T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BENZOTİYAZOL GRUBU İÇEREN İMİN VE AMİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÖZELLİKLERİ

Muhammed TUTAR

KİMYA ANABİLİM DALI

ŞANLIURFA
2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET i
ABSTRACT ii
TEŞEKKÜR iii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
ÇİZELGELER DİZİNİ vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ vii
1. GİRİŞ 1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR 4
2.1. Tiyazol 4
2.1.1. Tiyazolün kimyasal özellikleri 4
2.1.2. Tiyazolün sentez yöntemleri 6
2.1.3. Tiyazolün uygulama alanları 8
2.1.3.1. Antikanser uygulamaları 9
2.1.3.2. Antibakteriyel ve antifungal uygulamalar 11
2.1.3.3. Diğer uygulama alanları 13
2.2. Benzotiyazol 14
2.2.1. Benzotiyazolün kimyasal özellikleri 14
2.2.2. Benzotiyazolün sentez yöntemleri 16
2.2.3. Benzotiyazol içerikli bileşiklerin sentez çalışmaları 19
2.2.4. Benzotiyazol içerikli bileşiklerin uygulama alanları 21
2.2.4.1. Antikanser uygulamaları 22
2.2.4.2. Antibakteriyel ve antifungal uygulamalar 27
2.2.4.3. Diğer uygulama alanları 32
3. MATERYAL ve YÖNTEM 36
3.1. Materyal 36
3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler 36
3.1.2. Kullanılan kimyasallar 36
3.1.3. Kullanılan cihazlar 36
3.2. Yöntem 37
3.2.1. İmin grubu içeren benzotiyazol türevi bileşiklerin sentezi 37
3.2.2. Amin grubu içeren benzotiyazol türevi bileşiklerin sentezi 41
3.2.3. *In vitro* sitotoksik aktivite çalışmaları 45
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA 46
4.1. Sentezlenen Maddelerin Yapısının Aydınlatılması 46
4.1.1. Sentezlenen bileşiklerin infrared spektrum (FT-IR) ölçümleri 47
4.1.2. Sentezlenen Bileşiklerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR Spektroskopik Ölçümleri 48
4.1.3. Sentezlenen Bileşiklerin LC-MS Spektroskopik Ölçümleri 50
4.2. Sentezlenen Bileşiklerin Sitotoksisite Çalışmaları 52
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER 57
KAYNAKLAR 59
ÖZGEÇMİŞ 68
EKLER 69
EK 1 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları 69
EK 2 Sentezlenen Bileşiklerin ^{1}H NMR Spektrumları 72
EK 3 Sentezlenen Bileşiklerin ^{13}C NMR Spektrumları 76
EK 4 Sentezlenen Bileşiklerin LC-MS Spektrumları 80

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BENZOTİYAZOL GRUBU İÇEREN İMİN VE AMİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÖZELLİKLERİ

Muhammed TUTAR
ORCID ID: 0000-0001-9461-1133

Harran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Mustafa DURGUN

Yıl: 2023, Sayfa :82

Tiyazol halkası ve türevleri, sentetik ve doğal ürün kaynaklarının farmakolojik olarak aktif olan bölgelerinde çeşitli türevleri halinde bulunan ve heterosiklik kimyadaki en önemli yapılardan birisi olarak çeşitli hastalıkların tedavisinde en sık başvurulan kimyasal yapılardan birisidir. Bu tez çalışmasında, dört farklı, benzotiyazol türevi imin bileşiğinin (**Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc)** sentezi, başlangıç maddesi olarak iki farklı primer amin (2-Amino-6-florobenzotiyazol, 2-Amino-6-klorobenzotiyazol) ve iki farklı aromatik aldehitin (5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit) kondenzasyon reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir. Bu imin grubu taşıyan benzotiyazol türevi bileşiklerin, $NaBH_4$ ile indirgenmesi sonucu sekonder aminler (**Ak-bbi, Ak-bci, Ak-cbi, Ak-cci)** elde edilmiştir. Sentezlenen benzotiyazol türevi imin ve amin bileşiklerinin yapıları, elementel analiz, FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve Kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin sitotoksisite aktivite çalışmaları DU-145 prostat kanserli hücre hattı ve A549 akciğer kanserli hücre hattına karşı MTT yöntemi ile ölçülerek değerlendirilmiştir A549 akciğer kanseri ve normal hücre hatlarına karşı gerçekleştirilen sitotoksik aktivite çalışmaları sonucunda, **AK-bbi** bileşiğinin A549 akciğer kanserli hücre hattına karşı etkili sitotoksik aktiviteye sahip olduğu diğer bileşiklerin ise orta düzeyde antiproliferatif ve sitotoksisite aktiviteler gösterdikleri tespit edilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Sentez, benzotiyazol, Schiff bazı, spektroskopi, indirgenme

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY PROPERTIES OF IMINE AND AMINE DERIVATIVE COMPOUNDS CONTAINING BENZOTHIAZOLE GROUP

Muhammed TUTAR
ORCID ID: 0000-0001-9461-1133

HarranUniversity
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mustafa DURGUN

Year: 2023, Page: 82

Thiazole ring and its derivatives are one of the most frequently used chemical structures in the treatment of various diseases as one of the most important structures in heterocyclic chemistry, which are found in the pharmacologically active regions of synthetic and natural product sources in the form of various derivatives. In this thesis, the synthesis of four different benzothiazole derivative imine compounds (**Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc**) was carried out with two different primary amines (2-Amino-6-fluorobenzothiazole, 2-Amino-6-chlorobenzothiazole) as starting materials and two different aromatic aldehydes (5-bromo-2-hydroxy-benzaldehyde, 5-chloro-2-hydroxy-benzaldehyde) condensation reaction. Secondary amines (**Ak-bbi, Ak-bci, Ak-cbi, Ak-cci**) were obtained as a result of the reduction of benzothiazole derivative compounds carrying this imine group with $NaBH_4$. The structures of synthesized benzothiazole derivative imine and amine compounds were characterized using elemental analysis, FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and Mass spectroscopy methods. In addition, the cytotoxicity activity studies of these compounds were evaluated by measuring with the MTT method against DU-145 prostate cancer cell line and A549 lung cancer cell line. As a result of cytotoxic activity studies against A549 lung cancer and normal cell lines, it was determined that **AK-bbi** compound had effective cytotoxicity activity against A549 lung cancer cell line, while other compounds showed moderate antiproliferative and cytotoxic activities.

KEY WORDS: Synthesis, benzothiazole, Schiff base, spectroscopy, reduction

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında ve tüm aşamasında bilimsel bilgi, beceri ve deneyimleri ile her türlü desteği büyük bir özveri ile gösteren değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa DURGUN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Elde edilen bileşiklerin kanser hücreleri üzerindeki sitotoksisite etkilerini inceleyen Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. İsmail KOYUNCU ve ekibine, bazı maddelerin temininde destek olan ve fikirlerinden de yararlandığım Sakarya Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Ali KURU'ya, sentez aşamasında yardımcı olan Kimya anabilim dalı doktora öğrencisi, Ali SAKLİ'ye ve tez çalışmalarım boyunca teşvik edip, desteklerini benden esirgemeyen sevgili aileme de tüm kalbimle teşekkür ederim.

Ayrıca bize bu çalışmamız da maddi olarak destekte bulunan HÜBAP'a (Proje No: 22112) teşekkürlerimi sunuyorum.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1.	Tiyazol ile izotiyazolün yapı formülleri……..	4
Şekil 2.2.	Tiyazol ve Oksazol yapıları……..	5
Şekil 2.3.	Tiyazol halkasında bulunan atomların π-elektron yoğunlukları ……..	5
Şekil 2.4.	Hantzsch tiyazol sentez mekanizması …….	6
Şekil 2.5.	Gabriel tiyazol sentez mekanizması ……	6
Şekil 2.6.	Cook-Heilbron tiyazol sentez mekanizması ……	7
Şekil 2.7.	Tcherniac tiyazol sentezi …….	8
Şekil 2.8.	B1 Vitaminin yapısı ……	8
Şekil 2.9.	Güçlü antikanser aktivite sergileyen tiyazol içerikli moleküller …….	9
Şekil 2.10.	Güçlü antikanser aktiviteye sahip, tiyadiazoller ……..	10
Şekil 2.11.	Güçlü DPPH radikal temizleme aktivitesi ve insan akut promiyelositik lösemi HL-60 hücrelerine karşı sitotoksik aktivite sergileyen 1,3,4-tiyadiazol bazlı molekül ……	10
Şekil 2.12.	Güçlü antitümör aktiviteye sahip tiyazol bazlı bileşik ……	11
Şekil 2.13.	İyi antibakteriyel ve mükemmel antifungal aktivivteye sahip tiyazol içerikli Schiff bazı ……	12
Şekil 2.14.	Güçlü antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip tiyazol bazlı 4-bütoksi – benzamid türevi molekül …….	12
Şekil 2.15.	Önemli antibakteriyel aktiviteye sahip tiyazol içerikli Schiff bazı …….	13
Şekil 2.16.	Güçlü entomolojik ve antibakteriyel aktivite sergileyen 2-aril-3-(sübstite benzotiyazolil)-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşikler …….	13
Şekil 2.17.	Güçlü Antitüberküler aktiviteye sahip 2-Amino tiyazol türevi Schiff bazı …….	13
Şekil 2.18.	1,3-Benzotiyazol (benzo[d]tiyazol] ve Benzisotiyazolün (benzo[d]izotiyazol) kimyasal yapıları …….	14
Şekil 2.19.	Bazı doğal benzotiyazol bileşikleri …….	15
Şekil 2.20.	1,3-Tiyazol, Adenin ve Guanin moleküllerinin halka yapıları ……	15
Şekil 2.21.	2-sübstitüe benzotiyazollerin sentez reaksiyonu …….	16
Şekil 2.22.	2-sübstitüe benzotiyazollerin sentez reaksiyonu …….	16
Şekil 2.23.	2-aril benzotiyazollerin sentez reaksiyonu ……..	17
Şekil 2.24.	2-alkil / arilbenzotiyazollerin sentez reaksiyonu …….	17
Şekil 2.25.	2-arilbenzotiyazollerin sentez reaksiyonu ……...	17
Şekil 2.26.	2-sübstitüe benzotiyazollerin elde reaksiyonu ……	18
Şekil 2.27.	*2*-Aminobenzotiyazol elde reaksiyonu ……	18
Şekil 2.28.	2-aminobenzotiyazolün sentez reaksiyonu ……..	18
Şekil 2.29.	2-fenilbenzotiyazollerin sentez reaksiyonu …….	19
Şekil 2.30.	2-merkaptobenzotiyazollerin sentez reaksiyonu …….	19
Şekil 2.31.	2-amino benzotiyazol ve tiyofen bazlı yeni Schiff bazlarının sentez reaksiyonu	19
Şekil 2.32.	N-(piridin-2-ilmetilen)benzo[d]tiyazol-2-amin molekülü ……..	20
Şekil 2.33.	4-bromo-2-((6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-liimino)metil) fenol molekülü ……..	20
Şekil 2.34.	N-Benzilidin-6-nitrobenzo[d]tiyazol-2-aminlerin sentez reaksiyonu …….	21
Şekil 2.35.	Farmakolojik aktiviteye sahip benzotiyazol içerikli çeşitli ilaç etken maddeleri ...	22
Şekil 2.36.	Kinol eter ve esterleri olan benzotiyazol içerikli anti-tümör ajanları……...	23
Şekil 2.37.	2,6-dikloro-N-[2-(siklopropankarbonilamino)benzotiyazol-6-il]benzamid molekülü……...…	23

Şekil 2.38. Lösemi, melanom, akciğer, kolon, CNS, yumurtalık, böbrek, prostat ve meme kanseri hücre dizileri üzerinde antikanser aktiviteye sahip benzotiyazol içerikli molekül …… 24
Şekil 2.39. Antitümör aktiviteye sahip benzotiyazol bazlı molekül …….. 24
Şekil 2.40. Önemli antikanser aktiviteye sahip N-(piridin-2-ilmetilen)benzo[d]tiyazol-2-amin Schiff bazının Zn kompleksi…….. 25
Şekil 2.41. Antikanser aktiviteli Benzotiyazol-hidrazon molekülleri …… 25
Şekil 2.42. (COS-7) hücre hatlarına karşı antitümör aktiviteye sahip benzotiyazol içerikli Schiff bazı…… 25
Şekil 2.43. Yüksek antikanser aktiviteye sahip 2-amino-benzotiyazol türevi molekül ……. 26
Şekil 2.44. Çok güçlü antikanser aktivite gösteren benzotiyazol içerikli moleküller …… 26
Şekil 2.45. Antikanser, antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip benzotiyazol içerikli Schiff bazı …….. 27
Şekil 2.46. Güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip benzotiyazol temelli moleküller …….. 28
Şekil 2.47. Benzotiyazol türevi olan ve antifungal ve antibakteriyel aktiviteye sahip molekül 28
Şekil 2.48. Antibakteriyel aktiviteye sahip benzotiyazol içerikli moleküller …… 29
Şekil 2.49. Güçlü antibakteriyel, anti-enflamatuar ve analjezik aktiviteleri sergileyen benzotiyazol bileşikleri…… 29
Şekil 2.50. Antitbakteriyel ve antifungal aktiviteleri ispatlanmış benzotiyazol bileşikleri ….. 30
Şekil 2.51. Antibakteriyel-inhibitör aktiviteye sahip benzotiyazol temelli moleküller …… 31
Şekil 2.52. Antibakteriyel aktivite gösteren amino benzotiyazol içerikli Schiff bazı …….. 31
Şekil 2.53. Kuvvetli COX-2 inhibitör benzotiyazollü molekülleri …… 32
Şekil 2.54. Çok iyi antidiyabetik aktiviteye sahip benzotiyazol içerikli molekül ……. 32
Şekil 2.55. Antikonvülsan etkili 1,3-benzotiyaol-2-il semikarbazon türevleri…….. 33
Şekil 2.56. İyi analjezik aktiviteye sahip benzotiyazollü moleküller …… 33
Şekil 2.57. Monositik ve Melanom hücre hatlarına karşı yüksek antiprofirelatif ve düşük sitotoksik aktiviteye sahip benzotiyazollü molekülü…… 34
Şekil 2.58. Benzotiyazollü 4-bromo-2-((6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-ilimino)metil)fenol bileşiği ……. 34
Şekil 2.59. Aminobenzotiyazol temelli alzheimera karşı aktivite sergileyen Schiff bazları …. 35
Şekil 2.60. Antitüberküler aktiviteye sahip benzotiyazol içerikli molekül……. 35
Şekil 3.1. İmin grubu içeren benzotiyazol türevi bileşiklerin sentezi için genel reaksiyon şeması …….. 37
Şekil 3.2. Amin grubu içeren benzotiyazol türevi bileşiklerin eldesi için genel reaksiyon şeması …….. 41
Şekil 4.1. Ak-bbi maddesinin yüzde canlılık grafiği …….. 56

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 3.1.	Çalışmada kullanılan normal ve kanser hücre soyları ……..	45
Çizelge 4.1.	Sentezlenen bileşiklerin fiziksel özellikleri ……..	51
Çizelge 4.2.	Sentezlenen bileşiklerin atom yüzdeleri ……	51
Çizelge 4.3.	Sentezlenen bileşiklerin molekül ağırlıkları ……..	52
Çizelge 4.4.	Madderin DU-145/PNT1-A hücre hatları üzerindeki IC_{50} (µM) [a,b] değerleri …….	55
Çizelge 4.5.	Madderin A549/BEAS-2B hücre hatları üzerindeki IC_{50} (µM) [a,b] değerleri ….....	55

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

CH_2Cl_2	Diklorometan
$CHCl_3$	Kloroform
DMSO	Dimetil Sülfoksit
FT-IR	Infrared Spektroskopisi
LC-MS	Sıvı Kramotografisi - Kütle Spektroskopisi
MTT	(3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
IC50	% 50 oranında tümör hücresi proliferasyonunu inhibe etmek için gerekli konsantrasyon
THF	Tetrahidrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)

1. GİRİŞ

Bu çalışma temel olarak kimya ve farmakoloji alanında önemli bir yere sahip olan benzotiyazol türevi yeni bileşiklerin sentez ve karakterizasyonlarının gerçekleştirilerek bu bileşiklerin biyoaktivitelerinin araştırılması üzerine gerçekleştirilen bir çalışmadır. Benzotiyazol, bir tiyazol halkasının 4,5 pozisyonuyla bir benzen halkasının füzyonundan meydana gelen, konjuge sp^2 – hibritleşmesi yapmış 10π elektronuna sahip olan bisiklik ve heteroaromatik bir yapıdır (Ram ve ark., 2019). Benzotiyazol, çok büyük bir türev ailesinin çekirdeğini teşkil eden ve türevlerinin sahip olduğu ilginç kimyasal özellikleri literarürdeki çalışmalarla ispatlanmış ayrıca yüksek biyoaktiviteleri nedeniyle ilk çalışılmaya başlağı zamandan bugüne, kimya ve farmakoloji alanlarında çalışma yürüten araştırmacıların hep ilgi odağında olmuş olan bir moleküldür (Keri ve ark., 2015). Bu çalışmada benzotiyazol molekülünün fiziksel ve kimyasal özellikleri, birçok sentez yöntemi ve bazı farmakolojik özellikleri yapılan literatür çalışmaları ile desteklenerek çalışmanın ilgili bölümlerinde belirtilmiştir.

Benzotiyazol türevlerinin sahip oldukları biyoaktif özelliklerinden bazıları, antikanser (Huang ve ark., 2006; Gabr ve ark., 2016; Hassan ve ark., 2019; Mishra ve ark., 2019), antikonvülsant (Siddiqui ve ark., 2007), antiviral (Akhtar ve ark., 2008), antitüberküler (Palmer ve ark., 1971; Sarkar, 2018), antimaleryal (Burger ve Sawhney, 1968), antihelmintik (Suresh ve ark., 2011), analjezik (Siddiqui ve ark., 2004; Gurupadayya ve ark., 2008), antiinflamatuar (Gurupadayya ve ark., 2005; Kaur ve ark., 2010), antidiyabetik (Pattan ve ark., 2005;), antifungal (Singh ve Segal, 1988; Gupta ve ark., 2009; Maddila ve ark., 2016), antibakteriyel (Agyropolou ve ark., 2009; Ghanavatkar ve ark.,2019), alzheimera karşı (Saima ve ark., 2018), antiproliferatif (Kumbhare ve ark., 2012), aktiviteler şeklinde sıralanabilir.

Tiyazol ve benzotiyazol halkaları ile birlikte yine Schiff bazı olan farklı bazı bileşiklerin antitümör, antimikrobiyal, antifungal, analjezik, antienflamatuar, antikonvülsan, anthelmintik vb. çeşitli farmakolojik aktiviteleri literatürde

belirtilmiştir (Sharma ve ark., 2013). Schiff bazlarının farklı koordinasyon geometrilerinde ve oksidasyon durumlarında çeşitli metal iyonlarını koordine etmek için çok yönlü ligandlar olarak kullanılabildiği ve tüm d-blok metalleriyle ve lantanitlerle kompleksler oluşturduğu bilinmektedir (Hameed ve ark., 2017). Ayrıca Schiff bazlarının sentetik liflerin boyanması, fotoğrafik emülsiyonların ışığa duyarlılığının azaltılması, kimyasal reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılmaları (Da Silva ve ark., 2011), gibi farklı birçok uygulama alanının mevcut olduğu bilinmekte ve bu önemli özellikleri, bu bileşik gurubunu sürekli olarak araştırmacıların ilgi odağında tutmaktadır.

Bu çalışmada öncelikle, çalışmaya konu olan bileşiklerden, benzotiyazol türevi olan dört farklı imin bileşiğinin (**Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc)** sentezi, başlangıç maddesi olarak iki farklı primer amin (2-Amino-6-florobenzotiyazol, 2-Amino-6-klorobenzotiyazol) ve iki farklı aromatik aldehitin (5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit) 1:1 oranında ve formik asit katalizörlüğünde gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonunu sonucu gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bu imin bileşiklerinin (**Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc),** metanoldeki çözeltilerine (10 mmol: 50 ml), $NaBH_4$ (50 mmol) ilavesi ile, bu bileşiklerdeki imin gruplarının indirgenmesi sağlanarak dört yeni sekonder amin bileşiğinin (**Ak-bbi, Ak-bci, Ak-cbi, Ak-cci)** sentezi gerçekleştirilmiştir

Sentezlenen bileşiklerin (**Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc, Ak-bbi, Ak-bci, Ak-cbi, Ak-cci)** yapılarının aydınlatılması maksadıyla, elementel analiz, FT-IR, NMR (^{1}H NMR ve ^{13}C NMR) ve Kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak, cihazlardan alınan veriler incelenmiş ve yorumlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonlarına ait veriler ve erime noktaları, renkleri, verimleri, kapalı formülleri gibi gerekli diğer tüm veriler ilgili bölümlerde detaylı olarak verilmiştir.

Ayrıca sentezlenen bileşikler (**AK-bb, AK-bc, AK-cb, AK-cc, AK-bbi, AK-bci, AK-cbi AK-cci)** biyolojik aktiviteleri açısından değerlendirilmek üzere, A549 akciğer kanser hücresi ve BEAS-2B normal akciğer epitel hücre hatlarına karşı uygulanmıştır. Bu uygulamada ilaç referansı olarak, DSÖ'nün temel ilaçlar listesinde

yer alan **cisplatin** kullanılmıştır. Bu çalışmayla bileşikler içerisinden bir tanesinin (**AK-bbi),** A549 akciğer kanserli hücre hattına karşı sitotoksik aktivite gösterdiği, diğer bileşiklerin ise orta derecede antiproliferatif inhibisyon ve sitotoksik avtiviteye sahip oldukları gözlenmiştir.

Benzotiyazol grubu içeren imin ve amin türevi bileşiklerin sentezi, karakterizasyonu ve biyoaktivitelerinin incelenmesi üzerine planlanmış bu teze ait çalışmaların tüm verileri ilgili bölümlerde ve ulaşılan sonuçlar ise tartışma ve sonuçlar bölümünde detaylandırılmıştır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Tiyazol

2.1.1. Tiyazolün kimyasal özellikleri

Tiyazol halkasına yönelik ilk çalışmalar 19 yy'ın sonlarına doğru Hantzsch, Hubacher, Trauman, Miolatti, Tcherniac ve Gabriel tarafından farklı yöntemlerle beşli tiyazol halkasının sentezlenmesiyle başlamıştır (Duran, 2006). Bu halkalı yapı, halkada kükürt ve azot atomları 1,3 konumunda bulunuyorlarsa "tiyazol"; 1,2 konumunda bulunuyorlarsa "izotiyazol" adını alır (Şekil 2.1.) (Söyleyici, 2006).



Şekil 2.1. Tiyazol ile izotiyazolün yapı formülleri

Tiyazol, kükürt (S) ve azot (N) atomlarını içeren bir heterosiklik bileşiktir; 'tiyazol' terimi sadece bir molekülü değil büyük bir türev ailesini ifade eder. Tiyazoller yapısal olarak imidazollere benzer. Tiyazolün kendisi, piridin benzeri bir kokuya sahip, soluk sarı renkte olan bir sıvıdır ve molekül formülü C_3H_3NS'dir. Tiyazol halkaları düzlemsel ve aromatiktir (Gupta ve Kant., 2013).

Tiyazollerde karşılık gelen oksazollere kıyasla daha büyük π-elektron delokalizasyonu vardır ve bu nedenle protonlarının H^1-NMR spektroskopisindeki kimyasal kaymasıyla kanıtlanan daha büyük bir aromatikliğe sahiptir (Gupta ve Kant., 2013). Tiyazolde bulunan protonların kimyasal kayma değerleri, 7.27-8.77 ppm arasında değişiklik göstermektedir (Borcea ve ark., 2021).

Tiyazol halkasının elektronik yapısı oksazol ve izooksazol halkalarının elektronik yapıları ile aynıdır. Çünkü tiyazol ile oksazol ve izooksazol yapıları

arasındaki tek fark, oksazol ve izooksazollerde sp^2 hibritleşmiş oksijen (O) atomunun bulunması, tiyazollerde ise bunun yerine sp^2 hibritleşmiş kükürt (S) atomu bulunmasıdır. Tiyazol ve izotiyazolün içerdiği azot atomu bir çift ortaklanmamış elektrona sahiptir (Şekil 2.2.) (Söyleyici, 2006).



Şekil 2.2. Tiyazol ve Oksazol yapıları

Tiyazol halkasında dört tane $2p_z$ orbitalinde ve iki tane de $3p_z$ orbitalinde olmak üzere, toplam altı elekton delokalize olmuşlardır. Üç tane karbon (C) atomu ve bir tane azot (N) atomu halkaya birer elektronla katkıda bulunurken, kükürt (S) atomu iki elektron ile katkı sağlar. Halkada bulunan tüm atomlar için hesaplanmış olan π-elektron yoğununlukları şekildeki gibidir (Şekil 2.3.) (Duran, 2006; Ram ve ark., 2019).



Şekil 2.3. Tiyazol halkasında bulunan atomların π-elektron yoğunlukları

Tiyazol π fazlalığı olan bir halkadır ancak bu π fazlalığı heteroatomlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Azot atomu üzerindeki yoğunluktan kaynaklı olarak 2 no'lu karbon atomu üzerindeki yoğunluk daha azdır ve bu nükleofilik saldırının 2 no'lu karbon atomuna yapılmasına sebep olur. Elektrofilik saldırı için ise en uygun pozisyon yoğunluğun en çok olduğu 5 no'lu karbon atomudur. Ancak 5 no'lu karbon atomu bloke halde ise elektrofilik saldırı 4 no'lu karbon atomu üzerinden gerçekleşir. (Duran, 2006)

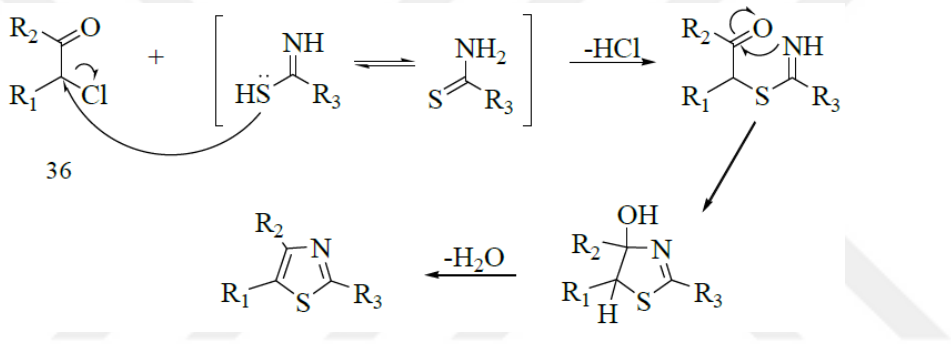
Tiyazol halkasında bulunan üç hidrojen atomunun asitliklikleri, $H_2 > H_5 > H_4$ şeklindedir (Borcea ve Ark. 2021).

2.1.2. Tiyazolün sentez yöntemleri

Tiazol halkasının eldesi için çok sayıda yöntem vardır. Bunlardan geniş ölçekte kullanılanılan dört tanesi şu şekilde sıralanabilir.

a) Hantzsch tiyazol sentezi

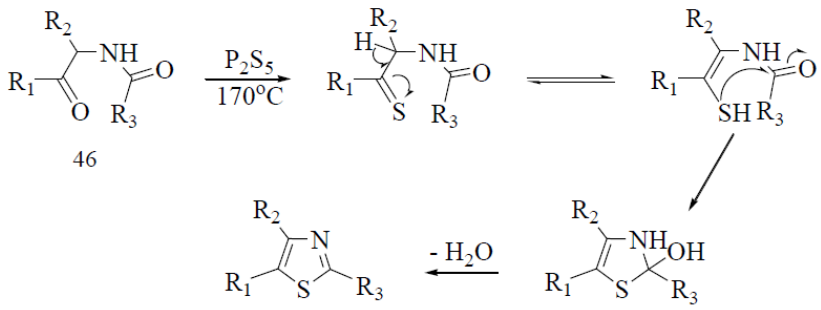
Hantzsch, 1887'de, α -haloketonların veya aldehitlerin tiyoamid ile reaksiyonundan tiyazol eldesini gerçekleştirdi. Ayrıca amonyum tioamidler yerine ditiyokarbonat, tiazol türevlerinin sentezi için kullanılabilir (Şekil 2.4.) (Ram ve ark., 2019).



Şekil 2.4. Hantzsch tiyazol sentez mekanizması

b) Gabriel tiyazol sentezi

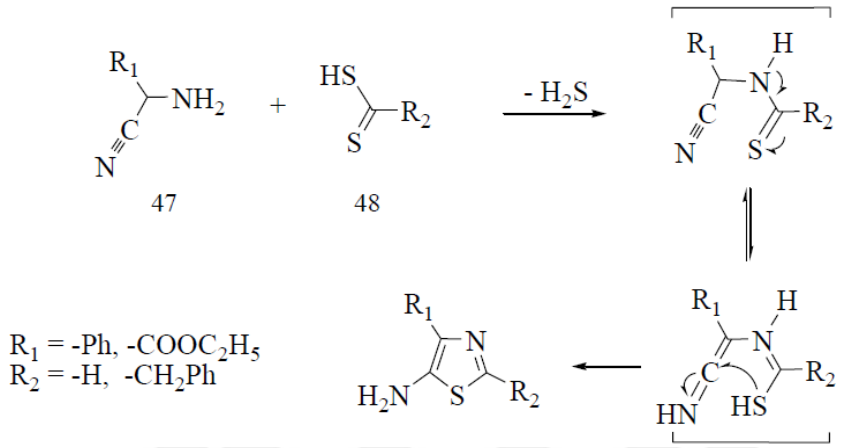
Temel ve 2,5-substitüe edilmiş tiyazol bileşikleri, α-açilamino ketonların veya amino asetalin, fosfor pentasülfid (P_2S_5) ile iyi verimli reaksiyonundan elde edilebileceği bildirilmiştir (Şekil 2.5.) (Ram ve ark., 2019).



Şekil 2.5. Gabriel tiyazol sentez mekanizması

c) Cook-Heilbron tiyazol sentezi

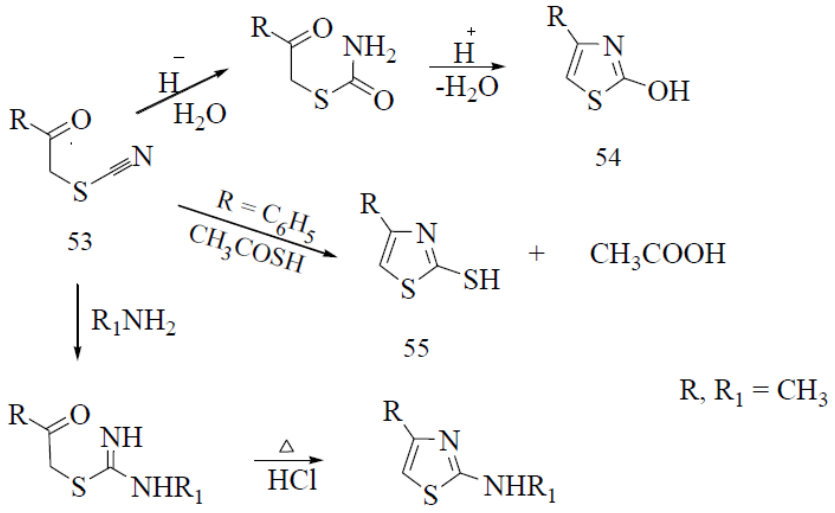
Cook-Heilbron'un sentezi, α-aminonitrillerin, ditioasit veya esterler, CS_2, karbonil sülfid (COS) ve izotiyosiyanatlar ile reaksiyonundan 5-amino tiazolün eldesi için çok yönlü bir sentez yöntemidir (Şekil 2.6.) (Ram ve ark., 2019).



Şekil 2.6. Cook-Heilbron tiyazol sentez mekanizması

d) Tcherniac tiyazol sentezi

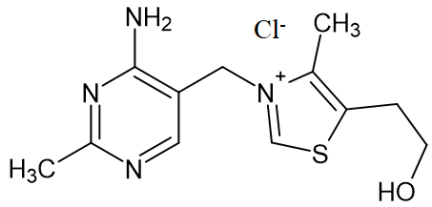
Bu yöntemde, α-tiyosiyanoketonlardan yola çıkılarak dört tür tiyazol bileşiği elde edilebileceği, α-tiyosiyanoketonların sulu asit (HCl) ile veya alkali indüklenmiş siklizasyonu 2-hidroksi-4-aril/alkiltiyazol ile, eterli ortamda HCl ile siklizasyonu 2-kloro-4-aril/alkiltiyazol ile, 0 °C'de eterli ortamda metilamin ile siklizasyonu 2-metilamino-4-aril/alkiltiyazol ile sonuçlacağı, α-tiyosiyanoketonların tiyoasit varlığında siklizasyonu ise 2-merkapto-4-ariltiyazol ile sonuçlacağı bildirilmiştir. (Şekil 2.7.) (Ram ve ark., 2019).



Şekil 2.7. Tcherniac tiyazol sentezi

2.1.3. Tiyazolün uygulama alanları

Tiyazol molekülü, doğal olan çok sayıda molekülün yapısında da bulunmaktadır. Tiyazol halkasına sahip en önemli doğal molekül ise suda çözünen B1 vitaminidir (Şekil 2.8.) (Speicher ve ark., 2003; Orujova,2022).



