

5-Kloro-2-(p-Substitüefenil) Benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Açıklamaları ve Mikrobiyolojik Etkileri - II

İsmail YALÇIN(*)
Esin ŞENER(*)
Seçkin ÖZDEN(*)

Tuncel ÖZDEN(*)
Ahmet AKIN(**)
Sulhiye YILDIZ(**)

Özet : Bu çalışmada, 5. konumda klor atomu taşıyan 7 adet, 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevi sentezlenmiş, bu türevlerin bakterisit ve fungusit etkileri araştırılmıştır. Bileşiklerin sentezleri, 2-amino-4-klorofenol ve ilgili p-süstitüebenzoik asitlerin, polifosforik asit varlığında ısıtılması ile gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin saflıkları, İ.T.K. ile kontrol edildikten sonra, erime dereceleri saptanmış ve yapıları UV, IR, NMR ve Elementel Analiz metodları ile açıklanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin, gram (+) bakterilerden *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*'e karşı, gram (-) bakterilerden *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel ve *Candida albicans*'a karşı ise antifungal etkileri, minimum inhibisyonlarının konsantrasyonları (MİK) şeklinde belirlendi. Türevler içinde en etkili olarak VII numaralı bileşik olan, 5-kloro-2-(p-nitrofenil)benzoksazol bulunmuştur. Bu bileşik özellikle *E. coli*'ye karşı, MİK : 12.5 µg/ml olarak en yüksek antibakteriyel etkiyi göstermiştir.

(*) Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Tandoğan, Ankara

(**) Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Tandoğan, Ankara

**THE SYNTHESIS, STRUCTURE ELUCIDATIONS AND
MICROBIOLOGICAL ACTIVITIES OF
5-CHLORO-2-(p-SUBSTITUTEDPHENYL)BENZOXAZOLES — II**

Summary : In this research, totally 7 compounds which were 2-(p-substitutedphenyl)benzoxazole derivatives, having chloro atom at the fifth position were prepared and the bactericide, fungicide activities were studied. These compounds were synthesized by condensing 2-amino-4-chlorophenol with appropriate carboxylic acids in the presence of polyphosphoric acid.

The purity of the compounds were controlled by. T.L.C. and the melting points were determined. Chemical structures of these compounds were elucidated by using UV, IR, NMR and Elemental Analysis methods.

The activities of the compounds against bacteria, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus feacalis* (gram (+)), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (gram (-)) and the fungi *Candida albicans* were tested. The compound VII, 5-chloro-2-(p-nitrophenyl) benzoxazole, showed the best activity, especially against *Escherichia coli* in a cocentration of MIC : 12.5 µg/ml.

Keywords : 5-Chloro-2-(p-substitutedphenyl)benzoxazoles, UV, IR, NMR, Elemental Analysis Methods, Microbiological Activity.

GİRİŞ :

2. Konumda fenil grubu taşıyan benzoksazol türevi bileşiklerde; benzen halkasının para ve benzoksazol halkasının 5. konumundaki grupların kantitatif etkiye katkılarının saptanabilmesi için yapılan bir seri çalışmanın ilkinde, 5. konumda herhangi bir süstitüent içermeyen 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevi bileşiklerin, sentez, yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkileri verilmişti (1).

Araştırmanın bu bölümünde de

benzoksazol halkasının 5. konumunda klor içeren ve 2. konumdaki fenil grubunun para konumunda değişik süstitüentler bulunan yapıların sentez, yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkilerinin ele alınmaları tasarlanmıştır.

1. Çalışmada olduğu gibi mikrobiyolojik etkinin araştırılmasında, çeşitli gram (+), gram (-) bakterilerden ve *Candida albicans*'dan yararlanarak, bileşiklerin, antibakteriyel ve antifungal etkilerinin incelenmesi düşünülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kimyasal Bileşikler :

Çalışmada kullanılan çözücüler (Merck, Aldrich, Riedel) teknik ve analitik özelliktedir. Sentez başlangıç bileşikleri, 2-amino-4-klorofenol (Merck), p-toluik asit, p-etilbenzoik asit, p-ter-butilbenzoik asit, p-klorobenzoik asit, p-asetilaminobenzoik asit, p-metilaminobenzoik asit (Ega), p-nitrobenzoik asit ve polifosforik asit (Merck) arı bileşikleridir.

