

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



**BAZI PİRİDİN TÜREVİ 1,3,4-TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN
ELDESİ VE MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

AIMAN EMHEMAD OMERAN ALDWIB

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DOÇ. DR. NESRİN ŞENER

ARALIK - 2020

KASTAMONU

TAAHHÜTNAME

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu; ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını, bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini bildirir ve taahhüt ederim.

Aiman Emhemad Omeran Aldwib



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI PİRİDİN TÜREVİ 1,3,4-TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN ELDESİ VE MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

AIMAN EMHEMAD OMERAN ALDWIB

KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN:DOÇ. DR. NESRİN ŞENER

Piridin karboksilik asit türevleri ile iki farklı tiyosemikarbazid türevi arasındaki reaksiyondan dokuz yeni 1,3,4 tiyadiazol bileşiği sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları, ¹H-NMR, FT-IR gibi spektroskopik yöntemlerle ve element analizi ile karakterize edildi. Bileşiklerin (1-9), 8 farklı bakteriyel izolata karşı antibakteriyel aktivite özellikleri incelendi. Bileşikler 2, 4, 5, 6 ve 8, *Escherichia coli*, *Salmonella kentucky*, *Bacillus substilis* ve *Klebsiella pneumoniae* üzerinde çeşitli antibakteriyel etki gösterdi. Bileşiklerin hiçbiri *Staphylococcus epidermis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*'a karşı inhibitör aktivite göstermedi.

ANAHTAR KELİMELER:1,3,4-tiyadiazol, antibakteriyel aktivite, piridin.

Aralık 2020, 80 Sayfa

ABSTRACT

MSC THESIS

OBTAINING OF SOME PYRIDINE DERIVATIVE 1,3,4-THIADIAZOLE COMPOUNDS AND INVESTIGATION OF THEIR MICROBIOLOGICAL PREPORTIES

AIMAN EMHEMAD OMERAN ALDWIB

KASTAMONU UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

SUPERVISOR:ASSOC. PROF. DR. NESRİN ŞENER

New nine 1,3,4 thiadiazole compounds were synthesized from reaction between pyridine carboxylic acid derivatives and two different thiosemicarbazide derivatives. The structures of the synthesized compounds were characterized by spectroscopic methods such as ¹H-NMR, FT-IR and elemental analysis. Compounds **1-9** were screened for antibacterial activity against 8 bacterial isolates. Compounds **2, 4, 5, 6** and **8** showed varying antibacterial effect on *Escherichia coli*, *Salmonella kentucky*, *Bacillus substilis* and *Klebsiella pneumoniae*. None of the compounds indicated inhibitory activity against *Staphylococcus epidermis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*.

KEYWORDS:1,3,4-thiadiazole, antibacterial activity, pyridine.

December 2020, 80 Page

TEŞEKKÜR

İlk olarak, bu tezi bitirme görevimi tamamlayabildiğim için Allah'a sonsuz şükürler olsun. Bu süreçte, danışmanım Doç. Dr. Nesrin Şener'e teşekkür ediyorum, çünkü onun rehberliği olmaksızın tez çalışması düzgün bir şekilde tamamlanmış olamazdı. Bu araştırmadan iyi sonuçlar alabileceğimi düşünerek, araştırmalar sırasında cesaretlendirdiği ve yönlendirdiği için ona çok minnettarım. Birlikte çalıştığım arkadaşlarıma da destekleri için teşekkür etmek isterim, tez çalışmalarında pek çok sorunumun üstesinden onların sayesinde gelebildim.

AIMAN EMHEMAD OMERAN ALDWIB

Kastamonu, 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAYI	ii
TAAHHÜTNAME	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
FOTOĞRAFLAR DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ.....	1
1.1 1,3,4-Tiyadiazol Oluşumuna Genel Bakış.....	3
1.2 Açılhidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Oluşumu.....	4
1.2.1 Karboksilik Asit ve Açıl Hidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Genel Oluşumu.....	4
1.2.2 Diaçilhidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Oluşumu	6
1.3 Tiyohidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Oluşumu	8
1.3.1 Tiyosemikarbazidlerden elde edilen 1,3,4-Tiyadiazoller	8
1.3.2 Tiyokarbazitlerden Elde Edilen 1,3,4-Tiyadiazoller.....	11
1.3.3 Ditiyokarbazatlardan 1,3,4-Tiyadiazollerin Eldesi	13
1.3.4 Tiyohidrazitlerden Elde Edilen 1,3,4-Tiyadiazoller	14
1.3.5 1,3,4-Tiyadiazollerin Tiyöurelerden Eldesi	15
1.4 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Farmakolojik Uygulamaları	17
1.4.1. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Antibiyotik Aktivitesi	18
1.4.2. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Antiinflatuar ve Analjezik Aktivitesi	19
1.4.3. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Antikanser Aktivitesi	20
1.4.4. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Antiviral Aktivitesi	21
1.4.5. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Antikonvülsan Aktivitesi	22
1.4.6. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Antidepresan Aktivitesi	22
1.4.7. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Antioksidan Aktivitesi	23
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ.....	24
3. MATERYAL VE YÖNTEM	27
3.1 Deneysel Bölüm	27
3.1.1 5,5'-(Piridin-2,6-di-il)bis(<i>N</i> -sikloheksil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin) Sentezi (1)	27
3.1.2 (<i>N,N'</i> Z, <i>N,N'</i> Z)- <i>N,N'</i> -(5,5'-(piridin-2,5-di-il)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))disiklohekzanamin Sentezi (2)	28
3.1.3 (<i>N,N'E,N,N'E</i>)- <i>N,N'</i> -(5,5'-(piridin-2,3-di-il)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))disiklohekzanamin (3)	29
3.1.4 (<i>Z</i>)-3-(5-(sikloheksilimino)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)piridin-2-amin (4).....	30

3.1.5	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(5-(6-Kloropiridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-iliden)sikloheksanamın Sentezi (5).....	31
3.1.6	(<i>N,N'</i> Z, <i>N,N'</i> Z)- <i>N,N'</i> -(5,5'-(piridin-2,6-diil)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))dietanamın Sentezi (6)	31
3.1.7	(<i>N,N'</i> Z, <i>N,N'</i> Z)- <i>N,N'</i> -(5,5'-(Piridin-2,5-diil)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))dietanamın Sentezi (7)	32
3.1.8	(<i>Z</i>)- <i>N</i> -(5-(6-Bromopiridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-iliden)etanamin (8).....	33
3.1.9	5-(2-Aminopiridin-3-il)- <i>N</i> -etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi (9)	33
3.2	Mikrobiyoloji Deneyleri.....	34
3.2.1	İnokulum hazırlanması	34
3.2.2	Müller Hinton Broth (MHB)'nin hazırlanması	35
3.2.3	Nutrient Agarının Hazırlanması.....	35
3.2.4	Kimyasal Bileşiklerin Hazırlanması	35
3.2.5	Minimum İnhibitör Konsantrasyonun Belirlenmesi	36
3.2.6	Minimum Bakterisidal Konsantrasyon Tayini.....	37
4.	SONUÇLAR.....	38
4.1	IR Spektroskopi Sonuçları.....	38
4.2	¹ H-NMR Analiz Sonuçları	39
4.3	Sentezlenen Bileşiklerin Özellikleri	40
4.4	Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel Özellikleri	40
4.5	Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Özellikleri.....	40
4.6	Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK).....	41
4.7	Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK).....	42
5.	TARTIŞMA	44
5.1	IR Sonuçlarının Yorumlanması.....	44
5.2	¹ H-NMR Sonuçlarının Yorumlanması	44
5.3	Bileşiklerin Sentezi.....	45
5.4	İlgili Antimikrobiyal Çalışmalar	46
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	49
	EKLER.....	59
	EK A FT-IR Spektrumları	60
EK A.1	Bileşik 1 FT-IR Spektrumu	61
EK A.2	Bileşik 2 FT-IR Spektrumu	62
EK A.3	Bileşik 3 FT-IR Spektrumu	63
EK A.4	Bileşik 4 FT-IR Spektrumu	64
EK A.5	Bileşik 5 FT-IR Spektrumu	65
EK A.6	Bileşik 6 FT-IR Spektrumu	66
EK A.7	Bileşik 7 FT-IR Spektrumu	67
EK A.8	Bileşik 8 FT-IR Spektrumu	68
EK A.9	Bileşik 9 FT-IR Spektrumu	69
EK B ¹H-NMR Spektrumları.....		70
EK B.1	Bileşik 1 ¹ H-NMR Spektrumu	71
EK B.2	Bileşik 2 ¹ H-NMR Spektrumu	72
EK B.3	Bileşik 3 ¹ H-NMR Spektrumu	73
EK B.4	Bileşik 4 ¹ H-NMR Spektrumu	74
EK B.5	Bileşik 5 ¹ H-NMR Spektrumu	75
EK B.6	Bileşik 6 ¹ H-NMR Spektrumu	76

EK B.7 Bileşik 7 ¹ H-NMR Spektrumu	77
EK B.8 Bileşik 8 ¹ H-NMR Spektrumu	78
EK B.9 Bileşik 9 ¹ H-NMR Spektrumu	79
ÖZGEÇMİŞ	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Tiyadiazollerin İzomerik Formülü 1,2,3; 1,2,4; 1,3,4.....	1
Şekil 2. 1,3,4-Oksadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin tıp alanında kullanılan türevlerine örnekler	3
Şekil 3. 1,3,4 - Tiyadiazol Halka Sistemi.....	3
Şekil 4. Açılhidrazinler veya diaçilhidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Oluşumu	4
Şekil 5. Karboksilik asitlerden 1,3,4-oksadiazoller ve 1,3,4-tiyadiazollerin genel sentezi	5
Şekil 6. Asithidrazinlerden mikrodalga kullanılarak P ₄ S ₁₀ /Al ₂ O ₃ varlığında 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi	5
Şekil 7. Açıl hidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi	6
Şekil 8. 1,3,4-oksadiazoller ve akabinde ile tiyonasyon yoluyla 1,3,4-tiyadiazollerin eldesi	6
Şekil 9. Açıl hrazinlerden LR kullanılarak 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi.....	6
Şekil 10. Diaçilhidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Oluşumu	7
Şekil 11. Diaçilhidrazinlerden 1,3,4-tiyadiazollerin LR kullanılarak ve mikrodalga ışımayla eldesi.....	7
Şekil 12. Tiyosemikarbazidlerin Halkalaşarak 1,3,4-tiyadiazol oluşması	8
Şekil 13. İzotiyasiyanatlarla reaksiyonu sonucunda 1,3,4-tiyadiazol sentezi	9
Şekil 14. İzotiyasiyanatların hidrazon türevi bileşiklerle reaksiyonundan elde edilen 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi.....	9
Şekil 15. İyonik çözücülerde elde edilen 1,3,4-tiyadiazol bileşikleri	10
Şekil 16. Tiyosemikarbazitler veya hidrazinlerin reaksiyonundan elde edilen 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi	10
Şekil 17. Tiyosemikarbazit bileşiğinin CS ₂ ile reaksiyonundan elde edilen 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler	11
Şekil 18. 4-Fenil-5-stiril-1,3,4-tiyadiazolyum-2-fenilaminlerin Sentezi	11
Şekil 19. Hidrazonoil halojenürlerin karbonotiyolik dihidrazid ile reaksiyonu sonucu 1,3,4-tiyadiazollerin oluşum reaksiyonu.....	12
Şekil 20. Mikrodalga radyasyonu altında tiyokarbazid ile 1,3,4-tiyadiazol-2-il hidrazinlerin sentezi.....	13
Şekil 21. Tiyoaçilhidrazinden Ditiyokarbazatların Oluşumu.....	13
Şekil 22. 5-sübstitüe-2-merkpto-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin sülfirik asit varlığında sentezi	14
Şekil 23. Tiyohidrazitlerden elde edilen 1,3,4-tiyadiazollere örnek reaksiyon ..	14
Şekil 24. 1,3,4-Tiyadiazollerin tiyoörelerden eldesinin reaksiyonu	15
Şekil 25. 1,3,4-Tiyadiazollerin tiyoörelerden oluşumuna örnek reaksiyon	16
Şekil 26. Schiff bazı türevlerinde çıkılarak elde edilen 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin tiyosemikarbazitle türevlendirme reaksiyonu	17
Şekil 27. Antibiyotik aktivite gösteren bazı 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin elde reaksiyonları	18
Şekil 28. Anti-Enflamatuar ve Analjezik Aktivite Taşıyan 1,3,4-Tiyadiazol Türevleri	20

Şekil 29. Antikanser aktivite gösteren Schiff bazı türevi bazı 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi.....	21
Şekil 30. Antivirüs etkisi gösteren 1,3,4-tiyadiazol türevleri	21
Şekil 31. 1,3,4-Tiyadiazol bileşiklerinin antikonvulsan aktivite gösteren bileşiklerin sentezi.....	22
Şekil 32. 1,3,4-Tiyadiazolün antidepresan özellik gösteren türevinin sentezi..	23
Şekil 33. 1,3,4-Tiyadiazollerin antioksidan aktivite gösteren bileşik	23
Şekil 34. 5,5'-(Piridin-2,6-di-il) bis (N-sikloheksil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin) Sentezi	28
Şekil 35. (N,N'Z,N,N'Z)-N,N'-(5,5'-(piridin-2,5-di-il)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))disiklohekzanamin Sentezi.....	29
Şekil 36. (N,N'E,N,N'E)-N,N'-(5,5'-(piridin-2,3-di-il)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))disiklohekzanamin	30
Şekil 37. (Z)-3-(5-(sikloheksilimino)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)piridin-2-amin	30
Şekil 38. (E)-N-(5-(6-Kloropiridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-iliden)siklohekzanamin Sentezi	31
Şekil 39. 3.1.6 (N,N'Z,N,N'Z)-N,N'-(5,5'-(piridin-2,6-di-il)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))dietanamin Sentezi	32
Şekil 40. (N,N'Z,N,N'Z)-N,N'-(5,5'-(Piridin-2,5-di-il)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))dietanamin Sentezi	33
Şekil 41. 3.1.8 (Z)-N-(5-(6-Bromopiridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-iliden)etanamin.....	33
Şekil 42. 5-(2-Aminopiridin-3-il)-N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi	34

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Bakteri İsimleri	34
Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin FT-IR değeri	38
Tablo 3. Sentezlenen bileşiklere ilişkin ¹ H-NMR (δ , ppm, dms _o -d ₆) değerleri	39
Tablo 4. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel Özellikleri.....	40
Tablo 5. MİK değerleri	41
Tablo 6. MBK değerleri	42
Tablo 7. MBK/MİK oranı	43

FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

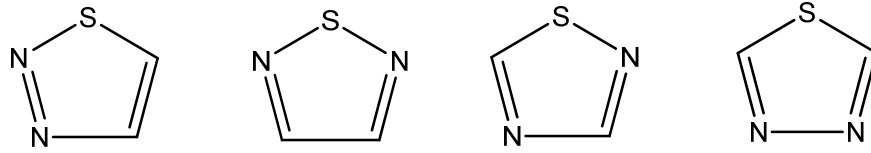
Fotoğraf 1. MHB'nin hazırlanması.....	35
Fotoğraf 2. Besleyici Agar Hazırlanması.....	35
Fotoğraf 3. Elde Edilen Bileşiklerin Fotoğrafı.....	36
Fotoğraf 4. Minimum inhibisyon konsantrasyon deneyinde kullanılan kuyucuklar	37
Fotoğraf 5. Minimum Bakterisidal Konsantrasyon.....	37

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CS₂	: Karbondisülfür
P₄S₁₀	: Fosfor Pentasülfür
Al₂O₃	: Alüminyum Oksit
H₂S	: Hidrojen Sülfür
DMF	: <i>N,N</i> -Dimetilformamit
CH₂Cl₂	: Diklorometan
THF	: Tetrahidrofuran
DCC	: Disikloheksilkarbodiimit
TMSCl	: Klorotrimetilsilan
TsCl	: 4-Toluensülfonilchlorür
PPh₃	: Trifenilfosfin
SOCl₂	: Tiyoniklorür
PCl₅	: Fosforpentaklorür
CF₃COOH	: Trifloraasetikasit
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MBK	: Minimum Bakterisidal Konsantrasyonu
Anti-HIV-1	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsüne (I) karşı etkin
Anti-HIV-2	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsüne (II) karşı etkin
CNS	: Merkezi sinir sistemi
DPPH	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
cm⁻¹	: Dalga sayısı birimi
DMSO	: Dimetil sülfoksit
FT-IR	: Fourier Transform Infrared
g	: Gram
¹H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
m	: Multiplet
s	: Singlet
d	: Dublet
q	: Kuartet
ppm	: Kimyasal kayma birimi

1. GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler ve türevleri, farmakolojik ve biyokimyasal disiplinlerdeki kullanımları nedeniyle yıllardır kimyacıların ilgisini çeken ve çekmeye devam eden bir bileşik sınıfıdır. Örneğin, Pirazol (Fustero vd., 2010), tetrahidrokinolinler (Sridharan vd., 2011), benzotriazol (Katrizky vd., 2011), 1,2,3,4-tetrazin Churakov vd., 2004), tiyazol (Dondoni vd., 2004), 2-tiyazolin (Gaumont vd., 2009), pirimidin (Per'ez vd., 2007) gibi birçok heterosiklik bileşik türü ile ilgili araştırmalar çok sayıda çalışmaya konu olmuşlardır. Heterosiklik bileşikler içerisinde Tiyadiazol sınıfı bileşikler oldukça geniş bir çalışma alanında kendine yer bulmuştur. Tiyadiazoller, iki azot ve bir kükürt atomundan oluşan 5 üyeli heterosiklik bir yapıdır. Başlıca 1,2,3-tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol gibi izomerleri vardır (**Şekil 1**). 1,3,4-Tiyadiazol bileşiğine daha yakından bakıldığında diğer izomerlerden daha fazla araştırıldığı görülmektedir. 1,3,4-tiyadiazol halkasının yapısı, kükürt atomunun indüktif etkisi ve nispeten yüksek aromatiklik özellikleri ile tanımlanabilir (Balaban vd., 2004).



