

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**5-(2-FURİLKARBOKSAMİDO)-, 5-(2-TİYENİLKARBOKSAMİDO)-,
5-BENZAMİDO- VE 5-FENİLASETAMİDO-
2-FENİLBENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI, ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİ VE KANTİTATİF
YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ ANALİZİ**

80739

Uzm.Ecz.Özlem TEMİZ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Esin ŞENER

**Bu tez, Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 96-30-00-22 proje
numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No:

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

ANKARA-1998

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Doktora Programı

çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından,

Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20.1.1998



Prof. Dr. Tuncel ÖZDEN

Gazi Üniversitesi

Jüri Başkanı



Prof. Dr. Esin ŞENER

Ankara Üniversitesi

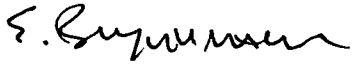
Üye



Prof. Dr. İsmail YALÇIN

Ankara Üniversitesi

Üye



Prof. Dr. Erdem BÜYÜKBİNGÖL

Ankara Üniversitesi

Üye



Prof. Dr. Hakan GÖKER

Ankara Üniversitesi

Üye

ÖNSÖZ

Doktora tezimin hazırlanmasında bana her türlü olanağı sağlayan, çalışmalarına yön veren değerli hocam , Sayın Prof.Dr. Esin ŞENER' e sonsuz saygı ile en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr. İsmail YALÇIN'a, Sayın Yard. Doç. Dr. İlkay ÖREN'e, teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmanın yürütülmesi esnasında bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan A.Ü. Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN, A. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Rahmiye ERTAN'a ve A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üye ve Yardımcıları ile tüm görevlilerine;

Aletsel analiz çalışmalarında yardımcı olan G.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr. Tuncel ÖZDEN'e,

Mikrobiyolojik çalışmaların yapılmasında yardımcı olan A.Ü. Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ahmet AKIN'a ve Sayın Dr. Nurten ALTANLAR'a,

İstatistik çalışmalarının yapılmasında yardımcı olan A. Ü. Fen Fakültesi İstatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yard. Doç. Dr. Yılmaz AKDİ'ye ve Uzm. Levent ÖZBEK'e,

Tez çalışmamı proje olarak kabul eden ve araştırmayı maddi açıdan destekleyen A.Ü. Araştırma Fonu Kurumu'na,

Aletsel analizleri proje olarak kabul eden TÜBİTAK' a,

Çalışmalarım sırasında her zaman büyük destek aldığım aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Tablolar ve Şekiller	viii
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş ve Amaç	1
1.2. Genel Bilgiler	5
1.2.1. Kemoterapötik etki yönünden incelenen benzoksazol türevleri	5
1.2.1.1. Antibakteriyal etkileri incelenmiş benzoksazol türevleri	5
1.2.1.2. Antifungal etkileri incelenmiş benzoksazol türevleri	30
1.2.1.3. Antihelmantik etkileri incelenmiş benzoksazol türevleri	39
1.2.1.4. Antitümör etkileri incelenmiş benzoksazol türevleri	44
1.2.1.5. Antiviral etkileri incelenmiş benzoksazol türevleri	48
1.2.1.6. Tüberkülostatik etkileri incelenmiş benzoksazol türevleri	54
1.2.2.1. Benzoksazol türevlerinin genel sentez yöntemleri	57
1.2.2.2. Amid (benzamid/fenilasetamid) türevlerinin, açıl/alkilhalojenür ve amin bileşikleri ile kondensasyonuna dayalı genel sentez yöntemi	72
2. MATERYAL VE METOD	74
2.1. Materyaller	74
2.1.1. Kullanılan araç ve gereçler	74
2.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler	74
2. 2. Metodlar	75
2.2.1. Kullanılan standart maddelerin tanınması ve saflıklarının araştırılması ..	75
2.2.2. Elde edilen bileşiklerin sentez ve saflaştırma yöntemleri	76

2.2.2.1. 5-Amino-2-fenilbenzoksazol ve 5-amino-2-(p-etilfenil)benzoksazol sentezi	76
2.2.2.2. Amid türevlerinin sentezi ve saflaştırılması.....	77
2.2.3. Sentez edilen bileşiklerin yapı analiz yöntemleri	78
2.2.3.1. Sentez edilen bileşiklerin Ultraviyole spektral analizleri	78
2.2.3.2. Sentez edilen bileşiklerin İnfrared spektral analizleri	79
2.2.3.3. Sentez edilen bileşiklerin NMR spektral analizleri	80
2.2.3.4. Sentez edilen bileşiklerin Mass spektral analizleri	81
2.2.4. Sentez edilen bileşiklerin mikrobiyolojik etkilerinin saptanması	85
2.2.4.1. Sentez edilen bileşiklerin mikrobiyolojik etkilerinin incelenmesinde kullanılan mikroorganizmalar ve özellikleri	86
2.2.4.2. Sentez edilen bileşiklerin mikrobiyolojik etki tayin yöntemleri ...	89
2.2.4.2.1. Antibakteriyal etki tayin yöntemi	89
2.2.4.2.2. Antifungal etki tayin yöntemi	90
3. BULGULAR	91
3.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları	91
3.1.1. 2-Fenil-5-benzamidobenzoksazol (1)	91
3.1.2. 5-(2-Tiyenilkarboksamido)-2-fenilbenzoksazol (2)	94
3.1.3. 5-(2-Furilkarboksamido)-2-fenilbenzoksazol (3)	97
3.1.4. 5-(4-Florobenzamido)-2-fenilbenzoksazol (4)	100
3.1.5. 5-(4-Bromobenzamido)-2-fenilbenzoksazol (5)	103
3.1.6. 5-(4-Klorobenzamido)-2-fenilbenzoksazol (6)	106
3.1.7. 5-(4-Metoksibenzamido)-2-fenilbenzoksazol (7)	109
3.1.8. 5-(4-Metilbenzamido)-2-fenilbenzoksazol (8)	112
3.1.9. 5-(4-Etilbenzamido)-2-fenilbenzoksazol (9)	115
3.1.10. 5-(4-Nitrobenzamido)-2-fenilbenzoksazol (10)	118
3.1.11. 5-(4-Ter-butilbenzamido)-2-fenilbenzoksazol (11)	121

3.1.12. 5-Benzamido-2-(4-etilfenil)benzoksazol (12).....	124
3.1.13. 5-(4-Metilbenzamido)-2-(4-etilfenil)benzoksazol (13).....	127
3.1.14. 5-(4-Etilbenzamido)-2-(4-etilfenil)benzoksazol (14)	130
3.1.15. 5-(2-Metoksibenzamido)-2-fenilbenzoksazol (15)	133
3.1.16. 5-(2-Klorobenzamido)-2-fenilbenzoksazol (16)	136
3.1.17. 5-(2,4-Dimetoksibenzamido)-2-fenilbenzoksazol (17)	139
3.1.18. 5-(2,4-Dimetilbenzamido)-2-fenilbenzoksazol (18)	142
3.1.19. 5-(3,5-Dimetoksibenzamido)-2-fenilbenzoksazol (19)	145
3.1.20. 5-Fenilasetamido-2-fenilbenzoksazol (20)	148
3.1.21. 5-(4-Bromofenilasetamido)-2-fenilbenzoksazol (21)	151
3.1.22. 5-(4-Klorofenilasetamido)-2-fenilbenzoksazol (22)	154
3.1.23. 5-(4-Nitrofenilasetamido)-2-fenilbenzoksazol (23)	157
3.1.24. 5-(4-Propiloksifenilasetamido)-2-fenilbenzoksazol (24)	160
3.1.25. 5-Fenilasetamido-2-(4-etilfenil)benzoksazol (25)	163
3.1.26. 5-(4-Bromofenilasetamido)-2-(4-etilfenil)benzoksazol (26)	166
3.1.27. 5-(4-Klorofenilasetamido)-2-(4-etilfenil)benzoksazol (27)	169
3.1.28. 5-(2-Klorofenilasetamido)-2-fenilbenzoksazol (28)	172
3.2. Sentez edilen bileşiklerin gözlenen antibakteriyal ve antifungal etkileri ..	175
4. SENTEZ EDİLEN BİLEŞİKLERİN KANTİTATİF YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ	
ANALİZİ	177
4.1. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri ve Hansch Analizleri	177
4.2. Sentezlenen bileşiklere ait Hansch Analizleri	188
4.2.1. <i>Staphylococcus aureus</i> 'a karşı antibakteriyal etki ile ilgili Hansch	
Analizleri	188
4.2.2. <i>Streptococcus faecalis</i> 'e karşı karşı antibakteriyal etki ile ilgili Hansch	
Analizleri	192

4.2.3. <i>Bacillus subtilis</i> 'e karşı antibakteriyal etki ile ilgili Hansch	
Analizleri	195
4.2.4. <i>Escherichia coli</i> 'ye karşı antibakteriyal etki ile ilgili Hansch Analizleri ..	198
4.2.5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'ya karşı antibakteriyal etki ile ilgili Hansch	
Analizleri	201
4.2.6. <i>Candida albicans</i> 'a karşı antifungal etki ile ilgili Hansch Analizleri.....	204
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	207
ÖZET	213
SUMMARY	215
KAYNAKLAR	217

TABLOLAR VE ŞEKİLLER

Tablo 1.1. Antibakteriyal etkisi incelenmiş benzoksazol türevleri.....	6
Tablo 1.2. Kalsimisin ve türevleri.....	9
Tablo 1.3. Antibakteriyal etkileri araştırılan 5-sübsttütüe-2-(p-sübsttütüefenil) benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri	12
Tablo 1.4. Antibakteriyal etkileri araştırılan 5-sübsttütüe-2-(p-sübsttütüebenzil) benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri	14
Tablo 1.5. Antibakteriyal etkileri araştırılan benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri ve saptanan MİK değerleri	16
Tablo 1.6. Antibakteriyal etkileri araştırılan 2,5(6)di veya 2,5,6-trisübsttütüe benzoksazol ve analogları olan benzimidazol, benzotiyazol, oksazolo(4,5-b)piridin türevleri ve saptanan MİK değerleri	20
Tablo 1.7. Antibakteriyal etkileri araştırılan 2,5-disübsttütüebenzoksazol ve analogu olan benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri	22
Tablo 1.8. Antibakteriyal etkileri araştırılan 5(6)metil-2-sübsttütüebenzoksazol ve analogu olan benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri	23
Tablo 1.9. Antimikrobiyal aktivitesi incelenmiş 5-sübsttütüe-2-(5-sübsttütüefuril/tiyenil) benzoksazol ve benzimidazol türevleri	24
Tablo 1.10. Antibakteriyal etkisi incelenmiş sefalosporin türevleri	25
Tablo 1.11. Antifungal etkisi incelenmiş bileşikler	31
Tablo 1.12. Antifungal etkileri araştırılan 5-sübsttütüe-2-(p-sübsttütüefenil)benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri	33
Tablo 1.13. Antifungal etkileri araştırılan benzoksazol ve analogları olan oksazolo (4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri ve saptanan MİK değerleri...	35
Tablo 1.14. Anthelmentik etkisi incelenen bileşikler	39
Tablo 1.15. Anthelmentik etkisi incelenen benzoksazol türevleri	41

Tablo 1.16. Antitümör etkisi incelenen N-[(p-bis(2-hidroksi(yada kloro)etil)amino)fenil] formimidolbenzoksazol ve benzotiyazol yapıları	44
Tablo 1.17. Hoechst 33258 ve türevleri	47
Tablo 1.18. Antiviral etkisi incelenen bileşikler	48
Tablo 1.19. Antiviral etkisi incelenen 3-(arilmetilamino)-5-etil-6-metil piridin-2(1H)-on türevleri	51
Tablo 1.20. Antiviral etkisi incelenen 3-[(benzoksazol-2-il-metil)amino] türevleri ..	52
Tablo 1.21. Tüberkülostatik etkisi incelenmiş türevler	55
Tablo 3.1. Sentez edilen bileşiklerin ve kullanılan referans ilaçların gözlenen MİK değerleri şeklindeki mikrobiyolojik aktiviteleri	175
Tablo 4.1. <i>S. aureus</i> ' a karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizi sonucunda kullanılan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler	190
Tablo 4.2. Kullanılan bileşiklerin <i>S. aureus</i> ' a karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizine ait PLS regresyon sonuçları	191
Tablo 4.3. <i>S. faecalis</i> ' e karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizi sonucunda kullanılan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler	193
Tablo 4.4. Kullanılan bileşiklerin <i>S. faecalis</i> ' e karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizine ait PLS regresyon sonuçları	194
Tablo 4.5. <i>B. subtilis</i> ' e karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizi sonucunda kullanılan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler	196
Tablo 4.6. Kullanılan bileşiklerin <i>B. subtilis</i> ' e karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizine ait PLS regresyon sonuçları	197
Tablo 4.7. <i>E. coli</i> ye karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizi sonucunda kullanılan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler	199
Tablo 4.8. Kullanılan bileşiklerin <i>E. coli</i> ye karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizine ait PLS regresyon sonuçları	200

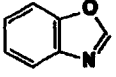
Tablo 4.9. <i>P. aeruginosa</i> ' ya karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizi sonucunda kullanılan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler	202
Tablo 4.10. Kullanılan bileşiklerin <i>P. aeruginosa</i> ' ya karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizine ait PLS regresyon sonuçları	203
Tablo 4.11. <i>C. albicans</i> ' a karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizi sonucunda kullanılan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler	205
Tablo 4.12. Kullanılan bileşiklerin <i>C. albicans</i> ' a karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizine ait PLS regresyon sonuçları	206
Şekil 1.1. L-696-229' un metabolizması	53
Şekil 4.1.	187
Şema 1.1. Benzoksazol halka sisteminin o-aminofenol ile asid anhidrit, amidin, açılıklorür ve amidlerden hareketle eldesi	57
Şema 1.2. Benzoksazol halka sisteminin o-aminofenol ile nitrillerden hareketle eldesi	58
Şema 1.3. 2-Fenilbenzoksazolün eldesi	59
Şema 1.4. 2-Amino ve 2-benzollaminobenzoksazol sentezi	59
Şema 1.5. Benzoksazol-2-karboksilikasit metil esterli sentezi	61
Şema 1.6.	66
Şema 1.7.	68
Şema 1.8.	70
Şema 1.9.	71
Şema 1.10. Sübstütübenzamid türevlerinin disübstütüeanilin türevleri ile açıl halojenürlerinden hareketle eldesi	73
Şema 2.1.	77
Şema 2.2.	83
Şema 2.3.	84
Şema 5.1.	208

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

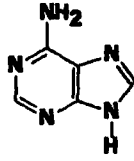
1.1. Giriş ve Amaç

Günümüzde tedavide kullanılan ilaçlar arasında antimikrobiyal etkili olanlar ilk sıralarda yer almakla birlikte (İlaç ve İlaç Kimya Endüstrisi İşverenler Sendikası, 1. Baskı, 1984, s: 34-43), antimikrobiyal etkili ilaçlarla terapide en önemli sorunlar, mikroorganizmaların bu ilaçlara karşı kısa sürede rezistans kazanması, bu mikroorganizmaların biyokimyasına ait bilgilerin henüz yeterli olmaması, bu ilaçların istenilmeyen bazı yan etkilerinin bulunması olup bu unsurların tamamı, ilaçların kullanım alanlarını kısıtlamaktadır. Bu durum araştırmacıları daha etkili ve geniş spektruma sahip antimikrobiyal ilaçların bulunması çalışmalarına yönlendirmektedir.

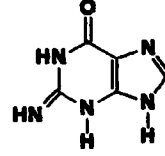
Araştırmalar heterosiklik çekirdek taşıyan yapıların potent mikrobiyolojik etki gösterebileceğini bildirmektedir (Daldone ve ark., 1990). Yine yapılan araştırmalar heterosiklik yapı olarak benzoksazol çekirdeği taşıyan türevlerin, mikrobiyolojik etkileri yönünden kayda değer sonuçlar veren bileşikler olduğunu göstermektedir (Cutting ve ark., 1948; Cossey ve ark., 1963; Cossey ve ark., 1966; Haskell ve ark., 1970; Şener ve ark., 1986a; Şener ve ark., 1987a; Yalçın ve ark., 1990; Yalçın ve ark., 1992; Yalçın ve ark., 1993). Kemoterapötiklerin etki mekanizmalarından birisi de, nükleik asit sentezinin inhibisyonudur. Nükleik asitler özellikle genetik bilgilerin depolandığı ve gerektiğinde bu bilgilerin çözümlenerek çeşitli enzimlerin sentezinde katkısı olan moleküllerdir. Nükleik asit sentezini inhibe ederek etki gösteren bileşikler DNA ile kompleks oluşturarak deoksiguanozin kalıntılarına bağlanırlar. Böylece oluşan DNA-ilaç kompleksleri DNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek, mRNA oluşumunu bloke ederler (Meyers ve ark., 1976).



Benzoksazol



Adenin



Guanin

Benzoksazol halka sistemi nükleik asitlerin yapısında yer alan purin bazlarından adenin ve guaninin biyozosteridir. Bu nedenle benzoksazol türevlerinin mikrobiyolojik etkilerini nükleik asit sentezini inhibe ederek gösterebilecekleri düşünüldüğünden son yıllarda bu türevler üzerindeki çalışmalar artırılmıştır. Günümüze dek yapılan araştırmalar, benzoksazol halka sisteminde 2. konumdan sübstüsyonun etki şeklini (Bywater ve ark., 1945; Rips ve ark., 1971; Dunwell ve Evans, 1977), 5. konumdan sübstüsyonun ise etki şiddetini belirlediğini ortaya koymaktadır (Dunwell ve ark., 1975; Evans ve ark., 1975; Dunwell ve Evans, 1977; Pedini ve ark., 1990).

Son yıllarda, *Streptomyces chartreusis* NRRL suşundan biyosentez yoluyla elde edilen Kalsimisin (Formül 1.1) adlı kemoterapötik etkili bileşiğin ve HIV-1 RT (Human Immunodeficiency Virus Type-1 Reverse Transcriptase) inhibitörü olarak klinik değere sahip olan bileşiklerin benzoksazol çekirdeği taşıması, bu halka sisteminin önemini artırmış ve çalışmalarımızı benzoksazol bileşikleri üzerinde yoğunlaştırmamızın yerinde olacağını göstermiştir (Ören ve Yalçın, 1992; Carroll ve ark., 1993).

Bu çalışmada, daha önce in vitro olarak antimikrobiyal etkili bulunan (Yalçın ve ark., 1992) benzoksazol halka sisteminin 2. konumundan fenil veya p-etilfenil grubu, 5. konumundan ise 2-furilkarboksamido, 2-tiyenilkarboksamido ve sübstitüe veya nonsübstitüe benzamido/fenilasetamido sübstitüsyonları taşıyan toplam 28 adet bileşik sentezlenerek, yapılarının aydınlatılması ve bu bileşiklerinin in vitro ortamda bazı gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı antibakteriyal etkilerinin ve bir fungus olan *Candida albicans* a karşı antifungal etkilerinin incelenmesi

düşünülmüştür. Bu amaçla çalışmada, gram-pozitif mikroorganizmalar olarak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* ve *Bacillus subtilis*, gram-negatif mikroorganizmalar olarak ise *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* kullanılarak bileşiklerin bu mikroorganizmalara karşı Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) değerlerinin saptanması amaçlanmıştır. MİK değerlerinin belirlenmesi için Tüpte Sıvı Dilüsyon yöntemi kullanılmıştır (Branch ve ark., 1965; Özsan, 1977). Ayrıca, bileşiklerin antibakteriyal etkileri, referans ilaçlar olarak seçilen ampicillin, amoksisillin, tetrasiklin ve streptomisin ile, antifungal etkileri haloprojin ve klotrimazol ile karşılaştırılarak incelenmiştir.

Günümüzde farmasötik ve medikal kimya alanında çalışan araştırmacıların en önemli hedeflerinden birisi de ilaç etken maddesi olabilecek spesifik etkili yeni kimyasal bileşiklerin tasarımı sağlayabilmektir. İlaç tasarımı ve geliştirmede kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri bu hedefe ulaşmak için kullanılan araçların başında gelmektedir. Bu şekilde bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerden hareketle, istenilen etkiyi en iyi şekilde gösterebilecek bileşikler tasarlamak mümkün olabilmektedir. Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri, sentezleri gerçekleştirilen bir seri kimyasal bileşiğin gözlenen biyolojik etkileri ile kemometrikler adı verilen bazı yapısal veya fizikokimyasal parametrelerin bilgisayar aracılığı ile gerçekleştirilen çözümüne dayanmaktadır. Bu şekilde alınan sonuçlar ile ilaç etken madde tasarımında kılavuz olabilecek bileşiğin oluşturulması mümkün olabilmektedir.

Hansch analizleri aracılığı ile biyolojik etkiden sorumlu fizikokimyasal parametreleri belirleyerek, maksimum aktivite için ana yapı üzerinde uygun substitüsyonları seçmek ve en etkili bileşiği tasarlamak mümkün olabilmektedir. Bu nedenle bir seri benzoksazol türevi bileşik sentezlenerek, biyolojik etkileri saptanarak kantitatif yapı-etki ilişkileri, Hansch analizleri yöntemi kullanılarak çalışılması

planlanmıştır. Böylece biyolojik etkidenden sorumlu fizikokimyasal özellikleri belirlenecek ve bu fizikokimyasal özelliklere uygun sübstitüentler seçilerek daha ideal etkili bileşiklerin tasarlanması mümkün olabilecektir.



1.2. Genel Bilgiler

1.2.1. Kemoterapötik Etki Yönünden İncelenen Benzoksazol Türevleri

1.2.1.1. Antibakteriyal Etkileri İncelenmiş Benzoksazol Türevleri

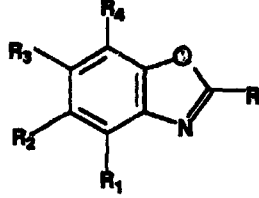
Benzoksazol halka sistemi üzerinde ilk antibakteriyal etki çalışmaları, 1950 yılında 2-merkaptobenzoksazolün antibakteriyal aktivitesinin incelenmesi ile başlamıştır (Schraufstatter, 1950). Ballo da yaptığı araştırmada, 2-merkaptobenzoksazol yapısında yer alan benzen halkasının etki için gerekli olmadığı halde , oksazol halkasının redüksiyonu ile etkinin kaybolacağını bildirmiştir (Ballo, 1950). Benzoksazol halka sisteminin 2. konumundan; kükürt köprüsü taşıyan sübstitüe türevlerinin antibakteriyal aktiviteleri çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiş ve bu bileşiklerde bazı gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı bakterisit etki saptanmıştır (Cossey ve ark., 1963; Cossey ve ark., 1966; Helndl ve ark., 1975; Brown ve ark., 1978; Mahmaoud ve ark., 1982) .

Beckett ve Kerridge, 4. konumunda hidroksil grubu taşıyan 2-alkilbenzoksazol türevlerinin antibakteriyal etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Beckett ve Kerridge, 1956) .

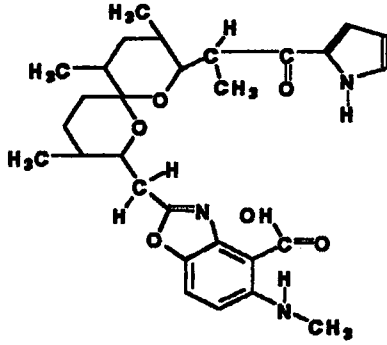
Cossey ve Ark., 2-p-dialkilaminoalkoksifenilbenzoksazol türevlerinin kuaterner amonyum tuzlarının antimikrobiyal etkilerini incelediklerinde, bakteri ve funguslara karşı etkili olduklarını saptamışlardır (Cossey ve ark., 1963).

Palmer ve Ark., 2-(p-aminometilfenil)benzoksazolün HCl tuzunu hazırlayarak, bileşiğin antibakteriyal etkisini, gram-pozitif mikroorganizmalardan *Staphylococcus pyogenes* e karşı incelemiş ve bu bileşiğin bahsi geçen mikroorganizmaya karşı etkili olduğunu bulmuşlardır (Palmer ve ark., 1971). Buraya kadar bahsi geçen bileşikler Tablo 1.1 ' de gösterilmiştir.

Tablo 1.1: Antibakteriyal etkiyi incelenmiş benzoksazol türevleri



Bil. No:	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Lit.
1	SH	H	H	H	H	Schraufstatter, 1950, Ballo, 1950
2	H	OH	H	H	H	Beckett ve Kerridge, 1956
3	CH ₃	OH	H	H	H	Beckett ve Kerridge, 1956
4	C ₂ H ₅	OH	H	H	H	Beckett ve Kerridge, 1956
5		OH	H	H	H	Beckett ve Kerridge, 1956
6		H	H	H	H	Cossey ve ark., 1963
7		H	Cl	H	H	Cossey ve ark., 1963
8		H	Cl	Cl	H	Cossey ve ark., 1963
9		H	H	H	H	Cossey ve ark., 1963
10		H	H	H	H	Cossey ve ark., 1963
11	CH ₂ NH ₂	H	H	H	H	Palmer ve ark., 1971
12		H	H	H	H	Heindl ve ark., 1975
13	SCH ₃	H	H	H	H	Brown ve ark., 1978
14	SCH ₂ CONH ₂	H	H	H	H	Brown ve ark., 1978
15	SCHMeCONH ₂	H	H	H	H	Brown ve ark., 1978
16		H	H	H	H	Mahmaoud ve ark., 1982
17		H	H	H	H	Mahmaoud ve ark., 1982
18		H	H	H	H	Mahmaoud ve ark., 1982
19		H	H	H	H	Mahmaoud ve ark., 1982
20		H	H	H	H	Mahmaoud ve ark., 1982
21		H	H	H	H	Mahmaoud ve ark., 1982
22		H	H	H	H	Mahmaoud ve ark., 1982



Formül 1.1: Kalsimisin

Streptomyces chartreusis NRRL 3882 suşundan semisentetik olarak hazırlanan A 23187 kodlu KALSİMİSİN adlı bileşik yapısında benzoksazol halka sistemi taşımaktadır (Cresp ve ark., 1978; Evans ve ark., 1978; Newman ve ark., 1979; Ören ve Yalçın, 1992). Bileşiğin iyonofor özellik gösterdiği ve gram-pozitif bakterilere karşı

inhibitör etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, Kalsimisindeki antibakteriyal etkinin, sıçan karaciğer mitokondri membranında gerçekleştirdikleri deneylerle, mitokondri membranında bulunan Mg^{++} ve Ca^{++} gibi divalen katyonlarla oluşturduğu dimerik komplekten kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (Abbott ve ark., 1973; Pruhomme ve ark., 1986).

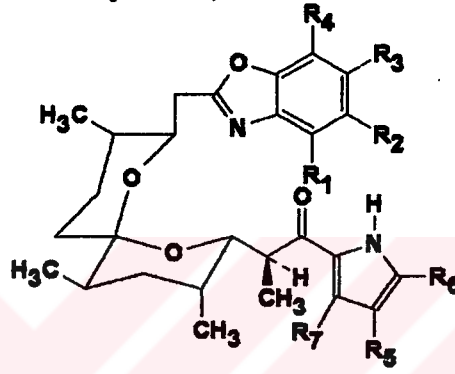
Formül 1.1' de gösterilen Kalsimisin 3 temel üniteden oluşur (Chaney ve ark., 1974). a: α -ketopirrol yapısı b: benzoksazol yapısı c: spiro halka sistemi . Kalsimisin 3 değişik molekül içi hidrojen bağı yaparak yalancı sıklık bir konformasyon gösterir. Bu molekül içi hidrojen bağları, karboksil grubunun karbonil oksijeni ile piroldaki azotun hidrojeni ve benzoksazol yapısındaki azot atomu ile benzoksazolün 5. konumunda bulunan metilamindaki hidrojen atomu arasında oluşmaktadır. Böylece Kalsimisinde molekül içi bu hidrojen bağları nedeniyle oluşacak bükülmeler sonucunda heteroatomları taşıyan yüzeyler iç kısımda, lipofilik kısımlar dış yüzeyde kalacak şekilde bir konformasyon oluşur ve molekül, membranlardan geçiş sağlayacak değişik bir çözünürlük özelliği kazanmış olur. Çeşitli araştırmacılar, Kalsimisinin divalen katyonlarla oluşturdukları kompleksleri incelediklerinde bir Ca^{++} iyonunun iki molekül

kalsimisine bağlanarak, antibiyotik:divalan katyon kompleksleri meydana getirdiklerini saptamışlardır (Chaney ve ark., 1974; Schaffer ve ark., 1974; Smith ve Duax, 1976; Deber ve Pfeiffer, 1976; Alleaume ve Barrans, 1985; Gresh, 1986; Prudhomme ve ark., 1986a; Prudhomme ve ark., 1986b). Oluşan bu komplekste divalan katyonun her iki Kalsiminin molekülünde yer alan karboksil gruplarının birer oksijeni, pirol halkasına bağlı karbonil oksijenleri ve benzoksazol halkasındaki azot atomları arasında koordine kovalan bağlarla tutularak şelat kompleksi oluşturduğu belirlenmiştir. Bu komplekste ayrıca molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları oluşturularak ve geriye kalan kısımlarda, su molekülleriyle doldurularak dimer yapının bu konformasyonda kalması sağlanmıştır. Oluşan bu kompleks yapı ile toprak alkali katyonlar membran fazından spesifik olarak taşınırlar. Böylece bir monokarboksilik asit olan Kalsiminin doğal ve doğal olmayan membranlardan divalan katyonları geçirebileceği belirtilmiştir (Smith ve Duax; 1976).

Abbot ve Ark., rastgele seçilen 200'ün üzerindeki mikroorganizmadan hiç birisinin kalsimisine karşı direnç göstermediğini belirtmişlerdir (Abbott ve ark., 1973). Daha sonra kalsiminin esterli türevleri de hazırlanmıştır (Abbott ve ark., 1973; Abbot ve Fukuda, 1981). Ancak ester yapısının oluşturulması ile karboksil grubundan kaynaklanan iyonofor özelliğin yok olması ile bu türevlerin mitokondri membranında bulunan iki değerlikli katyonlarla dimerik kompleksler oluşturamayacakları için etkinin ortadan kalkabileceği görüşü ileri sürülmüştür. Yine Kalsiminin yapısına halojen girilmesiyle aktivitenin azaldığı gözlenmiştir (Babcock ve ark., 1980; Debeno ve Molloy; 1980). Ancak, 4-bromo kalsiminin divalan katyon bağlama ve taşıma özellikleri incelendiğinde, Ca^{++} iyonunun selektif taşıma affinitesinin Kalsimisine göre yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Debeno ve ark., 1981).

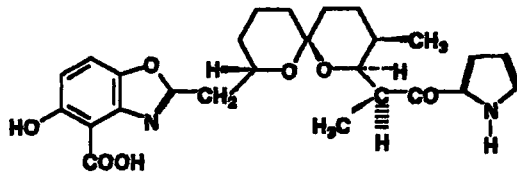
Gresh, Kalsımisin ve türevlerinin divalan katyonlara olan affinitesinin artması için benzoksazol halkasının 5. konumundan elektron veren gruplarla sübstitüsyonun gerekli olduğunu belirtmiştir (Gresh, 1986). Bu bileşikler toplu halde Tablo 1.2' de verilmiştir.

Tablo 1.2: Kalsımisin ve türevleri (Ören ve Yalçın, 1992)

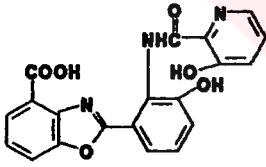


Bil.No:	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
1	COOH	NHCH ₃	H	H	H	H	H
2	H	COOH	H	H	H	H	H
3	COOH	H	H	H	H	H	H
4	COOH	H	H	CH ₃	H	H	H
5	COOH	H	CH ₃	H	H	H	H
6	COOH	CH ₃	H	H	H	H	H
7	COOH	OH	H	H	H	H	H
8	COOH	N(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H
9	COOH	N(CH ₃)C ₂ H ₅	H	H	H	H	H
10	COOH	N(CH ₃)COCH ₃	H	H	H	H	H
11	COOH	N(CH ₃)COCF ₃	H	H	H	H	H
12	COOH	NHCH ₃	Br	H	H	H	H
13	COOH	NHCH ₃	H	H	Br	H	H
14	COOH	NHCH ₃	H	H	Br	Br	H
15	COOH	NHCH ₃	Br	H	H	Br	H
16	COOH	NHCH ₃	Br	H	Br	Br	Br
17	COOH	NHCH ₃	Cl	H	H	H	H
18	COOH	NHCH ₃	H	H	I	H	H
19	COOH	NHCH ₃	H	H	I	I	H
20	COOH	NHCH ₃	Br	H	Br	H	H

Celmer ve Ark., *Streptomyces routleri* ATCC 39446 suşundan hareketle, CP-61,405 kodu ile verilen ve yapısında benzoksazol halka sistemi taşıyan bileşiği semisentetik olarak hazırlamışlar ve bu bileşiğin gram-pozitif bakterilere karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir (Celmer ve ark., 1985).



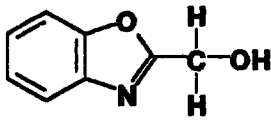
CP-61,405



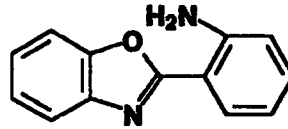
A-33853

Bakterilere ve virüslere karşı inhibitör etki gösteren A-33853 kodu ile verilen bileşik de benzoksazol halka sistemi taşımaktadır (Hoehn ve Michel, 1981).

Elnima ve Ark., 2-benzoksazolimetilkarbinol (Formül 1.2) ve 2-(o-aminofenil)benzoksazol (Formül 1.3) türevlerinde antibakteriyal etkiyi araştırmalarıken *Staphylococcus aureus*'a karşı Minimum İnhibisyon Konsantrasyonlarının (MİK), sırasıyla 25 ve 50 µg/mL olduğunu saptamışlardır (Elnima ve ark., 1981).

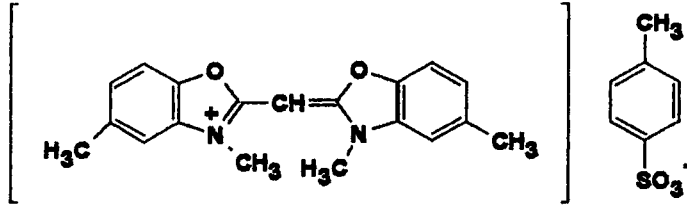


Formül 1.2



Formül 1.3

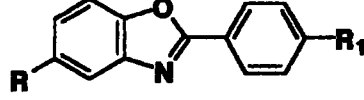
Phillips ve Kell, Tinopal AN adı verilen 1,1-bis(3,5-dimetil benzoksazol-2-il)metin p-toluensülfonatin özellikle solunum yolu enfeksiyonlarında rol oynayan *Paracoccus denitrificans*'a karşı çok güçlü bir bakterisit olduğunu bildirmişlerdir (Phillips ve Kell, 1981) .



Tinopal AN

Şener ve Ark., bazı 5-sübstitüe-2-(p-sübstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler sentezleyerek, antibakteriyal etkilerini incelemişlerdir (Şener ve ark., 1986a,b; Yalçın ve ark., 1986; Özden ve ark., 1987; Şener ve ark., 1987a; Yalçın ve ark., 1987b; Yalçın ve ark., 1990). Tablo 1.3' de gösterilen benzoksazol türevi bileşiklerin antibakteriyal etkileri in vitro olarak bazı gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı saptanmış ve bulunan MİK değerleri ampicillin, amoksisillin, eritromisin, kloramfenikol referans olarak kullanılarak bu ilaçların MİK değerleriyle karşılaştırılmıştır. Hazırlanan bileşiklerin 6.25-200 µg/mL arasında değişen MİK değerleri ile oldukça geniş bir antibakteriyal etki spektrumu gösterdikleri saptanmıştır. Referans ilaçlarla karşılaştırıldıklarında, bu bileşiklerin özellikle *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* gibi bazı gram-negatif mikroorganizmalara karşı daha iyi antibakteriyal etki gösterdikleri belirlenmiştir.

Tablo 1.3: Antibakteriyal etkileri araştırılan 5-sübstitüe-2-(p-sübstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK ($\mu\text{g/mL}$) değerleri.



Bil.No:	R	R ₁	Sa	Sf	Ec	Kp	Pa	Lit.
1	H	H	12.5	25	25	12.5	12.5	Şener ve ark., 1986a
2	H	OCH ₃	12.5	100	50	100	12.5	Şener ve ark., 1986a
3	H	C(CH ₃) ₃	200	200	200	12.5	200	Şener ve ark., 1986a
4	H	Cl	100	100	100	100	100	Şener ve ark., 1986a
5	H	Br	200	200	200	100	200	Şener ve ark., 1986a
6	H	NH ₂	12.5	100	25	12.5	12.5	Şener ve ark., 1986a
7	H	NHCH ₃	50	50	50	12.5	25	Şener ve ark., 1986a
8	Cl	CH ₃	50	50	50	25	25	Yalçın ve ark., 1986
9	Cl	C ₂ H ₅	25	25	25	25	25	Yalçın ve ark., 1986
10	Cl	C(CH ₃) ₃	100	50	50	25	25	Yalçın ve ark., 1986
11	Cl	NHCOCH ₃	25	25	50	25	25	Yalçın ve ark., 1986
12	Cl	NHCH ₃	50	100	50	25	25	Yalçın ve ark., 1986
13	Cl	Cl	25	50	25	25	25	Yalçın ve ark., 1986
14	Cl	NO ₂	25	25	12.5	25	25	Yalçın ve ark., 1986
15	NO ₂	H	12.5	100	12.5	12.5	12.5	Özden ve ark., 1987
16	NO ₂	CH ₃	12.5	100	12.5	12.5	12.5	Özden ve ark., 1987
17	NO ₂	C(CH ₃) ₃	100	100	100	100	12.5	Özden ve ark., 1987
18	NO ₂	NH ₂	6.25	25	12.5	12.5	12.5	Özden ve ark., 1987
19	NO ₂	Cl	12.5	12.5	25	12.5	25	Özden ve ark., 1987
20	NO ₂	Br	6.25	12.5	12.5	6.25	12.5	Özden ve ark., 1987
21	NH ₂	H	25	25	25	6.25	12.5	Şener ve ark., 1987
22	NH ₂	C ₂ H ₅	25	25	25	6.25	12.5	Şener ve ark., 1987
23	NH ₂	Br	25	25	25	6.25	12.5	Şener ve ark., 1987
24	NH ₂	F	25	25	25	6.25	12.5	Şener ve ark., 1987
25	NH ₂	N(CH ₃) ₂	25	25	25	6.25	12.5	Şener ve ark., 1987
26	NH ₂	NO ₂	25	25	25	12.5	12.5	Şener ve ark., 1987
27	CH ₃	CH ₃	25	25	6.25	6.25	12.5	Yalçın ve ark., 1990
28	CH ₃	C ₂ H ₅	25	25	12.5	6.25	12.5	Yalçın ve ark., 1990
29	CH ₃	OCH ₃	25	25	12.5	6.25	12.5	Yalçın ve ark., 1990
30	CH ₃	F	25	25	12.5	12.5	12.5	Yalçın ve ark., 1990
31	CH ₃	NHCH ₃	25	25	12.5	6.25	12.5	Yalçın ve ark., 1990
32	CH ₃	N(CH ₃) ₂	25	25	12.5	12.5	12.5	Yalçın ve ark., 1990
33	CH ₃	NHCOCH ₃	25	25	12.5	12.5	12.5	Yalçın ve ark., 1990
Amplisilin			0.39	0.39	1.56	12.5	>400	
Amoksisilin			0.39	0.39	1.56	12.5	>400	
Eritromisin			25	1.56	50	50	25	
Kloramfenikol			12.5	6.25	25	12.5	25	

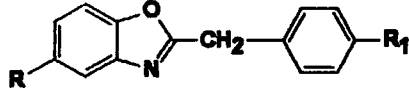
Sa: Staphylococcus aureus,
Sf: Streptococcus faecalis

Sf: Streptococcus faecalis,
Pa: Pseudomonas aeruginosa

Ec: Escherichia coli

Aynı grup tarafından, bir seri 5-sübstitüe-2-(p-sübstitüebenzil)benzoksazol türevi bileşik sentezlenmiş ve mikrobiyolojik etkileri incelenmiştir (Noyanalpan ve Şener, 1985; Noyanalpan ve Şener, 1986a; Noyanalpan ve Şener, 1986b; Temiz, 1991). Bileşiklerin antibakteriyal etkileri bazı gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı incelenildiğinde, benzoksazol halkasının 5. konumuna nitro, hidrojen ve klor gruplarının yerine metil grubunun gelmesi ile elde alınan tüm mikroorganizmalara karşı etki genellikle artmakta, bazen de aynı kalmaktadır (Temiz, 1991). Ayrıca hazırlanan türevlerin gram-negatif mikroorganizmalardan, *Ps. aeruginosa*'ya karşı antimikrobiyal etkisi bir SAR (Structure Activity Relationship) çalışması olarak incelendiğinde, heterosiklik yapının antimikrobiyal etki için gerekli olduğu ve yapıda R konumundaki sübstitüentin R₁ konumundaki sübstitüente göre daha önemli olduğu saptanmıştır (Şener ve ark., 1992). Daha sonra yapılan bir çalışmada da 5-sübstitüe-2-(p-sübstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin Free-Wilson Analizi kullanılarak gram-pozitif mikroorganizmalardan *S. aureus*'a karşı antibakteriyal etkisi kantitatif olarak incelendiğinde 5. konumda metil grubu, para konumunda da klor grubu taşıyan türevin en etkili bileşik olduğu saptanmıştır (Şener ve ark., 1995) (Tablo 1.4).

Tablo 1.4: Antibakteriyal etkleri araştırılan 5-sübstitüe-2-(p-sübstitüebenzil) benzoksazol türevli bileşikler ve saptanan MİK ($\mu\text{g/mL}$) değerleri (Temiz, 1991)



Bil.No:	R	R ₁	Sa	Sf	Bs	Ec	Kp	Pa
1	H	H	50	50	50	50	25	50
2	H	OCH ₃	50	50	50	50	25	50
3	H	Br	50	50	50	50	25	50
4	H	Cl	50	50	50	50	25	50
5	H	NO ₂	50	50	50	50	25	50
6	Cl	H	50	50	25	50	25	25
7	Cl	OCH ₃	50	50	25	50	25	25
8	Cl	Br	50	50	25	50	25	25
9	Cl	NO ₂	50	50	25	50	25	25
10	Cl	Cl	50	50	25	50	25	25
11	NO ₂	H	50	50	25	50	12.5	25
12	NO ₂	OCH ₃	50	50	25	50	12.5	25
13	NO ₂	Br	50	50	25	50	12.5	25
14	NO ₂	Cl	50	50	25	50	12.5	25
15	NO ₂	NO ₂	50	50	25	50	12.5	25
16	CH ₃	NO ₂	25	50	6.25	50	12.5	25
17	CH ₃	NH ₂	25	50	6.25	50	12.5	25
18	CH ₃	Br	12.5	50	12.5	50	12.5	25
19	CH ₃	Cl	6.25	50	12.5	25	12.5	25
20	CH ₃	H	12.5	50	12.5	50	12.5	25

Aynı araştırmacılar 1992 yılında yaptıkları bir başka çalışmada, bazı benzoksazol türevleri ve analoglarını hazırlayarak, bu bileşiklerin antibakteriyal etkilerini incelemişlerdir (Yalçın ve ark., 1992). Tablo 1.5' de gösterilen bu bileşikler, taşıdıkları heterosiklik halka sisteminin 5. konumunda halkadan elektron çeken veya veren bazı sübstitüentler taşıyan ve 2. konumdan metilen veya etilen köprüsü aracılığıyla p-sübstitüefenil veya sikloheksil grupları bulunduran türevler şeklinde hazırlanmıştır.

Hazırlanan bu bileşiklerin , bazı gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı in vitro antibakteriyal etkileri saptanmış ve MİK değerlerinin 12.5-50 µg/mL arasında olduğu bulunmuştur. Çalışmada etkileri araştırılan bileşiklerin antibakteriyal aktiviteleri beş değişik referans ilaçla karşılaştırılmış ve bileşiklerin çoğunluğunun *P. aureginosa*'ya karşı , ampisilin, amoksisilin, tetrasiklin ve streptomisin'den daha etkili olduğu belirlenmiştir (Tablo 1.5). Araştırmacılar bileşiklerin antibakteriyal etkilerine ait geliştirdikleri yapı-etki ilişkileri değerlendirmelerinde aşağıdaki hususları saptamışlardır.

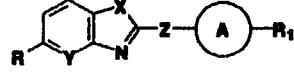
-Bileşiklerin yapısında heterosiklik çekirdek olarak yer alan, benzoksazol ve analogları, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol halka sistemleri biyolojik etki göstermektedir ve antibakteriyal etki için bu heterosiklik halka sistemleri gerekli görülmektedir.

-Heterosiklik halka sistemi 2. konumdan, 2-feniletir veya 2-sikloheksiletir grupları ile süstitüe edildiğinde aktivitede belirgin bir farklılık oluşmamaktadır.

-Heterosiklik halka sisteminin 5. konumdan süstitüsyonu etki şiddetini arttırmada önemlidir. Örneğin, *K. pneumoniae*'ye karşı bu konumun nitro veya amino gruplarıyla süstitüe edilmesi ile aktivite artmaktadır.

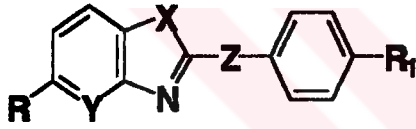
-2. konumda yer alan fenil halkasının heterosiklik sisteme metilen veya etilen köprüsü aracılığıyla bağlanması ile etkide kayda değer bir farklılık meydana gelmemektedir.

Tablo 1.5: Antibakteriyal etkileri araştırılan benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri ve septanan MİK ($\mu\text{g/mL}$) değerleri (Yalçın ve ark., 1992)



Bil.No:	R	R ₁	Y	X	Z	A	Sa	Sf	Be	Ec	Kp	Pa
1	H	H	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	50	50	25	50
2	H	OCH ₃	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	50	50	25	50
3	H	Br	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	50	50	25	50
4	H	Cl	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	50	50	25	50
5	H	NO ₂	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	50	50	25	50
6	Cl	H	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	25	50	25	25
7	Cl	OCH ₃	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	25	50	25	25
8	Cl	Br	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	25	50	25	25
9	Cl	NO ₂	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	25	50	25	25
10	Cl	Cl	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	25	50	25	25
11	NO ₂	H	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	25	50	12.5	25
12	NO ₂	OCH ₃	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	25	50	12.5	25
13	NO ₂	Br	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	25	50	12.5	25
14	NO ₂	Cl	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	25	50	12.5	25
15	NO ₂	NO ₂	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	25	50	12.5	25
16	H	CH ₃	N	O	-	Fenil	25	25	25	25	12.5	25
17	H	C ₂ H ₅	N	O	-	Fenil	25	25	25	25	12.5	25
18	H	OCH ₃	N	O	-	Fenil	25	25	25	25	12.5	25
19	H	OC ₂ H ₅	N	O	-	Fenil	25	25	25	25	12.5	25
20	H	NH ₂	N	O	-	Fenil	25	25	25	25	12.5	25
21	H	NO ₂	N	O	-	Fenil	25	25	25	25	12.5	25
22	H	C(CH ₃) ₃	N	O	-	Fenil	25	25	25	25	12.5	25
23	H	Cl	N	O	-	Fenil	25	25	25	25	12.5	25
24	H	Br	N	O	-	Fenil	25	25	25	25	12.5	25
25	Cl	H	CH	O	C ₂ H ₄	Fenil	50	50	25	50	25	25
26	NO ₂	H	CH	O	C ₂ H ₄	Fenil	50	50	25	50	12.5	25
27	H	H	CH	O	C ₂ H ₄	Sikloheksil	50	50	25	50	25	25
28	Cl	H	CH	O	C ₂ H ₄	Sikloheksil	50	50	25	50	25	25
29	NO ₂	H	CH	O	C ₂ H ₄	Sikloheksil	50	50	25	50	12.5	25
30	NH ₂	H	CH	O	C ₂ H ₄	Sikloheksil	50	50	25	50	12.5	25
31	H	H	N	O	C ₂ H ₄	Fenil	50	50	25	50	25	25
32	H	H	N	O	C ₂ H ₄	Sikloheksil	50	50	25	50	25	25
33	H	H	CH	S	C ₂ H ₄	Fenil	50	50	25	50	25	25
34	H	H	CH	S	C ₂ H ₄	Sikloheksil	50	50	25	50	25	25
35	H	H	CH	NH	C ₂ H ₄	Fenil	50	50	25	50	25	25
36	H	H	CH	NH	C ₂ H ₄	Sikloheksil	50	50	25	50	25	25
Ampisilin							0.78	0.78	0.78	3.12	12.5	>200
Amoksisilin							0.78	0.78	0.78	3.12	12.5	>200
Tetrasiklin							0.78	0.78	0.78	3.12	3.12	50
Gentamisin							<0.78	12.5	0.78	3.12	1.56	12.5
Streptomisin							3.12	100	50	1.56	1.56	100

Yalçın ve Şener, 1993 yılında yaptıkları çalışmada (Yalçın ve Şener, 1993), Formül 1.4' de gösterilen önceden sentezleri gerçekleştirilen (Noyanalpan ve Şener, 1985; Yalçın ve ark., 1985; Noyanalpan ve Şener 1986a; Noyanalpan ve Şener, 1986b; Yalçın ve ark., 1986; Şener ve ark., 1986a; Şener ve ark., 1987a; Yalçın ve ark., 1987a; Yalçın ve ark., 1988; Yalçın ve ark., 1990) 59 adet antibakteriyal etkili benzoksazol ve analogu olan oksazolo(4,5-b)piridin ve benzimidazol türevi bileşikten hareketle, bu bileşiklerin gram-negatif bir mikroorganizma olan *K. pneumoniae*'ya karşı kantitatif yapı-etki ilişkilerini araştırmışlardır.



Y= -CH=, N=; X= -O-, -NH-; Z= -CH2-, -
 R = -H, -Cl, -NO2, -NH2, -CH3
 R1 = -H, -Cl, -NO2, -NH2, -CH3, -Br, -F,
 -C2H5, -C(CH3)3, -OCH3, -NHCH3,
 -N(CH3)2, -NHCOCH3

Formül 1.4.

Çoklu regresyon hesaplamaları kullanılarak gerçekleştirilen bu analizde bağımsız değişkenler olarak lipofilik, elektronik ve sterik özellikte bazı fizikokimyasal sübstitüent sabiteleri ve yapısal indikatör parametreleri kullanılmış, yapı ile etki arasındaki kantitatif ilişki aşağıda verilen korelasyon denklemi aracılığıyla saptanmıştır.

$$\log 1/C = 0.40 (\pm 0.02) H_{ACCEPTR} + 0.33 (\pm 0.02) I_Y + 0.35 (\pm 0.01) I_Z - 0.48 (\pm 0.02) F_R - 0.31 (\pm 0.02) I_X + 4.26 ; n=59, R^2=0.97, s=0.04, F=393$$

Elde edilen bu korelasyon denklemine göre, bileşiklerin, *K. pneumoniae*'ya karşı gösterdikleri kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi sonucunda Formül 1.4' de yer alan R, Y, X ve Z konumlarının antibakteriyal aktivite için önemli olduğu ve 2. konumda bulunan fenil grubunun heterosiklik halkaya metilen şeklinde bir köprü aracılığıyla bağlanmasının etkiyi arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca heterosiklik çekirdeğin 5. konumunda yer alan sübstitüentin hidrojen kabul eden ve heterosiklik yapı üzerinde

negatif alan etkisi yaratan özellikte olmasının da antibakteriyal aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir.

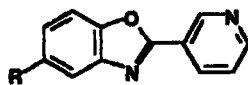
Araştırmacılar aynı bileşiklerden hareketle, bu bileşiklerin bir başka gram-negatif mikroorganizma olan *Ps. aeruginosa* ya karşı kantitatif yapı-etki ilişkilerini de irdilemişler ve yapı ile etki arasındaki kantitatif ilişkiyi aşağıda verilen korelasyon denklemi ile açıklamışlardır (Formül 1.4) (Yalçın ve ark., 1992).

$$\log 1/C = -0.31 (\pm 0.01) I_X - 0.60 (\pm 0.03) \pi_R - 0.99 (\pm 0.06) HDON \ddot{O}R_R - 0.04 (\pm 0.01) L_{R1} - 0.75 (\pm 0.05) F_R - 0.61 (\pm 0.04) B_{IR} + 3.54 (\pm 0.05)$$

$$n=59, R^2=0.95, s=0.03, F=172$$

Elde edilen bu korelasyon denklemine göre, bileşiklerin, *P. aeruginosa*ya karşı gösterdikleri kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi sonucunda, araştırılan mikroorganizmaya karşı artan aktivite için R konumunun, R₁ konumundan daha önemli olduğu ve Formül 1.4' de yer alan R konumunda, H verebilen sübstitüentlerin bulunmasının etkiyi azalttığı saptanmıştır.

Şener ve Ark., bir başka araştırmada, 5-sübstitüe-2-(3-piridil)benzoksazol türevlerini sentezleyerek bu bileşiklerin antibakteriyal etkilerini incelemişler ve kuantum mekanik hesaplamaları içinde teorik LUMO enerji düzeylerini belirlemişlerdir (Şener ve ark., 1994). Formül 1.5.' de verilen bu bileşiklerin, analogları olan 2-(2-piridil)benzoksazol ve 2-(4-piridil)benzoksazol yapılarına oranla antibakteriyal etki yönünden daha etkin oldukları saptanmıştır. Ayrıca, bileşiklerin kuantum mekanik hesaplamaları sonucu benzoksazol halkasının 3. konumunda yer alan azot atomunun elektrofiliik özellikteki süper delokalize olablilme etkinliğinin etki ile olumlu yönde bir ilişkisinin olduğu belirtilmiştir.



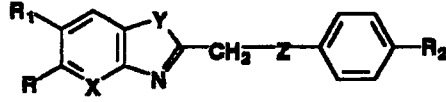
Formül 1.5.

Ören ve Yalçın, 2., 5. ve 6. konumlarında değişik sübstitüentler taşıyan benzoksazol ve analogları olan benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi toplam 47 adet bileşik sentezlendikten sonra bunların antimikrobiyal etkilerini bazı gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalar üzerinde saptadıktan sonra, kantitatif yapı-etki ilişkilerini incelemişlerdir (Tablo 1.6.) (Ören, 1995; Yalçın ve ark., 1995a,b) . Bu heterosiklik yapıların 5. konumunda hidrojen, klor, nitro, metil ve karboksimetil gibi sübstitüentler yer almakta, 6. konumunda ise nitro ve metil gibi elektronegativiteleri farklı türevler bulunmaktadır. 2. konumunda ise fenoksimetil, p-klorofenoksimetil, feniltiyometil, fenilaminometil ve 2-feniletill yapıları yer almaktadır. Bileşiklerin mikrobiyolojik etkileri incelendiğinde aşağıdaki temel nitelikler ortaya çıkmaktadır:

- Genelde bileşikler gram-pozitif bakterilerden *B. subtilis* e, gram-negatif bakterilerden *K. pneumoniae* ye karşı oldukça etkili bulunmuştur.
- 5-Kloro-2-fenoksimetilbenzoksazol yapısı *B. subtilis* e karşı 3.125µg/mL MBK değerinde etki göstermektedir. Birçok bileşiğin *K. pneumoniae*'ye karşı MBK değerleri ile MİK değerlerinin aynı olduğu belirlenmiştir.
- Heterosiklik yapıdaki 5. konumun karboksimetil ve nitro gibi halkadan elektron çeken gruplarla sübstitüsyonunun etki üzerinde olumlu katkısının olduğu saptanmıştır.

Bileşiklerin kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi Free-Wilson metodu kullanılmak suretiyle gerçekleştirilmiştir. İncelenen mikroorganizmalardan *S. faecalis* için 2. konumdaki sübstitüsyonun önemli olduğu ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı etkili olabileceği saptanan bileşiklerde de halka sisteminin 5. konumdan sübstitüsyonunun önemli olduğu belirlenmiştir.

Tablo 1.6 : Antibakteriyal etkileri araştırılan 2,5(6)di veya 2,5,6-trisübstitübenzoksazol ve analogları olan benzimidazol, benzotiyazol, oksazolo(4,5-b)piridin türevleri ve saptanan MİK ($\mu\text{g/mL}$) değerleri (Ören, 1995).



Bil. No:	X	Y	Z	R	R ₁	R ₂	E.o.	K.p.	P.a.	S.t.	S.a.	S.f.	B.s.	C.a.
1	CH	O	O	H	H	H	50	50	25	25	50	50	12.5	50
2	CH	O	O	NO ₂	H	H	25	25	25	25	25	50	50	50
3	CH	O	O	Cl	H	H	50	25	50	50	50	50	1.583	12.5
4	CH	O	O	CH ₃	H	H	25	25	25	25	25	25	25	25
5	CH	O	O	H	NO ₂	H	50	25	25	50	12.5	100	25	50
6	CH	O	O	H	CH ₃	H	50	25	50	50	50	50	25	12.5
7	CH	O	O	Cl	NO ₂	H	50	50	25	25	12.5	50	6.25	50
8	CH	O	O	COOCH ₃	H	H	50	50	25	50	25	50	25	25
9	CH	O	O	H	H	Cl	50	50	50	50	50	50	50	25
10	CH	O	O	NO ₂	H	Cl	50	12.5	50	50	50	50	25	50
11	CH	O	O	Cl	H	Cl	50	25	25	50	50	50	25	50
12	CH	O	O	CH ₃	H	Cl	50	12.5	50	50	50	50	25	50
13	CH	O	O	H	NO ₂	Cl	50	50	50	50	50	100	25	25
14	CH	O	O	H	CH ₃	Cl	50	25	25	50	50	50	25	50
15	CH	O	O	Cl	NO ₂	Cl	50	25	50	50	50	50	25	50
16	CH	O	O	COOCH ₃	H	Cl	50	50	50	50	50	50	25	6.25
17	CH	O	S	H	H	H	50	25	50	50	50	50	25	12.5
18	CH	O	S	NO ₂	H	H	12.5	25	25	25	50	25	12.5	12.5
19	CH	O	S	Cl	H	H	50	25	50	50	50	50	6.25	12.5
20	CH	O	S	CH ₃	H	H	25	25	25	50	25	25	25	25
21	CH	O	S	H	NO ₂	H	50	25	50	50	50	50	25	12.5
22	CH	O	S	H	CH ₃	H	50	25	50	25	50	50	12.5	12.5
23	CH	O	S	Cl	NO ₂	H	50	25	50	50	50	50	25	12.5
24	CH	O	S	COOCH ₃	H	H	50	50	50	50	50	100	50	25
25	CH	NH	O	H	H	H	50	25	50	50	50	50	12.5	12.5
26	CH	NH	O	Cl	H	H	50	25	25	25	25	50	25	12.5
27	CH	NH	O	NO ₂	H	H	50	25	50	50	50	50	25	12.5
28	CH	NH	O	CH ₃	H	H	50	25	50	50	50	50	25	12.5
29	CH	NH	O	COOCH ₃	H	H	50	50	50	50	50	50	50	50
30	CH	NH	O	H	H	Cl	50	50	25	50	25	50	50	25
31	CH	NH	O	Cl	H	Cl	50	50	25	50	12.5	50	25	12.5
32	CH	NH	O	CH ₃	H	Cl	50	50	25	100	100	100	100	25
33	CH	NH	O	COOCH ₃	H	Cl	50	50	50	50	50	50	50	25
34	CH	NH	S	H	H	H	50	25	50	50	50	50	12.5	12.5
35	CH	NH	S	Cl	H	H	50	25	25	50	50	50	25	25
36	CH	NH	S	NO ₂	H	H	50	25	50	50	50	50	25	12.5
37	CH	NH	S	CH ₃	H	H	50	25	50	50	50	50	25	25
38	CH	NH	S	COOCH ₃	H	H	50	50	25	50	25	50	25	25
39	CH	NH	NH	H	H	H	50	25	50	50	50	100	6.25	12.5
40	CH	NH	NH	CH ₃	H	H	50	25	50	50	50	50	25	12.5
41	CH	NH	CH ₂	CH ₃	H	H	50	25	50	50	25	50	12.5	12.5

Tablo 1.6' nın devamı

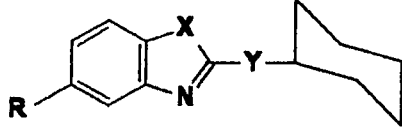
Bil. No:	X	Y	Z	R	R ₁	R ₂	E.c.	K.p.	P.a.	S.t.	S.a.	S.f.	B.s.	C.a.
42	CH	NH	CH ₂	Cl	H	H	25	25	50	25	25	50	12.5	12.5
43	CH	S	O	H	H	H	50	25	25	50	3.125	50	25	50
44	CH	S	O	H	H	Cl	50	50	25	50	12.5	50	25	25
45	CH	S	S	H	H	H	50	25	25	25	3.125	50	12.5	50
46	N	O	O	H	H	H	50	25	50	50	50	50	12.5	12.5
47	N	O	O	H	H	Cl	50	50	50	50	50	50	50	6.25
Ampisilin							12.5	25	>200	1.58	1.58	1.58	1.58	-
Amoksisilin							3.12	12.5	>200	1.58	1.58	1.58	1.58	-
Kloramfenikol							>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	-
Tetrasiklin							3.12	3.12	50	25	1.58	1.58	1.58	-
Streptomisin							1.58	1.58	100	25	3.12	100	50	-
Klotrimazol							-	-	-	-	-	-	-	6.2
Haloprolin							-	-	-	-	-	-	-	3.1

Şener ve Ark., 1997 yılında yaptıkları bir diğer çalışmada bazı 2,5-disübstitübenzoksazol ve analoğu olan benzimidazol türevi bileşiklerin sentezlerini gerçekleştirerek, antimikrobiyal özelliklerini incelemişlerdir (Tablo 1.7.) (Şener ve ark., 1997).

Bileşiklerin tamamında *S. faecalis* ve *Ps. aeruginosa* ya karşı antibakteriyal etki streptomisinden, *K. pneumoniae* ye karşı streptomisin, tetrasiklin ve gentamisinden daha güçlü olarak saptanmıştır.

Yine araştırmada heterosiklik yapının 2. konumdan 2-sikloheksil veya 2-sikloheksilmetil grupları ile sübstitüsyonunun etkide belirgin bir farklılık oluşturmadığı da bildirilmiştir.

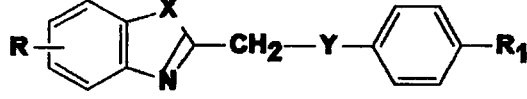
Tablo 1.7: Antibakteriyal etkleri araştırılan 2,5-disübstitübenzoksazol ve analoğu olan benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK(μ g/mL) değerleri (Şener ve ark., 1997)



Bil.No:	R	Y	X	Sa	Sf	Bs	Ec	Kp	Pa
1	H	-	O	50	50	>200	50	25	50
2	Cl	-	O	25	50	50	50	25	25
3	NO ₂	-	O	25	25	3.12	25	25	25
4	Cl	CH ₂	O	25	50	>200	50	25	50
5	NO ₂	CH ₂	O	50	50	3.12	25	25	12.5
6	H	-	NH	50	50	6.25	25	12.5	12.5
7	Cl	-	NH	25	50	25	50	25	25
8	NO ₂	-	NH	25	50	25	50	25	25
9	CH ₃	-	NH	50	50	>200	50	12.5	25
10	H	CH ₂	NH	25	25	6.25	25	25	12.5
11	Cl	CH ₂	NH	25	50	12.5	50	25	25
12	NO ₂	CH ₂	NH	12.5	50	25	50	25	50
13	CH ₃	CH ₂	NH	25	50	25	50	25	25
Ampisilin				0.78	0.78	0.78	3.12	12.5	>200
Amoksisilin				0.78	0.78	0.78	3.12	12.5	>200
Tetrasiklin				0.78	0.78	0.78	3.12	3.12	50
Gentamisin				0.78	12.5	0.78	3.12	1.58	>200
Streptomisin				3.12	100	50	1.58	1.58	100

Aynı araştırmacıların yaptığı diğer bir çalışmada, 5(6)-metil-2-sübstitübenzoksazol ve analoğu olan benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve bazı gram-negatif ve gram-pozitif mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkileri belirlenmiştir (Tablo 1.8.). Çalışmada heterosiklik yapının 2. konumdan, p-sübstitübenzil, 2-feniletıl, p-sübstitüfenoksımetıl ve fenıltıyometıl grupları ile sübstitüsyonunun, antibakteriyal etkide farklılık meydana getirmediğı ve heterosiklik çekirdeğın, R ve R₁ konumlarındaki sübstitüsyona kıyasla aktivitede daha belirleyici özellikte olduğı saptanmıştır (Ören, ve ark., 1997).

Tablo 1.8: Antibakteriyal etkileri araştırılan 5(6)metil-2-sübstiübenzoksazol ve analoğu olan benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK($\mu\text{g/mL}$) değerleri (Ören ve ark., 1997)



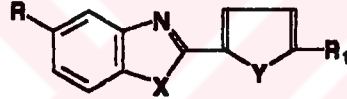
Bil.No:	R	R ₁	Y	X	Sa	Sf	Ba	Ec	Kp	Pa
1	5-CH ₃	H	-	O	12.5	50	12.5	50	12.5	25
2	5-CH ₃	Cl	-	O	6.25	50	12.5	25	12.5	25
3	5-CH ₃	Br	-	O	12.5	50	12.5	50	12.5	25
4	5-CH ₃	NO ₂	-	O	12.5	50	6.25	50	12.5	25
5	5-CH ₃	NH ₂	-	O	50	50	6.25	50	12.5	25
6	5-CH ₃	H	O	O	25	25	25	25	25	25
7	5-CH ₃	H	S	O	25	25	25	25	25	25
8	5-CH ₃	Cl	O	O	50	50	25	50	12.5	50
9	6-CH ₃	H	-	O	50	50	>200	50	50	25
10	6-CH ₃	Cl	-	O	50	50	12.5	50	50	25
11	6-CH ₃	Br	-	O	50	50	12.5	50	50	25
12	6-CH ₃	H	O	O	50	50	25	50	25	50
13	6-CH ₃	H	S	O	50	50	12.5	50	25	50
14	6-CH ₃	Cl	O	O	50	50	25	50	25	25
15	5-CH ₃	H	-	NH	50	50	25	50	50	50
16	5-CH ₃	Cl	-	NH	25	50	25	50	25	25
17	5-CH ₃	Br	-	NH	12.5	50	>200	25	12.5	25
18	5-CH ₃	NH ₂	-	NH	50	50	25	50	25	50
19	5-CH ₃	H	CH ₂	NH	25	50	12.5	50	25	50
20	5-CH ₃	H	O	NH	50	50	25	50	25	50
21	5-CH ₃	H	S	NH	50	50	25	50	25	50
22	5-CH ₃	Cl	O	NH	100	100	100	50	50	25
Ampisilin					0.78	0.78	0.78	3.12	12.5	>200
Amoksisilin					0.78	0.78	0.78	3.12	12.5	>200
Tetrasiklin					0.78	0.78	0.78	3.12	3.12	50
Gentamisin					0.78	12.5	0.78	3.12	1.56	12.5
Streptomisin					3.12	100	50	1.56	1.56	100

De Meo ve Ark., 2. konumda furil veya tiyenli grupları taşıyan 5-sübstiübenzoksazol ve analoğu olan benzimidazol türevlerini sentezleyerek antibakteriyal ve antituberküler etkilerini incelemişler ve Tablo1.9' da gösterilen bileşiklerin yapı ve etkileri arasında aşağıdaki hususları saptamışlardır;

-2-furil türevleri tiyenil türevlerinden daha yüksek aktiviteye sahiptir.

-2-furil ve 2-tiyenil halkalarının 5. konumunda nitro grubunun bulunması etkiyi arttırmaktadır (Bistocchi ve ark., 1984; Pedini ve ark., 1987; De Meo ve ark., 1989; Pedini ve ark., 1990). Ayrıca, De Meo ve Ark., 103 kadar sentezleri gerçekleştirilip, antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiş benzoksazol ve analoğu olan benzimidazol türevi bileşikten yararlanarak gerçekleştirdikleri kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi sonucunda yukarıda belirtilen sonuçlarla karşılaşmışlar ve bisiklik halkanın 5. konumunda flor atomunun bulunmasının da etkiyi arttırdığını bildirmişlerdir (De Meo ve ark., 1990; Temiz ve Şener, 1992).

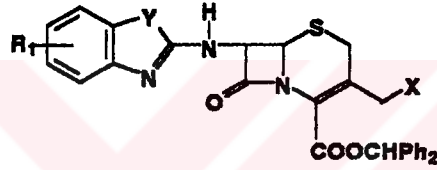
Tablo 1.9.: Antimikrobiyal aktivitesi incelenmiş 5-sübstitüe-2-(5-sübstitüefuril/tiyenil)-benzoksazol ve benzimidazol türevleri.



Bil No:	X	Y	R	R ₁	Lit.	Bil No:	X	Y	R	R ₁	Lit.
1a	NH	O	H	NO ₂	Pedini ve ark., 1990	5b	O	O	Cl	H	DeMeo ve ark., 1989
2a	NH	O	CH ₃	NO ₂	Pedini ve ark., 1990	6b	O	O	Cl	Br	DeMeo ve ark., 1989
3a	NH	O	CF ₃	NO ₂	Pedini ve ark., 1990	7b	O	O	Cl	NO ₂	DeMeo ve ark., 1989
4a	NH	O	Br	NO ₂	Pedini ve ark., 1990	8b	O	O	Cl	CH ₃	DeMeo ve ark., 1989
5a	NH	O	Cl	NO ₂	Pedini ve ark., 1990	9b	O	O	CH ₃	H	DeMeo ve ark., 1989
6a	NH	O	F	NO ₂	Pedini ve ark., 1987	10b	O	O	CH ₃	Br	DeMeo ve ark., 1989
7a	NH	O	NO ₂	NO ₂	Pedini ve ark., 1990	11b	O	O	CH ₃	NO ₂	DeMeo ve ark., 1989
8a	NH	S	H	NO ₂	Pedini ve ark., 1990	12b	O	O	CH ₃	CH ₃	DeMeo ve ark., 1989
9a	NH	S	CH ₃	NO ₂	Pedini ve ark., 1990	13b	O	O	NO ₂	H	DeMeo ve ark., 1989
10a	NH	S	CF ₃	NO ₂	Pedini ve ark., 1990	14b	O	O	NO ₂	Br	DeMeo ve ark., 1989
11a	NH	S	Br	NO ₂	Pedini ve ark., 1990	15b	O	O	NO ₂	NO ₂	DeMeo ve ark., 1989
12a	NH	S	Cl	NO ₂	Pedini ve ark., 1990	16b	O	O	NO ₂	CH ₃	DeMeo ve ark., 1989
13a	NH	S	F	NO ₂	Pedini ve ark., 1990	17b	O	O	F	H	DeMeo ve ark., 1989
1b	O	O	H	H	DeMeo ve ark., 1989	18b	O	S	H	Br	DeMeo ve ark., 1989
2b	O	O	H	Br	DeMeo ve ark., 1989	19b	O	S	Cl	NO ₂	DeMeo ve ark., 1989
3b	O	O	H	NO ₂	DeMeo ve ark., 1989	20b	O	S	F	CH ₃	DeMeo ve ark., 1989
4b	O	O	H	CH ₃	DeMeo ve ark., 1989						

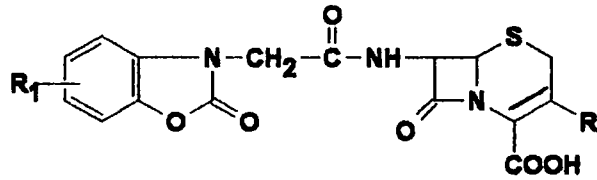
Jung ve Ark., sefalosporinlerin 7. konumundan benzoksazol ve analogu olan benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemlerini bağlayarak antibakteriyal etkisini incelediklerinde gram-pozitif bakterilere karşı her üç halka sistemini de etkili bulurlarken gram-negatif organizmalara karşı benzimidazol yapısı taşıyan türevlerin daha etkili olduğunu, *pseudomonas* organizmasına karşı ise genellikle aktivitenin saptanamadığını bildirmişlerdir (Jung ve ark., 1991)(Tablo 1.10.).

Tablo 1.10.: Antibakteriyal etkili incelenmiş sefalosporin türevleri (Jung ve ark., 1991)



Bil. No:	Y	X	R ₁	Bil. No:	Y	X	R ₁
1	S	H	H	9	NH	OAc	4-NH ₂
2	O	H	H	10	NH	OAc	5-COOH
3	S	OAc	H	11	NH	OAc	5-CH ₂ OH
4	NH	OAc	H	12	NH	OAc	5-CH ₂ NH ₂
5	NH	OAc	5-CH ₃	13	NH	OAc	5-CH ₂ CN
6	NH	OAc	4-CH ₃	14	NH	OAc	5-CF ₃
7	NH	OAc	4-OH	15	NH	OAc	5-F
8	NH	OAc	5-OH				

Kalcheva ve Ark. ise benzoksazolun halkası içeren bazı sefalosporin türevlerini sentezleyerek in vitro antibakteriyal etkilerini incelemişlerdir (Kalcheva ve ark., 1990). *Staphylococcus* ve



R = CH₃, CH₂OAc

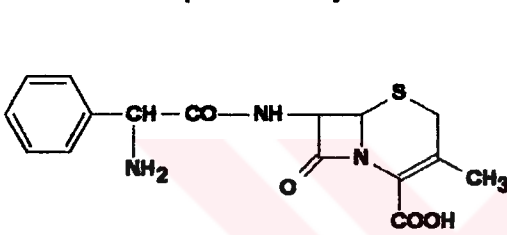
R₁ = H, 5-Cl, 6-Cl, 6-Br, 5(6)-Cl(Br), 5,6-di-Cl

Formül 1.6.

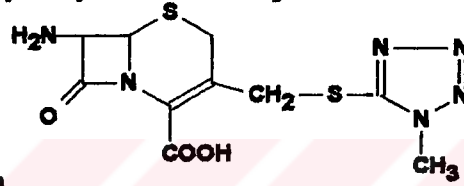
Streptococcus pneumoniae tip 1'e karşı bu yeni 7-ACA türevleri sefaleksinden daha etkili , 7-ADCA türevleri ise sefaleksinden daha düşük etkili bulunmuştur. *Streptococcus pyogenes* 569 ,

Escherichia coli 25922 ve *Klebsiella pneumoniae* 450ye karşı tüm bileşiklerin sefaleksinden daha etkili olduğu saptanmıştır (Formül 1.6.).

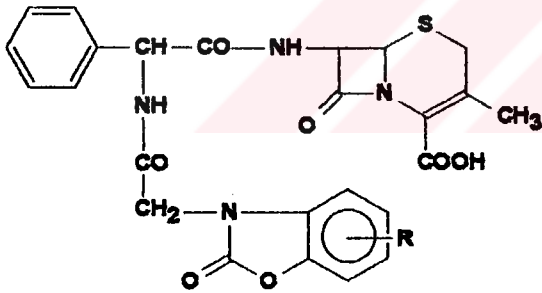
Kalcheva ve Ark., bu çalışmanın devamında da bazı sefalekssin (Formül 1.7.) ve 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiyometil-3-sefem-4-karboksilik asit (7-AMTCA) (Formül 1.8.) türevlerini [(4a-f) (Formül 1.9.) ve (5a-f) (Formül 1.10.)] sentezleyerek, antimikrobiyal etkilerini bazı gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı bilinen sefalosporin antibiyotikleri ile kıyaslayarak incelemişlerdir.



Formül 1.7.: Sefalekssin

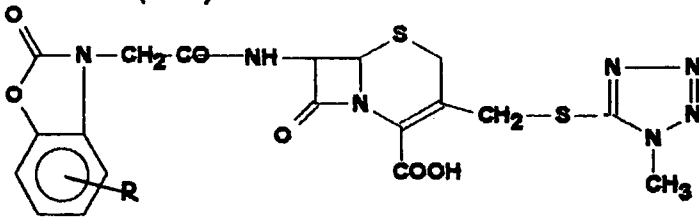


Formül 1.8.:7-AMTCA



R=H(a), 5-Cl(b), 6-Cl(c), 6-Br(d), 5-Cl-6-Br(e), 5,6-di-Cl(f)

Formül 1.9. (4a-4f)

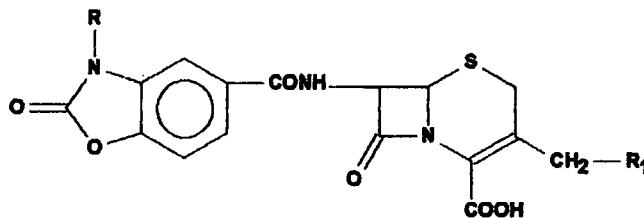


R=H(a), 5-Cl(b), 6-Cl(c), 6-Br(d), 5-Cl-6-Br(e), 5,6-di-Cl(f)

Formül 1.10. (5a-5f)

Yapılan bu çalışmada sefaleksın türevleri standart antibiyotikler olan sefalotin, sefatreksil, sefaleksın, sefazolinden, *S. aureus* ve *S. epidermidis*' e karşı daha düşük etkiye sahip oldukları, 7-AMTCA türevlerinden 5c ve 5d ile verilen bileşiklerin ise bu mikroorganizmalara karşı sefalotin ve sefatreksil ile kıyaslanabilmir, sefaleksın ve sefazolinden ise daha fazla etkiye sahip oldukları saptanmıştır (Kalcheva ve Mincheva, 1990).

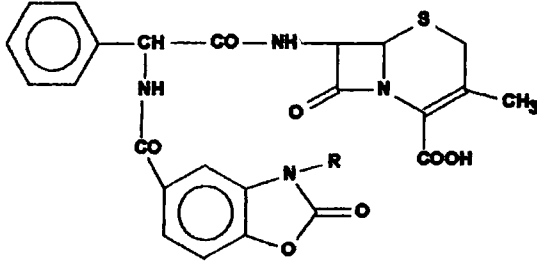
Mincheva ve Ark. da, sefem halkası taşıyan 2,3-dihidro-2-okso-5-benzoksazol karboksilik asit türevlerini sentezleyerek, antimikrobiyal etkilerini, *S. aureus* 209P, *S. lutea* 9341, *S. faecalis* 8043, *K. pneumoniae* 52145, *E. coli* 25922, *P. vulgaris* 1, *B. subtilis* 7241' e karşı incelemişlerdir (Mincheva ve ark., 1993). Araştırmacılar, bu çalışmada sefem bileşikleri ile benzoksazolon halkasının alkilamino yan zinciri yerine, benzoksazol halkasının 5. konumundaki karboksil grubundan bağlantı kurarak, etkideki farklılığı incelemeyi amaçlamışlardır. İncelenen bileşikler içerisinde, *S. aureus* ve *S. lutea* 9341' e karşı yalnızca aşağıda Formül 1.11. de 4a-4f ile ve Formül 1.12.' de 4e-h ile verilen bileşiklerin etkili olduğu saptanmıştır.



R=Me(a), Et(b), Me(c), Et(d), Me(e), Et(f)

R₁=H(a), H(b), OAc(c), OAc(d), 1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il-tiyo(e,f)

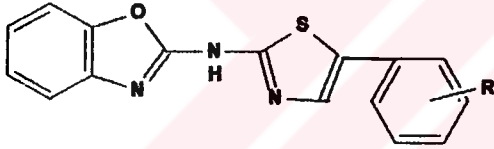
Formül 1.11. (4a-4f)



R=Me(g), Et(h)

Formül 1.12. (4g-4h)

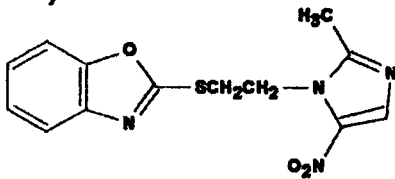
Khan ve Rastogi bir seri 2-[(4-sübstitüefenil)-2-tiyazolilamino]benzoksazol türevi bileşiğin (Formül1.13.) sentezlerini gerçekleştirdikten sonra, antibakteriyal etkilerini *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı agar diffüzyon tekniği ile test etmişler ve bileşiklerin antibakteriyal aktivitesini 10-25µg/mL konsantrasyonlarda gösterdiklerini tespit etmişlerdir (Khan ve Rastogi, 1989).



R=H, 4-CH₃, 4-Cl, 2,4-dCl

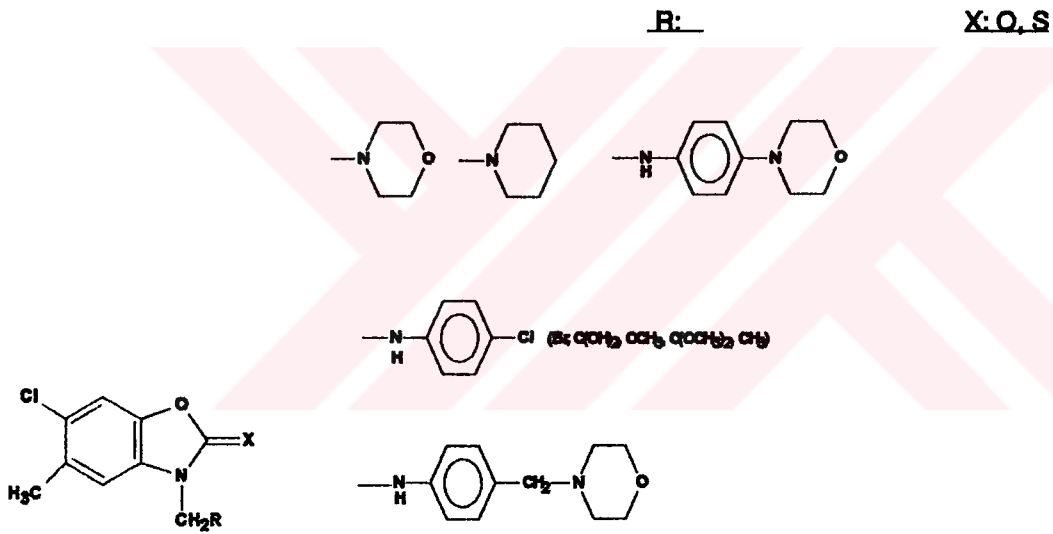
Formül 1.13.

Demirayak ve Ark. aerobik bakterilere karşı etkili olabilecek bileşiklerin sentezlerini gerçekleştirmişlerdir. Hazırlanan türevler içerisinde benzoksazol yapısı taşıyan bileşiğin (Formül 1.14.), *B. subtilis*'e karşı 16µg/mL, *S. aureus* ve *E. coli* ye karşı 64µg/mL gibi konsantrasyonlarda etkili olduğunu bulmuşlardır (Demirayak ve Kıröz, 1993).

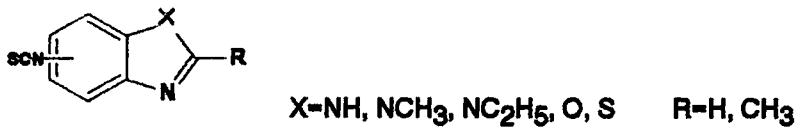


Formül 1.14.

Varma ve Ark., antibakteriyal ve antifungal etkiye sahip olan benzoksazol halka sistemini çeşitli sübstitüe sekonder ve primer aromatik aminlerle kondanse etmek suretiyle sentezlerini gerçekleştirip, antibakteriyal etkilerini *B. subtilis* ve *S. lutea*'ya karşı incelemişlerdir. Bileşiklerin (Formül 1.15.) antibakteriyal etkileri agar diffüzyon tekniği ile test edilmiş ve tüm bileşiklerin yeterli etkiye sahip oldukları saptanmıştır. 3-Sübstitüeaminometil-5-metil-6-kloro-benzoksazolin-2-tiyon/on yapısındaki bu türevlerden özellikle R konumunda, morfolin ve piperidin halkası taşıyan bileşiklerin diğerlerinden daha etkili oldukları ileri sürülmüştür (Varma ve Verma 1988).



Boev ve Ark. da yaptıkları çalışmada, 5(6)-isotiyosyanobenzoksazol ve analoğu olan benzimidazol ve türevi bileşiklerin sentezlerini gerçekleştirip, antibakteriyal etkilerini, *S. aureus* 209P, *S. albus*, *E. coli* 355, *Proteus vulgaris* 409, *Ps. aeruginosa* 128' e karşı incelemişler ve 2-metil-5(6)-isotiyosyanobenzoksazolün yeterli düzeyde etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır (Boev ve ark., 1990) (Formül 1.16.).



Formül 1.16.

1.2.1.2. Antifungal Etkileri İncelenmiş Benzoksazol Türevleri

Eckstein ve Ark., 2-merkaptobenzoksazol türevlerinin *Fusarium culmorum*, *Alternaria tenuis*, *Rhizotania solani* funguslarına karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir (Eckstein ve ark., 1958).

Cossey ve Ark. da 2-(p-dialkilaminoalkoksifenil)benzoksazol türevlerinin kuaterner amonyum şekillerinin funguslara karşı etkili olduğunu saptamışlardır (Cossey ve ark., 1963) .

Planka da yaptığı çalışmada, 2-(2,4-dinitrofenil)tiyobenzoksazol, benzotiyazol ve benzimidazol türevlerinin antifungal etkisini *Venturia Inaequalis* e karşı incelemiş ve benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinde daha iyi antifungal etki gözlemiştir (Planka, 1968). Strehlke ve Schröder 2-(5-nitro-2-tiyazolil)benzoksazol ve analoglarının antifungal etkisini , *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Trichophyton rubrum* a karşı incelediklerinde, antifungal etki için 2. konumdaki 5-nitrotiyazol grubu ile süstitüsyonun gerekli olduğunu saptamışlardır (Strehlke ve Schröder, 1973).

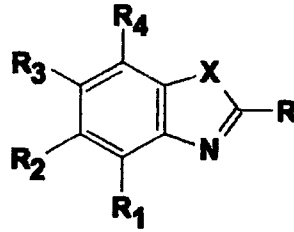
Heindl ve Ark. da 2-[(2-nitro-1,3,4-tiyadiazol-5-il)tiyo]benzoksazol bileşliğini in vivo olarak *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Trichophyton rubrum* funguslarına karşı etkili bulmuşlardır (Heindl ve ark., 1975).

Winkelmann ve Ark. ise 2-[(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il) metil] tiyobenzoksazol ve analogu olan benzotiyazol ve benzimidazol türevleri içinde, benzoksazol halkası taşıyan türevin trichomonaslara karşı daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (Winkelmann ve ark., 1978) .

