

11099

ANKARA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI 5-SÜBSTİTÜE-2-(2-FENİLETİL) VE 5-SÜBSTİTÜE-2-(2-SİKLOHEK-
ZİLETİL)BENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZ, YAPI AYDINLATMA-
SI VE ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİ

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Ecz. İlkay YILDIZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. İsmail YALÇIN

ANKARA - 1989



AÍLEME;

	<u>SAYFA</u>
1. İÇİNDEKİLER	1
2. ÖNSÖZ	3
3. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER	5
3.1. Giriş ve Amaç	5
3.2. Genel Bilgiler	7
3.2.1. Kemoterapötik etki yönünden incelenen benzoksazol türevleri	7
3.2.1.1. Antibakteriyel etki gösteren benzoksazol türevleri	7
3.2.1.2. Antiviral etki gösteren benzoksazol türevleri	20
3.2.1.3. Antifungal etki gösteren benzoksazol türevleri	23
3.2.1.4. Antihelmentik etki gösteren benzoksazol türevleri	30
3.2.1.5. Tüberkülostatik etki gösteren benzoksazol türevleri	35
3.2.1.6. Antitümör etki gösteren benzoksazol türevleri	37
3.2.1.7. Antiprotozo etki gösteren benzoksazol türevleri	40
3.2.2. Benzoksazol türevlerinin sentez yöntemleri	41
3.2.2.1. Benzoksazol halkasının genel sentez yöntemleri	41
3.2.2.2. 2-(2-Feniletıl)benzoksazol türevlerinin sentez yöntemleri	46
4. MATERİYAL ve METOD	51
4.1. Materyaller	51
4.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	51
4.1.2. Kullanılan araç ve gereçler	51

4.2. Metodlar	52
4.2.1. Elde edilen bileşiklerin sentez ve saflaştırma yöntemleri	52
4.2.2.1. Ultraviyole spektral analizleri	54
4.2.2.2. Infrared spektral analizleri	55
4.2.2.3. NMR spektral analizleri	56
4.2.2.4. Elementel analizleri	57
4.2.3. Sentez edilen bileşiklerin mikrobiyolojik etki tayin yöntemi	57
4.2.3.1. Antibakteriyel etkinin tayini	59
4.2.3.2. Antifungal etkinin tayini	60
5. BULGULAR	61
5.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları	61
5.1.1. 5-Kloro-2-(2-feniletıl)benzoksazol (A ₁)	61
5.1.2. 5-Nitro-2-(2-feniletıl)benzoksazol (A ₂)	64
5.1.3. 5-Kloro-2-(2-siklohekziletıl)benzoksazol (A ₃)	67
5.1.4. 5-Amino-2-(2-siklohekziletıl)benzoksazol (A ₄)	70
5.2. Sentez Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Aktiviteleri	73
6. SONUÇ ve TARTIŞMA	75
7. ÖZET	79
8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	80
9. KAYNAKLAR	81

2. ÖNSÖZ

Bir araştırıcının herşeyden önce, sabırlı olmayı bilmesinin şart olduğuna inanıyorum. İyi bir araştırıcının, bilgi, gözlem, dikkat, sağduyu, inanç ve işini sevmek gibi birçok özelliklere sahip olması gerektiğini biliyorum. Fakat bu becerilere ulaşmak her insan için pek kolay gibi görünmüyor bana. Ancak yılmadan çalışarak ve kendini geliştirmek yolunda sabırla ilerleyerek bu becerilere yaklaşılabılır inancındayım. Hergün yeni bir şeyler öğrendiğim ve mesleğimle ilgili bilgilerimi geliştirdiğim için yaptığım işi çok seviyorum.

Araştırmalarım sırasında, herkes gibi benimde ümitsizliğe düştüğüm bazı anlarım oldu. İşte bu anlarda en başta hocam, Sayın Doç.Dr. İsmail YALÇIN'ın, Sayın Ecz. M.Cemal ÖREN'in, Sayın Ecz. Hülya TURGUT'un ve ailemin yardımları en büyük cesaret kaynağım oldu. Bu konuda kendimi şanslı sayıyor ve çevremde örnek alacağım kişilerin bulunmasından mutluluk duyuyorum.

Çalışmalarımın ürünü olan bu Yüksek Lisans Tezi'nin hazırlanmasında bilimsel katkıları, sürekli denetimi ve her zaman her konuda destek ve yardımları ile bana güç veren hocam, Sayın Doç.Dr. İsmail YALÇIN'a içten teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof.Dr. Rahmiye ERTAN başta olmak üzere, tüm öğretim üye ve yardımcılara teşekkür ederim.

Tez çalışmamı proje olarak kabul eden ve araştırmayı maddi

açından destekleyen Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu Kurumuna teşekkür ederim.

Mikrobiyolojik çalışmalarımın yapılmasında yardımcı olan A.Ü. Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim Dalı Başkanı, Sayın Prof.Dr. Ahmet AKIN'a, elementel analiz verilerinin Orta Doğu Teknik Üniversitesi'nde alınmasına yardımcı olan A.Ü. Fen Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof.Dr. Ural AKBULUT'a, ¹H-NMR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Jandarma Narkotik Laboratuvar amiri, Sayın Albay Dr. Namık EVREN'e, IR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalına, Tablo ve Şemaların çizilmesinde yardımcı olan, Sayın Ecz. M. Cemal ÖREN'e ve tezimi yazabilmem için gerekli yardımı esirgemeyen Ankara Eczacı Odası Başkanı, Sayın Dr. Akın ÇUBUKCU başta olmak üzere tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

3. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

3.1. Giriş ve Amaç

Benzoksazol halkası organizmanın yapı taşlarından olan adenin ve guanin yapılarına benzerliği nedeniyle dikkati çeken bir heterosiklik halka sistemidir. Benzoksazol halka sistemi üzerinde gerçekleştirilen araştırmalar, bu bileşiklerde özellikle analjezik (36), antienflamatuvar (37, 28, 35, 39, 76, 15), antibakteriyel (19, 20, 33, 40, 50, 69, 90, 92, 107), antifungal (69, 90, 91, 103, 106, 107) ve antiviral (22, 60) aktivitelerin bulunduğunu göstermiştir.

Günümüzde tedavi amacıyla tüketilen ilaçlar arasında antimikrobiyal etkili olanların ilk sıralarda yer aldığı görülmektedir (57). Fakat kullanılan bu ilaçlara karşı zaman içerisinde mikroorganizmaların rezistans kazanması veya istenilmeyen bazı yan etkilerinin bulunması kullanım alanlarını kısıtlamaktadır. Bu durum araştırmacıları daha etkili ve geniş spektruma sahip antimikrobiyal ilaçların bulunması çalışmalarına yönlendirmektedir. Yapılan araştırmalar benzoksazol türevlerinde bu amaçla araştırılan ve mikrobiyolojik aktiviteleri yönünden kayda değer sonuçlar veren bileşikler olduğunu göstermektedir (19, 20, 22, 33, 40, 50, 60, 69, 90, 92, 103, 106). Bu konudaki araştırmalar genellikle, etki yönünden potent aktiviteyi gösteren türevlerin tasarımı çalışmalarını kapsamaktadır. Henüz klinik düzeyde kullanıma sahip antimikrobiyal etkili bir benzoksazol türevi, ilaç olarak ortaya çıkarılamamıştır. Bu çalışmada, bazı yeni benzoksazol türevleri elde

edilerek, antimikrobiyal etki yönünden, şu ana kadar araştırılan bileşiklerden daha aktif olan yeni benzoksazol türevlerine ulaşılması amaçlanmıştır.

Çalışmalar benzoksazol türevlerinin en fazla 2. konumdan süstitüe edildiklerini ortaya koymaktadır (14). Bu konumdaki gruplar genellikle etkiyi yönlendirirken (14, 28), diğer konumlardaki gruplar etki şiddetinde rol oynamaktadırlar (28, 29). Özellikle 5. konumun bu bakımdan önemli olduğu saptanmıştır (21, 31, 78, 84, 97, 98).

Elde edilen bu bilgilerden hareketle araştırmada benzoksazol halkası taşıyan bazı yeni türevlerin sentezlenerek antibakteriyel ve antifungal etkileri yönünden incelenmesi düşünülmektedir. Sentezi tasarlanan benzoksazol türevleri 2. ve 5. konumlarda değişik süstitüentler taşıyan bileşiklerdir. 2.Konumda yer alması istenilen yapılar 2-feniletıl ve 2-sikloheksiletıl gruplarıdır. Böylece benzoksazol yapısına 2. konumdan etıl köprüsü ile bağlanmış, değişik fizikokimyasal ve yapısal özelliklere sahip grupları içeren türevlerin, mikrobiyolojik etki yönünden incelenmesi düşünülmektedir. 2. Konumdaki bu süstitüsyonun yanı sıra, benzoksazol halkasının 5. konumunda da klor, nitro ve amin gibi grupların bulunması ile oluşturulacak 2,5-disüstitüebenzoksazol yapılarının sentezlenerek antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla sentezleri gerçekleştirilecek dört değişik benzoksazol türevinin antibakteriyel etkileri bazı gram pozitif ve gram negatif bakterilere, antifungal etkileri ise Candida albicansa karşı incelenecektir.

3.2. Genel Bilgiler

3.2.1. Kemoterapötik etki yönünden incelenen benzoksazol türevleri

Benzoksazol yapısı içeren türevlerin günümüze kadar araştırılan kemoterapötik etkileri aşağıda verilen şekilde incelenebilir.

- 1- Antibakteriyel etki gösteren benzoksazol türevleri
- 2- Antiviral etki gösteren benzoksazol türevleri
- 3- Antifungal etki gösteren benzoksazol türevleri
- 4- Antihelmentik etki gösteren benzoksazol türevleri
- 5- Tüberkülostatik etki gösteren benzoksazol türevleri
- 6- Antitümör etki gösteren benzoksazol türevleri
- 7- Antiprotozo etki gösteren benzoksazol türevleri

3.2.1.1. Antibakteriyel etki gösteren benzoksazol türevleri

Benzoksazol yapısında antibakteriyel etki için genellikle 2. konumda süstitüent içeren türevler ele alınmıştır. Bunun yanı sıra 3. konuma karboksilik asid veya esteri, 4. konuma ise amin veya metilamin getirilmiştir. İlk defa 1950 yılında Schraufstatter 2-merkaptobenzoksazolün antibakteriyel etkisini incelemiştir (79).Ballio' da 2-merkaptobenzoksazol türevinde antibakteriyel etkiyi saptamış, etki için benzen halkasının gerekli olmadığını savunurken oksazolün redüksiyonunun etkiyi ortadan kaldırdığını bildirmiştir (7).

Davis ve Ark., benzoksazol halkasının domatesteki fusariumlar

için kemoterapötik etkili olduğunu gösterdiler (23). Beckett ve Kerridge, 4. konumda hidroksil grubu bulunan 2-sübstitüebenzoksazol türevlerinde antibakteriyel etkileri incelemişlerdir (8). Cossey ve Ark., 2-(p-dialkilaminoalkoksifenil)benzoksazolün kuaterner amonyum bileşiklerinin bakterilere karşı etkili olduklarını bildirdikten sonra (20), benzoksazol yapısında 2. konumdan kükürt köprüsü taşıyan 2-(sübstitüefeniltiyo)-benzoksazol yapısında da antibakteriyel etkiyi araştırmışlardır (19).

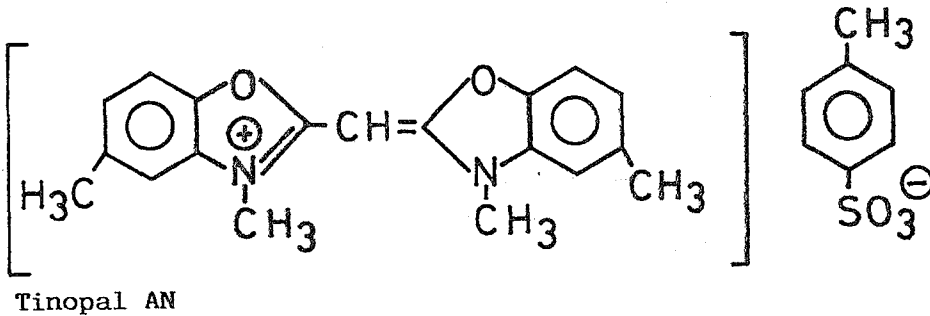
Artemenko ve Ark. 2-hidroksimetilbenzoksazol yapısında da kayda değer ölçüde antibakteriyel etkiye rastladılar (4). Heindl ve Ark. 2-(2-benzoksazoliltiyo)-5-nitro-1,3,4-tiyadiazollerin Staphylococcus aureus ve Escherichia coli bakterilerine karşı antibakteriyel etkili olduklarını göstermişlerdir (53). Brown ve Ark., 2-karbamoilalkiltiyobenzoksazol türevlerinin (13), Winkelmann ve Ark. ise 2-[(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)metiltiyo]benzoksazolün antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını belirtmişlerdir (103).

1976 Yılında Gale ve Ark. tarafından, daha sonra da Evans ve Ark. tarafından A 23187 kodlu Kalsimisin adı verilen benzoksazol türevi semisentetik olarak hazırlanmıştır (44, 38). Gram (-) bakterilere karşı inhibitör etkili olan bu antibiyotiğin doğal kısmı Streptomyces chartreusis NRRL 11407 suşundan izole edilmiştir (1). Araştırmacılar, Kalsimisinin antibakteriyel etkisinin, karaciğer mitokondri membranında bulunan Mg⁺⁺ ve Ca⁺⁺ gibi katyonlarla oluşturduğu dimerik kompleksten kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (2,74).

Abbott ve Ark., 200 ün üzerinde rastgele seçilen mikroorganizma

lardan hiçbirinin Kalsimisine direnç göstermediğini belirtmişlerdir (2). Kalsimisinin metil esterini de hazırlamışlardır (1). Fakat ester yapısının oluşturulması nedeni ile karboksil grubundan kaynaklanan iyonofor özelliğın ortadan kaldırıldığı ve bu türevlerin mitokondri membranında bulunan iki değerlikli katyonlarla dimerik kompleksler oluşturamadıkları görüşünü savunmuşlardır (2). Debono ve Ark. Bromo-A-23187 türevinde (24), Babcock ve Ark. ise Halo-A-23187 türevinde antibakteriyel aktiviteyi araştırmışlardır (5). Fakat yapıya halojen girmesinin antibakteriyel etkiyi azalttığı gözlenmiştir.

Elnima ve Ark. çeşitli benzoksazol türevlerinde antibakteriyel etkiyi araştırdılar (33). *Staphylococcus aureus*un % 90 inhibisyonu için minimum inhibitör konsantrasyonunun 25 ve 50 µg/ml olduğunu saptadılar. Phillips ve Kell, Tinopal AN adı verilen (1,1-bis(3,N-o-di-metil-benzoksazol-2-il)metin) p-toluensülfonatin güçlü bakterisit ajan olduğunu saptadılar (72). Özellikle solunuma ait *Paracoccus denitrificans* bakterisine karşı çok duyarlı olduğunu bulmuşlardır.

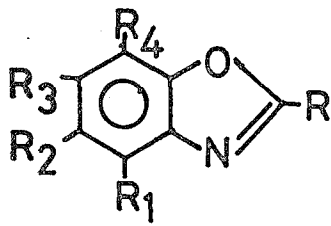


Michel ve Ark. *Streptomyces* türlerinin NRRL 12068 suşundan elde ettikleri A 33853 koduyla isimlendirilen benzoksazol türevinin bakterileri inhibe ettiğini gözlemişlerdir (60). Sadasivashankar ve Ark. tarafından 6-(2-pirazolo) ve 6-(2-isoksazolo)benzoksazoller ise

Escherichia coli, Staphylococcus lutea. S. aureus ve Bcillus magaterium a karşı incelemiş, fakat bu bakterilere karşı inaktif bulmuşlardır (77). Celmer ve Ark. CP-61-405 kodu ile adlandırdıkları diğer bir benzoksazol yapısı içeren antibiyotiği semisentetik hazırlayarak, gram (+) bakterilere karşı antibakteriyel aktivitesini incelemişlerdir (16).

