

Mikrobiyolojik Etkili Benzoksazol, Benzimidazol, Benzotiyazol ve Oksazolo (4,5-b) Piridin Türevleri

The Microbiological Activity of Benzoxazole, Benzimidazole
and Oxazolo (4,5-b) pyridine Derivatives

Özlem TEMİZ*

Esin ŞENER*

ÖZET

Bu derlemede, sentetik veya semisentetik olarak hazırlanan benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolo (4,5-b) piridin türevlerinin antibakteriyel ve antifungal etkilen araştırılmıştır. İncelenen bileşiklerin, MİK değerleri 6.25-200 µg/ ml arasında değişmektedir. Benzoksazol ve analoglarında 2. konumdan süstitüsyonun etki şeklini yönlendirirken, 5. konumdan süstitüsyonun etki şiddeti üzerinde rolü olduğu görülmüştür.

Bileşiklerin kendi aralarında ve diğer standart antibiyotiklerle etki kıyaslamaları ele alınarak bir kısmının test edilen antibiyotiklerle eşit, bazen de daha etkili oldukları bulunmuştur.

SUMMARY

In this review, the antibacterial and antifungal activities of synthetic or semi-synthetic benzoxazole, benzimidazole, benzothiazole and oxazolo (4,5-b) pyridine derivatives were studied. The antimicrobial activity of these compounds are between 6.25 and 200 µg/ml as MIC values. Substitution of the 2nd position of benzoxazole or its analogs is decisive for the activity whereas substitution of 5th the position determines the intensity of the activity.

The comparison of the antimicrobial activities of the compounds with each other and with the standart antibiotics were mentioned and

Redaksiyona verildiği tarih: 26.5.1992

* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kiraya Anabilim Dalı 06100
Tandoğan / ANKARA.

it was found that some of the compounds were more active than some of the antibiotics while the others possessed the same activity or less.

Anahtar kelimeler: Benzoksazol, Benzimidazol, Benzotiyazol, Ok-sazolo (4,5-b) piridin, Mikrobiyolojik etki

GİRİŞ

Kemoterapötik etkili ilaçların yan etkilerinin bulunması, zamanla mikroorganizmaların ilaçlara karşı rezistans kazanması nedeniyle bu alanda kullanılabilecek yeni ilaçların araştırılması önem kazanmaktadır (1). Ancak, bu konudaki araştırmalarda sorun olan Reich ve arkadaşlarının da belirttiği gibi konakçı ve patojen organizmaların benzer yol ile metabolize olmaları ve etkilenen organizmanın biyokimyasına ait bilgilerin yeteri kadar aydınlatılamamış olmasıdır (2).

Organizmaya giren ve hastalık etkeni olan mikroorganizmalar çok çeşitli olup, bunlara karşı tedavide kullanılan kimyasal bileşikler de değişik yapıdadır. Bunlardan sentetik ya da semisentetik olarak hazırlanan ve heterosiklik çekirdek taşıyan yapıların mikrobiyolojik etki açısından önemli olduğu saptanmıştır (3).

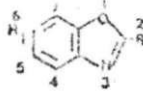
Kemoterapötiklerin etki mekanizmalarından birisi de nükleik asit sentezinin inhibisyonudur (4). Heterosiklik bir yapı olan benzoksazol halkası, nükleik asitlerin yapısında yer alan purin bazlarından adenin ve guaninin biyoizosteri olduğu için, kemoterapötik etkisini bu yol ile gösterebileceği düşünülmüş ve son yıllarda bu bileşikler üzerinde çalışmalar arttırılmıştır.

1985 yılından bu yana grubumuz benzoksazol ve analoglarının mikrobiyolojik etkileri üzerinde çalışmaktadır. Bu derlemede, bakterilere karşı tedavide ileriye dönük, ümit ışığı olabilecek benzoksazol türevleri ve analogları ile ilgili kendi çalışmalarımız ile birlikte dünya literatürlerinde de yer alan araştırmaları toplu halde inceleyerek sonuçları değerlendirmeyi amaçladık.

Mikrobiyolojik etkili benzoksazol türevleri ve analogları

Benzoksazol halka sistemi üzerinde ilk antibakteriyel etki çalışmaları 1950 yılında Schraufstatter tarafından 2-merkaptobenzoksazolün etkisinin incelenmesi ile başlamıştır (5). Daha sonraki çalışmalarda benzoksazol halkasına 2. konumdan kükürt köprüsü ile gruplar bağlanmış ve bu bileşiklerin de mikrobiyolojik etki gösterdikleri saptanmıştır (6-8) (Tablo 1).