1982 yılında Hlsano ve Ark. tarafından, 2. konumda 2-piridil, 4-piridil, 3-piridil, 2-kinolil, 2-benzotiyazolil, 2-benzimidazolil, grupları taşıyan benzoksazol ve analogu

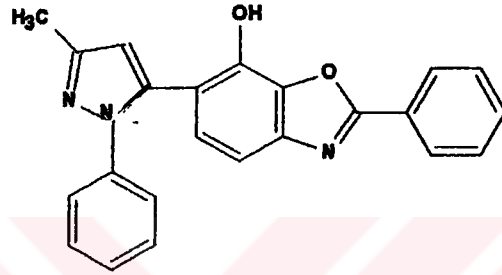
olan benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemlerini taşıyan türevlerin etkin antifungal bileşikler oldukları saptanmıştır (Hisano ve ark., 1982). Sözü geçen tüm bileşikler Tablo 1. 11 'de gösterilmiştir.

Tablo 1. 11: Antifungal etkisi incelenmiş bileşikler



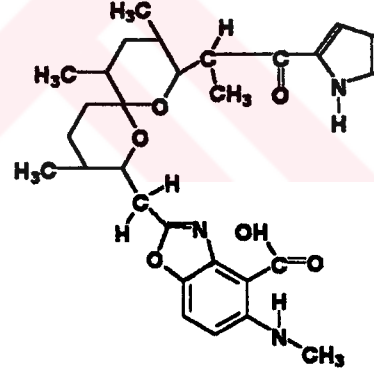
Bil.No:	X	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Lit.
1	O,S,NH	-SH	H	H	H	H	Eckstein ve ark., 1958
2	O,S		H	H	H	H	Cossey ve ark., 1963
3	O,S		H	Cl	H	H	Cossey ve ark., 1963
4	O		H	Cl	Cl	H	Cossey ve ark., 1963
5	O,S,NH		H	H	H	H	Pianka, 1968
6	S		H	H	NO ₂	H	Pianka, 1968
7	NH		H	H	H	H	Pianka, 1968
8	O,S,NH		H	H	H	H	Strehike ve Schröder, 1973
9	O		H	H	H	H	Heindl ve ark., 1975
10	O,S,NH		H	H	H	H	Winkelmann ve ark., 1978
11	S,O,NH		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982
12	S,O		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982
13	S,O		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982
14	O,NH		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982
15	O,NH		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982

Sadasivashankar ve Ark., 2-fenil-6-(1-fenil-3-metilpirazol-5-il)-7-hidroksi benzoksazolün *Alternatia alternata* ve *Drechslera rostrata* ve karşı güçlü antifungal etki gösterdiğini saptamışlardır (Sadasivashankar ve ark., 1985). (Formül 1. 17)



Formül 1. 17

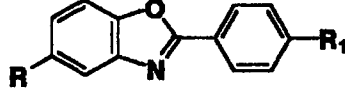
Prudhomme ve Ark., *Streptomyces chartreusis* NRRL'den semisentetik yolla elde edilen Kalsimisin adlı bileşiğin antibakteriyal etki dışında antifungal etkiye de sahip olduğunu belirtmişlerdir (Prudhomme ve ark., 1986).



Kalsimisin

Yalçın ve Ark., bazı 5-sübstlüte-2-(p-sübstlütelenil)benzoksazol türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini araştırmışlar (Özden ve ark., 1987; Şener ve ark., 1986a; Şener ve ark., 1986b; Şener ve ark., 1986c; Yalçın ve ark., 1986; Şener ve ark., 1987a; Yalçın ve ark., 1990), bileşiklerin *Candida albicans*'a karşı MİK değerleri 12.5-200 µg/mL arasında bulmuşlar (Tablo 1.12) bileşiklerin antifungal etkilerini referans olarak kullanılan iki ilaçla karşılaştırmışlardır.

Tablo 1.12: Antifungal etkileri araştırılan 5-süstitüe-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK ($\mu\text{g/mL}$) değerleri.



Bil. No:	R	R ₁	Ca	Lit.	Bil. No:	R	R ₁	Ca	Lit.
1	H	H	25	Şener ve ark., 1986a	19	NO ₂	Cl	12.5	Özden ve ark., 1987
2	H	OCH ₃	100	Şener ve ark., 1986a	20	NO ₂	Br	12.5	Özden ve ark., 1987
3	H	C(CH ₃) ₃	25	Şener ve ark., 1986a	21	NH ₂	H	12.5	Şener ve ark., 1987a
4	H	Cl	200	Şener ve ark., 1986a	22	NH ₂	C ₂ H ₅	25	Şener ve ark., 1987a
5	H	Br	200	Şener ve ark., 1986a	23	NH ₂	Br	25	Şener ve ark., 1987a
6	H	NH ₂	25	Şener ve ark., 1986a	24	NH ₂	F	25	Şener ve ark., 1987a
7	H	NHCH ₃	25	Şener ve ark., 1986a	25	NH ₂	N(CH ₃) ₂	25	Şener ve ark., 1987a
8	Cl	CH ₃	50	Yalçın ve ark., 1986	26	NH ₂	NO ₂	12.5	Şener ve ark., 1987a
9	Cl	C ₂ H ₅	25	Yalçın ve ark., 1986	27	CH ₃	CH ₃	25	Yalçın ve ark., 1990
10	Cl	C(CH ₃) ₃	50	Yalçın ve ark., 1986	28	CH ₃	C ₂ H ₅	25	Yalçın ve ark., 1990
11	Cl	NHCOCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1986	29	CH ₃	OCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1990
12	Cl	NHCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1986	30	CH ₃	F	25	Yalçın ve ark., 1990
13	Cl	Cl	25	Yalçın ve ark., 1986	31	CH ₃	NHCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1990
14	Cl	NO ₂	25	Yalçın ve ark., 1986	32	CH ₃	N(CH ₃) ₂	25	Yalçın ve ark., 1990
15	NO ₂	H	12.5	Özden ve ark., 1987	33	CH ₃	NHCOCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1990
16	NO ₂	CH ₃	12.5	Özden ve ark., 1987	H*			3.12	
17	NO ₂	C(CH ₃) ₃	12.5	Özden ve ark., 1987	K*			6.25	
18	NO ₂	NH ₂	12.5	Özden ve ark., 1987					

Ca: *Candida albicans*

H*: Haloprojin

K*: klotrimazol

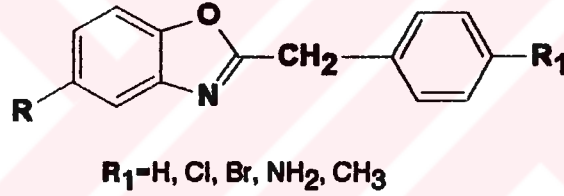
Aynı araştırmacıların Tablo 1.12'de gösterilen 5-süstitüe-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevi bileşiklerle gerçekleştirdikleri kantitatif yapı-etki ilişkileri analizinde, bu bileşiklerin *C. albicans*'a karşı gösterdikleri antifungal etkinin yapı ile ilişkisini tanımlamak için bazı kuantum mekanik özellikteki parametreleri bağımsız değişkenler olarak kullanmışlardır (Türker ve ark., 1990). Ekstratermodinamik metodun uyarlandığı ve çoklu regresyon denklemleri aracılığıyla gerçekleştirilen bu analiz sonucunda aşağıda verilen bilgiler elde edilmiştir;

- Bileşiklerde yer alan benzoksazol halkasının elektron akseptör özelliği arttıkça *C. albicans*'a karşı antifungal etkinin de arttığı ve bileşiklerin antifungal etkilerinin bir

kuantum mekanik parametre olan $\Sigma LUMO$ ile doğrusal ilişkisi olduğu bulunmuştur.

- Heterosiklik halka sisteminin 5. konumunda yer alan sübstütüsyonun etki şiddetini arttırmada rolü olduğu ve bu konumun nitro gibi halkadan elektron çekici gruplarla sübstitüe edilmesinin etkiyi arttırdığı gözlenmiştir.

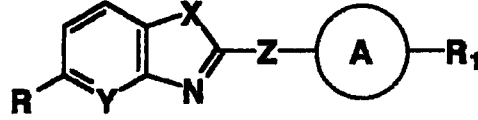
Şener ve Ark tarafından yapılan bir başka çalışmada 2-benzilbenzoksazol türevlerinin, *C. albicans*' a karşı antifungal etkileri kantitatif olarak Free-Wilson Analizi ile değerlendirilmiş (Şener ve ark., 1987b) ve antifungal etkide benzoksazol halkasının 5. konumunun, benzil grubundaki para pozisyonundan daha önemli olduğu saptanmıştır (Formül 1.18).



Formül 1.18

Yalçın ve Ark' nın diğer bir çalışmasında, değişik yapılarıdaki bazı benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevlerinin antibakteriyal etkilerinin yanısıra bu bileşiklerin *C. albicans*'a karşı gösterdikleri antifungal etkileri de incelenmiştir (Yalçın ve ark., 1992; Şener ve ark., 1987c). Tablo 1.13'de gösterilen bu bileşikler, taşıdıkları heterosiklik halka sisteminin 5. konumunda halkadan elektron çeken veya veren bazı sübstitüentler içeren ve 2. konumdan metilen veya etilen köprüsü aracılığıyla p-sübstitüefenil veya sikloheksil grupları bulunduran türevleri şeklinde hazırlanmış ve bu bileşiklerin, *C. albicans*'a karşı in vitro MİK değerleri 12.5-25 µg/mL arasında bulunmuştur.

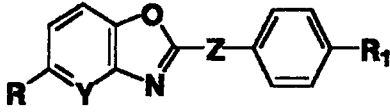
Tablo 1.13: Antifungal etkleri araştırılan benzoksazol ve analogları olan oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri ve saptanan MİK ($\mu\text{g/mL}$) değerleri. (Yalçın ve ark., 1992)



Bil. No:	R	R ₁	Y	X	Z	A	Ca	Bil.No:	R	R ₁	Y	X	Z	A	Ca
1	H	H	CH	O	CH ₂	Fenil	25	20	H	NH ₂	N	O	-	Fenil	12.5
2	H	OCH ₃	CH	O	CH ₂	Fenil	25	21	H	NO ₂	N	O	-	Fenil	12.5
3	H	Br	CH	O	CH ₂	Fenil	25	22	H	C(CH ₃) ₃	N	O	-	Fenil	12.5
4	H	Cl	CH	O	CH ₂	Fenil	25	23	H	Cl	N	O	-	Fenil	12.5
5	H	NO ₂	CH	O	CH ₂	Fenil	25	24	H	Br	N	O	-	Fenil	12.5
6	Cl	H	CH	O	CH ₂	Fenil	25	25	Cl	H	CH	O	C ₂ H ₄	Fenil	12.5
7	Cl	OCH ₃	CH	O	CH ₂	Fenil	25	26	NO ₂	H	CH	O	C ₂ H ₄	Fenil	12.5
8	Cl	Br	CH	O	CH ₂	Fenil	25	27	H	H	CH	O	C ₂ H ₄	Sikloheksil	12.5
9	Cl	NO ₂	CH	O	CH ₂	Fenil	25	28	Cl	H	CH	O	C ₂ H ₄	Sikloheksil	12.5
10	Cl	Cl	CH	O	CH ₂	Fenil	25	29	NO ₂	H	CH	O	C ₂ H ₄	Sikloheksil	12.5
11	NO ₂	H	CH	O	CH ₂	Fenil	12.5	30	NH ₂	H	CH	O	C ₂ H ₄	Sikloheksil	12.5
12	NO ₂	OCH ₃	CH	O	CH ₂	Fenil	12.5	31	H	H	N	O	C ₂ H ₄	Fenil	12.5
13	NO ₂	Br	CH	O	CH ₂	Fenil	12.5	32	H	H	N	O	C ₂ H ₄	Sikloheksil	12.5
14	NO ₂	Cl	CH	O	CH ₂	Fenil	12.5	33	H	H	CH	S	C ₂ H ₄	Fenil	12.5
15	NO ₂	NO ₂	CH	O	CH ₂	Fenil	12.5	34	H	H	CH	S	C ₂ H ₄	Sikloheksil	12.5
16	H	CH ₃	N	O	-	Fenil	12.5	35	H	H	CH	NH	C ₂ H ₄	Fenil	12.5
17	H	C ₂ H ₅	N	O	-	Fenil	12.5	36	H	H	CH	NH	C ₂ H ₄	Sikloheksil	12.5
18	H	OCH ₃	N	O	-	Fenil	12.5	Oksikonazol							6.25
19	H	OC ₂ H ₅	N	O	-	Fenil	12.5	Haloprojin							6.25

Ca : *Candida albicans*

Şener ve Ark., *C. albicans*'a karşı antifungal etki gösteren 46 adet benzoksazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşikten hareketle, çoklu regresyon denklemleri aracılığıyla Formül 1.19'da gösterilen bileşiklerin kantitatif yapı-etki ilişkileri analizini gerçekleştirmişlerdir (Şener ve ark., 1991). Bu analizde bağımsız değişkenler olarak, bazı lipofilik, elektronik ve sterik özellikteki fizikokimyasal sübstüent sabiteleri ve yapısal indikatör parametreleri kullanılmıştır.



Y = -CH=, -N=

Z = -CH₂-, -

R = -H, -Cl, -NO₂, -NH₂, -CH₃

R₁ = -H, -Cl, -NO₂, -NH₂, -CH₃, -Br, -F, -C₂H₅, -OCH₃,
-C(CH₃)₃, -OC₂H₅, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, NHCOCH₃

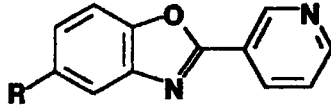
Formül 1.19

Bu araştırmada elde edilen korelasyon denklemine göre, bileşiklerin *C. albicans*'a karşı gösterdikleri kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi sonuçları aşağıda verildiğı şekilde tespit edilmiştir.

- Formül 1.19' da belirtilen formül üzerinde yer alan R, Y ve Z konumlarının antifungal etki için önemli olduğı görölmüştür.
- Heterosiklik halkanın 5. konumunda yer alan sübstitüentin hidrojen kabul eden ve heterosiklik halka üzerinden elektron çekici etkisi olan özellikte olması bileşiğin *C. albicans*'a karşı etkisini artırmaktadır.
- 2. Konumda bulunan fenil grubunun heterosiklik halkaya metilen şeklinde bir köprü elemanı aracılığıyla bağlanması etkiyi artırmaktadır.
- Oluşturulan heterosiklik halka sisteminin oksazolopiridin yapısında bulunması etkiye olumlu katkıda bulunmaktadır.
- R₁ olarak tanımlanan konumun sübstitüsyonunun, etki üzerinde kayda değer bir katkısının olmadığı görölmüştür.

şener ve Ark., 1994 yılında yayınladıkları bir diğeri araştırmada da Formül 1.20'de verilen 5-sübstitüe-2-(3-piridin)benzoksazol türevlerinin, *C. albicans*'a karşı antifungal etkilerini incelemişler ve bileşiklerin in vitro MİK değerlerini

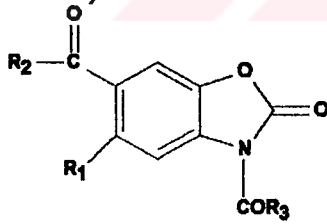
12.5-25 $\mu\text{g/mL}$ arasında bulmuşlardır (Şener ve ark., 1994). Gerçekleştirilen yapı-etki ilişkileri analizi sonucunda 2-(3-piridil) ve 2-fenilbenzoksazol türevlerinin biyozosterik etki gösterdikleri belirtilmiştir.



R = H, CH₃, NO₂, Cl, NH₂

Formül 1.20

Erdoğan ve Ark. da, benzoksazol-2-on halka sisteminin antifungal etki göstermesinden (Casur ve Erdoğan, 1986; Erol ve Erdoğan, 1986) hareketle bir seri 3,6-diaçilbenzoksazol-2-on türevi bileşik sentezleyerek antifungal etkilerini, *A. niger*, *P. notatum*, *M. gypseum*, *T. menthagrophytes*, *C. tropicalis*, *C. neoformans*, *C. albicans* gibi çeşitli funguslara karşı incelemiş ve bileşiklerin MİK değerleri 1000-62.50 $\mu\text{g/mL}$ olarak saptanmıştır (Erdoğan ve Yuluğ, 1986; Erdoğan ve Yuluğ, 1988) (Formül 1.21).



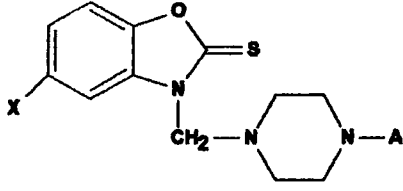
R₁=H, Cl

R₂=H, C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄

R₃=CH₃, C₆H₄

Formül 1.21.

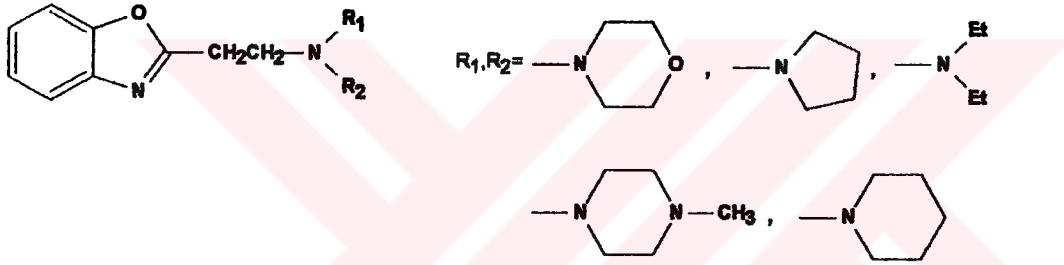
Arçay ve Ark. da benzoksazol-2-tiyon ve 5-klorobenzoksazol-2-tiyon türevlerinin çeşitli sübstitüe piperazinlerle mannich türevlerini hazırlayarak antifungal etkilerini agar difüzyon yöntemi ile çeşitli candida türleri üzerinde incelediklerinde, bileşiklerin MİK değerlerini 64-128 $\mu\text{g/mL}$ olarak saptamışlardır (Formül 1.22) (Arçay ve ark., 1992).



X=H, Cl A= CH₃, CH₂C₆H₄, C₆H₄

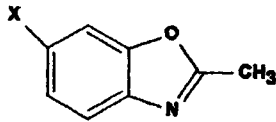
Formül 1. 22

Bartsch ve Erker 1991 yılında yaptıkları çalışmada 2-(2-sübsttueetil)benzoksazol türevi bileşikleri sentezlemiş ve bileşiklerin fungusidal aktiviteye sahip olduklarını bulmuşlardır (Bartsch ve Erker1991) (Formül 1.23).



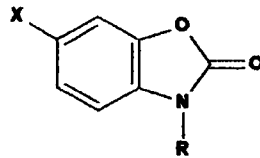
Formül 1. 23.

Gershon ve Ark. 2-metilbenzoksazol, 6-kloro-2-metilbenzoksazol (Formül 1.24), 2-benzoksazolon, N-metil-2-benzoksazolon, 6-kloro(6-bromo)-2-benzoksazolon ve 6-kloro(6-bromo)-N-metil-2-benzoksazolonu (Formül 1.25) sentezledikten sonra *A. niger*, *A. oryzae*, *T. viride*, *M. circinelloides*, *T. mentagrophytes* gibi funguslara karşı fungusidal etkiye sahip olduklarını saptamışlardır (Gershon ve ark., 1993).



X=H, Cl

Formül 1. 24



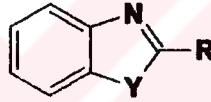
X=Cl, Br R=H, CH₃

Formül 1.25

1.2.1.3. Antihelmentik Etkileri İncelenmiş Benzoksazol Türevleri

[2-(4-Tiyazolil)benzimidazol] formülü ile verilen tiyabendazolun cestod ve nematodlara karşı oldukça güçlü antihelmentik etkisinin saptanmasından (Brown, 1961; Tsuchiya ve ark., 1987) sonra araştırmacılar 2. konumda tiyofen , pirol, piridil gibi heterosiklik yapı taşıyan benzimidazol ve analoğu olan benzoksazol ve benzotiyazol türevlerini sentezleyerek (Tablo 1.14), antihelmentik etkilerini incelemişlerdir (Dunn ve ark., 1966; Cavier ve Rips, 1969). Aktivite için 2. konumdaki pirol yada tiyofenin nitro grubu ile sübstitüe edilmesinin önemli olduğunu bildirmişlerdir.

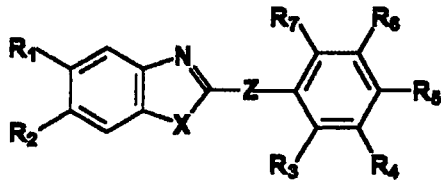
Tablo 1.14: Antihelmentik etkiyi incelenen bileşikler



Bil. No:	Y	R	Lit.	Bil. No:	Y	R	Lit.
1*	NH		Brown, 1961; Tsuchiya ve ark., 1987	9	S		Dunn ve ark., 1966
2	NH		Dunn ve ark., 1966	10	S		Dunn ve ark., 1966
3	NH		Dunn ve ark., 1966	11	NH		Dunn ve ark., 1966
4	NH		Dunn ve ark., 1966	12	NH		Dunn ve ark., 1966
5	O		Dunn ve ark., 1966	13	HN		Dunn ve ark., 1966
6	O		Dunn ve ark., 1966	14	NH		Dunn ve ark., 1966
7	O		Dunn ve ark., 1966	15	O		Cavier ve Rips, 1969
8	S		Dunn ve ark., 1966	16	O		Cavier ve Rips, 1969

* Tiyabendazol

Brenneisen ve Margot aşağıda formülü verilen isotiyosiyanat grubu ile sübstitüe 2-fenil ve 2-fenilalkilbenzoksazol ve benzimidazol türevlerinin antihelmentik etkilerini incelemişlerdir (Brenneisen ve Margot, 1971). Bileşiklerin, yapı-etki ilişkilerini inceleyen araştırmacılar aşağıdaki sonuçlara ulaşmışlardır.



Formül 1.26

-Aynı halka üzerinde birden fazla izotiyosiyanato grubunun bulunmaması gerekmektedir.

-R₁ ve R₂ konumları isotiyosiyanat grubu içermiyorsa, aktivite için bu konumlarda hidrojen, klor, brom, nitro, karboksil, triflorometil, kısa zincirli alkil, kısa zincirli alkoksil, kısa zincirli alkiltiyo gruplarından birisi yer almalıdır.

-R₃ ve R₄ ile gösterilen konumlardan birisinin isotiyosiyanat olmadığı durumlarda, aktivite için hidrojen, klor, hidroksil, kısa zincirli alkil yada alkoksil gruplarından birisi olmalıdır.

-R₅ konumunun isotiyosiyanat grubu içermeyişi durumunda ise , klor, hidrojen, brom, nitro, hidroksil, triflorometil, karboksil, karbamoil, kısa zincirli alkil, kısa zincirli alkiltiyo, kısa zincirli alkoksil, kısa zincirli alkilamino, kısa zincirli alkoksil karbonil, kısa zincirli alkanolil amino, kısa zincirli alkenil oksil, kısa zincirli alkeniltiyo, kısa zincirli alkanolloksil veya kısa zincirli alkanolil gruplarından birisi olmalıdır.

-X ile gösterilen konum oksijen veya N-R olmalıdır. R olarak gösterilen sübstitüentin H, kısa zincirli alkilamino, kısa zincirli alkil, benzil, fenil, kısa zincirli alkilfenil , kısa zincirli alkanolil, benzolil veya halojenbenzolil gruplarından birisi olmalıdır.

- Z ile gösterilen konumun; -CH₂-CH₂- veya -CH=CH- olması gerekmektedir.

Yine Isotiyosiyanat türevlerinde antihelmentik etkiyi araştıran Narayanan ve Haugwitz Tablo 1.15'de görülen benzoksazol halka sisteminin ikinci konumunda heterosiklik yapılar içeren bileşikler ele almışlardır (Narayanan ve Haugwitz, 1976). Yapı-etki ilişkisini inceleyen araştırmacılar, aktivite için 2. konumda piridil veya alkilsübstitüe piridil, 5. veya 6. konumlarda ise Isotiyosiyanato grubunun önemli olduğunu vurgulamışlardır.

Tablo 1. 15: Antihelmentik etkiyi incelenen benzoksazol türevleri (Narayanan ve Haugwitz, 1976)



Bil. No:	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Bil.No:	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1		H	SCN	H	8		H	SCN	H
2		H	SCN	H	9		H	SCN	Cl
3		H	Cl	SCN	10		H	SCN	H
4		CH ₃	H	SCN	11	-C ₂ H ₅	H	CH ₃	SCN
5		H	SCN	H	12		H	OCH ₃	SCN
6		H	SCN	SH	13		H	SCN	Br
7		H	H	SCN					

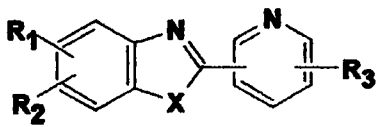
Haugwitz ve Ark., 2-piridinil-5-Isotiyosiyanatobenzimidazol türevinde antihelmentik etkiye rastladıktan sonra (Haugwitz ve ark., 1979), 2-heteroaromatik sübstitüe Isotiyosiyanato benzoksazol ve benzotiyazol türevlerini incelemişlerdir (Haugwitz ve ark., 1982) (Formül 1.27) . Isotiyosiyanato 3-piridil benzoksazol türevlerinin 2-piridil isomerine göre daha aktif olduğunu (5ve6)-Isotiyosiyanato-2-(3-

piridil)benzoksazol' ün %100 tenyasıt etki gösterdiğini , isotlyosiyanato grubunun benzen halkası yerine piridin halkasında yer alması sonucu molekülün inaktif hale geldiğini bildirmişlerdir. 3-piridil benzotiyazol türevinin benzeri benzoksazol türevinden nematodlara karşı daha yüksek aktivite gösterdiğini, fakat tenyaya karış aktif olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar, 2. konumda beş üyeli heterosiklik halkaların yer aldığı türevleri de incelemişlerdir (Formül 1.28).

Tiyofen, furan ve pirol halkası içeren bileşiklerde dikkate değer nematosidal etki görülmüştür . Köpeklerde 5-isotlyosiyanato-2-(5-metilfuran)benzoksazol türevi ince barsaktaki kancalı kurtlara karşı %100 etkili bulunmuştur.

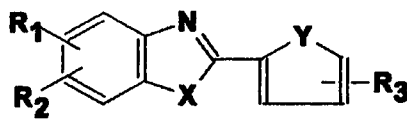
Bu bileşiklerin benzimidazol türevleri ile karşılaştırılmaları sonucu aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır (Haugwitz ve ark., 1982);

- Benzimidazol serisinin antihelmentik etkisi izosteri olan benzoksazol ve benzotiyazol ile aynıdır.
- 3-piridil ile sübstitüe benzoksazol ve benzotiyazol serileri maksimum etkiye sahiptir.
- Benzen halkasının klor ile sübstitüsyonu etkiyi azaltmaktadır.
- Benzimidazol serisinin aksine , benzoksazol ve benzotiyazol yapılarında yer alan benzen halkasının metil grubu ile sübstitüe edilmesi etkiyi azaltmamaktadır.



R₁ = 5-NCS, 6-NCS, 5- ve 6-NCS
R₂ = H, 7-Cl, 5-CH₃, 6-CH₃, 6-OCH₃
R₃ = H, 4-NCS, 6-Cl, 6-N(CH₃)₂
X = O, S, NH

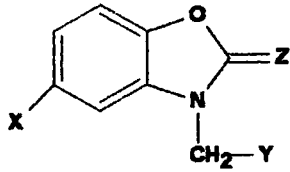
Formül 1.27



X = O, S
Y = O, S, NCH₃
R₁ = 6-NCS, 5-NCS
R₂ = H, 7-Cl
R₃ = H, 3-CH₃, 5-CH₃, 5-CH₂N(C₂H₅)₂

Formül 1.28

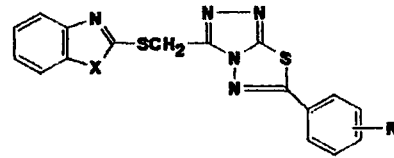
Berçin ve Ark. 1989 yılında yaptıkları çalışmada, benzoksazolin-2-on/tiyon türevlerinin mannich bazlarını hazırladıktan sonra antihelmentik etkilerini incelemişlerdir (Berçin ve ark., 1989) (Formül 1.29). Araştırmacılar, benzoksazolln-2-on türevlerinde 3. konumda morfolinometil grubu olduğunda, benzoksazolln-2-tiyon türevlerinde ise 3. konumda hidroksimetil ve dietilaminometil grubu bulunduğunda etkide artış saptamışlardır (Berçin ve ark., 1989).



Y=N(CH₃)₂, OH, 1-piperidinil, morfolinil, X=H, Cl, Z=S,O

Formül 1.29

Husain ve Kumar, bir seri 3-[(2-benzoksazoliltiyon)metil]-1,2,4-triazolo[3,4,b][1,3,4]tiyadiazol-6-ii sübstitüe benzen bileşikleri ile benzoksazol halka sisteminin analoğu olan benzimidazol ve benzotiyazol türevlerini sentezleyerek farelerde *H. nana* ya karşı antihelmentik etkisini incelemişlerdir (Husain ve Kumar, 1992). Hazırlanan bileşikler içinde en iyi etkiyi, Formül 1.30' da verilen yapıda fenil halkasında 3. konumda nitro grubu veya 4. konumda klor atomu taşıyan ve benzotiyazol halkasına sahip türevlerin gösterdiği saptanmıştır (Formül 1.30).



X = S, O, NH

R = H, 4-NO₂, 3-NO₂, 4-Cl, 2-Cl, 4-NH₂,
2- NH₂, 4-OH

Formül 1.30

1.2.1.4. Antitümör Etkileri İncelenmiş Benzoksazol Türevleri

Clayton, sıçanların karaciğerinde 3-metil-4-dimetilaminoazobenzen gibi karsinojenik azo boyar maddelerle tümör oluşumunu sağladıktan sonra, benzoksazol yapısının düşük antitümoral etkiye sahip olduğunu saptamışlardır (Clayton, 1958).

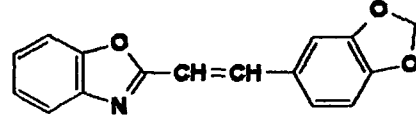
2. konumda N-[(p-bis(2-hidroksietil)amino)fenil]formimidoll yapısı içeren benzoksazol ve analogu olan benzotiyazol yapılarının antitümör etki gösterdiğini belirten Schulze ve Ark., fenil halkasının para konumuna bis(2-hidroksietil)amino grubu yerine bis(2-kloroetil)amino grubu getirilmesiyle antitümör etkinin kaybolduğunu bildirmişlerdir (Schulze ve ark., 1965). Ayrıca Tablo 1.16 'da görülen bileşikler içinde CH=N yapısı taşıyan türevlerin N→O yapısı taşıyan türevlerden daha etkili olduğu da kaydedilmiştir.

Tablo 1. 16 : Antitümör etkisi incelenen N-[(p-bis(2-hidroksi(yada kloro)etil)amino)fenil]formimidoll benzoksazol ve benzotiyazol yapıları (Schulze ve ark., 1965)



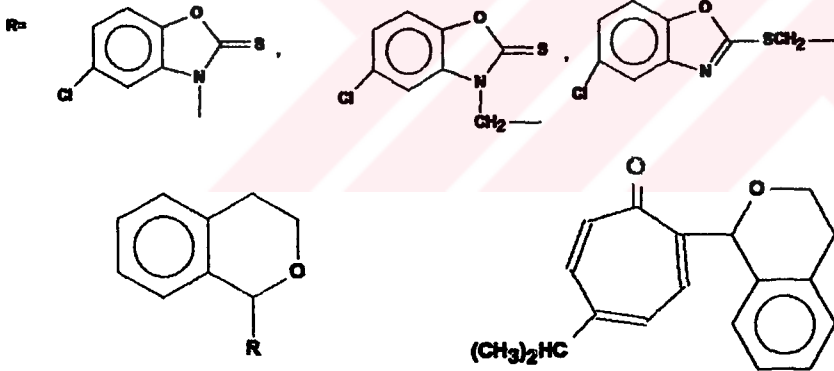
Bil. No:	X	R	R ₁	Bil. No:	X	R	R ₁
1	S		CH ₃	4	S		-
2	S		CH ₃	5	O		-
3	S		-	6	O		-

Bahner ve Ark., benzoksazol halkasının ikinci konumundan stürlü köprüsü ile bağılı 4-benzodioxan türevinin iyi derecede antitümör etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Bahner ve ark., 1981) (Formül 1.31).



Formül 1.31

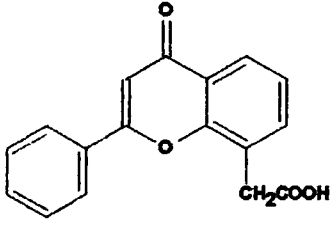
Yamato ve Ark. 1. konumunda 6-isopropiltropolon-3-ili grubu taşıyan isokroman yapısının (Formül 1.32) etkin antitümoral etki gösterdiğini saptadıktan sonra, sübstütetropolon halkası yerine bazı sübstitübenzoksazol ve benzoksazoltiyon yapısı taşıyan isokromon türevlerini sentezlemiş ve bunların yeterli antitümoral etkiye sahip olmadıklarını saptamışlardır (Formül 1.33) (Yamato ve ark., 1985).



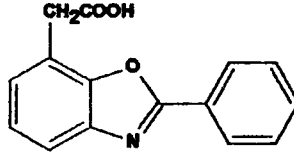
Formül 1.33

Formül 1.32

Atwell ve Ark. da, flavon asetik asit (Formül 1.34) yapısının bazı solid tümörlere karşı etkili olmasından yola çıkarak, yapısal ve elektronik modifikasyonlar sonucu tütrettikleri, 2-fenil-7-benzoksazolasetik asit (Formül 1.35) yapısını sentezleyerek antitümoral etkisini, kolon tümörlerinde incelediklerinde bileşiğin inaktif olduğunu saptamışlardır (Atwell ve ark., 1989).

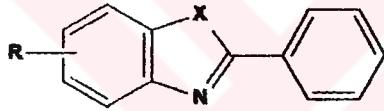


Formül 1.34



Formül 1.35

Denny ve Ark. 7-sübstîtüe-2-fenilbenzoksazol, 4-sübstîtüe-2-fenilbenzoksazol ve bunların analoğu olan 7-sübstîtüe-2-fenilbenzimidazol bileşiklerini sentezlemiş ve *S. typhimurium* üzerinde DNA-şelasyon lıgandı özelliğini tespit etmişlerdir. Bileşiklerin memeliler üzerinde de daha düşük DNA-bağlanma özelliği ile sitotoksik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Denny ve ark., 1990a; Denny ve ark., 1990b) (Formül 1.36).

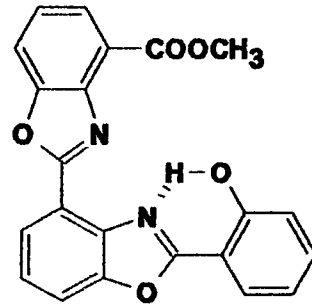


R=4/(7)-CONH(CH₂)₂N(CH₃)₂, X=O, NH

Formül 1.36

Rao ve Lown, bisbenzimidazol yapısı içeren Hoechst 33258 adlı sentetik bileşiğin potent antitümör etkiye sahip olduğunu bildirdikten sonra bu yapının analogları üzerinde çalışmışlardır (Rao ve Lown, 1991). Bu bileşiklerin DNA ile bağlanmasında moleküler ve global elektrostatik, Van der Waals etkileşmesinin ve hidrojen bağlarının büyük rol oynadığını bildirmişlerdir. (Tablo 1.17)

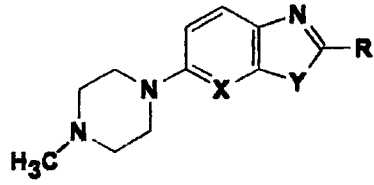
Ueki ve Ark. 1993 yılında actinomycetes 517-02 suşundan hareketle kod adı UK-1 olan yeni bir benzoksazol türevini izole etmişlerdir (Ueki ve ark., 1993). Aynı araştırmacılar tarafından yapısı aydınlatılan (Shibata ve ark., 1993) bu bileşiğin



UK-1

B16, HeLa ve P388 hücrelerine karşı güçlü sitotoksik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Ukel ve ark. 1993).

Tablo 1. 17: Hoechst 33258 ve türevleri (Rao ve Lown, 1991)



Bil. No:	Y	X	R	Bil. No:	Y	X	R
1*	NH	CH		5	NH	N	
2	NH	CH		6	NH	N	
3	NH	CH		7	NH	N	
4	O	CH		8	NH	CH	

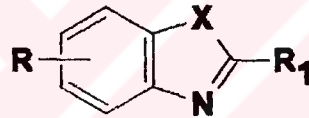
1*: Hoechst 33258

1.2.1.5. Antiviral Etkileri İncelenmiş Benzoksazol Türevleri

1984 yılında Cutting ve Ark. tarafından nonsüstitüe benzoksazol yapısının düşük fakat uzun süreli antiviral aktivite gösterdiği saptandıktan sonra, benzoksazol türevlerinin analoğu olan bazı benzimidazol ve benzotiyazol türevlerinde de antiviral etki incelenmiştir (Cutting ve ark., 1948).

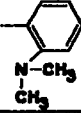
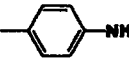
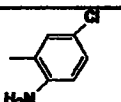
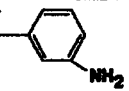
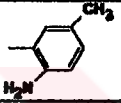
Haskell ve Ark., 2. konumlarından süstitüefenil grupları taşıyan benzoksazol ve analoğu olan benzimidazol ve benzotiyazol yapılarında antiviral etkiyi araştırmışlardır (Haskell ve ark., 1970). Fenil halkasının elektronca zengin olduğu benzimidazol türevlerinde etkinin azaldığı bildirilmiştir. Buraya kadar sözü geçen bileşikler Tablo 1.18 'de gösterilmiştir.

Tablo 1.18 : Antiviral etkisi incelenen bileşikler

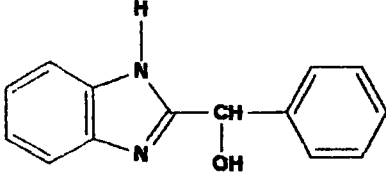


Bil. No:	X	R	R ₁	Lit.	Bil. No:	X	R	R ₁	Lit.
1	NH	H	H	Cutting ve ark., 1948	12	N-CH ₃	H		Haskell ve ark., 1970
2	NH	6-NO ₂	H	Cutting ve ark., 1948	13	N-C ₆ H ₅	H		Haskell ve ark., 1970
3	NH	H	NH ₂	Cutting ve ark., 1948	14	NH	5-OCH ₃		Haskell ve ark., 1970
4	S	H	H	Cutting ve ark., 1948	15	NH	5-COOH		Haskell ve ark., 1970
5	S	H		Cutting ve ark., 1948	16	NH	5-NH ₂		Haskell ve ark., 1970
6	S	H	CH ₃	Cutting ve ark., 1948	17	NH	H		Haskell ve ark., 1970

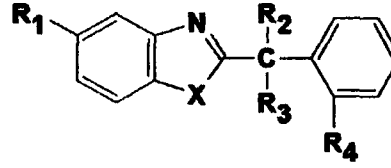
Tablo 1.18'in devamı

Bil. No:	X	R	R ₁	Lit.	Bil. No:	X	R	R ₁	Lit.
7	O	H	SCH ₂ COCOOH	Haskell ve ark., 1970	18	NH	H		Haskell ve ark., 1970
8	NH	H		Haskell ve ark., 1970	19	NH	H		Haskell ve ark., 1970
9	NH	H		Haskell ve ark., 1970	20	NH	H		Haskell ve ark., 1970
10	NH	H		Haskell ve ark., 1970	21	S	H		Haskell ve ark., 1970
11	NH	5-CH ₃		Haskell ve ark., 1970	22	O	H		Haskell ve ark., 1970

2-(α -Hidroksibenzil)benzimidazolün (HBB) (Formül 1. 37) selektif olarak P[icorn]a ve Limfositik Choriomeningitis virüslerinin replikasyonunu inhibe etmesinden (Tamm ve ark., 1961; Eggers ve Tamm, 1961; Eggers ve Tamm, 1962; Eggers ve Tamm, 1963; Tamm ve Eggers, 1963; Kadın ve ark., 1964; O'Sullivan ve Wallis, 1963; O'Sullivan ve ark., 1967; Pfau ve Camyre, 1968; Tamm ve ark., 1969; Guatiere ve ark., 1972) sonra 1971 yılında Guatiere ve Ark. da 2-(α -hidroksibenzil)benzimidazol analoğu olan benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinin de (Formül 1.38) antiviral etkisini incelemişlerdir. Ancak bu türevlerde HBB-Echo-12 virüsüne karşı benzimidazollerin aksine kayda değer bir etkiye rastlanılamamıştır (Guatiere ve ark., 1971).



Formül 1.37

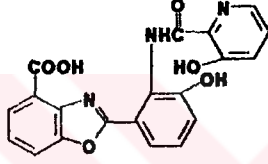


X = O, S ; R₁ = H, Cl; R₂ = H, CH₃

R₃ = H, OH; R₄ = H, OH

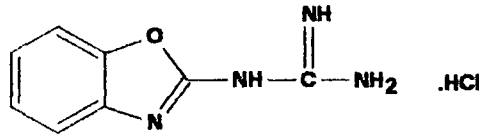
Formül 1.38

Streptomyces NRRL 12068 suşundan biyosentez yoluyla elde edilmiş olan A 33853 kodlu benzoksazol türevli bileşiğin antiviral etkiye sahip olduğu Hoen ve Michel tarafından bildirilmiştir (Hoen ve Michel, 1981).



A 33853

Ulbricht ,1987 yılında 2-benzoksazolamidin HCl yapısının (Formül 1.39) viral nükleik asit ve viral enzimlerle hidrojen bağı yapmak suretiyle viral replikasyonu inhibe ederek antiviral etki gösterdiğini saptamıştır (Ulbricht, 1987).

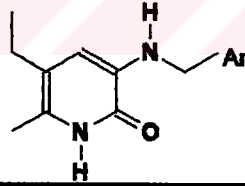


Formül 1.39

Birçok araştırmacı piridinon türevlerinin HIV-1 RT üzerindeki etkisini incelemişlerdir (Balani ve ark., 1992; Saari ve ark., 1992; Carroll ve ark., 1993; Davey ve ark., 1993; Goldman ve ark., 1993; O'Brien ve ark., 1993). Saari ve Ark., 3-[[[(4,7-dimetilbenzoksazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-687,639) bileşiği ve bunun 4,7-dikloro türevinin (L-697,661) 25-50 nM konsantrasyonda HIV-1

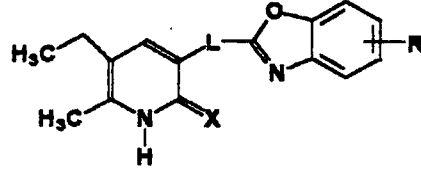
IIIb suşunun yayılmasını inhibe ettiğini bildirmişlerdir (Saari ve ark., 1992). Benzoksazol halka sistemi içeren bileşiklerin benzotiyazol ve benzimidazol analoglarına göre daha etkili bulunması üzerine araştırmacılar, 3-[2-(benzoksazol-2-yl)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-696-229) ve analogları üzerindeki incelemeyi yoğunlaştırmışlardır (Houpls ve ark., 1992; Hoffman ve ark., 1993). L-696-229 kodlu bileşiğin, RT (Reverse Transkriptas) enziminin yüksek selektif antagonist olduğu ve MT4 human T-lymphoid hücre kültüründe HIV-1 IIIb suşunun yarattığı enfeksiyonun yayılmasını 50-100 nM konsantrasyonda % 95 den daha fazla oranda inhibe ettiği saptanmıştır. Bu yapılarda benzoksazol halkasının 4. ve 7. konumlarından süstitüe olması halinde etkinin 10 kat arttığı, 5. ve 6. pozisyonlardan süstitüsyon sonucu inhibitör etkinin azaldığı bildirilmiştir. Burada bahsi geçen bileşikler Tablo 1.19 ve Tablo 1.20' de gösterilmiştir.

Tablo 1.19: Antiviral etkili incelenen 3-(arilmetilamino)-5-etil-6-metil piridin-2(1H)-on türevleri



Bil. No:	Aril	Lit.	Bil. No:	Aril	Lit.
1		Saari ve ark., 1992; Hoffman ve ark., 1993	4		Saari ve ark., 1992;
2		Saari ve ark., 1992; Hoffman ve ark., 1993	5		Saari ve ark., 1992;
3		Saari ve ark., 1992	6		Saari ve ark., 1992;

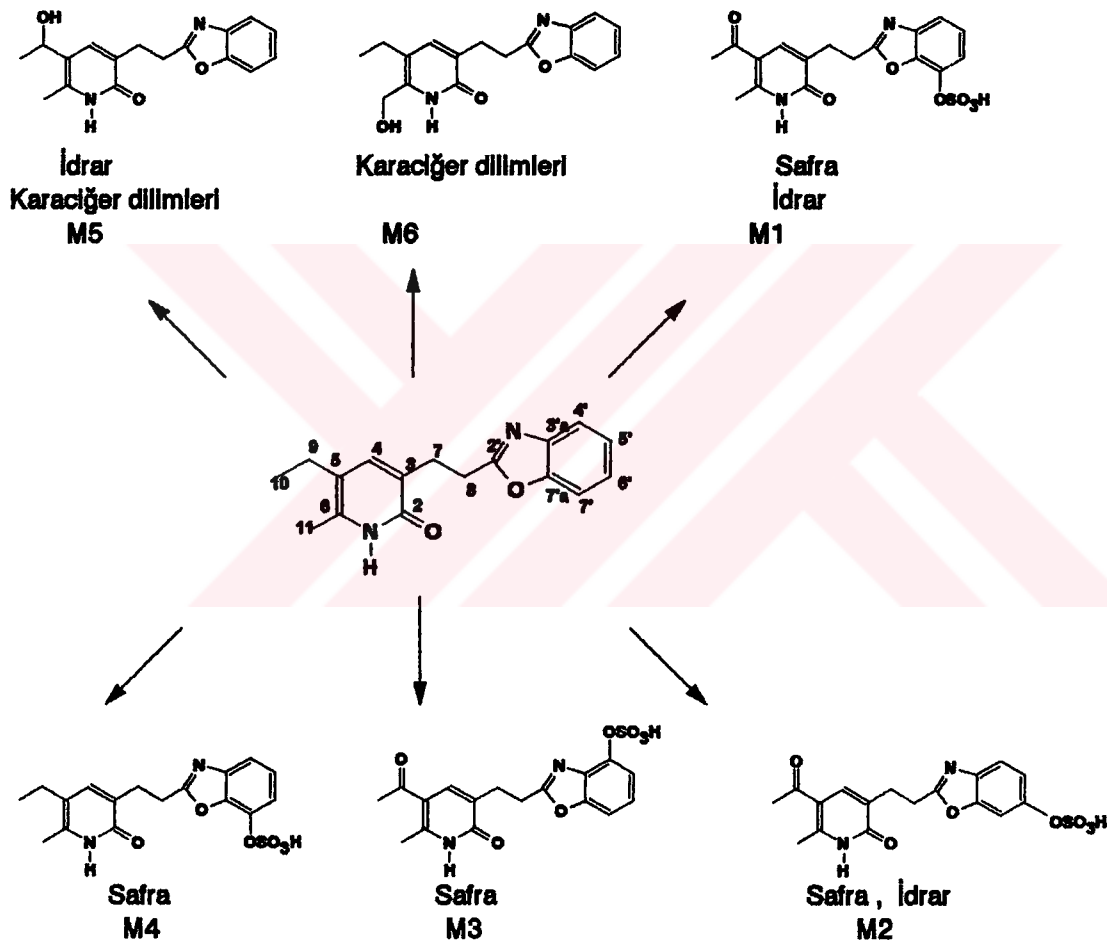
Tablo 1.20: Antiviral etkisi incelenen 3-[(benzoksazol-2-il-metil)amino] türevleri



Bil. No:	X	L	R	Lit.	Bil. No:	X	L	R	Lit.
1 ^a	O	-CH ₂ CH ₂ -	H	Balani ve ark., 1992	27	O	-SO ₂ CH ₂ -	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark., 1993
2	O	-CH ₂ CH ₂ -	4-Me	Hoffman ve ark., 1993	28	O	-NHCH ₂ -	H	Hoffman ve ark., 1993
3	O	-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	Hoffman ve ark., 1993	29 ^c	O	-NHCH ₂ -	4,7-Cl ₂	O'Brien ve ark., 1993
4	O	-CH ₂ CH ₂ -	4-F	Hoffman ve ark., 1993	30	O	-CH ₂ NH-	H	Hoffman ve ark., 1993
5	O	-CH ₂ CH ₂ -	7-Me	Hoffman ve ark., 1993	31	O		H	Hoffman ve ark., 1993
6	O	-CH ₂ CH ₂ -	7-Cl	Hoffman ve ark., 1993	32	O		H	Hoffman ve ark., 1993
7	O	-CH ₂ CH ₂ -	7-F	Hoffman ve ark., 1993	33	O	-CH ₂ -	H	Hoffman ve ark., 1993
8	O	-CH ₂ CH ₂ -	4,7-(Me) ₂	Hoffman ve ark., 1993	34	O	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	Hoffman ve ark., 1993
9 ^b	O	-CH ₂ CH ₂ -	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark., 1993	35	O	-NHCH ₂ -	4-Me	Hoffman ve ark., 1993
10	O	-CH ₂ CH ₂ -	4,7-F ₂	Hoffman ve ark., 1993	36	O	-NHCH ₂ -	5-Me	Hoffman ve ark., 1993
11	O	-CH ₂ CH ₂ -	6-Me	Hoffman ve ark., 1993	37	O	-NHCH ₂ -	6-Me	Hoffman ve ark., 1993
12	O	-CH ₂ CH ₂ -	6-F	Hoffman ve ark., 1993	38	O	-NHCH ₂ -	7-Me	Hoffman ve ark., 1993
13	O	-CH ₂ CH ₂ -	5-F	Hoffman ve ark., 1993	39	O	-NHCH ₂ -	7-Et	Hoffman ve ark., 1993
14	S	-CH ₂ CH ₂ -	H	Hoffman ve ark., 1993	40 ^d	O	-NHCH ₂ -	4,7-(Me) ₂	O'Brien ve ark., 1993
15	S	-CH ₂ CH ₂ -	4,7-(Me) ₂	Hoffman ve ark., 1993	41	O	-NHCH ₂ -	4-Cl	Saari ve ark., 1992
16	S	-CH ₂ CH ₂ -	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark., 1993	42	O	-NHCH ₂ -	7-Cl	Saari ve ark., 1992
17	S	-CH ₂ CH ₂ -	4,7-F ₂	Hoffman ve ark., 1993	43	O	-NHCH ₂ -	4-F	Saari ve ark., 1992
18	S	-CH ₂ CH ₂ -	4-F	Hoffman ve ark., 1993	44	O	-NHCH ₂ -	5-F	Saari ve ark., 1992
19	S	-CH ₂ CH ₂ -	7-F	Hoffman ve ark., 1993	45	O	-NHCH ₂ -	6-F	Saari ve ark., 1992
20	S	-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	Hoffman ve ark., 1993	46	O	-NHCH ₂ -	7-F	Saari ve ark., 1992
21	S	-CH ₂ CH ₂ -	7-Cl	Hoffman ve ark., 1993	47	O	-NHCH ₂ -	4-F,7-Cl	Saari ve ark., 1992
22	NH	-CH ₂ CH ₂ -	H	Hoffman ve ark., 1993	48	O	-NHCH ₂ -	4,7-di-F	Saari ve ark., 1992
23	O	-OCH ₂ -	H	Hoffman ve ark., 1993	49	O	-NHCH ₂ -	4-OMe	Saari ve ark., 1992
24	O	-OCH ₂ -	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark., 1993	50	O	-NHCH ₂ -	4-OH	Saari ve ark., 1992
25	O	-SCH ₂ -	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark., 1993	51	O	-NHCH ₂ -	4-NO ₂	Saari ve ark., 1992
26	O	-S(O)CH ₂ -	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark., 1993	52	O	-NHCH ₂ -	4-NH ₂	Saari ve ark., 1992

1^a: L-696-229 ; 9^b: L-697-695 ; 29^c: L-697-661 ; 40^d: L-697-639

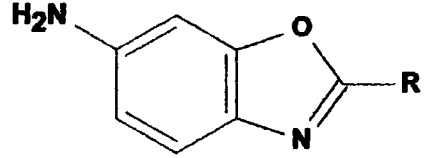
Aynı araştırmacılar, 3-[2-(benzoksazol-2-İl)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-696-229) bileşiğinin karaciğer dillimlerinde ve sıçanlardaki metabolizmasını da araştırmışlar ve Şekil 1.1 'de gösterilen metabolitlerin oluştuğunu bildirmişlerdir (Balani ve ark., 1992).



Şekil 1.1: L-696-229 'un metabolizması (Balani ve ark., 1992)

1.2.1.6. Tüberkülostatik Etkileri İncelenmiş Benzoksazol Türevleri

Wagner ve Ark., ilk olarak 1949 yılında 6-amino-2-alkilbenzoksazol türevlerinin (Formül 1.40) tüberkülostatik etkilerini incelemişlerdir. *Mycobacterium smegmatis* ve *Mycobacterium tuberculosis*e karşı test edilen türevlerin bu mikroorganizmaların gelişimini önleyerek tüberkülostatik etkiye sahip olduğunu saptamışlardır (Wagner ve ark., 1949; Wagner ve Vonderbank, 1949).



$R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9$

Formül 1.40

Sycheva ve Ark., 2-aminobenzoksazol türevlerinin düşük de olsa antitüberküler etkiye sahip olduğunu belirlemişlerdir. Yapıda 6. konumun asetilamino veya nitro grupları taşıması halinde etkinin tamamen ortadan kalktığı bildirilmiştir (Sycheva ve Shchukina, 1965; Sycheva ve ark., 1966a, Sycheva ve ark., 1966b, Sycheva ve ark., 1967).

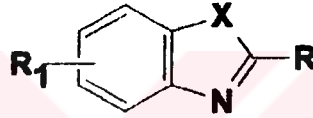
Yine aynı araştırmacı grubu, benzoksazolil-2-karboksilik asit tlyoamid türevlerinde 6. konumda asetamido grubu taşıması halinde de tüberkülostatik etki saptamışlardır (Sycheva ve ark., 1965).

N-(Benzoksazol-2-il)-N'-feniltiyöüre türevlerinin *Mycobacterium tuberculosis* e karşı tüberkülostatik etkilerini de araştıran Sycheva ve Ark., incelenen türevler içinde benzoksazol halka sisteminin 6. konumunda alkoksi grubunu içermesi halinde aktivitede bir değişiklik olmamasına rağmen yapıdaki fenil halkasının para pozisyonunda bir alkoksi grubunun bulunması durumunda, etkinin arttığı ve en etkili türevin N-(benzoksazol-2-il)-N'-(p-etoksifenil)tiyöüre olduğunu bildirmişlerdir (Sycheva ve ark., 1966b).

Aynı araştırmacılar farklı bir çalışmada, 2-hidrazinobenzoksazol türevlerinde antitüberküler etkiyi incelemişler ve düşük de olsa incelenen türevlerde tüberkülostatik etki saptamışlardır (Sycheva ve ark., 1967).

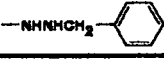
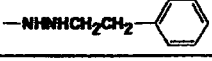
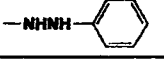
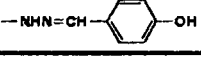
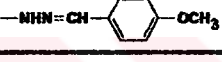
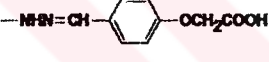
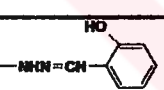
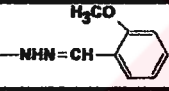
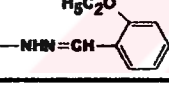
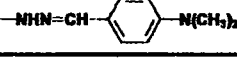
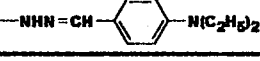
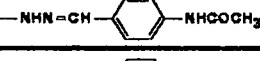
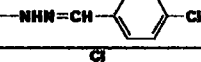
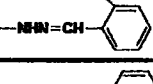
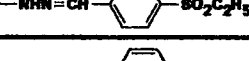
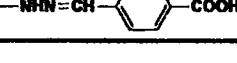
Katz ise 2. konumda hidrazino grubu taşıyan benzoksazol türevleri içinde tüberkülostatik etki açısından en etkili türevin 2-hidrazinobenzoksazol olduğunu bildirmiştir (Katz, 1953). Buraya kadar bahsi geçen bileşikler Tablo 1.21 'de gösterilmiştir.

Tablo 1. 21: Tüberkülostatik etkiyi incelenmiş türevler



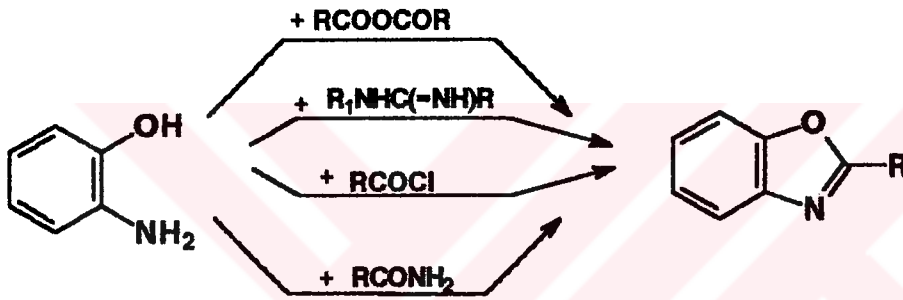
Bil. No:	X	R	R ₁	Lit.
1	O	Karboksillikasidtiyoamid	6-Asetamido	Sycheva ve ark., 1965
2	O	Karboksillikasidtiyoamid	-	Sycheva ve ark., 1965
3	O	NH ₂	-	Sycheva ve ark., 1966a
4	O	NH ₂	6-AcNH	Sycheva ve ark., 1966a
5	O	Tiyazollamino	6-AcNH	Sycheva ve ark., 1966a
6	O	Piridilamino	6-NO ₂	Sycheva ve ark., 1966a
7	O		5-OEt	Sycheva ve ark., 1966b
8	O		-	Sycheva ve ark., 1966b
9	O		-	Sycheva ve ark., 1966b
10	O		-	Sycheva ve ark., 1966b
11	O		-	Sycheva ve ark., 1966b
12	O		5-Br	Sycheva ve ark., 1966b
13	O		5-Br	Sycheva ve ark., 1966b
14	O		5-OEt	Sycheva ve ark., 1966b
15	O		5-OMe	Sycheva ve ark., 1966b
16	O	-NHNH ₂	-	Sycheva ve ark., 1967

Tablo 1.21'in devamı

Bil. No:	X	R	R ₁	Lit.
17	O		-	Sycheva ve ark., 1967
18	O	-NHNH ₂	5-NO ₂	Sycheva ve ark., 1967
19	O	-NHNH ₂	5-AcNH	Sycheva ve ark., 1967
20	O		-	Sycheva ve ark., 1967
21	O		-	Sycheva ve ark., 1967
22	O		5-NO ₂	Sycheva ve ark., 1967
23	O		H	Katz, 1953
24	O		H	Katz, 1953
25	O		H	Katz, 1953
26	O		H	Katz, 1953
27	O		H	Katz, 1953
28	O		H	Katz, 1953
29	O		H	Katz, 1953
30	O		H	Katz, 1953
31	O		H	Katz, 1953
32	O		H	Katz, 1953
33	O		H	Katz, 1953
34	O		H	Katz, 1953
35	O		H	Katz, 1953

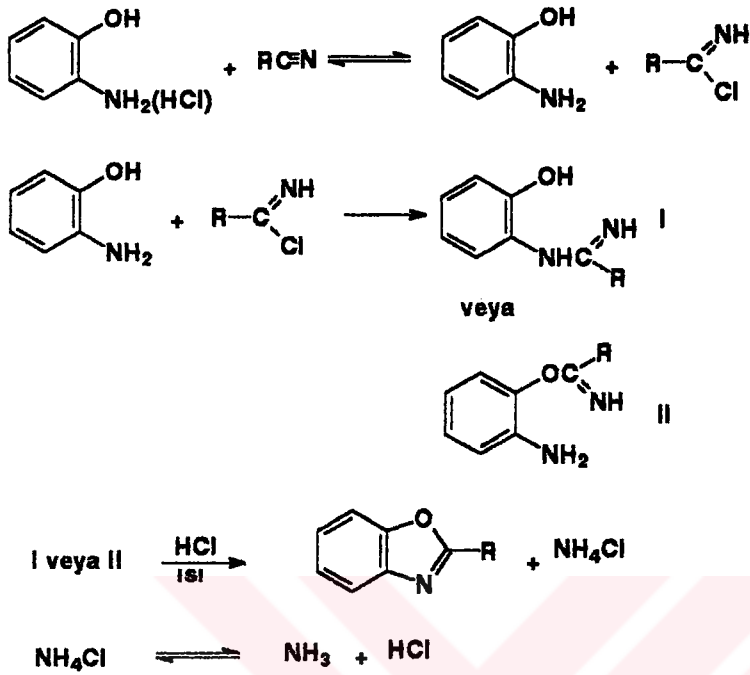
1.2.2.1. Benzoksazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

Benzoksazol halka sistemi oluşturmak üzere 1876 yılında Ladenburg, o-aminofenol ile asid anhidritlerinden yararlanmıştır (Ladenburg, 1876). Daha sonraları o-aminofenol ile amidinler (Wagner, 1940), amidler (Niementowski, 1897; Skraup ve Moser, 1922) ve açıl klorürler (Henrich, 1921) kullanılmak suretiyle benzoksazol halka sistemi oluşturulmuştur. Bu reaksiyonlar Şema 1.1' de gösterilmiştir.



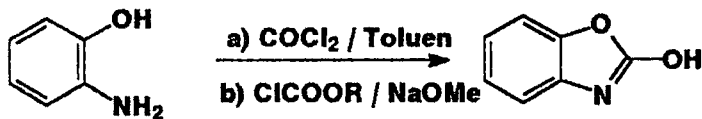
Şema 1.1: Benzoksazol halka sisteminin o-aminofenol ile asid anhidrit, amidin, açıl klorür ve amidlerden hareketle eldesi

Araştırmacılar, o-aminofenol ile benzonitrill kapalı bir tüp içerisinde ısıtarak 2-fenilbenzoksazol elde etmiştir (Skraup ve Moser, 1922; Bywater ve ark., 1945). Reaksiyon ısısının yükseltilmesiyle reaksiyon süresinin kısaltılabileceği bildirilmiştir. Bir çok araştırmacı, bu reaksiyonda o-aminofenolün hidroklorür tuzunu kullanarak daha yüksek verimle 2-fenilbenzoksazol bileşiğini oluşturmuşlardır (Hölljes ve Wagner, 1944) Şema 1.2'de bu reaksiyonun mekanizması verilmiştir.



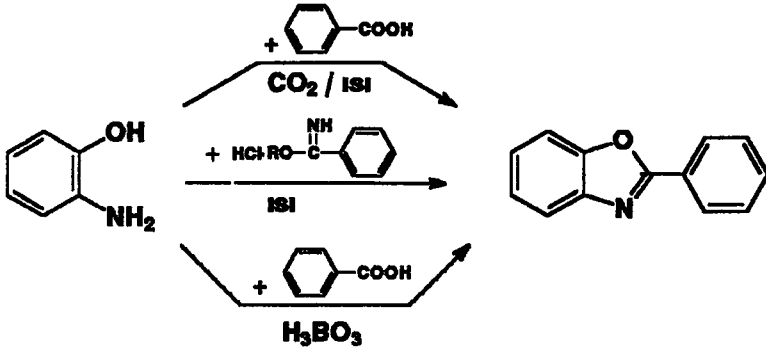
Şema 1.2: Benzoksazol halka sisteminin o-aminofenol ile nitrillerden hareketle eldesi

Desai ve Ark., (Desai ve ark., 1934) 2-hidroksibenzoksazolü oluşturmak üzere o-aminofenolü; a) Toluen içinde karbonil klorür ile, b) Sodyum metoksit varlığında kloroformikester ile muamele etmişlerdir (Denklem 1.1).



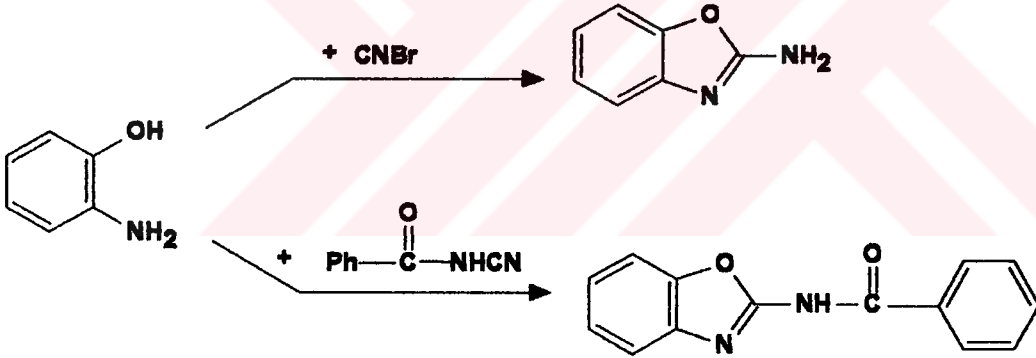
Denklem 1.1

Galatis, 2-fenilbenzoksazolü o-aminofenol ve benzoik asidi geniş bir test tüpünün içine yerleştirip, bu tüpe karbondioksit gazı göndererek 200°C'da 10 saat ısıtarak (Galatis, 1948), bir çok araştırmacı, o-aminofenol ile fenilimidoester hidroklorürü kullanarak (Braz ve ark., 1965; Wamhoff ve Materne, 1973), ya da o-aminofenol ile benzoik asidi borik asit katalizörlüğünde ısıtarak (Duennenberger ve ark, 1965; Ciba, 1967) hazırlamışlardır. Bahsi geçen reaksiyonlar topluca Şema 1.3'de verilmiştir.



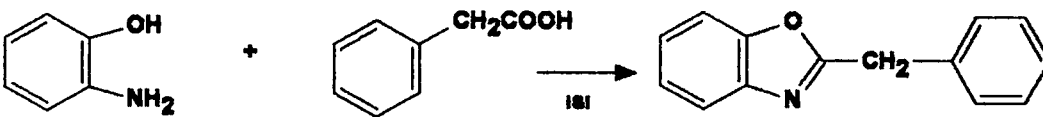
Şema 1.3: 2-Fenilbenzoksazolün eldesi

Sam ve Ark. o-aminofenolü siyanojenbromür ile muamele ederek 2-aminobenzoksazolü hazırlamışlardır (Sam ve Plampin, 1964; Schuart ve ark., 1975). Harsanyi ve Töffler ise 2-benzollaminobenzoksazolü, o-aminofenolü benzollsiyanamid ile muamele etmek suretiyle sentezlemişlerdir (Harsanyi ve Töffler, 1964).



Şema 1.4: 2-amino ve 2-benzollaminobenzoksazol sentezi

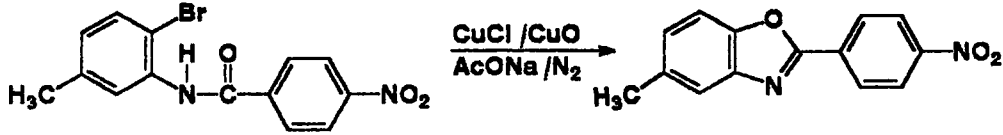
Hamer, 2-benzilbenzoksazolü, o-aminofenol ve fenilasetikasitli 3 saat 200-225° C da ısıtarak elde etmiştir (Denklem 1.2) (Hamer, 1959).



Denklem 1.2

Iizuka ve Ark., 2-(p-nitrofenil)-5-metilbenzoksazol yapısını hazırlamak üzere N-(2-bromo-5-metilfenil)-p-nitrobenzamidli nitrobenzen içinde bakır-I-klorür, bakır-II-

oksit ve sodyum asetat ile azot gazı altında 200°C'da ısıtmışlardır (Denklem 1.3) (Iizuka ve ark., 1963).



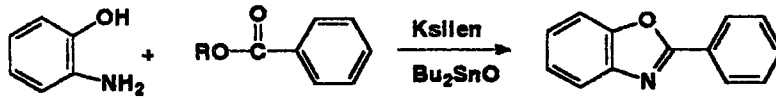
Denklem 1.3

Royer ve Ark., o-metoksifenil ketoksimi piridin-HCl ile muamele ederek bir Beckmann çevrilmesi sonucunda benzoksazol halka sistemini oluşturmuşlardır (Denklem 1.4) (Royer ve ark., 1969).



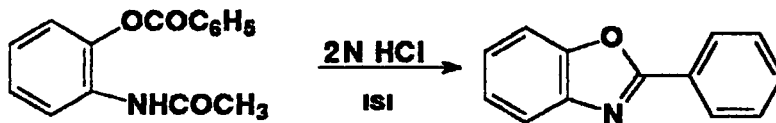
Denklem 1.4

Bazı araştırmacılar ise benzoksazol halkasını o-aminofenol ile uygun asidin esterini ksilen içinde dibutylkalayoksit (Bu_2SnO) katalizörlüğünde hazırlamışlardır (Denklem 1.5) (Wolf ve ark., 1969; Rash ve Swanson, 1970).



Denklem 1.5

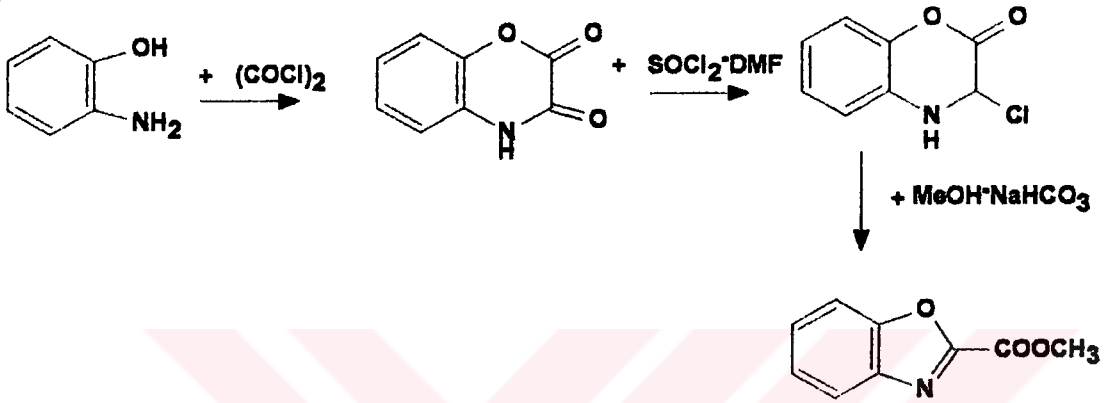
Witkop ve Patrick, N-asetil-O-benzol-o-aminofenol'ü 2N HCl ile 1.5 saat ısıtarak 2-fenilbenzoksazolü hazırlamışlardır (Denklem 1.6) (Witkop ve Patrick, 1952).



Denklem 1.6

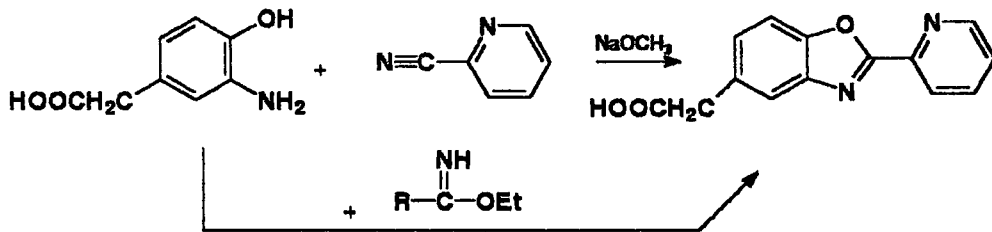
Dickore ve Ark., o-aminofenolü oksalil klorür ile 70° C da reflux ederek 2,3-diokso-4H-1,4-benzoksazini hazırladıktan sonra, önce dimetilformamid içinde

tiyonilklorür ile muamele ederek 3-kloro-2-okso-4H-1,4-benzoksazini elde etmişler, daha sonra bunu sodyumbikarbonat-metanol karışımı içinde 17 saat reflux etmek suretiyle benzoksazol-2-karboksilik asit metil esterine ulaşmışlardır (Şema 1.5) (Dickore ve ark., 1970).



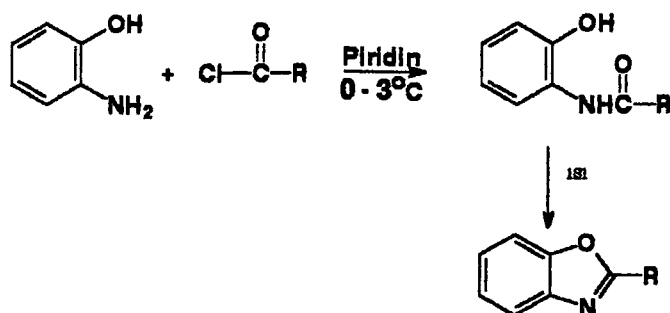
Şema 1.5: Benzoksazol-2-karboksilikasit metil esterli sentezi.

Wright, 2-(2-piridil)-5-benzoksazolil asetik asidi, 2-siyanopiridin ile (3-amino-4-hidroksifenil)asetik asid, sodyum metoksit varlığında elde etmişlerdir (Wright, 1972). Ayrıca, (3-amino-4-hidroksifenil)asetik asidi uygun imido eter (RC=NHOEt) ile muamele ederek de aynı yapıya ulaşmıştır (Denklem 1.7).



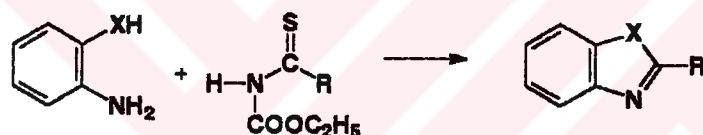
Denklem 1.7

Birçok araştırmacı, o-aminofenol ile uygun asid klorürü kuru piridin içinde, soğuk ortamda (0-3°C) karıştırarak önce benzamidini, daha sonra oluşan benzamidi yağ banyosunda ısıtarak benzoksazol yapısını hazırlamışlardır (Denklem 1.8) (Evans ve ark., 1972; Dunwell ve ark., 1975; Evans ve ark., 1977).



Denklem 1.8

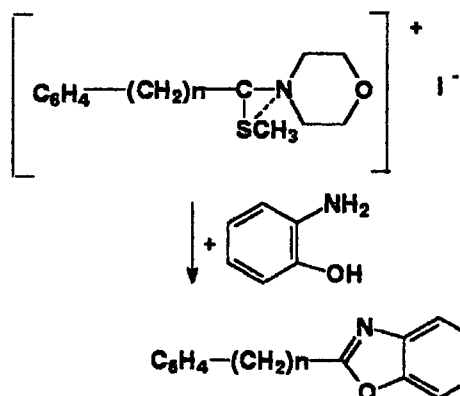
George ve Papadopoulos N-etoksikarboniltiyoamidi o-aminofenol, o-fenilendiamin ve o-aminotiyofenolü tetrahidrofuran içinde ısıtmak suretiyle 2-sübstitübenzoksazol, benzimidazol ve benzotiyazol türevlerini elde etmişlerdir (Denklem 1.9) (George ve Papadopoulos, 1977).



X = O, NH, S

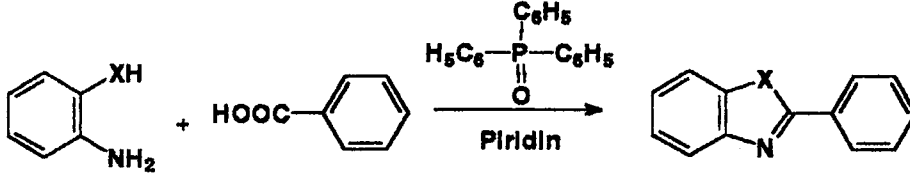
Denklem 1.9

Fokken ve Ark., 2-sübstitü benzoksazol türevlerini tlyomorfolidum tuzları ile o-aminofenolü toluen içinde ısıtarak hazırlamışlardır (Denklem 1.10) (Fokken ve ark., 1977).



Denklem 1.10

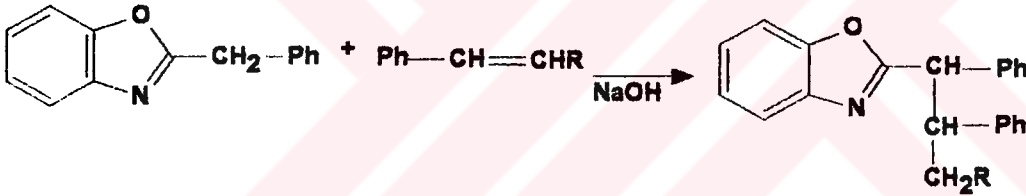
Rabilloud ve Sillon 2-fenilbenzoksazol, benzimidazol ve benzotiyazolü o-aminofenol o-fenilendiamin ve o-aminotiyofenol ile benzoik asıdı trifenilfosfit-piridin karışımında ısıtarak elde etmişlerdir (Denklem 1.11) (Rabilloud ve Sillon, 1979).



X = O, NH, S

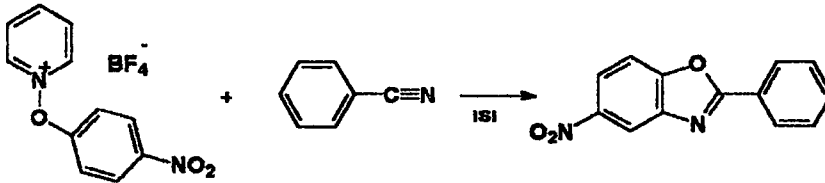
Denklem 1.11

Dryanska ve Ivanov, 1980 yılında 2-benzilbenzoksazolü, α,β -doymamış keton, ester ve nitrillerle reaksiyona sokmuş ve değişik katım ürünlerini elde etmişlerdir (Denklem 1.12) (Dryanska ve Ivanov, 1980).



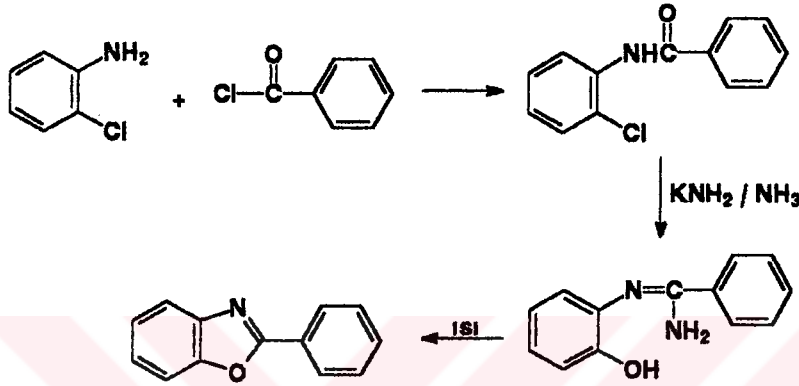
Denklem 1.12

Abramovitch ve Ark., 5-nitro-2-fenilbenzoksazol yapısına ulaşmak için N-(p-nitrofeniloksi)piridinyum tetrafloroborat ile benzonitrili 180-200°C da ısıtmışlardır (Denklem 1.13) (Abramovitch ve ark., 1981).



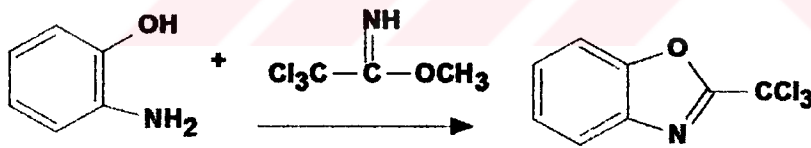
Denklem 1.13

El-Sheikh ve Ark., 2-fenilbenzoksazolü elde etmek üzere önce, 2-kloroanilin ile benzol klorürden hareketle 2-klorobenzanilidi daha sonra bu bileşiği sıvı amonyak içinde potasyum amidür ile muamele etmişlerdir (Denklem 1.14) (El-Sheikh ve ark., 1981).



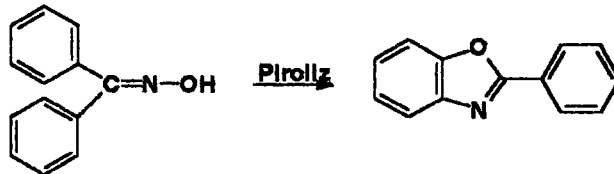
Denklem 1.14

Clifford ve Ark da o-aminofenolü metiltrikloroasetimidat ile etanol içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtmak suretiyle, herbisidal etkili 2-triklorometilbenzoksazolü sentezlemişlerdir (Denklem 1.15) (Clifford ve ark., 1981).



Denklem 1.15

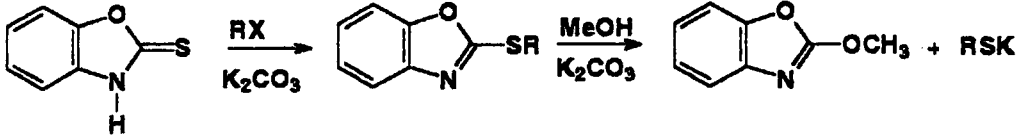
Ohsawa ve Ark., difeniloksimin pirolizi ile %20 verimle 2-fenilbenzoksazolü elde etmişlerdir (Denklem 1.16) (Ohsawa ve ark., 1982).



Denklem 1.16

Yamato ve Ark., 2-alkoksibenzoksazollerin sentezini gerçekleştirmek üzere benzoksazolin-2-tiyonu dimetilformamid (DMF) içinde alkil halojenürlerle ve potasyum karbonatla muamele ederek 2-alkiltiyobenzoksazollerini elde edip, bu yapıyı metanol

İçinde potasyum karbonatla reaksiyona sokmuşlardır (Denklem 1.17) (Yamato ve ark., 1983a; Yamato ve ark., 1983b).



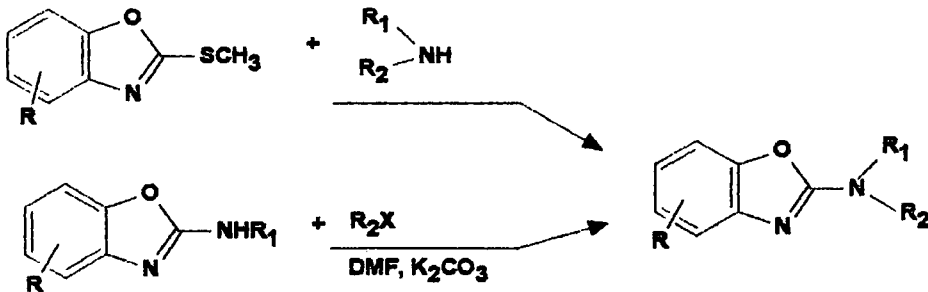
Denklem 1.17

Takeuchi ve Ark. da 2-alkiloksibenzoksazollerin sentezlerken; benzoksazolin-2-
tiyondan, yukarıdaki şekilde, 2-alkiltiyobenzoksazolü elde etmiş daha sonra bunu,
sodyumhidrür ve metiliyodür varlığında fenetilalkol ile muamele etmişlerdir (Denklem
1.18) (Takeuchi ve ark., 1985).



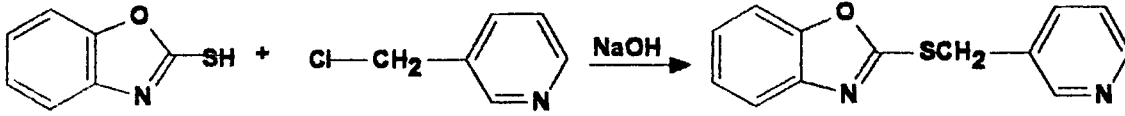
Denklem 1.18

Yamato ve Ark. da 2-alkilaminobenzoksazollerin sentezini 2-
metiltiyobenzoksazoller, sekonder aminlerle muamele etmek suretiyle veya 2-alkil
aminobenzoksazol türevlerini, DMF-K₂CO₃ varlığında alkil halojenürlerle muamele
etmek suretiyle sentezlemişlerdir (Denklem 1.19) (Yamato ve ark., 1984).



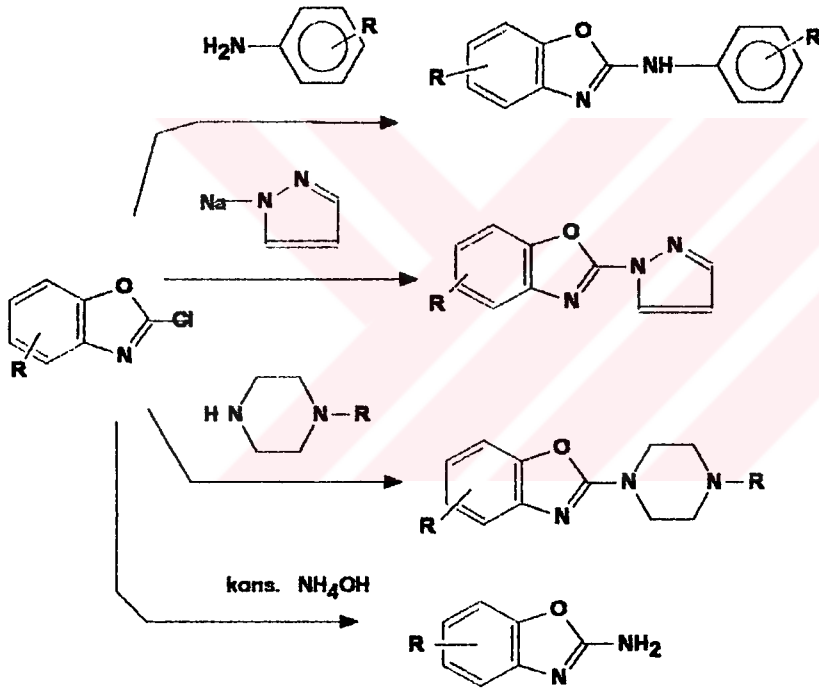
Denklem 1.19

Schickaneder ve Ark. ise 3-piridilmetiltiyobenzoksazol bileşiklerini; 2-
metilbenzoksazolü 3-pikolil klorür ile muamele etmek suretiyle sentezlemişlerdir
(Denklem 1.20) (Schickaneder ve ark., 1987).



