

**YENİ BENZOTİYAZOL TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Yonca BAZ**

**Eskişehir 2024**

**YENİ BENZOTİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE FARMAKOLOJİK  
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Yonca BAZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ**

**Eskişehir**

**Anadolu Üniversitesi**

**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü**

**Ocak 2024**

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Yonca BAZ'ın "Yeni Benzotiyazol Türevlerinin Sentezi ve Farmakolojik Etkilerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 22/01/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı) : Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ	.....
Üye : Prof. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN	.....
Üye : Prof. Dr. N. Funda TAY	.....

Prof. Dr. Saime ÖNCE

Enstitü Müdürü

## ÖZET

### YENİ BENZOTİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yonca BAZ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ocak 2024

Danışman: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

Bulaşıcı hastalıklar insan sağlığına yönelik giderek artan bir tehdit oluşturmaktadır. Mikroorganizmaların antimikrobiyal ilaçlara karşı dirençli hale gelmesi mikrobiyal hastalıkların etkin bir şekilde tedavi edilmesini zorlaştırmakta, komorbid hastalık varsa ölüm oranlarının artmasına sebebiyet vermektedir. Son yıllarda mikrobiyal enfeksiyonları tedavi etmek amacıyla yeni terapötik ajanların tasarlanması ve geliştirilmesi büyük önem arz etmiştir. Bu tez kapsamında benzotiyazol halkası hidrazit/hidrazon grubu ile birleştirilerek 4-[(5-klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(alkil/arilmetilen)benzohidrazit türevleri (**3a-3j**) sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri gram pozitif, gram negatif bakteri ve mantarlara karşı etkinlikleri rapor edilmiştir. Minimum inhibisyonu konsantrasyonu değerlendirildiğinde, gram negatif bakterilerde *Aeromonas hydrophila*'ya karşı (kloramfenikol MİK: 78.12 µg/mL) **3d** bileşiği 312.5 µg/mL MİK değeri ile gram pozitif bakterilerde *Bacillus cereus*'a karşı (kloramfenikol 78.12 µg/mL MİK) **3a** ve **3c** bileşikler 312.5 µg/mL MİK değeri ile antibakteriyel etki göstermiştir. Filamentöz küflerden *Aspergillus niger*'e karşı (ketokonazol MİK: 78.12 µg/mL) **3a** ve **3b** (MİK 312.5 µg/mL), *Aspergillus flavus*'a karşı **3d**, **3e**, **3g** ve **3i** (312.5 µg/mL MİK) ve *Aspergillus parasiticus*'a karşı **3d** ve **3i** (MİK 312.5 µg/mL) bileşiklerinin en yüksek antifungal aktivite gösteren bileşikler oldukları saptanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Benzotiyazol, Hidrazit/hidrazon, Antibakteriyel aktivite, Antifungal aktivite

## ABSTRACT

### NEW BENZOTHAIAZOLE DERIVATIVES SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL EFFECTS EVALUATION

Yonca BAZ

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Education January 2024

Supervisor: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

Infectious diseases pose a growing threat to human health. The fact that microorganisms become resistant to antimicrobial drugs makes it difficult to treat microbial diseases effectively and leads to increased mortality rates if comorbid diseases are present. In recent years, the design and development of new therapeutic agents to treat microbial infections has been of great importance. Within the scope of this thesis, 4-[[[(5-chlorobenzothiazole/benzothiazole-2-yl)thio)methyl]-N'-(alkyl/aryl)methylene] benzohydrazide (**3a-3j**) derivatives were synthesized by combining the benzothiazole ring with the hydrazide/hydrazone group. The final compounds were illuminated by <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, and mass spectroscopy. Antibacterial and antifungal activities of the compounds have been reported against gram-positive and gram-negative bacteria and fungi. When the minimum inhibitory concentration was evaluated, compound **3d** had an MIC of 312.5 µg/mL against *Aeromonas hydrophila* among gram-negative bacteria (chloramphenicol MIC: 78.12 µg/mL) and **3a** and **3c** against *Bacillus cereus* among gram-positive bacteria (chloramphenicol MIC of 78.12 µg/mL). The compounds showed antibacterial effect with a MIC value of 312.5 µg/mL. Among filamentous molds, **3a** and **3b** (MIC 312.5 µg/mL) against *Aspergillus niger* (ketoconazole MIC: 78.12 µg/mL); **3d**, **3e**, **3g** and **3i** (MIC 312.5 µg/mL) against *Aspergillus flavus* and compounds **3d** and **3i** (MIC 312.5 µg/mL against *Aspergillus parasiticus* were found to be the compounds showing the highest antifungal activity.

**Keywords:** Benzothiazole, Hydrazide/hydrazone, Antibacterial activity, Antifungal activity

## TEŞEKKÜR

22/01/2024

Bu çalışmanın gerçekleőtirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaőan, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım saygıdeğer danışman hocam; kendisine ne zaman danıősam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan her sorun yaőadıęımda çekinmeden sorabildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli ve danışman hoca statüsünü hakkıyla yerine getiren Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ'a teőekkürü bir borç biliyor ve őükranlarımı sunuyorum.

Teőekkürlerin az kalacağı beni bu günlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiőtirerek getiren ve benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük őansım olan aileme, motivasyon ve desteklerini benden esirgemeyen tüm arkadaőlarıma, hoőgörülerinden dolayı mesai arkadaőlarıma ayrıca sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum.

## **ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ**

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Yonca BAZ

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI .....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. KAYNAK BİLGİSİ .....	7
2.1. Benzotiyazollerin Sentez Yöntemleri.....	7
2.1.1. 2-Aminotiyofenol ve aldehitlerden sentezi .....	7
2.1.2. 2-Aminotiyofenol ve nitrillerden sentezi .....	7
2.1.3. 2-Aminotiyofenollerin CO <sub>2</sub> ile siklizasyon reaksiyonu.....	8
2.1.4. 2-Aminotiyofenol ve ketonlarla sentezi .....	8
2.1.5. 2-Aminotiyofenol ve karboksilli asitlerle sentezi .....	8
2.1.6. 2-Aminotiyofenol ve 4-nitro/siyanobenzoilklorür ile sentezi.....	9
2.1.7. 2-Merkaptobenzotiyazollerin Sentezi .....	9
2.1.8. Diğer Yöntemler .....	9
2.2. Antimikrobiyal Aktiviteleri Çalışılan Bazı Benzotiyazol Türevleri .....	10
3. GEREÇLER.....	16
3.1. Kullanılan Maddeler .....	16
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	17
4. YÖNTEMLER .....	18
4.1. Sentez Çalışmaları.....	18
4.1.1. Etil 4-[(5-klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo]metil]benzoat (1a, 1b) türevlerinin sentezi (Yöntem A) .....	19

4.1.2. 4-(((5-Klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]benzohidrazit (2a, 2b) türevlerinin sentezi (Yöntem B) .....	19
4.1.3. 4-(((5-Klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'- (alkil/arilmetilen) benzohidrazit (3a-3j) türevlerinin sentezi (Yöntem C) .....	19
4.2. Erime Derecesi Tayini.....	19
4.3. IR Spektrumlarının Alınması .....	19
4.4. <sup>1</sup> H-NMR Spektrumlarının Eldesi.....	20
4.5. <sup>13</sup> C-NMR Spektrumunun Eldesi.....	20
4.6. Kütle Spektrumlarının Alınması .....	20
4.7. Antimikrobiyal Aktivite Yöntemi.....	20
5. BULGULAR VE TARTIŞMALAR .....	22
5.1. Sonuç Maddelerinin Analizleri .....	22
5.1.1. 4-(((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(sikloheksilmetilen)benzohidrazit (3a) .....	22
5.1.2. 4-(((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(2-hidroksibenziliden)benzohidrazit (3b) .....	25
5.1.3. 4-(((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(4-nitrobenziliden)benzohidrazit (3c).....	28
5.1.4. 4-(((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(tiyofen-2-ilmtilen)benzohidrazit (3d) .....	31
5.1.5. 4-(((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(piridin-4-ilmtilen)benzohidrazit (3e).....	35
5.1.6. 4-(((5-Klorobenzotiyazol-2-il) tiyo)metil]-N'-(sikloheksilmetilen) benzohidrazit (3f) .....	39
5.1.7. 4-(((5-Klorobenzotiyazol-2-il) tiyo) metil]-N'-(2-hidroksibenziliden) benzohidrazit (3g).....	42
5.1.8. 4-(((5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(4-nitrobenziliden) benzohidrazit (3h).....	45
5.1.9. 4-(((5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(furan-2-ilmtilen) benzohidrazit (3i).....	48
5.1.10. 4-(((5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(indol-3-ilmtilen) benzohidrazit (3j).....	51
5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi .....	54

5.2.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	54
5.2.2. <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi .....	54
5.2.3. <sup>13</sup> C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	54
5.2.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi.....	55
5.2.5. Antimikrobiyal aktivite değerlendirmesi .....	55
5.2.6. Reaksiyon mekanizması.....	58
6. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	59
KAYNAKÇA.....	61
ÖZGEÇMİŐ	

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa

<b>Tablo 5.1.</b> <i>Bileşiklerin MİK (µg/mL) değerleri</i> .....	57
---	----

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 1.1. Benzotiyazol içeren bazı ilaçlar .....	2
Şekil 1.2. Riluzol.....	2
Şekil 1.3. Zopolrestat.....	3
Şekil 1.4. Frentizol .....	3
Şekil 1.5. Metribuzin .....	4
Şekil 1.6. Furazolidon .....	4
Şekil 1.7. Antibakteriyel etkiye sahip hidrazon yapıda 5 nolu bileşik.....	4
Şekil 1.8. Nikotinik asit hidrazonun nitro sübstitüenti içeren türevi, bileşik 12 .....	5
Şekil 1.9. Antibakteriyel özelliklere sahip N -sübstitüe edilmiş indol türevi, 18d bileşiği .....	5
Şekil 1.10. Sentezlenen bileşikler .....	6
Şekil 2.1. Benzotiyazol halkası ve numaralandırılması .....	7
Şekil 2.2. 2-Aminotiyofenol ve aldehitlerden sentezi .....	7
Şekil 2.3. 2-Aminotiyofenol ve nitrillerden sentezi.....	8
Şekil 2.4. 2-Aminotiyofenollerin CO <sub>2</sub> ile siklizasyonu .....	8
Şekil 2.5. 2-Aminotiyofenollerden ketonlarla sentezi.....	8
Şekil 2.6. 2-Aminotiyofenollerden asitlerle sentezi .....	9
Şekil 2.7. 2-Aminobenzotiyolden 4-nitro/siyanobenzoilklorür ile sentezi .....	9
Şekil 2.8. 2-Merkaptobenzotiyazollerin sentezi.....	9
Şekil 2.9. 5-Aminosalisilik asit ile 2-aminotiyofenolün siklizasyon reaksiyonu.....	10
Şekil 2.10. 2-Merkaptobenzotiyazol türevleri .....	10
Şekil 2.11. 5-[2-(1,3-Benzotiyazol-2-il-amino) etil]-4-(arilidenamino)-3-merkaptol- (4H) -1,2,4-triazol (6f) türevi .....	11
Şekil 2.12. Diazolu benzotiyazol türevleri.....	11
Şekil 2.13. 2-(Benzo[d]tiyazol-2'-il)-5,9-dimetilfenantiridi-5-yum klorür (A4).....	12
Şekil 2.14. Guanidini benzotiyazol sentezi ve türevleri .....	13
Şekil 2.15. 2-Merkaptobenzotiyazol asetamid türevleri .....	14
Şekil 2.16. Benzotiyazol-tiyofen türevi (159) .....	14
Şekil 2.17. 2,6-Disübstitüe benzotiyazol türevi (4b) .....	14
Şekil 2.18. N-Benzotiyazol-benzotiyeno-2-karboksamid türevi (149).....	15
Şekil 2.19. Sentezlenen benzotiyazoller.....	15
Şekil 4.1. Bileşiklerin sentez şeması .....	18

Şekil 4.2. Bileşik (3a-3j) süstitüentleri .....	18
Şekil 5.1. 4-[(Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(sikloheksilmetilen)benzohidrazit (3a) .....	22
Şekil 5.2. Bileşik 3a'nın IR spektrumu .....	23
Şekil 5.3. Bileşik 3a'nın <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	23
Şekil 5.4. Bileşik 3a'nın <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	24
Şekil 5.5. Bileşik 3a'nın kütle spektrumu .....	24
Şekil 5.6. 4-[(Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(2-hidroksibenziliden)benzohidrazit (3b) .....	25
Şekil 5.7. Bileşik 3b'nin IR spektrumu .....	26
Şekil 5.8. Bileşik 3b'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	26
Şekil 5.9. Bileşik 3b'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	27
Şekil 5.10. Bileşik 3b'nin kütle spektrumu .....	27
Şekil 5.11. 4-[(Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(4-nitrobenziliden)benzohidrazit (3c).....	28
Şekil 5.12. Bileşik 3c'nin IR spektrumu .....	29
Şekil 5.13. Bileşik 3c'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	29
Şekil 5.14. Bileşik 3c'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	30
Şekil 5.15. Bileşik 3c'nin kütle spektrumu .....	30
Şekil 5.16. 4-[(Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(tiyofen-2-ilmetilen)benzohidrazit (3d) .....	31
Şekil 5.17. Bileşik 3d'nin IR spektrumu .....	32
Şekil 5.18. Bileşik 3d'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	32
Şekil 5.19. Bileşik 3d'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	33
Şekil 5.20. Bileşik 3d'nin kütle spektrumu .....	34
Şekil 5.21. 4-[(Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(piridin-4-ilmetilen)benzohidrazit (3e).....	35
Şekil 5.22. Bileşik 3e'nin IR spektrumu .....	36
Şekil 5.23. Bileşik 3e'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	36
Şekil 5.24. Bileşik 3e'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	37
Şekil 5.25. Bileşik 3e'nin kütle spektrumu .....	38
Şekil 5.26. 4-[(5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(sikloheksilmetilen) benzohidrazit (3f) .....	39
Şekil 5.27. Bileşik 3f'nin IR spektrumu .....	40
Şekil 5.28. Bileşik 3f'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	40
Şekil 5.29. Bileşik 3f'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	41

<b>Şekil 5.30.</b> <i>Bileşik 3f'nin kütle spektrumu</i> .....	41
<b>Şekil 5.31.</b> <i>4-[(5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(2-hidroksibenziliden) benzohidrazit (3g)</i> .....	42
<b>Şekil 5.32.</b> <i>Bileşik 3g'nin IR spektrumu</i> .....	43
<b>Şekil 5.33.</b> <i>Bileşik 3g'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu</i> .....	43
<b>Şekil 5.34.</b> <i>Bileşik 3g'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu</i> .....	44
<b>Şekil 5.35.</b> <i>Bileşik 3g'nin kütle spektrumu</i> .....	44
<b>Şekil 5.36.</b> <i>4-[(5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(4-nitrobenziliden) benzohidrazit (3h)</i> .....	45
<b>Şekil 5.37.</b> <i>Bileşik 3h'nin IR spektrumu</i> .....	46
<b>Şekil 5.38.</b> <i>Bileşik 3h'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu</i> .....	46
<b>Şekil 5.39.</b> <i>Bileşik 3h'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu</i> .....	47
<b>Şekil 5.40.</b> <i>Bileşik 3h'nin kütle spektrumu</i> .....	47
<b>Şekil 5.41.</b> <i>4-[(5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(furan-2-ilmetlen) benzohidrazit (3i)</i> .....	48
<b>Şekil 5.42.</b> <i>Bileşik 3i'nin IR spektrumu</i> .....	49
<b>Şekil 5.43.</b> <i>Bileşik 3i'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu</i> .....	49
<b>Şekil 5.44.</b> <i>Bileşik 3i'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu</i> .....	50
<b>Şekil 5.45.</b> <i>Bileşik 3i'nin kütle spektrumu</i> .....	50
<b>Şekil 5.46.</b> <i>4-[(5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(indol-3-ilmetlen) benzohidrazit (3j)</i> .....	51
<b>Şekil 5.47.</b> <i>Bileşik 3j'nin IR spektrumu</i> .....	52
<b>Şekil 5.48.</b> <i>Bileşik 3j'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu</i> .....	52
<b>Şekil 5.49.</b> <i>Bileşik 3j'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu</i> .....	53
<b>Şekil 5.50.</b> <i>Bileşik 3j'nin kütle spektrumu</i> .....	53
<b>Şekil 5.51.</b> <i>4-[(5-klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(sikloalkil/arilmetlen) benzohidrazit türevlerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması</i> .....	58

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<sup>13</sup> C-NMR	: Karbon nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
<sup>1</sup> H-NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
A $\beta$	: Beta-amiloid
APCI-MS	: Atmosferik basınçta kimyasal iyonizasyon-kütle spektroskopisi
AcOH	: Asetik asit
Ar	: Aril
ATCC	: American type culture collection (Amerikan tipi kültür koleksiyonu)
BT	: Benzotiyazol
CAS	: Katalitik aktif bölge
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DTNB	: 5-5-Ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)
E.N.	: Erime noktası
EZA	: Etokszolamit
ESI	: Electrospray ionization (Elektron sprey iyonizasyon)
EtOH	: Etanol
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
M.A.	: Molekül ağırlığı
m/z	: Kütle yük oranı
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
PPA	: Polifosforik asit

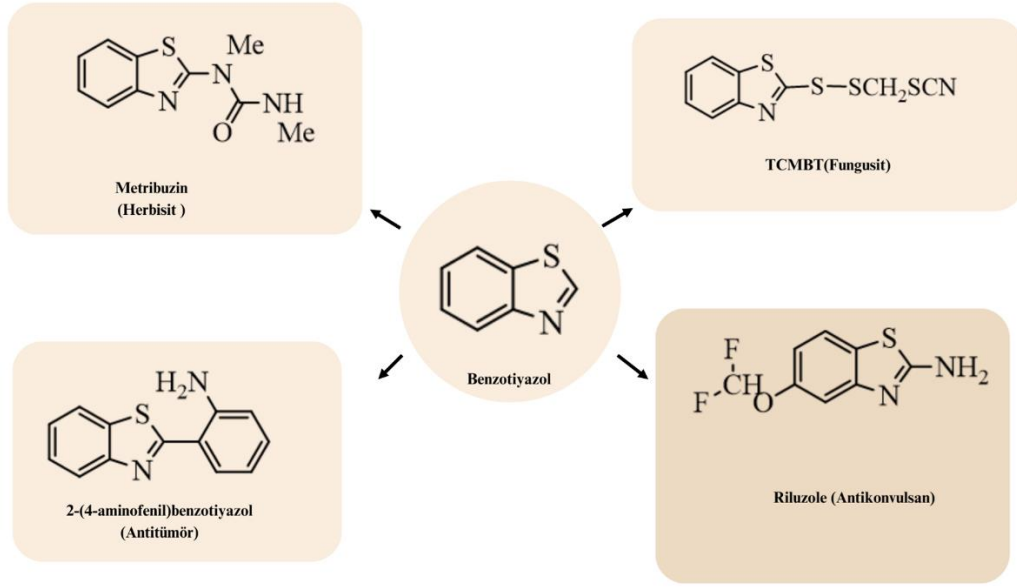
## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bakteriyel antibiyotik direncinin neden olduğu bulaşıcı hastalıklar, küresel olarak insan sağlığına yönelik giderek artan bir tehdit oluşturmaktadır. Bu durum tıp camiasında tedavileri zorlaştırmaktadır [1]. Mikroorganizmalar antimikrobiyal ilaçlara karşı dirençli hale geldikçe mikrobiyal hastalıkları etkin bir şekilde tedavi etmek ve dünya çapında ölümlerin sayısını azaltmak hedeflenmiştir [2]. Son yıllarda mikrobiyal enfeksiyonları tedavi etmek amacıyla yeni terapötik ajanların tasarlanması ve geliştirilmesi, medisinal kimya alanında büyük önem arz etmiştir [3].

Benzotiyazol ve türevleri çok yönlü bir bileşik sınıfını temsil eder. DNA moleküllerine  $\pi$ - $\pi$  etkileşimleri yoluyla bağlanabilen genişletilmiş bir  $\pi$ -delokalize sistem içerirler [4]. Yapı-aktivite ilişkisi üzerine yapılan ön çalışma, tiyazolidin taşıyan benzotiyazol halkalarıyla ilişkili elektron veren grupların bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğunu ve etkiye olumlu katkıda bulunduğunu ortaya çıkarılmıştır [5].

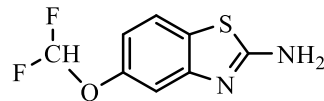
Benzotiyazol ve türevleri antikonvülzan [6], antimalaryal [7], antihelmintik [8], antienflamatuvar [9], antidiyabetik [10], analjezik [11], antitümör [12], antiviral [13], antifungal [14] ve antibakteriyel [15] gibi birçok aktivite gösterirler.

Keri ve ark. (2015) benzotiyazollerin (BT); antikanser, antibakteriyel, antifungal, antienflamatuvar, analjezik, anti-HIV, antioksidan, antikonvülsan, antitüberküloz, antidiyabetik, antileşmanyol, antihistaminik, antimalaryal gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip olduğunu ve türevlerinin geniş bir farmakolojik spektruma sahip olduğunu rapor etmişlerdir [16].



Şekil 1.1. Benzotiyazol içeren bazı ilaçlar

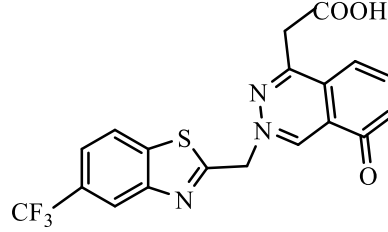
Benzotiyazol halkası taşıyan ve ilaç etken maddesi olan riluzol *in vivo* olarak kortikostriatal nöronlarda glutamat salınımını engeller. Bu etkilerin kısmen G-proteinine bağımlı sinyalleme süreçlerinin aktivasyonuna ve glutamaterjik sinir terminalleri üzerindeki voltaja bağlı sodyum kanallarının inaktivasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Riluzol ayrıca *N*-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin rekabetçi olmayan blokajı yoluyla glutamatın bazı postsinaptik etkilerini de bloke eder. *In vivo* olarak riluzolün nöroprotektif, antikonvülsan ve sedatif etkileri vardır. Geçici global iskeminin kemirgen modelinde, glutamat salınımında iskemi kaynaklı artışın tamamen engellendiği gözlenmiştir. *In vitro* olarak riluzol, nöronları hipoksik hasardan, glutamat alım inhibitörlerinin toksik etkilerinden ve amyotrofik lateral skleroz hastalarının beyin omurilik sıvısındaki toksik faktörlerden korur [17].



Şekil 1.2. Riluzol

Ramasamy ve ark. (1999), zopolrestat aldoz redüktaz enziminin bir inhibitörü olan zopolrestatın, diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanların kalplerindeki iskemik hasarı

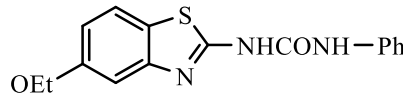
azalttığını daha önce göstermişlerdir. Zopolrestat hem diyabetik kalplerde hem de diyabetik olmayan kalplerde iskemi sırasında  $[Na^+]$  artışını azalttığını göstermişlerdir [18].



Şekil 1.3. Zopolrestat

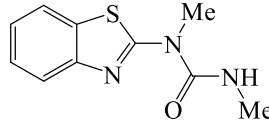
Etokszolamid (EZA), insanlarda karbonik anhidraz inhibitörü olarak etki eden ve bilinmeyen bir mekanizma ile mide patojeni *Helicobacter pylori*'yi *in vitro* öldürdüğü bilinen, FDA onaylı bir diüretiktir. Rahman ve ark. (2020) bugüne kadar EZA aktivitesi ve direnç çalışmalarını yalnızca *Helicobacter pylori* suşu olan P12 üzerinde gerçekleştirmişlerdir. Rahman ve ark. (2020) elde ettikleri veriler ile *H. pylori* SS1 ve 26695 suşları üzerinde duyarlılık ve direnç çalışmaları yapmışlardır, EZA'nın yeni bir *H. pylori* türüne karşı ilaca dönüştürülme potansiyelini araştırmak amacıyla gelecekteki çalışmalara yararlı bir temel sağlamışlardır [19].

FDA onaylı bir immünosüpresif bir ilaç olan frentizol, 2006 yılında A $\beta$ -ABAD (Amiloid Bağlayıcı Alkol Dehidrojenaz) etkileşiminin yeni bir inhibitörü olarak tanımlanmıştır [20].



Şekil 1.4. Frentizol

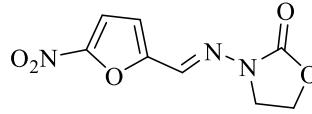
Üre ve benzotiyazol halkasını taşıyan Metribuzin ise herbisit etkilidir [21].



**Şekil 1.5.** *Metribuzin*

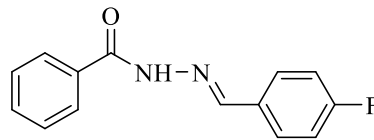
Hidrazitler-hidrazonlar, karbonil grubuna bağlı bir azometin grubu (-NH-N=CH) içerdikleri için medisinal kimyagerlerin dikkatini çeken, çeşitli farmasötik uygulamalara sahip bir organik bileşik sınıfıdır. Biyolojik olarak birçok farmakolojik etkiye sahip olması sebebiyle hidrazit-hidrazon türevi bileşiklerin sentezlenmesi önem arz etmiştir [22]. Tedavide kullanılan antibakteriyel ajanlardan bazılarının bir hidrazit-hidrazon kısmı içerdiği bilinmektedir [23].

Furazolidon gibi yaygın olarak kullanılan ajanların tipik hidrazit-hidrazon kısmını içerdiği bilinmektedir [24].



