

BAZI 2-SÜBSTİTÜE BENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZLERİ VE FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN TAYINLARI
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Ecz.NALAN GÜNDOĞDU

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ ÖĞRETİM YÖNETMELİĞİ UYARINCA
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALINDA YÜKSEK LİSANS
TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphane

Danışman:Doç.Dr.Ümit UÇUCU

OCAK - 1995

Nalan GÜNDOĞDU'nun YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "BAZI 2-SÜBSTİTÜE BENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN TAYİNLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR" başlıklı bu çalışma jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

..18/.01/1995

Üye: Prof. Dr. Ningur NOYANALDAN

Üye: Doç. Dr. Gülhan ZİTOUNİ

Üye: Doç. Dr. Ümit UÇUCU

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu'nun 02.01.1995 gün ve ...01... sayılı
kararıyla onaylanmıştır.

ÖZET

Benzimidazol, benzotiyazol ve benzoksazol yapıları günümüzde bir çok ilacın ana yapısını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, adı geçen yapıların, organizmanın ürettiği kimyasallara benzer özellikler göstermesinden kaynaklanmaktadır. Organik kompartmanlardan kolayca geçebilmekte ve yağimsı karakterdeki sinir dokularında ve diğer tüm sistemlerde kolayca yol alabilmektedirler. Ayrıca, büyük moleküllerle kondanse olarak onlarında organizmada taşınmalarına yardımcı olmaktadır. Bu özellikleri ile gerek kendilerinin ve gerekse taşıdıkları makromoleküllerin reseptörlerle olan etkileşmeyi sağladıkları düşünülmektedir. Molekül yapıları olarak da taşıdıkları aromatik yapılar ve heteroelementler bu etkileşmeyi kolaylaştırmaktadır. Yapıların özellikle 2 ve 5 nolu konumlarının süstitüsüyonu ile etkili türevler kazanılmıştır. Etkileşmede özellikle 2 nolu konumun önemi büyüktür. Benzoksazollerin, gerek aromatik özellikleri ve gerekse hidrojen bağı yapma güçleri açısından diğer adı geçen türevlere nazaran bazı dezavantajları varsa da günümüzde bir kısım ilaçların çekirdeğini oluşturmaktadırlar.

Bu çalışmada, sentezleri daha önce yapılmış, ancak o günün şartlarında yapıları tam olarak aydınlatılmamış sekiz adet bileşik sentez edilmiştir. Bu bileşiklerin erime dereceleri tam olarak saptanarak tüm spektral analizleri tamamlanmıştır. Ayrıca, yapılan literatür araştırmalarında mutajenite testlerine yönelik bulgulara rastlanmamıştır. Bu türevlerin mutajenite testleri (Ames Testi) yapılarak mutajen olmadıkları saptanmıştır.

SUMMARY

Benzimidazole, benzothiazole and benzoxazole structures produce the main structure of a lot of recent drugs. This is originated that, these structures have a same chemical properties look like a chemicals which are produced by the human body. These molecules can be easily passed by the organic compartments, oily nervous tissues and all the other systems. Moreover, they help the transportation of the macromolecules in the organism by their condensation with them. It is thought that they secure the interaction not only themselves but also macromolecules with the receptors by their properties. This interaction is facilitated by the aromatic rings and hetero atoms of these molecules. Active derivatives have been gained by the substitution of C 2nd and C 5th positions. Especially, importance of the second position is great for the interaction. However, the benzoxazoles have some disadvantages according to the other molecules with their aromatic properties and doing power of the hydrogen bonding, they produce the nucleus of some drugs.

In this study, eight benzoxazole compounds have been synthesized which are previously synthesized and their structure elucidations can not be done exactly in the conditions of previous days. Melting points of these compounds have been established and their spectral analyses were completed. In the literature studies, belong to these compounds, have not been found any information about their mutagenicity tests. Mutagenicity tests (Ames Tests) have been done and established that all the compounds are not mutagen.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince göstermiş olduğu ilgi ve desteklerinden dolayı Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi Müdürü Sayın Hocam Prof.Dr.Kemal Hüsnü Can BAŞER'e,

Yardımlarını hiç bir zaman esirgemeyerek, anlayış ve hoşgörüsü ile çalışmalarımı destekleyen tez danışmanım Sayın Hocam Doç.Dr.Ümit UÇUCU'ya, değerli bilgi ve önerileri, yapıcı eleştirileri ile çalışmalarımı yönlendiren Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Doç.Dr.İlhan IŞIKDAĞ'a ve diğer hocalarıma, Anabilim Dalının diğer çalışanlarına ve diğer Anabilim Dallarında görevli değerli hocalarım ve arkadaşlarıma,

Bileşiklerin mutajenite testlerini büyük bir özveri ile gerçekleştiren Osmangazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Hocam Yrd.Doç.Dr.Ayşe MERCANGÖZ'e,

Çalışmalarım süresince daima yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm tüm Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi çalışanlarına,

Maddi ve manevi destekleri, sonsuz anlayış ve hoşgörüsü ile daima yanımda olan aileme,

En içten teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	IV
SUMMARY.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.KAYNAK TARAMASI.....	3
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
3.1.Kullanılan Kimyasal Madde ve Aletler.....	20
3.1.1.Kimyasal Maddeler.....	20
3.1.2.Aletler.....	20
3.2.Yöntemler.....	21
3.2.1.Sentez Yöntemi.....	21
3.2.2.Fizikokimyasal Parametreler.....	22
3.2.3.Mutajenite Testi (Ames Testi).....	36
4.DENEYSEL BULGULAR.....	40
4.1. Genel Sentez Yöntemi.....	40
4.1.1. 2-fenil benzoksazol.....	40
4.1.2. 2-(2-hidroksi fenil)benzoksazol.....	41
4.1.3. 2-(2-metil fenil)benzoksazol.....	41
4.1.4. 2-(3-metil fenil)benzoksazol.....	42
4.1.5. 2-(4-metil fenil)benzoksazol.....	42
4.1.6. 2-(2-kloro fenil)benzoksazol.....	43
4.1.7. 2-(3-kloro fenil)benzoksazol.....	43

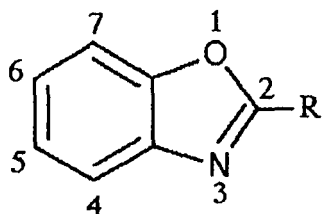
4.1.8. 2-(4-kloro fenil)benzoksazol.....	44
4.2. 2-Süstitüe Benzoksazol Türevlerinin Analizleri...	46
4.2.1. IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	46
4.2.2. NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	47
4.3. İnce Tabaka Kromatografisi Yöntemi ile Çalışmalar..	47
4.3.1. R_f Değerinin Saptanması.....	47
4.3.2. R_m Değerinin Saptanması.....	48
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	49
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	60

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tez kapsamında, sentezleri önceki yıllarda yapılmış 8 adet benzoksazol türevi sentez edilerek yapıları günümüzde önemli bir aşama kaydeden spektral yöntemlerle aydınlatılmıştır. Sentezlerde asit ortamda halka kapanmasına dayanan bir yöntem uygulanmıştır. PPA (Polifosforik asit) yöntemi adı verilen bu yöntemle benzoksazoller dışında, benzimidazollerin sentezleri de yapılabilmektedir.

Bir ilacın etki mekanizmasını açıklayabilmek için, biyolojik etkisi ile fiziksel ve kimyasal özellikleri arasında ilişkiler kurulur. Bunun içinde ilacın organizmaya verilmişinden atılımına kadar geçen süre içinde ne gibi kimyasal olayların meydana geldiğini bilmek önem kazanmaktadır. Yapı-Etki çalışmaları adı altında yürütülen bu araştırmaların (QSAR), ilaç tasarımı ve geliştirilmesinde önemli bir yeri vardır. Bu düşünceden hareket edilerek araştırmada, bileşiklerin bazı fizikokimyasal özellikleri (parametreleri) teorik olarak tayin edilmiştir. Fizikokimyasal parametreler olarak sterik (Molekül ağırlığı, Molar kırılma, Moleküler hacim, Moleküler konnektivite indeksi), hidrofobik (Absorbabilite katsayısı, Parakor, Partisyon katsayısı, π değerleri) ve elektronik (σ değerleri) özellikler saptanmıştır.

Günümüzde, kimyasal maddelerle ortaya çıktığı bilinen DNA'da hasara yol açan etkenlerin, bir çok kanser türünün ve genetik defektli doğumların önlenmesinde, mutajenite araştırmaları ön safhayı oluşturmaktadır. Bu sayede, kimyasal maddelerle ortaya çıkabilecek bir takım yan etkilerin giderilmesi mümkün olmaktadır. Araştırmada, mutajenite tayini için kısa süreli bir test sistemi olan Ames Testi kullanılmıştır. Sistemik uygulanabilirliği olan bu test sistemi ile, zamandan ve masraftan tasarruf edilmesi amaçlanmıştır.



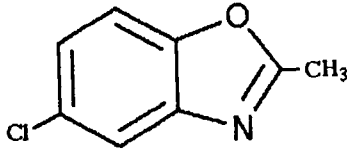
1. Bileşiklere ait fizikokimyasal parametre değerleri

R	Sterik parametre				Hidrofobik parametre				Elektronik parametre
	log M_w	log M_R	log M_v	log M_{CI}	RM (ORT)	log P_{Par}	log P	Π	σ
	2.290	1.760	2.395	0.685	-0.184	2.402	0.549	1.960	-0.010
	2.324	1.771	2.408	0.697	-0.308	2.420	0.483	1.290	-0.370
	2.320	1.793	2.432	0.720	-0.109	2.422	0.608	2.520	-0.180
	2.320	1.793	2.432	0.720	-0.206	2.422	0.608	2.520	-0.080
	2.320	1.793	2.432	0.720	-0.152	2.422	0.608	2.520	-0.180
	2.360	1.795	2.426	0.729	-0.195	2.465	0.631	2.670	0.220
	2.360	1.795	2.426	0.728	-0.239	2.465	0.631	2.720	0.360
	2.360	1.795	2.426	0.728	-0.251	2.465	0.631	2.670	0.220

2.KAYNAK TARAMASI

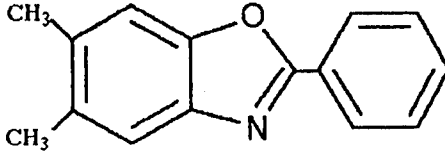
Günümüzde bir çok ilacın ana yapısını benzoksazol yapısı meydana getirmektedir. Bu yapının özellikle 2 ve 5 nolu konumlarının sübstitüsyonu sayesinde değişik farmakolojik etkiye sahip bileşikler elde edilmiştir.

Bu konumlar üzerinde ilk çalışma 1926 yılında Korczynski ve Obarski tarafından yapılmış ve 2-metil-5-kloro benzoksazol elde edilmiştir (1).

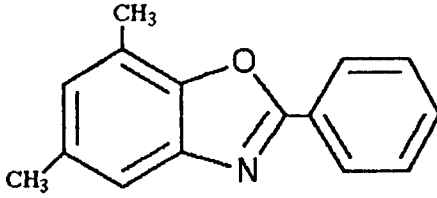


2-metil-5-kloro benzoksazol

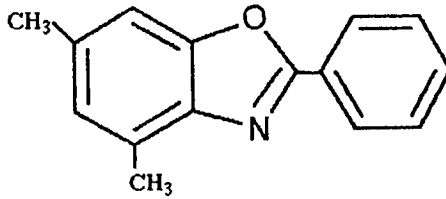
Yine aynı yıl başka bir çalışmada Auwers ve arkadaşları bu kez 2 ve 5 nolu konum haricinde 2, 4 ve 6 nolu konumlara da sübstitüsyonlar yaparak yeni türevler kazandılar. Bu yeni bileşikler 2-fenil-5,6-dimetil benzoksazol, 2-fenil-5,7-dimetil benzoksazol ve 2-fenil-4,6-dimetil benzoksazol idi (2).



2-fenil-5,6-dimetil benzoksazol

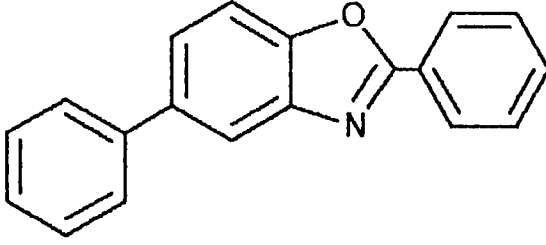


2-fenil-5,7-dimetil benzoksazol

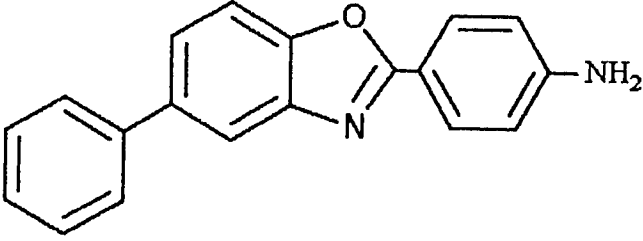


2-fenil-4,6-dimetil benzoksazol

1936 yılında Mikeska ve Bogert yayınladıkları bir çalışmada 2,5-difenil benzoksazol ve 2-(p-amino fenil)-5-fenil-benzoksazol'ün eldesini anlattılar (3).