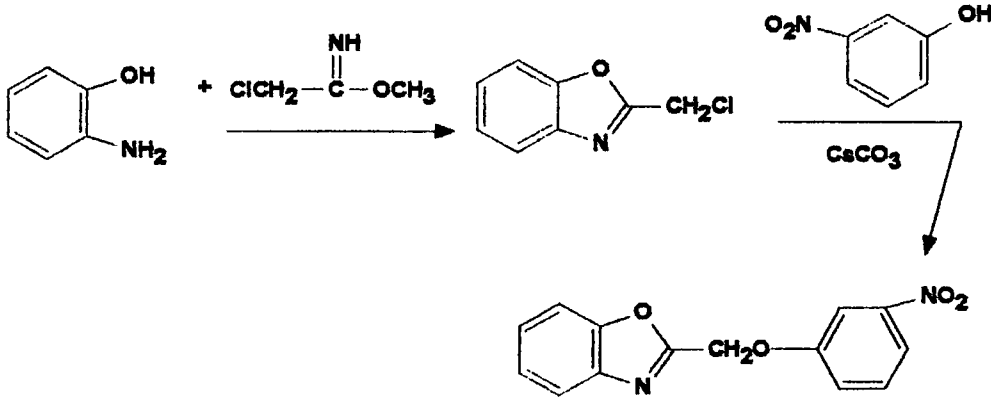
Denklemler 1.20

Yine pek çok araştırmacı, aril/alkilaminobenzoksazol türevi bileşikler; 2-klorobenzoksazol ile uygun amin bileşiklerinden hareketle sentezlemişlerdir (Şema 1.6) (Katz ve Cohen, 1953; Sharpe ve ark., 1972; Steel ve Constable, 1989; Monge ve ark., 1994).



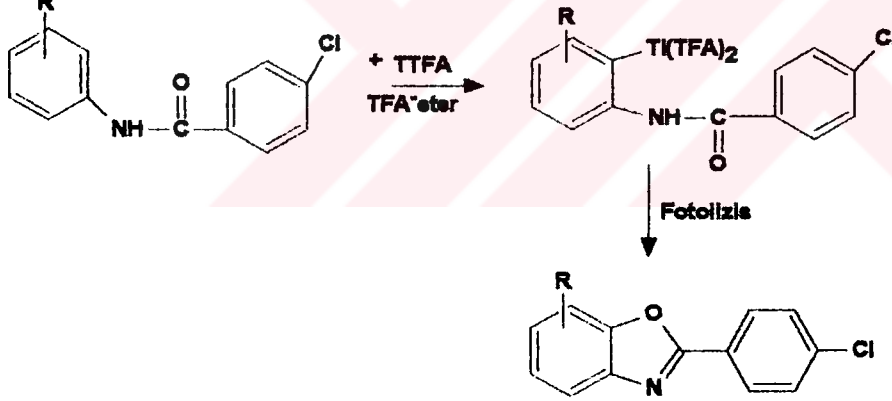
Şema 1.6

Musser ve Ark. o-aminofenolü, metilkloroasetimidat ile muamele ederek 2-klorometilbenzoksazolü hazırlamış, bunu da geri çeviren soğutucu altında 3-nitrofenol ile sezyum karbonat varlığında muamele ederek, feniloksimetilbenzoksazolü sentezlemişlerdir (Denklemler 1.21) (Musser ve ark., 1987).



Denklem 1.21

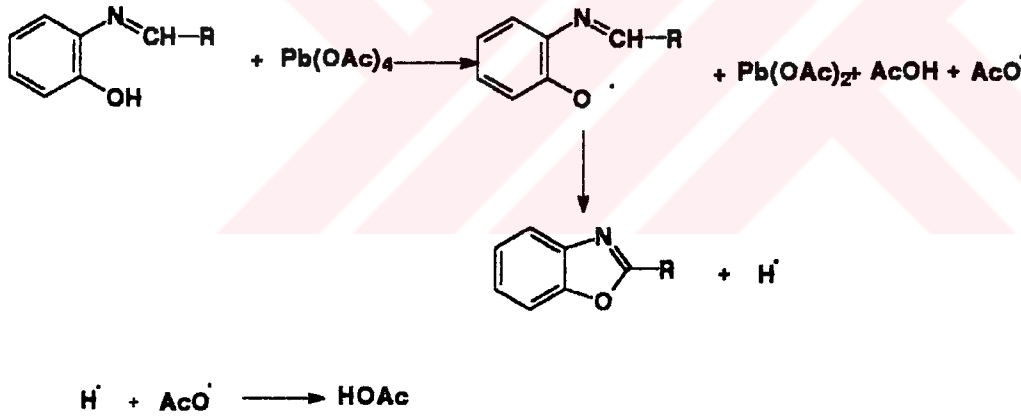
Taylor ve Ark. sübstiüe-p-klorobenzollaminobenzenli talyumtristrifloroasetat (TTFA)-trifloroasetat(TFA)-eter karışımı ile tılluyumladıktan sonra rayonet reaktöründe fotollsız ile benzoksazol halkasının kapanmasını sağlamışlardır (Denklem 1.22) (Taylor ve ark., 1986).



Denklem 1.22

Bir çok araştırmacı benzoksazol halka sistemini oluşturmak üzere Schiff bazlarından yararlanmışlardır (Desai ve ark, 1934; Rigby, 1949; Stephens, 1949; Stephens ve Bower, 1949; Stephens ve Bower, 1950; Osman ve Bassiouni, 1962; Dunn ve ark., 1966; Crocker ve Raper, 1969, Tauer ve Grellmann, 1981). Bunun için öncelikle o-aminofenolü uygun bir aldehit yada keton ile muamele ederek Schiff bazını elde etmişler, daha sonra uygun bir oksidasyon ajanı ile benzoksazol halka sistemini oluşturmuşlardır.

Rigby, oksidasyon ajanı olarak bakır-2-asetat, persülfat, periyodik asid, civa-2-asetat, sodyum bismutat, benzokinon, N-bromo süksinimid ve benzoll peroksit kullandığında Schiff bazının değişmeden kaldığını gözlemiştir (Rigby 1945). Persülfat ve periyodik asid ile yaptıkları reaksiyonlarda ise benzoksazolü izole edememişlerdir. Civa-2-asetat ve sodyum bismutat ile yapılan reaksiyonlarda verimin düştüğünü gözlemiştir. Desai ve Ark. ise hidrojen peroksit ve potasyumhekzasiyanodemir(III) ile halka kapamanın başarısızlıkla sonuçlandığını bildirmişlerdir (Desai ve ark., 1934). Bir çok araştırmacı en uygun oksidasyon ajanının kurşun-IV-asetat olduğunu bildirmişlerdir (Şema 1.7) (Stephens, 1949; Stephens ve Bower, 1949; Osman ve Basslouni, 1962; Crocker ve Raper, 1969).



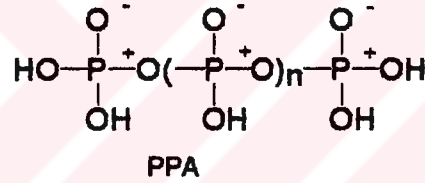
Şema 1.7

Benzoksazol halkasının eldesinde en çok kullanılan siklizasyon ajanları polifosforik asid (PPA) ve polifosfat esterleri (PPE)'dir. İyi bir siklizasyon ajanı olan PPA(Klissman ve ark., 1952; Bhari ve Kale, 1967; Bevis ve ark., 1969; Preston ve ark., 1969; Elsenbraun ve ark., 1971; Shotter ve Johnston, 1973; Laidlaw ve ark., 1973; Reinhold ve ark., 1975; Shen ve ark., 1976a; Shen ve ark., 1976b; Shen ve ark., 1977; Shen ve ark., 1978; Clark ve ark., 1978), viskoz bir sıvı olup % 82-84 fosforik

anhidritlidir (Fieser ve Fieser, 1973). PPA, siklodehidratasyon için H_2SO_4 , HF veya sodyum alüminyum klorürün kullanılmadığı yerlerde etkili olur. PPA'nın H_2SO_4 'den farkı aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

- PPA iyi bir çözücüdür.
- PPA oksidleyici bir ajan değildir.
- Aromatik süstitüsyonlara katılma eğilimi yoktur.
- PPA anhidrit gruplar taşıdığı için iyi bir su tutucudur.
- Reaksiyon sonunda hidrolizli söz konusu değildir.

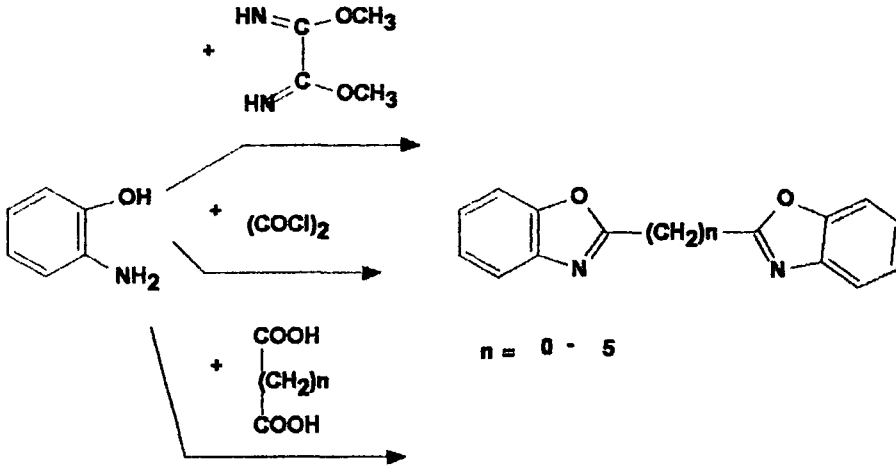
PPA, $H_{n+2}P_nO_{3n+1}$ kapalı formülüne sahip olup açık formülü aşağıdaki gibidir (Fieser ve Fieser, 1973). PPA'nın dezavantajı, vizkoz yapıda olması ve bu nedenle $90^\circ C$ veya daha yüksek ısı gerektirmeyen reaksiyonlarda güçlük çıkarabilmesidir.



Birçok araştırmacı, benzoksazol halka sistemini o-aminofenol ile uygun asitli PPA içinde ısıtmak suretiyle oluşturmuşlardır (Higginbottom ve Suschitsky, 1962; Hein ve ark., 1957; Abel ve Imray, 1962a, Abel ve Imray, 1962b; Garner ve ark., 1966; Orlando ve ark., 1970; Barni ve Savarino, 1977; Terasima ve Ishii, 1982).

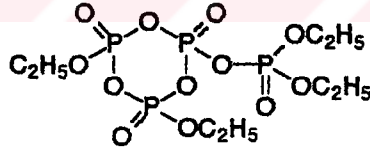
Weidenger ve Kranz, o-aminofenolün, oksaldiimidazolidimetil esterliyle kondensasyonu ile bisbenzoksazol yapısını hazırlamışlardır (Weidinger ve Kranz, 1964). Hunig ve Ark. ise bisbenzoksazol türevlerini o-aminofenolü, oksalliklorür ile reaksiyona sokmak suretiyle elde etmişlerdir (Hunig ve ark., 1972).

Yine Çakır ve Ark. da PPA'ı siklizasyon ajanı olarak kullanmak suretiyle o-aminofenolü dikarboksilliasitlerle muamele ederek, bisbenzoksazol türevlerini sentezlemişlerdir (Çakır ve ark., 1989). Bu reaksiyonlar şema 1.8 'de gösterilmiştir.



Şema 1.8

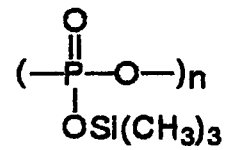
Yine iyi bir siklizasyon reajanı olan PPE (Kanaoka ve ark., 1964a; Kanaoka ve ark., 1964b; Cava ve ark., 1969) 90°C veya daha yüksek ısı gerektirmeyen reaksiyonlarda PPA yerine kullanılabilir (Kanaoka ve ark., 1970) (Şema 1.9). Polifosfat esterleri (PPE), Pollmann ve Schramm tarafından 1964 yılında hazırlanmış bir siklizasyon rejanıdır (Pollmann ve Schramm, 1964). PPE' de iyi bir çözücü olup, oksitleyici değildir.



PPE

Birçok araştırmacı 2-sübstiüe benzoksazol türevlerini, o-aminofenol ile uygun asidini PPE katalizörlüğünde ısıtarak elde etmişlerdir (Kanaoka ve ark., 1970; Wagner ve Eppner, 1980).

1983 yılında Aizpurua ve Palomo benzoksazoller, o-aminofenol ile uygun asidi trimetilsililpolifosfat esterleri (PPSE) katalizörlüğünde ısıtarak elde etmişlerdir (Aizpurua ve Palomo, 1984). Formülü aşağıda görülen PPSE, azot atmosferi altında 1,2-diklorobenzen içinde

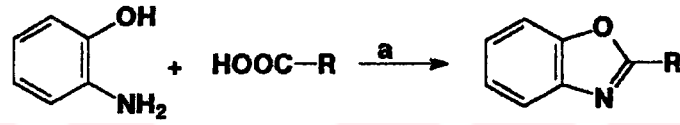


PPSE

fosforpentaoksit ve hekzametilen-disiloksan'nın ısıtılmasıyla elde edilmiş bir siklizasyon ajanıdır.

PPSE'nin PPA ve PPE'ye göre üstünlükleri aşağıdaki gibi özetlenebilir (Aizpurua ve Palomo, 1984):

- PPA ve PPE'ye göre daha iyi su çekicidir.
- PPA ve PPE'ye göre daha yüksek verimle ve daha saf ürün oluşturur.



a = PPA, PPE, PPSE

Şema 1.9

1.2.2.2. Amid (Benzamid/Fenilasetamid) Türevlerinin, Açıl/Alkilhalojenür ve Amin Bileşikleri ile Kondensasyonuna Dayalı Genel Sentez Yöntemi

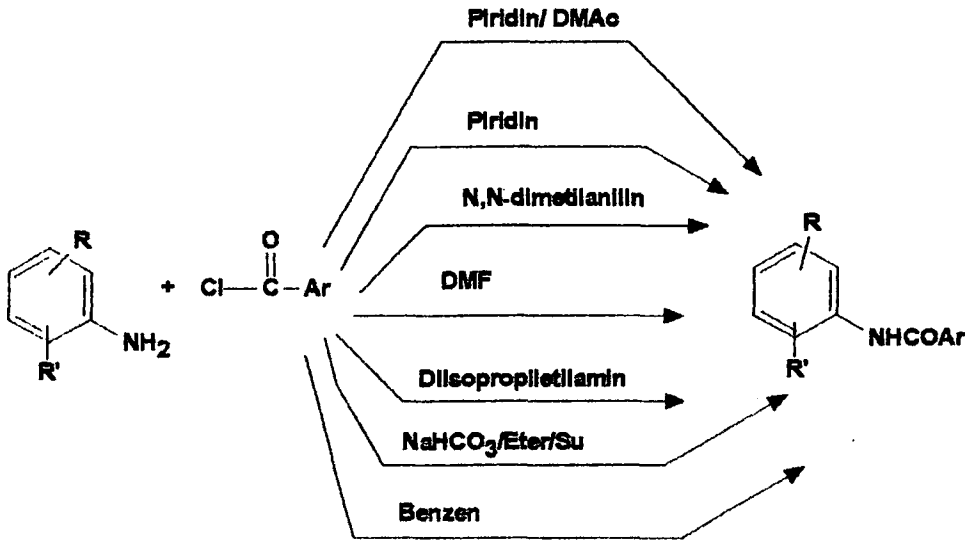
Sentezlerini gerçekleştirdiğimiz bileşiklerin, yapıları incelendiğinde amid grubu taşıdığı görülmektedir. Amid eldesinde kullanılan en yaygın metodlardan birisi, açıl/alkil halojenürlerin aminli türevlerle kondensasyonuna dayalı olan yöntemdir.

Açıl/alkil halojenürlerin sentezi için; fosfortriklorür, fosforpentaklorür ve tiyonil klorür gibi inorganik asit klorürleri ile karboksilli asitler reaksiyona sokulmaktadır (Becker ve ark., 1973). Bunlardan en sık kullanılanı tiyonil klorürdür. Zira hem reaksiyonda oluşan yan ürünler gaz olup ortamdan kolayca uzaklaşabilmektedir, hem de tiyonil klorür düşük sıcaklıkta kaynama noktasına sahiptir ve reaksiyon sonunda artan kısmı distilasyon ile kolayca ortamdan uzaklaştırılabilmektedir.

Araştırmacılar sübtitüe anilin türevlerini yüksek verimle amidleştirmek için; asit klorürünü, amin bileşiği-HCl tutucu karışıma ilave etmek suretiyle sentezleri gerçekleştirmişlerdir. Bu amaçla N,N-dimetilasetamid/piridin (Frey ve ark., 1971), piridin (Shen ve ark. 1972; Evans ve ark., 1974; Shen ve ark., 1976; Shen ve ark., 1977; Ashton ve ark., 1994; Clitherow ve ark., 1994), N,N-dimetilanilin (Microbiochemical research foundation, 1981), dimetilformamid (DMF) (Seha, 1980), diisopropiletilamin ((i-Pr)₂NEt) (Klunder ve ark., 1992) kullanılmıştır.

Shoeb ise sübtitüebenzamid türevlerinin sentezini benzen ortamında gerçekleştirmiştir (Shoeb, 1978).

Nagaraajan ve Ark. ise bu amidifikasyon reaksiyonunda HCl tutucu ajan olarak, reaksiyon şartlarında NaHCO₃ / eter/ su karışımı kullanmışlardır (Nagaraajan ve ark., 1974). Bu reaksiyonlar Şema 1.10' da gösterilmiştir.



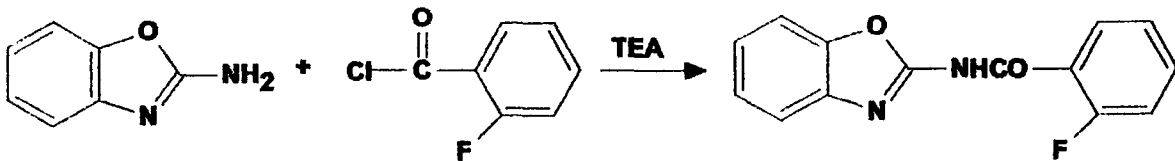
Şema 1.10: Sübstüebenzamid türevlerinin disübstüeanilin türevleri ile açıl halojenürlerinden hareketle eldesi

Phillippe ve Ark. yaptıkları bir çalışmada 2-aminooksazolo (4,5-b)piridin türevlerini, asit klorürleri ile piridinli ortamda reaksiyona sokarak, amid türevlerini hazırlamışlardır (Denklem 1.23) (Phillippe, 1973).



Denklem 1.23

Kim, 2-aminobenzoksazolü, 2-florobenzoilklorür ile trietllamin-benzen karışımında muamele etmek sureti ile uygun benzamid türevini sentezlemiştir (Denklem 1.24) (Kim, 1981).



Denklem 1.24

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Materyaller

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin erime noktası tayini Büchi SMP 20 aleti ile saptanmıştır. Bileşiklerin UV analizleri, Shimadzu UV-160 spektrofotometresinde gerçekleştirilmiştir. IR analizleri, Unicam SP 1025 Infrared (625 - 3800 cm^{-1}) spektrofotometresinde KBr diskli kullanılarak yapılmıştır. Yine bileşiklerin NMR analizleri, ^1H -NMR spektrumları şeklinde, Bruker GMBH-DPX 400 spektrometresinde 400 MHz'de , Mass (Kütle) analizleri, Fisons-Instruments, VG Platform II Mass spektrometresinde Elektron İyonizasyonu (EI) yöntemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma da kullanılan İstatistiksel Analizler ise IBM uyumlu Kernel 486 DX bilgisayar kullanılarak SAS paket programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir.

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sentez ve saflaştırma işlemlerinde; fenilasetik asit (Aldrich) , 2,4-diaminofenol (Merck), 4-bromofenilasetik asit (Merck), 4-klorofenilasetik asit (Merck), 4-nitrofenilasetik asit (Merck), benzoik asit (Merck), tiyofen-2-karboksilik asit (Merck), furan-2-karboksilik asit (Merck), 2,4-dimetoksibenzolk asit (Merck), 3,5-dimetoksibenzolk asit (Merck), 2,4-dimetilbenzoik asit (Merck), 2-metoksibenzolk asit (Merck), benzen (Merck), kloroform (Merck), metanol (Merck), dieter (Merck), susuz sodyum sülfat (Merck), sodyum bikarbonat (Merck), sodyum hidroksit (Merck), polifosforik asit (Merck), tiyonil klorür (Merck) , 4-ter-butilbenzoik asit (Ega-Chemie), 4-florobenzoik asit (Ega-Chemie), 4-metoksibenzolk asit (Ega-Chemie), 4-klorobenzoik asit (Ega-Chemie), 4-metilbenzoik asit (Ega-Chemie), 2-klorobenzoik asit (Ega-

Chemie), 2-klorofenilasetik asit (Ega-Chemie), 4-propiloksifenilasetik asit (Ega-Chemie), 4-etilbenzoik asit (Fluka), 4-bromobenzoik asit (Fluka), 4-nitrobenzoik asit (BDH), petrol eteri (Baker), etanol (Teknik) ve tarafımızdan hazırlanmış olan ; 5-amino-2-fenilbenzoksazol 5-amino-2-(p-etilfenil)benzoksazol kullanılmıştır. Kromatografik çalışmalarda adsorban olarak Kieselgel 60 GF₂₅₄ (Merck)' ten yararlanılmıştır. Aletsel analiz çalışmalarında; spektral saflıkta metanol (Merck), potasyum bromür (Merck), kloroform-d (Merck), dimetilsülfoksit-d (Merck) kullanılmıştır. Mikrobiyolojik çalışmalarda ise absolu etanol (Baker), Mueller Hinton Broth (Difko), Sabourand Dekstroz Broth (Oksoid), Nutrient Broth (Oksoid) kullanılmıştır.

2.2. Metodlar

2.2.1. Kullanılan Standart Maddelerin Tanınması ve Saflıklarının Araştırılması

Sentez çalışmaları sırasında, reaksiyonlardaki gelişmeyi izlemek, elde edilen maddelerin saflık derecelerini ve R_f değerlerini saptamak amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İTK) yararlanıldı. Bu amaçla 0.300 mm kalınlığında adsorban ile kaplanarak hazırlanan plaklar 105°C'da aktive edildi. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından ve Dragendorff reaktifinden yararlanıldı. Çalışmalarda kullanılan adsorban ve solvan sistemleri aşağıda verilmiştir.

İTK adsorbanı : Kieselgel 60 GF₂₅₄

Mobil Faz Sistemleri

Solvan 1 : Kloroform : Metanol (20:0.5) (S1)

Solvan 2 : Kloroform: Metanol: Petrol eteri (20:0.5:4) (S2)

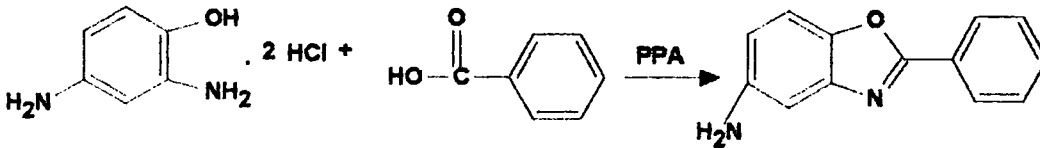
Solvan 3 : Kloroform: Metanol (20:1) (S3)

Solvan 4 : Kloroform: Metanol: Petrol eteri (20:0.5:12) (S4)

2.2.2. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma Yöntemleri

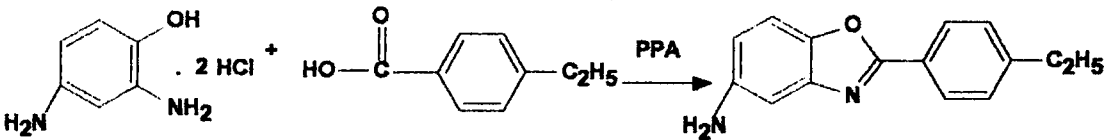
2.2.2.1. 5-Amino-2-fenilbenzoksazol ve 5-Amino-2-(p-etilfenil)benzoksazol Sentezi

0.01 Mol 2,4-diaminofenol .2HCl , 0.01 mol benzoik asitle 24g polifosforik asit içerisinde, 130°C da 2.5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon içeriği buzlu suya döküldü ve % 10'luk NaOH çözeltisi ile ortam alkali yapıldı. Alkali çözelti benzen ile ayırma hunisinde 3 kez ekstre edildi. Benzenli çözelti turnusol kağıdına nötr reaksiyon verinceye kadar distile su ile yıkandı ve susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı. Daha sonra vakumda kuruluğa kadar uçuruldu. Bu şekilde elde edilen kalıntı etanolde çözöldü ve aktif kömür yardımı ile çözeltinin rengi giderildi. Çözelti tekrar vakumda tamamen uçuruldu. Kalıntı etanol-su karışımından kristallendirildi. Kristaller süzölerek alındı ve vakum etüvünde kurutuldu. % 58.32 verimle 5-amino-2-fenilbenzoksazol elde edildi. Maddenin erime noktası: 150-151°C (Literatür E.N.: 153 °C) (Denklem 2.1) (Şener ve ark., 1987a).



Denklem 2.1

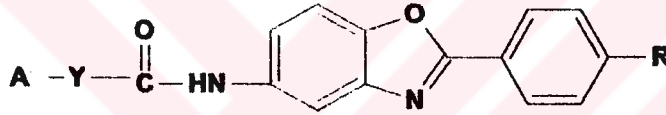
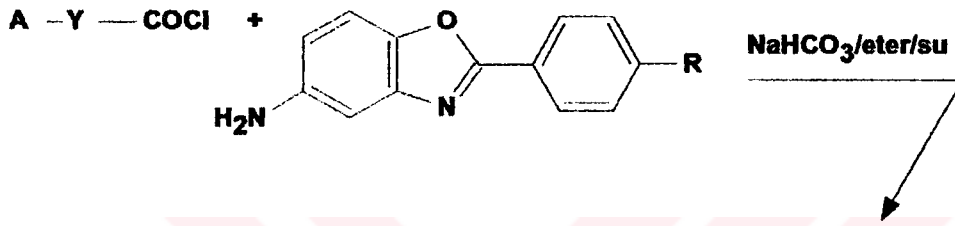
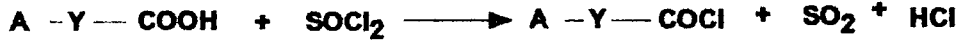
0.01 Mol 2,4-diaminofenol .2HCl, 0.01 mol p-etilbenzoik asit ile 24g polifosforik asit içerisinde, 140-145°C da 2.5 saat geriçeviren soğutucu altında ısıtılarak karıştırılıp, yukarıdaki prosedüre göre % 56.63 verimle 5-amino-2-(p-etilfenil)benzoksazol elde edildi. Maddenin erime noktası : 124-125°C (Literatür E.N.: 126°C) (Denklem 2.2) (Şener ve ark., 1987a).



Denklem 2.2

2 mL 100 mg 5-amino-2-fenilbenzoksazol 0.002 mol sodyum bikarbonat, 2 mL eter ve 2 mL su içeren ve

Bu şekilde elde edilen çözelti 0.001 mol 5-amino-2-fenilbenzoksazol veya 5-amino-2-(p-etilfenil)benzoksazol 0.002 mol sodyum bikarbonat, 2mL eter ve 2 mL su içeren ve buz banyosunda soğutulan karışım üzerine damla damla ilave edildi. Karışım 1 saat buz banyosunda ve 1 gecede oda sıcaklığında karıştırıldı, süzüldü. Bakiye sırasıyla su, seyreltik HCl çözeltisi, su ve eter ile yıkandıktan sonra etanol içerisinde çözüldü ve aktif kömür ile rengi giderildi. Çözelti vakumda kuruluğa kadar uçuruldu ve etanol-su karışımından rekristalize edildi. Elde edilen kristaller süzülerek alındı ve vakum etüvünde kurutuldu (Şema 2.1)



A = fenil, sübstitüe fenil, furil, tiyenil,
Şema 2.1

Y = CH₂, ---,

R = H, etil

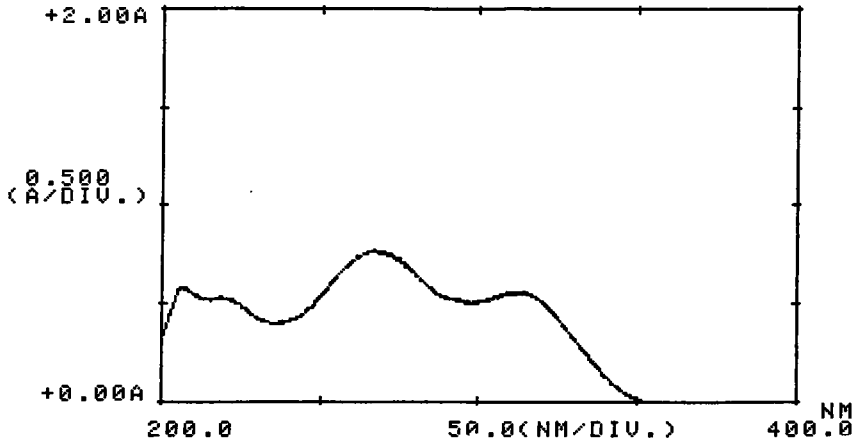
2.2.3. Sentez Edilen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri

2.2.3.1. Sentez Edilen Bileşiklerin Ultraviyole Spektral Analizleri

Sentez edilen her bileşik metanol içerisinde yaklaşık 5.10^{-5} M konsantrasyonda bulunacak şekilde çözülerek, 190-400 nm arasında tarama yapılarak UV analizleri gerçekleştirilmiştir.

Literatür verileri incelendiğinde benzoksazol halka sisteminin 195, 231, 270, 277 nm dalga boylarında maksimum absorpsiyon bantları verdiği görülmektedir (UV Atlas, 1971). Benzoksazol halkasının değişik konumlardan farklı oksokrom gruplarla sübstitüsyonuna göre bu maksimum absorpsiyon bantlarının görüldüğü dalga boyu değerleri 195-215 nm, 224-236 nm, 249-296 nm, 310-359 nm' ler arasında farklılanmaktadır (Lucas ve Vantu, 1936; Passerini, 1954; Gordon, 1978; Frischkorn ve Shinzel, 1984; Ivanov ve ark., 1986; Catalan ve ark., 1992).

Sübstitübenzamid ve sübstitüefenilasetamid türevlerinde ise 226, 286, 300, 308 ve 372 nm' lerde maksimum absorpsiyon bantları tespit edilmiştir (Nagarajan ve ark., 1974; Bingöl, 1994). 2-p-Sübstitüefenil-(5-sübstitübenzamido) / (5-sübstitüefenilasetamido)benzoksazol türevlerinde de benzoksazol halkası ve sübstitübenzamid yapısında gözlenen maksimum absorpsiyon bantlarının görüldüğü nm' ler civarında maksimum absorpsiyon bantları görülmüştür. 2-p-Sübstitüefenil-5-(sübstitüefenilasetamido)benzoksazol türevlerinde, 2-p-sübstitüefenil-5-(sübstitübenzamido)benzoksazol türevlerine göre 270nm civarında gözlenen maksimum absorpsiyon bantlarında hipsokromik kayma görülmüştür. Elde edilen türevlerin hepsi benzer UV spektrumuna sahip olup, bu türevlerden 1 no'lu bileşiğin UV spektrumu aşağıda verilmiştir.



1 no'lu bileşiğin UV spektrumu

Sentezlenen her bileşiğin maksimum absorpsiyon bandları ($\lambda_{\text{maks.}}$) ve bu dalga boyunda hesaplanan molar ekstinksiyon katsayılarının logaritması ($\log \epsilon$) bulgular kısmında verilmiştir.

2.2.3.2. Sentez Edilen Bileşiklerin Infrared Spektral Analizleri

Sentez edilen bileşikler potasyum bromür ile disk haline getirilerek Infrared (IR) spektrumları alınmıştır. Sentezlenen türevlerin IR spektrumları incelendiğinde aşağıda verilen ortak absorpsiyon bantları görülmektedir.

3300-3480	cm^{-1} : -N-H gerilimi
3000-3120	cm^{-1} : =C-H gerilimi
2840-2990	cm^{-1} : -C-H gerilimi
1640-1680	cm^{-1} : C=O gerilimi
1500-1580	cm^{-1} : C=N ve aromatik C=C gerilimleri
1430-1490	cm^{-1} : Oksazol halka vibrasyonu
1000-1290	cm^{-1} : C-O-C gerilimleri

Sentezlenen bileşikler için elde edilen IR absorpsiyon bantları literatürlerde verilen çeşitli benzoksazol türevlerinin ve sübstitübenzamid/sübstitüfenilasetamid türevlerinin IR verileri ile karşılaştırıldığında benzoksazol halka sisteminin (Massacesi ve Biddau, 1984; Nair ve ark., 1986; Haviv ve ark., 1988) ve amid yapısının (Schoenberg ve Heck, 1971; Fahmy ve Elkomy, 1975; Brown ve Cocker, 1984; Heine ve ark., 1984; Koçyiğlit, 1996) olduğu görülmektedir.

Sentezlenen her bileşiğin IR spektrumu ve çözümü bulgular kısmında gösterilmiştir.

2.2.3.3. Sentez Edilen Bileşiklerin NMR Spektral Analizleri

Sentezlenen bileşikler kloroform-d (CDCl_3) ya da kloroform-d ve dimetilsülfoksit- d_6 ($\text{DMSO}-d_6$) karışımında çözülerek ^1H -NMR spektrumları alınmıştır. İnternal standart bileşiği olarak tetrametilsilan (TMS) kullanılmıştır.

Türevlerin NMR spektrumları incelendiğinde, benzoksazol halkasına ait protonların magnetik rezonans sinyalleri, aromatik sistemden kaynaklanan anisotropik etki nedeni ile paramagnetik kayma göstererek düşük alanda görülmektedir. Bu protonların düşük alanda gözlenen sinyallerinin yeri ise, 5. konumunda bulunan sübstitüente göre değişmektedir (Garner ve ark., 1966; Nagarajan ve ark., 1971; Fleming ve Williams, 1973; Ergenç ve ark., 1984; Carpignano ve ark., 1984; Bhumgara ve Seshadri, 1985; Prudhomme ve ark., 1990; Khan ve Rastogi, 1990; Annan ve Silverman, 1993; Lazer ve ark., 1994; Zhuang ve ark., 1994; Palmer ve ark., 1996). Sentezlenen türevlerin bazılarında, N-H (CONH) protonları: 9.70-10.30 ppm aralığında gözlenirken, bazı türevlere ait spektrumlarda N-H protonuna ait rezonans sinyalleri gözlenememiştir. Hazırlanan bileşiklerdeki, metilen protonları: 3.40-3.85 ppm aralığında, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ protonları: 0.9 ppm de, CH_3 (Ar- CH_3) protonları: 2.40-3.15 ppm aralığında, OCH_3 protonları: 3.85-4.10 ppm aralığında, etil grubundaki CH_3 protonları: 1.22-1.35 ppm aralığında, CH_2 protonları: 2.67-2.80 ppm aralığında, propoksi grubundaki CH_3 protonları: 0.98-1.08 ppm aralığında, CH_2 protonları: 1.70-3.95 ppm aralığında görülmektedir.

Türevlerin spekturumları incelendiğinde, spektrumlardaki 7.25 ppm'deki pik, CDCl_3 içindeki CHCl_3 'den, 1-2 ppm'deki pikler ise CDCl_3 bünyesindeki sudan

kaynaklanmaktadır. Elde edilen her türevin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ve çözümleri bulgular kısmında verilmiştir.

2.2.3.4. Sentez Edilen Bileşiklerin Mass Spektral Analizleri

Elektron iyonizasyon yöntemi kullanılarak, sentezleri gerçekleştirilen bileşiklere ait mass spektrumları, bileşiklerin beklenen yapılarını kanıtlar niteliktedir. Benzoksazol çekirdeği taşıyan çoğu türeve ait mass spektral analizlerinde M^{+} (moleküler iyon) pik gözlemlenmektedir (Cohen ve Pourabass, 1977; Zwan ve ark., 1978; Moderhack ve Stolz, 1986; Maquestlau ve ark., 1990). Sentezlenen bileşiklerde beklenen moleküler iyon pik (M^{+}) ve (veya) $\text{M}+1$ görülmekte olup farklı relatif intansitelerde bulunmaktadır. Temel pik ise türevlere göre farklılıklar göstermekle birlikte sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin mass yarılmaları incelendiğinde, çoğu türevde amid bağının homolitik parçalanması ile oluşan sübstitüe açilyum iyonuna ait pik temel pik olarak ortaya çıkmaktadır.

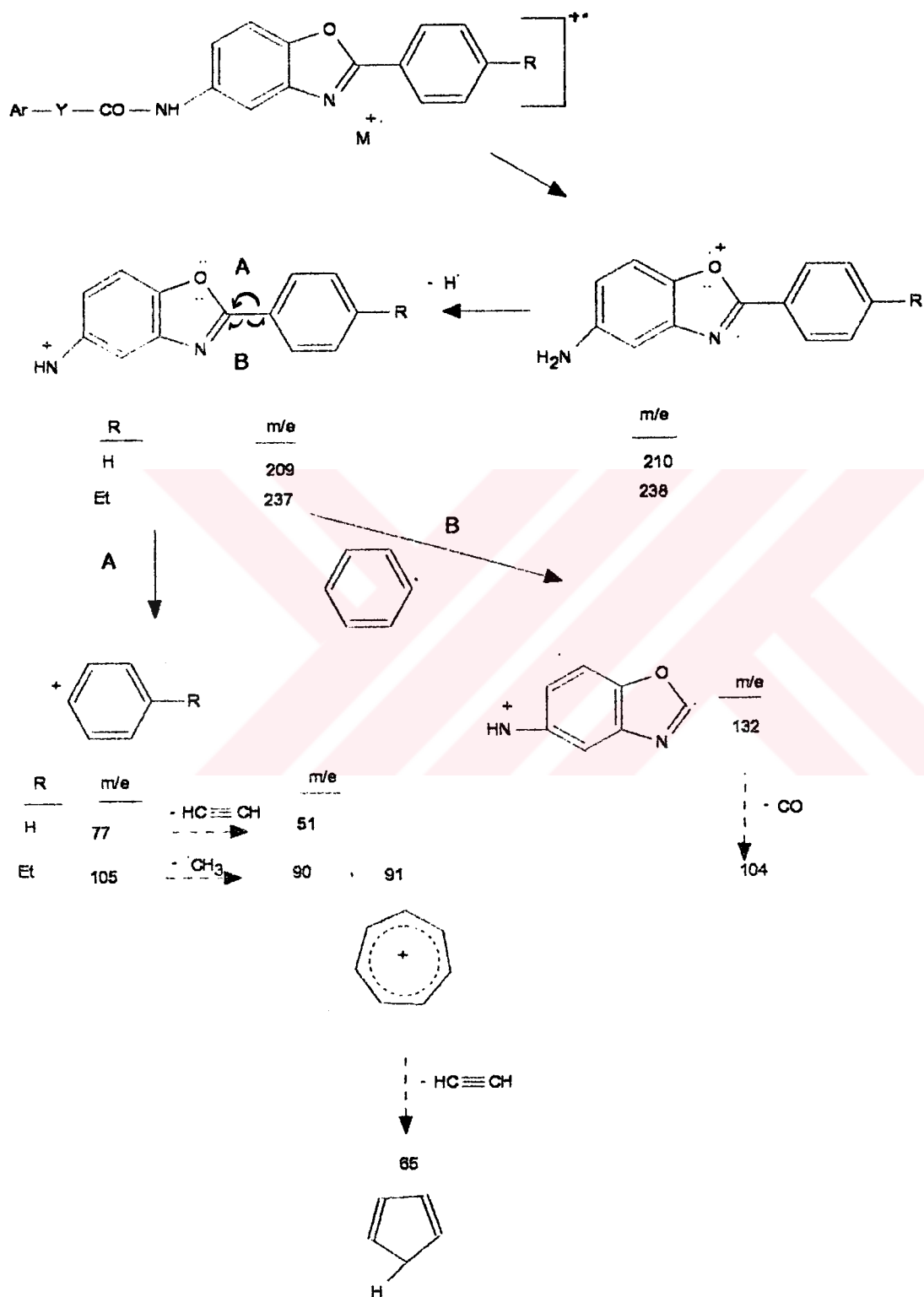
Elde edilen türevlerin çoğu içerdikleri çift sayıdaki azot atomu nedeniyle çift sayılı moleküler iyon pikleriyle karakterize edilmektedirler.

2" veya 4" konumlarında klor taşıyan türevlerde M^{+} pik, klor izotopuna bağlı olarak 1/3 relatif intansitede, brom taşıyan türevlerde ise M^{+} pik, brom izotopuna bağlı olarak 1/1 relatif intansitedeki izotopları ile birlikte gözlenmektedir.

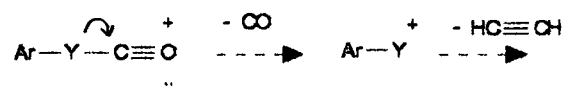
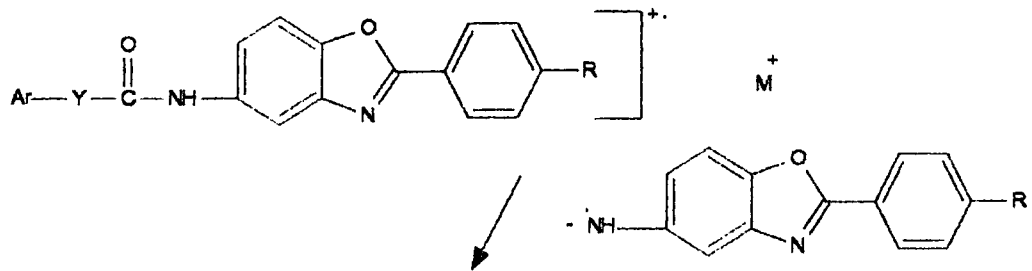
Hazırlanan türevlerin amid yapısında aril bölümündeki R_1 ve R_2 konumlarında metil, etil, propoksi, metoksi, nitro, ter-butyl, klor, brom, flor gibi sübstitüentleri taşıyanlarında moleküldeki ana parçalanmaların yanısıra bu sübstitüentlerden kaynaklanan yapıdan $^{\bullet}\text{OR}$, $^{\bullet}\text{R}$, $^{\bullet}\text{X}$ gibi radikaller parçacıkların ve $\text{HC}\equiv\text{CH}$, CO , NO , HCOH gibi nötral moleküllerin atılması ile oluşan diğer parçalanma ürünlerine ait çeşitli m/e değerlerindeki iyon pikleride gözlenmektedir

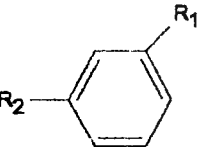
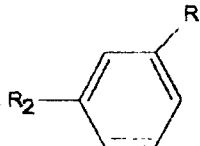
Mass spektral incelemeleri sonucunda sentezlenen tüm bileşiklerin amid ve benzoksazol bölümlerine ait karakteristik iyonlara ait bulgulara ulaşılmıştır. Hazırlanan türevler için amid ve benzoksazol bölümlerine ait muhtemel iyon oluşumları şema 2.2 ve şema 2.3' de özetlenmiştir.

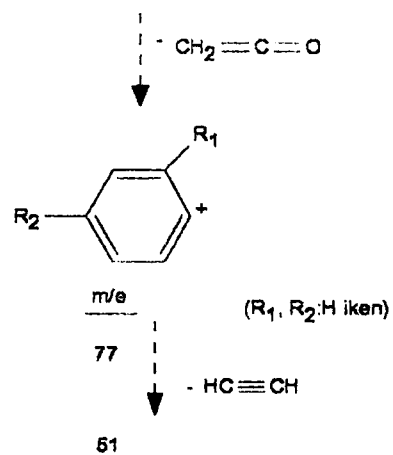




Şema 2.2



Ar	Y	m/e	m/e	m/e
	—	111	83	57
	—	95	67	—
 (R ₁ , R ₂ : H iken)	—	105	77	51
	CH ₂	119	91	65



Şema 2.3

2.2.4. Sentez Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etkilerinin Saptanması

Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etki tayinleri, in vitro ortamda antibakteriyal ve antifungal etkilerinin araştırılması şeklinde gerçekleştirilmiştir. Mikrobiyolojik etkilerinin 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 (Branch ve ark., 1965; Özsan, 1977).

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

Staphylococcus aureus ATCC 6538

Streptococcus faecalis ATCC 10541

Bacillus subtilis ATCC 6033

Escherichia coli ATCC 10536

Pseudomonas aeruginosa RSKK 355

Candida albicans RSKK 628

Ayrıca, araştırılan mikroorganizmalara karşı, referans ilaç olarak ise amoksisilin, ampisilin, tetrasiklin, streptomisin, haloprojin ve klotrimazol seçilerek, aynı yöntem ve şartlarda gösterdikleri etki değerleri bulunmuştur.

Sentezlenen türevlerin ve referans ilaç olarak kullanılan bileşiklerin araştırılan mikroorganizmalara karşı belirlenen Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) değerleri bulgular kısmında verilmiştir.

2.2.4.1. Sentez Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etkilerinin İncelenmesinde Kullanılan Mikroorganizmalar ve Özellikleri

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal etkilerini incelemek üzere gram-pozitif mikroorganizmalardan *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* ve *Bacillus subtilis* ile gram-negatif mikroorganizmalardan *Escherichia coli*, ve *Pseudomonas aeruginosa* 'dan , antifungal etkisinin incelenmesinde ise bir fungus olan *Candida albicans* 'dan yararlanılmıştır. Bu mikroorganizmalar tek tek ele alınıp incelendiğinde aşağıdaki özellikleri gösterdikleri görülmektedir.

Staphylococcus aureus

Micrococaceae familyasından olan *Staphylococcus aureus* kok şeklinde bir bakteridir. Doğada oldukça yaygın olan, tozda, toprakta eşya üzerinde , insan ve hayvan derisinde, ağız ve nazofarinks floralarında bulunan *Staphylococcus aureus*, gram_pozitif, sporsuz, hareketsiz ve kapsülsüzdür (Bilgehan, 1986). Oksijenli ortamda üremeyi yeğ tutarlarsada (aerob) belli miktarda oksijenli (mikro aerofil) ve hatta tamamen oksijensiz ortamda bile (anaerob) üreyebilirler. Optimal olarak 37°C da ve pH 7.4 de ürerler. Stafilkokoklar oldukça dayanıklı bakterilerdir. Diğer bakterilerin çoğu 60°C da 30 dakika bekletilmekle öldükleri halde stafilkokoklar bir saat sonra bile canlılıklarını saklı tutabilirler. Sporsuz olmalarına rağmen kuruluğa karşı da dayanıklılıkları fazladır. *Staphylococcus aureus*'un oluşturduğu hastalıklar; Abseler, fronkül, sikosiz, kan çıbanı (carbuncle), panaris, hidroadenit, blefarit (göz kapağı iltihabı), hordeolum (arpacık),farenjitler, peritonsiller abse, sepsis, endokardit, perikardit, plevra ampyemi, osteomyelit, perlostit, septik artrit, bursit tromboflebit, otitis media, menenjit, sinuzit, prostatit, perinefritik abse , besin zehirlenmesi. Tedavisinde, yüksek dozda penisilinler kullanılmaktadır.

Streptococcus faecalis

Streptococcaceae familyasından olan enterokok *Streptococcus faecalis* daha çok ikilerli diplokoklar yada kısa zincirler şeklinde görülürler (Bilgehan, 1986). Streptokoklar sporsuz ve hareketsiz olup, gram pozitif ve değişebilen anaerobtur. 60°C da 30 dakika dirençlidirler. İnsanların ve hayvanların normal bağırsak florasında bulunurlar (Akman ve Gülmezoğlu, 1980). Dokulara, kan dolaşımına , idrar yollarına ya da menenjlere ulaşırlarsa hastalık yapabilirler. Bazı besin zehirlenmelerinde de sorumlu bulunmuşlardır. Oluşturdukları hastalıklar; endokardit, sepsis, idrar yolları enfeksiyonları, genital organ enfeksiyonları, kolesistit ve yara enfeksiyonları (Bilgehan, 1986). Antibiyotiklerin ve kimyasal tedavi etkenlerinin çoğuna dirençlidirler (Akman ve Gülmezoğlu, 1980). Penisilin bunların üremesini çoğu kez önleyebilirse de , aminoglikozid'lerle birlikte kullanılmadığında etkili olamaz.

Bacillus subtilis

Sporları doğada çok yaygın olup, toz, toprak, gübre, bitki ve hayvanlar ile süt ve sularda bulunan bu bakteri, çomakçık şeklindedir (Bilgehan, 1986). Gram pozitif olan bu bakteri hareketli olup kapsülü yoktur. Aerob olan *Bacillus subtilis* adlı besiyerlerinde , oda ısısında bile üreyebilirler. Bakteri aslında saprofit olmakla beraber doğrudan doğruya doku ve özellikle göz içirisine girmesi sonucunda panoftalmi, iridosiklit gibi göz yangıları meydana getirebilir. Fare peritonundan verildiğinde bazen ölüme yol açabilmektedir. Tedavide penisilin G, ampisilin, metisilin ve sefalotin kullanılmaktadır (Finegold ve Martin, 1982).

Escherichia coli

Enterobakter familyasından olan *Escherichia coli*, çomakçık şeklinde bakterilerdir (Bilgehan, 1986). Genellikle hareketli olmakla beraber hareketleri yavaştır. Gram negatif olan bu bakterilerin etraflarında kapsül maddeleri bulunmaktadır. Anaerob bakteri olan *Escherichia coli*'nin optimal üreme ısı 37°C' dir.

Escherichia coli, normal bağırsak florasında bulunur ve burada diğer flora bakterileri ve organizma ile bir denge halinde kaldığı sürece hastalık yapmaz. Bu denge bozulduğu anda ortaya çıkabilecek enfeksiyonlar şunlardır (Finegold ve Martin, 1982) ; Sistit, piyelit, pyelonefrit, appedisit, peritonit, septisemi, meningit, endokardit, yaşlılarda ve çocuklarda epidemik diyare. Koli basillinin oluşturduğu hastalıklarda ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklinler, polimiksinler, sülfonamidler ve aminoglikosidlerden yararlanılmaktadır (Akman ve Gülmezoğlu, 1980).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas familyasından olan, aerob *Pseudomonas aeruginosa* hareketli, sporsuz, kapsülsüz çomakçıklardır (Akman ve Gülmezoğlu, 1980). Gram-negatif olan bu bakteriler besiyerlerinde kolaylıkla optimal 30-37°C'larda ve hafif alkali ortamda kolayca ürerler. *Pseudomonas*'lar ısıya dirençsizdirler. Doğada çok yaygın olup sularda, toprakta, insan ve memeli hayvanların bağırsağında bulunabilen *Pseudomonas aeruginosa* şu hastalıkların oluşmasına sebebiyet verir; sepsis, sistit, piyelit, piyelonefrit, menenjit, konjonktivit, keratit, dakriyosistit, blefarit, panoftalmi, bronşit, bronkopnömoni, osteomyelit, psödomembranoz kolit. Tedavide en çok etkilendikleri antibiyotikler gentamisin (özellikle idrar yolları enfeksiyonlarında) , karbenisilin, azlosilin, mezlosilin, tikarsilin, piperasilin, tobramisin ve polimiksinlerdir.

Candida albicans

Candida albicans mayaya benzeyen, oval şekilde ve tomurcuklanma gösteren bir mantardır (Akman ve Gülmezoğlu, 1980). Solunum sistemi, sindirim sistemi ve kadınların genital sistemi mukozalarının normal florasında bulunur. Buralarda ya da diğer yerlerde, patolojik şartlar sonucu olarak da bulunabilir ve seyrek olarak sistemik, ilerleyici bir hastalık yapar. Ağızda pamukçuk, kadın genital organlarında vulvovaginit, deride kızarıklık, sulanma ve kesecikler, ellerde şişlikler, tırnaklarda

kalınlaşmalar ve oluklar meydana gelir.Tedavide amfoterisin B , ağızdaki pamukçuklar için % 1'lik Janslyan moru; vajinit için parahidroksibenzoik asit esterleri ya da sodyumpropiyonat kullanılmaktadır.

2.2.4.2. Sentez Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki Tayin Yöntemleri

2.2.4.2.1. Antibakteriyal Etki Tayin Yöntemi

Antibakteriyal etkinin tayini için Mueller Hinton Broth (Meat infusion: 6g, Casein hydrolysate: 17.5g, Starch: 1.5g) besiyeri 1 lt distile su içinde ısıtılarak eritildikten sonra pH 7.4'e ayarlandı. Hazırlanan bu besiyeri steril tüplere 1'er mL taksim edildikten sonra 121°C da 15 dakika tutularak sterilize edildi.

Hazırlanan bu sıvı besiyeri tüpleri içerisinde, antibakteriyal etkileri tayin edilerek 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: 3g, Peptone: 10g, Sodium chloride: 5g, 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 , yani üremenin görülmediği son tüpün dilüsyonu (en düşük konsantrasyon) MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyon) değeri olarak belirlendi.

2.2.4.2.2. Antifungal Etki Tayin Yöntemi

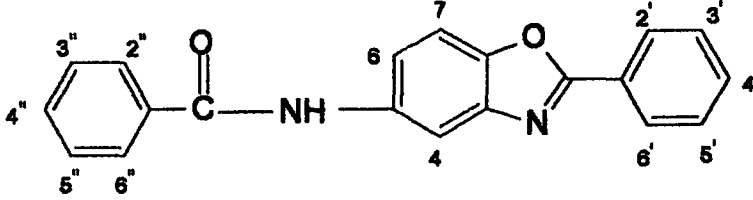
Antifungal etkinini tayini için Sabourand Dextrose Broth (Neopeptone: 10g, Dextrose: 40g) besiyeri, 1 lt distile su içinde ısıtılarak ertildikten sonra otoklavda 121°C da 15 dakika tutularak sterilize edilmiştir. Hazırlanan bu sıvı besiyeri tüpleri içerisine, antifungal aktiviteleri tayin edilecek türevlerin 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. İnkübasyonun sonunda yapılan kontrollerde bulanıklık içermeyen yani üremenin görülmediği son tüpün dilüsyonu MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyon) değeri olarak belirlendi.

Mikrobiyolojik aktivitenin denendiği bileşiklerde, antibakteriyal 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. Olabilecek hataları önlemek amacı ile her deney iki paralel seri halinde çalışmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları

3.1.1. 2-fenil-5-benzamidobenzoksazol (1)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.122 g (0.001 mol) benzoik asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 63.69 verimle 0.200 g saf ürün elde edildi.

E.N. :188-189°C

R_f : 0.60 (S2). 0.89 (S3)

UV Spektrumu : $\lambda_{\max}$ (MeOH)nm (log ϵ) : 267 (4.19), 218 (4.03)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3340	C=N, aromatik C=C gerilimleri	: 1530-1565
=C-H gerilimi : 3060-3100	Oksazol halka vibrasyonu	: 1480
C-H gerilimi : -	C-O-C gerilimleri	: 1020-1290
C=O gerilimi : 1660	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri	: 690-960

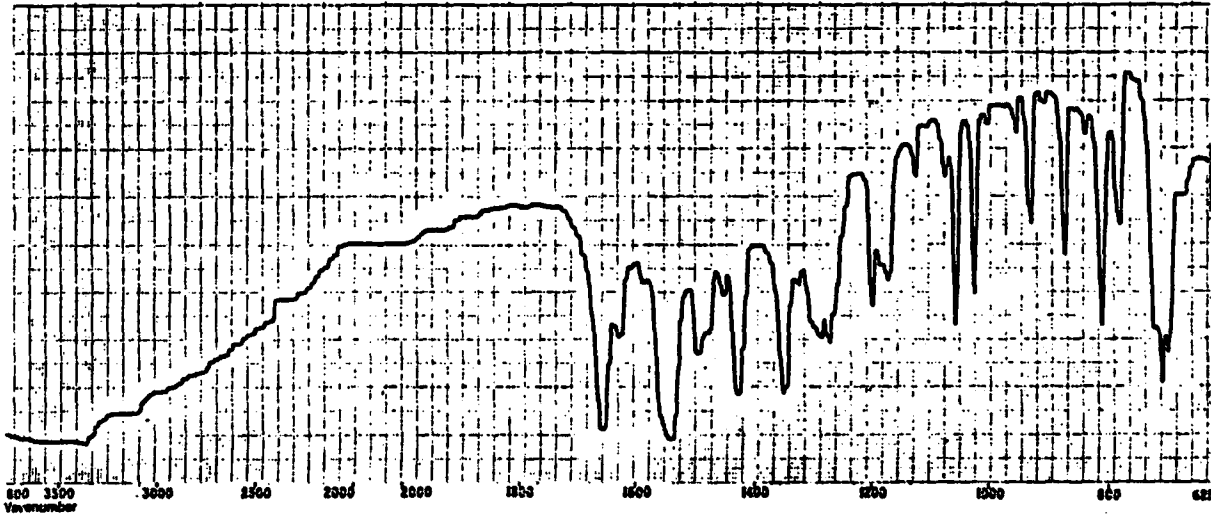
¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃) ; δ ppm;

7.50-8.04 (2',3',4',5',6' ve 2'',3'',4'',5'',6'' konumundaki protonlar, 10H, m)

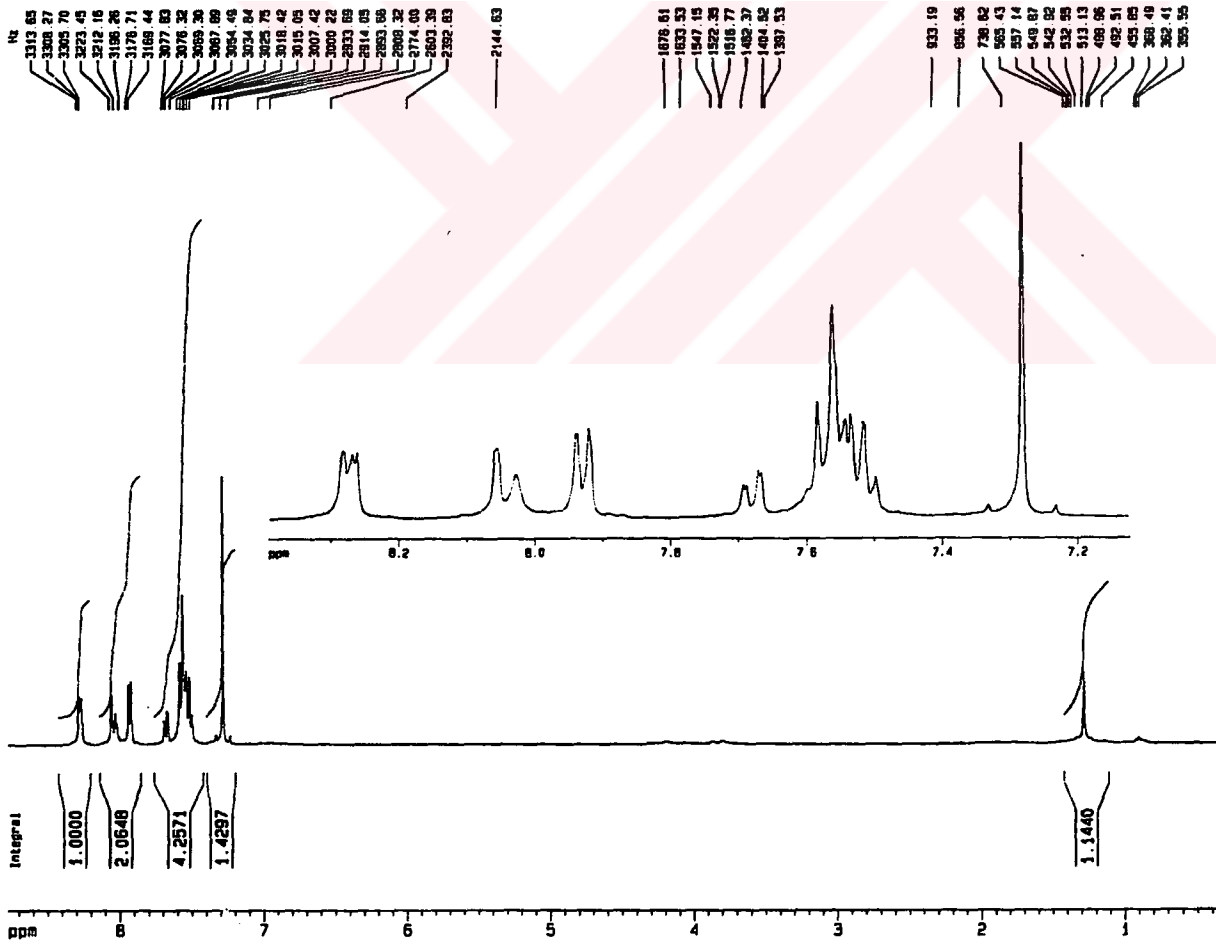
8.05 (4 konumundaki proton, 1H, s)

8.20-8.30 (6 ve 7 konumundaki protonlar, 2H, m)

Spektrumda NH protonuna ait rezonans sinyali gözlenemedi.

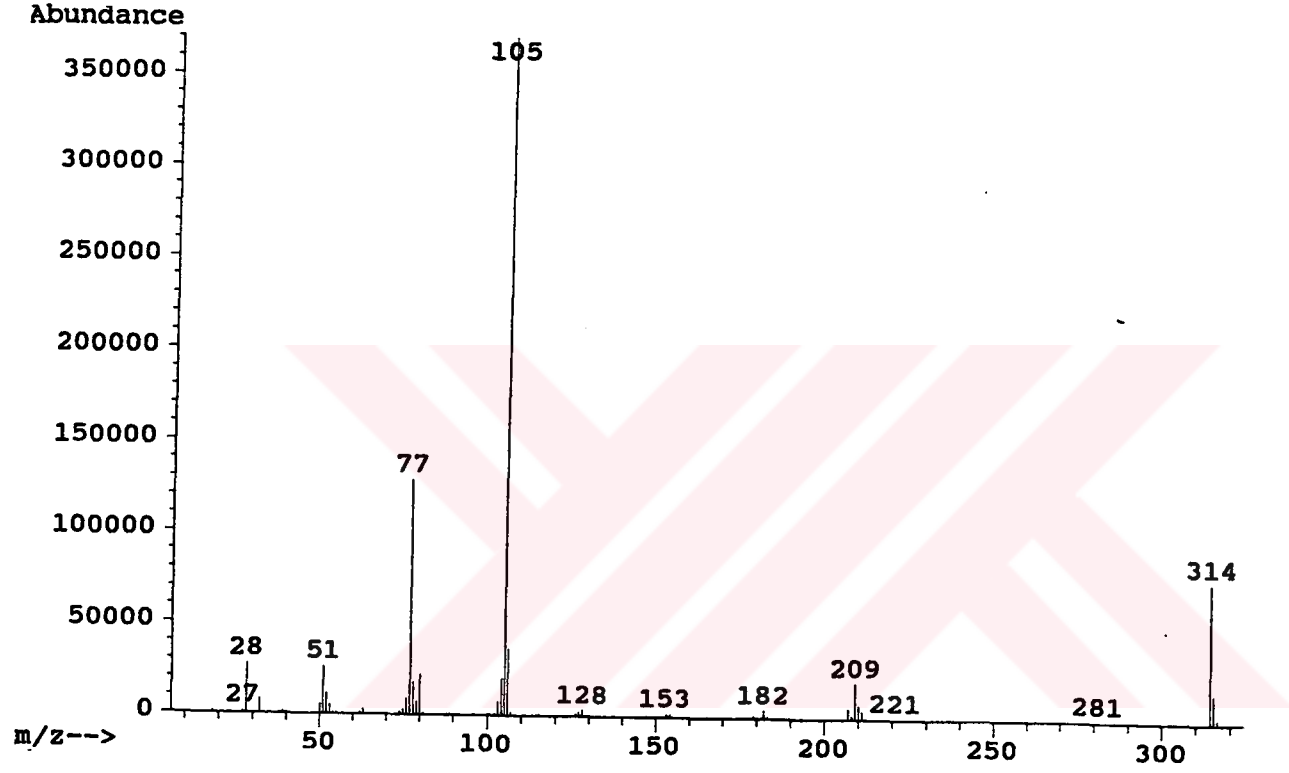


1 no'lu bileşiğin IR spektrumu

1 no'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

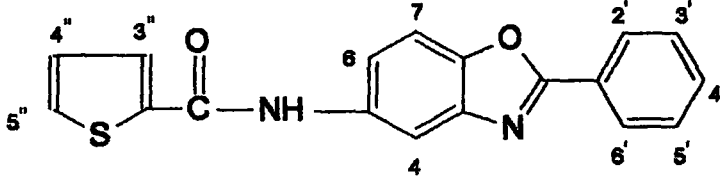
Kütle Spektrumu m/e (%X)

314(M⁺) (21.43), 209 (5.21), 106 (9.87), 105 (100), 104 (5.65), 79 (6.23), 78 (5.40),
77 (35.39), 51 (7.56)



1 no'lu bileşğin kütle spektrumu

3.1.2. 5-(2-tiyenilkarboksamido)-2-fenilbenzoksazol (2)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.128 g (0.001 mol) tiyofen-2-karboksilik asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 43.75 verimle 0.140 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 178-179°C

R_f : 0.52(S2), 0.84(S3)

UV Spektrumu : λ_{max} (MeOH) nm (log ϵ) : 277 (4.42), 206 (4.30)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3440

C=N, aromatik C=C gerilimleri

: 1530-1580

=C-H gerilimi : 3060-3120

Oksazol halka vibrasyonu

: 1480

C-H gerilimi : -

C-O-C gerilimleri

: 1020-1290

C=O gerilimi : 1600

Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 690-970

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃) ; δ ppm;

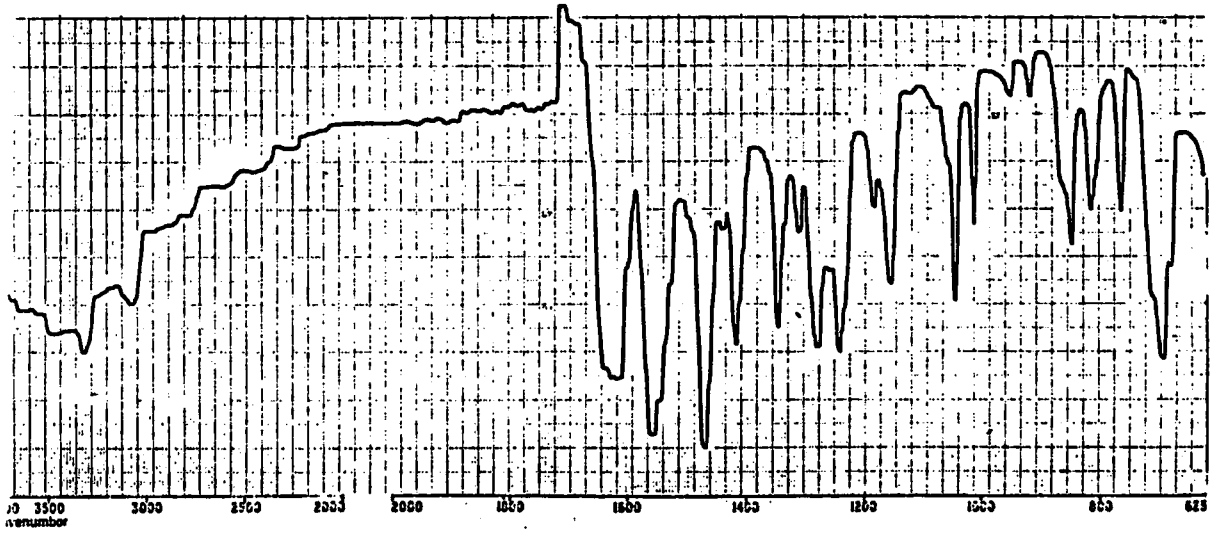
7.10-7.20 (4'' konumundaki proton, 1H, t, j=4.22)

7.50-7.90 (2',3',4',5',6' ve 3'', 5'' konumundaki protonlar, 7H, m)

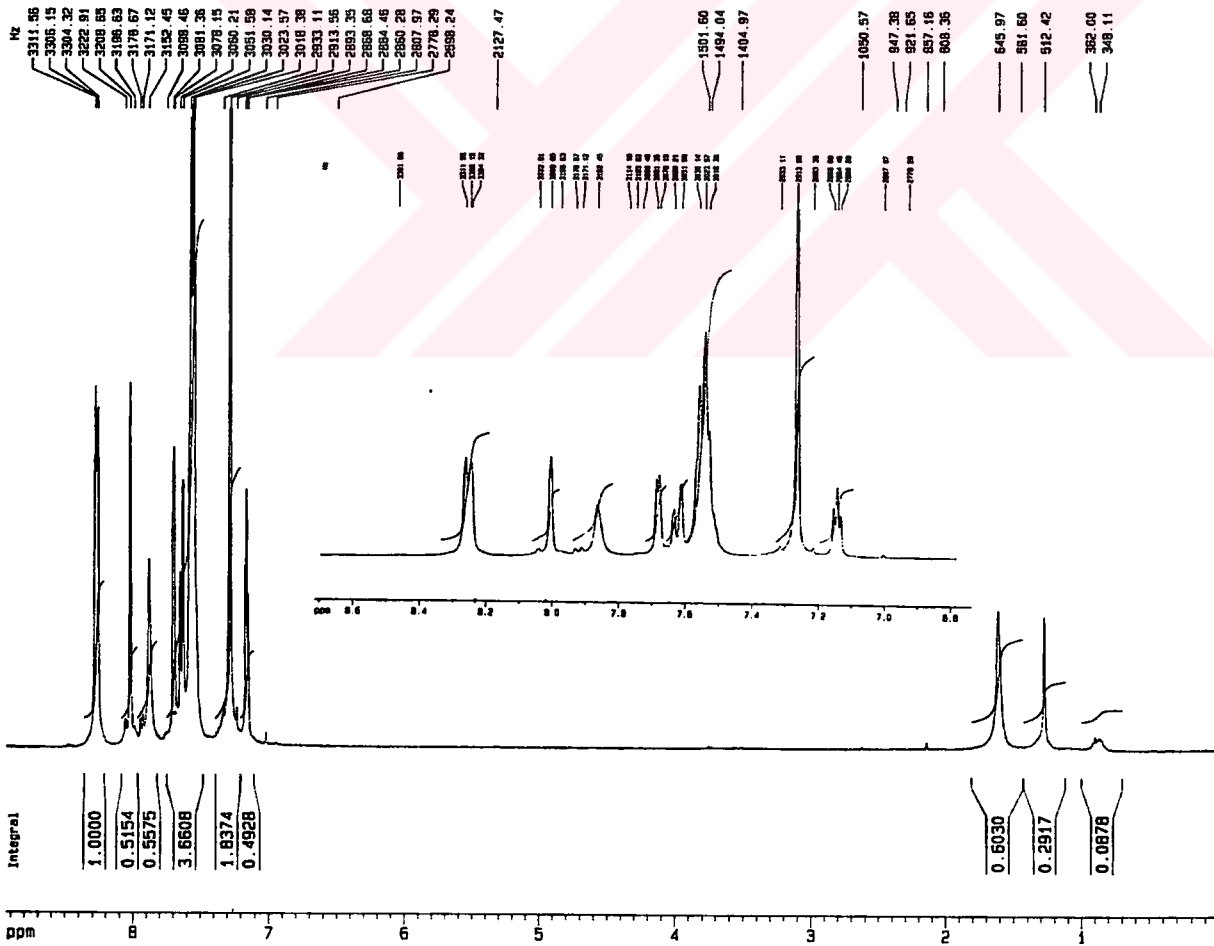
8.02 (4 konumundaki proton, 1H, s)

8.24-8.30 (6 ve 7 konumundaki protonlar, 2H, m)

Spektrumda NH protonuna alt rezonans sinyali gözlenemedi.



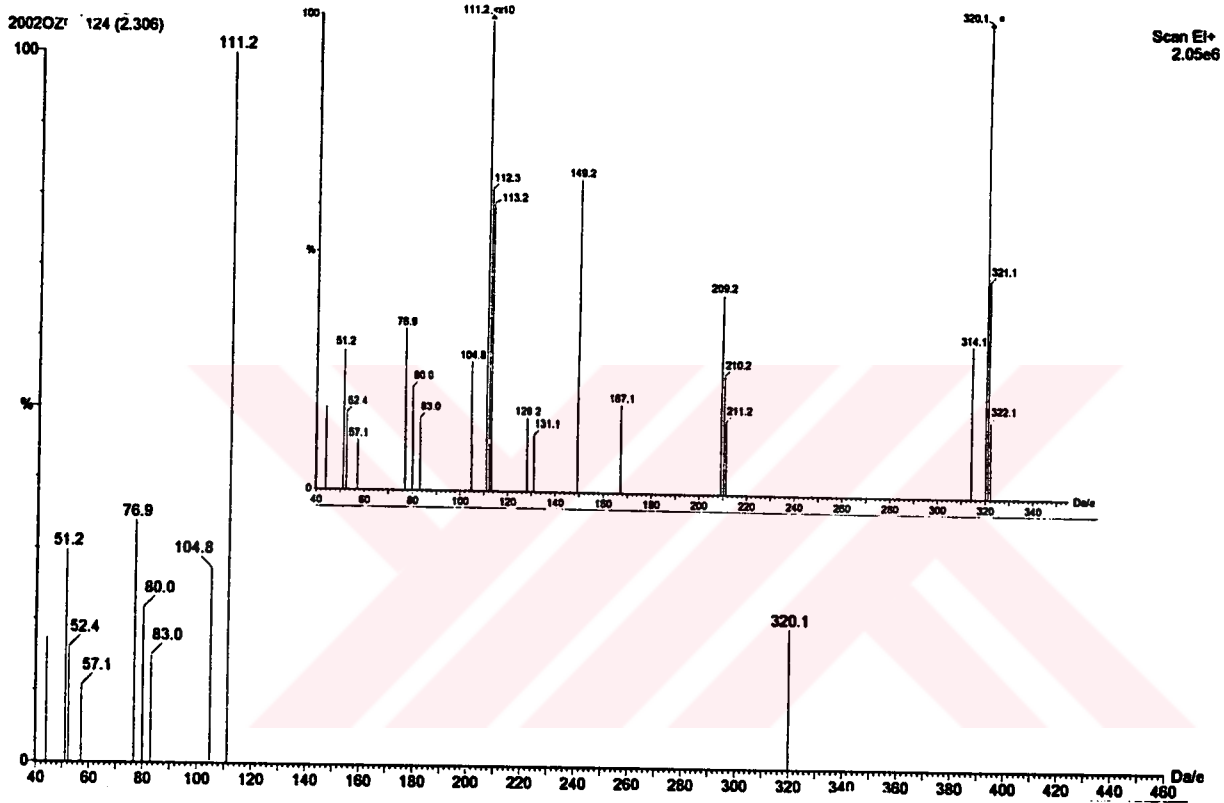
2 no'lu bileşiğin IR spektrumu



2 no'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

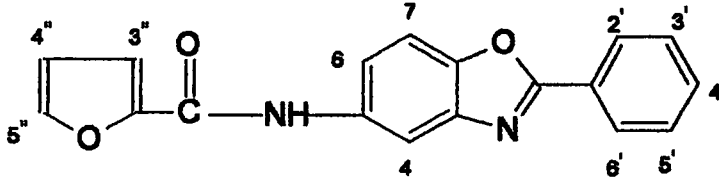
Kütle Spektrumu m/e (%X)

320 (M⁺) (19.60), 111 (100), 104 (27.20), 83 (15.00), 77 (34.00), 57 (10.65), 51 (29.80)



2 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

3.1.3. 5-(2-furilkarboksamido)-2-fenilbenzoksazol (3)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.112 g (0.001 mol) furan-2-karboksilik asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 46.05 verimle 0.140 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 172-173°C
R_f : 0.54 (S2), 0.83 (S3)

UV Spektrumu : $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (log ϵ) : 271 (4.43), 206 (4.22)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3410	C=N, aromatik C=C gerilimleri	: 1545-1580
=C-H gerilimi: 3060-3100	Oksazol halka vibrasyonu	: 1480
C-H gerilimi : -	C-O-C gerilimleri	: 1040-1230
C=O gerilimi : 1670	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri	: 730-970

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃) ; δ ppm;

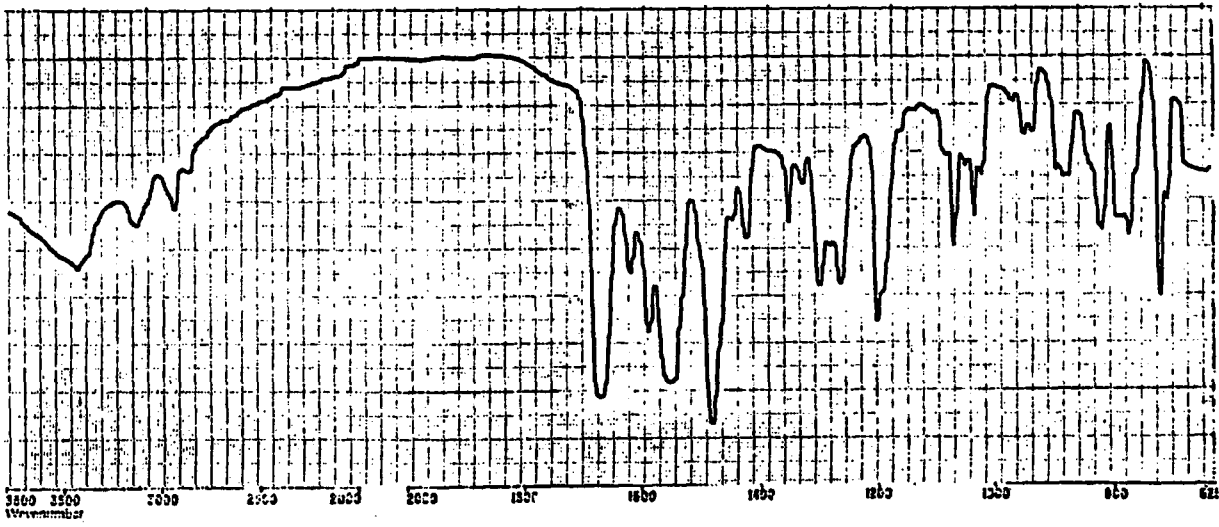
6.55-6.60 (4'' konumundaki proton, 1H, d, J=2.37)

7.50-7.90 (2',3',4',5',6' ve 3'', 5'' konumlarındaki protonlar, 7H, m)

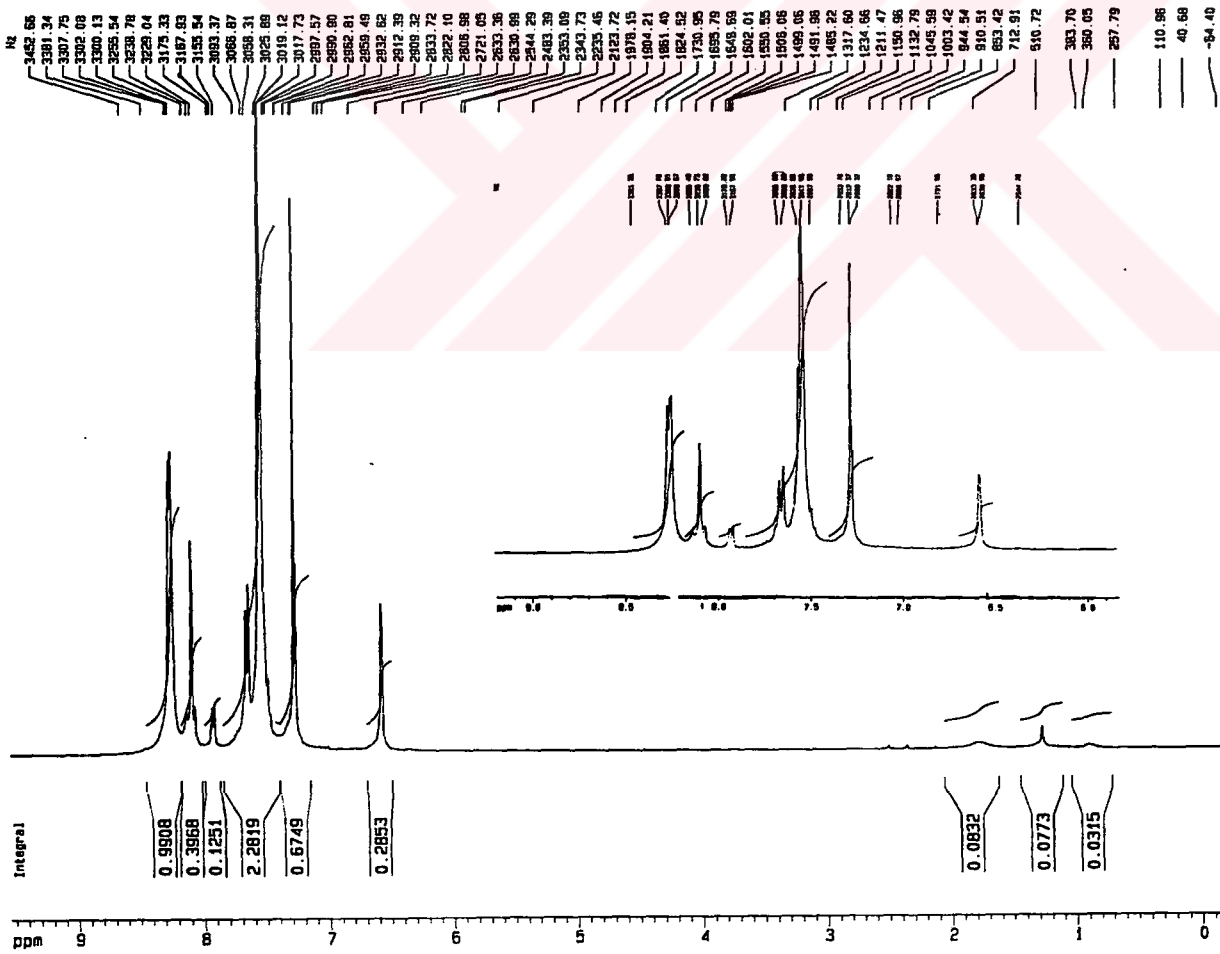
8.10 (4 konumundaki proton, 1H, s)

8.22-8.32 (6 ve 7 konumundaki protonlar, 2H, m)

Spektrumda NH protonuna alt rezonans sinyali gözlenemedi.