**Şekil 1.6.** *Furazolidon*

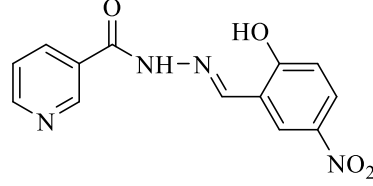
Manikandan ve ark. (2017), tarafından sentezlenen bileşiklerin büyüme inhibisyon bölgesi değeri analizi sonuçları, elde edilen hidrazit-hidrazonlar arasında sadece 4-florofenil sübstitüenti içeren hidrazon yapıdaki bileşik 5'in siprofloksazin ile karşılaştırıldığında daha iyi antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir [25].



**Şekil 1.7.** *Antibakteriyel etkiye sahip hidrazon yapıda 5 nolu bileşik*

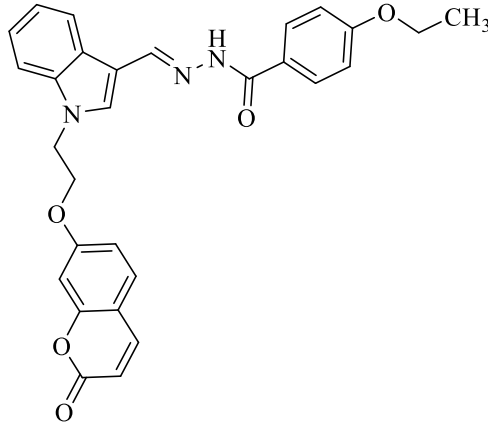
Polović ve ark. (2019), nikotinic asidin hidrazit-hidrazon türevlerini sentezlemiş ve bunların antibakteriyel aktivitelerini araştırmışlardır. Çalışmalarda gerçekleştirilen antibakteriyel analizler ile, nitro grubu içeren bileşik **12** 'nin bakteriyel büyümeyi iyi bir

şekilde engellediği tespit edilmiş, elektron çekici grup içermeyen bileşiklerin ise (kloro- ve nitro-) zayıf antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir [26].



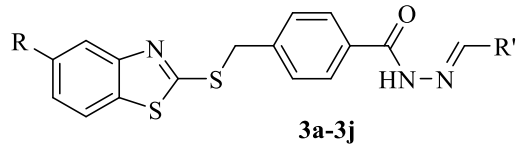
Şekil 1.8. Nikotinic asit hidrazonunun nitro süstitüenti içeren türevi, bileşik 12

Tiwari ve ark. yirmiyedi *N*-süstitüe indol türevi sentezlemiş ve *in vitro* antimikrobiyal aktivite taraması yapmışlardır. Gram-pozitif bakterilere karşı bileşiklerin aktif olduğunu, bileşikler arasında bileşik 18d'nin *Bacillus subtilis*'e karşı en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi gösterdiğini bildirmişlerdir [27].



Şekil 1.9. Antibakteriyel özelliklere sahip *N*-süstitüe edilmiş indol türevi, 18d bileşiği

Bütün bu bilgiler göz önüne alınarak bu yüksek lisans tezinde kapsamında benzotriazol halkası ve hidrazon grubunun birleştirildiği yeni türevleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşikler (3a-3j) Şekil 1.10'da gösterilmiştir.

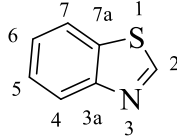


Bileşik	R	R'
<b>3a</b>	H	sikloheksil
<b>3b</b>	H	2-OHfenil
<b>3c</b>	H	4-nitrofenil
<b>3d</b>	H	Tiyofen-2-il
<b>3e</b>	H	Piridin-4-il
<b>3f</b>	Cl	sikloheksil
<b>3g</b>	Cl	2-OHfenil
<b>3h</b>	Cl	4-nitrofenil
<b>3i</b>	Cl	Fur-2-il
<b>3j</b>	Cl	İndol-3-il

**Şekil 1.10.** *Sentezlenen bileşikler*

## 2. KAYNAK BİLGİSİ

Benzen ile kükürt ve azot içeren tiyazol halkalarının [28], bir araya gelmesiyle heteroaromatik yapıda benzotiyazoller oluşur. Kükürt atomuna bir gelecek şekilde numaralandırma yapılır. 1,3-Benzotiyazol olarak da isimlendirilir.



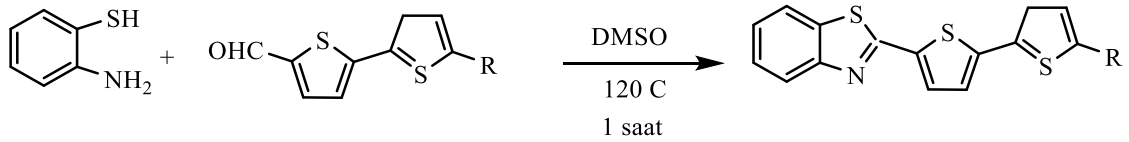
Şekil 2.1. Benzotiyazol halkası ve numaralandırılması

1887'de 2-sübstitüe BT, basit siklizasyon mekanizması nedeniyle ilk kez A.W. Hofmann tarafından farklı amaçlarla sentezlenmiş, birden fazla sentetik yol benimsenmiş ve rapor edilmiştir [29].

### 2.1. Benzotiyazollerin Sentez Yöntemleri

#### 2.1.1. 2-Aminotiyofenol ve aldehitlerden sentezi

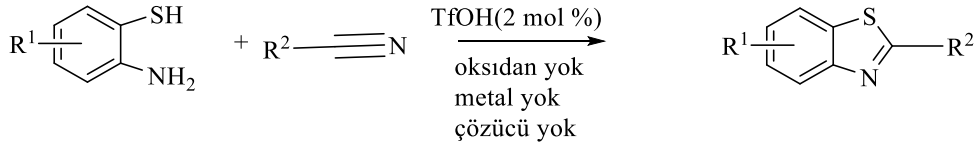
Batista ve ark. (2004), tarafından, 2-aminotiyofenol ile bistiyoferen-5-aldehitten hareketle dimetil sülfoksit (DMSO) içinde 120°C'de 60 dakika geri çeviren soğutucu şartlarında reaksiyona tabi tutulduğunda sübstitüe benzotiyazoller elde edilmiştir [30].



Şekil 2.2. 2-Aminotiyofenol ve aldehitlerden sentezi

#### 2.1.2. 2-Aminotiyofenol ve nitrillerden sentezi

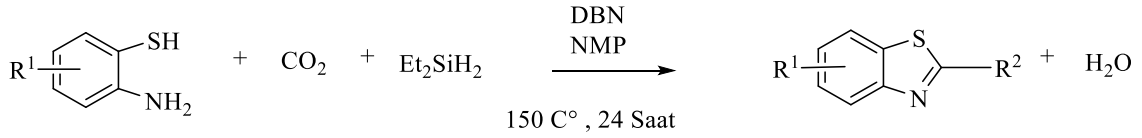
2-Aminotiyofenolün benzonitril türevleriyle 100 °C'de 16 saat boyunca *p*-trifloro metan sülfonikası (TfOH) ile ısıtılmasıyla 2-fenilbenzotiyazol türevleri elde edilmiştir [31].



Şekil 2.3. 2-Aminotiyofenol ve nitrillerden sentezi

### 2.1.3. 2-Aminotiyofenollerin CO<sub>2</sub> ile siklizasyon reaksiyonu

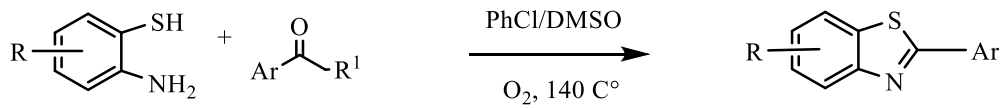
2-Aminotiyofenollerin CO<sub>2</sub> ile dietilsilanın 1,5-diazabisiklo[4.3.0]non-5-en (DBN) ve *N*-metilpirolidon (NMP) varlığında siklizasyon reaksiyonu ile benzotiyazoller elde edilmiştir. Bu yöntemde yan ürün oluşumunu da engellendiği için yüksek verim elde edilmiştir [32].



Şekil 2.4. 2-Aminotiyofenollerin CO<sub>2</sub> ile siklizasyonu

### 2.1.4. 2-Aminotiyofenol ve ketonlarla sentezi

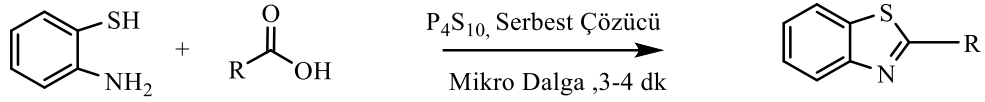
Aril ketonlar ve 2-aminotiyofenolün metal ve oksijen içermeyen şartlar altında reaksiyonuyla 2-arilbenzotiyazoller elde edilmiştir. Oksidan olarak moleküler oksijen kullanılmıştır. Yüksek verim tespit edilmiş olup, çözücü olarak DMSO kullanılmıştır [33].



Şekil 2.5. 2-Aminotiyofenollerden ketonlarla sentezi

### 2.1.5. 2-Aminotiyofenol ve karboksilli asitlerle sentezi

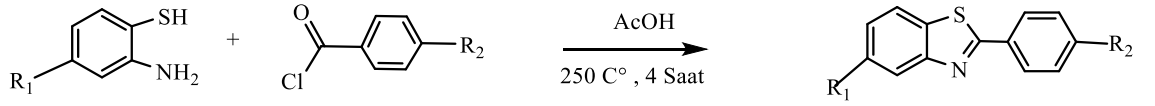
*o*-Aminotiyofenolün çeşitli yağ asitleri ile mikrodalga ışıma altında 3-4 dakika muamelesiyle 2-süstitüe benzotiyazoller sentez edilmiştir. P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> katalizör olarak kullanılarak yüksek verim sağlanmıştır [34].



**Şekil 2.6.** 2-Aminotiyofenollerden asitlerle sentezi

### 2.1.6. 2-Aminotiyofenol ve 4-nitro/siyanobenzoiklorür ile sentezi

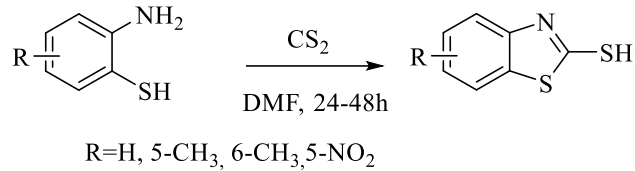
5-Nitro/siyano-2-aminobenzentiylol ile 4-nitro/siyanobenzoiklorürün asetik asit içerisinde geri çeviren soğutucu altında 4 saat kaynatılmasıyla 6-nitro/siyanobenzotiyazol türevleri verimli bir şekilde sentezlenmiştir [35].



**Şekil 2.7.** 2-Aminobenzentiylolden 4-nitro/siyanobenzoiklorür ile sentezi

### 2.1.7. 2-Merkaptobenzotiyazollerin sentezi

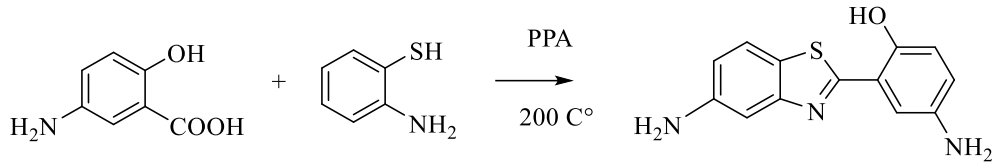
2-Aminotiyofenolün dimetilformamit (DMF) içindeki buz banyosunda çözeltisi soğutulurken karbon disülfür damla damla ilave edilerek oda sıcaklığında 24-48 saat karıştırıldıktan sonra su ilave edilmesi ile benzotiyazol elde edilmiştir [36].



**Şekil 2.8.** 2-Merkaptobenzotiyazollerin sentezi

### 2.1.8. Diğer Yöntemler

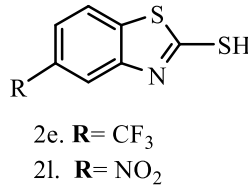
5-Aminosalisilik asit ile 2-aminotiyofenolün PPA ile siklizasyon reaksiyonu ile sentezlenen ham ürün suyla muamele edilerek alınır, sodyum karbonatla nötrleştirilerek benzotiyazol türevlerine ulaşılır. Bileşikler yüksek verimle elde edilmektedir [37].



Şekil 2.9. 5-Aminosalisilik asit ile 2-aminotiyofenolün siklizasyon reaksiyonu

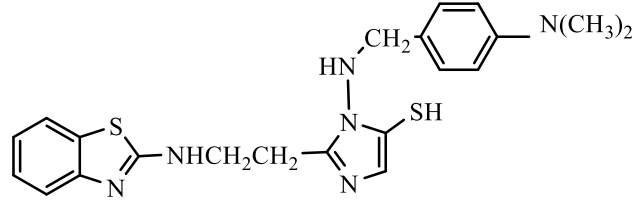
## 2.2. Antimikrobiyal Aktiviteleri Çalışılan Bazı Benzotiyazol Türevleri

Franchini ve ark. (2009), 2-merkaptobenzotiyazol türevlerinin sentezini yaparak, bazı gram pozitif ve gram negatif bakteri suşlarına karşı *in vitro* antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Referans bileşik olarak norfloksazin kullanılmıştır. Biyolojik taramaya göre en aktif **2e** ve **2l** bileşiklerinin sırasıyla *Staphylococcus aureus*'a karşı 3.12 µg/mL ve *Escherichia coli*'ye karşı 25 µg/mL MİK değerleriyle antibakteriyel aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir [38].



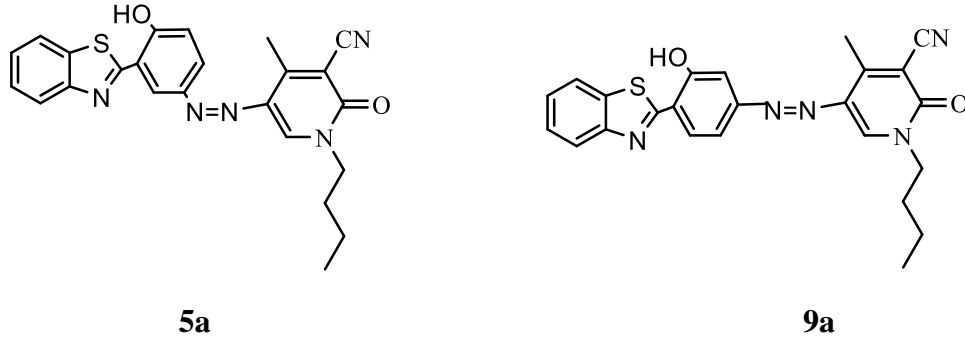
Şekil 2.10. 2-Merkaptobenzotiyazol türevleri

Soni ve ark. (2010), benzotiyazol türevlerinin yeni bir Schiff bazı serisi 5-[2-(1,3-benzotiyazol-2-il-amino)etil]-4-(arilidenamino)-3-merkpto-(4*H*)-1,2,4-triazol türevlerinin sentezini yaparak, sentezledikleri bileşiklerin yapılarını aydınlatmış ve sentezledikleri bileşiklerin tümünün antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşiklerin *B. subtilis*, *E. coli*, *S. griseus* bakteri suşlarına ve *C. albicans* ve *A. niger* mantar suşlarına karşı *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Aktivite çalışmalarından, tüm benzotiyazol türevleri arasında antibakteriyel aktivitenin aril halkasının *o*-süstitüsüyonu olduğunda azaldığı, *p*-süstitüsüyonu ile arttığı sonucuna varılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden **6f** bileşiğinin maksimum aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. [39].



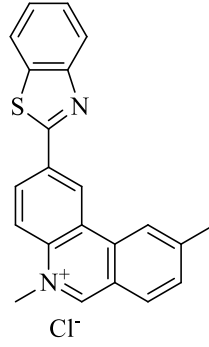
**Şekil 2.11.** 5-[2-(1,3-Benzotiyazol-2-il-amino) etil]-4-(arilidenamino)-3-merkaptto-(4H)-1,2,4-triazol (**6f**) türevi

Ghanavatkar ve ark. (2019), diazo yapısını içeren benzotiyazol analoglarını sentezlemiş ve bunların antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı standart ilaç siprofloksazine (MİK = 50-25 µg/ml) kıyasla çok zayıf antibakteriyel aktivite (MİK = 312.5–1250 µg/ml) göstermiştir. Tüm bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilerek **5a** ve **9a** bileşiklerinin Gram-negatif *Escherichia coli* suşuna karşı orta düzeyde aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir [40].



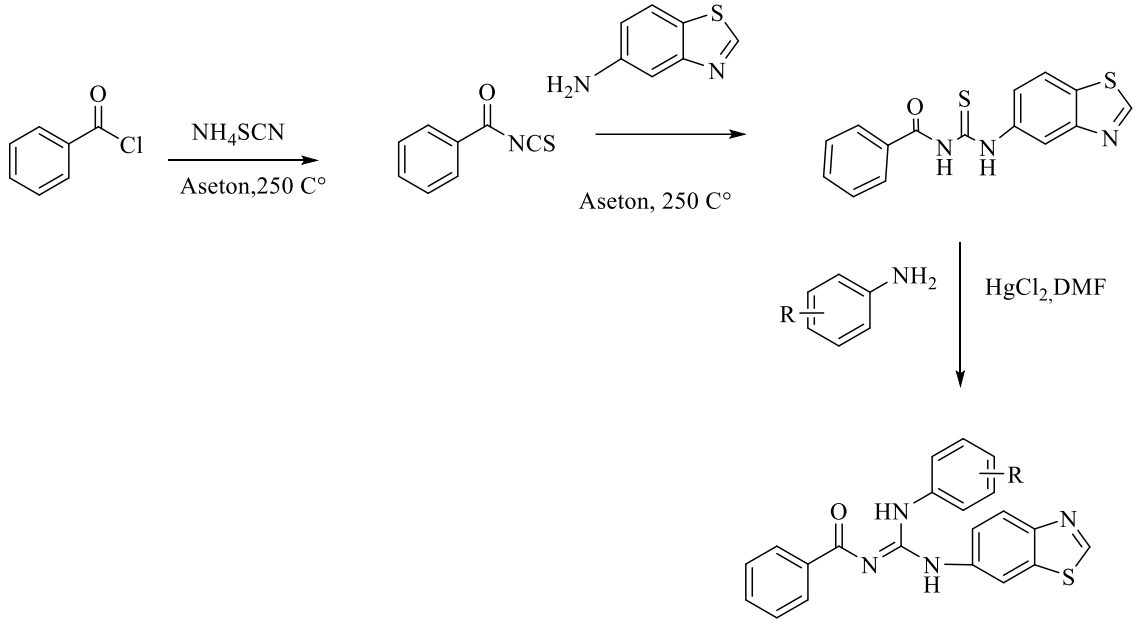
**Şekil 2.12.** Diazolu benzotiyazol türevleri

Zhang ve ark. (2021), benzotiyazolil/indolil-5-metilfenantridiyum türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bileşikleri antibakteriyel aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Benzotiyazol içeren A4 bileşiğinin (MİK = 1 µg/mL), *B. subtilis*'e (MİK<sub>siprofloksazin</sub>=4 µg/mL) karşı mükemmel antibakteriyel aktivite sergilediği bildirmişlerdir [41].



**Şekil 2.13.** 2-(Benzo[d]tiyazol-2'-il)-5,9-dimetilfenantiridi-5-yum klorür (A4)

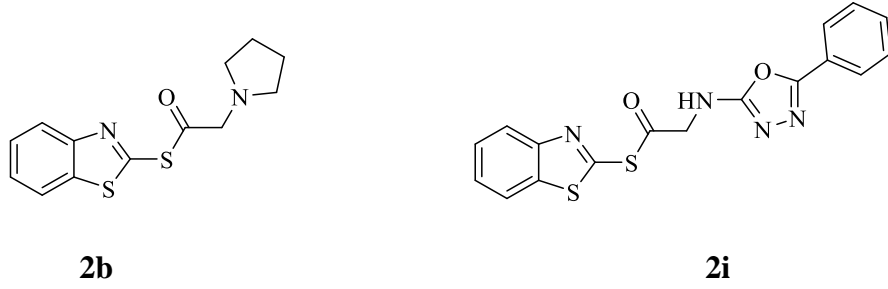
Bhat ve ark. (2016), benzen halkasında farklı gruplar olacak şekilde benzotiyazol türevi guanidin bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bileşikler **4g**, **4h** ve **4m** *Escherichia coli*'ye karşı 6.25 µg/mL MİK değerine sahip iken standart ilaç 3.125 µg/mL MİK değerine sahiptir. *Staphylococcus aureus* için bileşik **4e** (12.5 µg/mL), **4i** (12.56 µg/mL) ve **4f** (50 µg/mL), standartla (50 µg/mL) karşılaştırılabilir minimum inhibisyon konsantrasyonlarına sahiptir. *Candida albicans*'a karşı bileşikler **4f** (1.56 µg/mL), **4h** (1.56 µg/mL), **4i** (1.56 µg/mL) ve **4l** (1.56 µg/mL) standart ilaçla (bavistin) (1.56 µg/mL) aynı potansiyelde antibakteriyel aktivite göstermiştir. *Aspergillus niger*'e karşı **4f** (1.56 µg/mL), **4h** (3.125 µg/mL) ve **4i** (0.78 µg/mL) bileşiklerinin standart ilaçla (bavistin, MİK değeri 0.195 µg/mL) karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu belirtmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin bazıları standarda kıyasla daha iyi aktiviteler göstermiştir, dolayısıyla benzotiyazol guanidinil bileşiğinin klinik deneylerde iyi bir ilaç adayı olabileceği bildirilmiştir [42].



- |                    |                              |                                |
|--------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 4a. R= p-OH        | 4b. R= p-Br                  | 4c. R= p-OMe                   |
| 4d. R= 3,4-Dimetil | 4e. R= p-CO <sub>2</sub> H   | 4f. R= 3,4-Dimetil             |
| 4g. R= p-F         | 4h. R=3,5-Dikloro            | 4i. R= o-Cl, p-NO <sub>2</sub> |
| 4m. R= o-OH        | 4k. R=p-NHCO <sub>2</sub> Et | 4l. R= o-OH, p-Me              |

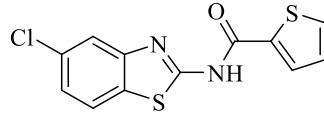
Şekil 2.14. Guanidinin benzotiyazol sentezi ve türevleri

Sheikh ve ark. (2023), on yeni 2-merkaptobenzotiyazol asetamid türevini başarılı bir şekilde sentezlemişler ve sentezlenen bileşiklerin gram pozitif ve gram negatif suşlara karşı antimikrobiyal aktivitelerini taramışlardır. Sentezlenen türevler arasında **2b**, **2c** ve **2i** bileşikleri farklı konsantrasyonlarda iyi derecede antibakteriyel etki göstermişlerdir. Aktif bileşiklerin MİK değerlerinin standart levofloksazin ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. **2b**, **2c** ve **2i** bileşiklerindeki heterosiklik parçaların varlığı, bu bileşiklerin antibakteriyel etkisine katkı sağladığı bildirilmiştir. **2i** bileşiğinin standartla karşılaştırıldığında önemli düzeyde antibiyofilm aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Çalışmalar sonucu sentetik bileşikler **2b** ve **2i**'nin önemli antibakteriyel ve antibiyofilm aktiviteye sahip olduğu bu yüzden güçlü antibakteriyel ajanların keşfedilmesinde umut verici öncü moleküller olabileceği bildirilmiştir [43].



**Şekil 2.15.** 2-Merkaptobenzotiyazol asetamid türevleri

Saraswat ve ark. (2018), benzotiyazol-tiyofen türevlerini sentezleyip antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmiştir. Sentezledikleri bileşiklerden bileşik **159**'un *S. aureus*'a karşı standart ilaç siprofloksazin (MİK =  $6.25 \pm 0.60 \mu\text{g/mL}$ ) ile eşit inhibisyon değeri ile en aktif bileşik olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmacılar benzotiyazol grubunun 5. pozisyonunda elektronegatif kloro grubunun olması antibakteriyel aktiviteyi arttırdığını bildirmişlerdir [44].



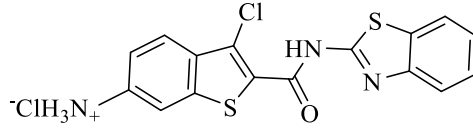
**Şekil 2.16.** Benzotiyazol-tiyofen türevi (**159**)

Maliyappa ve ark. (2022), 6-sübstitüe benzotiyazol bazlı azo boyaları içeren antipirini sentezlemişler ve sentezledikleri bileşiklerin antibakteriyel aktivitesini taramışlardır. Çalışmalar sonucunda sentezlenen bileşikler arasında, **4b**'nin *Salmonella typhimurium* ve *Klebsiella pneumonia*'ya karşı standart ilaç streptomisine (MİK = 25-50  $\mu\text{g/ml}$ ) kıyasla eşit ve güçlü derecede antibakteriyel aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Araştırmacılar benzotiyazol halkasının 5. konumundaki kloro grubunun (**4b**) bulunmasının antibakteriyel aktiviteyi arttırdığını bildirmişlerdir [45].



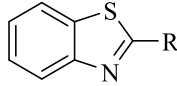
**Şekil 2.17.** 2,6-Disübstitüe benzotiyazol türevi (**4b**)

Cindric ve ark. (2018), *N*-benzotiyazol-benzotiyeno-2-karboksamit bileşiklerini sentezlemişler ve sentezledikleri bileşiklerden bileşik **149**'un *E. faecalis*'e karşı standart ilaç azitromisine (MİK = 16 µg/mL) göre iki kat antibakteriyel aktivite (MİK = 8 µg/mL) gösterdiğini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bileşiklerde amino grubunun benzotiyazol halkasının 5. pozisyonunda tuz formuna dönüşmesinin antibakteriyel aktiviteyi arttırdığını bildirmişlerdir [46].



