

163982

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ 2-FENİL/BENZİL BENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN ve
OLASI METABOLİTLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI, MİKROBİYOLOJİK ETKİLERİ ve
MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI**

Tuğba ERTAN

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İlkey YILDIZ**

2005-ANKARA

**Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Yüksek Lisans Programı**

Çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08.07.2005



**Prof.Dr.İsmail YALÇIN
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Faköltesi
Jüri Başkanı**



**Prof.Dr.Esin AKI-ŞENER
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Faköltesi**



**Prof.Dr.Seyhan ERSAN
Gazi Üniversitesi
Eczacılık Faköltesi**



**Prof.Dr.İlkay YILDIZ
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Faköltesi**



**Doç.Dr.Özlem TEMİZ ARPACI
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Faköltesi**

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	viii
Tablo, Şekil ve Spektrumlar	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Giriş ve Amaç	1
1.2. Genel Bilgiler	7
1.2.1. Kemoterapötik Etkili Benzamid ve Benzenasetamid Türevleri	7
1.2.1.1. Antibakteriyel Etkili Benzamid ve Benzenasetamid Türevleri	7
1.2.1.2. Antifungal Etkili Benzamid ve Benzenasetamid Türevleri	14
1.2.1.3. Antihelmentik Etkili Benzamid ve Benzenasetamid Türevleri	16
1.2.1.4. Antitümör Etkili Benzamid ve Benzenasetamid Türevleri	17
1.2.1.5. Antiviral Etkili Benzamid ve Benzenasetamid Türevleri	22
1.2.2. Kemoterapötik Etkili Benzoksazol Türevleri	23
1.2.2.1. Antibakteriyel Etkili Benzoksazol Türevleri	23
1.2.2.2. Antifungal Etkili Benzoksazol Türevleri	53
1.2.2.3. Antihelmentik Etkili Benzoksazol Türevleri	63
1.2.2.4. Antitümör Etkili Benzoksazol Türevleri	67
1.2.2.5. Antiviral Etkili Benzoksazol Türevleri	72
1.2.3. N-(2-Hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid Türevlerinin Sentez Yöntemleri	79
1.2.3.1. Açıl Halojenürler ve 2-Aminofenol Türevlerinin Kondensasyonu ile Sentezleri	79
1.2.3.2. 2-Aminofenol Türevlerinin Selektif Açılasyon Katalizörleriyle Sentezleri	81
1.2.3.3. Aromatik Halojenür Bileşikleri ve 2-Aminofenol'ün Paladyum Katalize Karbonilasyon Reaksiyonu ile Sentezleri	83
1.2.3.4. Hidroliz Yolu ile Sentezleri	84
1.2.3.5. Termal Dekompozisyon Yolu ile Sentezleri	86
1.2.3.6. Aminoliz Yolu ile Sentezleri	86

1.2.3.7.	Nitro Bileşiklerinin Redüksiyonu ve Redüktif Açılması Yolu ile Sentezleri	87
1.2.3.8.	Nitrozamid ve 2-Aminofenol'ün Reaksiyonu ile Sentezleri	88
1.2.3.9.	N-Hidroksi-N-fenilbenzamid Yapısında Transhidroksilasyon Reaksiyonu ile Sentezleri	89
1.2.3.10.	N-Süstitüe-4-nitrobenzamidlerin Alkenlerle Reaksiyonu ile Sentezleri	90
1.2.3.11.	Benzofenon(E)oksimin Fotodegradasyonu ile Sentezleri	91
1.2.3.12.	2-Nitrofenil Benzileter Türevlerinin Fotolizi ile Sentezleri	92
1.2.3.13.	Azoarenlerin Tribüttilin Hidrürle Reaksiyonu ile Sentezleri	93
1.2.4.	Benzoksazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri	93
1.2.5.	Metabolizma Çalışmaları	109
2.	MATERYAL ve METOD	115
2.1.	Materyal	115
2.1.1.	Kullanılan Araç ve Gereçler	115
2.1.2.	Kullanılan Kimyasal Maddeler	115
2.2.	Metod	116
2.2.1.	Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma Yöntemleri	116
2.2.1.1.	Elde Edilen 4-Süstitüe-N-(2-hidroksi-4(veya 5)-nitrofenil) Benzamid ve Benzenasetamid Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Metod 1)	116
2.2.1.2.	Elde Edilen 4-Süstitüe-N-(2-hidroksi-4(veya 5)-aminofenil) Benzamid ve Benzenasetamid Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Metod 2)	118
2.2.1.2.1.	Nikel(II)klorür ve Zn ile Redüksiyon (Metod 2A)	118
2.2.1.2.2.	Palladyum-karbon ve H ₂ Gazı ile Redüksiyon (Metod 2B)	119
2.2.1.3.	Elde Edilen 2-(4-Süstitüefenil)-5(veya 6)-nitrobenzoksazol ve 2-(4-Süstitübenzil)-5(veya 6)-nitrobenzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Metod 3)	121

2.2.1.4.	Elde Edilen 2-(4-Sübstittüefenil)-5(veya 6)-aminobenzoksazol ve 2-(4-Sübstittüebenzil)-5(veya 6)-aminobenzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Metod 4)	122
2.2.1.4.1.	Nikel(II)klorür ve Zn ile Redüksiyon (Metod 4A)	122
2.2.1.4.2.	Palladyum-karbon ve H ₂ gazı ile Redüksiyon (Metod 4B)	123
2.2.2.	Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri	124
2.2.2.1.	Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektral Analizleri	124
2.2.2.2.	Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H-NMR Spektral Analizleri	125
2.2.2.3.	Sentezlenen Bileşiklerin Mass Spektral Analizleri	126
2.2.2.4.	Sentezlenen Bileşiklerin Elementel Analizleri	129
2.2.3.	Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki Tayini Yöntemleri	129
2.2.3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etkilerinin İncelenmesinde Kullanılan Mikroorganizmalar ve Özellikleri	131
2.2.3.1.1.	<i>Staphylococcus aureus</i>	131
2.2.3.1.2.	<i>Bacillus subtilis</i>	131
2.2.3.1.3.	<i>Escherichia coli</i>	132
2.2.3.1.4.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	132
2.2.3.1.5.	<i>Candida albicans</i>	133
3.	BULGULAR	134
3.1.	Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları	134
3.1.1.	4- <i>tert</i> -Bütil-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzamid (A ₁)	134
3.1.2.	N-(2'-Hidroksi-4'-nitrofenil)benzamid (A ₂)	135
3.1.3.	4-Floro-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzamid (A ₃)	136
3.1.4.	4-Bromo-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzamid (A ₄)	138
3.1.5.	4-Etil-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzamid (A ₅)	140
3.1.6.	N-(2'-Hidroksi-5'-nitrofenil)benzamid (A ₆)	142
3.1.7.	4-Etil-N-(2'-hidroksi-5'-nitrofenil)benzamid (A ₇)	143
3.1.8.	4-Floro-N-(2'-hidroksi-5'-nitrofenil)benzamid (A ₈)	146
3.1.9.	4-Bromo-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzenasetamid (A ₉)	148
3.1.10.	4-Kloro-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzenasetamid (A ₁₀)	149

3.1.11. 4-Metil-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzenasetamid (A ₁₁)	150
3.1.12. 4-Floro-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzenasetamid (A ₁₂)	153
3.1.13. 4-Metil-N-(2'-hidroksi-5'-nitrofenil)benzenasetamid (A ₁₃)	156
3.1.14. 4-Floro-N-(2'-hidroksi-5'-nitrofenil)benzenasetamid (A ₁₄)	159
3.1.15. N-(2'-Hidroksi-4'-aminofenil)benzamid (A ₁₅)	161
3.1.16. 4-Floro-N-(2'-hidroksi-4'-aminofenil)benzamid (A ₁₆)	162
3.1.17. 4-Bromo-N-(2'-hidroksi-4'-aminofenil)benzamid (A ₁₇)	164
3.1.18. 4-Etil-N-(2'-hidroksi-4'-aminofenil)benzamid (A ₁₈)	167
3.1.19. N-(2'-Hidroksi-5'-aminofenil)benzamid (A ₁₉)	170
3.1.20. 4-Etil-N-(2'-hidroksi-5'-aminofenil)benzamid (A ₂₀)	173
3.1.21. 4-Floro-N-(2'-hidroksi-5'-aminofenil)benzamid (A ₂₁)	176
3.1.22. 4-Bromo-N-(2'-hidroksi-4'-aminofenil)benzenasetamid (A ₂₂)	179
3.1.23. 4-Kloro-N-(2'-hidroksi-4'-aminofenil)benzenasetamid (A ₂₃)	182
3.1.24. 4-Metil-N-(2'-hidroksi-4'-aminofenil)asetmid (A ₂₄)	183
3.1.25. 4-Floro-N-(2'-hidroksi-4'-aminofenil)benzenasetamid (A ₂₅)	186
3.1.26. 4-Metil-N-(2'-hidroksi-5'-aminofenil)asetmid (A ₂₆)	189
3.1.27. 4-Floro-N-(2'-hidroksi-5'-aminofenil)benzenasetamid (A ₂₇)	192
3.1.28. 2-(4- <i>tert</i> -Bütilfenil)-6-nitrobenzoksazol (B ₁)	195
3.1.29. 2-Fenil-6-nitrobenzoksazol (B ₂)	197
3.1.30. 2-(4-Florofenil)-6-nitrobenzoksazol (B ₃)	198
3.1.31. 2-(4-Bromofenil)-6-nitrobenzoksazol (B ₄)	201
3.1.32. 2-(4-Etilfenil)-6-nitrobenzoksazol (B ₅)	203
3.1.33. 2-Fenil-5-nitrobenzoksazol (B ₆)	206
3.1.34. 2-(4-Etilfenil)-5-nitrobenzoksazol (B ₇)	207
3.1.35. 2-(4-Florofenil)-5-nitrobenzoksazol (B ₈)	210
3.1.36. 2-(4-Bromobenzil)-6-nitrobenzoksazol (B ₉)	212
3.1.37. 2-(4-Klorobenzil)-6-nitrobenzoksazol (B ₁₀)	214
3.1.38. 2-(4-Florobenzil)-6-nitrobenzoksazol (B ₁₁)	216
3.1.39. 2-(4-Metilbenzil)-5-nitrobenzoksazol (B ₁₂)	218
3.1.40. 2-(4-Florobenzil)-5-nitrobenzoksazol (B ₁₃)	220
3.1.41. 2-(4- <i>tert</i> -Bütilfenil)-6-aminobenzoksazol (B ₁₄)	222
3.1.42. 2-(4-Florofenil)-6-aminobenzoksazol (B ₁₅)	224

3.1.43. 2-(4-Bromofenil)-6-aminobenzoksazol (B ₁₆)	227
3.1.44. 2-(4-Etilfenil)-6-aminobenzoksazol (B ₁₇)	229
3.1.45. 2-Fenil-5-aminobenzoksazol (B ₁₈)	232
3.1.46. 2-(4-Etilfenil)-5-aminobenzoksazol (B ₁₉)	233
3.1.47. 2-(4-Florofenil)-5-aminobenzoksazol (B ₂₀)	234
3.1.48. 2-(4-Bromobenzil)-6-aminobenzoksazol (B ₂₁)	236
4. MOLEKÜLER MODELLEME	238
5. TARTIŞMA	245
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	253
ÖZET	255
SUMMARY	256
KAYNAKLAR	257
ÖZGEÇMİŞ	287

Tezimin hazırlanmasında ve çalışmalarım sırasında her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle bana her zaman yol gösteren, tez danışmanım sevgili hocam Sayın Prof. Dr. İlkay YILDIZ'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖNSÖZ

Çalışmalarım sırasında bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan A.Ü.E.F. Dekanı Sayın Prof. Dr. Seçkin Özden'e, Meslek Bilimleri Bölümü Başkanı Sayın Prof. Dr. Esin Şener'e, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Önceki Dönem Başkanı Sayın Prof. Dr. İsmail Yalçın ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yeni Dönem Başkanı Sayın Prof. Dr. Doğu Nebioğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Özlem Temiz Arpacı, Doç. Dr. Oya Bozdağ Dünder, Dr. Betül Tekiner Gülbaş, Uzm. Ecz. Sabiha Alper Hayta ve Ecz. Berk Zafer'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında ve çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olup, desteğini ve yardımını hiç esirgemeyen Ecz. Kayhan Bolelli'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aletsel Analiz çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hakan Göker'e teşekkürlerimi sunarım.

Enstrümantel Analiz çalışmaları sırasında yardımlarını aldığım Uzm.Ecz Mehmet Alp'e ve yine çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Uzm.Ecz. Hacer Karataş'a teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman ilgi ve desteklerini gördüğüm A.Ü.E.F. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ve Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma ve tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tüm çalışmalarım sırasında desteğini esirgemeyen arkadaşım Uzm. Ecz Burcu Doğan'a teşekkürlerimi sunarım.

Mikrobiyolojik çalışmaların yapılmasında yardımcı olan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ufuk Abbasoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (Proje No: 2005-0803049) ve Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü (Proje No: 2001K-120-240(110))'ne teşekkürlerimi sunarım.

Varlıklarıyla bana güç veren, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olan çok sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olduklarını ve daima öyle kalacaklarını bildiğim ve ikinci ailem olarak kabul ettiğim arkadaşlarım Gamze Babur ve Çiğdem Erarslan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

TABLO, ŞEKİL ve SPEKTRUMLAR

1. Şekiller

Şekil 1.1.	Benzoksazol türevlerinin major metabolizma ürünleri.	4
Şekil 1.2.	L-696-229'un metabolizması (Balani ve ark., 1992; Balani ve ark., 1994).	77
Şekil 1.3.	Selektif açılasyon katalizörü ile N-(2-hidroksifenil)benzamid sentezi.	81
Şekil 1.4.	2-Süstittle-5-nitro-N-(2-hidroksifenil)benzamid türevlerinin sentezi.	85
Şekil 1.5.	Benzoksazol yapısının KOH çözeltisinde ısıtılması ile benzamid eldesi.	85
Şekil 1.6.	Nitrobenzen <i>orto</i> -süstittle ester türevlerinin titanosendiklorür ile indirekt elektoredüksiyonuyla N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid sentezi.	87
Şekil 1.7.	<i>o</i> -Nitrofenolün redüktif açılasyonu ile N-(2-hidroksifenil)benzamid sentezi.	88
Şekil 1.8.	Benzoksazol halka sisteminin <i>o</i> -aminofenol ile asit anhidrit, amidin, açıl klorür ve amidlerden hareketle eldesi.	93
Şekil 1.9.	Benzoksazol halka sisteminin <i>o</i> -aminofenol ile nitrillerden hareketle eldesi.	94
Şekil 1.10.	2-Fenilbenzoksazol eldesi.	95
Şekil 1.11.	2-Amino ve 2-benzoilaminobenzoksazol sentezi.	95
Şekil 1.12.	Benzoksazol-2-karboksilik asit metil esteri sentezi.	97
Şekil 1.13.	2-Klorobenzoksazolden hareketle 2-aril/alkilaminobenzoksazol türevi bileşiklerin sentezi.	101
Şekil 1.14.	Schiff bazından hareketle 2-süstittle benzoksazol sentezi.	103
Şekil 1.15.	Benzaldehitten hareketle 2-fenilbenzoksazol sentezi.	103
Şekil 1.16.	Bisbenzoksazol türevlerinin sentezi.	105
Şekil 1.17.	Polifosforik asit varlığında benzoik asit ve <i>o</i> -aminofenolden hareketle 2-fenilbenzoksazol yapısının oluşum mekanizması.	105
Şekil 1.18.	2-Süstittlebenzoksazol türevlerinin eldesi.	106
Şekil 1.19.	Benzoksazol türevlerinin glukuronik asit konjugatları (Bray ve ark., 1952; Conney ve ark., 1963; Plampin ve Clain, 1963).	110
Şekil 1.20.	Benzoksazol türevlerinin sülfat konjugatları (Balani, 1992).	110
Şekil 4.1.	Hipotez 1'i oluşturmak için kullanılan öncü bileşikler.	233
Şekil 4.2.	<i>C. albicans</i> 'a karşı aktif amid türevi bileşiklerinden elde edilen hipotez 1 ve bileşikler.	233
Şekil 4.3.	Hipotez 1 ile flukonazolun eşleştirilmiş görüntüsü.	234
Şekil 4.4.	Hipotez 1 ile ketokonazolun eşleştirilmiş görüntüsü.	234
Şekil 4.5.	Hipotez oluşturmak için kullanılan öncü bileşikler.	235
Şekil 4.6.	<i>C. albicans</i> 'a karşı aktif benzoksazol türevi bileşiklerinden elde edilen hipotez 2 ve bileşikler.	236
Şekil 4.7.	Hipotez 2 ile flukonazolun eşleştirilmiş görüntüsü.	236
Şekil 4.8.	Hipotez 2 ile ketokonazolun eşleştirilmiş görüntüsü.	237
Şekil 4.9.	A7 ile hipotez 2 nin eşleştirilmiş şekli.	237
Şekil 5.1.	Hipotez 1 ile hipotezi oluşturan amid türevi bileşikler.	244
Şekil 5.2.	Hipotez 2 ile hipotezi oluşturan benzoksazol türevi bileşikler.	244
Şekil 5.3.	A7 kodlu bileşik ile hipotez 2'nin eşleştirilmiş şekli.	245

2. Tablolar

Tablo 1.1.	Antibakteriyel etkileri incelenen N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevleri ile ppm olarak MİK değerleri (Linfield ve ark., 1983).	8
Tablo 1.2.	Antimikrobiyal etkisi incelenen N-(2-hidroksi-5-sübstittüfenil)benzasetamid, fenoksiasetamid ve tiyofenoksiasetamid (5a-k) türevi bileşiklerin MİK değerleri.	9
Tablo 1.3.	Antibakteriyel etkileri incelenen N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevleri ve antibakteriyel etki değerleri (µg/ml olarak MİK değerleri) (Şener ve arkadaşları 2000).	10
Tablo 1.4.	Antibakteriyel etkileri incelenen N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevleri ve antibakteriyel etki değerleri (µg/ml olarak MİK değerleri) (Şener ve arkadaşları 2002).	11
Tablo 1.5.	N-(2-hidroksi-4-nitrofenil)-p-sübstittü benzamid ve fenilasetamid türevi bileşiklerin µg/ml olarak MİK değerleri.	13
Tablo 1.6.	Antimikrobiyal etkisi incelenmiş N-(2-hidroksi-4-nitrofenil)-p-sübstittü benzamid ve fenilasetamid türevi bileşikler ile onların siklik analogları olan benzoksazoller.	14
Tablo 1.7.	Benzamid türevi bileşiklerin histon deasetilaz enzimine karşı inhibitör etkileri (µg/ml) (Suzuki ve ark., 1999).	21
Tablo 1.8.	Antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri.	23
Tablo 1.9.	Bilinen kalsimisin antibiyotikler.	25
Tablo 1.10.	Kalsimisin ve türevleri (Prudhomme ve ark., 1986; Ören ve Yalçın, 1992).	27
Tablo 1.11.	Demetil (C-11) cezomisinin çeşitli bakteri kültürlerinde % 50 büyüme inhibisyonu (IC ₅₀) olarak belirlenmiş antibakteriyel aktivitesi.	28
Tablo 1.12.	Antibakteriyel etkileri incelenen 5-sübstittü-2-(p-sübstittüfenil) benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK (µg/ml) değerleri.	30
Tablo 1.13.	Antibakteriyel etkileri incelenen 5-sübstittü-2-(p-sübstittübenzil) benzoksazol türevleri ve saptanan MİK (µg/ml) değerleri (Temiz, 1991).	32
Tablo 1.14.	2,5-disübstittü-benzoksazol (4a-f), 2-sübstittü-oksazolo(4,5-b)piridin (5a, b), benzotiyazol (6a, b) ve benzimidazol (7a,b) türevi bileşikler ve MİK (µg/ml)değerleri	33
Tablo 1.15.	Antibakteriyel etkileri incelenen benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri ve saptanan MİK (µg/ml) değerleri (Yalçın ve ark., 1992).	34
Tablo 1.16.	Antibakteriyel etkileri araştırılan 2,5-disübstittübenzoksazol ve analogu olan benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK (mµ/ml) değerleri (Şener ve ark., 1997; Ören ve ark., 1998).	38
Tablo 1.17.	Antibakteriyel etkileri araştırılan 5(6)metil-2-sübstittübenzoksazol ve analogu olan benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK (mµ/ml) değerleri (Ören ve ark., 1997).	40
Tablo 1.18.	Antimikrobiyal aktivitesi incelenmiş 5-sübstittü-2-(5-sübstittüfuril/tiyenil) benzoksazol ve benzimidazol türevleri.	41
Tablo 1.19.	Antibakteriyel etkisi incelenmiş sefalosporin türevleri (Jung ve ark., 1991).	42
Tablo 1.20.	Sefalosporin türevi bileşikler.	44
Tablo 1.21.	Sefalosporin türevi bileşikler.	44
Tablo 1.22.	Antibakteriyel etkileri incelenen 5- veya 6-metil-2-(2,4-distübstittüfenil) benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK (µg/ml) değerleri (Temiz ve ark., 1998).	47

Tablo 1.23.	5-benzamido ve 5-fenilasetamido sübstitüe 2-fenilbenzoksazol (Şener ve ark., 2000), 2-(p-sübstitüefenil)-5-sübstitüe karbonilamino benzoksazol türevleri (Temiz-Arpacı ve ark., 2002a; 2002c) ile N-[2-(p-sübstitüefenil)-5-benzoksazolil]-sikloheksilkarboksamid, -sikloheksilasetamid ve -sikloheksil propiyonamid türevleri ve bu türevlerin antibakteriyel (MİK) etkileri.	48
Tablo 1.24.	2-benzilsülfonil benzoksazol türevi bileşikler.	50
Tablo 1.25.	Multisübstitüe benzoksazol türevi bileşikler ve etkileri (MİK).	50
Tablo 1.26.	Benzoksazoliletoksipiperidon türevi bileşikler ve etkileri (µg/ml).	52
Tablo 1.27.	Antifungal etkisi incelenen bileşikler.	54
Tablo 1.28.	Antifungal etkileri incelenen (5-sübstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK (µg/ml) değerleri.	56
Tablo 1.29.	Antifungal etkileri incelenen benzoksazol ve analogları olan oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri ve saptanan MİK (µg/ml) değerleri (Yalçın ve ark., 1992).	58
Tablo 1.30.	Demetil (C-11) cezomisinin modifiye disk difüzyon yöntemiyle mantarların büyümesi üzerindeki inhibitör etkisi, inhibisyon zon çapı (mm) olarak verilmiştir.	62
Tablo 1.31.	Antihelmentik etkisi incelenen bileşikler.	63
Tablo 1.32.	Antihelmentik etkisi incelenen benzoksazol türevleri (Narayanan ve Haugwitz, 1976).	65
Tablo 1.33.	Antitümör etkisi incelenen N-[(p-bis(2-hidroksi(veya kloro) etil)amino)fenil]formimidoil benzoksazol ve benzotiyazol yapıları (Schulze ve ark., 1965).	68
Tablo 1.34.	Hoechst 33258 ve türevleri (Rao ve Lown, 1991).	70
Tablo 1.35.	Bazı benzoksazol ve benzotiyazol yapıları içeren cis-platin kompleksleri (Lozano ve ark., 1998).	72
Tablo 1.36.	Antiviral etkisi incelenen bileşikler	73
Tablo 1.37.	Antiviral etkisi incelenen 3-(arilmetilamino)-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on türevleri.	75
Tablo 1.38.	Antiviral etkisi incelenen 3-[(benzoksazol-2-il-metil)amino] türevleri	76
Tablo 1.39.	Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzimine karşı <i>in vitro</i> antiviral etkileri (Akbay ve ark., 2002).	78
Tablo 1.40.	Bazı benzoksazol yapılarının olası metaboliti olarak düşünülen N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevleri.	111
Tablo 1.41.	Bazı benzoksazol yapılarının olası metaboliti olarak düşünülen N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevlerinin MİK değerleri (µg/ml).	114
Tablo 2.1.	Sentezlenen benzoksazol türevi bileşiklerin olası metabolitleri olan amid türevi bileşikler.	120
Tablo 2.2.	Sentezlenen benzoksazol türevi bileşikler.	124
Tablo 5.1.	Sentezlenen bileşiklerin ve kullanılan referans ilaçların gözlenen mikrobiyolojik aktiviteleri ve MİK değerleri (µg/ml).	241

3. Spektrumlar

Spektrum 3.1.	A₃ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	137
Spektrum 3.2.	A₃ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	137
Spektrum 3.3.	A₄ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	139
Spektrum 3.4.	A₄ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	139
Spektrum 3.5.	A₅ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	141
Spektrum 3.6.	A₅ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	141
Spektrum 3.7.	A₇ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	144
Spektrum 3.8.	A₇ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	144
Spektrum 3.9.	A₇ Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu	145
Spektrum 3.10.	A₈ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	147
Spektrum 3.11.	A₈ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	147
Spektrum 3.12.	A₁₁ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	151
Spektrum 3.13.	A₁₁ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	151
Spektrum 3.14.	A₁₁ Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu	152
Spektrum 3.15.	A₁₂ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	154
Spektrum 3.16.	A₁₂ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	154
Spektrum 3.17.	A₁₂ Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu	155
Spektrum 3.18.	A₁₃ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	157
Spektrum 3.19.	A₁₃ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	157
Spektrum 3.20.	A₁₃ Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu	158
Spektrum 3.21.	A₁₄ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	160
Spektrum 3.22.	A₁₄ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	160
Spektrum 3.23.	A₁₆ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	163
Spektrum 3.24.	A₁₆ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	163
Spektrum 3.25.	A₁₇ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	165
Spektrum 3.26.	A₁₇ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	165
Spektrum 3.27.	A₁₇ Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu	166
Spektrum 3.28.	A₁₈ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	168
Spektrum 3.29.	A₁₈ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	168
Spektrum 3.30.	A₁₈ Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu	169
Spektrum 3.31.	A₁₉ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	171
Spektrum 3.32.	A₁₉ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	171
Spektrum 3.33.	A₁₉ Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu	172
Spektrum 3.34.	A₂₀ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	174
Spektrum 3.35.	A₂₀ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	174
Spektrum 3.36.	A₂₀ Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu	175
Spektrum 3.37.	A₂₁ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	177
Spektrum 3.38.	A₂₁ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	177
Spektrum 3.39.	A₂₁ Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu	178
Spektrum 3.40.	A₂₂ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	180
Spektrum 3.41.	A₂₂ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	180
Spektrum 3.42.	A₂₂ Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu	181
Spektrum 3.43.	A₂₄ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	184
Spektrum 3.44.	A₂₄ Nolu Bileşimin NMR spektrumu	184
Spektrum 3.45.	A₂₄ Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu	185
Spektrum 3.46.	A₂₅ Nolu Bileşimin IR Spektrumu	187

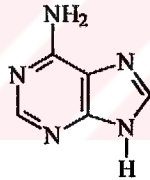
Spektrum 3.47.	A₂₅ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	187
Spektrum 3.48.	A₂₅ Nolu Bileşiğın Kütile Spektrumu	188
Spektrum 3.49.	A₂₆ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	190
Spektrum 3.50.	A₂₆ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	190
Spektrum 3.51.	A₂₇ Nolu Bileşiğın Kütile Spektrumu	191
Spektrum 3.52.	A₂₈ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	193
Spektrum 3.53.	A₂₈ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	193
Spektrum 3.54.	A₂₈ Nolu Bileşiğın Kütile Spektrumu	194
Spektrum 3.55.	B₁ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	196
Spektrum 3.56.	B₁ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	196
Spektrum 3.57.	B₃ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	199
Spektrum 3.58.	B₃ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	199
Spektrum 3.59.	B₃ Nolu Bileşiğın Kütile Spektrumu	200
Spektrum 3.60.	B₄ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	202
Spektrum 3.61.	B₄ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	202
Spektrum 3.62.	B₅ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	204
Spektrum 3.63.	B₅ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	204
Spektrum 3.64.	B₅ Nolu Bileşiğın Kütile Spektrumu	205
Spektrum 3.65.	B₇ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	208
Spektrum 3.66.	B₇ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	208
Spektrum 3.67.	B₇ Nolu Bileşiğın Kütile Spektrumu	209
Spektrum 3.68.	B₈ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	211
Spektrum 3.69.	B₈ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	211
Spektrum 3.70.	B₉ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	213
Spektrum 3.71.	B₉ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	213
Spektrum 3.72.	B₁₀ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	215
Spektrum 3.73.	B₁₀ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	215
Spektrum 3.74.	B₁₁ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	217
Spektrum 3.75.	B₁₁ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	217
Spektrum 3.76.	B₁₂ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	219
Spektrum 3.77.	B₁₂ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	219
Spektrum 3.78.	B₁₃ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	221
Spektrum 3.79.	B₁₃ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	221
Spektrum 3.80.	B₁₄ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	223
Spektrum 3.81.	B₁₄ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	223
Spektrum 3.82.	B₁₅ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	225
Spektrum 3.83.	B₁₅ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	225
Spektrum 3.84.	B₁₅ Nolu Bileşiğın Kütile Spektrumu	226
Spektrum 3.85.	B₁₆ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	228
Spektrum 3.86.	B₁₆ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	228
Spektrum 3.87.	B₁₇ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	230
Spektrum 3.88.	B₁₇ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	230
Spektrum 3.89.	B₁₇ Nolu Bileşiğın Kütile Spektrumu	231
Spektrum 3.90.	B₂₀ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	235
Spektrum 3.91.	B₂₀ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	235
Spektrum 3.92.	B₂₁ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	237
Spektrum 3.93.	B₂₁ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu	237

1. GİRİŞ

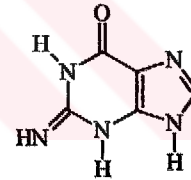
1.1. Giriş ve Amaç

Günümüzde tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar arasında antimikrobiyal etkili olanlar ilk sıralarda yer almasına rağmen (İlaç ve İlaç Kimya Endüstrisi İşverenler Sendikası, 1984), zaman içerisinde mikroorganizmaların rezistans kazanması veya istenmeyen bazı yan etkilerinin bulunması bu ilaçların kullanım alanlarını kısıtlamaktadır. Bu durum, araştırmacıları daha etkili ve geniş spektruma sahip antimikrobiyal ilaçların bulunması çalışmalarına yönlendirmektedir.

Benzoksazol halka sistemi, nükleik asitlerin yapısında yer alan pürin bazlarından adenin ve guaninin halka eşdeğerleri olarak organizmadaki biyopolimerlerle kolay etkileşebilmesi bakımından önemli bir halka sistemi olarak değerlendirilmektedir.



Formül 1.1. Adenin



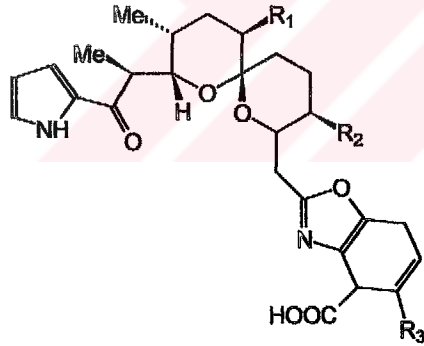
Formül 1.2. Guanin

Mikrobiyolojik aktivitenin etki mekanizmalarından biri de nükleik asit sentezinin inhibisyonudur. Bu şekilde etki gösteren bileşikler DNA ile kompleks oluşturarak deoksiguanozin kalıntılarına bağlanırlar. DNA-İlaç kompleksleri, DNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek, mRNA oluşumunu bloke ederler (Meyers ve ark., 1976). Benzoksazol halka sistemi nükleik asitlerin yapısında yer alan heterosiklik bazların yapısal benzerleri oldukları için, mikrobiyolojik aktivitelerini bu yolla gösterebilecekleri düşünülmektedir.

Daidone ve ark. 1990 yılında, heterosiklik çekirdek taşıyan yapıların potent antimikrobiyal etki gösterebileceklerini bildirmişlerdir. Yapılan araştırmalar heterosiklik yapı olarak benzoksazol çekirdeği taşıyan türevlerin antimikrobiyal etki

açısından 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; Yıldız-Ören ve ark., 2004). Günümüze kadar yapılan araştırmalar, benzoksazol halka sisteminin en fazla 2. konumundan sübstitüe edildiğini ortaya koymaktadır (Bywater ve ark., 1945). Bu konumdaki gruplar, etkiyi yönlendirirken (Bywater ve ark., 1945; Dunwell ve Evans, 1977), diğer konumlardaki grupların ise etki şiddetinde rol oynadığı düşünülmektedir (Dunwell ve ark., 1975; Evans ve ark., 1975; Dunwell ve Evans, 1977; Pedini ve ark., 1990).

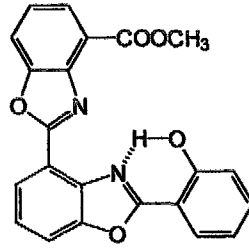
Son yıllarda *Streptomyces chartresis* NRRL suşundan biyosentez yoluyla elde edilen kalsimisin, cezomisin, X-14885A, CP61,405 ve AC7230 (Formül 1.3.) adlı bileşiklerin yapılarında benzoksazol çekirdeği bulunması ve özellikle kalsimisinin antimikrobiyal etkisinin klinik kullanıma girebilecek düzeyde olması benzoksazol halka sisteminin önemini arttırmıştır (Ören ve Yalçın, 1992; Carroll ve ark., 1993).



Kalsimisin: R₁: Me, R₂: Me, R₃: NHMe,
Cezomisin: R₁: Me, R₂: Me, R₃: H,
X-14885A: R₁: H, R₂: Me, R₃: OH,
CP61,405: R₁: H, R₂: H, R₃: OH,
AC7230: R₁: Me, R₂: Me, R₃: OH,

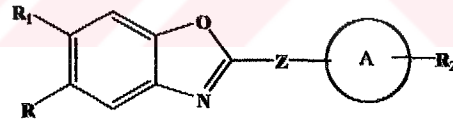
Formül 1.3. Kalsimisin türevi antibiyotikler

Ueki ve ark. tarafından, 1993 yılında *Actinomycetes* 517-02 suşundan hareketle izole edilen ve antitümör etkisi incelenen UK-1 kodlu bileşiğin de (Formül 1.4.) benzoksazol çekirdeği taşıması çalışmalarımızı bu halka sistemi üzerinde yoğunlaştırmamızın yerinde olacağını göstermiştir.



Formül 1.4. UK-1

Bu bağlamda, son yıllarda 2-[süstitüefenil / benzil / fenoksimetil/ tiyofenoksimetil / (2-feniletil) / sikloheksil / siklopentil / (2-sikloheksiletil) / (2-siklopentiletil)]-5,6-disüstitübenzoksazol türevlerinin antibakteriyel, antifungal, HIV-1 RT inhibisyon ve topoizomerez II inhibisyon aktiviteleri üzerinde oldukça yoğun araştırmalar yapılmıştır (Formül 1.5.) (Şener ve ark., 1986a, Şener ve ark., 1986b; Şener ve ark., 1987b; Yalçın ve ark., 1986; Yalçın ve ark., 1987b; Yalçın ve ark. 1991; Yalçın ve ark. 1992; Yalçın ve Şener, 1993; Şener ve ark. 1994; Ören, 1995; Yalçın ve ark., 1995a,b; Şener ve ark., 1997; Ören ve ark., 1997; Ören ve ark., 1998; Temiz ve ark., 1998; Akı-Şener ve ark. 2000; Temiz-Arpacı ve ark. 2002; Akbay ve ark., 2003; Yıldız-Ören ve ark. 2003; Yıldız-Ören ve ark. 2004; Pınar ve ark., 2004)



A = Fenil, Sikloheksil, Siklopentil

Z = —, CH₂, C₂H₄, CH₂O, CH₂S

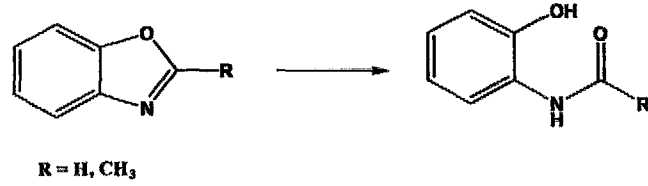
R = H, Cl, CH₃, NO₂, NH₂, COOCH₃, NHCO-Ph, NHCOCH₂-Ph, NHCOCH₂O-Ph

R₁ = H, NO₂, CH₃

R₂ = H, Cl, Br, F, NO₂, NH₂, CH₃, C₂H₅, C(CH₃)₃, OCH₃, OC₂H₅, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCOCH₃

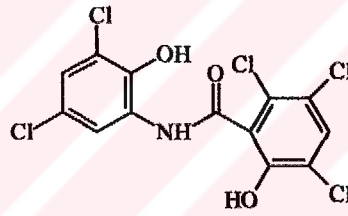
Formül 1.5. Antimikrobiyal etkisi incelenen bazı benzoksazol türevleri

Günümüze kadar benzoksazol türevlerinin metabolizmaları hakkında az sayıda araştırma yapılmıştır. Gerçekleştirilen metabolizma çalışmaları, benzoksazol halka sisteminin genellikle oksazol halkası üzerinden yarıldığını ve Faz-I reaksiyonları sonucunda oluşan amid türevlerinin major metabolitleri oluşturduğunu göstermektedir (Bray ve ark., 1952) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Benzoksazol türevlerinin major metabolizma ürünleri

Bu şekildeki amid yapılarını taşıyan moleküller incelendiğinde, N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid yapısı içeren bileşiklerin kuvvetli antifungal etki sergiledikleri Shioyoma ve Hirakawa tarafından bildirilmiştir (Shioyoma ve ark., 1974; Hirakawa ve ark., 1981). Shoeb tarafından yapılan bir araştırmada ise N-(2-hidroksifenil)benzamid türevlerinin güçlü antihelmentik aktivite gösterdiği ve günümüzde Oksiklozanid (Formül 1.6.) ismi ile bilinen N-(2-hidroksifenil)benzamid türevinin antihelmentik amaçla kullanıldığı rapor edilmiştir (Shoeb ve ark., 1978).



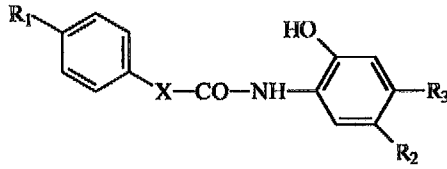
Formül 1.6. Oksiklozanid

Son yıllarda, Akı-Şener, Yalçın ve ark. tarafından bazı benzoksazol türevlerinin olası metabolitlerinin sentez ve mikrobiyolojik etki çalışmaları rapor edilmiştir (Yalçın ve ark., 1997; Akı-Şener ve ark., 2000; Yıldız-Ören ve ark., 2004). Bu araştırmalarda, bazı benzoksazol yapısındaki bileşiklerin olası metabolitleri olarak N-(2-hidroksi-4-süstitüe-fenil)-p-süsbtittüe-benzamid / benzenasetamid / fenoksi asetamid / tiyofenoksiasetamid türevlerinin değişik gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler ile *Candida albicans*'a karşı antimikrobiyal etkileri incelendiğinde dikkate değer antibakteriyel ve antifungal etkiye sahip oldukları belirtilmiştir.

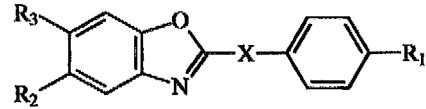
Araştırmalar özellikle N-(2-hidroksi-5-nitrofenil)benzamid ve benzenasetamid yapısı taşıyan türevlerin hem bazı gram-pozitif, hem de bazı gram-negatif bakteriler ile *C. albicans*'a karşı daha etkili olduğunu göstermiştir (Yıldız-Ören ve ark., 2004). Bu bağlamda, -NO₂ (nitro) grubunu fenil halkasının değişik konumlarında

bulundurmak suretiyle farklı sübstitüentler taşıyan yeni benzamid ve benzenasetamid yapılarının mikrobiyolojik aktivitede ne gibi değişiklikler meydana getireceğinin incelenmesi tasarlanmıştır. Yine bu çalışmada, -NO₂ grubu yerine hem elektron donörü, hem de elektron akseptörü gibi davranan ve -NO₂ grubunun tersine halkaya elektron pompalayan -NH₂ (amin) grubunun da mikrobiyolojik aktivite üzerindeki rolünün araştırılması planlanmıştır. Elde edeceğimiz bu veriler, önder bileşiklere ulaşabilmek amacıyla ileride uygulanacak kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi çalışmalarına olanak tanıyacak bir veri bankası hazırlamamıza da yardımcı olacaktır. Bu araştırmadaki sonuncu önemli amacımız ise; N-(2-hidroksi-4-/5-nitro- / amino-fenil)benzamid ve benzenasetamid türevleri (5-/6-nitro / aminofenil / benzil) benzoksazol türevlerinin olası metabolitleri olarak değerlendirilip tasarlandığından her iki grubun mikrobiyolojik aktivite yönünden karşılaştırılarak irdelenmesidir.

Bu çalışmada, 12 tanesi ilk kez olmak üzere toplam 21 adet benzoksazol halkası içeren ve 18 tanesi orijinal olan toplam 27 adet benzoksazol halkasının olası metabolitleri olarak düşünülen amid türevi bileşiklerin sentez edilmesi, ¹H-NMR, IR, Mass ve Elemental Analiz yöntemleri kullanılarak yapılarının aydınlatılması ve *in vitro* ortamda bazı gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), bazı gram-negatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri ile *Candida albicans*'a karşı antifungal etkilerinin Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) değerinde araştırılması tasarlanmıştır (Formül 1.7.). MİK değerlerinin belirlenmesi için Tüpte Sıvı Dilüsyon Yöntemi kullanılması uygun görülmüştür. Bileşiklerin antibakteriyel etkileri referans ilaçlar olarak seçilen ampisilin ve ofloksazin ile, antifungal etkileri ise ketokonazol ve flukonazol ile karşılaştırılarak incelenmesi düşünülmüştür. Ayrıca sentezlenen amid yapısındaki bileşiklerin olası metabolit etkinlikleri yönünden incelenmesi amacıyla benzoksazol halkası içeren bileşiklerle aktivitesinin kıyaslanması planlanmıştır.



A Grubu Bileşikler



B Grubu Bileşikler

R₁: H, C(CH₃)₃, CH₃CH₂, CH₃, F, Br, Cl;

R₂: H, NO₂, NH₂;

R₃: H, NO₂, NH₂;

X: —, CH₂.

Formül 1.7. Sentezlenmesi düşünülen bileşikler

Günümüzde farmasötik ve medisinal kimyacıların en önemli hedeflerinden birisi de, ilaç etken maddesi olabilecek spesifik etkili yeni kimyasal bileşiklerin rasyonel tasarımını sağlayabilmektir. Bu amaçla, bilgisayar destekli ilaç etken madde tasarım ve geliştirme çalışmaları artan bir hızla devam etmektedir. Bu çalışmalar başlıca iki yol ve yöntem aracılığı ile yürütülür ki; birincisi, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi (QSAR); ikincisi ise, moleküler modelleme teknikleridir. Moleküler modelleme teknikleri kullanılarak aktiviteden sorumlu olabileceği düşünülen farmakoforik gruplar hakkında bilgi edinmek mümkün olmaktadır. Bu çalışmaların ışığı altında ilaç etken maddesinin aktivite göstermesi için etkileştiği protein yapısı hakkında da varsayımlarda bulunabilmektedir. İlaç etken madde araştırma ve geliştirme çalışmalarında; moleküllerin etkileştiği reseptörlerin yapısının ve reseptörlerdeki etkiden sorumlu kavitelelerin belirlenmesi daha etkili bileşiklerin tasarımında oldukça önemlidir. Bu amaçla sentezleri gerçekleştirilerek biyolojik etkileri saptanacak sübstitüe benzamid, benzenasetamid ve bu bileşiklerin bisiklik yapıları olan benzoksazol türevi bileşikler için moleküler modelleme çalışmaları yapılması planlanmıştır. Bu bağlamda, Unix sisteminde çalışan Catalyst 4.9 (Green ve ark., 1994; Smellie ve ark., 1995; Barnum ve ark., 1996; Hahn, 1996 ve 1997; Hirashima ve ark., 2001; Hirashima ve ark., 2002) paket programındaki HipHop yönteminden yararlanılarak farmakofor analizi yapılacaktır. Bu analiz sonucunda daha etkili türevlerin hazırlanmasına ışık tutacak önermelerin açığa çıkarılması düşünülmektedir.

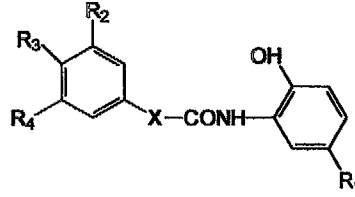
1.2. Genel Bilgiler

1.2.1. Kemoterapötik Etkili Benzamid ve Benzenasetamid Türevleri

1.2.1.1. Antibakteriyel Etkili Benzamid ve Benzenasetamid Türevleri

Linfield ve ark. tarafından 1983 yılında yapılan çalışmada bazı N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevlerinin, seçilen bazı gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etkileri incelenmiş ve Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR) çalışması yapılmıştır. Test edilen bileşiklerden tamamı gram-negatif bakterilere karşı etkisizken, bir kısım bileşiğin gram-pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus*'a karşı yüksek antibakteriyel etki gösterdiği saptanmıştır. Araştırmacılar, açıl grubunun karboniline bağlı yan zincirindeki fenil grubunu, yağda çözünürlük bakımından 4 karbon atomuna ekivalan düşünerek yan zincirin 7-8 karbon atomundan meydana gelmesi halinde *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkinin maksimum olduğunu saptamışlardır. Bundan başka, 2-hidroksianilin kısmının meta konumunda klor yerine nitro grubu ile substitüsyonunun antimikrobiyal etkiyi belirgin şekilde arttırdığını da ortaya koymuşlardır. Tablo 1.1.'de görüldüğü gibi test edilen N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevlerinden 8 nolu bileşik en yüksek Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) değeri ile *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkili olduğu bulunmuştur. Bileşik no'su 1, 2, 4, 6 olan yapılarda da kayda değer antibakteriyel etki gözlenmesine karşın, 3, 5 ve 7 nolu bileşiklerin inaktif oldukları rapor edilmiştir.

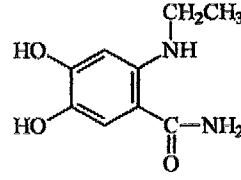
Tablo 1.1. Antibakteriyel etkileri incelenen N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevleri ile ppm olarak MİK değerleri (Linfield ve ark., 1983).



Bileşik No	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	<i>S. aureus</i>
1	-CH ₂ -	-Cl	-H	-H	-H	100
2	-CH- C ₂ H ₅	-Cl	-H	-H	-H	10
3	-	-Cl	-Cl	-Cl	-H	>1000
4	-	-NO ₂	-Cl	-Cl	-H	10
5	-	-Cl	-H	-nC ₃ H ₇	-H	>1000
6	-	-NO ₂	-H	-nC ₃ H ₇	-H	10
7	-	-Cl	-H	-nC ₄ H ₉	-H	1000
8	-	-NO ₂	-H	-nC ₄ H ₉	-H	1

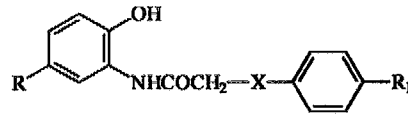
Yalçın ve ark. 1997 yılında, bazı N-(2-hidroksi-5- sübstitüefenil)benzasetamid, fenoksiasetamid ve tiyofenoksiasetamid (5a-k) türevi bileşikler sentezlemiş ve *in vitro* ortamda bazı gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir. 5e kodlu bileşik 25 µg/ml MİK değeriyle incelenen gram-pozitif tüm bakterilere ve gram-negatif bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkili bulunurken; sentezlenen tüm bileşiklerin *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı dikkate değer ölçüde etkili oldukları belirtilmiştir (Tablo 1.2.). Diğer taraftan, benzoksazollerin olası metabolitleri olan 5c, 5d, 5e, 5j ve 5k kodlu asetamid türevi bileşikler, benzoksazoller ile antimikrobiyal etkileri açısından kıyaslandığında, benzoksazol türevlerinin daha iyi etki gösterdikleri belirtilmiştir.

Pradhan ve ark. 1999 yılında, yeşil biberden elde edilen 3,4-dihidroksi-6-(N-etilamino)benzamid yapısının (Formül 1.8.) antibakteriyel etkisini besin yolu ile bulaşan patojenlere (*Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* ve *Escherichia coli*) karşı test etmişler ve bu bakteriler üzerinde bakteriyostatik etki gözlemlemişlerdir.



Formül 1.8.

Tablo 1.2. Antimikrobiyal etkisi incelenen N-(2-hidroksi-5- sübstitüefenil)benzasetamid, fenoksiasetamid ve tiyofenoksiasetamid (5a-k) türevi bileşiklerin MİK değerleri.



				Mikroorganizmalar						
				Gram-pozitif			Gram-negatif			Mantar
Bil.No	X	R	R ₁	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.	C.a
5a	-	Cl	H	50	50	50	50	50	50	50
5b	-	H	H	50	50	50	50	50	50	50
5c	-	CH ₃	H	100	50	50	50	50	50	50
5d	O	Cl	Cl	25	50	25	100	100	50	100
5e	O	H	Cl	25	25	25	50	25	50	50
5f	O	Cl	H	50	100	25	50	50	50	50
5g	O	CH ₃	Cl	50	100	50	50	50	50	100
5h	O	CH ₃	H	100	50	50	50	25	50	50
5i	O	H	H	50	50	50	50	50	50	50
5j	S	Cl	H	25	100	50	50	50	50	50
5k	S	CH ₃	H	50	50	50	50	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	-
Oksikonazol				-	-	-	-	-	-	6.25
Haloporjin				-	-	-	-	-	-	6.25

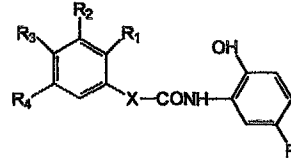
S.a. = *Staphylococcus aureus*; S.f. = *Streptococcus faecalis*; B.s. = *Bacillus subtilis*;

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

C.a = *Candida albicans*

Şener ve ark. 2000 yılında, bazı N-(*o*-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevlerinin (2a-2p) seçilen bazı gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı dikkate değer antibakteriyel etkiye sahip olduklarını belirtmişlerdir. Bu çalışmada sentezlenen N-(*o*-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevleri ve bu bileşiklerin MİK değerleri olarak verilen antibakteriyel etki sonuçları Tablo 1.3.'de görülmektedir.

Tablo 1.3. Antibakteriyel etkileri incelenen N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevleri ve antibakteriyel etki değerleri ($\mu\text{g/ml}$ olarak MİK değerleri) (Şener ve arkadaşları 2000).

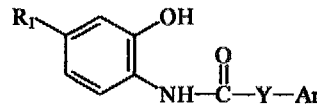


Bil. no								Mikroorganizmalar					
	X	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Gram-pozitif		Gram-negatif		Mantar	
								<i>S.a.</i>	<i>S.f.</i>	<i>E.c.</i>	<i>K.p.</i>	<i>P.a.</i>	<i>C. a.</i>
2a	CH ₂	H	H	H	Cl	H	H	50	50	50	50	50	25
2b	CH ₂	Cl	H	H	Br	H	H	50	50	50	50	50	25
2c	CH ₂	H	H	H	NO ₂	H	H	50	50	50	50	50	25
2d	-	H	H	H	NO ₂	H	H	50	50	50	50	50	25
2e	-	H	H	H	CH ₃	H	H	25	50	50	50	25	12,5
2f	-	H	H	H	OCH ₃	H	H	25	50	50	50	25	25
2g	-	H	H	H	NH ₂	H	H	50	50	50	25	25	25
2h	-	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	50	50	50	50	50	12,5
2i	-	CH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	25	50	50	50	25	25
2j	-	CH ₃	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H	25	50	50	50	25	25
2k	-	NO ₂	H	H	Cl	H	H	25	50	50	50	25	25
2l	-	NH ₂	H	H	Cl	H	H	50	50	50	50	25	25
2m	-	Cl	OCH ₃	H	H	H	H	50	50	50	50	25	12,5
2n	-	Cl	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	50	50	50	50	25	25
2o	-	Cl	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	50	50	50	50	25	25
2p	-	Cl	H	H	F	H	H	50	50	50	50	50	25
Ampisilin								0.39	0.39	1.56	15	>400	-
Amoksisilin								0.39	0.39	1.56	15	>400	-
Eritromisin								25	1.56	50	50	25	-
Kloramfenikol								15	6.25	25	15	25	-
Streptomisin								3.12	100	1.56	1.56	100	-
Tetrasiklin								0.78	0.78	3.12	3.12	50	-
Oksikonazol								-	-	-	-	-	6.25
Haloporjin								-	-	-	-	-	6.25

S.a. = *Staphylococcus aureus*; *S.f.* = *Streptococcus faecalis*; *E.c.* = *Escherichia coli*;
K.p. = *Klebsiella pneumoniae*; *P.a.* = *Pseudomonas aeruginosa*; *C.a.* = *Candida albicans*

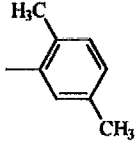
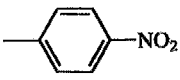
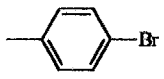
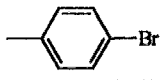
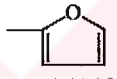
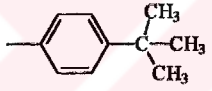
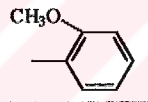
Şener ve ark. 2002 yılında, benzoksazollerin olası metabolitleri olarak düşünülen bazı N-(2-hidroksi-4-sübstittüfenil)benzamid ve fenilasetamid yapılarını sentezlemişler (II₁₋₁₅), bu bileşiklerin bazı gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir. II₁₁, II₁₂, II₁₃ nolu bileşiklerin 12,5 µg/ml MİK değeriyle gram-negatif bir bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı, diğer bileşiklerin çoğunun da 25 µg/ml MİK değeriyle gram-pozitif bir bakteri olan *Staphylococcus aureus*'a karşı etkili olduklarını belirtmişlerdir (Tablo 1.4.).

Tablo 1.4. Antibakteriyel etkileri incelenen N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevleri ve antibakteriyel etki değerleri (µg/ml olarak MİK değerleri) (Şener ve arkadaşları 2002).



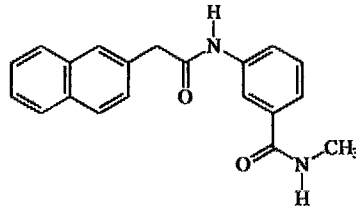
Bil.no	R ₁	Y	Ar-	Mikroorganizmalar						Lit.
				Gram-pozitif		Gram-negatif			Mantar	
				<i>S.a.</i>	<i>S.f.</i>	<i>B.s.</i>	<i>E.c.</i>	<i>P.a.</i>	<i>C. a.</i>	
II ₁	CH ₃	-		100	100	100	50	100	100	Şener ve ark., 2002
II ₂	CH ₃	-		100	100	12,5	100	50	25	Şener ve ark., 2002
II ₃	CH ₃	-		50	50	100	50	50	50	Şener ve ark., 2002
II ₄	CH ₃	-		25	25	50	25	25	25	Şener ve ark., 2002
II ₅	CH ₃	-		25	25	50	100	50	50	Şener ve ark., 2002
II ₆	CH ₃	-		50	50	50	100	100	25	Şener ve ark., 2002
II ₇	NO ₂	-		25	25	50	25	50	50	Şener ve ark., 2002

Tablo 1.4.'ün devamı

Bil.no	R ₁	Y	Ar-	Mikroorganizmalar						Lit.
				Gram-pozitif		Gram-negatif			Mantar	
				S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	P.a.	C. a.	
II ₈	NO ₂	-		50	50	25	25	25	25	Şener ve ark., 2002
II ₉	CH ₃	CH ₂		50	50	50	25	200	25	Şener ve ark., 2002
II ₁₀	CH ₃	CH ₂		25	25	50	25	50	12,5	Şener ve ark., 2002
II ₁₁	NO ₂	CH ₂		25	25	200	50	50	100	Şener ve ark., 2002
II ₁₂	CH ₃	CH ₂		25	50	25	50	12,5	25	Şener ve ark., 2002
II ₁₃	CH ₃	CH ₂		25	50	50	50	12,5	25	Şener ve ark., 2002
II ₁₄	CH ₃	CH ₂		50	50	12,5	25	12,5	25	Şener ve ark., 2002
II ₁₅	NO ₂	CH ₂		25	25	100	50	25	25	Şener ve ark., 2002
Ampisilin				1.56	1.56	1.56	15	>200	-	
Amoksisilin				1.56	1.56	1.56	3.12	>200	-	
Streptomisin				1.56	1.56	1.56	3.12	50	-	
Tetrasiklin				3.12	100	50	1.56	100	-	
Klotrimazol				-	-	-	-	-	6.2	
Haloporjin				-	-	-	-	-	3.1	

S.a. = *Staphylococcus aureus*; S.f. = *Streptococcus faecalis*; B.s. = *Bacillus subtilis*;
E.c. = *Escherichia coli*; P.a. = *Pseudomonas aeruginosa*; C.a. = *Candida albicans*

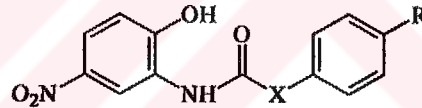
N-metil-3-[2-(2-naftil)asetilamino]benzamid yapısı (BAS-118) (Formül 1.9.) *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacterioides fragilis* ve *Candida albicans*'a karşı etkili bulunmazken, *Helicobacter pylori*'ye karşı oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (Ando ve ark., 2001; Kobayashi ve ark., 2002).



Formül 1.9. BAS-118

Ören ve ark. 2003 yılında, bazı N-(2-hidroksi-5-nitrofenil)-*p*-sübstittüe benzamid ve fenilasetamid türevi bileşikleri sentezleyerek bazı gram-pozitif, gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Ia, Id, IIa ve IIe kodlu bileşiklerin 12,5 µg/ml MİK değeriyle *Bacillus subtilis*'e karşı etkili olduğu belirtilmiştir (Tablo 1.5.). Diğer taraftan Ia, Id, IIa-c kodlu bileşikler siklik analogları olan benzoksazol türevleri (IIIa, IIId, IVa, IVb, IVc) ile kıyaslandığında; sadece Id kodlu bileşik siklik türevine (IIId) göre, *S. aureus*, *S. faecalis*, *K. pneumoniae* ve *E. coli*'ye karşı daha iyi antimikrobiyal etki gösterdiği belirtilmiştir (Tablo 1.6.).

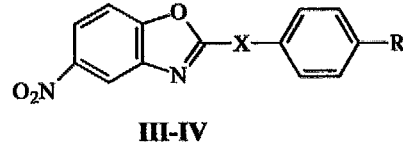
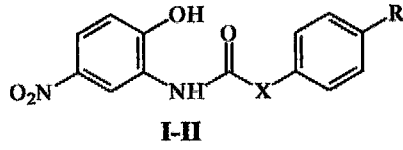
Tablo 1.5. N-(2-hidroksi-5-nitrofenil)-*p*-sübstittüe benzamid ve fenilasetamid türevi bileşiklerin µg/ml olarak MİK değerleri



			Mikroorganizmalar					
			Gram-pozitif			Gram-negatif		Mantar
Bil.No	X	R	<i>S.a.</i>	<i>S.f.</i>	<i>B.s.</i>	<i>K.p.</i>	<i>E.c.</i>	<i>C.a.</i>
Ia	-	H	25	25	12,5	12,5	12,5	12,5
Ib	-	NO ₂	25	25	25	25	25	50
Ic	-	OCH ₃	25	25	25	25	25	12,5
Id	-	C(CH ₃) ₃	12,5	12,5	12,5	25	25	12,5
IIa	-CH ₂ -	H	25	25	12,5	25	25	12,5
IIb	-CH ₂ -	Cl	25	25	25	25	25	12,5
IIc	-CH ₂ -	NO ₂	50	50	25	12,5	12,5	25
IIId	-CH ₂ -	Br	25	25	25	25	25	12,5
IIE	-CH ₂ -	OC ₃ H ₇	25	25	12,5	25	25	12,5
Ampisilin			1.56	1.56	1.56	25	12.5	-
Amoksisilin			1.56	1.56	1.56	12.5	3.12	-
Streptomisin			3.12	100	50	1.56	1.56	-
Tetrasiklin			1.56	1.56	1.56	3.12	3.12	-
Oksikonazol			-	-	-	-	-	6.2
Haloporjin			-	-	-	-	-	3.1

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

Tablo 1.6. Antimikrobiyal etkisi incelenmiş N-(2-hidroksi-4-nitrofenil)-*p*-süstittle benzamid ve fenilasetamid türevi bileşikler ile onların siklik analogları olan benzoksazoller.

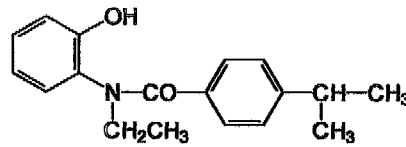


			Mikroorganizmalar				
			Gram-pozitif		Gram-negatif		Mantar
Bil.No	X	R	<i>S.a.</i>	<i>S.f.</i>	<i>K.p.</i>	<i>E.c.</i>	<i>C.a.</i>
Ia	-	H	25	25	12,5	12,5	12,5
IIIa	-	H	12,5	100	12,5	12,5	12,5
Id	-	C(CH ₃) ₃	12,5	12,5	25	25	12,5
IIIId	-	C(CH ₃) ₃	100	100	100	100	12,5
IIa	-CH ₂ -	H	25	25	25	25	12,5
IVa	-CH ₂ -	H	50	50	12,5	50	12,5
IIb	-CH ₂ -	Cl	25	25	25	25	12,5
IVb	-CH ₂ -	Cl	50	50	12,5	50	12,5
IIc	-CH ₂ -	NO ₂	50	50	12,5	12,5	25
IVc	-CH ₂ -	NO ₂	50	50	12,5	50	12,5

S.a. = *Staphylococcus aureus*; *S.f.* = *Streptococcus faecalis*; *K.p.* = *Klebsiella pneumoniae*;
E.c. = *Escherichia coli*; *C.a.* = *Candida albicans*

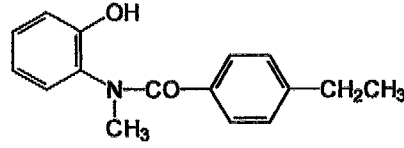
1.2.1.2. Antifungal Etkili Benzamid ve Benzenasetamid Türevleri

Hirakawa ve ark. tarafından 1979 yılında yapılan bir çalışmada, N-etil-N-(2-hidroksifenil)-4-(1-metiletil)benzamid'in (Formül 1.10.) pirinç bitkisini *Pyricularia oryzae*'ye karşı 200 ppm konsantrasyonda % 93 oranında koruduğu bildirilmiştir.



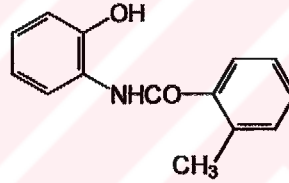
Formül 1.10.

4-Etil-N-(2-hidroksifenil)-N-metilbenzamid'in (Formül 1.11.) organofosforlu bazı bileşiklerle kullanıldığında pirinç bitkisinde *Pyricularia oryzae*'yi beş gün içinde tamamen kontrol altına aldığı rapor edilmiştir (Kumiai Chemical Industry 1980, Nov.1981, Dec.1981).



Formül 1.11.

White (1989) sentezlediği bazı süstitüe benzamidlerin antifungal etkilerini incelemiştir. *Ustilago maydis* ve *Basidiomycetes fungi*'den izole edilmiş mitokondriler üzerinde yapmış olduğu çalışmalarda, N-(2-hidroksifenil)-2-metilbenzamid'in (Formül 1.12.) süksinat abikinon redüktaz'ı inhibe ederek mitokondriyal elektron transportunu engellediğini, ancak inhibitör etkinin hidroksil süstitüenti taşımayan ana bileşikten daha zayıf olduğunu bildirmiştir. Aynı bileşiğin *Rhizoctonia solani*'nin büyümesini 54 μ M konsantrasyonda %50 oranında engellediği de rapor edilmiştir.



Formül 1.12.

Yalçın ve ark. 1997 yılında, sentezledikleri bazı N-(2-hidroksi-5-süstitüefenil) benzenasetamid, fenoksiasetamid ve tiyofenoksiasetamid (5a-k) türevi bileşiklerin *C. albicans* üzerindeki antifungal etkilerini incelemişlerdir. 5k kodlu bileşik diğer bileşiklere göre daha fazla antifungal etki gösterdiği bildirilmiştir (Tablo 1.2.).

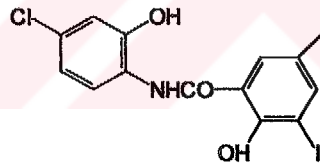
Şener ve ark. 2000 yılında, bazı N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevlerinin *Candida albicans*'a karşı antifungal etkilerini incelemişlerdir. Yapılan araştırmanın sonunda Tablo 1.3'de verilen 2e, 2h, 2m kodlu bileşiklerin *C. albicans*'ı 12.5 μ g/ml MİK değerinde, diğer bileşiklerin ise 25 μ g/ml MİK değerinde inhibe ettiği bildirilmiştir.

Şener ve ark. 2002 yılında, bazı N-(2-hidroksi-4-sübstitüefenil)benzamid ve fenilasetamid yapılarının, *C. albicans* üzerinde gösterdikleri antifungal etkisini incelemişlerdir. Bileşiklerin çoğu 25 µg/ml MİK değerinde etkili bulunmuştur (Tablo 1.4.).

Ören ve ark. 2003 yılında, sentezledikleri bazı N-(2-hidroksi-5-nitrofenil)-*p*-sübstitübenzamid ve fenilasetamid türevi bileşiklerin *C. albicans*'a karşı gösterdikleri antifungal etkileri incelemişler ve bu bileşiklerin çoğunun 12.5 µg/ml MİK değeriyle *C. albicans* 'a karşı etkili olduklarını belirtmişlerdir (Tablo 1.5.).

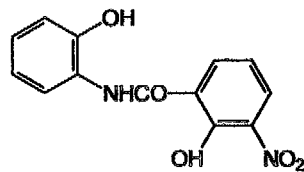
1.2.1.3. Antihelmentik Etkili Benzamid ve Benzenasetamid Türevleri

Skamoto ve Gemmel tarafından 1975 yılında yapılan bir çalışmada, N-(4-kloro-2-hidroksifenil)-3,5-diiodo-2-hidroksibenzamid'in (Formül 1.13.) *Echinoccus gronulosus*'a karşı güçlü antihelmentik aktiviteye sahip olduğu ve halojen sayısı arttıkça etki şiddetinin arttığı bildirilmiştir.

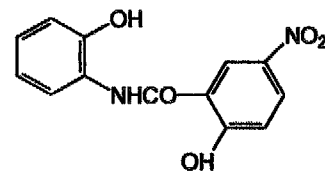


Formül 1.13.

Shoeb 1978 yılında, N-(2-hidroksifenil)-2-hidroksi-3-nitrobenzamid (Formül 1.14.) ve N-(2-hidroksifenil)-2-hidroksi-5-nitrobenzamid (Formül 1.15.) bileşiklerini *Schistosoma* yılanlarında schistosomiasinin kontrolü için denemiş ve benzamid grubuna göre *orto* konumunda hidroksil sübstitüenti taşımayan karşıtlarından daha zayıf miktarda olmak üzere antihelmentik aktiviteye sahip olduğunu belirlemiştir.

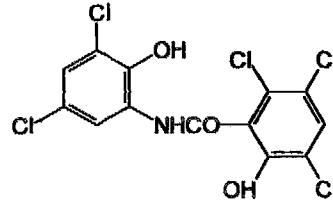


Formül 1.14.



Formül 1.15.

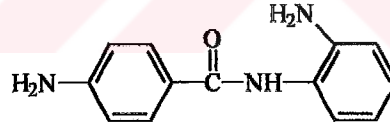
N-(2-hidroksifenil)benzamid türevi olan oksiklonazid (Formül 1.16.) günümüzde *Fasciola hepatica* (Mrozik ve ark. 1969), *Schistocephalum solidus* (Brophy ve ark. 1989), *Fasciola gigantica* (Singh ve Banerjee, 1991) ve *Schistosoma nasale*'ye (Muralledharan ve Rajashekar, 1996) karşı antihelmentik amaçla kullanılmaktadır.



Formül 1.16.

1.2.1.4. Antitümör Etkili Benzamid ve Benzenasetamid Türevleri

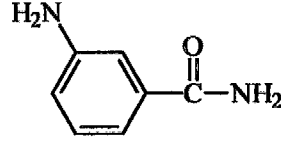
Berger ve ark. 1985 yılında, 4-amino-N-(2-aminofenil)benzamid bileşiğini sentezleyerek antitümör etkisini incelemişlerdir. Bileşiğin yavaş gelişen malign tümör hücreleri üzerinde hızlı gelişene göre daha etkili olduğu belirtilmiştir (Formül 1.17.).



Formül 1.17.

Chen ve Pan 1988 yılında, Erlich ascites carcinoma (EAC) tedavisinde 3-aminobenzamid (Formül 1.18.) bileşiğinin, adenzin difosfat-ribozil transferaz enzimini (ADPRT) inhibe ederek, potent bir kanser kemoterapotiği olan sisplatinin (DDP) antikanser etkisini artırıcı özellik gösterdiğini belirtmişlerdir.

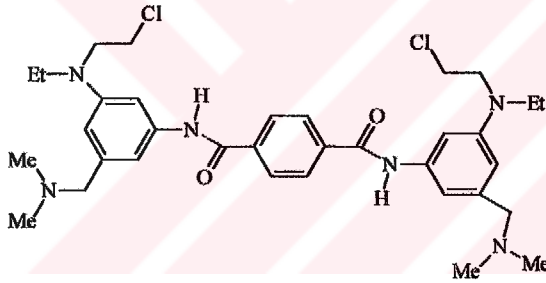
Kato ve ark. 1988 yılında yaptıkları çalışmada, Erlich Ascites Carcinoma (EAC) tedavisinde 3-aminobenzamid (Formül 1.18.) bileşiğinin, poly(ADP-riboz) sentezini inhibe ederek, bleomisinin antikanser etkisini artırıcı özellik gösterdiğini belirtmişlerdir.



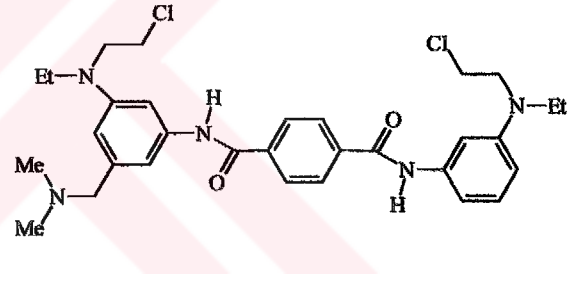
Formül 1.18.

Bir yıl sonra Pan ve Guo ise aynı bileşiğinin adenozin difosfat-ribozil transferaz enzimini (ADPRT) inhibe ederek bleomisin (BLM)_{A5} ve peplomisin (PEP)'nin Erlich ascites carcinoma (EAC)'ya karşı antikanser etkisini artırdığını bildirmişlerdir.

Atwell ve ark. tarafından 1995 yılında yapısında bir veya iki monofonksiyonel mustard taşıyan polibenzamid türevleri sentezlenerek, sitotoksiteleri ve DNA ile etkileşimleri incelenmiştir. İki alkil zinciri taşıyan Formül 1.19. ve 1.20.'de gösterilen bileşiklerin en sitotoksik etki gösteren bileşikler oldukları belirtilmiştir.

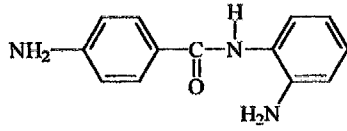


Formül 1.19.

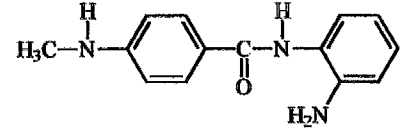


Formül 1.20.

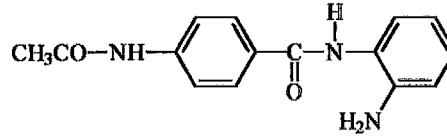
Seelig ve Berger 1996 yılında, Dinaline [4-amino-N-(2-amino fenil)benzamid, Din], *p*-N-metildinalin (Me-Din) ve *p*-N-asetildinalin (Ac-Din) yapılarını antineoplastik etkileri açısından, asetoksimetilnitrozamin kaynaklı kolorektal kanserli Sprague-Dawley sıçanlarında ve kolon kanserli iki insan hücre serisi üzerinde incelemişlerdir. Din (Formül 1.21.) tüm dozlarda oldukça etkili bulunmuş fakat aynı zamanda mortaliteye de neden olduğu gözlenmiştir. Me-Din'in (Formül 1.22.) de tüm dozlarda dikkate değer ölçüde tümör büyümesini inhibe ettiği ve mortaliteye neden olduğu görülmüştür. Ac-Dinalinin (Formül 1.23.) ise belli konsantrasyonlarda en az mortaliteye neden olduğu ve yüksek oranda antitümör etkili olduğu görülmüştür.



Formül 1.21. Dinalin (Din)

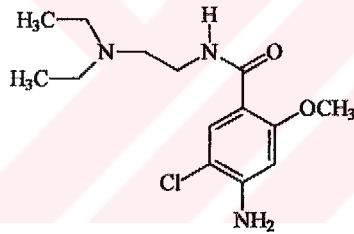


Formül 1.22. p-N-metildinalin

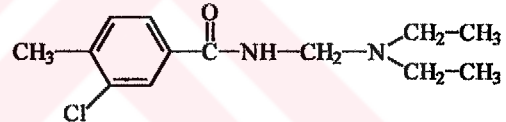


Formül 1.23. p-N-Asetildinalin

Pero ve ark. 1999 yılında, N-süstitübenzamid türevi, metoklopramid (MCA) (Formül 1.24.) ve 3-kloroprokainamid (3-CPA) (Formül 1.25.) yapılarının; lipopolisakkarit yapısı içeren TNF_α faktörü (Tumour Necrosis Factor *alpha*) üretimini ve hücreleri DNA hasarına karşı koruyan NF- κ B (Nuclear Fraction *kappa* B)'yi inhibe ederek antitümör etki gösterdiklerini belirtmişlerdir.

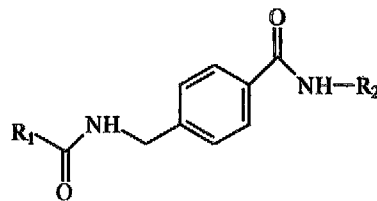


Formül 1.24.



Formül 1.25.

Schlitzer ve ark. 2000 yılında, 4-(açilaminometil)benzamid türevleri sentezlemişler (Formül 1.26.) ve antikanser etkilerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden bir kısmında antiproliferatif (üremeyi inhibe edici) etki görülmüş; fakat, *in vivo* ortamda önemli bir aktivite görülmemiştir.

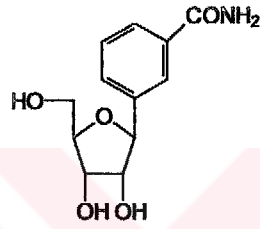


Formül 1.26.

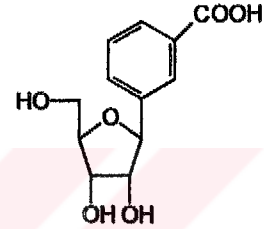
Rauko ve ark. 2001 yılında, benzamid ribositi, (BR) (Formül 1.27.) adlı yeni bir bileşik sentezlemişler ve murine lösemi üzerinde *in vitro* ortamda potent sitotoksik

etki gösterdiklerini kanıtlamışlardır. BR 'in antitümör etkisini açıklamak için lösemi L1210 taşıyan fareler kullanılmış; sitotoksik etkiyi artırmak için DNA üzerinde hasara neden olan ajanlardan, sisplatin (cis-Pt) ve staurosporin (STP), BR ile kombine olarak kullanılmıştır. STP'nin BR ile kombinasyonu etkiyi artırırken, cis-Pt kullanıldığında antagonist etki gözlenmiştir.

Salamon ve ark. 2001 yılında, BR 'in biyotransformasyonunu açıklamak için çalışmalar yapmışlardır. HPLC ile yapılan çalışmalar sonucunda, metabolit olarak benzen karboksilik asit ribosid (BR-COOH) tespit edilmiştir (Formül 1.28.).



Formül 1.27. BR



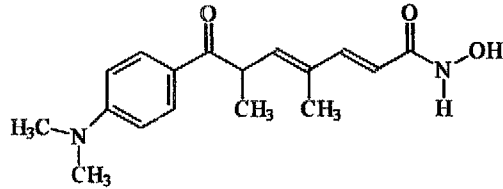
Formül 1.28. BR-COOH

Novotny ve ark. 2002 yılında, BR, 3-(1-deoksi-β-D-ribofuranosil)benzamid yapısının *in vivo* ve *in vitro* ortamda L1210 lösemi hücreleri üzerinde sitotoksik etki yaptıkları belirtilmiştir. Bu etkiyi, inozin 5'-monofosfat dehidrojenaz enziminin inhibisyonu ve apoptozu artırması olarak iki mekanizma ile açıklamışlardır. Khanna ve ark. 2004 yılında, yine BR'in antitümör etkisi üzerinde araştırma yapmışlar ve bu etkinin, inozin 5'-monofosfat dehidrojenaz enzimini (IMPDH) inhibe etmesi sonucu gerçekleştiğini belirtmişlerdir.

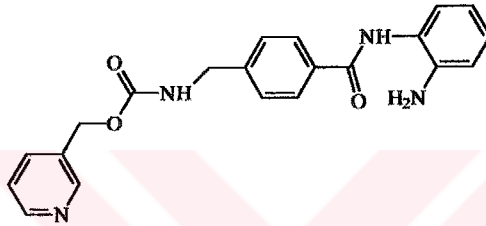
Suzuki ve ark. 1999 yılında sentezledikleri benzamid türevi bileşiklerin histon deasetilaz enzimine karşı inhibitör etkilerini incelemişlerdir. Bu etkileri bilinen inhibitörlerle karşılaştırmışlardır (Formül 1.29.- Trikostatin A ve sodyum bütirat) (Tablo 1.7.). Yapı-etki ilişkileri incelendiğinde 2. konumunda amino ya da hidroksil grubu aktivite için zorunlu bulunmuştur.

Monneret 2005 yılında, yaptığı çalışmada, histon adı verilen basit protein yapısında, DNA ile kompleks halinde bulunan yapıların düzenlenmesinden sorumlu

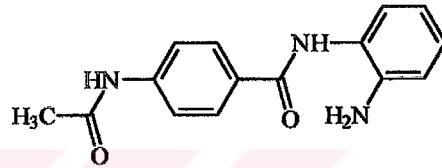
histon asetilaz ve histon deasetilaz (HDAC) enzimlerini incelemiştir. HDAC'ların inhibisyonu ile kanser tedavisi için yeni bir yöntem geliştirebileceği düşünmüş ve bu amaçla benzamid içeren sentetik HDAC'lar olarak MS-275 ve CI-994 kodlu bileşikler incelemiştir (Formül 1.30. ve Formül 1.31.). Bu moleküllerin HDAC'ları inhibe ettiklerini belirtmiştir.



Formül 1.29. Trikostatatin A

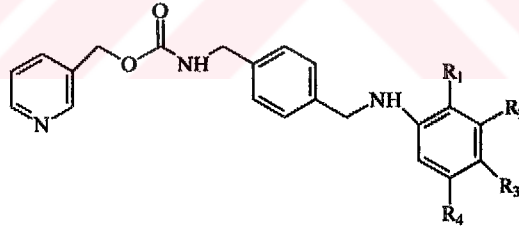


Formül 1.30. MS-275



Formül 1.31. CI-994

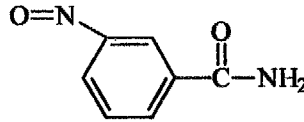
Tablo 1.7. Benzamid türevi bileşiklerin histon deasetilaz enzimine karşı inhibitör etkileri (µg/ml) (Suzuki ve ark., 1999).



Bil. no.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IK ₅₀ ^b (µM)
1 (MS-275)	NH ₂	H	H	H	4.8
4a	H	H	H	H	>100
4b	H	NH ₂	H	H	>100
4c	H	H	NH ₂	H	>100
4d	NHAc	H	H	H	>100
4e	OH	H	H	H	2.2
6a	NH ₂	CH ₃	H	H	>100
6b	NH ₂	H	CH ₃	H	>100
6c	NH ₂	H	OCH ₃	H	44
6d	NH ₂	H	Cl	H	40
6e	NH ₂	H	H	CH ₃	2.8
6f	NH ₂	H	H	OCH ₃	4.6
6g	NH ₂	H	H	Cl	7.7
6h	NH ₂	H	H	F	6.0
sodyum bütirat					140
trikostatatin A					0.0046

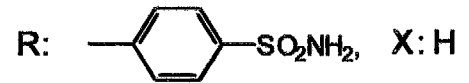
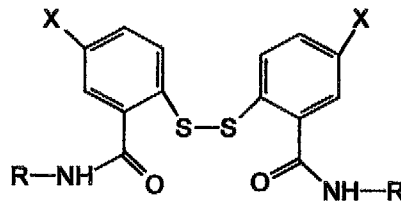
1.2.1.5. Antiviral Etkili Benzamid ve Benzenasetamid Türevleri

Rice ve ark. 1993 yılında, sentezledikleri 3-nitrozobenzamidin (Formül 1.32.), insan lenfositleri içeren kültür ortamında, akut enfeksiyon durumundaki HIV-1'i, inhibe edici etki gösterdiğini belirtmişlerdir.

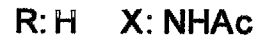


Formül 1.32.

Domagala ve ark., 1997 yılında (National Cancer Institute), ilaç araştırma programının bir parçası olarak HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus)'e karşı antiretroviral etki gösteren yeni bir sınıf bileşik bulmuşlar ve antiviral etki için HIV-1 nükleokapsid protein NCp7'yi hedef olarak düşünmüşlerdir. 2,2'-ditiobis-[4'-(sulfamoil)benzanilid] (Formül 1.33.) ve 2,2'-ditiyobis(5-asetilamino)benzamid (Formül 1.34.) yapılarının da antiviral etkili bu bileşikler için prototip olarak göstermişlerdir. En yüksek anti HIV-1 etki gösteren türevlerin; yapılarında fonksiyonlu grup olarak karboksilik asit, karboksamid ya da fenilsülfonamid taşıyanlar olduklarını belirtmişlerdir.



Formül 1.33.



Formül 1.34.

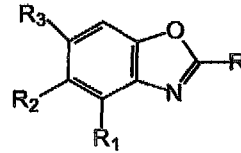
1.2.2. Kemoterapötik Etkili Benzoksazol Türevleri

1.2.2.1. Antibakteriyel Etkili Benzoksazol Türevleri

Schraufstatter 'in 1950 yılında, 2-merkaptobenzoksazolün antibakteriyel aktivitesini incelemesi ile benzoksazol halka sistemi üzerinde ilk antibakteriyel etki çalışmaları başlamıştır. Benzoksazol yapısının antibakteriyel aktivitesini inceleyen Ballio 1950 yılında, 2-merkaptobenzoksazol yapısının içerdiği benzen halkasının etki için gerekli olmadığını ve oksazol halkasının redüksiyonu ile etkinin kaybolacağını bildirmiştir. 1956 yılında Beckett ve Kerridge yaptıkları çalışmalarda 4. konumunda hidroksil grubu taşıyan 2-alkilbenzoksazol türevlerinin antibakteriyel etki gösterdiğini saptamışlardır. Birçok araştırmacı benzoksazol halka sisteminin 2. konumundan kükürt köprüsü taşıyan sübstitüe türevlerinin bazı gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı bakterisid etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (Cossey ve ark., 1963 ve 1966; Heindl ve ark., 1975; Mahmaud ve ark., 1982). Cossey ve ark. 2-*p*-dialkilaminoalkoksifenilbenzoksazol türevlerinin kuaterner amonyum tuzlarının da, bakteri ve funguslara karşı etkili olduklarını saptamışlardır (1963).

Palmer ve ark. 1971 yılında, 2-(*p*-aminometilfenil)benzoksazol'ün HCl tuzunun gram-pozitif mikroorganizmalardan *Staphylococcus pyogenes*'e karşı etkili olduğunu saptamışlardır (Tablo 1.8.).

Tablo 1.8. Antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri.



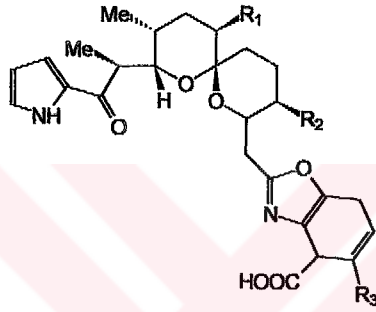
Bil. No	R	R ₁	R ₂	R ₃	Lit.
1	-SH	-H	-H	-H	Schraufstatter, 1950; Ballio, 1950
2	-H	-OH	-H	-H	Beckett ve Kerridge, 1956
3	-CH ₃	-OH	-H	-H	Beckett ve Kerridge, 1956
4	-C ₂ H ₅	-OH	-H	-H	Beckett ve Kerridge, 1956

Tablo 1.8'in devamı

Bil. No	R	R ₁	R ₂	R ₃	Lit.
5		-OH	-H	-H	Beckett ve Kerridge, 1956
6		-H	-H	-H	Cossey ve ark., 1963
7		-H	-Cl	-H	Cossey ve ark., 1963
8		-H	-Cl	-Cl	Cossey ve ark., 1963
9		-H	-H	-H	Cossey ve ark., 1966
10		-H	-H	-H	Cossey ve ark., 1966
11		-H	-H	-H	Palmer ve ark., 1971
12		-H	-H	-H	Heindl ve ark., 1975
13		-H	-H	-H	Brown ve ark., 1978
14		-H	-H	-H	Brown ve ark., 1978
15		-H	-H	-H	Brown ve ark., 1978
16		-H	-H	-H	Mahmoud ve ark., 1982
17		-H	-H	-H	Mahmoud ve ark., 1982
18		-H	-H	-H	Mahmoud ve ark., 1982
19		-H	-H	-H	Mahmoud ve ark., 1982
20		-H	-H	-H	Mahmoud ve ark., 1982
21		-H	-H	-H	Mahmoud ve ark., 1982
22		-H	-H	-H	Mahmoud ve ark., 1982

Semisentetik olarak, *Streptomyces chartreusis* NRRL 3882 suşundan hazırlanan A 23187 kodlu kalsimisin 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. Tablo 1.9’de görülen diğer kalsimisin sınıfı antibiyotikler; cezomisin, X-14885A, CP61,405 ve AC7230 da farklı *Streptomyces* ve *Dactylosporangium* suşlarından izole edilen doğal ürünlerdir.

Tablo 1.9. Bilinen kalsimisin antibiyotikler



Bil. Adı	R ₁	R ₂	R ₃
Kalsimisin	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃
Cezomisin	-CH ₃	-CH ₃	-H
X-14885A	-H	-CH ₃	-OH
CP61,405	-H	-H	-OH
AC7230	-CH ₃	-CH ₃	-OH

Kalsimisine benzer iyonoforik özellikler gösteren bu yapılar *Bacillus sp.*, *Micrococcus luteus* ve *Streptomyces sp.*’e karşı etkili bulunmuşlardır. Abbott ve ark. (1973) ve Pruhomme ve ark. (1986) kalsimisin’deki antibakteriyel etkinin, sıçan karaciğer mitokondri membranında gerçekleştirdikleri deneylerle, mitokondri membranında bulunan Mg⁺⁺ ve Ca⁺⁺ gibi bivalana katyonlarla oluşturduğu dimerik kompleksten kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir.

Cemler ve ark. 1985 yılında, yapısında benzoksazol halka sistemi taşıyan CP-61,405 kodlu bileşiği (Tablo 1.9.) *Streptomyces routieni* ATCC 39446 suşundan hareketle, semisentetik olarak hazırlamışlar ve gram-pozitif bakterilere karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Tablo 1.9.’da gösterilen kalsimisin türevi antibiyotikler; benzoksazol halka sisteminin ketopirrol yapısına 1,7-dioksa spiro[5,5]undekan halka sistemi köprüsü ile bağlandığı 3 temel üniteden oluşur (Chaney ve ark., 1974; Pasi Haansuu, 2002). Kalsimisin 3 farklı molekül içi hidrojen bağı yaparak yalancı siklik bir konformasyon

gösterir. Bu molekül içi hidrojen bağları, karboksil grubunun karbonil oksijeni ile piroldeki azotun hidrojeni ve benzoksazol yapısındaki azot atomu ile benzoksazolün 5. konumunda bulunan metilamindeki hidrojen atomu arasında oluşmaktadır. Böylece, kalsimisinde molekül içi hidrojen bağları nedeniyle oluşacak bükülmeler sonucunda heteroatomları taşıyan yüzeyler iç kısımda, lipofilik kısımlar dış yüzeyde kalacak şekilde bir konformasyon oluşur ve molekül, membranlardan geçişi sağlayacak farklı bir çözünürlük özelliği kazanmış olur.

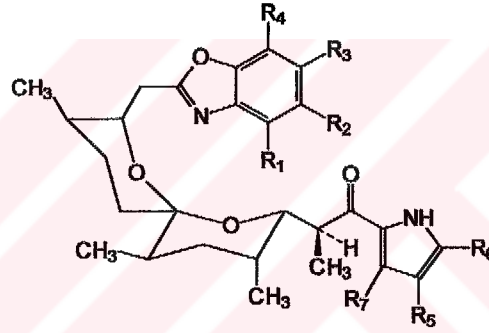
Çeşitli araştırmacılar, kalsimisinin bivalan katyonlarla oluşturdukları kompleksleri incelediklerinde bir Ca^{++} iyonunun iki molekül kalsimisine bağlanarak, antibiyotik; bivalan katyon kompleksleri oluşturduklarını saptamışlardır (Chaney ve ark., 1974; Schaffer ve ark., 1974; Smith ve Duax, 1976; Deber ve Pfeifer, 1976; Alleaume ve Barrans, 1985; Gresh, 1986; Prudhomme ve ark., 1986a, 1986b). Oluşan bu komplekste bivalan katyonun her iki kalsimisin 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 geri kalan kısımlar da su molekülleriyle doldurularak dimer yapının bu konformasyonda kalması sağlanmıştır. Oluşan bu kompleks yapı ile toprak alkali katyonlar membran fazından spesifik olarak taşınırlar. Böylece bir monokarboksilik asit olan kalsimisinin doğal ve doğal olmayan membranlardan bivalan katyonları geçirebileceği belirtilmiştir (Smith ve Duax, 1976).

Abbott ve ark. 1973 yılında, rastgele seçilen 200'ün üzerindeki mikroorganizmadan hiçbirinin kalsimisine karşı direnç göstermediğini bildirmişlerdir. Buna karşılık, hazırlanan kalsimisinin metil esteri türevleri (Abbott ve ark., 1973; Abbott ve Fukuda, 1981) karboksil grubundan kaynaklanan iyonofor özelliğin kaybolmasına neden olduğundan bu türevlerin mitokondri membranında bulunan iki değerlikli katyonlarla dimerik kompleksler oluşturamadıklarını bildirmişlerdir.

Babcock ve ark. ile Debeno ve ark. 1980 yılında, kalsimisinin halojenli türevlerini hazırlamışlar ve yapıya halojen girmesiyle antibakteriyel aktivitenin azaldığını gözlemlemişlerdir; fakat, aynı araştırmacılar 4-bromo kalsimisinin bivalan katyon bağlama affinitesi ve taşıma özelliklerini incelediklerinde, affinitenin kalsimisine göre, özellikle Ca^{++} iyonunun selektif taşınmasında yaklaşık 10 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (Debeno ve ark., 1981).

Kalsimisin ve türevlerinin içerdiği benzoksazol halkasının 5. konumunun elektron veren gruplarla süstitüe edilmesinin ise bivalan katyonlara olan affinitesinin artması için gerekli olduğu bildirilmiştir (Greah, 1986) (Tablo 1.10.).

Tablo 1.10. Kalsimisin ve türevleri (Prudhomme ve ark., 1986;).



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	H	H
20	COOH	NHCH ₃	Br	H	Br	H	H

Yapılan başka bir çalışmada *Alnus*, *Casuarina*, *Comptonia* ve *Myrica* bitkilerinin kök iplikçiklerine yerleşerek yaptığı deformasyon sonucu nodüller oluşturan bir bakterinin demetil (C-11) cezomisin (Tablo 1.9.) adı verilen kalsimisin sınıfı yeni bir antibiyotik yapısını ürettiği anlaşılmıştır (Pasi Haansuu, 2002). Bu mikroorganizma *Frankia* adında nitrojen bağlayıcı simbiyotik konakçı bir bakteridir. Demetil (C-11) cezomisin bakterinin AiPs1 ve AiPs3 suşlarından doğal yolla elde edilmektedir. Demetil (C-11) cezomisin ile yapılan disk difüzyon testlerinde *Brevibacillus laterosporus*'a karşı güçlü antimikrobiyal aktivite izlenmiştir.

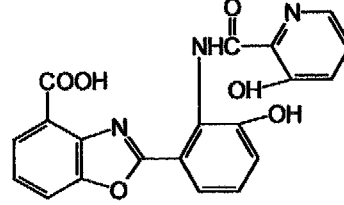
Pasi Haansuu 2002 yılında, Demetil (C-11) cezomisinin antibakteriyel aktivitesini, çeşitli bakteri kültürlerinin süspansiyonlarında % 50 büyüme inhibisyonu (IC₅₀) cinsinden belirlemiştir (Tablo 1.11.).

Tablo 1.11. Demetil (C-11) cezomisinin çeşitli bakteri kültürlerinde % 50 büyüme inhibisyonu (IC₅₀) olarak belirlenmiş antibakteriyel aktivitesi

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

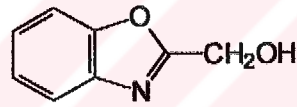
Suşların çoğu için IC₅₀ değerleri 3.0 ve 6.5 µg/ml arasında gözlenmiştir. *Clavibacter michiganensis* subsp. *spedonicus* NCPPB 4053'ün demetil (C-11) cezomisine IC₅₀=0.2 µg/ml değeri ile en hassas mikroorganizma olduğu belirlenmiş, eritromisine rezistans *S. pyogenes* Ohi R8 erm CR ve *S. pyogenes* Kuo R21 ermB CR suşlarının ise sırasıyla 5.5 ve 6.5 µg/ml IC₅₀ değerleri ile daha az hassasiyet gösterdiği bildirilmiştir.

Hoehn ve Michel 1981 yılında, benzoksazol halka sistemi taşıyan A33853 kodlu bileşik (Formül 1.35.) üzerinde antimikrobiyal etki incelemeleri yapmış , bakterilere ve virüslere karşı inhibitör etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

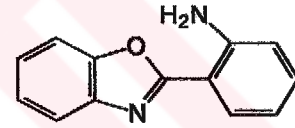


Formül 1.35. A-33853 kodlu bileşik

Elnima ve ark. 1981 yılında, *Staphylococcus aureus*'a karşı bazı benzoksazol türevlerinin antibakteriyel etkisini araştırırken, 2-benzoksazolil-metilkarbinol molekülünün (Formül 1.36.) minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MİK) 25 µg/ml ve 2-(*o*-aminofenil)benzoksazol molekülünün (Formül 1.37.) 50 µg/ml olduğunu saptamışlardır.

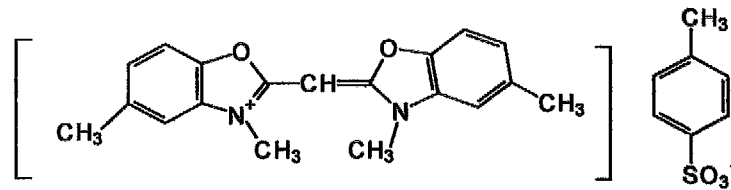


Formül 1.36.



Formül 1.37.

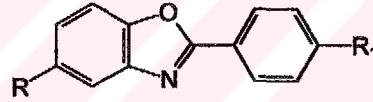
Phillips ve Kell 1981 yılında, “Tinopal AN” adı verilen 1,1-bis(3,5-dimetil benzoksazol-2-il)metin *p*-toluensülfonat yapısının (Formül 1.38.) özellikle solunum yolu enfeksiyonlarında rol oynayan *Paracoccus denitrificans*'a karşı çok güçlü bir bakterisit olduğunu bildirmişlerdir.



Formül 1.38. Tinopal AN

Bazı 5-sübstitüe-2-(*p*-sübstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler sentezlenerek antibakteriyel etkileri incelenmiştir (Şener ve ark., 1986a, Şener ve ark., 1986b; Şener ve ark., 1987; Yalçın ve ark., 1986; Yalçın ve ark., 1987b; Özden ve ark., 1987). Bu benzoksazol türevlerinin *in vitro* olarak bazı gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı antibakteriyel etkileri saptanmış ve bulunan MİK değerleri referans olarak kullanılan ampisilin, amoksisilin, eritromisin ve kloramfenikolün MİK değerleriyle karşılaştırılmıştır. Sentezlenen bileşikler geniş bir antibakteriyel etki spektrumu göstermiş, 6.25-200 µg/ml arasında değişen MİK değerleri ile referans ilaçlarla kıyaslandıklarında, *K. pneumoniae*, *P. aureginosa* gibi bazı gram-negatif mikroorganizmalara karşı daha iyi antibakteriyel etki gösterdikleri bildirilmiştir (Tablo 1.12.).

Tablo 1.12. Antibakteriyel etkileri incelenen 5-sübstitüe-2-(*p*-sübstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK (µg/ml) değerleri



			Mikroorganizmalar					
			Gram-pozitif		Gram-negatif			
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

Tablo 1.12'nin devamı

			Mikroorganizmalar					
			Gram-pozitif		Gram-negatif			
Bil. No	R	R ₁	<i>S.a.</i>	<i>S.f.</i>	<i>E.c.</i>	<i>K.p.</i>	<i>P.a.</i>	Lit.
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
Ampisilin			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	

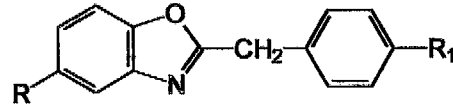
S.a.: *Staphylococcus aureus*, *S.f.*: *Streptococcus faecalis*, *E.c.*: *Escherichia coli*,

P.a.: *Pseudomonas aeruginosa*

Aynı grup tarafından, 5-süstitüe-2-(*p*-süstitülebenzil)benzoksazol türevi bir seri bileşik sentezlenmiş ve antibakteriyel etkileri incelenmiştir (Noyanalpan ve Şener, 1985; Noyanalpan ve Şener, 1986a; Noyanalpan ve Şener, 1986b; Temiz, 1991). Bazı gram-pozitif mikroorganizmalara karşı antibakteriyel etkinlikleri incelendiğinde, benzoksazol halkasının 5. konumuna nitro, hidrojen ve klor gruplarının yerine, metil grubunun gelmesi ile kullanılan tüm mikroorganizmalara karşı etki genellikle artmakta, bazen de aynı kalmaktadır (Temiz, 1991).

Şener ve ark. tarafından 1992 yılında hazırlanan bu türevlerin gram-negatif mikroorganizmalardan, *P. aeruginosa*'ya karşı yapı etki ilişkileri araştırıldığında heterosiklik yapının antimikrobiyal etki için gerekli olduğu ve yapıda R konumundaki süstitüente göre daha önemli olduğu belirlenmiştir. Aynı araştırmacılar tarafından 5-süstitüe-2-(*p*-süstitülebenzil)benzoksazol türevlerinin (Tablo 1.13.) Free-Wilson Analizi ile gram-pozitif mikroorganizmalardan *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkisi kantitatif olarak incelenmiş, 5. konumda metil grubu, *para* konumunda ise klor atomu taşıyan türevin *S. aureus*'a karşı en etkili bileşik olduğu saptanmıştır (Şener ve ark., 1995).

Tablo 1.13. Antibakteriyel etkileri incelenen 5-sübstitüe-2-(*p*-sübstitüe benzil)benzoksazol türevleri ve saptanan MİK (µg/ml) değerleri (Temiz, 1991).



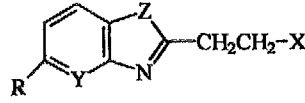
Bil. No	R	R ₁	Mikroorganizmalar					
			Gram-pozitif			Gram-negatif		
			Sa	Sf	Bs	Ec	Kp	Pa
1	H	H	50	50	50	50	25	50
2	H	OCH ₃	50	50	50	50	25	50
3	H	Br	50	50	50	50	25	50
4	H	Cl	50	50	50	50	25	50
5	H	NO ₂	50	50	50	50	25	50
6	Cl	H	50	50	25	50	25	25
7	Cl	OCH ₃	50	50	25	50	25	25
8	Cl	Br	50	50	25	50	25	25
9	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

Sa: *Staphylococcus aureus*, Sf: *Streptococcus faecalis*, Bs: *Bacillus subtilis*

Kp: *Klebsiella pneumonia*; Ec: *Escherichia coli* Pa: *Pseudomonas aeruginosa*

Yalçın ve ark. 1991 yılında, bir seri 2,5-disübstitüe benzoksazol (4a-f), 2-sübstitüe oksazolo(4,5-b)piridin (5a, b), benzotiyazol (6a, b) ve benzimidazol (7a,b) türevi bileşikler sentezleyerek bazı gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkilerini incelemişler ve yapı-etki ilişkilerini açıklamak için SAR çalışması yapmışlardır. 4b, 4e ve 4f kodlu bileşiklerin *K. pneumoniae*'ye karşı 12.5 µg/ml MİK değeriyle sentezlenen diğer bileşiklere göre daha etkili oldukları belirtilmiştir (Tablo 1.14.).

Tablo 1.14. 2,5-disübstitübenzoksazol (4a-f), 2-sübstitüoksazolo(4,5-b)piridin (5a, b), benzotiyazol (6a, b) ve benzimidazol (7a,b) türevi bileşikler ve MİK (µg/ml)değerleri



Bil.no	R	Z	Y	X	Mikroorganizmalar						
					Gram-pozitif			Gram-negatif			Fungus
					<i>S.a.</i>	<i>S.f.</i>	<i>B.s.</i>	<i>E.c.</i>	<i>K.p.</i>	<i>P.a.</i>	<i>C.a.</i>
4a	Cl	O	CH	fenil	50	50	25	50	25	25	12.5
4b	NO ₂	O	CH	fenil	50	50	25	50	12.5	25	12.5
4c	H	O	CH	sikloheksil	50	50	25	50	25	25	12.5
4d	Cl	O	CH	sikloheksil	50	50	25	50	25	25	12.5
4e	NO ₂	O	CH	sikloheksil	50	50	25	50	12.5	25	12.5
4f	NH ₂	O	CH	sikloheksil	50	50	25	50	12.5	25	12.5
5a	H	O	N	fenil	50	50	25	50	25	25	12.5
5b	H	O	N	sikloheksil	50	50	25	50	25	25	12.5
6a	H	S	CH	fenil	50	50	25	50	25	25	12.5
6b	H	S	CH	sikloheksil	50	50	25	50	25	25	12.5
7a	H	NH	CH	fenil	50	50	25	50	25	25	12.5
7b	H	NH	CH	sikloheksil	50	50	25	50	25	25	12.5
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	-
Oksikonazol					-	-	-	-	-	-	6.25
Haloporjin					-	-	-	-	-	-	6.25

Sa: Staphylococcus aureus, Sf: Streptococcus faecalis, Bs: Bacillus subtilis
Ec: Escherichia coli; Kp: Klebsiella pneumonia; Pa: Pseudomonas aeruginosa

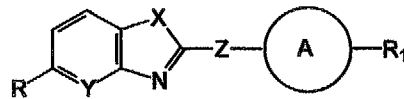
Yalçın ve ark. 1992 yılında, bazı benzoksazol türevleri ve onların analoglarını sentezleyerek, antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Bu türevler, temel yapı olarak taşıdıkları heterosiklik halka sisteminin 5. konumunda halkadan elektron çeken veya veren bazı sübstitüentler taşımakta ve 2. konumundan metilen veya etilen köprüsü aracılığıyla *p*-sübstitüefenil veya sikloheksil grupları ile bağlı bulunmaktadır.