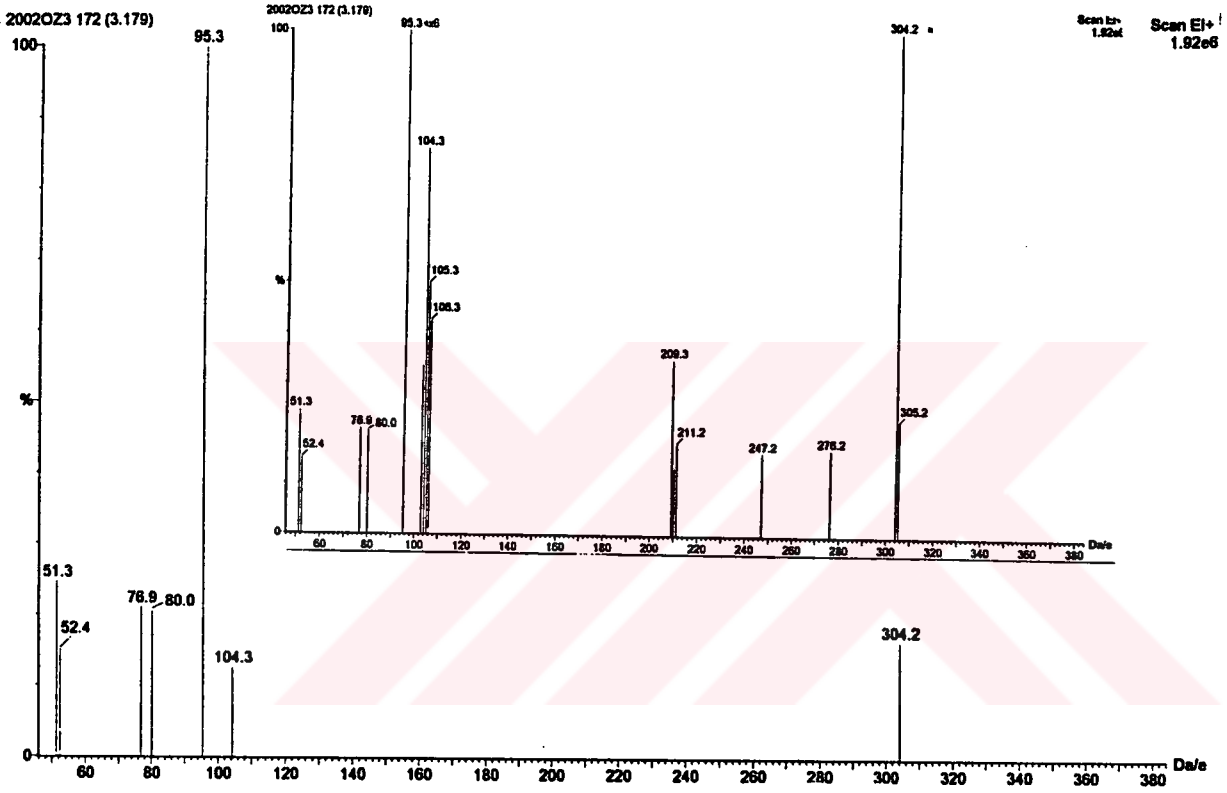


3 no'lu bileşiğin IR spektrumu

3 no'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

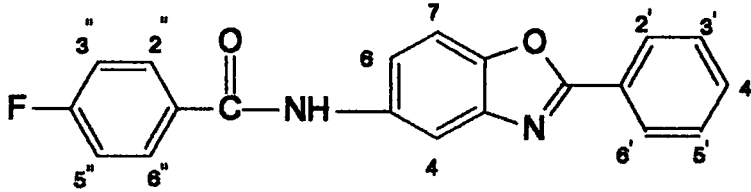
Kütle Spektrumu m/e (%X)

304(M⁺) (16.67), 104 (12.82), 95 (100), 77 (21.15), 51 (24.79)



3 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

3.1.4. 5-(4-florobenzamido)-2-fenilbenzoksazol (4)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.140 g (0.001 mol) p-florobenzolk asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 75.30 verimle 0.250 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 205-206°C
R_f : 0.57 (S2), 0.82 (S3)

UV Spektrumu : λ_{max} (MeOH) nm (log ϵ) : 311 (4.21), 267 (4.34), 206 (4.30)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3320	C=N, aromatik C=C gerilmeleri : 1510-1560
=C-H gerilimi : 3050-3090	Oksazol halka vibrasyonu : 1480
C-H gerilimi : -	C-O-C gerilmeleri : 1050-1230
C=O gerilimi : 1650	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 690-960

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

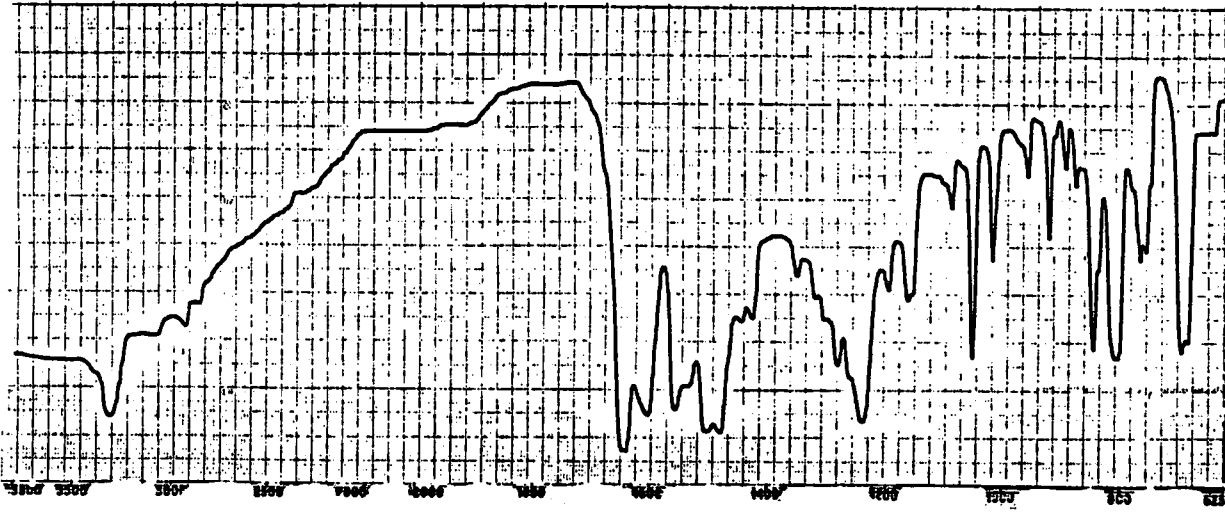
7.13-7.21 (3'', 5'' konumundaki protonlar, 2H, t, J=8.59)

7.50-7.80 (2',3',4',5',6' konumundaki protonlar, 5H, m)

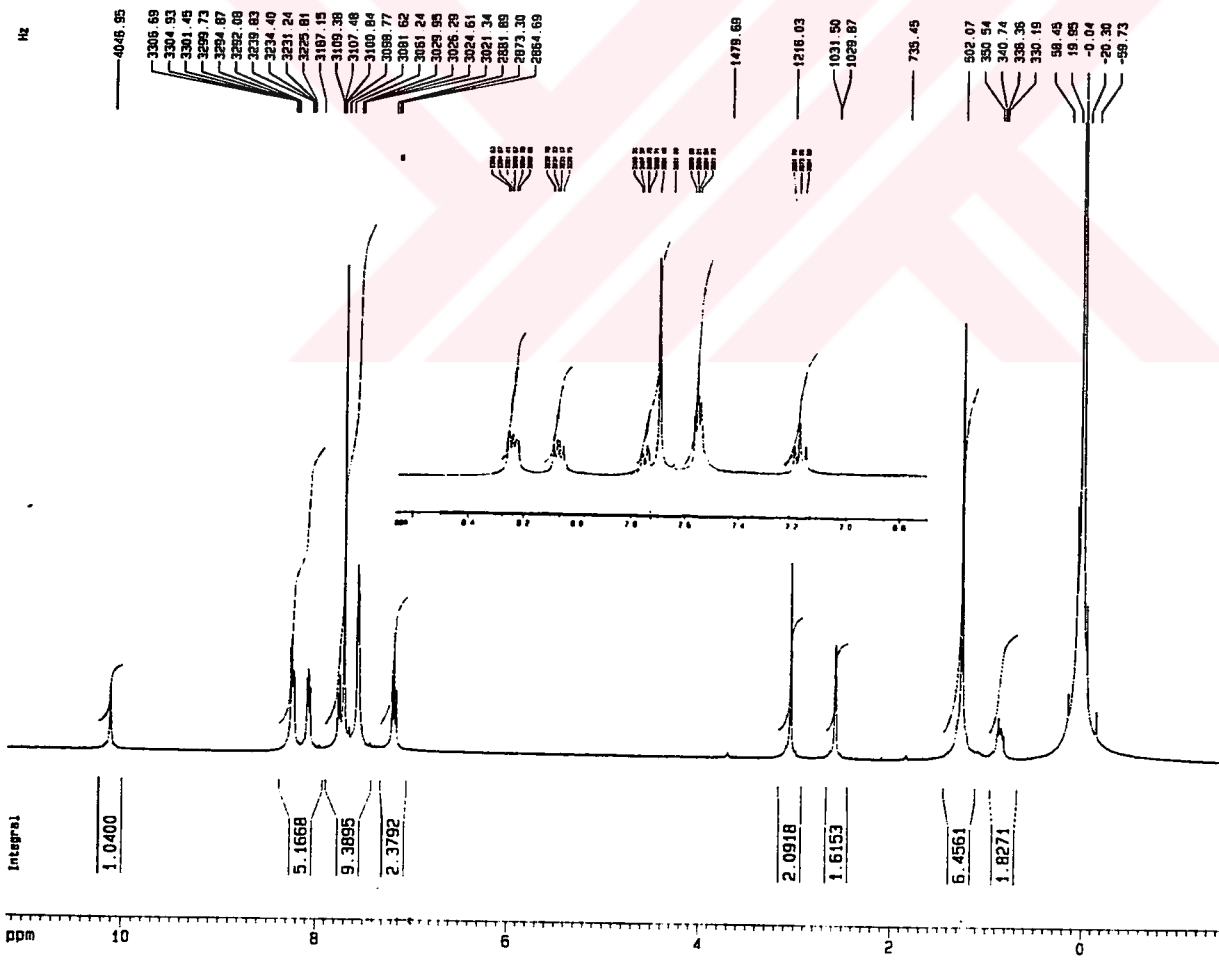
8.06-8.12 (2'', 6'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{2',3'}=J_{6'',5''}=8.59)

8.20-8.30 (4,6 ve 7 konumundaki protonlar, 3H, m)

10.10 (NH protonu, 1H, s)

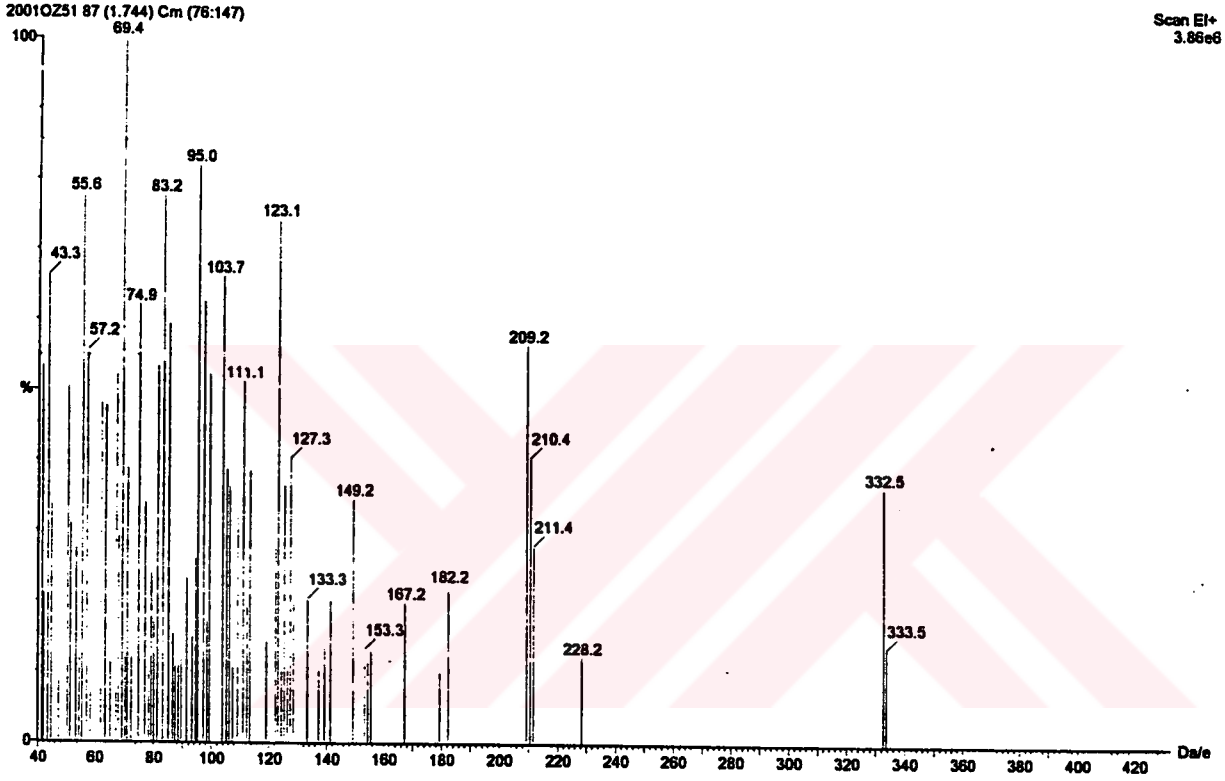


4 no'lu bileşiğin IR spektrumu

4 no'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

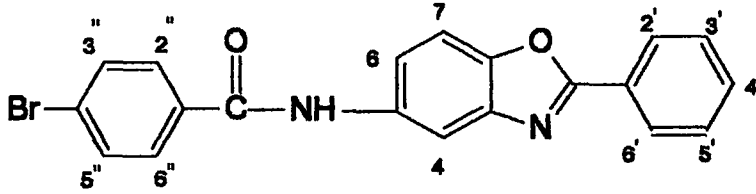
Kütle Spektrumu m/e (%X)

332 (M⁺) (33.11), 209 (56.29), 210 (40.39), 123 (74.17), 104 (65.87), 95 (82.12), 69 (100), 77 (34.00), 51 (52.00)



4 no'lu bileşliğin kütle spektrumu

3.1.5. 5-(4-bromobenzamido)-2-fenilbenzoksazol (5)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.201 g (0.001 mol) p-bromobenzolk asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 66.30 verimle 0.200 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 210-211°C
R_f : 0.88 (S2), 0.84 (S3)

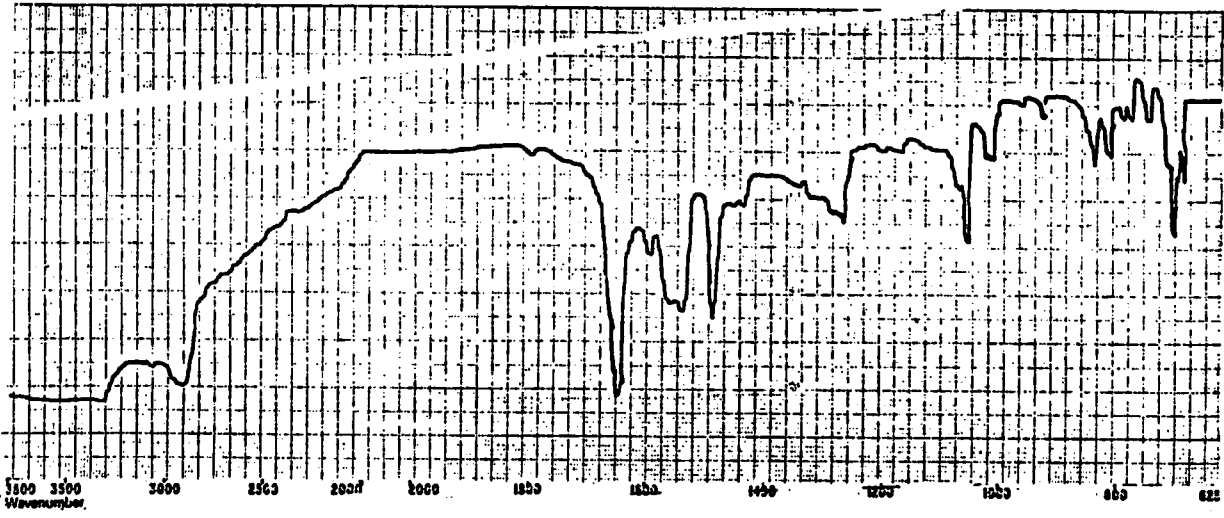
UV Spektrumu : $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (log ϵ) : 310 (4.20), 267 (4.36), 207 (4.34)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

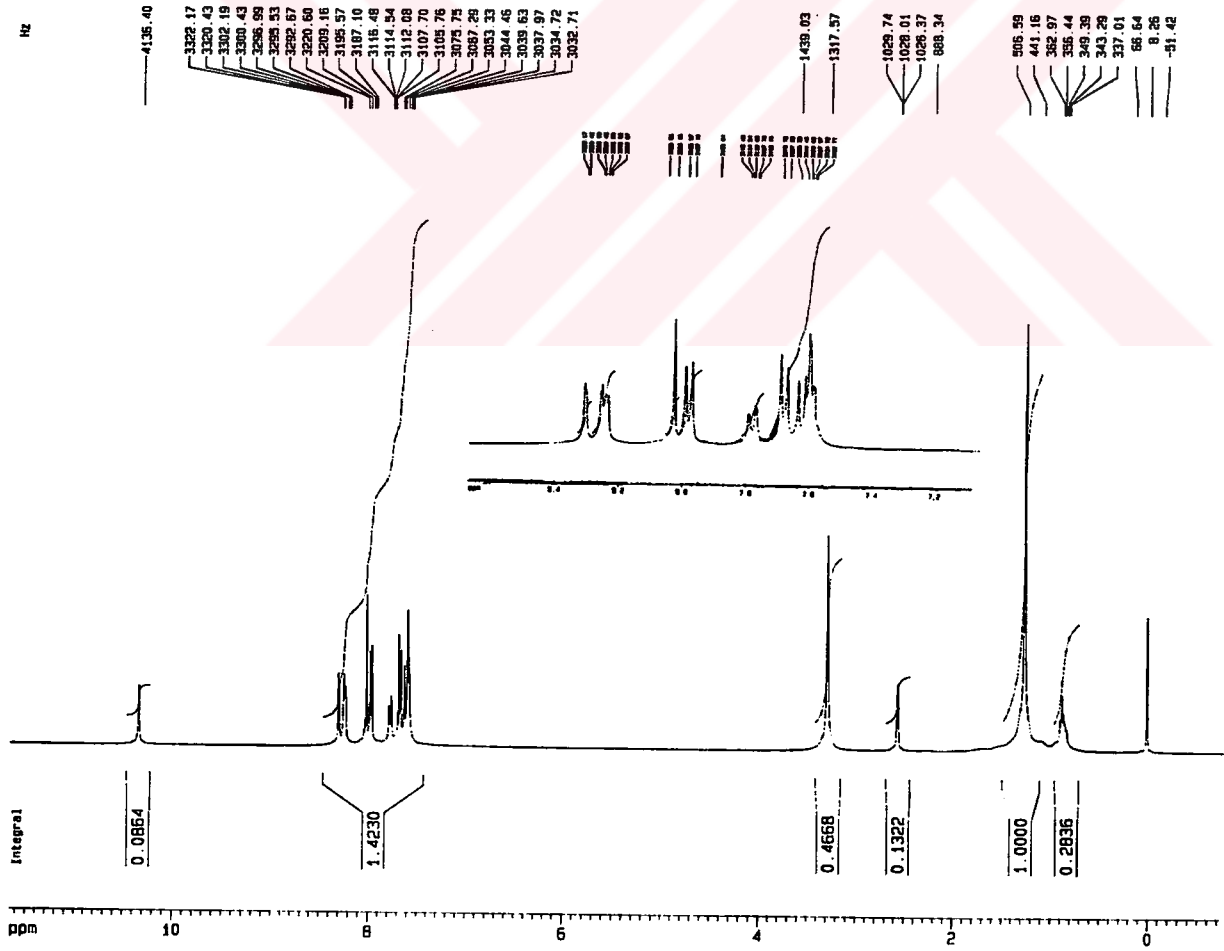
N-H gerilimi : 3300	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1530-1560
=C-H gerilimi : 3060-3080	Oksazol halka vibrasyonu : 1480
C-H gerilimi : -	C-O-C gerilimleri : 1040-1220
C=O gerilimi : 1650	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 690-970

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

7.52-7.80 (2',3',4',5',6' konumundaki protonlar, 5H, m)
7.65-7.70 (3'', 5'' konumundaki protonlar, 2H, dd, $J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=8.46$)
7.95-8.00 (2'', 6'' konumundaki protonlar, 2H, dd, $J_{2'',3''}=J_{6'',5''}=8.47$)
8.22-8.27 (6,7 konumundaki protonlar, 2H, m)
8.29-8.32 (4 konumundaki proton, 1H, d, $J_{4,6}=1.75$)
10.30 (NH protonu, 1H, s)

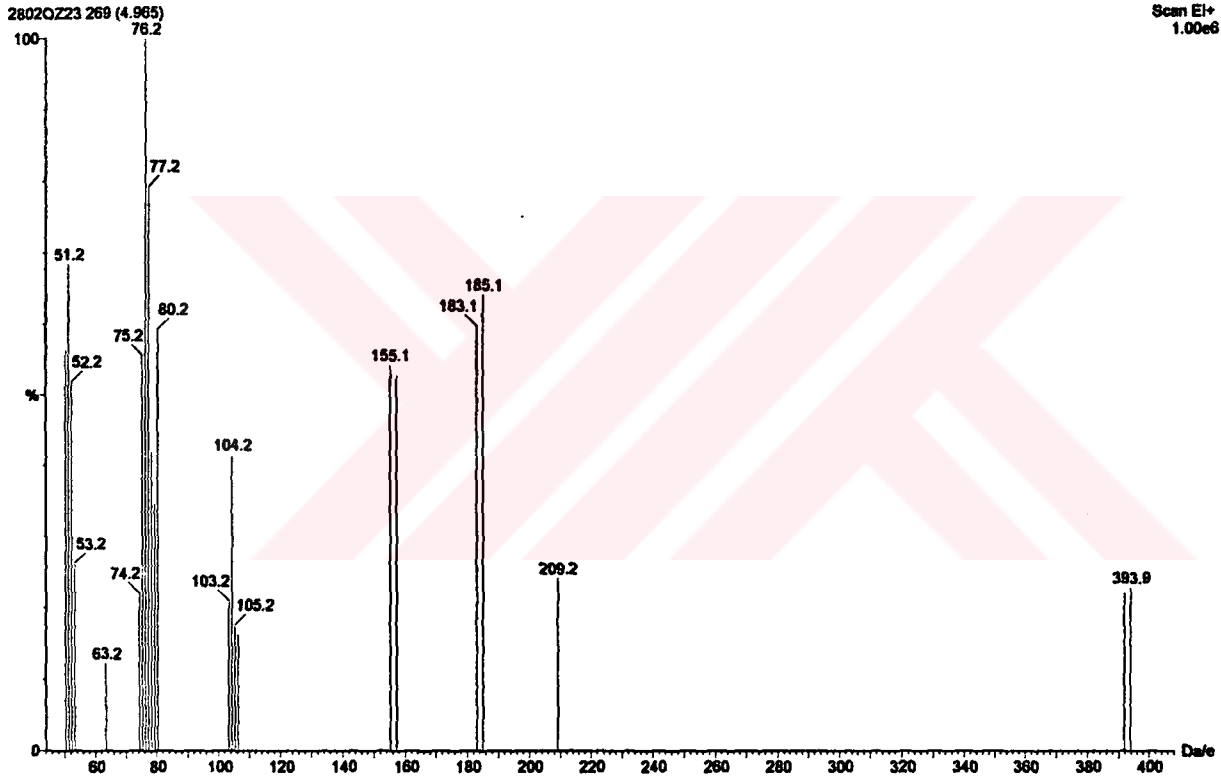


5 no'lu bileşliğin IR spektrumu

5 no'lu bileşliğin ^1H -NMR spektrumu

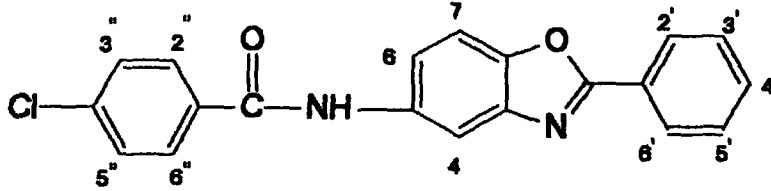
Kütle Spektrumu m/e (%X)

394 (22.86) - 392 (22.04) (M^+), 209 (24.18), 185 (64.08), 183 (59.59), 157 (52.65),
 155 (54.79), 106 (16.33), 105 (17.45), 104 (41.63), 78 (42.04), 77 (79.18), 76 (100),
 52 (51.84), 51 (68.57), 50 (56.33)



5 no'lu bileşğin kütle spektrumu

3.1.6. 5-(4-klorobenzamido)-2-fenilbenzoksazol (6)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.156g (0.001 mol) p-klorobenzolk asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 57.38 verimle 0.200 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 213-214°C
R_f : 0.86 (S2), 0.81 (S3)

UV Spektrumu : λ_{max}(MeOH) nm (log ε) : 311 (4.21), 268 (4.35), 207 (4.31)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3380	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1530-1560
=C-H gerilimi : 3000-3030	Oksazol halka vibrasyonu : 1485
C-H gerilimi : -	C-O-C gerilimleri : 1050-1220
C=O gerilimi : 1660	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 700-940

¹H-NMR Spektrumu (Int. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

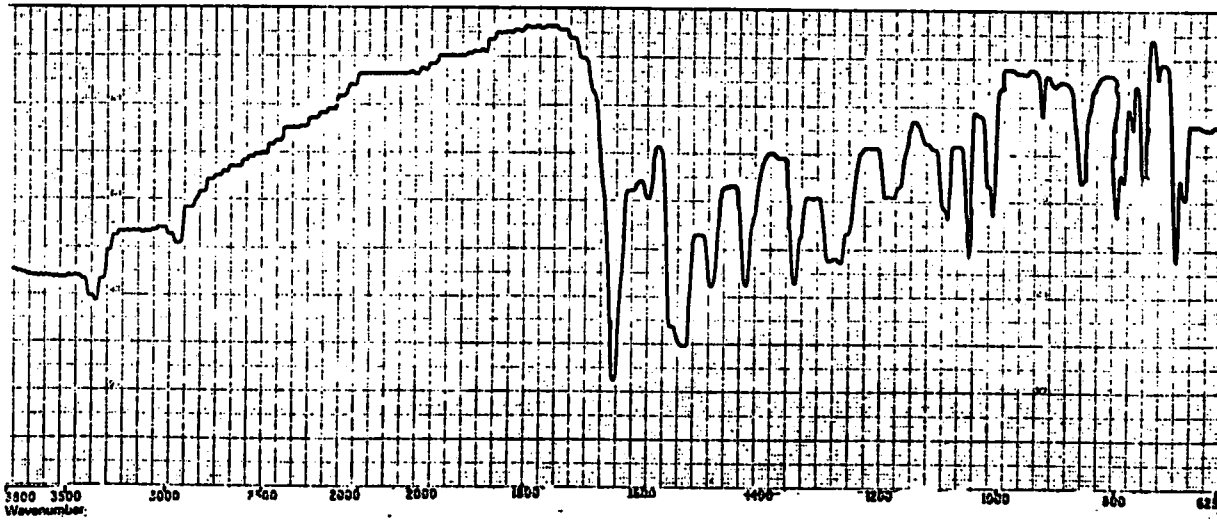
7.48-7.54 (3'', 5'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=7.57)

7.55-7.80 (2',3',4',5',6' konumundaki protonlar, 5H, m)

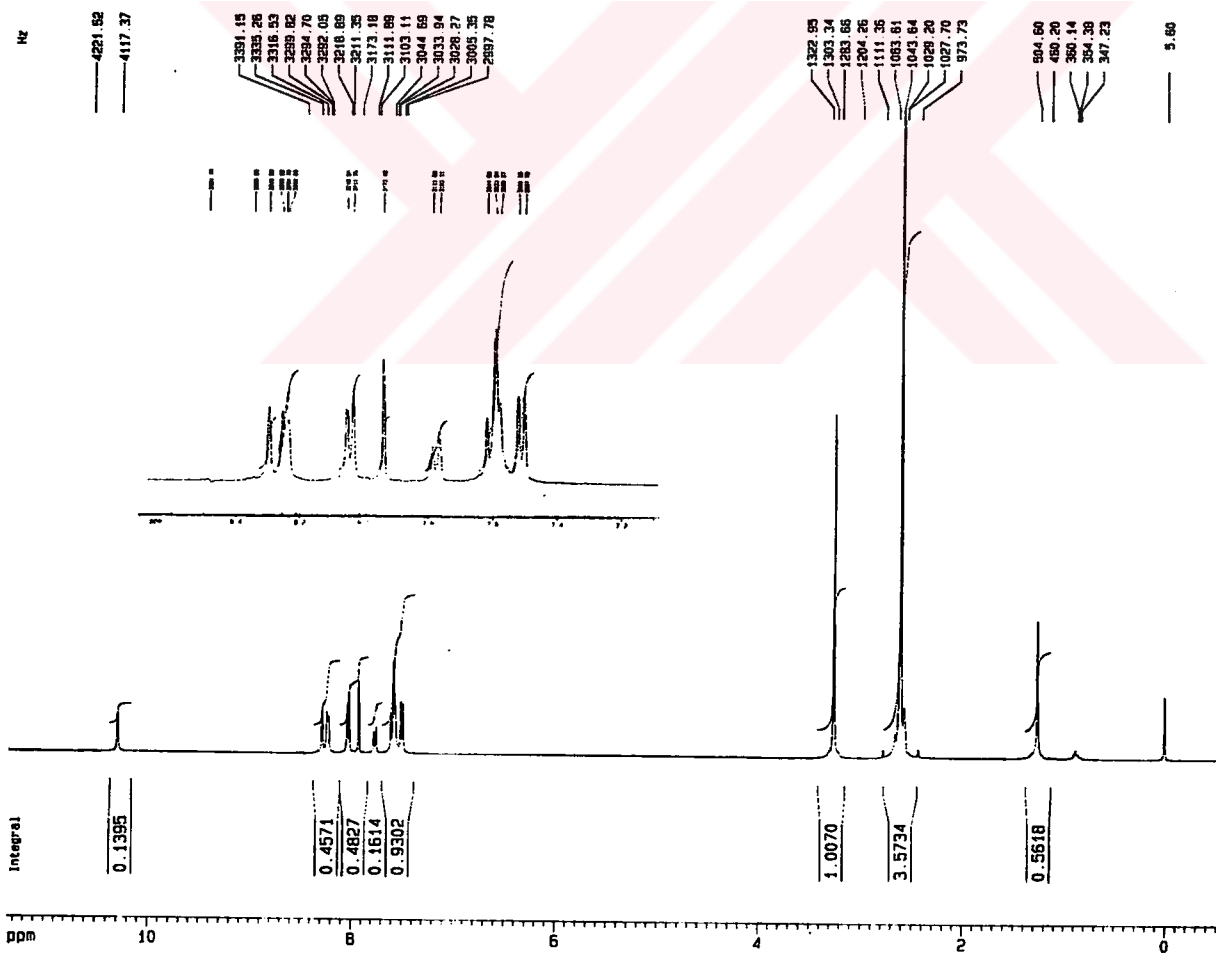
8.00-8.07 (2'', 6'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{2'',3''}=J_{6'',5''}=7.54)

8.20-8.30 (4,6 ve 7 konumundaki protonlar, 3H, m)

10.25 (NH protonu, 1H, s)

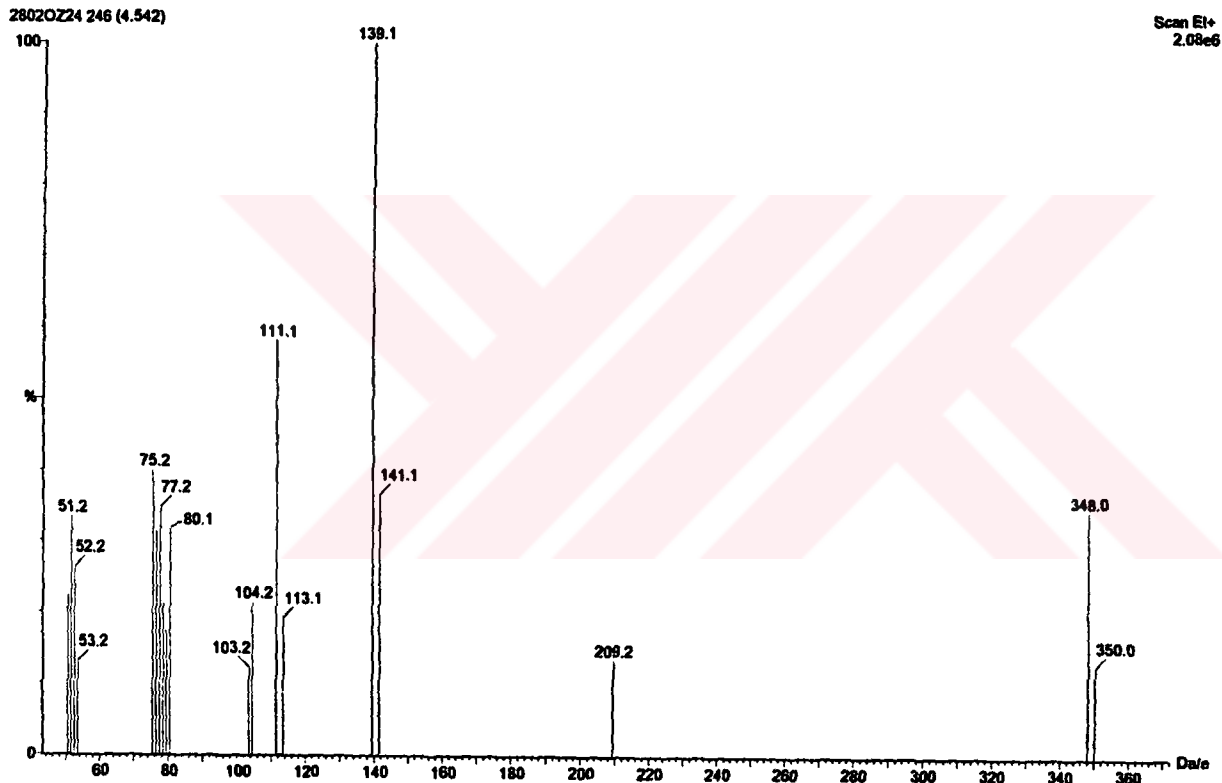


6 no'lu bileşğin IR spektrumu

6 no'lu bileşğin ¹H-NMR spektrumu

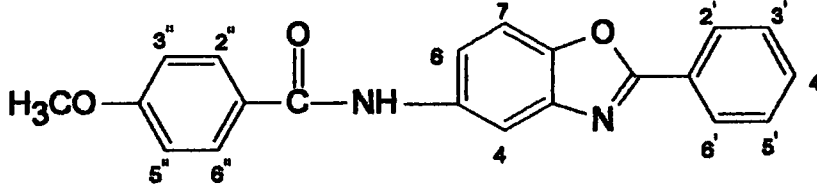
Kütle Spektrumu m/e (%X)

350 (12.80) - 348 (34.65) (M^+), 209 (13.58), 141 (36.42), 139 (100), 113 (19.09), 111 (58.27), 104 (21.26), 78 (21.46), 77 (34.65), 76 (31.30), 52 (26.18), 51 (33.46), 50 (22.24)



6 no'lu bileşliğin kütle spektrumu

3.1.7. 5-(4-metoksibenzamido)-2-fenilbenzoksazol (7)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.152 g (0.001 mol) 4-metoksibenzolk asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 72.67 verimle 0.250 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 201°C
R_f : 0.48 (S1), 0.88 (S3)

UV Spektrumu : λ_{max}(MeOH) nm (log ε) : 270 (4.28), 207(4.25)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3320	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1500-1530
=C-H gerilimi : 3060-3100	Oksazol halka vibrasyonu : 1430
C-H gerilimi : 2860-2920	C-O-C gerilimleri : 1030-1260
C=O gerilimi : 1650	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 700-920

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

3.90 (OCH₃ protonları, 3H, s)

6.78-7.24 (3'' ve 5'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=7.07)

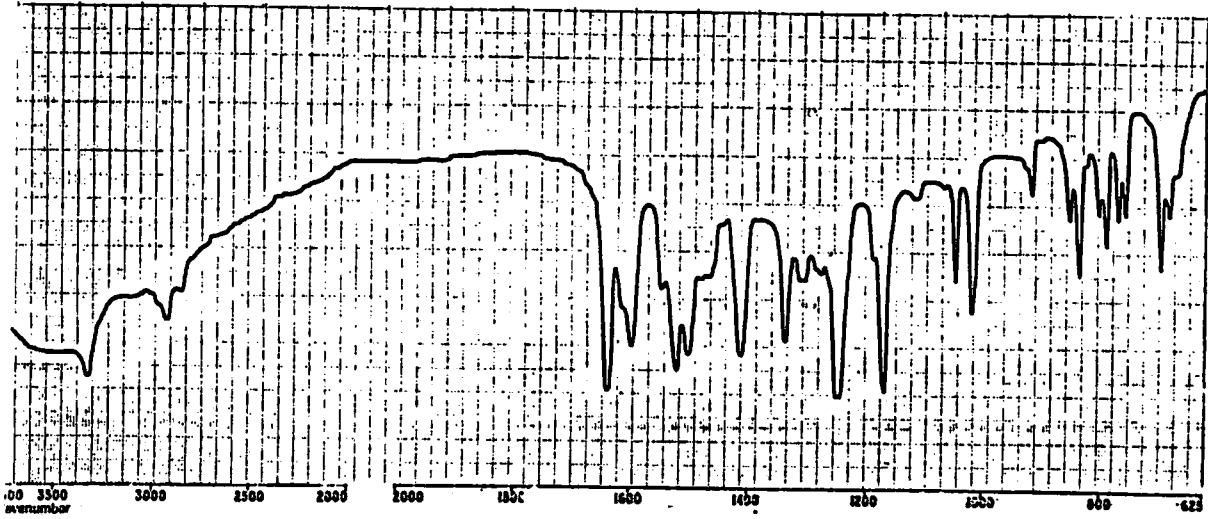
7.50-7.80 (2',3',4',5',6' konumundaki protonlar, 5H, m)

7.98-8.04 (2'', 6'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{2'',3''}=J_{5'',6''}=6.99)

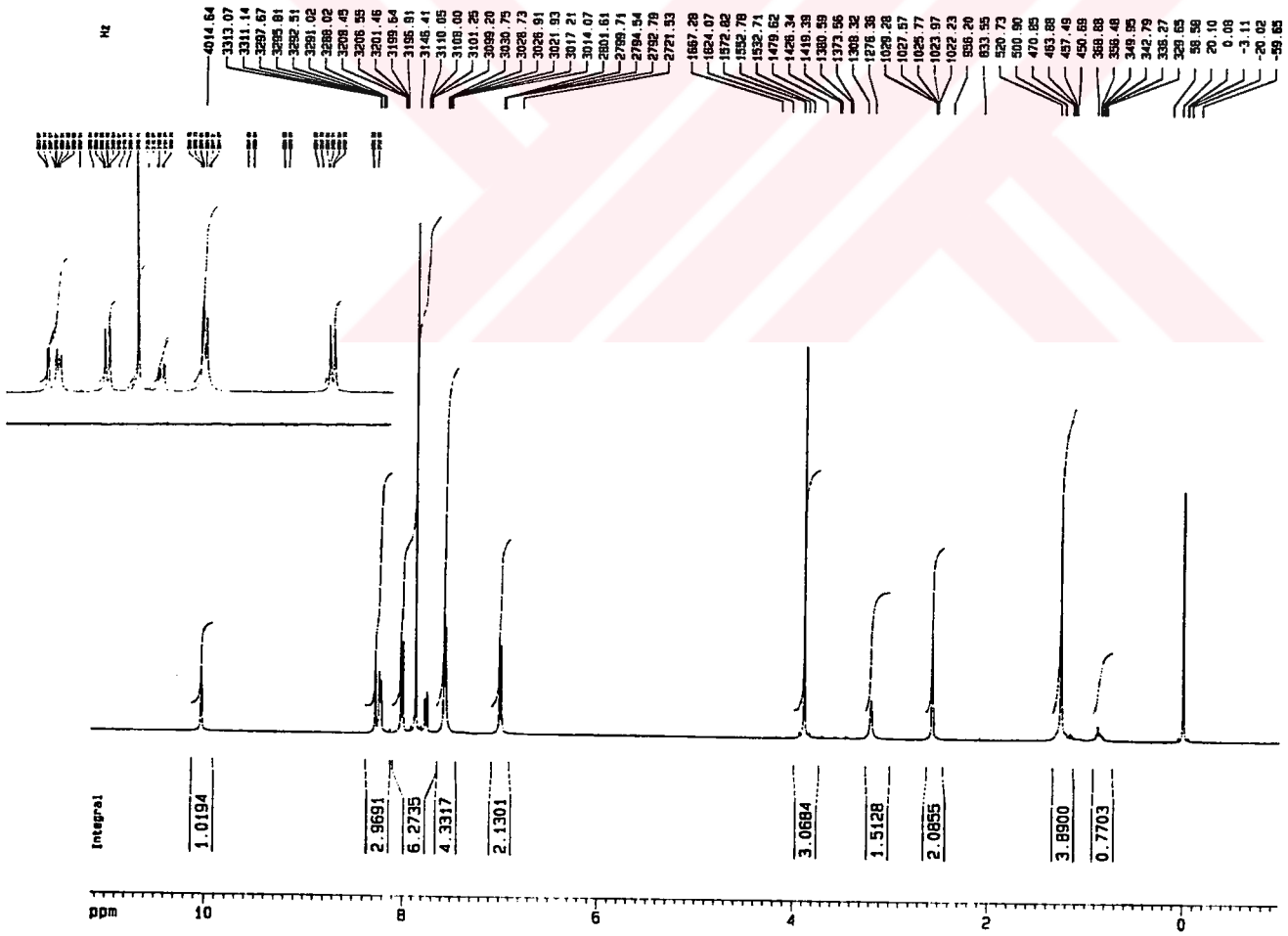
8.20-8.24 (6, 7 konumundaki protonlar, 2H, m)

8.27-8.30 (4 konumundaki proton, 1H, d, J_{4,6}=1.93)

10.00 (NH protonu, 1H, s)

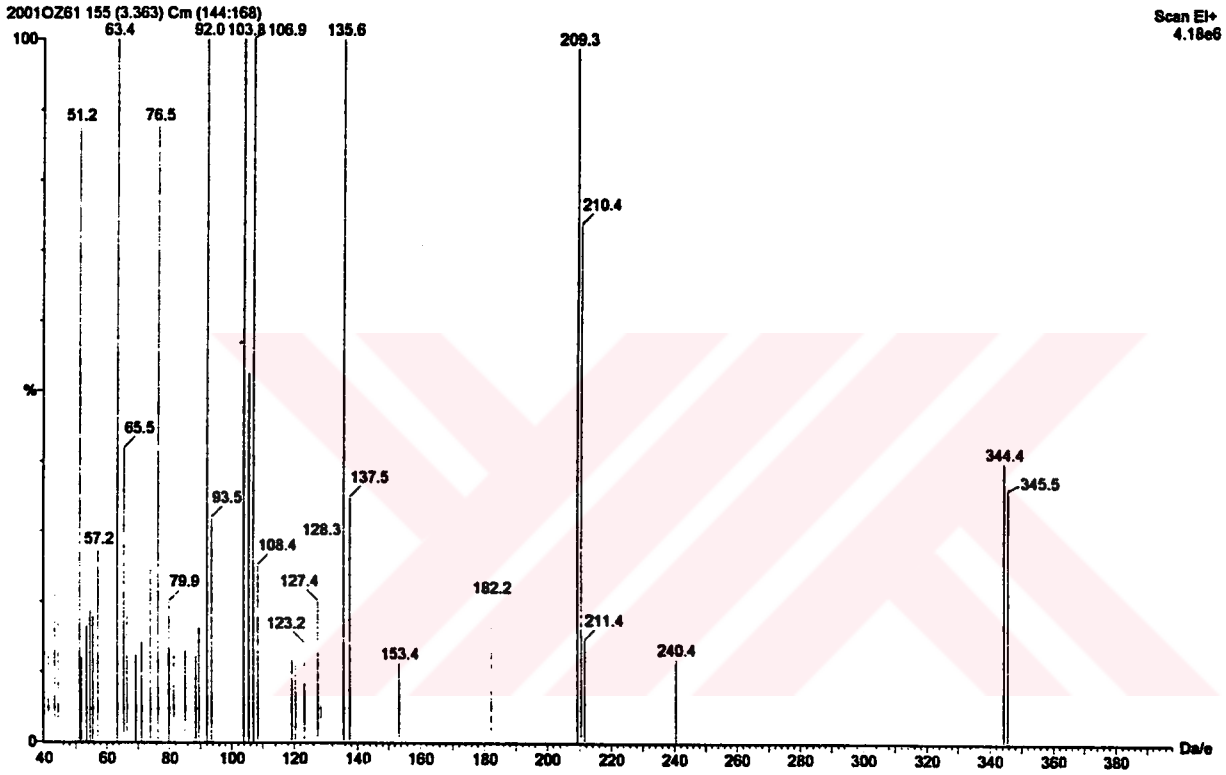


7 no'lu bileşiğin IR spektrumu

7 no'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

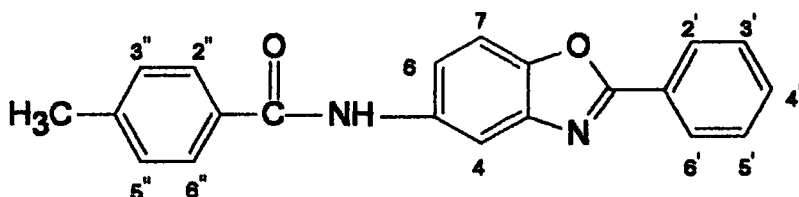
Kütle Spektromu m/e (%X)

**345 (M+1) (32.77), 344 (M⁺) (40.07), 210 (73.51), 209 (98.67), 135 (100), 107 (100),
104 (100), 77 (88.08), 51 (88.08)**



7 no'lu bileşiğin kütle spektromu

3.1.8. 5-(4-metilbenzamido)-2-fenilbenzoksazol (8)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.136 g (0.001 mol) 4-metilbenzoik asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 76.22 verimle 0.250 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 185-186°C

R_f : 0.56 (S2), 0.87 (S3)

UV Spektrumu : λ_{max}(MeOH) nm (log ε) : 267 (4.49), 207 (4.44)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3400	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1530-1565
=C-H gerilimi : 3050-3100	Oksazol halka vibrasyonu : 1480
C-H gerilimi : 2850-2920	C-O-C gerilimleri : 1020-1290
C=O gerilimi : 1660	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 700-930

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

3.15 (CH₃ protonları, 3H, s)

7.25-7.32 (3'', 5'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=7.84)

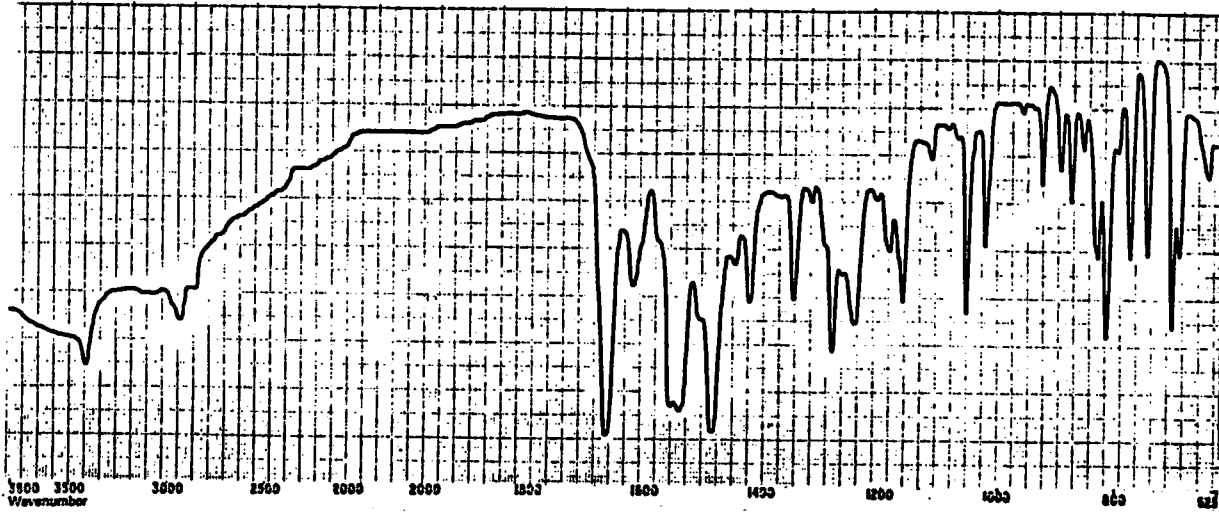
7.55-7.82 (2',3',4',5',6' konumundaki protonlar, 5H, m)

7.88-7.95 (2'' ve 6'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{2'',3''}=J_{6'',5''}=7.85)

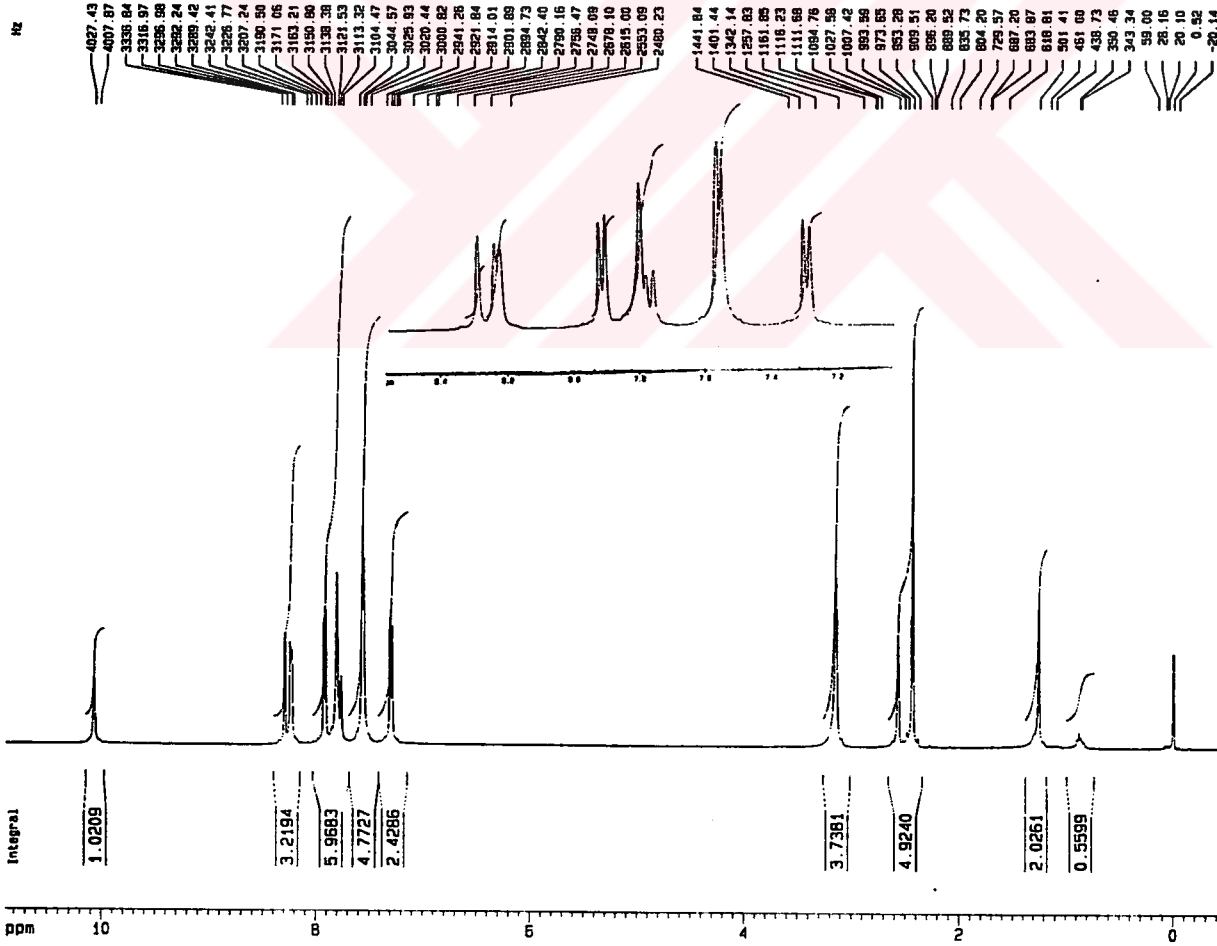
8.20-8.26 (6, 7 konumundaki protonlar, 2H, m)

8.30 (4 konumundaki proton, 1H, s)

10.05 (NH protonu , 1H, s)

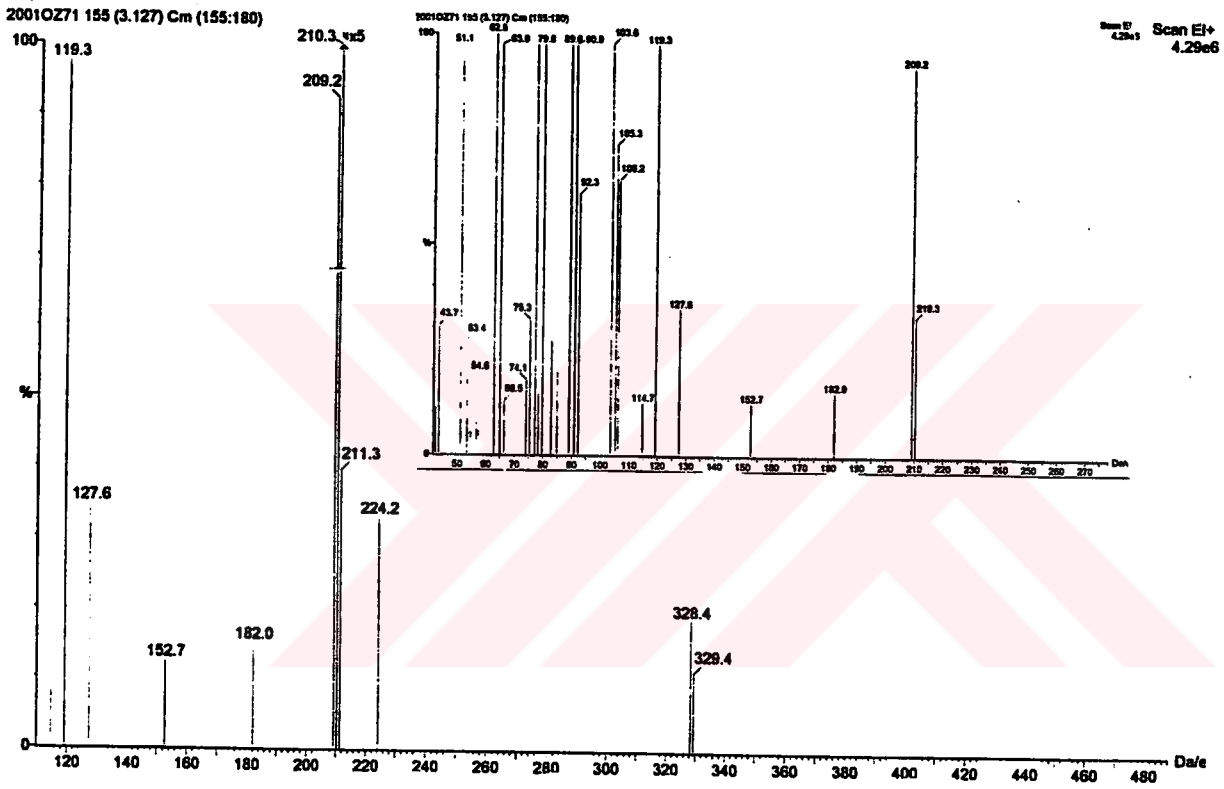


8 no'lu bileşiğin IR spektrumu

8 no'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

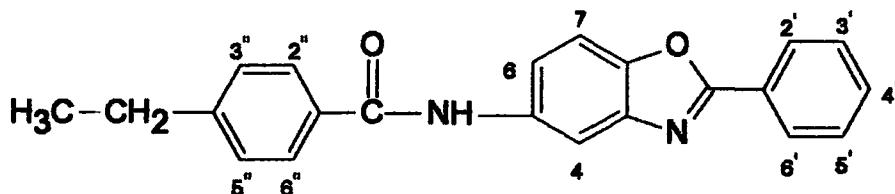
Kütle Spektrumu m/e (%X)

329 (M+1) (2.70), 328 (M⁺) (5.09), 209 (92.70), 119 (97.35), 104 (97.35), 91 (97.35),
77 (97.35), 63 (100), 51 (98.01)



8 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

3.1.9. 5-(4-etilbenzamido)-2-fenilbenzoksazol (9)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.150 g (0.001 mol) p-etilbenzolk asit , 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 87.72 verimle 0.300 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 174-175°C

R_f : 0.89 (S1), 0.71 (S4)

UV Spektrumu : λ_{max}(MeOH) nm (log ε) : 311 (4.16), 268 (4.33), 206 (4.33)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3340

=C-H gerilimi : 3100-3060

C-H gerilimi : 2860-2940

C=O gerilimi : 1650

C=N, aromatik C=C gerilimleri

Oksazol halka vibrasyonu

C-O-C gerilimleri

Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 690-920

: 1530-1560

: 1480

: 1025-1250

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃) ; δ ppm;

1.22-1.30 (CH₃ protonları, 3H, t, J=7.40)

2.67-2.76 (CH₂ protonları, 2H, q, J= 7.45)

7.28-7.34 (3'', 5'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=7.71)

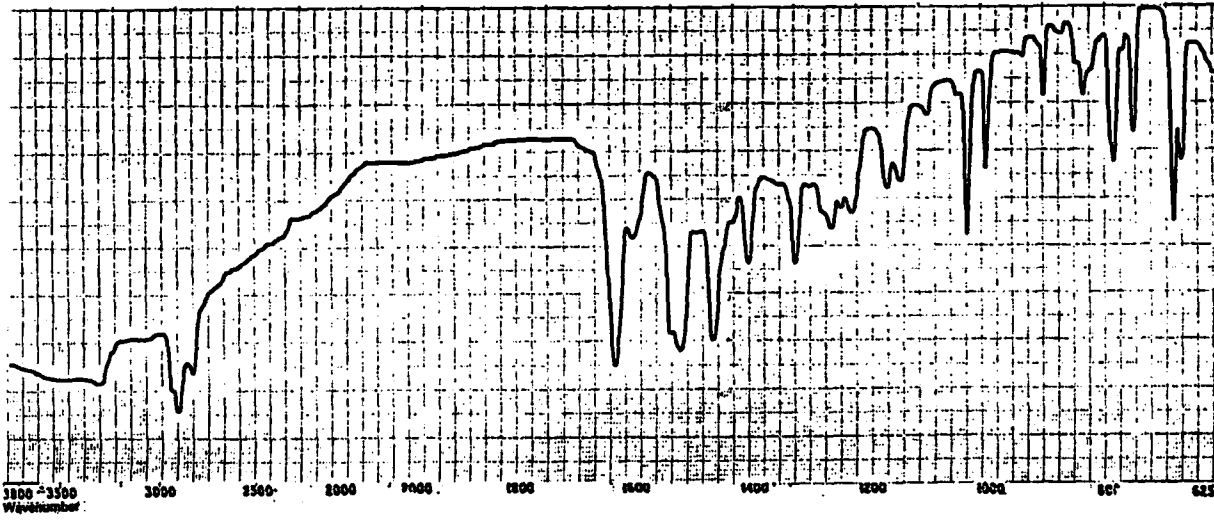
7.50-7.79 (2',3',4',5',6' konumundaki protonlar, 5H, m)

7.91-7.96 (2'', 6'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{2'',3''}=J_{6'',5''}=7.85)

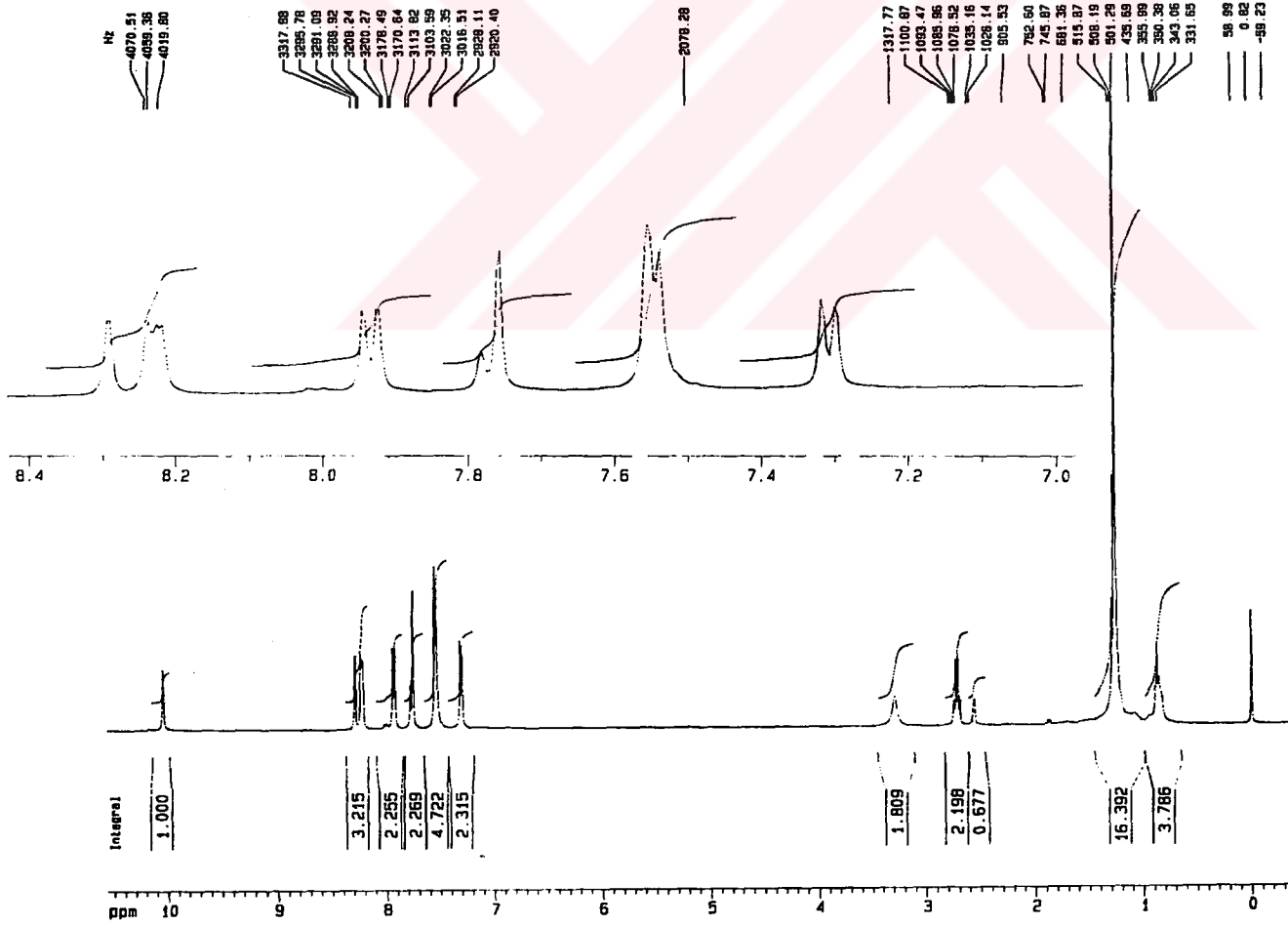
8.20-8.30 (6,7 konumundaki protonlar, 2H, m)

8.30 (4 konumundaki proton, 1H, s)

10.00 (NH protonu, 1H, s)



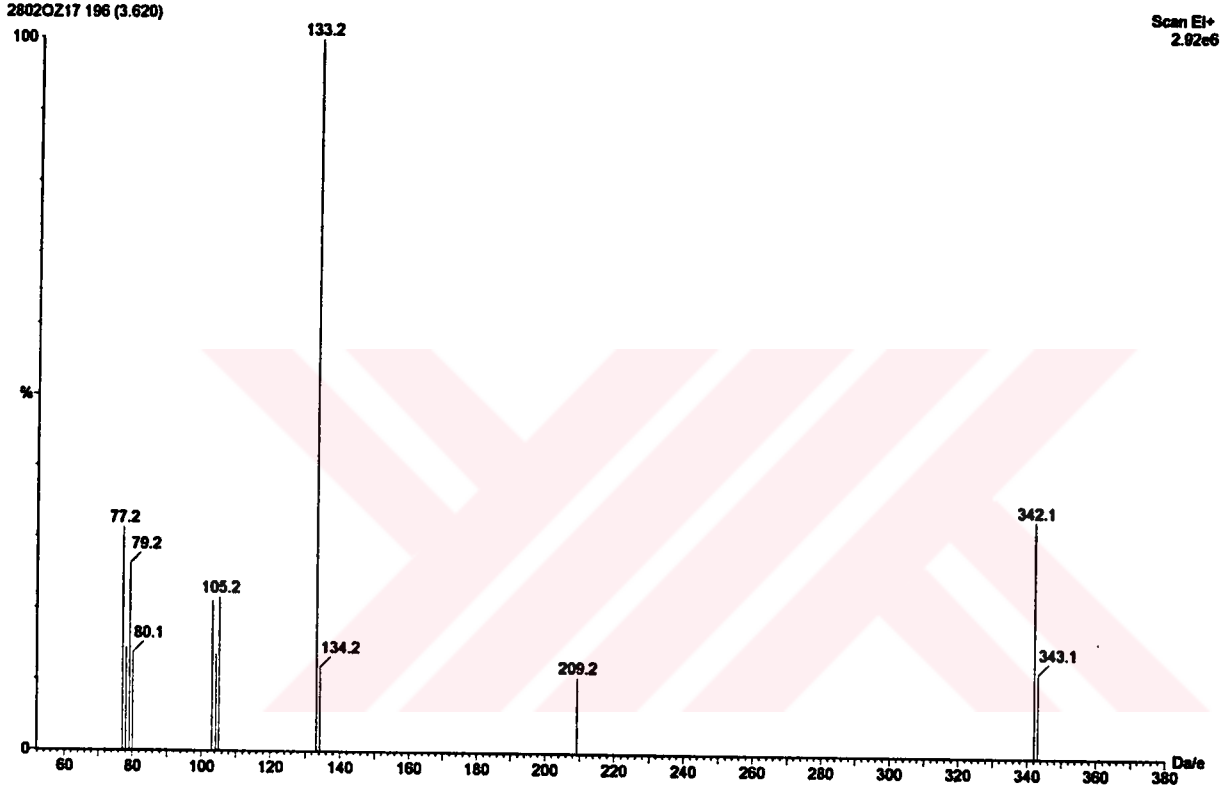
9 no'lu bileşiğin IR spektrumu



9 no'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

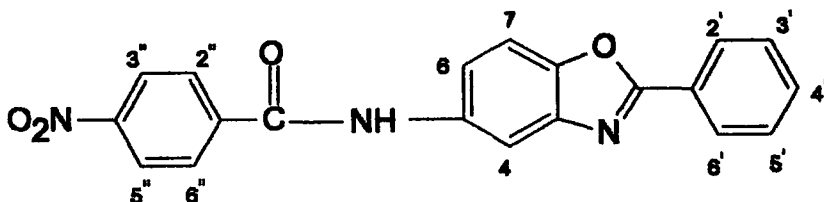
Kütle Spektrumu m/e (%X)

343 (M+1) (11.58), 342 (M⁺) (32.77), 209 (10.59), 133 (100), 105 (21.75), 104 (13.42),
77 (30.93)



9 no'lu bileşliğin kütle spektrumu

3.1.10. 5-(4-nitrobenzamido)-2-fenilbenzoksazol (10)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.167 g (0.001 mol) p-nitrobenzoik asit , 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 73.82 verimle 0.265 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 254-256°C
R_f : 0.78 (S1), 0.48 (S2)

UV Spektrumu : λ_{max} (MeOH)nm (log ϵ) : 270 (4.40), 208 (4.39)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3300	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1520-1550
=C-H gerilimi : 3060	Oksazol halka vibrasyonu : 1480
C-H gerilimi : -	C-O-C gerilimleri : 1020-1260
C=O gerilimi : 1660	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 700-960

¹H-NMR Spektrumu (Int. TMS, CDCl₃) ; δ ppm;

7.50-7.70 (2',3',4',5',6' konumundaki protonlar, 5H, m)

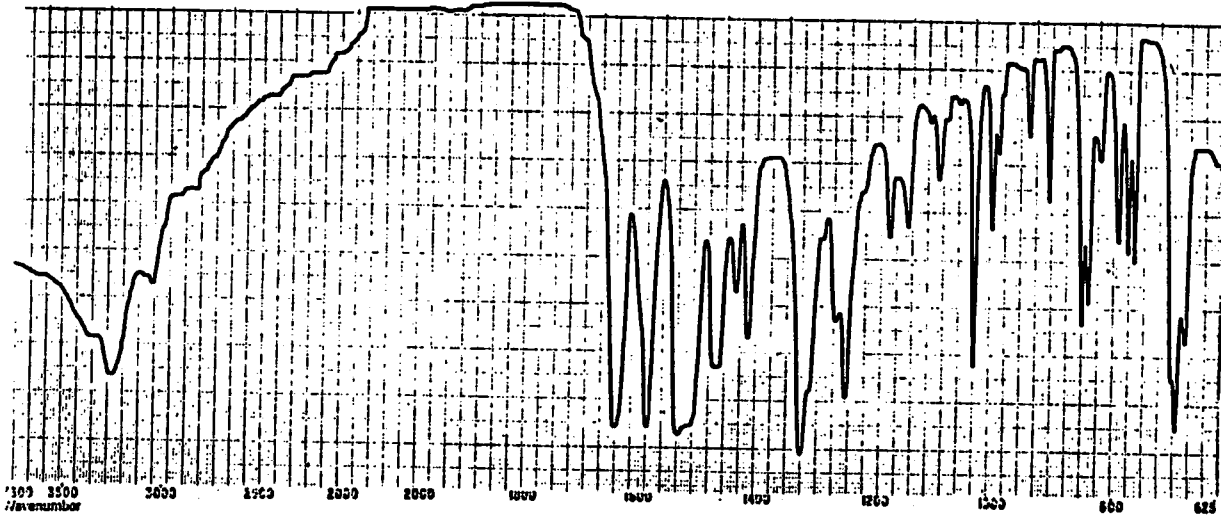
7.95 (4 konumundaki proton, 1H, s)

8.10-8.20 (3'', 5'' konumundaki protonlar, 2H, dd, $J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=8.47$)

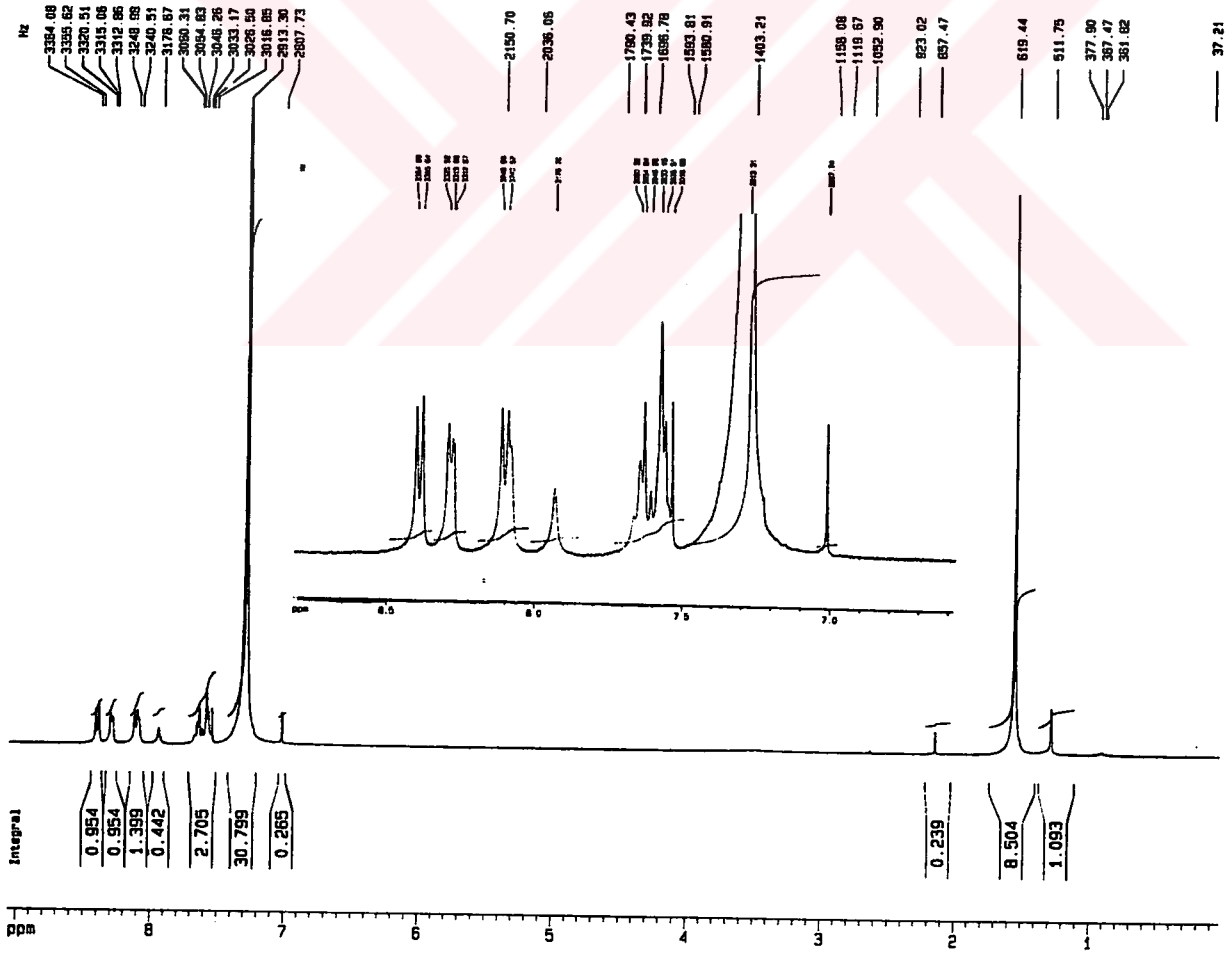
8.28-8.34 (6, 7 konumundaki protonlar, 2H, m)

8.37-8.48 (2'', 6'' konumundaki protonlar, 2H, dd, $J_{2'',3''}=J_{6'',5''}=8.45$)

Spektrumda NH protonuna alt rezonans sinyali gözlenemedi.

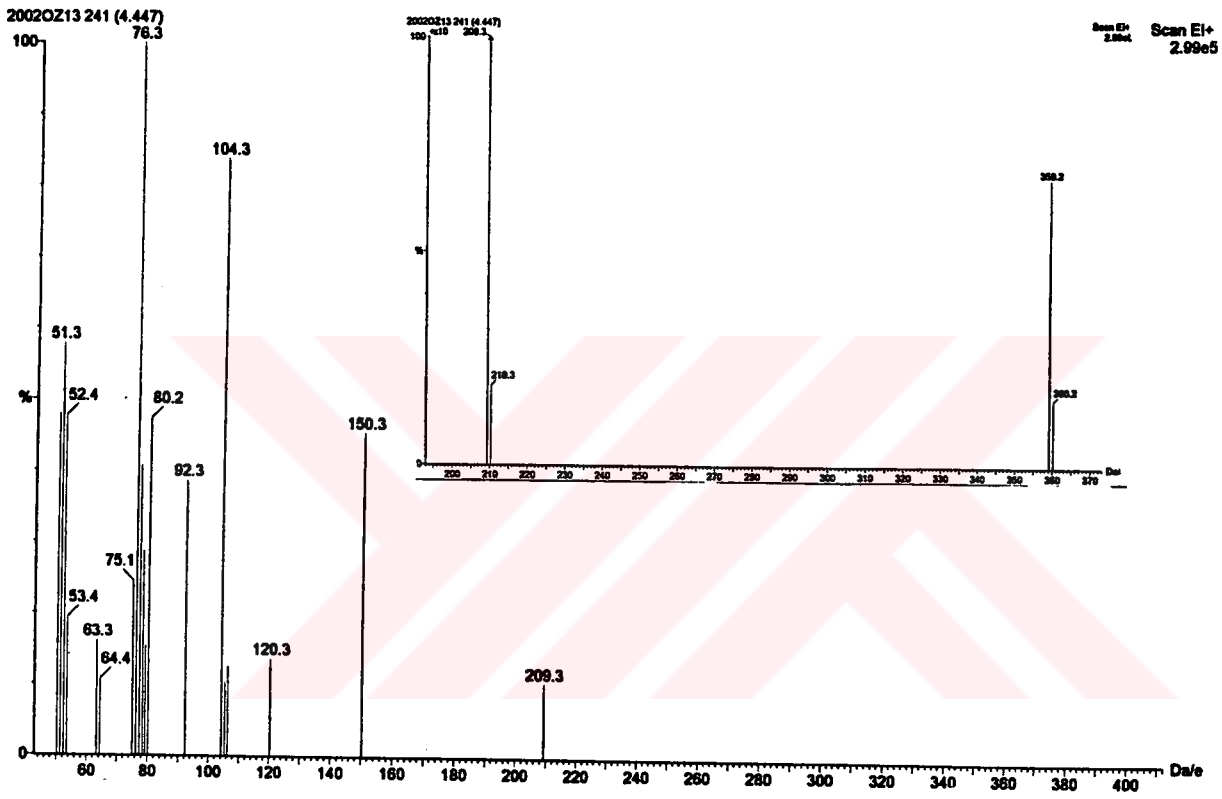


10 no'lu bileşiğin IR spektrumu

10 no'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

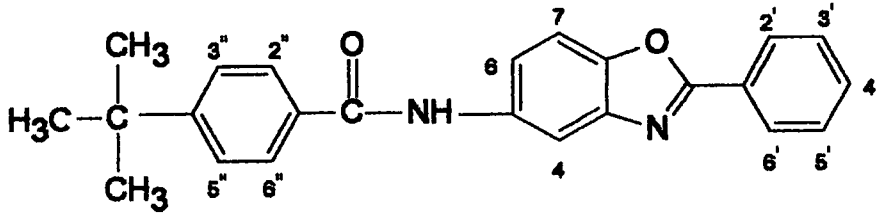
Kütle spektrumu m/e (%X)

359 (M⁺) (7.15), 209 (10.62), 150 (45.55), 120 (13.78), 106 (12.59), 105 (10.36), 104 (83.90), 92 (38.70), 77 (40.75), 76 (100), 64 (10.62), 51 (57.88)



10 no'lu bileşimin kütle spektrumu

3.1.11. 5-(4-ter-butilbenzamido)-2-fenilbenzoksazol (11)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.178 g (0.001 mol) p-ter-butilbenzoik asit , 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 81.08 verimle 0.300 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 208°C
R_f : 0.92 (S2), 0.86 (S4)

UV Spektrumu : $\lambda_{\max}$ (MeOH)nm (log ϵ) : 267 (4.37), 206 (4.35)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3340	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1540-1570
=C-H gerilimi : 3010-3040	Oksazol halka vibrasyonu : 1485
C-H gerilimi : 2860-2960	C-O-C gerilimleri : 1030-1280
C=O gerilimi : 1670	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 710-970

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

0.90 (ter-butil protonları, 9H, s)
7.05-7.14 (3'', 5'' konumundaki protonlar, 2H, dd, $|J_{3'',2''}| = |J_{5'',6''}| = 8.05$)
7.15-7.40 (2', 3', 4', 5', 6' konumundaki protonlar, 5H, m)
7.55-7.60 (2'', 6'' konumundaki protonlar, 2H, dd, $|J_{2'',3''}| = |J_{6'',5''}| = 8.12$)
7.80-7.90 (6, 7 konumundaki protonlar, 2H, m)
7.90 (4 konumundaki proton, 1H, s)
9.70 (NH protonu, 1H, s)

¹H NMR spectrum (CDCl₃) of compound 10. The x-axis represents chemical shift in ppm, ranging from 0 to 10. The spectrum shows several peaks, with integration values provided for each group of peaks.

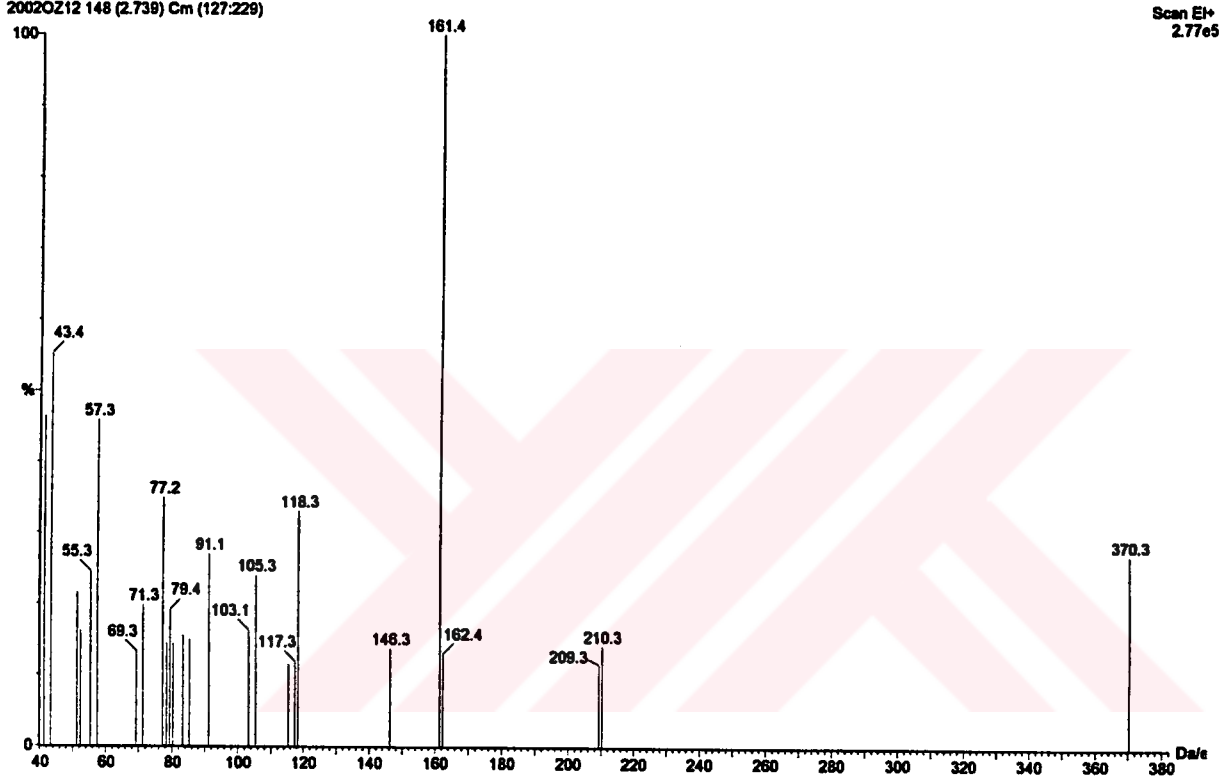
Chemical shift (ppm): 8.00, 7.80, 7.60, 7.40, 7.20, 7.00, 6.80, 4.60, 4.40, 4.20, 4.00, 3.80, 3.60, 3.40, 3.20, 3.00, 2.80, 2.60, 2.40, 2.20, 2.00, 1.80, 1.60, 1.40, 1.20, 1.00, 0.80, 0.60, 0.40, 0.20, 0.00.

Integration values (from left to right): 1.000, 3.053, 2.112, 1.097, 1.189, 6.752, 10.317, 3.396, 26.858, 4.348.