Antibakteriyel etki yönünden incelenen benzoksazol türevleri toplu halde Tablo 3.1. de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri



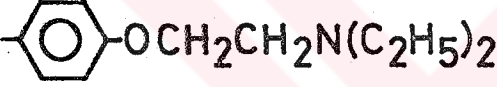
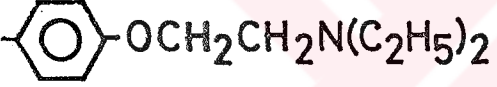
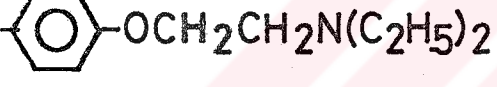
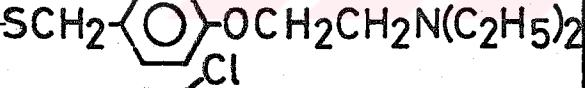
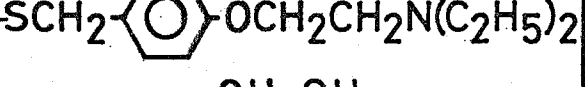
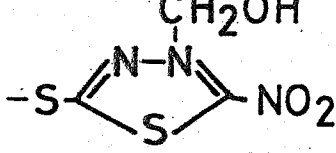
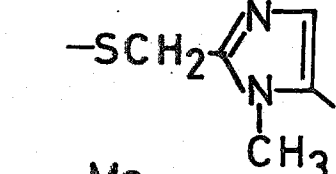
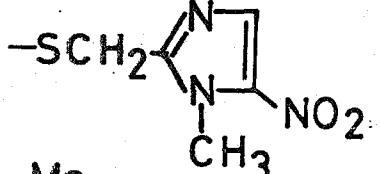
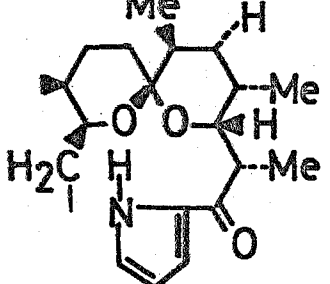
Bil. No:	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Lit. No:
1	SH	H	H	H	H	7,79
2	H	OH	H	H	H	8
3	Me	OH	H	H	H	8
4	Et	OH	H	H	H	8
5	-CH ₂ OH	OH	H	H	H	8
6		H	H	H	H	19
7		H	H	Cl	H	19
8		H	Cl	Cl	H	19
9		H	H	H	H	19
10		H	H	H	H	19
11		H	H	H	H	4
12		H	H	H	H	53
13		H	H	H	H	103
14		COOMe	NHMe	H	H	1

Table 3.1. in devamı

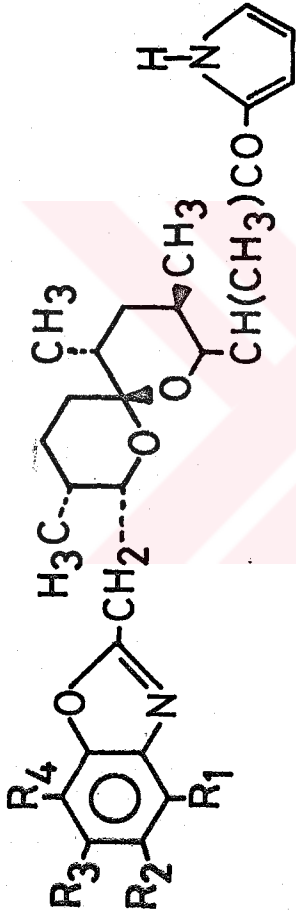
Bil. No:	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Lit. No:
15		COOMe	NHMe	H	H	1
16		COOMe	NH ₂	H	H	1
17		COOMe	NH ₂	H	H	1
18		COOH	NHMe	Br veya Cl	H	5
19		COOH	NHMe	H	H	24

Tablo 3.1. in devamı

Bil. No:	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Lit. No:
20		COOH	NHMe	H	H	24
21	-CHMeOH	H	H	H	H	33
22		H	H	H	H	33
23		COOH	H	H	H	60
24		H	H		OH	77
25		COOH	OH	H	H	16

1986 Yılında Prudhomme ve Ark. semisentetik bir türev olan Kalsimisini antimikrobiyal etki için tekrar ele aldılar. Kalsimisinde benzoksazol halkasının 2. konumundan hacimli bir grup ile süstitüe edilmesinin etki için gerekli olduğunu saptadılar. Antibakteriyel etkinin asıl kaynağının benzoksazol iskeleti olduğunu ve benzoksazol halkasındaki karboksil grubunun 4. konumda yer almasının, bileşiğin mitokondri membranında bulunan Mg^{++} ve Ca^{++} gibi katyonlarla oluşturduğu kompleksin, stabilite ve biyolojik aktivite için gerekli olduğunu öne sürdüler (74). Ayrıca benzoksazol halkasının 4. konumunda bulunan karboksil grubunun halka ile aynı düzlemde olmaması gerektiğini de belirtmişlerdir. Bu bileşiklerin in vitro antibakteriyel etkilerinin MİK değerleri $\mu g/ml$ olarak Tablo 3.2. de verilmiştir.

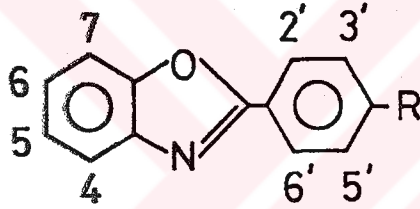
Tablo 3.2. Kalsiminin ve analoglarının antibakteriyel etkileri (MİK değerleri, µg/ml)



Bil. No:	¹ R	² R	³ R	⁴ R	Bacillus cereus	Bacillus megaterium	Micrococcus luteus	Strep. rimosus	Penicillium decumbens
1	COOH	NHCH ₃	H	H	0.024	0.0015	0.012	50	12.5
2	H	COOH	H	H	25	6.25	12.5	50	12.5
3	COOH	H	H	H	0.097	0.049	0.195	3.12	25
4	COOH	H	H	CH ₃	0.39	0.0015	0.006	25	6.25
5	COOH	H	CH ₃	H	0.39	0.024	0.012	50	12.5
6	COOH	CH ₃	H	H	6.25	—	0.78	50	25
7	COOH	OH	H	H	0.006	0.0015	0.024	50	100
8	COOH	N(CH ₃) ₂	H	H	0.097	0.006	0.006	6.25	50
9	COOH	N(CH ₃)C ₂ H ₅	H	H	3.12	0.39	0.39	25	50
10	COOH	N(CH ₃)COCH ₃	H	H	1.56	1.56	3.12	50	50
11	COOH	N(CH ₃)COCF ₃	H	H	12.5	6.25	12.5	50	50

Şener ve Ark. 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinde mikrobiyolojik etkilerini araştırmışlardır (90). Tablo 3.3. de görüldüğü gibi 2. konumdaki fenil halkasının para konumunda hidrojen taşıyan türevin (Bil.No: 1) gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı en yüksek antibakteriyel etkiyi gösterdiğini saptamışlardır. En düşük mikrobiyolojik etkilerin ise para konumunda klor ve brom taşıyan türevlerde olduğu ileri sürülmüştür.

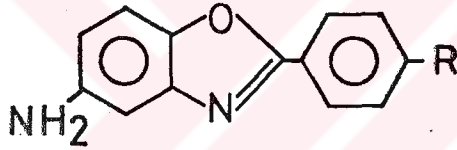
Tablo 3.3. 2-(p-Süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin ve denenen standart ilaçların mikroorganizmalara karşı bulunan antibakteriyel etkilerinin MİK değerleri (µg/ml)



Bil. No:	R	Staph. aureus	S. faecalis	E. coli	K. pneumoniae	Ps. aeruginosa
1	H	12.5	25	25	12.5	12.5
2	OCH ₃	12.5	100	50	100	12.5
3	C(CH ₃) ₃	200	200	200	12.5	200
4	Cl	100	100	100	100	100
5	Br	200	200	200	100	200
6	NH ₂	12.5	100	25	12.5	12.5
7	NHCH ₃	50	50	50	12.5	25
Ampisilin		0.3	0.3	1.5	12.5	500
Amoksisilin		0.3	0.3	1.5	12.5	1000

Aynı araştışıcılar 5. konumda amino grubu yer alan 2-(p-sübsti-tüefenil)benzoksazol türevlerini Ampisilin, Amoksisilin, Eritromisin ve Kloramfenikol ile karşılaştırarak incelediklerinde para konumunda H, C₂H₅, Br, F, N(CH₃)₂ ve NO₂ grubu yer alan türevlerin, K. pneumoniae ve Ps. aeruginosaya karşı daha etkili olduklarını saptamışlardır (92). Tablo 3.4. de 5-amino-2-(p-sübstitüefenil)benzoksazol türevlerinin MİK değerleri (µg/ml) gösterilmiştir.

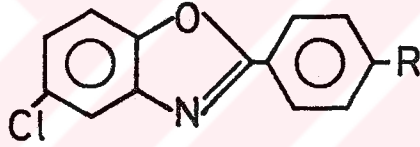
Tablo 3.4. 5-Amino-2-(p-sübstitüefenil)benzoksazol türevlerinin ve dene-nen standart ilaçların mikroorganizmalara karşı bulunan antibakteriyel etkilerinin MİK değerleri (µg/ml)



Bil. No:	R	Staph. aureus	S. faecalis	E. coli	K. pneumoniae	Ps. aeruginosa
1	H	25	25	25	6.2	12.5
2	C ₂ H ₅	25	25	25	6.2	12.5
3	Br	25	25	25	6.2	12.5
4	F	25	25	25	6.2	12.5
5	N(CH ₃) ₂	25	25	25	6.2	12.5
6	NO ₂	25	25	25	12.5	12.5
	Ampisilin	0.3	0.3	1.5	12.5	500
	Amoksisilin	0.3	0.3	1.5	12.5	1000
	Eritromisin	25	1.5	50	50	25
	Kloramfenikol	12.5	6.2	25	12.5	25

Yalçın ve Ark. 5-kloro-2-(p-sübstitüefenil)benzoksazol türevleri-
nin gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı antibakteriyel etkilerini
araştırdıklarında (77), 5-kloro-2-(p-sübstitüefenil)benzoksazollerden,
2. konumdaki fenil halkası para konumundan klor veya ter-butil grupları
ile sübstitüe edilmiş bileşiklerin, 5. konumdan klor içermeyen analog-
larına göre genellikle 2-4 kez daha etkili olduklarını saptamışlardır.
Tablo 3.5. de sentezlenen bileşiklerin ve denenen standart ilaçların
mikroorganizmalara karşı bulunan antimikrobiyal etkileri MİK değerleri
şeklinde (µg/ml) gösterilmiştir.

Tablo 3.5. 5-Kloro-2-(p-sübstitüefenil)benzoksazol türevlerinin
ve denenen standart ilaçların mikroorganizmalara karşı
bulunan antimikrobiyal etkilerinin MİK değerleri (µg/ml)



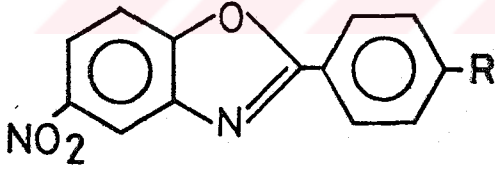
Bil. No:	R	Staph. aureus	S. faecalis	E. coli	K. pneumoniae	Ps. aeruginosa
1	CH ₃	50	50	50	25	25
2	C ₂ H ₅	25	25	25	25	25
3	C(CH ₃) ₃	100	50	50	25	25
4	NHCOCH ₃	25	25	50	25	25
5	NHCH ₃	50	100	50	25	25
6	Cl	25	50	25	25	25
7	NO ₂	25	25	12.5	25	25
Amoksisilin		0.3	0.3	1.5	12.5	500

Aynı araştırmacılar, 5. konumda elektron çekici nitro grubu yer alan 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı antibakteriyel etkilerininide incelemişlerdir (69). 5-Nitro-2-(p-bromofenil)benzoksazol, daha önceki çalışmalarda ele alınan türevlerle karşılaştırıldığında gram (+) bakterilerden *S. aureus* ve gram (-) bakterilerden *K. pneumoniae*ya karşı en yüksek etkiyi verdiği gözlenmiştir.

Bu türev 5. konumda hidrojen taşıyan analogu ile kıyaslandığında antibakteriyel etkisinin 16-32 kat arttığı görülmüştür.

Sözü edilen bileşikler Tablo 3.6. da gösterilmiştir.

Tablo 3.6. 5-Nitro-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin ve denenen standart ilaçların mikroorganizmalara karşı bulunan antimikrobiyal etkilerinin MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$)



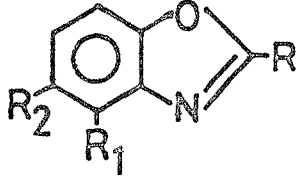
Bil. No:	R	Staph. aureus	S. faecalis	E. coli	K. pneumoniae	Ps. aeruginosa
1	H	12.5	100	12.5	12.5	12.5
2	CH ₃	12.5	100	12.5	12.5	12.5
3	C(CH ₃) ₃	100	100	100	100	12.5
4	NH ₂	6.2	25	12.5	12.5	12.5
5	Cl	12.5	12.5	25	12.5	25
6	Br	6.2	12.5	12.5	6.2	12.5
	Amoksisilin	0.3	0.3	1.5	12.5	500
	Ampisilin	0.3	0.3	1.5	12.5	1000

3.2.1.2. Antiviral etki gösteren benzoksazol türevleri

Cutting ve Ark., süstitüe olmamış benzoksazolün düşük fakat uzun süreli antiviral etki gösterdiğini saptamışlardır (22). Nonsübstitüe benzoksazol, virüs inokülasyonundan 4 gün önce fareye verildiği halde etkisini enfeksiyon sona erene kadar sürdürebilmektedir. 1949 Yılında yine Cutting ve Ark. farelerdeki vaccinaya karşı benzoksazollerin çok az antiviral aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (22). Buna karşın Gualtiere ve Ark., antiviral etkiyi incelemek amacıyla 2 ve 5-sübstitüebenzoksazol türevlerini ele almışlardır. Bu seride incelenen bileşiklerin antiviral etkilerinde molekül içi hidrojen bağının rol oynadığı bulunmuştur. Antiviral etki, benzoksazolün 2. konumdaki karbon atomundaki hidroksil grubunun, oksazol halkasındaki oksijen atomu ile hidrojen bağı oluşturma özelliğinden ileri geldiği söylenmektedir (82).

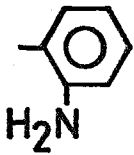
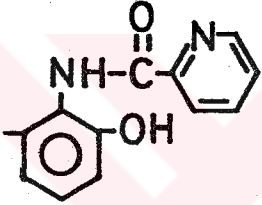
Haskel ve Ark. 2-benzoksazolil- β -tiyopirüvik asid ve 2-(o-amino-fenil)benzoksazolün (50) antiviral etkilerinin olmadığı görüşündedirler. Michel ve Ark. A 33853 koduyla isimlendirdikleri benzoksazol türevinin virüsleri inhibe ettiğini bildirmişlerdir (60). Buraya kadar sözü geçen bileşikler toplu halde Tablo 3.7. de gösterilmiştir.

Tablo 3.7. Antiviral etki amacıyla incelenen benzoksazol türevleri



Bil. No:	R	R ₁	R ₂	Lit. No:
1		H	H	82
2		H	H	82
3		H	Cl	82
4		H	Cl	82
5		H	H	82
6		H	Cl	82
7		H	H	82
8		H	Cl	82

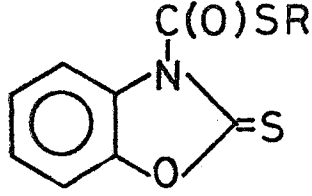
Tablo 3.7. nin devamı;

Bil. No:	R	R ₁	R ₂	Lit. No:
9	-SCH ₂ COCOOH	H	H	50
10		H	H	50
11		COOH	H	60

3.2.1.3. Antifungal etki gösteren benzoksazol türevleri

Eckstein ve Ark. 2-merkaptobenzoksazol türevlerinin *Fusarium culmorum*, *Alternaria tenuis*, *Rhizoetania solani* funguslarına karşı etkili olduklarını belirtmişlerdir (32). Benzoksazol karbamik ve benzoksazol tiyokarbamik asid bileşiklerinin *Erysiphe cichonacearum* ve *Alternaria solani* gibi funguslara karşı etkili oldukları ise Gerjovich tarafından bulunmuştur (46). 2-(p-dialkilaminoalkoksifenil)-benzoksazol kuaterner amonyum bileşiğinin funguslara karşı etkisini Cossey ve Ark. (20), 2-klorobenzoksazol türevindeki fungusit etkiyi ise Gryp araştırmış (47) ve etkili olduklarını saptamıştır. Pianka, 2-(2,4-dinitrofenil)tiyobenzoksazol bileşiğinde fungusit etkiyi ortaya koyarken (73), 2. konumda kükürt köprüsü ile bağlanmış nitro grubu içeren 2-benzoksazoliltiyo türevlerinin *Candida albicans*, *Nocardia* türlerine karşı seçici antifungal aktivite gösterdiğini ise Ito ve Ark. göstermişlerdir (56). Strehler ve Schroeder, 2-(5-nitro-2-tiyazolil)benzoksazolün *C. albicans*, *Tricophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* ve *Trichomonas vaginalis*e karşı antifungal ve trikomonasid etkili olduklarını saptamışlardır (86). 2-(2-benzoksazoliltiyo)-5-nitro-1,3,4-tiyadiazollerin in vivo olarak *C. albicans*, *T. mentagrophytes* ve *T. rubrum* funguslarına karşı etkili olduklarını Heindl ve Ark. (53), 2-iyodometil-5-metilbenzoksazol bileşiğinin ise *Piricularia oryzae*ye karşı etkili olduğunu Takahi ve Ark. belirtmişlerdir (93). Ayrıca bu araştırmacılar 3-tiyokarbonilbenzoksazolin-2-tiyon (a) türevini

Piricularia oryzae, *Pellicularia sasakii* ve *Cochliobolus miyabeanusa* karşı incelemişler (94) ve bu bileşiğin antifungal etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

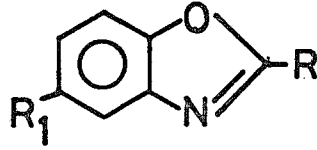


(a)

Winkelmann ve Ark. 2-[(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)metil-tiyo]benzoksazolün fungusit etkili olduğunu bildirmişlerdir (103).

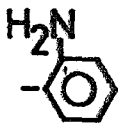
2. Konumdan metilhidroksikarbinol bağlı türevin, o-aminofenil sübstüenti taşıyan benzoksazol türevine göre daha fazla antifungal etkili olduğu Elnima ve Ark. tarafından gösterilmiştir (33). Hisano ve Ark. 2. konumundan 2-benzimidazolil, 2-benzotiyazolil, 2-kinolil, 2-piridil ve 4-piridil yapıları ile sübstitüe edilmiş benzoksazol türevlerinde (54), Sadasivashankar ve Ark. ise 6-(2-pirazolo) ve 6-(2-isoksazolo)benzoksazollerin antifungal etkilerini incelediler (77) ve *Precheslera rostrata* ve *Alternaria alternataya* karşı etkili olduklarını gördüler. Buraya kadar bahsedilen bileşikler toplu halde Tablo 3.8. de gösterilmiştir.

Tablo 3.8. Antifungal etki gösteren 2,5-disüstitübenzoksazol türevleri



Bil. No:	R	R ₁	Lit. No:
1	-SHgMe	H	32
2	-SHgEt	H	32
3	-SHgPr	H	32
4	-SHgBu	H	32
5	-SHgPh	H	32
6		H	20
7	-Cl	H	47
8		H	73
9		H	86
10		H	53
11	-CH ₂ I	CH ₃	93
12		H	103
13	-CHMeOH	H	33

Tablo 3.8. in devamı;

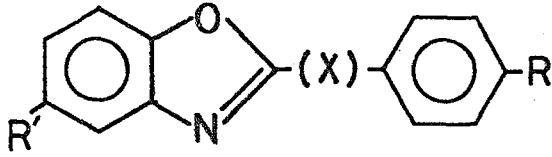
Bil. No:	R	R ₁	Lit. No:
14		H	33
15	2-Benzimidazolil	H	54
16	2-Benzotiyazolil	H	54
17	2-Kinolil	H	54
18	2-Piridil	H	54
19	4-Piridil	H	54

Prudhomme ve Ark. Kalsimisinde antibakteriyel etkiden başka antifungal etkiyede rastlamışlardır (74).