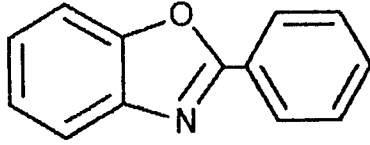


2,5-difenil benzoksazol



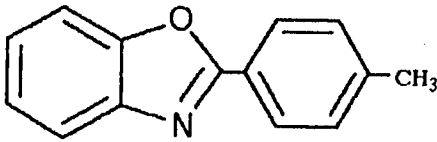
2-(p-amino fenil)-5-fenil-benzoksazol

2-sübstitüe benzoksazol türevleriyle ilgili bir çalışma 1942 yılında Cecil M.Knowles ve George W.Watt tarafından yapıldı. Bu araştırmacılar benzamid ve o-aminofenol'ün 6 saat reflux'ı ile 2-fenil benzoksazol'ü elde ettiler (4).



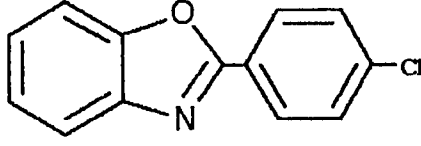
2-fenil benzoksazol

Daha sonra 1944'te Edward L.Hölljes Jr. ve E.C.Wagner o-aminofenol ve PhCN'ün 24 saat reflux'ı veya 9 saat 200 °C de ısıtılmasıyla 2-fenil benzoksazol ve buna benzer şekilde de 2-sübstitüe benzoksazol'leri sentezlediler (5).



2-(4-metil fenil)benzoksazol

1945'te bir grup bilim adamı o-aminofenol'ü uygun asid, amid veya nitril ile muamele ederek 2-sübstitüe benzoksazol'leri hazırladılar ve daha sonra bunların antikonvulsan aktivitelerini ölçtüler (6).

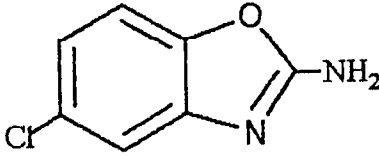


2-(4-kloro fenil)benzoksazol

Galatis 1948'te değişik bir yöntemle o-aminofenol ve benzoik asid kullanarak 2-fenil benzoksazol'ü elde etti (7).

1949' da Stephens ve Bower o-aminofenol' den hareketle çok iyi verimle benzoksazol'leri sentezlediler (8). 1950'de bu çalışmayı geliştirip değişik 2-süstitüe benzoksazol türevleri elde ettiler (9).

1953 yılında Nagano, Itoh ve Matsumura daha sonra bir çok etkisi bulunan ve piyasada ilaç olarak kullanıma giren Zoxazolamin[†] 'i (FLEXİN^R) sentezlediler (2-amino-5-kloro benzoksazol) (10).

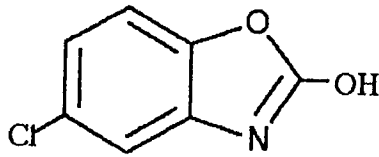


2-amino-5-kloro benzoksazol

Hein, Alheim ve Leavitt 1957'de polifosforik asid kullanarak, benzoik asid ve o-aminofenol ile 2-fenil benzoksazol'e ulařtılar (11).

1959 yılında Killam , Zoxazolamin' in psikolojide kullanımını farmakolojik yönden açıkladı (12). Yine aynı yıl Zoxazolamin'in ürikozürük etkisi üzerine Ratti ve Cirila çalıştılar (13).

Mc Neil Laboratuvarı 2-amino-5-kloro benzoksazol'den yola çıkarak 1959'da 5-kloro-2-hidroksi benzoksazol'ü sentezledi. Bu da daha sonra ilaç olarak kullanılan Chlorzoxazone⁺ (PARAFLEX^R) du (14).

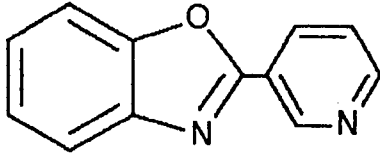


5-kloro-2-hidroksi benzoksazol

Pasero, 1960'da antiprotrombinemik maddeler ve bazı yeni indandion türevlerinin ürikozürük etkisi ile ürik asidin tübüler resorpsiyonu ve Vitamin K arasındaki ilişkiyi inceledi. Bu maddeler arasında ise Zoxazolamin'de vardı (15).

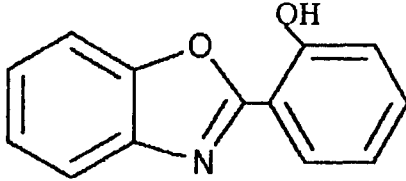
1961 yılında Plampin yeni bir türev sentezledi (2-amino-5-kloro- 6-bromo benzoksazol) ve bunun ürik asid boşaltımını artırarak spastizmde ferahlatıcı olarak kullanıldığını açıkladı (16).

1962 yılında yapılan bir araştırmada bir asid ve bir o-aminooksi bileşiği karışımı ısıtılarak 2(3-piridil) benzoksazol sentezlendi (17).



2(3-piridil) benzoksazol

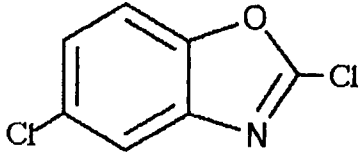
1965 yılında Kunio Nakagawa ve arkadaşları farklı bir yöntem kullanarak Ni-peroksit ile oksidasyon sonucu benzoksazol'leri hazırladılar (18).



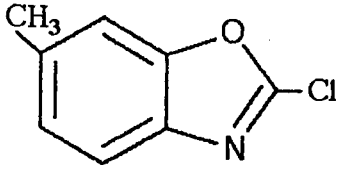
2(2-hidroksi fenil) benzoksazol

Yine aynı yıl Samayajulu ve Subba Rao o-aminofenol ile aromatik aldehytlerin kondensasyonu sonucu 2-sübstitüe benzoksazol'leri elde ettiler (19).

İtalya'da yapılan bir çalışmada bu kez 2 nolu konuma Cl, 5 ve 6 nolu konumlara Cl veya Me grupları getirilerek yeni türevler oluşturuldu (20).



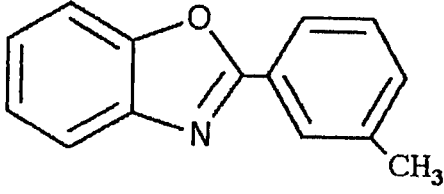
2,5-dikloro benzoksazol



2-kloro-6-metil benzoksazol

1965'te Merck Grubu araştırmacıları Zoxazolamin'in gut tedavisinde kullanılışını bir tablet formülüyle anlattılar (21).

1967 ' de bir grup araştırmacı N-fenilamidin ve o-aminofenol'ü muamele ederek 2-süstitüe benzoksazol'e karşılık gelen ürünlere ulaştılar (22).



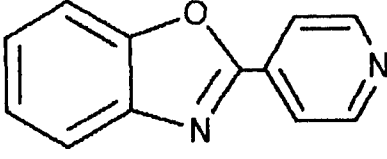
2(3-metil fenil) benzoksazol

1968 ' de yine Ni-peroksid yardımıyla 2-sübstitüe benzoksazol türevleri elde edildi (23).

1969 ' da yapılan bir çalışmada NADPH bağının karaciğer mikrozomlarındaki elektron transport sistemi ve ilaçların metabolizmaları üzerinde C vitamininin eksikliğine ilişkin etkileri incelendi. Bu ilaçlardan biri de Zoxazolamin'di (24).

1970 yılında Zoxazolamin'in yeni bir etkisi ortaya çıktı. İskelet kası rölaksanı etkisi, naphthyramide ve bazı antiinflamatuvar ilaçlarla karşılaştırıldı (25).

1970 yılından sonra 2-sübstitüe benzoksazol türevlerinin etkileri üzerindeki çalışmalar yoğunlaştı. Bu tarihte 3-piridil ve 4-piridil türevlerinin antihelmentik aktiviteye sahip oldukları kanıtlandı (26).

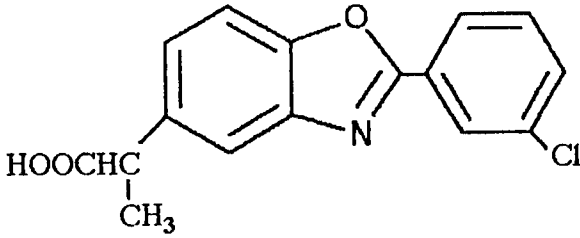


2(4-piridil) benzoksazol

Yine aynı yıl bu kez polifosfat esteri ile çalışıldı ve bunun benzoksazol sentezinde iyi bir ajan olduğu anlaşıldı (27).

Bu yıllarda etki üzerine yapılan çalışmaların arttığı gözlemlendi. 1971'de 2-aril benzoksazol türevlerinin antiinflamatuvar aktiviteleri olduğu kanıtlandı. Bu türevlerin santral sinir sistemini deprese ederek etki gösterdikleri açıklandı (28).

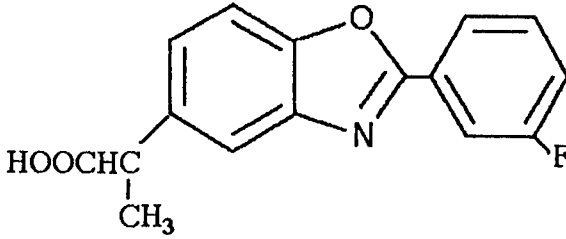
1973 yılında bir çalışmayla Benoxaprofen⁺ (ORAFLEX^R, UNIPROFEN^R) sentezlendi. Bu madde antiinflamatuvar ve analjezik olarak kullanılmaktadır (29).



Benoxaprofen⁺

2(4-kloro fenil)- α -metil-5-benzoksazol asetik asid

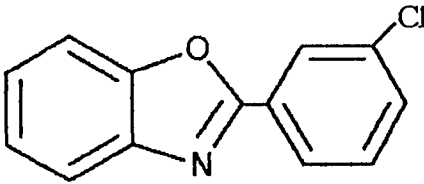
Yine aynı yıl Flunoxaprofen⁺ (PRIAXIM^R) elde edildi ve antiinflamatuvar olarak kullanılmaya başlandı (30).



Flunoxaprofen⁺

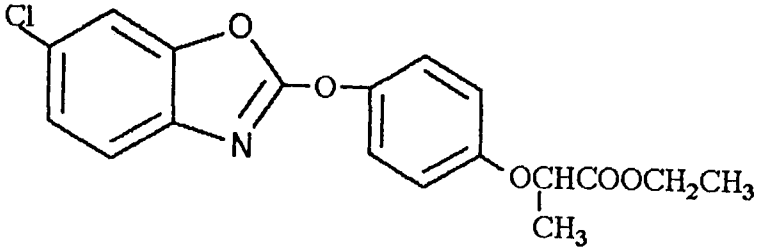
2(4-floro fenil)- α -metil-5-benzoksazol asetik asid

1976'da Hasebe tarafından bir çalışma yapıldı. Bu çalışmada o-aminofenol ile benzoik asidin PPA'lı ortamda yoğunlaştırılması sonucu 2-sübstitüe benzoksazol türevleri kazanıldı (31).



2(3-kloro fenil) benzoksazol

1978 yılında Fenoxaprop-etil⁺ (ACCLAIM^R) sentezlendi ve bunun da herbisid etkisi olduğu anlaşıldı (32).

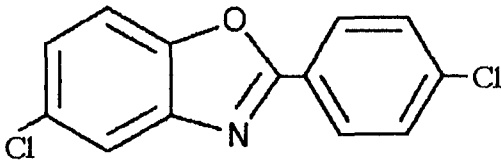


Fenoxaprop-etil⁺

2[4{(6-kloro-2-benzoksazolil)oksi}fenoksi]propanoik
asid etil esteri

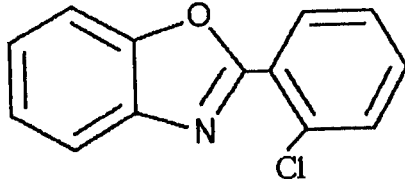
Tabata ve Kondo 1978 yılında 2-aril ve 2-alkil sübstitüe benzoksazol türevlerinin antifungal etkilerini açıklayan bir çalışma yaptılar (33).

1978 ' de Schrage o-aminofenol ile PhCCl_3 'ün kondensasyonundan 2-aril benzoksazol'leri elde etti (34).



5-kloro-2(4-kloro fenil) benzoksazol

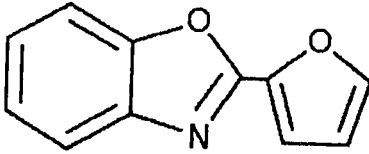
1979 yılında bir grup Sovyet bilim adamı bazı 2-aril benzoksazol türevlerinin antihelmentik aktiviteleri üzerine çalıştılar (35).



2(2-kloro fenil) benzoksazol

Bir yıl sonra yine Sovyetler'den bir başka grup antihelmentik aktivite üzerine deneyler yaptı (36).

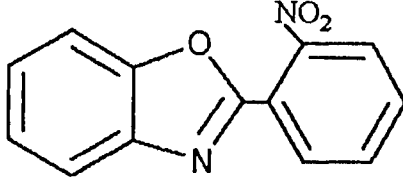
1982 yılında Tarashima, Ishii ve Kanaoka o-aminofenol ile RCOX (X=OH,NH₂) 'in siklizasyonu sonucu 2-sübstitüe benzoksazol'leri elde ettiler (37).