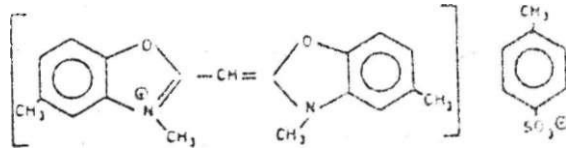
Tablo 1: Antibakteriyel etkili bazı benzoksazol türevleri



Bil. No.	R	R1
1	SCH_2 - - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H
2	SCH_2 - - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H
3	SCH_2 - - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H
4	- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H
5	SCH_3	H
6	$\text{SCH}_2\text{CONH}_2$	H
7	$\text{S} - \text{CH}(\text{Na}) - \text{CONH}_2$	H
8	SH	H
9		H

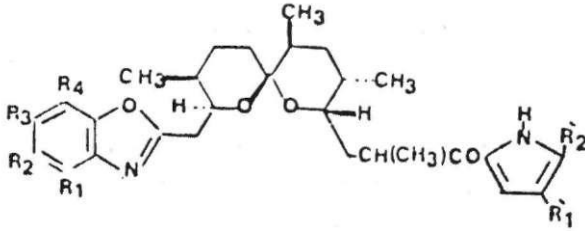
2. Konumda etil (9), p-dialkilaminoalkoksifenil (10) gibi değişik süstitüentler taşıyan benzoksazol türevlerinde de antibakteriyel etki görülmüştür.

Yine yapılan bir araştırmada, Philips ve Kell'de Tinopal AN olarak verilen (1,1-bis (3,5-dimetilbenzoksazol-2-il)metin)p-toluen-sülfonatın özellikle *Paracoccus denitrificans*'a karşı güçlü bir bakterisit olduğunu bildirmişlerdir (11).



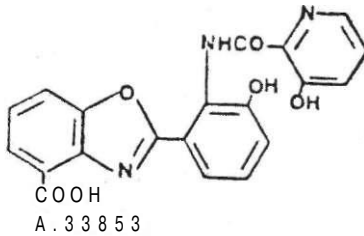
Şekil 1 Tinopal AN

Sentetik türevlerin yanısıra bazı bakteri suşlarından hareketle semisentetik olarak hazırlanan ve yapısında benzoksazol halka sistemi taşıyan bileşiklerin de potent antibakteriyel etkiye sahip oldukları bulunmuştur. Bunlardan *Streptomyces chartreusis* NRRL suşundan semisentetik olarak hazırlanan A-23187 kodu ile gösterilen Kalsimisin, (Şekil 2) yapısında heterosiklik halka sistemi olarak benzoksazol taşımakta olup potent antibakteriyel etkiye sahip olduğu, seçilen 200'ün üzerindeki mikroorganizmadan hiçbirisinin Kalsimisine direnç göstermediği bildirilmiştir (12-14).

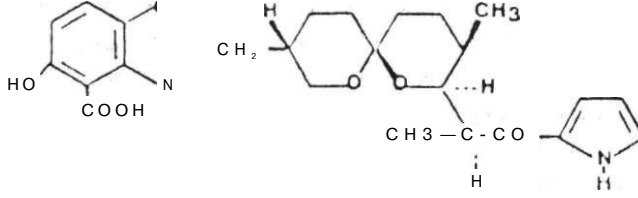


Şekil 2 : Kalsimisin

Yine *Streptomyces* türlerinden NRRL 12068 suşundan semisentetik olarak hazırlanan A-33853 kodlu (Şekil 3) bileşik (15) ve *Streptomyces routienii* ATCC 39446 suşundan hareketle hazırlanıp CP-405 kodu ile gösterilen bileşik de (Şekil 4) (16) potent antibakteriyel etkiye sahip benzoksazol halka sistemi taşıyan, semisentetik türevlerdir.



Şekil 3 : A - 33653



Şekil 4:CP-61 ,405

Şener E. Yalçın İ. ve ark. 2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevlerinin mikrobiyolojik etkilerini incelemiştir (17). Araştırmacılar etkinin bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerinden ileri geldiğini düşünerek, 2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevlerinin, *S. faecalis*, *Staph. aureus* gibi Gram-pozitif bakteriler ile (18) *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* gibi Gram-negatif bakteriler (19) ve *C. albicans'a* (20) karşı bulunan antimikrobiyal etkileri için kantitatif yapı etki ilişkilerini (QSAR), bazı hidrofobik (π , π^2), elektronik (σ , F, R) ve sterik (MR, MW, Pr) parametreler kullanarak incelemişler ve Hansch Analizlerinden faydalanarak korelasyon denklemlerini belirlemiştir. Bu çalışmalar sonucunda 2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevlerinde test edilen mikroorganizmalara karşı etki için hidrofobik, elektronik ve sterik parametrelerin tek tek kullanılmaları yerine, kombinasyonlarının oldukça dikkate değer sonuçlar verdiği saptanmıştır. Ayrıca, 2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevleri içerisinde, 2. konumda nonsübstitüe fenil halkasının yer aldığı türevin, para konumunda klor ve brom taşıyan türevlere göre gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı daha etkili olduğu da bulunmuştur (17).

Araştırmacılar 5. konumda amino grubu taşıyan 2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevlerinin antibakteriyel etkilerini incelemişler ve para konumunda hidrojen, etil, nitro, brom, flor, dimetilamino grubu taşıyan türevlerin *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa'ya* karşı yüksek aktivite gösterdiklerini saptamışlardır (21).

5. Konumda klor taşıyan 2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevlerinin gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel

etkileri de incelenilmiş (22) ve para konumunda klor veya t-butil grubu taşıyan 5-kloro-2-fenil-benzoksazol türevlerinin, 5. konumda substituent taşımayan türevlere göre 2-4 kez etkin oldukları ortaya konulmuştur. Para konumunda metilamino grubu bulunduran 5-kloro-2-fenilbenzoksazolün ise 5. konumdan sübstitue edilmemiş 2-(p-metilamino) fenil benzoksazole kıyasla, denenen mikroorganizmalarda daha az veya aynı etkiyi gösterdiği saptanmıştır.

