T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI YENİ SİNNAMİK ASİT TÜREVİ 1,3,4-TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Maesm Ahmed Mohamed BEN HSIN

Danışman	**Yrd. Doç. Dr. Halit MUĞLU**
Jüri Üyesi	**Yrd. Doç. Dr. Zafer SANCAK**
Jüri Üyesi	**Yrd. Doç. Dr. Sevil ÖZKINALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KASTAMONU – 2017

TEZ ONAYI

Maesm Ahmed Mohamed BENHSIN tarafından hazırlanan "**Bazı Yeni Sinnamik Asit Türevi 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve **oy birliği** ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Biyoloji Anabilim Dalı**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Yrd. Doç Dr. Halit MUĞLU Kastamonu Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Yrd. Doç. Dr. Zafer SANCAK Kastamonu Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Yrd. Doç. Dr. Sevil ÖZKINALI Hitit Üniversitesi	.....

27/07/2017

Enstitü Müdür V. Doç. Dr. Mehmet Altan KURNAZ .....

TAAHHÜTNAME

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildirir ve taahhüt ederim.

İmza
Maesm Ahmed Mohamed BEN HSIN



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI YENİ SİNNAMİK ASİT TÜREVİ 1,3,4-TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Maesm Ahmed Mohamed BEN HSIN

Kastamonu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji AnaBilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Halit MUĞLU

Bu tez çalışmasında 3,4-(metilen dioksi) sinnamik asit ile N-fenil tiyosemikarbazit türevlerinin fosfor oksiklorür katalizörlüğündeki reaksiyonundan, 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin(1),5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[2'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2), 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[4'-klorofenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin (3),5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il) etenil]-*N*-[2'-florofenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin (4),5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il) etenil]-*N*-[3'-florofenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin (5),5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il) etenil]-*N*-[4'-florofenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin (6),5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il) etenil]-*N*-[2'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (7),5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il) etenil]-*N*-[3'- metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (8),5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il) etenil]-*N*-[4'- metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin(9), 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il) etenil]-*N*-[2',4'-diklorofenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin (10),5-[2-(1,3- benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[4'-nitrofenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin (11),5-[2-(1,3- benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[2'-etilfenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin (12),5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il) etenil]-*N*-[2'-metoksikarbonilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin(13),5-[2-(1,3-benzodi ok sol -5-il) etenil]-N-benzil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (14),5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il) etenil]-*N*-(2'-feniletil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (15) bileşikleri sentezlendi.. Sentezlenen bileşikler UV, FT-IR, ^{13}C-NMR, ^{1}H-NMR elemental yöntemleri ile karakterize edildi. Bu bileşiklerin bazı bakteriler ve mantar üzerinde antimikrobiyal aktivitesi incelendi Bazı bileşiklerin test mikroorganizmalarına karşı orta düzeyde aktivite gösterdiği bulundu. 5, 7, 10, 13, 14 numaralı bileşikler *Staphylococcus auries* üzerinde inhibisyon zonu sergiliyor iken, bileşik 7 *Enterococcus durans* üzerinde inhibisyon zonu göstermiştir. Bileşik 8 *E. coli* üzerinde, bileşik 9 *Enterobacter aerogenes* üzerinde ve bileşik 13 *Salmonella Kentucky* üzerinde inhibisyon zonu göstermiştir Ancak bileşiklerin hiçbiri *Candida albicans, Salmonella infants, Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis* ve *Bacillus subtilis* üzerinde aktivite göstermemişlerdir.

Anahtar Kelimeler: 1,3,4-tiyadiazol, antimikrobiyal aktivite, IR, NMR spektroskopileri

2017, 54 Sayfa
Bilim Kodu: 203

ABSTRACT

MSc. Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SOME NEW 1,3,4-THIADIAZOLE COMPOUNDS DERIVED FROM CINNAMIC ACID AND DETERMINATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Maesm Ahmed Mohamed BEN HSIN
Kastamonu University
Institute of Science
Department of Biology

Supervisor: Asst.Prof. Dr. Halit MUĞLU

5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)ethenyl]-*N*-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine (1), 5-[2-(1, 3-benzodioxol-5-yl)ethenyl]-*N*-[2'-chlorophenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (2), 5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)ethenyl]-*N*-[4'-chlorophenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (3), 5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)ethenyl]-*N*-[2'-fluorophenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (4), 5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)ethenyl]-*N*-[3'-fluorophenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine(5) ,5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl) ethenyl]-*N*-[4'-fluorophenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (6), 5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)ethenyl]-*N*-[2'-methoxyphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (7), 5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)ethenyl]-*N*-[3'-methoxyphenyl]-1,3,4-thiadiazol -2-amine (8), 5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)ethenyl]-*N*-[4'-methoxyphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (9), 5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)ethenyl]-*N*-[2',4'-dichlorophenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (10), 5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)ethenyl]-*N*-[4'-nitrophenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (11), 5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl) ethenyl]-*N*-[2'-ethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (12), 5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)ethenyl]-*N*-[2'-methoxycarbonylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (13), 5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)ethenyl]-*N-benzyl*-1,3,4-thiadiazol-2-amine (14), 5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)ethenyl]-*N*-(2'-phenylethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine (15) were synthesized by the reaction of phenylthiosemicarbazide derivatives and cynnamic acid derivatives with phosphorous oxychloride. Antibacterial activity was studied for selected bacteria. Compounds 1-15 synthesized and characterized with UV, FT-IR, ^{13}C-NMR, ^{1}H-NMR elemental methods. Compounds 1-15 were screened for five bacteria types. The newly synthesized compounds were investigated for their antimicrobial activities with disk diffusion method. Some of compounds were found to have moderate activities against test microorganisms. The compounds (5,7,10,13,14) showed inhibition zones on *Staphylococcus auries,* while compund (7) showed inhibition zones on *Enterococcus durans.* Compund (8) showed inhibition zones on *E.coli.* Compound (9) showed inhibition zones on *Enterobacter aerogenes.* Compound (13) showed inhibition zones on *Salmonella Kentucky*. But all compounds had no activity against on *Candida albicans, Salmonella infants, Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis* and *Bacillus subtilis.*

Key Words: 1,3,4-Thiadiazole, antimicrobial activity, IR, UV, NMR spectroscopies
2017, 54 Pages
Science Code: 203

TEŞEKKÜR

Bize bilgi, sağlık ve sabır ihsan eden yüce Rabbime sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Tezin her aşamasında çok nazik bir şekilde bana yardımcı olmaya çalışan, becerilerimi ve tezimi geliştirmek için çok fazla gayret sarf eden ve her zaman cesaret veren danışmanım Yrd. Doç. Dr. Halit MUĞLU'ya çok teşekkür ediyorum.

Katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Mahmut GÜR'e ve Araştırma Görevlisi Osman Emre ÖZKAN'a en derin şükranlarımı sunuyorum.

Ayrıca araştırma grubumda bulunan tüm arkadaşlarıma, çalışma boyunca sergiledikleri dostluk ve verdikleri cesaret için teşekkür etmek istiyorum.

Sevgili babama, anneme, eşime ve çocuklarıma şükran ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak, Kastamonu Üniversitesi Biyoloji Bölümü akademik ve idari personeline teşekkürlerimi sunuyorum.

Maesm Ahmed Mohamed BEN HSIN
Kastamonu, Temmuz, 2017

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ ONAYI	ii
TAAHHÜTNAME	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGE VE KISALTMALAR	x
ŞEKİL DİZİNİ	ix
FOTOĞRAF DİZİNİ	xiii
TABLO DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Tiyadiazol	2
1.1.1. Tiyadiazol'un Kimyası	3
1.1.2. 1,3,4-Tiyadiozoller	4
1.2. 1,3,4-Tiyadiozol Sentezi Yöntemi	5
1.2.1. Tiyosemikarbazidler'den	5
1.2.2. Tiyokarbazidlerden	7
1.2.3. Ditiyokarbazat'dan	7
1.2.4. Tiyoaçilhidrazinler'den	8
1.2.5. Tiyadiazol'un Kimyası	8
1.3. Biyolojik Aktivite	9
1.3.1. Antimikrobiyal Aktivite	10
1.3.2 .Anti-enflamatuar Aktivite	10
1.3.3. Anti-kanser Aktivite	11
1.3.4. Anti-diyabetik Aktivite	12
1.3.5. Anti-oksidan Aktivite	12
1.3.6. Anti-konvülsan Aktivite	13
1.3.7. Antitüberküler aktivite	13
2. LİTERATÜR ÖZETİ	14

3. YÖNTEM 16
3.1. Deneysel 16
3.1.1. 1, 3, 4-Tiyadiozol Türevlerinin Sentezi 16
3.1.1.1. *5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il) etenil] -N- fenil-1,3,4-tiyadiazol -2-amin Sentezi* 16
3.1.1.2. *5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [2'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-aminSentezi* 17
3.1.1.3. *5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [4'-klorofenil]-1,34-tiyadiazol-2-aminSentezi* 18
3.1.1.4. *5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [2'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-aminSentezi* 19
3.1.1.5. *5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [3'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-aminSentezi* 19
3.1.1.6. *5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [4'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-aminSentezi* 20
3.1.1.7. *5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [2'-metoksifenil]-1,3, 4-tiyadiazol-2-amin Sentezi* 21
3.1.1.8. *5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [3'-metoksifenil]-1,3, 4-tiyadiazol-2-amin Sentezi* 22
3.1.1.9. *5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [4'-metoksifenil]-1,3, 4-tiyadiazol-2-amin Sentezi* 23
3.1.1.10. *5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [2',4'-diklorofenil] -1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi* 23
3.1.1.11. *5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi* 24
3.1.1.12. *5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [2'-etilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi* 25
3.1.1.13. *5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] - metoksikarbonilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi* 26
3.1.1.14. *5- [2- (1, 3-benzodioksol -5- il) etenil] -N- benzil -1, 3, 4-tiyadiazol-2-amin Sentezi* 27
3.1.1.15. *5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- (2'-feniletil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi* 27

3.2. Antimikrobiyal Aktivite 29
3.2.1. Mikroorganizma Suşları 29
3.2.2. Mikrobiyal Aktivite Testi 29
3.2.3. Kimyasal Bileşiklerin Hazırlanması 29
3.2.4. Besiyerinin Hazırlanması 29
4. BULGULAR 32
4.1. IR Spektroskopi Sonuçları 32
4.2. ^{1}H-NMR Spektroskopi Sonuçları 33
4.3. ^{13}C-NMR Spektroskopi Sonuçları 35
4.4. UV-Vis Absorpsiyon Sonuçları 37
4.5. Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçları 42
5. TARTIŞMA 45
5.1. IR Spektroskopi Sonuçlarının Yorumlanması 45
5.2. ^{1}H-NMR Spektroskopi Sonuçlarının Yorumlanması 45
5.3. ^{13}C-NMR Spektroskopi Sonuçları 46
6. SONUÇ LAR 48
KAYNAKLAR 49
ÖZGEÇMİŞ 54

SİMGE VE KISALTMALAR

IR	Kızılötesi
UV-Spectroscopy	Ultraviyole Spektroskopi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
MP	Erime Noktası
h	saat
G	Gram
mL	Mililitre
DH_2O	Saf su
mmol	Milimol
mM	Milimolar
µL	Mikrolitre
THF	Tetrahidrofuran

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 1.1.	Tiyadiazol'ün İzomerleri	1
Şekil 1.2.	1,3,4-Tiyadiazol Bağ Uzunluğu	2
Şekil 1.3.	1,3,4-Tiyadiazol Bağ Açısı.	3
Şekil 1.4.	Nötr 1,3,4-Tiyadiazol Aromatik Sistemlerin Yapısı	4
Şekil 1.5.	1,3,4-Tiyadiazol Mezoiyonik Sistemlerin Yapısı	4
Şekil 1.6.	Aromatik olmayan 1,3,4-Tiyadiazol Sistemlerin Yapısı	5
Şekil 1.7.	Tiyosemikarbazit 'den 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi	5
Şekil 1.8.	Tiyosemikarbazit 'den 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi.	5
Şekil 1.9.	Tiyosemikarbazit 'den 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi	6
Şekil 1.10.	Tiyosemikarbazit 'den 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi	6
Şekil 1.11.	Tiyosemikarbazit 'den 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi	6
Şekil 1.12.	Tiyokarbazidlerden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi	7
Şekil 1.13.	Tiyokarbazidlerden 1,3,4-Tiyadiazole Sentezi.	7
Şekil 1.14.	Dithiocarbazides'den 2,5-dimerkapto-1, 3,4-tiyadiazol Sentezi	7
Şekil 1.15.	Tiyoasilhidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi	8
Şekil 1.16.	Açilhidrazinler'den 1,3,4-tiyadiazol Sentezi	8
Şekil 1.17.	1,3,4-Tiyadiazolün antimikrobiyal aktivitesi	10
Şekil 1.18.	1,3,4-Tiyadiazolün anti-inflammatuvar aktiviteleri	11
Şekil 1.19.	1,3,4-Tiyadiazol'ün anti-kanser Aktivitesi	11
Şekil 1.20.	1,3,4-Tiyadiazolün Anti-diyabetik aktivitesi	12
Şekil 1.21.	1,3,4-Tiyadiazolün anti-oksidan aktivitesi	12
Şekil 1.22.	1,3,4-Tiyadiazolün antikonvülsan aktivitesi	13
Şekil 3.1.	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- fenil -1,3,4- tiyadiazol -2-amin Sentezi	17
Şekil 3.2.	5- [2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [2'-klorofenil] -1,3,4-tiyadiazol-2-aminSentezi	18
Şekil 3.3.	5- [2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [4'-klorofenil] -1,3,4-tiyadiazol-2-aminSentezi	18
Şekil 3.4.	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [2'-florofenil] -1,3,4-tiyadiazol-2-aminSentezi	19
Şekil 3.5.	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [3'-florofenil] -1,3,4-tiyadiazol-2-aminSentezi	20
Şekil 3.6.	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [4'-florofenil] -1,3,4-tiyadiazol-2-aminSentezi	21
Şekil 3.7.	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [2'-metoksifenil] -1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi	22
Şekil 3.8.	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [3'-metoksifenil]-1,3, 4-tiyadiazol-2-amin Sentezi	22

Şekil 3.9. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [4'-metoksifenil] -1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi 23
Şekil 3.10. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [2',4'-diklorofenil] -1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi 24
Şekil 3.11. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [4'-nitrofenil] -1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi 25
Şekil 3.12. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- [2'-etilfenil] -1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi 26
Şekil 3.13. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -metoksikarbonilfenil] -1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi 26
Şekil 3.14. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- benzil-1,3,4-tiyadiazol -2-amin Sentezi 27
Şekil 3.15. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil] -N- (2'-feniletil) -1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi 28

FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

Sayfa

Fotoğraf 3.1. Besiyerinin Hazırlanması..... 30
Fotoğraf 3.2 Petri kaplarına ortamın doldurulması..... 30
Fotoğraf 4.1. İnhibisyon zonları (a) : E. aerogenes., (b) : S.aureus, (c): S.aureus..... 41
Fotoğraf 4.2. İnhibisyon zonları (a) : *S. aureus.* ,(b) :S.aureus ,(c): *S.aureus*..... 41
Fotoğraf 4.3. İnhibisyon zonları (a) : *E.coli,* (b) : *Salmonella kentuck,* (c): *E.durans*..... 42
Fotoğraf 4.4. Çözücü kontrol grubu..... 43

TABLOLAR DİZİNİ

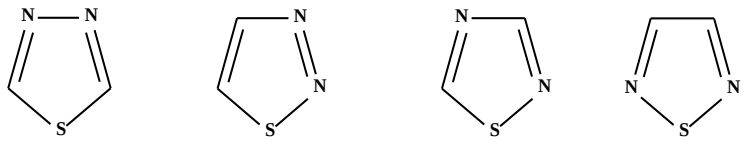
Sayfa

Tablo 1.1. 1,3,4-Tiyadiazol'un Fiziksel Özellikleri. 3
Tablo 3.1. Farklı Bakteri Türlerinin Listesi. 31
Tablo 4.1. Elde edilen bileşiklerin tümüne ait IR soğurma değerleri 32
Tablo 4.2. Elde edilen bileşiklerin tümüne ait 1H-NMRdeğerleri. 33
Tablo 4.3. Elde edilen bileşiklerin tümüne ait 13C-NMR değerleri. 35
Tablo 4.4. Elde edilen bileşiklerin tümüne ait UV-Vis Absorpsiyon değerleri.. 37
Tablo 4.5. Kimyasal Bileşiklerin Listesi. 38
Tablo 4.6. Sentezlenmiş Tiyadiazol Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktivitesi.... 39
Tablo 4.7. Sentezlenmiş Tiyadiazol Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktivitesi..... 40

1. GİRİŞ

Heterosiklik bileşiklerin kimyası, uzun zamandır ilgi çeken bir çalışma alanıdır. Heterosiklik bileşikler, yaşamı mümkün kılan bu molekül arasında merkezi bir konuma sahiptir. Heterosiklik bileşikler, oksijen, azot, sülfür ve karbon içeren siklik bileşiktir. Beş üyeli halka içerisinde tek bir heteroatom içeren bileşikler arasında pirol, furan ve tiyofen yer almaktadır [1]. Azol, pirol, tiyazol, tiyadiazol, oksadiazol, triazin gibi bileşikler birden daha fazla heteroatom içeren heterosiklik bileşikler arasında bulunmaktadır [2].