Araştırmacılar, bu bileşiklerin bazı gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı *in vitro* antibakteriyel etkilerini saptayarak, MİK değerlerinin 12.5-50 µg/ml arasında olduğunu bildirmişlerdir (Yalçın ve ark.,1992). Etkileri incelenen bileşiklerin çoğunun *P. aureginosa*'ya karşı antibakteriyel aktivitelerinin referans ilaç olarak kullanılan ampisilin, amoksisilin, tetrasiklin,

gentamisin ve streptomisinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Tablo 1.15.). Araştırmacılar bileşiklerin antibakteriyel etkilerine ait geliştirdikleri yapı-etki ilişkileri analizlerinde aşağıdaki hususları saptamışlardır:

- Bileşiklerin yapısında heterosiklik çekirdek olarak yer alan, benzoksazol ve analogları, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol halka sistemleri biyoizosterik etki göstermektedir ve antibakteriyel etki için bu heterosiklik halka sistemleri gerekli görülmektedir.
- Heterosiklik halka sistemi 2. konumundan 2-feniletıl veya 2-siklohekzil grupları ile süstitüe edildiğinde aktivitede belirgin bir farklılık oluşmamaktadır.
- Heterosiklik halka sisteminin 5. konumundan süstitüsyonu etki şiddetini arttırmada önemlidir. Örneğin, *K. pneumoniae*'ye karşı bu konumun nitro veya amino gruplarıyla süstitüe edilmesi aktiviteyi artırmaktadır.
- 2. konumda yer alan fenil halkasının heterosiklik sisteme metilen veya etilen köprüsü aracılığıyla bağlanması etkide kayda değer bir değişikliğe neden olmamaktadır.

Tablo 1.15. Antibakteriyel etkileri incelenen benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri ve saptanan MİK (µg/ml) değerleri (Yalçın ve ark., 1992).



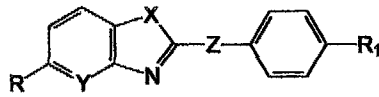
Bil. no	R	R ₁	Y	X	Z	A	Mikroorganizmalar					
							Gram-pozitif			Gram-negatif		
							<i>Sa</i>	<i>Sf</i>	<i>Bs</i>	<i>Ec</i>	<i>Kp</i>	<i>Pa</i>
1	H	H	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	50	50	25	50
2	H	OCH ₃	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	50	50	25	50
3	H	Br	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	50	50	25	50
4	H	Cl	CH	O	CH ₂	Fenil	50	50	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

Tablo 1.15.'in devamı

Bil.no	R	R ₁	Y	X	Z	A	Mikroorganizmalar					
							Gram-pozitif			Gram-pozitif		
							Sa	Sf	Bs	Ec	Kp	Pa
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	25	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

Sa: *Staphylococcus aureus*, Sf: *Streptococcus faecalis*, Bs: *Bacillus subtilis*
 Ec: *Escherichia coli*; Kp: *Klebsiella pneumoniae*; Pa: *Pseudomonas aeruginosa*

Yalçın ve Şener 1993 yılında, Formül 1.39.'da gösterilen önceden sentezlenmiş (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 antibakteriyel etkili benzoksazol ve analogu olan oksazolo(4,5-b)piridin ve benzimidazol türevi bileşikten hareketle, bu bileşiklerin gram-negatif bir mikroorganizma olan *K. pneumoniae*'ye karşı kantitatif yapı-etki ilişkilerini araştırmışlardır.



Formül 1.39.

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

Hansch metodu kullanılarak gerçekleştirilen bu analizde bağımsız değişkenler olarak lipofilik, elektronik ve sterik özellikte bazı fizikokimyasal süstituent sabiteleri ve yapısal indikatör parametreler kullanılmış, yapı ile etki arasındaki kantitatif ilişki aşağıda verilen korelasyon denklemi aracılığıyla saptanmıştır.

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

Elde edilen bu korelasyon denklemine göre, bileşiklerin *K. pneumoniae*'ye karşı gösterdikleri kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi sonuçları şöyle özetlenebilir;

Formül 1.39.'da yer alan R, Y, X ve Z konumlarının antibakteriyel aktivite için önemli bulunmuş ve 2. konumda bulunan fenil grubunun heterosiklik halkaya metilen köprüsü şeklinde bir Z köprüsü aracılığıyla bağlanmasının etkiyi arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca heterosiklik çekirdeğin 5. konumunda yer alan R süstituentinin hidrojen akseptörü ve heterosiklik yapı üzerinde negatif alan etkisi yaratan özellikte olmasının da antibakteriyel aktiviteyi arttırdığı belirlenmiştir. 2. konumda bulunan fenil grubunun *para* konumunda taşıdığı R₁ süstitüsyonunun etki üzerinde hiçbir katkısının olmadığı görülmüştür.

Yalçın ve ark.1992 yılında aynı bileşiklerden hareketle (Formül 1.39.), gram-negatif bir mikroorganizma olan *P. aeruginosa*'ya karşı kantitatif yapı-etki ilişkileri analiz çalışmaları yapmışlar ve aşağıdaki korelasyon denklemini elde etmişlerdir.

$$\begin{aligned} \text{Log } 1/C &= -0.31 (\pm 0.01) I_X - 0.60 (\pm 0.03) \pi_R - 0.99 (\pm 0.06) \text{HDONOR}_R \\ &\quad - 0.04 (\pm 0.02) L_{R1} - 0.75 (\pm 0.05) F_R - 0.61 (\pm 0.04) B_{IR} + 3.54 (\pm 0.05) \\ n &= 59, R^2 = 0.95, s = 0.03, F = 172 \end{aligned}$$

Bu korelasyon denklemine göre, bileşiklerin (Formül 1.39.) mikroorganizmaya karşı aktivite artışı için R konumunun, R₁ konumundan daha önemli olduğu, R konumunda hidrojen verebilen sübstituentlerin bulunmasının etkiyi azalttığı saptanmıştır.

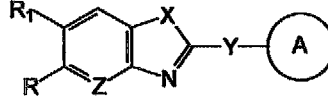
Şener ve ark., 1994 yılında, yaptıkları başka bir çalışmada, 5-sübstitüe-2-(3-piridil)benzoksazol türevlerini sentezleyerek, antibakteriyel etkilerini incelemişler ve Formül 1.40.'da verilen bu bileşiklerin analogları olan 2-(2-piridil)benzoksazol ve 2-(4-piridil)benzoksazol yapılarına oranla antibakteriyel aktivite yönünden daha güçlü olduklarını bildirmişlerdir. Bileşiklerin kuantum mekanik hesaplamaları içinde teorik LUMO enerji düzeylerini saptamışlar, ayrıca kuantum mekanik hesaplamaları sonucu benzoksazol halkasının 3. konumunda yer alan azot atomunun elektrofilik özellikteki süperdelokelize olabilme etkinliğinin etki ile olumlu yönde bir ilişkisinin olduğunu belirtmişlerdir.



Formül 1.40.

Şener ve ark.'nın 1997 yılında ve Ören ve ark.'nın 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada bazı 2,5-disübstitüe benzoksazol ve analogu olan benzimidazol türevi Tablo 1.16.'da 1'den 13'e kadar görülen bileşiklerin sentezlerini gerçekleştirerek, antimikrobiyal özelliklerini incelemişlerdir. Gözlenen antibakteriyel etki bileşiklerin tamamında *S. faecalis* ve *P. aeruginosa*'ya karşı streptomisinden, yine *K. pneumoniae*'ye karşı ise streptomisin, tetrasiklin ve gentamisinden daha güçlü olarak izlenmiştir. Yine araştırmada heterosiklik yapının 2. konumunun 2-sikloheksil veya 2-sikloheksilmetil grupları ile sübstitüsyonunun etkide belirgin bir farklılık oluşturmadığı da bildirilmiştir.

Tablo 1.16. Antibakteriyel etkileri araştırılan 2,5-disübstitübenzoksazol ve analoğu olan benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK (mµ/ml) değerleri (Şener ve ark., 1997; Ören ve ark., 1998).



							Mikroorganizmalar						Lit.
							Gram-pozitif			Gram-negatif			
Bil.no	R	R ₁	X	Y	Z	A	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.	
1	H	H	O	-	CH	Sikloheksil	50	50	>200	50	25	50	Şener ve ark., 1997
2	Cl	H	O	-	CH	Sikloheksil	25	50	50	50	25	25	Şener ve ark., 1997
3	NO ₂	H	O	-	CH	Sikloheksil	25	25	3.12	25	25	25	Şener ve ark., 1997
4	Cl	H	O	CH ₂	CH	Sikloheksil	25	50	>200	50	25	50	Şener ve ark., 1997
5	NO ₂	H	O	CH ₂	CH	Sikloheksil	50	50	3.12	25	25	12.5	Şener ve ark., 1997
6	H	H	NH	-	CH	Sikloheksil	50	50	6.25	25	12.5	12.5	Şener ve ark., 1997
7	Cl	H	NH	-	CH	Sikloheksil	25	50	25	50	25	25	Şener ve ark., 1997
8	NO ₂	H	NH	-	CH	Sikloheksil	25	50	25	50	25	25	Şener ve ark., 1997
9	CH ₃	H	NH	-	CH	Sikloheksil	50	50	>200	50	50	25	Şener ve ark., 1997
10	H	H	NH	CH ₂	CH	Sikloheksil	25	25	6.25	25	25	12.5	Şener ve ark., 1997
11	Cl	H	NH	CH ₂	CH	Sikloheksil	25	50	12.5	50	25	25	Şener ve ark., 1997
12	NO ₂	H	NH	CH ₂	CH	Sikloheksil	12.5	50	25	50	25	50	Şener ve ark., 1997
13	CH ₃	H	NH	CH ₂	CH	Sikloheksil	25	50	25	50	25	25	Şener ve ark., 1997
14	H	H	O	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	25	Ören ve ark., 1998
15	Cl	H	O	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	25	Ören ve ark., 1998
16	NO ₂	H	O	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	12.5	Ören ve ark., 1998
17	NH ₂	H	O	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	12.5	Ören ve ark., 1998
18	H	H	O	C ₂ H ₄	N	Sikloheksil	50	50	25	50	-	25	Ören ve ark., 1998
19	H	H	S	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	25	Ören ve ark., 1998
20	H	H	NH	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	25	Ören ve ark., 1998
21	H	CH ₃	O	-	CH	Sikloheksil	50	50	100	50	-	100	Ören ve ark., 1998

Tablo 1.16.'nın devamı

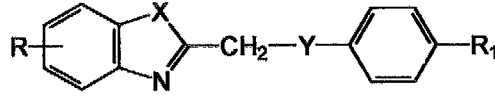
							Mikroorganizmalar						Lit.
							Gram-pozitif			Gram-negatif			
Bil.no	R	R ₁	X	Y	Z	A	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.	
22	H	NO ₂	O	-	CH	Siklohekszil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
23	Cl	NO ₂	O	-	CH	Siklohekszil	50	50	100	50	-	50	Ören ve ark., 1998
24	H	NO ₂	O	CH ₂	CH	Siklohekszil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
25	Cl	NO ₂	O	CH ₂	CH	Siklohekszil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
26	Cl	H	O	C ₂ H ₄	CH	Siklohekszil	50	50	25	50	-	50	Ören ve ark., 1998
27	H	H	NH	-	CH	Siklohekszil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
28	Cl	H	NH	-	CH	Siklohekszil	50	100	100	50	-	50	Ören ve ark., 1998
29	H	H	NH	CH ₂	CH	Siklohekszil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
30	Cl	H	NH	CH ₂	CH	Siklohekszil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
31	H	H	NH	C ₂ H ₄	CH	Siklohekszil	50	50	25	50	-	50	Ören ve ark., 1998
32	Cl	H	NH	C ₂ H ₄	CH	Siklohekszil	25	25	25	50	-	50	Ören ve ark., 1998
33	Cl	H	NH	C ₂ H ₄	CH	Siklohekszil	12.5	12.5	12.5	50	-	50	Ören ve ark., 1998
34	Cl	H	O	CH ₂ NH	CH	Siklohekszil	50	50	25	50	-	50	Ören ve ark., 1998
35	H	NO ₂	O	CH ₂ NH	CH	Siklohekszil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
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	

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

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

Ören ve ark. tarafından 1997 yılında, 5(6)-metil-2-süstitübenzoksazol ve analogu olan benzimidazol türevi bileşikler sentezlenerek bazı gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkileri belirlenmiştir (Tablo 1.17.). Çalışmada, heterosiklik yapının 2. konumu, *p*-süstitübenzil, 2-feniletıl, *p*-süstitüfenoksımetıl ve feniltıyometıl grupları ile süstitüe edılmış; ancak, antibakterıyel etkıde farklılık meydana getırmadığı gözlenmış, R ve R₁ konumlarındaki süstitüsyona kıyasla heterosiklik çekırdeğın, aktivıtede daha belirleyıcı özellik gösterdığı saptanmıştır.

Tablo 1.17. Antibakteriyel etkileri araştırılan 5(6)metil-2-sübstitübenzoksazol ve analogu olan benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK (mg/ml) değerleri (Ören ve ark., 1997).



Bil.no	R	R ₁	Y	X	Mikroorganizmalar					
					Gram-pozitif			Gram-negatif		
					Sa	Sf	Bs	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	50	50	50	25
10	6-CH ₃	Cl	-	O	50	50	50	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	NH	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	50	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	50	50	25	50
21	5-CH ₃	H	S	NH	50	50	25	50	25	50
22	5-CH ₃	Cl	O	NH	50	50	25	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

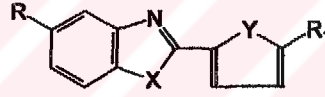
S.a.: *Staphylococcus aureus*, S.f.: *Streptococcus faecalis*, B.s.: *Bacillus subtilis*

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

Birçok araştırmacı tarafından yapılan çalışmalarda 5-sübstitübenzoksazol ve analogu olan benzimidazol yapılarını içeren ve 2. konumundaki furil veya tiyenil grupları taşıyan türevler hazırlanmış antibakteriyel ve antimikotik etkileri incelenmiştir (De Meo ve ark., 1989; Pedini ve ark., 1987; Pedini ve ark., 1990). Bunların sonucunda Tablo 1.18.'de gösterilen bileşiklerin yapı ve etkileri arasında aşağıda belirtilen hususlar saptanmıştır;

- 2-furil türevleri tiyenil türevlerine oranla 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. (1990) yaklaşık 103 kadar sentezleri gerçekleştirilmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiş benzoksazol ve analogu olan benzimidazol türevi bileşikten yararlanarak gerçekleştirdikleri kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi sonucunda da yine yukarıda belirtilen sonuçlarla karşılaşmışlar ve bisiklik halkanın 5. konumunda flor atomunun bulunmasının da etkiyi arttırdığını bildirmişlerdir.

Tablo 1.18. Antimikrobiyal aktivitesi incelenmiş 5-sübstitüe-2-(5-sübstitüefuril/tiyenil) benzoksazol ve benzimidazol türevleri.



Bil. No:	X	Y	R	R ₁	Lit.
1a	NH	O	H	NO ₂	Pedini ve ark., 1990
2a	NH	O	CH ₃	NO ₂	Pedini ve ark., 1990
3a	NH	O	CF ₃	NO ₂	Pedini ve ark., 1990
4a	NH	O	Br	NO ₂	Pedini ve ark., 1990
5a	NH	O	Cl	NO ₂	Pedini ve ark., 1990
6a	NH	O	F	NO ₂	Pedini ve ark., 1990
7a	NH	O	NO ₂	NO ₂	Pedini ve ark., 1990
8a	NH	S	H	NO ₂	Pedini ve ark., 1990
9a	NH	S	CH ₃	NO ₂	Pedini ve ark., 1990
10a	NH	S	CF ₃	NO ₂	Pedini ve ark., 1990
11a	NH	S	Br	NO ₂	Pedini ve ark., 1990
12a	NH	S	Cl	NO ₂	Pedini ve ark., 1990
13a	NH	S	F	NO ₂	Pedini ve ark., 1990
1b	O	O	H	H	De Meo ve ark., 1989
2b	O	O	H	Br	De Meo ve ark., 1989
3b	O	O	H	NO ₂	De Meo ve ark., 1989
4b	O	O	H	CH ₃	De Meo ve ark., 1989
5b	O	O	Cl	H	De Meo ve ark., 1989
6b	O	O	Cl	Br	De Meo ve ark., 1989
7b	O	O	Cl	NO ₂	De Meo ve ark., 1989
8b	O	O	Cl	CH ₃	De Meo ve ark., 1989
9b	O	O	CH ₃	H	De Meo ve ark., 1989

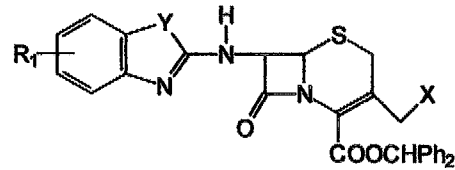
Tablo 1.18.'in devamı

Bil. No:	X	Y	R	R ₁	Lit.
10b	O	O	CH ₃	Br	De Meo ve ark., 1989
11b	O	O	CH ₃	NO ₂	De Meo ve ark., 1989
12b	O	O	CH ₃	CH ₃	De Meo ve ark., 1989
13b	O	O	NO ₂	H	De Meo ve ark., 1989
14b	O	O	NO ₂	Br	De Meo ve ark., 1989
15b	O	O	NO ₂	NO ₂	De Meo ve ark., 1989
16b	O	O	NO ₂	CH ₃	De Meo ve ark., 1989
17b	O	O	F	H	De Meo ve ark., 1989
18b	O	S	H	Br	De Meo ve ark., 1989
19b	O	S	Cl	NO ₂	De Meo ve ark., 1989
20b	O	S	H	CH ₃	De Meo ve ark., 1989

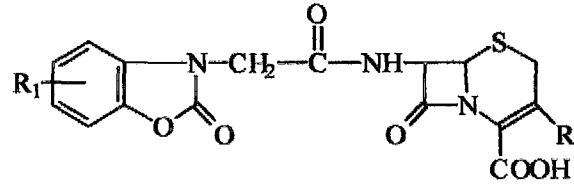
Jung ve ark. (1991), sefalosporinlerin 7. konumundan benzoksazol ve analogu olan benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemlerini bağlayarak antibakteriyel etkilerini incelediklerinde, gram-pozitif bakterilere karşı her üç halka sistemini de etkili bulurlarken, gram-negatif bakterilere karşı benzimidazol yapısı taşıyan türevlerin daha etkili olduğunu, *Pseudomonas*'a karşı ise genellikle aktivitenin saptanamadığını bildirmişlerdir (Tablo 1.19.).

Tablo 1.19. Antibakteriyel etkisi incelenmiş sefalosporin türevleri (Jung ve ark., 1991).

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



Kalcheva ve ark. tarafından 1990 yılında, benzoksazolone halkası içeren bazı sefalosporin türevleri sentezlenerek *in vitro* antibakteriyel etkileri incelenmiştir (Formül 1.41.).



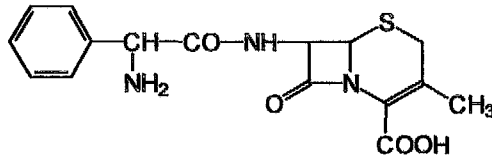
R: CH₃, CH₂OAc,

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

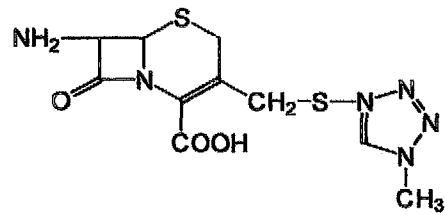
Formül 1.41.

Staphylococcus ve *Streptococcus pneumoniae* Tip I'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* 450'ye karşı tüm bileşiklerin sefaleksinden daha etkili olduğu saptanmıştır (Formül 1.42.).

Kalcheva ve ark., bu çalışmanın devamında sefalekssin (Formül 1.42.) ve 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiyometil-3-sefem-4-karboksilik asit (7-AMTCA) (Formül 1.43.) yapılarından hareketle bazı türevler [(4a-f) (Tablo 1.20.) ve (5a-f) (Tablo 1.21.)] sentezlemiş, antimikrobiyal etkilerini gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı bilinen sefalosporin antibiyotikleri ile kıyaslayarak incelemişlerdir.

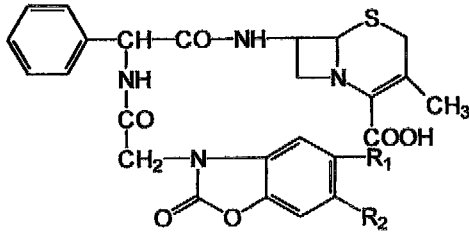


Formül 1.42. Sefalekssin



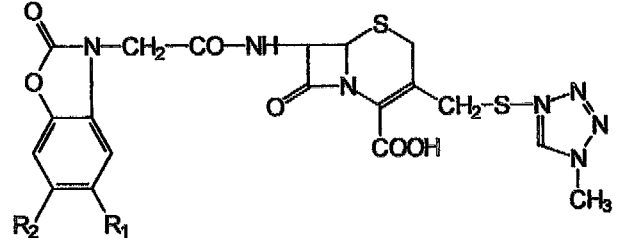
Formül 1.43. 7-AMTCA

Tablo 1.20. Sefalosporin türevi bileşikler.



Bil.no:	R ₁	R ₂
4a	H	H
4b	Cl	H
4c	H	Cl
4d	H	Br
4e	Cl	Br
4f	Cl	Cl

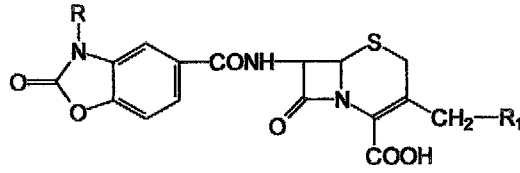
Tablo 1.21. Sefalosporin türevi bileşikler.



Bil.no:	R ₁	R ₂
5a	H	H
5b	Cl	H
5c	H	Cl
5d	H	Br
5e	Cl	Br
5f	Cl	Cl

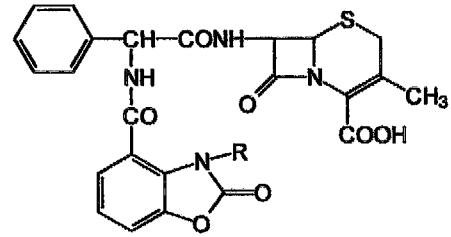
Yapılan bu çalışmada elde edilen bileşikler, *S. aureus* ve *S. epidermidis*'e karşı standart antibiyotikler olan sefalotin, sefatreksil, sefalekssin ve sefazolinden daha düşük etkiye sahip bulunmuştur. 5c ve 5d ile verilen bileşikler ise bu mikroorganizmalara karşı sefalotin ve sefatreksil ile kıyaslanmış, ve daha etkin oldukları bildirilmiştir (Kalcheva ve Mincheva, 1990).

Mincheva ve ark. 1993 yılında, sefem halkası taşıyan 2,3-dihidro-2-okso-5-benzoksazol karboksilik asit türevlerini sentezleyerek, *S. aureus* 209P, *S. lutea* 9341, *S. faecalis* 8043, *K. pneumoniae* 52145, *E. coli* 25922, *P. vulgaris* 1, *B. subtilis* 7241'e karşı antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, bu çalışmada 3-sefem bileşikleriyle benzoksazolon halkasının 3. konumundaki alkilamido yan zinciri yerine, benzoksazol halkasının 5. konumundaki karboksil grubundan bağlantı kurarak, etkide farklılığı incelemeyi amaçlamışlardır. İncelenen bileşikler içinde yalnızca Formül 1.44. de 4a-4f ile ve formül 1.45.'de 4g-4h ile verilen bileşiklerin, *S. aureus* ve *S. lutea* 9341'e karşı etkili olduğu belirlenmiştir.



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)

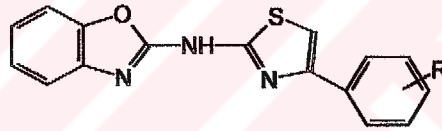
Formül 1.44. (4a-4f)



R: Me(g), Et(h)

Formül 1.45. (4g-4h)

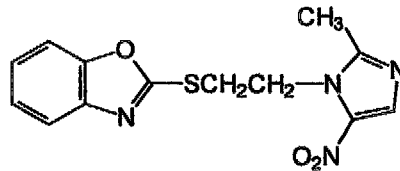
Khan ve Rastogi 1989 yılında bir seri 2-[(4-sübstitüefenil)-2-tiyazolilamino] benzoksazol türevi bileşiğin (Formül 1.46.) sentezlerini gerçekleştirdikten sonra, *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkilerini agar difüzyon tekniği ile test etmişler ve bileşiklerin antibakteriyel aktivitesini 10-25 µg/ml konsantrasyonlarda gösterdiklerini belirlemişlerdir.



R: H, 4-CH₃, 4-Cl, 2,4-diCl

Formül 1.46.

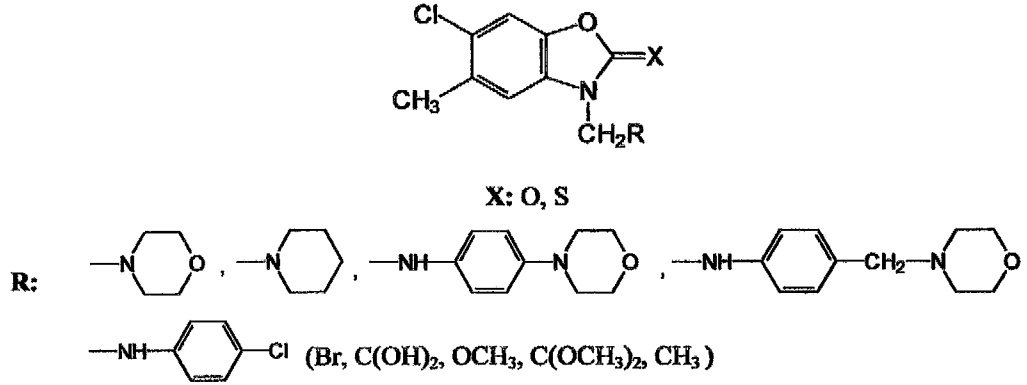
Demirayak ve Kiraz 1993 yılında aerobik bakterilere karşı etkili olabilecek bazı bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezlenen türevler içinde benzoksazol yapısı taşıyan bir bileşiğin (Formül 1.47.), *B. subtilis*'e karşı 16 µg/ml, *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı 64 µg/ml gibi konsantrasyonlarda etkili olduğunu bulmuşlardır.



Formül 1.47.

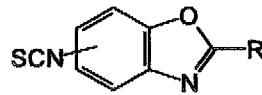
Varma ve Verma 1988 yılında, antibakteriyel ve antifungal etkiye sahip olan benzoksazol halka sistemini çeşitli sübtitüe sekonder ve primer aromatik aminlerle kondanase ederek, çeşitli türevler sentezlemiş, antibakteriyel etkilerini *B. subtilis* ve *S.*

lutea'ya karşı incelemişlerdir. Bileşiklerin (Formül 1.48.) antibakteriyel etkileri agar difüzyon tekniği ile test edilmiş ve tüm bileşiklerde antibakteriyel etki görülmüştür. 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 olduklarını ileri sürmüşlerdir.



Formül 1.48.

Boev ve ark. 1990 yılında yaptıkları çalışmada, 5(6)-isotiyosiyanobenzoksazolin ve analogu olan benzimidazol türevi bileşiklerin (Formül 1.49.) sentezlerini gerçekleştirip, antibakteriyel etkilerini, *S. aureus* 209P, *S. albus*, *E. coli* 355, *Proteus vulgaris* 409, *P. aeruginosa* 128'e karşı incelemişler ve 2-metil-5(6)-isotiyosiyanobenzoksazolinin antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

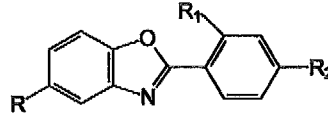


X: NH, NCH₃, NC₂H₅, O, S
R: H, CH₃

Formül 1.49.

Temiz ve ark. 1998 yılında, 5- veya 6-metil-2(2,4-disübstitüefenil)benzoksazolin türevi bileşiklerini sentezleyerek bazı gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkilerini belirlemişlerdir (Tablo 1.22.). Sentezlenen 2 ve 3 nolu bileşikler 12.5 µg/ml MİK değeriyle *S. aureus*'a karşı aktivite gösterirken, 8 nolu bileşik 25 µg/ml MİK değeriyle *P. aeruginosa*'ya karşı tetrasiklin ve streptomisinden daha güçlü aktivite göstermiştir.

Tablo 1.22. Antibakteriyel etkileri incelenen 5- veya 6-metil-2-(2,4-disübstitüefenil) benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK (µg/ml) değerleri (Temiz ve ark., 1998).



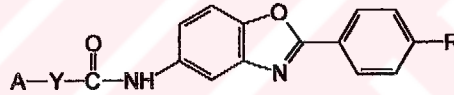
Bil.no	R	R ₁	R ₂	Mikroorganizmalar					
				Gram-pozitif			Gram-negatif		
				Sa	Sf	Bs	Ec	Kp	Pa
1	5-CH ₃	Cl	H	25	50	25	50	50	50
2	5-CH ₃	OCH ₃	H	12.5	50	25	50	50	50
3	5-CH ₃	F	H	12.5	50	25	50	50	50
4	5-CH ₃	NO ₂	H	50	50	25	50	50	50
5	5-CH ₃	Cl	Cl	50	50	25	50	50	50
6	5-CH ₃	H	CH ₃	50	50	25	50	50	50
7	5-CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	50	50	25	50	25	50
8	6-CH ₃	Cl	H	50	50	25	25	25	25
9	6-CH ₃	OCH ₃	H	50	50	25	50	50	50
10	6-CH ₃	F	H	50	50	25	50	50	50
11	6-CH ₃	NO ₂	H	50	50	50	50	50	50
12	6-CH ₃	Cl	Cl	50	50	25	50	50	50
13	6-CH ₃	H	CH ₃	50	50	50	50	50	50
14	6-CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	50	50	25	50	25	50
Ampisilin				1.56	1.56	1.56	12.5	25	>200
Amoksisilin				1.56	1.56	1.56	3.12	12.5	>200
Tetrasiklin				1.56	1.56	1.56	3.12	3.12	50
Streptomisin				3.12	100	50	1.56	1.56	100

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

Şener ve ark. 2000 yılında, 5-benzamido ve 5-fenilasetamido sübstitüe 2-fenilbenzoksazol türevi yeni bileşikler sentezleyerek *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini bazı gram-negatif ve gram-pozitif Mikroorganizmalara karşı tüpte dilüsyon yöntemi ile test etmişlerdir (Tablo 1.23.). bileşiklerin tamamının *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus faecalis* gibi gram-pozitif bakterilere karşı MİK değerleri 50-100 µg/ml arasında yer alırken, 13 nolu bileşik 25 µg/ml olacak şekilde etkili bulunmuştur. Bileşiklerin tamamının gram-negatif bakterilerden *E. coli*'ye karşı standart ilaçlardan daha az aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir. Gram-negatif bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı ise, 1, 21 ve 25 nolu türevler 25 µg/ml MİK değerleriyle tetrasiklin ve streptomisinden çok daha güçlü etki göstermişlerdir.

Temiz-Arpacı ve ark. 2002 yılında, 2-(*p*-sübstittüfenil)-5-sübstittü karbonil amino benzoksazol türevleri (Temiz-Arpacı ve ark., 2002a; 2002c) ile N-[2-(*p*-sübstittüfenil)-5-benzoksazolil]-sikloheksilkarboksamid, -sikloheksilasetamid ve -sikloheksilpropiyonamid türevlerini (Temiz-Arpacı ve ark., 2002b) sentezlemiş, *in vitro* olarak gram-pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* ve *Bacillus subtilis*'e; gram-negatif bakterilerden *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya karşı etkilerini incelemişlerdir. Tablo 1.23.'de verilen 31 ve 33 nolu bileşikler 12.5 µg/ml MİK değerleriyle *S. aureus*, *S. faecalis*'e karşı en etkili bileşikler olarak bulunurken, *E. coli*'ye karşı bileşiklerin hiçbiri referans ilaçlardan daha etkili bulunmamıştır. 28 ve 31 nolu bileşikler ise *P. aeruginosa*'ya karşı 12.5 µg/ml MİK değerleriyle diğer bileşiklerden daha iyi aktivite göstermişlerdir (Tablo 1.23.).

Tablo 1.23. 5-benzamido ve 5-fenilasetamido sübstittü 2-fenilbenzoksazol (Şener ve ark.,2000), 2-(*p*-sübstittüfenil)-5-sübstittü karbonilamino benzoksazol türevleri (Temiz-Arpacı ve ark., 2002a; 2002c) ile N-[2-(*p*-sübstittüfenil)-5-benzoksazolil]-sikloheksilkarboksamid, -sikloheksilasetamid ve -sikloheksil propiyonamid türevleri ve bu türevlerin antibakteriyel (MİK) etkileri.



				Mikroorganizmalar					
				Gram-pozitif			Gram-negatif		
Bil.No	A	Y	R	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	P.a.	Lit.
1	fenil	-	H	50	50	50	50	25	Şener ve ark., 2000
2	4-florofenil	-	H	100	100	100	200	200	Şener ve ark., 2000
3	4-bromofenil	-	H	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
4	4-klorofenil	-	H	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
5	4-metoksifenil	-	H	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
6	4-metilfenil	-	H	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
7	4-etilfenil	-	H	100	100	50	100	50	Şener ve ark., 2000
8	4-nitrofenil	-	H	100	100	200	100	50	Şener ve ark., 2000
9	4-t-butilfenil	-	H	100	100	100	100	100	Şener ve ark., 2000
10	fenil	-	C ₂ H ₅	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
11	4-metilfenil	-	C ₂ H ₅	100	100	100	50	50	Şener ve ark., 2000
12	4-etilfenil	-	C ₂ H ₅	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
13	2-metoksifenil	-	H	25	25	25	50	50	Şener ve ark., 2000
14	2-klorofenil	-	H	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
15	2,4-dimetoksifenil	-	H	100	50	200	50	100	Şener ve ark., 2000
16	2,4-dimetilfenil	-	H	50	50	25	50	100	Şener ve ark., 2000
17	fenil	CH ₂	H	100	100	50	100	100	Şener ve ark., 2000
18	4-bromofenil	CH ₂	H	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
19	4-klorofenil	CH ₂	H	100	100	50	100	50	Şener ve ark., 2000
20	4-nitrofenil	CH ₂	H	50	50	200	50	50	Şener ve ark., 2000
21	4-propoksifenil	CH ₂	H	50	50	200	25	25	Şener ve ark., 2000

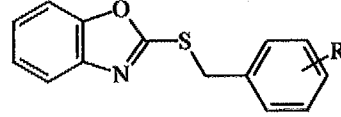
Tablo 1.23.'ün devamı

				Mikroorganizmalar					
				Gram-pozitif			Gram-pozitif		
Bil.no	A	Y	R	S.a	S.f	B.s	E.c	P.a	Lit.
22	fenil	CH ₂	C ₂ H ₅	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
23	4-bromofenil	CH ₂	C ₂ H ₅	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
24	4-klorofenil	CH ₂	C ₂ H ₅	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
25	2-klorofenil	CH ₂	H	50	50	100	25	25	Şener ve ark., 2000
26	3,5-dimetoksifenil	CH ₂	H	100	100	200	50	50	Şener ve ark., 2000
27	fenil	OCH ₂	H	50	100	50	50	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
28	4-klorofenil	OCH ₂	H	50	50	50	50	12.5	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
29	fenil	SCH ₂	H	50	50	100	100	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
30	fenil	-	F	50	25	25	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
31	fenil	CH ₂	F	12.5	12.5	50	25	12.5	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
32	4-nitrofenil	CH ₂	F	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
33	fenil	CH ₂ CH ₂	F	25	50	12.5	25	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
34	fenil	OCH ₂	F	50	50	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
35	4-klorofenil	OCH ₂	F	100	100	50	50	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
36	fenil	SCH ₂	F	50	100	25	50	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
37	fenil	CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅	25	25	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
38	fenil	OCH ₂	C ₂ H ₅	50	50	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
39	4-klorofenil	OCH ₂	C ₂ H ₅	50	25	50	25	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
40	fenil	SCH ₂	C ₂ H ₅	100	100	50	50	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
41	fenil	CH ₂ CH ₂	N(CH ₃) ₂	25	50	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
42	fenil	OCH ₂	N(CH ₃) ₂	25	25	50	50	100	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
43	4-klorofenil	OCH ₂	N(CH ₃) ₂	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
44	fenil	SCH ₂	N(CH ₃) ₂	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
45	sikloheksil	-	F	100	12.5	50	50	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
46	sikloheksil	-	H	50	12.5	50	50	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
47	sikloheksil	-	C ₂ H ₅	50	12.5	50	100	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
48	sikloheksil	CH ₂	F	50	12.5	25	50	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
49	sikloheksil	CH ₂	C ₂ H ₅	50	12.5	50	25	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
50	sikloheksil	C ₂ H ₄	F	50	12.5	50	25	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
51	sikloheksil	C ₂ H ₄	H	50	12.5	50	25	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
52	sikloheksil	C ₂ H ₄	C ₂ H ₅	50	25	50	50	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
53	2-tiyenil	-	F	50	50	100	50	100	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
54	2-tiyenil	-	H	50	50	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
55	2-furil	-	F	50	50	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
56	2-furil	-	H	50	50	25	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
57	2-tiyenil	-	C ₂ H ₅	50	100	100	200	200	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
58	2-furil	-	C ₂ H ₅	25	50	25	100	100	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
59	2-tiyenil	-	N(CH ₃) ₂	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
60	2-furil	-	N(CH ₃) ₂	25	25	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
61	4-klorofenil	-	F	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
62	4-klorofenil	-	C ₂ H ₅	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
63	4-metoksifenil	-	C ₂ H ₅	25	25	25	25	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
64	4-florofenil	-	F	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
65	4-florofenil	-	C ₂ H ₅	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
Ampisilin				1.56	1.56	1.56	12.5	>200	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
Amoksisilin				1.56	1.56	1.56	3.12	>200	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
Tetrasiklin				1.56	1.56	1.56	3.12	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
Streptomisin				3.12	100	50	1.56	100	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b

S.a. = *Staphylococcus aureus*; S.f. = *Streptococcus faecalis*; B.s. = *Bacillus subtilis*;E.c. = *Escherichia coli*; P.a. = *Pseudomonas aeruginosa*

Koçfı ve ark. 2002 yılında, bir seri 2-benzilsülfonil benzoksazol türevleri sentezlemişler ve *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. İki nitro grubu taşıyan 4e, 4f ve tiyoamid grubu taşıyan 4i, 4j kodlu bileşiklerin önemli ölçüde etkili oldukları açıklanmıştır (Tablo 1.24.).

Tablo 1.24. 2-Benzilsülfonil benzoksazol türevi bileşikler.

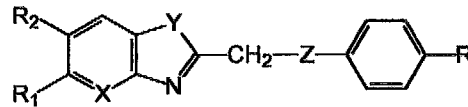


Bil.No.	R
4a	H
4b	4-NO ₂
4c	3-NO ₂
4d	2-NO ₂
4e	3,5-NO ₂

Bil.No.	R
4f	2,4-NO ₂
4g	4-CN
4h	3-CN
4i	4-CSNH ₂
4j	3-CSNH ₂

Yıldız-Ören ve ark. 2003 yılında multistüstitüe benzoksazol türevi bileşikler sentezlemişler, bazı gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir. Bileşikler 100 ile 3.12 µg/ml arasında değişen MİK değerleriyle antibakteriyel etki göstermişlerdir (Tablo 1.25.).

Tablo 1.25. Multistüstitüe benzoksazol türevi bileşikler ve etkileri (MİK).



Bil. no							Mikroorganizmalar						
							Gram-pozitif			Gram-negatif			Mantar
	X	Y	Z	R	R ₁	R ₂	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.	C.a.
5a	CH	O	O	H	H	H	25	50	12,5	50	25	50	25
5b	CH	O	O	H	NO ₂	H	25	50	25	25	25	50	25
5c	CH	O	O	H	Cl	H	25	50	6,25	50	25	25	25
5d	CH	O	O	H	H	NO ₂	25	100	12,5	50	25	50	25
5e	CH	O	O	H	COOCH ₃	H	25	50	25	50	50	50	25
5f	CH	O	O	Cl	H	H	50	50	50	50	25	50	25
5g	CH	O	O	Cl	NO ₂	H	50	50	25	25	25	50	25
5h	CH	O	O	Cl	H	NO ₂	50	50	12,5	50	25	50	25
5i	CH	O	O	Cl	Cl	NO ₂	50	50	12,5	50	25	50	25
5j	CH	O	O	Cl	COOCH ₃	H	50	50	25	50	50	50	25
5k	CH	O	S	H	H	H	50	50	25	50	25	50	12,5
5m	CH	O	S	H	NO ₂	H	50	50	12,5	25	25	50	12,5
5n	CH	O	S	H	H	NO ₂	50	50	6,25	50	25	50	12,5
5o	CH	O	S	H	Cl	NO ₂	50	50	25	50	25	25	12,5
5p	CH	O	S	H	COOCH ₃	H	50	50	50	50	50	50	12,5

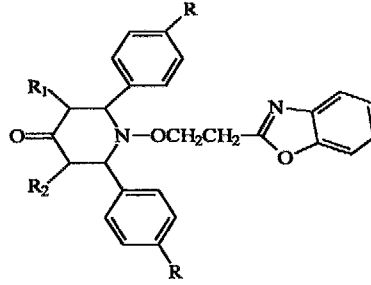
Tablo 1.25.'in devamı

							Mikroorganizmalar						
							Gram-pozitif			Gram-negatif			Mantar
Bil.no	X	Y	Z	R	R ₁	R ₂	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.	C.a.
6a	CH	S	O	H	H	H	3,12	50	25	50	25	25	50
6b	CH	S	O	Cl	H	H	6,25	50	25	50	25	25	50
6c	CH	S	S	H	H	H	6,25	50	12,5	50	25	25	25
7a	CH	NH	O	H	H	H	25	50	25	50	25	50	25
7b	CH	NH	O	H	Cl	H	25	50	25	50	25	25	12,5
7c	CH	NH	O	H	NO ₂	H	25	50	50	50	25	50	12,5
7d	CH	NH	O	H	CH ₃	H	50	50	50	50	25	50	25
7e	CH	NH	O	H	COOCH ₃	H	25	50	50	50	50	50	25
7f	CH	NH	O	Cl	H	H	50	50	25	50	25	25	25
7g	CH	NH	O	Cl	Cl	H	50	50	25	50	25	25	12,5
7h	CH	NH	O	Cl	CH ₃	H	50	50	50	50	25	50	25
7i	CH	NH	O	Cl	COOCH ₃	H	50	50	50	50	50	50	25
7j	CH	NH	S	H	H	H	50	50	12,5	50	25	50	12,5
7k	CH	NH	S	H	NO ₂	H	50	50	25	25	25	50	12,5
7m	CH	NH	S	H	COOCH ₃	H	50	50	25	50	50	50	12,5
7n	CH	NH	NH	H	H	H	50	100	6,25	50	25	50	25
7o	CH	NH	NH	H	CH ₃	H	50	100	12,5	50	25	50	25
7p	CH	NH	CH ₂	H	Cl	H	25	50	12,5	25	25	25	25
10a	CH	O	O	H	CH ₃	H	25	25	25	25	25	25	25
10b	CH	O	O	H	H	CH ₃	25	50	25	50	25	50	25
10c	CH	O	O	H	Cl	NO ₂	25	50	12,5	50	25	25	25
10d	CH	O	O	Cl	Cl	H	50	50	12,5	50	25	25	25
10e	CH	O	O	Cl	CH ₃	H	50	50	25	50	12,5	50	50
10f	CH	O	O	Cl	H	CH ₃	50	50	25	50	25	50	50
10g	CH	O	S	H	Cl	H	50	50	6,25	50	25	25	12,5
10h	CH	O	S	H	CH ₃	H	25	25	25	25	25	25	25
10i	CH	O	S	H	H	CH ₃	50	50	12,5	50	25	50	25
11a	N	O	O	H	H	H	50	50	25	50	50	50	12,5
11b	N	O	O	Cl	H	H	100	50	25	50	50	50	12,5
12a	CH	NH	S	H	Cl	H	50	50	12,5	50	25	25	12,5
12b	CH	NH	S	H	CH ₃	H	50	50	25	50	25	50	25
12c	CH	NH	CH ₂	H	CH ₃	H	25	50	12,5	50	25	50	12,5
Ampisilin							1.56	1.56	1.56	12.5	25	>200	-
Amoksisilin							1.56	1.56	1.56	3.12	12.5	>200	-
Tetrasiklin							1.56	1.56	1.56	3.12	3.12	50	-
Streptomisin							3.12	100	50	1.56	1.56	100	-
Klotrimazol							-	-	-	-	-	-	6.25
Haloporjin							-	-	-	-	-	-	3.12

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

Ramalingan ve ark. 2004 yılında, bazı benzoksazoliletoksi piperidon türevi bileşikler sentezlemişler ve *Streptococcus faecalis*'e karşı antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir. 37, 38 ve 39 kodlu bileşikler potent antibakteriyel etkili bulunmuştur (Tablo 1.26.).

Tablo 1.26. Benzoksazoliletoksipiperidon türevi bileşikler ve antimikrobiyal etkileri (µg/ml).



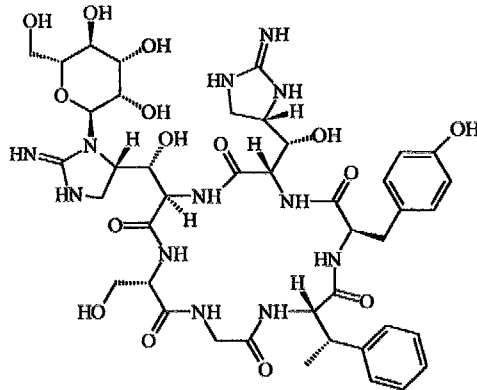
Bil.no	R ₁	R ₂	R	Mikroorganizmalar									
				Gram-pozitif			Gram-negatif		Mantarlar				
				<i>B.s.</i>	<i>S.f.</i>	<i>S.a.</i>	<i>E.c.</i>	<i>P.a.</i>	<i>C.6</i>	<i>C.a.</i>	<i>A.n.</i>	<i>C. 51</i>	<i>A.f.</i>
34	H	H	H	-	-	-	200	100	200	100	50	100	200
35	H	CH ₃	H	-	200	-	200	50	200	50	50	100	-
36	CH ₃	CH ₃	H	-	200	-	200	50	200	100	50	100	-
37	H	H	Cl	25	12.5	100	100	25	100	50	12.5	25	50
38	H	CH ₃	Cl	50	6.25	100	100	25	50	25	25	50	100
39	CH ₃	CH ₃	Cl	50	12.5	50	100	25	100	50	25	50	50
40	H	H	OCH ₃	200	50	200	25	50	50	50	50	12.5	50
41	H	CH ₃	OCH ₃	200	25	100	12.5	25	25	50	25	12.5	25
42	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	200	25	200	25	50	25	50	50	25	50
Penisilin (Amfoterisin B*)				25	25	12.5	50	50	25*	25*	50*	25*	50*
Streptomisin				12.5	12.5	50	12.5	25					

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

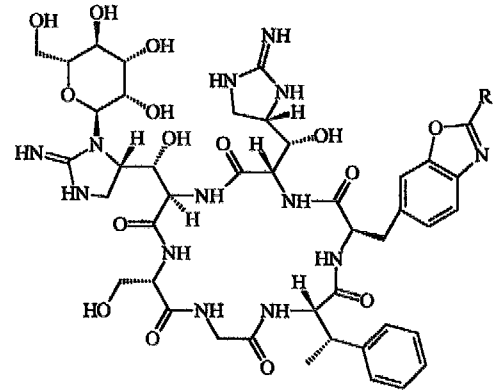
E.c. = *Escherichia coli*; *P.a.* = *Pseudomonas aeruginosa*; *C.6* = *Candida 6*;

C.a. = *Candida albicans*; *A.n.* = *Aspergillus niger*; *C.51* = *Candida 51*; *A.f.* = *Aspergillus flavus*

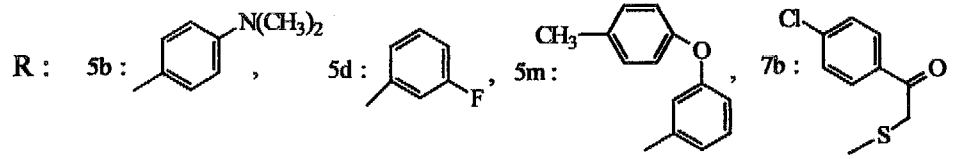
Sum ve ark. 2003 yılında, bir seri mannopeptimisin glikopeptit antibiyotiklerinin benzoksazol türevlerini sentezlemiş ve gram-pozitif bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir. Etkileri mannopeptimisin-β (Formül 1.50.) ile karşılaştırıldığında 5b, 5d, 5m, 7b kodlu bileşiklerde (Formül 1.51.) gram-pozitif bakterilere karşı iyi bir etki gözlenmiştir.



Formül 1.50. Mannoheptimisin-β



Formül 1.51. 5b, 5d, 5m, 7b



Yıldız-Ören ve ark. 2004 yılında bir seri 2-(*p*-substitübenzil)-5-(süstitüe karbonilamino)benzoksazol türevi bileşiğin *Staphylococcus aureus* 'a karşı gösterdiği antibakteriyel etkiden yola çıkarak, CoMFA analizlerini kullanarak 3D-QSAR çalışması yapmışlardır. Bu çalışmada sterik ve elektrostatik bölgeler ortaya çıkarılmıştır.

1.2.2.2 Antifungal Etkili Benzoksazol Türevleri

1958 yılında Eckstein ve ark. 2-merkaptobenzoksazol türevlerinin antifungal etkileri üzerinde çalışmış ve bu bileşiklerin *Fusarium culmorum*, *Alternaria tenuis*, *Rhizotonia solani* funguslarına karşı etkili olduklarını belirlemişlerdir.

Cossey ve ark. 1963 yılında, yaptıkları çalışmada 2-(*p*-dialkilaminoalkoksi fenil) benzoksazol türevlerinin kuaterner amonyum bileşiklerini funguslara karşı etkili bulmuşlardır.

Pianka 1968 yılında, 2-(2,4-dinitrofenil)tiyobenzoksazol, benzotiyazol ve benzimidazol türevlerinin antifungal etkisini *Venturia inaequalis*'e karşı değerlendirildiğinde benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinde daha iyi antifungal etkiye rastlandığı belirtilmiştir.

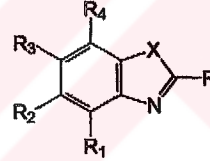
Strehlke ve Schröder 1973 yılında, 2-(5-nitro-2-tiyazolil)benzoksazol ve analogları üzerinde çalışmalar yapmış ve *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Trichophyton rubrum*'a karşı antifungal etkilerini incelemişler; antifungal etki için 2. konumundaki 5-nitrotiyazol grubu ile süstitüsyonun gerekli olduğunu saptamışlardır. Heindl ve ark. ise 1975 yılında 2[(2-nitro-1,3,4-tiyadiazol-

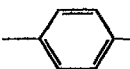
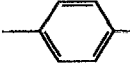
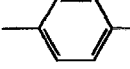
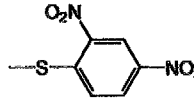
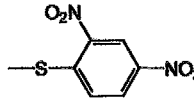
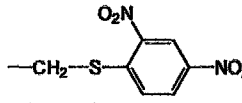
5-il)tiyo]benzoksazol bileşiğinin *in vivo* koşullarda *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Trichophyton rubrum* funguslarına karşı etkili olduklarını belirtmişlerdir.

Winkelmann ve ark. 1978 yılında, 2-[(1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)metil]tiyobenzoksazol ve analogu olan benzotiyazol ve benzimidazol türevleri üzerinde yaptıkları antifungal etki çalışmaları sonucunda, benzoksazol halkası taşıyan türevin *Trichomonas*'lara karşı diğerlerinden daha etkili olduğunu belirlemişlerdir.

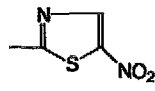
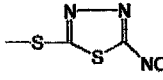
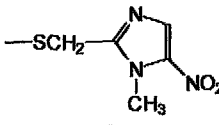
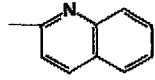
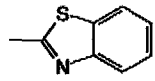
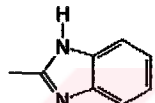
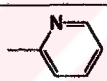
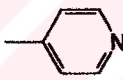
Hisano ve ark. 1982 yılında, 2. konumunda 2-piridil, 4-piridil, 2-kinolil, 2-benzotiyazolil, 2-benzimidazolil grupları taşıyan benzoksazol ve analogu olan benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemlerini taşıyan türevler hazırlamışlar ve bunların etkin antifungal bileşikler olduklarını belirlemişlerdir (Tablo 1.27.).

Tablo 1.27. Antifungal etkisi incelenen bileşikler.

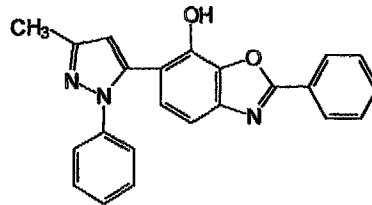


Bil.no	X	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Lit.
1	O,S,NH	-SH	H	H	H	H	Eckstein ve ark., 1958
2	O,S	 -CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	H	H	Cossey ve ark., 1963
3	O,S	 -CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	Cl	H	H	Cossey ve ark., 1963
4	O	 -CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	Cl	Cl	H	Cossey ve ark., 1963
5	O,S,NH		H	H	H	H	Pianka, 1968
6	S		H	H	NO ₂	H	Pianka, 1968
7	NH		H	H	H	H	Pianka, 1968

Tablo 1.27.'nin devamı

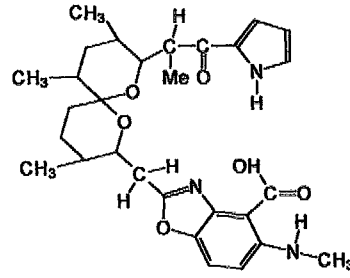
Bil.no	X	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Lit.
8	O,S,NH		H	H	H	H	Strehlke ve Shröder, 1973
9	O		H	H	H	H	Heindl ve ark., 1975
10	O,S,NH		H	H	H	H	Winkelmann ve ark., 1978
11	O,S,NH		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982
12	S,O		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982
13	S,O		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982
14	O,NH		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982
15	O,NH		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982

Sadasivashankar ve ark. 1985 yılında 2-fenil-6-(1-fenil-3-metilpirazol-5-il)-7-hidroksibenzoksazolün *Alternaria alternata* ve *Drechslera rostrata*'ye karşı güçlü antifungal etki gösterdiğini belirtmişlerdir (Formül 1.52.).



Formül 1.52.

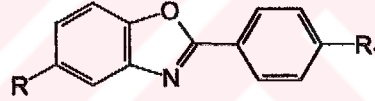
Prudhomme ve ark. 1986 yılında *Streptomyces chartreus* NRRL'den semisentetik olarak elde edilen kalsimisin adlı bileşiğin (Formül 1.53.) antibakteriyel etki dışında antifungal etkiye de sahip olduğunu bildirmişlerdir.



Formül 1.53. Kalsimisin

Şener, Yalçın ve ark. yaptıkları çalışmalarda bazı 5-süstitüe2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevi bileşiklerin antifungal etkilerini *Candida albicans*'a karşı incelemişlerdir (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). İncelenen bileşiklerin MİK değerleri referans olarak kullanılan haloprogin ve klotrimazol ile karşılaştırılmış ve 12.5-200 µg/ml olarak belirlenmiştir (Tablo 1.28.).

Tablo 1.28. Antifungal etkileri incelenen (5-süstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK (µg/ml) değerleri.



Bil.no	R	R ₁	C.a.	Lit.
1	H	H	25	Şener ve ark., 1986a
2	H	OCH ₃	100	Şener ve ark., 1986a
3	H	C(CH ₃) ₃	25	Şener ve ark., 1986a
4	H	Cl	200	Şener ve ark., 1986a
5	H	Br	200	Şener ve ark., 1986a
6	H	NH ₂	25	Şener ve ark., 1986a
7	H	NHCH ₃	25	Şener ve ark., 1986a
8	Cl	CH ₃	50	Yalçın ve ark., 1986
9	Cl	C ₂ H ₅	25	Yalçın ve ark., 1986
10	Cl	C(CH ₃) ₃	50	Yalçın ve ark., 1986
11	Cl	NHCOCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1986
12	Cl	NHCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1986
13	Cl	Cl	25	Yalçın ve ark., 1986
14	Cl	NO ₂	25	Yalçın ve ark., 1986
15	NO ₂	H	12.5	Özden ve ark., 1987
16	NO ₂	CH ₃	12.5	Özden ve ark., 1987
17	NO ₂	C(CH ₃) ₃	12.5	Özden ve ark., 1987
18	NO ₂	NH ₂	12.5	Özden ve ark., 1987

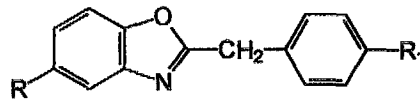
C.a. = *Candida albicans*

Bil.no	R	R ₁	C.a.	Lit.
19	NO ₂	Cl	12.5	Özden ve ark., 1987
20	NO ₂	Br	12.5	Özden ve ark., 1987
21	NH ₂	H	12.5	Şener ve ark., 1987a
22	NH ₂	C ₂ H ₅	25	Şener ve ark., 1987a
23	NH ₂	Br	25	Şener ve ark., 1987a
24	NH ₂	F	25	Şener ve ark., 1987a
25	NH ₂	N(CH ₃) ₂	25	Şener ve ark., 1987a
26	NH ₂	NO ₂	12.5	Şener ve ark., 1987a
27	CH ₃	CH ₃	25	Yalçın ve ark., 1990
28	CH ₃	C ₂ H ₅	25	Yalçın ve ark., 1990
29	CH ₃	OCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1990
30	CH ₃	F	25	Yalçın ve ark., 1990
31	CH ₃	NHCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1990
32	CH ₃	N(CH ₃) ₂	25	Yalçın ve ark., 1990
33	CH ₃	NHCOCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1990
Haloporjin			3.12	
Klotrimazol			6.25	

Aynı araştırmacıların Tablo 1.12.'de gösterilen 5-sübstitüe-2-(*p*-sübstitüefenil)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 uyarıldığı ve çoklu regresyon denklemleri aracılığı ile gerçekleştirilen bu analiz sonucunda aşağıdaki bilgiler elde edilmiştir.

- Bileşiklerde yer alan benzoksazol halkasının elektron akseptör özelliği arttıkça *C. albicans*'a karşı antifungal etkinin arttığı ve bileşiklerin antifungal etkilerinin bir kuantum mekanik parametre olan Σ_{LUMO} ile doğrusal ilişkisi olduğu anlaşılmıştır.
- Heterosiklik halka sisteminin 5. konumunda yer alan sübstitüsyonun etki şiddetini arttırmada rolü olduğu ve bu konumun nitro gibi halkadan elektron çeken özellikteki gruplarla sübstitüe edilmesinin etkiyi arttırdığı gözlenmiştir.

Şener ve ark. (1987b) tarafından yapılan başka bir çalışmada 2-benzilbenzoksazol türevlerinin *C. albicans*'a karşı antifungal etkileri Free-Wilson Analizi ile kantitatif olarak değerlendirilmiş ve antifungal etki için benzoksazol halkasının 5. konumunun, benzil grubundaki para pozisyonundan daha önemli olduğu belirtilmiştir (Formül 1.54.).



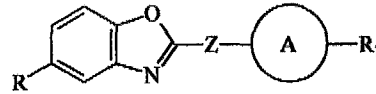
R: H, Cl, NO₂, R₁: H, Cl, Br, NH₂, CH₃

Formül 1.54.

Yalçın ve ark. (1992) ile Şener ve ark.(1987c) değişik yapıdaki bazı benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevlerinin antibakteriyel etkilerinin yanında, *C. albicans*'a karşı gösterdikleri antifungal etkileri

de değerlendirmiş ve *in vitro* MİK değerleri 12.5-25 mg/ml arasında bulunmuştur. Bu bileşikler, taşıdıkları heterosiklik halka sisteminin 5. konumunda halkadan elektron çeken veya veren bazı sübstitüentler ve 2. konumunda metilen veya etilen köprüsü aracılığı ile *p*-sübstitüefenil veya sikloheksil grupları içermektedir (Tablo 1.29.).

Tablo 1.29. Antifungal etkileri incelenen benzoksazol ve analogları olan oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri ve saptanan MİK (µg/ml) değerleri (Yalçın ve ark.,1992).



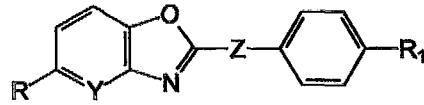
Bil.no	R	R ₁	Z	A	C.a.
1	H	H	CH ₂	fenil	25
2	H	OCH ₃	CH ₂	fenil	25
3	H	Br	CH ₂	fenil	25
4	H	Cl	CH ₂	fenil	25
5	H	NO ₂	CH ₂	fenil	25
6	Cl	H	CH ₂	fenil	25
7	NO ₂	OCH ₃	CH ₂	fenil	25
8	NO ₂	Br	CH ₂	fenil	25
9	NO ₂	NO ₂	CH ₂	fenil	25
10	NO ₂	Cl	CH ₂	fenil	25
11	NO ₂	H	CH ₂	fenil	12.5
12	NO ₂	OCH ₃	CH ₂	fenil	12.5

Bil.no	R	R ₁	Z	A	C.a.
13	NO ₂	Br	CH ₂	fenil	12.5
14	NO ₂	Cl	CH ₂	fenil	12.5
15	NO ₂	NO ₂	CH ₂	fenil	12.5
16	Cl	H	C ₂ H ₄	fenil	12.5
17	NO ₂	H	C ₂ H ₄	fenil	12.5
18	H	H	C ₂ H ₄	sikloheksil	12.5
19	Cl	H	C ₂ H ₄	sikloheksil	12.5
20	NO ₂	H	C ₂ H ₄	sikloheksil	12.5
21	NH ₂	H	C ₂ H ₄	sikloheksil	12.5
Oksikonazol					6.25
Haloporjin					6.25

C.a. = *Candida albicans*

Yalçın ve ark. 1991 yılında sentezledikleri bir seri 2,5-disübstitüe benzoksazol (4a-f), 2-sübstitüe oksazolo(4,5-b)piridin (5a, b), benzotiyazol (6a, b) ve benzimidazol (7a,b) türevi bileşiğin *C. albicans* üzerindeki antifungal etkilerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin tümünün *C.albicans*'a karşı dikkate değer ölçüde antifungal etki gösterdiklerini belirtmişlerdir (Tablo 1.14.).

Şener ve ark. 1991 yılında, *C. albicans*'a karşı antifungal aktivite gösteren 46 adet benzoksazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşikten hareketle gerçekleştirilen kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri aşağıdaki şekilde tespit edilmiştir (Formül 1.55.).

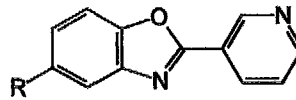


Y: -CH₃, -N≡; Z: -CH₂-, -; R: -H, -Cl, -NO₂, -NH₂, -CH₃;
R₁: -H, -Cl, -NO₂, -NH₂, -CH₃, -Br, -F, -C₂H₅, -OCH₃, -C(CH₃)₃, -OC₂H₅,
-NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃

Formül 1.55.

- Formül 1.55.'de görülen ana yapı üzerinde yer alan R, Y ve Z konumlarının antifungal etki için önemli olduğu,
- Heterosiklik halkanın 5. konumunda yer alan süstitüentin hidrojen akseptörü ve heterosiklik halkadan elektron çekici özellikte olması bileşiğin *C. albicans*'a karşı etkisini arttırdığı,
- 2. konumda bulunan fenil grubunun heterosiklik halkaya metilen şeklinde bir köprü elemanı aracılığıyla bağlanmasının etkiyi arttırdığı,
- Oluşturulan heterosiklik halka sisteminin oksazolopiridin yapısında bulunmasının etkiye olumlu katkıda bulunduğu,
- R₁ konumunun süstitüsyonunun, etki üzerinde kayda değer bir katkısının bulunmadığı belirlenmiştir.

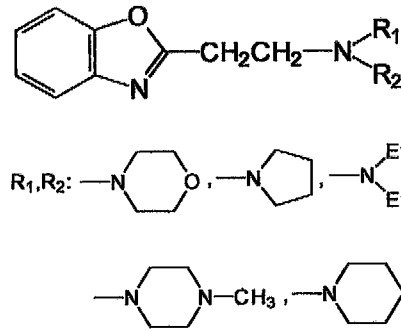
Şener ve ark. 1994 yılında yaptıkları başka bir çalışmada 5-süstitüe-2-(3-piridil)benzoksazol türevlerinin (Formül 1.56.), *C. albicans*'a karşı antifungal etkilerini incelemişler ve bileşiklerin *in vitro* MİK değerlerinin 12.5-25 µg/ml arasında değiştiğini belirlemişlerdir. Bileşikler üzerinde gerçekleştirdikleri yapı-etki ilişkileri analizleri sonucunda 2-(3-piridil) ve 2-fenilbenzoksazol türevlerinin biyoizosterik etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



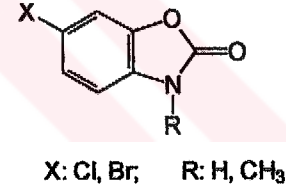
R: H, CH₃, NO₂, Cl, NH₂

Formül 1.56.

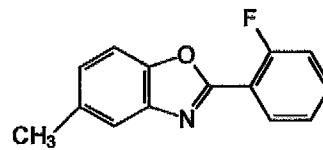
1991 yılında Bartsch ve Erker 2-(2-sübstitüe etil)benzoksazol türevi bileşikleri (Formül 1.57.) sentezlemiş ve bileşiklerin fungusidal aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.



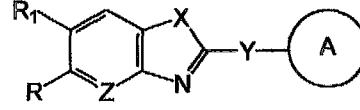
Gershon ve ark. 1993 yılında 2-metilbenzoksazol ve 6-kloro-2-metilbenzoksazol molekülleri (Formül 1.58.) ile 2-benzoksazolon, N-metil-2-benzoksazolon, 6-kloro(6-bromo)-2-benzoksazolon ve 6-kloro(6-bromo)-N-metil-2-benzoksazolonu (Formül 1.59.) sentezlemişlerdir.



Temiz ve ark. 1997 yılında 5- veya 6-metil-2-(2,4-disübstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler sentezleyerek *C. albicans*'a karşı antifungal etkilerini belirlemişlerdir. Bu bileşikler arasında Formül 1.60. ile gösterilen türev 12.5 µg/ml MİK değeriyle referans ilaç olarak kullanılan haloprogin ve oksikonazolden bir kat daha etkili bulunmuştur.



Ören ve ark. 1998 yılında Formül 1.61.'de verilen bileşikler sentezleyerek bu türevlerin antifungal etkilerini de incelemişlerdir. Bu çalışmaya göre bileşikler *C. albicans*'a karşı antifungal aktiviteye 25-50 µg/ml MİK değeriyle aktif bulunmuştur.



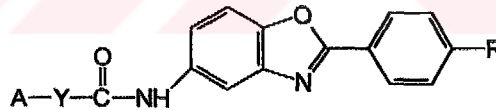
A: sikloheksil, siklopentil

X: O, S, NH; Y: CH₂, C₂H₄, CH₂NH; Z: CH, N

R: H, Cl, NO₂, NH₂; R₁: H, CH₂, NO₂

Formül 1.61.

Şener ve ark, 5-benzamido, 5-fenilasetamidosüstitüe-2-fenilbenzoksazol ve 5-süstitüekarbonil aminobenzoaksazol türevi yeni bazı bileşikler sentezleyerek (Formül 1.62.) *C. albicans*'a karşı antifungal etkilerini de incelemişlerdir (Şener ve ark., 2000; Temiz-Arpacı ve ark., 2002a, Temiz-Arpacı ve ark., 2002b). Sentezlenen türevlerde 12.5 ile 50 µg/ml arasında değişen MİK değerleri saptanmıştır. 2. konumundaki fenil halkasının 4-*tert*-bütil ile süstitüsyonunun etkiyi azalttığı bildirilmiştir.



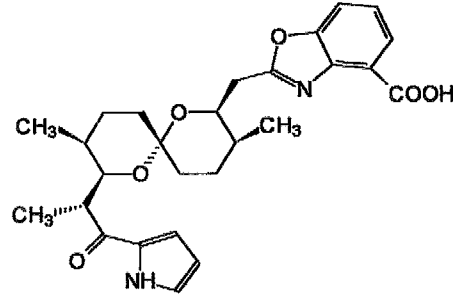
A: fenil, 4-florofenil, 4-bromofenil, 4-klorofenil, 4-metoksifenil, 4-metilfenil, 4-etilfenil, 4nitrofenil, 4-*tert*-butilfenil, 2-metoksifenil, 2-klorofenil, 2,4-dimetoksifenil, 2,4-dimetilfenil, 3,5-dimetoksifenil, sikloheksil

Y: CH₂, OCH₂, SCH₂; R: H, C₂H₅, F

Formül 1.62.

Paasi Haansuu 2002 yılında, benzoksazol halkası içeren demetil (C-11) cezomisin adlı bileşiğin (Formül 1.63.) antifungal aktivitelerini belirlemek amacı ile modifiye disk difüzyon yöntemi kullanarak büyümenin inhibisyonunu incelemiş, bileşiğin çeşitli funguslar üzerinde oldukça etkili olduğunu gözlemlemiştir (Tablo 1.30). Demetil (C-11) cezomisinin 10µg içeren en az miktarında dahi mantarlardan

Phytophthora türlerinin, *Botrytis cinera* ve *Fusarium culmorum*'un büyümesini inhibe ettiği belirlenmiştir.



Formül 1.63.

Tablo 1.30. Demetil (C-11) cezomisinin modifiye disk difüzyon yöntemiyle mantarların büyümesi üzerindeki inhibitör etkisi, inhibisyon zon çapı (mm) olarak verilmiştir.

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

^aÇok zayıf büyüme inhibisyonu, ^bbüyüme inhibisyonu

Aynı araştırmacılar bir maya mantarı olan *C. albicans* üzerinde de çalışmış; fakat, demetil (C-11) cezomisinin bu mikroorganizmaya etki etmediği bildirilmiştir.

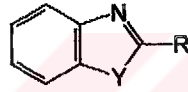
Yıldız-Ören ve ark. 2003 yılında sentezledikleri 2,5,6-trimetil benzoksazol türevi bileşiklerin *C. albicans* üzerindeki antifungal etkisini de incelemişler, 5. konumunda elektron çekici grupların bulunmasıyla antifungal etkinin arttığını belirtmişlerdir (Tablo1.25.).

Ramalingan ve ark. 2004 yılında sentezledikleri benzoksazoliletoksipiperidon türevi bileşiklerin antifungal etkilerini incelemişlerdir. 40 ve 41 kodlu bileşiklerde önemli derecede antifungal etki görülmüştür (Tablo 1.26.).

1.2.2.3. Antihelmentik Etkili Benzoksazol Türevleri

Brown (1961) ile Tsuchiya ve ark. (1987)'nin ((2-(4-tiyazolil)benzimidazol) formülü ile verilen tiyabendazolün cestod ve nematod türlerine karşı güçlü antihelmentik etkisinin saptanmasından sonra araştırmacılar 2. konumunda tiyofen, pirol, piridil gibi heterosiklik yapılar taşıyan benzimidazol ve analogu olan benzoksazol ve benzotiyazol türevlerini sentezleyerek antihelmentik etkilerini incelemişlerdir (Dunn ve ark., 1966; Cavier ve Rips, 1969) (Tablo 1.31.). Aktivite için ana yapının 2. konumundaki pirol ya da tiyofenin nitro grubu ile sübstittüe edilmesinin önemli olduğunu bildirmişlerdir.

Tablo 1.31. Antihelmentik etkisi incelenen bileşikler.

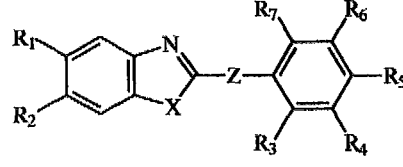


Bil.no	Y	R	Lit.
1 *	NH		Brown, 1961; Tsuchiya ve ark., 1987
2	NH		Dunn ve ark., 1966
3	NH		Dunn ve ark., 1966
4	NH		Dunn ve ark., 1966
5	O		Dunn ve ark., 1966
6	O		Dunn ve ark., 1966
7	O		Dunn ve ark., 1966
8	S		Dunn ve ark., 1966

* Tiyabendazol

Bil.no	Y	R	Lit.
9	S		Dunn ve ark., 1966
10	S		Dunn ve ark., 1966
11	NH		Dunn ve ark., 1966
12	NH		Dunn ve ark., 1966
13	NH		Dunn ve ark., 1966
14	NH		Dunn ve ark., 1966
15	O		Cavier ve Rips, 1969
16	O		Cavier ve Rips, 1969

Brenneisen ve Margot 1971 yılında, isotiyosiyanat grubu ile sübstitüe 2-fenil ve 2-fenilalkilbenzoksazol ve benzimidazol türevlerinin antihelmentik etkilerini incelemişlerdir.



Formül 1.64.

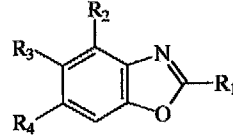
Yapı-etki ilişkilerinin incelenmesi sonucu aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Aynı halka üzerinde birden fazla izotiyosiyanat 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 alkoksi, kısa zincirli alkiltiyo gruplarından biri yer almalıdır.
- R₃ ve R₄ ile gösterilen konumlardan birisinin isotiyosiyanat olmadığı durumlarda, aktivite için hidrojen, klor, hidroksil, kısa zincirli alkil ya da alkoksi gruplarından birisi olmalıdır.
- R₅ konumunun isotiyosiyanat grubu içermediği durumlarda ise, klor, hidrojen, brom, nitro, hidroksil, triflorometil, karboksil, karbamoil, kısa zincirli alkil, kısa zincirli alkiltiyo, kısa zincirli alkoksi, kısa zincirli alkilamino, kısa zincirli alkoksi karbonil, kısa zincirli alkanoilamino, kısa zincirli alkeniloksi, kısa zincirli alkeniltiyo, kısa zincirli alkanoiloksi veya kısa zincirli alkanoil gruplarından birisi olmalıdır.
- X ile gösterilen konum oksijen veya N-R olmalıdır. R ile gösterilen sübstituent ise, H, kısa zincirli alkilamino, kısa zincirli alkil, benzil, fenil, kısa zincirli alkilfenil, kısa zincirli alkanoil, benzoil veya halojenbenzoil gruplarından birisi olmalıdır.
- Z ile gösterilen konumun, -CH₂CH₂- veya -CH=CH- olması gerekmektedir.

Narayanan ve Haugwitz 1976 yılında, yine isotiyosiyanat türevlerinde antihelmentik etkiyi araştırarak Tablo 1.32.'de görülen ve benzoksazol halka

sisteminin 2. konumunda heterosiklik yapılar içeren bileşikler ele almışlardır. Bu bileşikler üzerinde yapı-etki ilişkilerini incelemişler, aktivite için 2. konumunda piridil veya alkilsüstitüe piridil; 5. veya 6. konumlarında ise, isotiyosiyanat grubunun önemli olduğunu vurgulamışlardır.

Tablo 1.32. Antihelmentik etkisi incelenen benzoksazol türevleri (Narayanan ve Haugwitz, 1976).



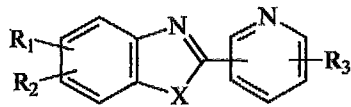
Bil.no	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Bil.no	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1		H	SCN	H	7		H	H	SCN
2		H	SCN	H	8		H	SCN	H
3		H	Cl	SCN	9		H	SCN	Cl
4		CH ₃	H	SCN	10		H	SCN	H
5		H	SCN	H	11	C ₂ H ₅	H	CH ₃	SCN
6		H	SCN	SH	12		H	OCH ₃	SCN
					13		H	SCN	Br

Haugwitz ve ark. 1979 yılında, 2-piridinil-5-isotiyosiyanatobenzimidazol üzerinde antihelmentik etkiye rastlamışlar, daha sonra 2-heteroaromatik süstitüe isotiyosiyanato benzoksazol ve benzotiyazol türevleri üzerinde de antihelmentik etki çalışmaları yapmışlardır (Formül 1.65.). Aynı araştırmacılar 1982 yılında, bu bileşiklerden isotiyosiyanato 3-piridil benzoksazol türevlerinin 2-piridil izomerine göre daha aktif olduğunu (5 ve 6)-isotiyosiyanato-2(3-piridil)benzoksazolün %100

tenyasit etki gösterdiğini, isotiyosiyanato grubunun benzen halkası yerine piridin halkasında yer alması sonucu molekülün inaktif hale geldiğini bildirmişlerdir. 3-piridilbenzotiyazol türevinin benzeri benzoksazol türevinden nematodlara karşı daha yüksek aktivite gösterdiğini; fakat, tenyaya karşı aktif olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar, 2. konumunda beş üyeli heterosiklik halkaların yer aldığı türevleri de incelemişlerdir (Formül 1.66.). Tiyofen, furan ve pirol halkası içeren bileşiklerde de dikkate değer nematosidal etki görülmüştür. Köpeklerde 5-isotiyosiyano-2-(5-metilfuran)benzoksazol türevi ince barsaktaki kancalı kurtlara karşı %100 etkili bulunmuştur.

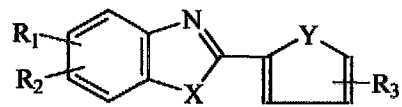
Bu bileşiklerin benzimidazol türevleri ile karşılaştırılmaları sonucu aşağıdaki sonucunda aşağıdaki bilgilere ulaşılmıştır. (Haugwitz ve ark., 1982)

- Benzimidazol serisinin antihelmentik etkisi izosteri olan benzoksazol ve benzotiyazol ile aynıdır.
- 3-piridil ile süstitüe edilmiş benzoksazol ve benzotiyazol serileri maksimum etkiye sahiptir.
- Benzen halkasının klor ile süstitüsyonu etkiyi azaltmaktadır.
- Benzimidazol serisinin aksine, benzoksazol ve benzotiyazol yapılarında yer alan benzen halkasının metil grubu ile süstitüe 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 1.65.

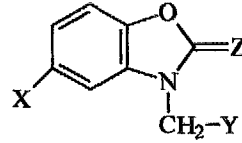


X: O, S
Y: O, S, NCH₃
R₁: 5-NCS, 6-NCS,
R₂: H, 7-Cl,
R₃: H, 3-CH₃, 5-CH₃, 5-CH₂-N(CH₃)₂

Formül 1.66.

Berçin ve ark. 1989 yılında benzoksazolin-2-on/tiyon türevlerinin mannich bazlarını hazırlayarak antihelmentik etkilerini incelemişlerdir (Formül 1.67.). Araştırmacılar benzoksazolin-2-on türevlerinde 3. konumda morfolinometil grubu

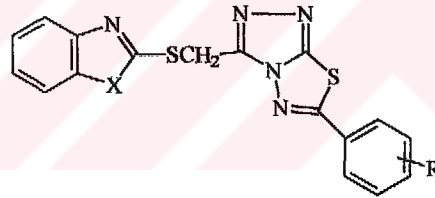
olduğunda, benzoksazolin-2-tiyon türevlerinde ise 3. konumda hidroksimetil ve dietilaminometil grubu bulunduğunda etkiye artış görüldüğünü bildirmişlerdir.



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

Formül 1.67.

Husain ve Kumar 1992 yılında, bir seri 3-[(2-benzoksazoliltiyo)metil]-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il süstitüe benzen bileşikleri ile benzoksazol halka sisteminin analogu olan benzimidazol ve benzotiyazol türevlerini sentezleyerek farelerde *H. nana*'ya karşı antihelmentik etkisini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler içinde en iyi etkiyi, Formül 1.68.'de verilen yapıda fenil halkasının 3. konumda nitro grubu veya 4. konumunda klor atomu taşıyan ve benzotiyazol halkasına sahip türevlerin gösterdiği saptanmıştır.



X: S, O, NH
R: H, 4-NO₂, 3-NO₂, 4-Cl, 4-NH₂, 2-NH₂, 4-OH

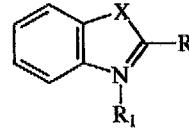
Formül 1.68.

1.2.2.4. Antitümör Etkili Benzoksazol Türevleri

Clayton 1958 yılında, sıçanların karaciğerinde 3-metil-4-dimetilaminoazo benzen gibi karsinojenik azo boyar maddelerle tümör oluşumunu sağladıktan sonra, benzoksazol yapısının düşük antitümoral etkiye sahip olduğunu saptamıştır.

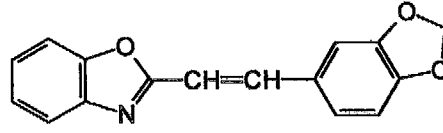
Schulze ve ark. 1965 yılında, 2. konumda N-[(*p*-bis(2-hidroksietil) amino)fenil]formimidoil yapısı içeren benzoksazol ve analogu olan benzotiyazol yapılarının antitümör etki gösterdiğini belirtmiş ve fenil halkasının *para* konumuna bis(2-hidroksietil)amino grubu yerine bis(2-kloroetil)amino grubu getirilmesiyle antitümör etkinin kaybolduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Tablo 1.33.'de görülen bileşikler içinde CH=N yapısı taşıyan türevlerin N→O yapısı taşıyan türevlerden daha etkili olduğu da kaydedilmiştir.

Tablo 1.33. Antitümör etkisi incelenen N-[(*p*-bis(2-hidroksi(veya kloro) etil)amino)fenil]formimidoil benzoksazol ve benzotiyazol yapıları (Schulze ve ark., 1965).



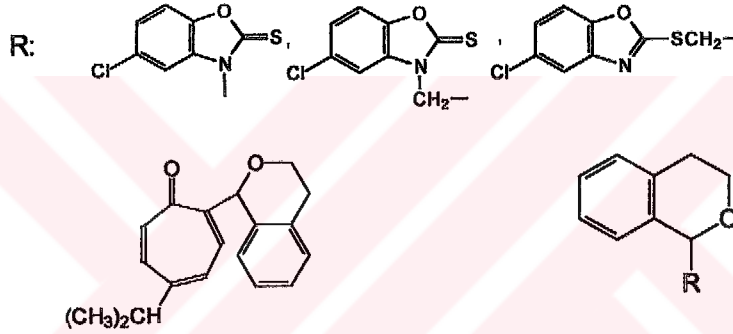
Bil.no	X	R	R ₁
1	S		CH ₃
2	S		CH ₃
3	S		-
4	S		-
5	O		-
6	O		-

Bahner ve ark., 1981 yılında benzoksazol halkasının 2. konumundan sitiril köprüsü ile bağlı 4-benzodioksan türevinin antitümör etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Formül 1.69.).



Formül 1.69.

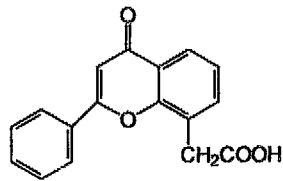
Yamato ve ark., 1985 yılında 1. konumunda 6-isopropiltropolon-3-il grubu taşıyan isokroman yapısının (Formül 1.70.) etkin antitümoral etki gösterdiğini saptadıktan sonra, süstitütropolon halkası yerine bazı süstitübenzoksazol ve benzoksazoltiyon yapısı taşıyan isokromon türevlerini sentazlemiş ve bunların yeterli antitümoral etkiye sahip olmadıklarını saptamışlardır (Formül 1.71.)



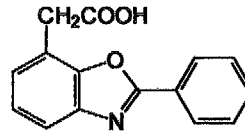
Formül 1.70.

Formül 1.71.

Atwell ve ark. 1989 yılında, flavon asetik asit (Formül 1.72.) yapısının bazı solid tümörlere karşı etkili olmasından yola çıkarak, yapısal ve elektronik modifikasyonlar sonucu türettikleri, 2-fenil-7-benzoksazolasetik asit (Formül 1.73.) yapısını sentezleyerek antitümoral etkisini kolon tümörleri üzerinde incelediklerinde bileşiğin inaktif olduğunu saptamışlardır.

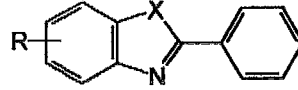


Formül 1.72.



Formül 1.73.

Denny ve ark. 1990 yılında 7-sübstitüe-2-fenilbenzoksazol, 4-sübstitüe-2-fenilbenzoksazol ve bunların analoğu olan 7-sübstitüe-2-fenilbenzimidazol bileşiklerini sentezlemiş ve *S. typhimurium* üzerinde DNA şelasyon ligandı özelliğini tespit etmişlerdir. Bileşiklerin memeliler üzerinde daha düşük DNA bağlanma özelliği ile sitotoksik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Denny ve ark., 1990a; Denny ve ark., 1990b) (Formül 1.74.).

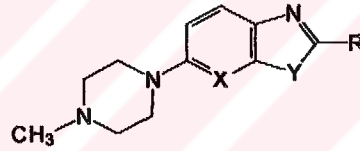


R: 4(7)-CONH(CH₂)₂N(CH₃)₂,
X: O, NH

Formül 1.74.

Rao ve Lown, 1991 yılında bisbenzimidazol yapısı içeren Hoechst 33258 adlı sentetik bileşiğin potent antitümör etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Bu bileşiklerin DNA ile bağlanmasında moleküler ve global elektrostatik, Van der Waals etkileşmesinin ve hidrojen bağlarının büyük rol oynadığını bildirmiştir (Tablo 1.34.).

Tablo 1.34. Hoechst 33258 ve türevleri (Rao ve Lown, 1991).



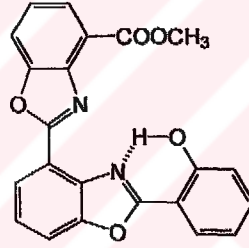
Bil.no	Y	X	R
1 *	NH	CH	
2	NH	CH	
3	NH	CH	
4	O	CH	

* Hoechst 33258

Bil.no	Y	X	R
5	NH	N	
6	NH	N	
7	NH	N	
8	NH	CH	

Ueki ve ark. 1993 yılında *Actinomyces 517-02* suşundan hareketle kodu UK-1 olan yeni bir benzoksazol türevini izole etmişler (Formül 1.75) ve yapısını aydınlatmışlardır. Shibata ve ark.1993 yılında bu bileşiğin B16, HeLa ve P388 hücrelerine karşı güçlü sitotoksik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Reynolds ve ark. 1999 yılında, UK-1'in Mg^{+2} iyonu ile koordinasyonu sonucu DNA ile oluşturdıkları kompleksin topoizomera II enzimini inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Sato ve ark. 2001 yılında *Actinomyces 517-02* suşundan elde edilen AJI9561 kodlu bileşiğin de (Ueki ve ark. 1993) antitümör etki gösterdiğini belirtmişlerdir.

Kumar ve ark. 2002 yılında *Streptomyces* türlerinden elde ettikleri UK-1'in Mg iyonları varlığında lösemi, lenfoma ve solid tümör hücreleri üzerinde selektif olarak antitümör etki gösterdiğini belirtmişlerdir.

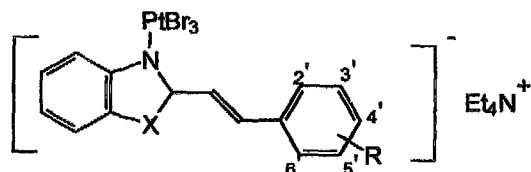


Formül 1.75. UK-1

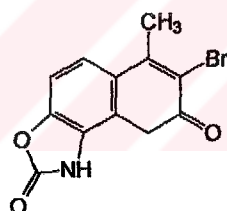
Lozano ve ark. 1998 yılında bazı benzoksazol ve benzotiyazol yapıları içeren cis-platin kompleksleri sentezleyerek U937 insan histiocytic lenfoma hücreleri üzerindeki sitotoksitesini incelemişlerdir. Bu bileşiklerden S içeren kompleksler, O içeren komplekslerden daha aktif bulunurken bu yapıların taşıdığı sitiril parçasındaki 2', 3' ve 3', 4' dimetoksi grubu içeren kompleksler, 2', 5' içerenlere göre daha aktif bulunmuş; metoksi gruplarının asetoksi ya da hidroksi grupları ile değiştirilmesi sitotoksik etkiyi azaltmıştır.(Tablo 1.35.).

Tablo 1.35. Bazı benzoksazol ve benzotiyazol yapıları içeren cis-platin kompleksleri (Lozano ve ark., 1998).

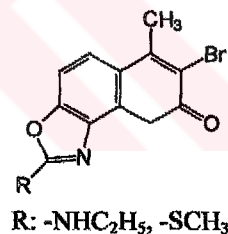
Bil.no	X	R
2a	S	3',4'-di-OMe
2b	S	2',3'-di-OMe
2c	S	2',5'-di-OMe
2d	S	3'-OMe-4'OAc
2e	O	3',4'-di-OMe
2f	O	2',3'-di-OMe
2g	O	2',5'-di-OMe
2h	O	3'-OMe-4'OAc
2i	S	3'-OMe-4'OH
2j	O	3'-OMe-4'OH
2k	S	2'-OH



Nofal ve ark. 2000 yılında bir seri 2-sübstitüe-7-bromo-6-metil-8H-pirano benzimidazoller ve benzoksazoller sentezleyerek bu bileşiklerden bazılarını (Formül 1.76., Formül 1.77.) Erlich ascites karsinoma hücre kültürlerinde *in vitro* olarak test etmişlerdir. Fakat test edilen benzoksazol türevlerinde etki görülmediğini tespit etmişlerdir.



Formül 1.76.



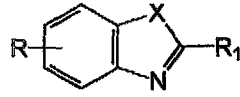
Formül 1.77.

1.2.2.5. Antiviral Etkili Benzoksazol Türevleri

Cutting ve ark. 1948 yılında nonsübstitüe benzoksazol yapısının düşük fakat uzun süreli antiviral aktivite gösterdiğini saptamış ve benzoksazol türevlerinin analogu olan bazı benzimidazol ve benzotiyazol türevlerinde de antiviral etki gözlemlenmiştir.

Haskell ve ark. 1970 yılında, 2. konumunda sübstitüefenil grupları taşıyan benzoksazol ve analogu olan benzimidazol ve benzotiyazol yapılarında antiviral etkiyi incelemişlerdir. Fenil halkasının elektronca zengin olduğu benzimidazol türevlerinde etkinin azaldığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar 2-(*o*-aminofenil) benzoksazol ve benzotiyazol bileşiklerinde aktivite gözlenmediğini bildirmişlerdir. (Tablo 1.36.)

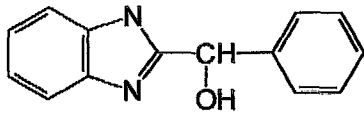
Tablo 1.36. Antiviral etkisi incelenen bileşikler.



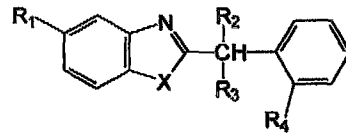
Bil.No	X	R	R ₁	Lit.
1	NH	H	H	Cutting ve ark., 1948
2	NH	6-NO ₂	H	Cutting ve ark., 1948
3	NH	H	NH ₂	Cutting ve ark., 1948
4	S	H	H	Cutting ve ark., 1948
5	S	H		Cutting ve ark., 1948
6	S	H	CH ₃	Cutting ve ark., 1948
7	O	H	SCH ₂ COCOOH	Haskell ve ark., 1970
8	NH	H		Haskell ve ark., 1970
9	NH	H		Haskell ve ark., 1970
10	NH	H		Haskell ve ark., 1970
11	NH	5-CH ₃		Haskell ve ark., 1970
12	N-CH ₃	H		Haskell ve ark., 1970

Bil.No	X	R	R ₁	Lit.
13	N-C ₆ H ₅	H		Haskell ve ark., 1970
14	NH	5-OCH ₃		Haskell ve ark., 1970
15	NH	5-COOH		Haskell ve ark., 1970
16	NH	5-NH ₂		Haskell ve ark., 1970
17	NH	H		Haskell ve ark., 1970
18	NH	H		Haskell ve ark., 1970
19	NH	H		Haskell ve ark., 1970
20	NH	H		Haskell ve ark., 1970
21	S	H		Haskell ve ark., 1970
22	O	H		Haskell ve ark., 1970

2-(α -Hidroksibenzil)benzimidazolün (HBB) (Formül 1.78.) sekelektif olarak *Picorn*a ve *Limfositic choriomeningitis* virüslerinin replikasyonunu inhibe etmesinden (Tamm ve ark., 1963; 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; Gu altiere ve ark.,1972) sonra Guatiere ve ark. da 1971 yılında 2-(α -hidroksibenzil) benzimidazol analoğu olan benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinin de antiviral etkisini incelemişlerdir (Formül 1.79.); fakat bu türevlerde HBB-Echo-12 virüsüne karşı kayda değer bir etkiye rastlanmamıştır.



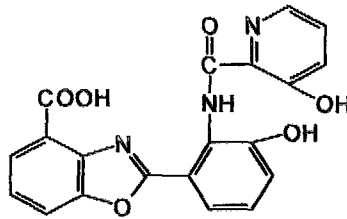
Formül 1.78.



X: O,S; R₁: H, Cl; R₂: H, CH₃
R₃: H, OH; R₄: H, OH

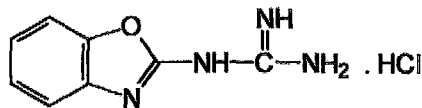
Formül 1.79.

Hoen ve Michel 1981 yılında *Streptomyces* NRRL 12068 suşundan biyosentez yoluyla elde edilen A 33853 kodlu benzoksazol türevi bileşiğin antiviral aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Formül 1.80.).



Formül 1.80.

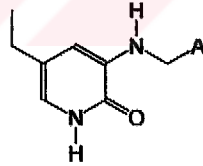
Ulbricht 1987 yılında 2-benzoksazolamidin HCl yapısının (Formül 1.81.) antiviral aktivitesini, viral nükleik asit ve enzimlerle hidrojen bağı yaparak viral replikasyonu inhibe etmek suretiyle gösterdiğini bildirmiştir.



Formül 1.81.

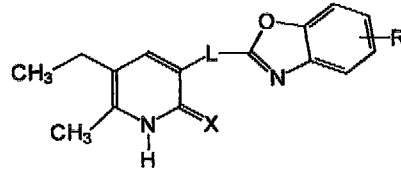
Birçok araştırmacı piridinon türevlerinin HIV-1 RT üzerindeki etkisini incelemişlerdir (Balani ve ark., 1992; Sari ve ark., 1992; Carroll ve ark., 1993; Davey ve ark., 1993; Goldman ve ark., 1993; O'Brien ve ark., 1993). Saari ve ark. 1992 yılında 3-[[4,7-dimetilbenzoksazol-2-il]metil]amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-687,639) bileşiği ve bunun 4,7-dikloro türevinin (L-697,661) 25-50 nM konsantrasyonda HIV-1 IIIb suşunun yayılmasını inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Benzoksazol halka sistemi içeren bileşiklerin, benzotiyazol ve benzimidazol analoglarına göre daha etkili bulunması üzerine araştırmacılar, 3-[2-(benzoksazol-2-il)etil]-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-696,229) ve analogları üzerindeki incelemeyi yoğunlaştırmışlardır (Houpis ve ark., 1992; Hoffman ve ark., 1993). L-696,229 kodlu bileşiğin, RT (Reverse Transkriptase) enziminin yüksek selektif antagonisti 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 sübstitüe olması halinde etkinin 10 kat arttığı, 5. ve 6. konumlarından sübstitüsyonu sonucu inhibitör aktivitenin azaldığı bildirilmiştir (Tablo 1.37 ve 1.38).

Tablo 1.37. Antiviral etkisi incelenen 3-(arilmetilamino)-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on türevleri.



Bil.no	A	Lit.	Bil.no	A	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 1.38. Antiviral etkisi incelenen 3-[(benzoksazol-2-il-metil)amino] türevleri.



Bil.no	X	L	R	Lit.
1 ^a	O	CH ₂ CH ₂	H	Balani ve ark.,1992
2	O	CH ₂ CH ₂	4-Me	Hoffman ve ark.,1993
3	O	CH ₂ CH ₂	4-Cl	Hoffman ve ark.,1993
4	O	CH ₂ CH ₂	4-F	Hoffman ve ark.,1993
5	O	CH ₂ CH ₂	7-Me	Hoffman ve ark.,1993
6	O	CH ₂ CH ₂	7-Cl	Hoffman ve ark.,1993
7	O	CH ₂ CH ₂	7-F	Hoffman ve ark.,1993
8	O	CH ₂ CH ₂	4,7-(Me) ₂	Hoffman ve ark.,1993
9 ^b	O	CH ₂ CH ₂	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark.,1993
10	O	CH ₂ CH ₂	4,7-F ₂	Hoffman ve ark.,1993
11	O	CH ₂ CH ₂	6-Me	Hoffman ve ark.,1993
12	O	CH ₂ CH ₂	6-F	Hoffman ve ark.,1993
13	O	CH ₂ CH ₂	5-F	Hoffman ve ark.,1993
14	S	CH ₂ CH ₂	H	Hoffman ve ark.,1993
15	S	CH ₂ CH ₂	4,7-(Me) ₂	Hoffman ve ark.,1993
16	S	CH ₂ CH ₂	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark.,1993
17	S	CH ₂ CH ₂	4,7-F ₂	Hoffman ve ark.,1993
18	S	CH ₂ CH ₂	4-F	Hoffman ve ark.,1993
19	S	CH ₂ CH ₂	7-F	Hoffman ve ark.,1993
20	S	CH ₂ CH ₂	4-Cl	Hoffman ve ark.,1993
21	S	CH ₂ CH ₂	7-Cl	Hoffman ve ark.,1993
22	NH	CH ₂ CH ₂	H	Hoffman ve ark.,1993
23	O	OCH ₂	H	Hoffman ve ark.,1993
24	O	OCH ₂	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark.,1993
25	O	SCH ₂	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark.,1993
26	O	SOCH ₂	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark.,1993

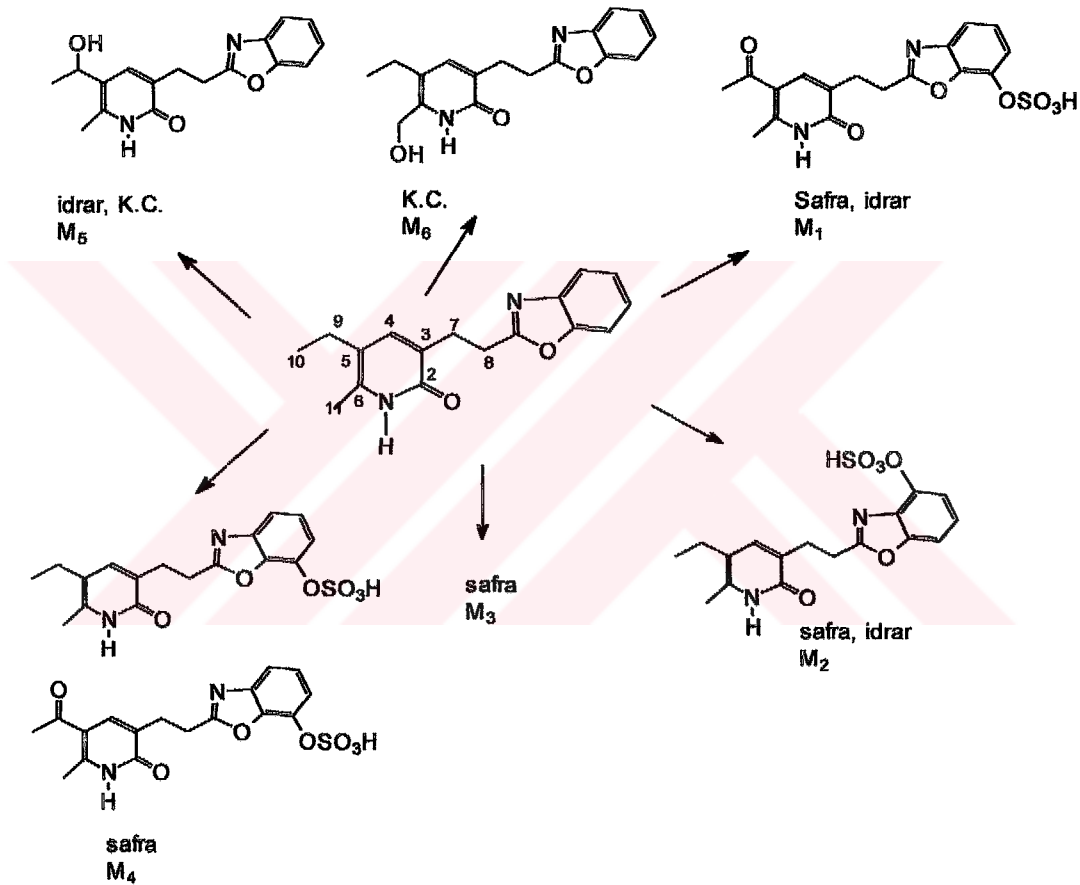
1^a : L-696,229; 9^b : L-697,695; 29^c :
L-697,661; 40^d : L-697,639

Bil.no	X	L	R	Lit.
27	O	SO ₂ CH ₂	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark.,1993
28	O	NHCH ₂	H	Hoffman ve ark.,1993
29 ^e	O	NHCH ₂	4,7-Cl ₂	O'Brein ve ark.,1993
30	O	CH ₂ NH	H	Hoffman ve ark.,1993
31	O		H	Hoffman ve ark.,1993
32	O		H	Hoffman ve ark.,1993
33	O	CH ₂	H	Hoffman ve ark.,1993
34	O	propilen	H	Hoffman ve ark.,1993
35	O	NHCH ₂	4-Me	Hoffman ve ark.,1993
36	O	NHCH ₂	5-Me	Hoffman ve ark.,1993
37	O	NHCH ₂	6-Me	Hoffman ve ark.,1993
38	O	NHCH ₂	7-Me	Hoffman ve ark.,1993
39	O	NHCH ₂	7-Et	Hoffman ve ark.,1993
40 ^d	O	NHCH ₂	4,7-(Me) ₂	O'Brein ve ark.,1993
41	O	NHCH ₂	4-Cl	Saari ve ark., 1992
42	O	NHCH ₂	7-Cl	Saari ve ark., 1992
43	O	NHCH ₂	4-F	Saari ve ark., 1992
44	O	NHCH ₂	5-F	Saari ve ark., 1992
45	O	NHCH ₂	6-F	Saari ve ark., 1992
46	O	NHCH ₂	7-F	Saari ve ark., 1992
47	O	NHCH ₂	4-F,7-Cl	Saari ve ark., 1992
48	O	NHCH ₂	4,7-F ₂	Saari ve ark., 1992
49	O	NHCH ₂	4-OMe	Saari ve ark., 1992
50	O	NHCH ₂	4-OH	Saari ve ark., 1992
51	O	NHCH ₂	4-NO ₂	Saari ve ark., 1992
52	O	NHCH ₂	4-NH ₂	Saari ve ark., 1992

Mellors ve ark. 1994 yılında benzoksazol ana halkası taşıyan ve HIV-1 RT inhibitörü olarak bilinen L-697,661 kodlu 3-[[4,7-dikloro-1,3-benzoksazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metilpiridin-2(H)-on bileşiği üzerinde yaptıkları

çalışmalarda RT enziminin rezistans kazanmak için çeşitli şekillerde aminoasit ve kodon değişikliği yaparak mutasyon oluşturduğunu ve bu bileşiğe karşı 2-30 kez daha dirençli hale gelebildiğini bildirmişlerdir.

