T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI TİYOFEN-2-KARBOKSİLİK ASİT TÜREVİ 1,3,4-TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİFUNGAL AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Hanan A. Almabrok SHOUAIB

Danışman	**Yrd. Doç. Dr. Halit MUĞLU**
Jüri Üyesi	**Yrd. Doç. Dr. Nezahat TURFAN**
Jüri Üyesi	**Yrd. Doç. Dr. Serkan DEMİR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KASTAMONU – 2017

TEZ ONAYI

Hanan A. Almabrok SHOUAIB tarafından hazırlanan "**Bazı Tiyofen-2-Karboksilik Asit Türevi 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Antifungal 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. Nezahat TURFAN Kastamonu Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Yrd. Doç. Dr. Serkan DEMİR Giresun Üniversitesi	.....

31/01/2017

Enstitü Müdür V. Prof. Dr. Temel SARIYILDIZ .....

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.

Hanan A. ALMABROK SHOUAIB



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI TİYOFEN-2-KARBOKSİLİK ASİT TÜREVİ 1,3,4-TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİFUNGAL AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Hanan A. Almabrok SHOUAIB
Kastamonu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Ana Bilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Halit MUĞLU

Bu tezçalışmasında 2-Tiyofen karboksilik asit ile N-fenil tiyosemikarbazit türevlerinin fosfor oksiklorür katalizörlüğündeki reaksiyonundan, 5-(2-tienil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol (1), 5-(2-tienil)-N-[3'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol (2), 5-(2-tienil)-N-[4'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol (3), 5-(2-tienil)-N-[2'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol (4), 5-(2-tienil)-N-[4'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol (5), 5-(2-tienil)-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol (6), 5-(2-tienil)-N-benzil-1,3,4-tiyadiazol (7), 5-(2-tienil)-N-[2'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol (8), 5-(2-tienil)-N-[3'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol (9), 5-(2-thienyl)-N-[4'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol (10) bileşikleri sentezlendi. Sentezlenen bu bileşikler elementel analiz ve FT-IR, H-NMR, C-NMR temel yöntemleriyle karakterize edildi. Yeni sentezlenen bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon deneyi ile incelendi. Bazı bileşiklerin deney mikroorganizmalarına karşı orta derecede aktiviteleri tespit edildi.

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

2017, 37 sayfa

Bilim Kodu: 203

ABSTRACT

MSc. Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SOME NEW 1,3,4-THIADIAZOLE COMPOUNDS DERIVED FROM THIOPHENE-2-CARBOXYLIC ACID AND DETERMINATION OF ANTIFUNGAL ACTIVITY

Hanan A. Almabrok SHOAIB
Kastamonu University
Institute of Science
Department of Biology

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Halit MUĞLU

In this thesis, we synthesized to 5-(2-thienyl)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole (1), 5-(2-thienyl)-N-[3'-chlorophenyl]-1,3,4-thiadiazole (2), 5-(2-thienyl)-N-[4'-chlorophenyl]-1,3,4-thiadiazole (3), 5-(2-thienyl)-N-[2'-fluorophenyl]-1,3,4-thiadiazole (4), 5-(2-thienyl)-N-[4'-fluorophenyl]-1,3,4-thiadiazole(5), 5-(2-thienyl)-N-[4'-nitrophenyl]-1,3,4-thiadiazole (6), 5-(2-thienyl)-N-benzyl-1,3,4-thiadiazole (7), 5-(2-thienyl)-N-[2'-methoxyhenyl]-1,3,4-thiadiazole (8), 5-(2-thienyl)-N-[3'-methoxyhenyl]-1,3,4-thiadiazole (9), 5-(2-thienyl)-N-[4'-ethoxyhenyl]-1,3,4-thiadiazole (10) compounds by the reaction of 2-Thiophenecarboxylic acid and N-phenyl thiosemicarbazide in the presence of phosphorous oxychloride. The compounds 1-10 characterized with elemental analysis, FT-IR, ^{1}H-NMR and^{13}C-NMR techniques. The compounds were investigated for their antimicrobial activities with disk diffusion method. Some of compounds were found to have moderate activities against test microorganisms.

Key Words: 1,3,4-Thiadiazole, antimicrobial activity, IR and NMR spectroscopies

2017, 37 pages
Science Code: 203

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim sırasında, tez konumun planlanmasında ve değerlendirilmesi sırasında ilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Halit Muğlu'ya gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında yardımcı olan ve desteklerini esirgemeyen sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Mahmut GÜR'e ve sayın hocam Arş. Gör. Osman Emre ÖZKAN'a teşekkürlerimi sunarım. Becerilerimi ve tezimi geliştirmek için harcadığı zaman ve çabalar yüzünden onlara çok müteşekkirim. Bana destek olan tüm arkadaşlarıma, çalışmam boyunca arkadaşlık ve teşvikleri için teşekkürlerimi sunarım.

Annem, babam, eşim ve çocuklarım Jood ve Uday'a çalışmalarım esnasında bana karşı gösterdikleri sabır ve destekler için sonsuz teşekkür ederim. Son olarak, Kastamonu Üniversitesi Biyoloji bölümüne maddi manevi destekleri için teşekkür ederim.

Hanan A. ALMABROK SHOUAIB
Kastamonu, Ocak, 2017

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ ONAYI	ii
TAAHHÜTNAME	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Tiyadiazol	1
1.1.1 Tiyadiazol Kimyası	2
1.1.2. 1,3,4-Tiyadiazoller	2
1.2. Antifungal Aktivite	3
2. LİTERATÜR ÖZETİ	4
3. DENEYSEL YÖNTEM	6
3.1. Tiyadiazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi	6
3.1.1. 5-(2-thienil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol Sentezi (1)	6
3.1.2. 5-(2-thienil)-N-[3'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol Sentezi (2)	7
3.1.3. 5-(2-thienil)-N-[4'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol Sentezi (3)	7
3.1.4. 5-(2-thienil)-N-[2'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol Sentezi (4)	8
3.1.5. 5-(2-thienil)-N-[4'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol Sentezi (5)	9
3.1.6. 5-(2-thienil)-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol Sentezi(6)	9
3.1.7. 5-(2-thienil)-N-benzil-1,3,4-tiyadiazol Sentezi (7)	10
3.1.8. 5-(2-thienil)-N-[2'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol Sentezi (8)	11
3.1.9. 5-(2-thienil)-N-[3'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol Sentezi (9)	11
3.1.10. 5-(2-thienil)-N-[4'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol Sentezi (10)	12
3.2. Antimikrobiyal Aktivite	13
3.2.1. Mikroorganizma Türleri	13
3.2.2. Mikrobiyal Aktivite Yöntemi	13

4. BULGULAR 14
4.1. IR Spektroskopi Sonuçları 14
4.2. ^{13}C-NMR Spektroskopi Sonuçları 14
4.3. ^{1}H-NMR Spektroskopi Sonuçları 15
4.4. Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçları 15
5. TARTIŞMA 18
5.1. IR Spektroskopi Sonuçlarının Yorumlanması 18
5.2. NMR Spektroskopi Sonuçlarının Yorumlanması 19
5.3. Antimikrobiyal Deney Sonuçlarının Yorumlanması 21
6. SONUÇLAR 22
KAYNAKLAR 23
ÖZGEÇMİŞ 26

KISALTMALAR

DMSO	:	Dimetilsülfoksit
IR	:	Infrared Spektroskopi
EN	:	Erime Noktası
Mmol	:	Milimol
NMR	:	Nükleer ManyetikRezonans
Na	:	Aktivite Yok
UV	:	Ultraviyole

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Tiyadiazolün İzomerleri 1
Şekil 1.2. 1,3,4-Tiyadiazolün Bağ Uzunlukları 2
Şekil 1.3. Yapı (a) 2
Şekil 1.4. Yapı (b) 3
Şekil 1.5. Yapı (c) 3
Şekil 3.1. 5-(2-tienil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol sentezi 6
Şekil 3.2. 5-(2-tienil)-N-[3'-klorofenil]-1,3,4- tiyadiazol sentezi 7
Şekil 3.3. 5-(2-tienil)-N-[4'-klorofenil]-1,3,4- tiyadiazol sentezi 8
Şekil 3.4. 5-(2-tienil)-N-[2'-florofenil]-1,3,4- tiyadiazol sentezi 8
Şekil 3.5. 5-(2-tienil l)-N-[4'-florofenil]-1,3,4- tiyadiazol sentezi 9
Şekil 3.6. 5-(2-tienil)-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4- tiyadiazol sentezi 10
Şekil 3.7. 5-(2-tienil)-N-benzil-1,3,4- tiyadiazol sentezi 10
Şekil 3.8. 5-(2-tienil)-N-[2'-metoksifenil]-1,3,4- tiyadiazol sentezi 11
Şekil 3.9. 5-(2-tienil)-N-[3'- metoksifenil]-1,3,4- tiyadiazol sentezi 12
Şekil 3.10. 5-(2-tienil)-N-[4'- metoksifenil]-1,3,4- tiyadiazol sentezi 12
Şekil 4.1. (a): Staphylococcus aureus, (b): Staphylococcus aureus, (c): Salmonella Kentucky için engelleyici bölgeler 16
Şekil 5.1. 5-(2-tienil)-N-[4'- klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol (3) bileşiğinin IR spektrumu 19
Şekil 5.2. 5-(2-tienil)-N-[4'- florofenil]-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 20
Şekil 5.3. 5-(2-tienil)-N-[2'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 20