Aletsel analiz çalışmalarında spektrofotometrik saflıkta KBr (Merck) ve metanol (Aldrich), trifloroasetik asit (Merck), kromatografik çalışmalarda adsorban olarak Kieselgel HF₂₅₄ kullanılmıştır.

Elektronik Cihazlar :

Aletsel analiz çalışmalarında Erime Derecesi Tayin Cihazı (Mettler FP-5 ve FP-51), Infrared Spektrofotometresi (Pye Unicam SP 1025), Ultraviyole Spektrofotometresi (Pye Unicam SP 1700), Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi (Perkin Elmer R 32) ve Elementel Analiz Cihazı (Perkin Elmer Model 240-C) kullanılmıştır.

5-Kloro-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol Halka Sisteminin Oluşturulması:

0.0069 mol 2-amino-4-klorofenol, 0.0138 mol p-süstitüobenzoik ve 13 g polifosforik asit 50 ml bir şifli balon içerisine konuldu. Karışım, manyetik karıştırıcı ve yağ

banyosu üzerinde, geri çeviren soğutucu altında, 130 - 230°C de, 2-4 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda balon muhtevası 250 ml lik bir beher içindeki buz üzerine döküldü ve çözelti alkali reaksiyon verene kadar % 10 luk sodyum hidroksit çözeltisi ilave edildi. Oluşan bileşiklerin alınabilmesi için 3 kez 150 şer ml benzen ile ekstre edildi. Benzenli tabakalar birleştirildi ve distile su ile çalkalandı. Rotovaporda 150 ml civarında kalana kadar yoğunlaştırılan benzenle tabaka tekrar % 10 luk sodyum hidroksit ve su ile yıkandı. Susuz sodyum sülfat üzerinden geçirilerek kurutuldu. Aktif kömür ve alüminyum oksit ile muamele edilen çözelti süzülerek, rotovaporta yoğunlaştırıldı. Buzdolabında kristallenen bileşik süzülerek alındı ve alkolden tekrar kristallendirildi. Toplanan kristaller vakum etüvünde oda sıcaklığında kurutuldu.

Kromatografik çalışmalar için ince tabaka kromatografisi (İ.T.K.) uygulandı. Adsorban olarak kieselgel HF₂₅₄ kullanılarak plaklar Camag İnce Tabaka Yayıncısı ile 0.300 mm olarak hazırlandı. Plaklar 105°C lik etüvde 1 saat tutularak aktive edildi. R_f değerlerinin hesaplanmasında solvan olarak kloroform kullanıldı ve lekelerin belirlenmesinde UV ışığı ve Dragendorff belirtecinden yararlanıldı.

Spektral Analizler :

Bileşiklerin UV spektrumları, 10⁻³ M konsantrasyonda hazırla-

narak, metanol içinde alındı. IR spektrumları, potasyum bromür pelletleri halinde, NMR spektrumları ise trifloroasetik asit içinde çözülerek ve internal standart olarak tetrametilsilan kullanılarak alındı.

Mikrobiyolojik Etki Tayini :

Sentezi yapılan bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinin saptanmasında, Tüpte Dilüsyon Yöntemi'yle, Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü ve Doç. Dr. Ahmet AKIN'ın kişisel koleksiyonundan temin edilen şu mikroorganizmalardan yararlanıldı:

- 1) Staphylococcus aureus ATCC 6538
- 2) Streptococcus faecalis ATCC 10541
- 3) Escherichia coli ATCC 10536
- 4) Klebsiella pneumoniae NTCC 52211
- 5) Pseudomonas aeruginosa RSKK 355
- 6) Candida albicans RSKK 628

Yukarıda belirtilen ilk 5 bakteri için «Mueller Hinton Broth» (Meat infusion: 6 g, Casein hydrolysate: 17.5 g, Starch: 1.5 g, Distilled water: 1000 ml) besiyeri, distile su içinde ısıtılarak eritildikten sonra pH: 7.4'e ayarlandı. Candida albicans için aynı şekilde «Sabouraud Dextrose Broth» (Neopeptone: 10 g, Dextrose: 40, g, Distilled water: 100 ml) besiyeri hazırlanıp, pH: 6.0 ya ayarlandı. Steril tüplere 5 er ml taksim edilen besiyerleri 121°C