Şekil 2.8. B1 Vitaminin yapısı

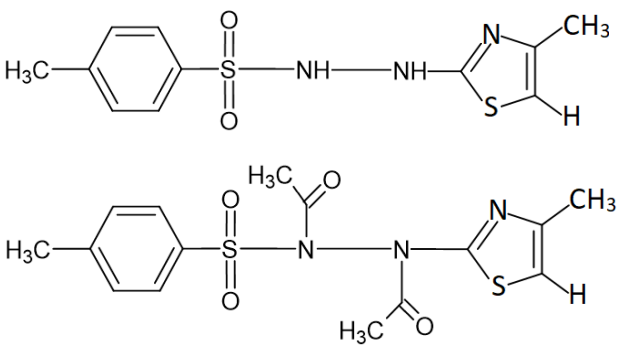
Tiyazollerin farmakolojik kullanım alanları da oldukça geniştir. Tiyazoller, sülfatiyazol (antimikrobiyal ilaç), ritonavir (antiretroviral ilaç), abafungin (antifungal ilaç) gibi birçok güçlü biyoaktif molekülde bulunan çok önemli bir heterosiklik bileşik sınıfı olduğu bildirilmiştir (Siddiqui ve ark., 2009). Son zamanlarda, alerjik hastalıkların tedavisi için de tiyazol içerikli ilaçlar bulunmuştur (Hargrave ve ark., 1983). Ayrıca tiyazol türevlerinin, hipertansiyon (Patt ve ark., 1992), inflamasyon (Sharma ve ark., 2009), şizofreni (Jean ve ark., 1990), bakteriyel hastalıklar (Tsuji ve Ishikaw, 1994), HIV enfeksiyonları (Bell ve ark., 1995), hipnotik hastalıklar (Ergenç ve ark., 1999), ağrı kesiciler (Carter ve ark.,1999), antitrombotik aktiviteye sahip

fibrinojen reseptör antagonistleri (Badorc ve ark., 1997), ve bakteriyel DNA Giraz-B'nin yeni inhibitörleri olarak kullanımları (Rudolph ve ark., 2001), vb. farklı uygulama alanları günümüze kadar yapılan çalışmaların neticesinde bildirilmiştir.

2.1.3.1. Antikanser uygulamaları

Kanser küresel sağlık sorunlarının başında kabul edilen ve ciddi ölümlere yol açan bir hastalıktır. Kanser tedavisinde kemoterapi önemli bir yaklaşımdır ve kullanılabilecek nitelikte çok sayıda antitümör ajanı bulunmasına rağmen, uzmanlar çoğu zaman ciddi ve toksik sınırlamalarla karşı karşıya kalmaktadır. Bu nedenle, kanser hücrelerine karşı daha yüksek seçiciliğe sahip yeni antikanser ajanlarının tasarım ve sentezi önemli bir ihtiyaç olarak görülmektedir (Farghaly ve ark., 2020).

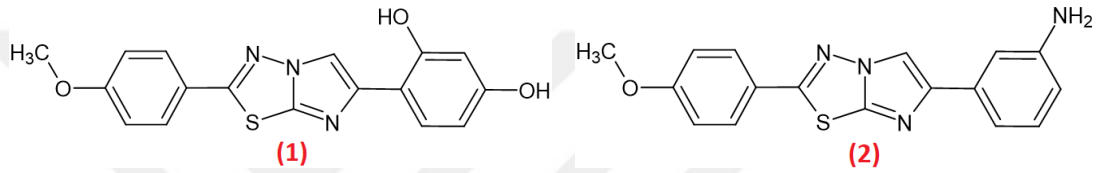
Zaharia ve arkadaşları (2010), tarafından yeni bir dizi *p*-toluensülfonil-hidrazinotiyazol ve hidrazino-bis-tiyazol bileşiği, *p*-toluensülfoniltiyosemikarbazid ile bir dizi α-halojenokarbonil bileşiğinin aseton veya dimetilformamid (DMF) içerisinde gerçekleşen kondenzasyon tepkimesinden elde edilmiştir. Sentezlenen bileşikler bir takım kanser hücre hatlarına karşı test edilmiş ve içlerinden iki bileşiğin (Şekil 2.9.) hem prostat DU-145 hem de hepatokarsinom HEP-G2 kanser hücre hatlarında önemli antikanser aktiviteleri gösterdiği raporlanmıştır (Zaharia ve ark., 2010).



Şekil 2.9. Güçlü antikanser aktivite sergileyen tiyazol içerikli moleküller

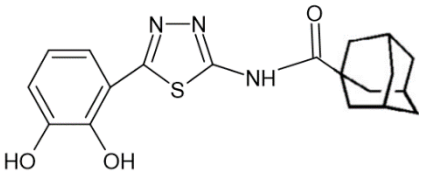
Noolvi ve arkadaşları (2012), tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada Schiff bazı olan 2,6-disübstitüe imidazo[2,1-b[1,3,4]tiyadiazoller, 5-sübstitüe-1,3,4-

tiyadiazol-2-amin'den sentezlenerek Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nde (ABD-NCI) tek doz in vitro primer sitotoksisiteleri açısından değerlendirilmiştir. Test edilen bileşikler arasından iki bileşik (Şekil 2.10.), 4-(2-(4-metoksifenil)imidazo [2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzen-1,3-diol **(1)** ve 3-(2-(4metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)anilin **(2)**, bu tahlillerdeki aktivite kriterlerini geçerek düşük konsantrasyonlarda belirgin ve güçlü hücre büyüme inhibisyonu göstermişlerdir. Ayrıca 3-(2-(4metoksifenil)imidazo [2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)anilin molekülünün, küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücre hattına (HOP-92) karşı önemli in-vitro antikanser aktivitesi sergilediği rapor edilmiştir (Noolvi ve ark., 2012).



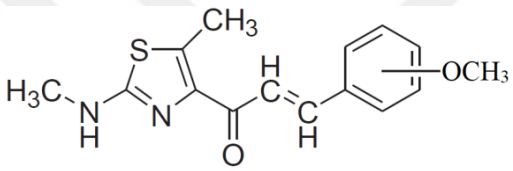
Şekil 2.10. Güçlü antikanser aktiviteye sahip, tiyadiazoller

Jakovljevic ve arkadaşları (2017), güçlü sitotoksik, antianjiyojenik, antitümör ve iyi seçici inhibisyon aktivitelerini baz alarak bir dizi yeni 2-amino-1,3,4-tiyadiazol molekülü sentezlemişler ve bu bileşikleri antiproliferatif aktiviteleri ve sitotoksisiteleri açısından test etmişlerdir. Yaptıkları bir dizi test çalışması sonucunda, içlerinden bir adamantan halkası olan bir tane bileşiğin (Şekil 2.11.), mükemmel DPPH radikal temizleme aktivitesi ve insan akut promiyelositik lösemi HL-60 hücrelerine karşı iyi sitotoksik aktivite sergilediğini, ayrıca bu bileşiğin güçlü antianjiyojenik aktiviteye sahip olduğu, geriye kalan bileşiklerin ise iki tanesi hariç tamamının, A549 ve HL-60 kanser hücrelerinde yüksek sitotoksik aktivitelere sahip olduklarını rapor etmişlerdir (Jakovljevic ve ark., 2017).



Şekil 2.11. Güçlü DPPH radikal temizleme aktivitesi ve insan akut promiyelositik lösemi HL-60 hücrelerine karşı sitotoksik aktivite sergileyen 1,3,4-tiyadiazol bazlı molekül

Farghaly ve arkadaşları (2020), tarafından, tiyazol türevlerinin, kanser hücrelerine karşı yüksek seçiciliğe sahip olduğu gerekçesiyle bir dizi tiyazol bazlı kalkon ve 4-hetariltiyazol (sert kalkon) bileşikleri sentezlenerek karakterize edilmiştir. Daha sonra bu bileşikleri antiproliferatif aktiviteleri açısından üç insan kanseri hücre dizisine karşı test ettiklerinde (HepG-2, A549 ve MCF-7), içlerinden önemli bir kısmının standart ilaç olan doksorubisine kıyasla iyi derecede, içlerinden kalkon bileşiği olan bir tanesinin ise (3-(4-metoksifenil)-1-(5-metil-2-(metilamino)tiyazol-4-il)prop-2-en-1-on) (Şekil 2.12.) doksorubisine kıyasla daha geniş ve güçlü önemli antitümör aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Farghaly ve ark., 2020).



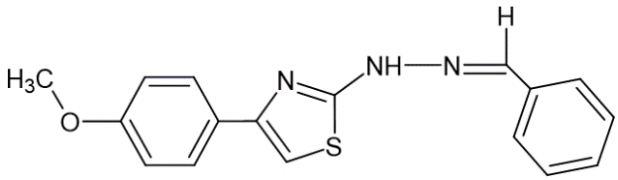
Şekil 2.12. Güçlü antitümör aktiviteye sahip tiyazol bazlı bileşik

2.1.3.2. Antibakteriyel ve antifungal uygulamalar

Bakteri ve mantar enfeksiyonları çok çeşitli ve ciddi hastalıklara neden olmaktadır. Bu tıbbi problemler, yeni antibakteriyel ve antifungal ajanların keşfi ile azaltılabilir. Son zamanlarda, tıbbi kimya araştırmalarının ana görevlerinden biri, yeni yapı tasarımı ve moleküler hedeflere sahip yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesidir. Sağlık uzmanları için gelecekteki en ciddi zorluklardan biri, insan enfeksiyonlarının tedavisi için şu anda kullanılan antibiyotiklere hızla direnç geliştiren çok ilaç dirençli patojenik bakterilerin ortaya çıkmasıdır (Eissa ve ark., 2021).

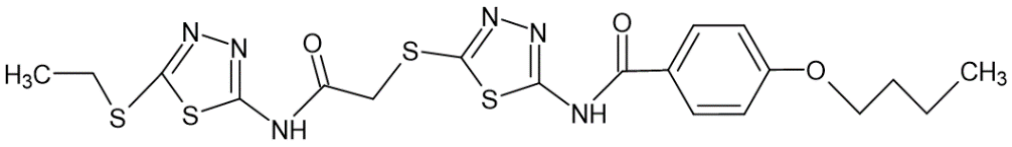
Bharti ve arkadaşları (2010), bir dizi yeni arilidin-2-(4-(4-metoksi/bromofenil) tiyazol-2-il)hidrazin ve bir dizi de 1-(4-(4- metoksi/bromofenil) tiyazol-2-il)-2-siklohekzilidin/siklopentilidin hidrazin bileşiği sentezleyerek bu bileşiklerin antibakteriyel-antifungal aktivitelerini test etmişlerdir. Sonuç olarak sentezlenen bileşiklerin önemli bir kısmının iyi veya orta derecede antibakteriyel ve yine önemli

bir kısmının da Candida albicans, Cryptococcus neoformans ve Aspergillus flavus türü mantarlara karşı mükemmel antifungal aktivite sergilediğini raporlamışlardır (Şekil 2.13.) (Bharti ve ark., 2010).



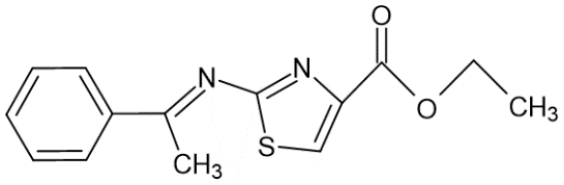
Şekil 2.13. İyi antibakteriyel ve mükemmel antifungal aktivivteye sahip tiyazol içerikli Schiff bazı

Sych ve arkadaşları (2019), bir dizi yeni sülfonil sübstitüentli azot içeren -1,3,4-tiyadiazol-2-il-arilsülfonamid ve N-(dietilsülfamoil)-N-(5-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzamid bileşiğinin sentezini gerçekleştirip, karakterize ederek bu bileşikleri antifungal aktiviteleri ve antimikrobiyal aktiviteleri açısından test etmişlerdir. Yapılan çalışmalar neticesinde sentezlenen tüm bileşiklerin Gram-pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye ve Candida albicans türü mantarlara karşı antifungal aktivite sergilediği gözlemlenirken her iki aktivite konusunda da en aktif bileşiğin N-{5-[({[5-(etilsulfonil) -1,3,4-tiyadiazol-2-il] karbamoil} metil) sulfonil] -1,3,4-tiyadiazol-2-il} - 4-bütoksi –benzamid (Şekil 2.14.) bileşiği olduğu raporlanmıştır (Sych ve ark., 2019).



Şekil 2.14. Güçlü antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip tiyazol bazlı 4-bütoksi –benzamid türevi molekül

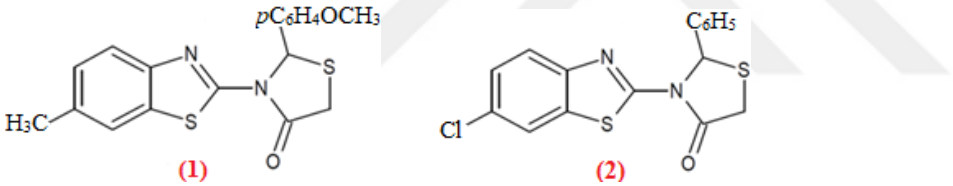
Kadhim ve arkadaşları (2022), etil 2-(1-feniletilidiniamino)tiyazol-4-karbonat bileşiğinin (Şekil 2.15.) antibakteriyel aktivitesini incelemek amacıyla bu bileşiği, Staphylococcus aureus Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia ve Proteus vulgaris türlerinde gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı in vitro test ederek, bileşiğin test edilen tüm bakterilere karşı önemli derecede antibakteriyel aktivite gösterdiği yönünde bulgular elde ettiklerini raporlamışlardır (Kadhim ve ark., 2022).



Şekil 2.15. Önemli antibakteriyel aktiviteye sahip tiyazol içerikli Schiff bazı

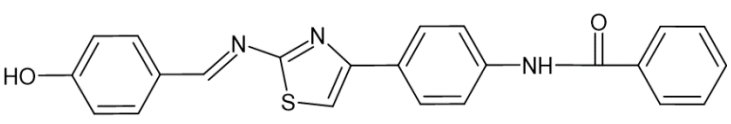
2.1.3.3. Diğer uygulama alanları

Pareek ve arkadaşları (2010), tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, yeni bazı 2-aril-3-(sübstitüe edilmiş benzotiyazolil)-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşikler sentezlenerek bu bileşikler, entomolojik aktiviteleri (antiamedant aktivitesi, akarisidal aktivitesi,) ve antibakteriyel aktiviteleri açısından test etdilmiştir. Sonuç olarak, En iyi aktiviteleri sergileyen ve ilaç tasarımında kullanılabilecek (antibakteriyel **(1),** antiamedant ve akarisidal **(2)** (Şekil 2.16.) bileşikleri raporlanmıştır (Pareek ve ark., 2010).



Şekil 2.16. Güçlü entomolojik ve antibakteriyel aktivite sergileyen 2-aril-3-(sübstitüe benzotiyazolil)-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşikler

Cordeiro ve Kachroo (2020), bir dizi 2-Amino tiyazol içerikli Schiff bazı sentezleyerek bu bileşikleri tüberküloz hastalığına yol açan Mycobacterium tuberculosis bakterisine karşı antitüberküler aktivitesi açısından MABA (Microplate Alamar Blue Assay) metodunu kullanarak test etmişlerdir. Araştırma sonucunda test edilen bileşiklerden bir kısmının güçlü ve ilaç benzeri antitüberküler aktivite sergilediği raorlanmıştır (Şekil 2.17.) (Cordeiro ve Kachroo, 2020).



Şekil 2.17. Güçlü Antitüberküler aktiviteye sahip 2-Amino tiyazol türevi Schiff Bazı

2.2. Benzotiyazol

2.2.1. Benzotiyazolün kimyasal özellikleri

Benzotiyazol, bir tiyazol halkasının 4,5 pozisyonuyla bir benzen halkasının füzyonundan meydana gelen, konjuge sp^2 –hibritleşmesi yapmış 10π elektronuna sahip olan bisiklik ve heteroaromatik bir yapıdır. 2-kloro-benzotiyazol ve 2-fenil-benzotiyazol gibi 2 sübstitüe benzotiyazollerin sentezi ilk olarak 1879'da Hofmann tarafından rapor edilmiştir (Ram ve ark., 2019).

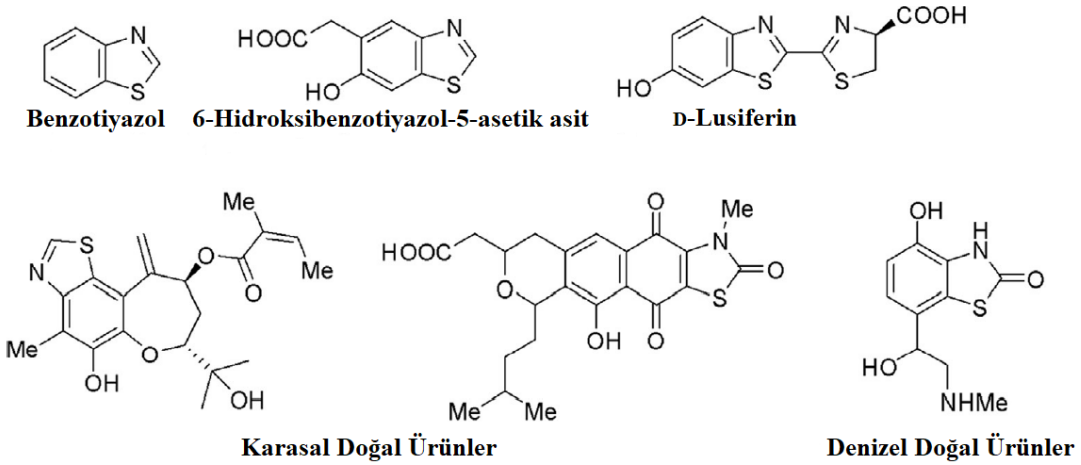
Benzen halkasıyla birleşik tiyazol halkası 1,3-tiyazol ise bisiklik yapı 1,3-benzotiyazol (benzo[d]tiyazol) olarak, 1,2-tiyazol (izotiyazol) ise bisiklik yapı benzisotiyazol (benzo[d]izotiyazol) olarak adlandırılır (Şekil 2.18.) (Ram ve ark., 2019).



Şekil 2.18. 1,3-Benzotiyazol (benzo[d]tiyazol] ve Benzisotiyazolün (benzo[d]izotiyazol) kimyasal yapıları

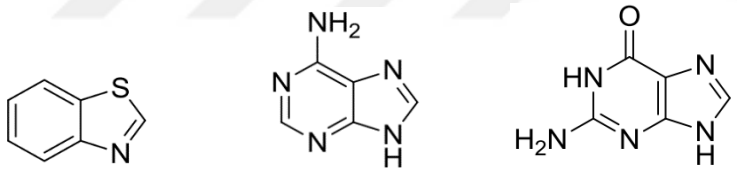
Benzotiyazol, erime noktası 2℃ ve kaynama noktası 227-228℃ olan, 1,24 g/mL yoğunluğa ve 135,19 $g.mol^{-1}$ molekül kütlesine sahip, oda koşullarında, renksiz ve hafif viskoz bir sıvıdır (Seth, 2015).

Benzotiyazoller doğal kaynaklı olarak, nadiren yararlı biyolojik aktivitelere sahip çeşitli denizel veya karasal doğal bileşiklerde görülür. Bunlardan bazıları, ateşböceğinin biyolüminesans yoluyla ışık yaymasını sağlayan ateşböceği lüsiferini, çay yapraklarının aromatik bileşenleri, Aspergillus clavatus ve Polyporus frondosus cinsi mantarlara tat veren kimyasal bileşenler olarak sıralanabilir (Şekil 2.19.) (Gunawardana ve ark., 1988; Gunawardana ve ark., 1989).



Şekil 2.19. Bazı doğal benzotiyazol bileşikleri

Yapısında özellikle, azotlu altılı halka ve beşli tiyazol halkasını birlikte bulunduran heterosiklik yapılar oldukça biyoaktiftir. Benzotiyazol halka sistemi de tam olarak böyledir ve nükleik asitlerin yapısında bulunan pürin bazlarından, adenin ve guanin'e olan benzerliği ile organizmadaki biyopolimerlerle kolaylıkla etkileşebilmesi açısından önemli bir moleküldür (Şekil 2.20.) (Yılmaz, 2016).



Şekil 2.20. 1,3-Tiyazol, Adenin ve Guanin moleküllerinin halka yapıları

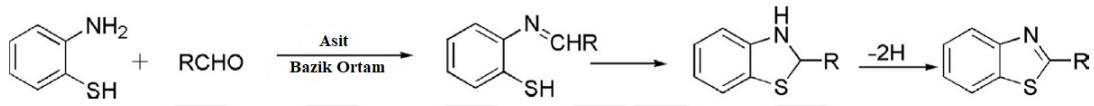
Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, 2-sübstitüe benzotiyazol türevlerinin biyolojik aktivitelerinin bu 2- konumundaki gruplar üzerinden yönlendirildiği ve diğer konumlardaki grupların ise biyoaktivite şiddetinin etkinliğine yön verdiği belirtilmiştir. (Rajeeva ve ark., 2009). Benzotiyazoller çeşitli biyolojik reseptörler için doğal afiniteye sahip olan model yapılardır ve makul bir zaman diliminde hedeflenen moleküllerin tasarım ve sentezi için ideal iskeleler olarak kullanılabilecek önemli bir heterosiklik bileşik sınıfıdır (Keri ve ark., 2015).

2.2.2. Benzotiyazolün sentez yöntemleri

Benzotiyazol halkasının kendisinin ve benzotiyazol içeren kimyasal moleküllerin sentezlerine ilişkin çeşitli yöntemler bildirilmiş olmakla birlikte sıklıkla kullanılan bazı yöntemler şu şekilde sıralanabilir.

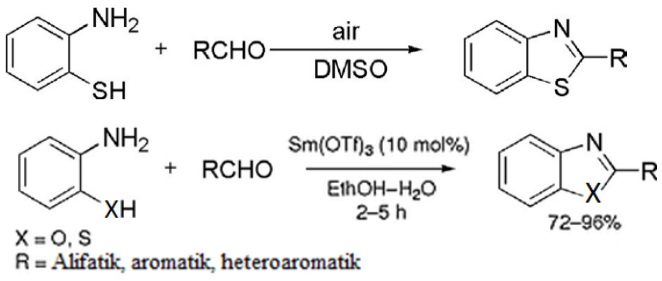
a) Aldehit ve ketonlardan benzotiyazol sentezi

Asidik veya bazik her iki ortamda, alifatik / aromatik aldehitler ile 2-aminotiyofenolün kondenizasyon tepkimesi başlangıçta Schiff bazını verir. Elde edilen Schiff bazının, siklizasyonun sağlanabilmesi amacıyla dehidrojenasyona tabi tutulmasıyla 2-sübstitüe benzotiyazoller elde edilir (Şekil 2.21.) (Ram ve ark., 2019).



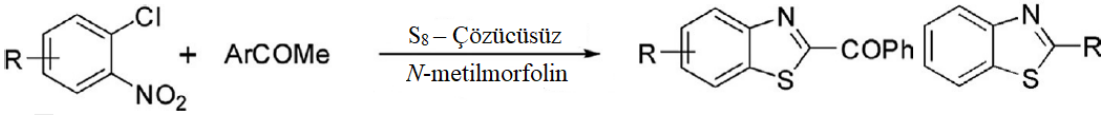
Şekil 2.21. 2-sübstitüe benzotiyazollerin sentez reaksiyonu

2-aminotiyofenolün, herhangi bir katalizör kullanılmaksızın hava/DMSO'da aril aldehit ile reaksiyonundan çok iyi verimlerde benzotiyazol sağladığı, ayrıca Hava/DMSO yerine yeniden kullanılabilir bir katalizör olarak samaryum triflat kullanılmasıyla, çok hafif reaksiyon koşullarında, iyi verimle 2-sübstitüe edilmiş benzotiyazol eldesi sağlandığı Gorepatil ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Şekil 2.22.) (Gorepatil ve ark., 2013)



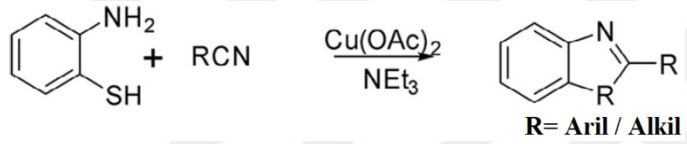
Şekil 2.22. 2-sübstitüe benzotiyazollerin sentez reaksiyonu

Çözücüsüz ortamda ve *N*-metilmorfolin varlığında, 2-halonitrobenzen, asetofenon ve elementel kükürt karışımı ısıtılarak, yüksek verimlerde çok çeşitli 2-aroilbenzotiyazollerin sentezi raporlanmıştır (Şekil 2.23.) (Nguyen ve ark., 2015).



Şekil 2.23. 2-aril benzotiyazollerin sentez reaksiyonu

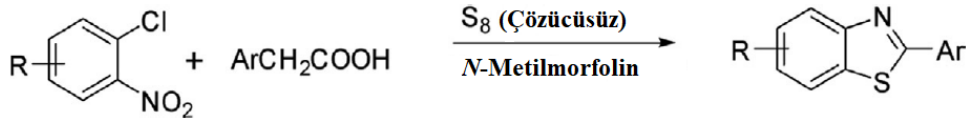
2-aminotiyofenol ve nitrillerin, trietilamin bazlı ortamda, bakır katalizli ($Cu(OAc)_2$) kondenizasyon tepkimesinden, 2-alkil/arilbenzotiyazoller elde edilmiştir (Şekil 2.24.) (Sun ve ark., 2013).



Şekil 2.24. 2-alkil / arilbenzotiyazollerin sentez reaksiyonu

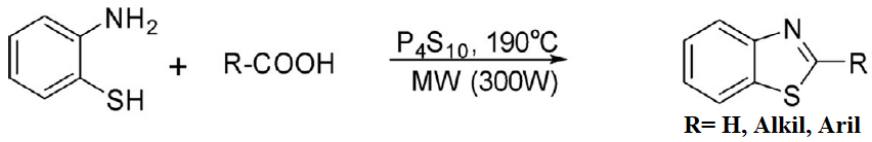
b) Karboksilik asitlerden benzotiyazol sentezi

Metal ve çözücü içermeyen koşullar altında, elemental kükürt ve N-metilmorfolin varlığında 2-nitroklorobenzenin arilasetik asit ile dekarboksilatif redoks siklizasyonun benzotiyazol sağladığı raporlanmıştır (Şekil 2.25.) (Guntreddi ve ark., 2015).



Şekil 2.25. 2-arilbenzotiyazollerin sentez reaksiyonu

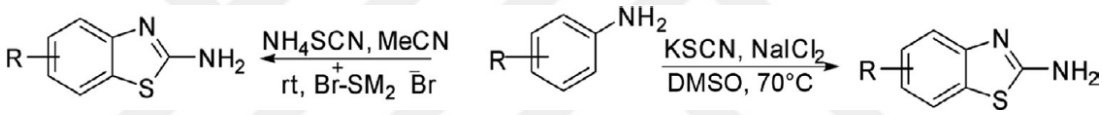
2-aminotiyofenolün, çözücü içermeyen ve yönlendirici olarak Lawesson reaktifinin kullanıldığı mikrodalga koşulları altında, aromatik, heteroaromatik veya alifatik karboksilik asitler ile 2-sübstitüe edilmiş benzotiyazolleri sağladığı rapor edilmiştir (Şekil 2.26.) (Seijas ve ark., 2007).



Şekil 2.26. 2-sübstitüe benzotiyazollerin elde reaksiyonu

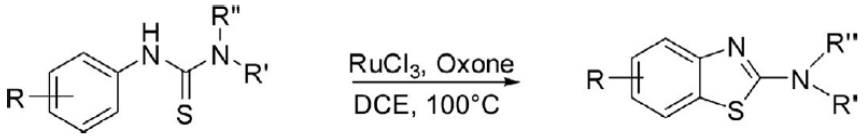
c) Aromatik aminlerden benzotiyazol sentezi

Anilin ve sübstitüe anilinlerin, $NaICl_2$ varlığında potasyum tiyosiyanat ile reaksiyonundan aminobenzotiyazol elde edildiği (Telvekar ve ark., 2012) ve aynı ürünün, anilinler ile amonyum tiyosiyanat ve bromometilsülfonyum bromürün bir kombinasyonunun reaksiyonu ile de elde edildiği rapor edilmiştir (Şekil 2.27.) (Bhalerao ve Akamanchi, 2007).



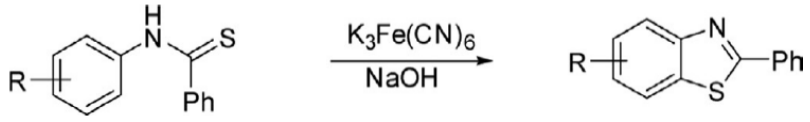
Şekil 2.27. *2*-Aminobenzotiyazol elde reaksiyonu

N-ariltiyoüreaz'ın, rutenyum katalizli bir intramoleküler C-S bağlanma reaksiyonunda, 2-aminobenzotiyazolün sentezi bildirilmiştir (Şekil 2.28.) (Sharma ve ark., 2016).



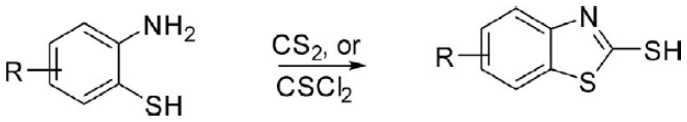
Şekil 2.28. 2-aminobenzotiyazolün sentez reaksiyonu

Ariltiyoamidlerin, potasyum ferrisiyanid varlığında ve bazik ortamda gerçekleşen oksidatif siklizasyonu, 2-fenilbenzotiyazolleri verir. (Şekil 2.29.) (Ram ve ark., 2019).



Şekil 2.29. 2-fenilbenzotiyazollerin sentez reaksiyonu

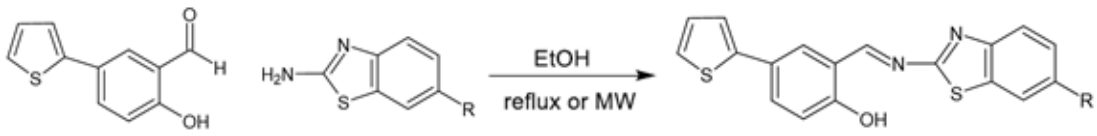
2-aminotiyofenolün CS_2 veya tiyofosgen ($CSCl_2$) ile reaksiyonundan da 2-merkaptobenzotiyazollerin sentezi bildirilmiştir (Şekil 2.30.) (Ram ve ark., 2019).



Şekil 2.30. 2-merkaptobenzotiyazollerin sentez reaksiyonu

2.2.3. Benzotiyazol içerikli bileşiklerin sentez çalışmaları

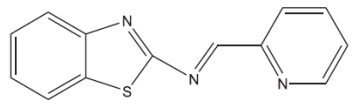
Ermiş ve Durmuş (2020), 2-amino benzotiyazol ve tiyofen bazlı yeni Schiff bazlarının sentezini gerçekleştirmek üzere, 100 mg-0.5 mmol 2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il) benzaldehit ile 0.75 mmol'lük farklı amino benzotiyazol türevlerini 5 ml etanol içerisinde kapalı pyrex tüpünde, mikrodalga sentezleyici kullanılarak Maksimum 90 ^{0}C sıcaklık ve 65 psi basınç altında 5 saat boyunca 250 W ile ışınlamaya maruz bırakmışlardır. Sürecin sonunda karışımı oda sıcaklığına kadar soğuturken etanolü buharlaştırılarak çözeltiyi süzmüşler ve sonrasında ürünü birkaç kere daha etanolde iyice yıkayarak kuruttuklarını rapor etmişlerdir (Şekil 2.31.) (Ermiş ve Durmuş, 2020).



Şekil 2.31. 2-amino benzotiyazol ve tiyofen bazlı yeni Schiff bazlarının sentez reaksiyonu

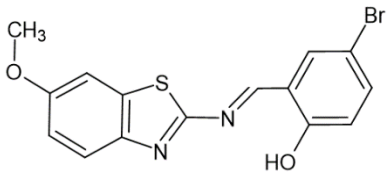
El Aziz ve arkadaşları (2013), N-(piridin-2-ilmetilen)benzo[d]tiyazol-2-amin eldesi için, bir kondenizasyon reaksiyonu olacak şekilde, 2-aminobenzotiyazol (0.15 g; 1 mmol) ve 2-piridinkarboksaldehit (0.12 g; 1.1 mmol) karışımını, içerisinde birkaç damla piperidin çözdürülmüş 30 ml EtOH içinde çözdürdükten sonra, Elde

edilen karışımı iyice karıştırarak 7 saat boyunca reflüde geri akıtmışlardır. Daha sonra karışımın hacmi yarıya inecek şekilde muamele ederek, soğumaya bırakmışlardır. Devamında ürün çökelmeye başlayana kadar reaksiyon karışımına petrol eteri ilave ederek çöken ürünü süzmüş ve son işlem olarak ise ürünü EtOH ile birkaç defa yıkayarak EtOH'da kristallendirmişlerdir (Şekil 2.32.) (El Aziz ve ark., 2013).