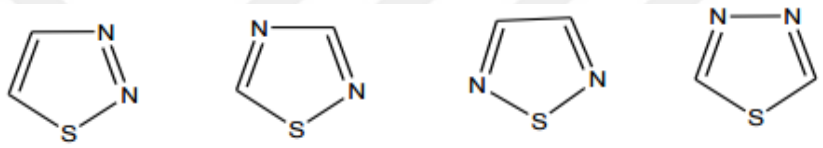
TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1.Elde edilen bileşiklerin IR sogurma değerleri 14
Tablo 4.2. Elde edilen bileşiklerin ^{13}C -NMRverileri..... 14
Tablo 4.3. Elde edilen bileşiklerin ^{1}H–NMRverileri..... 15
Tablo 4.4. Farklı konsantrasyondaki bileşikler için antimikrobiyal aktivitede engelleyici bölgeler (mm) 16

1. GİRİŞ

Hetero halkalı bileşikler, karbonun yanı sıra oksijen, azot ve kükürt içeren halkalı sistemlerdir. Beş üyeli heterosiklik maddelerin en yaygın olanı pirrol, furan ve tiyofendir, bunların her biri sadece bir hetero atom içerir. Azol, pirol, tiyazol, tiyadiazol, oksadiyazol, triazen gibi beş üyeli hetero aromatik bileşikler ayrıca bir veya ikiden fazla hetero atom içerirler [1]. Tiyadiazol, beş üyeli doymamış halka yapısını ihtiva eden bir 5-üyeli halka sistemidir. Tiyadiazoller1,2,3-Tiyadiazol, 1,2,5- Tiyadiazol, 1,2,4- Tiyadiazol ve 1,3,4- tiyadiazol gibi karakteristik özelliklerde dört izomerik formda meydana gelirler (Şekil 1.1) [2].

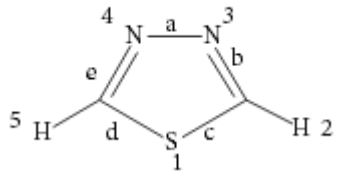


1,2,3-Tiyadiazol 1,2,4- Tiyadiazol 1,2,5- Tiyadiazol 1,3,4- Tiyadiazol

Şekil 1.1. Tiyadiazolün izomerleri

1.1. Tiyadiazol

Tiyadiazol, bir kükürt ve iki azot atomu ihtiva eden beş üyeli bir halka içeren heterosiklik organik bir maddedir. 1,3,4-Tiyadiazoller, biyolojik olarak en aktif maddelerden biridir ve çok yönlü etkilere sahiptirler. Tiyadiazoller, tıpta, tarımda ve birçok teknolojik alanda son derece önemli maddeler olarak kullanılagelmiştir. 1,3,4-tiadiazollerin çoğu insektisit ve antibakteriyal olarak patentlenmiş ve bir çok alanda ticari ürünlerin aktif bir maddesi olarak yer almıştır. 1,3,4-tiyadiazolun X ışını araştırmasıyla elde edilen bazı yapısal parametreleri Şekil 1.2'de gösterilmektedir [5].



Bağ	Bağ Uzunluğu (Å)
a	1.371
b	1.302
c	1.721
d	1.721
e	1.302

Şekil 1.2. 1,3,4-tiyadiazolün bağ uzunluğu

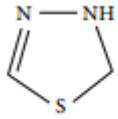
1.1.1. Tiyadiazollerin Kimyası

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 [6].Literatür incelememizde, 1,3,4-tiyadiazol bileşiği biyolojik aktivitesini keşfetmek amacıyla ilk zamanlardan beri yoğun bir şekilde araştırıldı görülmüştür.

1.1.2. 1,3,4-Tiyadiazoller

1,3,4-Tiyadiazol, 1882'de Fischer tarafından ortaya çıkarılmıştır, ancak halka sisteminin gerçek özellikleri ilk olarak 1956'da Gertler ve arkadaşları tarafından teyit edilmiştir [7]. 1,3,4-tiadiazoller üç alt sınıfa ayrılmıştır.

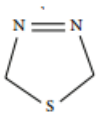
(a) Nötr tiyadiazoller gibi aromatik sistemler (Şekil 1.3).



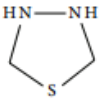
Şekil 1.3. Yapı (a**)**

(b) Beş üyeli heterosiklik halkalar olarak da bilinen, polar ve kovalent olmayan, ve halkayı oluşturan beş atomla ilişkili altılı bir elektron yapısına sahip mezoiyonik sistemler (Şekil 1.4).

(c) 1,3,4-tiyadiazoller ve tetrahidro-1,3,4- tiyadiazoller gibi aromatik olmayan bileşikler (Şekil 1.5).



Şekil 1.4. Yapı (b)



Şekil 1.5. Yapı (c)

1.2. Antifungal Aktivite

Antifungal materyaller mikroorganizmaları yok eder veya onların büyümesini önler[8].İlaveten bakterilere ve antifungallara karşı kullanılırlar ve ayrıca, amaçlarına göre kategorize edilebilirler. Mikropları yok eden faktörler antimikrobiyel faktör olarak bilinir. Eski Mısırlılar ve Yunanlılar, hastalıklarla mücadelelerinde belirli şekil ve yer malzemeleri kullanmışlardır [9]. Louis Pasteur ve Jules Francois Joubert gibi mikrobiyologlar bazı bakterilere karşı etkili kimyasalların varlığını fark ettiler [10]. 1928 yılında, Alexander Fleming, hastalık için Penicillium Rubens diye adlandırılan tamamen doğal bir anti-mikrobiyel keşfetmiştir. Penisilin olarak bilinen 1942'de üretilen malzeme, streptococcus hastalığının tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmıştır [11]. Penisilin, belsoğukluğu, strepkokokal boyun ağrısı ve zatürre gibi pek çok bulaşıcı hastalığın tedavisinde etkili olduğu anlaşılmıştır; bunlar günümüzde bile ciddi hayati tehlike oluşturmaktadır. Bir anti-fungal ilaç, ayak mantarı, saçkıran, enfeksiyon, kriptokokal menenjit gibi ciddi yaygın mantar hastalıklarını tedavi etmek için kullanılmaktadır[12].

1,3,4-tiadiazollerin yüksek biyolojik aktiviteleri nedeniyle çok sayıda araştırma sürdürülmektedir. 1,3,4-tiadiazollerin,anti-bakteriyel, anti-inflamatuar, anti kanser etkiye sahip olduğu, diyabetten acısını engellediği, nöbetleri hafiflettiği ve tüberküloz hastalığını durdurduğu saptanmıştır. Asetazolamid, metazolamid, sülfametoksazol, sefazolin gibi tiyadiazol türleri içeren birçok ilaç piyasada mevcuttur [13].

2. LİTERATÜR ÖZETİ

Salih vd. 5- (p-sub. fenil) -N- (3- (5-nitrofur-2-il) alkiliden) -1,3,4-tiyadiazol-2-aminlerin, iki fazlı tepkimeler yoluyla farklı p-sub. benzoik asit kullanılarak elde edildiğini göstermişlerdir. İlk sonuçlar, bazı maddelerin çok iyi anti-mikrobik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Diğer üretilen maddeler *C. albicans*'a karşı orta derece, amfoterisin B'ye kıyasla yetersiz aktiviteye sahip olmalarına rağmen madde P-LC_6H_4 en büyük etkiyi (% 65.25) gösterdiğini saptamışlardır.[14].

Ningaraddi vd. 3- (6-Aril-5-fenilsülfanilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-benzo[d]izoksazoller ve 3-(5-Benzene sülfonil-6-arilimidazo[2,1-b] [1,3,4]tiyadiazol-2-il-metil)-benzo[d]izoksazoller sentezlemişlerdir. Sülfür türleri, bromo tiplerinin tiyofenollerle nükleofilik yerdeğiştirmesi ile elde edilmiş ve sülfon türlerinin, Aspergilus fumigatlarına karşı mükemmel oksidasyon etkisi ile elde edildiğini belirtmişlerdir [15].

Bipin vd. N- (4- (sub. fenil) tiyazol-2-il) -2- (1- (sub. benzil veya piridinilmetil) -1H-benzo [d] imidazol-2-il tiyo) asetamid ve 2- (lH-benzo [D] imidazol-2-il tiyo) -N- (5- (sub. fenil, benzil) -1,3,4-tiyadiazol-2-il) asetamiti sentezlemişler ve bu madde serisinin bakteri ve mantarlara karşı etkili olmadığını göstermişlerdir[16].

Cherkupally vd. 4-amino-5-(5-metil-1-fenil-1H-4-pirazolil)-4H-l, 2,4-triazol-3-il-hidro sülfidin, $POCl_3$ ve ilgili aril / heteril karboksilik asitlerin reaksiyonu ile 6-(aril / heteril) -3- (5-metil-lH-4-pirazolil) [1,2,4] triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiyadiazollerin yeni bir dizilimini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin test mantarlarına karşı iyi bir aktivite gösterdiği gözlemişlerdir [17].

Husam vd. tarafından sentezlenen 4-(((5-merkapto-l, 3,4-tiyadiazol-2-il) imino) metil)-2-metoksifenol, tert-bütil (l -((2 -((5- (metal sülfonil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)amino)-2-oksoetil)amino)-1-oksopropan-2-il)karbamat, 2-amino-5-merkapto-l,3,4-tiyadiazol türlerinin, bakteri ve mantar streslerine karşı etkili biyoaktiviteler gözlenmiştir [18].

