

2 - (p - Sübstitüefenil) Benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Mikrobiyolojik Etkileri - I

Esin ŞENER(*)
Seçkin ÖZDEN(*)
İsmail YALÇIN(*)
Tuncel ÖZDEN(*)
Ahmet AKIN(**)
Sulhiye YILDIZ(**)

Özet : Bu araştırmada, 2. konumda fenil halkası içeren benzoksazol türevlerinde fenil halkasının para konumundaki sübstitüentlerin etkiye katkılarının incelenmesi amacıyla ele alınan 7 bileşiğin sentez, yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkileri çalışılmıştır. Bileşiklerin sentezleri, o-aminofenol ile 2. konuma yerleştirilecek gruba göre değişen karboksilik asitlerin, polifosforik asit varlığında ısıtılması ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bileşiklerin saflıkları İ.T.K. ile kontrol edildikten sonra, ergime dereceleri saptanmış ve yapılar UV, IR, NMR ve Elementel Analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin bazı gram (+), gram (-) bakteriler ve Candida albicans'a karşı olan etkileri saptanmıştır.

Denenen gram (+) bakterilere karşı I, II, III, VI, VII nolu türevlerin (M.İ.K. : 12.5 µg/ml), gram (-) bakterilere karşı I, II, VI nolu türevlerin (M.İ.K.: 12.5 µg/ml) antibakteriyel ve Candida albicans'a

(*) A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,
Tandoğan - ANKARA.

(**) A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Tandoğan - ANKARA

karşı ise, I, III, VI, VII nolu türevlerin (M.I.K.: 25 µg/ml) antifungal etkileri dikkate değer bulunmuştur.

THE SYNTHESIS, STRUCTURE ELUCIDATION AND MICROBIOLOGICAL ACTIVITIES OF

2-(p-SUBSTITUTEDPHENYL)BENZOXAZOLES — I

Summary: In this research, totally 7 benzoxazole derivatives having p-substitutedphenyl groups at C-2 were synthesized. The structures of these compounds were elucidated and their microbiological activities were studied. These compounds were synthesized by heating o-aminophenol with the appropriate carboxylic acids in the presence of polyphosphoric acid. The purity of the compounds were controlled by TLC. Their melting points were determined and for the structure elucidation of these compounds UV, IR, NMR and Elemental Analysis methods were performed.

The activity of these compounds against some gram (+), gram (-) bacteria and *Candida albicans* were determined. For the gram (+) bacteria, compounds I, II, III, VI, VII (M.I.C.: 12.5 µg/ml) for the gram (-) bacteria, compounds I, II, VI (M.I.C.: 12.5 µg/ml) and for *Candida albicans*, compounds I, III, VI, VII (M.I.C.: 25 µg/ml) were the most active derivatives.

Key Words: 2-(p-Substitutedphenyl)benzoxazoles, UV, IR, NMR, Elemental Analysis, Microbiological Activity.

GİRİŞ

Benzoksazol türevleri üzerinde özellikle son yıllarda yoğun araştırmalar yapıldığı görülmektedir. Çalışmalar, benzoksazol türevlerinin en fazla 2. konumdan süstitüe edildiklerini ortaya koymaktadır (1-8). Bu konumdaki gruplar genellikle etkiyi yönlendirirken(1-7), diğer konumlardaki gruplar etki şiddetinde rol oynamaktadırlar (2,7,8).