11 no'lu bileşğin ¹H-NMR spektrumu

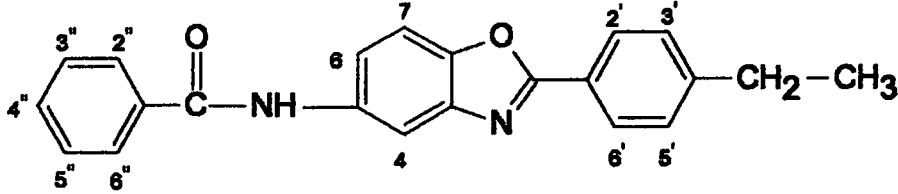
Kütle Spektrumu m/e (%X)

370 (M⁺) (27.15), 210 (14.28), 209 (11.51), 161 (100), 146 (13.89), 118 (33.16), 105 (24.12), 78 (14.60), 77 (35.02), 51 (21.62)



11 no'lu bileşliğin kütle spektrumu

3.1.12. 5-benzamido-2-(4-etilfenil)benzoksazol (12)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.122 g (0.001 mol) benzolk asit, 0.238 g (0.001 mol) 2-(4-etilfenil)-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 58.48 verimle 0.200 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 209-210°C
R_f : 0.88(S1), 0.73 (S2)

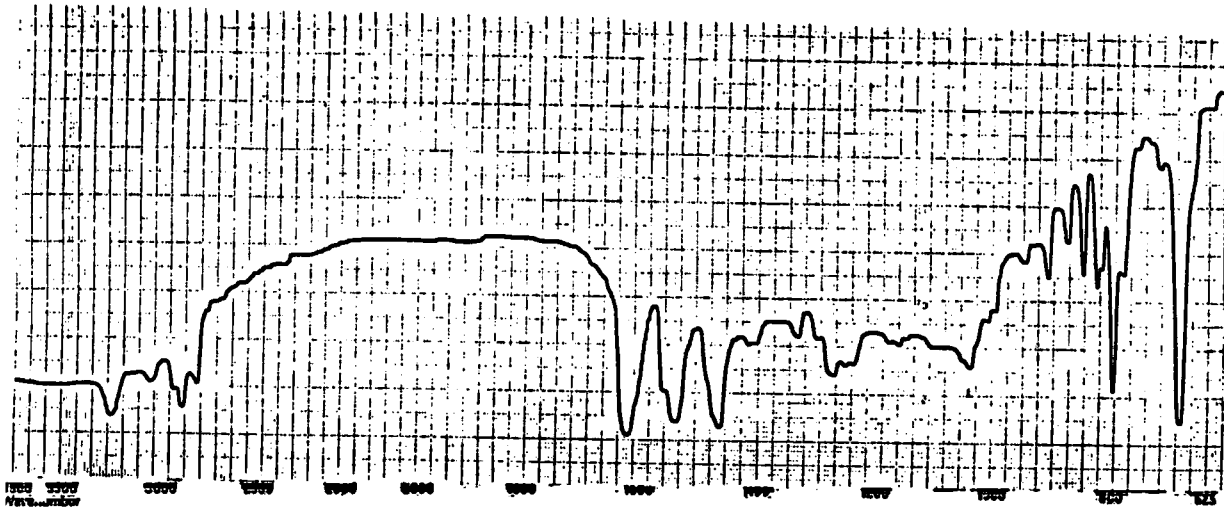
UV Spektrumu : $\lambda_{\max}$ (MeOH)nm (log ϵ) : 313 (4.03), 270 (4.11), 206 (4.09)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

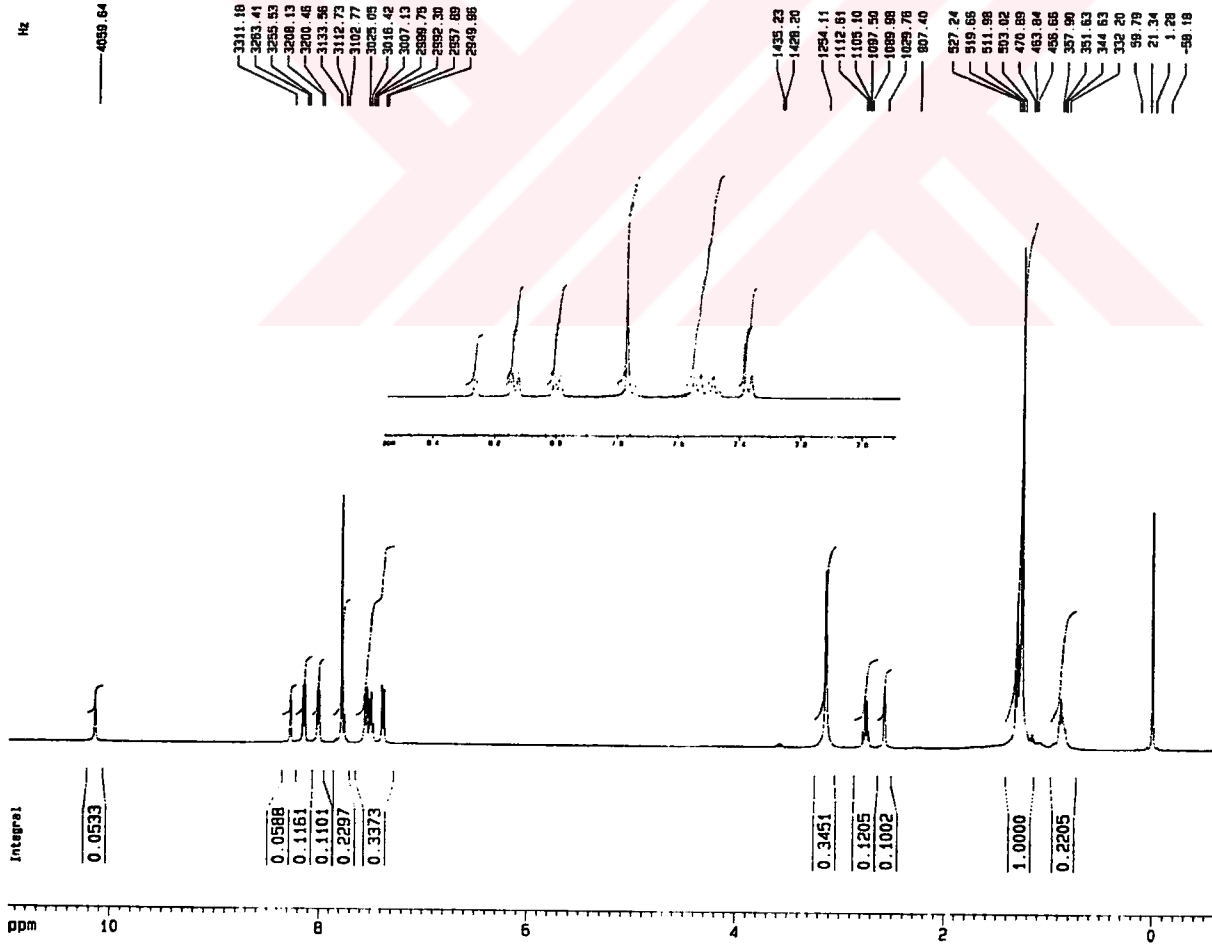
N-H gerilimi : 3300	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1550-1580
=C-H gerilimi : 3060-3100	Oksazol halka vibrasyonu : 1480
C-H gerilimi : 2860-2940	C-O-C gerilimleri : 1060-1290
C=O gerilimi : 1640	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 700-970

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

1.24-1.32 (CH₃ protonları, 3H, t, J=7.60)
2.70-2.78 (CH₂ protonları, 2H, q, J=7.60)
7.35-7.40 (3', 5' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{3',2'}=J_{5',6'}=7.93)
7.47-7.50 (2',6' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{2',3'}=J_{6',5'}=7.38)
7.50-8.02 (2'',3'',4'',5'',6'' konumundaki protonlar, 5H, m)
8.12-8.16 (6,7 konumundaki protonlar, 2H, d, J=7.88)
8.26 (4 konumundaki proton, 1H, s)
10.10 (NH protonu, 1H, s)

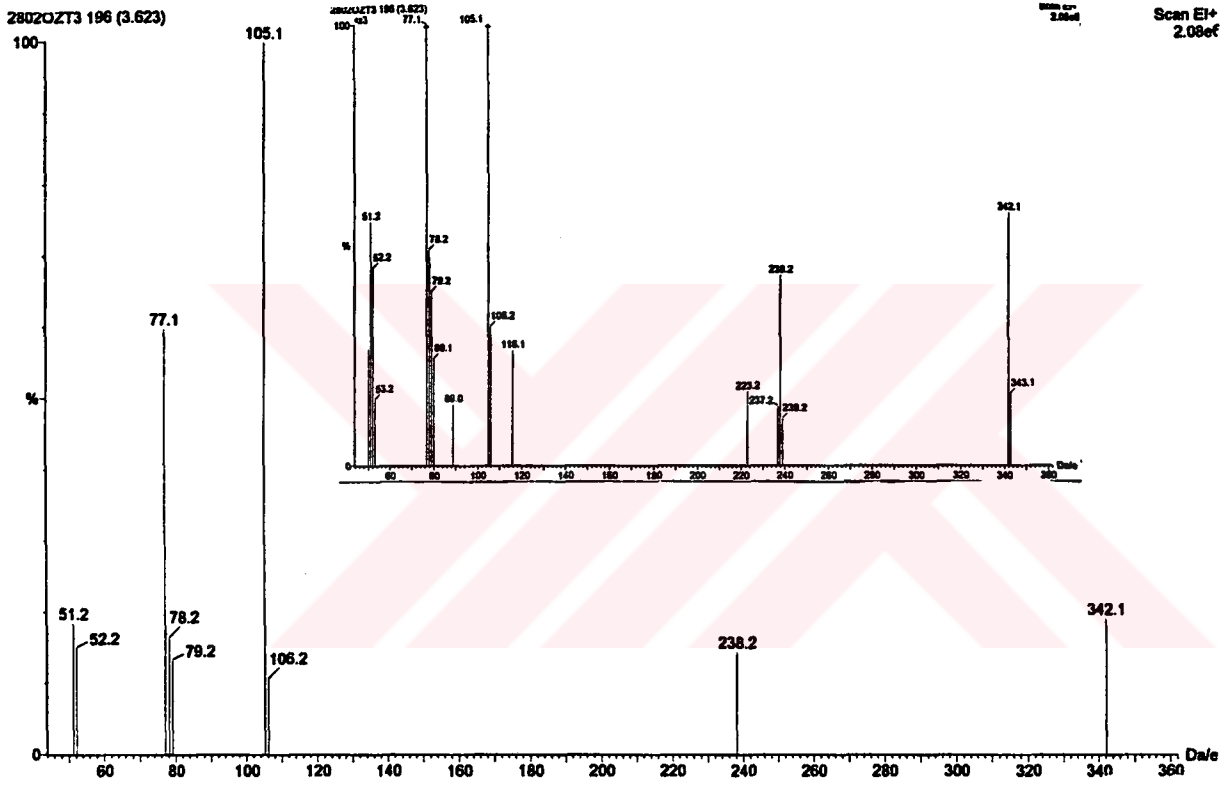


12 no'lu bileşiğin IR spektrumu

12 no'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

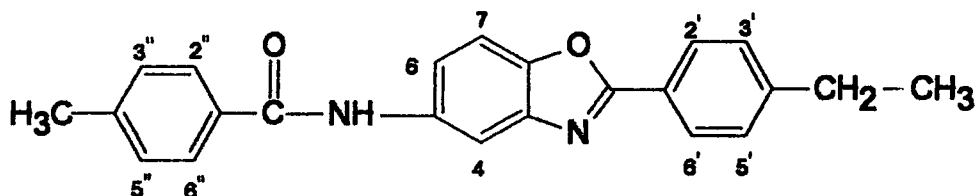
Kütle Spektrumu m/e (%X)

342(M⁺) (19.09), 238 (14.37), 106 (10.53), 105 (100), 78 (16.34), 77 (59.84), 51 (18.50)



12 no'lu bileşğin kütle spektrumu

3.1.13. 5-(4-metilbenzamido)-2-(4-etilfenil)benzoksazol (13)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.136 g (0.001 mol) 4-metilbenzolk asit , 0.238 g (0.001 mol) 2-(4-etilfenil)-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 56.18 verimle 0.200 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 190-191°C
R_f : 0.90 (S1), 0.78 (S2)

UV Spektrumu : λ_{max} (MeOH)nm (log ϵ) : 314 (4.31), 269 (4.41), 207 (4.39)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3300	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1550-1580
=C-H gerilimi : 3080-3100	Oksazol halka vibrasyonu : 1480
C-H gerilimi : 2860-2960	C-O-C gerilimleri : 1030-1280
C=O gerilimi : 1650	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 700-970

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃ , DMSO-d₆) ; δ ppm;

1.25-1.35 (etil grubundaki CH₃ protonları, 3H, t, J=6.37)

2.40 (CH₃ protonları, 3H, s)

2.70-2.78 (CH₂ protonları, 2H, q, J=7.45)

7.24-7.30 (3', 5' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{3',2'}=J_{5',6'}=7.88)

7.30-7.40 (2', 6' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{2',3'}=J_{6',5'}=8.06)

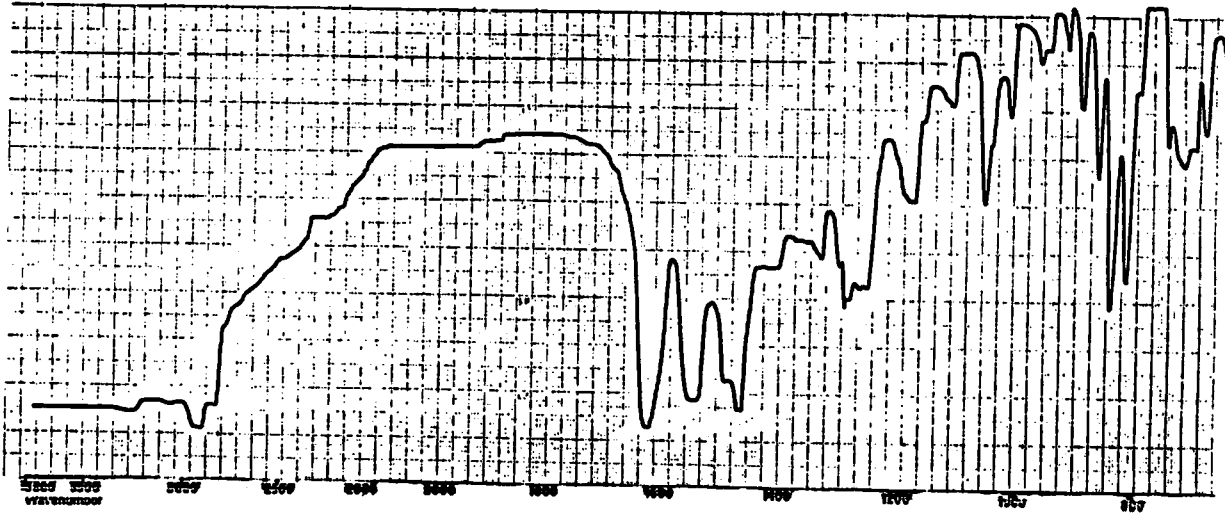
7.48-7.78 (6, 7 konumundaki protonlar, 2H, m)

7.87-7.95 (3'', 5'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=7.96)

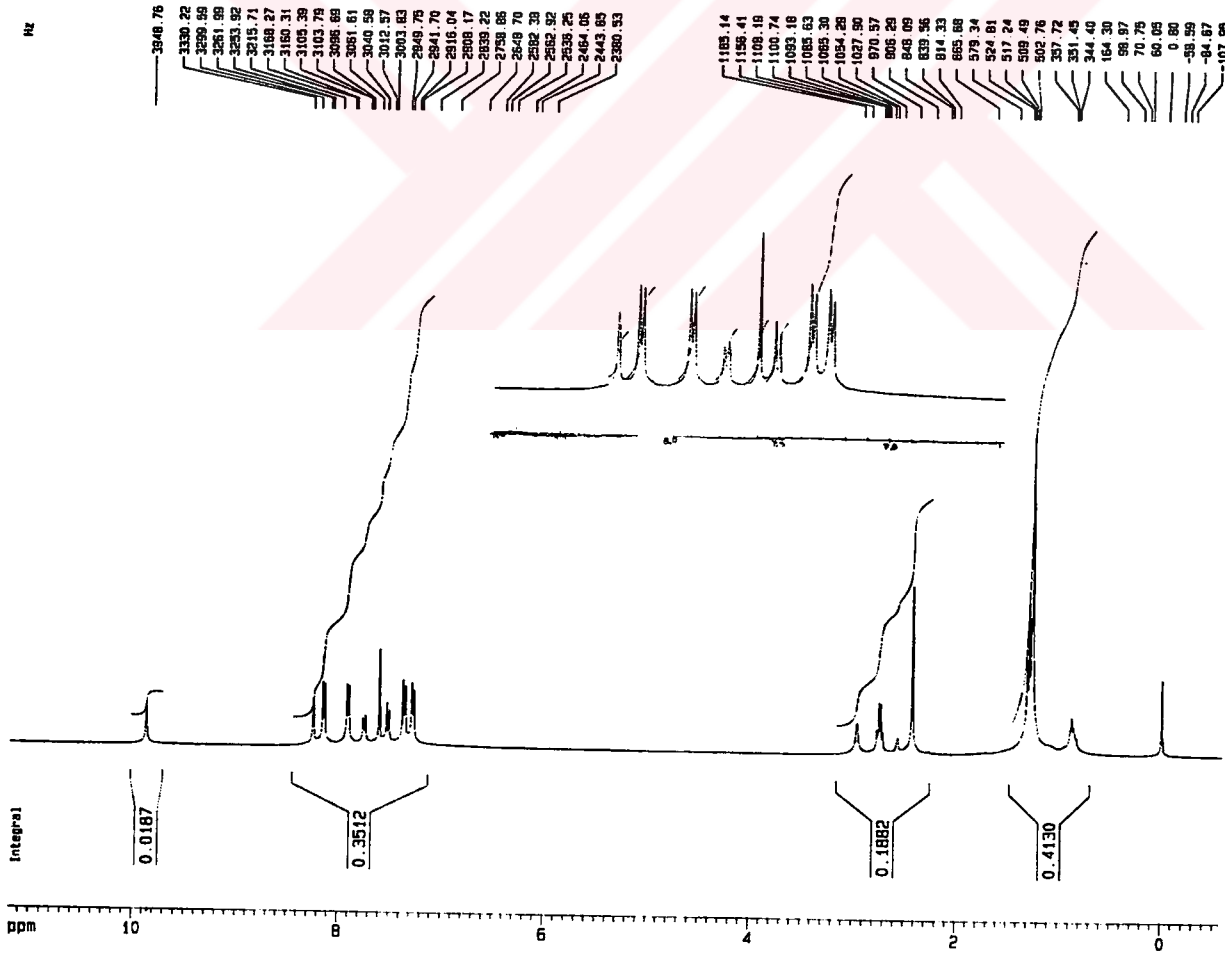
8.11-8.17 (2'', 6'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{2'',3''}=J_{6'',5''}=8.07)

8.24 (4 konumundaki proton, 1H, s)

9.85 (NH protonu, 1H, s)

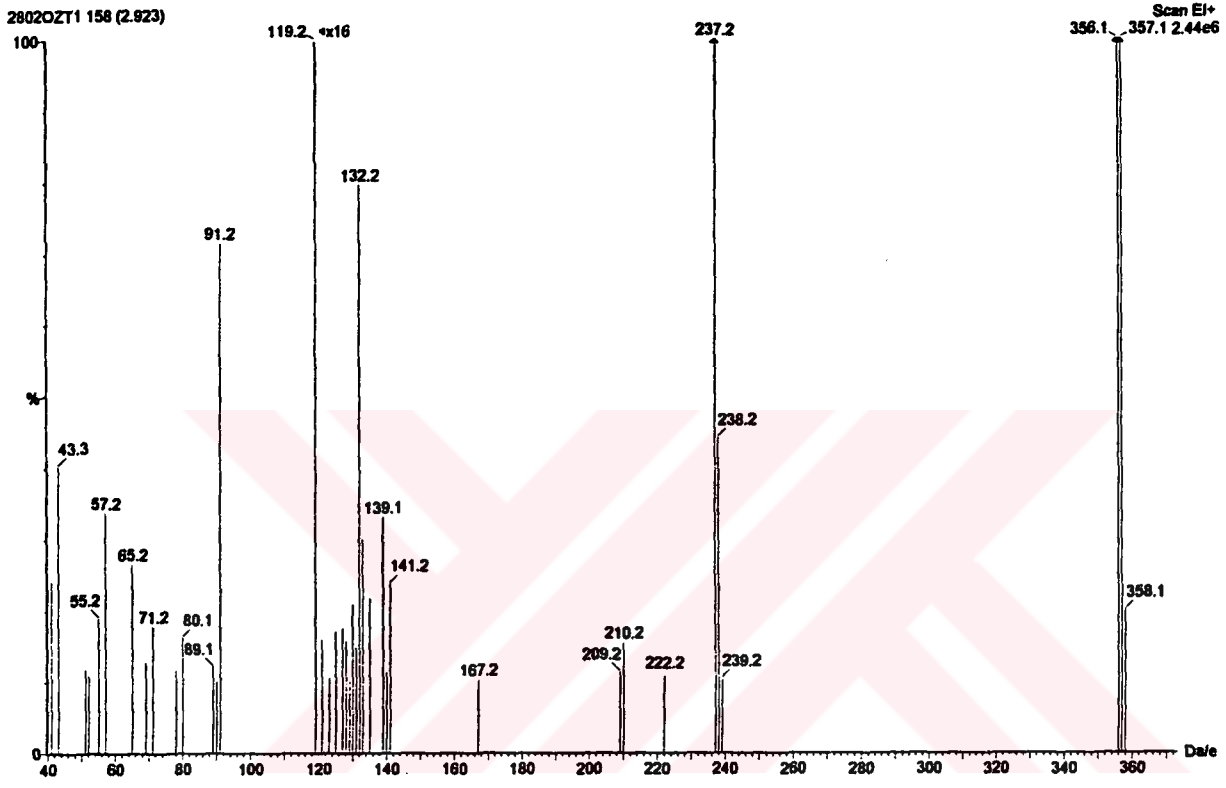


13 no'lu bileşiğin IR spektrumu

13 no'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

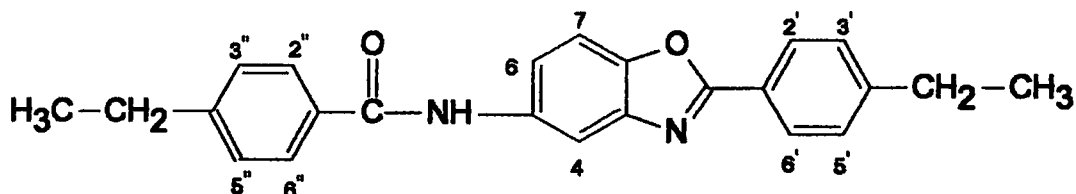
Kütle Spektrumu m/e (%X)

356(M⁺) (24.33), 119 (100), 91 (71.81), 90 (10.65), 78 (11.74), 65 (26.68), 51(11.91)



13 no'lu bileşliğin kütle spektrumu

3.1.14. 5-(4-etilbenzamido)-2-(4-etilfenil)benzoksazol (14)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.150 g (0.001 mol) 4-etilbenzolk asit , 0.238 g (0.001 mol) 2-(4-etilfenil)-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 54.05 verimle 0.200 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 188°C
R_f : 0.87 (S2), 0.74 (S4)

UV Spektrumu : λ_{max} (MeOH)nm (log ε) : 313 (4.27), 269 (4.36), 207 (4.37)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3320	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1540-1580
=C-H gerilimi : 3020-3080	Oksazol halka vibrasyonu : 1480
C-H gerilimi : 2860-2960	C-O-C gerilimleri : 1020-1280
C=O gerilimi : 1650	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 690-960

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

1.25-1.34 (CH₃ protonları, 6H, m)

2.68-2.76 (CH₂ protonları, 4H, m)

7.27-7.31 (3', 5' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{3',2'}=J_{5',6'}=8.20)

7.31-7.36 (2', 6' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{2',3'}=J_{6',5'}=8.27)

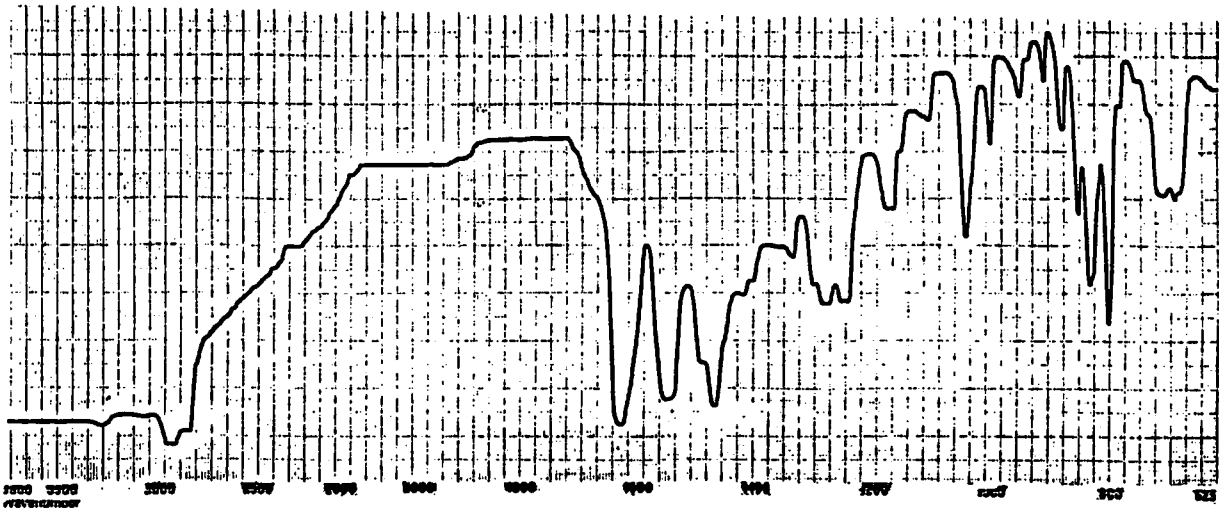
7.50-7.78 (6, 7 konumundaki protonlar, 2H, m)

7.83-7.89 (3'', 5'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=8.19)

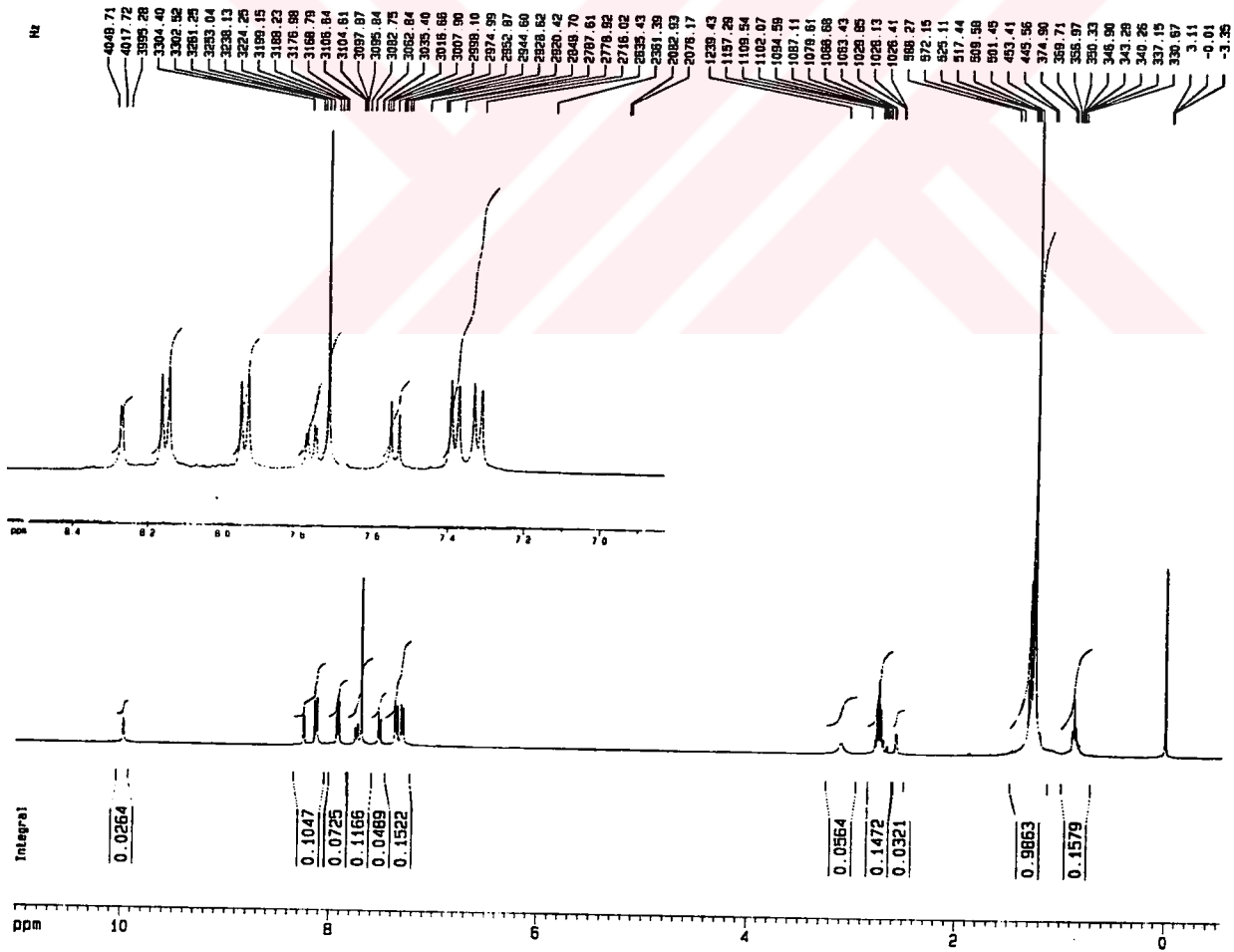
8.11-8.17 (2'', 6'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{2'',3''}=J_{6'',5''}=8.49)

8.24-8.26 (4 konumundaki proton, 1H, d, J_{4,6}=1.88)

9.90 (NH protonu, 1H, s)

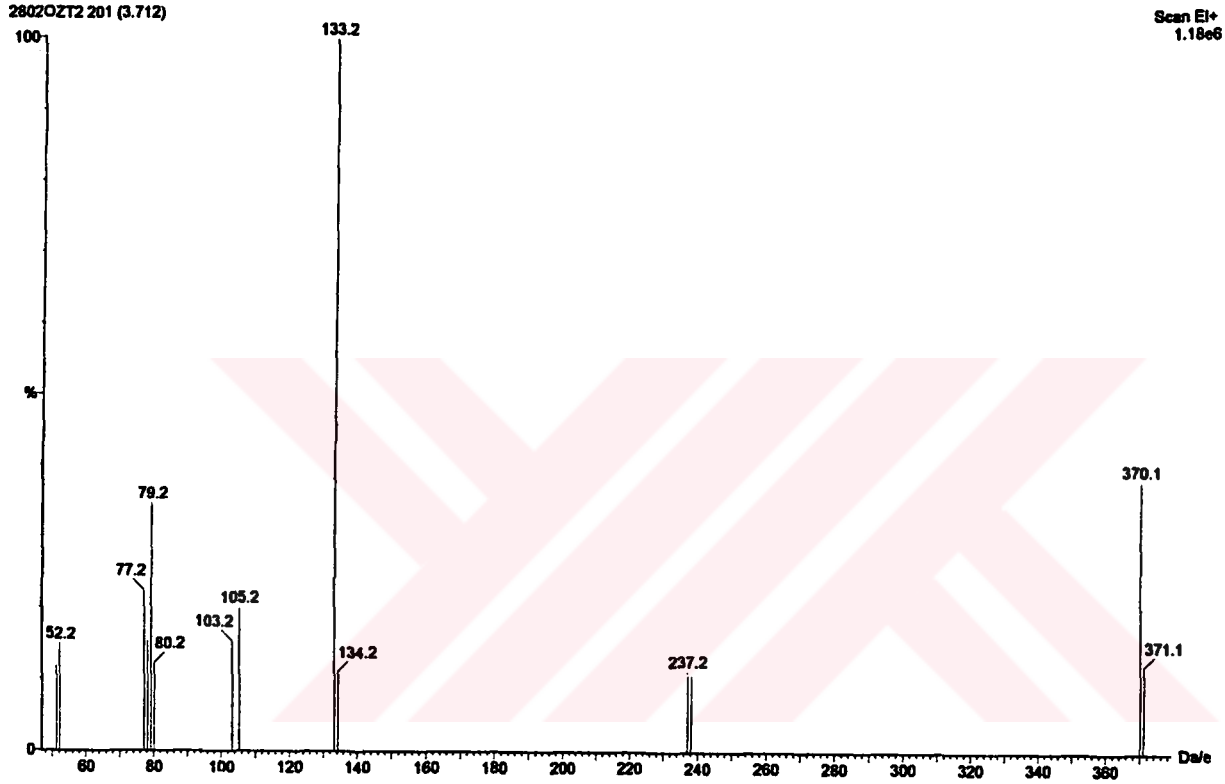


14 no'lu bileşiğin IR spektrumu

14 no'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

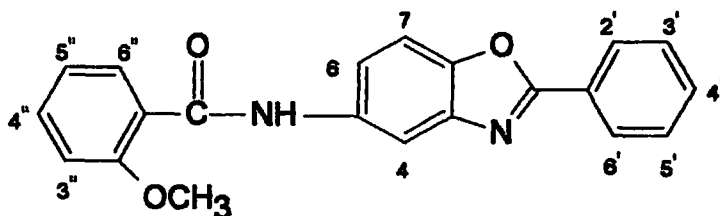
Kütle Spektrumu m/e (%X)

371 (M+1) (11.98), 370 (M⁺) (38.19), 238 (10.68), 237 (11.37), 133 (100), 105 (20.14),
78 (15.36), 77 (22.22), 51 (11.89)



14 no'lu bileşliğin kütle spektrumu

3.1.15. 5-(2-metoksibenzamido)-2-fenilbenzoksazol (15)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.152 g (0.001 mol) 2-metoksibenzolik asit , 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 87.21 verimle 0.300 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 165-166°C
R_f : 0.88 (S2), 0.76 (S4)

UV Spektrumu : λ_{max} (MeOH)nm (log ϵ) : 267 (4.36), 208 (4.45)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3380	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1550-1580
=C-H gerilimi : 3020-3080	Oksazol halka vibrasyonu : 1485
C-H gerilimi : 2880-2980	C-O-C gerilimleri : 1030-1250
C=O gerilimi : 1670	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 680-970

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃) ; δ ppm;

4.00 (OCH₃ protonları, 3H, s)

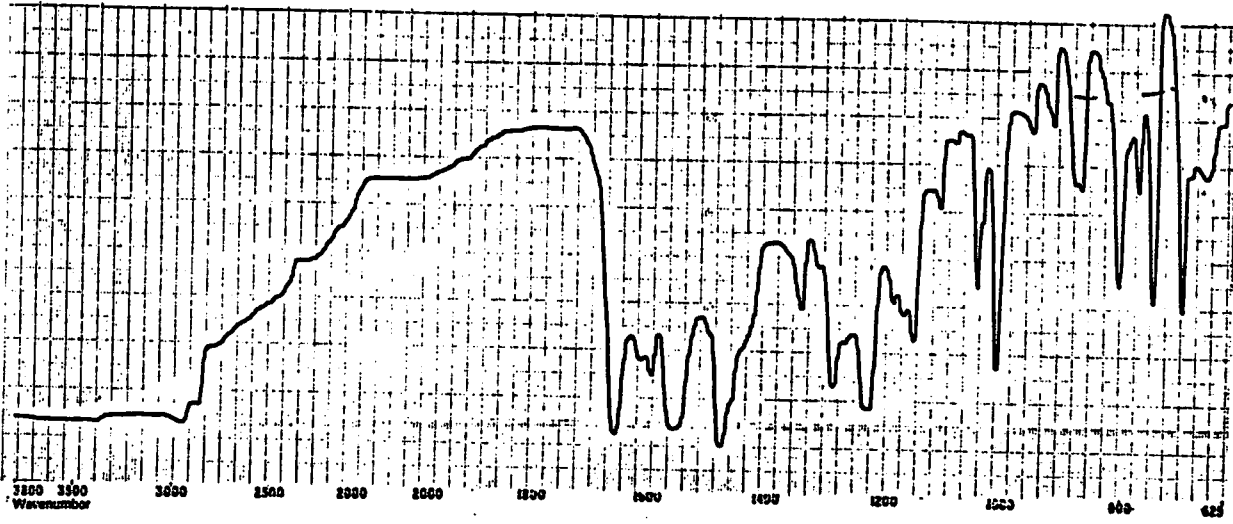
7.08-7.04 (3'' konumundaki proton, 1H, d, $J_{3'',4''}=8.33$)

7.13-7.18 (5'' konumundaki proton, 1H, t, $J_{5'',4''}=J_{5'',6''}=7.66$)

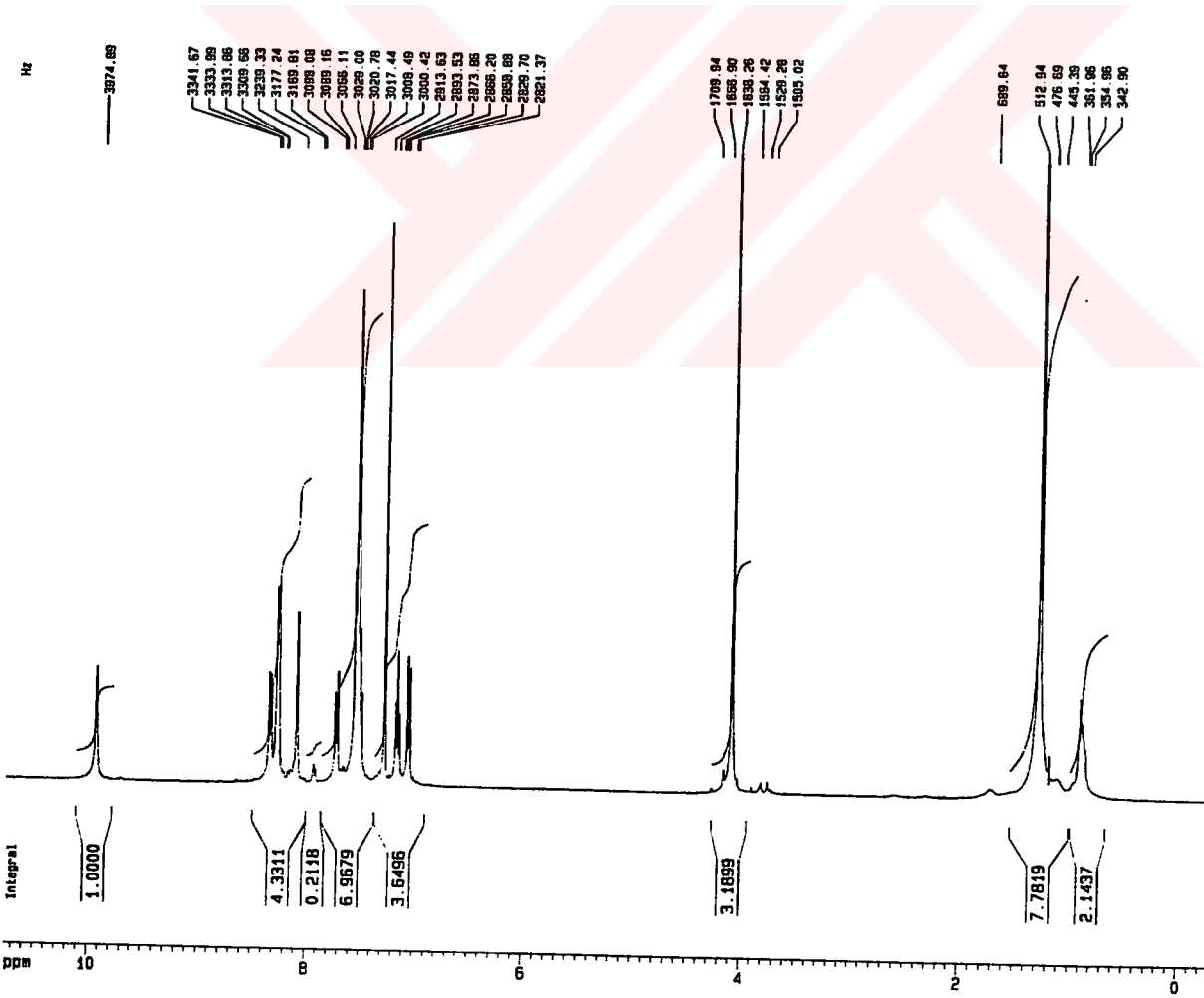
7.50-7.60 (2',3',4',5',6' konumundaki protonlar, 5H, m)

7.70-8.40 (4,6,7,4'',6'' konumundaki protonlar, 5H, m)

10.00 (NH protonu, 1H, s)

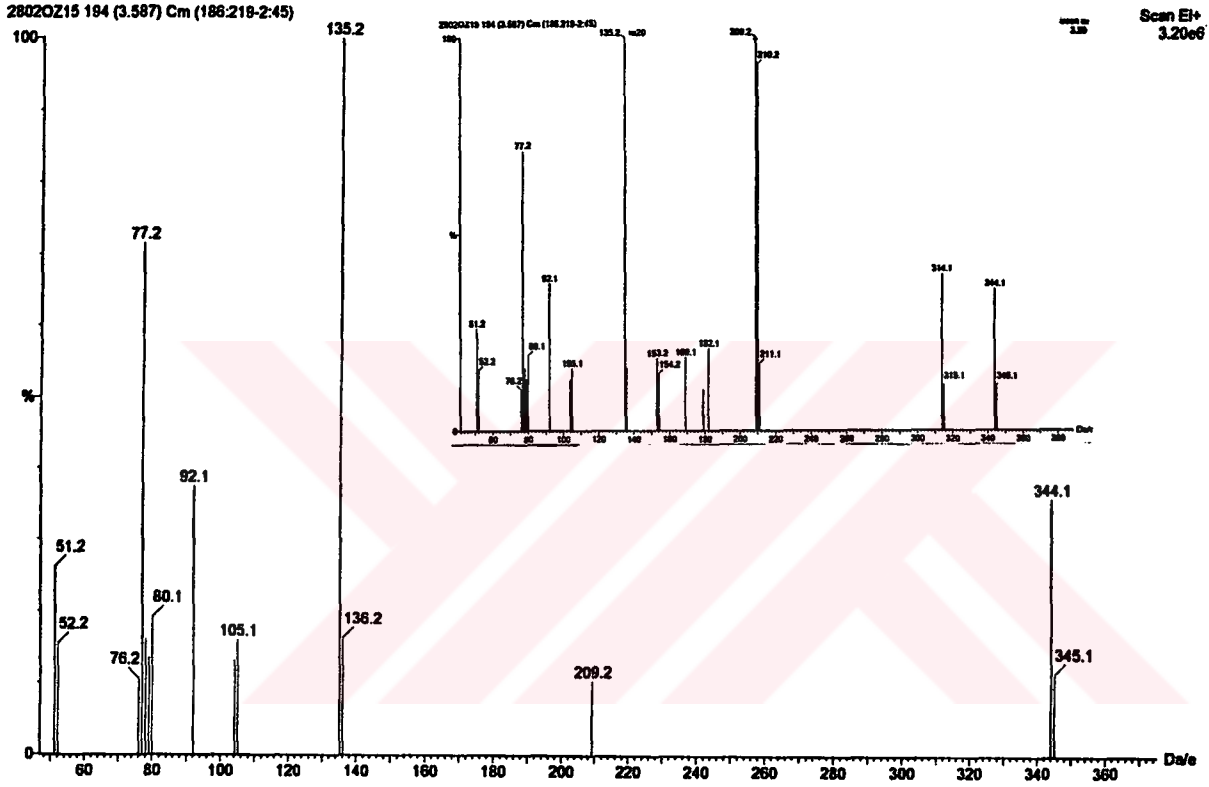


15 no'lu bileşiğin IR spektrumu

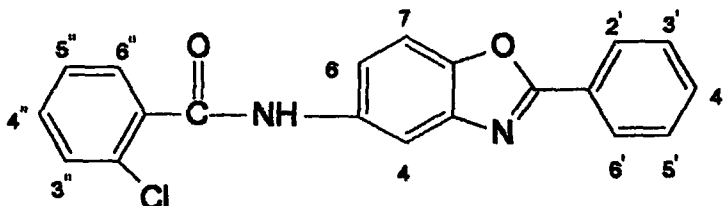
15 no'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu m/e (%X)

345 (M+1) (11.30), 344 (M⁺) (35.92), 209 (10.33), 135 (100), 105 (16.00), 104 (13.12),
78 (15.99), 77 (71.52), 76 (10.42), 51 (26.05)



15 no'lu bileşliğin kütle spektrumu

3.1.16. 5-(2-klorobenzamido)-2-fenilbenzoksazol (16)

Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.156 g (0.001 mol) 2-klorobenzoik asit , 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 57.47 verimle 0.200 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 191-192°C
R_f : 0.83 (S1), 0.69 (S2)

UV Spektrumu : λ_{max} (MeOH)nm (log ϵ) : 312 (4.21), 259 (4.33), 210 (4.42)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm^{-1} ;

N-H gerilimi : 3300	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1540-1580
=C-H gerilimi : 3060-3100	Oksazol halka vibrasyonu : 1485
C-H gerilimi : -	C-O-C gerilimleri : 1020-1270
C=O gerilimi : 1670	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 690-980

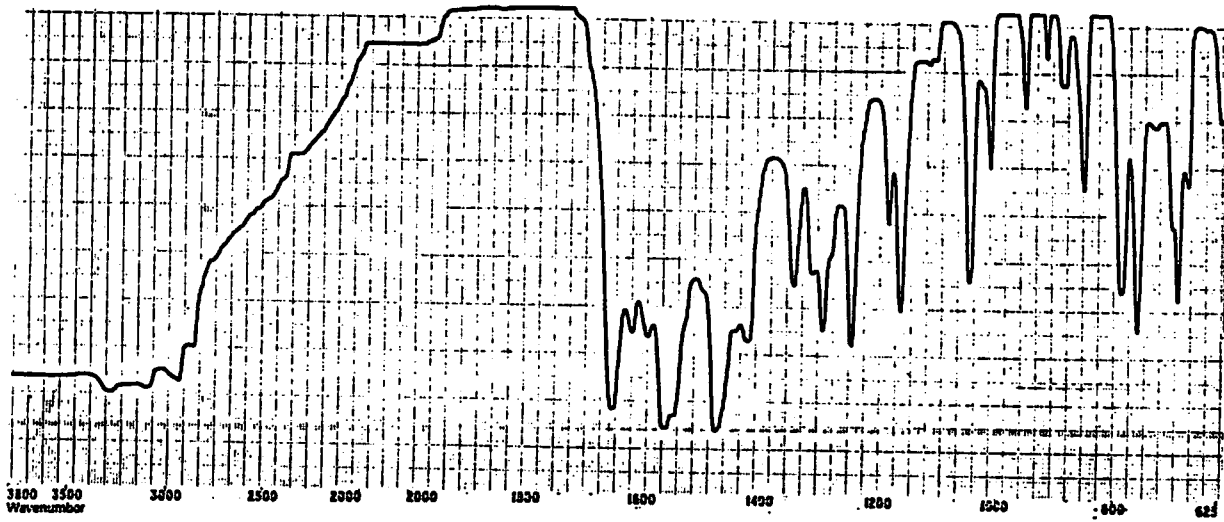
¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃) ; δ ppm;

7.30-7.70 (2',3',4',5',6' ve 3'', 5'' konumundaki protonlar, 7H, m)

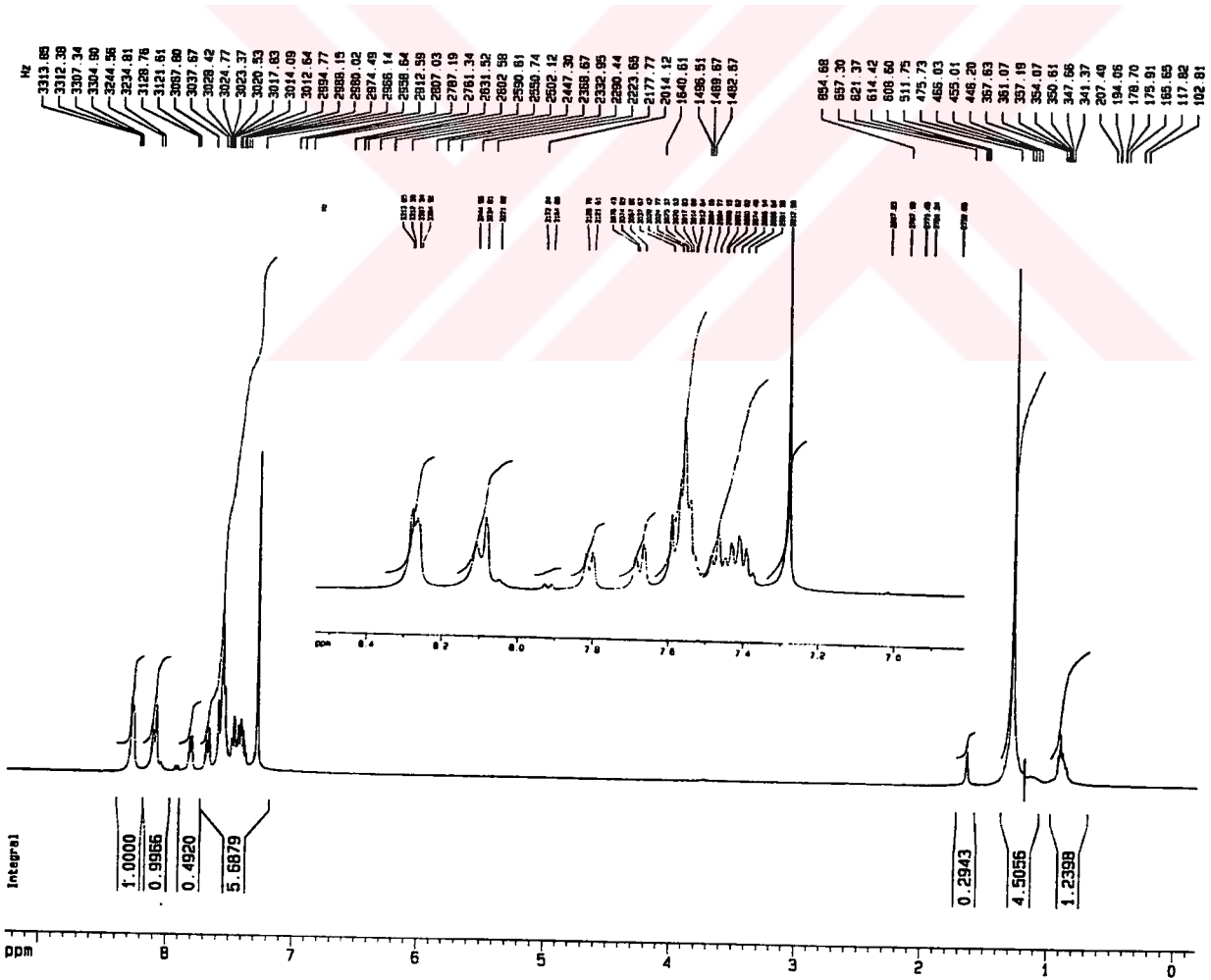
7.80-8.20 (4,6,7 konumundaki protonlar, 3H, m)

8.25-8.30 (4'',6'' konumundaki protonlar, 2H, dd, $J=6.51$, $J=1.47$)

Spektrumda NH protonuna alt rezonans sinyali gözlenemedi.

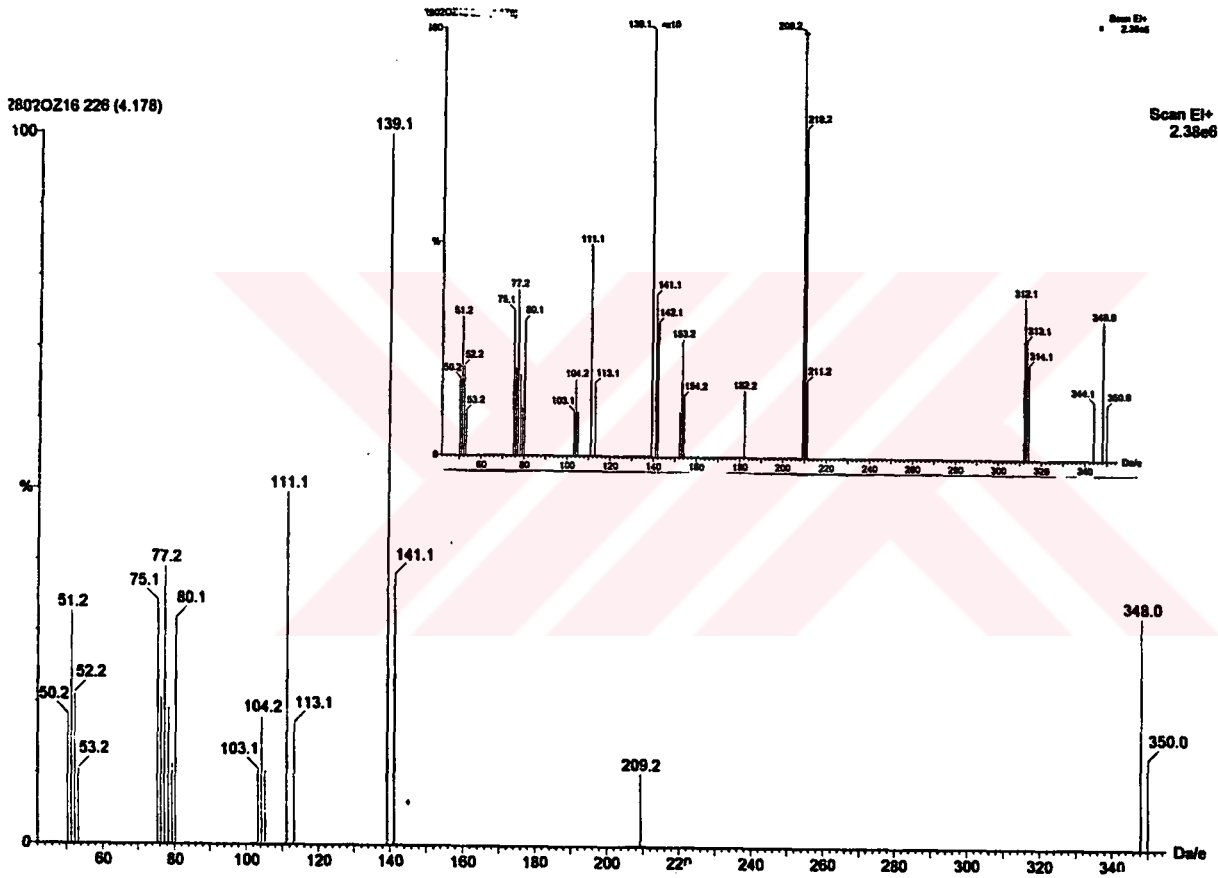


16 no'lu bileşiğin IR spektrumu

16 no'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

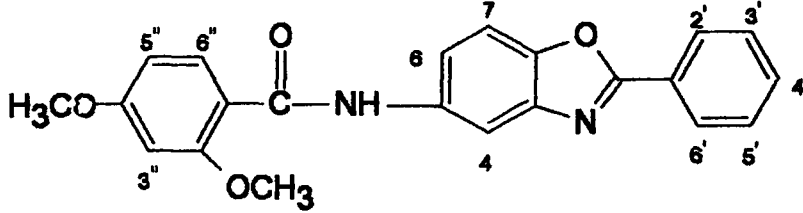
Kütle Spektrumu m/e (%X)

350 (12.59) - 348 (32.59) (M^+), 209 (10.30), 141 (37.93), 139 (100), 113 (17.07), 111 (49.66), 105 (10.47), 104 (18.10), 78 (19.14), 77 (39.14), 76 (20.69), 52 (21.21), 51 (32.76), 50 (18.10)



16 no'lu bileşliğin kütle spektrumu

3.1.17. 5-(2,4-dimetoksibenzamido)-2-fenilbenzoksazol (17)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.182 g (0.001 mol) 2,4-dimetoksibenzolik asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 53.48 verimle 0.200 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 129-130°C
R_f : 0.86 (S1), 0.79 (S2)

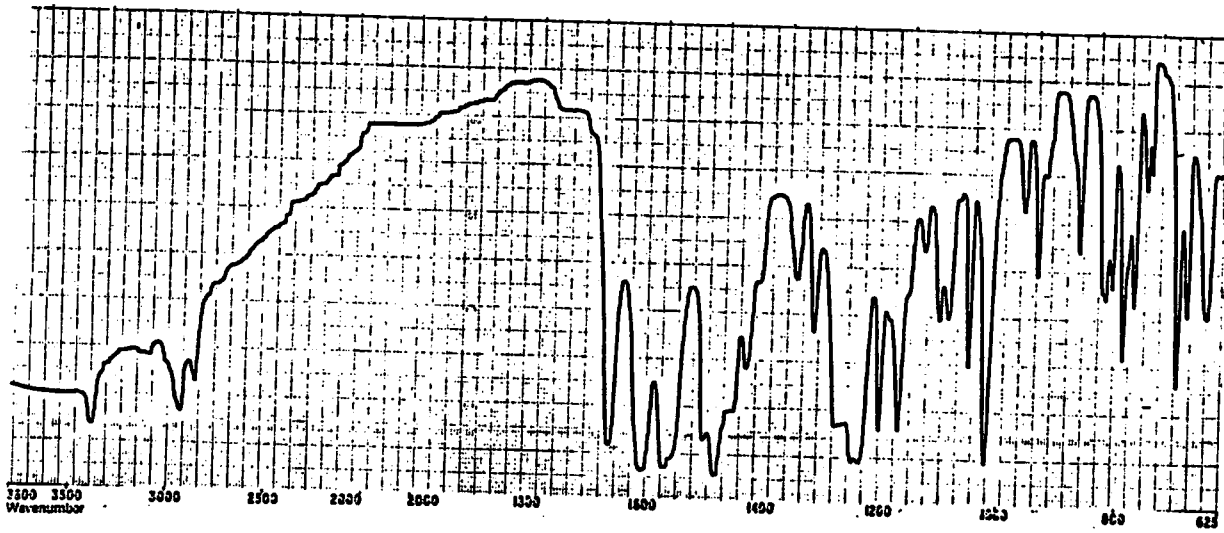
UV Spektrumu : $\lambda_{\max}$ (MeOH)nm (log ϵ) : 267 (4.51), 211 (4.52)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

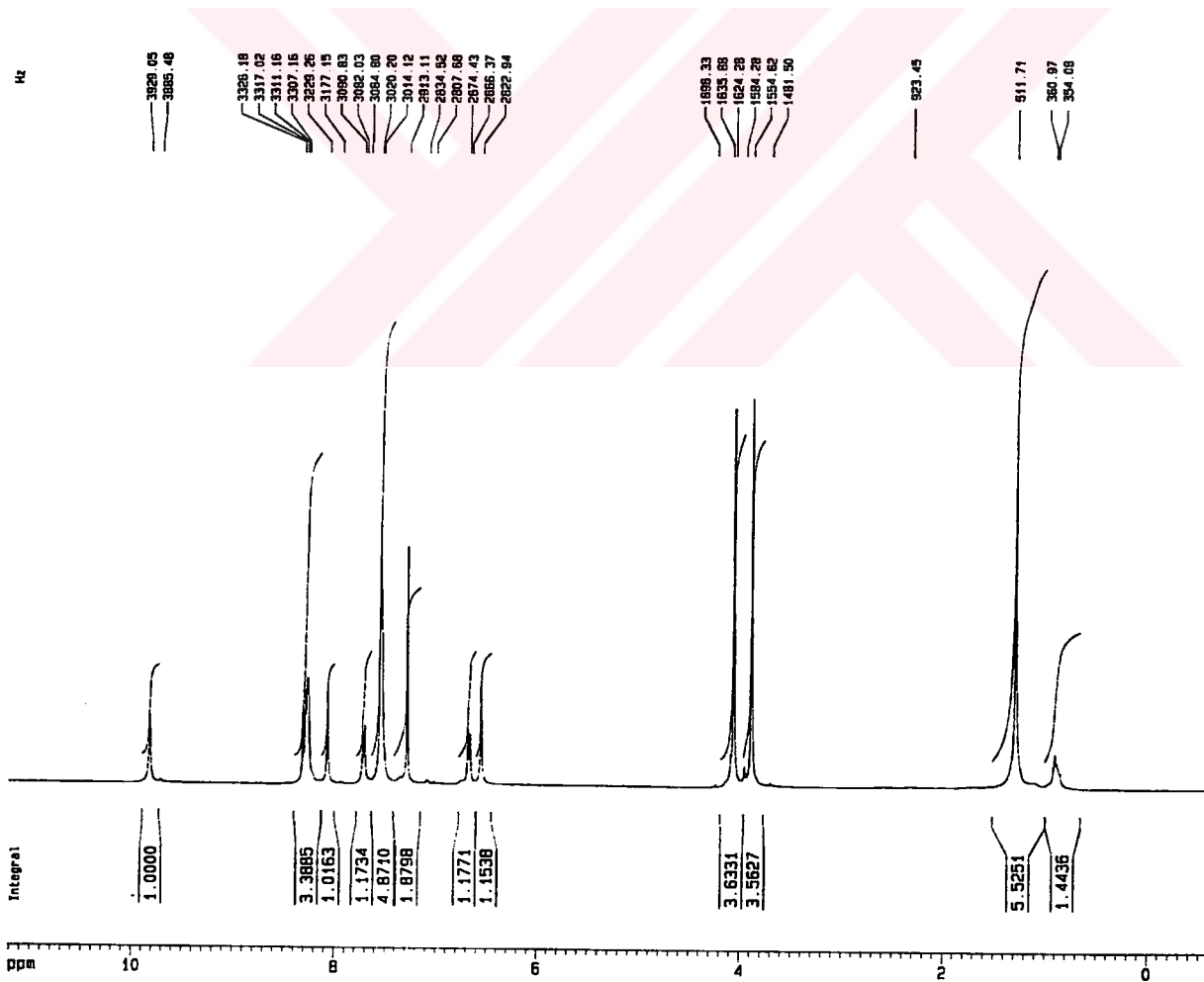
N-H gerilimi : 3380	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1540-1570
=C-H gerilimi : 3080-3100	Oksazol halka vibrasyonu : 1480
C-H gerilimi : 2850-2960	C-O-C gerilimleri : 1020-1240
C=O gerilimi : 1660	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 640-950

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃) ; δ ppm;

3.90 ve 4.10 (OCH₃ protonları, 3H'lık, 2 adet s)
6.55 (3'' konumundaki proton, 1H, s)
6.60-6.70 (5'' konumundaki proton, 1H, d, J_{5'',6''}=8.06)
7.50-7.70 (2',3',4',5', 6' konumundaki protonlar, 5H, m)
8.10 (4 konumundaki proton, 1H, s)
8.20-8.40 (6,7, 6'' konumundaki protonlar, 3H, m)
9.80 (NH protonu, 1H, s)

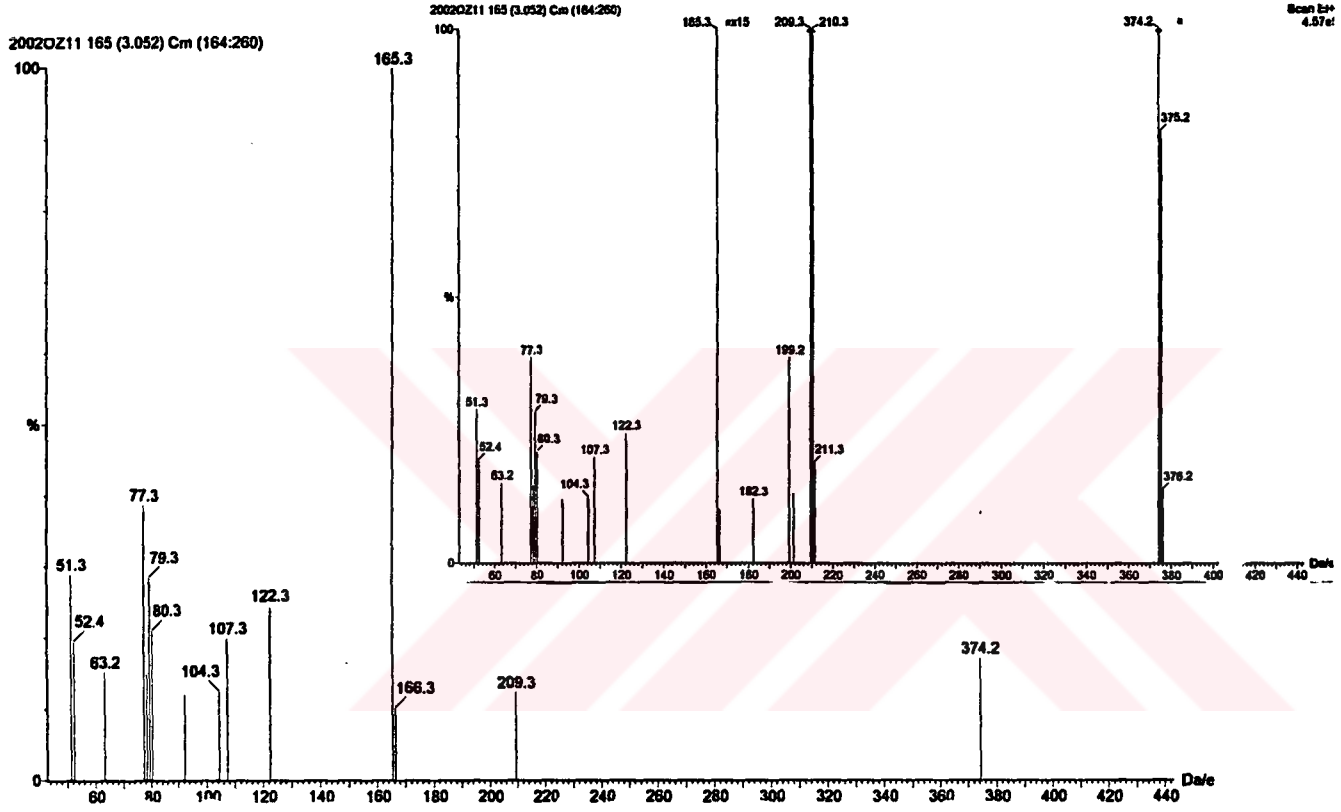


17 no'lu bileşliğin IR spektrumu

17 no'lu bileşliğin ^1H -NMR spektrumu

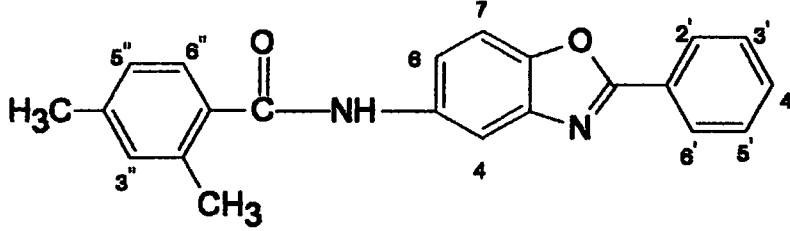
Kütle Spektrumu m/e (%X)

374 (M⁺) (17.17), 209 (12.42), 165 (100), 122 (24.61), 107 (20.03), 104 (12.47), 78 (14.94), 77 (38.85), 51 (29.10)



17 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

3.1.18. 5-(2,4-dimetilbenzamido)-2-fenilbenzoksazol (18)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.150 g (0.001 mol) 2,4-dimetilbenzolk asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 73.09 verimle 0.250 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 168-169°C
R_f : 0.73 (S2), 0.91 (S3)

UV Spektrumu : $\lambda_{\max}$ (MeOH)nm (log ϵ) : 311 (4.18), 260 (4.35), 208 (4.42)

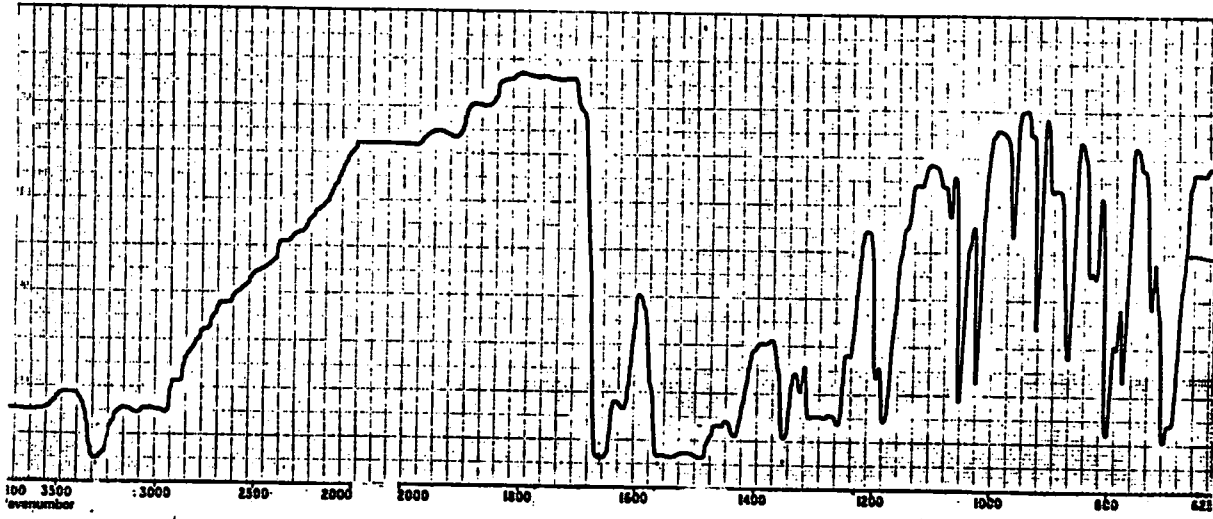
IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3300	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1500-1565
=C-H gerilimi : 3080-3120	Oksazol halka vibrasyonu : 1440
C-H gerilimi : 2860-2920	C-O-C gerilimleri : 1030-1260
C=O gerilimi : 1660	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 690-970

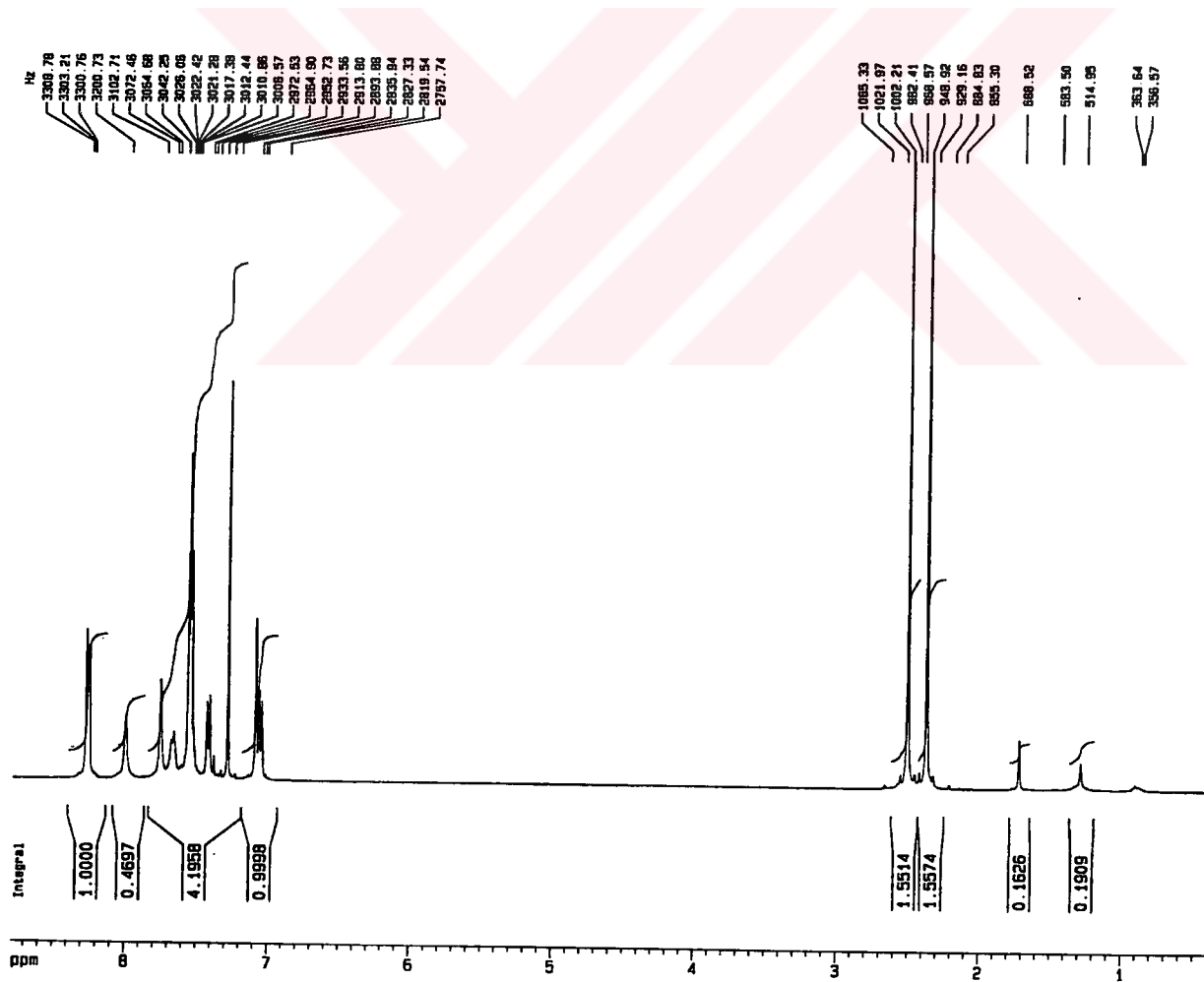
¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃) ; δ ppm;

2.36 ve 2.50 (CH₃ protonları, 3H'lık 2 adet s)
7.00-7.10 (3'', 5'' konumundaki protonlar, 2H, m)
7.40-7.45 (6'' konumundaki proton, 1H, d, $J_{6'',5''}$ =7.63)
7.50-7.80 (2',3',4',5',6' konumundaki protonlar, 5H, m)
8.00 (4 konumundaki proton, 1H, s)
8.20-8.30 (6,7 konumundaki protonlar, 2H, m)

Spektrumda NH protonuna ait rezonans sinyali gözlenemedi.

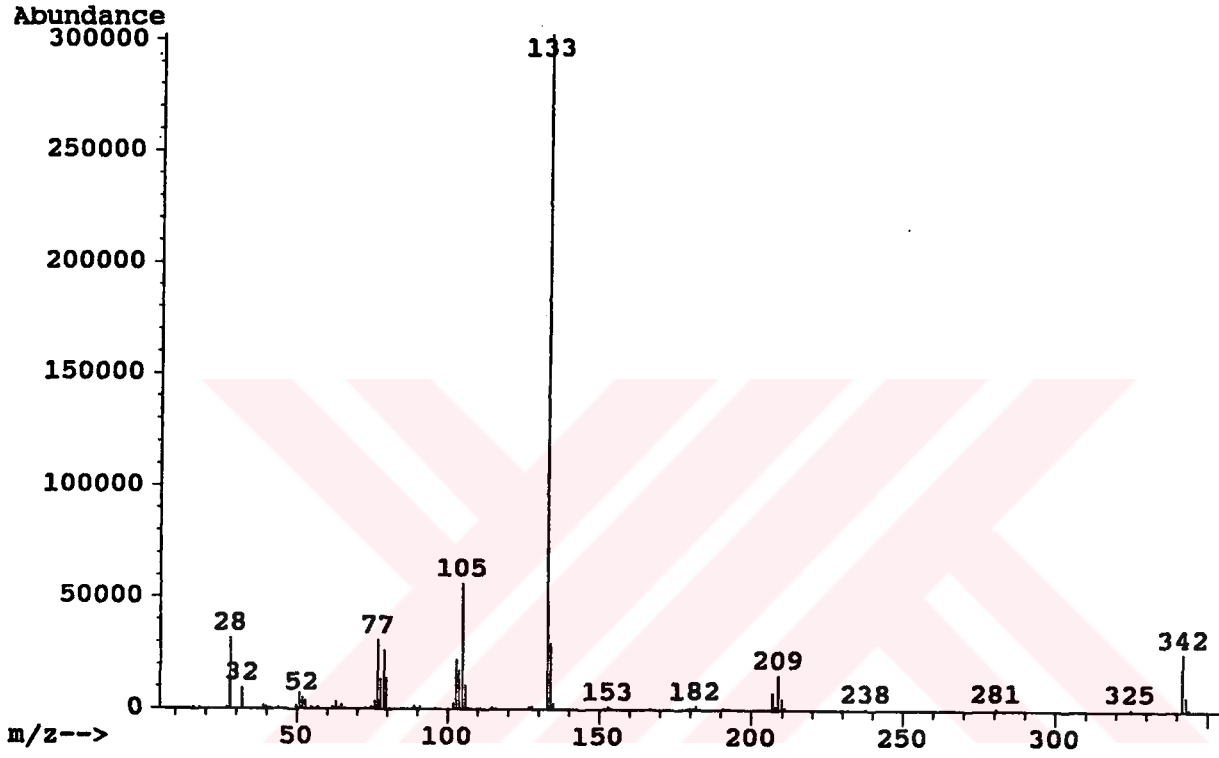


18 no'lu bileşiğin IR spektrumu

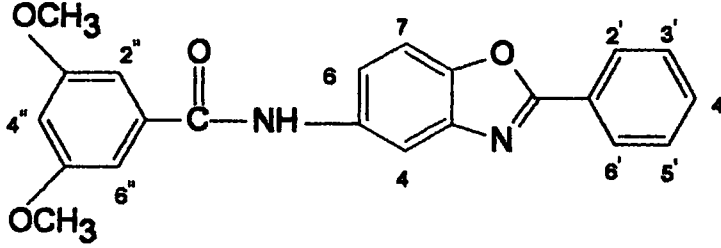
18 no'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

Kütle Spektromu m/e (%X)

342 (M⁺) (8.84), 209 (4.69), 133 (100), 105 (19.49), 104 (5.42), 77 (8.85), 51 (2.49)



18 no'lu bileşliğin kütle spektrumu

3.1.19. 5-(3,5-dimetoksibenzamido)-2-fenilbenzoksazol (19)

Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.182 g (0.001 mol) 3,5-dimetoksibenzolk asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 37.43 verimle 0.140 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 149-150°C
R_f : 0.55 (S2), 0.92 (S3)

UV Spektrumu : $\lambda_{\max}$ (MeOH)nm (log ϵ) : 268 (4.43), 212 (4.54)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3480	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1550-1570
=C-H gerilimi : 3060-3100	Oksazol halka vibrasyonu : 1480
C-H gerilimi : 2840-2940	C-O-C gerilimleri : 1040-1240
C=O gerilimi : 1650	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 690-970

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

3.85 (OCH₃ protonları, 6H, s)

6.60-6.63 (4" konumundaki proton, 1H, t, J=2.21)

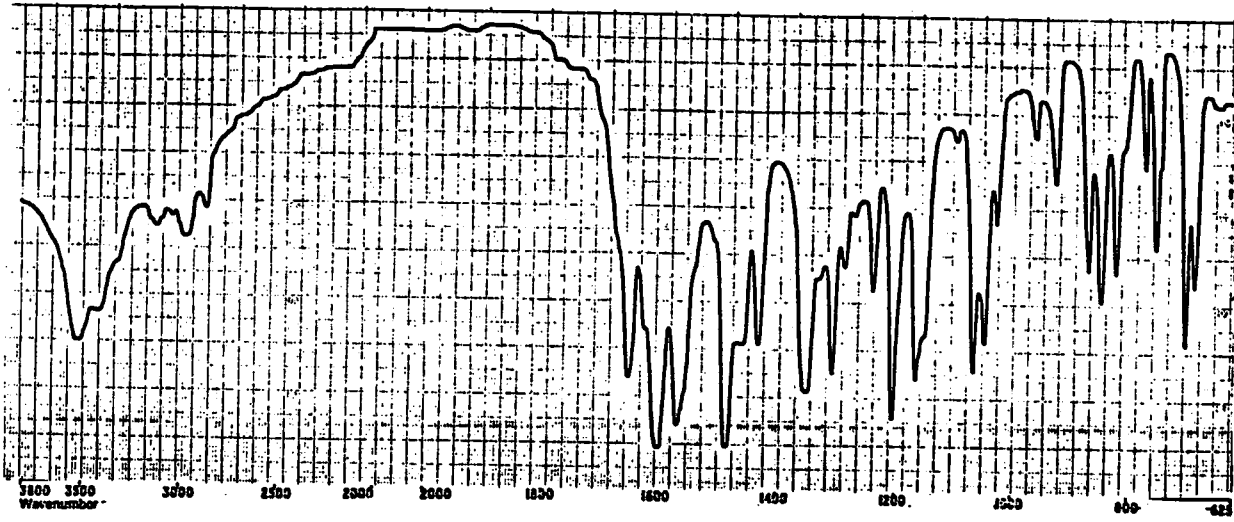
7.16-7.20 (2", 6" konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{2",4"}= 2.25, J_{6",4"}=2.04)

7.52-7.80 (2',3',4',5',6' konumundaki protonlar, 5H, m)

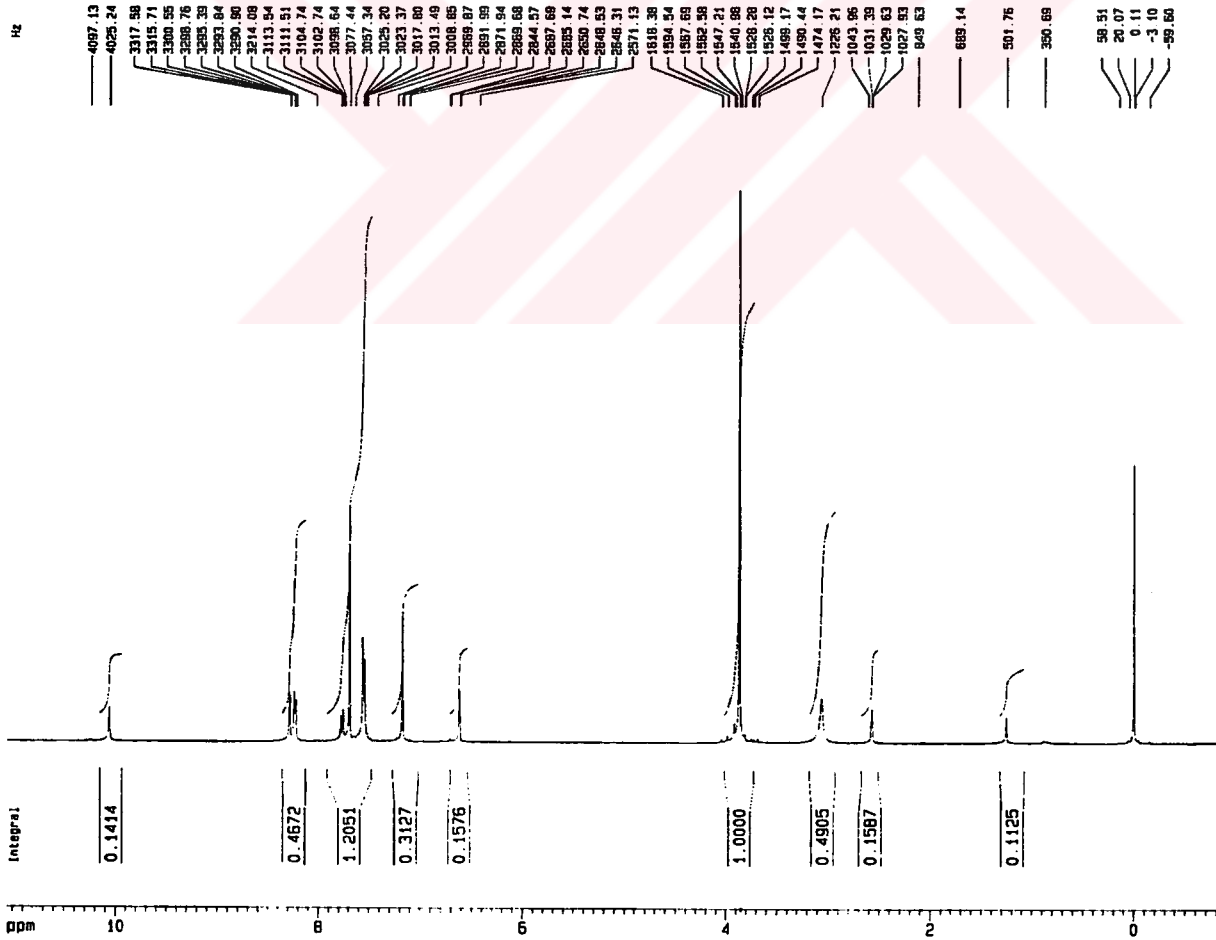
8.20-8.25 (6,7 konumundaki protonlar, 2H, m)

8.28-8.30 (4 konumundaki proton, 1H, d, J_{4,6}=1.80)

10.05 (NH protonu, 1H, s)

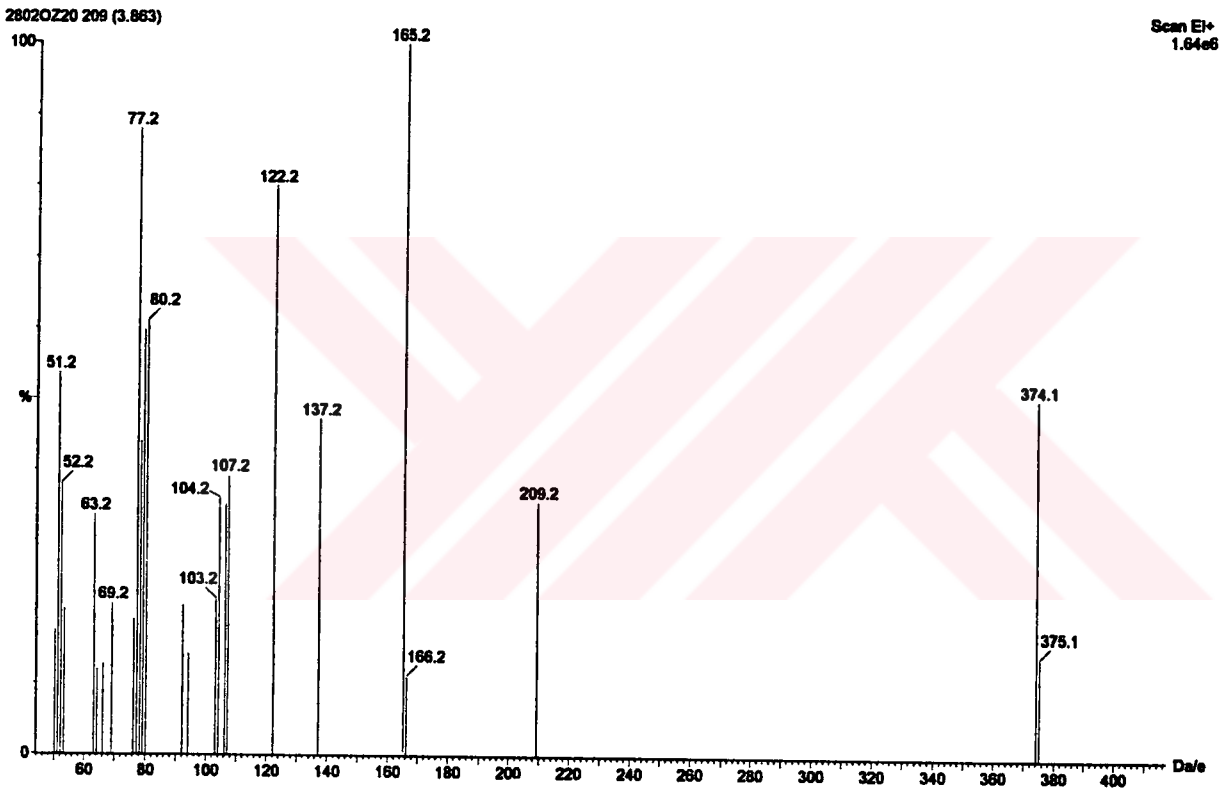


19 no'lu bileşliğin IR spektrumu

19 no'lu bileşliğin ^1H -NMR spektrumu

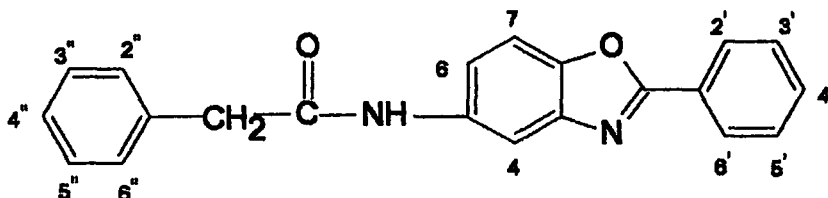
Kütle Spektrumu m/e (%X)

375 (M+1) (14.19), 374 (M⁺) (50.50), 209 (35.75), 165 (100), 137 (47.25), 122 (80.00),
 107 (39.25), 106 (35.25), 104 (36.00), 78 (44.00), 77 (88.00), 66 (12.75), 64 (12.00),
 51 (53.75)



19 no'lu bileşğin kütle spektrumu

3.1.20. 5-fenilasetamido-2-fenilbenzoksazol (20)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.136 g (0.001 mol) fenilasetik asit , 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 60.98 verimle 0.200 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 170-171°C

R_f : 0.38 (S2), 0.86 (S3)

UV Spektrumu : λ_{max} (MeOH)nm (log ϵ) : 311 (4.14), 245 (4.30), 211 (4.37)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3320

C=N, aromatik C=C gerilimleri

: 1540-1560

=C-H gerilimi : 3020-3080

Oksazol halka vibrasyonu

: 1480

C-H gerilimi : 2940-2960

C-O-C gerilimleri

: 1030-1280

C=O gerilimi : 1660

Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 690-980

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

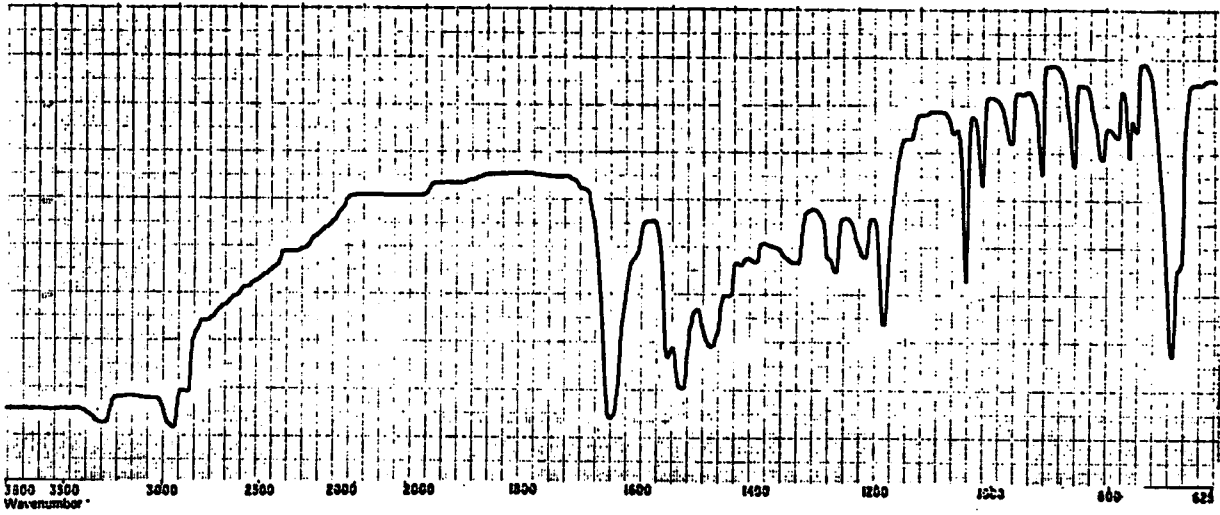
3.65 (CH₂ protonları, 2H, s)

7.20-7.60 (2',3',4',5',6' ve 2'',3'',4'',5'',6'' konumundaki protonlar, 10H, m)