Aynı araştırmacılar, 5. konumda nitro grubunun yer aldığı 2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevlerinin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkilerini incelemişler ve 5. konumda nitro grubunun bulunmasının aktiviteyi belirgin bir şekilde arttırdığını saptamışlardır (23).

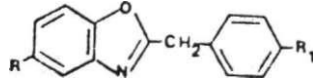
5. Konumda metil grubu taşıyan 2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevlerinin de mikrobiyolojik etkileri aynı mikroorganizmalara karşı incelenilmiş ve bileşiklerin Gram-negatif bakterilere karşı Gram-pozitiflere oranla daha potent oldukları saptanmıştır (24) (Tablo 2).

Bir başka çalışmada, aynı araştırmacı grubu 5-sübstitüe-2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevlerinin *C. albicans'a*, karşı antifungal etkilerini çalışmış, kuantum kimyasal parametrelerini de içeren bazı fizikokimyasal parametrelerden yararlanarak bir QSAR çalışması gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada, bileşiklerin *C. albicans'a* karşı antifungal etkilerinin, MW (Moleküler ağırlık), R (Rezonans etkisi) gibi parametrelerle oldukça yakından ilişkili olduğu saptanmıştır (25).

5. Konumda, hidrojen, klor, nitro, metil (26-29) taşıyan 2-(p-sübstitüebenzil) benzoksazol türevi birer seri bileşik de yine aynı araştırmacı grubu tarafından sentezlenerek, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkileri incelenmiştir. Bileşiklerin *C. albicans'a* karşı olan antifungal etkisi de, Free-Wilson Analizleri ile değerlendirilmiş (30) ve sonuç olarak 5-sübstitüe-2-benzilbenzoksazol türevlerinde aktivite için 5. konumun, benzil grubundaki para konumundan daha önemli olduğu saptanmıştır. Ayrıca 5. konumda nitro, para konumunda brom taşıyan türevin diğerlerinden daha etkili olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 2:5-süstitüe-2-(p-süstitüefenil) benzoksazol türevlerinin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerle *C.albicans'a* karşı bulunan mikrobiyolojik aktiviteleri (μg / ml olarak MİK değerleri).

C . m .	R	R ₂	S aureus	S faecalis	E coli	K pneumoniae	P aeruginosa	C albicans
1a	H	H	12.5	2.5	25	12.5	12.5	25
1b	H	O C H ₃	12.5	100	50	100	12.5	100
1c	H	C (C H ₃) ₃	200	200	200	12.5	200	75
1d	H	Cl	100	100	200	12.5	200	25
1e	H	Br	200	200	200	100	200	200
1f	H	NH ₂	12.5	100	25	12.5	12.5	25
1g	H	N H C H ₃	50	50	50	12.5	25	25
2a	Cl	CH ₃	50	50	50	25	25	50
2b	Cl	C ₂ H ₅	25	25	25	25	25	25
2c	Cl	C (C H ₃) ₂	100	50	50	25	25	50
2d	Cl	N H C O C H ₃	25	25	50	25	25	25
2e	Cl	N H C H ₃	50	100	50	25	25	25
2f	Cl	Cl	25	50	25	25	25	25
2g	Cl	NO ₂	25	25	12.5	25	25	25
3a	NO ₂	H	12.5	100	12.5	12.5	12.5	12.5
3b	NO ₂	C H ₃	12.5	100	12.5	12.5	12.5	12.5
3c	NO ₂	C (C H ₃) ₃	100	100	100	100	12.5	12.5
3d	NO ₂	NH ₂	6.25	25	12.5	12.5	12.5	12.5
3e	NO ₂	Br	12.5	12.5	25	12.5	25	12.5
3f	NO ₂	Br	6.25	12.5	12.5	6.25	12.5	12.5
4a	NH ₂	H	25	25	25	6.25	12.5	12.5
4b	NH ₂	C ₂ H ₅	25	25	25	6.25	12.5	25
4c	N H ₃	Br	25	25	25	6.25	12.5	25
4d	NH ₂	F	25	25	25	6.25	12.5	25
4c	NH ₂	N (C H ₃) ₃	25	25	25	6.25	12.5	25
4f	N H ₃	N O ₂	25	25	25	12.5	12.5	12.5
7a	CH ₃	C H ₃	25	25	6.25	6.25	12.5	25
7b	C H ₃	C ₂ H ₅	25	25	12.5	6.25	12.5	25
7c	C H ₃	O C H ₃	25	25	12.65	6.25	12.5	25
7d	CH ₃	F	25	25	12.5	12.5	12.5	25
7e	CH ₃	N H C H ₃	25	25	12.5	6.25	12.5	25
7f	C H ₃	N (C H ₃) ₂	25	25	12.5	12.5	12.5	25
7g	C H ₃	N H C O C H ₃	25	25	12.5	12.5	12.5	25
8	Ampicillin		0.39	0.39	1.56	12.5	> 400	—
9	Amoxicillin		0.39	0.39	1.56	12.5	> 400	—
10	Erythromycin		25	1.56	50	50	25	—
11	Chloramphenicol		12.5	6.25	25	12.5	25	—
12	Haloprogin	—	—	—	—	—	—	3.12
13	Clotrimazole	—	—	—	—	—	—	6.25