Manjoor vd. 6-(4-sübs. aril)-2-(3,5-dimetil-lH-pirazol-l-il) imidazo[2,1b][1,3,4]tiyadiazol bileşiğini 2-amino-5-(3,5-dimetil-H-pirazol-1-il)-

1,3,4-tiyadiazolün uygun α-haloaril ketonlarla reaksiyona sokulmasından elde etmişlerdir. Bu maddelerin *Candida albicans* ve *aspergillus fumigatus*'a karşı şiddetli antifungal etki gösterdiğini kanıtlanmışlardır [19].

Rupa vd. N-aryl, 5-süb. fenil 1,3,4-tiyadiazolü, farklı benzaldehidin, metanol içinde sülfürik asitli ortamdafarklı 2-amino -5-fenil-1,3,4-tiadiazol ile reaksiyona sokulması suretiyle sentezlemişlerdir vebu bileşiklerin anti-fungal aktivite gösterdiklerini gözlemlemişlerdir [20].

Prabhat vd. tiyosemikarbazitle fosforoksiklorür'ün etkileşimi ile halkalaşma tepkimesi gerçekleştirerek bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerini sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerin *Candida albicans* ve *Aspergillus niger* fungisitlerine karşı aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir [21].

Rakesh vd. 2-amino-5-(o-hidroksi sübstitüe fenil) -1,3,4-tiyadiazolü elde etmek için asit içerisinde salisilik asit ve tiyosemikarbaziti kaynama sıcaklığında etkileştirmişlerdir. Sonra bu bileşikleri farklı aril aldehitleri ile ve daha sonra da tiyoglikolik asit ile etkileştirerek 2-(sub. fenil)-3-(2-hidroksi sub. fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyazolidin-4 bileşiğini sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşiklerin çalışılan bakterilere karşı maksimum anti-fungal aktivite gösterdiği saptanmıştır [22].

Dhananjaya vd. bazı yeni 2-hidroksi-1-naftal-2'-[5'(p-sübstitüe/bağlı grup içermeyen) fenil- 1,3,4-okzadiazol/tiyadiazol] türevlerini sentezleyerek önemli anti-fungal aktivite gösterdiklerini vurgulamışlardır [23].

Bhatia vd. imidazol [2,1-b] [1,3,4] tiyadiazol türevlerini sentezlemiş ve anti-mikrobiyal aktivite açısından inceleyerek*Shigella Flexner, Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans*'ın bakteri suşlarına karşı pozitif sonuç verdiğini bildirilmiştir [24].

Kaur vd. imidazol ve 1,3,4-tiadiazol türevlerinin bazılarının anti-bakteriyal aktivite gösterdiğini ve bu bileşiklerin, standart ilaç olarak Ampisilin kullanılarak farklı bakteri suşlarına karşı iyi anti-bakteriyel etkinlik gösterdikleri ve ayrıca anti-fungal taramanın Standart ilaç olan amfoterisin B'yi kullanarak *Candida albicans* ve *Aspergillus niger* suşlarına karşı hafif aktivite gösterdiğini saptamışlardır[25].

3. DENEYSEL YÖNTEM

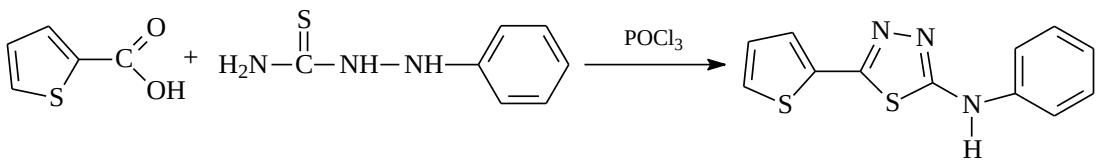
3.1. Tiyadiazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi

2-Tiyofenkarboksilik asit (n mol) ve N-feniltiyosemikarbazit türevleri (n mol) karışımı soğutmak için buzdolabına konuldu. Sonra fosfor oksiklorür (3n mol) soğuk karışıma damla damla karıştırılarak ilave edildi, refluks işlemine dört saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu, buzlu suya ilave edildi ve amonyak çözeltisi eklenerek pH 8-9 aralığına getirildi. Çöken ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı ve THF kullanılarak saflaştırıldı.

3.1.1. 5-(2-tienil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (1)

2-Tiyofenkarboksilik asit (0,30 g, 2,34 mmol) ve N-fenil tiyosemikarbazit (0,39 g, 2,34 mmol) karışımı buzdolabına koyulup soğutuldu. Ardından fosfor oksiklorür (0,64 mL, 7,02 mmol) karıştırılarak soğuk karışıma damla damla ilave edildi, refluks işlemine dört saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına soğutuldu, buzlu-su karışımının üzerine döküldü ve amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9 arasına getirildi. Çöken ürün süzüldü, saf su ile yıkandı ve THF içinde saflaştırıldı.

Kahverengi katı, Verim: (87,9813%), EN: 70-72ºC;IR(cm^{-1})υ_{max}:3360,43(gerilme titreşimi, -NH), 3101,89(Ar_{benzen}, C-H), 2981,73 ($Ar_{tiyofen}$, C-H), 1599,91 (tiyadiazol, C=N), 700,17 (C-S-C);^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d(ppm):7,55-8,34 (5H, benzen C-H), 7,06-7,13 (3H, tiyofen C-H), 9,95(1H, -NH);^{13}C-NMR (DMSO-d_6) d(ppm):164,05, 152,46, 129,38, 128,46, 128,34, 128,13, 122,94, 120,60, 119,04, 111,00;Elementel analiz:($C_{12}H_9N_3S_2$): Teorik. (%): C, 55.58; H, 3.50; N,16.20; deneysel (%): C, 53.325; H, 3.449; N, 13.458.

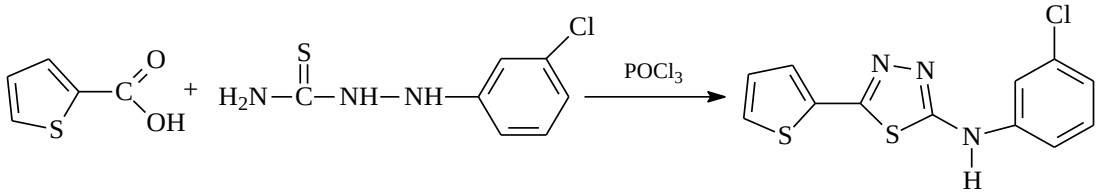


Şekil 3.1. 5-(2-tienil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol sentezi

3.1.2. 5-(2-tienil)-N-[3'-kılorofenil]-1,3,4-tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (2)

2-Tiyofenkarboksilik asit (0,19 g, 1,49 mmol) ve N-(3-klorofenil)tiyosemikarbazit (0,30 g, 1,49 mmol) karışımı buzdolabına koyulup soğutuldu. Ardından fosfor oksiklorür (0.41 mL, 4,47 mmol) karıştırarak soğuk karışıma damla damla ilave edildi, refluks işlemine dört saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına soğutuldu, buzlu-su karışımının üzerine döküldü ve amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9 arasına getirildi. Çöken ürün süzüldü, saf su ile yıkandı ve THF içinde saflaştırıldı.

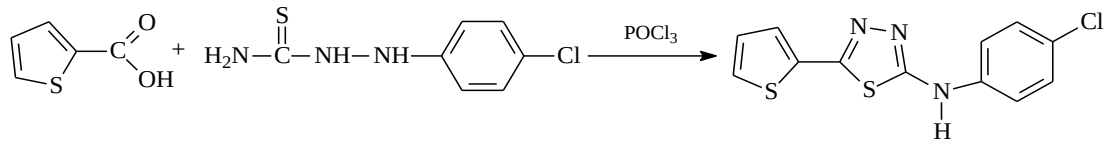
Açık kahverengi katı, Verim: (83%), EN: 166-168ºC;IR(cm^{-1})υ_{max}:3285,0(gerilme titreşimi, -NH), 3077,66 (Ar_{benzen}, C-H), 2981,80 ($Ar_{tiyofen}$, C-H),1591.73(tiyadiazol, C=N),707,18 (C-S-C);^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d(ppm):7.59-7.78 (4H, benzen C-H), 7,06-7,13 (3H, tiyofen C-H), 9,63 (1H, s, -NH);^{13}C-NMR (DMSO-d_6) d(ppm):166,08, 166,78, 149,69, 149,35, 133,50, 133,16, 132,97, 131,52, 130,81, 129,30, 128,27; Elementel analiz:($C_{12}H_8N_3S_2Cl$): Teorik (%): C, 49,06; H, 2,74; N,14,30; deneysel (%): C, 47,737; H, 2,882; N, 12,694



Şekil 3.2. 5-(2-tienil)-N-[3'-kılorofenil]-1,3,4-tiyadiazol sentezi

3.1.3. 5-(2-tienil)-N-[4'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (3)

2-Tiyofenkarboksilik asit (0,19 g, 1,49 mmol) ve N-(4-klorofenil)tiyosemikarbazit (0,30 g, 1,49 mmol) karışımı buzdolabına koyulup soğutuldu. Ardından fosfor oksiklorür (0.41 mL, 4,47 mmol) karıştırılarak soğuk karışıma damla damla ilave edildi, refluks işlemine dört saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına soğutuldu, buzlu-su karışımının üzerine döküldü ve amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9 arasına getirildi. Çöken ürün süzüldü ve saf su ile yıkandı ve THF içinde saflaştırıldı.