2(2-furil) benzoksazol

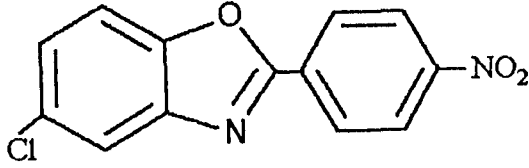
1983 yılında Japon bilim adamları benzoksazollerin antifungal, insektisid ve herbisid etkilerini inceleyen bir araştırma yaptılar. Bu çalışmada etki özellikle 5. konumdaki Cl, MeO, EtO ve 2. konumdaki 2-piridil gruplarına bağlı olarak görüldü (38).

1985 yılında Aizpurua ve Palomo trimetilsilil polifosfat karşısında o-aminofenol ile RCO_2H 'ın siklizasyonu sonucu 2-sübstitüe benzoksazol türevlerini hazırladılar (39).



2(2-nitro fenil)benzoksazol

1986 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada 5-kloro-2(4-sübstitüe fenil) benzoksazol türevlerinin mikrobiyolojik aktiviteleri incelendi. Bu türevlerin bakterisid ve fungusid etkileri üzerinde çalışıldı. 2 ve 5 nolu konumlardan sübstitüe bu benzoksazoller 2-amino-4-kloro fenol'ün uygun karboksilik asid ve polifosforik asid varlığında kondensasyonu ile hazırlandı. Bileşiklerin etkileri ise değişik bakterilere karşı test edildi. En iyi etkiyi Escherichia coli'ye karşı (minimum inhibisyon konsantrasyonu 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olmak üzere) 2(4-nitro fenil)-5-kloro benzoksazol gösterdi (40).



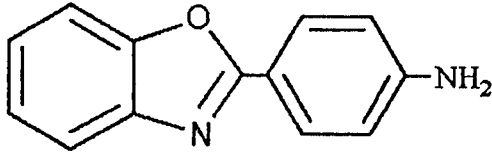
5-kloro-2(4-nitro fenil) benzoksazol

Yine aynı yıl 2-(4-sübstitüe fenil) benzoksazol türevlerinin Gram(-) bakterilere karşı antibakteriyel etkileri incelendi. Bu türevlerin fizikokimyasal parametreleri kullanılarak bazı hidrofobik, elektronik ve sterik konsantrasyonları hesaplandı ve kantitatif yapı-etki ilişkileri incelenerek bunların korelasyon denklemleri kuruldu (41).

1987 yılında bu kez yine 2-(4-sübstitüe fenil) benzoksazol türevlerinin Gram(+) bakterilere karşı antibakteriyel etkileri incelendi, fizikokimyasal parametreleri hesaplandı ve korelasyon denklemleri kuruldu (42).

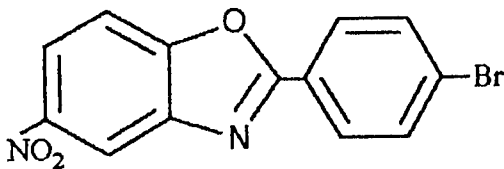
Chiriac 1987'de o-aminofenol ve karboksilik asid türevlerinden benzoksazolleri elde etti (43).

Yine aynı yıl bir başka çalışmada 2(4-fenil sübstitüe) benzoksazol türevlerinin antimikrobik aktivitesi araştırılmıştır. Bunlar o-aminofenol ile uygun karboksilik asid türevinin polifosforik asid varlığında ısıtılmasıyla sentezlenmiş bileşiklerdir. Daha sonra bunların TLC kontrolleri, erime dereceleri, UV, IR, NMR ve elementel analiz sonuçları alınmıştır. Ayrıca Gram(+) ve Gram(-) bakterilerle *Candida albicans*'a karşı yüksek antimikrobik etki gösterdikleri saptanmıştır. En iyi etki 2(4-amino fenil) benzoksazol'de görülmüş ve minimum inhibisyon konsantrasyonu 12.5-25 µg/ml olarak tespit edilmiştir (44).



2(4-amino fenil) benzoksazol

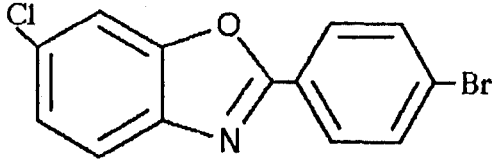
1988 yılında 2-amino-4-nitro fenol ile uygun karboksilik asidin polifosforik asid varlığında kondensasyonu sonucu 5-nitro-2(4-süstitüe fenil) benzoksazoller sentezlenmiş ve bunların antibakteriyel, antifungal etkileri incelenmiştir. Daha sonra TLC kontrolü, erime derecesi, UV, IR, NMR ve elementel analiz sonuçları alınmıştır. Bazı bakterilere karşı etkileri üzerinde çalışılmış ve sonuç olarak en iyi etkiyi *Staphylococcus aureus* ve *Klepsiella pneumoniae*'ye karşı minimum inhibisyon konsantrasyonu 6.2 µg/ml olan 5-nitro-2(4-bromo fenil) benzoksazol göstermiştir (45).



5-nitro-2(4-bromo fenil) benzoksazol

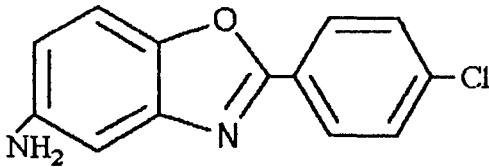
1989 ' da bir grup bilim adamı çalışmalarında N(2-hidroksi fenil) tiyoamid ile KO₂'nin muamelesi sonucu

2-sübstitüe benzoksazol türevlerini sentezlediler. Bu çalışmada ayrıca 6. konuma Me ve Cl sübstitüsyonu yapıldı (46).



6-kloro-2(4-bromo fenil) benzoksazol

1990 yılında 2 ve 5 nolu konumlardan sübstitüe bazı benzoksazol türevlerinin antifungal etkileri ve kantitatif yapı-etki ilişkileri üzerine bir çalışma yapıldı (47).



5-amino-2(4-kloro fenil) benzoksazol

1991 yılında 5-metil-2(4-sübstitüe fenil) benzoksazol türevlerinin sentezleri ve Gram(+), Gram(-) bakteriler ve Candida albicans'a karşı mikrobiyolojik etkileri üzerine bir çalışma yapıldı (48).

1992 ' de bazı 2,5-disübstitüe benzoksazol türevlerinin Candida albicans'a karşı antifungal etkileri üzerine çalışıldı (49).

1993 yılında ise enterik Gram(-) 'lere ve K.pneumoniae'ye karşı bazı yeni 2,5-disübstitüe benzoksazol türevlerinin antibakteriyel etkileri üzerine Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde bir çalışma yapılmıştır (50).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Kullanılan Kimyasal Madde ve Aletler

3.1.1.Kimyasal Maddeler

o-aminofenol	(Merck)
Benzoik asid	(Merck)
Salisilik asid	(Merck)
2-kloro benzoik asid	(Merck)
3-kloro benzoik asid	(Merck)
4-kloro benzoik asid	(Merck)
2-metil benzoik asid	(Merck)
3-metil benzoik asid	(Merck)
4-metil benzoik asid	(Merck)
Kloroform	(Merck)
Metanol	(Merck)
Polifosforik asid	(Merck)
Sodyum bikarbonat	(Merck)
Amonyak	(Merck)
KBr	(Merck-spectral grade)
DMSO-d ₆	(Aldrich)
CDCl ₃	(Aldrich)
Etanol	(Merck)

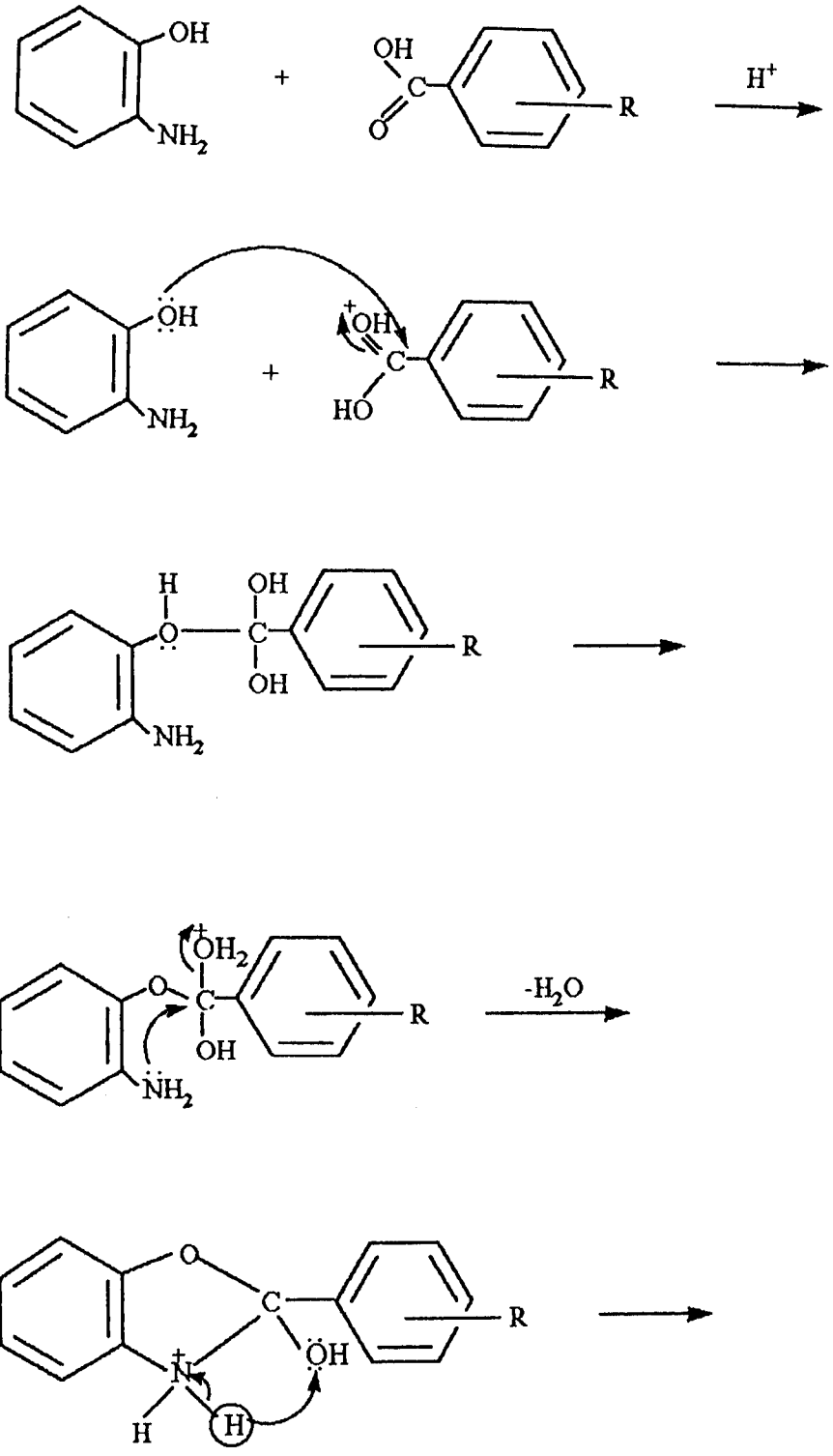
3.1.2.Aletler

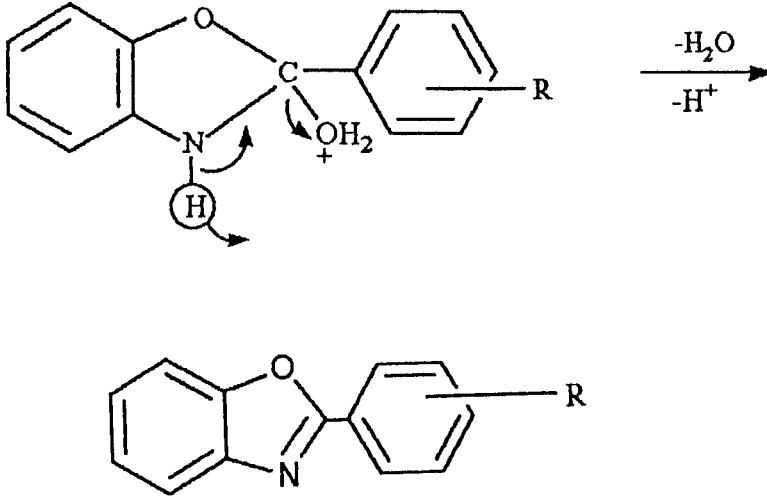
IR Spektrofotometresi	(Shimadzu-435)
NMR Spektrofotometresi	(Jeol-JNM-EX90A)
Erime Derecesi Tayin Cihazı	(Gallenkamp)
Isıtıcı Tabanlı Magnetik Karıştırıcı	(Nüve)

3.2.Yöntemler

3.2.1.Sentez Yöntemi

MEKANİZMA





o-aminofenol'e hesaplı miktar karboksilik asid ve PPA katılarak, karışım yağ banyosunda, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda 45 dakika ile 24 saat arasında değişen sürelerde karıştırıldı. Sürenin sonunda balon içeriği buzlu suya döküldü ve sodyum bikarbonat ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde çözüldü. Aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

3.2.2.Fizikokimyasal Parametreler

Partisyon Katsayısı(log P)Hidrofobik Parametresinin Hesaplanması

Partisyon katsayısı additif karakterli ve biyokimyasal sistemlerin yapı-etki çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir parametre türüdür. Belirli bir ısıda birbirleri ile çok az karışan veya hiç karışmayan iki çözücü sistemi arasında, bir bileşiğin çözünmüş konsantrasyonlarının oranı olarak genel tanımı yapılır ve "P" ile gösterilir. Burada çözücü sistemi olarak bir yağ, bir de su fazı kullanılır. Bileşiğin yağ fazı içindeki niceliğinin, su fazındaki

niceliğe oranı, biyolojik etki ile grafiğe geçirildiğinde bir parabol elde edilir. Partisyon katsayısının logaritması alındığında bu ilişki doğrusal hale gelir (51,52).