Bil. No.	R	R1	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.	C.a.
1	H	H	450	50	50	50	25	50	25
2	H	OMe	50	50	50	50	25	50	25
3	H	Br	50	50	50	50	50	25	25
4	H	Cl	50	50	50	50	25	50	25
5	H	NO ₂	50	50	50	50	25	50	25
6	Cl	H	50	50	25	50	25	25	25
7	c1	OMe	50	50	25	50	25	25	25
8	Cl	Br	50	50	25	50	25	25	25
9	Cl	NO ₂	50	50	25	50	25	25	25
10	Cl	Cl	50	50	25	50	25	25	25
11	NO ₂	H	50	50	25	50	12.5	25	12.5
12	NO ₂	OMe	50	50	25	50	12.5	25	12.5
13	NO ₂	Br	50	50	25	50	12.5	25	12.5
14	NO ₂	Cl	50	50	25	50	12.5	25	12.5
15	NO ₂	NO ₂	50	50	25	50	12.5	25	12.5
16	Me	NO ₂	25	50	6.25	50	12.5	25	25
17	Me	NH ₂	25	50	6.25	50	12.5	25	12.5
18	Mo	Br	12.5	50	12.5	50	12.5	25	12.5
19	Me	Cl	6.25	50	12.5	25	12.5	25	6.25
20	Me	H	12.5	50	12.5	50	12.5	25	12.5

Tablo 3:5-sübstitüe--2-(p-sübstitüebenzil) benzoksazol türevlerinin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerle *C. albicans'a*. karşı bulunan mikrobiyolojik aktiviteleri ($\mu\text{g/ml}$ olarak MİK değerleri).

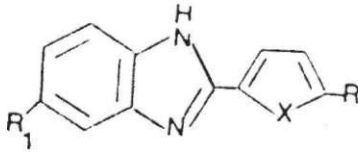
Aynı araştırmacı grubu, 2-(p-sübstitüefenil) oksazolo-(4,5-b) piridin türevleri üzerinde de çalışmışlardır (31). Bileşiklerin bazı Gram-pozitif bakteriler ve *C. albicans'a* karşı etkileri ile yapılan arasındaki

ilişkiyi hidrofobik (π , π^2), elektronik (σ , F, R) ve sterik (MR, MW, Pr) parametrelerden yararlanarak incelemişler ve bu parametrelerin yalnız kullanılmaları yerine, kombinasyonlarının kullanılmasının etkiyi daha iyi açıkladığını ortaya koymuşlardır (32, 33). Yine aynı türevlerin Gram-negatif bakterilere karşı bir başka QSAR çalışmasında da etkileri ele alınarak, sterik parametrelerin, hidrofobik ve elektronik parametrelere nazaran daha önemli oldukları saptanmıştır (34).

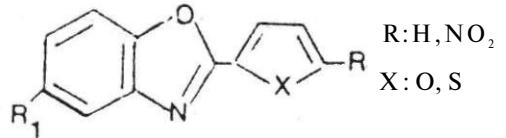
Araştırmacılar, 2-fenilbenzoksazol, 2-benzilbenzoksazol ve 2-feniloksazolo (4,5-b) piridin türevlerinin *C. albicans'a.* karşı etkilerini toplu olarak ele alarak da bir QSAR çalışması gerçekleştirmişlerdir (35). Buna göre heterosiklik halkanın 2. konumunda, fenil yerine benzil grubunun gelmesi ile etkinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca 5. konumun da para konumundan daha önemli olduğu ve bu konumda nitro gibi elektron çekici grupların bulunmasının etkiyi olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir.

Yine bir başka çalışmada bir grup süstitue benzoksazol, oksazolo (4,5-b) piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevi bileşiğin mikrobiyolojik etkileri incelenilmiştir Bileşiklerin bir kısmının, standart olarak kullanılan ilaçlara yakın ya da daha fazla aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (36) (Tablo 4).

Pedini ve ark. da 5. konumdan süstitue, 2. konumda furil veya tiyenil taşıyan çeşitli benzimidazol ve benzoksazol türevlerini sentezleyip, antibakteriyel ve antimikotik etkilerini MİK değerleri şeklinde saptamışlardır (37-40) (Şekil 5a, 5b).



Şekil 5a:



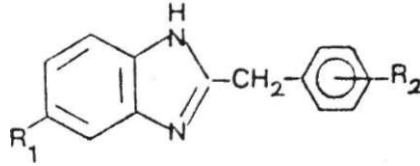
Şekil 5b:

R: H, NO₂
X: O, S

Bileşiklerin aktiviteleri aynı grup içerisinde kıyaslandığında şu 2 önemli sonuç saptanmıştır, 2- furil türevleri, tiyenil türevlerinden daha yüksek aktiviteye sahiptir ve 2- furil ve tiyenil halkasına, 5. konumdan bağlanan nitro grubu aktiviteyi arttırmaktadır.