Araştırmacılar 3-(2-(benzoksazol-2-il)etil)-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-696-229) bileşiğinin karaciğer dilimlerindeki ve sıçanlardaki metabolizmasını da araştırmışlar (Balani ve ark.,1992; Balani ve ark.,1994) ve Şekil 1.2.'de gösterilen metabolitlerin oluştuğunu belirtmişlerdir.

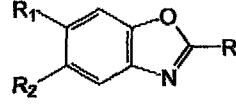


Şekil 1.2. L-696-229'un metabolizması (Balani ve ark., 1992; Balani ve ark., 1994).

Akbay ve ark. 2003 yılında daha önceden sentezlenmiş benzoksazol ve analogları olan 2,5,6-trisüstitüe benzoksazoller, benzotiyazoller ve oksazolo(4,5-b)piridin türevlerinin RT enzimi üzerinde %50 inhibitör konsantrasyon değerlerini (IC₅₀) standart ilaç olarak kullanılan AZT-TP ve ddT-TP ile karşılaştırarak belirlemişlerdir. Bileşiklerin IC₅₀ değerlerinin 6.3×10^5 µM ile 0.34 µM arasında değiştiği gözlenmiştir. İncelenen bileşikler arasında 2-(p-metoksibenzil)benzoksazol

$IC_{50}=1.77 \mu M$ ve 5-kloro-2-(2-feniletil)benzoksazolün $IC_{50}=1.60 \mu M$ değerleriyle en iyi inhibitör aktivite gösteren türevler olduklarını belirtmişlerdir (Tablo 1.39.).

Tablo 1.39. Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzimine karşı *in vitro* antiviral etkileri (Akbay ve ark., 2002).



Bil.no	R	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM)
1		CH ₃	H	4.6
2		H	H	4.1×10^5
3		H	H	1.77
4		H	NO ₂	6×10^4
5		H	Cl	1.6
6		NO ₂	Cl	1.5
7		H	Cl	9×10^4
8		H	CH ₃	4.15×10^3
9		NO ₂	Cl	5.4×10^5
10		H		2.6
11		H		6.3×10^5

1.2.3. N-(2-Hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid Türevlerinin Sentez Yöntemleri

1.2.3.1. Açıl Halojenürler ve 2-Aminofenol Türevlerinin Kondensasyonu ile Sentezleri

Amid sınıfında yer alan bileşiklerin eldesinde yararlanılan en yaygın yöntem olarak literatürlere geçen yöntem açıl halojenürlerin aminli bileşiklerle etkileştirilmesidir.

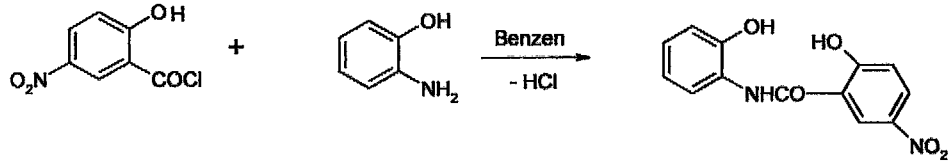
Açıl halojenürlerin sentezi için, fosfor triklorür (PCl_3), fosfor pentaklorür (PCl_5) ve tiyonil klorür (SOCl_2) gibi inorganik asit klorürleri, karboksilik asitler ile etkileştirilmektedir (Backer ve ark.,1973). Linfield ve ark. (1983) açıl halojenürlerin eldesi için karboksilik asitlerin oksalil klorür ile reaksiyonundan yararlanmışlardır.

Açıl halojenürlerin hazırlanmasında en yaygın olarak kullanılan inorganik asit klorürü tiyonil klorürdür. Tiyonil klorürün iki avantajı bulunmaktadır. Birincisi etkileşmenin yan ürünlerinin gaz olması ve kolayca uzaklaştırılabilmesi, ikincisi ise düşük sıcaklıkta kaynayan bir sıvı olması nedeniyle reaksiyona girmeyen kısmın distilasyonla uzaklaştırılabilmesidir.

Amidifikasyon reaksiyonlarında genellikle reaksiyon ortamına HCl tutucu olarak bir tersiyer amin ilave edilmektedir. Bu amaçla yaygın olarak piridin kullanılmaktadır (Shen ve ark.,1972; Evans ve ark., 1973; Brezina ve ark., 1976; Shen ve ark., 1977; Akhmed-Zade ve ark., 1981; Monbalui ve ark., 1983; Linfield ve ark., 1983).

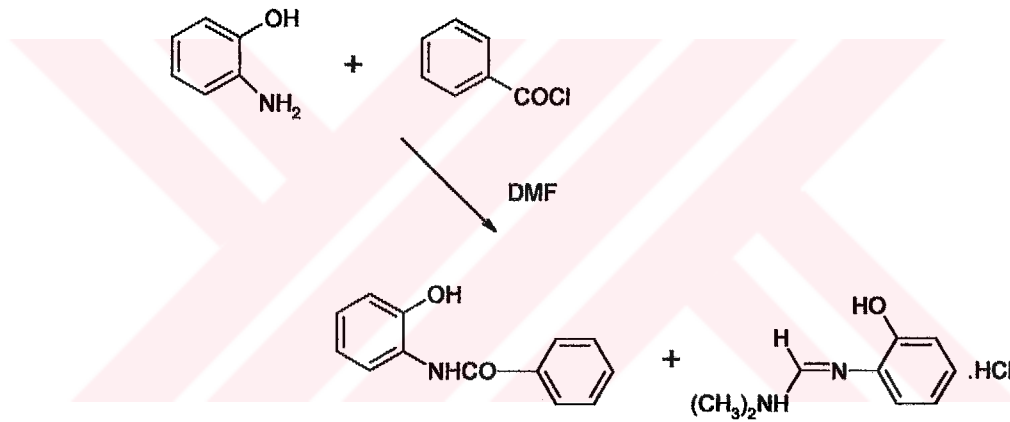
Nagarajan ve ark., 1974; Yalçın ve ark., 1997; Şener ve ark., 2000, 2002; Ören ve ark. tarafından, 2004 yılında yapılan çalışmalarda sodyumbikarbonat (NaHCO_3)/eter/su karışımı kullanılarak reaksiyon gerçekleştirilmiştir.

Shoeb tarafından 1987 yılında N-(2-hidroksifenil)benzamid türevlerinin sentezi benzen ortamında gerçekleştirilmiştir. (Reaksiyon Denklemi 1.1.)



Reaksiyon Denklemi 1.1

Isetin ve ark. tarafından 1979 yılında dimetilformamid varlığında gerçekleştirilen reaksiyonda, N-(2-hidroksifenil)benzamid ile birlikte N¹,N¹-dimetil-N²-(2-hidroksifenil)formamidin.HCl oluştuğunu bildirmişlerdir. Buna karşın N,N-dimetilasetamid veya N-metilprolidin kullanıldığında formamidin oluşumunun gerçekleşmediği rapor edilmiştir. (Reaksiyon denklemi 1.2.)



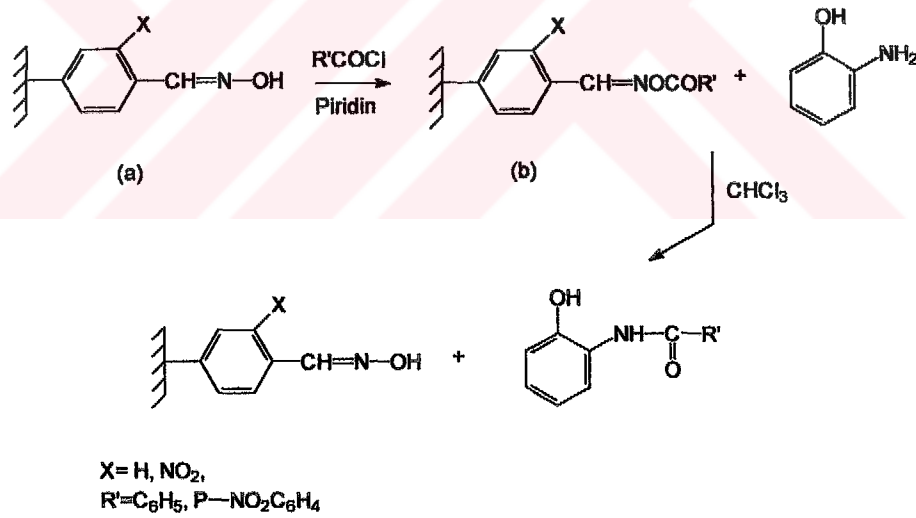
Reaksiyon Denklemi 1.2.

Bazı araştırmalarda HCl tutucu olarak N,N-dimetilasetamid (DMAC)/piridin (Frey ve ark., 1970), N,N-dimetilanilin (Umezawa ve ark., 1976; Microbiochemical Research Foundation, 1981), dimetilformamid (DMF), N,-dimetilasetamid (Isetin ve ark. 1970; Seha 1980), N-metilpirolidon (NMP) (Seha,1980) diizopropiletilamin ((i-pr)₂NEt) (Klunder ve ark., 1992), trietilamin (Asthon ve ark.,1996), Na₂CO₃/toluen/su (Ushio ve Azumai, 1995) kullanıldığı görülmektedir.

1.2.3.2. 2-Aminofenol Türevlerinin Selektif Açılayon Katalizörleriyle Sentezleri

Kumari ve Sreekumar (1994, 1996) amin grubunu selektif olarak açılleme yeteneği olan yeni açılasyon ajanı, oksiminoester taşıyan divinil benzen-çapraz bağı polistiren ile *o*-aminofenol'ün reaksiyonu sonucu N-(2-hidroksifenil)benzamid ve 4-nitro-N-(2-hidroksifenil)benzamid sentezini gerçekleştirmişlerdir.

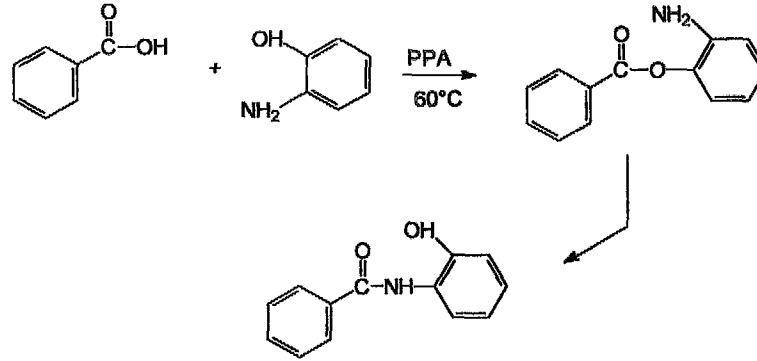
Araştırmacılar, oksiminoester taşıyan polimerik açıl transfer katalizörünün stiren-divinil benzen çapraz bağı polimerden hareketle sentezlendiğini ve bu sentez işleminin son basamağında oluşan aldoksim yapısının (a) açıl klorür ile reaksiyon sonucu oksiminoester yapısını taşıyan açılasyon katalizörüne (b) ulaştığını bildirmişlerdir. Açılasyon katalizörünün açıl grubunun, *o*-aminofenol'un amin grubuna transferiyle amid yapısının oluşturulduğu rapor edilmiştir. (Şekil 1.3.).



Şekil 1.3.

So ve ark. (1995) polifosforik asit (PPA) varlığında benzoik asit'in *o*-aminofenol ile reaksiyonu sonucu N-(2-hidroksifenil)benzamid'in oluştuğunu bildirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.3.).

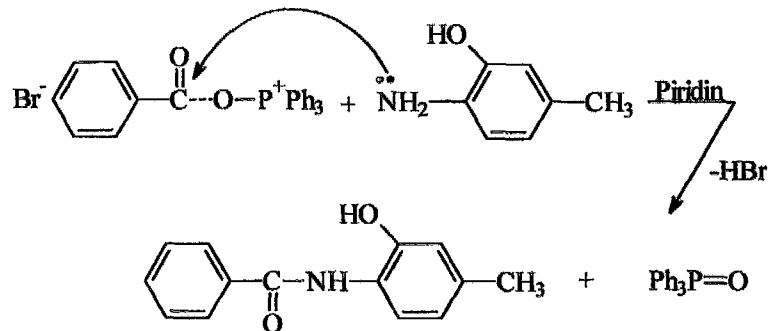
Araştırmacılar reaksiyon mekanizmasını, polifosforik asit varlığında *o*-aminofenol ve benzoik asit'in reaksiyonu sonucu 2-aminofenilbenzoat teşekkülü ve ardından bu esterin süratle açıl göçüne uğrayarak N-(2-hidroksifenil)benzamid'i oluşturmasıyla açıklamaktadırlar.



Reaksiyon Denklemi 1.3.

Froyen (1997), trifenilfosfin (Ph_3P) ve benzoik asitin (Ph-COOH) ekimolar olarak reaksiyonuyla oluşturulan benzoiloksitriphenilfosfinyum (a) tuzunun, 5-metil-2-aminofenol yapısıyla reaksiyonu sonucu N-(2-hidroksi-4-metilfenil)benzamid yapısının sentezini gerçekleştirmiştir.

Araştırmacı, stabil ve son derece reaktif benzoiloksitriphenilfosfinyum tuzunun 25 °C'de amino fenol yapısını selektif olarak ve birkaç dakikalık sürede amin yapısı üzerinden açıldığını bildirmiştir (Reaksiyon Denklemi 1.4).



Reaksiyon Denklemi 1.4.

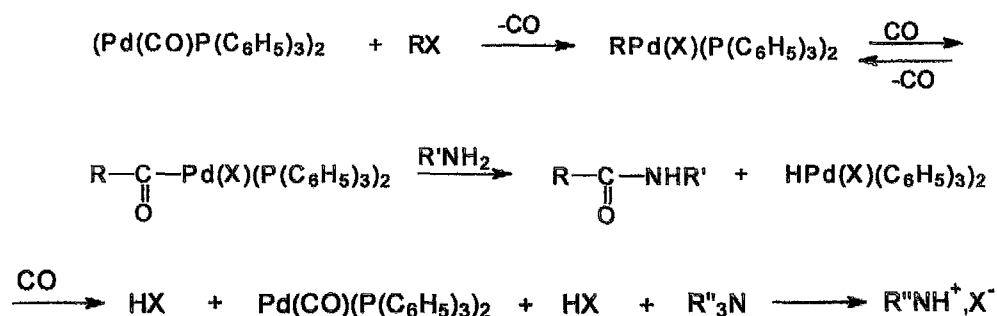
Araştırmacı tarafından amid oluşumunun olası mekanizması şu şekilde açıklanmaktadır:

Reaksiyon amin grubunun, karbonil grubunun karbonuna nükleofilik atak ile başlamakta ve eş zamanlı olarak fosfor atomu tarafından açiloksi oksijenin ayrılması sağlanmakta ve amid yapısı oluşmaktadır. Reaksiyon ortamındaki pridin oluşan hidrobromik asidin (HBr) tutulmasını sağlamaktadır.

1.2.3.3. Aromatik Halojenür Bileşikleri ile 2-Aminofenol'ün Palladyum Katalize Karbonilasyon Reaksiyonu ile Sentezleri

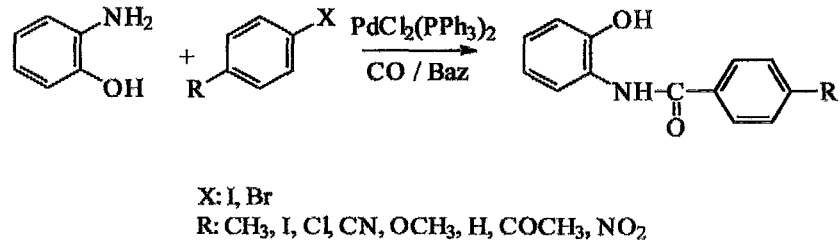
Schoenberg ve Heck (1974), aril halojenürler karbonmonoksit (CO), primer veya sekonder aminler ve dihalobis(trifenilfosfin) palladyum (II) dan yararlanarak amidleri oluşturmuşlardır. Reaksiyon esnasında teşekkül eden halohidrik asitin nötralizasyonu için primer ya da sekonder amin yeterince güçlü bazik özelliğe sahip değilse, ortama bir de tersiyer amin ilave edilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Araştırmacılar tarafından amid teşekkülünün olası mekanizması; primer veya sekonder aminin ilk önce açil palladyum intermediyelerine nükleofilik bir eş zamanlı olarak karbonil bileşiğinin oluşması şeklinde açıklanmaktadır. (Reaksiyon Denklemi 1.5).



Reaksiyon Denklemi 1.5.

Perry ve ark. (1992) ise *p*-iyodo veya bromobenzen ile 2-aminofenol'ü N,N-dimetilasetamid ortamında, karbonmonoksit ve bis(trifenilfosfin)palladyum(II) klorür varlığında etkileştirerek, karıştırları olan benzoksazol türevi bileşiklerin sentezi esnasında ara ürün olarak oluşan N-(2-hidroksifenil)benzamid türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.6.).

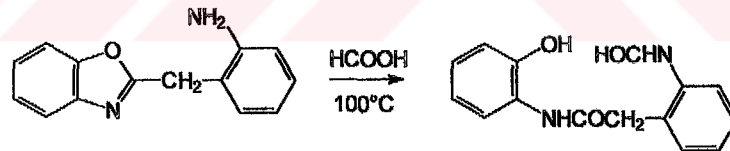


Reaksiyon Denklemi 1.6.

1.2.3.4. Hidroliz Yolu ile Sentezleri

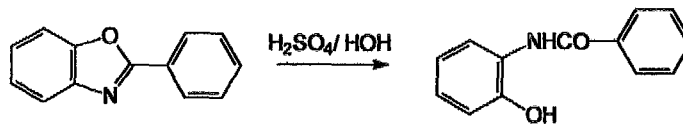
2-Sübstütübenzil, 2-sübstütüefenil veya 2-fenilbenzoksazol bileşiklerinden asit ya da baz katalizörlüğünde yapılan hidroliz işlemi sonucunda N-(2-hidroksifenil)benzenasetamid ve N-(2-hidroksifenil)benzamid türevleri elde edilmiştir (Sycheva ve ark., 1966b; Kulagin ve ark., 1974).

Sycheva ve ark. (1966b) 2-(2-aminobenzil)benzoksazol'ü %88'lik formik asitle (HCOOH) 100 °C 'de ısıtarak, 2. konumundaki amin grubu üzerinden formillenmiş N-(2-hidroksifenil)benzenasetamid türevini elde etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.7).



Reaksiyon Denklemi 1.7.

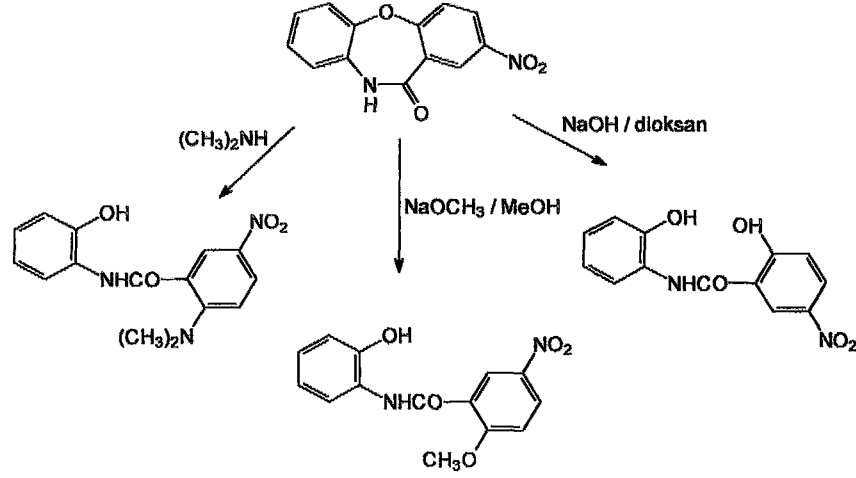
Kulagin ve ark. (1974) ise 2-fenilbenzoksazolu seyreltik sülfürik asitle (H₂SO₄) hidroliz ederek N-(2-hidroksifenil)benzamid'i elde etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.8).



Reaksiyon Denklemi 1.8.

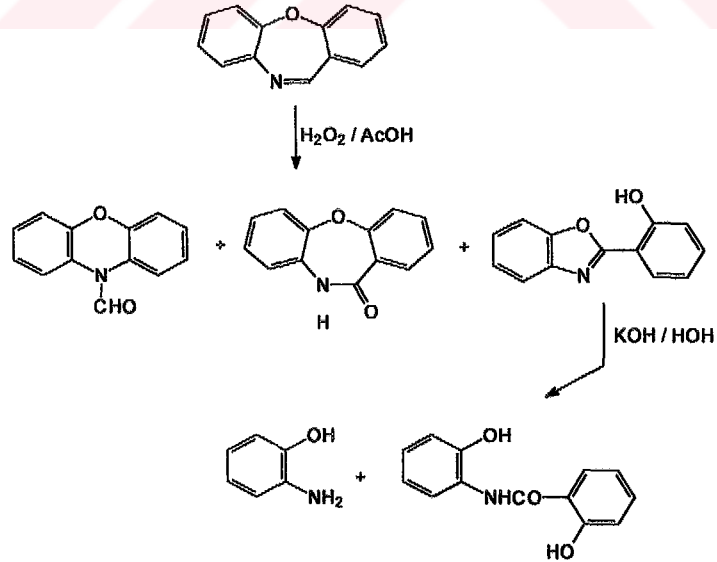
Nagarajan ve ark. (1974b) 2-nitrobenz[b,f][1,4]oksazepin-11(10H)-on'un laktam halkası üzerinden, çeşitli nükleofillerin etkisiyle yarılmaları sonucu 2-sübstütü-

5-nitro-N-(2-hidroksifenil)benzamid türevlerinin elde edildiğini rapor etmişlerdir (Şekil 1.4.).



Şekil 1.4.

Brewster ve ark. (1976) çeşitli dibenz[b,f][1,4]oksazepinleri oda sıcaklığında, glasiyal asetik asitli ortamda, hidrojen peroksitle (H_2O_2) muamelesi sonucunda, 2-(2-hidroksifenil)benzoksazol, 10-formilfenoksazin ve dibenz[b,f][1,4]oksazepin-11(10H)-on oluştuğunu bildirmişler ve bunlardan benzoksazol türevinin seyreltik potasyum hidroksit (KOH) çözeltisi ile ısıtılması ile de 2-hidroksi-N-(2-hidroksifenil)benzamid'i elde etmişlerdir (Şekil 1.5.).

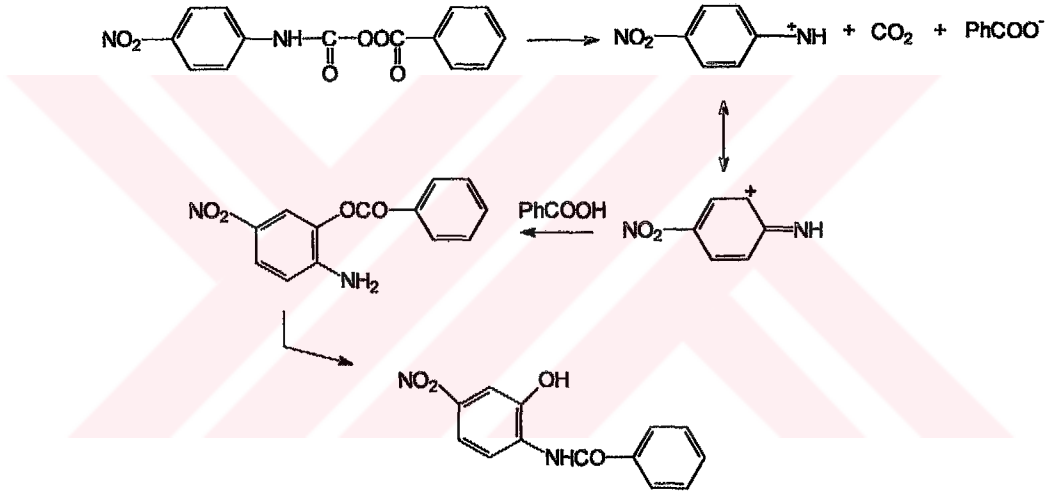


Şekil 1.5.

1.2.3.5. Termal Dekompozisyon Yolu ile Sentezleri

Okazaki ve Simamura (1974) tarafından yapılan bir çalışmada, benzoil-N-(*p*-nitrofenil)karbamoilperoksit'in etanollü ortamda N-(2-hidroksifenil-5-nitrofenil)-benzamid'e dönüştüğünü bildirmişlerdir.

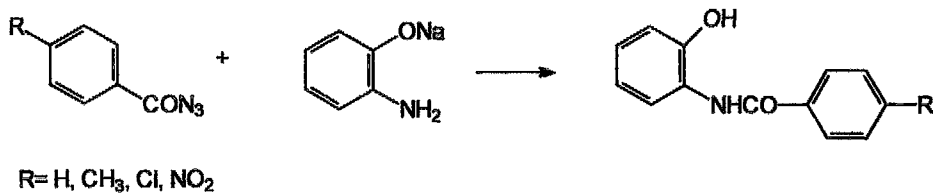
Reaksiyonun şu mekanizma ile yürüdüğü düşünülmektedir; nitrenyum iyonunun mezomerik formları (*p*-nitrofenilnitren veya *p*-nitrofenilnitrenyum) üzerine benzoik asit ya da benzoat iyonunun nükleofilik atağını takiben, benzoil grubunun azot atomu üzerine göç etmesi ile ürünün oluştuğu bildirilmiştir (Reaksiyon Denklemi 1.9).



Reaksiyon Denklemi 1.9.

1.2.3.6. Aminoliz Yolu ile Sentezleri

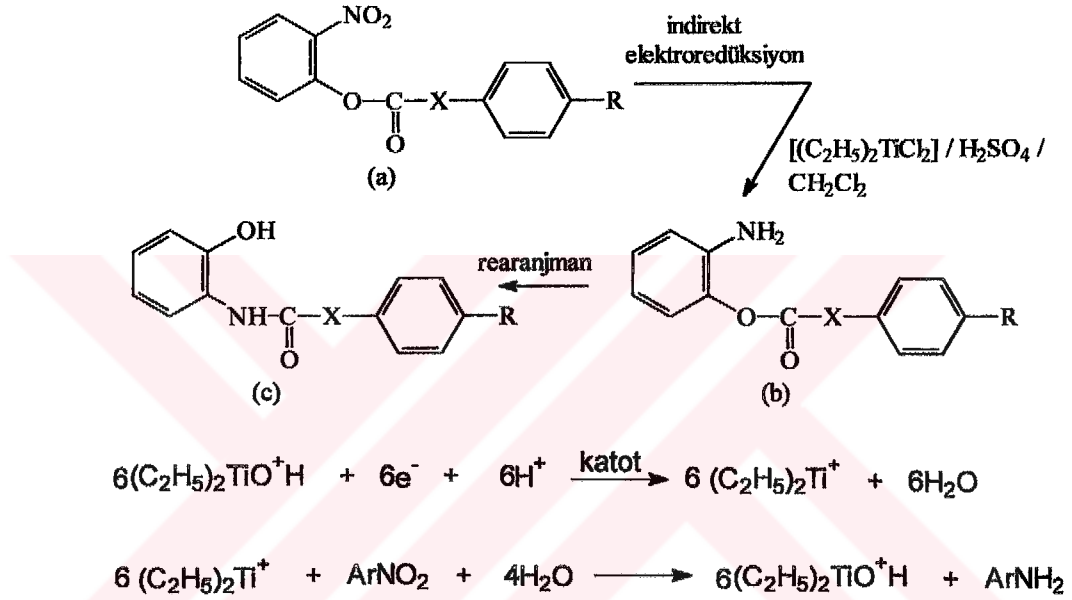
Fahmy ve Elkomy (1975), sodyum *o*-aminofenat'ın sulu aseton vasatında benzoik asit azidleri ile oda sıcaklığında N-(2-hidroksifenil)benzamid türevi bileşikler meydana getirdiğini bildirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.10).



Reaksiyon Denklemi 1.10.

1.2.3.7. Nitro Bileşiklerinin Redüksiyonu ve Redüktif Açılması Yolu ile Sentezleri

Jan ve ark. (1997), N,N-dimetilanilinli ortamda, *o*-nitrofenol'ün çeşitli açıl klorürlerle reaksiyonuyla oluşturulan *o*-nitro ester (a) türevlerini titanosen diklorür [(C₂H₅)₂TiCl₂] ile indirekt elektroredüksiyona tabi tutarak çeşitli N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.6.).



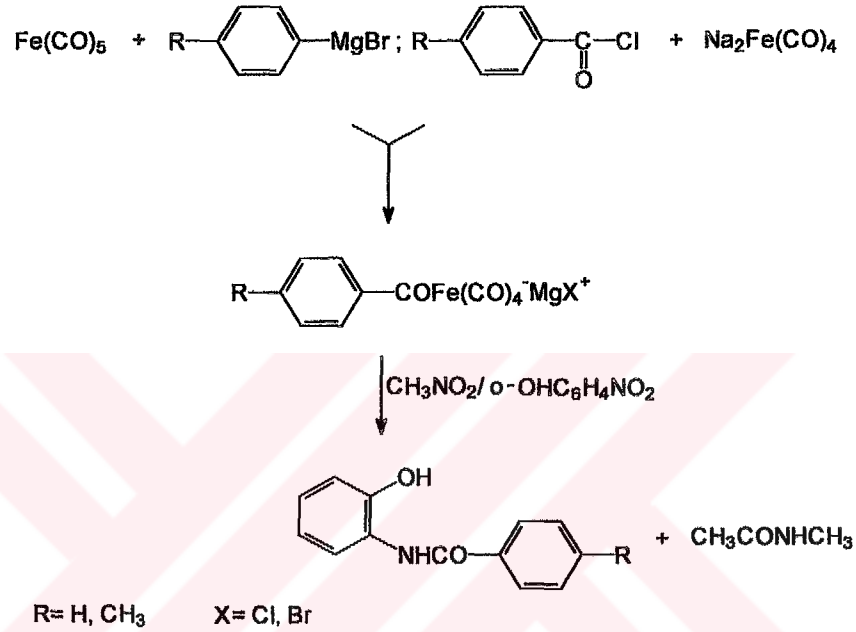
X= -, CH₂

R= H, CH₃, OCH₃

Şekil 1.6. Nitrobenzen *orto*-süstitüe ester türevlerinin titanosendiklorür ile indirekt elektroredüksiyonuyla N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid sentezi.

Araştırmacılar reaksiyon mekanizmasını şu şekilde açıklamaktadırlar: Elektroliz hücresinde (C₂H₅)₂TiCl'nin sulu sülfürik asitli ortamda hidroliziyle oluşan oksitlenmiş formu (C₂H₅)₂TiOH katotta redüklenir ve eski haline oksitlenirken *o*-nitroester türevlerini karşılıkları olan *o*-aminoester türevlerine redükler (b). Oluşan *o*-aminoester türevi bir rearanjman reaksiyonuyla karşılıkları olan N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevlerine (c) dönüşür. Araştırmacılar rearanjman reaksiyonunun ara ürün olarak oluşabileceği düşünülen benzoksazol

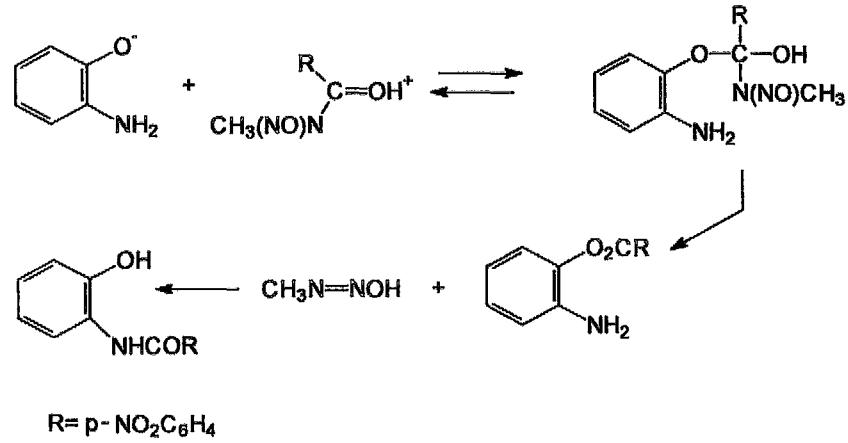
Yamashita ve ark. (1979) tarafından ise, nitro bileşiklerin redüktif açılması ile amid sentezi gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar ya pentakarbonil ferratı fenil magnezyum bromür ile, ya da sodyumtetrakarbonil ferratı benzoil klorürle muamele etmiş ve 2-nitrofenol ile etkileştirerek N-(2-hidroksifenil)benzamid'i elde etmişlerdir (Şekil 1.7.).



Şekil 1.7.

1.2.3.8. Nitrozamid ve 2-Aminofenol'ün Reaksiyonu ile Sentezleri

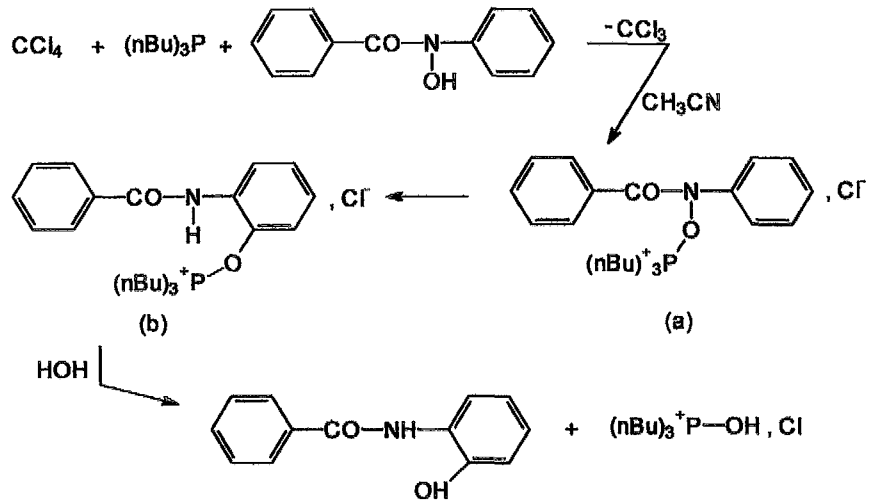
Brown ve Cocker (1984) *o*-aminofenol ile N-metil-N-nitroso-*p*-nitrobenzamid ile reaksiyonu sonucu 2-aminofenil-*p*-nitrobenzoat ve 4-nitro-N-(2-hidroksifenil)benzamid karışımını elde etmişlerdir. Reaksiyon da açıl grubunun oksijenden azot'a hızlı göçü nedeniyle ürünün amid-ester karışımı olduğu belirtilmiştir (Reaksiyon Denklemi 1.11.).



Reaksiyon Denklemi 1.11

1.2.3.9. N-Hidroksi-N-Fenilbenzamid Yapısından Transhidroksilasyon Reaksiyonu ile Sentezleri

Kikugawa ve Mitsui (1993) N-hidroksi-N-fenil benzamid yapısının hidroksil grubunun tribütilfosfin, tetraklorometan, asetonitril $[(n\text{Bu})_3\text{P}\backslash\text{CCl}_4\backslash\text{CH}_3\text{CN}]$ sistemiyle komşu *orto* konuma transferiyle gerçekleştirilen transhidroksilasyon reaksiyonu sonucu N-(2-hidroksifenil)benzamid yapısını elde etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.12.).



Reaksiyon Denklemi 1.12.

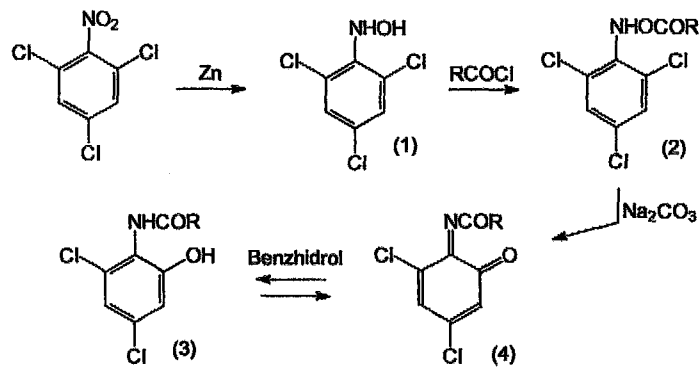
Reaksiyon mekanizmasının şu şekilde yürüdüğü düşünülmektedir:

Triklorofosfin ve tetraklorometan'ın reaksiyonuyla oluşan yapı (a) bileşiğini oluşturmak üzere N-hidroksi-N-fenilbenzamidle reaksiyon verir. Oksijen'in azot üzerinden komşu *orto* konuma transferiyle (b) bileşiği oluşur. Bu yapının hidroliziyle N-(2-hidroksifenil)benzamid'in meydana geldiği bildirilmiştir.

1.2.3.10. N-Süstitüe-4-Nitrobenzamidlerin Alkenlerle Reaksiyonu ile Sentezleri

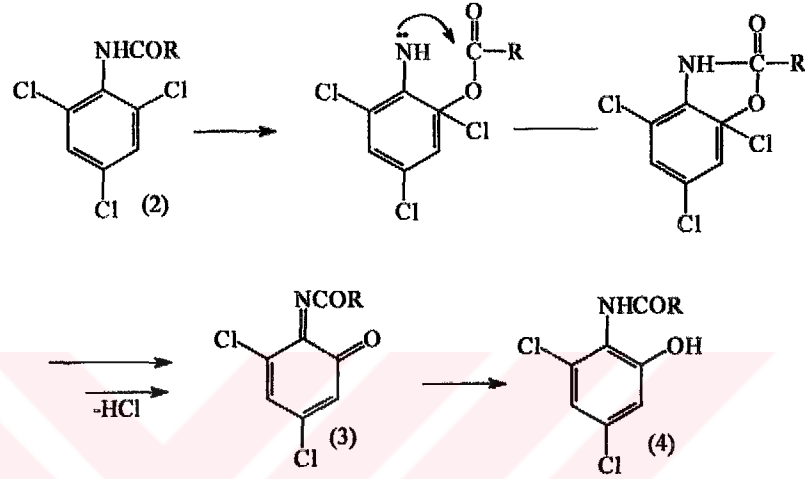
Heine ve ark. (1984), 2,4,6-triklorobenzenden bir dizi reaksiyonla N-(2-hidroksifenil)benzamid elde edilmiştir.

Benzamid türevinin eldesi için 2,4,6-triklorobenzen'i çinko ile redükleyerek hidroksilamin türevi 1 nolu bileşiği elde etmişlerdir. Bu türevin *p*-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonu sonucu elde edilen 2 nolu bileşik kloroformlu ortamda sodyum bikarbonat ile muamele edildiğinde 3 nolu bileşik oluşturulmuştur. 3 nolu bileşikte benzhidrolü benzofenona oksitlerken kendisi de redüklenerek N-(2-hidroksi-4,6-diklorofenil)-4-nitrobenzamid'e (4 nolu bileşik) dönüşmektedir (Reaksiyon Denklemi 1.13.).



Reaksiyon Denklemi 1.13.

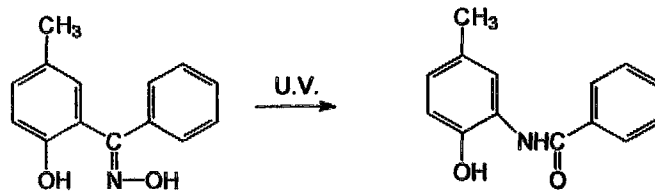
Araştırmacılar reaksiyonun oluşum mekanizmasını şu şekilde açıklamaktadırlar: 2 nolu bileşikten imino ester yapısında bir ara ürün oluşmaktadır. Bu ara ürünün imino azotunun kendi komşuluğunda bulunan karbonil grubuna atağı sonucu oluşan deshidrohalojenasyon reaksiyonuyla 3 nolu bileşik oluşmakta ve onun da redüksiyonuyla N-(2-hidroksifenil)benzamid türevi olan 4 nolu bileşiğe geçilmektedir (Reaksiyon Denklemi 1.14.).



Reaksiyon Denklemi 1.14.

1.2.3.11. Benzofenon(E)oksimin Fotodegradasyonu ile Sentezleri

Olszanowski ve Krzyzanowska (1994) 2-hidroksi-5-metilbenzofenon (E)oksim'in fotodegradasyon ürünü olarak N-(2-hidroksi-5-metil)benzamid yapısını elde etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.15.).



Reaksiyon Denklemi 1.15.

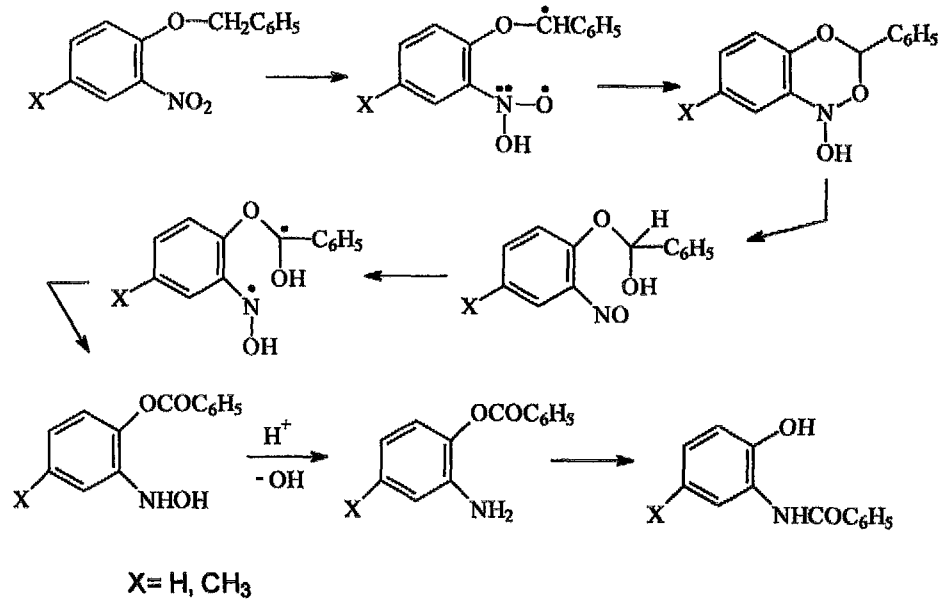
Araştırmacılar oksim yapısının oktanda ve toluendeki $4,05 \times 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 25 °C 'de 2 saat süreyle UV ışığına maruz bırakıldığında % 10'dan daha

az % 5'den daha fazla oranda olmak üzere N-(2-hidroksi-5-metilfenil)benzamid yapısına dönüştüğünü bildirmişlerdir.

1.2.3.12. 2-Nitrofenil Benzileter Türevlerinin Fotolizi ile Sentezleri

Jacob ve Joshua tarafından 1984 yılında yapılan bir çalışmada, 2-nitrofenilbenzil eterlerin nötral veya asidik ortamda fotolizi ile N-(2-hidroksifenil)benzamid türevlerinin elde edilebileceğini bildirmişlerdir.

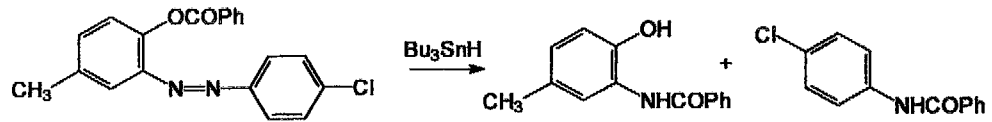
2-Nitrofenilbenzil eterlerin irridasyonu sonucu majör ürün olarak oluşan N-(2-hidroksifenil)benzamid türevlerinin oluşumlarının olası mekanizması şu şekilde açıklanmaktadır: 2-nitrofenilbenzil eterlerinde; $n \rightarrow \pi^*$ fotoeksite nitro grubu, orto komşu grubunun β -metileninden intramoleküler hidrojen aşırımı yapmaktadır. Bu durumda oluşan yapı bir diradikaldır ve kendiliğinden siklize olabilmektedir. Bu siklik intermediyer daha sonra füziona uğramakta ve bir nitrozo türevi oluşturmaktadır. Oluşan nitrozo bileşiği de daha ileri bir fotoreaksiyonla 2-aminofenilbenzoatı meydana getirmektedir. Yeni bir fotorearajmanla N-(2-hidroksifenil)benzamid türevi oluşmaktadır (Reaksiyon Denklemi 1.16.).



Reaksiyon Denklemi 1.16.

1.2.3.13. Azoarenlerin Tribütültin Hidrürle Reaksiyonu ile Sentezleri

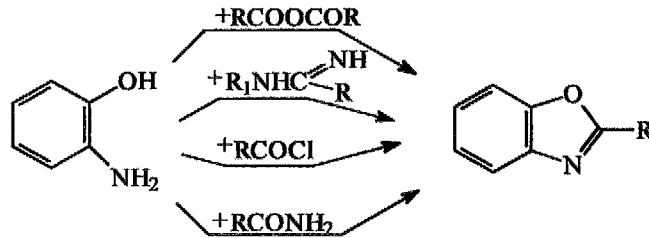
Alberti ve ark. 1992 yılında, 2-benzoiloksi-5-metil-4'-kloroazobenzen ile tribütültin hidrürü benzen ortamında kaynatarak muamele etmiştir ve sonuç bileşiği olarak N-(2-hidroksi-5-metilfenil)benzamid yapısına ulaştırmışlardır (Reaksiyon Denklemi 1.17.). Araştırmacılar reaksiyon mekanizmasının hidrür transferini de kapsayan heterolitik bir yarımla olabileceğini ileri sürmüşler, azot-azot bağının yarımlması ve benzoil grubunun göçü nedeniyle benzamid türevinin oluşabileceğini bildirmişlerdir.



Reaksiyon Denklemi 1.17.

1.2.4. Benzoksazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

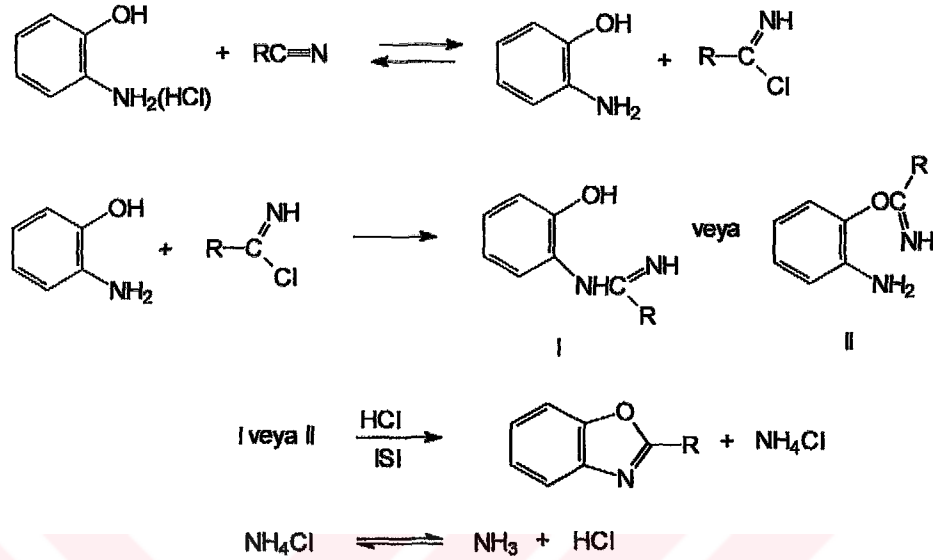
Ladenburg 1876 yılında, benzoksazol halka sistemini oluşturmak üzere, *o*-aminofenol ile asit anhidritlerinden yararlanmıştır (Ladenburg, 1876). Daha sonra *o*-aminofenol ile amidinler (Wagner, 1940), amidler (Niementowski, 1897; Skraup ve Moser, 1922) ve açıl klorürler (Henrich, 1921) kullanarak benzoksazol halka sistemi oluşturulmuştur (Şekil 1.8.).



Şekil 1.8. Benzoksazol halka sisteminin *o*-aminofenol ile asit anhidrit, amidin, açıl klorür ve amidlerden hareketle eldesi.

o-Aminofenol ile benzonitril kapalı bir tüp içinde ısıtılarak 2-fenilbenzoksazol elde edilmiştir (Skraup ve Moser, 1922; Bywater ve ark., 1945; Hölljes ve Wagner, 1944). Reaksiyon ısısının yükseltilmesiyle reaksiyon süresinin kısaltılabileceği bildirilmiştir. Hölljes ve Wagner bu reaksiyonda *o*-aminofenolün hidroklorür tuzunu

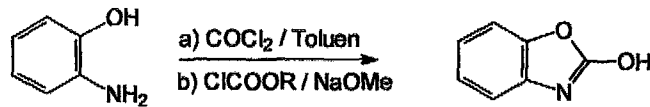
kullanarak daha yüksek verimle 2-fenilbenzoksazol bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 1.9.).



Şekil 1.9. Benzoksazol halka sisteminin *o*-aminofenol ile nitrillerden hareketle eldesi.

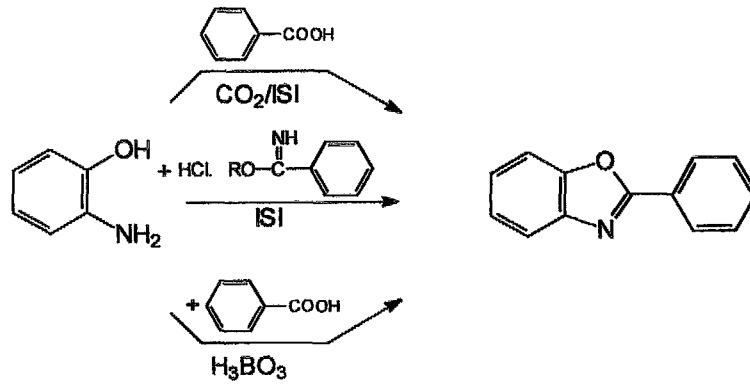
Desai ve ark. 1934 yılında 2-hidroksibenzoksazol bileşiğini oluşturmak üzere *o*-aminofenolü;

- Toluen içinde karbonil klorür ile,
- Sodyum metoksit varlığında kloroformik ester ile muamele etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.18.).



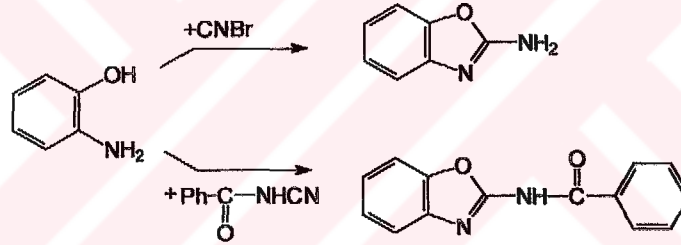
Reaksiyon Denklemi 1.18.

Galatis 1934 yılında *o*-aminofenol ile benzoik asidi geniş bir test tüpünün içine yerleştirerek, tüpe karbondioksit gazı göndermiş ve 200°C de 10 saat ısıtarak 2-fenilbenzoksazolü elde etmiştir. Bazı araştırmacılar ise *o*-aminofenol ile fenilimidoester hidroklorürü reaksiyona sokarak (Braz ve ark., 1965; Warnhoff ve Materne, 1973) ya da *o*-aminofenol ile benzoik asidi borik asit katalizörlüğünde ısıtarak 2-fenilbenzoksazolü elde etmişlerdir (Duennenberger ve ark., 1965; Ciba, 1967) (Şekil 1.10.).



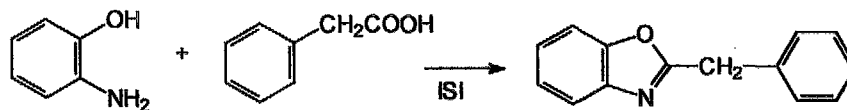
Şekil 1.10. 2-Fenilbenzoksazol eldesi.

Sam ve Plampin (1964) ile Schuart ve ark. (1975) başka bir yöntemde o-aminofenolü siyanojenbromürle muamele etmiş 2-aminobenzoksazol sentezlemişlerdir. Harsanyi ve Töffler ise 1964 yılında 2-benzoilaminobenzoksazolü, o-aminofenol ile benzoilsiyanamidi muamele ederek elde etmişlerdir (Şekil 1.11.).



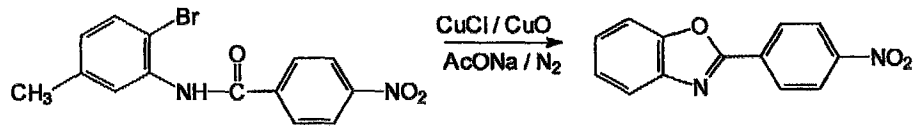
Şekil 1.11. 2-Amino ve 2-benzoilaminobenzoksazol sentezi.

Hamer 1959 yılında 2-benzilbenzoksazolü, o-aminofenol ve fenil asetik asiti 3 saat 200-225 °C de ısıtarak elde etmiştir (Reaksiyon Denklemi 1.19.).



Reaksiyon Denklemi 1.19.

Lizuka ve ark. 1963 yılında N-(2-bromo-5-metilfenil)-p-nitrobenzamidi nitrobenzen içinde bakır-I-klorür, bakır-II-oksit ve sodyum asetat ile azot gazı altında 200 °C de ısıtarak 2-(p-nitrofenil)-5-metilbenzoksazol sentezlemişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.20.).



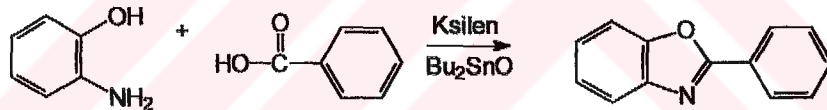
Reaksiyon Denklemi 1.20.

Royer ve ark. 1969 yılında *o*-metoksifenil ketoksimi piridin ve HCl ile reaksiyona sokarak Beckmann çevrilmesi sonucunda benzoksazol halka sistemini oluşturmuşlardır (Reaksiyon Denklemi 1.21.).



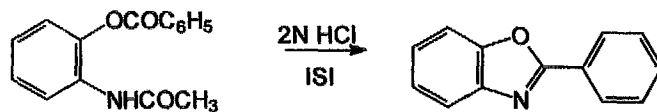
Reaksiyon Denklemi 1.21.

Wolf ve ark. (1969) ile Rash ve Swanson (1970) benzoksazol halkasını *o*-aminofenol ile uygun asidin esterini ksilen içinde dibütilkalayoksit (Bu_2SnO) katalizörlüğünde hazırlamışlardır (Reaksiyon Denklemi 1.22.).



Reaksiyon Denklemi 1.22.

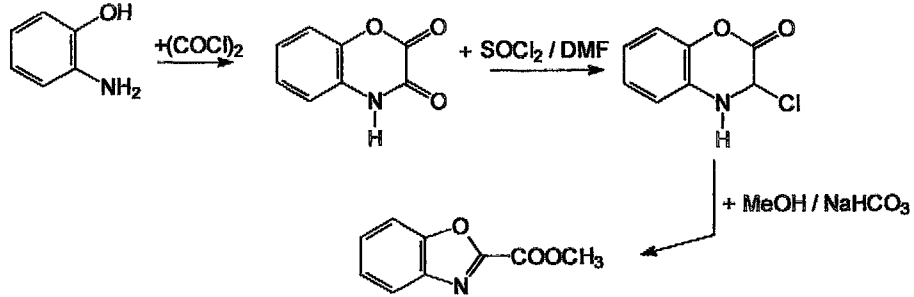
Witkop ve patrick 1952 yılında N-asetil-O-benzoil-*o*-aminofenolü 2N HCl ile 1.5 saat ısıtarak 2-fenilbenzoksazolü sentezlemişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.23.).



Reaksiyon Denklemi 1.23.

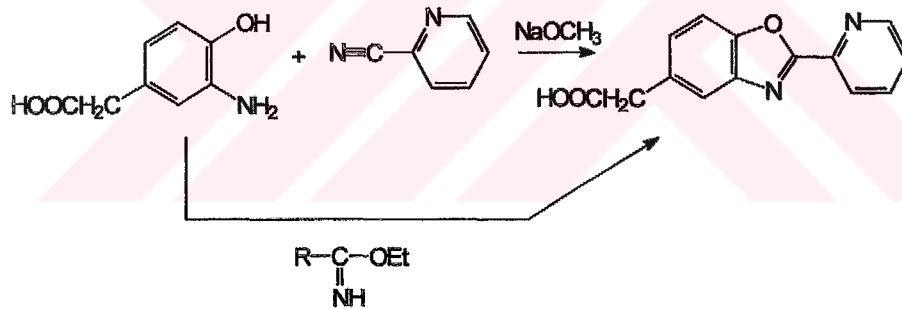
Dickore ve ark., 1970 yılında *o*-aminofenolü oksalil klorür ile 70°C de geri çeviren soğutucu altında ısıtarak 2,3-diokso-4H-1,4-benzoksazini hazırlamışlar, sonra dimetilformamid içinde tiyoniklorür ile reaksiyona sokarak 3-kloro-2-okso-4H-1,4-benzoksazini elde etmişler daha sonra da bunu sodyumbikarbonat metanol

karışımı içinde 17 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtarak benzoksazol-2-karboksilik asit metil esterini elde etmişlerdir (Şekil 1.12.) (Dickore ve ark.,1970).



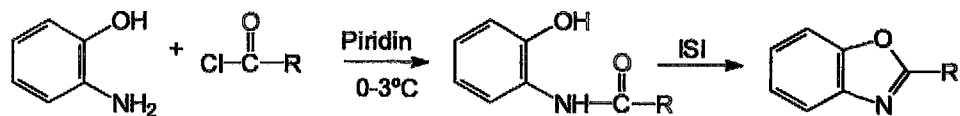
Şekil 1.12. Benzoksazol-2-karboksilik asit metil esterini sentezi.

Wright 1972 yılında, 2-(2-piridil)-5-benzoksazolilasetik asidi 2-siyanopiridin ile 2-(3-amino-4-hidroksifenil)asetik asidi, sodyum metoksit varlığında ısıtarak sentez etmiştir. Ayrıca, 2-(3-amino-4-hidroksifenil)asetik asidi uygun imido ester ($RC=NH$ OEt) ile muamele ederek de aynı yapıya ulaşmıştır (Reaksiyon Denklemi 1.24.).



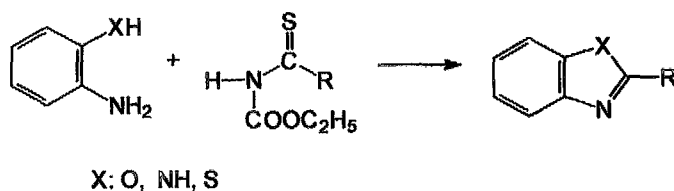
Reaksiyon Denklemi 1.24.

o-Aminofenol ile uygun asit klorürü piridin içinde, soğuk ortamda (0-3 °C) karıştırarak önce benzamidin, daha sonra oluşan benzamidi yağ banyosunda ısıtarak bezoksazol yapısı hazırlanmıştır (Reaksiyon Denklemi 1.25.) (Evans ve ark., 1972; Dunwell ve ark., 1975; Evans ve ark., 1977).



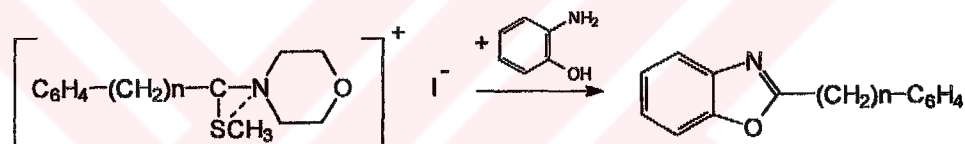
Reaksiyon Denklemi 1.25.

George ve Papadopoulos (1977), N-etoksikarboniltiyoamidi, *o*-aminofenol, *o*-fenilendiamin veya *o*-aminotiyofenolü tetrahidrofuran içinde ısıtmak suretiyle 2-sübstitübenzoksazol, benzimidazol ve benzotiyazol türevlerini elde etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.26.).



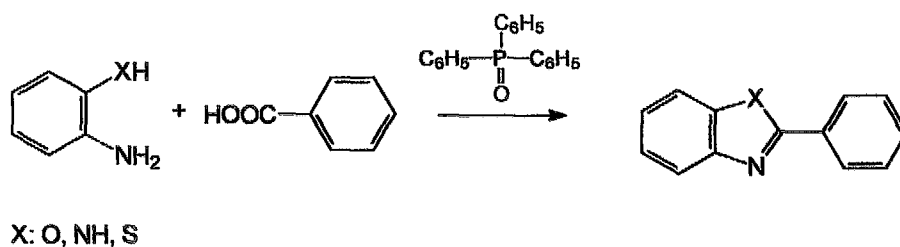
Reaksiyon Denklemi 1.26.

Fokken ve ark. 1977 yılında, 2-sübstitübenzoksazol türevlerini tiyomorfolidyum tuzları ile *o*-aminofenolü toluen içinde ısıtarak hazırlamışlardır (Reaksiyon Denklemi 1.27.).



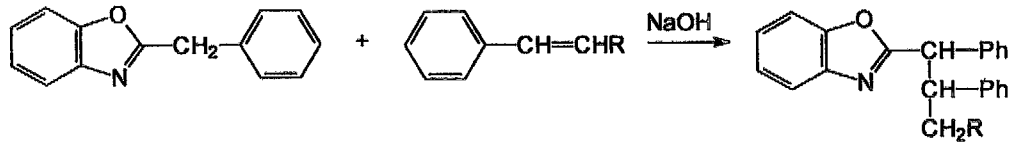
Reaksiyon Denklemi 1.27.

Rabilloud ve Silon 1979 yılında, 2-fenilbenzoksazol, benzimidazol veya benzotiyazolü; *o*-aminofenol, *o*-fenilendiamin veya *o*-aminotiyofenol ile benzoik asidi, trifenilfosfit ve piridin karışımında ısıtarak elde etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.28.).



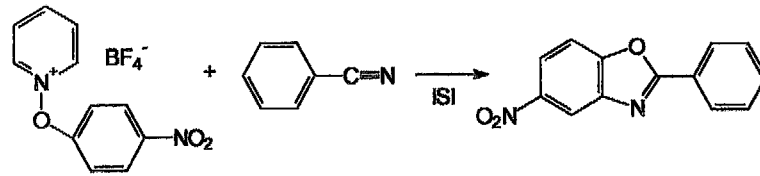
Reaksiyon Denklemi 1.28.

Dryanska ve Ivanov, 1980 yılında 2-benzilbenzoksazolü, α,β -doymamış keton, ester ve nitrillerle reaksiyona sokmuş ve değişik katım ürünlerini elde etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.29.).



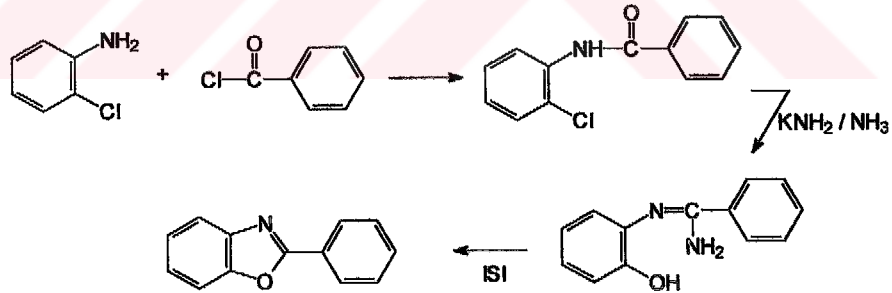
Reaksiyon Denklemi 1.29.

Abramovitch ve ark. 1981 yılında, 5-nitro-2-fenilbenzoksazol yapısına ulaşmak için N-(*p*-nitrofenoksi)piridinyum tetrafloroborat ile benzonitrili 180-200 °C'de ısıtmışlardır (Reaksiyon Denklemi 1.30.).



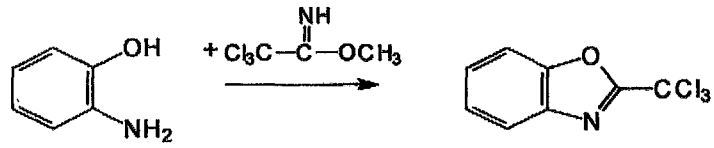
Reaksiyon Denklemi 1.30.

El-Sheikh ve ark. 1981 yılında, 2-fenilbenzoksazolü elde etmek üzere önce, 2-kloroanilin ile benzoil klorürden hareketle 2-klorobenzanilidi ve daha sonra bu bileşiği sıvı amonyak içinde potasyum amidür ile muamele etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.31.).



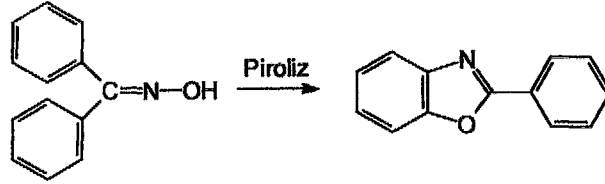
Reaksiyon Denklemi 1.31.

Clifford ve ark. 1981 yılında, *o*-aminofenolü, triklorometilasetimidat ile etanol içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtmak suretiyle, 2-triklorometilbenzoksazolü sentezlemişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.32.).



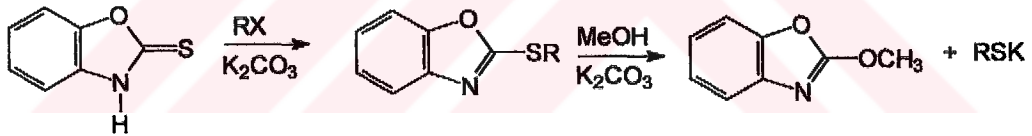
Reaksiyon Denklemi 1.32.

Ohsawa ve ark. 1982 yılında, difeniloksimin pirolizi ile %20 verimle 2-fenilbenzoksazölü elde etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.33.).



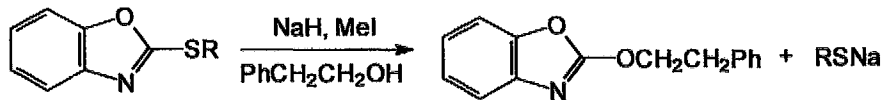
Reaksiyon Denklemi 1.33.

Yamato ve ark. (1983a; 1983b), 2-alkoksibenzoksazollerin sentezini gerçekleştirmek üzere benzoksazolin-2-tiyonu, dimetilformamid (DMF) içinde alkil halojenürlerle ve potasyum karbonatla reaksiyona sokmuşlardır (Reaksiyon Denklemi 1.34.).



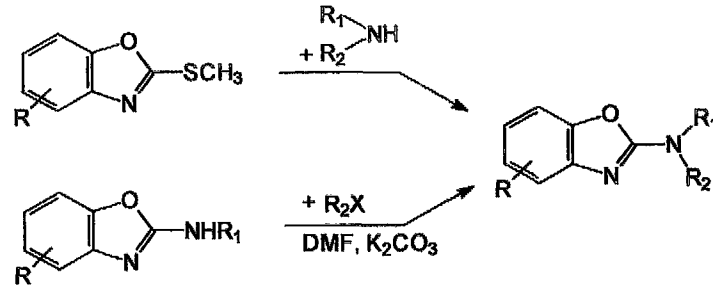
Reaksiyon Denklemi 1.34.

Takeuchi ve ark. 1985 yılında, 2-alkiloksibenzoksazollerini sentezlerken; benzoksazolin-2-tiyondan, yukarıdaki şekilde, 2-alkiltiyobenzoksazölü elde etmiş, daha sonra bunu, sodyumhidrür ve metiliyodür varlığında fenetilalkol ile muamele etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.35.).



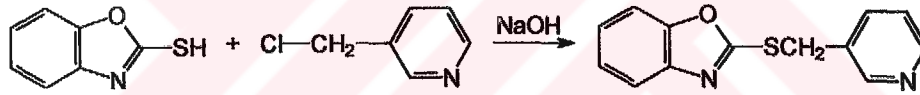
Reaksiyon Denklemi 1.35.

Yamato ve ark. 1984 yılında, 2-alkilaminobenzoksazollerin sentezini 2-metiltiyobenzoksazol türevlerini, sekonder aminlerle muamele etmek suretiyle veya 2-alkilaminobenzoksazol türevlerini, DMF-K₂CO₃ varlığında alkil halojenürlerle muamele etmek suretiyle sentezlemişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.36.).



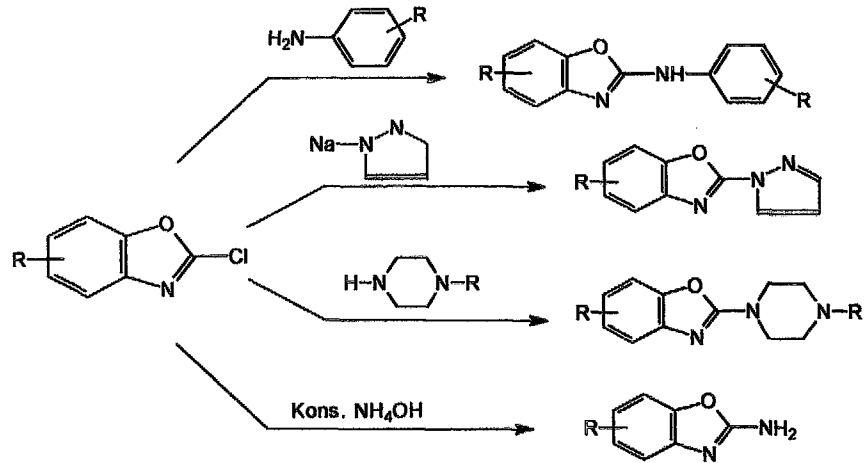
Reaksiyon Denklemi 1.36.

Schickaneder ve ark. 1987 yılında, 2-(3-piridilmetiltiyobenzoksazol bileşiklerini; 2-merkaptobenzoksazolü, 3-pikolil klorür ile muamele etmek suretiyle sentezlemişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.37.).



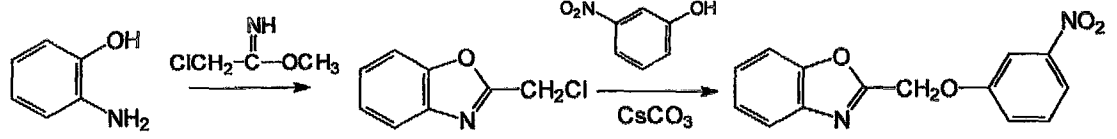
Reaksiyon Denklemi 1.37.

Aril / alkilaminobenzoksazol türevi bileşikleri; 2-klorobenzoksazol ile uygun amin bileşiklerinden hareketle sentezlenmişlerdir (Şekil 1.13.) (Katz ve Cohen, 1953; Sharpe ve ark., 1972; Steel ve ark., 1989; Monge ve ark., 1994).



Şekil 1.13.

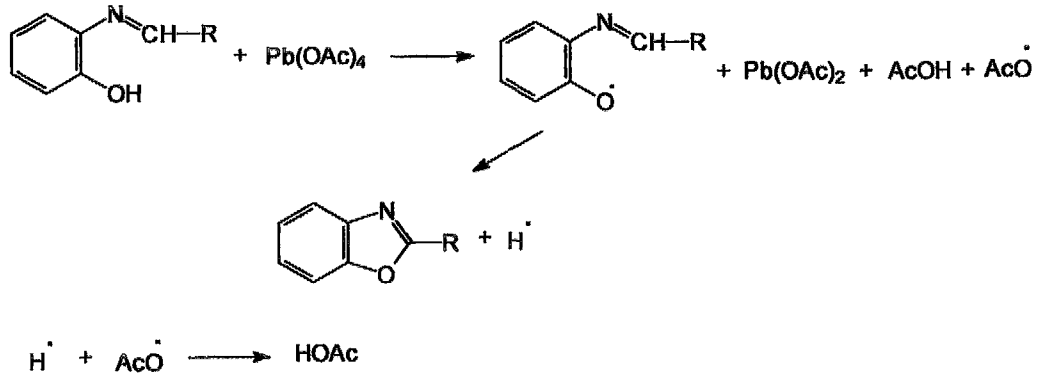
Musser ve ark. 1987 yılında, *o*-aminofenolü klorometilasetimidat ile muamele ederek 2-klorometilbenzoksazolü hazırlamış, bunu da geri çeviren soğutucu altında 3-nitrofenol ile sezyum karbonat varlığında muamele ederek, 2-(feniloksimetil)benzoksazolü sentezlemişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.38.).



Reaksiyon Denklemi 1.38.

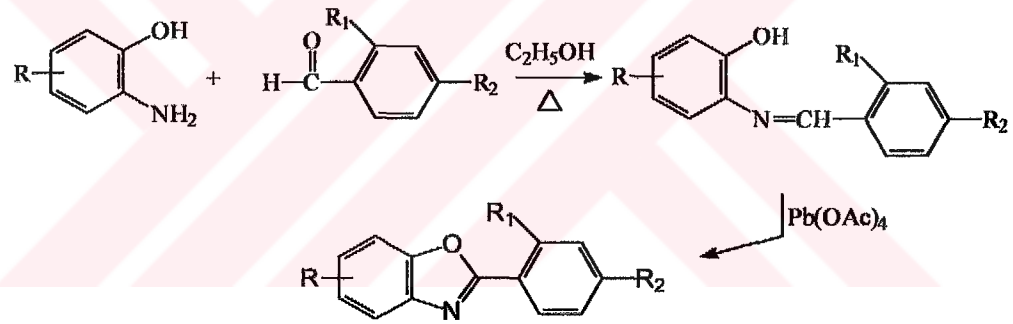
Benzoksazol halka sistemi oluşturulmak üzere Schiff bazlarından da yararlanılmıştır (Desai ve ark., 1934; Rigby, 1949; Stephens, 1949; Stephens ve Bower, 1949; Stephens ve Bower, 1950; Osman ve Bassiouni, 1962; Dunn ve ark., 1966; Crocker ve Raper, 1969; Tauer ve Grellmann, 1981). Bunun için öncelikle *o*-aminofenol uygun bir aldehit veya keton ile muamele edilerek schiff bazı elde edilmiş daha sonra uygun bir oksidasyon ajanı ile benzoksazol halka sistemi oluşturulmuştur.

Rigby 1945 yılında, oksidasyon ajanı olarak bakır-2-asetat, persülfat, periyodik asit, civa-2-asetat, sodyum bizmutat, benzokinon, N-bromo süksinimid ve benzoil peroksit kullandığında Schiff bazının değişmeden kaldığını gözlemiştir. Persülfat ve periyodik asit ile yaptıkları reaksiyonlarda ise benzoksazolü izole edememişlerdir. Civa-2-asetat ve sodyum bizmutat ile yapılan reaksiyonlarda verimin düştüğünü gözlemişlerdir. Desai ve ark. (1934), hidrojen peroksit ve potasyum hekzasiyanodemir(III) ile halka kapamanın başarısızlıkla sonuçlandığını bildirmişlerdir. Stephens ve Bower en uygun oksidasyon ajanının kurşun-IV-asetat olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 1.14.) (Stephens, 1949; Stephens ve Bower, 1949; Osman ve Bassiouni, 1962; Crocker ve Raper, 1969).



Şekil 1.14. Schiff bazından hareketle 2-süstittle benzoksazol sentezi.

Temiz ve ark. 1998 yılında, önce uygun 2-aminofenol bileşiklerinin varlığında, ilgili aldehit bileşiği ile schiff bazları oluşturulmakta, ardından kurşun tetraasetat yardımı ile siklize edilerek, 5- ve 6-metil-2-(2,4-disüstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler ele geçirilmiştir (Şekil 1.15.).

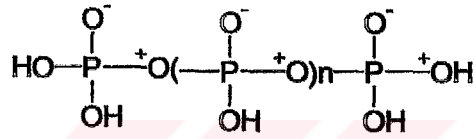


Şekil 1.15. Benzaldehitten hareketle 2-fenilbenzoksazol sentezi.

Benzoksazol halkasının eldesinde en çok kullanılan siklizasyon ajanları polifosforik asit (PPA) ve polifosfat esterleri (PPE)'dir (Kissman ve ark., 1952; Bhari ve Kale, 1967; Bevis ve ark., 1969; Preston ve ark., 1969; Eisenbraun ve ark., 1971; Shotter ve Johnston, 1973; Laidlaw ve ark., 1973; Reinhold ve ark., 1975; Shen ve ark., 1976a; Shen ve ark., 1976b; Shen ve ark., 1977; Shen ve ark., 1978; Clark ve ark., 1978). İyi bir siklizasyon ajanı olan PPA, viskoz bir sıvı olup %82-84 fosforik asit anhidritidir (Fieser, M. ve Fieser, L.F., 1973). PPA, siklodehidratasyon için H_2SO_4 , HF veya sodyum alüminyum klorürün kullanılmadığı yerlerde etkili olur ve H_2SO_4 'den farkı aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

- PPA iyi bir çözücüdür.
- PPA oksitleyici bir ajan değildir.
- Aromatik sübstitüsyonlara katılma eğilimi yoktur.
- PPA, anhidrit gruplar taşıdığı için iyi bir su tutucudur.
- Reaksiyon sonunda hidrolizi söz konusu değildir.

PPA, $H_{n+2}P_nO_{3n+1}$ kapalı formülüne sahip olup (Formül 1.82.) açık formülü aşağıdaki gibidir (Fieser, M., ve Fieser, L.F., 1973). PPA'nın dezavantajı, viskoz yapıda olması ve bu nedenle 90 °C veya daha yüksek ısı gerektirmeyen reaksiyonlarda güçlük çıkarabilmesidir.

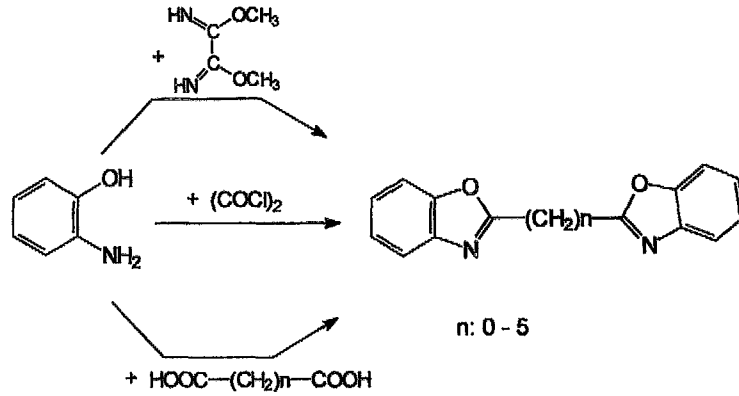


Formül 1.82. PPA

Benzoksazol halka sistemi *o*-aminofenol ile uygun asiti PPA içinde ısıtmak suretiyle oluşturulmuştur (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).

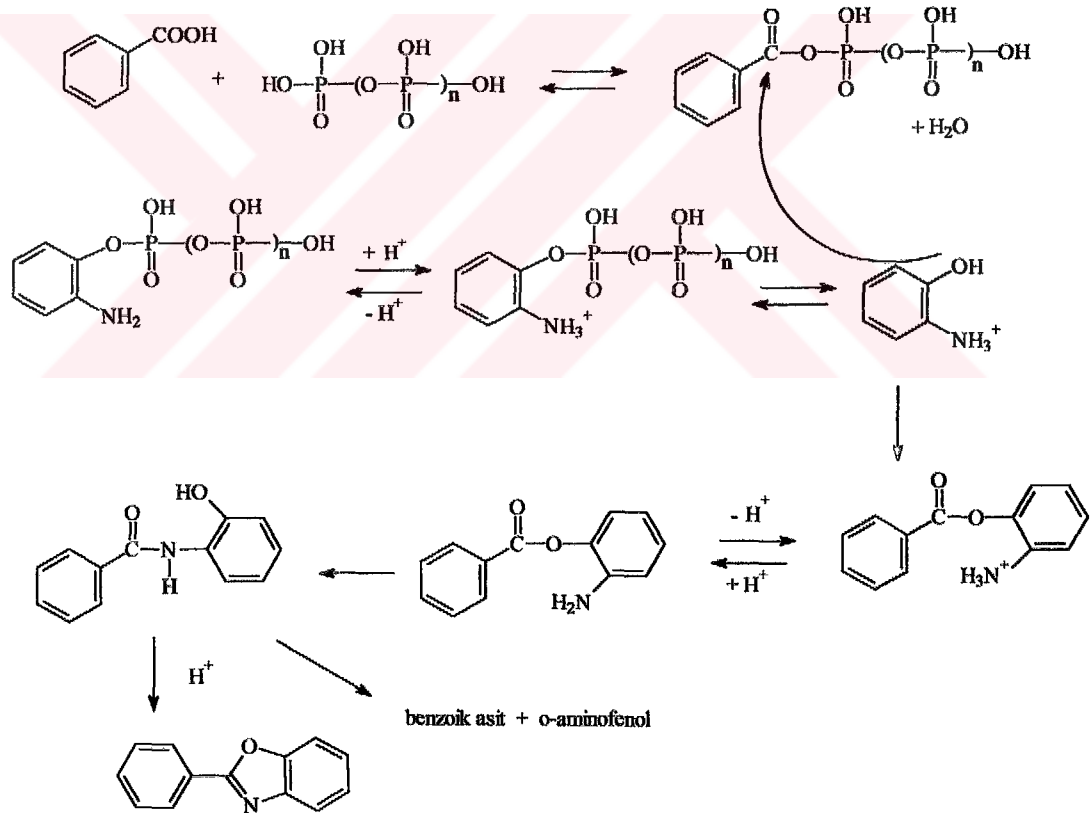
Weidenger ve Kranz 1964 yılında, *o*-aminofenolün, oksaldiimidasetil dimetil esteriyile kondensasyonu ile bisbenzoksazol yapısını hazırlamışlardır. Hunig ve ark., (1972) ise bisbenzoksazol türevlerini *o*-aminofenolü, oksalilklorür ile reaksiyona sokmak suretiyle elde etmişlerdir (Şekil 1.16.).

Çakır ve ark. 1989 yılında, PPA'ı siklizasyon ajanı olarak kullanmak suretiyle *o*-aminofenolü, dikarboksilliasitlerle muamele ederek, bisbenzoksazol türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.16.).



Şekil 1.16. Bisbenzoksazol türevlerinin sentezi.

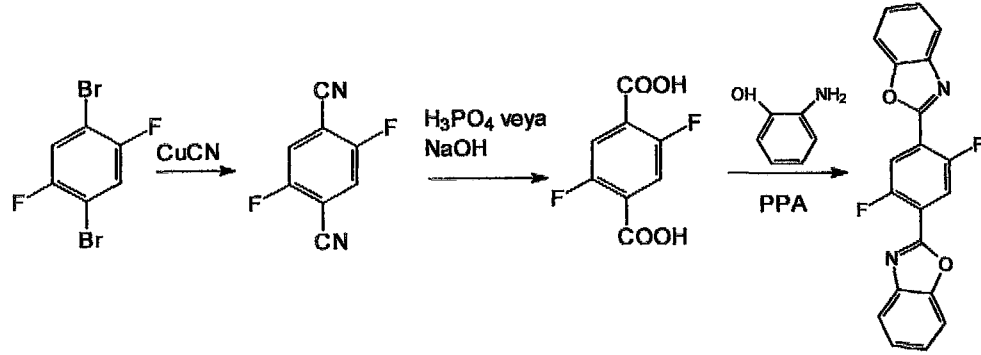
Ying-Hung So and Jerry P. Heeschen 1997 yılında, PPA içinde benzoik asit ve *o*-aminofenolden hareketle 2-fenilbenzoksazol oluşumunun mekanizmasını NMR spektroskopisi ve kimyasal analizler kullanarak aydınlatmıştır (Şekil 1.17).



Şekil 1.17. Polifosforik asit varlığında benzoik asit ve *o*-aminofenolden hareketle 2-fenilbenzoksazol yapısının oluşum mekanizması

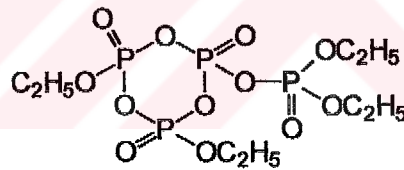
Kim ve ark. 2000 yılında, 1,4-dibromo-2,5-diflorobenzenden hareketle sentezledikleri 2,5-diflorotereftalik asiti PPA varlığında reaksiyona sokarak 1,4-

bis(2-benzoksazolil)-2,5-diflorobenzen monomerini sentezlemiştir (Reaksiyon Denklemi 1.39.).



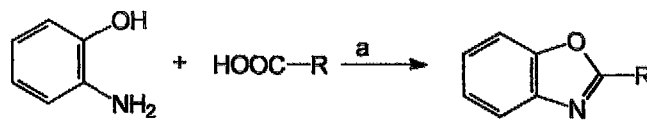
Reaksiyon Denklemi 1.39.

Yine iyi bir siklizasyon rejanı olan PPE (Kanaoka ve ark., 1964a; Kanaoka ve ark., 1964b; Cava ve ark., 1969) 90 °C veya daha yüksek ısı gerektirmeyen reaksiyonlarda PPA yerine kullanılabilmektedir (Kanaoka ve ark., 1970) (Şema 1.9). Polifosfat Esteri (PPE), Pollmann ve Schramm tarafından 1964 yılında hazırlanmış bir siklizasyon rejanıdır. PPE’de iyi bir çözücü olup, oksitleyici değildir (Formül 1.83.).



Formül 1.83. PPE

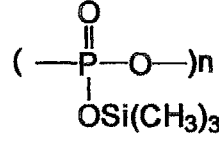
Birçok araştırmacı 2-sübstitübenzoksazol türevlerini, *o*-aminofenol ile uygun asidini PPE katalizörlüğünde ısıtarak da elde edilmiştir (Kanaoka ve ark., 1970; Wagner ve Eppner, 1980) (Şekil 1.18.).



a: PPA, PPE, PPSE

Şekil 1.18. 2-Sübstitübenzoksazol türevlerinin eldesi.

Aizpurua ve Palomo 1984 yılında, benzoksazoller, *o*-aminofenol ile uygun asidi trimetilsililpolifosfat esteri (PPSE) katalizörlüğünde ısıtarak elde etmişlerdir. PPSE, azot atmosferi altında 1,2-diklorobenzen içinde fosforpentaoksit ve hekzametildisiloksan'ın ısıtılmasıyla elde edilmiş bir siklizasyon ajanıdır (Formül 1.84.).



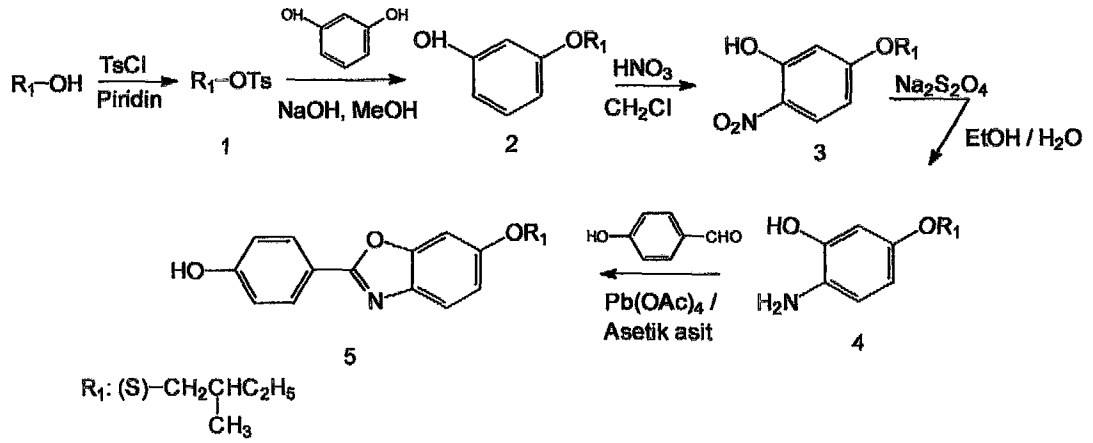
Formül 1.84. PPSE

Akbay ve ark 2003 yılında, benzoksazoller, uygun karboksilik asitler ile aminofenol ya da hidroksipiridin yapılarını PPSE katalizörlüğünde ısıtarak elde etmişlerdir. Yıldız-Ören ve ark. da 2004 yılında benzoksazol eldesinde PPSE kullanmışlardır.

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

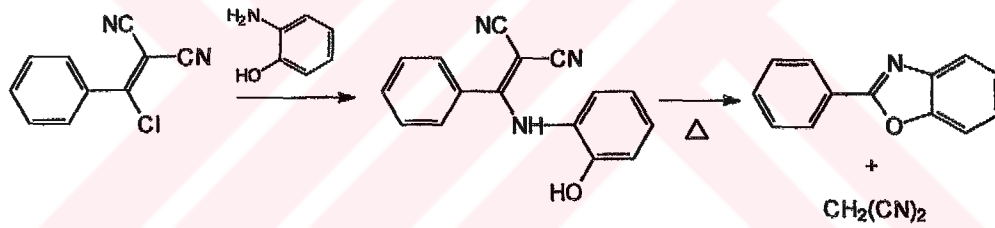
- PPA ve PPE'ye göre daha iyi su çekicidir.
- PPA ve PPE'ye göre daha yüksek verimle ve daha saf ürün oluşturur.

Kim ve ark. 1999 yılında, fenolik schiff bazı sentezinden daha iyi yürüten ve kendileri modifiye ettikleri bir yöntemle benzoksazol ana yapısını sentezlemişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.40.). Araştırmacılar, önce, sentezlemiş oldukları *p*-toluensülfonik asit(S)-2-metil bütıl esterden (1) alkali ortamda rezorsinol ile 3-[(S)-2-metilbütoksi]fenol (2) bileşimini elde etmişler, ardından bu yapıyı nitrolayarak 5-[(S)-2-metilbütoksi]-2-nitrofenole (3) ve bu bileşimin redüksiyonu ile 2-amino[(S)-2-metilbütoksi]-fenole (4) geçmişlerdir. Bu bileşik ile 4-hidroksi benzaldehit yapısını Pb(OAc)₄ ve glasiyal asetik asit varlığında reaksiyona sokarak doğrudan siklizasyon yolu ile hedefledikleri 4-{6-[(S)-2-metilbütoksi]-benzoksazol-2-il}fenol (5) bileşimini elde etmişlerdir.



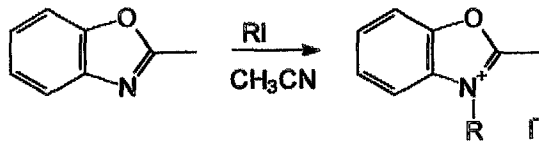
Reaksiyon Denklemi 1.40.

Aynı araştırmacılar (Kim ve Lee) 2001 yılında, 1-kloro-2,2-disiyanovinil)benzen veya onun monomeri olan 1,4-bis(1-kloro-2,2-disiyanovinil)benzen ile 2-aminofenolün N,N-dimetil asetamid (DMAc) içinde reaksiyona sokulması sonucu ilgili 2-fenil benzoksazol bileşiklerini elde etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1.41.).



Reaksiyon Denklemi 1.41.

Pardal ve ark. 2002 yılında, benzoksazol çekirdeğinin iyodo hekzan ya da iyodo dekan kullanarak asetonitril içerisinde kuaterner amonyum tuzlarını oluşturmuşlardır (Reaksiyon Denklemi 1.42.).



Reaksiyon Denklemi 1.42.

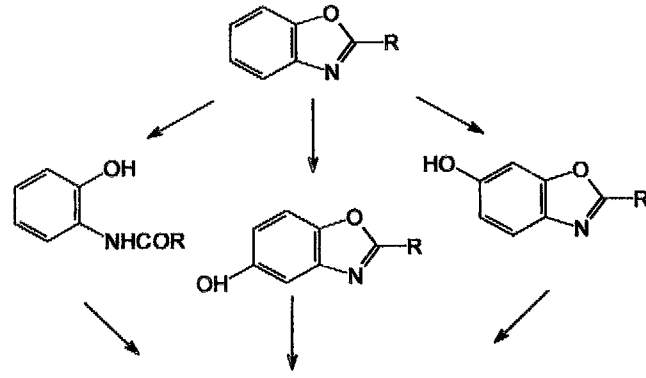
1.2.5. Metabolizma Çalışmaları

Bray ve ark. 1952 yılında benzoksazol halkası taşıyan bileşiklerin metabolitlerinin N-(2-Hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevi bileşikler olduğunu tespit etmişler ve bunların antibakteriyel, antifungal ve antihelmentik etkilerini incelemişlerdir.

Araştırmacılar denek olarak kullandıkları tavşanlara kg başına 1g olacak şekilde ayarlanan dozda benzoksazol türevi bileşikler vermiş ve metabolitlerin izolasyonu için sürekli ekstraksiyon yöntemi uygulayarak idrardan pH = 7-8 arasında eter ile metabolitleri tüketmişlerdir. Yapılan bu çalışma sonucunda şu sonuçlar ortaya çıkmıştır:

Herhangi bir süstitüent taşımayan benzoksazol halka sistemi Faz-I reaksiyonları sonucunda oksazol halkası üzerinden yarılmakta ve major metabolit olarak *o*-aminofenol ve *o*-formamidofenol oluşmaktadır. 2. konumda metil grubu taşıyan 2-metilbenzoksazol türevinde ise majör metabolit olarak *o*-aminofenol ve *o*-asetamidofenol oluşmaktadır. Diğer metabolitler ise benzoksazol halka sisteminin benzen halkasının aromatik hidroksilasyonu ile oluşan 5. veya 6. konumda hidroksil taşıyan türevlerdir (Bray ve ark., 1952; Conney ve ark., 1963; Plampin ve Clain, 1963) (Şekil 1.18.).

Bu çalışmada benzoksazol halka sisteminin Faz-I reaksiyonları sonucu oluşan metabolitlerinin faz-II reaksiyonları sonucu *o*-formamidofenil glukuronat, *o*-asetamidofenil glukuronat veya *o*-aminofenil glukuronat olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde 5. veya 6. konumdan hidroksillenen metabolitler de glukuronat veya sülfat konjugatlarına dönüşmektedir. Majör metabolit olarak verilen dozun %50'si oranında *o*-aminofenil glukuronat ya da *o*-açil (asetil, formil) fenil glukuronat olduğu saptanmıştır. (Bray ve ark., 1952) (Şekil 1.19.).

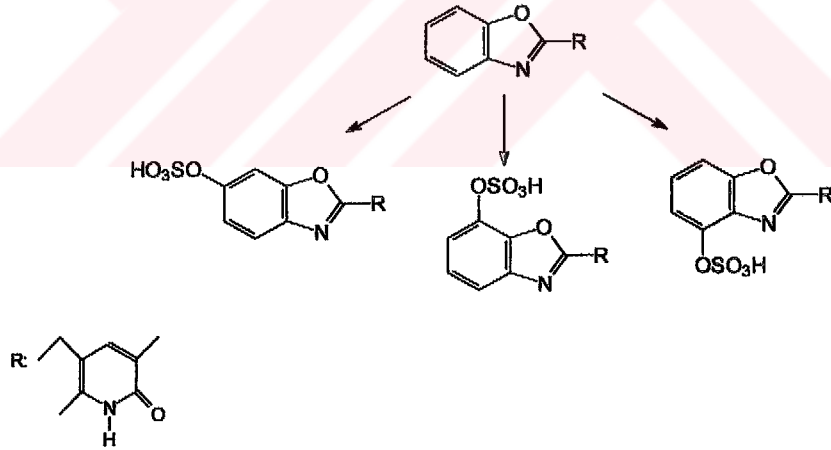


Glukuronik Asit Konjugatları

R: H, CH₃

Şekil 1.19. Benzoksazol türevlerinin glukuronik asit konjugatları (Bray ve ark., 1952; Conney ve ark., 1963; Plampin ve Clain, 1963).

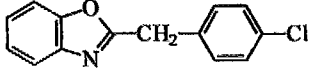
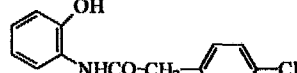
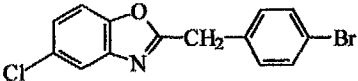
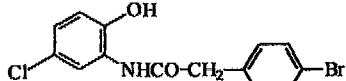
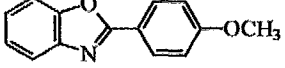
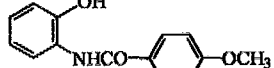
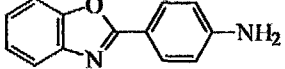
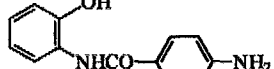
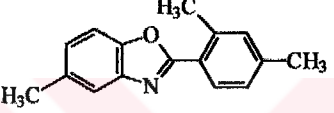
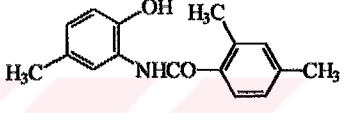
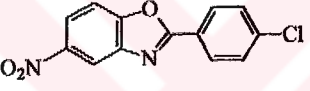
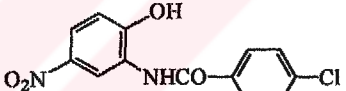
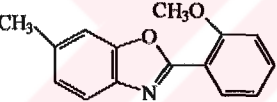
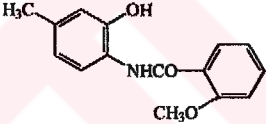
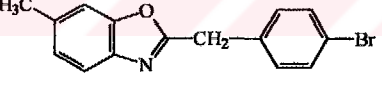
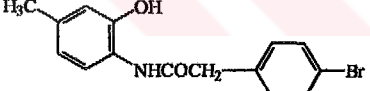
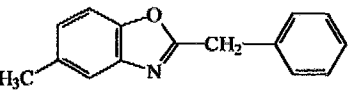
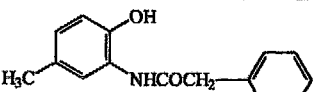
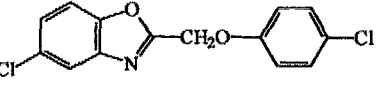
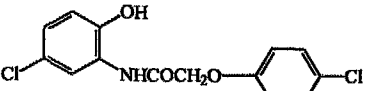
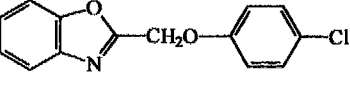
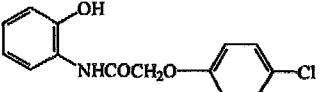
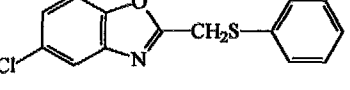
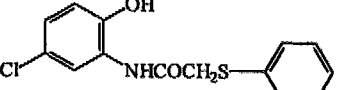
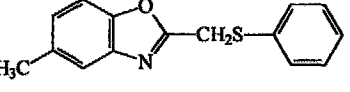
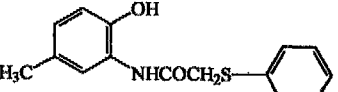
Balani 1992 yılında denek olarak kullandığı sıçanlara kg başına 5mg olacak şekilde ayarlanan dozda benzoksazol türevleri vermiş ve oluşan metabolitleri safra ve idrardan pH = 4,5 'da elde etmiştir. Sonuç olarak 2. konumdan süstitüe benzoksazol türevlerinin çeşitli konumlarından sülfat konjugatlarının oluştuğunu saptamıştır (Şekil 1.20.).



Şekil 1.20. Benzoksazol türevlerinin sülfat konjugatları (Balani,1992).

Şener ve ark. tarafından 2000 yılında yapılan bir çalışmada bazı benzoksazol yapılarının olası metaboliti olarak düşünülen N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevleri sentezlenmiş ve bazı gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkileri ve *Candida albicans*'a karşı ise antifungal etkileri incelenmiştir (Şener ve ark., 2000; 2002; Yalçın ve ark., 1997) (Tablo 1.40.ve Tablo 1.41.).

Tablo 1.40. Bazı benzoksazol yapıları ile onların olası metaboliti olarak düşünülen N-(2-hidroksifenil)benzamid ve benzenasetamid türevleri.

Bil.no	Benzoksazol Türevi	Bil.no	Olası metaboliti	Lit.
3 ^b		2a		Şener ve ark., 2000
4 ^b		2b		Şener ve ark., 2000
5 ^c		2f		Şener ve ark., 2000
6 ^c		2g		Şener ve ark., 2000
7 ^d		2h		Şener ve ark., 2000
8 ^c		2k		Şener ve ark., 2000
III		II ₁		Şener ve ark., 2002
IV		II ₁₀		Şener ve ark., 2002
6		5c		Yalçın ve ark., 1997
7		5d		Yalçın ve ark., 1997
8		5e		Yalçın ve ark., 1997
9		5j		Yalçın ve ark., 1997
10		5k		Yalçın ve ark., 1997

Her iki grup bileşiğin etkileri incelendiğinde ana bileşik 3^b nolu bileşik ile olası metaboliti 2a nolu bileşik karşılaştırıldığında, 2a nolu bileşik *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı daha az etki gösterirken; diğer mikroorganizmalara karşı aynı etkiyi gösterdikleri görülmüştür (Tablo 1.41.).

4^b nolu bileşik ve olası metaboliti 2b nolu bileşik karşılaştırıldığında, 2b nolu bileşik *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı daha az etki gösterirken; diğer mikroorganizmalara karşı aynı etkiyi göstermişlerdir.

5^c nolu bileşik ve olası metaboliti 2f nolu bileşik karşılaştırıldığında, 2f nolu bileşik *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı daha az etki gösterirken; 5^c nolu bileşik *Streptococcus faecalis* ve *Klebsiella pneumoniae* ve *Candida albicans*'a karşı daha az etki göstermiş, *Escherichia coli*'ye karşı ise aynı etkiyi göstermişlerdir.

6^c nolu bileşik ve olası metaboliti 2g nolu bileşik karşılaştırıldığında, 2g nolu bileşik *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı daha az etki gösterirken; 6^c nolu bileşik *Streptococcus faecalis*'e karşı daha az etki göstermiş, *Candida albicans*'a karşı ise aynı etkiyi göstermişlerdir.

7^d nolu bileşik ve olası metaboliti 2g nolu bileşik karşılaştırıldığında, 7^d nolu bileşik *Candida albicans*'a karşı daha az etki gösterirken diğer mikroorganizmalara karşı aynı etki görülmüştür.

8^c nolu bileşik ve olası metaboliti 2k nolu bileşik karşılaştırıldığında ise, 2k nolu bileşiğin tüm mikroorganizmalara karşı daha az etki gösterdiği görülmüştür.

III nolu bileşik ve olası metaboliti II₁ nolu bileşik karşılaştırıldığında *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* ve *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans*'a karşı III nolu bileşik daha fazla etki gösterirken, *Escherichia coli*'ye karşı ise aynı etkiyi göstermişlerdir.

IV nolu bileşik ve olası metaboliti II₁₀ nolu bileşik karşılaştırıldığında *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli* ve *Candida albicans*'a karşı II₁₀ nolu bileşik daha fazla etki gösterirken, *Bacillus subtilis*, ve *Pseudomonas aeruginosa* 'ya karşı IV nolu bileşik daha fazla etki göstermiştir.

6 nolu bileşik ve olası metaboliti 5c nolu bileşik karşılaştırıldığında, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans*'a karşı 6 nolu bileşik daha fazla etki gösterirken, *Streptococcus faecalis* ve *Escherichia coli* 'ye karşı ise aynı etkiyi göstermişlerdir.