Partisyon katsayısı üzerine ilk çalışmaları Meyer ve Overton yapmışlardır. Bu çalışmalarda birçok basit organik bileşiğin narkotik aktivitesinin yağ/su partisyon katsayısı(P) ile paralel olduğu gösterilmiş, bu nedenle organik bileşiklerin biyolojik aktivitesini saptamak için yağdaki çözünürlükleri incelenmiştir. Overton ve Meyer'in yaptıkları çalışmalarda amaç organik bileşiklerin yağlı sinir hücrelerine etkileyen karakteristikleri geliştirmektir. Bunun için model sistem olarak yağ/su sistemini seçmişlerdir (53). Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda biyosistemle etkileşen model lipofilik maddelere en iyi uyan solvanın polar, hidrojen bağlı solvanlar olduğu saptanmıştır.

Oktanöl/su partisyon katsayısı kullanılarak birçok istatistiksel ilişki çalışmaları yapılmaktadır. Ancak bu sistemin tüm model organik bileşikler için ideal solvan sistemi olduğu kesin değildir (54).

Pratikte uygulanan partisyon katsayısı tayini çalışmalarında su fazı olarak pH'sı 7.4 civarında olan tampon çözeltiler, yağ fazı olarak da, biyolojik ortama en uygun sistem kabul edilen n-oktanöl kullanılmaktadır (55,56).

Partisyon katsayıları ilaçların (özellikle zar geçirgenliğinin önde geldiği durumlarda) biyolojik etkinlikleri ve etki süreleri ile ilgilidir. Tiyopental'in yağda çözünürlüğü pentobarbitalden fazladır. Bu yüzden kan plazmasından hızla yok olur ve nötral yağ dokularına yerleşir. Onun için etki kısadır, kısa süreli genel anestezi olarak kullanılır. Ancak yağdaki çözünürlüğünün

fazla olması nedeni ile vücutta depolandığı yerlerden atılımı uzun süreceğinden, kullanımından uzun süre sonra bile uyku verici özellik gösterir (51).

Organik moleküller, partisyon katsayılarının logaritması ile orantılı olarak hücreler arası yollarına devam ederler. Hansch'a göre (57,58), bir organik molekül, yapısal özelliklerine bağlı olarak, hücre dışındaki seyreltik çözeltiden hücre içine yavaşça geçer. Bu durumda biyolojik yanıt için şu denklem yazılabilir:

$$\frac{d(\text{yanıt})}{dt} = ACk_x$$

k_x = Denge değişmezi

A = Molekülün belli bir yöreye belirli bir zaman biriminde ulaşması için olasılık

C = Bileşiğin hücre dışı konsantrasyonu

Yapı-etki ilişkilerine uygulanabilecek herhangi bir model varsa A ve k_x deneysel ölçümlerle bulunabilir olmalıdır. A değeri için serbest enerjiye bağlı bir değişmez olan π seçilmiştir. π değeri ile log P arasında bir bağıntı vardır:

$$\pi = \log P_{\text{süstitüe}} - \log P_{\text{nonsüstitüe}}$$

log P değeri molekülün tümünün partisyon katsayısının logaritmasıdır. π ise molekülün tek bir parçasına ait bir değerdir (51). Negatif π değerinin

sübstitüentin ana yapıya göre yağdaki çözünürlük özelliğini azalttığı, pozitif π değerinin ise sübstitüentin ana yapıya göre yağdaki çözünürlük özelliğini arttırdığı bilinmektedir. Madde ile su arasında hidrojen bağı meydana geliyorsa, molekülde COOH ve OH gibi grupların birarada olması ile hidrojen bağı meydana geliyorsa log P değeri azalır. π değerleri katılımlı (additif) karakter gösterir. Molekülün parçalarına ait π değerlerinin toplamı molekülün log P'sini vermektedir. Bu özellikten hareketle bir seri bileşiğin tümünü deney yapmaksızın yalnız değerlerinden faydalanarak gerekli hesaplamalar yapılabilir, ancak burada yanyana bulunan iki grubun hesaplanması sırasında molekül içi hidrofobik bağ oluşumundan kaynaklanan etkileşimler, apolar grupların etkileşimleri, elektronik etkileşimler, hidrojen bağı etkileşimleri göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışmada, teorik hesaplamalarda Rekker' in sayısal tablo değerleri kullanılmıştır (59). Teorik olarak log P değerlerinin hesaplanmasında bazı özel durumlara dikkat etmek gerekir:

a) -OH, -O-, -COOH, -NH₂ gibi iki elektronegatif grup 1 veya 2 C ile ayrıldığında düzeltme faktörü 0.861 ve 0.574 katılmalıdır.

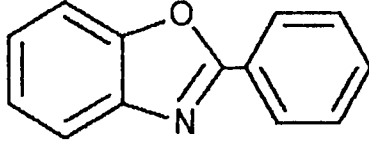
b) H atomu, -COOH, -COOR, -COR, -CONH₂ gibi elektronegatif gruplara bağlı olduğunda $f_H = 0.175$ yerine $f_H = 0.462$ kullanılmalıdır (Burada " f_H " Rekker'e göre hidrojen atomunun lipofilite değeridir).

c) Bifenil gibi konjuge veya benzofenon gibi kros konjuge aromatik halka sistemlerinde 0.28 değerindeki düzeltme faktörü katılmalıdır.

d) Kondanse aromatik sistemlerde (naftalen gibi) herbir C atom çifti için 0.31 düzeltme faktörü kullanılır.

Düzeltilme faktörleri ve alifatik, aromatik f değerleri "magic constant" denilen ve $C_M = 0.28$ ile ifade edilen bir değerle açıklanabilmektedir.

Teorik log P hesabına örnek olarak 2-fenil benzoksazol verilmiştir.



Benzimidazolil	=	1.193
(Ar) NH	=	-0.947
(Ar) O	=	-0.439
C ₆ H ₅	=	1.840

$$\begin{aligned} \log P &= f_{\text{Benzimidazolil}} - f_{(\text{Ar})\text{NH}} + f_{(\text{Ar})\text{O}} + f_{\text{Fenil}} \\ &= 1.193 - (-0.947) + (-0.439) + 1.840 \\ &= 3.541 \end{aligned}$$

log MW

Örnek : 2-fenil benzoksazol

C₁₃H₉NO

$$(13 \times 12) + 9 + 14 + 16 = 195$$

$$\log MW = 2.290$$

Molar Kırılma (Molar Refraktivite, MR)

Bir ortama gelen ışının, gelme ve kırılma açılarının sinüslerinin oranına "kırılma indisi" denir. Bir sıvının belli bir dalga boyundaki ışın için kırılma indisi "n" ise, spesifik kırılma;

$$r = \frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{1}{d}$$

bağıntısıyla gösterilir. "d", cismin kırılma indisinin ölçüldüğü temperatürdeki yoğunluğudur. Spesifik kırılmanın mol tartısı ile çarpımına "Molar Kırılma" denir. MR ile ifade edilen molar kırılma Lorentz-Lorentz denklemi ile açıklanabilir;

$$MR = \frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{MW}{d}$$

n = Kırılma indisi

d = Yoğunluk

MW = Molekül ağırlığı

Herhangi bir ortamın kırılma indisi, ışığın vakumdaki hızının ortamdaki hızına oranıdır. Bu "Refraktometre" denilen optik araçlarla ölçülür. Ancak bu yolla ölçülen kırılma indisi sabit değildir. Işığın dalga boyu azaldıkça kırılma indisi artar. Bu yüzden sonuçları karşılaştırabilmek için sabit frekanslı bir ışık kullanılır. Bu amaçla pratikte sodyum buharı lambasından yararlanılır.

Molar kırılma(MR), katılımlı etki gösteren sterik bir fizikokimyasal parametredir. Bu katılımlı özelliğinden dolayı molekülün herbir parçasının refraktivitesinin hesaplanmasına olanak tanımış ve bu değerlerle ilgili olarak geniş tablolar hazırlanmıştır (60). Bu sonuçlar kullanılarak herhangi bir grubun o moleküle katkısı hesaplanabilir ve buradan yola çıkarak da o bileşiğin biyolojik etkisi ile korelasyonunu kurmak mümkün olur.

MR'in toplamsal (additive) ve yapısal (constitutive) özelliği şu şekilde formüle edilir:

$$MR = \sum nr + \sum l$$

r = Atomik kırılma

n = Atom sayısı

$\sum l$ = Yapıya ait değer

MR'in London dispersiyon kuvvetleri ile olan yakın bir ilişkisi aşağıdaki denklemler ile ifade edilmektedir:

$$E = \frac{-3\alpha_a\alpha_b}{2r^6} \cdot \frac{I_a I_b}{I_a + I_b}$$

$$MR = \frac{4\pi N\alpha}{3}$$

E = iki atom arasındaki yaklaştırmacı (cohesive) enerji
(a, b atomları)

α = a ve b atomlarının polarizabiliteleri

r = a ve b atomları arasındaki uzaklık

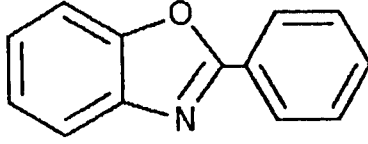
I = iyonizasyon potansiyeli

N = Avagadro sayısı

π = 3.14

Yapı-etki ilişkilerini geliştirmek amacıyla Agin ve arkadaşlarının soktuğu MR parametresi (61) molar hacmin tam olarak düzeltilmiş formudur (62).

MR hesabına örnek; 2-fenil benzoksazol



C-H bağı.....1.676
 C-C bağı.....1.296
 C=C bağı.....4.17
 C-N bağı.....1.57
 C=N bağı.....3.75
 C-O bağı.....1.54

$$MR = (9 \times 1.676) + (7 \times 1.296) + (6 \times 4.17) + (1 \times 1.57) + (1 \times 3.75) + (2 \times 1.54)$$

$$MR = 15.084 + 9.072 + 25.02 + 1.57 + 3.75 + 3.08$$

$$MR = 57.576$$

$$\log MR = 1.760$$

log MV

Örnek; 2-fenil benzoksazol

$C_{13}H_9NO$

$$MV = (13 \times 14.8) + (9 \times 3.7) + 15.6 + 7.4$$

$$MV = 248.7$$

$$\log MV = 2.395$$

Moleküler Konnektivite İndeksi (MCI)

Biyolojik sistem aktivasyonunda kimyasal yapı-etki etkileşiminde rol oynayan klasik termodinamik faktörlerin yanı sıra moleküllerin topolojik özelliklerinin de önemli

olduğu ortaya konulmuştur (63 , 64). İlaçların etki mekanizmalarının aydınlatılmasında yeni bir boyut kazandıran ve moleküler yapının rölatif bir ölçütü olarak açıklanan topolojik parametreler, reseptör yapısı söz konusu olmadığı durumlarda, reseptör tarafından tanınmayı ya da reseptöre bağlanmayı karakterize etmek amacıyla kullanılmaktadır (65).

Moleküler konnektivite indeksi topolojik bir parametre olup Randic (66) tarafından çeşitli aşamalarla açıklanmış ve Kier, Hall (67) tarafından teorisi geliştirilerek Medisinal Kimya araştırmalarında çeşitli moleküler yapılara ve biyolojik aktivitelere uygulanmıştır (68,69). Bu parametre moleküler yapının büyüklüğü, biçimi, bağ tipleri, doymamışlığı, siklizasyonu, dallanması ve hetero-element içeriği ile açıklanmaktadır (70,71).

Randic'in ilk geliştirdiği parametre, esas olarak molekülün dallanma özelliklerini ilgilendiren molekül dallanma indeksi idi. Bu indeksin, homolog serilerde belli fiziksel özelliklerle (kaynama derecesi, yüzey alanı gibi) önemli istatistiksel ilişkiler göstermesi üzerine, bu fiziksel özelliklerle yakın ilişkisi olan biyolojik özelliklerin de bu parametre ile ilişkisi olup olmadığını düşündürmüştür. Çok önemli bulunması ile bu konudaki çalışmaların sayısı artmış, ayrıca kolay hesaplanabilir bir parametre olması da konuyu cazip hale getirmiştir (69).

Moleküler konnektivite indeksi (X), Kier ve Hall'ın heteroatom içeriği gözönüne alınarak ortaya koydukları modifiye yöntem ile MCI alogaritması olarak hesaplanmıştır (72,73).