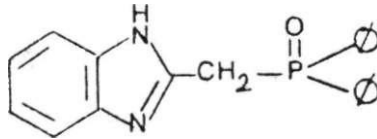
Böylelikle, yaklaşık 103 kadar benzimidazol ve benzoksazol türevi bileşiğin, antimikrobiyal aktivitesi bir QSAR çalışması haline getirilmiştir (41). Bu çalışma sonucunda, yine 2-furil türevlerinin, 2-tiyenil türevlerinden daha etkili olduğu ve bu halkaların 5. konumda halkadan elektron çeken nitro grubu taşıması halinde, etkinin arttığı belirtilmiştir. Ayrıca ana halkada 5. konuma flor gelmesinin de etkiyi arttırdığı saptanmıştır (41).

Özden ve ark., 4,5-disüstitüe-2-benzilbenzimidazol türevi bir sen bileşik sentezleyip, bunların *S. aureus*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. Coli* ve *K. pneumoniae*'ye karşı antibakteriyel ve *C. albicans*'a, karşı antifungal etkilerini saptamışlardır. Tüm bileşiklerin özellikle Gram-negatif bakterilerden *K. pneumoniae*'ye karşı olan antibakteriyel etkilerinin, denenen diğer bakterilere ve *C. albicans*'a karşı gösterdikleri etkilere oranla daha yüksek olduğuna dikkat çekmişlerdir (42).



Şekil 6:

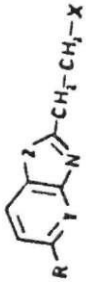
Yapılan bir başka araştırmada, amidinium sülfirik türevi ve fosforlanmış benzimidazol türevi bir grup bileşiğin, mikrobiyolojik etkisi incelenmiş ve bunların antitripanosomal ve antitümöral aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır. Ayrıca fosforlanmış benzimidazol türevlerinin özellikle *T. equiperdum*'a karşı etkin aktivite gösterdiği de belirtilmiştir (43) (Şekil 7).



Şekil 7:

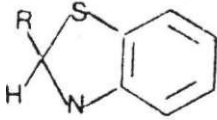
Tablo 4: Bazı süstitübenzoksazol, oksazolo (4,5-b) piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevlerinin Gram-pozitif, Gram-negatif bakterilerle *C. albicans'a* karşı bulunan mikrobiyolojik aktivite-leri ($\mu\text{g} / \text{ml}$ olarak MİK değerleri).

Bil. No.	R	Z	Y	X	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.	S.t.	Ca.
2	Cl	O	CH	Phenyl	100	100	50	100	50	50	100	25
3	NO ₂	O	CH	"	100	100	50	100	25	50	100	25
4	H	O	CH	Cyclohexyl	100	100	50	100	50	50	100	25
5	Cl	O	CH	"	100	100	50	100	25	50	100	23
6	NO ₂	O	CH	"	100	100	50	100	25	50	50	25
7	NH ₂	O	CH	"	100	100	50	100	50	100	100	25
8	H	O	N	Phenyl	100	100	50	100	50	100	100	25
9	H	O	N	Cyclohexyl	100	100	50	100	50	50	100	25
10	H	S	CH	Phenyl	100	100	50	100	50	50	100	25
11	H	S	CH	Cyclohexyl	100	100	50	100	50	50	100	25
12	H	NH	CH	Phenyl	too	100	50	100	50	50	100	25
	H	NH	CH	Cyclohexyl	100	100	50	100	50	50	100	<u>25</u>

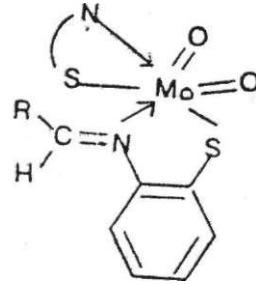


Daidone ve ark. da 2-(2-hidroksibenzamido) benzimidazol ve 2-(2-hidroksibenzamido) benzotiyazol yapısındaki bir grup bileşiğin antimikrobiyal özellikler taşıdığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar, bu çalışmada 2-hidroksibenzamid molekülünde N üzerindeki H'lerden birisinin yukarıdaki gibi heterosiklik bir çekirdek ile süstitüsüyonu sonucunda etkili antimikrobiyal ajanların ortaya çıkabileceğini saptamışlardır (3).

Son yıllarda Stiefel ve Holm tarafından yapılan çalışmalarda (44, 45), sülfür donör ligandı rolündeki benzotiyazolin yapısındaki bileşikler ile bunların dioksomolibden VI ile verdikleri kompleks bileşiklerin antifungal, antibakteriyel ve antifertility aktiviteleri incelenmiştir. Antibakteriyel etki için bileşikler, *E. coli*, *S. citrus*, *S. aureus*, *E. aerogenus*, *P. pyocyanus*, *Citrobakter* üzerinde test edilmiş ve tüm ligandlar ile bunların dioksomolibden komplekslerinin dikkati çekecek derecede aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır.



Şekil 8a: Benzotiyazolin.



Şekil 8b: Dioksomolibden VI kompleksi

SONUÇ VE TARTIŞMA

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

Bu derlemede, antibakteriyel etki açısından önem taşıyan benzoksazol bileşikleri ile analogları birbirleri ile mukayese edilerek in-

celenmiştir. Kemoterapötiklerin bilinen etki mekanizmalarından birisi de, nükleik asit sentezinin inhibisyonudur (4). Benzoksazol halkası, nükleik asitlerin yapısında yer alan purin bazlarından adenin ve guaninin izosteri olduğu için, kemoterapötik etki açısından önem taşımaktadır. Seçilen mikroorganizmaların, bu bileşiklere karşı rezistans göstermemesi ve bazı bileşiklerin kullanılan standart ilaçlarla karşılaştırıldığında aynı veya bazen daha yüksek etkiyi göstermesi, bu sentetik türevlerin önemini arttırmaktadır.