**Şekil 2.18.** *N*-Benzotiyazol-benzotiyeno-2-karboksamit türevi (**149**)

Ye ve ark. (2014), sentezledikleri dokuz benzotiyazol türevini *S. typhimurium* (TA1535/pSK1002) ve iki insan hücre hattı (MGC-803 ve A549) üzerinde sitotoksik ve genotoksik etkileri bakımından *in vitro* olarak incelemişler. Çalıştıkları türevlerin bakteriyosidal ve iki insan kanser hücre dizisine karşı sitotoksik olduğunu bildirmişlerdir [47].



R= NH<sub>2</sub>

R= OH

R= F

R= Cl

R= Br

R= CH<sub>3</sub>

R= SH

R= SCH<sub>3</sub>

**Şekil 2.19.** Sentezlenen benzotiyazoller

### 3. GEREÇLER

#### 3.1. Kullanılan Maddeler

2-Merkapto-5-klorobenzotiyazol	: Merck, Almanya
2-Merkaptobenzotiyazol	: Merck, Almanya
4-Nitrobenzaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dimetilsülfoksit-d <sub>6</sub>	: Merck, Almanya
Etil alkol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etil 4-bromometilbenzoat	: Merck, Almanya
Furan-2-karboksaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Hidrazin hidrat	: Sigma-Aldrich, Almanya
İndol-3-karboksaldehit	: Merck, Almanya
Jelatin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Ketokonazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Kloramfenikol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Metanol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Patates dekstroz (PD) agar	: Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum karbonat	: Merck, Almanya
Piridin-4-karboksaldehit	: Merck, Almanya
Sabourad dekstroz (SD) agar	: Sigma-Aldrich, Almanya
Salisilaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Sikloheksankarboksaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silikajel 60 F <sub>254</sub> İTK plağı	: Merck, Almanya
Tiyofen-2-karboksaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya

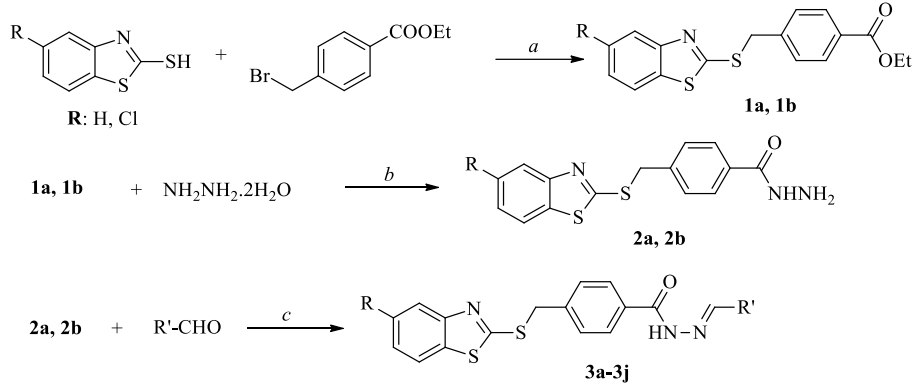
### 3.2. Kullanılan Cihazlar

Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
Etüv	: Heraeus, Almanya
Infrared spektrofotometresi	: Shimadzu-IR Affinity-IS, Japonya
İnkübatör	: Heraeus, Almanya
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Kütle spektrometresi	: Advion, Compact Mass Spectrometer, ABD
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi:	Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Steril kabin	: Class II TypeA2 (CHC-222a2-60), Güney Kore
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Vorteks	: Wisemix, Kore

## 4. YÖNTEMLER

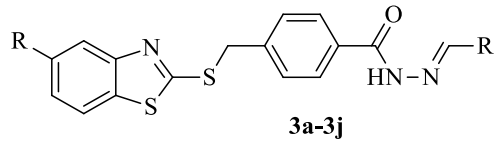
### 4.1. Sentez Çalışmaları

Bileşiklerin sentezi üç basamaklı bir sentez prosedürü sonucunda gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.1'de bileşiklere ait genel sentez şeması, Şekil 4.2'de bileşiklerin sübstitüentleri belirtilmiştir.



**Bileşiklerin sentez şeması. Reaksiyon koşulları, rejanlar:** a: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Aseton, 5s; b: EtOH, geri çeviren soğutucu adı altında kaynatma, 8s; c: EtOH, 10-12s, katalitik miktarda AcOH, geri çeviren soğutucu adı altında kaynatma.

Şekil 4.1. Bileşiklerin sentez şeması



Bileşik	R	R'
3a	H	sikloheksil
3b	H	2-OHfenil
3c	H	4-nitrofenil
3d	H	tiyofen-2-il
3e	H	piridin-4-il
3f	Cl	sikloheksil
3g	Cl	2-OHfenil
3h	Cl	4-nitrofenil
3i	Cl	fur-2-il
3j	Cl	indol-3-il

Şekil 4.2. Bileşik (3a-3j) sübstitüentleri

#### **4.1.1. Etil 4-(((5-klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]benzoat (1a, 1b) türevlerinin sentezi (Yöntem A)**

Eşdeğer oranda 2-merkapt-5-klorobenzotiyazol/benzotiyazol, etil 4-bromometilbenzoat ve potasyum karbonat oda sıcaklığında 5 saat aseton içerisinde karıştırılmıştır. Reaksiyonun bitimi İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyonun çözücüsünün uçması sağlanmış, kalıntı suyla yıkanarak süzümüştür. Kuruyunca etanolden kristallendirilmiştir.

#### **4.1.2. 4-(((5-Klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]benzohidrazit (2a, 2b) türevlerinin sentezi (Yöntem B)**

Etil 4-(((5-klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]benzoat (1a, 1b) türevleri etanol içerisinde 2 kat hidrazin hidrat ile geri çeviren soğutucu altında 8 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon bitiminde çözücü uçurularak, kalan ham ürün etanolle yıkanmış, süzgeçten süzülerek alınmıştır.

#### **4.1.3. 4-(((5-Klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(alkil/arilmetilen) benzohidrazit (3a-3j) türevlerinin sentezi (Yöntem C)**

4-(((5-Klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]benzohidrazit (2a, 2b) türevi ve ona eşdeğer oranda aldehit türevi ile 1-2 damla asetik asit varlığına etanol içerisinde 10-12 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Reaksiyonun bitimi İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon karışımı bir behere aktarılarak çözücünün uçması sağlanmışdır. Elde edilen ham ürün etanolle yıkandıktan sonra süzülerek alınmıştır.

### **4.2. Erime Derecesi Tayini**

Çalışmalar sonucunda sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Mettler Toledo-MP90 Melting Point System cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Uç kısmı açık olan kılcal tüplere 0.5 cm kadar toz haline getirilen bileşik konularak cihazın haznesine yerleştirilmiş ve değerler elde edilmiştir.

### **4.3. IR Spektrumlarının Alınması**

Çalışmalar sonucunda sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları Shimadzu-IR Affinity-IS cihazı kullanılarak, bileşik numunelerinin toz halinde ATR ataçmanına uygulanması ile belirlenmiştir.

#### 4.4. <sup>1</sup>H-NMR Spektrumlarının Eldesi

Çalışmalar sonucunda sentezlenen bileşiklerden yaklaşık 15-20 mg toz haline getirilmiş, tetrametilsilan (TMS) içeren dimetil sülfoksit (DMSO-*d*<sub>6</sub>) içerisinde çözülmüş ve Bruker 300 MHz NMR spektrofotometre cihazı kullanılarak <sup>1</sup>H-NMR spektrumları alınmıştır.

#### 4.5. <sup>13</sup>C-NMR Spektrumunun Eldesi

Çalışmalar sonucunda sentezlenen bileşiklerden yaklaşık 15-20 mg toz haline getirilmiştir, dimetil sülfoksit (DMSO-*d*<sub>6</sub>) içerisinde çözüldürülen maddelerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Bruker 75 MHz NMR spektrofotometre cihazı kullanılarak alınmıştır.

#### 4.6. Kütle Spektrumlarının Alınması

Çalışmalar sonucunda sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları APCI-MS yöntemi kullanılarak elde edildi. APCI-MS yöntemi, atmosferik basınçta gaz fazındaki iyon-molekül reaksiyonlarına dayanan bir iyonizasyon tekniğidir.

Çalışmalar sonucunda sentezlenen bileşiklerin, metanol: asetonitril (1:1) çözeltisi içindeki bileşik numunelerinin, LCMS-IT-TOF cihazı kullanılarak elektron sprey yöntemi (ESI) ile kütle spektrometresi analizi gerçekleştirilmiştir.

#### 4.7. Antimikrobiyal Aktivite Yöntemi

Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirmek üzere mikrodilüsyon tekniği ile minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) çeşitli bakteri, maya ve küfler üzerinde belirlenmiştir. Bakteri kültürlerini muhafaza etmek için Mueller-Hinton agar plakaları, mantar kültürlerinin bakımında patates dekstrozu (PD) agar ve Sabouraud dekstrozu (SD) agar kullanılmıştır. Test bakterileri, Mueller-Hinton agar substratı üzerinde 37°C'de 24 saat boyunca inkübasyonu gerçekleştirilen ve 0.5 McFarland standardına uygun olarak yaklaşık 10<sup>8</sup> CFU/mL'ye seyreltilmesi ile gerçekleştirilen bakteri kültürlerinden elde edilmiştir. Mantar sporu süspansiyonlarının hazırlanması için PD agar substratı üzerinde 30°C'de büyüyen 3 ila 7 günlük taze olgun kültürler kullanılmıştır. Sporların durulanması için steril % 0.1 Tween 80 kullanılmış ve bunların yaklaşık 10<sup>6</sup> CFU/mL'ye kadar daha fazla seyreltilmesi, CLSI' nin prosedür önerilerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir [48].

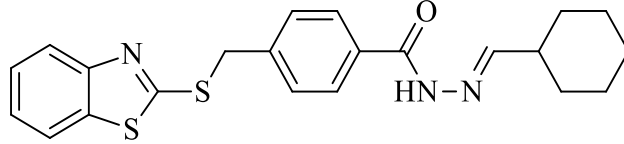
Maddelerin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK), 96 kuyucuklu mikropalakalar kullanılarak bir seri seyreltme tekniği ile belirlenmiştir. 10 mL DMSO (%20) içindeki maddelerin her birinden 100 mg'lık bir stok çözelti hazırlanmış ve daha

sonra bakteri kültürleri on kez Mueller-Hinton besiyeri ile iki kat seyreltilmiştir. Mantar kültürleri için SD besiyeri kullanılmıştır. Konsantrasyonları 5 mg/mL ile 9.7 µg/mL arasında değişen çeşitli dilüsyonlar, bakteri, maya ve mantar sporu çözeltilerinden 100 µL ve dilüsyonları mikrotitrasyon plakalarına aktarılmış ve bakteri/mayalar 35-37 °C'de, filamentli mantarlar 25°C'de 24-48 saat süreyle inkübe edilmiştir. Pozitif kontrollerden bir kuyucukta 100 µL mikroorganizma solüsyonu ve %20 DMSO solüsyonu ve diğerinde 100 µL mikroorganizma solüsyonu ve 100 µL Mueller-Hinton besiyeri içermektedir. Üçüncü kontrol olarak bakteri için kloramfenikol ve mantarlar için ketokonazol kullanılmıştır. Negatif kontroller yalnızca mikroorganizma içermeyen seyreltik çözeltiler içermektedir. Pozitif ve negatif sonuçlar, kontrol kuyucuklarındakilerle karşılaştırılarak 24-48 saat sonra oluşan bulanıklığa göre değerlendirilmiştir. Herbir mikroorganizma için gözle görülür bir gelişme göstermeyen en düşük konsantrasyonlar MİK olarak tanımlanmıştır. Minimum inhibitör konsantrasyonunun belirlenmesi, oksidasyon-redüksiyonu gösteren ve mikrobiyal büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan resazurin kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Resazurin, canlı hücreler içinde oksidoredüktazlarla resorufine indirgenmesi durumunda pembeye ve floresana dönüşen, floresan olmayan mavi renkli bir boyayı temsil eder. Belirlenen konsantrasyonda incelenen mikroorganizma için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK), resazurinin renginin değişmediği sınır seyreltmesi olarak tanımlanmıştır [49].

## 5. BULGULAR VE TARTIŞMALAR

### 5.1. Sonuç Maddelerinin Analizleri

#### 5.1.1. 4-[[((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(sikloheksilmetilen)benzohidrazit (3a)



Şekil 5.1. 4-[[((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(sikloheksilmetilen)benzohidrazit (3a)

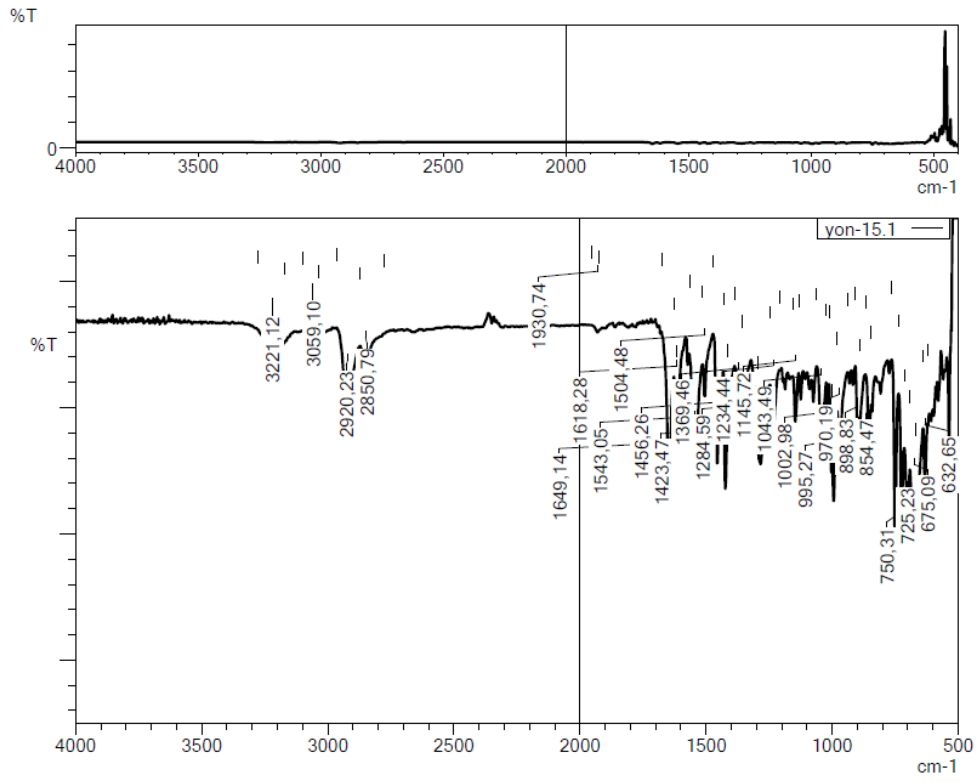
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %65. Deneysel E.n: 155-156°C.

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3221 (N-H gerilim bandı), 3059 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2920, 2851 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1649 (C=O gerilim bandı), 1543-1369 (C=N ve C=C gerilim bandı), 1234-1002 (C-N gerilim bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 1.17-1.34 (5H, m, sikloheksil-H), 1.61-1.78 (5H, m, sikloheksil-H), 2.22-2.24 (1H, m, sikloheksil-H), 4.71 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.37 (1H, t, J: 7.66 Hz, Ar-H), 7.48 (1H, t, J: 7.66 Hz, Ar-H), 7.61-7.63 (3H, m, Ar-H), 7.81 (2, d, J:7.66 Hz, Ar-H), 7.90 (1H, d, J: 8.01 Hz, Ar-H), 8.00 (1H, d, J:7.64 Hz, Ar-H), 11.34 (1H, s, N-H).

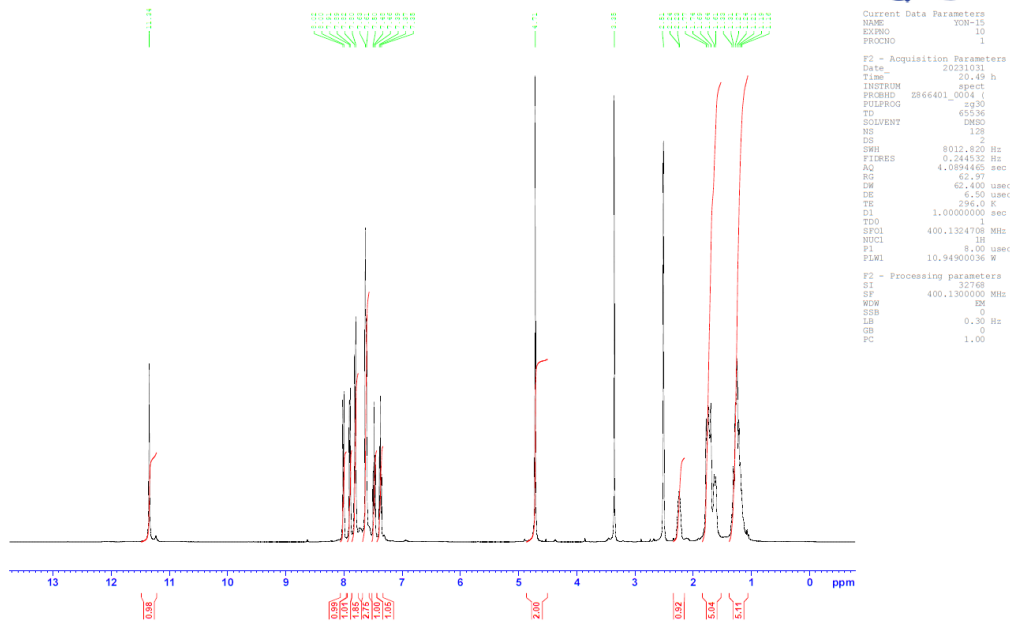
**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 25.45, 25.96, 30.14, 36.63, 121.69, 122.30, 125.05, 126.89, 128.20, 129.50, 133.34, 135.19, 140.84, 153.02, 156.18, 162.96, 166.22.

**APCI ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup>:** C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> için hesaplanan: 409.57, bulunan: 410.7.



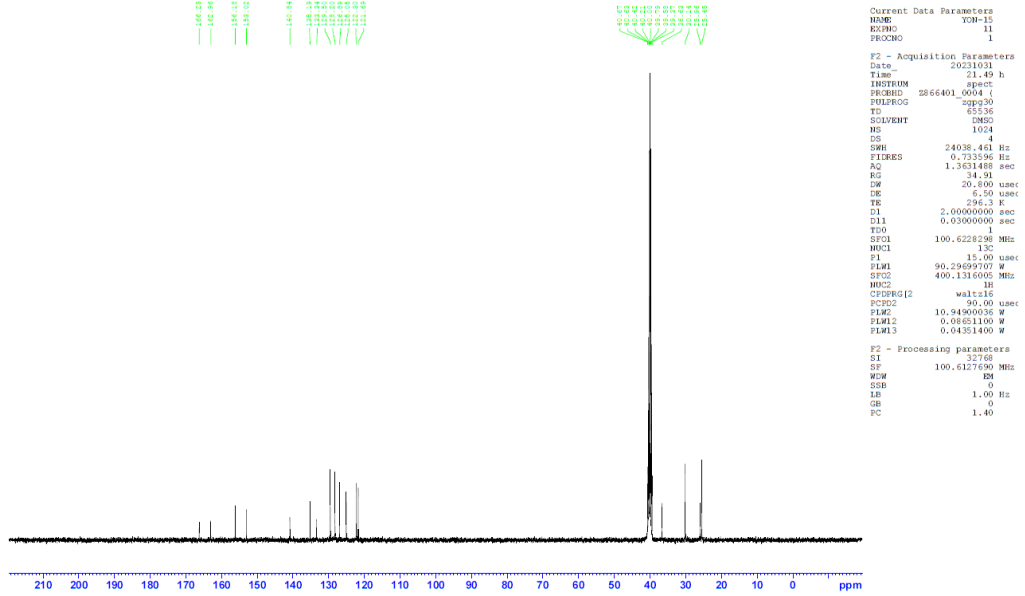
Şekil 5.2. Bileşik 3a'nın IR spektrumu

PROTON128 DMSO (D:\spectra\_automation) nmrsu 23



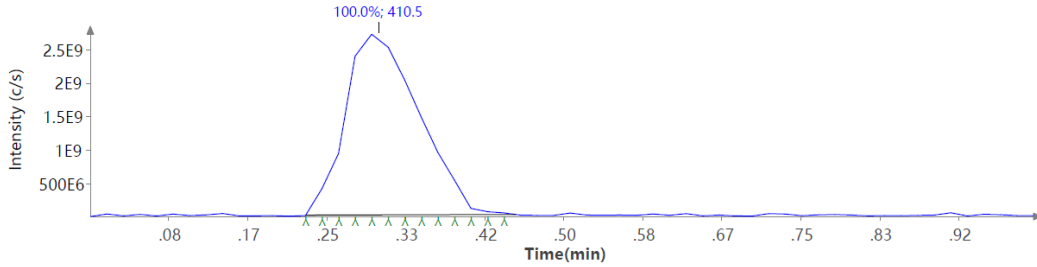
Şekil 5.3. Bileşik 3a'nın <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

C13CPD DMSO (D:\spectra\_automation) nmsu 23

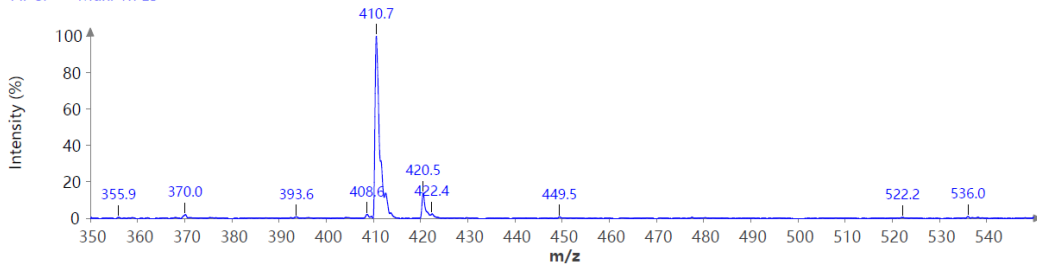


Şekil 5.4. Bileşik 3a'nın  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

TIC  
YON-15\_Scan1\_is1 2023.11.09 11:38:57;  
APCI +

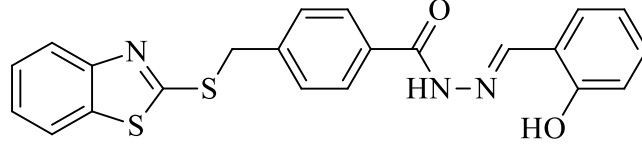


Spectrum RT 0.23 - 0.44 (13 scans) - Background Subtracted 0.00 - 0.23  
YON-15\_Scan1\_is1;  
APCI + Max: 1.7E5



Şekil 5.5. Bileşik 3a'nın kütle spektrumu

### 5.1.2. 4-[[((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(2-hidroksibenziliden)benzohidrazit (3b)



Şekil 5.6. 4-[[((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(2-hidroksibenziliden)benzohidrazit (3b)

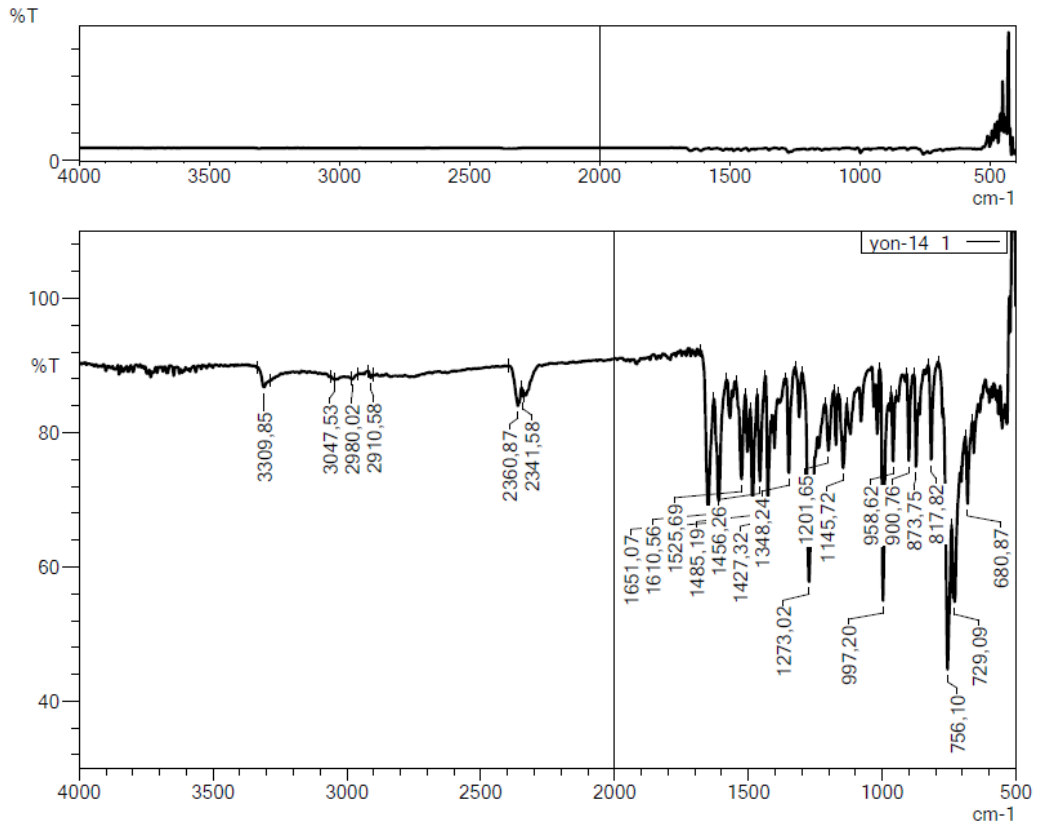
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %74. Deneysel E.n: 177-178°C.

