

20067

ANKARA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**5 - METİL - 2 - (p - SÜBSTİTÜEBENZİL) BENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZ, YAPI AYDINLATMASI ve MİKROBİYOLOJİK ETKİLERİ**

Ecz. ÖZLEM TEMİZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Esin ŞENER

ANKARA - 1991



AILEME ;

	<u>SAYFA</u>
1. İÇİNDEKİLER- - - - -	1
2. TEŞEKKÜR- - - - -	4
3. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER- - - - -	5
3.1. Giriş ve Amaç- - - - -	5
3.2. Genel Bilgiler- - - - -	8
3.2.1. Kemoterapötik etki yönünden incelenen benzoksazol türevleri	8
3.2.1.1. Antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri- - - - -	8
3.2.1.2. Antifungal etkili benzoksazol türevleri- - - - -	19
3.2.1.3. Antiviral etkili benzoksazol türevleri- - - - -	28
3.2.1.4. Tüberkülostatik etkili benzoksazol türevleri- - - - -	30
3.2.1.5. Antitümör etkili benzoksazol türevleri- - - - -	34
3.2.1.6. Antihelmentik etkili benzoksazol türevleri- - - - -	36
3.2.1.7. Antiprotozo etkili benzoksazol türevleri- - - - -	44
3.2.2. Benzoksazol türevlerinin sentez yöntemleri	
3.2.2.1. Benzoksazol türevlerinin genel sentez yöntemleri- - - - -	45
3.2.2.2. 2-Benzilbenzoksazol türevlerinin sentez yöntemleri- - - - -	51
3.2.2.2.1. PPA ve PPE yardımı ile	

	gerçekleştirilen sen-	
	tezler- - - - -	51
	3.2.2.2.2. Çeşitli yöntemlerle	
	gerçekleştirilen sen-	
	tezler- - - - -	52
4. MATERYAL ve METOD - - - - -		59
4.1. Materyaller- - - - -		59
4.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler- - - - -		59
4.1.2. Kullanılan araç ve gereçler- - - - -		59
4.2. Metodlar- - - - -		60
4.2.1. Elde edilen bileşiklerin sentez ve saf-		
laştırma yöntemleri- - - - -		60
4.2.2. Sentez edilen bileşiklerin yapı analiz		
yöntemleri- - - - -		61
4.2.2.1. UV spektral analizleri- - -		61
4.2.2.2. IR spektral analizleri- - -		62
4.2.2.3. NMR spektral analizleri- - -		63
4.2.2.4. Elementel analizleri- - - - -		63
4.2.3. Sentez edilen bileşiklerin mikrobiyolojik		
etki tayin yöntemi- - - - -		64
4.2.3.1. Antibakteriyel etki tayini- -		65
4.2.3.2. Antifungal etki tayini- - -		66
5. BULGULAR- - - - -		68
5.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz		
Bulguları- - - - -		68
5.1.1. 5-Metil-2-(p-nitrobenzil)benzoksazol- - -		68
5.1.2. 5-Metil-2-(p-aminobenzil)benzoksazol- - -		71
5.1.3. 5-Metil-2-(p-klorobenzil)benzoksazol- - -		74

5.1.4. 5-Metil-2-(p-bromobenzil)benzoksazol- - -	77
5.1.5. 5-Metil-2-benzilbenzoksazol- - - - -	80
5.2. Sentez Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Akti- viteleri- - - - -	83
6. SONUÇ ve TARTIŞMA- - - - -	85
7. ÖZET- - - - -	91
8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)- - - - -	92
9. KAYNAKLAR- - - - -	93



2. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanmasında ve çalışmalarım esnasında bana yol gösteren, her zaman her konuda destek ve yardımları ile bana güç veren danışman hocam, Sayın Doç. Dr. Esin Şener 'e içten teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Araştırmanın yürütülmesi esnasında bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Rahmiye Ertan ' a , çalışmalarım esnasında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm Sayın Doç. Dr. İsmail Yalçın 'a, Sayın Uzm. Ecz. İlkay Ören 'e ve A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalındaki diğer tüm elemanlara içten teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım esnasında her zaman büyük destek aldığım aileme de en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mikrobiyolojik çalışmalarımın yapılmasında yardımcı olan A.Ü. Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Ahmet Akın 'a, aletsel analiz çalışmaları için yardımcı olan , A.Ü. Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Ana Bilim Dalına, Sayın Prof. Dr. Ural Akbulut 'a , Sayın Doç. Dr. Hülya Akgün'e teşekkürlerimi sunarım.

3. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

3.1. Giriş ve Amaç

Antimikrobiyel etkili ilaçlarla kemoterapide en önemli sorun , bu ilaçlara karşı mikroorganizmaların kısa sürede rezistans kazanması ve bu mikroorganizmaların biyokimyasına ait bilgilerin henüz yeterli olmamasıdır. Bu durum araştırmacıları daha etkili ve geniş spektruma sahip , mikrobiyolojik etkili bileşiklerin bulunması çalışmalarına yöneltmektedir.

Araştırmalar, heterosiklik çekirdek taşıyan yapıların potent mikrobiyolojik etki gösterebileceğini bildirmektedir(25) .

Kemoterapötiklerin etki mekanizmalarından birisi de, nükleik asit sentezinin inhibisyonudur. Nükleik asitler, özellikle genetik bilgilerin depolandığı ve gerektiğinde bu bilgilerin çözümlenerek çeşitli enzimlerin sentezinde katkısı olan moleküllerdir . Nükleik asit sentezini inhibe ederek etki gösteren bileşikler , DNA ile kompleks oluşturarak deoksiguanozin kalıntılarına bağlanırlar. Böylece DNA-ilaç kompleksi, DNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek mRNA yapımını bloke ederler (60).

Benzoksazol halkası nükleik asitlerin yapısında yer alan purin bazlarından adenin ve guaninin biyoizosteridir. Bu nedenle benzoksazol türevlerinin kemoterapötik etkilerini bu şekilde gösterebilecekleri düşünüldüğünden son yıllarda bu türevler üzerindeki çalışmalar arttırılmıştır . Bu konudaki araştırmalar, en etkili türevlerin tasarımını gerçekleştirmek amacı ile yapılmaktadır.

Günümüze dek yapılan araştırmalar, benzoksazol halka sisteminde 5.konumdan süstitüsyonun aktivite şiddeti üzerinde (36,73,80,86,96,104), 2. konumdan süstitüsyonun ise aktivite şekli üzerinde (15,32) etkili olduğunu göstermektedir.

Bundan önceki araştırmalarda çeşitli 2-feniletill-benzoksazol (114), 2-fenilbenzoksazol (95), 2-benzilbenzoksazol (65,66,67) ve 2-fenil-oksazolo(4,5-b)piridin türevleri sentezlenmiş ve mikrobiyolojik etkileri saptanmıştır. Daha sonra bazı 2-fenilbenzoksazol, 2-benzilbenzoksazol ve 2-fenil-oksazolo(4,5-b)piridin türevlerinin C. albicans'a karşı etkileri ele alınarak bir QSAR (Kantitatif Yapı Etki İlişkileri) çalışması yapılmıştır (96) . Buna göre, heterosiklik halkanın 2. konumunda fenil yerine benzil gurubunun yer alması etkiyi arttırmaktadır . Ayrıca 5. konum para konumuna göre etki için daha önemli olmaktadır.

Bu nedenle daha etkili bileşiği tasarlamak amacı ile bu çalışmada da daha önce sentezleri gerçekteştirilmemiş bazı 2-benzilbenzoksazol türevleri sentezlenerek , mikrobiyolojik etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Daha önceki araştırmalarda para konumunda değişik fizikokimyasal özelliklere sahip süstitüentler bulunduran, 5. konumda ise hidrojen , klor ve nitro guruplarının yer aldığı 2-benzilbenzoksazol türevleri çalışılmış bulunmaktadır. Bu çalışmada da yine para konumunda değişik fizikokimyasal özelliklere sahip süstitüentler taşıyan, 5. konumda ise yağdaki çözünürlüğü arttırıcı ve reseptör ile etkileşmede hidrojen bağı yapma özelliği bulunmayan metil gurubunun yer aldığı bazı 2-benzilbenzoksazol türevlerinin sentezlerinin gerçekteştirilmesi ve mikrobiyolo-

jik etkilerinin araştırılması tasarlanmıştır. Böylece , 5. konumdaki metil gurubunun etki üzerindeki rolü incelenebilecektir.



3.2. Genel Bilgiler

3.2. Kemoterapötik etki yönünden incelenen benzoksazol türevleri

Benzoksazol türevleri üzerinde kemoterapötik etki çalışmaları 1950'li yıllarda başlamış olup günümüze dek süregelmektedir. Benzoksazol halkası üzerinde çeşitli konumlar da değişik substitüentler taşıyan bileşiklerde saptanan kemoterapötik etkiler aşağıda verildiği gibi sınıflandırılarak incelenebilir.

- 1-Antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri
- 2-Antifungal etkili benzoksazol türevleri
- 3-Antiviral etkili benzoksazol türevleri
- 4-Tüberkülostatik etkili benzoksazol türevleri
- 5-Antitümör etkili benzoksazol türevleri
- 6-Antihelmentik etkili benzoksazol türevleri
- 7-Antiprotozoöretkili benzoksazol türevleri

3.2.1.1. Antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri

Benzoksazol halka sisteminde kemoterapötik etki araştırmaları çok eski yıllara dayanmaktadır. İlk kez 1950 yılında Schraufstatter, 2-merkaptobenzoksazolün antibakteriyel etkisini incelemiştir (81).

Ballio da 2-merkaptobenzoksazolde , antibakteriyel etkiyi saptamış, ayrıca oksazol halkasının redüksiyonu ile etkinin ortadan kalkacağını bildirmiştir (7).

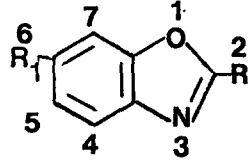
oksazol halka sistemi üzerinde 2. konumda. kükürt köprüsü ile bağlı süstitüent taşıyan türevlerin de mikrobiyolojik etki gösterdikleri saptanmıştır (13, 20, 50, 59, 110) (Tablo 3.1.).

Davis ve Ark. benzoksazol halkasının fusariumlara karşı kemoterapötik etkili olduğunu bildirmişlerdir (26).

Beckett ve Ark. 4. konumda hidroksil gurubu taşıyan 2-süstitüebenzoksazol türevlerinin antibakteriyel etkilerini incelemişler ve 4-hidroksi-2-etilbenzoksazolün antibakteriyel etkili olduğunu saptamışlardır (8).




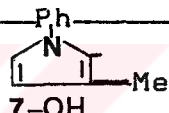
Cossey ve Ark. 2-(p-dialkilaminoalkoksifenil)benzoksazol türevlerinde (21), Artemenko ve Ark.da 2-hidroksi-metilbenzoksazol yapısında, antibakteriyel etki saptadıklarını belirtmişlerdir (4) (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri



Bil. No.	R	R ₁	Lit. No.
1	<chem>SCH2-c1ccc(OCH2CH2N(C2H5)2)cc1</chem>	H	20
2	<chem>SCH2-c1ccc(Cl)c(OCH2CH2N(C2H5)2)c1</chem>	H	20
3	<chem>SCH2-c1ccc(Cl)cc(OCH2CH2N(C2H5)2)c1</chem>	H	20
4	<chem>c1ccc(OCH2CH2N(C2H5)2)cc1</chem>	H	20
5	<chem>S-c1nn(s1)[N+](=O)[O-]</chem>	H	50
6	<chem>SCH3</chem>	H	13
7	<chem>SCH2CONH2</chem>	H	13
8	<chem>S-CH(Me)-CONH2</chem>	H	13
9	<chem>S-c1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	H	59
10	<chem>S-c1ccc([N+](=O)[O-])cc1[N+](=O)[O-]</chem>	H	59
11	<chem>S-c1ccc(Cl)c([N+](=O)[O-])c1</chem>	H	59
12	<chem>S-c1ccc(Br)c([N+](=O)[O-])c1</chem>	H	59
13	<chem>S-(CH2)3CONH-c1ccncc1</chem>	H	59
14	<chem>S-CH2CONH-c1ccc(S(=O)(=O)Nc2ccncc2)cc1</chem>	H	59
15	<chem>S(CH2)3CONH-c1ccc(S(=O)(=O)Nc2ccncc2)cc1</chem>	H	59

Tablo 3.1. in devamı

Bil. No.	R	R1	Lit. No.
16	SH	H	6, 81
17	CH ₂ OH	H	4
18		H	110
19	-CHMeOH	H	34
20		H	34
21			79

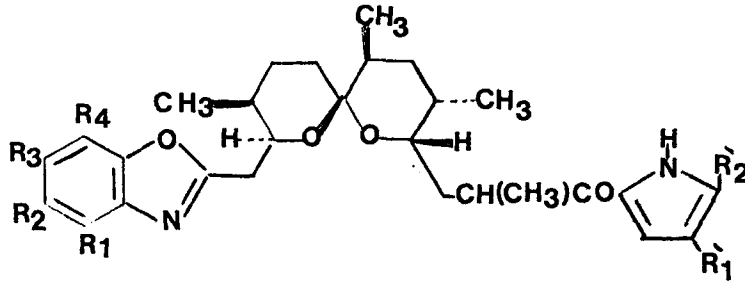
Streptomyces chartreusis NRRL suşundan hareketle semisentetik olarak hazırlanan A 23187 kodu ile gösterilen Kalsimisin adlı bileşik de yapısında benzoksazol halka sistemi taşımaktadır (1, 37, 41, 64). Kalsimisindeki antibakteriyel etkinin karaciğer mitokondri membranında bulunan, Mg++ ve Ca++ gibi katyonlarla oluşturduğu dimerik kompleksten kaynaklandığı ileri sürülmüştür (2, 76).

Abbot ve Ark. seçilen 200'ün üzerindeki mikroorganizmadan hiçbirisinin Kalsimisine direnç göstermediğini belirtmişlerdir (2). Daha sonra Kalsimisinin esterli türevleri de hazırlanmıştır (2, 68, 76). Ancak esterli türevlerde, karboksil gurubundan kaynaklanan ionofor özelliğın ortadan kalkması ile iki değerlikli katyonlarla dimerik kompleksler oluşturamayacakları için, etkinin ortadan kalkabileceğı görüşü ileri sürülmüştür (2). Kalsimisinin halojenli türevleri de incelenmiş ve yapıya halojen girmesinin antibakteriyel etkiyi azalttığı saptanmıştır (5, 27).

Yine Kalsimisin üzerinde yapılan bir araştırmada, yapıda yer alan benzoksazol halkasının, 2. konumdan hacimli bir gurup ile süstitüe edilmesinin etki için gerekli olduğu ve antibiyotik etkinin asıl benzoksazol yapısından ileri geldiğı öne sürülmüştür (5). Yine bu çalışmada, benzoksazol halkasındaki karboksil gurubunun 4. konumda yer almasının, bileşigin sıçan karaciğer mitokondri membranındaki 2 değerlikli katyonlarla oluşturduğu kompleksin stabilitesi ve antibakteriyel etki için gerekli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca benzoksazol halkasının R1 konumundaki, karboksil gurubunun halka ile aynı düzlemde olmaması gerektiğı de belirtilmiştir. Kal-

simisin ve türevleri Tablo 3.2. de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 3.2 Kalsimisin ve türevleri



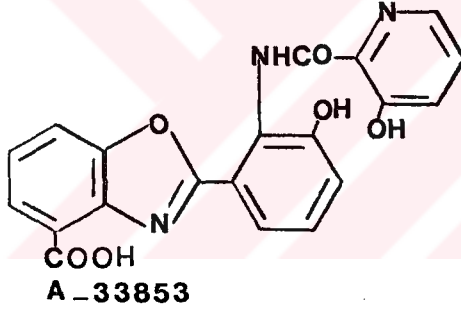
Bil. No.	R1	R2	R3	R4	R'1	R'2	Lit. No.
1.	COOH	NHCH ₃	H	H	H	H	76
2	H	COOH	H	H	H	H	76
3	COOH	H	H	H	H	H	76
4	COOH	H	H	Me	H	H	76
5	COOH	H	Me	H	H	H	76
6	COOH	Me	H	H	H	H	76
7	COOH	OH	H	H	H	H	76
8	COOH	N(CH ₃) ₂	H	H	H	H	76
9	COOH	N(CH ₃)C ₂ H ₅	H	H	H	H	76
10	COOH	N(CH ₃)COCH ₃	H	H	H	H	76
11	COOH	N(CH ₃)COCF ₃	H	H	H	H	76
12	COOH	NHCH ₃	Br	H	H	H	5
13	COOH	NHCH ₃	Cl	H	H	H	5
14	COOH	NHCH ₃	Br	H	Br	H	5
15	COOH	NHCH ₃	Br	H	H	Br	5

* Kalsimisin

Elnima ve Ark. 2-(1-hidroksietil)benzoksazol ve 2-(o-aminofenil)benzoksazol türevlerinde gram(+) ve gram(-) bakterilere karşı, antibakteriyel etki saptamışlardır (34).

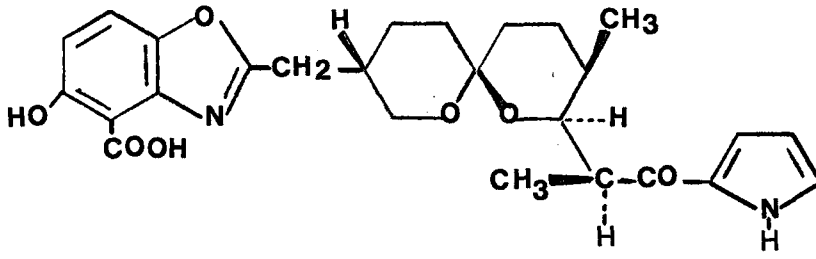
Phillips ve Kell'de Tinopal AN olarak verilen, (1,1-bis(3,N-5-dimetil-benzoksazol-2-il)metin)p-toluensülfonatin , özellikle Paracoccus denitrificans'a karşı güçlü bir bakterisit olduğunu bildirmişlerdir (73).

Bakterilere karşı inhibitör etki gösteren A-33853 kodu ile verilen bileşik de, benzoksazol halka sistemi taşımaktadır. Michel ve Ark. tarafından çalışılan bu bileşik, streptomyces türlerinden NRRL 12068 suşundan hareketle semisentetik olarak hazırlanmıştır (54, 61).



Sadasivashankar ve Ark. 6-(2-pirazolo) ve 6-(2-isoksazolo)benzoksazollerin antibakteriyel etkilerini incelemiş, ancak test edilen bakterilere karşı bu bileşiklerin etkisiz olduğunu saptamışlardır (79).

Celmer ve Ark. Streptomyces routienii ATCC 39446 suşundan hareketle CP-61,405 kodu ile verilen ve benzoksazol halka sistemi taşıyan bileşiği semisentetik olarak hazırlamış ve bu bileşimin gram(+) bakterilere karşı etkili olduğunu bulmuşlardır (17).



CP_61,405

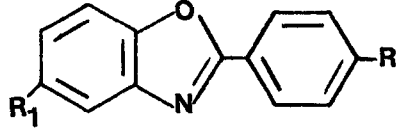
Şener ve Ark. 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin mikrobiyolojik etkilerini incelemişlerdir (95). Araştırmacılar etkinin bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerinden ileri geldiğini düşünmüşlerdir. Bu düşünceden hareketle, 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin değişik mikroorganizmalara karşı bulunan antibakteriyel etkileri ele alınarak QSAR (Kantitatif Yapı Etki İlişkileri) çalışması gerçekleştirilmiş ve değişen bu mikroorganizmalara karşı hangi parametrenin etkiden daha fazla sorumlu olduğu bulunmuştur (96, 111). Bu çalışmada 2. konumda süstitüe edilmemiş fenil halkasının yer aldığı benzoksazol türevinin, para konumunda klor ve brom taşıyan türevlere göre gram(+) ve gram(-) bakterilere karşı daha etkili olduğu saptanmıştır (95).

Aynı araştırmacılar 5. konumda amino gurubu taşıyan 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin antibakteriyel etkilerini incelemişler ve para konumunda hidrojen, etil, nitro, brom, flor, dimetilamino gurubu taşıyan türevlerin K. pneumoniae ve Ps. aeruginosaya karşı potent aktivite gösterdiklerini saptamışlardır (98).

Yalçın ve Ark. 5. konumda klor taşıyan 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin gram(+) ve gram(-) bakterilere karşı antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir (112). Bu

çalışmada, para konumunda klor veya tert-butil gurubu taşıyan 5-kloro-2-fenilbenzoksazol türevlerinin, 5. konumda hidrojen taşıyan türevlere göre 2-4 kez etkin oldukları ortaya konulmuştur. Para konumunda metilamino gurubu bulunduran 5-kloro-2-fenilbenzoksazolun ise 5. konumdan süstitüe edilmiş 2-(p-metilamino)benzoksazole kıyasla daha az veya aynı etkiyi gösterdiği saptanmıştır. Aynı araştırmacılar 5.konumda nitro gurubunun yer aldığı 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin, gram(+) ve gram(-) bakterilere karşı antibakteriyel etkilerini incelemişler ve 5. konumda nitro gurubu bulunmasının aktiviteyi belirgin bir şekilde artırdığını saptamışlardır (71). Tüm 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevleri ile gram(+), gram(-) bakterilere karşı bulunan antibakteriyel etkileri MİK değerleri şeklinde Tablo 3.3. de gösterilmiştir.