Heterosiklik kimya tarihi, organik kimyanın gelişimi ile birlikte 1800'lü yıllarda başlamıştır. Bazı önemli gelişmeler:
1818: Brugnatelli, alloksan'ı ürik asitten ayırdı.
1832: Dobereiner, nişastayı sülfürik asit ile işleme sokmak suretiyle furfural (bir furan) üretti.
1834: Runge, kemiklerin kuru damıtılmasıyla pirrol ("ateşli yağ") ulaştı.
1906: Friedlander, sentekik kimyanın büyük bir tarımsal sanayinin yerini almasına izin veren, indigo boyayı yaptı.
1936: Treibs, petrolün biyolojik kökenini açıklayan klorofil türevlerini ham petrolden ayırdı.
1951: Chargaff'ın kuralları karakterize edildi, heterosiklik rolü vurgunladı [3].
Heterosiklik organik bir kimyasal bileşik olan Tiyadiazol iki azot atomu ve bir sülfür atomuna sahip beşgen bir halkadır. 1,2,3-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol gibi özelliklerde dört izomerik formda bulunurlar. (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Tiyadiazol'ün İzomerleri

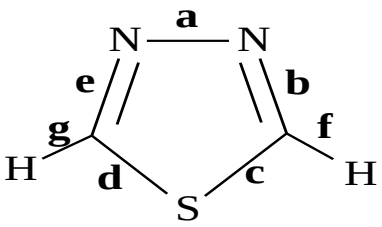
1,3,4-Tiyadiazol, tiyadiazolün en önemli izomeridir. Farmakolojik ve biyolojik aktivitesi çok yüksektir (Şekil 1.1) [4]. Muhtemelen -N = C-S- grubu 1,3,4-tiyadiazollerin biyolojik aktiviteleri ile ilişkilidir [5].

2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri ve bunların güçlü sonuç veren antimikrobiyal aktiviteleri üzerine yayınlanmış verileri dikkate aldığımızda, antimikrobiyal faaliyetlerini keşfedebilmek amacıyla bizi 1,3,4-tiyadiazol çekirdeğinin 5 ve 2 konumunda sübsititüe içeren yeni bileşikler sentezlemeye yöneltmiştir.

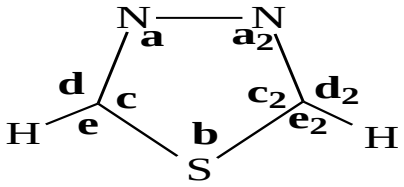
1.1. Tiyadiazol

Heterosiklik organik bir kimyasal bileşik olan Tiyadiazol iki azot atomu ve bir sülfür atomuna sahip beşgen bir halkadır [6]. 1,3,4-Tiyadiazolların geniş spektrumlu aktiviteleri onları biyolojik faaliyetleri olan en iyi kimyasal maddelerden biri haline getirmektedir. Tiyadiazol bileşikleri tarım, tıp ve diğer birçok teknoloji alanında çok büyük öneme sahiptir. 1,3,4 Tiyadiazolların birçoğunun tarımsal alanlarda bakteri öldürücüler ve ot öldürücüler olarak patentleri alınmıştır [7].

1,3,4-Tiyadiazol halka yapısı parametrelerineni gösteren X-ray analizi Şekil 1.2, Şekil 1.3 ve Tablo 1.1.'de gösterilmektedir. (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. 1,3,4-Tiyadiazol Bağ uzunluğu



a = 112.2 °; **b** = 86.4 °; **c** = 114.6°;
d = 123.5°; **e** = 121.9°

Şekil 1.3. 1,3,4-Tiyadiazol Bağ Açısı

Tablo 1.1. *1,3,4-tiyadiazol'un Fiziksel Özellikleri*

Bağ uzunluğu		**Bağ açısı**	
Bağ	˚A	Açı	(∘)
A	1.371	(a)(a2)	112.2
B	1.302	(b)	86.4
C	1.721	(c) (c2)	114.6
D	1.721	(d) (d2)	123.5
E	1.302	(e) (e2)	121.9
F	1.077		
G	1.077		

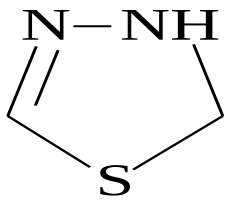
1.1.1. Tiyadiazol'un Kimyası

1,3,4-Tiyadiazol türü son yıllarda tıbbi kimyada biyolojik aktiviteleri görüntülemek için büyük ölçüde kullanılmaktadır. On dokuzuncu yüzyılın son yıllarında, hidrazin ve fenillhidrazinlerin keşfi ile birlikte, 1,3,4-Tiyadiazol kimyasının gelişimi hızlanmıştır. 1882 yılında Fischer 1,3,4-Tiyadiazol'u ilk açıklayan kişi olmuştur ve 1890 yılında Freund ve Kuh gerçek halka sistemin doğasını ilk keşfeden ve sergileyen kişiler olmuşlardır [8].

1.1.2. 1,3,4- Tiyadiazoller

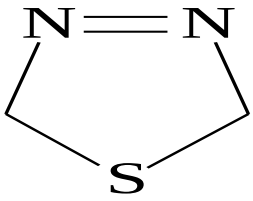
1882 yılında Fischer 1,3,4-Tiyadiazol'u tanımlamıştır ve Bush ve arkadaşları 1,3,4-Tiyadiazol'u geliştirmişlerdir, ancak halka düzenin gerçek doğasını gösterenler 1956 yılında Goerdler ve arkadaşları olmuştur [9]. Mezoiyonik bileşiğe ait yeni bulgular kükürtlü ilaçların muazzam başarı sağladığını göstermektedir. Amino sübstitüentler, hidroksil ve merkapto taşıyan tiyadiazol birçok formda ortaya çıkabilir. 1,3,4-Tiyadiazolların üç alt sınıfı bulunmaktadır [10].

(a) 1,3,4-Tiyadiazolların üç alt sınıfı bulunmaktadır (Şekil 1.4).



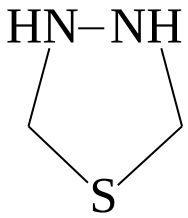
Şekil 1.4. Nötr 1,3,4-Tiyadiazol Aromatik Sistemlerin Yapısı

(b) Beş üyeli heterosiklik halkalar olarak da bilinen, polar ve kovalent olmayan, ve halkayı oluşturan beş atomla ilişkili altılı bir elektron yapısına sahip mezoiyonik sistemler (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. 1,3,4-Tiyadiazol Mezoiyonik Sistemlerin Yapısı

(c) 1,3,4-tiyadiazoller ve tetrahidro 1,3,4-tiyadiazoller gibi aromatik olmayan düzenler (Şekil 1.6).

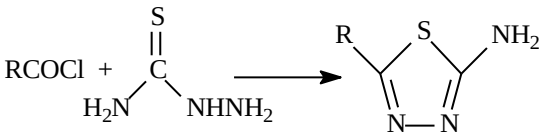


Şekil 1.6. Aromatik olmayan 1,3,4-Tiyadiazol Sistemlerin Yapısı

1.2. 1,3,4-Tiyadiazol Sentez Yöntemleri

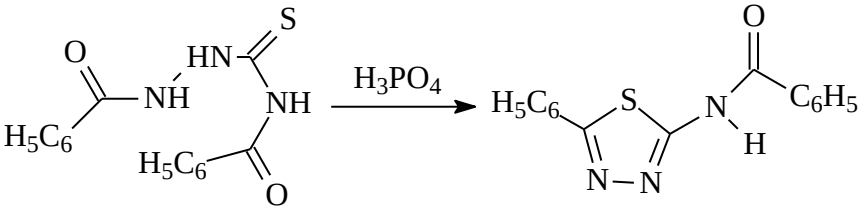
1.2.1. Tiyosemikarbazitler'den

Frund ve Meinecke, tiyosemikarbazitin doğrudan asetil klorür ile 2-amino-5-metil-1, 3,4-tiyadiazol'e siklize olduğunu göstermiştir. 2-amino 5-sübstitüe-1, 3, 4-tiyadiazole olan bu basit yol, oldukça genel gözükmektedir. Gösterilen örnekte R, metil [11], norhidnokarpil [12], benzil [13], siklopropil [14] ve diğerleri olabilir. (Şekil 1.7).



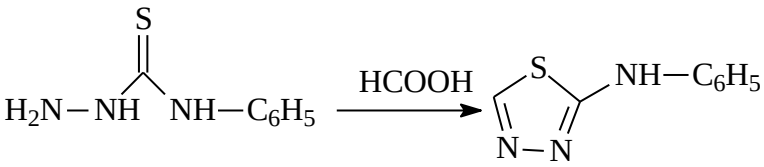
Şekil 1.7. Tiyosemikarbazit 'den 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

Hoggarth kurutucu ajanlar olarak fosforik asit kullanarak birkaç 2-amino-5-aril-1,3,4-tiadiazol hazırlamıştır. Yüksek verimde fosforik asitle düzgün siklizasyona örnek olarak, 1,4-dibenzoiltiyosemikarbazitten 2-benzamido-5-fenil-1,3,4-tiadiazol oluşmaktadır. (Şekil 1.8) [15].



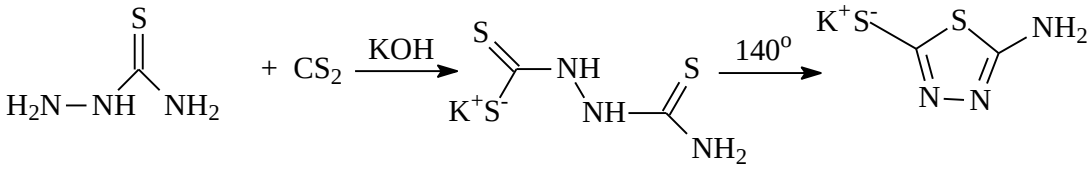
Şekil 1.8. Tiyosemikarbazit 'den 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

Pulvermacher, formik asitin alkanoil halidleri asilasyon ile siklize edebildiğini gözlemlemiştir. Formik asit ile 4-fenil tiyosemikarbazit'in ısıtılmasıyla 2-anilino-l, 3,4-tiadiazol oluştuğunu tespit etmiştir. (Şekil 1.9) [16].



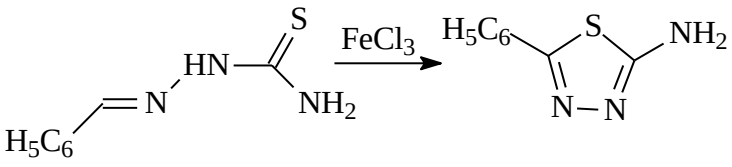
Şekil 1.9. Tiyosemikarbazitler 'den 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiyadiazole için yararlı bir hazırlama yöntemi Guha tarafından geliştirilmiştir. Tiyosemikarbazit, karbon disülfür ve potasyum hidroksit ile işleme sokulduğunda, tiyosemikarbazit-4-ditiyokarboksilik asidin potasyum tuzu oluşur. Tiyosemikarbazit-4-ditiyokarboksilik asidin bu potasyum tuzunun 140 ° C'ye ısıtılması 2-amino-5-merkapto-1, 3,4-tiadiazol tuzunnun siklizasyonuna neden olur (Şekil 1.10) [17].



Şekil 1.10. Tiyosemikarbazit 'den 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

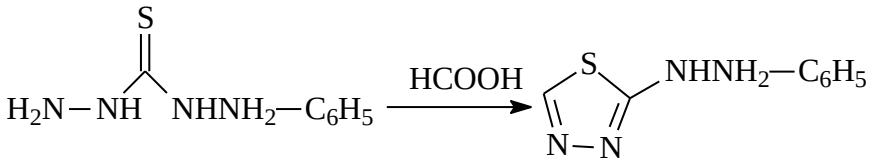
Young ve Eyre, benzaltiyosemikarbazonların ferrik klorür ile oksidatif olarak siklize edilerek 2- amino -5-fenil-1, 3,4-tiyadiazole oluşturabileceğini bildirmiştir. (Şekil 1.11) [18].



Şekil 1.11. Tiyosemikarbazitler 'den 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

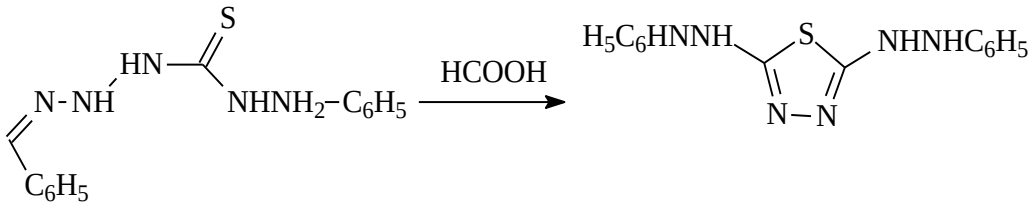
1.2.2. Tiyokarbazidlerden

Tiyokarbazidlerden 1, 3, 4-tiyadiazolün hazırlanabildiği iki yöntem vardır. Yöntem 1**.** 1-feniltiokarbazid formik asit ile ısıtılırsa, 2-fenilhidrazino-1, 3,4-tiyadiazole dönüştürülür. (Şekil 1.12) [19].



Şekil 1.12. Tiyokarbazidlerden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

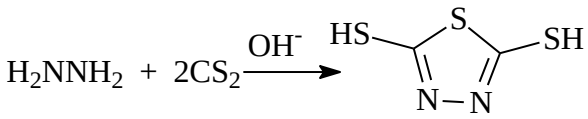
Yöntem 2. Bu yöntem 1-fenilbenzensülkarbazonun 2-fenil-5-fenil hidrazino-1, 3,4-tiadiazole oksidasyonu ile ilgilidir. (Şekil 1.13) [20].



Şekil 1.13. Tiyokarbazidlerden 1,3,4-Tiyadiazole Sentezi

1.2.3. Ditiyokarbazat'dan

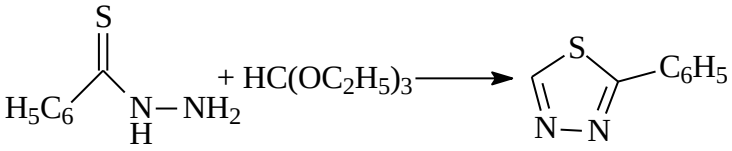
Bazik ortamda hidrazin üzerinde karbon disülfidin etkileşimi ile 2,5-dimerkapto-1, 3,4-tiyadiazol oluşumu. (Şekil 1.14) [21,22].



Şekil.1.14. Dithiocarbazides'den 2,5-dimerkapto-1, 3,4-tiyadiazol sentezi

1.2.4. Tiyoaçilhidrazinler'den

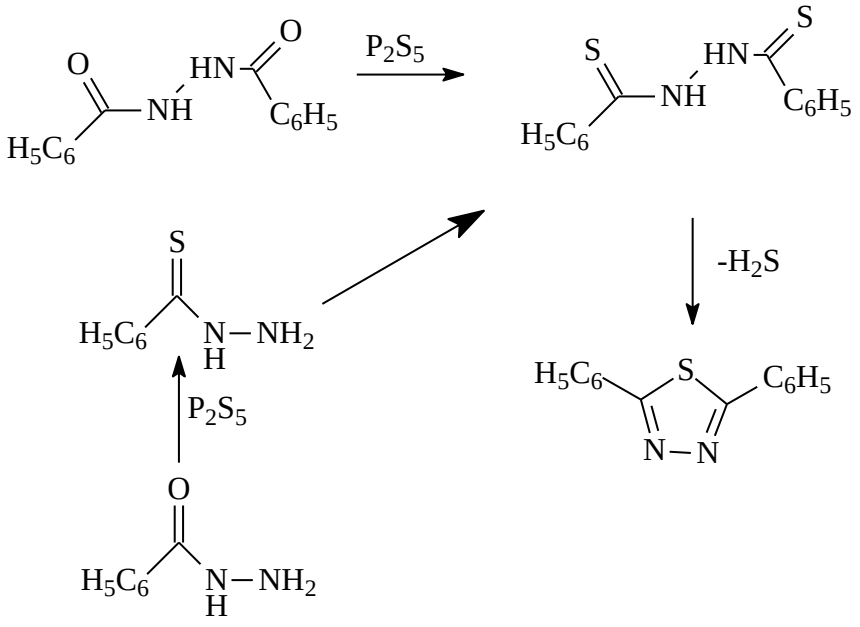
Tiyoaçilhidrazinler, genellikle, 1,3,4-tiyadiazolün hazırlanması için başlangıç maddeleri olarak görev yapabilir. Tiyobenzoilhidrazin etil ortoformat ile ısıtılırsa, 2-fenil-1, 3,4-tiyadiazol oluşur. (Şekil 1.15) [23].