7 nolu bileşik ile olası metaboliti 5d nolu bileşik karşılaştırıldığında *Staphylococcus aureus* 'a karşı 5d nolu bileşik daha fazla etki gösterirken, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* 'a karşı 7 nolu bileşik daha fazla etki göstermiş, *Streptococcus faecalis* ve *Bacillus subtilis* ' e karşı ise aynı etkiyi göstermişlerdir.

8 nolu bileşik ile olası metaboliti 5e nolu bileşik karşılaştırıldığında, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus subtilis* ve *Klebsiella pneumoniae* 'a karşı 5e nolu bileşik daha fazla etki gösterirken, *Candida albicans* 'a karşı 8 nolu bileşik daha fazla etki göstermiş, *Escherichia coli*, ve *Pseudomonas aeruginosa* 'ya karşı ise aynı etkiyi göstermişlerdir.

9 nolu bileşik ile olası metaboliti 5j nolu bileşik karşılaştırıldığında, *Staphylococcus aureus* 'a karşı 5j nolu bileşik daha fazla etki gösterirken, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Candida albicans* 'a karşı 9 nolu bileşik daha fazla etki göstermiş, *Escherichia coli*, ve *Pseudomonas aeruginosa* 'ya karşı ise aynı etkiyi göstermişlerdir.

10 nolu bileşik ile olası metaboliti 5k nolu bileşik karşılaştırıldığında, *Candida albicans* 'a karşı aynı etkiyi gösterirken, diğer mikroorganizmalara karşı ise 10 nolu bileşik daha fazla etki göstermiştir. (Tablo 1.41.).

Tablo 1.41. Tablo 1.40.'da görülen bileşiklerin MİK değerleri (µg/ml).

Bil. No.	Mikroorganizmalar						
	Gram-pozitif			Gram-negatif			Mantar
	<i>S.a.</i>	<i>S.f.</i>	<i>B.s.</i>	<i>E.c.</i>	<i>K.p.</i>	<i>P.a.</i>	<i>C.a.</i>
2a	50	50	-	50	50	50	25
3 ^b	50	50	-	50	25	50	25
2b	50	50	-	50	50	50	25
4 ^b	50	50	-	50	25	25	25
2f	25	50	-	50	50	25	25
5 ^c	12,5	100	-	50	100	12,5	100
2g	50	50	-	50	25	25	25
6 ^c	12,5	100	-	25	12,5	12,5	25
2h	50	50	-	50	50	50	12,5
7 ^d	50	50	-	50	50	50	25
2k	25	25	-	50	50	50	25
8 ^c	12,5	12,5	-	25	12,5	25	12,5
II ₁	100	100	100	50	-	100	100
III	50	50	25	50	-	50	25
II ₁₀	25	25	50	25	-	50	12,5
IV	50	50	12,5	50	-	25	50
5c	100	50	50	50	50	50	50
6	12,5	50	12,5	50	12,5	25	12,5
5d	25	50	25	100	100	50	100
7	50	50	25	50	25	25	50
5e	25	25	25	50	25	50	50
8	50	50	50	50	50	50	25
5j	25	100	50	50	50	50	50
9	50	50	6,25	50	25	50	12,5
5k	50	50	50	50	50	50	25
10	25	25	25	25	25	25	25

S.a. = *Staphylococcus aureus*; *S.f.* = *Streptococcus faecalis*; *E.c.* = *Escherichia coli*;
K.p. = *Klebsiella pneumoniae*; *P.a.* = *Pseudomonas aeruginosa*; *C.a.* = *Candida albicans*

2. MATERYAL ve METOD

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Sentezlenen bileşiklerin IR analizleri, Jasco FT/IR-420 spektrofotometresinde KBr diski kullanılarak yapılmıştır. NMR analizleri, ¹H-NMR spektrumları şeklinde, Varian Mercury 400 NMR spektrometresinde 400 MHz’de, Mass (Kütle) analizleri, Waters ZQ mikromass LC-Ms spektrometresinde Elektrosprey İyonizasyonu (ESI) yöntemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime noktası tayini Büchi SMP 20 aleti ile saptanmıştır. Elementel analizler Leco-CHNS-932 aleti ile yapılmıştır.

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler:

Sentez ve saflaştırma işlemlerinde, *tert*-bütilbenzoik asit (Aldrich), benzoik asit (Aldrich), 4-florobenzoik asit (Aldrich), 4-bromobenzoik asit (Aldrich), 4-etilbenzoik asit (Aldrich), 4-bromofenilasetik asit (Aldrich), 4-klorofenilasetik asit fenilasetik asit (Aldrich), p-tolilasetik asit (Aldrich), 4-florofenilasetik asit (Aldrich), 2-amino-4-nitrofenol (Fluka), 2-amino-5-nitrofenol (Fluka), kloroform (Merck), metanol (Merck), dimetilsülfoksit-*d*₆ (Merck), kloroform-*d* (Merck), susuz sodyum sülfat (Merck), etil asetat (Emir), etanol (Emir), polifosforik asit (Aldrich), tiyonil klorür (Fluka), benzen (Merck), dietileter (Merck), sodyum bikarbonat (Merck), n-hekzan (Merck), sodyum hidroksit (Merck), çinko (Zn), nikel(II)klorür.6H₂O (Merck), paladyum (%10) (charcoal activated) (Merck), celite (Merck). İTK çalışmaları için Silikagel 60 GF₂₅₄ alüminyum plak (Merck) kullanılmıştır.

Mikrobiyoloji alışmalarında Mueller Hinton Broth (Merck), Mueller Hinton Agar (Merck), Sabouraud Dekstroz Broth (Merck), Sabouraud Dekstroz Agar (Merck), 96 kuyucuklu dız tabanlı microplate (BioSter), steril pipet ucu, 12 kanallı otomatik pipet (BioHit), tek kanallı otomatik pipet (Socorex), absolü kol (Merck), DMSO (Merck), ampisilin trihidrat (Paninkret), ofloksasin (Zhejiang Huangyan East Asia Chemical), flukonazol (Fako İlaç), ketokonazol kullanılmıştır.

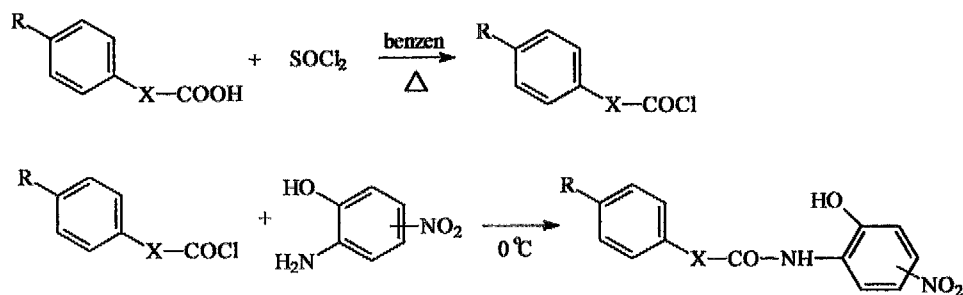
2.2. Metod

2.2.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma Yöntemleri

2.2.1.1. Elde Edilen 4-Sübstitüe-N-(2-hidroksi-4(veya 5)-nitrofenil)benzamid ve Benzenasetamid Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Metod 1)

Hedeflenen bileşiklere ulaşmak üzere uygun karboksilik asit (5/10 mmol) tiyonil klorür (1.5 ml) ile benzen (5ml) içerisinde geri eviren soğutucu altında 80°C’da 3 saat süre ile manyetik karıştırıcı altında ısıtıldı. Sre bitiminde çözücü ve tiyonil klorürün aşırısı indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı. Bakiye, anhidr dietileter (10 ml) içinde çözüldü. Bu şekilde elde edilen çözelti, buz banyosunda soğutulan 4-sübstitüe-2-aminofenol (5/10 mmol), sodyum bikarbonat (10/20 mmol), eter (10 ml) ve su (10 ml) dan oluşan karışım üzerine damla damla ilave edildi. Karışım bir gece buz banyosunda karıştırıldı ve süzüldü. Bakiye, sırasıyla su, 2N HCl, su ve eter ile yıkandıktan sonra etanol içerisinde çözüldü, aktif kömür ile rengi giderildi ve etanolden kristallendirildi. Kristaller süzülerek alındı ve vakum etüvünde kurutuldu.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin elde ediliş yolu aşağıda verilen reaksiyon denkleminde gösterildiği şekilde gerçekleştirilmiştir.



X : -, CH₂ ; **R** : H, F, Br, Cl, CH₃, C₂H₅, C(CH₃)₃.

Yukarıda belirtilen sentez yönteminin uygulanması sonucunda 14 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştiren bileşikler Tablo 2.1.'de verilmiştir. Bu bileşiklerden Tablo 2.1.'de yer alan A1, A2, A6, A8, A9, A10, kodlu bileşikler hariç, geriye kalan A3, A4, A5, A7, A11, A12, A13, A14 kodlu 8 adet bileşik ilk defa bu çalışmada elde edilmiştir.

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeyi izlemek, elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak ve R_f değerlerini tayin etmek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisi'nden (İTK) yararlanıldı. Bu amaçla, Silikagel 60 GF₂₅₄ alüminyum plaklar kullanıldı. Çalışmada yararlanılan çözücü sistemleri aşağıda verilmiştir.

Çözücü sistemi (S):

Kloroform : Metanol (15 : 1) (S₁)

Kloroform : İzopropanol (8 : 1) (S₂)

Sentez edilen maddelerin uygun çözücü sisteminde sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra plaklar açık havada kurutuldu. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından, %5'lik FeCl₃ çözeltisinden ve Dragendorff reaktifinden yararlanıldı.

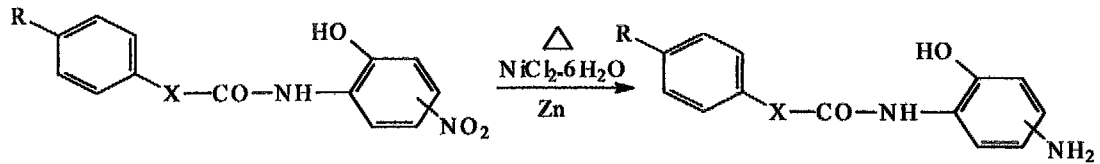
2.2.1.2. Elde Edilen 4-Süstitüe-N-(2-hidroksi-4(veya 5)-aminofenil)benzamid ve Benzenasetamid Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Metod 2)

Hedeflenen bileşiklere ulaşmak üzere öncelikle 4-süstitüe-N-(2-hidroksi-4-(veya 5) nitrofenil)benzamid veya benzenasetamid türevi bileşikler Metod 1’de verilen yöntem ile elde edildi. Daha sonra Metod 2A ve Metod 2B’de belirtilen redüksiyon yöntemleri ile amin grubu taşıyan türevler elde edildi.

2.2.1.2.1. Nikel(II)klorür ve Zn ile Redüksiyon (Metod 2A):

5 mmol kadar nitro süstitüenti taşıyan amid türevi bileşik, metanol ile çözüldü, 15 mmol kadar $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ eklendi ve 40 mmol kadar çinko ilave edilerek, 60 °C’de 2-4 saat arası değişen sürelerde geri çeviren soğutucu altında refluks edildikten sonra, çift katlı süzgeç kağıdından süzüldü ve metanolden kristallendirildi.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin elde ediliş yolu aşağıda verilen reaksiyon denkleminde gösterildiği şekilde gerçekleştirilmiştir.



X: -, CH₂; R: F, Cl, Br.

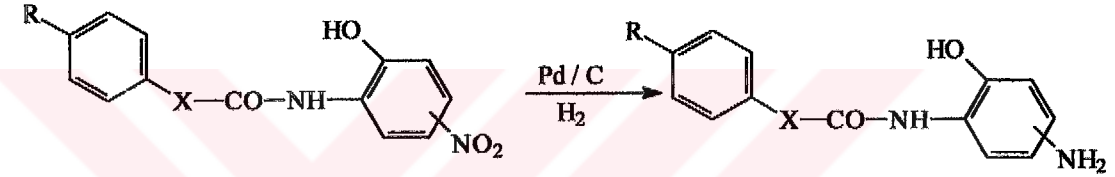
Yukarıda belirtilen sentez yönteminin uygulanması sonucunda 7 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştiren bileşikler Tablo 2.1 de verilmiştir. Bu bileşiklerden Tablo 2.1’de yer alan A16 ve A23 kodlu bileşikler hariç A17, A21, A22, A25, A27 kodlu 5 adet bileşik ilk defa bu çalışmada elde edilmiştir.

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeler metod 1 de belirtildiği gibi izlenmiştir.

2.2.1.2.2. Palladyum-karbon ve H₂ Gazı ile Redüksiyon (Metod 2B):

0,5 mmol miktarda alınan nitro sübstitüenti taşıyan amid türevi bileşik etanolde çözüldü ve üzerine bir spatül ucu Pd/C (%10) ilave edilerek H₂ gazı ile muamele etmek için redüksiyon cihazına konuldu. Genel olarak, 30 dakika ile 3 saat arasında değişen sürelerde çalkalandıktan sonra alındı ve vakum yardımı ile selitten süzülde ve etanolden kristallendirildi.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin elde ediliş yolu aşağıda verilen reaksiyon denkleminde gösterildiği şekilde gerçekleştirilmiştir.

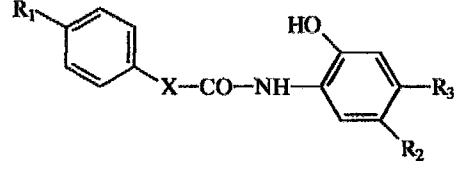


R: CH₃, C₂H₅, C(CH₃)₃, H;
X: -, CH₂.

Yukarıda belirtilen sentez yönteminin uygulanması sonucunda 6 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştiren bileşikler Tablo 2.1 de verilmiştir. Bu bileşiklerden Tablo 2.1’de yer alan A15 kodlu bileşik hariç geriye kalan A18, A19, A20, A24, A26 kodlu 5 adet bileşik ilk defa bu çalışmada elde edilmiştir.

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeler Metod 1’de belirtildiği gibi izlenmiştir.

Tablo 2.1. Sentezlenen benzoksazol türevi bileşiklerin olası metabolitleri olan amid türevi bileşikler



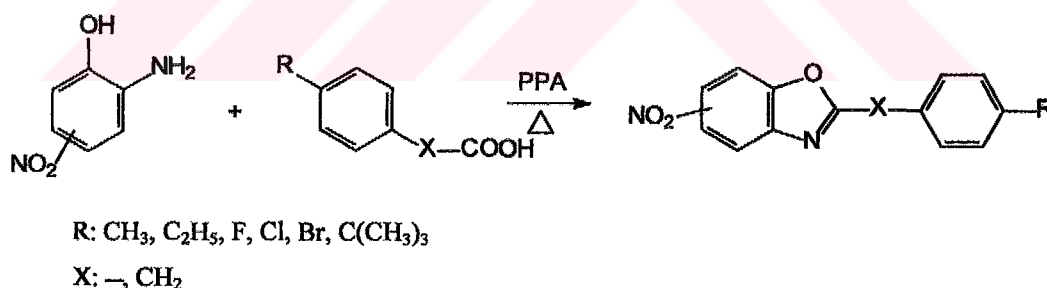
(A)

Bil. kodu	Süstitüentler				Sentez Yöntemi
	R ₁	R ₂	R ₃	X	
A1	<i>tert</i> -butil	H	NO ₂	-	Metod 1
A2	H	H	NO ₂	-	Metod 1
A3	F	H	NO ₂	-	Metod 1
A4	Br	H	NO ₂	-	Metod 1
A5	C ₂ H ₅	H	NO ₂	-	Metod 1
A6	H	NO ₂	H	-	Metod 1
A7	C ₂ H ₅	NO ₂	H	-	Metod 1
A8	F	NO ₂	H	-	Metod 1
A9	Br	H	NO ₂	CH ₂	Metod 1
A10	Cl	H	NO ₂	CH ₂	Metod 1
A11	CH ₃	H	NO ₂	CH ₂	Metod 1
A12	F	H	NO ₂	CH ₂	Metod 1
A13	CH ₃	NO ₂	H	CH ₂	Metod 1
A14	F	NO ₂	H	CH ₂	Metod 1
A15	H	H	NH ₂	-	Metod 2B
A16	F	H	NH ₂	-	Metod 2A
A17	Br	H	NH ₂	-	Metod 2A
A18	C ₂ H ₅	H	NH ₂	-	Metod 2B
A19	H	NH ₂	H	-	Metod 2B
A20	C ₂ H ₅	NH ₂	H	-	Metod 2B
A21	F	NH ₂	H	-	Metod 2A
A22	Br	H	NH ₂	CH ₂	Metod 2A
A23	Cl	H	NH ₂	CH ₂	Metod 2A
A24	CH ₃	H	NH ₂	CH ₂	Metod 2B
A25	F	H	NH ₂	CH ₂	Metod 2A
A26	CH ₃	NH ₂	H	CH ₂	Metod 2B
A27	F	NH ₂	H	CH ₂	Metod 2A

2.2.1.3.Elde Edilen 2-(4-sübstitüefenil)-5(veya 6)-nitrobenzoksazol ve 2-(4-sübstitüebenzil)-5(veya 6)-nitrobenzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Metod 3)

0,01 mol 2-amino-4(veya 5)nitrofenol ve 0,01 mol uygun karboksilik asit 24g polifosforik asit içerisinde, değişik ısı ve sürelerde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon içeriği buza döküldü ve %10'luk NaOH çözeltisi ile ortam alkali yapıldı. Alkali çözelti etilasetat ile ayırma hunisinde 3 kez ekstre edildi. Etilasetatlı fazlar turnusol kağıdına nötr reaksiyon verinceye kadar distile su ile yıkandı. Etilasetatlı fazlar birleştirilerek susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı. Daha sonra vakumda kuruluğa kadar uçuruldu. Bakiye, etanolde çözüldü ve aktif kömür ile rengi giderildi. Çözelti tekrar vakumda kuruluğa kadar uçuruldu. Bakiye etanol-su karışımından kristallendirildi ve kristaller süzülerek alındı.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin elde ediliş yolu aşağıda verilen reaksiyon denkleminde gösterildiği şekilde gerçekleştirilmiştir.



Yukarıda belirtilen sentez yönteminin uygulanması sonucunda 13 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler Tablo 2.2' de verilmiştir. Bu bileşiklerden Tablo 2.2'de yer alan B1, B2, B6, B8 kodlu bileşikler hariç geriye kalan B3, B4, B5, B7, B9, B10, B11, B12, B13 kodlu 9 adet bileşik ilk defa bu çalışmada elde edilmiştir.

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeyi izlemek, elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak ve R_f değerlerini tayin etmek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisi'nden (İTK) yararlanıldı. Bu amaçla, Silikagel 60 GF₂₅₄ alüminyum plaklar kullanıldı. Çalışmada kullanılan çözücü sistemleri aşağıda verilmiştir.

Çözücü sistemi (S):

n-Hekzan : Etil asetat (3 : 1) (S₃)

n-Hekzan : Etil asetat (2 : 1) (S₄)

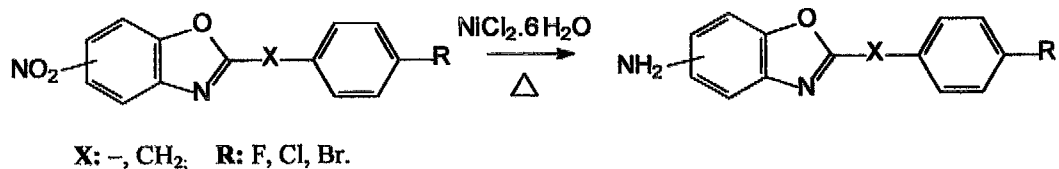
2.2.1.4. Elde Edilen 2-(4-sübstiüefenil)-5(veya 6)-aminobenzoksazol ve 2-(4-sübstiüebenzil)-5(veya 6)-nitrobenzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Metod 4)

Hedeflenen bileşiklere ulaşmak üzere öncelikle 2-(4-sübstiüefenil)-5(veya 6)-nitrobenzoksazol veya 2-(4-sübstiüebenzil)-5(veya 6)-nitrobenzoksazol türevi bileşikler Metod 3'de verilen yönteme göre elde edildi. Daha sonra metod 4A ve metod 4B'de belirtilen redüksiyon yöntemleri ile amin grubu taşıyan türevler elde edildi.

2.2.1.4.1. Nikel(II)klorür ve Zn ile Redüksiyon (Metod 4A)

5 mmol kadar nitro sübstiüenti taşıyan benzoksazol türevi bileşik metanolde çözüldü, üzerine 15 mmol NiCl₂.6H₂O ve 40 mmol kadar çinko ilave edilerek, 60°C'da 3-4 saat geri çeviren soğutucu altında reflüks edildikten sonra, çift katlı süzgeç kağıdından süzüldü ve metanolden kristallendirildi.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin elde ediliş yolu aşağıda verilen reaksiyon denkleminde gösterildiği şekilde gerçekleştirilmiştir.



Yukarıda belirtilen sentez yönteminin uygulanması sonucunda 4 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştiren bileşikler Tablo 2.2.'de verilmiştir. Bu bileşiklerden Tablo 2.2.'de yer alan B16, B20 kodlu bileşikler hariç geriye kalan B15, B21, kodlu 2 adet bileşik ilk defa bu çalışmada elde edilmiştir.

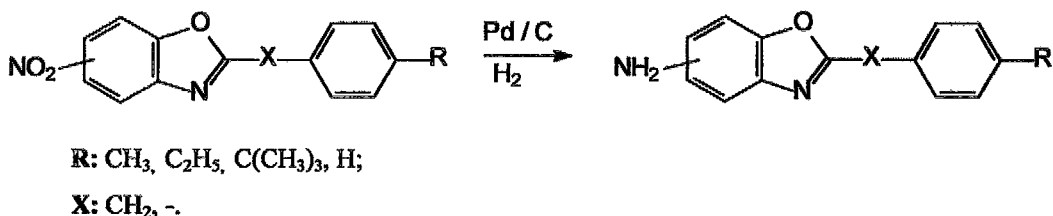
Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeler Metod 3'de belirtildiği gibi izlenmiştir.

2.2.1.4.2. Palladyum-karbon ve H₂ gazı ile Redüksiyon (Metod 4B):

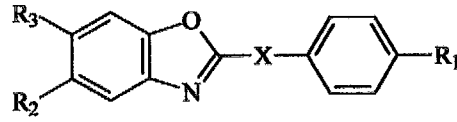
0,5 mmol miktarda alınan nitro sübstitüenti taşıyan benzoksazol türevi bileşik etanolde çözüldü ve üzerine bir spatül ucu Pd/C (%10) ilave edilerek H₂ gazı ile muamele etmek için redüksiyon cihazına konuldu. Genel olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişen sürelerde çalkalandıktan sonra alındı ve vakum yardımı ile selitten süzüldü ve etanolden kristallendirildi.

Yukarıda belirtilen sentez yönteminin uygulanması sonucunda 4 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler Tablo 2.2.'de verilmiştir. Bu bileşiklerden Tablo 2.2.'de yer alan B16, B18, B19 kodlu bileşikler hariç geriye kalan B17 kodlu 1 adet bileşik ilk defa bu çalışmada elde edilmiştir.

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeler Metod 4'de belirtildiği gibi izlenmiştir.



Tablo 2.2. Sentezlenen benzoksazol türevi bileşikler



(B)

Bil. kodu	Süstitüentler				Sentez Yöntemi
	R ₁	R ₂	R ₃	X	
B1	C(CH ₃) ₃	H	NO ₂	-	Metod 3
B2	H	H	NO ₂	-	Metod 3
B3	F	H	NO ₂	-	Metod 3
B4	Br	H	NO ₂	-	Metod 3
B5	C ₂ H ₅	H	NO ₂	-	Metod 3
B6	H	NO ₂	H	-	Metod 3
B7	C ₂ H ₅	NO ₂	H	-	Metod 3
B8	F	NO ₂	H	-	Metod 3
B9	Br	H	NO ₂	CH ₂	Metod 3
B10	Cl	H	NO ₂	CH ₂	Metod 3
B11	F	H	NO ₂	CH ₂	Metod 3
B12	CH ₃	NO ₂	H	CH ₂	Metod 3
B13	F	NO ₂	H	CH ₂	Metod 3
B14	C(CH ₃) ₃	H	NH ₂	-	Metod 4B
B15	F	H	NH ₂	-	Metod 4A
B16	Br	H	NH ₂	-	Metod 4A
B17	C ₂ H ₅	H	NH ₂	-	Metod 4B
B18	H	NH ₂	H	-	Metod 4B
B19	C ₂ H ₅	NH ₂	H	-	Metod 4B
B20	F	NH ₂	H	-	Metod 4A
B21	Br	H	NH ₂	CH ₂	Metod 4A

2.2.2. Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri

2.2.2.1. Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektral Analizleri

Sentezlenen bileşiklerin IR Spektral Analizleri KBr disk yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Tüm bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde aşağıdaki ortak absorpsiyon bantları (cm⁻¹) gözlenmiştir.

Amid türevi bileşikler için; 3330-3410 cm^{-1} : N-H (CONH) gerilim bandı, 3000-3100 cm^{-1} : C-H (Ar-H) gerilim bandı, 1640-1670 cm^{-1} : C=O (CONH) (amid I) gerilim bandı, 1500-1640 cm^{-1} : C=C (Ar) gerilim bantları, 600-950 cm^{-1} : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları,

Spektrumlar incelendiğinde amid yapısının olduğu görülmektedir (Schoenberg ve Heck, 1971; Fahmy ve Elkomy, 1975; Brown ve Cocker, 1984; Heine ve ark., 1984; Koçyiğit, 1996; Temiz, 1998) .

Benzoksazol türevi bileşikler için; 3036-3107 cm^{-1} : C-H (Ar-H) gerilim bandı; 1450-1500 cm^{-1} : oksazol halka vibrasyonu; 1100-1300 cm^{-1} : C-O-C gerilim bantları, 610-967 cm^{-1} : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

Benzoksazol türevlerini ve süstitüe benzamid ve fenilasetamid türevlerinin IR spektrumları karşılaştırıldığında benzoksazol halka sisteminin (Massacesi ve Biddau, 1984; Nair ve ark., 1986; Haviv ve ark., 1988) olduğu görülmektedir.

2.2.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin ^1H -NMR Spektral Analizleri

Sentezlenen bileşiklerin dimetilsülfoksit- d_6 (DMSO- d_6) veya kloroform- d (CDCl_3 - d)’da çözülerek ^1H -NMR spektrumları alınmıştır.

Spektrumlardaki 7,25-7,33 ppm’de gözlenen pik CDCl_3 içindeki CHCl_3 ’den, 1-2 ppm’deki pikler ise CDCl_3 içindeki sudan kaynaklanmaktadır. Spektrumlardaki 2,25-2,35 ppm’de DMSO’den, 3,35-3,60 ppm de gözlenen pik ise DMSO içindeki sudan kaynaklanan piklerdir.

Benzoksazol türevi bileşiklerin olası metabolitleri olan amid türevi bileşiklerin spektrumları incelendiğinde; 8,62-9,67 ppm arasında OH (Ar-OH) protonları; 9,19-11,68 ppm arasında NH (CONH) protonları gözlenmiştir. Bileşiklerdeki CH_3

protonları 1,17-2,36 ppm arasında gözlenirken; CH₂ protonları 2,67-3,83 ppm arasında, NH₂ protonları ise 3,62-4,98 ppm arasında gözlenmiştir.

Benzoksazol halkasına ait protonların magnetik rezonans sinyalleri aromatik sistemden kaynaklanan anisotropik etki nedeniyle paramagnetik kayma göstererek daha düşük alanda görülmektedir. Bu protonların sinyallerinin yeri ise 5. konumda 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; Anan ve Silverman, 1993; Lazer ve ark., 1994; Zhuang ve ark., 1994; Palmer ve ark., 1996). CH₂ protonları 2,68-4,61 ppm arasında gözlenirken, CH₃ protonları 1,21-2,36 ppm arasında NH₂ protonları ise 5,44-5,49 ppm arasında gözlenmiştir.

Tüm bileşikler için spektrum yorumları bulgular kısmında verilmiştir.

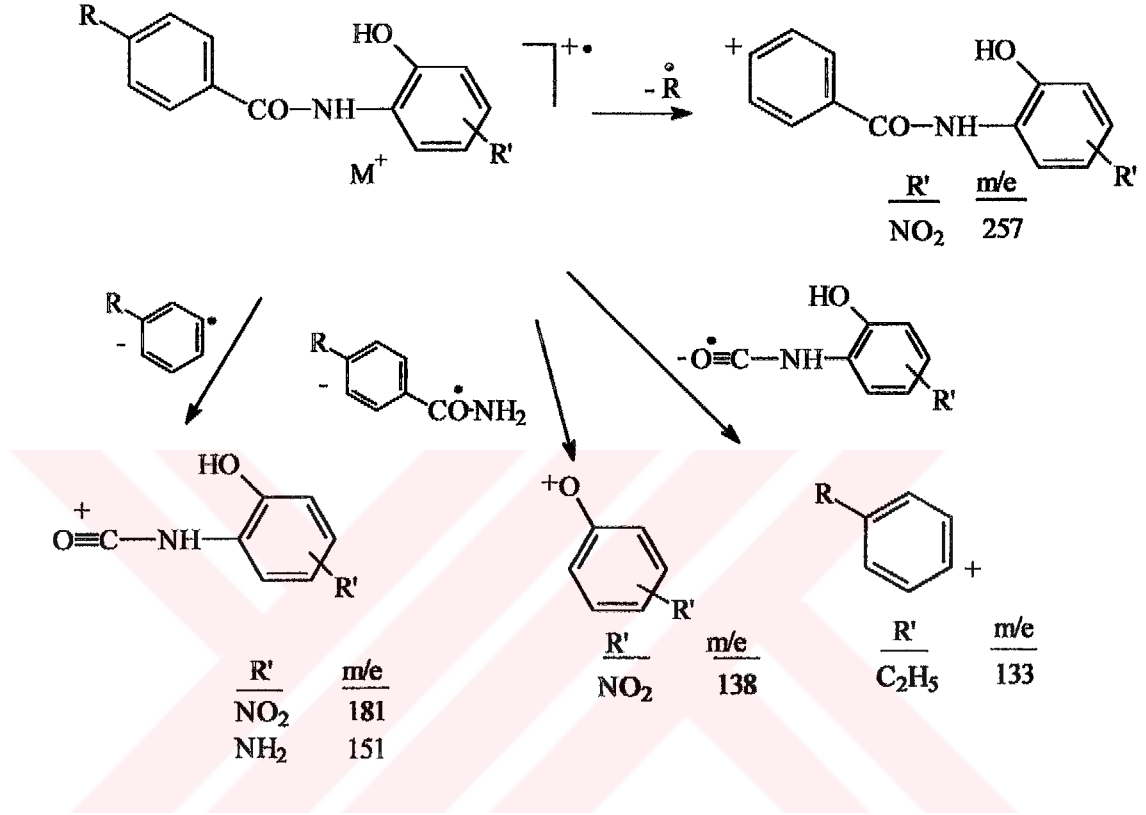
2.2.2.3. Sentezlenen Bileşiklerin Mass Spektral Analizleri

Sentezlenen bileşiklere Elektrosprey İyonizasyonu (ESI) yöntemi uygulanarak Mass spektral analizleri alınmıştır. ESI yöntemi ile iyonize olabilen tüm bileşiklerde M⁺ piki gözlenmiştir, M⁺ piki bazı moleküllerde aynı zamanda temel pik olurken bazı moleküllerde ise türevlere göre farklılık göstermiştir. Ayrıca Mass spektrumlarında Na⁺ veya K⁺ tutulmasından kaynaklanan M⁺+23 ve M⁺+19 piklerine de rastlanmıştır. ESI yöntemi ile iyonize olamayan bileşikler için ise Elementel Analiz Yöntemi uygulanmıştır.

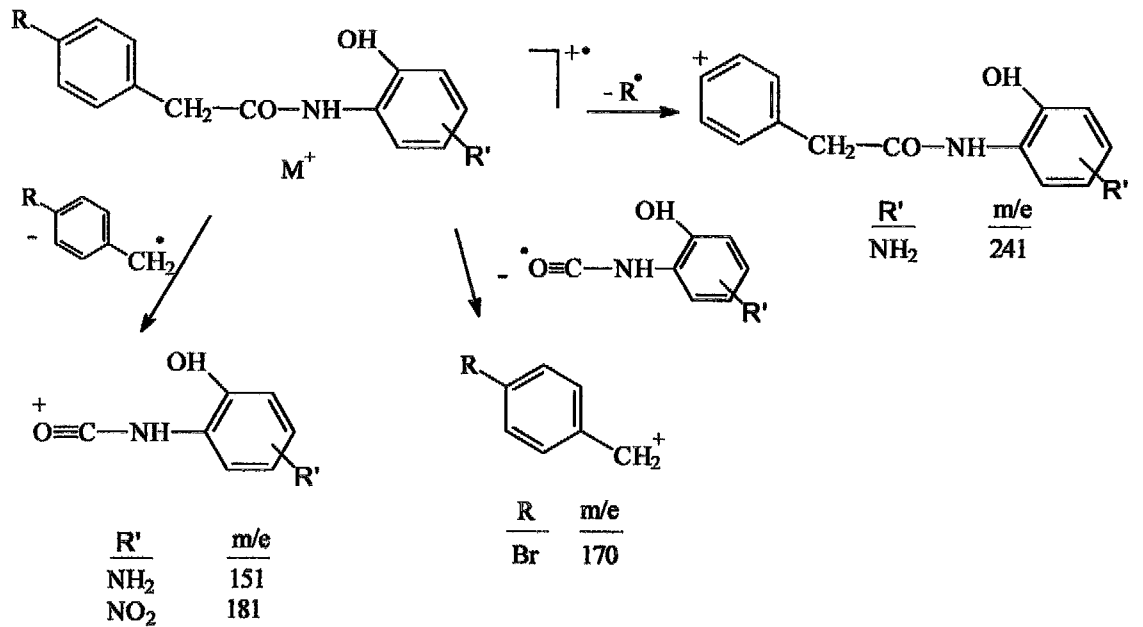
Benzoksazol türevi bileşiklerin olası metabolitleri olan amid türevi bileşiklerin nitro grubu taşıyanların bir kısmı ile amin grubu taşıyanların çoğu ve benzoksazol türevi bileşiklerin çoğu ESI yöntemi ile iyonize olmuş ve bu moleküllerin M⁺ pikleri gözlenebilmiştir (Cohen ve Pourabass, 1977; Zwan ve ark., 1978; Moderhack ve Stolz, 1986; Maquestiau ve ark., 1990).

Benzoksazol türevi bileşiklerin olası metabolitleri olan amid türevi bileşikler için gözlenen temel bölünmeler aşağıda gösterilmiştir.

a) Benzamid türevi bileşikler için;

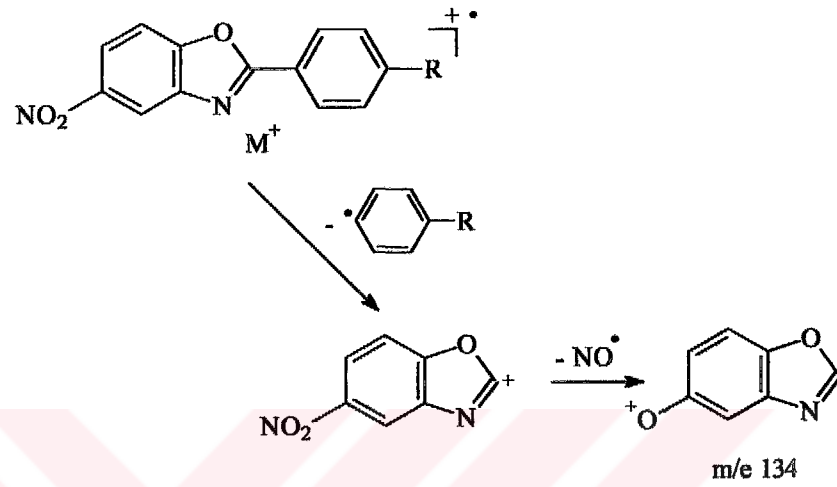


b) Benzenasetamid türevi bileşikler için;

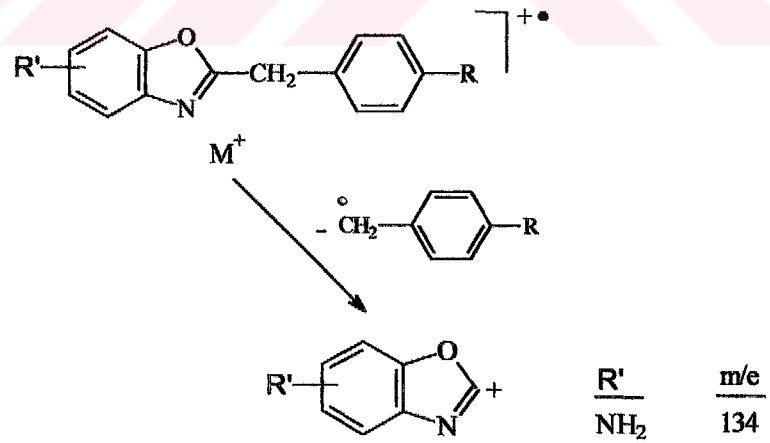


Benzoksazol türevi bileşikler için gözlenen temel bölünmeler:

a) Fenil benzoksazol türevi bileşikler için;



b) Benzil benzoksazol türevi bileşikler için;



2.2.2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Elementel Analizleri

Sentez edilen bileşiklerin elementel analizleri sonucunda hesaplanan ve analiz edilerek C, H, ve N atomlarının molekül içindeki % miktarları bulgular kısmında verilmiştir. İncelenen tüm bileşikler % ± 4 sınırları içinde bulunmuştur.

2.2.3. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki Tayini Yöntemleri

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkilerin saptanmasında kullanılan mikroorganizmalar, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir.

1. *Candida albicans* ATCC 10231
2. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923
3. *Escherichia coli* ATCC 25822
4. *Bacillus subtilis* ATCC 6633
5. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145

Tüpte Sıvı Dilüsyon Yöntemi kullanılarak, sentezlenen maddelerin mikrobiyolojik aktivitesi incelenmiştir. -20 °C'de stoklanmış olarak saklanan bakteriler Müeller Hinton Broth (MHB), *Candida albicans* ise Sabouraud Dekstroz Broth (SDB) besiyerlerine pasajlanarak 16-24 saat 37 °C'de inkübe edilerek kültürler tazelenmiştir.

Deneyde kullanılan antibiyotikler ve sentezlenen maddelerin stok solüsyonları 1000 µg/ml olacak şekilde uygun çözücülerle sulandırılmıştır. Çözücü olarak absolu alkol ve DMSO kullanılmış ve bu çözücülerin antimikrobiyal aktivitelerini ekarte etmek amacıyla kontrolleri kullanılmıştır.

96 kuyucuklu mikropleytlerin tüm kuyucuklarına bakteriler için 50µl MHB, *Candida albicans* için 50µl SDB konmuştur. Tüm microplatelerin 12 kuyucuklu üst

kısımının ilk kuyucuklarına sentezlenen maddelerin stok solüsyonlarından 50 µl eklenmiştir. Böylece 1000 µg/ml olan konsantrasyon ½ oranında azaltılmıştır. Daha sonra ilk kuyucuklardan 50 µl alınıp ikinci kuyucuğa aktarılmıştır. Bu şekilde 2. kuyucuktan 3. kuyucuğa, 3. kuyucuktan 4. kuyucuğa aktarılarak bu işleme 8. kuyucuğa kadar devam edilmiştir. Son kuyucuktan da 50 µl dışarı atılmıştır. Dilüsyon sonucunda ilk kuyucuktan son kuyucuğa kadar madde konsantrasyonları sırasıyla 500 µg/ml, 250 µg/ml, 125 µg/ml, 62,5 µg/ml, 31,25 µg/ml, 15,6 µg/ml, 7,8 µg/ml, 3,9 µg/ml olarak hesaplanmıştır. Daha sonra mikroorganizmalar sıvı besiyerinde süspanse edilerek yoğunlukları 0,5 McFarland (10^8 CFU/ml) olacak şekilde ayarlanmıştır. Mikropleytlerin tüm kuyucuklarına hazırlanan mikroorganizma süspanسیونlarından 50'şer µl eklenmiştir. Böylece tüm konsantrasyonlar bir kez daha ½ oranında azaltılmıştır. Son mikroorganizma konsantrasyonu da yaklaşık olarak 5×10^6 CFU/ml olmuştur. [CFU(Colony Forming Unit)]

Tüm mikropleytlar 37 °C'de 16-24 saat inkübe edilerek ve inkübasyon sonrasında makroskopik olarak değerlendirilmiştir. Üremeyi durduran en düşük madde konsantrasyonları saptanmıştır.

Çalışma iki paralel seride yürütülmüştür. Antibakteriyel aktivite testinde referans madde olarak ampisilin trihidrat ve ofloksazin, antifungal referans madde olarak flukonazol ve ketokonazol kullanılmıştır. Testte çözücü olarak kullanılan etanol ve DMSO'in de uygulanan dilüsyonları test koşullarında denenmiştir.

MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) değerinin saptandığı kuyucuklardan 10 µl alınarak bakteriler için MHA (Müeller Hinton Agar) besiyerine, *Candida albicans* için SDA (Sabouraud Dekstroz Agar) besiyerine pasajlanarak ve 37 °C'de 16-24 saat inkübe edilmiştir. Katı besiyerinde üreme görüldüğü takdirde maddenin etkisi bakteriyostatik/fungustatik, üreme görülmeyişi takdirde bakterisit/fungusit olarak değerlendirilmiştir.

2.2.3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etkilerinin İncelenmesinde Kullanılan Mikroorganizmalar ve Özellikleri

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel etkilerini incelemek üzere gram-pozitif mikroorganizmalardan *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis* ile gram-negatif mikroorganizmalardan *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dan, antifungal etkilerini incelemek üzere *Candida albicans* kullanılmıştır.

2.2.3.1.1. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus, *Micrococaceae* familyasından kok şeklinde bir bakteridir. Gram-pozitif, sporsuz, hareketsiz ve kapsülsüzdür (Bilgehan,1986). Doğada oldukça yaygın olarak tozda, toprakta, eşya üzerinde, insan ve hayvan derisinde, ağız ve nazofarinks florasında bulunur. Oksijenli ortamda (aerob), belli miktarda oksijenli (mikro aerofil) ve tamamen oksijensiz ortamda üreyebilirler. Optimal olarak 37 °C'de ve pH 7,4'de ürerler. Oldukça dayanıklıdırlar, diğer bakterilerin çoğu 60 °C'de 30 dakika bekletilmekle öldükleri halde stafilokoklar bir saat sonra bile canlı kalabilirler. Sporsuz olmalarına rağmen kuruluğa karşı da dayanıklıdırlar. *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu hastalıklar; abseler, fronkül, sikozis, kan çıbanı (carbuncle), panaris, hidroadenit, blefarit (göz kapağı iltihabı), hordeolum (arpacık), farenjitler, peritonsiller abse, sepsis, endokardit, perikardit, plevra ampiyemi, osteomyelit, periostit, septik artrit, bursit tromboflebit, otitis media, menenjit, sinuzit, prostatit, perinefritik abse ve besin zehirlenmesidir. Tedavisinde yüksek dozda penisilinler ve ofloksazin kullanılmaktadır.

2.2.3.1.2. *Bacillus subtilis*

Sporları 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* adi besiyerinde, ve

oda ısısında üreyebilirler. Bakteri saprofit olmakla birlikte doğrudan doğruya doku ve özellikle göz çevresine 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).

2.2.3.1.3. *Escherichia coli*

Enterobacteriaceae familyasından olan *E. coli*, çomakçık şeklindedir (Bilgehan, 1986). Genellikle hareketli olmakla birlikte hareketleri yavaştır. Gram-negatif bakterilerdir ve etraflarında kapsül bulunmaktadır. Anaerob bakteriler olup optimal üreme ısıları 37 °C'dir. *E. coli* normal bağırsak florasında bulunur ve burada diğer flora bakterileri ve organizma ile bir denge halinde kaldığı sürece hastalık yapmaz. Bu denge bozulduğu anda ortaya çıkabilecek enfeksiyonlar; sistit, piyelit, pyelonefrit, appedisit, peritonit, sepsis, endokardit, yaşlılarda ve çocuklarda epidemik diyaredir (Finegold ve Martin, 1982). Koli basilinin oluşturduğu hastalıklarda ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklinler, polimiksinler, sülfonamidler, aminoglikozitler ve ofloksazinden yararlanılmaktadır (Akman ve Gülmezoğlu, 1980).

2.2.3.1.4. *Pseudomonas aeruginosa*

Enterobacteriaceae familyasından olan *P. aeruginosa*; aerob, hareketli, sporsuz, kapsülsüz çomakçıklardır (Akman ve Gülmezoğlu, 1980). Gram-negatif olan bu bakteriler, besiyerlerinde kolaylıkla optimal 30-37 °C'de ve hafif alkali ortamda kolayca ürerler. Isıya dayanıksızdırlar. Doğada yaygın olarak sularda, toprakta, insan ve memeli hayvanların bağırsağında bulunabilen *P. aeruginosa*'nın neden olduğu hastalıklar; sepsis, sistit, piyelit, pyelonefrit, menenjit, konjunktivit, keratit, dakriyosistit, blefarit, panoftalmi, bronşit, bronkopnömoni, asteomiyelit, psödomembranoz kolittir. Tedavide en çok gentamisin (özellikle idrar yolları

enfeksiyonları), karbenisilin, azlosilin, mezlosilin, tikarsilin, piperasilin, tobramisin ve polimiksinlerdir.

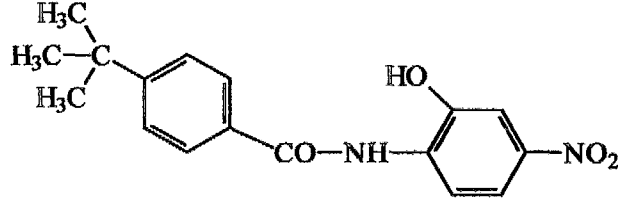
2.2.3.1.5. *Candida albicans*

C. albicans mayaya benzeyen, oval şekilde bir mantardır ve tomurcuklanma gösterir (Akman ve Gülmezoğlu, 1980). Solunum sistemi, sindirim sistemi ve kadınların genital sistemi mukozalarının normal florasında bulunur. Buralarda veya diğer bölgelerde, patolojik şartlar sonucu olarak bulunabilirler ve nadiren de sistemik, ilerleyici bir hastalık yaparlar. Ağızda pamukçuk, kadın genital organlarında vulvovajinit, deride kızarıklık, sulanma ve kesecikler, ellerde şişlikler, tırnaklarda kalınlaşmalar ve oluklar meydana getirirler. Tedavide amfoterisin B, ketokonazol, flukonazol, ağızdaki pamukçuklar için %1'lik jansiyan moru, vajinit için p-hidroksibenzoik asit esterleri ya da sodyum propiyonat kullanılmaktadır.

3. BULGULAR

3.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları

3.1.1. 4-*tert*-Bütil-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzamid (A₁)

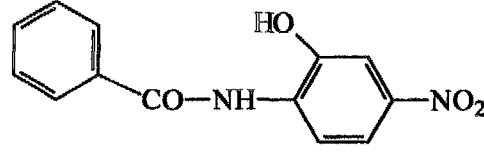


Metod 2.2.1.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,782 g) *p-tert*-bütilbenzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve 0,01 mol (0,850 g) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %32 verimle 1,050 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 280-285 °C (Lit. E.N.: >260 °C, Monbaliu ve ark., 1972, Patent No: DE2156480)

R_f : 0,61 (S₁)

3.1.2. N-(2'-Hidroksi-4'-nitrofenil)benzamid (A₂)

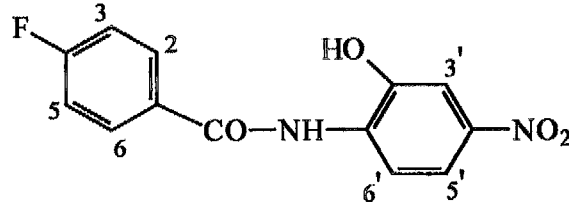


Metod 2.2.1.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,231 g) benzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve 0,01 mol (0,850 g) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %38 verimle 0,980 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 265-270 °C (Lit. E.N.: 266-267 °C, Reinaud ve ark., 1991)

R_f : 0,59 (S₁)

3.1.3. 4-Floro-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzamid (A₃)



Metod 2.2.1.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,401 g) *p*-florobenzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve 0,01 mol (0,850 g) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %33 verimle 0,950 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 238-246 °C

R_f : 0,63 (S₁)

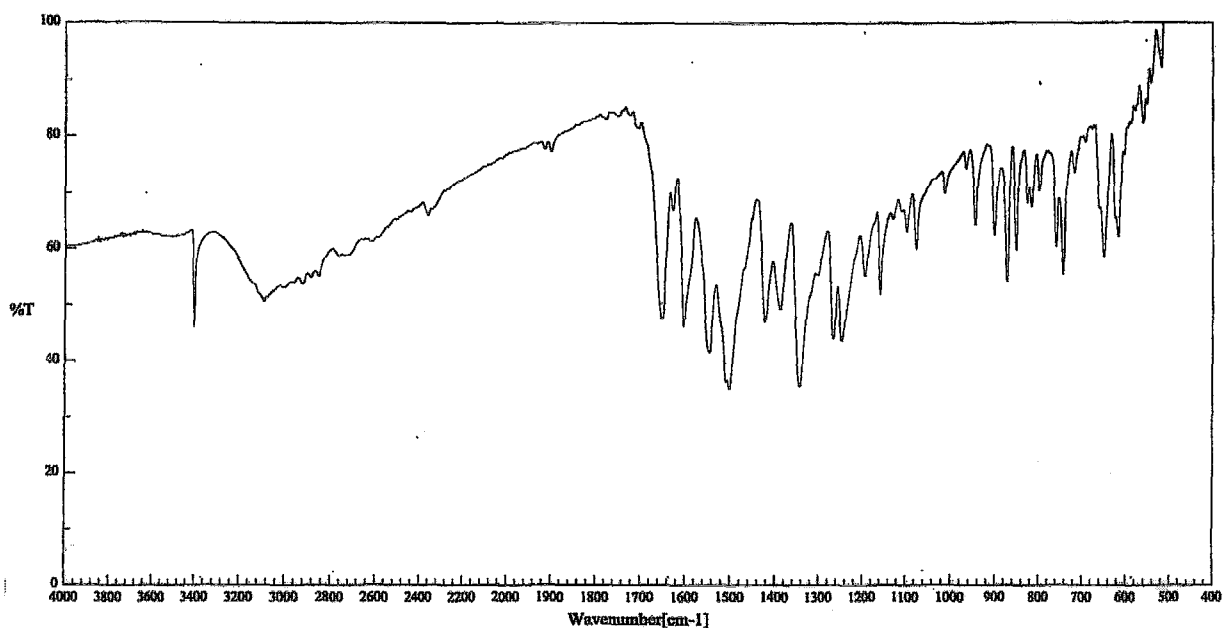
IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3402: N-H (CONH) gerilim bandı, 3092: C-H (Ar-H) gerilim bandı, 1652: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1502-1603: C=C (Ar) gerilim bantları, 1547: NO₂ (Ar-NO₂) asimetrik gerilim bandı, 1345: NO₂ (Ar-NO₂) simetrik gerilim bandı, 1159 C-F gerilim bandı, 618-945 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 7,34-7,38 (m, 2H, 3, 5 konumlarındaki protonlar); 7,70 (d, 1H, 3' konumundaki proton) (J_{3',5'}: 2,8 Hz); 7,7 (dd, 1H, 5' konumundaki proton) (J_{5',6'}: 8,4 Hz, J_{5',3'}: 2,8 Hz); 8,01-8,046 (m, 2H, 2, 6 konumlarındaki protonlar); 8,14 (d, 1H, 6' konumundaki proton) (J_{6',5'}: 8,8 Hz); 9,65 (s, 1H, Ar-OH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); Mass'da iyonlaşmadı

Elementel Analiz;

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan :	56,53	3,28	10,14
Bulunan :	56,97	3,268	10,08



Spektrum 3.1. A₃ Nolu Bileşğin IR Spektrumu

KT3_05Mar2005

Archive directory: /export/home/vmmcl/vmmcsys/data
Sample directory: KT3_05Mar2005
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-400DB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

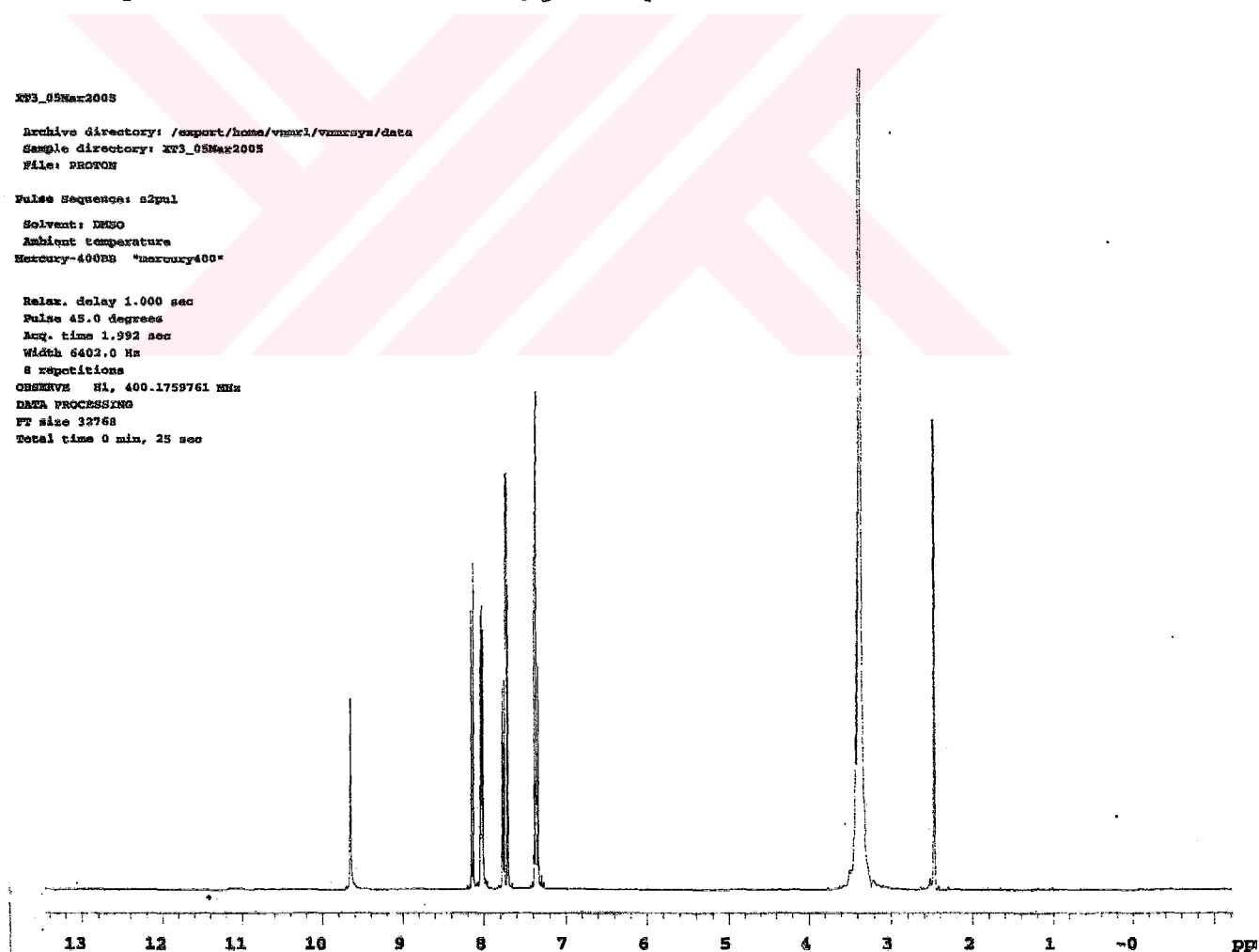
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

DATA PROCESSING

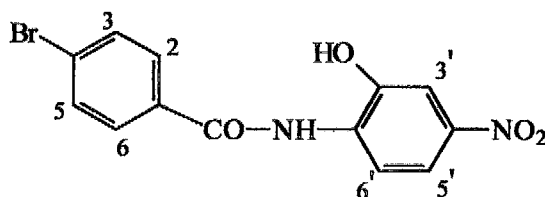
FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.2. A₃ Nolu Bileşğin NMR spektrumu

3.1.4. 4-Bromo-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzamid (A₄)



Metod 2.2.1.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (2,012 g) *p*-bromobenzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve 0,01 mol (0,850 g) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %29 verimle 1,300 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 240-245 °C

R_f : 0,65 (S₁)

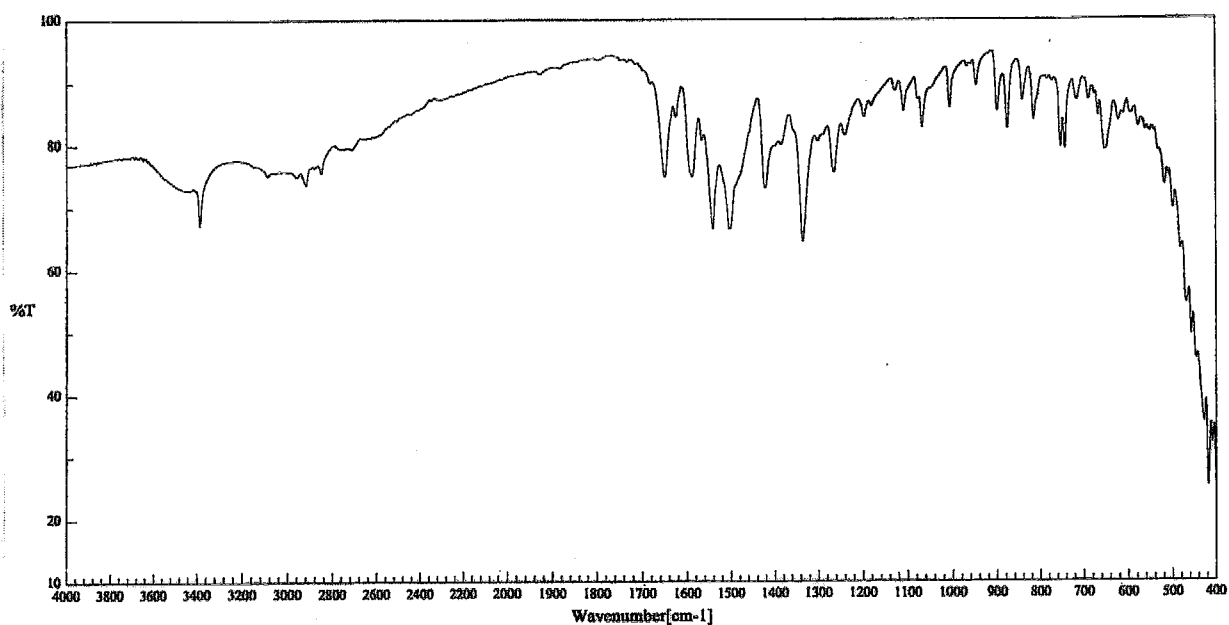
IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3388: N-H (CONH) gerilim bandı, 1650: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1504-1590: C=C (Ar) gerilim bantları, 1542: NO₂ (Ar-NO₂) asimetrik gerilim bandı, 1336: NO₂ (Ar-NO₂) simetrik gerilim bandı, 651-947 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 7,71-7,78 (m, 4H, 2, 3, 5, 6 konumlarındaki protonlar); 7,89 (t, 2H, 3', 6' konumlarındaki protonlar); 8,14 (dd, 1H, 5' konumundaki proton) (J_{5',6'}: 8,4 Hz, J_{5',3'}: 1,2 Hz); 9,19 (s, 1H, Ar-OH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); Mass'da iyonlaşmadı

Elementel Analiz;

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan :	46,31	2,69	8,31
Bulunan :	46,15	2,706	8,042



Spektrum 3.3. A₄ Nolu Bileşigin IR Spektrumu

KT4_05Mar2005

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory: KT4_05Mar2005

File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-400BS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 Degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

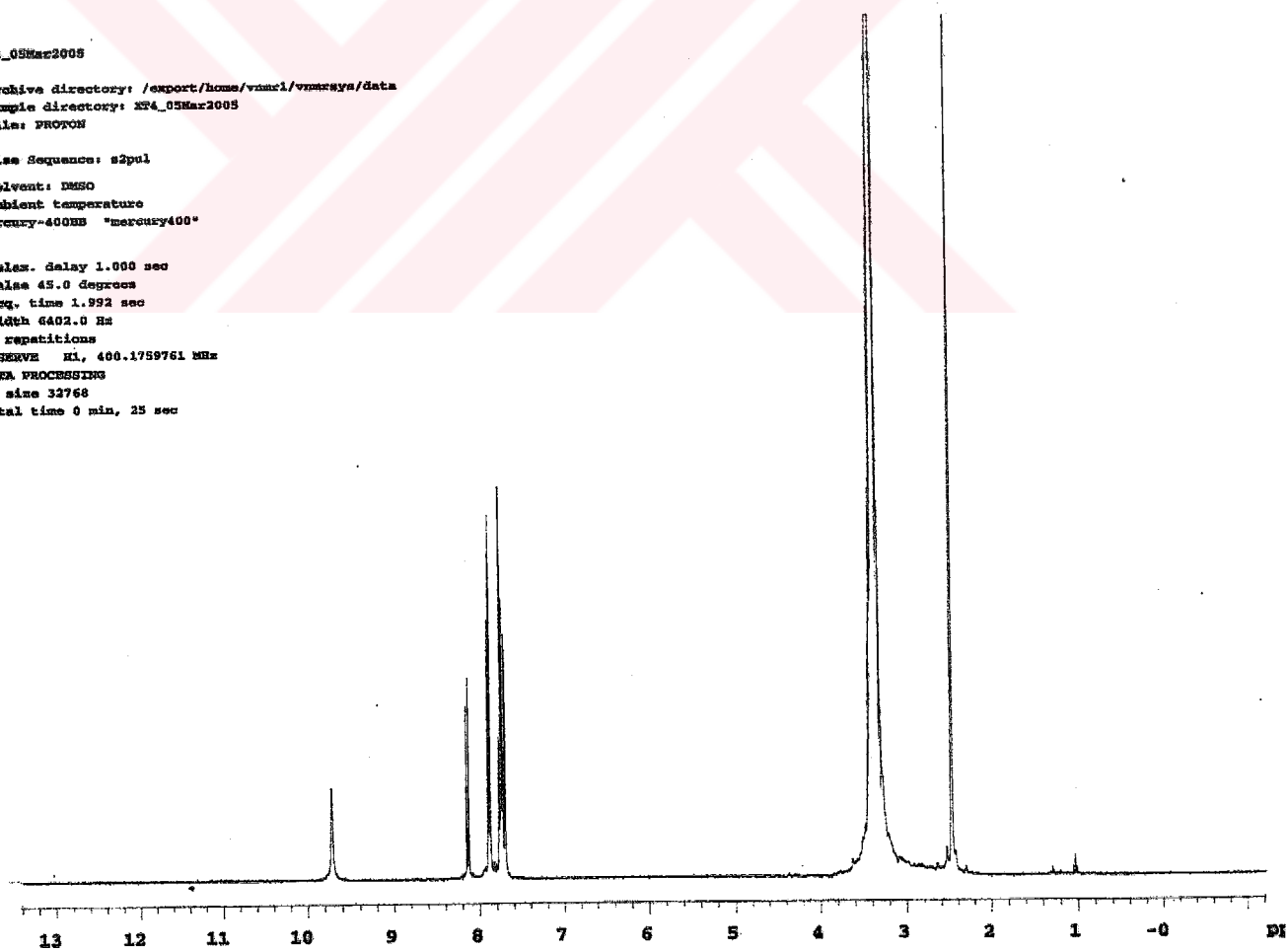
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

DATA PROCESSING

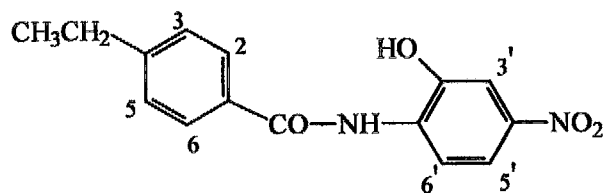
FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.4. A₄ Nolu Bileşigin NMR spektrumu

3.1.5. 4-Etil-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzamid (A₅)



Metod 2.2.1.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,502 g) *p*-etilbenzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve 0,01 mol (0,850 g) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %44 verimle 1,100 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 235-245 °C

R_f : 0,71 (S₁)

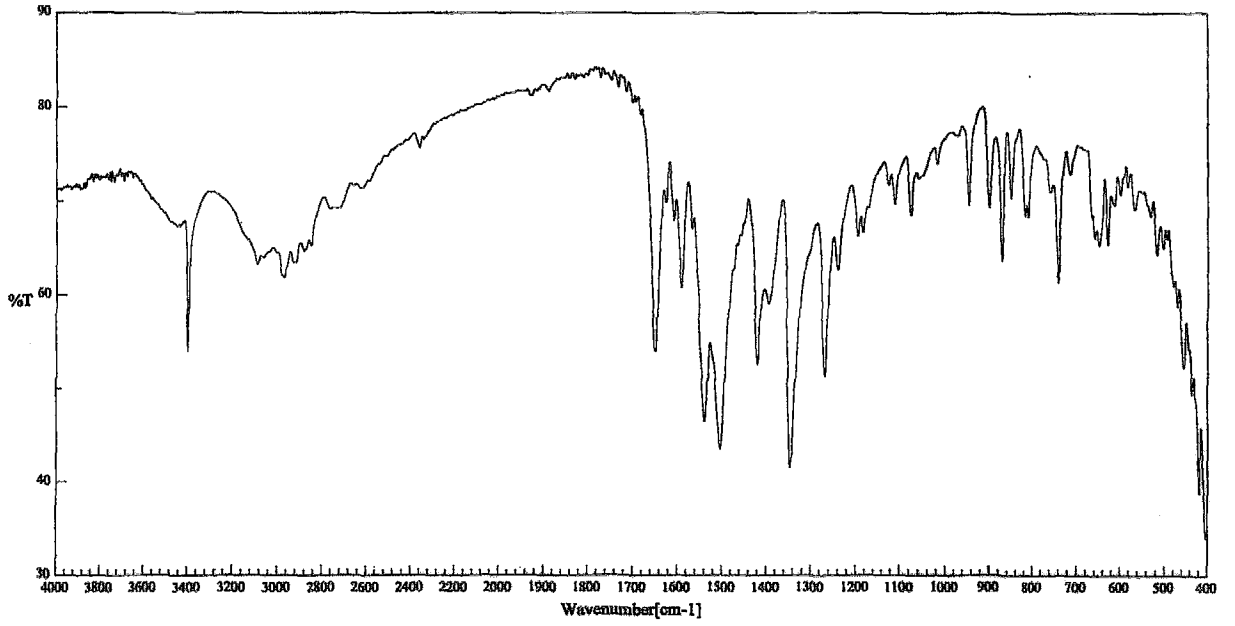
IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3398: N-H (CONH) gerilim bandı, 2971: CH (CH₃CH₂) gerilim bandı, 1649: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1505-1591: C=C (Ar) gerilim bantları, 1539: NO₂ (Ar-NO₂) asimetrik gerilim bandı, 1347: NO₂ (Ar-NO₂) simetrik gerilim bandı, 630-946 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 1,19 (t, 3H, CH₃ protonları); 2,67 (q, 2H, CH₂ protonları); 7,37 (d, 2H, 3, 5 konumlarındaki protonlar)(J_{5,6}: 8,4 Hz); 7,71 (d, 1H, 3', konumundaki proton)(J_{3',5'}: 2,8 Hz); 7,77 (dd, 1H, 5', konumundaki proton) (J_{5',6'}: 8,8 Hz, J_{5',3'}: 2,8 Hz); 7,87 (d, 2H, 2, 6 konumlarındaki proton) (J_{6,5}: 8 Hz); 8,22 (d, 1H, 6' konumundaki proton) (J_{6',5'}: 8,4 Hz); 9,48 (s, 1H, Ar-OH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); Mass'da iyonlaşmadı.

Elementel Analiz;

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan :	62,93	4,93	9,79
Bulunan :	62,40	4,822	9,681



Spektrum 3.5. A₅ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

XFS_05Mar2005

Archive directory: /export/home/vmx1/vmware/data

Sample directory: XFS_05Mar2005

File: PROTON

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: H₂O

Ambient temperature

Mercury-400MHz "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 49.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

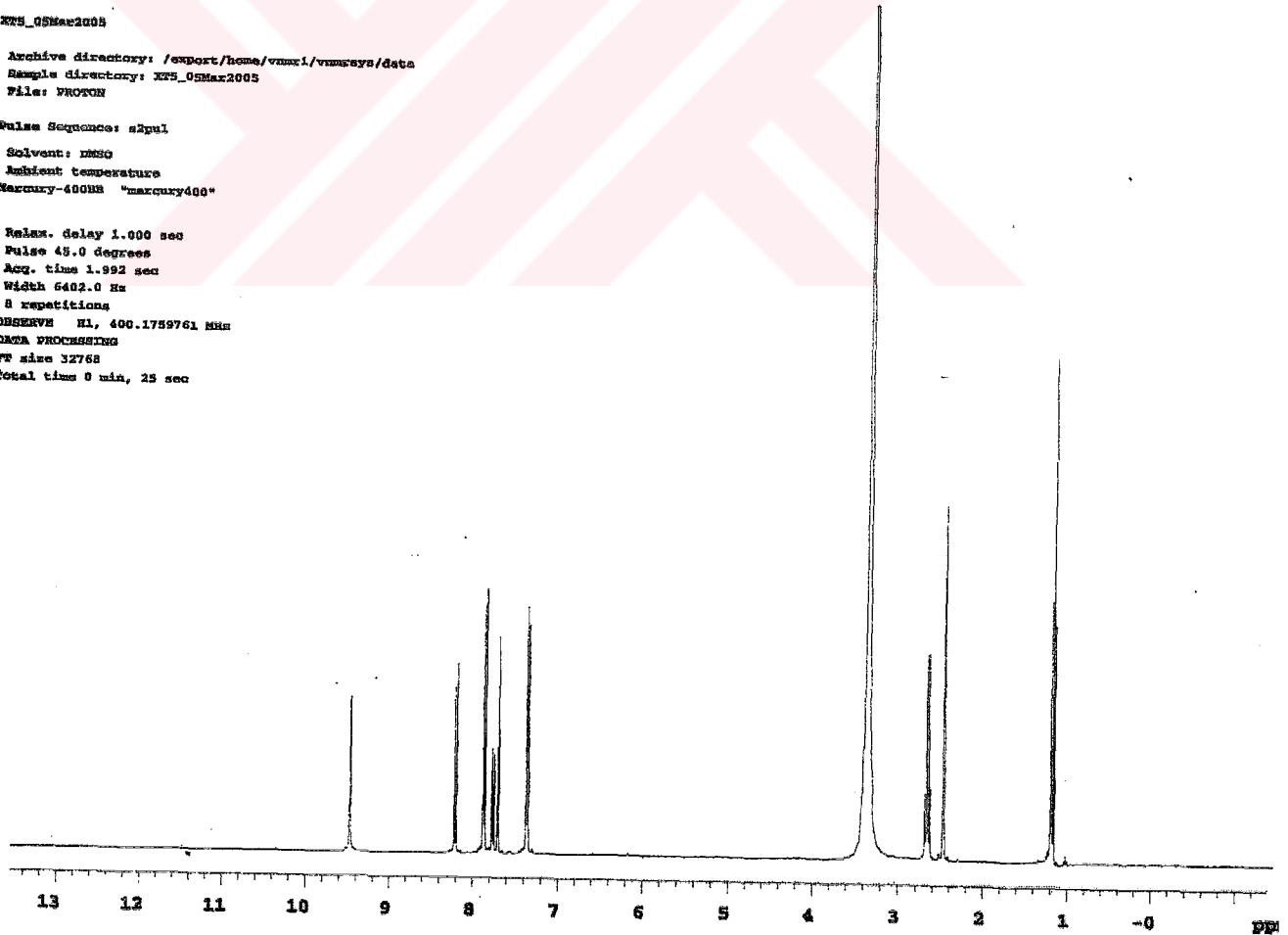
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

DATA PROCESSING

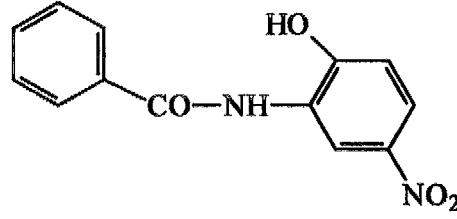
FT size 32768

Total time 8 min, 25 sec



Spektrum 3.6. A₅ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu

3.1.6. N-(2'-Hidroksi-5'-nitrofenil)benzamid (A₆)

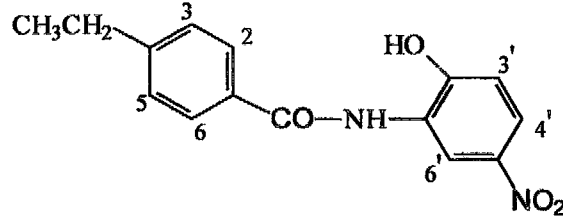


Metod 2.2.1.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,231 g) benzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-4-nitrofenol ve 0,01 mol (0,850 g) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %47 verimle 1,200 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 280-285 °C (Lit. E.N.: 297 °C, Yıldız-Ören ve ark., 2003)

R_f : 0,52 (S₁)

3.1.7. 4-Etil-N-(2'-hidroksi-5'-nitrofenil)benzamid (A₇)



Metod 2.2.1.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,502 g) *p*-etilbenzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-4-nitrofenol ve 0,01 mol (0,850 g) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %46 verimle 1,300 g saf ürün elde edildi.

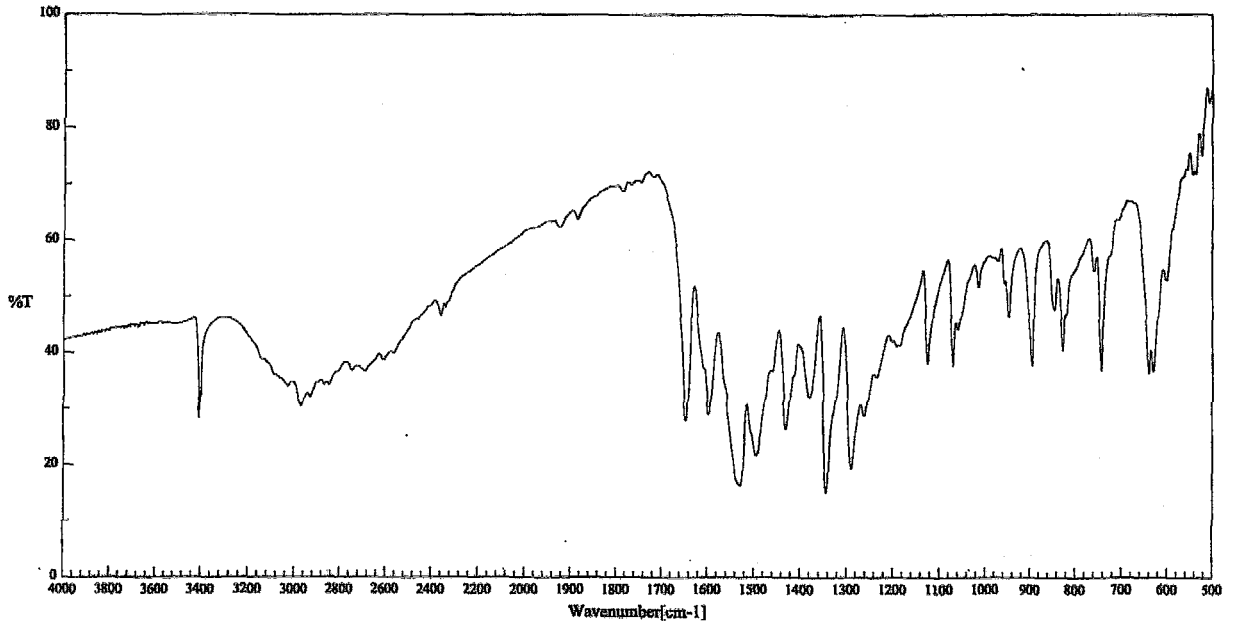
E.N. : 250-255 °C

R_f : 0,54 (S₁)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3407: N-H (CONH) gerilim bandı, 2970: CH (CH₃CH₂) gerilim bandı, 1646: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1597: C=C (Ar) gerilim bandı, 1530: NO₂ (Ar-NO₂) asimetrik gerilim bandı, 1345: NO₂ (Ar-NO₂) simetrik gerilim bandı, 631-948 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

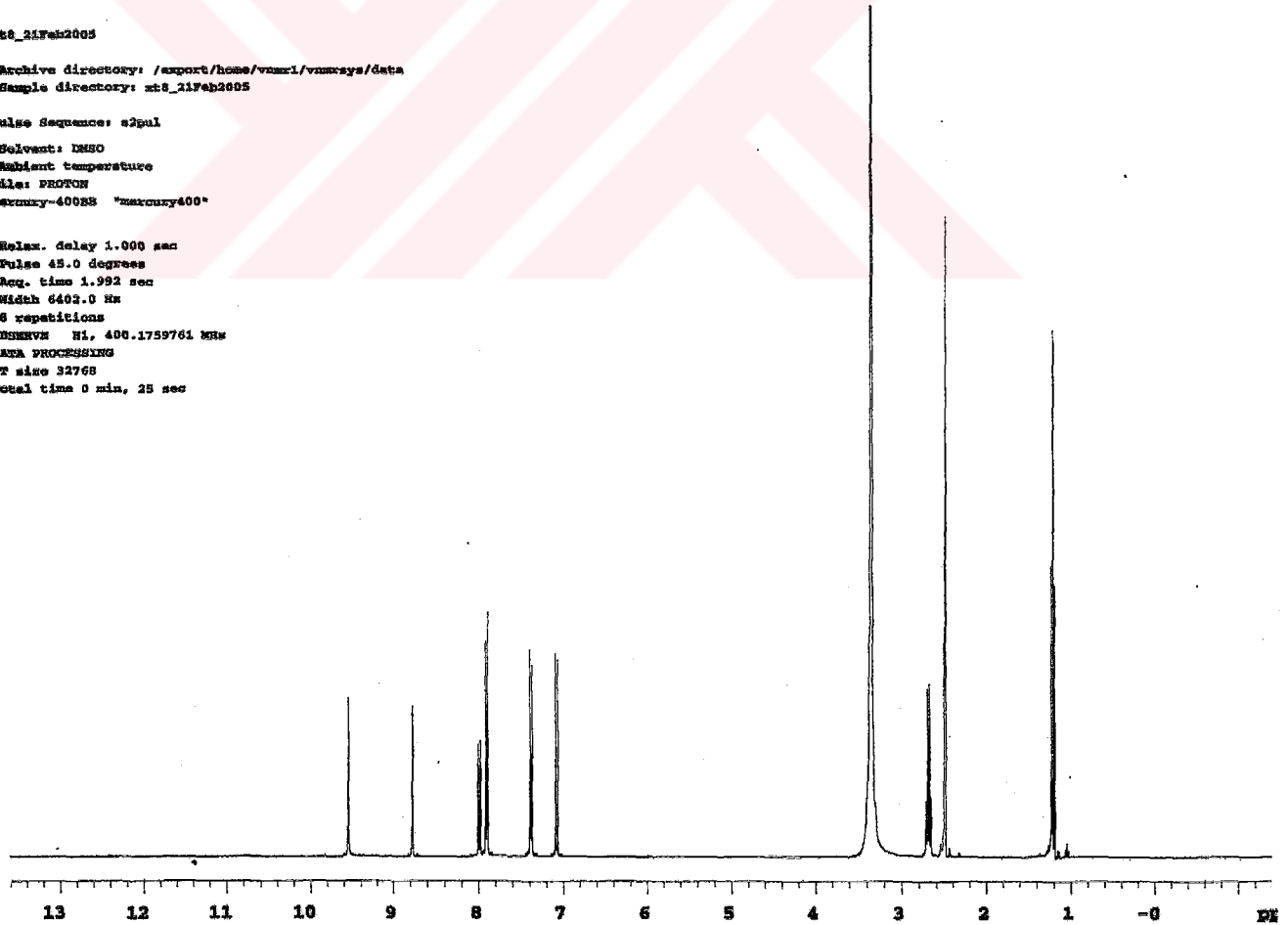
¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 1,21 (t, 3H, CH₃ protonları); 2,69 (q, 2H, CH₂ protonları); 7,08 (d, 1H, 3' konumundaki proton)(J_{3',4'}: 9,2 Hz); 7,38 (d, 2H, 3, 5 konumlarındaki protonlar)(J_{3,2}: 8,4 Hz); 7,91 (d, 2H, 2, 6 konumlarındaki protonlar)(J_{2,3}: 8,8 Hz); 7,99 (dd, 1H, 4' konumundaki proton) (J_{4',3'}: 9,2 Hz, J_{4',6'}: 2,8 Hz); 8,78 (d, 1H, 6' konumundaki proton) (J_{6',4'}: 3,2 Hz); 9,55 (s, 1H, Ar-OH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 287 (M⁺), 138 (%100)

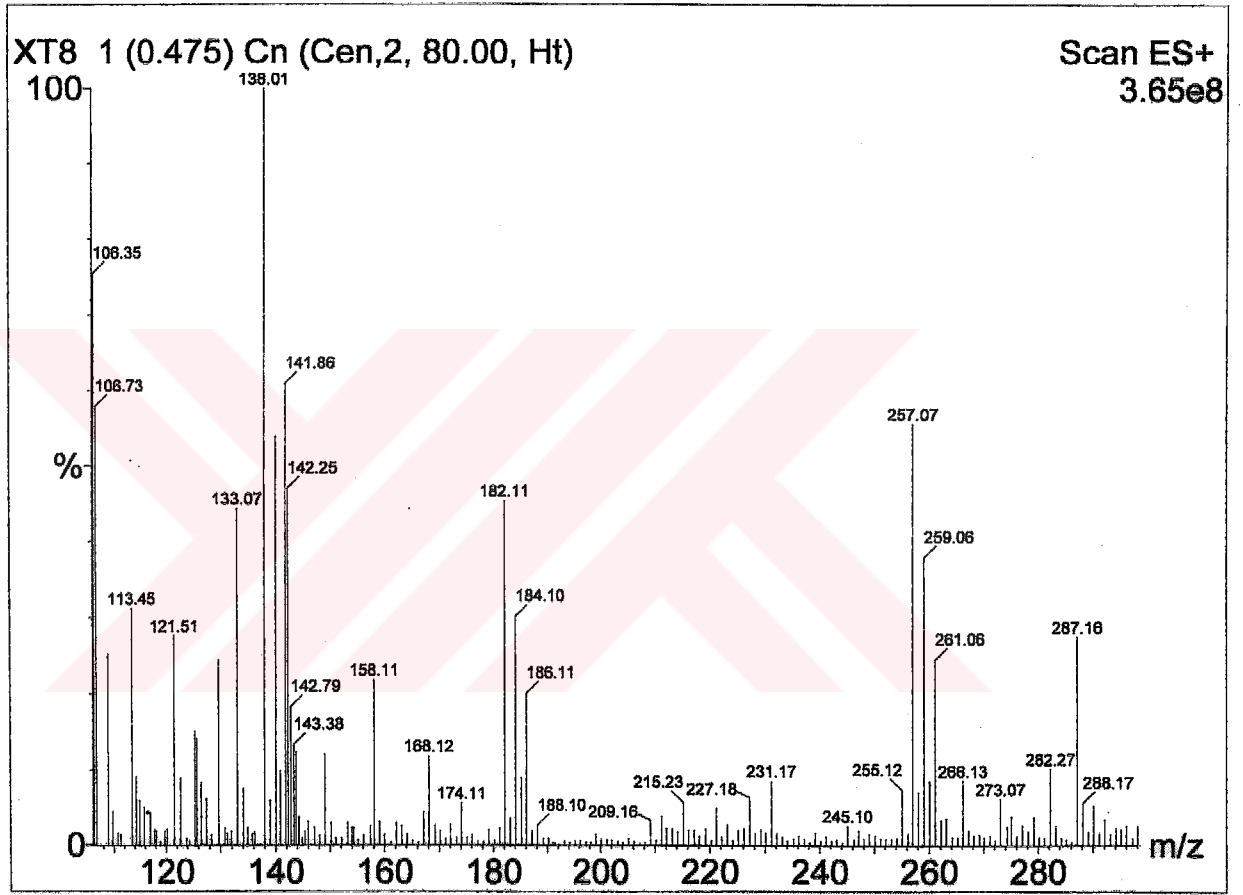


Spektrum 3.7. A₇ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

st8_21Feb2005
 Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrns/data
 Sample directory: st8_21Feb2005
 Pulse Sequence: e2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: PROTON
 Mercury-400MHz "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 6 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec



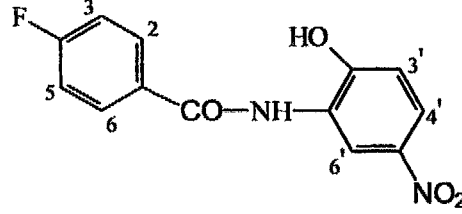
Spektrum 3.8. A₇ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu



Spektrum 3.9.

A₇ Nolu Bileşiğın Kütıle Spektrumu

3.1.8. 4-Floro-N-(2'-hidroksi-5'-nitrofenil)benzamid (A₈)



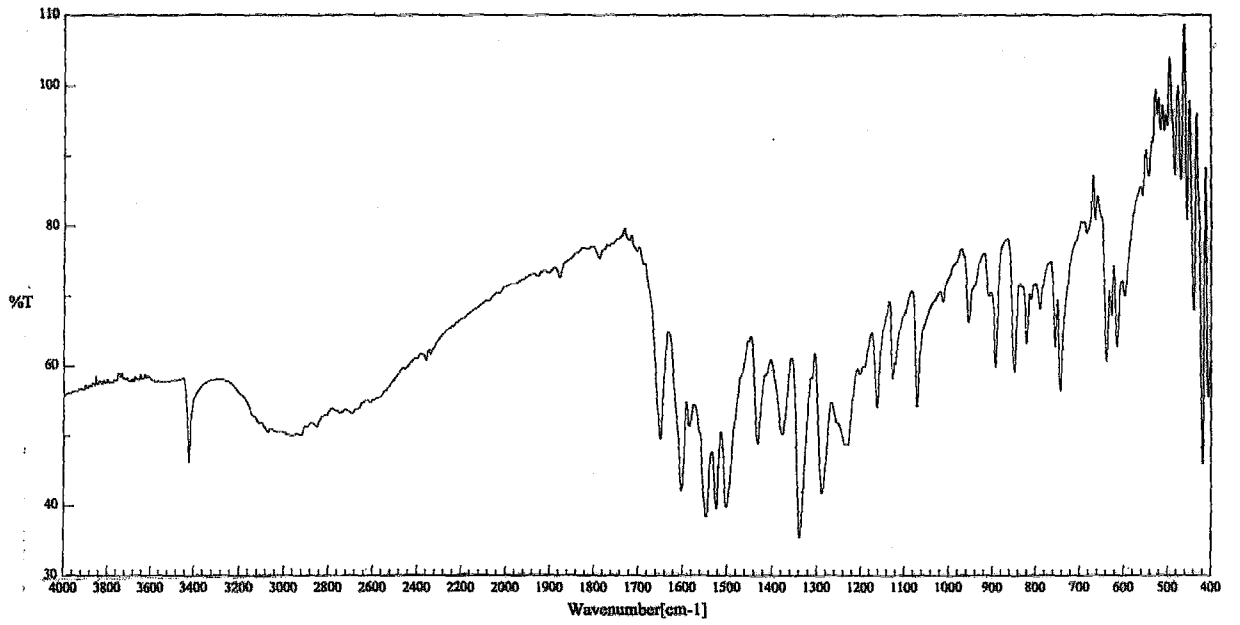
Metod 2.2.1.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,401 g) *p*-florobenzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-4-nitrofenol ve 0,01 mol (0,850 g) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %35 verimle 0,960 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 255-265 °C (Katalog Adı:Akos Screening Library, yayın tarihi: 27. 06.2004)

R_f : 0,41 (S₁)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3422: N-H (CONH) gerilim bandı, 1650: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1586: C=C (Ar) gerilim bandı, 1547: NO₂ (Ar-NO₂) asimetrik gerilim bandı, 1339: NO₂ (Ar-NO₂) simetrik gerilim bandı, 1162: C-F gerilim bandı; 615-955 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

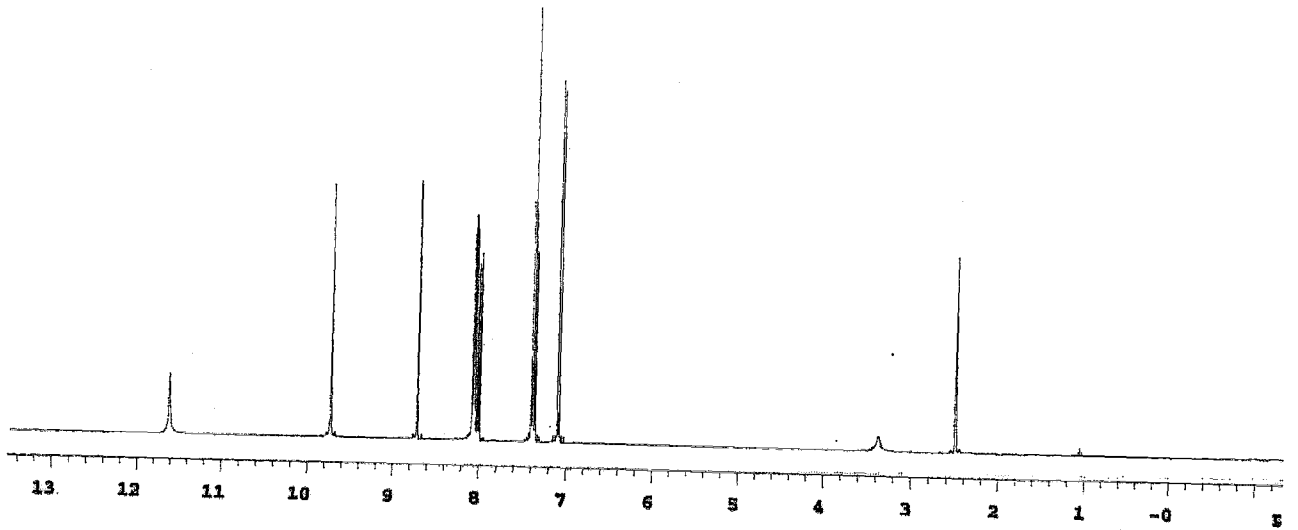
¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 7,08 (d, 1H, 3' konumundaki proton)(J_{3',4'}: 8,8 Hz); 7,35-7,40 (m, 2H, 3, 5 konumlarındaki protonlar); 7,99-8,07 (m, 3H, 2, 6, 4' konumlarındaki protonlar); 8,71 (d, 1H, 6' konumundaki proton) (J_{6',4'}: 2,8 Hz); 9,72 (s, 1H, Ar-OH protonu); 11,61 (s, 1H, NH protonu)



Spektrum 3.10.

A₈ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

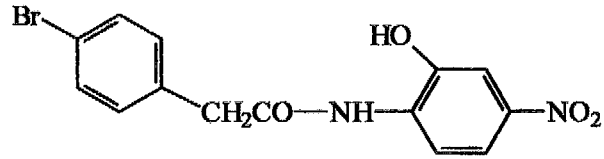
XZ9_29Jun2005
 Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: XZ9_29Jun2005
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-400BS "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE K1, 400.1759761 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.11.

A₈ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu

3.1.9. 4-Bromo-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzenasetamid (A₉)

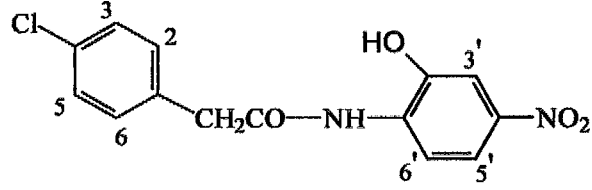


Metod 2.2.1.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (2,151 g) *p*-bromofenil asetik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve 0,01 mol (0,850 g) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %49 verimle 1,700 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 221-224 °C (Lit. E.N.: 220 °C, Akı-Şener ve ark., 2002)

R_f : 0,64 (S₁)

3.1.10. 4-Kloro-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzenasetamid (A₁₀)

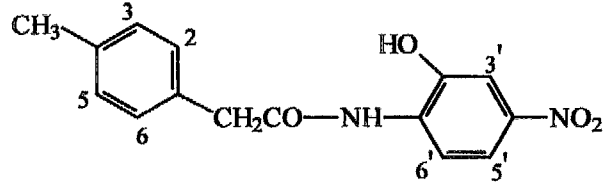


Metod 2.2.1.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,706 g) *p*-klorofenil asetik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve 0,01 mol (0,850 g) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %39 verimle 1,200 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 220-223 °C (Lit. E.N.: 220-221 °C, Arakawa ve ark., 1997)

R_f : 0,70 (S₁)

3.1.11. 4-Metil-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzenasetamid (A₁₁)



Metod 2.2.1.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,502 g) *p*-tolil asetik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve 0,01 mol (0,850 g) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %60 verimle 1,700 g saf ürün elde edildi.

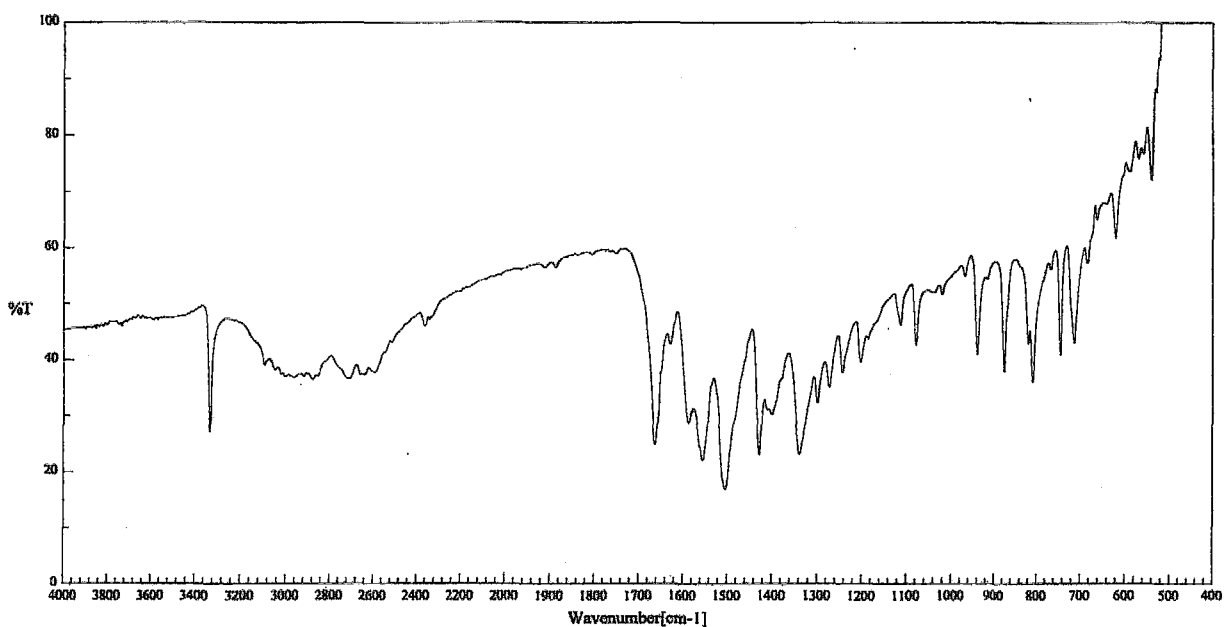
E.N. : 230-234 °C

R_f : 0,67 (S₁)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3333: N-H (CONH) gerilim bandı, 1663: C=O (CONH)(Amid I) gerilim bandı, 1504: C=C (Ar) gerilim bandı, 1554: NO₂ (Ar-NO₂) asimetric gerilim bandı, 1339: NO₂ (Ar-NO₂) simetric gerilim bandı, 620-939 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 2,25 (s, 3H, CH₃ protonları); 3,77 (s, 2H, CH₂ protonları); 7,1 (d, 2H, 3, 5 konumlarındaki protonlar); 7,2 (d, 2H, 2, 6 konumlarındaki protonlar); 7,36 (d, 1H, 3' konumundaki proton)(J_{3',5'}: 2,0 Hz); 7,68 (dd, 1H, 5' konumundaki proton) (J_{5',6'}: 8,8 Hz); 8,26 (d, 1H, 6' konumundaki proton) (J_{6',5'}: 8,8 Hz); 9,56 (s, 1H, Ar-OH protonu); 11,06 (s, 1H, NH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 287 (M⁺ - %100)



Spektrum 3.12. A₁₁ Nolu Bileşğin IR Spektrumu

st11_22Feb2005-13:18:42

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrpy/data

Sample directory: st11_22Feb2005-13:18:42

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: PROTON

Mercury-400HS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

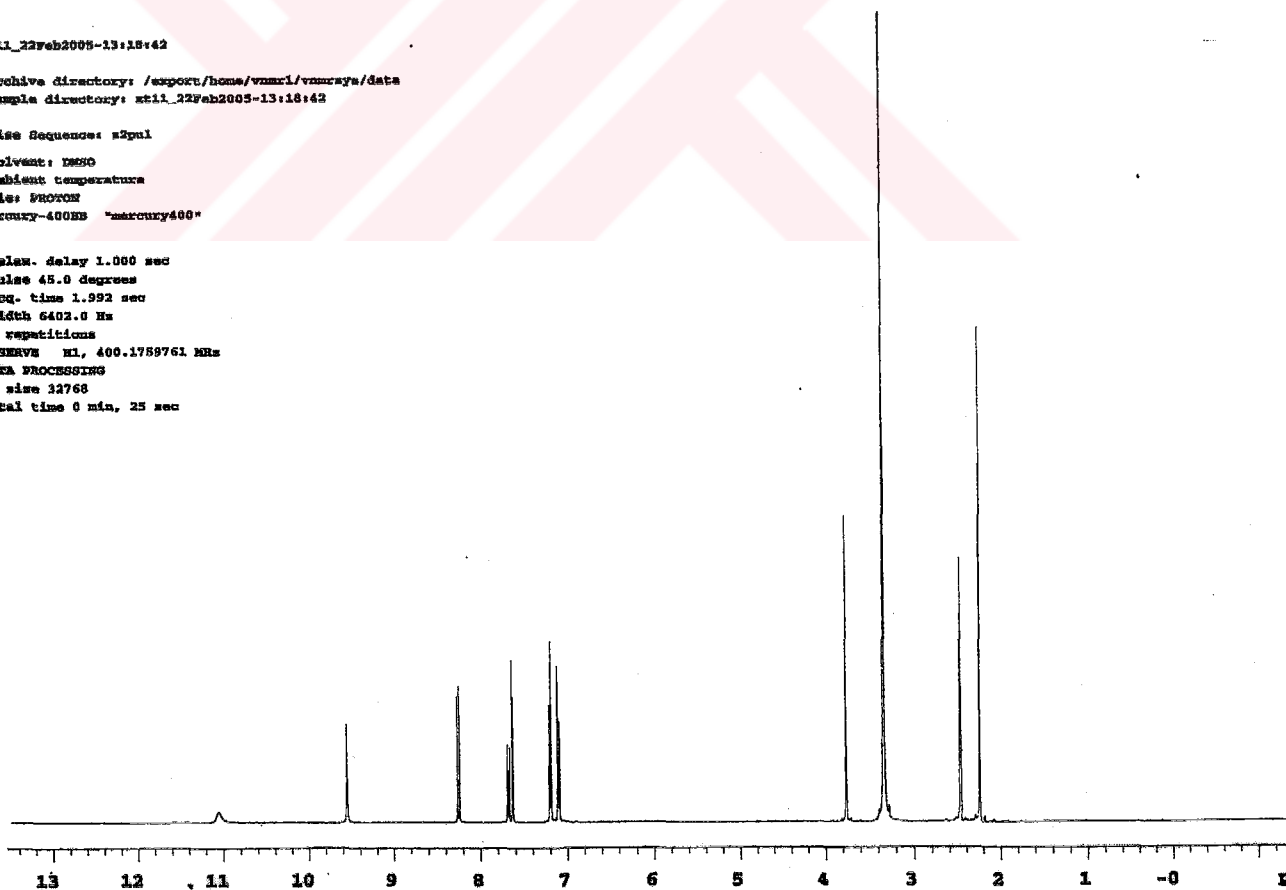
3 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

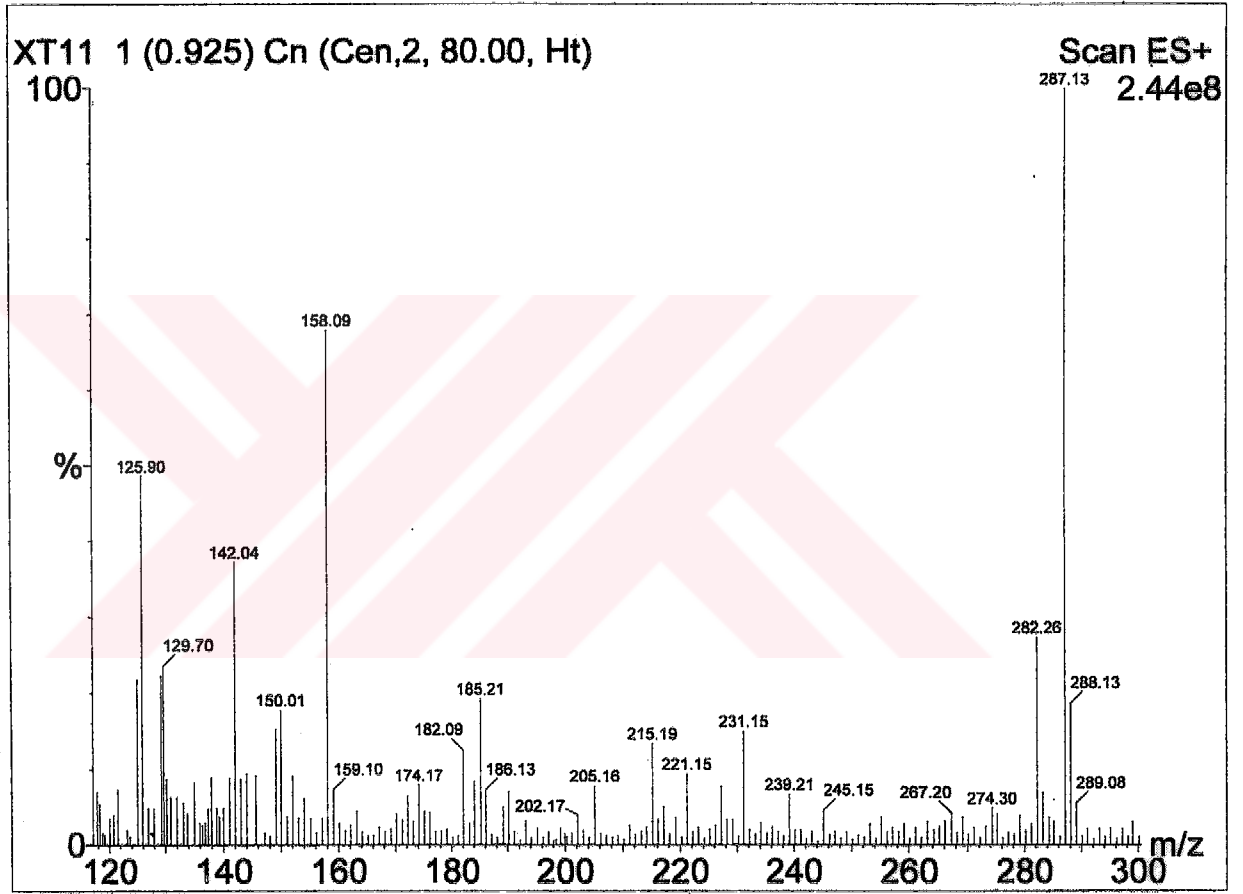
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec

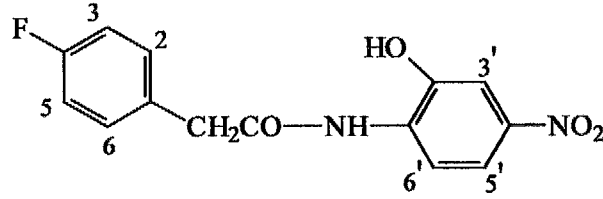


Spektrum 3.13. A₁₁ Nolu Bileşğin NMR spektrumu



Spektrum 3.14. A₁₁ Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

3.1.12. 4-Floro-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzenasetamid (A₁₂)



Metod 2.2.1.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,544 g) *p*-florofenil asetik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve 0,01 mol (0,850 g) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %33 verimle 0,950 g saf ürün elde edildi.