Şener ve Ark. 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin *C. albicansa* karşı antifungal etkili olduklarını göstermişlerdir (90). Özellikle para konumunda H, C(CH₃)₃, NH₂ ve NHCH₃ taşıyan bileşiklerin antifungal etkileri dikkate değer bulunmuştur. 5. Konumda amin içeren türevlerde incelenmiş (92) ve bu bileşiklerden 5-amino-2-(p-nitrofenil)benzoksazol türevinin *C. albicansa* karşı en yüksek aktiviteyi gösterdiği saptanmıştır. Aynı araştırmacıların 2-benzilbenzoksazol türevleri üzerindeki antifungal etki çalışmalarında ise; bu etki için 2-benzilbenzoksazolde 5. pozisyonun, benzil grubundaki para pozisyonundan çok daha fazla önemli olduğu sonucunu ortaya koymuşlardır (91).

5-Kloro-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol ve 5-nitro-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevleride yine aynı grup araştırmacı tarafından, *C. albicansa* karşı gösterdikleri antifungal etki yönünden araştırılmışlardır (107, 69, 106). Sonuçta 5-nitro-2-(p-bromofenil)benzoksazol yapısının, 2-(p-bromofenil)benzoksazol yapısına oranla *C. albicansa* karşı gözlenen antifungal etkiyi 32 kat arttırdığı belirtilmiştir (69). Buraya kadar bahsedilen bileşikler toplu halde Tablo 3.9. da gösterilmiştir.

Tablo 3.9. Antifungal etki gösteren 2,5-disüstitübenzoksazol türevleri



Bil. No:	X	R	R'	C. albicans MİK (µg/ml)	Lit. No:
1	-	H	H	25	90
2	-	OCH ₃	H	100	90
3	-	C(CH ₃) ₃	H	25	90
4	-	Cl	H	200	90
5	-	Br	H	200	90
6	-	NH ₂	H	25	90
7	-	NHCH ₃	H	25	90
8	-	H	NH ₂	12.5	92
9	-	C ₂ H ₅	NH ₂	25	92
10	-	Br	NH ₂	25	92
11	-	F	NH ₂	25	92
12	-	N(CH ₃) ₂	NH ₂	25	92
13	-	NO ₂	NH ₂	12.5	92
14	CH ₂	H	H	12.5	91
15	CH ₂	OCH ₃	H	12.5	91
16	CH ₂	Br	H	12.5	91
17	CH ₂	Cl	H	12.5	91
18	CH ₂	NO ₂	H	12.5	91
19	CH ₂	H	Cl	12.5	91
20	CH ₂	OCH ₃	Cl	12.5	91
21	CH ₂	Br	Cl	12.5	91
22	CH ₂	NO ₂	Cl	12.5	91
23	CH ₂	H	NO ₂	12.5	91
24	CH ₂	OCH ₃	NO ₂	12.5	91
25	CH ₂	Br	NO ₂	12.5	91
26	CH ₂	Cl	NO ₂	12.5	91
27	CH ₂	NO ₂	NO ₂	12.5	91
28	-	CH ₃	Cl	50	107
29	-	C ₂ H ₅	Cl	25	107
30	-	C(CH ₃) ₃	Cl	50	107
31	-	NHCOCH ₃	Cl	25	107
32	-	NHCH ₃	Cl	25	107
33	-	Cl	Cl	25	107
34	-	NO ₂	Cl	25	107

Tablo 3.9. un devamı;

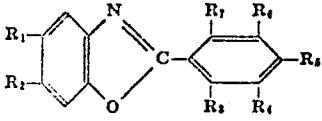
Bil. No:	X	R	R'	C. albicans MİK (µg/ml)	Lit. No:
35	-	H	NO ₂	12.5	69
36	-	CH ₃	NO ₂	12.5	69
37	-	C(CH ₃) ₃	NO ₂	12.5	69
38	-	NH ₂	NO ₂	12.5	69
39	-	Cl	NO ₂	12.5	69
40	-	Br	NO ₂	12.5	69

3.2.1.4. Antihelmentik etki gösteren benzoksazol türevleri

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

Brenneisen ve Margot izotiyosiyanobenzoksazollerin antihelmentikler gibi kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (11). Bu amaçla 2-fenilbenzoksazol, 2-(2-feniletıl)benzoksazol ve 2-sitirilbenzoksazol türevlerini incelemişlerdir. Sözü edilen bileşiklerde aynı halka üzerinde birden fazla izotiyosiyanat grubunun bulunmaması gerektiği görüşünü savunmuşlardır. Benzoksazol halkası 5. ve 6. konumlarda izotiyosiyanat taşııyorsa bu konumlarda hidrojen, klor, brom, nitro, triflorometil, karboksil veya kısa zincirli alkil, alkoksi, alkiltiyo, alkanoilamino gruplarının yer almasının gerektiğini belirtmişlerdir. Tablo 3.10., 3.11. ve 3.12. de gösterilen bu çalışmalardaki bileşiklerde, R₃ ve R₄ ün izotiyosiyanat olmadığı hallerde hidrojen, hidroksil, klor, kısa zincirli alkil veya alkoksi olabileceği, R₅ in izotiyosiyanat olmadığı durumda ise hidrojen, klor, brom, hidroksil, nitro, triflorometil, karboksil, karbamoil, kısa zincirli alkil, alkoksi, alkiltiyo, alkilamino, alkoksikarbonil, dialkilkarbamoil, dialkilamino, alkeniloksi alkanoilamino, dialkeniloksi, alkeniltiyo, alkanoiloksi ve alkanoil olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca bu bileşiklerin ve tuzlarının organizmada toksik olmadıklarında belirtmişlerdir.

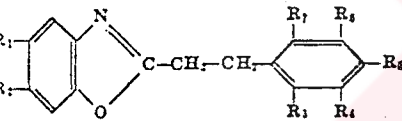
Tablo 3.10. Antihelmentik etkili 2-fenilbenzoksazol türevleri



Lit.No: 11

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
1.....	-NCS	H	H	H	H	H	H
2.....	H	-NCS	H	H	H	H	H
3.....	H	-NCS	H	H	NO ₂	H	H
4.....	H	NO ₂	H	H	-NCS	H	H
5.....	H	-NCS	H	H	Cl	H	H
6.....	H	Cl	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-
13.....	-NCS	H	H	H	H	-CH=CH-	-CH=CH-
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	Br	H	H	-NCS	H	H
18.....	CH ₃	CH ₃	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

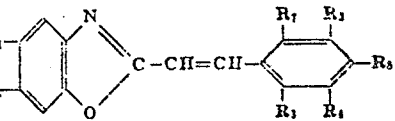
Tablo 3.11. Antihelmentik etkili 2-(2-feniletil)benzoksazol türevleri



Lit.No: 11

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	NO ₂	H	H	-NCS	H	H
4.....	H	-NCS	H	H	Cl	H	H
5.....	H	Cl	H	H	-NCS	H	H
6.....	H	CH ₃	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-
12.....	-NCS	H	H	H	H	-CH=CH-	-CH=CH-
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	Br	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 3.12. Antihelmentik etkili 2-sitirilbenzoksazol türevleri



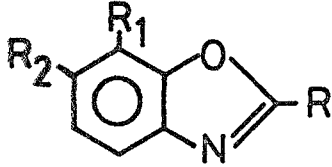
Lit.No: 11

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	NO ₂	H	H	-NCS	H	H
3.....	H	-NCS	H	H	Cl	H	H
4.....	H	Cl	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-
11.....	-NCS	H	H	H	H	-CH=CH-	-CH=CH-
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 ise 2. konumda heterosiklik süstitüent içeren izotiyosiyano benzoksazol türevlerinde antihelmentik aktiviteye rastlamıştır (61). Ayrıca bu türevlerin antiseptik etkili olduğuda bildirilmiştir.

Narayanan ve Ark. 2-tiyofen-5-izotiyosiyano benzoksazol türevleri ile 5-izotiyosiyano-6-metil-2-piridil benzoksazol türevlerinde antihelmentik etkiye rastlamışlardır (63. 62). Denisova ve Ark. benzoksazol türevlerinin *Nippostrongylus* ile enfekte tavşanlarda antihelmentik aktiviteye sahip olduklarını saptamışlardır (25). Buraya kadar bildirilen bileşikler toplu halde Tablo 3.13. de verilmiştir.

Tablo 3.13. Antihelmentik aktivite yönünden incelenen izotiyosiyanato benzoksazol türevleri



Bil. No:	R	R ₁	R ₂	Lit. No:
1		H	SCN	61,62
2		H	SCN	61,61
3		H	SCN	61,62
4		H	SCN	61,62
5		H	SCN	63
6		H	SCN	63
7		H	SCN	62
8		H	SCN	62
9		H	SCN	62
10		H	SCN	62

Haugwitz ve Ark. Nematospiroides dubius (Nematod) ve Hymenolepis nana (Tenya) ile enfekte olmuş sıçanlarda, 5-izotiyosiyano-2-(5-metil-2-furil)benzoksazol ve 5-izotiyosiyano-2-(1-metil-1H-2-pirolil)benzoksazolün % 100 nematosidal aktivite gösterdiğini saptamışlardır (51). Bu araştırmacılar ayrıca 5,6-diizotiyosiyano-2-(3-piridil)benzoksazolün % 100 tenyasit aktiviteye sahip olduğunu da ispatlamışlardır.

Vertinskaya ve Ark. da benzoksazollerin bazı helmentlere karşı in vitro ve in vivo olarak fumarat redüktaz, heksokinaz ve kolinesterazı inhibe ederek antihelmentik aktivitenin görülmesini sağladıklarını gözlemişlerdir (100).

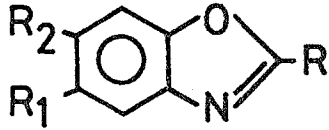
3.2.1.5. Tüberkülostatik etki gösteren benzoksazol türevleri







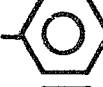


Tüberkülostatik etki amacıyla incelenen türevler benzoksazol ana yapısının 2, 5 ve 6. konumlarından süstitüe olmuş bileşiklerdir.

Wagner-Jauregg ve Ark., 2. konumda alkil, 6. konumda amino grubunun yer aldığı benzoksazol türevlerinde tüberkülostatik etkiyi saptamışlardır (102). Aynı bileşiklerin *Mycobacterium smegmatis* ve *M. tuberculosis* ajanlarının gelişimini önleyerek tüberkülostatik etki gösterdiklerini Wagner ve Vonderbank tekrar ortaya çıkarmışlardır (101).

Sycheva ve Shchukina tarafından 2. konumda tiyoamid grubu taşıyan benzoksazol ve 6-asetamidobenzoksazol yapılarında da güçlü antitüberküler aktivite gözlenmiştir (88). N-(benzoksazol-2-il)-N'-fenil-tiyoüre türevlerindeki antitüberküler aktivite ise yine Sycheva ve Ark. tarafından incelenmiştir (87). Tablo 3.14. de gösterilen 8 nolu bileşik 2 µg/ml de *Mycobacterium tuberculosis* inhibe ederken, 6 nolu bileşik 8 µg/ml de inhibe etmektedir. Benzoksazol halkasına 6. pozisyondan alkoksi grubunun girmesi etki üzerinde artış sağlarken, 7 nolu bileşiğin hemen hemen inaktif olduğu bulunmuştur. 2-Benzoksazolilhidrazinlerde de az miktarda tüberkülostatik etkiye rastlanılmıştır (89).

Tablo 3.14. Tüberkülostatik aktivite yönünden incelenen benzoksazol türevleri



Bil. No:	R	R ₁	R ₂	Lit. No:
1	-CH ₃	H	NH ₂	102,101
2	-C ₂ H ₅	H	NH ₂	102,101
3	-C ₃ H ₇	H	NH ₂	102,101
4	-C ₄ H ₉	H	NH ₂	102,101
5	-NHCSNH-  -OBu	OEt	H	87
6	-NHCSNH- 	H	H	87
7	-NHCSNH-  -OMe	H	H	87
8	-NHCSNH-  -OEt	H	H	87
9	-NHCSNH-  -OBu	H	H	87
10	-NHCSNH- 	Br	H	87
11	-NHCSNH-  -OEt	Br	H	87
12	-NHCSNH- 	OEt	H	87
13	-NHCSNH- 	OMe	H	87
14	-NHNH ₂	H	H	89
15	-NHNHPh	H	H	89
16	-NHNH ₂	NO ₂	H	89
17	-NHNH ₂	AcNH	H	89
18	-NHNHCH ₂ Ph	H	H	89
19	-NHNHCH ₂ CH ₂ Ph	H	H	89
20	-NHNHPh	NO ₂	H	89

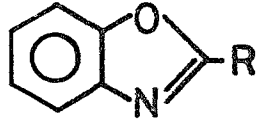
3.2.1.6. Antitümör etki gösteren benzoksazol türevleri

Clayton tarafından benzoksazol yapısının karaciğerde tümör oluşmasına çok az engel olduğu, 2-metilbenzoksazolün ise böyle bir etki yapmadığı ileri sürülmüştür (18).

Schulze ve Ark. da antitümör etkili benzoksazolleri araştırarak (80), 2-(N-(p-bis-(2-hidroksietil)aminofenil)formidoil)benzoksazolde yer alan fenil halkasının para konumunda bulunan bis(2-hidroksietil)amino grubunun yerine bis(2-kloroetil)amino grubunun getirilmesi ile antitümör aktivitenin kaybolduğunu ileri sürmüşlerdir.

2-(2-(1,2-Benzodioksol-4-il)-etenil)benzoksazolün antitümör aktiviteye sahip olduğu ise Bahner ve Ark. tarafından gösterilmiştir (6). Buraya kadar bahsedilen benzoksazol türevleri toplu halde Tablo 3.15. de gösterilmiştir.

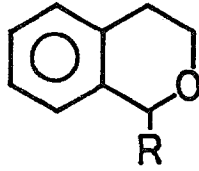
Tablo 3.15. Antitümör etki gösteren benzoksazol türevleri



Bil. No:	R	Lit. No:
1	<p>-CH=N(O)-C₆H₄-N(CH₂CH₂Cl)₂</p>	80
2	<p>-CH=N(O)-N(CH₂CH₂OH)₂</p>	80
3	<p>-CH=CH-C₆H₃(O)₂</p>	6
4	-H	18
5	-CH ₃	18

Yamato ve Ark. da 2-tiyobenzoksazol yapısı gibi bir heterosiklik halka içeren bileşiklerin, farede leukemia P 388 e karşı antitümör aktiviteye sahip olduklarını göstermişlerdir (108). Bu bileşikler Tablo 3. 16. da gösterilmiştir.

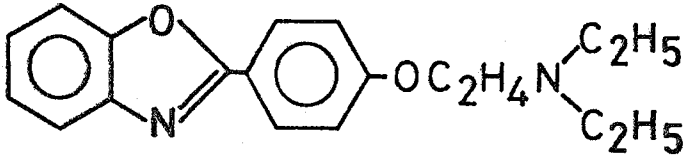
Tablo 3.16. Antitümör etkili benzoksazol türevleri



Bil. No:	R	Lit. No:
1	<p>Chemical structure 1: A benzoxazol derivative with a chlorine atom at the 6-position and a sulfur atom at the 2-position.</p>	108
2	<p>Chemical structure 2: A benzoxazol derivative with a chlorine atom at the 6-position and a -SCH₂- group at the 2-position.</p>	108
3	<p>Chemical structure 3: A benzoxazol derivative with a chlorine atom at the 6-position and a -CH₂- group at the 2-position.</p>	108

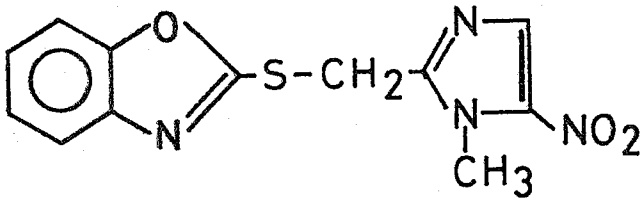
3.2.1.7. Antiprotozo etki gösteren benzoksazol türevleri

Cossey ve Ark. 2-(p-2-dietilaminoetoksifenil)benzoksazol yapısı ve bu bileşiğin kuaterner amonyum türevlerinin antibakteriyel etkisinden başka protozolarla karşıda etkili olduklarını göstermişlerdir (20).



2-(p-2-Dietilaminoetoksifenil)benzoksazol

Ayrıca Winkelmann ve Ark. ise 2-[(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)metiltiyo]benzoksazolün antiprotozo etkisine rastlamışlardır (103).



2-[(1-Metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)metiltiyo]benzoksazol

3.2.2. Benzoksazol türevlerinin sentez yöntemleri

3.2.2.1. Benzoksazol halkasının genel sentez yöntemleri

Benzoksazol türevlerinin hazırlanmasında genellikle başlangıç maddesi olarak o-aminofenol ve serbest karboksilik asid yapıları kullanılmıştır. Ayrıca karboksilik asid türevleri olarak esteri, amidi, tiyoamidi, nitrili, klorürü, amidini ve iminoesteri de ele alınmıştır.

Desai ve Ark., 1-hidroksibenzoksazolü elde etmek için o-aminofenolü toluen içinde karbonil klorür ile muamele etmişlerdir (26). Bundan başka o-aminofenol, sodyumetoksit ve kloroformik esteri kullanarak da 1-hidroksibenzoksazolü hazırlamışlardır. Hölljes ve Wagner 2-fenilbenzoksazolü, o-aminofenol ve N-fenilbenziminoklorürden hareketle sentezlemişlerdir (55). Wheeler ve Skraup tarafından ise aynı bileşik, nitrilinden hareketle elde edilmiştir. Kapalı tüp içinde gerçekleştirilen sentez işleminde, reaksiyon zamanının ısıtılmak suretiyle azaltılabileceği ve bu tip reaksiyonların hızının ortamda karboksilik asid varlığı ile arttırılabileceği bildirilmiştir. Bunun üzerine yapılan araştırmalar sonunda karboksilik asid, asid klorür, amid, nitril veya ester ile o-aminofenolün ısıtılması sonucunda benzoksazol türevlerinin elde edilebilecekleri gösterilmiştir (14. 12. 71). Bundan ayrı olarak, aromatik aldehydler ile o-aminofenolü ısıtarak uygun Schiff bazının elde edilmesi ve bu Schiff bazını benzen veya asetik asid içinde çözerek içine kurşun-4-asetat ilave edilmesi şeklinde de bazı benzoksa-

zol türevleri hazırlanmıştır (20, 61, 62, 68, 76, 85, 95).