1,2,3-

1,2,5-

1,2,4-

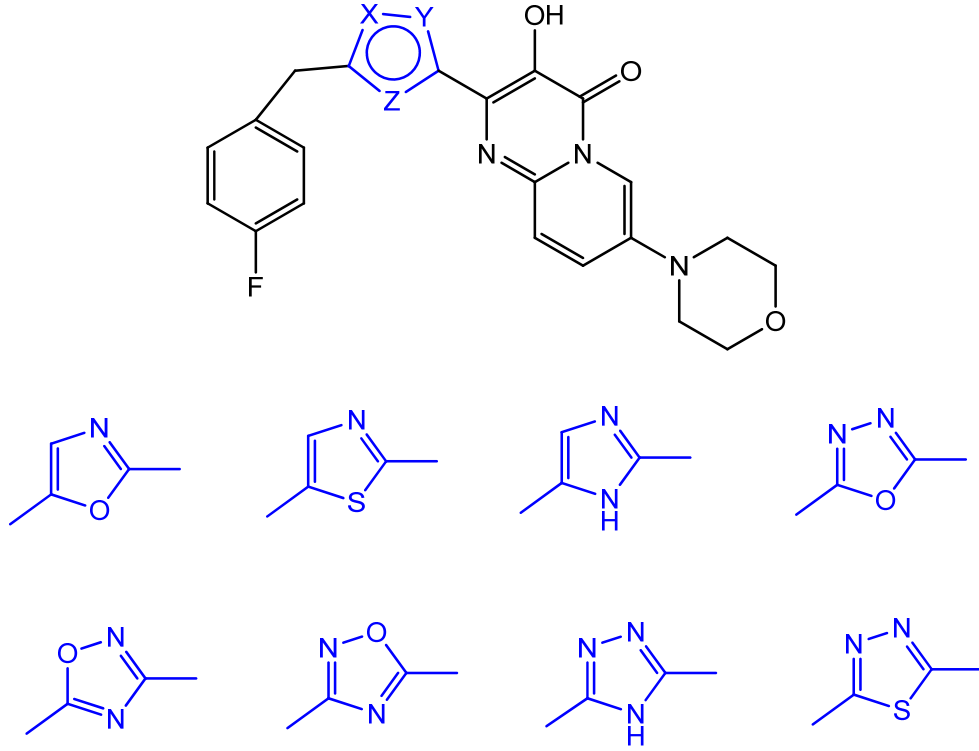
1,3,4-

Şekil 1. Tiyadiazollerin İzomerik Formülü 1,2,3; 1,2,4; 1,3,4

Sulu asit çözeltilerinde kararlı olmalarına rağmen bazik ortamda halka açılmasına uğrayarak bozabilirler. Halkalı yapının, azot ve kükürt atomlarının elektron çekici etkisi ve nispeten elektrofilik yer değiştirmeye karşı zayıf olması nedeniyle bozunmaya uğrayabilirler. Ayrıca, nükleofilik saldırıya duyarlı olduğu belirtilir, yer değiştiren gruplar 2 veya 5 konumuna getirildiğinde halka, yüksek derecede uyarılarak, çeşitli türevler elde etmeye elverişli hale gelmektedir. Dolayısıyla bu özelliklere sahip olan 1,3,4-tiyadiazol türevleri farmakoloji, tarım ve kimya endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle 1,3,4-tiyadiazoller,

antimikrobiyal (Sah vd., 2014), antitüberküloz (Foroumadi vd., 2003), antioksidan (Sunil vd., 2010), anti-inflamatuar (Hafez vd., 2008), antikonvülsanlar (Jatav vd., 1945), antidepresan ve anksiyolitik (Clerici vd., 2001), antihipertansif (Hasui vd., 2011), antikanser (Rzeski vd., 2007; Sunil vd., 2010) ve antifungal (Chen vd., 2007) olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergilemektedir. Bazı hastalıkların ilaç etken maddelerinde de bu sınıf bileşikler bulunmaktadır, bu hastalıklara örnek olarak, glokom (Kaur vd., 2002), yüksek irtifa hastalığı (Luks vd., 2010), epileptik nöbetler (Wolf vd., 2011), idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (Rangwala vd., 2007), hemiplejik migren (Russell vd., 2011), sistinüri (Tiselius vd., 2010), obstrüktif uyku apnesi (Jalandhara vd., 2009), konjenital miyastenik sendromları (Schara vd., 2008) vb. hastalıkları iyileştirmek için bilinen karbonik anhidraz inhibitörü olabilecek tiyadiazol içeren bileşenlerdir. 1,3,4-Tiyadiazoller ayrıca herbisitler, fungisitler, böcek öldürücüler, bakterisitler ve bitki büyüme düzenleyicileri olarak yüksek potansiyel sergilerler. Tiyadiazolden türetilen zirai kimyasallar, yüksek pazar potansiyeli ile oldukça ticarileştirilmiş, ancak çoğu durumda insan ve çevre üzerindeki tehlikeli etkileri nedeniyle büyük ölçüde yasaklanmıştır. Ayrıca, 1,3,4-tiyadiazol merkezinin elektron eksikliğinden dolayı iyi elektron çekme yeteneğine sahiptir ve termal ve kimyasal kararlılıklarından dolayı tiyadiazoller, optik ve elektrokimya alanında yaygın olarak kullanılan bileşiklerdir. Ayrıca, bu bileşik sınıfı uygulamaları, yük taşıma kapasitesi, fotolüminesans, fotoiletkenlik, sıvı kristaller, antikoroziyon aktivite vb. alanlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bir çalışmanın on yıllık periyodunda, 1,3,4-tiyadiazol halkasının (**Şekil 2**) hem çözelti hem de katı fazdaki füzyonunun analizini rapor edilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda piridin türevleri 1,3,4-tiyadiazollerin tıp bilimi, tarım kimyası üretimi ve kimyasal madde üreten sektördeki önemli özelliklerini ve kullanımlarını da kapsamaktadır. Çalışmada, -O- ve -S- arasındaki biyoizosterizme dayanarak, 1,3,4-oksadiazol 1,3,4-tiyadiazolün biyoizosteri olarak işlev gördüğü rapor edilmiştir (Meanwell vd., 2011).

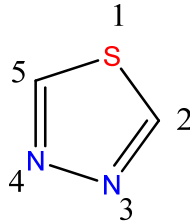
1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin bahsedilen çarpıcı özelliklerinden dolayı bu tez çalışması kapsamında bu bileşik sınıfına yoğunlaşmıştır. Bu kapsamda günümüze kadar olan literatürde öne çıkan yayınlardan alıntılar yapılmıştır.



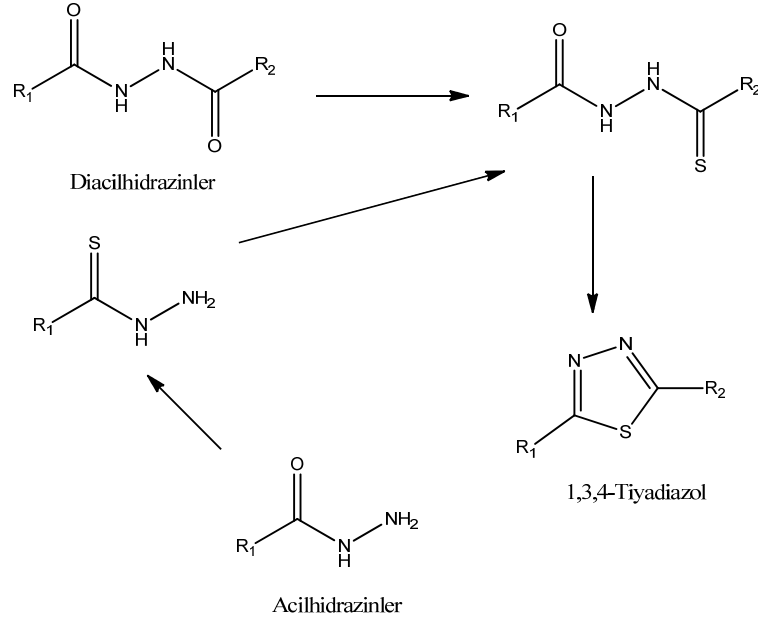
Şekil 2. 1,3,4-Oksadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin tıp alanında kullanılan türevlerine örnekler

1.1 1,3,4-Tiyadiazol Oluşumuna Genel Bakış

1,3,4-Tiyadiazol kimyasının ilerlemesi, 19. yüzyıl sonrası fenilhidrazin ve hidrazinin o dönemde yeni bulunmasıyla ilişkilidir. En temel 1,3,4-tiyadiazol halkasının molekül yapısı **Şekil.3**'de görülmektedir. 1,3,4-tiyadiazoller, çoğunlukla *N,N'*-diaçilhidrazinler ve monoaçilhidrazinler kullanılarak açilhidrazinlerin halkalaşmasından veya 1,3,4-oksadiazollerin dönüşümünden (**Şekil 4**) bilinen yollarla sağlanır. Tiyohidrazinlerden, tiyosemikarbazitlerden, tiyokarbazitlerden, ditiyokarbamatlardan, tiyoaçilhidrazinlerden bitiyörelerle birlikte 1,3,4-tiyadiazol sentezlenebilmektedir (**Şekil 5**).



Şekil 3. 1,3,4 - Tiyadiazol Halka Sistemi



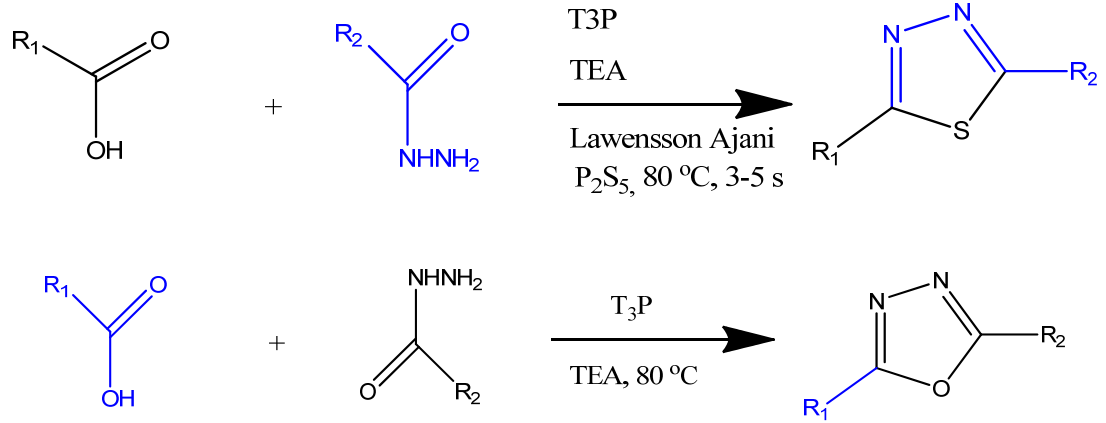
Şekil 4. Açılhidrazinler veya diaçilhidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Oluşumu

1.2 Açılhidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Oluşumu

Daha önce kapsamlı bir şekilde anlatıldığı gibi 1,3,4-tiyadiazoller, P₄S₁₀ varlığında 1,4-dikarbonil veya açıl öncülerinin sülfürlenmesi yoluyla da elde edilebilir (Augustine vd., 2009).

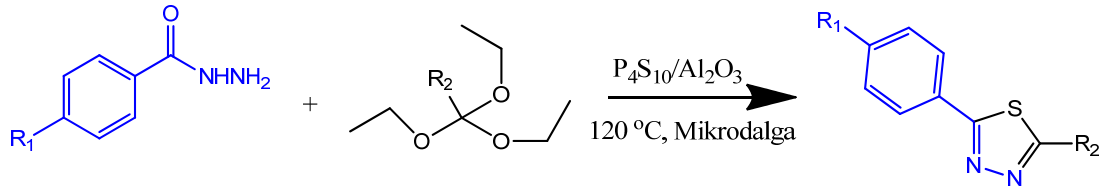
1.2.1 Karboksilik Asit ve Açıl Hidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Genel Oluşumu

Son yıllarda, çok basamaklı sentezlerin yüksek maliyet ve zorluklarının önüne geçebilmek için P₄S₁₀ varlığında tek basamaklı 1,3,4-tiyadiazol sentezleri rapor edilmiştir. Bu yöntemle karboksilik asit türevlerinden tek basamaklı reaksiyonla 1,2,4-oksadiazoller, 1,3,4-oksadiazoller ve 1,3,4-tiyadiazollerin sentezlendiği rapor edilmiştir (Şekil 5) (Augustine vd., 2009).



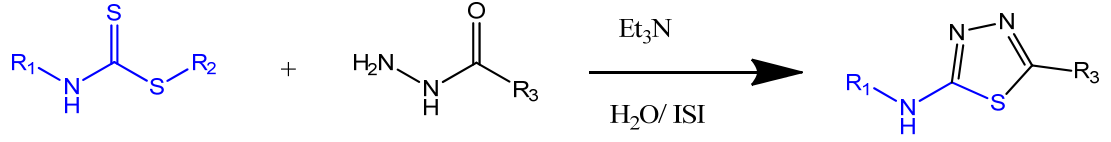
Şekil 5. Karboksilik asitlerden 1,3,4-oksadiazoller ve 1,3,4-tiyadiazollerin genel sentezi

Polshettiwar ve arkadaşları, mikrodalga kullanarak tek basamakta asit hidrazinlerden 1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 6) (Polshettiwar vd., 2008). Pek çok aromatik ve heterosiklik hidrazinler ve trietil ortobenzoatlar, trietil ortoformat, trietil veya tiyopropazat ile katalizlenen NafionNR50 gibi tiyonatlama ajanı ile alümina içindeki fosfor pentasülfür (P₄S₁₀/Al₂O₃) varlığında çözücüsüz olarak 1,3,4-tiyadiazollerin iyi bir verimle sentezlendiği rapor edilmiştir.



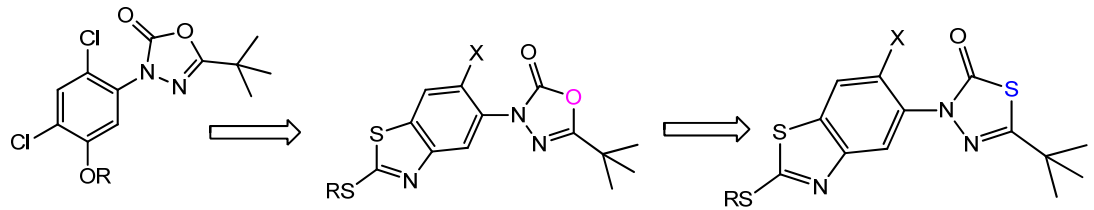
Şekil 6. Asidhidrazinlerden mikrodalga kullanılarak P₄S₁₀/Al₂O₃ varlığında 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi

Asidhidrazinlerin ditiyokarbamatlar arasındaki reaksiyonundan iki veya daha fazla prosedürden oluşan tiyadiazoller elde edilmiş bunların ilki, ilgili tiyosemikarbazitleri veya ditiyokarbazitleri sentezlemek için olduğunu ve daha sonra tiyadiazollere dönüştürüldüğü söylenmiştir (Aryanasab vd., 2010). Bu tür reaksiyonların tek basamakta oluşumu çok yaygındır. İzotiyosiyanat türevinin, su ve trietilamin varlığında 2-pozisyonundan sübtitüe edilmiş 1,3,4-tiyadiazol elde etmek için doğrudan asidhidrazin ile reaksiyona girdiği bildirilmiştir (Şekil 7). Aynı şartlar altında, suda ditiyokarbat ve asit hidrazinleri kullanarak bir dizi 5-sübtitüe 2-amino-1,3,4-tiyadiazol bileşikleri yüksek verimde sentezlenmiştir (Matsuno vd., 2010).