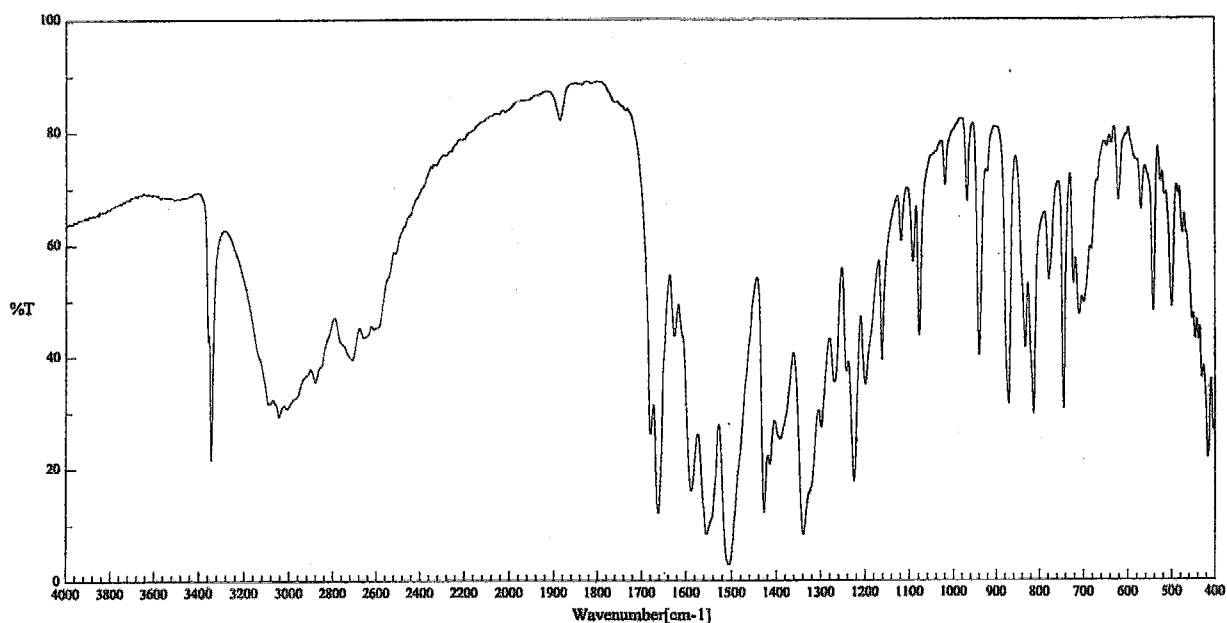
E.N. : 225-228 °C

R_f : 0,65 (S₁)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3343: N-H (CONH) gerilim bandı, 3046: CH (Ar-H) gerilim bandı; 2711: C-H (CH₂) gerilim bandı; 1662: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1588-1625: C=C (Ar) gerilim bantları, 1555: NO₂ (Ar-NO₂) asimetric gerilim bandı, 1339: NO₂ (Ar-NO₂) simetric gerilim bandı, 1224 C-F gerilim bandı, 620-940 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları,

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 3,83 (s, 2H, CH₂ protonları); 7,08-7,18 (m, 2H, 3, 5 konumlarındaki protonlar); 7,35-7,40 (m, 2H, 2, 6 konumlarındaki protonlar); 7,65-7,71 (m, 2H, 3', 5' konumlarındaki protonlar); 8,26 (d, 1H, 6' konumundaki proton) (J_{6,5'}: 8,8 Hz); 9,67 (s, 1H, Ar-OH protonu); 11,09 (s, 1H, NH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 291,10 (M⁺), 129,95(%100)



Spektrum 3.15. A₁₂ Nolu Bileşğin IR Spektrumu

xt12_22Feb2005

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsws/data

Sample directory: xt12_22Feb2005

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: PROTON

Mercury-400BS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.993 sec

Width 6402.0 Hz

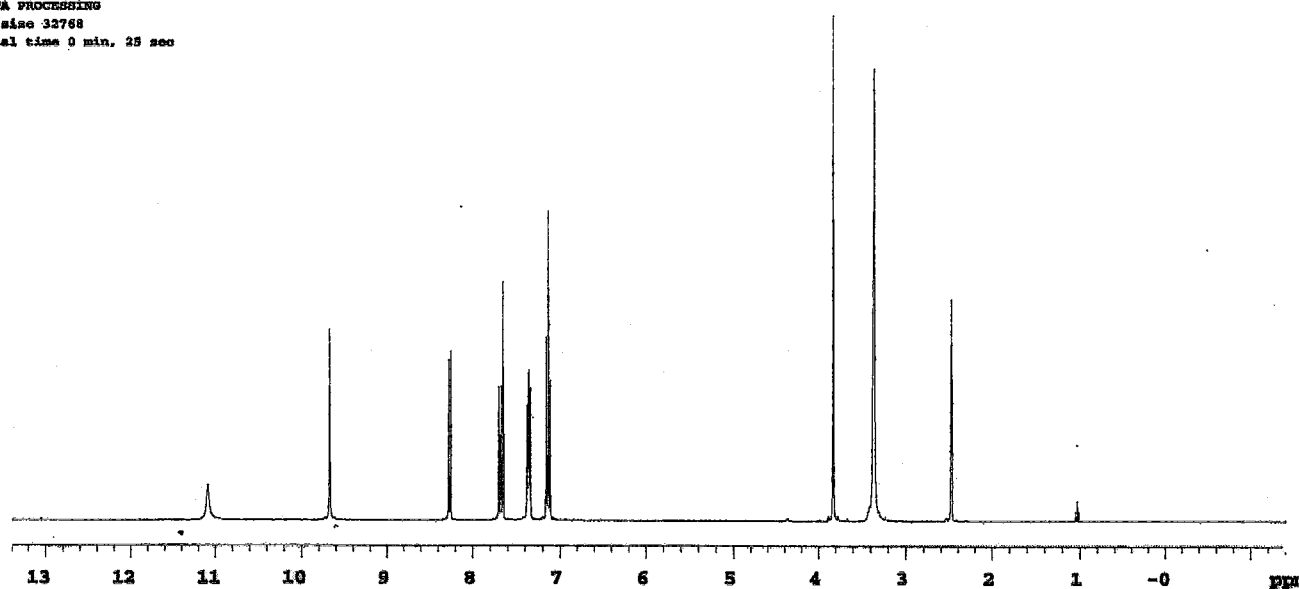
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

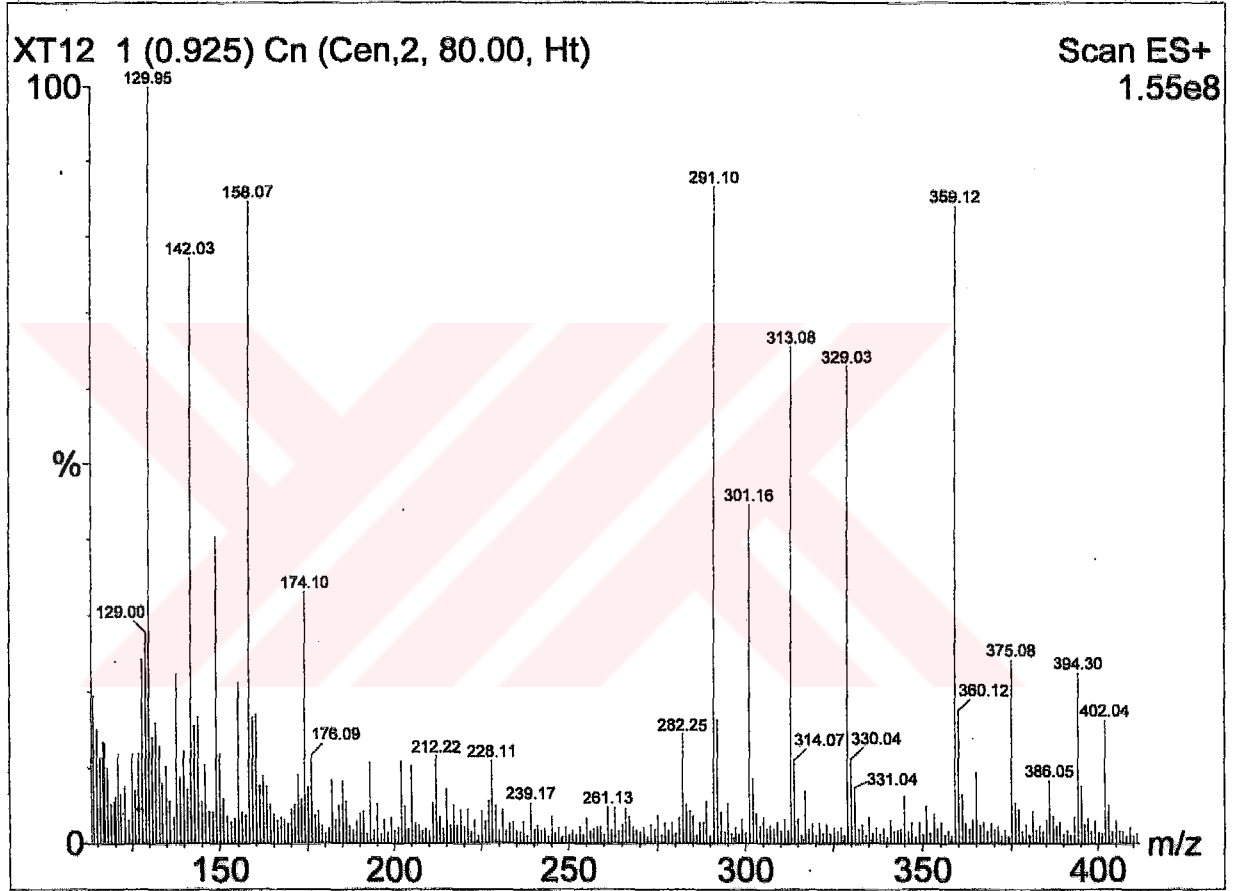
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min. 25 sec

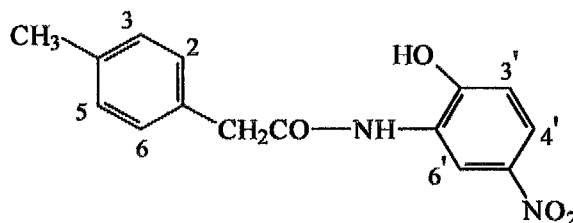


Spektrum 3.16. A₁₂ Nolu Bileşğin NMR spektrumu



Spektrum 3.17. A₁₂ Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu

3.1.13. 4-Metil-N-(2'-hidroksi-5'-nitrofenil)benzenasetamid (A₁₃)



Metod 2.2.1.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,502 g) *p*-tolil asetik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-4-nitrofenol ve 0,01 mol (0,850 g) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %59 verimle 1,300 g saf ürün elde edildi.

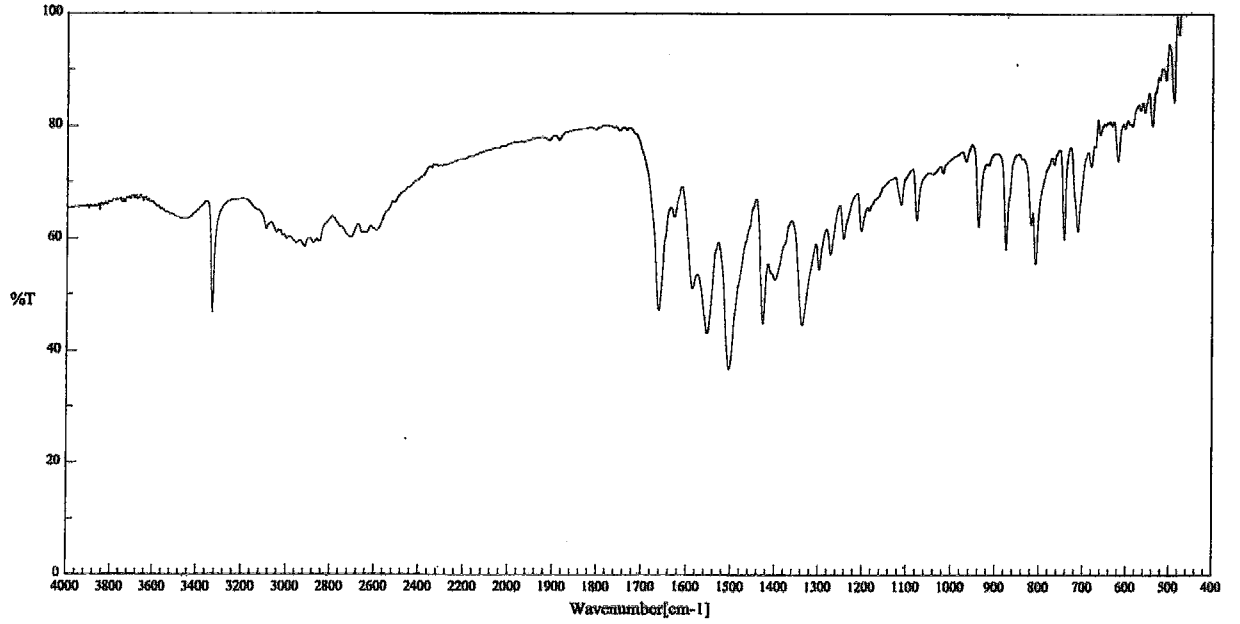
E.N. : 268-273 °C

R_f : 0,64 (S₁)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3464: OH (Ar-OH)gerilim bandı; 3332: N-H (CONH) gerilim bandı, 2709: C-H (CH₂) gerilim bandı; 1662: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1506-1590: C=C (Ar) gerilim bantları, 1555: NO₂ (Ar-NO₂) asimetrik gerilim bandı, 1339: NO₂ (Ar-NO₂) simetrik gerilim bandı, 630-946 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 2,26 (s, 3H, CH₃ protonları) 3,74 (s, 2H, CH₂ protonları); 7,05 (d, 1H, 3' konumundaki proton) (J_{3',4'}: 9,2 Hz); 7,17 (d, 2H, 3, 5 konumlarındaki protonlar) (J_{3,2}: 8,0 Hz); 7,22 (d, 2H, 2, 6 konumlarındaki protonlar); 7,86 (d, 1H, 4' konumundaki proton) (J_{4',3'}: 8,8 Hz, J_{4',6'}: 2,8 Hz); 8,93 (d, 1H, 6' konumundaki proton) (J_{6',4'}: 2,4 Hz); 9,54 (s, 1H, Ar-OH protonu); 11,65 (s, 1H, NH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 287,17 (M⁺ %100)



Spektrum 3.18. A₁₃ Nolu Bileşiğin IR Spektrumu

XI_03Jun2005

Archive directory: /export/home/vmex1/vmexsys/data

Sample directory: XI_03Jun2005

File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-400DB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

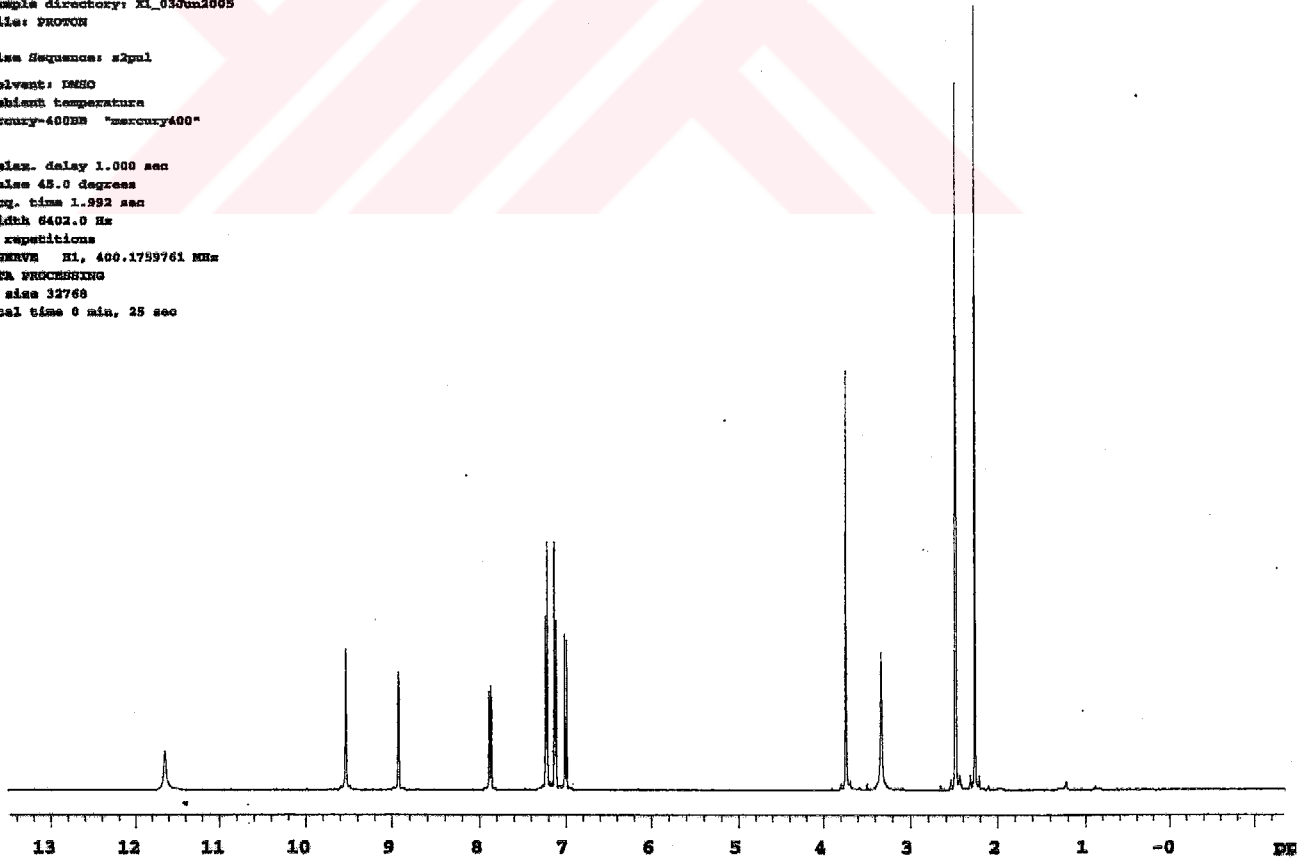
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1799761 MHz

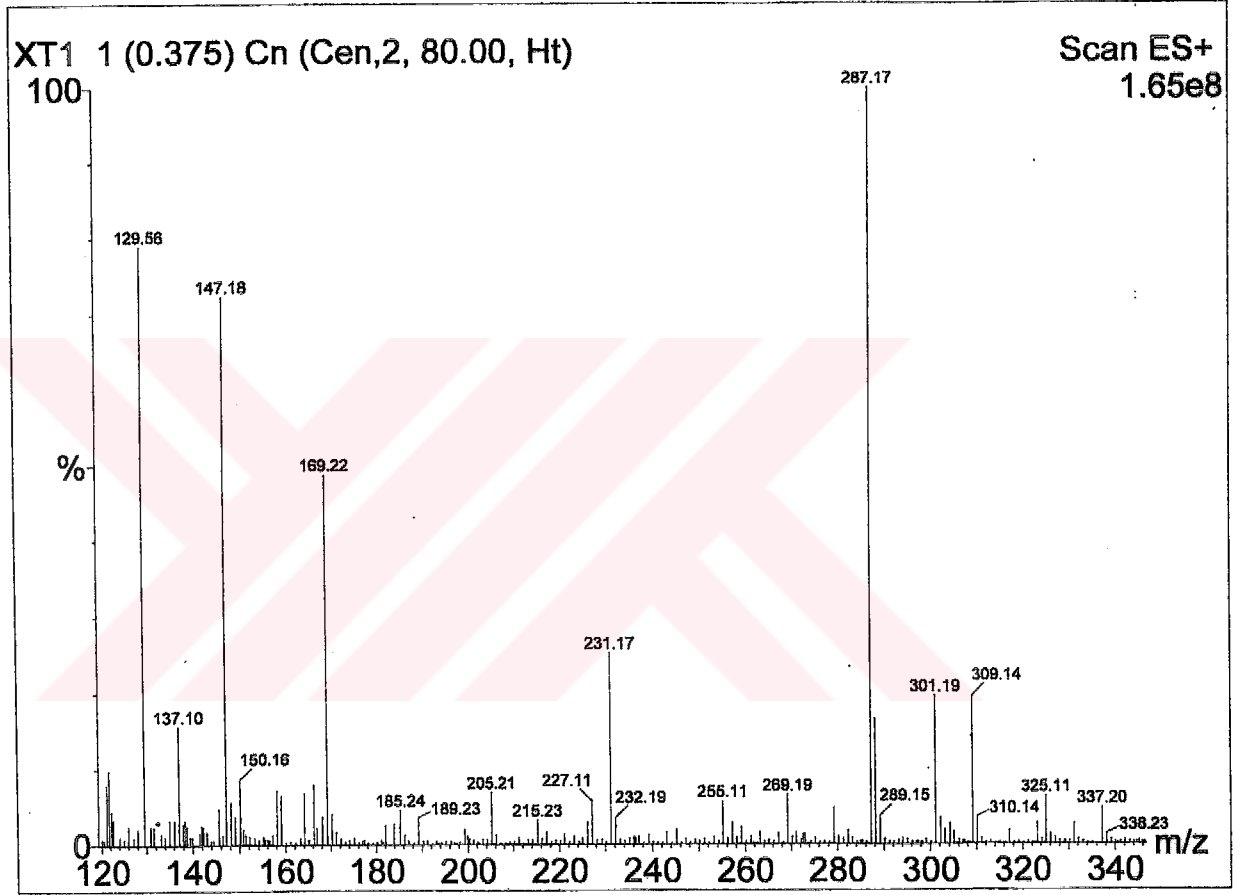
DATA PROCESSING

FF size 32768

Total time 0 min, 25 sec



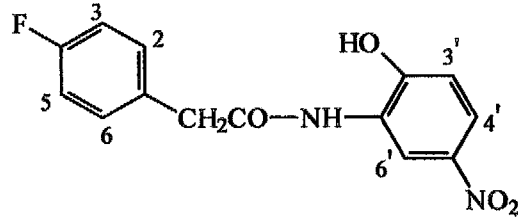
Spektrum 3.19. A₁₃ Nolu Bileşiğin NMR spektrumu



Spektrum 3.20.

A₁₃ Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu

3.1.14. 4-Floro-N-(2'-hidroksi-5'-nitrofenil)benzenasetamid (A₁₄)



Metod 2.2.1.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,544 g) *p*-florofenil asetik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-4-nitrofenol ve 0,01 mol (0,850 g) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %49 verimle 0,980 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 250-255 °C

R_f : 0,42 (S₁)

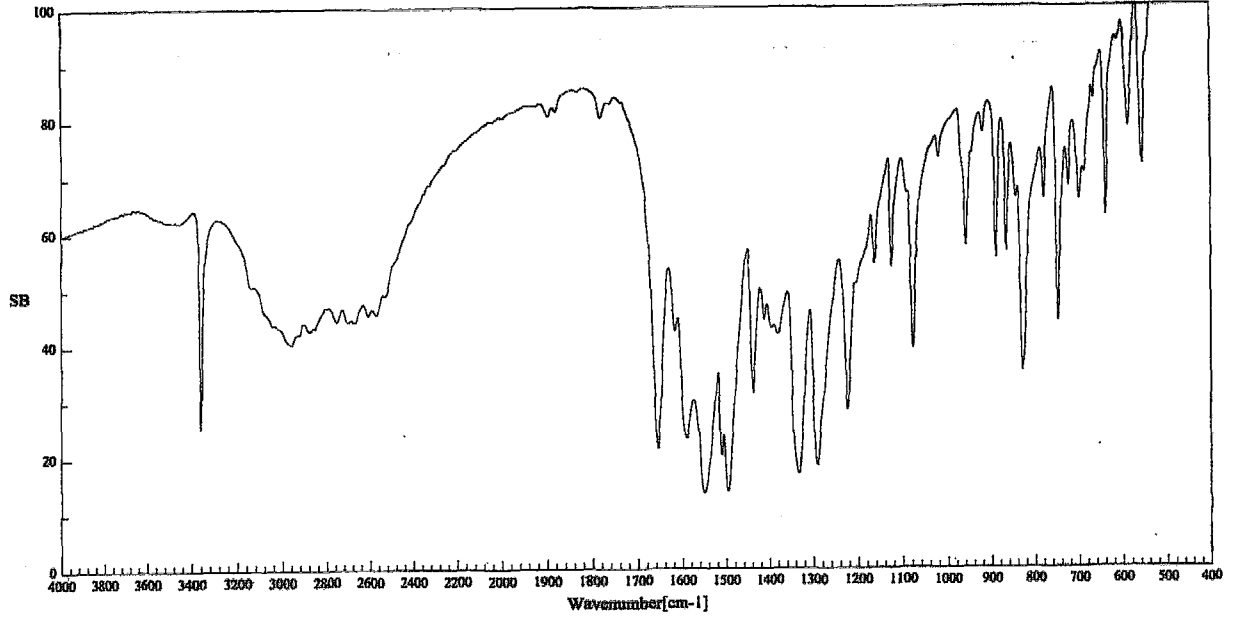
IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3359: N-H (CONH) gerilim bandı, 2958: CH (CH₂) gerilim bandı; 1655: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1509-1590: C=C (Ar) gerilim bantları, 1549: NO₂ (Ar-NO₂) asimetrik gerilim bandı, 1332: NO₂ (Ar-NO₂) simetrik gerilim bandı, 1223 C-F gerilim bandı, 638-957 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları,

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 3,79 (s, 2H, CH₂ protonları); 7,01 (d, 1H, 3' konumundaki proton)(J_{3',4'}: 8,8 Hz); 7,12-7,17 (m, 2H, 3, 5 konumlarındaki protonlar); 7,35-7,39 (m, 2H, 2, 6 konumlarındaki protonlar); 7,88 (dd, 1H, 4' konumundaki proton) (J_{4',3'}: 8,8 Hz, J_{4',6'}: 2,8 Hz); 9,65 (s, 1H, Ar-OH protonu); 11,68 (s, 1H, NH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); Mass'da iyonlaşmadı.

Elementel Analiz;

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan :	57,93	3,82	9,65
Bulunan :	57,69	3,692	9,628



Spektrum 3.21. A₁₄ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

mt2_18Feb2005

Archive directory: /export/home/vmcc1/vmcc1n/data
Sample directory: mt2_18Feb2005

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: PROTON

Mercury-400SB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

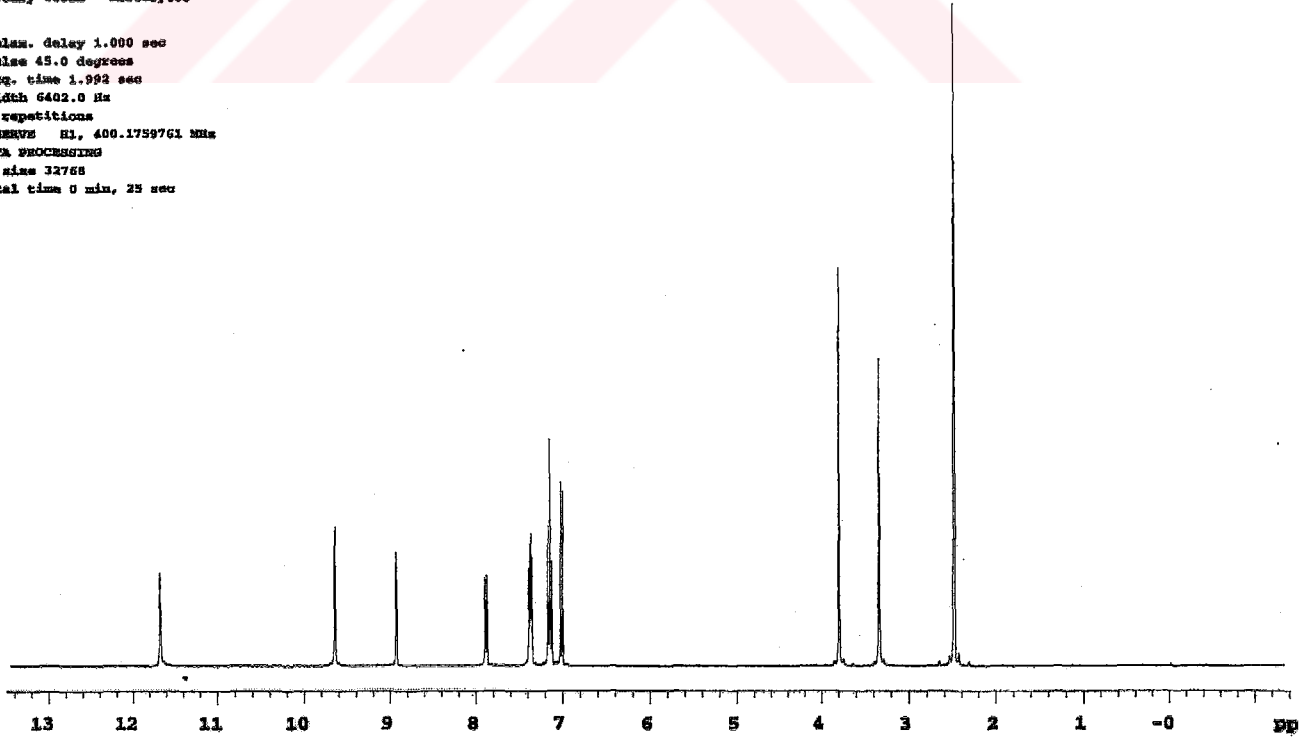
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

DATA PROCESSING

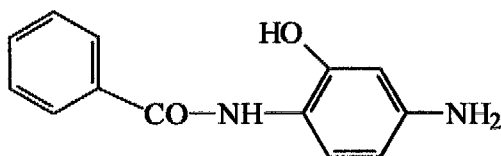
FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.22. A₁₄ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu

3.1.15. N-(2'-Hidroksi-4'-aminofenil)benzamid (A₁₅)

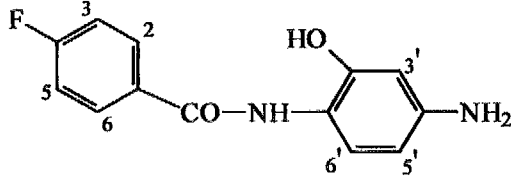


Metod 2.2.1.2.2.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, daha önce sentezlenen 0,002 mol (0,516 g) N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil) benzamid bileşiği (A₂), palladyum-karbon varlığında redüklendi ve etanolden kristallendirildi. %80 verimle 0,360 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 126-131 °C (Lit. E.N.: 130 °C, Agfa ve ark., 1988)

R_f : 0,35 (S₂)

3.1.16. 4-Floro-N-(2'-hidroksi-4'-aminofenil)benzamid (A₁₆)



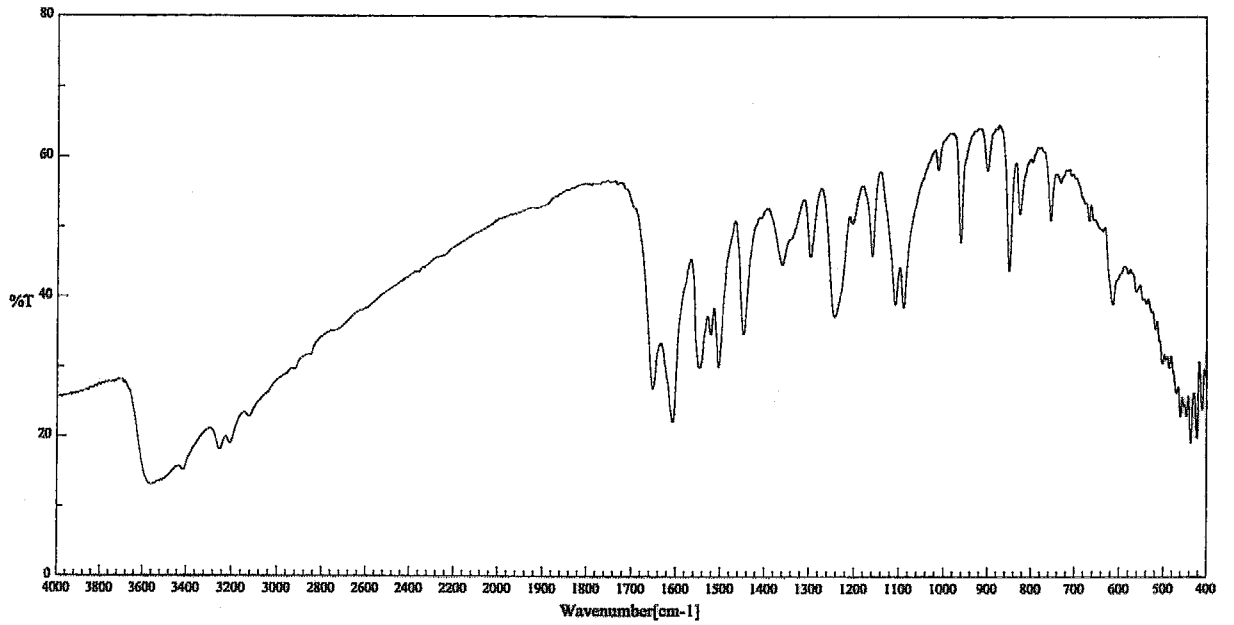
Metod 2.2.1.2.1'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, daha önce sentezlenen 0,002 mol (0,552 g) 4-floro-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil) benzamid bileşiği (A₃), nikel klorür ve çinko varlığında redüklendi ve metanolden kristallendirildi. %91 verimle 0,450 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 215-220 °C (Lit. E.N.: 84-86 °C, Lau ve ark., 1973; Patent No: US 3864366)

R_f : 0,38 (S₂)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3565: O-H (Ar-OH) gerilim bandı; 3252: N-H (NH₂ dublet) gerilim bandı, 1647: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1547: C=C (Ar) gerilim bandı, 1160: C-F gerilim bandı; 616-962 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 4,96 (s, 2H, NH₂ protonu); 6,02 (d, 1H, 5' konumundaki proton)(J_{5',6'}: 7,2 Hz); 6,13 (s, 1H, 3' konumundaki proton); 7,01 (d, 1H, 6' konumundaki proton)(J_{6',5'}: 8,0 Hz); 7,27-7,98 (m, 4H, 2, 3, 5, 6 konumlarındaki protonlar); 9,15 (s, 1H, Ar-OH protonu); 9,42 (s, 1H, NH protonu)



Spektrum 3.23.

A₁₆ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

KT3R_29Jun2005

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: KT3R_29Jun2005
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-400HS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

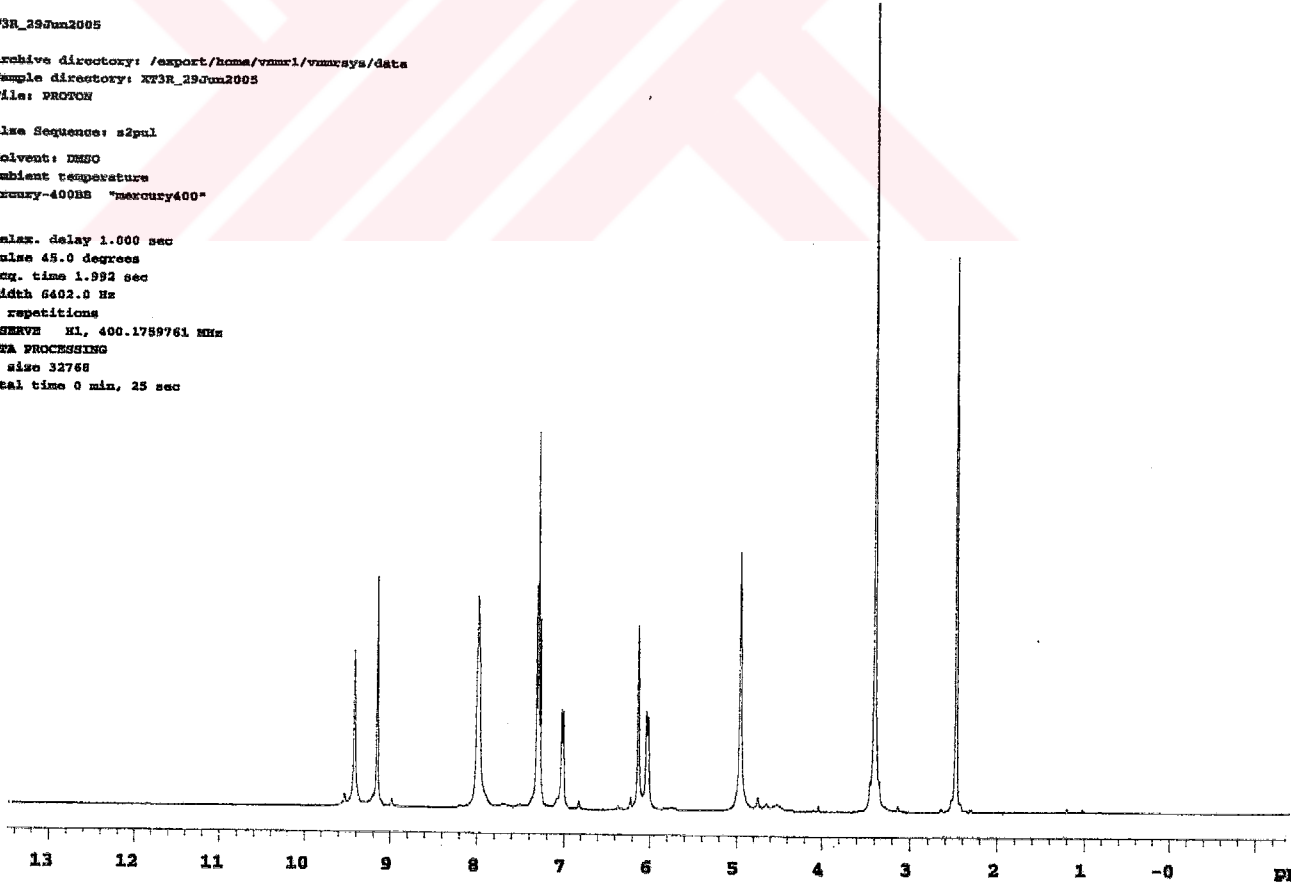
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

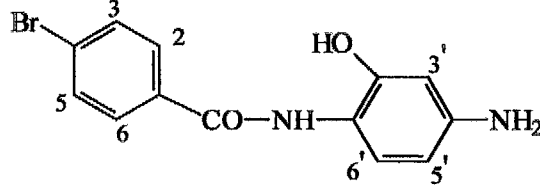
Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.24.

A₁₆ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu

3.1.17. 4-Bromo-N-(2'-hidroksi-4'-aminofenil)benzamid (A₁₇)



Metod 2.2.1.2.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, daha önce sentezlenen 0,002 mol (0,674 g) 4-bromo-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil) benzamid bileşiği (A₄), nikel klorür ve çinko varlığında redüklendi ve metanolden kristallendirildi. %33 verimle 0,200 g saf ürün elde edildi.

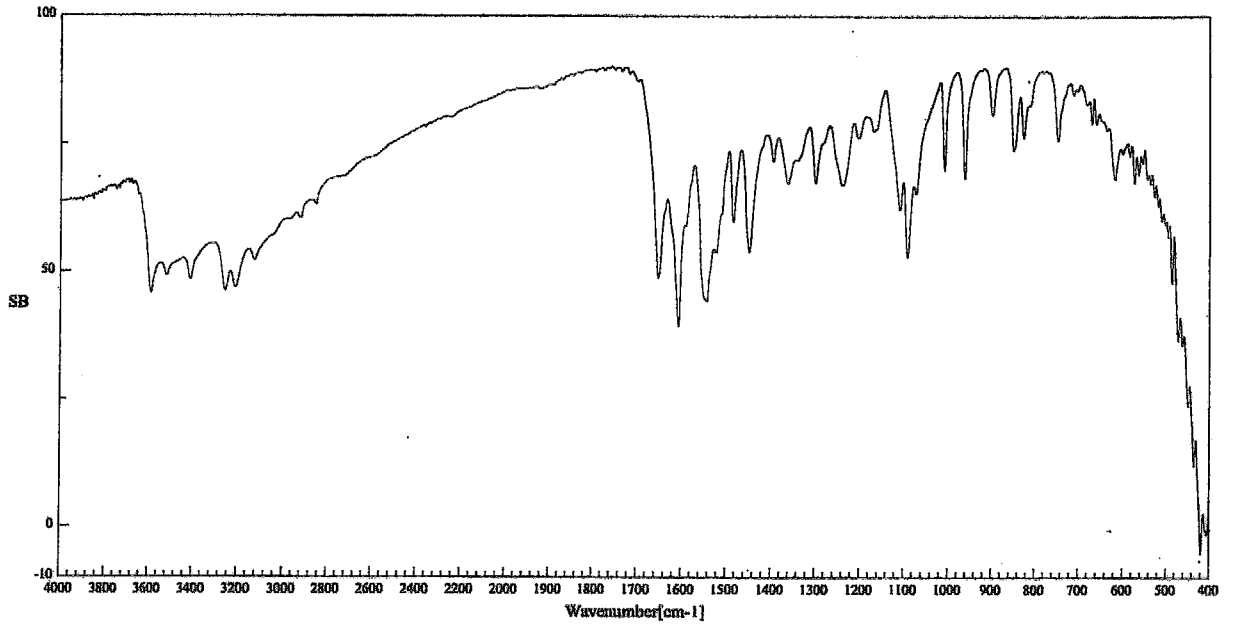
E.N. : 215-220 °C

R_f : 0,37 (S₂)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹ ; 3408: N-H (CONH) gerilim bandı, 3253-3208: NH (Ar-NH₂) gerilim bandı; 1652: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1542-1607: C=C (Ar) gerilim bantları, 1092 C-Br gerilim bandı, 618-963 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 4,98 (s, 2H, NH₂ protonları); 6,05 (d, 1H, 5' konumundaki proton) (J_{5,6'}: 8,4 Hz); 6,16 (s, 1H, 3' konumundaki proton); 7,06 (d, 1H, 6' konumundaki proton) (J_{6,5'}: 8,4 Hz); 7,71 (d, 2H, 3,5 konumlarındaki protonlar) (J_{3,2}: 8,0 Hz); 7,89 (d, 2H, 2, 6 konumlarındaki protonlar) (J_{2,3}: 8,4 Hz); 9,18 (s, 1H, Ar-OH protonu); 9,48 (s, 1H, NH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 307,05 (M⁺ - %100), 309.05 (M⁺+2)



Spektrum 3.25. A₁₇ Nolu Bileşğin IR Spektrumu

STAR_01Jan2005

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsw/data
Sample directory: STAR_01Jan2005
File: PROTON

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-400SB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

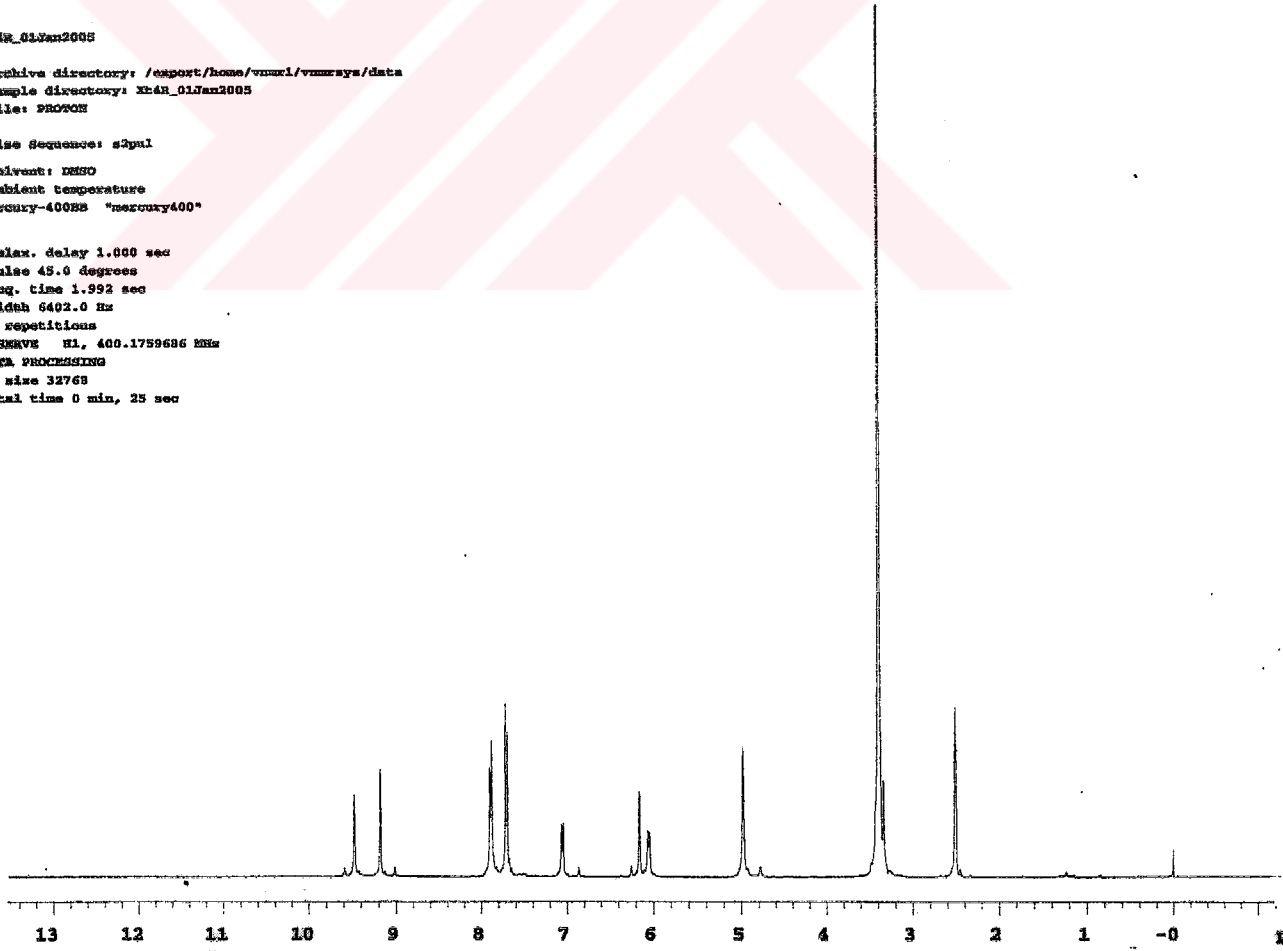
8 repetitions

OBserve H1, 400.1759686 MHz

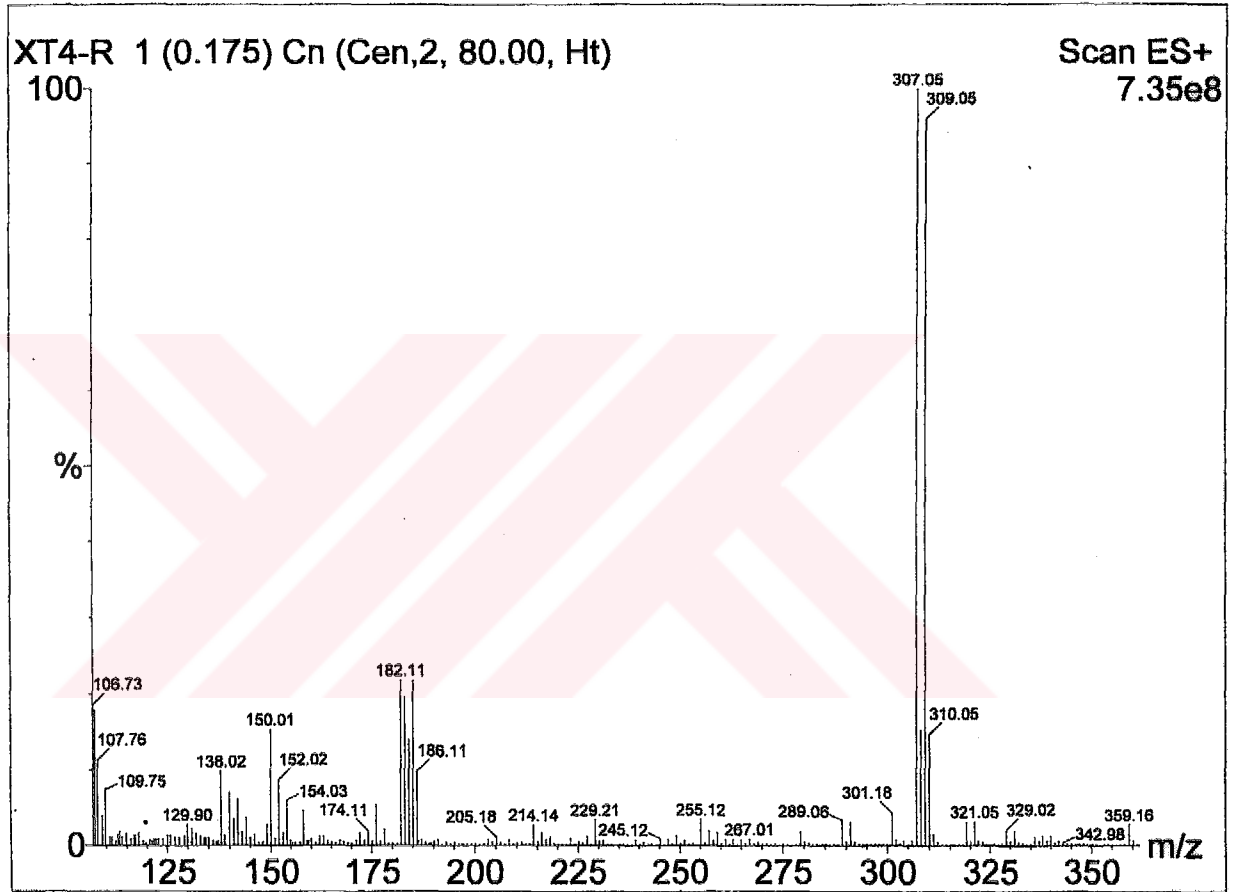
DATA PROCESSING

FF size 32768

Total time 0 min, 25 sec

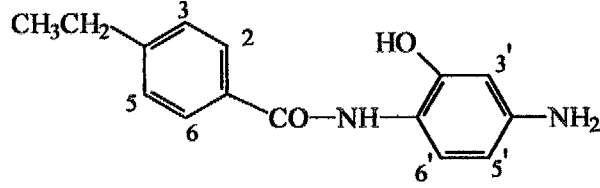


Spektrum 3.26. A₁₇ Nolu Bileşğin NMR spektrumu



Spektrum 3.27. A₁₇ Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu

3.1.18. 4-Etil-N-(2'-hidroksi-4'-aminofenil)benzamid (A₁₈)



Metod 2.2.1.2.2.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, daha önce sentezlenen 0,002 mol (0,572 g) 4-etil-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzamid bileşiği (A₅), palladyum-karbon varlığında redüklendi ve etanolden kristallendirildi. %28 verimle 0,140 g saf ürün elde edildi.

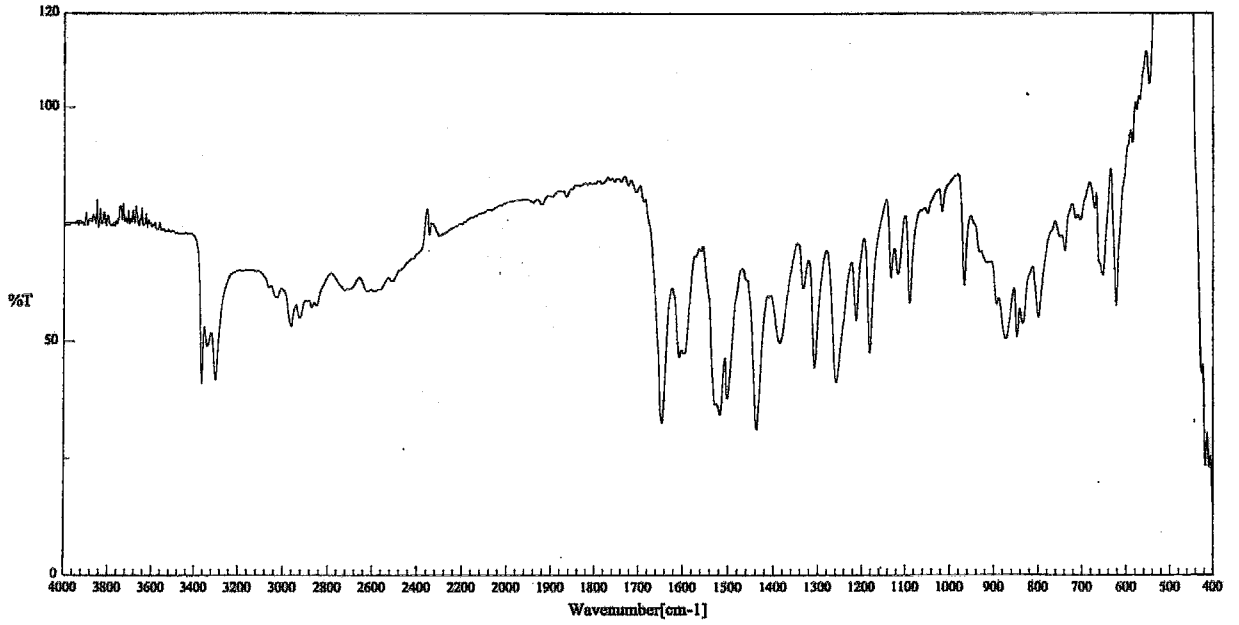
E.N. : 155-160 °C

R_f : 0,36 (S₂)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3366: N-H (CONH) gerilim bandı, 3303: NH (Ar-NH₂ dublet) gerilim bandı; 1646: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1503-1646: C=C (Ar) gerilim bantları, 623-968 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 1,17-1,22: (m, 3H, CH₃ protonları); 2,67: (q, 2H, CH₂ protonları); 6,05 (dd, 1H, 5' konumundaki proton) (J_{5,6}: 8,8 Hz, J_{3,5}: 2,0 Hz); 6,16 (s, 1H, 3' konumundaki proton); 7,19 (d, 1H, 6' konumundaki proton) (J_{6,5}: 8,4 Hz); 7,3 (d, 2H, 3, 5 konumlarındaki protonlar) (J_{3,2}: 8,0 Hz); 7,9 (d, 2H, 2, 6 konumlarındaki protonlar) (J_{2,3}: 8,0 Hz); 9,41 (s, 2H, Ar-OH ve NH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 257.2 (M⁺ - %100)



Spektrum 3.28. A₁₈ Nolu Bileşğin IR Spektrumu

XTSR_01Jan2005-15:11:12

Archive directory: /export/home/vmr1/vmrkaya/data

Sample directory: XTSR_01Jan2005-15:11:12

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: PROTON

Mercury-400SB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

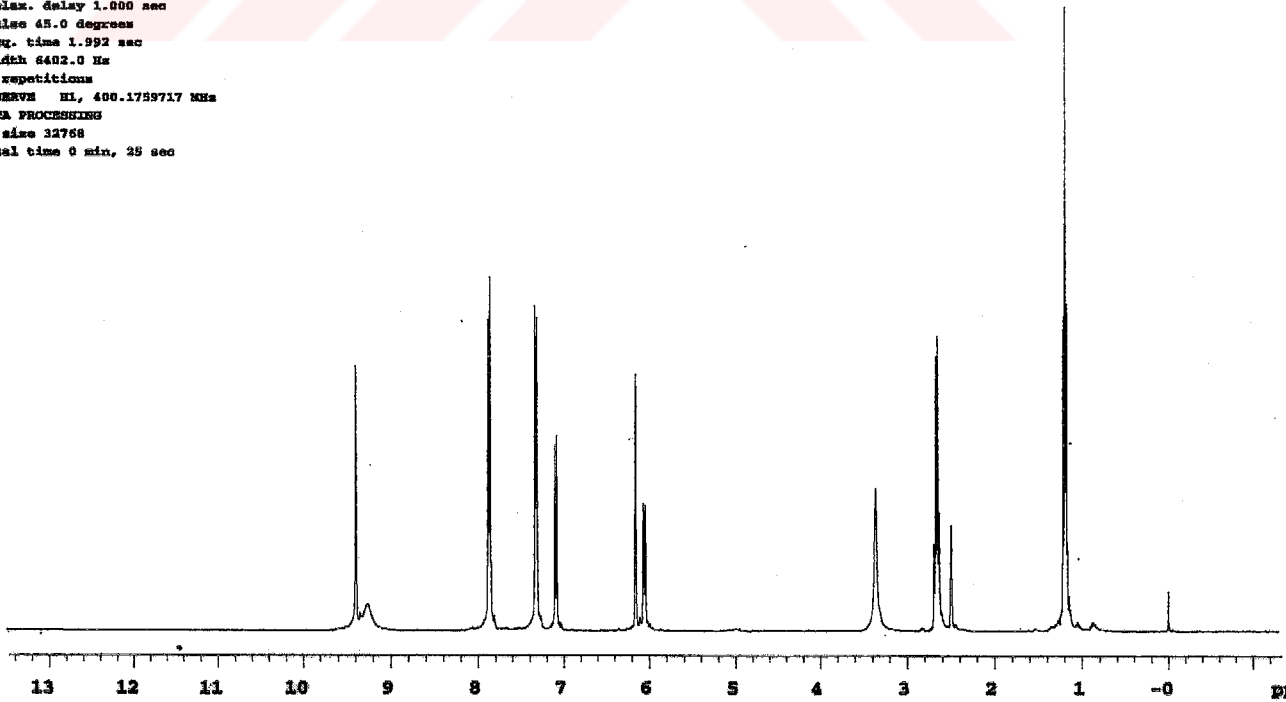
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759717 MHz

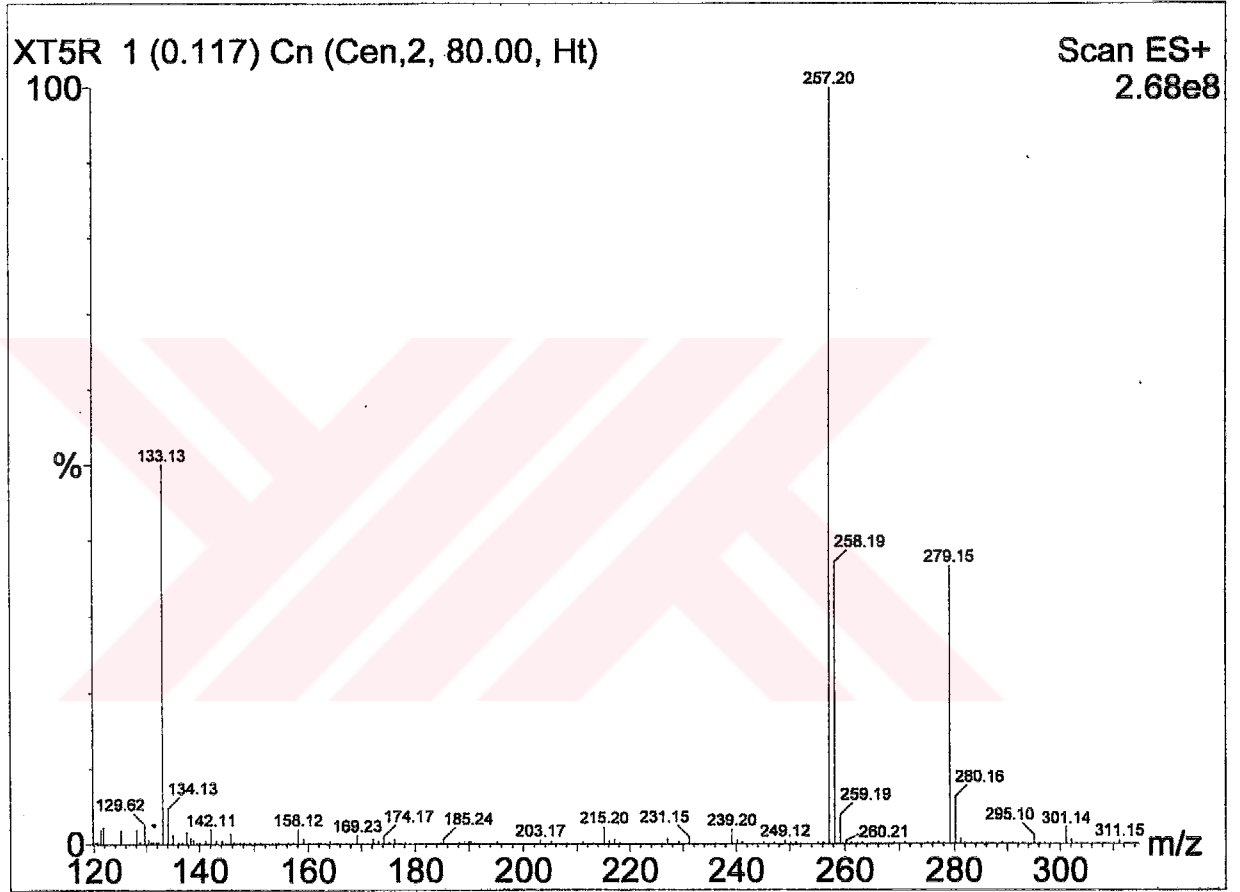
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 35 sec



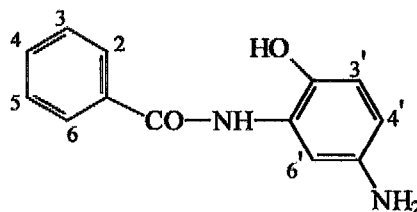
Spektrum 3.29. A₁₈ Nolu Bileşğin NMR spektrumu



Spektrum 3.30.

A₁₈ Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu

3.1.19. N-(2'-Hidroksi-5'-aminofenil)benzamid (A₁₉)



Metod 2.2.1.2.2.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, daha önce sentezlenen 0,002 mol (0,516 g) 4-etil-N-(2'-hidroksi-5'-nitrofenil)benzamid bileşiği (A₆), palladyum-karbon varlığında redüklendi ve etanolden kristallendirildi. %45 verimle 0,205 g saf ürün elde edildi.

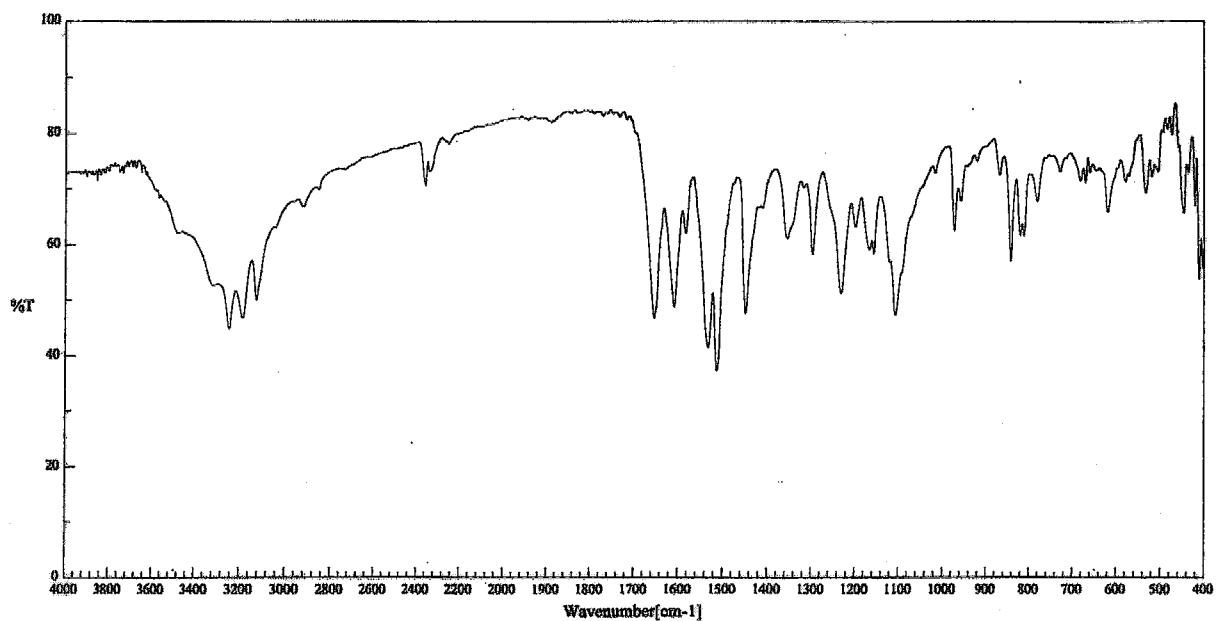
E.N. : 225-230 °C

R_f : 0,38 (S₂)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3245: N-H (CONH) gerilim bandı, 3185-3126: NH (Ar-NH₂-dublet) gerilim bandı; 1653: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1513-1608: C=C (Ar) gerilim bantları, 620-868 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 4,73: (s, 2H, NH₂ protonları); 6,32: (dd, 1H, 4' konumundaki proton) (J_{4',3'}: 8,4 Hz, J_{4',6'}: 2,8 Hz); 6,64 (d, 1H, 3' konumundaki proton) (J_{3',4'}: 8,0 Hz); 7,05 (d, 1H, 6' konumundaki proton) (J_{6',4'}: 2,8 Hz); 7,52-7,98: (m, 5H, fenil protonları); 8,67 (s, 1H, Ar-OH protonu); 9,47 (s, 1H, NH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 229 (M⁺ - %100)



Spektrum 3.31. A₁₉ Nolu Bileşğin IR Spektrumu

XP6R_24Jun2005-15:21:59

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory: XP6R_24Jun2005-15:21:59

File: PHOTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-400MB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

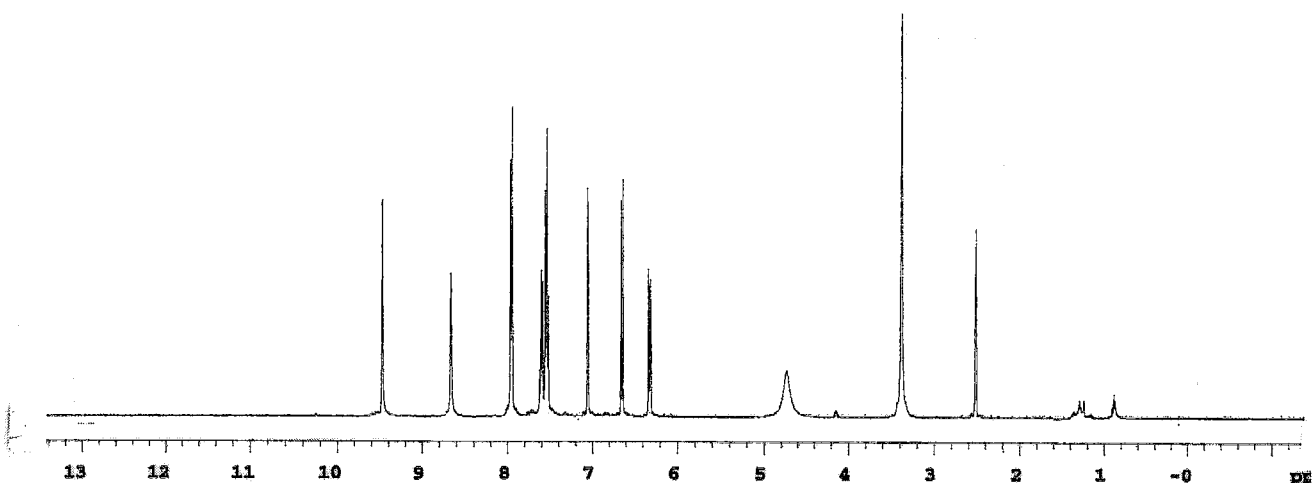
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

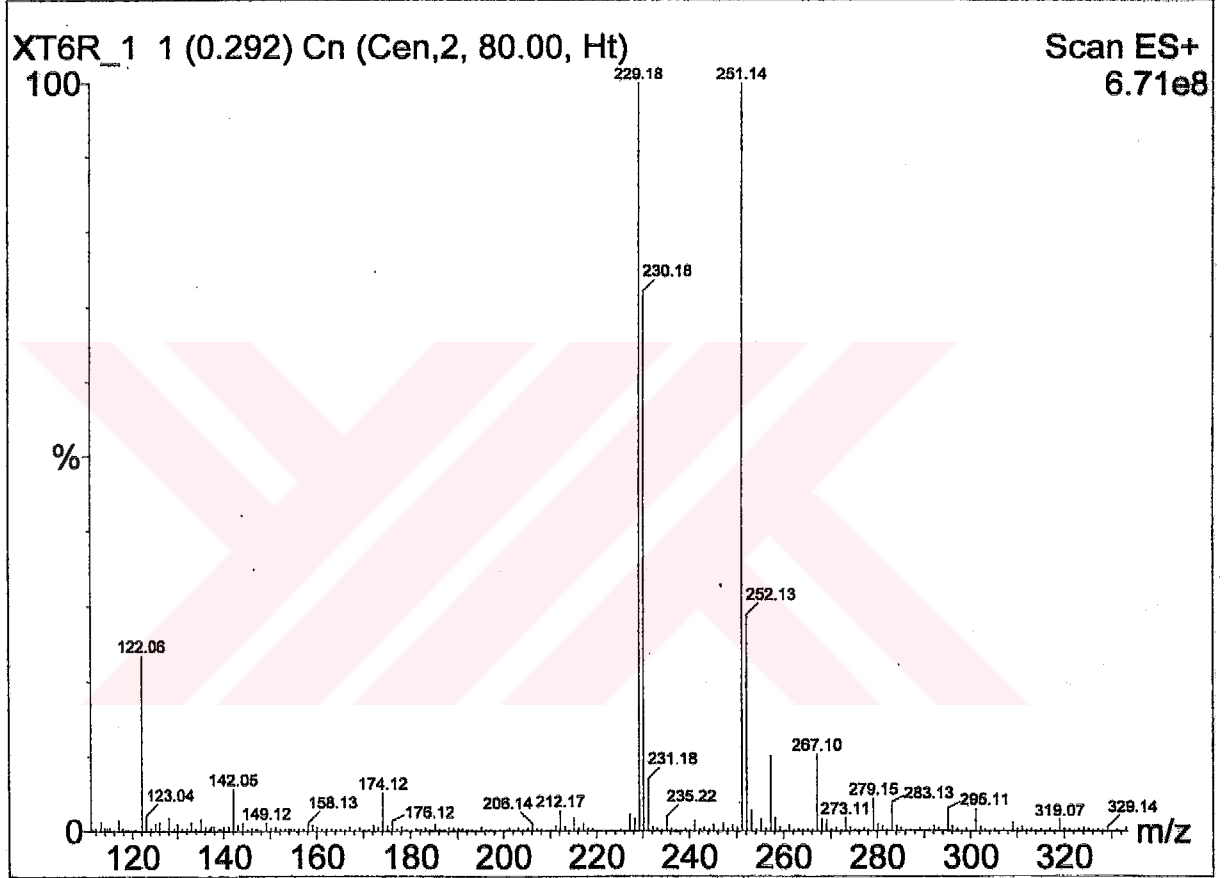
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec

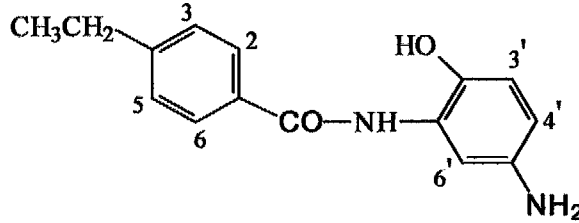


Spektrum 3.32. A₁₉ Nolu Bileşğin NMR spektrumu



Spektrum 3.33. A₁₉ Nolu Bileşigin Kütle Spektrumu

3.1.20. 4-Etil-N-(2'-hidroksi-5'-aminofenil)benzamid (A₂₀)



Metod 2.2.1.2.2.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, daha önce sentezlenen 0,002 mol (0,572 g) 4-etil-N-(2'-hidroksi-5'-nitrofenil)benzamid bileşiği (A₇), palladyum-karbon varlığında redüklendi ve etanolden kristallendirildi. %47 verimle 0,240 g saf ürün elde edildi.

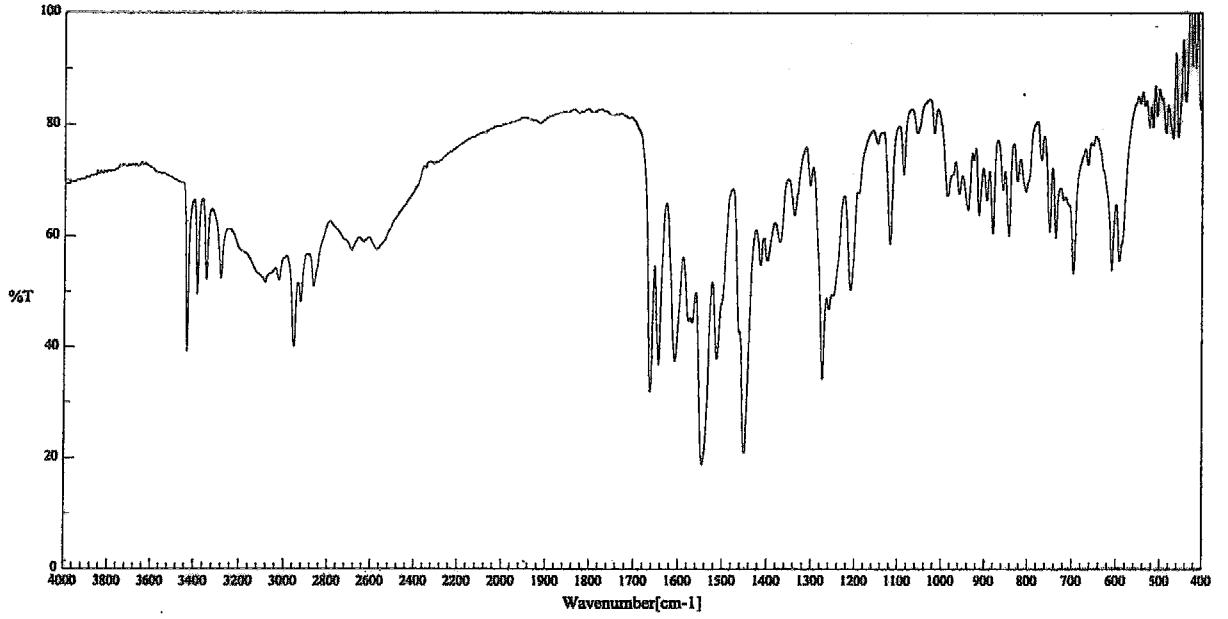
E.N. : 175-180 °C

R_f : 0,36 (S₂)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3431: N-H (CONH) gerilim bandı, 3387-3348: NH (Ar-NH₂-dublet) gerilim bandı; 2958: C-H (CH₃CH₂-) gerilim bandı 1645: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1513-1609: C=C (Ar) gerilim bantları, 611-940 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 1,20 (t, 3H, CH₃ protonları); 2,68 (q, 2H, CH₂ protonları); 4,59 (s, 2H, NH₂ protonları); 6,29 (dd, 1H, 4' konumundaki proton) (J_{4',3'}: 8,4 Hz, J_{4',6'}: 2,4 Hz); 6,63 (d, 1H, 3' konumundaki proton) (J_{3',4'}: 8,4 Hz); 7,03 (d, 1H, 6' konumundaki proton) (J_{6',4'}: 2,8 Hz); 7,36 (d, 2H, 3, 5 konumlarındaki protonlar); 7,87 (d, 2H, 2, 6 konumlarındaki protonlar); 8,63 (s, 1H, Ar-OH protonu); 9,40 (s, 1H, NH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 257,21 (M⁺ %100)



Spektrum 3.34. A₂₀ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

KT6R_29Apr2005-16:40:42

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrnyu/data
Sample directory: KT6R_29Apr2005-16:40:42
File: PHOTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

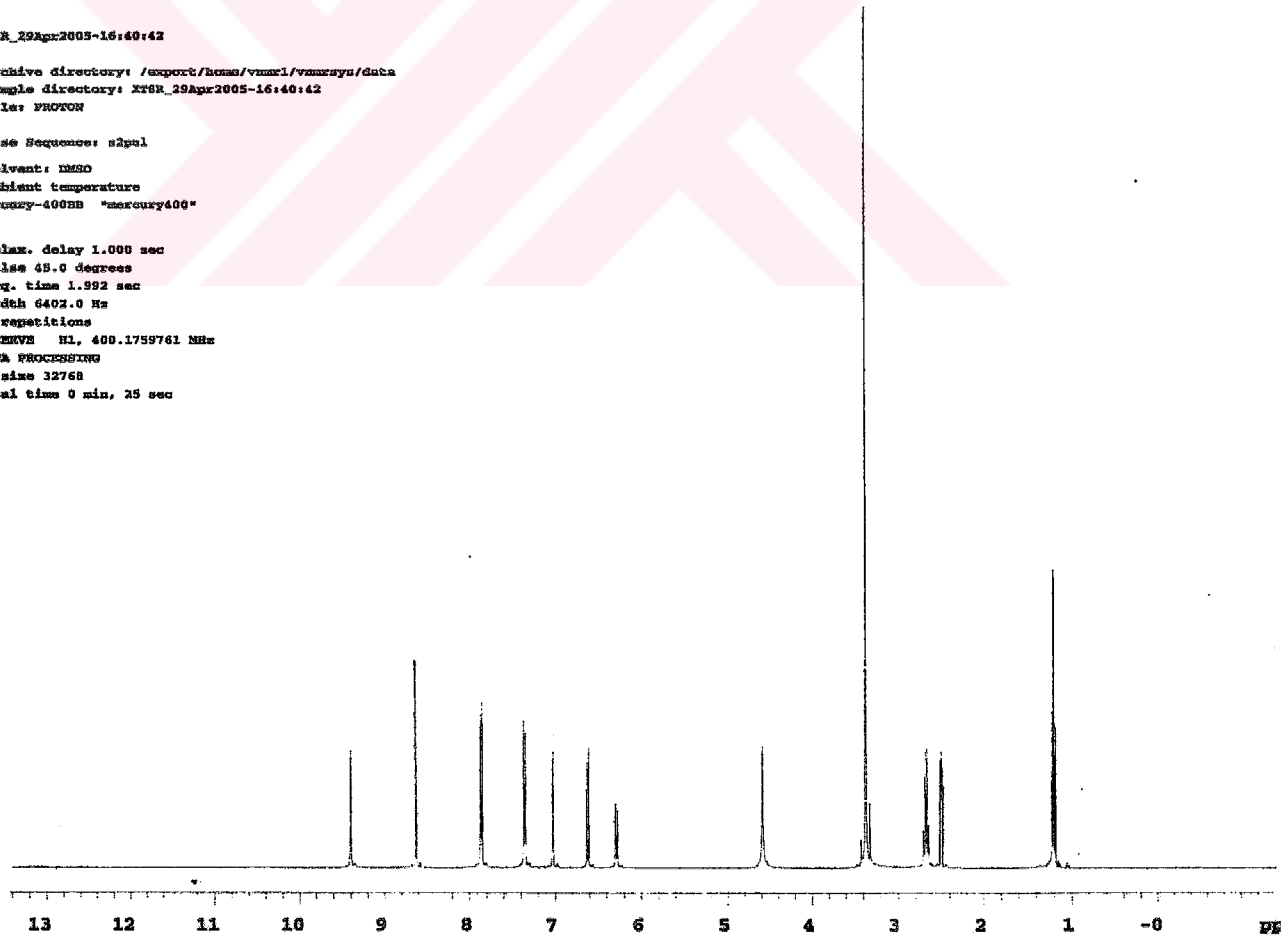
0 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

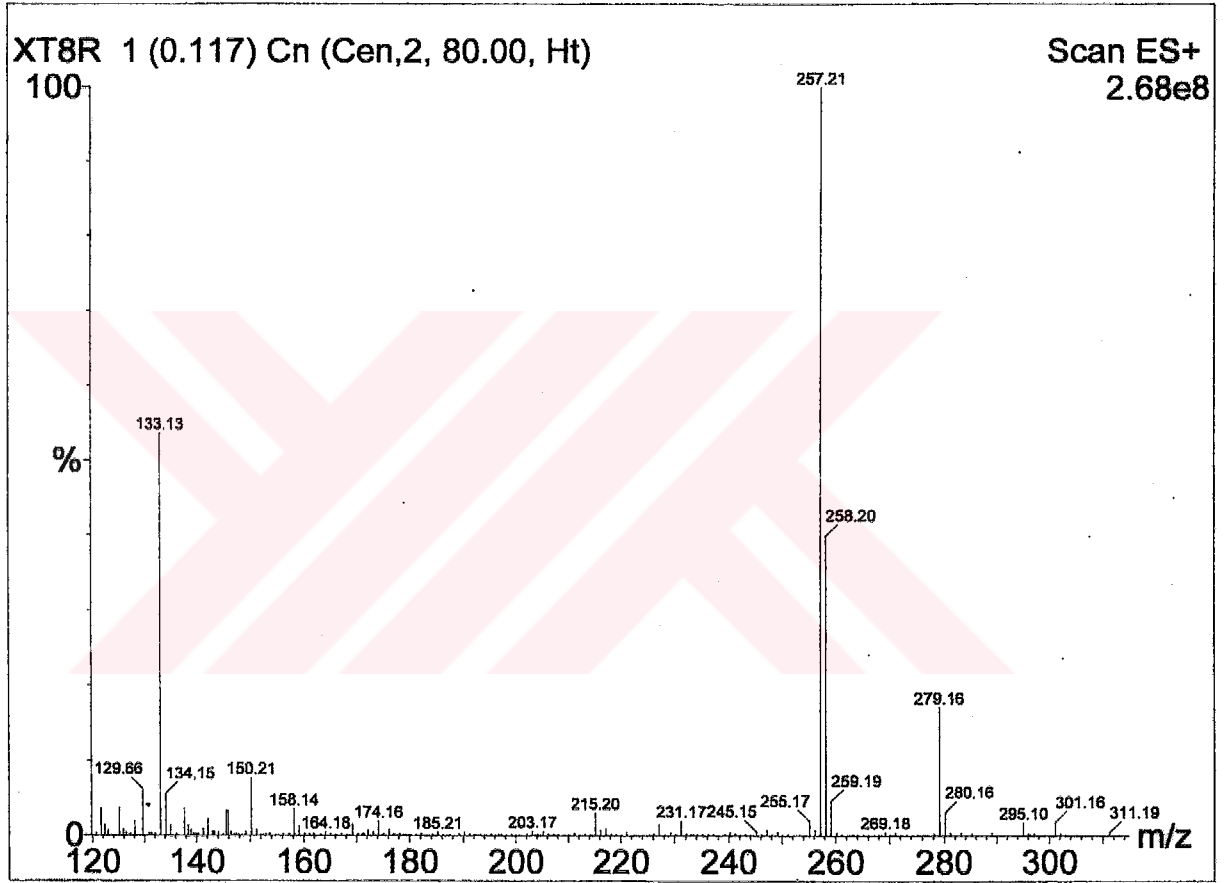
DATA PROCESSING

FF size 32768

Total time 0 min, 25 sec



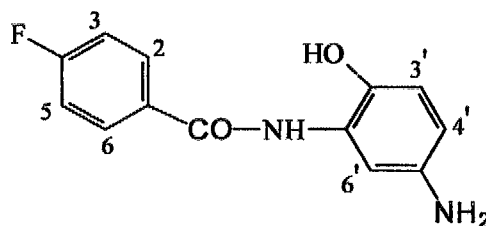
Spektrum 3.35. A₂₀ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu



Spektrum 3.36.

A₂₀ Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu

3.1.21. 4-Floro-N-(2'-hidroksi-5'-aminofenil)benzamid (A₂₁)



Metod 2.2.1.2.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, daha önce sentezlenen 0,002 mol (0,552 g) 4-floro-N-(2'-hidroksi-5'-nitrofenil)benzamid bileşiği (A₈), nikel klorür ve çinko varlığında redüklendi ve metanolden kristallendirildi. %18 verimle 0,088 g saf ürün elde edildi.

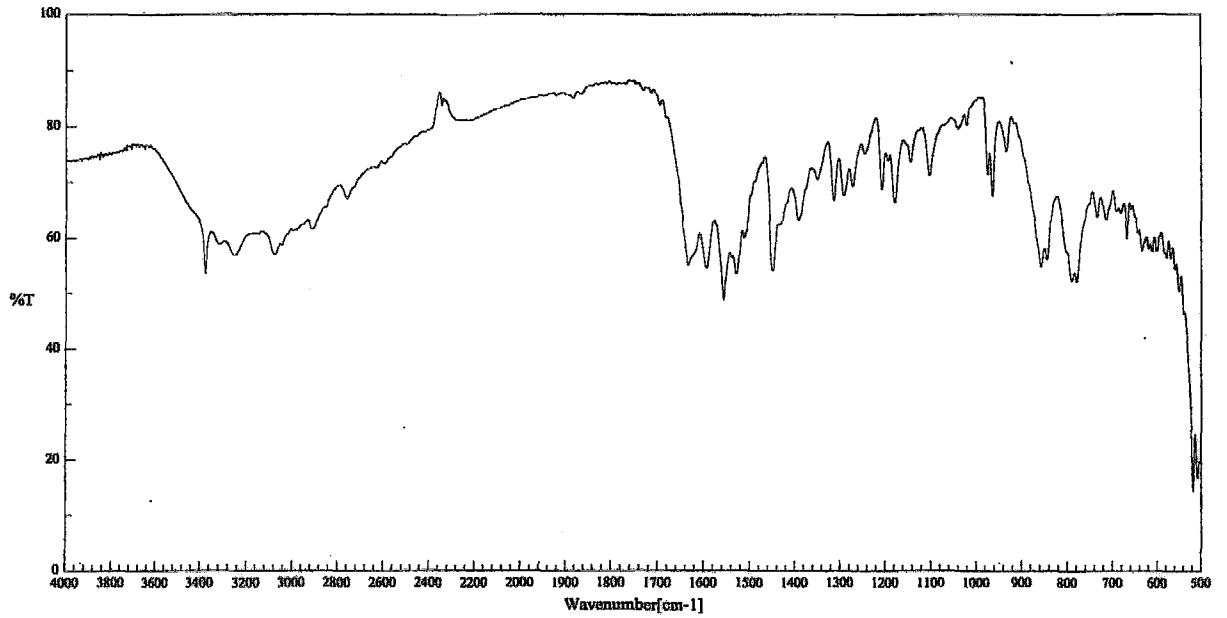
E.N. : 170-175 °C

R_f : 0,35 (S₂)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3378: N-H (CONH) gerilim bandı; 3249: NH (Ar-NH₂-dublet) gerilim bandı; 1634: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1531-1594: C=C (Ar) gerilim bantları, 1181: C-F gerilim bandı, 612-935 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 4,86 (s, 2H, NH₂ protonları); 6,33 (dd, 1H, 4' konumundaki proton) (J_{4',3'}: 8,8 Hz, J_{4',6'}: 2,8 Hz); 6,63 (d, 1H, 3' konumundaki proton) (J_{3',4'}: 8,4 Hz); 6,99 (d, 1H, 6' konumundaki proton) (J_{6',4'}: 2,4 Hz); 7,34 (m, 2H, 3,5 konumlarındaki protonlar); 8,01 (dd, 2H, 2, 6 konumlarındaki protonlar); 8,63 (s, 1H, Ar-OH protonu); 9,47 (s, 1H, NH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 247,16 (M⁺ %100)



Spektrum 3.37. A₂₁ Nolu Bileşğin IR Spektrumu

KT98_03Jun2005

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsws/Data
Sample directory: KT98_03Jun2005
File: PROTON

Pulse Sequence: a2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-400MR "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 48.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

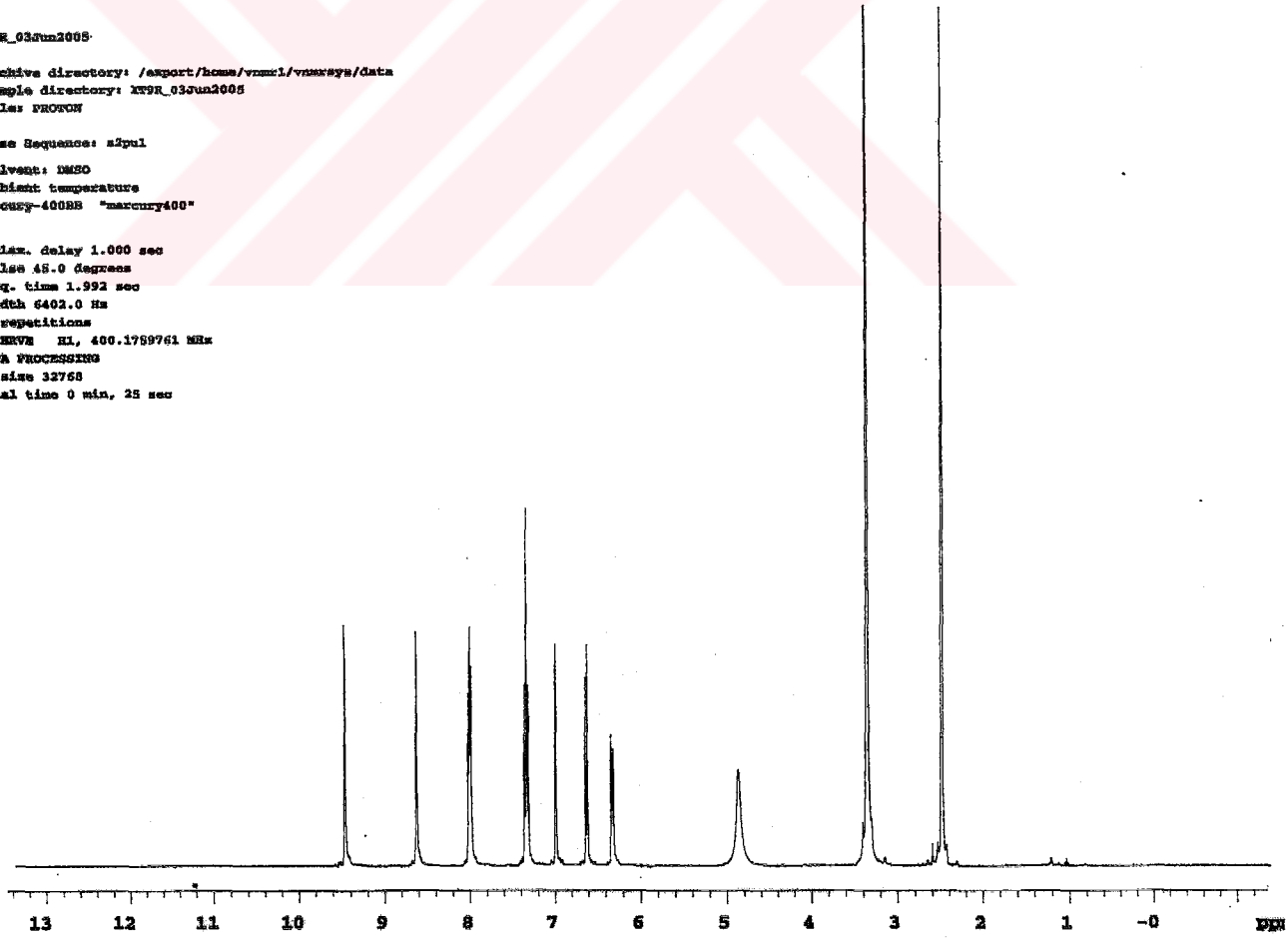
0 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

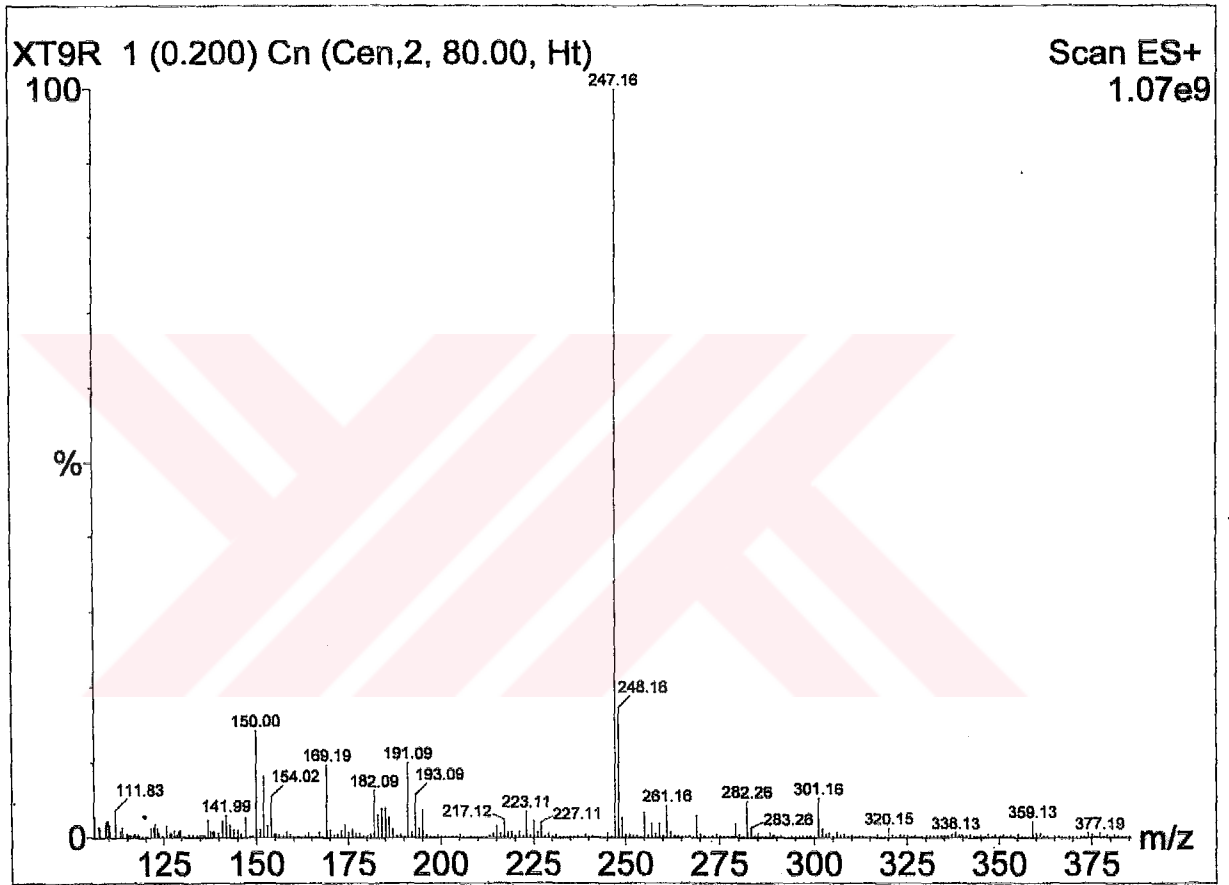
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec

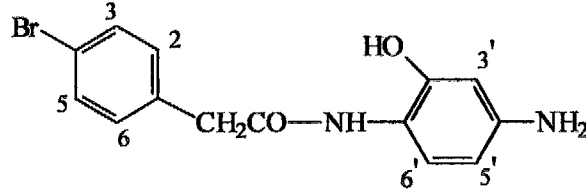


Spektrum 3.38. A₂₁ Nolu Bileşğin NMR spektrumu



Spektrum 3.39. A₂₁ Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu

3.1.22. 4-Bromo-N-(2'-hidroksi-4'-aminofenil)benzenasetamid (A₂₂)



Metod 2.2.1.2.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, daha önce sentezlenen 0,002 mol (0,702 g) 4-bromo-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil) benzenasetamid bileşiği (A₉), nikel klorür ve çinko varlığında redüklendi ve metanolden kristallendirildi. %44 verimle 0,280 g saf ürün elde edildi.

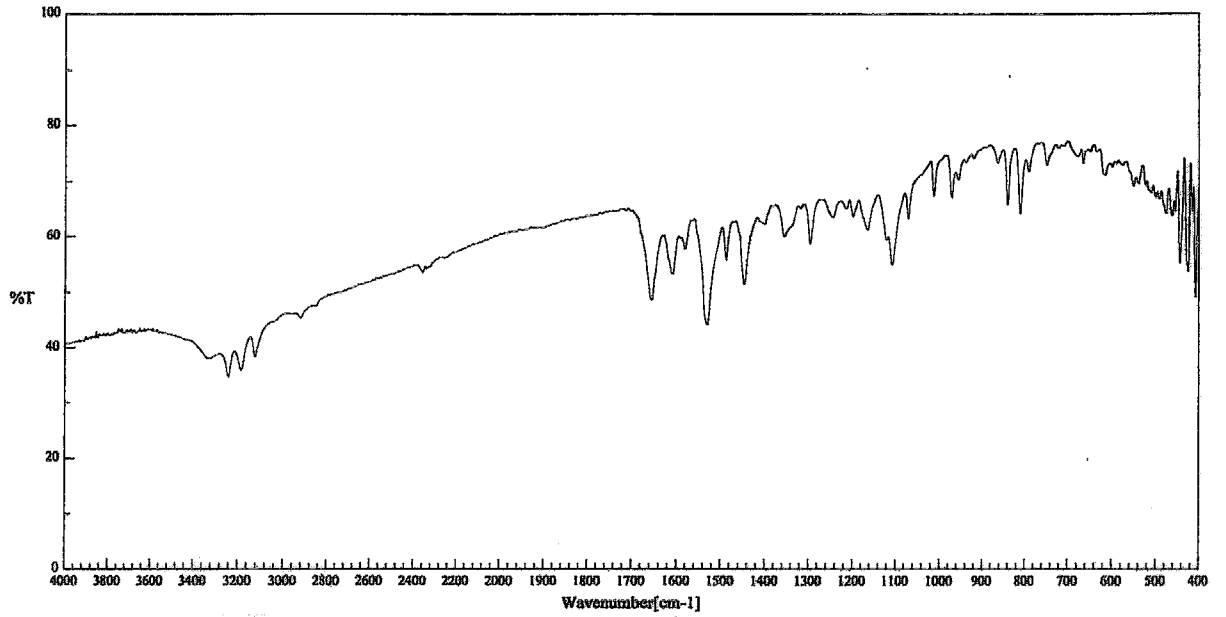
E.N. : 240-245 °C

R_f : 0,33 (S₂)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3243: N-H (CONH) gerilim bandı, 3186-3126: NH (Ar-NH₂) gerilim bandı; 1657: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1532-1610: C=C (Ar) gerilim bantları, 1072: C-Br gerilim bantları, 667-841 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 3,62 (s, 2H, CH₂ protonları); 4,88 (s, 2H, NH₂ protonları); 5,98 (d, 1H, 5' konumundaki proton) (J_{5',6'}: 8,0 Hz); 6,09 (s, 1H, 3' konumundaki proton); 7,1 (d, 1H, 6' konumundaki proton) (J_{6',5'}: 8,4 Hz); 7,28 (dd, 2H, 3, 5 konumlarındaki protonlar) (J_{3,2}: 7,2 Hz, J_{3,5}: 2,0 Hz); 7,51 (d, 2H, 2, 6 konumlarındaki protonlar) (J_{2,3}: 8 Hz, J_{2,6}: 2,0 Hz); 9,24 (s, 1H, Ar-OH protonu); 9,30 (s, 1H, NH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 321,03 (M⁺ - %100), 323.03 (M⁺+2)



Spektrum 3.40. A₂₂ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

X10R_01May2005

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: X10R_01May2005

File: PROTON

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-400EH "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

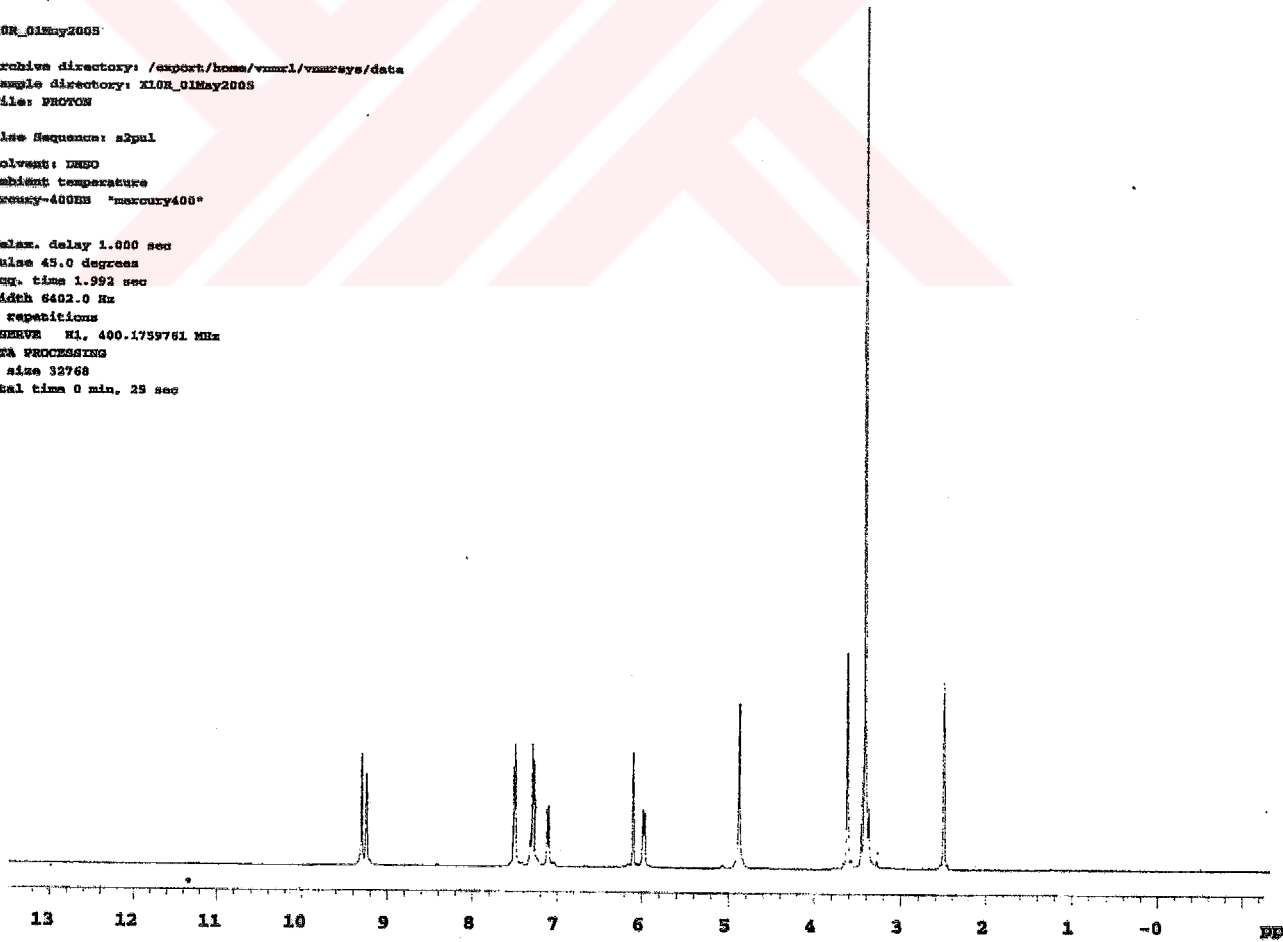
3 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

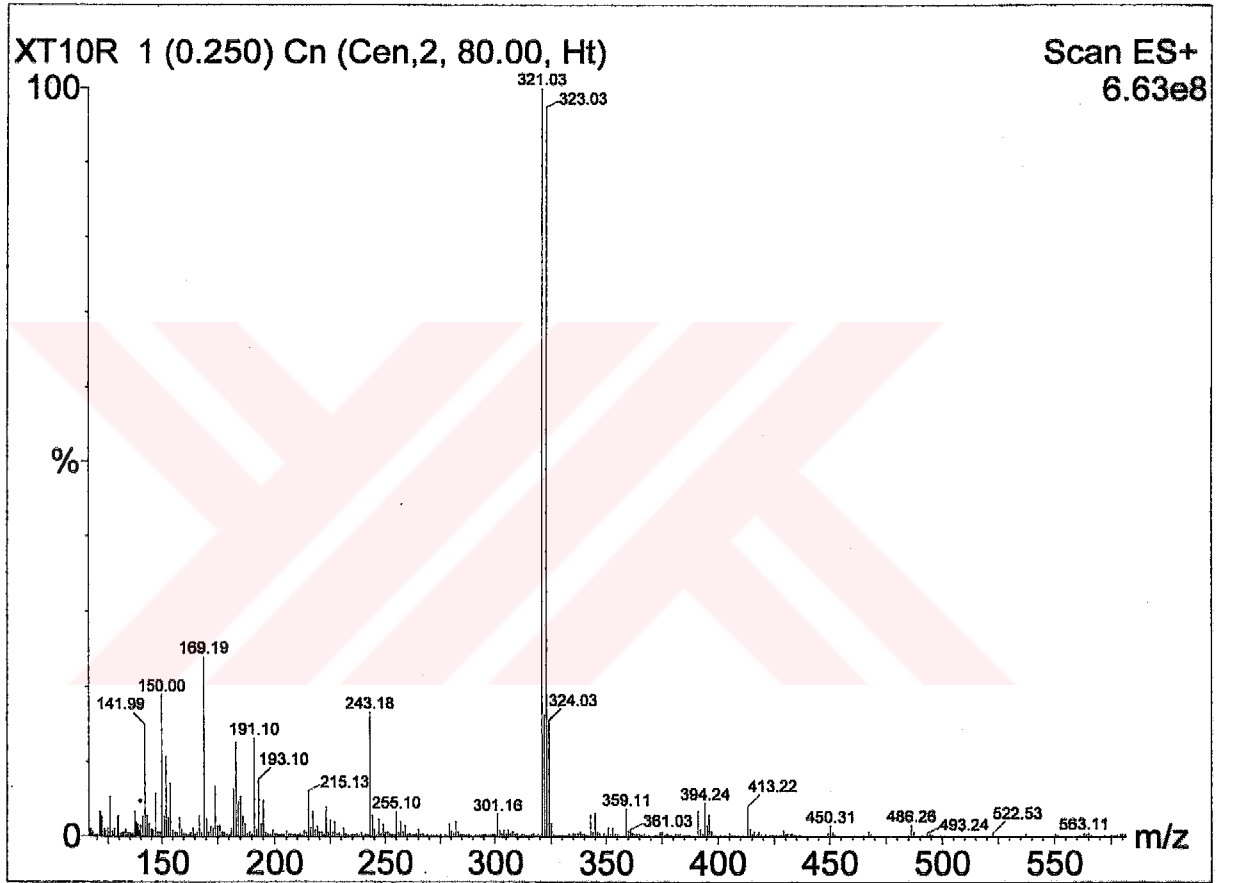
DATA PROCESSING

FW size 32768

Total time 0 min, 23 sec

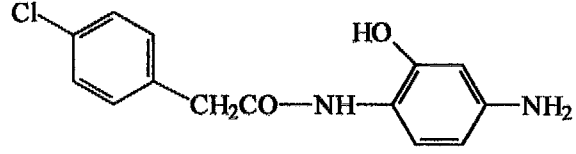


Spektrum 3.41. A₂₂ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu



Spektrum 3.42. A₂₂ Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu

3.1.23. 4-Kloro-N-(2'-hidroksi-4'-aminofenil)benzenasetamid (A₂₃)

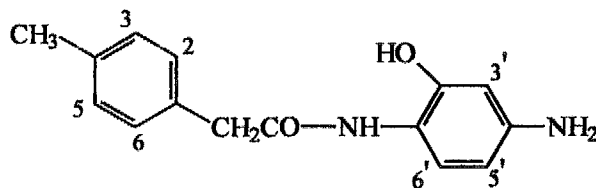


Metod 2.2.1.2.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, daha önce sentezlenen 0,002 mol (0,613 g) 4-kloro-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil) benzenasetamid bileşiği (A₁₀), nikel klorür ve çinko varlığında redüklendi ve metanolden kristallendirildi. %60 verimle 0,330 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 135-140 °C (Lit. E.N.: 155-157 °C, Arakawa ve ark., 1997)

R_f : 0,32 (S₂)

3.1.24. 4-Metil-N-(2'-hidroksi-4'-aminofenil)benzenasetmid (A₂₄)



Metod 2.2.1.2.2.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, daha önce sentezlenen 0,001 mol (0,286 g) 4-metil-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzenasetamid bileşiği (A₁₁), palladyum-karbon varlığında redüklendi ve etanolden kristallendirildi. %22 verimle 0,060 g saf ürün elde edildi.