Beckett ve Kerridge 2-alkil-4-hidroksibenzoksazol türevlerini elde etmek için başlangıç materyali olarak 2-aminorezorsinol hidroklorürü ve uygun karboksilik asid, amid veya siyanidi kullanmışlardır (8). Gryp ise 2-klorobenzoksazolü, 2-merkaptobenzoksazolden hareketle elde etmişlerdir (47). Bunun için 2-merkaptobenzoksazolü oda sıcaklığında fosforpentaklorür ile karıştırarak ısıtmıştır. 2-Arilbenzoksazol türevlerinin ilk defa hazırlanmaları Samayajulu ve Subba Rao tarafından, o-aminofenol ve aromatik aldehid yapılarının nitrobenzen içinde ısıtılması ile gerçekleştirilmiştir (84).

Galatis ise 2-fenilbenzoksazolü elde etmek için, bir test tüpünde o-aminofenol ve benzoik asidi karıştırarak yağ banyosunda ısıtmış ve karbondioksit gazı geçirmiştir (43). Daha sonraları yapılan çalışmalarda 2-fenilbenzoksazolün elde edilmesinde, o-aminofenol ve benzoik asidle birlikte reaksiyon ortamında, Shen ve Dorn piridini (81), Guy ve Bernard trifenilfosfit-piridin karışımını (75) ve Chiriac ise fenilfosfonik diklorürü (PhOPCl_2) (17) kullanmışlardır. Ayrıca Ohsawa ve Ark. tarafından difeniloksimin $[(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{-C=N-OH}]$ pirolizi sonucu % 20 verimle de 2-fenilbenzoksazol elde edilmiştir (67). Bunlardan farklı olarak ise Aizpurua ve Palomo karboksilik asid türevlerinin o-aminofenol ile birlikte 1,2-diklorobenzen ve trimetilsililpolifosfat esterleri (PPSE) içinde ısıtarak 2-süstitübenzoksazolleri hazırlamışlardır (3). PPSE ile yapılan bu reaksiyonlardaki ürünün verimi diğer metodlara oranla daha yüksek bulunmuştur.

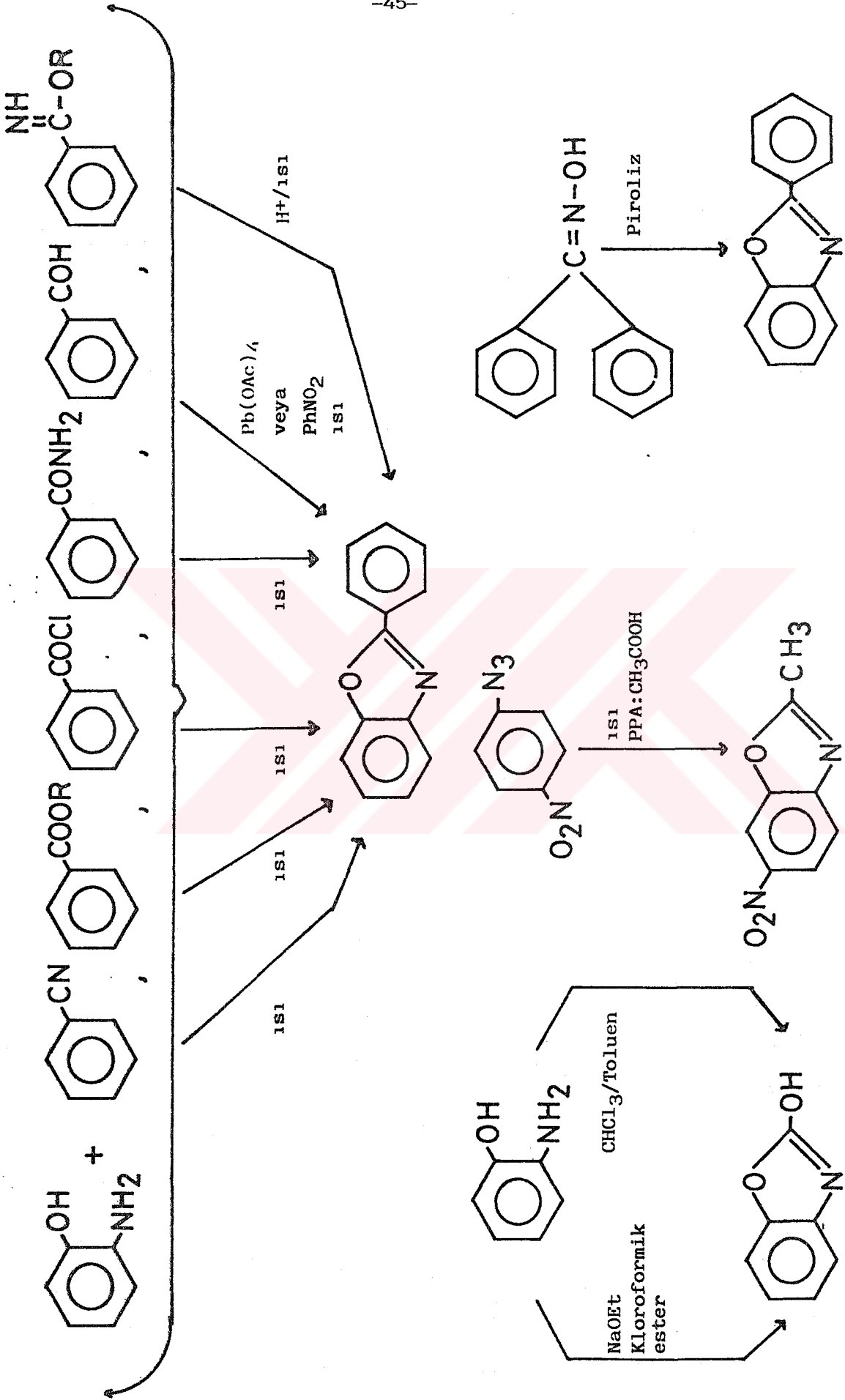
Birçok araştırmacı da benzoksazol türevlerini borik asid katalizörlüğünde sentezlemişlerdir (21, 27). Bunlardan Terashima ve Ishii' de borik asidin yararlı bir kondensasyon ajanı olduğunu belirtmişlerdir (96). Bu reaksiyonda o-aminofenol, gerekli karboksilik asid ile ksilen içinde borik asid ile birlikte geri çeviren soğutucu altında ısıtılmıştır. İstenen 2-süstitüebenzoksazol türevinin kolon kromatografisi ile izolasyonu sağlanmışır. Borik asid haricinde p-toluensülfonik asid gibi diğeri asidler ile benzoksazol halkasının oluşamayacağıda bu çalışmada bildirilmiştir.

Benzoksazol halkası kükürt yardımı ile de hazırlanmıştır (54). Hisano ve Ark. Willgerodt-Kindler reaksiyonu esasına göre yürüyen bu reaksiyonda, o-aminofenol, 2-pikolin ve kükürtü yağ banyosunda ısıtarak karıştırmışlardır. Daha sonra soğutularak kloroform ile dilüe edilen reaksiyon ortamından, kolon kromatografisi yardımı ile ürün izole edilmiştir.

Benzoksazol yapısında yer alan oksazol halkasının hidroliz işlemine karşı dayanıksız oluşu nedeniyle, kuvvetli asidik ortamda halka kapama reaksiyonları yürütülememektedir (58, 83). Ayrıca reaksiyon ortamı çok yüksek ısılara çıkarıldığında da halka parçalanmakta ve verim düşmektedir. Bu yüzden düşük ısıda kondensasyonun yürümesini sağlayan bir katalizör olan polifosforik asidin (PPA) kullanılması ile daha yüksek verimle elde edilen benzoksazol türevlerine geçilebilmiştir. Aynı zamanda PPA in kondensasyon işlemi sırasında açığa çıkan su moleküllerini reaksiyon ortamından uzaklaştırabilme özelliğinin

bulunmasıda, oluşan oksazol halkasının hidrolizine engel olmaktadır. Bu düşüncelerden hareketle birçok araştırmacı, o-aminofenol ile istenilen serbest karboksilik asidi veya onun yerine ester, amid, nitril yapılarını kafi miktarda PPA ile karıştırıp ısıtmak suretiyle çeşitli benzoksazol yapılarını elde etmişlerdir (11, 49, 52, 64, 69, 90, 92, 107).

Garner ve Ark., 2-metil-6-nitrobenzoksazol yapısının elde edilmesinde reaksiyon ortamında katalizör olarak PPA kullanırken, başlangıç maddesi olarak p-nitrofenilazidi kullanmışlardır. Bu reaksiyan da p-nitrofenilazid yapısı sıcakta dekompoze edilerek, PPA ve asetik asid karışımı ile muamele edilmiştir. Siklizasyon işlemi için fenilazid yapısındaki fenil halkasının para konumunda elektron çekici grupların varlığının gerekli olduğu bildirilmektedir (45). Buraya kadar bahsedilen reaksiyonlar topluca Şema 3.1. de gösterilmiştir.



Şema 3.1. Benzoksazol türevlerinin sentez yöntemleri.

3.2.2.2. 2-(2-Feniletıl)benzoksazol türevlerinin sentez yöntemleri

2-(2-Feniletıl)benzoksazol yapısı ilk defa Haginiwa tarafından iki değişik yöntemle elde edilmiştir. İlk yöntemde önce 2-sitirilbenzoksazol yapısı sentezlenerek bunun katalitik redüksiyonu ile 2-fenetylbenzoksazole geçilmiştir. 2-Sitirilbenzoksazol yapısının sentezi ise 2-metilbenzoksazol ile orto-asetilaminofenolün 5 saat 160-170°C da ısıtılarak veya o-aminofenölü, sinnamamid ile 3 saat 230°C da ısıtarak, ürünü benzene alıp dilüe NaOH ve HCl ile yıkanması sonucunda gerçekleştirilmiştir. Haginiwa' nın 2-(2-feniletıl)benzoksazolü elde ettiği diğer bir yöntemde ise, 2-metilbenzoksazolün benzilklorür ve sodyum nitrit ile toluen içinde su banyosunda 2,5 saat ısıtılması ve bu süre sonunda reaksiyon ortamından distillenerek toluenin uzaklaştırılması takip etmiştir. Daha sonra kalıntı benzen içinde % 15 lik HCl ile ekstre edilerek süzölmüştür. Filtrat NaOH ile kalevilendirilerek ürün benzenden kristallendirilerek elde edilmiştir (48).

Biland ve Duennenberger, 2-[2-(3,5-di-ter-butıl-4-hidroksifenil)etil]benzoksazolün sentezi için, o-aminofenol ile 3-(4-hidroksi-3,5-di-ter-butılfenil)propiyonik asidin metil esterini, borik asid kullanarak 225°C da azot altında ısıtmışlardır (9).

1977 Yılında Fokken ve Ark. 2-(2-feniletıl)benzoksazolü sentezlemek için değişik bir çalışma ortaya koymuşlardır. Bunun için tiyomorfolidiyum tuzundan yararlanılmıştır. 0.01 Mol tiyomorfolidiyum tuzu ve 0.01 mol o-aminofenölü 8-12 saat 60 ml kaynatılmış toluol

içinde karıştırarak, sıcakken süzüp, elde edilen süzüntüyü kuruluğa kadar yoğunlaştırmışlardır. Daha sonra DMF ilavesiyle çözülen artık kısmın su ile kristalizasyonu sağlanmış, ürün etanol veya asetonitril kullanılarak rekrystalize şekilde elde edilmiştir (42).

Terashima ve Ishii ise 2-(2-feniletıl)benzoksazolü elde etmek için o-aminofenol, 3-fenilpropiyonik asid ve borik asidi ksilen içinde 26 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtmışlardır. Reaksiyon kabındaki çözünmeyen kısmı süzerek ortamdan uzaklaştırarak süzüntüyü vakumda yoğunlaştırmışlar ve kolon kromatografisi ile ürünü saflaştırmışlardır. Ürün metanol/su karışımından kristalize edilmiştir (96, 3).

Brenneisen ve Margot' da, o-aminofenol ve 3-fenilpropiyonik asid ile PPA i kullanarak kondensasyonu sağlamışlar ve 2-(2-feniletıl)benzoksazolü elde etmişlerdir (11).

Son yıllarda Aizpurua ve Palomo çalışmalarında PPA, PPE (Polifosfat esterı) ve borik asidden daha farklı olarak siklodehidratasyon için trimetilsililpolifosfat esterini (PPSE) kullanmışlardır. PPSE ile yapılan reaksiyonlarda saf ürünün verimi diğer metodlarla yapılan verimden daha yüksek olduğu görülmüştür. o-Aminofenol ve 3-fenilpropiyonik aside, 1,2-diklorobenzen içinde PPSE çözeltisi ilave edilmiştir. Bu karışım geri çeviren soğutucu altında 2 saat karıştırılmış ve bu süre sonunda reaksiyon ortamı 1N NaOH ile muamele edilerek, organik kısım diklorometan ile ekstre edilerek ayrılmıştır. Ekstre sodyum sülfat üzerinden kurutularak çözücü evapore edilmiş ve metanolden kristalizasyon yapılarak 2-(2-feniletıl)benzoksazol elde edilmiştir

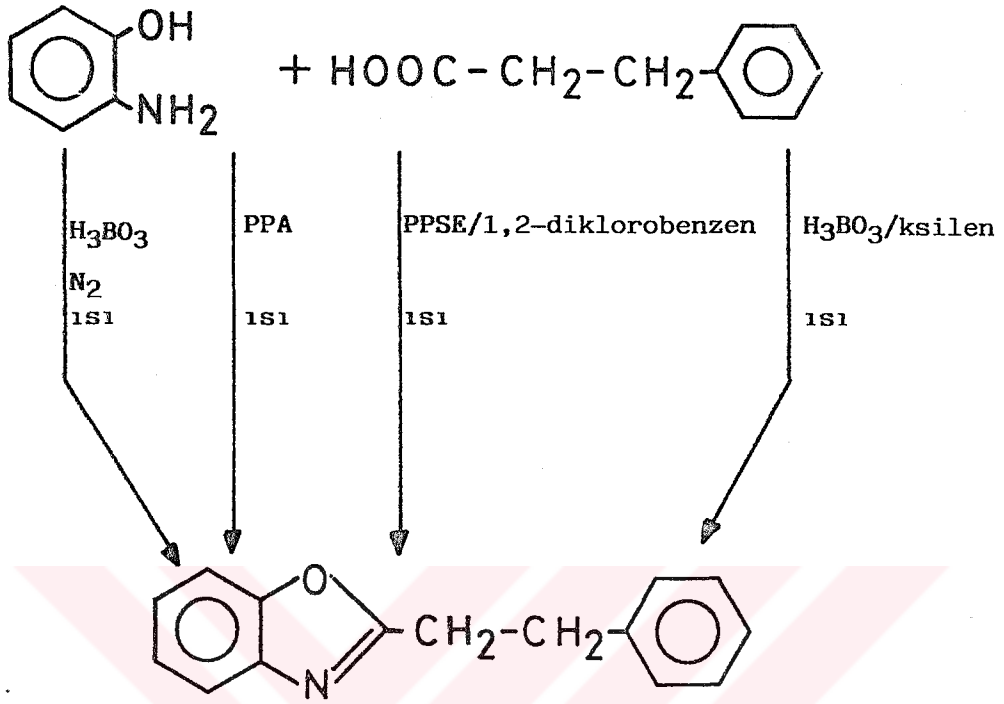
(3).

Yapılan literatür taramaları sonunda 2-(2-siklohekziletıl)benzoksazol yapısının sentezinin gerçekleştirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanılamamıştır.

2-(2-Feniletıl)benzoksazol türevlerinin sentezleri topluca şema 3.2. de gösterilmiştir.

Ayrıca günümüze kadar sentezlenen 2-(2-feniletıl)benzoksazol türevleri Tablo 3.17. de gösterilmiştir.





Şema 3.2. 2-(2-Feniletıl)benzoksazolün sentez yöntemleri

4. MATERYAL ve METOD

4.1. Materyaller

4.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmalarda kullanılan sentez başlangıç bileşikleri, 4-kloro-2-aminofenol, 4-nitro-2-aminofenol (Fluka), 2,4-diaminofenol.2HCl (Aldrich), 3-fenilpropionik asid (Merck), 3-sikloheksilpropionik asid (Aldrich), polifosforik asid (Sigma) ve fosforpentaoksit (Merck) arı bileşiklerdir. Saflaştırma ve kristalizasyon safhalarında kullanılan çözücüler benzen, kloroform, toluen, metanol (Merck), dietileter, petroleteri (Baker), kimyasal maddeler ise sodyum hidroksit (Riedel-de Haën), susuz sodyum sülfat (Merck) ve alüminyum oksit (Fluka) dir. Kromatografi çalışmalarında adsorban olarak Kieselgel 60 GF₂₅₄ (Merck) kullanılmıştır.

Aletsel analiz çalışmalarında, spektral saflıkta metanol, potasyum bromür, kloroform-d (Merck) kullanılmıştır.

Mikrobiyolojik çalışmalarda ise susuz etanol (Baker), Mueller Hinton Broth (Difko), Sabourand Dekstroz Broth, Nutrient Broth (Oksoid) kullanılmıştır.

4.1.2. Kullanılan araç ve gereçler

Erime noktası tayini Büchi SMP 20 aleti ile yapılmış ve

sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

UV: Pye-unicam SP-1700 spektrofotometresinde gerçekleştirilmiştir.

IR: Perkin-Elmer 457 Grating (4000-250 cm^{-1}) ve Perkin-Elmer 983 (4000-300 cm^{-1}) Infrared spektrofotometrelerinde KBr diski kullanarak yapılmıştır.

NMR: ^1H -NMR spekturumları Bruker AC 80 spektrometresinde 80 MHz de gerçekleştirilmiştir.

Elementel Analiz: Hewlett Packard 185 CHN Analyzer da gerçekleştirilmiştir.