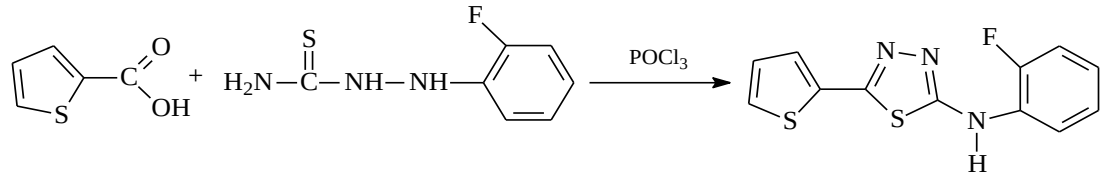
Şekil 3.3. 5-(2-tienil)-N-[4'-klorofenil]-1,3,4-tiyadiazol sentezi

Açık sarı katı, verim: (85%), EN: 223ºC; IR (cm^{-1})υ_{max}: 3248,22 and 3189,51 (gerilme titreşimi, -NH), 3061,33 (Ar_{benzen}, C-H), 2981,73 ($Ar_{tiyofen}$, C-H), 1597,76 (thiadiazole, C=N), 695,50 (C-S-C); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d(ppm):7,41-7,67 (4H, benzen C-H), 7,18-7,61 (3H, tiyofen C-H),10,70 (1H, s, -NH);^{13}C-NMR (DMSO-d_6) d(ppm): 163,33, 152,26, 139,25, 132,23, 129,04, 128,95, 128,75, 128,20, 125,48, 118,99; Elementel analiz:($C_{12}H_8N_3S_2Cl$): Teorik (%): C, 49,06; H, 2,74; N,14,30; deneysel (%): C, 47,371; H, 2,692; N, 13,644.

3.1.4.5-(2-tienil)-N-[2'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (4)

2-Tiyofenkarboksilik asit (0,21 g, 1,62 mmol) ve N-(2-florofenil)tiyosemikarbazit (0.30 g, 1,62 mmol) karışımı buzdolabına koyulup soğutuldu. Ardından fosfor oksiklorür (0.44 mL, 4,86 mmol) karıştırılarak soğuk karışıma damla damla ilave edildi, refluks işlemine dört saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına soğutuldu, buzlu-su karışımının üzerine döküldü ve amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9 arasına getirildi. Çöken ürün süzüldü, saf su ile yıkandı ve THF içinde saflaştırıldı.

Sarı renkli katı, Verim: (78%), EN: 108ºC;IR(cm^{-1})υ_{max}: 3232,61 ve 3209,07 (gerilme titreşimi, -NH), 3119,86 (Ar_{benzen}, C-H), 2981,79 ($Ar_{tiyofen}$, C-H), 1596,86 (thiadiazole, C=N), 700,08 (C-S-C);^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d(ppm):7,25-7,44 (4H, benzene C-H), 7,25-7,37 (3H, tiyofen C-H), 9,81 (1H, s, -NH);^{13}C-NMR (DMSO-d_6) d(ppm): 164,4, 141,79, 133,66, 128,86, 128,70, 127,80, 127,72, 127,09, 126,33, 123,01, 122,57, 122,13; Elementel analiz:($C_{12}H_8N_3S_2F$): Teorik (%): C, 51,97; H, 2,91; N,15,15; deneysel (%): C, 49,478; H, 3,632; N, 14,234.

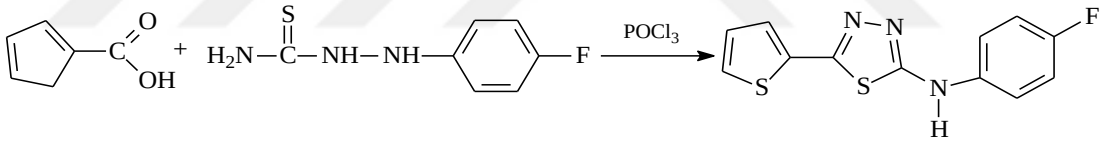


Şekil 3.4. 5-(2-tienil)-N-[2'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol sentezi

3.1.5. 5-(2-tienil)-N-[4'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (5)

2-Tiyofenkarboksilik asit (0,21 g, 1,62 mmol) ve N-(4-florofenil)tiyosemikarbazit (0.30 g, 1,62 mmol) karışımı buzdolabına koyulup soğutuldu. Ardından fosfor oksiklorür (0.44 mL, 4,86 mmol) karıştırılarak soğuk karışıma damla damla ilave edildi, refluks işlemine dört saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına soğutuldu, buzlu-su karışımının üzerine döküldü ve amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9 arasına getirildi. Çöken ürün süzüldü, saf su ile yıkandı ve THF içinde saflaştırıldı.

Beyaz katı, Verim: (82%), EN: 175-178 ºC;IR(cm^{-1})υ_{max}:3245,86 ve 3209,30(gerilme titreşimi, -NH), 3109,0(Ar_{benzen}, C-H), 2981,78 ($Ar_{tiyofen}$, C-H),1584,64(tiyadiazol, C=N),693,66 (C-S-C);^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d(ppm):7,17-7,69 (4H, benzen C-H), 7,17-7,74 (3H, tiyofen, C-H), 10,59 (1H, s, -NH);^{13}C-NMR (DMSO-d_6) d(ppm):163,58, 155,74, 151,83, 136,90, 132,35, 128,85, 128,60, 128,16, 119,20, 115,68; Elementel analiz:($C_{12}H_8N_3S_2F$): Teorik (%): C, 51,97; H, 2,91; N,15,15; deneysel (%): C, 49,378; H, 2,254; N, 12,942.



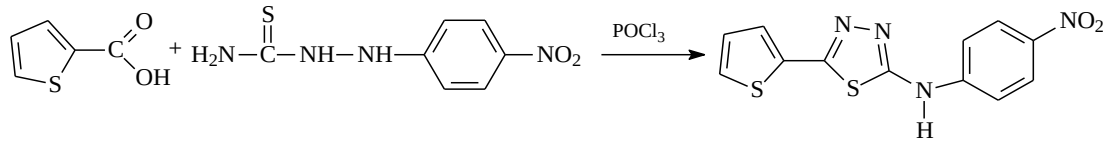
Şekil 3.5. 5-(2-tienil)-N-[4'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol sentezi

3.1.6.5-(2-tienil)-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi(6)

2-Tiyofenkarboksilik asit (0,18 g, 1,41 mmol) ve N-(4-nitrofenil)tiyosemikarbazit (0,3 g, 1,41mmol) karışımı buzdolabına koyulup soğutuldu. Ardından fosfor oksiklorür (0,39 mL, 4,23 mmol) karıştırılarak soğuk karışıma damla damla ilave edildi, refluks işlemine dört saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına soğutuldu, buzlu-su karışımının üzerine döküldü ve amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9 arasına getirildi. Çöken ürün süzüldü, saf su ile yıkandı ve THF içinde saflaştırıldı.

Sarı renkli katı, Verim: (95 %), EN: 237-240ºC; IR (cm^{-1})υ_{max}: 3208,92 ve 3160,99 (gerilme titreşimi, -NH), 3078,64 (Ar_{benzen}, C-H), 2981,76 ($Ar_{tiyofen}$, C-H), 1583,75 (tiyadiazol, C=N), 689,89 (C-S-C); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d(ppm):7,85-

8,30 (4H, benzen C-H), 7,20-7,79 (3H, tiyofen C-H),11.32(1H, s, -NH);^{13}C-NMR (DMSO-d_6) d(ppm):162,34, 146,04, 140,90, 140,77, 131,86, 129,63, 129,29, 128,30, 125,57, 117,03; Elementel analiz:($C_{12}H_8N_4O_2S_2$): Teorik (%): C, 47,36; H, 2,65; N,18,41; deneysel (%): C, 44,610; H, 2,987; N, 17,239.

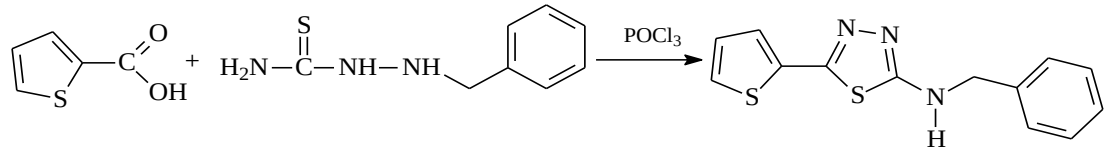


Şekil 3.6. 5-(2-tienil)-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazolsentezi

3.1.7. 5-(2-tienil)-N-benzil-1,3,4-tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (7)

2-Tiyofenkarboksilik asit (0,21 g, 1,66 mmol) ve N-benziltiyosemikarbazit (0,30 g, 1,66 mmol) karışımı buzdolabına koyulup soğutuldu. Ardından fosfor oksiklorür (0,46 mL, 5,0 mmol) karıştırılarak soğuk karışıma damla damla ilave edildi, refluks işlemine dört saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına soğutuldu, buzlu-su karışımının üzerine döküldü ve amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9 arasına getirildi. Çöken ürün süzüldü, saf su ile yıkandı ve THF içinde saflaştırıldı.