Tablo 2'de görüldüğü gibi, 5. konumda nitro taşıyan, ya da nonsüstitüe şeklindeki 2-fenilbenzoksazol türevlerinin bir kısmı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı Kloramfenikol ile, 5. konumda klor, amino veya metil grubu taşıyan türevlerin bir kısmı da Eritromisin ile aynı etkiyi göstermektedirler. Ayrıca 5-nitro-2-(p-amiofenil) benzoksazol ve 5-nitro-2-(p-bromofenil) benzoksazol Kloramfenikolden daha etkilidirler. Yine 5. konumu nonsüstitüe ya da nitro taşıyan türevlerin çoğunun Eritromisinden daha etkili oldukları görülmektedir.

Araştırmalar, kemoterapötik etki gösteren benzoksazol halka sisteminin genellikle 2. ve 5. konumdan süstitüe edildiğini göstermektedir. 2. Konumda alkil, aril gibi gruplar yer alırken 5. konum nonsüstitüe ya da değişik fizikokimyasal özelliklere sahip, halkanın elektron yoğunluğunu artırıcı veya azaltıcı gruplar ile süstitüe edilmiştir (11, 35, 46, 47). Benzoksazol türevlerinde 2. konumdaki süstitüent sabit iken 5. konumda hiç süstitüent bulunmaması halinde de mikrobiyolojik etkinin, görülmesi, 2. konumun etki şekli üzerindeki önemini ortaya koymaktadır. Yine 2. konumdaki süstitüent sabit iken 5. konumda değişik grupların yer alması ile etki şiddeti değişmektedir (17, 21-24, 26-29). Benzoksazol ve analogları üzerinde Şener ve ark. ile De Meo ve ark. nın ayrı ayrı yapmış oldukları OSAR çalışmalarında da bu durum görülmektedir (35, 41). Şener ve ark. antifungal etki için 2. konumda fenil yerine benzil grubunun bulunmasının etki için tercih edildiğini ve bu yapılarla 5. konumda nitro grubunun yer alması ile, etki şiddetinde artış olduğunu ortaya koymuşlardır. De Meo ve ark. ise 2-furil ve 2-tiyenilbenzoksazol türevlerinden, 2. konumda furil taşıyanların, tiyenil bulunduranlara oranla daha yüksek mikrobiyolojik etkiye sahip olduklarını ve bu yapılarla 5. konumda nitro veya flor bulunması ile etki şiddetinin arttığını saptamışlardır. Bu çalışmalar sonucunda, benzoksazol ve analogları olan

halka sistemlerinde 2. konumun etki şeklini yönlendirdiği, 5. konumun da etki şiddeti üzerinde önemli olduğu görülmektedir.

2. ve 5. konumdan sübstitüe olmuş benzoksazol analoglarından benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolo (4,5-b) piridin türevlerinde de mikrobiyolojik etki görülmektedir (2, 35, 37-43). Ayrıca benzoksazol halka sistemi sentetik türevlerin yanı sıra, semisentetik türevlerin yapısında da yer aldığı önem kazanmaktadır. Bu halka sistemini taşıyan Kalsimisin yüksek antibiyotik etkiye sahiptir (12-14).

Sonuç olarak, uygun konumda gerekli substitüenti taşıyan ve potent antimikrobiyal aktivite gösteren benzoksazol türevleri ileride klinik kullanım için, aday bileşikler olabileceği ümidiyle dikkati çekmektedirler.

KAYNAKLAR

1. Javetz, E., Melnick, J.L., Adelberg, E.A., *In Review of Medical Microbiology Lange*, 1984, California, 122.
2. Reich, F., Marvin, Fabio, F., Paul, Lee, J., Ving, Luck, A., Nydia, Testa, T., Ray: "Pyrido-(3,4-e)-3,4-e)-1,2,4-triazines and related Heterocycles as Potential Antifungal Agents." *J. Med. Chem.*, 1969, 32; 2474-2485.
3. Daidone, G., Benedetta, M., Schillaci, D., "Salisilanilide and its heterocyclic analogues. A comparative study of their antimicrobial activity.", *Pharmazie*, 1990, 45; 441-442.
4. Meyers, F., Jametz, E., Goldfien, A., "Part VII. Chemotherapeutic Agents." *Review of Medical Pharmacology 5 th ed.*, 1976, 470-522.
5. Schraufsttter, E., "Formation of heavy metal complexes and antibacterial action." *Z. Naturforsch*, 5B: 1950, 190-195.
6. Brown, D.J., Dunlap, W.C., Grigg, W.G., Danckwetz, L.: "Purine analogues as amplifiers of Phleomycin III. Some 2-alkylthio derivatives of İmidazole, Benzimidazole, Benzoxazole and Benzothiazole" *Aust. J. Chem.*, 1978, 447-450.
7. Cossey, H.D., Gartside, R.N., Stephens, F.F., "The antimicrobial activity of benzothiazole basic ethers and related compounds. Some structure-activity relationships." *Arzneim. Forsch.*, 1966, 16, 33-40.
8. Winkelmann, E., Raether, W., Sinharay, A., "A chemotherapeutically active nitro compounds.", *Arzneim. Forsch.*, 1978, 28, 351-336.
9. Beckett, A.H., Kerridge, K.A., "4-Hydroxybenzazoles; Preparation and antibacterial activities.", *J. Pharm. Pharmacol.*, 1956, 8, 661-665.
10. Cossey, H.D., Sharpe, C.J., Stephens, F.F., "Some antimicrobial compounds in the heterocyclic series. Part III. Basic ethers of benzothiazole and benzoxazole series." *J. Chem. Soc.*, 1963, 4322-4330.