Tablo 3.3. 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin gram (+) ve gram(-) bakterilere karşı bulunan antibakteriyel etkileri. (MİK değerleri, µg/ml)



Bil. No.	R	R1	A*	B*	C*	D*	E*	Lit. No.
1	H	H	12.5	25	25	12.5	12.5	95
2	OCH ₃	H	12.5	100	50	100	12.5	95
3	C(CH ₃) ₃	H	200	200	200	12.5	200	95
4	Cl	H	100	100	100	100	100	95
5	Br	H	200	200	200	100	200	95
6	NH ₂	H	12.5	100	25	12.5	12.5	95
7	NHCH ₃	H	50	50	50	12.5	25	95
8	CH ₃	Cl	50	50	50	25	25	112
9	C ₂ H ₅	Cl	25	25	25	25	25	112
10	C(CH ₃) ₃	Cl	100	50	50	25	25	112
11	NHCOCH ₃	Cl	25	25	50	25	25	112
12	NHCH ₃	Cl	50	100	50	25	25	112
13	Cl	Cl	25	50	25	25	25	112
14	NO ₂	Cl	25	25	12.5	25	25	112
15	H	NH ₂	25	25	25	6.2	12.5	98
16	C ₂ H ₅	NH ₂	25	25	25	6.2	12.5	98
17	Br	NH ₂	25	25	25	6.2	12.5	98
18	F	NH ₂	25	25	25	6.2	12.5	98
19	N(CH ₃) ₂	NH ₂	25	25	25	6.2	12.5	98
20	NO ₂	NH ₂	25	25	25	12.5	12.5	98
21	H	NO ₂	12.5	100	12.5	12.5	12.5	71
22	CH ₃	NO ₂	12.5	100	12.5	12.5	12.5	71
23	C(CH ₃) ₂	NO ₂	100	100	100	100	12.5	71

Tablo 3.3. Un devamı

Bil. No.	R	R1	A*	B*	C*	D*	E*	Lit. No.
24	NH ₂	NO ₂	6.2	25	12.5	12.5	12.5	71
25	Cl	NO ₂	12.5	12.5	25	12.5	25	71
26	Br	NO ₂	6.2	12.5	12.5	6.2	12.5	71
27*			0.3	0.3	1.5	12.5	500	98
28*			0.3	0.3	1.5	12.5	1000	98
29*			25	1.5	50	50	25	98
30*			12.5	6.2	25	12.5	25	98

A* Staph. aureus
B* S. faecalis
C* E. coli
D* K. pneumoniae
E* Ps. aeruginosa

27* Ampisilin
28* Amoksisilin
29* Eritromisin
30* Kloramfenikol

3.2.1.2. Antifungal etkili benzoksazol türevleri

Benzoksazol türevleri ile ilgili antifungal etki çalışmaları 1958 yılına rastlamaktadır . Bu tarihte Eckstein ve Ark. 2-merkaptobenzoksazol türevlerinin, Fusarium colmorum Alternaria tenuis, Rhizoetania solaniye karşı fungusit etki gösterdiklerini saptamışlardır (33) (Tablo 3.4).

Benzoksazolün karbamik ve tiyokarbamik asit esterlerinin de bir gurup fungusu karşı etkili olduğu Gerjovich, tarafından bulunmuştur (43).

Cossey ve Ark. 2-(p-dialkilaminoalkoksifenil)benzoksazol türevlerinin funguslara karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir (21) (Tablo 3.4.). Daha sonra 2-klorobenzoksazol türevlerinin (44) (Tablo 3.4.) ve 2-[(2,4-dinitrofenil)tiyol benzoksazolün fungusit etki gösterdikleri saptanmıştır (75).

Ito ve Ark. 2. konumdan kükürt köprüsü ile bağlanmış nitrofuran gurubu taşıyan benzoksazol türevlerinin, C. albicans ve Nocardia türlerine karşı seçici antifungal etki gösterdiklerini saptamışlardır (57).

Strehler ve Schroeder 2-(5-nitro-2-tiyazolil)benzoksazolün C. albicans, Tricophyton mentagrophytes, T. rubrum ve Trichomanas vaginalise karşı antifungal etki gösterdiğini bildirmişlerdir (88) (Tablo 3.4).

Heindl ve Ark. 2-[(2-nitro-1,3,4-tiyadiazol-5-il)tiyolbenzoksazolün, antibakteriyel etkiden başka invivo olarak C. albicans, T. mentagrophytes ve T. rubrum funguslarına karşı antifungal aktivite gösterdiklerini (50), Takahi ve Ark. da 2-iyodometil-5-metilbenzoksazolün Piricularia oryzaede

fungusuna karşı seçici etki gösterdiğini ve 3-tiyokarbonil-benzoksazolin-2-tiyonun ise yine antifungal etki gösterdiğini saptamışlardır (100) (Tablo 3.4.).

Tabata ve Konda 2-fenilbenzoksazolün Shiitake fungusuna karşı etkili olduğunu belirtmişlerdir (99) (Tablo 3.4.).

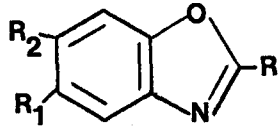
Winkelmann ve Ark. da 2-[(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)metiltiyol]benzoksazolün fungusit etkisini ortaya koymuşlardır (110).

Elnima ve Ark. her ikisi de potent antifungal aktivite göstermekle beraber 2-(α -hidroksietil)benzoksazolün, 2-(o-aminofenil)benzoksazolden daha yüksek aktiviteye sahip olduğunu saptamışlardır (34) (Tablo 3.4.).

2. konumda 2-benzimidazolil, 2-benzotiyazolil, 2-kinolil, 2-piridil, 4-piridil taşıyan benzoksazol türevlerinde (53) (Tablo 3.4.) ve 6. konumda 2-pirazolo, 2-isoksazolo grupları taşıyan benzoksazol türevlerinde de antifungal etki gözlenmiştir (79).



Ayrıca Prudhomme ve Ark. Kalsimisinde antibakteriyel etkinin yanısıra antifungal etkinin de görüldüğünü bildirmişlerdir (76).

Tablo 3.4. Fungusit etkili benzoksazol türevleri



Bil. No.	R	R1	R2	Lit. No.
1	SHgCH ₃	H	H	33
2	SHgC ₂ H ₅	H	H	33
3	SHgC ₃ H ₇	H	H	33
4	SHgC ₄ H ₉	H	H	33
5	SHgC ₆ H ₅	H	H	33
6		H	H	21
7		H	H	21
8		H	H	21
9		Cl	H	21
10		Cl	Cl	21
11		Cl	H	21
12		Cl	Cl	21
13		Cl	H	21
14		Cl	Cl	21
15		H	H	50
16	CH ₂ I	Me	H	100

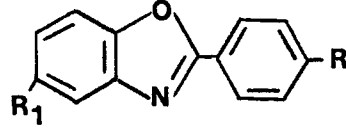
Tablo 3.4. Un devamı

Bil. No.	R	R1	R2	Lit. No.
17	NHCOMe	H	H	99
18	NHCOMe	Cl	H	99
19	NHCOMe	Me	H	99
20	NHCOMe	NO ₂	H	99
21		H	H	99
22	HOCHCH_3 	H	H	34
23		H	H	34

Şener ve Ark. 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin *Candida albicans*'a karşı antifungal etkilerini incelemişler ve para konumunda hidrojen, tert-butil, amino,metil-amino gurupları taşıyan bileşiklerin potent aktivite gösterdiklerini bulmuşlardır (95). 5-amino-2-(p-nitrofenil)benzoksazolün *C. albicans*'a karşı en yüksek aktiviteyi gösterdiği saptanmıştır (98).

Yine aynı araştırmacı gurubu tarafından 5-kloro-ve 5-nitro-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevleri de *C. albicans*'a karşı antifungal etkileri açısından incelenmiştir (71, 112, 113). Sonuç olarak, 5-nitro-2-(p-bromofenil)benzoksazol yapısı, 2-(p-bromofenil)benzoksazol yapısı ile *C. albicans*'a karşı gösterdiği antifungal etki açısından kıyaslandığında 5. konumda nitro gurubu taşıyan türevin diğerinden yaklaşık 32 kez etkin olduğu gözlenmiştir. Buraya kadar bahsedilen bileşikler toplu halde Tablo 3.5. de gösterilmiştir.

Tablo 3.5. 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin *C. albicans*'a karşı bulunan antifungal etkileri



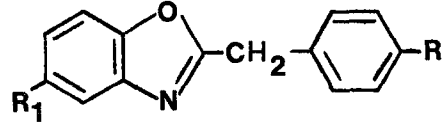
Bil.No	R	R1	<i>C. albicans</i> MIK µg/ml	Lit.No.
1	H	H	25	95
2	OCH ₃	H	100	95
3	C(CH ₃) ₃	H	25	95
4	Cl	H	200	95
5	Br	H	200	95
6	NH ₂	H	25	95
7	NHMe	H	25	95
8	Me	Cl	50	112
9	Et	Cl	25	112
10	C(CH ₃) ₃	Cl	50	112
11	NHCOMe	Cl	25	112
12	NHMe	Cl	25	112
13	Cl	Cl	25	112
14	NO ₂	Cl	25	112
15	H	NH ₂	12.5	111
16	Et	NH ₂	25	111
17	Br	NH ₂	25	111
18	F	NH ₂	25	111
19	N(CH ₃) ₂	NH ₂	25	111
20	NO ₂	NH ₂	12.5	111
21	H	NO ₂	12.5	71
22	Me	NO ₂	12.5	71
23	C(CH ₃) ₃	NO ₂	12.5	71

Tablo 3.5. in devamı

Bil.No.	R	R1	C.albicans MIK μ g/ml	Lit.No.
24	NH ₂	NO ₂	12.5	71
25	Cl	NO ₂	12.5	71
26	Br	NO ₂	12.5	71

Ayrıca 2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevlerinde de antifungal etki çalışması gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin C. albicans'a karşı antifungal etkileri ve kantitatif yapı etki ilişkileri incelenmiş ve sonuçta antifungal etki için 2-benzilbenzoksazolün 5.konumunun, benzil gurubundaki para konumundan daha önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte 5. konumda nitro gurubunun ve para konumunda brom bulunmasının da etkiyi artırdığı belirtilmiştir (97). Bu türevler toplu halde Tablo 3.6. da gösterilmiştir.

Tablo 3.6. 2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin C.albicans'a karşı bulunan antifungal etkileri Lit.No. 97



Bil.No.	R	R1	C.albicans MIK µg/ml
1	H	H	12.5
2	OMe	H	12.5
3	Br	H	12.5
4	Cl	H	12.5
5	NO ₂	H	12.5
6	H	Cl	12.5
7	OMe	Cl	12.5
8	Br	Cl	12.5
9	NO ₂	Cl	12.5
10	H	NO ₂	6.2
11	OMe	NO ₂	6.2
12	Br	NO ₂	6.2
13	Cl	NO ₂	6.2
14	NO ₂	NO ₂	6.2

3.2.1.3. Antiviral etkili benzoksazol türevleri

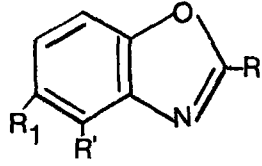
Cutting ve Ark. nonsüstitüe benzoksazol yapısının, düşük ancak uzun süreli antiviral etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (24).

Benzoksazol-2-il- β -tiyopirüvik asit ile 2-(o-amino-fenil)benzoksazolün antiviral etkileri incelenmiş, ancak bu bileşiklerin antiviral etki göstermedikleri bildirilmiştir (47).

Skinner ve Ark. da 2-(α -hidroksibenzil)benzoksazol türevlerini antiviral etki yönünden incelemişler ve bu bileşiklerin antiviral etkiye sahip olmadıklarını gözlemişlerdir (84).

Michel ve Ark. A 33853 kodu ile verilen benzoksazol türevinin, antibakteriyel etkinin yanısıra antiviral etki de gösterdiğini saptamışlardır (61) (Tablo 3.7. Bileşik No.12). Buraya kadar sözü geçen bileşikler toplu halde Tablo 3.7. de gösterilmiştir.

Tablo 3.7. Antiviral etki yönünden incelenen benzoksazol türevleri.



Bil. No.	R	R1	R'	Lit. No.
1	H	H	H	24
2		H	H	47
3	SCH ₂ COCOOH	H	H	47
4	CH(OH)Ph	Cl	H	84
5	MeC(OH)Ph	H	H	84
6	MeC(OH)Ph	Cl	H	84
7	COPh	H	H	84
8	COPh	Cl	H	84
9	CH(OH)Ph	H	H	84
10		Cl	H	84
11		H	H	84
12		H	COOH	61

3.2.1.4. Tüberkülostatik etkili benzoksazol türevleri

Tüberkülostatik etki gösteren türevler genellikle 2, 6 ve 5. konumlarda süstitüent taşımaktadırlar. Wagner ve Ark. 6-amino-2-alkilbenzoksazol türevlerinin Mycobacterium smegmatis ve Mycobacterium tuberculosis'in gelişimini önleyerek, tüberkülostatik etki gösterdiklerini saptamışlardır (108, 109).

Sycheva ve Ark. 2-aminobenzoksazol türevlerinin tüberkülostatik aktivitelerinin düşük olduğunu belirlemişlerdir. 6. konumda nitro veya asetamido gurubu taşıyan 2-aminobenzoksazol türevlerinde ise etkinin tamamen ortadan kalktığı, yine aynı araştırmacı gurubu tarafından belirlenmiştir (89).

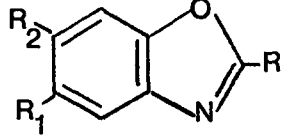
Sycheva ve Shchukina 2. konumda tiyoamid gurubu taşıyan benzoksazol ve 6. konumda asetamido gurubu taşıyan benzoksazol yapılarında da tüberkülostatik etki saptamışlardır (93).










Yine Sycheva ve Ark. N-(benzoksazol-2-il)-N-feniltiyüüre türevlerinde, tüberkülostatik etkiyi incelemişlerdir. Mycobacterium tuberculosis üzerinde yaptıkları çalışmada, N-(benzoksazol-2-il)-N-(p-etoksifenil)tiyüürenin, N-(benzoksazol-2-il)-N-feniltiyüüreden çok daha düşük dozda etkili olduğunu saptamışlardır (91). Benzoksazol halkasına 6. konumdan alkoksi gurubunun girmesi ile etkide artış saptanmıştır.

Aynı araştırmacılar, farklı bir çalışmada 2-hidrazinobenzoksazol türevlerinde tüberkülostatik etkiyi incelemişler ve 2-N-(N-fenilhidrazino)benzoksazol ile 6-nitro-2-hidra-

zinobenzoksazolün tüberkülostatik etki gösterdiklerini bulmuşlardır (92). Buraya kadar sözü edilen tüberkülostatik etkili bileşikler Tablo 3.8. de gösterilmiştir.

Tablo 3.8. Tüberkülostatik aktivite yönünden incelenen benzoksazol türevleri.



Bil.No.	R	R1	R2	Lit.No.
1	CH ₃	H	NH	108, 109
2	C ₂ H ₅	H	NH	108, 109
3	C ₃ H ₇	H	NH	108, 109
4	C ₄ H ₉	H	NH	108, 109
5	-NHCSNH-  -OC ₄ H ₉	H	OEt	91
6	-NHCSNH- 	H	H	91
7	-NHCSNH-  -OCH ₃	H	H	91
8	-NHCSNH-  -OC ₂ H ₅	H	H	91
9	-NHCSNH-  -OC ₄ H ₉	H	H	91
10	-NHCSNH- 	H	Br	91
11	-NHCSNH-  -OC ₂ H ₅	H	Br	91
12	-NHCSNH- 	H	OEt	91
13	-NHCSNH- 	H	OMe	91
14	-NHNH ₂	H	H	92
15	-NHNHPh	H	H	92

Tablo 3.8. in devamı

Bil.No.	R	R1	R2	Lit.No.
16	-NHNH ₂	H	NO ₂	92
17	-NHNH ₂	H	AcNH	92
18	-NHNHCH ₂ Ph	H	H	92
19	-NHNHCH ₂ CH ₂ Ph	H	H	92
20	-NHNHPh	H	NO ₂	92
21		H	H	89
22	-NH- 	H	H	89
23	-NH- 	H	H	89
24	-NH- 	H	H	89
25	-N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	H	H	89
26	-NHCH ₂ CH ₂ -N 	H	H	89
27	-NH ₂	H	NHCOMe	89
28	-NH- 	H	NHCOMe	89
29	-NH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H	H	89

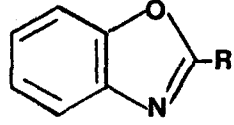
3.2.1.5. Antitümör etkili benzoksazol türevleri

Clayton nonsüstitüe benzoksazol yapısının, karaciğerde tümör oluşmasına çok az engel olmasına rağmen, 2-metilbenzoksazol yapısının böyle bir etki göstermediğini öne sürmüştür (19).

Schulze ve Ark. 2-[N-(p-bis(2-hidroksietil)amino)fenil]formimidazol benzoksazolün antitümör aktivite gösterdiğini ancak bu yapıda yer alan fenil halkasının para konumunda bulunan bis(2-hidroksietil)amino gurubunun yerine bis(2-kloroetil)amino gurubunun gelmesi ile antitümör etkinin yok olduğunu belirtmişlerdir (82).

2-(2-(1,2-benzodioksol-4-il)etenil)benzoksazolün , antitümör etkili olduğu ise Bahner ve Ark. tarafından saptanmıştır (6). Antitümör etki için incelenen bileşikler Tablo 3.9. da gösterilmiştir.

Tablo 3.9. Antitümör etki amacı ile incelenen benzoksazol türevleri.



Bil. No.	R	Lit. No.
1	H	19
2	CH ₃	19
3		82
4		82
5		6

3.2.1.6. Antihelmentik etkili benzoksazol türevleri

Dunn ve Ark. tarafından 2-(2-nitro-5-tenil)benzoksazol ile 2-(2-nitro-5-pirolil)benzoksazolün antihelmentik etki gösterdikleri belirlenmiştir (31) (Tablo 3.10.).

2,5,7-triklorobenzoksazol ile 2-klorobenzoksazolün de nematosit etki gösterdiği saptanmıştır (44) (Tablo 3.10.).

2-(3-piridil)benzoksazol ve 2-(4-piridil)benzoksazol yapılarının antihelmentik etkili oldukları da Cavier ve Ark. tarafından saptanmıştır (16) (Tablo 3.10.).

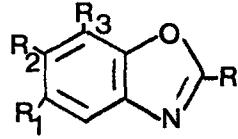
Antihelmentik etki için, benzoksazol halkasının 2. konumunda genellikle bir heterosiklik yapı içerdiği ve izotiyosiyanat gurubu ile süstitüe edildiği görülmektedir.

Brenneisen ve Ark. izotiyosiyanat gurubu taşıyan benzoksazol türevlerinin antihelmentik etkilerini incelemişler ve bu bileşiklerden 2-fenilbenzoksazol, 2-feniletıl-benzoksazol ve 2-sitirilbenzoksazol yapılarının etkili olduklarını saptamışlardır (12). Bu bileşiklerde etki için aynı halka üzerinde birden fazla izotiyosiyanat gurubunun bulunmaması gerektiği ileri sürülmüştür. Benzoksazol halkasında R1 ve R2 konumlarında izotiyosiyanat gurubu bulunmuyorsa, etkinin gözlenebilmesi için, bu konumlarda, hidrojen, klor, brom, nitro, karboksil, triflorometil, kısa zincirli alkil, alkoksi, alkiltiyo guruplarından birisinin yer alması gerektiğini belirtmişlerdir. Burada R3 ve R4 ile gösterilen süstitüentlerden birisinin izotiyosiyanat olmadığı durumda ise etki için hidrojen, hidroksil, klor, kısa zincirli alkil yada al-

koksi guruplarından birisinin olması gerektiği, R5 ile gösterilen süstitüentin izotiyosiyanat olmadığı durumda ise, klor hidrojen, brom, nitro, hidroksil, triflorometil, karboksil, karbamoil, kısa zincirli alkil, alkiltiyo, alkoksi, alkilamino gibi guruplardan birisinin olması gerektiği ileri sürülmüştür. Ayrıca bu bileşiklerin ve tuzlarının organizmada toksik olmadıkları da belirtilmiştir (12) (Tablo 3.11.).

Narayanan ve Ark. 2. konumda heterosiklik süstitüent taşıyan izotiyosiyanobenzoksazol türevlerinde, antihelmantik aktivite saptamışlardır. Ayrıca bu türevlerin antiseptik etkili oldukları da belirtilmiştir (62, 63) (Tablo 3.10).

Tablo 3.10. Antihelmantik etkili benzoksazol türevleri.