Şekil 7. Açıl hidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi

Zuo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; oksadiazonlardan, 1,3,4-oksadiazoller ve akabinde tiyasyon yoluyla 1,3,4-tiyadiazollerin oluşturulabileceği rapor edilmiştir (Şekil 8) (Zuo vd., 2012).



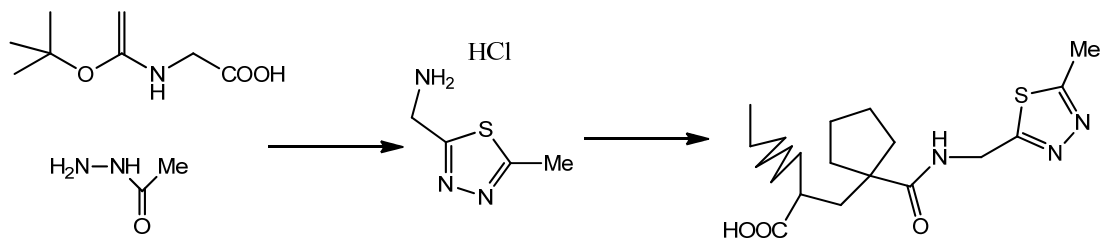
Oksalizonlar

1,3,4-Oksadiazol-2(3H)-on Bilesikleri

1,3,4-Tiyadiazol-2(3H)-on Bilesikleri

Şekil 8. 1,3,4-oksadiazoller ve akabinde ile tiyasyon yoluyla 1,3,4-tiyadiazollerin eldesi

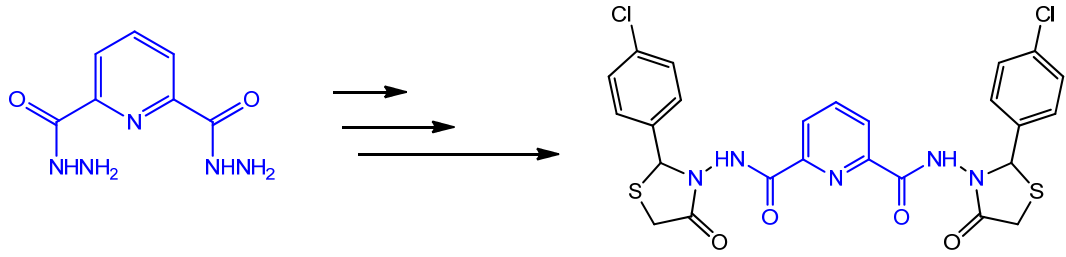
Ayrıca, açılhidrazinlerin Lawesson reaktifi kullanılarak DCM içinde 1,3,4-tiyadiazollere dönüştüğü ve daha sonra amin üzerinden türevlendirildiği rapor edilmiştir (Şekil 9) (Pryde vd., 2006).



Şekil 9. Açıl hrazinlerden LR kullanılarak 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi

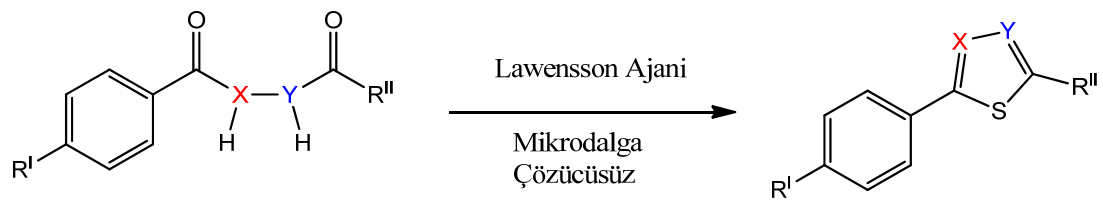
1.2.2 Diaçilhidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Oluşumu

N,N'-diaçilhidrazinlerin halkalaşması 1,3,4-tiyadiazollerin sentezlemenin yaygın ve uygun bir yoldur. Buna örnek olarak verilebilecek bir çalışmada; 2,6-piridin dikarboksilik asit dihidrazlarından çıkılarak bazı heterohalkalı 1,3,4-tiyadiazol ve oksadiazol türevleri sentezlenmiştir (Şekil 10) (Ghozlan vd., 2011).



Şekil 10. Diaçilhidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Oluşumu

Çözücü içinde tiyadiazol oluşumu için kullanılan genel yöntemler, tipik olarak, yüksek sıcaklıklarda, düşük verimde, yüksek oranda yan ürünlerde, yüksek oranda sulu hidrokarbon çözücüde ve kükürtleme reaktifinde uzun süreli deneylerle oluşur ve bunun sonunda ciddi ekolojik etkilere neden olmaktadır. Bunun aksine, mikrodalga ışıması altında çözücsüz reaksiyonlarda muhtemelen bu dezavantajların hiçbiri gerçekleşmemektedir (**Şekil 11**) (Kiryanov vd., 2001). Bu yöntem, düşük safsızlık, düşük maliyet ve kullanımı açısından da çok daha basit olmak gibi avantajlara sahiptir. Geleneksel yöntemlerden farklı olarak mikrodalga ışımasının kullanımının bu alanda avantajlı olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle, **Şekil 11**'de belirtilen yöntem, aynı zamanda, Lawesson reaktifi ile mikrodalga ışıması kullanılarak çözücsüz koşullar altında gerçekleştirilmiştir ve bu, öngörülen tiyadiazol ile birlikte yan ürünlerin bir karışımına yol açmıştır. Bu nedenle, uygun reaksiyon koşulları muhtemelen duyarlı üretkenliği kolaylaştırmak için kullanılabilir, ancak özel reaktiflerin reaktiviteleri uygulanmalıdır.



R ^I	R ^{II}	X	Y
Br	n-C ₁₂ H ₂₅ O	N	N
Br	n-C ₁₃ H ₂₇ O	N	N
Br	n-C ₁₃ H ₂₇	N	N

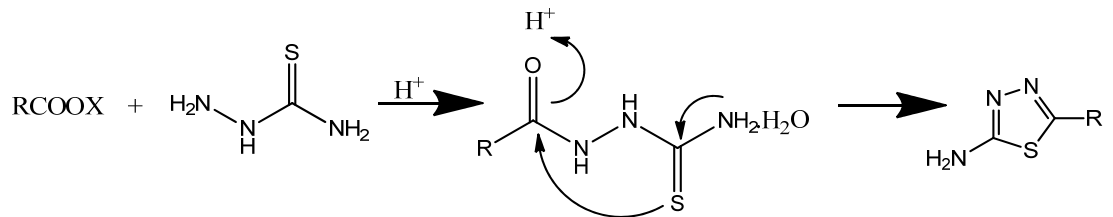
Şekil 11. Diaçilhidrazinlerden 1,3,4-tiyadiazollerin LR kullanılarak ve mikrodalga ışımayla eldesi

1.3 Tiyohidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Oluşumu

Tiyohidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin oluşumu, tiyohidrazinlerin halkalaşma reaksiyonuyla da hazırlanabilmektedir. Tiyohidrazinlerin sentezlenen her ürünü, geniş reaktivite ve biyolojik etkiye sahip 1,3,4-tiyadiazollerin eldesine izin veren tiyadiazol halkasına çok sayıda bileşen çeşitliliği ile sonuçlanabilmektedir. Bu başlık altında, tiyohidrazinler; tiyosemikarbazidler, tiyokarbazidler, ditiyokarbazatlar, açilhidrazinler ve bitiyöreler olarak sınıflandırılmıştır. Bu şekilde 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin oluşumuna ilişkin tüm yaklaşımlar aşağıda özetlenmiştir.

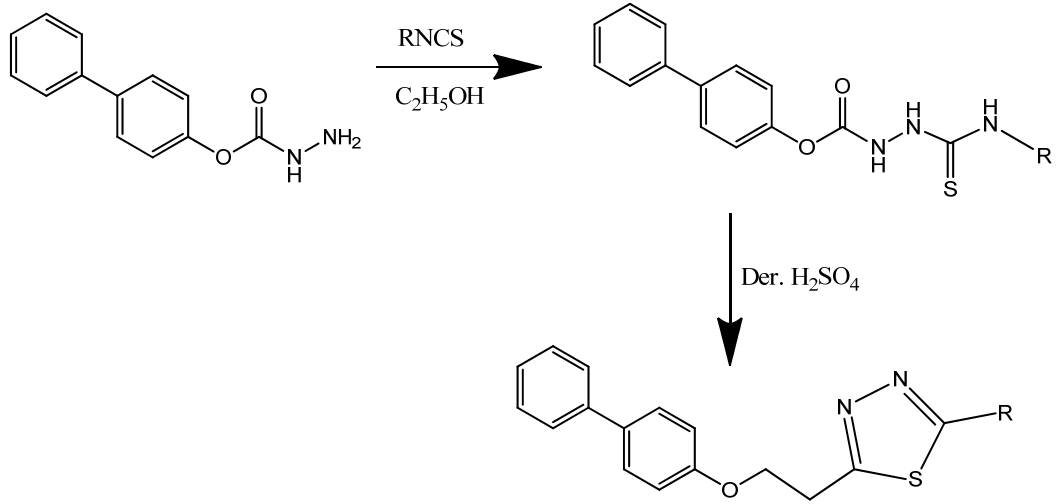
1.3.1 Tiyosemikarbazidlerden elde edilen 1,3,4-Tiyadiazoller

Tiyosemikarbazidlerden, süstitüe edilmiş tiyosemikarbazidlerden veya tiyosemikarbazonlardan çeşitli 1,3,4-tiyadiazol oluşumları ortaya çıkmıştır. Tiyosemikarbazidlerin veya süstitüe edilmiş tiyosemikarbazidlerin halkalaşma reaksiyonuyla, sentezlenmiş 1,3,4-tiyadiazollerden önemli bileşikler olarak geniş çapta çalışılmış olan 2-amino-1,3,4-tiyadiazollerin oluşumu gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, α -amino grubu üzerindeki açilasyon (Şekil 12), tiyosemikarbazidlerin halkalaşma reaksiyonunu başlatmış ve DCC, TMSCl, TsCl, PPh₃, SOCl₂, PCl₅ ve difenil klorofosfat gibi bir su çıkarıcı ajanın etkisiyle tiyadiazoller elde edilmiştir.



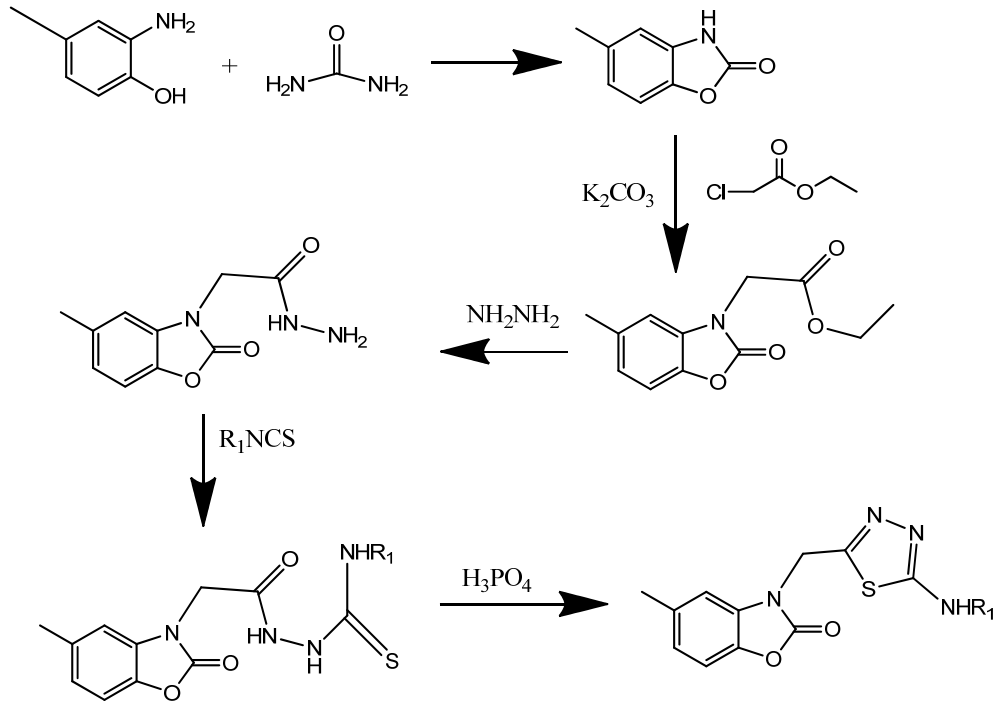
Şekil 12. Tiyosemikarbazidlerin Halkalaşarak 1,3,4-tiyadiazol oluşması

İzo(tiyosiyanat)lara nükleofilik atağın da tiyosemikarbazit oluşumuna da neden olabileceği önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (Kumar vd., 2008). Yapılan çalışmalarda açilhidrazon türevlerinin izotiyasiyanatla reaksiyonundan elde edilen bileşik sonraki aşamada, derişik sülfirik asitle karıştırılarak 1,3,4-tiyadiazol türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 13).



Şekil 13. İzotiyasiyanatlarla reaksiyonu sonucunda 1,3,4-tiyadiazol sentezi

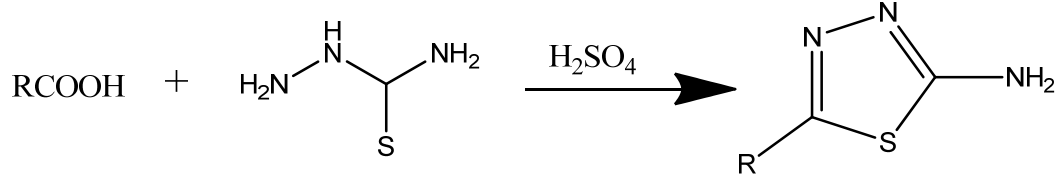
Bir başka çalışmada yine izotiyasiyanatların hidrazon türevi bileşiklere atağıyla elde edilen türevlerin fosforik asitle halkalaşması sonucunda 1,3,4-tiyadiazol bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 14) (Salgın-Gökşen vd., 2007).



Şekil 14. İzotiyasiyanatların hidrazon türevi bileşiklerle reaksiyonundan elde edilen 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi

Bir diğer çalışmada; iyonik çözücüler içinde karboksilik asit türevleri ve tiyosemikarbazit türevleri arasındaki bir etkileşim, hem mono- hem de bisiklik 2-amino-1,3,4-tiyadiazol oluşumu için uygulanan çeşitli kimyasal prosedürler için

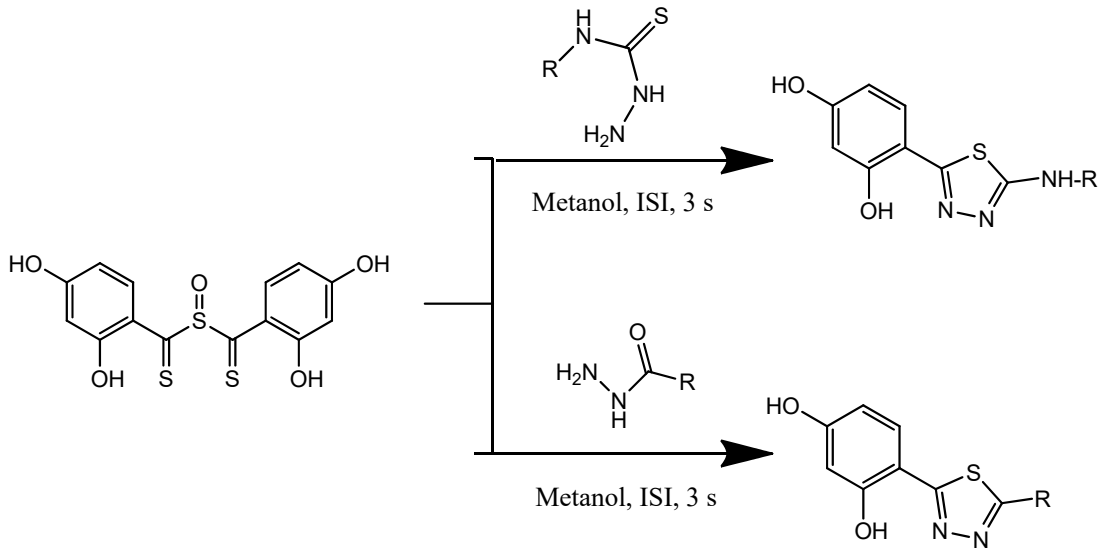
geleneksel çözücülerin uygulanabilir alternatifleri olarak uygulanmıştır (Şekil 15) (Epishina vd., 2011).