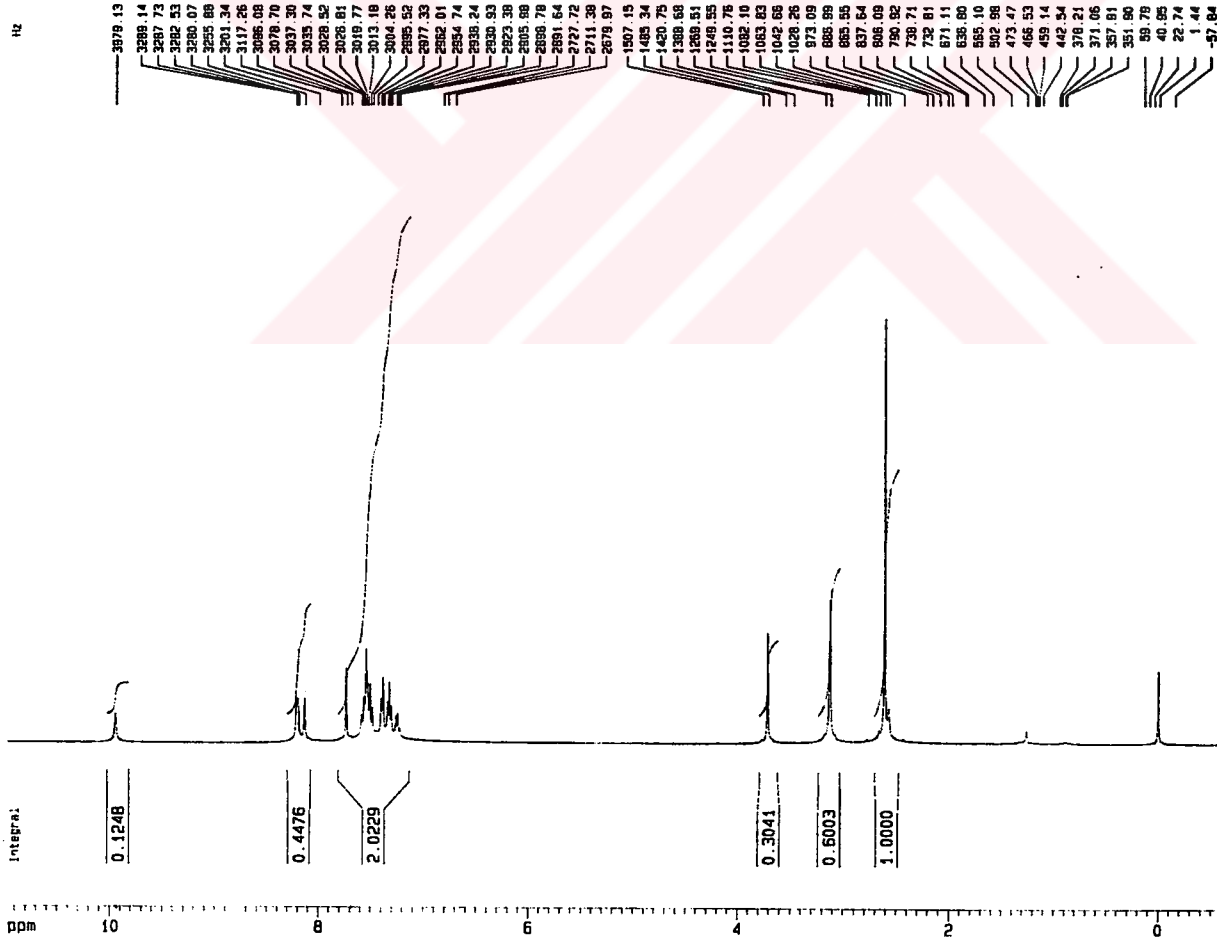
8.10 (4 konumundaki proton, 1H, s)

8.18-8.25 (6,7 konumundaki protonlar, 2H, m)

9.95 (NH protonu, 1H, s)

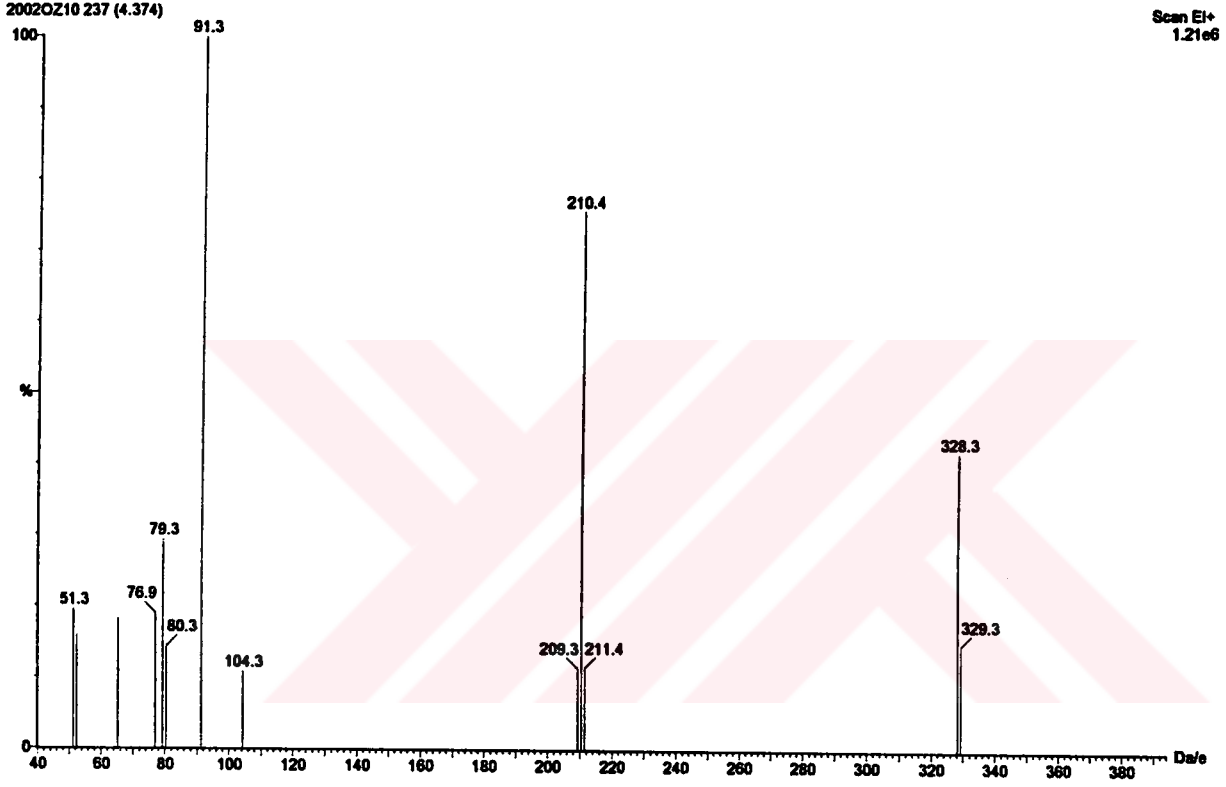


20 no'lu bileşiğin IR spektrumu

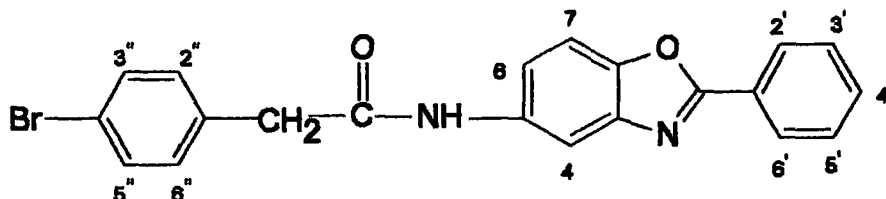
20 no'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

Kütle Spektrumu m/e (%X)

329 (M+1) (14.70), 328 (M⁺) (41.89), 210 (75.68), 209 (11.32), 104 (10.98), 91 (100),
77 (18.83), 65 (18.16), 51(19.59)



20 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

3.1.21. 5-(4-bromofenilasetamido)-2-fenilbenzoksazol (21)

Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.215 g (0.001 mol) 4-bromofenilasetik asit , 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 49.14 verimle 0.200 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 209-210°C
R_f : 0.35 (S2), 0.79 (S3)

UV Spektrumu : λ_{max} (MeOH)nm (log ϵ) : 310 (4.09), 244 (4.27), 211 (4.33)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3300	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1530-1560
=C-H gerilimi : 3090	Oksazol halka vibrasyonu : 1480
C-H gerilimi : 2860-2930	C-O-C gerilimleri : 1000-1270
C=O gerilimi : 1670	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 700-970

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

3.70 (CH₂ protonları, 2H, s)

7.30-7.35 (3'',5'' konumundaki protonlar, 2H, dd, $J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=8.29$)

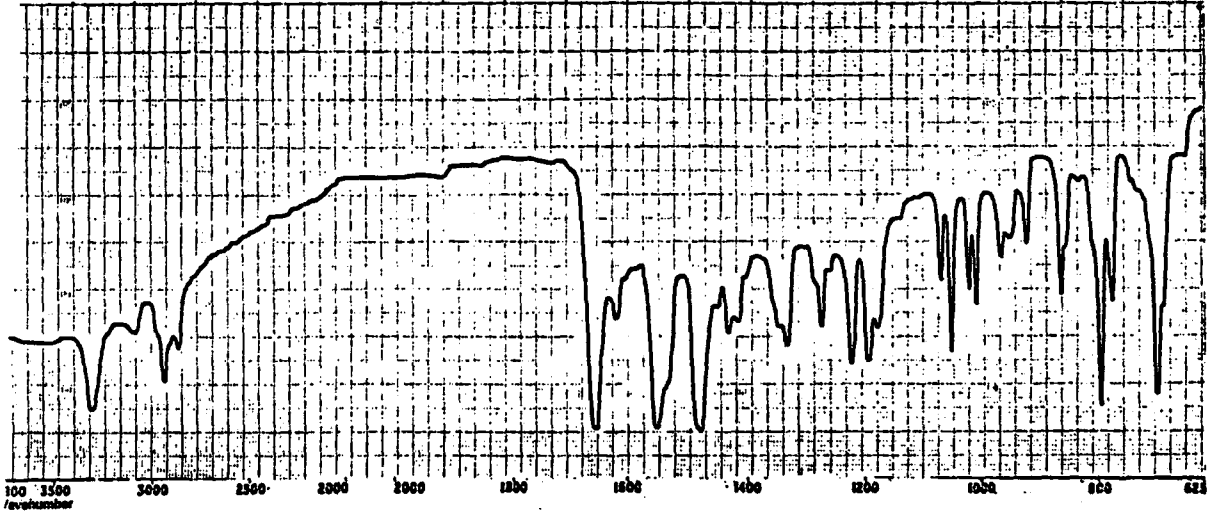
7.42-7.47 (2'', 6'' konumundaki protonlar, 2H, dd, $J_{2'',3''}=J_{6'',5''}=8.30$)

7.48-7.58 (2',3',4',5',6' konumundaki protonlar, 5H, m)

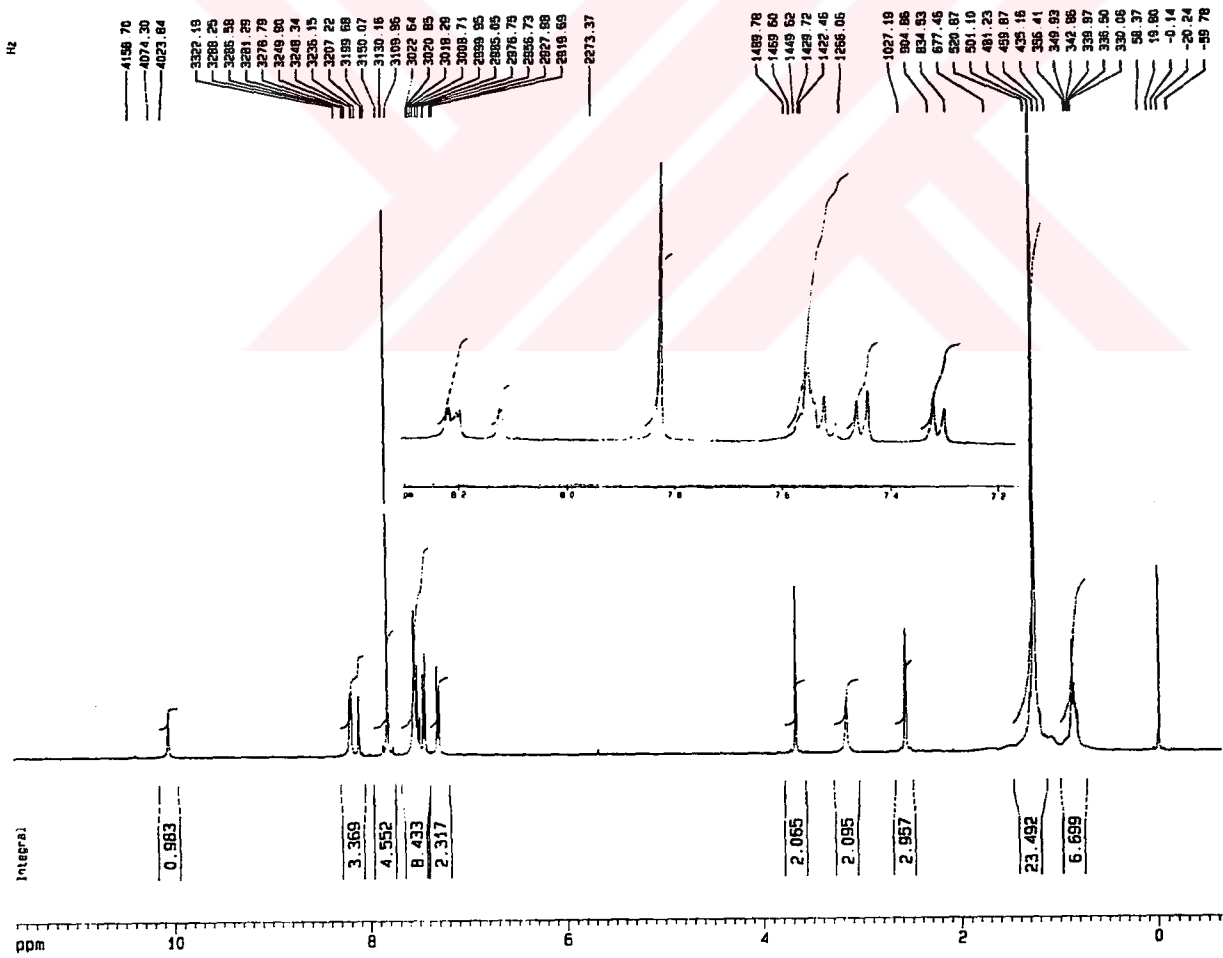
8.12-8.14 (4 konumundaki proton, 1H, $J_{4,6}=1.56$)

8.19-8.23 (6,7 konumundaki protonlar, 2H, m)

10.00 (NH protonu, 1H, s)

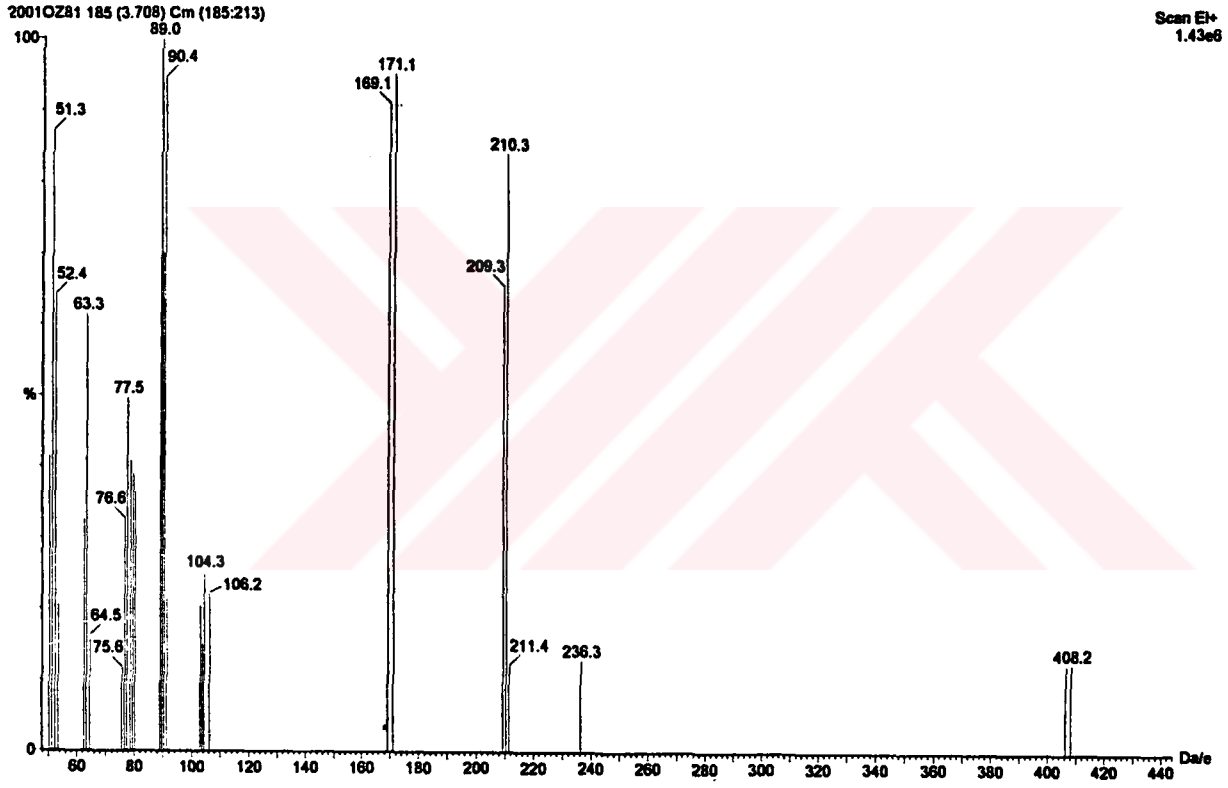


21 no'lu bileşiğin IR spektrumu

21 no'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

Kütle Spektrumu m/e (%X)

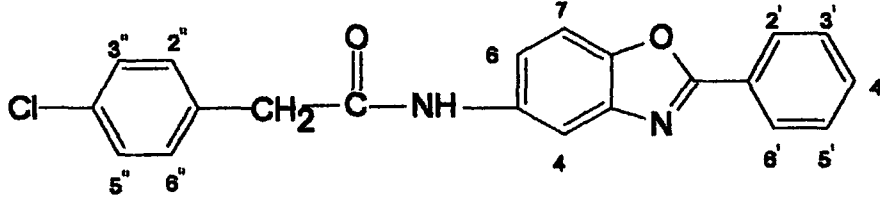
408 (13.10) - 406 (12.46) (M^+), 236 (13.11), 210 (83.93), 209 (65.57), 171 (95.40),
169 (91.14), 104 (25.57), 90 (94.42), 89 (100), 65 (16.33), 77 (46.55), 51 (87.54)



21 no'lu bileşliğin kütle spektrumu

Kütle Spektrumu m/e (%X)

3.1.22. 5-(4-klorofenilasetamido)-2-fenilbenzoksazol (22)



Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.170 g (0.001 mol) 4-klorofenilasetik asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 55.17 verimle 0.200 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 211-212°C
R_f : 0.33 (S2), 0.80 (S3)

UV Spektrumu : λ_{max} (MeOH)nm (log ϵ) : 312 (4.26), 246 (4.38), 211 (4.45)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3300	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1560
=C-H gerilimi : 3060-3100	Oksazol halka vibrasyonu : 1480
C-H gerilimi : 2860-2920	C-O-C gerilimleri : 1050-1230
C=O gerilimi : 1660	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 700-970

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

3.70 (CH₂ protonları, 2H, s)

7.28-7.34 (3'',5'' konumundaki protonlar, 2H, dd, $J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=8.36$)

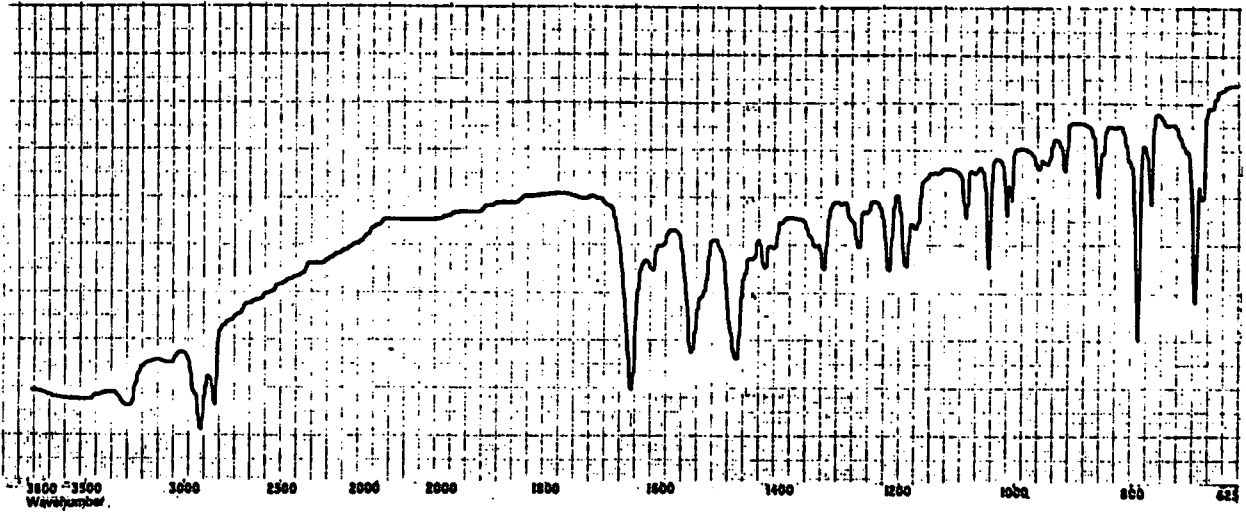
7.34-7.40 (2''6'' konumundaki protonlar, 2H, dd, $J_{2'',3''}=J_{6'',5''}=8.33$)

7.50-7.60 (2',3',4',5',6' konumundaki protonlar, 5H, m)

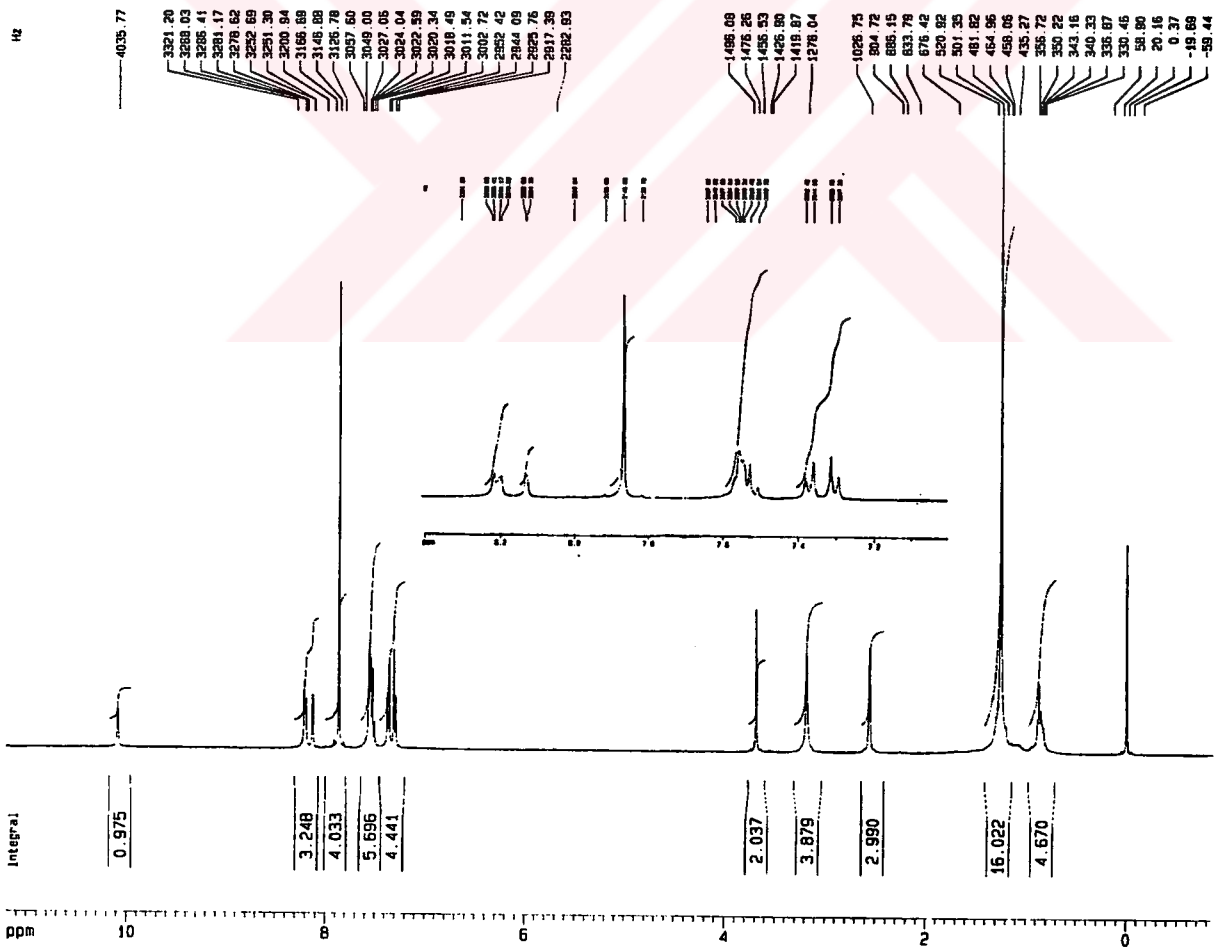
8.11-8.14 (4 konumundaki proton, 1H, d, $J_{4,6}=1.39$)

8.18-8.22 (6,7 konumundaki protonlar, 2H, m)

10.05 (NH protonu, 1H, s)

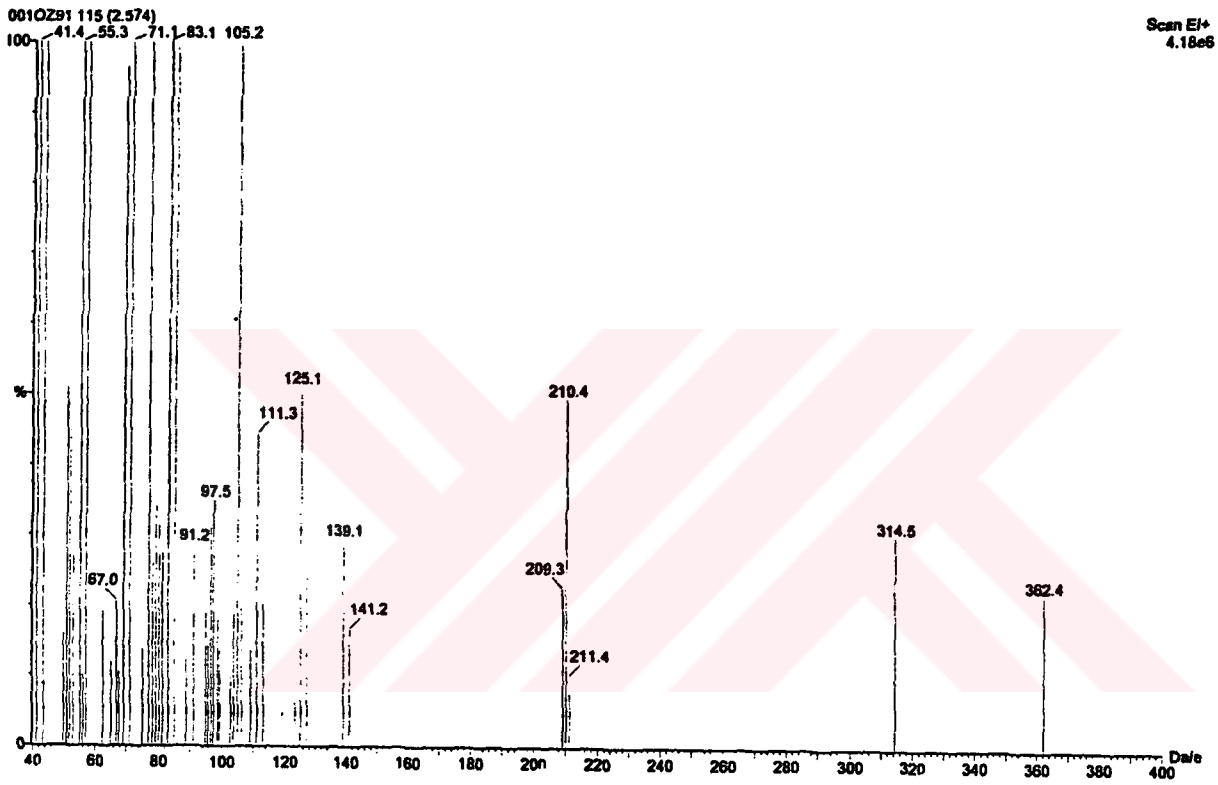


22 no'lu bileşliğin IR spektrumu

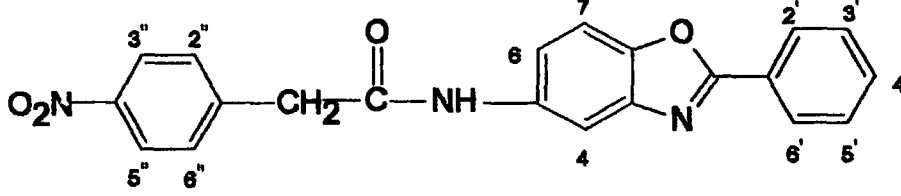
22 no'lu bileşliğin ^1H -NMR spektrumu

Kütle Spektrumu m/e (%X)

362 (M⁺) (21.85), 210 (49.00), 209 (22.20), 125 (50.99), 111 (44.37), 105 (100), 91 (29.40), 77 (100), 51 (50.09)



22 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

3.1.23. 5-(4-nitrofenilasetamido)-2-fenilbenzoksazol (23)

Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.181 g (0.001 mol) 4-nitrofenilasetik asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 63.00 verimle 0.235 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 210°C
R_f : 0.54 (S1), 0.84 (S3)

UV Spektrumu : $\lambda_{\max}$ (MeOH)nm (log ϵ) : 268 (4.41), 211 (4.42)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3300	C=N, aromatik C=C gerilimleri	: 1520-1550
=C-H gerilimi : 3080-3100	Oksazol halka vibrasyonu	: 1470
C-H gerilimi : 2860-2920	C-O-C gerilimleri	: 1020-1270
C=O gerilimi : 1650	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri	: 690-970

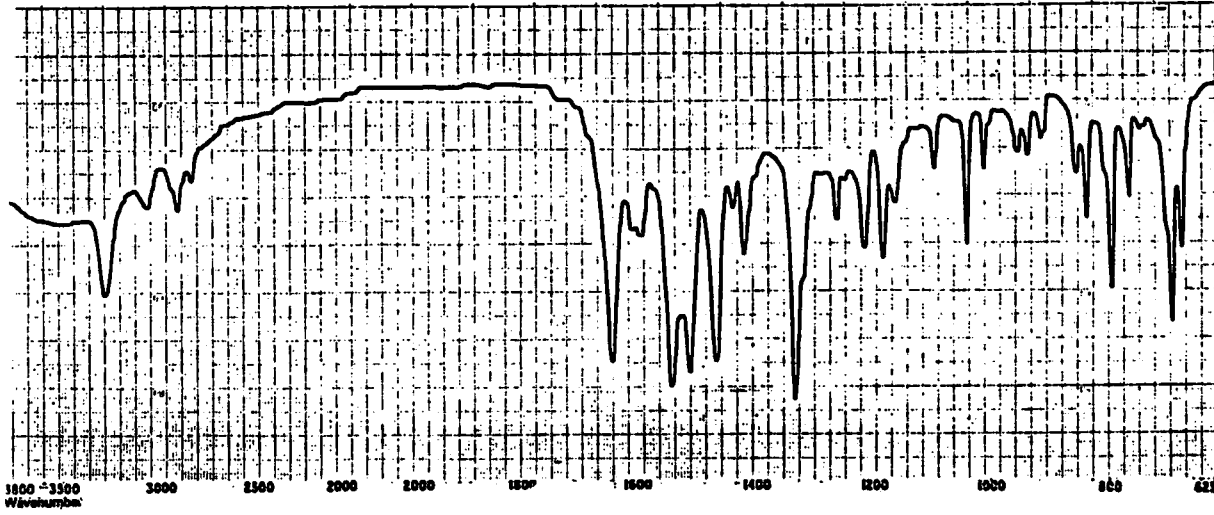
¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

3.40 (CH₂ protonları, 2H, s)

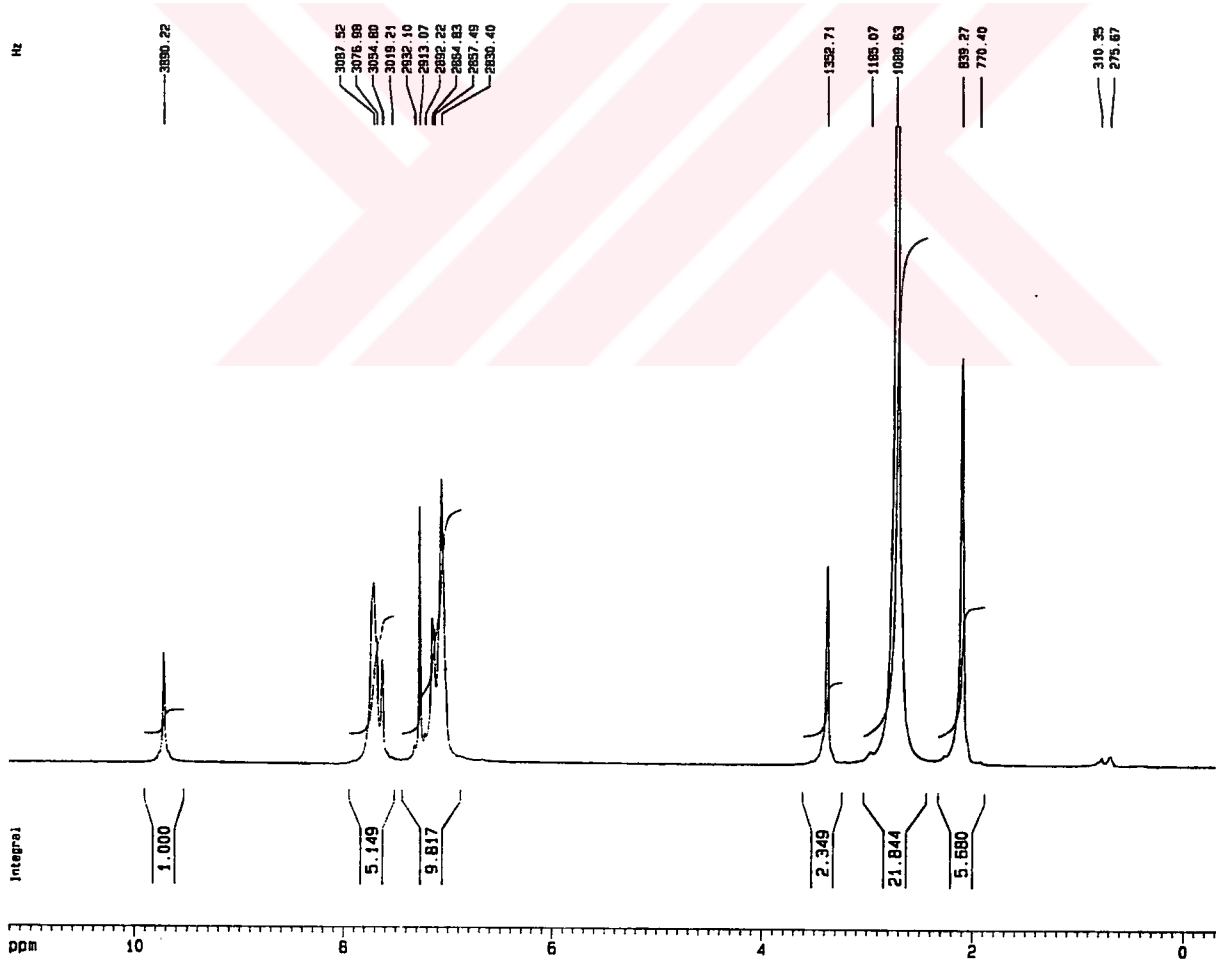
7.00-7.30 (2',3',4',5',6' ve 2'',6'' konumundaki protonlar, 7H, m)

7.60-7.80 (4,6,7,3'',5'' konumundaki protonlar, 5H, m)

9.70 (NH protonu, 1H, s)

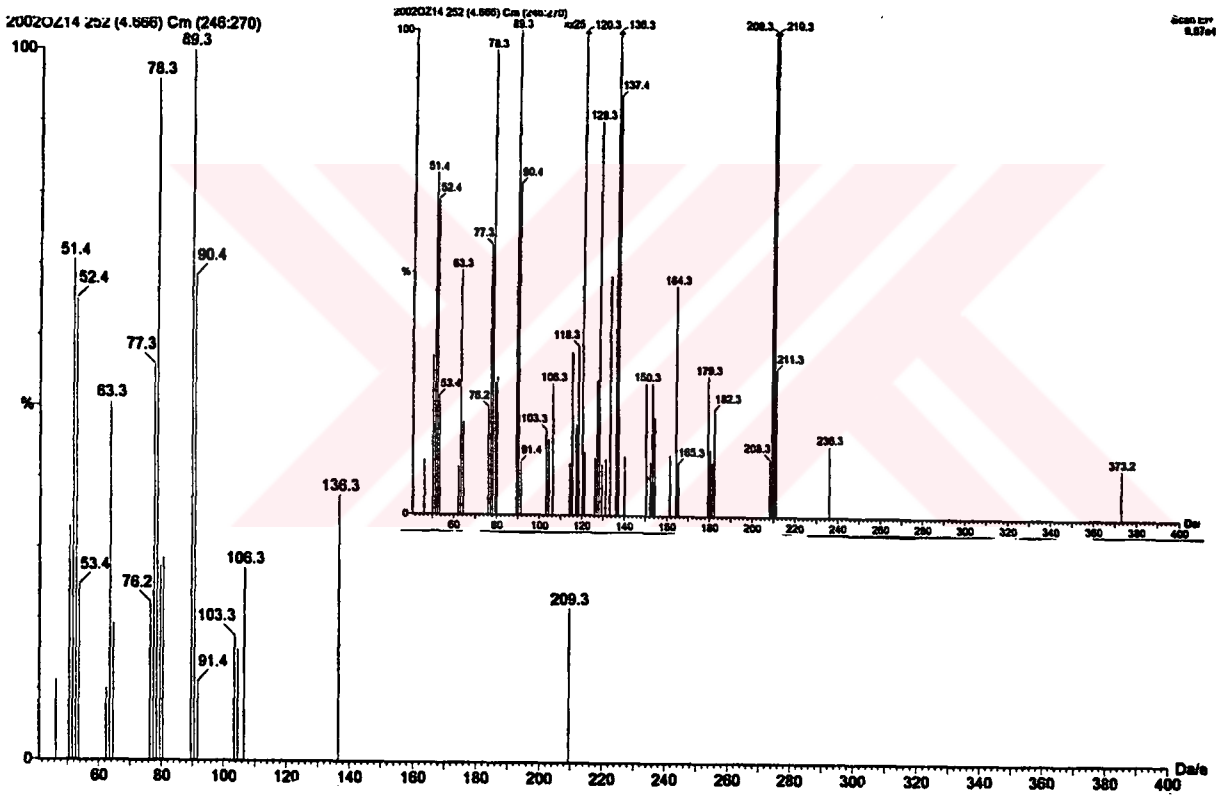


23 no'lu bileşiğin IR spektrumu

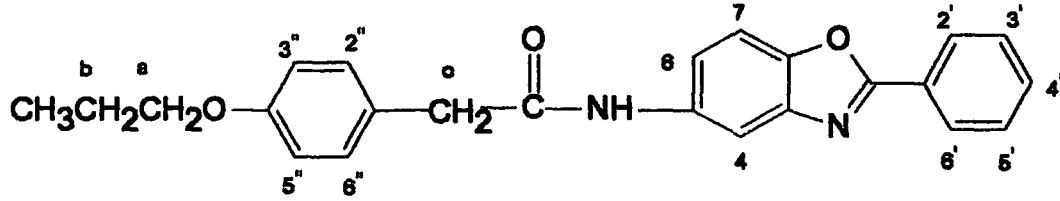
23 no'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu m/e (%X)

373 (2.13) (M^+) , 209 (21.69), 136 (37.60), 106 (27.25), 104 (15.68), 91 (11.00), 90 (68.30), 89 (100), 78 (95.94), 77 (55.79), 76 (22.10), 64 (19.26), 52 (65.05), 51 (70.59)



23 no'lu bileşğin kütle spektrumu

3.1.24. 5-(4-propiloksifenilasetamido)-2-fenilbenzoksazol (24)

Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.194 g (0.001 mol) 4-propiloksifenilasetik asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 54.40 verimle 0.210 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 169°C
R_f : 0.87 (S1), 0.70 (S2)

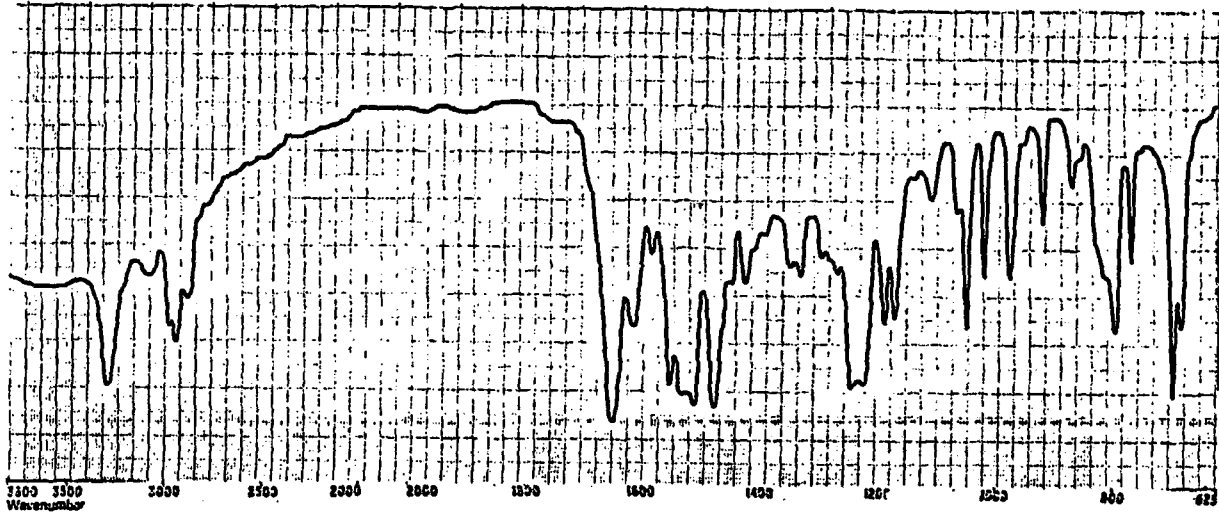
UV Spektrumu : λ_{max} (MeOH)nm (log ϵ) : 312 (4.19), 243 (4.39), 211 (4.40)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

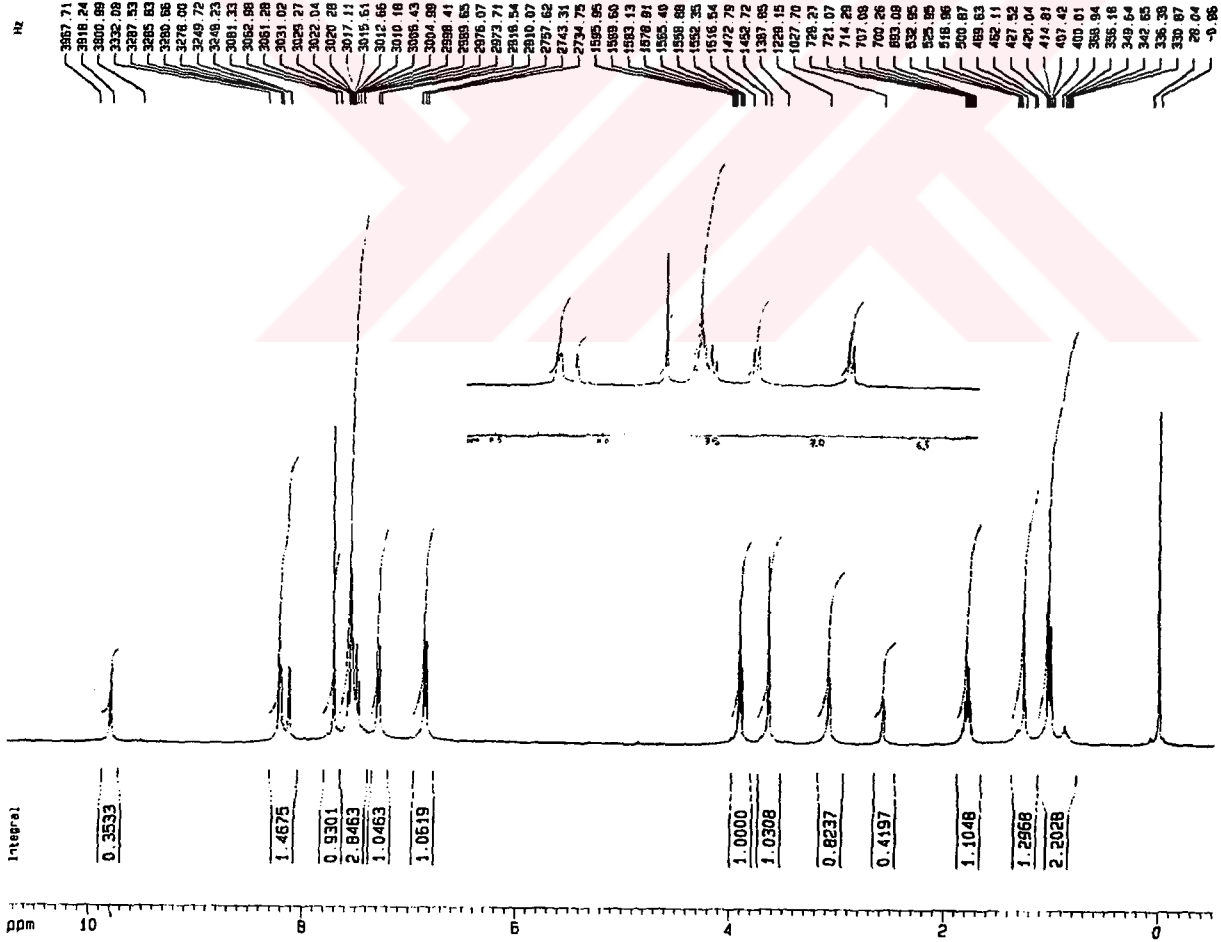
N-H gerilimi : 3300	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1510-1560
=C-H gerilimi : 3040-3100	Oksazol halka vibrasyonu : 1470
C-H gerilimi : 2860-2980	C-O-C gerilimleri : 1020-1240
C=O gerilimi : 1660	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 690-970

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

0.98-1.08 (CH₃ protonları, 3H, t, J=7.00)
 1.70-1.80 (CH₂ (a) protonları, 2H, m)
 3.65 (CH₂ (c) protonları, 2H, s)
 3.85-3.95 (CH₂ (b) protonları, 2H, t, J=5.79 ve J=7.07)
 6.86-6.82 (3'',5'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=8.56)
 7.24-7.30 (2'',6'' konumundaki protonlar, 2H, dd, J_{2'',3''}=J_{6'',5''}=9.08)
 7.45-7.60 (2',3',4',5',6' konumundaki protonlar, 5H, m)
 8.10-8.12 (4 konumundaki proton, 1H, J_{4,6}=1.49)
 8.17-8.27 (6,7 konumundaki protonlar, 2H, m)
 9.80 (NH protonu, 1H, s)

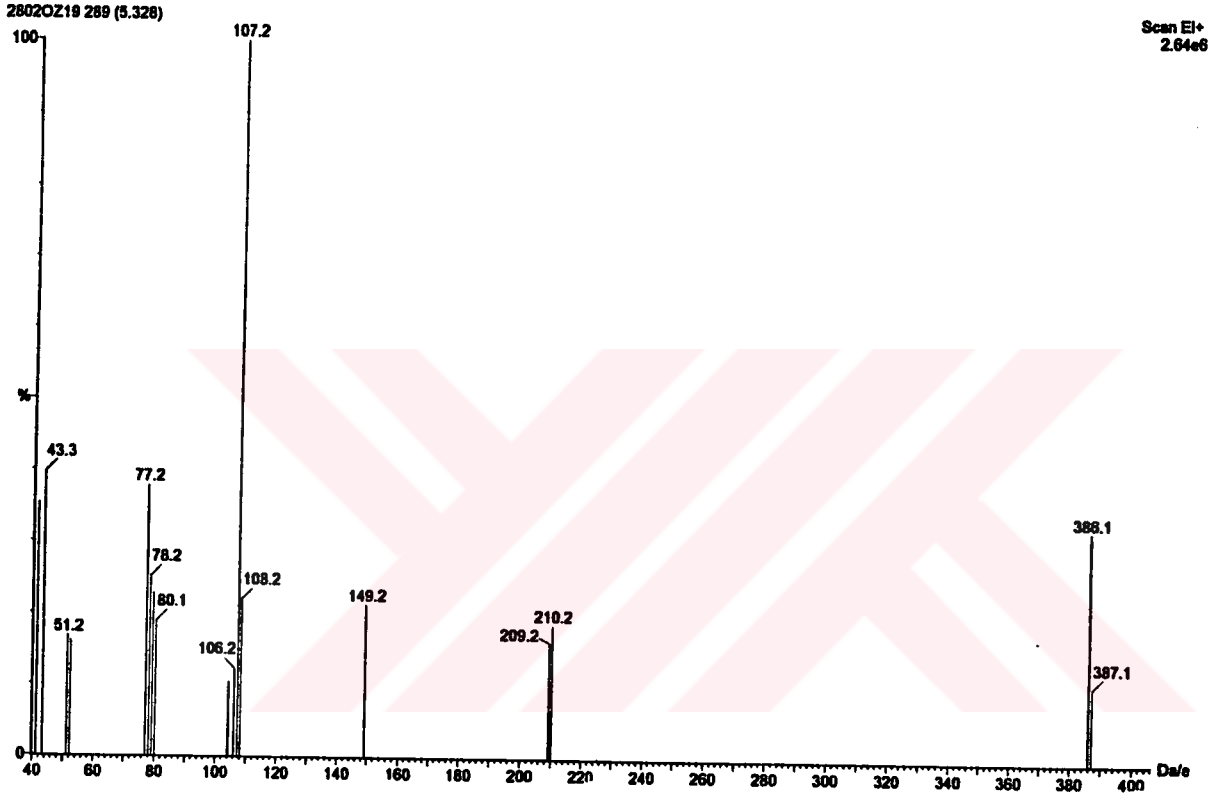


24 no'lu bileşiğin IR spektrumu

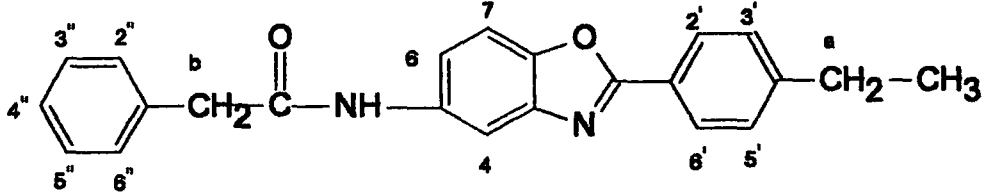
24 no'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu m/e (%X)

387 (M+1) (10.56), 386 (M⁺) (32.45), 210 (18.79), 209 (16.15), 149 (21.43), 107 (100),
106 (12.11), 104 (10.40), 78 (25.00), 77 (37.89), 51 (16.77)



24 no'lu bileşliğin kütle spektrumu

3.1.25. 5-fenilasetamido-2-(4-etilfenil)benzoksazol (25)

Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.136 g (0.001 mol) fenilasetik asit, 0.238 g (0.001 mol) 2-(4-etilfenil)-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 70.22 verimle 0.250 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 164-165°C
R_f : 0.67 (S1), 0.90 (S3)

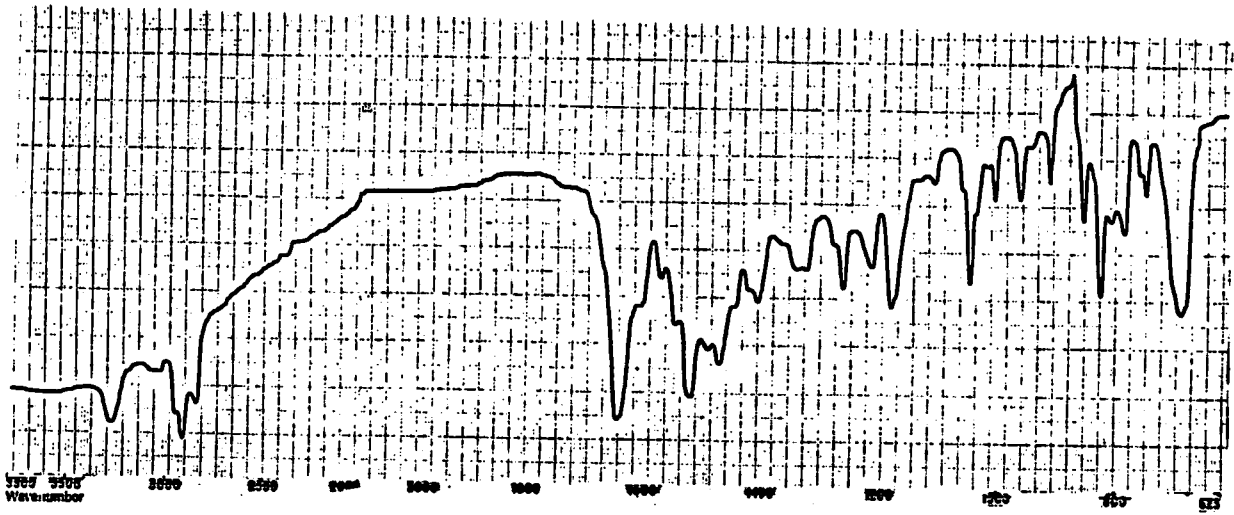
UV Spektrumu : λ_{max} (MeOH)nm (log ϵ) : 313 (4.22), 247 (4.28), 212 (4.35)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

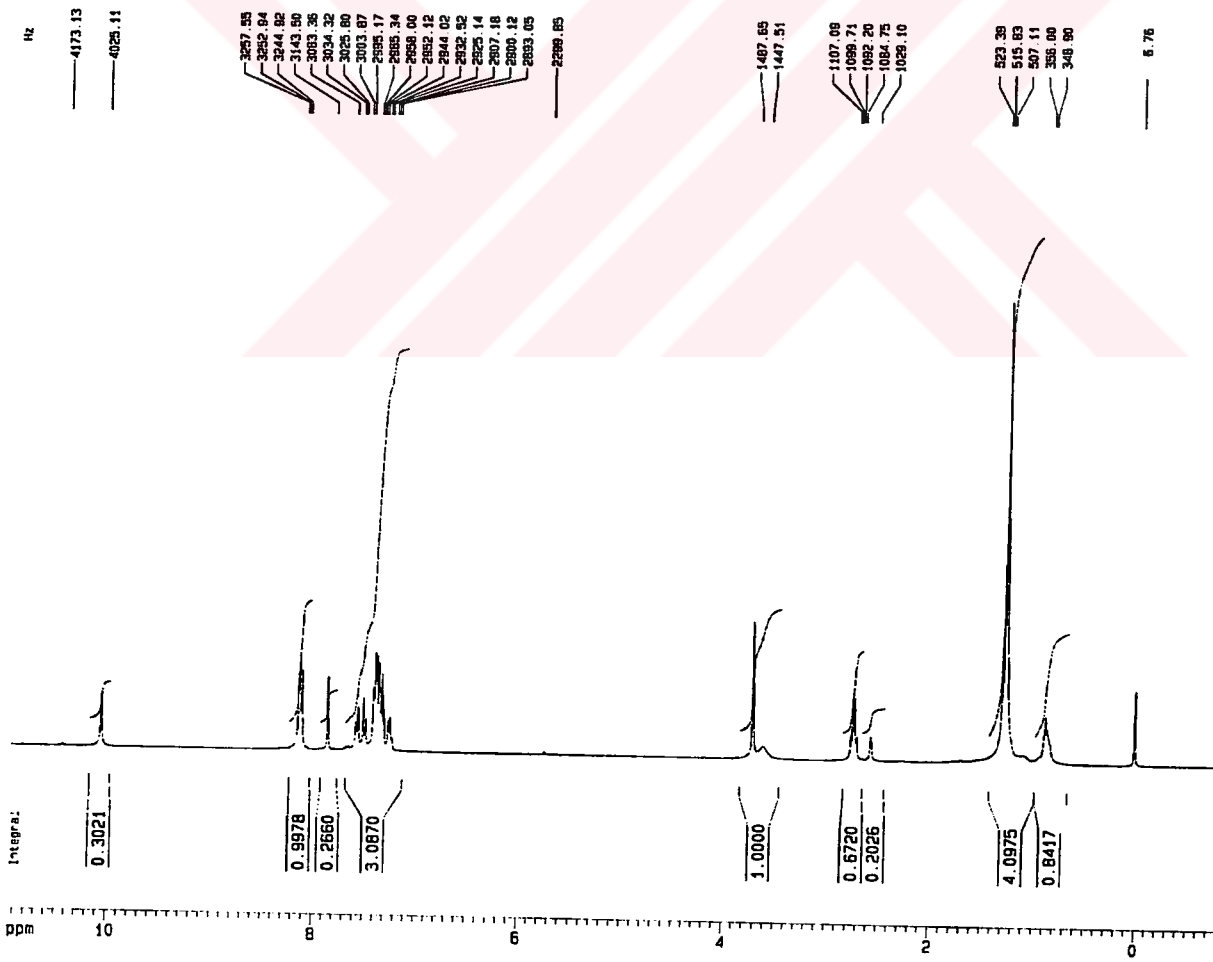
N-H gerilimi : 3300	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1520-1560
=C-H gerilimi : 3040-3100	Oksazol halka vibrasyonu : 1480
C-H gerilimi : 2860-2960	C-O-C gerilimleri : 1060-1280
C=O gerilimi : 1655	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 700-970

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

1.22-1.32 (CH₃ protonları, 3H, t, J=8.14)
2.70-2.80 (CH₂(a) protonları, 2H, q, J=7.40)
3.70 (CH₂(b) protonları, 2H, s)
7.20-7.40 (2',3',5',6' ve 2'',4'',6'' konumundaki protonlar, 7H, m)
7.47-7.60 (3'',5'' konumundaki protonlar, 2H, m)
8.08-8.15 (4,6,7 konumundaki protonlar, 3H, m)
10.00 (NH protonu, 1H, s)

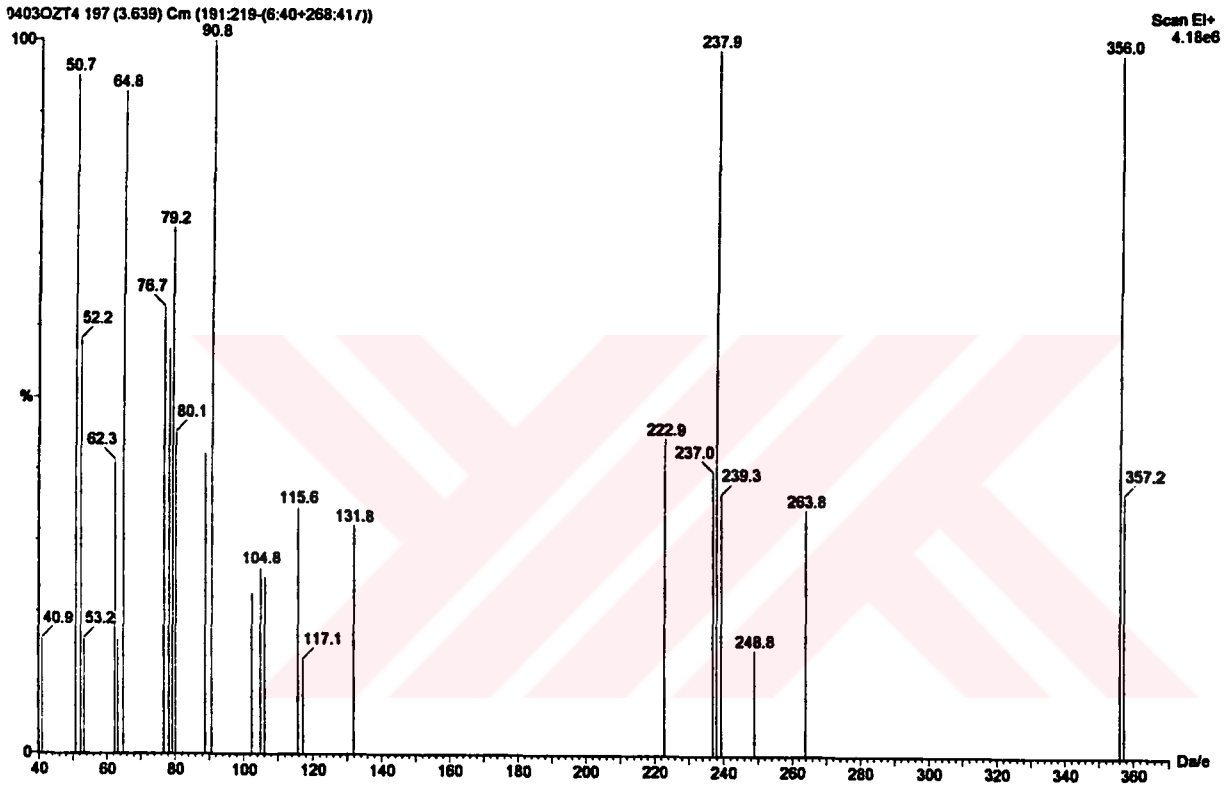


25 no'lu bileşiğin IR spektrumu

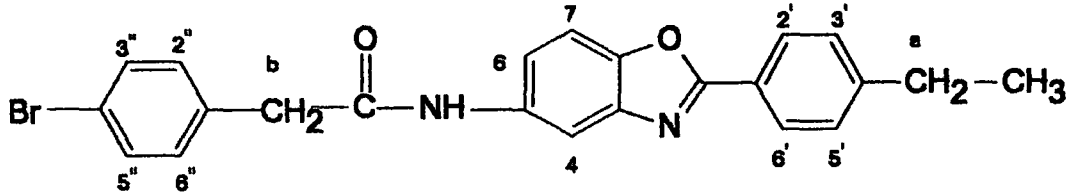
25 no'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

Kütle Spektrumu m/e (%X)

357 (M+1) (42.35), 356 (M⁺) (100), 238 (100), 237 (93.33), 222 (76.47), 132 (38.04),
106 (38.04), 104 (40.00), 91 (100), 78 (78.04), 77 (88.24), 65 (43.53), 51 (100)



25 no'lu bileşğin kütle spektrumu

3.1.26. 5-(4-bromofenilasetamido)-2-(4-etilfenil)benzoksazol (26)

Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.215 g (0.001 mol) 4-bromofenilasetik asit, 0.238 g (0.001 mol) 2-(4-etilfenil)-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 57.47 verimle 0.250 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 202°C

R_f : 0.66 (S1), 0.89 (S3)

UV Spektrumu : λ_{max} (MeOH)nm (log ε) : 311 (4.30), 246 (4.37), 213 (4.44)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3300	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1520-1560
=C-H gerilimi : 3020-3100	Oksazol halka vibrasyonu : 1480
C-H gerilimi : 2840-2960	C-O-C gerilimleri : 1010-1270
C=O gerilimi : 1650	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 710-980

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

1.25-1.32 (CH₃ protonları, 3H, t, J=7.60)

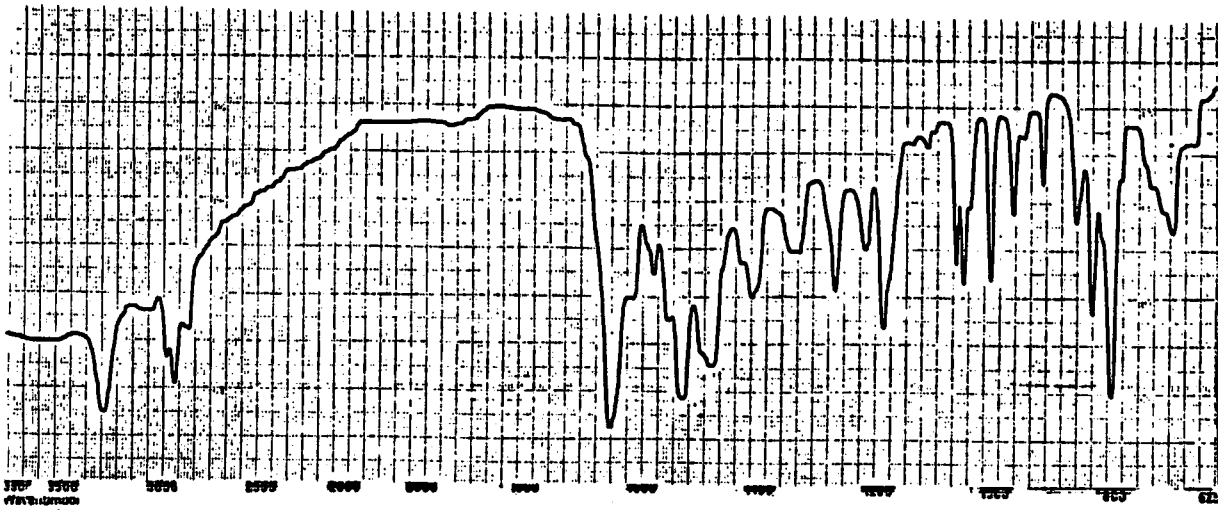
2.70-2.80 (CH₂(a) protonları, 2H, q, J=7.55)

3.70 (CH₂(b) protonları, 2H, s)

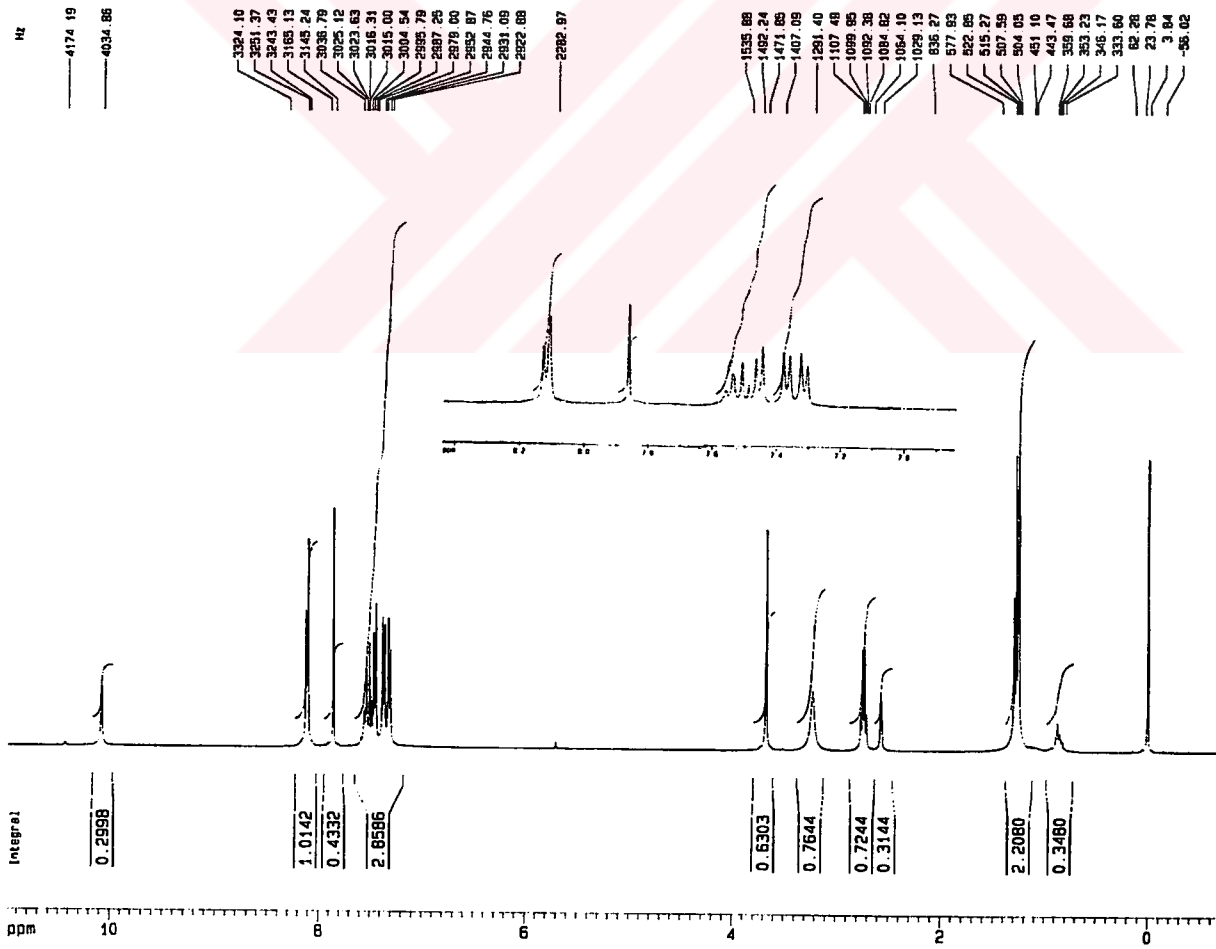
7.28-7.56 (2',3',5',6' ve 2'',3'',5'',6'' konumundaki protonlar, 8H, m)

8.08-8.15 (4,6,7 konumundaki protonlar, 3H, m)

10.05 (NH protonu, 1H, s)

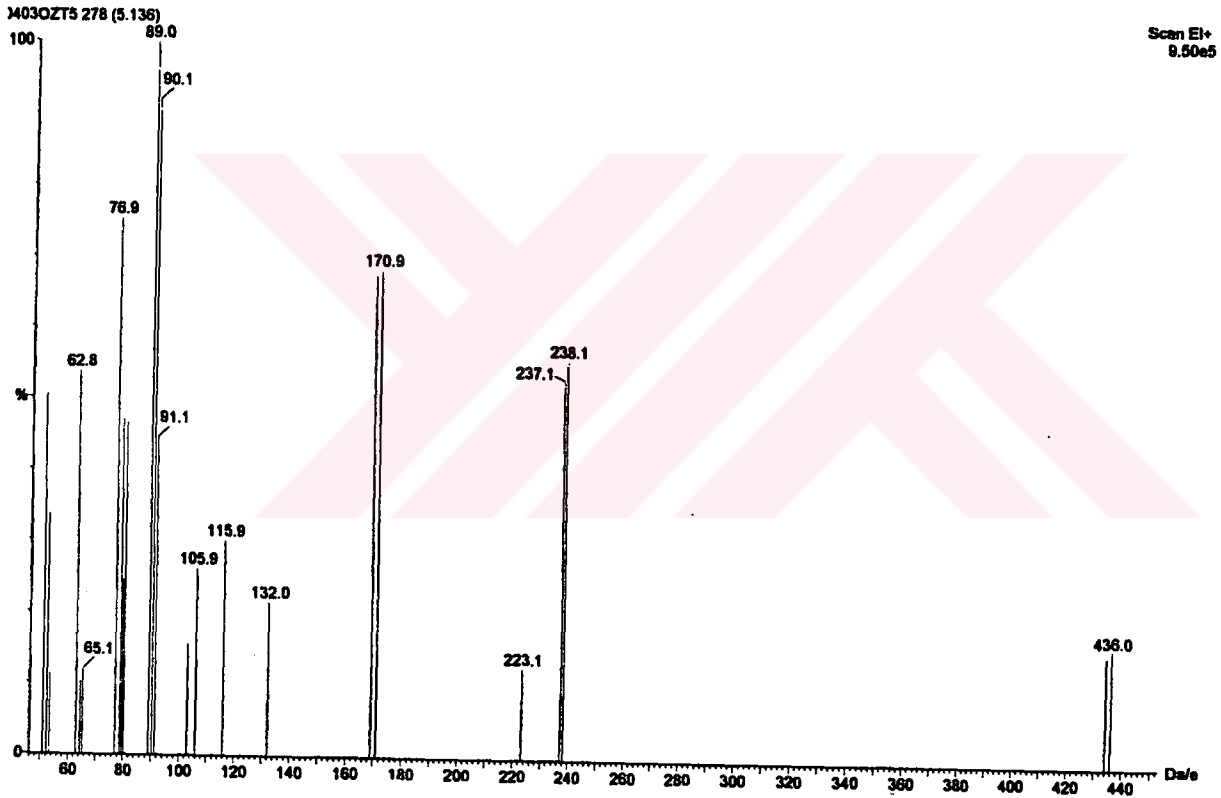


26 no'lu bileşiğin IR spektrumu

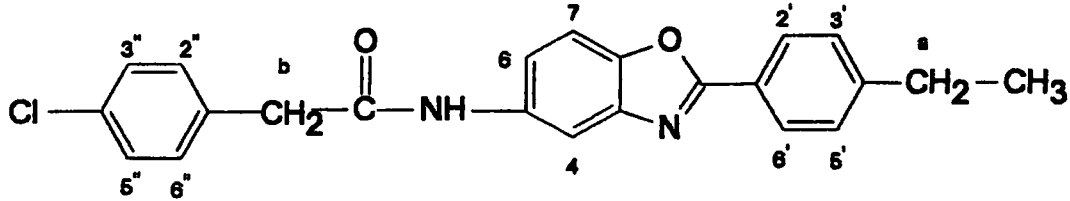
26 no'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

Kütle Spektromu m/e (%X)

436 (16.59) - 434 (15.63) (M^+), 238 (56.03), 237 (53.02), 223 (12.82), 171 (68.53),
132 (21.66), 106 (26.19), 90 (91.81), 89 (100), 78 (46.98), 77 (75.43), 65 (11.85), 52
(33.62), 51 (50.43)



26 no'lu bileşliğin kütle spektrumu

3.1.27. 5-(4-klorofenilasetamido)-2-(4-etilfenil)benzoksazol (27)

Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.170 g (0.001 mol) 4-klorofenilasetik asit, 0.238 g (0.001 mol) 2-(4-etilfenil)-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 76.82 verimle 0.300 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 194-195°C
R_f : 0.71 (S1), 0.90 (S3)

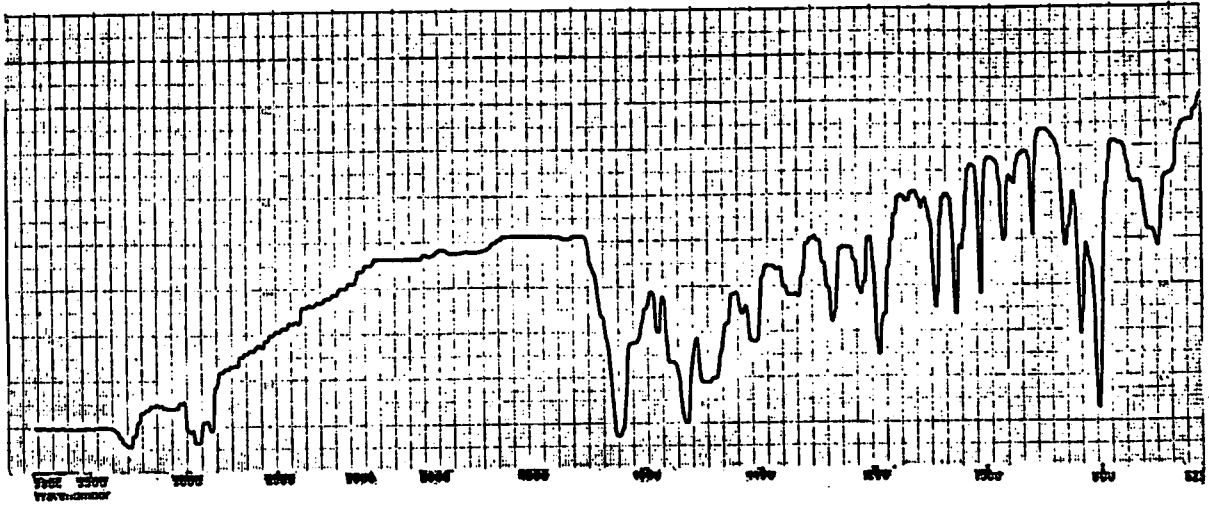
UV Spektrumu : λ_{max} (MeOH)nm (log ϵ) : 313 (4.27), 248 (4.33), 213 (4.40)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

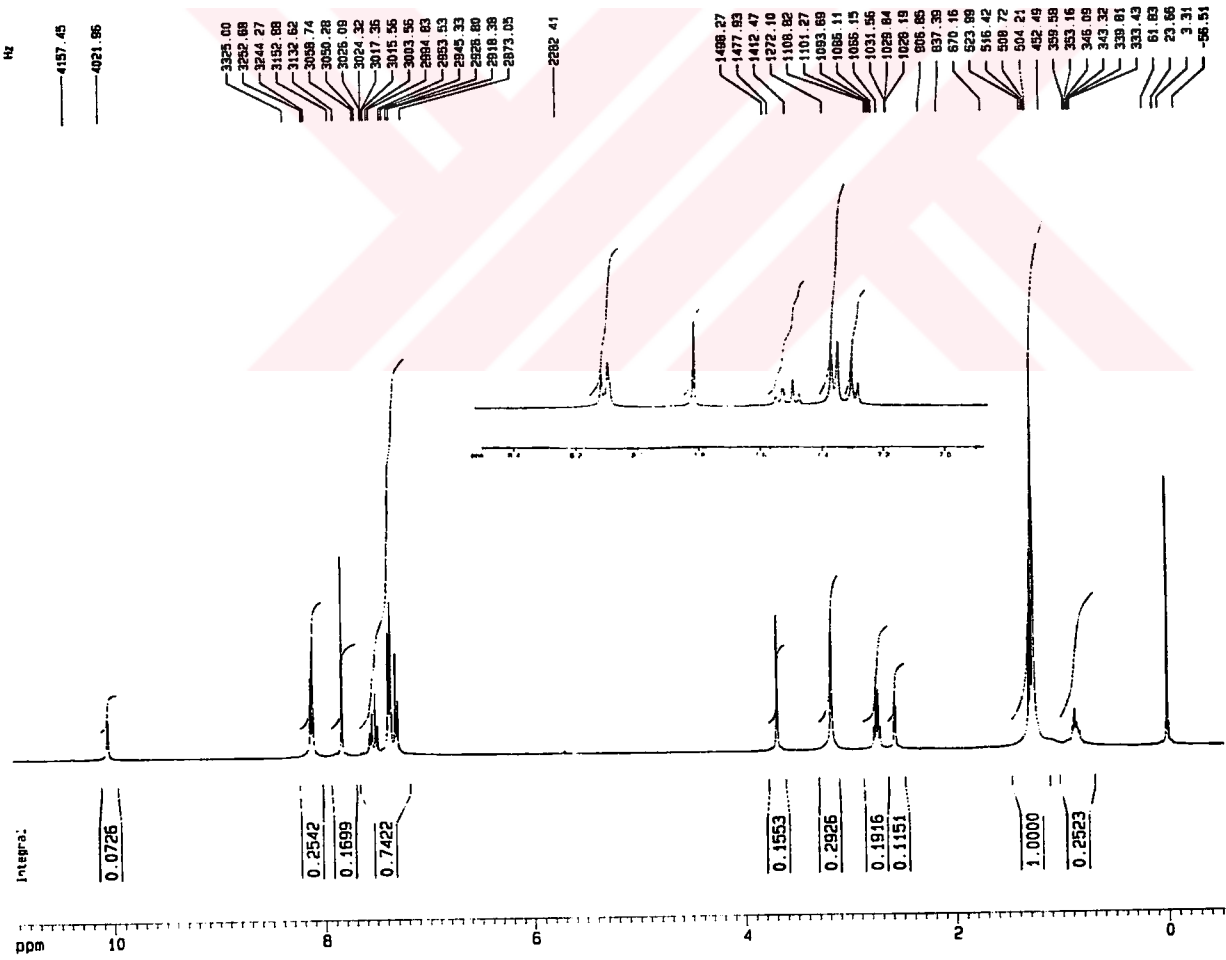
N-H gerilimi : 3300	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1530-1580
=C-H gerilimi : 3040-3100	Oksazol halka vibrasyonu : 1490
C-H gerilimi : 2840-2960	C-O-C gerilimleri : 1020-1270
C=O gerilimi : 1650	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 710-970

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃, DMSO-d₆) ; δ ppm;

1.22-1.32 (CH₃ protonları, 3H, t, J=7.60)
 2.70-2.78 (CH₂(a) protonları, 2H, q, J=7.55)
 3.65 (CH₂(b) protonları, 2H, s)
 7.28-7.57 (2',3',5',6' ve 2'',3'',5'',6'' konumundaki protonlar, 8H, m)
 8.08-8.14 (4,6,7 konumundaki protonlar, 3H, m)
 10.00 (NH protonu, 1H, s)



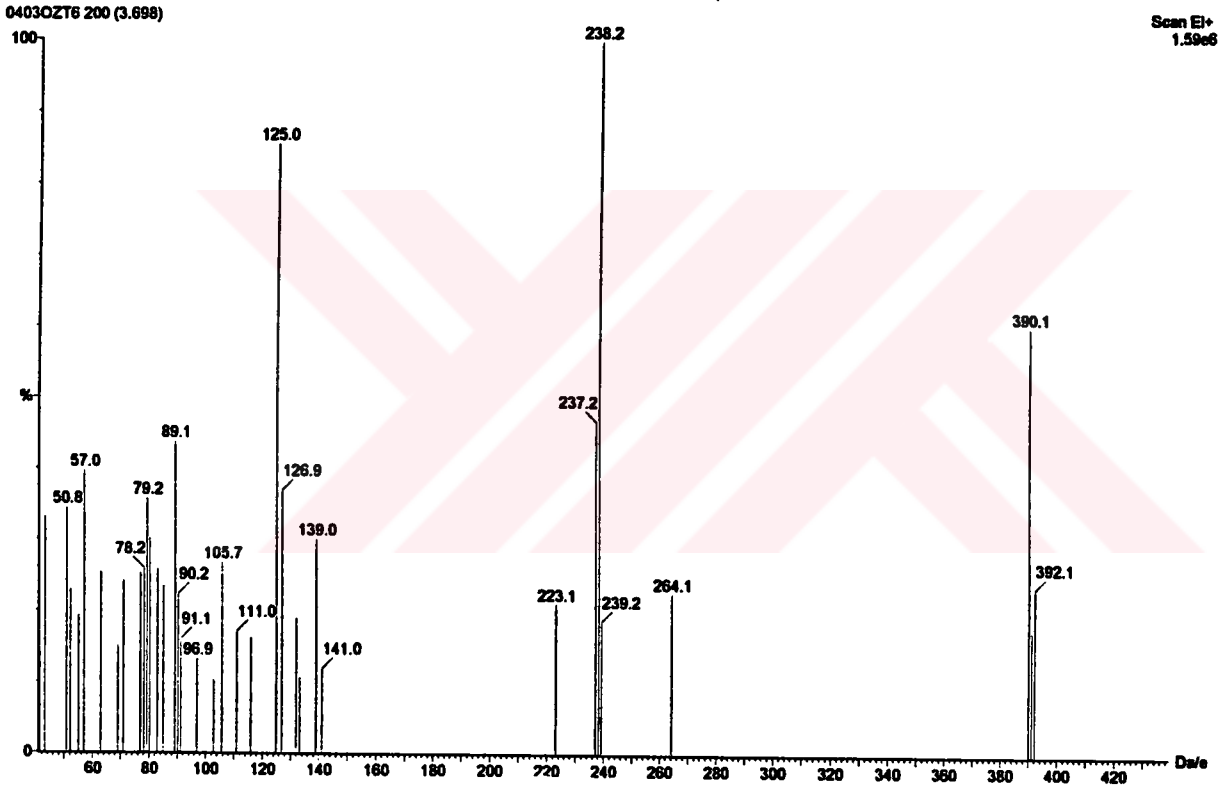
27 no'lu bileşiğin IR spektrumu



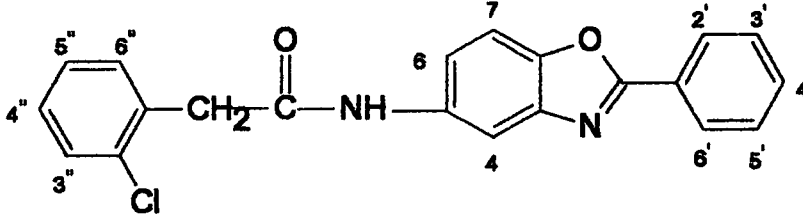
27 no'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

Kütle Spektromu m/e (%X)

392 (23.45) - 390 (60.31) (M^+), 239 (18.56), 238 (100), 237 (46.65), 223 (21.13), 133 (10.82), 132 (19.07), 127 (36.86), 125 (85.57), 111 (17.01), 91 (15.91), 90 (22.16), 89 (43.81), 78 (25.77), 77 (25.26), 51 (34.54)



27 no'lu bileşliğin kütle spektromu

3.1.28. 5-(2-klorofenilasetamido)-2-fenilbenzoksazol (28)

Metod 2.2.2.2. bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda 0.170g (0.001 mol) 2-klorofenilasetik asit, 0.210 g (0.001 mol) 2-fenil-5-benzoksazolamin, 0.168 g (0.002 mol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanol-sudan kristallendirildi ve % 55.17 verimle 0.200 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 206°C
R_f : 0.84 (S1), 0.72 (S2)

UV Spektrumu : $\lambda_{\max}$ (MeOH)nm (log ϵ) : 311 (4.19), 244 (4.34), 211 (4.44)

IR Spektrumu (KBr disk) ; cm⁻¹ ;

N-H gerilimi : 3340	C=N, aromatik C=C gerilimleri : 1550-1580
=C-H gerilimi : 3100	Oksazol halka vibrasyonu : 1490
C-H gerilimi : 2920-2990	C-O-C gerilimleri : 1045-1290
C=O gerilimi : 1680	Benzen halkasının C-H düzlem dışı eğilimleri : 710-950

¹H-NMR Spektrumu (İnt. TMS, CDCl₃) ; δ ppm;

3.85 (CH₂ protonları, 2H, S)

7.20-7.62 (2',3',4',5',6' ve 3'',4'',5'',6'' konumundaki protonlar, 9H, m)

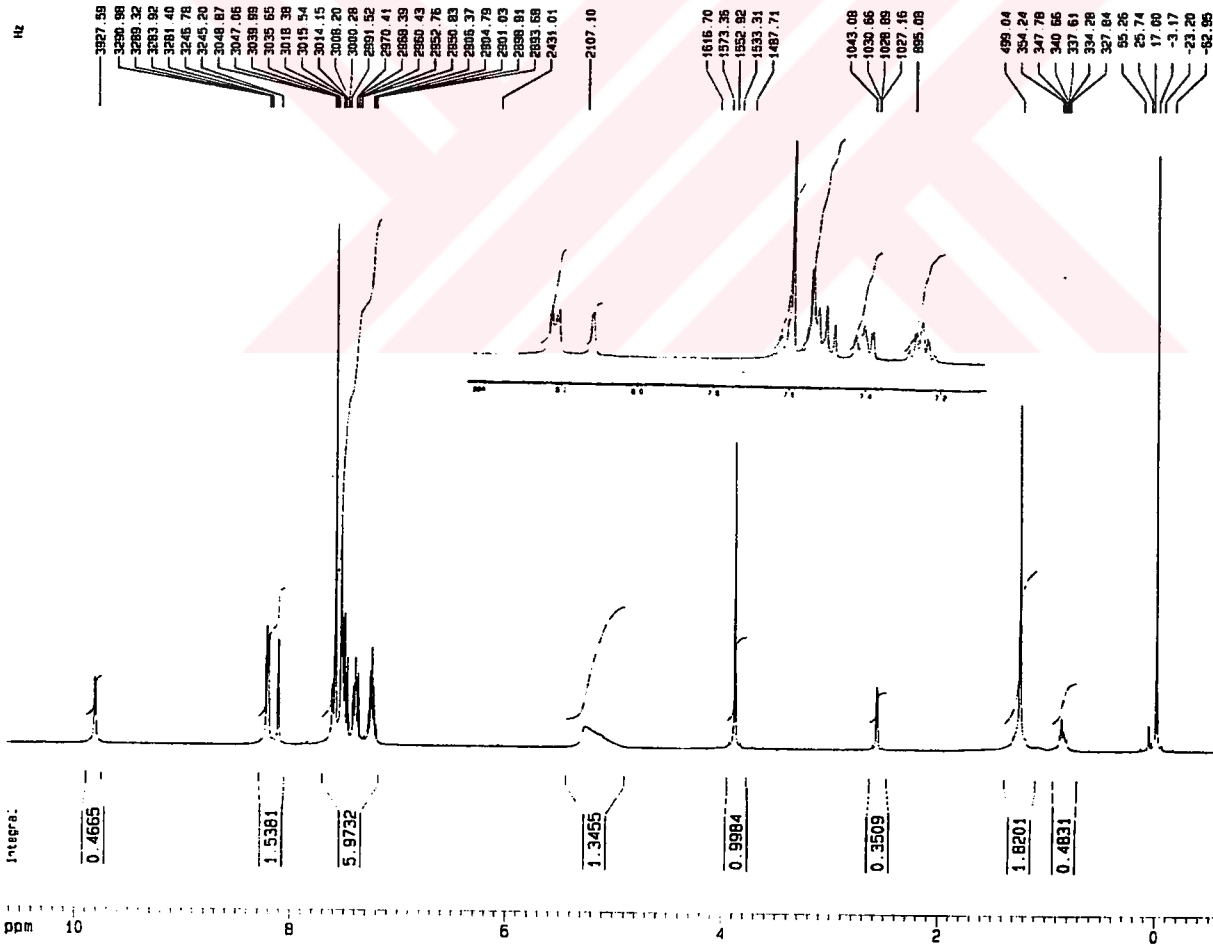
8.10-8.12 (4 konumundaki proton, 1H, d, J_{4,6}=1.58)

8.20-8.24 (6,7 konumundaki protonlar, 2H, m)

9.80 (NH protonu, 1H,s)

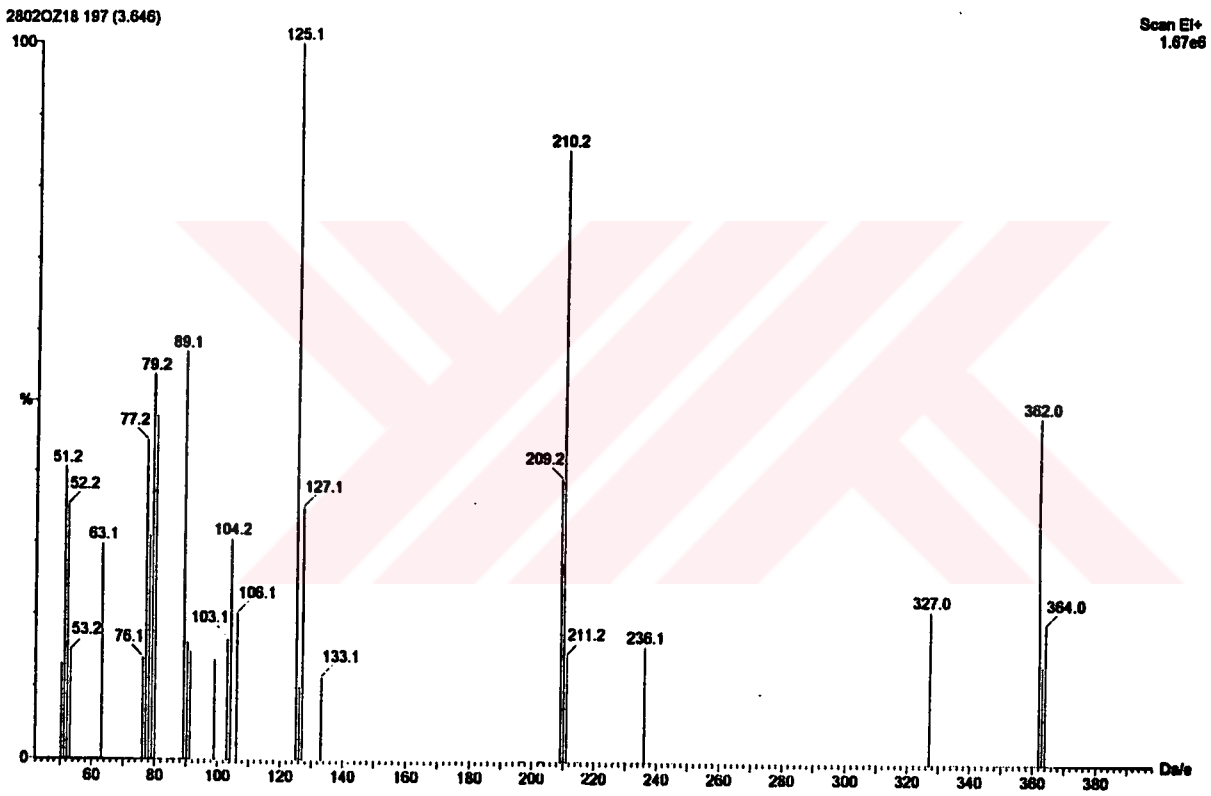


28 no'lu bileşiğin IR spektrumu

28 no'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu m/e (%X)

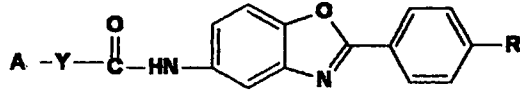
364 (19.12) - 362 (48.28) (M^+) , 211 (14.64), 210 (85.29), 209 (39.22), 133 (11.40),
 127 (35.15), 126 (10.23), 125 (100), 106 (20.10), 104 (30.64), 91 (14.95), 90 (16.18),
 89 (57.11), 78 (31.13), 77 (44.36), 51 (40.69)



28 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

3.2. Sentez Edilen Bileşiklerin Gözlenen Antibakteriyal ve Antifungal Etkileri

Tablo 3.1: Sentez edilen bileşiklerin ve kullanılan referans ilaçların gözlenen MİK değerleri
şeklindeki mikrobiyolojik aktiviteleri (µg/mL)



Bil. No:	A	Y	R	Sa	Sf	Ba	Ec	Pa	Ca
1	fenil	---	H	50	50	50	50	25	25
2	2-tiyenil	---	H	50	50	50	50	50	50
3	2-furil	---	H	50	50	25	50	50	25
4	4-florofenil	---	H	100	100	100	200	200	50
5	4-bromofenil	---	H	50	50	50	50	50	50
6	4-klorofenil	---	H	50	50	50	50	50	50
7	4-metoksifenil	---	H	50	50	50	50	50	50
8	4-metilfenil	---	H	50	50	50	50	50	25
9	4-etilfenil	---	H	100	100	50	100	50	100
10	4-nitrofenil	---	H	100	100	200	100	50	25
11	4-ter-butilfenil	---	H	100	100	100	100	100	100
12	fenil	---	Etil	50	50	50	50	50	50
13	4-metilfenil	---	Etil	100	100	100	50	50	50
14	4-etilfenil	---	Etil	50	50	50	50	50	50
15	2-metoksifenil	---	H	25	25	25	50	50	25
16	2-klorofenil	---	H	50	50	50	50	50	25
17	2,4-dimetoksifenil	---	H	100	50	200	50	100	25
18	2,4-dimetilfenil	---	H	50	50	25	50	100	25
19	3,5-dimetoksifenil	---	H	100	100	200	50	50	25
20	fenil	CH ₂	H	100	100	50	100	100	50
21	4-bromofenil	CH ₂	H	50	50	50	50	50	25
22	4-klorofenil	CH ₂	H	100	100	50	100	50	50
23	4-nitrofenil	CH ₂	H	50	50	200	50	50	25
24	4-propoksifenil	CH ₂	H	50	50	200	25	25	25
25	fenil	CH ₂	Etil	50	50	50	50	50	50
26	4-bromofenil	CH ₂	Etil	50	50	50	50	50	50
27	4-klorofenil	CH ₂	Etil	50	50	50	50	50	50
28	2-klorofenil	CH ₂	H	50	50	100	25	25	25
Ampisilin				1.56	1.56	1.56	12.5	>200	-
Amoksisilin				1.56	1.56	1.56	3.12	>200	-
Tetrasiklin				1.56	1.56	1.56	3.12	50	-
Streptomisin				3.12	100	50	1.56	100	-
Klotrimazol				-	-	-	-	-	6.2
Haloprojin				-	-	-	-	-	3.1

Sa.: Staphylococcus aureus

S.f.: Streptococcus faecalis

B.s.: Bacillus subtilis

E.c.: Escherichia coli

P.a.: Pseudomonas aeruginosa

C.a.: Candida albicans

Sentez edilen bileşiklerin antibakteriyal ve antifungal etkileri Materyal ve Metod bölümünde yazıldığı gibi saptanmıştır. Buna göre sentez edilen bileşiklerin ve kullanılan referans ilaçların gözlenen Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) değerleri $\mu\text{g/mL}$ cinsinden Tablo 3.1.'de gösterilmiştir.