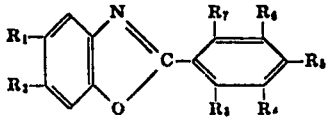


Bil. No.	R	R1	R2	R3	Lit. No.
1		H	H	H	31
2	Cl	H	H	H	44
3	Cl	Cl	H	Cl	44
4		H	H	H	16
5		H	H	H	16
6		SCN	H	H	63
7		SCN	H	H	63
8		SCN	H	H	63
9		SCN	H	H	63
10		Cl	SCN	H	63
11		H	SCN	H	63
12		SCN	H	H	63
13	Ph	SCN	H	H	63
14		SCN	H	H	63
15		SCN	H	H	63
16		NO ₂	Cl	H	63

Tablo 3.10. un devamı

Bil. No.	R	R1	R2	R3	Lit. No.
17		NO ₂	H	H	63
18	C ₂ H ₅	OCH ₃	NO ₂	H	63
19		NO ₂	Cl	H	63
20		C ₂ H ₅	NO ₂	H	63
21		NO ₂	H	C ₅ H ₁₁	63
22		C ₄ H ₉	H	NO ₂	63
23		NO ₂	Br	H	63
24		H	NO ₂	OC ₃ H ₇	63
25		C ₂ H ₅	NO ₂	H	63
26		NO ₂	H	H	63
27		C ₃ H ₇	NO ₂	H	63
28		H	H	H	63
29		H	H	H	63
30		H	H	H	63

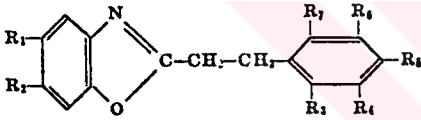
Tablo 3.11.1. Antihelmentik etkili 2-fenilbenzoksazol türevleri



Lit.No. 12

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
1.....	H	-NCS	H	H	H	H	H
2.....	H	-NCS	H	H	H	H	H
3.....	H	-NCS	H	H	NO ₂	H	H
4.....	H	-NCS	H	H	-NCS	H	H
5.....	H	-NCS	H	H	Cl	H	H
6.....	H	-NCS	H	H	-NCS	H	H
7.....	H	CH ₃	H	H	-NCS	H	H
8.....	H	-NCS	H	H	-OH	H	H
9.....	H	-NCS	H	H	-COOH	H	H
10.....	H	-NCS	H	H	-COOCH ₃	H	H
11.....	H	-NCS	H	H	CH ₃	H	H
12.....	H	H	H	H	-NCS	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-
13.....	-NCS	H	H	H	H	H	H
14.....	H	-NCS	H	H	-N(CH ₃) ₂	H	H
15.....	H	-NCS	H	H	-CON(CH ₃) ₂	H	H
16.....	H	-NCS	H	H	Br	H	H
17.....	H	H	H	H	-NCS	H	H
18.....	CH ₃	Br	H	H	-NCS	H	H
19.....	H	-NCS	H	H	-NCS	H	H
20.....	H	CH ₃ O-	H	H	-NCS	H	H
21.....	H	CH ₃ O-	H	H	-NCS	H	H
22.....	H	CH ₃ CONH-	H	H	-NCS	H	H
23.....	H	H	-NCS	H	H	H	H

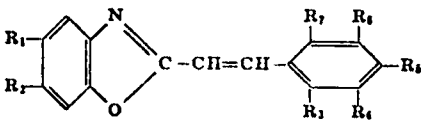
Tablo 3.11.2. Antihelmentik etkili 2-(2-feniletil)benzoksazol türevleri



Lit.No.12

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
1.....	H	H	H	H	-NCS	H	H
2.....	H	-NCS	H	H	NO ₂	H	H
3.....	H	-NCS	H	H	-NCS	H	H
4.....	H	-NCS	H	H	Cl	H	H
5.....	H	-NCS	H	H	-NCS	H	H
6.....	H	Cl	H	H	-NCS	H	H
7.....	H	-NCS	H	H	-OH	H	H
8.....	H	-NCS	H	H	-COOH	H	H
9.....	H	-NCS	H	H	-COOCH ₃	H	H
10.....	H	-NCS	H	H	CH ₃	H	H
11.....	H	H	H	H	-NCS	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-
12.....	-NCS	H	H	H	H	H	H
13.....	H	-NCS	H	H	-N(CH ₃) ₂	H	H
14.....	H	-NCS	H	H	-CON(CH ₃) ₂	H	H
15.....	H	-NCS	H	H	Br	H	H
16.....	H	H	H	H	-NCS	H	H
17.....	CH ₃	CH ₃	H	H	-NCS	H	H
18.....	H	-NCS	H	H	-NCS	H	H
19.....	H	CH ₃ O-	H	H	-NCS	H	H
20.....	H	CH ₃ S-	H	H	-NCS	H	H
21.....	H	CH ₃ CONH-	H	H	-NCS	H	H
22.....	H	H	-NCS	H	H	H	H

Tablo 3.11.3. Antihelmentik etkili 2-sitirilbenzoksazol türevleri



Lit.No.12

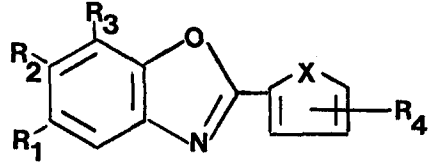
No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
1.....	H	-NCS	H	H	NO ₂	H	H
2.....	H	-NCS	H	H	-NCS	H	H
3.....	H	-NCS	H	H	Cl	H	H
4.....	H	-NCS	H	H	-NCS	H	H
5.....	H	CH ₃	H	H	-NCS	H	H
6.....	H	-NCS	H	H	-OH	H	H
7.....	H	-NCS	H	H	-COOH	H	H
8.....	H	-NCS	H	H	-COOCH ₃	H	H
9.....	H	-NCS	H	H	CH ₃	H	H
10.....	H	H	H	H	-NCS	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-
11.....	-NCS	H	H	H	H	H	H
12.....	H	-NCS	H	H	-N(CH ₃) ₂	H	H
13.....	H	-NCS	H	H	-CON(CH ₃) ₂	H	H
14.....	H	-NCS	H	H	Br	H	H
15.....	H	Br	H	H	-NCS	H	H
16.....	CH ₃	CH ₃	H	H	-NCS	H	H
17.....	H	-NCS	H	H	-NCS	H	H
18.....	H	-CH ₃ O-	H	H	-NCS	H	H
19.....	H	-CH ₃ S-	H	H	-NCS	H	H
20.....	H	CH ₃ CONH-	H	H	-NCS	H	H
21.....	H	H	-NCS	H	H	H	H

Haugwitz ve Ark. 5-izotiyosiyanato 2-tenil, 2-furil, 2-pirolilbenzoksazol türevlerinin antihelmentik etkilerini incelemişlerdir. Sonuç olarak, 5-izotiyosiyanato-2-(2-furil) benzoksazol ve 5-izotiyosiyanato-2-(1-metil-1H-2-pirolil)benzoksazolün % 100 nematosidal aktivite ve 5- ve 6-izotiyosiyanato-2-(3-piridil)benzoksazolün % 100 tenyasit etki gösterdikleri saptanmıştır (48) (Tablo 3.12. ve Tablo 3.13.).

Denisova ve Ark. bazı benzoksazol türevlerinin, Nippostrongylus ile enfekte tavşanlarda, antihelmentik etkiye sahip olduklarını saptamışlardır (28).

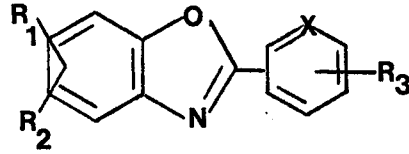
Verstinkaya ve Ark. da benzoksazollerin bazı helmentlere karşı invitro ve invivo olarak yapılan deneylerle, antihelmentik etki gösterdiklerini ortaya koymuşlardır (106).

Tablo 3.12. Antihelmentik aktivite gösteren 5-, 6-izotiyosiyano 2-tenil, 2-furil ve 2-pirolil türevleri. (Lit. No. 48).



Bil. No.	R1	R2	R3	R4	X
1	H	NCS	H	H	S
2	NCS	H	H	H	S
3	NCS	H	Cl	H	S
4	NCS	H	H	3-CH ₃	S
5	NCS	H	H	5-CH ₃	S
6	NCS	H	H	5-CH ₂ $\overline{\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2}$	S
7	NCS	H	H	5-CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ · HCl	S
8	NCS	H	H	5-CH ₂ $\overline{\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2}$	S
9	NCS	H	H	3-CH ₂ $\overline{\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2}$	S
10	NCS	H	H	H	O
11	NCS	H	H	5-CH ₃	O
12	NCS	H	H	5-CH ₂ $\overline{\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2}$	O
13	NCS	H	H	H	NMe
14	NCS	H	Cl	H	NMe

Tablo 3.13. Antihelmentik aktivite gösteren 5-, 6-izotiyosiyano-2-piridilbenzoksazol türevleri (Lit.No.48)



Bil. No.	R1	R2	X	R3
1	5-NCS	H	4-N	H
2	5,6-NCS	H	2-N	H
3	5-NCS	H	3-N	H
4	6-NCS	H	3-N	H
5	5,6-NCS	H	3-N	H
6	H	H	2-N	4-NCS
7	5,6-NCS	H	C=CHNCHCH=N	H
8	5-NCS	7-Cl	3-N	H
9	5-NCS	6-Me	3-N	H
10	5-NCS	7-Cl	3-N	6-Cl
11	5-NCS	6-Me	2-N	H
12	5-NCS	H	3-N	6-Cl

3.2.1.7. Antiprotozoeretikli benzoksazol türevleri

Cossey ve Ark. 2-(p-2-dietilaminoetoksifenil)benzoksazol yapısı ve bunun kватerner amonyum tuzlarının, antibakteriyel etkisinin yanısıra, protozoerlere de etkili olduklarını bulmuşlardır (21).

Winkelmann ve Ark. ise 2-[(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)metiltiyol]benzoksazolda yine antibakteriyel etkinin yanısıra antiprotozoeretkiye de rastlamışlardır (110).

3.2.2. Benzoksazol türevlerinin sentez yöntemleri

3.2.2.1. Benzoksazol türevlerinin genel sentez yöntemleri

Desai ve Ark. 2-hidroksibenzoksazolü sentezleyebilmek için o-aminofenolü, toluen içinde karbonil klorür ile muamele etmişlerdir (29). Yine o-aminofenol, sodyumetoksit ve kloroformik esteri kullanarak da 2-hidroksibenzoksazolü hazırlamışlardır.

Hölljes ve Ark. 2-fenilbenzoksazolü, o-aminofenol ve N-fenilbenziminoklorürden hareketle sentezlemişlerdir (55).

Bywater ve Ark. 2-alkil ve 2-arilbenzoksazol türevlerini, o-aminofenol ile uygun asit, asitklorürü, amidi, nitrili veya esterini, karışımın kaynama noktasına yakın bir ısıda Claisen balonunda birkaç saat ısıtarak hazırlamışlardır (15).

Galatis 2-fenilbenzoksazolü sentezlemek için, o-aminofenol ve benzoik asiti bir test tüpünde, yağ banyosunda ısıtıp, tüpe karbondioksit gazı göndererek, ısıyı 195 °C 'a yükseltmiştir. Isı 200 °C olunca ısı 10 saat sabit tutularak 2-fenilbenzoksazol elde edilmiştir (40).

2-fenilbenzoksazolü Stephens ve Ark. Schiff bazlarından hareketle sentezlemişlerdir (87). Bunun için önce aromatik aldehitler ile o-aminofenol ısıtılarak, uygun Schiff bazı elde edilmiş daha sonra bu Schiff bazı benzen veya asetik asit içinde çözülüp, kurşun-4-asetat ile muamele edilerek halka kapanması sağlanmıştır.

Beckett ve Kerridge 2-alkil-4-hidroksibenzoksazol türevlerini elde etmek için, 2-aminorezorsinolhidroklorürü,

uygun karboksilik asit veya amidi ile muamele etmişlerdir (8).

Hein ve Ark. polifosforik asitin (PPA) özellikle intra ve intermoleküler kondensasyon reaksiyonlarında rahatlıkla kullanılabileceğini saptamışlardır (49). Bunun için o-aminofenol, uygun karboksilik asit, esteri veya nitrili ile yeterli miktarda PPA ilave edilerek 250°C da 4 saat ısıtılmış ve istenen benzoksazol türevleri sentezlenmiştir.

Osman ve Bassiouni 2-fenil ve 2-anisilbenzoksazolu, sentezlemek için uygun aromatik aldehit ile o-aminofenolu 2 dakika direkt alevde kapalı bir kapta muamele etmişlerdir (70).

Somayajulu ve Subba Rao, 2-arilbenzoksazol türevlerini, o-aminofenol ile aromatik aldehit yapılarını nitrobenzen içinde ısıtarak sentezlemişlerdir (86).

Kanaoka ve Ark. benzoksazol yapısının kolay parçalanabilir özelliği nedeni ile sıcakta ve asit ortamda, bu tip halkaların siklizasyonunda uygulanan Phillips yönteminin kullanılamayacağını belirtmişlerdir (58). Polifosforik asite (PPA) göre polifosfat esterini (PPE), düşük ısıda çalışılmasına olanak tanıdığı için tercih ettiklerini bildirmişlerdir. Benzoksazol türevlerini, o-aminofenol ve karboksilik asiti PPE içinde ısıtarak, sentezlemişlerdir.

Shen ve Dorn, 2-fenilbenzoksazolün eldesi için, o-aminofenol ve benzoik asiti piridin içinde ısıtmışlardır (83)

Dunwell ve Ark. 2-benzilbenzoksazol türevlerinin sentezinde HCl çekici katalizör ve çözücü olarak piridin ve ksilenden yararlanmışlardır. Bu amaçla başlangıç maddesi olarak o-aminofenol ile substitüe fenilasetilklorürü kullanmışlardır (36).

Rabilloud ve Sillon, 2-fenilbenzoksazolü, o-aminofenol ve benzoik asit ile birlikte, trifenilfosfit-piridin karışımını kullanarak sentezlemişlerdir (77).

Tauer ve Grellmann, 2-süstitübenzoksazol yapısını o-aminofenol ve uygun bir aldehit veya ketondan hazırlanan Schiff bazının, inert bir solvan olan metilsikloheksan (MCH) içinde siklizasyonu ile meydana getirmişlerdir (102).

Birçok araştırmacı, benzoksazol türevlerini, borik asit katalizörünü kullanarak sentezlemişlerdir (22, 30). Terashima ve Ishii de yine kondensasyon ajanı olarak borik asit ile birlikte ksilen kullanarak, benzoksazol halka sistemini oluşturmuşlardır (103).

Benzoksazol halkası kükürt yardımı ile de hazırlanmıştır (53). Willgerodt-Kindler reaksiyonu şartlarına uygun olarak yürüyen bu reaksiyonda, o-aminofenol, 2-pikolin ve kükürt yağ banyosunda ısıtılmış, daha sonra soğutulularak, reaksiyon ortamı kloroform ile dilüe edilmiş ve ürün kolon kromatografisi yardımı ile izole edilmiştir.

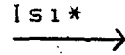
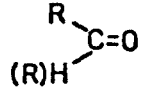
Yine 2-fenilbenzoksazolün eldesinde o-aminofenol ve benzoik asitle birlikte reaksiyon ortamında Chiriac, fenilfosfinikdiklorürü (PhOPCl₂) kullanmıştır (18).

Ohsawa ve Ark. ise difeniloksimin pirolizi ile % 20 verim ile 2-fenilbenzoksazolü elde etmişlerdir (69).

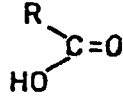
Garner ve Ark. p-nitrofenilazidi sıcakta dekompoze ederek, PPA ve asetik asit karışımı ile muamele etmişler ve sonuçta 2-metil-6-nitrobenzoksazol yapısını elde etmişlerdir (42). Siklizasyon işlemi için fenilazid yapısındaki fenil halkasının para konumunda elektron çekici grupların varlığının

gerekli olduğu belirtilmiştir.

Aizpurua ve Palomo, karboksilik asit türevlerini, o-aminofenol ile birlikte 1,2-diklorobenzen ve trimetilsililpolifosfat esteri (PPSE) içinde ısıtarak 2-süstitübenzoksazol türevlerini sentezlemişlerdir (3). PPSE ile gerçekleştirilen bu reaksiyonlarda verim, diğer yöntemlere oranla çok daha yüksektir. Buraya kadar bahsedilen benzoksazol türevlerinin genel sentez yöntemleri toplu olarak Şema 3.1. de gösterilmiştir.



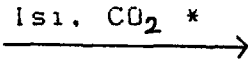
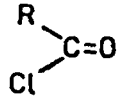
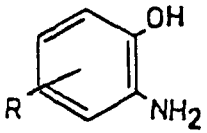
Polifosforik asit(PPA)*

 $\xrightarrow{\hspace{2cm}}$ 

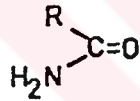
Polifosfat esterleri(PPE)*

 $\xrightarrow{\hspace{2cm}}$

Trimetilsililpolifosfat(PPSE)*

 $\xrightarrow{\hspace{2cm}}$ 

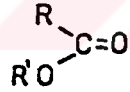
Piridin, ısı**

 $\xrightarrow{\hspace{2cm}}$ 

Trifenilfosfit-Piridin**

 $\xrightarrow{\hspace{2cm}}$

Borik asit, ksilen**

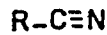
 $\xrightarrow{\hspace{2cm}}$ 

Benzen veya asetik asit***

 $\xrightarrow{\hspace{2cm}}$

Kurşuntetraasetat

Metilsikloheksan(MCH)***

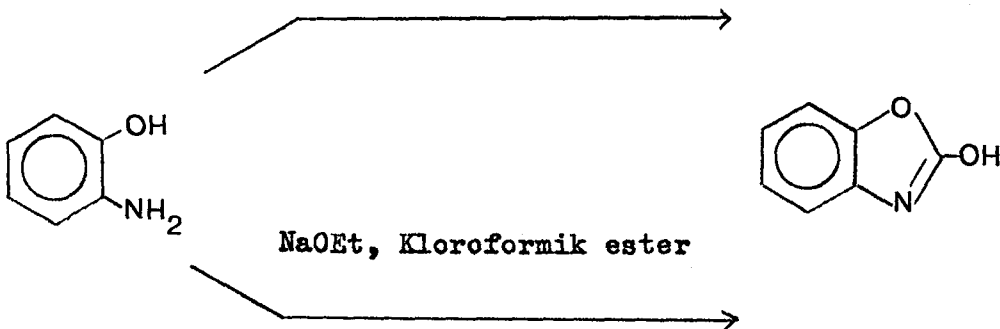
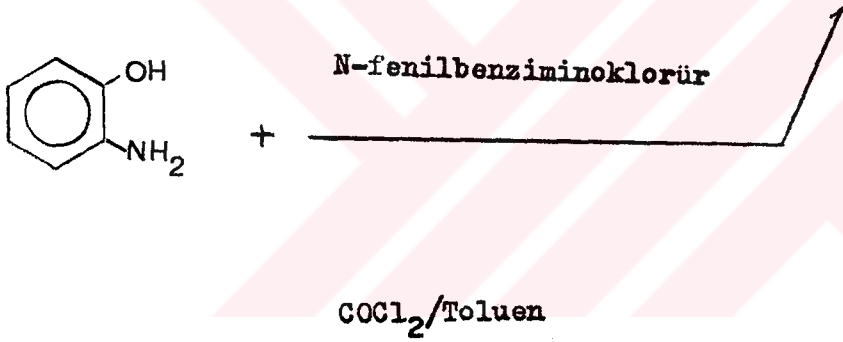
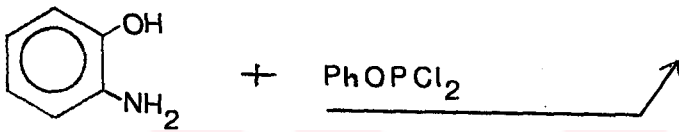
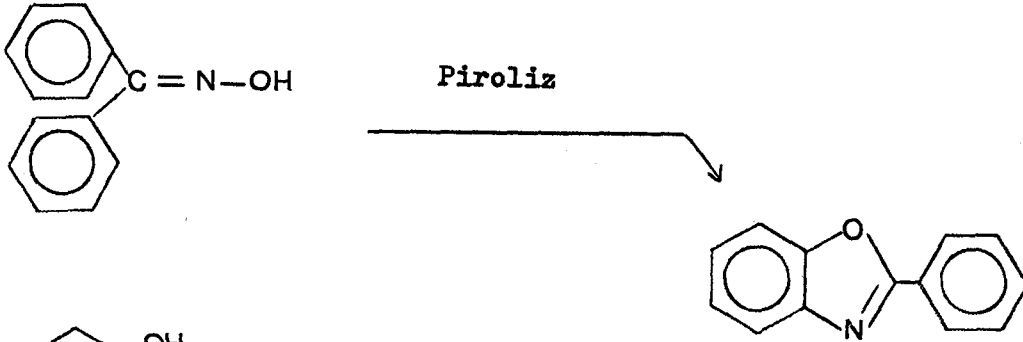
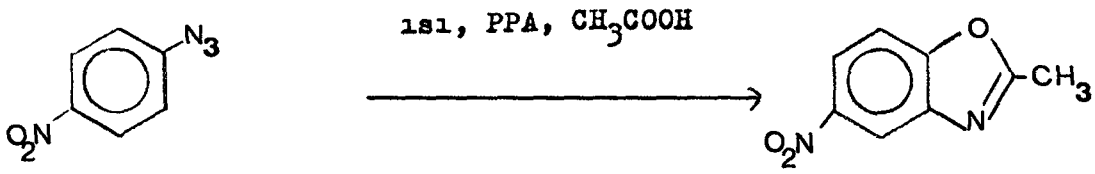
 $\xrightarrow{\hspace{2cm}}$ 

Ksilen, piridin, ısı****

 $\xrightarrow{\hspace{2cm}}$

Şema 3.1. Benzoksazol türevlerinin genel sentez yöntemleri

- * Başlangıç maddesi olarak o-aminofenol ve uygun amid, ester, nitril, asit veya asit klorürü kullanılmıştır.
- ** Başlangıç maddesi olarak o-aminofenol ve uygun asiti kullanılmıştır.
- *** Başlangıç maddesi olarak o-aminofenol ve uygun bir aldehit veya ketondan hareket edilmiştir.
- **** Başlangıç maddesi olarak o-aminofenol ve uygun asit klorüründen yararlanılmıştır.