Şekil 1.15. Tiyoaçilhidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

1.2.5. Açilhidrazinler'den

Stolle, çeşitli yöntemlerle 2,5-difeniltiyadizol elde etmiştir. Benzoilhitrazin [24] veya N, N'-dibenzoilhidrazinler'in fosfor pentasulfit ile reaksiyona girerek 2,5-difenil-1, 3,4-tiyadiazol oluşturduğunu bulmuştur. (Şekil 1.16) [25].



Şekil 1.16. Açilhidrazinler'den 1,3,4-tiyadiazol Sentezi

1.3. Biyolojik Aktivite

Son on yılda, ilaç empedansı, bakteri, mantar ve virüslerin yol açtığı bulaşıcı hastalıkların tedavisinde giderek artan bir sorun haline geldi. Özellikle, mevcut antibiyotiklere bakteri patojenlerinin direnci önleyici bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkmıştır. Bu durum pnömoni, menenjit ve tüberküloz gibi antibiyotiklerle kolayca tedavi edilebilen bulaşıcı hastalıklarda özellikle geçerlidir ve artık bu hastalıklar kolaylıkla tedavi edilemez hale gelmiştir. Günümüzde, streptograminler ve yeni nesil flouroquinolonlar gibi bazı ajanların sayılmasıyla birlikte geniş çapta kullanılan antibiyotikler, bakteri direncine maruz kalmaktadır. Yeni antimikrobiyal ajanların araştırılması, tıbbi kimyagerin en zorlu görevlerinden biridir [26].

Antimikrobiyal ilaçların 20. yüzyılda büyük terapötik rolü vardır. Görünüşe göre, bu ilaçların hastalığa etkisi bazılarının terapötik etkisinin olduğu yerlerde açıklanmıştır. Halen yapılan en ağır tedavilerden biri de yanlış ilaçlardır. İlaçlar, mikropları öldürmek veya inhibe etmek, enfekte kişide herhangi bir etki yaratmamak veya minimum etki için hazırlanmıştır. Bu kimyasal tedaviye genel olarak kemoterapi denir; bu da, konakçı üzerinde etkili olan mikroorganizmaları bastırarak sistemik enfeksiyonları tedavi eden belirlenmiş kimyasal terapi anlamına gelir [27].

Bileşiklerin biyolojik aktivitesi, çoğunlukla moleküler yapılarına bağlıdır. Heterosiklik moleküller, çok sayıda biyolojik aktivite sergileyen birçok bileşikte bulunabilir. Tiyadiazol, halkada N = C-S parçasının varlığına bağlı olarak çok çeşitli aktivite sergileyen çok yönlü bir parçadır. Geniş biyolojik etkinliklerinden dolayı, araştırmalarda büyük ilgi gösterilen heterosikliklerin önemli bir sınıfı haline gelmişlerdir. Asetazolamid, butazolamid 1,3,4-tiyadiazol çekirdeği içeren bazı ilaçlara örnektir [28].

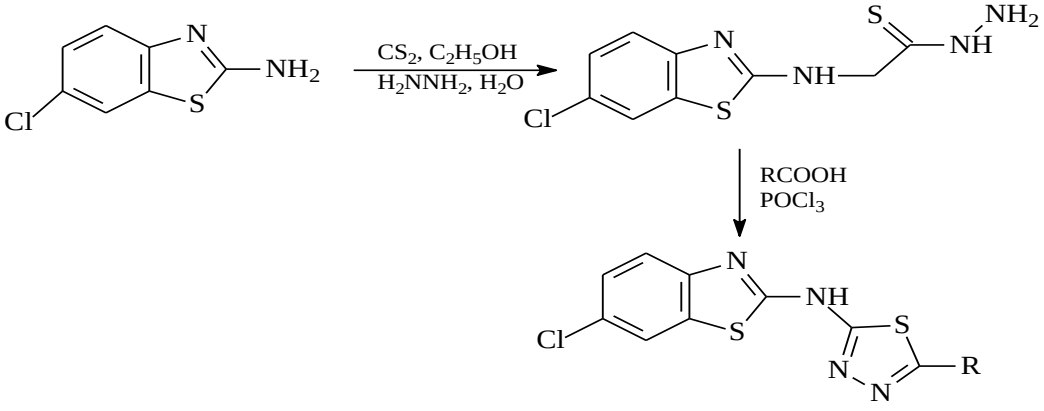
Hetero siklik bileşikler arasında, yeni ilaçların geliştirilmesi için çalışmanın odağıda 1,3,4-tiyadiazol olduğunu gözlemledik. 1,3,4-tiyadiazolün önemi, anti-inflamatuar, antioksidan, antikanser, antikonvülsan, antihipertansif karbonik anhidraz inhibitörleri, antimikrobiyal, antitüberküloz ve antifungal özellikleri de dahil olmak üzere sahip olduğu biyolojik aktiviteden kaynaklanmaktadır. 1,3,4-tiadiazolün

yapısal olarak ayırıcı şekli, farklı kimyasal reaksiyonlar sunma kabiliyetine sahiptir. Bu özellik molekül planlaması için önemlidir ve geniş biyolojik potansiyeline sahiptir. Bu yapıda 1,3,4-tiadiazol grubu içeren ve klinik terapide kullanılan bileşikler şunlardır: karbonik anhidraz inhibitörleri olarak asetazolamid ve metazolamid [29].

Tiyadiazol tiyazol ile yer değiştirebilir, çünkü biyo-izostatik olarak hareket edebilir ve antibiyotik düzenlemelerinde kullanılabilir. Tiyadiazol türevlerinin biyolojik aktivitesi, güçlü bir aromatiklik halka çerçevesinden kaynaklanır ve bu da in vivoda ve çoğu zaman sabittir. İnsanlar dahil daha yüksek omurgalılarda tiyadizol neredeyse hiçbir tehlike etkisi göstermemiştir. Kimyasal ilaçtaki fonksiyonel gruplar, bu halkaya bağlanarak biyolojik reseptörlerle etkileşime girer, böylece bileşikler belirgin özelliklere sahip olur [30].

1.3.1. Antimikrobiyal Aktivite

Arun Kumar vd. 1,3,4-tiadiazol türevlerini sentezlemiş ve antimikrobiyal aktiviteleri için taramışlardır. Çalışmalarında önemli antimikrobiyal aktiviteler gözlenmiştir (Şekil 1.17) [31].

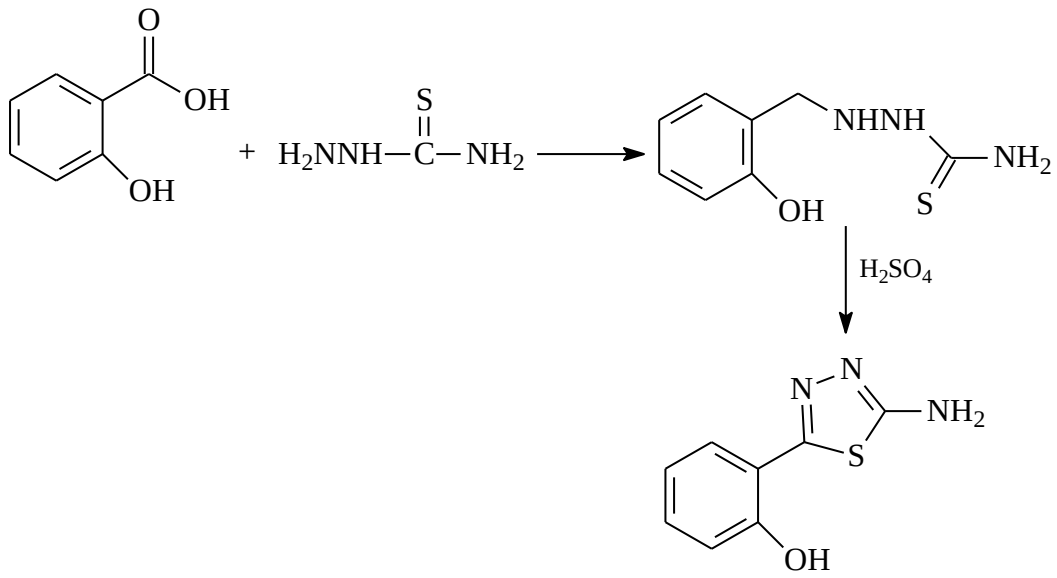


Şekil 1.17. 1,3,4-Tiyadiazolün antimikrobiyal aktivitesi

1.3.2. Antienflamatuar Aktivite

Shiv K Gupta vd disübstitüe tiadiazol türevlerini sentezlemiş ve in vivo anti-inflamatuvar aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Standart ibuprofen ilacı ile

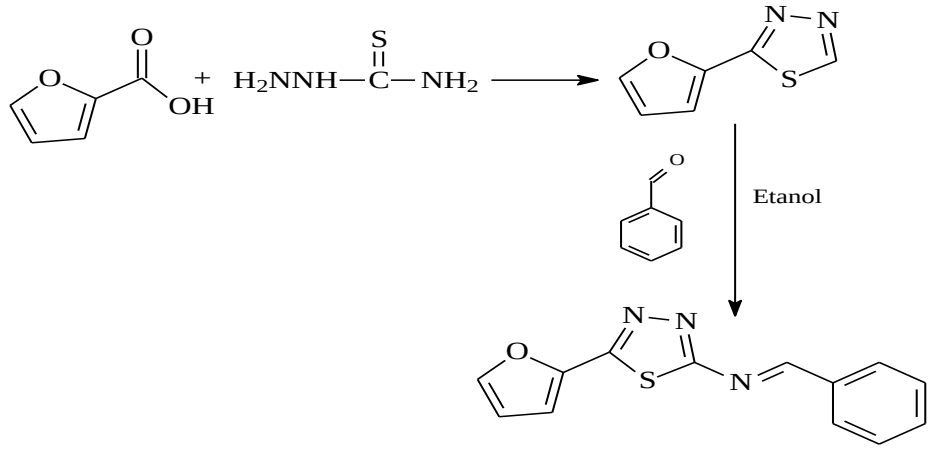
karşılaştırıldığında ve tüm bileşiklerin orta derecede anti-inflamatuar aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. (Şekil 1.18) [32].



Şekil 1.18. 1,3,4-Tiyadiazolün antienflamatuar aktiviteleri

1.3.3. Anti-kanser Aktivite

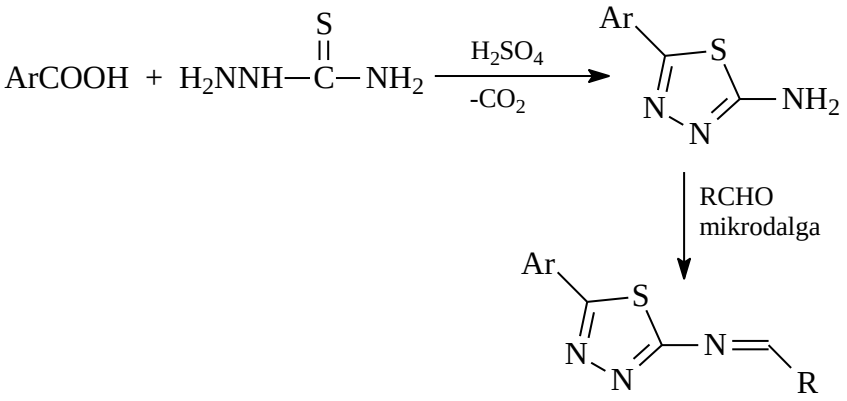
Suddasatwa Banerjee vd. tiyadiazol türevlerini sentezlemiş ve bileşiklerin çok daha az konsantrasyonda önemli anti kanser aktivitesi gösterdiğini kaydetmişlerdir. (Şekil 1.19) [33].



Şekil 1.19. 1,3,4-Tiyadiazol'ün anti-kanser aktivitesi

1.3.4. Anti-diyabetik Aktivite

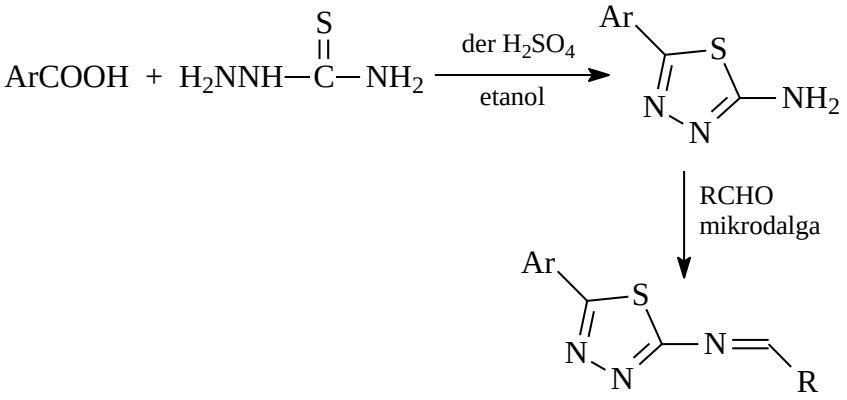
S. R. Pattan vd tiadiazol türevleri sentezlemişler ve tüm bileşikleri alloksana bağlı tail tipping yöntemi ile antidiyabetik etkinlik açısından değerlendirmişlerdir. Çalışmada, bileşiklerin çoğunun umut verici aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir. (Şekil 1.20) [34].



Şekil 1.20. 1,3,4-Tiyadiazolün anti-diyabetik aktivitesi

1.3.5. Antioksidan aktivite

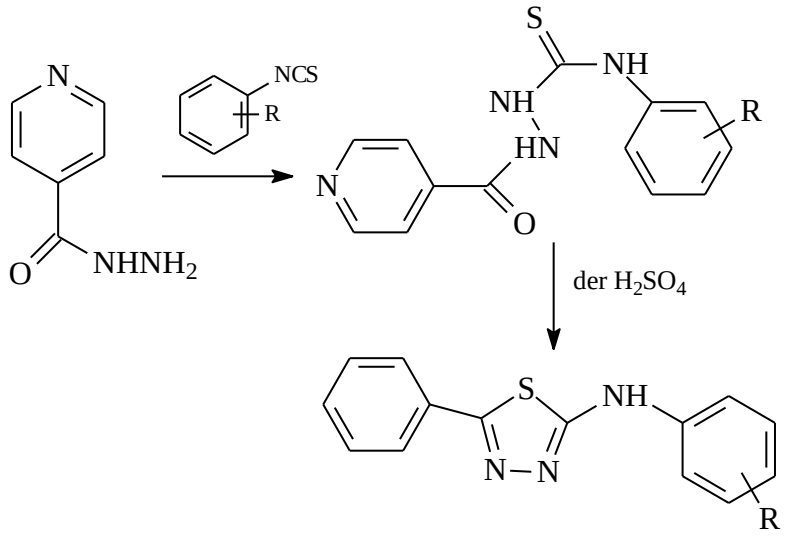
Brijendra Kumar Soni vd. tiyadiazol türevlerini sentezlemişler ve bileşikleri hidrojen peroksit ve nitrik oksit temizleme aktivitesi ile lipit peroksidasyon önleyici aktivite yoluyla in vitro antioksidan aktivitesi açısından değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında bazı bileşiklerin güçlü antioksidan aktivitesi gösterdiği bulunmuştur. (Şekil 1.21) [35].