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3310 (N-H ve O-H gerilim bandı), 3047 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2980, 2910 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1651 (C=O gerilim bandı), 1610-1348 (C=N ve C=C gerilim bandı), 1273-1145 (C-N gerilim bandı).

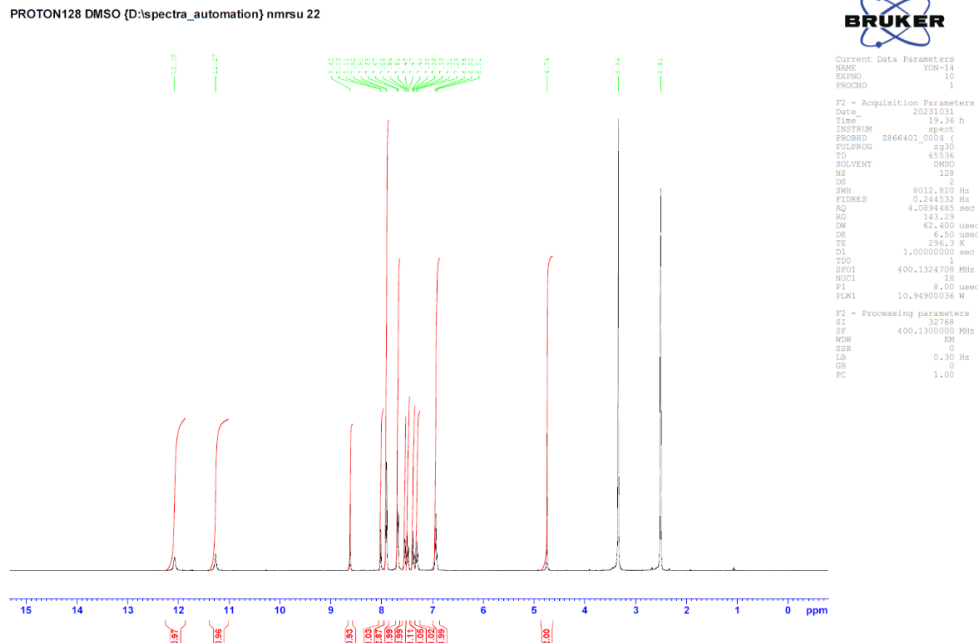
**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 4.74 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.90- 6.95 (2H, m, Ar-H), 7.31 (1H, t, J: 7.54 Hz, Ar-H), 7.38 (1H, t, J: 7.54 Hz, Ar-H), 7.50 (1H, t, J: 7.54 Hz, Ar-H), 7.54 (1H, d, Ar-H), 7.68 (2H, d, J:8.01 Hz, Ar-H), 7.90 (1H, d, J: 8.01 Hz, Ar-H), 8.02 (1H, d, J:7.43 Hz, Ar-H), 8.62 (1H, s, Ar-H), 11.27 (1H, s, O-H), 12.07 (1H, s, N-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 36.63, 116.88, 119.14, 119.81, 121.71, 122.33, 125.08, 126.91, 128.37, 129.68, 129.95, 131.87, 132.48, 135.20, 148.69, 153.02, 157.92, 162.94, 166.20.

**APCI ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup>:** C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: 419.52, bulunan: 420.6.

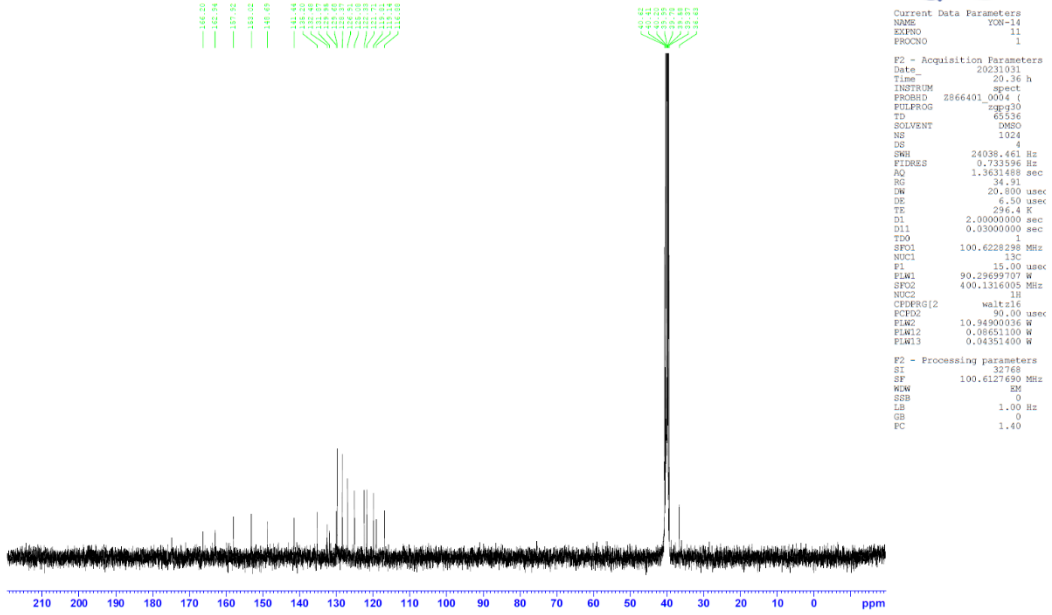


Şekil 5.7. Bileşik 3b'nin IR spektrumu

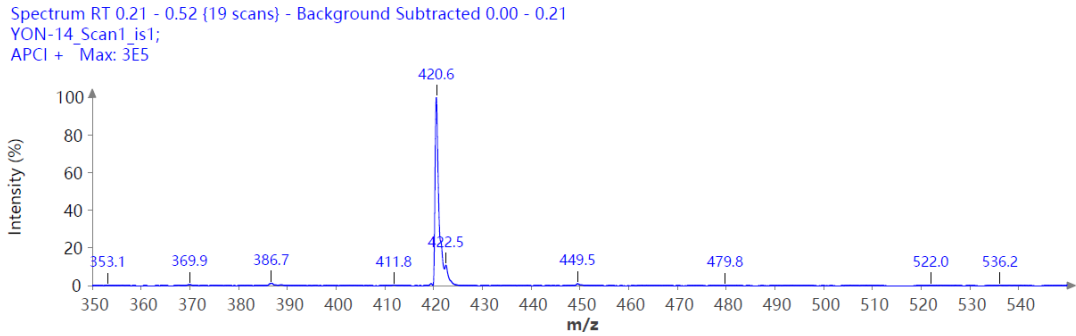
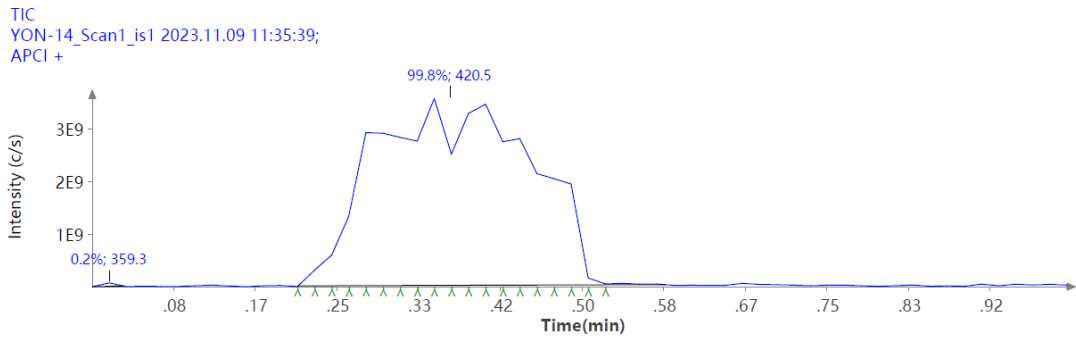


Şekil 5.8. Bileşik 3b'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

C13CPD DMSO (D:\spectra\_automation) nmsru 22

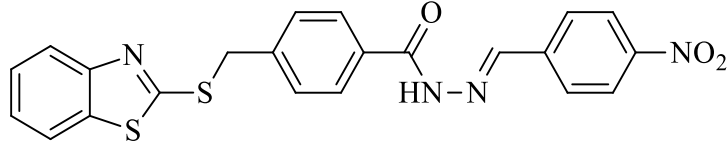


Şekil 5.9. Bileşik 3b'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



Şekil 5.10. Bileşik 3b'nin kütle spektrumu

### 5.1.3. 4-[[((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(4-nitrobenziliden)benzohidrazit (3c)



Şekil 5.11. 4-[[((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(4-nitrobenziliden)benzohidrazit (3c)

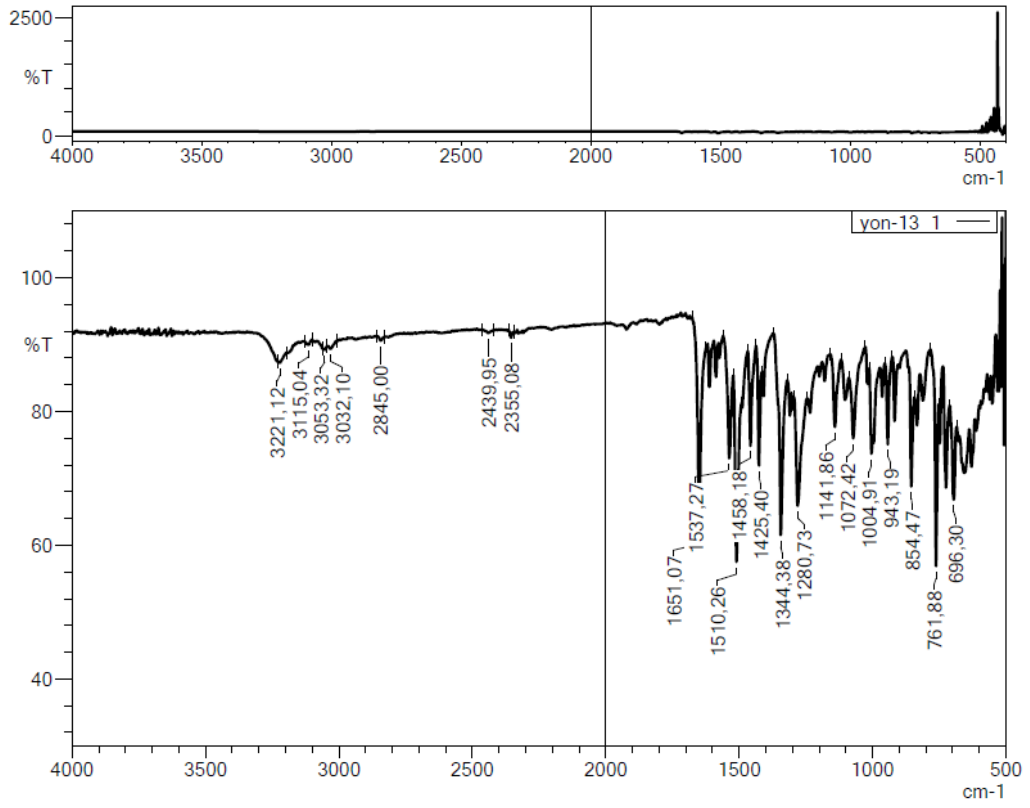
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %72. Deneysel E.n: 241-242°C.

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3221 (N-H gerilim bandı), 3115, 3053, 3032 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2845 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1651 (C=O gerilim bandı), 1537-1344 (C=N ve C=C gerilim bandı), 1510, 1344 ( $\text{NO}_2$  gerilim bandı), 1280-1005 (C-N gerilim bandı).

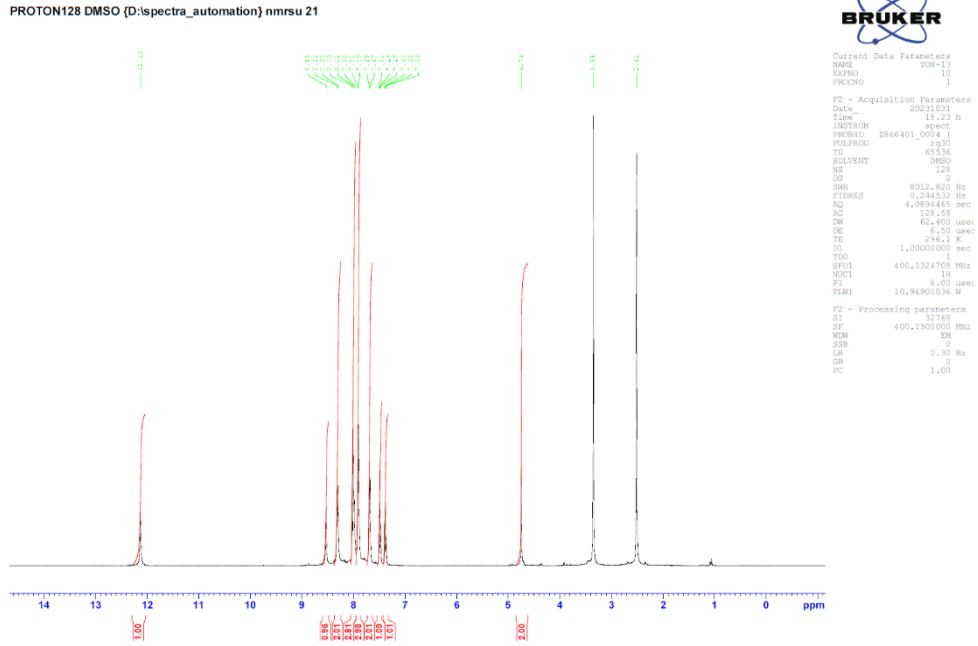
**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ :** 4.74 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.90- 6.95 (2H, m, Ar-H), 7.31 (1H, t, J: 7.15 Hz, Ar-H), 7.38 (1H, t, J: 7.55 Hz, Ar-H), 7.49 (1H, t, J: 7.54 Hz, Ar-H), 7.68 (2H, d, Ar-H), 7.90-7.91 (3H, m, Ar-H), 7.98-8.03 (3H, m, Ar-H), 8.31 (2H, d, J:7.93 Hz, Ar-H), 8.53 (1H, s, Ar-H), 12.13 (1H, s, N-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ :** 36.63, 121.71, 122.32, 124.54, 125.07, 126.91, 128.47, 129.67, 132.74, 135.20, 141.09, 145.70, 148.32, 153.02, 163.53, 166.19.

**APCI ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :**  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$  için hesaplanan: 448.52, bulunan: 449.5.

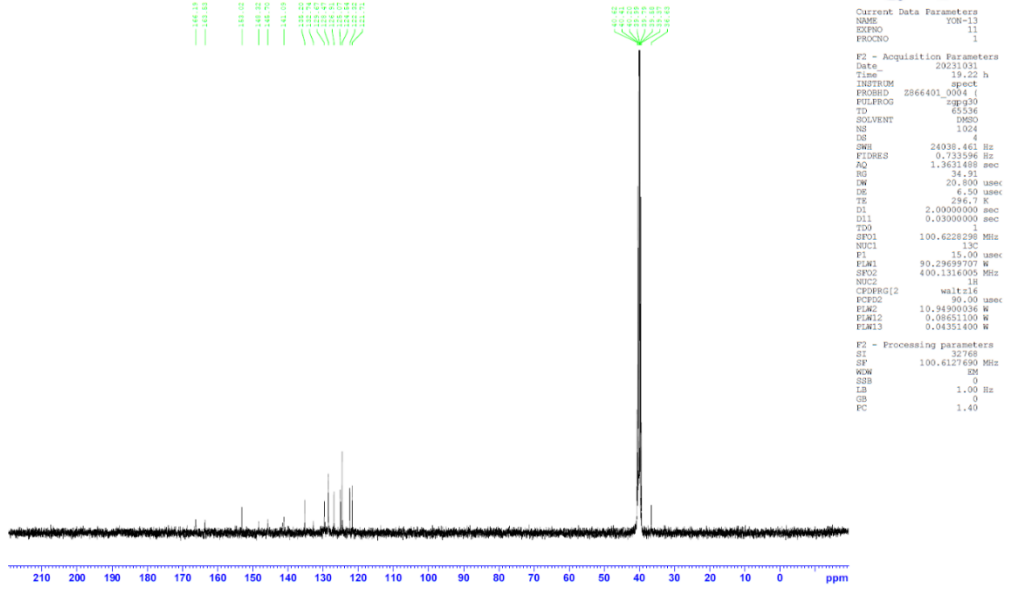


Şekil 5.12. Bileşik 3c'nin IR spektrumu

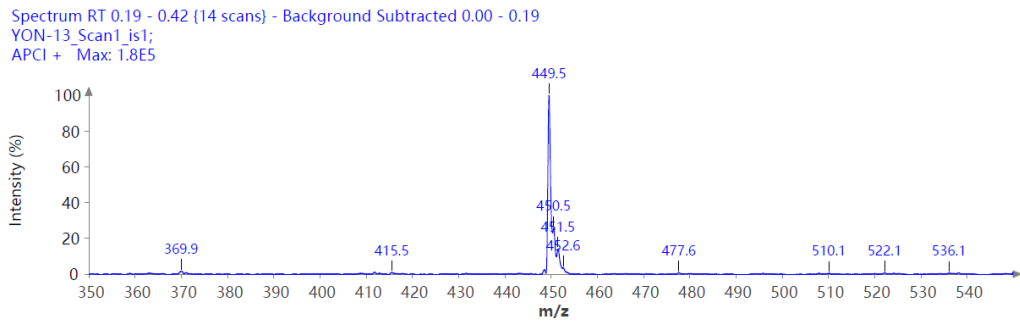
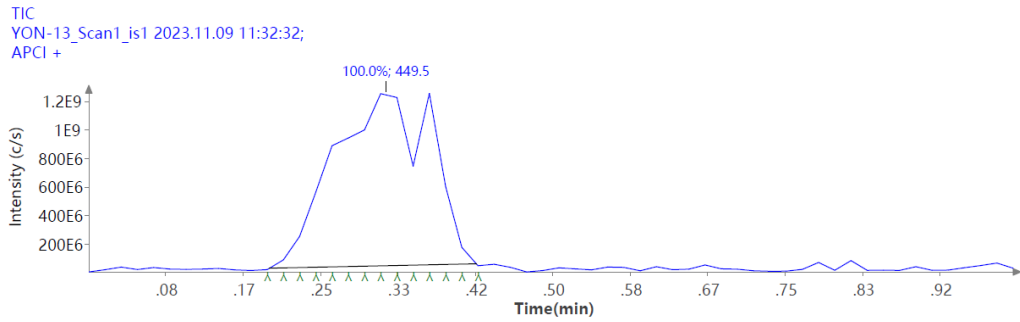


Şekil 5.13. Bileşik 3c'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

C13CPD DMSO (D:\spectra\_automation) nmsu 21

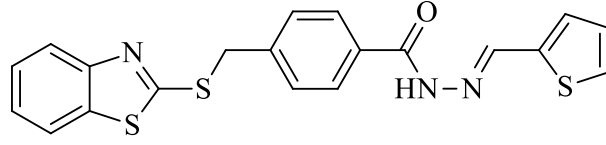


Şekil 5.14. Bileşik 3c'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



Şekil 5.15. Bileşik 3c'nin kütle spektrumu

#### 5.1.4. 4-[[((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(tiyofen-2-ilmetlen)benzohidrazit (3d)



Şekil 5.16. 4-[[((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(tiyofen-2-ilmetlen)benzohidrazit (3d)

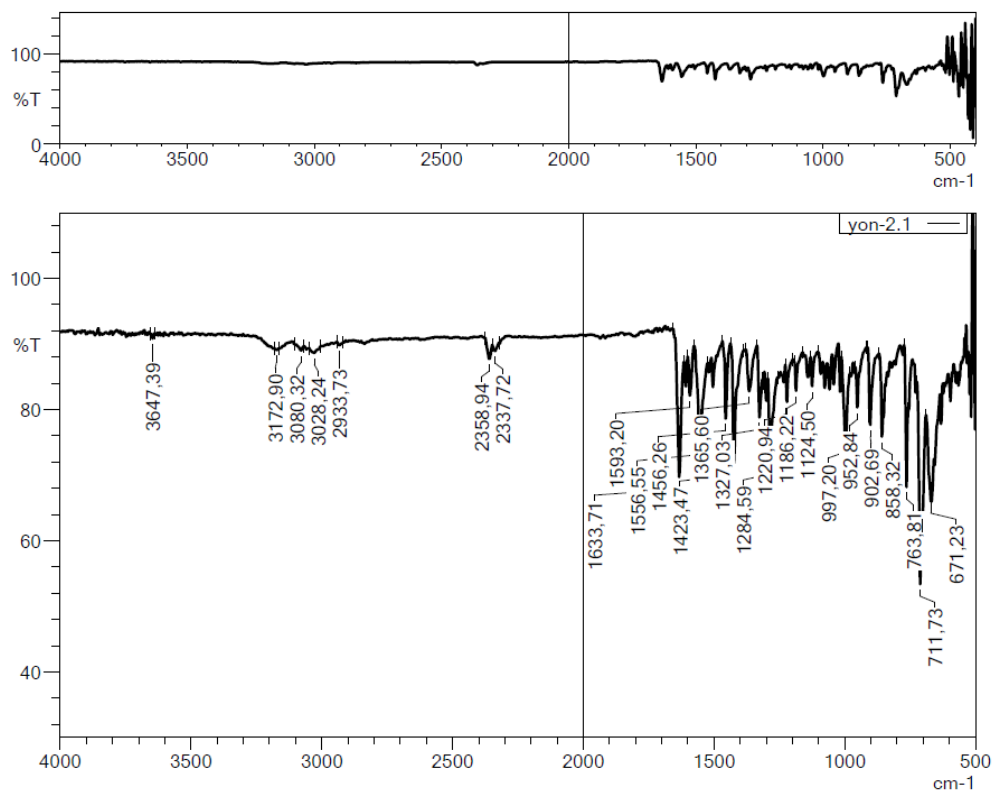
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %75. Deneysel E.n: 224-225°C.

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3172 (N-H gerilim bandı), 3080, 3028 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2934 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1593-1327 (C=N ve C=C gerilim bandı), 1285-1125 (C-N gerilim bandı).

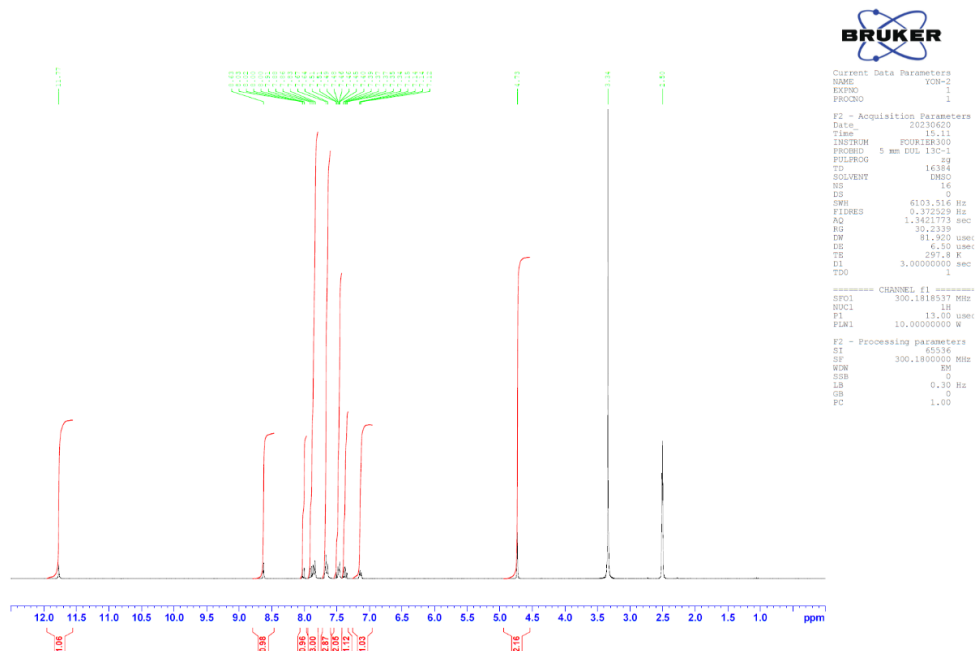
**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 4.73 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.14 (1H, t, J: 4.02 Hz, Ar-H), 7.37 (1H, t, J: 7.71 Hz, Ar-H), 7.45-7.51 (2H, m, Ar-H), 7.64-7.67 (3H, m, Ar-H), 7.85 (2H, d, 7.74 Hz, Ar-H), 7.90 (1H, d, J: 7.85 Hz, Ar-H), 8.01 (1H, d, J: 7.97 Hz, Ar-H), 8.63 (1H, s, Ar-H), 11.77 (1H, yayvan s, N-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 36.61, 97.29, 121.70, 122.33, 125.07, 126.91, 128.32, 129.62, 131.39, 133.05, 139.56, 143.33, 151.29, 153.02, 166.22.