R= PhCH₂, Pr, Prⁱ, CH₂NHBz, MeS(CH₂)₂CH(NHBz), MeCH(NHBz), CH₂(NHTs)

Şekil 15. İyonik çözücülerde elde edilen 1,3,4-tiyadiazol bileşikleri

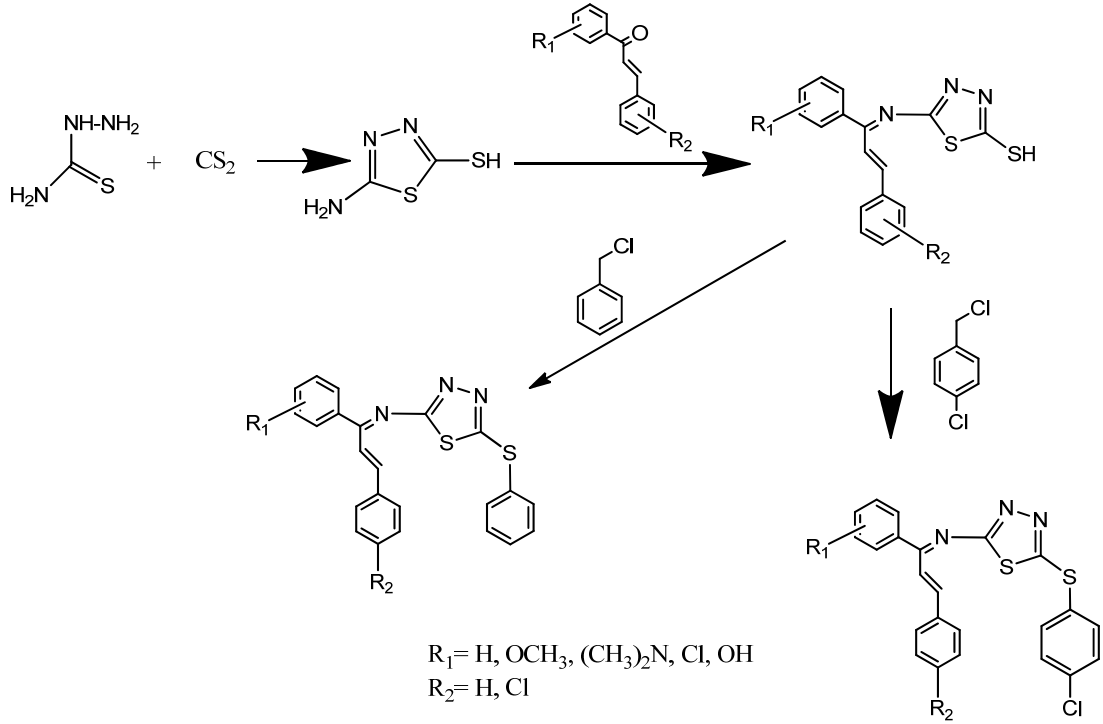
Sülfinil-bis((2,4-dihidroksifenil)metantiyon) (STB) bileşiğinin uygun bir oranda tiyosemikarbazitler veya hidrazitler ile metanol içinde *N*-süstitüe-5-amino-1,3,4-tiyadiazol veya türevlerinin yüksek verimle elde edildiği başka bir çalışma da örnek olarak verilmiştir (Şekil 16) (Matysiak vd., 2010). Önce, tiyoaçilin doğrusal türetilmiş ürününün oluşumu gerçekleştirilmiş, daha sonra tiyol formuna dönüştürülmüştür. Bu reaksiyonda, elektrofilik substrat (STB) ayrıca halkalı bir reaktif olarak işlev görmüştür.



Şekil 16. Tiyosemikarbazitler veya hidrazinlerin reaksiyonundan elde edilen 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi

Bu bileşikler, farmakoloji endüstrisinde çok dikkate değer olan membran hareketiyle uyum içindedir. Örnek olarak, 5-amino-1, 3, 4-tiadiazol-2-tiolün bir dizi imin türevi sentezlenmiş ve bunların anti-depresan aktiviteleri, referans ilaç olarak imipramin

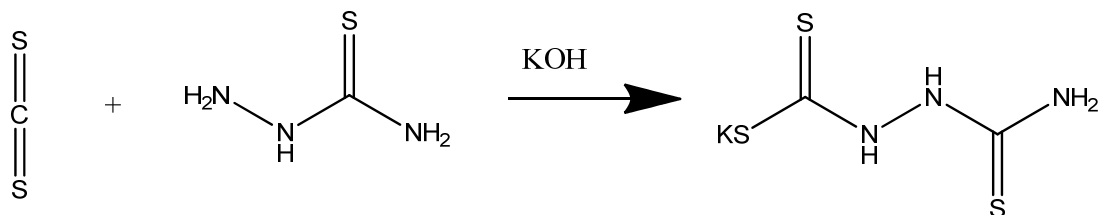
kullanılarak test edilmiştir bunların oluşumu **Şekil 17**'de gösterilmektedir. Reaksiyonda tiyosemikarbazitlerin CS₂ ile reaksiyonu 1,3,4-tiadiazoller bileşikleri eldesi için iyi bir yöntem olarak sunulmuş, ancak ilk olarak ditiyokarbazatların oluşması gerektiği rapor edilmiştir (Yusuf vd., 2008).



Şekil 17. Tiyosemikarbazit bileşiğinin CS₂ ile reaksiyonundan elde edilen 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler

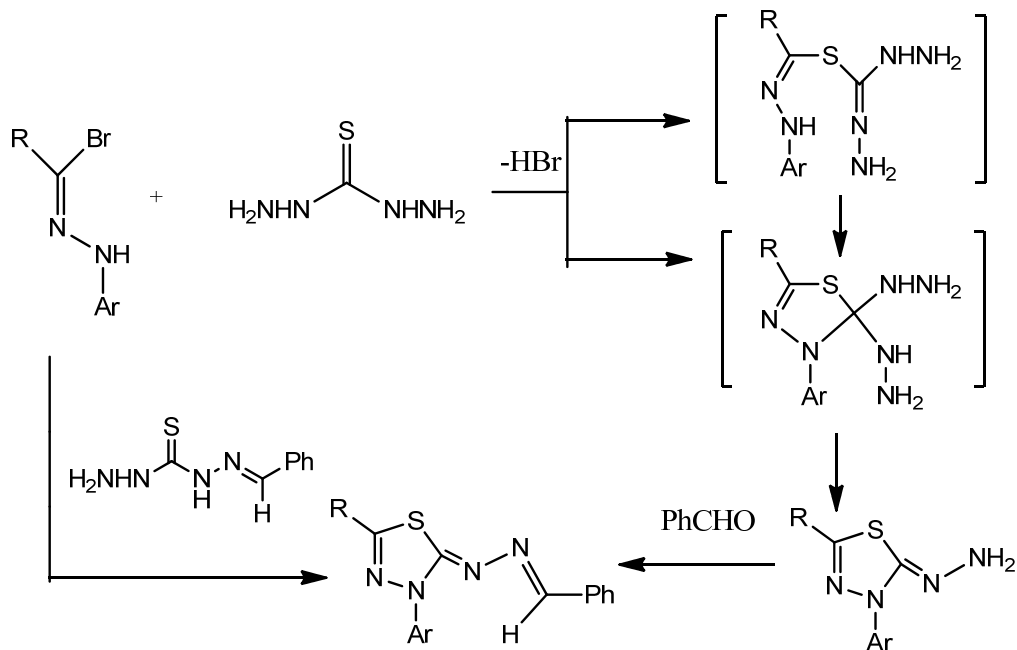
1.3.2 Tiyokarbazitlerden Elde Edilen 1,3,4-Tiyadiazoller

Karbonotiyodikhidrazit olarak da adlandırılan tiyokarbazitlerden türetilen tiyadiazol türevlerinin sentezi, tiyosemikarbazit ile elde edilmesine benzer yolla gerçekleştiği rapor edilmiştir. Uygulamada bileşenlerin 1,3,4-tiyadiazol, yani 2-amino-1,3,4-tiyadiazol bileşiği (tiosemikarbazid ile) ve 2-açilhidazin (tiyokarbazid ile) eklenmesinden ürün çeşitliliği ortaya çıkmıştır (**Şekil 18**).



Şekil 18. 4-Fenil-5-stiril-1,3,4-tiyadiazolyum-2-fenilaminlerin Sentezi

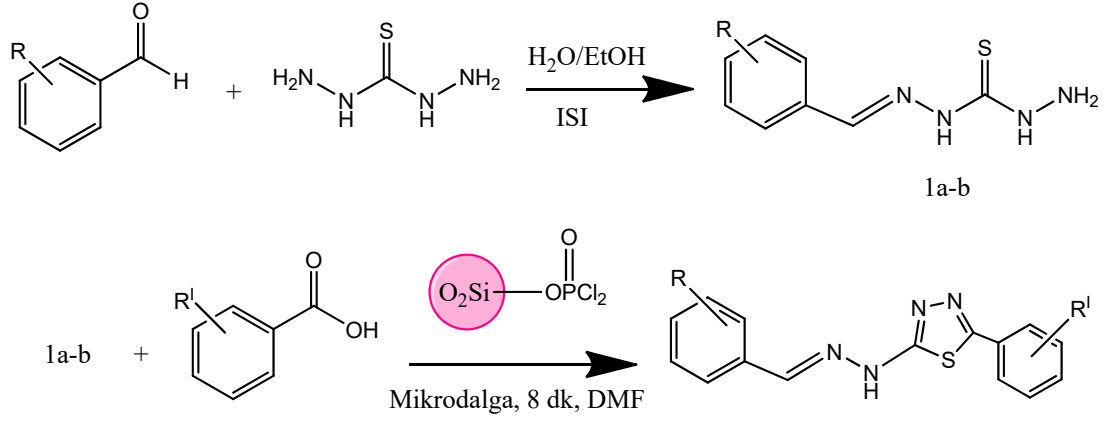
Tiyokarbazitler, 1,3,4-tiyadiazol-2-il hidrazonları veya hidrazitleri sentezlemek için yaygın olarak kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada, hidrazonoil halojenürlerin karbonotiyolik dihidrazid ile reaksiyonu ile 1,3,4-tiyadiazollerin ve bis-tiyadiazollerin verimli sentezleri bildirilmiştir (Sayed vd., 2010). Reaksiyon yöntemi **Şekil 19**'da gösterilmiştir. Araştırmacılar benzer bir yöntem kullanarak bis(1,3,4-tiyadiazol-2-il) hidrazonları da sentezlemişlerdir. Hidrazonoil halojenür oluşumunun yanı sıra, ayrıca uygun hidrazonlar sentezlemek için 2-(fenilmetilen)karbonotiyolikdihidrazit ile aldehitleri reaksiyona sokmuşlardır.



R= a:4-CH₃C₆H₄ b: 4-FC₆H₄ c: 4-ClC₆H₄ d: BrC₆H₄ e: 2-furanil f: 2-tiyenil g: 2-piridil
Ar= 4-NO₂C₆H₄

Şekil 19. Hidrazonoil halojenürlerin karbonotiyolik dihidrazid ile reaksiyonu sonucu 1,3,4-tiyadiazollerin oluşum reaksiyonu

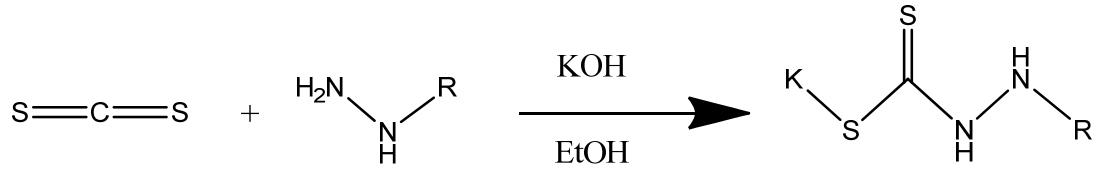
Bu nedenle, geleneksel yöntemlere bağlı olarak çevre dostu olan ve sübstitüe-benzaldehit(5-aril-1,3,4-tiyadiazol-2-il)hidrazonların eldesi için yeni bir yaklaşım gerçekleştirmiştir (Li vd., 2008). Mikrodalga radyasyonu altında tiyokarbazid ile 1,3,4-tiyadiazol-2-il hidrazidlerin sentezi için ortaya konulan bu reaksiyon yöntemi **Şekil 20**'de görülmektedir.



Şekil 20. Mikrodalga radyasyonu altında tiyokarbazid ile 1,3,4-tiyadiazol-2-il hidrazinlerin sentezi

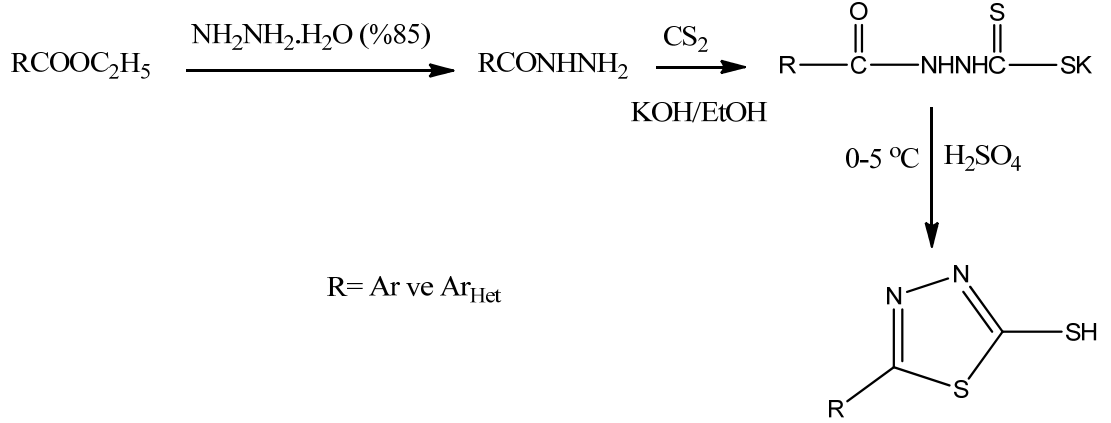
1.3.3 Ditiyokarbazatlardan 1,3,4-Tiyadiazollerin Eldesi

Daha önce de bahsedildiği gibi, ditiyokarbazatlar, gerekli şartlar altında gerçekleştirilen hidrazinler, hidrazitler, hidrazonlar, tiyosemikarbazidler ile sülfür kaynağı reaktifi olarak karbon disülfürle karıştırılarak oluşturulmuştur (Şekil 21).



Şekil 21. Tiyoaçilhidrazinden Ditiyokarbazatların Oluşumu

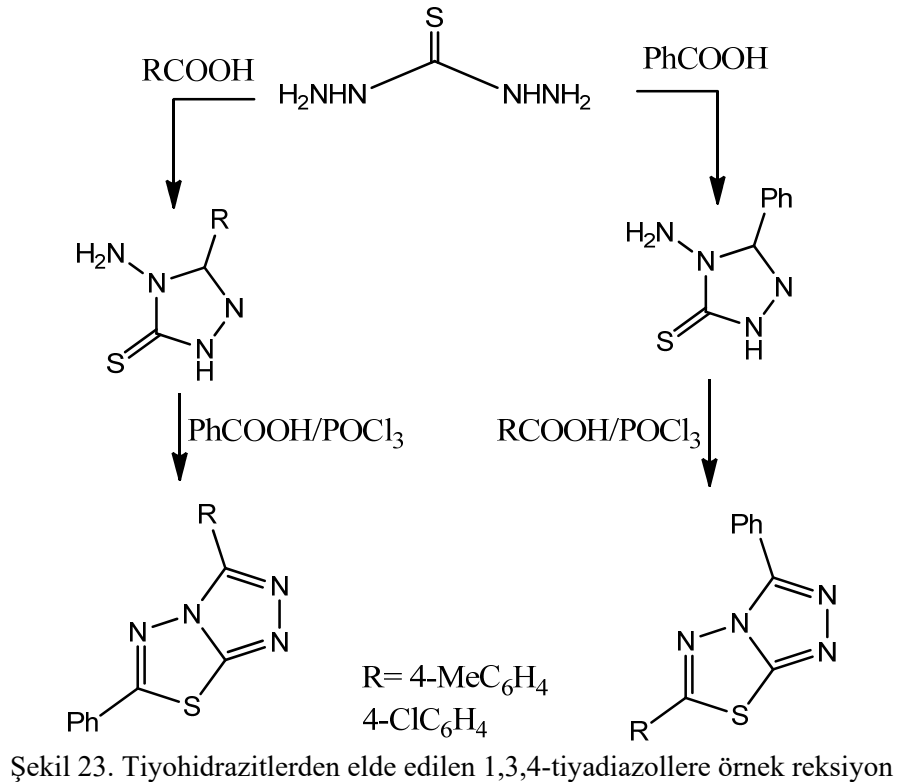
Benzer bir yöntemle ditiyokarbazatların reaksiyonunda, 5-süstitüe-2-merkpto-1,3,4-tiyadiazol bileşiği elde etmek için derişik sülfirik asit, bazen de CF_3COOH kullanılmıştır. Araştırmacılar, açilhidrazid ve ditiyokarbazatlar ile nihai ürün eldesine yönelik genel yaklaşımı açıklamışlardır (Şekil 22) (Wei vd., 2009).