Buna göre moleküler iskelet, hidrojen atomları ihmal edilmek üzere ele alınır. Her bir karbon atomu, komşu karbonlara bağlanma sayısına göre 1,2,3,4 ($\delta_1 \delta_1$) şeklinde numaralandırılır. Heteroatoma bağlı hidrojen sayısının da çıkarılmasından sonra valans elektron sayısına eşit olan

değer heteroatoma ait olarak ele alınır. Daha sonra her bağ için, bağı oluşturan atomların almış oldukları sayıların çarpımı ile bir değer bulunur. Bu değerlerin toplanması ile de molekülün valans konnektivite indeksi($^1X^v$) elde edilir. Bu hesaplar aşağıdaki formül ile gösterilebilir;

$$X = \sum_{k=1}^N C_k = \sum_k \frac{1}{(\sqrt{\delta_i \times \delta_j})^k}$$

X = Konnektivite indeksi

δ_i = Molekül iskeletindeki her bir köşeyi(atomu) ve bunun diğer köşelerle bağlantısının sayısal değeri

N = Bağ(yani iskeletteki kenar) sayısı

C_k = Bağlantıların toplamı

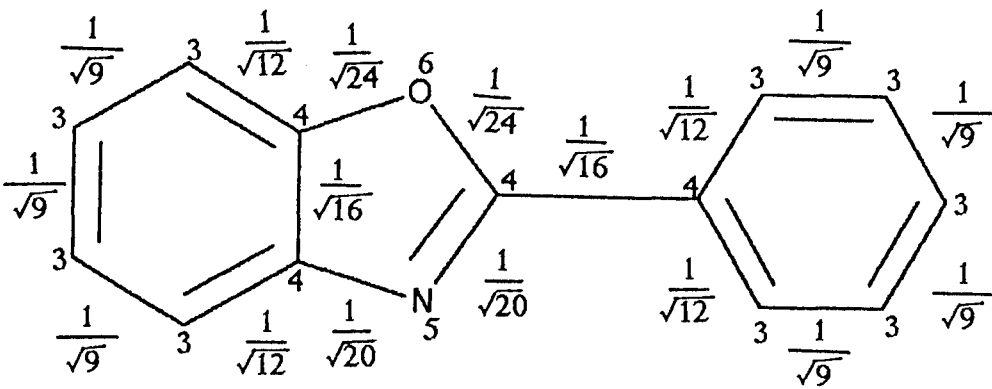
Heteroatomlar için alınması gereken değerler(δ^v) Kier ve Hall tarafından tablolar halinde verilmiştir(67,72).

Tablo 2. Heteroatomlar için valans delta değerleri

ATOM	δ	ATOM	δ
-NH ₂	3	-OH	5
-NH	4	-O-	6
\diagup N-	5	-C=O	6
-C≡N	5	Furan O	6
-C=NH	4	O=N-O	6
Piridin N	5	H ₂ O	4
Nitro N	6	H ₃ O ⁺	3
NH ₃	2	F	7
NH ₄ ⁺	1	Cl	0.690
\diagdown N ⁺ \diagup	6	Br	0.254
=NH ₂	3	I	0.085

Moleküler konnektivite indeksi hesaplanmasına örnek;

2-fenil benzoksazol



$$\begin{aligned}
{}^1X^v &= 7 \left(\frac{1}{\sqrt{9}} \right) + 4 \left(\frac{1}{\sqrt{12}} \right) + 2 \left(\frac{1}{\sqrt{16}} \right) + 2 \left(\frac{1}{\sqrt{24}} \right) + 2 \left(\frac{1}{\sqrt{20}} \right) \\
&= 2.3333 + 1.1547 + 0.5 + 0.4082 + 0.4472 \\
&= 4.8434
\end{aligned}$$

$$\log MCI = 0.685$$

pi hesabına örnek

2-fenil benzoksazol 1.96

sigma hesabına örnek

2-fenil benzoksazol -0.01

Parakor

ilk kez Mc Govan tarafından toksisite çalışmalarında kullanılan ve hidrofobik bir parametre olan parakor, molekülün molar hacmi ile yüzeysel gerilimini ifade etmektedir. Bir molekülün biyolojik sistemde etki yöresine ulaşınca kadar karşısına çıkan lipofilik ve hidrofilik engelleri aşmasında molekül hacminin, molekül içi çekici ve itici güçlerin bir ölçüsü durumunda olan yüzey geriliminin önemli rolleri üstlenmesi nedeni ile parakor, kantitatif yapı-etki ilişkileri(QSAR) çalışmalarında kullanılan bir parametre niteliğini kazanmıştır (74).

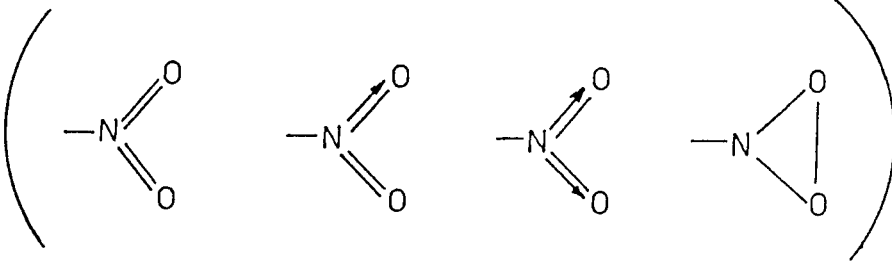
Bir molekülün parakor değeri, molekül hacmi ve yüzey gerilimi üzerinden yapılan bir takım deneyler sonucu bulunur. Bunun yanı sıra Sugden, Mumford, Phillips, Vogel ve Quayle'a ait atomik ve yapısal değerleri içeren tablolar yardımıyla da teorik olarak hesaplanabilmektedir (75,76).

Tablo 3. Atomik ve yapısal sabiteler

	SUGDEN	MUMFORD ve PHILLIPS	VOGEL	QUAYLE
	39.0	40.0	40.0	40.0
CH ₂	4.8	9.2	8.6	9.0
C	17.1	15.4	15.7	15.5
H	20.0	20.0	19.8	—
O	60.0	60.0	54.8	—
O ₂ (ester)	12.5	17.5	—	14.5
N	48.2	50.0	49.1	—
S	25.7	25.5	—	—
F	54.3	55.0	55.2	—
Cl	68.0	69.0	68.8	—
Br	91.0	90.0	90.3	—
I	- 11.6	- 9.5	—	—
Tek bağ	23.2	19.0	19.9	—
Çift bağ	46.6	38.0	40.6	—
Üçlü bağ	16.7	12.5	—	—
Üç üyeli halka	11.6	6.0	—	—
Dört üyeli halka	8.5	3.0	—	—
Beş üyeli halka	6.1	0.8	—	—
Altı üyeli halka	—	4.0	—	—

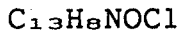
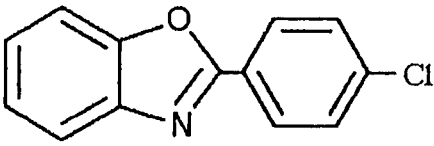
Teorik parakor hesaplamalarında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır:

- Zincir dallanmaları
- Etilenik ve karbonil bağlanmaları
- Tersiyer dallanmalar
- Semipolar bağlar



- Hidrojen köprüsü
- Halka kapanması
- Alkil benzenlerde pozisyon izomerisi
- Kritik temparatür, basınç, moleküler refraktivite ve vizkozite gibi açıklamaların sabiteleri de bulunmaktadır.

Bu çalışmadaki bileşiklerin parakor değerleri Mumford ve Phillips'in atomik ve yapısal sabitelerinden faydalanılarak hesaplanmıştır. Parakor değerinin hesaplanmasına ait bir örnek aşağıda gösterilmiştir.



$$\text{Par} = (13 \times 9.2) + (8 \times 15.4) + 17.5 + 20 + 55 + (2 \times 0.8) + 3 + (19 \times -9.5) + (7 \times 19)$$

$$\text{Par} = 119.6 + 123.2 + 17.5 + 20 + 55 + 1.6 + 3 + (-180.5) + 133$$

$$\text{Par} = 292.4$$

$$\log \text{Par} = 2.465$$

3.2.3.Mutajenite Testi (Ames Testi)

Kullanılan Materyel

Bakteriler

Salmonella typhimurium bakterisinin TA 98 mutant suşları kullanılmıştır.Bu bakteriler Bruce N.Ames'ten (California, Berkeley/Amerika) sağlanmıştır.

Ortamlar

Minimal Glukoz Agar, Nutrient Agar, Üst (Yumuşak) Agar, Nutrient Broth (Sıvı) Ortamları Maron and Ames 1983'e göre hazırlanmıştır.

Testin Uygulanması

Uygulanan testin amacı, histidin aminoasidi yapamayan oksotrof suşların prototrof suşlar haline getirilmesidir. Deneyler, bu amaç doğrultusunda sentez ettiğimiz bileşiklere uygulanmış ve mutajen karakterleri sınanmıştır.

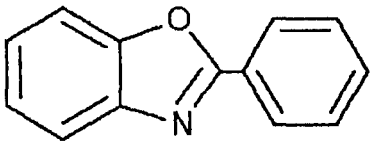
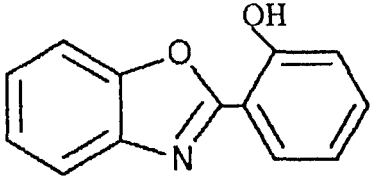
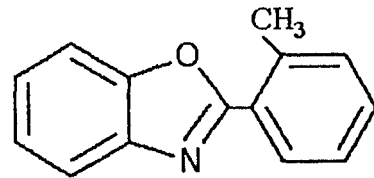
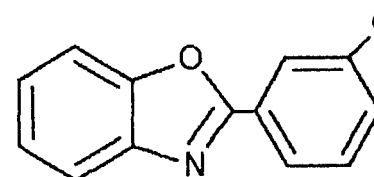
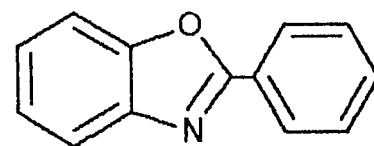
İlk işlem olarak bileşiklerin toksik olmayan dozları bulundu. Bunun için, 1 gece kültürde büyüttüğümüz bakterilerin 0.1 ml'si test bileşiğinin 5000 µg/plak ve daha üst dozundan 0.1 ml Nutrient agarlı plaklara ekilerek 1 gün büyütülmeye bırakıldı. Alınan sonuçlara göre mutajenite testlerine geçildi ve toksik olmayan dozdan 5 ayrı doz seviyesi belirlenip, dimetilsülfoksit'te çözülerek hazırlandı. Bu işlem tüm bileşiklerin doz seviyelerini saptamak için tatbik edildi.

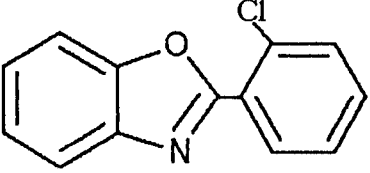
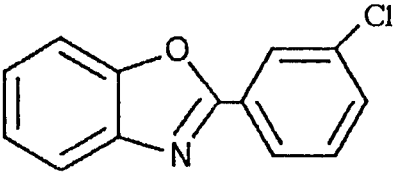
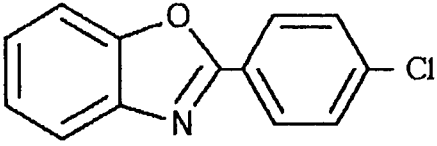
Örnek olarak 2-(3-metil fenil) benzoksazol alındı. Mutajenite testi için, 1 gece büyütülen Salmonella typhimurium TA 98 suşu 0.1 ml olarak 2 ml'lik üst agara ilave edildi. Daha sonra 5000 µg/plak doz seviyesinde 2-(3-metil fenil) benzoksazol konuldu ve 0.2 ml histidin-biotin ilavesi ile derhal çalkalanarak MGA (Minimal Glukoz Agar) plaklarına döküldü ve yayıldı. 48-72 saat süre ile 37°C'de etüvde bırakılan plaklarda sayıma

geçildi. Her dozda ikişer plak ekim yapılarak ortalamaları alındı. Bu işlemler, 2500, 1000, 100 ve 10 µg/plak dozları içinde tekrarlandı.

Üstteki deneyin aynı karaciğer homogenatı (S9) ile de yapıldı. Ancak, sentez edilen madde miktarı yeterli olmadığı için, S9 katılarak yapılan deneyler sınırlı kaldı.

o 4. Benzoksazollerin mutajenite test sonuçları

Kimyasal Formülü	Molekül Ağırlığı	Doz µg/plak	TA-98	
			-S9	+S9 Revertant koloni sayısı
	195	10	Denenmedi	28 koloni
		100	Denenmedi	
		1000	35 koloni	
		2500	50 koloni	
		5000	16 koloni	
	211	10	Denenmedi	51 koloni
		100	Denenmedi	
		1000	Denenmedi	
		2500	35 koloni	
		5000	91 koloni	
	209	10	Denenmedi	25 koloni
		100	40 koloni	
		1000	40 koloni	
		2500	43 koloni	
		5000	32 koloni	
	209	10	32 koloni	26 koloni
		100	41 koloni	
		1000	37 koloni	
		2500	47 koloni	
		5000	22 koloni	
	209	10	20 koloni	Denenmedi
		100	21 koloni	Denenmedi
		1000	77 koloni	30 koloni
		2500	60 koloni	43 koloni
		5000	22 koloni	88 koloni

Kimyasal Formülü	Molekül Ağırlığı	Doz $\mu\text{g/plak}$	TA-98	
			-S9	+S9 Revertant koloni sayısı
	229.5	10	32 koloni	140 koloni
		100	25 koloni	
		1000	5 koloni	
		2500	1 koloni	
		5000	1 koloni	
	229.5	10	37 koloni	Denenmedi
		100	40 koloni	
		1000	45 koloni	
		2500	9 koloni	
		5000	19 koloni	
	229.5	10	95 koloni	36 koloni
		100	40 koloni	
		1000	32 koloni	
		2500	40 koloni	
		5000	10 koloni	

2-(2-hidroksi fenil) benzoksazol dışında bileşiklerin tümü dimetil sülfoksit'te çözülmüştür. Bu bileşik ise dimetilformamid'de çözülmüştür. En yüksek doz olan 5000 $\mu\text{g/plak}$ 'ta sadece 2-(2-kloro fenil) benzoksazol cevap vermemiştir. Ancak, diğer bileşiklerde spontan cevabın aynı elde edilmiştir, sadece 2-(2-hidroksi fenil) benzoksazol de spontan cevabın 2 katı cevap alınmıştır, aynı şekilde 2-(4-kloro fenil) benzoksazol, 10 $\mu\text{g/plak}$ da yüksek dönüş göstermiştir. Diğer doz seviyelerinde dönüş sayıları normal sınırlar içinde kalmıştır. Test edilen bileşiklerden 2-(4-metil fenil) benzoksazol'un 2500, 1000 $\mu\text{g/plak}$ dozunda

revertant sayısının 2 katı cevap alınmıştır. Benzoksazol'ün 2 nolu konumunda fenil olan ve fenile bağlı metil grubunun konumuna göre etki alınmıştır.