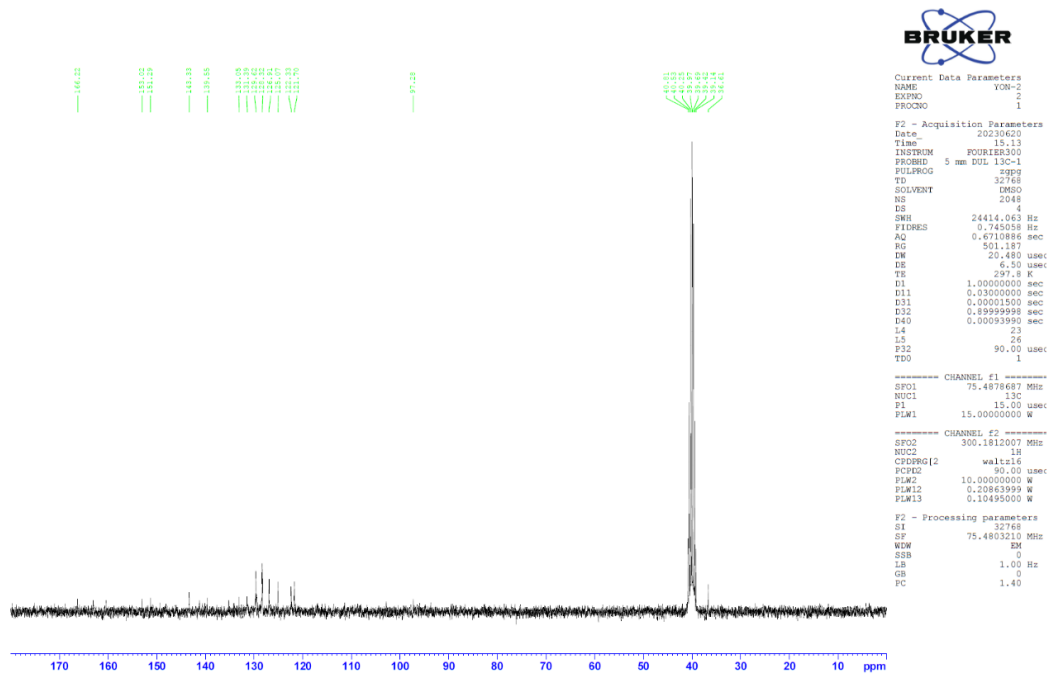
**HRMS ( $m/z$ ):** [M+Na]<sup>+</sup>: C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>3</sub> için hesaplanan: 432.0269, bulunan: 432.0286.



Şekil 5.17. Bileşik 3d'nin IR spektrumu



Şekil 5.18. Bileşik 3d'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Şekil 5.19. Bileşik 3d'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\YON-2\_479.lcd

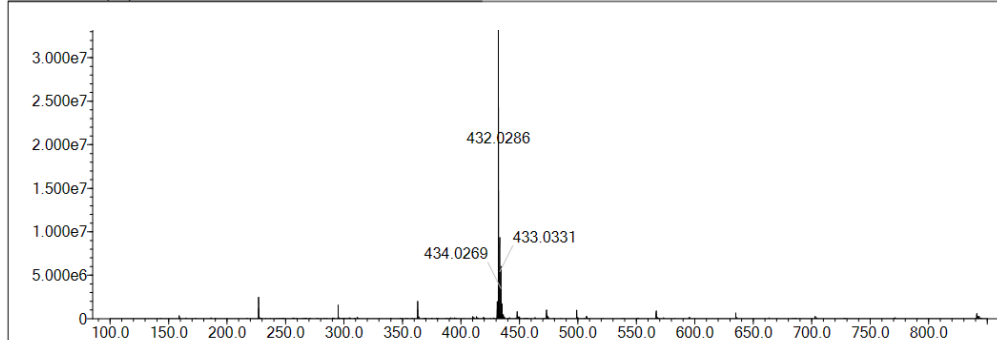
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	54	O	2	0	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	4	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

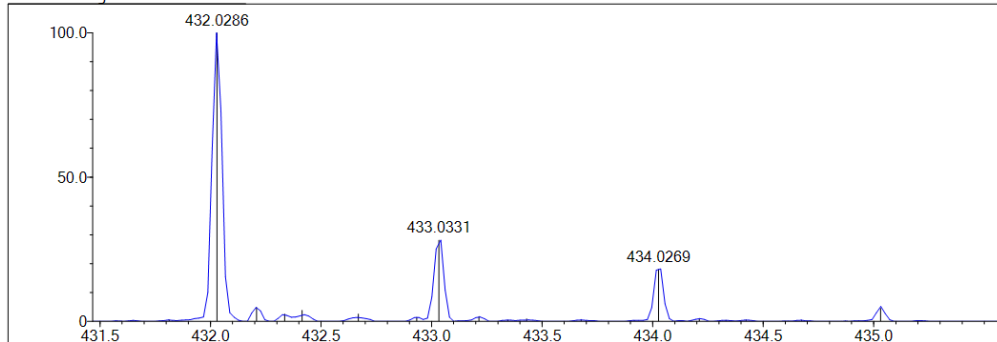
DBE Range: 0.0 - 25.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 50

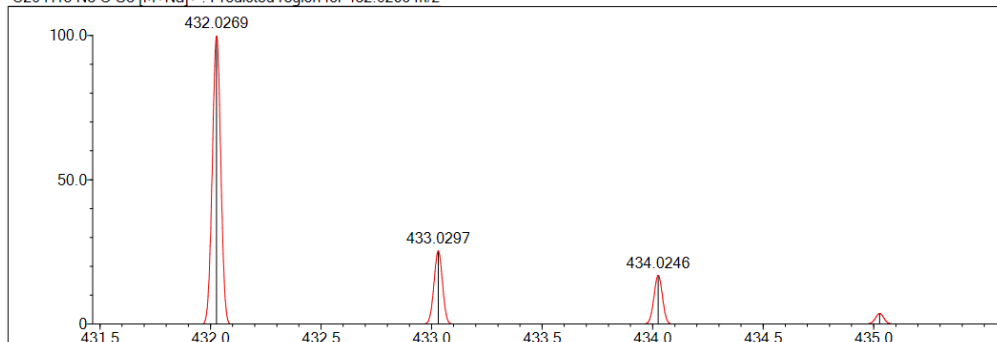
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.253 -&gt; 8.253 Scan# : 1239 -&gt; 1239



Measured region for 432.0286 m/z



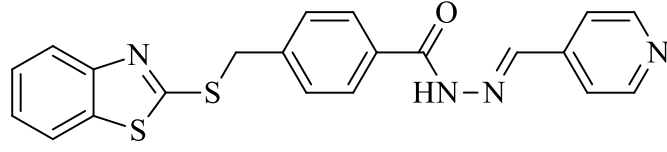
C20 H15 N3 O S3 [M+Na]+ : Predicted region for 432.0269 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	92.67	C20 H15 N3 O S3	[M+Na]+	432.0286	432.0269	1.7	3.93	100.00	15.0

Şekil 5.20. Bileşik 3d'nin kütle spektrumu

### 5.1.5. 4-[[((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(piridin-4-ilmetilen)benzohidrazit (3e)



Şekil 5.21. 4-[[((Benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(piridin-4-ilmetilen)benzohidrazit (3e)

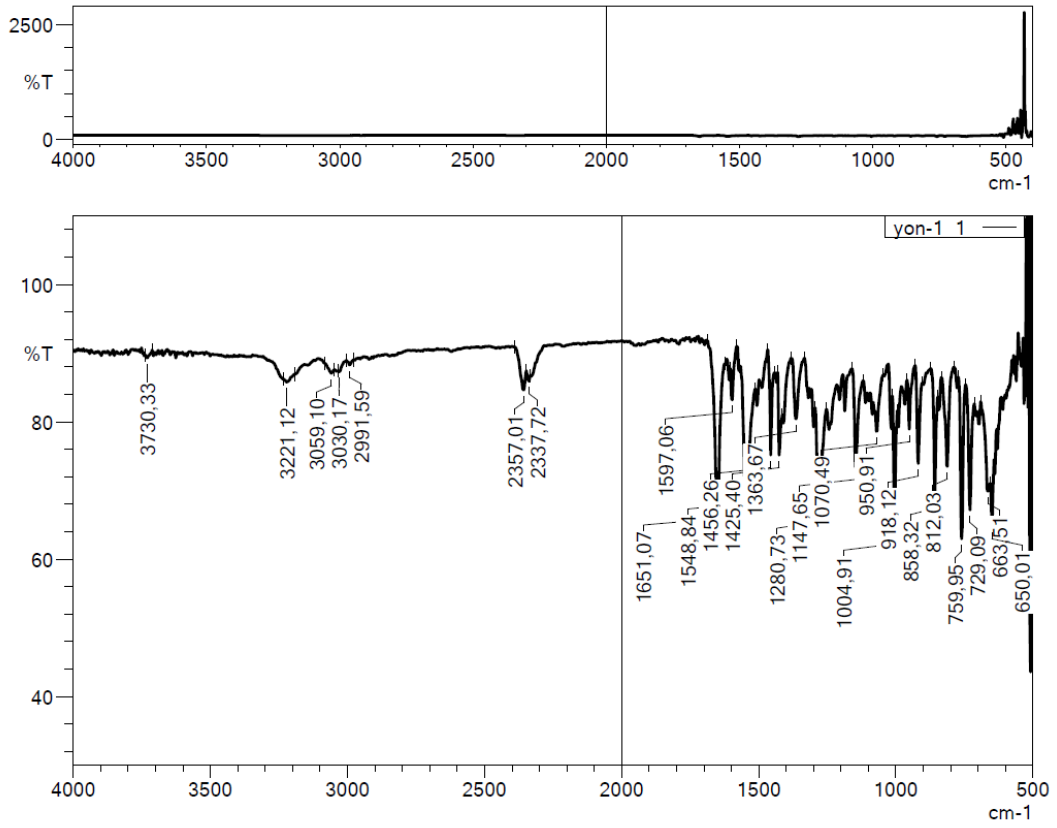
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %68. Deneysel E.n: 196-197°C.

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3221 (N-H gerilim bandı), 3059, 3030 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2992 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1651 (C=O gerilim bandı), 1597-1364 (C=N ve C=C gerilim bandı), 1281-1005 (C-N gerilim bandı).

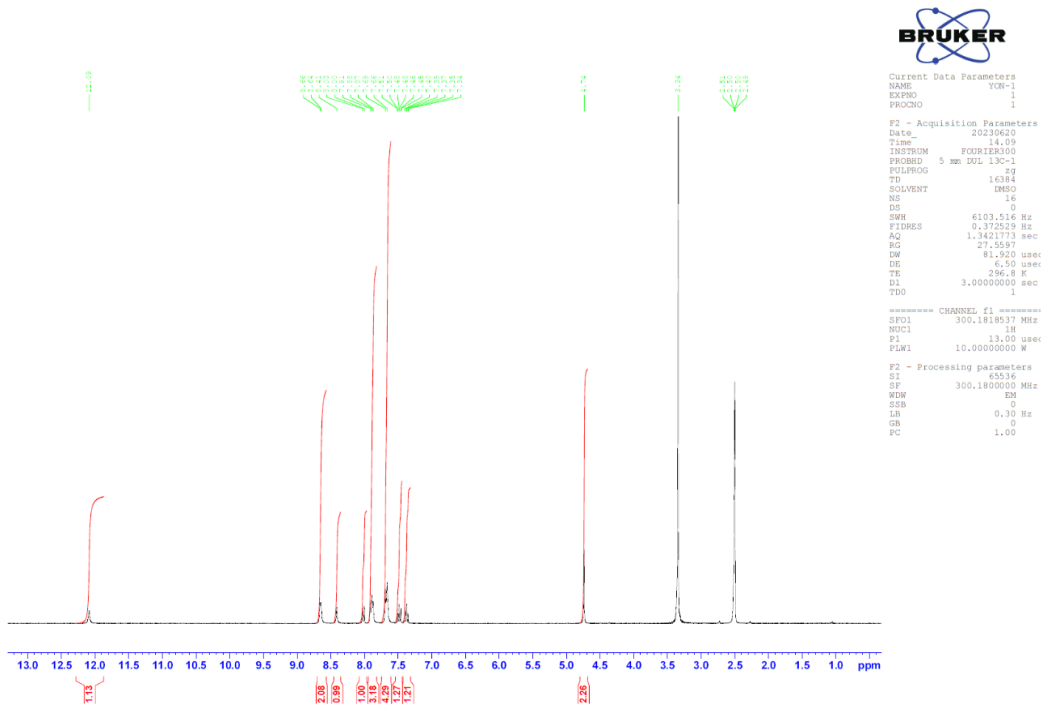
**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 4.74 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.37 (1H, t, J: 7.76 Hz, Ar-H), 7.48 (1H, t, J: 8.32 Hz, Ar-H), 7.66-7.69 (4H, m, Ar-H), 7.87-7.91 (3H, m, Ar-H), 8.14 (1H, d, 7.76 Hz, Ar-H), 8.41 (1H, s, Ar-H), 8.65 (2H, s, Ar-H) 12.09 (1H, yayvan s, N-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 36.60, 121.44, 121.70, 122.34, 125.08, 126.92, 128.45, 129.67, 141.92, 145.75, 150.75.

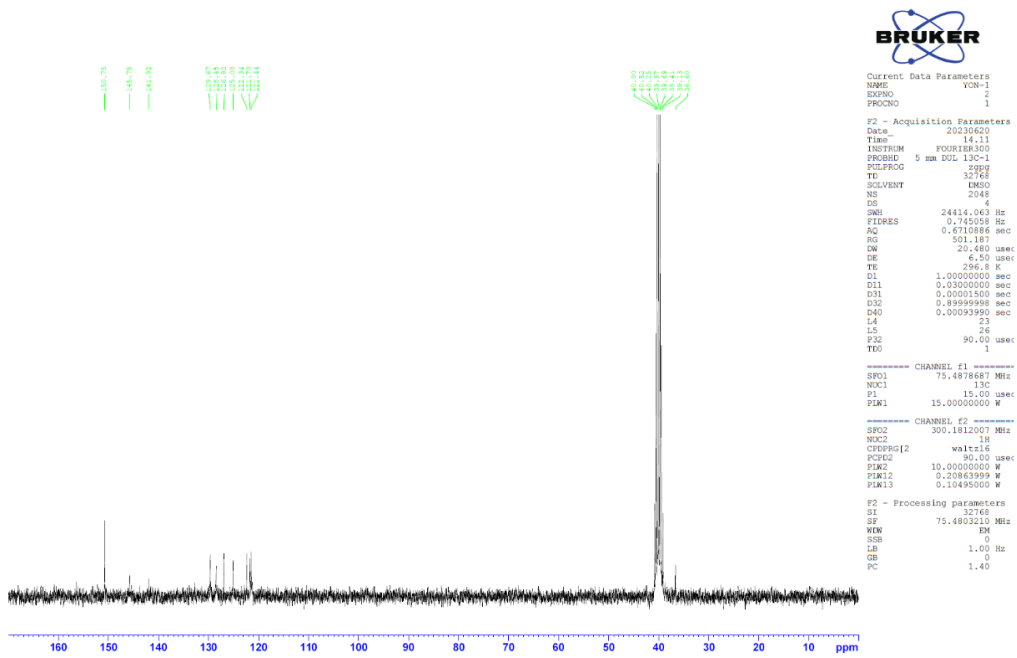
**HRMS ( $m/z$ ):** [M+H]<sup>+</sup>: C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub> için hesaplanan: 405.0838, bulunan: 405.0858.



Şekil 5.22. Bileşik 3e'nin IR spektrumu



Şekil 5.23. Bileşik 3e'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Şekil 5.24. Bileşik 3e'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\YON-1\_478.lcd

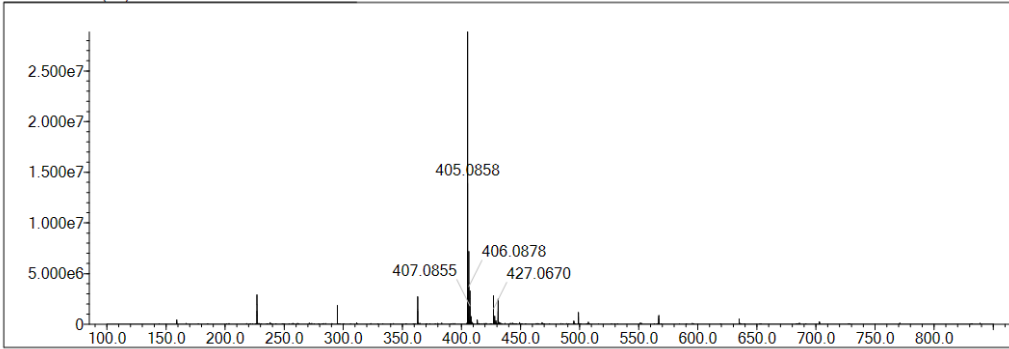
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	54	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

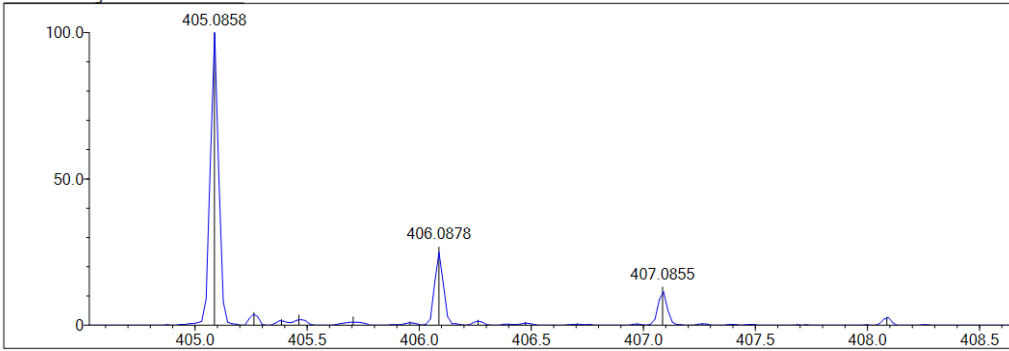
DBE Range: 0.0 - 25.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 50

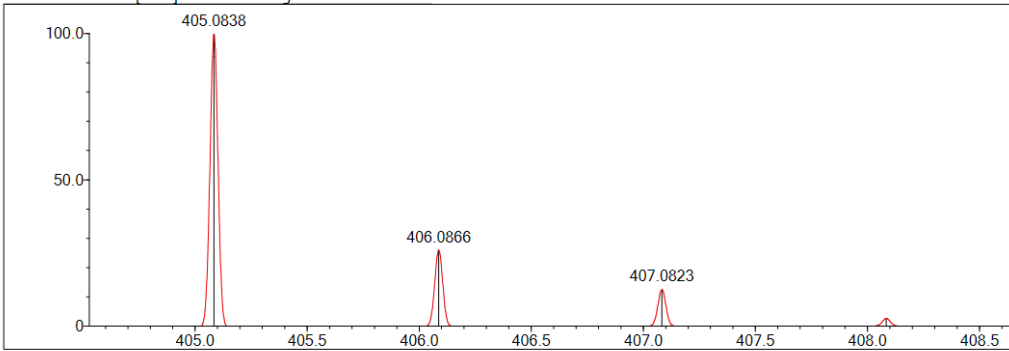
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.933 Scan#: 891



Measured region for 405.0858 m/z



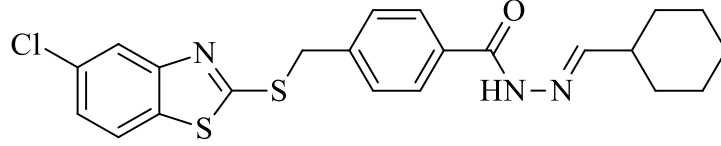
C21 H16 N4 O S2 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 405.0838 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	75.74	C21 H16 N4 O S2	[M+H] <sup>+</sup>	405.0858	405.0838	2.0	4.94	84.02	16.0

Şekil 5.25. Bileşik 3e'nin kütle spektrumu

**5.1.6. 4-[[[(5-Klorobenzotiyazol-2-il) tiyo)metil]-N'-(sikloheksilmetilen) benzohidrazit (3f)**



**Şekil 5.26.** 4-[[[(5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(sikloheksilmetilen)benzohidrazit (3f)

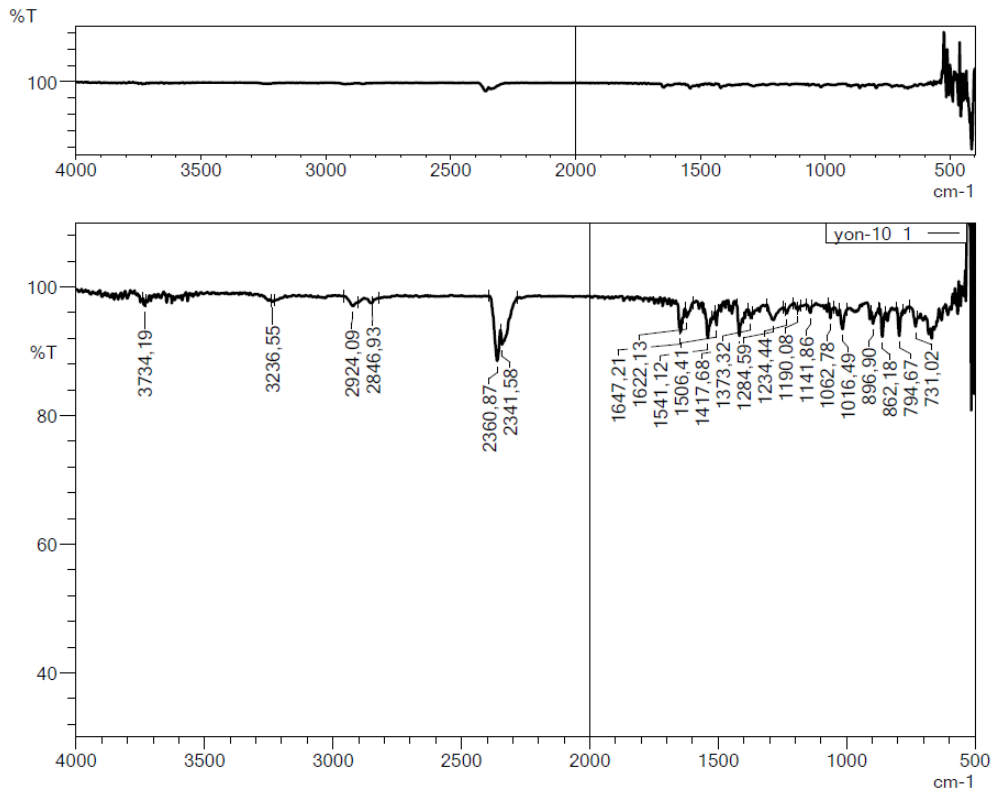
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %69. Deneysel E.n: 176-177°C.

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3236 (N-H gerilim bandı), 2924, 2847 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1647 (C=O gerilim bandı), 1622-1373 (C=N ve C=C gerilim bandı), 1284-1016 (C-N gerilim bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 1.22-1.31 (5H, m, sikloheksan H), 1.62-1.79 (5H, m, sikloheksan H), 2.25 (1H, yayvan s, sikloheksan H), 4.71 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.43 (1H, d, J: 8.74 Hz, Ar-H), 7.62-7.63 (3H, m, Ar-H), 7.80 (2H, d, J: 7.86 Hz, Ar-H), 7.98 (1H, s, Ar-H), 8.05 (1H, d, 8.74 Hz, Ar-H), 8.41(1H, s, Ar-H), 8.65 (2H, s, Ar-H) 11.34 (1H, yayvan s, N-H).

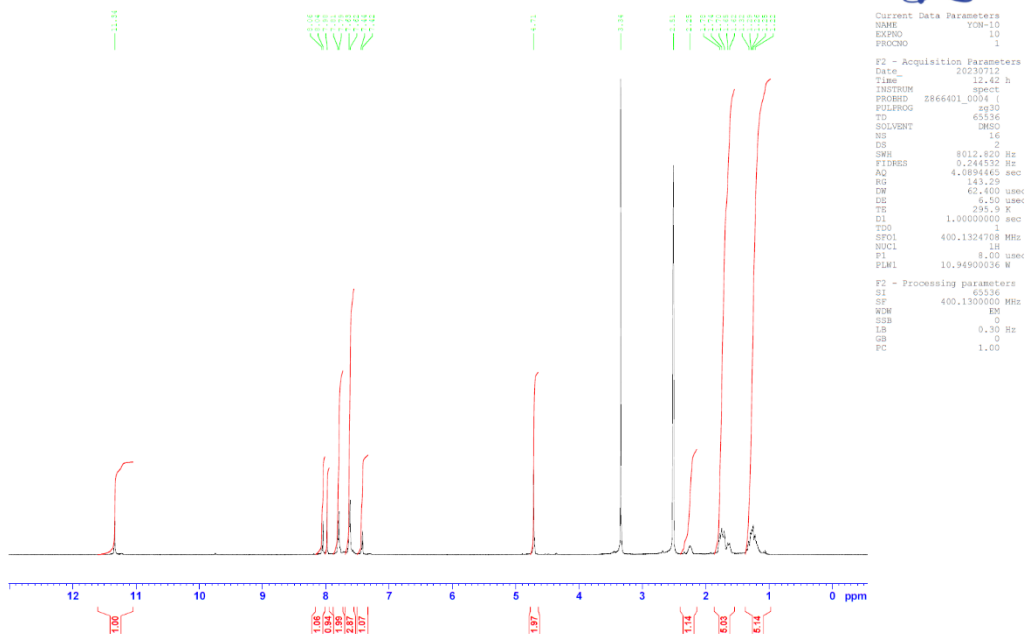
**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 25.44, 25.96, 30.14, 36.66, 121.15, 123.76, 125.04, 128.22, 129.56, 131.71, 133.97, 140.64, 153.90, 156.19, 163.55.

**APCI ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup>:** C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> için hesaplanan: 444.01, bulunan: 444.6.