Şekil 1.21. 1,3,4-Tiyadiazolün antioksidan aktivitesi

1.3.6. Antikonvülsan Aktivite

Muhammed Shahar Yar vd. beş üyeli bir heterosiklik bileşikler dizisi sentezlemiş ve bunları antikonvülsan aktivitesi için test etmişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında 2-(4-klorofenil) amino-5-(4-piridil)-1,3,4-tiyadiazol serisinin umut verici bileşği olarak bulunmuştur. (Şekil 1.22) [36].



Şekil 1.22. 1,3,4-Tiyadiazol'ün antikonvülsan aktivitesi

1.3.7. Antitüberküler aktivite

Karigar Asif A vd. bir dizi tiyadiazol türevi sentezlemiş ve mikroplak alamar mavi analizi kullanarak Mycobacterium tüberküloz'a karşı antitüberküler aktivitelerini araştırmışlardır. Bütün sentezlenen bileşikler, iyi bir anti-tüberküloz aktivite göstermiştir [37].

2. LİTERATÜR ÖZETİ

Öztürk vd. 3-(1,3,4-tiyadiazol-2-il azo) kinolin-2,4-diyol sentezlemişler ve bileşiğin antibakteriyel bir sonuca sahip olmadığını bildirmişlerdir [38].

Bhatia vd. imidazo [2,1-b] [1,3,4] tiyadiazol türevlerini sentezlemiş ve bunları antimikrobik aktivite açısından taramışlardır. Bileşiklerin, *Shigella flexneri, Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans*'ın bakteri suşlarına karşı pozitif sonuç verdiğini bildirmişlerdir [39].

Kaur vd. imidazol ve bazı 1,3,4-tiadiazol türevlerini sentezlemiş ve antibakteriyel aktivitelerini taramışlardır. Bu bileşiklerin, Ampisilin standart ilacına kıyasla, farklı bakteri suşlarına karşı iyi antibakteriyel etkinlik gösterdiği bildirmişlerdir. Ayrıca, antifungal tarama sonuçlarının standart ilaç Amphotericin B'ye kıyasla *Candida albicans* ve *Aspergillus niger* suşlarına karşı hafif aktivite gösterdiği de kaydedilmiştir [40].

Ammen vd. 2-Amino-5-merkapto-1, 3,4-tiyadiazol türevlerini sentezlemiş ve çalışmalarında bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal olarak bazı aktivitelerinin varlığını saptamışlardır [41].

Rezki vd. yeni 2,5-disübstitüe -l, 3,4-tiadiazolleri sentezlemiş ve antibakteriyel ve antifungal ve antiproliferatif etkinlik gibi aktivitelerin varlığını bildirmişlerdir [42].

Samee vd. yeni 2,5-dimerkapto-1,3,4-tiadiazol türevlerinin sentezlemişler ve bunların anti-candida aktivitesini resazurin mikroplak analizi ile değerlendirmişlerdir. Bileşiklerin bir kısmının *C. albicans'a* karşı iyi bir potansiyele sahip olduğu bulunmuştur [43].

Salimon vd. 5- (*p*-sübstitüe fenil) -N- (3- (5-nitrofur-2-il) alliliden) -1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler antimikrobiyal

faaliyetleri için taranmış ve birincil sonuçlar, bazı bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteler sergilediğini ortaya koymuştur [44].

Purohit vd. 1,2,4-Triazolo çekirdeği olan bazı yeni 1,3,4-Tiyadiazoller ve 1,3,4-Tiyadiazinler sentezlemişlerdir. Bütün sentezlenen bileşikler antimikrobiyal aktiviteleri açısından taranmıştır. Bazı bileşiklerin, standart ilaçlara kıyasla bakteri ve mantar gelişiminde önemli inhibisyon sergilediği gözlenmiştir [45].

Aly vd. farklı yoğunluklardaki N-[5-(3-Klorobenzo[b]tiyofen-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il-1 H-benzo [d] imidazol-2-ilamin *E.coli*'ye (gram negatif) ve diğer gram pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir [46].

Jalhan vd. bazı imidazo-[2,1b]-l,3,4-tiyadiazol türevlerinin Schiff bazlarını sentezlemiş vebiyolojik aktivitelerini araştırmışlardır. Türevlerin, standart antibiyotik ampisiline kıyasla orta ila iyi aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. Buna ek olarak, Schiff bazlarının antimikrobiyal gibi farklı biyolojik etkinliklere sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır [47].

3. DENEYSEL YÖNTEM

3.1. Deneysel

Çözücüler kurutuldu ve kullanılmadan önce damıtıldı. Kızılötesi spektrumlar FT-IR Fourier Transform Kızılötesi Spektroskopi Spektrumunda kaydedildi. ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları, Bruker AVANCE III 400 MHz NMR Spektrometresi üzerinde alındı. UV-Vis, Thermo Scientific MULTISKAN GO üzerinde gerçekleştirildi. Erime noktaları düzeltilmedi ve SMP30 erime noktalı aparatta kaydedildi.

3.1.1. 1, 3, 4-Tiyadiazol Türevlerinin Sentezi

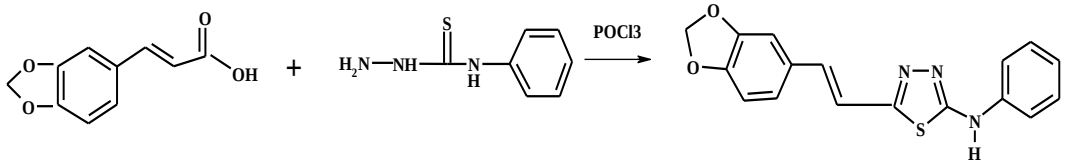
3,4-Metilendioksi sinnamik asit ve N-Fenil tiyosemikarbazit türevlerinin karışımı buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma fosfor oksiklorür (n mole), karıştırarak damla damla ilave verildi. Sonra karışım ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^{o}C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığında kadar soğutuldu. Daha sonra buzlu suya ilave edildi ve amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

3.1.1.1. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0.3 g, 0.00156 mol) ve N-Fenil tiyosemikarbazit (0.261 g, 0.00156 mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi. Sonra ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^{o}C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Kahverengi katı, Verim: (90%), EN: 270^{o}C; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3218.00, 3188.80, 3138.52 (gerilme titreşimi, -NH), 3050.93 (aromatik, C-H), 2893.53 (Alifatik, C-H), 1657.83 (-C=C-), 1601.04 (tiyadiazol, C=N), 691.26 (C-S-C), 1124.77 (C-O-C); **^{1}H-**

NMR (DMSO-d_6) (ppm): 7.64 (d)(H1), 7.64 (d)(H2), 7.15 (s)(H3), 7.30 (H4), 7.04-7.01 (dd)(H5), 7.38 -7.30 (H6), 7.38 -7.30 (H7), 7.38 -7.30 (H8), 6,11(H9), 6,53 (d)(H10), 7,14 (d) (H11), 10,44 (H12); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 122.52 (C1), 108.91 (C2), 148.53 (C3), 148.48 (C4), 106.32 (C5), 130.58 (C6), 141.03 (C7), 117.61 (C8), 129.56 (C9), 123.48 (C10), 129.56 (C11), 117.61 (C12), 101.81 (C13), 141.29 (C14), 118.07 (C15) 136.40(C16), 158.55(C17); **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 293, 363.

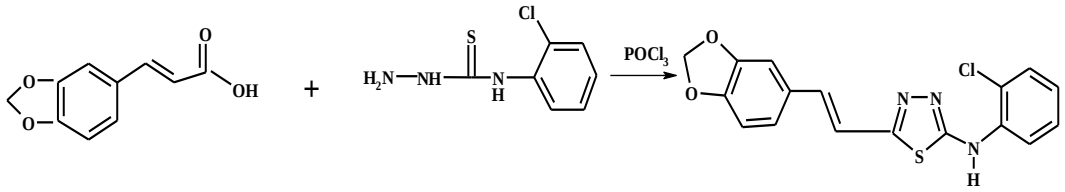


Şekil 3.1. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.2. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-[2'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0.285 g, 0.00148 mol) ve 2-kloro fenil tiyosemikarbazit (0.3 g, 0.00148 mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma damla damla fosfor oksiklorür (2.0 mL) ilave edildi. Sonra ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^{o}C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Kahverengi katı, Verim: (99%), EN: 160ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3161.32, 3130.00 (gerilme titreşimi, -NH), 3035.19 (aromatik, C-H), 2946.00, 2900.19 (Alifatik, C-H), 1624.22 (-C=C-), 1593.86 (tiyadiazol, C=N), 683.72 (C-S-C), 1090.61 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 7,52 (d)(H1), 7,52 (d)(H2), 7,31 (s)(H3), 8,22 (d)(H5), 7,41-7,35(m) (H6), 7,41-7,35(m) (H7), 7,17-7,11 (m)(H8), 6,07 (H9), 6,94 (H10), 7,17-7,11 (H11), 9,10 (H12); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 123.95 (C1), 108.91 (C2), 148.56 (C3), 148.46 (C4), 106.31 (C5), 130.52 (C6), 104.76 (C7), 123.59 (C8), 128.43 (C9), 122.79 (C10), 130.23 (C11), 163.92 (C12), 101.81 (C13), 104.76 (C14), 117.55 (C15) 136.44 (C16), 148.84 (C17); **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 276, 347.

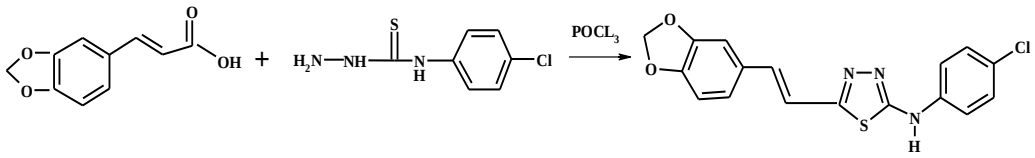


Şekil 3.2. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[2'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.3. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-[4'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0.285 g, 0.00148 mol) ve 4-kloro fenil tiyosemikarbazit (0.3 g, 0.00148 mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma damla damla fosfor oksiklorür (2.0 mL) ilave edildi. Sonra ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^{o}C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Portakal rengi katı, Verim: (95%), EN: 294ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3239.67 3164.96 (gerilme titreşimi, -NH), 3040.21, 2997.12 (aromatik, C-H), 2893.24 (Alifatik, C-H), 1623.00 (-C=C-), 1604.52 (tiyadiazol, C=N), 696.29 (C-S-C), 1093.06 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** 7,41 (d)(H1), 7,41 (d)(H2), 7,18 (H3), 7,34 (d)(H4), 7,49 (d)(H5), 7,69 (d) (H7), 7,34(d)(H8), 6,07 (H9), 6,94 (H10), 10,63 (H12); **^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** 123.58 (C1), 108.91 (C2), 148.47 (C3), 148.48 (C4), 106.32 (C5), 130.51 (C6), 139.88 (C7), 117.48 (C8), 129.39 (C9), 125.88 (C10), 129.39 (C11), 117.48 (C12), 101.82 (C13), 139.88 (C14), 119.53 (C15) 136.73 (C16), 159.03 (C17); **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 291, 363.

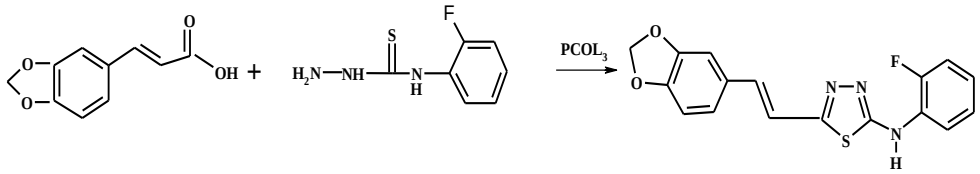


Şekil 3.3. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-[4'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.4. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-[2'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0.3 g, 0.00156 mol) ve 2-floro fenil tiyosemikarbazit (0.2892 g, 0.00156 mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma damla damla fosfor oksiklorür (2.0 mL) ilave edildi. Sonra ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^{o}C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Kahverengi katı, Verim: (98%), EN: 240ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3186.65, 3138.90 (gerilme titreşimi, -NH), 3040.00 (aromatik, C-H), 2981.80, 2901.98 (Alifatik, C-H), 1619.44 (-C=C-), 1604.53 (tiyadiazol, C=N), 683.36 (C-S-C), 1089.04 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** 7,26-7,21 (H1), 7,26-7,21 (H2), 7,19 (H3), 7,29(d)(H5), 7,10-7,05 (dd) (H6), 7,10-7,05(dd) (H7), 7,14 (H8), 6,07 (H9), 6,93 (H10), 6,95 (H11), 10,32 (H12); **^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** 121.24 (C1), 108.90 (C2), 148.56 (C3), 148.46 (C4), 106.32 (C5), 125.27 (C6), 136.55 (C7), 123.68 (C8), 123.58 (C9), 125.23 (C10), 115.64 (C11), 163.29 (C12), 101.81 (C13), 136.55 (C14), 117.54 (C15) 130.53 (C16), 153.67 (C17); **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 294, 362.



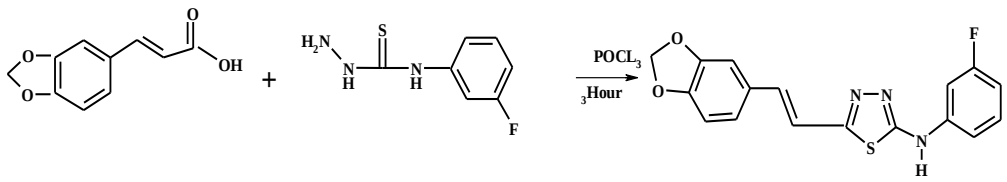
Şekil 3.4. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[2'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.5. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-[3'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0.3 g, 0.00156 mol) ve 3-floro fenil tiyosemikarbazit (0.295 g, 0.00159mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma damla damla fosfor oksiklorür (2.0 mL) ilave edildi. Sonra

ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^{o}C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Kahverengi katı, Verim: (95%), EN: 264ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3256.24, 3206.72 (gerilme titreşimi, -NH), 3040.00 (aromatik, C-H), 2902.41 (Aliphatic, C-H), 1617.13 (-C=C-), 1559.55 (tiyadiazol, C=N), 678.60 (C-S-C), 1093.04 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** 7,31(d)(H1), 7,31 (d)(H2), 7,20 (H3), 7,69 (d)(H4), 7,39 (d) (H6), 6,83 (m) (H7), 7,39 (d)(H8), 6,03 (H9), 6,94 (H10), 7,14 (H11), 10,76 (H12); **^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** 123.62 (C1), 108.60 (C2), 148.60 (C3), 148.48 (C4), 106.32 (C5), 131.06 (C6), 142.64 (C7), 117.40 (C8), 130.48 (C9), 108.81 (C10), 164.20 (C11), 113.87 (C12), 101.83 (C13), 142.53 (C14), 117.40 (C15) 136.85 (C16), 159.21 (C17); **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 293, 306,275,350.

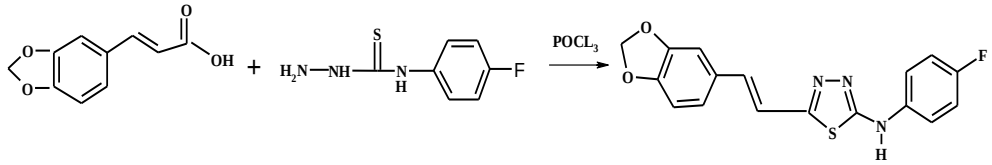


Şekil 3.5. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[3'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.6. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-[4'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0.3 g, 0.00156 mol) ve 4-floro fenil tiyosemikarbazit (0.2892 g, 0.00156mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi. Sonra ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^{o}C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Sarı katı, Verim: (90%), EN: 285ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3255.84, 3219.04, 3152.57 (gerilme titreşimi, -NH), 3051.69, 3015.97 (aromatik, C-H), 2906.232 (Alifatik, C-H), 1618.96 (-C=C-), 1605.57 (tiyadiazol, C=N), 681.37 (C-S-C), 1093.05 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 7,22-7,12 (H1), 7,22-7,12 (H2), 7,22-7,12(H4), 7,69-7,66 (m) (H5), 7,69-7,66 (H7), 7,22-7,12 (H8), 6,06 (H9), 6,93 (d)(H10), 7,33 (H11), 10,52 (H12); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 119.76 (C1), 108.89 (C2), 148.53 (C3), 148.46 (C4), 106.29 (C5), 130.55 (C6), 137.50 (C7), 116.21 (C8), 119.69 (C9), 158.97 (C10), 119.69 (C11), 116.21 (C12), 101.81 (C13), 137.50 (C14), 115.99 (C15) 136.48 (C16), 156.60 (C17); **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 297,359.