11. Philips, M.K., Kell, D.P., "A Benzoxazole inhibitor of NADH dehydrogenase in *Paracoccus denitrificans*.", *Microbiology Letters*, 1981, 11, 111-113.
12. Prudhomme, M., Guyot, J., Jeminet, G., "Semisynthesis of A 23187 analogs IV. Cation carrier properties in mitochondria of analogs with modified benzoxazole rings. Antimicrobial activity.", *J. Antibiot.*, 1986, 39, 934-937.
- 13- Newman, M.S., Khanna, V.K., Kanakarajan, K., "Poly ether antibiotics synthesis and absolute configuration of the ionophore A 23187." *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 6789-6791.
- 14- Evans, D.A., Sacks, C.E., Kleschick, W.A., Taber, T.R., "Polyether antibiotics synthesis. Total synthesis and absolute configuration of the ionophore A 73187.", *J. Am. Chem. Soc.* 101, 16789-6791.
15. Hoetin, M.M., Michel, K.H., "Antibiotic A-33853.", U.S. 4, 293, 649, 06 Oct 1981. Ref; CA; 96; 33349f, 1982.
16. Celmer, W.D., Cullen, W.P., Maeda, H., Tond, J., "Polyether antibiotic from *Streptomyces*", U.S. 4, 547, 523, 15 Oct 1985., Ref; CA; 104; 49844h, 1986.
17. Şener, E., Yalçın, İ., Özden, S., Özden, T., "2-(p-süstitüefenil) benzoksazol türevlerinin sentez yapı aydınlatması ve mikrobiyolojik etkileri.", *I-FABAD, Farm. Bil. Der.*, 1986, 11, 190-202.
18. Yalçın, İ., Şener, E., Özden, T., Özden, S., "The quantitative structure-activity relationships of antibacterial active 2-(p-substitudephenyl) Benzoxazole derivatives against gram (+) bacteria using the combinations of some hydrofobic, electronic and steric parameters.", *I-FABAD, Farm. Bil. Der.*, 1987, 12, 48-55.
19. Şener, E., Yalçın, İ., Özden, S., Özden, T., "The quantitative structure activity relationships of antibacterial active 2-(p-subtitedephenyl) benzoxazole derivatives against gram(-) bacteria using the combinations of some hydrophobic, electronic and steric parameters.", *Gazi Ecz. Fak. Der.*, 1986, 3, 133-142.
20. Şener, E., Yalçın, İ., Özden, T., Özden, S., "The quantitative structure-activity relationships of antifungal active 2-(p-substitutedphenyl) Benzoxazole derivatives against *Candida albicans* using the combinations of some hydrofobic, electronic and steric parameters.", *Ank. Ecz. Fak. Der.*, 1986, 16, 24.
21. Şener, E., Yalçın, İ., Özden, T., Özden, S., "Synthesis and antimicrobial activities of 5-amino-2-(p-substitutedphenyl) benzoxazole derivatives.", *Doğa Bil. Der.*, 1987, 11, 391-396.
22. Yalçın, İ., Şener, E., Özden, T., Özden, S., "5-Kloro-2-(p-süstitüefenil) benzoksazol türevlerinin sentez yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkileri.", *II-FABAD, Farm. Bil. Der.*, 1986, 11, 257-269.
23. Özden, T., Özden, S., Şener, E., Yalçın, İ., Akın, A., Yıldız, S., "5-Nitro-2-(p-süstitüefenil) benzoksazol türevlerinin sentez yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkileri.", *IV-FABAD, Farm. Bil. Der.*, 1987, 12, 39-47.
24. Yalçın, İ., Şener, E., Özden, T., Özden, S., Akın, A., "Synthesis and microbiological activity of 5-methyl-2-(p-substitutedphenyl) benzoxazoles.", *Eur. J. Med. Chem.*, 1990, 25, 705-708.