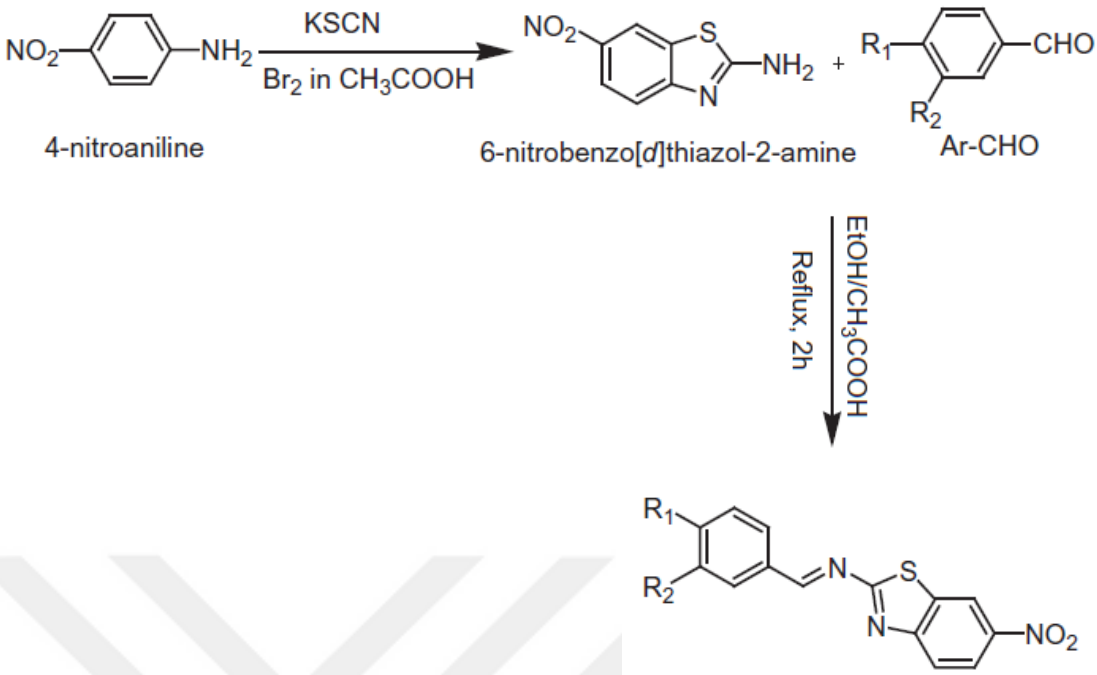
Şekil 2.32. N-(piridin-2-ilmetilen)benzo[d]tiyazol-2-amin molekülü

Yıldırım ve Yıldız (2018), 4-bromo-2-((6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-liimino)metil)fenol eldesi için, 2-amino-6-metoksibenzotiyazol (1.00 g; 5.55 mmol), etanol (100 mL) ve 5-bromo-2-hidroksibenzaldehid (1.115 g; 5.55 mmol) karışımını 250 mL yuvarlak tabanlı bir kapta karıştırarak 2 saat boyunca geri akıtmışlardır. Reaksiyon sonucunda ortamdan etanol buharlaştırılmış ve ürünün $CHCl_3$:n-hekzan (3:1 oranında) karışımı içerisinde sarı kristaller olarak % 89 verimle elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.33.) (Yıldırım ve Yıldız 2018).



Şekil 2.33. 4-bromo-2-((6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-liimino)metil) fenol molekülü

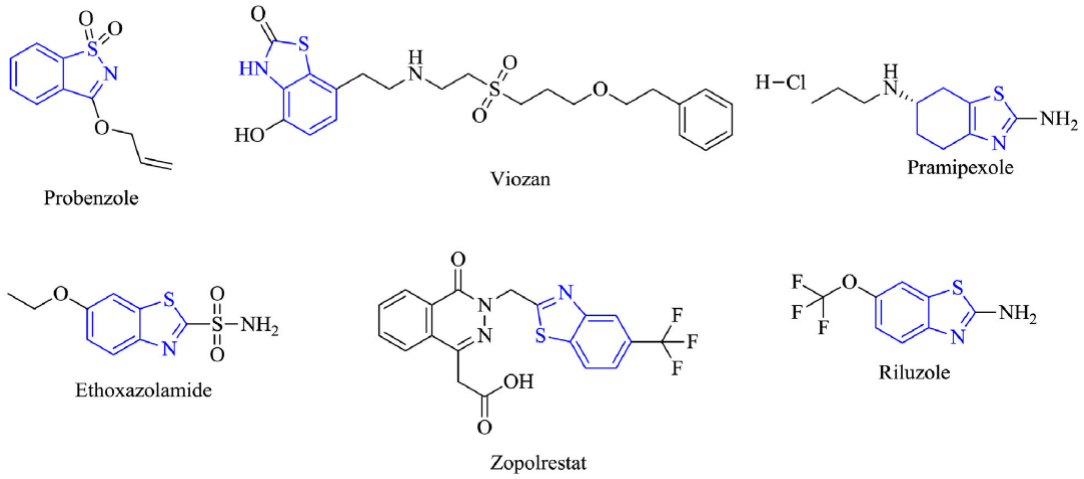
Gawad ve Bonde (2019), N-Benzilidin-6-nitrobenzo[d]tiyazol-2-amin sentezi için başlangıçta, 4-nitroanilin ve potasyumtiyosiyanatı asetik asiti seyreltici olarak kullandıkları bir ortamda karıştırmış ve damla damla brom ilavesiyle 6-nitrobenzo[d]tiyazol-2-amin elde etmişlerdir. Devamında ise reflüde 2 saat boyunca katalitik miktarda buzlu asetik asit ile etanol karışımı içinde uygun aril benzaldehid ve 6-nitrobenzo[d]tiyazol-2-amin kondenzasyonundan N-Benzilidin-6-nitrobenzo[d]tiyazol-2-amin sentezini gerçekleştirdiklerini raporlamışlardır (Şekil 2.34.) (Gawad ve Bonde, 2019).



Şekil 2.34. N-Benzilidin-6-nitrobenzo[d]tiyazol-2-aminlerin sentez reaksiyonu

2.2.4. Benzotiyazol içerikli bileşiklerin uygulama alanları

Benzotiyazol türevleri sahip oldukları biyoaktif özellikleriyle her zaman ilgi odağı moleküller olmuşlardır ve birçok farmakolojik aktiviteleri deneysel olarak ispatlanmıştır (Şekil 2.35.) (Tariq ve ark., 2019). Bunlardan bazıları, antikanser (Huang ve ark., 2006; Gabr ve ark., 2016; Hassan ve ark., 2019; Mishra ve ark., 2019), antikonvülsant (Siddiqui ve ark., 2007), antiviral (Akhtar ve ark., 2008), antitüberküler (Palmer ve ark., 1971; Sarkar, 2018), antimaleryal (Burger ve Sawhney, 1968), antihelmintik (Suresh ve ark., 2011), analjezik (Siddiqui ve ark., 2004; Gurupadayya ve ark., 2008), antiinflamatuar (Gurupadayya ve ark., 2005; Kaur ve ark., 2010), antidiyabetik (Pattan ve ark., 2005), antifungal (Singh ve Segal, 1988; Gupta ve ark., 2009; Maddila ve ark., 2016), antibakteriyel (Agyropolou ve ark., 2009; Ghanavatkar ve ark.,2019), alzheimera karşı (Saima ve ark., 2018), antiproliferatif (Kumbhare ve ark., 2012), aktiviteler şeklinde sıralanabilir.

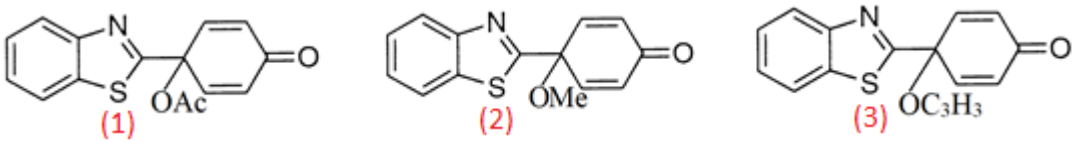


Şekil 2.35. Farmakolojik aktiviteye sahip benzotiyazol içerikli çeşitli ilaç etken maddeleri

2.2.4.1. Antikanser uygulamaları

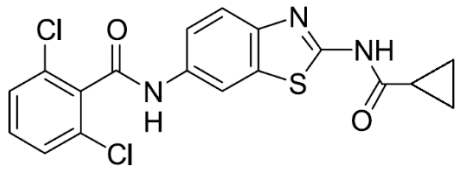
Kanser grubu hastalıklar son zamanların en belirgin, karmaşık ve ölümcül hastalıklarının başında gelmektedir. Bu durum bugünün tıp biliminin ciddi bir endişesi haline gelmiştir. Kanser hücreleri, neoplazm tümör hücreleridir ve bunlar hızlı proliferatif özelliklere sahip çeşitli, heterojen hücrelerdir. Bu neoplazm malign tümörleri, kan akışı ve lenfatik sistem yoluyla vücudun diğer kısımlarını istila etme veya yayılma potansiyeline sahiptir. Benzotiyazol türevlerinin antikanser potansiyeli üzerine yapılan araştırmalar, ölümcül kanser hastalığının tedavisi için gelecekteki ilaç keşfi ve ilaç geliştirmede yardımcı olması bakımından önemlidir (İrfan ve ark., 2020).

Wells ve arkadaşları (2000), tarafından gerçekleştirilen bir in vitro anti-tümör test çalışmasında, bir dizi yeni antitümör ajanının sentezi, benzotiyazol sübstitüentli kinol eterleri ve esterleri, hidroksillenmiş 2 fenilbenzotiyazollerin, hipervalent iyot aracılı oksidasyonu yoluyla gerçekleştirilerek bu yeni moleküllerin in-vitro anti-tümör testleri, insan meme ve insan kolon kanseri türleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda üç bileşikten (Şekil 2.36.) kinol eteri olan **(1)** ve kinol esteri olan **(2 ve 3)** bileşiklerin güçlü antitümör ajanları olarak aktivite gösterebilecekleri raporlanmıştır (Wells ve ark., 2000).



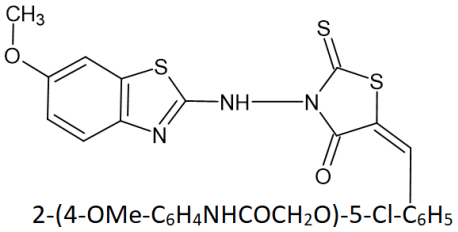
Şekil 2.36. Kinol eter ve esterleri olan benzotiyazol içerikli anti-tümör ajanları

Yoshida ve arkadaşları (2005), tümörojenik hücre hatlarına karşı seçici sitotoksik etkiye sahip 2-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilik asit [2-(siklohekzankarbonilamino) benzotiyazol-6-il]amid bileşiğinden yola çıkarak yeni benzotiyazol içerikli bir molekül olan 2,6-dikloro-N-[2-(siklopropankarbonilamino)benzotiyazol-6-il]benzamid bileşiğinin (Şekil 2.37.) sentezini gerçekleştirmişler ve tümör büyümesine karşı in vivo anti-tümör biyoaktivitesini incelemişlerdir. Yapılan çalışmalarda, farelere uygulanan çok düşük dozlardaki (5 $mg.kg^{-1}$) bileşiğin bile tümör büyümesi üzerinde çok güçlü inhibe edici etki gösterdiği rapor edilmiştir (Yoshida ve ark., 2005).



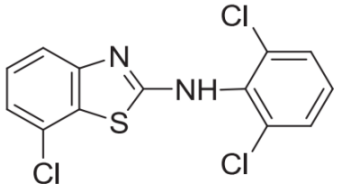
Şekil 2.37. 2,6-dikloro-N-[2-(siklopropankarbonilamino)benzotiyazol-6-il]benzamid molekülü

Havrylyuk ve arkadaşları (2010), antitümör aktivitelerini incelemek amacıyla benzotiyazol içeren yeni bir dizi 4-tiyazolidinon bileşiği sentezleyerek bu bileşiklerin in-vitro antikanser aktivitelerini, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü ((NCI-ABD)) tarafından test etmişlerdir. Yapılan testler sonuncunda moleküllerden birisinin, 2-{2-[3-(benzotiyazol-2-ilamino)-4-okso-2 tiyoksotiyazolidin-5-ilidinmetil]-4-klorofenoksi}-N-(4-metoksifenil)-asetamid (Şekil 2.38.), lösemi, melanom, akciğer, kolon, CNS, yumurtalık, böbrek, prostat ve meme kanseri hücre dizileri üzerinde antikanser aktiviteye sahip olduğu raporlanmıştır (Havrylyuk ve ark., 2010).



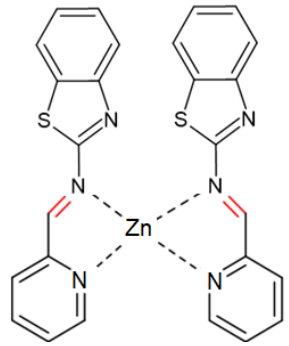
Şekil 2.38. Lösemi, melanom, akciğer, kolon, CNS, yumurtalık, böbrek, prostat ve meme kanseri hücre dizileri üzerinde antikanser aktiviteye sahip benzotiyazol içerikli molekül

Noolvi ve arkadaşları (2012), tarafından yeni benzotiyazol molekülleri sentezlenmiş, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI-ABD) antitümör ekran protokolü ile sentezlenen moleküller, antitümör aktivite açısından teste tabi tutulmuştur. Test sonucunda küçük olmayan hücre HOP-92 akciğer kanseri hücre hattına karşı, in-vitro testlerde aktif olan ve ilaç tasarımında etkili olabilecek olan molekülün 7-kloro-N-(2,6-diklorofenil)benzo[*d*]tiyazol-2-amin (Şekil 2.39.), olduğu raporlanmıştır (Noolvi ve ark., 2012).



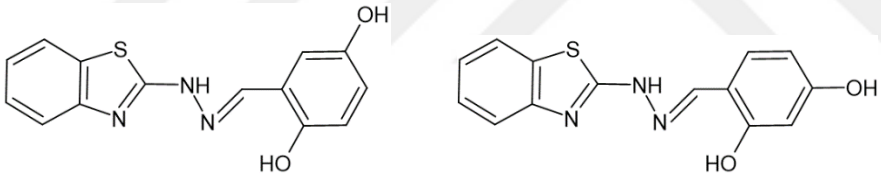
Şekil 2.39. Antitümör aktiviteye sahip benzotiyazol bazlı molekül

El-Aziz ve ark. (2013), yılında yaptıkları çalışmada, N-(piridin-2-ilmetilen)benzotiyazol-2-amin Schiff bazının çeşitli metal komplekslerinin aktivitelerini test edilmiş, Zn(II) kompleksinin (Şekil 2.40.) diğer komplekslere göre, meme kanseri, karaciğer kanseri, kolon kanseri ve gırtlak kanseri hücre hatlarına karşı yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (El Aziz ve ark., 2013).



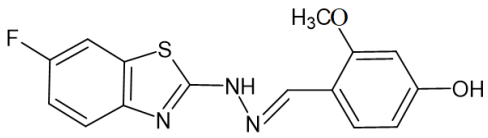
Şekil 2.40. Önemli antikanser aktiviteye sahip N-(piridin-2-ilmetilen)benzo[d]tiyazol-2-amin Schiff bazının Zn kompleksi

Lingdren ve arkadaşları (2014), bir dizi benzotiyazol hidrazon bileşiği sentezleyerek bu bileşiklerin, HL-60 (lösemi), MDAMB-435 (meme) ve HCT-8 (kolon) şeklinde üç tip kanser hücre hattı için in-vitro antiprolirelatif ve sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan teorik çalışmalar sonucunda iki bileşiğin (Şekil 2.41.) güçlü antikanser aktivitesi gösterebilecek öncü moleküller olabileceği rapor edilmiştir (Lingdren ve ark., 2014).



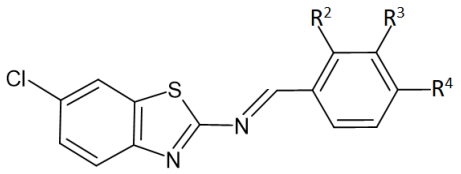
Şekil 2.41. Antikanser aktiviteli Benzotiyazol-hidrazon molekülleri

Gabr ve arkadaşları (2016), bir dizi benzotiyazol içerikli Schiff bazını servikal kanser (HeLA) ve böbrek fibroblast kanseri (COS-7) hücre hatlarına karşı antitümör aktivitesi açısından test ettiklerinde bir bileşiğin standart olan doksorubisine göre, (doksorubisin IC50 3.04 mmol/L) bileşiğin, 4.31 mmol/L IC50 değeri ile COS-7 hücre hattına karşı mükemmel aktivite gösterdiğini raporlamışlardır (Şekil 2.42.) (Gabr ve ark., 2016).



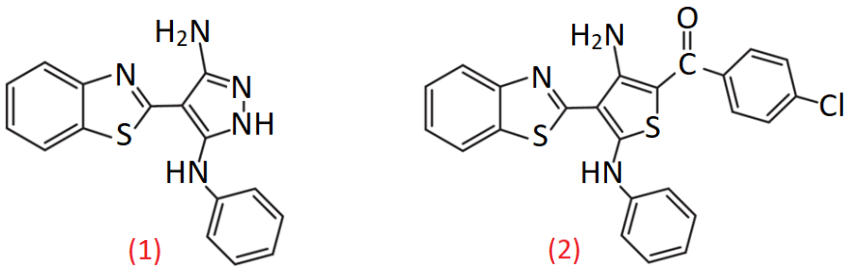
Şekil 2.42. (COS-7) hücre hatlarına karşı antitümör aktiviteye sahip benzotiyazol içerikli Schiff bazı

Saipriya ve arkadaşları (2018), tarafından, antikanser aktivitelerini incelemek amacıyla farklı sübstitüentler içeren 2-amino-benzotiyazol türevi bir dizi yeni Schiff bazı türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden, benzotiyazol halkasının 6-konumunda -Cl sübstitüenti bulunduran bileşiklerin (Şekil 2.43). daha yüksek antikanser aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Saipriya ve ark., 2018).



Şekil 2.43. Yüksek antikanser aktiviteye sahip 2-amino-benzotiyazol türevi molekül

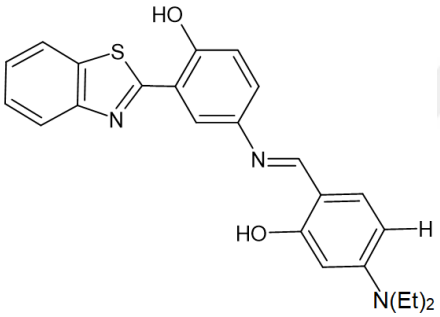
Hassan ve arkadaşları (2019), yaptıkları bir çalışmada birbirinden farklı kimyasal yöntemler kullanarak farklı heterosiklik kısımlarına, 2-pozisyonundan benzotiyazol bağladıkları bir dizi yeni benzotiyazol içerikli bileşik sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin bir kısmı, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (ABD-NCI) tarafından seçilerek, tek dozlu bir tarama panelinde 60 insan tümör hücre hattına karşı in-vitro antitümör aktiviteleri açısından değerlendirilmiş sonuç olarak iki tanesinin (1 ve 2), (Şekil 2.44.) yüksek antikanser aktivitesi gösterdiği gözlemlenmiştir. 2 numaralı bileşik gösterdiği çok yüksek aktivite sebebiyle 5 tam doz panel tahlilinde tekrar test edilmiş ve bu hücre hatlarının çoğuna karşı mükemmel ölümcül aktiviteye ilave olarak, tüm hücre hatlarına karşı güçlü büyüme inhibitör aktivitesine sahip olduğu rapor edilmiştir (Hassan ve ark., 2019).



Şekil 2.44. Çok güçlü antikanser aktivite gösteren benzotiyazol içerikli moleküller

Mishra ve arkadaşları (2019), gerçekleştirdikleri bir in-vitro antimikrobiyal, antifungal ve antikanser aktivite araştırmasında, öncelikli olarak benzotiyazol içerikli

Schiff bazlarının sentezlerini gerçekleştirerek bu bileşikleri antibakteriyel aktiviteleri açısından, *Staphylococcus aureus, Bacillus sps, Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* bakterileri olmak üzere dört farklı bakteri türü üzerinde, antifungal aktiviteleri açısından, *Candida Albicans* türü mantarlar üzerinde ve amtikanser aktiviteleri açısından ise MCF-7 meme kanseri hücre hattına karşı test etmişler ve testlerin sonucunda sentezlenmiş tüm bileşiklerin, *Staphylococcus aureus, Escherichia. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* bakteri türleri üzerinde standart ilaç olan siproflaksasin ile; *Candida Albicans* mantar türlerine karşı standart ilaç olan flukonazol ile kıyaslandığında mükemmel antibakteriyel ve antifungal aktivite sergiledikleri gözlemişlerdir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin, içlerinden bir tanesinin de (Şekil 2.45.) (1), % 85.82'lik bir inhibisyon değeri yüksek antikanser aktivite ve düşük sitotoksisite değerleri ile mükemmel antikanser aktiviteye sahip olduğu raporlamışlardır (Mishra ve ark., 2019).



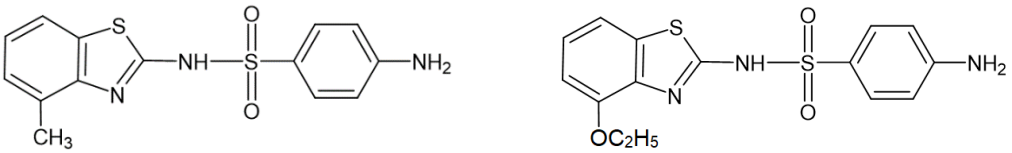
Şekil 2.45. Antikanser, antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip benzotiyazol içerikli Schiff bazı

2.2.4.2. Antibakteriyel ve antifungal uygulamalar

Daha etkili antimikrobiyallerin keşfi amacıyla yeni yapısal prototip moleküller geliştirmeye yönelik sayısız araştırmaya rağmen, benzotiyazol hala mikroplara karşı en aktif ve çok yönlü bileşik sınıflarından biridir ve bu nedenle daha fazla moleküler keşif için önemli bir bileşik sınıfıdır (Soni ve ark., 2010).

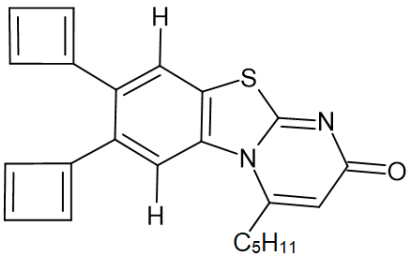
Argyropoulou ve arkadaşları (2009), tiyazol/benzotiyazol sülfonamidleri, seçilen gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktivite açısından için in vitro testlerini gerçekleştirmişlerdir. Standart olarak antibakteriyel ajanlar olarak ampisilin ve sülfametoksazolü esas almışlar ve yaptıkları çalışmalar

neticesinde iki bileşiğin (Şekil 2.46.) sülfametoksazolden çok daha güçlü, ancak ampisilinden daha zayıf antibakyeriyel aktivite gösterdiğini raporlamışlardır (Argyropoulou ve ark., 2009).



Şekil 2.46. Güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip benzotiyazol temelli moleküller

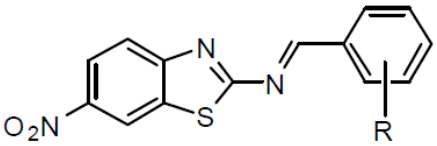
Gupta ve arkadaşları (2009), yaptıkları bir çalışmada antibakteriyel, antifungal vb. gibi ilginç farmakolojik özelliklerinin inceleme maksadıyla, yoğunlaştırılmış pirimidin bileşikleri olan bir dizi substitüe pirimido[2,1-b]benzotiyazol bileşiğinin sentezini gerçekleştirerek bu bileşikleri karakterize etmişlerdir. Sentezledikleri bileşikleri, antibakteriyel aktiviteleri açısından, E. Coli, Entero-bakter ve Staphylococcus aureus bakteri türlerine karşı, antifungal aktiviteleri açısından ise Candida Albicans Strains-1 ve Candida Albicans Strains-2 türü mantarlara karşı test etmişlerdir. Yaptıkları çalışmaların sonucu olarak tüm bileşiklerin orta ve iyi derecede sadece bakterilere veya sadece mantarlara karşı aktif olduğu gözlenirken içlerinden bir tanesinin (Şekil 2.47.), çok iyi derece Staphylococcus aureus bakterisine karşı antibakteriyel yine çok iyi derecede Candida Albicans Strains-1 ve Candida Albicans Strains-2 türü mantarlara karşı antifungal aktivite gösterdiğini raporlamışlardır (Gupta ve ark., 2009).



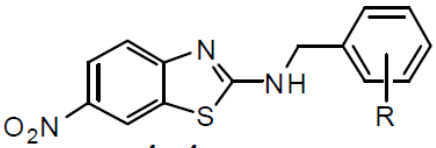
Şekil 2.47. Benzotiyazol türevi olan ve antifungal ve antibakteriyel aktiviteye sahip molekül

Prabhu ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan çalışmadan 6-nitro-2-amino benzotiyazol **3a-g** ve indirgenmiş Schiff bazları **4a-g** türevleri sentezlenmiş (Şekil 2.48.) ve *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Micrococcus luteus,*

Bacillus cereus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Aspergillus niger ve Candida albicans'a karşı antibakteriyel ve antifungal aktiviteler açısından değerlendirilmiştir. Mikrobiyolojik sonuçlar, sentezlenen bileşiklerin test edilen mikroorganizmalara karşı 36,4-12,4 μgmL^{-1} arasındaki MIC değerlerinde geniş bir aktivite spektrumuna sahip olduğunu göstermiştir. Sentezlenen bileşikler arasından, para konumlu -Cl, -Br, $-NO_2$ sübstitüentlerine sahip **3a**, **3b**, **3d** en güçlü in vitro antimikrobiyal aktiviteyi sergilendiği belirtilmiştir (Prabhu ve ark., 2012).



3a-3g



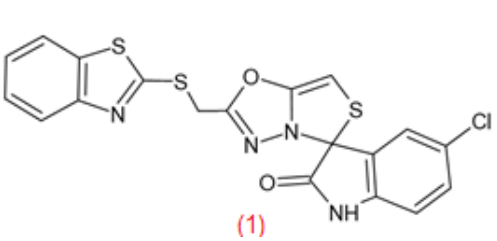
4a-4g

3a: R= *p* -Cl
3b: R= *p* -Br
3c: R= *m*-F
3d: R= *p* -NO_2
3e: R= *p* -CH_3
3f: R= *p* -OCH_3
3g: R= *p* -OH

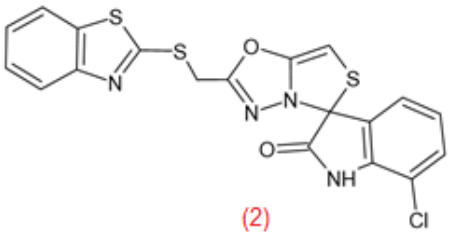
4a: R= *p* -Cl
4b:R= *p* -Br
4c: R= m-F
4d: R=*p*-NO_2
4e: R= *p*-CH_3
4f: R= *p*-OCH_3
4g: R= *p*-OH

Şekil 2.48. Antibakteriyel aktiviteye sahip benzotiyazol içerikli moleküller

Kaur ve arkadaşları (2010), bir dizi 2'((benzo[d]tiyazol-2-iltiyo)metil)spiro[indolin-3,5'-tiyazolo[4,3-b][1,3,4]oksadiazol]-2-on bileşiğinin sentezini gerçekleştirerek, bu bileşikleri, anti-inflamatuar, analjezik ve antibakteriyel aktiviteleri açısından test etmişlerdir. Yapılan testler neticesinde güçlü antiinflamatuar ve antibakteriyel aktiviteye sahip bileşiği **(1)** ve güçlü analjezik aktiviteye sahip bileşiği **(2)** (Şekil 2.49.) raporlamışlardır (Kaur ve ark., 2010).



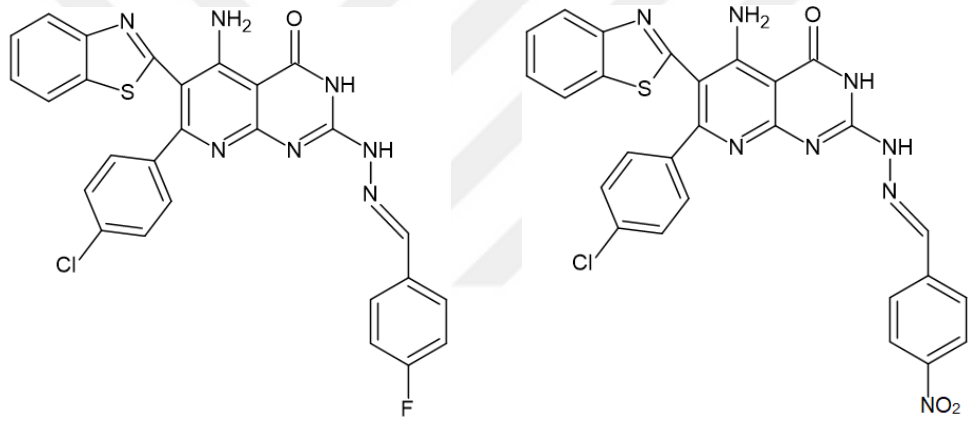
(1)



(2)

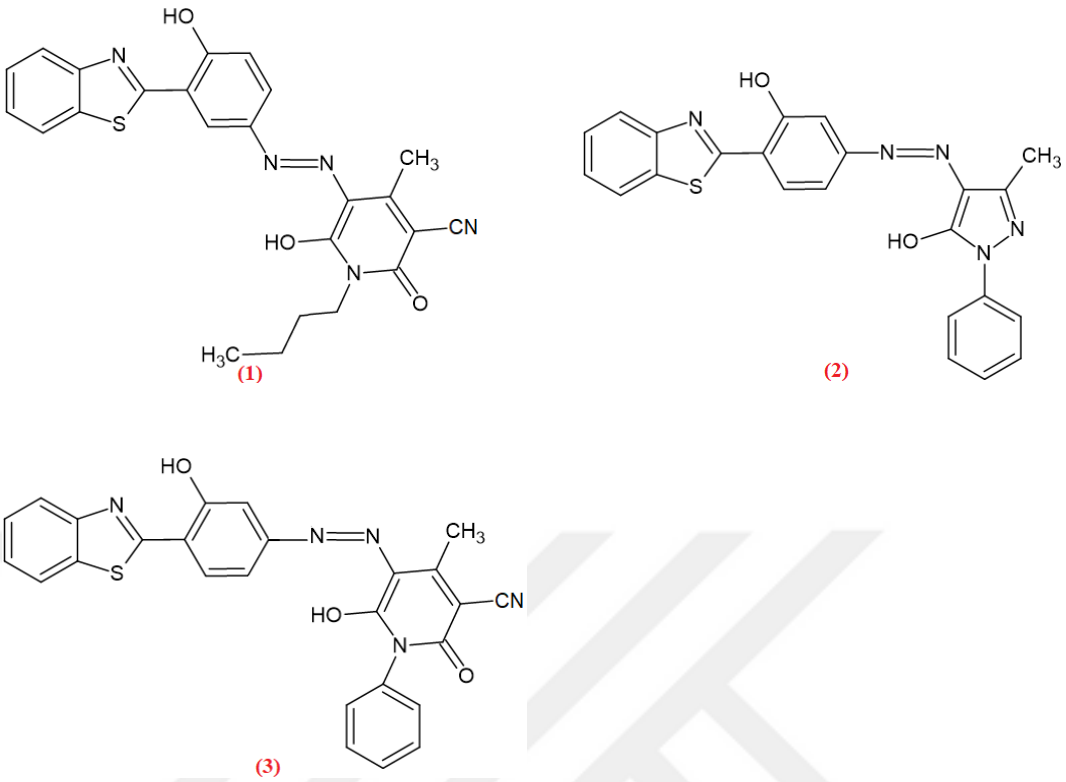
Şekil 2.49. Güçlü antibakteriyel , anti-enflamatuar ve analjezik aktiviteleri sergileyen benzotiyazol bileşikleri

Maddila ve arkadaşları (2016), 5-amino-6-(benzo[d]tiyazol-2-il)-2-(2 (substitüebenzilidin)hidrazinil)-7-(4-klorofenil)piridol[2,3,d]pirimidin-4(3H) türevi bir dizi yeni bileşik sentezleyerek bu bileşikleri, *staphylococcus aureus, escherichia coli, klebsiella pneumoniae, pseudomonas aeruginosa ve streptococcus pyogenes* bakterilerine karşı in-vitro antibakteriyel aktivite ve *aspergillus flavus, aspergillus fumigatus, candida albicans, penicillium marneffei ve mukor* mantarlarına karşı da in vitro antifungal-antibakteriyel aktivite açısından test etmişlerdir. Yaptıkları çalışmaların sonucu olarak in-vitro antibakteriyel-antifungal aktiviteleri test edilen bileşiklerden 6 tanesinin standart ilaçlara oranla mükemmel in-vitro antibakteriyel-antifungal aktivite gösterdiğini ve bu altılı içinden, iki tane bileşiğin (Şekil 2.50.) en iyi inhibe edici etkiye sahip olduklarını rapor etmişlerdir (Maddila ve ark., 2016).