Bugüne kadar 2-fenilbenzoksazol türevlerinin eldesi için çok çe-

şitli sentez yöntemleri denenmiştir. Genel olarak 2-fenilbenzoksazol türevlerinin hazırlanmasında başlangıç maddesi olarak o-aminofenol ve benzoik asit türevleri kullanılmıştır. Benzoik asit türevleri olarak esteri, amidi, tiyoamidi, nitrili, klorürü ve iminoesteri ele alınmıştır. Reaksiyonlar sadece başlangıç maddelerinin ısıtılması ile yürütüldüğü gibi (1,9-11), çeşitli çözücüler içinde (12,13) veya değişik kondensasyon ajanları kullanılarak da (13

-18) gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, 2-fenilbenzoksazoller, Schiff bazlarının kondensasyonu sonucunda elde edilmişlerdir (19,20). Benzoksazol halkasının kolay parçalanabilir özelliği nedeniyle (21), bu tip yapıların elde edilmesinde kullanılan Phillips yöntemi (22) gibi kuvvetli asidik ortamlarda halka kapama işlemi gerçekleştirilememiştir(23). Çeşitli çözücüler içinde yürütülen reaksiyonlarda ise verim az olmaktadır(23). Bu yüzden, reaksiyon sırasında ayrıca bir çözücü gerektirmemesi, asit özelliğinin az olması ve yüksek verim sağlaması nedeniyle, polifosforik asit (PPA) (15-18) çalışmamızda kondensasyon katalizörü olarak seçilmiştir.

2. konumdan fenil grubu ile sübstitüe edilmiş benzoksazol türevleri çok çeşitli biyolojik etkiler göstermektedirler. Bu etkiler arasında antimikrobiyel (3, 4, 24-27), antihelmentik (5, 28, 29), antiinflamatuar (7, 8, 30), antikonvülzan(1), antidepresan (31) etkiler sayılabilir. Ayrıca, bu bileşiklerin güneş ışınlarına karşı koruyucu etkileri bulunduğu (32), β -adrenerjik blokaj ajanı(33) ve psikoaktif oldukları (34) görülmektedir.

DAVIS ve ark., bir molekül, 5 üyeli siklik yapı ile birlikte iki benzen çekirdeği taşımadığı takdirde kemoterapötik etki gösteremez sonucuna varmışlardır(35). İki benzen ve 5 üyeli bir oksazol halkasından oluşan 2-fenilbenzoksazol türevlerinde, DAVIS ve ark. nin so-

nucuna uygun olarak antimikrobiyel etki görülmüştür (3,4, 24-27). Ancak, 2. konumdaki fenil halkasının bazı gruplarla sübstitüe edilmiş şekillerinin çeşitli bakteri ve funguslara karşı etkileri incelenmemiştir. Bu nedenlerle, bu çalışmada 2. konumda p-sübstitüefenil grupları taşıyan çeşitli benzoksazol türevlerinin sentezlenmesi ve bazı gram (+), gram (-) bakteriler ve Candida albicans'a karşı etkilerinin araştırılması tasarlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kimyasal Bileşikler :

Çalışmalarda sentez başlangıç maddeleri olarak kullanılan o-aminofenol ve bütün fenilasetik asit türevleri (Ega, Merck, Aldrich) saf bileşiklerdir. Çözücüler (Aldrich, Merck, Baker) teknik veya analitik niteliktedir. Aletsel analiz çalışmalarında ise spektral saflıkta metanol (Baker), KBr (Merck), trifloroasetik asit (Merck) ve kromotografik çalışmalarda Kieselgel HF₂₅₄ (Merck) kullanıldı.

Elektronik Cihazlar :

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

2-(p-Sübstitüefenil)benzoksazol

Yapısının Oluşturulması :

2-(p-sübstitüefenil)benzoksazol yapısının elde edilmesi için 0.01 mol o-aminofenol ile 0,02 mol sübstitübenzoik asit, 14 g polifosforik asit içinde manyetik karıştırıcı ve yağ banyosunda, geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Uygulanan ısı ve süreler, her bileşik için ayrı ayrı, bulgular kısmında verilmiştir. Bu sürelerin sonunda oluşan ürün buzlu suya döküldü. Alkali reaksiyon verinceye kadar % 10 luk NaOH çözeltisi ilave edildi. Alkali çözelti 3 kez benzen ile ekstre edildi. Benzenli tabakalar birleştirildi ve distile su ile yıkandı. Vakumda yoğunlaştırıldı. Susuz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, tekrar vakumda kuruluğa kadar uçuruldu. Etanol içinde çözülüp, aktif kömür ile rengi giderildikten sonra kristallendirildi. Süzülüp alınan kristaller vakum, etüvünde kurutuldu.