Şekil 22. 5-sübstitüe-2-merkaptö-1,3,4-tiyadiazöl bileşiminin sülfirik asit varlığında sentezi

1.3.4 Tiyohidrazitlerden Elde Edilen 1,3,4-Tiyadiazoller

Tiyohidrazinler kimyasal yapısı tiyosemikarbazitlere oldukça benzerdir ve farklı olarak α -amino grubunun eksikliği bulunmaktadır. Bu yüzden, tiyohidrazinler genellikle tiyosemikarbazit ile aynı yöntem uygulanarak 1,3,4-tiyadiazollerin oluşumunda sık sık kullanılmıştır. Sıklıkla belirtildiği gibi, yöntem tiyohidrazinleri (karboksilik asit, asit halojenür, asit anhidrit ile) açilemek veya Schiff bazı (aldehit ile) ve hidrazon (nitril ile) oluşturmak ve ayrıca siklodehidrat ile 1,3,4- tiyadiazoller oluşturmaktır (Şekil 23) (Shawali vd., 2006).



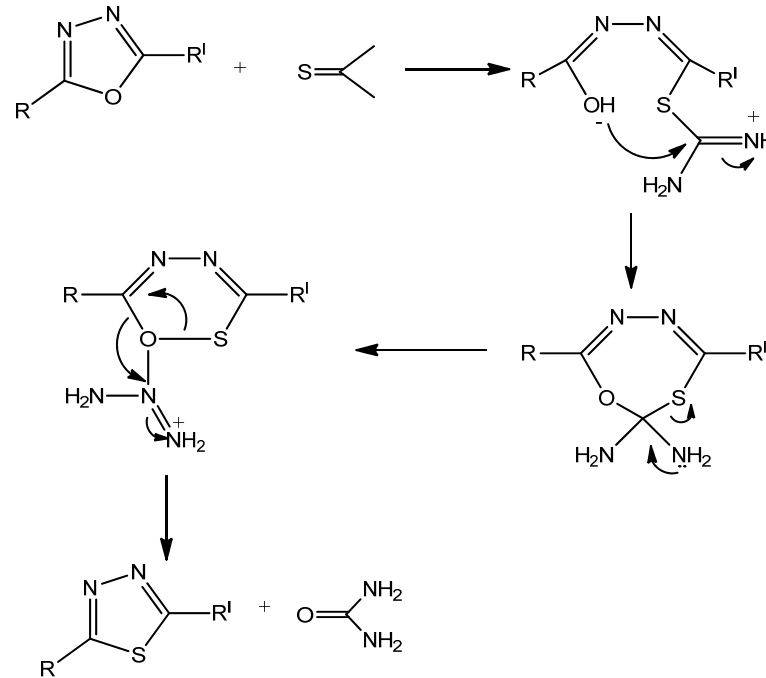
Şekil 23. Tiyohidrazitlerden elde edilen 1,3,4-tiyadiazollere örnek reaksiyon

Tiyadiazol halkasının oluşumu, tiyohidrazidin proton kaybetmesinin ardından tiyolat anyonunun, amidinil veya iminil karbon atomu üzerinde gerçekleşen molekül içi saldırısıyla ve proton transferinden sonra amonyak veya hidrojen kaybı ile yeniden düzenlenmesinden ibarettir. Nötr veya asidik bir durumun uygun olabileceği ancak tiyadiazol oluşumu üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği görülmüştür (Li vd., 2008).

Kumarin-1,3,4-tiyadiazolden türetilmiş ürünün oluşumu, kumarin-3-karbotiyohidrazidin esterlerle (etil ortoformat, trimetil ortoasetat ve trimetil ortobenzoat) olan kondensasyonuyla açıklanmıştır. Dietil klorofosfat muhtemelen 1,3,4-tiyadiazol oluşturmak için uygulanmıştır (Takechi vd., 2000).

1.3.5 1,3,4-Tiyadiazollerin Tiyörelerden Eldesi

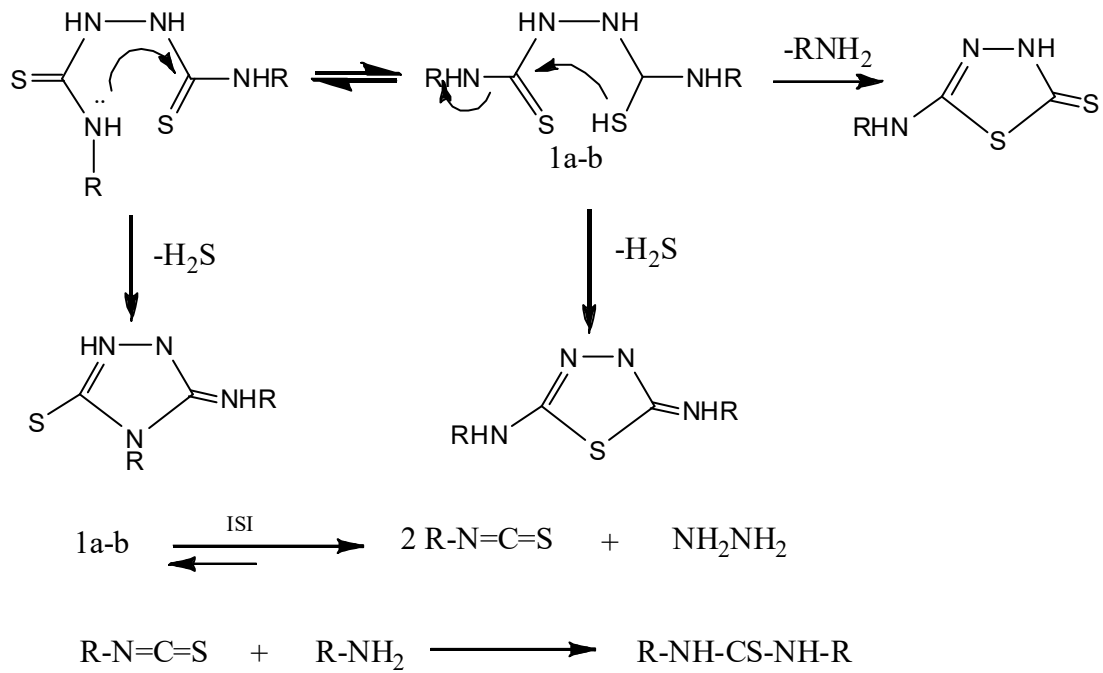
1,3,4-oksadiazoller ve tiyörenin THF içindeki 120-150 °C'de 24-30 saat süren reaksiyonundan elde edildiği rapor edilmiştir (Şekil 24) (Linganna vd., 1998).



Şekil 24. 1,3,4-Tiyadiazollerin tiyörelerden eldesinin reaksiyonu

N,N-disübstitüe hidrazinkarbotiyooamit ve sübstitüe tiyöreidoetilürelerin mikrodalga ve termal heterosiklizasyonu ile 1-fenil-3[2-(3-feniltiyooürido)fenil]-tiyooüre rapor edilmiştir (Hassan vd., 2003) olduğu rapor edilmiştir (Şekil 25). Aynı

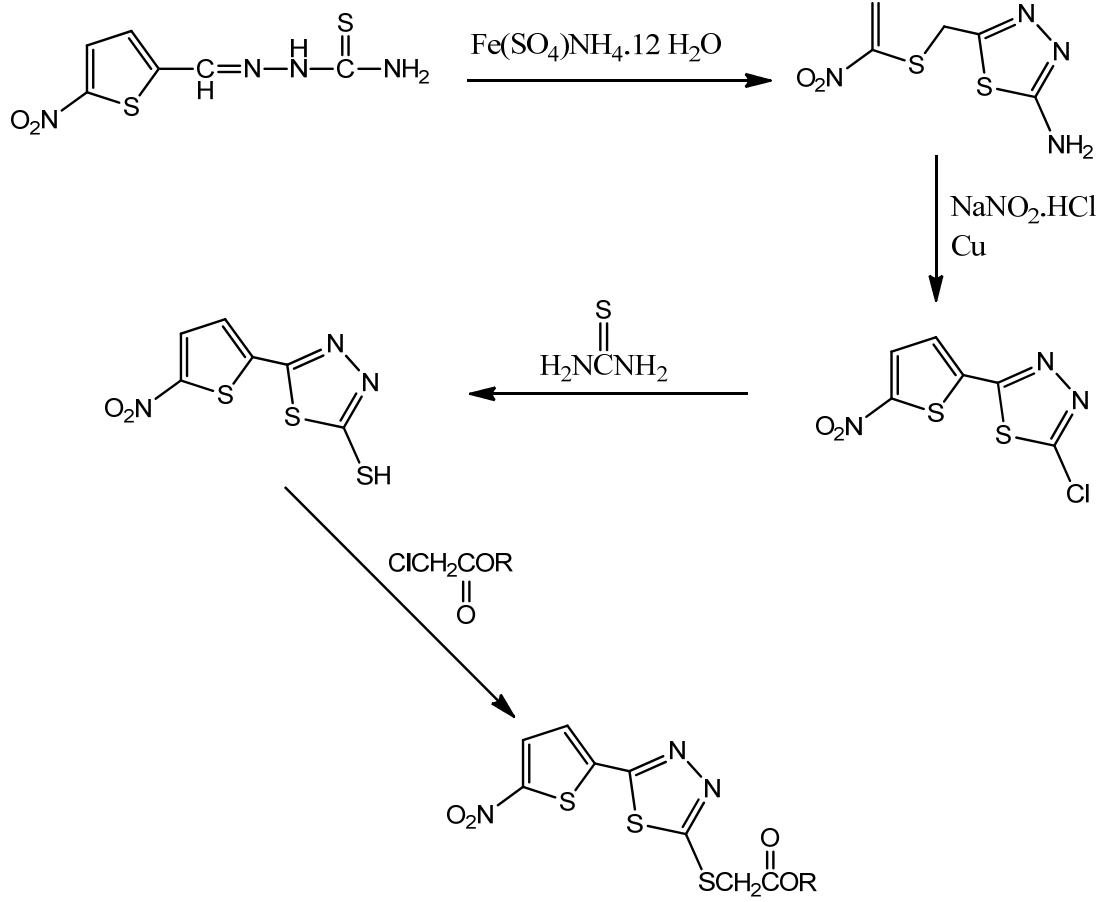
araştırmacının iki yıl sonra yaptığı çalışmada; *N,N'*-disübstitüe hidrazinkarbotiyoamid türevleri ve sübstitüe tiyoüredoetiltiyoüre türevleri arasındaki reaksiyonun 2,3,5,6-tetrakloro-1,4-benzokinon ve 2,3,5,6-tetrabromo-1,4-benzokinon varlığında *N,N'*-disübstitüe-[1,3,4]tiyadiazol-2,5-diamin ve buna benzer bir seri bileşiğin sentezini rapor etmiştir (Hassan vd., 2005). Etentetrakarbonitril (TCNE) oluşumu, düşük elektron yoğunluğu nedeniyle oldukça elektrofilik bir reaktif gerektirmiş, 56a-56c'nin tiyadiazoller ve tiyadiazol-2-tiyonlar oluşturmak için kondensasyonunun çok önemli olduğu göstermiştir (Hassan vd., 2004).



- a: R=Ph
b: R=Alkil
c: R=PhCH₂

şekil 25. 1,3,4-Tiyadiazollerin tiyoürelerden oluşumuna örneğ reaksiyon

şekil 26'da Schiff bazı türevleri içeren bazı bileşiklerden yola çıkılarak demiramonyum sülfat varlığında 1,3,4-tiyadiazol bileşikleri sentezlenmiş, sonrasında klorlama reaksiyonu ve tiyoüre ilavesiyle 2-merkpto-(5-nitro-2-tiyenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin sentezi rapor edilmiştir (Foroumadi vd., 2003).



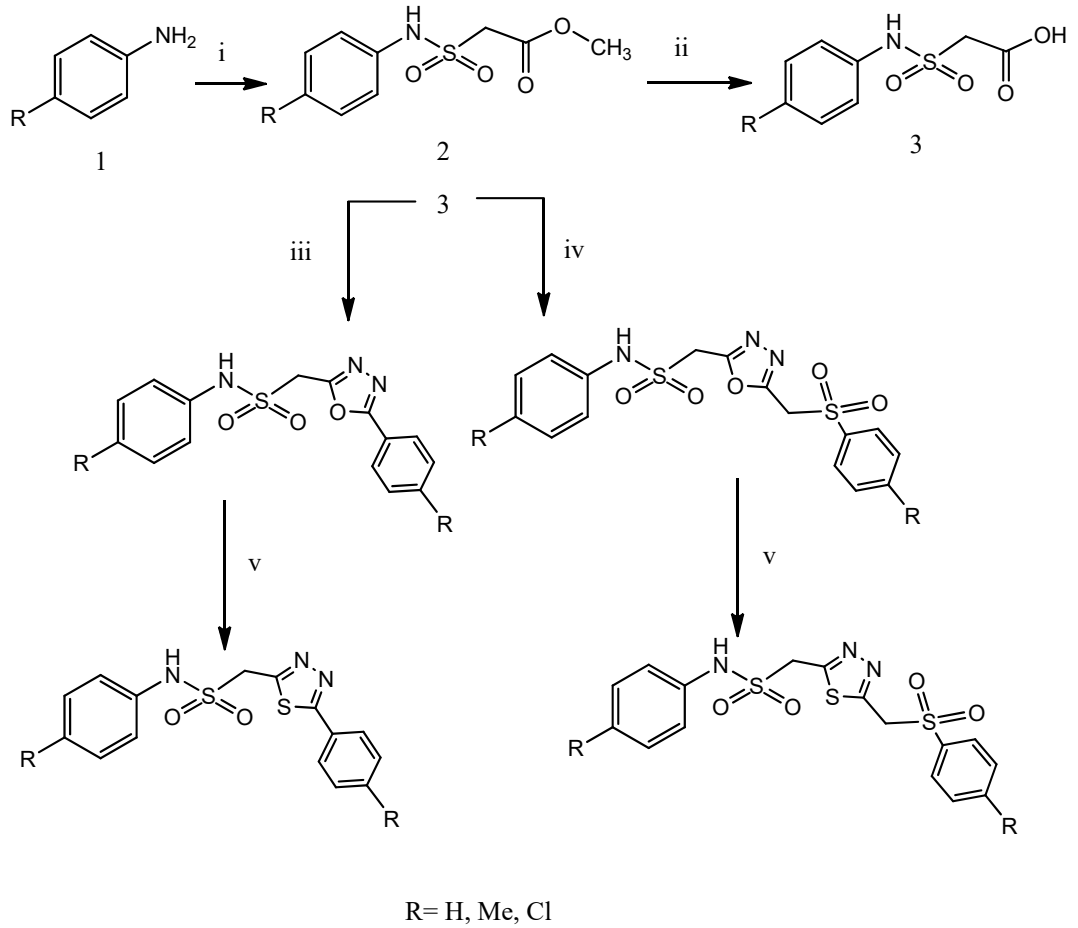
Şekil 26. Schiff bazı türevlerinde çıkılarak elde edilen 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin tiyosemikarbazitle türevlendirme reaksiyonu

1.4 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Farmakolojik Uygulamaları

Karbonik anhidrazların inhibitörü asetazolamidin (AAZ) keşfi, birçok araştırmacı tarafından araştırılan ve rapor edilen 1,3,4-tiyadiazollerin çeşitli biyolojik uygulamalarını ortaya çıkarmıştır. 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin büyük bir kısmının herbisidal, antiviral, antiparazitik, antitüberküloz, antikonvülsan, analjezik ve antisekresyon aktiviteler gibi çeşitli farmakolojik özellikler içerdiği belirtilmiştir. Bu nedenle, diğer heterosiklik yapıların birçok molekülünün gösterdiği gibi, 1,3,4-tiyadiazollerin de antibiyotik etkisine (antibakteriyel ve antifungal, anti-enflamatuar ve antikanser biyolojik eylemler gibi) ciddi bir şekilde dikkat çekilmiştir. Bu aktivitelerin bazıları aşağıda sıralanmıştır.