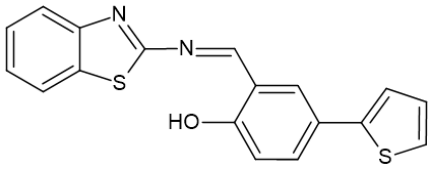
Şekil 2.50. Antitbakteriyel ve antifungal aktiviteleri ispatlanmış benzotiyazol bileşikleri

Ghanavatkar ve arkadaşları (2019), diazotizasyon reaksiyonu ile bir dizi yeni benzotiyazol boyası sentezleyerek (Şekil 2.51.) bu bileşiklerin, in-vitro antimikrobiyal çalışmalarını "gram-pozitif" ("*Staphylococcus aureus*") ve "gram negatif" ("*Escherichia coli*") bakteri türleri üzerinde popüler REMA tahlil yöntemi kullanarrak yapmışlar ve ayrıca bu bileşiklerin, bakterilerin DNA bölünmeleri üzerindeki inhibe etkilerini incelemişlerdir. Sonuç olarak iki bileşiğin **(1 ve 2)** antimikrobiyal aktivite açısından standart ilaç olan siproflaksasin'e göre gram negatif bakteri türlerinde orta düzeyde antibakteriyel aktivite gösterdiğini ve yine iki bileşiğin de **(2 ve 3)** bakteri DNA'larında klevaj meydana getirerek bakterilerin çoğalmasını inhibe ettiğini rapor etmişlerdir (Ghanavatkar ve ark., 2019).



Şekil 2.51. Antibakteriyel-inhibitör aktiviteye sahip benzotiyazol temelli moleküller

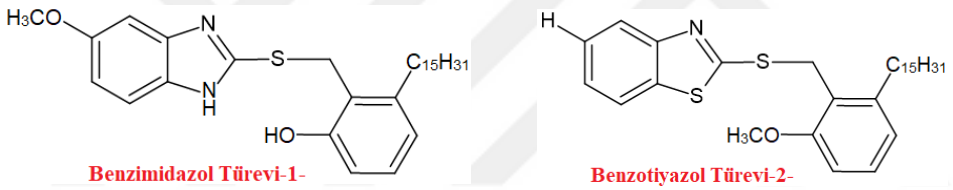
Durmuş (2020), gerçekleştirdiği bir çalışmada bir dizi tiyofen-benzotiyazol hibrit yeni azometin ve amin bileşiğinin, indirgenmiş ve indirgenmemiş halleri halinde iki grup olarak sentezini gerçekleştirerek bu bileşikleri *Bacillus Cereus, Bacillus Subtilis, Escherichia Coli, Staphylococcus Aureus ve Salmonella Typhimurium*, bakteri türleri üzerinde in-vivo antibakteriyel aktivite açısından test etmiştir. Yaptığı bir takım testler sonucunda indirgenmemiş grupta bulunan tiyofen-benzotiyazol türevlerinin tüm bakteri türleri üzerinde iyi derecede antibakteriyel aktivite gösterdiğini raporlamıştır (Şekil 2.52.) (Durmuş, 2020).



Şekil 2.52. Antibakteriyel aktivite gösteren amino benzotiyazol içerikli Schiff bazı

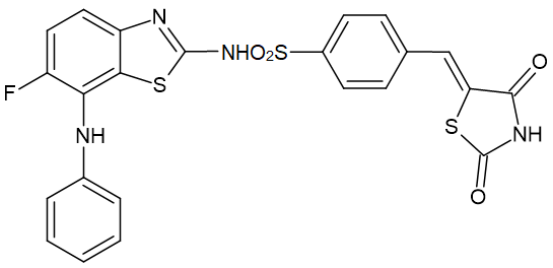
2.2.4.3. Diğer uygulama alanları

Paramashivappa ve arkadaşları (2003), anakardik asitten bir dizi 2-[[2-alkoksi-6-pentadesilfenil)metil]tiyo]-1H-Benzimidazol/Benzotiyazol bileşiği (Şekil 2.53.) sentezleyerek bu bileşiklerin, dokularda koruyucu etki gösteren ve bir çok fizyolojik koruyucu fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan, insan siklooksijenaz-1 enzimine (COX-1) ve bunun tam zıttı etkiye sahip olan, insan siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimine karşı inhibe etme yeteneklerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerden benzimidazol içerikli olan bir tanesinin (**1**) COX-1 enzimine kıyasla COX-2 enzimine karşı 384 kat ve benzotiyazol içerikli olan bir tanesinin de (**2**) yine COX-1 enzimine kıyasla COX-2 enzimine karşı 470 kat daha seçici olduğunu ve bu sebeple COX-2 inhibisyonu maksadıyla bu moleküllerin mükemmel adaylar olduğunu raporlamışlardır (Paramashivappa ve ark., 2003).



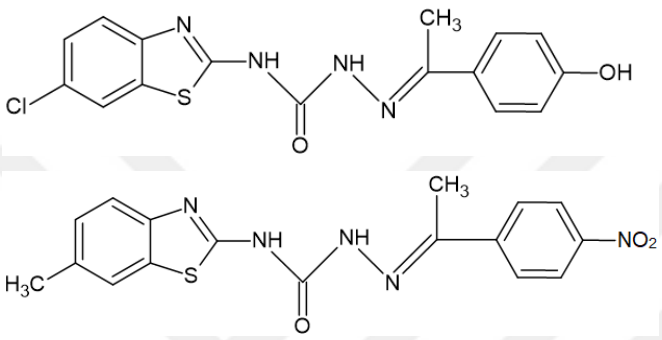
Şekil 2.53. Kuvvetli COX-2 inhibitör benzotiyazollü molekülleri

Pattan ve arkadaşları (2005), bir dizi benzotiyazol içerikli 2-amino[5′(4-sülfonilbenzilidin)-2,4- tiyazolidindion]-7-kloro-6-florobenzotiyazol bileşiği sentezleyerek bu bileşikleri albino fareler üzerinde antidiyabetik aktiviteleri açısından incelemişlerdir ve yaptıkları araştırma neticesinde, aşağıda içlerinden bir tanesi verilen (Şekil 2.54) üç bileşiğin çok iyi antidiyabetik aktivite sergilediğini raporlamışlardır (Pattan ve ark., 2005).



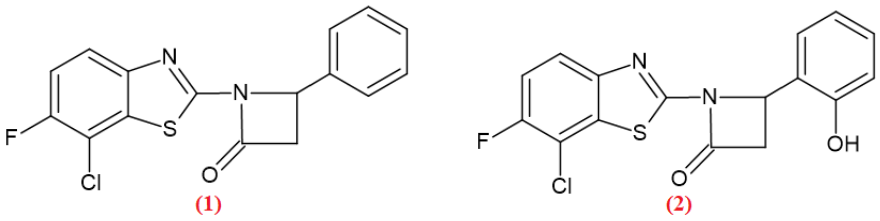
Şekil 2.54. Çok iyi antidiyabetik aktiviteye sahip benzotiyazol içerikli molekül

Siddiqui ve arkadaşları (2007), tarafından, 1,3-benzotiyaol-2-il semikarbazon bir iskelet molekül sentezlenerek, bu moleküle, farklı atom ve gruplar olacak şekilde sübstitüentler bağlanmış ve 1,3-benzotiyaol-2-il semikarbazon molekülü türevlendirilmiştir. Sonrasında bu türevler antikonvülsant aktiviteleri açısından test edilmiştir. Bunlardan bazılarının (Şekil 2.55.) fareler üzerinde yapılan 2 ve 4 haftalık iki deneme periyodunda da % 100 koruma sağladığı raporlanmıştır (Siddiqui ve ark., 2007).



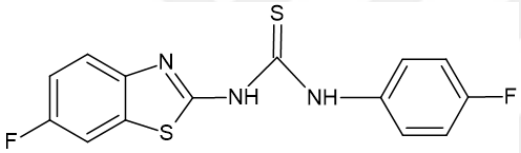
Şekil 2.55. Antikonvülsan etkili 1,3-benzotiyaol-2-il semikarbazon türevleri

Gurupadayya ve arkadaşları (2008), 7-kloro-6-floro-2-aminobenzo(1,3)tiyazol ile aromatik aldehitlerin kondenizasyon tepkimelerinden bir dizi yeni benzotiyazollü bileşik grubu olan 7-kloro-6-floro-2- arilidinilaminobenzo(1,3)tiyazollleri elde etmişlerdir. Elde ettikleri bileşikleri antiinflamatuar, analjezik, CNS depresan, aktiviteleri açısından fareler üzerinde in-vivo test etmişlerdir. Yaptıkları çalışmalar sonucunda sentezlemiş oldukları bileşiklerin, standart ilaçlara oranla çok düşük düzeylerde antiinflamatuar ve CNS depresan aktivite gösterdiğini ancak aşağıda belirtilen 1 ve 2 numaralı bileşiğin (Şekil 2.56.), standart ilaç olan PentazosinHCl'ye yakın iyi derecede analjezik aktivite gösterdiğini raporlamışlardır (Gurupadayya ve ark., 2008).



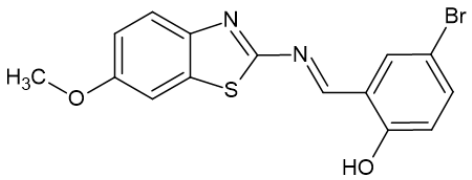
Şekil 2.56. İyi analjezik aktiviteye sahip benzotiyazollü moleküller

Kumbhare ve arkadaşları (2012), Benzotiyazolil tiyokarbamidleri, katalitik miktarda 4-dimetilaminopiridin (DMAP) ile ve ardından 1,3-di-n-bütilimidazolyum tribromid [bbim][Br_3] ile kemoselektif oksidatif siklizasyona tabi tutarak yeni bir dizi *N*-bis-Benzotiyazol türevi molekül sentezlemiş ve bu molekülleri, iki insan monositik hücre hattına (U 937, THP-1) ve bir fare melanom hücre hattına (B16-F10) uygulayarak sitotoksik aktivite ve antiproliferatif aktivite açısından test etmişlerdir. IC50 değerlerine dayanarak, benzotiyazolil tiyokarbamidlerin ve N-Bis-Benzotiyazollerin çoğunluğunun U 937 ve B16-F10 hücrelerinde önemli antiproliferatif aktiviteye sahip olduğunu ve bunlardan bir tanesinin (Şekil 2.57.) standart molekül olan etoposide göre daha etkin antiproliferatif aktiviteye sahip olduğunu ayrıca bu moleküllerin diğer test edilen hücre hatlarına göre, THP-1 hücre hattına karşı daha az sitotoksik aktivite gösterdiğini raporlamışlardır (Kumbhare ve ark., 2012).



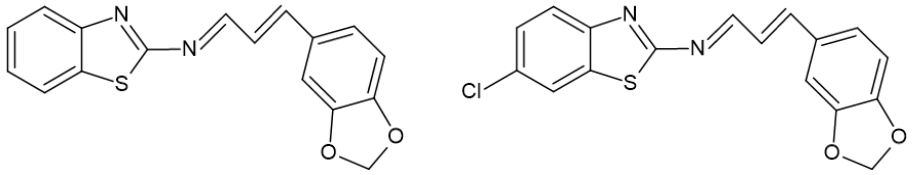
Şekil 2.57. Monositik ve Melanom hücre hatlarına karşı yüksek antiprofirelatif ve düşük sitotoksik aktiviteye sahip benzotiyazollü molekülü

Benzotiyazol temelli bir azometin bileşiği olan 4-bromo-2-((6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-ilimino)metil)fenol sentezlenerek biyolojik aktivite ve kimyasal sensör uygulamaları araştırıldığında (Şekil 2.58.), Maya ve bakterilere karşı minimum inhibitör konsantrasyonu belirlenmiş ayrıca, sentezlenen bileşiğin anyonlara karşı sensör özellikleri incelenmiş ve DMSO içerisindeki florür, siyanür, asetat, dihidrojen fosfat ve hidroksil anyonlarına karşı seçici olduğu raporlanmıştır. (Yıldırım ve Yıldız, 2018).



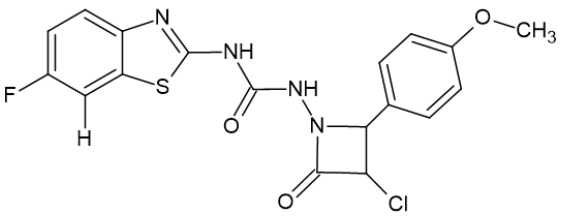
Şekil 2.58. Benzotiyazollü 4-bromo-2-((6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-ilimino)metil)fenol bileşiği

Saima ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan çalışmada bir dizi sinnamaldehit-aminobenzotiyazol temelli azometin bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen bu 2-aminobenzotiyazol esaslı Schiff bazı bileşiklerin (Şekil 2.59), Alzheimer hastalığı ile ilişkili uç noktalara karşı iyileştirici etkileri olduğu bildirilmiştir (Saima ve ark., 2018).



Şekil 2.59. Aminobenzotiyazol temelli alzheimera karşı aktivite sergileyen Schiff bazları

Sarkar (2018), benzotiyazol içeren bir dizi yeni azetidinon türevi bileşiği, Dimetilformamid (DMF) içerisinde, substitüe benzaldehid-N-(5floro-1,3-benzotiyazol-2-il)semikarbazon, kloroasetilklorid, ve trietilamin kullanarak sentezlemiş ve antitüberküler aktiviteleri açısından incelemiştir. Test sonuçlarında, tüm türevlerin referans ilaçlar izoniazid ve rifampisine kıyasla önemli antituberküler aktivite sergilediğini ve bir tanesinin (Şekil 2.60.) antitüberküler aktivite bakımından en aktif molekül olarak öne çıktığını raporlamıştır (Sarkar, 2018).



Şekil 2.60. Antitüberküler aktiviteye sahip benzotiyazol içerikli molekül

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler

Reaksiyonun gerçekleşmesi için, çeşitli hacimlerde (50 ve 100 mL) tek boyunlu veya iki boyunlu reaksiyon balonları, geri soğutucular, su-buz banyoları, manyetik karıştırıcılı ısıtıcılar, ayırma hunileri, pipetler, beherler, erlenler gibi çeşitli araç ve gereçler kullanılmıştır. Ayrıca kullanılan diğer araç ve gereçler tez içerisinde değinilmiştir.

3.1.2. Kullanılan kimyasallar

Sentez için kullanılan kimyasallar ve biyolojik aktivite için kullanılan tüm malzemeler yöntem kısmında her bir başlık altındaki içeriklerde verilmiştir. Sentez için kullanılan kimyasallar Sigma-Aldrich, Fluka ve Merck markalarıdır.

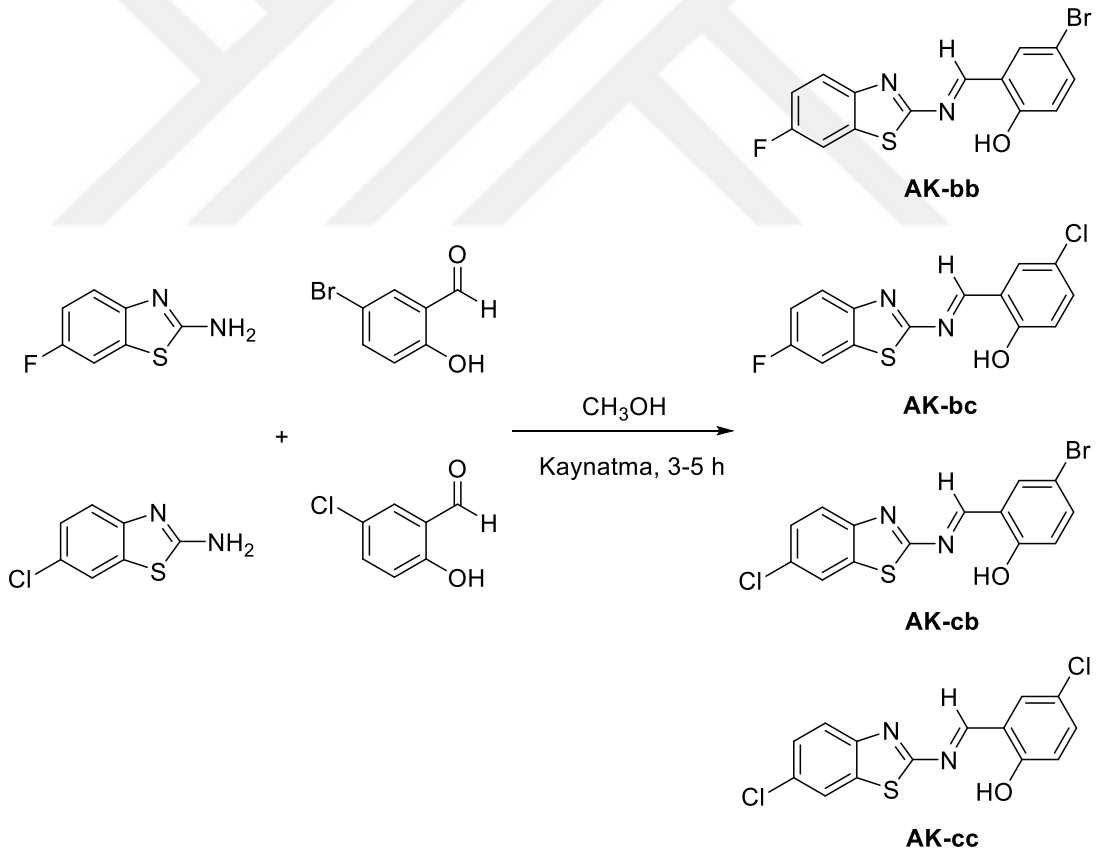
3.1.3. Kullanılan cihazlar

Sentez için kullanılan cihazlar ve kullanım amaçları sırasıyla aşağıda verilmiştir. **^{1}H NMR** ve **^{13}C NMR:** Agilent 400 MR, 400 MHz NMR Spektrometre ile 25 ºC'de, DMSO-d_6 içinde ve DMSO-d_6+H_2O iç standart olarak kullanılmıştır. **İnfrared Spektrometresi:** Perkin Elmer Spektrum Two U-ATR IR spektrometre cihazı ile 400-4000 cm^{-1} bölgesinde kaydedilmiştir. **Elementel Analiz:** CHNS-932 LECO Elementel Analiz Cihazı. **Kütle Spektrometresi:** Shimadzu LCMS 8040 Model Sıvı Kromatografi-3'lü Quadropole Kütle Spektrometresi (LC–MS /MS). **Erime Noktası Tayin Cihazı:** SMP3, Stuart Scientific Melting Point Apparatus (açık uçlu kapiler boru). **Dönerli Buharlaştırıcı:** Heidolph Laborota 4003 Rotary Evaporator. **UV Lambası:** Camag UV-Lamp (254-366 nm). **Hassas Terazi:** Sartorius CP 224 S.

3.2. Yöntem

3.2.1. İmin grubu içeren benzotiyazol türevi bileşiklerin sentezi

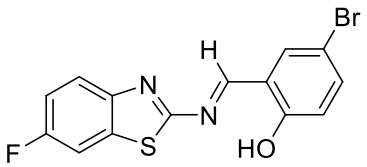
Bu tez çalışmasında, imin grubu içeren (-C=N-) benzotiyazol türevi bileşiklerin sentezi literatüre uygun olarak yapılmıştır. Bunun için, primer amin (2-Amino-6-florobenzotiyazol, 2-Amino-6-klorobenzotiyazol) iki farklı aromatik aldehit (5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit) ile 1:1 mol oranında, formik asit katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve bileşikler **(AK-bb)**, **(AK-bc**), **(AK-cb)** ve **(AK-cc**) elde edilmiştir (Şekil 3.1.). Saflaştırma ve karakterizasyon işlemleri de literatüre göre yapılmıştır (Durgun, 2014; Sakli, 2019; Durgun ve ark., 2015, 2016a, 2016b, 2017, 2020; Vakar, 2021).



Şekil 3.1. İmin grubu içeren benzotiyazol türevi bileşiklerin sentezi için genel reaksiyon şeması

4-bromo-2-(((6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol (AK-bb)

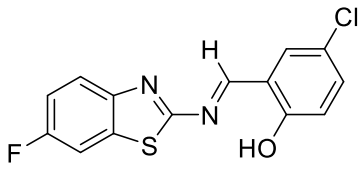
4-bromo-2-(((6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol **(AK-bb)** bileşiğinin eldesi için 2-Amino-6-florobenzotiyazol ile 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit'in 1:1 mol oranında, formik asit katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.



Verim: % 86; **Renk:** Sarı; **Erime Noktası:** 213-215 ˚C; $C_{14}H_8BrFN_2OS$ (351.19 g/mol) (%): C, 47.88; H, 2.30; N, 7.98; S, 9.13; Bulunan (%): C, 47.82; H, 2.27; N, 8.02; S, 9.10. **FT-IR (U-ATR, υ_{max}/cm^{-1}):** 3320-2850 (υO-H···N, weak and broad), 3133-3065 (υArC-H, w), 2986 (C-H), 1610 (azomethine υC=N, s) 1564-1498 (Bt ring υC=N +υArC=C, vs), 1455 (υArC-N, vs), 1276 (phenolic υArC-O, m). **^{1}H-NMR (295 K, DMSO-d$_6$, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 11.52 (s, 1H,-OH), 9.34 (s, 1H,-CH=N), 8.07 (s, 1H, Ar-H), 8.02-7.95 (2H, Ar-H), 7.65-7.62 (d, *J*= 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.41-7.36 (t, *J*= 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.00-6.98 (d, J= 8 Hz, 1H, Ar-H). **^{13}C-NMR (295 K, DMSO-d6, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 170.82 (-S-CH=N), 163.97 (-CH=N), 161.25 ve 158.83 (Ar-C-F), 159.93 (Ar-C-OH), 148.39 (Ar-C-N), 138.12, 135.69, 132.09, 124.43, 122.20, 119.83, 115.77, 111.32, 109.49 (Ar Cs). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 349,95; $[M+H]^+$: 350.95, $[M-H]^+$: 348.95.

4-kloro-2-(((6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol (AK-bc)

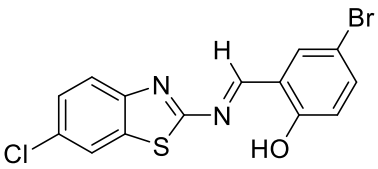
4-kloro-2-(((6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol **(AK-bc)** bileşiğinin eldesi için 2-Amino-6-florobenzotiyazol ile 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit'in 1:1 mol oranında, formik asit katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.



Verim: % 84; **Renk:** Sarı; **Erime Noktası:** 213-215 ˚C; $C_{14}H_8ClFN_2OS$ (306.74 g/mol) (%): C, 54.82; H, 2.63; N, 9.13; S, 10.45; Bulunan (%): C, 54.79; H, 2.61; N, 9.18; S, 10.41. **FT-IR (U-ATR, υ_{max}/cm^{-1}):** 3320-2850 (υO-H···N, weak and broad), 3124-3067 (υArC-H, w), 2983 (C-H), 1611 (azomethine υC=N, s) 1564-1475 (Bt ring υC=N +υArC=C, vs), 1454 (υArC-N, vs), 1276 (phenolic υArC-O, m). **^{1}H-NMR (295 K**, **DMSO-d$_6$, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 11.51 (s, 1H, -OH), 9.35 (s, 1H,-CH=N), 8.02-7.93 (m, 3H, Ar-H), 7.54-7.51 (d, *J*= 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.41-7.36 (t, *J*= 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.05-7.03 (d, *J*= 8 Hz, 1H, Ar-H). **^{13}C-NMR (295 K, DMSO-d6, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 170.79 (-S-CH=N), 164.08 (-CH=N), 161.24 ve 158.83 (Ar-C-F), 159.58 (Ar-C-OH), 148.41 (Ar-C-N), 135.81, 135.38, 129.10, 124.42, 123.89, 121.60, 119.44, 115.52, 109.48 (Ar Cs). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 306,00; $[M+H]^+$: 306.95, $[M-H]^+$: 304.95.

4-bromo-2-(((6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol (AK-cb)

4-bromo-2-(((6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol **(AK-cb)** bileşiğinin eldesi için 2-Amino-6-klorobenzotiyazol ile 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit'in 1:1 mol oranında, formik asit katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

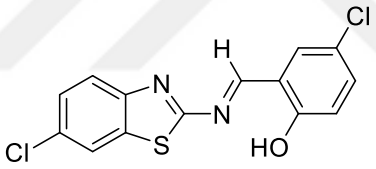


Verim: % 86; **Renk:** Sarı; **Erime Noktası:** 226-228 ˚C; $C_{14}H_8BrClN_2OS$ (367.65 g/mol) (%): C, 45.74; H, 2.19; N, 7.62; S, 8.72; Bulunan (%):C, 45.71; H, 2.17; N, 7.66; S, 8.70. **FT-IR (U-ATR, υ_{max}/cm^{-1}):** 3320-2850 (υO-H···N, weak and broad), 3105-3064 (υArC-H, w), 2984 (C-H), 1612 (azomethine υC=N, s) 1590-1494 (Bt

ring υC=N +υArC=C, vs), 1468 (υArC-N, vs), 1274 (phenolic υArC-O, m). **^{1}H-NMR (295 K, DMSO-d$_6$, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 11.52 (s, 1H,-OH), 9.35 (s, 1H,-CH=N), 8.24 (s, 1H, Ar-H), 8.07 (s, 1H, Ar-H), 7.95-7.93 (d, *J*= 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (s, 1H, Ar-H), 7.54-7.53 (d, *J*= 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.01-6.98 (d, *J*= 8 Hz, 1H, Ar-H). **^{13}C-NMR (295 K, DMSO-d6, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 171.75 (-S-CH=N), 164.28 (-CH=N), 160.02 (Ar-C-OH), 150.39 (Ar-C-N), 138.25, 136.04, 132.05, 130.09, 127.67, 124.32, 122.56, 122.21, 119.86, 111.33 (Ar Cs). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 365.92; $[M+H]^+$: 366.90, $[M-H]^+$: 364.90.

4-kloro-2-(((6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol (AK-cc)

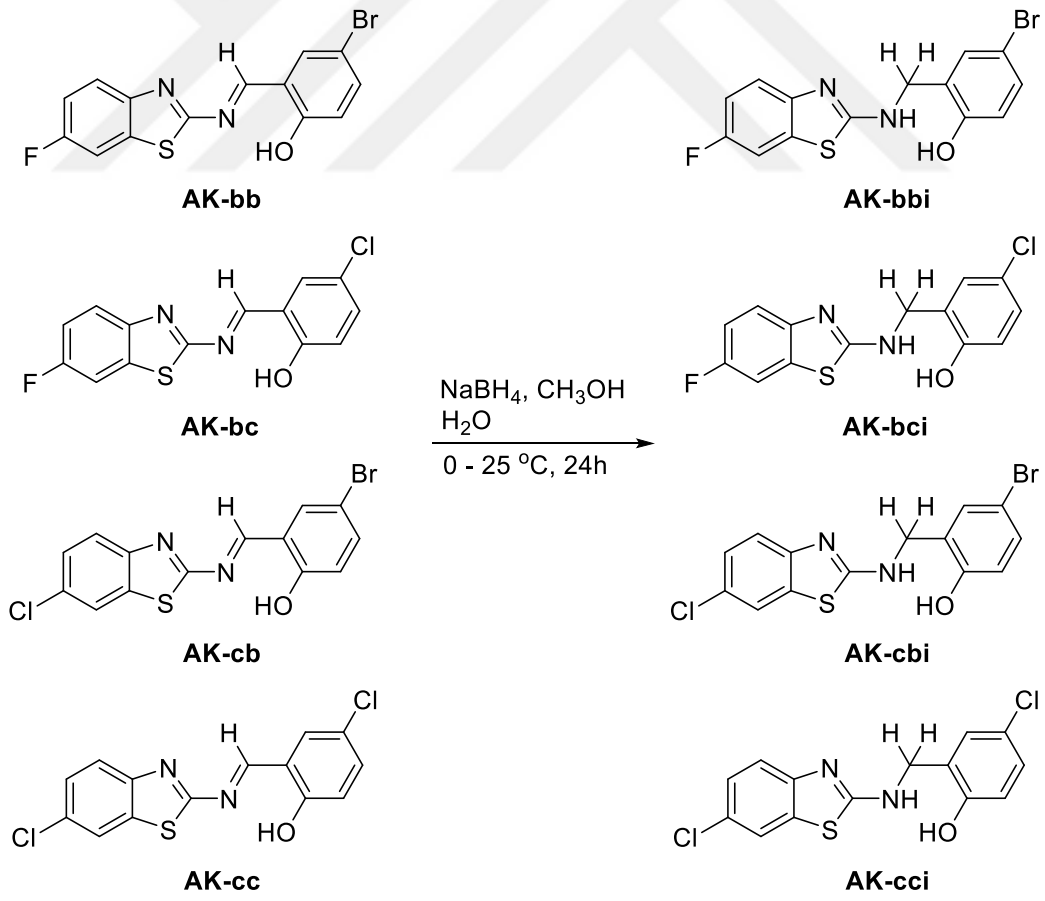
4-kloro-2-(((6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol **(AK-cc)** bileşiğinin eldesi için 2-Amino-6-klorobenzotiyazol ile 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit'in 1:1 mol oranında, formik asit katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.



Verim: % 82; **Renk:** Sarı; **Erime Noktası:** 229-231 ˚C; $C_{14}H_8Cl_2N_2OS$ (323.20 g/mol) (%): C, 52.03; H, 2.50; N, 8.67; S, 9.92; Bulunan (%): C, 52.00; H, 2.52; N, 8.71; S, 9.90. **FT-IR (U-ATR, υ_{max}/cm^{-1}):** 3400-2850 (υO-H···N, weak and broad), 3090-3064 (υArC-H, w), 2983 (C-H, w), 1612 (azomethine υC=N, s) 1589-1494 (Bt ring υC=N +υArC=C, vs), 1473 (υArC-N, vs), 1273 (phenolic υArC-O, m). **^{1}H-NMR (295 K, DMSO-d$_6$, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 11.53 (s, 1H,-OH), 9.36 (s, 1H,-CH=N), 8.24 (s, 1H, Ar-H), 7.94-7.92 (m, *J*= 8 Hz, 2H, Ar-H), 7.55-7.51 (m, *J*= 8 Hz, 2H, Ar-H), 7.04-7.02 (d, *J*= 8 Hz, 1H, Ar-H). **^{13}C-NMR (295 K, DMSO-d6, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 171.84 (-S-CH=N), 164.39 (-CH=N), 159.98 (Ar-C-OH), 150.40 (Ar-C-N), 136.02, 135.52, 130.05, 128.98, 127.65, 124.28, 123.69, 122.54, 121.62, 119.62 (Ar Cs). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 321.97; $[M+H]^+$: 322.90, $[M-H]^+$: 320.95.

3.2.2. Amin grubu içeren benzotiyazol türevi bileşiklerin sentezi

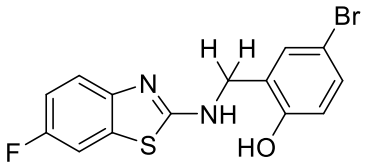
Bu tez çalışmasının ikinci basamağında, ilk basamakta primer amin (2-Amino-6-florobenzotiyazol, 2-Amino-6-klorobenzotiyazol) ile değişik aromatik aldehitler (5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit) ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiş imin grubu taşıyan bileşikler (4-bromo-2-(((6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol **(AK-bb),** 4-kloro-2-(((6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol **(AK-bc**), 4-bromo-2-(((6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol **(AK-cb)** ve 4-kloro-2-(((6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol **(AK-cc)**), $NaBH_4$ ile indirgenerek karşılık gelen sekonder aminlere (–CH–NH–) dönüştürülmüştür (Şekil 3.2.). Saflaştırma ve karakterizasyon işlemleri de literatüre göre yapılmıştır (Durgun, 2014; Sakli, 2019; Durgun ve ark., 2015, 2016a, 2016b, 2017, 2020; Vakar, 2021).



Şekil 3.2. Amin grubu içeren benzotiyazol türevi bileşiklerin eldesi için genel reaksiyon şeması

4-bromo-2-(((6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)amino)metil)fenol (AK-bbi)

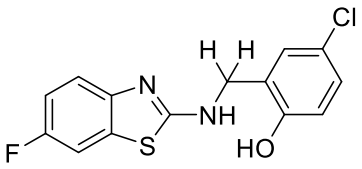
4-bromo-2-(((6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)amino)metil)fenol **(AK-bbi)** bileşiği, (4-bromo-2-(((6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol **(AK-bb)** bileşiği ve $NaBH_4$ ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 70; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 221-223 ˚C; $C_{14}H_{10}BrFN_2OS$ (353.21 g/mol) (%): C, 47.61; H, 2.85; N, 7.93; S, 9.08; Bulunan (%): C, 47.59; H, 2.82; N, 7.97; S, 9.06. **FT-IR (U-ATR, υ_{max}/cm^{-1}):** 3394 (N-H) ***oluştu***, 3314-2850 (υO-H···N, weak and broad), 3106-3046 (υArC-H, w), 2986-2870 (υAlC-H), *1610 (azomethine υC=N, s **kayboldu**)* 1602-1492 (Bt ring υC=N +υArC=C, vs), 1465 (υArC-N, vs), 1266 (phenolic υArC-O, m), 1173 (υC-N, vs). **^{1}H-NMR (295 K, DMSO-d$_6$, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 10.07 (s, 1H,-OH, broad), 8.37 (s, 1H, N-H), 7.60-7.58 (dd, J= 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.35-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.22 (dd, *J*= 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.06-7.00 (t, *J*= 8 Hz, 1H, Ar-H), 6.79-6.76 (s, 1H, Ar-H), 4.47-4.45 (dd, J= 8 Hz, 2H, -CH_2-). **^{13}C-NMR (295 K, DMSO-d6, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 166.57 (-S-CH=N), 158.83 ve 156.48 (Ar-C-F), 154.86 (Ar-C-OH), 149.27 (Ar-C-N), 131.86, 131.13, 131.06, 127.93, 118.85, 117.70, 113.45, 110.35, 108.54, (Ar Cs), 42.56 (N-CH_2-). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 351.97 $[M+H]^+$: 352.500, $[M-H]^+$: 350.95.