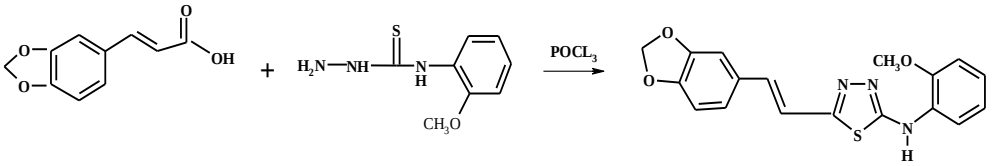
Şekil 3.6. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[4'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.7. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-[2'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0.3 g, 0.00156 mol) ve 2-metoksi fenil tiyosemikarbazit (0.31 g, 0.00157 mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi. Sonra ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^{o}C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Kahverengi katı, Verim: (96%), EN: 175ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3377.67 (gerilme titreşimi, -NH), 3069.44 (aromatik, C-H), 2909.17 (Alifatik, C-H), 1623.00 (-C=C-), 1604.40 (tiyadiazol, C=N), 686.55 (C-S-C), 1094.98 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** H1-H8 protonları 7,4 - 6,89 arasında üst üste örtüştü, 6,07 (H9), 9,76 (H12); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 130.63 (C1), 108.89 (C2), 148.93 (C3), 148.45 (C4), 106.29 (C5), 126.65 (C6), 135.96 (C7), 123.43 (C8), 129.99 (C9), 119.76 (C10), 111.53 (C11), 159.08 (C12), 101.79 (C13), 134.13 (C14), 117.78 (C15), 135.95

(C16), 151.16 (C17), 56.18 (C of $-OCH_3$) (H19) ; **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 280,353.

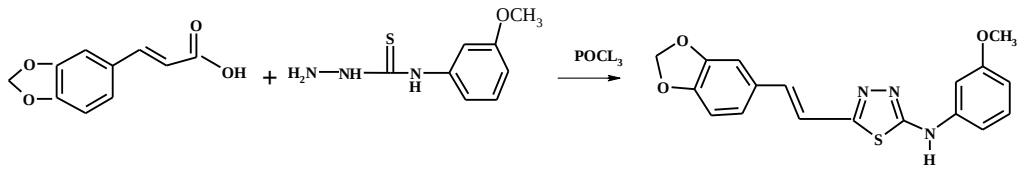


Şekil 3.7. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[2'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.8. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-[3'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0.3 g, 0.00156 mol) ve 3-metoksi fenil tiyosemikarbazit (0.31 g, 0.00157 mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi. Sonra ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^oC' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Kahverengi katı, Verim: (97%), EN: 225ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3199.57, 3139.96 (gerilme titreşimi, -NH), 3040.00 (aromatik, C-H), 2907.13 (Alifatik, C-H), 1604.24 (tiyadiazol, C=N), 682.20 (C-S-C), 1165.46, 1091.04 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 7,38 (d)(H1), 7,38 (d)(H2), 7,18 (H3), 7,14 (d)(H4), 7,34 (H6), 7,26 (t) (H7), 7,14 (d)(H8), 6,07 (H9), 6,61 (d)(H10), 6,94(d)(H11), 10,51 (H12); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 123.53 (C1), 106.30 (C2), 148.53 (C3), 148.47 (C4), 104.09 (C5), 130.55 (C6), 142.10 (C7), 110.48 (C8), 130.39 (C9), 107.61 (C10), 160.41 (C11), 108.91 (C12), 101.81 (C13), 142.10 (C14), 117.54 (C15) 136.49 (C16), 158.63 (C17), 55.50 (C of $-OCH_3$) (H19) ; **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 288,362 (çok zayıf).

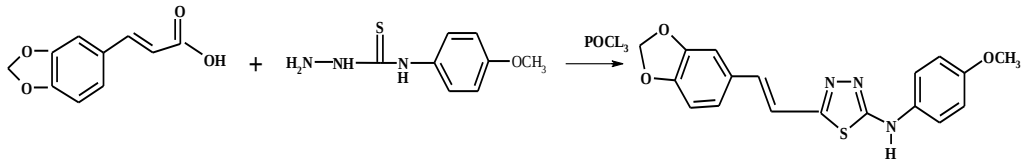


Şekil 3.8. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[3'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.9. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-[4'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0.3 g, 0.00156 mol) ve 4-metoksi fenil tiyosemikarbazit (0.31 g, 0.00157 mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi. Sonra ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^{o}C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Sarı katı, Verim: (96%), EN: 257C; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3240.55, 3194.67, 3218.32 (gerilme titreşimi, -NH), 3038.74, 3012.27 (aromatik, C-H), 2981.98, 2962.99, 2906.97, 2834.27 (Alifatik, C-H), 1604.52 (tiyadiazol, C=N), 680.17 (C-S-C), 1114.87, 1091.03 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 7,55 (d)(H1), 7,55 (d)(H2), 7,33 (d)(H3), 7,11 (H4), 7,34 (H5), 7,34 (H7), 7,11 (H8), 6,03 (H9), 6,93 (H10), 6,95 (H11), 10,29 (H12); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 123.42 (C1), 108.90 (C2), 148.45 (C3), 148.45 (C4), 106.25 (C5), 130.63 (C6), 134.50 (C7), 119.96 (C8), 114.79 (C9), 163.88 (C10), 114.79 (C11), 119.96 (C12), 101.79 (C13), 136.06 (C14), 117.72 (C15) 136.06 (C16), 155.17 (C17), 55.71 (C of –OCH_3) (H19) ; **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 286,360.



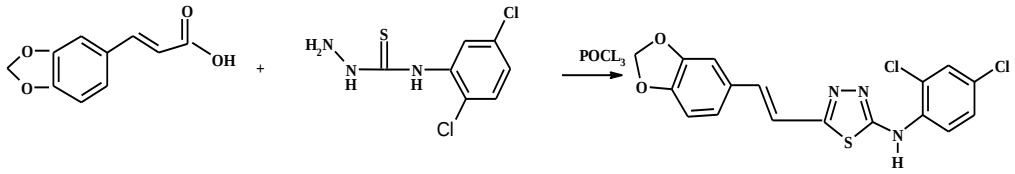
Şekil 3.9. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[4'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.10. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-[2',4'-diklorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0.2 g, 0.00104 mol) ve 2,4-dikloro fenil tiyosemikarbazit (0.246 g, 0.00104 mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi. Sonra

ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^{o}C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Kahverengi katı, Verim: (98%), EN: 178ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3240.00 (gerilme titreşimi, -NH), 3040.00 (aromatik, C-H), 2981.84, 2869.06 (Alifatik, C-H), 1620.00 (-C=C-), 1591.30 (tiyadiazol, C=N), 694.63 (C-S-C), 1098.09 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** 7,34 (d)(H1), 7,34 (d)(H2), 7,20 (H3), 7,46 (s)(H5), 7,07 (H7), 7,06 (H8), 6,07 (H9), 6,84 (H10), 6,86 (H11), 9,82 (H12); **UV-Vis Absorbsiyonları (nm):** 280,363.



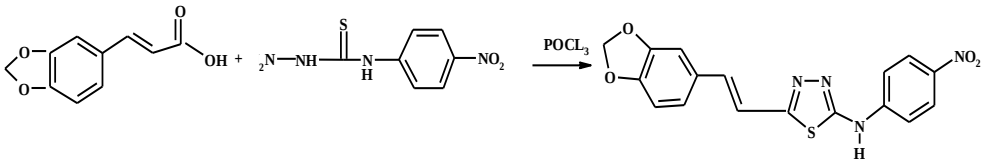
Şekil 3.10. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[2',4'-diklorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.11. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0.3 g, 0.00156 mol) ve 4-nitro fenil tiyosemikarbazit (0.2717 g, 0.00128 mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi. Sonra ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^{o}C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Sarı katı, Verim: (97%), EN: 335ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3260.79, 3222.89, 3167.94 (gerilme titreşimi, -NH), 3058.86, 3024.81 (aromatik, C-H), 2981.91, 2916.39 (Alifatik, C-H), 1621.52 (-C=C-), 1599.58 (tiyadiazol, C=N), 686.45 (C-S-C), 1081.90 (C-O-C), 1575.26 and 1361.98 para-NO_2 ; **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):**

7,38-7,21 (H1), 7,38-7,21 (H2), 7,41 (H3), 7,89 (d)(H4), 8,26 (H5), 8,26 (d) (H7), 7,89 (d)(H8), 6,07 (s)(H9), 6,94 (d)(H10), 7,15 (d)(H11), 11,04 (H12); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 123.82 (C1), 108.91 (C2), 148.73 (C3), 148.48 (C4), 106.36 (C5), 130.37 (C6), 146.0 (C7), 117.14 (C8), 125.95 (C9), 141.31 (C10), 125.95 (C11), 117.14 (C12), 101.86 (C13), 146.67 (C14), 117.51 (C15) 137.50 (C16), 160.61 (C17) ; **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 307,346.

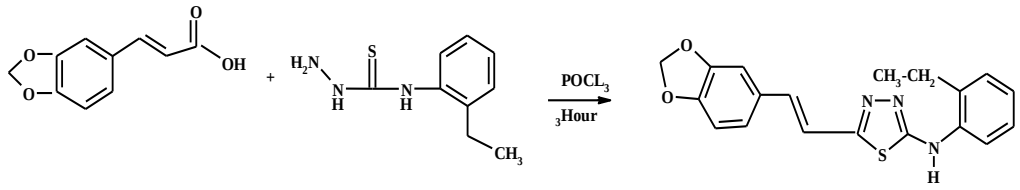


Şekil 3.11. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.12. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-yl)etenil]-N-[2'-etilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0,2 g, 0,00104 mol) ve 2-etil fenil tiyosemikarbazit (0,203 g, 0,001039 mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi. Sonra ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^oC' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Sarı katı, Verim: (94%), EN: 195^oC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3042.47, 2997.95 (aromatik, C-H), 2893.19 (Alifatik, C-H); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 7,34- 7,30 (H1), 7,34-7,30 (H2), 7,02 (H3), 6,92-6,91 (H6), 6,92-6,91 (H7), 7,11 (H8), 6,01 (H9), 6,95 (H12), 1.29-1.25 (t) (-CH_3), 2.78-2.72 (q) (-CH_2-); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 123.80 (C1), 108.89 (C2), 148.41 (C3), 148.43 (C4), 106.23 (C5), 129.56 (C6), 138.60 (C7), 125.65 (C8), 130.64 (C9), 123.36 (C10), 127.24 (C11), 135.79 (C12), 101.77 (C13), 138.60 (C14), 117.78 (C15) 137.00 (C16), 159.08 (C17), 14.92 (-CH_3), 24.28 (-CH_2-) (H19) ; **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 288,356.

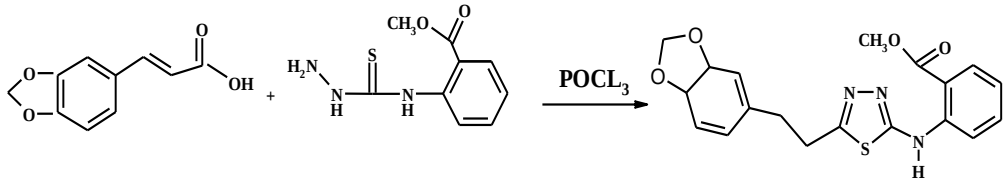


Şekil 3.12. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[2'-etilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.13. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-[2'-metoksikarbonilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0.2 mg, 0.00104 mol) ve 2-metoksikarbonil fenil tiyosemikarbazit (0.246 g, 0.00109 mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi. Sonra ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^{o}C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Sarı Katı, Verim: (95%), EN: 312ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3154.95 (gerilme titreşimi, -NH), 3067.62 (aromatik, C-H), 2981.86, 2964.12, 2869.73 (Alifatik, C-H), 1611.00 (-C=C-), 1589.00 (tiyadiazol, C=N), 681.07 (C-S-C), 1103.28 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** 6,11 (H9), 9,28 (H12); **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 282,292,298,302,357,371.

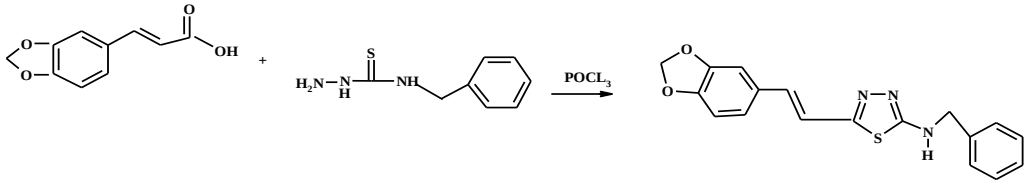


Şekil 3.13. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[2'-metoksikarbonilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi.

3.1.1.14. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-benzil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0.3 g, 0.00156 mol) ve benzil tiyosemikarbazit (0.28298 g, 0.00156 mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi. Sonra ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^{o}C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Kahverengi katı, Verim: (94%), EN: 218C; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3198.29 (gerilme titreşimi, -NH), 3040.00 (aromatik, C-H), 2981.80, 2869.83 (Alifatik, C-H), 1620.00(-C=C-), 1601.16 (tiyadiazol, C=N), 697.04 (C-S-C), 1094.98 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** Aralığında 7,38-6,93(H1), aralığında 7,38-6,93 (H2), aralığında 7,38-6,93 (H3 aralığında 7,38-6,93 (H4), aralığında 7,38-6,93 (H6), aralığında 7,38-6,93 (H7 aralığında 7,38-6,93 (H8), 6,04 (H9), 8,44 (H12), 4,53(H13); **^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** 118.10 (C1), 108.88 (C2), 148.42 (C3), 148.28 (C4), 106.17 (C5), 130.72 (C6), 139.00 (C7), 128.01 (C8), 127.64 (C9), 128.88 (C10), 127.64 (C11), 128.01 (C12), 101.73 (C13), 139.00 (C14), 123.18 (C15) 135.02 (C16), 157.42 (C17), 48.45) (H18) ; **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 279,353.



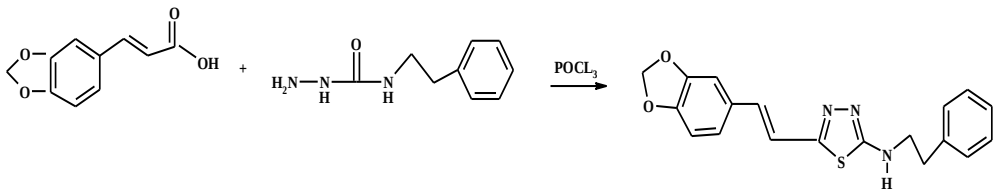
Şekil 3.14. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N-benzil*-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi.

3.1.1.15. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-N-(2'-feniletil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3,4-Metilendioksi sinnamik asit (0,2 g, 0,00104 mol) ve 2-fenil etil tiyosemikarbazit (0,2036 g, 0,00104 mol) karışımı soğuması için buzdolabına kondu. Soğutulmuş

karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi. Sonra ısıtılarak sıcaklık 90-95 ^{o}C' ye getirildi. Bu sıcaklıkta üç saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, buzlu suya ilave edildi. Amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9'a ayarlandı. Çökelen ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı.

Kahverengi katı, Verim: (96%), EN: 161ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3176.01, 3127.19 (gerilme titreşimi, -NH), 3040.00 (aromatik, C-H), 2981.00, 2874.42 (Alifatik, C-H), 1605.57 (-C=C-), 1584.65 (tiyadiazol, C=N), 688.69 (C-S-C), 1093.81 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** Aralığında of 7,30-7,23 (H1), aralığında 7,30-7,23 (H2), aralığında 7,30-7,23 (H3), aralığında 7,30-7,23 (H4), aralığında 7,30-7,23 (H6), aralığında 7,30-7,23 (H7), aralığında 7,30-7,23 (H8), 6,06 (H9), 8,05 (H12), 2,91 (CH_2-fenil) ve 3,5 (N-CH_2 DMSO pikleri altında) ; **^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** 118.19 (C1), 108.89 (C2), 148.42 (C3), 148.26 (C4), 106.17 (C5), 130.76 (C6), 134.90 (C7), 128.83 (C8), 129.18 (C9), 126.66 (C10), 129.18 (C11), 128.83 (C12), 101.73 (C13), 134.90 (C14), 123.13 (C15), 139.67 (C16), 157.04 (C17), 46.52 – 34.97 (H18) ; **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 279,352.