1.4.1. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Antibiyotik Aktivitesi

Aminosülfonilasetik asitlerin farklı karboksilik asit hidrazinlerle reaksiyonu sonucu bir seri oksadiazol sınıfı hazırlandığı rapor edilmiş (Padmavathi vd., 2010). Oksadiazollerin tiyadiazollere dönüşümü tiyoüre ile gerçekleştirilmiş, bileşikler antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteler açısından taranmıştır (Şekil 27). Bileşiklerin oksadiazol türevleriyle kıyaslandığında 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antibakteriyel etkilerinin daha iyi olduğu tespit edilmiş olup, oksadiazol türevlerinin antioksidan etkilerinin daha iyi olduğu belirtilmiştir.



i: $\text{ClSO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3/\text{Et}_3\text{N}/\text{Benzen}$

ii: $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{MetOH}$

iii: $\text{RC}_6\text{H}_4\text{CONHNH}_2/\text{POCl}_3$

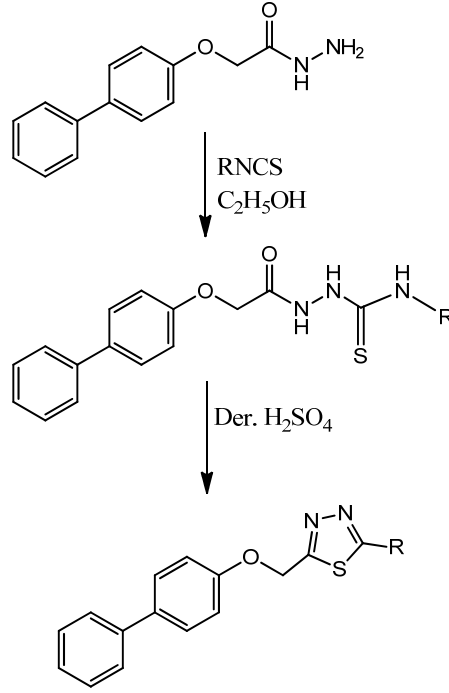
iv: $\text{RC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CONHNH}_2/\text{POCl}_3$

v: $\text{H}_2\text{NCSNH}_2/\text{THF}$

Şekil 27. Antibiyotik aktivite gösteren bazı 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin elde reaksiyonları

1.4.2. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Antiinflamatuar ve Analjezik Aktivitesi

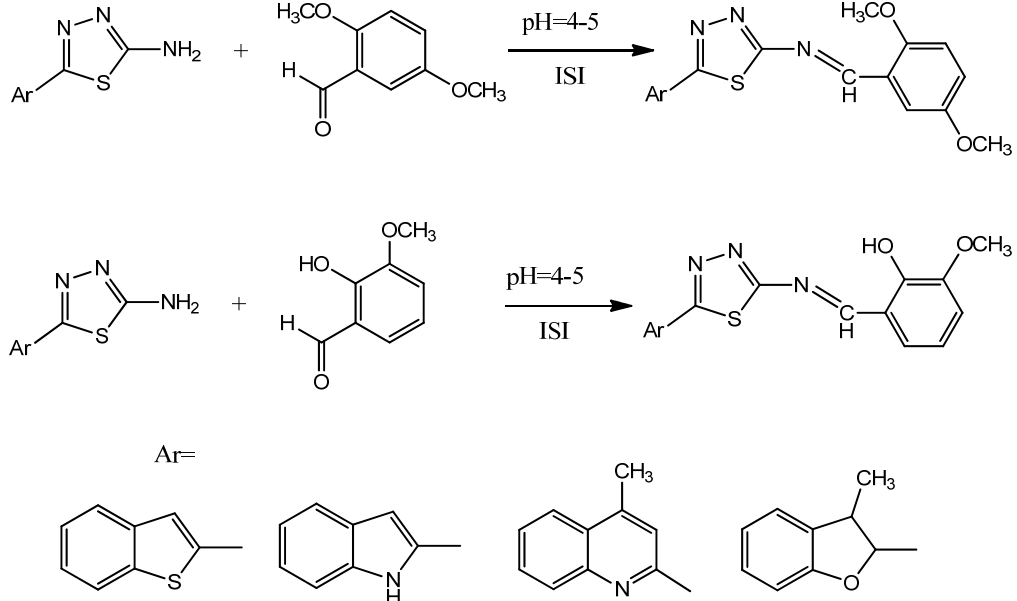
Enfeksiyon, vasküler kasın, reaksiyona neden olan çeşitli etki türleri ile tehlikeli dış reaksiyona karşı tanımlanmamış immün reaksiyonunun hassas bir yönüdür denilmiştir. Bir bağışıklık tepkisi hareketi olarak kabul edilmiş, canlıların kendini savunmasında çok önemli bir işlevi olduğu ve iyileşme sürecini uyardığı belirtilmiştir. Ancak enflamatuar reaksiyonlar pozitif veya negatif olabilirken diğer enflamatuar reaksiyonlar vücut sistemi için çok olumsuz olabileceği, ayrıca inflamasyonun yaraya ve iyileşmesine olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir. Antiinflamatuar ve analjezik ilaçların örneklerinin steroidler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), immün selektif antiinflamatuar türevler (imSAID'ler), şifalı bitkiler ve bazı gıdalar olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, yan üründen elde edilen 1,3,4-tiyadiazolün kullanımı NSAID'ler ve steroidler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Enflamasyon ve ağrı kesici için geleneksel tedavi olarak kullanılan NSAID'ler, ayrıca siklooksijenazların (COX) inhibisyonu etkisine de sahiptirler. Burada temel katalizör, araşidonik asitten (AA) türetilen prostaglandin (PG) biyosentezidir. Araştırmalar büyük ölçüde iki alana odaklanmıştır; ülserojenik etkiyi asgariye indiren karboksilik asit kısmı veya azotlu heterosiklik halka; bu da NSAID'lerin olağan olumsuz etkisi olup, anti-enflamatuar aktiviteyi sürdürdüğünü göstermiştir (**Şekil 28**). Potansiyel anti-enflamatuar aktivite, analjezik aktivite ve düşük ülserojenik potansiyele sahip yeni bileşikler elde etmek için bir dizi 1,3,4-oksadiazol/tiyadiazol ve 1,2,4-triazol türevleri bifenil-4-iloksi asetik asit (ticari adları: Majezik, Maxaljin ve Maximus) sentezlenmiştir (Kumar vd., 2008). Tüm bileşikler, anti-enflamatuar aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Güçlü anti-enflamatuar aktiviteye sahip bileşikler; analjezik, ülserojenik ve antioksidan aktiviteleri için ise ayrıca test edilmiştir. Bazı bileşiklerin önemli etkileri gözlemlenmiştir. Bu bileşiklerin, anlamlı analjezik etki gösterdiği ve flurbiprofen'e göre eşmolar dozlarda, sıçanlarda gastrotoksik olmadıkları da bulunmuştur. Bileşiklerden birinin, öncü bileşik olarak değerlendirildiği, referans ilaçtan (% 79,54) daha fazla anti-inflamatuar aktivite (% 81,81), düşük ülserojenik potansiyel ve lipid peroksidasyonu üzerinde koruyucu etkisinin olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 28. Anti-Enflamatuar ve Analjezik Aktivite Taşıyan 1,3,4-Tiyadiazol Türevleri

1.4.3. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Antikanser Aktivitesi

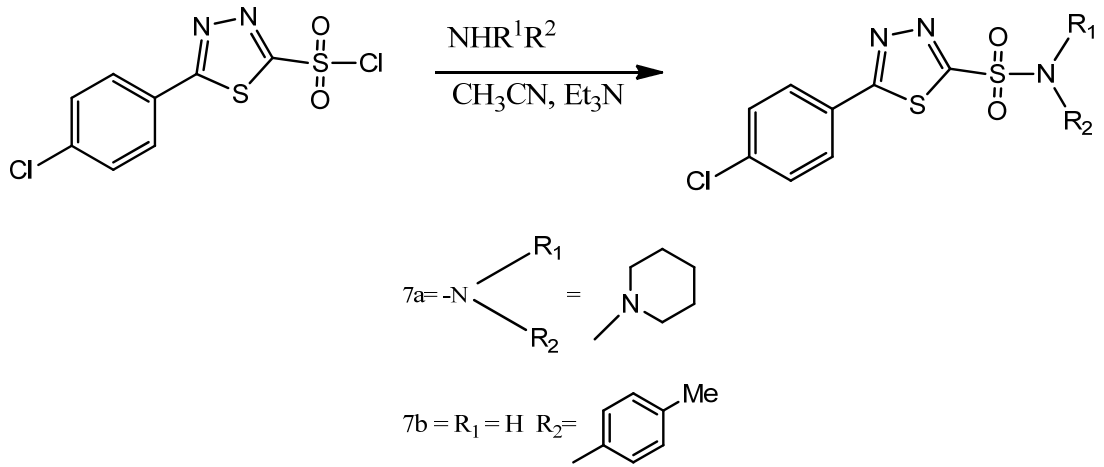
Kanser, klinik olarak kötü huylu bir neoplazm olarak kabul edilen pek çok hastalıkla oldukça ilişkilidir. Tümör-genesi, fiziksel olarak anormalliklerle birlikte gelir, yani en önemli görünen, olağandışı hücre büyümesi ve apoptoz, hipoksi, pH azalması (tümör asiditesi), tümör anjiyogenezi, hücre yapışması değişiklikleri ve metastaz vb durumlarıdır. İnsan kanserlerine karşı antikanser etkiler için daha geniş bir işlevi ve yayılmada rol oynayan moleküler hedefleyen 1,3,4-Tiyadiazoller elde edilmiştir. Araştırmacılar biyolojik aktivitelerini araştırmak için 5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-aminden türetilen bir dizi Schiff bazı tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Yapılan antibakteriyel çalışmanın ardından bileşiklerden biri için antikanser aktivite çalışması da yapılmış olup, hem PC-3 hem de MDA-MB-231 kanser hücre hatlarında sitotoksikite sergilediği rapor edilmiştir (Şekil 29) (Gür vd., 2020).



Şekil 29. Antikanser aktivite gösteren Schiff bazı türevi bazı 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi

1.4.4. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Antiviral Aktivitesi

1,3,4-tiyadiazollerin antiviral aktivitesi üzerine yürütülen çeşitli araştırmalar, yeterli ve sürdürülebilir değildir. Araştırmacılar, 4-klorobenzoik asitten başlayarak 5-(4-klorofenil)-*N*-süstitüe-*N*-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit türevi bileşikleri altı aşamada sentezlemişlerdir. Yapı tayinin ardından biyoanaliz testleri, iki bileşiğin belirli antitobakko mozaik virüsü aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir. (Şekil 30) (Chen vd., 2010).



Şekil 30. Antivirüs etkisi gösteren 1,3,4-tiyadiazol türevleri

1.4.5. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Antikonvülsan Aktivitesi

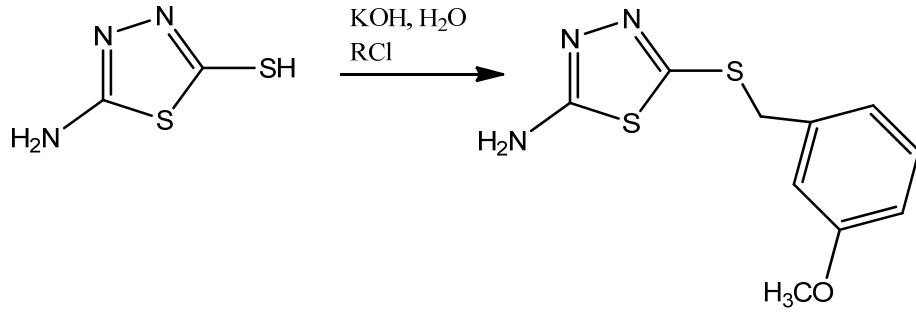
Epilepsi, nöbetler tarafından karakterize edilen olağan ve çeşitli sinir anormallikleri grubudur ve tedavisinde kullanılan ilaçlara antiepileptik ilaçlar (AED'ler) adı verilir. 1,3,4-Tiyadiazol türevi bileşikler de antiepileptik etki açısından incelenmiştir. Örneğin bir çalışmada, 3-[5-sübstitüefenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2-stiril kinazolin-4 (3H)-on bileşik türevleri sentezlenmiş ve antikonvülsan, sedatif-hipnotik ve CNS depresyon aktiviteleri için değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin, antikonvülsan aktiviteye göre daha iyi sedatif hipnotik ve CNS depresan aktiviteler sergilediği sonucuna varılmıştır (**Şekil 31**) (Jatav vd., 2008).



Şekil 31. 1,3,4-Tiyadiazol bileşiklerinin antikonvülsan aktivite gösteren bileşiklerin sentezi

1.4.6. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Antidepresan Aktivitesi

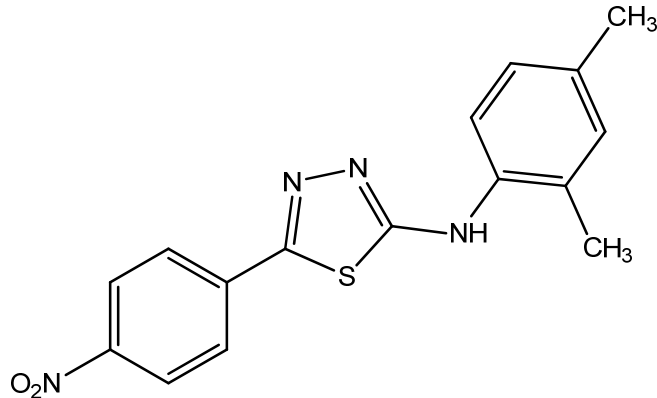
1,3,4-Tiyadiazollerin CNS (merkezi sinir sistemi) depresan potansiyelinden oluştuğu birçok bilim adamı tarafından da tanımlanmıştır; antikonvülsan ilaçlar için bu durum çok önemlidir, depresyon için ciddi bir psikolojik bozulmaya neden olabiliyorken, uygun şekilde uygulandığında iyi sonuçları elde edilmiştir. Mevcut değerlendirme kısaca, tiyadiazol türevi bileşiklerin antidepresan potansiyelinin yıllardan beridir uygulama için kullanıldığı belirtilmiştir. Farklı 2-amino-5-sülfanil-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler bu tür çalışmalar için sentezlenmiş ve merkezi sinir sistemi aktivitelerini değerlendirmek için farmakolojik olarak taranmıştır (Clerici vd., 2001). **Şekil 32**'de mevcut olan bu bileşiklerin bazılarının, verimlilik açısından Imipramine ve Diazepam referans ilaçları ile karşılaştırılabilir şekilde belirgin antidepresan ve anksiyolitik özelliklere sahip olduğu bulunmuştur.



Şekil 32. 1,3,4-Tiyadiazolün antidepresan özellik gösteren türevinin sentezi

1.4.7. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Antioksidan Aktivitesi

DNA'ya zarar verebilen reaktif oksijen türleri (ROS), karsinogenez, koroner kalp hastalığı ve ilerleyen yaşla ilgili diğer birçok sağlık sorunu ile ilişkilendirilmiştir. Çok yönlü bir heterosiklik grubu olan azoller, bilinen kemoterapatik ajanlardır. Antioksidanlar, serbest radikal ajanları ile oksidasyon reaksiyonlarını engelleme ve hücreye zarar verme olasılığı olan seri etkileri yok etme gücüne sahip bileşiklerdir. Bunlar arasında 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazoller, üreaz inhibisyonu ve antioksidan aktivitelere sahiptir. Bir çalışmada, bazı 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiş, devamında DPPH radikali ve süperoksit anyon süpürme faaliyetleri taranmıştır. Dahası, sentezlenen bileşikler üreaz inhibitörleri olarak da incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden birinin standart ilaçtan daha fazla aktiviteye sahip olduğu ve yine bileşiklerden ikisinin üreaz inhibitörü etkisi gösterdiği rapor edilmiştir (Şekil 33) (Khan vd., 2010).



Şekil 33. 1,3,4-Tiyadiazollerin antioksidan aktivite gösteren bileşik

2. LİTERATÜR İNCELEMESİ

Araştırmacılar, yeni nalidiksik asit bazlı 1,3,4-tiyadiazoller sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini göstermişlerdir. Antibakteriyel etkinin gösterilmesi için disk dispersiyonu veya sirkülasyonu benimsenmiştir. Uygulanan bakteriler, *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis* gibi gram pozitif bakterileri ve *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi Gram negatif bakterileri içermiş ve Streptomisin ilacı da bir ölçüt olarak uygulanmıştır. Bu karışımlar, gerekli ilaçlara kıyasla yüksek derecede dikkate değer antimikrobiyal etkiler göstermiştir. 1,4-bis-(metilen)benzen grubu karışımları, iki 1,3,4-tiyadiazol bileşiği arasında bir fark olarak dikkate değer bir antibakteriyel etki göstermiştir (Aggarwal vd., 2012). Araştırmacılar, tiyadiazolo-imidazo-kinoksalin ve bunların Gram pozitif mikroplara (*S. aureus* ve *Bacillus cereus*) ve Gram negatif mikroplara (*Escherichia coli* ve *Pseudomonasaeruginosa*) karşı antimikrobiyal etkisi olan yan ürünleri hakkında kâğıt disk dağıtma tekniği ile önemli sayıda yeni bileşikler üretmişlerdir. Karışımların en düşük inhibe edici konsantrasyonları (MIC), agar çizgi seyreltme tekniğinin uygulanmasıyla da belirtilmiştir. Önerilen ilaçlar arasında siprofloksin en bilinenlerinden olmuştur.