4-kloro-2-(((6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)amino)metil)fenol (AK-bci)

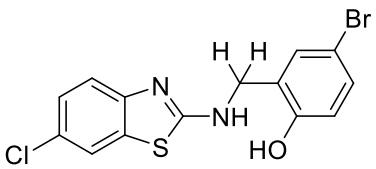
4-kloro-2-(((6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)amino)metil)fenol **(AK-bci)** bileşiği, 4-kloro-2-(((6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol **(AK-bc)** bileşiği ve $NaBH_4$ ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 70; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 209-211 ˚C; $C_{14}H_{10}ClFN_2OS$ (308.76 g/mol) (%): C, 54.46; H, 3.26; N, 9.07; S, 10.38; Bulunan (%): C, 54.43; H, 3.24; N, 9.10; S, 10.36. **FT-IR (U-ATR, υ_{max}/cm^{-1}):** 3392 (N-H) ***oluştu***, 3260-2850 (υO-H···N, weak and broad), 3098-3040 (υArC-H, w), 2985-2865 (υAlC-H), *1611 (azomethine υC=N, s* ***kayboldu)*** 1603-1497 (Bt ring υC=N +υArC=C, vs), 1461 (υArC-N, vs), 1266 (phenolic υArC-O, m), 1174 (υC-N, vs). **^{1}H-NMR (295 K, DMSO-d$_6$, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 10.09 (s, 1H,-OH, broad), 8.37 (s, 1H, N-H), 7.59-7.57 (dd, J= 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.35-7.31 (m, 1H, Ar-H), 7.18-7.17 (s, 1H, Ar-H), 7.10-7.08 (d, *J*= 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.05-7.00 (m, 1H, Ar-H), 6.82-6.70 (s, 1H, Ar-H), 4.47-4.45 (dd, J= 8 Hz, 2H, -CH_2-). **^{13}C-NMR (295 K, DMSO-d6, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 166.58 (-S-CH=N), 158.82 ve 156.47 (Ar-C-F), 154.68 (Ar-C-OH), 149.29 (Ar-C-N), 131.76, 128.23, 128.12, 127.40, 122.48, 118.93, 117.18, 113.43, 108.52, (Ar Cs), 42.66 (N-CH_2-). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 308.02; $[M+2H]^+$: 309.85, $[M-H]^+$: 306.95.

4-bromo-2-(((6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)amino)metil)fenol (AK-cbi)

4-bromo-2-(((6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)amino)metil)fenol **(AK-cbi)** bileşiği, 4-bromo-2-(((6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol **(AK-cb)** bileşiği ve $NaBH_4$ ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

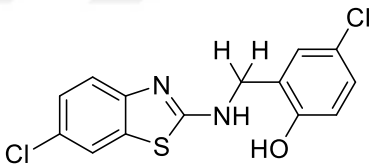


Verim: % 60; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 223-225 ˚C; $C_{14}H_{10}BrClN_2OS$ (369,66 g/mol) (%): C, 45.49; H, 2.73; N, 7.58; S, 8.67; Bulunan (%): C, 45.46; H, 2.70; N, 7.61; S, 8.66. **FT-IR (U-ATR, υ_{max}/cm^{-1}):** 3393 (N-H) ***oluştu***, 3260-2850

(υO-H···N, weak and broad), 3072-3056 (υArC-H, w), 2985-2823 (υAlC-H), *1612 (azomethine υC=N, s **kayboldu**)* 1594-1494 (Bt ring υC=N +υArC=C, vs), 1453 (υArC-N, vs), 1266 (phenolic υArC-O, m), 1173 (υC-N, vs). **^{1}H-NMR (295 K, DMSO-d$_6$, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 10.07 (s, 1H,-OH, broad), 8.49 (s, 1H, N-H), 7.78-7.77 (dd, J= 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.34-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.19 (m, 2H, Ar-H), 6.79-6.77 (d, J= 8 Hz, 1H, Ar-H), 4.47-4.46 (d, J= 8 Hz, 2H, -CH$_2$-). **^{13}C-NMR (295 K, DMSO-d6, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 167.26 (-S-CH=N), 154.88 (Ar-C-OH), 151.56 (Ar-C-N), 132.50, 131.17, 131.12, 127.76, 126.14, 125.12, 121.15, 119.34, 117.69, 110.34 (Ar Cs), 42.60 (N-CH$_2$-). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 367.94; $[M+H]^+$: 368.90, $[M-H]^+$: 366.90.

4-kloro-2-(((6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)amino)metil)fenol (AK-cci)

4-kloro-2-(((6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)amino)metil)fenol **(AK-cci)** bileşiği, 4-kloro-2-(((6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)imino)metil)fenol **(AK-cc)**bileşiği ve $NaBH_4$ ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 60; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 234-236 ˚C; $C_{14}H_{10}Cl_2N_2OS$ (325.21 g/mol) (%): C, 51.71; H, 3.10; N, 8.61; S, 9.86; Bulunan (%): C, 51.69; H, 3.09; N, 8.63; S, 9.85. **FT-IR (U-ATR, υ_{max}/cm^{-1}):** 3392 (N-H) ***oluştu***, 3300-2870 (υO-H···N, weak and broad), 3090-3058 (υArC-H, w), 2960-2823 (υAlC-H), *1612 (azomethine υC=N, s **kayboldu**)* 1594-1485 (Bt ring υC=N +υArC=C, vs), 1452 (υArC-N, vs), 1266 (phenolic υArC-O, m), 1175 (υC-N, vs). **^{1}H-NMR (295 K, DMSO-d$_6$, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 10.03 (s, 1H,-OH, broad), 8.48 (s, 1H, N-H), 7.77 (s, 1H, Ar-H), 7.34-7.32 (d, 1H, Ar-H), 7.22-7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.12-7.09 (dd, J= 8 Hz, 1H, Ar-H), 6.83-6.81 (d, 1H, Ar-H), 4.48-4.46 (d, J= 8 Hz, 2H, -CH$_2$-). **^{13}C-NMR (295 K, DMSO-d6, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 167.27 (-S-CH=N), 154.91 (Ar-C-OH), 151.56 (Ar-C-N), 132.50, 128.33, 128.20, 127.23, 126.14, 125.20,

122.74, 121.13, 119.34, 117.14 (Ar Cs), 42.66 (N-CH_2-). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 323,99; $[M+H]^+$: 324.95, $[M-H]^+$: 322.95.

3.2.3. *In vitro* sitotoksik aktivite çalışmaları

Bu tez kapsamında sentezlenen ve karakterize edilen bileşiklerin kanser hücreleri üzerindeki sitotoksisite etkileri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Doç. Dr. İsmail KOYUNCU tarafından literatüre göre yapılmıştır (Sönmez, 2016; Durgun ve ark., 2017; Türkoğlu, 2018; Koyunsever, 2019; Vakar, 2021).

In vitro sitotoksik aktivite çalışmaları aşağıdaki kuşullarda ve deneylerle yapılmıştır.

Çalışmada kullanılan normal ve kanser hücre soyları aşağıdaki çizelgede verilmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan normal ve kanser hücre soyları

Hücre Soyu	Kanser-Normal	Histopatolojisi	Besiyer
Du-145	Prostat Kanseri Epitel	Kanser	DMEM-F12
PNT1-A	Prostat Normal Epitel	Normal	RPMI-1640
A549	Akciğer Kanseri Epitel	Kanser	RPMI-1640
BEAS-2B	Akciğer normal epitel	Normal	RPMI-1640

Hücreleri kültür kaplarında büyütmek için gerekli olan kimyasallar ve besiyeri ortamı, hücrelerin çözülmesi, hücrelerin kültüre edilmesi, hücre sayımı, Hücre kültürü etken dozunun hesaplanması, Maddelerin sitotoksik etkisinin MTT yöntemi incelenmesi ilgili literatürlere göre yapılmıştır (Sönmez, 2016; Durgun ve ark., 2017; Türkoğlu, 2018; Koyunsever, 2019; Vakar, 2021).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Maddelerin Yapısının Aydınlatılması

Bu çalışmaya konu olan bileşiklerden, benzotiyazol türevi olan dört farklı imin bileşiğinin (**Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc)** sentezi, başlangıç maddesi olarak iki farklı primer amin (2-Amino-6-florobenzotiyazol, 2-Amino-6-klorobenzotiyazol) ve iki farklı aromatik aldehitin (5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit) 1:1 oranında ve formik asit katalizörlüğünde gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonundan, % 82-86 verim aralığında, bölüm 3.2.1.'de anlatıldığı şekliyle gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen imin grubu bileşikleri DCM/Metil alkol (8/2) çözeltisi içerisinde, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile 256 nm de UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görülmüştür. Elde edilen benzotiyazol türevi imin bileşiklerinin (**Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc)**, renklerinin sarı, erime noktalarının ise 213-231 ^{o}C aralığında olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.1.).

Benzotiyazol türevi olan dört faklı amin bileşiğinin (**Ak-bbi, Ak-bci, Ak-cbi, Ak-cci)** sentezi ise, imin bileşiklerinin (**Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc),** metanoldeki çözeltilerine (10 mmol: 50 ml), $NaBH_4$ (50 mmol) ilavesi ile, bu bileşiklerdeki imin gruplarının indirgenerek amin gruplarına dönüştürülmesi sonucu % 60-70 verim aralığında bölüm 3.2.2' de anlatıldığı şekliyle gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi metodu ve Infrared Spektroskopisi ile takip edilmiş ve ayrıca imin bileşiklerinin sarı renklerinin kaybolarak, beyaz renkli yeni ürünlerin oluştuğu gözlenmiştir. Elde edilen benzotiyazol türevi amin bileşiklerinin erime noktalarının 209-236 ^{o}C aralığında olduğu belirlenmiştir.

Bu imin ve amin bileşiklerinin yapılarının aydınlatılması hem analitik hemde spektroskopik veriler (FT-IR, ^{1}H ve ^{13}C NMR, LC-MS-MS ve elementel analiz) ile ile gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin karakteristik deneysel spektral bantları ve kimyasal kaymaları, literatür taraması sonucu ulaşılan veriler ile karşılaştırıldığında

literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Yapılan tüm analiz verileri incelendiğinde, elde edilen yeni benzotiyazol türevi imin ve amin bileşiklerinin, ulaşılan sonuçları ile önerilen yapılarının uyumlu olduğu ve analiz verilerinin önerilen yapıları desteklediği görülmüştür (Durgun, 2014; Sakli, 2019; Durgun ve ark., 2015, 2016a, 2016b, 2017, 2020; Erdoğan, 2014; Dar ve ark., 2019).

4.1.1. Sentezlenen bileşiklerin infrared spektrum (FT-IR) ölçümleri

Benzotiyazol türevi imin bileşiklerinin **(Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc)**, yapılarının aydınlatılması için, IR spektrumları U-ATR kullanılarak alınmıştır (Ek 1). Bu ölçümler etraflıca incelenerek önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında, 3400-2850 cm^{-1} aralığında zayıf ve yayvan olarak çıkan Fenolik O-H titreşimleri gözlenmiş ve bu piklerin yayvan halde varlığı, katı imin bileşiklerinde molekül içi kurulan hidrojen bağlarının (O-H···N) varlığıyla ilişkilendirilmiştir (Gandhimathi ve ark., 2017; Ermiş ve ark., 2018; Ermiş ve Durmuş, 2020). 3133-3064 cm^{-1} aralığında, aromatik halkaların varlığını gösteren C-H titreşimleri zayıf pikler halinde gözlenmiştir. 2986-2983 cm^{-1} aralığında ise normal C-H bağlarına ait titreşimler gözlenmiştir. İmin gruplarına ait karakteristik C=N tireşim bantları 1612-1610 cm^{-1} aralığında güçlü pikler şeklinde gözlenmiş ve yapıların imin içerikli yapılar olduğu kanıtlanmıştır. 1590-1475 cm^{-1} aralığındaki titreşimler benzotiyazol halkadaki halkalardaki C=N ile ArC=C bağlarının varlığını ve 1473-1454 cm^{-1} aralığındaki titreşimler ise ArC-N bağlarının varlığını gösteren çok güçlü pikler olarak gözlenmiştir. Son olarak 1276-1273 cm^{-1} aralığında fenolik C-O bağlarına ait titreşimler orta güçte pikler şeklinde gözlenmiştir. ArC-O bağına ait IR spektrumlarında herhangi bir C=O pikinin gözlenmemesi ve 1276-1273 cm^{-1} aralığında fenolik C–O pikinin varlığı sentezlenen imin bileşiklerinin **(Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc)** katı halde iken fenol-imin tautomer formunda bulunduğunu destekler niteliktedir (Gandhimathi ve ark., 2017; Ermiş ve ark., 2018; Ermiş ve Durmuş, 2020).

Aynı yöntemle spektrumları alınan ve imin bileşiklerinin indirgenmesi sonucu elde edilen, benzotiyazol türevi amin bileşiklerinin (**Ak-bbi, Ak-bci, Ak-cbi, Ak-cci)** IR spektrumları incelendiğinde ise, 3394-3392 cm^{-1} aralığında yeni N-H

bağının oluşumundan kaynaklı olarak ortaya çıkan normal titreşimlerin varlığı ile 1173-1175 cm^{-1} aralığında yeni C-N bağının oluşumundan kaynaklı olarak ortaya çıkan çok güçlü tireşimlerin varlığı bu bileşikler için, sekonder amin gruplarının oluşumunu doğrular niteliktedir. Ayrıca imin gruplarına ait 1612-1610 cm^{-1} aralığında gözlenen karakteristik C=N titreşim bantlarının kaybolması da yine yapıların önerilen şekliyle elde edildiğine dair güçlü bir veri olarak nitelendirilmiştir. İlave olarak diğer gruplara ait titreşim bantları imin bileşiklerinde **(Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc)** olan hallerine benzer şekilde gözlenmiştir.

4.1.2. Sentezlenen Bileşiklerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR Spektroskopik Ölçümleri

Sentezlenen benzotiyazol türevi imin bileşiklerinin **(Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc)**, ^{1}H-NMR spektrumları **(295 K, DMSO-d$_6$, TMS, 400 MHz, δ ppm)** ve ^{13}C-NMR spektrumları **(295 K, DMSO-d6, TMS, 100 MHz, δ ppm)**'de alınarak elde edilen verilerden, ^{1}H-NMR spektrumları Ek 2'de ve ^{13}C-NMR spektrumları Ek 3'de verilmiştir.

Benzotiyazol türevi imin bileşiklerinin **(Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc)**, elde edilen deneysel ^{1}H-NMR spektrumları dikkatle incelendiğinde, bu dört bileşik için tüm protonların kimyasal kayma değerlerinin, 11.53-6.98 ppm aralığında ve singlet, dublet, triplet, multiplet olmak üzere farklı yarılmaların gerçekleştiği, pikler şeklinde olduğu gözlenmiştir. Fenolik OH protonunun kimyasal kayma değeri dört bileşik için, 11.53-11.51 ppm aralığında singlet pikler şeklinde gözlenmiştir. Yapıların doğrulanması açısından kritik öneme sahip imin grubuna bağlı protonun (C<u>H</u>=N) kimyasal kayma değeri dört bileşik için, 9.36-9.34 ppm aralığında, singlet pikler şeklinde gözlenmiştir. Aromatik halkalarda bulunan protonların kimyasal kayma değerleri ise dört bileşik için 8.24-6.98 ppm aralığında singlet, dublet, triplet ve multiplet olmak üzere farklı yarılmaların gerçekleştiği, pikler şeklinde gözlenmiştir. Bu dört bileşiğin ^{13}C-NMR spektrumları incelendiğinde, benzotiyazol bisiklik halka yapısında buluna aromatik karbona (-S-<u>C</u>H=N) ait pik 171.84-170.82 ppm aralığında gözlenmiştir. İmin grubuna ait olan ve bileşiklerin sentezinin önerilen şekliyle gerçekleştirildiğine dair önemli bulgular arasında yer alan karbona ait (-<u>C</u>H=N) pik

değeri ise 164.39-163.97 ppm aralığında gözlenmiştir. Bileşiklerden aromatik karbona bağlı flor atomu içeren (Ar-C-F) iki tanesinde **(Ak-bb** ve **Ak-bc)** diğerlerinden farklı olarak, aromatik karbon atomuna ait 160.02-158.83 ppm aralığında ikişer pik gözlenmiş ve bu durumun, flor atomunun bağlandığı aromatik karbon atomlarının bir karakteristiği olduğu yapılan literatur taraması ile doğrulanmıştır (Prabhu ve ark., 2012; Samak, 2016). Fenolik OH grubunun bağlı olduğu karbona (Ar-C-OH), ait pikler 160.02-159.58 ppm aralığında gözlenmiştir. Aromatik halkadaki azot atomuna bağlı karbon atomuna ait pikler 150.40-148.39 ppm aralığında gözlenmiştir. Son olarak diğer aromatik karbonların da 138.25-109.48 ppm aralığında pik değerlerine sahip oldukları gözlenmiştir.

Benzotiyazol türevi amin bileşiklerinin **(Ak-bbi, Ak-bci, Ak-cbi, Ak-cci)**, elde edilen deneysel ^{1}H-NMR spektrumları dikkatle incelendiğinde, bu dört bileşik için tüm protonların kimyasal kayma değerlerinin, 10.09-4.45 ppm aralığında ve singlet, dublet, triplet, multiplet olmak üzere farklı yarılmaların gerçekleştiği, pikler şeklinde olduğu gözlenmiştir. Fenolik OH protonunun kimyasal kayma değeri dört bileşik için, 10.09-10.03 ppm aralığında singlet pikler şeklinde gözlenmiştir. İmin bileşiklerinin indirgenerek, amin bileşiklerine dönüştüğünü destekler nitelikte olan azot protonunun (N-H) kimyasal kayma değeri dört bileşik için, 8.49-8.37 ppm aralığında, singlet pikler şeklinde gözlenmiştir, bu durum literatürle uyum içerisindedir (Prabhu ve ark., 2012; Kumar ve ark., 2012; Xie ve ark., 2019). Yine aynı şekilde imin bileşiklerinin indirgenmesi hakkında önemli başka bir veri olarak, imin grubunda bulunan karbona ait protonun (-CH=N-) 9.36-9.34 ppm aralığında gözlenen siglet piklerinin kaybolduğu ve yerlerine karbonun indirgenmesi sonucu yeni oluşan N-CH_2-zincirinde bulunan iki proton için 4.48-4.45 ppm aralığında, dublet ve dubletin dubleti olacak şekilde yeni piklerin oluştuğu gözlenmiştir. Aromatik halkalarda bulunan protonların kimyasal kayma değerleri ise dört bileşik için 7.78-6.70 ppm aralığında singlet, dublet, dubletin dubleti, triplet, ve multiplet olmak üzere farklı yarılmaların gerçekleştiği, pikler şeklinde gözlenmiştir. Bu dört bileşiğin ^{13}C-NMR spektrumları incelendiğinde, benzotiyazol bisiklik halka yapısında buluna aromatik karbona (-S-CH=N) ait pik 167.27-166.57 ppm aralığında gözlenmiştir. İmin bileşikleri (-CH=N) için karakteristik olan ve 164.39-163.97 ppm

aralığında gözlenen pik değerinin kaybolduğu ve yerine 42.66-42.56 ppm aralığında yeni N-CH_2 piklerinin oluştuğu görülmüştür. Bu durum imin bileşiklerinin başarıyla indirgenerek amin bileşiklerine dönüştüğü yönündeki önemli bulgular arasındadır. Bileşiklerden aromatik karbona bağlı flor atomu içeren (Ar-C-F) iki tanesinde **(Ak-bbi** ve **Ak-bci)** yine sentezlenen diğer amin bileşiklerinden farklı olarak, aromatik karbon atomuna ait 158.83-156.47 ppm aralığında ikişer pik gözlenmiş ve bu durumun, flor atomunun bağlandığı aromatik karbon atomlarının bir karakteristiği olduğu yapılan literatur taraması ile doğrulanmıştır (Prabhu ve ark., 2012; Samak, 2016.). Fenolik OH grubunun bağlı olduğu karbona (Ar-C-OH), ait pikler 154.91-154.68 ppm aralığında gözlenmiştir. Aromatik halkadaki azot atomuna bağlı karbon atomuna ait pikler 151.56-149.27 ppm aralığında gözlenmiştir. Son olarak diğer aromatik karbonların da 132.50-108.52 ppm aralığında pik değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir.

Sentezlenen benzotiyazol türevi imin **(Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc)** ve benzotiyazol türevi amin **(Ak-bbi, Ak-bci, Ak-cbi, Ak-cci)** bileşiklerine ait ait ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları, tüm yapıların önerildiği haliyle sentezlerinin başarıyla gerçekleştirildiğini göstermektedir.

4.1.3. Sentezlenen Bileşiklerin LC-MS Spektroskopik Ölçümleri

Sentezlenen bileşiklere ait fiziksel özellikler Çizelge 4.1'de, bileşiklerin elemental analizleri sonucu elde edilen atom ağırlıkları yüzdeleri Çizelge 4.2.'de, hesaplanan ve deneysel molekül ağırlıklarına ait moleküler iyon pik verileri Çizelge 4.3.'de ve Ek 4'de detaylı olarak verilmiştir.

Çizelge 4.1. Sentezlenen bileşiklerin fiziksel özellikleri

Bileşikler	**Fiziksel Özellik**		
Kod Numarası	**Verim (%)**	**Renk**	**Erime Noktası (°C)**
Ak-bb	86	Sarı	213 - 215
Ak-bc	84	Sarı	213 - 215
Ak-cb	86	Sarı	226 - 228
Ak-cc	82	Sarı	229 - 231
Ak-bbi	70	Beyaz	221 - 223
Ak-bci	70	Beyaz	209 – 211
Ak-cbi	60	Beyaz	223 – 225
Ak-cci	60	Beyaz	234 - 236

Çizelge 4.2. Sentezlenen bileşiklerin atom yüzdeleri

Bileşik / Molekül Formülü / Atom Yüzdeleri					
Kod	**Molekül Formülü**	**Atom Yüzdeleri**			
		C % (teorik)	**H %** (teorik)	**N %** (teorik)	**S %** (teorik)
Ak-bb	$C_{14}H_8BrFN_2OS$	(47.88) 47.82	(2.30) 2.27	(7.98) 8.02	(9.13) 9.10
Ak-bc	$C_{14}H_8ClFN_2OS$	(54.82) 54.79	(2.63) 2.61	(9.13) 9.18	(10.45) 10.41
Ak-cb	$C_{14}H_8BrClN_2OS$	(45.74) 45.71	(2.19) 2.17	(7.62) 7.66	(8.72) 8.70
Ak-cc	$C_{14}H_8Cl_2N_2OS$	(52.03) 52.00	(2.50) 2.52	(8.67) 8.61	(9.92) 9.90
Ak-bbi	$C_{14}H_{10}BrFN_2OS$	(47.61) 47.59	(2.85) 2.82	(7.93) 7.97	(9.08) 9.06
Ak-bci	$C_{14}H_8ClFN_2OS$	(54.46) 54.43	(3.26) 3.23	(9.07) 9.10	(10.38) 10.36
Ak-cbi	$C_{14}H_{10}BrClN_2OS$	(45.49) 45.46	(2.73) 2.70	(7.58) 7.61	(8.67) 8.66
Ak-cci	$C_{14}H_{10}Cl_2N_2OS$	(51.71) 51.69	(3.10) 3.09	(8.61) 8.63	(9.86) 9.85

Çizelge 4.3. Sentezlenen bileşiklerin molekül ağırlıkları

Molekül Ağırlıkları (g/mol) (LC-MS Mass (m/z))				
Kod	**Teorik**	**Monoizotopik**	**$[M+H]^+$**	**$[M-H]^-$**
Ak-bb	351.19	349.95	350.95	348.99
Ak-bc	306.74	306.00	306.95	304.95
Ak-cb	367.65	365.92	366.90	344.90
Ak-cc	323.20	321.97	322.90	320.95
Ak-bbi	353.21	351.97	352.500	350.95
Ak-bci	308.76	308.02	309.85 (+2H)	306.95
Ak-cbi	349.66	367.94	368.90	366.90
Ak-cci	325.21	323.99	324.95	322.95

4.2. Sentezlenen Bileşiklerin Sitotoksisite Çalışmaları

Sentezlenen benzotiyazol içerikli bileşiklerin (**AK-bb, AK-bc, AK-cb, AK-cc, AK-bbi, AK-bci, AK-cb, AK-cci)**, aşağıdaki verilen hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisini araştırmaya yönelik yapılan bu çalışmada, pozitif kontrol grubu olarak kemoterapik bir madde olan cisplatin kullanılmış ve bu bileşiklerin sitotoksik etkisi MTT analiz yöntemiyle ölçülmüştür. Bileşiklerin sitotoksik etkilerinin araştırılması literatüre uygun bir şekilde belirtildiği şekilde yapılmıştır (Durgun ve ark., 2017; Sönmez, 2016; Türkoğlu, 2018; Koyunsever, 2019; Vakar, 2021).

- *DU-145 (İnsan Prostat Kanseri Hücre Hattı)*
- *PNT1-A (Prostad Normal Epitel Hücre Hattı)*
- *A549 (Akciğer Kanseri Hücre Hattı)*
- *BEAS-2B (Akciğer Normal Epitel Hücre Hattı)*

Yapılan sitotoksiste çalışmasında kullanılan yapısal karakterizasyonu tamamlanmış bileşiklerin ve kemoterapik maddenin (cisplatin), seçilen kanserli proliferasyon mekanizmasını inhibe etme düzeyi ve normal hücreler üzerindeki sitotoksik etkisinin MTT analizi ile taranması sonucunda elde edilen IC_{50} değerleri Çizelge 4.4. ve Çizelge 4.5 de verilmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin (**AK-bb, AK-bc, AK-cb, AK-cc, AK-bbi, AK-bci, AK-cci)** ve kemoterapik bir madde olan **cisplatin'**in DU-145 prostat kanserli hücre hattına ve PNT1-A prostat normal hücre hattına karşı IC_{50} değerleri Çizelge 4.1. de verilmiş olup, verilen IC_{50} değerleri karşılaştırıldığında, bileşiklerin DU-145 (Prostat kanseri hücre hattı) karşı antiproliferatif inhibisyon düzeyinin orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca sentezlenen imin ve amino grubu içerikli benzotiyazol bileşikleri arasında amino grubu bileşiklerin daha fazla aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin (**AK-bb, AK-bc, AK-cb, AK-cc, AK-bbi, AK-bci, AK-cbi AK-cci)** ve kemoterapik bir madde olan **cisplatin'**in başka bir kanserli hücre hattı olan A549 akciğer kanserli hücre hattına ve BEAS-2B akciğer normal epitel hücre hattına karşı IC_{50} değerleri Çizelge 4.2. de verilmiş olup, veriler incelendiğinde, imin grubu içeren (**AK-bb**, **AK-bc**, **AK-cb**, **AK-cc**) bileşikleri ile amino grubu içeren indirgenmiş bileşikler (**AK-bbi**, **AK-bci**, **AK-cbi**, **AK-cci**), arasında **AK-bbi** bileşiğinin A549 akciğer kanserli hücre hattına karşı sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sitotoksik etki, 50 µm/ml dozun altında bir etki göstermiştir (IC_{50}: 34.53 µm/ml). Akçiğer normal hücrelerinde ise IC_{50} değeri, akçiğer kanseri hücresine göre yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (IC_{50}: 79.74 µm/ml). Bu durum ise normal hücre hattı üzerinde olmaması gereken bir etki olup **AK-bbi** bileşiğinin akçiğer kanserinde sitotoksik bir etki gösterdiğini açıklamaktadır. (Şekil 4.1). Diğer bileşikler olan **AK-bb, AK-bc, AK-cb, AK-cc, AK-bci, AK-cbi AK-cci'**nin ise antiproliferatif inhibisyon düzeyinin ve sitotoksik etkisinin orta dereceli biyolojik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Literatür incelendiğinde, Cao ve ark., (2016) tarafından yapılan çalışmada, sentezlemiş oldukları benzotiyazol içerikli bileşiklerin A549 ve DU-145 kanser hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktivitesi değerendirilmiş ve inhibisyon değerleri sırasıyla IC_{50} değerleri 2.27-84.96 μM ve 0.62-71.69 μM aralığında bulunmuştur. Standart olarak kullanılan GDC-0941'den (IC_{50}: 6.91 μM) daha yüksek inhibisyon değerine sahip olan bileşikler elde edilmiştir. Ayrıca, Shaik ve ark., (2017)'nın sentezledikleri benzotiyazol içerikli bileşiklerin, antikanser potansiyellerinin değerlendirilmesi açısından farklı hücre hatlarına karşı inhibisyon düzeyleri araştırılmış ve bu bileşiklerin önemli ölçüde inhibisyon gösterdiği tespit edilmiş ve bir bileşiğin spesifik olarak hücre dizisi DU145'e karşı 3.8 μM GI_{50} değeri ile iyi bir antiproliferatif aktivite sergilemiş olduğu, A549'a karşı ise 17 μM düzeyinde aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca bu bileşikler normal insan akciğer hücreleri (MRC5) üzerindeki sitotoksik etkileri açısından değerlendirilmiştir. Standart madde ile birlikte tüm konjugatlar 1 ila 100 μM arasında değişen çeşitli konsantrasyonlarda test edilmiş ve sonuçlar tüm konjugatların 100 μM konsantrasyona kadar önemli bir aktivite göstermediğini ortaya koymuştur. Flor içeren bir florobenzen türevi bir bileşikle ilgili çalışmada, Kumar ve ark., (2022)'nın sentezledikleri benzotiyazol içerikli bileşiklerin DU-145 ve A549 kanser hücre hatlarını da içeren çeşitli kanser hücreleri üzerindeki inhibe edici özelliklerini araştırdıkları çalışmada, sentezlenen bileşikler arasında, referans ilaç olan Etoposid'e göre daha üstün aktivite sergilediği gözlenmiştir. En yüksek aktivite, sülfonil benzotiyazole bağlı triazoloizoindol halkasının 5. konumunda flor içeren bileşik tarafından sergilenmiş olup A549 ve DU-145 kanser hücre hatlarına karşı IC_{50} değerleri sırasıyla, 2.91 μM ve 0.88 μM olarak belirlenmiştir. Bir başka flor içeren benzotiyazol bileşiği ile ilgili bir çalışma da Gabr ve arkadaşları (2016), bir dizi benzotiyazol içerikli Schiff bazını servikal kanser (HeLA) ve böbrek fibroblast kanseri (COS-7) hücre hatlarına karşı antitümör aktivitesi açısından test ettiklerinde bir bileşiğin standart olan deksorubisine göre, (doksorubisin IC50 3.04 mmol/L) bileşiğin, 4.31 mmol/L IC50 değeri ile COS-7 hücre hattına karşı mükemmel aktivite gösterdiğini raporlamışlardır.