Şekil 3.15. 5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-(2'-feniletil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.2. Antimikrobiyal Aktivite

3.2.1. Mikroorganizma Türleri

Candida albicans mantarı 1,3,4-tiyadiazole'in antifungal etkinliğini test etmek için kullanılmıştır. Ayrıca Gram pozitif (*Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Enterococcus durans*) ve Gram negatif (*Salmonella enteritidis, Salmonella typhimurium, Enterobacter aerogenes, Salmonella infantis, Salmonella kentucky, Escherichia coli*) bakteriler 1,3,4-tiyadiazolün antibakteriyel aktivitesini test etmek için kullanılmıştır.

3.2.2. Mikrobiyal Aktivite Testi

Mikrobiyal aktivitede kullanılan yöntem disk difüzyon metodudur. Çalışmada, 25 mL Mueller Hinton Agar içeren 9 mm boyutlarında petri kapları kullanılmıştır. Yeni sentezlenmiş tiyadiazol türevi bileşikleri 5 mg/mL ve 2.5 mg/mL konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14 numaralı bileşikler 5 mg/mL konsantrasyonda, 13, 4, 17, 2, 9, 15, 3 bileşikler ise 2.5 mg/mL konsantrasyonda hazırlandı. Çözünme problemi nedeniyle antimikrobiyal aktivite testinde (5-[2-(l,3-benzodioksol-5-il) etenil]-N-[3'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin) bileşiği antimikrobiyal aktivitede kullanılmamıştır. Hazırlanan çözücü, steril boş antimikrobiyal disklerine farklı miktarlarda emdirildi ve daha sonra güvenlik kabininin içinde oda sıcaklığında gece boyunca kurumaya bırakıldı.

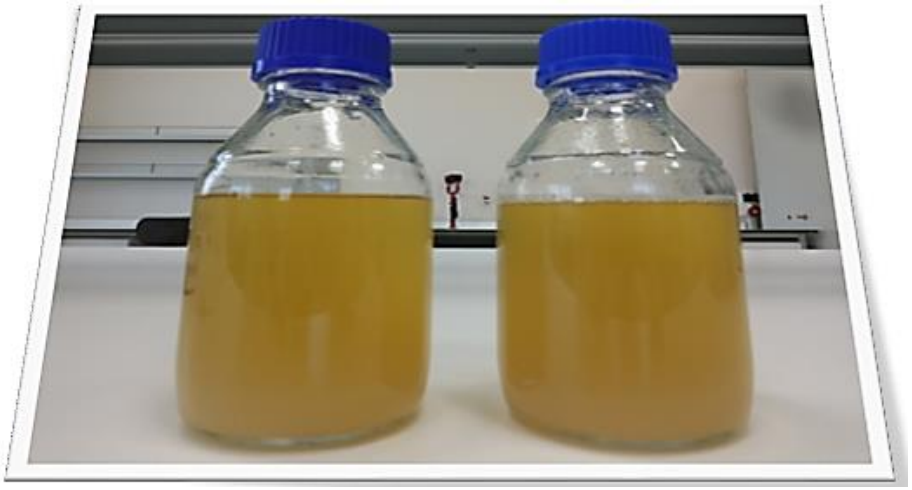
3.2.3. Kimyasal Bileşiklerin Hazırlanması

Kimyasal bileşikler (0.2 g) 40 mL çözücü içinde çözülmüştür. Her bileşik üç farklı miktarda (30µL, 50µL, 80µL) hazırlandı. Diskler oda sıcaklığında aseptik koşullar altında 24 saat tutuldu.

3.2.4. Besiyerinin Hazırlanması

Besiyeri, 13,6 g Mueller Hinton Agar ve 400 mL damıtılmış su (DH_2O) karışımının otoklavda 121 ^{0}C 'de 20 dakika boyunca steril edilmesi ile hazırlanmıştır. Daha

sonra, besiyeri 45-60 °C'ye soğutuldu ve 25 mL miktarında Petri kabına dolduruldu ve fotoğrafta görüldüğü gibi kontaminasyonu önlemek için güvenlik kabininde oda sıcaklığında katılaşmaya bırakıldı [48],[49],[50].



Fotoğraf 3.1. Besiyerinin Hazırlanması



Fotoğraf 3.2. Petri kaplarına besiyerinin doldurulması

Çalışmamızda kullanılan bakteri türleri Tablo 3.1 'de belirtilmiştir.

Tablo 3.1. *Farklı Bakteri Türlerinin Listesi*

Bakteri No	**Bakteri İsmi**
1	***Salmonella enteritidis***
2	***Candida albicans***
3	***Staphylococcus aureus***
4	***Salmonella typhimurium***
5	***Enterobacter aerogenes***
6	***Salmonella infantis***
7	***Bacillus subtilis***
8	***Salmonella kentucky***
9	***Escherichia coli***
10	***Enterococcus durans***

Deney ajanlarında THF, etanol ve kloroform kağıt diskleri 50 µL konsantrasyonu kullanılarak her test edilen bakteri türünde, bu işlem için kontrol negatif olarak THF, etanol, kloroform kağıt diskleri kullanıldı. Bakteri suşunun bir kolonisi, 37 C ° 'de besin suyu ortamına 24 saat boyunca inoküle edildi. 0.5 McFarland'a eşit bulanıklık elde etmek için% 0.9 steril saline solüsyonuna bakteri süspansiyonu ilave ederek bakteri konsantrasyonunu hazırlandı. 1000 ml'lik ortam hazırlandı ve 20 dakika 120 ° C'de otoklavlandı. Ortam, sterilize edilmiş Petri tabakları içine döküldü. Ortam sertliğinden sonra, bakteri türü, sürüntü ile yayıldı, daha sonra her bir bakteri türü için kağıt disk yöntemi kullanılarak kimyasal bileşikler yayıldı. Tüm plakalar, 37 ° C'de 24 saat inkübe edildi ve inhibisyon bölgelerinin büyümesi açısından kontrol edildi. Diskin etrafındaki İnhibisyon zonlarının varlığı sentez bileşiğinin aktif olduğunu göstermiştir [51, 52, 53, 54].

.

4. BULGULAR

4.1. IR Spektroskopi Sonuçları

Elde edilen bileşiklerin tümüne ait IR soğurma değerleri

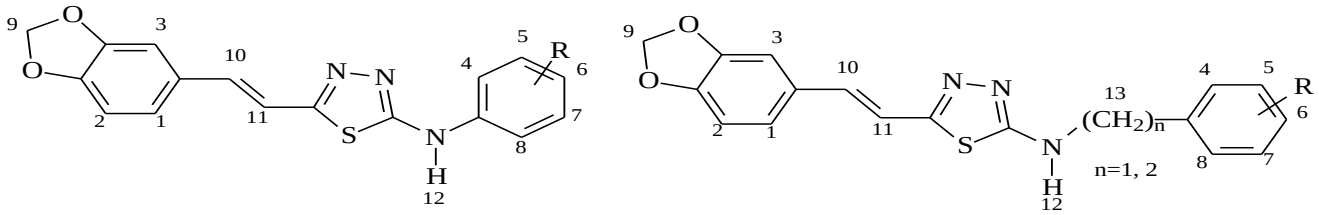
Tablo 4.1. *Elde edilen bileşiklerin IR soğurma değerleri*

	$\upsilon_{(-N(H)-}$ gerilme titreşimi)	υ_{C-H} (Aromatik)	υ_{C-H} (alifatik)	$\upsilon_{(C=C)}$	$\upsilon_{C=N}$ (tiyadiazol)	υ_{C-S-C}	$\upsilon_{(C-O-C)}$	$\upsilon_{(R\ grup)}$
No	**IR Absorpsiyonları (cm^{-1})**							
1	3218 3188 3138	3050	2893	1657	1601	691	1124	-
2	3161 3130	3035	2946 2900	1624	1593	683	1090	*orto*-Cl
3	3239 3164	3040 2997	2893	1623	1604	696	1093	*para*-Cl
4	3186 3138	3040	2981 2901	1619	1604	683	1089	*orto*-F
5	3256 3206	3040	2902	1617	1559	678	1093	*meta*-F
6	3255 3219 3152	3051 3015	2906	1618	1605	681	1093	*para*-F
7	3377	3069	2909	1623	1604	686	1094	*orto*-OCH_3
8	3199 3139	3040	2907	-	1604	682	1165 1091	meta-OCH_3
9	3240 3194 3218	3038 3012	2981 2962 2906 2834	-	1604	680	1114 1091	*para*-OCH_3
10	3240	3040	2981 2869	1620	1591	694	1098	2,4-dikloro
11	3260 3222 3167	3058 3024	2981 2916	1621	1599	686	1081	*para*-NO_2 1575 ve 1361
12	-	3042 2997	2893					
13	3154	3067	2981 2964 2869	1611	1589	681	1103	
14	3198	3040	2981 2869	1620	1601	697	1094	benzil
15	3176 3127	3040	2981 2874	1605	1584	688	1093	2-feniletil

4.2. ^{1}H-NMR Spektroskopi Sonuçları

Elde edilen bileşiklerin tümüne ait ^{1}H-NMRdeğerleri Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. *Elde edilen bileşiklerin ^{1}H-NMRverileri*



Bileşik No	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	R
1	7.64d	7.64d	7.15s	7.30	7.04-7.01dd	7.38 - 7.30arasında				6.53d	7.14d	10.44	---	H
2	7,52d	7,52d	7,31s	-	8,22d	7,41-7,35m 7,17-7,11m		7,17-7,11m	6.07	6.94	7,17-7,11m	9.10	---	2-c1
3	7,41d	7,41d	7,18	7,34d	7,4 d	7.10-7.05 dd		7.14	6,07	6,94	-	10,63	---	4-Cl
4	7,26-7,21		-7,19	---	7.29d	7,14	6,07	6,93	607	6.93	6.95	10.32	---	2-F
5	7,31d	7,31d	7,20	7,69d	-	7,39 d	6,83m	7,39 d	6,03	6,94	7,14	10,76	---	3-F
6	7,22-7,12 aralığında		7,22-7,12aralığında	7,69-7,66m	--	7,69-7,66	7,22-7,12aralığında	6,06	6.06	6.93d	7.33	10.52	---	4-F
7	H1-H8 protonları 7,4 and 6,89aralığında çakıştı								6.07			9.76	---	o-OCH3

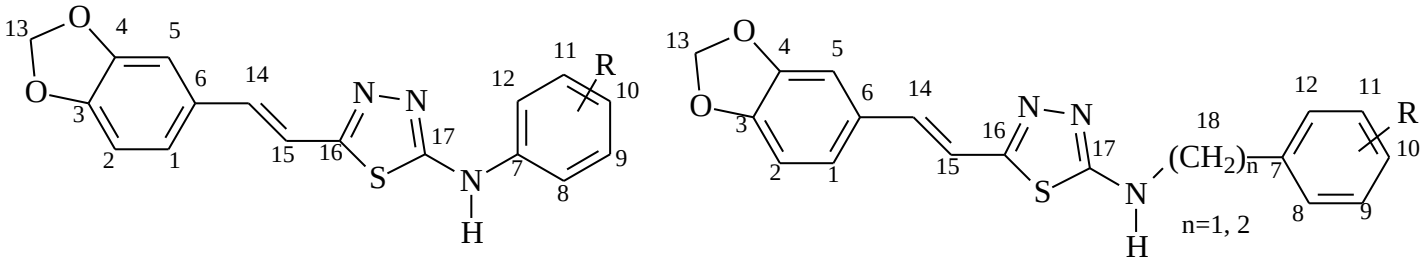
Tablo 4.2'nin devamı

8	7,38d	7,38d	7,18	7,14d	-	7,34	7,26t	7,14d	6,07	6,61d	6,94d	10,51	---	m-OCH3
9	7,55d	7,55d	7,33 d	7,11	7,34	---	7,34	7,11	6,03	6,93	6,95	10,29	---	p-OCH3
10	7,34d	7,34d	7,20	-	7,46s	---	7,07	7,06	6,07	6,84	6,86	9,82	---	2,4-diklor
11	H1 nad H2 protonları 7,38-7,21aralığında çakıştı	7,41	7,89 d	8,26 d	---		7,89d	6,07s	6,94 d	6.94d	7.15d	11.04	---	NO3
12	7,34-	-7,30	7,02			6,92-	-6,91	7,11	6,01			6,95	---	2-C2H5
13									6,11			9,28	---	---
14	7,386-7,93aralığında							6,04			8,44	4,53		---
15	7,30-7,23 aralığında							6,06	7,30-7,23 aralığında	6,06	8,05		2,91 (CH2fenil) ve 3,5 (N CH2 DMSO pikleri altında)	--CH2-fenil

4.3. ^{13}C-NMR Spektroskopi Sonuçları

Elde edilen bileşiklerin tümüne ait ^{13}C-NMR değerleri Tablo 4.3'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. *Elde edilen bileşiklerin ^{13}C–NMR verileri*



R	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C atomu içeren R grupları
1	122.52	108.91	148.53	148.48	106.32	130.58	141.03	117.61	129.56	123.48	129.56	117.61	101.81	141.29	118.07	136.40	158.55	-	-	
2	123.95	108.91	148.56	148.46	106.31	130.52	104.76	123.59	128.43	122.79	130.23	163.92	101.81	104.76	117.55	136.44	148.84	-	-	
3	123.58	108.91	148.47	148.48	106.32	130.51	139.88	117.48	129.39	125.88	129.39	117.48	101.82	139.88	119.53	136.73	159.03	-	-	C7 veC14 çakıştı
4	121.24	108.90	148.56	148.46	106.32	125.27	136.55	123.68	123.58	125.23	115.64	163.29	101.81	136.55	117.54	130.53	153.67	-	-	C7 ve C14 çakıştı
5	123.62	108.60	148.60	148.48	106.32	131.06	142.64	117.40	130.48	108.81	164.20	113.87	101.83	142.53	117.40	136.85	159.21	-	-	C8 veC15 çakıştı
6	119.76	108.89	148.53	148.46	106.29	130.55	137.50	116.21	119.69	158.97	119.69	116.21	101.81	137.50	115.99	136.48	156.60	-	-	C7 ve C14

Tablo 4.3'nin devamı

7	130.63	108.89	148.93	148.45	106.29	126.65	135.96	123.43	129.99	119.76	111.53	159.08	101.79	134.13	117.78	135.95	151.16	-	56.18 (OCH_3'ün C'u)	
8	123.53	106.30	148.53	148.47	104.09	130.55	142.10	110.48	130.39	107.61	160.41	108.91	101.81	142.10	117.54	136.49	158.63		55.50 (OCH_3'ün C'u)	C7 ve C14 çakıştı
9	123.42	108.90	148.45	148.45	106.25	130.63	134.50	119.96	114.79	163.88	114.79	119.96	101.79	136.06	117.72	136.06	155.17	-	55.71 (OCH_3'ün C'u)	C3 veC4; C14 ve C16 çakıştı
10	Çözücüde çözünemediği için spektrumu alınamamıştır.																			
11	123.82	108.91	148.73	148.48	106.36	130.37	146.0	117.14	125.95	141.31	125.95	117.14	101.86	146.67	117.51	137.50	160.61	-	-	
12	123.80	108.89	148.41	148.43	106.23	129.56	138.60	125.65	130.64	123.36	127.24	135.79	101.77	138.60	117.78	137.00	159.08	-	14.92 ($-CH_3$), 24.28 ($-CH_2-$)	C7 veC14 çakıştı
13	Çözücüde çözünemediği için spektrumu alınamamıştır.																			
14	118.10	108.88	148.42	148.28	106.17	130.72	139.00	128.01	127.64	128.88	127.64	128.01	101.73	139.00	123.18	135.02	157.42	48.45	-	C7 ve C14 çakıştı
15	118.19	108.89	148.42	148.26	106.17	130.76	134.90	128.83	129.18	126.66	129.18	128.83	101.73	134.90	123.13	139.67	157.04	46.52 – 34.97	-	C7 ve C14 çakıştı

4.4. UV-Vis Absorpsiyon Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin, kloroform çözücüsü içinde 10^{-5} M konsantrasyonla hazırlanan çözeltilerin UV-Vis. spektrofotometre cihazında 200-700 nm aralığında absorpsiyon ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, tüm bileşikler için çift maksimum dalga boyu gözlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin tümüne ait UV-Vis Absorpsiyon değerleri Tablo 4.4'de özetlenmiştir. Tabloya bakıldığında sonuçların 276-371 nm aralığında olduğu görülmektedir. Sonuçların bu aralıkta çıkmış olması moleküllerin yapısıyla uyumludur.