Araştırmacılar, 2-pozisyonunda değişken gruplar bulunduran amino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il) metil]-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlemişler ve bunların analjezik ve anti-inflamatuar etkilerini fareler üzerinde incelemişlerdir. Hazırlanan tüm karışımlar yüksek analjezik ve antiinflatuvar etkiler ortaya koymuş; karışımlardan biri, gerekli Aspirin ve Morphin dozu ile karşılaştırıldığında 200 mg/kg dozunda yüksek oranda anlamlı analjezik ve kalıcı anti-inflamatuar etki ortaya koymuştur (Salgın-Gökşen vd., 2007).

Araştırmacılar, 2-alkil/aryl-5-(heteroaryl/alkil-1-il-metil)-6-arylimidazo(2,1b)-1,3,4-tiyadiazole ait türevler sentezlemişlerdir. Önerilen ilaçlar olarak Streptomisin ve Pyrazinamide kullanarak *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşunu ortadan kaldırmak ve antitüberküloz etkilerini araştırmak için analizler yapmışlardır. Streptomisin ve pirazinamidin için kullanılan konsantrasyon test değeri 7,5 g/mL

olup, kullanılan bileşiklerin her biri, 10-25 g/mL'de oldukça önemli etki ve etkinlik göstermiştir (Syed vd., 2013). Çalışmalarında bir başka grup, tiyazolidin-4-sübstitüe edilen ve MTT değerlendirmesi ile insan meme adeno karsinom hücreleri (MCF-7) üzerinde vitro anti-proliferatif etki için analiz edilen 5-alkil/aryl tiyadiazolün türevleri sentezlemişlerdir. Elde edilen ürünlerin çoğu 150 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 'den daha düşük bir IC₅₀ değeri ortaya çıkarmıştır. Etkinliği doğrulanmış karışımlar arasında 2-(2-nitrofenil)-3-(5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-tiyazolidin-4-on, 2-(3-florofenil)-3-(5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-tiyazolidin-4-on ve 2-(4-klorofenil)-3-(5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-tiyazolidin-4-on; ayrı ayrı 46,34; 66,84 ve 60,71 mol L^{-1} IC₅₀ değerleri ile etkili olduğu bulunmuştur (Joseph vd., 2013).

Bazı araştırmacılar, amino asit içeren ve L-metiyoninden elde edilen 1,3,4-tiyadiazolün türevleri sentezlemişler; bu bileşikler, HIV-1 ve HIV-2, Feline Corona, Feline Herpes, Influenza A H1N1, Influenza A H3N2, Influenza B, Herpes simplex (HSV-1 ve HSV-2in MT-4) streslerini ortadan kaldırmak için antiviral etkileri açısından analiz edilmiştir. Bu değerlendirmeye dayanarak, N-{3-(metilsülfonil)-1-[5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]} propilbenzamid, Influenza AH3N2 virüsünün çok etkili bir inhibitörü olarak kabul edilmiştir (Tatar vd., 2015).

Araştırmacılar, bilinen tiyadiazol türevlerini sentezlemiş ve bunların *in vitro* antioksidan etkisi için DPPH metodu kullanılmıştır. Bu karışımlar önemli antioksidan etki göstermiş; aynı zamanda askorbik asit karışımına kıyasla ilgili antioksidan etkinin gücünü ortaya çıkarmıştır. En yüksek DPPH etkinliği, benzer oranda çok önemli bir antioksidan olan askorbik asit (% 94,03) oranına çok yakın olarak bulunan % 89,98 ve % 94,52'yi oranını ortaya çıkardığı gözlem yoluyla doğrulanmıştır (Suresh vd., 2016).

Bazı araştırmacılar, bilinen 2-amino-5-sülfanil-1,3,4-tiyadiazolün bileşiğinin türevlerini sentezlemişler ve aynı zamanda antikonvülsan etkisini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşikler antikonvülsan etki için tasarlanmış bir sülfonamid grubu ve klorür grubu içeriyordu. Halojenler (elektron çekici gruplar) arasında, sadece florür veya triflorometil grubu ve ayrıca R1 pozisyonunda klorür grubu içeren türevler olmuştur, bunlar merkezi sinir sistemi üzerinde dikkat çekici bir etkiye sahip

oldukları görülmüştür. Bu etkiler, hacim olarak daha küçük olan flor atomunun, lipofilik mevcudiyetinin ve yüksek kuvvetli bir hidrojen bağı oluşturma yeteneklerinin bir sonucu olduğu düşünülmüştür. R1 pozisyonundaki metil (elektron verici) grubunun karışımı ise, CNS eylemi için daha büyük bir beklenti göstermiştir (Sharma vd., 2011).

Bir çalışmada; bilinen 2-aril-5-hidrazino-1,3,4-tiyadiazolün türevi bileşikler sentezlenmiş ve antihipertansiyon etkisi için incelenmiştir. Genel olarak, 2-süstitüe fenil halkalı karışımlar, heteroaril gruplarından oluşan 3- veya 4-süstitüeli benzerlerine kıyasla daha yüksek etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir. 2-Metilfenil ve 2-etilfenil türevli bileşikler, serinin çok verimli üyeleri olmuşlardır. Önceki araştırmalar, bu bileşiklerin hipotansif aktivitesinin, vasküler düz kas üzerindeki gevşetici etkinin bir sonucu olabileceğini de göstermiştir (Turner vd., 1988)].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Deneysel Bölüm

Bu çalışmada kullanılan kimyasallar ve çözücüler (spektroskopik dereceli) Aldrich (ABD) ve Merck Company (Almanya) firmalarından elde edilmiştir ve herhangi bir saflaştırma yapılmaksızın kullanılmıştır. Piridin-2,6-dikarboksilik asit, piridin-2,5-dikarboksilik asit, piridin-2,3-dikarboksilik asit, 2-aminopiridin-3-karboksilik asit, 6-kloropiridin-3-karboksilik asit, piridin-2,6-dikarboksilik asit, piridin-2,5-dikarboksilik asit, 6-Bromo-2-Piridinkarboksilik asit, 2-aminopiridin-3-karboksilik asit, *N*-sikloheksil izotiyosiyanat, *N*-etil izotiyosiyanat, hidrazin monohidrat ve fosfor(V)oksiklorür Sigma-Aldrich firmasından, teknik alkol ise Tekkim firmasından temin edilmiştir.

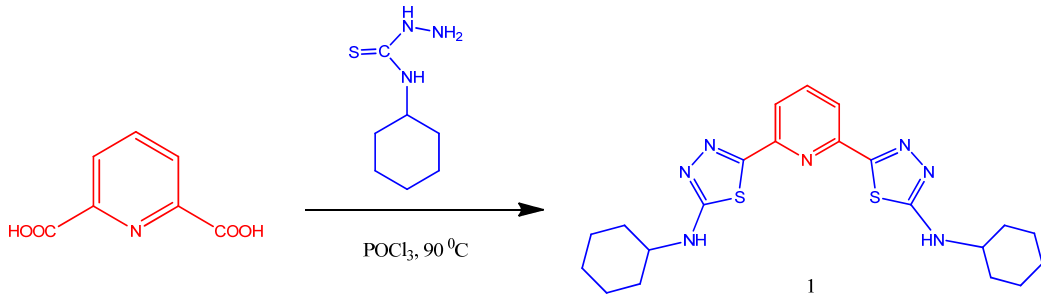
Erime noktaları, Elektrotermal SMP30 cihazında kaydedilmiştir. Kızılötesi spektrumlar Bruker Alpha FTIR cihazında kaydedilmiştir. ¹H-NMR spektrumları Bruker AVANCE III 400 MHz NMR Spektrometre cihazında alınmıştır. Buna ek olarak, bileşiklerin element analizi sonuçları Eurovector EA3000-Single cihazından elde edildi.

N-etil tiyosemibarbazit ve *N*-heksil tiyosemikarbazit bileşikleri literatüre göre sentezlendi (Zhang vd., 2007; Yakan, 2020).

3.1.1 5,5'-(Piridin-2,6-di-il)bis(*N*-sikloheksil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin) Sentezi (1)

4-Sikloheksil-3-tiyosemikarbazid (0,5 g, 2,89 mmol) ve piridin-2,6-dikarboksilik asit (0,964 g, 5,8 mmol), 250 mL'lik yuvarlak dipli, çift boyunlu balona alındı. POCl₃ bileşiği (1,63 mL, 17,4 mmol) yavaş yavaş reaksiyon balonuna eklendi. Son karışım 90 °C' de 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, reaksiyon balonu oda sıcaklığına soğutuldu, karıştırılmış buz-su karışımına döküldü ve buzdolabında bir gece bekletildi. Daha sonra amonyak çözeltisi ile pH 7-8'e nötralize edildi, süzüldü, suyla yıkandı ve DMF/su karışımı

(10:1) içinde kristalleştirildi. Başarılı bir şekilde beyaz ürün elde edildi (Reaksiyon metodu **Şekil 34**'de mevcuttur). **Verim** % 65, en: 300 °C, FT-IR (cm⁻¹) ν_{maks} : 3182,86 (-NH gerilme titreşimi), 1439,37 (-NH eğilme titreşimi), 3053,86 (aromatik C-H gerilme titreşimi), 2920,88, 2849,43 (alifatik C-H gerilme titreşimi), 1562,32 (C=N gerilme titreşimi), 761,48 (C-S-C gerilme titreşimi). ¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 1,30 (m, 12H sikloheksil -CH₂), 1,60 (d, 2H sikloheksil -CH₂), 1,73 (m, 4H sikloheksil -CH₂), 2,01 (m, 4H sikloheksil -CH₂ ve sikloheksil -CH), 3,58 (b, 2H-NH), 7,97-8,03 (3H, piridin halkasındaki aromatik C-H). Kimyasal Formül için Analiz Teorik Hesaplanan: C₂₁H₂₇N₇S₂: C, %57,11; H, %6,16; N, %22,20. Bulunan: C, %57,63; H, %6,11; N, %22,65.



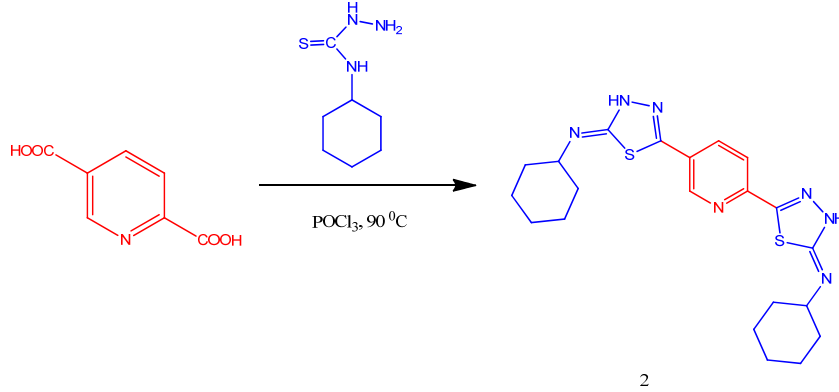
Şekil 34. 5,5'-(Piridin-2,6-di-il) bis (N-sikloheksil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin) Sentezi

Diğer bileşiklerin sentezi de bileşik 1'in sentez yöntemine göre gerçekleştirildi.

3.1.2 (N,N'Z,N,N'Z)-N,N'-(5,5'-(piridin-2,5-di-il)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))disiklohekzanamin Sentezi (2)

Pembe ürün başarılı bir şekilde elde edildi (Reaksiyon metodu **Şekil 35**'de mevcuttur). Verim; %72, en:330 °C, FT-IR(cm⁻¹) ν_{maks} : 3187,48 (-NH gerilme titreşimi), 1485,85 (-NH eğilme titreşimi), 3042,44 (aromatik C-H gerilme titreşimi), 2928,51, 2854,10 (alifatic C-H gerilme titreşimi), 1613,22 (C=C gerilme titreşimi), 1535,37 (C=N gerilme titreşimi), 705,17 (C-S-C gerilme titreşimi): ¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 1,20 (m, 2H sikloheksil -CH₂), 1,32 (m, 8H sikloheksil -CH₂), 1,59 (m, 2H sikloheksil -CH₂), 1,74 (m, 4H sikloheksil -CH₂), 2,00 (m, 4H sikloheksil -CH₂), 2,73 (m, 1H sikloheksil -CH), 2,94 (m, 1H sikloheksil -CH), 8,10 (d, 1H, piridin halkasındaki aromatik C-H and s, 2H tiyadiazol -NH), 8,22 (d, 1H piridin halkasındaki aromatik -CH), 8,87 (s, 1H piridin halkasındaki aromatik -CH).

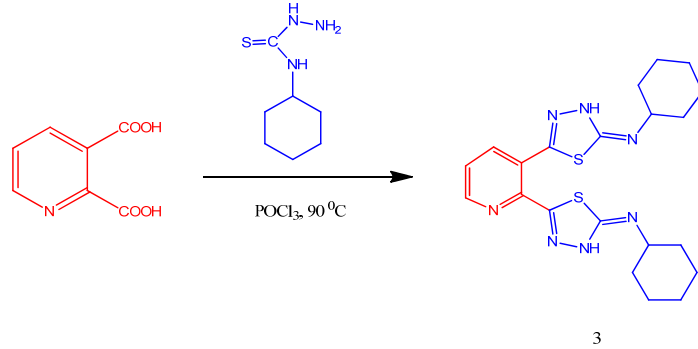
Kimyasal Formül için Analiz Teorik Hesaplanan: C₂₁H₂₇N₇S₂: C, %57,11; H, %6,16; N, %22,20. Bulunan: C, %57,22; H, %6,13; N, %22,13.



Şekil 35. *(N,N'Z,N,N'Z)-N,N'-(5,5'-(piridin-2,5-di-il)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))disikloheksanamın Sentezi*

3.1.3 *(N,N'E,N,N'E)-N,N'-(5,5'-(piridin-2,3-di-il)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))disikloheksanamın (3)*

Kahverengi ürün başarıyla elde edildi (Reaksiyon metodu Şekil 36'da mevcuttur). Verim; %67, en:304 °C, FT-IR(cm⁻¹) v_{max}: 3163,14 (-NH gerilme titreşimi), 1488,89 (-NH eğilme titreşimi), 3038,64 (aromatik C-H gerilme titreşimi), 2927,16, 2852,23 (alifatik C-H gerilme titreşimi), 1657,08 (C=C gerilme titreşimi), 1551,35 (C=N gerilme titreşimi), 697,89 (C-S-C gerilme titreşimi). ¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 1,28 (m, 10H sikloheksil -CH₂), 1,56 (m, 2H sikloheksil -CH₂), 1,71 (m, 4H sikloheksil -CH₂), 2,00 (m, 4H sikloheksil -CH₂), 2,61 (m, 1H sikloheksil -CH), 2,90 (m, 1H sikloheksil -CH), 7,56 (t, 1H, piridin halkasındaki aromatik C-H), 7,80 (b, 1H tiyadiazol -NH), 8,02-8,15 (b, 1H tiyadiazol -NH ve d, 1H piridin halkasındaki aromatik -CH), 8,74 (s, 1H piridin halkasındaki aromatik -CH). Kimyasal Formül için Analiz Teorik Hesaplanan: C₂₁H₂₇N₇S₂: C, %57,11; H, %6,16; N, %22,20. Bulunan: C, %57,22; H, %6,12; N, %22,18.

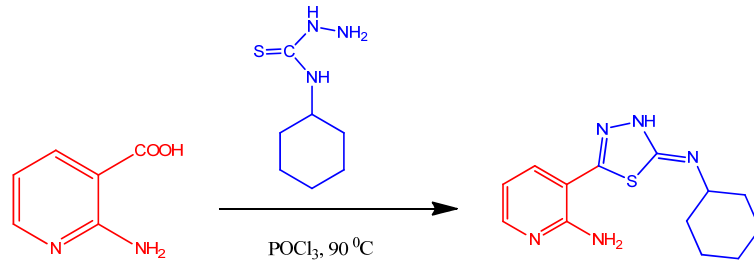


3

Şekil 36. *(N,N'E,N,N'E)-N,N'-(5,5'-(piridin-2,3-di-il)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))disikloheksanamin*

3.1.4 (Z)-3-(5-(sikloheksilimino)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)piridin-2-amin (4)

Kahverengi ürün başarıyla elde edildi (Reaksiyon metodu Şekil 37'de mevcuttur). Verim; %63, en:249 °C, FT-IR(cm^{-1}) ν_{max} : 3348,77 ve 3282,05 ($-\text{NH}_2$ gerilme titreşimi), 3147,61 ($-\text{NH}$ gerilme titreşimi), 1442,69 ($-\text{NH}$ eğilme titreşimi), 3044,95 (aromatik C-H gerilme titreşimi), 2922,86, 2850,39 (alifatik C-H gerilme titreşimi), 1627,69 ($\text{C}=\text{C}$ gerilme titreşimi), 1557,80 ($\text{C}=\text{N}$ gerilme titreşimi), 690,19 ($\text{C}-\text{S}-\text{C}$ gerilme titreşimi): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) (ppm): 1,26 (m, 5H sikloheksil $-\text{CH}_2$), 1,57 (m, 1H sikloheksil $-\text{CH}_2$), 1,71 (m, 2H sikloheksil $-\text{CH}_2$), 1,99 (m, 2H sikloheksil $-\text{CH}_2$), 3,67 (s, 1H sikloheksil $-\text{CH}$), 6,63 (t, 1H, piridin halkasındaki aromatik C-H), 7,40 (b, piridin halkasına bağlı NH_2), 7,61 (d, 1H piridin halkasındaki aromatik -CH), 7,97 (d, 1H piridin halkasındaki aromatik $-\text{CH}$), 8,03 (s, 1H tiyadiazol $-\text{NH}$). Kimyasal Formül için Analiz Teorik Hesaplanan: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}$: C, %56,70; H, %6,22; N, %25,43. Bulunan: C, %56,78; H, %6,10; N, %25,48.

