T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

BAZI α-LİPOİK ASİT TÜREVİ 1,3,4-TİYADİZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

MOHAMMED ALI ABRAHEEM ASHWEEQI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DOÇ. DR. TEMEL KAN BAKIR

HAZİRAN - 2021
KASTAMONU

TAAHHÜTNAME

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde 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, bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini bildirir ve taahhüt ederim.

Mohammed Ali Abraheem ASHWEEQI

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI α -LİPOİK ASİT TÜREVİ 1,3,4-TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

MOHAMMED ALİ ABRAHEEM ASHWEEQI

KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI
DANIŞMAN: DOÇ. DR. TEMEL KAN BAKIR

Bu tez çalışmasında, kimyanın pek çok alanında olduğu gibi, özellikle endüstride, tıp ve eczacılıkta geniş kulanım alanlarına sahip olan 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinden, α-lipoik asit türevi tiyadiazol bileşikleri sentezi, karakterizasyonu ve antioksidan aktivitelerinin incelenmesi gerçekleştirildi. Tiyosemikarbazitlerden halka kapanması mekanizması ile elde edilen bileşikler, farklı sübstitüe grupların tiyadiazol yapısına bağlanması ile çeşitlendirildi. Bileşiklerin 1H-NMR, 13C-NMR ve IR analizleri ile yapı karakterizasyonu değerlendirildi ve bileşiklere ait çözünürlük, renk ve erime noktası gibi fizikokimyasal özellikler gösterildi. Ayrıca bu çalışmada 1,1-Difenil-2-Picril Hidrazil (DPPH) serbest radikal temizleme yöntemi kullanılarak yeni sentezlenmiş bileşiklerin antioksidan aktiviteleri, suda çözünen bir antioksidan olan askorbik aside ve sentez basamağının başlangıç molekülü olan α-lipoik asit standardına göre kıyaslandı. Buna göre hesaplanan IC50 değerlerine göre moleküllerin antioksidan aktiviteleri, Askorbik Asit > 5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-N-(2-methoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine > 5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-N-(4-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine > 5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine > 5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine > 5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine > N-(3-chlorophenyl)-5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine > N-cyclohexyl-5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine > N-(2-chlorophenyl)-5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine > Lipoik Asit sıralamasını izledi.

ANAHTAR KELİMELER: α-lipoik asit, antioksidan aktivite, DPPH metod, NMR spektroskopileri, 5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butil)-N-(2-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

Haziran 2021, 57 Sayfa

ABSTRACT

MSC THESIS

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF SOME α-LIPOIC ACID DERIVATIVE 1,3,4-THIADIAZOL COMPOUNDS

MOHAMMED ALİ ABRAHEEM ASHWEEQI

KASTAMONU UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY
SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. TEMEL KAN BAKIR

In this study, synthesis, characterization and antioxidant activities of α-lipoic acid derivative thiadiazole compounds from 1,3,4-thiadiazole compounds, which have wide usage areas especially in industry, medicine and pharmacy, as in many fields of chemistry, were carried out. Compounds obtained from thiosemicarbazides by ring closure mechanism were diversified by attaching different substituents to the thiadiazole structure. The structure characterization of the compounds was evaluated by 1H-NMR, 13C-NMR and IR analyzes and physicochemical properties such as solubility, color and melting point of the compounds were demonstrated. Also, in this study, antioxidant activities of newly synthesized compounds were compared with the standard of α-lipoic acid, which is the starting molecule of the synthesis step, and ascorbic acid, a water-soluble antioxidant, using the 1,1-Diphenyl-2-Picryl Hydrazil (DPPH) free radical scavenging method. According to the calculated IC50 values, the antioxidant activities of the molecules followed the order, Ascorbic Acid > 5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-N-(2-methoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine > 5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-N-(4-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine > 5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine > 5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-N- methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine > 5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine > N-(3-chlorophenyl)-5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine > N-cyclohexyl-5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine > N-(2-chlorophenyl)-5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)- 1,3,4-thiadiazol-2-amine > Lipoic Acid.

KEYWORDS: α-Lipoic acid, antioxidant activity, DPPH method, NMR spectroscopies, 5-(4-(1,2-dithiolan-3-yl)butyl)-N-(2-methoxyphenyl)-1,3,4- thiadiazol-2-amine

June 2021, 57 Page

TEŞEKKÜR

Bize ilim, sağlık ve sabır veren Allah'a sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Bu tezin yazımı boyunca büyük bir destek ve yardım aldım. Öncelikle danışman Sayın Doç. Dr. Temel Kan BAKIR'a sabrı, motivasyonu, coşkusu ve muazzam bilgisi nedeniyle yüksek lisans derecesi için çalışmalarıma ve araştırmalarıma sürekli desteğinden dolayı içten şükranlarımı sunmak isterim.

Laboratuvar çalışmalarımda ve ürünleri formüle etme ve metodoloji konusunda deneyimi paha biçilmez olan Sayın Doç. Dr. Halit MUĞLU'ya çok teşekkür ederim. Onun gözlemleri düşüncelerimi keskinleştirmemi ve işimi daha yüksek bir seviyeye taşımamı sağladı.

Kastamonu Üniversitesi başta olmak üzere tüm personeline, Kimya bölümünde çalışan öğretim üyelerine yardımları için teşekkürlerimi sunarım.

Ek olarak, akıllı tavsiyeleri için ebeveynlerime, erkek kardeşlerime ve kız kardeşlerime teşekkür ederim. Siz her zaman benim yanımdaydınız. Onların desteği olmadan bu çalışmayı tamamlayamazdım.

Çalışmalarım sırasında sürekli desteği için eşime ve çocuklarıma müteşekkirim.

Son olarak, Kastamonu Üniversitesi'ne ve Ülkem Libya'ya bana lisansüstü eğitim alma fırsatı verdikleri için çok minnettarım.

Mohammed Ali Abraheem ASHWEEQI

Kastamonu, 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAYI ..... **ii**
TAAHHÜTNAME ..... **iii**
ÖZET ..... **iv**
ABSTRACT ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ix**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **xi**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **xii**
1. GİRİŞ **1**
1.1 Tiyadiazol 2
1.1.1 Tiyadiazol Kimyası 3
1.1.2 1,3,4 Tiyadizol 3
1.2 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi 4
1.2.1 Hydrazin'den 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi 4
1.2.2 Tiyosemikarbazidlerden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi 5
1.2.3 Tiyosemikarbazon'dan 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi 5
1.2.4 Bitiyoüreden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi 6
1.3 1,3,4-Tiyadiazollerin Biyolojik Aktiviteleri 6
1.3.1 1,3,4-Tiyadiazollerin Antimikrobiyal Aktiviteleri 6
1.3.2 1,3,4-Tiyadiazollerin Antiinflamatuar Etkileri 7
1.3.3 1,3,4-Tiyadiazollerin Antikanser Aktivitesi 9
1.3.4 1,3,4-Tiyadiazollerin Antidiyabetik Aktiviteleri 10
1.3.5 1,3,4-Tiyadiazollerin Antioksidan Aktiviteleri 10
1.3.6 1,3,4-Tiyadiazollerin Antikonvülsan Aktiviteleri 11
1.3.7 1,3,4-Tiyadiazollerin Antitüberküloz Aktivite 11
1.4 α-Lipoik Asit 12
1.4.1 α-Lipoik Asit Moleküler Yapısı 13
1.5 Literatür İncelemesi 14
2. MATERYALLER VE YÖNTEMLER **17**
2.1 Kullanılan Araçlar, Kimyasallar ve Madde Sentezleri 17
2.2 α-Lipoik Asit ve 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Tepkime Mekanizması 18
2.2.1 Tiyosemikarbazid Türevlerinin Sentezi 19
2.2.2 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi 20
2.2.3 N-(2-klorofenil)-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi 21
2.2.4 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi 21
2.2.5 N-sikloheksil-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-amin Sentezi 22
2.2.6 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi 22
2.2.7 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi 23
2.2.8 N-(3-klorofenil)-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi 23

2.2.9 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(2-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi 24
2.3 DPPH Radikal Temizleme Metodu 24
2.3.1 Antioksidan Aktivite Ölçümleri 24
3. BULGULAR 26
3.1 Sentezlenen Tiyadiazol Bileşiklerinin Karakterizasyonu 26
3.1.1 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 26
3.1.2 N-(2-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il) butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 28
3.1.3 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 30
3.1.4 N-siklohegzil-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il) butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ... 32
3.1.5 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 35
3.1.6 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 37
3.1.7 N-(3-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 39
3.1.8 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il) butil)-N-(2-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 41
3.2 Antioksidan Aktivitelerin Değerlendirilmesi 44
4. TARTIŞMA 47
5. SONUÇLAR 51
KAYNAKLAR 52
ÖZGEÇMİŞ 57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1 Tiyadiazolün yapısı ve izomerleri 1
Şekil 1.2 1,3,4-tiyadiazol için bağ uzunluğu 3
Şekil 1.3 1,3,4-tiyadiazol bağ açısı 3
Şekil 1.4 Nötr 1,3,4-tiyadiazollerin aromatik yapısı 4
Şekil 1.5 1,3,4-tiyadiazol mezoiyonik sistemlerin yapısı 4
Şekil 1.6 Aromatik olmayan 1,3,4-tiyadiazolün yapısı 4
Şekil 1.7 Hidrazinden H_2O_2 katalizörlüğünde 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi 4
Şekil 1.8 Tiyobenzoil hidrazinden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi 5
Şekil 1.9 Tiyokarbazat kullanılarak 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi 5
Şekil 1.10 Tiyosemikarbazidlerden 1,3,4-tiyodiazol sentezi 5
Şekil 1.11 Tiyosemikarbazonlardan 1,3,4-tiyodiazol sentezi 6
Şekil 1.12 Bitiyoüreden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi 6
Şekil 1.13 Antimikrobiyal Özellikte 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi 7
Şekil 1.14 Antimikrobiyal Özellikte 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi 7
Şekil 1.15 Anti-inflamatuar Aktivite Gösteren Tiyadiazol Bileşiklerinin Sentezi 8
Şekil 1.16 Anti-İnflamatuar aktivite gösteren 2-amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi 9
Şekil 1.17 Antikanser aktivite gösteren tiyadiazol bileşiklerinin sentezi 9
Şekil 1.18 Antidiyabetik aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi..... 10
Şekil 1.19 Antioksidan aktivite gösteren 1,3,4-tiadiazol türevlerinin sentezi 10
Şekil 1.20 Antitüberküloz aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi .. 12
Şekil 1.21 Lipoik asit ve dihidro lipoik asidin kimyasal yapısı 13
Şekil 2.1 α-lipoik asit ve 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin sentez mekanizması 19
Şekil 2.2 Tiyosemikarbazid türevlerinin sentezi 20
Şekil 2.3 5 - (4 - (1,2 - ditiyolan-3-il)butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentez reaksiyonu 20
Şekil 2.4 5 - (4 - (1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(2-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentez reaksiyonu 21
Şekil 2.5 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentez reaksiyonu 21
Şekil 2.6 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-sikloheksil-1,3,4-tiadiazol-2-amin sentez reaksiyonu 22
Şekil 2.7 5- (4 - (1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentez reaksiyonu 22
Şekil 2.8 5 - (4 - (1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentez reaksiyonu 23
Şekil 2.9 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(3-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentez reaksiyonu 23
Şekil 2.10 5 - (4 -(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(2-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentez reaksiyonu 24
Şekil 3.1 Sentezlenen bileşiklerin genel yapıları 26
Şekil 3.2 5 - (4 - (1,2 – ditiyolan – 3 -il) butil) - N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu 27

Şekil 3.3 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 1H NMR spektrumu 27
Şekil 3.4 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 13C NMR spektrumu 28
Şekil 3.5 N-(2-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu 29
Şekil 3.6 N-(2-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 29
Şekil 3.7 N-(2-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 13C NMR spektrumu 30
Şekil 3.8 5 - (4 -(1,2 - ditiyolan - 3 - il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu 31
Şekil 3.9 5 - (4 - (1,2 – ditiyolan -3 - il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 31
Şekil 3.10 5 - (4 - (1,2 – ditiyolan - 3-il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 32
Şekil 3.11 N – siklohegzil -5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu 33
Şekil 3.12 N – siklohegzil – 5 - (4 - (1 , 2 – ditiyolan – 3 – il) butil) - 1, 3, 4 - tiyadiazol – 2 - amin bileşiğinin 1H NMR spektrumu 34
Şekil 3.13 N - siklohegzil -5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 13C NMR spektrumu 34
Şekil 3.14 5 - (4 - (1,2 – ditiyolan – 3 - il) butil) -N-metil - 1, 3, 4 - tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu 35
Şekil 3.15 5 - (4 - (1,2 – ditiyolan – 3 - il) butil) – N - metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 1H NMR spektrumu 36
Şekil 3.16 5 - (4 - (1,2 – ditiyolan – 3 - il)butil) -N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 13C NMR spektrumu 36
Şekil 3.17 5 - (4 - (1,2 – ditiyolan – 3 - il) butil) – N – etil - 1, 3, 4 – tiyadiazol - 2-amin bileşiğinin IR spektrumu 37
Şekil 3.18 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 1H NMR spektrumu 38
Şekil 3.19 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 13C NMR spektrumu 38
Şekil 3.20 N-(3-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu 39
Şekil 3.21 N-(3-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 1H NMR spektrumu 40
Şekil 3.22 N-(3-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 13C NMR spektrumu 41
Şekil 3.23 5 - (4- (1,2 – ditiyolan – 3 - il) butil) – N - (2 -metoksifenil) - 1,3,4 - tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu 42
Şekil 3.24 5 - (4 - (1,2 – ditiyolan – 3 - il) butil) – N - (2 - metoksifenil) - 1,3,4 - tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 1H NMR spektrumu 43
Şekil 3.25 5 - (4 - (1,2 – ditiyolan – 3 - il) butil) – N - (2 - metoksifenil) - 1,3,4 - tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 13C NMR spektrumu 43
Şekil 3.26 Sentezlenen bileşiklerin % inhibisyon grafiği 45

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.1 1,3,4-tiyadiazol halkasının fiziksel özelliklerinin bir kısmı 2
Tablo 1.2 α-Lipoik asit için bazı fizikokimyasal özellikler 14
Tablo 2.1 Çalışmada sentezlenen bileşik isimleri 18
Tablo 3.1 Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametreleri 44
Tablo 3.2 DPPH yöntemi ile Askorbik asit, Lipoik asit ve Bileşik 1-8 'in doğrusal regresyon denklemi ve IC_{50} değerleri 45

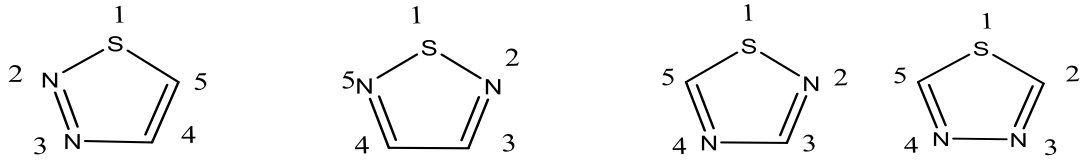
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar

DMSO	**:** Dimetil sülfoksit
DPPH	**:** 1,1- Difenil-2-Picril
gr	**:** Gram
H_2O_2	**:** Hidrojen Peroksit
µM	**:** Mikromolar
mL	**:** Mililitre
NMR	**:** Nükleer manyetik rezonans
FT-IR	**:** Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi

1. GİRİŞ

Geçtiğimiz on yıllar boyunca, heterosiklik bileşikler ve bunların çeşitli türevlerinin yanı sıra, farmasötik ve kimyasal alanlarındaki uygulamaları kimyagerlerin büyük ilgisini çekmiştir (Foster vd., 2011). Özellikle pirazol, tetrahidrokinolin, benzotriazol, 1, 2, 3, 4-tetrazin, tiyazol, 2-tiyazolin, pirimidin vb. gibi çeşitli heterosiklik bileşik türleri çoğunlukla araştırılmıştır (Katritzky ve Rachwal, 2011). Bunlardan thiadiazole, iki azot ve bir sülfür atomu içeren baskın ve önemli bir beş üyeli heterosiklik sistemdir. 1,2,3-tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol dahil olmak üzere birkaç tiyadiazol izomeri vardır (Şekil 1.1). Literatürler çoğunlukla 1,3,4-tiyadiazolün diğer izomerlerden daha fazla araştırıldığını göstermektedir. 1,3,4-tiyadiazol halkası, kükürt atomunun indükleyici etkisinden dolayı çok zayıf bir bazdır ve nispeten yüksek aromatik içeriğe sahiptir (Glossman-Mitnik, 2001).



1,2,3-tiyadiazol 1,2,5- tiyadiazol 1,2,4- tiyadiazol 1,3,4 tiyadiazol

Şekil 1.1 Tiyadiazolün yapısı ve izomerleri

Tiyadiazoller sulu asit çözeltilerinde nispeten kararlıdır, ancak sulu baz ile döngüsel bölünmeye uğrayabilir. Ek olarak, halka aynı zamanda azot atomları için elektron çekme etkisinden dolayı ciddi bir elektron eksikliğinden muzdarip görünmektedir ve elektrofilik ikameye karşı nispeten etkisizdir. Süstitüe gruplar halkaya 2. veya 5. pozisyonda çeşitli türevler oluşturabilmek için kolayca tepkime verecektir. Bu özellikleri sayesinde 1,3,4-tiyadiazol türevleri, farmasötik, tarım ve malzeme kimyasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle, 1,3,4-tiyadiazoller antimikrobiyal, antioksidan, anti-inflamatuar, antikonvülsanlar, antikanser ve antifungal aktivite dahil olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergiler. (Jatav vd., 2008; Xavier vd., 2012). Ek olarak, termal ve kimyasal kararlılıkları için 1,3,4-tiyadiazol çekirdeğinin elektron eksikliği olması ve iyi elektron kabul etme

yeteneği ile tiyazol, optik ve elektrokimya çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Schara ve Lochmüller, 2008). Uygulamaların çoğunluğu ağırlıklı olarak yük, ışıldama, optik iletkenlik, sıvı kristaller elde etme, metallerde anti-korozyon aktivitesi tayini gibi çalışmalara odaklanmaktadır.

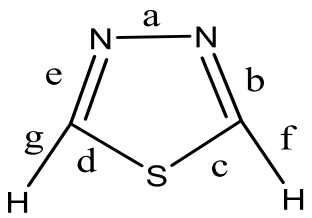
1.1 Tiyadiazol

Tiyadiazol, bir sülfür ve iki azot atomuna sahip beş üyeli bir halkaya sahip heterosiklik bir organik bileşiktir. 1,3,4-tiyadiazoller, geniş bir aktivite yelpazesine sahip olan biyolojik olarak en aktif bileşik sınıflarından birini temsil eder. Tiyadiazoller tıpta, tarımda ve birçok teknoloji alanında çok önemli bileşikler haline gelmiştir (Morrison vd., 1983).

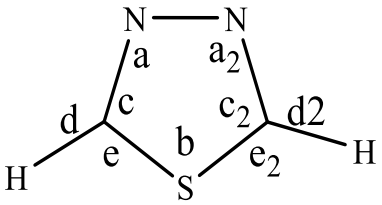
Wei vd., (2006), X-ışını analizi ile 1,3,4-tiyadiazol halkası için aşağıdaki yapı parametrelerini göstermişlerdir (Şekil 1.2, Şekil 1.3 ve Tablo 1.1).

Tablo 1.1 1,3,4-tiyadiazol halkasının fiziksel özelliklerinin bir kısmı

Bağ uzunluğu		Özellikler	
Bağ	^{0}A	Açı	(^{0})
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		



Şekil 1.2 1,3,4-tiyadiazol için bağ uzunluğu



a = 112,2 º ; b = 86,4 º ; c = 114,6 º ; **d** = 123,5 º ; e = 121,9 º

Şekil 1.3 1,3,4-tiyadiazol bağ açısı

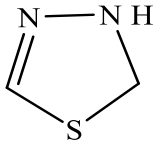
1.1.1 Tiyadiazol Kimyası

Yakın zamanda yapılan bir literatür araştırması, 1,3,4-tiyadiazol fraksiyonunun geçmişte tıbbi kimyagerler tarafından biyolojik aktivitelerini keşfetmek için yaygın olarak kullanıldığını ortaya koymaktadır. 1,3,4-Tiyadiazol kimyasının gelişimi, on dokuzuncu yüzyılın sonlarında hidrazinin ve fenilhidrazinin keşfi ile ilişkilidir. 1882'de 1,3,4-tiyadizol tanımlandı, ancak halkanın bir atom sülfür ve iki atom azot içeren beş üyeli heterosiklik bir bileşik olduğu gerçek yapısı 1890 yılında gösterilmiştir.

1.1.2 1,3,4 Tiyadizol

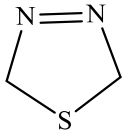
Kükürt ilaçlarının ortaya çıkışı ve sonraki keşif mezoiyonik bileşik, tiyadiazol alanında ilerleme hızını büyük ölçüde hızlandırmış ve 1956'da 1,3,4-tiyadiazol halka sisteminin gerçek doğası gösterilmiştir. Merkapto, hidroksil ve amino ikame edicileri taşıyan tiyadiazol, birçok tautomerik formda bulunabilir. 1,3,4-tiyadiazoller uygun şekilde üç alt sınıfa ayrılır:

(a) Nötr tiyadiyazolleri içeren ve bu yazının büyük bir bölümünü oluşturan aromatik sistemler Şekil 1.4'te gösterildiği gibi,



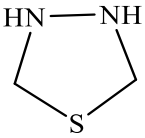
Şekil 1.4 Nötr 1,3,4-tiyadiazollerin aromatik yapısı

(b) Kovalent veya polar olmayan ve halkayı oluşturan beş atom ile birlikte bir elektron altılısı içeren beş üyeli heterosiklikler olarak tanımlanan mezoiyonik sistemler Şekil 1.5'te gösterildiği gibi,



Şekil 1.5 1,3,4-tiyadiazol mezoiyonik sistemlerin yapısı

(c) 1,3,4-tiyadiazoller ve tetrahidro 1,3,4-tiyadiazoller gibi aromatik olmayan sistemler. Kısmen indirgenmiş sistemlerde Şekil 1.6'da gösterildiği gibidir.

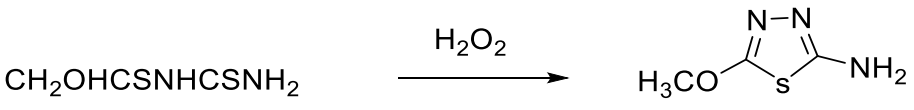


Şekil 1.6 Aromatik olmayan 1,3,4-tiyadiazolün yapısı

1.2 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

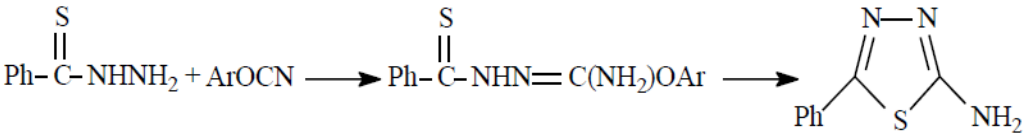
1.2.1 Hydrazin'den 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

3-Tiyokarbamoil tiyon metil karbonatın hidrojen peroksit (H_2O_2) ile oksidasyon reaksiyonu sonucu Şekil 1.7 gösterildiği gibi alkoksi tiyadiazol üretilir (Sandström, 1968).



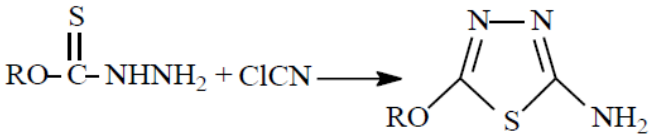
Şekil 1.7 Hidrazinden H_2O_2 katalizörlüğünde 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

Ayrıca Sharma vd. (2013), 1,3,4-tiyadiazol-tiyobenzoil hidrazini oluşturmak için tiyobenzoil hidrazini siklize etmişlerdir (Şekil 1.8).



Şekil 1.8 Tiyobenzoil hidrazinden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

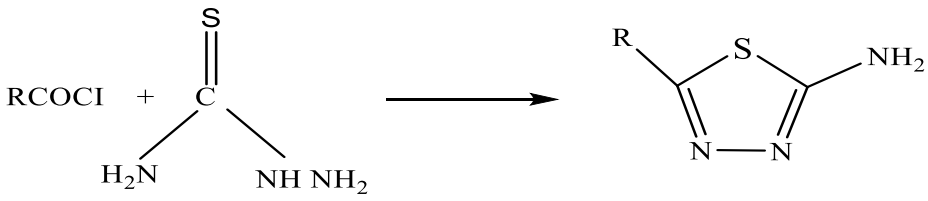
Bu yöntemlerin dışında İngiliz Patenti olarak bilinen metot kullanılarak da tiyokarbazatlardan 1,3,4-tiyadiazol sentezlenebilir. Bunun için tiyokarbazat, siyanojen klorür veya bromür ile siklize edilir (Şekil 1.9).



Şekil 1.9 Tiyokarbazat kullanılarak 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

1.2.2 Tiyosemikarbazidlerden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

Sharma vd. (2013) tarafından 1,3,4-tiyadiazolün çeşitli kombinasyonları sübstütie edilmiş tiyosemikarbazidlerden de sentezlenmiştir (Şekil 1.10).

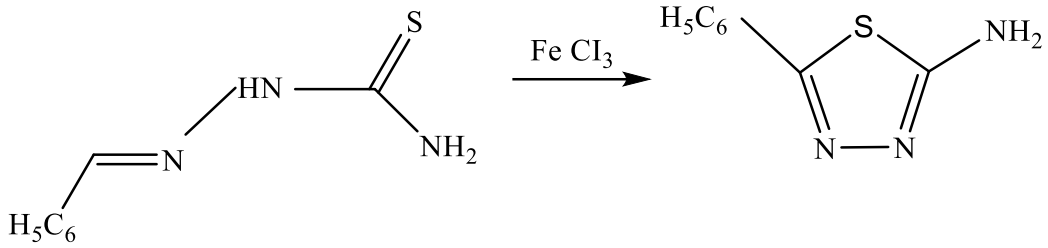


R = metil, benzil, siklopropil veya diğerleri

Şekil 1.10 Tiyosemikarbazidlerden 1,3,4-tiyodiazol sentezi

1.2.3 Tiyosemikarbazon'dan 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

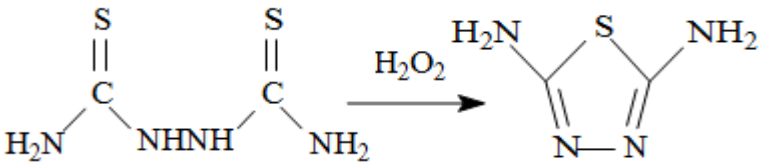
Young vd. (1901), tiyosemikarbazonun ferrik klorür ile döngüsel oksidasyonu yoluyla bir 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol bileşiği sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.11).



Şekil 1.11 Tiyosemikarbazonlardan 1,3,4-tiyodiazol sentezi

1.2.4 Bitiyoüreden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

Guha vd. (1923), süstitüe grup içeren bitiyoüre kullanılarak 1,3,4-tiyadiazole dönüştürdüler. Bu yöntemde bitiyoüre, %3 hidrojen peroksit ile 2,5-diamino-1,3,4-tiyadiazole siklize edilmiştir (Şekil 1.12).



Şekil 1.12 Bitiyoüreden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

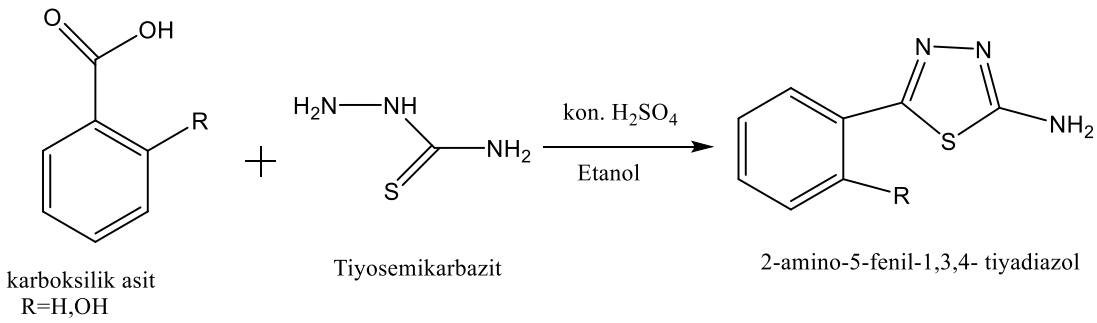
1.3 1,3,4-Tiyadiazollerin Biyolojik Aktiviteleri

Literatürde çeşitli biyolojik aktiviteleri içeren 1,3,4-tiyadiazol türevleri ile ilgili çok sayıda rapor vardır. 1,3,4-Tiyadiazol türevleri, güçlü aromatik halka sistemi ve ayrıca N= mevcudiyeti ile antikanser, anti-tüberküloz, antimikrobiyal, antidiyabetik, antioksidan, antiinflamatuar ve antikonvülsan gibi geniş bir farmakolojik aktivite özelliklerine sahiptirler. Ayrıca tiyadiazol türevleri halka yapısında, farklı biyolojik aktivite özelliklerine göre sınıflanmasını sağlayan C=S grupları bulundurur.

1.3.1 1,3,4-Tiyadiazollerin Antimikrobiyal Aktiviteleri

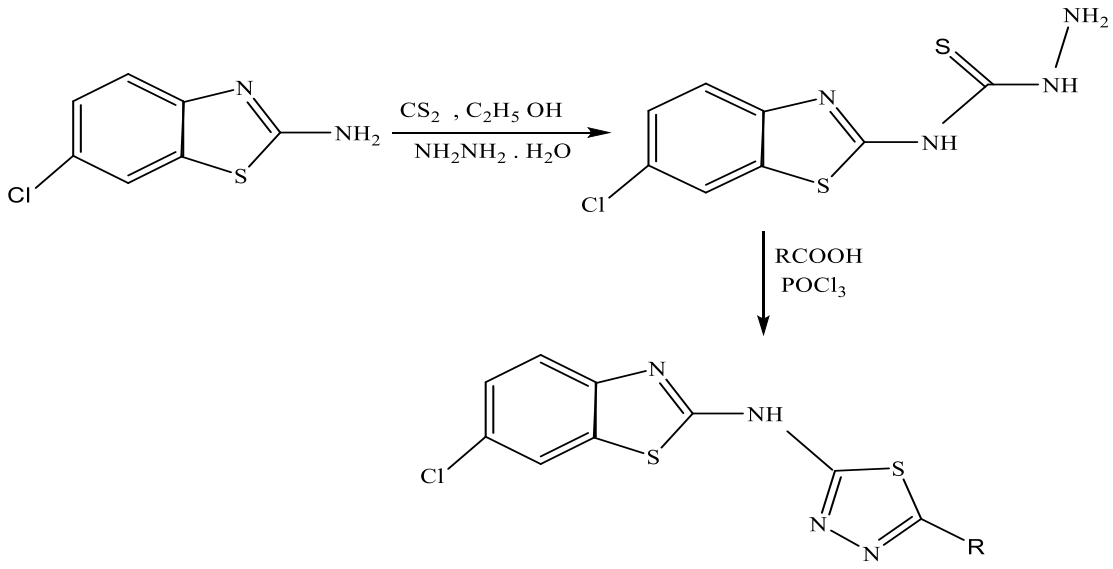
Raj vd. (2013), tiyadiazol türevlerini, benzoik asit, 2-hidroksibenzoik asit ve tiyosimikarbazit arasındaki etkileşimle sentezlemişlerdir. Oksitleyici ajan olarak H_2SO_4 kullanılmıştır. ^{1}HNMR, elementel analizle hidrojen ve azot miktarının belirlenmesinin yanı sıra antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir.

Hazırlanan tüm bileşikler, bakteri ve mantarlara karşı orta düzeyde aktivite göstermiştir. (Şekil 1.13).



Şekil 1.13 Antimikrobiyal Özellikte 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

Kumar vd. (2009), $POCl_3$ varlığında farklı aromatik karboksilik asitlerle tiyosemikarbazidden antimikrobiyal aktiviteleri açısından taranan ve önemli antimikrobiyal aktiviteler gösteren 1,3,4- tiyadiazol türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 1.14).

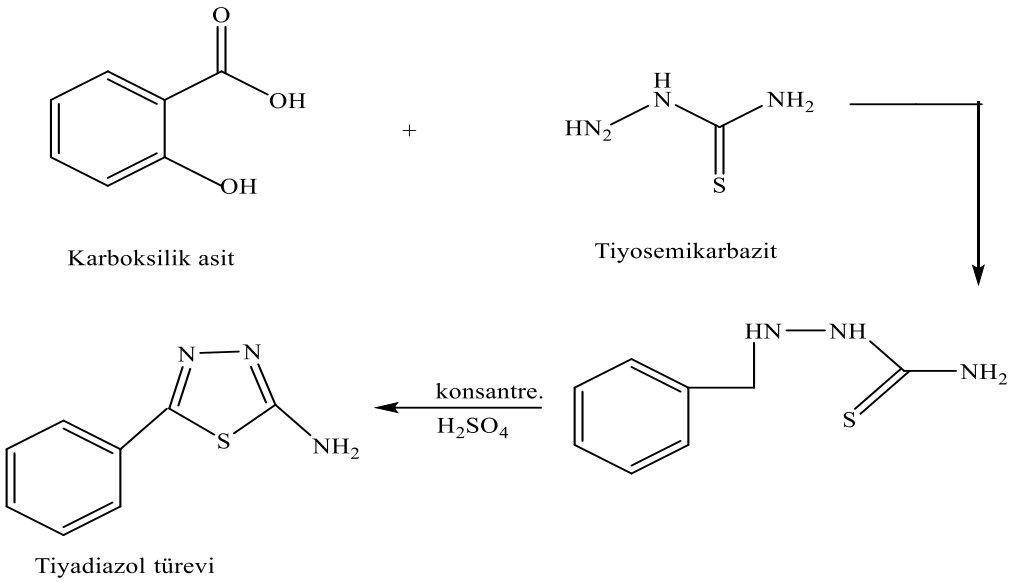


Şekil 1.14 Antimikrobiyal Özellikte 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi

1.3.2 1,3,4-Tiyadiazollerin Antiinflamatuar Etkileri

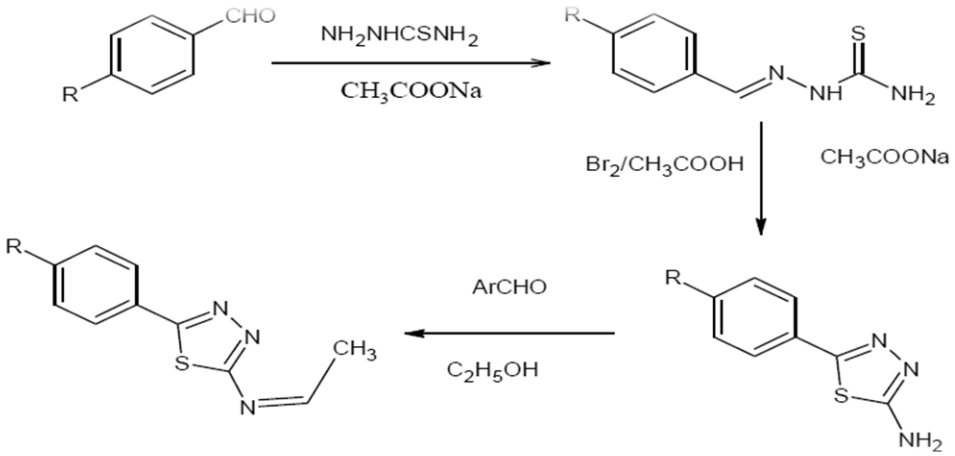
Shiv ve Sharma (2011), H_2SO_4 varlığında salisilik asit ve tiyosemikarbazid arasındaki reaksiyonla disübstitüe edilmiş tiyadiazol türevlerini sentezlediler. İn vivo çalışmalarda anti-inflamatuar aktiviteyi değerlendirdiler ve standart ilaç ibuprofen ile

karşılaştırdılar. Sonuç olarak tüm bileşiklerin orta derecede anti inflamatuar aktivite sergilediklerini göstermişlerdir (Şekil 1.15).



Şekil 1.15 Anti-inflamatuar Aktivite Gösteren Tiyadiazol Bileşiklerinin Sentezi

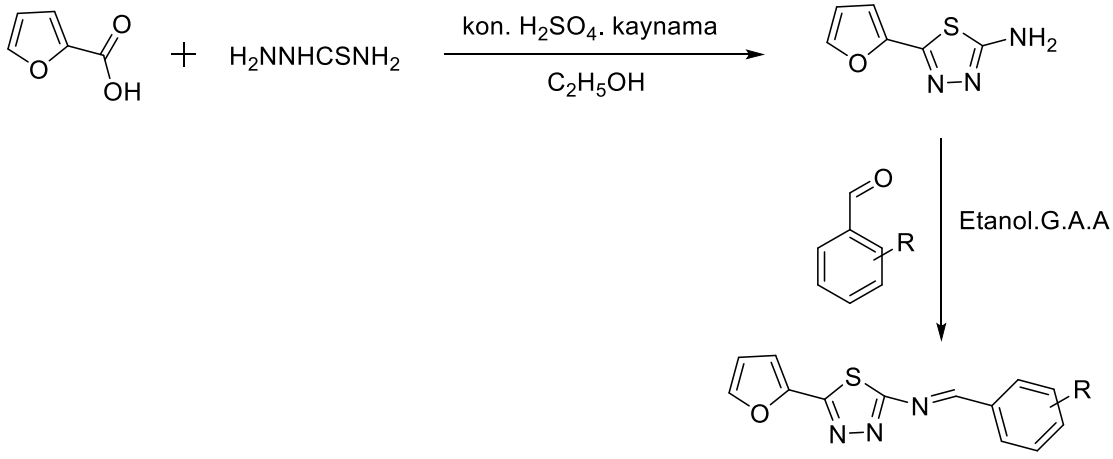
Joseph vd. (2015), 2-amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin Schiff bazlarını farklı aromatik aldehit ile sentezlediler. Tiyosemikarbazid, sodyum asetat ve aromatik aldehitin reaksiyonu ile 1,3,4 - tiyadiazol türevleri hazırlanmıştır. Tüm bileşikler, swiss albino farelerine karşı analjezik aktiviteleri, siyah albino sıçanlara karşı anti enflamatuar aktivite ve Staphylococcus ve E. coli bakterilerine karşı antibakteriyel aktivite ve Mycobacterium tuberculosis'e karşı tüberküloz aktivitesi açısından değerlendirilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin analjezik, anti-enflamatuar, antibakteriyel ve anti-tüberküler aktivite sergilediği bildirilmiştir (Şekil 1.16).



Şekil 1.16 Anti-İnflamatuar aktivite gösteren 2-amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi

1.3.3 1,3,4-Tiyadiazollerin Antikanser Aktivitesi

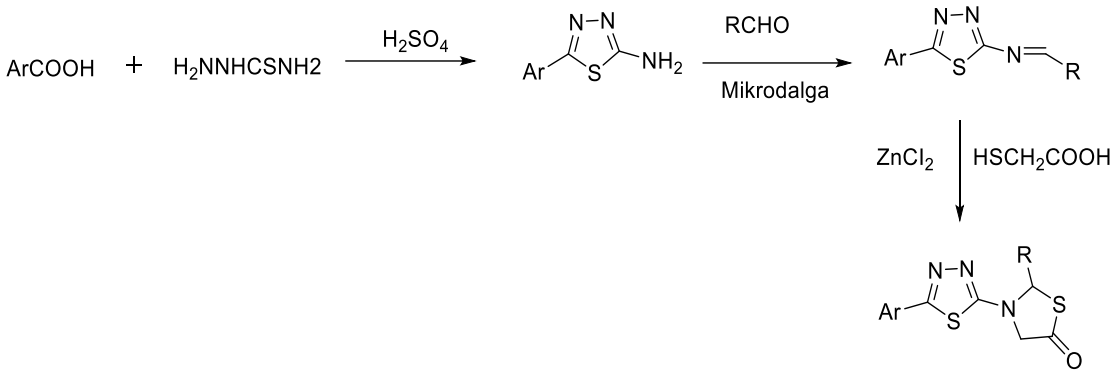
Banerjee vd. (2014), furan-2-karboksilik asidi konsantre H_2SO_4 varlığında tiyosemikarbazid ile geri soğutucuda, tiyadiazol türevlerini yeni amino grubu ile sentezlemiş ve ardından çeşitli ikame edilmiş aldehitlerle reaksiyon verdirerek farklı Schiff bazları hazırlamıştır. Aynı çalışmada bileşiklerin in vitro antikanser aktivitesi için taramasında, HT-29 kolorektal kanser hücre hattı üzerinde MTT (3- [4,5-dimetiltiyazol-2-il] -2,5-difenil terazolyum bromür) deneyini kullanmışlar ve bileşiklerin az konsantrasyonda dahi önemli aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 1.17).



Şekil 1.17 Antikanser aktivite gösteren tiyadiazol bileşiklerinin sentezi

1.3.4 1,3,4-Tiyadiazollerin Antidiyabetik Aktiviteleri

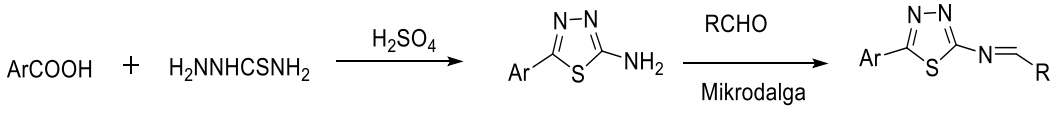
Harika vd. (2014), benzoik asidi tiyosemikarbazid ile reaksiyona sokarak 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol 2 amini sentezlemişlerdir. Daha sonra $ZnCl_2$ varlığında tiyoglikolik asit ile işleme tabi tutulan bileşikler, 2-fenil-3- (5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il) -1,3-tiyazolidin-4-on vermişlerdir. Bileşiklerin yapıları, spektral verilerle teyit edilmiş ve antidiyabetik aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir (Şekil 1.18).



Şekil 1.18 Antidiyabetik aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi

1.3.5 1,3,4-Tiyadiazollerin Antioksidan Aktiviteleri

Joseph vd. (2015) aromatik asit ve tiyosemikarbazidden tiyadiazol sentezlemişlerdir. Ayrıca bazı Schiff bazları, katalizör olarak glasiyal asetik asit kullanılarak farklı aldehitler ve izatin ile reaksiyona sokularak hazırlanmıştır. Yeni sentezlenen bileşiklerin nitrik oksit ve hidrojen peroksit süpürme aktivitesi test edilerek in vitro antioksidan aktivite açısından test edilmiştir. Bu yeni türevlerin bazıları orta ila güçlü antioksidan aktivite göstermiştir (Şekil 1.19).



Şekil 1.19 Antioksidan aktivite gösteren 1,3,4-tiadiazol türevlerinin sentezi

Ayrıca Soni vd. (2011), tiyadiazol türevini sentezlemiş ve hidrojen peroksit ve nitrik oksit temizleme aktivitesi ve lipid peroksidasyon inhibitör aktivitesi ile in vitro

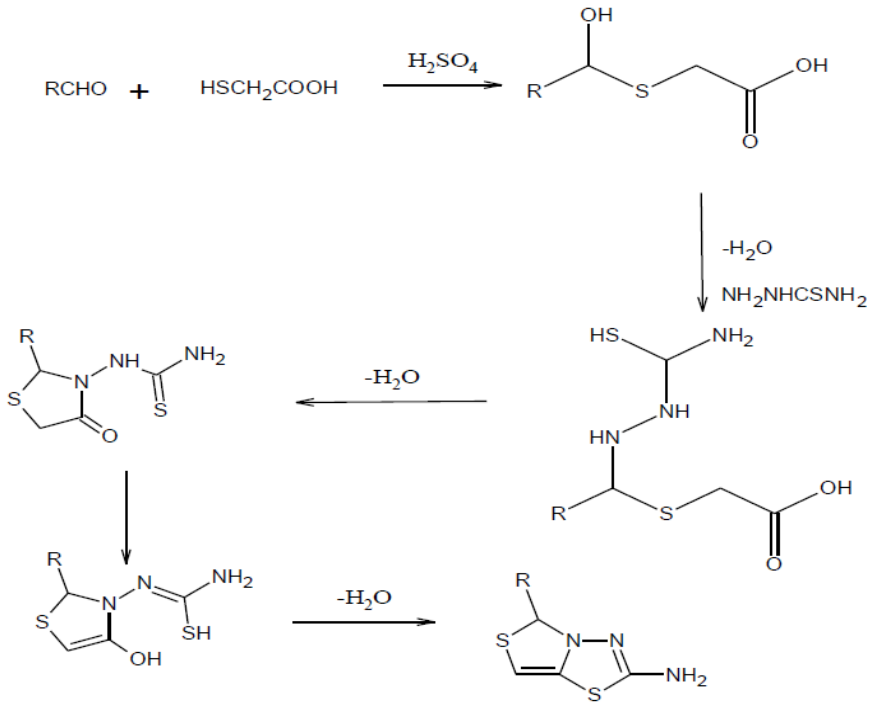
antioksidan aktivite açısından değerlendirmişlerdir. Buna gore bazı bileşikler güçlü antioksidan aktivite göstermiştir.

1.3.6 1,3,4-Tiyadiazollerin Antikonvülsan Aktiviteleri

Joseph vd. (2015), ikame edilmiş 1,3,4-tiyadiazollerle bir dizi karboksamid parçası tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Bu bileşikler, benzoksazinin 2,5- ikameli 1,3,4-tiyadiazol ile reaksiyonu ile gösterilmiştir. Bileşiklerinin antikonvülsan aktivitesi, PTZ modeli (60 mg / kg) ve karbamazepin kullanılarak bir referans standart (100 mg / kg) alınarak değerlendirilmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, referans standardına (karbamazepin) kıyasla hiçbir sedasyon yan etkisi göstermedi. Yapılan bu çalışmalar, bromo ikame edilmiş bileşiklerin, gelecekteki anti-konvülsan araştırmaları için güçlü adaylar olarak görülebilecek pentilentetrazol kaynaklı konvülsiyonlara karşı önemli bir korumaya sahip olduğunu göstermiştir.

1.3.7 1,3,4-Tiyadiazollerin Antitüberküloz Aktivite

Rahman vd. (2014), H_2SO_4'te aromatik aldehitler tiyoglikolik asit ve tiyosemikarbazidin eş molar karışımını kullanarak bir dizi tiyadiazol türevini sentezlemişlerdir. Sentezlenen ve karakterize edilen tüm bileşikler, mikroplaka alamar mavi testi (MABA) kullanılarak antitüberküloz Mycobacterium tuberculosis ile aktiviteleri doğrulanmıştır. Sentezlenen tüm bileşiklerin iyi anti tüberküloz aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 1.20).



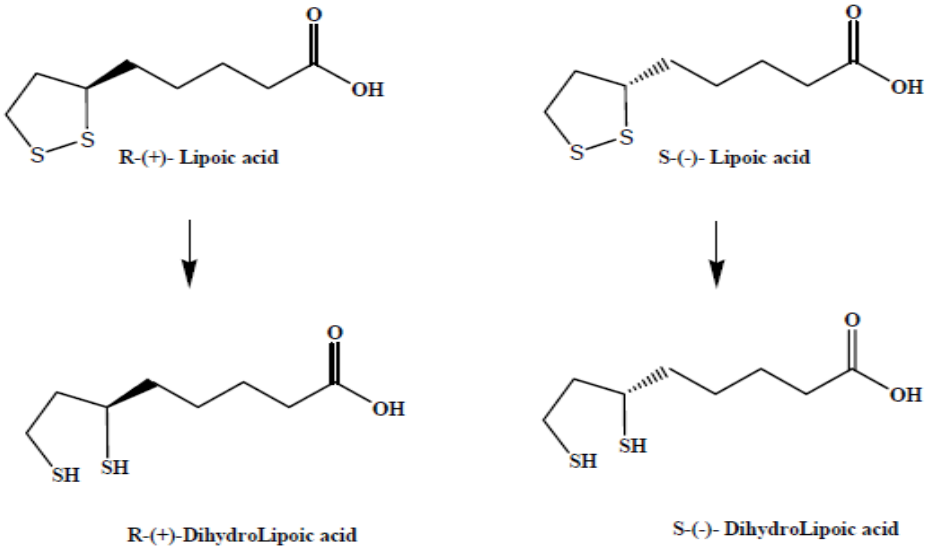
Şekil 1.20 Antitüberküloz aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi

1.4 α-Lipoik Asit

Tioktik asit olarak da bilinen **α-l**ipoik asit, insanlar da dahil olmak üzere bitkiler ve hayvanlar tarafından küçük miktarlarda sentezlenen doğal olarak oluşan bir bileşiktir (Biewenga vd., 1997). **α**-Lipoik asit (ALA) ilk olarak 1937'de keşfedilmiştir. ALA 1951 yılında izole edildi ancak ilk kez 1959'da toksikozu tedavi etmek için Almanya'da kullanıldı (Reed, 2001). ALA vücutta doğal olarak oluşur ve çeşitli koşullarda hücre hasarına karşı koruma sağlayabilir. Ispanak, brokoli ve maya ALA içeren başlıca besin kaynaklarıdır (Lodge vd., 1997). ALA'nın tip 2 diyabet ve nöropatinin tedavisine yardımcı olabileceğine dair güçlü kanıtlar vardır ve Avrupa'da onlarca yıldır sinir hastalıklarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. ALA, serbest radikaller olarak bilinen zararlı kimyasalları nötralize ederek antioksidan özellik gösterir. ALA, yalnızca su veya yağ dokularında etkili olan diğer antioksidanların aksine, hem suda hem de yağda işlev gösterir (Kagan vd., 1992). ALA, hücre hasarını önlemeye yardımcı olduğu gibi, E Vitamini ve C Vitamini gibi vitamin seviyelerini geri kazanmaya da yardımcı olur.

1.4.1 α-Lipoik Asit Moleküler Yapısı

Lipoik asit, sekiz karbon atomu, iki kükürt atomu, bir 1,2-ditiyolan halkası ve bir karboksilik asit grubu içeren bir moleküldür (Kramer vd., 2001). İki tiyol grubu, lipoik asit içinde oksitlenebilir veya indirgenebilir. İndirgenmiş form dihidrolipoik asit olarak bilinirken, oksitlenmiş form lipoik asit olarak bilinir (Yang ve Frey, 1989). R ve S izomer formları endüstriyel olarak üretilebilir ve -107^{o} ve + 109^{o} spesifik spin değerleri bildirilmiştir. Her iki izomer de sentezlenebilirken, lipoik asidin R (+) formu doğal olarak oluşur (Şekil 1.21).



Şekil 1.21 Lipoik asit ve dihidro lipoik asidin kimyasal yapısı

Lipoik asit, proteine bağlı lipoik asidin bir enzim kofaktörü olarak işlev gördüğü mitokondride oktanoik asittende sentezlenir (Nesbitt vd., 2005). Lipoik asit sentezindeki iki kükürt atomunun oktanoik aside eklenmesi olan son adım, lipoik aside kükürt donörü olarak hareket ettiği düşünülen demir-kükürt kümelerini içeren bir enzim olan lipoil sentaz tarafından katalize edilir (Miller vd., 2000).

α-lipoik asit için fizikokimyasal özellikler Tablo 1.2'de verilmiştir.

Tablo 1.2 α-Lipoik asit için bazı fizikokimyasal özellikler

Fiziksel Hali	Hafif sarı kristal toz
Moleküler Formül	$C_8H_{14}O_2S_2$
Moleküler Ağırlık	206.35 Da
Erime Noktası	60-62^{o}C
Kaynama Noktası	160-165 ^{o}C
p*Ka*	5,3
Çözünürlük	Suda çözünür.

1.5 Literatür İncelemesi

Demirbaş vd. (2009) sentezledikleri 4-Amino-2- [(5-arilamino-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-yl) metil] -5- (4-metilfenil) -2,4-dihidro-3H- 1,2,4-triazol-3-on bileşiklerini antimikrobiyal aktiviteleri açısından değerlendirdiler.

Banday ve Rauf (2008) sentezledikleri bazı bileşikler, çeşitli mikroorganizmalara karşı iyi aktivite gösterdi. Ayrıca yağ asidi hidrazidlerinden bir dizi yeni 2-benzamid-5-alkenil / hidroksialkenil-1,3,4-tiadiazol sentezlediler. Biyolojik test sonuçları, bazı bileşiklerin iyi antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Doğan vd. (2002), yeni metilen köprülü benzizoksazolil imidazo 1,3,4 tiyadiazolleri sentezlediler. Tüm bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelendiğinde bazı bileşiklerin çok iyi antibakteriyel ve antifungal aktivite sergilediğini bildirdiler.

Sharma vd. (2013), 2-tiobezil-1,3,4-tiyadiazolün bir dizi aromatik aldehit imin türevini sentezlemişlerdir. Bu bileşikler arasında klorobenzil ikameli bileşik, güçlü antikonvülsan aktivite göstermiştir.

Siddiqui vd. (2009), sübstitüe edilmiş asetofenonlardan başlayarak çeşitli N-(5-kloro-6-ikameli-benzotiyazol-2-il) -N- (ikameli fenil) - [1, 3, 4] tiyadiazol-2,5-diaminler, tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Tüm bileşiklerin yapıları, spektral ve elemental analizler temelinde doğrulandıktan sonra, antikonvülsan aktiviteleri açısından taranmış ve standart ilaç fenitoin sodyum ile karşılaştırılmıştır. İlginç bir şekilde, tüm

bileşikler, nöbet yayılmasına karşı bileşiklerin umut verici doğasının bir göstergesi olarak, nöbetlere karşı %50-%100 aralığında koruma göstermiştir.

Schenone vd. (2006), bir dizi N- [5-okso-4- (arilsülfonil) -4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il] -amidler sentezlemişler ve en aktif bileşikler olan benzoil-sülfonamido serisinde anti-enflamatuar aktivite gösterdiğini bulmuşlardır.

Mathew vd. (2007), birkaç 3,6-disübstitüe-1,2,4-triazol [3,4-b] -1,3,4-tiyadiazol ve bunların dihidro analoglarını sentezlediler. Mathew vd. (2007) tarafından yapılan anti-enflamatuar aktivite taraması, test edilenlerden bileşiklerden bazılarının iyi anti-enflamatuar aktivite gösterdiğini bulmuşlardır. Sonuçlar, triazolotiyadiazol sisteminin altıncı pozisyonunda indol halkasına sahip bileşiklerde maksimum korumanın gösterildiğini ortaya koymuştur.

Amir vd. (2008), ibuprofen ve bifenil-4-iloksi asetik asidin 1,2,4-triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiyadiazol türevlerinin anti-inflamatuar aktivitesinin sentezi ve değerlendirilmesini yaptılar. Sırasıyla 2,4-diklorofenil ve n-butil amino gruplarına sahip bileşiklerin yüksek olduğu, ibuprofenden biraz daha az ancak flurbiprofene eşdeğer olduğunu gözlemlemişlerdir. Genel olarak, triazolo-tiyadiazol halkasının C-6'sında 2,4-diklorofenil, 4-kloropren, n-butil amino ve 4-aminofenil gruplarının varlığı, yüksek anti-enflamatuar aktivite ile sonuçlandı.

Cressier vd. (2009), tiyadiazollerin tiyol, tiyosülfonik asit ve fosforotioat türevlerinin belirgin antioksidan aktivite sergilediğini gösterdi. Tiyol türevlerinin bu iyi aktivitesi, tiyol fonksiyonu ile aromatik bir halka arasında doğrudan bir bağlantı olduğu hipotezini doğrulamaktadır. Ayrıca tiyadiazolün aminotiyol türevi daha iyi bir aktivite göstermiştir.

İbrahim (2009), 3,6-disübstitüe [1,2,4] triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiyadiazol türevlerinin sentezi ve biyolojik değerlendirmesini yaptı. Yapılan yeni potansiyel anti-tümör ajan sınıfı bileşikler geniş bir kanser hücresi dizisinin büyümesi üzerinde 10^{-5}M - 10^{-7}M konsantrasyonlarda inhibe edici etkiler göstermiştir. Bunların anti-tümör aktivitesi, bazı yapısal gereksinimlerle ve belirli ikame edicilerin varlığıyla ilişkili

görünmektedir. Özellikle 4-klorofenoksimetilen kısmı, aktivite için önemli bir rol oynamaktadır.

Mavrova vd. (2009), 2,5-ikame edilmiş 1,3,4-tiyadiazollerin yeni türevlerini sentezlediler ve sitotoksisiteleri açısından değerlendirdiler. Biyolojik çalışma, n-etil-5 - (4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il) - 1,3,4 – tiyadiazol – 2 – aminin yüksek sitotoksisiteye sahip olduğunu göstermiştir.

Kadi vd. (2007), 2-(1-adamantilamino)-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerini sentezlediler. Bu bileşikler, bir Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri paneline ve maya benzeri patojenik mantar Candida albicans'a karşı in vitro aktiviteler açısından test edildi. Çeşitli türevler, özellikle test edilen Gram-pozitif bakteri Bacillussubtilis'e karşı iyi veya orta düzeyde aktiviteler üretti. Bazı bileşikler mantar Candida albicans'a karşı antifungal aktivite göstermiştir.

Horton vd. (2003), bir dizi 7- [4- (5-amino-1, 3, 4 tiadiazol-2-sülfonil)] - 1-piperazinil florokinolonik türevlerini sentezlemiş ve IR, H-NMR, C-NMR, Kütle, Spektral ve element analizleri ile karakterize etmişlerdir. Bileşikler, bazı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı ön in vitro antibakteriyel aktiviteleri açısından değerlendirildi ve seçilen bileşikler, antitüberküloz aktivite açısından taranmıştır.

2. MATERYALLER VE YÖNTEMLER

2.1 Kullanılan Araçlar, Kimyasallar ve Madde Sentezleri

Deneysel çalışma kapsamında kullanılan tüm kimyasallar Merck ve Sigma-Aldrich Co. LLC. şirketinden sağlanmıştır. Tüm çözücüler analitik saflıkta kullanılmıştır. Her aşamada deiyonize saf su kullanıldı ve sentez çalışmaları ve antioksidan tayinleri Kastamonu Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. FT-IR analizleri Kastamonu Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarı'nda Bruker Alpha FT-IR cihazı ile yapıldı. ^{1}H ve ^{13}C NMR analizleri (JEOL ECX-400 (400 MHz) in DMSO-d_6) Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel, Teknolojik Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapıldı. UV ölçümleri SHIMADZU UVmini-1240 UV-Visible spektrofotometre (Schimadzu Corp., Kyoto, Japan manufactures) ile 1 cm kalınlığında bir çift eşdeğer kuvars küvet kullanılarak ölçüldü.

Bu çalışma iki basamakta tasarlanmıştır. Birinci basamak yeni moleküllerin sentezi, ikinci basamakta ise moleküllerin sentez hammaddesi olan standart bir antioksidana karşı antioksidan aktivite ölçümlerinin yapılmasıdır. Bu çalışmanın sentez basamağının gerçekleştirilmesi için kullanılan kimyasal maddeler aşağıdaki gibidir:

1) Tiyodiazol

2) α-Lipoik asit

3) Fosforoksi klorür

4) Amonyak

5) Hidrazin monohidrat

6) Etil alkol

7) İzotiyosiyanat türevleri

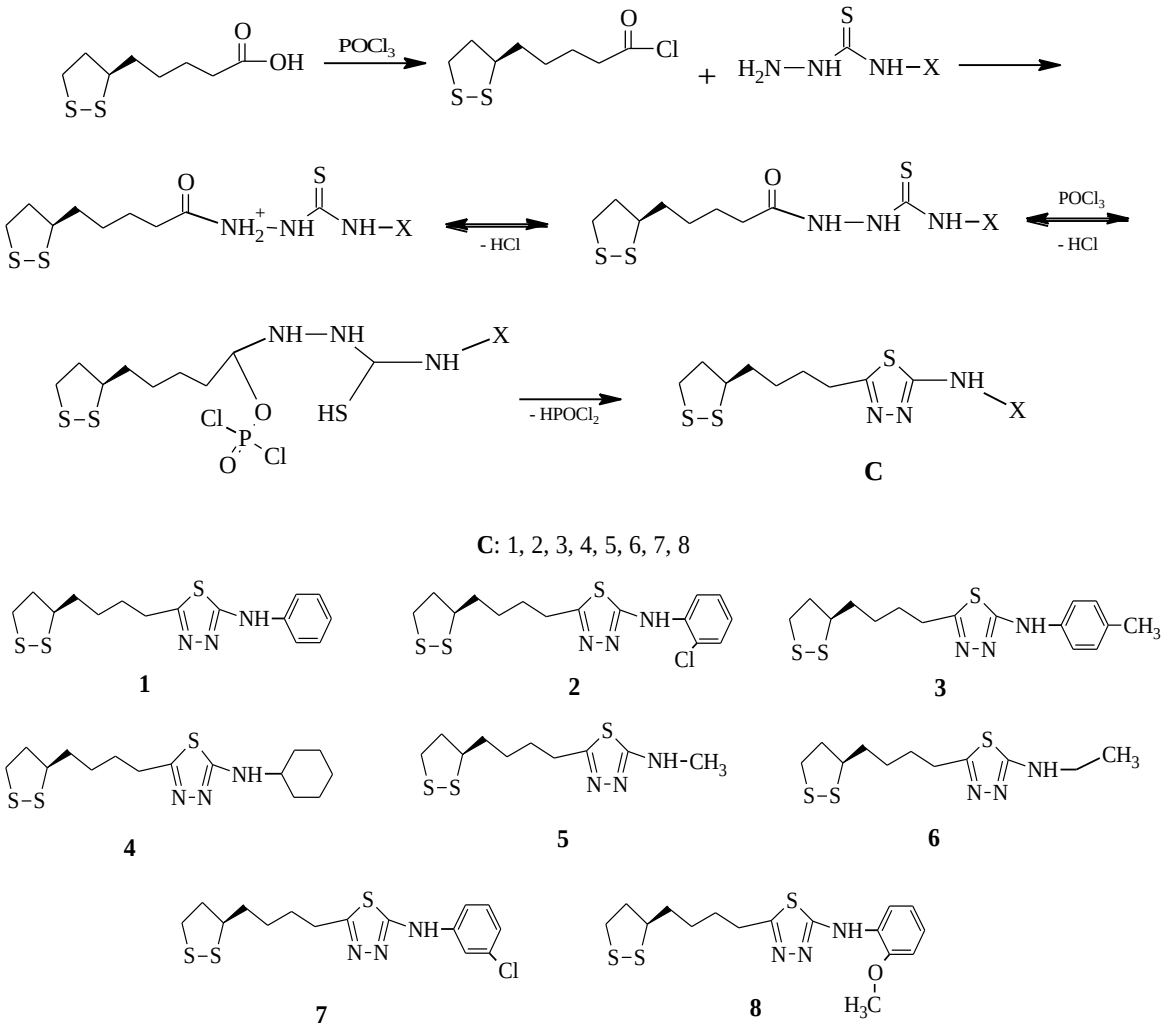
Çalışmanın ilk basamağında sentezlenen bileşik isimleri Tablo 2.1' de verilmiştir.

Tablo 2.1 Çalışmada sentezlenen bileşik isimleri

Bileşik No	**Bileşik Adı**
1	5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
2	N-(2-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
3	5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
4	N-siklohegzil-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
5	5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
6	5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
7	N-(3-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
8	5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(2-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

2.2 α-Lipoik Asit ve 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Tepkime Mekanizması

α-lipoik asit ve 1,3,4-tiyadiazol türevleri arasında fosfor oksi klorür katalizörlüğünde gerçekleşen tepkimenin ayrıntılı mekanizması aşağıdaki gibi öngörülmektedir (Şekil 2.1):



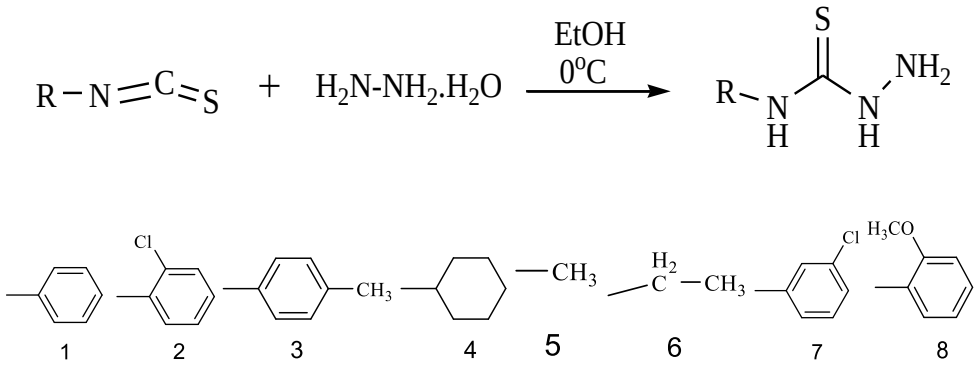
Şekil 2.1 α-lipoik asit ve 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin sentez mekanizması

Reaksiyon mekanizmasının ilk basamağında α-lipoik asit, fosfor oksi klorür kullanılarak açillenme reaksiyonu vermektedir. Daha sonraki basamaklarda tiyosemikarbazid türevleri ile reaksiyona girerek son aşamada halka kapanması ile sonlanmaktadır.

2.2.1 Tiyosemikarbazid Türevlerinin Sentezi

Öncelikle tiyosemikarbazidler, hidrazin monohidratın izotiyosiyanat türevleri ile soğuk etanol içinde 0 ^{o}C'de 2 saat etkileşmesiyle hazırlandı (Şekil 2.2). Buz banyosu içinde soğutulan (5 mmol) hidrazin monohidrat süspansiyonuna (5 mmol) izotiyosiyonat türevlerinin süspansiyonu, sürekli karıştırılarak damla damla ilave

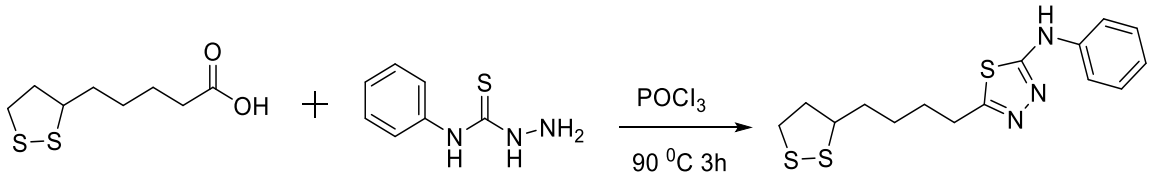
edildi ve iki saat etkileşimden sonra bir gece buzdolabında bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü, soğuk etanol ile birkaç kez yıkanmış ve kurutulmuştur.



Şekil 2.2 Tiyosemikarbazid türevlerinin sentezi

2.2.2 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

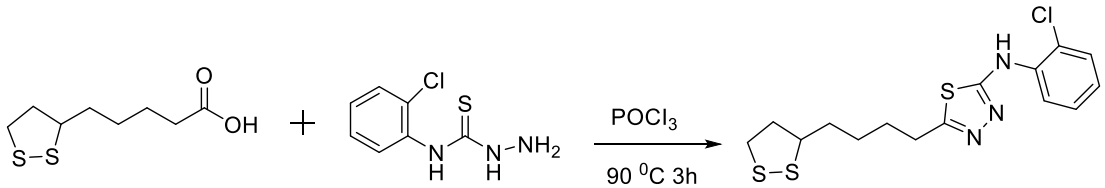
Lipoik asit (n mol) ve fenil tiyosemikarbazid (n mol) karışımı üzerine fosfor oksiklorür (3n mol) damla damla karıştırılarak verildi ve geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya aktarıldı. Daha sonra buzlu karışım üzerine damla damla NH_3 çözeltisi katılarak pH=8 civarında bazik ortamda ürün çöktürüldü. Çökelti süzüldü oda sıcaklığındaki etanolle yıkandı ve kurutuldu. Son ürün olarak saflaştırılış ve kurutulmuş numune tartılarak verim hesabı yapıldı. Elde edilen ürünlerin erime noktasına bakıldı. FTIR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve elementel analizler yapılmak üzere desikatöre yerleştirilmiştir.



Şekil 2.3 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentez reaksiyonu

2.2.3 N-(2-klorofenil)-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

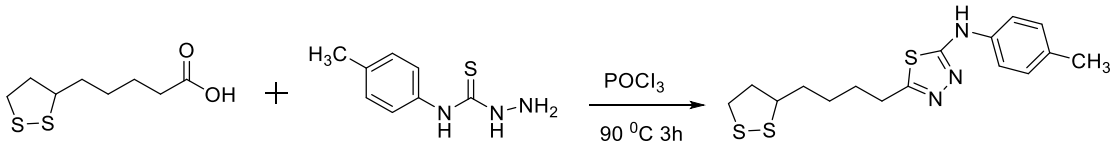
Lipoik asit (n mol) ve 2-klorofenil tiyosemikarbazid (n mol) karışımı üzerine fosfor oksiklorür (3n mol) damla damla karıştırılarak verildi ve geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya aktarıldı. Daha sonra buzlu karışım üzerine damla damla NH_3 çözeltisi katılarak pH=8 civarında bazik ortamda ürün çöktürüldü. Çökelti süzüldü oda sıcaklığındaki etanolle yıkandı ve kurutulmuştur.



Şekil 2.4 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(2-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentez reaksiyonu

2.2.4 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

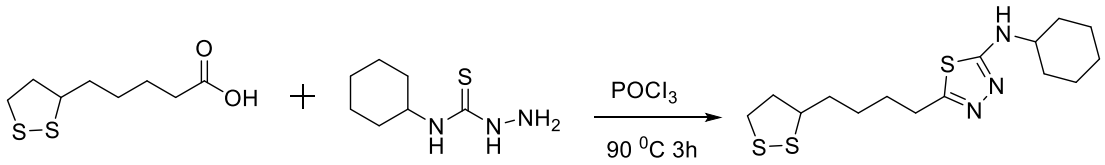
Lipoik asit (n mol) ve p-tolil tiyosemikarbazid (n mol) karışımı üzerine fosfor oksiklorür (3n mol) damla damla karıştırılarak verildi ve geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya aktarıldı. Daha sonra buzlu karışım üzerine damla damla NH_3 çözeltisi katılarak pH=8 civarında bazik ortamda ürün çöktürüldü. Çökelti süzüldü oda sıcaklığındaki etanolle yıkandı ve kurutulmuştur.



Şekil 2.5 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentez reaksiyonu

2.2.5 N-sikloheksil-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-amin Sentezi

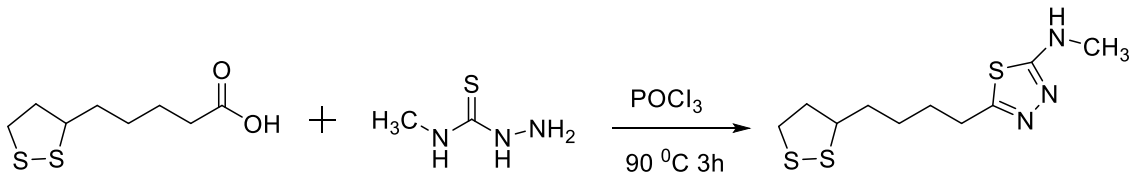
Lipoik asit (n mol) ve sikloheksil tiyosemikarbazid (n mol) karışımı üzerine fosfor oksiklorür (3n mol) damla damla karıştırılarak verildi ve geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya aktarıldı. Daha sonra buzlu karışım üzerine damla damla NH_3 çözeltisi katılarak pH=8 civarında bazik ortamda ürün çöktürüldü. Çökelti süzüldü oda sıcaklığındaki etanolle yıkandı ve kurutulmuştur.



Şekil 2.6 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-sikloheksil-1,3,4-tiadiazol-2-amin sentez reaksiyonu

2.2.6 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

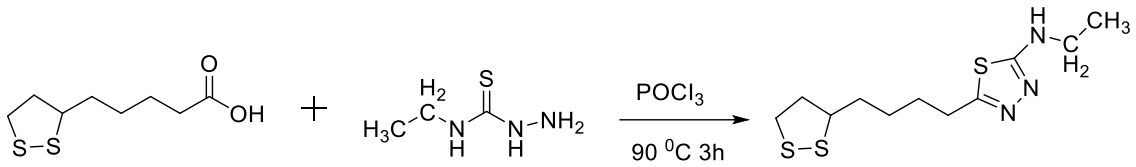
Lipoik asit (n mol) ve metil tiyosemikarbazid (n mol) karışımı üzerine fosfor oksiklorür (3n mol) damla damla karıştırılarak verildi ve geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya aktarıldı. Daha sonra buzlu karışım üzerine damla damla NH_3 çözeltisi katılarak pH=8 civarında bazik ortamda ürün çöktürüldü. Çökelti süzüldü oda sıcaklığındaki etanolle yıkandı ve kurutulmuştur.



Şekil 2.7 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentez reaksiyonu

2.2.7 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

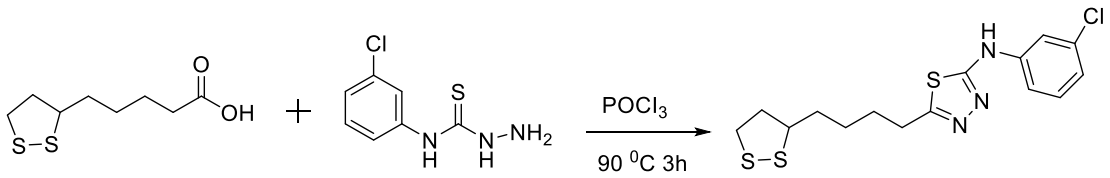
Lipoik asit (n mol) ve etil tiyosemikarbazid (n mol) karışımı üzerine fosfor oksiklorür (3n mol) damla damla karıştırılarak verildi ve geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya aktarıldı. Daha sonra buzlu karışım üzerine damla damla NH_3 çözeltisi katılarak pH=8 civarında bazik ortamda ürün çöktürüldü. Çökelti süzüldü oda sıcaklığındaki etanolle yıkandı ve kurutulmuştur.



Şekil 2.8 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentez reaksiyonu

2.2.8 N-(3-klorofenil)-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

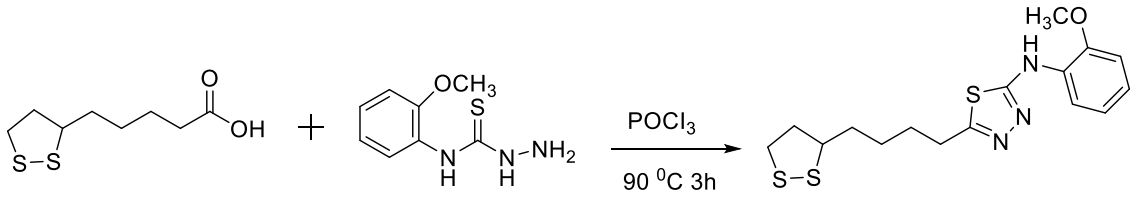
Lipoik asit (n mol) ve 3-klorofenil tiyosemikarbazid (n mol) karışımı üzerine fosfor oksiklorür (3n mol) damla damla karıştırılarak verildi ve geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya aktarıldı. Daha sonra buzlu karışım üzerine damla damla NH_3 çözeltisi katılarak pH=8 civarında bazik ortamda ürün çöktürüldü. Çökelti süzüldü oda sıcaklığındaki etanolle yıkandı ve kurutulmuştur.



Şekil 2.9 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(3-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentez reaksiyonu

2.2.9 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(2-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

Lipoik asit (n mol) ve 2-metoksifenil tiyosemikarbazid (n mol) karışımı üzerine fosfor oksiklorür (3n mol) damla damla karıştırılarak verildi ve geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya aktarıldı. Daha sonra buzlu karışım üzerine damla damla NH_3 çözeltisi katılarak pH=8 civarında bazik ortamda ürün çöktürüldü. Çökelti süzüldü oda sıcaklığındaki etanolle yıkandı ve kurutulmuştur.



Şekil 2.10 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(2-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentez reaksiyonu

2.3 DPPH Radikal Temizleme Metodu

DPPH radikal metodu, kolay uygulanabilen ve geçerli sonuçlar veren bir yöntem olarak antioksidan aktivitelerin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılır. Etanoldeki çözeltisi 515-517 nm'de maksimum absorbans verir ve antioksidanlarla indirgenerek spektrofotometrede izlenebilir. Antiradikal aktiviteyi açıklamada kullanılan IC_{50} (mg / mL) değeri, DPPH radikal konsantrasyonunu %50 azaltmak için gerekli antioksidan miktarını gösterir ve antioksidan kıyaslamalarda sıklıkla kullanılır (Frankel ve Meyer 2000).

2.3.1 Antioksidan Aktivite Ölçümleri

Antioksidan aktivite ölçümleri için 250 mL etanol içerisinde yeterli DPPH çözündürülerek $2.00x10^{-4}$ M konsantrasyonda stok hazırlandı. Daha sonra, farklı konsantrasyonlarda sentezlenen bileşiklerin çözeltileri dimetil sülfoksit (DMSO) içinde hazırlanarak çözelti içinde (5 µM, 10 µM, 20 µM, 40 µM, 80 µM) konsantrasyonlarda olacak şekilde kullanılmıştır.

[Etanol + DPPH) Blank Sistem Solüsyonu Hazırlama

Bu çözelti şu şekilde hazırlandı: 3 mL (stok $2{,}00 \times 10^{-4}$ M) DPPH) + 2 mL etanol; toplam hacim = 5 mL reaksiyon karışımı.

[Bileşik çözelti + Etanol + DPPH) Örnek Sistem Çözelti Hazırlama

Bu çözelti şu şekilde hazırlandı: 3 mL (stok $2{,}00 \times 10^{-4}$ M) DPPH) + X mL Bileşik çözelti + (2-X) mL etanol; toplam hacim = 5 mL reaksiyon karışımı.

Daha sonra oda sıcaklığında karanlıkta 30 dakika inkübe edilen çözeltilerin 517 nm'de absorbansları kaydedildi. Yüzde radikal sönümleme aktivitesi aşağıdaki formülle hesaplandı:

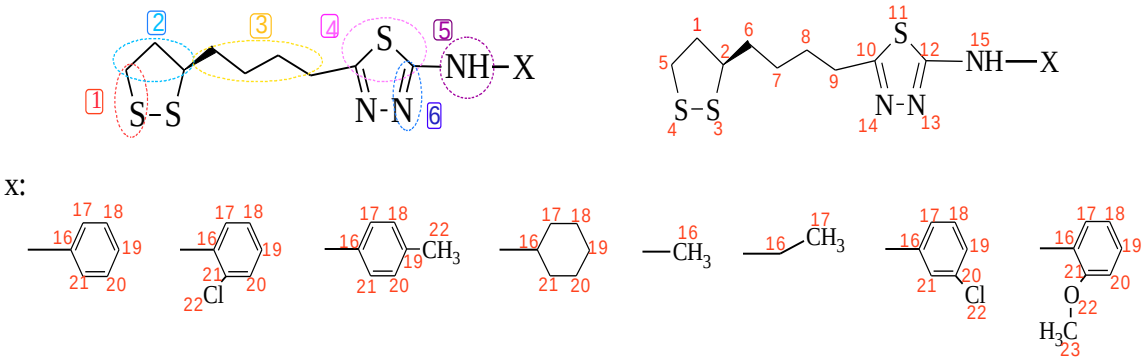
$$\% \text{ inhibisyon} = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100 \qquad (2.1)$$

Burada A_0 kontrol solüsyonunun absorbansını (antioksidan eklenmeden) ve A_1 örnek solüsyonunun absorbansını (antioksidan eklendiğinde) göstermektedir (Huang vd. 2005).

3. BULGULAR

3.1 Sentezlenen Tiyadiazol Bileşiklerinin Karakterizasyonu

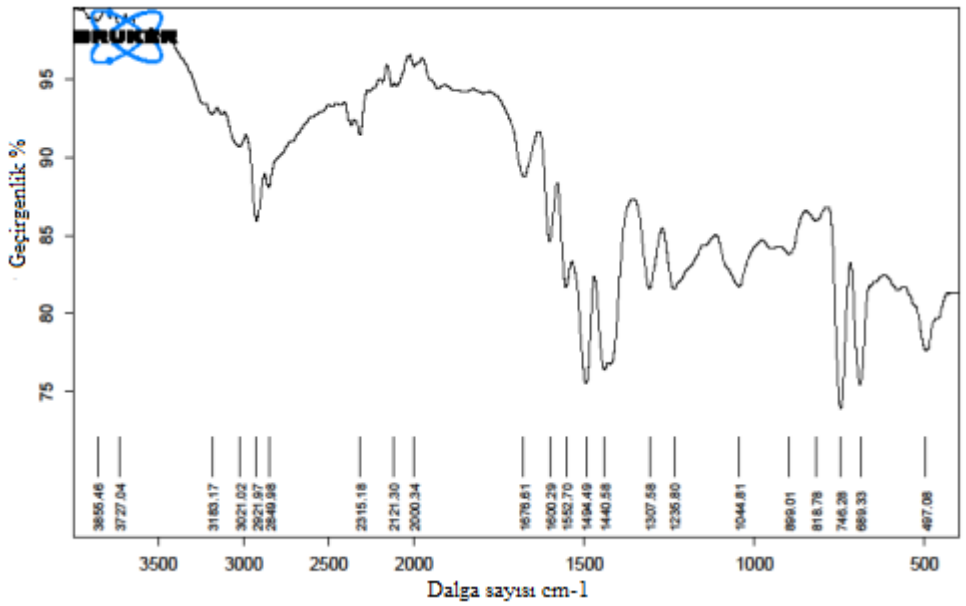
Sentezlenen 8 tiyadiazol bileşiğinin FTIR, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR analizleri aşağıda verilmiştir. Spektroskopik analizde kullanılan bileşiklerin genel yapıları şekil 3.1'de gösterildiği gibidir;



Şekil 3.1 Sentezlenen bileşiklerin genel yapıları

3.1.1 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

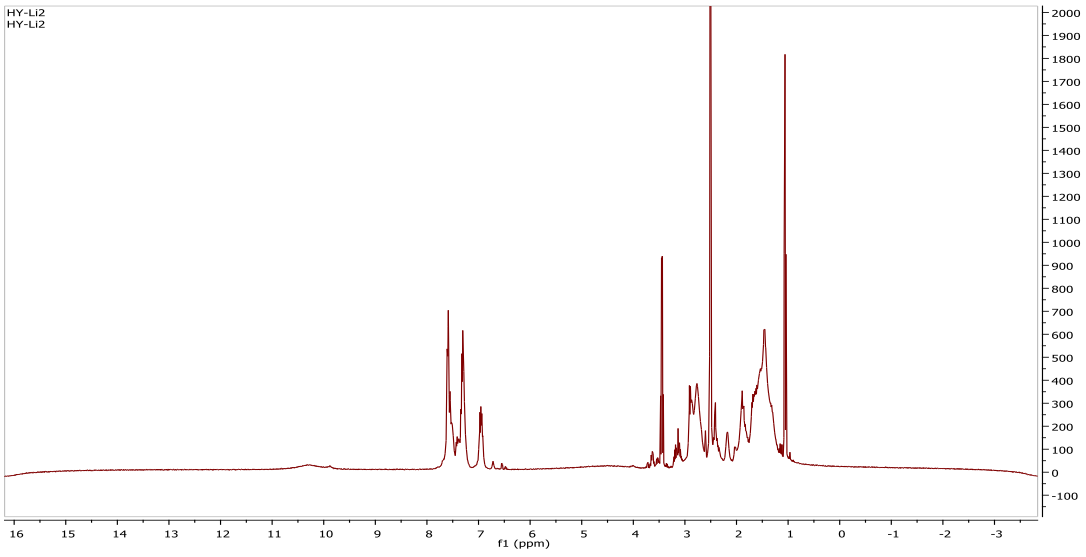
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3183, 1552 (ν N-H); 3021 (Aromatik, ν C-H); 2921, 2849 (Alifatik, ν C-H); 2315, 2121 (Tiyadiazol, ν S-C=N); 1600 (Tiyadiazol, ν C=N); 1494 (Benzen halkası, ν C=C); 1440 (CH_2-CH_2-CH halkası, ν C-H); 1235, 746 (Lipoik asit, ν C-S); 689 (Tiyadiazol, ν C-S-C).



Şekil 3.2 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il) butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu

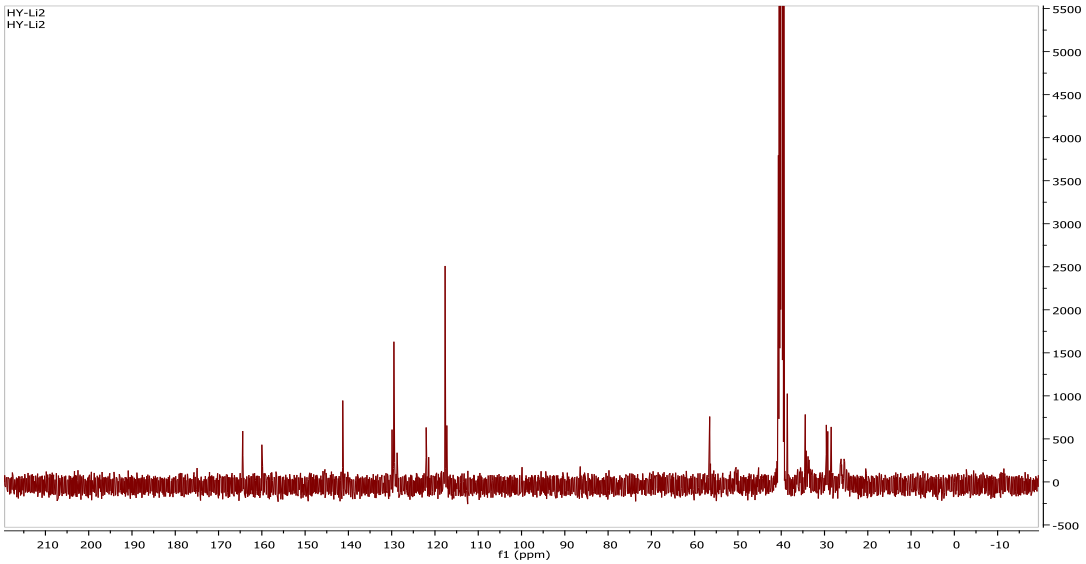
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) (ppm):

10,31 (s,1H) (H15); 7,58-7,52 (m,2H) (H17, H21); 7,31-7,29 (m,2H) (H18, H20); 6,96-6,92 (m,1H) (H19) 3,44 (s,1H) (H2); 291-2,76 (m,2H) (H5'', H5'); 2,44-2,38 (t,2H) (H9'', H9'); 2,19-2,04 (m,3H) (H1'', H1'); 1,89(d,1H) (H6'), 1,64-1,55(m,3H) (H8',H8''); 1,49-1,15 (m,3H)(H6''); 1,06 (m,2H)(H7'',H7').



Şekil 3.3 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 1H NMR spektrumu

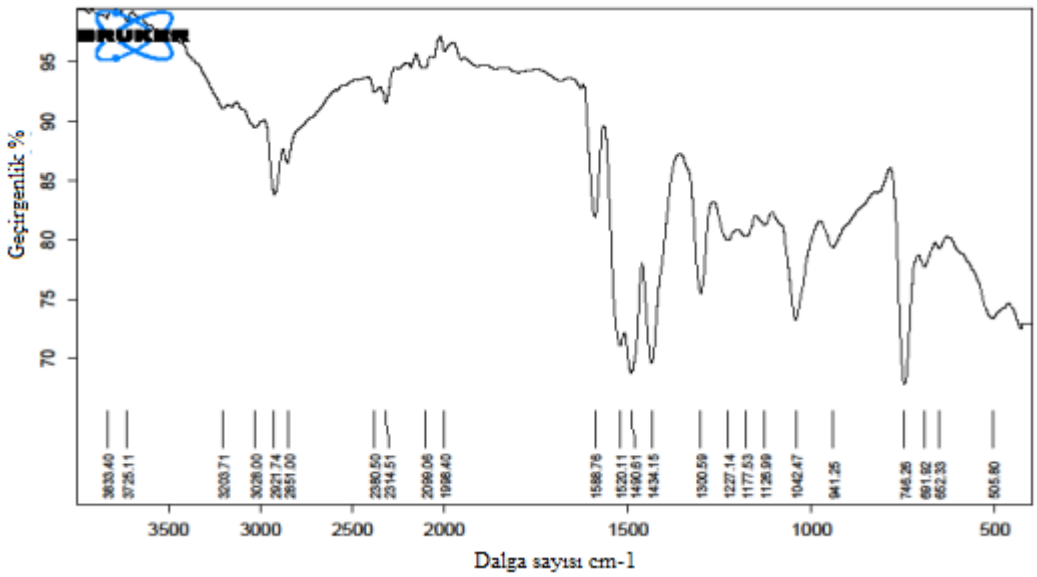
^{13}C-NMR (DMSO-d6) (ppm): 164,42 (C10); 160,00 (C12); 141,31 (C16); 129,49 (C18-C20); 122,03 (C19); 117,65 (C17-C21); 56,53 (C2); 38,59 (C1-C5); 34,44 (C6); 29,58 (C9); 29,25 (C7); 28,46 (C8).



Şekil 3.4 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 13C NMR spektrumu

3.1.2 N-(2-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il) butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

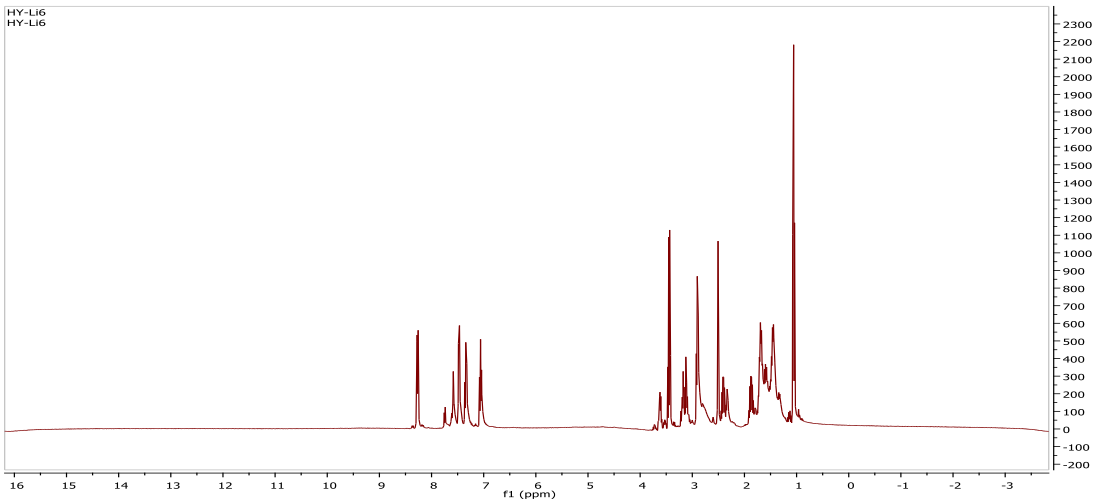
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3203, 1520 (ν N-H); 3028 (Aromatik, ν C-H); 2921, 2851 (Alifatik, ν C-H); 2314, 2099 (Tiyadiazol, ν S-C=N); 1588 (Tiyadiazol, ν C=N); 1490 (Benzen halkası, ν C=C); 1436 (CH_2-CH_2-CH halkası, ν C-H); 1300 (Aromatik halka içi, =CH-CH=CH-, ν C-H); 746 (ν -C-Cl); 1227, 746 (Lipoik asit, ν C-S); 691 (Tiyadiazol, ν C-S-C).



Şekil 3.5 N-(2-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu

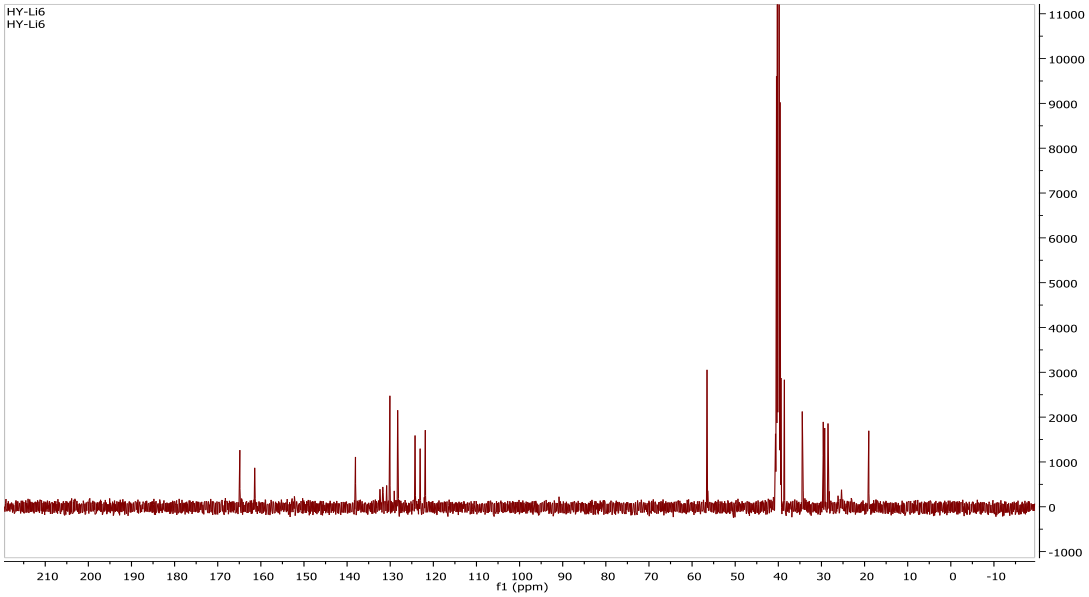
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) (ppm):

8,27 (s,1H) (H15); 7,39-7,30 (m,1H) (H20, H17, H18); 7,11-7,02 (m,1H)(H19); 3,44 (s,1H) (H2); 3,15-2,96 (m,2H)(H5’’,H5’); 2,54-2,29 (t,2H)(H9’’,H9’); 1,90-1,85 (m,3H)(H1’’,H1’); 1,71 (d,1H)(H6’); 1,67-1,54(m,3H)(H8’,H8’’); 1,48-1,40 (m,3H)(H6’’); 1,08-1,04 (m,2H)(H7’’,H7’).



Şekil 3.6 N-(2-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

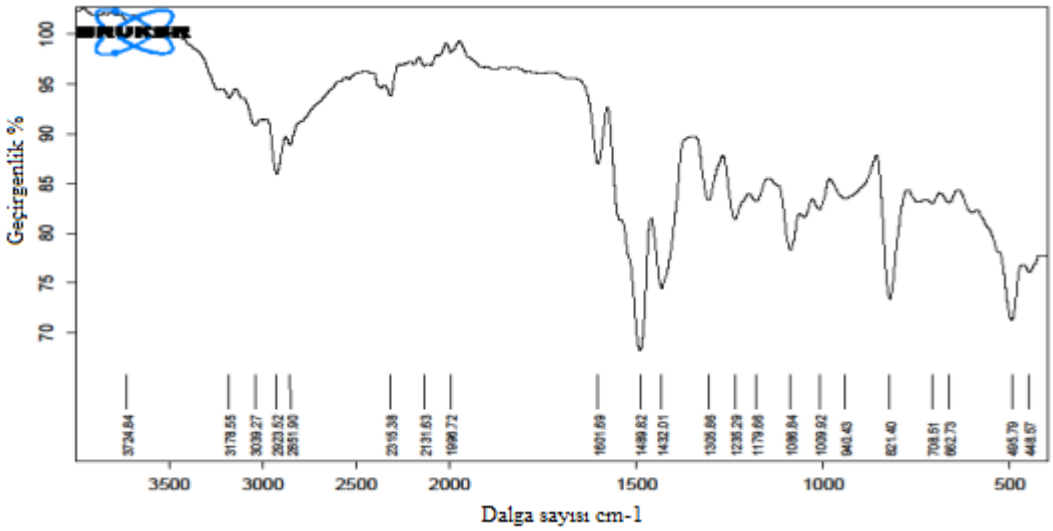
^{13}C-NMR (DMSO-d6) (ppm): 164,87 (C10); 161,43 (C12); 138,06 (C16); 130,08 (C21); 128,28 (C18); 124,24 (C20); 123,06 (C19); 121,86 (C17); 56,53 (C2) 40,39 (C1); 38,60 (C5); 34,45 (C6); 29,58 (C9); 29,25 (C7); 28,48 (C8).



Şekil 3.7 N-(2-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 13C NMR spektrumu

3.1.3 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

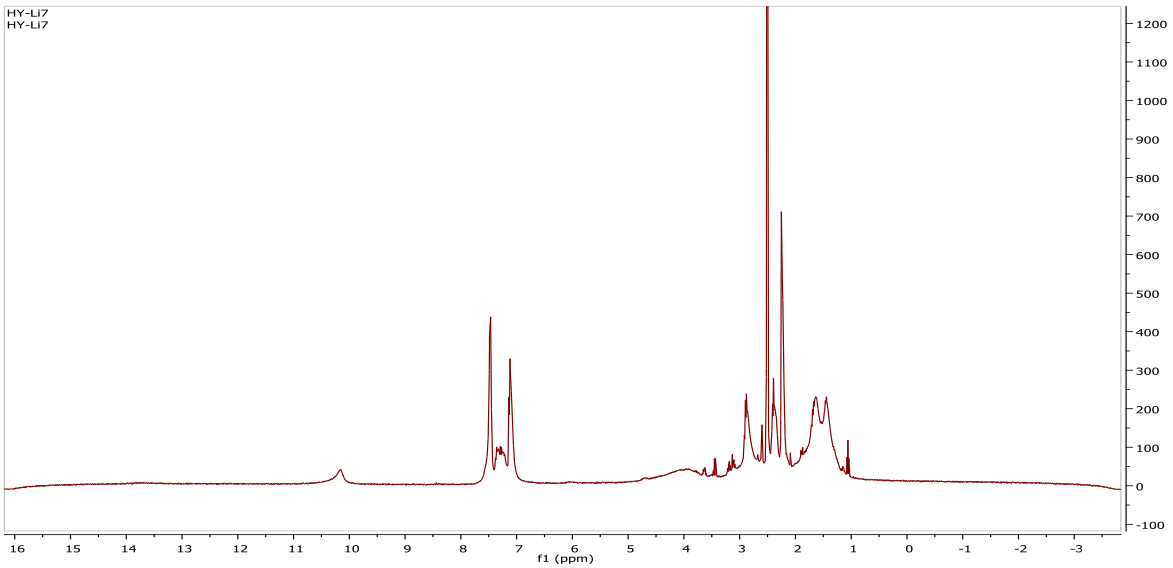
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3178, 1543 (ν N-H); 3039 (Aromatik, ν C-H); 2923, 2851 (Alifatik, ν C-H); 2315, 2131 (Tiyadiazol, ν S-C=N); 1601 (Tiyadiazol, ν C=N); 1489 (Benzen halkası, ν C=C); 1432 (CH_2-CH_2-CH halkası, ν C-H); 1305 (Aromatik halka içi, =CH-CH=CH-, ν C-H); 1235 (Lipoik asit, ν C-S); 662 (Tiyadiazol, ν C-S-C).



Şekil 3.8 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu

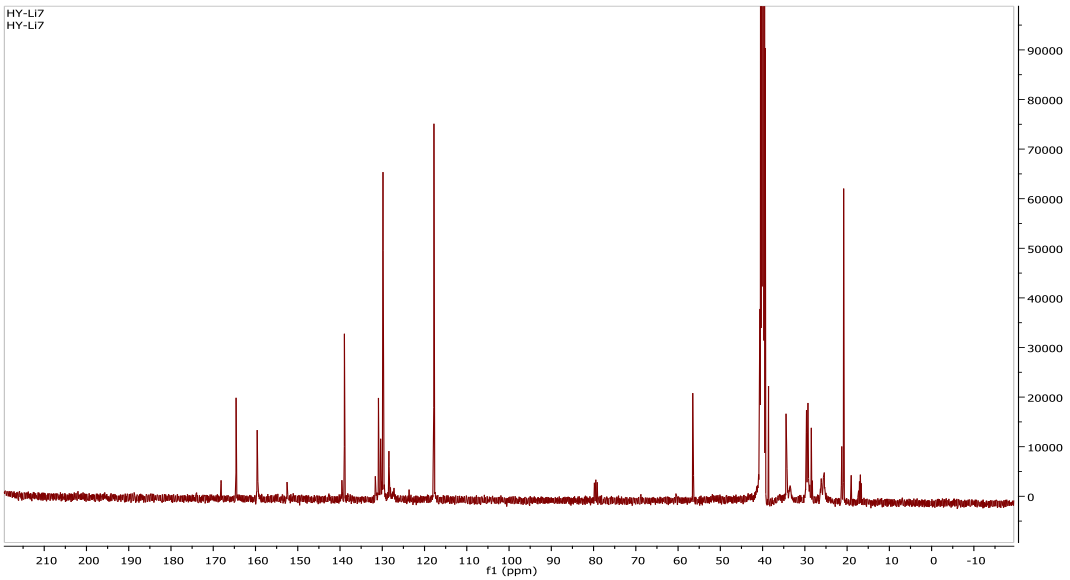
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) (ppm):

10,16 (s,1H) (H15); 7,49-7,47 (d,1H) (H18,H20); 7,14-7,12 (d,1H) (H17,H21); 3,91 (s,1H) (H2); 3,20-2,90 (m,2H)(H5'',H5'); 2,60-2,44 (t,2H)(H9'',H9'); 2,41-2,37 (m,3H)(H22); 2,23-2,09 (s,1H) (H1'',H1'); 1,90-1,87 (d,1H)(H6'); 1,71-1,63 (m,3H)(H8',H8''); 1,46-1,44 (m,3H)(H6''); 1,15-1,04 (m,2H)(H7'',H7').



Şekil 3.9 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

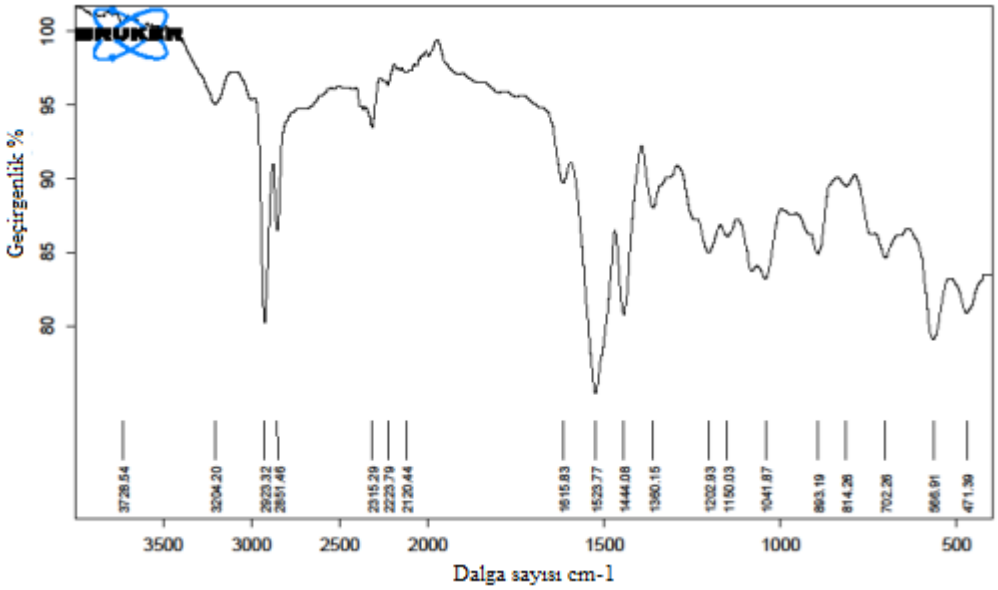
^{13}C-NMR (DMSO-d6) (ppm): 164,59 (C10); 159,60 (C12); 138,96 (C16); 130,90 (C19); 129,83 (C18-C20); 117,77 (C17-C21); 56,53 (C2); 38,59 (C1-C5); 34,45 (C6); 29,60 (C9); 29,27 (C7); 28,47 (C8); 21,27 (C22).



Şekil 3.10 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

3.1.4 N-siklohegzil-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il) butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

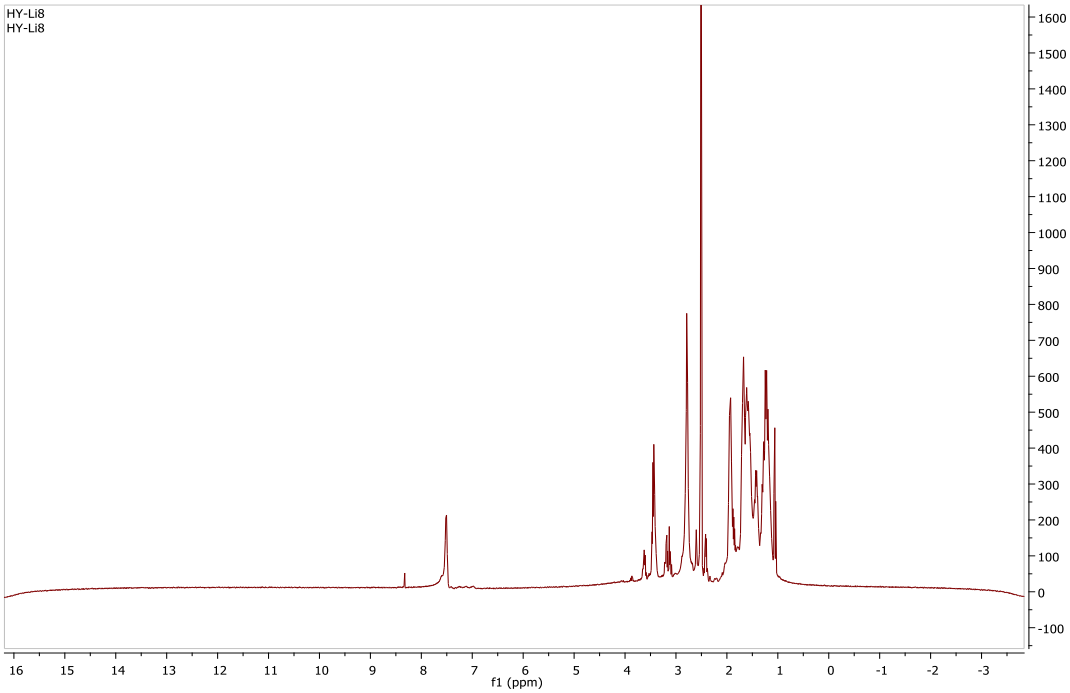
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3204, 1523 (ν N-H); 2923, 2851 (Alifatik, ν C-H); 2315, 2120 (Tiyadiazol, ν S-C=N); 1615 (Tiyadiazol, ν C=N); 1444 (CH_2-CH_2-CH halkası, ν C-H); 1202, 742 (Lipoik asit, ν C-S); 702 (Tiyadiazol, ν C-S-C).



Şekil 3.11 N-siklohegzil-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu

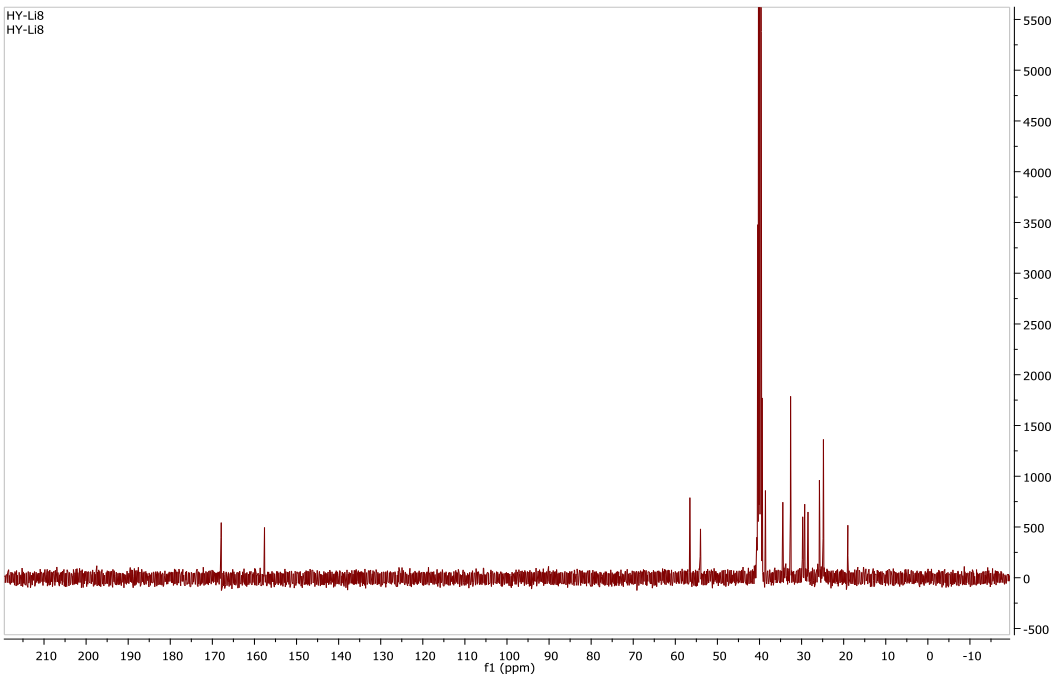
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) (ppm):

7,66 (s,1H) (H15); 3,68-3,57 (m,1H) (H16); 3,45 (s,1H) (H2); 3,19-3,10 (m,2H)(H5’’,H5’); 2,81-2,77 (m,2H)(H9’’,H9’); 2,51-2,39 (m,3H)(H1’’); 1,98-1,81 (m,6H) (H1’,H17’’,H21’’,H20’,H18’); 1,79-1-68 (m,1H) (H6’H6’’); 1,59 (s,8H) (H20’’,H18’’,H21’,H17’); 1,56-1,43 (m,2H) (H19’,H19’’); 1,34-1,13 (m,7H) (H8’,H8’’,H7’,H7’’).



Şekil 3.12 N-siklohegzil-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 1H NMR spektrumu

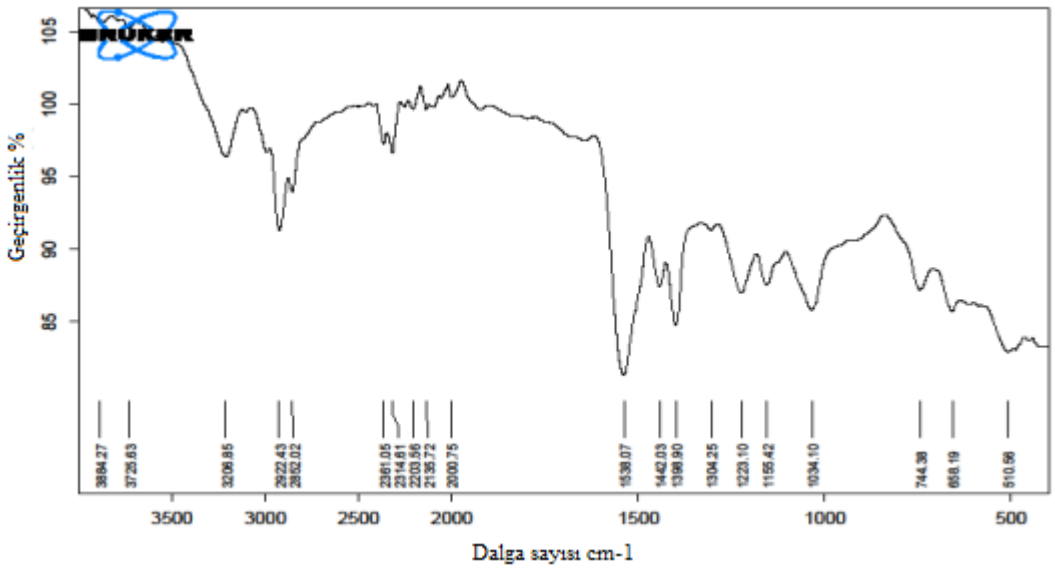
^{13}C-NMR (DMSO-d6) (ppm): 167,91 (C10); 157,62 (C12); 56,53 (C2); 54,02 (C16); 38,59 (C1-C5); 34,46 (C6); 32,62 (C17-C21); 29,74 (C9); 28,48(C7); 25,76 (C19); 24,82 (C8); 19,02 (C18-C20).



Şekil 3.13 N-siklohegzil-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 13C NMR spektrumu

3.1.5 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

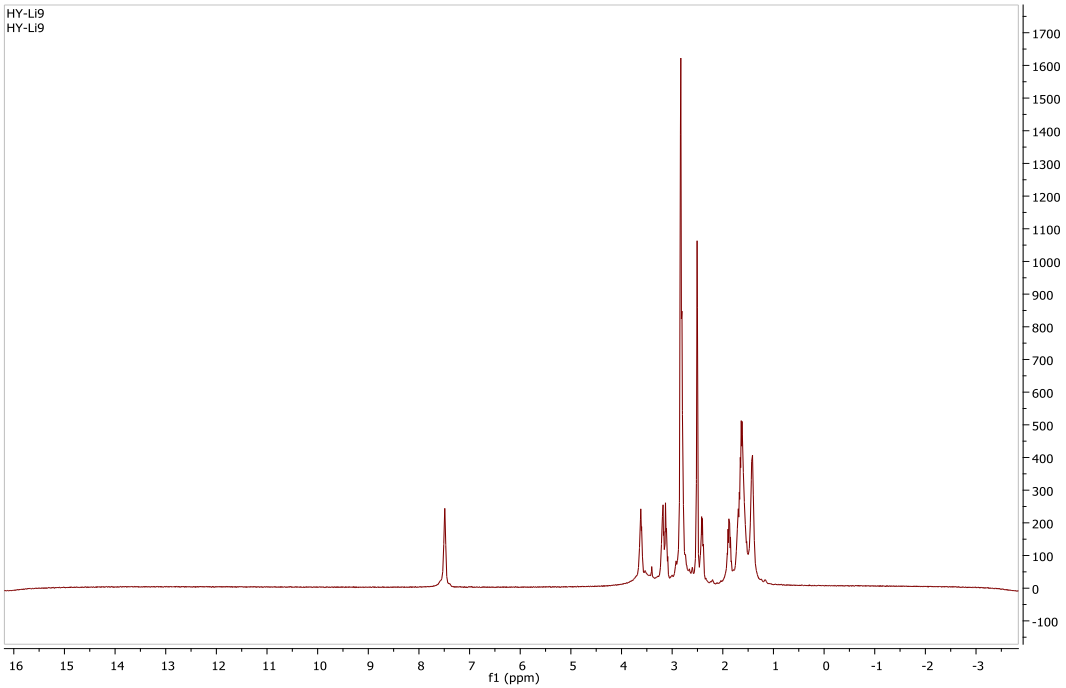
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3206, 1538 (ν N-H), 2922, 2852 (Alifatik, ν C-H); 2314, 2135 (Tiyadiazol, ν S-C=N); 1640 (Tiyadiazol, ν C=N); 1442 (CH_2-CH_2-CH halkası, ν C-H); 1223, 744 (Lipoik asit, ν C-S), 658 (Tiyadiazol, ν C-S-C).



Şekil 3.14 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu

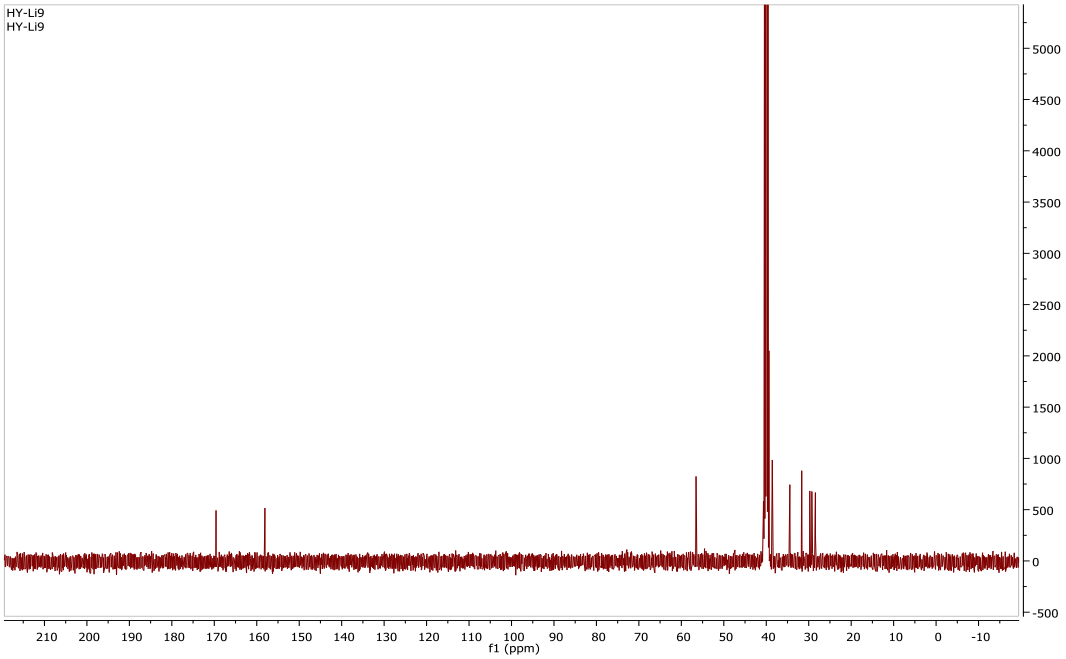
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm):

7,49 (s,1H) (H15); 3,62 (s,1H) (H2); 3,25-3,06 (m,2H) (H5'', H5'); 2,86-2,71 (m,7H) (H16, H9', H9''); 2,45-2,37 (m,3H) (H1'', H1'); 1,94-1,81 (m,1H) (H6', H6''); 1,65 (m,2H) (H8', H8''); 1,43 (m,2H) (H7'', H7').



Şekil 3.15 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 1H NMR spektrumu

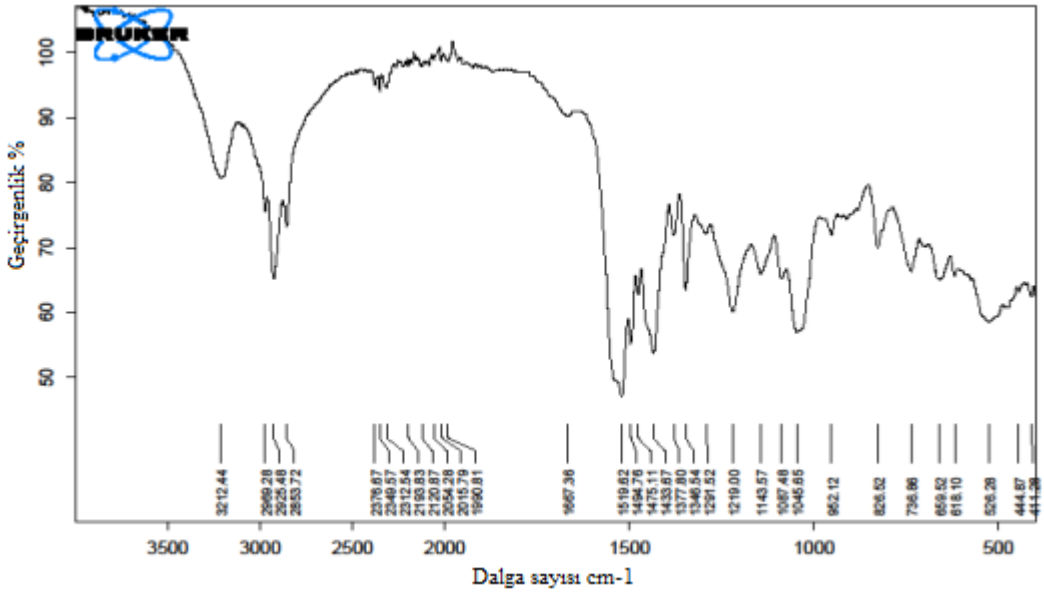
^{13}C-NMR (DMSO-d6) (ppm): 169,59 (C10); 158,08 (C12); 56,54 (C2); 38,58 (C1-C5); 34,45 (C6); 31,65 (C16); 29,75 (C9); 29,26 (C7); 28,43 (C8).



Şekil 3.16 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 13C NMR spektrumu

3.1.6 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

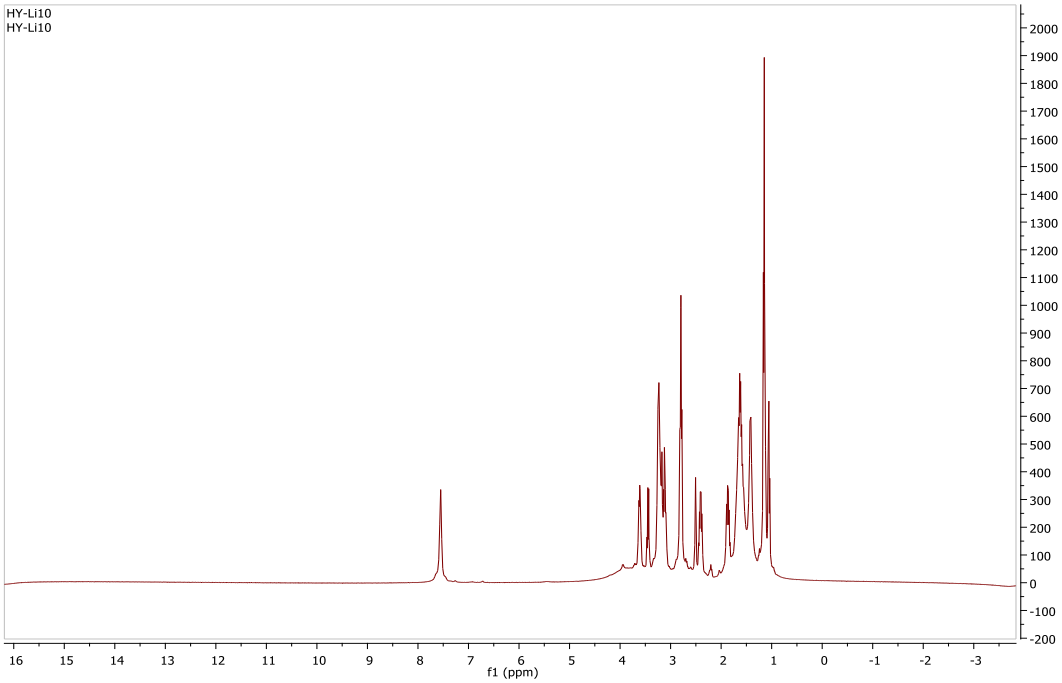
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3212, 1519 (ν N-H); 2969, 2853 (Alifatik, ν C-H); 2312, 2120 (Tiyadiazol, ν S-C=N); 1667 (Tiyadiazol, ν C=N); 1433 (CH_2-CH_2-CH halkası, ν C-H); 1219, 736 (Lipoik asit, ν C-S); 659 (Tiyadiazol, ν C-S-C).



Şekil 3.17 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu

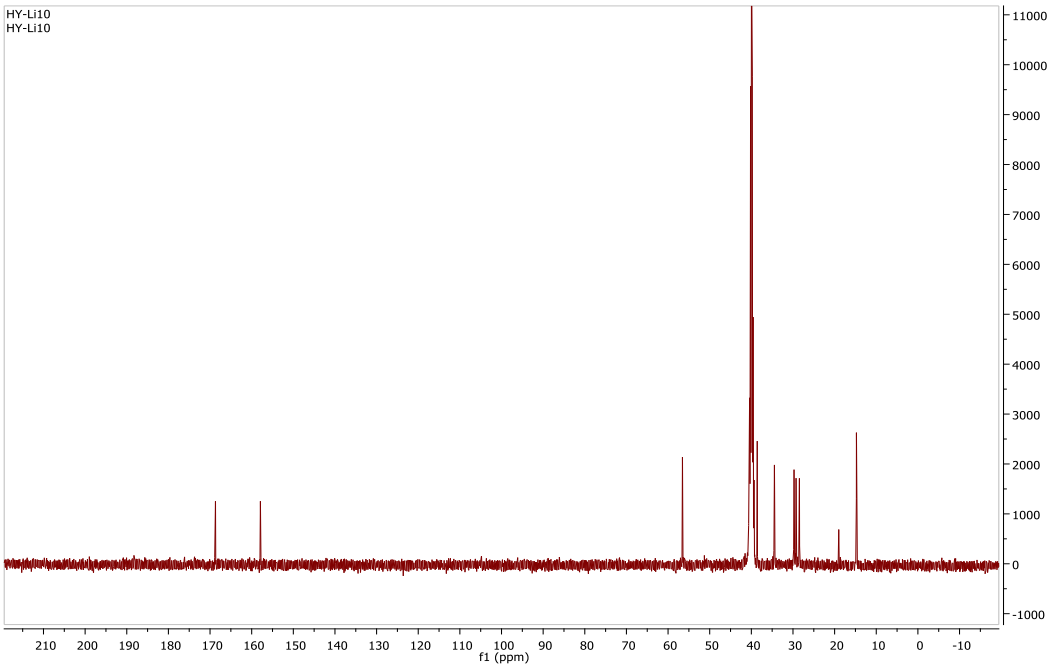
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm):

7,55 (s,1H) (H15); 3,79 (s,1H) (H2); 3,61 (d,1H) (H16); 3,44-3,24 (m,2H) (H5’’,H5’); 2,81-2,78 (t,2H)(H9’’,H9’); 2,44-2,37 (m,1H)(H1’’,H1’); 1,91-1,87 (d,1H)(H6’); 1,72-1,63 (m,3H) (H8’,H8’’); 1,46-1,42 (m,3H)(H6’’); 1,15-1,04 (m,2H) (H17,H7’,H7’’).



Şekil 3.18 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 1H NMR spektrumu

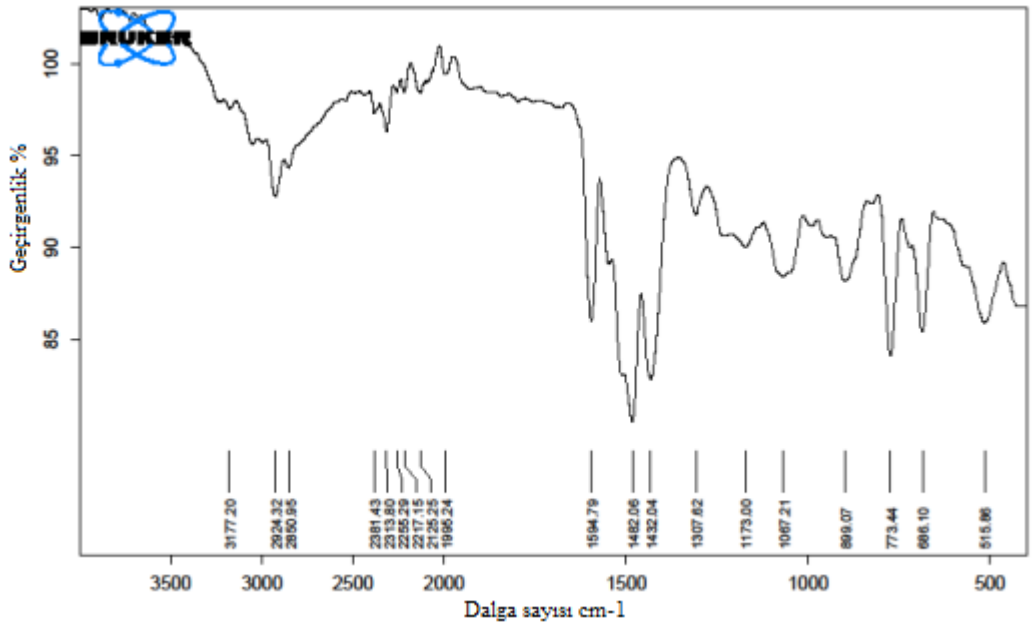
^{13}C-NMR (DMSO-d6) (ppm): 168,69 (C10); 157,91 (C12); 56,54 (C2); 38,59 (C1-C5); 34,46 (C6); 29,75 (C9); 29,26 (C7); 28,46 (C8);19,01 (C16) ;14,76 (C17).



Şekil 3.19 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 13C NMR spektrumu

3.1.7 N-(3-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

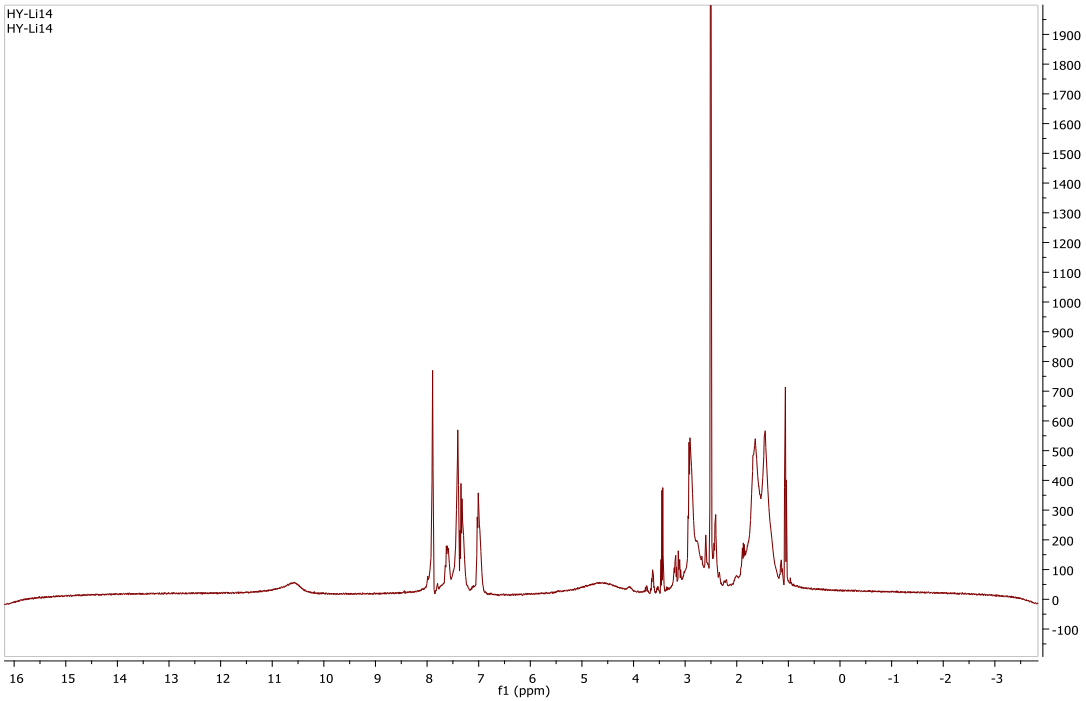
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3177, 1543 (ν N-H), 3049 (Aromatik, ν C-H); 2924, 2850 (Alifatik, ν C-H); 2313, 2125 (Tiyadiazol, ν S-C=N); 1594 (Tiyadiazol, ν C=N); 1482 (Benzen halkası, ν C=C); 1432 (CH_2-CH_2-CH halkası, ν C-H), 1307 (Aromatik halka içi, =CH-CH=CH-, ν C-H), 773 (ν -C-Cl), 686 (Tiyadiazol, ν C-S-C).



Şekil 3.20 N-(3-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu

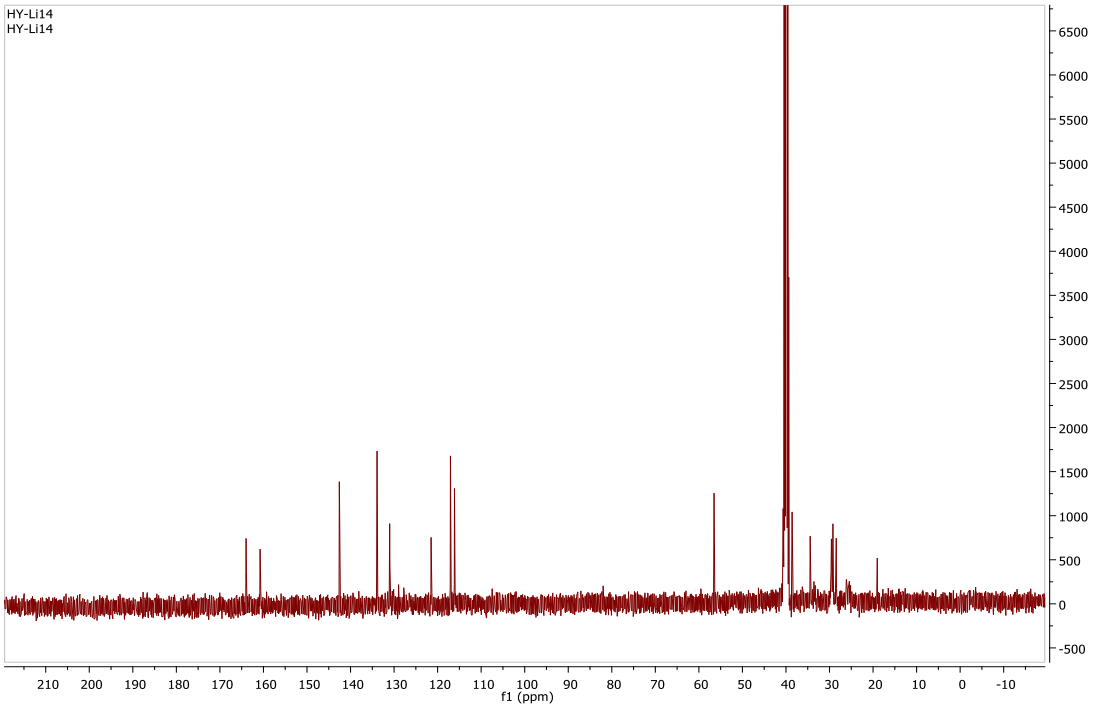
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm):

10,60 (s,1H) (H15); 7,94-7,86 (m,2H) (H21); 7,47-7,32 (m,2H) (H17, H18, H19); 3,44 (s,1H) (H2); 3,23-3,09 (m,1H) (H5'', H5'); 2,46-2,38 (t,2H) (H9'',H9'); 1,91-1,84 (m,3H)(H1'',H1'); 1,73-1,65 (d,1H)(H6'H6''); 1,50-1,42 (m,3H)(H8',H8''); 1,08-1,04 (m,2H)(H7'',H7').



Şekil 3.21 N-(3-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 1H NMR spektrumu

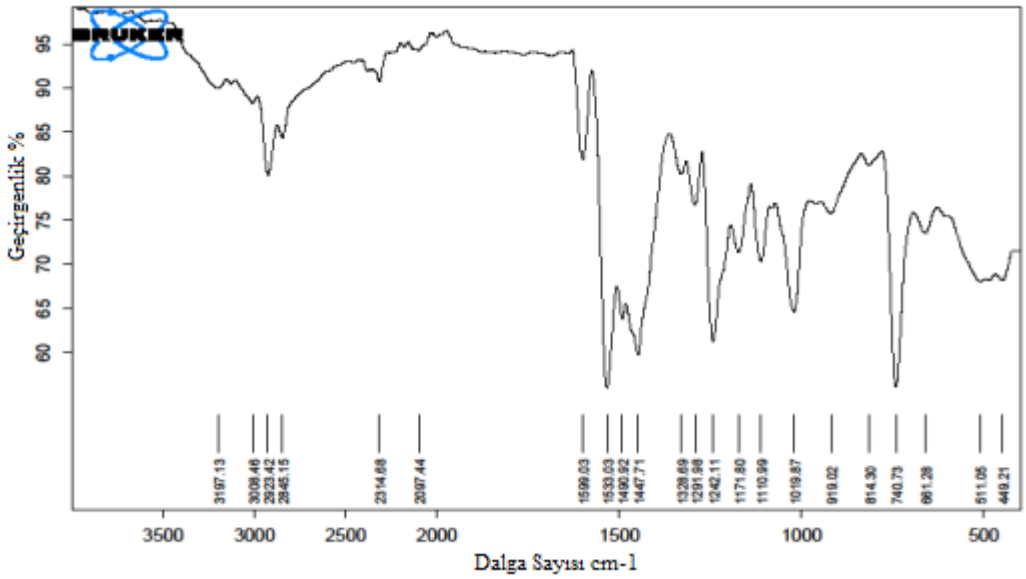
^{13}C-NMR (DMSO-d6) (ppm): 163,99 (C10); 160,77 (C12); 142,57 (C16); 133,91 (C20); 131,01 (C18); 121,50 (C19); 117,06 (C21); 116,13 (C17); 56,52 (C2); 38,59 (C1- C5); 34,44 (C6); 29,56 (C9); 29,23 (C7); 28,45 (C8).



Şekil 3.22 N-(3-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 13C NMR spektrumu

3.1.8 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il) butil)-N-(2-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

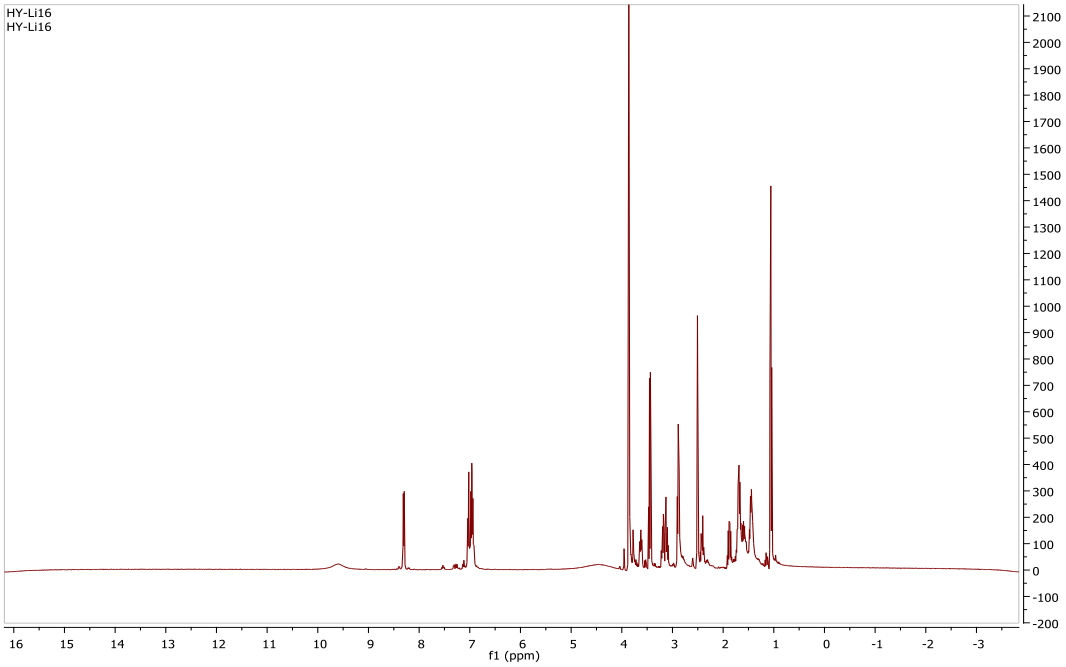
IR(cm^{-1}) υ_{max}: 3197, 1533 (ν N-H), 3008 (Aromatik, ν C-H), 2923 (Alifatik, ν C-H), 2845 (Aromatik, -OCH_3, ν C-H), 2314, 2097 (Tiyadiazol, ν S-C=N), 1599 (Tiyadiazol, ν C=N), 1490 (Benzen halkası, ν C=C), 1447 (CH_2-CH_2-CH halkası, ν C-H), 1291 (Aromatik halka içi, =CH-CH=CH-, ν C-H), 1171 (ν -OCH_3 gerilmesi), 1242, 740 (Lipoik asit, ν C-S), 661 (Tiyadiazol, ν C-S-C).



Şekil 3.23 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(2-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin IR spektrumu

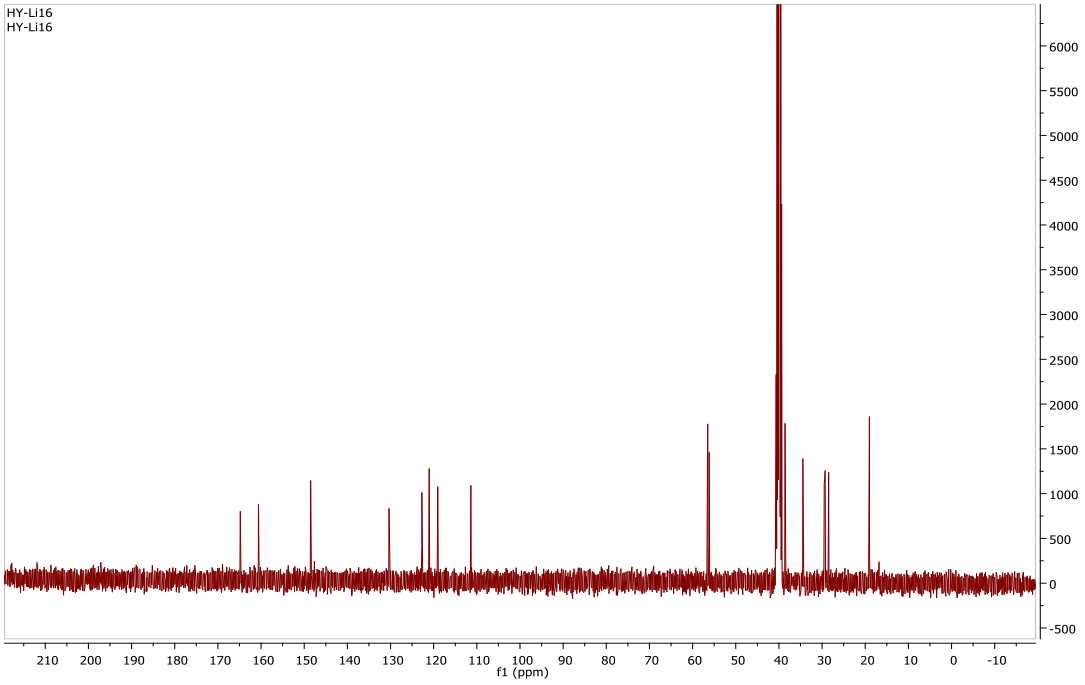
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) (ppm):

9,59 (s,1H) (H15); 8,30 (dd,1H) (H17); 7,08-6,90 (m,3H) (H18, H19, H20); 3,86 (s,1H) (H23); 3,85 (s,1H) (H2); 3,69-3,49 (m,1H) (H5'', H5'); 2,90-2,87 (t,2H) (H9'', H9'); 1,90-1,71 (m,3H) (H1'',H1'); 1,67-1,52 (m,1H) (H6'H6''), 1,45 (m,3H)(H8', H8''); 1,08-1,04 (m,2H)(H7'', H7').



Şekil 3.24 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(2-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 1H NMR spektrumu

^{13}C-NMR (DMSO-d6) (ppm): 164.81 (C10), 160.60 (C12), 148.51 (C16), 130.34 (C21), 122.74 (C19), 121.04 (C18), 119.05 (C17), 111.38 (C20), 56.54 (C2), 56.16 (C23), 38.59 (C1-C5), 34.46 (C6), 29.50 (C9), 29.29 (C7), 28.48 (C8).



Şekil 3.25 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(2-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin 13C NMR spektrumu

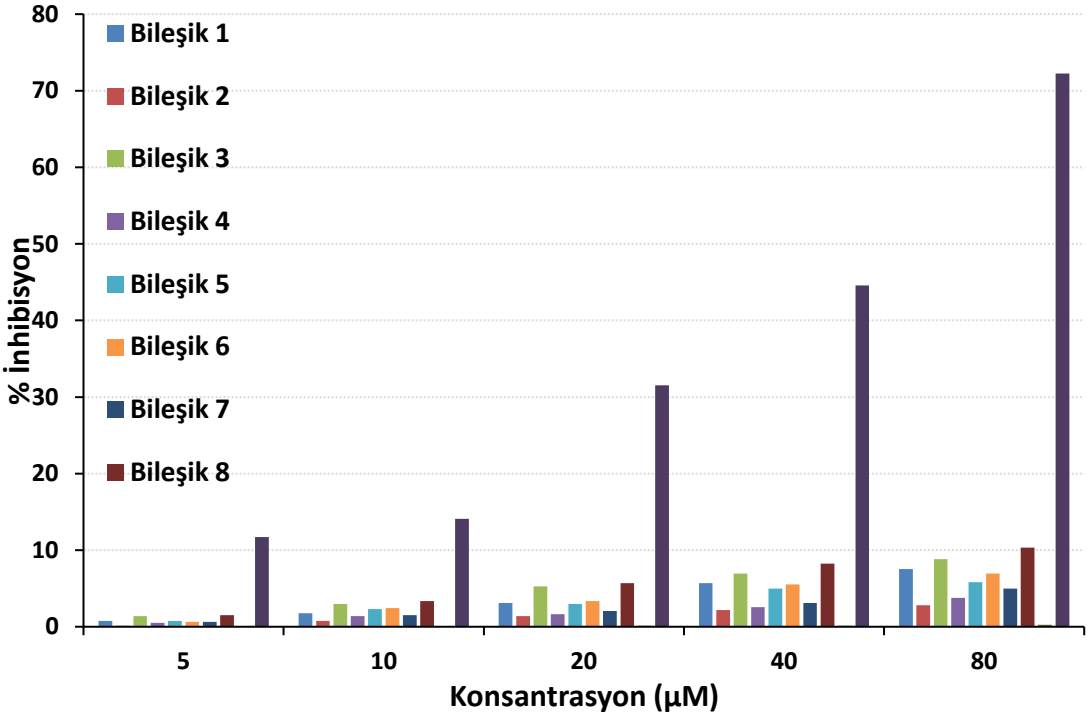
Tablo 3.1 Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametreleri

Bileşik	Molekül ağırlığı	Erime Noktası (°C)	Renk	Çözünürlük	Verim (%)
1	337,50	103-105	Kayısı Rengi	DMSO (+)	95
2	372,00	79-81	Kayısı Rengi	DMSO (+)	94
3	351,50	115-117	Kumlu kahverengisi	DMSO (+)	96
4	343,60	84-86	Kumlu kahverengisi	DMSO (+)	93
5	275,40	70-72	Kestane Rengi	DMSO (+)	73
6	289,50	70-72	Yanık Turuncu	DMSO (+)	71
7	372,00	78-80	Kayısı Rengi	DMSO (+)	99
8	367,50	76-78	Şeftali Turuncu	DMSO (+)	93

3.2 Antioksidan Aktivitelerin Değerlendirilmesi

DPPH radikal sönümleme yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen antioksidan aktivite çalışmalarında suda çözünen doğal antioksidanlardan olan askorbik asit standart olarak kullanıldı. Daha önceleri gerçekleştirilmiş birçok çalışmada stabil DPPH 'ın mikromolar seviyelerde gerçekleştirilen analizler ve lipofilik bileşikler için uygun olduğu düşünülmüştür (Blois 1958; Brand-Williams vd. 1995; Wettasinghe ve Shahidi 2000).

Bu çalışmada da sentez bileşiklerinin temel bileşiği olan lipoik asidin inhibisyon yüzdeleri bulundu ve karşılaştırma amaçlı olarak kullanıldı. Bu çalışmada elde ettiğimiz bileşiklerin 5,0 – 80,0 µM konsantrasyon aralığında hesaplanan inhibisyon yüzdeleri şekil x de verildi. Tüm bileşikler konsantrasyon artışı ile doğru orantılı olarak düzenli bir artış gösterdi. Lipoik asit için 5,0 ve 10,0 µM konsantrasyonlarda % inhibisyon değeri hesaplanamamıştır. Lipoik asit ancak 20,0 – 80,0 µM arasında neredeyse aynı ve çok düşük (%) inhibisyon değerleri (0,12 - 0,25) göstermiştir. Bu çalışmada lipoik asidin 80 µM konsantrasyonda dahi, DPPH radikal sönümleme kapasitesinin gözlenemeyecek kadar düşük inhibisyon gösterdiği daha önceki literatürlerde olduğu gibi doğrulamıştır (Melagraki vd., 2009; Moini vd., 2002).



Şekil 3.26 Sentezlenen bileşiklerin % inhibisyon grafiği

Şekil 3.26 incelendiğinde yeni sentezlenmiş lipoik asit bileşiklerinin artan konsantrasyonla belirgin ölçüde artan inhibisyon yüzdelerini görebiliriz. Özellikle 80 µM konsantrasyonda yeni sentezlediğimiz bileşik 8, bileşik 3 ve bileşik 1 lipoik aside göre yüzde inhibisyon değerlerinde belirgin artış göstermişlerdir. Buna rağmen tüm bileşikler standart olarak kullanılan askorbik aside oranla çok düşük yüzde inhibisyon değerleri sergilemiştir. Ayrıca tüm bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin kıyaslanabilmesi için DPPH konsantrasyonunu %50 azaltmak için gerekli antioksidan miktarını ifade eden IC_{50} (mg/mL) değerleri hesaplandı (Frankel ve Meyer, 2000). Bu çalışmada lipoik asit, askorbik asit ve bileşik 1-8'in doğrusal regresyon denklemleri ve IC_{50} değerleri Tablo 3.2'de özetlenmiştir.

DPPH metodu ile hesaplanan IC_{50} değerleri askorbik asit ve lipoik asit için sırasıyla 4.00 ve 800.12 µM olarak bulundu. Görüldüğü gibi lipoik asidin DPPH radikalini indirgeme kapasitesi askorbik aside kıyasla oldukça düşüktür. Ancak bu çalışmanın amacına uygun olarak, lipoik asitten sentezlediğimiz yeni bileşiklerin antioksidan kapasiteleri lipoik aside kıyasla oldukça yüksek bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerin IC_{50} değerleri büyükten küçüğe doğru 2>4>7>5>6>1>3>8 sırasını izledi.

Tablo 3.2 DPPH yöntemi ile Askorbik asit, Lipoik asit ve Bileşik 1-8 'in doğrusal regresyon denklemi ve IC_{50} değerleri

Bileşikler	**Konsantrasyon Eşitliği (5,0-80,0) x10^{-6} M**	**IC_{50} (µM)**	**R^2**
1	y = 1,742x -1,463	29,546	0,973
2	y = 0,681x - 0,591	74,267	0,999
3	y = 1,887x - 0,584	26,813	0,997
4	y = 0,768- 0,331	65,552	0,961
5	y = 1,280x -0,479	39,446	0,980
6	y = 1,573x -0,942	32,379	0,990
7	y = 1,027x -0,630	49,290	0,945
8	y = 2,251x -0,928	22,627	0,997
Lipoik asit	y = 0,063x -0,088	800,121	0,893
Askorbik asit	y = 15,157x -10,633	4,000	0,930

Düşük konsantrasyonlarda dahi aynı miktar serbest radikali süpürülebilen maddeler daha kuvvetli antioksidan aktivite göstermektedir. Bir başka değişle IC_{50} değerleri ne kadar küçükse antioksidan aktivitesi de o kadar fazladır. Bu sonuçlara göre, en yüksek antioksidan aktivite gösteren bileşik 8, en düşük antioksidan aktiviteyi ise bileşik 2 göstermiştir.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada lipoik asit kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları FTIR, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR tayinleri yapılarak aydınlatıldı. 8 adet tiyadiazol bileşiğinin karakterizasyonu bulgular kısmında 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin, N-(2-klorofenil)-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin, 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin, N-siklohegzil-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin, 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin, 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin, N-(3-klorofenil)-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ve 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(2-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin için değerlendirildi.

Bu bileşiklerin yapıları incelendiğinde, özellikle tiyadiazol grubuna ait S-C=N, C=N, C-S-C ve lipoik asit grubuna bağlı C-S işlevsel gruplarına ait titreşimlerin gözlenmesi beklenir. Bunun dışında tiyadiazol grubuna bağlı ikame edici grupların yapısında bulunan benzen halkasına bağlı C=C, aromatik halka içi, =CH-CH=CH-, ayrıca aromatik ve alifatik C-H işlevsel gruplarına bağlı titreşim absorbsiyonları gözlenmesi beklenmektedir.

Buna göre FTIR sonuçları Şekil 3.2, 3.5, 3.8, 3.11, 3.14, 3.17, 3.20 ve 3.23'te verilmiştir. Sonuçlarda verilen yapı gruplandırmasına göre 5 nolu gruba bağlı N-H gerilmesi titreşim bandları 3177-3212 cm^{-1} aralığında, aromatik C-H gerilme tireşim bandlarının 3008-3049 cm^{-1} aralığında, alifatik C-H gerilmelerini iki ayrı band olarak 2921-2925 ve 2845-2853 cm^{-1} aralıklarında, tiyadiazol grubuna ait C=N gerilme bandlarını 1588-1667 cm^{-1} aralıklarında, yine tiyadiazol grubuna ait S-C=N gerilme bandlarını 2312-2315 ve 2099-2223 cm^{-1} aralıklarında iki ayrı band olarak gözlemlendi. Ayrıca aromatik yapıdaki C=C gerilmelerini orta şiddette band olarak 1482-1494 cm^{-1} aralıklarında ve aromatik halka içi C-H gerilmeleri ise 1291-1307 cm^{-1} aralıklarında bulundu. 3 nolu karbon zincirine ait C-H gerilmeleri 1432-1444 cm^{-1} aralıklarında, lipoik aside ait C-S gerilmeleri 1202-1242 cm^{-1} aralıklarında ve

tiyadiazol grubunda bulunan C-S-C gerilmeleri ise 658-691 cm^{-1} aralıklarında tespit edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin DMSO çözücüsü kullanılarak alınan NMR spektrumları Bruker NMR spektrometresinde 400 MHz 'de elde edildi. ^{1}H-NMR sonuçları Şekil 3.3, 3.6, 3.9, 3.12, 3.15, 3.18, 3.21 ve 3.24'te gösterildi. Sentezlenen bileşiklerin tümünde ortak olan NH yapısına bağlı protonlar 7,49- 10,60 ppm arasında singlet verdiler. Lipoik asit halkasında gösterilen H1 nolu proton 1,71 - 2,51 ppm arasında tüm bileşikler için multiplet vermiştir. Yine lipoik asit halkasına bağlı 2 nolu proton bütün bileşiklerde 3,44-3,91 ppm arasında karakteristik bir singlet piki vermiştir. Lipoik asit yapısında bulunan H5 ve H9 nolu protonlar tüm bileşiklerde çözücü ile aynı bölgede (2,29-3,69 ppm) multiplet vermiştir. 1,04 - 1,94 ppm gibi küçük bir aralıkta H6, H7 ve H8 nolu protonlar birbirlerine çok yakın şekilde multiplet vermiştir. Sentezlenen 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin fenil sübstitüentine ait özdeş H17-H21 ve H18-H20'ye ait protonlar sırasıyla 7,52-7,58 ve 7,29-7,31 ppm arasında multiplet, H19'a ait proton ise 6,92-6,96 ppm arasında multiplet vermiştir. N-(2-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğe ait 2 klorofenil sübstitüentine ait H17- H18 ve H20 protonları 7,30-7,39 ppm aralığında multiplet, H19'a ait proton ise bunlardan biraz ayrılarak 7,02 – 7,11 ppm arasında multiplet vermiştir. 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğine ait 4-metilfenil sübstitüentine ait özdeş H18-H20 ve H17-H21'e ait protonlar sırasıyla 7,47-7,49 ve 7,12-7,14 ppm arasında dublet, -CH_3 grubundaki H22'ye ait protonlar ise 2,37-2,41 ppm arasında multiplet vermişlerdir. N-siklohegzil-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğine ait siklohegzil yapısındaki H16'ya ait proton 3,57-3,68 ppm arasında multiplet, 1,81-1,98 ppm arasında H17,H21,H20,H18 nolu protonlar multiplet vermişlerdir. Aynı bileşikte 1,43-1,56 ppm arasında H19 'a ait protonlar multiplet vermiştir. 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinde –CH_3 yapısına ait 16 nolu protonlar, H9 nolu protonlar ile 2,71-2,86 ppm arasında multiplet göstermişlerdir. 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil) -N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinde –CH_2-CH_3 grubuna ait 16 nolu protonlar 3,61 ppm' de dublet, 17 nolu protonlar ise 7 nolu protonlar ile birlikte 1,04 - 1,15 ppm arasında multiplet vermişlerdir. N-(3-klorofenil)- 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-

tiyadiazol-2-amin bileşiğinde 3-klorofenil yapısına ait H21 protonu 7,86-7,94 ppm arasında multiplet, H17,H18,H19 protonları ise 7,32-7,47 ppm arasında multiplet vermiştir. 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(2-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiği değerlendirildiğinde, 2-metoksifenil yapısındaki H17 protonu 8,30 ppm'de dublet, H18,H19,H20 protonları ise 6,90 – 7,08 ppm arasında multiplet vermişlerdir. Bu bileşikte -O-CH_3 grubuna ait 23 nolu protonlar ise 3,86 ppm'de bileşiğe özgü belirgin bir singlet piki vermiştir.

Sentezlenen moleküllerin ^{13}C-NMR spektrumları Şekil 3.4, 3.7, 3.10, 3.13, 3.16, 3.19, 3.22 ve 3.25'te verilmiştir. Sentezlenen bütün bileşiklerin temel gruplarından lipoik asit C1 ve C5 karbonları 38,58 - 40,39 ppm aralığında, C2 karbonu 56,52 - 56,54 ppm, C6 karbonu 34,44 - 34,46 ppm, C7 karbonu 29,23 - 29,76 ppm, C8 karbonu 24,82 - 28,48 ppm, C9 karbonu 29,50 - 29,75 ppm aralığında belirlenmiştir. Tiyadiazol grubu üzerinde halkada kükürt atomuna bağlı C10 ve C12 nolu C atomları tüm bileşiklerde karakteristik olarak sırasıyla 164,42-169,59 ppm ve 157,62-161,43 ppm aralığında bulundu. Tiyadiazol grubuna bağlı sübstitüentlerin farklılığı karbon atomlarının yerlerinde kısmi ölçüde değişmelere neden olmuştur. Aromatik yapıda sübstitüe grup içeren bileşiklerin C16-C21 arasındaki karbonlara bağlı pikler yüksek bölgede gözlenirken, alifatik sübstitüe grup içeren bileşikler aşağı alanda gözlenmiştir. Tüm bileşikler için C1 karbonuna bağlı piklerin klor atomunun elektronegatif etkisinden dolayı daha aşağı alanda gözlenmiştir. Benzer şekilde C4 karbonu da daha aşağı alanda pik vermiştir. N-(2-klorofenil)-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ve N-(3-klorofenil)-5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiklerinde fenil yapısı üzerinde ikame grup olan klor atomunun elektronegatif etkisinden dolayı 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğine oranla bağlı bulundukları karbon atomunun daha yüksek bölgede çıkmasına neden olmuştur. 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinde –CH_3 sübstitüentine ait C22 nolu karbon 21,27 ppm de pik verirken, 5-(4-(1,2-ditiyolan-3-il)butil)-N-(2-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiği yapısındaki elektron verici –OCH_3 grubunun varlığı C23 atomu pikinin 56,16 ppm'de görülmesine neden olmuştur.

Karakterizasyonu gerçekleştirilen bileşiklerin DPPH metodu ile incelenen radikal sönümleme yüzdeleri bulgular kısmında gösterildi. Lipoik asit için organik çözücüler gibi çoklu sistemlerde ve fizyolojik koşullar altında hidroksi radikallerini, hipokloröz asidi ve tekli oksijeni temizleyerek bir antioksidan görevi gördüğü daha önceki çalışmalarda belirtildi. Lipoik asidin bu antioksidan aktivite özelliğinin molekül içi disülfür formundaki 5 üyeli ditiyolan halkanın gergin konformasyonundan kaynaklandığı öne sürülmüştür (Samanthi vd., 2011).

Daha önceleri bahsedildiği gibi bu çalışmada da lipoik asit molekülü DPPH radikali sönümleme aktivitesinin 200 μM konsantrasyon altında oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinin amaçlarından bir tanesi de lipoik asidin gözlenen DPPH radikali sönümleme aktivitesinin tiyadiazol bileşikleri ile arttırılmaya çalışılmasıdır. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerde, tiyodiazol grubuna farklı sübstitüe gruplarının bağlanması ile antioksidan aktivitenin değişimi incelenmeye çalışılmış ve IC_{50} değerlerinin hesaplanması ile sonuçlar yorumlanmıştır. Buna göre standart lipoik asit molekülüne kıyasla sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol bileşikleri çok daha yüksek antioksidan aktivite göstermişlerdir.

Tiyadiazol grubunda aromatik halkada C2 ve C3 pozisyonlarında bulunan elektronegatif klorür atomları antioksidan aktivitenin daha düşük gözlenmesini sağlamış olabilir (Gudipati vd., 2011). Bu çalışmada 8 nolu bileşikte olduğu gibi, aromatik halkada elektron verici $–OCH_3$ sübstitüent bulunması ise antioksidan aktivitenin yükselmesine sebep olmuştur (Rajan vd., 2001). Bu sonuçlar, lipid peroksidasyon düzeyini önemli ölçüde azalttığı bilinen lipoik asidin askorbik asit ve α-tokoferol gibi diğer antioksidanlar varlığında redoks döngüsü yoluyla sinerjik etki oluşturması ve etkili bir inhibisyon göstermesi ile benzerlikler içerir (Yilmaz vd., 2013).

5. SONUÇLAR

Vücudumuzda mitokondrilerin içinde düşük miktarda da olsa doğal yollarla üretilebilen alfa lipoik asit, kan şekerini düşürme, cilt yaşlanmasını azaltma, inflamasyonu azaltma ve sinir fonksiyonlarında iyileşme gibi birçok görev üstlenir. Ayrıca su ve yağda çözünebilme özelliği ile önemli bir antioksidandır. Bu çalışmada lipoik asit ile oluşturulan çeşitli sübstitüe gruplara sahip yeni tiyadiazol bileşikleri sentezlendi ve bu bileşiklerin antioksidan aktiviteleri incelendi. Sentezlenen yeni bileşiklerin tümü askorbik aside oranla düşük, ancak lipoik aside oranla yüksek antioksidan aktivite göstermiştir. Yapısında metoksi gibi elektron verici gruplar içeren bileşikler diğer bileşiklere kıyasla daha yüksek antioksidan aktivite göstermiştir. Bu çalışmada sentezlenen bileşikler, alfa lipoik asidin antioksidan özelliğini arttırmıştır. Bu nedenle sentezlenen bileşiklerin toksikolojik incelemeleri sonrasında farmasotik alanda endüstriyel bir ürün olarak kullanılabilme olanağı vardır.

KAYNAKLAR

Amir, M., Kumar, H., & Javed, S. A. (2008). Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system: Synthesis and pharmacological activities of 1, 2, 4-triazolo-[3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazole derivatives of ibuprofen and biphenyl-4-yloxy acetic acid. European journal of medicinal chemistry, 43(10), 2056-2066.

Amir, M., Kumar, A., Ali, I., & Khan, S. A. (2009). Synthesis of pharmaceutically important 1, 3, 4-thiadiazole and imidazolinone derivatives as antimicrobials.

Banday, M. R., & Rauf, A. (2008). Synthesis and evaluation of in vitro antibacterial activity of novel 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-thiadiazoles from fatty acids. Chinese Chemical Letters, 19(12), 1427-1430.

Banerjee, S., Swaroop, T. V. S. S., Ferdy, I. C., & Singh, A. (2014). lakshmi SM, Dr. Mohan, Dr. Saravunan J. Indo Am J Pharm Res, 2(2), 1074-1082.

Biewenga, G. P., Haenen, G. R., & Bast, A. (1997). The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. General Pharmacology: The Vascular System, 29(3), 315-331.

Blois, M. S. (1958) Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. Nature, 181(4617), 1199-1200.

Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E. & Berset, C. (1995). "Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity," Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie, vol. 28, no. 1, pp. 25–30.

Cressier, D., Prouillac, C., Hernandez, P., Amourette, C., Diserbo, M., Lion, C., & Rima, G. (2009). Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles. Bioorganic & medicinal chemistry, 17(14), 5275-5284.

Demirbas, A., Sahin, D., Demirbas, N., & Karaoglu, S. A. (2009). Synthesis of some new 1, 3, 4-thiadiazol-2-ylmethyl-1, 2, 4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities. European journal of medicinal chemistry, 44(7), 2896-2903.

Dogan, H. N., Duran, A., Rollas, S., Sener, G., Uysal, M. K., & Gülen, D. (2002). Synthesis of new 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities. Bioorganic & medicinal chemistry, 10(9), 2893-2898.

Frankel, E.N. & Meyer, A.S. (2000). The problems of using onedimensional methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants. Journal of the Science of Food and Agriculture.

Fustero, S., Sanchez-Rosello, M., Barrio, P., & Simon-Fuentes, A. (2011). From 2000 to mid-2010: a fruitful decade for the synthesis of pyrazoles. Chemical reviews, 111(11), 6984-7034.

Glossman-Mitnik, D. (2001). A theoretical study on the aromaticity of thiadiazoles and related compounds. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 549(3), 285-288.

Guha, P. C. (1923). Ring closure of hydrazodithio-and-monothio-dicarbonamides with acetic anhydride. Journal of the American Chemical Society, 45(4), 1036-1042.

Harika, M. S., Sudha, B. N., & Raghavendra, H. G. (2014). Research Article Synergistic Activity of Thiadiazole And Thiazolidinone Derivatives Against Alloxan Induced Diabetes In Rats. Scholars Academ J Pharm, 3(3), 301-305.

Horton, D. A., Bourne, G. T., & Smythe, M. L. (2003). The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. Chemical reviews, 103(3), 893-930.

Huang, D., Ou, B. & Prior, L. (2005). The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays. Journal Agricultural and Food Chemistry 53(6): 1841–1856.

Ibrahim, D. A. (2009). Synthesis and biological evaluation of 3, 6-disubstituted [1, 2, 4] triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazole derivatives as a novel class of potential anti-tumor agents. European journal of medicinal chemistry, 44(7), 2776-2781.

Jatav, V., Mishra, P., Kashaw, S., & Stables, J. P. (2008). CNS depressant and anticonvulsant activities of some novel 3-[5-substituted 1, 3, 4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4 (3H)-ones. European journal of medicinal chemistry, 43(9), 1945-1954.

Joseph, L., George, M., & Mathews, P. (2015). A review on various biological activities of 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. JP harm Chem Bio l Sci, 3(1), 329-345.

Kadi, A. A., El-Brollosy, N. R., Al-Deeb, O. A., Habib, E. E., Ibrahim, T. M., & El-Emam, A. A. (2007). Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1, 3, 4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1, 3, 4-thiadiazoles. European journal of medicinal chemistry, 42(2), 235-242.

Kagan, V. E., Shvedova, A., Serbinova, E., Khan, S., Swanson, C., Powell, R., & Packer, L. (1992). Dihydrolipoic acid—a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase: reduction of peroxyl, ascorbyl and chromanoxyl radicals. Biochemical pharmacology, 44(8), 1637-1649.

Katritzky, A. R., & Rachwal, S. (2011). Synthesis of heterocycles mediated by benzotriazole. 2. Bicyclic systems. Chemical reviews, 111(11), 7063-7120.

Kramer, K., Hoppe, P. P., & Packer, L. (Eds.). (2001). Nutraceuticals in health and disease prevention (Vol. 6). CRC Press.

Lodge, J. K., Youn, H. D., Handelman, G. J., Konishi, T., Matsugo, S., Mathur, V. V., & Packer, L. (1997). Natural sources of lipoic acid: determination of lipoyllysine released from protease-digested tissues by high performance liquid chromatography incorporating electrochemical detection. Journal of Applied Nutrition, 49(1-2), 3-11.

Madawala, S.R.P., Andersson, R.E., Jastrebova, J.A., Almeida, M., Paresh C.D. (2011). ‘’Novel Conjugates of 1,3-Diacylglycerol and Lipoic Acid: Synthesis, DPPH Assay, and RP-LC-MS-APCI Analysis’’, Hindawi Publishing Corporation Journal of Lipids, 2011,1-11,2011. doi:10.1155/2011/419809.

Mavrova, A. T., Wesselinova, D., Tsenov, Y. A., & Denkova, P. (2009). Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1, 2, 4-triazole and 1, 3, 4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. European Journal of Medicinal Chemistry, 44(1), 63-69.

Mathew, V., Keshavayya, J., Vaidya, V. P., & Giles, D. (2007). Studies on synthesis and pharmacological activities of 3, 6-disubstituted-1, 2, 4-triazolo [3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazoles and their dihydro analogues. European journal of medicinal chemistry, 42(6), 823-840.

Melagraki, G., Afantitis, A., Igglessi-Markopoulou, O. et al. (2009). “Synthesis and evaluation of the antioxidant and antiinflammatory activity of novel coumarin-3-aminoamides and their alpha-lipoic acid adducts,” European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 44, no. 7, pp. 3020–3026.

Miller, J. R., Busby, R. W., Jordan, S. W., Cheek, J., Henshaw, T. F., Ashley, G. W., ... & Marletta, M. A. (2000). Escherichia coli LipA is a lipoyl synthase: in vitro biosynthesis of lipoylated pyruvate dehydrogenase complex from octanoyl-acyl carrier protein. Biochemistry, 39(49), 15166-15178.

Moini, H., Packer, L. & Saris, N.E.L. (2002). “Antioxidant and prooxidant activities of α-lipoic acid and dihydrolipoic acid,” Toxicology and Applied Pharmacology, vol. 182, no. 1, pp. 84– 90.

Morrison, R. T. (1983). RN Boyd Organic Chemistry.

Nesbitt, N. M., Baleanu-Gogonea, C., Cicchillo, R. M., Goodson, K., Iwig, D. F., Broadwater, J. A., ... & Booker, S. J. (2005). Expression, purification, and physical characterization of Escherichia coli lipoyl (octanoyl) transferase. Protein expression and purification, 39(2), 269-282.

Raj, M. M., Patel, H. V., Raj, L. M., & Patel, N. K. (2013). Synthesıs And Bıologıcal Evaluatıon of Some New 1, 3, 4-Thıadıazole Derıvatıves for Theır Antımıcrobıal Actıvıtıes. International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences, 3(3).

Rahman, M. A., Shakya, A. K., Wahab, S., & Ansari, N. H. (2014). Synthesis of some new thiadiazole derivatives and their anticonvulsant activity. Bulgarian Chem. Comm, 46(4), 750-756.

Rajan P, Vendrnikova I, Cos P, Berghe, V.D, Augustunsa K, & Haemersa A. (2001). Synthesis and evaluation of caffeic acid amides as antioxidants, Bioorg. Med. Chem. Lett., 11, 215-217.

Rajyalakshmi, G., Reddy, R.N., Anreddy, & Manda, S. (2011). Synthesis, anticancer and antioxidant activities of some novel N-(benzo[d]oxazol-2- yl)-2-(7- or 5-substituted-2-oxoindolin-3-ylidene) hydrazinecarboxamide derivatives, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal.

Reed, L. J. (2001). A trail of research from lipoic acid to α-keto acid dehydrogenase complexes. Journal of Biological Chemistry, 276(42), 38329-38336.

Sandström, J. (1968). Recent advances in the chemistry of 1, 3, 4 thiadiazoles. Advances in heterocyclic chemistry, 9, 165-209.

Schara, U., & Lochmüller, H. (2008). Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes. Neurotherapeutics, 5(4), 542-547.

Schenone, S., Brullo, C., Bruno, O., Bondavalli, F., Ranise, A., Filippelli, W., ... & Falcone, G. (2006). New 1, 3, 4-thiadiazole derivatives endowed with analgesic and anti-inflammatory activities. Bioorganic & medicinal chemistry, 14(6), 1698-1705.

Sharma, B., Verma, A., Prajapati, S., & Sharma, U. K. (2013). Synthetic methods, chemistry, and the anticonvulsant activity of thiadiazoles. International journal of medicinal chemistry, 2013.

Shiv, K. G., & Sharma, P. K. (2011). Synthesis and anti-inflammatory activity of disubstituted 1, 3, 4-thiadiazole. Int. J. Drug Formul. Res, 2, 344-350.

Siddiqui, N., Rana, A., Khan, S. A., Haque, S. E., Arshad, M., Ahmed, S., & Ahsan, W. (2009). Synthesis and preliminary screening of benzothiazol-2-yl thiadiazole derivatives for anticonvulsant activity. Acta Pharmaceutica, 59(4), 441-451.

Soni, B. K., Singh, T., Bhalgat, C. M., Kamlesh, B., Kumar, S. M., & Pavani, M. (2011). In-vitro antioxidant studies of some 1, 2, 3-thiadiazole derivatives. Int. J. Res. Phar. Biomed. Sci, 24, 1590-92.

Xavier, J. R., Nanjundan, S., & Rajendran, N. (2012). Electrochemical adsorption properties and inhibition of brass corrosion in natural seawater by thiadiazole derivatives: experimental and theoretical investigation. Industrial & engineering chemistry research, 51(1), 30-43.

Wei, T. B., Liu, H., Hu, J. H., Li, M. L., Xu, W. X., Yang, L. Z., & Zhang, Y. M. (2006). Microwave promoted efficient synthesis of 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-thiadiazole.

Wettasinghe, M. & Shahidi, F. (2000). "Scavenging of reactiveoxygen species and DPPH free radicals by extracts of borage and evening primrose meals," Food Chemistry, vol. 70, no. 1, pp. 17–26.

Yang, Y. S., & Frey, P. A. (1989). 2-Ketoacid dehydrogenase complexes of Escherichia coli: Stereospecificities of the three components for (R)-lipoate. Archives of biochemistry and biophysics, 268(2), 465-474.

Yilmaz, O., Ersan, Y., Ozsahin, A. D., Ozturk, A. I., & Ozkan, Y. (2013). Consequences of the combined α-tocopherol, ascorbic acid and α-lipoic acid on the glutathione, cholesterol and fatty acid composition in muscle and liver of diabetic rats. Iranian journal of basic medical sciences, 16(2), 165.

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