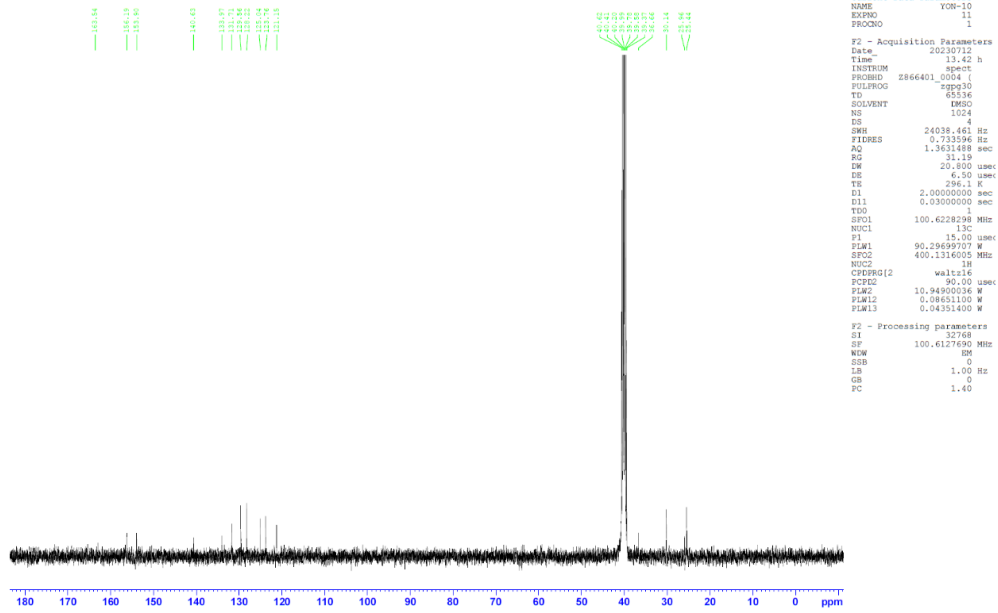
Şekil 5.27. Bileşik 3f'nin IR spektrumu

PROTON DMSO (D:\spectra\_automation) nmrsu 2

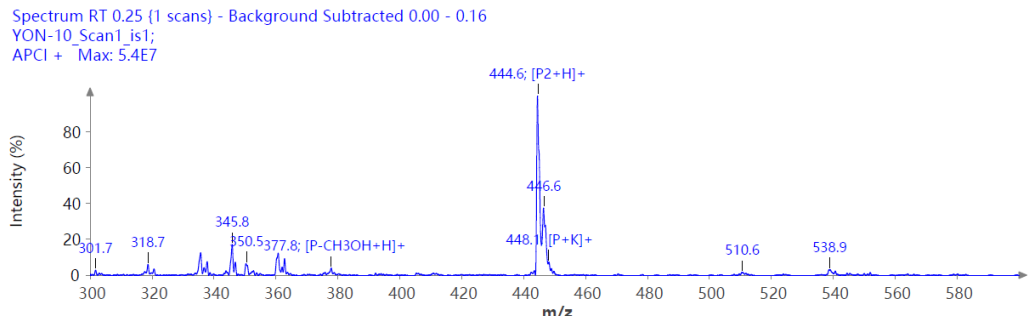
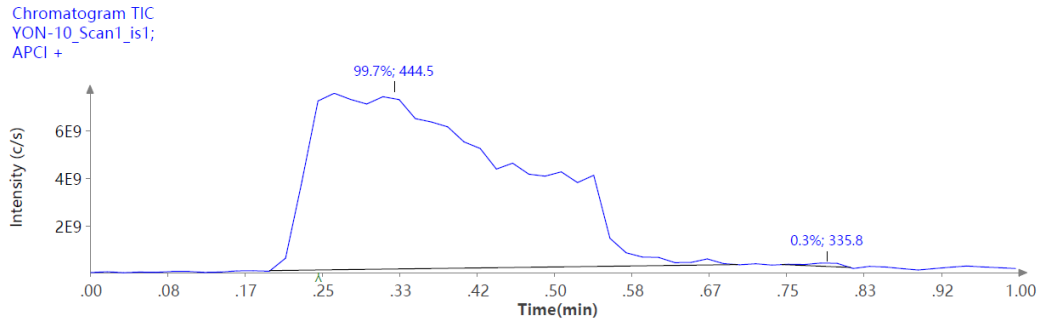


Şekil 5.28. Bileşik 3f'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

C13CPD DMSO [D:\spectra\_automation] nmsu 2

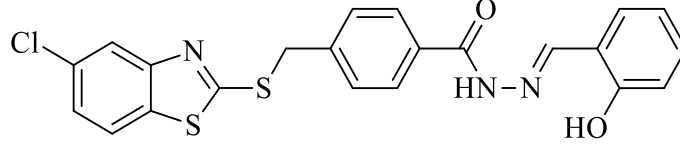


Şekil 5.29. Bileşik 3f'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



Şekil 5.30. Bileşik 3f'nin kütle spektrumu

**5.1.7. 4-[(5-Klorobenzotiyazol-2-il) tiyo) metil]-N'-(2-hidroksibenziliden) benzohidrazit (3g)**



**Şekil 5.31.** 4-[(5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(2-hidroksibenziliden)benzohidrazit (3g)

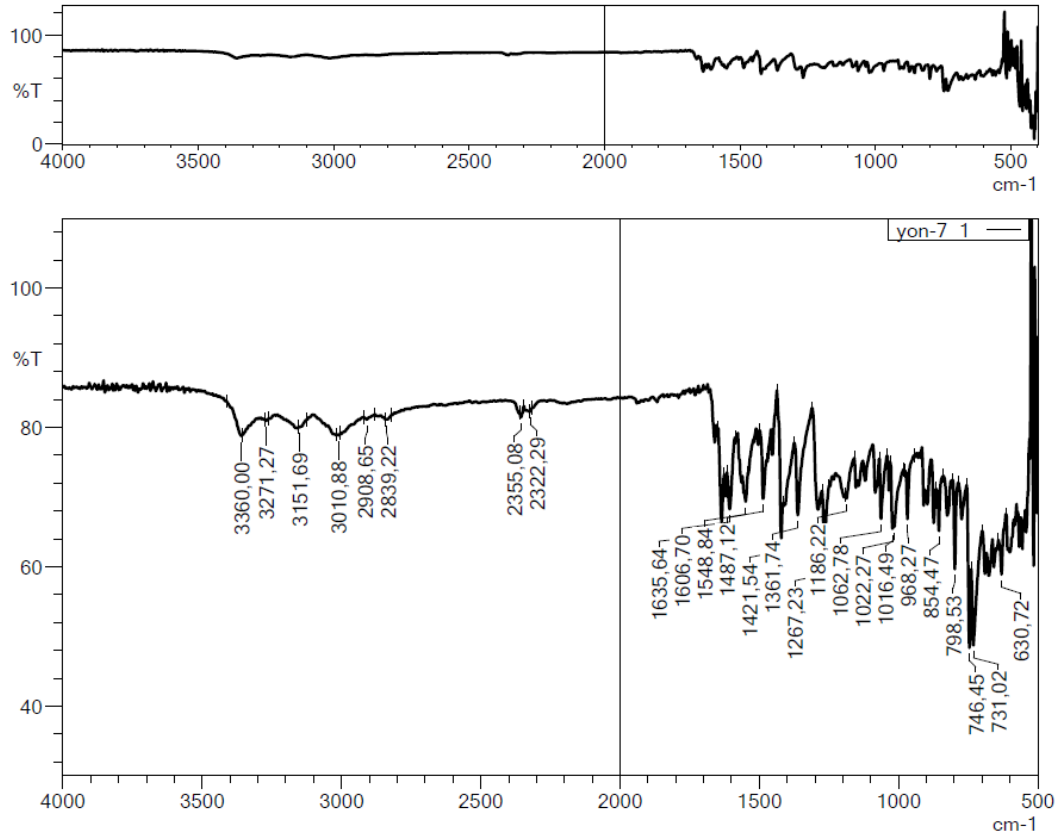
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %70. Deneysel E.n: 213-214°C.

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3360 (O-H gerilim bandı), 3271 (N-H gerilim bandı), 3151, 3011 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2909, 2939 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1606-1362 (C=N ve C=C gerilim bandı), 1267-1016 (C-N ve C-O gerilim bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 4.74 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.91-6.95 (2H, m, Ar-H), 7.31 (1H, d, J: 7.74 Hz, Ar-H), 7.43 (1H, d, J: 8.60 Hz, Ar-H), 7.54 (1H, d, J: 7.74 Hz, Ar-H), 7.69 (2H, d, 8.17 Hz, Ar-H), 7.91 (2H, d, J: 7.98 Hz, Ar-H), 7.98 (1H, s, Ar-H), 8.05 (2H, d, J: 8.51 Hz, Ar-H), 8.62 (1H, s, Ar-H), 11.27 (1H, s, O-H), 12.09 (1H, s, N-H).

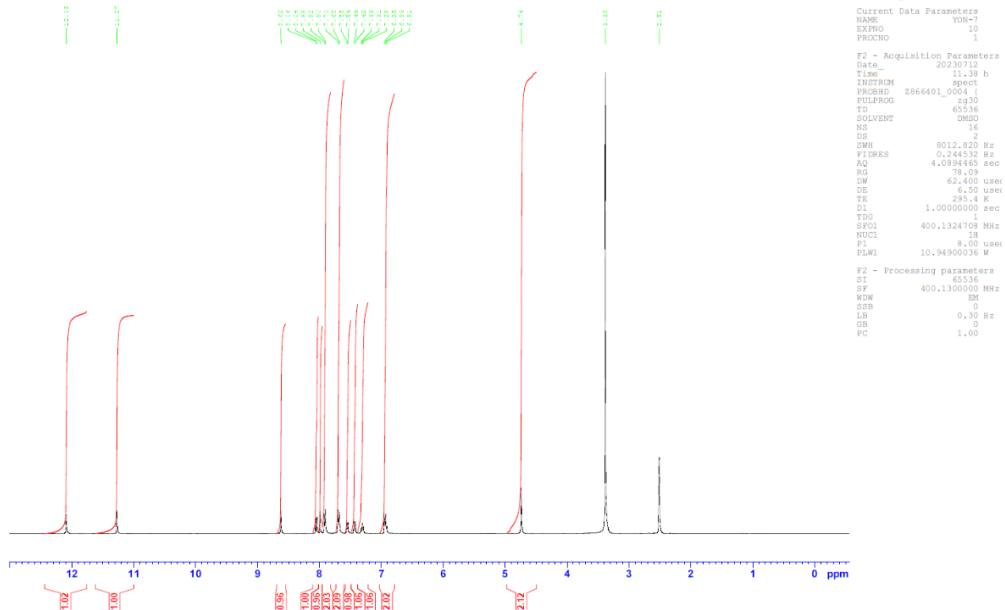
**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 36.67, 116.88, 119.13, 119.82, 121.17, 123.74, 125.05, 128.39, 129.74, 129.95, 131.72, 132.51, 133.99, 141.24, 148.71, 153.89, 157.91, 162.94, 169.11.

**APCI ( $m/z$ ): [M-H]:** C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: 453.96, bulunan: 452.6.

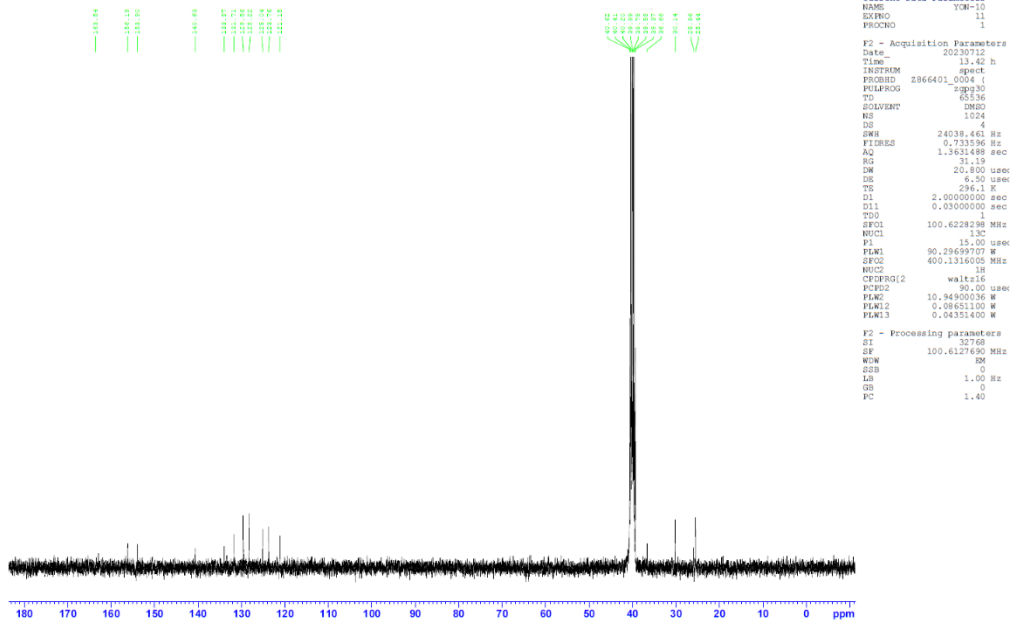


Şekil 5.32. Bileşik 3g'nin IR spektrumu

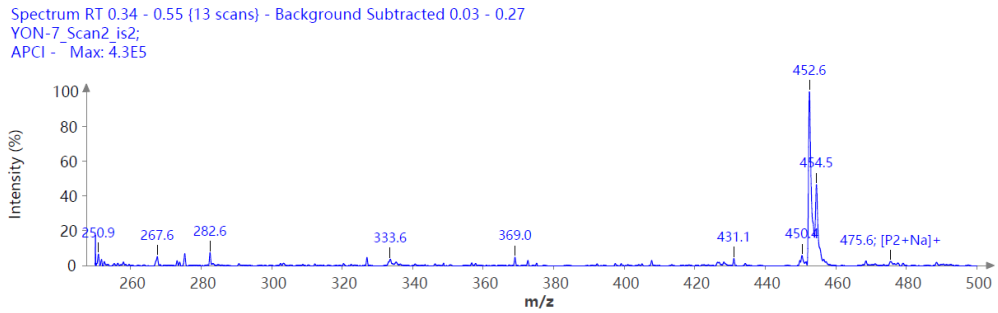
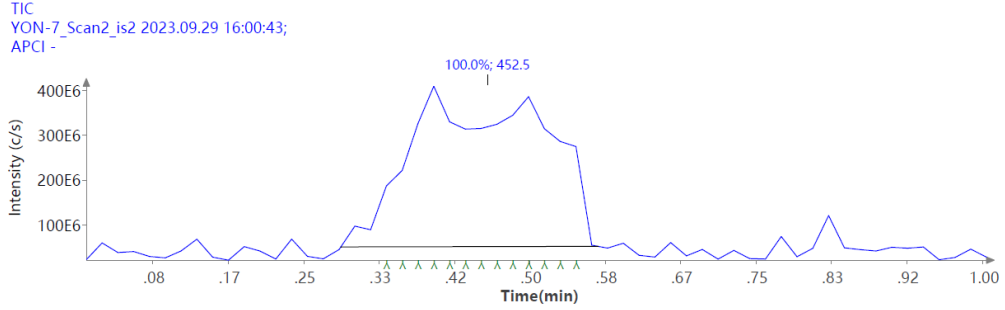
PROTON DMSO (D:\spectra\_automation} nmrsu 1



Şekil 5.33. Bileşik 3g'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

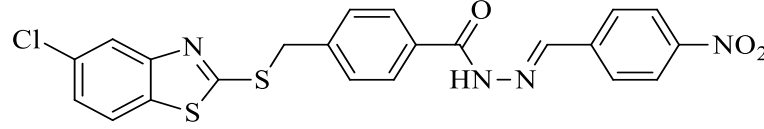


Şekil 5.34. Bileşik 3g'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



Şekil 5.35. Bileşik 3g'nin kütle spektrumu

**5.1.8. 4-[[5-(5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(4-nitrobenziliden) benzohidrazit (3h)**



**Şekil 5.36.** 4-[[5-(5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(4-nitrobenziliden)benzohidrazit (3h)

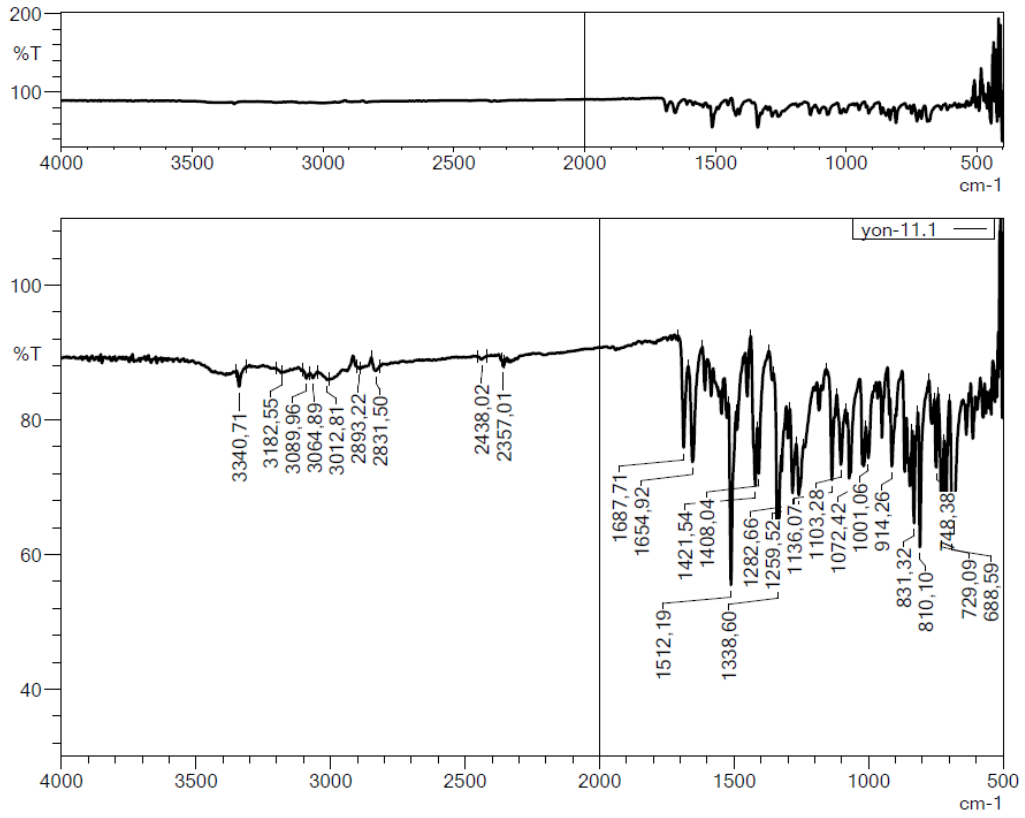
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %63. Deneysel E.n: 226-227°C.

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3340 (N-H gerilim bandı), 3089, 3064, 3013 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2893, 2832 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1688, 1655 (C=O gerilim bandı), 1512, 1339 ( $\text{NO}_2$  gerilim bandı), 1421-1408 (C=N ve C=C gerilim bandı), 1282-1001 (C-N gerilim bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 4.74 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.43 (1H, d, J: 8.64 Hz, Ar-H), 7.69 (2H, d, J: 6.92 Hz, Ar-H), 7.90 (2H, d, J: 6.05 Hz, Ar-H), 7.98-8.00 (4H, m, Ar-H), 8.31 (2H, d, J: 6.66 Hz, Ar-H), 8.53 (1H, s, Ar-H), 12.13 (1H, s, N-H).

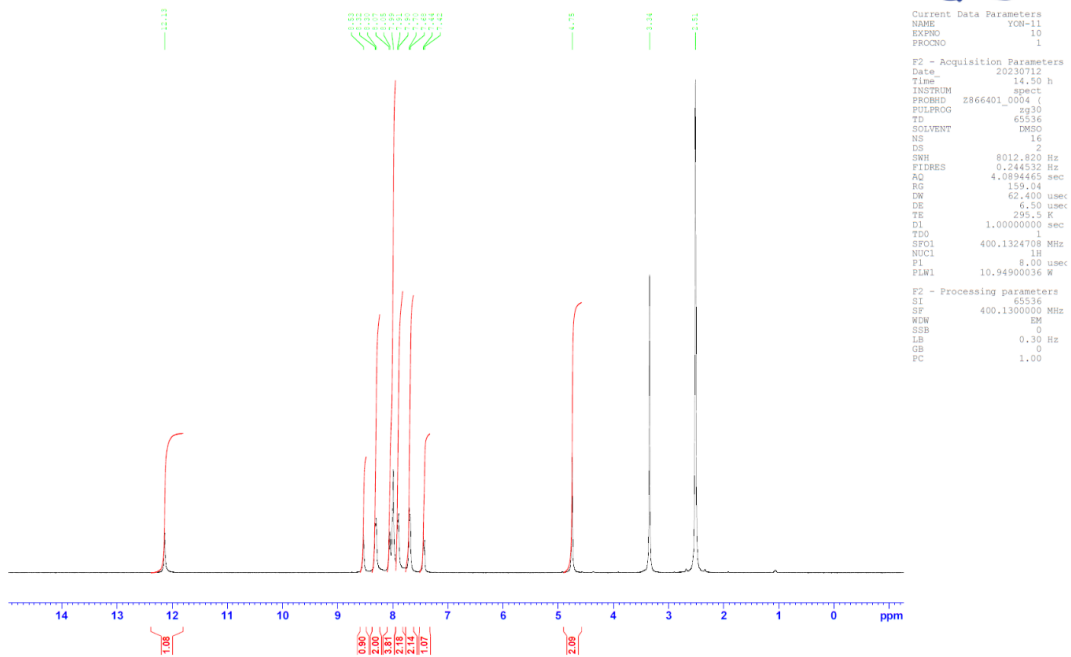
**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 36.66, 121.17, 123.77, 124.55, 125.05, 128.48, 129.73, 131.72, 133.99, 139.12, 141.28, 145.73, 148.33, 153.89, 169.11.

**APCI ( $m/z$ ): [M-H]:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$  için hesaplanan: 482.96, bulunan: 481.50.