de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

Antibakteriyel aktiviteleri incelenecek olan bileşiklerin etil alkoldeki steril çözeltilerinden, her bakteri için hazırlanmış serinin ilk tüpüne 400 µg/ml olacak şekilde ilave edilip, tüpten tüpe aktarımlarla 10 dilüsyon (400, 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.2, 3.1, 1.5, 0.7 µg/ml) hazırlandı. Son iki tüp besiyeri ve kontrol tüpleri olarak ayrıldı. Yukarıda belirtilmiş olan bakteriler «Nutrient Broth» (Beef extract : 3 g, Peptone: 10 g, Sodium chloride: 5 g, Distilled water: 1000 ml) besiyerine ekilerek 37°C de, Candida albicans ise «Sabouraud Dextrose Broth» besiyerine ekilerek 25°C de 24 saat süreyle inkübe edildi. Sürenin sonunda 1/100 oranında sulandırıldı.

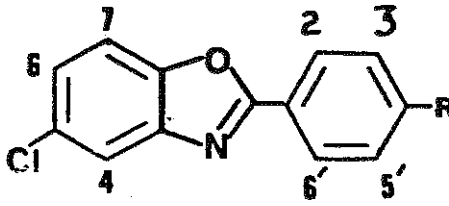
Bu şekilde hazırlanmış olan mikroorganizma süspansiyonlarından besiyeri kontrol tüpleri hariç bütün tüplere 0.2 ml ilave edildi. İyice karıştırılıp bakteriler için 37°C de 24 saat, Candida albicans için 25°C de 5 gün inkübasyona bırakıldı. Sürelerin sonunda besiyeri ve bakteri kontrol tüpleri incelendi. Besiyeri kontrol tüplerinde üremenin bulunmaması, bakteri kontrol tüplerinde ise üremenin mevcut olması halinde, numunelerin Minimal İnhibisyon Konsantrasyonları (MİK) belirlendi.

Her bir numune için üremenin görülmediği en düşük konsantrasyondan bakteriler için «Nutrient

Agar» (Beef extract: 3 g, Peptone : 5 g, Sodium chloride : 5 g, Agar: 15 g, Distilled water : 1000 ml), Candida albicans için «Sabouroud Dextrose Agar» (Peptone : 10 g, Dextrose : 40 g, Agar : 15 g, Distil-

led water : 1000 ml) besiyerlerine ekilerek, uygun ısı derecelerinde inkübe edildi. Sonuçta, MİK değeri olarak bulunan konsantrasyonların, aynı zamanda bakterisid etkili olduklarında görüldü.

Tablo 1 : 5-Kloro-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol Türklarının Sentezleri ile İlgili Bilgiler.



Bil. No	R	Benzoik Asit Türlevi	Isı (°C)	Süre (Saat)	Verim (%)
I	CH ₃	p-Toluik asit	180	2.5	82.14
II*	C ₂ H ₅	p-Etilbenzoik asit	130	3	75.97
III	C(CH ₃) ₃	p-ter-Butilbenzoik asit	165	3	69.54
IV*	NHCOCH ₃	p-Asetilaminobenzoik asit	165	1.5	12.09
V*	NHCH ₃	p-Metilaminobenzoik asit	145	2	68.56
VI	Cl	p-Klorobenzoik asit	235	2	41.73
VII	NO ₂	p-Nitrobenzoik asit	180	4	20.04

* İlk kez sentezlenmiştir.

Mikrobiyolojik etkinin araştırıldığı bileşiklerde, aktivitenin çözücü olarak kullanılan etil alkolden ileri gelmediğinin ispatı için, etil alkolün 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, 1/512 lik dilüsyonları hazırlanmıştır. Bu dilüsyondaki etil alkol çözeltilerinin hiçbirinin antibakteriyel aktivite göstermediği deneysel olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

5-Kloro-2-(p-sübstitüefenil)benzoksazol türevlerinin sentezleri ile ilgili bilgiler Tablo 1'de, erime dereceleri Tablo 2'de verilmiştir. Bi-

leşiklerin yapıları UV, NMR, IR ve Elementel Analiz yöntemleri ile kanıtlanmıştır. UV, NMR ve Elementel Analiz bulguları Tablo 3, IR bulguları ise Tablo 4'de açıklanmıştır. Tablo 4'de görüldüğü gibi, IR spektrumlarında görülen bantlar, benzoksazol halkası için bütün bileşikler de benzerdir. Yalnız, para konumundaki grupların yapısına göre bu grupların oluşturduğu bantlarla, absorpsiyon sahaları farklılık göstermektedir.

Bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkilerinin MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$) Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 2 : 5-Kloro-2-(p-sübstitüefenil)benzoksazol Türeklerinin Erime Dereceleri.

Bil. No	Bulunan E. D. (°C)	Lit. E. D. (°C)	Lit. No
I	139.2	138 — 139	6
II	99.1	—	
III	152.4	155.4 — 157	7
IV	249.1	—	
V	174.8	—	
VI	189.7	186 — 193	8—10
VII	232.6	235 — 243.5	8—10

Tablo 3 : 5-Kloro-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol Türevlerinin UV, NMR ve Elementel Analiz Bulguları.

Bil. No.	UV		NMR (δ ppm)	Elementel Analiz		
	λ max	log ϵ (nm)		Hesaplanan	Bulunan	
I	217	3.1826	2.52 (Metil Protonları, 3H, s) 7.37-7.86 (4,6,7,2',6' konumlardaki protonlar, 5H, m), 8.13 (3',5' konumlardaki protonlar, 2H, dd)	C%	69.00	69.48
	272*	3.2092		H%	4.15	4.32
	306	3.2780		N%	5.74	5.55
II	207	3.1720	1.38 (Etil grubunun metil protonları, 3H, t), 2.89 (Etil grubunun metilen protonları, 2H, k), 7.37-7.88 (4,6,7,2',6' konumlardaki protonlar, 5H, m), 8.14 (3', 5' konumlardaki protonlar, 2H, dd)	C%	69.90	69.71
	272*	3.2108		H%	4.69	4.78
	307	3.2785		N%	5.43	5.60
III	216	3.1789	1.40 (ter-Butil grubunun metil protonları, 9H, s), 7.52-7.87 (4,6,7,2',6' konumlardaki protonlar, 5H, m), 8.19 (3' ve 5' konumlardaki protonlar, 2H, dd)	C%	71.45	71.68
	272*	3.2234		H%	5.64	5.60
	306	3.2803		N%	4.90	5.02

IV	218	3.1804	2.44 (Asetilamino grubunun metil protonları, 3H, s), 7.56-7.98 (4,6,7,2',6' konumlardaki protonlar, 5H, m), 8.20 (3',5' konumlardaki protonlar, 2H, dd), 8.92 (Asetilamino grubunun protonu, 1H, s)	C%	62.83	62.70
	314	3.2773		H%	3.86	3.88
				N%	9.77	9.64
V	216	3.1553	3.00 (Metilamino grubunun metil protonları, 3H, s), 7.18-7.88 (4,6,7,2',6' konumlardaki protonlar, 5H, m), 8.26 (3' ve 5' konumlardaki protonlar, 2H, dd)	C%	64.99	65.12
	329	3.2695		H%	4.28	4.11
	360*	3.2569		N%	10.82	10.90
VI	214	3.1604	7.60-8.00 (4,6,7,2',6' konumlardaki protonlar, 5H, m), 8.25 (3',5' konumlardaki protonlar, 2H, dd)	C%	59.12	58.92
	276*	3.1889		H%	2.67	2.54
	309	3.2739		N%	5.30	5.45
VII	213	3.1360	7.65-8.06 (4,6,7 konumlardaki protonlar, 3H, m), 8.56 (2',3', 5',6' konumlardaki protonlar, 4H, s)	C%	54.09	54.17
	327	3.1914		H%	2.44	2.40
				N%	14.55	14.68

*UV de maksimumların omuz yaptıkları değerler.

**Tablo 4 : 5-Kloro-2-(p-sübstitüefenil)benzoksazol Türevlerinin
IR Bulguları.**

Absorbsiyon Sahası (cm^{-1})	Atom Grubu
3120 — 3090	= C—H gerilimi
2990 — 2860	—C—H gerilimleri
1620 — 1500	C=N ve C=C gerilimleri
1260 — 1060	C—O—C gerilimleri
840 — 700	C—H plan dışı eğilimleri (sübstitüe benzen halkaları)
3360	N—H gerilimi (Bil. no IV)
1680	C=O gerilimi (Bil. no IV)
3320	N—H gerilimi (Bil. no V)
1530	Asimetrik nitro gerilimi (Bil. no VII)
1355	Simetrik nitro gerilimi (Bil. no VII)

**Tablo 5 : Sentezlenen Bileşiklerin ve Denenen Standart İlaçların
Mikroorganizmalara Karşı Bulunan Antibakteriyel ve
Antifungal Etkilerinin MİK Değerleri ($\mu\text{g/ml}$).**