Spektral Analizler :

Bileşiklerin UV spektrumları metanol içinde 10^{-3} M çözeltilerinden hazırlanarak alındı. IR spektrumları potasyum bromür pelletleri halinde, NMR spektrumları ise trifloroasetik asit içinde çözülerek ve internal standart olarak tetrametilsilan kullanılarak alındı.

Mikrobiyolojik Çalışmalar

Sentezi yapılan bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinin saptan-

masında, Tüpte Dilüsyon Yöntemi ile, Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü ve Doç. Dr. Ahmet AKIN'ın kişisel koleksiyonundan temin edilen şu mikroorganizmalardan yararlandı.

- 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

Tüpte Sıvı Dilüsyon Yöntemi (36, 37) :

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: 1000 ml) besiyeri hazırlanıp, pH: 6.0 ya ayarlandı. Besiyerleri steril tüplere 5'er ml taksim edildikten sonra 121°C de 15 dakika otoklavda sterilize edildi.

Antibakteriyel aktiviteleri incelenecek olan bileşiklerin etil alkol-

deki steril çözeltilerinden, her bakteri için hazırlanmış serinin ilk tüpüne 400µg/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 «Sabouroud Dextrose Broth» besiyerine ekilerek 25°C de 24 saat süreyle inkübe edildi. Sürenin sonunda 1/100 oranında sulandırıldı.

Bu şekilde hazırlanmış olan mikroorganizma suspansiyonlarından besiyeri kontrol tüpleri hariç bütün tüplere 0.2 ml ilave edildi. İyiçe 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 «Nutrient Agar» (Beef extract: 3 g, Peptone: 5 g, Sodium chloride: 5 g, Agar: 15 g, Distilled water: 1000 ml) besiyerlerine ekim yapılp, uygun ısı derecelerinde inkübe edildi. Sonuçta, MİK değeri olarak bulunan konsantrasyonların, aynı zamanda

bakterisid etkili oldukları da saptanmıştır.

Mikrobiyolojik etkinin denendiği bileşiklerde, antibakteriyel ve antifungal etkilerin, numune çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan etil alkolden ileri gelip gelmediğinin kanıtlanabilmesi için çözücünün 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.

Araştırılan mikroorganizmalara karşı, standart ilaç olarak ise Amoksisilin ve Ampisilin seçilerek, aynı yöntem ve şartlarda gösterdikleri MİK değerleri bulunmuştur.

BULGULAR

2-(p-Süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin sentezleri ile ilgili bilgiler Tablo 1 de, erime dereceleri Tablo 2 de verilmiştir. Bileşiklerin yapıları UV, NMR, IR ve Elementel Analiz yöntemleri ile kanıtlanmış, UV, NMR ve Elementel Analiz bulguları Tablo 3, IR bulguları ise Tablo 4 de açıklanmıştır. Bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkileri MİK değerleri şeklinde Tablo 5 de gösterilmiştir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, toplam 7 adet 2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevi sentez edilmiştir. Bu bileşik-

ler, para konumunda kimyasal yapıları farklı olan grupları bulundurmaktadırlar. Bu gruplar nedeniyle mikrobiyolojik etkide oluşan değişiklikler incelenmiştir.

Benzoksazol halkasını oluşturabilmek için, kondensasyon katalizörü olarak daha önce bahsedilen avantajları nedeniyle polifosforik asit kullanılarak, reaksiyonlar tek basamakta gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları, UV, IR, NMR ve Elementel Analiz yöntemleri ile kanıtlanmıştır. IR spektrumlarında görülen bantlar, benzoksazol halkası için, Tablo 4'de görüldüğü gibi bütün bileşikler için benzerdir. Yalnız, para konumundaki grupların yapısına göre bunların absorpsiyon sahaları farklılık göstermektedir. Para konumunda halojen bulunan türevlerde C-halojen gerilim bantları bileşiklerin yapılarının karışık olmaları ve bu bantların moleküler vibrasyon bölgelerinde görülmesi nedeniyle kesin olarak saptanamamıştır.