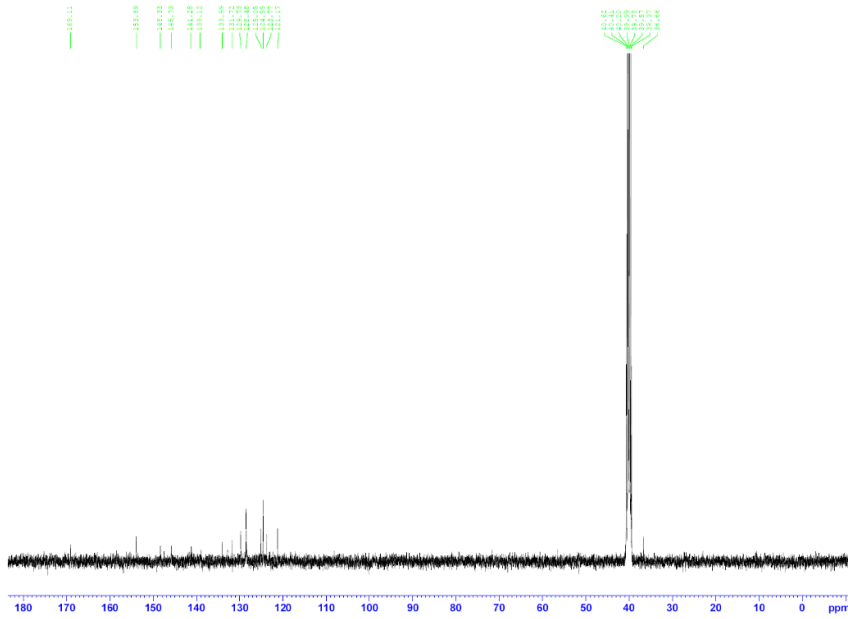
Şekil 5.37. Bileşik 3h'nin IR spektrumu

PROTON DMSO (D:\spectra\_automation) nmrsu 4



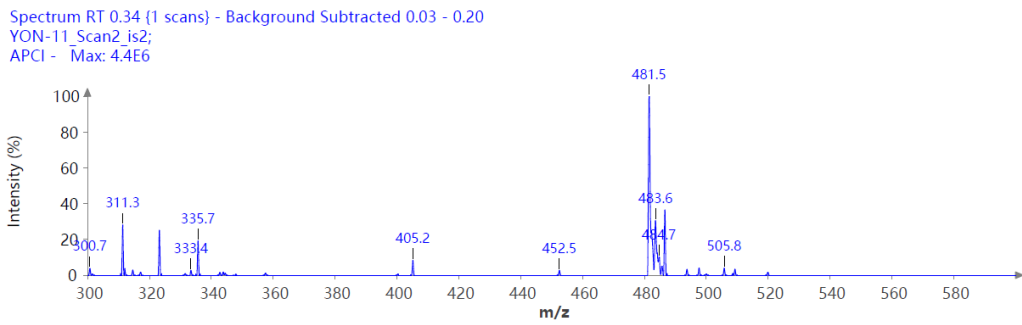
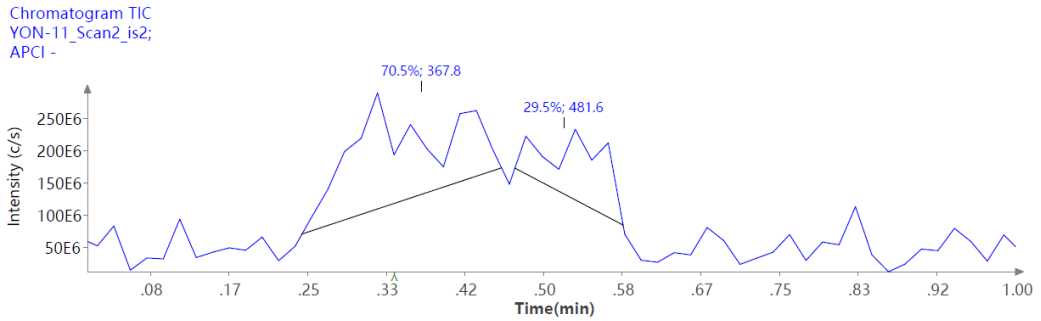
Şekil 5.38. Bileşik 3h'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

C13CPD DMSO {D:\spectra\_automation} nmrsu 4



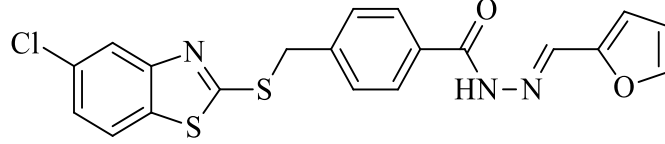
Current Data Parameters  
 NAME YON-11  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1  
 F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20230712  
 Time 15:50 h  
 INSTRUM spect  
 PROBHD BBO6401\_0004 (4  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 1024  
 DS 4  
 SWH 24039.461 Hz  
 FIDRES 0.733596 Hz  
 AQ 1.3631488 sec  
 RG 24.85  
 DW 20.800 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 295.2 K  
 D1 2.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TDS 1  
 SFO1 100.6228298 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 15.00 usec  
 PL1 90.29699707 W  
 SFO2 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 P2 90.00 usec  
 PL2 10.94900036 W  
 PL12 0.08651100 W  
 PL13 0.04351400 W  
 F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127690 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

Şekil 5.39. Bileşik 3h'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



Şekil 5.40. Bileşik 3h'nin kütle spektrumu

**5.1.9. 4-[(5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(furan-2-ilmetilen) benzohidrazit (3i)**



**Şekil 5.41.** 4-[(5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(furan-2-ilmetilen)benzohidrazit (3i)

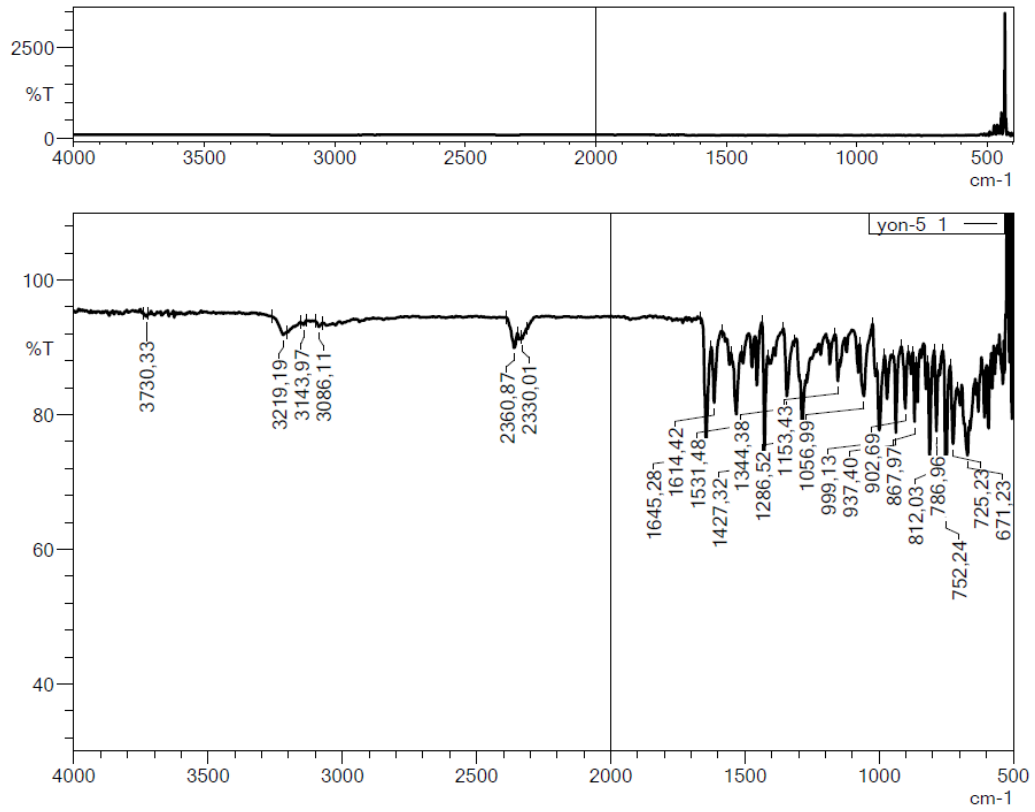
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %72. Deneysel E.n: 227-228°C.

**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3219 (N-H gerilim bandı), 3143, 3086 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1645 (C=O gerilim bandı), 1614-1344 (C=N ve C=C gerilim bandı), 1287-1057 (C-N ve C-O gerilim bandı).

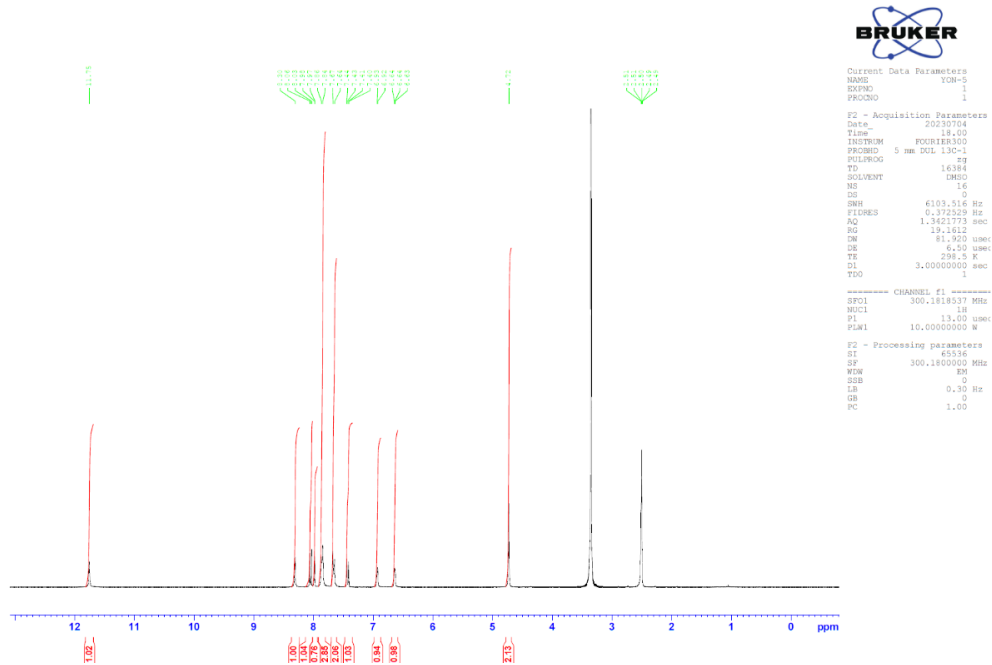
**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 4.72 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.63 (1H, yayvan s, Ar-H), 6.93 (1H, d, J: 2.82 Hz, Ar-H), 7.42 (1H, dd, J: 8.35 Hz, 2.14 Hz, Ar-H), 7.66 (2H, d, J: 8.35 Hz, Ar-H), 7.84-7.86 (3H, m, Ar-H), 7.97 (1H, d, J: 2.11 Hz, Ar-H), 8.03 (1H, s, J: 8.57 Hz, Ar-H), 8.30 (1H, s, Ar-H), 11.75 (1H, s, N-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 36.66, 112.68, 114.03, 121.18, 123.77, 125.04, 128.32, 129.69, 131.72, 133.06, 137.98, 141.00, 145.66, 149.87, 153.89, 163.16, 169.13.

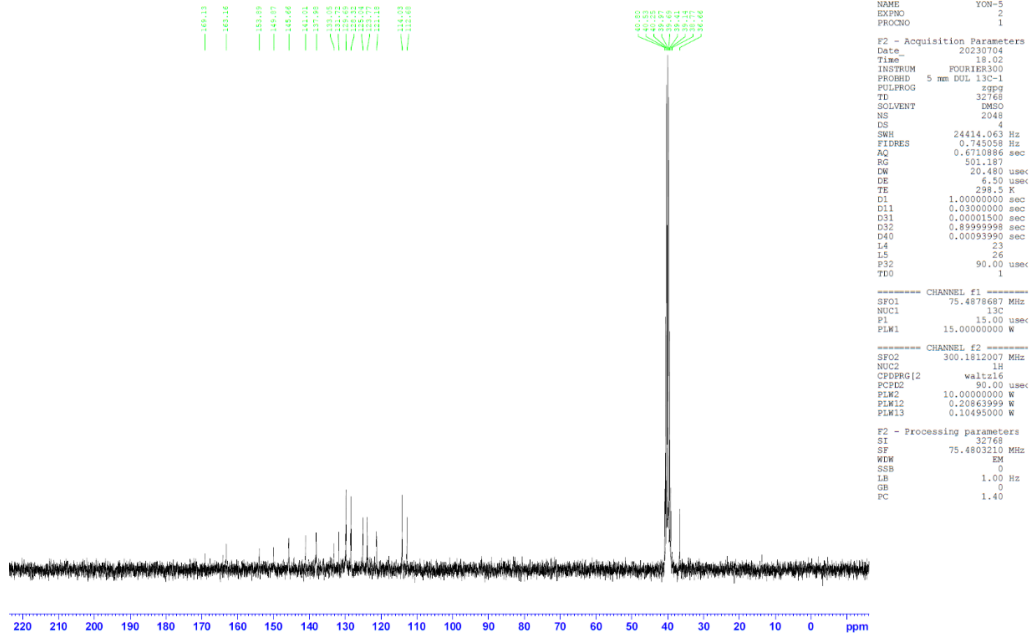
**APCI ( $m/z$ ): [M-H]:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$  için hesaplanan: 427.93, bulunan: 428.4.



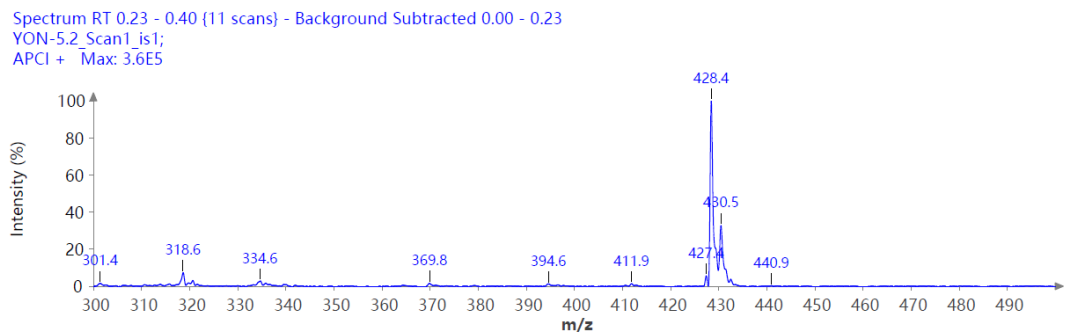
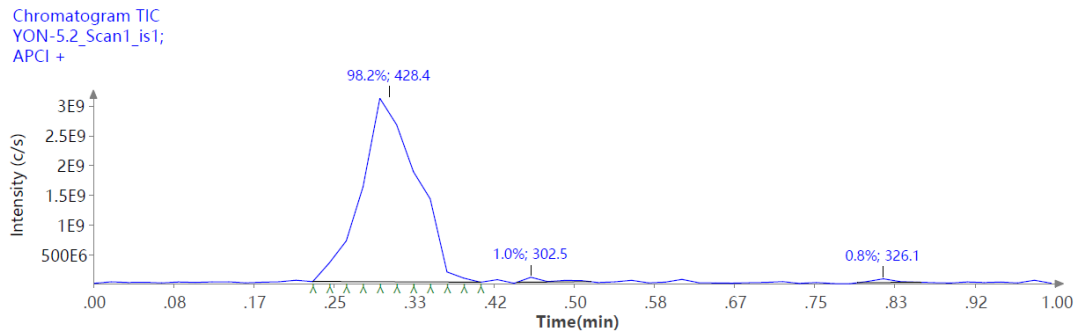
Şekil 5.42. Bileşik 3i'nin IR spektrumu



Şekil 5.43. Bileşik 3i'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

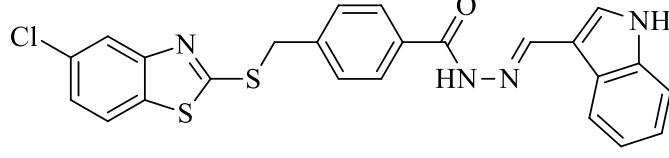


Şekil 5.44. Bileşik 3i'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



Şekil 5.45. Bileşik 3i'nin kütle spektrumu

**5.1.10. 4-[[[(5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(indol-3-ilmetilen) benzohidrazit (3j)**



**Şekil 5.46.** 4-[[[(5-Klorobenzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(indol-3-ilmetilen)benzohidrazit (3j)

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %67. Deneysel E.n: 128-129°C.

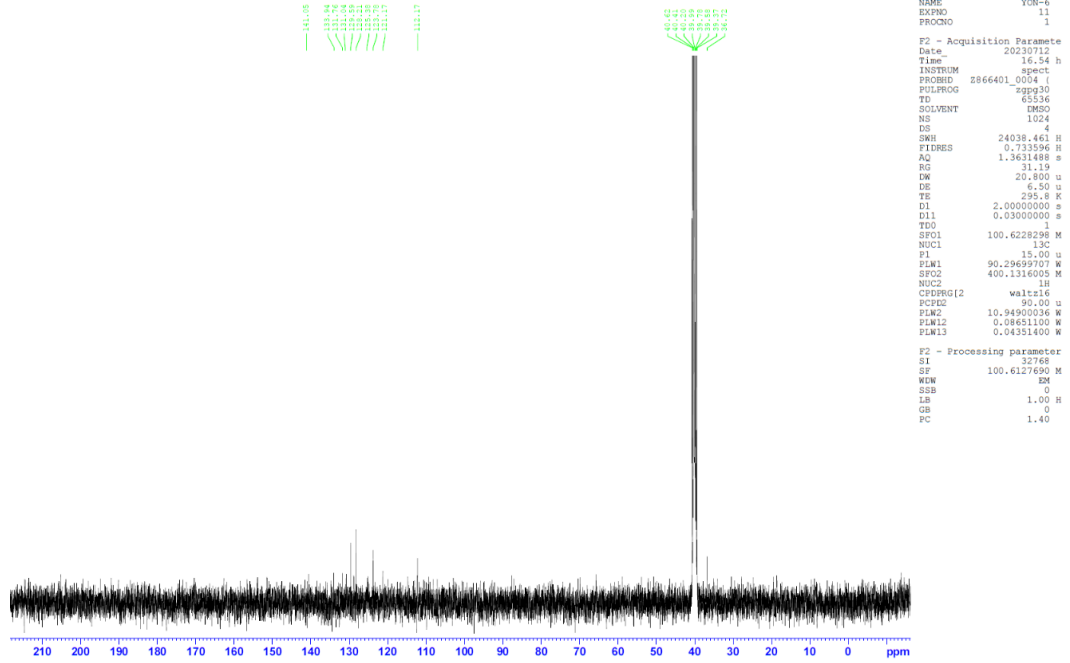
**IR (ATR)  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3219 (N-H gerilim bandı), 3143, 3086 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1645 (C=O gerilim bandı), 1614-1344 (C=N ve C=C gerilim bandı), 1287-1057 (C-N ve C-O gerilim bandı).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 4.74 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.15-7.21 (2H, m, Ar-H), 7.44 (2H, d, J: 7.21 Hz, Ar-H), 7.67 (2H, d, J: 7.73 Hz, Ar-H), 7.81 (2H, s, Ar-H), 7.89 (2H, d, J: 7.71 Hz, Ar-H), 8.00 (1H, s, Ar-H), 8.06 (1H, d, J: 8.52 Hz, Ar-H), 8.30 (1H, d, J: 7.71 Hz, Ar-H), 8.59 (1H, s, Ar-H), 11.49 (s, 1H, N-H), 11.75 (1H, s, N-H).

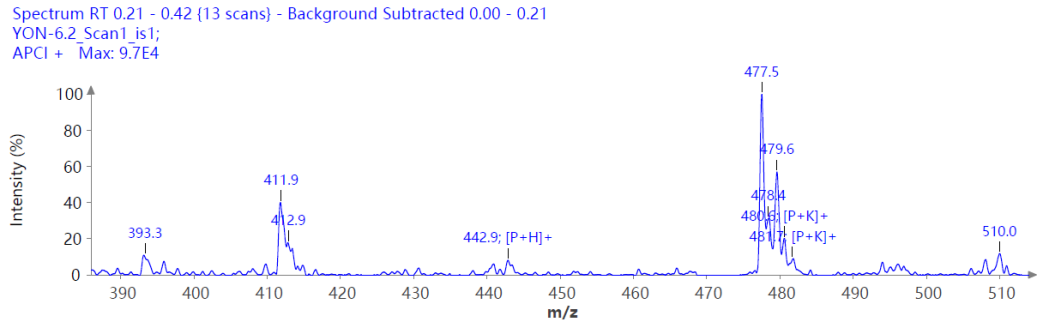
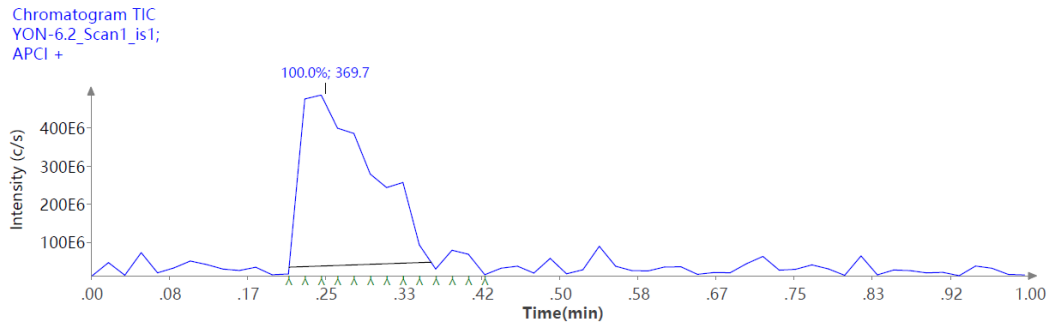
**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :** 36.72, 112.17, 121.17, 123.78, 125.38, 128.21, 129.59, 131.04, 131.76, 133.94, 141.05.

**APCI ( $m/z$ ): [M-H]:** C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS<sub>2</sub> için hesaplanan: 477.00, bulunan: 477.5.





Şekil 5.49. Bileşik 3j'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



Şekil 5.50. Bileşik 3j'nin kütle spektrumu

## 5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

### 5.2.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

4-[[5-Klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-*N'*-(sikloalkil/arilmetilen) benzohidrazit (**3a-3j**) türevlerinin IR spektrum sonuçları incelendiğinde, N-H ve O-H bantlarına ait gerilmelerin 3360 ile 3172 cm<sup>-1</sup> arasında olduğu, aromatik C-H gerilmelerinin 3151 ile 3011 cm<sup>-1</sup> arasında olduğu, alifatik C-H gerilmelerinin ise 2992 ile 2832 cm<sup>-1</sup> arasında olduğu, C=C ve C=N gerilmelerinin ise 1622 ile 1327 cm<sup>-1</sup> arasında olduğu C=O gerilim bandı 1645-1655 cm<sup>-1</sup> arasında olduğu, C-N gerilim bandı ise 1287-1001 cm<sup>-1</sup> arasında olduğu gözlenmiştir. Sonuçların literatürle uyumlu olduğu görülmektedir [50].

### 5.2.2. <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen 4-[[5-klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-*N'*-(sikloalkil/arilmetilen)benzohidrazit (**3a-3j**) türevlerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları DMSO-*d*<sub>6</sub> içerisinde alınmış ve 300 MHz NMR spektrometresinde analiz edilmiştir. Bileşiklerde alifatik proton (CH<sub>2</sub>) sinyali singlet olarak 4.71 ppm-4.74 ppm aralığında gözlenmiştir. Amino protonuna ait sinyaller singlet olarak 11.34 ppm-12.13 ppm aralığında belirlenmiştir. Sikloheksil halkasına ait protonların sinyallerinin 1.17 ppm-2.25 ppm aralığında olduğu tespit edilmiştir.

Hidroksil grubu içeren bileşiklerde, bu gruba ait sinyalin singlet olarak 11.27 ppm'de pik verdiği görülmüş, tüm bileşiklerde aromatik protonların 6.90 ppm ve 8.65 ppm aralığında rezonansa geldiği gözlenmiştir. Bulguların literatürle uyumlu olduğu görülmektedir [50].

### 5.2.3. <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

4-[[5-Klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-*N'*-(sikloalkil/arilmetilen) benzohidrazit (**3a-3j**) türevlerinin <sup>13</sup>C-NMR sonuçları incelendiğinde, benzotiyazol halkasının ikinci konumundaki karbonuna ait sinyaller en düşük alanda 141.05 ppm-169.13 ppm aralığında, yedinci konumundaki karbona ait sinyaller 145.88-150.18 ppm aralığında gözlenmiştir. Bütün bileşiklerde yer alan azometin karbonuna ait sinyaller 137.98-146.01 ppm aralığında tespit edilmiştir. Diğer aromatik karbonlara ait sinyaller, hidroksil grubunun bağlı olduğu karbonlarda 158 ppm civarında gözlenirken, diğerlerinde 106.59 ppm'e kadar olan bölgede gözlenmiştir. Sonuçların literatürle uyumlu olduğu görülmektedir [50].

#### 5.2.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları elektrosprey iyonizasyonu (ESI) ile değerlendirilmiştir. Kütle spektrumu elde edilen bileşiklerde M+1 iyonuna ait pik tespit edilmiştir. Ayrıca bazı bileşiklerde kütle spektrumu APCI-MS yöntemiyle alınmış, M+H pikinin elde edilen bileşiklerin molekül ağırlığı ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

#### 5.2.5. Antimikrobiyal aktivite değerlendirmesi

Bu tez kapsamında sentezlenen 4-[(5-klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(sikloalkil/arilmetilen)benzohidrazit (**3a-3j**) türevlerinin bakterilerden *Aeromonas hydrophila* (laboratuvar kültürü), *Bacillus cereus* (ATCC 10876), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Streptococcus faecalis* (ATCC 9790), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Listeria monocytogenes* (ATCC 19111), mayalardan *Candida albicans* (ATCC 90028), *Candida glabrata* (ATCC 90030), filamentöz küflerden *Aspergillus niger* (ATCC 6275), *Aspergillus flavus* (ATCC 9807), *Aspergillus parasiticus* (NRRL 465) ve *Penicillium citrinum* (ATCC 9849), üzerindeki MİK değerleri test edilmiş ve sonuçlar **Tablo 5. 1**'de sunulmuştur. Bakterilere karşı referans ilaç olarak kloramfenikol; maya ve filamentöz küflere karşı ketokonazol kullanılmıştır.

*Aeromonas hydrophila*'ya karşı standart ilaç kloramfenikol 78.12 µg/mL MİK değeri sergilerken **3a, 3b, 3c** ve **3e** bileşikleri 625 µg/mL MİK değeri ile, **3j, 3, 3f, 3i** ve **3g** bileşikleri 1250 µg/mL MİK değeri ile, **3d** bileşiği 312.5 µg/mL MİK değerini göstererek daha az antibakteriyel etki göstermiştir. *Bacillus cereus*'a karşı standart ilaç kloramfenikol 78.12 µg/mL konsantrasyonda inhibisyon gösterirken bileşiklerden **3a** ve **3c**'nin 312.5 µg/mL; **3b, 3d, 3f, 3g, 3h, 3i** ve **3j**'nin 625 µg/mL MİK değerine sahip olduğu tespit edilmiş, **3e** bileşiği için ise herhangi bir değer belirlenememiştir. *Escherichia coli*'ye standart ilaç kloramfenikol 39 µg/mL değerini sergilerken **3b, 3d, 3e** ve **3h** bileşikleri 625 µg/mL, MİK değeri, **3j ve 3f** 125µg/mL, MİK değeri, **3i** ve **3g** 1250 µg/mL MİK değeri ve **3a ve 3c** 312 µg/mL MİK değeri ile daha az antimikrobiyal etki göstermiştir. *Staphylococcus aureus*'a karşı standart ilaç kloramfenikol 156.2 µg/mL konsantrasyonda inhibisyon gösterirken bileşiklerden **3g** ve **3i** 1250 µg/mL, **3h** 625 µg/mL **3j ve 3f** 125 µg/mL MİK değerine sahipken **3a, 3b, 3c, 3d ve 3e** için ise herhangi bir değer belirlenememiştir. *Klebsiella pneumoniae* için standart ilaç kloramfenikol 78.12 µg/mL MİK değeri sergilerken, bileşiklerden **3a, 3b, 3c, 3f, 3h, 3j ve 3g** için ise herhangi

bir değer belirlenememiştir. **3e** ve **3d** bileşikleri de sırasıyla 625µg/mL ve 1250 µg/mL MİK değerine sergileyerek daha az antibakteriyel etkinlik göstermiştir. *Listeria monocytogenes*'e karşı standart kloramfenikol 39 µg/mL MİK değeri sergilerken bileşiklerden **3a**, **3d** ve **3i** 312.5 µg/mL MİK değerini ve **3b**, **3c**, **3f**, **3g** ve **3h** 625µg/mL MİK değerini sergilerken **3e** ve **3j** için herhangi bir değer belirlenememiştir. *Aeromonas hydrophila*'ya karşı **3d** bileşiği 312.5 µg/mL MİK değeri ile diğer bileşikler arasında en iyi antibakteriyel etkiyi göstermiştir. Gram pozitif bakterilerden *Bacillus cereus*'a karşı standart ilaç (kloramfenikol 78.12 µg/mL) ile karşılaştırıldığında **3a** ve **3c**'nin MİK:312.5 µg/mL değeri ile diğer bileşiklere göre daha iyi antibakteriyel aktivite göstermiştir.