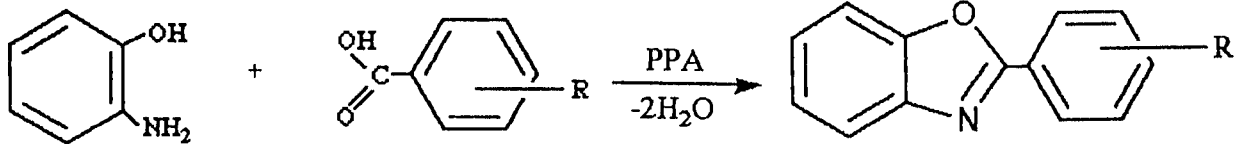
Sonuçları değerlendirme açısından bir de +S9 mikrozomal enzim sistemi ile deneme amaçlanmıştır. Rattus norvecirus cinsi erkek sıçanların 3-metil kolontren ile uyarılmış karaciğerinden elde edilen mikrozomal homogenatın glukoz 6 fosfat ve NADP eklenen karışımı ile deneyleri sadece 5000 µgr doz seviyelerinde tekrarlanabilmiştir. Buna göre 2-fenil benzoksazol, 2-(2-hidroksi fenil) benzoksazol, 2-(2-metil fenil) benzoksazol, 2-(3-metil fenil) benzoksazol, 2-(4-kloro fenil) benzoksazol normal sınırlar içinde kalan cevaplar oluşturmuşlardır. Ancak 2-(3-kloro fenil) benzoksazol madde miktarı az olduğu için denenememiş, 2-(2-kloro fenil) benzoksazol 5000 µgr doz seviyesinde -S9 olduğunda ortalama bir yada iki koloni oluştururken +S9 ile ortalama 140 koloni vermiştir. 2-(4-metil fenil) benzoksazol ise 5000 µgr, 2500 µgr, 1000 µgr doz seviyesinde sınanmıştır, 2500 ve 1000 µgr doz seviyelerinde -S9 olmayan koşulda yaklaşık 2 katı cevap verirken +S9 ile normal sınırlar içinde (30-43) cevap vermiştir. 5000 µgr doz seviyesinde yaklaşık 2 katı cevap alınmıştır.

Bu durum metabolik aktivasyon sonucu benzoksazol'ün 2-(4-metil fenil) benzoksazol ve 2-(2-kloro fenil) benzoksazol bileşiklerinde parçalanması sonucu daha reaktif olabileceğini yada kuvvetli metabolitleri oluşabileceğini akla getirmiştir. Yani bileşiklerin hiçbirisi direkt mutajenik aktivite göstermezken +S9 metabolik aktivasyonlarının daha etkili olabileceği söylenebilir. Ancak +S9 ile denenmeyen diğer dozlar ve bileşikler için bir şey söylemek mümkün değildir. Uygulanan testlerin sonuçlarına göre denenilen türevler direkt mutajen bulunmamışlardır.

4.DENEYSEL BULGULAR

4.1. Genel Sentez Yöntemi

o-aminofenol'e karboksilik türevi ve hesaplı miktar PPA katılarak yağ banyosunda, magnetik tabanlı ısıtıcı-karıştırıcıda 45 dakika ile 24 saat arasında değişen sürelerde karıştırıldı. Sürenin sonunda balon içeriği buzlu suya döküldü ve sodyum bikarbonat ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde çözüldü. Aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.



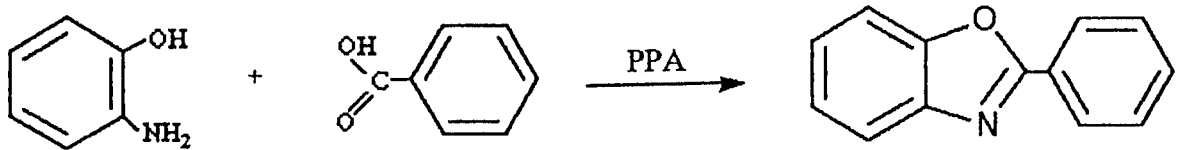
4.1.1. 2-fenil benzoksazol

Hesaplı miktar o-aminofenol, benzoik asid ve PPA yağ banyosunda ısıtıldı. 24 saat sonunda balon içeriği buzlu suya döküldü ve sodyum bikarbonat ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde çözüldü. Aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi: 103-4°C

Literatür erime derecesi: 102-3°C

Verim: %75



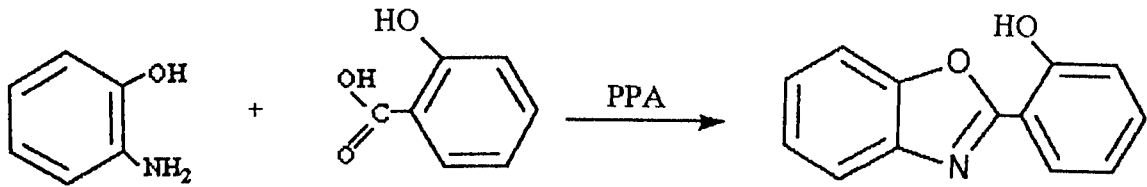
4.1.2. 2-(2-hidroksi fenil)benzoksazol

Hesaplı miktar o-aminofenol, salisilik asid ve PPA yağ banyosunda ısıtıldı. 3 saat sonunda balon içeriği buzlu suya döküldü ve sodyum bikarbonat ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde çözüldü. Aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi: 121-5°C

Literatür erime derecesi: 123-4°C

Verim: %19.6



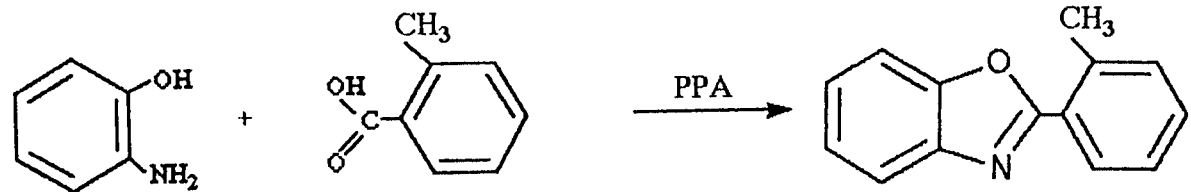
4.1.3. 2-(2-metil fenil)benzoksazol

Hesaplı miktar o-aminofenol, 2-metil benzoik asid ve PPA yağ banyosunda ısıtıldı. 45 dakika sonra balon içeriği buzlu suya döküldü ve sodyum bikarbonat ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde çözüldü. Aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi: 168-70°C

Literatür erime derecesi: Erime derecesine literatürde rastlanmadı.

Verim: %26



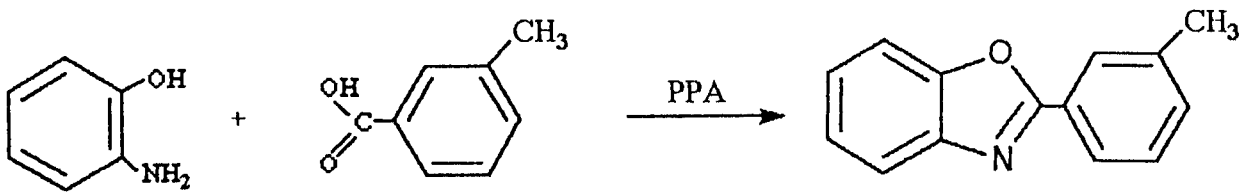
4.1.4. 2-(3-metil fenil)benzoksazol

Hesaplı miktar o-aminofenol, 3-metil benzoik asid ve PPA yağ banyosunda ısıtıldı. 6 saat sonra balon içeriği buzlu suya döküldü ve sodyum bikarbonat ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde çözüldü. Aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi: 118-24°C

Literatür erime derecesi: 78-81°C

Verim: %17



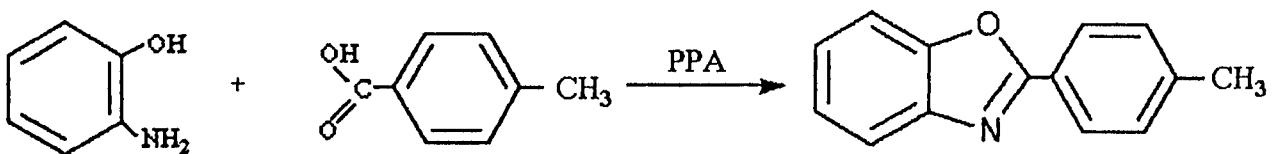
4.1.5. 2-(4-metil fenil)benzoksazol

Hesaplı miktar o-aminofenol, 4-metil benzoik asid ve PPA yağ banyosunda ısıtıldı. 5 saat sonra balon içeriği buzlu suya döküldü ve sodyum bikarbonat ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde çözüldü. Aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi: 142-6°C

Literatür erime derecesi: 114-5°C

Verim: %28



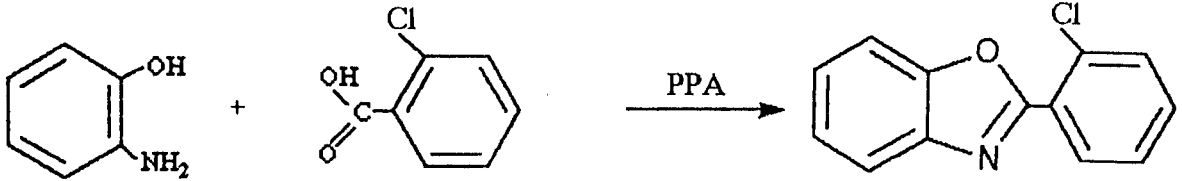
4.1.6. 2-(2-kloro fenil)benzoksazol

Hesaplı miktar o-aminofenol, 2-kloro benzoik asid ve PPA yağ banyosunda ısıtıldı. 5 saat sonra balon içeriği buzlu suya döküldü ve sodyum bikarbonat ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde çözüldü. Aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi: 67-71°C

Literatür erime derecesi: 72°C

Verim: %66



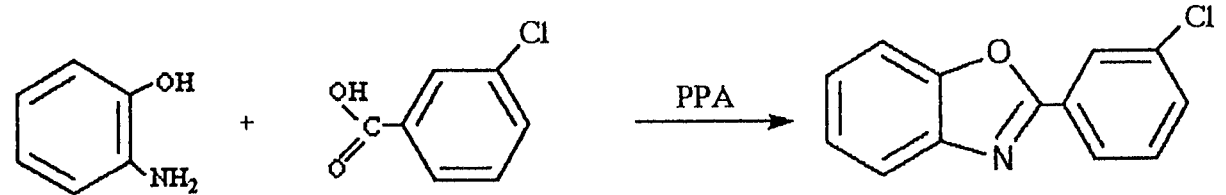
4.1.7. 2-(3-kloro fenil)benzoksazol

Hesaplı miktar o-aminofenol, 3-kloro benzoik asid ve PPA yağ banyosunda ısıtıldı. 3 saat sonra balon içeriği buzlu suya döküldü ve sodyum bikarbonat ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde çözüldü. Aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi: 125-30°C

Literatür erime derecesi: Erime derecesine literatürde rastlanmadı.