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinin belirlenmesinde Disk, Tüpte Dilüsyon, Oluk ve Silindir yöntemleri gibi değişik laboratuvar yöntemlerinden yararlanılmaktadır (36, 37, 48-52). Ancak denemelerimizde, bileşiklerin diffüzyonunu etkileyen çeşitli faktörlerin varlığı düşünülerek «Tüpte Dilüsyon» yöntemi kul-

lanılmıştır. Ayrıca bu yöntemin diğerlerine oranla, özellikle yeni sentezlenen maddeler için daha güvenilir sonuçlar verdiği de çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir(37).

Bulgular kısmında, Tablo 5 de görüldüğü gibi para konumunda hidrojen taşıyan türevin (Bil. No: I), denenen gram (+), gram (-) bakterilere ve *Candida albicans*'a karşı en yüksek antibakteriyel (MİK: 12,5 µg/ml) ve antifungal (MİK: 25 µg/ml) etkiyi gösterdiği görülmektedir. En düşük mikrobiyolojik etkiler ise para konumunda klor ve brom gruplarını taşıyan türevlerde (Bil. No: IV, V) bulunmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etkileri incelendiğinde, gram (+) bakterilerden, *Staphylococcus aureus*'a karşı en yüksek antibakteriyel aktiviteyi bileşik I, II ve VI göstermiştir (MİK: 12,5 µg/ml). *Streptococcus faecalis*'e karşı ise yalnız I nolu bileşik, MİK: 25 µg/ml değerinde antibakteriyel etki göstermiştir. Gram (-) bakterilerde ise, sentezlenen bileşikler, *E. coli*'ye oranla diğer iki bakteriye karşı daha etkili olmuşlardır. *E. coli*'ye karşı, bileşik I ve VI, MİK: 25 µg/ml oranında etki gösterirken, bileşik I, III, VI, VII, *Klebsiella pneumoniae*'ya ve bileşik I, II, VI, *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı, MİK: 12,5 µg/ml değerinde antibakteriyel etkili bulunmuştur.

Candida albicans'a karşı ise I,

III, VI ve VII nolu bileşikler, MİK: 25 µg/ml şeklinde antifungal etki göstermişlerdir.

(G. T. 16.9.1985)