Sarı renkli katı, Verim: (90%), EN: 95ºC; IR(cm^{-1})υ_{max}: 3188,00 (gerilme titreşimi, -NH), 3080,01 (Ar_{benzen}, C-H), 2981,70 ($Ar_{tiyofen}$, C-H), 1571,72 (tiyadiazol, C=N), 693,11 (C-S-C);^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d(ppm):7,28-7,24 (4H, benzene C-H), 7,11-7,64 (3H, tiyofen, C-H),8,53 (1H, s, -NH), 4,53 (2H, -CH_2-);^{13}C-NMR (DMSO-d6) d(ppm): 167,89, 150,48, 138,41, 132,98, 128,86, 128,38, 127,99, 127,73, 127,54, 127,16;Elementel analiz:($C_{13}H_{11}N_3S_2$): Teorik (%): C, 57,12; H, 4,06; N,15,37; deneysel (%): C, 56,688; H, 3,799; N, 13,859.

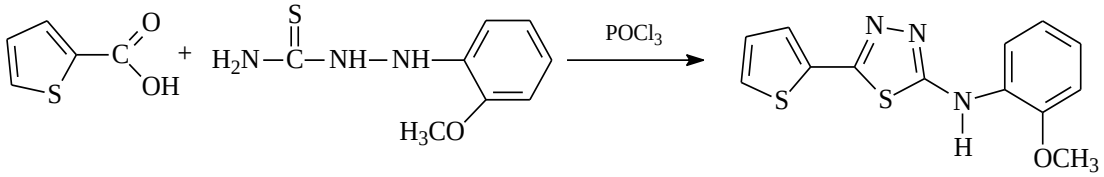


Şekil 3.7. 5-(2-tienil)-N-benzil-1,3,4-tiyadiazol sentezi

3.1.8. 5-(2-tienil)-N-[2'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (8)

2-Tiyofenkarboksilik asit (0,20 g, 1,52 mmol) ve N-(2-metoksifenil)tiyosemikarbazit 0,30 g, 1,52 mmol) karışımı buzdolabına koyulup soğutuldu. Ardından fosfor oksiklorür (0,42 mL, 4,56 mmol) karıştırılarak soğuk karışıma damla damla ilave edildi, refluks işlemine dört saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına soğutuldu, buzlu-su karışımının üzerine döküldü ve amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9 arasına getirildi. Çöken ürün süzüldü, saf su ile yıkandı ve THF içinde saflaştırıldı.

Sarı renkli katı, Verim: (86%), EN: 68-70ºC; IR (cm^{-1})υ_{max}: 3171,91 (gerilme titreşimi, -NH), 3101,90 (Ar_{benzen}, C-H), 2981,76 ($Ar_{tiyofen}$, C-H), 1531,36 (thiadiazole, C=N), 700,46 (C-S-C);^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d(ppm):6,97-7,19 (5H, benzene C-H), 6,97-7,72 (3H, thiophene C-H), 9,97 (1H, s, -NH), 3,89 (3H, -OCH_3);^{13}C-NMR (DMSO-d6) d(ppm):164,08, 152,45, 148,39, 132,60, 129,34, 128,48, 128,36, 128,14, 123,00, 120,59, 119,11, 111,03, 55,68; Elementel analiz:($C_{13}H_{11}N_3OS_2$): Teorik (%): C, 53,96; H, 3,83; N,14,52; deneysel (%): C, 52,646; H, 3,617; N, 13,982.



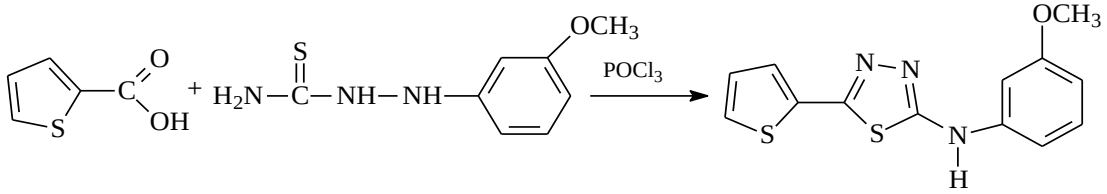
Şekil 3.8. 5-(2-tienil)-N-[2'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol sentezi

3.1.9. 5-(2-tienil)-N-[3'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (9)

2-Tiyofenkarboksilik asit (0,20 g, 1,52 mmol) ve N-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazit 0,30 g, 1,52 mmol) karışımı buzdolabına koyulup soğutuldu. Ardından fosfor oksiklorür (0,42 mL, 4,56 mmol) karıştırılarak soğuk karışıma damla damla ilave edildi, refluks işlemine dört saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına soğutuldu, buzlu-su karışımının üzerine döküldü ve amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9 arasına getirildi. Çöken ürün süzüldü ve saf su ile yıkandı ve THF içinde saflaştırıldı.

Açık sarı renkli katı, Verim: (89%), EN: 201-204ºC; IR(cm^{-1}) υ_{max}:3261,43 ve 3212,30 (gerilme titreşimi, -NH), 3061,69 (Ar_{benzen}, C-H), 2981,78 ($Ar_{tiyofen}$, C-H),

1578,62 (tiyadiazol, C=N), 698,69 (C-S-C);^{1}H-NMR (DMSO-d6) d(ppm):6,60-7,29 (4H, benzen C-H), 7,10-7,59 (3H, tiyofen C-H), 10,63 (1H, s, -NH), 3,77 (3H, -OCH_3);^{13}C-NMR (DMSO-d6) d(ppm):163,42, 159,91, 151,89, 141,51, 132,37, 129,91, 128,85, 128,61, 128,18, 109,89, 107,49, 103,43, 55,00: Elementel analiz:($C_{13}H_{11}N_3OS_2$): Teorik (%): C, 53,96; H, 3,83; N,14,52; deneysel (%): C, 52,365; H, 3,445; N, 13,023.

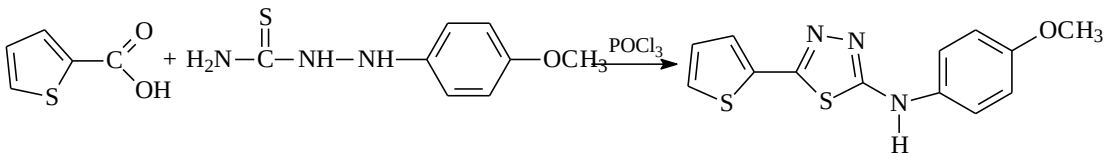


Şekil 3.9. 5-(2-tienil)-N-[3'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol sentezi

3.1.10. 5-(2-tienil)-N-[4'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (10)

2-Tiyofenkarboksilik asit (0,20 g, 1,52 mmol) ve N-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazit 0,30 g, 1,52 mmol) karışımı buzdolabına koyulup soğutuldu. Ardından fosfor oksiklorür (0,42 mL, 4,56 mmol) karıştırılarak soğuk karışıma damla damla ilave edildi, refluks işlemine dört saat devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına soğutuldu, buzlu-su karışımının üzerine döküldü ve amonyak çözeltisi eklenerek pH değeri 8-9 arasına getirildi. Çöken ürün süzüldü, saf su ile yıkandı ve THF içinde saflaştırıldı.

Sarı renkli katı, Verim: (93 %), EN: 181-184ºC; IR(cm^{-1}) υ_{max}:3161,19(gerilme titreşimi, -NH), 3061,01(Ar_{benzen}, C-H), 2981,77 ($Ar_{tiyofen}$, C-H),1572,75(tiyadiazol, C=N),700,56 (C-S-C);^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d(ppm):6,94-7,56 (4H, benzen, C-H), 7,15-7,71 (3H, tiyofen, C-H), 10,36 (1H, s, -NH), 3,74 (3H, -OCH_3).^{13}C-NMR (DMSO-d_6) d(ppm):164,23, 154,72, 151,08, 133,87, 132,56, 128,51, 128,32, 128,12, 119,43, 114,32, 55,20: Elementel analiz($C_{13}H_{11}N_3OS_2$):teorik (%): C, 53,96; H, 3,83; N, 14,52; deneysel (%): C, 52,517; H, 3,268; N, 13,502.



Şekil 3.10. 5-(2-tienil)-N-[4'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol sentezi

3.2. Antimikrobiyal Aktivite

3.2.1. Mikroorganizma Türleri

Gram negatif (*Salmonella enteritidis, Salmonella typhimurium, Enterobacter aerogenes, Salmonella infantis, Salmonella kentucky, Escherichia coli*) ve Gram pozitif (*Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Enterococcus durans*) bakterileri antibakteriyel deneyler için seçilmiştir. *Candida albicans* antifungal aktivite deneyleri için kullanılmıştır.

3.2.2. Mikrobiyel Aktivite Yöntemi

Antimikrobiyal deneyi disk difüzyon yöntemi temel alınarak uygulanmıştır [26]. 25 mL Mueller Hinton Agar eklenen 9 mm boyutlarındaki petri kapları daha önce uygulanan çalışmalara uygun olarak yürütülmüştür [27]. Sentezlenen bileşiklerin konsantrasyonları 5µg/µl olacak şekilde etanol içerisinde çözülmüştür. Daha sonra bu bileşiklerden 30, 50 ve 80 µl boş ve steril antibiyotik disklerine emdirilmiştir. Diskler steril ortamda ve oda koşullarında 24 saat bekletilmiştir. Hazırlanan mikroorganizma süspansiyonu (0.5 McFarland) Mueller Hinton Agar eklenen petri kaplarına inoküle edildikten sonra 2-3 dakika bekletilmiş ve diskler yüzeye yerleştirilmiştir [27]. 24 saat sonra, disklerde dahil olmak üzere engelleyici bölge ölçümü mm olarak yapılmıştır. Disk difüzyon deneyi üç kez tekrar edilmiştir.