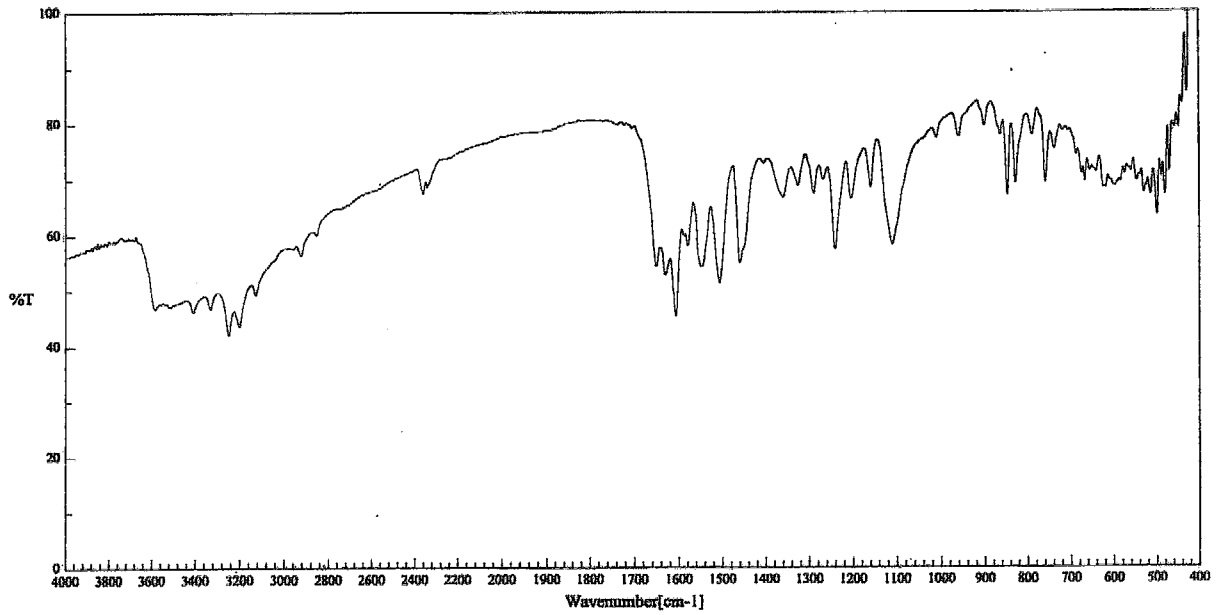
E.N. : 240-245 °C

R_f : 0,40 (S₂)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3409: N-H (CONH) gerilim bandı, 3249: NH (Ar-NH₂ dublet) gerilim bandı; 1651: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1507-1607: C=C (Ar) gerilim bantları, 619-962 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 2,25 (s, 3H, CH₃ protonları); 3,55 (s, 2H, CH₂ protonları); 4,83 (s, 2H, NH₂ protonları); 5,95 (dd, 1H, 5' konumundaki proton) (J_{5',6'}: 8,8 Hz, J_{5',3'}: 2,4 Hz); 6,05 (d, 1H, 3' konumundaki proton) (J_{3',5'}: 2,4 Hz); 7,06-7,19 (m, 5H, 2, 3, 5, 6, 6' konumlarındaki protonlar); 9,17 (s, 1H, Ar-OH protonu); 9,28 (s, 1H, NH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 257,20 (M⁺ %100)



Spektrum 3.43. A₂₄ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

xtlir_18Feb2005-19:02:20

Archive directory: /export/home/vmm1/vmmcage/data
Sample directory: xtlir_18Feb2005-19:02:20

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: PROTON

Mercury-400NS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

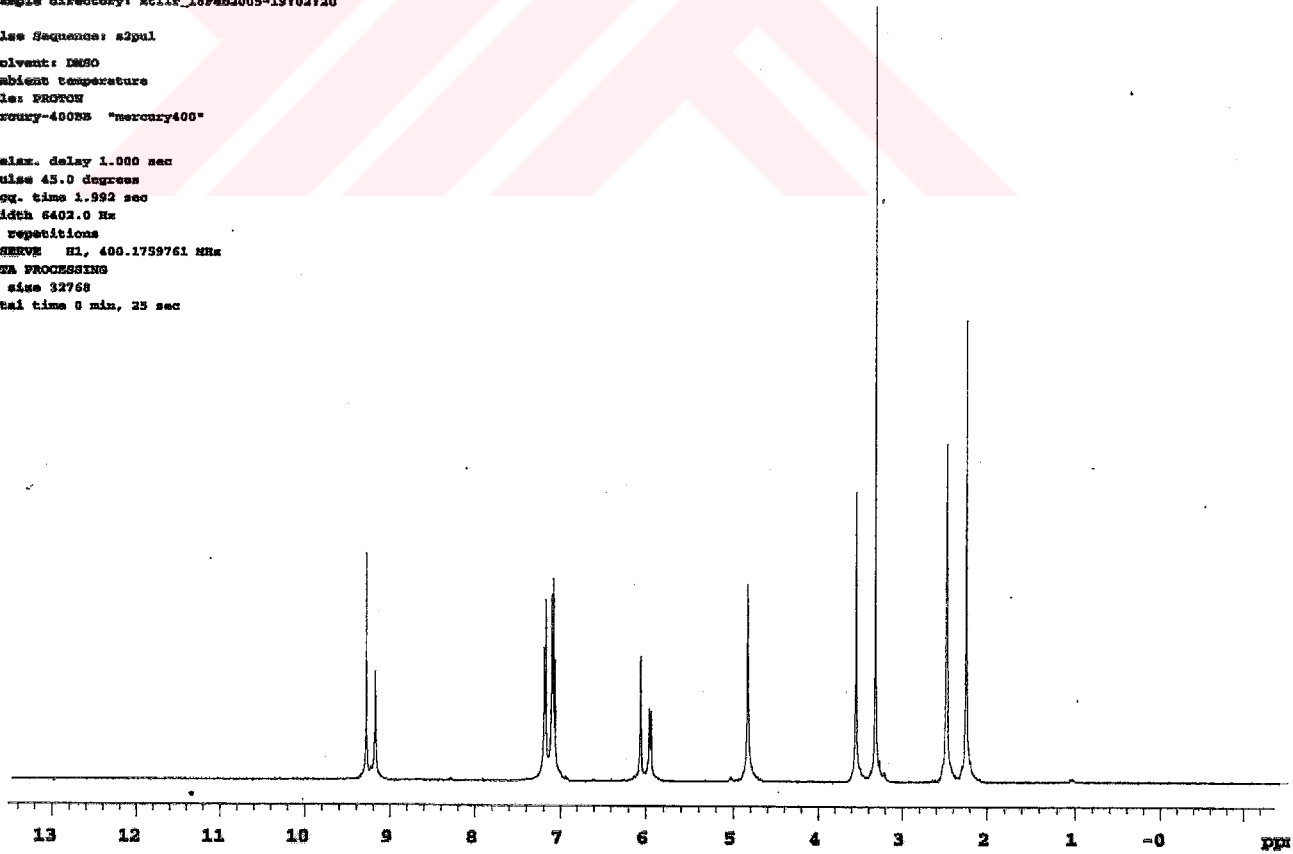
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

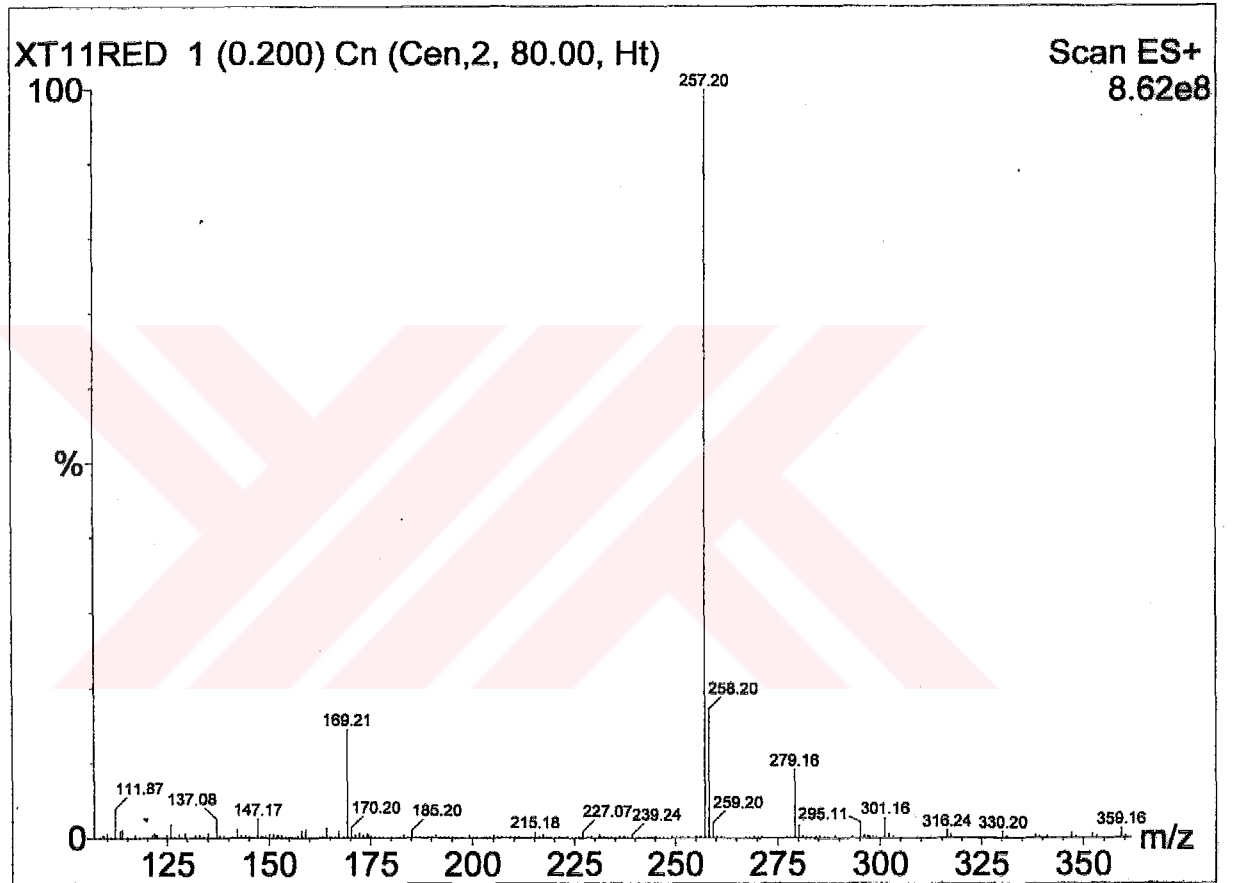
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec

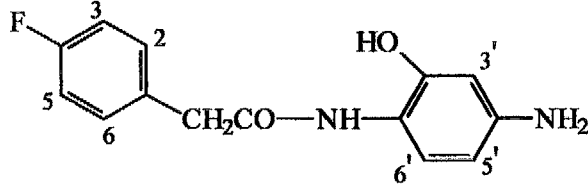


Spektrum 3.44. A₂₄ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu



Spektrum 3.45. A₂₄ Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu

3.1.25. 4-Floro-N-(2'-hidroksi-4'-aminofenil)benzenasetamid (A₂₅)



Metod 2.2.1.2.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, daha önce sentezlenen 0,002 mol (0,580 g) 4-floro-N-(2'-hidroksi-4'-nitrofenil)benzenasetamid bileşiği (A₁₂), nikel klorür ve çinko varlığında redüklendi ve metanolden kristallendirildi. %40 verimle 0,210 g saf ürün elde edildi.

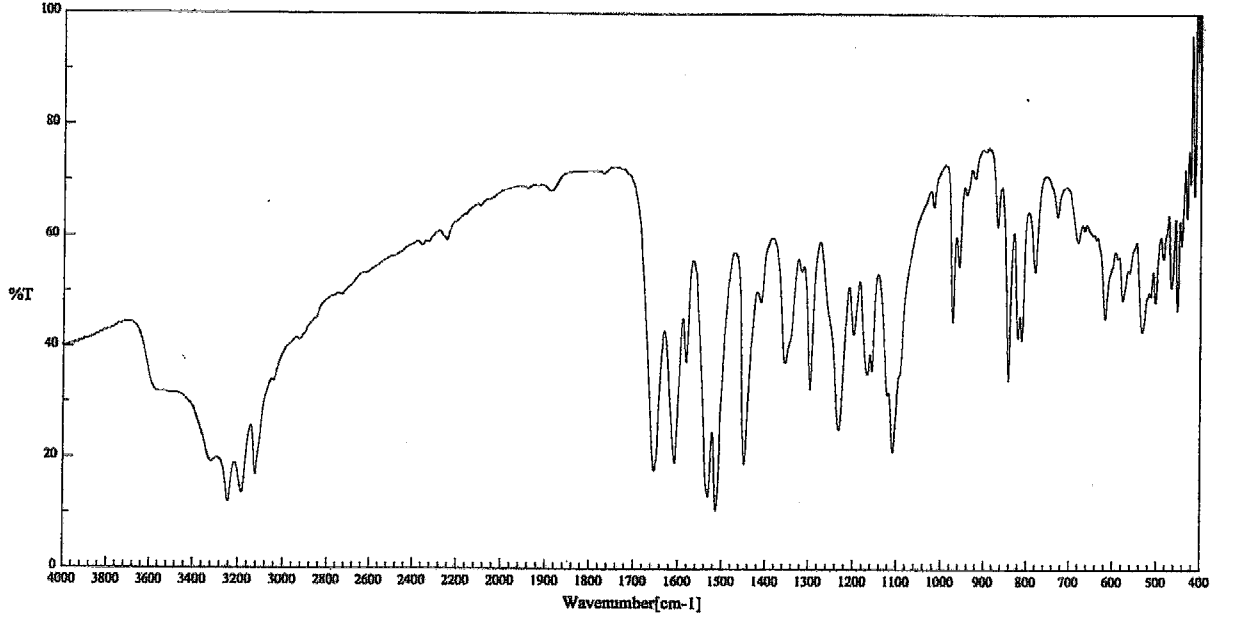
E.N. : 210-215 °C

R_f : 0,32 (S₂)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3244: N-H (CONH) gerilim bandı, 3185-3126: NH (Ar-NH₂) gerilim bantları; 1653: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1513-1608: C=C (Ar) gerilim bantları, 1233: C-F gerilim bantları, 619-958 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 3,62 (s, 2H, CH₂ protonları); 4,88 (s, 2H, NH₂ protonları); 5,98 (dd, 1H, 5' konumundaki proton) (J_{5',6'}: 8,4 Hz, J_{5',3'}: 2,4 Hz); 6,01 (d, 1H, 3' konumundaki proton) (J_{3',5'}: 2,4 Hz); 7,10-7,17 (m, 3H, 3, 5, 6' konumlarındaki protonlar); 7,33-7,38 (m, 2H, 2, 6 konumlarındaki protonlar); 9,23 (s, 1H, Ar-OH protonu); 9,31 (s, 1H, NH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 261,18 (M⁺ - %100)



Spektrum 3.46. A₂₅ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

xt12r_21Feb2005

Archive directory: /export/home/vnmrl/vnmrwa/data
Sample directory: xt12r_21Feb2005

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: PROTON

Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.392 sec

Width 5402.0 Hz

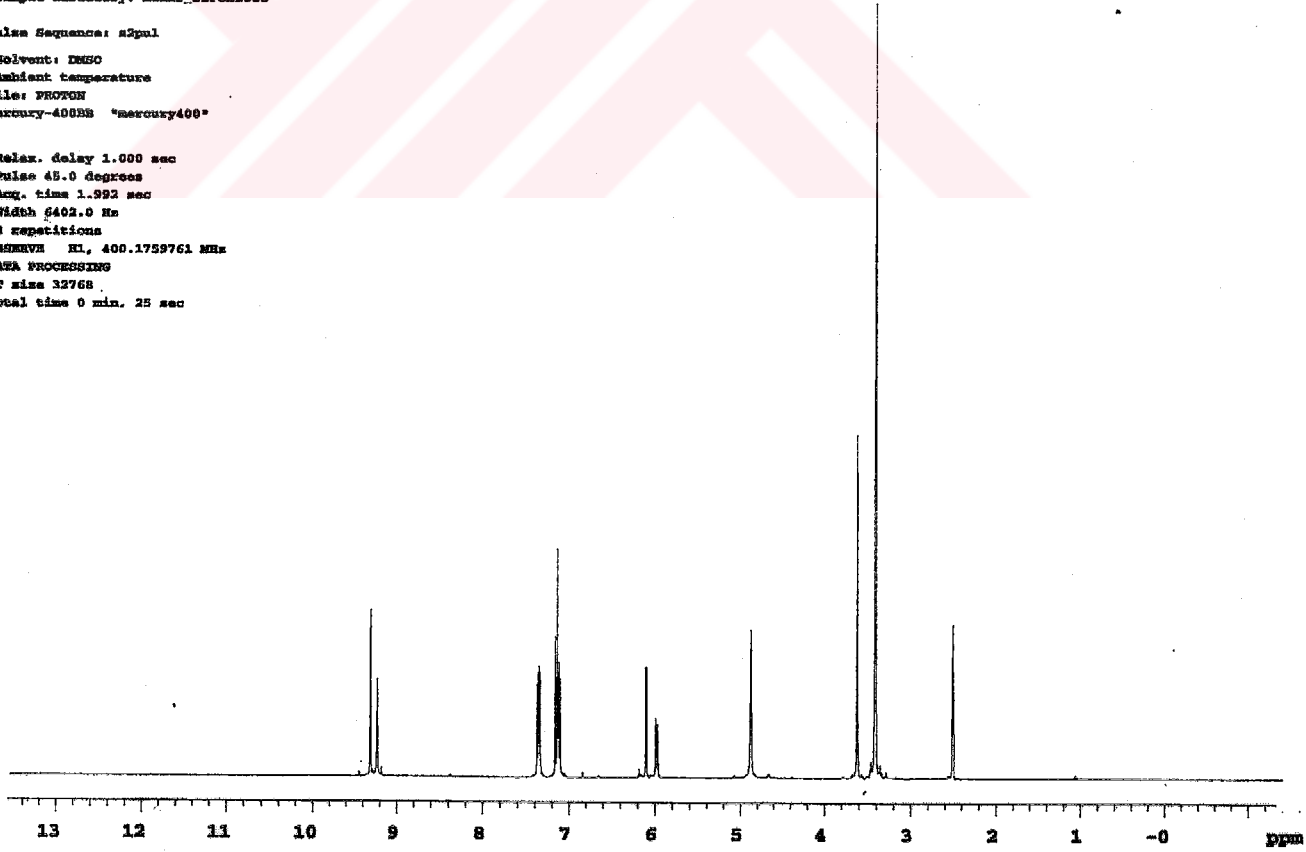
8 repetitions

QMSMVB RL, 400.1759761 MHz

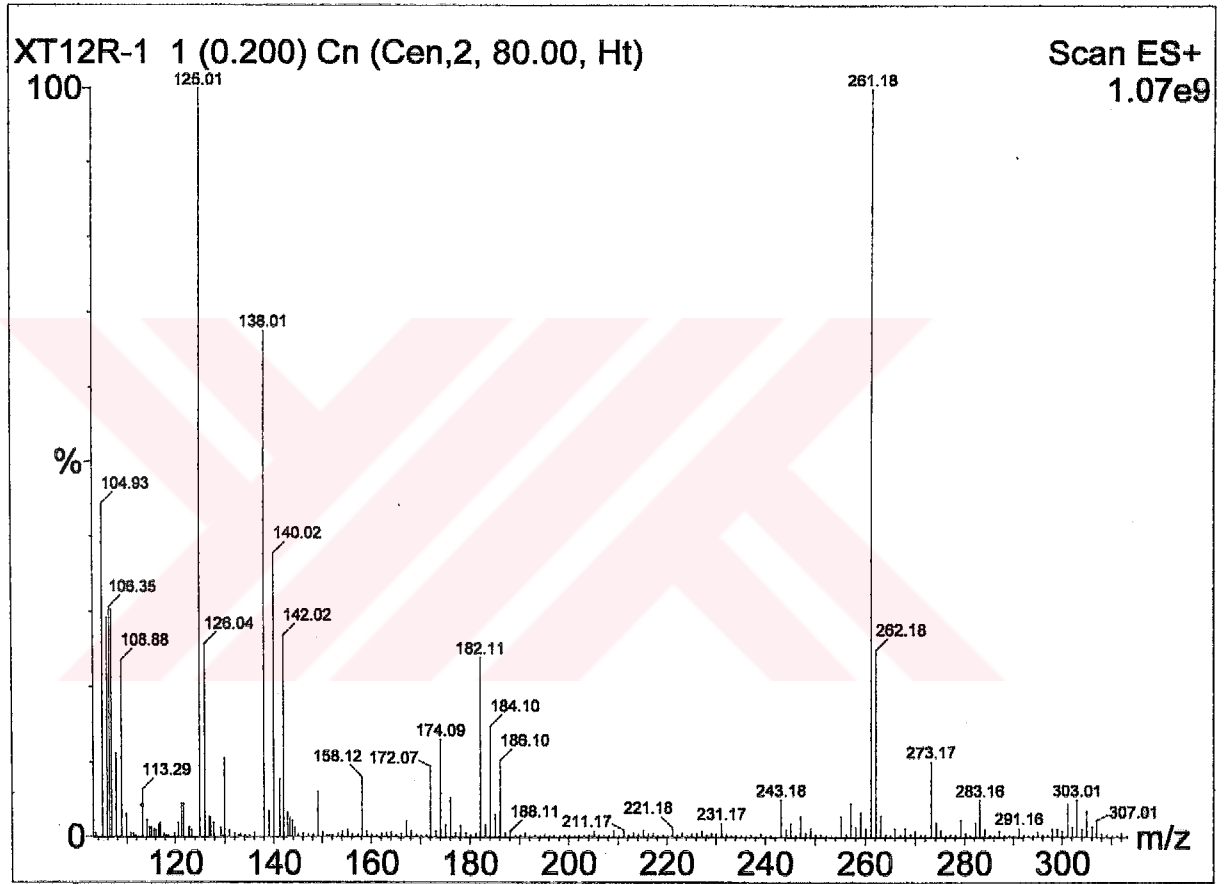
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min. 25 sec



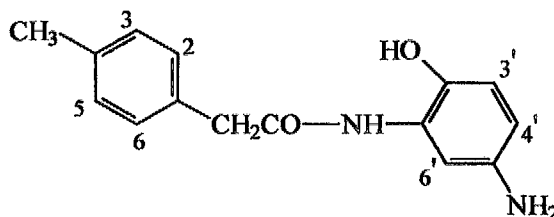
Spektrum 3.47. A₂₅ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu



Spektrum 3.48.

A₂₅ Nolu Bileşigin Kütle Spektrumu

3.1.26. 4-Metil-N-(2'-hidroksi-5'-aminofenil)benzenasetmid (A₂₆)



Metod 2.2.1.2.2.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, daha önce sentezlenen 0,002 mol (0,286 g) 4-metil-N-(2'-hidroksi-5'-nitrofenil)benzenasetamid bileşiği (A₁₃), palladyum-karbon varlığında redüklendi ve etanolden kristallendirildi. %89 verimle 0,230 g saf ürün elde edildi.

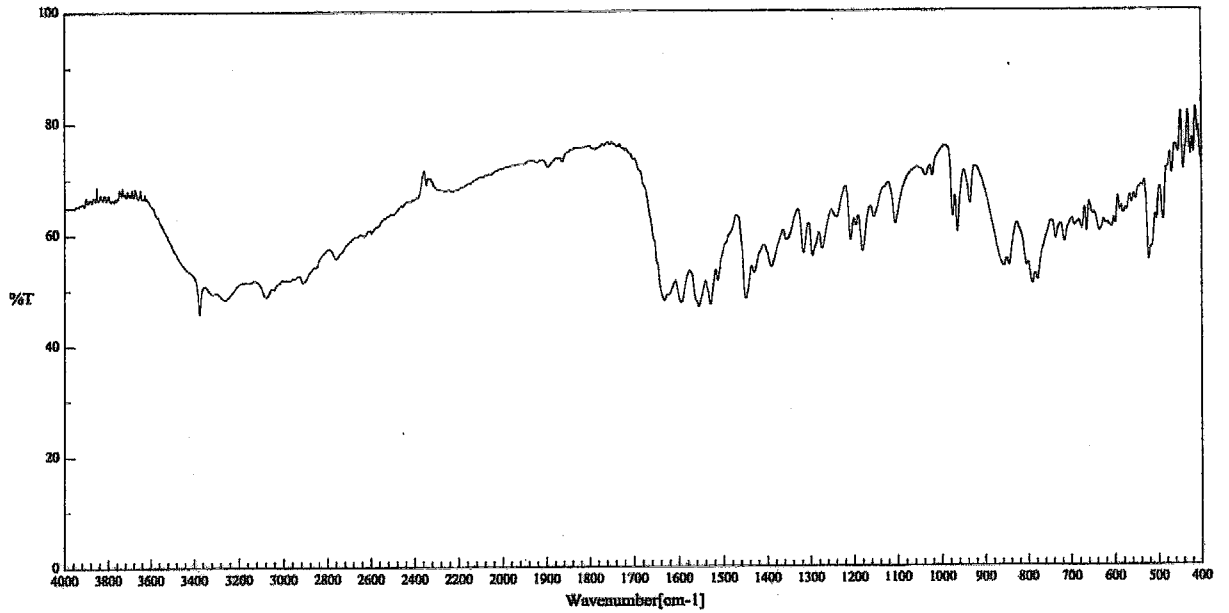
E.N. : 280-285 °C

R_f : 0,37 (S₂)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3376: N-H (CONH) gerilim bandı; 1651: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1530-1595: C=C (Ar) gerilim bantları, 636-936 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 2,26 (s, 3H, CH₃ protonları); 3,63 (s, 2H, CH₂ protonları); 4,51 (s, 2H, NH₂ protonları); 6,18 (dd, 1H, 4' konumundaki proton); 6,38 (d, 1H, 3' konumundaki proton) (J_{3',4'}: 8,0 Hz); 7,01 (s, 1H, 6' konumundaki proton); 7,11 (d, 2H, 3, 5 konumlarındaki protonlar) (J_{3,2}: 7,6 Hz); 7,21 (d, 2H, 2, 6 konumlarındaki protonlar) (J_{2,3}: 8,0 Hz); 8,62 (s, 1H, Ar-OH protonu); 9,19 (s, 1H, NH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 257,19 (M⁺ %100)



Spektrum 3.49. A₂₆ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

KIR_03Jun2005

Archive directory: /export/home/vmscl/vmskaya/data

Sample directory: KIR_03Jun2005

File: PROTON

Pulse Sequence: a2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-400HS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

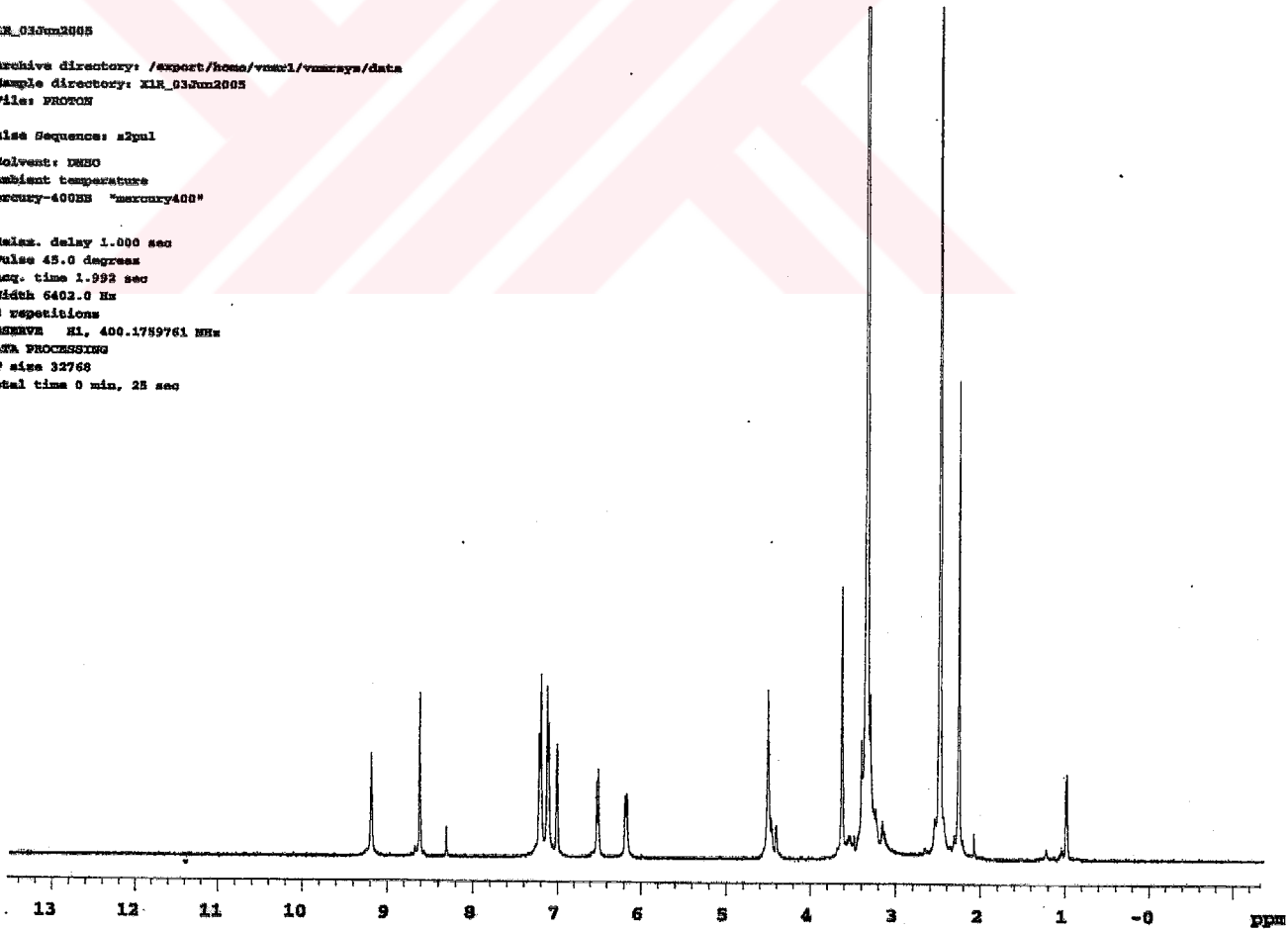
8 repetitions

ONRESAVE H1, 400.1789761 MHz

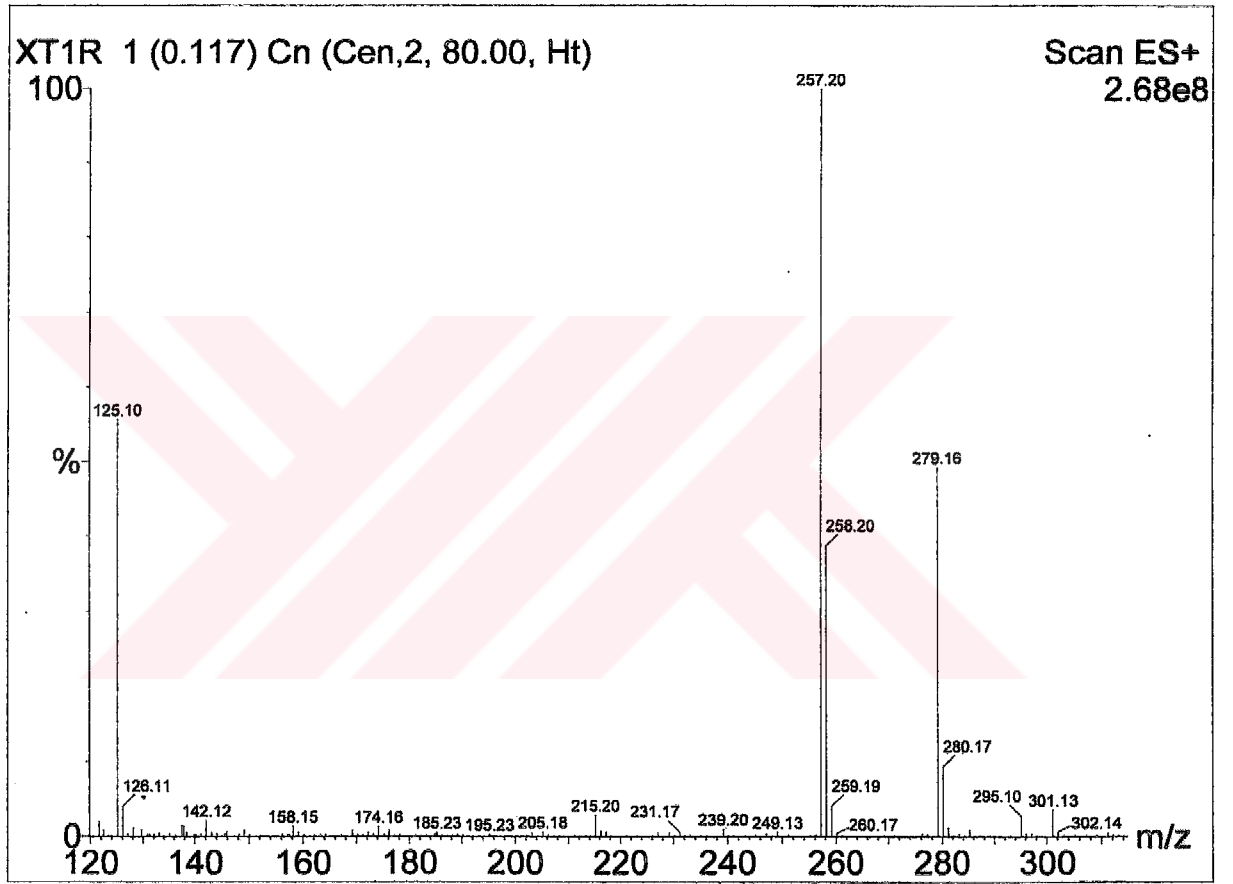
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec

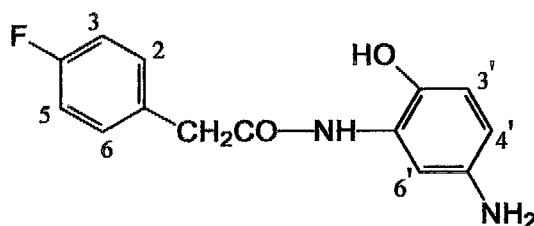


Spektrum 3.50. A₂₆ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu



Spektrum 3.51. A₂₆ Nolu Bileşiğın Kütıle Spektrumu

3.1.27. 4-Floro-N-(2'-hidroksi-5'-aminofenil)benzenasetamid (A₂₇)



Metod 2.2.1.2.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, daha önce sentezlenen 0,001 mol (0,290 g) 4-floro-N-(2'-hidroksi-5'-nitrofenil)benzenasetamid (A₁₄) bileşiği nikel klorür ve çinko varlığında redüklendi ve metanolden kristallendirildi. %46 verimle 0,115 g saf ürün elde edildi.

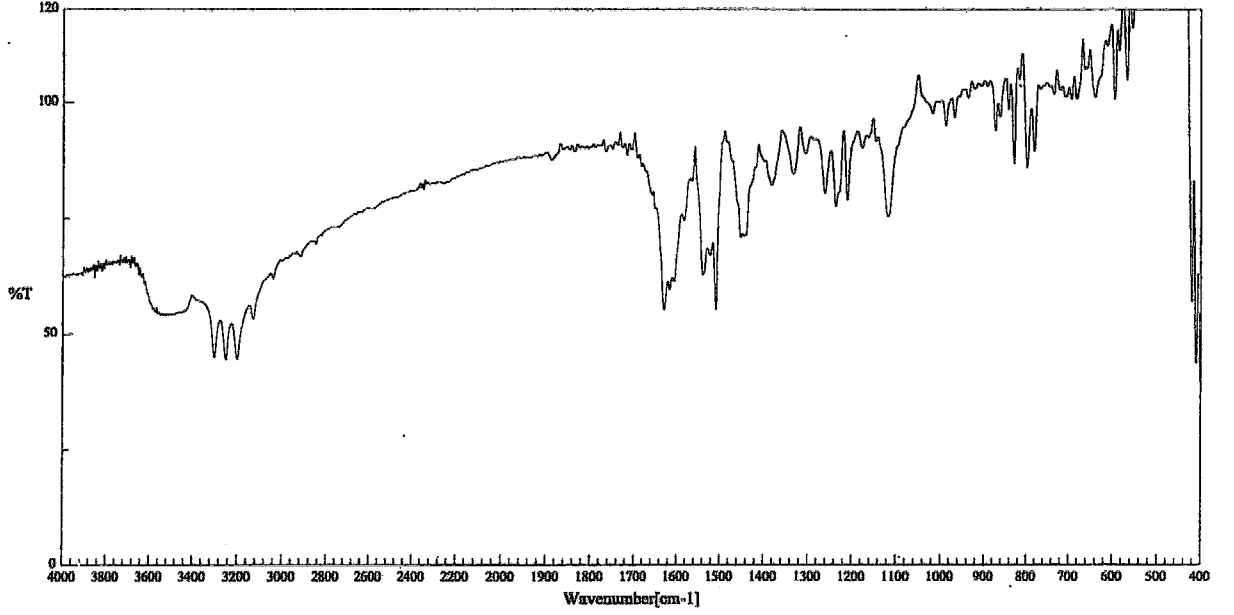
E.N. : 230-235 °C

R_f : 0,34 (S₂)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3302: N-H (CONH) gerilim bandı, 3250-3201: NH (Ar-NH₂) gerilim bantları; 1629: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1509-1539: C=C (Ar) gerilim bantları, 1237 C-F gerilim bandı

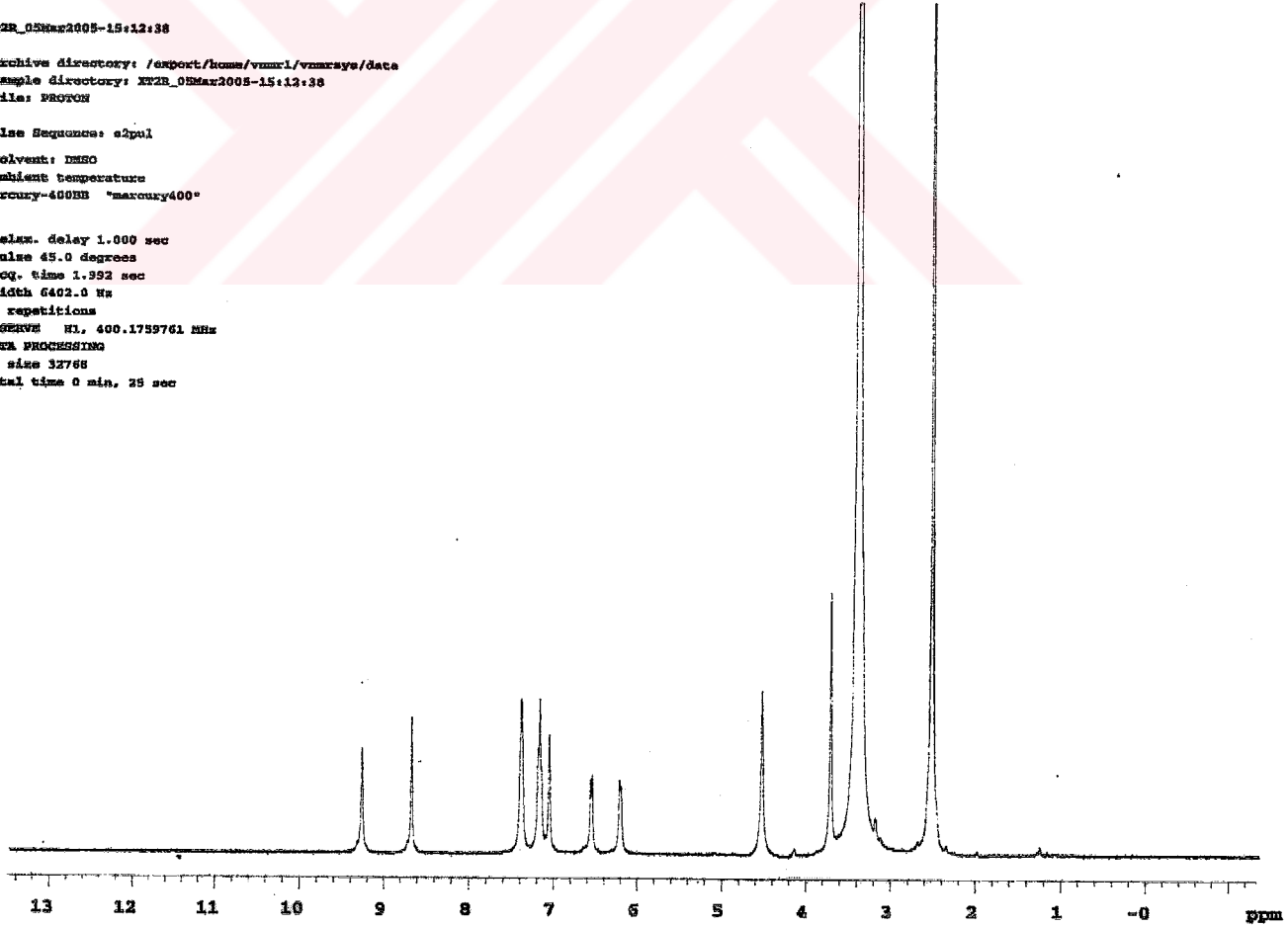
¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 3,71 (s, 2H, CH₂ protonları); 4,53 (s, 2H, NH₂ protonları); 6,199 (d, 1H, 3' konumundaki proton) (J_{3',4'}: 7,6 Hz); 6,55 (d, 1H, 4' konumundaki proton) (J_{4',3'}: 8,0 Hz); 7,01 (s, 1H, 6' konumundaki proton); 7,17 (d, 2H, 3, 5 konumlarındaki protonlar); 7,38 (s, 2H, 2, 6 konumlarındaki protonlar); 8,67 (s, 1H, Ar-OH protonu); 9,26 (s, 1H, NH protonu)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 261,16 (M⁺ %100)

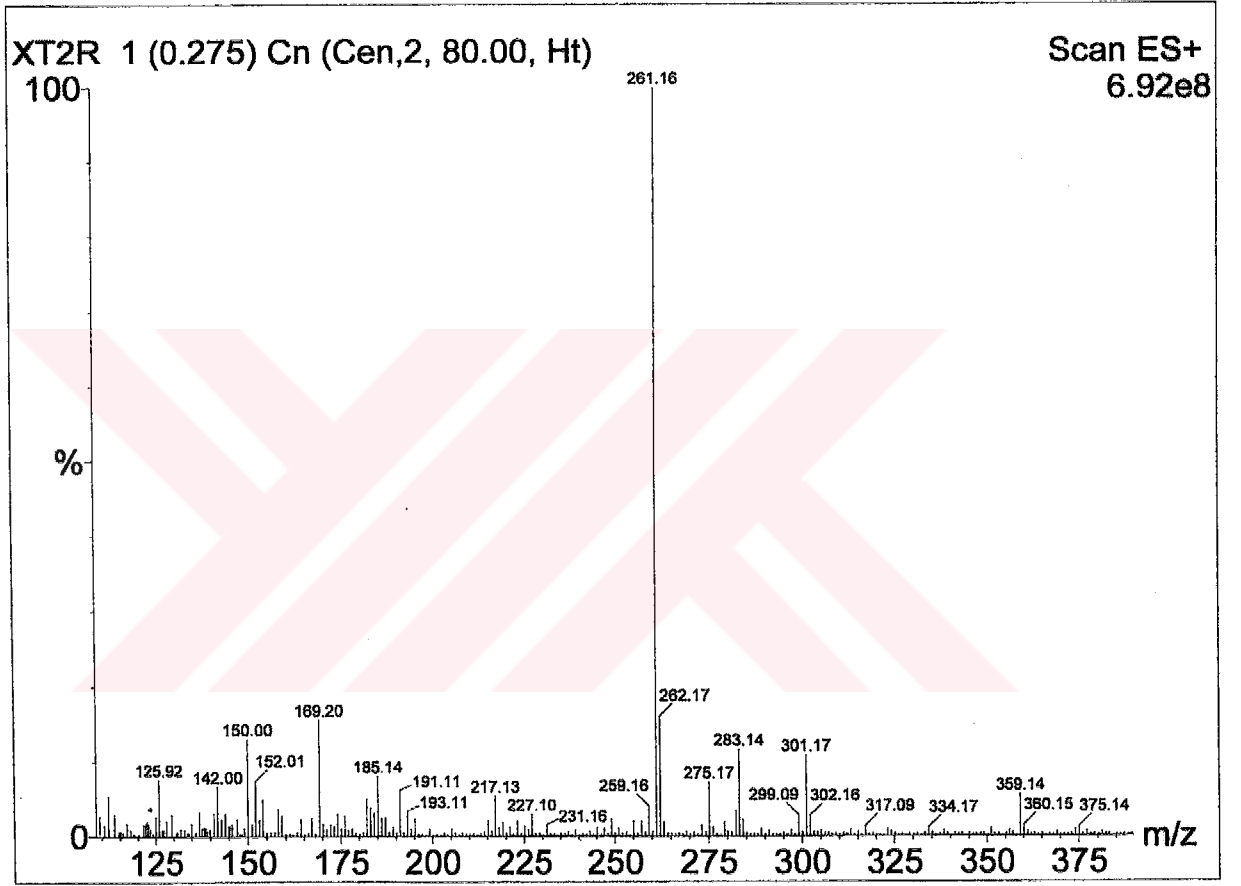


Spektrum 3.52. A₂₇ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

KT2R_05Mar2005-15:12:38
Archive directory: /export/home/vmxr1/vmxrsw/data
Sample directory: KT2R_05Mar2005-15:12:38
File: PROTON
Pulse Sequence: e2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-400HB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 28 sec

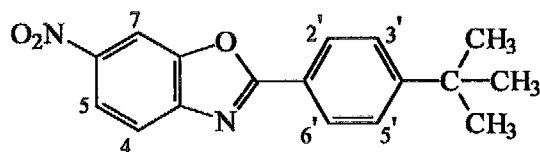


Spektrum 3.53. A₂₇ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu



Spektrum 3.54. A₂₇ Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu

3.1.28. 2-(4-*tert*-Bütilfenil)-6-nitrobenzoksazol (B₁)



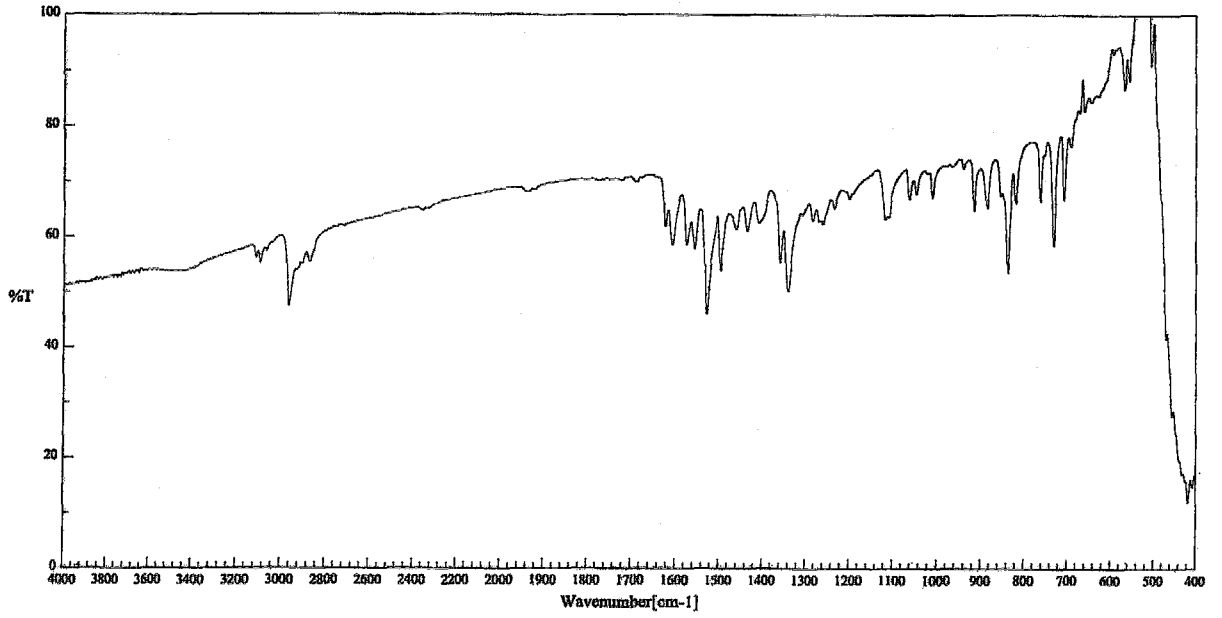
Metod 2.2.1.3.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak, 140 °C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,782 g) 4-*tert*-bütilbenzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %33 verimle 0,950 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 160-165 °C (Chemcats, Chemlist Databases)

R_f : 0,85 (S₃)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3092: C-H (Ar-H) gerilim bandı; 2964: C-H (CH₃) gerilim bandı; 1576-1608: C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları; 1497: oksazol halka vibrasyonu; 1528: NO₂ (Ar-NO₂) asimetric gerilim bandı, 1342: NO₂ (Ar-NO₂) simetric gerilim bandı, 1119-1266: C-O-C gerilim bantları; 661-916: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm; 1,39 (s, 9H, C(CH₃)₃ protonları) 7,57 (d, 2H, 3', 5' konumlarındaki protonlar)(J_{3',2'}: 8,4 Hz); 7,81 (d, 1H, 4 konumundaki proton)(J_{4,5'}: 8,4 Hz); 8,19 (d, 2H, 2', 6' konumlarındaki protonlar) (J_{2',3'}: 8,8 Hz); 8,29 (dd, 1H, 5 konumundaki proton) (J_{5,4'}: 8,8 Hz, J_{5,7'}: 2,4 Hz); 8,46 (d, 1H, 7 konumundaki proton) (J_{7,5'}: 2,0 Hz)



Spektrum 3.55. B₁ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

XSH_29Jun2005

Archive directory: /export/home/vmmcl/vmmeyr/data

Sample directory: XSH_29Jun2005

File: PROTON

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

Mercury-400MHz "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

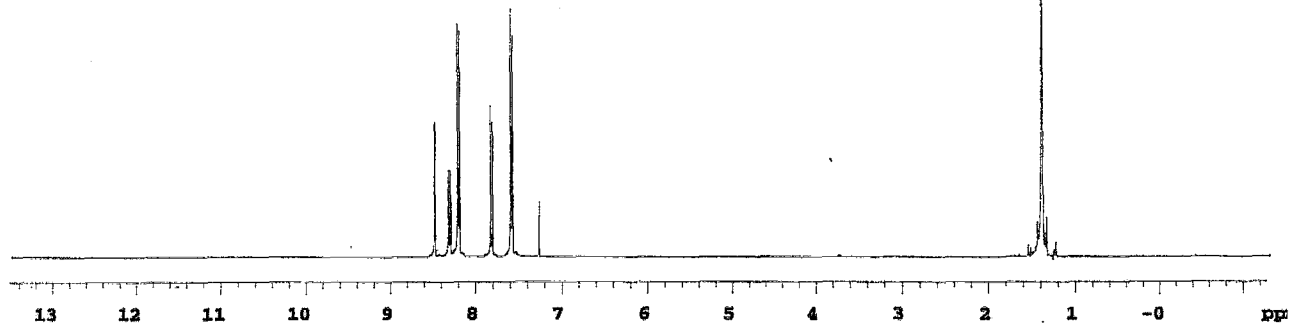
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1740753 MHz

DATA PROCESSING

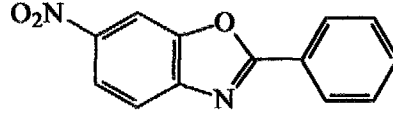
FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.56. B₁ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu

3.1.29. 2-Fenil-6-nitrobenzoksazol (B₂)

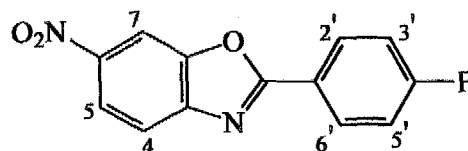


Metod 2.2.1.3.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak, 120 °C'de 2 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,231 g) benzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %15 verimle 0,350 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 175-180 °C (Lit. E.N.: 178-180 °C, Stephens ve ark., 1988)

R_f : 0,85 (S₃)

3.1.30. 2-(4-Florofenil)-6-nitrobenzoksazol (B₃)



Metod 2.2.1.3.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak, 150 °C'de 2,5 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,401 g) 4-florobenzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %24 verimle 0,600 g saf ürün elde edildi.

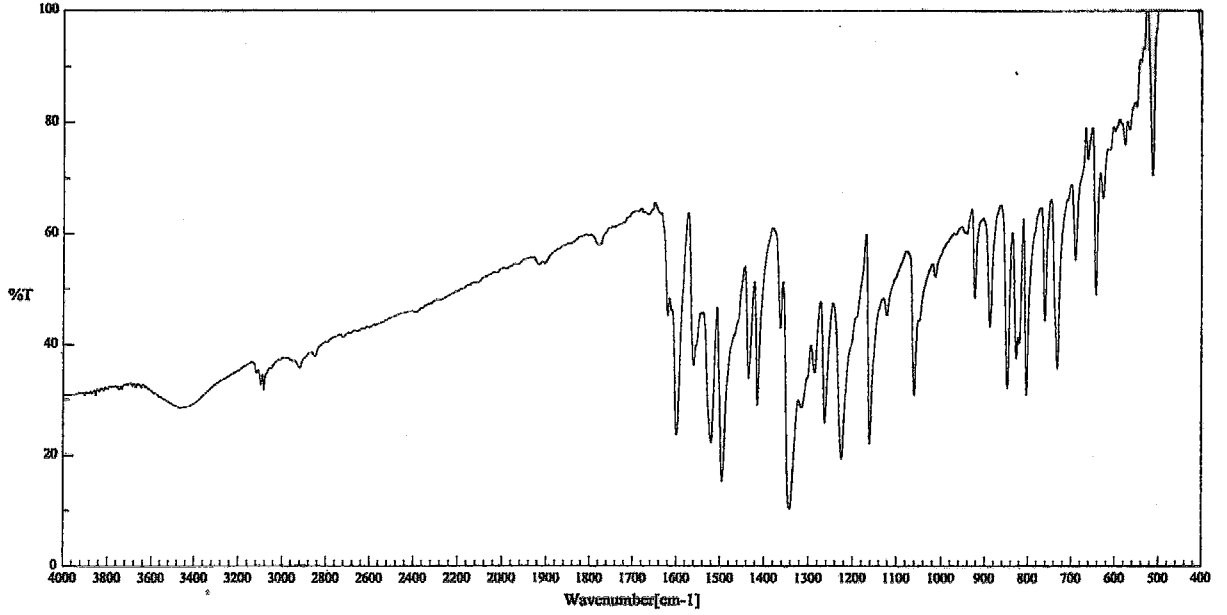
E.N. : 155-160 °C

R_f : 0,70 (S₃)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3086: C-H (Ar-H) gerilim bandı; 1520-1600: C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları; 1496: oksazol halka vibrasyonu; 1520: NO₂ (Ar-NO₂) asimetrik gerilim bandı, 1343: NO₂ (Ar-NO₂) simetrik gerilim bandı, 1123-1288: C-O-C gerilim bantları; 1226 C-F gerilim bandı, 627-922 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm; 7,24-7,29 (m, 2H, 3', 5' konumlarındaki protonlar); 7,84 (d, 1H, 4 konumundaki proton)(J_{4,5}: 8,4 Hz); 8,28-8,35 (m, 3H, 5, 2', 6' konumlarındaki protonlar); 8,49 (d, 1H, 7 konumundaki proton)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 259,11 (M⁺ %100)



Spektrum 3.57. B₃ Nolu Bileşğin IR Spektrumu

xt3b_05Jan2005

Archive directory: /export/home/vnmci/vnmcsys/data
Sample directory: xt3b_05Jan2005

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: PHOTON

Mercury-400HS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

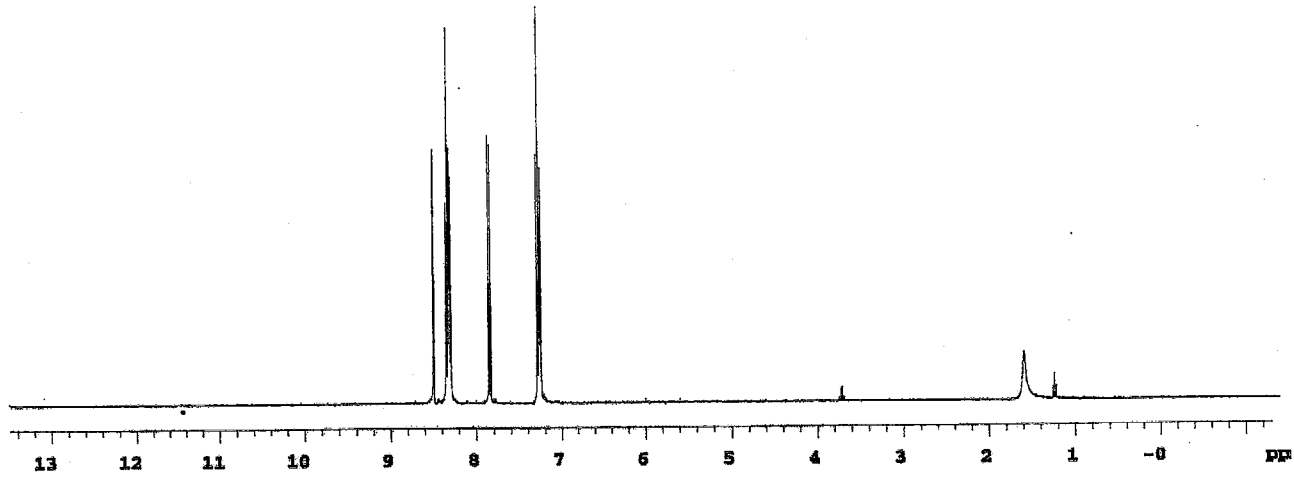
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1740753 MHz

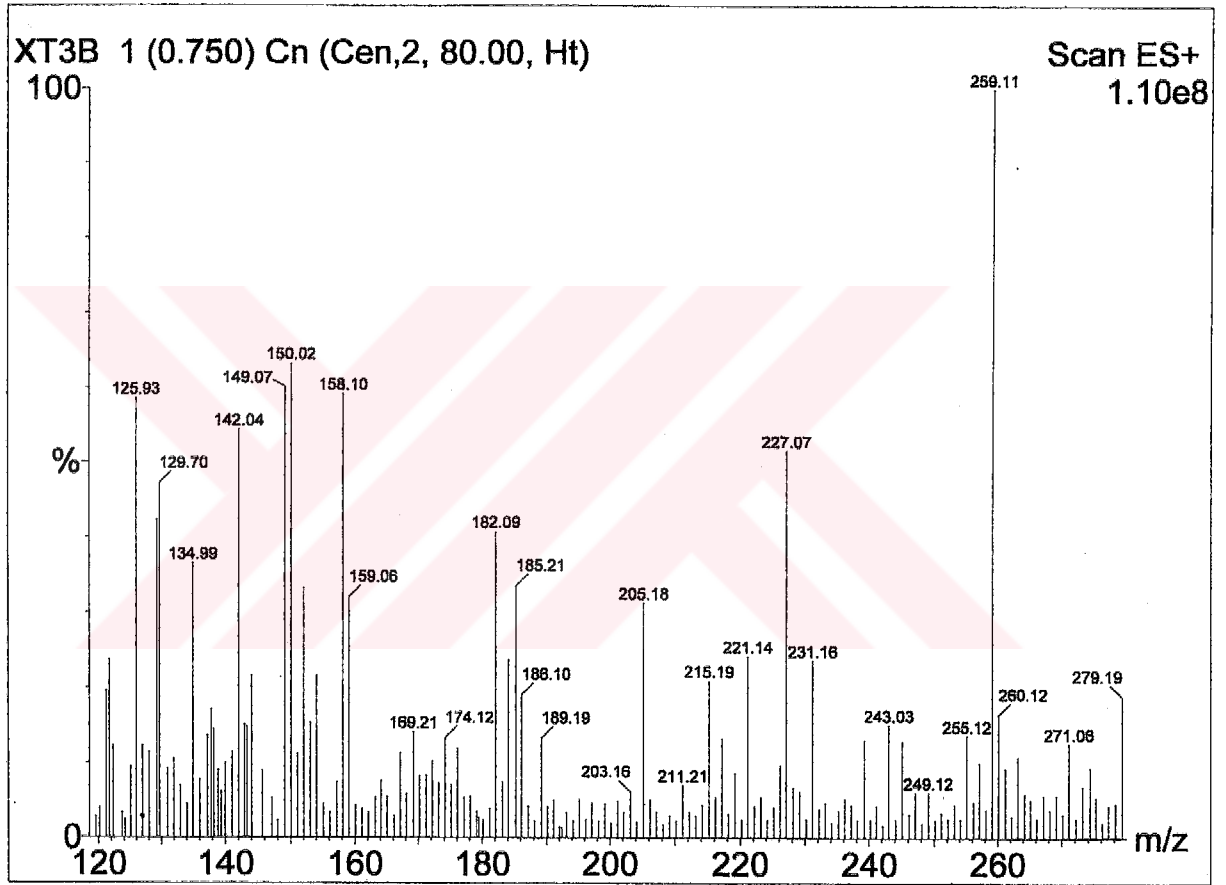
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec



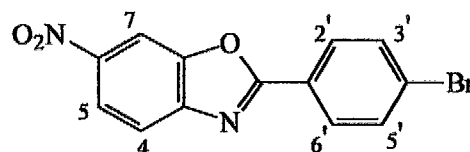
Spektrum 3.58. B₃ Nolu Bileşğin NMR spektrumu



Spektrum 3.59.

B₃ Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu

3.1.31. 2-(4-Bromofenil)-6-nitrobenzoksazol (B₄)



Metod 2.2.1.3.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak, 160 °C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (2,012 g) 4-bromobenzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %21 verimle 0,650 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 160-165 °C

R_f : 0,75 (S₃)

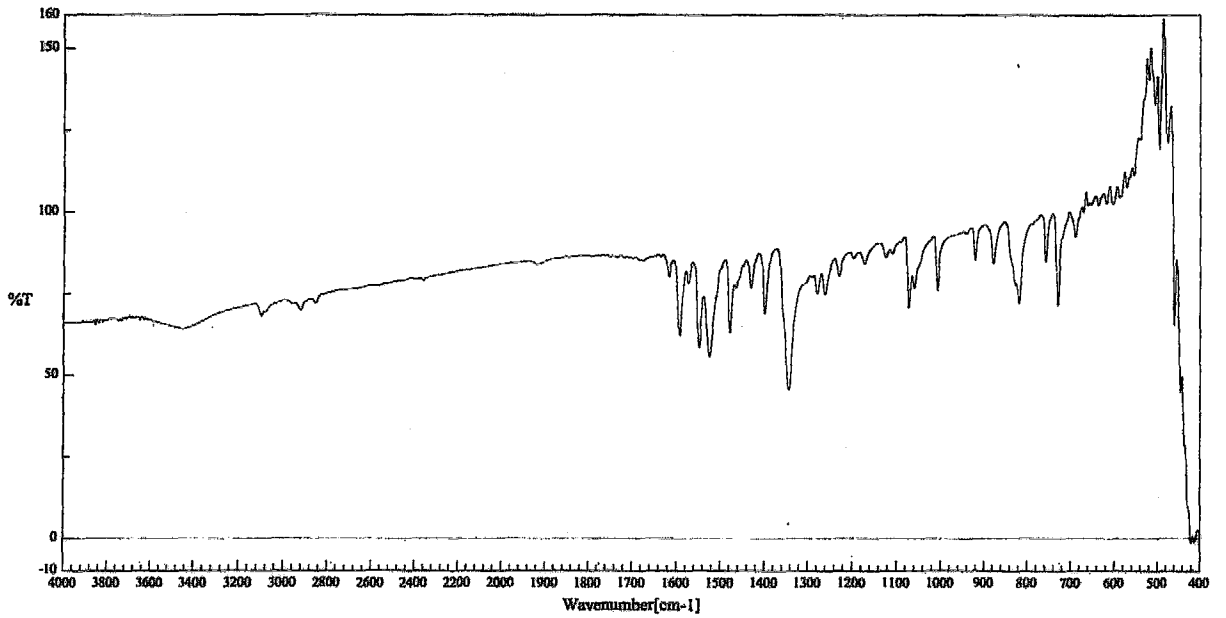
IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3099: C-H (Ar-H) gerilim bandı; 1593-1618: C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları; 1480: oksazol halka vibrasyonu; 1548: NO₂ (Ar-NO₂) asimetrik gerilim bandı, 1345: NO₂ (Ar-NO₂) simetrik gerilim bandı, 1125-1280: C-O-C gerilim bantları; 1073: C-Br gerilim bandı, 604-921 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm; 7,72-7,75 (m, 2H, 3', 5' konumlarındaki protonlar); 7,85 (d, 1H, 4 konumundaki proton) (J_{4,5}: 9,2 Hz); 8,15-8,19 (m, 2H, 2', 6' konumlarındaki protonlar); 8,35 (5 konumundaki proton) (J_{5,4}: 8,8 Hz, J_{5,7}: 2,4 Hz) 8,50 (d, 1H, 7 konumundaki proton)

Kütle Spektrumu m/e (%X); Mass'da iyonlaşmadı.

Elementel Analiz;

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan :	48,93	2,21	8,78
Bulunan :	48,12	2,196	8,673



Spektrum 3.60. B₄ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

EX4B_21Dec2004

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmruser/data
Sample directory: EX4B_21Dec2004

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: PROTON

Marouby-400SB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

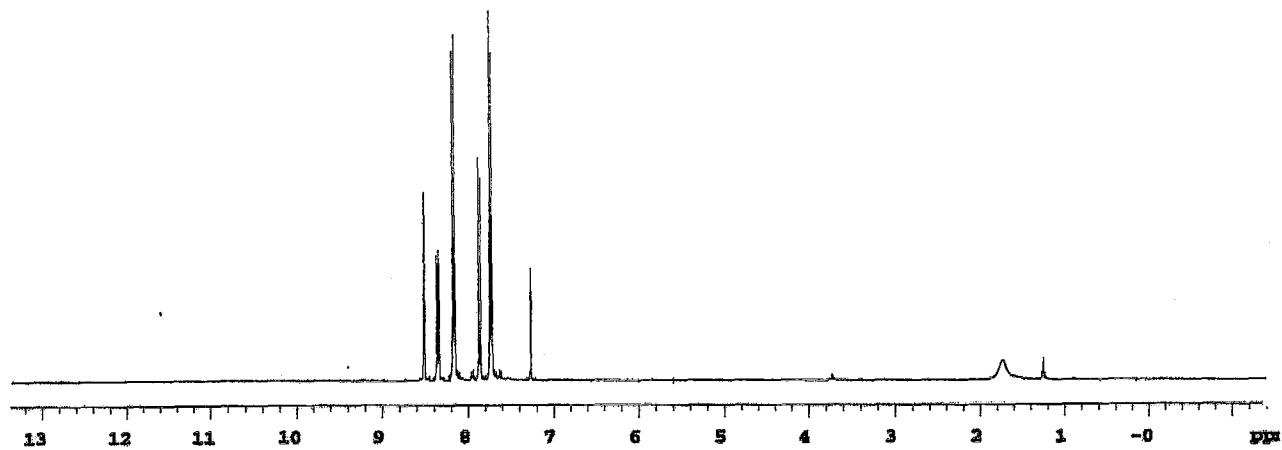
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1740753 MHz

DATA PROCESSING

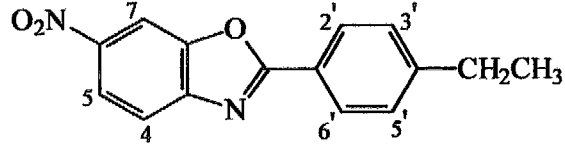
FF size 32768

Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.61. B₄ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu

3.1.32. 2-(4-Etilfenil)-6-nitrobenzoksazol (B₅)



Metod 2.2.1.3.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak, 120 °C'de 2,5 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,502 g) 4-etilbenzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %36 verimle 0,950 g saf ürün elde edildi.

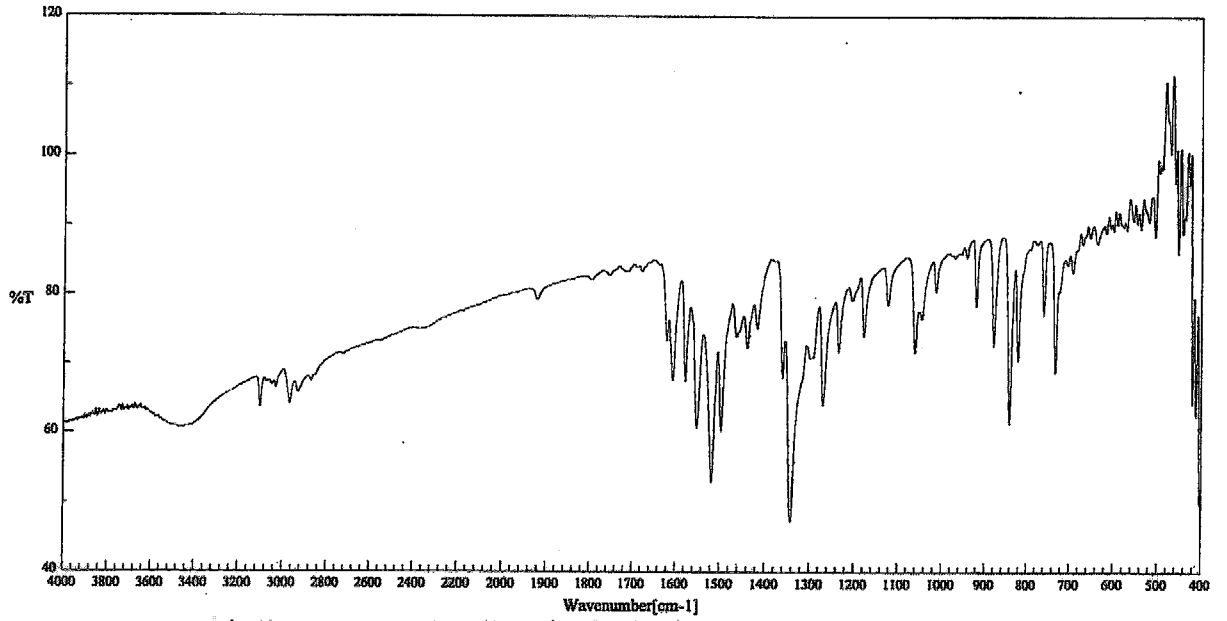
E.N. : 114-118 °C

R_f : 0,78 (S₃)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3103: C-H (Ar-H) gerilim bandı; 2969: C-H (CH₃CH₂) gerilim bandı; 1518-1607: C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları; 1497: oksazol halka vibrasyonu; 1551: NO₂ (Ar-NO₂) asimetrik gerilim bandı, 1343: NO₂ (Ar-NO₂) simetrik gerilim bandı, 1124-1270: C-O-C gerilim bantları; 733-921 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm; 1,29-1,33 (m, 3H, CH₃ protonları); 2,77 (q, 2H, CH₂ protonları); 7,41 (d, 2H, 3', 5' konumlarındaki protonlar) (J_{3',2'}: 8,4 Hz); 7,83 (d, 1H, 4 konumundaki proton)(J_{4,5}: 8,8 Hz); 8,2 (d, 2H, 2', 6' konumlarındaki protonlar); 8,31-8,34 (m, 1H, 5 konumundaki proton); 8,49 (d, 1H, 7 konumundaki proton) (J_{7,5}: 2,0 Hz)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 269,17 (M⁺ %100)



Spektrum 3.62. B₅ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

XXXXX_21Dec2004

Archive directory: /export/home/vmzml/vmzrova/data
Sample directory: XXXXX_21Dec2004
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pol

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

Mercury-400MS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

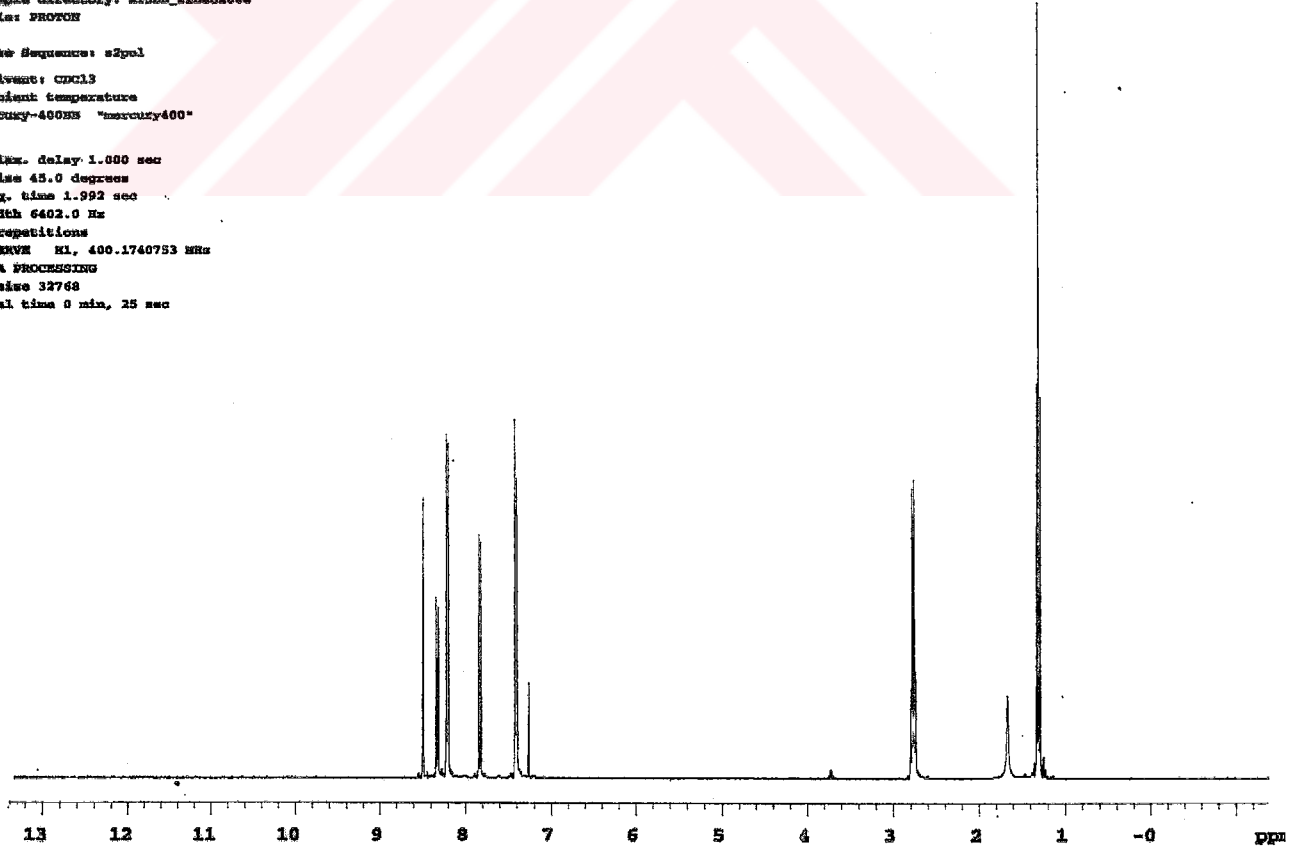
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1740753 MHz

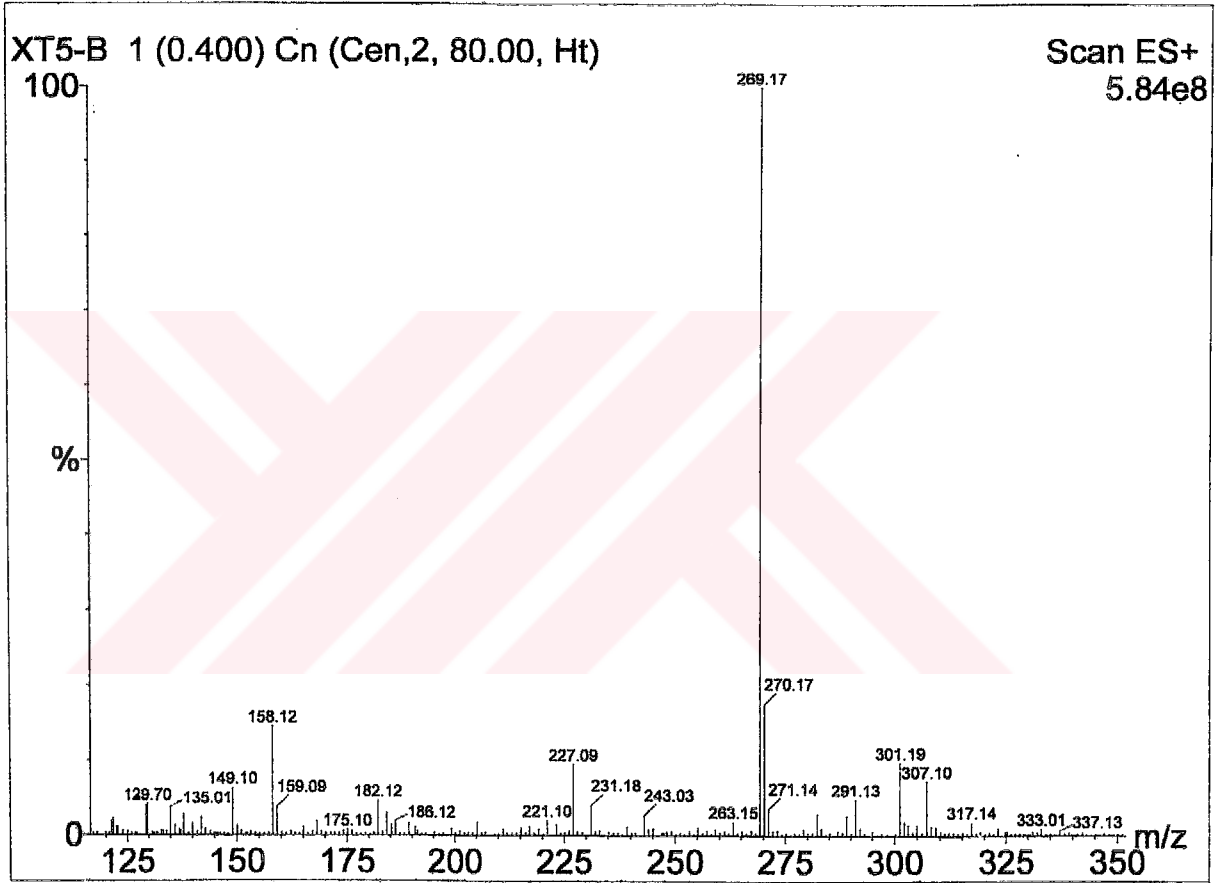
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 8 min, 25 sec

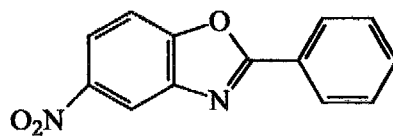


Spektrum 3.63. B₅ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu



Spektrum 3.64. B₅ Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu

3.1.33. 2-Fenil-5-nitrobenzoksazol (B₆)

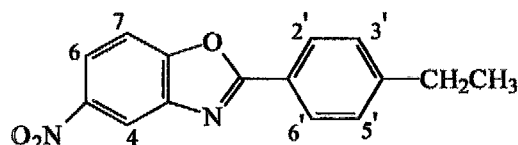


Metod 2.2.1.3.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak, 120 °C'de 2 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,231 g) benzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-4-nitrofenol ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %34 verimle 0,800 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 165-170 °C (Lit.E.N.: 169-172 °C, Arakawa ve ark., 1997)

R_f : 0,65 (S₃)

3.1.34. 2-(4-Etilfenil)-5-nitrobenzoksazol (B₇)



Metod 2.2.1.3.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak, 110 °C'de 2 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,502 g) 4-etilbenzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-4-nitrofenol ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %35 verimle 0,920 g saf ürün elde edildi.

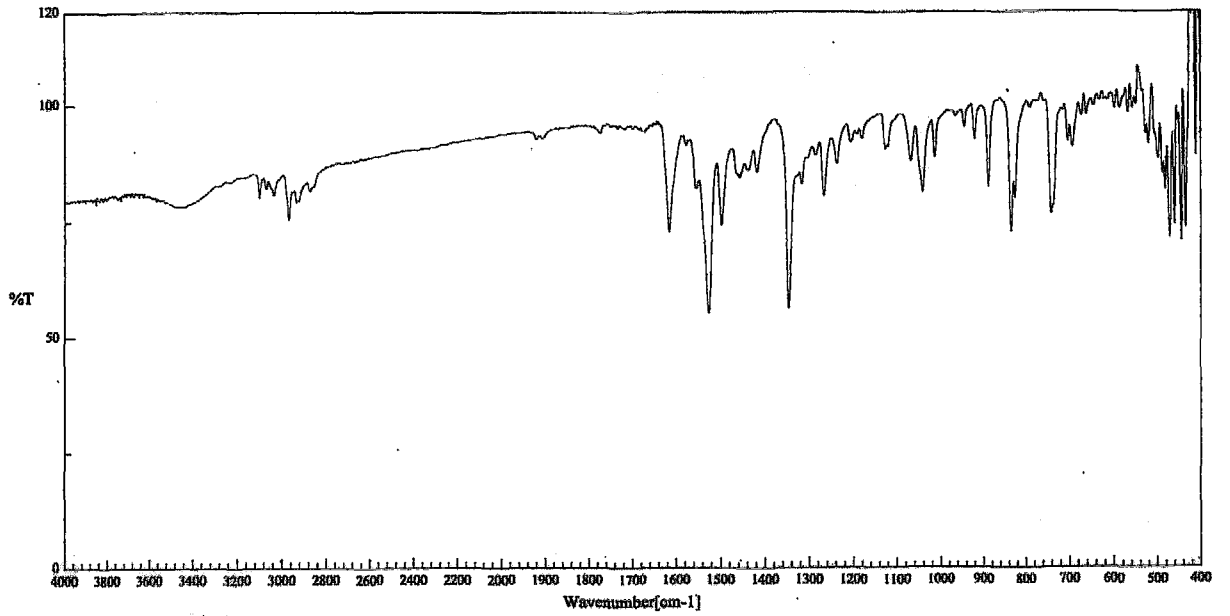
E.N. : 125-130 °C

R_f : 0,74 (S₃)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3036: C-H (Ar-H) gerilim bandı; 2969: C-H (CH₃CH₂) gerilim bandı; 1526-1616: C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları; 1498: oksazol halka vibrasyonu; 1526: NO₂ (Ar-NO₂) asimetrik gerilim bandı, 1347: NO₂ (Ar-NO₂) simetrik gerilim bandı, 1126-1267: C-O-C gerilim bantları; 660-944 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları,

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm; 1,31 (t, 3H, CH₃ protonları); 2,77 (q, 2H, CH₂ protonları); 7,40 (d, 2H, 3', 5' konumlarındaki protonlar) (J_{3',2'}: 8,0 Hz); 7,67 (d, 1H, 7 konumundaki proton)(J_{7,6}: 8,8 Hz); 8,18 (d, 2H, 2', 6' konumlarındaki protonlar); 8,31 (dd, 1H, 6 konumundaki proton) (J_{6,7}: 9, 2 Hz, J_{6,4}: 2,4 Hz); 8,63 (d, 1H, 4 konumundaki proton) (J_{4,6}: 2,0 Hz)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 269,17 (M⁺ %100)



Spektrum 3.65. B₇ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

KT6B_29Apr2005-16:22:15

Archive directory: /export/home/vmr1/vmrsgs/data
Sample directory: KT6B_29Apr2005-16:22:15
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

Mercury-400HS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

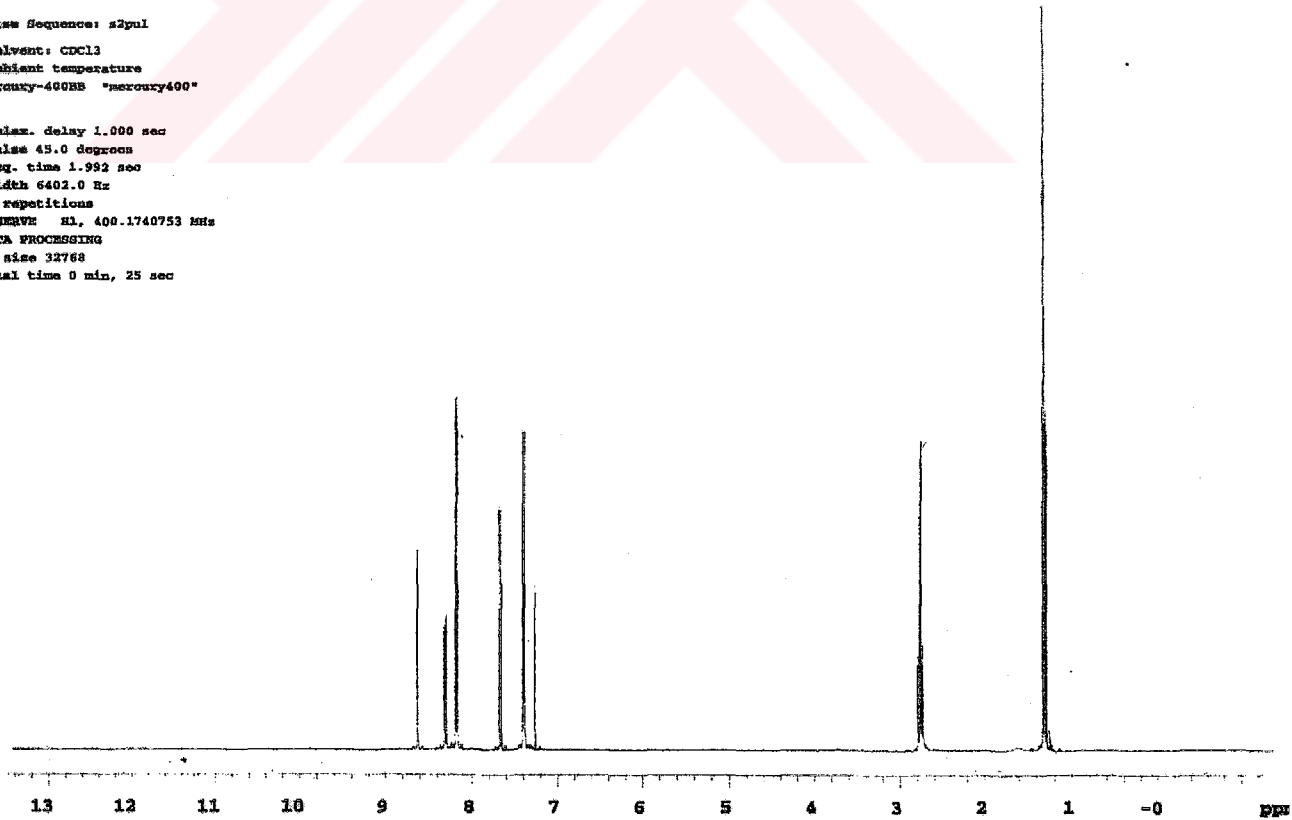
8 repetitions

OBSERVE: H1, 400.1740753 MHz

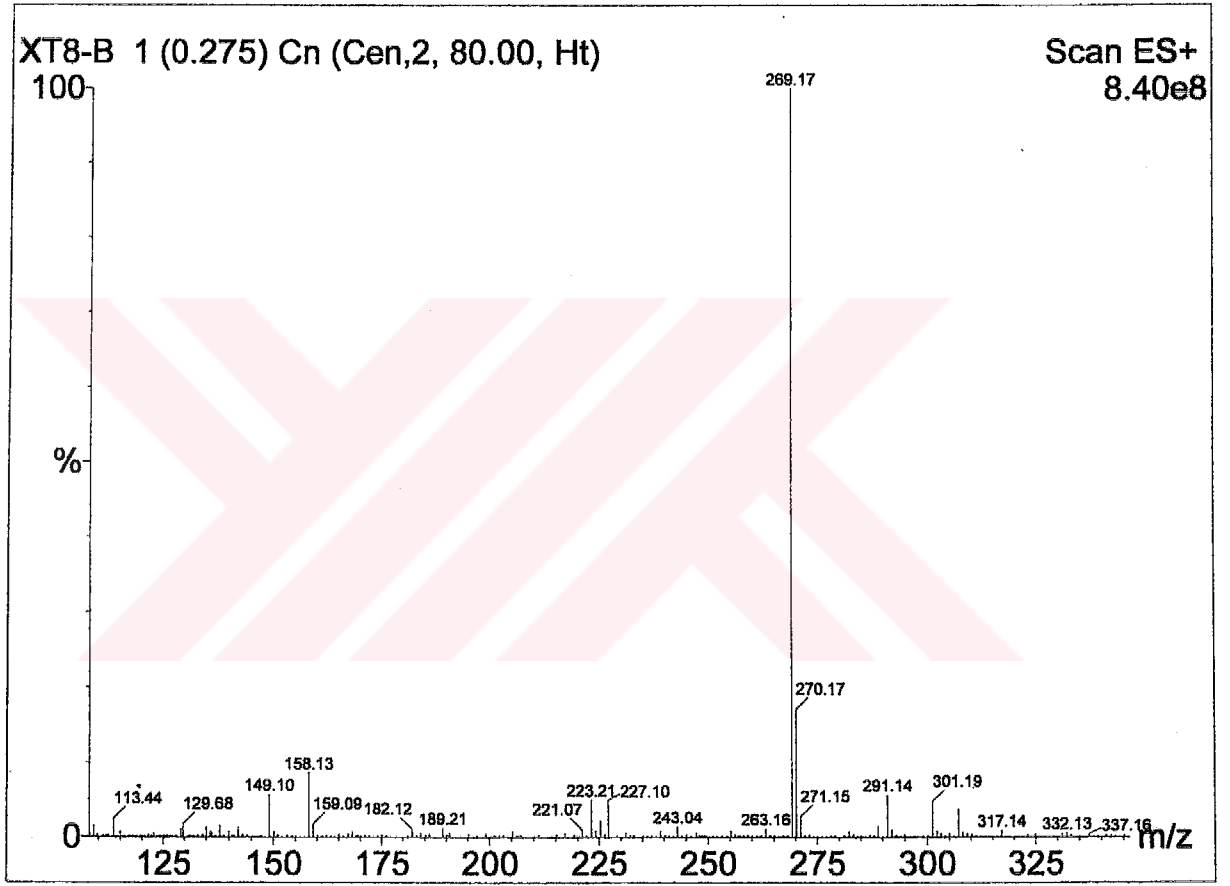
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec

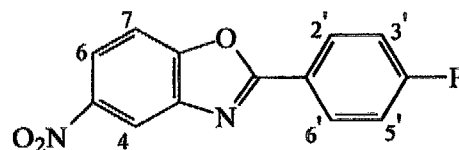


Spektrum 3.66. B₇ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu



Spektrum 3.67. B₇ Nolu Bileşigin Kütle Spektrumu

3.1.35. 2-(4-Florofenil)-5-nitrobenzoksazol (B₈)



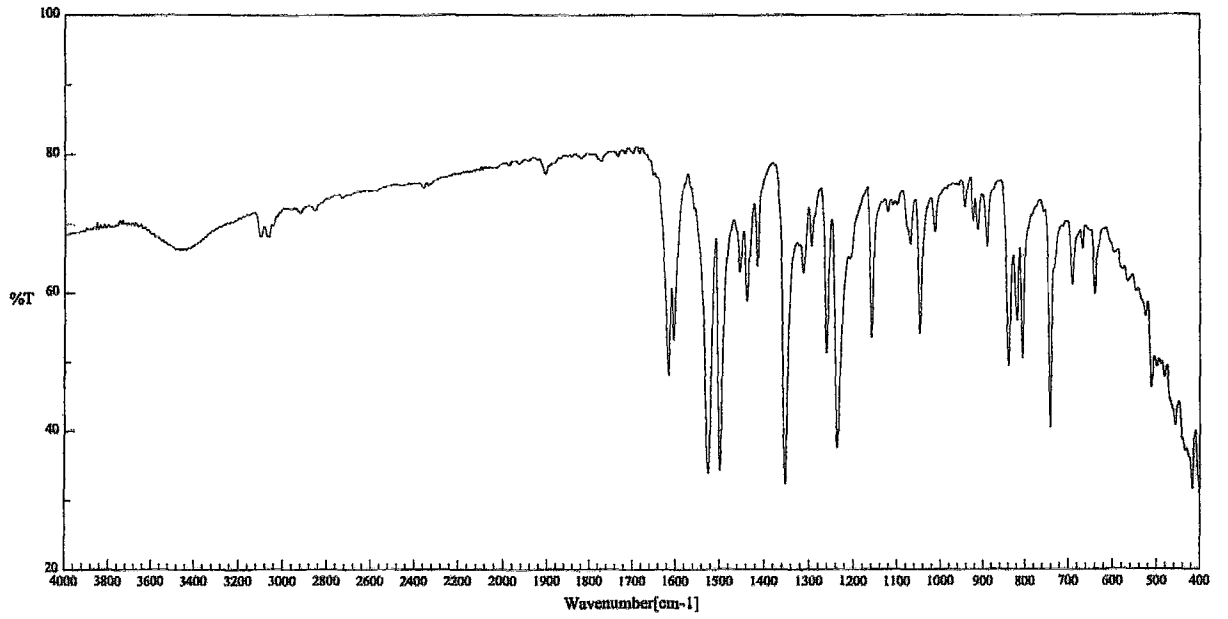
Metod 2.2.1.3.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak, 160 °C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,401 g) 4-florobenzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-4-nitrofenol ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %31 verimle 0,720 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 155-160 °C (Huang ve ark., 1998)

R_f : 0,72 (S₃)

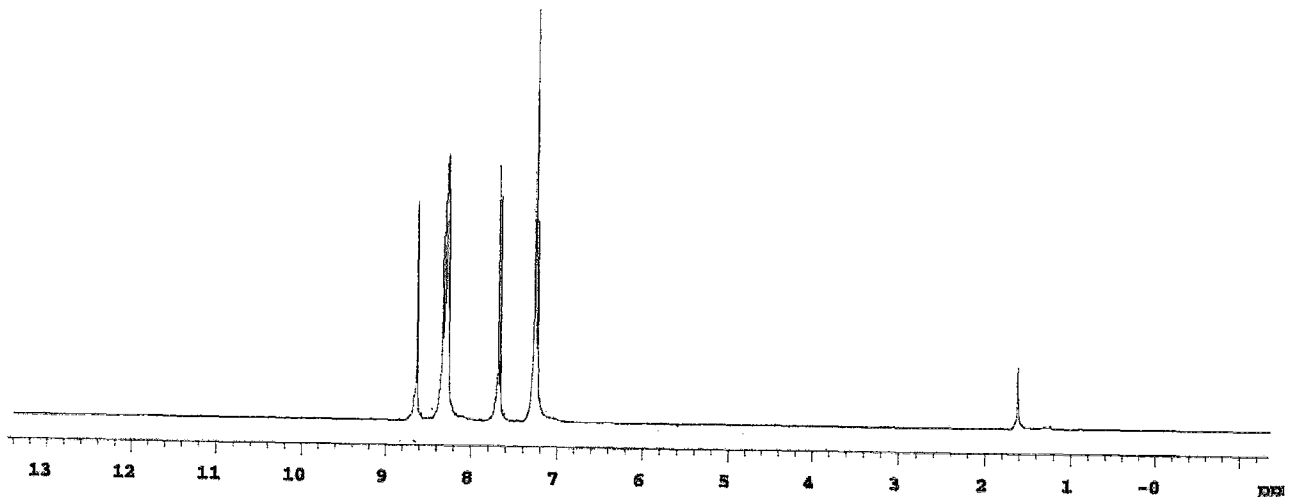
IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3063: C-H (Ar-H) gerilim bandı; 1603-1616: C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları; 1455: oksazol halka vibrasyonu; 1525: NO₂ (Ar-NO₂) asimetric gerilim bandı, 1353: NO₂ (Ar-NO₂) simetric gerilim bandı, 1159-1261: C-O-C gerilim bantları; 1237: C-F gerilim bandı; 690-942 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları,

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm; 7,23-7,27 (m, 2H, 3', 5' konumlarındaki protonlar); 7,67 (d, 1H, 7 konumundaki proton)(J_{7,6}: 8,0 Hz); 8,26- 8,33 (m, 3H, 2', 6', 6 konumlarındaki protonlar); 8,62 (d, 1H, 4 konumundaki proton) (J_{4,6}: 2, 0 Hz)



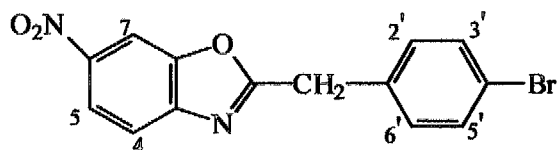
Spektrum 3.68. B₈ Nolu Bileşigin IR Spektrumu

KT9B_29Jun2005
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsws/data
Sample directory: KT9B_29Jun2005
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400B "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740753 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.69. B₈ Nolu Bileşigin NMR spektrumu

3.1.36. 2-(4-Bromobenzi)l)-6-nitrobenzoksazol (B₉)



Metod 2.2.1.3.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak, 120 °C'de 2,5 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (2,151 g) 4-bromofenil asetik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %21 verimle 0,650 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 170-175 °C

R_f : 0,46 (S₃)

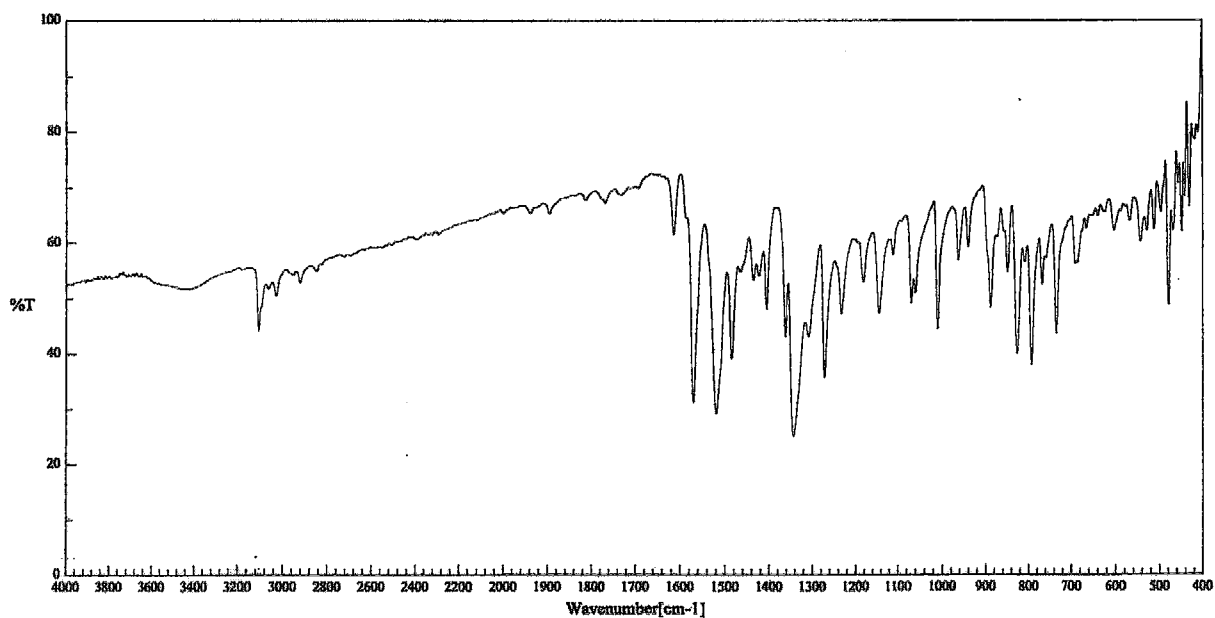
IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3107: C-H (Ar-H) gerilim bandı; 1520-1616: C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları; 1485: oksazol halka vibrasyonu; 1520: NO₂ (Ar-NO₂) asimetric gerilim bandı, 1344: NO₂ (Ar-NO₂) simetric gerilim bandı, 1145-1272: C-O-C gerilim bantları; 690-941 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları, 1011: C-Br gerilim bandı

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm; 4,61 (s, 2H, CH₂ protonları) 7,39 (dd, 2H, 3',5' konumlarındaki protonlar) (J_{3',2'}: 8,0 Hz, J_{3',5'}: 2,4 Hz); 7,58 (dd, 2H, 2', 6' konumlarındaki protonlar) (J_{2',3'}: 8,4 Hz, J_{2',6'}: 2,8 Hz); 7,92 (dd, 1H, 5 konumundaki proton) (J_{5,4}: 8,8 Hz, J_{5,7}: 2,8 Hz); 8,27 (dd, 1H, 4 konumundaki proton) (J_{4,5}: 8,8 Hz, J_{4,7}: 2,4 Hz); 8,67 (d, 1H, 7 konumundaki proton) (J_{7,5}: 2,0)

Kütle Spektrumu m/e (%X); Mass'da iyonlaşmadı.