Şema 3.1.' in devamı

3.2.2.2. 2-Benzilbenzoksazol türevlerinin sentez yöntemleri

2-Benzilbenzoksazol türevlerinin sentez yöntemlerini

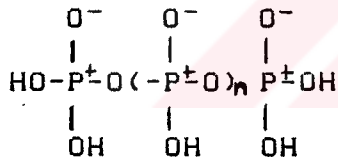
2 grupta incelemek mümkündür. Bunlar;

1-PPA ve PPE yardımı ile gerçekleştirilen sentezler

2-Çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilen sentezler

3.2.2.2.1. PPA ve PPE yardımı ile gerçekleştirilen sentezler

Benzoksazol halkasının oluşturulmasında su çekici katalizör olarak polifosforik asit (14, 46, 49) veya polifosfat esteri (107, 58) de kullanılmıştır. Polifosforik asit (PPA), fosforik anhidritidir. $H_{n+2}P_nO_{3n+1}$ kapalı formülüne sahip olup açık formülü



, şeklindedir. PPA'in diğer katali-

zörlere göre üstün özellikler gösterdiği saptanmıştır. Bunlar

-PPA iyi bir çözücüdür.

-Anhidr gruplar taşıdığı için, iyi bir su tutucudur.

-Sülfürik asit gibi oksidasyon reaksiyonu vermez.

-Aromatik süstitüsyon reaksiyonlarına girme eğilimi göstermez.

-Reaksiyon sonunda hidrolizi söz konusu değildir (38). PPA'in dezavantajı viskoz yapıda olması ve bu nedenle 90°C veya daha yüksek ısı gerektirmeyen reaksiyonlarda güçlük çıkarabilmesidir. Bu durumda ise PPA yerine PPE tercih edilmektedir.

Higginbottom ve Suschitzky polifosforik asit içinde o-aminofenol ve fenilasetik asiti 150 °C de 1 saat ısıtarak, 2-benzilbenzoksazolü sentezlemişlerdir (52).

Kanaoka ve Ark. benzoksazol türevlerinin sıcakta, asit ortamda parçalanmaları nedeni ile, bu tip halka sistemlerinin sentezinde kullanılan Phillips yöntemi ile (74) hazırlanamayacaklarını, ayrıca polifosfat esterini, polifosforik asite göre daha düşük ısıda çalışma olanağı vermesi nedeni ile tercih ettiklerini bildirmişler (58).

Wagner ve Ark. 2-(p-siyanobenzil)benzoksazol sentezi için, o-aminofenol ile p-siyanofenilasetik asiti, polifosfat esterini içinde 100°C de 30 dakika ısıtmışlardır (107).

Şener ve Noyanalpan da 4-süstitüe-2-aminofenol ve uygun fenilasetik asitten hareketle PPA veya PPE kullanarak, değişen ısı ve süreler sonunda, bir gurup 5-süstitüe-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevi bileşigin sentezini gerçekleştirmişlerdir (94).

3.2.2.2.2. Çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilen sentezler

2-benzilbenzoksazolü ilk kez Skraup, o-aminofenol ve benzilamidden hareketle sentezlemiştir. Skraup, o-aminofenol ile benzilamidi ısıtmak sureti ile bu sentezi gerçekleştirmiştir. Ayrıca benzilamid yerine benzilsiyanür kullanılarak da aynı sonuç bileşigine ulaşılmıştır (85).

Bywater ve Ark. 2-benzilbenzoksazolü, o-aminofenol ile uygun asit, asitklorürü, amidi, nitrili veya esterini ısı altında muamele ederek sentezlemişlerdir (15).

Daha sonra Hamer da 2-benzilbenzoksazolü, o-aminofenol ve fenilasetik asiti 3 saat 200-225 °C de ısıtarak elde etmiştir (45).

Covello ve Ark. 2-(p-iyodobenzil)benzoksazolü hazırlamak için, aynı şekilde o-aminofenol ile p-iyodofenilasetik asiti 200-225°C de 3 saat ısıtmışlardır (23).

Henrich ve Ark. 2-aminorezorsinolü, fenilasetilklorür ile kaynatarak 4-hidroksi-2-benzilbenzoksazolü sentezlemişlerdir (51).

Beckett ve Kerridge de 2-aminorezorsinol hidroklorürü benzilsiyanür ile kapalı bir tüpte 180-185 °C de 1 saat ısıtarak sentezlemişlerdir (8).

Benzoksazol halkasını oluşturabilmek için bazı araştırmacılar, etilbenzilimidat (11, 56), etil-(2,4-dinitrobenzil)imidat (115), gibi iminoesterleri kullanmışlardır. Bu maddeler, o-aminofenol ile reaksiyona girerek 2-benzilbenzoksazol türevlerini oluşturmuşlardır. Ayrıca N-(2-bromo-4-hidroksifenil)fenilasetamid, bakır-I-klorür, bakır-II-oksit ve nitrobenzen içinde 200°C de 10 saat azot gazı altında tutularak 5-hidroksi-2-benzilbenzoksazol sentezlenmiştir (56).

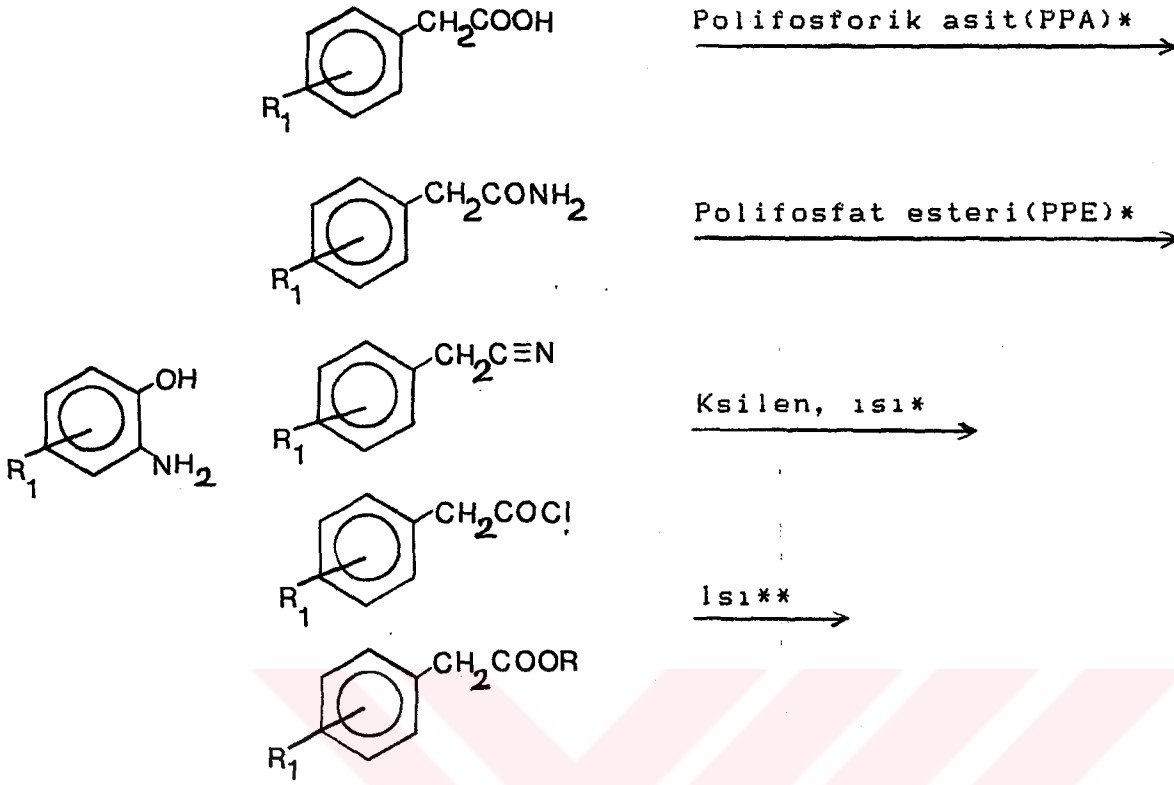
Sycheva ve Ark. 2-benzilbenzoksazoloksimi redükleyerek, 2-(α -aminobenzil)benzoksazole geçmişlerdir (90).

Tanimota ve Ark. o-aminofenolü, N-benzilamidin ile 170-220°C de 5.5 saat ısıtarak 2-benzilbenzoksazolü elde etmişlerdir (101).

Rash ve Ark. ksilen içinde o-aminofenolü, etilfenilasetat ile dibutilkalayoksit varlığında geriçeviren soğutucu altında 4 saat ısıtmışlardır (78). Daha sonra distilasyon ile

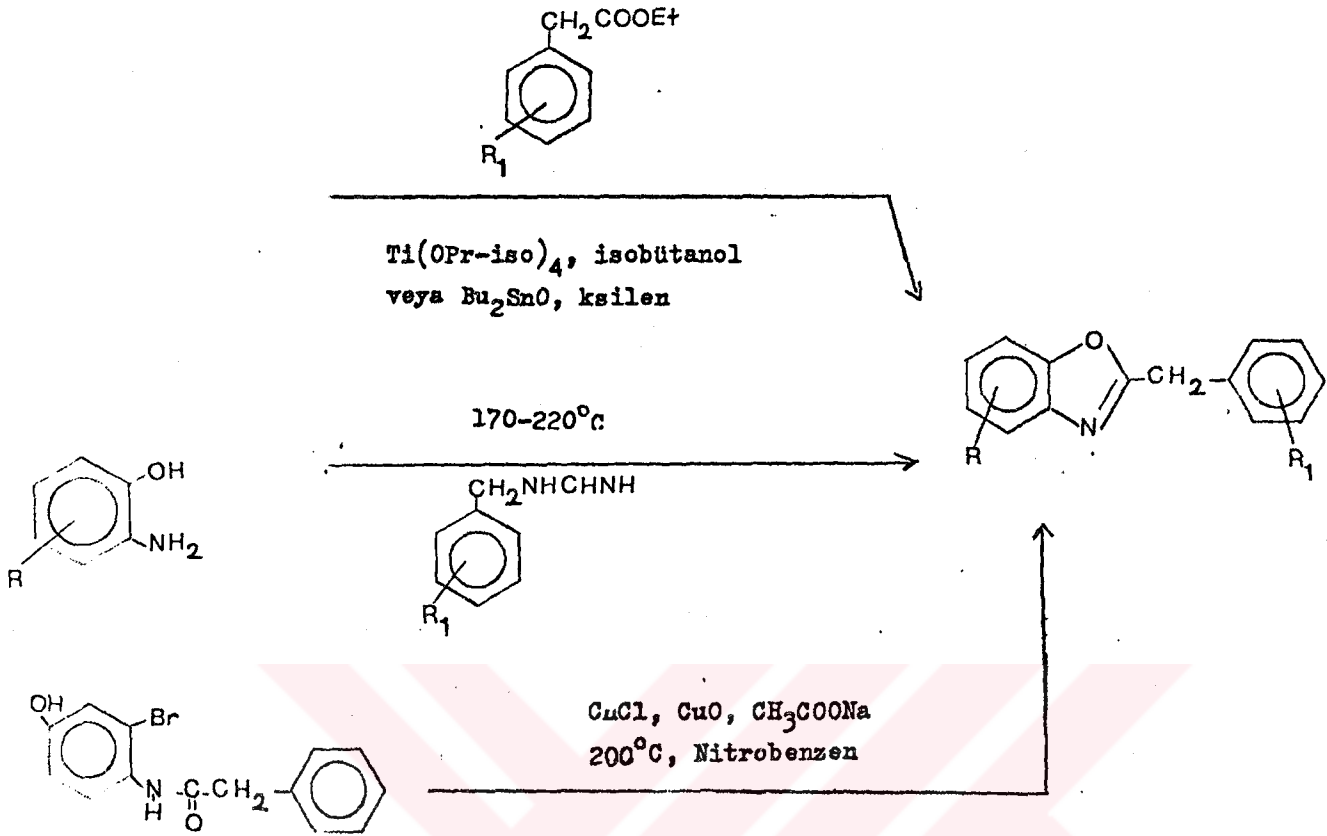
2-benzilbenzoksazol elde edilmiştir. Araştırmacılar dibutyl-çinkooksit yerine de isobütanolün kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Skinner ve Ark. da 2-benzilbenzoksazol türevlerinin sentezinde çözücü ve su çekici katalizör olarak ksileni kullanmışlar ve süstitüe o-aminofenol ve di-mandelik asiti ksilen içinde, geri çeviren soğutucu altında ısıtarak, 2-(α -hidroksibenzil)benzoksazolleri hazırlamışlardır (84). Buraya kadar bahsedilen 2-benzilbenzoksazol türevlerinin sentezleri Şema 3.2. de, hazırlanan türevler ise toplu halde Tablo 3.14. de gösterilmiştir.



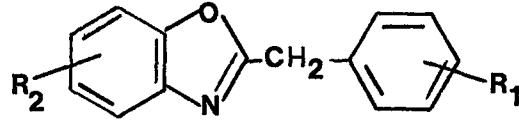
Şema 3.2. 2-Benzilbenzoksazol türevlerinin sentez yöntemleri

- * Başlangıç maddesi olarak o-aminofenol ve fenilasetik asit kullanılmıştır.
- ** Başlangıç maddesi olarak o-aminofenol ve fenilasetik asit fenilasetil klorür, benzilamid, benzilsiyaniür ve fenilasetik asit esterinden yararlanılmıştır.



Şema 3.2.' nin devamı

Tablo 3.14. Günümüze kadar sentezlenen 2-benzilbenzoksazol türevleri



Bil. No.	R1	R2	Lit. No.
1	H	4-OH	8,51
2	H	5-OH	56
3	p-Br	H	107
4	p-I	H	23
5	p-CN	H	107
6	o-OH	H	84
7	o-OH	5-Cl	84
8	o, p-(NO ₂) ₂	H	115
9		H	107
10		H	107
11	H	5-CH(Me)COOEt	36
12	p-Cl	6-CH COOEt	36
13	p-Cl	6-CH(Me)COOEt	36
14	p-Cl	5-CH COOEt	36
15	m, p-Cl ₂	5-CH(Me)COOEt	36
16	o-Cl	5-CH(Me)COOEt	36
17	p-F	5-CH(Me)COOEt	36
18	H	5-CH(Me)COOH	36
19	H	6-CH ₂ COOH	36
20	p-Cl	5-CH ₂ COOH	36
21	p-Cl	6-CH(Me)COOH	36
22	p-Cl	5-CH(Me)COOH	36
23	H	H	10, 15, 45 52, 78, 85

Tablo 3.14. Un devamı

Bil. No.	R1	R2	Lit. No.
24	m, p-Cl ₂	5-CH(Me)COOH	36
25	o, o'-Cl ₂	5-CH(Me)COOH	36
26	o-Cl	5-CH(Me)COOH	36
27	p-F	5-CH(Me)COOH	36
28	H	5-CH(Me)CN	36
29	H	6-CH ₂ CN	36
30	p-Cl	5-CH(Me)CN	36
31	p-Cl	5-CH ₂ CN	36
32	p-Cl	6-CH ₂ CN	36
33	m, p-Cl ₂	5-CH(Me)CN	36
34	p-F	6-CH(Me)CN	36
35	p-OMe	5-H	94
36	p-Cl	5-H	94
37	p-Br	5-H	94
38	p-NO ₂	5-H	94
39	p-H	5-Cl	94
40	p-OMe	5-Cl	94
41	p-Cl	5-Cl	94
42	p-Br	5-Cl	94
43	p-NO ₂	5-Cl	94
44	p-H	5-NO ₂	94
45	p-OMe	5-NO ₂	94
46	p-Cl	5-NO ₂	94
47	p-Br	5-NO ₂	94
48	p-NO ₂	5-NO ₂	94

4. MATERYAL ve METOD

4.1. Materyaller

4.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmalarda kullanılan sentez başlangıç maddeleri; 2-amino-4-metilfenol (Merck), p-nitrofenilasetik asit (Ega), p-bromofenilasetik asit (Aldrich), p-klorofenilasetik asit (Aldrich), p-aminofenilasetik asit (Aldrich), fenilasetik asit (Aldrich), reaksiyon sırasında kullanılan polifosforik asit (Merck), ve fosforpentaoksit (Merck) saf bileşiklerdir. Saf-laştırma ve kristalizasyon safhalarında kullanılan çözücüler, kloroform, metanol (Merck), dietileter, petroleteri (Baker), kimyasal maddeler ise sodyum hidroksit (Merck), susuz sodyum sülfat (Merck) ve alüminyum oksit (Fluka) dir. Kromatografi çalışmalarında adsorban olarak , Kieselgel 60 GF (Merck) kullanılmıştır. Aletsel analiz çalışmalarında, spektral saf-lıkta metanol (Merck), potasyum bromür (Merck), kloroform-d (Merck) kullanılmıştır. Mikrobiyolojik çalışmalarda; susuz etanol (Baker), Mueller Hinton Broth (Difko) , Sabouroud Dekstroz Broth, Nutrient Broth (Oxoid) kullanılmıştır.

4.1.2. Kullanılan araç ve gereçler

Erime noktası tayin aleti; Büchi SMP 20 .

UV; Shimadzu UV-Visible Recording Spectrophotometer
UV-160.

IR; Unicam SP 1025. Infrared Spectrophotometer.

NMR; Bruker NMR S pectrometer type AC 80.

Elementel analiz; Hewlett Packard 185 CHN Analyzer.

4.2. Metodlar

4.2.1. Elde edilen bileşiklerin sentez ve saflaştırma yöntemleri

Bu çalışmada sentezlenen bileşikler; 4-metil-2-amino-fenol (0.005 mol) ile p-süstitüefenilasetik asit (0.01) türevlerinin polifosforik asit-fosforpentaoksit karışımında ısıtılması ile elde edildi. Reaksiyon geri çeviren soğutucu altında, her bileşiğe göre değişen ısı ve sürelerde manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılarak gerçekleştirildi. Belirtilen süre sonunda reaksiyon içeriği buzlu suya döküldü ve % 10'luk sodyum hidroksit çözeltisi ile, ortam alkali yapıldı. Alkali çözelti kloroform ile ayırma hunisinde 3 kez tüketildi. Kloroformlu çözelti turnusol kağıdına nötr reaksiyon verinceye kadar distile su ile yıkandı ve susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı. Daha sonra vakumda kuruluğa kadar uçuruldu. Bu şekilde elde edilen kalıntı, kloroform içinde çözüldü ve bu çözeltinin rengi aktif kömür ve alüminyumoksit yardımı ile giderildi. Çözelti tekrar vakumda tamamen uçuruldu. Kalıntı eterde çözüldü ve petrol eteri ile soğukta kristallendirildi. Kristaller süzülerek alındı ve vakum etüvünde kurutuldu. Böylece kurutulan türevlerin ince tabaka kromatografisi ile saflıkları kontrol edilerek, Rf değerleri saptandı. Çalışmada solvan sistemi olarak; 1-Kloroform-Petrol eteri (26:5)

2-Kloroform-Aseton (20:5), kullanıldı. Sürüklenme işlemin-
den sonra açık havada kurutulan plaklardaki lekelerin belir-
lenmesinde, 254 nm dalga boyundaki ultraviyole ışığından,
% 10'luk demir-III-klorür çözeltisi ve Dragendorff reaktifin-
den yararlanıldı.

4.2.2. Sentez edilen bileşiklerin yapı analiz yöntemleri

4.2.2.1. Ultraviyole spektral analizleri

Sentezi gerçekleştirilen her bileşiğin metanol için-
de yaklaşık 10^{-4} M konsantrasyonda çözeltisi hazırlanmış ve
190 - 400 nm arasında taramaları, UV analizleri gerçekleştiril-
miştir.

Literatür verileri incelendiğinde, benzoksazol hal-
kasının, 195, 231, 270 ve 277 nm' lerede maksimum absorpsiyon
bantları verdiği görülmektedir (105) . 2-Benzilbenzoksazol
yapısında gözlenen maksimum absorpsiyon bantları ise 209,
236, 272, 279 nm leredir (65).

5. konumda metil taşıyan p-süstitüebenzilbenzoksa-
zol türevlerinde de, 2-benzilbenzoksazol yapısında gözlenen
maksimum absorpsiyon bantlarının görüldüğü nm ler civarında,
maksimum absorpsiyon bantları görülmüştür. Türevler arasında
maksimum absorpsiyon bantlarının görüldüğü nm lerdeki küçük
farklılıkların da p-süstitüebenzil yapısındaki süstitüentin
oksokrom veya kromofor gurup olmasından kaynaklandığı düşü-
nülmüştür. Buna göre de elde edilen tüm bulgular, literatür
verileri ile uyum göstermektedir.

Sentezlenen her bileşigin maksimum absorpsiyon bantları (λ_{maks}) ve bu dalga boyunda hesaplanan molar ekstinksiyon katsayılarının logaritması ($\log \epsilon$), bulgular kısmında verilmiştir.

4.2.2.2. Infrared spektral analizleri

Sentezlenen 5-metil-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevleri, potasyum bromür ile disk haline getirilerek spektrumları elde edilmiştir. Bileşiklerin IR spektral analizlerinde, sentez başlangıç maddelerinden ileri gelebilecek $-NH_2$, $-OH$ ve $-COOH$ guruplarına ait gerilim bantlarına ve reaksiyonun ve amid basamağında kaldığını belirten $N-H$, $O-H$ ve $C=O$ gerilim bantlarına rastlanmamıştır. Ancak sentezlenen bu türevlerden A-II 'nin IR spekturumunda , benzil gurubu para konumunda amin gurubu taşıdığı için doğal olarak $N-H$ gerilim bantları gözlenmiştir.