Tablo 4.4. *Elde edilen bileşiklerin UV-Vis Absorpsiyon verileri (nm)*

Bileşik No	**UV-Vis Absorpsiyonları**	
1	293	363
2	276	347
3	291	363
4	294	362
5	293 306 275	350
6	297	359
7	280	353
8	288	362 (çok zayıf)
9	286	360
10	280	363
11	307	346
12	288	356
13	282 292 298	302 357 371
14	279	353
15	279	352

Tablo 4.5. *Kimyasal Bileşiklerin Listesi*

No	Bileşik İsim
1	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
2	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
3	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[2'-metoksikarbonilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
4	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[4'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
5	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N-benzil*-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
6	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[2'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
7	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[2',4'-diklorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
8	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-(2'-feniletil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
9	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[4'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
10	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[2'-etilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
11	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[3'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin tiyadiazol-2-amin
12	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[3'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
13	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[4'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
14	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[2'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
15	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etenil]-*N*-[2'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

Tablo 4.6. *Sentezlenmiş Tiyadiazol Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktivitesi*

Mikroorganizmalar	Sentezlenmiş Tiyadiazol Bileşikleri																							
	1			2			3			4			5			6			7			8		
	30	50	80	30	50	80	30	50	80	30	50	80	30	50	80	30	50	80	30	50	80	30	50	80
Candida albicans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enterobacter aerogenes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salmonella infants	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Staphylococcus aureus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	8	-	-	-	-	-	7	-	-	-
Salmonella typhimurium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Escherichia coli	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	9
Salmonella enteritidis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bacillus subtilis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salmonella kentucky	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-
Enterococcus durans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	7	8	-	-	-

*: aktif değil

Tablo 4.7. *Sentezlenmiş Tiyadiazol Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktivitesi*

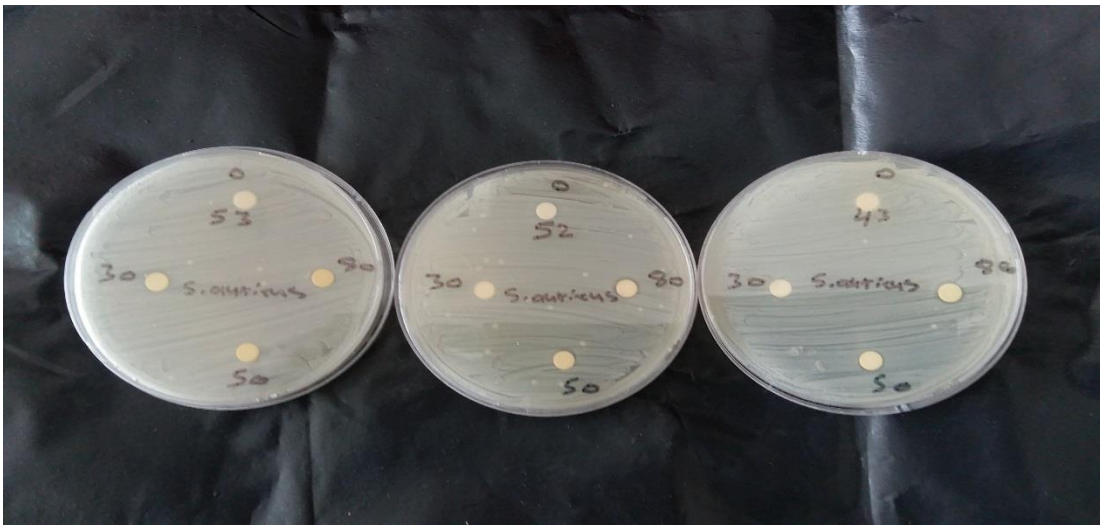
Mikroorganizmalar	Sentezlenmiş Tiyadiazol Bileşikleri																					
	9			10			11			12			13			14			15			
	30 / 50 / 80			30 / 50 / 80			30 / 50 / 80			30 / 50 / 80			30 / 50 / 80			30 / 50 / 80			30 / 50 / 80		
Candida albicans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enterobacter aerogenes	-	-	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salmonella infants	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Staphylococcus aureus	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	7	8	-	-	7	-	-	-	-
Salmonella typhimurium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Escherichia coli	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salmonella enteritidis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bacillus subtilis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salmonella kentucky	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	-	-	-	-	-	-	-
Enterococcus durans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*:aktifdeğil



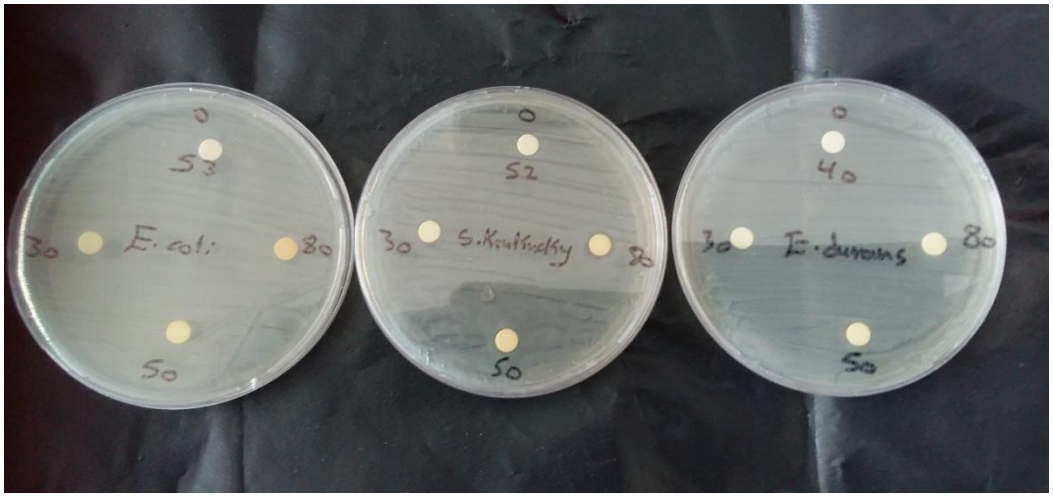
(a) **(b)** **(c)**

Fotoğraf 4.1. İnhibisyon zonları (a) : *E. aerogenes.* ,(b) :S.aureus ,*(*c): *S.aureus*



(a) **(b)** **(c)**

Fotoğraf 4.2. İnhibisyon zonları (a) : *S. aureus.* ,(b) :S.aureus ,*(*c): *S.aureus*



(a) **(b)** **(c)**

Fotoğraf 4.3. İnhibisyon zonları (a) : *E.coli* ,(b) : *Salmonella kentucky* ,*(*c): *E.durans.*

4.5. Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçları

1,3,4-tiyadiazollerin antibakteriyel aktivitesi 9 bakteri ve 1 mantar türüne karşı test edildi. Antibakteriyel aktiviteyi test etmek için Gram negatif (*Salmonella enteritidis, Salmonella typhimurium, Enterobacter aerogenes, Salmonella infantis, Salmonella kentucky, Escherichia coli*) ve Gram pozitif (*Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Enterococcus durans*) bakteriler seçildi. *C.albicans* antifungal aktiviteyi test etmek için kullanıldı. Antimikrobiyal testte disk difüzyon yöntemi kullanıldı ve üç tekrarlı çalışıldı.

Bileşiklerden 5, 7, 10, 13, 14 Gram pozitif S*taphylococcus aureus* üzerinde inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (5) *Staphylococcus aureus* üzerinde 50, 80 mL konsantrasyonlarda 7 ve 8 mm inhibisyon zonu gösterdi. 7, 10, 14 numaralı bileşlikler 50 ve 80 mL konsantrasyonlarda *Staphylococcus aureus* üzerinde yaklaşık 7 mm'lik küçük inhibisyon zonlarıyla en zayıf etkiyi gösterdi. Bileşik (13) ise 50, 80 mL konsantrasyonlarda *Staphylococcus aureus* üzerinde 7 ve 8 mm inhibisyon zonu gösterdi.

Bileşik (8)'de 50 ve 80 µl konsantrasyonlarda Gram negatif *E. coli* üzerinde 8 ve 9 mm inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (9), Gram negatif *Enterobacter aerogenes* üzerinde 80 µl konsantrasyonda 12 mm inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (13), Gram negatif *Salmonella Kentucky* üzerinde 80 µl konsantrasyonda yaklaşık 9 mm

inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (7) Gram pozitif *Enterococcus durans* üzerinde 30, 50, 80 µl konsantrasyonlarda sırası ile 7, 7 ve 8 mm olarak inhibisyon zonu gösterdi. Ancak, bütün deneyde kullanılan sentez bileşikleri, *Candida albicans* üzerinde antifungal aktivite göstermedi**.**



(a) **(b)** **(c)**

Fotoğraf 4.4. Çözücü kontrol grubu

Bu çalışmada, kontrol olarak çözücüler kâğıt disklere emdirilerek etkinlikleri tespit edildi. THF, etanol ve klorofrom gibi çözücüler kağıt diskleri emdirilerek tüm bakteri türleri karşı test edildi.

4-amino-2- {5 - [(4-sübtitüe fenil) amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il} fenol bileşiği Hussain vd. tarafından sentezlenmiş ve antibakteriyel aktivite açısından test edilmiştir [55]. Bileşik, *S. aureus* (gram pozitif) ve *E.coli* (gram negatif) bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterirken bu sonuç (5, 7, 10, 13, 14) bileşiklerinin *S. aureus* üzerindeki etkileri ve (8) bileşiğinin *E. coli* üzerindeki etkisi ile uyuşmaktadır.

Bir başka çalışmada Barboiu vd. [56]**,** 5- (2-aminoetil) -2-amino-1,3,4-Tiyadiazol metal kompleksleri grubu *C. albicans'a* karşı antifungal aktiviteleri incelenmiştir [57]. Bileşiklerin *C. albicans* üzerinde antifungal aktiviteye sahip olmadığı sonucuna ulaştılar.

Buna ek olarak, Bhatia vd. [58], bifenil parçasını içeren imidazo [2,1-b] [1,3,4] tiyadiazol'un yeni türevlerini sentezledi. Reaksiyonlarda, çeşitli sübstitüe benzoik asitleri, fosforlu oksiklorür varlığında tiosemikarbazit ile reaksiyona sokuldu. Bileşiklerin yapıları, spektral araştırmalarla aydınlatıldı ve *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans'ın* Bakteri suşlarına karşı antimikrobiyal etkinlik açısından tarandı.

Bu sonuç, (5, 7, 10, 13, 14) bileşiklerin S. aureus üzerindeki etkileri ile uyuşmaktadır ancak *C. albicans* üzerindeki etkiyle uyuşmamaktadır, çünkü bizim çalışmamızda (1-15) bileşiklerin *C. albicans* üzerinde antifungal aktivitesi gözlenmemiştir.

Önceki çalışmalar tarafından bildirilen sonuçlar ile çalışma arasındaki uyumluluk gözlemlenmiştir ancak bazı farklılıkların, bileşik çeşiti ve konsantrasyonundaki farklılıklardan, test mikroorganizmalarının suşunun kaynağından kaynaklandığı düşünülmektedir.

5. TARTIŞMA

5.1. IR Spektroskopi Sonuçlarının Yorumlanması

Elde edilen bileşiklerin genel yapıları'de gösterilmektedir. Bileşiklerin Alpha FTIR spectrometer Bruker spektrometre cihazı ile katı halde infrared spektrumları alınarak, sonuçlar Tablo 4.1'de listelenmiştir. Elde edilen bileşiklerin iskelet yapısına bakıldığında, aromatik C-H, alifatik C-H, C=C, C-O-C, N=C (tiyadiazol), C-S-C ve N-H işlevsel gruplarına ait titreşimlerin gözlenmesi beklenir. Bunun dışında NH grubuna bağlı benzen halkasında substitüe gruba bağlı olarak da titreşim absorbsiyonları gözlenmesi beklenmektedir.

Genel olarak Tablo 4.1'de bakılacak olursa; sentezlenen tüm bileşikler için N-H gerilme titreşim bandlarının 3377-3127 cm^{-1} aralığında, aromatik C-H gerilme titreşim bandlarının 3090-2997 cm^{-1} aralığında, alifatik C-H gerilme tireşim bandlarının 2981-2834 cm^{-1} aralığında, alifatik C=C bağının gerilme titreşimleri 1657-1605 cm^{-1} aralığında, tiyadiazol halkasındaki C=N bağına ait gerilme titreşimlerinin 1605-1559 cm^{-1} aralığında, C-S-C bağına ait gerilme titreşimlerinin 694-678 cm^{-1} aralığında, C-O-C bağına ait gerilme titreşimlerinin 1165-1073 cm^{-1} aralığında geldiği görülmektedir.

5.2. ^{1}H-NMR Spektroskopi Sonuçlarının Yorumlanması

Sentezlenen bileşiklerin genel yapıları yukarıdaki gösterilmektedir. Bileşiklerin NMR spektrumları 400 MHz Bruker NMR spektrometresi ile DMSO içerisinde çekilmiş ve sonuçlar Tablo 4.2'de listelenmiştir.

Tablo 4.2 incelendiği zaman sentezlenen tüm bileşikler için, 1,3-dihidroizobenzofuran halkasındaki H1-H3 ve H9 protonları; H1 ve H2 protonu 7,64-7,21 ppm aralığında, H3 protonu 7,41-7,02 ppm aralığında, H9 ise 6,01-6,11 ppm aralığında gözlenmiştir. NH grubuna komşu benzen halkasındaki H4-H8 protonları; H4 protonu 7,89-7,11 ppm aralığında, H5, H6, H7 ve H8 protonları 8,26-6,83 ppm aralığında genelde üst üste geldiği gözlenmiştir. Alkenik H10 protonu 6,94-6,61 ppm aralığında ve alkenik H11 protonu ise 7,33-6,86 ppm aralığında genelde dublet

olarak gözlenmiştir. NH protonu olan H12 ise 11,04-8,05 aralığında singlet olarak gözlenmiştir. 14 nolu bielşikte yer alan metilen protonu 4,53 ppm'de, 15 nolu bileşikte yer alan –CH2CH2- protonları ise 2,91 ve 3,5 (DMSO pikinin altında) ppm de gözlenmiştir. Metoksi grubu protonları (bileşik 8, 9 ve 10) 2,51 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir.

5.3. ^{13}C-NMR Spektroskopi Sonuçları

Bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrumları Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Tablo 4.3 de incelendiği zaman sentezlenen tüm bileşikler için, 1,3-dihidroizobenzofuran halkasındaki C1-C6 ve C13 karbonları; C1 karbonu 118,10-130,63 ppm aralığında, C2 karbonu 106,30-108,91 ppm aralığında, C3 karbonu 148,71-148,93 ppm aralığında, C4 karbonu 148,26-148,48 ppm aralığında, C5 karbonu 104,09-106,32 ppm aralığında, C6 karbonu 125,27-130,76 ppm aralığında, C13 karbonu 114,79-130,64 ppm aralığında gözlenmiştir. İki O atomunun elektronegetif etkisine maruz kalan C13 karbonu, alifatik C atomlarına göre oldukça aşağı alanda rezonansa gelmiştir. Aynı şekilde, C3 ve C4 karbonları da O atomundan etkilenerek 1,3-dihidrobenzofuran halkasındaki diğer aromatik C atomlarından daha aşağı alanda rezonansa gelmiştir. Üzerinde sübstitüent taşıyan benzen halkasında ise karbon atomlarının (C7-C12) yerleri sübstitüent değişimi ile önemli ölçüde değişmektedir (moleküllerin genel yapısı gösterilmiştir). Özellikle -NO_2 ve -F varlığında elektron yoğunluğundaki azalma karbonların daha aşağı alanda rezonans olmasına neden olmaktadır. C7 karbonu 134,50-146,00 ppm aralığında, C8 karbonu 108,91-163,92 ppm aralığında gözlenmiştir. Aralığın bu kadar geniş olması 2 konumunda bulunana F Cl ve O atomu gibi grubların elektron yoğunluğunu azalmasından dolayı rezonansı aşağı alana kaydırmasından kaynaklanmaktadır. 2 konumunda herhangi bir sübstitüent taşımayan bileşiklerde C8 karbonları 113,87-119,96 ppm aralığında rezonansa gelmiştir C9 karbonu 111,53-160,41 ppm aralığında gözlenmiştir. 3 konumunda sübstitüent taşımayan bileşiklerde ise C9 karbonu 111,53-130,23 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. C10 karbonu 107,61-163,88 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. 4 konumunda –F (bileşik 4) ve –NO_2 (bileşik 12) taşıyan C10 karbon atomu diğerlerine göre daha aşağı alanda rezonansa gelmiştir. Bileşik 10 ise elektronegatif O atomunun etkisiyle en yukarı alanda rezonansa gelmiştir. C11

karbon atomu 114,79-130,64 ppm aralığında rezonansa gelirken, C12 karbonu 110,48-128,83 ppm aralığında, 110,48-128,83 ppm aralığında rezoansa gelmiştir.

Tiyadiazol halkasındaki C atomları ise iki farklı yerde rezonans olurlar. N atomunun bağlı olduğu C atomunun elektron yoğunluğu indüktif etki ile azaldığı için biraz daha aşağı alanda gelmektedir. C17 karbon atomu 148,84-160,61 ppm aralığında, C16 ise daha yukarıda alanda, 135,02-139,67 ppm aralığında belirlenmiştir. 15 nolu bileşikte metilen karbon atomu, 48,54 ppm'de belirlenirken 16 nplu bileşiğin $-CH_2CH_2-$ karbonlarından azota bağlı olan 46,52 ppm'de diğeri ise 34,97 ppm'de belirlenmiştir.7-10 bileşiklerinde ise metksi grubunun karbonu 55,50-56,18 ppm aralığında gözlenmiştir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmanın temel amacı, yeni sentezlenen 1,3,4-tiyadiazolün antimikrobiyal aktivitesini sentezlemek, saflaştırmak, karakterize etmek ve değerlendirmekti.

Tiyadiazol türevlerinin (1-15) sentezi, fosfor oksiklorür kullanılarak metoksi sinnamik asit türevleri ve feniltiyosemikarbazit türevleri karışımı ile gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerin yapısal açıdan aydınlatılması IR, NMR ve UV Spektroskopisi gibi çeşitli analitik teknikler kullanılarak gerçekleştirildi.

Erime noktası, çözünürlük gibi fiziksel özellikler bileşiklerin kimliğini desteklemek için de değerlendirildi. Ayrıca yeni sentezlenen bileşikler disk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmek için kullanıldı. Bazı bileşiklerin test mikroorganizmalarına karşı orta derecede aktiviteleri olduğu tespit edilmiştir. (5, 7, 10, 13, 14) bileşikler *Staphylococcus auries* üzerinde inhibisyon zonu gösterirken, bileşik (7) *Enterococcus durans* üzerinde inhibisyon zonu göstermiştir. Bileşik (8) *E.coli* üzerinde inhibisyon zonu göstermiştir. Bileşik (9), *Enterobacter aerogenes* üzerinde inhibisyon zonu göstermiştir. Bileşik (13), *Salmonella Kentucky* üzerinde inhibisyon zonu göstermiştir. Fakat tüm bileşikler *Candida albicans'a* karşı hiçbir aktivite göstermemiştir.

KAYNAKLAR

1. Singh, A. K., Mishra, G., & Jyoti, K. (2011). Review on Biological Activities of 1,3,4-Tiyadiazole Derivatives. Research Journal of Applied Pharmaceutical Science 01, (05), 44-49.

2. Kalidhar, U & Kaur, A. (2011). 1, 3, 4-Tiyadiazole Derivatives and their Biological Activities: A Review. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 2, (4), 1091 – 1106.

3. URL Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S., & Wadhwa, D. (2012). Importance of heterocyclic chemistry: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, *3*(9), 2947.

4. Sharma, B; Verma, A, Prajapati, S & Sharma. U. K. (2013). Synthetic Methods, Chemistry, and the Anticonvulsant Activity of Tiyadiazoles. International Journal of Medicinal Chemistry. Vol (2013) ,1-16.

5. Haider, S., Alam, M. S., & Hamid, H. (2015). 1, 3, 4-Tiyadiazoles: A potent multi targeted pharmacological scaffold. European journal of medicinal chemistry, (92), 156-177.

6. Kushwaha, N., Kushwaha, S. K., & Rai, A. K. (2012). Biological activities of tiyadiazole derivatives: a review. *Int J Chem Tech Res*, *4*(2), 517-531.

7. Wei, T. B. Liu ,H & Hu. , J. H. (2006). Microwave promoted efficient synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-tiyadiazole. *Indian Journal of Chemistry B, (45),* 2754–2756.

8. Sharma, B; Verma, A, Prajapati, S & Sharma. U. K. (2013). Synthetic Methods, Chemistry, and the Anticonvulsant Activity of Tiyadiazoles. *International Journal of Medicinal Chemistry. Vol (2013)* ,1-16

9. Goerdeler, J., Ohm, J., & Tegtmeyer, O. (1956). Darstellung und Eigenschaften des 1.2. 4-und des 1.3. 4-Thiodiazols. *European Journal of Inorganic Chemistry*, *89*(6), 1534-1543.

10. Bhawna, S; Amita, V; Sunil, P & Upendra, K. S. (2013). Synthetic Methods, Chemistry, and the Anticonvulsant Activity of Tiyadiazoles. *International Journal of Medicinal Chemistry, Vol(2013),* 1-16

11. Freund, M., & Schander, A. (1896). Zur Kenntniss des Thiourazols. *European Journal of Inorganic Chemistry*, *29*(3), 2506-2511.

12. Arnold, H. (1942). Über höher-C-alkylierte 2-Amino-1.3. 4-thiodiazole und ihre Sulfanilamidderivate. *European Journal of Inorganic Chemistry*, *75*(1), 87-

13. Gupta, J. K.,Yadav, R. K., Dudhe, R., & Sharma, P. K. (2010). Radvancementsin the synthesis and pharmacological evaluation of substituted 1, 3,thiadiazole derivatives. *Int. J. Pharm. Tech. Res*, *2*(2), 1493-1507.

14. Gupta, J.K., Dudhey, R., & Sharma, P. K. (2010). Synthesis and pharmacological activity of substituted 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Medichemonline, 1*, 1-9.

15. Hoggarth, E. (1949). 251. Compounds related to thiosemicarbazide. Part II. 1-Benzoylthiosemicarbazides. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1163-1167.

16. Pulvermacher, G. (1894). Ueber einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazids und Umsetzungsproducte derselben. *European Journal of Inorganic Chemistry*, *27*(1), 613-630.

17. Guha, P. C. (1922). Constitution of the so-called dithio-urazole of martin freund. II. New methods of synthesis, isomerism and poly-derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, *44*(7), 1510-1517.

18. Young.G.,&Eyre,W.(1901).III.—Oxidation of benzalthiosemicarbazone. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, *79*, 54-60.

19. Gupta, J. K., Yadav, R. K., Dudhe, R., & Sharma, P. K. (2010). Recent advancements in the synthesis and pharmacological evaluation of substituted 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Int. J. Pharm. Tech. Res*, *2*(2), 1493-1507.

20. Gupta, J. K., Dudhey,R., & Sharma, P. K. (2010). Synthesis and pharmacological activity of substituted 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Medichemonline, 1*, 1-9.

21. Busch, M. (1894). Ueber eine neue Reaction zwischen Schwefelkohlenstoff und primären Hydrazinen. *European Journal of Inorganic Chemistry*, *27*(2), 2507-2520.

22. Losanitch,S. M. (1922). CCCIII.—Decomposition of dithiocarbazinates. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, *121*, 2542-2545.

23. Losanitch, S. M. (1922). CCCIII.—Decomposition of dithiocarbazinates. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, *121*, 2542-2545.

24. Eisner, U., & Kuthan, J. (1972). Chemistry of dihydropyridines. *Chemical Reviews*, *72*(1), 1-42.

25. Nesynov, E. P., & Grekov, A. P. (1964). The chemistry of 1, 3, 4-oxadiazole derivatives. *Russian Chemical Reviews*, *33*(10), 508.

26. Ameen, H. A., & Qasir, A. J. (2012). Synthesis and preliminary antimicrobial study of 2-amino-5-mercapto-1, 3, 4-tiyadiazole derivatives. *Iraqi J Pharm Sci*, *21*(1), 98-104.

27. Tripathi, K.D. (2006). Essentials of Medicinal Pharmacology, 6th edition. *Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi,* 667.

28. Joseph, L., George, M., & Mathews, P. A Review on Various Biological Activities of 1, 3, 4-Tiyadiazole Derivatives. *Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences* , 3(3): 329-345

29. Khalilullah, H., Khan, M U., Mahmood, D., Akhtar, J., & Osman, G. (2014). 1,3,4-Tiyadiazole: a Biologically Active Scaffold. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 6* (9), 8-15.

30. Kushwaha, N., Kushwaha, S. K., & Rai, A. K. (2012). Biological activities of tiyadiazole derivatives: a review. *Int J Chem Tech Res*, *4*(2), 517-531.

31. Kumar A, Amir M, Ali I, Khan SA. Synthesis of Pharmaceutically important 1, 3, 4- tiyadiazole and imidazolinone derivatives as antimicrobials. Indian J Chem 2009; 4813: 1288-1293.

32. Guptha SK, Sharma PK. Synthesis and anti-inflammatory activity of disubstituted 1,3,4- tiyadiazole. Int J Drug Formulation Res 2011; 2(2): 344-350.

33. Banerjee S, Swaroop TVSS, Ferdy IC, Singh A, lakshmi SM, Dr. Mohan, Dr. Saravunan J. Indo Am J Pharm Res 2014; 2(2): 1074-1082.

34. Pattan SR, Kittur BS, Sastry BS, Jadav SG, Thakum DK, Madamwar SA, Shinde HV. Synthesis and evaluation of some novel 1, 3, 4 – tiyadiazole for anti diabetic activity. Indian J Chem 2011; 50(B): 615-618.

35. Soni BK, Singh T, Bhalgat CM, Kamlesh B, Kumar SM, Pavani M. *In vitro* antioxidant studies of some 1, 3, 4 – tiyadiazole derivatives. Int J Res Pharm Biomed Sci 2011; 2: 1590-1592.

36. Masi HH, Gajjor AK, Savjani JK, Masi Inayal. Synthesis and anticonvulsant activity of novel 2,5-disubstituted 1, 3, 4- tiyadiazole derivatives. Int J Pharmtech Res 2011; 3(4): 2017-2024.

37. Rahman A, Shakya AK, Wahab S, Ansari NH. Synthesis of some new tiyadiazole derivatives and their anticonvulsant activity. Bulgarian Chem Commun 2014; 46(4): 750-756.

38. Öztürk, F., Acik, L., Şener, İ., Karci, F., & Kilic, E. (2012). Antimicrobial properties and DNA interactions studies of 3-hetarylazoquinoline-2, 4-diol compounds. *Turkish Journal of Chemistry*, *36*(2), 293-302.

39. Rohit Bhatia; Amandeep Kaur. (2014). Synthesis, spectral studies and antimicrobial activity of some imidazo [2,1-b][1,3,4] tiyadiazole derivatives , *Der Pharma Chemica*, 6(6):114-120

40. Amandeep Kaur; Rajinder Kumar & Uday Kalidhar. (2012). Synthesis, spectral studies and biological activity of some novel bifenil imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazole derivatives. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 3(2),* 1084- 1096.

41. Ameen, H. A., & Qasir, A. J. (2012). Synthesis and preliminary antimicrobial study of 2-amino-5-mercapto-1, 3, 4-tiyadiazole derivatives. *Iraqi J Pharm Sci*, *21*(1), 98-104.

42. Rezki, N., Al-Yahyawi, A. M., Bardaweel, S. K., Al-Blewi, F. F., & Aouad, M. R. (2015). Synthesis of novel 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-tiyadiazoles clubbed 1, 2, 4-triazole, 1, 3, 4-tiyadiazole, 1, 3, 4-oxadiazole and/or Schiff base as potential antimicrobial and antiproliferative agents. *Molecules*, *20*(9), 16048-16067.

43. Samee, W., & Vajragupta, O. (2011). Antifungal, cytotoxic activities and docking studies of 2, 5-dimercapto-1, 3, 4-tiyadiazole derivatives. *African journal of pharmacy and pharmacology*, *5*(4), 477-485.

44. Salih, N., Salimon, J., & Yousif, E. (2011). Synthesis and antimicrobial evaluation of 5-(p-substituted fenil)-N-(3-(5-nitrofur-2-yl) allylidene)-1, 3, 4-tiyadiazol-2-amin derivatives. *Oriental Journal of Chemistry*, *27*(2), 373

45. Purohit, D. H., Dodiya, B. L., Ghetiya, R. M., Vekariya, P. B., & Joshi, H. S. (2011). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 1, 3, 4-Tiyadiazoles and 1, 3, 4-Thiadiazines Containing 1, 2, 4-Triazolo Nucleus. *Acta Chim. Slov*, (*58*) 53-59.

46. Aly, A. A., & El-Sayed, R. (2006). Synthesis and biological activity of new 1, 3, 4-tiyadiazole derivatives. *Chemical Papers*, *60*(1), 56-60.

47. Jalhan, S., Jindal, A., Gupta, A., & Hemraj, H. (2013). Synthesis, biological activities and chemistry of tiyadiazole derivatives and Schiff bases. *ChemInform*, *44*(16).

48. Venkatesha, K., Rayamb, P., Sekha, K. B. C., Mukkantia, K. (2016). Synthesis, Charachterization and Biological Activity of Some New Thiosemicarbazide Derivativies and their Transition Metal Complexes. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology,7* (1), 258-266.

49. Kandemirli, F., et al. (2012). Quantum Chemistry-Molecules for Innovations, Quantum chemical calculations for some isatin thiosemicarbazones. *Quantum Chemistry - Molecules for Innovations, 2* (3), 25-58.

50. Abu-Dief, A. M., & Nassr, L. A. E. (2015). Tailoring, Physicochemical Characterization, Antibacterial and DNA Binding Mode Studies of Cu (II) Schiff Bases Amino Acid Bioactive Agents Incorporating 5-Bromo-2-Hydroxybenzaldehyde. *Journal of the Iranian Chemical Society, 12*, 943-955.

51. Venkatesha, K., Rayamb, P., Sekha, K. B. C., Mukkantia, K. (2016). Synthesis, Charachterization and Biological Activity of Some New Thiosemicarbazide Derivativies and their Transition Metal Complexes. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology,7* (1), 258-266.

52. Kandemirli, F., et al. (2012). Quantum Chemistry-Molecules for Innovations, Quantum chemical calculations for some isatin thiosemicarbazones. *Quantum Chemistry - Molecules for Innovations, 2* (3), 25-58.

53. Prathima, B., Subba Rao, Y., Chalapathi, P.V., Reddy, Y. P., Varada Reddy, A. (2012). Spctral, Structural and Biological Analysis of Cr (III) Complex with Benziloxybenzaldehyde-4-Fenil-3-Thiosemicarbazone. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 4* (3), 167-174.

54. Yidliz, M., Dulger, B., Yancu, S. Y. K., Yanpici, B. M. (2004). Synthesis and Antimicrobial Activity of Bis(imido) Schiff Bases Derived from Thiosemicarbazide with some 2-Hydroxyaldehydes and Metalcomplexes. *Journal of the Indian Chemical Society, 81*, 7-12.

55. Sabir Hussain; Jyoti Sharma & Mohd Amir. (2008). Synthesis and Antimicrobial Activities of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Tiyadiazole Derivatives of 5-Amino-2-Hydroxybenzoic Acid. *E-Journal of Chemistry, 5(4),* 963-968.

56. Mihai Barboiu; Marilena Cimpoesu; Cornelia Guran & Claudiu T, Supumn. (1996). 1,3,4- Tiyadiazole Derivatives Synthesis And Biological Activity Of Metal Complexes Of 5- (2-Aminoethyl)-2-Amino-1,3,4-Tiyadiazole. *Hindawi Publishing Corporation, 3 (5)* , 227-232.

57. Manvinder Kaur and Amandeep Kaur. (2015). A Review on Some Imidazo[2,1-b][1,3,4]Tiyadiazole Derivatives as a Potent Antimicrobial Agents. *World Journal of Pharmaceutical Research, 4(8)* 2472-2487.

58. Bhatia, R., & Kaur, A. Synthesis, spectral studies and antimicrobial activity of some imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] tiyadiazole derivatives. *Scholars Research Library* 6(6):114-120.

ÖZGEÇMİŞ



Adı ve Soyadı : Maesm Ahmed Mohamed BEN HSIN
Doğum Tarihi ve Yeri : 18.12.1986 - Tripoli- Libya
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : maesmbenhsin50@gmail.com

Eğitim Geçmişi

Lise : Tripoli
Lisans : Tripoli Üniversitesi

Mesleki Deneyim

İşyeri : Merkezi Laboratuvar, Tripoli-Libya, (2010)