Elementel Analiz;

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan :	50,48	2,72	8,41
Bulunan :	50,12	2,649	8,357



Spektrum 3.70. B₉ Nolu Bileşigin IR Spektrumu

X108_01May2005

Archive directory: /export/home/vmml/vmmlays/data
Sample directory: X108_01May2005
File: PROTON

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-400MHz "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

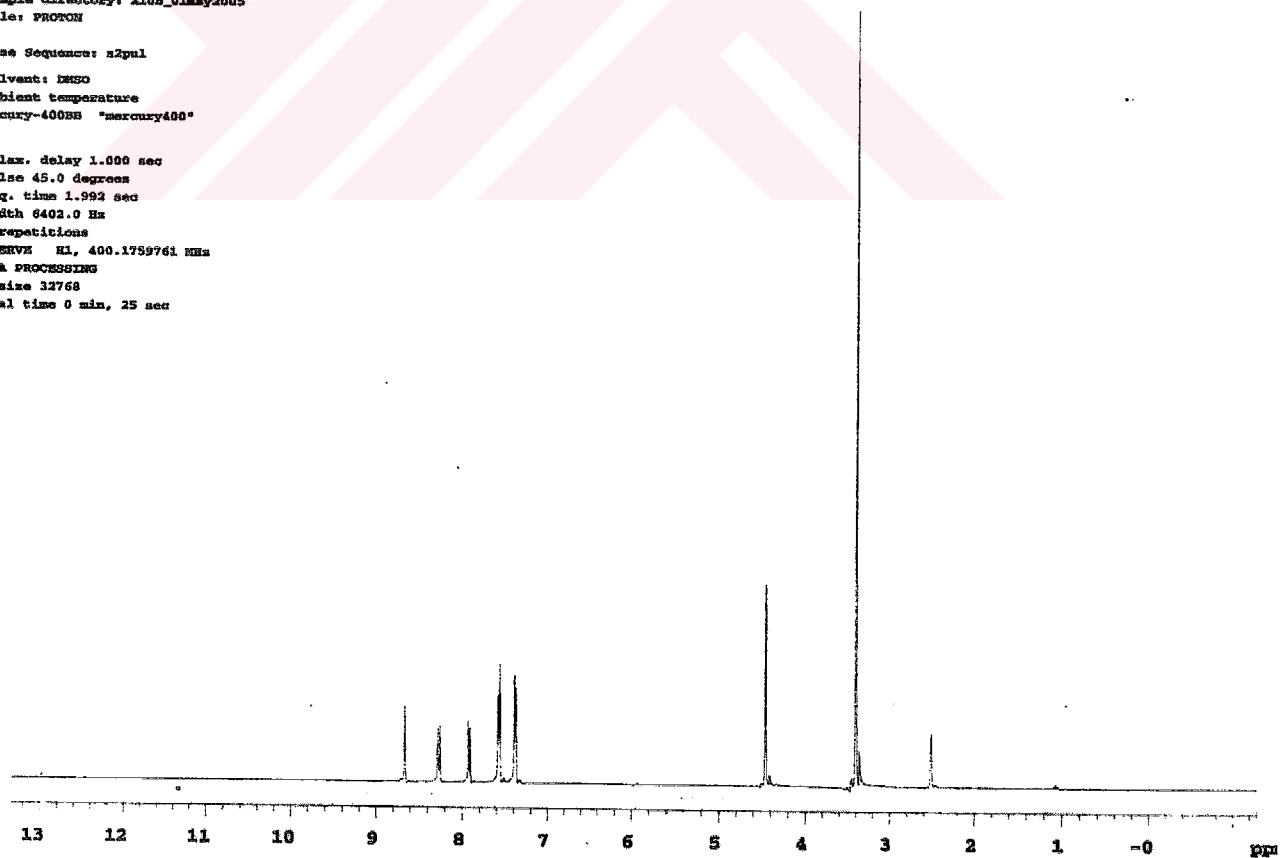
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

DATA PROCESSING

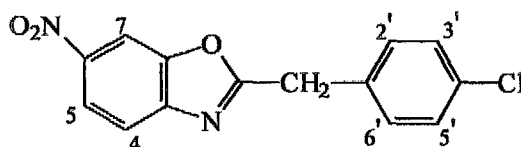
FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.71. B₉ Nolu Bileşigin NMR spektrumu

3.1.37. 2-(4-Klorobenzil)-6-nitrobenzoksazol (B₁₀)



Metod 2.2.1.3.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak, 110 °C'de 2 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,706 g) 4-klorofenil asetik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %31 verimle 0,900 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 118-121 °C

R_f : 0,44 (S₃)

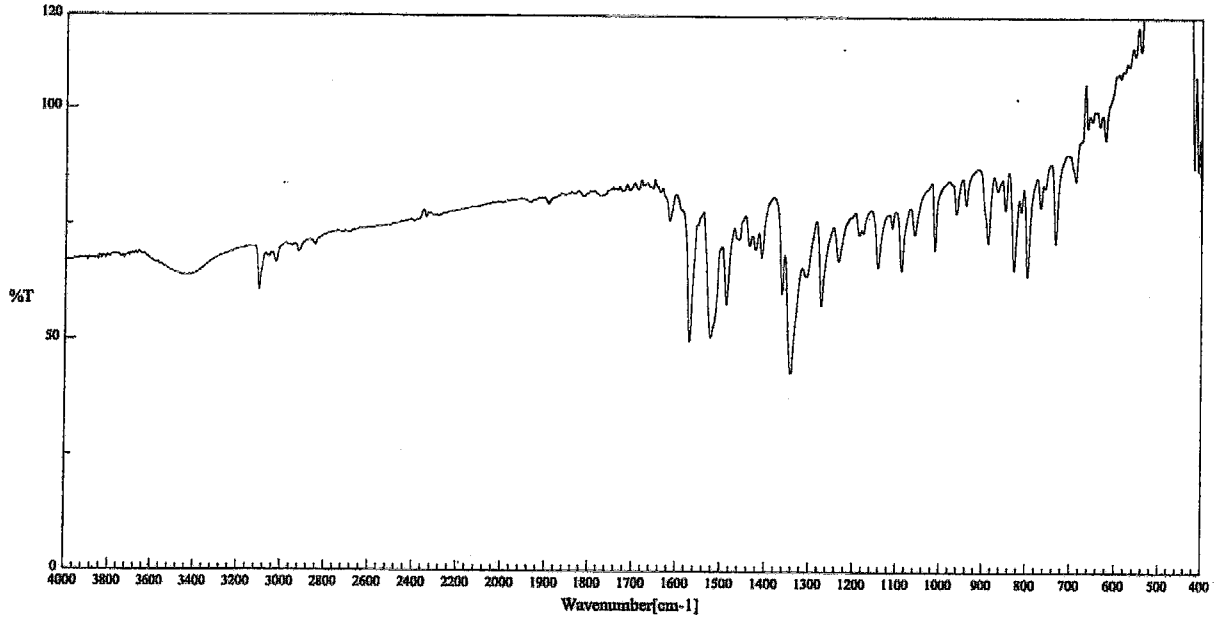
IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3107: C-H (Ar-H) gerilim bandı; 1524-1617: C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları; 1488: oksazol halka vibrasyonu; 1524: NO₂ (Ar-NO₂) asimetric gerilim bandı, 1343: NO₂ (Ar-NO₂) simetric gerilim bandı, 1090-1273: C-O-C gerilim bantları; 1090 C-Cl gerilim bandı, 622-942 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm; 4,31 (s, 2H, CH₂ protonları) 7,35 (s, 4H, 2', 3', 5', 6' konumlarındaki protonlar); 7,78 (dd, 1H, 5 konumundaki proton) (J_{5,4}: 8,8 Hz, J_{5,7}: 2,8 Hz); 8,29 (dd, 1H, 4 konumundaki proton) (J_{4,5}: 8,0 Hz, J_{4,7}: 2,0 Hz); 8,39 (d, 1H, 7 konumundaki proton) (J_{7,5}: 2,8 Hz)

Kütle Spektrumu m/e (%X); Mass'da iyonlaşmadı.

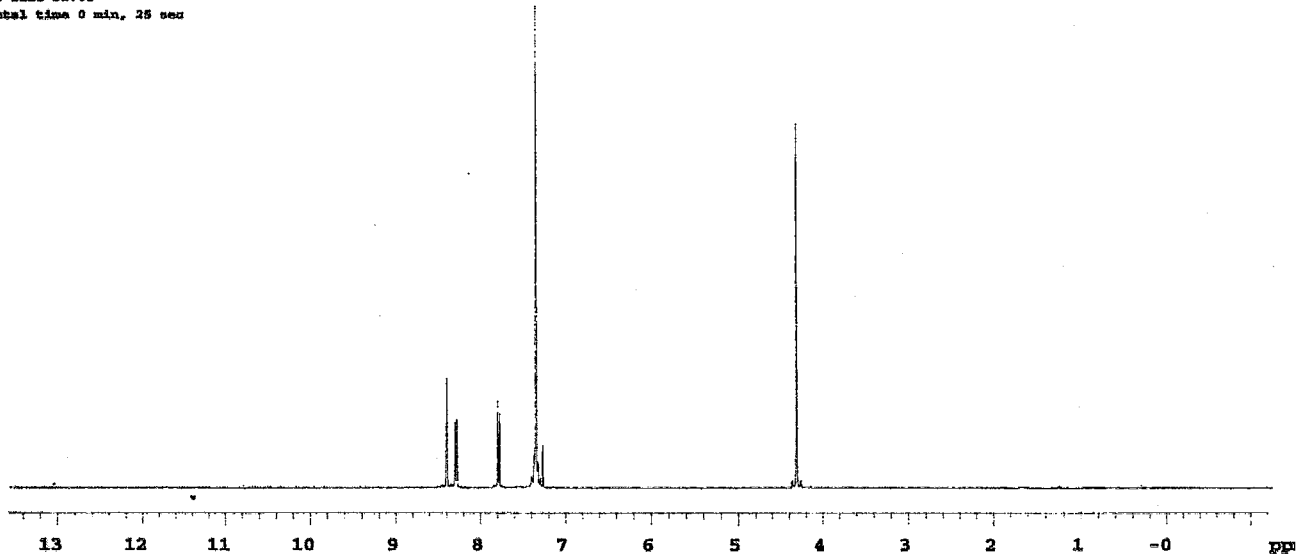
Elementel Analiz;

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan :	58,25	3,14	9,70
Bulunan :	57,77	2,972	9,625



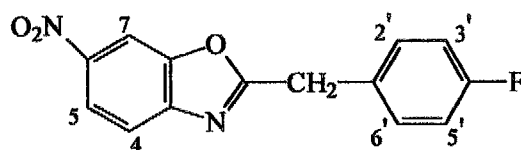
Spektrum 3.72. B₁₀ Nolu Bileşğin IR Spektrumu

X23B_29Apr2005
 Archive directory: /export/home/vms1/vmware/data
 Sample directory: X23B_29Apr2005
 File: PHOTON
 Pulse Sequence: a2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400NB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 5 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740753 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.73. B₁₀ Nolu Bileşğin NMR spektrumu

3.1.38. 2-(4-Florobenzil)-6-nitrobenzoksazol (B₁₁)



Metod 2.2.1.3.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak, 95 °C'de 1,5 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,544 g) 4-florofenil asetik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %20 verimle 0,550 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 105-110 °C

R_f : 0,42 (S₃)

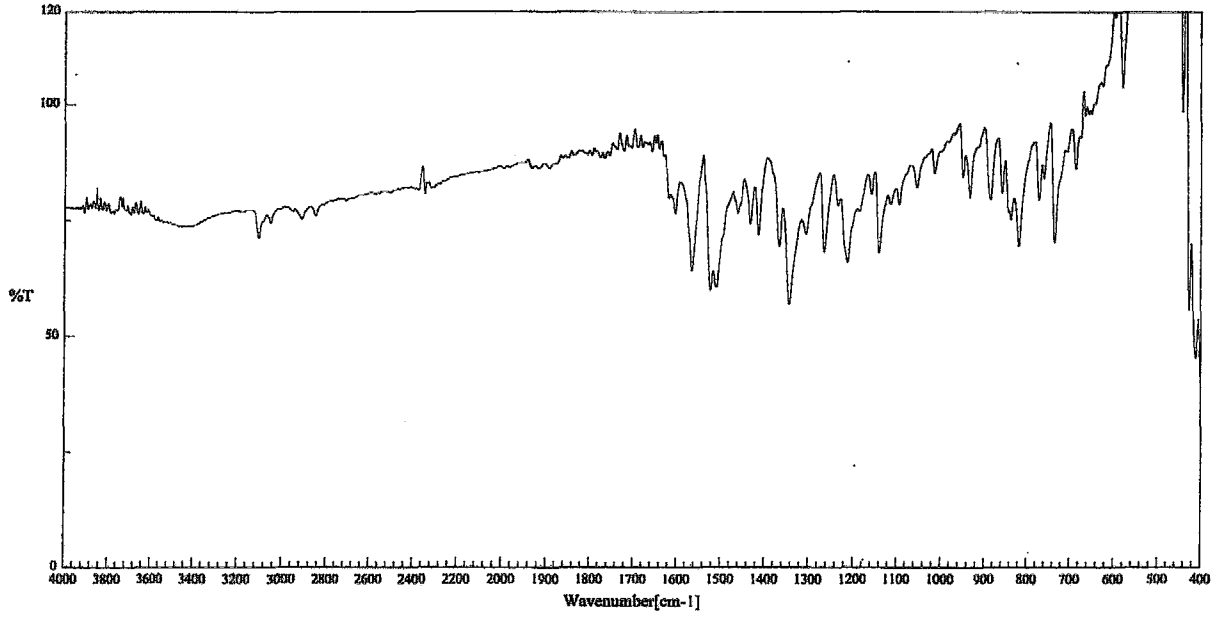
IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3105: C-H (Ar-H) gerilim bandı; 1510-1605: C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları; 1462: oksazol halka vibrasyonu; 1095-1307: C-O-C gerilim bantları; 1344: NO₂ (Ar-NO₂) simetrik gerilim bandı, 1213: C-F gerilim bantları, 664-950 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm; 4,31 (s, 2H, CH₂ protonları) 7,06 (m, 2H, 3', 5' konumlarındaki protonlar); 7,37 (m, 2H, 2', 6' konumlarındaki protonlar); 7,77 (dd, 1H, 4 konumundaki proton) (J_{4,5}: 8,8 Hz, J_{4,7}: 1,2 Hz); 8,27 (m, 1H, 5 konumundaki proton); 8,39 (d, 1H, 7 konumundaki proton) (J_{7,5}: 1,6 Hz)

Kütle Spektrumu m/e (%X); Mass'da iyonlaşmadı.

Elementel Analiz;

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan :	61,77	3,33	10,29
Bulunan :	61,19	3,20	10,18



Spektrum 3.74. B₁₁ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

XF12B_29Apr2005-17:35:03

Archive directory: /export/home/vmspi/vmspiye/data
Sample directory: XF12B_29Apr2005-17:35:03
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

Mercury-400DB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

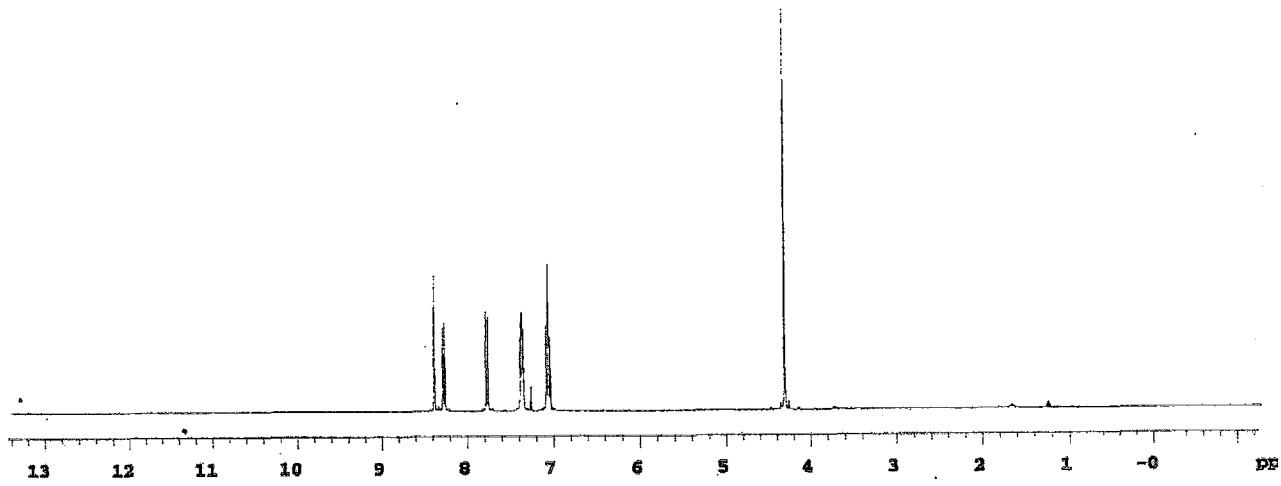
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1740753 MHz

DATA PROCESSING

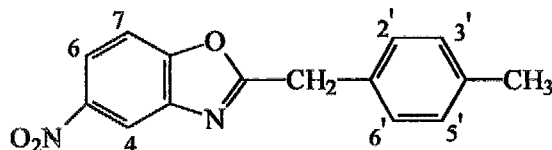
FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.75. B₁₁ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu

3.1.39. 2-(4-Metilbenzil)-5-nitrobenzoksazol (B₁₂)



Metod 2.2.1.3.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak, 100 °C'de 2 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,502 g) 4-tolil asetik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-4-nitrofenol ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %24 verimle 0,750 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 95-100 °C

R_f : 0,64 (S₃)

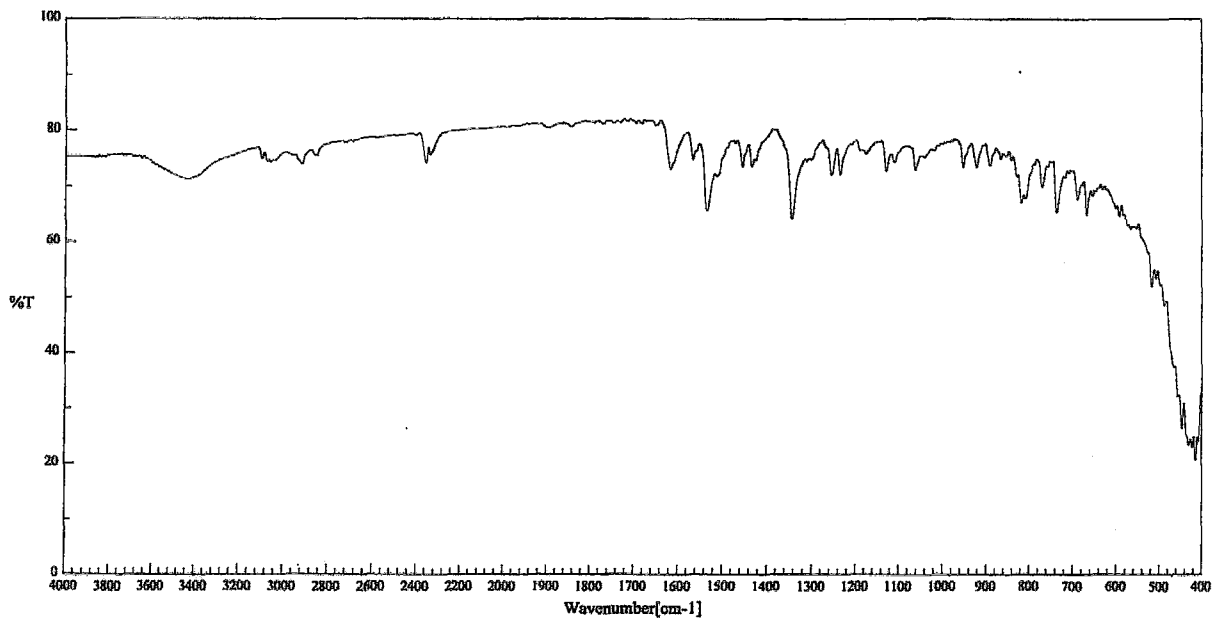
IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 2919: C-H (CH₃ ya da CH₂) gerilim bandı; 1535-1617: C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları; 1456: oksazol halka vibrasyonu; 1535: NO₂ (Ar-NO₂) asimetrik gerilim bandı, 1345: NO₂ (Ar-NO₂) simetrik gerilim bandı, 1131-1257: C-O-C gerilim bantları; 668-955 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm; 2,36 (s, 3H, CH₃ protonları); 4,29 (s, 2H, CH₂ protonları); 7,20 (dd, 2H, 3', 5' konumlarındaki protonlar) (J_{3',2'}: 8,0 Hz); 7,28 (dd, 2H, 2', 6' konumlarındaki protonlar) (J_{2',6'}: 2,8 Hz); 7,57 (d, 1H, 7 konumundaki proton) (J_{7,6}: 9,2 Hz); 8,28 (dd, 1H, 6 konumundaki proton); 8,50 (d, 1H, 4 konumundaki proton) (J_{4,6}: 2,0 Hz)

Kütle Spektrumu m/e (%X); Mass'da iyonlaşmadı.

Elementel Analiz;

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan :	67,16	4,51	10,44
Bulunan :	66,72	4,365	10,31



Spektrum 3.76. B₁₂ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsw/data
Sample directory: XE2B_01May2005
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

Mercury-400WB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

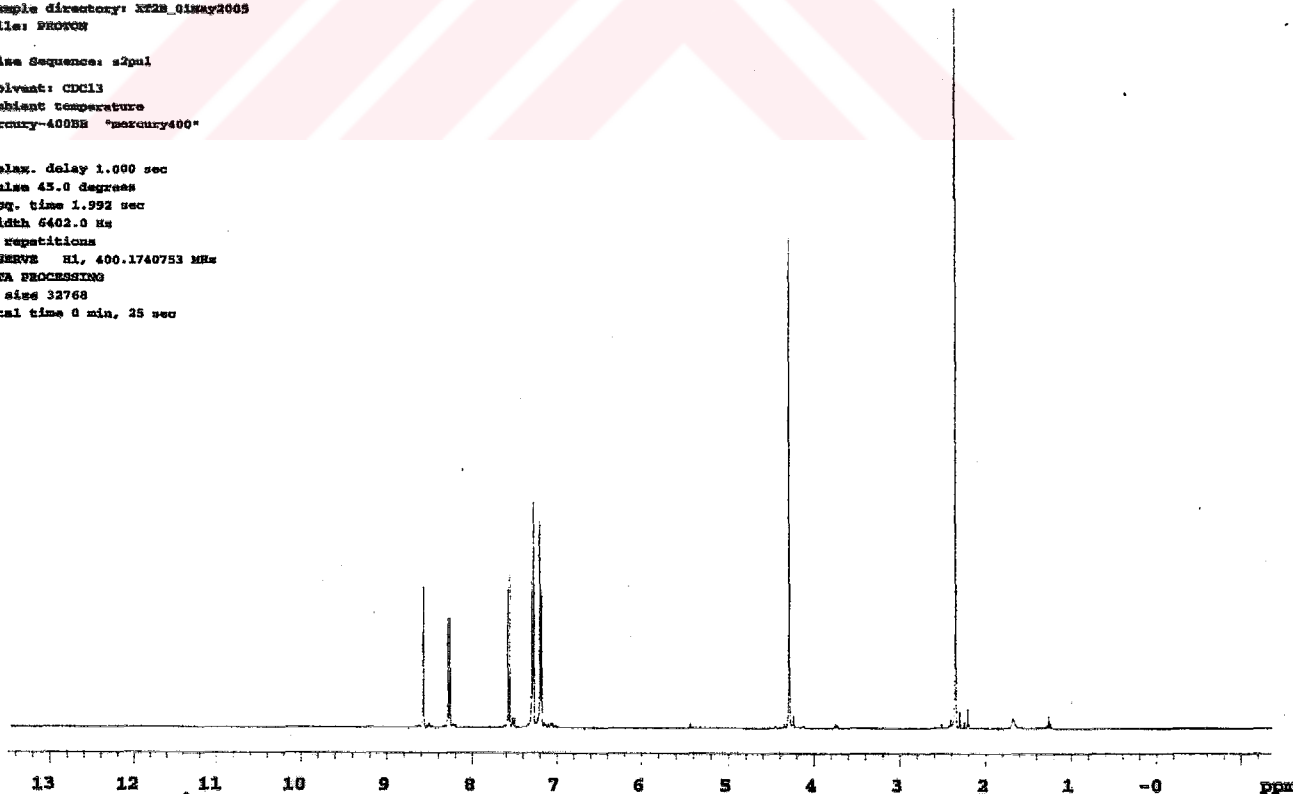
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1740753 MHz

DATA PROCESSING

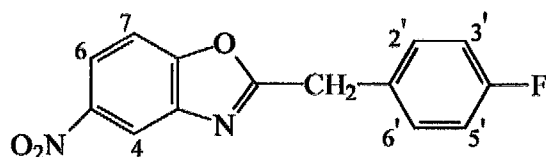
FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.77. B₁₂ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu

3.1.40. 2-(4-Florobenzil)-5-nitrobenzoksazol (B₁₃)



Metod 2.2.1.3.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak, 90 °C'de 2,5 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,01 mol (1,544 g) 4-florofenil asetik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-4-nitrofenol ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %71 verimle 1,950 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 85-90 °C

R_f : 0,52 (S₃)

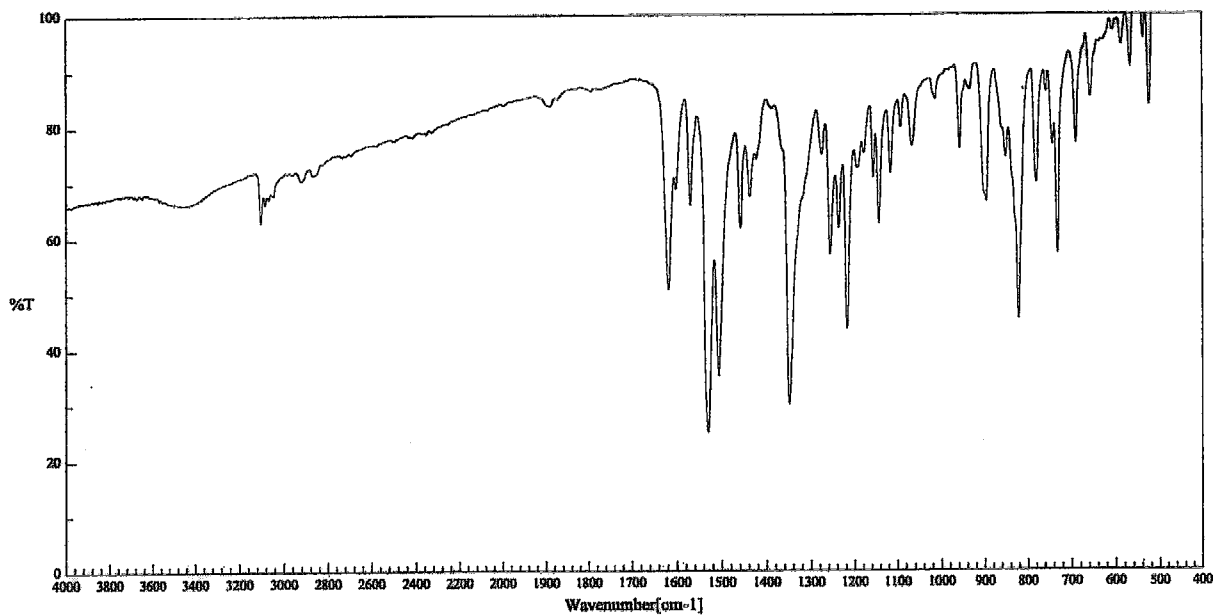
IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3104: C-H (Ar-H) gerilim bandı; 1507-1618: C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları; 1459: oksazol halka vibrasyonu; 1531: NO₂ (Ar-NO₂) asimetrik gerilim bandı, 1349: NO₂ (Ar-NO₂) simetrik gerilim bandı, 1217: C-F gerilim bandı, 1092-1276: C-O-C gerilim bantları; 657-958 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm; 4,31 (s, 2H, CH₂ protonları) 7,31 (m, 2H, 3', 5' konumlarındaki protonlar); 7,37 (m, 2H, 2', 6' konumlarındaki protonlar); 7,59 (d, 1H, 7 konumundaki proton); 8,29 (dd, 1H, 6 konumundaki proton) (J_{6,7}: 8,8 Hz, J_{6,4}: 2,4 Hz); 8,59 (d, 1H, 4 konumundaki proton) (J_{4,6}: 2,0 Hz)

Kütle Spektrumu m/e (%X); Mass'da iyonlaşmadı.

Elementel Analiz;

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan :	61,77	3,33	10,29
Bulunan :	60,95	3,225	10,20



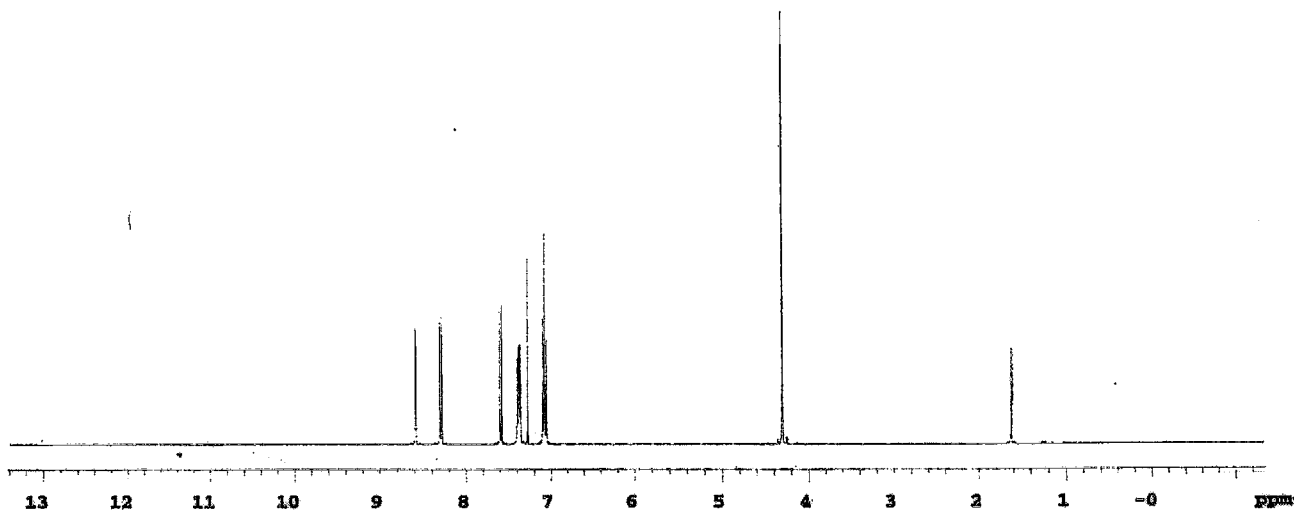
Spektrum 3.78. B₁₃ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

xx2n_01May2005

Archive directory: /export/home/vmmcl/vmmxysa/Data
Sample directory: xx2n_01May2005
File: PROTON

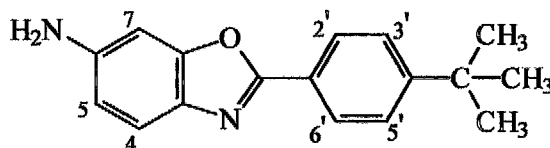
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740753 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.79. B₁₃ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu

3.1.41. 2-(4-*tert*-Bütilfenil)-6-aminobenzoksazol (B₁₄)



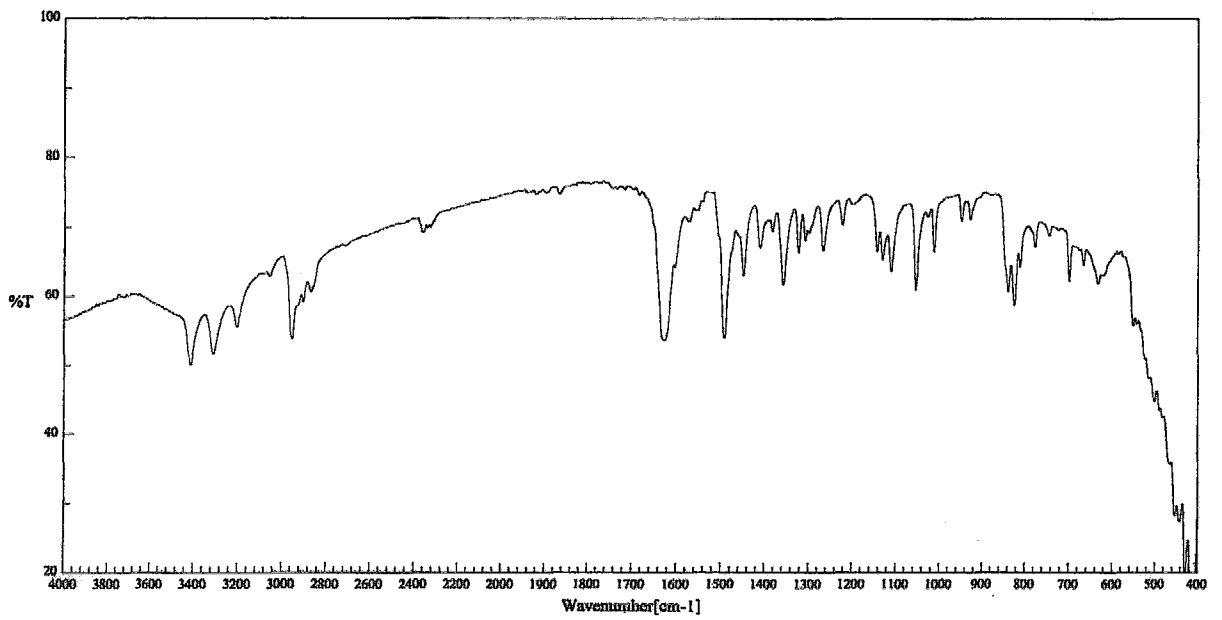
Metod 2.2.1.4.2.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, önceden sentezlenen 0,001 mol (0,296 g) 2-(4-*tert*-bütilfenil)-6-nitrobenzoksazol bileşiği (B₁), palladyum-karbon varlığında redüklendi ve etanolden kristallendirildi. %21 verimle 0,055 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 185-190 °C (Chemcats, Chemlist databases)

R_f : 0,60 (S₄)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3411: N-H (Ar-NH₂ dublet) gerilim bandı; 3202: C-H (Ar-H) gerilim bandı; 2951: C-H (CH₃) gerilim bandı; 1624: C=C veya C=N (Ar) gerilim bandı; 1449: oksazol halka vibrasyonu; 1111-1267: C-O-C gerilim bantları; 699-948 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm; 1,32 (s, 9H, C(CH₃)₃ protonları); 5,51 (s, 2H, NH₂ protonları); 6,64 (dd, 1H, 5 konumundaki proton) (J_{5,4}: 8,4, Hz, J_{5,7}: 2,0 Hz); 6,82 (s, 1H, 7 konumundaki proton); 7,39 (d, 1H, 4 konumundaki proton) (J_{4,5}: 8,4 Hz); 7,57 (d, 2H, 3', 5' konumlarındaki protonlar)(J_{3',2'}: 8,4 Hz); 8,01 (d, 2H, 2', 6' konumlarındaki protonlar) (J_{2',3'}: 8,0 Hz)



Spektrum 3.80.

B₁₄ Nolu Bileşğin IR Spektrumu

XBR_30Jun2005

Archive directory: /export/home/vmmr1/vmmr1s/data
Sample directory: XBR_30Jun2005
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-400EB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

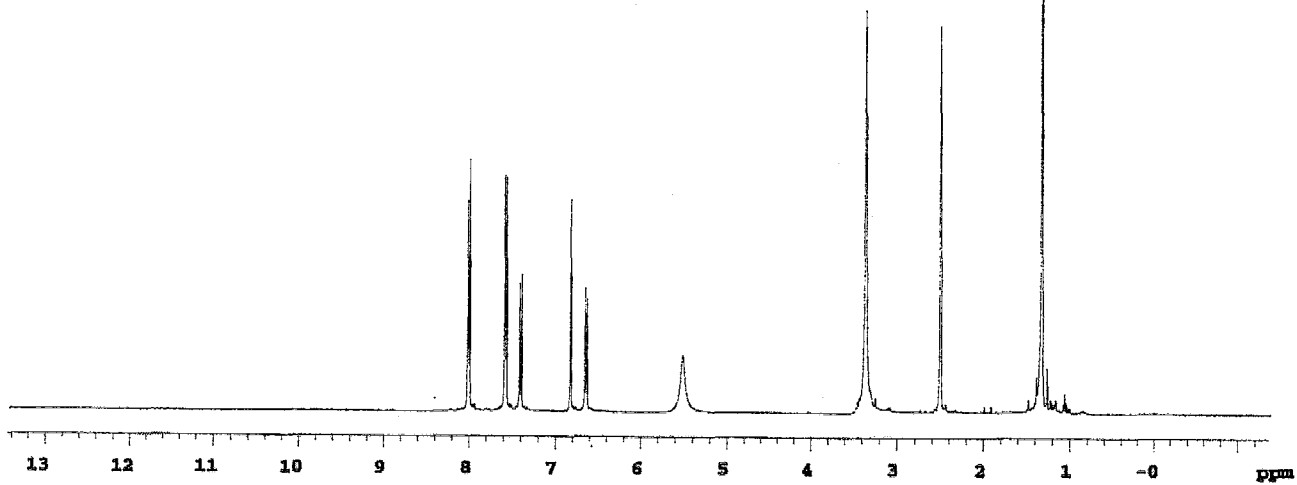
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

DATA PROCESSING

FF size 32768

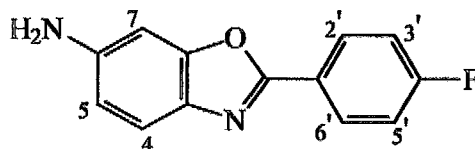
Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.81.

B₁₄ Nolu Bileşğin NMR spektrumu

3.1.42. 2-(4-Florofenil)-6-aminobenzoksazol (B₁₅)



Metod 2.2.1.4.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, önceden sentezlenen 0,002 mol (0,516 g) 2-(4-florofenil)-6-nitrobenzoksazol bileşiği (B₃), nikel klorür ve çinko varlığında redüklendi ve metanolden kristallendirildi. %15 verimle 0,068 g saf ürün elde edildi.

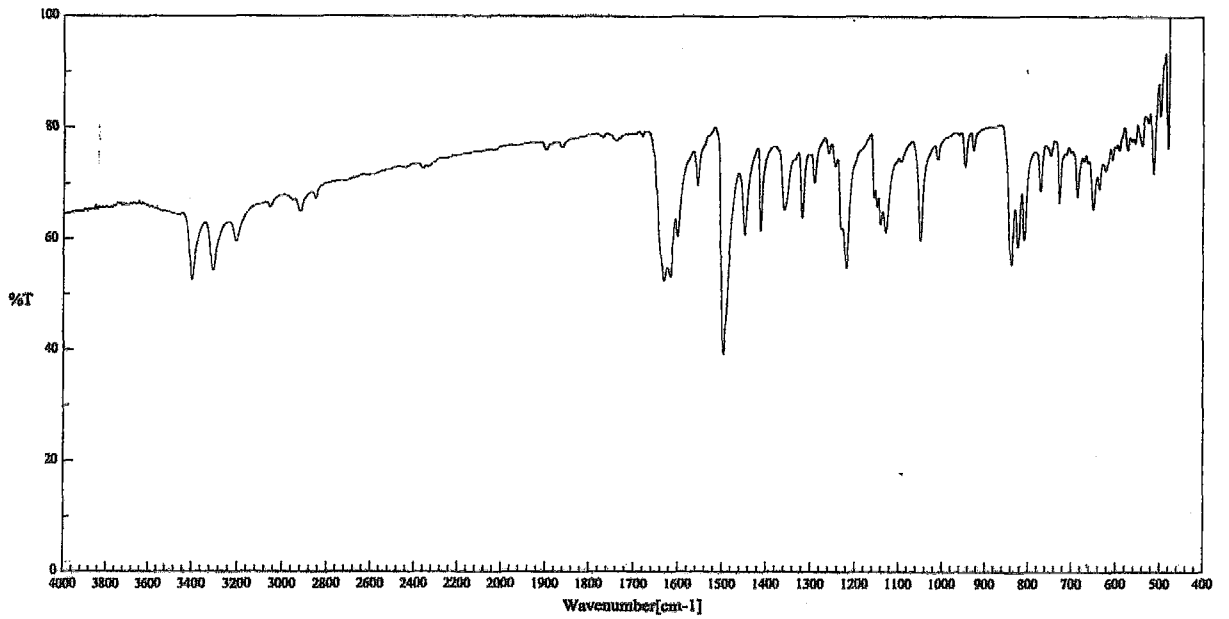
E.N. : 220-225 °C

R_f : 0,52 (S₄)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3400-3309: N-H (Ar-NH₂) gerilim bandı; 3060: C-H (Ar-H) gerilim bandı; 1557-1633: C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları; 1497: oksazol halka vibrasyonu; 1130-1293: C-O-C gerilim bantları 1120: C-F gerilim bandı, 651-948 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları,

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 5,49 (s, 2H, NH₂ protonları); 6,65 (dd, 1H, 5 konumundaki proton) (J_{5,4}: 8,4 Hz, J_{5,7}: 2,0 Hz); 6,83 (d, 1H, 7 konumundaki proton) (J_{7,5}: 1,6 Hz); 7,40 (t, 3H, 4, 3', 5' konumlarındaki protonlar); 8,11-8,15 (m, 2H, 2', 6' konumlarındaki protonlar)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 229,18 (M⁺ %100)



Spektrum 3.82. B₁₅ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

XX3Br_29Apr2005

Archive directory: /export/home/vmr1/vmrnyx/data

Sample directory: XX3Br_29Apr2005

File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-400WB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

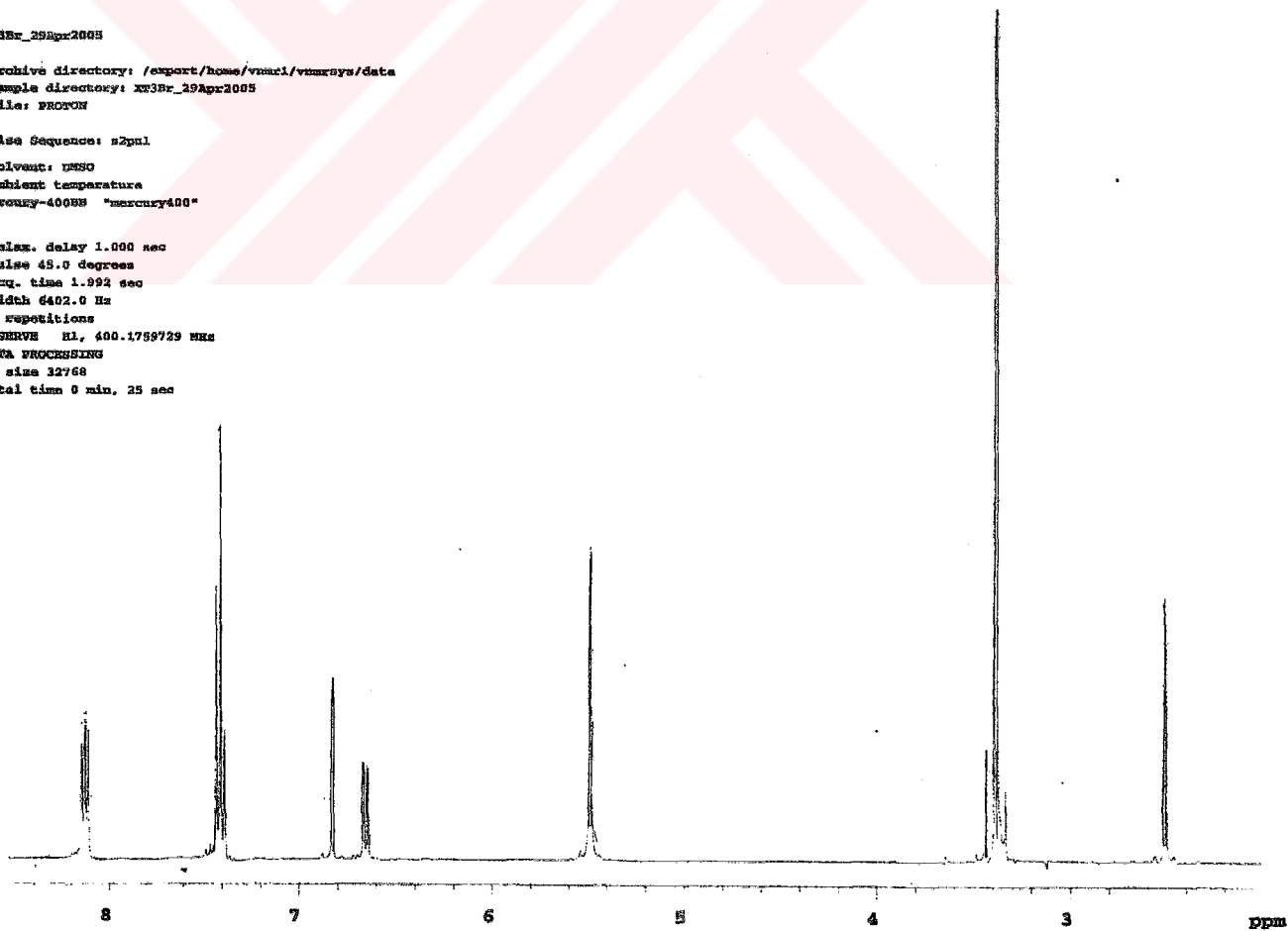
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759729 MHz

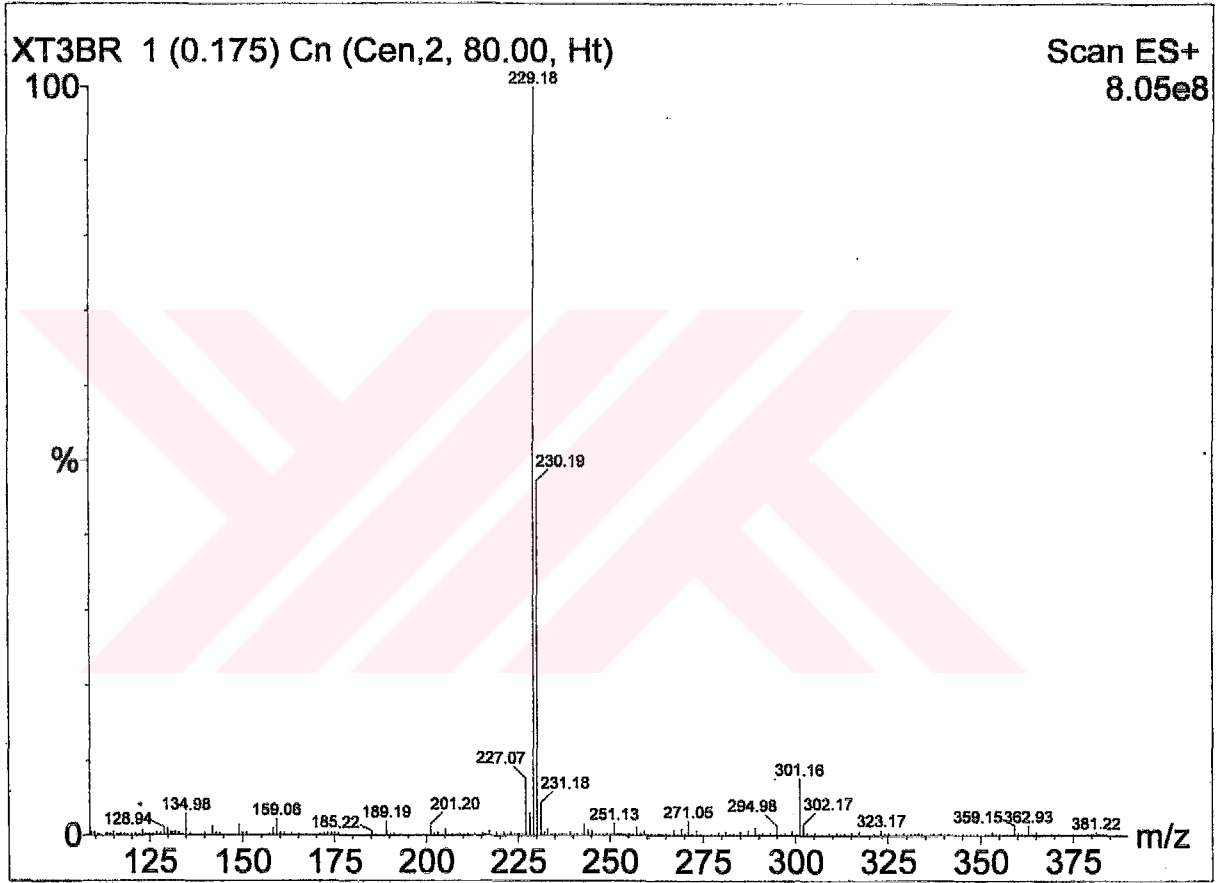
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec

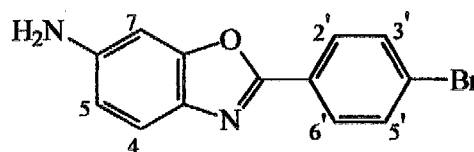


Spektrum 3.83. B₁₅ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu



Spektrum 3.84. B₁₅ Nolu Bileşigin Kütle Spektrumu

3.1.43. 2-(4-Bromofenil)-6-aminobenzoksazol (B₁₆)



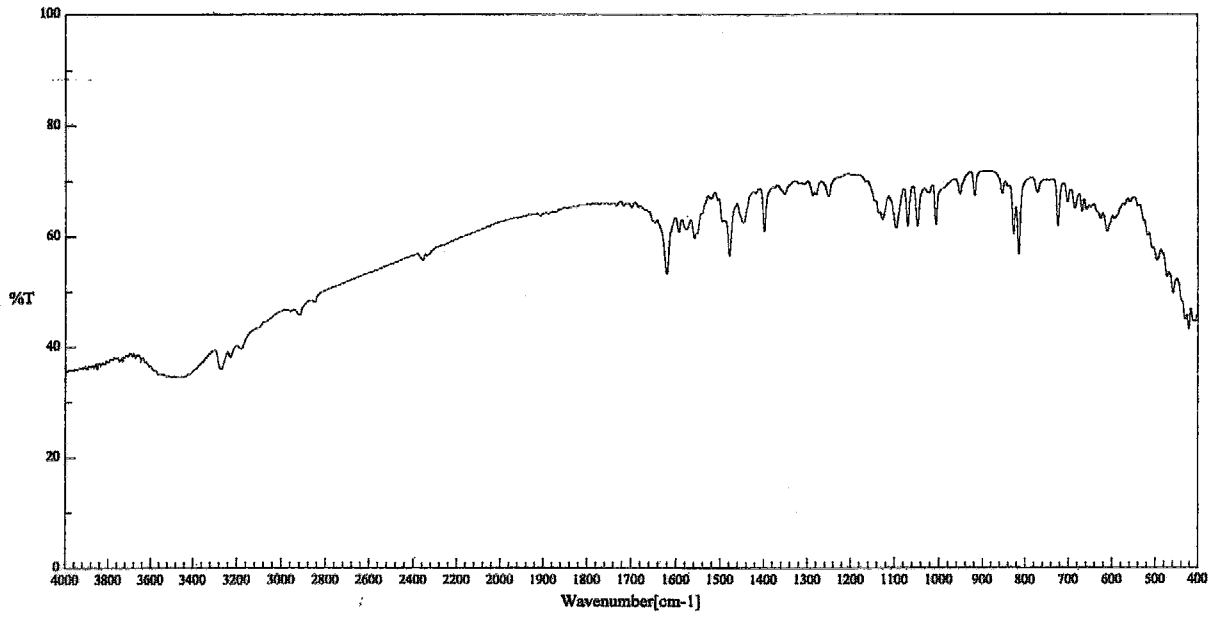
Metod 2.2.1.4.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, önceden sentezlenen 0,002 mol (0,638 g) 2-(4-bromofenil)-6-nitrobenzoksazol bileşiği (B₄), nikel klorür ve çinko varlığında redüklendi ve metanolden kristallendirildi. %17 verimle 0,098 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 260-265 °C (Bagal ve ark., 1977)

R_f : 0,54 (S₄)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3269: N-H (NH₂ dublet) gerilim bandı; 1559-1621: C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları; 1447: oksazol halka vibrasyonu; 1070: C-Br gerilim bandı, 1096-1128: C-O-C gerilim bantları; 657-958 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm; 4,05 (s, 2H, NH₂ protonları); 6,63 (dd, 1H, 5 konumundaki proton) (J_{5,4}: 8,4 Hz, J_{5,7}: 1,6 Hz); 6,78 (d, 1H, 7 konumundaki proton) (J_{7,5}: 1,6 Hz); 7,39 (d, 1H, 4 konumundaki proton) (J_{4,5}: 8,0 Hz); 7,73 (d, 2H, 3', 5' protonları) (J_{3',2'}: 8,8 Hz); 7,97 (d, 2H, 2', 6' konumlarındaki protonlar) (J_{2',3'}: 8,4 Hz); (5,49 ppm de gözlenen pik safsızlıktan kaynaklanmaktadır.)



Spektrum 3.85.

B₁₆ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

KT4Dr_29Jun2005-16:27:33

Archive directory: /export/home/vmm1/vmmaya/data

Sample directory: KT4Dr_29Jun2005-16:27:33

File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-400MB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 48.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

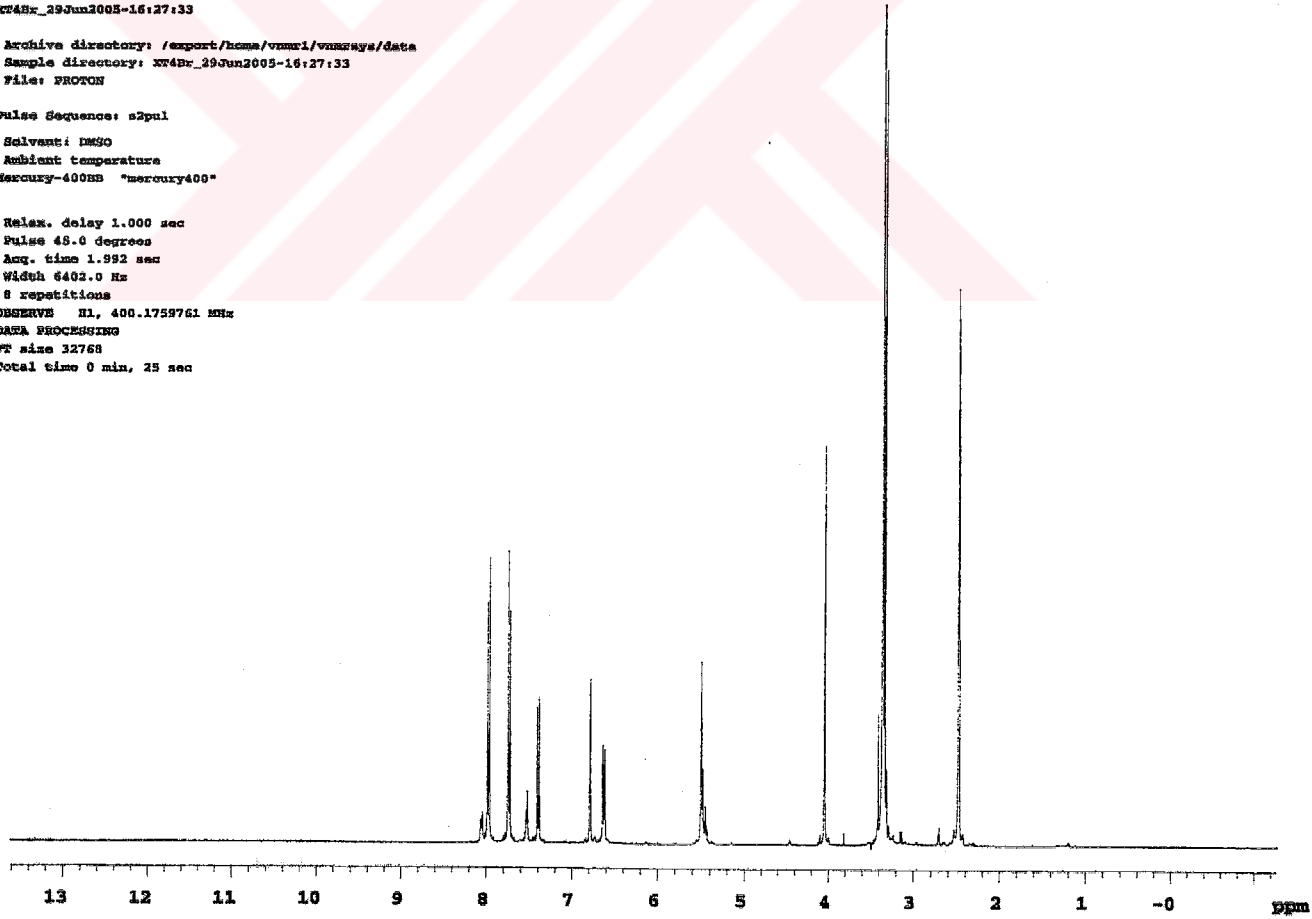
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759761 MHz

DATA PROCESSING

FF size 32768

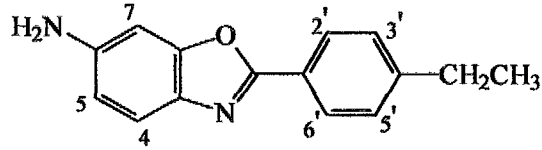
Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.86.

B₁₆ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu

3.1.44. 2-(4-Etilfenil)-6-aminobenzoksazol (B₁₇)



Metod 2.2.1.4.2.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, önceden sentezlenen 0,002 mol (0,536 g) 2-(4-etilfenil)-6-nitrobenzoksazol bileşiği (B₅), palladyum-karbon varlığında redüklendi ve etanolden kristallendirildi. %32 verimle 0,15 g saf ürün elde edildi.

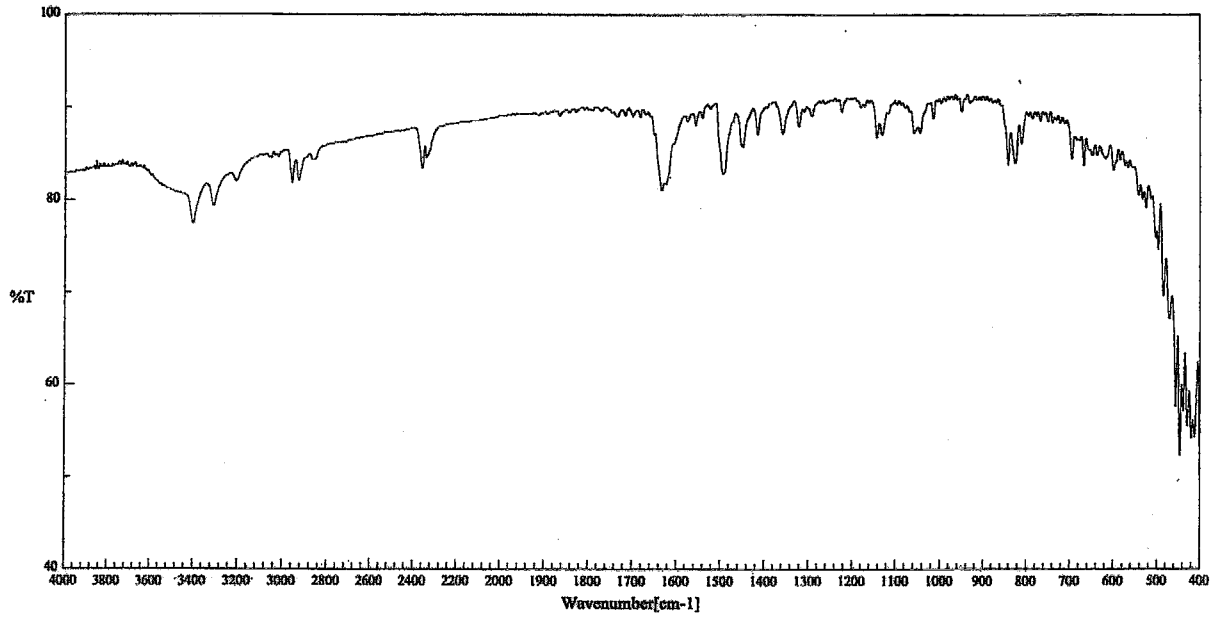
E.N. : 195-200 °C

R_f : 0,54 (S₄)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3401: N-H (Ar-NH₂ dublet) gerilim bandı; 2958: C-H (CH₃CH₂); 1634: C=C ve C=N (Ar) gerilim bandı; 1495: oksazol halka vibrasyonu; 1143: C-O-C gerilim bandı; 824-840 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları,

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 1,21 (t, 3H, CH₃ protonları); 2,68 (q, 2H, CH₂ protonları); 5,44 (s, 2H, NH₂ protonları); 6,64 (dd, 1H, 5 konumundaki proton) (J_{5,4}: 8,4 Hz, J_{5,7}: 2,0 Hz); 6,81 (d, 1H, 7 konumundaki proton) (J_{7,5}: 2,0 Hz); 7,39 (d, 3H, 4, 3', 5' konumlarındaki protonlar) (J_{3',2'}: 8,4 Hz); 7,99 (dd, 2H, 2', 6' konumlarındaki protonlar) (J_{2',3'}: 8,4 Hz, J_{2',6'}: 1,6 Hz)

Kütle Spektrumu m/e (%X); 239,22 (M⁺ %100)



Spektrum 3.87. B₁₇ Nolu Bileşiğin IR Spektrumu

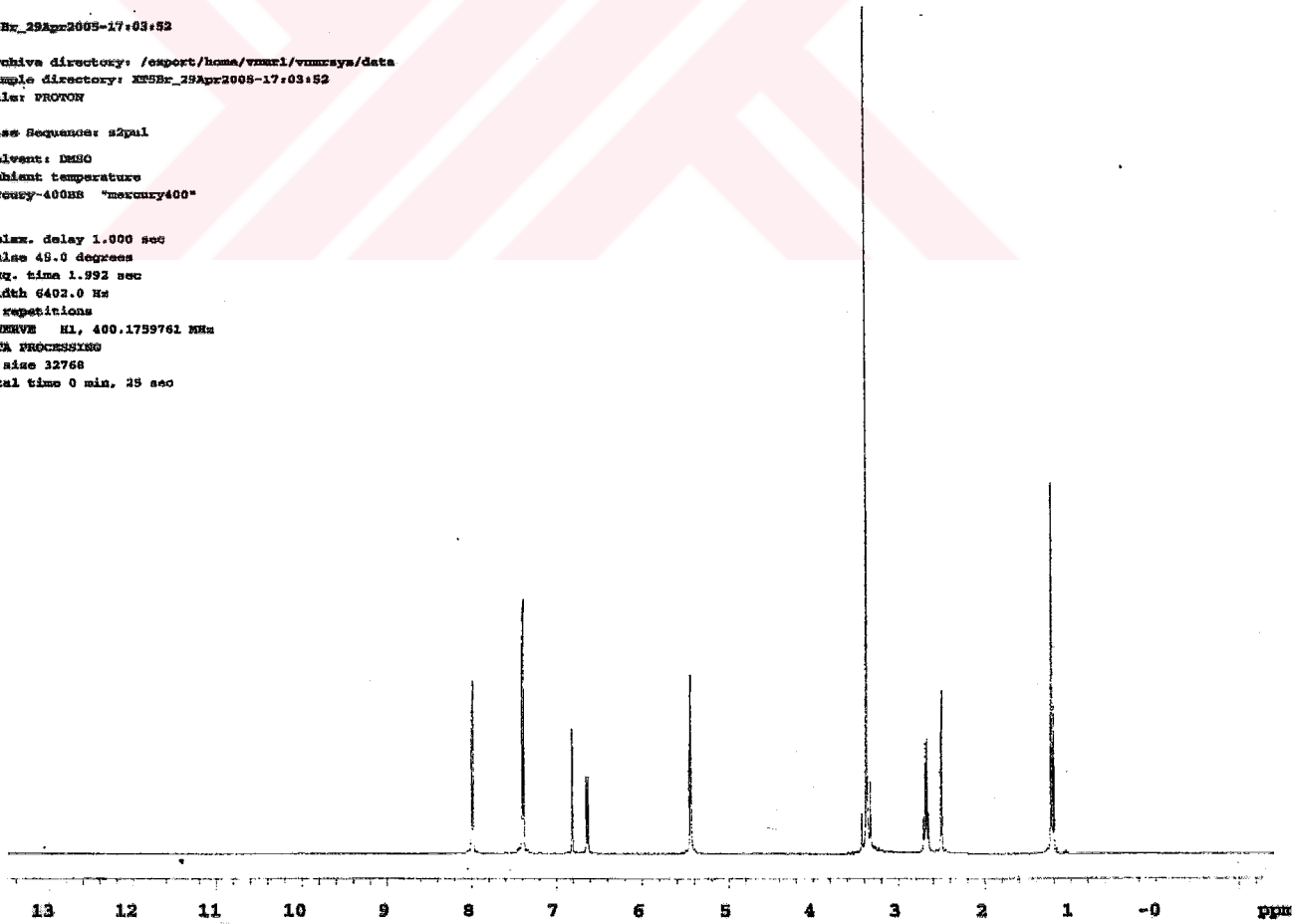
XXSBr_29Apr2008-17:03:52

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: XXSBr_29Apr2008-17:03:52
File: PROTON

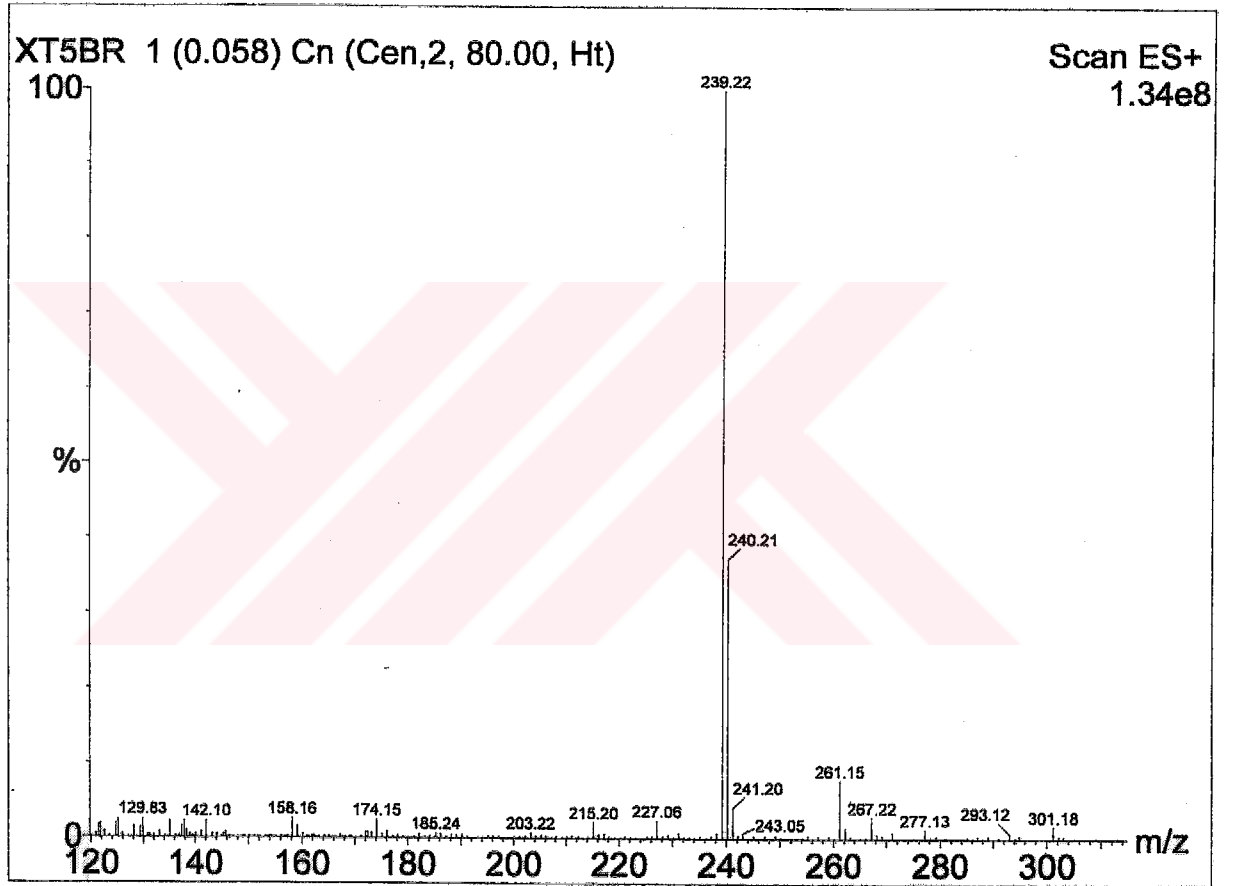
Pulse Sequencer: s2pul

Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-400HS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 49.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE HL, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

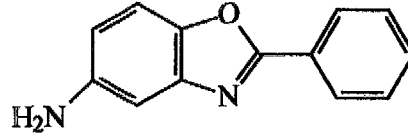


Spektrum 3.88. B₁₇ Nolu Bileşiğin NMR spektrumu



Spektrum 3.89. B₁₇ Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu

3.1.45. 2-Fenil-5-aminobenzoksazol (B₁₈)

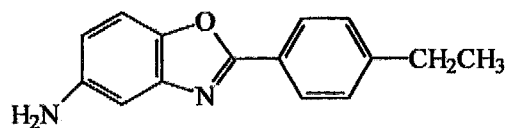


Metod 2.2.1.4.2.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, önceden sentezlenen 0,002 mol (0,480 g) 2-fenil-5-nitrobenzoksazol bileşiği (B₆), palladyum-karbon varlığında redüklendi ve etanolden kristallendirildi. %25 verimle 0,105 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 155-160 °C (Lit. E.N.: 153,1 °C, Şener ve ark., 1987)

R_f : 0,32 (S₄)

3.1.46. 2-(4-Etilfenil)-5-aminobenzoksazol (B₁₉)

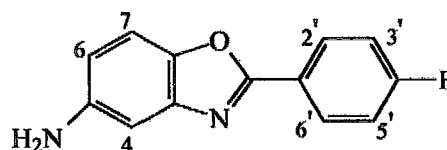


Metod 2.2.1.4.2.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, önceden sentezlenen 0,001 mol (0,268 g) 2-(4-etilfenil)-5-nitrobenzoksazol bileşiği (B₇), palladyum-karbon varlığında redüklendi ve etanolden kristallendirildi. %26 verimle 0,062 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 120-125 °C (Lit. E.N: 126,1 °C, Şener ve ark., 1987)

R_f : 0,36 (S₄)

3.1.47. 2-(4-Florofenil)-5-aminobenzoksazol (B₂₀)



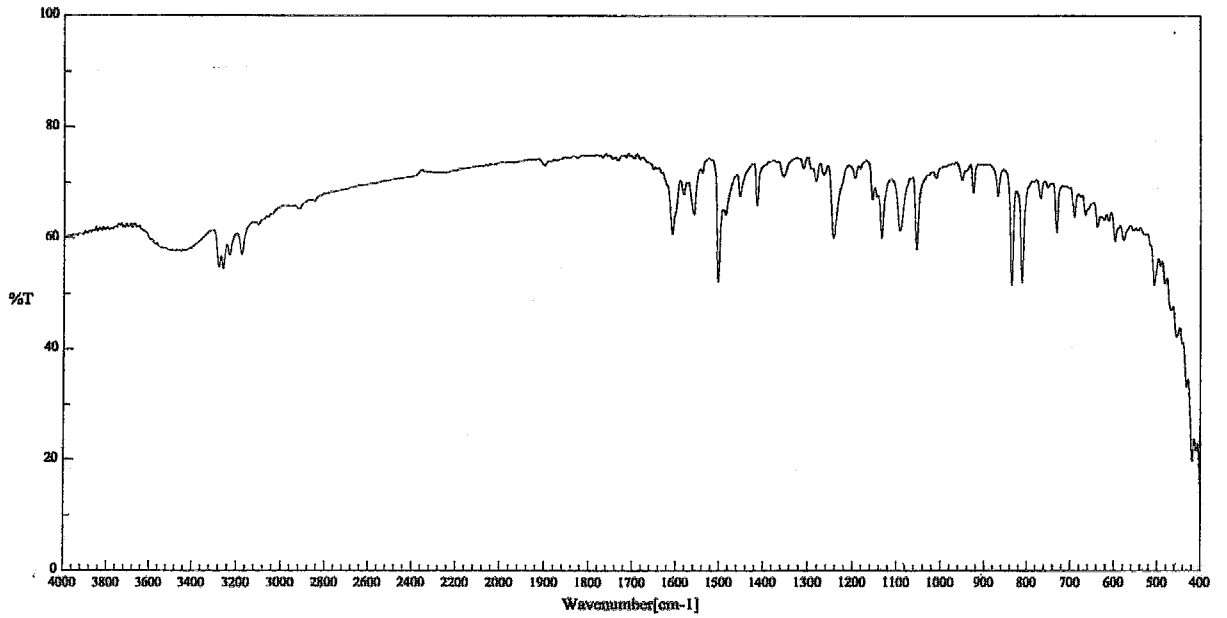
Metod 2.2.1.4.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, önceden sentezlenen 0,002 mol (0,516 g) 2-(4-florofenil)-5-nitrobenzoksazol bileşiği (B₈), nikel klorür ve çinko varlığında redüklendi ve metanolden kristallendirildi. %17 verimle 0,076 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 260-270 °C'de dekompoze oldu (Lit. E.N.: 156,8 °C, Şener ve ark., 1987)

R_f : 0,41 (S₄)

IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3261: N-H (Ar-NH₂ dublet) gerilim bandı; 1608: C=C ve C=N (Ar) gerilim bandı; 1455: oksazol halka vibrasyonu; 1135: C-O-C gerilim bandı; 691-926 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları,

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 5,12 (s, 2H, NH₂ protonları); 6,64 (dd, 1H, 6 konumundaki proton) (J_{6,7}: 8,8 Hz, J_{6,4}: 2,0 Hz); 6,83 (d, 1H, 4 konumundaki proton) (J_{4,6}: 2,4 Hz); 7,40 (m, 3H, 7, 3', 5' konumlarındaki protonlar); 8,136-8,17 (m, 2H, 2', 6' konumlarındaki protonlar)



Spektrum 3.90. B₂₀ Nolu Bileşğin IR Spektrumu

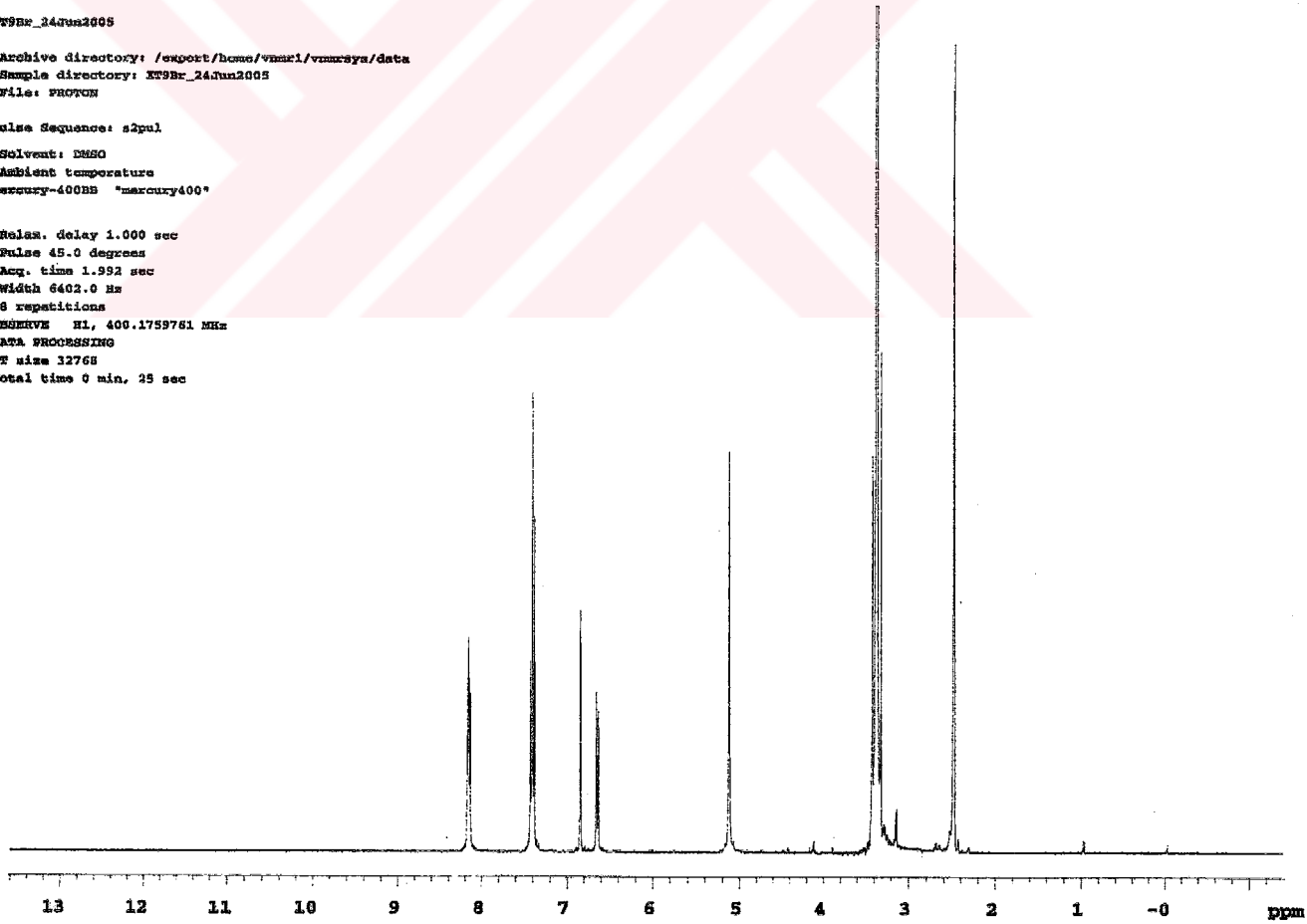
KT9Br_24Jun2005

Archive directory: /export/home/vmmcl/vmmcsya/data
Sample directory: KT9Br_24Jun2005
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

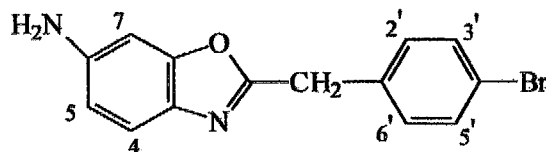
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min. 25 sec



Spektrum 3.91. B₂₀ Nolu Bileşğin NMR spektrumu

3.1.48. 2-(4-Bromobenzil)-6-aminobenzoksazol (B₂₁)



Metod 2.2.1.4.1.'de açıklanan sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonda, önceden sentezlenen 0,001 mol (0,333 g) 2-(4-bromobenzil)-6-nitrobenzoksazol bileşiği (B₉), nikel klorür ve çinko varlığında redüklendi ve metanolden kristallendirildi. %19 verimle 0,058 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 185-190 °C'de dekompoze olup 270-275 °C'de eridi.

R_f : 0,42 (S₄)

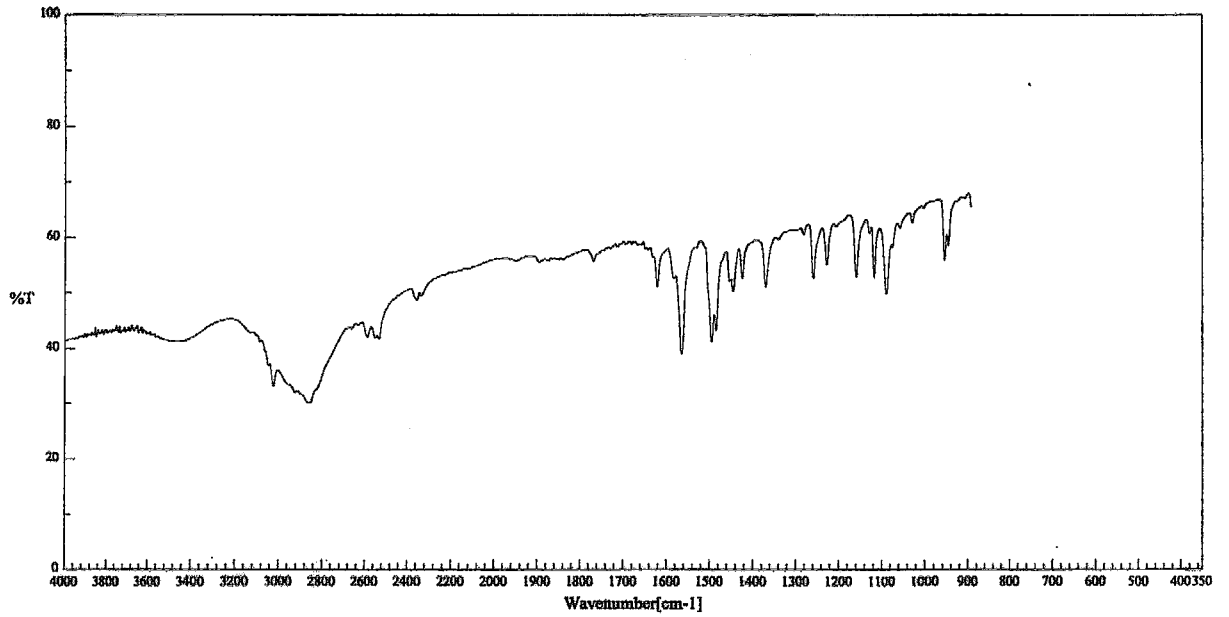
IR Spektrumu (KBr Disk); cm⁻¹; 3060: C-H (Ar-H) gerilim bandı; 2820: C-H (CH₂) gerilim bandı; 1621: N-H eğilim bandı; 1495: oksazol halka vibrasyonu; 1118-1259: C-O-C gerilim bantları, 1089 C-Br gerilim bandı, 704-955 : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm; 4,35 (s, 2H, CH₂ protonları); 7,27-7,37 (m, 5H, 5, 2', 3', 5', 6' konumlarındaki protonlar); 7,63 (d, 1H, 7 konumundaki proton) (J_{7,5}: 2,0 Hz); 7,77 (d, 1H, 4 konumundaki proton) (J_{4,5}: 8,4 Hz)

Kütle Spektrumu m/e (%X); Mass'da iyonlaşmadı.

Elementel Analiz;

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan :	55,47	3,66	9,24
Bulunan :	54,86	4,142	9,289



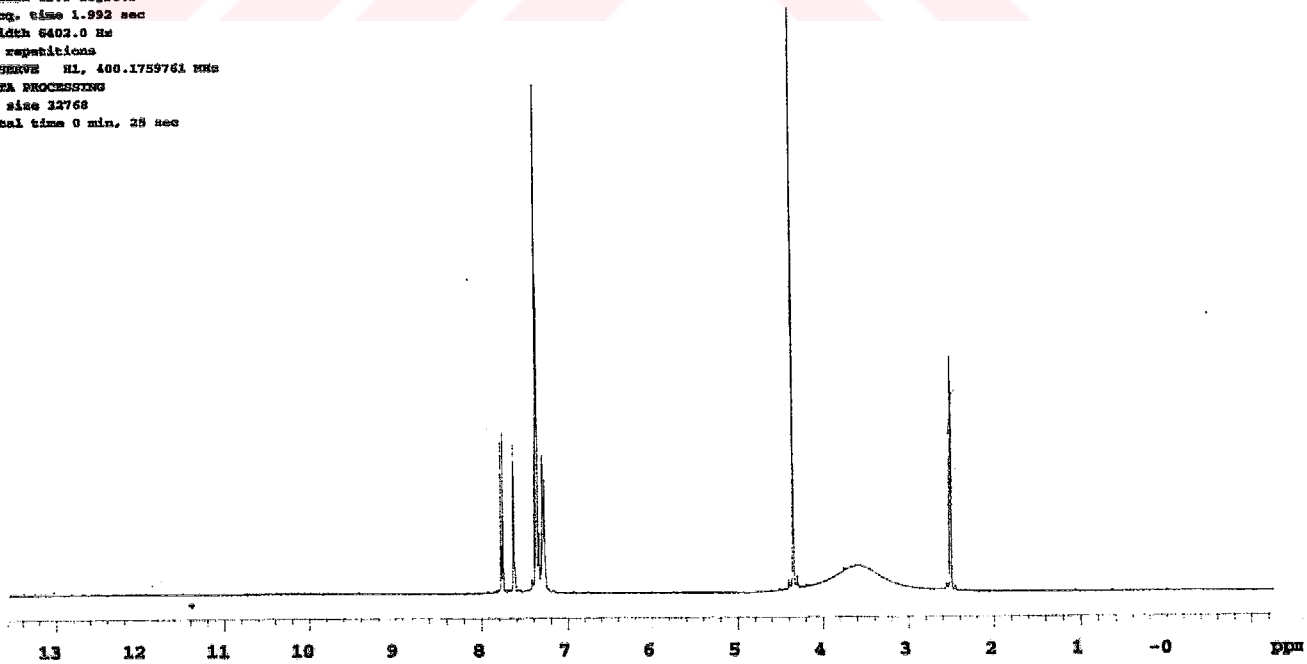
Spektrum 3.92. B₂₁ Nolu Bileşiğın IR Spektrumu

X10Br_29Apr2008

Archive directory: /export/home/vmm1/vmm1sys/data
Sample directory: X10Br_29Apr2008
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pal
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-400BS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE RL, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 12768
Total time 0 min, 28 sec



Spektrum 3.93. B₂₁ Nolu Bileşiğın NMR spektrumu

4. MOLEKÜLER MODELLEME

Bilgisayar destekli ilaç tasarımı genellikle mekanizmaya dayalı olarak yapılmaktadır. Mekanizmaya dayalı tasarım için fizyolojik yolak bilinmeli ve tüm çalışmalar moleküler düzeyde gerçekleştirilebilmelidir.

Moleküler modelleme teknikleri kullanılarak;

- Molekülün üç boyutlu yapısı ve fizikokimyasal özellikleri hakkında bilgi sağlanabilir.
- Molekülün başka moleküllerle kıyaslanması mümkün olabilir.
- İlaç reseptör etkileşimleri incelenebilir.
- Daha etkili bileşikler tasarlanabilir.

Günümüzde araştırmacıların yoğun olarak çalıştığı konulardan biri ilaç etken maddelerinin etkileştiği reseptör bölgelerinin yapılarının aydınlatılmasıdır. Bir reseptörün yapısının aydınlatılmasında ligandın aktif konformasyonunun seçimi ve moleküllerin eşleştirilmesi oldukça önemlidir. Moleküller farklı sınıf bileşikler içinde olsalar bile, üç boyutlu yapılarının düzenlenmesiyle ortak özellikler gösterebilirler. Bu ortak özellikleri ortaya çıkarmak için yararlanılan metodlardan biri, HipHop yöntemidir.

4.1. HipHop Metodu Hakkında Genel Bilgi

HipHop metodu, spesifik olarak tedavi edici etkisi bilinen yada bilinmeyen bir seri molekülden hareketle; moleküllerin ortak özelliklerini gösteren farmakofor modelleri veya hipotezleri oluşturur. HipHop yöntemi ile farmakofor analizi ancak Unix sisteminde çalışan Catalyst paket programında uygulanabilmektedir (Green ve ark., 1994; Smellie ve ark., 1995; Barnum ve ark., 1996; Hahn, 1995 ve 1997; Hirashima ve ark., 2001 ve 2002). Farmakofor modeli ise molekülün üç boyutlu yapısını kapsayan; hidrofobik gruplar, yüklü veya iyonize olabilen gruplar, hidrojen bağı donör ve akseptörleri gibi molekül özelliklerini gösterir. Bu özellikler, reseptöre bağlanmak için gerekli olan karakteristik özelliklerle benzeşen kimyasal

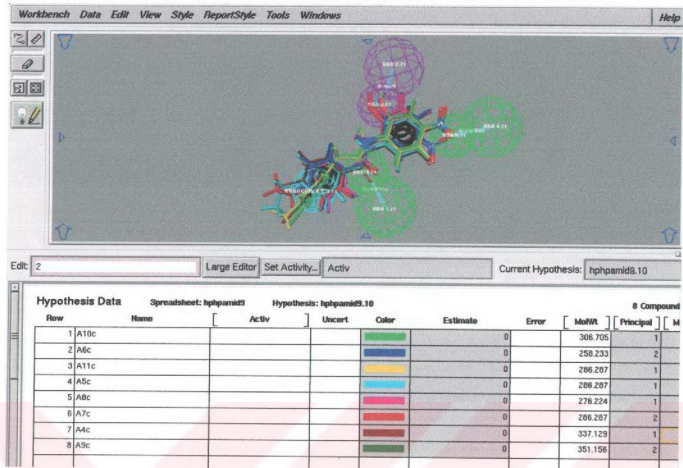
fonksiyonları içerir. Oluşturulan farmakofor modeli veya hipotezlerle uyumlu olan bileşikler 3D veri tabanları olarak kullanılabilir ve sonuçta etkin yeni aday moleküllerin önerilmesini sağlar.

HipHop çalışmasına bir dizi molekülün konformasyonlarının aydınlatılması ile başlanır. Bir konformasyon, molekülün üç boyutlu alandaki farklı konumlanışını ifade eder. Bu konformasyonlardan en uygun ideal konumlu olan otomatik belirlenir ve hipotezler oluşturulur. Oluşturulan hipotezlerden hareketle yeni etkin bileşikler öngörülebilir.

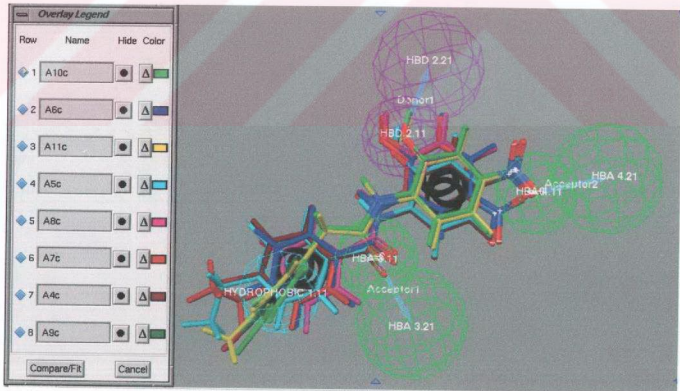
Bizde bu çalışmamızda *Candida albicans* 'a karşı antifungal etkileri test edilmiş hem benzoksazol hem de benzoksazol türevlerinin olası metabolitleri olarak değerlendirdiğimiz amid türevlerinin üzerinden HipHop metodu kullanarak moleküllerin ortak kimyasal özelliklerini bulduk.

4.2. Benzoksazol Bileşiklerinin Olası Metabolitleri Olan Amid Türevlerinin (A Serisi) Farmakofor Analiz Çalışmaları (Hipotez 1):

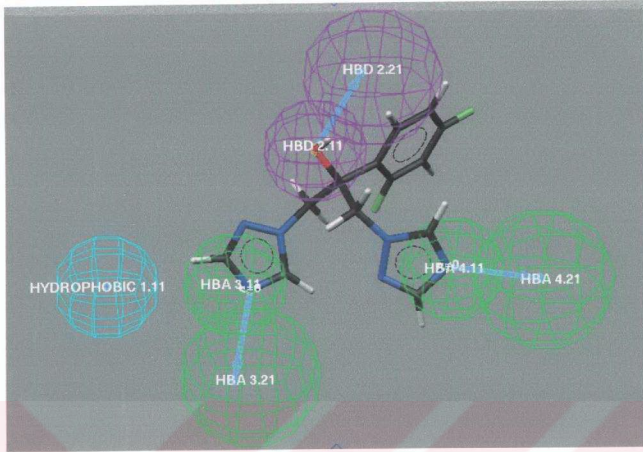
Bu amaçla, *C.albicans*'a karşı diğerlerinden daha etkili bulunan ve konformasyonel analizleri yapılmış 8 adet bileşik (A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11) hipotez oluşturmada öncü moleküller olarak seçildi. Bu bileşikler içinden A6, A7 ve A9 referans molekül olarak kullanıldı. Bu bileşikler Şekil 4.1.'de yer alan tabloda görülmektedir. HipHop çalışması sonucunda toplam 10 adet hipotez elde edildi. Bunlardan en uygun bulduğumuz hipotez, bileşiklerle birlikte Şekil' 4.2.'de verilmiştir. Elde ettiğimiz hipotezi test etmek için referans bileşikler olan flukonazol ve ketokonazol ile de karşılaştırdık. Şekil 4.3. ve 4.4.'de görüldüğü gibi hipotezimizi destekler bulunmuştur.



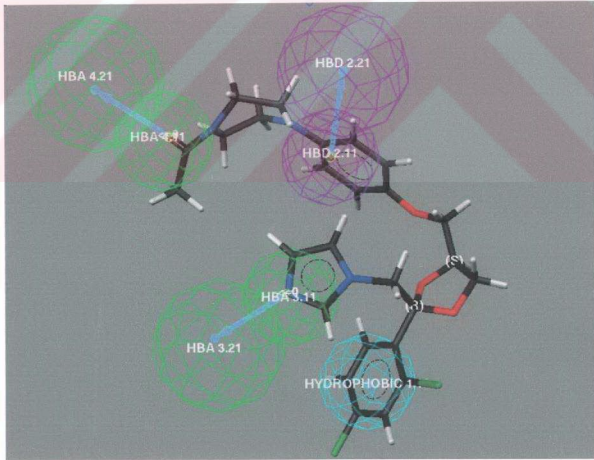
Şekil 4.1. Hipotez 1'i oluşturmak için kullanılan öncü bileşikler.



Şekil 4.2. *C. albicans*'a karşı aktif amid türevi bileşiklerinden elde edilen hipotez 1 ve bileşikler. Yeşil renk hidrojen bağı akseptörünü (HBA), mavi renk hidrofobikliği (Hyd), mor renk hidrojen bağı donörünü (HBD) gösterir.



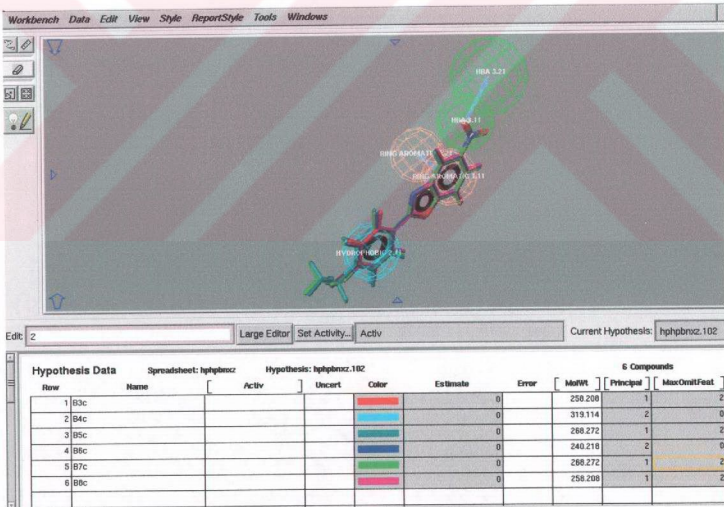
Şekil 4.3. Hipotez 1 ile flukonazolun eşleştirilmiş görüntüsü.



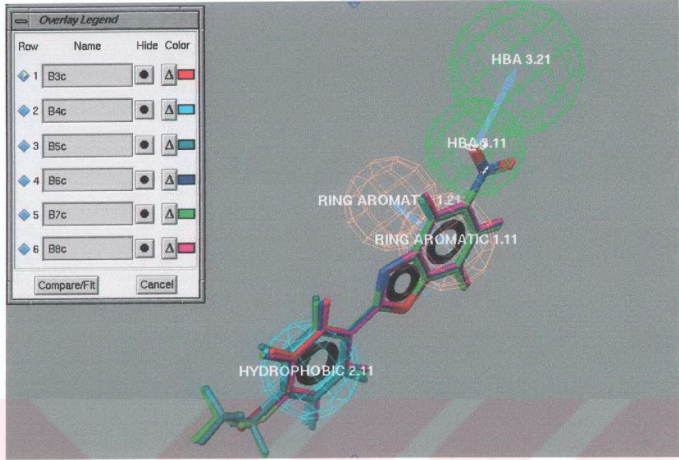
Şekil 4.4. Hipotez 1 ile ketokonazolun eşleştirilmiş görüntüsü.

4.3. Benzoksazol Türevlerinin (B Serisi) Farmakofor Analiz Çalışmaları (Hipotez 2):

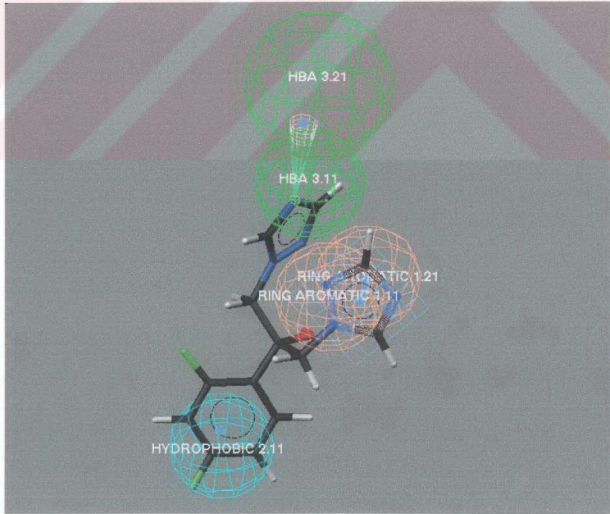
Bu amaçla, *C. albicans*'a karşı diğerlerinden daha etkili bulunan ve konformasyonel analizleri yapılmış 6 adet bileşik (B4, B5, B6, B7, B8) hipotez oluşturmada öncü moleküller olarak seçildi. Bu bileşikler içinden B4 ve B6 referans molekül olarak kullanıldı. Bu bileşikler Şekil 4.5.'de yer alan tabloda görülmektedir. HipHop çalışması sonucunda toplam 10 adet hipotez elde edildi. Bunlardan en uygun bulduğumuz hipotez bileşiklerle birlikte Şekil 4.6.'da verilmiştir. Elde ettiğimiz hipotezi test etmek için referans bileşikler olan flukonazol ve ketokonazol ile eşleştirdiğimizde Şekil 4.7. ve 4.8.'de görüldüğü gibi hipotezimizi destekler bulunmuştur. Ayrıca etkili amid türevi bileşiklerden A7 kodlu bileşik ile hipotez 2'de eşleştirilmiştir (Şekil 4.9.).



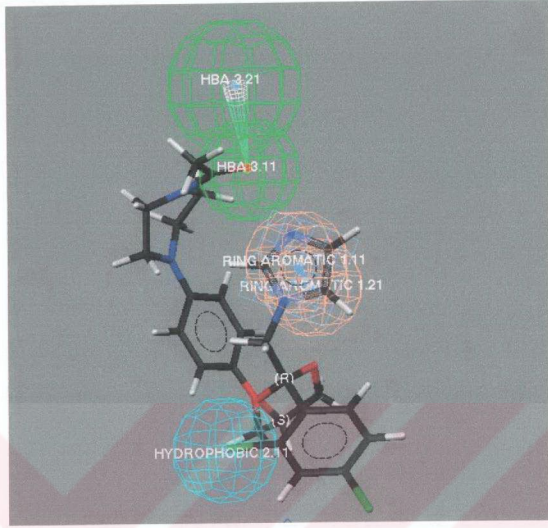
Şekil 4.5. Hipotez oluşturmak için kullanılan öncü bileşikler.