Sentezlenen türevlerin IR spekturumları incelendiğinde, aşağıda verilen ortak absorpsiyon bantları görülmektedir.

3000-3100 cm^{-1} ; $=C-H$ gerilimleri

2840-3000 cm^{-1} ; $-C-H$ gerilimleri

1630-1475 cm^{-1} ; $C=N$ ve $C=C$ gerilimleri

1480-1485 cm^{-1} ; Oksazol halka vibrasyonu

1260-1080 cm^{-1} ; $C-O-C$ gerilimleri

870-770 cm^{-1} ; $=C-H$ düzlem dışı eğilimleri

Sentezlenen türevler için burada verilen IR absorb-

siyon bantları, literatürde verilen çeşitli 2,5-disüstitüe benzoksazol türevlerinin IR verileri ile karşılaştırıldığında (65, 66, 67, 71, 95, 112), benzoksazol halka sisteminin oluştuğu görülmektedir.

Sentezlenen her bileşigin IR spekturumu ve çözümü bulgular kısmında gösterilmiştir.

4.2.2.3. NMR spektral analizleri

Sentezlenen bileşikler d-kloroform ($CDCl_3$) içinde çözülerek 1H -NMR spekturumları alınmıştır. Spekturum iç standart bileşigi olarak tetrametilsilan (TMS), kullanılmıştır.

Türevlerin NMR spekturumları incelendiğinde, benzoksazol halkasına ait protonların magnetik rezonans sinyalleri, aromatik sistemden kaynaklanan anisotropik etki nedeni ile, paramagnetik kayma göstererek düşük alanda görülmektedir (39, 35). Aromatik protonların düşük alanda gözlenen sinyallerinin yerleri ise para konumunda yer alan süstitüentlerin induktif etkilerine göre değişmektedir.

Sentezlenen bileşiklerde benzil gurubunun metilen protonları tüm bileşiklerin spekturumlarında 4.2-4.4 δ ppm de, 5. konumdaki metil gurubunun protonları ise, 2.45-2.50 δ ppm de görülmektedir.

Sentezlenen türevlerin NMR spekturumları ve çözümleri bulgular kısmında verilmiştir.

4.2.2.4. Elementel analizleri

Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz sonuçları, hesaplanan ve analiz sonunda bulunan C, H ve N atomlarının molekül içindeki % miktarları şeklinde bulgular kısmında verilmiştir.

4.2.3. Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etki tayin yöntemi

Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etki tayini, invitro ortamda antibakteriyel ve antifungal etkilerinin, tüpte dilüsyon yöntemi kullanılarak belirlenmesi şeklinde yapılmıştır.

Bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri, A.Ü. Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim Dalı kolleksiyonlarından temin edilen aşağıdaki mikroorganizmalardan yararlanılarak incelenmiştir.

Staphylococcus aureus RSKK 250

Streptococcus faecalis RSKK 500

Bacillus subtilis ATCC 6033

Escherichia coli RSKK 313

Klebsiella pneumoniae RSKK 256

Pseudomonas aeruginosa RSKK 356

Candida albicans RSKK 628

Mikrobiyolojik aktivitesi incelenen bileşiklerde, antibakteriyel ve antifungal etkilerin, numune çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan susuz etanolden ileri gelip gelmediğinin kanıtlanabilmesi için, kullanılan susuz etanolün 1,

1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, 1/512 'lik dilüsyonları hazırlanmıştır. Deneylerde kullanılan numune çözeltilerindeki oranlarda etanol içeren bu dilüsyonlardaki etanol çözeltilerinden hiçbirinde aktivite görülmediği deneysel olarak belirlenmiştir. Ayrıca incelenen mikroorganizmalara karşı standart ilaçlar kullanılarak aynı yöntem ve şartlarda gösterdikleri etki değerleri bulunmuştur. Her deney iki paralel seri halinde çalışılarak, oluşabilecek hataların önüne geçilmesi düşünülmüştür. Sentezlenen türevlerin araştırılan mikroorganizmalara karşı belirlenen Minimum İnhibitör Konsantrasyonları (MİK), bulgular kısmında gösterilmiştir.

4.2.3.1. Antibakteriyel etkinin tayini

Antibakteriyel etkinin tayininde Mueller Hinton Broth (Meat infusion; 6 g Casein hydrolysate; 17.5 g, Starch; 1.5 g) besiyeri 1 lt distile su içinde ısıtılarak eritilip, daha sonra pH 7.4 'e ayarlanmıştır. Hazırlanan besiyeri steril tüplerin her birine 5 er ml konularak, otoklavda 121°C de 15 dakika tutularak sterilize edilmiştir.

Hazırlanan bu sıvı besiyeri tüpleri içerisine, antibakteriyel etkileri tayin edilecek türevlerin susuz etanoldeki steril çözeltilerinden, serinin ilk tüpünde 400 µg/ml bileşik bulunacak şekilde tüpten tüpe aktarımlarla 10 seri dilüsyon (400, 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.2, 3.1, 1.5, 0.7 µg/ml) hazırlandı. Ayrıca bileşik içermeyen iki tüp besiyeri kontrol tüpleri olarak ayrıldı.

Seçilen bakteri suşları ise Nutrient Broth (Beef

extract; 3 g, Peptone; 10 g, Sodium chloride; 5 g, Distilled Water; 1 lt) besiyerine ekilerek 37°C de 24 saat inkübe edildi. Inkübasyondan sonra besiyeri 1/100 oranında seyreltildi. Böylece hazırlanan bakteri süspansiyonlarından, çeşitli dilüsyonlarda bileşik çözeltileri içeren besiyeri tüplerine 0.2 ml ilave edildi. Tüpler iyice karıştırılıp 37 °C de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda yapılan kontrollerde bulanıklık içermeyen en düşük konsantrasyon Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIK) olarak belirlendi.

4.2.3.2. Antifungal etkinin tayini

Antifungal etki tayini için, Sabouroud Dextrose Broth (Neopeptone; 10 g, Dextrose; 40 g) besiyeri 1 lt distile su içinde ısıtılarak eritildikten sonra pH 6.0 ' ya ayarlanıp, besiyeri steril tüplere 5 er ml konuldu. Böylece 121°C de 15 dakika tutularak sterilize edildi.

Hazırlanan bu sıvı besiyeri tüpleri içerisine, antifungal aktiviteleri tayin edilecek susuz etanoldeki atarfil çözeltilerden, serinin ilk tüpünde 400 µg/ml bileşik bulunacak şekilde, tüpten tüpe aktarımlarla 10 seri dilüsyon (400, 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.2, 3.1, 1.5, 0.7 µg/ml) hazırlandı. Ayrıca bileşik içermeyen iki tüp besiyeri kontrol tüpleri olarak ayrıldı.

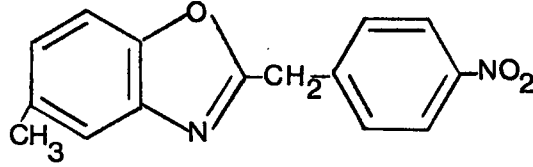
Seçilen fungus sıvı Sabouroud Dextrose Broth besiyerine ekilerek 25°C de 24 saat inkübe edildi. Bu sürenin sonunda besiyeri 1/100 oranında seyreltildi. Hazırlanan fungus süspansiyonundan, çeşitli dilüsyonlarda bileşik çözeltileri içe-

ren sıvı besiyeri tüplerine, 0.2 ml ilave edildi. Tüpler iyice karıştırılıp 25°C de 5 gün inkübasyona bırakıldı. Bu sürecin sonunda yapılan kontrollerde bulanıklık içermeyen en düşük konsantrasyon MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyon) olarak belirlendi.

5. BULGULAR

5.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları

5.1.1. 5-Metil-2-(p-nitrobenzil)benzoksazol (A-I)



Metod bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen sentezde, 0.6158 g (0.005 mol) 4-metil-o-aminofenol, 1.8115 g (0.01 mol) p-nitrofenilasetik asit kullanıldı. Isı, 150°C de sabitleştirildikten sonra, 1 saat 140-145°C de tutularak reaksiyon gerçekleştirildi. Sentez sonunda % 49.67 verimle 0.6656 g bileşik elde edildi.

E.N.; 91-92°C

R_f ; 0.68 (Solvan 1)

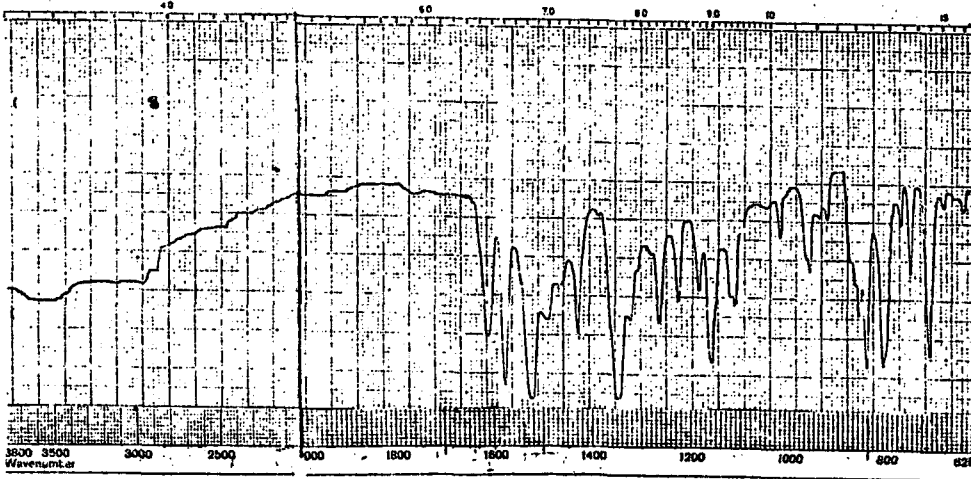
Elementel analiz ; C₁₅H₁₂N₂O₃ için.

Hesaplanan ; C % 67.16, H % 4.47, N % 10.44

Bulunan ; C % 67.33 , H % 4.98 , N % 10.27

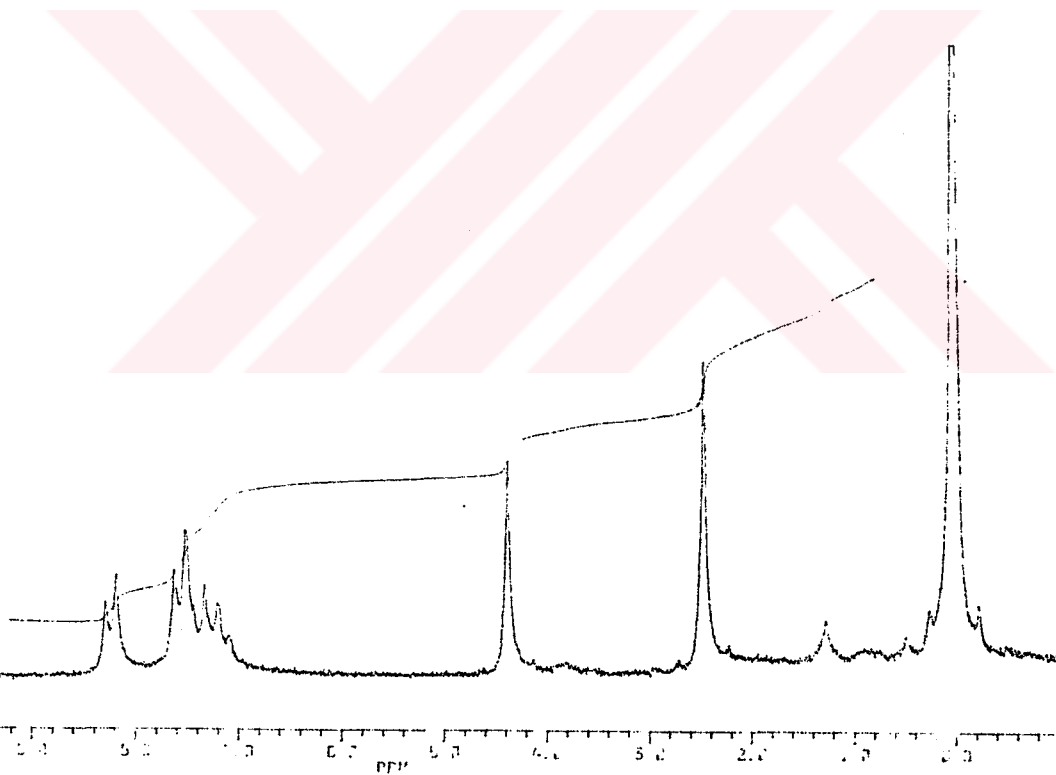
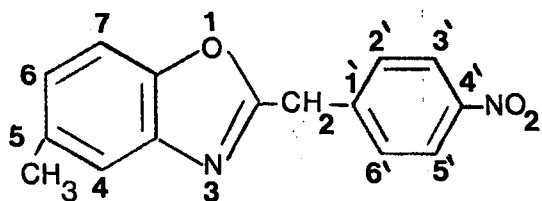
UV Spekturumu ; $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) ; 277.6 (4.21),
236.2 (4.13), 210.8 (4.26),
284.6(4.16) (omuz)

IR Spekturumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ; 3000 - 3100 (Aromatik hidrojen gerilimi), 2860-2980 (CH₃ ve CH₂ hidrojen gerilimleri), 1620-1520 (C=N ve C=C gerilimleri), 1480 (Oksazol halka vibrasyonu), 1260 ve 1160 (C-O-C gerilimleri), 870-790 (Aromatik hidrojenlerin düzlem dışı eğilim titreşimleri), 1530 ve 1350 (asimetrik ve simetrik NO₂ gerilimi).



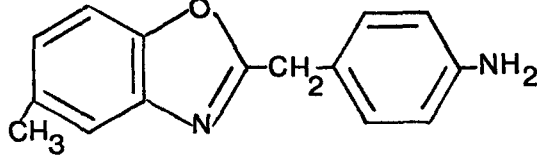
A-1' in IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (Int. TMS, CDCl_3); δ ppm; 2.5 (5. konumdaki metil protonları, 3H, s), 4.4 (Benzil gurubunun metilen protonları, 2H, s), 7-7.7 (4,6,7,2',6' konumlarındaki protonlar, 5H, m), 8.1-8.4 (3',5' konumlarındaki protonlar, 2H, d).



A-I' in NMR spektrumu

5.1.2. 5-Metil-2-(p-aminobenzil)benzoksazol (A-II)



Metod bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen sentezde 0.6158 g (0.005 mol) 4-metil-o-aminofenol, 2.3833 g (0.01 mol) p-aminofenilasetik asit kullanıldı. Reaksiyon 190-195°C de 75 dakika sürdürüldü. Sentez sonunda % 21.36 verimle 0.2542 g saf ürün elde edildi.

E.N.; 64°C

R_f ; 0.87 (Solvan 2)

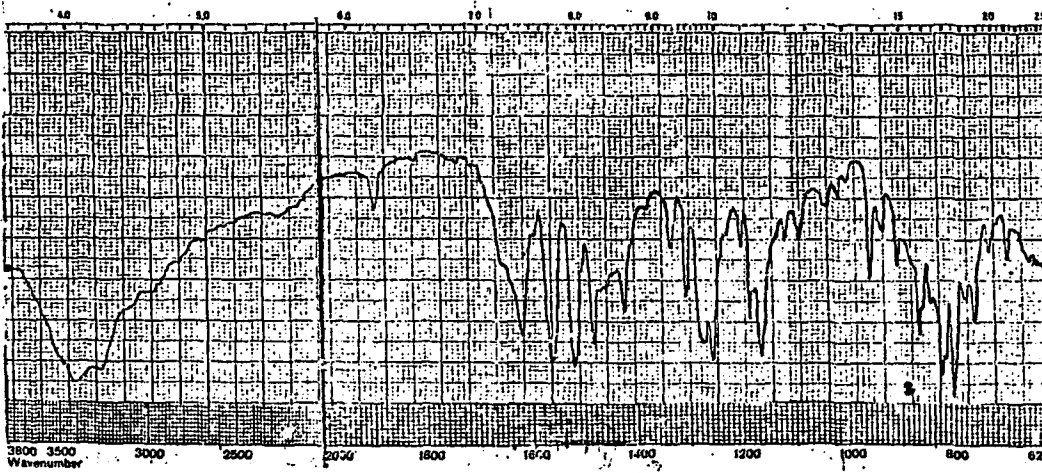
Elementel Analiz ; C₁₅H₁₄N₂O için,

Hesaplanan ; C % 75.63, H % 5.88, N % 11.76

Bulunan ; C % 76.07 , H % 6.39 , N % 11.69

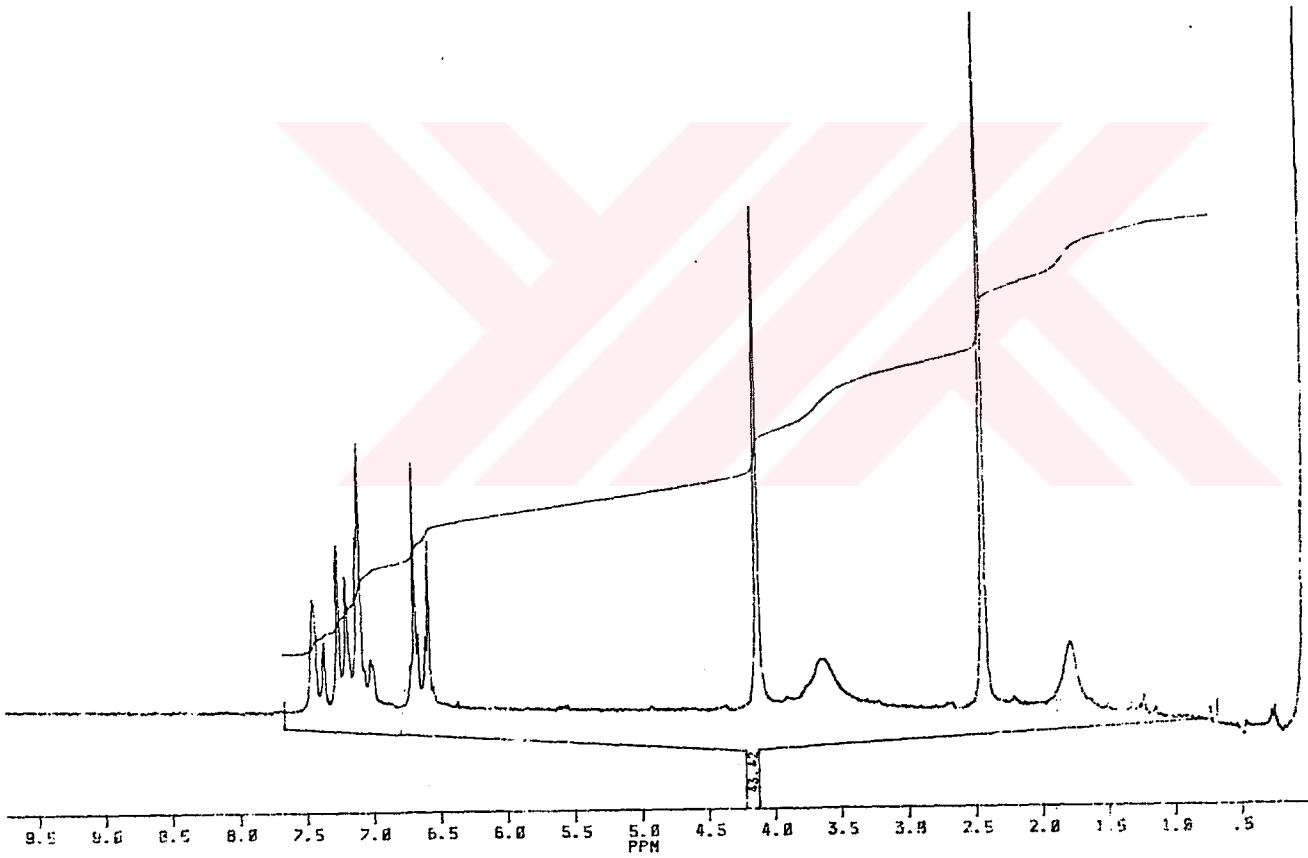
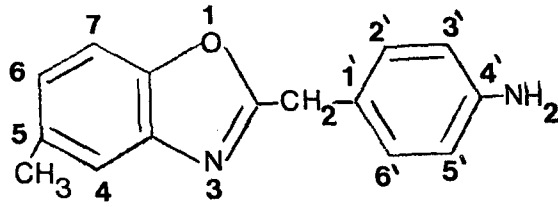
UV Spekturumu ; $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) ; 285.6 (3.93),
278.2 (3.97), 239.2 (4.32),
210.4 (4.25).

IR Spekturumu (KBr disk); cm⁻¹ ; 3010-3100 (Aromatik hidrojen gerilimi), 2980-2840 (CH₃ ve CH₂ hidrojen gerilimleri), 3250 ve 3420 (NH₂ hidrojen gerilimleri), 1480 (Oksazol halka vibrasyonu), 1625-1520 (Aromatik C=N ve C=C gerilimleri), 1260 ve 1160 (C-O-C gerilimleri), 810-790 (Aromatik hidrojenlerin düzlem dışı eğilim titreşimleri).