Verim: %55



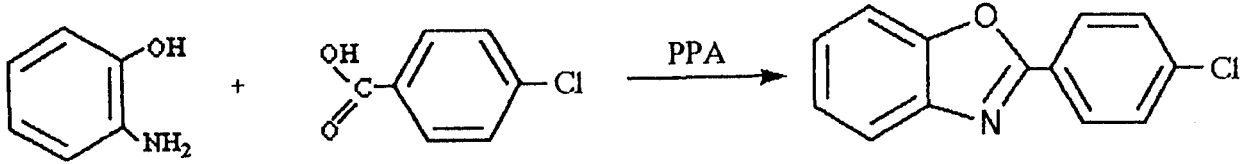
4.1.8. 2-(4-kloro fenil)benzoksazol

Hesaplı miktar o-aminofenol, 4-kloro benzoik asid ve PPA yağ banyosunda ısıtıldı. 5 saat sonra balon içeriği buzlu suya döküldü ve sodyum bikarbonat ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde çözüldü. Aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

DeneySEL erime derecesi: 145-9°C

Literatür erime derecesi: 149-50°C

Verim: %72



Bileşik No 1 : 2-fenil benzoksazol

o-aminofenol : 0.22 gr , 0.002 mol

Benzoik asid : 0.385 gr , 0.0025 mol

PPA : 5 ml

Kristallendirme solvanı: Etanol

Verim : %75

Bileşik No 2 : 2(2-hidroksi fenil) benzoksazol

o-aminofenol : 0.436 gr , 0.04 mol

Salisilik asid : 0.690 gr , 0.005 mol

PPA : 6 ml

Kristallendirme solvanı: Etanol

Verim : %19.6

Bileşik No 3 : 2(2-metil fenil) benzoksazol

o-aminofenol : 1.09 gr , 0.01 mol

2-metil benzoik asid : 1.63 gr , 0.012 mol

PPA : 10 ml

Kristallendirme solvanı: Etanol

Verim : %26

Bileşik No 4 : 2(3-metil fenil) benzoksazol

o-aminofenol : 0.764 gr , 0.007 mol

3-metil benzoik asid : 1.021 gr , 0.0075 mol

PPA : 7 ml

Kristallendirme solvanı: Etanol

Verim : %17

Bileşik No 5 : 2(4-metil fenil) benzoksazol

o-aminofenol : 0.764 gr , 0.007 mol

4-metil benzoik asid : 1.021 gr , 0.0075 mol

PPA : 7 ml

Kristallendirme solvanı: Etanol

Verim : %28

Bileşik No 6 : 2(2-kloro fenil) benzoksazol

o-aminofenol : 0.764 gr , 0.007 mol

2-kloro benzoik asid : 1.174 gr , 0.0075 mol

PPA : 7 ml

Kristallendirme solvanı: Etanol

Verim : %66

Bileşik No 7 : 2(3-kloro fenil) benzoksazol

o-aminofenol : 0.764 gr , 0.007 mol

3-kloro benzoik asid : 1.174 gr , 0.0075 mol

PPA : 7 ml

Kristallendirme solvanı: Etanol

Verim : %55

Bileşik No 8 : 2(4-kloro fenil) benzoksazol

o-aminofenol : 0.764 gr , 0.007 mol

4-kloro benzoik asid : 1.174 gr , 0.0075 mol

PPA : 7 ml

Kristallendirme solvanı: Etanol

Verim : %72

4.2. 2-Sübstitüe Benzoksazol Türevlerinin Analizleri

4.2.1. IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Genel Bulgular

3045-3020 cm^{-1} Aromatik C-H gerilimi

1620-1430 cm^{-1} C=N ve C=C gerilimleri

1065-1020 cm^{-1} Siklik C-O-C'ye ait C-O gerilimi

840- 720 cm^{-1} Aromatik C-H düzlem dışı deformasyon bantları

4.2.2.NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

2-fenil benzoksazol

7.25 - 8.40 ppm (m , 9H) Aromatik protonlar

2(2-hidroksi fenil) benzoksazol

6.95 - 8.10 ppm (m , 8H) Aromatik protonlar

2(2-metil fenil) benzoksazol

7.15 - 8.10 ppm (m , 8H) Aromatik protonlar

2.80 ppm (s , 3H) Ar-Me

2(3-metil fenil) benzoksazol

7.20 - 8.25 ppm (m , 8H) Aromatik protonlar

2.50 ppm (s , 3H) Ar-Me

2(4-metil fenil) benzoksazol

7.20 - 8.25 ppm (m , 8H) Aromatik protonlar

2.50 ppm (s , 3H) Ar-Me

2(2-kloro fenil) benzoksazol

7.20 - 8.20 ppm (m , 8H) Aromatik protonlar

2(3-kloro fenil) benzoksazol

7.15 - 8.15 ppm (m , 8H) Aromatik protonlar

2(4-kloro fenil) benzoksazol

7.15 - 8.15 ppm (m , 8H) Aromatik protonlar

4.3.ince Tabaka Kromatografisi Yöntemi ile Çalışmalar

4.3.1.R_F Değerinin Saptanması

Bu araştırmada, sentez edilen tüm bileşikler çeşitli solvan sistemlerinde ince tabaka kromatografisi ile ayırımına tabi tutulmuşlardır. Bu sistemlerden en uygun olarak Kloroform-Metanol (99.5 : 0.5) sistemi seçilmiştir. Çalışmalarda adsorban olarak Kieselgel HF₂₅₄ ve Kieselgel 60 G (15 : 25) kullanılmıştır. 20x20 ebadındaki cam plaklar 0.25 mm kalınlığında çekilip 110°C'de bir saat bekletilerek aktive edilmiş ve adı geçen solvan sistemleri ile doyurularak işleme sokulmuşlardır. Lekelerin belirlenmesinde ultraviyole ışığı (254 nm ve 366 nm)

kullanılmıştır. Ölçüm yolu ile saptanan R_f değerlerinden logaritmalı bir formülle ($R_M = \log 1 / R_f - 1$) R_M değerlerine geçilmiştir.

4.3.2. R_M Değerinin Saptanması

Absorbabilite katsayısı R_M hidrofobik bir parametre olup, kromatografik çalışmalarla bulunan R_f değerlerinden aşağıdaki formül yardımı ile hesaplanabilmektedir:

$$R_M = \log [(1 / R_f) - 1]$$

R_M değeri, bileşiğin absorbabilitesinin ölçüsü durumundadır. Bileşiğin etki yerine bağlanması bir absorpsiyon olayına dayandığından bu parametre yapı-etki ilişkilerinde kullanım alanı bulmuştur (77).

Deneyin Yapılışı

Bu çalışma kapsamındaki bazı 2-sübstitüe benzoksazol türevi bileşikler, çok sayıda solvan sistemleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda seçilen Kloroform:Metanol (99.5 : 0.5) karışımında developpe edilerek R_f değerlerine ulaşıldı. Deneylerde kullanılan plaklar 20x20 cm boyutlarında olup kalınlıkları 0.25 mm'dir. Adsorban olarak Kieselgel G₆₀ ve Kieselgel Gf₂₅₄ kullanıldı ve bu plaklar 110°C'de 1 saat etüvde aktive edildi. Aktive edilen plaklar Kloroform:Metanol (99.5 : 0.5) solvan sisteminde boş olarak doyurulup tekrar kurutuldu (78). Madde çözeltileri alkolde hazırlanıp plaklara 0.01 ml civarında tatbik edilerek çalışıldı. Developman işlemi en iyi neticelerin alınabilmesi amacı ile birçok kez tekrarlandı. Buradan R_f değerlerine, matematiksel işlem sonucu da R_M değerlerine ulaşıldı. R_M değerlerinin alınma nedeni, negatif veya birden büyük sayıların elde edilebilmesidir. Elde edilen R_M değerleri Tablo 1 'de verilmiştir.

5.SONUÇ VE TARTIŞMA

Benzoksazol yapısı içeren bileşikler günümüzde ilaç olarak kullanılmaktadır. Yapılan literatür araştırmalarında, bu bileşiklerin mutajenitelerine ait bulgulara rastlanmamıştır. Mutajen bileşiklerin, DNA'da hasara yol açtıkları ve daha ileri safhada ise kanserojen etkilerinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu nedenle, sentez edilen bir kimyasal bileşiğin ilaç olarak kullanım değeri araştırılmadan önce, mutajen özellik taşıyıp taşımadığının kontrolü (genotoksik potansiyeli) önem kazanmaktadır.

Genotoksik potansiyeli ölçmek üzere Ames/ Salmonella/ Mikrozom test sistemi uygulanmıştır. Çalışmalarda 8 adet 2-süstitüe benzoksazol türevi denenmiştir. Bu türevler 5 ayrı dozda ölçülmüş ve en büyük doz 5000 µg/plak başına olarak belirlenmiştir. 5000 µg üzerindeki konsantrasyonlarda bakteriler için toksik etki gözlenmiştir. Sonuçlar Yöntemler bölümünde tablo halinde verilmiştir. Bu değerlere göre, seçilen benzoksazol türevlerinin direkt mutajen olmadıkları kabul edilebilir. Daha iyi bir değerlendirme yapmak için, bazı türevler +S9 mikrozomal enzim sistemi ile de denenmiş ve alınan cevapların yine normal sınırlar içinde kaldığı gözlenmiştir.

Bileşiklerin sentezlerine yönelik çalışmalarda, aldehit ve karboksil grupları üzerinden halka kondensasyonuna dayanan reaksiyonlar denenmiştir. Aldehit yöntemi ile yapılan çalışmalarda Schiff bazı oluşturulmuş, ancak daha ileri kademede halka kapanması gerçekleşmemiştir. Karboksilik asit türevleri ile PPE varlığında yapılan çalışmalarda ise, bileşiklerin monoaçil türevleri oluşmuş, yine bir sonraki safha olan halka

kapanması gerçekleşmemiştir. Bu ssdurum esterin halka kapanmasında yeterli olmadığını düşündürmüş ve deneyler PPA ile tekrarlanarak benzoksazol türevleri kazanılmıştır.

Fizikokimyasal parametreler olarak, bileşiklerin bazı sterik, hidrofobik ve elektronik özellikleri hesaplama yolu ile saptanarak, Yapı-Etki çalışmalarına zemin hazırlanmıştır. Sonuç olarak mutajen özellik taşımayan bu bileşiklerin literatürde kayıtlı olan veya olmayan etkilerine yönelik çalışmaların devam etmesi bir sakınca oluşturmamaktadır. Bu durumda, adı geçen türevlerin ilaç etken maddesi olarak kullanılma şanslarının yüksek olduğunu söylemek mümkündür.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Korczynski, A., Obarski, St.: Heterocyclic derivatives of substituted o-aminophenols, Bull.Soc.Chim. 33, 1823-32 (1923) Ref: C.A.: 20, 194 (1926).
2. Auwers, K.V., Bundesmann, H., Wieners, F.: Wandering of methyl in Fries' displacement, Ann. 447, 162-96 (1926). Ref: C.A.: 20, 2154-2155 (1926).
3. Mikeska, V.J., Bogert, T.: Synthesis of certain, phenylated benzoxazoles and derivatives, J.Am.Chem.Soc. 57, 2121-4 (1935). Ref: C.A.: 30, 101 (1936).
4. Knowles, C.M., Watt, G.W.: The reduction of benzoxazoles and benzothiazoles in liquid ammonia, J.Org.Chem. 7, 56-62 (1942). Ref: C.A.: 36, 1931^e (1942).
5. Hölljes, Jr., E.L., Wagner, E.C.: Some reactions of nitriles as acid anammonides, J.Org.Chem. 9, 31-49 (1944). Ref: C.A.: 38, 2038⁹ (1944).
6. Bywater, W.G., Coleman, W.R., Kamm, O., Merritt, H.H. : Synthetic anticonvulsants. Preparation and properties of some benzoxazoles, J.Am.Chem.Soc. 67, 905-7 (1945) Ref: C.A.: 39, 3282^e (1945).
7. Galatis, L.C.: 2-phenyl benzoxazole, J.Am.Chem.Soc. 70, 1967 (1948) Ref: C.A.: 42, 6359c (1948).
8. Stephens, F.F., Bower, J.D. : The preparation of benzimidazoles and benzoxazoles from Schiff's Bases. Part I, J.Chem.Soc. 1949, 2971-2 Ref: C.A.: 44, 3974g (1950).
9. Stephens, F.F., Bower, J.D.: Preparation of benzimidazoles and benzoxazoles from Schiff's Bases. Part II, J.Chem.Soc. 1950, 1722-6 Ref: C.A.: 45, 1118i (1951).

10. Nagano, T., Itoh, M., Matsumura, K.: Preparation of certain derivatives of benzoxazole, *J.Am.Chem.Soc.* 75, 2770-1 (1953) Ref: C.A.: 49, 5437g (1955).
11. Hein, D.W., Alheim, R.J., Leavitt, J.J.: The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl and 2-alkyl substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles, *J.Am.Chem.Soc.* 79, 427-9 (1957) Ref: C.A.: 51, 6611a (1957).
12. Killam, E.K.: The pharmacological aspects of certain drugs useful in psychiatry, *Natl.Acad.Sci.-Natl.Research Council*, Publ.No:583, 20-45 (1959) Ref: C.A.: 53, 13387g (1959).
13. Ratti, G., Cirila, E.: Uricosuric action of zoxazolamine and of G28, 315. *Proc.European Rheumatol.Congr.4th, Istanbul 1959*, 730-2 (Pub.1964) Ref: C.A.: 62, 3302b (1965).
14. Mc Neil Labs.: Prepn from 2-amino-5-chlorobenzoxazole, *Marsch*, U.S. pat. 2, 895, 877 (1959).
15. Pasero, G. : On the uricosuric effect of antiprothrombinemic substances and some new indandione derivatives; the relation between vitamin K and tubular resorption of uric acid, *Deut.Med.Wochschr.* 85, 854-6 (1960) Ref: C.A.: 54, 16657e (1960).
16. Plampin, J.N.:2-amino-5-chloro-6-bromobenzoxazole and pharmaceutically acceptable salts, U.S. 2, 980, 689, Apr.18, 1961 Ref: C.A.: 55, 19153g (1961).
17. CIBA Ltd.Brit.895, 431, May 2, 1962; *Swiss Appl.*May 23, 1958;8 pp Ref: C.A.: 57, 16622d (1962).
18. Nakagawa, K., Onoue, H., Sugita, J.: Oxidation with nickel peroxide IV.The preparation of benzoxazoles from Schiff bases, *Chem.Pharm.Bull.* (Tokyo), 12(10), 1135-8 (1964) (Eng) C.f. C.A. 61, 1789c Ref: C.A.: 62, 541h (1965).