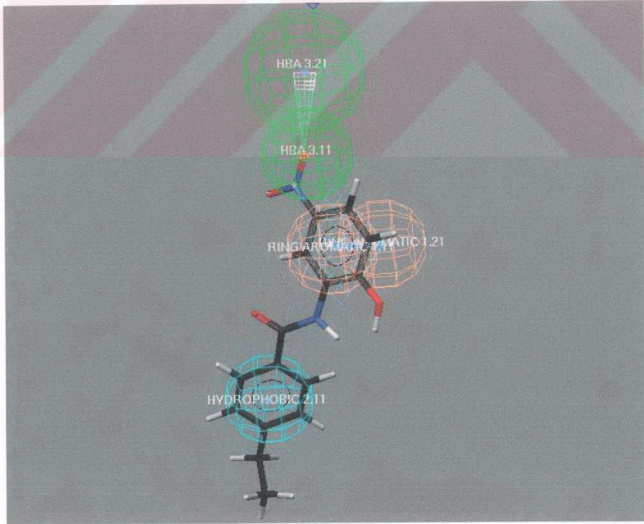
Şekil 4.6. *C. albicans*'a karşı aktif benzoksazol türevi bileşiklerinden elde edilen hipotez 2 ve bileşikler. Yeşil renk hidrojen bağı akseptörünü (HBA), mavi renk hidrofobikliği (Hyd), turuncu renk aromatik halkayı (RA) gösterir.



Şekil 4.7. Hipotez 2 ile flukonazolum eşleştirilmiş görüntüsü



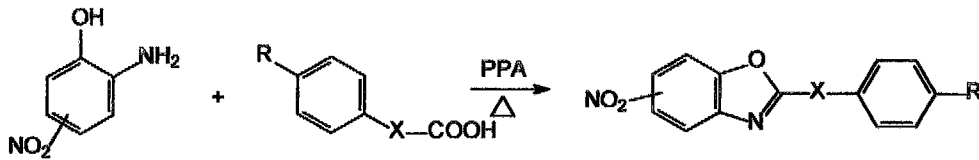
Şekil 4.8. Hipotez 2 ile ketokonazolun eşleştirilmiş görüntüsü.



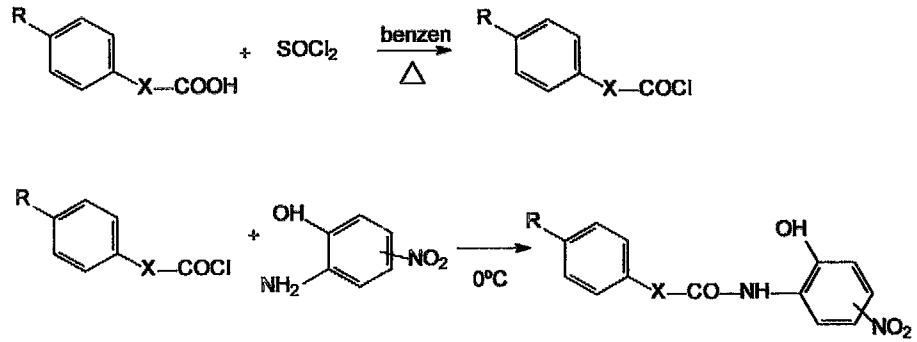
Şekil 4.9. A7 ile hipotez 2 nin eşleştirilmiş şekli.

5. TARTIŞMA

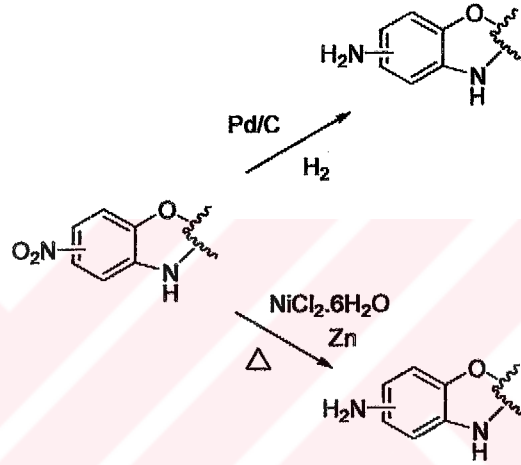
Bu çalışmada, 21 tanesi benzoksazol halkasına sahip 2. konumunda sübstitüe fenil veya sübstitüe benzil grubu ile 5. veya 6. konumlarında nitro yada amin grubu taşıyan türevler, 27 tanesi ise, sentezlenen benzoksazol yapılarının olası metabolitleri olarak değerlendireceğimiz amid türevleri olan toplam 48 tane bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen amid ve benzoksazol türevlerinde, aynı sübstitüentler aynı konumlarda olacak şekilde bir düzenleme yapılmış, amidler benzoksazollerin olası metabolitleri olarak düşünülmüş ve bu şekilde sentezleme yoluna gidilmiştir. R₁ konumlarında, -H, -Cl, -Br, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C(CH₃)₃; R₂ ve R₃ konumlarında -H, -NO₂ ve -NH₂ bulunan türevler sentezlenmiştir. Yapısında nitro grubu bulunduran benzoksazol türevi bileşiklerin sentezi, uygun o-aminofenol ile uygun karboksilik asidin PPA içinde ısıtılması ile elde edilmiştir (Reaksiyon Şeması 5.1.). Benzoksazol türevlerinin olası metabolitleri olarak tasarlanan nitro grubu bulunduran amid türevlerinin sentezi ise, tiyonil klorür ile açıl klorürü haline getirilen uygun karboksilik asitlerin, uygun o-aminofenol türevleri ile reaksiyonu sonucunda gerçekleştirilmiştir (Reaksiyon Şeması 5.2.). Hem benzoksazol, hem de onların metaboliti olarak değerlendirdiğimiz amid yapısındaki bileşiklerdeki nitro grubunun redüksiyonu ile amin sübstitüenti taşıyan türevleri elde edilmiştir. Bu amaçla ya Palladyum-karbonlu ortamda hidrojenasyon yada NiCl₂.6H₂O ve çinko yardımıyla redüksiyon yapılmıştır (Reaksiyon Şeması 5.3.).



Reaksiyon Şeması 5.1.



Reaksiyon Şeması 5.2.



Reaksiyon Şeması 5.3.

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

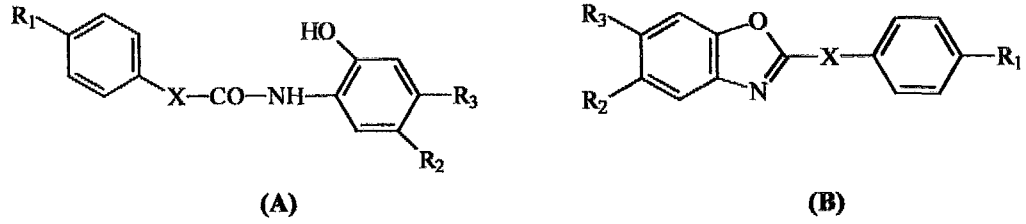
Tüpte Sıvı Dilüsyon Yöntemi kullanılarak, sentezlenen maddelerin mikrobiyolojik aktiviteleri incelenmek üzere gram-pozitif mikroorganizmalardan *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*; gram-negatif mikroorganizmalardan *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dan; antifungal etki için ise *Candida albicans*'dan yararlanılmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel etkileri referans ilaçlar olarak seçilen ampisilin ve ofloksazin ile; antifungal etkileri ise, ketokonazol ve flukonazol ile aynı yöntem ve şartlarda test edilmiş ve bileşiklerin gösterdiği aktivitelerle karşılaştırılarak incelenmiştir.

Bileşiklerin antimikrobiyal etkileri MİK değerleri olarak incelendiğinde, sentezlenen tüm bileşiklerin dikkate değer antibakteriyel ve antifungal etkiye sahip oldukları görülmüştür (Tablo 5.1.). A4, A5, A6, A7, A8, A9 kodlu bileşiklerin *P. aeruginosa*'ya karşı 7.8 µg/ml konsantrasyonda, diğer amid türevi bileşikler ve referans bileşik olan ampisilinden daha etkili, ofloksazin ile aynı etkiyi gösterdiği saptanmıştır. Bundan başka, bu bileşikler karşılıkları olan benzoksazol türevlerine göre bir yada iki dilüsyon daha etkili bulunmuştur. A serisindeki tüm maddeler *P. aeruginosa*'ya bakteriyostatik etki gösterirken, B9 nolu madde bakterisit, diğer B serisi maddeler bakteriyostatik etki göstermiştir. Gram-negatif bakterilerden *E. coli*'ye karşı ise A3, A4, A5, A6, A7, A15, A16, A18, A19, A20, A21 kodlu bileşikler 31.25 µg/ml konsantrasyonda diğer bileşiklerden daha etkili olduğu saptanmıştır. Etkili olan bu bileşiklerin çoğunun ortak özelliği genel amid formülünde gösterilen X konumunda -CH₂ grubunun olmamasıdır. Ancak, bileşiklerin hiç biri referans ilaçlardan daha etkili bulunmazken, karşılığı olan benzoksazol türevlerinden A10 ve A15 hariç daha etkili bulunmuştur. Ayrıca, A serisindeki aktivite gösteren tüm maddeler *E. coli*'ye bakteriyostatik etki gösterirken, B16 nolu madde bakterisit, diğer B serisi maddeler bakteriyostatik etki göstermiştir.

A13, A24 kodlu bileşikler gram-pozitif bakterilerden *S. aureus*'a bakterisit, diğer A serisi maddeler bakteriyostatik etki göstermiştir. Bileşikler içinde A1, A3, A7 kodlular diğer A serisi bileşiklerden daha etkili olduğu saptanmıştır. B4 kodlu bileşik *S. aureus*'a bakterisit, diğer B serisi maddeler bakteriyostatik etki göstermiştir. *B. subtilis*'e karşı ise B1 kodlu bileşik hariç, hem amid türevi, hem de benzoksazol türevi bileşiklerin 15.6-62.5 µg/ml konsantrasyonda etki gösterdiği saptanmıştır.

A4, A5, A6, A7, A8, A9, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12 kodlu maddelerin *C. albicans*'a karşı 15,6 µg/ml MİK değeri ile antifungal aktiviteleri kayda değer bulunmuştur. A4, A17 kodlu bileşikler *C. albicans*'a fungusit diğer A serisi maddeler fungustatik etki göstermiştir. B4, B6, B7, B8, B10, B12, B16, B17,

Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin ve kullanılan referans ilaçların gözlenen mikrobiyolojik aktiviteleri ve MİK değerleri (µg/ml).



Bil. Kodu	R ₁	R ₂	R ₃	X	Mikroorganizmalar				
					Gram-negatif		Gram-pozitif		Mantar
					<i>E.c.</i>	<i>P.a.</i>	<i>S.a.</i>	<i>B.s.</i>	<i>C.a.</i>
A1	C(CH ₃) ₃	H	NO ₂	-	>250	>250	15.6	15.6	>250
B1	C(CH ₃) ₃	H	NO ₂	-	>250	>250	125	250	>250
A2	H	H	NO ₂	-	>250	>250	250	31.25	250
B2	H	H	NO ₂	-	>250	>250	>250	15.6	31.25
A3	F	H	NO ₂	-	31.25	>250	15.6	15.6	62.5
B3	F	H	NO ₂	-	>250	>250	250	15.6	15.6
A4	Br	H	NO ₂	-	31.25	7.8	31.25	15.6	15.6
B4	Br	H	NO ₂	-	62.5	31.25	250	15.6	15.6
A5	C ₂ H ₅	H	NO ₂	-	31.25	7.8	250	15.6	15.6
B5	C ₂ H ₅	H	NO ₂	-	>250	>250	250	15.6	15.6
A6	H	NO ₂	H	-	31.25	7.8	250	15.6	15.6
B6	H	NO ₂	H	-	62.5	31.25	250	15.6	15.6
A7	C ₂ H ₅	NO ₂	H	-	31.25	7.8	15.6	15.6	15.6
B7	C ₂ H ₅	NO ₂	H	-	62.5	31.25	>250	15.6	15.6
A8	F	NO ₂	H	-	>250	7.8	62.5	15.6	15.6
B8	F	NO ₂	H	-	>250	31.25	>250	15.6	15.6
A9	Br	H	NO ₂	CH ₂	>250	7.8	>250	15.6	15.6
B9	Br	H	NO ₂	CH ₂	>250	62.5	>250	15.6	15.6
A10	Cl	H	NO ₂	CH ₂	>250	>250	>250	31.25	31.25
B10	Cl	H	NO ₂	CH ₂	>250	31.25	>250	15.6	15.6
A11	CH ₃	H	NO ₂	CH ₂	>250	>250	>250	15.6	31.25
A12	F	H	NO ₂	CH ₂	>250	>250	62.5	15.6	250
B11	F	H	NO ₂	CH ₂	>250	250	>250	15.6	15.6
A13	CH ₃	NO ₂	H	CH ₂	>250	>250	250	62.5	>250
B12	CH ₃	NO ₂	H	CH ₂	62.5	62.5	>250	31.25	15.6
A14	F	NO ₂	H	CH ₂	62.5	>250	62.5	15.6	>250
B13	F	NO ₂	H	CH ₂	>250	62.5	>250	31.25	>250
B14	C(CH ₃) ₃	H	NH ₂	-	>250	>250	>250	15.6	>250
A15	H	H	NH ₂	-	31.25	31.25	>250	15.6	>250
A16	F	H	NH ₂	-	31.25	31.25	>250	15.6	31.25
B15	F	H	NH ₂	-	>250	>250	>250	15.6	>250
A17	Br	H	NH ₂	-	34.37	34.37	>275	17.18	34.37
B16	Br	H	NH ₂	-	>250	>250	>250	15.6	62.5
A18	C ₂ H ₅	H	NH ₂	-	31.25	62.5	>250	15.6	31.25
B17	C ₂ H ₅	H	NH ₂	-	250	>250	>250	15.6	62.5
A19	H	NH ₂	H	-	31.25	62.5	>250	15.6	31.25
B18	H	NH ₂	H	-	250	>250	>250	15.6	62.5
A20	C ₂ H ₅	NH ₂	H	-	31.25	>250	125	15.6	31.25

Tablo 5.1.'in devamı

Bil. Kodu	R ₁	R ₂	R ₃	X	Mikroorganizmalar				
					Gram-negatif		Gram-pozitif		Mantar
					<i>E.c.</i>	<i>P.a.</i>	<i>S.a.</i>	<i>B.s.</i>	<i>C.a.</i>
B19	C ₂ H ₅	NH ₂	H	-	250	>250	>250	15.6	62.5
A21	F	NH ₂	H	-	31.25	>250	125	15.6	>31.25
B20	F	NH ₂	H	-	250	>250	>250	15.6	125
A22	Br	H	NH ₂	CH ₂	68.75	>275	>275	17.18	>275
B21	Br	H	NH ₂	CH ₂	250	>250	>250	15.6	125
A23	Cl	H	NH ₂	CH ₂	250	>250	>250	31.25	>250
B22*	Cl	H	NH ₂	CH ₂	250	>250	>250	15.6	125
A24	CH ₃	H	NH ₂	CH ₂	>250	250	250	31.25	>250
A25	F	H	NH ₂	CH ₂	>250	250	250	31.25	>250
B23*	F	H	NH ₂	CH ₂	125	>250	>250	15.6	125
A26	CH ₃	NH ₂	H	CH ₂	>68.75	137.5	>275	17.18	137.5
B24*	CH ₃	NH ₂	H	CH ₂	250	>250	250	31.25	125
A27	F	NH ₂	H	CH ₂	>68.75	137.5	>275	17.18	137.5
B25*	F	NH ₂	H	CH ₂	250	>250	250	31.25	125
Ampisilin					0.24	250	0.24	0.24	-
Ofloksazin					0.24	7.8	0.24	0.24	-
Flukonazol					-	-	-	-	7.8
Ketokonazol					-	-	-	-	0.97

Ec: *Escherichia coli* ATCC 23556; *Pa*: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145;

Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Bs*: *Bacillus subtilis* ATCC 6633;

Ca: *Candida albicans* ATCC 10231.

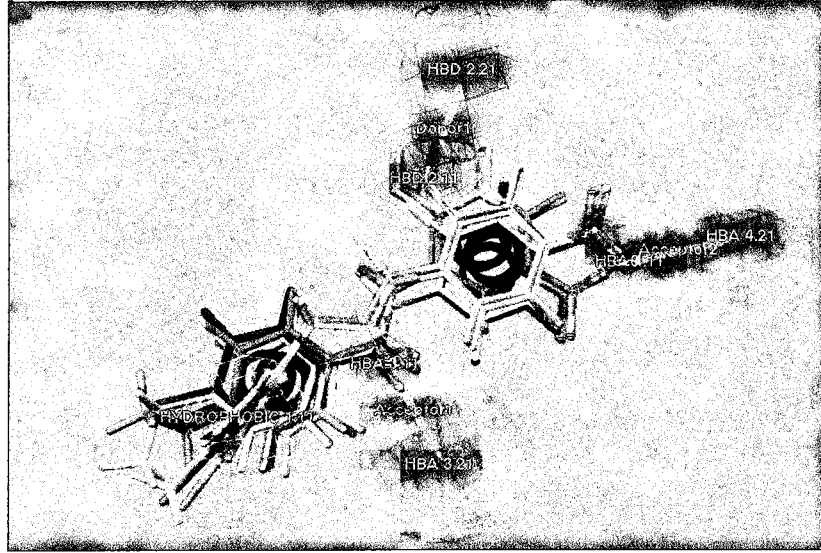
Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik aktivite çalışmaları incelendiğinde R₂ ve R₃ konumunda yer alan -H, -NO₂ ve -NH₂ sübsitüentlerinin elektronik özelliklerinden doğabilecek bir yapı-etki ilişkileri değerlendirilmesi yapılamadığından farmakofor analizi çalışmaları yapılmasının daha yerinde olacağı düşünülmüştür. Bu çalışmamızda hem benzoksazol, hemde onların olası metabolitleri olarak değerlendirdiğimiz amid türevi bileşiklerin antifungal aktiviteden sorumlu moleküle ait ortak özelliklerini yani farmakoforlarını ortaya koyduk. Buna göre, sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerden *C. albicans*'a karşı etkileri en yüksek bulunan öncü bileşiklerle Catalyst programındaki HipHop metodu kullanılarak, hem amid türevi, hem de benzoksazol türevi bileşikler için iki ayrı farmakofor analizi çalışması yapılmıştır.

* B22, B23, B24, B25 kodlu bileşikler Dr. Betül Tekiner-Gülbaş tarafından sentezlenmiştir.

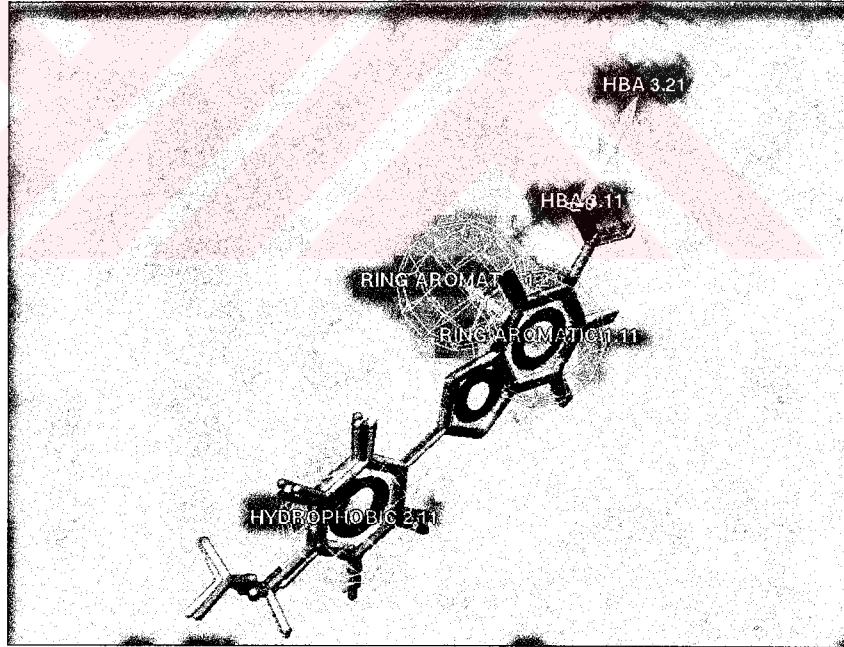
Bu çalışmalar sonucunda amid türevleri için seçilen hipotezde (Hipotez 1); moleküllerin reseptörle etkileşmesinde önemli olabilecek ortak özellikleri olarak iki adet hidrojen bağı akseptörü (HBA), bir adet hidrojen bağı donörü (HBD) ve bir adet hidrofobik (Hyd) bölge bulunmuştur. Şekil 5.1.'de görüldüğü gibi hipotezi oluşturan bileşiklerin 4. veya 5. konumdaki NO₂ grupları HBA bölgelerden birine otururken, hidroksil grupları ise, HBD bölgesine yerleşmiştir. Yine bu bileşiklerde amid karbonilinin oksijeni diğer HBA bölgeyle uyumlu bulunmuştur. Bundan başka, moleküllerdeki karbonil grubuna bağlı fenil halkaları ise, Hyd bölgenin içinde yer almaktadır.

Benzoksazol türevleri için seçilen hipotezde (Hipotez 2) ise, moleküllerin reseptörle etkileşmesinde önemli olabilecek ortak özellikler olarak; hidrojen bağı akseptörü (HBA), aromatik halka (RA) ve hidrofobik (Hyd) bölgeler tespit edilmiştir (Şekil 5.2.). Öncü olarak kullanılan bileşiklerin 5. yada 6. konumlarına nitro grupları HBA bölgesinde yer almaktadır. Benzoksazol halkasındaki benzen bölümü RA bölgesine otururken 2. konumdan bağlı olan fenil halkası ise, Hyd alanın içinde bulunmaktadır. Hipotez 2 ile A7 kodlu amid türevini eşleştirdiğimizde ise nitro grubu HBA bölgesi ile amid yapısının -NH grubuna bağlı benzen halkasının (benzoksazol yapısının benzen halkasında olduğu gibi) RA bölgesinin içine oturduğu ve fenil halkasının da (benzoksazol yapısının 2. konumuna denk gelen fenil halkası) Hyd alanda olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 5.3.).

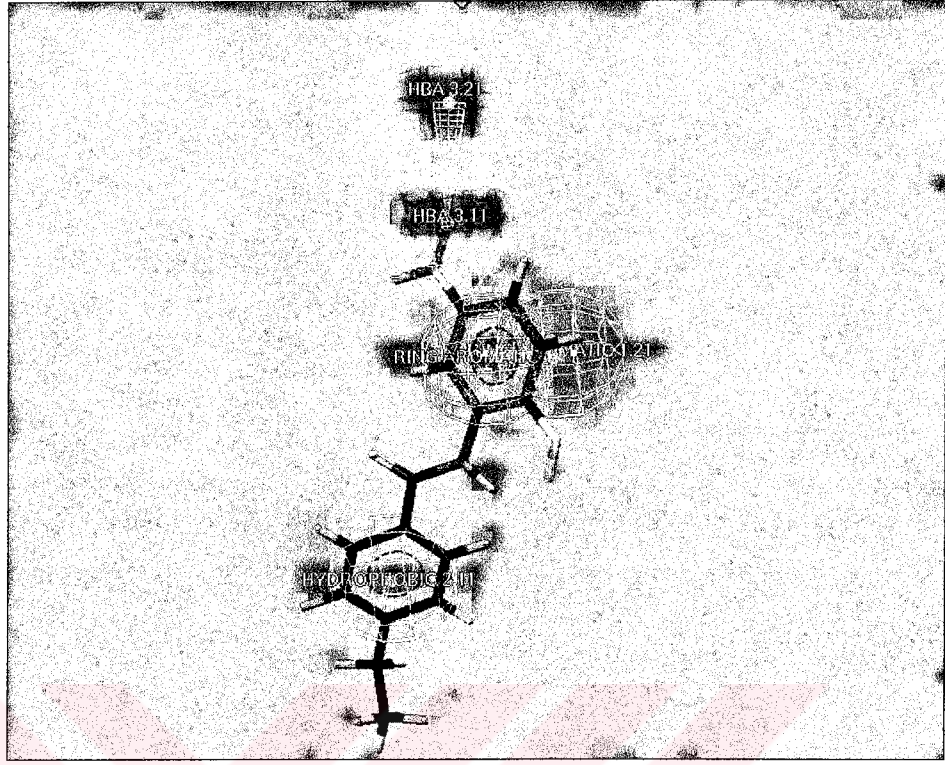
Seçilen her iki hipotez referans bileşikler olan flukonazol ve ketokonazol ile karşılaştırıldığında, hipotezleri destekler bir durumda olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.3., 4.4., 4.7., 4.8.).



Şekil 5.1. Hipotez 1 ile hipotezi oluşturan amid türevi bileşikler. Yeşil renk hidrojen bağı akseptörünü (HBA), Mavi renk hidrofobikliği (Hyd), mor renk hidrojen bağı donörünü (HBD) gösterir.



Şekil 5.2. Hipotez 2 ile hipotezi oluşturan benzoksazol türevi bileşikler. Yeşil renk hidrojen bağı akseptörünü (HBA), mavi renk hidrofobikliği (Hyd), turuncu renk ise aromatik halkayı (RA) gösterir.



Şekil 5.3. A7 kodlu bileşik ile hipotez 2'nin eşleştirilmiş şekli

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Giriş ve Amaç bölümünde belirtildiği gibi bu çalışmada, 30 tanesi orijinal olmak üzere toplam 48 adet bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin saflıkları İnce Tabaka Kromatografisi ile kontrol edildikten sonra, erime dereceleri saptanmıştır. Bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, Mass ve Elemental Analiz Yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşikler *in vitro* mikrobiyolojik etkileri yönünden incelenmiş ve bileşiklerin Minimum İnhibitör Konsantrasyonlarını (MİK) saptamak için Tüpte Sıvı Dilüsyon Yöntemi uygulanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel etkilerini incelemek üzere gram-pozitif mikroorganizmalardan *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*; gram-negatif mikroorganizmalardan *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dan ve antifungal aktiviteleri için ise *Candida albicans*'dan yararlanılmıştır. Bileşiklerin bu mikroorganizmalara karşı MİK değerleri µg/ml cinsinden saptanmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel etkileri referans ilaçlar olarak seçilen ampisilin ve ofloksazin ile; antifungal etkileri ise, ketokonazol ve flukonazol ile aynı yöntem ve şartlarda test edilmiş ve bileşiklerin gösterdiği aktivitelerle karşılaştırılarak incelenmiştir (Tablo 5.1.).

Sentezlenen bileşikler gram-negatif bakterilerden *E. coli*'ye karşı 31.25 - >250 µg/ml arasında MİK değerine sahip oldukları bulunmuştur. A3, A4, A5, A6, A7, A15, A16, A18, A19, A20, A21 kodlu bileşikler 31.25 µg/ml konsantrasyonda diğer bileşiklerden daha etkili olduğu saptanmıştır. Ancak, bileşiklerin hiçbir referans ilaçlardan etkili bulunmazken karşılığı olan benzoksazol yapılarından daha etkili bulunmuştur. Gram-negatif bakterilerden *P. aeruginosa*'ya karşı yapılan araştırmada ise bileşiklerin 7.8 - >250 µg/ml arasında MİK değerine sahip oldukları bulunmuştur. A4, A5, A6, A7, A8, A9 kodlu bileşiklerin *P. aeruginosa*'ya karşı 7.8 µg/ml konsantrasyonda, diğer amid türevi bileşikler ve referans bileşik olan ampisilinden daha etkili, ofloksazin ile aynı etkiyi gösterdiği saptanmıştır. Bundan başka, bu bileşikler karşılıkları olan benzoksazol türevlerine göre bir yada iki dilüsyon daha etkili bulunmuştur.

Sentezlenen bileşikler gram-pozitif bakterilerden *S. aureus*'a karşı 15.6 - >250 µg/ml arasında MİK değerinde aktivite göstermişlerdir. Bileşiklerin hiçbirisi referans bileşiklerden daha etkili bulunmamıştır. A1, A3, ve A7 kodlu bileşikler 15.6 µg/ml MİK değeri ile diğer bileşiklerden ve siklik analogları olan benzoksazollerden daha etkili bulunmuşlardır. Gram-pozitif bakterilerden *B. subtilis*'e karşı bileşikler 15.6-62.5 µg/ml MİK aralığında oldukça etkili bulunmuşlardır.

Bileşiklerin *C. albicans*'a karşı aktiviteleri ise 15.6 - >250 µg/ml MİK aralığında olduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerin antifungal etkileri referans ilaçlardan daha etkili bulunmamıştır.

Mikrobiyoloji sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* 'a karşı amid türevi bileşikler, benzoksazol türevi bileşiklere göre daha etkin bulunurken; *B. subtilis* ve *C. albicans*'a karşı benzer etki gözlenmiştir.

Candida albicans'a karşı antifungal etkileri belirlendikten sonra, hem benzoksazol, hem de benzoksazol türevlerinin olası metabolitleri olarak değerlendirilen amid türevleri üzerinden HipHop metodu kullanarak moleküllerin ortak kimyasal özelliklerini belirlemek üzere farmakofor analizi çalışması yapılarak hipotezler oluşturulmuştur. Oluşturulan bu hipotezler referans ilaçlar olan flukonazol ve ketokonazol ile de eşleştirildiğinde hipotezimizi destekler olduğu saptanmıştır.

Bazı benzoksazol türevleri ile olası metabolitlerinin, seçilen gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler ile *Candida albicans*'a karşı aktiviteleri incelendiğinde, bazı metabolit olarak değerlendirdiğimiz amid türevlerinin benzoksazol yapısı taşıyanlarından daha etkili, bazılarının aynı, bazılarının ise daha az etkiye sahip oldukları belirlenmiştir. Her iki sınıf bileşiğin de benzer antifungal ve antibakteriyel etkiye sahip olmaları nedeniyle, organizmaya dahil edilecek benzoksazol yapısındaki bileşiğin, Faz-I reaksiyonları sonunda oluşacak amid yapısındaki metabolitinin de bu aktiviteyi sürdürerek, etki süresinin uzamasında rol oynayacağı düşünülmektedir. Farmakofor analizi çalışmaları ise, daha etkin antifungal etkili bileşiklerin tasarımına yol gösterir nitelikte bulunmuştur.

ÖZET

Bazı Yeni Sübstitüe Heterosiklik Yapıların Olası Metabolitlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Mikrobiyolojik Etkileri ve Moleküler Modelleme Çalışmaları

Bu çalışmada, 30 tanesi orijinal olmak üzere toplam 48 adet bileşik sentezlenerek *in vitro* ortamda mikrobiyolojik etkileri saptanmış ve HipHop metodu kullanılarak farmakofor analizi çalışmaları yapılmıştır. Sentezlenen bu bileşiklerden 21 adeti benzoksazol halkasına sahip iken diğer 27 adeti ise sentezlenen benzoksazol yapılarının olası metabolitleri olarak değerlendireceğimiz amid türevleridir.

Benzoksazol türevi bileşikler, uygun aminofenoller ile uygun asitlerin PPA kullanılarak reaksiyona sokulmasıyla elde edilirken, benzoksazol yapılarının olası metabolitleri olarak değerlendireceğimiz amid türevi bileşiklerin sentezi, tiyonil klorür ile açıl klorürü haline getirilen uygun asitlerin, uygun aminofenoller ile kondensasyonu sonucu elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İnce Tabaka Kromatografisi ile kontrol edildikten sonra erime noktaları saptanmış ve yapıları IR, ¹H-NMR, Mass ve elementel analiz sonuçları ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 gibi bazı gram-pozitif ve *Escherichia coli* ATCC 25822 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145 gibi bazı gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel ve *Candida albicans* ATCC 10231 suşuna karşı antifungal etkileri, Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) değerleri şeklinde saptanmış ve referans ilaçlar olan ofloksazin, ketokonazol ve flukonazol ile karşılaştırılmıştır.

Moleküler Modelleme Çalışmaları, HipHop metodu uygulanarak *C. albicans*'a karşı etkili bileşikler üzerinden farmakofor analizi çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışma Unix sisteminde çalışan Catalyst paket programı ile gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmanın sonunda, tüm bileşiklerin dikkate değer şekilde etkili oldukları bulunmuştur. Bazı benzoksazol türevleri ile sentezlenen amid türevlerinin olası metabolit etkinlikleri antimikrobiyal etkileri yönünden kıyaslandığında, bazı metabolitlerin ana bileşikten daha etkili, bazılarının aynı, bazılarının ise daha az etkiye sahip oldukları belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: benzamid, benzoksazol, fenilasetamid, HipHop, moleküler modelleme, farmakofor analizi

SUMMARY

The Synthesis of Possible Metabolites, Structure Elucidation, Antimicrobial Activity and Molecular Modelling of Some Novel Substituted Heterocyclic Compounds

In this research, 48 compounds were synthesized, 30 of them were synthesized for the first time. Their *in vitro* antimicrobial activities were determined and pharmacophore analysis studies using HipHop method were applied. 21 molecules of these synthesized compounds have benzoxazole rings and the other (27) has amide derivative which could be possible metabolites of benzoxazole derivatives.

Benzoxazol derivatives were synthesized by condensing of appropriate aminophenols and suitable acids in polyphosphoric acid. Amide derivatives which are possible metabolites of benzoxazole derivatives, were synthesized by condensing of appropriate aminophenol and suitable acid chlorides which were obtained by treating appropriate acids with thionyl chloride.

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

Antimicrobial activities of these compounds, against some gram-positive bacteria such as *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 and some gram-negative bacteria such as *Escherichia coli* ATCC 25822 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145 and the antifungal activity against *Candida albicans* ATCC 10231 were observed as the Minimum Inhibitory Consantration (MIC) values and the MIC values all the derivatives were compared with some antibacterial (ofloxazine), antifungal (ketoconazole, fluconazole) drugs.

Additionally, pharmacophore analysis were studied from a set of compounds which showed a good antifungal activity against *C. albicans* by using HipHop method. This study was applied by using Catalyst Pocket Programme at Unix system.

As a result of this study all of the synthesized compounds were found significantly active. When the antimicrobial activities of the synthesized compounds were compared with the benzoxazoles in order to established their probable metabolic activity effects, it was seen that some of the synthesized amide derivatives were possessing either better or similar activity than the corresponding benzoxazoles.

Keywords: benzamide, benzoxazole, phenylacetamide, HipHop, molecular modeling, pharmacophore analysis

KAYNAKLAR

- ABBOTT, B. J., FUKUDA, D. S., DORMAN, D. E., OCCOLOWITZ, J. L., DEBONO, M., FARHNER, L. (1973). Microbial Transformation of A 23187 A Divalent Cation Ionophore Antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **16**(6): 808-812, Ref: CA: 93: 68578v, 1980.
- ABBOTT, B. J., FUKUDA, D. S. (1981). Microbiological Modification of Antibiotic A 23187 Esters. U. S. 4,247, 703, 27 Jan., Ref: CA: 94: 190314s, 1981.
- ABEL, IMRAY (1962a). A Method of Protecting Organic Materials against the Action of Ultraviolet Light. *Pat. Spesification*, 901, 648, 25 July.
- ABEL, IMRAY (1962b). New Oxazole Compounds and Process for their Manufacture. *Pat. Spesification*, 895, 431, 2 May.
- ABRAMOVITCH, R. A., ALVERME, G., BARTNIK, R., DASSANAYAKE, N. L., INBASEKARAN, M. N., KATO, S. (1981). Aryl Oxenium Ions. Generation from N-(Aryloxy) Pyridium Tetrafluoroborates and Reaction with Anisole and Benzonitrile. *J. Ame. Chem. Soc.*, **103**: 4558-4565.
- ACCELRY S Inc. (2004). Catalyst 4.9 (HypoGen and HipHop). (<http://www.accelrys.com/catalyst/cathypo.html/>)
- AIZPURUA, J. M., PALOMO, C. (1984). Reagents and Synthetic Methods. 27: Improved Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles Induced by Trimethylsilylpolyposphate (PPSE). *Soc. Chimique de France Bull.*, 142-144.
- AKBAY, A., ÖREN, İ., TEMİZ, Ö., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ. (2003). Synthesis and HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor Activity of Some 2,5,6-Substituted-benzoxazole, Benzimidazole, Benzothiazole and Oxazolo(4,5-b)pyridine Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Research*, **53**(4): 266-271.
- AKHMED-ZADE, D. A., ALIEV, M. A., SAKHNOVSKAYA, E. B., BORODULINA, M. Z. (1981). Some Benzoylamine Derivatives. *Azerb. Khim. Zh.*, **5**: 44-48, Ref: CA: 96: 182109e, 1982.
- AKI-ŞENER, E., BİNGÖL, K. K., TEMİZ-ARPACI, Ö., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2000). Synthesis and Microbiological Activity of Some N-(*o*-Hydroxyphenyl)benzamides and Phenylacetamides as the Possible Metabolites of Antimicrobial Active Benzoxazoles: Part II. *Il Farmaco*, **55**: 469-476.
- AKI-ŞENER, E., TEMİZ-ARPACI, Ö., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2000). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel 5-Benzamido- and 5-Phenylacetamido- Substituted-2-phenylbenzoxazole Derivatives. *Il Farmaco*, **55**: 397-405.
- AKI-ŞENER, E., BİNGÖL, K. K., ÖREN, İ., TEMİZ-ARPACI, Ö., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2002). Synthesis and Microbiological Activity of Some N-(2-Hydroxy-4-substituted-phenyl)benzamides, Phenylacetamides and Furamides as the Possible Metabolites of Antimicrobial Active Benzoxazoles. *Il Farmaco*, **57**: 451-456.
- AKMAN, M., GÜLMEZOĞLU, E. (1980). Tıbbi Mikrobiyoloji. Hacettepe Üniversitesi Yayınları / A-15, 3. Baskı.

- ALBERTI, A., BEDOGNI, N., BENAGLIA, M., LEARDINI, R., NANNI, D., PEDULLI, G., TUNDO, A., ZANARDI, G. (1992). Reaction of Azoaranes with Tributyltin Hydride. *J. Org. Chem.*, **57**: 607-613.
- ALLÉAUME, M., BARRANS, Y. (1985). Structure Cris Allimé du Complexe de Magnésium um de la Calcymicine (A 23187). *Can. J. Chem.*, **63**: 3482-3485.
- ANDO, R., KAWAMURA, M., CHIBA, N. (2001). 3-(Arylacetylamino)-N-methylbenzamides: A Novel Class of Selective Anti-*Helicobacter pylori* Agents. *J. Med. Chem.*, **44**: 4468-4474.
- 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.
- ARAKAWA, K., INAMASU, M., MATSUMOTO, M., OKUMURA, K., YASUDA, K., AKATSUKA, H., KAWANAMI, S., WATANABE, A., HOMMA, K., SAIGA, Y., OZEKI, M., IJIMA, I. (1997). Novel Benzoxazole 2,4-Thiazolidinediones as Potent Hypoglycemic Agents. Synthesis and Structure-Activity Relationships. *Chem. Pharm. Bull.*, **45**(12): 1984-1993.
- ARÇAY, N., ŞAFAK, C., ABBASOĞLU, U. (1992). Bazı Benzoksazol-2-tiyon 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., HILLS, S. J., McFARLANE, I. M., PALFREYMAN, M. N., RATCLIFFE, A. J., VICKER, N. (1992). Preparation of 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzamides and Related Compounds as Cyclic AMP Phosphodiesterase Inhibitors. *Eur. Pat. Appl. EP*, 497-564, Rf: CA: 117: 251066r, 1992.
- ASHTON, M. J., COOK, D. C., FENTON, G., KARLSON, J. A., PALFREYMAN, M. N., RAEBURN, D., RATCLIFFE, A. C., SOUNES, J. E., THURAIRATMAN, S., VICKER, N. (1994). Selective type IV Phosphodiesterase Inhibitors as Antiasthmatic Agents. The Synthesis and Biological Activities of 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzamides and Analogues. *J. Med. Chem.*, **37**: 1696-1703.
- ASTHON, M. J., BROWN, T. J., FENTON, G., HALLEY, F., HARPER, M. F., LOCKEY, P. M., PORTER, B., ROACH, A. G., STUTTLE, K. A. J., VICKER, N., WALSH, R. J. A. (1996). New Low Density Lipoprotein Receptor Upregulators Acting via A Novel Mechanism. *J. Med. Chem.*, **39**(17): 3343-3356.
- ATWELL, G. J., REWCASTLE, G. W., BOGULEY, B. C., DENNY, W. A. (1989). Synthesis and Antitumour Activity of Topologically-related Analogues of flavonacetic acid. *Anti-cancer Drug Design*, **4**: 161-169.
- ATWELL, G. J., YAGHI, B. M., TURNER, P. R., BOYD, M., O'CONNOR, C. J., FERGUSON, L. R., BAGULEY, B. C., DENNY, W. A. (1995). Synthesis, DNA Interactions and Biological Activity of DNA Minor Groove Targeted Polybenzamide-Linked Nitrogen Mustards. *Bioorg. Med. Chem.*, **3**(6): 679-691.
- 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.

- BAGAL, V. N., KVITKO, I. Y. (1977). Electron Transfer Effects in 5- and 6-Amino-2(X-Phenyl)benzoxazoles. USSR. Avail. VINITI. Deposited Doc., (VINITI 543-77), 88-95.
- BAHNER, C. T., RIVES, L. M., McGAHA, S. W., RUTLEDGE, D., FORD, D., GOOCH, E., WESTBERRY, D., ZIEGLER, D., ZIEGLER, R. (1981). Di- and Tri-methoxystyryl Derivatives of Heterocyclic Nitrogen Compounds. *Arzneim.-Forsch.*, **31**(3): 404-406.
- BALANI, S. K., 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.
- BALANI, S. K., KAUFFMAN, L. R., ARISON, B. H., OLAH, T. V., GOLDMAN, M. E., VARGA, S. L., O'BRIEN, J. A., RAMJIT, H. G., ROONEY, C. S., HOFMANN, J. M., PITZENBERGER, S. M., THEOHARIDES, A. D. (1994). Metabolism of 3-[2-(Benzoxazol-2-yl)ethyl]-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-one (L-696,229), An HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor, by Rat and Liver Slices and in Humans. *Drug Metabolism and Disposition*, **22**(2): 200-205.
- 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.
- BARNUM, D., GREEN, J., SMELLIE, A., SPRAGUE, P. (1996). Identification of Common Functional Configurations Among Molecules. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **36**: 563-571.
- BARTSCH, H., ERKER, T. (1991). Synthese und Biologische Aktivität von 2-Substituierten 2-Ethylbenzoxazolen. *Arch. Der. Pharm.*, **342**(2): 79-82.
- BECKER, H., BERGER, W., DOMSHKE, 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., İŞIKDAĞ, 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.
- BEREZINA, A. B., TSEITLIN, G. M., PAVLOV, A. I., BREZIN, B. B., PLAKSINA, N. A. (1976). Synthesis Heterocyclic Diamines. *Tr. Mosk. Khim.-Tekhnol. Inst.* **86**: 152-154, Ref: CA: 85: 159977a, 1976.
- BERGER, M. R., BISCHOFF, H., FRITSCHI, E., HENNE, T., HERRMANN, M., POOL, B.-L., SATZINGER, G., SCHMÄHL, D., WEIERSHAUSEN, U. (1985). Synthesis, Toxicity and Therapeutic Efficacy of 4-amino-N-(2'-Aminophenyl)benzamide: A New Compound Preferentially Active in Slowly Growing Tumors. *Cancer Treatment Reports*, **69**(12): 1415-1424.

- BEVIS, M. J., FORBES, E. J., UFF, B. C. (1969). The Use of Polyphosphoric Acid in the Pomeranz-fritsch Synthesis of Isoquinolis. *Tetrahedron*, 25: 1585-1589.
- BHARI, A., KALE, N. (1967). Cyclization of Acid Chlorides by Polyphosphoric Acid. *Angew. Chem. Internat Edit.*, 6(12): 1086-1087.
- 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'activite Germicide. *Il Farmaco*, 39(8): 660-673.
- BİLGEHAN, H. (1986). Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. *Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, Bilgehan Basımevi, Bornova-İzmir*.
- BİNGÖL, K. (1994). Benzoksazol Türevlerinin Metabolitleri Üzerine Sentez ve Mikrobiyolojik Etki Çalışmaları. 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 Tupe Dilution Test for Antibiotic Sensitivity of Microorganisms. *Appl. Microbiol.*, 13: 469-472.
- BRAY, H. G., CLOWE, R. C., THORPE, W. V. (1952). The Metabolism of Aminophenols, o-Formamidophenols, Benzoxazole, 2-Methyl- and 3-phenylbenzoxazole and Benzoxazolone in The Rabbit. *Biochim. J.*, 51: 70-78.
- BRAZ, G. I., MYASNIKOVA, G. V., YAKUBOVICH, A. Y. (1965). Synthesis of 2-Alkyl(aryl)-substituted-benzoxazoles from Imido Esters. *Khim. Geterotsikl. 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.
- BREWSTER, K., CHITTENDEN, R. A., HARRISON, J. M. (1976). Oxidation of Some dibenz[b,f][1,4]oxazepines by Peracetic Acid. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1(12): 1291-1296.
- BROPHY, P. M., PAPADOPOULOS, A., TOURAKI, M., COLES, B., KORTING, W., BARRET, J. (1989). Purification of Cytosolic Glutathione Transferases from *Schistocephalus solidus* (plerocercoid): Interaction with Anthelmintics and Products of Lipid Peroxidation. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 36: 187-196.
- 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., DUNLOP, W. C., GRIGG, G. W., DANCKWERTS, L. (1978). Purine Analogues as Amplifiers of Phleomycin. III. Some 2-Alkylthio Derivatives of Imidazole, Benzimidazole, Benzoxazole and Benzothiazole. *Aust. J. Chem.*, **31**: 447-450.
- BYWATER, W. G., COLEMAN, W. R., KAMM, O., MERRITT, H. H. (1945). Synthetic Anticonvulsants. The Preparation and Properties of Some Benzoxazoles. *J. Ame. Chem. Soc.*, **67**: 905-907.
- CARPIGNANO, R., SAVARINO, P., BARNI, E., VISCARDI, G. (1984). Methylpyridylbenz-X-azoles. ¹³C-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.
- CATALYST TUTORIALS. (2005). Generating Common-Feature Hypotheses. (http://www.scripps.edu/rc/software/docs/msi/catalyst45/tutorials/8_GenCommFeathHyp.html/).
- 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. Ame. Chem. Soc.*, **96**: 1932-1933.
- CHEN, G., PAN, Q. (1988). Potentiation of the Antitumor Activity of Cisplatin in Mice by 3-Aminobenzamide and Nicotinamide. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **22**: 303-307.
- 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 Antiinflammatory 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.

- CLEMENT, O. O., MEHL, A. T. Pharmacophores Based on Multiple Common-Feature Alignments. *Molecular Simulations Inc., 9685 Scranton Road, San Diego, CA 92121, USA.*
- 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 Piperazinyl 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.
- CONNEY, A. H., BURNS, J. J. (1963). Biochemical Pharmacological Considerations of Zoxazolamine and Chlorzoxazone Metabolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **86**: 167-177, Ref: CA: 3320d, 1963.
- 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.
- COSSEY, H. D., GARTSIDE, R. N., STEPHENS, F. F. (1966). The Antimicrobial Activity of Benzothiazole Basic Ethers and Related Compounds. *Arzneim.-Forsch.*, **16**(1): 33-40.
- CRESP, T. M., PROBERT, C., SONDHEIMER, F. (1978). An Approach to the synthesis of Ionophores Related to A 23187. *Tetrahedron Lett.*, **41**: 3955-3958.
- CROCKER, H. P., RAPER, W. G. C. (1969). Production of 2-Substituted-benzoxazoles. *U. S.*, **3**, 452, 036, 24 June.
- CUTTING, W. C., ROBERT, M. D., DREISBACH, M. D., NEFF, B. J. (1948). Antiviral Chemotherapy: Further Trials. *Stanford 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., HANEIWICH, S. E., O'NEIL, D. G., DECKER, M. R., METCALF, J. A., DELORIA, M. A., LASKIN, O. L., SALZMAN, N., LONE, H. C. (1993). Plasma Viremia as A Sensitive Indicator of the Antiretroviral Activity of L- 697, 661. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **90**: 5608-5612.
- 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., SPOSINI, T., JACQUIGNON, P. C. (1989). Nuovi Derivati Eterociclici ad Attività Germicida. VI-sintesi ed Attività di Nuovi 2-Benzossazolil-2'-furani e-Tiofeni, Variamente Sostituiti in 5 e 5'. *Il Farmaco*, **44**(5): 475-482.
- DE MEO, G., PEDINI, M., RICCI, A., BASTIANINI, L., JACQUIGNON, P. C. (1990). Chemometric Approach in A QSAR Study: The Antibacterial and Antimycotic Activities of Benzofused Heteroaromatic Derivatives. *Il Farmaco*, **45**(3): 313-330.
- DEMIRAYAK, 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-carbonsaure Derivative aus 2,3-Dioxo-1,4-benzoxazinen. *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-quinolone Antibacterials. *J. Med. Chem.*, **31**: 991-1001.
- DOMAGALA, J. M., BADER, J. P., GOGLIOTTI, R. D., SANCHEZ, J. P., STIER, M. A., SONG, Y., PRASAD, J. V. N. V., TUMMINO, P. J., SCHOLTEN, J., HARVEY, P., HOLLER, T., GRACHECK, S., HUPE, D., RICE, W. G., SCHULTZ, R. (1997). A New Class of Anti-HIV-1 Agents Targeted towards the Nucleocapsid Protein NCp7: The 2,2'-Dithiobisbenzamides. *Bioorg. Med. Chem.*, **5**(3): 569-579.
- DRYANSKA, V., IVANOV, C. (1980). Michael Condensation of 2-Benzylbenzoxazoles. *Synthesis*, 317-318.

- DUNN, G. L., ACTOR, P., DIPASQUA, V. J. (1966). Antiparasitic Agents. I. 2-(Nitro-heterocyclic)benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. *J. Med. Chem.*, **9**: 751-753.
- DUNWELL, D. W., EVANS, D., HICKS, T. A. (1975). 2-Aryl-5-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives with Notable Antiinflammatory Activity. *J. Med. Chem.*, **18**: 53-58.
- DUNWELL, D. W., EVANS, D., HICKS, T. A. (1975). Neue Benzoxazol-derivate und Verfahren zu Ihrer Herstellung. Ger Offen, 2, 450, 042, 24 Apr.
- DUNWELL, D. W., EVANS, D. (1977). Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Aryl-6-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives. *J. Med. Chem.*, **20**: 797-801.
- ECKSTEIN, Z., HETNARSKI, B., URBANSKI, T. (1958). Chemical Compounds as Fungicides. II. 3-Alkyl Mercuri- and 3-Phenylmercuri-2-benzoxazolinones and -6-Halo-2-benzoxazolinones. III. 5-Alkylmercuri- and 5-Phenylmercuri-2-mercaptobenzimidazoles and -2-Mercaptobenzoxazoles. *Przemyst. Chem.*, **37**: 44-46, 160-161, Ref: CA: 52: 3239b, Ref: CA: 52: 13173d, 1958.
- EGGERS, H. J., TAMM, I. (1961). Spectrum and Characteristics of the Virus Inhibitory Action of 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *J. Experimental Medicine*, **113**: 657-683.
- EGGERS, H. J., TAMM, I. (1962). On the Mechanizm of Selective Inhibitions 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 Naphthalenes. *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**(1): 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). Benzoxazol Derivatives. Ger. Offen. 2, 324, 443, 29 Nov., Ref: CA: 80: 70798s, 1974.
- EVANS, D., DUNWELL, D. W., HICKS, T. A. (1975). Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Heteroaryl- α -methyl-5-benzoxazoleacetic Acids. *J. Med. Chem.*, **18**: 1158-1159.
- EVANS, D., SMITH, C. E., WILLIAMSON, W. R. N., (1977). Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Substituted 4- and 7-Benzoxazoleacetic and α -Methylacetic Acids. *J. Med. Chem.*, **20**(1): 169-171.
- 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.
- FAHMY, A. F. M., 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. Amidoxinstruktur. *Pharmazie*, **32**(10): 566-569.
- FRANKE, R. (1984). Theoretical Drug Design Methods. **7**: 25-203.
- FREY, A. J., GRIOT, R. G., OTT, H. (1970). Antiinflammatory α -(*o*-Benzamidophenoxy) Alcanoic Acids and their Intermediates. U. S. 3, 549, 689, 22 Dec., Ref: CA: 74: 141281g, 1971.
- FRISCHKORN, H., SCHINZEL, E. (1984). Synthese und Spektroskopisches Verhalten von 2,2'-Naphthylendibenzazolen. *Liebigs Ann. Chem.*, **6**: 1129-1136.
- FRÖYEN, P. (1997). Phosphorus in Organic Synthesis. Acyloxyphosphonium Salts as Chemoselective Acylating Reagents. *Tetrahedron Lett.* **38**(30): 5359-5362.

- GALATIS, L. C. (1948). Preparation of 2-Phenylbenzoxazole. *J. Ame. Soc.*, **70**: 1967.
- GARNER, R., MULLOCK, E. B., SUSCHITZKY, H. (1966). Synthesis of Heterocyclic Compounds Part XIV. Oxazoles from the pyrolysis of Aryl Azides in A Mixture of A Carboxylic and Polyphosphoric Acid. *J. Chem. Soc. (C)*, 1980-1983.
- 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 I Isolates Resistant to Related Inhibitors. *Antim. Agents and Chemoth.*, **37**(5): 947-949.
- GORDON, R. D. (1978). Polarization of the 274 nm Absorbption 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.
- GREEN, J., KAHN, S., SAVOJ, H., SPRAGUE, P., TEIG, S. (1994). Chemical Function Queries for 3D Database Search. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **34**: 1297-1308.
- 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 Phosphorotationates for their Antifugal Activity against *Sclerotium rolfsii*. *Indian J. Chem. Sect. B*, **32B**(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.
- HAHN, M. (1995). Receptor Surface Models. 1. Definition and Construction. *J. Med. Chem.*, **38**: 2080-2090.
- HAHN, M. (1997). Three-Dimensional Shape-Based Searching of Conformationally Flexible Compounds. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **37**: 80-86.

- 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., 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.
- HANSCH, C., SAMMES, P. G., TAYLOR, J. B. (1990). Comprehensive Medicinal Chemistry. 4. Volume. (Quantitative Drug Design) Pergamon Press. Birinci Baskı.
- HARSANYI, K., TÖFFLER, F. (1964). Reazione Delle Acilcianammidi. Nuova Sintesi dei 2-Acilammino-benzossazol-derivati. *Ann. Chim. Rome*, **54**(11): 1060-1065.
- HASE, T., MURASE, T., SUZUKI, Y., HORI, K., YADA, Y., IMOKAWA, G. (1995). Cell Adhesion Inhibitors, Inflammation Inhibitors, Immunosuppressants and Metastasis Inhibitors Containing 4-Hydroxybenzanilides. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP*. 07, 330, 895 [95, 330, 595], Ref. CA: 95: 6181z, 1981.
- HASKELL, T. H., PETERSON, F. E., WATSON, D., PLESSAS, N. R., CULBERTSON, T. (1970). Neuraminidase Inhibition and Viral Chemotherapy. *J. Med. Chem.*, **13**: 97-704.
- HAUGWITZ, R. D., ANGEL, R. G., JACOBS, G. A., MAURER, B. V., NARAYANAN, V. L., CRUTHERS, L. R., SZANTO, J. (1982). Antiparasitic Agents. 5. Synthesis and Anthelmintic Activities of Novel 2-Heteroaromatic-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). Antiparasitic Agents. 3'. Synthesis and Anthelmintic Activities of Novel 2-Heteroaromatic-substituted-isothiocyanatobenzoxazoles and Benzothiazoles. *J. Med. Chem.*, **22**: 1113-1118.
- 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)hydrozino)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 and Benzothiazoles. *J. Ame. Chem. Soc.*, **79**: 427-429.
- HEINDL, J., SCHROEDER, E., KELM, H. W. (1975). Chemotherapeutic nitro-heterocycles. XX. Substituted-2-nitro-1,3,4-thiadiazole. *Chem.-Chim. Ther.* **10**(2): 121-124, Ref. CA: 83: 164088z, 1975.
- HEINE, H. W., BARCHIESI, 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.
- HIRAKAWA, K., KOJIMA, Y., TAGAWA, M., SUDA, Y., CHIYOMARU, I. (1981). N-substituted-benzanilide Derivative. *Japan Appl.*, 25 July, 79(94): 741, Ref: CA: 95: 6181z, 1981.
- HIRASHIMA, A., MORIMOTO, M., KUWANO, E., TANIGUCHI, E., ETO, M. (2001). Three-Dimensional Common-Feature Hypotheses for Octopamine Agonist 2-(Arylimino)imidazolidines. *Bioorg. Med. Chem.*, 10: 117-123.
- HIRASHIMA, A., MORIMOTO, M., OHTA, H., KUWANO, E., TANIGUCHI, E., ETO, M. (2002). Three-Dimensional Common-Feature Hypotheses for Octopamine Agonist 1-Arylimidazolidine-2-thiones. *Int. J. Mol. Sci.*, 3: 56-68.
- HISANO, T., ICHIKAWA, M., TSUMOTO, K., TASAKI, M. (1982). Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles and Benzimidazoles and Evaluation of their Antifungal, Insecticidal and Herbicidal Activities. *Chem. Pharm. Bull.*, 30: 2906-3004.
- HOEHN, M. M., MICHEL, K. H., (1982). Antibiotic A-33853. U. S. 4, 293, 649, 06 Oct., Ref: CA: 96: 33349f, 1982.
- HOFFMAN, J. M., SMITH, A. M., ROONEY, C. S., FISHER, T. E., WAI, J. S., THOMAS, C. M., BAMBMERGER, D. L., BARNES, J. L., WILLIAMS, T. M., JONES, J. H., OLSON, B. D., O'BRIEN, J. A., GOLDMAN, M. E., NUNBERG, J. H., QUINTERO, J. C., SCHLEIF, W. A., EMINI, E. A., ANDERSON, P. S. (1993). Synthesis and Evaluation of 2-Pyridinone Derivatives as HIV-1 Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. 4. 3-[2-(Benzoxazol-2-yl)ethyl]-5-ethyl-6-methylpyridin-2-(1H)-one and Analogues. *J. Med. Chem.*, 36(8): 953-966.
- 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.
- HUANG, X., LIU, Q. F. (1998). Search for New Phytovirucides. IX. Synthesis of 2-Aryl-5-substituted Benzoxazoles. *Wuhan Daxue Xuebao, Ziran Kexueban*, 44(2): 141-142.
- HUSAIN, M. I., KUMAR, V. (1922). 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.
- HÜNIG, S., SCHEUTZAW, D., SCHLAF, H., QUAST, H. (1972). Synthese Heterocyclisch Tetrasubstituierter Athylene und Ihrer Höheren Oxidationsstufen. *Liebigs Ann. Chem.*, 765: 110-125.

- IJIMA, I., OZEKI, M., OKUMARA, K., INAMASU, M. (1988). Preparation of 5-[benzoxazolylmethyl (or methylene)]-2,4-thiazolidinediones as Antidiabetics. *Eur. Pat. Appl. EP* 283, 035, Ref: CA: 110: 57657p, 1989.
- IIZUKA, M., YAMAMOTO, M., MATSUMURA, J. (1963). Oxazole Compounds. Japan 1426(67), Jan 24, Appl. Dec. 12, 1963, Ref: CA: 66: 95028q, 1967.
- ISEITLIN, G. M., TOKAREV, B. V., ILLINGIN, O. V. (1979). Acylation in Amide Solvents. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim.-Tekhnol.* **22(10)**: 1190-1193, Ref: CA: 92: 76952g, 1980.
- ISOMURA, Y., ITO, N., HOMMA, H., ABE, T., KUBO, K. (1983). Studies on the Synthesis and Antinflammatory 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. *Bioorg. Khim.*, **15(5)**: 648-655.
- İLAÇ VE İLAÇ KİMYA ENDÜSTRİSİ İŞVERENLER SENDİKASI (1984). İlaç Tüketimi, İlaç ve İlaç Endüstrisi, 1. Baskı s: 34-43.
- JAN, T., FLONER, D., MOINET, C. (1997). Indirect Electroreduction of Nitrobenzenes *ortho*-Substituted by Ethers, Carbonate, Amide and Carbamate Group. *Electrochim. Acta.* **42(13-14)**: 2073-2079.
- JACOB, E. D., JOSHUA, C. P. (1984). Protolysis of 2-Nitrophenyl Benzyl Ethers in Neutral and Acidic Media. *Indian J. Chem.*, **23B**: 808-810.
- JUNG, F., DELVARE, C., BOUCHEROT, D., HAMON, A. (1991). Synthesis and Structure-Activity Relationship of New Cephalosporins with Amino Heterocycles at C-7. Dependence of the Antibacterial Spectrum and 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., ANDREEVA, P. (1990). Synthesis and in vitro Activity of New Cephalosporin Derivatives Containing A Benzoxazolone Ring. *Arzneim. Forsch / Drug Res.*, **40(11)**: 1030-1034.
- KALCHEVA, V., MINCHEVA, Z. (1991). Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Cephem Derivatives. *Arch. Pharm.*, **324(11)**: 847-851.
- 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.

- KANAOKA, Y., HAMADA, T., YONEMITSU, O. (1970). Polyphosphate Esther as A Synthetic Agent. XIII. Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles and Benzothiazoles with PPE. *Chem. Pharm. Bull.*, **18**(3): 587-590.
- KATO, T., SUZUMURA, Y., FUKUSHIMA, M. (1988). Enhancement of Bleomycin Activity by 3-Aminobenzamide, A Poly (ADP-Ribose) Synthesis Inhibitor, in vitro and in vivo. *Anticancer Research*, **8**: 239-244.
- 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-süstitüfenil)benzenasetamid, Fenoksiasetamid ve Tiyofenoksiasetamid Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması, Mikrobiyolojik Etkilerinin Saptanması ve Olası Metabolit Etkinliklerinin Araştırılması. *A. Ü. Sağlık Bil. Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*, Ankara.
- 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.
- KHANNA, N., JAYARAM, H. N., SINGH, N. (2004). Benzamide Riboside Induced Mitochondrial Mediated Apoptosis in Human Lung Cancer H520 Cells. *Life Sciences*, **75**: 179-190.
- KIGUGAWA, Y., MITSUI, K. (1993). Migration of the Hydroxyl Group of N-Hydroxy-N-phenylamides to the Phenyl Group with tertiary Posphines and Tetrachloromethane. A Novel Transhydroxylation reaction. *Chem. Lett.*, **8**: 1369-1372.
- KIM, H. D. (1981). Synthesis of 5H-Benzoxazolo(3,2-a)quinazolin-5-ones. *J. Heterocyclic Chem.*, **18**: 287-291.
- KIM, S., SOHN, J., PARK, S. Y. (1999). Synthesis of Liquid Crystalline Monomers and Side-chain Polymers Containing 2-Phenylbenzoxazole in Mesogenic Unit. *Bull. Korean Chem.*, **20**(4): 473-477.
- KIM, JI-H., BANG, S. W., KIM, Y. J. (2000). Synthesis and Characterization of Poly(arylene ether)s Containing Benzoxazole Pendants from Novel Aromatic Difluoride Monomer. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **21**(9): 896-900.
- KIM, JI-H., LEE, J. K. (2001). Hydroxy-substituted-polyenaminonitrile as A Soluble Precursor for Rigid-Rod Polybenzoxazole. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **22**(9): 999-1004.
- 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.
- KOBAYASHI, I., MURAOKA, H., HASEGAWA, M., SAIKA, T., NISHIDA, M., KAWAMURA, M., ANDO, R. (2002). In vitro anti-*Helicobacter pylori* Activity of BAS-118, A New Benzamide Derivative. *J. Antimicrob. Chemother.*, **50**: 129-132.
- KOČI, J., VĚRA, K., WAISSE, K., KAUSTOVA, J., DAHSE, H.-M., MÖLLMANN, U. (2002). HETEROCYCLIC Benzazole Derivatives with Antimycobacterial in vitro Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**: 3275-3278.
- KOYAMA, M., OHTANI, N., KAI, F., MORIGUCHI, I., INOUE, S. (1987). Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of N-Triiodoallyl- and N-Iodopropargylazoles. New Antifungal agents. *J. Med. Chem.*, **30**: 552-562.
- KRATZ, F., BEYER, U., SCHUMACHER, P., KRÜGER, M., ZAHN, H., ROTH, T., FIEBIG, H. H., UNGER, C. (1997). Synthesis of New Maleimide Derivatives of Daunorubicin and Biological Activity of acid Labile Transferrin Conjugates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**(5): 617-622.
- KREGER-VAN RIJ, N. J. W. (ed) (1984). The Yeasts: A Taxonomic Study. 3rd Edition. Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, The Netherlands.
- KULAGIN, V. N., ESAKOVA, T. P., MOISEEV YU, V. (1974). Hydrolysis of 2-Phenylbenzoxazole and o-Benzamidophenol in Aqueous Sulphuric Acid. *Izv. Akad. Nauk. S. S. S. R. Ser. Khim.*, **8**: 1770-1774.
- KUMAR, D., JACOB, M. R., REYNOLDS, M. B., KERWIN, S. M. (2002). Synthesis and Evaluation of Anticancer Benzoxazoles and Benimidazoles Related to UK-1. *Bioorg. Med. Chem.*, **10**: 3997-4004.
- KUMARI, K. A., SREEKUMAR, K. (1994). Polyacrolein-Based Oximino Esters: Preparation and Application as Acyl Transfer Reagents. *Indian J. Chem., Sect B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **33B**(11): 1062-1065.
- KUMARI, K. A., SREEKUMAR, K. (1996). Polymeric Acyl Transfer Reagents: Synthesis of Amides Using Polystyrene Supported Oximino Esters. *Polymer*, **37**(1): 171-176.
- KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY Co. Ltd. (13 May 1980). Fungicide composition. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP.* 81, 158, 704, Ref: CA: 96: 157387m, 1982.
- KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY Co. Ltd. (1981). Benzanilides and Organophosphorus Compounds as Fungicides. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP.* 81, 154, 405, 30 Nov., Ref: CA: 96: 81342v, 1982.
- KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY Co. Ltd. (1981). Benzanilides and Organophosphorus Compounds as Insecticides and Fungicides. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP.* 81, 158, 705, 07 Dec., Ref: CA: 96: 21257u, 1982.
- 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.
- LAU, P. T. S., SALMINEN, I. F., BEAVERS, L. E. (Eastman Kodak Co.) (1973). Photographic Cyan Colors Formers. Ger. Offen. 35.
- LAZER, E. S., MIAO, C. K., WONG, H. C., SORCEK, R., SPERO, D. M., GILMAN, A., PAL, K. (1994). Benzoxazolamines and Benzothiazolamines: Patent Enantioselective Inhibitors of Leukotriene Biosynthesis with A Novel Mechanism of Action. *J. Med. Chem.*, **37**: 913-923.
- LINFIELD, W. M., MIMICH, T. J., MONTIVILLE, T. J., SIMON, J. R., MURRAY, E. B., BISTLINE, R. G. (1983). Antibacterially Active Substituted-anilides of Carboxylic and Sulphonic Acids. *J. Med. Chem.* **26**: 1741-1746.
- LOZANO, C. M., COX, O., MUIR, M. M., MORALES, J. D., RODRIGUES-CABAN, J. L., VIVAS-MEJIA, P. E., GONZALEZ, F. A. (1998). Cytotoxic Anionic Tribromoplatinum(II) complexes Containing Benzothiazole and Benzoxazole Donors: Synthesis, Characterization and Structure-Activity Correlation. *Inorganica Chimica Acta.*, **271**: 137-144.
- 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 Chloride Complexes with Some 2-(Methylpyridyl or Quinolyl)benz-X-azoles. *Inorganica Chimicia Acta*, **82**: 27-29.
- MELLORS, J. W., LARDER, B. A., SCHINAZI, R. F. (1994). Mutations in HIV-1 Reverse Transcriptase and Protease Associated with Drug Resistance. Erişim: [<http://hiv-web.lan.gov/content/hiv-db/COMPENDIUM/1994/PART-III/Mellors94.pdf>] Erişim Tarihi: 23.12.2002.
- MERCK and CO, Inc. (1975). Novel 2-(Substituted-phenyl)-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 RESEARH FOUNDATION (1981). Histidine Decarboxylase Inhibiting Benzanilidines. *Jpn.Tokkyo Koho JP.* 81, 49, 905, 25 Nov., Ref: CA: 97: 6006t, 1982.

- MINCHEVA, Z. P., KALCHEVA, V., GOLOVINSKY, E. G., TABAKOVA, S. (1993). Synthesis and in vitro Activity of New Cephem Derivatives with Benzoxazole Ring. *Pharmazie*, **48**(11): 859-860.
- MODERHACK, D., STOLZ, K. (1986). Cycloaddition von N-Aryl-*tert*-butylketenimininen an Nitrosobenzol Sowie 2-Methyl-2-nitrosopropan. *Chem. Ber.*, **119**(11): 3411-3421.
- MONBALIU, M. J., VAN DEN BERGH, A. M., PRIEM, J. J. (Agfa-Gevaert A-G) (1972). Polymeric Photographic Color Couplers. Ger. Offen. 2, 156, 480, 06 Jul.
- MONBALIU, M., VAN MEERBECK, P., VAN POUCKE, R. (1983). Preparation of Intermediates for Cyanforming Couplers. *Res. Discl.*, **234**: 319-320, Ref: CA: 100: 35825h, 1984.
- MONGE, A., PENA, M. C., PALOP, J. A., CALDERO, J. M., ROCA, J., GARCIA, E., ROMERO, G., RIO, J., LASHERAS, B. (1994). Synthesis of 2-Piperazinyl Benzothiazole and 2-Piperazinyl Benzoxazole Derivatives with 5-HT₃ Antagonist and 5-HT₄ Agonist Properties. *J. Med. Chem.*, **37**: 1320-1325.
- MONNERET, C. (2005). Histone Deacetylase Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, **40**: 1-13.
- MROZEK, A., TRREZEZWINSKA, H., KAROLAK-WOJCIECHOWSKA, J., YALÇIN, I., ŞENER, E. (1999). Molecular Structure of 5-Chloro-2-(*p*-*tert*-butylphenyl)benzoxazole Relation between Structure and Antimicrobial Activity of 2,5-Disubstituted-benzoxazoles. *Polisch J. Chem.*, **73**(4): 579-577.
- MROZIK, H., JONES, H., FRIEDMAN, J. (1969). A New Agent for the Treatment of Liver Fluke Infection (fascioliasis). *Experientia*, **25**: 883.
- MURALEEDHARAN, K., RAJASHEKAR, C. (1996). Comparative Efficacy of Some Anthelmintics against Nasal Schistosomiasis in Cattle. *Indian Vet. J.*, **73**(3): 265-269.
- 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., VENKATESVARLU, 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., VENKATESVARLU, A., KULKARNI, C. L. (1974b). Condensed Heterotricycles: Amino and Aminoalkyldibenz[b,f][1,4]oxazepine-11(1OH)-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 Polybiscitraconimidobenzoxazoles. *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. Ame. Chem. Soc.*, **101**: 6789-6791.
- NIEMENTOWSKI, S. V. (1897). Neue Methoden der Darstellung der Anhydro-Verbindungen. *Ber.*, **30**: 3062-3071.
- NOFAL, Z. M., EL-ZAHAR, M. I., ABD EL-KARIM, S. S. (2000). Novel Coumarin Derivatives with Expected Biological Activity. *Molecules*, **5**: 99-113.
- NOVOTNY, L., RAUKO, P., YALOWITZ, J. A., SZEKERES, T. (2002). Antitumor Activity of Benzamide Riboside in vitro and in vivo. *Current Med. Chem.*, **9**: 773-779.
- NOYANALPAN, N., ŞENER, E. (1985). 2-(*p*-Sübstittüe-benzil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Antihistaminik Etkileri. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **10**: 275-286.
- NOYANALPAN, N., ŞENER, E. (1986a). 5-Kloro-2-(*p*-sübstittüe-benzil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Antihistaminik Etkileri. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **11**: 22-30.
- NOYANALPAN, N., ŞENER, E. (1986a). 5-Kloro-2-(*p*-sübstittüe-benzil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Antihistaminik Etkileri. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **11**: 111-119.
- O'BRIEN, J. A., OSTOVIC, D., SCHORN, T. W., SMITH, S. J., RUFFING, T. L., SIEGL, P. K. S., GOLDMAN, M. E. (1993). A Rapid Bioassay for the Determination of Nonnucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor Plasma Levels. *Life Sci.*, **52**(3): 243-249.
- 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.
- OKAZAKI, R., SIMAMURA, O. (1974). Preparation and Thermal Decompozition of acyl Carbamoyl Peroxides. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**(8): 1981-1987.
- OLSZANOWSKI, A., KRZYŻANOWSKA, E. (1994). Photostability of Hydroxy Oxime Extractants of Metals. 1. Photoisomerization and Photodegradation of 2-Hydroxy-5-Methyl Benzophenone(E)-oxime. *Hydrometallurgy*, **35**(1): 79-89.

- ORLONDO, C. M. J., WRITH, J. G., HEATH, D. R. (1970). Methyl Aryl Ether Cleavage in Benzazole Synthesis in Polyphosphoric Acid. *J. Org. Chem.*, **35**(9): 3147-3149.
- OSMAN, A., BASSIOUNI, I. (1962). 2-Arylnaphthoxazoles and Some Other Condensed Oxazoles. *J. Org. Chem.*, **27**: 558-561.
- 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.
- 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.
- ÖREN, İ. (1995). Heterosiklik Yapı İçeren Antimikrobiyal Etkili Bazı Yeni Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizi. *A. Ü. Sağlık Bil. Enstitüsü Doktora Tezi*, Ankara.
- ÖREN, İ., YALÇIN, İ. (1992). Yeni Bir Antibiyotik, Kalsimisin. *Ank. Üniv. Ecz. Fak. Der.*, **21**: 53-65.
- ÖREN, İ., TEMİZ, Ö., YALÇIN, İ., ŞENER, E., AKIN, A., UÇARTÜRK, N. (1997). Synthesis and Microbiological Activity of 5(or 6)-Methyl-2-substituted-benzoxazole and Benzimidazole Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **47**(12): 1393-1397.
- ÖREN, İ., TEMİZ, Ö., YALÇIN, İ., ŞENER, E., ALTANLAR, N. (1998). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 2,5- and/or 6-substituted-benzoxazole and Benzimidazole Derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **7**: 153-160.
- ÖZDEN, T., ÖZDEN, S., ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987). 5-Nitro-2-(p-sübstittüe-fenil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Açıklamaları ve Mikrobiyolojik Etkileri-III. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **12**: 39-47.
- ÖZSAN, K., TOLUNAY, F. C., AYHAN, İ. H., KAYMAKÇALAN, Ş. (1977). Antimikrobik Ajanların Kullanılışında Laboratuvarın Yeri. *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). Hypoxia-selective 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.
- PAN, Q., GUO, H. (1989). The Potentiation of the Antitumor Activity but not Toxicity of Bleomycin by 3-Aminobenzamide. *J. Antibio.*, **42**(12): 1860-1868.
- PARDAL, A. C., RAMOS, S. S., SANTOS, P. F., REIS, L. V., ALMEIDA, P. (2002). *Molecules*, **7**: 320-330.

- PRADHAN, K. J., VARIYAR, P. S., BANDEKAR, J. R. (1999). Antimicrobial Activity of Novel Phenolic Compounds from Green Pepper (*Piper nigrum* L.). *Lebensm.-Wiss. U.-Technol.*, **32**: 121-123.
- PRESTON, J., DEWINTER, W. F., HOFFERBERT, Jr., W. L. (1969). Heterocyclic Intermediates for the Preparation of Thermally Stable Polymers. III. Unsymmetrical Benzoxazole, Benzothiazole and Benzimidazole Diamines. *J. Heterocycles Chem.*, **6**: 119-121.
- PRUDHOMME, M., DAUPHIN, G., JEMINET, G. (1986a). Semisynthesis of A 23187 (Calcimycin) Analogs III. Modification of Benzoxazole Ring Substituents Ionophorous Properties in An Organic Phase. *J. Antibiotics*, **39**: 922-933.
- PRUDHOMME, M., GUYOT, J., JEMINET, G. (1986b). Semisynthesis of A 23187 (Calcimycin) Analogs IV. Cation Carrier Properties in Mitochondria of Analogs with Modified Benzoxazole rings. *J. Antibiotics*, **39**: 934-937.
- PRUDHOMME, M., DAUPHIN, G., SAMIH, F., JEMINET, G. (1990). Proton NMR Study of Semisynthetic Analogues of the Ionophore Calcimycin (A 23187) in their Acid Form. *J. Chem. Research(s)*, 318-319.
- QUINN, F. R., DRISCOLL, J. S. (1975). STRUCTURE-ACTIVITY Correlations Among Rifamycin B Amides and Hydrazides. *J. Med. Chem.*, **18**(4): 332-339.
- RABILLOUD, 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.
- RAMALINGAN, C., BALASUBRAMANIAN, S., KABILAN, S., VASUDEVAN, M. (2004). Synthesis and Study of antibacterial and Antifungal Activities of Novel 1-[2-(benzoxazol-2-yl)ethoxy]-2,6-diarylpiperidin-4-ones. *Eur. J. Med. Chem.*, **39**: 527-533.
- RAO, K. E., LOWN, J. W. (1991). Molecular Recognition between Ligands and Nucleic Acids, DNA Binding Characteristics of Analogues of Hoechst 33258 Designed to Exhibit TItered 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.
- RAUKA, P., NOVOTNY, L., DOVINOVA, I., HUNAKOVA, L., SZEKERES, T., JAYARAM, H. N. (2001). Antitumor Activity of Benzamide Riboside and its Combination with Cisplatin and Staurosporine. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **12**: 387-394.
- REGHUNADHAN NAIR, 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 Polybiscitraconimidobenzoxazoles. *J. Polymer Science: Part A, Polymer Chemistry*, **24**: 1109-1132.
- REINAUD, O., CAPDEVIELLE, P., MAUMY, M. (1991). 2(N-Amido)-4-nitrophenol: A New Ligand for the Copper-Mediated Hydroxylation of Aromatics by Trimethylamine N-oxide. *J. Molecular Catalysis*, **68**: L13-L15.

- REYNOLDS, M. B., DELUCA, M. R., KERWIN, S. M. (1999). The Novel Bis(benzoxazole) Cytotoxic Natural Product UK-1 is A Magnesium Ion-Dependent DNA Binding Agent and Inhibitor of Human Topoisomerase II. *Bioorg. Chem.*, **27**: 326-337.
- RICE, W. G., SCHAEFFER, C. A., GRAHAM, L., BU, M., McDOUGAL, J. S., ORLOFF, S. L., VILLINGER, F., YOUNG, M., OROSZLAN, S., FESEN, M. R., POMMIER, Y., MENDELEYEV, J., KUN, E. (1993). The Site of Antiviral Action of 3-Nitrosobenzamide on the Infectivity Process of Human Immunodeficiency Virus in Human Lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**: 9721-9724.
- RIGBY, W. (1949). Sodium Bizmuthate as An Oxidizing Agent for Organic Compounds. *Nature*, **164**: 185-186.
- RIPPON, J. W. (1988). Medical Mycology. 3rd Edition. W. B. Saunders Co., Philadelphia, USA.
- RIPS, R., LACHAIZE, M., ALBERT, O., DUPONT, M. (1971). Aryl-2-benzoxazoles An Action Antiinflammatoire. *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 Evolution of 2-Pyridinone Derivatives as HIV-1 Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. 2. Analogues of 3- Aminopyridin-2(1H)-one. *J. Med. Chem.*, **35**: 3792-3802.
- SADASIVASHANKAR, M., REDDY, Y. D., CHARYA, M., REDDY, S. M. (1985). Antifungal and Antibacterial Activity of Some Substituted-benzoxazoles, Part I. *Indian Phytopathol*, **37**(2): 366-367, Ref: CA: 130: 3514b, 1985.
- SALAMON, A., HAGENAUER, B., THALHAMMER, T., SZEKERES, T., KROHN, K., JAYARAM, H. N., JÄGER, W. (2001). Metabolism and Disposition of the Novel Antileukaemic Drug, Benzamide Riboside, in the Isolated Perfused Rat Liver. *Life Sciences*, **69**: 2489-2502.
- SAM, J., PLAMPIN, J. (1964). Benzoxazoles: Potent Skeletal Muscle Relaxants. *J. Pharm. Sci.*, **53**(5): 538-544.
- SATO, S., KAJIURA, T., MISATO, N., TAKEHANA, K., KOBAYASHI, T., TSUJI, T. (2001). AJI9561, A New Cytotoxic Benzoxazole Derivative Produced by *Streptomyces* sp. *J. Antibio.*, **54**(1): 102-104.
- SCHAEFFER, 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.

- SCHLITZER, M., SATTLER, I., FRIESE, A., ZÜNDORF, I., DINGERMAN, T. (2000). Synthesis of 4-(acylaminoethyl)benzamides and their Evaluation as Potential Anticancer Agents. *Anticancer Research*, **20**: 1723-1726.
- SCHOENBERG, A., HECK, R. F. (1974). Palladium-Catalyzed Amidation of Aryl, Heterocyclic and vinylic Halides. *J. Org. Chem.*, **39**(23): 3327-3331.
- SCHRAUFSTÄTTER, E. (1950). Schwermetallkomplexbildung und antibakterielle Wirkung. *Z. Naturforsch.*, **5B**: 190-195.
- SCHWARTZ, J., MÜLLER, H. K., HAUSNER, 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-Ascitestumor der weissen Maus. *Arzneim. Forsch.*, **15**(10): 1235-1238.
- SEELING, M. H., BERGER, M. R. (1996). EFFICACY OF Dialine and its Methyl and Acetyl Derivatives against Colorectal Cancer in vivo and in vitro. *Eur. J. Cancer*, **32A**(11): 1968-1976.
- 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 benzylprimidine 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., DORN, C. P. J., LI, J. P. (1972). Antiinflammatory, Analgesic and Antipyretic 4-(Benzoxazol-2-yl)phenylacetic Acid Compounds. Ger. Offen. 2, 145, 203, 10, 6 Mar., Ref: CA: 77: 48442n, 1972.
- 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). Oxazolo[4,5-b]pyridine. Ger. Offen. 2, 527, 321, 23 Dec.
- 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., CLARK, R. L., PESSOLANO, A. A., WITZEL, B. E., LANZA, T. J. (1977). Antiinflammatory Oxazolo[4,5-b]pyridines. U. S. 4, 038, 396, 26 Jul.

- SHEN, T. Y., LI, J. P., DORN, C. P. J. (1977). Antiinflammatory, Analgesic and Antipyretic Phenylacetic Acids. U. S. 4, 046, 905, 06 Sep., Ref: CA: 87: 184486p, 1977.
- 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.
- 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): 1550-1553.
- SHOTTER, R. G., JOHNSTON, K. M., WILLIAMS, H. J. (1973). Polyphosphoric Acid Catalysed Cyclisations of Aryl Syryl Ketones. *Tetrahedron*, **29**: 2163-2166.
- SINGH, N., BANARJEE, D.P. (1991). Anthelmintic Efficacy of Triclabendazole and Oxyclozanide against Experimental Fascioliasis (*Fasciola gigantica*). *Indian J. Parasitol.*, **15**(1): 61-62.
- SKAMOTO, J., GEMMEL, M. (1975). EFFECTS OF Drugs upon Protoscoleses of *Echinococcus granulosus* in vitro I. *Jpn. J. Vet. Res.*, **23**(3): 81-94.
- SKRAUP, S., MOSER, M. (1922). Über Benzoxazole Derivate. *Ber.*, **55**: 1088-1101.
- SMELLIE, A., TEIG, S., TOWBIN, P. (1995). Polling: Promoting Conformational Variation. *J. Comp. Chem.*, **16**: 171-187.
- 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.
- SO, Y. H., HEESCHEN, J. P., MURLICK, C. L. (1995). A Mechanistic Study of Polybenzoxazole Formation with Model Compounds. *Macromolecules*, **28**(11): 7289-7290.
- SO, Y. H., HEESCHEN, J. P. (1997). Mechanism of Polyphosphoric Acid and Phosphorus Pentaoxide-Methanesulfonic Acid as synthetic Reagents for Benzoxazole Formation. *J. Org. Chem.*, **62**: 3552-3561.
- STEEL, J. P., CONSTABLE, E. C. (1989). Synthesis of New Pyrazole Derived Chelating Ligands. *J. Chem. Research(s)*, 1601-1611.
- STEPHENS, F. F. (1949). Heterocyclic Compounds from Schiff's Bases. *Nature*, **164**: 243.
- STEPHENS, F. F., BOWER, J. D. (1949). The Preparation of Benzimidazoles, etc. Part I: The Preparation of Benzimidazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases Part I. *J. Chem. Soc.*, 2971-2972.
- STEPHENS, F. F., BOWER, J. D. (1950). The Preparation of Benzimidazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases Part II. *J. Ame. Chem. Soc.*, 1722-1726.

- STREHLKE, P., SCHRÖDER, E. (1973). Chemotherapeutische Nitroheterocyclen XIV. 2-(5-Nitro-2-thiazolyl)benzimidazole und Verwandte Verbindungen. *Chim. Therapeutique.*, **5**: 571-573.
- SUM, P.-E., HOW, D., TORRES, N., NEWMAN, H., PETERSON, P. J., MANSOUR, T. S. (2003). Synthesis and Activity of Novel Benzoxazole Derivatives of Mannopeptimycin Glycopeptide Antibiotics. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**: 2607-2610.
- SUZUKI, T., ANDO, T., TSUCHIYA, K., FUKAZAWA, F. (1999). Synthesis and Histone Deacetylase Inhibitory Activity of New Benzamide Derivatives. *J. Med. Chem.*, **42**: 3001-3003.
- SYCHEVA, T. P., SHCHUKINA, M. N. (1965). Compounds with Potential Antitubercular Activity X. Derivatives of Benzoxazole-2-carboxylic Acid. *Biol. Aktivn Soedin., Akad. Nauk Latv.SSSR* 46-51, Ref: CA: 64: 6633d, 1966.
- SYCHEVA, T. P., KISELEVA, I. D., SHCHUKINA, M. N. (1966a). Compounds with Potential Antitubercular Activity XI. Synthesis of Some Derivatives of 2-Aminobenzoxazole. *Khim. Geterotsikl. Soedin., Akad. Nauk Latv. S. S.R.*, **2**: 205-211, Ref: CA: 65: 2241b, 1966.
- SYCHEVA, T. P., KISELEVA, I. D., SHCHUKINA, M. N. (1966b). Compounds with Potential Antitubercular Activity XIII. N-(benzoxazol-2-yl)-N'-phenylthioureas. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **5**: 687-689, Ref: CA: 66: 104937q, 1967.
- SYCHEVA, T. P., KISELEVA, I. D., SHCHUKINA, M. N. (1967). Compounds with Potential Antitubercular Activity XIV. Benzoxazol-2-yl Hydrazines. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1**: 43-47, Ref: CA: 67: 64274h, 1967.
- ŞENER, E., ÖZDEN, S., YALÇIN, İ., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1986a). 2-(p-Sübstitle-fenil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Mikrobiyolojik Etkileri-I. *FABAD, J. Pharm. Sci.*, **11**: 190-202.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T. (1986b). The Quantitative Structure-Activity Relationships of Antibacterial Activity 2-(p-Substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives against Garm(-) Bacteria Using the Combinations of Some Hydrofobic, Electronic and Steric Parameters. *Gazi Ecz. Fak. Der.*, **2(2)**: 133-142.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T. (1986c). The Quantitative Structure-Activity Relationships of Antibacterial Activity 2-(p-Substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives against Candida albicans Using the Combinations of Some Hydrofobic, Electronic and Steric Parameters. *Ank. Ecz. Fak. Der.*, **16**: 24-30.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987a). Synthesis and Antimicrobial Activities of 5-Amino-2-(p-substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives. *Doğa Bil. Der.*, **11(3)**: 391-395.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKIN, A., NOYANALPAN, N. (1987b). Antifungal Activity of 2-Benzylbenzoxazole Derivatives and QSARs be Free-Wilson Analysis. *Gazi Ecz. Fak. Der.*, **4(1)**: 1-9.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987c). The Antifungal Activity of 2-(p-Substituted-phenyl)oxazolo(4,5-b)pyridine Derivatives against Candida

albicans and The Quantitative Structure-Activity Relationships. *FABAD, Farm.Bil.Der.*, **12**: 281-288.

ŞENER, E., YALÇIN, İ., SUNGUR, E. (1991). QSAR of Some Antifungal Benzoxazoles and Oxazolo(4,5-b)pyridines against *C. albicans*. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **10**: 223-228.

ŞENER, E., YALÇIN, İ., TEMİZ, Ö., AKIN, A. (1992). The Synthesis and microbiological Activity of 5-Substituted-2-(*p*-substituted-benzyl)benzoxazoles against An Enteric Gram-negative rod. XIIth. International Symposium on Medicinal Chemistry, Switzerland, p: 200.

ŞENER, E., TURGUT, H., YALÇIN, İ., ÖREN, İ., TÜRKER, L., ÇELEBİ, N., AKIN, A. (1994). Structural-Activity Relationships of Some Antimicrobial 5-Substituted-2-(3-pyridyl)benzoxazoles Using Quantum-Chemical Calculations. *Int. J. Pharm.*, **110**:109-115.

ŞENER, E., TEMİZ, Ö., ÖREN, İ., YALÇIN, İ., AKIN, A., UÇARTÜRK, N. (1995). Synthesis, Antibacterial Activity and QSARs of Some 5-Substituted-2-(*p*-substituted-benzyl)benzoxazoles Using the Free-Wilson Analysis. *A. Ü. Ecz. Fak. Der.*, **24**(1): 10-20.

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. *II Farmaco*, **52**(2): 99-103.

TAKEUCHI, Y., SAKAGAWA, K., KUBO, M., YAMATO, M. (1986). One-Flask Synthesis and Sulfides from Alcohols and Alkyl Halides Using Benzoxazoline-2-thione. *Chem. Pharm. Bull.*, **34**(3): 2985-2993.

TAMM, I., BABLANIAN, R., NEMES, M. M., SHUNK, C. H., ROBINSON, F. M., FOLKERS, K. (1961). Relationship between Structure of Benzimidazole Derivatives and Selective Virus Inhibitory Activity. *J. Exp. Med.*, **113**: 625-655.

TAMM, I., EGGERS, H. J. (1963). Specific Inhibition of Replication of Animal Viruses. *Science*, **142**: 24-33.

TAMM, I., EGGERS, H. J., BABLANIAN, R., WAGNER, A. F., FOLKERS, K. (1969). Structural Requirements of Selective Inhibition of Enteroviruses by 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole and Related Compounds. *Nature*, **223**: 785-788.

TAUER, E., GRELLMANN, K. H. (1981). Protochemical and Thermal Reactions of aromatic Schiff Bases. *J. Org. Chem.*, **46**: 4252-4258.

TAYLOR, E. C., KATZ, A., ALVARADO, S. I. (1986). Thallium in Organic Synthesis 65. A Novel Synthesis of Benzoxazoles from Anilides. *J. Org. Chem.*, **51**: 1607-1609.

TEMİZ, Ö. (1991). 5-Metil-2-(*p*-süstitüe-benzil)benzoksazol Sentez, Yapı Aydınlatması ve Mikrobiyolojik Etkileri. A. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.

TEMİZ, Ö., ŞENER, E. (1992). Mikrobiyolojik Etkili Benzoksazol, Benzimidazol, Benzotiyazol ve Oksazolo(4,5-b)piridin Türevleri. *A. Ü. Ecz. Fak. Der.*, **21**(1-2): 36-52.

- TEMİZ, Ö., ÖREN, İ., ŞENER, E., YALÇIN, İ., UÇARTÜRK, N. (1998). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel 5- or 6-Methyl-2-(2,4-disubstituted-phenyl)benzoxazole Derivatives. *Il Farmaco*, **53**: 337-341.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., ÖREN, İ., ALTANLAR, N. (2002a). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel 2-(*p*-Substituted-phenyl)-5-substituted-carbonylaminobenzoxazoles. *Il Farmaco*, **57**: 175-181.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2002b). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel N-[2-(*p*-Substituted-phenyl)-5-benzoxazolyl]-cyclohexyl Carboxamide, -Cyclohexyl Acetamide and -Cyclohexyl Propionamide Derivatives. *Il Farmaco*, **57**: 771-775.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2002c). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 2-(*p*-Substituted-phenyl)benzoxazol-5-yl-arylcarboxyamides. *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **6**: 283-288.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., YILDIZ-ÖREN, İ., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ., TEKİNER, B. (2002d). QSARs of Some Antibacterial Active Benzoxazoles against *B. subtilis*. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, **31**(2): 7381.
- 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, İ. (1990). QSAR of Some Antifungal Active Benzoxazole Using the Quantum Chemical Parameters. *Sci. Pharm.*, **58**: 107-113.
- UEKI, M., UENO, K., MIYADOH, S., ABE, K., SHIBATA, K., TANIGUCHI, M. (1993). UK-1, A Novel Cytotoxic Metabolite from *Streptomyces* sp. 517-02. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation, Physico-Chemical and Biological Properties. *J. Antibiot.*, **46**(7): 1089-1094.
- ULBRICHT, H. (1987). 2-Aminooxazole als Potentielle H-Brückenbilder in der Virostaticaforschung. *Pharmazie*, **42**(9): 598-601.
- UMEZAWA, H., TAKEUCHI, T., TAKAMATSU, A., MORI, S. (1976). Benzanilide Derivatives, Histidine Carboxylase Inhibitors. *Japan Kokai*, **76**, 29, 464, 12 Mar., Ref: CA: **85**: 123633w, 1976.
- UMEZAWA, H., TAKEUCHI, T. (1977). Benzanilide Derivatives as Allergy and Inflammation Inhibitors. *Japan Kokai*, **77**, 110, 835, 17 Sep., Ref: CA: **88**: 58682z, 1978.
- 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.

- USHIO, H., AZUMAI, T. (1995). Preparation of Aromatic Amides. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP*, 07, 330, 701, 19 Dec., Ref: CA: 124: 289014u, 1996.
- UV ATLAS (1971). *Organischer Verbindungen*, Vol: 5, H 6/ 1.
- VARMA, R., VERMA, K. (1988). Synthesis of 3-Aminomethyl-5-Chloro-6-methylbenzoxazoline-2-thione/ones as Potential Antimicrobial Agents. *Indian J. Chem.*, **27B**: 698-700.
- VERTINSKAYA, M. K., GOVOROVA, S. V. (1984). Possible Application of Biochemical Models for Screening Anthelmintics. *Tr. Gel'mintol. Lab. Akad. Nauk. S. S. S. R.*, **32**: 20-24, Ref: CA: 101: 16306g, 1984.
- WAGNER, E. C. (1940). Some Reactions of Amidines as Ammon-Carboxylic. *J. Org. Chem.*, **5**: 133-141.
- WAGNER, G., EPPNER, B. (1980). Synthesis of 2-(4-Amidinophenyl)benzofuran, -Benzoxazole and -Benzothiazole as well as of 2-(4-Amidinophenyl)benzoxazole. *Pharmazie*, **35**: 285-288.
- WAGNER, H. W., VONDERBANK, H. (1949). Tuberculostatic Effect of Primary amines. *Z. Ges. Exptl. Med.*, **115**: 66-81, Ref: CA: 44: 9070g, 1950.
- WAGNER-JAUREGG, T., WAGNER, H. W., VONDERBANK, H. (1949). Über die Hemmwirkung Einiger Amine auf das Wachstum von Tuberkelbazillen. *Die Naturwissenschaften*, **36**: 30.
- WAMHOFF, H., MATERNE, C. (1973). Zur Synthese von ..2-Thiazolinylnyl-, ..2-Oxazolinylnyl-, Benzoxazolyl- und Perimidinylnyl-2-essigsäure-äthylestern. *Liebigs Ann. Chem.*, 573-577.
- WEIDINGER, H., KRANZ, J. (1964). Synthesen mit Imidsäureestern, IV. Synthesen mit Oxaldiimidsäure-dialkylestern. *Chem. Ber.*, **97**: 1599-1608.
- WHITE, G. A. (1989). Substituted-2-methylbenzanilides and Structurally Related Carboxamides: Inhibition of Complex II Activity in Mitochondria from A Wild-Type Strain and Carboxin-Resistant Mutant Strain of *Ustilago maydis*. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **34**: 255-276.
- WINKELMANN, E., RAETHER, W., SINHANAY, A. (1978). A Chemotherapeutically Active Nitro Compounds. *Arzneim. Forsch.*, **28(1)**: 351-366.
- WITKOP, B., PATRICK, J. B. (1952). Acid- and Base- Catalyzed Rearrangements of A Ring-Chain Tautomeric Ozonide, *J. Ame. Chem. Soc.*, **74**: 3861-3866.
- 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., ŞENER, E., ÖZDEN, T. (1985). 2-(p-Substitute-fenil)oksazolo(4,5-b)piridin Türevlerinin Sentez ve Yapı Açıklamaları. *Ank. Ecz. Fak. Der.*, **15**: 69-78.

- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1986). 5-Kloro-2-(*p*-Süstitüe-fenil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Açıklamaları ve Mikrobiyolojik Etkileri-II. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 11: 257-269.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, S., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987a). 2-(*p*-Süstitüe-fenil) 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., ÖZDEN, S. (1987b). The Quantitative Structure-Activity Relationships of Antibacterial Activity 2-(*p*-Substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives against Gram Positive Bacteria Using the Combinations of Some Hydrofobic, Electronic and Steric Parameters. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 12: 48-55.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1988). The Antibacterial Activity of 2-Phenyloxazolo(4,5-*b*)pyridine Derivatives against Gram Negative Bacteria and the Quantitative Structure-Activity Relationships. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 13: 441-449.
- 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., ÖREN, İ., ŞENER, E., AKIN, A., UÇARTÜRK, N. (1992). The Synthesis and the Structure-Activity Relationships of Some Substituted-benzoxazoles, Oxazolo(4,5-*b*)pyridines, Benzothiazoles and Benzimidazoles as Antimicrobial Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 27: 401-406.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E. (1993). QSARs of Some Novel Antibacterial Benzimidazoles, Benzoxazoles and Oxazolopyridines against An Enteric Gram-Negative Rod; *K. pneumoniae*. *Int. J. Pharm.*, 98: 1-8.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖREN, İ. (1993). QSAR of Some Antibacterial Active Isosteric Heterocyclic Compounds against An Enterobacter., *Trends in QSAR and Molecular Modelling* 92: Wermuth, C. G. (Ed), Escom, Leiden, France p: 570-572.
- 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 QSARs, Texas.
- 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., KOÇYİĞİT-KAYMAKÇIOĞLU, B., ÖREN, İ., ŞENER, E., TEMİZ, Ö., AKIN, A., ALTANLAR, N. (1997). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel N-(2-Hydroxyl-5-substituted-phenyl)benzamides, Phenoxyacetamides and Thiophenoxyacetamides as the Possible Metabolites of Antimicrobial Active Benzoxazoles. *Il Farmaco*, 52(11): 685-689.
- YAMAGAMI, C., TAKAO, N., TANAKA, M., HORISAKA, K., ASADA, S., FUJITA, T. (1984). A Quantitative Structure-Activity Study of Anticonvulsant Phenylacetanilides. *Chem. Pharm. Bull.*, 32(12): 5003-5009.

- YAMASHITA, M., YAMAMURA, S., SUEMITSU, R. (1979). Reductive acylation of Nitro Compounds with Acyl Tetracarbonylferrates. *Sci. Eng. Rev. Doshisha. Univ.*, **20(3)**: 147-152, Ref: CA: 92: 198069v, 1980.
- YAMATO, M., TAKEUCHI, Y., HASHIGAKI, K., HIROTA, T. (1983a). Reaction of Benzoxazoline-2-thiones with Alkyl Halides. *Chem. Pharm. Bull.*, **31(2)**: 733-736.
- YAMATO, M., TAKEUCHI, Y., HATTORI, K., HASHIGAKI, K. (1983b). A New Method for the Preparation of 2-Alkoxybenzoxazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **31(11)**: 3946-3950.
- YAMATO, M., TAKEUCHI, Y., HATTORI, K., HASHIGAKI, K. (1984). A New Method for the Preparation of 2-(Alkylamino)benzoxazoles and 2-(alkylamino)benzoxazolines. *Chem. Pharm. Bull.*, **32(8)**: 3053-3060.
- 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.
- YILDIZ-ÖREN, İ., TEMİZ-ARPAÇI, Ö., YALÇIN, İ., AKI-ŞENER, E. (2002). QSARs of Some Novel Benzoxazole, benzimidazole and oxazolo(4,5-b)pyridine Derivatives against *C. albicans*. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, **31(1)**: 21-32.
- YILDIZ-ÖREN, İ., TEKİNER-GÜLBAŞ, B. P. (2003). DFT Calculations of Some Antimicrobial Active 3,4-Dihydro-1,4-benzoxazin-3-one Derivatives. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **32(3)**: 165-173.
- YILDIZ-ÖREN, İ., AKI-ŞENER, E., ERTAŞ, C., TEMİZ-ARPAÇI, Ö., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2004). Synthesis and Microbiological Activity of Some Substituted-N-(2-hydroxy-4-nitrophenyl)benzamides and Phenylacetamides as the Possible Metabolites of Antimicrobial Active Benzoxazoles. *Turk J. Chem.*, **28**: 441-449.
- YILDIZ-ÖREN, İ., TEKİNER-GÜLBAŞ, B., TEMİZ-ARPAÇI, Ö., YALÇIN, İ., AKI-ŞENER, E. (2004). Quantitative Structure-Activity Relationships Using Comparative Molecular Field Analysis Studies on 2-(p-Substituted-benzyl)-5-(substituted-carbonylamino)benzoxazoles as Antibacterial Agents against *Staphylococcus aureus*. *Asian J. Chem.*, **16(3-4)**: 1359-1366.
- YILDIZ-ÖREN, İ., YALÇIN, İ., AKI-ŞENER, E., UÇARTÜRK, N. (2004). Synthesis and Structure-Activity Relationships of New Antimicrobial Active Multisubstituted-benzazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **39**: 291-298.
- 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 Aminoacides: Conversion to Benzoxazoles. *J. Org. Chem.*, **43(3)**: 509-511.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Tuğba
Soyadı: Ertan
Doğum Tarihi: 13.05.1980
Uyruğu: T.C.
İletişim Adresi: Emek Mah. 8. Cad. No: 91/1 EMEK/ANKARA
Tel: 0 312 2155855

II- Eğitimi

2002 - 2005	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Yüksek Lisans) (3,48/4)
1998 - 2002	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (83.70/100)
1995 - 1998	Sivas Fen Lisesi (4.93/5)
1991 - 1995	Turhal Anadolu Lisesi (Orta Kısım) Yabancı Dili: İngilizce
1986 - 1991	Kahraman Cengiz İlkokulu (Turhal/TOKAT)

III- Ünvanları: Eczacı

IV- Mesleki Deneyim:

- Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi (Temmuz 2004 -)
- Güner Eczanesi (Mesul Müdürlük)(Nisan 2004 – Temmuz 2004)
- T.C. Emekli Sandığı Sağlık Hizmetleri Daire Başkanlığı,
Reçete Kontrol Bölümü (Temmuz 2003 – Aralık 2003)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

- Farmasötik ve Medisinal Kimya Derneği (2004)
- Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı ve Geliştirme Derneği (2005)