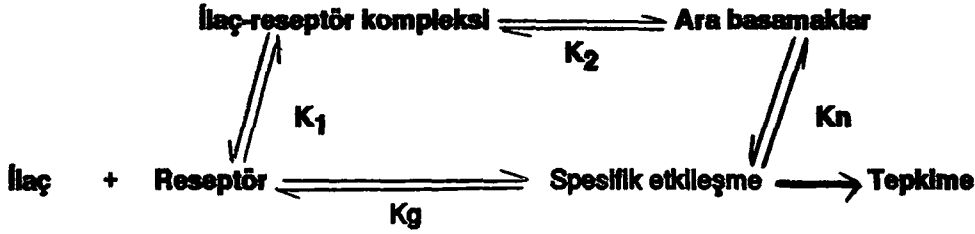
4. SENTEZ EDİLEN BİLEŞİKLERİN KANTİTATİF YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ ANALİZİ

4.1. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri ve Hansch Analizleri

Farmasötik ve medisinal kimyada ilaç tasarılmanın temel yolu, ilaç etken maddesi olma özelliği göstereceği düşünülen etkin ve özgün kimyasal bileşiklerin sentezini gerçekleştirmek veya öngörülen bileşiklerin kalitatif veya kantitatif yapı etki ilişkilerini analizleyerek, hedef bileşiklere ulaşp bunların sentezlerini gerçekleştirmek ve etki mekanizmalarını açıklayabilmektedir.

Araştırmacılar tarafından bir kimyasal molekülün yapısında oluşturulan değişikliğin etkiye yansıdığı ve bir bileşiğin biyolojik etkisinin o bileşiğin moleküler yapısının bir fonksiyonu olduğu ortaya konulmuştur (Hansch ve ark., 1990). Molekülü oluşturan her parçanın biyolojik etki üzerine olan etkisi matematiksel olarak katılımlıdır ve bu katılım değeri pozitif veya negatif olabilir. Ancak, ilaç olarak kullanılması düşünülen bir bileşiğin biyolojik etkisini yapısı ile bağdaştırabilmek için, biyolojik etkinin ortaya çıkmasında rol oynayan etkenlerin ayrıntılı olarak belirlenmesi gerekir. Zira, ilacın organizmaya verildiğinde bir takım membranları geçerek (absorbsiyon), etki yoresine ulaşması, etki yoresindeki reseptörlerle etkileşmesi ve biyotransformasyonu ile atılımı olaylarında, molekülün fizikokimyasal özellikleri en önemli unsuru oluşturmaktadır.

Biyolojik etkinin, ilacın reseptör ile etkileşmesi sonucunda ortaya çıkması, ilaç-reseptör etkileşmesinde meydana gelen reaksiyonların incelenmesi gereğini ortaya çıkarmaktadır. İlaç-reseptör etkileşmesinde meydana gelen reaksiyonlar incelendiğinde organizmada belli bir ekilibrium (denge) sabiti ile yürümekte olduğu görülmektedir. Bu reaksiyonlar kısaca aşağıdaki gibi şematize edilebilir:



Buna göre reaksiyonun ortalama denge sabiti olan K_g şöyle verilebilir:

$$K_g = \prod_{i=1}^n K_i$$

K_g = Ortalama denge sabiti

K_i = Denge sabiti

İn vitro testlerdeki serbest ilaç konsantrasyonu $[D]$ ile gösterildiğinde reseptör kompartımanındaki ortalama ilaç konsantrasyonu, C ile ifade edilebilir. Zira in vivo düzeyde reseptördeki gerçek ilaç konsantrasyonu absorpsiyon, distribüsyon, biotransformasyon ve atılım gibi farmakokinetik proseslere bağlıdır. Buna göre biyolojik tepkime (biyolojik yanıt) şu denklemlerle ifade edilebilir:

$$A = 1/C = K_g \cdot w \cdot \text{sabite}$$

A = Biyolojik yanıt

K_g = Ortalama denge sabiti

w = Dağılım fonksiyonu

Biyolojik aktivite ancak eşitliğin logaritması alındığında tanımlanabilir. Buna göre;

$$\log A = \log K_g + \log w + \text{sabite}$$

$\log A$ = Biyolojik yanıtın logaritması

$\log K_g$ = Ortalama denge sabitinin logaritması

$\log w$ = Dağılım fonksiyonunun logaritması

olarak gösterilir. Bu eşitliğe göre biyolojik etki belli bir düzeye indirgenmekte olup, homolog bir seri içerisinde $\log K_g$, kimyasal yapıdaki değişiklikler ile lineer serbest entalpi ilişkisi (LFER's) içinde irdelenebilir. LFER's teorisine göre reseptörle olan

çeşitli şekillerdeki etkileşmeler, $\log Kg'$ yi tanımlamaktadır, bu da şu şekilde formüle edilmiştir;

$$\text{LogKg} = f_h(x_h) + f_e(x_e) + f_s(x_s)$$

LogKg = Ortalama denge sabitinin logaritması

$f_h(x_h)$ = Moleküle ait hidrofobik etkilerin fonksiyonu

$f_e(x_e)$ = Moleküle ait elektronik etkilerin fonksiyonu

$f_s(x_s)$ = Moleküle ait sterik etkilerin fonksiyonu

Buna göre ilaç-reseptör etkileşmesinde rol oynayan reaksiyonların ortalama denge sabiti olan Kg 'nin logaritması; molekülün hidrofobik, elektronik, sterik etkilerinin bir fonksiyonu olup, biyolojik etkinin logaritmasını tanımlayan denklemdeki $\log w'$ de molekülün birinci dereceden hidrofobik özelliklerine bağlı olup, hidrofobik etkilerin fonksiyonuna dahil edilebilir. Hidrofobik etkilerin fonksiyonu olan $f_h(x_h)$ asıl olarak reseptörle olan hidrofobik etkileşmeleri gösteren $[f_h(x_h)]_I$ ve reseptöre ilaç transportundaki etkileşmeleri gösteren $[f_h(x_h)]_T$ gibi 2 fonksiyonun lineer kombinasyonudur.

$$f_h(x_h) = [f_h(x_h)]_I + [f_h(x_h)]_T$$

$f_h(x_h)$ = Moleküle ait hidrofobik etkilerin fonksiyonu

$[f_h(x_h)]_I$ = Molekülün reseptörle olan hidrofobik etkileşmelerinin fonksiyonu

$[f_h(x_h)]_T$ = Molekülün reseptöre transportundaki etkileşmelerinin fonksiyonu

Bu durumda homolog bir seride biyolojik etkiyi tanımlayan eşitlik şu şekilde gösterilebilir:

$$\text{LogA} = f_h(x_h) + f_e(x_e) + f_s(x_s) + \text{sabite}$$

LogA = Biyolojik aktivitenin logaritması

$f_h(x_h)$ = Moleküle ait hidrofobik etkilerin fonksiyonu

$f_e(x_e)$ = Moleküle ait elektronik etkilerin fonksiyonu

$f_s(x_s)$ = Moleküle ait sterik etkilerin fonksiyonu

Biyolojik etkinin, kimyasal bileşimin fizikokimyasal özelliklerinin bir fonksiyonu olduğunun tanımlanması kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde Corvin Hansch' in ekstratermodinamik yaklaşımının temelini oluşturmaktadır (Hansch, 1976; Hansch ve ark., 1990). Daha sonraki uygulamalarla Hansch analiz metodu teorik ilaç tasarımı etkin ve yaygın bir kullanım alanı bulmuştur (Esaki, 1987; Koyoma ve ark., 1987; Domagala ve ark., 1988; Selassie ve ark., 1989; Ohta ve Koga, 1991; Okada ve ark., 1993; Debnath ve Hansch, 1993; Gupta ve Roy, 1993). Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri başlıca 2 şekilde yürütülmektedir. Bunlar;

- 1- Fizikokimyasal parametrik değerlerin kullanıldığı Hansch analizleri olarak bilinen ekstratermodinamik yöntem.
- 2- Yapısal parametrik değerlerin kullanıldığı De nova analizleridir.

Hansch analiz metodunda homolog bir seride biyolojik etki fizikokimyasal özelliklerin bir fonksiyonu olarak ifade edilerek, aşağıda verilen şekilde formüle edilmektedir:

$$f(\text{Biyolojik etki}) = f(\text{hidrofobik}) + f(\text{elektronik}) + f(\text{sterik}) + f(\text{yapısal}) + f(\text{teorik})$$

Böylece homolog bir dizin içerisinde moleküllerdeki süstitüentlerin, elektronik, sterik, hidrofobik ve yapısal gibi değişik özelliklerinin biyolojik etki üzerine gösterdikleri olası katkılarının kantitatif değerleri bulunabilmektedir (Franke, 1984). Böylece potent aktivite için bazı etkili özelliklerin belirlenmesi ile yapısal modifikasyonlar uygulanabilir.

Hansch analizleri en basit anlamda sentezleri gerçekleştirilen bir seri kimyasal bileşimin gözlenen biyolojik etkilerinin "kemometrikler" adı verilen fizikokimyasal parametrik değerlerle bilgisayar aracılığı ile gerçekleştirilen istatistiksel metodlarla çözümüne dayanmaktadır. Homolog bir dizin içerisinde çözümlenen Hansch analiz metodu, matematiksel olarak aşağıdaki şekilde tanımlanabilir:

$$y(\text{biyolojik aktivite})=B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_nX_n + \varepsilon$$

X= Parametrik değerler şeklindeki fizikokimyasal sabiteler.

B= Fizikokimyasal özelliğin biyolojik aktiviteye olan + veya - katkısını tanımlayan sabit .

ε = Açıklanamayan artık kısmın biyolojik aktiviteye olan ortalama nitelikteki sabit katkısı.

$y=\text{Log } 1/C$ = Logaritmik olarak bulunan biyolojik etki.

Hansch tipli bir QSAR analizinde ilk basamak, sübstitüentlere ait fizikokimyasal özellikleri ifade eden parametrik değerlerin toplanmasıdır. Bu fizikokimyasal parametreler başlıca şu gruplar altında incelenebilmektedir:

1- Hidrofobik Etkileşmeler ve İlgili Parametreler:

Hidrofobik etkileşmeler , organizmadaki bazı membranları geçmede, etki yörenine transportta ve ilaç-reseptör etkileşmelerinde biyomakromolekülleri stabilize etmek suretiyle ilaç etkisinin ortaya çıkmasında oldukça önemli bir rol oynarlar (Unger ve Hansch, 1973; Quinn ve Driscoll, 1975; Gupta ve ark., 1983). Hidrofobik parametre olarak yer alan moleküler parametreler çok çeşitlidir ve başlıcaları şunlardır:

LogP: Partisyon sabitesinin logaritmik değeridir. Bir bileşiğin partisyon katsayısı, o bileşiğin organik çözücü su karışımında çalkalandığında organik çözücü ile suya geçen niceliğinin oranıdır. Çoğunlukla kullanılan sistem oktanol-su sistemidir .

CSA (Cavity Surface Area): Yüzey alanı kavitesi olup, değişken geometrilere müsaade eder ve değişken hidrofobik moleküler parçalardaki eşdeğer elektronik özellikleri kapsar.

R_m: Kromatografik çalışmalarla bulunan bir değer olup aşağıdaki gibi formüle edilir;

$$R_m=\text{Log}(1/R_f -1)$$

π = Partisyon katsayılarına bağlı olarak saptanmış sübstitüent değerleridir ve şu şekilde gösterilir;

π sūbstitūent= LogP_{sūbstitūebenzen} - LogP_{benzen}

Görūldūğū gibi π değērleri katılımlı özellik gōsterip, bir molekülūn parçalarına ait π değērlерinin toplamı o molekülūn logP değērlini verir.

$\Delta R_m = R_{mX} - R_{mH}$ şeklinde gōsterilen sūbstitūente alt kromatografik değērdir.

LogK': HPLC den alınan retansiyon indeksinin logaritması.

2- Elektronik Etkileşmeler ve İlgili Parametreler: Asit-baz katalizli kimyasal reaksiyonlar, polarizasyon etkisi, hidrojen bağları, elektrostatik etkileşmeler, yük-transfer etkileşmesi, dağılma kuvveti gibi biyolojik aktiviteden sorumlu pek çok elektronik etki mevcuttur (Hansch ve ark., 1977; Hopfinger, 1981). Elektronik etkileri kapsayan alana kuantum kimyasal parametreleri de girer ve bu parametrelerin başlıcaları şunlardır:

E_{HOMO} (Energy of the highest occupied molecular orbital) : İşgal edilmiş en yüksek enerjili molekül orbital.

E_{LEMO} (Energy of the lowest occupied molecular orbital) : İşgal edilmiş en düşük enerjili molekül orbital.

f_r : Atom çapındaki elektron yoğunluk sınırı.

$Fr = f_r / E(\text{sınır orbital})$: E_{HOMO} veya E_{LEMO} ile de karakterize edilebilen etkileşmelere bağlı sınır orbital.

Sr^E : Atom yarıçapındaki elektrofilik sūper delokalizasyon.

Sr^N : Atom yarıçapındaki nūkleofilik sūper delokalizasyon.

Kimyasal bağlardaki değışik elektron akışları ilacın reseptörle etkileşmesinde önemlidir. Başlıca ilgili elektronik parametreler şunlardır:

$\sigma_{m,p}$: Hammet'e ait sabiteler olup, benzoik asidin disosiyasyonu ile elde edilir. σ değērleri aromatik yapıdaki sūbstitūentlerin elektronik özelliklerini belirlemede kullanılan sayısal değērlerdir. σ 'nın (+) değērleri arttıkça o sūbstitūent için elektron çekici özellik artmaktadır. σ 'nın (-) değērleri arttıkça o sūbstitūent için elektron verici

özellik artmaktadır. Sübstitüentin σ ile tanımlanan elektronik değerleri ayrılabilir ve additiftir. Bu da şu şekilde gösterilebilir:

$$\sigma = fF + rR$$

Burada f ve r , sübstitüentten bağımsız ağırlıklı faktörlerdir. R ve F ise solvan ve sıcaklıktan bağımsız rezonans ve alan etkileridir ve m ve p konumları için rezonans ve alan etkileri farklılaşabilmektedir.

σ^* : Taft' ın alifatik esterlerin hidrolizinden türetilmiş, alifatik serideki polar sübstitüent sabitidir.

σ_p^+ : Brown sabiti, dimetifenilkarbinilklorürlerin solvolizisinden türetilmiştir ve elektron salınımını durduran p sübstitüentler için kullanılır.

σ_p^- : Anilin ve fenollerin iyonizasyonundan türetilmiş Hammet sabitidir. Elektron çekimini durduran p sübstitüentler için tanımlanmıştır.

σ_I : 4-sübstitüebisiklo-2,2,2-oktan-1-karboksilik asidin disosiyasyonundan türetilmiş, indüktif sübstitüent sabitidir.

σ_R : Mezomerik etkiyi tanımlayan rezonans sübstitüent sabiti.

σ_D : Delokalize sübstitüent sabiti.

σ_L : Lokalize edilmiş sübstitüent sabiti.

σ_H : Entalpik sübstitüent sabiti. Benzoik asidin disosiyasyonundan sağlanan entalpi.

σ_S : Entropik sübstitüent sabiti. Benzoik asidin disosiyasyonundan sağlanan entropi.

F ve R : σ değerlerinin lineer kombinasyonundan türeyen alan ve rezonans komponentleri.

Yukarıda verilen bu elektronik sübstitüent sabitelerine ilaveten moleküler elektronik parametreler de mevcuttur. Bunlar:

pK_a : İyonizasyon sabitinin - logaritmasıdır. Kimyasal bileşiğin elektronik yapısının bir sonucudur. Bir ilacın pK_a değeri, ilacın etki yöresine transportunda ve etki yöresindeki reaktivitesinde önemli olup, biyolojik aktivite üzerinde de belirleyici özelliğe sahiptir.

μ : Dipol momenti. Bir atom ya da bağda + , - yük dağılımı olduğunda bir güç oluşur, bu güç yükleri ayıran uzaklığa ve yüklere bağlı olup dipol momenti olarak tanımlanır.

α : Moleküle ait elektronik polarlanabilirlik.

ν : NMR spektroskopisindeki kimyasal kayma.

I : İyonizasyon potansiyali.

3- Sterik Etkileşmeler ve İlgili Parametreler: Sterik etkileşmeler, moleküllerdeki süstitüentlerin intramoleküler sterik etkilerini, süstitüentlerin uzaysal yapılanması ve reseptör ile birleşmelerindeki spesifik etkileşmeleri kapsar ve biyolojik aktivite açısından önemlidir. En çok kullanılan moleküler parametrelerin başlıcaları şunlardır:

E_s : Taft' ın spesifik süstitüent parametresi. Süstitüe esterin asit hidrolizinden hareketle elde edilmiştir.

E_s^C : Hancocks'un hiperkonjugasyon için ayarlanmış sterik süstitüent sabitesi

r_v : Süstitüentin vanderwalls yarıçapı

MR: Molar refraktivite

MW: Molekül ağırlık

V : Molar volüm

L : Moleküle bağlanan süstitüentin direkt uzunluğu

B_1 : Minimum genişlik, konformasyon değişimindeki süstitüentin esneme eğilimi ve minimize edilmiş sterik etkileri

B_4 : Maksimum genişlik

L , B_1 , B_4 parametreleri Verloops'un sterimol parametreleri olarak tanımlanır.

Kantitatif yapı-etki ilişkileri Hansch analizlerinde, homolog bir seriyl tanımlayan fizikokimyasal parametrik değerler kullanılarak, biyolojik aktivite için bir tanımlama ve tahmin yapmak mümkündür. Aynı şekilde metabolik işlemler için de bu parametrelerle benzer bir analiz yapılabilir (Franke, 1984).

Hansch tipi bir QSAR analizinde 1. basamakta, uygun eşitlikleri belirlemede gereksinim duyulan moleküler parametre değerleri (x_i) saptanır. Bu amaçla yukarıda sözü edilen parametreler kullanılabilir ve bunlar bilgisayara işlenir. Bilgisayarda homolog bir seri ile ilgili n sayıda bileşik için n sayıda sütun açılır ve karşılına seçilen parametrik değerler ve biyolojik aktivite ($\log A$) değeri olarak m sayıda kolon açılarak bir tablo hazırlanır ve bu tablo "ana dosya" olarak adlandırılır. Buradan uygun istatistiksel analizlerle olayı en iyi şekilde açıklayabilecek parametrik değerleri kapsayan eşitlik belirlenir. İstatistiksel olarak yeterli olmayan eşitlikler red edilir.

İstatistiksel metod olarak çoklu regresyon analizi kullanıldığında, bağımlı değişken biyolojik aktivite ile bağımsız değişken fizikokimyasal parametrelerin lineer kombinasyonu şeklinde en uygun korelasyon eşitliği değişik regresyon metodları yardımı ile elde edilir. Regresyonlarda herbir değişken için veriler girilir ve F testine göre belirleme yapılır. Genelde istatistiksel olarak sonuçlar şu şekilde değerlendirilir;

- 1- Regresyonun yapıldığı güvenlik aralığı ve serbestlik derecesi yeterli düzeyde olmalıdır ($p=0.95$).
- 2- Seçilen korelasyon eşitliği için F değeri yeterli düzeyde olmalıdır.
- 3- Çoklu korelasyon sabitinin karesi (r^2) ve tahmini standart hata (s) uygun olmalıdır.
- 4- Verilen güvenlik aralığında $\log A$ -hesaplanan ile $\log A$ -elde edilen arasındaki fark (residual) düşük olmalıdır.
- 5- Korelasyon matrisi hazırlanmalıdır. Korelasyon matrisi moleküler parametreler arasında ko-linearite durumunun ortaya çıkmasını önlemek için gereklidir. Ko-linearite QSAR analizleri içinde komplike bir durum olup, sorun yaratmaktadır. Ko-linearite 2 moleküler parametre arasında olabileceği gibi 2'den fazla parametre arasında da gelişebilir. Örneğin π ile σ_p arasında oluşabileceği gibi hidrofobik ve elektronik etkilerin birbirinden ayıramadığı durumlarda bu parametreler arasında da ortaya çıkabilir.

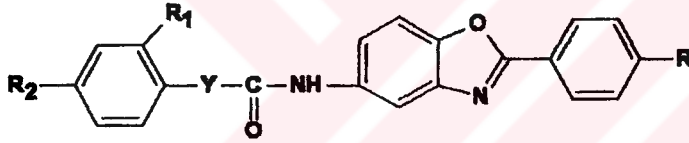
Genelde ko-lineariteyi engellemek için optimal analog serisi seçilerek PCA (Temel bileşenler analizi) gibi matematiksel metodlar kullanılır (Franke 1984).

Sonuçların istatistiksel olarak çok değişkenli regresyon analizlerinde (MRA) güvenilirlikleri F ve t testleri ile yapılmaktadır. Bu testlerle ancak sonuç denklemi doğrulanabilir. Bu durumda şans korelasyonunu meydana gelebilir. Bu nedenle eklenecek ve elimine edilecek değişkenleri iyi belirlemek ve uygun F ve t testleri ile sonucu onaylamak, şans korelasyonunun önüne geçmeyi sağlayacaktır.

En iyi denklemin seçiminde istatistiksel şartlar kadar, biyolojik aktiviteyi en iyi şekilde tanımlayacak doğru parametreleri de seçmek gerekir ki düşünülen aktivite tipinin neden olduğu biyolojik etki mekanizması da kısmen açıklanabilsin. Bu şekilde Hansch tipi bir QSAR analizi ile çalışılan bileşiklerden hareketle seride yer alabilecek ilgili diğer bileşiklerin davranışlarını da belirlemek ve böylece yeni hedef bileşiklere ulaşabilmek mümkün olacaktır.

Bu çalışmada, Hansch tipi QSAR analizi yapılarak, istatistiksel açıdan sonuçlar PLS (Kısmi en küçük kareler yöntemi) metodu ile değerlendirilmiştir. PLS metodu tek değişkenli regresyon ile kıyaslandığında pek çok üstünlüğe sahip olan bir kemometrik yaklaşımdır. Bu nedenle QSAR çalışmalarında, biyolojik aktiviteden sorumlu yapısal özelliklerin hesaplanmasında geniş kullanım alanına sahiptir. Ayrıca, çoklu regresyon analizinden kaynaklanabilecek tahmin edilemeyen hatalardan uzaklaştırarak sonuç alınabilmesi de yöntemin diğer bir üstünlüğüdür. Bu çalışmada antibakteriyal ve antifungal etkileri belirlenmiş, seçilen 25 bileşiğe ait set için çok değişkenli QSAR analizi uygulaması gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.1' de gösterilen ana yapı üzerinde R, R₁, R₂ ve Y pozisyonlarında, hedef bileşikler tasarlamak üzere PLS regresyon metodu ile değişik sübstitüentlerin ve bunlara ait fizikokimyasal özelliklerin aktiviteye katkıları belirlenmiştir. Analizde, fizikokimyasal özellikleri tanımlayıcı olarak π hidrofobik, σ , F, R elektronik, MW, MR, Es-V, L, B₁, B₄ sterik parametre olarak

kullanılmıştır. Ayrıca aynı konumlar için sübstitüentlerin H akseptör ve H donör özellikleri indikatör parametreler olarak verilmiştir. I_H indikatör değeri, R konumunda H atomu varken 0, etil grubu varken 1 olarak, I_Y indikatör değeri ise Y konumunda metilen grubu varken 1, yok iken 0 olarak tanımlanmıştır. QSAR analizinde regresyon tekniği için, SAS İstatistik programı kullanılmıştır. Modele ait tahmini etkinin validasyonunda, PRESS (Predictive residual sum of squares), SSY (Kareler toplamı) ve PRESS/SSY (yeni bileşiklere ait ortalama güvenlik aralığı tahminleri) oranının belirlenmesinde, cross-validation (çapraz geçerlilik) metodu kontrol mekanizması olarak kullanılmıştır.



Şekil 4.1

Bu çalışmada sentezleri yapılan 28 bileşikten yukarıda verilen formüle göre 25 bileşik seçilmiştir. Tablo 3.1'deki 2 ve 3 no'lu bileşikler, diğer bileşiklerle farklı halka sistemine sahip olması nedeniyle, 19 no'lu bileşik ise taşıdığı sübstitüentlerin farklı konumlarda bulunması nedeniyle daha anlamlı bir ilişki kurmak üzere analiz dışı bırakılmıştır. Böylece 25 bileşik üzerinden fizikokimyasal parametrelerin antimikrobiyal etkiye olan kantitatif katkıları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bu şekilde ele alınan fizikokimyasal özelliklerin antimikrobiyal etkiye olan kantitatif katkıları, çoklu lineer regresyon işlemleri kullanılarak bilgisayar aracılığı ile çözülmeye çalışılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi çalışmaları, antimikrobiyal etkinlikleri saptanan her mikroorganizma için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir.

4.2. Sentezlenen Bileşiklere Ait Hansch Analizleri

4.2.1. *Staphylococcus aureus'* a Karşı Antibakteriyal Etki İle İlgili Hansch Analizleri

Hansch analizi uygulanacak olan 25 adet benzoksazol bileşiğine ait ana yapı şekli 4.1 de gösterilmiştir. Analizde R_1 ve R_2 konumları için bağımsız değişken olarak; hidrofobik parametre olarak π , elektronik parametre olarak σ , F, R, sterik parametre olarak da MW, MR, Es-V, L, B_1 ve B_4 kullanılmıştır. Aynı konumlar için hidrojen akseptör ve hidrojen donör indikatör parametrelerinden yararlanılmıştır. Yapısal parametre olarak R konumunda hidrojen atomu varken 0, etil grubu varken 1 olarak değerlendirilen I_R ve benzen ile amid karbonili arasında metilen grubu varken 1, olmadığında 0 olarak değerlendirilen I_y tanımlanmıştır.

SAS istatistik paket programı ve PLS regresyon metodu kullanılarak *S. aureus'* a karşı analizlenen bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler, hesaplanan biyolojik aktivite ve elde edilen ile hesaplanan biyolojik aktivite arasındaki fark belirlenmiş ve bunlara ait değerler Tablo 4.1' de verilmiştir.

Çok değişkenli bu QSAR analizi sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi PLS regresyon metodu ile yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.2' de verilmiştir. Ayrıca PRESS değeri 17.6179, SSY değeri 356.4374 ve PRESS/SSY oranı 0.0494 olarak hesaplanan cross-validation modeli ile de sonuçların istatistiksel anlamı kontrol edilmiştir. PRESS/SSY oranının 0.1 'den küçük olması nedeni ile geliştirilen model anlamlı bulunmuştur. Analiz sonucunda aktivite için aşağıda belirtilen hususların önemli olduğu saptanmıştır;

- R_2 konumu R ve R_1 konumlarından daha önemlidir.

- R_2 konumundaki sübstitüentlerin elektronik ve sterik özellikleri, hidrofobik özelliklerinden daha önemlidir.

-R₂ konumundaki sübstitüentın minimal genişliğe sahip olması ve pozitif rezonans etki göstermesi, aktivitede artış sağlamaktadır.



Tablo 4.1: *S. aureus*a karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizi sonucunda kullanılan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler

B.No:	Y	R	R ₁	R ₂	FR ₂	RR ₁	RR ₂	MRR ₂	B1R ₂	B4R ₂	Mik µg/ml	Elde edil. Log 1/C	Hesap. Log 1/C	Fark
1	-	H	H	H	0	0	0	1.03	1	1	50	3.7980	3.0986	0.6993
2	-	H	H	F	-0.34	0	-0.34	0.92	1.35	1.35	100	3.5211	4.1686	-0.6475
3	-	H	H	OCH ₃	-0.51	0	-0.51	7.87	1.35	2.87	50	3.8376	4.0111	-0.1753
4	-	H	H	CH ₃	-0.04	0	-0.13	5.67	1.52	2.04	50	3.8170	4.0196	-0.2026
5	-	H	H	C ₂ H ₅	-0.05	0	-0.1	10.3	1.52	2.97	100	3.5340	4.0346	-0.5006
6	-	H	H	NO ₂	0.67	0	0.16	7.36	1.7	2.44	100	3.5551	4.2821	-0.7270
7	-	H	H	C(CH ₃) ₃	-0.07	0	-0.13	19.62	2.59	2.97	100	3.5682	3.6985	-0.1303
8	-	C ₂ H ₅	H	H	0	0	0	1.03	1	1	50	3.8351	3.0986	0.7364
9	-	C ₂ H ₅	H	CH ₃	-0.04	0	-0.13	5.65	1.52	2.04	100	3.5514	4.0252	-0.4738
10	-	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	-0.05	0	-0.1	10.3	1.52	2.97	50	3.8692	4.0346	-0.1654
11	-	H	OCH ₃	H	0	-0.51	0	1.03	1	1	25	4.1386	3.8140	0.3245
12	-	H	Cl	H	0	-0.15	0	1.03	1	1	50	3.8432	3.3090	0.5341
13	-	H	OCH ₃	OCH ₃	0.26	-0.51	-0.51	7.87	1.35	2.87	100	3.5729	4.1217	-0.5488
14	-	H	CH ₃	CH ₃	-0.04	-0.13	-0.13	5.65	1.52	2.04	50	3.8351	4.2076	-0.3725
15	CH ₂	H	H	H	0	0	0	1.03	1	1	100	3.5159	3.0986	0.4172
16	CH ₂	H	H	Br	0.44	0	-0.17	8.88	1.95	1.95	50	3.9106	3.6112	0.2994
17	CH ₂	H	H	Cl	0.41	0	-0.15	6.03	1.8	1.8	100	3.5593	3.8874	-0.3254
18	CH ₂	H	H	NO ₂	0.67	0	0.16	7.36	1.7	2.44	50	3.8727	4.2821	-0.4094
19	CH ₂	H	H	OC ₃ H ₇	0.22	0	-0.45	17.06	1.35	4.30	50	3.8676	3.7198	0.1677
20	CH ₂	C ₂ H ₅	H	H	0	0	0	1.03	1	1	50	3.8525	3.0962	0.7538
21	CH ₂	C ₂ H ₅	H	Br	0.44	0	-0.17	8.88	1.95	1.95	50	3.9395	3.6111	0.3283
22	CH ₂	C ₂ H ₅	H	Cl	0.41	0	-0.15	6.03	1.8	1.8	50	3.8927	3.8947	0.0079
23	CH ₂	H	Cl	H	0	-0.15	0	1.03	1	1	50	3.8603	3.3090	0.5512
24	-	H	H	Br	0.44	0	-0.17	8.88	1.95	1.95	50	3.8954	3.6112	0.2842
25	-	H	H	Cl	0.41	0	-0.15	6.03	1.8	1.8	50	3.8432	3.8947	-0.0415

Tablo 4.2: Kullanılan bileşiklerin *S. aureus*'a karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizine ait PLS regresyon sonuçları

Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	F Değeri	PR > F	R ²	Varyasyon Katsayısı	Y Ortalama
Model*	6	350.07301	174.18	0.0001	0.9821	15.3427	3.7727
Hata	19	6.36445					
Düzeltilmemiş	25	356.4374					
Bütün							
Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kısmi Kareler Topl.	F Değeri	PR > F			
FR ₂	1	0.9154	2.73	0.1147			
RR ₁	1	0.8790	2.62	0.1217			
RR ₂	1	0.8073	2.41	0.1371			
MRR ₂	1	11.5623	34.52	0.0001			
B1R ₂	1	27.6258	82.47	0.0001			
B4R ₂	1	8.3141	24.82	0.0001			
Parametre (X)	Parametre katkı değeri (B)	H0 için T (Parametre=0)	PR > [T]	Parametre katkı değerinin standart hatası			
FR ₂	-0.7854	-1.65	0.1147	0.4751			
RR ₁	-1.4027	-1.62	0.1217	0.8659			
RR ₂	1.3969	1.55	0.1371	0.8998			
MRR ₂	-0.2780	-5.88	0.0001	0.0473			
B1R ₂	2.1323	9.08	0.0001	0.2348			
B4R ₂	1.2526	4.98	0.0001	0.2514			

* Orijinden geçen model

4.2.2. *Staphylococcus faecalis*'e Karşı Antibakteriyal Etki İle İlgili Hansch

Analizleri

Hansch analizi uygulanacak olan 25 adet benzoksazol bileşiğine alt ana yapı şekil 4.1 de gösterilmiştir. Analizde R_1 ve R_2 konumları için bağımsız değişken olarak; hidrofobik parametre olarak π , elektronik parametre olarak σ , F, R, sterik parametre olarak da MW, MR, Es-V, L, B₁ ve B₄ kullanılmıştır. Aynı konumlar için hidrojen akseptör ve hidrojen donör indikatör parametrelerinden yararlanılmıştır. Yapısal parametre olarak R konumunda hidrojen atomu varken 0, etil grubu varken 1 olarak değerlendirilen I_R ve benzen ile amid karbonili arasında metilen grubu varken 1, olmadığında 0 olarak değerlendirilen I_y tanımlanmıştır.

SAS İstatistik paket programı ve PLS regresyon metodu kullanılarak *Staphylococcus faecalis*'e karşı analizlenen bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler, hesaplanan biyolojik aktivite ve elde edilen ile hesaplanan biyolojik aktivite arasındaki fark belirlenmiş ve bunlara ait değerler Tablo 4.3' de verilmiştir.

Çok değişkenli bu QSAR analizi sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi PLS regresyon metodu ile yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.4' de verilmiştir. Ayrıca PRESS değeri 3.1280 SSY değeri 358.67 ve PRESS/SSY oranı 0.0087 olarak hesaplanan cross-validation modeli ile de sonuçların istatistiksel anlamı kontrol edilmiştir. PRESS/SSY oranının 0.1 'den küçük olması nedeni ile geliştirilen model anlamlı bulunmuştur. Analiz sonucunda aktivite için aşağıda belirtilen hususların önemli olduğu saptanmıştır;

- R_2 konumu R ve R_1 konumlarından daha önemlidir.

- R_2 konumundaki sübstituentlerin sterik özellikleri, hidrofobik ve elektronik özelliklerinden daha önemlidir. R_2 konumunun minimal genişliğe sahip bir grup ile sübstitüsüyonu, aktivitede artış sağlamaktadır

Tablo 4.3: *S. faecalis*'e karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizi sonucunda kullanılan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler

B.No:	Y	R	R ₁	R ₂	σ R ₂	π R ₂	LR ₂	B1R ₂	B4R ₂	MIK µg/ml	Elde edil. Log 1/C	Hesap. Log 1/C	Fark
1	-	H	H	H	0	0	2.06	1	1	50	3.7980	3.4234	0.3745
2	-	H	H	F	0.06	0.14	2.65	1.35	1.35	100	3.5211	3.9685	-0.4474
3	-	H	H	OCH ₃	-0.27	-0.02	3.98	1.35	2.87	50	3.8376	4.5776	-0.7400
4	-	H	H	CH ₃	-0.17	0.56	3.0	1.52	2.04	50	3.8170	3.6059	0.2110
5	-	H	H	C ₂ H ₅	-0.15	1.02	4.92	1.52	2.97	100	3.5340	3.8006	-0.2666
6	-	H	H	NO ₂	0.78	-0.28	3.44	1.7	2.44	100	3.5551	3.5285	0.0265
7	-	H	H	C(CH ₃) ₃	-0.2	1.98	4.11	2.59	2.97	100	3.5682	3.2177	0.3504
8	-	C ₂ H ₅	H	H	0	0	2.06	1	1	50	3.8351	3.4234	0.4116
9	-	C ₂ H ₅	H	CH ₃	-0.17	0.56	3.0	1.52	2.04	100	3.5514	3.6059	-0.0545
10	-	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	-0.15	1.02	4.92	1.52	2.97	50	3.8692	3.8006	0.0685
11	-	H	OCH ₃	H	0	0	2.06	1	1	25	4.1386	3.4234	0.7151
12	-	H	Cl	H	0	0	2.06	1	1	50	3.8432	3.4234	0.4197
13	-	H	OCH ₃	OCH ₃	-0.27	-0.02	3.98	1.35	2.87	50	3.8739	4.5776	-0.7037
14	-	H	CH ₃	CH ₃	-0.17	0.56	3.0	1.52	2.04	50	3.8351	3.6059	0.2291
15	CH ₂	H	H	H	0	0	2.06	1	1	100	3.5159	3.4234	0.0924
16	CH ₂	H	H	Br	0.23	0.86	3.83	1.95	1.95	50	3.9106	4.1886	-0.2780
17	CH ₂	H	H	Cl	0.23	0.71	3.52	1.8	1.8	100	3.5593	4.0367	-0.4774
18	CH ₂	H	H	NO ₂	0.78	-0.28	3.44	1.7	2.44	50	3.8727	3.5285	0.3441
19	CH ₂	H	H	OC ₃ H ₇	-0.25	1.05	6.05	1.35	4.30	50	3.8876	3.2075	0.6800
20	CH ₂	C ₂ H ₅	H	H	0	0	2.06	1	1	50	3.8525	3.4234	0.4290
21	CH ₂	C ₂ H ₅	H	Br	0.23	0.86	3.83	1.95	1.95	50	3.9395	4.1886	-0.2491
22	CH ₂	C ₂ H ₅	H	Cl	0.23	0.71	3.52	1.8	1.8	50	3.8927	4.0367	-0.1440
23	CH ₂	H	Cl	H	0	0	2.06	1	1	50	3.8603	3.4234	0.4368
24	-	H	H	Br	0.23	0.86	3.83	1.95	1.95	50	3.8954	4.1886	-0.2932
25	-	H	H	Cl	0.23	0.71	3.52	1.8	1.8	50	3.8432	4.0367	-0.1935

Tablo 4.4: Kullanılan bileşiklerin *S. faecalis*'e karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizine ait PLS regresyon sonuçları

Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	F Değeri	PR > F	R ²	Varyasyon katsayısı	Y Ortalama
Model*	5	354.6634	353.29	0.0001	0.9888	11.8406	3.7842
Hata	20	4.0155					
Düzeltilmemiş	25	358.6889					
Bütün							
Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kısmi Kareler Topl.	F Değeri	PR > F			
σR^2	1	5.6954	28.37	0.0001			
πR^2	1	14.4255	71.85	0.0001			
LR ₂	1	5.9161	29.47	0.0001			
B1R ₂	1	11.6633	58.09	0.0001			
B4R ₂	1	4.5977	22.90	0.0001			
Parametre (X)	Parametre katkı değeri (B)	H0 için T (Parametre=0)	PR > [T]	Parametre katkı değerinin standart hatası			
σR^2	-2.1874	-5.33	0.0001	0.4106			
πR^2	-1.9251	-8.48	0.0001	0.2271			
LR ₂	1.3592	5.43	0.0001	0.2503			
B1R ₂	2.1092	7.62	0.0001	0.2767			
B4R ₂	-1.4856	-4.79	0.0001	0.3104			

* Orijinden geçen model

4.2.3. *Bacillus subtilis*'e Karşı Antibakteriyal Etki İle İlgili Hansch Analizleri

Hansch analizi uygulanacak olan 25 adet benzoksazol bileşiğine ait ana yapı şekli 4.1 de gösterilmiştir. Analizde R₁ ve R₂ konumları için bağımsız değişken olarak; hidrofobik parametre olarak π , elektronik parametre olarak σ , F, R, sterik parametre olarak da MW, MR, Es-V, L, B₁ ve B₄ kullanılmıştır. Aynı konumlar için hidrojen akseptör ve hidrojen donör indikatör parametrelerinden yararlanılmıştır. Yapısal parametre olarak R konumunda hidrojen atomu varken 0, etil grubu varken 1 olarak değerlendirilen I_R ve benzen ile amld karbonili arasında metilen grubu varken 1, olmadığında 0 olarak değerlendirilen I_y tanımlanmıştır.

SAS İstatistik paket programı ve PLS regresyon metodu kullanılarak *Bacillus subtilis*'e karşı analizlenen bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler, hesaplanan biyolojik aktivite ve elde edilen ile hesaplanan biyolojik aktivite arasındaki fark belirlenmiş ve bunlara ait değerler Tablo 4.5' de verilmiştir.

Çok değişkenli bu QSAR analizi sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi PLS regresyon metodu ile yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.6' da verilmiştir. Ayrıca PRESS değeri 30.2181 SSY değeri 350.533 ve PRESS/SSY oranı 0.0862 olarak hesaplanan cross-validation modeli ile de sonuçların istatistiksel anlamı kontrol edilmiştir. PRESS/SSY oranının 0.1 'den küçük olması nedeni ile geliştirilen model anlamlı bulunmuştur. Analiz sonucunda aktivite için aşağıda belirtilen hususların önemli olduğu saptanmıştır;

-R₂ konumu R ve R₁ konumlarından daha önemlidir.

-R₂ konumundaki sübstitüentlerin sterik özellikleri önemlidir. R₂ konumunun minimal genişliğe sahip, pozitif rezonans etki yapabilecek bir grup ile sübstitüsyonu, aktivitede artış sağlamaktadır.

Tablo 4.5: *B. subtilis*e karşı elde edilen çok-değişkenli QSAR analizi sonucunda kullanılan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler

B.No:	Y	R	R ₁	R ₂	σpR_2	πR_2	MRR ₂	RR ₂	B1R ₂	MIK µg/ml	Elde edil. Log 1/C	Hesap. Log 1/C	Fark
1	-	H	H	H	0	0	1.03	0	1	50	3.7980	3.3907	0.4072
2	-	H	H	F	0.06	0.14	0.92	-0.34	1.35	100	3.5211	3.7135	-0.1924
3	-	H	H	OCH ₃	-0.27	-0.02	7.87	-0.51	1.35	50	3.8376	4.0864	-0.2488
4	-	H	H	CH ₃	-0.17	0.56	5.67	-0.13	1.52	50	3.8170	4.3207	-0.5037
5	-	H	H	C ₂ H ₅	-0.15	1.02	10.3	-0.1	1.52	50	3.8351	3.2394	0.5956
6	-	H	H	NO ₂	0.78	-0.28	7.36	0.16	1.7	200	3.2541	3.4932	-0.2391
7	-	H	H	C(CH ₃) ₃	-0.2	1.98	19.62	-0.13	2.59	100	3.5682	4.8815	-1.3133
8	-	C ₂ H ₅	H	H	0	0	1.03	0	1	50	3.8351	3.3907	0.4443
9	-	C ₂ H ₅	H	CH ₃	-0.17	0.56	5.65	-0.13	1.52	100	3.5514	4.3225	-0.7711
10	-	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	-0.15	1.02	10.3	-0.1	1.52	50	3.8692	3.2394	0.6297
11	-	H	OCH ₃	H	0	0	1.03	0	1	25	4.1386	3.3907	0.7478
12	-	H	Cl	H	0	0	1.03	0	1	50	3.8432	3.3907	0.4524
13	-	H	OCH ₃	OCH ₃	-0.27	-0.02	7.87	-0.51	1.35	200	3.2718	4.0864	-0.8146
14	-	H	CH ₃	CH ₃	-0.17	0.56	5.65	-0.13	1.52	25	4.1361	4.3225	-0.1864
15	CH ₂	H	H	H	0	0	1.03	0	1	50	3.8169	3.3907	0.4261
16	CH ₂	H	H	Br	0.23	0.86	8.88	-0.17	1.95	50	3.9106	3.8058	0.1047
17	CH ₂	H	H	Cl	0.23	0.71	6.03	-0.15	1.8	50	3.8603	3.7804	0.0798
18	CH ₂	H	H	NO ₂	0.78	-0.28	7.36	0.16	1.7	200	3.2707	3.4932	-0.2225
19	CH ₂	H	H	OC ₂ H ₇	-0.25	1.05	17.06	-0.45	1.35	200	3.2856	1.7786	1.5066
20	CH ₂	C ₂ H ₅	H	H	0	0	1.03	0	1	50	3.8525	3.3907	0.4617
21	CH ₂	C ₂ H ₅	H	Br	0.23	0.86	8.88	-0.17	1.95	50	3.9395	3.8058	0.1336
22	CH ₂	C ₂ H ₅	H	Cl	0.23	0.71	6.03	-0.15	1.8	50	3.8927	3.7804	0.1122
23	CH ₂	H	Cl	H	0	0	1.03	0	1	100	3.5593	3.3907	0.1685
24	-	H	H	Br	0.23	0.86	8.88	-0.17	1.95	50	3.8954	3.8058	0.0895
25	-	H	H	Cl	0.23	0.71	6.03	-0.15	1.8	50	3.8432	3.7804	0.0627

Tablo 4.6: Kullanılan bileşiklerin *B. subtilis*e karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizine ait PLS regresyon sonuçları

Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamları	F Değeri	PR > F	R ²	Varyasyon katsayısı	Y Ortalama
Model*	5	342.4239	168.90	0.0001	0.9768	17.0438	3.7361
Hata	20	8.1097					
Düzeltilmemiş	25	350.5337					
Bütün							
Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kısmi Kareler Topl.	F Değeri	PR > F			
πR_2	1	4.5285	11.17	0.0032			
RR_2	1	0.8507	2.10	0.1630			
MRR_2	1	1.3810	3.41	0.0798			
$B1R_2$	1	112.1684	276.62	0.0001			
σPR_2	1	7.6530	18.87	0.0003			
Parametre (X)	Parametre katkı değeri (B)	H0 için T (Parametre=0)	PR > T	Parametre katkı değerinin standart hatası			
πR_2	-1.4225	-3.34	0.0032	0.4256			
RR_2	1.5315	1.45	0.1630	1.0573			
MRR_2	-0.0887	-1.85	0.0798	0.0480			
$B1R_2$	3.4821	16.63	0.0001	0.2093			
σPR_2	-3.0982	-4.34	0.0003	0.7131			

* Orijinden geçen model

4.2.4. *Escherichia coli*'ye Karşı Antibakteriyal Etki ile İlgili Hansch Analizleri

Hansch analizi uygulanacak olan 25 adet benzoksazol bileşiğine ait ana yapı şekil 4.1 de gösterilmiştir. Analizde R_1 ve R_2 konumları için bağımsız değişken olarak; hidroforlik parametre olarak π , elektronik parametre olarak σ , F, R, sterik parametre olarak da MW, MR, Es-V, L, B_1 ve B_4 kullanılmıştır. Aynı konumlar için hidrojen akseptör ve hidrojen donör indikatör parametrelerinden yararlanılmıştır. Yapısal parametre olarak R konumunda hidrojen atomu varken 0, etil grubu varken 1 olarak değerlendirilen I_R ve benzen ile amid karbonili arasında metilen grubu varken 1, olmadığında 0 olarak değerlendirilen I_y tanımlanmıştır.

SAS İstatistik paket programı ve PLS regresyon metodu kullanılarak *Escherichia coli*'ye karşı analizlenen bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler, hesaplanan biyolojik aktivite ve elde edilen ile hesaplanan biyolojik aktivite arasındaki fark belirlenmiş ve bunlara ait değerler Tablo 4.7' de verilmiştir.

Çok değişkenli bu QSAR analizi sonuçlarının İstatistiksel değerlendirmesi PLS regresyon metodu ile yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.8' de verilmiştir. Ayrıca PRESS değeri 5.77 SSY değeri 361.32 ve PRESS/SSY oranı 0.0158 olarak hesaplanan cross-validation modeli ile de sonuçların İstatistiksel anlamı kontrol edilmiştir. PRESS/SSY oranının 0.1 'den küçük olması nedeni ile geliştirilen model anlamlı bulunmuştur. Analiz sonucunda aktivite için aşağıda belirtilen hususların önemli olduğu saptanmıştır;

- R_2 konumu R ve R_1 konumlarından daha önemlidir.

- R_2 konumundaki sübstitüentlerin sterik özellikleri önemlidir. R_2 konumunun minimal genişliğe sahip, pozitif rezonans ve alan etkisi yapabilecek gruplar ile sübstitüsyonu, aktivitede artış sağlamaktadır.

Tablo 4.7: *E. coli* ye karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizi sonucunda kullanılan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler

B.No:	Y	R	R ₁	R ₂	π R ₂	MRR ₂	RR ₂	BR ₂	LR ₂	FR ₂	MIK µg/ml	Elde edil. Log 1/C	Hesap. Log 1/C	Fark
1	-	H	H	H	0	1.03	0	1	2.06	0	50	3.7980	3.5220	0.2759
2	-	H	H	F	0.14	0.92	-0.34	1.35	2.65	-0.34	200	3.5211	3.2038	0.0162
3	-	H	H	OCH ₃	-0.02	7.87	-0.51	1.35	3.98	-0.51	50	3.8376	3.8530	-0.0154
4	-	H	H	CH ₃	0.56	5.67	-0.13	1.52	3.0	-0.04	50	3.8170	4.1032	-0.2862
5	-	H	H	C ₂ H ₅	1.02	10.3	-0.1	1.52	4.92	-0.05	100	3.8351	4.2653	-0.7313
6	-	H	H	NO ₂	-0.28	7.36	0.16	1.7	3.44	0.67	100	3.2541	3.8833	-0.3282
7	-	H	H	C(CH ₃) ₃	1.98	19.62	-0.13	2.59	4.11	-0.07	100	3.5682	3.3916	0.1765
8	-	C ₂ H ₅	H	H	0	1.03	0	1	2.06	0	50	3.8351	3.5220	0.3130
9	-	C ₂ H ₅	H	CH ₃	0.56	5.65	-0.13	1.52	3.0	-0.04	50	3.5514	4.1062	-0.2537
10	-	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	1.02	10.3	-0.1	1.52	4.92	-0.05	50	3.8692	4.2653	-0.3961
11	-	H	OCH ₃	H	0	1.03	0	1	2.06	0	50	4.1386	3.5220	0.3155
12	-	H	Cl	H	0	1.03	0	1	2.06	0	50	3.8432	3.5220	0.3211
13	-	H	OCH ₃	OCH ₃	-0.02	7.87	-0.51	1.35	3.98	0.26	50	3.2718	4.4472	-0.5733
14	-	H	CH ₃	CH ₃	0.56	5.65	-0.13	1.52	3.0	-0.04	50	4.1361	4.1062	-0.2711
15	CH ₂	H	H	H	0	1.03	0	1	2.06	0	100	3.8169	3.5220	-0.0061
16	CH ₂	H	H	Br	0.86	8.88	-0.17	1.95	3.83	0.44	50	3.9106	3.7559	0.1546
17	CH ₂	H	H	Cl	0.71	6.03	-0.15	1.8	3.52	0.41	100	3.8608	3.8504	-0.2911
18	CH ₂	H	H	NO ₂	-0.28	7.36	0.16	1.7	3.44	0.67	50	3.2707	3.8833	-0.0106
19	CH ₂	H	H	OC ₃ H ₇	1.05	17.06	-0.45	1.35	6.05	0.22	25	3.2856	3.3152	0.8733
20	CH ₂	C ₂ H ₅	H	H	0	1.03	0	1	2.06	0	50	3.8525	3.5220	0.3304
21	CH ₂	C ₂ H ₅	H	Br	0.86	8.88	-0.17	1.95	3.83	0.44	50	3.9395	3.7559	0.1835
22	CH ₂	C ₂ H ₅	H	Cl	0.71	6.03	-0.15	1.8	3.52	0.41	50	3.8927	3.8504	0.0422
23	CH ₂	H	Cl	H	0	1.03	0	1	2.06	0	25	3.5593	3.5220	0.6393
24	-	H	H	Br	0.86	8.88	-0.17	1.95	3.83	0.44	50	3.8954	3.7559	0.1394
25	-	H	H	Cl	0.71	6.03	-0.15	1.8	3.52	0.41	50	3.8432	3.8504	-0.0072

Tablo 4.8: Kullanılan bileşimlerin *E. coli*'ye karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizine ait PLS regresyon sonuçları

Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	F Değeri	PR > F	R ²	Varyasyon katsayısı	Y Ortalama
Model*	7	358.1236	287.70	0.0001	0.9911	11.1080	3.79
Hata	18	3.2009					
Düzeltilmemiş	25	361.3246					
Bütün							
Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kismi Kareler Topl.	F Değeri	PR > F			
πR_2	1	2.8888	16.24	0.0068			
FR ₂	1	0.3592	2.02	0.1723			
RR ₂	1	2.3115	13.00	0.0020			
MRR ₂	1	2.6116	14.69	0.0012			
LR ₂	1	5.4935	30.89	0.0001			
B1R ₂	1	11.3036	63.56	0.0001			
σR_2	1	3.4381	19.33	0.0003			
Parametre (X)	Parametre kalite değeri (B)	H0 için T (Parametre=0)	PR > T	Parametre kalite değerinin standart hatası			
πR_2	-1.2792	-4.03	0.0008	0.3173			
FR ₂	0.7717	1.42	0.1723	0.5429			
RR ₂	2.6131	3.61	0.0020	0.7247			
MRR ₂	-0.1493	-3.83	0.0012	0.0389			
LR ₂	0.7478	5.56	0.0001	0.1345			
B1R ₂	2.1354	7.97	0.0001	0.2678			
σR_2	-3.2223	-4.40	0.0003	0.7328			

* Orijinden geçen model

4.2.5. *Pseudomonas aeruginosa*' ya Karşı Antibakteriyal Etki İle İlgili Hansch Analizleri

Hansch analizi uygulanacak olan 25 adet benzoksazol bileşiğine ait ana yapı şekli 4.1 de gösterilmiştir. Analizde R_1 ve R_2 konumları için bağımsız değişken olarak; hidrofobik parametre olarak π , elektronik parametre olarak σ , F, R, sterik parametre olarak da MW, MR, Es-V, L, B_1 ve B_4 kullanılmıştır. Aynı konumlar için hidrojen akseptör ve hidrojen donör indikatör parametrelerinden yararlanılmıştır. Yapısal parametre olarak R konumunda hidrojen atomu varken 0, etil grubu varken 1 olarak değerlendirilen I_R ve benzen ile amid karbonili arasında metilen grubu varken 1, olmadığında 0 olarak değerlendirilen I_y tanımlanmıştır.

SAS İstatistik paket programı ve PLS regresyon metodu kullanılarak *Pseudomonas aeruginosa*' ya karşı analizlenen bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler, hesaplanan biyolojik aktivite ve elde edilen ile hesaplanan biyolojik aktivite arasındaki fark belirlenmiş ve bunlara ait değerler Tablo 4.9' da verilmiştir.

Çok değişkenli bu QSAR analizi sonuçlarının İstatistiksel değerlendirmesi PLS regresyon metodu ile yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.10' da verilmiştir. Ayrıca PRESS değeri 4.7239 SSY değeri 365.92 ve PRESS/SSY oranı 0.0129 olarak hesaplanan cross-validation modeli ile de sonuçların İstatistiksel anlamı kontrol edilmiştir. PRESS/SSY oranının 0.1 'den küçük olması nedeni ile geliştirilen model anlamlı bulunmuştur. Analiz sonucunda aktivite için aşağıda belirtilen hususların önemli olduğu saptanmıştır;

- R_2 konumu R ve R_1 konumlarından daha önemlidir.

- R_2 konumundaki sübstitüentlerin sterik özellikleri önemlidir. R_2 konumunun minimal genişliğe sahip, pozitif rezonans etki yapabilecek bir grup ile sübstitüsyonu, aktivitede artış sağlamaktadır.

Tablo 4.9: *P. aeruginosa*'ya karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizi sonucunda kullanılan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler

B.No:	Y	R	R ₁	R ₂	σ R ₂	π R ₂	LR ₂	B1R ₂	B4R ₂	RR ₂	MİK µg/ml	Elde edil. Log 1/C	Hesap. Log 1/C	Fark
1	.	H	H	H	0	0	2.06	1	1	0	25	4.0990	3.6832	0.4157
2	.	H	H	F	0.06	0.14	2.65	1.35	1.35	-0.34	200	3.2201	3.2522	-0.0321
3	.	H	H	OCH ₃	-0.27	-0.02	3.98	1.35	2.87	-0.51	50	3.8376	4.0003	-0.1627
4	.	H	H	CH ₃	-0.17	0.56	3.0	1.52	2.04	-0.13	50	3.8170	3.7510	0.0659
5	.	H	H	C ₂ H ₅	-0.15	1.02	4.92	1.52	2.97	-0.1	50	3.8351	4.4496	-0.6145
6	.	H	H	NO ₂	0.78	-0.28	3.44	1.7	2.44	0.16	50	3.8561	3.9099	-0.0538
7	.	H	H	C(CH ₃) ₃	-0.2	1.98	4.11	2.59	2.97	-0.13	100	3.5682	3.4121	0.1561
8	.	C ₂ H ₅	H	H	0	0	2.06	1	1	0	50	3.8351	3.6832	0.1518
9	.	C ₂ H ₅	H	CH ₃	-0.17	0.56	3.0	1.52	2.04	-0.13	50	3.8525	3.7510	0.1014
10	.	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	-0.15	1.02	4.92	1.52	2.97	-0.1	50	3.8632	4.4496	-0.5804
11	.	H	OCH ₃	H	0	0	2.06	1	1	0	50	3.8376	3.6832	0.1543
12	.	H	Cl	H	0	0	2.06	1	1	0	50	3.8432	3.6832	0.1599
13	.	H	OCH ₃	OCH ₃	-0.27	-0.02	3.98	1.35	2.87	-0.51	100	3.5729	4.0003	-0.4274
14	.	H	CH ₃	CH ₃	-0.17	0.56	3.0	1.52	2.04	-0.13	100	3.5340	3.7510	-0.2170
15	CH ₂	H	H	H	0	0	2.06	1	1	0	100	3.5159	3.6832	-0.1673
16	CH ₂	H	H	Br	0.23	0.86	3.83	1.95	1.95	-0.17	50	3.9106	3.9656	-0.0550
17	CH ₂	H	H	Cl	0.23	0.71	3.52	1.8	1.8	-0.15	50	3.8603	3.8333	0.0269
18	CH ₂	H	H	NO ₂	0.78	-0.28	3.44	1.7	2.44	0.16	50	3.8727	3.9099	-0.0372
19	CH ₂	H	H	OC ₃ H ₇	-0.25	1.06	6.05	1.35	4.30	-0.45	25	4.1886	3.2678	0.9207
20	CH ₂	C ₂ H ₅	H	H	0	0	2.06	1	1	0	50	3.8525	3.6832	0.1692
21	CH ₂	C ₂ H ₅	H	Br	0.23	0.86	3.83	1.95	1.95	-0.17	50	3.9395	3.9656	-0.0261
22	CH ₂	C ₂ H ₅	H	Cl	0.23	0.71	3.52	1.8	1.8	-0.15	50	3.8927	3.8333	0.0593
23	CH ₂	H	Cl	H	0	0	2.06	1	1	0	25	4.1614	3.6832	0.4781
24	.	H	H	Br	0.23	0.86	3.83	1.95	1.95	-0.17	50	3.8954	3.9656	-0.0702
25	.	H	H	Cl	0.23	0.71	3.52	1.8	1.8	-0.15	50	3.8432	3.8333	0.0098

Tablo 4.10: Kullanılan bileşiklerin *P. aeruginosa*'ya karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizine ait PLS regresyon sonuçları

Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	F Değeri	PR > F	R ²	Varyasyon katsayısı	Y Ortalama
Model*	6	363.5175	478.32	0.0001	0.9934	9.3156	3.8204
Hata	19	2.4068					
Düzeltilmemiş	25	365.9241					
Bütün							
Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kısmi Kareler Topl.	F Değeri	PR > F			
πR_2	1	14.5134	114.58	0.0001			
RR ₂	1	2.9807	23.53	0.0001			
LR ₂	1	7.5515	59.62	0.0001			
B1R ₂	1	9.4398	74.53	0.0001			
B4R ₂	1	4.0083	31.65	0.0001			
$\sigma p R_2$	1	7.2231	57.03	0.0001			
Parametre (X)	Parametre katkı değeri (B)	H ₀ için T (Parametre=0)	PR > T	Parametre katkı değerinin standart hatası			
πR_2	-1.9559	-10.70	0.0001	0.1827			
RR ₂	2.9345	4.85	0.0001	0.6049			
LR ₂	1.5431	7.72	0.0001	0.1998			
B1R ₂	1.8980	8.63	0.0001	0.2198			
B4R ₂	-1.3836	-5.63	0.0001	0.2477			
$\sigma p R_2$	-2.9456	-7.55	0.0001	0.3900			

* Orjinden geçen model

4.2.6. *Candida albicans*'a Karşı Antifungal Etki İle İlgili Hansch Analizleri

Hansch analizi uygulanacak olan 25 adet benzoksazol bileşiğine ait ana yapı şekil 4.1 de gösterilmiştir. Analizde R₁ ve R₂ konumları için bağımsız değişken olarak; hidrofobik parametre olarak π , elektronik parametre olarak σ , F, R, sterik parametre olarak da MW, MR, Es-V, L, B₁ ve B₄ kullanılmıştır. Aynı konumlar için hidrojen akseptör ve hidrojen donör indikatör parametrelerinden yararlanılmıştır. Yapısal parametre olarak R konumunda hidrojen atomu varken 0, etil grubu varken 1 olarak değerlendirilen I_R ve benzen ile amid karbonili arasında metilen grubu varken 1, olmadığında 0 olarak değerlendirilen I_y tanımlanmıştır.

SAS İstatistik paket programı ve PLS regresyon metodu kullanılarak *Candida albicans*'a karşı analizlenen bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler, hesaplanan biyolojik aktivite ve elde edilen ile hesaplanan biyolojik aktivite arasındaki fark belirlenmiş ve bunlara ait değerler Tablo 4.11' de verilmiştir.

Çok değişkenli bu QSAR analizi sonuçlarının İstatistiksel değerlendirmesi PLS regresyon metodu ile yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.12' de verilmiştir. Ayrıca PRESS değeri 15.6693 SSY değeri 393.91 ve PRESS/SSY oranı 0.0398 olarak hesaplanan cross-validation modeli ile de sonuçların İstatistiksel anlamı kontrol edilmiştir. PRESS/SSY oranının 0.1 'den küçük olması nedeni ile geliştirilen model anlamlı bulunmuştur. Analiz sonucunda aktivite için aşağıda belirtilen hususların önemli olduğu saptanmıştır;

-R₂ konumu R ve R₁ konumlarından daha önemlidir.

-R₂ konumundaki sübstitüentlerin sterik özellikleri, hidrofobik ve elektronik özelliklerinden daha önemlidir. R₂ konumunun minimal genişlikte, elektron salıverici özellikte ve düşük lipofiliteye sahip bir grup ile sübstitüsyonu, aktivitede artış sağlamaktadır.

Tablo 4.11: *C. albicans*' a karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizi sonucunda kullanılan bileşklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler

B.No:	Y	R	R ₁	R ₂	σR_2	πR_2	LR ₂	B1R ₂	MİK μg/ml	Elde edil. Log 1/C	Hesap. Log 1/C	Fark
1	-	H	H	H	0	0	2.06	1	25	4.0990	3.2473	0.8516
2	-	H	H	F	0.06	0.14	2.65	1.35	50	3.8220	3.9302	-0.1080
3	-	H	H	OCH ₃	-0.27	-0.02	3.98	1.35	50	3.8376	5.3071	-1.4695
4	-	H	H	CH ₃	-0.17	0.56	3.0	1.52	25	4.1180	4.0285	0.0894
5	-	H	H	C ₂ H ₅	-0.15	1.02	4.92	1.52	100	3.5340	3.5865	-0.0525
6	-	H	H	NO ₂	0.78	-0.28	3.44	1.7	25	4.1572	4.5983	-0.4411
7	-	H	H	C(CH ₃) ₃	-0.2	1.98	4.11	2.59	100	3.5682	4.2011	-0.6329
8	-	C ₂ H ₅	H	H	0	0	2.06	1	50	3.8351	3.2473	0.5877
9	-	C ₂ H ₅	H	CH ₃	-0.17	0.56	3.0	1.52	50	3.8525	4.0285	-0.1760
10	-	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	-0.15	1.02	4.92	1.52	50	3.8692	3.5865	0.2827
11	-	H	OCH ₃	H	0	0	2.06	1	25	4.1386	3.2473	0.8912
12	-	H	Cl	H	0	0	2.06	1	25	4.1443	3.2473	0.8969
13	-	H	OCH ₃	OCH ₃	-0.27	-0.02	3.98	1.35	25	4.1749	5.3071	-1.1322
14	-	H	CH ₃	CH ₃	-0.17	0.56	3.0	1.52	25	4.1361	4.0285	0.1075
15	CH ₂	H	H	H	0	0	2.06	1	50	3.8169	3.2473	0.5695
16	CH ₂	H	H	Br	0.23	0.86	3.83	1.95	25	4.2117	3.9981	0.2135
17	CH ₂	H	H	Cl	0.23	0.71	3.52	1.8	50	3.8603	3.8308	0.0294
18	CH ₂	H	H	NO ₂	0.78	-0.28	3.44	1.7	25	4.1738	4.5983	-0.4245
19	CH ₂	H	H	OC ₃ H ₇	-0.25	1.05	6.05	1.35	25	4.1886	3.6085	0.5800
20	CH ₂	C ₂ H ₅	H	H	0	0	2.06	1	50	3.8525	3.2473	0.6051
21	CH ₂	C ₂ H ₅	H	Br	0.23	0.86	3.83	1.95	50	3.9395	3.9981	-0.0586
22	CH ₂	C ₂ H ₅	H	Cl	0.23	0.71	3.52	1.8	50	3.8927	3.8308	0.0618
23	CH ₂	H	Cl	H	0	0	2.06	1	25	4.1614	3.2473	0.9140
24	-	H	H	Br	0.23	0.86	3.83	1.95	50	3.8954	3.9981	-0.1027
25	-	H	H	Cl	0.23	0.71	3.52	1.8	50	3.8432	3.8308	0.0123

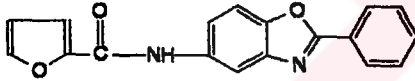
Tablo 4.12: Kullanılan bileşiklerin *C. albicans*'a karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizine ait PLS regresyon sonuçları

Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	F Değeri	PR > F	R ²	Varyasyon katsayısı	Y Ortalama
Model*	4	384.9517	225.59	0.0001	0.9772	16.4733	3.9649
Hata	21	8.9587					
Düzeltilmemiş	25	393.9105					
Bütün							
Kaynak	Serbestlik Derecesi	Kısmi Kareler Topl.	F Değeri	PR > F			
πR_2	1	17.7293	41.56	0.0001			
LR ₂	1	1.6169	3.79	0.0651			
B1R ₂	1	19.8322	46.49	0.0001			
σR_2	1	4.4821	10.51	0.0039			
Parametre (X)	Parametre katkı değeri (B)	H0 için T (Parametre=0)	PR > T	Parametre katkı değerinin standart hatası			
πR_2	-2.1339	-6.45	0.0001	0.3310			
LR ₂	0.3010	1.95	0.0651	0.1546			
B1R ₂	2.6270	6.82	0.0001	0.3853			
σR_2	-1.9242	-3.24	0.0039	0.5936			

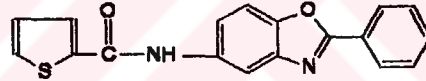
* Orijinden geçen model

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

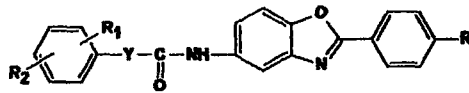
Bu çalışmada, ilk kez olmak üzere toplam 28 adet bileşik sentez edilmiştir. Sentezlenen bu bileşikler benzoksazol sistemine sahip olup, 2. konumda fenil veya p-etilfenil grupları, 5. konumda ise 2-furilkarboksamido, 2-tiyenilkarboksamido, çeşitli sübstitüe veya nonsübstitüe benzamido ve fenilasetamido grupları taşımaktadırlar. 5. Konumda yer alan benzamido ve fenilasetamido gruplarında fenil halkası çeşitli konumlarından mono veya disübstitüe olarak sübstitüe edilmiş olup, sübstitüsyonlarda hidrojen, klor, brom, flor, ter-butill, propiloksi, metil, etil, metoksi, nitro gibi elektronegativiteleri farklı gruplar kullanılmıştır (Formül 5.1a-c). Sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin antibakteriyal ve antifungal etkileri saptanarak kantitatif yapı-etki ilişkileri incelenmiştir.



Formül 5.1a



Formül 5.1b



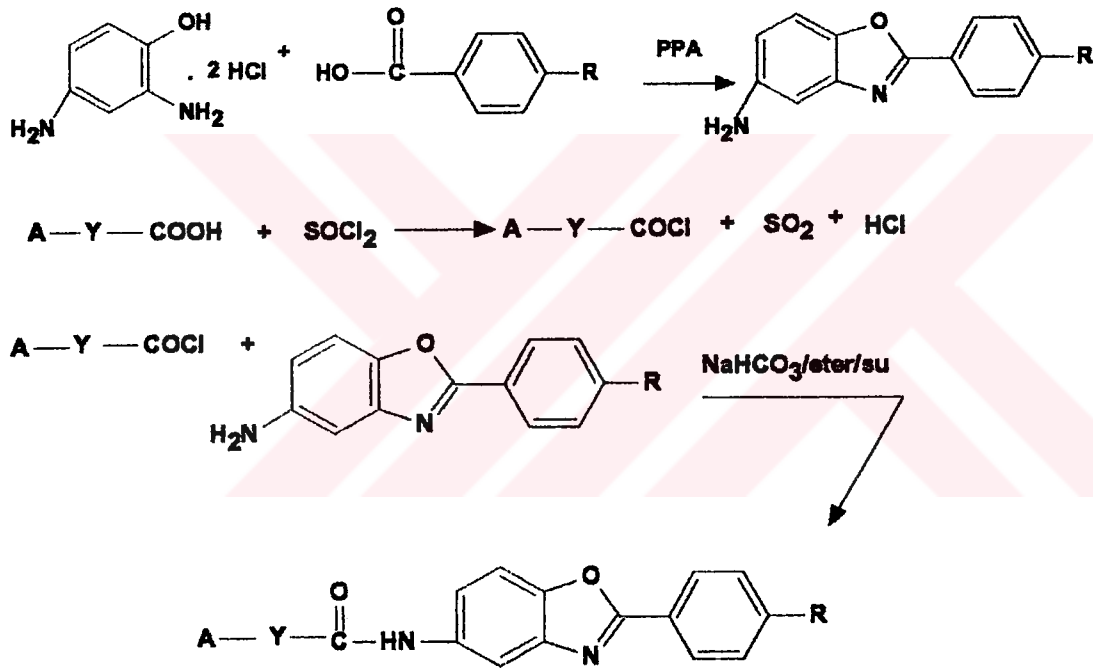
Formül 5.1c

Bileşiklerin sentezi 3 basamakta gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan bileşikler için sentez başlangıç maddeleri olan, 5-amino-2-fenilbenzoksazol ve 5-amino-2-(4-etilfenil)benzoksazol yapılarının oluşturulmasında su çekici katalizör olarak, PPA (polifosforik asit) kullanılmıştır. Bu amaçla, 2,4-diaminofenol değişen ısı ve sürelerde, PPA varlığında benzoik asit ve p-etilbenzoik asit ile ısıtılmıştır.

2. Basamak da yine hedeflenen bileşiklerin sentezinde kullanılmak üzere çeşitli karboksilli asitler, tyonil klorür ile açıl klorürü haline getirilmiştir. Tyonil klorür kullanımı ile oluşan yan ürünlerin gaz olması nedeniyle ortamdan kolayca

uzaklaştırılabilmesi ve tıyonil klorürün düşük sıcaklıkta kaynama noktasına sahip bir sıvı olması nedeniyle artık kısmın distilasyonla kolaylıkla ortamdan uzaklaştırılabilmesi sağlanabilmektedir.

3. Basamakta da hedeflenen amid yapısındaki bileşiklerin sentezi, açıl klorürleri ile 5-aminobenzoksazol bileşiklerinin NaHCO_3 /eter/su karışımı varlığında kondensasyonu ile gerçekleştirilmiştir.



A= fenil, sübstütüe fenil, furil, tıyenil, Y= CH₂, ---, R=H, etil

Şema 5.1.

Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İnce Tabaka Kromatografisi ile sağlandıktan sonra, erime dereceleri saptanmıştır. Bileşiklerin yapıları UV, IR, ¹H-NMR ve Kütle analiz yöntemleri ile aydınlatılarak kanıtlanmış ve elde edilen veriler bulgular kısmında verilmiştir.

Sentezlenen bileşikler mikrobiyolojik etkileri yönünden incelenmiş ve bileşiklerin difüzyonunu etkileyen çeşitli faktörlerin varlığı da düşünüldüğünden Tüpte

Dilüsyon Yöntemi uygulanmıştır. Ayrıca yöntemin diğerlerine oranla özellikle yeni sentezlenen bileşikler için daha güvenilir sonuçlar verdiği de çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Branch ve ark., 1965; Özsan, 1977).

Sentezlenen bileşiklerin in vitro antibakteriyal etkilerini incelemek üzere gram-pozitif mikroorganizmalardan *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*'den, gram-negatif mikroorganizmalardan *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dan ve antifungal aktiviteleri için ise *Candida albicans*'dan yararlanılmıştır. Bileşiklerin bu mikroorganizmalara karşı Minimum İnhibisyon Konsantrasyonları (MİK) değerleri $\mu\text{g/mL}$ cinsinden saptanmıştır. Bileşiklerin antibakteriyal aktivitelerini değerlendirmek üzere referans ilaçlar olarak ampicilin, amoksisilin, tetrasiklin ve streptomisin'den, antifungal aktivitelerinin araştırılmasında ise haloprojin ve klortrimazol'den yararlanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin ve referans ilaçların bulunan MİK değerleri Tablo 3.1' de verilmiştir.

Sentezlenen bileşikler gram-pozitif bakterilerden *S. aureus*' a ve *S. faecalis*' e karşı 25-100 $\mu\text{g/mL}$ arasında MİK değerine, Gram-pozitif bakterilerden *B. subtilis*' e karşı yapılan araştırmada ise 25-200 $\mu\text{g/mL}$ arasında MİK değerine sahip oldukları bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerin bu etkileri referans ilaçlarla mukayese edildiğinde bu ilaçlara nazaran daha düşük etkiye sahip oldukları saptanmıştır.

Gram-negatif bakterilerden *E. coli*' ye karşı sentezlenen bileşiklerden sübstitüfenilasetamido türevlerinin, benzamido türevlerine kıyasla daha etkili oldukları bulunmuştur. Özellikle 5. konumdan 2-klorofenilasetamido ve 4-propoksifenilasetamido sübstitüentleri taşıyan türevlerin 25 $\mu\text{g/mL}$ MİK konsantrasyonu ile diğerlerinden daha etkili oldukları saptanmıştır.

Gram-negatif bakterilerden *P. aeruginosa*' ya karşı sentezlenen bileşiklerin çoğunun referans ilaçlardan streptomisin ve tetrasiklinden daha etkili ya da eşdeğer etkiye sahip oldukları bulunmuştur.

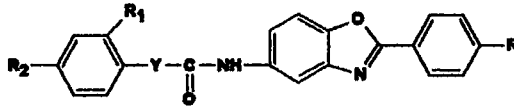
Bileşiklerin *C. albicans'* a karşı gösterdikleri antifungal etkileri incelendiğinde 25-100 µg/mL arasında MİK değerine sahip oldukları saptanmıştır. Genel olarak sentezlenen bileşiklerin geniş bir antimikrobiyal etki spektrumunu gösterdikleri dikkatli çekmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etkileri incelendiğinde aşağıda sıralanan temel niteliklerin ortaya çıktığı gözlenmektedir.

- Genelde bileşikler gram-pozitif bakterilerden *S. aureus* ve *S. feacalis'* e, gram-negatif bakterilerden *P. aeruginosa'* ya ve bir fungus olan *C. albicans'* a karşı diğer mikroorganizmalarla kıyaslandığında daha etkili bulunmuşlardır.
- Sentezlenen bileşikler içinde, benzoksazol halkasının 5. konumundan sübstitüe fenilasetamido veya sübstitüe benzamido grupları ve yine 5. konumdan benzamido, 2-furilkarboksamido ve 2-tiyenilkarboksamido grupları ile sübstitüsyonunun etkide çok büyük bir farklılık meydana getirmediği saptanmıştır. Benzoksazol halkasının 5. konumunda benzamido, 2-furilkarboksamido, 2-metoksibenzamido, 2-klorobenzamido ve 4-metilbenzamido grupları taşıyan türevlerde etkide artış gözlenmiştir. Diğer taraftan benzoksazol halkasının 5. konumunda 4-florobenzamido, 4-nitrobenzamido, 4-ter-butylbenzamido gruplarını taşıyan türevlerde ise etkide bir düşüş saptanmıştır.

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri için, sentezleri yapılan 28 bileşikten formül 5.1d ile gösterilen 25 bileşik seçilmiştir. Tablo 3.1'deki 2 ve 3 no'lu bileşikler, diğer bileşiklerle farklı halka sistemine sahip olması nedeniyle, 19 no'lu bileşik ise taşıdığı sübstitüentlerin farklı konumlarda bulunması nedeniyle daha anlamlı bir ilişki kurmak üzere analiz dışı bırakılmıştır. Böylece 25 bileşik üzerinden fizikokimyasal parametrelerin antimikrobiyal etkiye olan kantitatif katkıları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Yapılan kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri sonucunda ise aşağıdaki sonuçlar belirlenmiştir;

- Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etkilerinin belirlenmesinde, Formül 5.1d' de verilen yapıda yer alan R₂ konumunun R ve R₁ konumlarından daha önemli olduğu bulunmuştur.