KAYNAKLAR

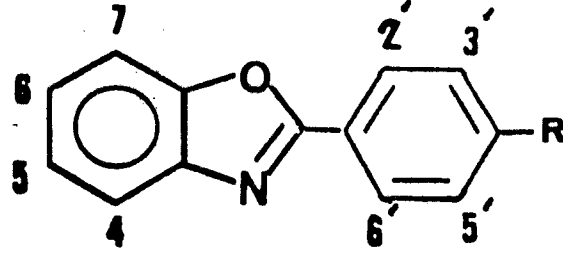
1. Bywater, W.G., Coleman, W.R., Kamm, O., Merritt, H.H., «Synthetic Anticonvulsants. Preparation and Properties of Some Benzoxazoles», *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 905-7, 1945.
2. Casbin, C.H., Dunwell, D.W., Evans, D., Hicks, T.A., Kitchen, E.A., «2-Aryl-5-benzoxazolealkanoic Acid Derivatives with Notable Antiinflammatory Activity», *J. Med. Chem.*, 18 (1), 53-5, 1975.
3. Cossey, H.D., Sharpe, C.J., Stephens, F.F., «Some Antimicrobial Compounds in the Heterocyclic Series», *J. Chem. Soc.*, 4322-30, 1963.
4. Haskell, T.H., Peterson, F.E., Watson, D., Plessas, N.R., Culbertson, T., «Neuraminidase Inhibition and Viral Chemotherapy», *J. Med. Chem.*, 13(4), 697, 1970.
5. Haugwitz, R.D., Angel, R.G., Jacops, G.A., Maurer, B.V., Narayanan, V.L., Cruthers, L.R., Szanto, J., «Antiparasitic Agents. 5. Synthesis and Anthelmintic Activity of 2-Heteroaromatic-substituted Isothiocyanatobenzoxazoles and Benzothiazoles», *J. Med. Chem.* 25, 969-74, 1982.
6. Skinner, W.A., Gualtiere, F., Brody, G., Fieldsteel, A.H., «Antiviral Agents. 1. Benzothiazole and Benzoxazole Analogs of 2-(α -Hydroxybenzyl) benzimidazole», *J. Med. Chem.*, 14(16), 546-9, 1971.
7. Evans, D., Dunwell, D.W., Hicks, T.A., «Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Heteroaryl- α -Methyl-5-Benzoxazoleacetic Acids», *J. Med. Chem.*, 20(6), 797-801, 1977.
8. 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.
9. Passerini, R., «The Near-ultraviolet Absorption Spectra of Some Heterocycles Compounds. Part I. Benzoxazoles», *J. Chem. Soc.*, 2256-61, 1954.
10. Galatis, L.C., «Preparation of 2-Phenylbenzoxazole», *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1967, 1948.
11. Hölljes, E.L., Wagner, E.C., «Some Reactions of Nitriles as Acid Anammonides», *J. Org. Chem.* 9, 31-49, 1944.
12. Desai, R.D., Hunter, R.F., Khalidi, A.R.K., «The unsaturation and tautomeric Mobility of Heterocyclic Compounds. Part V. Benzoxazoles», *J. Chem. Soc.*, 1186-90, 1934.

13. Rabilloud, G., Sillon, B., «Reactions of Benzoic acid and ortho-substituted anilines in a triphenyl phosphite-pyridine mixture», **C.R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C**, 288 (23), 559-60, 1979. Ref: Chem. Abstr., 91, 192954n, 1979.
14. Duennenberger, M., Maeder, E., Siegrist, A.E., Liechti, P., «New 2-phenylbenzoxazoles as skin-protective agents toward ultraviolet radiation», Ger. 1.201.953, Sept. 30, 1965. Ref: Chem. Abstr. 64, 5099e, 1966.
15. Hein, D.W., Alheim, R.J., Leavitt, J.J., «Aryleneazoles», U.S. 2.985.661, May. 23, 1961. Ref: Chem. Abstr. 57, 11204c, 1962.
16. Hein, D.W., Alheim, R.J., Leavitt, J.J., «The Use of Polyposphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl-and 2-alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles», **J. Am. Chem. Soc.**, 79, 427-9, 1957.
17. Higginbottom, R., Suschitzky, H., «Synthesis of Heterocyclic Compound. Part III. Cyclisation of o-Nitrophenyl Oxygen Ether», **J. Chem. Soc.**, 2367-70, 1962.
18. 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, 43918g, 1976.
19. Tauer, E., Grellman, K.H., «Photochemical and Thermal Reactions of Aromatic Schiff Bases», **J. Org. Chem.**, 46, 4252-58, 1981.
20. Stephens, F.F., Bower, J.D., «The preparation of Benzimidazoles and Benzoxazoles from Schiff Bases», **J. Chem. Soc.**, 2971-2, 1949.
21. Skraup, S., Moser, M., «Benzoxazole Derivatives», **Ber.** 553, 1080-1101, 1922.
22. Phillips, M.A., «The formation of 2-substitutedbenzimidazoles», **J. Chem. Soc.**, 2393, 1928.
23. Şener, E., «5-Substitüe-2-(p-Substitüebenzil)benzoksazol Türevlerinin Sentezi, Yapı Aydınlatması ve Yapı-Etki İlişkileri Üzerinde Araştırmalar», Doktora Tezi, A.Ü. Eczacılık Fakültesi, 1983.
24. Elnima, E.I., Zubair, M.U., Al-Badr, A.A., «Antibacterial and Antifungal Activities of Benzimidazole and Benzoxazole Derivatives», **Antimicrob. Agents Chemother.** 19(1), 29-32, 1981, Ref: Chem. Abstr. 94, 133032z, 1981.
25. Tabata, T., Kondo, T., «Protection of Shiitake Fungus from Mycoparasites by Fungicidal Agents», **Mokuzai Gakkaish**, 23 (10), 504-8, 1977. Ref: Chem. Abstr., 88, 33004z, 1978.
26. Crocker, H.P., Raper, W.G.C.,