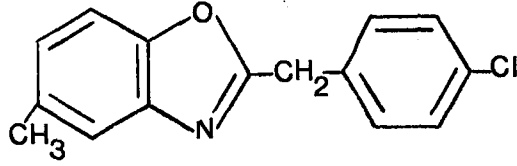
A-II' nin IR Spekturumu

$^1\text{H-NMR}$ Spekturumu (Int. TMS, CDCl_3) ; δ ppm; 2.5 (5. konumdaki metil protonları, 3H, s), 4.2 (Benzil gurubunun metilen protonları, 2H, s), 3.6 (p- konumundaki $-\text{NH}_2$ gurubunun protonları, 2H, s), 6.55-6.85 ($3'$, $5'$ konumlarındaki protonlar, 2H, d), 7-7.5 (4 , 6 , 7 , $2'$, $6'$ konumlarındaki protonlar, 5H, m).



A-II' nin NMR spektrumu

5.1.3. 5-Metil-2-(p-klorobenzil)benzoksazol(A-III)



Metod bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen sentezde 0.6158 g (0.005 mol) 4-metil-o-aminofenol, 1.7060 g (0.01 mol) p-klorofenilasetik asit, kullanıldı. Reaksiyon ortamı 150-160 ° C de 30 dakika tutulup homojenleştirildikten sonra 1.5 saat 130-135 ° C de tutularak gerçekleştirildi. Sentez sonunda % 41.51 verimle 0.5344 g saf ürün elde edildi.

E.N.; 48°C

R_f ; 0.92 (Solvan 1)

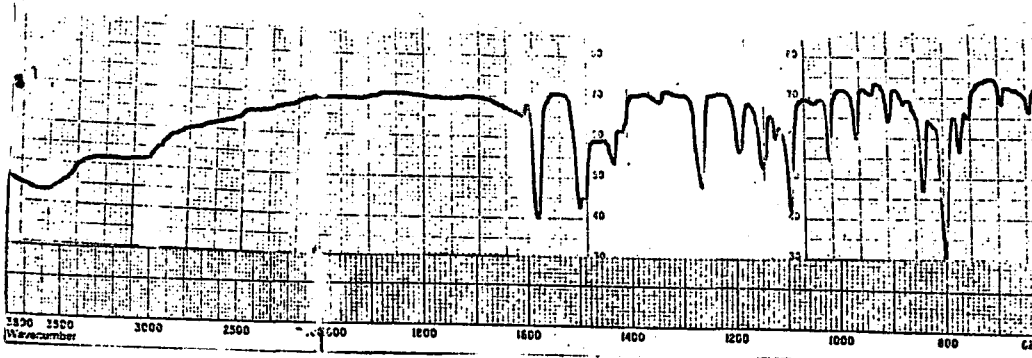
Elementel Analiz ; C₁₅H₁₂NOCl için ;

Hesaplanan ; C % 69.90, H % 4.66, N % 5.43

Bulunan ; C % 69.48 , H % 4.45 , N % 5.71

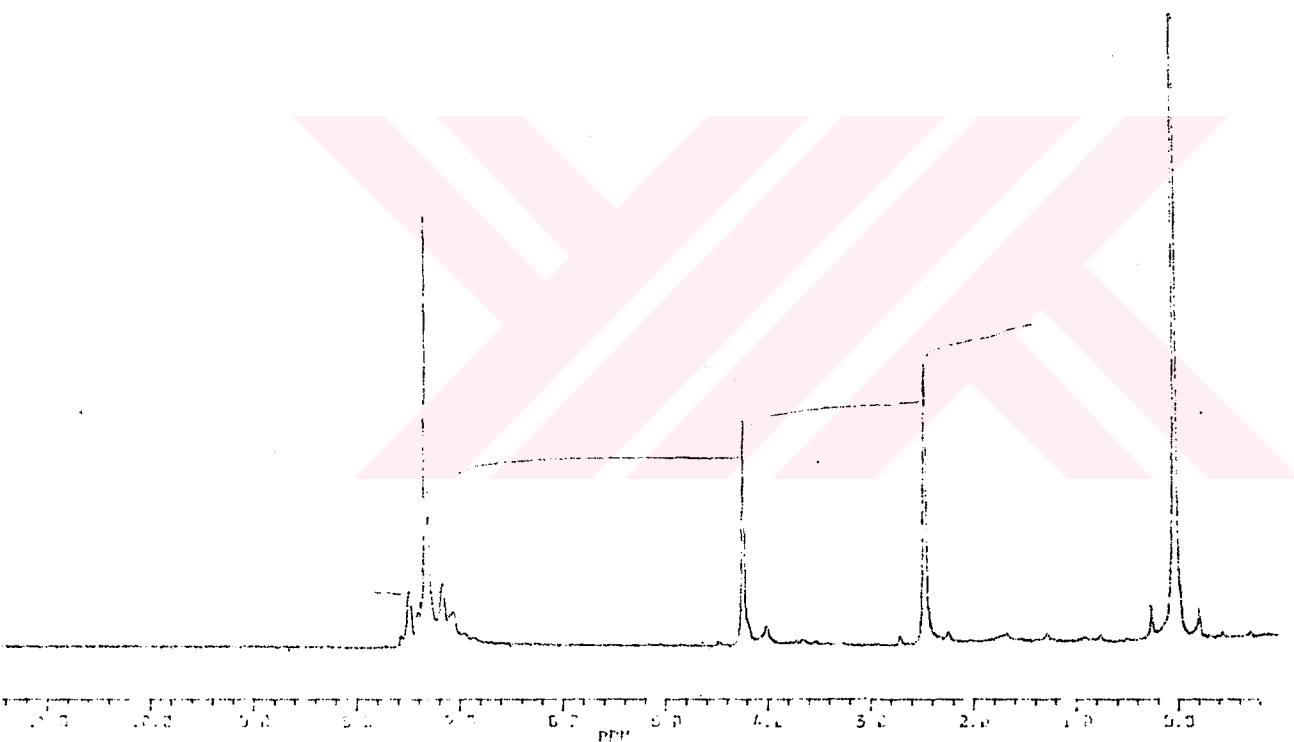
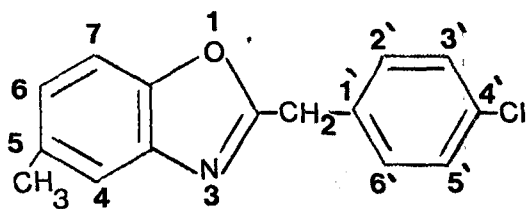
UV Spekturumu ; $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ nm(log ϵ) ; 285.6 (3.64), 278.0 (3.71), 211.2 (4.23).

IR Spekturumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ; 3000-3100(Aromatik hidrojen gerilimi), 2920-3000(CH₃ ve CH₂ hidrojen gerilimleri), 1620-1470 (C=N ve C=C gerilimleri), 1480 (Oksazol halka vibrasyonu), 1080 ve 1250 (C-O-C gerilimleri), 770-810 (Aromatik hidrojenlerin düzlem dışı eğilim titreşimleri).



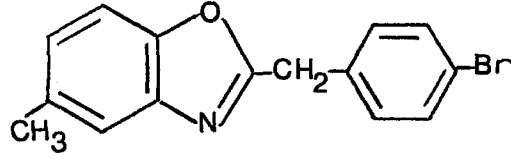
A-III' Un IR Spekturumu

$^1\text{H-NMR}$ Spekturumu (Int. TMS, CDCl_3) ; δ ppm ; 2.45 (5. konumdaki metil protonları, 3H, s), 4.2 (Benzil gurubunun metilen protonları, 2H, s), 7-7.6 (4,6,7,2',3',5',6' konumlarındaki protonlar, 7H, m).



A-III' un NMR spektrumu

5.1.4. 5-Metil-2-(p-bromobenzil)benzoksazol (A-IV)



Metod bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen sentezde 0.6158 g (0.005 mol) 4-metil-o-aminofenol, 2.1505 g (0.01 mol) p-bromofenilasetik asit kullanıldı. Reaksiyon ortamı, 130-140°C de homojenleştirildikten sonra 1 saat 110-120 °C de tutulup, daha sonraki 15 dakikada ısı 150-160 °C 'ye çıkarıldı. Bundan sonra 2.5 saatlik total süre tamamlanana dek ısı 120-130°C de tutularak reaksiyon gerçekleştirildi. Sentez sonunda % 43.68 verimle 0.6596 g saf ürün elde edildi.

E.N.; 51-52°C

R_f ; 0.87 (Solvan 1)

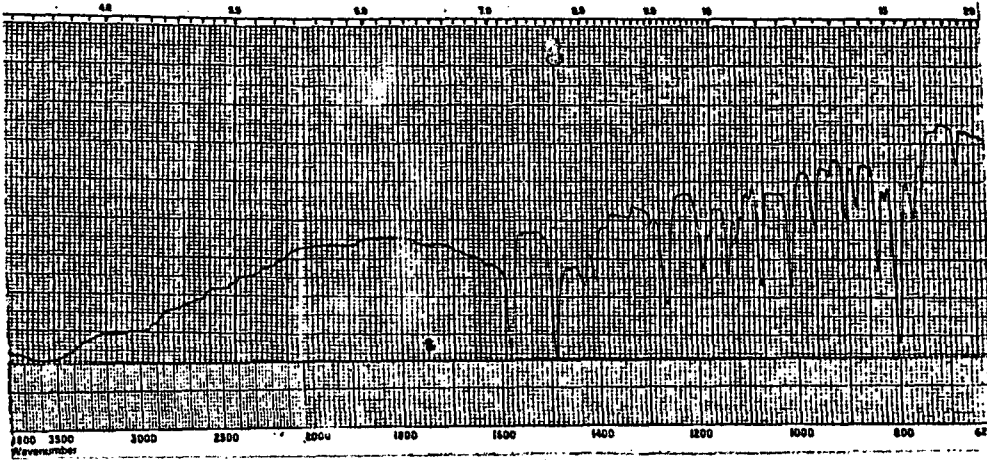
Elementel Analiz ; C₁₅H₁₂NOBr için,

Hesaplanan ; C % 59.60, H % 3.97, N % 4.63

Bulunan ; C % 59.42 , H % 4.15 , N % 5.01

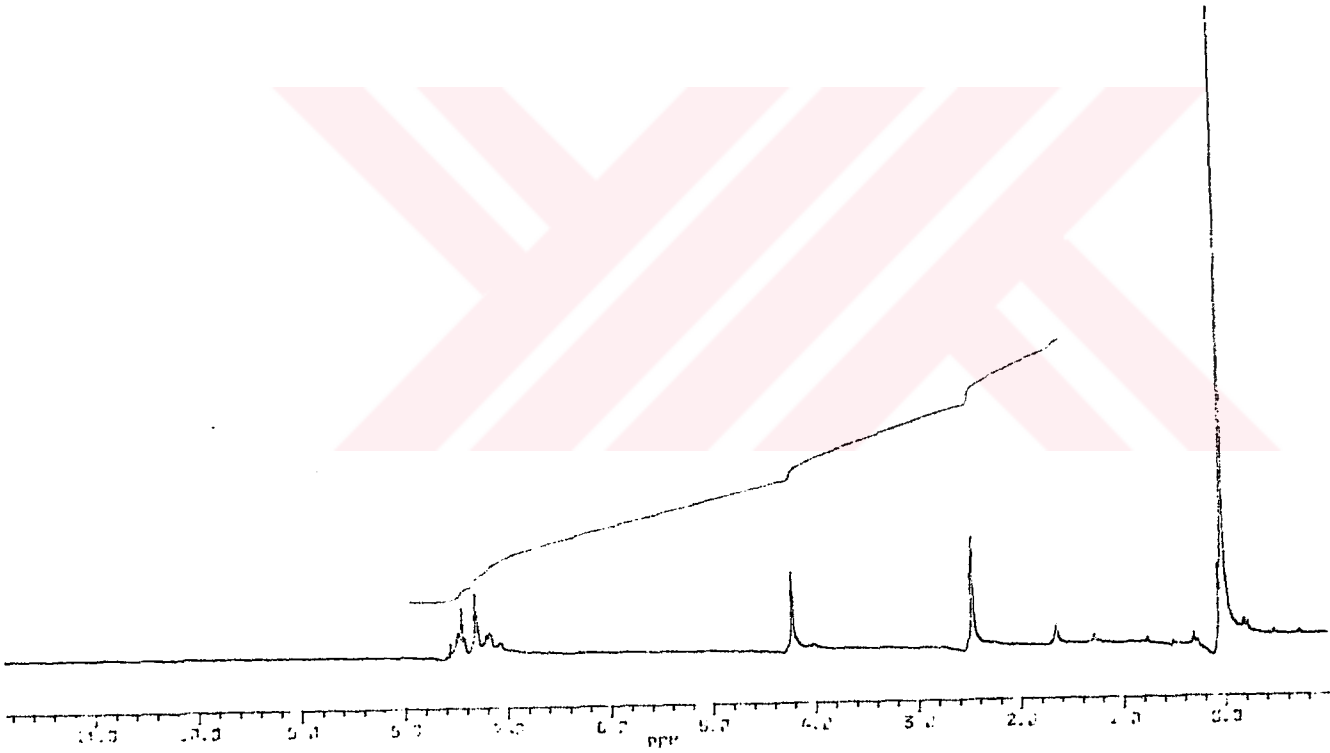
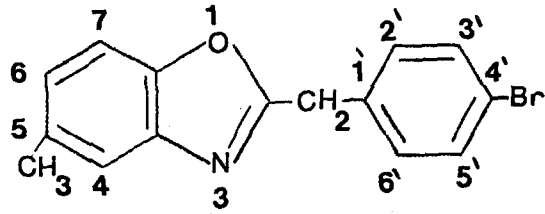
UV Spekturumu ; $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ); 285.6 (3.65),
278.2 (3.72), 231.2 (4.23).

IR Spekturumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ; 3000-3100 (Aromatik hidrojen gerilimi), 2920-3000 (CH₃ ve CH₂ hidrojen gerilimleri), 1570-1630 (C=N ve C=C gerilimleri), 1485 (Oksazol halka vibrasyonu), 1260-1080 (C-O-C gerilimleri), 770-820 (Aromatik hidrojenlerin düzlem dışı eğilim titreşimleri).



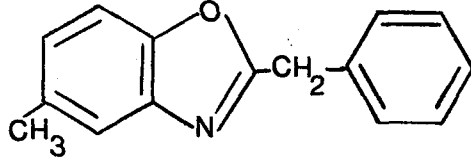
A-IV' ün IR Spekturumu

$^1\text{H-NMR}$ Spekturumu (Int. TMS, CDCl_3) ; δ ppm; 2.5 (5. konumdaki metil protonları, 3H, s), 4.2 (Benzil gurubunun metilen protonları, 2H, s), 7-7.6 (4,6,7,2',3',5',6' konumlarındaki protonlar, 7H, m).



A-IV' ün NMR spektrumu

5.1.5. 5-Metil-2-benzilbenzoksazol (A-V)



Metod bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen sentezde 0.6158 g (0.005 mol) 4-metil-o-aminofenol, 1.3615 g (0.01 mol) fenilasetik asit kullanıldı. Reaksiyon 2 saat 120-125 ° C 'lik ısıda yürütüldü. Sentez sonunda % 36.43 verimle 0.4062 g saf ürün elde edildi.

E.N.; 44 ° C

Elementel Analiz ; C₁₅H₁₃ON için,

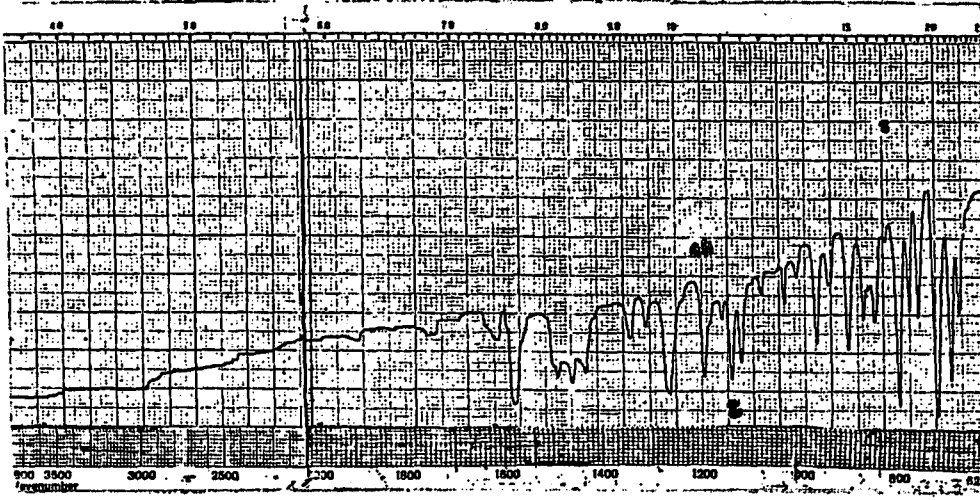
Hesaplanan ; C % 80.71, H % 5.82, N % 6.27

Bulunan ; C % 80.53 , H % 5.88 , N % 5.90

UV Spekturumu ; $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) ; 285.6 (3.67),
278.0 (3.72), 235.4 (4.09),
210.4 (4.23).

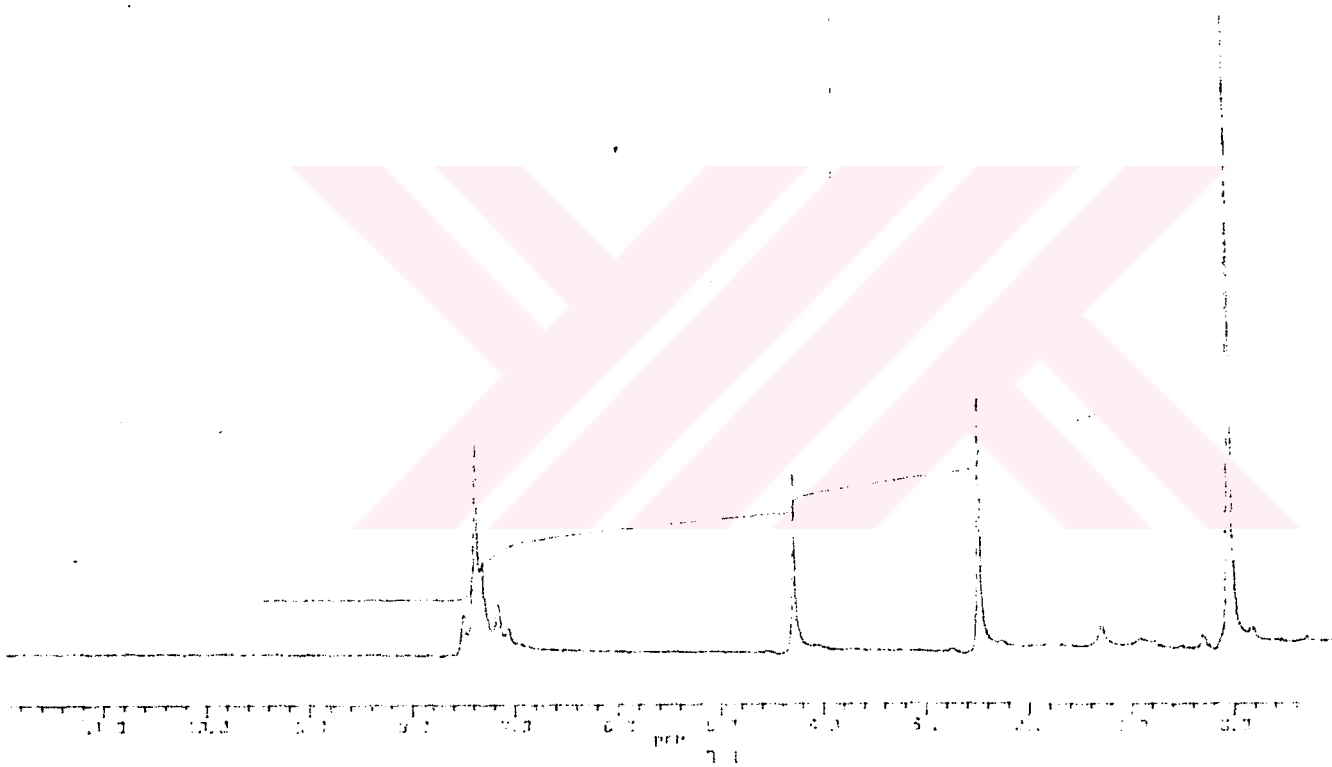
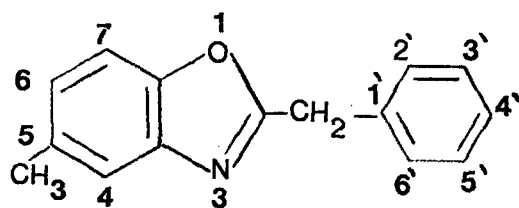
IR Spekturumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ; 3000-3100 (Aromatik hidrojen gerilimi), 2900-3000 (CH₃ ve CH₂ hidrojen gerilimleri), 1620-1570 (C=N ve C=C gerilimleri), 1480 (Oksazol halka vibrasyonu), 1250-1090 (C-O-C gerilimleri), 770-800 (Aromatik hidrojenlerin düzlem dışı eğilim titreşimleri).

Rf. 0.82 (Solvan I)



A-V ' in IR Spekturumu

$^1\text{H-NMR}$ Spekturumu (Int. TMS, CDCl_3) ; δ ppm ; 2.5 (5. konumdaki metil protonları, 3H, s), 4.3 (Benzil gurubunun metilen protonları, 2H, s), 7-7.6 (4,6,7,2', 3', 5', 6', 4' konumlarındaki protonlar, 8H, m).