Çizelge 4.4. Madderin DU-145/PNT1-A hücre hatları üzerindeki IC_{50} (µM) [a,b] değerleri

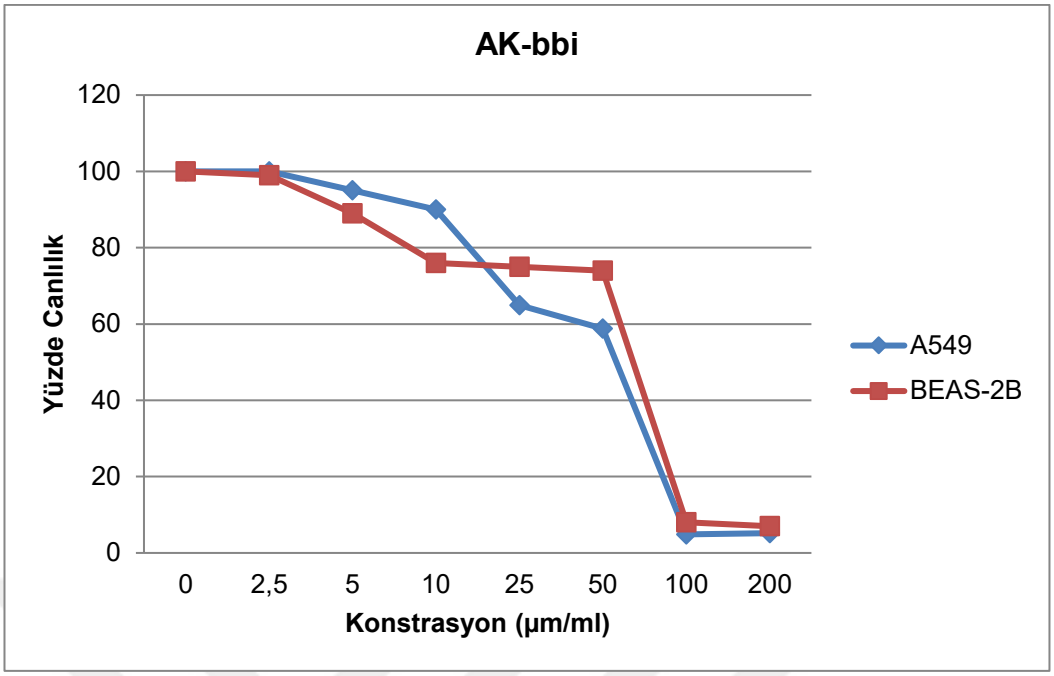
Bileşik No	DU-145	PNT1-A
AK-bb	124.69 µm/ml	128.56 µm/ml
AK-bc	132.13 µm/ml	45.67 µm/ml
AK-cb	108.49 µm/ml	87.44 µm/ml
AK-cc	108.93 µm/ml	43.00 µm/ml
AK-bbi	31.57 µm/ml	22.55 µm/ml
AK-bci	41.68 µm/ml	33.77 µm/ml
AK-cbi	99.02 µm/ml	99.01 µm/ml
AK-cci	85.82 µm/ml	33.88 µm/ml
Cisplatin	2.538 µm/ml	3.234 µm/ml

[a] Değerler üç bağımsız deneyin sonuçlarıdır.
[b] IC_{50} değerleri 48 saat sonunda ölçülmüştür.

Çizelge 4.5. Madderin A549/BEAS-2B hücre hatları üzerindeki IC_{50} (µM) [a,b] değerleri

Bileşik No	DU-145	PNT1-A
AK-bb	263.67 µm/ml	244.44 µm/ml
AK-bc	160.61 µm/ml	149.86 µm/ml
AK-cb	171.19 µm/ml	129.69 µm/ml
AK-cc	182.81 µm/ml	145.43 µm/ml
AK-bbi	34.53 µm/ml	79.74 µm/ml
AK-bci	87.40 µm/ml	96.77 µm/ml
AK-cbi	96.16 µm/ml	110.95 µm/ml
AK-cci	84.50 µm/ml	91.53 µm/ml
Cisplatin	7.14 µm/ml	2.35 µm/ml

[a] Değerler üç bağımsız deneyin sonuçlarıdır.
[b] IC_{50} değerleri 48 saat sonunda ölçülmüştür.



Şekil 4.1. Ak-bbi maddesinin yüzde canlılık grafiği

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Yapısında özellikle, azotlu altılı halka ve beşli tiyazol halkasını birlikte bulunduran heterosiklik yapılar oldukça biyoaktiftir. Benzotiyazol halka sistemi de tam olarak böyledir ve nükleik asitlerin yapısında bulunan pürin bazlarından, adenin ve guanin'e olan benzerliği ile organizmadaki biyopolimerlerle kolaylıkla etkileşebilmesi açısından önemli bir moleküldür. Benzotiyazol türevleri sahip oldukları biyoaktif özellikleriyle her zaman ilgi odağı moleküller olmuşlardır ve bir çok farmakolojik aktiviteleri deneysel olarak ispatlanmıştır.

Özel bir benzotiyazol türev ailesi olarak 2-Aminobenzotiyazoller de, önemli farmakolojik faaliyetleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Bunlardan bazıları, antikonvülsan (Amnerkar ve Bhusari, 2010), analjezik (Duggan ve ark., 2009), anti-tümör (Kashiyama ve ark., 1999; Hutchinson ve ark., 2002), antibakteriyel (Charris ve ark., 2002), antimikrobiyal (Bondock ve ark., 2009; Bondock ve ark., 2010), ve kas gevşetici ajan (Gurupadayya ve ark., 2005) özellikleri olarak sıralanabilir.

Bu çalışmaya konu olan bileşiklerden, benzotiyazol türevi olan dört farklı imin bileşiğinin (**Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc)** sentezi, başlangıç maddesi olarak iki farklı primer amin (2-Amino-6-florobenzotiyazol, 2-Amino-6-klorobenzotiyazol) ve iki farklı aromatik aldehitin (5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit) 1:1 oranında ve formik asit katalizörlüğünde gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonunu sonucu gerçekleştirilmiştir.

Daha sonra bu imin bileşiklerinin (**Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc),** metanoldeki çözeltilerine (10 mmol: 50 ml), $NaBH_4$ (50 mmol) ilavesi ile, bu bileşiklerdeki imin gruplarının indirgenmesi sağlanarak dört yeni sekonder amin bileşiğinin (**Ak-bbi, Ak-bci, Ak-cbi, Ak-cci)** sentezi gerçekleştirilmiştir

Sentezlenen bileşiklerin (**Ak-bb, Ak-bc, Ak-cb, Ak-cc, Ak-bbi, Ak-bci, Ak-cbi, Ak-cci)** yapıları, elementel analiz, FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve Kütle

spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, renkleri, verimleri ve kapalı formülleri Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2'de verilmiştir. Çizelgede verildiği üzere bileşiklerin verimleri % 60 - % 86 arlığında değişim göstermektedir.. Bileşiklerin erime noktaları, aynı bileşiklerin imin ve amin hallleri dikkate alınarak değerlendirildiğinde çok yüksek değerlerde olmayan artış veya azalışlar gözlemlenmiştir. İmin bileşiklerinin renklerinin sarı, indirgenmeleriyle elde edilen sekonder amin bileşiklerinin renklerinin ise beyaz olduğu gözlemlenmiştir. Çizelge 4.3'de görüldüğü üzere sentezlenen bileşikler için yapılan elementel analiz sonuçları ile teorik hesaplanan elementel analiz sonuçlarının uyumlu ve birbirine çok yakın değerlerde olduğu, aradaki küçük farklılıkların ise bazı atomların izotoplarından kaynaklı olduğu değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin (**AK-bb, AK-bc, AK-cb, AK-cc, AK-bbi, AK-bci, AK-cbi AK-cci)** ve kemoterapik bir madde olan **cisplatin'**in bir kanserli hücre hattı olan, A549 akciğer kanserli hücre hattına ve BEAS-2B akciğer normal epitel hücre hattına karşı biyolojik aktiviteleri incelendiğinde, **AK-bbi** bileşiğinin A549 akciğer kanserli hücre hattına karşı sitotoksik aktivite gösterdiği , diğer bileşiklerin ise orta derecede antiproliferatif inhibisyon ve sitotoksik avtiviteye sahip oldukları gözlenmiştir.

Bu çalışmaya konu olan bileşiklerin sentez yöntemlerinin güvenilir olması, bileşiklerin yapılarının farklı modern yöntemlerle karakterize edilmesi ve bileşiklerin biyoaktif bileşikler olmaları literatüre katkıda bulunacaktır. Yapılan bu çalışmanın, bu alanda çalışma yürüten araştırmacıların gelecekte yapacakları sentez ve karakterizasyon ile biyolojik aktivite çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

ABD EL-AZIZ, D. M., ETAIW, S. E. H., and ALİ, E. A. 2013. Synthesis, spectroscopic, cytotoxic aspects and computational study of N-(pyridine-2-ylmethylene) benzo [d] thiazol-2-amine Schiff base and some of its transition metal complexes. Journal of Molecular Structure, 1048: 487-499.

AKHTAR, T., HAMEED, S., A AL-MASOUDI, N. A. J. I. M., LODDO, R., and LA COLLA, P. 2008. In vitro antitumor and antiviral activities of new benzothiazole and 1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives. Acta pharmaceutica, 58(2): 135-149.

AMNERKAR, N. D., and BHUSARİ, K. P. 2010. Synthesis, anticonvulsant activity and 3D- QSAR study of some prop-2-eneamido and 1-acetyl-pyrazolin derivatives of aminobenzothiazole. European Journal of Medicinal Chemistry, 45(1): 149-159.

ARGYROPOULOU, I., GERONİKAKİ, A., VİCİNİ, P., and ZANİ, F. 2009. Synthesis and biological evaluation of sulfonamide thiazole and benzothiazole derivatives as antimicrobial agents. Arkivoc, 6: 89-102.

BADORC, A., BORDES, M. F., de COINTET, P., SAVI, P., BERNAT, A., LALÉ, A., and HERBERT, J. M. 1997. New orally active non-peptide fibrinogen receptor (GpIIb- IIIa) antagonists: identification of ethyl 3-[N-[4- [4-[amino [(ethoxycarbonyl) imino] methyl] phenyl]-1, 3-thiazol-2-yl]-N-[1-[(ethoxycarbonyl) methyl] piperid-4-yl] amino] propionate (SR 121787) as a potent and long-acting antithrombotic agent. Journal of medicinal chemistry, 40(21): 3393-3401.

BELL, F. W., CANTRELL, A. S., HOEGBERG, M., JASKUNAS, S. R.,JOHANSSON, N. G., JORDAN, C. L., ... and MORİN Jr, J. M. 1995. Phenethylthiazolethiourea (PETT) compounds, a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 1. Synthesis and basic structure-activity relationship studies of PETT analogs. Journal of Medicinal Chemistry, 38(25): 4929-4936.

BHALERAO, D. S., and AKAMANCHI, K. G. 2007. Efficient and novel method for thiocyanation of aromatic and hetero-aromatic compounds using bromodimethyl sulfonium bromide and ammonium thiocyanate. Synlett, 2007(19): 2952-2956.

BHARTI, S. K., NATH, G., TILAK, R., and SİNGH, S. K. 2010. Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2, 4-disubstituted thiazole ring. European journal of medicinal chemistry, 45(2): 651-660.

BONDOCK, S., FADALY, W., and METWALLY, M. A. 2009. Enaminonitrile in heterocyclic synthesis: Synthesis and antimicrobial evaluation of some new pyrazole, isoxazole and pyrimidine derivatives incorporating a benzothiazole moiety. European journal of medicinal chemistry, 44(12): 4813-4818.

BONDOCK, S., FADALY, W., and METWALLY, M. A. 2010. Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazole, thiophene and pyrazole derivatives containing benzothiazole moiety. European journal of medicinal chemistry, 45(9): 3692-3701.

BORCEA, A. M., IONUȚ, I., CRIȘAN, O., and ONIGA, O. 2021. An overview of the synthesis and antimicrobial, antiprotozoal, and antitumor activity of thiazole and bisthiazole derivatives. Molecules, 26(3): 624.

BURGER, A., and SAWHNEY, S. N. 1968. Antimalarials. III. Benzothiazole amino alcohols. Journal of Medicinal Chemistry, 11(2): 270-273.

CAO, S., CAO, R., LİU, X., LUO, X., and ZHONG, W. 2016. Design, synthesis and biological evaluation of novel benzothiazole derivatives as selective PI3Kβ inhibitors. Molecules, 21(7):876.

CARTER, J. S., KRAMER, S., TALLEY, J. J., PENNİNG, T., COLLİNS, P., GRANETO, M. J., ... and ZWEİFEL, B. 1999. Synthesis and activity of sulfonamide-substituted 4, 5-diaryl thiazoles as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Bioorganic and medicinal chemistry letters, 9(8): 1171-1174.

CHARRİS, J., MONASTERIOS, M., DOMİNGUEZ, J., INFANTE, W., and DE CASTRO, N. 2002. Synthesis of some 5-nitro-2-furfurylidene derivatives and their antibacterial and antifungal activities. Heterocyclic Communications, 8(3): 275-280.

CORDEİRO, R., and KACHROO, M. 2020. Synthesis and biological evaluation of anti-tubercular activity of Schiff bases of 2-Amino thiazoles. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 30(24), 127655.

DA SİLVA, C. M., DA SİLVA, D. L., MODOLO, L. V., ALVES, R. B., DE RESENDE, M. A., MARTİNS, C. V., and DE FÁTİMA, Â. 2011. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. Journal of Advanced research, 2(1): 1-8.

DUGGAN, P. J., LEWİS, R. J., LOK, Y. P., LUMSDEN, N. G., TUCK, K. L., and YANG, A. 2009. Low molecular weight non-peptide mimics of ω-conotoxin GVIA. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 19(10): 2763-2765.

DURAN, M., 2006. Biyolojik Aktif ve İlaç Öncüsü Olan Bazı Tiyazol Türevlerinin Sentezi Yapı-Etki İlişkilerinin Deneysel ve Teorik İncelemesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Eskişehir, 158s.

DURGUN, M., 2014. Bazı Yeni Sülfonamit Türevlerinin Sentezi, Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi ve Kantitatif Yapı – Etki İlişkilerinin (QSAR) Değerlendirilmesi. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Şanlıurfa, 223s.

DURGUN, M., TURKMEN, H., CERUSO, M., SUPURAN, C. T. 2015. Synthesis of Schiff base derivatives of 4-(2-aminoethyl)-benzenesulfonamite with inhibitory activity against carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 25(11): 2377-2381.

DURGUN, M., TURKMEN, H., CERUSO, M., SUPURAN, C. T., 2016a. Synthesis of 4-sulfamoylphenyl-benzylamine derivatives with inhibitory activity against human carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 24(5): 982-988.

DURGUN, M., CEYLAN, Ü., YALÇIN, Ş. P., TÜRKMEN, H., ÖZDEMİR, N., and KOYUNCU, İ., 2016b. Synthesis, molecular structure, spectroscopic characterization, NBO, NLO and NPA analysis and in vitro cytotoxicity study of 3-chloro-N-(4-sulfamoylphenethyl) propanamite with experimental and computational study. Journal of Molecular Structure, 1114: 95-107.

DURGUN, M., TURKMEN, H., ZENGİN, G., ZENGİN, H., KOYUNSEVER, M.,

and KOYUNCU, I., 2017. Synthesis, characterization, in vitro cytotoxicity and antimicrobial investigation and evaluation of physicochemical properties of novel 4-(2-methylacetamite) benzenesulfonamite derivatives. Bioorganic chemistry, 70:163-172.

DURGUN, M., TURKOGLU, S., SONMEZ, H., ZENGİN, G., ZENGİN, H., KOYUNCU, I., and KURU, A. 2021. Synthesis, characterization, cytotoxicity evaluation and physicochemical properties of some novel N 4-substituted aminobenzenesulfonamides. Indian Journal of Chemistry-Section B (IJC-B), 60(6): 888-900.

DURGUN, M., TÜRKEŞ, C., IŞIK, M., DEMİR, Y., SAKLI, A., KURU, A., GÜZEL, A., BEYDEMİR, Ş., AKOCAK, S., OSMAN, S.M. and ALOTHMAN, Z., SUPURAN, C.T., 2020. Synthesis, characterisation, biological evaluation and in silico studies of sulphonamide Schiff bases. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 35(1):950-962.

DURMUŞ, K. 2020. Tiyofen-benzotiyazol hibrit yeni azometin ve amin bileşiklerinin sentezi, karakterizasyonu ve dft hesaplamaları. Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 154s.

EİSSA, S. I., FARRAG, A. M., ABBAS, S. Y., EL SHEHRY, M. F., RAGAB, A., FAYED, E. A., and AMMAR, Y. A. (2021). Novel structural hybrids of quinoline and thiazole moieties: Synthesis and evaluation of antibacterial and antifungal activities with molecular modeling studies. Bioorganic Chemistry, 110, 104803.

ERDOĞAN, D., 2014. Bazı biyolojik aktif imin bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılmamsı. İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 115s.

ERGENÇ, N., ÇAPAN, G., GÜNAY, N. S., ÖZKİRİMLİ, S., GÜNGÖR, M., ÖZBEY, S., and KENDİ, E. 1999. Synthesis and Hypnotic Activity of New 4-Thiazolidinone and 2-Thioxo-4,5-Imidazolidinedione Derivatives. Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, 332(10): 343-347.

ERMİŞ, E., and DURMUŞ, K. 2020. Novel thiophene-benzothiazole derivative azomethine and amine compounds: Microwave assisted synthesis, spectroscopic characterization, solvent effects on UV–Vis absorption and DFT studies. Journal of Molecular Structure, 1217: 128354.

ERMİŞ, E., DURMUŞ, K., AYGÜZER, Ö. U., BERBER, H., and GÜLLÜ, M. 2018. A new 2, 2′-oxydianiline derivative symmetrical azomethine compound containing thiophene units: Synthesis, spectroscopic characterization (UV–Vis, FTIR, 1H and 13C NMR) and DFT calculations. Journal of Molecular Structure, 1168: 115-126.

FARGHALY, T. A., MASARET, G. S., MUHAMMAD, Z. A., and HARRAS, M. F. 2020. Discovery of thiazole-based-chalcones and 4-hetarylthiazoles as potent anticancer agents: Synthesis, docking study and anticancer activity. Bioorganic chemistry, 98: 103761.

GABR, M. T., EL-GOHARY, N. S., EL-BENDARY, E. R., EL-KERDAWY, M. M., and Nİ, N. 2016. Synthesis, in vitro antitumor activity and molecular modeling studies of a new series of benzothiazole Schiff bases. Chinese Chemical Letters, 27(3): 380-386.

GANDHİMATHİ, S., BALAKRİSHNAN, C., THEETHARAPPAN, M., NEELAKANTAN, M. A., and VENKATARAMAN, R. 2017. Noncovalent interactions from electron density topology and solvent effects on spectral properties of Schiff bases. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 175: 134-144.

GAWAD, J., and BONDE, C. 2019. Design, synthesis and biological evaluation of some 2-(6-nitrobenzo [d] thiazol-2-ylthio)-N-benzyl-N-(6-nitrobenzo [d] thiazol-2-yl) acetamide derivatives as selective DprE1 inhibitors. Synthetic Communications, 49(20), 2696-2708.

GHANAVATKAR, C. W., MİSHRA, V. R., MALİ, S. N., CHAUDHARİ, H. K., and SEKAR, N. 2019. Synthesis, bioactivities, DFT and in-silico appraisal of azo clubbed benzothiazole derivatives. Journal of Molecular Structure, 1192: 162-171.

GOREPATİL, P. B., MANE, Y. D., and INGLE, V. S. 2013. Samarium (III) triflate as an efficient and reusable catalyst for facile synthesis of benzoxazoles and benzothiazoles in aqueous medium. Synlett, 24(17): 2241-2244.

GUNAWARDANA, G. P., KOHMOTO, S., and BURRES, N. S. 1989. New cytotoxic acridine alkaloids from two deep water marine sponges of the family Pachastrellidae. Tetrahedron letters, 30(33): 4359-4362.

GUNAWARDANA, G. P., KOHMOTO, S., GUNASEKERA, S. P., MCCONNELL, O. J., and KOEHN, F. E. 1988. Dercitine, a new biologically active acridine alkaloid from a deep water marine sponge, Dercitus sp. Journal of the American Chemical Society, 110(14): 4856-4858.

GUNTREDDİ, T., VANJARİ, R., and SİNGH, K. N. 2015. Elemental sulfur mediated decarboxylative redox cyclization reaction of o-chloronitroarenes and arylacetic acids. Organic letters, 17(4): 976-978.

GUPTA, S., AJMERA, N., GAUTAM, N., SHARMA, R., and GAUTAM, D. C. 2009. Novel synthesis and biological activity study of pyrimido [2,1-b] benzothiazoles.

GUPTA, V., and KANT, V. 2013. A review on biological activity of imidazole and thiazole moieties and their derivatives. Sci. Int, 1(7): 253-260.

GURUPADAYYA, B. M., GOPAL, M., PADMASHALİ, B., and MANOHARA, Y. N. 2008. Synthesis and pharmacological evaluation of azetidin-2-ones and thiazolidin-4-ones encompassing benzothiazole. Indian journal of pharmaceutical sciences, 70(5): 572.

GURUPADAYYA, B. M., GOPAL, M., PADMASHALİ, B., and VALDYA, V. P. 2005. Synthesis and biological activities of fluoro benzothiazoles. Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 15(2): 169-172.

GURUPADAYYA, B. M., MANOHARA, Y. N., and GOPAL, M. 2005. Synthesis and biological activities of some 2H-3-(6'-fluoro-7'-substituted-2'-benzothiazolyl)-3, 4- dihydro-1, 3-benzoxazines. Indian journal of heterocyclic chemistry, 15(2): 113-116.

HAMEED, A., al-RASHİDA, M., UROOS, M., ABİD ALİ, S., and KHAN, K. M. 2017. Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015). Expert opinion on therapeutic patents, 27(1):63-79.

HARGRAVE, K. D., HESS, F. K., and OLİVER, J. T. 1983. N-(4-Substituted-thiazolyl) oxamic acid derivatives, new series of potent, orally active antiallergy agents. Journal of medicinal chemistry, 26(8): 1158-1163.

HASSAN, A. Y., SARG, M. T., and HUSSEİN, E. M. 2019. Design, synthesis, and anticancer activity of novel benzothiazole analogues. Journal of Heterocyclic Chemistry, 56(4): 1437-1457.

HAVRYLYUK, D., MOSULA, L., ZİMENKOVSKY, B., VASYLENKO, O., GZELLA, A., and LESYK, R. 2010. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety. European journal of medicinal chemistry, 45(11): 5012-5021.

HUANG, S. T., HSEİ, I. J., and CHEN, C. 2006. Synthesis and anticancer evaluation of bis (benzimidazoles), bis (benzoxazoles), and benzothiazoles. Bioorganic and medicinal chemistry, 14(17): 6106-6119.

HUTCHİNSON, I., JENNİNGS, S. A., VİSHNUVAJJALA, B. R., WESTWELL, A. D., and STEVENS, M. F. 2002. Antitumor benzothiazoles. 16. Synthesis and pharmaceutical properties of antitumor 2-(4-aminophenyl) benzothiazole amino acid prodrugs. Journal of Medicinal Chemistry, 45(3): 744-747.

IRFAN, A., BATOOL, F., ZAHRA NAQVİ, S. A., ISLAM, A., OSMAN, S. M., NOCENTİNİ, A., and SUPURAN, C. T. 2020. Benzothiazole derivatives as anticancer agents. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 35(1): 265-279.

JAEN, J. C., WİSE, L. D., CAPRATHE, B. W., TECLE, H., BERGMEİER, S., HUMBLET, C. C., ... and PUGSLEY, T. A. 1990. 4-(1, 2, 5, 6-Tetrahydro-1- alkyl-3-pyridinyl)-2- thiazolamines: a novel class of compounds with central dopamine agonist properties. Journal of medicinal chemistry, 33(1): 311- 317.

JAKOVLJEVİĆ, K., MATİĆ, I. Z., STANOJKOVİĆ, T., KRİVOKUĆA, A., MARKOVİĆ, V., JOKSOVİĆ, M. D., and JOKSOVİĆ, L. 2017. Synthesis, antioxidant and antiproliferative activities of 1, 3, 4-thiadiazoles derived from phenolic acids. Bioorganic and medicinal chemistry letters, 27(16): 3709-3715.

KADHİM, G. N., DİM, I., AHMAD, H. F. S., ABOOD, A. S. A., HANOON, M. M., KADHUM, A. A. H., and ISAHAK, W. N. R. W. 2022. Bacterial inhibitory activity of a new Schiff base derived from thiazole complemented with gravimetrical and theoretical investigations. Int. J. Corros. Scale Inhib, 11(1): 307-321.

KASHİYAMA, E., HUTCHİNSON, I., CHUA, M. S., STİNSON, S. F., PHİLLİPS, L. R., KAUR, G., STEVENS, M. F. 1999. Antitumor benzothiazoles. 8. Synthesis, metabolic formation, and biological properties of the C-and N-oxidation products of antitumor 2-(4-aminophenyl) benzothiazoles. Journal of medicinal chemistry, 42(20): 4172-4184.

KAUR, H., KUMAR, S., SİNGH, I., SAXENA, K. K., and KUMAR, A. 2010. Synthesis, characterization and biological activity of various substituted benzothiazole derivatives. Dig. J. Nanomater. Bios, 5: 67-76.

KERI, R. S., PATİL, M. R., PATİL, S. A., and BUDAGUMPİ, S. 2015. A comprehensive review in current developments of benzothiazole-based molecules in medicinal chemistry. European Journal of Medicinal Chemistry, 89: 207-251.

KOYUNSEVER, M., 2019. Yeni 4-aminobenzen sülfonamit türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin (in vitro) incelenmesi. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 44s.

KUMAR, M., NUKALA, S. K., RAVİNDER, M., KRİSHNA, T. M., and NARSİMHA, S. 2022. Benzothiazole-[1, 2, 3] triazolo [5, 1-a] isoindoles:

Synthesis, Anticancer Activity, Bioavailability and *in silico* Studies Against Gama-Tubulin Protein. Journal of Molecular Structure, 1250: 131722.

KUMAR, N. A., KAMATH, S., GAONKAR, S. L., and SHETTY, N. S. 2016. An Aerobic Oxidative Coupling Approach for the Synthesis of N-substituted 2-aminobenzothiazole Derivatives using Iron Catalyst. Oriental Journal of Chemistry, 32(3): 1697-1702.

KUMBHARE, R. M., DADMAL, T., KOSURKAR, U., SRİDHAR, V., and RAO, J. V. 2012. Synthesis and cytotoxic evaluation of thiourea and N-bis-benzothiazole derivatives: A novel class of cytotoxic agents. Bioorganic and medicinal chemistry letters, 22(1): 453- 455.

LİNDGREN, E. B., DE BRİTO, M. A., VASCONCELOS, T. R., DE MORAES, M. O., MONTENEGRO, R. C., YONEDA, J. D., and LEAL, K. Z. 2014. Synthesis and anticancer activity of (E)-2-benzothiazole hydrazones. European journal of medicinalchemistry, 86: 12-16.

MADDİLA, S., GORLE, S., SESHADRİ, N., LAVANYA, P., and JONNALAGADDA, S. B. 2016. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of novel benzothiazole pyrimidine derivatives. Arabian Journal of Chemistry, 9(5): 681-687.

MİSHRA, V. R., GHANAVATKAR, C. W., MALİ, S. N., CHAUDHARİ, H. K., and SEKAR, N. 2019. Schiff base clubbed benzothiazole: synthesis, potent antimicrobial and MCF-7 anticancer activity, DNA cleavage and computational study. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.

NGUYEN, T. B., PASTURAUD, K., ERMOLENKO, L., and AL-MOURABİT, A. 2015. Concise access to 2-aroylbenzothiazoles by redox condensation reaction between o- halonitrobenzenes, acetophenones, and elemental sulfur. Organic letters, 17(10): 2562-2565.

NOOLVİ, M. N., PATEL, H. M., and KAUR, M. 2012. Benzothiazoles: search for anticancer agents. European journal of medicinal chemistry, 54: 447-462.

NOOLVİ, M. N., PATEL, H. M., KAMBOJ, S., KAUR, A., and MANN, V. 2012. 2,6-Disubstituted imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] thiadiazoles: Search for anticancer agents. European journal of medicinal chemistry, 56: 56-69.

ORUJOVA, T., 2022. Yeni Tiyazol Türevlerinin Tasarımı, Sentezi ve Hedefe Yönelik Antikanser Etki Çalışmaları. Eskişehir Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 102s.

PALMER, P. J., TRİGG, R. B., and WARRİNGTON, J. V. 1971. Benzothiazolines as antituberculous agents. Journal of Medicinal chemistry, 14(3): 248-251.

PARAMASHİVAPPA, R., KUMAR, P. P., RAO, P. S., and RAO, A. S. 2003. Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole/benzothiazole and benzoxazole derivatives as cyclooxygenase inhibitors. Bioorganic and medicinal chemistry letters, 13(4): 657-660.

PAREEK, D., CHAUDHARY, M., PAREEK, P. K., KANT, R., OJHA, K. G., PAREEK, R., ... and PAREEKA, A. 2010. Synthesis of some bioactive 4-thiazolidinone derivatives incorporating benzothiazole moiety. Der Chemica Sinica, 1(3): 22-35.

PATT, W. C., HAMİLTON, H. W., TAYLOR, M. D., RYAN, M. J., TAYLOR Jr, D. G., CONNOLLY, C. J., and SIRCAR, I. 1992. Structure-activity relationships of a series of 2-amino-4-thiazole-containing renin inhibitors. Journal of Medicinal Chemistry, 35(14): 2562-2572.

PATTAN, S. R., SURESH, C. H., PUJAR, V. D., REDDY, V. V. K., RASAL, V. P., and KOTİ, B. C. 2005. Synthesis and antidiabetic activity of 2-amino [5'(4-sulphonylbenzylidine)-2, 4-thiazolidinedione]-7-chloro-6-fluorobenzothiazole. Indian Journal of Chemistry, 44B: 2404-2408s.

PRABHU, P. P., PANDE, S. S., DUBEY, R. N., SELVAM, T. P., AAMİR, S., and PANDE, S. S. 2012. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-amino Benzothiazole derivatives. J Pharm Res, 5:3830-3833.

RAJEEVA, B., SRİNİVASULU, N., and SHANTAKUMAR, S. M. 2009. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 2-Substituted Benzothiazole Derivatives. E-Journal of Chemistry, 6(3): 775-779.

RAM, V. J., SETHİ, A., NATH, M., and PRATAP, R. 2019. The Chemistry of Heterocycles: Nomenclature and Chemistry of Three to Five Membered Heterocycles. Elsevier, Netherland 415-416s.

RUDOLPH, J., THEİS, H., HANKE, R., ENDERMANN, R., JOHANNSEN, L., and GESCHKE, F. U. 2001. seco-Cyclothialidines: new concise synthesis, inhibitory activity toward bacterial and human DNA topoisomerases, and antibacterial properties. Journal of medicinal chemistry, 44(4): 619-626.

SAIMA, KUMAR, L., LAVEKAR, A.G., SHARMA, T., SHAMSUZZAMA, EQUBAL, D., SIDDIQI, M.I., SINHA, A.K., NAZIR, A. 2018. Chemo-Biocatalytic Oxidative Condensation of Natural Arylpropene with 2-Aminobenzothiazole into Schiff-Bases as Potent Anti-Amyloid Agents: Studies Employing Transgenic C. Elegans. ChemistrySelect, 3:3539 – 3547

SAIPRIYA, D., PRAKASH, A., KINI, S.G., BHATT, G.V., PAI, K.S.R., BISWAS, S., SHAMEER, K.M. 2018. Design, synthesis, the antioxidant and anticancer activity of novel Schiff's bases of 2-amino benzothiazole. Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research, 52 (4): 333-342.

SAKLİ, A., 2019. Sülfonamit Grubu İçeren Yeni Bileşiklerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antioksidan Özellikleri. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 64s.

SAMAK, N. 2016. Heterohalkalı sübstitüe salisilaldehit ve floranilinler temelinde yeni Schiff bazlarının metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 97s.

SARKAR, S. 2018. Design, synthesis, and evaluation of antitubercular activity of a novel benzothiazole-containing an azetidinone ring. İstanbul Journal of Pharmacy, 48(2): 28-31.

SEİJAS, J. A., VÁZQUEZ-TATO, M. P., CARBALLİDO-REBOREDO, M. R., CRECENTE-CAMPO, J., and ROMAR-LOPEZ, L. 2007. Lawesson's reagent and microwaves: A new efficient access to benzoxazoles and benzothiazoles from carboxylic acids under solvent-free conditions. Synlett, 2007(02): 0313-0317.

SETH, S. 2015. A comprehensive review on recent advances in synthesis and pharmacotherapeutic potential of benzothiazoles. Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti Inflammatory and Anti-Allergy Agents), 14(2): 98-112.

SHAIK, T. B., HUSSAİNİ, S. A., NAYAK, V. L., SUCHARİTHA, M. L., MALİK, M. S., and KAMAL, A. 2017. Rational design and synthesis of 2-

anilinopyridinyl-benzothiazole Schiff bases as antimitotic agents. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 27(11): 2549-2558.

SHARMA, P. C., SİNHMAR, A., SHARMA, A., RAJAK, H., and PATHAK, D. P. 2013. Medicinal significance of benzothiazole scaffold: an insight view. Journal of Enzyme İnhibition and Medicinal Chemistry, 28(2): 240 266.

SHARMA, R. N., XAVİER, F. P., VASU, K. K., CHATURVEDİ, S. C., and PANCHOLİ, S. S. 2009. Synthesis of 4-benzyl-1, 3-thiazole derivatives as potential anti-inflammatory agents: an analogue-based drug design approach. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 24(3): 890-897.

SHARMA, S., PATHARE, R. S., MAURYA, A. K., GOPAL, K., ROY, T. K., SAWANT, D. M., and PARDASANİ, R. T. 2016. Ruthenium catalyzed intramolecular C–S coupling reactions: synthetic scope and mechanistic insight. Organic letters, 18(3): 356-359.

SİDDİQUİ, N., ALAM, M., and SİDDİQUİ, A. A. 2004. Synthesis and analgesic activity of some 2-[{4-(alkyl thioureido) phenyl sulphonamido]-6-substituted benzothiazoles. Asian Journal of Chemistry, 16(2): 1005-1008

SIDDIQUI, N., M.F. ARSHAD, W. AHSAN and M.S. ALAM, 2009. Thiazoles: A valuable insight into the recent advances and biological activities. Int. J. Pharm. Sci. Drug Res., 1(3): 136-143.