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*

	$\upsilon_{(-NH,\ gerilme)}$	$\upsilon_{C-H(Ar\text{-}benzen)}$	$\upsilon_{C-H\ (Ar\text{-}tiyofen)}$	$\upsilon_{C=N\ (tiyadiazol)}$	υ_{C-S-C}
Bileşikler	IR soğurmaları (cm^{-1})				
1	3360,43	3101,89	2981,73	1599.91	700,17
2	3285,0	3077,66	2981,80	1591,73	707,18
3	3248,22 ve3189,51	3061,33	2981,73	1597,76	695,50
4	3232,61 ve3209,07	3119,86	2981,79	1596,86	700,08
5	3245,86 ve3209,30	3109,0	2981,78	1584,64	693,66
6	3208,92 ve3160,99	3078,64	2981,76	1583,75	689,89
7	3188,00	3080,01	2981,70	1571,72	693,11
8	3171,91	3101,90	2981,76	1531,36	700,46
9	3261,43 ve3212,30	3061,69	2981,78	1578,62	698,69
10	3161,19	3061,01	2981,77	1572,75	700,56

4.2. ^{13}C-NMR Spektroskopi Sonuçları

Elde edilen bileşiklerin tümüne ait ^{13}C-NMR değerleri Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

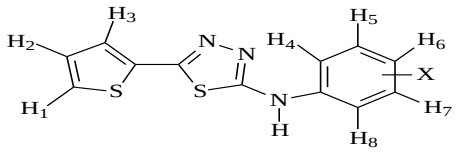
Tablo 4.2. *Elde edilen bileşiklerin ^{13}C –NMR verileri*

Bileşikler	Kimyasal kayma değerleri
1	164,05, 152,46, 129,38, 128,46, 128,34, 128,13, 122,94, 120,60, 119,04, 111,00
2	166,08, 166,78, 149,69, 149,35, 133,50, 133,16, 132,97, 131,52, 130,81, 129,30, 128,27
3	163,33, 152,26, 139,25, 132,23, 129,04, 128,95, 128,75, 128,20, 125,48, 118,99
4	164,4, 141,79, 133,66, 128,86, 128,70, 127,80, 127,72, 127,09, 126,33, 123,01, 122,57, 122,13,
5	163,58, 155,74, 151,83, 136,90, 132,35, 128,85, 128,60, 128,16, 119,20, 115,68
6	162,34, 146,04, 140,90, 140,77, 131,86, 129,63, 129,29, 128,30, 125,57, 117,03
7	167,89, 150,48, 138,41, 132,98, 128,86, 128,38, 127,99, 127,73, 127,54, 127,16
8	164,08, 152,45, 148,39, 132,60, 129,34, 128,48, 128,36, 128,14, 123,00, 120,59, 119,11, 111,03, 55,68
9	163,42, 159,91, 151,89, 141,51, 132,37, 129,91, 128,85, 128,61, 128,18, 109,89, 107,49, 103,43, 55,00
10	164,23, 154,72, 151,08, 133,87, 132,56, 128,51, 128,32, 128,12, 119,43, 114,32, 55,20

4.3. ^{1}H-NMR Spektroskopi Sonuçları

Elde edilen bileşiklerin tümüne ait ^{1}H-NMRdeğerleri Tablo 4.3'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. *Elde edilen bileşiklerin ^{1}H-NMRverileri*



Bileşikler	Aromatik protonlar (benzen)			Aromatik protonlar (tiyofen)			-OCH_3 veya -CH_2	-NH
	H4;H8	H5; H7	H6	H1	H2	H3		
1	7.55 dublet	7.72-7.66 dublet	8.34-8.32 dublet	7.06-6.99 multiplet	7.13 quartet	7.06-6.99 multiplet	-	9.95
2	7.76; 7.60 dublet	7.59 (H7) quartet	7.78 dublet	7.20 dublet	7.19-7.18 quartet	7.17 dublet		9.63
3	7.44-7.41 dublet	7.69-7.67 dublet	-	7.61-7.60 dublet	7.20-7.18 quartet	7.73-7.75 dublet		10.70
4	7.31-7.25 (H8, H7, H5 and H2 çakışık) multiplet		7.44-7.41 dublet	7.63-7.62 dublet	7.31-7.25 multiplet	7.37-7.35 dublet		9.81
5	7.25-7.17 multiplet	7.69-7.63 multiplet	-	7.74-7.72 dublet	7.25-7.17 multiplet	7.59-7.57 dublet		10.59
6	7.88-7.85 dublet	8.30-8.27 dublet	-	7.79-7.77 dublet	7.23-7.20 quartet	7.68-7.67 dublet		11.32
7	7.42-7.28 (H8, H7, H5 ve H2 çakışık) multiplet			7.64-7.63 dublet	7.14-7.11 quartet	7.42-7.28 multiplet	4.53 (-CH_2)	8.53
8	7.19-6.97 (H8, H7, H5 ve H2 çakışık) multiplet			7.72-7.71 dublet	7.09-6.97 multiplet	7.55-7.54 dublet	3.89 -OCH_3	9.97
9	7.29-7.10 (H8, H4,ve H2 çakışık) multiplet. H7 dubletin dubleti olarak 6.63-6.60 ppm aralığında gözlenmiştir			7.59-7.58 dublet	7.29-7.10 multiplet	7.37 dublet	3.77 (-OCH_3)	10.63
10	7.56-7.53 multiplet	6.97-6.94 dublet	-	7.71-7.69 dublet	7.18-7.15 quartet	7.56-7.53 multiplet	3.74 (-OCH_3)	10.36

4.4. Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçları

Sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin 10 farklı mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal aktivite deneyi disk difüzyon yöntemi ile uygulanmıştır (Şekil 4.1). Deney sonuçları Tablo 4.4'de gösterilmektedir.

Tablo 4.4.*Farklı konsantrasyondaki bileşikler için antimikrobiyal aktivitede engelleyici bölgeler (mm)*

Bileşikler / ***Mikroorganizmalar***	1			2			4			5			7			8			10		
	30 µl	50 µl	80 µl	30 µl	50 µl	80 µl	30 µl	50 µl	80 µl	30 µl	50 µl	80 µl	30 µl	50 µl	80 µl	30 µl	50 µl	80 µl	30 µl	50 µl	80 µl
Salmonella enteritidis	na			na			na			na			na			na			na*		
Candida albicans	na			na			na			7	7	8	na			7	7	7	na		
Staphylococcus aureus	10	10	10	8	9	14	7	8	9	12	13	13	12	12	12	na	8	8	11	11	11
Salmonella typhimurium	na			7	7	7	na			na			na			na			na		
Enterobacter aerogenes	na			na			na			na			89	9		na			na		
Salmonella infantis	na			na			na			na			na			na			na		
Bacillus subtilis	na			na			na			na			na			na			na		
Salmonella kentucky	8			na			na			na			na			9	9	9	7	7	7
Escherichia coli	na			na			na			na			na			na			na		
Enterococcus durans	na			na			na			na			na			na			na		

*: Aktivite yok



a **b** **c**

Şekil 4.1. (a): Staphylococcus aureus, (b): Staphylococcus aureus, (c): Salmonella Kentucky için engelleyici bölgeler

5 ve 8 nolu bileşikler *Candida albicans*'a karşı 7 ve 8 mm engelleyici bölge ile antifungal aktiviteye sahiptir. Buna karşın, diğer deney bileşikleri *Candida albicans*'a karşı herhangi bir antifungal etki göstermemiştir.

Bütün deney bileşikleri *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir. *Staphylococcus aureus*'a karşı en güçlü aktivite 8, 9 ve 14 mm olarak 2 numaralı bileşiğin 30, 50 ve 80 µl uygulaması ile elde edilmiştir (Şekil 4.1). Ayrıca, 5 numaralı bileşiğin 50 ve 80 µl uygulaması *Staphylococcus aureus*'a karşı

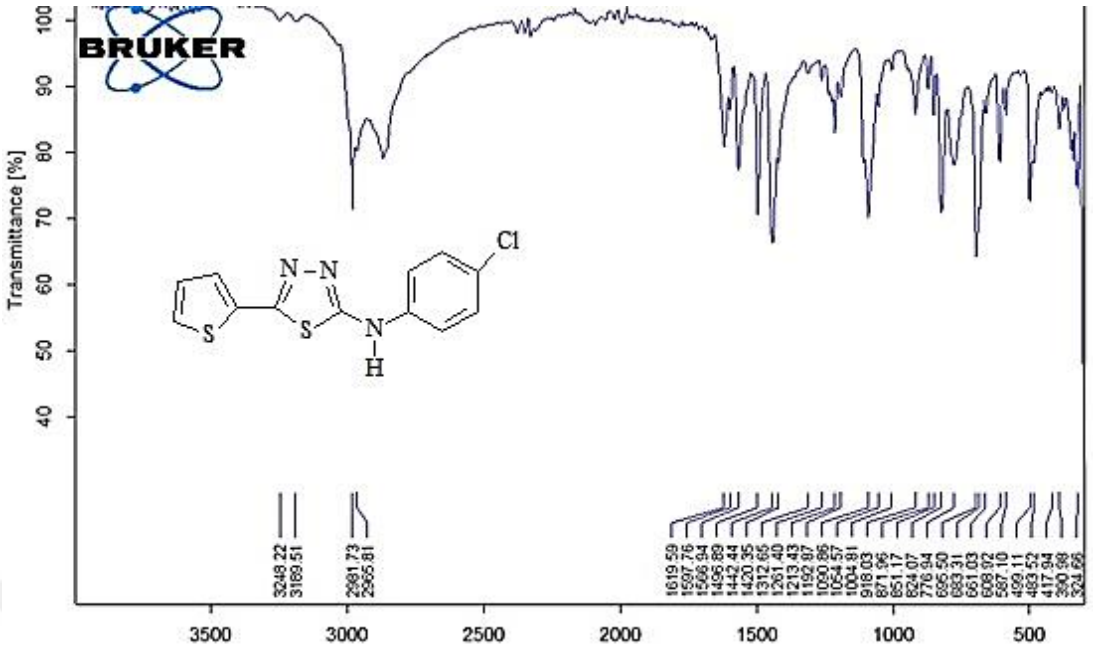
13 mm engelleyici bir bölge ile iyi bir aktivite göstermiştir. 2 numaralı bileşik *Salmonella typhimurium*'a karşı 7 mm engelleyici bölge ile antibakteriyel etki göstermiştir. 7 numaralı bileşiğin 30, 50 ve 80 µl uygulaması ise *Enterobacter aerogenes*'e karşı sırası ile 8, 9 ve 9 mm engelleyici bölge oluşturmuştur. Bileşik 8 ve 10 *Salmonella kentucky*'e karşı engelleyici bölge 7 ile 9 mm olmak üzere antibakteriyel etki göstermiştir.

5. TARTIŞMA

5.1. IR Spektroskopi Sonuçlarının Yorumlanması

IR spektrumları 4000-200 cm^{-1} bölgesinde Alpha FTIR spectrometer Bruker cihazı kullanılarak çekilmiştir. Başlangıç maddeleri ve ürün üzerindeki işlevsel grupların dönüşümleri IR spektroskopi tekniği ile izlenmiştir. Asit türevlerinin karbonil gruplarına ait 1700 cm^{-1} civarındaki kuvvetli keskin pik IR spektrumunda saptanmamıştır. Oluşan 1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin N-H grubuna ait gerilme titreşimleri 3360-3161 cm^{-1}aralığında gözlendi. Bu iki gözlem tepkimenin gerçekleştiğine dair en önemli gösterge olarak kabul edilmiştir. Moleküller üzerinde benzen halkası ve tiyofen halkasına ait olmak üzere 2 tür C-H grubu vardır. Benzen C-H gruplarının titreşimleri 3120 ve 3061 cm^{-1}aralığında, tiyofen C-H titreşimleri ise 2982 ve 2982 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Tiyadiazol halkasında bulunan –C=N grubu 1600 ve 1531 cm^{-1}aralığında gözlenmiştir. Tiyadiazol halkası üzerinde bulunan C-S-C grubu 701 ve 693 cm^{-1} bölgesinde orta kuvvette belirgin bir pik vermiştir. Elde edilen bileşiklerin IR spektrumlarında gözlemlenen soğurma değerleri Tablo 4.1‘de özetlenmiştir.

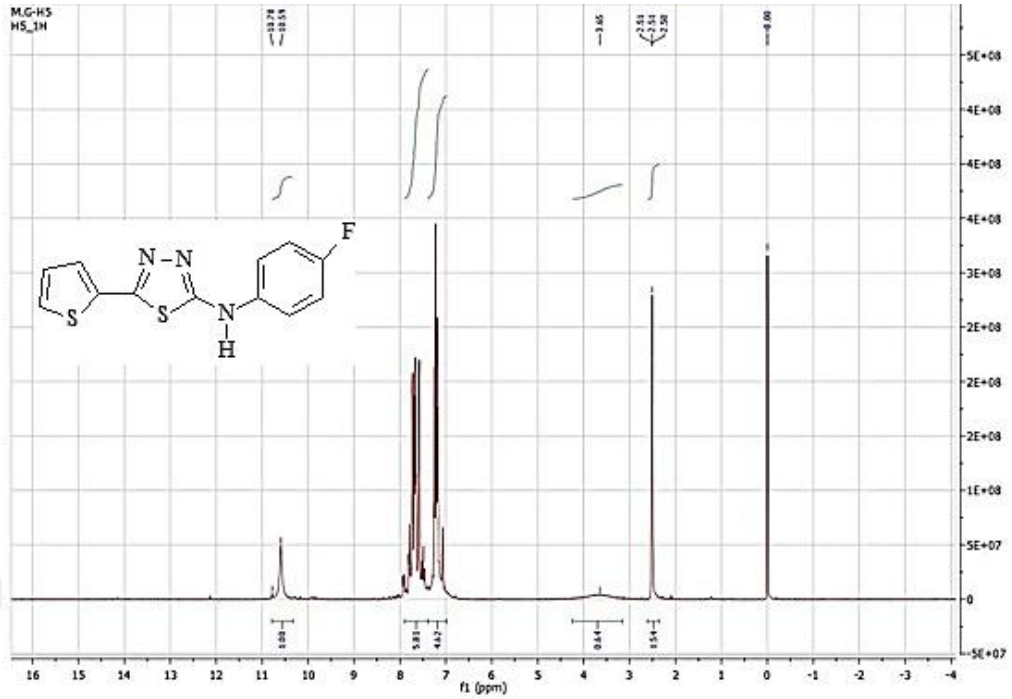
Elde edilen bileşiklerden, 5-(2-thienyl)-N-[4’-chlorophenyl]-1,3,4-thiadiazole **(**3) bileşiği spektrumu örnek olarak verilmiştir (Şekil 5.1). Bu spektrumda 3 bileşiğine ait N-H gerilme titreşimi 3248 ve 3190 cm^{-1}’de gözlenmiştir. Sırasıyla diğer soğurma değerleri şu şekildedir: 3061 cm^{-1} (aromatik C-H, benzene), 2982 cm^{-1} (aromatik C-H, tiyofen), 1598 cm^{-1} (-C=N) ve 695 cm^{-1} (C-S-C).



Şekil 5.1.5-(2-thienyl)-N-[4'-chlorophenyl]-1,3,4-thiadiazole (3) bileşiğinin IR spektrumu

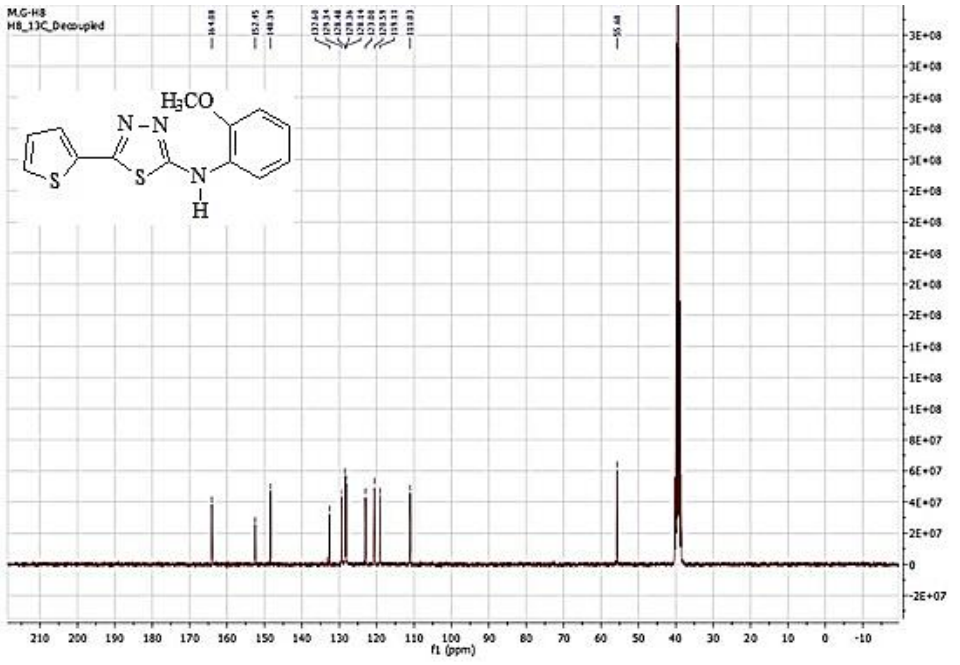
5.2. NMR Spektroskopi Sonuçlarının Yorumlanması

Benzen halkasında bulunan aromatik protonlara ait pikler, mültiplet olarak 6,94 ile 8,34 ppm arasında gözlenmiştir. Ayrıca, tiyofen üzerindeki aromatik protonların pik değerleri, multiplet olarak 6,99 ve 7,79 ppm arasında bulunmuştur. Tablo 4.2'de protonların kimyasal kayma değerleri özetlenmiştir.5-(2-thienyl)-N-[4'-fluorophenyl]-1,3,4-thiadiazole (5) bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu Şekil 5.2'de görülmektedir.



Şekil 5.2. 5-(2-thienyl)-N-[4'-fluorophenyl]-1,3,4-thiadiazole bileşiğinin ^{1}H-NMRspektrumu

Tablo 4.3'de bileşiklerin ^{13}C-NMR kimyasal kayma değerleri görülmektedir. Birörnek olarak 5-(2-thienyl)-N-[2'-methoxyhenyl]-1,3,4-thiadiazole (8) bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu Şekil 5.3'de verilmiştir.



Şekil 5.3. 5-(2-thienyl)-N-[2'-methoxyhenyl]-1,3,4-thiadiazole bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu (8)

5.3. Antimikrobiyal Deney Sonuçlarının Yorumlanması

Sentezlenen bileşikler kullanılan bakteri ve mantar cinsi, bileşik cinsi ve miktarına göre farklı derecelerde antimikrobiyal aktivite göstermişlerdir. Sonuçlara göre bütün deney bileşikleri *Staphylococcus aureus*'a karşı orta derecede antibakteriyel etki göstermişlerdir. Diğer bazı deney bileşikleri ise *Candida albicans, Salmonella typhimurium, Enterobacter aerogenes* ve *Salmonella kentucky*'ekarşı aktivite göstermişlerdir. Bunun aksine, hiçbir bileşik *Salmonella enteritidis, Salmonella infantis, Bacillus subtilis, Escherichia coli* ve *Enterococcus durans*'a karşı aktivite göstermemiştir. Bu sonuçlar ile literatürde yer alan diğer sonuçlar arasında uyumluluk gözlemlenmiştir. Örneğin; sentezlenen diğer yeni 1,3,4-tiyadiazol fenol türevinin *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteryel özellikleri Hussain ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir [29].

6. SONUÇLAR

Bu çalışma kapsamında, 10 adet 1,3,4 tiyadiazol bileşiği sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapı çözümlemeleri IR, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektroskopileri ile yapılmıştır.

Antimikrobiyal ilaçların yanlış kullanılması sonucu mikroorganizmalar direnç kazanmaktadır. Bu çalışmada kullanılan bazı mikroorganizmalar insan veya gıdalar için bulaşıcı özelliktedir. Bazıları ise ilaçlara karşı direnç kazanmıştır. Bundan dolayı, bu çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin söz konusu mikroorganizmalara karşı etkileri araştırılmıştır. Deney sonuçlarında, sentezlenen bileşiklerin toksikoloji çalışmaları yapıldıktan sonra *Staphylococcus aureus, Candida albicans, Salmonella typhimurium, Enterobacter aerogenes* and *Salmonella kentucky*'e karşı antimikrobiyal birer ajan olma potansiyeline sahip oldukları tespit edilmiştir.

REFERENCES

[1] Kaliher, U. and Kaur, A. (2011). 1,3,4-Thiadiazole Derivatives and their. Biological Activities. A Review.*Research journal of pharmaceutical. Biological and Chemical Sciences,* 2(4), 1091-1106.

[2] Jain, A., K., Sharma S., Vaidya A., Ravichandran, V. and Agrawal, R.,K. (2013). 1,3,4-Thiadiazole and its Derivatives. A Review on Recent Progress in Biological Activities. *Chem. Biol. Drug Des*, 81, 557-576.

[3] Bhatia, R., Sharma, A., Kaundal, A. (2014). A Review on 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *Indian Journal of Pharmaceutical Science and Research,* 4(3), 165-172.

[4] Sharma, B., Verma, A., Prajapati,S., Kumar,U. (2013). Synthetic Methods, Chemistry, and the Anticonvulsant Activity of Thiadiazoles. *International Journal of Medicinal Chemistry*, Article ID 348948, 16.

[5] Joseph,L., George, M., Mathews, P. (2015). A Review of Various Biological Activities of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological.* 3(3), 329-345.

[6] Aliabadi, A., Eghbalian, E., Kiani, A. (2013). Synthesis and evaluation of the cytotoxicity of a series of 1,3,4-thiadiazole based compounds as anti-cancer agents. *Iranian Journal of basic medicinal sciences*, 16(11), 1133-1138.

[7] Gertler, J., Tegmeyer, O. (1956). Darstellung und Eigenschaften des 1.2.4 und des Thiadiazole.*Chemische Berichte*, 89, 1534-1543.

[8] McDonnell,G., and Russell, A. D. (1999). Antiseptics and Disinfectants. Activity, Action, and Resistance. *Clin. Microbiol Rev.* 12(1), 147–179.

[9] Wainwright, M. (1989). Molds in ancient and more recent medicine. *Mycologist* 3, 21-23.

[10] Kingston, W. (2008). Irish contributions to the origins of antibiotics, *Irish Journal of Medical Science* 177(2), 87-92.

[11] Carlile, M. J., Watkinson, S.C. and Gooday, G.W. (2001). The Fungi, II Ed, Academic Press, New York.

[12] Lortholary, O., Dupont, B. (1997). Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency. *Clin. Microbiol. Rev*. 10, 477-504.

[13] Lucy J., Mathew G., Prabha M. (2015). A Review of Various Biological Activities of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 3(3), 329-345.

[14] Nadia, S., Jumat, S., Emad, Y. (2011). Synthesis and Antimicrobial Evaluation of 5-(substituted phenyl1)-N-(3-(5-nitrofur-2-yl) alkylidene)-1,3,4-thiadiazol-2-amine Derivatives. *Oriental Journal of Chemistry*, 27(2), 373-383.

[15] Ningaraddi, S., Belavgi, M, G. S.,Davis, L., Narahari, D., Imtiyaz A. M. K. (2015). Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Sulfides and Sulfones of Methylene-Bridged Benzisoxazolylimidazo[2,1-b]-[1,3,4]-Thiadiazoles. *Journal Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 190, 1580-1587.

[16] Gadhiya,B., Rajput,M.,Kartik, L. (2016). Design, Synthesis, and Evaluation of Antimicrobial Activities of Some Novel Thiazole and ThiadiazoleDrivactive Clubbed with 1H-Benzimidazole. *Pharma Chemica*, 8(16), 40-47.

[17] Eddy, C.S., Anjeeva, L. S., Saddam R., Kumar,R., Agaraj, A.N. (2010). Synthesis of New 1,2,4-Triazole[3,4-b][1,3,4] thiadiazoles Bearing Pyrazoles potent Antimicrobial Agents. *Chem. Pharm. Bull*, 58(10), 1328—1331.

[18] Husam, A.A., Ahlam, J. Q. (2017). Synthesis and Preliminary Antimicrobial study of 2-Amino-5-Mercapto-1,3,4-Thiadiazole Derivatives, *Pharm Sci*, 21(1), 98-104

[19] Syed, M.A., Kallan, A., Ramapo, G. Allegan, S. (2013). Synthesis and Evaluation of Antitubercular and Antifungal Activity of Some Novel 6-(4-Substituted Aryl)-2-(3,5-Dimethyl- 1H-Pyrazol-1-Cyl) Imidazo [2,1-B][1,3,4]Thiadiazole Derivatives.*Asian J Pharm Clin Res*, 6(3), 47-51

[20] Banerjee, R., Roy, D., Banerjee, M. (2016). Synthesis and antibacterial activity study of some new 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Molecules*, 7(9), 14625-14636

[21] Upadhyay, P. K., Mishra,P. (2015). Design, Synthesis and Antifungal Evaluation of novel substituted 1,3,4-oxadiazoles, and 1,3,4-Thiadiazoles. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(9), 466-470

[22] Sahu,R.,Tiwari,S.,Kalyani, G. (2012). Thiazolidinone Based 2,5-Disubstituted-1,3,4-Thiadiazole. Synthesis and antimicrobial Evaluation. *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 5 (1), 290.

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

[24] Bhatia, R., Kaur, A. (2014). Synthesis, spectral studies and antimicrobial activity of some imidazole [2,1-b][1,3,4] thiadiazole derivatives. Scholars Research Library, *Der PharmaChemica*, 6(6), 114-120.

[25] Kaur, A., Kumar, R. & Kalidhar, U. (2012). Synthesis, spectral studies and biological activity of some novel biphenyl imidazo[2,1-b][1,3,4] thiadiazole derivatives. *Research Journal of Pharmaceutical, biological and Chemical Sciences*, 3(2), 1084-1096.

[26] Andrews, J.M. (2003). BSAC Standardized disc susceptibility testing method, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60, 20-41.

[27] Ozkan, O.E., Zengin, G., Akça M., Baloğlu, M. C., Olgun, Ç., Altuner E. M., Ates, S., Aktümsek A. & Vurdu, H. (2015). DNA protection, antioxidant, antibacterial and enzyme inhibition activities of heartwood and sapwood extracts from juniper and olive woods. *The Royal Society of Chemistry*, 5, 72950-72958.

[28] N. Halehatty, S., Naik, S. B., Kumar, V. And Hoskeri, J. (2011). Antibacterial, Molecular Docking, DNA Binding and Photocleavage Studies on Novel Heterocyclic Pyrazoles. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 1(2) 46-65.

[29] 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. *E.Journal of Chemistry*, 5(4), 963-968.

ÖZGEÇMİŞ



İsim Soyisim: Hanan A. ALMABROK SHOUAIB
Doğum tarihi ve Yeri: 9.10.1983 – BAIDA - Libya
Medeni hali: Evli
Yabancı Dili: İngilizce
E-posta: Mohamed.ahood@gmail.com

Eğitim Bilgileri

Lise:Fatat AL-Thwora
Üniversite: Omer AL-Mokhtar Universitesi, Veteriner fakültesi