4.2. Metodlar

4.2.1. Elde edilen bileşiklerin sentez ve saflaştırma yöntemleri

Bu çalışmada sentezi gerçekleştirilen bileşikler, 4-sübstitüe-2-aminofenol (0.01 mol) türevleri ile 3-fenilpropiyonik asi'd (0.02 mol) ve 3-sikloheksilpropiyonik asi'din (0.02 mol) polifosforik asi'd-fosforpen-taoksit karışımında ısıtılması ile elde edildi. Reaksiyon geri eviren soğutucu altında, her bileşiğe göre değişen ısı ve srelerde manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılarak gerçekleştirildi. Belirtilen süre sonunda reaksiyon içeriği buzlu suya döküldü ve ayrıca dıştan soğutulup karıştırılmaya devam edilirken % 10 sodyum hidroksit zeltisi ile ortam alkali yapıldı. Alkali zelti benzen ile ayırma hunisinde

üç kez tüketildi. Benzenli çözelti turnusol kağıdına nötr reaksiyon verene kadar distile su ile yıkandı ve susuz sodyum sülfatla suyundan kurtarıldı. Daha sonra vakumda kuruluğa kadar uçuruldu. Bu şekilde elde edilen kalıntı, kloroform içinde çözüldü ve bu çözeltinin rengi aktif kömür ve alüminyum oksit yardımıyla giderildi. Çözelti tekrar vakumda uçuruldu. Kalıntı eterde çözüldü ve petrol eteri ile doyurularak soğukta bekletildi. Kristal halinde ayrılan bileşik süzülerek alındı. 30 ° C da vakum etüvünde kurutulan türevler, ince tabaka kromatografisi ile saflıkları kontrol edilerek, R_f değerleri saptandı.

İnce tabaka kromatografisinde, adsorban olarak Kieselgel 60 GF₂₅₄ kullanıldı. 0.300 mm kalınlığında adsorbanla kaplanan cam plaklar, 105 ° C lık etüvde 1 saat bekletilerek aktive edildi. Çalışmada yararlanılan solvan sistemleri ise aşağıda verilmiştir.

Solvan sistemleri:

1. Kloroform-Toluen (30:5)
2. Kloroform-Eter (10:1)

Sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra açık havada kurutulan plaklardaki lekelerin belirlenmesinde, 254 nm dalga boyundaki ultraviyole ışığından, % 10 luk demir-III-klorür ve Dragendorff reaktiflerinden yararlanıldı.

4.2.2. Sentez edilen bileşiklerin yapı analiz yöntemleri

4.2.2.1. Ultraviyole spektral analizleri

Sentez edilen her bileşik metanol içerisinde yaklaşık 10^{-5} M konsantrasyonda bulunacak şekilde çözülerek, 190-400 nm arasında tarama yapılarak UV analizleri gerçekleştirilmiştir.

Literatür verileri incelendiğinde benzoksazol halkasının 195, 231, 270 ve 227 nm lerde maksimum absorpsiyon bantları verdiği görülmektedir (99). 2-Benzilbenzoksazol yapısında belirlenen maksimum absorpsiyon bantları ise 209, 236, 272 ve 279 nm lerdedir (64). Sentezlenen bileşiklerin 5. konumunda klor atomu taşıyan türevlerinde gözlenen maksimum absorpsiyon bantlarının, 214-217, 235, 280, 288 nm lerde görülmesi literatür verilerini doğrular niteliktedir.

Benzoksazol halkasına 5. konumdan nitro gibi bir kromofor veya amin gibi etkili bir oksokrom grup sokulduğunda, spektrumdaki bazı maksimum absorpsiyon bantlarının etkilenecek genişlemesi ve dalga boylarının değişmesi nedeni ile diğerlerini örttüğü görülmektedir. Bu durumda gözlenen maksimum absorpsiyon bant sayısı azalmakta ve 220-227, 278-305 nm lerde olmak üzere iki adet olduğu görülmektedir. Literatür incelendiğinde, 5-nitro-2-fenilbenzoksazolün 215, 273 nm lerde (69), 5-amino-2-fenilbenzoksazol yapısının ise 233, 280 nm lerde iki absorpsiyon bantı verdiği belirtilmektedir (92). Böylece elde edilen bulgular literatür verileri ile uyum göstermektedir.

Sentezlenen her bileşiğin maksimum absorpsiyon bantları

($\lambda_{maks.}$) ve bu dalga boyunda hesaplanan molar ekstinksiyon katsayılarının logaritması ($\log \epsilon$) bulgular kısmında verilmiştir.

4.2.2.2. Infrared spektral analizleri

Sentez edilen bileşikler potasyum bromür ile disk haline getirilerek Infrared (IR) spektrumları elde edilmiştir.

Sentezlenen türevlerin IR spektral analizlerinde, sentez başlangıç bileşiklerinin bulunabileceğini gösteren N-H, O-H, COOH gerilim bantları ile reaksiyonun amid basamağında kaldığını belirten N-H, O-H ve C=O gerilim bantlarına rastlanılamamıştır. Fakat sentezlenen türevlerden yalnız A₄ ün IR spekturumunda, benzoksazol halkası 5. konumunda amin grubu taşıdığından doğal olarak N-H gerilim bantları gözlenecektir.

Elde edilen türevlerin IR spektrumları incelendiğinde aşağıda verilen ortak absorpsiyon bantları dikkati çekmektedir.

3100-3030 cm⁻¹: =C-H gerilimi (Aromatik hidrojenler)

2940-2825 cm⁻¹: -C-H gerilimi (Alifatik hidrojenler)

1640-1570 cm⁻¹: C=N ve C=C gerilimleri

1455-1450 cm⁻¹: Oksazol halkası vibrasyonu

1270-1050 cm⁻¹: C-O-C gerilimleri

900-700 cm⁻¹: =C-H düzlem dışı eğilimleri (Aromatik hidrojenler).

Sentez edilen bileşiklerin 5. konumunda klor bulunan türevlerde C-halojen gerilim bantları bileşiklerin yapılarının karışık olmaları

ve bu bantların moleküler vibrasyon bölgesinde görülmeleri nedeniyle kesin olarak saptanamamıştır.

Elde edilen bu IR absorpsiyon bantları, literatürde belirtilen çeşitli 2,5-disübstitübenzoksazol türevlerinin IR verileri ile karşılaştırıldığında (64-66, 69, 90, 92, 104, 105, 107), benzoksazol halka sisteminin oluştuğu görülmektedir.

Sentezlenen her bileşiğin IR spekturumu ve çözümü bulgular kısmında gösterilmiştir.

4.2.2.3. NMR spektral analizleri

Elde edilen bileşikler dötero kloroform ($CDCl_3$) içinde çözülerek 1H NMR spektrumları alınmıştır. Spektrum için standart bileşiği olarak tetrametilsilan (TMS) kullanılmıştır.

Türevlerin NMR spektrumları incelendiğinde, benzoksazol halkasına ait protonların magnetik rezonans sinyalleri, aromatik sistemden kaynaklanan anizotropik etki nedeniyle, paramagnetik kayma gösterecek düşük alanda görülmektedir (34 ,41). Bu protonların düşük alanda gözlenen sinyallerinin yeri ise, benzoksazol halkasının 5. konumunda bulunan sübstitüentin indüktif etkisinin özelliğine göre değişmektedir (41). Sentezlenen türevlerde, 2. konumdaki sübstitüentlerin protonlarının sinyalleri ise, bu grupların alifatik veya aromatik yapılarına bağlı olarak spektrumun değişik alanlarında gözlenmektedir.

Bulgular kısmında elde edilen her türevin NMR spektrum ve

çözümleri verilmiştir.

4.2.2.4. Elementel analizleri

Elde edilen türevlerin elementel analizlerinin sonuçları, hesaplanan ve analiz sonunda bulunan C, H ve N atomlarının molekül içindeki % miktarları şeklinde bulgular kısmında gösterilmiştir.

4.2.3. Sentez edilen bileşiklerin mikrobiyolojik etki tayin yöntemi

Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etki tayini, in vitro ortamda antibakteriyel ve antifungal etkilerinin araştırılması şeklinde gerçekleştirilmiştir. Mikrobiyolojik aktivitelerinin belirlenmesinde Tüpte Sıvı Dilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem, deneylerimizde bileşiklerin diffüzyonunu etkileyen çeşitli faktörlerin varlığı düşünüldüğünden ve özellikle yeni sentezlenen maddeler için diğer yöntemlere oranla daha güvenilir sonuçlar verdiği belirtildiğinden tercih edilmiştir (10, 70).

Antibakteriyel ve antifungal aktivitelerin saptanmasında, Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü ve A.Ü. Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim Dalı koleksiyonlarından temin edilen aşağıdaki mikroorganizmalardan yararlanılmıştır.

Staphylococcus aureus ATCC 6538

Streptococcus faecalis ATCC 10541

Escherichia coli ATCC 10536

Klebsiella pneumoniae NTCC 52211

Pseudomonas aeruginosa RSKK 355

Candida albicans RSKK 628

Mikrobiyolojik aktivitenin denendiği bileşiklerde, antibakteriyel ve antifungal etkilerin, numune çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan susuz etanolden ileri gelip gelmediğinin kanıtlanabilmesi için çözücünün 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256 ve 1/512 lik dilüsyonları hazırlanmıştır. Deneylerde kullanılan numune çözeltilerindeki oranlarda etanol içeren bu dilüsyonlardaki etanol çözeltilerinden hiçbirinin aktivite göstermediği deneysel olarak belirlenmiştir.

Araştırılan mikroorganizmalara karşı, standart ilaç ise Amoksisilin, Ampisilin, Kloramfenikol, Eritromisin, Haloprojin ve Klotrimazol seçilerek, aynı yöntem ve şartlarda gösterdikleri etki değerleri bulunmuştur.

Olabilecek hataları önlemek amacı ile her deney iki paralel seri halinde çalışılmıştır. Sentezlenen türevlerin ve standart ilaç olarak kullanılan bileşiklerin araştırılan mikroorganizmalara karşı belirlenen Minimum İnhibitör Konsantrasyonları (MİK), bulgular kısmında verilmiştir.

4.2.3.1. Antibakteriyel etkinin tayini

Antibakteriyel etkinin tayini için Mueller Hinton Broth (Meat infusion: 6 g, Casein hydrolysate: 17,5 g, Starch: 1,5 g) besiyeri 1 lt distile su içinde ısıtılarak eritildikten sonra pH 7,4' e ayarlandı. Hazırlanan bu besiyeri steril tüplere 5' er ml taksim edildikten sonra 121 ° C da 15 dakika tutularak sterilize edildi.

Hazırlanan bu sıvı besiyeri tüpleri içerisine, antibakteriyel aktiviteleri 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 beş bakteri suşu ise Nutrient Broth (Beef extract: 3 g, Peptone: 10 g, Sodium chloride: 5 g, Distilled Water: 1 lt) besiyerine ekilerek 37 ° C da 24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra besiyeri 1/100 oranında seyreltilmiştir. Bu şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonlarından, çeşitli dilüsyonlarda bileşik çözeltileri içeren besiyeri tüplerine, 0.2 ml ilave edildi. Tüpler iyice karıştırılıp 37 ° C da 24 saat inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda yapılan kontrollerde bulanıklık içermeyen en düşük konsantrasyon MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyon) olarak belirlendi.

4.2.3.2. Antifungal etkinin tayini

Antifungal etkinin tayini için Sabourand Dextrose Broth (Neopeptone: 10 g, Dextrose: 40 g) besiyeri, 1 lt distile su içinde ısıtılarak eritildikten sonra otoklavda 121 C da 15 dakika tutularak sterilize edilmiştir.

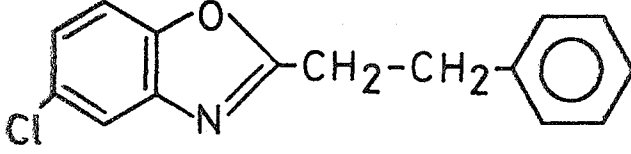
Hazırlanan bu sıvı besiyeri tüpleri içerisine, antifungal aktiviteleri tayin edilecek türevlerin susuz etanoldeki steril çözeltilerinden, serinin ilk tüpünde 400 µg/ml bileşik bulunacak şekilde, tüpten tüpe aktarımlarla 10 seri dilüsyon (400, 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.2, 3.1, 1.5, 0.7 µg/ml) hazırlandı.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

Seçilen fungus olan Candida albicans suşu ise sıvı Sabourand Dextrose Broth besiyerine ekilerek 25 C da 24 saat inkübe edildi. Bu sürenin sonunda besiyeri 1/100 oranında seyreltildi. Bu şekilde hazırlanan fungus süspansiyonundan, çeşitli dilüsyonlarda bileşik çözeltileri içeren sıvı besiyeri tüplerine, 0.2 ml ilave edildi. Tüpler iyice karıştırılıp 25 C da 5 gün inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin 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-Kloro-2-(2-feniletıl)benzoksazol (A₁)



Metod kısmında bahsedilen yöntem uygulanarak gerçekleştirilen sentezde, 2 g (0.013 mol) 4-kloro-2-aminofenol, 4.18 g (0.027 mol) 3-fenilpropiyonik asid kullanıldı. Reaksiyon 2 saat 120°C lık ısıda yürütüldü. Sentez sonunda % 37.20 verimle 1.335 g bileşik elde edildi.

E.N.: 53-54 °C

R_f : 0.74 (Solvan 1)

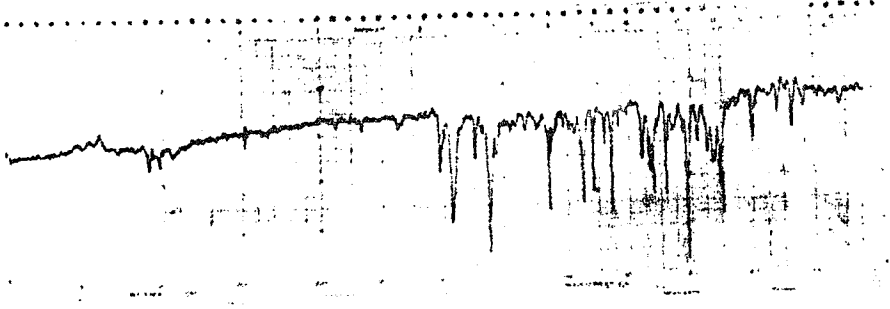
Elementel analiz : C₁₅H₁₂NOCl için,

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

Bulunan : C % 70.05, H % 4.82, N % 5.54

UV Spektrumu : $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ); 217 (4.14), 235 (4.10),
280 (3.86), 288 (3.83)

IR Spekturumu (KBr disk): cm⁻¹; 3095 (Aromatik hidrojen gerilimi)
2940 (Alifatik CH₂ hidrojen gerilimi), 1610 ve 1570 (C=N ve C=C gerilimleri), 1455 (Oksazol halka vibrasyonu), 1260 ve 1060 (C-O-C gerilimleri)
880-700 (Aromatik hidrojenlerin düzlem dışı eğilim titreşimleri)



A₁' in IR Spektrumu

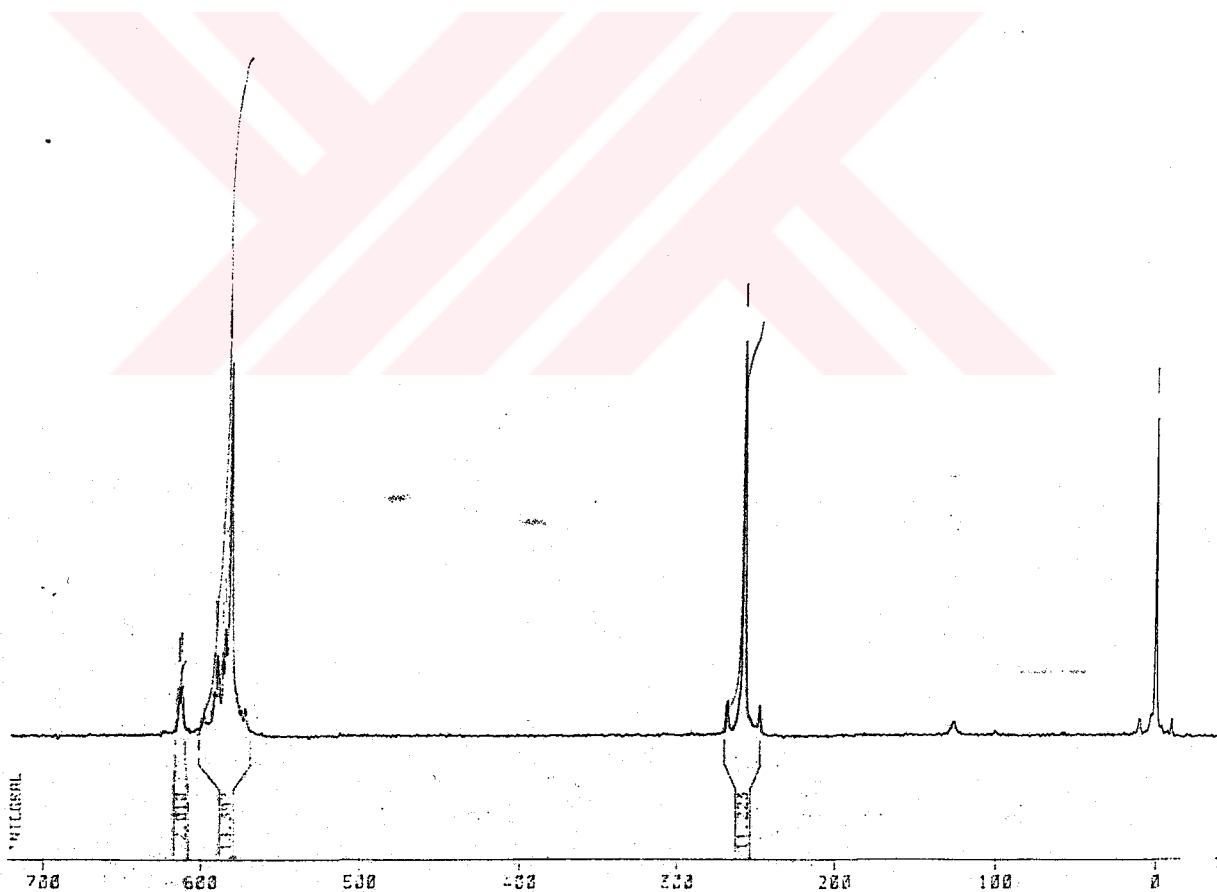
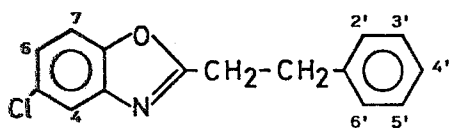
¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃) : ppm; 3.22 (etil grubunun metilen protonları, 4H, s), 7.22-7.35 (fenil halkası ile 6. ve 7. konumlardaki protonlar, 7H, m), 7.64 (4. konumdaki proton, 1H, d)

PPM

2.6564
2.6356
2.5907
2.4111
2.2897
2.2521

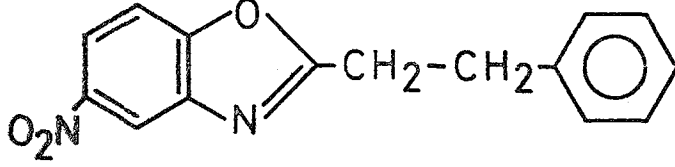
5.2203

0.0001



A₁' in ¹H-NMR Spektrumu

5.1.2. 5-Nitro-2-(2-feniletıl)benzoksazol (A₂)



Metod kısmında bahsedilen yöntem uygulanarak gerçekleştirilen sentezde 1.848 g (0.012 mol) 4-nitro-2-aminofenol, 3.75 g (0.025 mol) 3-fenilpropiyonik asid kullanıldı. Reaksiyon 2 saat 130° C lık ısıda yürütüldü. Sentez sonunda % 20.46 verimle 0.658 g bileşik elde edildi.