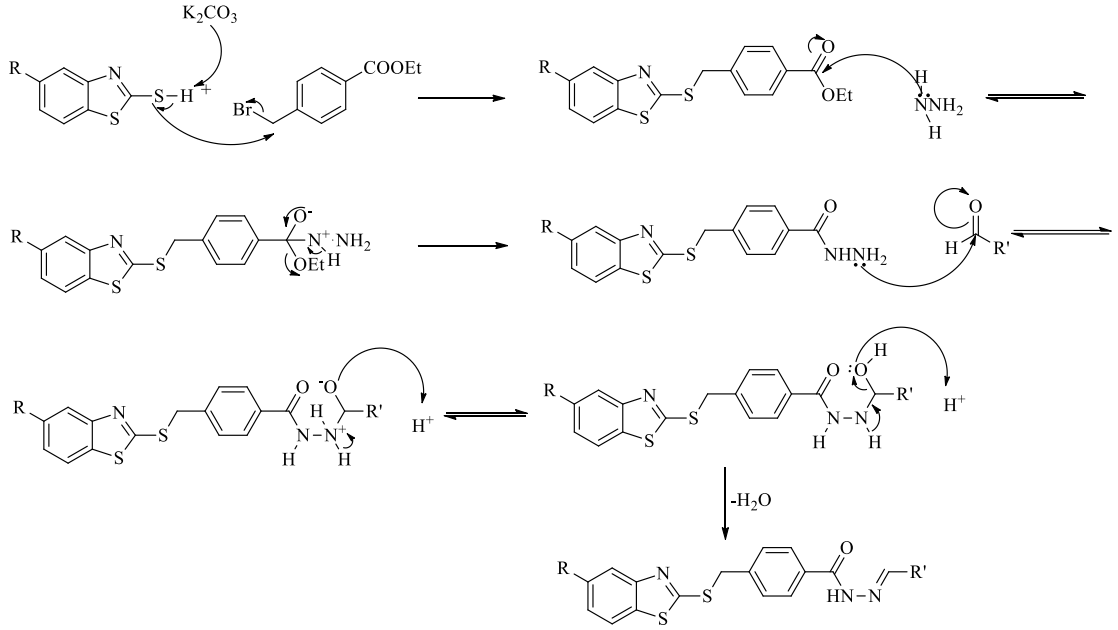
Mayalardan *Candida albicans*'a karşı standart ketokonazol 39 µg/mL MİK değeri sergilerken bileşiklerden **3a**, **3b**, **3c**, **3d** ve **3i** 1250 µg/mL MİK değerini, **3f**, **3g** ve **3h** 625 µg/mL MİK değerini sergilemiş ve **3e** için herhangi bir değer belirlenememiştir. *Candida glabrata*'ya karşı standart ketokonazol 39 µg/mL MİK değeri sergilerken bileşiklerden **3a**, **3b**, **3c**, **3d** ve **3i** 1250 µg/mL MİK değerine; **3f**, **3g** ve **3h**'nin 625 µg/mL MİK değerine sahip olduğu belirlenmiş, **3e** için ise herhangi bir değer belirlenememiştir. *Aspergillus niger*'e karşı standart ilaç ketokonazol 78.12 µg/mL MİK değeri sergilerken bileşiklerden **3a** ve **3b** 312.5 µg/mL MİK değeri, **3i** ve **3j** 625µg/mL MİK değerine sahipken **3d**, **3e**, **3c**, **3f**, **3g** ve **3h** bileşikleri için herhangi bir değer belirlenememiştir. *Aspergillus flavus*'a karşı standart ketokonazol 78.12 µg/mL MİK değeri sergilerken **3a**, **3b**, **3c**, **3f**, **3h** ve **3j** 625µg/mL MİK değeri, **3d**, **3e**, **3g** ve **3i** 312µg/mL MİK değerini sergilemiştir. *Aspergillus parasiticus*'a karşı standart ketokonazol 78.12 µg/mL MİK değeri sergilerken **3a**, **3b**, **3c**, **3f**, **3h** ve **3j** 625 µg/mL MİK değeri **3g** ve **3e** 1250µg/mL, MİK değeri **3d** ve **3i** 312µg/mL MİK değerine sergilemiştir. *Penicillium citrinum*'a karşı standart ketokonazol 39 µg/mL MİK değeri sergilerken **3a**, **3b** ve **3j** 625 µg/mL MİK değerini, **3e** 312.5 µg/mL MİK değerini sergilemiş; bileşikler **3d**, **3c**, **3i**, **3f**, **3g** ve **3h** için ise herhangi bir değer belirlenememiştir. Filamentöz küflerden standart ilaç (ketokonazol 78.12 µg/mL) göre *Aspergillus niger*'e karşı **3a** ve **3b** 312 µg/mL MİK değeri ile *Aspergillus flavus*'a karşı **3d**, **3e**, **3g** ve **3i** 312.5 µg/mL MİK değeri ile *Aspergillus parasiticus*'a karşı **3d** ve **3i** 312.5 µg/mL MİK değeri ile standart ilaca göre daha az diğer bileşiklere göre daha iyi antifungal aktivite gösteren bileşiklerdir.

**Tablo 5.1.** Bileşiklerin MİK ( $\mu\text{g/mL}$ ) değerleri

	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j	S.İ.1	S.İ.2
<b>Bakteriler</b>												
<i>Aeromonas hydrophila</i> (laboratuvar kültürü)	625	625	625	312.5	625	1250	1250	1250	1250	1250	78.12	---
<i>Bacillus cereus</i> (ATCC 10876)	312.5	625	312.5	625	-	625	625	625	625	625	78.12	---
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	312.5	625	312.5	625	625	1250	1250	625	1250	1250	39	---
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538)	-	-	-	-	-	1250	1250	625	1250	1250	156.25	---
<i>Streptococcus faecalis</i> (ATCC 9790)	-	-	625	1250	1250	-	-	-	625	-	156.25	---
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC 700603)	-	-	-	1250	625	-	-	-	-	-	78.12	---
<i>Listeria monocytogenes</i> (ATCC 19111)	312.5	625	625	312.5	-	625	625	625	312.5	-	39	---
<b>Mayalar</b>												
<i>Candida albicans</i> (ATCC 90028)	1250	1250	1250	1250	-	625	625	625	1250	625	---	39
<i>Candida glabrata</i> (ATCC 90030)	1250	1250	1250	1250	-	625	625	625	1250	625	---	39
<b>Filamentöz küfler</b>												
<i>Aspergillus niger</i> (ATCC 6275)	312.5	312.5	-	-	-	-	-	-	625	625	---	78.12
<i>Aspergillus flavus</i> (ATCC 9807)	625	625	625	312.5	312.5	625	312.5	625	312.5	625	---	78.12
<i>Aspergillus parasiticus</i> (NRRL 465)	625	625	625	312.5	1250	625	1250	625	312.5	625	---	78.12
<i>Penicillium citrinum</i> (ATCC 9849)	625	625	-	-	312.5	-	-	-	-	625	---	39

---test edilmedi, -belirlenmedi, S.İ.1: Kloramfenikol, S.İ.2: Ketokonazol

### 5.2.6. Reaksiyon mekanizması



Şekil 5.51. 4-[(5-klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(sikloalkil/arilmetilen)benzohidrazit türevlerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

Potasyum karbonat bazıyla nükleofilik gücü arttırılan tiyol grubu primer alkil halojenür grubunun brom atomuna bağlı karbon atomuyla  $S_N2$  reaksiyonuna girerek **1a** ve **1b** bileşikleri oluşturulur. İkinci basamakta ester grubu hidrazin ile katım reaksiyonu vererek hidrazit oluşturulur (**2a**, **2b**), son basamakta ise hidrazonlara (**3a-3j**) geçiş yapılır.

## 6. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında sentezlenen bileşikler üç basamaklı bir sentez prosedürü ile elde edilmiştir. Sonuç bileşikleri olan 4-[[[(5-klorobenzotiyazol/benzotiyazol-2-il)tiyo)metil]-N'-(sikloalkil/arilmetilen)benzohidrazit türevlerinin (**3a-3j**) yapıları <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Çalışmalar sonucu sentezlenen tüm bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir.

*Aeromonas hydrophila*'ya karşı tüm bileşiklerin aktivite gösterdiği en yüksek aktiviteyi **3j**, **3h** ve **3f**'nin gösterdiği, *Bacillus cereus* karşı **3e**'nin aktivite göstermediği **3a**'nın ise en yüksek aktiviteyi gösterdiği, *Escherichia coli*'ye karşı bileşiklerin orta-zayıf düzeyde aktivite gösterdiği, **3a** ve **3c**'nin en yüksek aktiviteyi gösterdiği, *Staphylococcus aureus*'a karşı **3a**, **3b**, **3c**, **3d** ve **3e**'nin aktivite göstermediği **3j** ve **3f**'nin en yüksek aktiviteyi gösterdiği, *Klebsiella pneumoniae*'ya karşı **3a**, **3b**, **3c**, **3f**, **3h**, **3j** ve **3g** bileşiklerinin aktivite göstermediği, **3e**'nin en yüksek aktiviteyi gösterdiği *Listeria monocytogenes*'e karşı bileşiklerden **3e** ve **3j**'nin aktivite göstermediği, **3a**, **3d** ve **3i** bileşiklerinin en yüksek etkiyi gösterdiği belirlenmiştir. Mayalardan *Candida albicans* ve *Candida glabrata*'ya karşı bileşiklerin aynı değerleri sergiledikleri **3e** bileşiğinin aktivite göstermediği, **3f**, **3g** ve **3h**'nin en yüksek aktiviteyi gösterdiği, *Aspergillus niger*'e karşı **3d**, **3e**, **3c**, **3f**, **3g** ve **3h** bileşiğinin aktivite göstermediği **3a** ve **3b**'nin en yüksek aktiviteyi gösterdiği *Aspergillus flavus*'a karşı tüm bileşiklerin aktivite gösterdiği **3d**, **3e**, **3g** ve **3i**'nin en yüksek aktiviteyi gösterdiği, *Aspergillus parasiticus*'a tüm bileşiklerin aktivite gösterdiği **3d** ve **3i**'nin en yüksek aktiviteyi gösterdiği, *Penicillium citrinum*'a karşı bileşiklerden **3d**, **3c**, **3i**, **3f**, **3g** ve **3h**'nin aktivite göstermediği, **3e**'nin ise en yüksek aktiviteyi gösterdiği görülmüştür. Gram pozitif bakterilerinde *Bacillus cereus*'a karşı **3a** ve **3c**'nin 312.5 µg/mL MİK değeri ile diğer bileşiklere göre daha iyi antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Filamentöz küflerden *Aspergillus niger*'e karşı **3a** ve **3b** (312.5 µg/mL), *Aspergillus flavus*'a karşı **3d**, **3e**, **3g** ve **3i** (312.5 µg/mL) *Aspergillus parasiticus*'a karşı **3d** ve **3i** (312.5 µg/mL) bileşiklerinin diğer bileşiklere göre en yüksek antifungal aktivite gösteren bileşikler oldukları saptanmıştır.

Bu tez çalışması sonucunda yeni benzotiyazol türevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin antimikrobiyal etkileri çeşitli gram pozitif ve gram negatif bakterilere, maya ve filamentöz mayalara karşı test edilmiştir. 2-Merkaptobenzotiyazol bileşiklerinin antibakteriyel, antifungal ve antiproliferatif etkinlikleri literatürde sıklıkla yer almakta olup, hidrazit/hidrazon grubuyla birleştirildiğinde antimikrobiyal aktivitenin artırılması

umut edilmiştir. Tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin moleküler olarak büyük ve lipofilik yapıda olmaları antimikrobiyal testlerini gerçekleştirirken çözünürlük sorunuyla karşılaşmış, bu durum testlerin kolayca yapılmasını zorlaştırmıştır. Bileşiklerin çözünürlüğünü arttırmak üzere tuzunun yapılması ya da farklı mikroorganizmalar üzerinde farklı yöntemlerle antimikrobiyal etkilerinin değerlendirilmesi düşünülebilir. Ayrıca bileşiklerin sitotoksik açıdan test edilmeleri de planlanmaktadır.

## KAYNAKÇA

- [1] Haroun, M. (2022). Review on the developments of benzothiazole-containing antimicrobial agents. *Curr. Top. Med. Chem.*, 22(32), 2630–2659.
- [2] Blair, J.M.A., Webber, M.A., Baylay, A.J., Ogbolu, D.O., Piddock, L.J.V. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.*, 13(1), 42–51.
- [3] Fauci, A.S., Morens, D.M. (2012). The perpetual challenge of infectious diseases. *N. Engl. J. Med.*, 366, 454-461.
- [4] Pavlović, G., Soldin, Ž., Popović, Z., Tralić-Kulenović, V. (2007). Synthesis and characterization of mercury (II) complexes with 2-styryl-1,3-benzothiazole (sb). Presence of two differently coordinated Hg (II) ions in the dinuclear. *Polyhedron*, 26(17), 5162-5170.
- [5] Singh, M., Gangwar, M., Nath, G., Sushil, &, & Singh, K. (2014). Synthesis, DNA cleavage and antimicrobial activity of 4-thiazolidinones-benzothiazole conjugates. *Indian J. Exp. Biol.*, 52, 1062–1070.
- [6] Zablotskaya, A., Segal, I., Geronikaki, A., Eremkina, T., Belyakov, S., Petrova, M., Shestakova, I., Zvejniece, L., Nikolajeva, V. (2013). Synthesis, physicochemical characterization, cytotoxicity, antimicrobial, anti-inflammatory and psychotropic activity of new *N*- $\omega$ -[3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]alkanamides. *Eur. J. Med. Chem.*, 70, 846-856.
- [7] Venugopala, K.N., Krishnappa, M., Nayak, S.K., Subrahmanya, B.K., Vaderapura, J.P., Chalannavar, R.K., Gleiser, R.M., Odhav, B. (2013). Synthesis and antimosquito properties of 2,6-substituted benzo[d]thiazole and 2,4-substituted benzo[d]thiazole analogues against *Anopheles arabiensis*. *Eur. J. Med. Chem.*, 65, 295–303.
- [8] Sarkar, S., Dwivedi, J., Chauhan, C. (2013). Synthesis of 1-[2 (substituted phenyl)-4-oxothiazolidin-3-yl]-3-(6-fluro-7-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)-ureas as anthelmintic agent. *J. Pharm. Res.*, 7(5), 439-442.
- [9] Praveen, C., Nandakumar, A., Dheenkumar, P., Muralidharan, D., Perumal, P.T. (2012). Microwave-assisted one-pot synthesis of benzothiazole and benzoxazole libraries as analgesic agents. *J. Chem. Sci.*, 124(3), 609–624.
- [10] Mariappan, G., Prabhat, P., Sutharson, L., Banerjee, J., Patangia, U., Nath S. (2012). Synthesis and antidiabetic evaluation of benzothiazole derivatives. *J. Korean Chem. Soc.*, 56(2), 251–256.
- [11] Afzal, M., Loganathan, A., Charu, D., Mehta, C., Sachdeva, S. (2013). Synthesis and biological evaluation of some novel pyrazolopyrimidines incorporating a benzothiazole ring system. *Acta Pharm.*, 63(1), 19-30.
- [12] Yoshida, M., Hayakawa, I., Hayashi, N., Agatsuma, T., Oda, Y., Tanzawa, F., Iwasaki, S., Koyama, K., Furukawa, H., Kurakata, S., Sugano, Y. (2005). Synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potent antitumor agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15(14), 3328-3332.

- [13] Asiri, Y. I., Alsayari, A., Muhsinah, A. B., Mabkhot, Y. N., Hassan, M. Z. (2020). Benzothiazoles as potential antiviral agents. *J. Pharm. Pharmacol.*, 72(11), 1459–1480.
- [14] Cano, N. H., Ballari, M., Lopez, A.G., Santiago, A.N. (2015). New synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as antifungal agents. *J. Agric. Food Chem.*, 63(14), 3681–3686.
- [15] Patel, N.B., Patel, J.C. (2011). Synthesis and antimicrobial activity of Schiff bases and 2-azetidinones derived from quinazolin-4(3H)-one. *Arab. J. Chem.*, 4(4), 403–411.
- [16] Keri, R., Patil, M.R., Patil, S.A., Budagumpi, S. (2015). A comprehensive review in current developments of benzothiazole-based molecules in medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.*, 89, 207-251.
- [17] Doble, A. (1996). The pharmacology and mechanism of action of riluzole. *Neurology*, 47(6 Suppl 4), 233S-241S.
- [18] Ramasamy, R., Liu, H., Oates, P.J., Schaefer, S. (1999). Attenuation of ischemia induced increases in sodium and calcium by the aldose reductase inhibitor Zopolrestat. *Cardiovas. Res.*, 42(1), 130–139.
- [19] Rahman, M.M., Tikhomirova, A., Modak, J.K., Hutton, M.L., Supuran, C. T., Roujeinikova, A. (2020). Antibacterial activity of ethoxzolamide against *Helicobacter pylori* strains SS1 and 26695. *Gut Pathog.*, 12(20), 1-7.
- [20] Xie, Y., Deng, S., Chen, Z., Yan, S., & Landry, D. W. (2006). Identification of small-molecule inhibitors of the A $\beta$ -ABAD interaction. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(17), 4657–4660.
- [21] Majumdar, K., Singh, N. (2007). Effect of soil amendments on sorption and mobility of metribuzin in soils. *Chemosphere*, 66(4), 630-637.
- [22] Verma, G., Marella, A., Shaquiquzzaman, M., Akhtar, M., Ali, M. R., Alam, M. M. (2014). A review exploring biological activities of hydrazones. *J. Pharm. Bioall. Sci.*, 6(2), 69.
- [23] McCalla, D.R., Reuvers, A., Kaiser, C. (1970). Mode of action of nitrofurazone. *J. Bacteriol.*, 104(3), 1126–1134.
- [24] Ali, B.H. (1983). Some pharmacological and toxicological properties of furazolidone. *Vet. Res. Comm.*, 6(1), 1–11.
- [25] Balaji, S., Chinnathambi, V. R., Rajarajan, M., Thirunarayanan, G., Manikandan, V., Balaji, S., Senbagam, R., Vijayakumar, R., Rajarajan, M., Vanangamudi, G., Arulkumaran, R., Sundararajan, R., & Thirunarayanan, G. (2017). Synthesis and antimicrobial activities of some (E)-N-1-(substituted benzylidene) benzohydrazides. *J. Adv. Chem.*, 5(1), 17–24.
- [26] Polović, S., Bilić, V. Lj., Budimir, A., Kontrec, D., Galić, N., Kosalec, I. (2019). Antimicrobial assesment of aroylhydrazone derivatives in vitro. *Acta Pharm.*, 69(2), 277-285.
- [27] Tiwari, S., Kirar, S., Banerjee, U. C., Neerupudi, K. B., Singh, S., Wani, A. A., Bharatam, P. V., Singh, I. P. (2020). Synthesis of N-substituted indole derivatives as potential antimicrobial and antileishmanial agents. *Bioorg. Chem.*, 99, 103787.

- [28] Siddiqui, N., Ahsan, W., Alam, S., Faiz Arshad, M., Alam, M.S. (2008). Thiazoles: A valuable insight into the recent advances and biological activities. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 1(3), 136-143.
- [29] Fan, X., He, Y., Wang, Y., Xue, Z., Zhang, X., Wang, J. (2011). A novel and practical synthesis of 2-benzoylbenzothiazoles and 2-benzylbenzothiazoles. *Tetrahedron Lett.*, 52(8), 899-902.
- [30] Batista, R. M. F., Costa, S. P. G., & Raposo, M. M. M. (2004). Synthesis of new fluorescent 2-(2',2''-bithienyl)-1,3-benzothiazoles. *Tetrahedron Lett.*, 45(13), 2825–2828.
- [31] Yu, X., Yin, Q., Zhang, Z., Huang, T., Pu, Z., Bao, M. (2019). Synthesis of 2-substituted benzothiazoles via the Brønsted acid catalyzed cyclization of 2-amino thiophenols with nitriles. *Tetrahedron Lett.*, 60(30), 1964–1966.
- [32] Gao, X., Yu, B., Zhao, Y., Hao, L., Liu, Z. (2014). Hydrosilane-promoted cyclization of 2-aminothiophenols by CO<sub>2</sub> to benzothiazoles. *RSC Adv.*, 4, 56957-56960.
- [33] Liao, Y., Qi, H., Chen, S., Jiang, P., Zhou, W., & Deng, G. J. (2012). Efficient 2-aryl benzothiazole formation from aryl ketones and 2-aminobenzenethiols under metal-free conditions. *Org. Lett.*, 14(23), 6004–6007.
- [34] Rauf, A., Gangal, S., Sharma, S. (2008). Solvent-free synthesis of 2-alkyl and 2-alkenylbenzothiazoles from fatty acids under microwave irradiation. *Ind. J. Chem.*, Vol.47B, 601–605.
- [35] Racané, L., Kralj, M., Šuman, L., Stojković R, Tralić-Kulenović V, Karminski-Zamola G. (2010). Novel amidino substituted 2-phenylbenzothiazoles: Synthesis, antitumor evaluation in vitro and acute toxicity testing *in vivo*. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(3), 1038-1044.
- [36] Yves, K., Molou, G., Camara, T. E., Timotou, A., Coulibaly, S., Faustin Kabran, A., Coulibali, S., Sissouma, D. (2022). Design, synthesis of bisbenzimidazole dithiol derivatives and analogs. *GSC Adv. Res. Rev.*, 13(02), 085–090.
- [37] Ghanavatkar, C.W., Mishra, V.R., Mali, S.N., Chaudhari, H.K., Sekar, N. (2019). Synthesis, bioactivities, DFT and in-silico appraisal of azo clubbed benzothiazole derivatives. *J. Mol. Struct.*, 1192, 162-171.
- [38] Franchini, C., Muraglia, M., Corbo, F., Florio, M. A., Di Mola, A., Rosato, A., Matucci, R., Nesi, M., Van Bambeke, F., Vitali, C. (2009). Synthesis and biological evaluation of 2-mercapto-1,3-benzothiazole derivatives with potential antimicrobial activity. *Arch. Pharm.*, 342(10), 605–613.
- [39] Soni, B., Ranawat, M., Sharma, R., Bhandari, A., Sharma, S. (2010). Synthesis and evaluation of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 45(7), 2938-2942.
- [40] Ghanavatkar, C., Mishra, V.R., Mali, S.N., Chaudhari, H.K., Sekar, N. (2019). Synthesis, bioactivities, DFT and in-silico appraisal of azo clubbed benzothiazole derivatives. *J. Mol. Struct.*, 1192, 162-171.

- [41] Zhang, N., Song, D., Chen, W., Zhang, S., Zhang, P., Zhang, N., Ma, S. (2021). Modification of 5-methylphenanthridium from benzothiazoles to indoles as potent FtsZ inhibitors: Broadening the antibacterial spectrum toward vancomycin-resistant enterococci. *Eur. J. Med. Chem.*, 224, 113723.
- [42] Bhat, M., Belagali, S. L. (2016). Guanidinylyl benzothiazole derivatives: Synthesis and structure activity relationship studies of a novel series of potential antimicrobial and antioxidants. *Res. Chem. Intermed.*, 42(7), 6195–6208.
- [43] Sheikh, A.S., Nadeem, H., Khan, M.T., Saeed, A., Murtaza, B. (2023). Antibacterial potential of novel acetamide derivatives of 2-mercaptobenzothiazole: Synthesis and docking studies. *ACS Omega*, 8(11), 9785–9796.
- [44] Saraswat, P., Jeyabalan, G., Hassan, M.Z., Ahsan, M.J. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of benzothiazole-thiophene hybrids: A new class of potent antimicrobial agents. *Anti-Infect. Agents*, 16(1), 57-63.
- [45] Abushaheen, M.A., Muzahed, Fatani, A.J., Alosaimi, M., Mansy, W., George, M., Acharya, S., Rathod, S., Divakar, D.D., Jhugroo, C., Vellappally, S., Khan, A.A., Shaik, J., Jhugroo, P. (2020). Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Dis Mon.*, 66(6):100971.
- [46] Cindrić, M., Perić, M., Kralj, M., Martin-Kleiner, I., David-Cordonnier, M. H., Paljetak, H. Č., Matijašić, M., Verbanac, D., Karminski-Zamola, G., & Hranjec, M. (2018). Antibacterial and antiproliferative activity of novel 2-benzimidazolyl- and 2-benzothiazolyl-substituted benzo[b]thieno-2-carboxamides. *Mol. Divers.*, 22(3), 637–646.
- [47] Ye, Y., Weiwei, J., Na, L., Mei, M., Kaifeng, R., & Zijian, W. (2014). Application of the SOS/umu test and high-content in vitro micronucleus test to determine genotoxicity and cytotoxicity of nine benzothiazoles. *J. Appl. Toxicol.*, 34(12), 1400–1408.
- [48] CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard. Second Edition. CLSI document M38-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- [49] Sarker, S.D., Nahar, L. and Kumarasamy, Y. (2007) Microtitre plate-based antibacterial assay incorporating resazurin as an indicator of cell growth, and its application in the in vitro antibacterial screening of phytochemicals. *Methods*, 42, 321-324.
- [50] Erdik, E. (1998). Organik kimyada spektroskopik yöntemler. Ankara: Gazi Kitapevi.