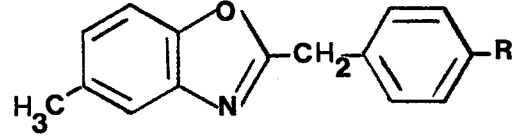


A-V' in NMR spektrumu

5.2. Sentez Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Aktiviteleri

Sentezlenen bileşiklerin, Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis, Bacillus subtilis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa ve gibi gram pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı gösterdikleri antibakteriyel etkileri ve Candida albicans'a karşı gösterdikleri antifungal etkileri Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MIK) değerleri şeklinde Tablo 5.1. de gösterilmiştir. Sözü edilen mikroorganizmalara karşı standart ilaç olarak denenen Ampisilin , Amoksisilin , Tetrasiklin , Gentamisin, Streptomisin , Oksikanazol, Haloprojin'in aktiviteleri de Tablo 5.1. de gösterilmiştir. Bulunan bu antibakteriyel ve antifungal etkilerin Minimum İnhibitör Konsantrasyon değerleri (MIK) µg/ml olarak verilmiştir.

Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin ve kullanılan ilaçların bulunan mikrobiyolojik aktiviteleri (µg/ml olarak MİK degerleri).



Bil. No.	R	S.a.*	S.f.*	B.s.*	E.c.*	K.p.*	P.a.*	C.a.*
1	NO ₂	25	50	6.25	50	12.5	25	25
2	NH ₂	25	50	6.25	50	12.5	25	12.5
3	Br	12.5	50	12.5	50	12.5	25	12.5
4	Cl	6.25	50	12.5	25	12.5	25	6.25
5	H	12.5	50	12.5	50	12.5	25	12.5
Ampisilin	-	0.78	0.78	0.78	3.12	12.5	400	-
Amoksisilin	-	0.78	0.78	0.78	3.12	12.5	400	-
Tetrasiklin	-	0.78	0.78	0.78	3.12	3.12	50	-
Gentamisin	-	0.78	12.5	0.78	3.12	1.56	12.5	-
Streptomisin	-	3.12	50	50	1.56	1.56	50	-
Oksikanazol	-	-	-	-	-	-	-	6.25
Haloprojin	-	-	-	-	-	-	-	6.25

S.a.* Staphylococcus aureus
S.f.* Streptococcus faecalis
B.s.* Bacillus subtilis
E.c.* Escherichia coli
K.p.* Klebsiella pneumoniae
P.a.* Pseudomonas aeruginosa
C.a.* Candida albicans

6. SONUÇ ve TARTIŞMA

Yapılan bu çalışmada beş yeni 5-metil-2-(p-süstitüe benzil)benzoksazol türevi bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşikler, para konumunda hidrojen, klor, brom, amino ve nitro gibi değişik fizikokimyasal özellikte süstitüentler taşımaktadırlar.

Bileşiklerin sentezleri için çalışmalar sonucunda en uygun su çekici katalizör olarak polifosforik asit (PPA) bulunduğundan, halka kapama işlemi PPA varlığında gerçekleştirilmiştir. PPA kullanılarak hem sentez tek basamakta oluşturulabilmiş, hem de PPA'nın ortamda oluşan suyu uzaklaştırma özelliğinden yararlanılarak ürünün hidroliz olma olasılığı ortadan kaldırılmıştır. Hazırlanan türevlerin sentezleri, 4-metil-o-aminofenol ile değişik p-süstitüefenilasetik asitlerin, PPA varlığında değişen ısı ve sürelerde, ısıtılması ile gerçekleştirilmiştir. (Şema 6.1)

Sentezlenen bileşikler mikrobiyolojik etki yönünden incelenmiştir. Mikrobiyolojik etki belirlenmesinde Disk, Oluk Silindir ve Tüpte Dilüsyon yöntemlerinden yararlanılmaktadır (9, 72). Denemelerimizde bileşiklerin difüzyonunu etkileyen çeşitli faktörlerin varlığı da düşünüldüğünden Tüpte Dilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca bu yöntemin diğerlerine oranla özellikle yeni sentezlenen maddeler için daha güvenilir sonuçlar verdiği de çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur (9, 72).

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel etkileri Gram-pozitif bakterilerden Staph. aureus, S. faecalis, B. sub-

tilis, Gram-negatif bakterilerden E. coli, K. pneumoniae, Ps. aeruginosa'ya karşı ve antifungal etkileri ve C. albicans'a karşı saptanmıştır. Standart ilaçlar olarak, Ampisilin, Amoksisilin, Tetrasiklin , Gentamisin, Streptomisin , Oksikanozol ve Haloprojin'in araştırılan mikroorganizmalara karşı etkileri aynı yöntem ve şartlarda test edilmiş ve bulunan MİK değerleri Tablo 5.1. de verilmiştir.

Genel olarak bileşikler dikkate değer etki göstermektedirler . Standart olarak kullanılan antibiyotikler ile sentezlenen bileşiklerin etkileri kıyaslanıldığında, bileşiklerin tümü S. faecalis için, Streptomisin ile aynı etkiyi göstermekte olup , Ps. aeruginosa'ya karşı, Ampisilin, Amoksisilin, Tetrasiklin ve Streptomisinden daha etkili bulunmuşlardır . Antifungal etki yönünden ise 5-metil-2-(p-klorobenzil) benzoksazol Haloprojin ile aynı etkiyi gösterirken, diğer bileşikler daha az etkiye sahiptirler.

Bundan önceki araştırmalarda sentezlenen ve mikrobiyolojik etkileri saptanan diğer 5-süstitüe-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevleri ile de , 5-metil-2-benzilbenzoksazol türevlerinin etkileri kıyaslanılmıştır. Bugüne dek sentezlenen 5-süstitüe-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerle C. albicans'a karşı bulunan mikrobiyolojik aktiviteleri ($\mu\text{g/ml}$ olarak MİK değerleri) Tablo 6.1. de gösterilmiştir.5. Konuma nitro, hidrojen ve klor gurubunun yerine metil gurubunun gelişi ile ele alınan tüm mikroorganizmalara karşı etki genellikle artmakta, bazen de aynı kalmaktadır.

Gram-pozitif bakterilerden Staph. aureus ve B. sub-

tilis'e karşı , metil taşıyan türevlerin diğerlerinden daha etkili oldukları gözlenmiştir. S. faecalis'e karşı ise tüm 2-benzilbenzoksazol türevleri aynı etkiyi göstermektedirler.

Gram-negatif bakterilerden E. coli için 5-metil-2-(p-klorobenzil)benzoksazol , diğer bileşiklerden daha etkili bulunmuştur. 5. Konumda metil ya da nitro gurubunun bulunması K. pneumoniae' ye karşı antibakteriyel etkide farklılık yaratmamasına karşın , 5. konumda hidrojen ya da klorun yer alması ile etki 5. konumda metil gurubu bulunduran türevlere göre düşmektedir. Ps. aeruginosa'ya karşı antibakteriyel etki ele alındığında , 5. konumda metil gurubunun yer alması, 5. konumda süstitüent bulunmamasına göre etkiyi yükseltirken , aynı konumda nitro ya da klor gurubunun bulunması , metil gurubu bulunduran türevlere göre etkide fark meydana getirmemektedir

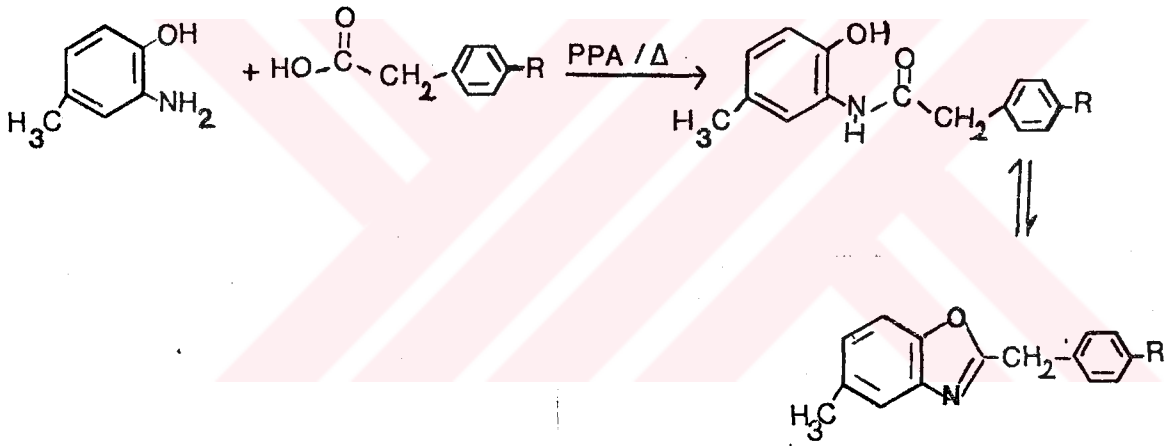
Antifungal etkiye gelince , 5-metil-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevleri 5. konumda hidrojen, klor ve nitro gurupları bulunduran çoğu 2-benzilbenzoksazol türevlerine kıyasla daha etkili bulunurken , bir kısmı ile de aynı etkiyi göstermektedirler.

5. Konumda metil gurubunun bulunması ile daha önce çalışılmış olan diğer 2-benzilbenzoksazol türevlerinde elde edilemeyen bir MİK değeri olan 6.2 µg/ml elde edilmiştir .

5-Metil-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin mikrobiyolojik etkilerinde genel olarak bir artış gözlenildiğinden, reseptör ile bağlanmada 5. konumda hidrojen bağı yapabilecek bir gurubun bulunmasının , önemli olmadığı görülmektedir . Ayrıca metil gurubu gibi 5. konumda halkanın elektron yoğunluğunu arttırıcı bir gurubun bulunmasında etki-

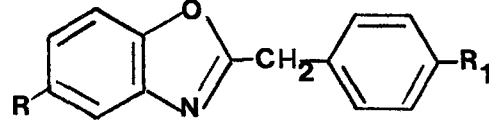
yi arttırmaktadır. Genel olarak, 5. konumda klor, nitro gibi elektonegatif ve halkayı dezaktive edecek gruplar etkiyi azaltmaktadırlar.

2-Benzilbenzoksazol türevlerinde etkinin daha net olarak hangi fizikokimyasal ve yapısal özelliklerden kaynaklandığının parametrik olarak ortaya konulabilmesi için, ileriki çalışmalarda kantitatif olarak yapı etki ilişkilerinin incelenmesi tasarlanmaktadır.



Şema 6.1

Tablo 6.1. 5-Süstitüe-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin gram(+) ve gram(-) bakterilerle C.albicans'a karşı bulunan mikrobiyolojik aktiviteleri (µg/ml olarak MİK değerleri)



Bil. No.	R	R1	S.a.	S.f.	B.s	E.c	K.p.	P.a.	C.a.
1	H	H	50	50	50	50	25	50	25
2	H	OMe	50	50	50	50	25	50	25
3	H	Br	50	50	50	50	25	50	25
4	H	Cl	50	50	50	50	25	50	25
5	H	NO ₂	50	50	50	50	25	50	25
6	Cl	H	50	50	25	50	25	25	25
7	Cl	OMe	50	50	25	50	25	25	25
8	Cl	Br	50	50	25	50	25	25	25
9	Cl	NO ₂	50	50	25	50	25	25	25
10	Cl	Cl	50	50	25	50	25	25	25
11	NO ₂	H	50	50	25	50	12.5	25	12.5
12	NO ₂	OMe	50	50	25	50	12.5	25	12.5
13	NO ₂	Br	50	50	25	50	12.5	25	12.5
14	NO ₂	Cl	50	50	25	50	12.5	25	12.5
15	NO ₂	NO ₂	50	50	25	50	12.5	25	12.5
16	Me	NO ₂	25	50	6.25	50	12.5	25	25
17	Me	NH ₂	25	50	6.25	50	12.5	25	12.5
18	Me	Br	12.5	50	12.5	50	12.5	25	12.5
19	Me	Cl	6.25	50	12.5	25	12.5	25	6.25
20	Me	H	12.5	50	12.5	50	12.5	25	12.5

S.a.; Staphylococcus aureus,
B.s.; Bacillus subtilis,
P.a.; Pseudomonas aeruginosa,
C.a.; Candida albicans

S.f.; Streptococcus faecalis,
E.c.; Escherichia coli,
K.p.; Klebsiella pneumoniae



7. ÖZET

Bu çalışmada, para konumunda hidrojen, amino, nitro, klor ve brom gurupları taşıyan 5 adet yeni 5-metil-2-(p-sübs-titüebenzil)benzoksazol türevi sentezlenmiştir. Bu türevler, 4-metil-2-aminofenol ile p-sübs-titüefenilasetik asitlerin polifosforik asit katalizörlüğünde ısıtılması ile elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin saflıkları I.T.K. ile kontrol edilip, erime noktaları saptanmış ve yapıları UV, IR, ¹H-NMR ve Elementel Analiz yöntemleri ile açıklanmıştır.

Elde edilen bileşiklerin, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus faecalis* gibi bazı Gram-pozitif *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi bazı Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel ve *Candida albicans*'a karşı antifungal etkileri, Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIK) değerleri şeklinde saptanmış ve bileşikler dikkate değer şekilde etkili bulunmuşlardır.

8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

THE SYNTHESIS, STRUCTURE ELUCIDATION AND ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF SOME 5-METHYL -2-(p-SUBSTITUTEDBENZYL)BENZOXAZOLE DERIVATIVES.

In this research, five original 5-methyl-2-(p-substitutedbenzyl)benzoxazole derivatives were synthesized by heating 4-methyl-2-aminophenol with p-substitutedphenylacetic acid in the presence of polyphosphoric acid.

The purity of the compounds were controlled by TLC and melting points were determined. Their structures were elucidated using UV, IR, ¹H-NMR and Elemental Analysis methods.

The antibacterial activity of these compounds against some gram-pozitive bacteria such as Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Streptococcus faecalis and some gram-negative bacteria such as Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas .aeruginosa and the antifungal activity against Candida albicans were determined as the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values and the compounds were found significantly active.

9. KAYNAKLAR

1. ABBOT, B.J., FUKUDA, D.S.; Microbiological modification of antibiotic A 23187 esters., U.S. 4,247,703, 27 Jan 1981, Ref; CA; 94; 190314 s, 1981.
2. ABBOT, B.J., FUKUDA, D.S., DORMAN, D.E., OCCOLOWITZ, J.L., DEBENO, M., FARHNER, L.; Microbial transformation of A 23187 a divalent cation ionophore antibiotic., Antimicrob. Agents. Chemother., 16;808-812, 1979, Ref; CA; 93; 68578 v, 1980.
3. AIZPURUA, J.M., PALOMO, C.; Reagents and synthetic methods 27 ;Improved synthesis of 2-substituted benzoxazoles induced by trimethylsilyl poliphosphate (PPSE)., Soc. Chimique de France Bulletin 142-144, 1984.
4. ARTEMENKO, M.V., CHISTYAKOVA, E.A., SLYUSARENKO, K.F., PRITULA, O.B.; Complexing of some alkyl and hydroxy-alkyl derivatives of benzoxazoles with silver salts. Ukr. Khim. Zh. 38; 137-141, 1972, Ref; CA;76; 120979 s, 1972.
5. BABCOCK, D.F., DEBER, C.M., DEBENO, M., MOLLOY, R.M., PREIFFER, D.R.; Halo-A-23187 derivatives. U.S. 4,227,002, 07 Oct 1980, Ref; CA; 94; 84099 r, 1981.
6. BAHNER, C.T., RIVES, L.M., Mc GAHA, S.W., RUTLEDGE, D., FORD, D., GOOCH, E., WESTBERRY, D., ZIEGLER, D., ZIEGLER, R.; Di- and tri-methoxystyryl derivatives of heterocyclic nitrogen compounds. Arzneim. Forsch., 31; 404-406, 1981, Ref; CA; 95; 17978 j, 1981.
7. BALLIO, A.; Bacteriostatic activity of thiol compounds. Ricerca Sci., 20; 1268-1274, 1959, Ref; CA; 45; 3902

- 1, CA; 42; 8867 d, 1951.
8. BECKETT, A.H., KERRIDGE, K.A.; 4-hydroxybenzazoles; Preparation and antibacterial activities. J. Pharm. Pharmacol. 8; 661-665, 1956.
9. BRANCH, A., STARKEY, D.H., POWER, E.E.; Diversifications in the tupe dilution test for antibiotic sensitivity of microorganisms., Appl. Microbiol., 13; 469-472, 1965.
10. BRAZ, G.I., MYASNIKOVA, G.V., YAKUBOVICH, A.Y.; Synthesis of 2-alkyl (aryl)substitutedbenzoxazoles from imido esters. Khim. Geterotsikl. Soedin., Akad. Nauk Latv. SSR 1, 147, 1965. Ref; CA; 63; 5622 f, 1965.
11. BRAZ, G.I., MYASNIKOVA, G.V., YAKUBOVICH, A.Y., BAZOV, V. P., KARDASH, I.E., PRAVEDNIKOV, A.N.; Synthesis of benzoxazoles from imino esters. I. 2-Alkyl (aryl)-substitutedbenzoxazoles. Khim. Geterosikl. Soedin. 2, 215-219, 1967. Ref; CA; 67; 116836 q, 1967.
12. BRENNEISEN, P., MARGOT, A.; Isothiocyanabenzazoles and use there of as antihelminthics., U.S. 3,586,670, 22 Jun 1971.
13. BROWN, D.J., DUNLAP, W.C., GRIGG, W.G., DANCKWERTZ, L.; Purine analogues as amplifiers of Phleomycin. III Some 2-alkylthio derivatives of Imidazole, Benzimidazole, Benzoxazole and Benzothiazole., Aust. J. Chem. 31; 447-450; 1978.
14. BYSTROV, V.F., BELAYA, Zh. N., GRUZ, B.E., SYROVA, G.P., TOLMACHEV, A.I., SHULEZHKO, L.M., YAKUPOL'SKII, L.M.; Reactivity constants of some 2-hetaryls; Zh.Obshch

- Khim. 38 (5), 1001-1005, 1968. Ref; CA; 69; 96568 q, 1968.
15. BYWATER, W.G., COLEMAN, W.R., KAMM, O., MERRITT, H.H.;
Synthetic anticonvulsants. The Preparation and Properties of some benzoxazoles. J. Am. Soc., 67; 905-907, 1945.
 16. CAVIER, R., RIPS, R.; Antihelmintic properties of two new benzoxazole derivatives., Bull. Soc. Pharm. Nancy., 81; 5-9, 1969.
 17. CELMER, W.D., CULLEN, W.P., MAEDA, H., TONE, J.; Polyether antibiotic from Streptomyces. U.S. 4,547,523, 15 Oct 1985, Ref; CA; 104; 49844 h, 1986.
 18. CHIRIAC, C.I.; A new convenient method for synthesis of benzoxazoles by a direct condensation reaction. Rev. Roum. Chim. 28; 37-39, 1983. Ref; CA; 99, 53648 t, 1983.
 19. CLAYTON, C.C.; Effect of certain benzimidazoles and related compounds upon azo dye destruction by liver homogenates (23789). Proceedings Soc. Exp. Biol. Medicine. 97; 510-512, 1958.
 20. COSSEY, H.D., GARTSIDE, R.N., STEPHENS, F.F.; The antimicrobial activity of benzothiazole basic ethers and related compounds. Some structure-activity relationships., Arzneimittelforsch., 16; 33-40, 1966.
 21. COSSEY, H.D., SHARPE, C.J., STEPHENS, F.F.; Some antimicrobial compounds in the heterocyclic series. Part III. Basic ethers of the benzothiazole and benzoxazole series., J. Chem. Soc., 4322-4330, 1963.

22. COURTALON, A.; 2-Phenylbenzoxazole derivatives, cosmetic ultraviolet screens. CIBA Ltd. Fr. 1,494,097, 08 Sep 1967, Ref; CA; 70; 4101 b, 1969.
23. COVELLO, M., DE SIMONE, F., DINI, A.; New iodinated organic compounds. 2-(iodoaryl)benzoxazoles. Rend. Accad. Sci. Fis. Mat., Naples 36, 219-225, 1969. Ref; CA; 75; 48960 p, 1971.
24. CUTTING, W.C., DREISBACH, R.H., NEFF, B.J.; Antiviral chemotherapy; Further Trials. Stanford Med. Bull. 6; 481-487, 1948.
25. DAIDONE, G., MAGGIO, B., SCHILLACI, D.; Salicylanilide and its heterocyclic analogues. A comparative study of their antimicrobial activity. Pharmazie; 45 1990.
26. DAVIS, D., LO, C., DIMOND, A.E.; Chemotherapeutic activity of unsubstituted heterocyclic compounds. Phytopathology. 44; 680-683, 1954. Ref; CA; 49; 4225 e, 1955.
27. DEBEND, M., MOLLOY, R.M.; Bromo-A-23187 derivatives. U.S. 4,227,003, 07 Oct 1980. Ref; CA; 94;84100 j, 1981.
28. DENISOVA, L.J., KOSAREVA, V.M., SOLODENKO, I.G.; Synthesis of benzoxazoles and testing of their antihelminthic activity in rats infected with Nippostrongylus. BYUL. VSES. In-ta Gel'mintol. 24; 25-27, 1979. Ref; CA; 92; 198312 u, 1980.
29. DESAI, R.D., HUNTER, R.F., KHALIDI, R.K.; The unsaturation and tautomeric mobility of heterocyclic compounds Part 5. Benzoxazoles. J. Chem. Soc. 1186-1190, 1934.