E.N.: 75°C

R_f: 0.726 (Solvan 1)

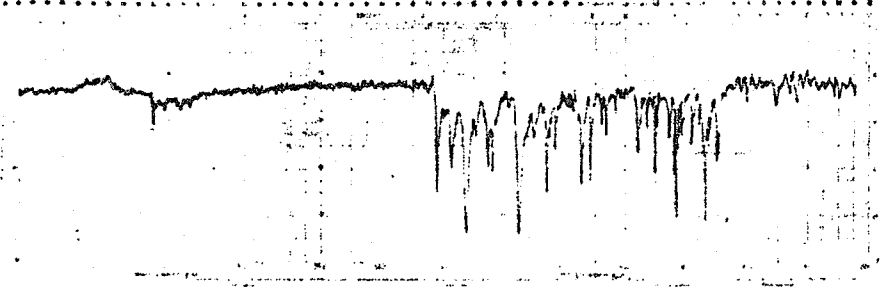
Elementel analiz : C₁₅H₁₂N₂O₃ için,

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

Bulunan : C: % 67.44, H: % 4.58, N: % 10.11

UV Spektrumu: $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ); 227 (4.35), 278 (3,84)

IR Spektrumu (KBr disk.): cm⁻¹; 3100 (Aromatik hidrojen gerilimi), 2920 (Alifatik CH₂ hidrojen gerilimi), 1620 ve 1575 (C=N ve C=C gerilimleri), 1525 (Asimetrik NO₂ gerilimi), 1450 (Oksazol halka vibrasyonu), 1350 (Simetrik NO₂ gerilimi), 1260 ve 1065 (C-O-C gerilimleri), 900-700 (Aromatik hidrojenlerin düzlem dışı eğilim titreşimleri)



A₂' nin IR Spektrumu

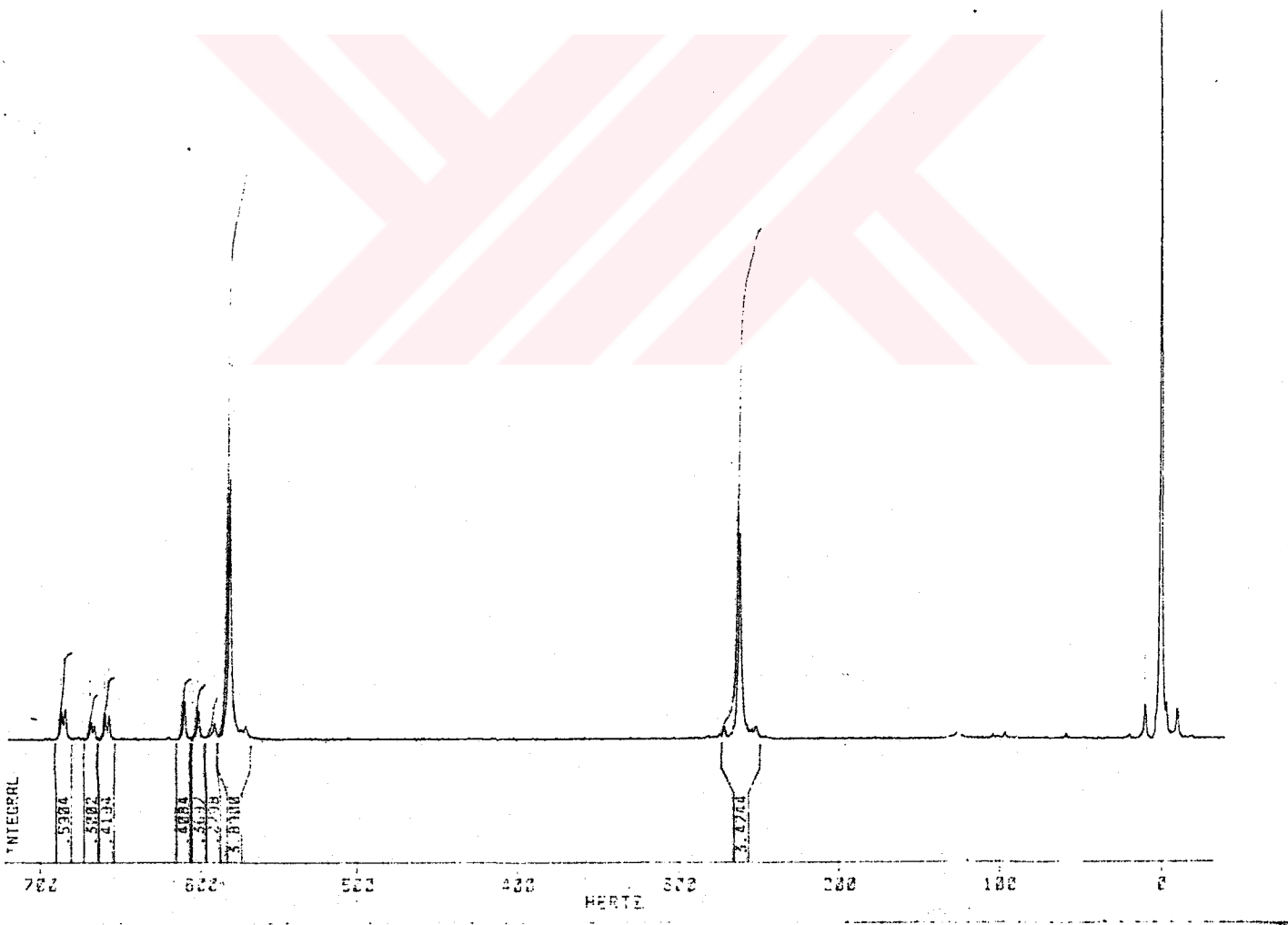
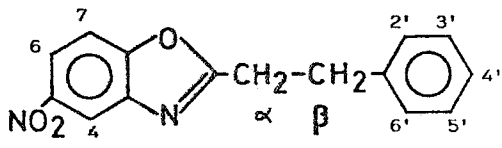
¹H-NMR Spekturumu (İnt. TMS, CDCl₃): ppm; 3.28 (etil grubunun metilen protonları, 4H, s), 7.27 (fenil halkasının protonları, 5H, s), 7.55(7. konumdaki proton, 1H, d), 8.27 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 8.55 (4. konumdaki proton, 1H, d).

ppm
8.5364
8.5352
8.5340
8.5328
8.5316

7.6099
7.6087
7.6075
7.6063
7.6051

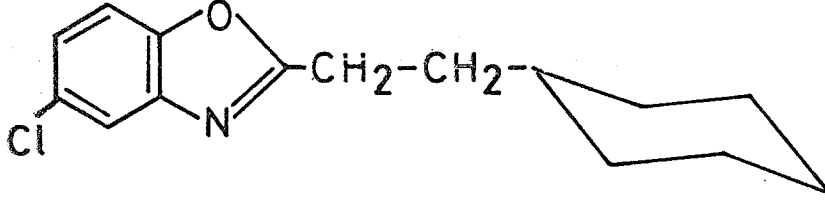
3.2743

1.2725
1.2713
1.2701
1.2689



A₂' nin ¹H-NMR Spektrumu

5.1.3. 5-Kloro-2-(2-sikloheksiletıl)benzoksazol (A₃)



Metod kısmında bahsedilen yöntem uygulanarak gerçekleştirilen sentezde, 1.435 g (0.012 mol) 4-kloro-2-aminofenol, 2.79 g (0.017 mol) 3-sikloheksilpropiyonik asid kullanıldı. Reaksiyon 3,5 saat 130°C lık ı-sıda yürütüldü. Sentez sonunda % 39.50 verimle 1.041 g bileşik elde edildi. E.N. :36-37°C .

R_f : 0.851 (Solvan 1)

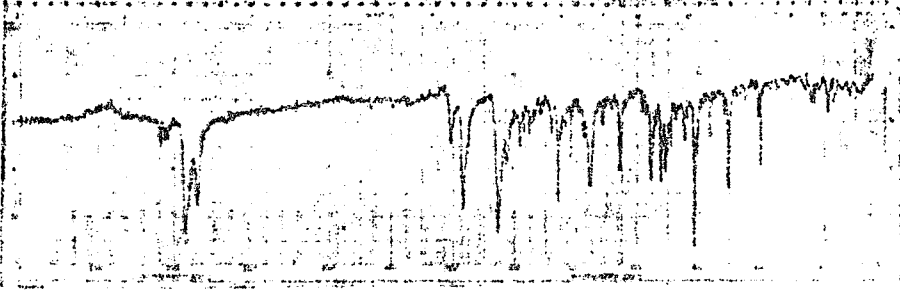
Elementel analiz : C₁₅H₁₈NOCl

Hesaplanan : C: % 68.31, H: % 6.89, N: % 5.31

Bulunan : C: % 68.50, H: % 7.19, N: % 5.06

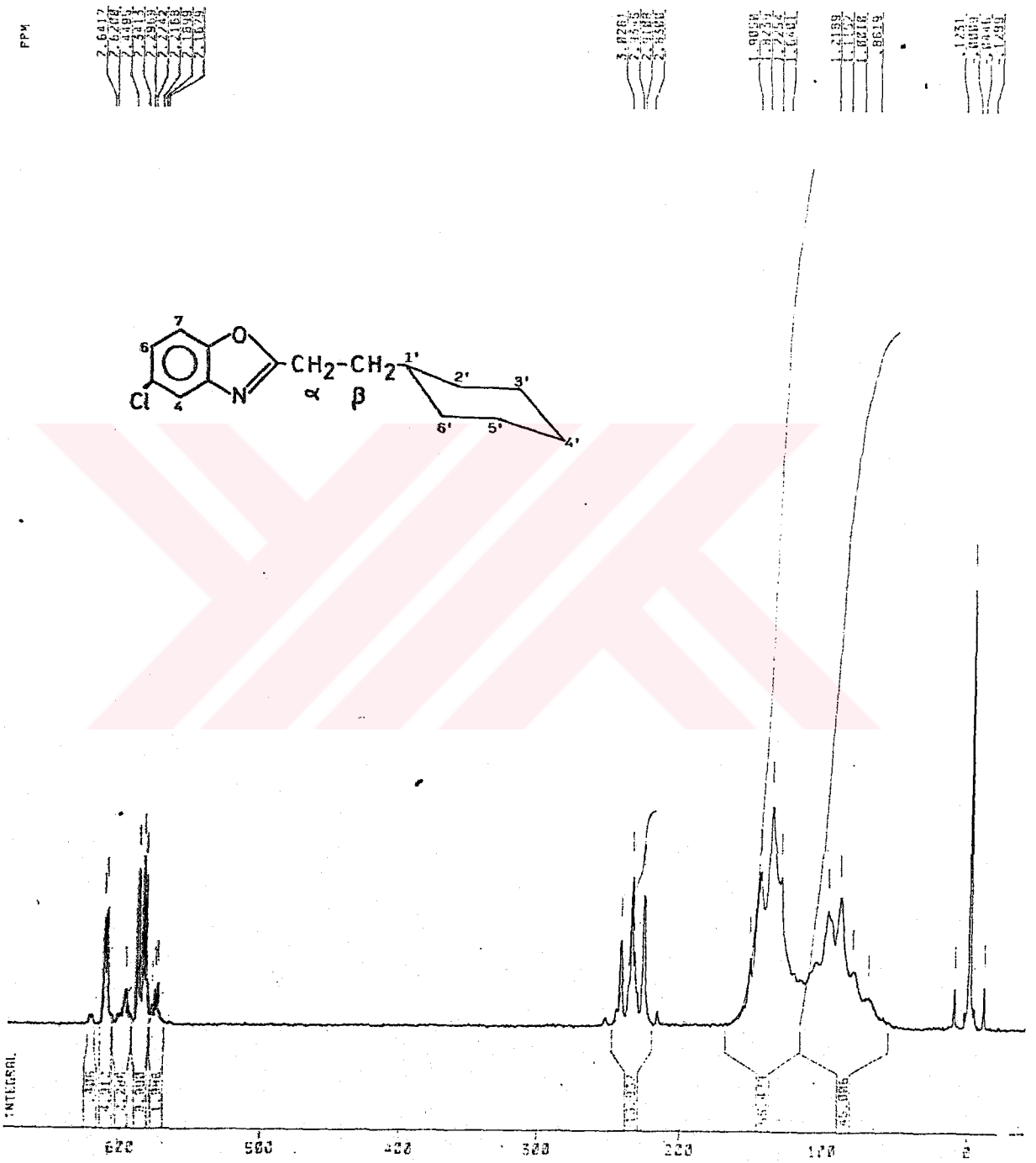
UV Spektrumu : $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ); 214 (4.06), 235 (4.05),
280 (3.83), 288 (3.81).

IR Spektrumu (KBr disk.): cm⁻¹ ; 3100 (Aromatik hidrojen gerilimi), 2930 ve 2850 (Alifatik CH₂ hidrojen gerilimleri), 1610 ve 1570 (C=N ve C=C gerilimleri), 1455 (Oksazol halka vibrasyonu), 1260 ve 1050 (C-O-C gerilimleri), 890-810 (Aromatik hidrojenlerin düzlem dışı eğilim titreşimleri).



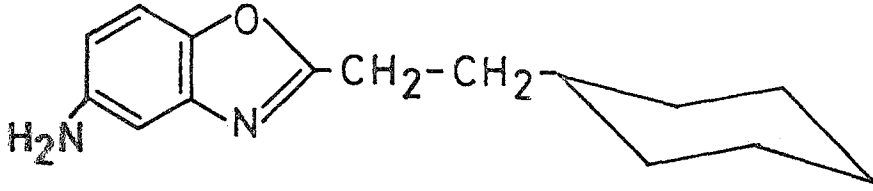
A₃'ün IR Spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃): ppm; 0.69-2.03 (sikloheksan halkasındaki protonlar ve etil grubunun β konumundaki metilen protonları 13H, m), 2.92 (etil grubunun α konumundaki metilen protonları, 2H, t), 7.17-7.44 (7. ve 6. konumlardaki protonlar, 2H, m), 7.63 (4. konumdaki proton, 1H, d).



A3' ün ¹H-NMR Spektrumu

5.1.4. 5-Amino-2-(2-sikloheksiziletil)benzoksazol (A₄)



Metod kısmında bahsedilen yöntem uygulanarak gerçekleştirilen sentezde, 2.0 g (0.011 mol) 2,4-diaminofenol dihidroklorür, 3.12 g (0.02 mol) 3-sikloheksilpropiyonik asid kullanıldı. Reaksiyon 3 saat 180° C lık ısıda yürütüldü. Sentez sonunda % 38.19 verimle 0.946 g bileşik elde edildi. E.N.: 64° C.

R_f: 0.323 (Solvan 2)

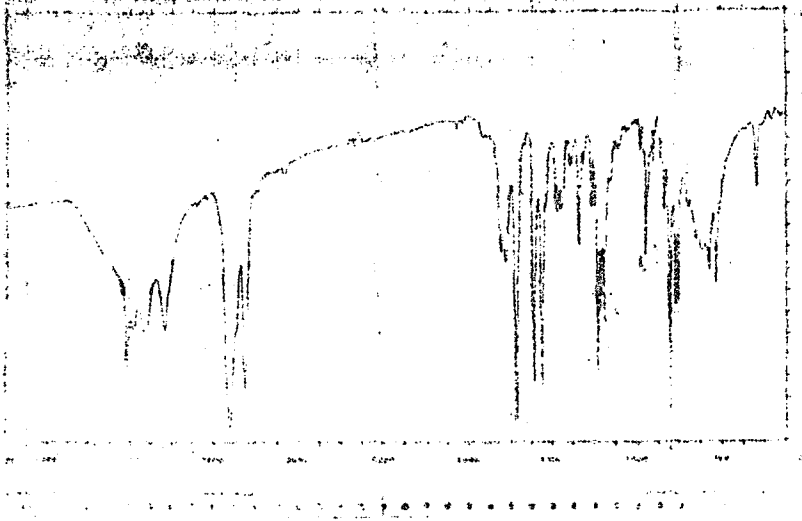
Elementel analiz : C₁₅H₂₀N₂O için,

Hesaplanan : C: % 73.77, H: % 8.19, N: % 11.47

Bulunan : C: % 72.92, H: % 8.26, N: % 11.21

UV Spektrumu: λ MeOH nm (log ϵ); 220 (5.14), 305 (4.50)
Maks.

IR Spektrumu (KBr disk.): cm⁻¹; 3410-3230 (N-H gerilimleri), 3030 (Aromatik hidrojen gerilimi), 2920 ve 2825 (Alifatik CH₂ hidrojen gerilimleri), 1640-1570 (C=N ve C=C gerilimleri), 1480 (Alifatik CH₂ hidrojen eğilimi), 1450 (Oksazol halkası vibrasyonu), 1270 ve 1140 (C-O-C gerilimleri), 870-800 (Aromatik hidrojenlerin düzlem dışı eğilim titreşimleri).