- «2-Substituted Benzoxazoles», U.S. 3,452,036, 24 Jun. 1969.
27. Cossey, H.D., Gartside, R.N., Stephens, F.F., «The Antimicrobial Activity of Benzothiazole Basic Ethers and Related Compounds. Some Structure - Activity Relations», *Arzneim. Forsch. /Drug Res.* 16(1) 33-40, 1966.
 28. Brenneisen, P., Margot, A., «Use of Isothiocyanobenzoxazoles and Isothiocyanobenzimidazoles as Anthelmintics», U.S. 3,822,356, 02 Jul 1974. Ref: *Chem. Abstr.*, 81, 91533n, 1974.
 29. Denisova, L.I., Kosareva, V.M., Solenenko, I.G., «Synthesis of Benzoxazoles and Testing of Their Antihelminthic Activity in Rats Infected with *Nippostrongylus*», *Byull. Vses. In-ta Gel'mintol.* 24, 25-7, 1979. Ref: *Chem. Abstr.*, 92, 1983lu, 1980.
 30. Rips, R., Lachaize, M., Albert, O., Dupont, M., «Antiinflammatory 2-Arylbenzoxazoles», *Chim. Ther.*, 6(2), 126-30, 1971.
 31. Sharp, C.J., Palmer, P.J., Evans, D.P., Brown, G.R., King, G., Shadbolt, R.S., Trigg, R.B., Ward, R.J., Ashford, A., Ross, J.W., «Basic Ethers of 2-Anilino-benzoxazoles as Potential Antidepressants», *J. Med. Chem.*, 15(5), 523-29, 1972.
 32. Ippen, H., Perschmann, U., «Cutaneous Light Physiology. III. Mode of Action of Topically Applied Fluorescent Sunscreens», *Arch. Klin. Exp. Dermatol.*, 236(2), 207-16, 1970.
 33. Crowter, A.F., Howe, R., McLoughlin, B.J., Mallion, K.B., Rao, B.S., Smith, L.H., Turner, R.W., « β -Adrenergic Blocking Agents», *J. Med. Chem.*, 15(3), 260-6, 1972.
 34. Somayajulu, V.V., Subba, R.N. V., «Search for Physiologically Active Compounds», *Proc. Indian. Acad. Sci., Sect. A*, 59(6), 396-402, 1964. Ref: *Chem. Abstr.*, 62, 1639f, 1965.
 35. Davis, D., Lo, C., «Chemotherapeutic Activity of Unsubstituted Heterocyclic Compounds», *Phytopathology*, 44, 680-3, 1954.
 36. 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.
 37. Özsan, K., «Antimikrobik Ajanların Kullanışında Laboratuvarın Yeri», Tolunay, F.C., Avhan, İ.H., Kaymakçalan, Ş., *Klinik Farmakoloji*, Ankara, Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, Vol. II, 69-93, 1977.
 38. Hölljes, E.L., Wagner, E.C., «Some Reaction of Nitriles as Acid Anammonides», *J. Org. Chem.*, 9, 31-49, 1944.
 39. Stephens, F.F., Bower, J.D., «The Preparation of Benzimi-