SIDDIQUI, N., PANDEYA, S. N., KHAN, S. A., STABLES, J., RANA, A., ALAM, M., and BHAT, M. A. 2007. Synthesis and anticonvulsant activity of sulfonamide derivatives- hydrophobic domain. Bioorganic and medicinal chemistry letters, 17(1): 255-259.

SİNGH, S. P., and SEGAL, S. 1988. Study of fungicidal activities of some benzothiazoles. Indian Journal of Chemistry, 27B: 941-943.

SONI, B., RANAWAT, M. S., SHARMA, R., BHANDARİ, A., and SHARMA, S. 2010. Synthesis and evaluation of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 45(7): 2938-2942.

SÖNMEZ, H., 2016. Yeni aromatik sülfonamit türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin (in vitro) incelenmesi. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 44s.

SÖYLEYİCİ, H. C., 2006. Tiyazollerin Türevlerinin ve Komplekslerinin Sentezi. Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 117s.

SPEİCHER, A., EİCHER, T., and HAUPTMANN, S. 2003. The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications.

SUN, Y., JIANG, H., WU, W., ZENG, W., and WU, X. 2013. Copper-catalyzed synthesis of substituted benzothiazoles via condensation of 2-aminobenzenethiols with nitriles. Organic letters, 15(7): 1598-1601.

SURESH, C. H., RAO, J. V., JAYAVEERA, K. N., and SUBUDHİ, S. K. 2011. Synthesis and anthelminitc activity of 3 (2-hydrazino benzothiazoles)-substituted indole-2- one. IJPR, 2:257-261.

SYCH, I. V., DRAPAK, I. V., SULEİMAN, M. M., RAKHİMOVA, M. V., KOBZAR, N. P., SYCH, I. A., and PEREKHODA, L. O. 2019. Search for Biologically Active Substances with Antimicrobial and Antifungal Action in

the series of 2.5-disubstituted 1, 3, 4- tiadiazoles. Res J Pharm Tech, 12(6): 1-6.

TARIQ, S., KAMBOJ, P., and AMİR, M. (2019). Therapeutic advancement of benzothiazole derivatives in the last decennial period. Archiv der Pharmazie, 352(1): 1800170.

TELVEKAR, V. N., BACHHAV, H. M., and BAİRWA, V. K. 2012. A novel system for the synthesis of 2-aminobenzthiazoles using sodium dichloroiodate. Synlett, 23(15): 2219-2222.

TSUJI, K., and ISHİKAWA, H. 1994. Synthesis and anti-pseudomonal activity of new 2- isocephems with a dihydroxypyridone moiety at C-7. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 4(13): 1601-1606.

TÜRKOĞLU, S., 2018. Morfolin grubu içeren yeni sülfonamit bileşiklerinin sentezi ve antikanser etkilerinin incelenmesi. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 44s.

VAKAR., M. 2021. İmin ve amin grubu içeren 1,4-benzodioksan türevi bileşiklerin sentezi, karakterizasyonu ve biyolojik aktivite özellikleri. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 63s.

WANG, J., ZONG, Y., ZHANG, X., GAO, Y., Lİ, Z., YUE, G., and WANG, X. 2014. Synthesis of N-benzothiazol-2-yl-amides by an iron-catalyzed oxidative C(sp^2)–H functionalization. Synlett, 25(15): 2143-2148.

WELLS, G., BRADSHAW, T. D., DİANA, P., SEATON, A., SHİ, D. F., WESTWELL, A. D., and STEVENS, M. F. 2000. Antitumour benzothiazoles. Part 10: the synthesis and antitumour activity of benzothiazole substituted quinol derivatives. Bioorganic and medicinal chemistry letters, 10(5): 513-515.

XIE, Z., CHEN, R., MA, M., KONG, L., LİU, J., and WANG, C. 2019. Copper-catalyzed one-pot coupling reactions of aldehydes (ketones), tosylhydrazide and 2-amino (benzo) thiazoles: An efficient strategy for the synthesis of N-alkylated (benzo) thiazoles. Applied Organometallic Chemistry, 33(10): e5124.

YILDIRIM, N., and YILDIZ, M. 2018. A Schiff Base Sensor Selective to Anions, Biological Activity and Spectral Studies. Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry, 5(3): 1271-1278.

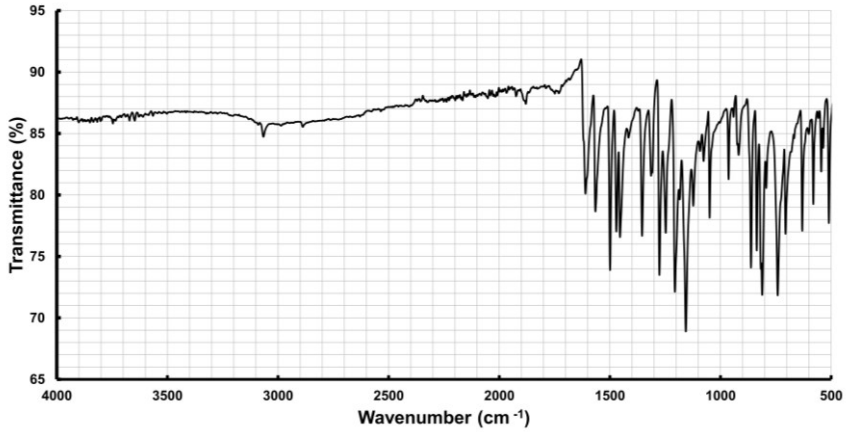
YILMAZ, S., 2016. Bazı Yeni 1,4-Benzoksazin Halkası Taşıyan Benzotiyazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Yapı Aydınlatmaları, Antibakteriyel Etkileri ve Topoizomeraz IV Enzimi Üzerine Moleküler Etkileşme Dinamiklerinin İncelenmesi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 248s.

YOSHİDA, M., HAYAKAWA, I., HAYASHİ, N., AGATSUMA, T., ODA, Y., TANZAWA, F., and SUGANO, Y. 2005. Synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potent antitumor agents. Bioorganic and medicinal chemistry letters, 15(14): 3328-3332.

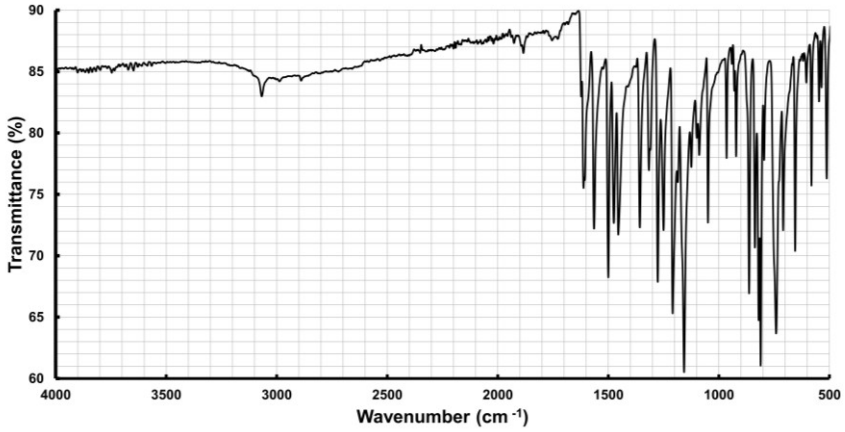
ZAHARIA, V., IGNAT, A., PALİBRODA, N., NGAMENİ, B., KUETE, V., FOKUNANG, C. N., NGADJUİ, B. T. 2010. Synthesis of some p-toluenesulfonyl- hydrazinothiazoles and hydrazino-bis-thiazoles and their anticancer activity. European journal of medicinal chemistry, 45(11): 5080-5085.

EKLER

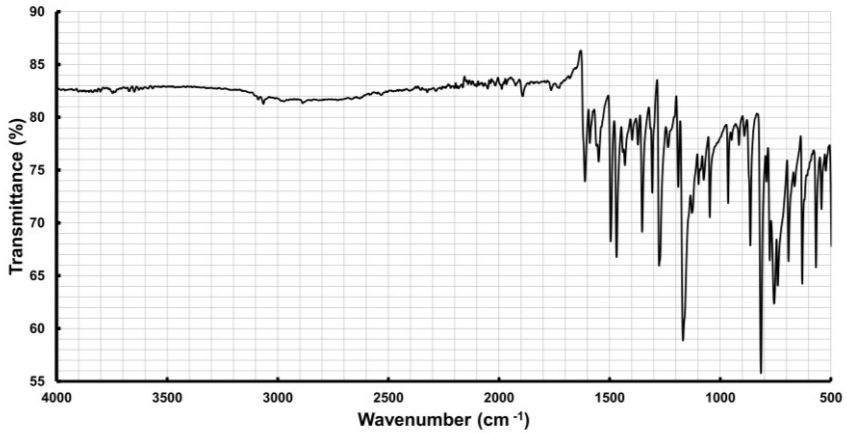
EK 1 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları



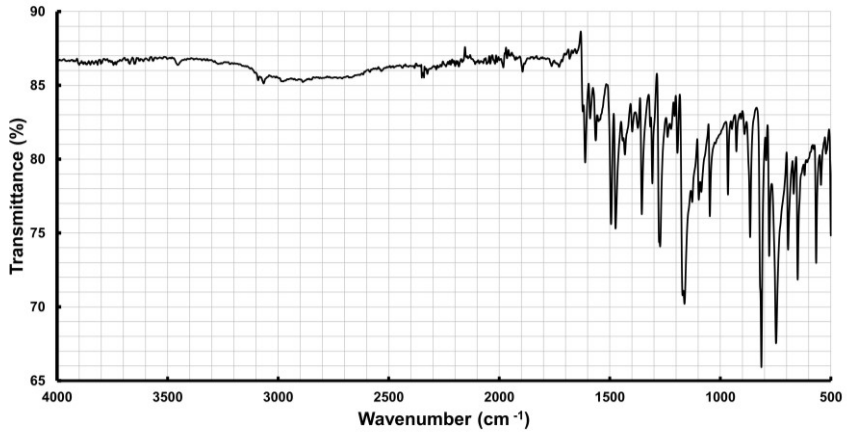
Ek Şekil 1.1. **Ak-bb** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



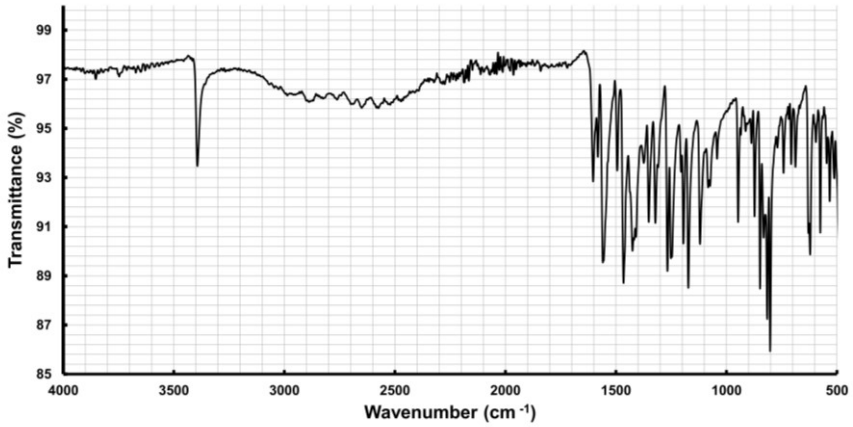
Ek Şekil 1.2. **Ak-bc** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



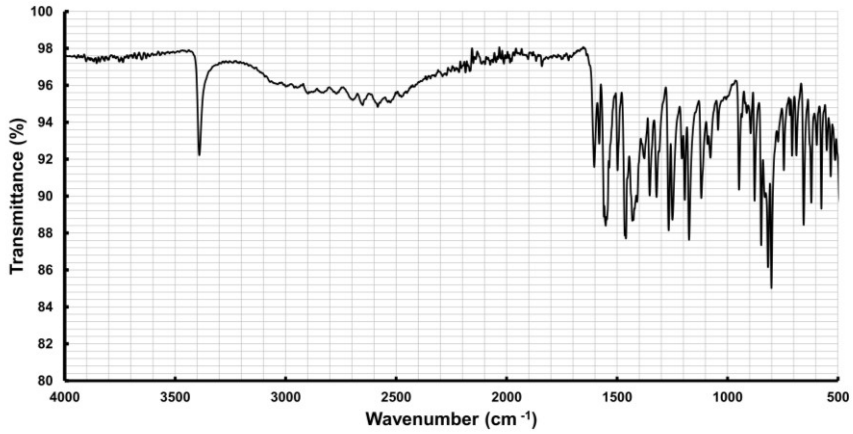
Ek Şekil 1.3. **Ak-cb** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



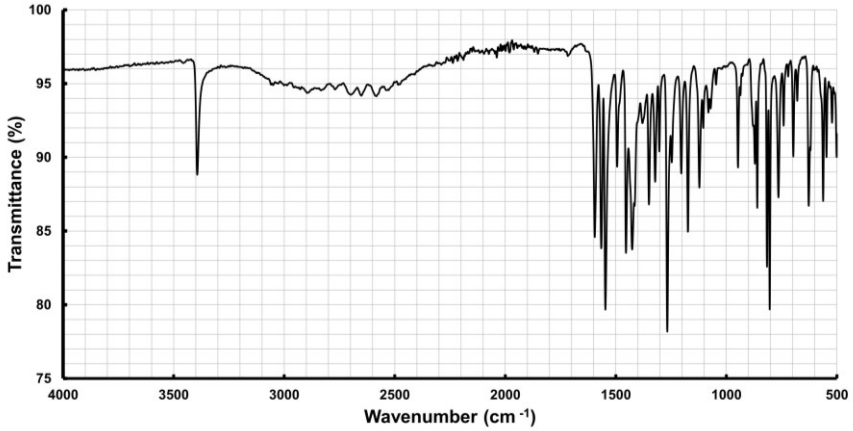
Ek Şekil 1.4. **Ak-cc** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



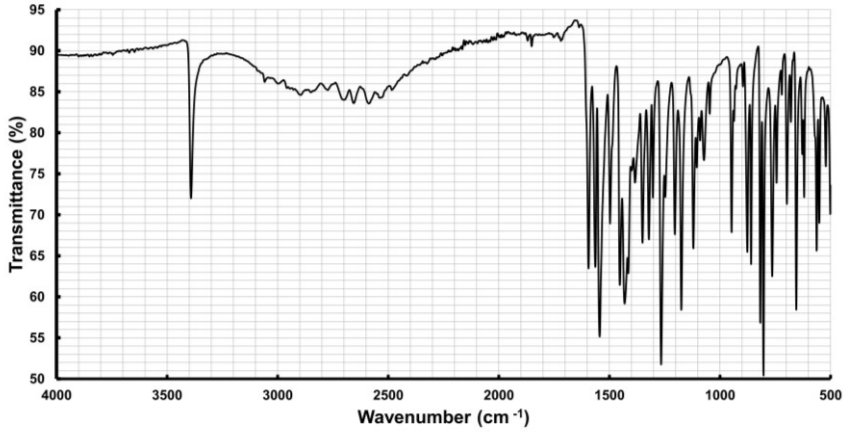
Ek Şekil 1.5. **Ak-bbi** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



Ek Şekil 1.6. **Ak-bci** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

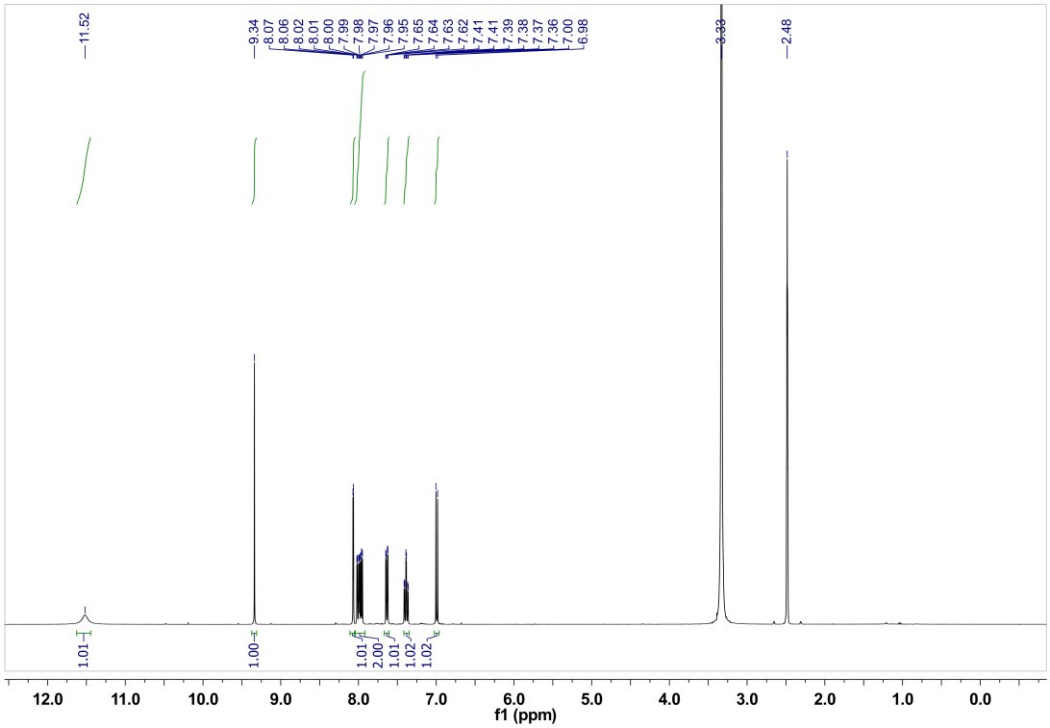


Ek Şekil 1.7. **Ak-cbi** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

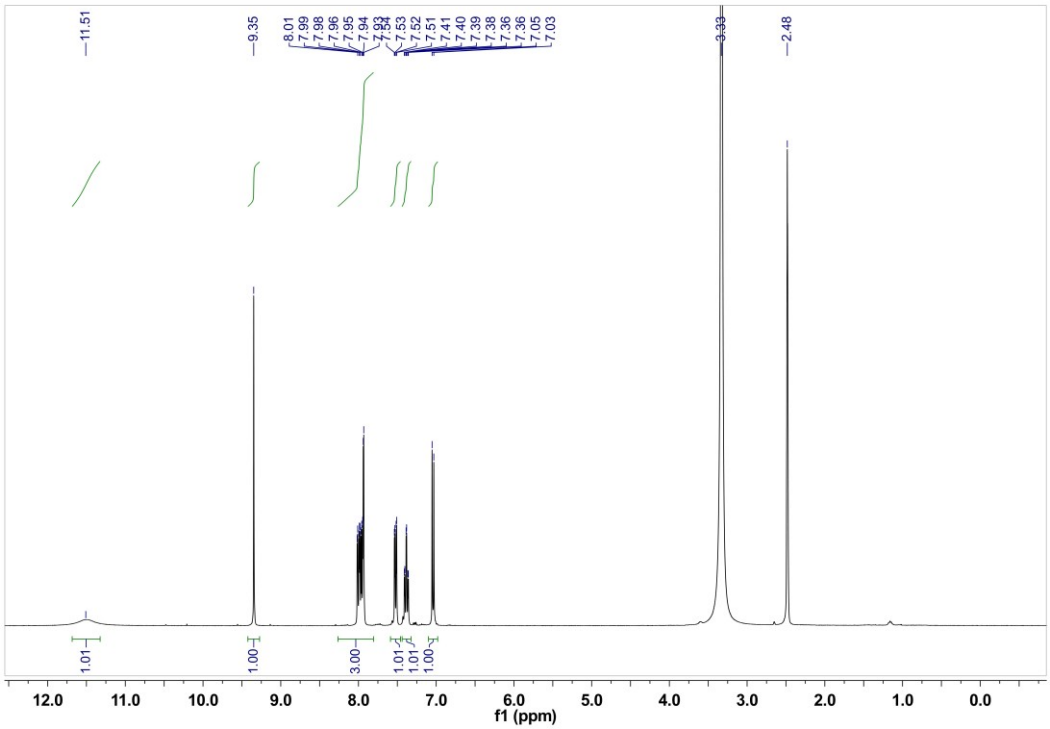


Ek Şekil 1.8. **Ak-cci** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

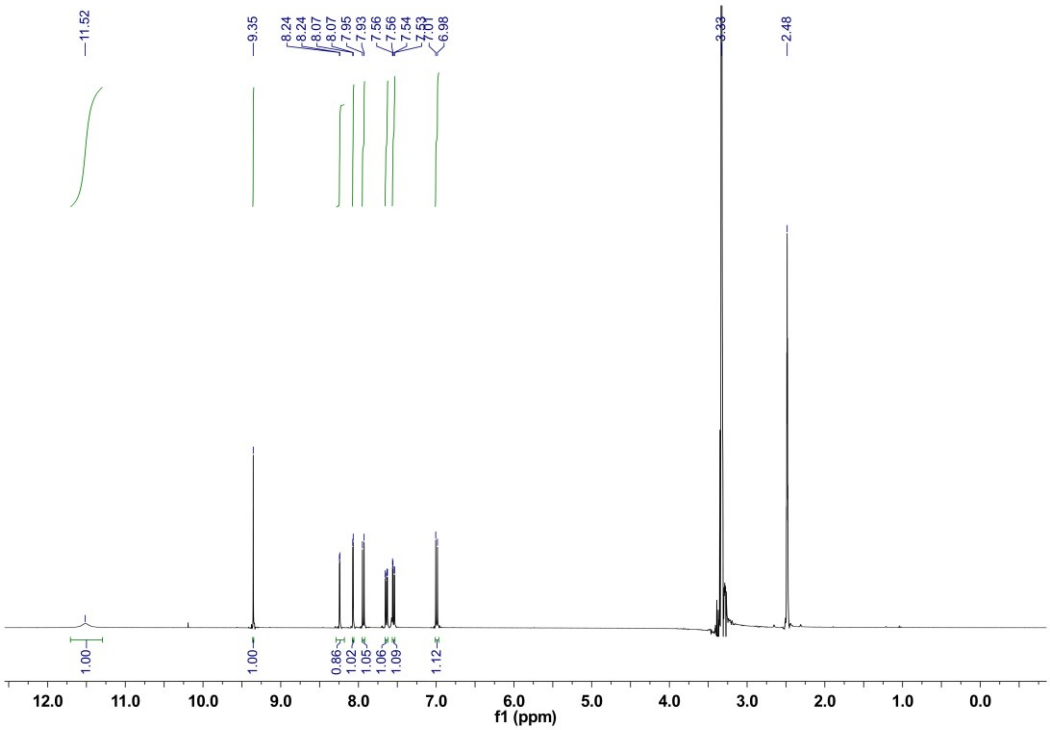
EK 2 Sentezlenen Bileşiklerin ^{1}H NMR Spektrumları



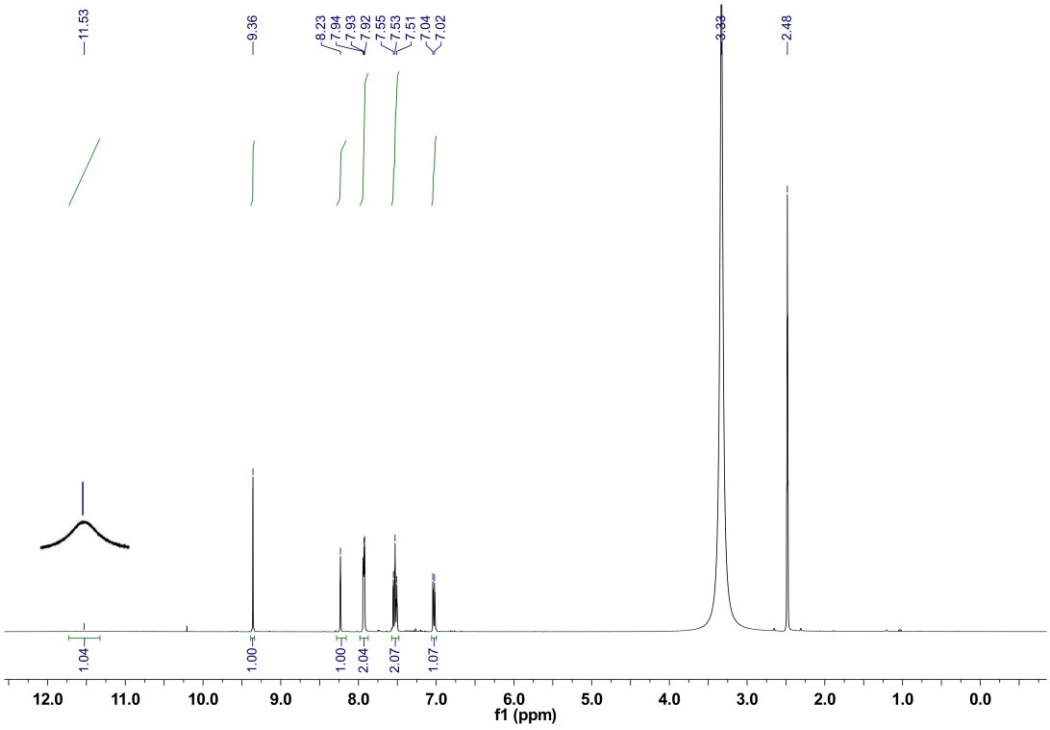
Ek Şekil 2.1. **Ak-bb** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu



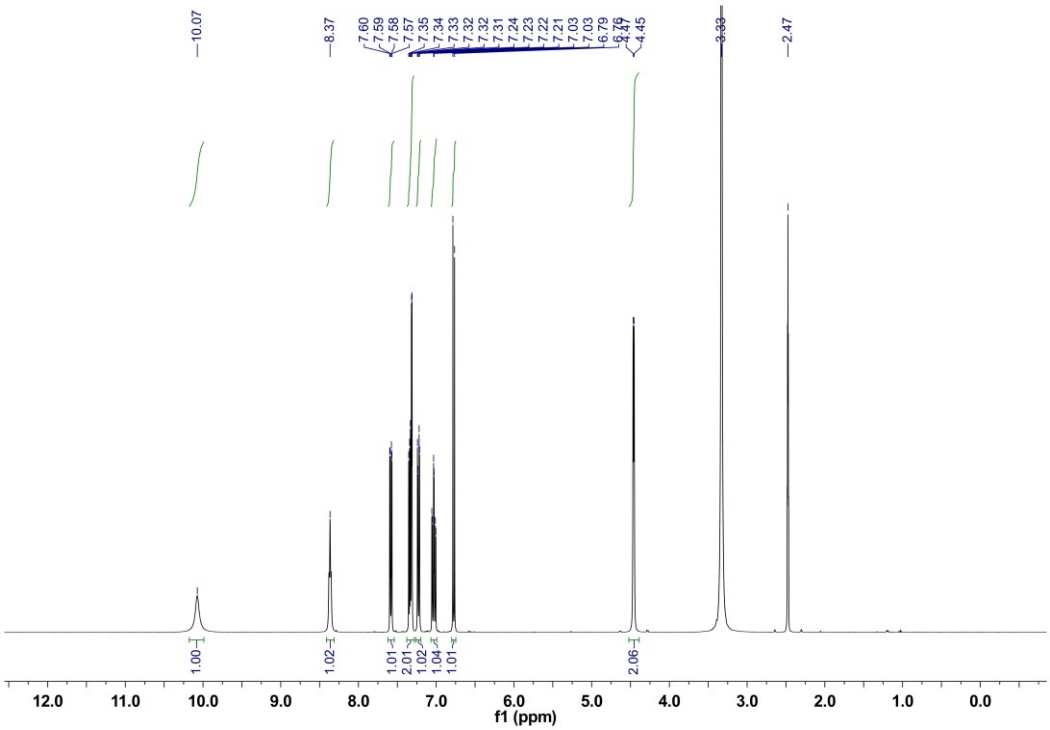
Ek Şekil 2.2. **Ak-bc** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu



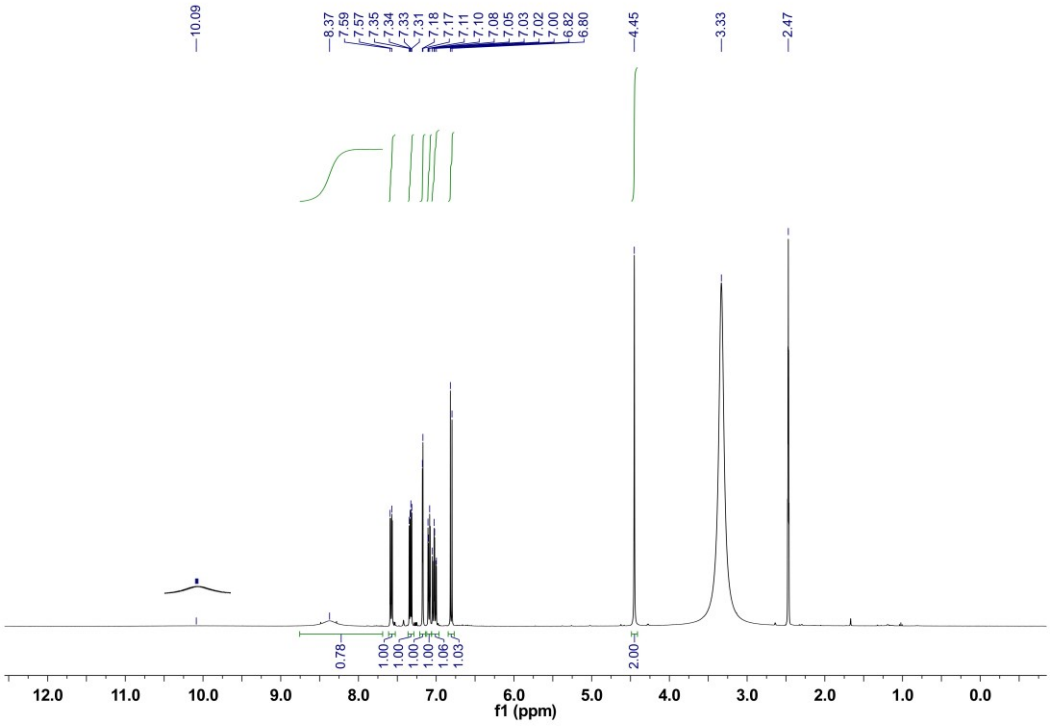
Ek Şekil 2.3. **Ak-cb** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu



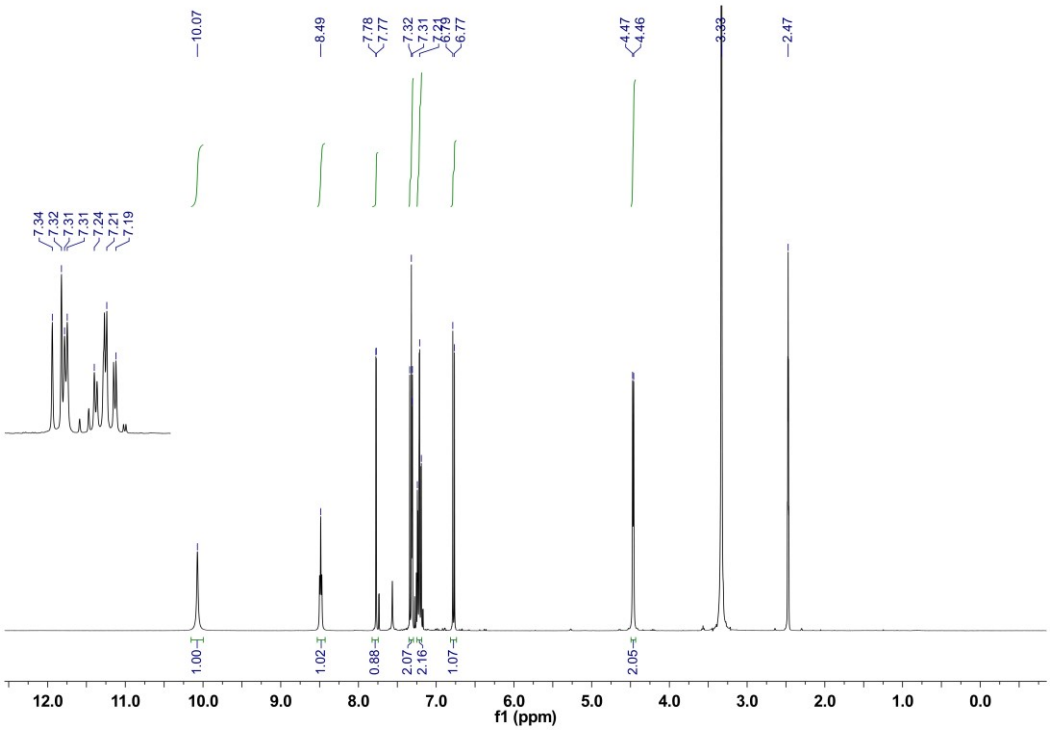
Ek Şekil 2.4. **Ak-cc** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu



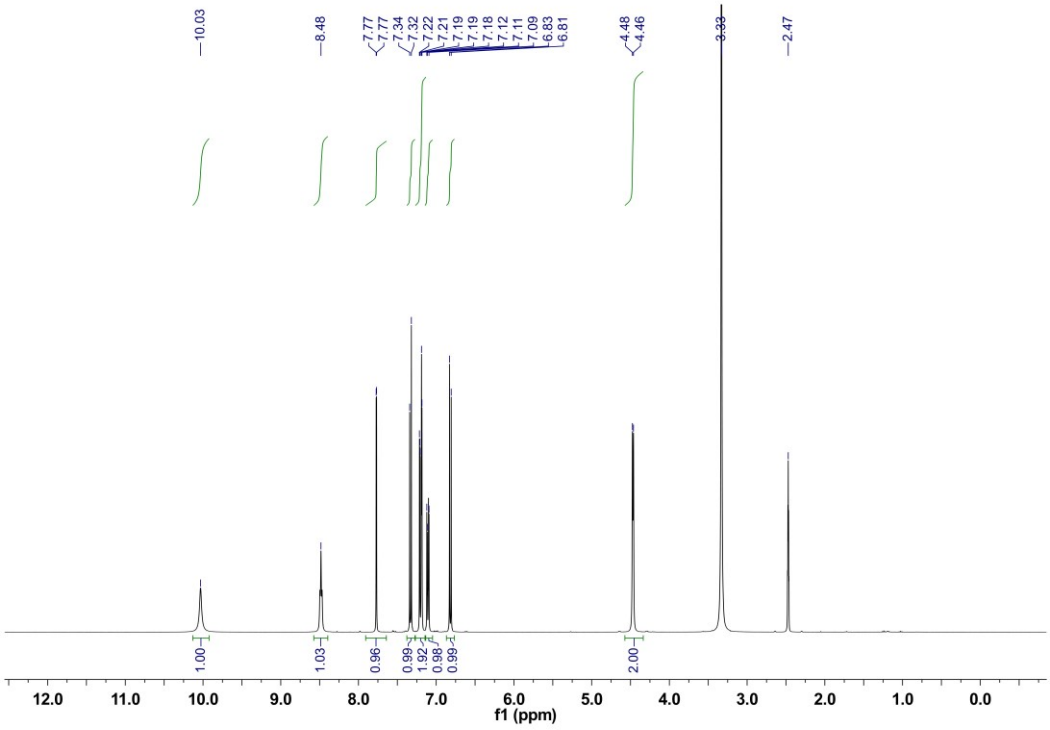
Ek Şekil 2.5. **Ak-bbi** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu



Ek Şekil 2.6. **Ak-bci** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu

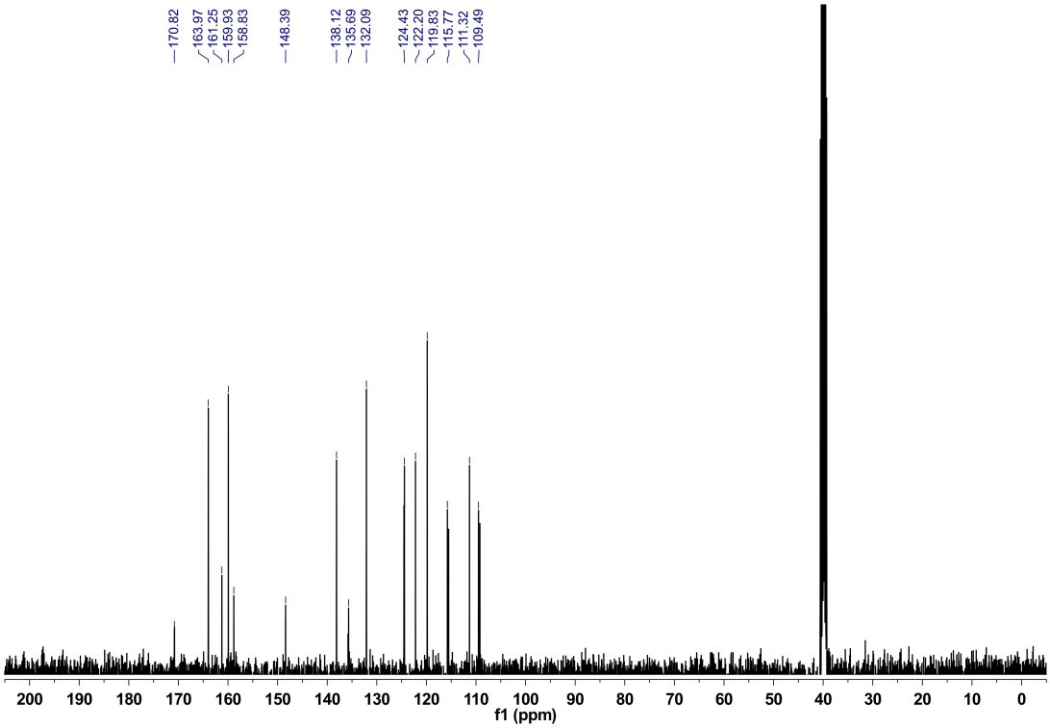


Ek Şekil 2.7. **Ak-cbi** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu

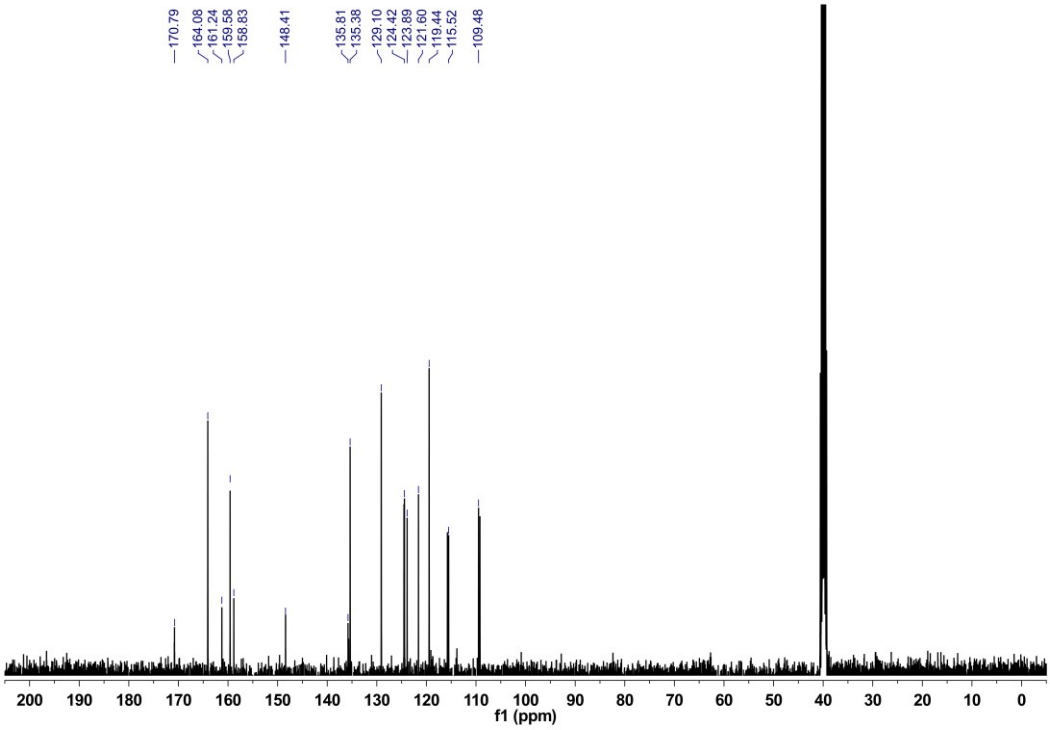


Ek Şekil 2.8. **Ak-cci** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu

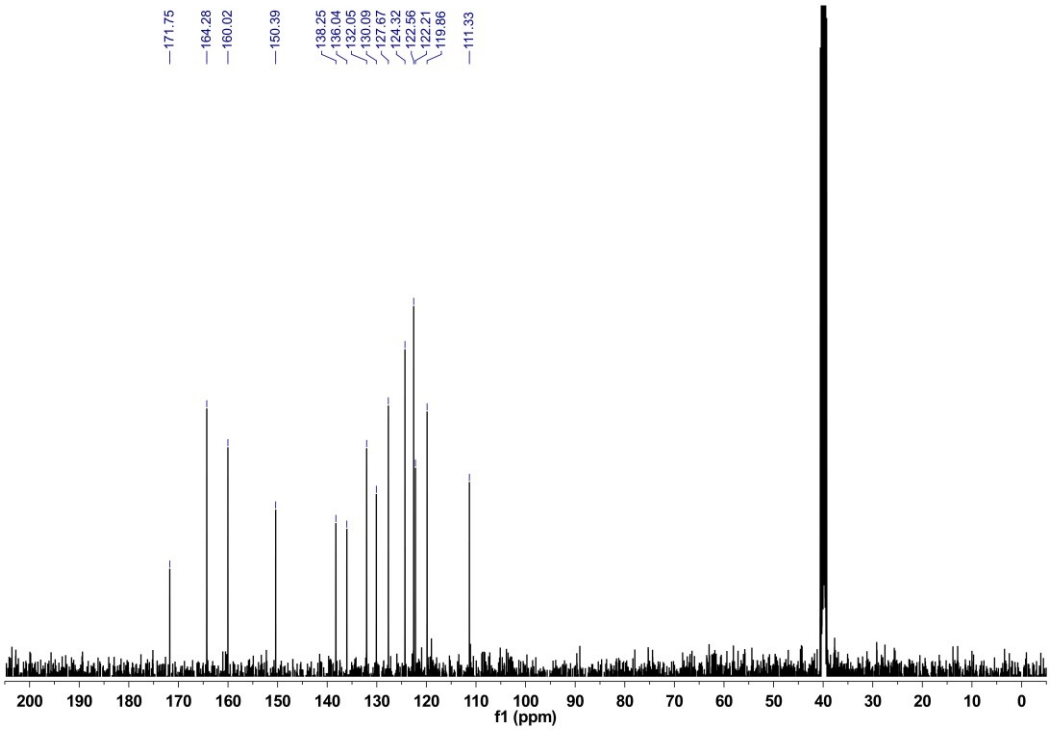
EK 3 Sentezlenen Bileşiklerin ^{13}C NMR Spektrumları



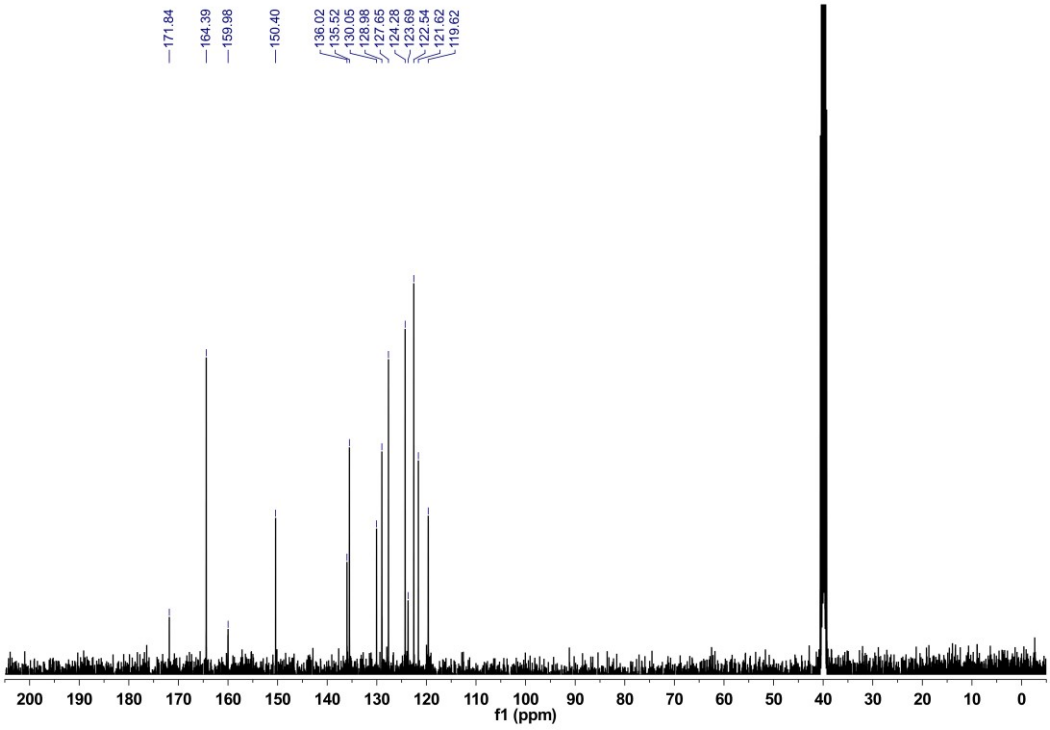
Ek Şekil 3.1. **Ak-bb** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



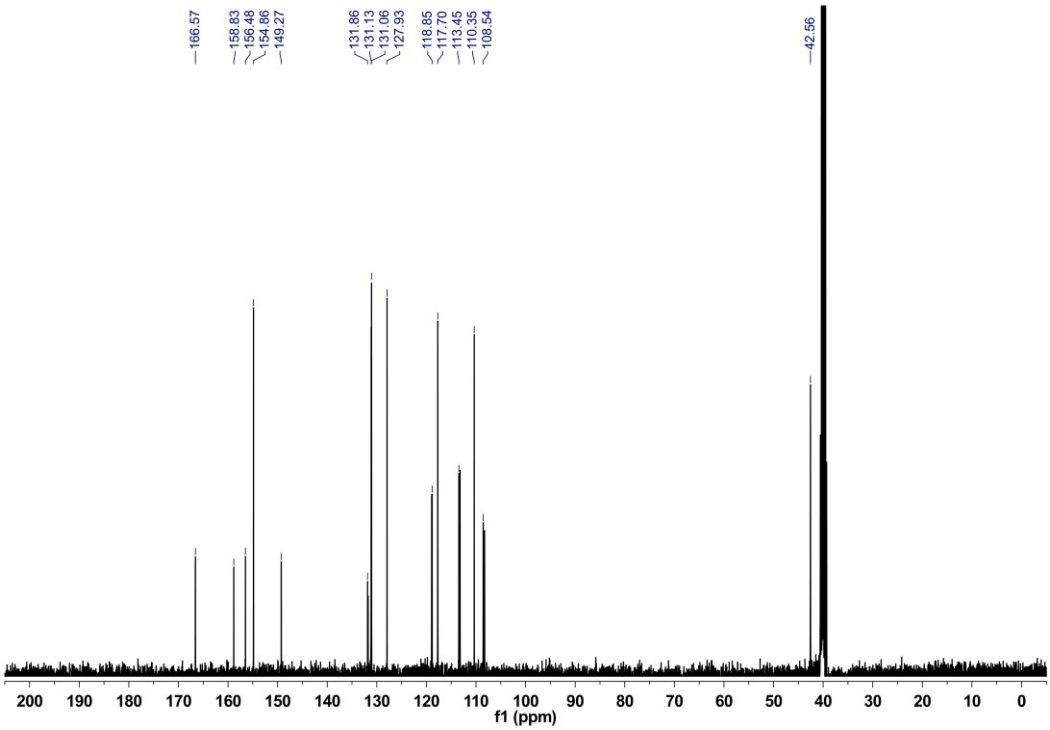
Ek Şekil 3.2. **Ak-bc** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



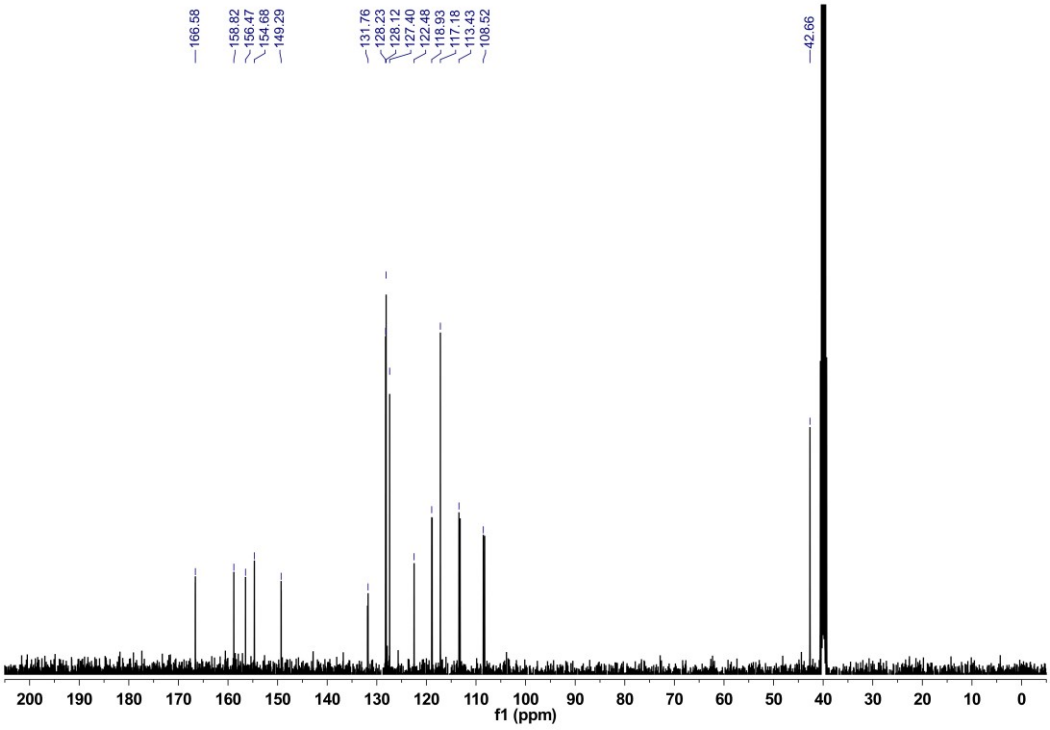
Ek Şekil 3.3. **Ak-cb** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



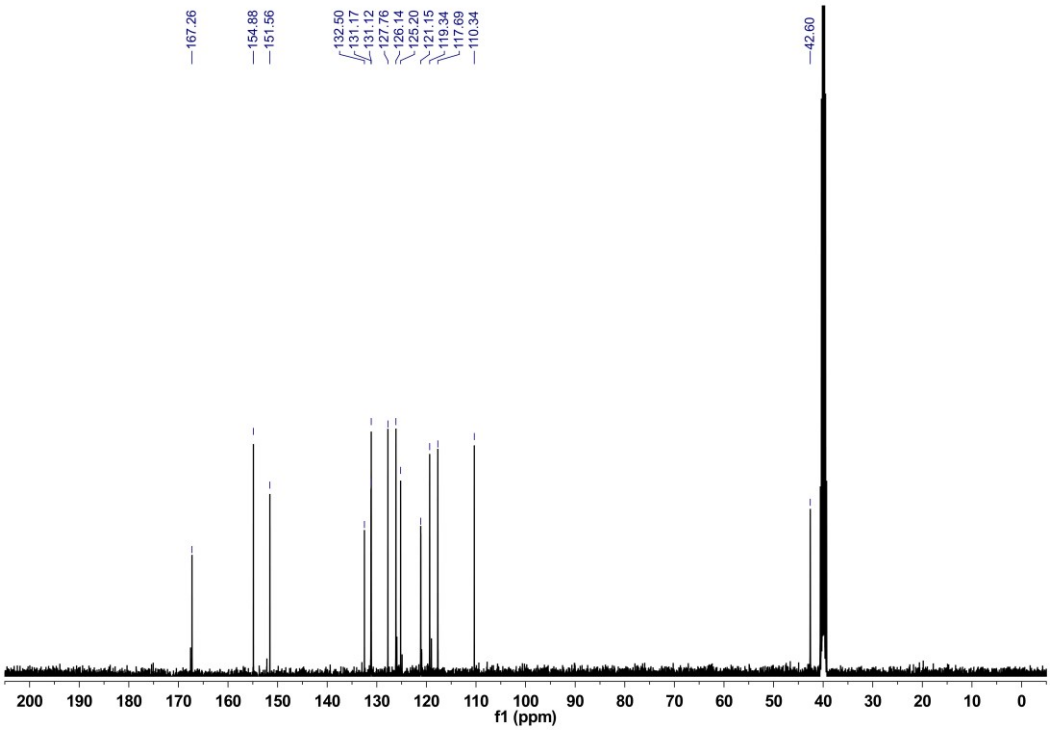
Ek Şekil 3.4. **Ak-cc** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



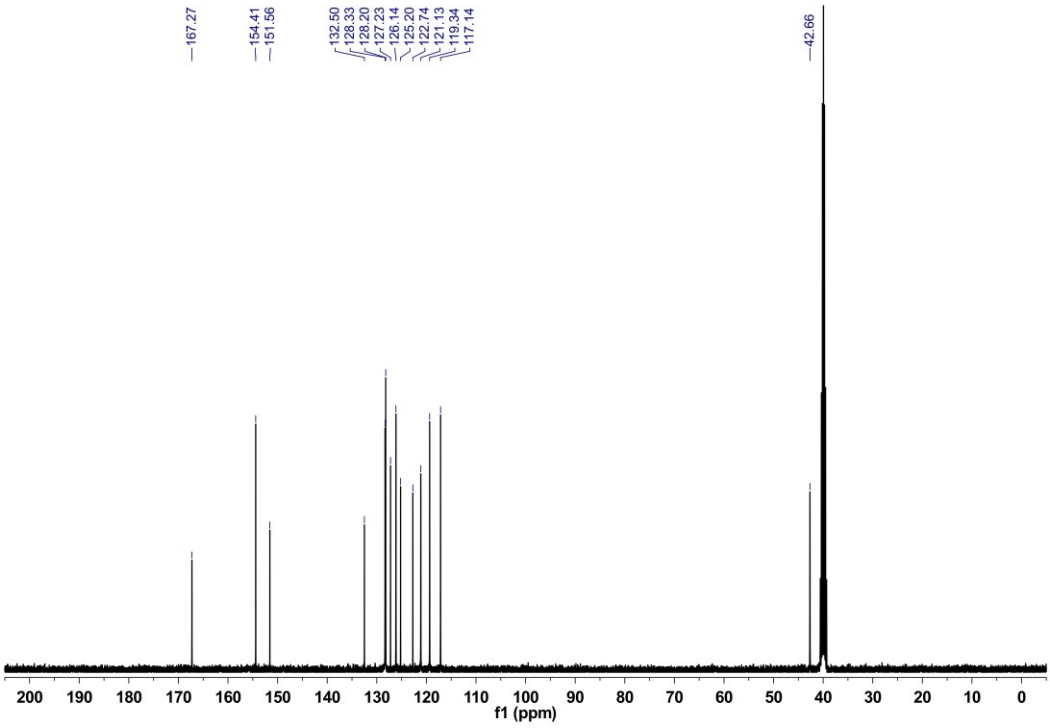
Ek Şekil 3.5. **Ak-bbi** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



Ek Şekil 3.6. **Ak-bci** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

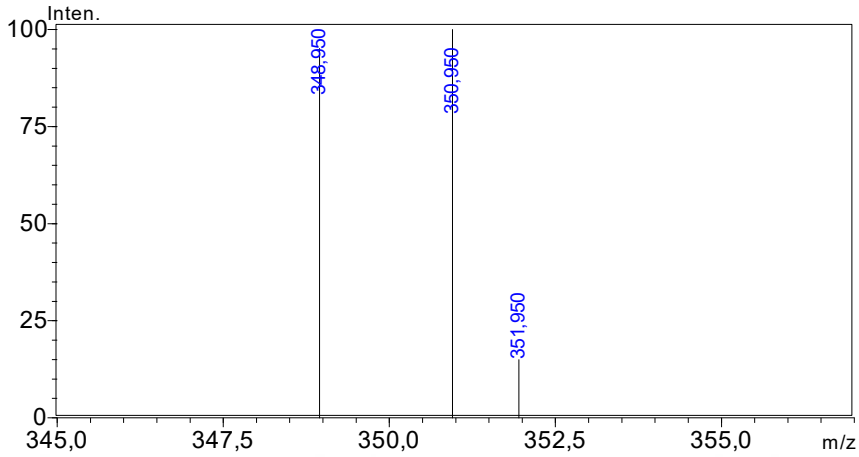


Ek Şekil 3.7. **Ak-cbi** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

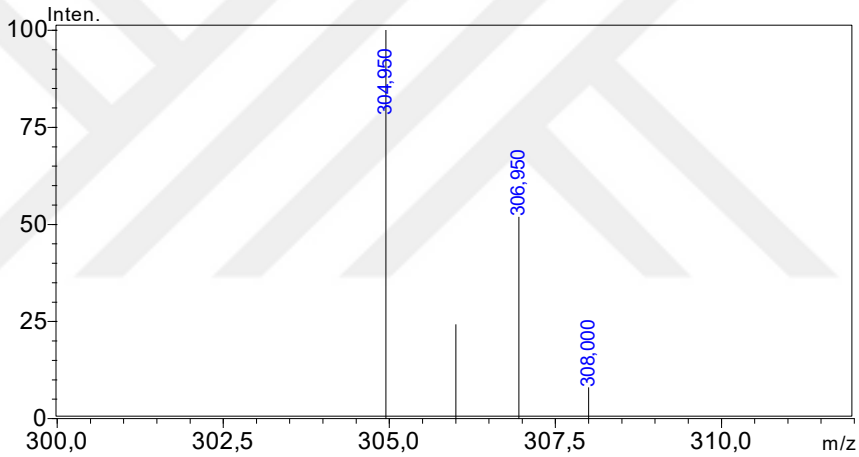


Ek Şekil 3.8. **Ak-cci** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

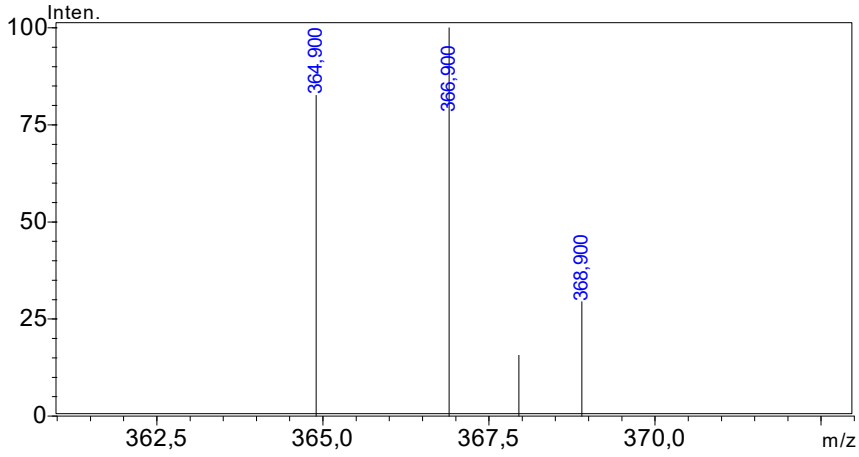
EK 4 Sentezlenen Bileşiklerin LC-MS Spektrumları



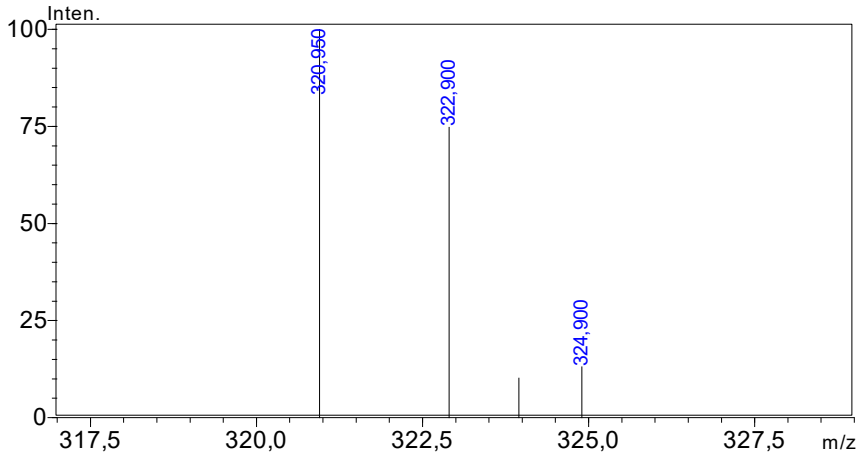
Ek Şekil 4.1. **Ak-bb** nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



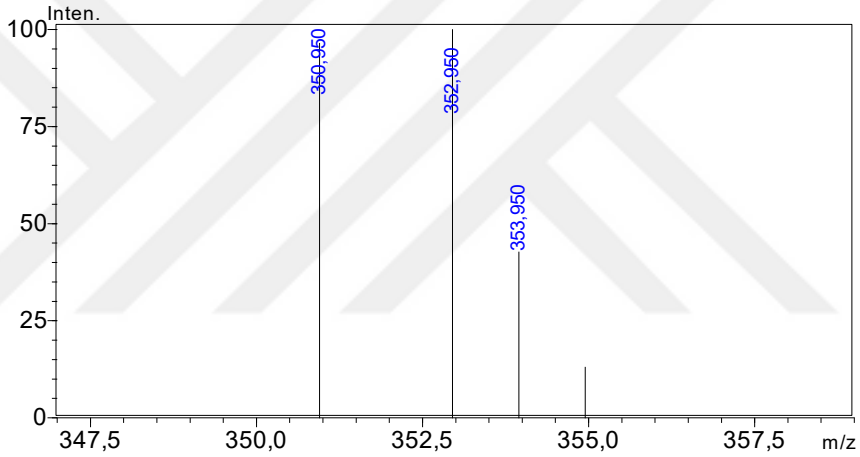
Ek Şekil 4.2. **Ak-bc** nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



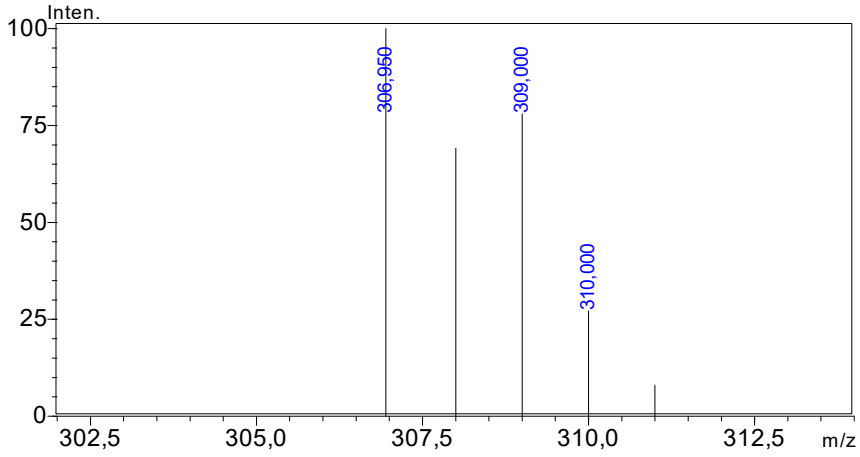
Ek Şekil 4.3. **Ak-cb** nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



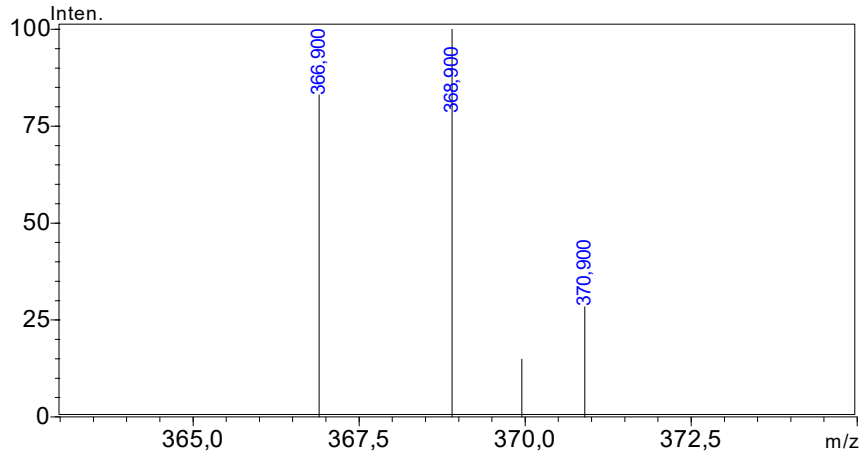
Ek Şekil 4.4. **Ak-cc** nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



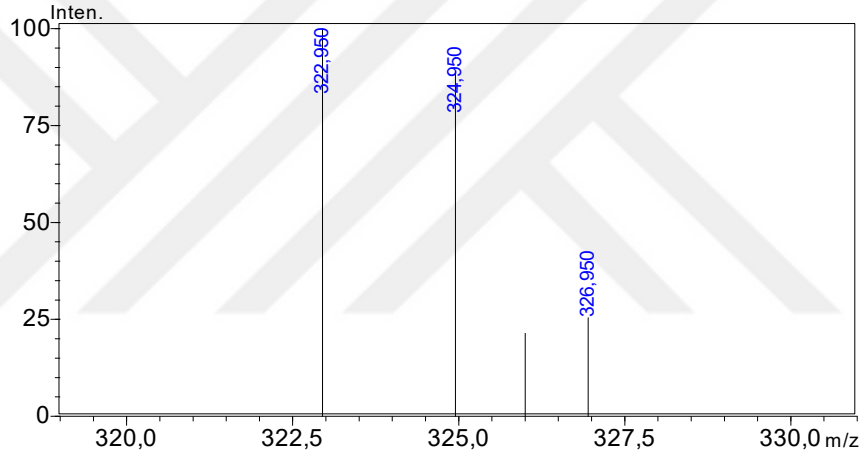
Ek Şekil 4.5. **Ak-bbi** nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



Ek Şekil 4.6. **Ak-bci** nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



Ek Şekil 4.7. **Ak-cbi** nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



Ek Şekil 4.8. **Ak-cci** nolu bileşiğin LC-MS spektrumu