19. Samayajulu, V.V., Subba Rao, N.V. : Search for physiologically active compounds. VIII. Synthesis of benzoxazoles from o-aminophenols and aromatic aldehydes, Proc.Indian Acad.Sci.Sect. A 59 (6), 396-402 (1964) Ref: C.A.: 62, 1639g (1965).
20. Foa, M., Ricci, A., Todesco, P.E., Vivarelli, P.: Reactivity of groups in the 2-position of benzoxazoles, Boll.Sci.Fac.Chim.Ind.Bologna 23 (2-3), 89-98 (1965) Ref: C.A.: 63, 13236b (1965).
21. Merck & Co., Inc.(by Thomas J.Macek and Carl E.Nelson) : Gout treatment, Belg. 650, 350, Jan.11, 1965; U.S. Appl. July 15, 1963;21 pp Ref: C.A.: 63, 11266e (1965).
22. Tanimoto, S., Ohsone, M., Oda, R.: Condensation of N-arylamidines with o-phenylenediamine or o-aminophenol, Kogyo Kagaku Zasshi 69(10), 2015-16 (1966) Ref: C.A.: 67, 43737w (1967).
23. Shionogi & Co., Ltd. (by Kunio Nakagawa and Hiroshi Ogami). 2-substituted benzoxazole derivatives, Japan 15, 938('67) (Cl.16 E 34), Sept.1, Appl.April 13, 1964; 5 pp Ref: C.A.: 68, 114585d (1968).
24. Kato, R., Takanaka, A., Oshima, T.: Effect of vitamin C deficiency on the metabolism of drugs and the NADPH-linked electron-transport system in liver microsomes, Jap.J.Pharmacol. 1969, 19(1), 25-33 Ref: C.A.: 71, 11422f (1969).
25. Lumachi, B., Marazzi-Uberti, E., Gaetani, M., Coppi, G.:Comparative pharmacological investigations on naphthypramide and some antiinflammatory and skeletal muscle relaxant agents, Arch.Int. Pharmacodyn.Ther. 1970, 186(1), 66-83 Ref: C.A.: 73, 97132n (1970).
26. Cavier, R., Rene,R.:Anthelmintic properties of two new benzoxazole derivatives, Bull.Soc.Pharm.Nancy 1969, No:81, 5-9 Ref: C.A.: 72, 31665m (1970).

27. Kanaoka, Y., Hamada, T., Yonemitsu, O.: Polyphosphate ester as a synthetic agent. XIII. Syntheses of 2-substituted benzoxazoles and benzothiazoles with PPE, Chem.Pharm.Bull. 1970, 18(3), 587-90 Ref: C.A.: 73, 35263x (1970).
28. Rips, R., Lachaize, M., Albert, O., Dupont, M.: Antiinflammatory 2-arylbenzoxazoles, Chim.Ther. 1971, 6(2), 126-30 Ref: C.A.: 75, 63675t (1971).
29. D.Evans et al., Ger.pat.2, 324, 443 corresp to U.S.pat.3, 912,748 (1973,1975 both to Lilly), D.W.Dunwell et al., J.Med.Chem. 18, 53(1975).
30. D.Evans et al., Ger.pat.2, 324, 443; eidem, U.S.pat.3, 912, 748 (1973,1975 both to Lilly).
31. Hasebe, N.:Use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl- substituted benzoxazoles, Yamagata Daigaku Kiyō, Shizen Kagaku 1975, 8(4), 471-7 Ref: C.A.: 84, 43918g (1976).
32. Belg.pat.858, 618; R.Handte et al., U.S.pat.4, 130, 413 (both 1978 to Hoechst).
33. Tabata, T., Kondo, T.: Protection of Shiitake fungus from mycoparasites by fungicidal agents, Mokuzai Gakkaishi 1977, 23(10), 504-8 Ref: C.A.: 88, 33004z (1978).
34. Schrage, K.: 2-Aryl benzoxazoles and 2-aryl benzothiazoles, Ger. Offen.2, 619, 547 Ref: C.A.: 88, 62380z (1978).
35. Veselova, T.P., Doroshina, M.V., Belousova, M.A., Gudkova, N.N.:Parameters of acute toxicity of some benzimidazoles and benzoxazoles, Byull.Vses. Inst.Gel'mintol. 1977, 20, 7-8 Ref: C.A.: 90, 97509s (1979).

36. Denisova, L.I., Kosareva, V.M., Solonenko, I.G. : Synthesis of benzoxazoles and testing of their anthelmintic activity in rats infected with *Nippostrongylus*, *Byul.Vses.In-ta Gel'mintol* 1979, (24), 25-7, From *Ref.Zh.Biol.Khim.* 1979, Abstr.No:22 CH 499 Ref: C.A.: 92, 198312u (1982).
37. Terashima, M., Ishii, M., Kanaoka, Y.: A facile synthesis of 2-substituted benzoxazoles, *Synthesis* 1982, (6), 484-5 Ref: C.A.: 97, 162871g (1982).
38. Hisano, T., Ichikawa, M., Tsumoto, K., Tasaki, M.: Synthesis of benzoxazoles, benzothiazoles and benzimidazoles and evaluation of their antifungal, insecticidal and herbicidal activities, *Chem.Pharm.Bull.* 1982, 30(8), 2996-3004 Ref: C.A.: 98, 34533q (1983).
39. Aizpurua, J.M., Palomo, C.: Reagents and synthetic methods. 27:Improved synthesis of 2-substituted benzoxazoles induced by trimethylsilyl polyphosphate (PPSE), *Bull.Soc.Chim.Fr.* 1984, (3-4, Pt.2), 142-4 Ref: C.A.: 102, 6258m (1985).
40. Yalçın, İ., Özden, T., Şener, E., Akın, A., Özden, S., Yıldız, S.: The synthesis, structure elucidations and microbiological activities of 5-chloro-2(p-substituted phenyl) benzoxazoles, *FABAD Farm.Bilimler Derg.* 1986, 11(4), 257-69 Ref: C.A.: 106, 152883k (1987).
41. Şener, E., Yalçın, İ., Özden, S., Özden, T.: The quantitative structure-activity relationships of antibacterial active 2(p-substituted phenyl) benzoxazole derivatives against Gram(-) bacteria using the combinations of some hydrophobic, electronic and steric parameters, *Gazi Üniv.Eczacılık Fak.Derg.* 1986, 3(2), 133-42 Ref: C.A.: 107, 112469u (1987).

42. Yalçın, İ., Şener, E., Özden, T., Özden, S.: The quantitative structure-activity relationships of antibacterial active 2(p-substituted phenyl) benzoxazole derivatives against Gram(+) bacteria using the combinations of some hydrophobic, electronic and steric parameters, FABAD Farm.Bilimler Derg. 1987, 12(1), 48-55 Ref: C.A.: 107, 194770x (1987).
43. Chiriac, C.I.: Benzoxazoles obtained from o-aminophenols and carboxylic acids, Rev.Chim.(Bucharest) 1986, 37(6), 471-2 Ref: C.A.: 107, 7100u (1987).
44. Şener, E., Özden, S., Yalçın, İ., Özden, T., Akın, A., Yıldız, S.: Synthesis, structure elucidation and microbiological activities of 2(p-phenyl substituted) benzoxazoles, FABAD Farm.Bilimler Derg. 1986, 11(3), 190-202 Ref: C.A.: 107, 74076d (1987).
45. Özden, S., Özden, T., Şener, E., Yalçın, İ., Akın, A., Yıldız, S.: Synthesis, structure elucidation and microbiological activities of 5-nitro-2(p-substituted phenyl) benzoxazoles, FABAD Farm.Bilimler Derg. 1987, 12(1), 39-47 Ref: C.A.: 108, 71935t (1988).
46. Kim, Y.H., Kim, Y., Chang, H.S., Yoan, D.C.: Efficient cyclodesulfurization of N-(2-hydroxy-phenyl) thioamides with superoxide. A novel route to benzoxazoles, Heterocycles 1989, 29(2), 213-16 Ref: C.A.: 111, 115089p (1989).
47. Türker, L., Şener, E., Yalçın, İ., Akbulut, U., Kayalidere, İ.: QSAR of some antifungally active benzoxazoles employing quantum chemical parameters, Sci.Pharm. 1990, 58(1), 107-13 Ref: C.A.: 113, 20797v (1990).
48. Yalçın, İ., Şener, E., Özden, T., Özden, S., Akın, A.: Synthesis and microbiological activity of

- 5-methyl-2(p-substituted phenyl) benzoxazoles,
Eur.J.Med.Chem. 1990, 25(8), 705-8 Ref: C.A.: 114,
98024f (1991).
49. Şener, E., Yalçın, İ., Sungur, E.: QSAR of some antifungal benzoxazoles and oxazolo(4,5-b) pyridines against *C.albicans*, Quant. Struct.-Act.Relat. 1991, 10(3), 223-8 Ref: C.A.: 116, 55414g (1992).
50. Yalçın,İ., Şener, E.:QSAR's of some novel antibacterial benzimidazoles, benzoxazoles and oxazolopyridines against an enteric Gram-negative rod; *K.pneumoniae*, Int.J.Pharm. 1993, 98(1-3), 1-8 Ref: C.A.: 119, 245336t (1993).
51. Noyanalpan, N.: Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı, A.Ü. Basımevi, Ankara (1978).
52. Murray, W.J., Hall, L.H., Kier, L.B.: Molecular Connectivity III: Relationship to Partition Coefficients, J.Pharm.Sci. 64, 1978-81 (1975).
53. Hansch, C., Leo, A.: Substituent constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology., Hydrophobic Parametres.John Wiley & Sons.New York February 13-37 (1979).
54. Leo, A., Jow, P.Y.C., Silipo, C., Hansch, C.: Calculation of Hydrophobic Constant (log P) from and f Constants, J.Med.Chem. 18, 865-8 (1975).
55. Hansch, C., Dunn, W.J.: Linear Relationships Between Liphophylic Character and Biological Activity of Drugs, J.Pharm.Sci. 61, 1 (1972).
56. Hansch, C., Leo, A., Unger, S.H., Kim, K.H., Nikaitani, D., Lien, E.J.: Aromatic Substituent Constant for Structure Activity Correlations, J.Med.Chem. 16, 1207-26 (1973).

57. Hansch, C., Lien, E.J., Helmer, F.: Arch. Biochem. Biophys. 128, 319 (1968).
58. Leo, A., Hansch, C., Church, C.: J.Med.Chem. 12, 766 (1969).
59. Rekker, R.F., De Kort, H.M.: The hydrophobic fragmental constant, an extension to a 1000 data point set, Eur.J.Med.Chem.-Chim.Ther. 14, No:6, pp 479-488 (1979).
60. Vogel, A.I.: J.Chem.Soc., 1833 (1948).
61. Agin, D., Hersch, L., Holtzman, D. : Proc. Natl. Acad.Sci.USA, 53, 952 (1965).
62. Dunn, W.J.: Eur.J.Med.Chem. 12, 109 (1977).
63. Parker, G.R.: Correlation of log P with Molecular Connectivity in Hydroxyureas: Influence of conformational system on log P, J.Pharm.Sci. 67, 513-516 (1978).
64. Ray, S.K., Başak, S.C., Raychaudhory, C.A.B., Ghosh, J.J.: The utility of information content, structural information content, hydrophobicity and Vander Waals volume in desing of barbiturates and tumor inhibitory triazenes, Arzneim.Forsch./Drug Res. 33, 352-356 (1983).
65. Başak, S.C., Magnuson, V.R.: Molecular Topology and Nacosis, Arzneim.Forsch./Drug Res. 33, 501-503 (1983).
66. Randic, M.: On characterization of molecular branching, J.Am.Chem. Soc. 97, 6609-6615 (1975).
67. Kier, L.B., Hall, L.H.: Derivation and significance of valence molecular connectivity, J.Pharm.Sci. 70, 583-589 (1981).
68. Kier, L.B., Hall, L.H. : Molecular connectivity study of muscarinic receptor affinity of acetylcholine antagonists, J.Pharm.Sci. 67, 1408-1412 (1978).

69. Kier, L.B., Murray, W.J.: Molecular connectivity 4 relationships to biological activities, *J.Med.Chem.* 18, 1272-1274 (1975).
70. Hall, L.H., Kier, L.B.: Molecular connectivity and substructure analysis, *J.Pharm.Sci.* 67, 1743-1747 (1978).
71. Hall, L.H., Kier, L.B.: Molecular connectivity. VII: Specific treatment of heteroatoms, *J.Pharm.Sci.* 65, 1806-1809 (1976).
72. Hall, L.H., Kier, L.B.: Structure-Activity Studies Using Valence Molecular Connectivity, *J.Pharm.Sci.* 66, 642-4 (1977).
73. Kier, L.B., Hall, L.H.: General definition of valence delta values for molecular connectivity, *J.Pharm.Sci.* 72, 1170-3 (1983).
74. Quayle, O.R. : The parachors of organic compounds, *Chem.Rev.* 53, 439-89 (1953).
75. Sugden, S.: *J.Chem.Soc.* 125, 1177 (1924).
76. Vogel, A.I.: *J.Chem.Soc.* 133 (1946).
77. Boyce, C.B.C., Milborrow, R.V.: *Nature*, 208, 537 (1965).
78. Kleir, H.R. and Mader, W.J.: *J.Pharm.Sci.* 60, 448 (1971).