- dazoles and Benzoxazoles from Schiff Bases», **J. Chem. Soc.**, 2971-2, 1949.
40. Osman, A., Bassiouni, I., «2-Arylnaphthoxazoles and Some Other Condensed Oxazoles», **J. Org. Chem.**, 27, 558-61, 1962.
 41. Witkop, B., Patrick, J.B., «Acid and Base-catalyzed Rearrangements of a Ring-Chain Tautomeric Ozonide», **J. Am. Chem. Soc.**, 74, 3861-6, 1952.
 42. Kröhnke, F., Leister, H., «Heterocycles aus Aroylcyanid-anilen», **Chem. Ber.**, 91, 1479-88, 1958.
 43. Horner, L., Steppan, H., «Umlagerung und Thermischer Zerfall Acylierter Hydroxylamine», **Ann.**, 606, 24-47, 1957.
 44. Rouiller, C.A., «Addition reactions and ring fission of certain heterocyclic compounds», **Ann.**, 419, 1-92, 1919. Ref: **Chem Abstr.** 14, 926-27, 1920.
 45. Stephens, F.F., «Heterocyclic Compounds from Schiff's Bases», **Nature**, 164, 243, 1949.
 46. Kiprianov, A.I., Shrubovich, V. A., «Steric hinderence and quaternary salt of 2-arylbenzothiazoles, 2-arylbenzimidazoles and 2-arylpyridines», **Zhur. Obshchei Khim.**, 29, 1290-9, 1959. Ref: **Chem. Abstr.** 54, 9955f, 1960.
 47. Janzen, E.G., Lopp, I.G., «Infrared absorption spectra of benzoxazoles», **J. Magn. Resonance**, 7(1), 107-10, 1972.
 48. 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.
 49. Petersdorff, R.G., Sherris, J.G., «Methods and Significance of Invitro Testing of Bacterial Sensitivity», **Am. J. Med.**, 39, 766-71, 1965.
 50. Wichk, W.E., «Influence of Antibiotic Stability on Results of invitro Testing Procedures», **J. Bact.**, 87, 1162-64, 1964.
 51. Washington, J.A., Warren, E. and Karlson, A.G., «Stability of Barium Sulfate Turbidity Standarts», **Appl. Microbiol.**, 24, 1013, 1972.
 52. Çetin, E.T., **Genel ve Pratik Mikrobiyoloji**, İstanbul, Sermet Matbaası, 1973.

Tablo 1 : 2-(p-Süstitüefenil)benzoksazol Türevlerinin Sentezleri ile İlgili Bilgiler.



Bil. No.	R	Benzoik Asit Türevi	Isı (°C)	Süre (Saat)	Verim (%)
I	H	Benzoik asit	110	2	33.30
II	OCH ₃	p-Metoksibenzoik asit	150	2	40.99
III	C(CH ₃) ₃	p-ter-Butilbenzoik asit	180	2.5	79.59
VI	Cl	p-Klorobenzoik asit	230	2.5	81.88
V	Br	p-Bromobenzoik asit	240	2	88.30
VI	NH ₂	p-Aminobenzoik asit	130	2	38.06
VII*	NHCH ₃	p-(Metilamino)-benzoik asit	170	2.5	71.36

(*)İlk kez sentezlenmiştir.

Tablo 2 : 2-(p-Süstitüefenil)benzoksazol Türevlerinin Ergime Dereceleri.