Bil. No	Staph. aureus	S. faecalis	E. coli	K. pneumonia	Ps. aeruginosa	C. albicans
I	50	50	50	25	25	50
II	25	25	25	25	25	25
III	100	50	50	25	25	50
IV	25	25	50	25	25	25
V	50	100	50	25	25	25
VI	25	50	25	25	25	25
VII	25	25	12.5	25	25	25
Amoksi- silin	0.3	0.3	1.5	12.5	500	—
Ampisi- lin	0.3	0.3	1.5	12.5	1000	—

SONUÇ VE TARTIŞMA

5-Kloro-2-(p-sübstitüefenil)benzoksazol görevleri, 2-amino-4-kloro-fenolün, ilgili p-sübstitüebenzoik asitlerle, polifosforik asit varlığında ısıtılması ile elde edilmiştir. Bu şekilde toplam 7 adet bileşik sentezlenmiştir. Bu tür yapıların sentezlerinde, polifosforik asit en uygun halka kapama katalizörü olarak kullanılmaktadır (11-13).

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinin belirlenmesinde Disk, Tüpte Dilüsyon, Oluk ve Silindir yöntemleri gibi değişik laboratuvar yöntemlerinden yararlanılmaktadır (14-20). Ancak, denemelerimizde bileşiklerin diffizyonunu etkileyen çeşitli faktörlerin varlığı düşünülerek «Tüpte Dilüsyon» yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca, bu yöntemin diğerlerine oranla, özellikle yeni sentezlenen maddeler için daha güvenilir sonuçlar verdiği de çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (4, 15).

Araştırılan mikroorganizmalara karşı, standart ilaç olarak ise Amoksisilin ve Ampisilin seçilerek,

aynı yöntem ve şartlarda gösterdikleri MİK değerleri bulunmuştur.

Üç tanesi ilk kez sentezlenen bu türevlerin, mikrobiyolojik yönünden etkilerinin araştırıldığı hiçbir çalışmaya rastlanılmadığından, bu bileşiklerin bazı gram (+), gram (-) bakterilere ve *Candida albicans*'a karşı gösterdikleri antibakteriyel ve antifungal etkileri araştırılmış, bulunan değerler Tablo 5 de verilmiştir.

5. konumda klor atomu taşıyan 2-(p-sübstitüefenil)benzoksazollerden, 2. konumdaki fenil halkası, para konumundan klor veya ter-butil grupları ile sübstitüe edilmiş olanları, 5. konumda klor içermeyen analoglarına göre, genellikle 24 katı kadar etki artışı göstermektedir. Aşağıda, bahsedilen bu türevler, mikrobiyolojik etkileri yönünden MİK değerleri verilerek karşılaştırılmaktadır. Buna karşılık, para konumunda metilamino grubu bulunan bileşik de, 5. konumda klor içermeyen analoguna göre etki aynı kalmakta veya azalmaktadır (1).

	2-(p-kloro-fenil)benzoksazol	5-kloro-2-(p-klorofenil)benzoksazol	2-(p-ter-butil-fenil)benzoksazol	5-kloro-2-(p-ter-butilfenil)benzoksazol
<i>S. aureus</i> :	100	25	200	100
<i>S. faecalis</i> :	100	25	200	50
<i>E. coli</i> :	100	50	200	50
<i>K. pneumoniae</i> :	100	25	12.5	25
<i>Ps. aeruginosa</i> :	100	25	200	25
<i>C. albicans</i> :	200	25	25	50

Bu çalışmada, para konumundan da alkil grupları içeren bileşikler incelendiğinde, denenen gram (+) bakterilere ve E. coli, C. albicans'a karşı, alkil gruplarından metil, etil ile yer değiştirildiğinde, etkide bir kat artış görülmektedir. Para konumunda ter-butil grubu yer aldığına ise etki tekrar düşmektedir. Araştırılan bileşikler içinde en etkili olarak, para konumunda nitro grubu taşıyan türev (VII) bulunmuştur. Özellikle E. coli'ye karşı en yüksek antibakteriyel etkiyi bu bileşik göstermektedir (MİK : 12.5 µg/ml).