30. DUENNENBERGER, M., MAEDER, E., SIEGRIST, A.E., LIECHTI, P
; New 2-phenylbenzoxazoles as skin-protective agents
toward ultraviolet radiation. Ger. 1,201,953, 30 Sep
1965. Ref.; CA; 64; 5099 e, 1966.
31. DUNN, G.L., DIPASQUO, V.J.; Antiparasitic agents. 1.2-(
Nitro-heterocyclic)benzimidazoles, benzoxazoles and
benzothiazoles. J. Med. Chem., 9; 751-753, 1966.
32. DUNWELL, D.W., EVANS, D.; Synthesis and antiinflammatory
activity of some 2-aryl-6-benzoxazole acetic acid.
J. Med. Chem., 20; 797-801, 1977.
33. ECKSTEIN, Z., HETNARSKI, B., URBANSKI, T.; Chemical com-
pounds as fungicides. II. 3-Alkylmercuri- and 3-phen-
ylmercuri-2-benzoxazolinones and 6-halo-2-benzoxa-
zolinones. III. S-Alkylmercuri and S-phenylmercuri-2-
-mercaptobenzimidazoles and 2-mercaptobenzoxazoles.
Przemysl.Chem., 37; 44-46, 160-161, 1958. Ref; CA;52
; 13173 d, 1958.
34. ELNIMA, E.L., ZUBAIR, M.U., AL-BADR, A.A.; Antibacterial
and antifungal activities of benzimidazole and ben-
zoxazole derivatives. Antimicrob. Agents. Chemother.
19; 29-32, 1981. Ref; CA; 94; 133032 z, 1981.
35. ERGENÇ, N., GURSOY, A., ATEŞ, Ö.; Nükleer magnetik rezo-
nans spektroskopisi. İlaçların Tanınması ve Kantita-
tif Tayini. 3. Baskı s.205-255, 1984.
36. EVANS, D., DUNWELL, D.W., HICKS, T.A.; Benzoxazole deri-
vatives. Ger.Offen, 2,450,042, 24 Apr 1975. Ref; CA;
83; 97264 p, 1975.
37. EVANS, D.A., SACKS, C.E., KLESCHICK, W.A., TABER, T.R.;

- Polyether antibiotics synthesis. Total synthesis and absolute configuration of the ionophore A-23187. J. Am. Chem. Soc. 101; 6789-6791, 1978.
38. FIESER, L.F., FIESER, M.; Polyphosphoric acid. Reagents for Organic Synthesis, 1; 894-905, 1973.
39. FLEMING, I., WILLIAMS, D.H.; Nuclear Magnetic Resonance Spectra Spectroscopic Methods in Organic Chemistry, pp 74-146, 1973.
40. GALATIS, L.C.; Preparation of 2-phenylbenzoxazole. J. Am. Chem. Soc. 70; 1967, 1948.
41. GALE, R.M., HIGGINS, C.E., HOEHN, M.M.; Antibiotic A 23187, U.S. 3,923,823, 02 Dec 1975. Ref; CA; 84; 87964 y, 1976.
42. GARNER, R., MULLOCK, E.B., SUSCHIZKY, H.; 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, 1966.
43. GERJOVICH, H.J.; Fungucidal compositions comprising benzothiazole and benzoxazole carboxylic acid esters. U.S. 2,833,689, 6 May 1958. Ref; CA; 52; 17602 i, 1952.
44. GRYP, A.E.; Soil treating agents. Farben fabriken Bayer A -G. Neth. Appl. 6,505,511, 1 Nov 1965. Ref; CA; 64; 12679 g, 1966.
45. HAMER, F.M.; Some chain-substituted methinecyanines and styryl dyes. J. Chem. Soc. 1480-1498, 1959.
46. HASEBE, N.; Use of polyphosphoric acid in synthesis of 2-

- aryl-substituted benzoxazoles. Yamagata Daigaku Kiyo
, Shizen Kagaku, 8(4), 471-477, 1975. Ref; CA; 84;
43918 g, 1976.
47. HASKELL, T.H., PETERSON, F.E., WATSON, D., PLESSAS, N.R.,
CULBERTSON, T.; Neuraminidase inhibition and viral
chemotherapy. J. Med. Chem. 13; 697-704; 1970.
48. HAUGWITZ, R.D., ANGEL, R.G., JACOBS, G.A., MAURER, B.V.,
NARAYANAN, V.L., CRUTHERS, L.R., SZANTO, J.; Anti-
parasitic agents. 5. Synthesis and antihelmintic ac-
tivities of novel 2-heteroaromatic-substituted iso-
thiocyanatobenzoxazoles and benzothiazoles. J. Med.
Chem., 25; 969-974, 1982.
49. HEIN, D.W., ALHEIM, R.J., LEAVITT, J.J.; The use of poly-
phosphoric acid in the synthesis of 2-aryl and 2-alk-
yl-substituted benzimidazoles, benzoxazoles and ben-
zothiazoles. J. Am. Chem. Soc., 79; 427-429, 1957.
50. HEINDL, J., SCHROEDER, E., KELM, H.W.; Chemotherapeutic
nitroheterocycles. XX. Substituted 2-nitro-1,3,4-
thiadiazoles. J. Med. Chem.-Chim. Ther., 10; 121-124
, 1975. Ref; CA; 83; 164088 z, 1975.
51. HENRICH, F.; A relationship between fluorescence and che-
mical constitution in benzoxazole derivatives. Ber.
54B, 2492-2511, 1921.
52. HIGGINBOTTOM, R., SUSCHITZKY, H.; Synthesis of heterocyc-
lic compounds. II. Cyclization of o-nitrophenyl oxy-
gen ethers. J. Chem. Soc., 2367-2370, 1962.
53. HISANO, T., ICHIKAWA, M., TSUMOTO, K., TASAKI, M.; Syn-
thesis of benzoxazoles, benzothiazoles and benzimi-

- dazoles and evaluation of their antifungal, insecticidal and herbicidal activities. Chem. Pharm. Bull. 30; 2996-3004, 1982.
54. HOEHN, M.M., MICHEL, K.H.; Antibiotic A-33853, U.S., 4, 293,649, 06 Oct 1981. Ref; CA; 96; 33349 f, 1982.
55. HÖLLJES, E.L., WAGNER, E.G. and Jr.; Some reactions of nitriles as acid anammonides. J. Org. Chem. 9; 31-49, 1944.
56. IIZUKA, M., YAMAMOTO, M., MATSUMURA, J.; Oxazole compounds. Japan. 1426(67), Jan 24, Appl. Dec 12, 1963. Ref; CA; 66; 95028 q, 1967.
57. ITO, K., MIYAKE, M., TAKAHASHI, Y., YOSHINA, S.; Antifungal activity of nitrofurans derivatives. Bull. Pharm. Res. Inst. 74; 11-14, 1968. Ref; CA; 70; 45108c, 1970
58. KANAOKA, Y., HAMADA, T., YONEMITSU, O.; Polyphosphate ester as a synthetic agents. XIII. Synthesis of 2-substitutedbenzoxazoles and benzothiazoles with PPE. Chem. Pharm. Bull., 18; 587-590, 1970.
59. MAHMOUD, A.M., EL-EZBAWY, S.R., ABDELWAHAP, A.A., EL-SHERIEF, H.A.; Synthesis of some new aryl- and aralkyl-mercaptobenzoxazoles, -benzimidazoles and -benzothiazoles of biological interest. Acta Pharm. Jugosl., 32; 45-51, 1982. Ref; CA; 97; 6219 c, 1982.
60. MEYERS, F.H., JAMETZ, E., GOLDFIEN, A.; Part VII. Chemotherapeutic agents. Review of Medical Pharmacology. 5 th ed. 470-522, 1976.
61. MICHEL, K.H., BOECK, L.D., HOEHN, M.M.; The discovery, fermentation, isolation and structure of antibiotic

- A 33853 and its tetraacetyl derivative. J. Antibiot. , 37; 451-455, 1984. Ref; CA; 101; 108873 e, 1984.
62. NARAYANAN, V.L., HAUGWITZ, R.D.; Antihelminthic isothiocyanobenzoxazoles. U.S. Publ. Pat. Appl.B 486,280, 03 Feb 1976. Ref; CA; 85; 21332 e, 1976.
63. NARAYANAN, V.L., HAUGWITZ, R.D.; Pyridine containing isothiocyanobenzoxazoles. U.S. 3,985,755, 12 Oct 1976. Ref; CA; 86; 29793 x, 1977.
64. NEWMAN, M.S., KHANNA, V.K., KANAKARAJAN, K.; Polyether antibiotics synthesis and absolute configuration of the ionophore A-23187. J. Am. Chem. Soc., 101; 6789-6791, 1979.
65. NOYANALPAN, N., ŞENER, E.; 2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin sentez yapı aydınlatması ve anti-histaminik etkileri. FABAD, Farm.Bil.Der. 10, 275-286, 1985.
66. NOYANALPAN, N., ŞENER, E.; 5-Kloro-2-(p-süstitüebenzil)-benzoksazol türevlerinin sentez ve yapı aydınlatması ve antihistaminik etkileri. FABAD, Farm.Bil.Der. 11, 22-30, 1986.
67. NOYANALPAN, N., ŞENER, E.; 5-Nitro-2-(p-süstitüebenzil)-benzoksazol türevlerinin sentez yapı aydınlatması ve antihistaminik etkileri. FABAD, Farm.Bil.Der. 11, 111-119, 1986.
68. OGAWA, T., NAKAHARA, Y., TAKAGI, K., FUJITA, A.; Antibiotic A 23187 methyl ester. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 60,169,485, 02 Sep 1985. Ref; CA; 104; 130222a, 1986
69. OHSAWA, A., KAWAGUCHI, T., IGETA, H.; Flash vacuum pyroly

- sis of aromatic oximes. Chem. Pharm. Bull. 30; 4350-4358, 1982. Ref; CA; 98; 179257 n, 1983.
70. OSMAN, A., BASSIOUNI, I.; 2-Arylnaphtoxazoles and some other condensed oxazoles. J. Org. Chem., 27; 588-561, 1962.
71. ÜZDEN, S., ÜZDEN, T., ŞENER, E., YALÇIN, I., AKIN, A., YILDIZ, S.; 5-Nitro-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin, sentez yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkileri. IV. FABAD, Farm.Bil.Der. 12; 39-47, 1987.
72. ÜZSAN, K.; Antimikrobik Ajanların Kullanılışında Laboratuvarın Yeri., TOLUNAY, F.C., AYHAN, I.H., KAYMAKÇALAN, Ş.; Klinik Farmakoloji, Ankara, Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, II; 69-93, 1977.
73. PHILLIPS, M.K., KELL, D.B.; A benzoxazole inhibitor of NADH dehydrogenase in Paracoccus denitrificans. Microbiology Letters, 11; 111-113, 1981.
74. PHILLIPS, M.A.; The formation of 2-substituted benzimidazoles. J. Chem. Soc. 2393, 1928.
75. PIANKA, M.; Studies in Fungitoxicity. VII. Fungicidal activity of certain ethylenes and heterocyclic compounds substituted with the 2,4-dinitrophenylthio group. J. Sci. Food Agr. 19; 507-512, 1968.
76. PRUDHOMME, M., GUYOT, J., JEMINET, G.; Semi-synthesis of A 23187 (Calcimycin) analogs IV. Cation carrier properties in mitochondria of analogs with modified benzoxazole rings. Antimicrobial Activity, J. Antibiot. , 39; 934-937, 1986.

77. RABILLOUD, G., SILLON, B.; Reactions of benzoic acid and with orthosubstituted anilines in a triphenylphosphite-pyridine mixture. C.R. Hebd. Seances. Acad. Sci., Ser.C.288; 559-560, 1979. Ref; CA; 91; 192954e, 1979
78. RASH, F.H., SWANSON, C.E.; 2-Substituted benzoxazoles. Ger.Offen. 1,939,072, 05 Feb 1970.
79. SADASIVASHANKAR, M., REDDY, Y.D., CHARYA, M.A.S., REDDY, S.M.; Antifungal and antibacterial activity of some substituted benzoxazoles, Part 1. Indian Phytopathol, 37; 366-367, 1985. Ref; CA; 103; 3514 b, 1985.
80. SAUNDERS, J.C., WILLIAMSON, W.R.N.; 1,2-Benzisoxazole derivatives. Ger.Offen 2,450,053, 24 Apr 1975. Ref; CA; 83; 97263 n, 1975.
81. SCHRAUFSTATTER, E.; Formation of heavy metal complexes and antibacterial action. Z. Naturforsch., 5B;190-195, 1950.
82. SCHULZE, W., FUTSCHE, W., JUNGSTAND, W.; Schiff bases and phenylnitrones of some N-Heterocyclic compounds. Arzneim Forsch. 15 ; 1235-1238, 1965.
83. SHEN, T.Y., DORN, C.P.J., LI, J.P.; Antiinflammatory analgesic and antipyretic 4-(benzoxazol-2-yl)phenylacetic acid compounds. Ger.Offen., 2,145,203, 16 Mar 1972. Ref; CA; 77; 48442 n, 1972.
84. SKINNER, W.A., GUALTIERE, F., BRODY, G., FIEDELSTEEL, A. H.; Antiviral agents. 1-Benzothiazole and benzoxazole analogs of 2-(α -hydroxybenzyl)benzimidazole. J. Med. Chem. 14; 546-549, 1971.
85. SKRAUP, S.; Addition reactions and ring fission of cer-

- tain heterocyclic compounds. Ann. 1-92, 1919. Ref; CA; 14; 927 , 1920.
86. SOMAYAJULU, V.V., SUBBA RAO, N.V.; Search for physiologically active compounds. VIII. Synthesis of benzoxazoles from o-aminophenols and aromatic aldehydes. Proc Indian Acad. Sci. Sect. A.59; 396-402, 1964. Ref; CA ; 62; 1639 f, 1965.
87. STEPHENS, F.F., BOWER, J.D.; The preparation of benzimidazoles and benzoxazoles from Schiff's Bases. Part I. J. Chem. Soc. 2971-2972, 1949.
88. STREHLKE, P., SCHRÖEDER, E.; Chemotherapeutische nitroheterocyclen XIV. 2-(5-nitro-2-thiazolyl)benzimidazole und verwandte verbindungen. Chimie Therapeutique, 5 ; 571-573, 1973.
89. SYCHEVA, T.P., KISELEVA, I.D., SHCHUKINA, M.N.; Compounds with potential antitubercular activity. XI. Synthesis of some derivatives of 2-aminobenzoxazole. Khim. Geterotsikl. Soedin. Akad. Nauk. Latv. SSSR, 2; 205-211, 1966. Ref; CA; 65; 2241 b, 1966.
90. SYCHEVA, T.P., KISELEVA, I.D., SHCHUKINA, M.N.; Synthesis of 3-phenyl and 3-phenyl-1-methylimidazo (5,1-b)benzoxazoles. Khim. Geterotsikl. Soedin. 5, 690-693, 1966 Ref; CA; 66; 75954 k.
91. SYCHEVA, T.P., KISELEVA, I.D., SHCHUKINA, M.N.; Compounds with potential antitubercular activity. XIII. N-(benzoxazol-2-yl)-N-phenylthioureas. Khim. Geterotsikl. Soedin., 5; 687-689, 1966. Ref; CA; 66; 104937 q, 1967
92. SYCHEVA, T.P., KISELEVA, I.D., SHCHUKINA, M.N.; Compounds

- 11; 391-396, 1987.
99. TABATA, T., KONDO, T.; Protection of Shiitake fungus from mycoparasites by fungucidal agents. 4. Selective antifungal activity of 5-substitutedmethyl-2-benzimidazole carbamates, 2-aryl and 2-alkylsubstituted benzimidazole derivatives upon the Mycelium of Shiitake fungus and its mycoparasites. Mokuzaï Gakkaishi 23; 504-508, 1977. Ref; CA; 88; 33004 z, 1978.
100. TAKAHI, Y., YAMAMOTO, S., KAWAKUBO, K., YOSHITAKE, H., KIMURA, T.; Benzoxazole derivatives as pesticides. Japan Kokai, 74, 86,545, 19 Aug 1974. Ref; CA; 82; 120100 x, 1975.
101. TANIMOTO, S., OHSONE, M., ODA, R.; Condensation of N-arylamidines with o-phenylendiamine or o-aminophenol Kogyo Kagaku Zasshi, 69, 2015-2016, 1966. Ref; CA; 67; 43737 w.
102. TAUER, E., GRELLMANN, K.H.; Photochemical and thermal reactions of aromatic Schiff Bases. J. Org. Chem., 46; 4252-4258, 1981.
103. TERASHIMA, M., ISHII, M.; A facile synthesis of 2-substituted derivatives. Synthesis, 6; 484-485, 1982.
104. UNO, H., KUROKAWA, M., YOSHINOBU, M.; Methane-sulfonamide derivatives. U.S., 4,172,896, 30 Oct 1979. Ref; CA; 92; 181160 v, 1980.
105. U.V. ATLAS ; Organischer Verbindungen, vol;5, H6/1; 1971
106. VERTINSKAYA, M.K., GOVOROVA, S.V.; Possible application of biochemical models for screening antihelmintics. Tr. Gel'mintol. Lab. Akad. Nauk SSSR., 32;20-24,

- with potential antitubercular activity. XIV. Benzoxazol-2-yl-hydrazines. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1; 43-47, 1967. Ref; CA; 67; 64274 h, 1967.
93. SYCHEVA, T.P., SHCHUKINA, M.N.; Compounds with potential antitubercular activity. X. Derivatives of benzoxazole-2-carboxylic acid. Biol. Aktivn. Soedin., Akad. Nauk SSSR, 46-51, 1965. Ref; CA; 64; 6633 d, 1966.
94. ŞENER, E.; 5-Süstitüe-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatması ve yapı-etki ilişkileri üzerinde araştırmalar. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi. Ankara, 1983.
95. ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T.; 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin sentez yapı aydınlatması ve mikrobiyolojik etkileri-I, FABAD, Farm.Bil.Der., 11; 190-202, 1986.
96. ŞENER, E., YALÇIN, İ., SUNGUR, E. ; QSAR of some anti fungal Benzoxazole and Oxazolo (4 , 5-b) pyridines against Candida albicans , Quantitative Structure - Activity Relationships in Pharmacy. Chemistry and Biology., 1991.
(Baskıda).
97. ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKIN, A., NOYANALPAN, N.; Antifungal activity of 2-benzylbenzoxazole derivatives and QSARs by Free-Wilson Analysis., Gazi Ecz. Fak. Der. 4; 1-9, 1987.
98. ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T.; Synthesis and antimicrobial activities of 5-amino-2-(p-substitutedphenyl)benzoxazole derivatives. Doga Bil. Der.,

1984. Ref; CA; 101; 163106 g, 1984.

107. WAGNER, G., EPPNER, B.; Synthesis of 2-(4-amidinophenyl) benzofuran, -benzoxazole. Pharmazie 35; 285-288, 1980
108. WAGNER, H.W., VONDERBANK, H.; Tuberculostatic effect of some primary amines. Z. Ges. Expil. Med., 115; 66-81, 1949. Ref; CA; 44; 9070 g, 1950.
109. WAGNER-JAUREGG, Th., WAGNER, W.H., VONDERBANK, H.; Über die hemmwirkung einiger amine auf das wachstum von tuberkelbazillen. Naturwissenschaften, 36;30, 1949.
110. WINKELMANN, E., RAETHER, W., SINHARAY, A.; A chemotherapeutically active nitro compounds. Arzneim. Forsch., 28; 351-366, 1978.
111. YALÇIN, I., ŞENER, E., ÜZDEN, T., ÜZDEN, S.; The quantitative structure-activity relationships of antibacterial active 2-(p-substitutedphenyl)benzoxazole derivatives against gram(+) bacteria using the combinations of some hydrophobic, electronic and steric parameters. FABAD, Farm.Bil.Der.; 12; 48-55, 1987.
112. YALÇIN, I., ŞENER, E., ÜZDEN, S., ÜZDEN, T.; 5-Kloro-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkileri-II. FABAD, Farm.Bil.Der., 11; 257-269, 1986.
113. YALÇIN, I., ŞENER, E., ÜZDEN, S., ÜZDEN, T.; Candida albicansa karşı etkili 5-nitro-2-(p-süstitüefenil)-benzoksazol türevlerinin kantitatif yapı-etki ilişkileri. Kimya 86, 17-20 Eylül, 1986 Ankara. III. Kimya ve Kimya Mühendisliği Simpozyumu Özet Kitabı.S;68
114. YILDIZ, I.; Bazı 5-süstitüe-2-(2-feniletıl) ve 5-sübs-

titue-2-(2-siklohekziletıl)benzoksazol türevlerinin, sentez ve yapı aydınlatması ve antimikrobiyal etkileri. A.O. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Ankara 1989.

115. ZAKHS, E.R., PONYAEV, A.I., SERGEEV, A.M., FROLOVA, T.I., EL'TSOV, A.V.; Synthesis and study of the photochromic properties of nitrobenzyl derivatives of benzazoles. Zh. Org. Khim., 15; 2129-2136, 1979. Ref; CA; 92; 76407 h, 1980.

ÖZGEÇMİŞ

1968 yılında Ankara'da doğdum. İlkokulu Fatih İlkokulunda, Ortaokul ve Liseyi Halide Edip Lisesinde tamamladıktan sonra 1985 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesine girdim ve 1989 yılında mezun oldum. Aynı yıl Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans öğrenimime başladım ve bir yıl sonra aynı anabilim dalına araştırma görevlisi olarak atandım. Halen Farmasötik Kimya Anabilim Dalında aynı görevi sürdürmekteyim.