A₄'ün IR Spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃): ppm; 0.60-2.04 (sikloheksan halkasındaki protonlar ve etil grubunun β konumundaki metilen protonları 13H, m), 2.88 (etil grubunun α konumundaki metilen protonları, 2H, t), 3.65 (amin grubunun protonları, 2H, s), 6.66 (6. konumdaki proton, 1H, dd), 6.93 (4. konumdaki proton, 1H, d), 7.22 (7. konumdaki proton, 1H, d).

7.278
7.276
7.274
7.272
7.270
7.268
7.266
7.264
7.262
7.260

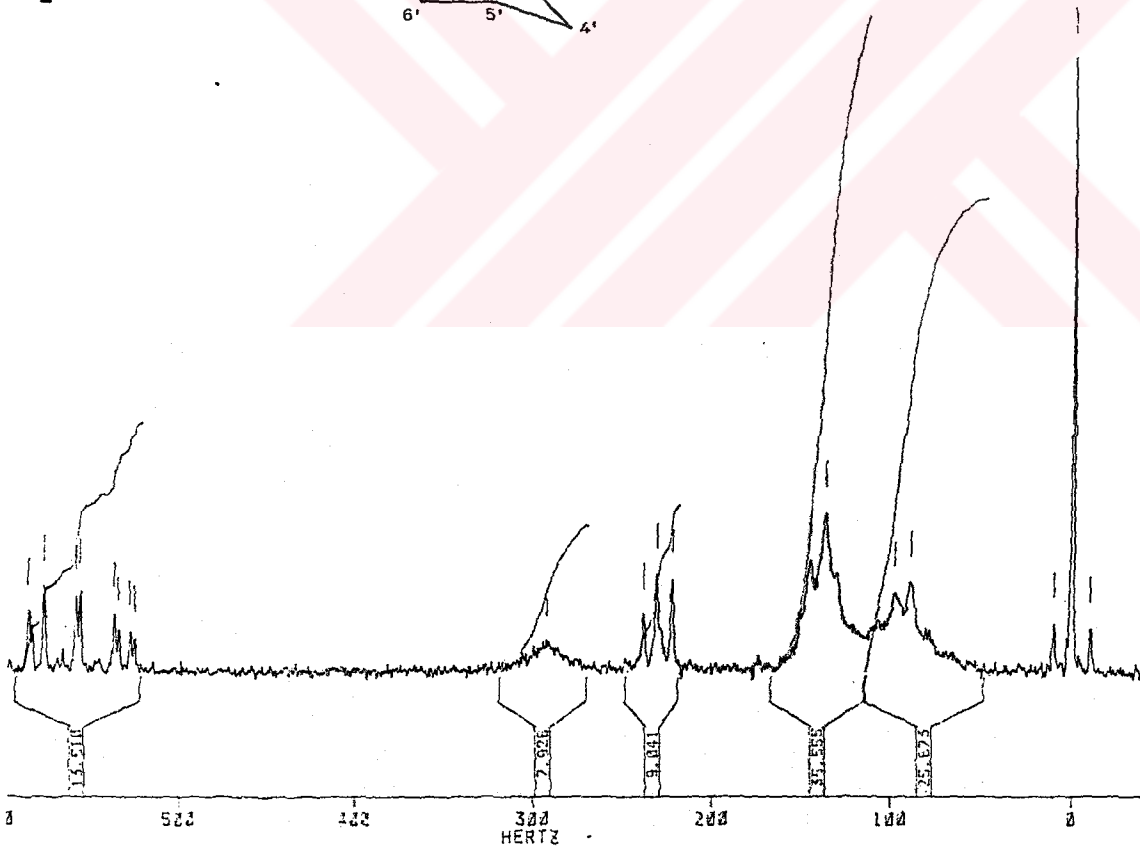
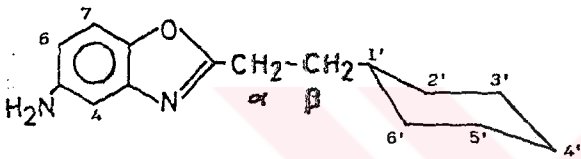
5.648

2.872
2.870
2.868
2.866
2.864

1.832
1.830

1.216
1.214

1.232
1.230
1.228
1.226

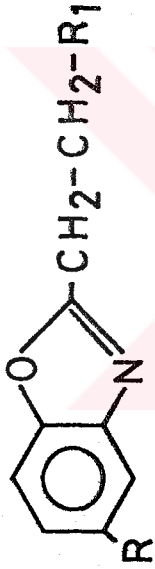


in $^1\text{H-NMR}$ Spektrum

5.2. Sentez Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Aktiviteleri

Sentez edilen bileşiklerin, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* gibi gram (+) bakterilere, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram (-) bakterilere karşı gösterdikleri antibakteriyel etkileri ve *Candida albicans*' a karşı gösterdikleri antifungal etkileri Tablo 5.1. de verilmiştir. Tabloda aynı zamanda bu mikroorganizmalara karşı denenen standart ilaç olarak Ampisilin, Amoksisilin, Eritromisin, Kloramfenikol, Haloprojin ve Klotrimazol' ün bulunan aktiviteleri de görülmektedir. Kullanılan mikroorganizmalar, standart ilaç olarak kullanılan bu bileşiklere karşı rezistans kazanmamış suşlardır. Gözlenen bu antibakteriyel ve antifungal etkiler Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleridir ve µg/ml olarak verilmiştir.

Tablo 5.1. Sentez edilen bileşiklerin ve kullanılan ilaçların bulunan mikrobiyolojik aktiviteleri (µg/ml olarak MİK değerleri)



Bil. No:	R	R ₁	Staphylococcus aureus	Streptococcus faecalis	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans
1	Cl	fenil	12.5	25	25	12.5	12.5	12.5
2	NO ₂	fenil	25	25	25	12.5	25	12.5
3	Cl	siklo- hekzil	12.5	25	6.2	6.2	3.1	3.1
4	NH ₂	siklo- hekzil	12.5	25	6.2	3.1	3.1	3.1
Ampisilin			0.3	0.3	1.5	12.5	500	-
Amoksisilin			0.3	0.3	1.5	12.5	1000	-
Eritromisin			25	1.5	50	50	25	-
Kloramfenikol			12.5	6.2	25	12.5	25	-
Haloprojin			-	-	-	-	-	3.1
Klotrimazol			-	-	-	-	-	6.2

6. SONUÇ ve TARTIŞMA

Yapılan bu araştırmada dört yeni benzoksazol türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bu bileşikler, benzoksazol halkasının 2. ve 5. konumlarında sübstitüentler içeren türevleridir. 5. Konumda yer alan sübstitüentler farklı elektronik özelliklere sahip klor, nitro ve amin gibi gruplardır. Böylece bu grupların benzoksazol halkası üzerinde oluşturacağı değişik elektronik etkilerin, mikrobiyolojik aktivite yönünden önemi incelenmiştir. 2. Konumda bulunan sübstitüentler ise 2-feniletıl ve 2-siklohekziletıl yapılarıdır. Bu sübstitüentler görüldüğü gibi benzoksazol halkasına etıl köprüsü ile bağılı iki farklı yapıyı içermektedir. Fenil ve siklohekzil yapıları gerek elektronik gerekse de uzaydaki yapıları bakımından farklı halka sistemleridir. Bu durumun mikrobiyolojik aktivite üzerindeki rolüde saptanmaya çalışılmıştır.

Elde edilen 2,5-disübstitüebenzoksazol türevlerinin sentezleri, kondensasyon işlemi aracılığı ile halka kapama reaksiyonu uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Sentez reaksiyonlarında katalizör olarak PPA kullanılmıştır. Böylece sentez işlemi hem tek kademede sonuçlandırılmış hem de PPA in ortamda oluşan suyu uzaklaştırıcı özelliğinden yararlanılarak ürünün hidrolize uğraması engellenmiştir. Ayrıca PPA reaksiyon ısısında çözücü olarak görev yapabildiğinden ilave bir çözücüye gerek duyulmamıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları UV, IR, $^1\text{H-NMR}$ ve Elementel

analiz yöntemleri ile aydınlatılarak kanıtlanmış ve elde edilen veriler bulgular kısmında verilmiştir.

Benzoksazol halkası içeren türevlerin kemoterapötik aktiviteleri yönünden araştırıldığı ve bazı etkilerin bulunduğu görülmektedir (19, 20, 22, 33, 40, 50, 60, 69, 90, 92, 103, 106, 107). Bu halka sistemi, organizmaların yapı taşlarından olan adenin ve guanin yapılarına olan benzerliği nedeni ile dikkati çekmektedir. Adenin ve guanin, hücre düzeyinde oluşan birçok biyolojik olaydan sorumlu olan nükleik asidlerin yapısında yer alan heterosiklik bazlardır. Nükleik asidler, özellikle genetik bilgilerin depolandığı ve gerektiğinde bu bilgilerin çözümlenerek çeşitli enzimlerin sentezinde katkısı olan moleküllerdir. Organizmaların yaşamsal fonksiyonlarının devamlılığını sağlayan bu biyolojik polimerlerin, nükleodit adı verilen monomerik ünitelerinde bir fosfat grubu, bir beş karbonlu monosakkarit ve adenin, guanin veya pirimidin yapısında bir heterosiklik baz yer almaktadır. Günümüzde, kemoterapötik ilaçlardan bir kısmının etki mekanizmalarının, organizmada bulunan bu yapı taşları analoglarının antimetabolit etkilerinden veya nükleik asid sentezi inhibisyonunu sağlayan özelliklerden kaynaklandığı bilinmektedir (59, 57). Bu durum benzoksazol halka sistemi üzerindeki kemoterapötik etki çalışmalarını cazip kılmaktadır. Fakat henüz istenilen düzeyde kemoterapötik etkili klinik kullanıma sahip bir benzoksazol türevi ortaya çıkarılamamıştır.

Bu araştırmada, sentez edilen dört yeni benzoksazol türevi antimikrobiyal etkileri yönünden incelenerek, şu ana kadar araştırılan

türevlerden daha etkili bileşiklere ulaşılmaya çalışılmıştır. Elde edilen bileşikler, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* gibi gram (+) bakterilere, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram (-) bakterilere karşı gösterdikleri antibakteriyel etkileri ve *Candida albicans*'a karşı gösterdikleri antifungal etkileri yönünden incelenmiştir. Ayrıca, Ampisilin, Amoksisilin, Eritromisin, Kloramfenikol, Haloprojin ve Klotrimazol gibi bazı ilaçlarla, elde edilen MİK değerleri karşılaştırılmıştır.

Sentezlenen 2,5-disübstitüebenzoksazol türevleri antibakteriyel etkileri açısından incelendiğinde, araştırılan mikroorganizmalar içerisinde gram (-) bakterilere karşı daha etkili oldukları görülmektedir. Tablo 5.1. incelendiğinde, 2. konumda 2-siklohekziletil grubu içeren benzoksazol türevlerinin özellikle *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı, denenen antibakteriyel ilaçlardan daha etkili oldukları gözlenmektedir. Bu türevler, *Escherichia coli* ye karşıda Eritromisin ve Kloramfenikol'den daha etkili bulunmuştur.

Candida albicans'a karşı gösterdikleri antifungal aktivite yönünden incelendiğinde de, antibakteriyel etkide görüldüğü gibi, 2. konumda 2-siklohekziletil grubu içeren benzoksazol yapıları diğerlerine oranla daha etkilidir. Bu türevler, standart ilaç olarak karşılaştırılan Klotrimazol'den bir kat daha aktif bulunurken, Haloprojin ile aynı etki potensine sahiptirler.

Sentezlenen 2,5-disübstitüebenzoksazol türevlerinin yapıları gösterdikleri mikrobiyolojik etkilere göre incelendiğinde, 2. konumdaki

sübstitüentin aktiviteyi yönlendirdiği belirlenmiştir. Bu konumda fenil halkası yerine sikloheksil halkası yer aldığında, elde edilen türevler, gram (-) bakterilere ve C. albicansa karşı daha etkili olmaktadır.

5. Konumdaki grupların ise mikrobiyolojik aktiviteyi yönlendirmede pek fazla rolü olmadığı, ancak etki şiddetinde bir takım değişiklikler meydana getirdikleri görülmektedir.

Elde edilen bu sonuçlar göstermektedir ki, uygun konumlarda gerekli sübstitüentleri taşıyacak benzoksazol türevleri, mikrobiyolojik aktiviteleri yönünden klinik kullanıma aday, ümit verici bileşiklerdir.

7. ÖZET

2. Konumda, 2-feniletıl ve 2-sikloheksiletıl yapıları içeren ve 5. konumda klor, nitro ve amin gibi gruplarla süstitüe edilmiş, dört yeni benzoksazol türevi ilk kez sentez edilmiştir. Bu türevler, 4-süstitüe-2-aminofenollerin, 3-fenilpropiyonik asid veya 3-sikloheksilpropiyonik asid ile PPA katalizörlüğünde ısıtılması sonucunda elde edilmiştir.

Sentez edilen türevlerin saflıkları İ.T.K. ile kontrol edildikten sonra ergime noktaları saptanmış ve yapıları UV, IR, ¹H-NMR ve Elemental Analiz yöntemleri ile açıklanmıştır.

Elde edilen bileşiklerin bazı gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı antibakteriyel ve Candida albicansa karşı antifungal etkileri araştırılmıştır. Bulunan Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri, bazı antibakteriyel ve antifungal ilaçlarla karşılaştırılarak, sonuçlar değerlendirilmiştir.

Sentez edilen bileşikler içerisinde, 2. konumda 2-sikloheksiletıl grubu taşıyan benzoksazol türevlerinin, Pseudomonas aeruginosa ve Klebsiella pneumoniae bakterilerine karşı ve fungus olarak Candida albicansa karşı bulunan MİK değerleri incelendiğinde, kıyaslanan ilaçlardan daha etkili oldukları görülmüştür.

8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

THE SYNTHESIS, STRUCTURE ELUCIDATIONS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF SOME 5-SUBSTITUTED-2-(2-PHENYLETHYL) AND 5-SUBSTITUTED-2-(2-CYCLOHEXYLETHYL)BENZOXAZOLE DERIVATIVES.

In this research, four original benzoxazole derivatives were synthesized which were substituted with 2-phenylethyl and 2-cyclohexylethyl moities at the position 2 and chloro, nitro and amino groups at the position 5.

The compounds were synthesized by heating 4-substituted-2-amino-phenol with 3-phenylpropionic acid or 3-cyclohexylpropionic 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 activities of these compounds against some gram (+) and gram (-) bacteria and the antifungal activities against the fungus *Candida albicans* were determined. The observed Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values of the derivatives were compared to some antibacterial and antifungal drugs.

The benzoxazoles, which substituted with 2-cyclohexylethyl group at the position 2, were found more active than the compared drugs against *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and the fungus *Candida albicans* according to their MIC values.

9. KAYNAKLAR

1. ABBOTT, 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. ABBOTT, B.J., FUKUDA, D.S., DORMAN, D.E., OCCOLOWITZ, J.L., DEBONO, 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 polyphosphate (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 hydroxyalkyl 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., DEBONO, M., MOLLOY, R.M., PFEIFFER, 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: 17973 j, 1981.
7. BALLIO, A.: Bacteriostatic activity of thiol compounds. Ricerca Sci., 20: 1268-1274, 1959, cf: CA: 42: 8867 d, Ref: CA: 45: 3902 i, 1951.
8. BECKETT, A.H., KERRIDGE, K.A.: 4-hydroxybenzazoles: Preparation and antibacterial activities. J. Pharm. Pharmacol. 8: 661-665, 1956.
9. BILAND, H.R., DUENNENBERGER, M.: 2-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butyl

phenethyl)benzothiazoles, -benzoxazoles, and -benzimidazoles as antioxidants. Ger. Offen. 2,008,464, 10 Sep. 1970, Ref: CA: 73: 120608 h, 1970.

10. 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.
11. BRENNEISEN, P. and MARGOT, A.: Isothiocyanobenzazoles and use there of as anthelmintics. U.S. 3,586,670, 22 Jun 1971.
12. BROWN, H.D.: Benzoxazoles. Belg. 614,237, 22 Aug 1962, Ref: CA: 58: 1466 b, 1963.
13. BROWN, D.J., DUNLAP, W.C., GRIGG, G.W., DANCKWERTS, L.: Purine Analogues as Amplifiers of Phleomycin. 111 Some 2-Alkylthio Derivatives of Imidazole, Benzimidazole, Benzoxazole and Benzothiazole. *Aust.J.Chem.* 31: 447-450, 1978.
14. BYWATER, W.G., COLEMAN, W.R., KAMM, O., MERRITT, H.H.: Synthetic Anticonvulsants. The Preparation and Properties of Some Benzoxazoles. *J. Am. Chem. Soc.*, 67: 905-907, 1945.
15. CASHIN, C.H., DAWSON, W., KITCHEN, E.A.: The Pharmacology of Benoxaprofen (2-(4-chlorophenyl)- α -methyl-5-benzoxazoleacetic acid), LRCL 3794, a New Compound with Antiinflammatory Activity Apparently Unrelated to Inhibition of Prostaglandin Synthesis. *J. Pharm. Pharmac.* 29: 330-336, 1977.
16. CELMER, W.D., CULLEN, W.P., HIROSHI, M., TONE, J.: Polyeter antibiotic from *Streptomyces*. U.S. 4,547,523, 1985, Ref: CA: 104: 49844 h, 1986.
17. 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.
18. 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.