2. konumdaki benzen halkasının para ve benzoksazol halkasının 5. konumlarında bulunan süstitüentlerin, kantitatif etkiye etkilerinin bulunabilmesi için bu konumlarda değişik grupları bulunduran bileşiklerin sentez ve etkilerinin tayin edilmeleri amacıyla, bu konudaki araştırmalarımız sürdürülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Şener, E., Özden, S., Yalçın, İ., Özden, T., Akın, A., Yıldız, S., «2-(p-Süstitüefenil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Mikrobiyolojik Etkileri», **FABAD Farm. Bil. Der.** 11(3), 190-202, 1986.
2. Cashin, C.H., Dunwell, D.W., Evans, D., Hicks, T.A., Kitchen, E.A., (2-Aryl-5-benzoxazolealkanoic Acid Derivatives with Notable Antiinflamma-

tory Activity», **J. Med. Chem.**, 18(1), 53-5, 1975.

3. Evans, D., Dunwell, D.W., Hicks, T.A., «Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Heteroaryl- α -Methyl-5-Benzoxazoleacetic Acide», **J. Med. Chem.**, 20(6), 797-801, 1977.
4. Evans, D., Smith, C.E., Williamson, W.R.N., «Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Substituted 4-and 7-Benzoxazoleacetic and α -Methylacetic Acids», **J. Med. Chem.**, 20(1), 169-71, 1977.
5. Cossey, H.D., Gartside, R.N., Stephens, F.F., «The Antimicrobial Activity of Benzothiazole Basic Ethers and Related Compounds», **Arzneim. Forsch. /Drug Res.**, 16(1), 33-40, 1966.
6. Bloom, M.S., Hill, J.A., «Fluorescent benzazole compounds containing cyanovinylene groups», U.S. 3.458.506, 29 Jul 1969. **Ref : Chem. Abstr.**, 71, 125998d, 1969.
7. Duennenberger, M., Maeder, E., Siegrist, A.E., Liecti, P., New 2-phenylbenzoxazoles as skin-protective agents toward ultraviolet radiation», Ger. 1.201.953, Sept. 30. 1965. **Ref : Chem. Abstr.**, 64, 5099e, 1966.
8. Nakagawa, K., Onoue, H., Sugita, J., «Oxidation with nickel peroxide. IV. The preparation of benzoxazoles from Schiff bases.», **Chem. Pharm. Bull.**, 12(10), 1135-8, 1964. **Ref. : Chem. Abstr.** 62, 541h, 1965.

9. Somayajulu, V.V., Subba, R.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.: Chem. Abstr. 62, 1639 g, 1965.
10. Nakagawa, K., Ogami, H., «2-Substituted benzoxazole derivatives», Japan, 15.938, April 13, 1964, Ref.: Chem. Abstr. 68, 114585d, 1968.
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.
12. Higginbottom, R., Suschitzky, H., «Synthesis of Heterocyclic Compound. Part III. Cyclisation of o-Nitrophenyl Oxygen Ether», **J. Chem. Soc.**, 2367-70, 1962.
13. Hasebe, N., «Use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-arylsubstituted benzoxazoles», **Yamagata Daigaku Kiyo, Shizen Kagaku**, 8(4), 471-7, 1975. Ref.: Chem. Abstr. 84, 43918 g, 1976.
14. Branch, A., Starkey, D.H., Power, E.E., «Diversifications in the Tube Dilution Test for Antibiotic Sensitivity of Microorganisms», **Appl. Microbiol.**, 13, 469-72, 1965.
15. Özsan, K., «Antimikrobik Ajanların Kullanılışında Laboratuvarın Yeri», Tolunay, F.C., Ayhan, İ.H., Kaymakçalan, Ş., **Klinik Farmakoloji**, Ankara, Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, Vol. II, 69-93, 1977.
16. Koneman, F.W., Allen, J.D., Dowel, Jr. V.R., Sommers, H. M., **Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology**, New York, J.B. Lippincott Comp., 428, 1979.
17. Peterdorff, R.G., Sherris, J.G., «Methods and Significance of Invitro Testing of Bacterial Sensitivity», **Am. J. Med.**, 39, 766-71, 1965.
18. Wichk, W.E., «Influence of Antibiotic Stability on Results of Invitro Testing Process», **J. Bact.**, 87, 1162-64, 1964.
19. Wahington, J.A., Warren, E., Karlson, A.G., «Stability of Barium Sulfate Turbidity Standarts», **Appl. Microbiol.**, 24, 1013, 1972.
20. Çetin, E.T., **Genel ve Pratik Mikrobiyoloji**, İstanbul, Sermet Matbaası, 1973.