Bil. No	Bulunan E.N. (°C)	Lit. E.N. (°C)	Lit. No
I	98.1	101-104	9,10,16,38-43
II	96.4	99-101	9,39,40,44
III	101.2	104.8-105.4	14
IV	144.4	146-152	39,42-45
V	153.5	158-159	44
VI	161.6	169-170	9,39
VII	173.3	_____	_____

Tablo 3 : 2-(p-Süstitüefenil)benzoksazol Türevlerinin UV, NMR ve Elementel Analiz Bulguları

Bil. No.	UV		NMR (δ ppm.)	Elementel Analiz		
	λ , maks. log ϵ	(nm)		Hesaplanan	Bulunan	
I	232	3.2113	7.73-7.15(4,5,6,7,2',4',6'. konumlardaki protonlar, 7H,m), 8.44 (3',5'. konumlardaki protonlar, 2H,d)	C: %	79.98	79.98
	278	3.2692		H: %	4.65	4.59
	(Lit. no : 46)			N: %	7.17	7.24
					(Lit. no : 39-42)	
II	214	3.0899	4.17 (metoksil protonları, 3H,s), 7.34(2',6'. konumlardaki protonlar, 2H,d), 7.74-8.14(4,5,6,7. konumlardaki protonlar, 4H,m), 8.50(3',5'. konumlardaki protonlar, 2H,d)	C: %	86.14	86.21
	314	3.2533		H: %	5.68	5.66
	(Lit. no : 9)			N: %	7.17	6.99
					(Lit. no : 39,40)	
III	212	3.0909	1.40 (ter-butil protonları, 9H,s), 7.62-8.00 (4,5,6,7,2',6'. konumlardaki protonlar, 6H,m), 8.31 (3',5'. konumlardaki protonlar, 2H,d)	C: %	81.24	81.31
	301	3.2650		H: %	6.82	6.73
				N: %	5.57	5.70
IV	218	3.1920	7.59-8.08 (4,5,6,7,2',6'. konumlardaki protonlar, 6H,m), 8.32 (3',5'. konumlardaki protonlar, 2H,d)	C: %	67.99	67.87
	242*	3.1861		H: %	3.51	3.56
	320*	3.2741		N: %	6.10	6.08
					(Lit. no : 39,42,45)	
V	210	3.0937	7.72-8-14 (4,5,6,7,2',6'. konumlardaki protonlar, 6H,m), 8.32 (3',5'. konumlardaki protonlar, 2H,d)	C: %	56.96	58.05
	297	3.2805		H: %	2.94	2.89
				N: %	5.11	5.14
VI	210*	3.0762	7.76-8.83 (4,5,6,7,2',3',5',6'. konumlardaki protonlar, 8H,m)	C: %	74.27	74.39
	322	3.2760		H: %	4.79	4.82
	340*	3.2314		N: %	13.32	13.13
		(Lit. no : 9)				
VII	212	3.0770	2.89 (metilamino grubu protonları, 3H,s), 6.71 (2',6'. konumlardaki protonlar, 2H,d), 7.11-7.81 (4,5,6,7. konumlardaki protonlar, 4H,m), 8.06 (3',5'. konumlardaki protonlar, 2H,d)	C: %	74.98	74.85
	326	3.2683		H: %	5.39	5.47
	362*	3.2484		N: %	12.49	12.41

(*) UV'de maksimumların omuz yaptıkları değerler.

Tablo 4 : 2-(p-Süstitüefenil)benzoksazol Türevlerinin IR Bulguları (47).

Absorpsiyon Sahası (cm^{-1})	Atom Grubu
3100-3000	=C—H gerilimi
2990-2800	—C—H gerilimleri
1625-1500	C=N ve C=C gerilimleri
1245-1055	C—O—C gerilimleri
840-700	C—H plan dışı eğilimleri (süstitüe benzen halkaları)
3520 ve 3240	N—H gerilimleri (Bil. no: VI)
3310	N—H 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. pneumoniae	Ps. aeruginosa	C. albicans
I	12.5	25	25	12.5	12.5	25
II	12.5	100	50	100	12.5	100
III	200	200	200	12.5	200	25
IV	100	100	100	100	100	200
V	200	200	200	100	200	200
VI	12.5	100	25	12.5	12.5	25
VII	50	50	50	12.5	25	25
VIII ^a	0.3	0.3	1.5	12.5	500	—
IX ^b	0.3	0.3	1.5	12.5	1000	—

a: Ampisilin, b: Amoksisilin