19. COSSEY, H.D., GARTSIDE, R.N., STEPHENS, F.F.: The Antimicrobial Activity of Benzothiazole basic ethers and related compounds. *Arzneim. Forsch.* 16: 33-40, 1966.
20. COSSEY, H.D., SHARPE, C.J., STEPHENS, F.F.: Some Anti-microbial compounds in the Heterocyclic Series. Part III. Basic Ethers of the Benzothiazole and Benzoxazole Series. *J. Chem. Soc. IV* :4322-4330, 1963.
21. COURTALON, A.: 2-Phenylbenzoxazole derivatives, cosmetic ultraviolet screens. CIBA Ltd. Fr. 1,494,097, 08 Sep 1967, Ref: CA: 70: 4101 b, 1969.
22. CUTTING, W.C., DREISBACH, R.H., NEFF, B.J.: Antiviral Chemotherapy: Further Trials. *Stanford Med. Bull.* 6: 481-487, 1948.
23. DAVIS, D., LO, C., DIMOND, A.E.: Chemotherapeutic activity of unsubstituted heterocyclic compounds. *Phytopathology.* 44: 680-683, 1954, Ref: CA: 49: 4225 e, 1955.
24. DEBONO, M., MOLLOY, R.M.: Bromo-A-23187 derivatives. U.S. 4,227,003, 07 Oct 1980, Ref: CA: 94: 84100 j, 1981.
25. DENISOVA, L.J., KOSAREVA, V.M., SOLONENKO, I.G.: Synthesis of benzoxazoles and testing of their anthelmintic activity in rats infected with *Nippostrongylus*. *BYUL. VSES. In-ta Gel'mintol.* 24: 25-27, 1979, Ref: CA: 92: 198312 u, 1980.
26. DESAI, R.D., HUNTER, R.F., KHALIDI, R.K.: The Unsaturation and Tautomeric Mobility of Heterocyclic compounds. Part V. Benzoxazoles. *J. Chem. Soc.* 1186-1190, 1934.
27. DUENNENBERGER, M., MAEDER, E., SIEGRIST, A.E., LIECHTI, P.: New 2-Phenylbenzoxazoles as Skinprotective Agents toward Ultraviolet Radiation. Ger. 1,201,953, 30 Sept 1965, Ref: CA: 64: 5099 e, 1966.
28. DUNWELL, D.W., EVANS, D.: Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Aryl-6-benzoxazoleacetic Acid Derivatives. *J. Med. Chem.* 20: 797-801, 1977.

29. DUNWELL, D.W., EVANS, D., HICKS, A.T.: 2-Aryl-5-benzoxazolealkanoic Acid Derivatives with Notable Antiinflammatory Activity. *J. Med. Chem.* 18: 53-58, 1975.
30. DUNWELL, D.W., EVANS, D., HICKS, T.A.: Benzoxazole derivatives. *Ger. Offen.* 2,450,042, 24 Apr 1975, Ref: CA: 83: 97264 p, 1975.
31. DUNWELL, D.W., EVANS, D., HICKS, T.A.: (Chlorophenyl) benzoxazoles. *Ger. Offen.* 2,449,990, 30 Apr 1975, Ref: CA: 83: 97265 q, 1975.
32. ECKSTEIN, Z., HETNARSI, B., URBANSKI, T.: Chemical compounds as fungicides. II . 3-Alkylmercuri- and 3-Phenylmercuri-2-benzoxazolinones and -6-halo-2-benzoxazolinones. III . s-Alkylmercuri- and s-phenylmercuri-2-mercaptobenzimidazoles and -2-mercaptobenzoxazoles. *Przemyst.Chem.* 37: 44-46, 1958, cf: CA: 52: 3239 b, Ref: CA: 52: 13173 d, 1958.
33. ELNIMA, E.L., ZUBAIR, M.U., AL-BADR, A.A.: Antibacterial and antifungal activities of benzimidazole and benzoxazole derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19: 29-32, 1981, Ref: CA: 94: 133032 z, 1981.
34. ERGENÇ, N., GÜRSOY, A., ATEŞ, Ö.: Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi. İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini 3.Baskı s. 205-255, 1984.
35. EVANS, D., DUNWELL, D.W., HICKS, T.A.: o-Aminophenol Derivatives. *Brit.* 1,435,722, 12 May 1973, Ref: CA: 80: 70798 s. 1974.
36. EVANS, D., DUNWELL, D.W., HICKS, T.A.: Benzoxazole Derivatives. *Ger. Offen.* 2,324,443, 29 Nov 1973, Ref: CA: 80: 70798 s, 1974.
37. EVANS, D., DUNWELL, L.W., HICKS, T.A.: Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Heteroaryl- α -Methyl-5-Benzoxazoleacetic Acids. *J. Med. Chem.* 18: 1158-1159, 1975.
38. 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.

- tion of the ionophore A-23187. J. Am. Chem. Soc. 101: 6789-6791, 1978.
39. EVANS, D.A., SMITH, C.E., WILLIAMSON, W.R.N.: Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Some 2-Substituted 4- and 7-Benzoxazoleacetic and α -Methylacetic Acids. J. Med. Chem. 20: 169-171, 1977.
40. FEUER, H., LAWRENCE, J.P.: Biocidal Dihalomethylnitro Heterocycles. Ger. Offen. 2,450,864, 30 Apr 1975, Ref: CA: 83: 58802 t, 1975.
41. FLEMING, I., WILLIAMS, D.H.: Nuclear Magnetic Resonance Spectra Spectroscopic Methods in Organic Chemistry. pp 74-146, 1973.
42. FOKKEN, B., WOSSMANN, D., BRAUNIGER, H., PESEKE, K., KRISTEN, H.: Beitrag zur Darstellung von Verbindungen mit Amidino- bzw Amidoximstruktur. Pharmazie 32:566-569, 1977.
43. GALATIS, L.C.: Preparation of 2-Phenylbenzoxazole. J. Am. Chem. Soc. 70: 1967 w, 1948.
44. 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.
45. 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.
46. GERJOVICH, H.J.: Fungicidal compositions comprising benzothiazole -and benzoxazole carboxylic acid esters. U.S. 2,833,689, 6 May 1958, Ref: CA: 52: 17602 i, 1958.
47. 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.
48. HAGINIWA, J.: Chemical properties of oxazoles and benzoxazoles. I. Chemical properties of oxazoles. J. Pharm. Soc. Japan 73: 1310-1312, 1953, Ref: CA: 49: 298 h, 1955.
49. HASEBE, N.: Use of Polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl-substituted benzoxazoles. (Fac. Gen. Educ., Yamagata Univ.,

- Yamagata, Japan). Yamagata Daigaku Kiyo, Shizen Kagaku
8: 471-477, 1975, Ref: CA: 84: 43918 g, 1976.
50. 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.
51. HAUGWITZ, R.D., ANGEL, R.G., JACOBS, G.A., MAURER, B.V., NARAYANAN,
V.L., CRUTHERS, L.R., SZANTO, J.: Antiparasitic Agents.
5. Synthesis and Anthelmintic Activities of Novel 2-heteroaromatic-substituted isothiocyanatobenzoxazoles and benzothiazoles. J. Med. Chem. 25: 969-974, 1982.
52. HEIN, D.W., ALHEIM, R.J., LEAVITT, J.J.: The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. J. Am. Soc. 79: 427-429, 1957.
53. HEINDL, J., SCHROEDER, E., KELM, H.W.: Chemotherapeutic nitroheterocycles. XX. Substituted 2-nitro-1,3,4-thiadiazoles. Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 10: 121-124, 1975, Ref: CA: 83: 164088 z, 1975.
54. HISANO, T., ICHIKAWA, M., TSUMOTO, K., TASAKI, M.: Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles and Benzimidazoles and Evaluation of Their Antifungal, Insecticidal and Herbicidal Activities. Chem. Pharm. Bull. 30: 2996-3004, 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. ITO, K., MIYAKE, M., TAKAHASHI, Y., YOSHINA, S.: Antifungal activity of nitrofurans derivatives. Bull. Pharm. Res. Inst. 74: 11-14, 1963, Ref: CA: 70: 65108 c, 1969.
57. İLAÇ ve KİMYA ENDÜSTRİSİ İŞVERENLER SENDİKASI: İlaç Tüketimi, İlaç ve İlaç Endüstrisi 1.Baskı s.34-43, 1984.
58. KANAOKA, Y., HAMADO, T., YONEMITSU, O.: Polyphosphate Ester as a Synthetic Agent. XIII. Syntheses of 2-Substituted Benzoxazoles and Benzthiazoles with PPE. Chem. Pharm. Bull.

- 18: 587-590, 1970.
59. MEYERS, F.H., JAMETZ, E., GOLDFIEN, A.: Part VII. Chemotherapeutic Agents. Review of Medical Pharmacology 5 th ed. 470-522, 1976.
60. MICHEL, K.H., BOECK, L.D., HOEHN, M.M., JONES, N.D., CHANEY, M.D.:
The discovery, fermentation, isolation and structure of antibiotic A 33853 and its tetraacetyl derivative. J. Antibiot. 37: 441-445, 1984, Ref: CA: 101: 108873 e, 1984.
61. 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.
62. NARAYANAN, V.L., HAUGWITZ, R.D.: Pyridine-containing isothiocyanobenzoxazoles. U.S. 3,985,755, 12 Oct 1976, Ref: CA: 86: 29793 x, 1977.
63. NARAYANAN, V.L., JACOBS, G.A., HAUGWITZ, R.D.: Isothiocyanobenzoxazoles. U.S. 4,022,781, 10 May 1977, Ref: CA: 87: 53256 r, 1977.
64. NOYANALPAN, N., ŞENER, E.: 2-(p-Süstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatılması ve antihistaminik etkileri. FABAD, Farm. Bil. Der. 10: 275-286, 1985.
65. NOYANALPAN, N., ŞENER, E.: 5-Kloro-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatılması ve antihistaminik etkileri, FABAD, Farm. Bil. Der. 11: 22-30, 1986.
66. NOYANALPAN, N., ŞENER, E.: 5-Nitro-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatılması ve antihistaminik etkileri, FABAD, Farm. Bil. Der. 11: 111-119, 1986.
67. OHSAWA, A., KAWAGUCHI, T., IGETA, H.: Flash vacuum pyrolysis of aromatic oximes. Chem. Pharm. Bull. 30: 4350-4358, 1982, Ref: CA: 98: 179257 n, 1983.
68. OSMAN, A. M., BASSIOUNI, I.: 2-Arylnaphthoxazoles and Some other condensed Oxazoles. J. Org. Chem., 27: 558-561, 1962.

69. ÖZDEN, S., ÖZDEN, T., ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKIN, A., YILDIZ, S.: 5-Nitro-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkileri-III. FABAD Farm. Bil. Der. 12: 39-47, 1987.
70. ÖZSAN, K.: " Antimikrobik Ajanların Kullanılışında Laboratuvarın Yeri", TOLUNAY, F.C., AYHAN, İ.H., KAYMAKÇALAN, Ş.: Klinik Farmakoloji, Ankara, Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, II: 69-93, 1977.
71. PASSERINI, R.: The near-ultraviolet absorption spectra of some heterocyclic compound. I. Benzoxazoles. J. Chem. Soc., 2256-2261, 1954, Ref: CA: 49: 10266 h, 1955.
72. PHILLIPS, M.K., KELL, D.B.: A Benzoxazole inhibitor of NADH dehydrogenase in *Paracoccus denitrificans*. Microbiology Letters, 11: 111-113, 1981.
73. PIANKA, M.: 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, Ref: CA: 69: 90587 v, 1968.
74. PRUDHOMME, M., GUYOT, J., JEMINET, G.: Semi-synthesis of A 23187 (Calcymycin) Analogs. IV. Cation carrier properties in mitochondria of analogs with modified benzoxazole rings. Antimicrobial activity. J. Antibiotic, 39: 934-937, 1986.
75. RABILLOUD, G., SILLON, B.: Reactions of benzoic acid and with orthosubstituted anilines in a triphenyl phosphite-pyridine mixture. C.R. Hebd. Seances. Acad. Sci., Ser. C. 288: 559-560, 1979, Ref: CA: 91: 192954 n, 1979.
76. RIPS, R., LACHAIZE, M., ALBERT, O., DUPONT, M.: Antiinflammatory 2-aryl-benzoxazoles. Chim. Ther. 6: 126-130, 1971.
77. SADASIVASHANKAR, M., REDDY, Y.D., CHARYA, M.A.S., REDDY, S.M.: Antifungal and antibacterial activity of some substituted benzoxazoles. Part I. Indian Phytopathol. 37: 366-367, 1985, Ref: CA: 103: 3514 b, 1985.

78. 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.
79. SCHRAUFSTÄTTER, E.: Formation of Heavy Metal Complexes and Antibacterial Action. Z. Naturforsch., 5B: 190-195, 1950.
80. SCHULZE, W., GUTSCHE, W., JUNGSTAND, W.: Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirksamkeit bei Azometininen mit Stickstofflost Gruppen am Ehrlich- Ascitestumor der weissen Maus. Arzneimittel-Forsch., 15: 1235-1238, 1965.
81. 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.
82. SKINNER, W.A., GUALTIERE, F., BRODY, G., FIELDSTEEL, A.H.: Antiviral Agents. 1. Benzothiazole and Benzoxazole Analogs of 2-(α -hydroxybenzyl)benzimidazole. J. Med. Chem. 14: 546-549, 1971.
83. SKRAUP, S., MOSER, M.: Über Benzoxazol-Derivate. Ber. 553: 1080-1101, 1922.
84. 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.
85. STEPHENS, F.F., BOWER, J.D.: The Preparation of Benziminazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases. Part I. J. Chem. Soc. 2971-2972, 1949.
86. STREHLKE, P., SCHRÖEDER, E.: Chemotherapeutische Nitroheterocyclen XIV. 2-(5-Nitro-2-thiazolyl)-benzimidazole und Verwandte Verbindungen. Chimie. Therapeutique, 5: 571-573, 1973.
87. 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.

88. 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.
89. SYCHECA, I.D.K., SHCHUKINA, M.N.: Compounds with potential antitubercular activity. XIV. Benzoxazol-2-ylhydrazines. *Khim. Geterotsikl. Soedin* 1: 43-47, 1967, cf: CA: 66: 104937 g, Ref: CA: 67: 64274 h, 1967.
90. ŞENER, E., ÖZDEN, S., YALÇIN, İ., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S.: 2-(p-Süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatılması ve mikrobiyolojik etkileri-I., *FABAD Farm. Bil. Der.* 11: 190-202, 1986.
91. ŞENER, E., YALÇIN, İ., NOYANALPAN, N., AKIN, A.: Antifungal activity of 2-benzyl-benzoxazole derivatives and QSARs by Free-Wilson Analysis., *Gazi Ecz. Fak. Der.* 4: 1-9, 1987.
92. ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S.: Synthesis and antimicrobial activities of 5-amino-2-(p-süstitüed-phenyl)benzoxazole derivatives., *Doğa Bil. Der.* 11: 391-396, 1987.
93. TAKAHI, Y., YAMAMOTO, S., KAWAKUBO, K., YOSHITAKE, H., KIMURA, T.: Benzoxazole derivatives as pesticides., *Japan Kokai* 74 86,545, 29 Aug 1974, Ref: CA: 82: 120100 x, 1975.
94. TAKAKI, Y., YOSHITAKE, H., KIMURA, T.: 3-Thiocarbonylbenzoxazoline-2-thione derivatives as bactericides and fungicides., *Japan Kokai*, 74 86, 543, 19 Aug 1974, Ref: CA: 82: 165871 r, 1976.
95. TAUER, E., GRELLMANN, K.H.: Photochemical and Thermal Reactions of Aromatic Schiff Bases., *J. Org. Chem.*, 46: 4252-4258, 1981.

96. TERASHIMA, M., ISHII, M.: a Facile Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles., *Synthesis*, 6: 484-485, 1982.
97. UNO, H., KUROKAWA, M., MASUDA, Y.: Methane-sulfonamide derivatives., U.S. 4,172,896, 30 Oct 1979, Ref: CA: 92: 181160 v, 1980.
98. UNO, H., KUROKAWA, M., MASUDA, Y.: Synthesis of 2-sulfamoylmethylbenzoxazole derivatives and determination of their anticonvulsant activities., *Chem. Pharm. Bull.*, 29: 2359-2361, 1981, Ref: CA: 95: 203811 z, 1981.
99. UV ATLAS: organischer Verbindungen Vol: 5, H 6/1, 1971.
100. VERTINSKAYA, M.K., GOVOROVA, S.V.: Possible application of biochemical models for screening anthelmintics. *Tr. Gel'mintol. Lab., Akad. Nauk SSSR.*, 32: 20-24, 1984, Ref: CA: 101: 163106 g, 1984.
101. WAGNER, H.W., VONDERBANK, H.: Tübereulostatic effect of some primary amines. *Z. Ges. Expil. Med.* 115: 66-81, 1949, Ref: CA: 44: 9070 g, 1950.
102. WAGNER-JAUREGG, Th., WAGNER, W.H., VONDERBANK, H.: Über die Hemmwirkung einiger Amine auf das Wachstum von Tuberkelbazillen., *Naturwissenschaften*, 36: 30, 1949.
103. WINKELMANN, E., RAETHER, W., SINHARAY, A.: A Chemotherapeutically Active Nitro ,Compounds., *Arzneim. Forsch.*, 28: 351-366, 1978.
104. YALÇIN, İ.: 2-Süstitüeksazolo(4,5-b) piridin türevlerinin sentez, yapı aydınlatılması ve yapı-etki ilişkileri üzerinde araştırmalar., A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi. Ankara. 1983.
105. YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, T.: 2-(p-Süstitüefenil)oksazolo-(4,5-b)piridin türevlerinin sentez ve yapı açıklamaları., *Ankara Ecz. Fak. Der.*, 15: 69-78, 1985.
106. YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T.: *Candida albicans* 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.

107. YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S.: 5-Kloro-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkileri-II. FABAD Farm. Bil. Der. 11: 257-269, 1986.
108. YAMATO, M., HASHIGAKI, K., ISHIKAWA, S., KOKUBU, N., INOUE, Y., TSURUO, T., TASHIRO, T.: Synthesis and Antitumor Activity of Tropolone Derivatives 2., J. Med. Chem., 28: 1026-1031, 1985.

ÖZGEÇMİŞ

1964 Yılında İstanbul'da doğdum. İlkokulu, Ankara Demetevler İlkokulunda, Ortaokulu, Van Atatürk Lisesinde ve Liseyi Kayseri Sümer Lisesinde tamandıktan sonra 1982 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesine girdim ve 1986 yılında mezun oldum. Aynı yıl Farmasötik Kimya Anabilim Dalına Araştırma Görevlisi olarak atandım ve yine aynı yıl Yüksek Lisans öğrenimine başladım. Halen Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda aynı görevimi sürdürmekteyim.

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi