T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BUTİRİK ASİT TÜREVİ 1,3,4-TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Hamza Ahmed Mohammad EMSAED

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KASTAMONU – 2017

TEZ ONAYI

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

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

27/07/2017

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

TAAHHÜTNAME

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

İmza
Hamza Ahmed Mohammad EMSAED



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BUTİRİK ASİT TÜREVİ 1,3,4-TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Hamza Ahmed Mohammad EMSAED

Kastamonu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Ana Bilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Halit MUĞLU

Bu tez çalışmasında 4-Fenoksi butirik asit ile N-fenil tiyosemikarbazit türevlerinin fosfor oksiklorür katalizörlüğündeki reaksiyonundan, 5-[3-fenoksi)propil]-*N*-[3'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin(1), 5-[3-fenoksi)propil]-*N*--[4'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin(2), 5-[3-fenoksi)propil]-*N*-[2'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3), 5-[3- fenoksi)propil]-*N*-[3'- florofenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin(4), 5-[3-fenoksi)propil]-*N*-[4'- florofenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin (5), 5-[3- fenoksi)propil]-*N*-[2'-metoksifenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin(6), 5-[3-fenoksi)propil]-*N*-[3'-metoksifenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin(7),5-[3- fenoksi)propil]-*N*-[4'- metoksifenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin(8), 5-[3- fenoksi)propil]-*N*-[4'-nitrofenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin (9), 5-[3- fenoksi)propil]-*N*-[2'-metoksikarbonilfenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin(10), 5-[3- fenoksi)propil]-N-benzil-1,3,4- tiyadiazol-2-amin(11), 5-[3- fenoksi) propil]-N-(2'-feniletil)-1,3,4- tiyadiazol-2-amin(12) bileşikleri sentezlendi. Sentezlenen bu (**1-12)** bileşikler UV-Vis, H-NMR, C-NMR ve FT-IR temel spektroskopi yöntemleriyle karakterize edildi. Yeni sentezlenen bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon deneyi ile incelendi. Bazı bakteri tipleri açısından bileşikler tarandı. Bileşiklerin tamamı (1-12) *Staphylococcus aureus'e* karşı inhibisyon zonu sergiliyor iken, bileşiklerden sadece bir tanesi (9) *Enterococcus durans*'a karşı inibisyon zonu sergilimiştir. Bunun yanında bileşiklerin hiçbiri diğer bakterilere karşı inibisyon zonu sergilememiştir.

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

2017, 48 Sayfa
Bilim Kodu: 203

ABSTRACT

MSc. Thesis

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

Hamza Ahmed Mohammad EMSAED

Kastamonu University
Institute of Science
Department of Biology

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Halit MUĞLU

5-[3-phenoxy)propyl]-*N*-[3'-chlorophenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (1), 5-[3-phenoxy)propyl]-*N*--[4'-chlorophenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (2), 5-[3-phenoxy) propyl]-*N*-[2'-fluorophenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (3), 5-[3-phenoxy)propyl]-*N*-[3'-fluorophenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (4), 5-[3-phenoxy)propyl]-*N*-[4'-fluoro phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (5), 5-[3-phenoxy)propyl]-*N*-[2'-methoxyphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (6), 5-[3-phenoxy)propyl]-*N*-[3'-methoxyphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (7), 5-[3-phenoxy)propyl]-*N*-[4'-methoxyphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (8), 5-[3-phenoxy)propyl]-*N*-[4'-nitrophenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (9), 5-[3-phenoxy)propyl]-*N*-[2'-methoxycarbonylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine (10), 5-[3-phenoxy)propyl]-N-benzyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine (11), 5-[3-phenoxy)propyl]-N-(2'-phenylethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine (12) were synthesized by the reaction of 4 phenoxy butiric acid and phenylthiosemicarbazide derivatives with phosphorous oxychloride. Antibacterial activity was studied for selected bacteria. Compounds **1-12** were synthesized and characterized with UV, FT-IR, ^{13}C-NMR, ^{1}H-NMR elemental methods. Compounds **1-12** were screened for some bacteria types. The compounds **(1-12)** showed inhibition zones on *Staphylococcus aureus* while compund **(9)** had an effect on *Enterococcus durans*. However, none of the compounds exhibited an inhibition zone against other bactericides.

Key Words: 1, 3, 4-Thiadiazoles, Antimicrobial activity, UV, IR and NMR spectroscopies.

2017, 48 Pages
Science Code: 203

TEŞEKKÜR

Bizlere bilgi, sağlık ve sabır bahşeden yüce Allah (c.c.)'a sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Tez çalışmamın yapılmasına en fazla katkı sağlayan emeğini ve zamanını esirgemeyen danışmanım Yrd. Doç. Dr. Halit MUĞLU'ya çok teşekkür ederim.

Ayrıca katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Mahmut GÜR ve Araştırma Görevlisi Osman Emre ÖZKAN'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Biyoloji bölümünde görev yapan Öğretim Üyeleri başta olmak üzere Kastamonu Üniversitesi'nin tüm çalışanlarına bana yaptıkları yardımlar için teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez Jürisinde görev alan Yrd. Doç. Dr. Sevil ÖZKINALI ve Yrd. Doç. Dr. Zafer SANCAK'a katkı ve tavsiyeleri için teşekkür ediyorum.

Bana Lisansüstü çalışmalar yapabilme olanağını sağlayan Kastamonu Üniversitesine ve Ülkem Libya'ya çok teşekkür ediyorum.

Çalışmalarım boyunca bana sürekli destek olan anneme, eşime ve çocuklarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak Kastamonu Üniversitesi'nde Yüksek Lisans ve doktora öğrenimi gören tüm arkadaşlarıma bana verdikleri büyük destekten dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

Hamza Ahmed Mohammad EMSAED
Kastamonu, Temmuz, 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAYI ii
TAAHHÜTNAME iii
ÖZET iv
ABSTRACT v
TEŞEKKÜR vi
İÇİNDEKİLER vii
SİMGE VE KISALTMALAR x
ŞEKİLLER DİZİNİ xi
FOTOĞRAF DİZİNİ xiii
TABLOLAR DİZİNİ xiv
1. GİRİŞ 1
1.1. Tiyadiazol 2
1.1.1. Tiyadiazol'un Kimyası 3
1.1.2. 1,3,4-Tiyadiazoller 4
1.2. 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi Yöntemi 4
1.2.1. Hidrazin'den elde edilmesi 4
1.2.2. Semikarbazit'ten elde edilmesi 5
1.2.3. Tiyosemikarbazit'ten elde edilmesi 5
1.2.4. Tiyosemikarbazon'dan elde edilmesi 5
1.2.5. Bithioureas'dan elde edilmesi 6
1.3. Biyolojik Aktivite 6
1.3.1. Antimikrobiyal Aktivite 7
1.3.2. Antienflamatuar Aktivite 7
1.3.3. Antikanser Aktivite 8
1.3.4. Antidiyabetik Aktivite 9
1.3.5. Antioksidan Aktivite 9
1.3.6. Antikonvülsan Aktivite 9
1.3.7. Anti-tuberküler Aktivite 10
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ 11

3. DENEYSEL YÖNTEM 13
3.1. Deneysel 13
3.1.1. 1, 3, 4-Tiyadiazol Türevlerinin Sentezi 13
3.1.1.1. *5- [3-fenoksi)propil] -N- [3'-klorofenil]- 1,3,4- tiyadiazol -2- amin Sentezi* 14
3.1.1.2. *5- [3-fenoksi)propil] -N- [4'-klorofenil]- 1,3,4- tiyadiazol -2- amin Sentezi* 14
3.1.1.3. *5- [3-fenoksi)propil] -N- [2'-florofenil]- 1,3,4- tiyadiazol -2- amin Sentezi* 15
3.1.1.4. *5- [3-fenoksi)propil] -N- [3'-florofenil]- 1,3,4- tiyadiazol -2- amin Sentezi* 16
3.1.1.5. *5- [3-fenoksi)propil] -N- [4'-florofenil]- 1,3,4- tiyadiazol -2- amin Sentezi* 17
3.1.1.6. *5- [3-fenoksi)propil] -N- [2'-metoksifenil]- 1,3,4- tiyadiazol -2- amin Sentezi* 18
3.1.1.7. *5- [3-fenoksi)propil] -N- [3'-metoksifenil]- 1,3,4- tiyadiazol -2- amin Sentezi* 19
3.1.1.8. *5- [3-fenoksi)propil] -N- [4'-metoksifenil]- 1,3,4- tiyadiazol -2- amin Sentezi* 19
3.1.1.9. *5- [3-fenoksi)propil] -N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4- tiyadiazol -2- amin Sentezi* 20
3.1.1.10. *5- [3-fenoksi)propil] -N- [2'- metoksikarbonfenil]- 1, 3, 4- tiyadiazol -2- amin Sentezi* 21
3.1.1.11. *5- [3-fenoksi)propil] -N- benzil- 1, 3, 4- tiyadiazol -2- amin Sentezi* 22
3.1.1.12. *5- [3-fenoksi)propil] -N- (2'-feniletil)- 1, 3, 4-tiyadiazol -2- amin Sentezi* 23
3.2. Antimikrobiyal Aktivite 24
3.2.1. Bakteri İzolasyonu 24
3.2.2. Kimyasal Bileşiklerin Tasarımı 24
3.2.3. Mikrobiyal Aktivite Testi 24
4. BULGULAR 27
4.1. IR Spektroskopi Sonuçları 27

4.2. ^{1}H-NMR Spektroskopi Sonuçları 28
4.3. 13C-NMR Spektroskopi Sonuçları 30
4.4. UV-Vis Absorpsiyon Sonuçları 32
4.5. Antimikrobiyal Aktivite Testi 33
5. TARTIŞMA 45
5.1. IR Spektroskopi Sonuçlarının Yorumlanması 39
5.2. 1H-NMR Spektroskopi Sonuçlarının Yorumlanması 39
5.3. 13C-NMR Spektroskopi Sonuçlarının Yorumlanması 40
6. SONUÇLAR 42
KAYNAKLAR 43
ÖZGEÇMİŞ 48

SİMGE VE KISALTMALAR

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

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 1.1.	Tiyadiazol'ün İzomerleri	1
Şekil 1.2.	1,3,4-tiyadiazol'ün pazarlanan ilaçları içeren yapısal formülü	2
Şekil 1.3.	1,3,4-Tiyadiazol Bağ uzunluğu	2
Şekil 1.4	1,3,4-tiyadiazol'ün rezonans yapıları	3
Şekil 1.5.	1,3,4-tiyadiazollerin tautomerik biçimleri	3
Şekil 1.6.	Hidrazinden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi	4
Şekil 1.7.	Hidrazinden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi	4
Şekil 1.8.	Hidrazinden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi	5
Şekil 1.9.	Hidrazinden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi	5
Şekil 1.10.	Semikarbazid'ten 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi	5
Şekil 1.11.	1.2.3.Tiyosemikarbazit'ten 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi	5
Şekil 1.12.	Bithioureas'da 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi	6
Şekil 1.13.	4-amino-2- {5 - [(4-sübstitüe fenil) amino] -1,3,4-tiyadiazol-2-il	6
Şekil 1.14.	1,3,4-Tiyadiazolün Antimikrobiyal Aktivitesi	7
Şekil 1.15.	1,3,4-Tiyadiazolün Antienflamatuar Aktiviteleri	8
Şekil 1.16.	1,3,4-Tiyadiazol'ün Anti Kanser Aktivitesi	8
Şekil 1.17	1,3,4-Tiyadiazolün Antidiyabetik Aktivitesi	9
Şekil 1.18.	1,3,4-Tiyadiazolün Antioksidan Aktivitesi	9
Şekil 1.19.	1,3,4-Tiyadiazolün Antikonvülsan Aktivitesi	10
Şekil 3.1.	5- [3-fenoksi)propil] -N- [3'-klorofenil]- 1, 3, 4- tiyadiazol-2-amin Sentezi	14
Şekil 3.2.	5- [3-fenoksi)propil] -N- [4'-klorofenil]- 1, 3, 4- tiyadiazol-2-amin Sentezi	15
Şekil 3.3.	5- [3-fenoksi)propil] -N- [2'-florofenil]- 1, 3, 4- tiyadiazol-2-amin Sentezi	16
Şekil 3.4.	5- [3-fenoksi)propil] -N- [3'-florofenil]- 1, 3, 4- tiyadiazol-2-amin Sentezi	17
Şekil 3.5.	5- [3-fenoksi)propil] -N- [4'-florofenil]- 1, 3, 4- tiyadiazol-2-amin Sentezi	18
Şekil 3.6.	5- [3-fenoksi)propil]-N-[2'-metoksifenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin Sentezi	18
Şekil 3.7.	5- [3-fenoksi)propil]-N-[3'-metoksifenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin Sentezi	19
Şekil 3.8.	5- [3-fenoksi)propil]-N-[4'-metoksifenil]-1,3,4- tiyadiazol-2-amin Sentezi	20
Şekil 3.9.	5- [3-fenoksi)propil] -N- [4'-nitrofenil]- 1, 3, 4- tiyadiazol-2-amin Sentezi	21

Şekil 3.10. 5- [3-fenoksi)propil] -N- [2'-metoksikarbonfenil]-1,3,4- tiyadiazol -2-amin Sentezi..... 22
Şekil 3.11. 5- [3-fenoksi)propil]-N-benzil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi..... 23
Şekil 3.12. 5- [3-fenoksi)propil] -N- (2'-feniletil)- 1, 3, 4- tiyadiazol -2- amin Sentezi..... 23

FOTOĞRAF DİZİNİ

Sayfa

Fotoğraf 3.1. Besiyerinin Hazırlanması..... 25
Fotoğraf 3.2. Petri kaplarına besiyeri doldurulması..... 26
Fotoğraf 4.1. Staphylococcus aureus İnhibisyon zonları..... 35
Fotoğraf 4.2. İnhibisyon zonları: (a): Staphylococcus aureus, (b): Staphylococcus aureus,(c): Staphylococcus aureus 36
Fotoğraf 4.3. THF, etanol ve klorofrom solventler için inhibisyon zonunun oluşmayışı..... 36

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Table 1.1. 1,3,4-Tiyadiazol'un Fiziksel Özellikleri	3
Table 3.1. Kimyasal Bileşiklerin Listesi.....	13
Table 3.2. Farklı Bakteri Türlerinin Listesi.....	26
Table 4.1. Elde edilen bileşiklerin IR soğurma değerleri	27
Table 4.2. Elde edilen bileşiklerin 1H-NMRverileri.....	28
Table 4.3. Elde edilen bileşiklerin 13C –NMR verileri.....	30
Table 4.4. Elde edilen bileşiklerin UV-Vis Absorpsiyon verileri.....	32
Table 4.5. Sentezlenmiş Tiyadiazol Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktivitesi	34
Table 4.6. Sentezlenmiş Tiyadiazol Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktivitesi	35

1. GİRİŞ

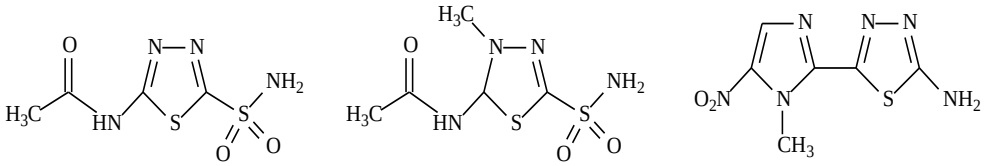
Heterosiklik bileşikler beş üyeli halka içeresinde bir ya da birkaç karbon atomunun yerini başka element atomlarının aldığı kimyasal çevrimsel (siklik) bileşiklerdir. Beş üyeli halka içerisinde tek bir heteroatom içeren bileşikler arasında pirol, furan ve tiyofen yer almaktadır ve bunlar ayrıca en basit heterosiklik bileşikler olarak sınıflandırılmaktadır. Beş üyeli halka içerisinde birden daha fazla heteroatom içeren heterosiklik bileşikler arasında azol, pirol, tiyazol, tiyadiazol, oksadiazol, triazin vb bulunmaktadır. [1] Heterosiklik moleküller, biyolojik aktivite gösteren çok sayıda bileşikte bulunabilir. Bileşiklerin biyolojik aktivitesi esasen moleküler yapılarına bağlıdır. Tiyadiazoller, organik sentez, farmasötik ve biyolojik uygulamalarda farklı uygulamalar sergileyen heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfıdır. Ayrıca, oksidasyon önleyiciler, siyanin boyalar, metal kenetleme maddeler, korozyon önleyici maddeler olarak da yararlıdırlar. [2]. Tiyadiazol türevleri, muhtemelen bu halka sisteminin güçlü aromatikliği ile kendilerine atfedilen ilginç biyolojik faaliyete sahiptir ve bu da büyük in vivo stabiliteye ve genel olarak insanları da içeren yüksek omurgalılarda toksik eksiklikliğine neden olur [3].

Tiyadiazol beş üyeli doymamış halka yapısına sahip olan beş üyeli bir halka sistemidir. 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol ve 1,2,5-tiadiazol gibi özelliklerde dört izomerik formda bulunurlar (Şekil 1.1) [4].



Şekil 1.1 Tiyadiazol'ün İzomerleri

Farmakolojik ve biyolojik aktivitelerde birçok yanı olduğundan 1,3,4-Tiyadiazol, tiyadiazolün ana kısmıdır. 1,3,4-tiyadiazollerin biyolojik aktiviteleri muhtemelen -N = C-S- grubu ile ilişkilidir. [5]. Setazolamid, metazolamid ve megazol gibi piyasada birçok 1,3,4-tiadiazol çekirdeği içeren ilaçlar bulunur (Şekil 1.2) [6,7].

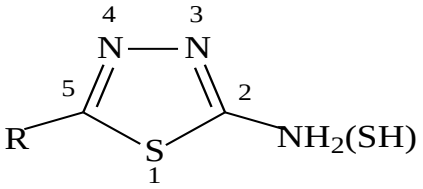


Şekil 1.2. 1,3,4-tiyadiazol'ün pazarlanan ilaçları içeren yapısal formülü

1,3,4- Tiyadiazol türevleri geniş spektrumlu aktiviteleri nedeniyle, araştırma çalışmalarının önemli bir alanı haline gelmiştir. Bu nedenle, bu tezde, butirik asitten türetilen yeni 1,3,4-tiadiazol bileşiklerini sentezledik ve antibakteriyel faaliyetlerini taradık.

1.1. Tiyadiazol

Tiyadiazol parçası, iki karbon atomu, üç azot atomu, üç hidrojen atomu ve bir kükürt atomu içeren beş halkalı heterojen ve doymamış molekül formülünü (C2N3H3S) içerir [8,9]. (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. 1,3,4-Tiyadiazol Bağ uzunluğu

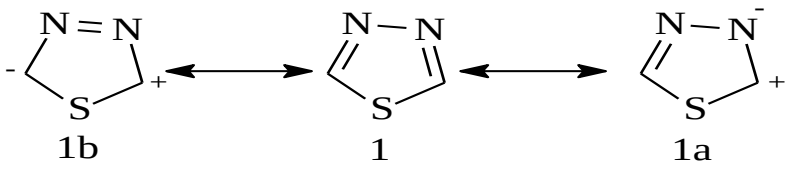
1,3,4-tiyadiazol halkasının bağ uzunluğu ve bağ açısı gibi yapısal parametreler Tablo 1.1'de özetlenmiştir.

Tablo 1.1. *1,3,4-tiyadiazolün fiziksel özellikleri*

Bağ uzunluğu ve bağ açısı	
C-S	1.717 Å
C=N	1.317 Å
N-N	1.370 Å
C-H	1.077 Å
Açı (C-S-C)	86.5°
Açı (C-S-C)	114.9°
Açı (C-S-C)	111.9°
Açı (C-S-C)	122.5°
Açı (C-S-C)	122.6°
Dipol moment (μ)	3.43 debye

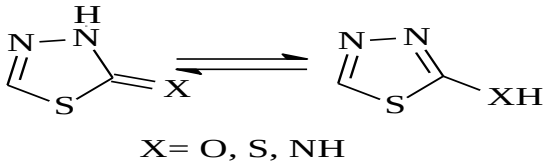
1.1.1. Tiyadiazol'un Kimyası

1,3,4-tiyadiazol Fischer tarafından ilk olarak 1882'de ortaya çıkarılmıştır, ancak halka sisteminin gerçek özellikleri ilk olarak 1890'da Freund ve Kuh tarafından teyit edilmiştir [10]. Literatür incelememizde, 1,3,4-tiyadiazol bileşiği biyolojik aktivitesini keşfetmek amacıyla ilk zamanlardan beri yoğun bir şekilde araştırıldı görülmüştür. (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. 1,3,4-tiyadiazol'ün rezonans yapıları

2-hidroksi-l,3,4-tiyadiazol, 2-merkapto-l,3,4-tiyadiazol ve tiyadiazol 2-amino formlarını kapsar. Hem hidroksil hem de merkapto-l, 3,4-tiyadiazoller, serbest halde çoğunlukla ketoformda bulunur (Şekil 1.5) [11].



Şekil 1.5. 1,3,4-tiyadiazollerin tautomerik biçimleri

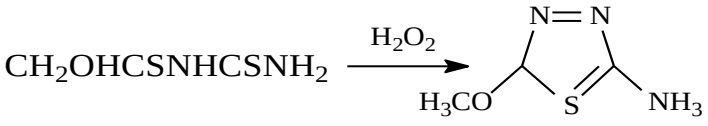
1.1.2. 1,3,4-tiyadiazol

1,3,4-tiyadiazol çekirdeği, çeşitli doğal ürünler ve tıbbi ajanların ortak ve ayrılmaz bir özelliği olan, en önemli ve bilinen heterosiklik çekirdeklerden biridir. Tiyadiazol çekirdeği, antimikrobiyal, anti-inflamatuar, analjezik, antiepileptik, antiviral, antineoplastik ve antitüberküloz ajanlar gibi bir dizi ilaç kategorisinde temel yapısal bir bileşen olarak bulunur. Tiyadiazol ve türevlerinin geniş ve güçlü biyolojik aktiviteleri, bunları farmakolojik olarak önemli hale getirmektedir [12].

1.2. 1,3,4-Tiyadiazol Sentez Yöntemleri

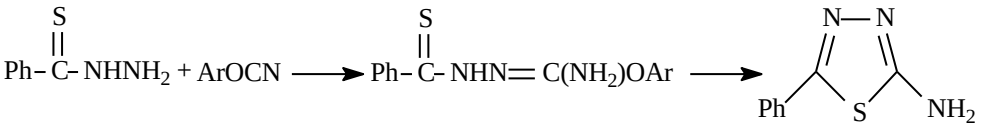
1.2.1. Hidrazin'den elde edilmesi

3-Tiokarbamoil tiyon metil karbonat, H_2O_2 ile oksidasyon sonrasında alkoksitiyadiazol verir. (Şekil 1.6) [13].



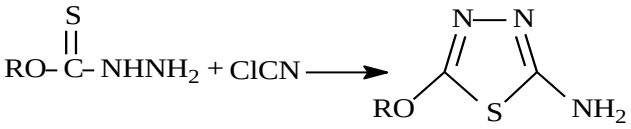
Şekil 1.6. Hidrazinden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi.

Tiyobenzoil hidrazin siklize edilerek 1,3,4-tiadiazol-tiyobenzoil hidrazin elde edilir (Şekil 1.7) [14].



Şekil 1.7. Hidrazinden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi.

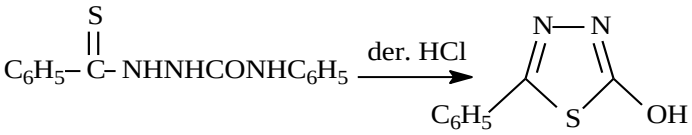
1,3-tiadiazol ortaya çıkarmak için Tiyon karbazat, siyanojen klorür veya bromür ile siklize edilir. (Şekil 1.8) [15].



Şekil 1.8. Hidrazinden 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi.

1.2.2. Semikarbazit'ten elde edilmesi

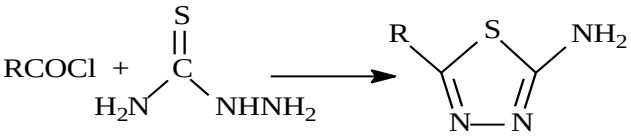
4-fenil-1- (tiyobenzol) semikarbazid konsantre HC1 varlığında tepkimeye girdiğinde 2-hidroksil-5-fenil-1,3,4-tiadiazol verir. (Şekil 1.9) [16].



Şekil 1.9. Semikarbazid'ten 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi.

1.2.3. Tiyosemikarbazit'ten elde edilmesi

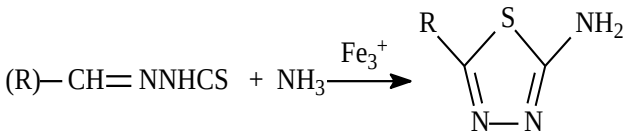
1,3,4-tiyadiazolün bir çok sentezi, tiyosemikarbazit veya sübstitüe tiyosemikarbazitten ortaya çıkar. (Şekil 1.10) [17].



Şekil 1.10. 1.2.3.Tiyosemikarbazit'ten 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi.

1.2.4. Tiyosemikarbazon'dan elde edilmesi

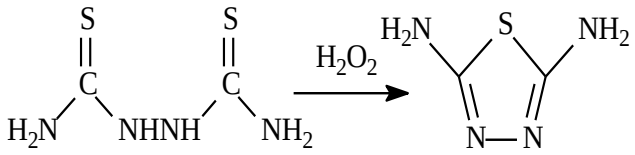
2-Amino-5-ikameli tiyadiazol, tiyosemikarbazonların, ferrik klorür bulunan 1,3,4-tiyadiazol ile oksidatif siklizasyonuyla hazırlanır. (Şekil 1.11) [18].



Şekil 1.11. Tiyosemikarbazon'dan 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi.

1.2.5. Bitiyoüre'den elde edilmesi

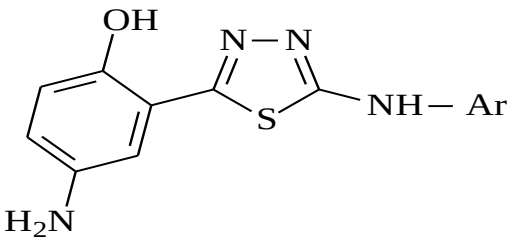
Bithiourea, % 3 hidrojen peroksitle muamele edildiğinde, 2,5-diamino-1,3,4-tiadiazole siklize edilir. (Şekil 1.12) [19].



Şekil 1.12. Bithioureas'da 1,3,4-Tiyadiazol Sentezi.

1.3. Biyolojik Aktivite

Literatürde, çeşitli biyolojik aktiviteleri için 1,3,4-tiyadiazol türevlerini tanımlayan birkaç rapor bulunmaktadır. Bu raporlar 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin geniş bir farmakolojik etkinlik yelpazesine sahip olduğunu ortaya çıkarmaktadır[20]. 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol gibi bileşiklerin farmakolojik aktiviteler içerdiğini bakteriler ve mantarlar için antibiyotik özelliklere sahip olduğu görülmüştür. Çeşitli 4-amino-2-{5 - [(4-ikameli fenil) amino] -1,3,4-tiadiazol-2-il} fenol (Şekil 1.17) sentezlendi ve antibakteriyel ve antifungal etkinliği açısından değerlendirildi. Bileşikler, (gram-pozitif) ve E.coli (gram-negatif) bakterilere karşı önemli antibakteriyel etkinlik ve mantarlara karşı antifungal aktivite gösterdi. Bileşiklerin, S. aureus (gram-pozitif) ve E.coli (gram-negatif) bakteriler ve antifungal aktiviteye (MIC değeri 25µg / ml) karşı çok iyi antibakteriyel etkinlik olduğu bulundu. (Şekil 1.13) [21].



Şekil 1.13. 4-amino-2- {5 - [(4-sübstitüe fenil) amino] -1,3,4-tiyadiazol-2-il

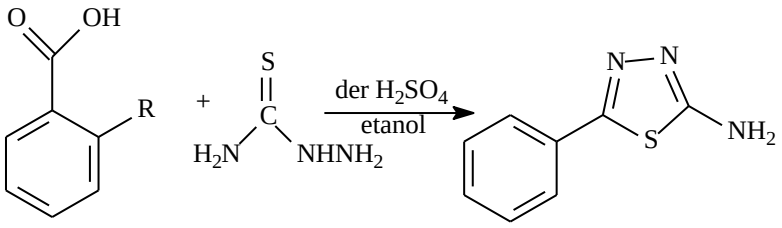
1,3,4-tiadiazol ve biyolojik aktivitelerin sayısı nedeniyle bunların çeşitliliği konusunda inanılmaz sayıda araştırma yapılmaya devam edilmektedir. Anti-

bakteriyel, anti-inflamatuar, anti kansere özelliklere sahip oldukları, şeker hastalığını durdurdukları, konvulsantları ve tüberküloz eylemlerini durdurduğu bulunmuştur. Asetazolamid, metazolamid, sülfametoksazol, sefazolin gibi Tiyadiazol türleri içeren birçok ilaç piyasada mevcuttur [22].

1,3,4-tiyadiazol, aromatik veya homojen olmayan yapılar olup, Alaizumirah 1,3,4-tiyadiazolün şekillerinin yanı sıra birçok biyolojik ve farmakolojik ve analitik alanlara yaygın olarak uygulanan farklı işlevsel grup türleri ile değiştirilmesi durumunda gözlemlenir [23,24].

1.3.1. Antimikrobiyal Aktivite

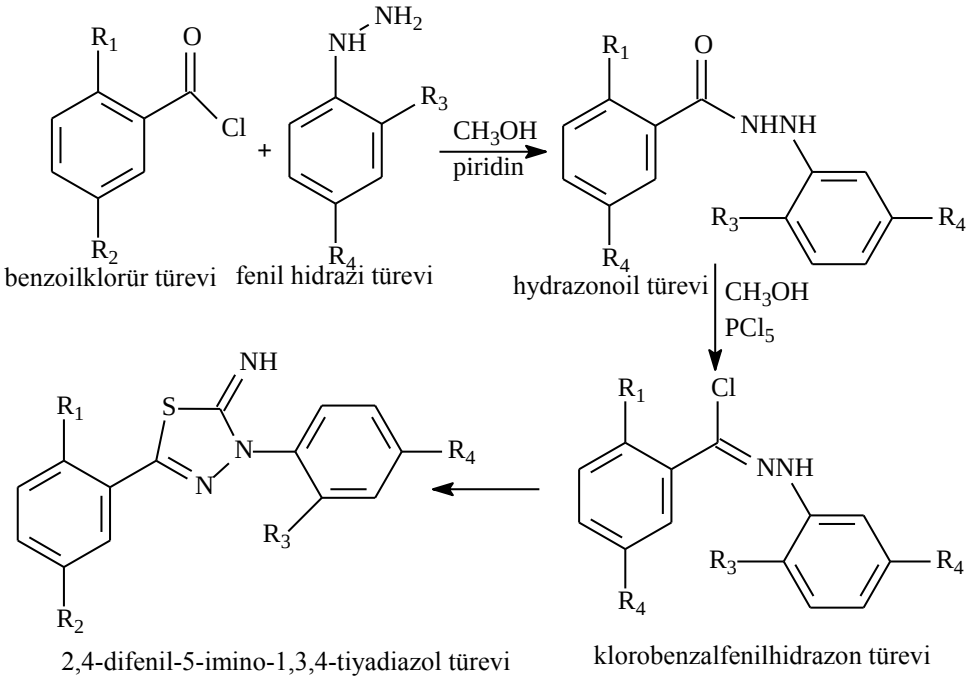
Mahendrasinh M Raj ve arkadaşları tiadiazol türevlerini sentezlemiş ve kağıt disk difüzyon tekniği ile antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri taramışlardır. Sentezlenen tüm bileşikler bakteri ve mantarlara karşı ılımlı bir aktivite göstermiştir (Şekil 1.14) [25].



Şekil 1.14. 1,3,4-Tiyadiazolün Antimikrobiyal Aktivitesi

1.3.2. Antienflamatuar Aktivite

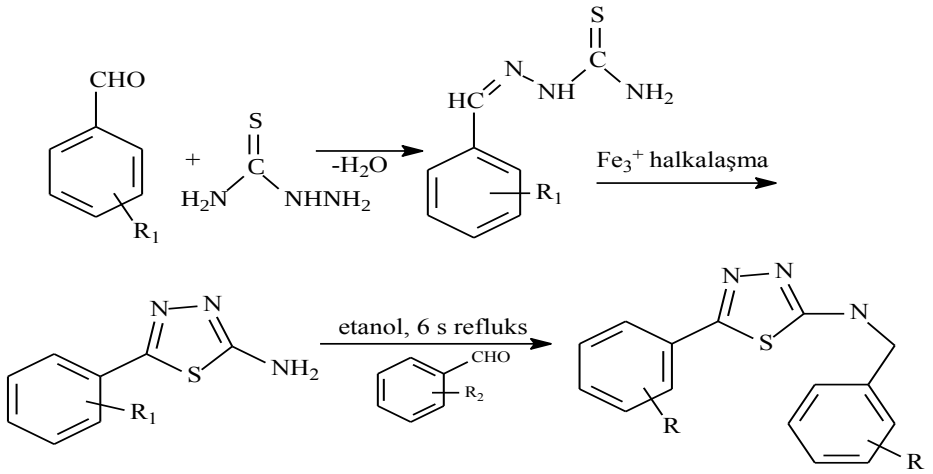
Muhammed Asif ve diğerleri. 2,4-difenil-5-imino-1,3,4-tiadiazol türevlerini sentezlemiş ve karajenan kaynaklı pençe ödemiyle in vivo anti-enflamatuar etkinlik açısından test etmiştir ve bunların birçoğu standart diklofenak sodyum ile karşılaştırıldığında umut verici bir aktivite göstermiştir. (Şekil 1.15) [26].



Şekil 1.15. 1,3,4-Tiyadiazolün Antienflamatuar Aktiviteleri

1.3.3. Antikanser Aktivite

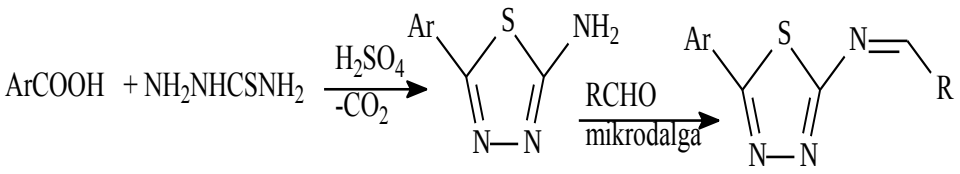
Arun Naskar ve arkadaşları, 2-amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazolleri sentezlemiştir. Antikanser aktivitesi, Ehrlich'in Ascites karsinoma hücreleri kullanılarak değerlendirilmiş ve tüm bileşikler, kontrol ile karşılaştırıldığında önemli anti kanser aktivitesi sergilemiştir. (Şekil 1.16) [27].



Şekil 1.16. 1,3,4-Tiyadiazol'ün Anti Kanser Aktivitesi

1.3.4. Antidiyabetik Aktivite

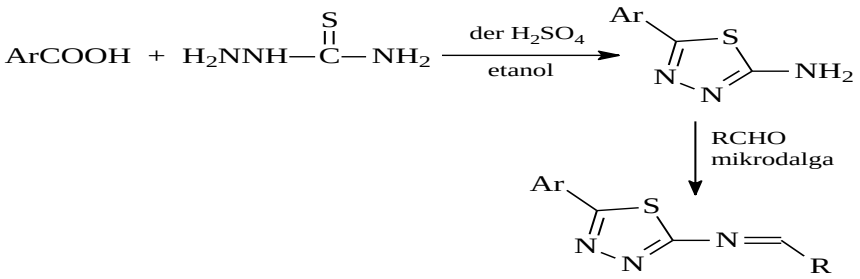
Prasanna A Datar ve ark., docking çalışmalarını kullanarak tiadiazol bileşiklerini antidiyabetik madde olarak tasarlamıştır. Tasarlanan tiadiazol türevleri sentezlenmiştir. Bileşikler, in vitro α amilaz önleyici yöntem vasıtasıyla ve alloksana bağlı diyabet fare modelinde in vivo yöntemle antidiyabetik etkinliğe tabi tutulmuştur. Moleküler yerleştirme, sentezlenen türevlerin ve hedef proteinlerin aktif olarak bağlamaya katıldığını ve biyolojik etkinlikle önemli korelasyon içerdiğini ortaya koymuştur. (Şekil 1.17) [28].



Şekil 1.17. 1,3,4-Tiyadiazolün Antidiyabetik Aktivitesi

1.3.5. Antioksidan Aktivite

Sandeep K Chitale ve arkadaşları, tiadiazolü sentezlemiş ve nitrik oksit ve hidrojen peroksit temizleme etkinliğini test ederek in vitro antioksidan aktivitesi için değerlendirmiştir. Bu yeni türevlerin bazıları, orta ila kuvvetli antioksidan aktivite göstermiştir. (Şekil 1.18) [29].

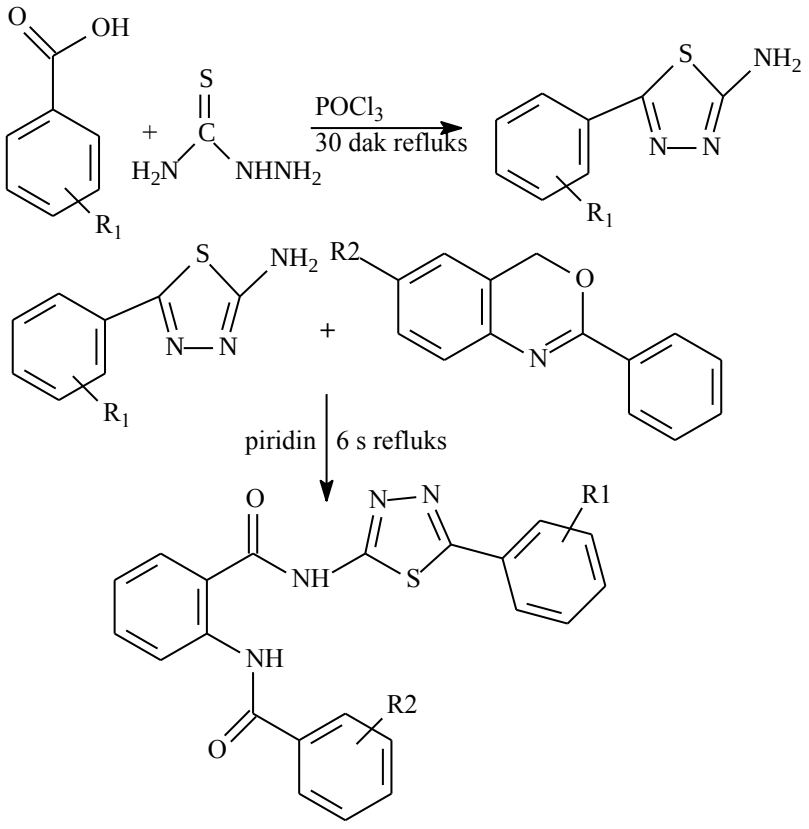


Şekil 1.18. 1,3,4-Tiyadiazolün Antioksidan Aktivitesi

1.3.6. Antikonvülsan Aktivite

Masi Hasmin. H et al, ikame edilmiş 1,3,4-tiyadiazol'ler ile bir dizi Carboxamide molekülü tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Bu başlık bileşikleri, benzoksazinin 2,5-

diikameli-1,3,4-tiadiazol ile yoğunlaştırılmasıyla hazırlanmıştır. Başlık bileşimlerinin antikonvülsan aktivitesi değerlendirilmiştir. Tüm sentezlenen bileşikler, referans standart (karbamazepin) ile karşılaştırıldığında hiçbir sedasyon yan etkisi göstermemiştir. Çalışmaları, bromo ikame edilmiş bileşiklerin, pentilenetetrazole bağlı konvülziyonlara karşı önemli bir korumaya sahip olduklarını göstermiştir ki bu da gelecekteki anti-konvulsif araştırma için güçlü adaylar olarak görülmesini sağlamıştır. (Şekil 1.19) [30].



Şekil 1.19. 1,3,4-Tiyadiazolün Antikonvülsan Aktivitesi

1.3.7. Anti-tuberküler Aktivite

Hadizadeh vd. N-[5-(5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2- imidazoliltiyo]acetik asit'i sentezledi. Bu bileşikler *mycobacterium tuberculosis*' e karşı iyi bir aktivite gösterdiğini ifade etmişlerdir [31].

2. LİTERATÜR TARAMASI

Rakeshet vd. imidazo, 2- (sübstitüe fenil) -3- (2-hidroksi sübstitüe -1,3,4-tiyadiazol-2-yl) thiazolidin-4'ü sentezlemişlerdir. Bakterilerin maksimum anti-fungal aktivitesine sahip olduğunu göstermişlerdir [32].

Prabhat vd. imidazo, iyodin-sodyum hidroksit karışımı ile ve fosforik asit siklizasyonu ile oluşturulmuş olan tiyosemikarbazit dizilimini sentezlemişlerdir. *Candida albicans* ve *Aspergillus niger*'e karşı anti-fungal aktivite gözlemlenmiştir [33].

Lamani vd. 3 - {[(5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-yl) imino] metil} kinolon-2-tion ve 2-fenil-3-pirido [3,2] [l, 3,4] tiadiazol [3,2] kinolin türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen kimyasal maddeler için antibakteriyel ve antifungal aktiviteler uygulamışlardır [34].

Manjooret vd. 6- (4-sübstitüe edilmiş aril) -2- (3,5-dimetil-lH-pirazol-l-il) imidazo [2,1b] [1,3,4] tiadiazolün sentezleyerek, 2-amino-5- (3,5-dimetil-H-pirazol-1-il) -1,3,4-tiadiazolün uygun α-haloaril ketonlarla reaksiyona sokmuşlardır. *Candida albicans* ve aspergillus fumigatlara karşı anti-fungal aktitive değerlendirilmiştir. Materyallerin anti-mantar etkisinin etkileyici olduğu kanıtlanmıştır [35].

Husam vd. 4 - (((5-merkapto-1,3,4-tiyadiazol-2-yl) imino) metil) -2-metoksi fenol sentezlemişlerdir. Tert-bütil (l - ((2 - ((5- (metilsülfonil) -1,3,4-tiadiazol-2-il) amino) -2-oksoetil) amino) -1 -oksopropan-2-il) karbamat. 2-amino-5-merkapto-l, 3,4-tiadiazol türlerinin, bakteriyel ve mantar streslerine karşı etkin biyolojik aktivite gösterdiği bulunmuştur [36].

Dhananjaya vd. nem oluşumu ile ortaya çıkan benzil içinde 2-amino-4 (substitue / substitue olmayan) fenil tiadiazol / oksadiazol ile reaksiyona sokulması suretiyle hazırlanan 2-hidroksi-1-naftal-2 '- [5' (sübstitue / sübstiştue olmayan) fenil-1,3,4-oksadiazol / tiyadiazol'ün bazılarını sentezlemişlerdir. Bu bileşimin yüksek miktarda anti-fungal aktivite gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır [37].

Rupa vd. farklu sübstitüe benzaldehid ve metanol içinde sülfürik asitin varlığıyla 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol ile reaksiyona sokulması suretiyle, altı sübstitüe N-aril, 5-sübstitüe fenil 1,3,4-tiadiazolü sentezlemişlerdir. Çalışmanın sonucunda anti-fungal bir aktivitenin varlığı gözlenmiştir [38].

Cherkupally vd. 6- (aril / heteril) -3- (5-metil-fenil-1H-4-pirazolil) [1,2,4] triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiadiazolleri sentezlemişlerdir. Bu bileşikler test mantarlarına karşı mükemmel aktivite göstermiştir [39].

Gadad vd. bazı 5-guanilhidrazon / tiyosiyanato-6-arilimidazo [2,1-b] -l, 3,4-tiadiazol-2-sülfonamid türevleri sentezlemişlerdir. Bazı bileşikler, hem *Escherichia coli* hem de *Staphylococcus aureus*'a karşı sülfametoksazol ve Norfloksasine kıyasla yüksek derecede antibakteriyel etki sergilemiştir. Bununla birlikte, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Pneumococci*'ye karşı ılımlı bir aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir [40].

3. DENEYSEL YÖNTEM

3.1. Deneysel

Kızılötesi spektrumlar FT-IR Fourier Transform Kızılötesi Spektroskopi Spektrumunda , ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları, Bruker AVANCE III 400 MHz NMR Spektrometresi üzerinde, UV-Vis, Thermo Scientific MULTISKAN GO üzerinde ve SMP30 erime noktalı aletle gerçekleştirildi.

Tablo 3.1. *Kimyasal Bileşiklerin Listesi*

Bileşik Numarası	Bileşiklerin Adı
1	5-[3-fenoksi)propil]-N-[3'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin,
2	5-[3-fenoksi)propil]-N--[4'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
3	5-[3-fenoksi)propil]-N-[2'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.
4	5-[3-fenoksi)propil]-N-[3'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
5	5-[3-fenoksi)propil]-N-[4'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
6	5-[3-fenoksi)propil]-N-[2'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
7	5-[3-fenoksi)propil]-N-[3'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.
8	5-[3-fenoksi)propil]-N-[4'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.
9	5-[3-fenoksi)propil]-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.
10	5-[3-fenoksi)propil]-N-[2'-metoksikarbonfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
11	5-[3-fenoksi)propil]-N-benzil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
12	5-[3-fenoksi)propil]-N-(2'-feniletil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.

3.1.1. 1, 3, 4-Tiyadiazol Türevlerinin Sentezi

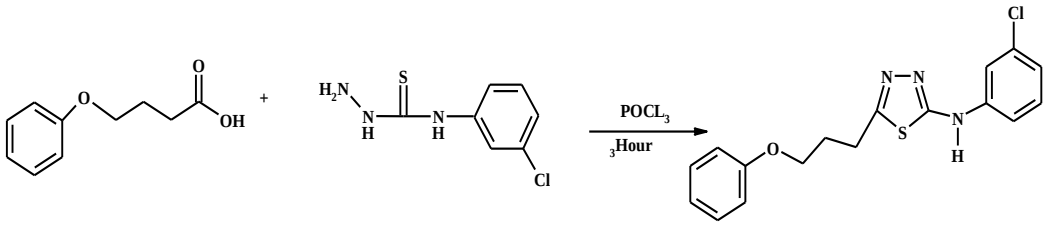
4-Fenoksi butirik asit (n mol) ve N-feniltiyosemikarbazit türevleri (n mol) karışımı buzdolabınada kısa bir süre soğutulduktan sonra üzerine fosfor oksiklorür (n mole) karışıma damla damla karıştırarak verildi ve üç saat kaynama sıcaklığında reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına soğutulduktan sonra

buzlu suya ilave edildi. Daha sonra pH 7-8 aralığına getirilene kadar amonyak çözeltisi katıldı. Çökelen ürün süzüldükten sonra, damıtılmış su ile yıkandı.

3.1.1.1. *5-[3-fenoksi)propil]-N-[3'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi*

4-Fenoksi butirik asit (0.22315 g) ve 3-kloro fenil tiyosemikarbazit (0.25 g) karışımı kısa bir süre buzdolabına kondu. Soğuk karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi ve üç saat kaynama sıcaklığında reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu. Karışım buzlu suya ilave edildi. Daha sonra pH 8-9 aralığına gelene kadar amonyak çözeltisi katıldı. Çökelen ürün süzüldü ve damıtılmış su ile yıkandı. (Şekil 3.1).

Beyaz katı, Verim: (96%), EN: 126ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3248.06, 3182.24(gerilme titreşimi, -NH), 3058.28 ,3010.24 (Arbenzen, C-H), 2956.83, 2918.25, 2873.52 (Alifatik, C-H), 1613.23 (-C=C-), 1598.39 (tiyadiazol, C=N), 689.38 (C-S-C), 1100.46 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 6.99-6.92 ile çakışmıştır H3 (H1-H5), 7.32-7.26 (H2-H4), 6.99-6.92 (H3), 7.48 (s) (H6), 7.32-7.26 (H8), 7.32-7.26 (H9), 7.07-7.05 (H10), 4.13-4.10 (t) (H11), 2.36-2.30 (m) (H12), 3.25-3.22 (t)(H13), gözlenmedi(H14); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 114.50 (C1- C5), 129.51 (C2-C4), 123.25 (C3), 165.77 (C6), 141.59 (C7), 117.82 (C8), 135.27 (C9), 120.90 (C10), 130.58 (C11), 115.90(C12), 66.21(C13), 26.89(C14), 28.77 (C15), 159.07(C16), 158.70(C17); **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 284.



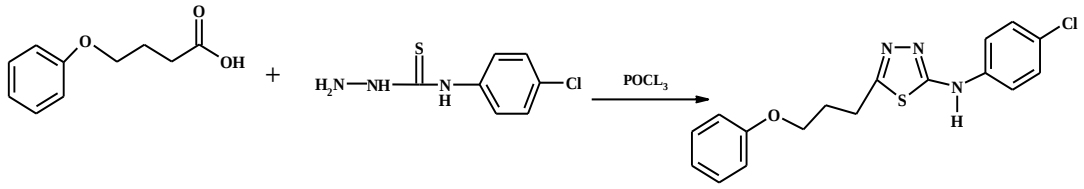
Şekil 3.1. 5-[3-fenoksi)propil]-*N*-[3'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentezi

3.1.1.2. *5-[3-fenoksi)propil]-N--[4'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi*

4-Fenoksi butirik asit (0.24853 g) ve 4-kloro fenil tiyosemikarbazit (0.25 g) karışımı kısa bir süre buzdolabına kondu. Soğuk karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5

mL) ilave edildi ve üç saat kaynama sıcaklığında reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu. Karışım buzlu suya ilave edildi. Daha sonra pH 8-9 aralığına gelene kadar amonyak çözeltisi katıldı. Çökelen ürün süzüldü ve damıtılmış su ile yıkandı. (Şekil 3.2).

Beyaz katı, Verim: (89%), EN: 157ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3247.60, 3184.58 (gerilme titreşimi, -NH).3010.00 (Arbenzen, C-H), 2981.69, 2963.74, 2870.40 (Alifatik, C-H), 1619.18 (-C=C-), 1598.20 (tiyadiazol, C=N), 690.97 (C-S-C), 1091.87 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 6.94-6.92 (d) (H1-H5), 7.32-7.29 (H2-H4), 7.0-6.97 (H3), 7.39-7.37 (H6), 7.32-7.29 (H7), 7.32-7.29 (H9), 7.39-7.37 (H10), 4.11-3.92(t)(H11), 2.34-2.14(m)(H12), 3.22-3.20 (t)(H13), 10.21 (H14); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 120.91 (C1- C5), 130.13 (C2-C4), 129.32 (C3), 166.36 (C6), 139.23 (C7), 128.15 (C8), 130.23 (C9), 129.50 (C10), 130.23 (C11), 115.90(C12), 66.17 (C13), 26.87 (C14), 28.91 (C15), 158.59 (C16), 158.73 (C17); **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 289.

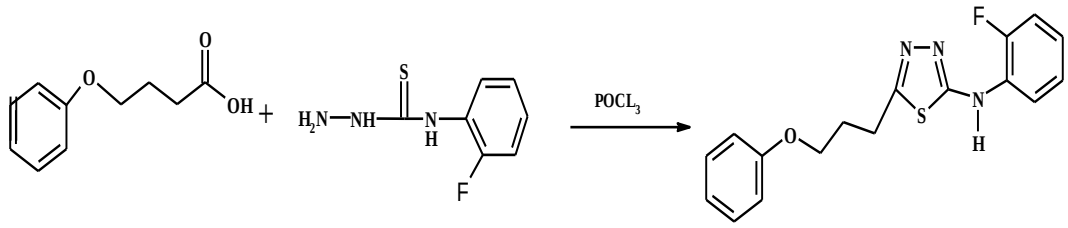


Şekil 3.2. 5-[3-fenoksi)propil]-*N*--[4'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.3. *5-[3-fenoksi)propil]-N-[2'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi*

4-Fenoksi butirik asit (0.24321 g) ve 2-floro fenil tiyosemikarbazit (0.25 g) karışımı kısa bir süre buzdolabına kondu. Soğuk karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi ve üç saat kaynama sıcaklığında reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu. Karışım buzlu suya ilave edildi. Daha sonra pH 8-9 aralığına gelene kadar amonyak çözeltisi katıldı. Çökelen ürün süzüldü ve damıtılmış su ile yıkandı. (Şekil 3.3).

Beyaz katı, Verim: (93%), EN: 98ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3201.03, 3130.04 (gerilme titreşimi, -NH), 3010.00, 3050.00 (Arbenzen, C-H), 2981.65, 2963.51, 2870.73 (Alifatik, C-H), 1621.92 (-C=C-), 1598.35 (tiyadiazol, C=N), 689.11 (C-S-C), 1103.40 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** 6.92-6.90 (d) (H1-H5), 7.32-7.28 (H2-H4), 6.99-6.95 (t)(H3), 7.19-7.07 (H7), 7.19-7.07(H8), 7.32-7.28 (H9), 7.19-7.07 (H10), 4.26-3.97 (t)(H11), 2.32-2.26 (m)(H12), 3.22-3.18 (t)(H13), 7.92 (H14); **^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** 115.48 (C1- C5), 129.50 (C2-C4), 120.14 (C3), 159.94 (C6), 128.28 (C7), 165.62 (C8), 115.67 (C9), 128.17 (C10), 120.92 (C11), 124.89 (C12), 66.12 (C13), 26.89 (C14), 28.71 (C15), 158.66 (C16), 154.09 (C17); **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 278,290.



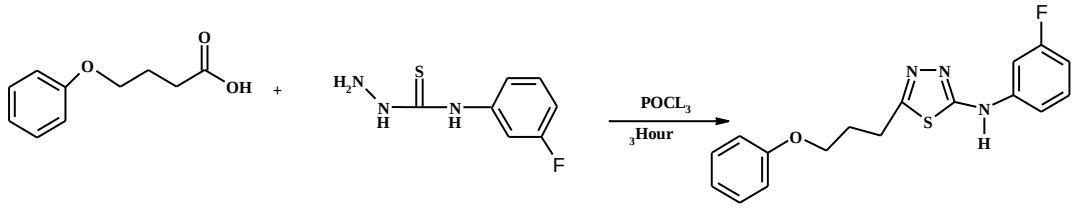
Şekil 3.3. 5-[3-fenoksi)propil]-*N*-[2'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.4. *5-[3-fenoksi)propil]-N-[3'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi*

4-Fenoksi butirik asit (0.24321 g) ve 3-floro fenil tiyosemikarbazit (0.25 g) karışımı kısa bir süre buzdolabına kondu. Soğuk karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi ve üç saat kaynama sıcaklığında reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu. Karışım buzlu suya ilave edildi. Daha sonra pH 8-9 aralığına gelene kadar amonyak çözeltisi katıldı. Çökelen ürün süzüldü ve damıtılmış su ile yıkandı. (Şekil 3.4).

Beyaz katı, Verim: (84%), EN: 130ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3250.27, 3201.53 (gerilme titreşimi, -NH), 3069.34, 3010.00 (Arbenzen, C-H), 2981.91, 2870.41 (Alifatik, C-H), 1620.74 (-C=C-), 1601.63 (tiyadiazol, C=N), 681.32 (C-S-C), 1093.42 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) (ppm):** 6.99-6.92 (H1-H5), 7.33-7.29 (H2-H4), 7.24-7.18 (H3), 7.24-7.18 (H6), 6.81-6.76 (H8), 7.33-7.29 (H9), 6.99-6.92 (H10), 4.13-4.10 (t)(H11), 2.36-2.30 (m)(H12), 3.27-3..23 (t)(H13), 10.12 (H14); **^{13}C-NMR (DMSO-**

d_6) (ppm): 113.22 (C1- C5), 120.91 (C2-C4), 114.51 (C3), 164.74 (C6), 142.11 (C7), 109.89 (C8), 165.83 (C9), 109.68 (C10), 130.79 (C11), 114.35 (C12), 66.21 (C13), 26.89 (C14), 28.88 (C15), 159.01 (C16), 158.72 (C17); **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 264,292,344.

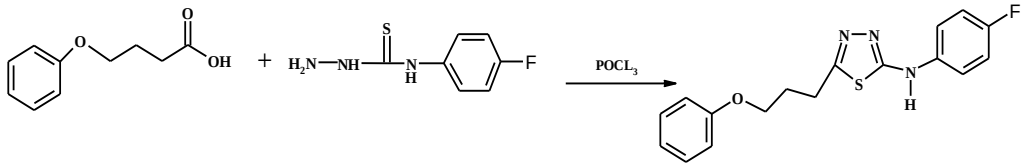


Şekil 3.4. 5-[3-fenoksi)propil]-*N*-[3'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.5. *5-[3-fenoksi)propil]-N-[4'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin, Sentezi*

4-Fenoksi butirik asit (0.24321 g) ve 4-floro fenil tiyosemikarbazit (0.25 g) karışımı kısa bir süre buzdolabına kondu. Soğuk karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi ve üç saat kaynama sıcaklığında reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu. Karışım buzlu suya ilave edildi. Daha sonra pH 8-9 aralığına gelene kadar amonyak çözeltisi katıldı. Çökelen ürün süzüldü ve damıtılmış su ile yıkandı. (Şekil 3.5).

Beyaz katı, Verim: (99%), EN: 125ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3247.83, 3213.74, 3147.39 (gerilme titreşimi, -NH), 3043.13 (Arbenzen, C-H), 2981.73, 2964.33, 2908.99, 2871.85 (Alifatik, C-H), 1613.33 (-C=C-), 1599.30 (tiyadiazol, C=N), 687.90(C-S-C), 1100.96 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 6.90-6.89 (d)(H1-H5), 7.32-7.28 (m)(H2-H4), 7.24-7.18 (H3), 7.41-7.38 (m)(H6), 7.08-7.04(H7), 7.08-7.04 (H9), 7.41-7.38 (m)(H10), 4.08-3.99 (t)(H11), 2.28-2.15 (m)(H12), 3.24-3.13 (t)(H13), 9.81 (H14); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 114.45 (C1- C5), 129.53 (C2-C4), 121.79 (C3), 158.68 (C6), 136.01 (C7), 116.62 (C8), 121.01 (C9), 161.11 (C10), 121.01 (C11), 116.62 (C12), 65.98 (C13), 26.99 (C14), 28.49 (C15), 158.55 (C16), 157.64 (C17); **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 279.

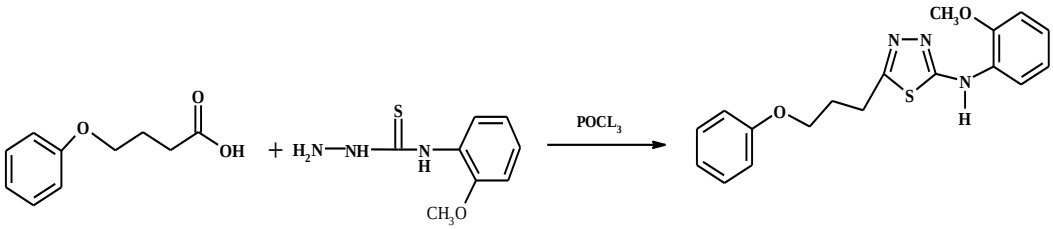


Şekil 3.5. 5-[3-fenoksi)propil]-*N*-[4'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.6. *5-[3-fenoksi)propil]-N-[2'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi*

4-Fenoksi butirik asit (0.228 g) ve 2-metoksi fenil tiyosemikarbazit (0.25 g) karışımı kısa bir süre buzdolabına kondu. Soğuk karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi ve üç saat kaynama sıcaklığında reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu. Karışım buzlu suya ilave edildi. Daha sonra pH 8-9 aralığına gelene kadar amonyak çözeltisi katıldı. Çökelen ürün süzüldü ve damıtılmış su ile yıkandı. (Şekil 3.6).

Beyaz sarı katı, Verim: (84%), EN: 98ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3179.63, 3130.51 (gerilme titreşimi, -NH), 3010.00, 3050.00 (Arbenzen, C-H), 2981.87 2939.35 2856.32 (Alifatik, C-H), gözlenmedi (-C=C-), 1601.46 (tiyadiazol, C=N), 700.31 (C-S-C), 1115.92 1088.67 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 7.05-7.02 (H1-H5), 7.34-7.28 (H2-H4), 7.24-7.22 (H3), 7.90-7.88(d) (H7), 7.24-7.22 (H8), 7.24-7.22 (H9), 6.94-6.92 (H10), 3.92-3.84 (t)(H11), 2.17-2.11 (m)(H12),2.77-2.75 (t)(H13), 11.72 (H14) ,3.02 (H_{OCH3}) s; **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 116.61 (C1- C5), 128.46 (C2-C4), 116.69 (C3), 164.78 (C6), 129.59 (C7), 147.79 (C8), 110.32 (C9), 121.15 (C10), 126.08 (C11), 122.85 (C12), 55.81 (C13), 29.62 (C14), 31.13 (C15), 160.21 (C16), 141.16 (C17), 55.74 *orto* –OCH_3; **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 290,303.

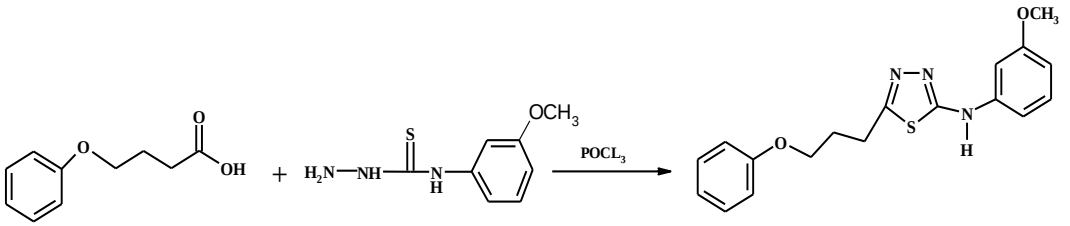


Şekil 3.6. 5-[3-fenoksi)propil]-*N*-[2'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.7. *5-[3-fenoksi)propil]-N-[3'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi*

4-Fenoksi butirik asit (0.228 g) ve 3-metoksi fenil tiyosemikarbazit (0.25 g) karışımı kısa bir süre buzdolabına kondu. Soğuk karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi ve üç saat kaynama sıcaklığında reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu. Karışım buzlu suya ilave edildi. Daha sonra pH 8-9 aralığına gelene kadar amonyak çözeltisi katıldı. Çökelen ürün süzüldü ve damıtılmış su ile yıkandı. (Şekil 3.7).

Beyaz sarı katı, Verim: (99%), EN: 135ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3266.22, 3202.82 (gerilme titreşimi, -NH), 3004.41 3067.00 (Arbenzen, C-H), 2946.48, 2879.45, 2834.22 (Alifatik, C-H), gözlenmedi (-C=C-), 1601.85 (tiyadiazol, C=N), 690.20 (C-S-C), 1146.18, 1081.64 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 7.02-6.90 (H1-H5), 7.02-6.90 (H2-H4), 7.02-6.90 (H3), 7.32-7.26(H6), 7.32-7.26 (H7), 7.32-7.26 (H8), 7.32-7.26 (H9), 6.70-6.88 (d)(H10), 4.10-4.07 (t)(H11), 2.30-2.27 (m)(H12), 3.20-3.16 (t)(H13), 8.84 (H14) 3.83 (H_{OCH3}) s,; **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 114.48 (C1- C5), 129.48 (C2-C4), 120.53 (C3), 166.88 (C6), 141.17 (C7), 110.63 (C8), 160.74 (C9), 110.10 (C10), 130.45 (C11), 114.37 (C12), 65.90 (C13), 26.95 (C14), 28.64 (C15), 158.64 (C16), 158.00 (C17), 55.54 *meta*-OCH_3; **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 275,290.



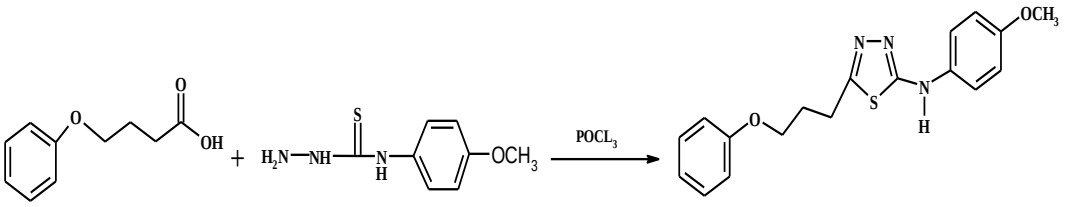
Şekil 3.7. 5-[3-fenoksi)propil]-*N*-[3'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.8. *5-[3-fenoksi)propil]-N-[4'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi*

4-Fenoksi butirik asit (0.228 g) ve 4-metoksi fenil tiyosemikarbazit (0.25 g) karışımı kısa bir süre buzdolabına kondu. Soğuk karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi ve üç saat kaynama sıcaklığında reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu. Karışım buzlu

suya ilave edildi. Daha sonra pH 8-9 aralığına gelene kadar amonyak çözeltisi katıldı. Çökelen ürün süzüldü ve damıtılmış su ile yıkandı. (Şekil 3.8).

Beyaz sarı katı, Verim: (98%), EN: 155ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3248.61, 3198.13, 3128.93 (gerilme titreşimi, -NH), 30374.82, 2998.78 (Arbenzen, C-H), 2951.59, 2932.36, 2870.44, 2834.10 (Alifatik, C-H), 1619.14 (-C=C-), 1600.28 (tiyadiazol, C=N), 687.29 (C-S-C), 1113.18 1082.10 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 6.99-6.91 (H1-H5), 6.99-6.91 (H2-H4), 6.99-6.91 (H3), 7.32-7.28 (H6), 7.32-7.28 (H7), 7.32-7.28 (H9), 7.32-7.28 (H10), 4.10-4.07 (t)(H11), 2.31-2.24 (m)(H12), 3.18-3.15 (t)(H13), gözlenmedi (H14), 3.83 (H_{OCH3}) s; **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 114.85 (C1- C5), 129.47 (C2-C4), 120.85 (C3), 168.50 (C6), 133.91 (C7), 121.68 (C8), 114.50 (C9), 158.08 (C10), 114.50 (C11), 121.68 (C12), 66.23 (C13), 26.92 (C14), 28.87 (C15), 158.71 (C16), 156.70 (C17), 55.57*meta*-OCH_3; **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 280.



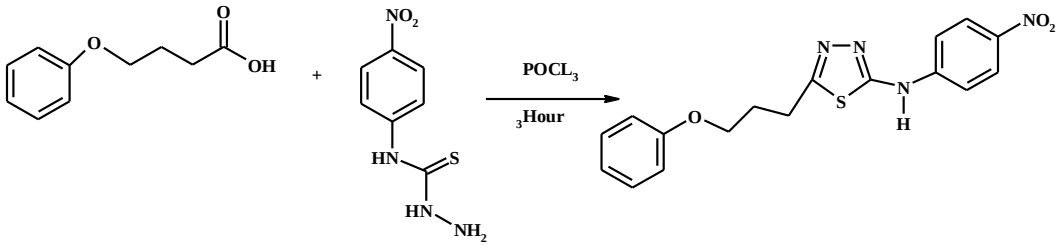
Şekil 3.8. 5-[3-fenoksi)propil]-*N*-[4'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.9. *5-[3-fenoksi)propil]-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi*

4-Fenoksi butirik asit (0.25 g) ve 4-nitro fenil tiyosemikarbazit (0.21233 g) karışımı kısa bir süre buzdolabına kondu. Soğuk karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.5 mL) ilave edildi ve üç saat kaynama sıcaklığında reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu. Karışım buzlu suya ilave edildi. Daha sonra pH 8-9 aralığına gelene kadar amonyak çözeltisi katıldı. Çökelen ürün süzüldü ve damıtılmış su ile yıkandı. (Şekil 3.9).

Sarı katı, Verim: (94%), EN: 217ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3256.60, 3218.99, 3162.44 (gerilme titreşimi, -NH), 3052.54 (Arbenzen, C-H), 2981.70, 2871.03 (Alifatik, C-H), 1619.78 (-C=C-), 1603.19 (tiyadiazol, C=N), 693.42 (C-S-C), 1092.87 (C-O-C),

1574.15, 1371.55 *para*-NO_2 ; **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 7.32-6.77 (H1-H5), 7.32-6.77 (H2-H4), 7.32-6.77 (H3), 7.58-7.56 (H6), 8.28-8.26 (H7), 8.28-8.26 (H9), 7.58-7.56 (H10), 4.13-4.00 (H11), 2.40-2.35 (H12), 3.29-3.05 (H13), 11.04 (H14); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 113.00 (C1- C5), 121.03 (C2-C4), 115.00 (C3), 159.00 (C6), 129.57 (C7), 114.46 (C8), 117.00 (C9), 125.84 (C10), 117.00 (C11), 114.46 (C12), 66.01 (C13), 26.90 (C14), 28.79 (C15), 157.00 (C16), 153.00 (C17); **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 270,356.



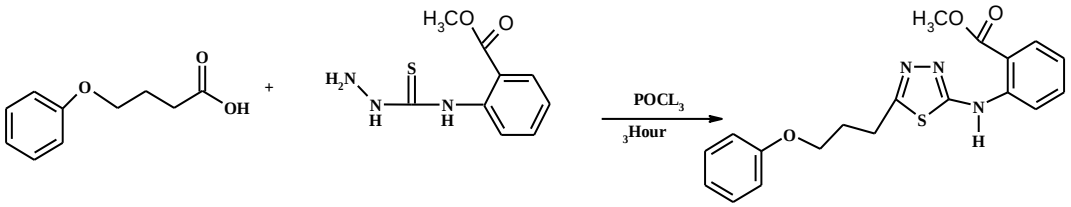
Şekil 3.9. 5-[3-fenoksi)propil]-*N*-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.10. *5-[3-fenoksi)propil] -N- [2'-metoksikarbonfenil]- 1, 3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi*

4-Fenoksi butirik asit (0.23997 g) ve 2-metoksi karbonil fenil tiyosemikarbazit (0.3g) karışımı kısa bir süre buzdolabına kondu. Soğuk karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.0 mL) ilave edildi ve üç saat kaynama sıcaklığında reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu. Karışım buzlu suya ilave edildi. Daha sonra pH 8-9 aralığına gelene kadar amonyak çözeltisi katıldı. Çökelen ürün süzüldü ve damıtılmış su ile yıkandı. (Şekil 3.10).

Beyaz katı, Verim: (88%), EN: 128ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3285.37 (gerilme titreşimi, -NH), 3060.33, 3010.00 (Arbenzen, C-H), 2930.39, 2877.38 (Alifatik, C-H), 1621.88 (-C=C-), 1603.46 (tiyadiazol, C=N), 690.44 (C-S-C), 1111.04, 1073.15(C-O-C), 1694.81 (>C=O) orto-C(O)-OCH_3 ; **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 4.14-4.11 (t)(H11), 2.40-2.34 (m)(H12), 3.29-3.25 (t)(H13), 10.37 (H14); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 114.41 (C1- C5), 127.67 (C2-C4), 121.12 (C3), 158.42 (C6), 147.55 (C7), 126.12 (C8), 129.56 (C9), 118.76 (C10), 134.97 (C11), 126.26 (C12), 65.87 (C13), 27.92 (C14), 28.59 (C15), 157.19 (C16), 157.03 (C17), 160.28 (>C=O), 58.00

(methoksi >C=O ile konjuge olmuş) ; **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 286, 296, 317, 329, 344.

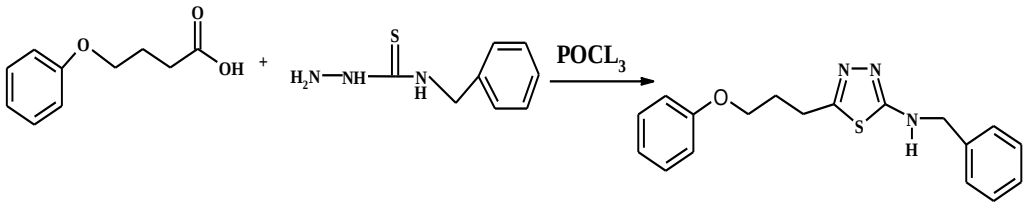


Şekil 3.10. 5-[3-fenoksi)propil]-*N*-[2'-metoksikarbonfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.11. *5-[3-fenoksi)propil]-N-benzil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi*

4-Fenoksi butirik asit (0.24853 g) ve benzil tiyosemikarbazit (0.25 g) karışımı kısa bir süre buzdolabına kondu. Soğuk karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.0mL) ilave edildi ve üç saat kaynama sıcaklığında reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu. Karışım buzlu suya ilave edildi. Daha sonra pH 8-9 aralığına gelene kadar amonyak çözeltisi katıldı. Çökelen ürün süzüldü ve damıtılmış su ile yıkandı. (Şekil 3.11).

Beyaz katı, Verim: (95%), EN: 81ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3237.36 (gerilme titreşimi, -NH), 3060.00, 3001.91 (Arbenzen, C-H), 2970.60, 2944.27, 2926.16, 2874.75 (Alifatik, C-H), gözlenmedi(-C=C-), 1599.59 (tiyadiazol, C=N), 690.08 (C-S-C), 1080.00 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 6.99-6.89 (H1-H5), 6.99-6.89 (H2-H4), 6.99-6.89 (H3), 7.38-7.28 (H6), 7.38-7.28 (H7), 7.38-7.28 (H8), 7.38-7.28 (H9), 7.38-7.28 (H10), 4.07-4.04 (t)(H11), 2.27-2.21 (m)(H12), 3.13-3.06 (H13), gözlenmedi (H14), 4.54 (H15) ; **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 114.50 (C1- C5), 129.48 (C2-C4), 120.81 (C3), 158.75 (C6), 137.13 (C7), 128.82 (C8), 127.93 (C9), 127.79 (C10), 127.93 (C11), 128.82 (C12), 66.28 (C13), 26.93 (C14), 28.81 (C15), 169.96 (C16), 154.5 (C17),50.60 (C18-C19), ; **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 264.

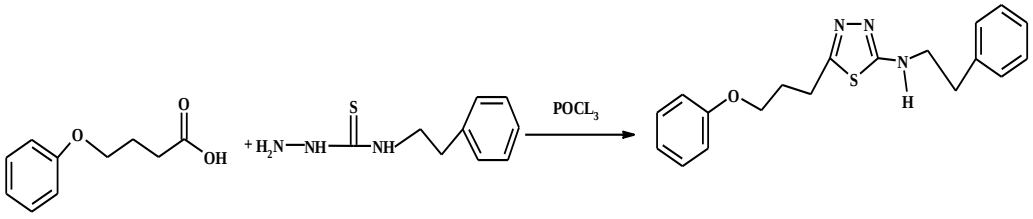


Şekil 3.11. 5-[3-fenoksi)propil]-N-benzil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.1.1.12. *5-[3-fenoksi)propil]-N-(2'-feniletil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi*

4-Fenoksi butirik asit (0.27681g) ve 2- feniletil tiyosemikarbazit (0.3 g) karışımı kısa bir süre buzdolabına kondu. Soğuk karışıma damla damla fosfor oksiklorür (1.0 mL) ilave edildi ve üç saat kaynama sıcaklığında reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu. Karışım buzlu suya ilave edildi. Daha sonra pH 8-9 aralığına gelene kadar amonyak çözeltisi katıldı. Çökelen ürün süzüldü ve damıtılmış su ile yıkandı. (Şekil 3.12).

Beyaz katı, Verim: (87%), EN: 125ºC; **IR(cm^{-1}) υ_{max}:** 3170.57 (gerilme titreşimi, -NH), 3095.72, 3060.00 (Arbenzen, C-H), 2875.72(Alifatik, C-H), 1624.50 (-C=C-), 1595.73 (tiyadiazol, C=N), 697.32 (C-S-C), 1080.50 (C-O-C); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 6.87-6.85 (H1-H5), 7.31-7.25 (H2-H4), 6.99-6.95 (H3), 7.31-7.25 (H6), 7.31-7.25 (H7), 7.31-7.25 (H8), 7.20 (H9), 7.31-7.25(H10), 4.00-3.97 (t)(H11), 2.18-2.11 (m)(H12), 3.08-3.04 (t)(H13), 10.67 (H14), 3.74 (t), 3.00 (t)(15); **^{13}C-NMR (DMSO-d_6) (ppm):** 114.4 (C1- C5), 129.09 (C2-C4), 121.21 (C3), 158.34 (C6), 136.99 (C7), 128.55 (C8), 129.41 (C9), 127.10 (C10), 127.61 (C11), 128.85 (C12), 78.66 (C13), 27.65 (C14), 27.14 (C15), 158.33 (C16), 156.50 (C17), 65.62-34.98 (C18-C19); **UV-Vis Absorpsiyonları(nm):** 340.



Şekil 3.12. 5-[3-fenoksi)propil]-N-(2'-feniletil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.2. Antimikrobiyal Aktivite

In vitro antibakteriyel aktivite, butirik asitten ve bunların metal kompleksinden farklı bakteri ve mantar türlerine karşı 1, 3, 4-tiyadiazol türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini kontrol etmek için disk difüzyon yöntemi ile analiz edildi [41].

3.2.1. Bakteri İzolasyonu

Gram negatif (*Salmonella enteritidis, Salmonella typhimurium, Enterobacter aerogenes, Salmonella infantis, Salmonella kentucky, Escherichia coli*) ve Gram pozitif (*Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Enterococcus durans*) bakteriler 1,3,4-tiyadiazolün antibakteriyel aktivitesini test etmek için kullanılmıştır. Ayrıca *Candida albicans* mantarı 1,3,4-tiyadiazole'in antifungal etkinliğini test etmek için kullanılmıştır. Bakteri suşları stok toplumlarından yeniden beslenerek Besleyici Agar'a aktarıldı ve 37 ° C'de 18 saat inkübe edildi. Besleyici agar ortamına aseptik olarak ilave edildi ve steril Petri kaplara dolduruldu. Antibakteriyel aktiviteyi test etmek için Paper Disc yöntemi kullanıldı [42, 43, 44].

3.2.2. Kimyasal Bileşiklerin Tasarımı

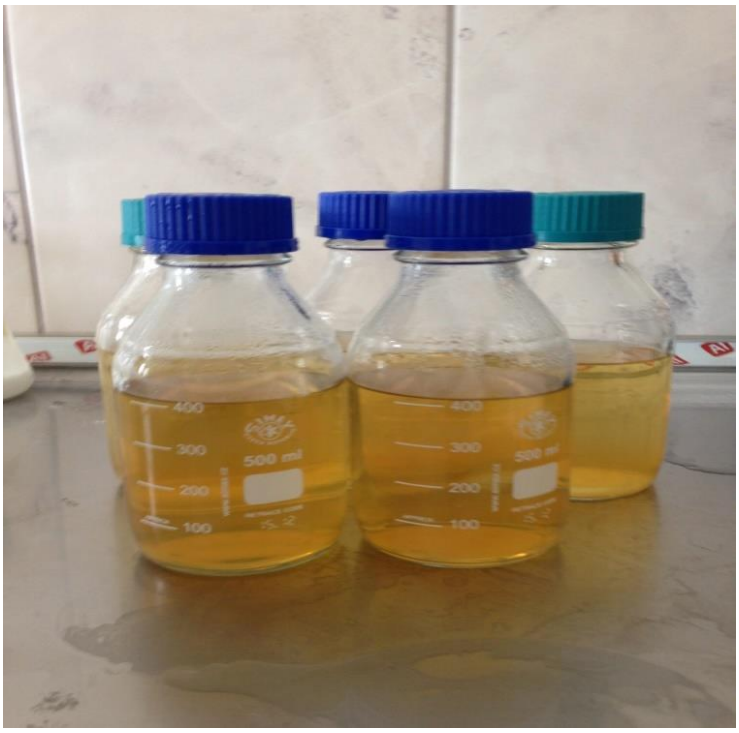
Solvent etanol (5ml) ve kloroformda (15ml) kimyasal bileşikleri (5µg / ml) çözdük. Tüm kağıt diskleri, her kapta (35) kağıt disk bulunacak şekilde kimyasalla doldurulmuştur. Her bileşik üç farklı konsantrasyonda (30µl, 50µl, 80µl) hazırlandı. Diskler oda sıcaklığında aseptik koşullar altında 24 saat tutuldu. Ve bütün bileşiklerde işlem benzer şekilde devam etti.

3.2.3. Mikrobiyal Aktivite Testi

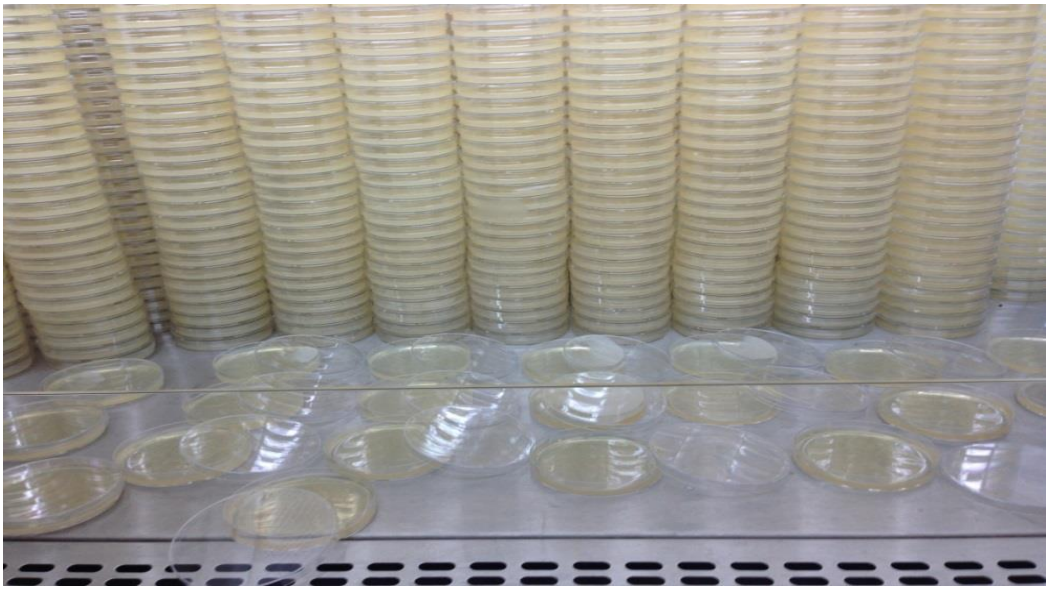
Mikrobiyal aktivitede kullanılan yöntem disk difüzyon metodudur. Yeni sentezlenmiş tiyadiazol türevi bileşikler (0.01gr) etanol (5ml) ve kloroform (15ml) içinde [5mg\ml] konstantrasyonunda çözündürüldü. Solvent problemi nedeniyle antimikrobiyal aktivite testinde bileşik 5- [3-fenoksi) propil] -N- [2'-klorofenil] -1,3,4-tiyadiazol-2-amin kullanılmadı. Aynı şekilde bileşik 5- [3-fenoksi) propil] -N- [2'-etilfenil] -1,3,4-tiadiazol-2-amin de çözücü problemi nedeniyle antimikrobiyal

aktivite testinde kullanılamadı. Hazırlanan solvent, steril kağıt disklere tatbik edildi ve daha sonra güvenlik kabininin içinde oda sıcaklığında gece boyunca kurumaya bırakıldı. Ayrıca, kloroform ve etanol emdirilmiş kağıt diskler kontrol olarak kullanılmıştır.

Kontrol negatif olarak çözücülerin kâğıt disklere emdirilmesi ile elde edilen diskler kullanıldı. Bakteri suşları, 37 C ° 'de Nutrient Agar besiyerinde 24 saat boyunca inoküle edildi. Daha sonra, 0.5 McFarland'a eşit bulanıklık elde etmek için % 0.9 steril saline solüsyonuna bakteri süspansiyonu ekleyerek bakteri konsantrasyonunu hazırlandı. Hazırlanan süspansiyonlar besiyeri bulunan petri kaplarına sürüldü. Daha sonra, hazırlanmış diskler petri kaplarına yerleştirildi. Tüm petri kapları, 37 ° C'de 24 saat inkübe edildi ve inhibisyon zonları antimikrobiyal aktivite açısından kontrol edilerek inhibisyon zonlarının çapı ölçüldü [45 ,46, 47].



Fotoğraf 3.1. Besiyerinin Hazırlanması



Fotoğraf 3.2. Petri kaplarına besiyeri doldurulması

Çalışmamızda kullanılan bakteri türleri Tablo 3.2'de belirtilmiştir.

Tablo 3.2. *Farklı bakteri türlerinin listesi*

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

4. BULGULAR

4.1. IR Spektroskopi Sonuçları

Elde edilen bileşiklerin tümüne ait IR soğurma değerleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir

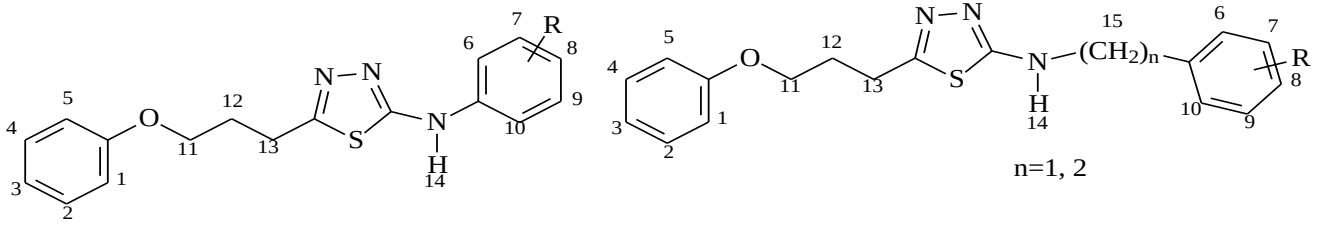
Tablo 4.1. *Elde edilen bileşiklerin IR soğurma değerleri*

	$\upsilon_{(-N(H)-gerilme\ titreşimi)}$	$\upsilon_{C-H\ (Aromatik)}$	$\upsilon_{C-H\ (alifatik)}$	$\upsilon_{(C=C)}$	$\upsilon_{C=N\ (tiyadiazol)}$	υ_{C-S-C}	$\upsilon_{(C-O-C)}$	υ (R grupları)
Bileşik No	**IR Absorpsiyonları (cm^{-1})**							
1	3248.06 3182	3058 3010	2956 2918 2873	1613	1598	689	1100	*meta*-Cl
2	3247.60 3184	3010	2981 2963 2870	1619	1598	690	1091	*para*-Cl
3	3201.033130	3010 3050	2981 2963 2870	1621	1598	689	1103	*orto*-F
4	3250.27 3201	3069 3010	2981 2870	1620	1601	681	1093	*meta*-F
5	3247.83 3213.74 3147	3043	2981 2964 2908 2871	1613	1599	687	1100	*para*-F
6	3179.63 3130	3010 3050	2981 2939 2856	gözlenmedi	1601	700	1115 1088	*orto*-OCH_3
7	3266.22 3202	3004 3067	2946 2879 2834	gözlenmedi	1601	690	1146 1081	*meta*-OCH_3
8	3248.61 3198.13 3128	30374 2998	2951 2932 2870 2834	1619	1600	687	1113 1082	*para*-OCH_3
9	3256.603218.99 3162	3052	2981 2871	1619	1603	693	1092	*para*-NO_2 1574 1371
10	3285	3060 3010	2930 2877	1621	1603	690	1111 1073	*orto*-C(O)-OCH_3 1694 (>C=O)
11	3237	3060 3001	2970 2944 2926 2874	gözlenmedi	1599	690	1080	
12	3170	3095 3060	2875	1624	1595	697	1080	

4.2. ^{1}H-NMR Spektroskopi Sonuçları

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

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



Bileşik No	H1-H5	H2-H4	H3	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	Proton içeren ve içermeyen R grupları
1	6.99-6.92 H3ile çakıştı	7.32-7.26	6.99-6.92	7.48 s	-	7.32-7.26	7.32-7.26	7.07-7.05	4.13-4.10 t	2.36-2.30 m	3.25-3.22 t	gözlenmedi	-	**1.** H1-H5 H3ile örtüştü **2.** H2-H4, H8 ve H9 çakıştı
2	6.94-6.92 d	7.32-7.29	7.0-6.97	7.39-7.37	7.32-7.29	-	7.32-7.29	7.39-7.37	4.11-3.92 t	2.34-2.14 m	3.22-3.20 t	10.21	-	H2-H4, H7 ve H9 örtüştü
3	6.92-6.90 d	7.32-7.28	6.99-6.95 t	-	7.19-7.07	7.19-7.07	7.32-7.28	7.19-7.07	4.26-3.97 t	2.32-2.26 m	3.22-3.18 t	7.92	-	1. H10, H7 ve H8 örtüştü 2. H2-H4 ve H9 örtüştü
4	6.99-6.92	7.33-7.29	7.24-7.18	7.24-7.18	-	6.81-6.76	7.33-7.29	6.99-6.92	4.13-4.10 t	2.36-2.30 m	3.27-3..23 t	10.12	-	1.H1-H5 ve H10 örtüştü 2. H2-H4 ve H9 örtüştü 3. H3 veH6 örtüştü

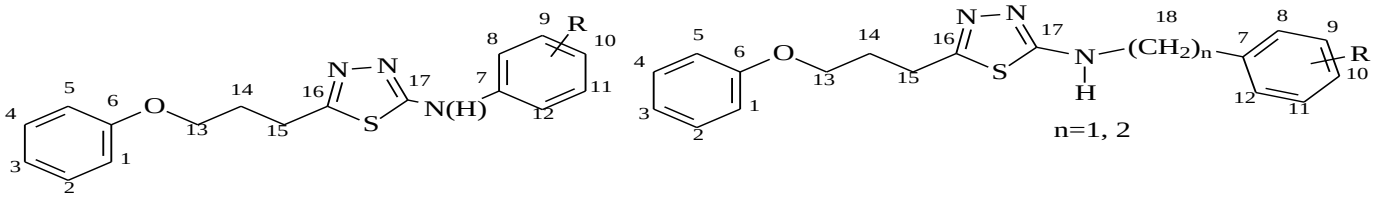
Tablo 4.2'nin devamı

5	6.90-6.89 d	7.32-7.28 m	6.99-6.95	7.41-7.38 m	7.08-7.04	-	7.08-7.04	7.41-7.38 m	4.08-3.99 t	2.28-2.15 m	3.24-3.13 t	9.81	-	
6	7.05-7.02	7.34-7.28	7.24-7.22	-	7.90-7.88 d	7.24-7.22	7.24-7.22	6.94-6.92 d	3.92-3.82 t	2.17-2.11 m	2.78-2.75 t	11.72	-	3.02 (H_{OCH3}) s H3-H8 ve H9 örtüştü
7	7.02-6.90	7.32-7.26	6.70-6.88 d	4.10-4.07 t	2.30-2.27 m	3.20-3.16 t	8.84	-	3.83 (H_{OCH3}) s					
8	6.99-6.91	7.32-7.28	-	7.32-7.28	4.10-4.07 t	2.31-2.24 m	3.18-3.15 t	gözlenmedi	-	3.83 (H_{OCH3}) s				
9	7.32-6.77	7.58-7.56	8.28-8.26	-	8.28-8.26	7.58-7.56	4.13-4.00	2.40-2.35	3.29-3.05	11.04	-	-		
10									4.12-4.11 t	2.40-2.34 m	3.29-3.25 t	10.37	-	gözlenmedi(H_{OCH3})
11	6.99-6.89	7.38-7.28	4.07-4.04 t	2.27-2.21 m	3.13-3.06	gözlenmedi	4.54	-						
12	6.99-6.92 H3 ile çakıştı	7.32-7.26	6.99-6.92	7.48 s	-	7.32-7.26	7.32-7.26	7.07-7.05	4.13-4.10 t	2.36-2.30 m	3.25-3.22 t	gözlenmedi	-	**1.** H1-H5 ile örtüştü H3, **2.** H2-H4, H8 ve H9 örtüştü

4.3. ^{13}C-NMR Spektroskopi Sonuçları

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

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



R	C1-C5	C2-C4	C3	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18-C19	C atomu içeren R grupları
1	114.50	129.51	123.25	165.77	141.59	117.82	135.27	120.90	130.58	115.90	66.21	26.89	28.77	159.07	158.70	- -	-
2	120.91	130.13	129.32	166.36	139.23	128.15	130.23	129.50	130.23	128.15	66.17	26.87	28.91	158.59	158.73	--	-
3	115.48	129.50	120.14	159.94	128.28	165.62	115.67	128.17	120.92	124.89	66.12	26.89	28.71	158.66	154.09	--	-
4	113.22	120.91	114.51	164.74	142.11	109.89	165.83	109.68	130.79	114.35	66.21	26.89	28.88	159.01	158.72	- -	-
5	114.45	129.53	121.79	158.68	136.01	116.62	121.01	161.11	121.01	116.62	65.98	26.99	28.49	158.55	157.64	- -	-
6	116.61	128.46	116.69	164.78	129.59	147.79	110.32	121.15	126.08	122.85	55.81	29.62	31.13	160.21	141.16	- -	55.74 *orto* – OCH_3

Tablo 4.3'nin devamı

7	114.48	129.48	120.53	166.88	141.17	110.63	160.74	110.10	130.45	114.37	65.90	26.95	28.64	158.64	158.00	- -	55.54 *meta*-OCH_3
8	114.85	129.47	120.85	168.50	133.91	121.68	114.50	158.08	114.50	121.68	66.23	26.92	28.87	158.71	156.70	- -	55.57 *meta*-OCH_3
9	113.00	121.03	115.00	159.00	129.57	114.46	117.00	125.84	117.00	114.46	66.01	26.90	28.79	157.00	153.00	--	-
10	114.41	127.67	121.12	158.42	147.55	126.12	129.56	118.76	134.97	126.26	65.87	27.92	28.59	157.19	157.03	- -	160.28 (>C=O), 58.00 (metoksi ile konjuge >C=O)
11	114.50	129.48	120.81	158.75	137.13	128.82	127.93	127.79	127.93	128.82	66.28	26.93	28.81	169.96	154.5	50.65	
12	114.4	129.09	121.21	158.34	136.99	128.55	129.41	127.10	127.61	128.85	78.66	27.65	27.14	158.33	156.50	65.62-34.98	-

4.4. UV-Vis Absorpsiyon Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin, kloroform çözücüsü içinde 10-5 M konsantrasyonla hazırlanan çözeltilerin UV-Vis. spektrofotometre cihazında 200-700 nm aralığında absorpsiyon ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, tüm bileşikler için tek maksimum dalga boyu gözlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin tümüne ait UV-Vis Absorpsiyon değerleri Tablo 4.4'de özetlenmiştir. Tabloya bakıldığında sonuçların 264-356 nm aralığında olduğu görülmektedir. Sonuçların bu aralıkta çıkmış olması moleküllerin yapısıyla uyumludur.

Tablo 1. *Elde edilen bileşiklerin UV-Vis Absorpsiyon verileri (nm)*

Bileşik No	**UV-Vis Absorpsiyonları**
1	284
2	289
3	278 290
4	264 292 344
5	279
6	290 303
7	275 290
8	280
9	270 356
10	286 296 317 329 344
11	264
12	340

4.5. Antimikrobiyal Aktivite Testi

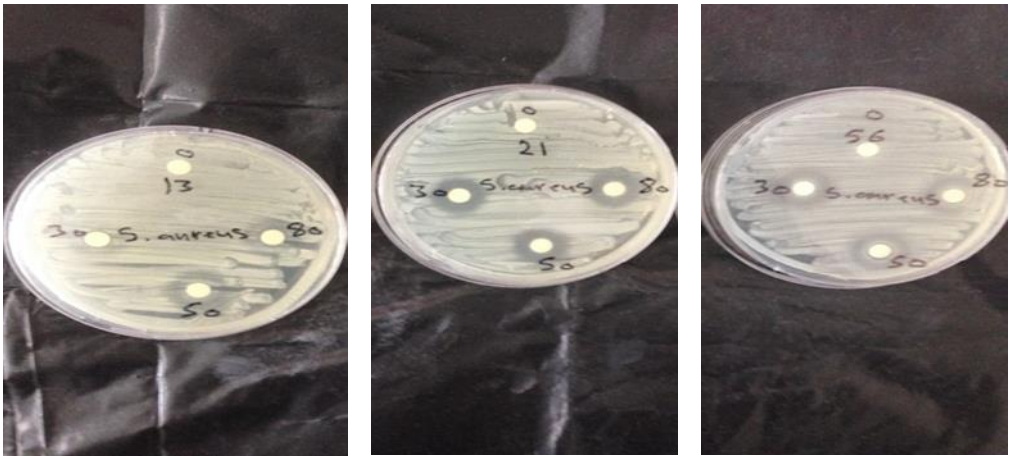
Sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin in vitro antimikrobiyal tarama testleri antimikrobiyal aktivite için gerçekleştirildi (Tablo 4.5).

Table 4.5. *Antimicrobial activity of synthesized thiadiazole compounds*

Mikroorganizmalar	Sentezlenmiş Tiyadiazol Bileşikleri																				
	1			2			3			4			5			6			7		
	30	50	80	30	50	80	30	50	80	30	50	80	30	50	80	30	50	80	30	50	80
Candida albicans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enterobacter aerogenes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salmonella infants	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Staphylococcus aureus	10	12	13	12	13	14	13	14	14	12	14	17	17	18	20	13	15	17	11	13	14
Salmonella typhimurium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Escherichia coli	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salmonella enteritidis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bacillus subtilis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salmonella kentucky	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enterococcus durans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

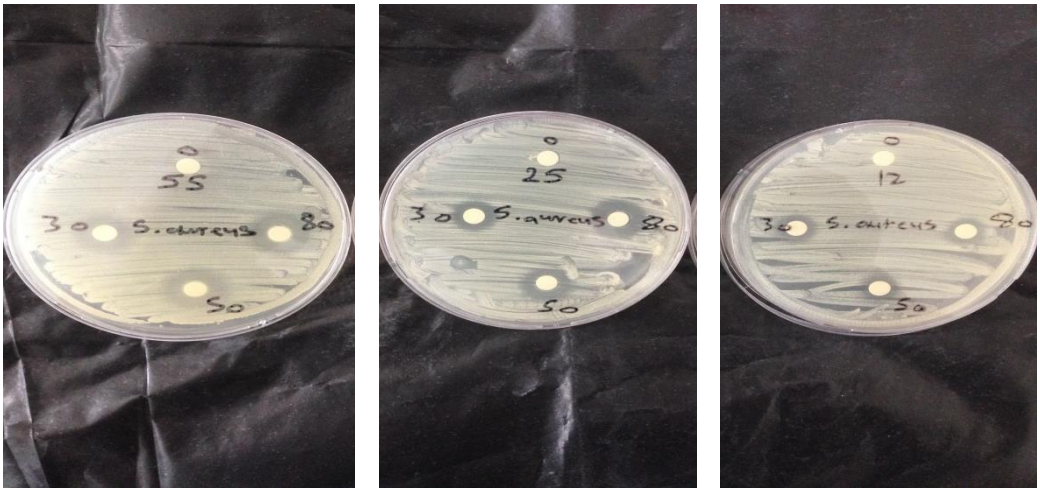
Tablo.4.6. *5 mg/mL. Konsantrasyonda sentezlenmiş tiyadiazol bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitesi.*

Mikroorganizmalar	Sentezlenmiş Tiyadiazol Bileşikleri														
	8			9			10			11			12		
	30 / 50/80			30 / 50/ 80			30 / 50 /80			30 / 50 / 80			30 / 50 / 80		
Candida albicans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enterobacter aerogenes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salmonella infants	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Staphylococcus aureus	12	14	17	13	15	17	15	16	18	15	16	18	15	16	17
Salmonella typhimurium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Escherichia coli	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salmonella enteritidis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bacillus subtilis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salmonella kentucky	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enterococcus durans	-	-	-	-	7	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-



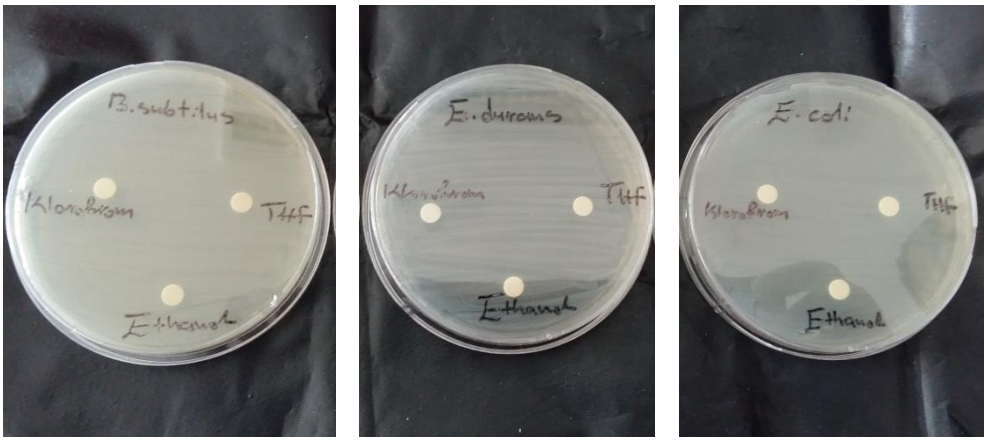
(a) **(b)** **(c)**

Fotoğraf 4.1. *Staphylococcus aureus* İnhibisyon zonları



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

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



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

Fotoğraf 4.3. THF, etanol ve klorofrom solventler için inhibisyon zonunun oluşmayışı

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

1,3,4-tiyadiazollerin antibakteriyel aktivitesi Gram negatif (*Salmonella enteritidis, Salmonella typhimurium, Enterobacter aerogenes, Salmonella infantis, Salmonella kentucky, Escherichia coli*) ve Gram pozitif (*Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Enterococcus durans*) karşı test edildi. Ayrıca, *C. albicans* antifungal aktiviteyi test etmek için kullanıldı.

Gram negatif (*E.coli, P.aerogenes, S.kentucky, Salmonella enteritidis, Salmonella typhimurium, Salmonella infantis*), Gram pozitif (*Bacillus subtilis*) ve *C.albicans* mantarı test edildi ancak hiç bir inhibisyon zonu gözlenmedi.

Bileşikler (1-12), Gram pozitif (*Staphylococcus aureus*) üzerinde inhibisyon zonu göstermiştir: Bileşik (1) *Staphylococcus aureus* için 10, 12 ve 13 mm'lik inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (2), 12, 13 ve 14 mm'lik *Staphylococcus aureus* için inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (3), *Staphylococcus aureus* için 13, 14 ve 14 mm'lik inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (4) ile *Staphylococcus aureus* için 12, 14 ve 17 mm'lik inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (5), *Staphylococcus aureus* için 17, 18 ve 20 mm'lik inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (6) 13, 15 ve 17 mm'lik *Staphylococcus aureus* için inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (7), *Staphylococcus aureus* için 11, 13 ve 14 mm'lik inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (8), 12, 14 ve 17 mm'lik *Staphylococcus aureus* için inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (9), *Staphylococcus aureus* için 13, 15 ve 17 mm'lik inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (10), 15, 16 ve 18 mm'lik *Staphylococcus aureus* için inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (11), 15, 16 ve 18 mm'lik *Staphylococcus aureus* için inhibisyon zonu gösterdi. Bileşik (12), *Staphylococcus aureus* için 30µL, 50µL, 80µL konsantrasyonlarda sırasıyla 15, 16 ve 17 mm inhibisyon zonu gösterdi.

Sadeca bileşik (9) *Enterococcus durans* üzerinde 50µL, 80µL konsantrasyonlarda yaklaşık 7, 8 mm'lik küçük inhibisyon zonu göstermiştir.

Kloroform solvent , THF ve etanol, tüm bileşiklerde bakteri ve mantarlara karşı herhangi bir etki görmemiştir.

Hussain vd. [48] tarafından yeni bir 4-amino-2- {5 - [(4-ikameli fenil) amino] -1,3,4-tiyadiazol-2-yl} fenol 2 (ag) sentezlenmiş ve antibakteriyel aktivite açısından test edilmiştir. Bileşikler, *E.coli* (gram negatif) ve *S. aureus* (gram pozitif) bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterirken, 1-12 bileşikler *E. coli* üzerinde herhangi bir etki göstermezken *S.aureus* üzerinde etkili olmuştur.

N- [5- (3-Klorobenzo [b] tiofen-2-il) -1,3,4-tiadiazol-2-il] -lH-benzo [d] imidazol-2-ilamin 3 (ac) Aly ve arkadaşları [49] tarafından sentezlendi ve *E.coli* (gram negatif)

ve diğer gram pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite açısından tarandı. Bu sonuçlar, *E.coli* üzerinde etkili olmadığı için (1- 12) bileşiklerle çelişkilidir.

Bir başka çalışmada Barboiu vd. [50], 5- (2-aminoetil) -2-amino-1,3,4-Tiyadiazol 11 (ac) metal kompleksleri grubunu yerleştirdiler ve C.albicans'a karşı antifungal aktiviteleri teste ettiler. [51] Bileşiklerin *C. albicans* üzerinde antifungal aktiviteye sahip olmadığı sonucuna ulaştılar.

2-amino-ikameli-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol türevleri, Banerjee ve [52] diğerleri tarafından sentezlendi ve *S. areus* pozitif bakterisine, *Pseudomonas mirabilis* ve *Pseudomonas aeruginosa* ve *E.coli* üç gram negatif bakterisine ve iki mantar *Aspergillusflavus* ve *Aspergillus niger'a* karşı antimikrobiyal etkinlik için tarandı. Ancak bileşik (1-12) sadece *S.aureus* üzerinde etkili olmuştur.

Önceki çalışmalar tarafından bildirilen sonuçlar ile gözlemlenen bazı farklılıkların, deneylerde kullanılan bileşik çeşiti ve konsantrasyonundaki farklılıklardan, kaynaklandığı düşünülmektedir.

5. TARTIŞMA

5.1. IR Spektroskopi Sonuçlarının Yorumlanması

Elde edilen bileşiklerin genel yapıları'de gösterilmektedir. Bileşiklerin Alpha FTIR spectrometer Bruker spektrometre cihazı ile katı halde infrared spektrumları alınarak, sonuçlar Tablo 4.1'de listelenmiştir. Elde edilen bileşiklerin iskelet yapısına bakıldığında, aromatik C-H ve C=C, C-O-C, -CH_2-, N=C (tiyadiazol), C-S-C ve N-H işlevsel gruplarına ait titreşimlerin gözlenmesi beklenir. Bunun dışında NH grubuna bağlı benzen halkasında substitüe gruba bağlı olarak da titreşim absorbsiyonları gözlenmesi beklenmektedir.

Genel olarak Tablo 4.1 de bakılacak olursa; sentezlenen tüm bileşikler için N-H gerilme titreşim bandlarının 3285,37-3128 cm^{-1} aralığında, aromatik C-H gerilme tireşim bandlarının 3095,72-2998 cm^{-1} aralığında, alifatik C-H gerilme tireşim bandlarının 2981,91-2834 cm^{-1} aralığında, C=C bağının gerilme titreşimleri 1624-1613 cm^{-1} aralığında, tiyadiazol halkasındaki C=N bağına ait gerilme titreşimlerinin 1603,46-1595 cm^{-1} aralığında, C-S-C bağına ait gerilme titreşimlerinin 700,31-681 cm^{-1} aralığında, C-O-C bağına ait gerilme titreşimlerinin 1146,18-1073 cm^{-1} aralığında geldiği görülmektedir.

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

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

Tablo 4.2incelendiği zaman sentezlenen tüm bileşikler için, Oksijen atomuna komşu benzen halkasındaki H1-H6protonları; H1 ve H5 protonları 7,32-6,77 ppm aralığında, H2 ve H4 protonları ise 7,34-7,25 ppm aralığında ve H3 protonu 7,24-6,92 ppm aralığında gözlenmiştir. NH grubuna komşu benzen halkasındaki H6-H10 protonları; H6 protonu 7,58-7,18 ppm aralığında, H7 protonu 8,28-7,04 ppm aralığında, H8 protonu 7,32-6,76 ppm aralığında, H9 protonu 8,28-7,04 ppm

aralığında, H10 ise 7,58-6,88 ppm aralığında gözlenmiştir. Alifatik H11-H13 protonları; H11 protonu 4,26-3,82 ppm aralığında triplet olarak, H12 protonu 2,40-2,11 ppm aralığında multiplet olarak, H13 protonu ise 3,29-2,75 ppm aralığında triplet olarak gözlenmiştir. NH protonu olan H14 11,72-7,92 ppm aralığında tekli pik olarak gözlenmiştir. Azot ve benzen halkası arasında CH_2 grubu içeren (11 ve 12 nolu) bileşiklerde ki metilen grubu protonları 11 nolu bileşikte 4,54 ppm de singlet, 12 nolu bileşikte 3,74 (triplet) ve 3,00 (triplet) ppm de gözlenmiştir. Metoksi grubu protonları (bileşik 6, 7 ve 8) 3,02-383 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir.

5.3. ^{13}C-NMR Spektroskopi Sonuçları

Bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrumları Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Üzerinde hiçbir bağlı grup bulunmayan benzen halkasının C atomları (C1-C6); C1 ve C5 karbonları 113,00-120,91 ppm aralığında, C2 ve C4 karbonları 121,03-130,85 ppm aralığında, C6 karbonu oksijen atomunun elektronegatif etkisinden dolayı oldukça aşağı alanda, 158,34-168,50 ppm aralığında, C3 karbonu ise 115,00-129,32 ppm aralığında belirlenmiştir. Üzerinde sübstitüent taşıyan benzen halkasında ise karbon atomlarının (C7-C12) yerleri sübstitüent değişimi ile önemli ölçüde değişmektedir (moleküllerin genel yapısı gösterilmiştir). Özellikle -NO_2 ve -F varlığında elektron yoğunluğundaki azalma karbonların daha aşağı alanda rezonans olmasına neden olmaktadır. Elektron verici –OCH_3 grubunun varlığında ise elektron yoğunluğunun artması karbonun yerinin yukarı alana kaymasına neden olmuştur. Proton NMR spektrumlarında olduğu gibi 2 ve 4 pozisyonunda flor atomu bulunduran bileşiklerde C atomları da F atom çekirdeği ile etkileşerek dublete yarılmaktadırlar. En fazla etkileşim Flor atomunun direk olarak bağlı olduğu ipso karbonunda olmaktadır. Proton NMR spektrumunda olduğu gibi Flor atomundan uzaklaştıkça etkileşim de azalmaktadır. Tiyadiazol halkasındaki C atomları ise iki farklı yerde rezonans olurlar. N atomunun bağlı olduğu C atomunun elektron yoğunluğu indüktif etki ile azaldığı için biraz daha aşağı alanda gelmektedir. C7 karbonu 129,57-147,55 ppm aralığında, C8 karbonu 128,82-109,89 ppm aralığında (2 konumunda F atomu içeren 3 nolu bileşikte 165,62 ppm ve OCH_3 içeren 6 nolu bileşikte 147,79 ppm de gözlenmiştir), C9 karbonu 110,32-135,27 ppm aralığında (3 konumunda F atomu içeren 4 nolu bileşikte 165,83 ppm ve OCH_3 içeren 7 nolu bileşikte 160,74 ppm de

gözlenmiştir), C10 karbonunda 109,68-128,17 ppm aralığında (4 konumunda F atomu içeren 5 nolu bileşikte 161,11 ppm ve OCH_3 içeren 8 nolu bileşikte 158,08 ppm de gözlenmiştir) C11 karbonu 114,50-134,97 ppm aralığında, C12 karbonu ise 114,37-128,85 ppm aralığında gözlenmiştir. Alifatik üç ardışık metilen karbonları (C13-C15) ise şu değerlerde belirlenmiştir: C13 karbonu 65,90-78,66 ppm aralığında, C14 karbonu 26,87-29,62 ppm aralığında ve C15 karbonu ise 27,14-31,13 ppm aralığında belirlenmiştir. Tiyadiazol halkasının iki karbon atomu, C16 157,00-169,96 ppm aralığında, C17 ise 141,16-158,73 ppm aralığında gözlenmiştir. Azot ve benzen halkası arasında bulunan metilen karbonu (bileşik 11) 50,65 ppm'de, $-CH_2-CH_2-$ bulunduran bileşikte (bileşik 12) ise 34,98 ve 65,62 ppm'de rezonansa gelmiştir.

6. SONUÇLAR

Azot heterosiklikleri, birçoğu yararlı biyolojik aktiviteler sergileyen önemli bir doğal ve doğal olmayan sınıf ürün sınıfını oluşturduklarından özel ilgi görmektedir. Bu azotlu heterosiklikler 1, 3, 4-tiyadiazol içeren bileşiklerdir.

Tiyadiazol türevlerinin (1-12) sentezi, fosfor oksiklorür kullanılarak 4 fenoksi butirik asit türevi ve feniltiyosemikarbazid türevlerinin karışımı ile gerçekleştirildi.

Bileşikler (1-12) UV, FT-IR, 13C-NMR, 1H-NMR elemental yöntemlerle sentezlendi ve karakterize edildi.

Sonuçlar, sentezlenen bileşiklerin toksikoloji araştırmalarının yapıldıktan sonra *Staphylococcus aureus, Enterococcus durans*'a karşı potansiyel bir antimikrobik madde kaynağı olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Diğer yandan bileşiklerin (1-12) *C. albicans* üzerinde antifungal etki göstermediği de kaydedilmiştir.

KAYNAKLAR

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

2. Asif, M. (2016). Chemistry, synthesis and progress report on biological activities of tiyadiazol compounds. A review *Mediterranean Journal of Chemistry, 5(5), 568-588.*

3. Chaudhary, D. K. (2013). Pharmacological Activities of 1 3 4 Tiyadiazol Derivatives Review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archive*, *4*(2). 256 - 264.

4. Jain, A. K., Sharma, S., Vaidya, A., Ravichandran, V., & Agrawal, R. K. (2013). 1, 3, 4- Tiyadiazol and its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities. *Chemical biology & drug design*, *81*(5), 557-576.

5. Haider, S; Alam, M, S & Hamid. H. (2015).1,3,4-Tiyadiazols: A potent multi targeted pharmacological scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry, 92*. 156 -177.

6. Supuran CT and Scozzafava A. (2001). Carbonic anhydrase inhibitors. *Current Medicinal Chemistry - Immunology, Endocrine & Metabolic Agents* 1, 61–97.

7. Iizawa Y., *et al*. (1993). Therapeutic effect of cefozopran (SCE-2787), a new parenteral cephalosporin, against experimental infections in mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 37(1), 100-105.

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

9. Sharma, B., Verma, A., Prajapati, S., & Sharma, U. K. (2013). Synthetic methods, chemistry, and the anticonvulsant activity of tiyadiazols. *International journal of medicinal chemistry*, 16 pages.

10. Sharma, B., Verma, A., Prajapati, S., & Sharma, U. K. (2013). Synthetic Methods, Chemistry, and the Anticonvulsant Activity of Tiyadiazols. *International Journal of Medicinal Chemistry*. 16 pages.

11. Katritzky, A. R., & Lagowski, J. M. (1963). Prototropic Tautomerism of Heteroaromatic compounds: I. General discussion and methods of study. Advances in Heterocyclic Chemistry, 1, 311-338.

12. Jain, A. K., Sharma, S., Vaidya, A., Ravichandran, V., & Agrawal, R. K. (2013). 1, 3, 4-Thiadiazole and its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities. Chemical biology & drug design, 81(5), 557-576.

13. 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*.

14. 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*.

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

16. F. Kurzer, "Tiyadiazols. Part XI. Synthesis and cyclisation of N-(thiobenzamido)guanidines and related compounds," *Journal of the Chemical Society*, vol. 1961, pp. 1617–1625, 1961.

17. 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*.

18. G. Young andW. Eyne, "III.—Oxidation of benzalthiosemicarbazone," *Journal of the Chemical Society, Transactions*, vol. 79, pp. 54–60, 1901.

19. P. C. Guha, "Ring closure of hydrazodithio- and –monothiodicarbonamides with acetic anhydride," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 45, pp. 1036–1042, 1923.

20. Jain, A. K., Sharma, S., Vaidya, A., Ravichandran, V., & Agrawal, R. K. (2013). 1, 3, 4-Thiadiazole and its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities. Chemical biology & drug design, 81(5), 557-576.

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

22. Joseph, L., George, M., & Mathews, P. (2015). A Review on Various Biological Activities of 1, 3, 4-Tiyadiazol Derivatives. J Pharm, Chem & Biol Sci, 3(3), 329-345.

23. Hassan, F. A. (2011). Synthesis And Biological Evaluatıon of 1,3,4-Thiadiazole Derıvatıves on Some Parameters of Immunity ad Liver Enzymes. Research Journal of Applied Sciences, 6(7), 520-524.

24. Ahmed, M. J., Jahan, I., & Banoo, S. (2002). A simple spectrophotometric method for the determination of copper in industrial, environmental, biological and soil samples using 2, 5-dimercapto-1, 3, 4-thiadiazole. Analytical sciences, 18(7), 805-810.

25. Raj MM, Patel HV, Raj LM, Patel NK. Synthesis and biological evaluation of some new 1, 3, 4- tiyadiazol derivatives for their antimicrobial activities. Int J Pharm Chem Biol Sci 2013; 3(3):814-820.

26. Asif M, Asthana C. 2,4Disubstituted -5-imino-1,3,4-tiyadiazol derivatives: synthesis and characterization and evaluation of anti-inflammatory activities. Int J Chem Tech Res 2009; 1(4): 1200-1205.

27. Naskar A, Singha T, Guria T, Singh J, Kumar AB, Maity TK. Synthesis, characterization and evaluation of anticancer activity of some new schiff bases of 1, 3, 4-tiyadiazol derivatives. Int J Pharmacy Pharm Sci 2015; 7(3): 397-402.

28. Datar PA, Deokule TA. Design and synthesis of tiyadiazol derivatives as antidiabetic agents. Med Chem 2014; 4(4): 390-399.

29. Chitale SK, Ramesh B, Bhalgat CM, Jaishree V, Puttaraj C, Bharathi DR. Synthesis and antioxidant screening of some novel 1, 3, 4- tiyadiazol derivatives. Research J Pharm Technol 2011; 4(10): 1540-1544.

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

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

32. Lamani, D. S., Reddy, K. V., Naik, H. B., Naik, A. B., & Naik, P. (2009). Synthesis, DNA binding, and antimicrobial activity of base-catalyzed 2-phenyl-3-pyrido [3, 2][1, 3, 4] tiyadiazolo [3, 2] quinoline derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, *185*(1), 1-11.

33. Syed, M. A., Ramappa, A. K., & Alegaon, S. (2013). Synthesis and evaluation of antitubercular and anti fungal activity of some novel 6-(4-substituted aryl)-2-(3, 5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl) imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] tiyadiazol derivatives. *Asian J. Pharm. Clin. Res*, *6(3)*, 47-51.

34. Husam A.A., Ahlam J, Q., (2012). Synthesis and Preliminary Antimicrobial Amino-5-Mercapto-1,3,4-Tiyadiazol Derivatives. *Iraqi J Pharm Sci*,.21(1) 98-104.

35. Singh, D., Pathak, S., Mehra, S.C., (2010). Synthesis of som new 2-Hydroxy -1-naphthal-2-[5-pheny-1,3,4-oxadiazoie/tiyadiazol] as potential antifungal agents. *Recent research in Science and Technology* 2(9):48-50.

36. Banerjee, R., Roy, D., Banerjee, M., (2016). Synthesis and antibacterial activity study of some new 1,3,4-tiyadiazol derivatives. *Der Pharma Chemica, 7*, (9). :17-21.

37. Reddy, C. S., Rao, L. S., Kumar, G. R., & Nagaraj, A. (2010). Synthesis of New 1, 2, 4-Triazole [3, 4-b][1, 3, 4] tiyadiazols Bearing Pyrazole as Potent Antimicrobial Agents. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, *58*(10), 1328-1331.

38. Gadad, A. K., Mahajanshetti, C. S., Nimbalkar, S., & Raichurkar, A. (2000). Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhydrazone/thiocyanato-6-arylimidazo [2, 1-b]-1, 3, 4-tiyadiazol-2-sulfonamide derivatives†. *European journal of medicinal chemistry*, *35*(9), 853-857.

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

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

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

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

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

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

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

46. Hussain, S., Sharma, J., & Amir, M. (2008). Synthesis and antimicrobial activities of 1, 2, 4-triazole and 1, 3, 4-thiadiazole derivatives of 5-amino-2-hydroxybenzoic acid. *Journal of Chemistry*, *5*(4), 963-968.Aly, A. A., & El-Sayed, R. (2006). Synthesis and biological activity of new 1, 3, 4-tiyadiazol derivatives. *Chemical Papers*, *60*(1), 56-60.

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

48. Barboiu; M , Cimpoesu; M, Guran, C, & Claudiu T, Supumn. (1996). 1,3,4-Tiyadiazol Derivatives Synthesis And Biological Activity Of Metal Complexes Of 5- (2-Aminoethyl)-2-Amino-1,3,4-Tiyadiazol. *Hindawi Publishing Corporation, 3 (5)* , 227-232.

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

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

51. Banerjee, R., Roy, D., Banerjee, M., (2016). Synthesis and antibacterial activity study of some new 1,3,4-tiyadiazol derivatives. Der Pharma Chemica, 7 (9),17-21.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Hamza Ahmed Mohammad EMSAED

Doğum Yeri ve Tarihi : 26.04.1986 Tarhounah. Libya

Medeni Hali : Evli

Yabancı dili : İngilizce

E-posta : hamzaemsad50@gmail.com



Eğitim Geçmişi

Lise : Tripoli

Lisans : Tripoli Üniversitesi

Mesleki Deneyim

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

İşyeri : Tarhounah Tıp Merkezi, Tarhounah-Libya, (2012-2014)