Formül 5.1d

- *S. aureus* için yapılan Hansch analizi sonucunda, R₂ konumundaki sübstitüentin sterik ve elektronik özelliklerinin, hidrofobik özelliklerinden daha önemli olduğu saptanmıştır. R₂ konumunun , pozitif rezonans etkisine sahip ve minimal genişlik ile minimize edilmiş sterik etkiye sahip gruplarla sübstitüsyonu ile *S. aureus* ' a karşı antibakteriyal aktivitede artış sağlanabileceği bulunmuştur.
- *S. feacalis* için yapılan Hansch analizi araştırması sonucunda, R₂ konumundaki sübstitüentin sterik özelliklerinin, hidrofobik ve elektronik özelliklerinden daha önemli olduğu saptanmıştır. Antibakteriyal etkide Verloops'un sterimol parametreleri olarak geçen B1 ve L'nin önemli olduğu ve minimal genişliğe sahip bir grup ile sübstitüsyonun etkiyi arttırabileceği bulunmuştur.
- *B. subtilis* için gerçekleştirilen Hansch analizi sonucunda R₂ konumundaki sübstitüentin sterik özellikleri, hidrofobik ve elektronik özelliklerinden daha önemli olup, minimal genişliğe sahip bir grupla sübstitüsyonun antibakteriyal aktivitede artış meydana getirebileceği belirlenmiştir.
- *E. coli* için yapılan Hansch analizi sonucunda, R₂ konumundaki sübstitüentin elektronik ve sterik özelliklerinin, hidrofobik özelliklerinden daha önemli olduğu bulunmuş ve R₂ konumunun, pozitif rezonans etkisine sahip minimal genişlikteki bir grup ile sübstitüsyonu ile *E. coli* ' ye karşı olan antibakteriyal etkide artış sağlanabileceği saptanmıştır.

- *P. aeruginosa* için gerçekleştirilen Hansch analizi araştırması sonucunda, R₂ konumundaki sũbstitũentin sterik ve elektronik ȃzelliklerinin, hidrofobik ȃzelliklerden daha ȃnemli olduğu ve R₂ konumunun pozitif rezonans etkisine sahip, minimal genişliktteki bir grup ile sũbstitũsyonunun *P. aeruginosa*' ya karşı olan antibakteriyal etkide artış meydana getirebileceği bulunmuştur.

- *C. albicans* için yapılan Hansch analizi sonucunda ise R₂ konumunun halkaya kolay elektron verebilen, dũřũk lipofilisiteye sahip ve minimal genişliktteki bir grupla sũbstitũsyonu ile antifungal etkide artış sağlanabileceği belirlenmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada etkiden sorumlu fizikokimyasal ȃzellikler saptanmış ve kılavuz bileşiklerin tasarımında optimizasyonunun sağlanması gerçekleştirilmiştir. Bu bilgilerin ışığında, seçilen mikroorganizmalara karşı, etkin antimikrobiyal ȃzelliklere sahip yeni bileşiklerin tasarlanması mũmkũn olabilecektir.

ÖZET

5-(2-Furilkarboksamido)-, 5-(2-Tiyenilkarboksamido)-, 5-Benzamido- ve 5-Fenilasetamido- 2-Fenilbenzoksazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antimikrobiyal Etkileri ve Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizi

Bu çalışmada, ilk kez olmak üzere toplam 28 adet bileşik sentez edilerek, in vitro ortamda mikrobiyolojik etkileri saptanarak kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri gerçekleştirilmiştir.

Bileşiklerin sentezi, tıyonil klorür ile açıl klorürü haline getirilen karboksilli asitlerin, 5-aminobenzoksazol türevleri ile kondensasyonu yoluyla gerçekleştirilmiştir.

Sentez edilen türevlerin saflıkları İ.T.K. ile kontrol edildikten sonra erime noktaları saptanmış ve yapıları UV, IR, ¹H-NMR, Mass analiz sonuçları ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus subtilis* gibi bazı gram-pozitif, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi bazı gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyal etkileri ve *Candida albicans*'a karşı antifungal etkileri araştırılmış ve Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) değerleri saptanmıştır. MİK değerleri referans ilaçlar olan ampisilin, amoksisilin, tetrasiklin, streptomisin, haloprojin ve klotrimazol ile karşılaştırılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etkileri incelendiğinde aşağıdaki temel niteliklerin ortaya çıktığı gözlenmektedir;

- Genelde bileşikler 25-200 µg/mL arasında MİK değerine sahip olup, gram-negatif bakterilerden *P. aeruginosa* ya, gram-pozitif bakterilerden *S. aureus* ve *S. faecalis* ve bir fungus olan *C. albicans*'a karşı oldukça etkili bulunmuştur.
- Sentezlenen bileşikler içinde benzoksazol halkasının 5. konumunda benzamido, 2-furilkarboksamido, 2-metoksibenzamido, 2-klorobenzamido ve 4-metilbenzamido grupları taşıyan türevlerde etkide artış saptanırken, 5. konumda 4-florobenzamido, 4-nitrobenzamido ve 4-terbutilbenzamido grupları taşıyan türevlerde etkide düşüş gözlenmiştir.

Bileşiklerin kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi Hansch analiz metodu kullanılmak suretiyle gerçekleştirilmiştir. Hansch analiz çalışmaları aşağıdaki sonuçları ortaya koymuştur;

- Antimikrobiyal etkinin artışı için R₂ konumunun sübstütüsyonu R ve R₁ konumundaki sübstütüsyondan daha önemlidir.
- Genellikle gram-negatif ve gram-pozitif mikroorganizmalara karşı artan antimikrobiyal aktivite için R₂ konumundaki sübstütüentlerin sterik özellikleri, hidroforik ve elektronik özelliklerinden daha önemlidir.

- *C. albicans*'a karşı artan antifungal etki için R₂ konumundaki sübstitüsyon, minimal genişlikte ve düşük lipofilisiteye sahip ve kolay elektron verebilen bir grupla yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Benzoksazol, Benamid, Fenilasetamid, Antimikrobiyal etki, Kantitatif Yapı-Etki ilişkileri, Hansch Analizi

SUMMARY

The Synthesis , Structure Elucidation, Antimicrobial Activity and Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of 5-(2-Furylcarboxamido)-, 5-(2-Thienylcarboxamido)-, 5-Benzamido- and 5-Phenylacetamido- 2-Phenylbenzoxazole Derivatives

In this research, 28 compounds of them being for the first time were synthesized, their in vitro antimicrobial activities were determined and their quantitative structure-activity relationships were studied.

The compounds were synthesized by condensing of 5-aminobenzoxazoles and carboxylic acid chlorides which were obtained by treating carboxylic acids with thionyl chloride.

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

The antibacterial activities of these compounds against some Gram-positive bacteria such as *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus subtilis* and Gram-negative bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and the antifungal activities against the fungus *Candida albicans* were determined as The Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values. MIC values of the derivatives were compared to some antibacterial and antifungal drugs.

As a result it is concluded that;

- All of the compounds having MIC values as 25-200 µg/mL were found active against *P. aeruginosa* as gram-negative, *S. aureus*, *S. faecalis* as gram-positive and *C. albicans* as a fungi.
- Substitution of the compounds with benzamido, (2-furyl)carboxamido, (2-methoxy)benzamido, (2-chloro)benzamido and (4-methyl)benzamido at the 5th position of benzoxazole ring cause increase in the antimicrobial activity. Substitution of the compounds with (4-fluoro)benzamido, (4-nitro)benzamido, (4-tert-butyl)benzamido at the 5th position of benzoxazole ring cause decrease in the antimicrobial activity.

The quantitative structure-activity relationships analysis were performed by using Hansch analysis method. As a result of Hansch analysis it is concluded that;

- The position R₂ is more important than the position R and R₁ for the increase in the antimicrobial activity.
- Generally to improve the activity, steric properties of the substituents on position R₂ are more important than the hydrophobic and electronic effects.

- For the antifungal activity against *C. albicans*, substituting the position R₂ with a group of possessing minimal width that minimizes steric interactions as well as considering the lower lipophilicity and the electron releasing effects enhances the potency.

Key Words : Benzoxazole, Benzamide, Phenylacetamide, Antimicrobial effect, Quantitative Structure-Activity Relationships, Hansch Analysis.



KAYNAKLAR

- ABBOTT, B.J., FUKUDA, D.S.(1981). Microbiological modification of Antibiotic A 23187 esters., U.S., 4, 247, 703, 27 Jan 1981, Ref : CA : 94 : 190314 s, 1981.
- ABBOTT, B.J.; FUKUDA, D.S.; DORMAN, D.E.; OCCOLOWITZ, J.L.; DEBONO, M. FARHNER, L.(1973). Microbial transformation of A 23187 a divalent cation ionophore antibiotic., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 16: 808, Ref : CA : 93 : 68578 v, 1980.
- ABEL ; IMRAY(1962a). A method of Protecting Organic Materials against the Action of Ultraviolet Light . Pat. Specification. 901, 648, 25 July.
- ABEL; IMRAY(1962b). New Oxazole Compounds and process for their manufacture. Pat. Specification. 895, 431, 2 May .
- ABRAMOVITCH, R.A.; ALVERME, G.; BARTNIK, R.; DASSANAYAKE, N.L.; INBASEKARAN, M.N.; KATO, S.(1981). Aryl oxenium ions. Generation from N- (Aryloxy)Pyridium Tetrafluoroborates and Reaction with Anisole and Benzonitrile., *J. Am. Chem. Soc.*, 103: 4558 - 4565.
- AIZPURUA, J.M.; PALOMO, C.(1984). Reagents and Synthetic methods. 27: Improved Synthesis of 2-substituted benzoxazoles Induced by trimethylsilylpolysphosphate (PPSE)., *Soc. Chimique de France Bull.*, 142 - 144.
- AKMAN, M.; GÜLMEZOĞLU, E.(1980). Tıbbi Mikrobiyoloji. Hacettepe Üniversitesi Yayınları /A-15, 3. baskı.
- ALLÉAUME, M.; BARRANS, Y.(1985). Structure cristalline du complexe de magnésium de la Calcymycline (A 23187), *Can. J. Chem.*, 63 : 3482 - 3485.
- ANNAN, N.; SILVERMAN, R.B.(1993). New analogues of N-(2-aminoethyl)-4-chlorobenzamide (Ro 16-6491). Some of the most potent monoamine oxidase- β -inactivators., *J. Med. Chem.*, 36: 3968-3970.
- ARÇAY, N.; ŞAFAK, C.; ABBASOĞLU, U.(1992). Bazı benzoksazol-2-tilyon türevlerinin N-mannich bazları ve bunların antimikrobiyal etkileri., *Hacet. Üniv. Ecz. Fak. Dergisi*, 12(1): 1-12.
- ASHTON, M.J.; COOK, D.C.; FENTON, G.; KARLSSON, J.A.; PALFREYMAN, M.N.(1994). Selective type IV phosphodiesterase inhibitors as antiasthmatic agents. The synthesis and biological activities of 3-(cyclopentyloxy)-4-methoxy benzamides and analogues., *J. Med. Chem.*, 37: 1696-1703.
- ATWELL, G.J.; REWCASTLE, G.W.; BOGULEY, B.C.; DENNY, W.A.(1989). Synthesis and anti-tumour activity of topologically-related analogues of flavonacetic acid., *Anti-cancer Drug Design.*, 4: 161-169.
- BABCOCK, D.F.; DEBER, C.M.; DEBONO, M.; MOLLOY, R.M.; PFEIFFER, D.R.(1980). Halo A 23187 derivatives., U.S., 4, 227, 003, 07 Oct., Ref: CA: 94: 84099r, 1981.

- BAHNER, C.T.; RIVES, L.M.; McGAHA, S.W., RUTLEDGE, D.; FORD, D.; GOOCH, E.; WESTBERRY, D.; ZIEGLER, D.; ZIEGLER, R.(1981). Di- and Tri-methoxystyryl Derivatives of Heterocyclic Nitrogen Compounds., *Arzneimittel-Forsch.*, **31(3)**: 404 - 406.
- BALANI, S.K.; PITZENBERGER, S.M.; KAUFFMAN, L.R.; ARISON, B.H.; RAMJIT, H.G.; GOLDMAN, M.E.; O'BRIEN, J.A.; KING, J.D.; HOFFMAN, J.M.; ROONEY, C.S.; THEOHARIDES, A.D.(1992). Metabolism of a New HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor, 3-[2-(Benzoxazol-2-yl)ethyl]-5-ethyl-6-Methylpyridin-2(1H)-one (L-696,229). In Rat and Liver Slices., *Drug Metabolism and Disposition.*, **20(6)**: 869 - 876.
- BALLIO, A.(1950). Bacteriostatic activity of thiol compounds. *Ricerca Sci.* **20**: 1268-1974 , Ref:CA:45:3902i, 1951.
- BARNI, E.; SAVARINO, P.(1977). 2-(Methylpyridyl or quinolyl)benz-X-azoles(I). *J. Heter. Chem.*, **14**: 937- 940.
- BARTSCH, H.; ERKER, T.(1991). Synthese und biologische aktivitat von 2-substituierten 2-ethylbenzoxazolen., *Arch. Der. Pharm.*, **342(2)**: 79-82.
- BECKER, H.; BERGER, W.; DAMSHKE, G.(1973). Reactions of organic compounds., *Organicum* 445p., 1st. Eng. Ed.
- BECKETT, A.H.; KERRIDGE, K.A.(1956). 4-Hydroxybenzazoles: Preparation and Antibacterial Activities., *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**: 661- 665.
- BERÇİN, E.; ERSAN, S.; ATAY, O.; IŞIKDAĞ, İ.(1989).Synthesis of Mannich derivatives of benzoxazolin-2-thione and 2-one and their anthelmintic activity., *Gazi Ecz. Fak. Derg.*, **6(2)**: 163-172.
- BEVÍS, M.J.; FORBES, E.J.; UFF, B.C.(1969). The use of polyphosphoric acid in the pomeranz-fritsch synthesis of isoquinolls., *Tetrahedron*, **25**: 1585-1589.
- BHARI, A.; KALE, N.(1967). Cyclizationof acid chlorides by polyphosphoric acid., *Angew. Chem. Internat Edit.* Vol:6(12), 1086-1087.
- BHUMGARA, S.K.; SESHADRI, S.(1985). Studies in the Vilsmeier-Haack Reaction. Part XXI- A novel synthesis of fluorescent 2-hetarylindene derivatives., *Indian Jour. of Chem.*, **24B**, **7**: 703-706.
- BISTOCCHI, A.; DE MEO, G.; PEDINI, M.; RICCI, A.; PITZURRA, M.; CAVALLO, R.; SPOSINI, T.; RICCARDI, C.; JACQUIGNON, P.(1984). Nouveaux Derives Heterocycliques du Benzimidazole A' activité germicide., *Il Farmaco.*, **39(8)**: 660 - 673.
- BİLGEHAN, H.(1986). Klinik mikrobiyoloji, Özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları. Barış yayınları Fakülteler kitabevi., Bİgehan basımevi., Bornova-İzmir.
- BİNGÖL, K.(1994). Benzoksazol türevlerinin metabolitleri üzerinde sentez ve mikrobiyolojik etki  alışmaları. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bil. Enst.

- BOEV, V.I.; MASLENKOVA, T.N.; PILKO, E.I.; LYUBICH, M.S.; ALPEROVICH M.A.; DAEVA, E.D.(1990). Synthesis and antimicrobial activity of 5(6)-isothiocyanatobenzazoles., *Khim. Farm. Zh.*, **24**(11): 40-44.
- BRANCH, A.; STARKEY, D.H.; POWER, E.E.(1965). Diversifications in the Tupe Dilution Test for Antibiotic Sensitivity of Microorganisms., *Appl. Microbiol.*, **13**: 469 - 472.
- BRAZ, G.I.; MYASNIKOVA, G.V.; YAKUBOVICH, A.Y.(1965). Synthesis of 2- alkyl(aryl)-substituted benzoxazoles from Imido esters., *Khim. Geterosikl. Soedin, Akad. Nauk Latv. SSR*, **1**: 147., Ref: CA: 63: 5622f, 1965.
- BRENNEISEN, P.; MARGOT, A.(1971). Isothiocyanobenzazoles and use there of as Anthelmintics., U.S., 3,586,670, 22 June.
- BROWN, B.R.; COCKER, J.(1984). Selective esterification of aminophenols., *J. Chem. Res. Synop.*, **2**: 46-47.
- BROWN, D.J.(1961). Antiparasitic Drugs IV. 2-(4'-Thiazolyl)Benzimidazole, A new Anthelmintic. *J. Ame. Chem. Soc.*, **83**: 1764 - 1765.
- BROWN, D.J.; DUNLAP, W.C.; GRIGG, G.W.; DANCKWERTS, L.(1978). Purine Analogues as Amplifiers of Phleomycin. III. Some 2-Alkylthio Derivatives of Imidazole, Benzimidazole, Benzoxazole and Benzothiazole., *Aust. J. Chem.*, **31**: 447 - 450.
- BYWATER, W.G.; COLEMAN, W.R.; KAMM, O.; MERRITT, H.H.(1945). Synthetic Anticonvulsants. The Preparation and Properties of some Benzoxazoles., *J. Ame. Chem. Soc.*, **67**: 905 - 907.
- CARPIGNANO, R.; SAVARINO, P.; BARNI, E.; VISCARDI, G.(1984). Methylpyridylbenz-X-azoles. ^1H NMR study., *J. Heterocyclic Chem.*, **21**: 561-568.
- CARROLL, S.S.; OLSEN, D.B.; BENNETT, C.D.; GOTLIT, L.; GRAHOM, D.J.; CONDRA, J.H.; STERN, A.M.; SHAFER, J.A.; KUO, L.C.(1993). Inhibition of HIV-1 Reverse Transcriptase by Pyridinone Derivatives., *J. Biol. Chem.*, **268**(1): 276 - 281.
- CATALAN, J.; MENA, E.; FABERO, F.(1992). The role of the torsion of the phenyl moiety in the mechanism of stimulated ultraviolet light generation in 2-phenylbenzazoles., *J. Chem. Phys.*, **96**(3): 2005-2016.
- CAVA, M.P.; LAKSHMIKANTHAM, M.V.; MITCHELL, M.J.(1969). The synthesis of caseadine methyl ether., *J. Org. Chem.*, **34**: 2665-2667.
- CAVIER, R.; RIPS, R.(1969). Anthelmintic properties of two new Benzoxazole derivatives., *Bull. Soc. Pharm. Nancy*, **81**: 5-9, Ref : CA : 72 : 31665m, 1970.
- CELMER, W.D.; CULLEN, W.P.; MAEDA, H.; TONE, J.(1985). Polyether antibiotic from *Streptomyces*., U.S. 4,547,523, 15 Oct , Ref : CA : 104 : 49844h, 1986.
- CESUR, A.; ERDOĞAN, H.; YULUĞ, N.(1984). Bazı 2(3)-benzoksazolon türevlerinin antifungal etkilerinin araştırılması., *Doğa Tr. Tıp ve Ecz. Derg.*, **10**(2): 119-123.

- CHANEY, M.O.; DEMARA, P.V.; JONES, N.D.; OCCOLOWITZ, J.L.(1974). The Structure of A 23187, a Divalent Cation Ionophore., *J. Amer. Chem. Soc.*, **96** : 1932 - 1933.
- CIBA LTD(1967). 2-Phenylbenzoxazole derivatives cosmetic ultraviolet screens., Fr.1,494,097, 08 Sep , Ref : CA : 70 : 4101b, 1969.
- CLARK, R.L.; PESSOLONO, A.A.; WITZEL, B.; LANZA, T.; SHEN, T.Y.(1978). 2-(Substituted phenyl)oxazolo[4,5-b]pyridines and 2-(substituted phenyl)oxazolo[5,4-b]pyridines as Nonacidic Anti Inflammatory Agents., *J. Med. Chem.*, **21**(11) : 1158 - 1162.
- CLAYTON, C.C.(1958). Effect of Certain Benzimidazoles and Related Compounds Upon Azo Dye Destruction by Liver Homogenates (23789) ., *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.*, **97**: 510-512.
- CLIFFORD, D.P.; EDWARDS, R.V.; HEWSON, R.T.(1981). Synthesis and plant growth regulatory properties of substituted 2-(2,2,2-trichloroethylideneamino)phenols, 2-(trichloromethyl)benzoxazoles and benzothiazoles., *J. Agric. Food Chem.*, **29**: 640-643.
- CLITHEROW, J.W.; SCOPES, D.I.; SKINGLE, M.; JORDAN, C.C.; FENIUK, W.(1994). Evolution of a novel series of ((N,N-dimethylamino)propyl) and piperaziny benzanilides as the first selective 5HT_{1D} antagonists., *J. Med. Chem.*, **37**(15): 2253-2257.
- COHEN, V.I.; POURABASS, S.(1977). Synthesis of some benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives. Action of aliphatic selenoesters on some o-phenylenediamine, o-aminophenol and o-aminothiophenol and their derivatives., *J. Heterocyclic Chem.*, **14**(8): 1321-1323.
- COSSEY, H.D.; GARTSIDE, R.N.; STEPHENS, F.F.(1966). The Antimicrobial Activity of Benzothiazole basic ethers and related compounds., *Arzneimittel Forsch.*, **16**(1): 33 - 40.
- COSSEY, H.D.; SHARPE, C.J.; STEPHENS, F.F.(1963). Some Antimicrobial Compounds in the Heterocyclic Series. Part III. Basic Ethers of the Benzothiazole and Benzoxazole Series., *J. Chem. Soc.*, 4322 - 4330.
- CRESP, T.M.; PROBERT, C.; SONDHEIMER, F.(1978). An approach to the synthesis of ionophores related to A 23187., *Tetrahedron Lett.*, **41**: 3955-3958.
- CROCKER, H.P.; RAPER, W.G.C.(1969). Production of 2-substituted Benzoxazoles., U.S. 3,452,036, 24 June .
- CUTTING, W.C.; ROBERT, M.D. ; DREISBACH, M.D.; NEFF, B.J.(1948). Anti viral Chemotherapy, Further Trials., *Stanford Med. Bull.*, **6**: 481 - 487.
- ÇAKIR, B.; UÇUCU, Ü.; BÜYÜKBİNGÖL, E.; ABBASOĞLU, U.(Benzoxazoles, bisbenzoxazole derivatives) synthesis, antifungal activities and QSARs., *Gazi Ecz. Fak. Der.*, **6**(1): 15-21.
- DAIDONE, G.; MAGGIO, B.; SCHILLACI, D.(1990). Salicylanilide and its heterocyclic analogues. A comparative study of their Antimicrobial activity., *Pharmazie*, **45**(6): 441-442.

- DAVEY, R.T.; DEWAR, R.L.; REED, G.F.; VASUDEVACHARI, M.B.; POLIS, M.A.; KOVACS, J.A.; FALLOON, J.; WALKER, R.E.; MASUR, H.; HANEWICH, S.E.; O'NEIL, D.G.; DECKER, M.R.; METCALF, J.A.; DELORIA, M.A.; LASKIN, O.L.; SALZMAN, N.; LONE, H.C.(1993). Plasma viremia as a sensitive indicator of the antiretroviral activity of L- 697,661., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**: 5608 - 5612.
- DEBER, C.M.; PFEIFFER, D.R.(1976). Ionophore A 23187, Solution Conformations of the Calcium complex and Free Acid Deduced from Proton and Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Studies., *Biochemistry*, **15**(1): 132 -141.
- DEBNATH, A.K.; HANSCH, C.(1993). Mechanistic interpretation of the genotoxicity of nitrofurans using quantitative structure-activity relationships and comparative molecular field analysis., *J. Med. Chem.*, **36**: 1007-1016.
- DEBONO, M.; MOLLOY, R.M.(1980). Bromo-A 23187 derivatives., U.S., 4, 227, 003, 07 Oct , Ref: CA : 94 : 84100j, 1981.
- DEBONO, M.; MOLLOY, R.M.; DORMAN, D.E.; PASCHAL, J.W.; BABCOCK, D.F.; DEBER, C.M.; PFEIFFER, D.R.(1981). Synthesis and Characterization of Halogenated Derivatives of the ionophore A 23187: Enhanced Calcium Ion Transport Specificity by the 4-Bromo Derivate., *Biochemistry*, **20**: 6865 - 6872.
- DE MEO, G.; PEDINI, M.; RICCI, A.; BASTIANINI, L.; JACQUIGNON, P.C.(1990). Chemometric Approach In A QSAR Study: The Antibacterial and Antimicrobial Activities of Benzofused Heteroaromatic Derivatives., *Il Farmaco*, **45**(3): 313 - 330.
- DE MEO, G.; PEDINI, M.; RICCI, A.; BASTIANINI, L.; SPOSINI, T.; JACQUIGNON, P.C.(1989). Nuovi Derivati Eterociclici ad Attività Germicida. VI-sintesi ed Attività di Nuovi 2-Benzossazoli-2'- Furani e-Tiofeni, Variamente Sostituiti In 5 e 5', *Il Farmaco.*, **44**(5): 475 - 482.
- DEMİRAYAK, Ş.; KIRAZ, N.(1993). Some nitroimidazole derivatives as possible antibacterial agents., *Il Farmaco*, **48**(3): 443-446.
- DENNY, W.A.; REWCASTLE, G.W.; BAGULEY, B.C.(1990). Potential antitumor agents, 59. Structure activity relationships for 2-phenylbenzimidazole-4-carboxamides, a new class of minimal DNA-intercalating agents which may not act via topoisomerase II., *J. Med. Chem.*, **33**: 814-819.
- DENNY, W.A.; TURNER, P.M.; ATWELL, G.J.; REWCASTLE, G.W.; FERGUSON, L.R.(1990). Structure-activity relationships for the mutagenic activity of tricyclic intercalating in *Salmonella typhimurium*., *Mutation Research*, **232**(2): 233-241.
- DESAI, R.D.; HUNTER, R.F.; KHALIDI, R.K.(1934). The unsaturation and Tautomeric Mobility of Heterocyclic compounds. Part V. Benzoxazoles., *J. Chem. Soc.*, 1186 - 1190.
- DICKORE, K.; SASSE, K.; BODE, K.D.(1970). Benzoxazole-2-carboxylic acid derivative aus 2,3-dioxo-1,4-benzoxazin., *Liebigs. Ann. Chem.*, **733**: 70-87.

- DOMAGALA, J.; HEIFETZ, C.L.; HUTT, M.P.; MICH, T.F.; NICHOLS, J.B.; SOLOMON, M.; WORTH, D.F.(1988). 7-(3-((Ethylamino)methyl)-1-pyrrolidinyl)-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids. New quantitative structure-activity relationships at N₁ for the quinolone antibacterials., *J. Med. Chem.*, **31**: 991-1001.
- DRYANSKA, V.; IVANOV, C.(1980). Michael condensation of 2-benzylbenzazoles, *Synthesis*, 317-318.
- DUENNENBERGER, M.; MAEDER, E.; SIEGRIST, A.E.; LIECHTI, P.(1965). New 2-phenylbenzoxazoles as skin-protective agents toward ultraviolet radiation., Ger. 1,201,953, 30 Sept., Ref : CA : 64 : 5099e, 1966.
- DUNN, G.L.; ACTOR, P.; DIPASQUA, V.J.(1966). Anti parasitic Agents. I. 2-(Nitro-heterocyclic)benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles., *J. Med. Chem.*, **9**: 751-753.
- DUNWELL, D.W.; EVANS, D.(1977). Synthesis and Anti Inflammatory Activity of some 2-Aryl-6-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives., *J. Med. Chem.*, **20**: 797 - 801.
- DUNWELL, D.W.; EVANS, D.; HICKS, T.A.(1975). 2-Aryl-5-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives with Notable Anti Inflammatory Activity., *J. Med. Chem.*, **18**: 53 - 58.
- DUNWELL, D.W.; EVANS, D.; HICKS, T.A.(1975). Neue Benzoxazol-derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung., Ger. Offen, 2, 450, 042, 24 Apr .
- ECKSTEIN, Z.; HETNARSKI, B.; URBANSKI, T.(1958). Chemical Compounds as fungicides. II. 3-Alkyl mercuri- and 3-phenylmercuri-2- benzoxazolinones and -6-halo-2-benzoxazolinones. III: 5- Alkylmercuri- and 5-Phenylmercuri-2-mercaptobenzimidazoles and 2-mercaptobenzoxazoles., *Przemysl. Chem.* **37**: 44-46, 160-1 , CA. 52, 3239b., Ref : CA : 52 : 13173d, 1958.
- EGGERS, H.J.; TAMM, I.(1961). Spectrum and Characteristics of the Virus Inhibitory action of 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole., *J. Experimental Medicine*, **113**: 657- 683 .
- EGGERS, H.J.; TAMM, I.(1962). On the Mechanism of Selective Inhibition of Enterovirus Multiplication by 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole., *Virology*, **18**: 426- 438 .
- EGGERS, H.J.; TAMM, I.(1963). Inhibition of Enterovirus Ribonucleic Acid Synthesis by 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole., *Nature*, **197**: 1327 - 1328 .
- EISENBRAUN, E.J.; HINMAN, C.W.; SPRINGER, J.M.; BURNHOM, J.W.; CHOU, T.S.; FLANAGAN, P.W.; HAMMING, M.C.(1971). The synthesis of polyalkyl-1-tetralones and the corresponding naphthalanes., *J. Org. Chem.*, **36**(17): 2480-2485.
- ELNIMA, E.I.; ZUBAIR, M.U.; AL-BADR, A.A.(1981). Antibacterial and antifungal activities of benzimidazole and benzoxazole derivatives. *Antimicrobial. Agents. Chemother.* **19**: 29-32, Ref : CA : 94 : 133032z, 1981.
- EL-SHEIKH, M.I.; MARKS, A.; BIEHL, E.R.(1981). Investigation of the Synthesis of Benzoxazole via Aryne Reaction., *J. Org. Chem.*, **46**: 3256 - 3259.

- ERDOĞAN, H.; YULUĞ, N.(1986). 3,6-Diaçilbenzoksazolonların antifungal etkilerinin araştırılması I., *Hacet. Üniv. Ecz. Fak. Derg.*, **6(1)**: 1-6.
- ERDOĞAN, H.; YULUĞ, N.(1988). 3,6-Diaçilbenzoksazolonların antifungal etkileri. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **13**: 423-430.
- ERGENÇ, N.; GÜRSOY, A.; ATEŞ, Ö.(1984). Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi. İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini. 3. Baskı , 205 - 255.
- EROL, D.D.; ERDOĞAN, H.; YULUĞ, N.(1986). 3-Piperidinometil-2(3H)-benzoksazolonların antifungal etkileri., *Doğa Tr. Tıp ve Ecz. Derg.*, **10(2)**: 141-145.
- ESAKI, T.(1987). Quantitative drug design studies. IV. Quantitative structure-activity relationships of ionizable substances: Antibacterial activities of phenols., *Chem. Pharm. Bull.*, **35(8)**: 3105-3111.
- EVANS, D.; DUNWELL, D.W.; HICKS, T.A.(1972). o-Aminophenol Derivatives. U.S. 1,435,722, 18 May .
- EVANS, D.; DUNWELL, D.W.; HICKS, T.A.(1973). Benzoxazole derivatives. Ger. Offen. 2, 324, 443, 29 Nov., Ref: CA: 80, 70798s, 1974.
- EVANS, D.; DUNWELL, D.W.; HICKS, T.A.(1975). Synthesis and Anti Inflammatory Activity of some 2-Heteroaryl- α -methyl-5-Benzoxazoleacetic Acids., *J. Med. Chem.*, **18**: 1158 - 1159.
- EVANS, D.A.; SACKS, C.E.; WHITNEY, R.A.; MANDEL, N.G.(1978). Studies directed towards the total synthesis of the ionophore antibiotic A-23187., *Tetrahedron Letters*, **8**: 727-730.
- EVANS, D.; SMITH, C.E.; WILLIAMSON, W.R.N.(1977). Synthesis and Anti Inflammatory Activity of some 2-substituted 4- and 7-Benzoxazoleacetic and α -methylacetic Acids., *J. Med. Chem.*, **20(1)**: 169 - 171.
- FAHMY, A.F.; ELKOMY, M.A.(1975). Acid azides. Part III. New synthesis of benzimidazolones, phthalazo-4-ones and benzoxazoles involving base-catalysed Curtius Rearrangement and displacement of acid azides., *Indian J. Chem.*, **13(7)**: 652-654.
- FIESER, M.; FIESER, L.F.(1973). Polyphosphoric acid., *Reagents for organic Synthesis.*, **1**: 894 - 905.
- FINEGOLD, S.M.; MARTIN, W.J.(1982). Diagnostic Microbiology., Sixth edition. The CV. Mosby Company St. Louis. Toronto London .
- FLEMING, I.; WILLIAMS, D.M.(1973). Nuclear Magnetic Resonance Spectra Spectroscopic Methods in Organic Chemistry. s. 74 - 146.
- FOKKEN, B.; WOOSMANN, D.; BRAUNIGER, H.; PESEKE, K.; KRISTEN, H.(1977). Beitrag zur Darstellung von Verbindungen mit Amidino- bzw. Amidoximstruktur., *Pharmazie*, **32(10)**: 566 - 569.

- FRANKE, R.(1984). Volume:7.Theoretical drug design methods, pg:25-203.
- FREY, A.J.; GRIOT, R.G.; OTT, H.(1970). Anti-Inflammatory- α -(o-benzamidophenoxy) alkanolic acids and their intermediates., U.S. 3,549,689,22 Dec., Ref: CA:74, 1411281g, 1971.
- FRISCHKORN, H.; SCHINZEL, E.(1984). Synthese und spektroskopisches verhalten von 2,2'-naphthylendibenzazolen., *Liebigs. Ann. Chem.*, **6**: 1129-1136.
- GALATIS, L.C.(1948). Preparation of 2-Phenylbenzoxazole., *J. Ame. Chem. Soc.*, **70**: 1967.
- GARNER, R.; MULLOCK, E.B.; SUSCHITZKY, H.(1966). Syntheses 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.
- GEORGE, B.; PAPADOPOULOS, E.P.(1977). Heterocycles from N-Ethoxycarbonyl thioamides and Dinucleophilic Reagents. 2. Five-Membered Rings containing Two Heteroatoms at 1,3 Positions., *J. Org. Chem.*, **42**(3): 441 - 443.
- GERSHON, H.; CLARKE, D.D.; GERSON, M.(1993). Reexamination of the thermolytic rearrangement of 4-halophenyl azides to 2-aminophenols and other products., *Monatshefte fur Chemie.*, **124**(4): 367-379.
- GOLDMAN, M.E.; O'BRIEN, J.A.; RUFFING, T.L.; SCHLEIF, W.A.; SARDANA, V.V.; BYRNES, V.W.; CONDRA, J.H.; HOFFMAN, J.M.; EMINI, E.A.(1993). A nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Active on Human Immuno deficiency Virus Type 1 Isolates Resistant to Related Inhibitors., *Antim. Agents and Chemoth.*, **37**(5): 947 - 949.
- GORDON, R.D.(1978). Polarization of the 274 nm absorbtion system of benzoxazole. A band contour analysis., *Spectroscopy Letters.*, **11**(8): 607-614.
- GRAY, A.P.; ARCHER, W.L.(1957). The pyridylethylation of indole and related reactions., *J. Ame. Soc.*, **79**: 3554-3559.
- GRESH, N.(1986). The effect of 3- and 4- Ring substituents on the Cation Binding Properties of the 1-Carboxybenzoxazole Ring., *Nouv. J. Chim.*, **10**: 201 - 204.
- GUALTIERE, F.; BRODY, G.; FIELDSTEEL, A.H.; SKINNER, W.A.(1971). Antiviral Agents,1. Benzothiazole and Benzoxazole Analogs of 2- (α -Hydroxybenzyl) benzimidazole., *J. Med. Chem.*, **14**(6): 546 - 549.
- GUALTIERE, F.; BRODY, G.; FIELDSTEEL, A.H.; SKINNER, W.A.(1972). Antiviral agents. 2. Analogs of 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole., *J. Med. Chem.*, **15**(4): 420 - 422.
- GUPTA, R.L.; ROY, N.K.(1993). Synthesis and quantitative structure-activity relationships of O,O'-diaryl O-methyl phosphorothionates for their antifungal activity against *Sclerotium rolfsii*., *Indian J. Chem. Sect. B*, **32-B**(3): 334-337.
- GUPTA, S.P.; HANDA, A.; BINDAL, M.C.; SINGH, P. (1983). QSAR Studies on psychotomimetic phenylalkylamines., *Arzneim. Forsch.*, **33**(11): 1089-1090.

- HAMER, F.M.(1959). Some Chain-Substituted Methincyanines and Styryl Dyes., *J. Chem. Soc.*, 1480 - 1498.
- HANSCH, C.(1976). On the Structure of Medicinal Chemistry., *J. Med. Chem.*, 19(1): 1 - 6.
- HANSCH, C.; SAMMES, P.G.; TAYLOR, J.B.(1990). Comprehensive Medicinal Chemistry . 4. Volume. (Quantitative Drug Design) Pergamon Press. Birinci baskı.
- HANSCH, C.; ROCKWELL, S.D.; JOW, P.Y.C.; LEO, A.; STELLER, E.E.(1977). Substituent constants for correlation analysis., *J. Med. Chem.*, 20(2): 304-306.
- HARSANYI, K.; TÖFFLER, F.(1964). Reazione delle acilcianammidi. Nuova sintesi del 2-acilammino-benzossazol-derivati., *Ann. Chlm. Rome*, 54(11): 1060-1065.
- HASKELL, T.H.; PETERSON, F.E.; WATSON, D.; PLESSAS, N.R.; CULBERTSON, T.(1970). Neuraminidase Inhibition and Viral Chemotherapy., *J. Med. Chem.*, 13: 97 - 704.
- HAUGWITZ, R.D.; ANGEL, R.G.; JACOBS, G.A.; MAURER, B.V.; NARAYANAN, V.L.; CRUTHERS, L.R.; SZANTO, J.(1982). Anti parasitic Agents. 5. Synthesis and Anthelmintic Activities of Novel 2- Heteroaromatic-Substituted Isothiocyanatobenzoxazoles and Benzothiazoles., *J. Med. Chem.*, 25: 969- 974.
- HAUGWITZ, R.D.; MAURER, B.V., JACOBS, G.A.; NARAYANAN, V.L.; CRUTHERS, L.R.; SZANTO, J.(1979). Anti parasitic Agents. 3'. Synthesis and Anthelmintic Activities of Novel 2-Pyridinyl-5-Isothiocyanatobenzimidazoles., *J. Med. Chem.*, 22: 1113 - 118.
- HAVIV, F.; RATAJCZYK, J.D.; DENET, R.; KERDESKY, F.A.; WALTERS, R.L.; SCHMIDT, S.P.; HOLMS, J.H.; YOUNG, P.R.; CARTER, G.W.(1988). 3-(1-(2-Benzoxazolyl)hydrazino)propanenitrile derivatives. Inhibitors of immune complex Induced Inflammation., *J. Med. Chem.*, 31: 1719-1728.
- HEIN, D.W.; ALHEIM, R.J.; LEAVITT, J.J.(1957). The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl- substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles., *J. Ame. Chem. Soc.*, 79: 427- 429.
- HEINDL, J.; SCHROEDER, E.; KELM, H.W.(1975). Chemotherapeutic nitro-heterocycles. XX. Substituted 2-nitro-1,3,4-thiadiazole. *Chem.-Chlm. Ther.* 10(2): 121-4, Ref : CA: 83 : 164088z, 1975.
- HEINE, H.W.; BARCHIES, B.J.; WILLIAMS, E.A.(1984). Synthesis and reactions of N-(2,4-dichloro-6-oxo-2,4-cyclohexadien-1-ylidene)-4-nitrobenzamide with alkanes., *J. Org. Chem.*, 49(14): 2560-2565.
- HENRICH, F.(1921). Über einen Zusammenhang zwischen Fluoreszenz und chemischer Konstitution bei Benzoxazol-Derivaten., *Ber.*, 54B: 2492- 2511.
- HIGGINBOTTOM, R.; SUSCHITZKY, H.(1962). Synthesis of heterocyclic compounds. Part III. Cyclization of o-nitrophenyl oxygen ethers., *J. Chem. Soc.*, 2367-2370.

- HISANO, T.; ICHIKAWA, M.; TSUMOTO, K.; TASAKI, M.(1982). Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles and Benzimidazoles and Evaluation of Their Antifungal , Insecticidal and Herbicidal Activities., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**: 2906- 3004.
- HOEHN, M.M.; MICHEL, K.H.(1981). Antibiotic A-33853. U.S. 4,293,649, 06 Oct ., Ref : CA : 96 : 33349f, 1982.
- HOFFMAN, J.M.; SMITH, A.M.; ROONEY, C.S.; FISHER, T.E.; WAI, J.S.; THOMAS, C.M.; BAMBMERGER, D.L; BARNES, J.L; WILLIAMS, T.M.; JONES, J.H.; OLSON, B.D.; O'BRIEN, J.A.; GOLDMAH, M.E.; NUNBERG, J.H.; QUINTERO, J.C.; SCHLEIF, W.A.; EMINI, E.A.; ANDERSON, P.S.(1993). Synthesis and Evaluation of 2-Pyridinone Derivatives as HIV-1 Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. 4. 3-[2-(Benzoxazol-2-yl)ethyl]-5-ethyl-6-methylpyridin-2-(1H)- one and Analogues., *J. Med. Chem.*, **36**(8): 953-966.
- HOPFINGER, A.J.(1981). A general QSAR for dihydrofolate reductase inhibition by 2,4-diaminotriazines. Based upon molecular shape analysis.,*Arch. Biochem. and Biophysics*, **206**(1): 153-163.
- HOUPIS, I.N.; MOLINA, A.; LYNCH, J.; REAMER, R.A.; VOLANTE, R.P.; REIDER, P.J.(1993). Condensation of 2-methylbenzoxazole with aromatic aldehydes bearing acidic pistons. A convenient coupling in the synthesis of the HIV-Reverse Transcriptase Inhibitor L-696,229., *J. Org. Chem.*, **58**(11): 3176-3178.
- HÖLLJES, E.L; WAGNER, E.C.(1944). Some Reactions of nitriles as acid Anammonides. *J. Org. Chem.*, **9**: 31-49.
- HUSAIN, M.I.; KUMAR, V.(1992). Synthesis and studies of 3-[2- benzothiazolyl / benzimidazolyl/benzoxazolylthio)methyl]-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-6-yl-substituted phenyl as possible anthelmintics., *Indian J. Chem.*, **31B**: 673 - 676.
- HÜNIĞ, S.; SCHEUTZAW, D.; SCHLAF, H.; QUAST, H.(1972). Synthese heterocyclish tetrasubstituierter athylene und ihrer höheren oxidationsstufen., *Liebigs. Ann. Chem.*, **765**: 110-125.
- IIZUKA, M.; YAMAMOTO, M.; MATSUMURA, J.(1963). Oxazole compounds. Japan 1426(67), Jan 24, Appl. Dec. 12, 1963., Ref : CA : 66 : 95028q, 1967.
- ISOMURA, Y.; ITO, N.; HOMMA, H.; ABE, T.; KUBO, K.(1983). Studies on the synthesis and anti-inflammatory activity of 2,6-di-tert-butylphenols with a heterocyclic group at the 4-position., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**(9): 3168-3178.
- IVANOV, S.D.; KUITKO, I.J.; RTISHCHEV, N.I.; FOMINA, E.I.; NAGORSKAJA, L.P.(1989). Spectral properties of 2-aminophenylbenzazoles interacting with DNA., *Biorg. Khim.*, **15**(5): 648-655.
- İLAÇ VE İLAÇ KİMYA ENDÜSTRİSİ İŞVERENLER SENDİKASI(1984). İlaç Tüketimi, İlaç ve İlaç Endüstrisi, 1. Baskı s: 34 - 43.
- JUNG, F.; DELVARE, C.; BOUCHEROT, D.; HAMON, A.(1991). Synthesis and Structure-Activity Relationship of New Cephalosporins with Amino Heterocycles at C-7. Depedence of the

Antibacterial Spectrum and β -Lactamase Stability on the pKa of the C-7 Heterocycle., *J. Med. Chem.*, **34**: 1110 - 1116.

KADIN, S.B.; EGGERS, H.J.; TAMM, I.(1964). VIROLOGY Synthesis and Virus-Inhibitory Activity of D- and L-isomers of 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole., *Nature*, **201**: 639 - 640.

KALCHEVA, V.; MINCHEVA, Z.(1991). Synthesis and antimicrobial evaluation of some cephem derivatives., *Arch. Pharm.*, **324**(11): 847-851.

KALCHEVA, V.; MINCHEVA, Z.; ANDREEVA, P.(1990). Synthesis and in vitro Activity of New Cephalosporin Derivatives Containing a Benzoxazolone Ring., *Arzneim. Forsch./ Drug Res.*, **40**(11): 1030 - 1034.

KANAOKA, Y.; HAMADA, T.; YONEMITSU, O.(1970). Polyphosphate Ester as a synthetic Agent. XIII. Syntheses of 2-Substituted Benzoxazoles and Benzothiazoles with PPE., *Chem. Pharm. Bull.*, **18**(3): 587 - 590.

KANAOKA, Y.; SATO, E.; YONEMITSU, O.; BAN, Y.(1964). Bischler-Napieralski reaction by means of polyphosphate esters and synthesis of 5H-2-benzazepine derivatives., *Tetrahedron Letters*., **35**: 2419-2422.

KANAOKA, Y.; YONEMITSU, O.; TANIZAWA, K.; BAN, Y.(1964). Polyphosphate Esters as Synthetic Reagent I. Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles., *Chem. Pharm. Bull.*, **12**(7): 773 - 778.

KATZ, L.(1953). Antituberculous Compounds. III. Benzothiazole and Benzoxazole Derivatives., *J. Ame. Chem. Soc.*, **75**: 712 - 714.

KATZ, L.; COHEN, M.S.(1954). Benzoxazole derivatives. II. 2-(Dialkylaminoalkyl) mercaptobenzoxazoles., *J. Org. Chem.*, **19**: 767-772.

KAYMAKÇIOĞLU, B.K.(1996). Bazı yeni N-(2-hidroksi-5-sübstüefenil)benzen asetamid, fenoksisasetamid ve tiyofenoksisasetamid türevlerinin sentez, yapı aydınlatması, mikrobiyolojik etkilerinin saptanması ve olası metabolit etkinliklerinin araştırılması., Ankara Üniv. Sağlık Bil. Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.

KHAN, R.H.; RASTOGI, R.C.(1989). Synthesis and biological activity of 2-(4-aryl-2-thiazolylamino)benzothiazoles/benzoxazoles/benzimidazoles/imidazolidines., *Indian Jour. Chem. Sect. B*, **28B**, (6): 529-531.

KHAN, R.H.; RASTOGI, R.C.(1990). Synthesis of some 2-((5'-aryl-1',3',4'-oxadiazol-2-yl)amino)-1,3-heterozoles as potential pesticides., *J. Agric. Food Chem.*, **38**: 1068-1071.

KIM, H.D.(1981). Synthesis of 5H-Benzoxazolo(3,2-a)-quinazolin-5-ones. *J. Heterocyclic Chem.*, **18**: 287-291.

KISSMAN, H.M.; FARNSWORTH, D.W.; WITKOP, B.(1952). Fischer indole synthesis with polyphosphoric acid., *J. Ame. Chem. Soc.*, **74**: 3948-3949.

- KLUNDER, J.M.; HARGRAVE, K.D.; WEST, M.(1992). Novel non-nucleoside inhibitors of HIV-1-Reverse transcriptase, 2-tricyclic pyridobenzoxazepinones and dibenzoxazepinones., *J. Med. Chem.*, **35**(10): 1887-1897.
- KOYAMA, M.; OHTANI, N.; KAI, F.; MORIGUCHI, I.; INOUE, S.(1987). Synthesis and quantitative structure-activity relationship analysis of N-trilodoallyl- and N-iodopropargylazoles. New antifungal agents. *J. Med. Chem.*, **30**: 552-562.
- LADENBURG, A.(1876). Derivate des orthotoluidins., *Ber.*, **9** : 1525 - 1530.
- LAIDLAW, G.M.; COLLINS, J.C.; ARCHER, S.; SCHULENBERG, J.W.(1973). The synthesis of hycantone., *J. Org. Chem.*, **38**(9): 1743-1745.
- LAZER, E.S.; MIAO, C.K.; WONG, H.C.; SORCEK, R.; SPERO, D.M.; GILMAN, A.; PAL, K.(Benzoxazolamines and benzothiazolamines: Pitent enantioselective inhibitors of Leukotriene biosynthesis with a novel mechanism of action., *J. Med. Chem.*, **37**: 913-923.
- LUCAS, R.; VANTU, M.V.(1936). Spectrochemistry of organic nitrogen compounds. Structure and absorbtion of benzoxazoles, benzoxazolones and phenemorpholones., *Bull. Soc. Chim.*, **3**(5): 1165-1173.
- MAHMOUD, A.M.; EL-EZBAWY, S.R.; ABDELWAHAP, A.A.; EL-SHERIEF, H.A.(1982). Synthesis of some new aryl- and aralkylmercaptobenzoxazoles, -benzimidazoles and benzothiazoles of biological interest., *Acta Pharm. Jugosl.*, **32**: 45-51, Ref : CA : 97 : 6219c, 1982.
- MAQUESTIAU, A.; BEUGNIES, D.; FLAMMANG, R.; FREIERMUTH, B.; WENTRUP, C.(1990). Flash-vacuum pyrolysis of 1-acylbenzotriazole: Direct observation of cyclopenta-2,4-dienylidenemethanimines by tandem Mass spectrometry and low temperature infrared spectrometry., *Org. Mass Spectrom.*, **25**: 197-203.
- MASSACESI, M.; BIDDAU, M.; DEVOTO, G.; BARNI, E.; SAVARINO, P.(1984). Group IIB metal chlorid complexes with some 2-(methylpyridyl or quinolyl) benz-X-azoles., *Inorganica Chimica Acta.*, **82**: 27-29.
- MERCK and CO, Inc.(1975). Novel 2-(substitutedphenyl)-oxazolo(4,5-b)pyridines and pharmaceutical compositions containing them., Israel Pat., 47512, 18 June.
- MEYERS, F.H.; JAWETZ, E.; GOLDFIEN, A.(1976). Part VII. Chemotherapeutic Agents., Review of Medical Pharmacology, 5 th ed. s: 470-522.
- MICROBIOCHEMICAL RESEARCH FOUNDATION (1981). Histidine decarboxylase inhibiting benzanilides., Jpn Tokkyo Koho J.P. 81, 49, 905, 25 Nov.; Ref: CA:97,6006f , 1982.
- MINCHEVA, Z.P.; KALCHEVA, V.; GOLOVINSKY, E.G.; TABAKOVA, S.(1993). Synthesis and in vitro activity of new cephem derivatives with benzoxazolone ring., *Pharmazie*, **48**(11): 859-860.
- MODERHACK, D.; STOLZ, K.(1986). Cycloaddition von N-aryl-tert-butylketeniminen an nitrosobenzol sowie 2-methyl-2-nitrosopropan., *Chem. Ber.*, **119**(11): 3411-3421.

- MONGE, A.; PENA, M.C.; PALOP, J.A.; CALDERO, J.M.; ROCA, J.; GARCIA, E.; ROMERO, G.; RIO, J.; LASHERAS, B.(1994). Synthesis of 2-piperaziny benzothiazole and 2-piperazinybenzoxazole derivatives with 5-HT₃ antagonist and 5-HT₄ agonist properties., *J. Med. Chem.*, **37**: 1320-1325.
- MUSSER, J.H.; KUBRAK, D.M.; CHANG, J.; DIZIO, S.M.; HITE, M.; HAND, J.M.; LEWIS, A.J.(1987). Leukotriene D₄ antagonists 5-lipoxygenase inhibitors. Synthesis of benzoheterocyclic ((methoxyphenyl)amino)oxoalkanoic acid esters., *J. Med. Chem.*, **30**: 400-405.
- NAGARAJAN, K.; KULKARNI, C.L.; SHAH, R.K.(1971). Novel Dealkylating and Deaminating Reactions of 2-Chlorobenzothiazole, 2-Chlorobenzoxazole, 2-Chloropyridine and Methyl 2-chloro-5-nitrobenzoate with N-Amino compounds., *Indian J. Chem.*, **9**: 748-754.
- NAGARAJAN, K.; VENKATESWARLU, A.; KULKARNI, C.L.(1974a). Condensed heterotricycles: Synthesis of dibenz(b,f)(1,4)oxazepines, dibenz(b,f)(1,4)thiazepines, dibenz(b,f)(1,4)diazepines by cyclization of 2-halo-2'-hydroxy (mercaptolamino)benzanilides., *Indian J. Chem.*, **12**(3): 227-235.
- NAGARAJAN, K.; VENKATESWARLU, A.; KULKARNI, C.L.(1974b). Condensed heterotricycles: Amino and aminoalkyldibenz(b,f)(1,4)oxazepine-11(10H)-ones., *Indian J. Chem.*, **12**(3): 236-246.
- NAIR, R.C.P.; SEBASTIAN, T.V.; NEMA, S.K.; RAO, K.V.C.(1986). Thermally stable polymers based on addition type imidobenzoxazoles; synthesis and characterization of polybismaleimidobenzoxazoles and polybiscitraconimido benzoxazoles., *J. Polym. Sci., Part A*, **24**(6): 1109-1132.
- NARAYANAN, V.L.; HAUGWITZ, R.D.(1976). Pyridine containing isothiocyano-benzoxazoles. U.S. 3,985,755, 12 Oct.
- NEWMAN, M.S.; KHANNA, V.K.; KANOKARAJAN, K.(1979). Polyether antibiotics synthesis. Total synthesis and absolute configuration of the ionophore A-23187., *J. Amer. Chem. Soc.*, **101**: 6789-6791.
- NIEMENTOWSKI, S.V.(1897). Neue Methoden der Darstellung der Anhydro- Verbindungen. *Ber.*, **30**: 3062 - 3071.
- NOYANALPAN, N.; ŞENER, E.(1985). 2-(p-sübstütübenzil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatması ve antihistaminik etkileri., *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **10**: 275-286.
- NOYANALPAN, N.; ŞENER, E.(1986a). 5-Kloro-2-(p-sübstütübenzil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatması ve antihistaminik etkileri., *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **11**: 22-30.
- NOYANALPAN, N.; ŞENER, E.(1986b). 5-Nitro-2-(p-sübstütübenzil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatması ve antihistaminik etkileri., *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **11**: 111 - 119.

- O'BRIEN, J.A.; OSTOVIC, D.; SCHORN, T.W.; SMITH, S.J.; RUFFING, T.L.; SIEGL, P.K.S.; GOLDMAN, M.E.(1993). A Rapid Bioassay for the Determination of Nonnucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor Plasma Levels., *Life Sci.*, **52**(3): 243 - 249.
- OHSAWA, A.; KAWAGUCHI, T.; IGETA, H.(1982). Flash vacuum pyrolysis of aromatic oximes., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**(12): 4352 - 4358.
- OHTA, M.; KOGA, H.(1991). Three-dimensional structure-activity relationships and reseptor mapping of N₁-substituents of quinolone antibacterials., *J. Med. Chem.*, **34**: 131-139.
- OKADA, T.; EZUMI, K.; YAMAKAWA, M.; SATO, H.; TSUJI, T.; TSUSHIMA, T.; MOTOKAWA, K.; KOMATSU, Y.(1993). Quantitative structure-activity relationships of antibacterial agents, 7-heterocyclic amine substituted 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**(1): 126-131.
- ORLANDO, C.M.J.; WRITH, J.G.; HEATH, D.R.(1970). Methyl Aryl Ether Cleavage in Benzazole Syntheses in Polyphosphoric Acid., *J. Org. Chem.*, **35**(9): 3147 - 3149.
- OSMAN, A.; BASSIOUNI, I.(1962). 2-Arylnaphthoxazoles and some Other Condensed Oxazoles., *J. Org. Chem.*, **27**: 558 - 561.
- O'SULLIVAN, D.G.; PANTIC, D.; WALLIS, A.K.(1967). New 1,2-Disubstituted Benzimidazoles with High Inhibitory effects on Poliovirus Replication., *Experientia*, **23**: 704 - 706.
- O'SULLIVAN, D.G.; WALLIS, A.K.(1963). New Benzimidazoles derivatives with powerful protective action on Tissue-Culture Cells infected with types 1,2 And 3 Poliovirus., *Nature*, **198**: 1270 - 1272.
- ÖREN, İ.(1995). Heterosiklik yapı içeren antimikrobiyal etkili bazı yeni bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi., Ankara Üniv. Sağlık Bil. Enstitüsü Doktora Tezi.
- ÖREN, İ.; TEMİZ, Ö.; ŞENER, E.; YALÇIN, İ.; AKIN, A.; UÇARTÜRK, N.(1997). Synthesis and microbiology activity of 5(or 6)-methyl-2-substitutedbenzoxazole and benzimidazole derivatives., *Arzneim. Forsch.*, Baskıda.
- ÖREN, İ.; YALÇIN, İ.(1992). Yeni Bir Antibiyotik, Kalsimisin., *Ank. Üniv. Ecz. Fak. Der.*, **21**: 53 - 65.
- ÖZDEN, T.; ÖZDEN, S.; ŞENER, E.; YALÇIN, İ.; AKIN, A.; YILDIZ, S.(1987). 5-Nitro-2-(p-sübstüefenil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkileri- III. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **12**: 39 - 47.
- ÖZSAN, K.(1977). Antimikrobik Ajanların kullanılışında Laboratuvarın Yeri. Tolunay, F.C.; Ayhan, İ.H.; Kaymakçalan, Ş.: Klinik Farmakoloji, Ankara Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, II., s: 69 - 93.
- PALMER, B.D.; WILSON, W.R.; ANDERSON, R.F.; BOYD, M.; DENNY, W.A.(1996). Hypoxiasselective antitumor agents. 14. synthesis and hypoxic cell cytotoxicity of regioisomers

of the hypoxia-selective cytotoxin 5-(N,N-bis(2-chloroethyl)amino)-2,4-dinitrobenzamide., *J. Med. Chem.*, **39**: 2518-2528.

PALMER, P.J.; WARD, R.J.; WARRINGTON, J.V.(1971). Antimicrobials. 2- Substituted Benzothiazolylbenzylamines and Related Compounds., *J. Med. Chem.*, **14**(12): 1226 - 1227.

PASSERINI, R.(1954). The Near-Ultra-violet Absorption Spectra of Some Heterocyclic Compounds Part I. Benzoxazoles., *J. Chem. Soc.*, 2256 - 2261.

PEDINI, M.; BISTOCCHI, G.A.; DE MEO, G.; RICCI, A.; JACQUIGNON, P.; RICCARDO, C.; BASTIANIN, L.; SPOSINI, T.(1987). New Heterocyclic derivatives of Benzimidazole with Germicid Activity. IV.- In vivo anticandida activity of 5-Fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)benzimidazole (F-O-NO₂), *Il Farmaco*, **42**(7): 541 - 547.

PEDINI, M.; DE MEO, G. RICCI, A. ; BASTIANIN, L.; JACQUIGNON, P.(1990). New Heterocyclic derivatives of Benzimidazole with Germicid Activity. VII.- 2-(5'-nitro-2'-furyl or tiyenil)-benzimidazoles with different substituents in the 5-position., *Il Farmaco*, **45**(3): 303 - 312.

PFAU, C.J.; CAMYRE, K.P.(1968). Inhibition of Lymphocytic Choriomeningitis virus Multiplication by 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole. , *Virology* **35**: 375 - 380.

PHILIPPE, J.(1973). 2-Aminooxazolo(4,5-b)pyridines., Ger. Offen. 2, 239, 311, 22 Feb .

PHILLIPS, M.K.; KELL, D.B.(1981). A benzoxazole inhibitor of NADH dehydrogenase in *Paracoccus denitrificans*., *FEMS Microbiology Letters*. **11**: 111 - 113.

PIANKA, N.(1968). Studies in Fungi toxicity. VII. Fungicidal activity of certain ethylenes and heterocyclic compounds substituted with the 2,4-dinitrophenylthio-group., *J. Sci. Food Agr.*, **19**: 507 - 512.

POLLMANN, W.; SCHRAMM, G.(1964). Reactivity of Metaphosphate esters prepared from P₄O₁₀ and ethyl ether. , *Biochem. Biophys. Acta*. **80**: 1-7.

PRESTON, J.; DEWINTER, W.F.; HOFFERBERT, Jr., W.L.(1969). Heterocyclic Intermediates for the Preparation of Thermally Stable Polymers. III. Unsymmetrical Benzoxazole, Benzothiazole and Benzimidazole Diamines. , *J. Heterocycles Chem.* **6**: 119-121.

PRUDHOMME, M.; DAUPHIN, G.; JEMINET, G.(1986a). Semisynthesis of A 23187 (Calciycin) analogs III. Modification of Benzoxazole ring substituents Ionophorous Properties in an organic Phase., *J. Antibiotics*. , **39**: 922 - 933.

PRUDHOMME, M.; DAUPHIN, G.; SAMIH, F.; JEMINET, G.(1990). Proton NMR study of semi-synthetic analogues of the ionophore calciycin (A.23187) in their acid form., *J. Chem. Research (s)*., 318-319.

PRUDHOMME, M.; GUYOT, J.; JEMINET, G.(1986b). Semisynthesis of A 23187 (Calciycin) analogs IV. Cation carrier properties in mitochondria of analogs with modified benzoxazole rings., *J. Antibiotics*., **39**: 934 - 937.

- QUINN, F.R.; DRISCOLL, J.S.(1975). Structure-activity correlations among rifamycin B amides and hydrazides., *J. Med. Chem.*, **18**(4): 332-339.
- RABILLOU, G.; SILLON, B.(1979). Reactions of benzoic acid and with ortho-substituted anilines in a triphenyl phosphite-pyridine mixture. , C.R. Hebd. Seances *Acad. Sci., Ser. C.* **288**(23): 559- 560, Ref : CA : 91 : 192954n, 1979.
- RAO, K.E.; LOWN, J.W.(1991). Molecular Recognition between Ligands and Nucleic Acids; DNA binding Characteristics of Analogues of Hoechst 33258 Designed to Exhibit Titrated Base and Sequence Recognition., *Chem. Res. Toxicol.*, **4**: 661 - 669.
- RASH, F.H.; SWANSON, C.E.(1970). 2-Substituted benzoxazoles., Ger. Offen 1,939,072, 05 Feb., Ref : CA : 72 : 121510m, 1970.
- RIGBY, W.(1949). Sodium bismuthate as an Oxidizing Agent for Organic Compounds. , *Nature*, **164**: 185 - 186.
- RIPS, R.; LACHAIZE, M.; ALBERT, O; DUPONT, M.(1971). Aryl-2-benzoxazoles a action anti-Inflammatoire., *Chim. Ther.*, **6**(2): 126-130.
- ROYER, R.; COLIN, G.; DEMERSEMAN, P.; COMBRISSE, S.; CHEUTIN, A.(1969). Réactions induites par le chlorhydrate de pyridine. III. -In nouveau procédé de synthèse des benzoxazoles., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **8**: 2785 - 2792.
- SAARI, W.S.; WAI, J.S.; FISHER, T.E.; THOMAS, C.M.; HOFFMAN, J.M.; ROOMEY, C.S.; SMITH, A.M.; JONES, J.H.; BAMBERGER, D.L; GOLDMAN, M.E.; O'BRIEN, J.A.; NUNBERG, J.H.; QUINTERO, J.C.; SCHLEIF, Q.A.; EMINI, E.A.; ANDERSON, P.S.(1992). Synthesis and Evaluation of 2-Pyridinone Derivatives as HIV-1 Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. 2. Analogues of 3-Aminopyridin-2(1H)- one., *J. Med. Chem.*, **35**: 3792 - 3802.
- SADASIVASHANKAR, M.; REDDY, Y.D.; CHARYA, M.; REDDY, S.M.(1985). Antifungal and antibacterial activity of some substituted benzoxazoles., *Indian Phytopathol.*, **37**(2): 366-367, Ref:CA:103, 3514b, 1985.
- SAM, J.; PLAMPIN, J.(1964). Benzoxazoles: Potent skeletal muscle relaxants., *J. Pharm. Sci.*, **53**(5): 538-544.
- SCHAFFER, S.; SAFER, B.; SCARPA, A.; WILLIAMSON, J.R.(1974). Mode of Action of the Calcium Ionophores X-537 A and A 23187 on Cardiac Contractility., *Biochem. Pharmacol.*, **23**: 1609 - 1617.
- SCHICKANEDER, H.; ENGLER, H.; SZELENYI, I.(1987). 2-((3-Pyridinylmethyl)thio) pyrimidine derivatives: New bronchosecretolytic., *J. Med. Chem.*, **30**: 574-551.
- SCHRAUFSTATTER, E.(1950). Schwermetallkomplexbildung und antibakterielle Wirkung., *Z. Naturforsch.*, **5B**: 190 - 195.
- SCHUART, J.; MULLER, H.K.; HAUSSNER, W.(1975). 2-Aminooxazole und 2-iminooxazoline., *Pharmazie*, **30**: 152-155.

- SCHULZE, W.; GUTSCHE, W.; JUNGSTAND, W.(1965). Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirksamkeit bei Azomethinen mit Stickstofflost-Gruppen am ehrlich-Asclitestumor der weissen Maus., *Arzneim. Forsch.*, **15**(10): 1235 - 1238.
- SEHA, Z.(1980). Zur kinetik des ringschlusses von 2-hydroxybenzaniliden zu benzoxazolen., *Helv. Chim. Acta*, **63**(4): 916-917.
- SELASSIE, C.D.; FANG, Z.; LI, R.; HANSCH, C.; DEBNATH, G.; KLEIN, T.E.; LANGRIDGE, R.; KAUFMAN, B.T. (1989). On the structure selectivity problem in drug design. A comparative study of benzylpyrimidine inhibition of vertebrate and bacterial dihydrofolate reductase via molecular graphics and quantitative structure-activity relationships., *J. Med. Chem.*, **32**: 1895-1905.
- SHARPE, C.J.; PALMER, P.J.; EVANS, D.; BROWN, G.R.; GILLIAN, K.; SHADBOLT, R.S.; TRIGG, R.B.; WARD, R.J.(1972). Basic ethers of 2-anilinobenzothiazoles and 2-anilinobenzoxazoles as potential antidepressants., *J. Med. Chem.*, **15**(5): 523-529.
- SHEN, T.Y.; CLARK, R.L.; PESSOLANO, A.A.; WITZEL, B.E.; LANZA, T.J.(1973). Oxazolopyridines and Thiazolopyridines., Pat. Office London 1,412,619, 11 Jun .
- SHEN, T.Y.; CLARK, R.L.; PESSOLANO, A.A.; WITZEL, B.E.; LANZA, T.J.(1976). Oxazol[4,5-b]pyridine., Ger. Offen 2, 527, 321, 23 Dec.
- SHEN, T.Y.; CLARK, R.L.; PESSOLANO, A.A.; WITZEL, B.E.; LANZA, T.J.(1977). Antinflammatory oxazole[4,5-b]pyridines. , U.S. 4, 038, 396, 26 July .
- SHEN, T.Y.; CLARK, R.L.; PESSOLANO, A.A.; WITZEL, B.E.; LANZA, T.J.(1978). Oxazolo[4,5-b]pyridines., Canadian Patent, 1, 032, 166, 30 May .
- SHEN, T.Y.; DORN, C.P.J.; LI, J.P.(1972). Antinflammatory, analgesic, and antipyretic 4-(benzoxazol-2-yl)phenylacetic acid compounds. , Ger. Offen 2, 145, 203 10 Mar ., Ref: CA : 77 : 48442n, 1972.
- SHEN, T.Y.; LI, J.P.; DORN, C.P.J.(1976). Phenylacetic acid compounds in treating abnormal platelet aggregation., U.S., 3,947,582,30 Mar., REF:CA:84, 184926v, 1976.
- SHEN, T.Y.; LI, J.P.; DORN, C.P.J.(1977). Antinflammatory, analgesic and antipyretic phenylaceticacids., U.S., 4,046,905, 06 Sep., Ref:CA: 87, 184486p, 1977.
- SHIBATA, K.; KAZHIWADA, M.; UEKI, M.; TANIGUCHI, M.(1993). UK-1, A novel Cytotoxic Metabolite from Streptomyces sp. 517-02 II. Structural Elucidation., *J. Antibiot.*, **46**(7): 1095 - 1100.
- SHOEB, H.A.(1978). Synthesis and molluscicidal activity of some nitrosalicylanilides., *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, **28**(2): Heft 9.
- SHOTTER, R.G.; JHONSTON, K.M.; WILLIAMS, H.J.(1973). Polyphosphoric acid catalysed cyclisations of aryl sytryl ketones., *Tetrahedron*, **29**: 2163-2166.

- SKRAUP, S.; MOSER, M.(1922). Über Benzoxazole Derivate., *Ber.*, 55: 1088 - 1101.
- SMITH, G.D.; DUAX, W.L.(1976). Crystal and Molecular Structure of the Calcium Ion Complex of A 23187., *J. Ame. Chem. Soc.*, 98: 1578 - 1580.
- STEEL, J.P.; CONSTABLE, E.C.(1989). Syntheses of new pyrazole derived chelating ligands., *J. Chem. Research(s)*, 1601-1611.
- STEPHENS, F.F.(1949). Heterocyclic Compounds from Schiff's Bases., *Nature*, 164: 243.
- STEPHENS, F.F.; BOWER, J.D.(1949). The Preparation of Benziminazoles, etc. Part I: The Preparation of Benziminazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases Part I. , *J. Chem.Soc.*, 2971 - 2972.
- STEPHENS, F.F.; BOWER, J.D.(1950). The preparation of Benziminazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases. Part II., *J. Ame. Chem. Soc.*; 1722 - 1726.
- STREHLKE, P.; SCHRÖDER, E.(1973). Chemotherapeutische Nitroheterocyclen XIV. 2-(5-nitro-2-thiazolyl)benzimidazole und verwandte Verbindungen., *Chim. Therapeutique.*, 5: 571 - 573.
- SYCHEVA, T.P.; KISELEVA, I.D.; SHCHUKINA, M.N.(1966a). Compounds with potential antitubercular activity XI. Synthesis of some derivatives of 2-aminobenzoxazole., *Khim. Geterotsikl. Soedin., Akad. Nauk Latv. SSR.*, 2: 205-211, Ref : CA : 65 : 2241b, 1966.
- SYCHEVA, T.P.; KISELEVA, I.D.; SHCHUKINA, M.N.(1966b) Compounds with potential antitubercular activity. XIII. N-(benzoxazol-2-yl)-N'- phenylthioureas., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 5: 687-689, Ref : CA : 66 : 104937q, 1967.
- SYCHEVA, T.P.; KISELEVA, I.D.; SHCHUKINA, M.N.(1967) Compounds with potential antitubercular activity . XIV. Benzoxazol-2-yl hydrazines., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1: 43-47, Ref : CA : 67 : 64274h, 1967.
- SYCHEVA, T.P.; SHCHUKINA, M.N.(1965). Compounds with potential antitubercular activity X. Derivatives of Benzoxazole-2- carboxylic acid., *Biol. Aktivn Soedin, Akad Nauk SSSR* , 46-51, Ref : CA : 64 : 6633d, 1966.
- ŞENER, E.; ÖZDEN, S.; YALÇIN, İ.; ÖZDEN, S.; ÖZDEN, T.; AKIN, A.; YILDIZ, S.(1986a). 2-(p-Sübstütüefenil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatması ve mikrobiyolojik etkileri-I., *FABAD, J. Pharm. Sci.*; 11: 190-202.
- ŞENER, E.; TEMİZ, Ö.; ÖREN, İ.; YALÇIN, İ.; AKIN, A.; UÇARTÜRK, N.(1995). Synthesis, antibacterial activity and QSAR's of some 5-substituted-2-(p-substitutedbenzyl)benzoxazoles using the Free-Wilson Analysis., *A. Ü. Ecz. Fak. Der.*, 24(1): 10-20.
- ŞENER, E.; TURGUT, H.; YALÇIN, İ.; ÖREN, İ.; TÜRKER, L.; ÇELEBİ, N.; AKIN,A.(1994). Structure-activity relationships of some antimicrobial 5-substituted-2-(3-pyridyl)benzoxazoles using quantum-chemical calculations., *Int. J. Pharm.*, 110: 109 - 115.

- ŞENER, E.; YALÇIN, İ.; AKIN, A. and NOYANALPAN, N.(1987b). Antifungal activity of 2-benzylbenzoxazole derivatives and QSARs by Free- Wilson analysis.; *Gazi Ecz. Fak. Der.*; 4: 1 - 9.
- ŞENER, E.; YALÇIN, İ.; ÖZDEN, S.; ÖZDEN, T.(1986b). The quantitative structure activity relationships of antibacterial avtivate 2-(p-substitutedphenyl)benzoxazole derivatives against gram(-) bacteria using the combinations of some hydrofobic, electronic and steric parameters., *Gazi Ecz. Fak. Der.*; 2(2): 133 - 142.
- ŞENER, E.; YALÇIN, İ.; ÖZDEN, S.; ÖZDEN, T.(1986c). The quantitative structure activity relationships of antibacterial avtivate 2-(p-substitutedphenyl)benzoxazole derivatives against *Candida albicans* using the combinations of some hydrofobic, electronic and steric parameters., : *Ank. Ecz. Fak. Der.* , 16: 24 - 30.
- ŞENER, E.; YALÇIN, İ.; ÖZDEN, S.; ÖZDEN, T.(1987a). Synthesis and Antimicrobial Activities of 5-Amino-2-(p-substituted-phenyl)benzoxazole derivatives.; *Doğa Bil. Der.*, 11(3): 391 - 395.
- ŞENER, E.; YALÇIN, İ.; ÖZDEN, S.; ÖZDEN, T.; AKIN, A.; YILDIZ, S.(1987c). The Antifungal Activity of 2-(p-substituted-phenyl)oxazolo(4,5-b)pyridine derivatives Against *Candida albicans* and The Quantitative Structure-Activity Relationships. ; *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 12: 281 - 288.
- ŞENER, E.; YALÇIN, İ.; SUNGUR, E.(1991). QSAR of some Antifungal Benzoxazoles and Oxazolo(4,5-b)pyridines against *C. albicans*., *Quant. Struct.-Act. Relat.* 10: 223 - 228.
- ŞENER, E.; YALÇIN, İ.; TEMİZ, Ö.; AKIN, A.(1992). The synthesis and micrpbiological activity of 5-substituted-2-(p-substitutedbenzyl) benzoxazoles against an enteric gram-negative rod., XII th. International Symposium on Medicinal Chemistry, Switzerland, p:200.
- ŞENER, E.; YALÇIN, İ.; TEMİZ, Ö.; ÖREN, İ.; AKIN, A.; UÇARTÜRK, N.(1997). Synthesis and structure-activity relationships of some 2,5-disubstituted benzoxazoles and benzimidazoles as antimicrobial agents., *Il Farmaco*, 52(2): 99-103.
- TAKEUCHI, Y.; SAKAGAWA, K.; KUBO, M.; YAMATO, M.(1986). One-flask synthesis of sulfides from alcohols and alkyl halides using benzoxazoline-2-thione., *Chem. Pharm. Bull.*, 34(3): 2985-2993.
- TAMM, I.; BABLANIAN, R.; NEMES, M.M.; SHUNK, C.H.; ROBINSON, F.M.; FOLKERS, K.(1961). Relationship between structure of Benzimidazole Derivatives and selective virüs Inhibitory Activity.; *J. Exp. Med.*, 113: 625 - 655.
- TAMM, I.; EGGERS, H.J.(1963). Specific Inhibition of Replication of Animal Viruses.; *Science*, 142: 24 - 33.
- TAMM, I.; EGGERS, H.J.; BABLANIAN, R.; WAGNER, A.F.; FOLKERS, K.(1969). Structural Requirements of Selective Inhibition of Enteroviruses by 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole and Related compounds., *Nature*, 223: 785 - 788.

- TAUER, E.; GRELLMANN, K.H.(1981). Photochemical and thermal reactions of aromatic schiff bases., *J. Org. Chem.*, **46**: 4252-4258.
- TAYLOR, E.C.; KATZ,A.; ALVARADO, S.I.(1986). Thallium in organic synthesis 65. A novel synthesis of benzoxazoles from anilides., *J. Org. Chem.*, **51**: 1607-1609.
- TEMİZ, Ö.(1991). 5-Metil-2-(p-sübstüebenzil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatması ve mikrobiyolojik etkileri., A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- TEMİZ, Ö.; ŞENER, E.(1992). Mikrobiyolojik etkili benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevleri., *A. Ü. Ecz. Fak. Derg.*, **21**(1-2): 36-52.
- TERASHIMA, M.; ISHII, M.(1982). A Facile Synthesis of 2-substituted Benzoxazoles.; *Synthesis*, **6**: 484 - 485.
- TSUCHIYA, T.; TONAKA, A.; FUKUOKA, M.; SATO, M.; YAMAHA, T.(1987). Metabolism of thiabendazole and teratogenic potential of its metabolites in pregnant mice., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**(7): 2985-2993.
- TÜRKER, L.; ŞENER, E.; YALÇIN, İ.; AKBULUT, U.; KAYALIDERE, I.(1990). QSAR of some antifungal active benzoxazole using the quantum chemical parameters.; *Sci. Pharm.*, **58**: 107 - 113.
- UEKI, M.; UENO, K.; MIYADOH, S.; ABE, K.; SHIBATA, K.; TANIGUCHI, M.(1993). UK-1, A novel cytotoxic metabolite from Streptomyces sp. 517- 02. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation, Physico-chemical and Biological Properties.; *J. Antibiot.*, **46**(7): 1089 - 1094.
- ULBRICHT, H.(1987). 2-Amino-oxazole als potentielle H-brückenbilder in der virostaticaforschung., *Pharmazie*, **42**(9): 598-601.
- UNGER, S.H.; HANSCH, C.(1973). On model building in structure-activity relationships. A reexamination of adrenergic blocking activity of β -halo- β -arylalkylamines., *J. Med. Chem.*, **16**(7): 745-749.
- UV ATLAS(1971). Organischer Verbindungen, Vol: 5, H 6 / 1.
- VARMA, R.; VERMA, K.(1988). Synthesis of 3-aminomethyl-5-choloro-6-methylbenzoxazoline-2-thione/ones as potential antimicrobial agents., *Indian J. Chem.*, **27B**: 698-700.
- WAGNER, E.C.(1940). Some reactions of amidines as ammon-carboxylic.; *J. Org. Chem.*, **5**: 133-141.
- WAGNER, G.; EPPNER, B.(1980). Synthesis of 2-(4-Amidinophenyl)benzofuran, -benzoxazole and benzothiazole as well as of 2-(4-Amidinobenzyl)benzoxazole., *Pharmazie*, **35**: 285 - 288.
- WAGNER, H.W.; VONDERBANK, H.(1949). Tuberculostatic effect of primary amines.; *Z. ges. exptl. Med.* **115**: 66-81, Ref : CA : 44 : 9070g, 1950.

- WAGNER-JAUREGG, T.; WAGNER, W.H.; VONDERBANK, H.(1949). Über die Hemmwirkung einliger Amine auf das Wachstum von Tuberkelbazillen.; *Die Naturwissenschaften*, **36**: 30.
- WAMHOFF, H.; MATERNE, C.(1973). Zur Synthese von ..2-Thiazoliny-, ..2- Oxazoliny-, Benzoxazolyl- und Perimidiny-2-essigsäure- äthylestern.; *Liebigs Ann. Chem.*, **573** - 577.
- WEIDINGER, H.; KRANZ, J.(1964). Synthesen mit Imidsaureestern, IV. Synthesen mit oxaldiimidsaure-dialkylestern., *Chem. Ber.*, **97**: 1599-1608.
- WINKELMANN, E.; RAETHER, W.; SINHARAY, A.(1978). A chemotherapeutically active nitro compounds .; *Arzneim. Forsch.*, **28**(1): 351 - 366.
- WITKOP, B.; PATRICK, J.B.(1952). Acid- and Base- catalyzed Rearrangements of a Ring-Chain Tautomeric Ozonide.; *J. Ame. Chem. Soc.*, **74**: 3861 - 3866.
- WOLFF, W.; BARTELS, H.; BRANDES, J.; HELD, M.(1969). Verfahren zur Herstellung substituierter Benzoxazole.; Ger. Offen., 1,939,072 31 Juli .
- WRIGHT, J.B.(1972). The Synthesis of Benzoxazole-5-acetic Acid Derivatives.; *J. Heterocyc. Chem.*, **9**: 681 - 682.
- YALÇIN, İ.; ÖREN, İ.; ŞENER, E.; AKIN, A.; UÇARTÜRK, N.(1992). The synthesis and the structure-activity relationships of some substituted benzoxazoles, oxazolo(4,5-b)pyridines, benzothiazoles and benzimidazoles as antimicrobial agents.; *Eur. J. Med. Chem.*, **27**: 568 - 573.
- YALÇIN, İ.; ŞENER, E.(1993). QSARs of some novel antibacterial benzimidazoles, benzoxazoles, and oxazolopyridines against an enteric gram-negative rod; *K. pneumoniae.*, *Int. J. Pharm.*, **98**: 1 - 8.
- YALÇIN, İ.; ŞENER, E.; ÖREN, İ.(1995). Activity contributions of some novel isosteric heterocyclics in nosocomial infection caused by gram-negative rod using the Free-Wilson analysis., 1995 Gordon Conference on QSAR's., Texas.
- YALÇIN, İ.; ŞENER, E.; ÖREN, İ.(1992). QSAR of some antibacterial active isosteric heterocyclic compounds against an enterobacter., Trends in QSAR and Molecular Modelling: Wermuth, C.G.(Ed), France, p:570-572.
- YALÇIN, İ.; ŞENER, E.; ÖREN, İ.; TEMİZ, Ö.(1995). Determination of the activity contributions of some novel isosteric heterocyclics against an enteric gram-negative rod using the Free-Wilson analysis., QSAR and Molecular Modelling: Concepts, computational tools and biological applications., F. Sanz, J. Giraldo, F. Manaut (Eds), Spain, p:147-151.
- YALÇIN, İ.; ŞENER, E.; ÖZDEN, T.(1985). 2-(p- Sübstiüefenil)oksazolo(4,5-b)piridin Türevlerinin sentez ve yapı açıklamaları.; *Ank. Ecz. Fak. Der.* , **15**: 69 - 78.
- YALÇIN, İ.; ŞENER, E.; ÖZDEN, S.; AKIN, A.; YILDIZ, S.(1987a). 2-(p-Sübstiüefenil)-oksazolo(4,5-b)piridin Türevlerinin *Streptococcus faecalis* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı Antibakteriyal etkileri ve Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri.; *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **12**: 213 - 221.

- YALÇIN, İ.; ŞENER, E.; ÖZDEN, T.; AKIN, A.; YILDIZ, S.(1988). The Antibacterial Activity of 2-Phenyloxazolo(4,5-b)pyridine Derivatives Against Gram (-) Bacteria and The Quantitative Structure-Activity Relationships.; *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 13: 441 - 449.
- YALÇIN, İ.; ŞENER, E.; ÖZDEN, T.; ÖZDEN, S.(1987b). The quantitative structure activity relationships of antibacterial avtivité 2-(p-substitutedphenyl)benzoxazole derivatives against gram (+) bacteria using the combinations of some hydrofobic, electronic and steric parameters., : *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 12: 48 - 55.
- YALÇIN, İ.; ŞENER, E.; ÖZDEN, T.; ÖZDEN, S.; AKIN, A.(1990). Synthesis and microbiological activity of 5-methyl-2-[p-substituted phenyl]benzoxazoles.; *Eur. J. Med. Chem.*, 25: 705 - 708.
- YALÇIN, İ.; ŞENER, E.; ÖZDEN, S.; ÖZDEN, T.; AKIN, A.; YILDIZ, S.(1986). 5-Kloro-2-(p-sübstütüefenil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı açıklamaları ve mikroblyolojik etkileri-II., *FABAD, Farm. Bil. Der.*; 11: 257 - 269.
- YAMATO, M.; HASHIGAKI, K.; ISHIKAWA, S.; KOKUBU, N.; INOUE, Y.; TSURUO, T.(1985). Synthesis and antitumor activity of tropolone derivatives,2., *J. Med. Chem.*, 28: 1026-1031.
- YAMATO, M.; TAKEUCHI, Y.; HASHIGAKI, K.; HIROTA, T.(1983a). Reaction of Benzoxazoline-2-thiones with Alkyl Halides.; *Chem. Pharm. Bull.*, 31(2): 733 - 736.
- YAMATO, M.; TAKEUCHI, Y.; HATTORI, K.; HASHIGAKI, K.(1983b). A new method for the Preparation of 2-Alkoxybenzoxazoles.; *Chem. Pharm. Bull.*, 31(11): 3946 - 3950.
- YAMATO, M.; TAKEUCHI, Y.; HATTORI, K.; HASHIGAKI, K.(1984). A new method for the preparation of 2-(alkylamino)benzoxazoles and 2-(alkylimino) benzoxazolines., *Chem. Pharm. Bull.*, 32(8): 3053-3060.
- ZHUANG, Z.P.; KUNG, M.P.; CHUMPRADIT, D.; MU, M.; KUNG, F.H.(1994). Derivatives 4-(2'-methoxyphenyl)-1-(2'-(N-2"-pyridinyl-p-iodobenzamido)ethyl)piperazine (p-MPPI) as 5HT_{1A} ligands., *J. Med. Chem.*, 37: 4572-4575.
- ZWAN, M.V.; HARTNER, F.; REAMER, R.; TULL, R.(1978). A new reaction of aminoacids: Conversion to benzoxazoles., *J. Org. Chem.*, 43(3): 509-511.

ÖZGEÇMİŞ

1968 yılında Ankara'da doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimimi sırasıyla Ankara Fatih İlkokulu ve Ankara Halide Edip Lisesi'nde tamamlayarak, 1985 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne girdim ve 1989 yılında mezun oldum. Aynı yıl A. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans programına başladım ve 1 yıl sonra aynı anabilim dalına Araştırma Görevlisi olarak atandım . 1991 yılında " 5-Metil-2-(p-sübstitübenzil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatması ve mikrobiyolojik etkileri " isimli Yüksek Lisans tezini tamamladım. 1992 yılında Doktora programına başladım. Halen Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak görevimi sürdürmekteyim.