25. Türker, L., Şener, E., Yalçın, İ., Akbulut, U., Kayalidere, I.: "QSAR of some anti-fungal activite benzoxazole using the quantum chemical parameters.", *Sci. Pharm.*, 1990, 58, 107-103.
26. Noyanalpan, N., Şener, E., "5-Nitro-2-(p-süstitüebenzil) benzoksazol türevlerinin sentez yapı aydınlatması ve antihistaminik etkileri.", *FARAB, FAarm. Bil. Der.*, 1936, 11, 111-119.
27. Noyanalpan, N., Şener, E., "2-(p-süstitüebenzil) benzoksazol türevlerinin sentez yapı aydınlatması ve antihistaminik etkileri.", *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 1935, 10, 275/286.
28. Noyanalpan, N., Şener, E., "5-Kloro-2-(p- süstitüebenzil) benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatması ve antihistaminik etkileri." *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 1986, 11, 22-30.
29. Temiz, Ö., "5-Metil-2-(p-süstitüebenzil) benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatması ve mikrobiyolojik etkileri.", *A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*, Ankara, 1991.
30. Şener, E., Yalçın, İ., Akın, A., Noyanalpan, N., "Antifungal activity of 2-benzylbenzoxazole derivatives and QSARs by Free-Wilson analysis.", *Gazi Ecz. Fak. Der.*, 1987, 4, 1-9.
31. Yalçın, İ., Şener, E., Özden, T., "2-(p-süstitüefenil) oksazolo (4,5-b) piridin türevlerinin sentez ve yapı açıklamaları.", *Ank. Ecz. Fak. Der.*, 1985, 15, 69.
32. Yalçın, İ., Şener, E., Özden, S., Akın, A., Yıldız, S., "2-(p-süstitüefenil) oksazolo (4,5-b) piridin türevlerinin *Streptococcus faecalis* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel etkileri ve kantitatif yapı etki ilişkileri.", *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 1987, 12, 213-221.
33. Şener, E., Yalçın, t., Özden, S., Özden, T., Akın, A., Yıldız, S., "The antifungal activity of 2-(p-substitutedphenyl) oxazolo (4,5-b) pyridine derivatives against *Candida albicans* and the quantitative structure-activity relationships.", *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 1987, 12, 281-288.
34. Yalçın, İ., Şener, E., Özden, T., Akın, A., Yıldız, S., "The antibacterial activity of 2-phenyloxazolo (4,5-b) pyridine derivatives against gram (–) bacteria and the quantitative structure-activity relationships.", *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 1988, 13, 441-449.
35. Şener, E., Yalçın, İ., Sungur, E., "OSAR of some antifungal benzoxazoles and oxazolo (4,5-b) pyridines against *C. albicans*.", *QSAR*, 1991, 10, 223-228.
36. Yalçın, İ., Ören, İ., Şener, E., Akın, A., Uçartörk, N., "The synthesis and the structure-activity relationships of some substituted benzoxazoles, oxazolo (4,5-b) pyridines, benzothiazoles and benzimidazoles as antimicrobial agents." *J. Eur. Med. Chem.*, 1992, 27, 568-573.
37. Pedini, M., De Meo, G., Ricci, A., "New heterocyclic derivatives of benzimidazole with germicidal activity. VII-2-(5-nitro-2-furyl or 2-thienyl) benzimidazoles with different substituents in the 5-position.", *Il Farmaco*, 1990, 45(3), 303-312.

38. Pedini, M., Bistocchi, G.A., Demeo, G., Ricci, A., "New heterocyclic derivatives of benzimidazole with germicidal activity.", *Il Farmaco*, 42(7), 541-547, 1987.
39. Bistocchi, A., Demeo, G., Pedini, M., Ricci, A., "Nouveaux derives heterocycliques du benzimidazole a activite germicide.", *Il Farmaco*, 39(8), 660-673, 1984.
40. De Meo, G., Pedini, M., Ricci, A., Bastianini, L., Sposini, T., Jacoquignon, P., "Nuovi derivati eterociclici and attivita germicida. VI-Sintesi ed attivita di nuovi-2-benzosazolil-2-furani, E-Tiofeni, variamente sostituiti in 5 E 5.", *Il Farmaco*, 1989, 44(5), 475-482.
41. De Meo, G., Pedini, M., Ricci, A., "Chemometric approach in a QSAR study, the antibacterial and antinaiotic activities of benzofuczed heteroaromatic derivatives.", *Il Farmaco*, 1990, 45(3), 313-330.
42. Özden, S., Özden, T., Gümüş, F., Akın, A., "Bazı 5,4-disübstitüe-2-benzilbenzimidazol türevlerinin sentez, yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkileri.", *Ank. Ecz. Fak. Der.*, 1987, 17, 1-10.
43. Willson, M., Zine, K., Klaebe, A., Jacques, J., Baltz, T., "Antitrypanosomal compounds. Part II. Novel amidinium sulfinic compounds and phosphorylated heterocycles as antitrypanosomal agents.", *Eur. J. Med. Chem.*, 1989, 24, 623-625.
44. Berg, J.M., Holm, R.H., "A model for the active sites of oxotransfer Molybdoenzymes: Synthesis, structure and properties.", *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 917-925.
45. Kanoongo, N., Singh, R.V., Tandon, J.P., Goyal, R.B., "Coordination behavior and antifungal, antibacterial and antifertility activities of dioxomolybdenum (VI) complexes of biologically active heterocyclic benzothiazolines.", *J. of Inorganic Biochemistry*, 1990, 38, 57-67.
46. Bywater, W.G., Coleman, W.R., Kamm, O., Merritt, H.H., "Synthetic anticonvulsants. The preparation and properties of some ebnozazoles.", *J. Am. Soc.*, 1945, 67, 905-907.
47. Durnell, D.W., Evans, D., "Synthesis and anti inflamatory activity of some 2-aryI-6-benzoxazole acetic acid.", *J. Med. Chem.*, 1977, 20, 797-801.