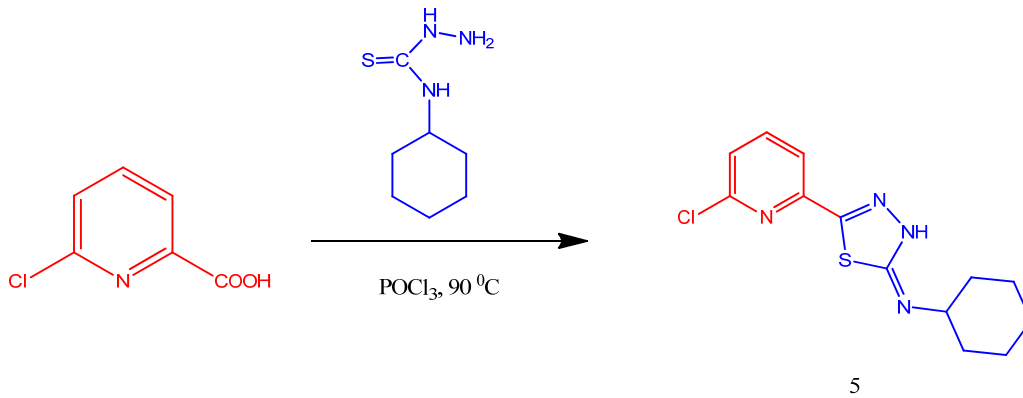


4

Şekil 37. (Z)-3-(5-(sikloheksilimino)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)piridin-2-amin

3.1.5 (E)-N-(5-(6-Kloropiridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-iliden)sikloheksanamin Sentezi (5)

Tarçın rengi ürün başarıyla elde edildi (Reaksiyon metodu **Şekil 38**'de mevcuttur). Verim; %71, **en**: 230 °C, FT-IR(cm^{-1}) v_{max} : 3215,51 (-NH gerilme titreşimi), 1448,25 (-NH eğilme titreşimi), 3042,35 (aromatik C-H), 2928.94, 2855.21 (alifatik C-H gerilme titreşimi), 1624.39 (C=C gerilme titreşimi), 1591,48 (C=N tiyadiazol), 745,81 (C-S-C gerilme titreşimi): $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 1,10 (m, 6H sikloheksil -CH₂), 2,00 (m, 4H sikloheksil -CH₂), 3,99 (m, 1H sikloheksil -CH), 6,68 (t, 1H, piridine halkasındaki aromatik C-H), 7,60 (d, 1H, piridin halkasındaki aromatik C-H), 8,15 (d, 1H halkasındaki aromatik -CH), 9,05 (s, 1H tiyadiazol -NH). Kimyasal Formül için Analiz Teorik Hesaplanan: C₁₃H₁₅ClN₄S: C, %52,96; H, %5,13; N, %19,00. Bulunan: C, %52,88; H, %6,18; N, %19,09.



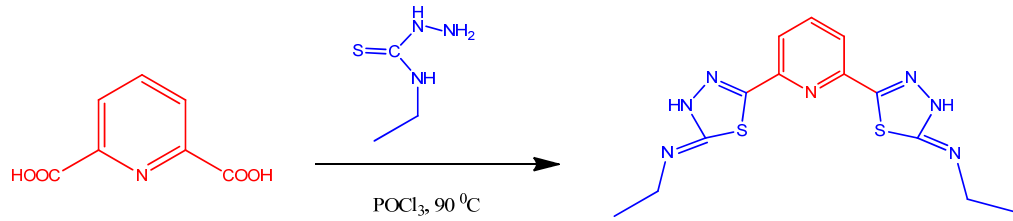
Şekil 38. (E)-N-(5-(6-Kloropiridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-iliden)sikloheksanamin Sentezi

3.1.6 (N,N'Z,N,N'Z)-N,N'-(5,5'-(piridin-2,6-diil)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))dietanamin Sentezi (6)

Gri ürün başarıyla elde edildi (Reaksiyon metodu **Şekil 39**'da mevcuttur). Verim; %68, **en**: 303 °C, FT-IR(cm^{-1}) v_{max} : 3192,15 (-NH gerilme titreşimi), 1482,56 (-NH eğilme titreşimi), 3083,47 (aromatik C-H), 2964,44, 2896,58 (alifatik C-H gerilme titreşimi), 1646,68 (C=C gerilme titreşimi), 1569,74 (C=N gerilme titreşimi), 726,17 (C-S-C gerilme titreşimi): $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 1,36 (t, 6H -CH₃), 2,74 (q, 2H -CH₂), 2,91 (q, 2H -CH₂), 7,87-8.41 (m, 3H, piridine halkasındaki aromatik C-H

and s, 2H -NH). Kimyasal Formül için Analiz Teorik Hesaplanan: C₁₃H₁₅N₇S₂: C, %46,83; H, %4,53; N, %29,41. Bulunan: C, %46,88; H, %4,51; N, %29,49.

Bu bileşik daha önce literatürde sentezlenmiş, fakat biz bu sentezi farklı bir metolla gerçekleştirdik (Molnar vd., 2017).

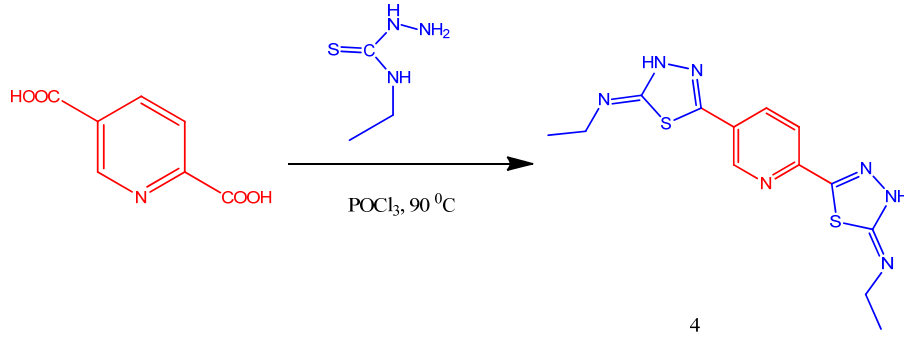


Şekil 39. 3.1.6 *(N,N'Z,N,N'Z)-N,N'-(5,5'-(piridin-2,6-di-il)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))dietanamin Sentezi*

3.1.7 *(N,N'Z,N,N'Z)-N,N'-(5,5'-(Piridin-2,5-diil)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))dietanamin Sentezi (7)*

Gri ürün başarıyla elde edildi (Reaksiyon metodu Şekil 40'de mevcuttur). Verim; %75, en: 319 °C, FT-IR(cm⁻¹) v_{max}: 3204,64 (-NH gerilme titreşimi), 1441,58 (-NH eğilme titreşimi), 3053,67 (aromatik C-H), 2971,67 (alifatik C-H gerilme titreşimi), 1634,87 (C=C gerilme titreşimi), 1548,39 (C=N tiyadiazol), 765,13 (C-S-C gerilme titreşimi): ¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 1,17 (t, 6H -CH₃), 3,34 (q, 4H -CH₂), 8,01-8,10 (s, 2H, tiyadiazol -NH and d, 2H piridin halkasındaki aromatik C-H), 8,21 (s, 1H piridin halkasındaki aromatik -CH). Kimyasal Formül için Analiz Teorik Hesaplanan: C₁₃H₁₅N₇S₂: C, %46,83; H, %4,53; N, %29,41. Bulunan: C, %46,78; H, %4,54; N, %29,45.

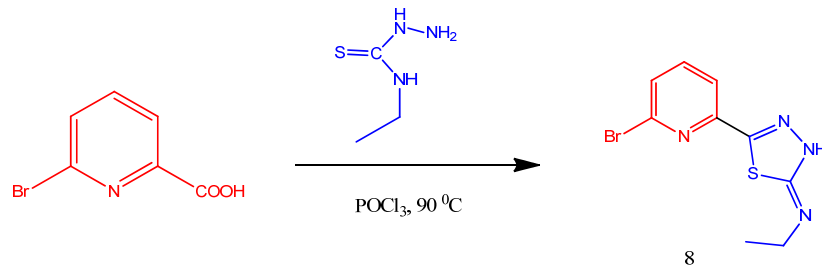
Bu bileşik daha önce literatürde sentezlenmiş, fakat biz bu sentezi farklı bir metolla gerçekleştirdik (Foroughifar vd., 2014).



Şekil 40. (N,N'Z,N,N'Z)-N,N'-(5,5'-(Piridin-2,5-di-il)bis(1,3,4-tiyadiazol-5(3H)-il-2(3H)-iliden))diethanamin Sentezi

3.1.8 (Z)-N-(5-(6-Bromopiridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-iliden)etanamin (8)

Kahverengi ürün başarıyla elde edildi (Reaksiyon metodu Şekil 41'de mevcuttur). Verim; %71, **en**: 142 °C, FT-IR(cm^{-1}) ν_{max} : 3207,79 (-NH gerilme titreşimi), 1487,47 (-NH eğilme titreşimi), 3073,14 (aromatik C-H gerilme titreşimi), 2970,61 (alifatic C-H gerilme titreşimi), 1632,16 (C=C gerilme titreşimi), 1541,30 (C=N gerilme titreşimi), 746,26 (C-S-C gerilme titreşimi): $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 1,04-1,51 (t, 3H -CH₃), 3,04-3,36 (q, 2H -CH₂), 7,55-8,46 (1H, tiyadiazol -NH and 3H piridin halkasındaki aromatik C-H). Kimyasal Formül için Analiz Teorik Hesaplanan: C₉H₉BrN₄S: C, %37,91; H, %3,18; N, %28,02. Bulunan: C, %37,88; H, %3,21; N, %28,10.

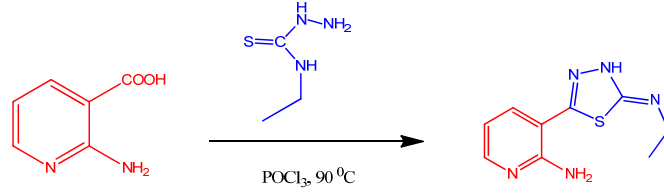


Şekil 41. 3.1.8 (Z)-N-(5-(6-Bromopiridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-iliden)etanamin

3.1.9 5-(2-Aminopiridin-3-il)-N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi (9)

Sarı ürün başarıyla elde edildi (Reaksiyon metodu Şekil 42'de mevcuttur). Verim; %73 **en**: 239 °C FT-IR(cm^{-1}) ν_{max} : 3360,69-3280,27 (-NH₂ gerilme titreşimi), 3134,63 (-NH gerilme titreşimi), 1448,21 (-NH eğilme titreşimi), 2967,40 (aromatik C-H), 2901,88-2853,00 (alifatic C-H gerilme titreşimi), 1629,85 (C=C gerilme titreşimi), 1575,76 (C=N gerilme titreşimi), 753,54 (C-S-C gerilme titreşimi): $^1\text{H-NMR}$

NMR (DMSO-d₆) (ppm): 1,21 (t, 3H –CH₃), 3,34 (q, 2H –CH₂), 6,64 (t, 1H, piridin halkasındaki aromatik C-H), 7,37-7,45 (b, piridin halkasına bağlı NH₂), 7,63 (d, piridin halkasındaki aromatik –CH), 8,02 (d, 1H piridin halkasındaki aromatik C-H and 1H tiyadiazol –NH). Kimyasal Formül için Analiz Teorik Hesaplanan: C₉H₁₁N₅S: C, %48,85; H, %5,01; N, %31,65. Bulunan: C, %48,88; H, %5,05; N, %31,60.



Şekil 42. 5-(2-Aminopiridin-3-il)-N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi

3.2 Mikrobiyoloji Deneyleri

3.2.1 İnokulum hazırlanması

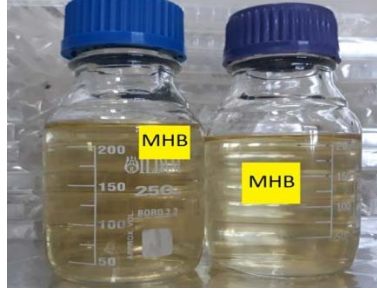
Mikrobiyal aktivite deneyi için inokulum hazırlanması sırasında, 0.856 g sodyum klorür 100 mL distile su içinde çözülmüş ve çözelti 121°C'lik bir otoklavda (Daihan Wiseclave, Kore) 15 dakika sterilize edilmiştir. Daha sonra kontaminasyonu önlemek için solüsyonu dolapta oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı, ardından 5 mL çözelti steril bir tüpe boşaltıldı. Steril bir öze ile bakteriler sodyum klorür çözeltisine transfer edildi, daha sonra özeyi tüpün duvarına sürterek bakteriler (**Tablo 1**) çözeltiye eklendi ve bulanıklığı 0,5 McFarland'a göre ayarlandı.

Tablo 1. Bakteri İsimleri

Bakteri No.	Bakteri İsimleri
1	<i>Escherichia coli</i> (gıda izolatu)
2	<i>Salmonella kentucky</i> (gıda izolatu)
3	<i>Staphylococcus epidermis</i> DSMZ 20044
4	<i>Serratia marcescens</i> (klinik izolat)
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSMZ 50071
6	<i>Enterococcus faecium</i> (gıda izolatu)
7	<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971
8	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (gıda izolatu)

3.2.2 Müller Hinton Broth (MHB)'nin hazırlanması

Besiyeri, 250 mL damıtılmış su içinde 9,5 g MHB tartılarak talimatlara göre hazırlandı ve otoklavda 121°C'de ve 15 dakika boyunca sterilize edildi (**Fotoğraf 1**).



Fotoğraf 1. MHB'nin hazırlanması

3.2.3 Nutrient Agarının Hazırlanması

5 g agar tozu 250 mL damıtılmış su içinde süspanse edilerek tüm bileşenleri tamamen çözmek için karıştırılıp ısıtıldı, ardından çözünmüş karışımı 121 °C'de 15 dakika otoklavlandı. Besleyici agar otoklavlandıktan sonra jelleşmemesine dikkat edilerek soğumaya bırakıldı. Her agar besiyeri döküldü ve agar jelleşene kadar aseptik koşullarda bekletildi. Her Petri kabının kapağı değiştirilip plakalar buzdolabında saklandı (**Fotoğraf 2**).



Fotoğraf 2. Besleyici Agar Hazırlanması

3.2.4 Kimyasal Bileşiklerin Hazırlanması

Fotoğraf 3'de görülmekte olan bileşiklerden sırasıyla şu miktarlarda numune alınmıştır; 0,033424 g kimyasal bileşik (**Bileşik 1**), stok çözelti hazırlamak için 5 mL Dimetil sülfoksit içerisinde çözüldü, daha sonra 1 mL stok çözeltisi, 99 mL steril damıtılmış suya aktarıldı. Diğer stok çözeltilerini hazırlamak için kullanılan kimyasal

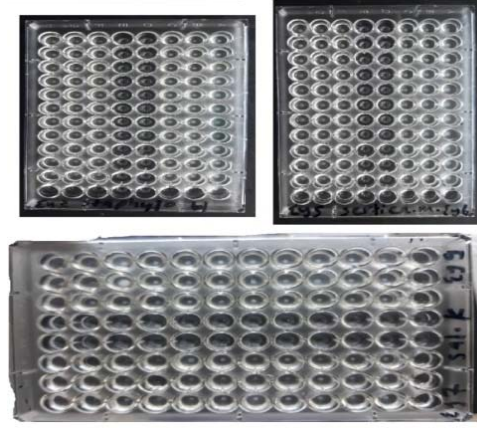
bileşiklerin miktarları şu şekildedir: **Bileşik 2** için; 0,033424g, **Bileşik 3** için; 0,033424 g, **Bileşik 4** için; 0,027624 g, **Bileşik 5** için; 0,03151 g, **Bileşik 6** için; 0,033424 g, **Bileşik 7** için; 0,033424 g, **Bileşik 8** için; 0,040402 g, , **Bileşik 9** için ise 0.027624 g'dır.



Fotoğraf 3. Elde Edilen Bileşiklerin Fotoğrafi

3.2.5 Minimum İnhibitör Konsantrasyonun Belirlenmesi

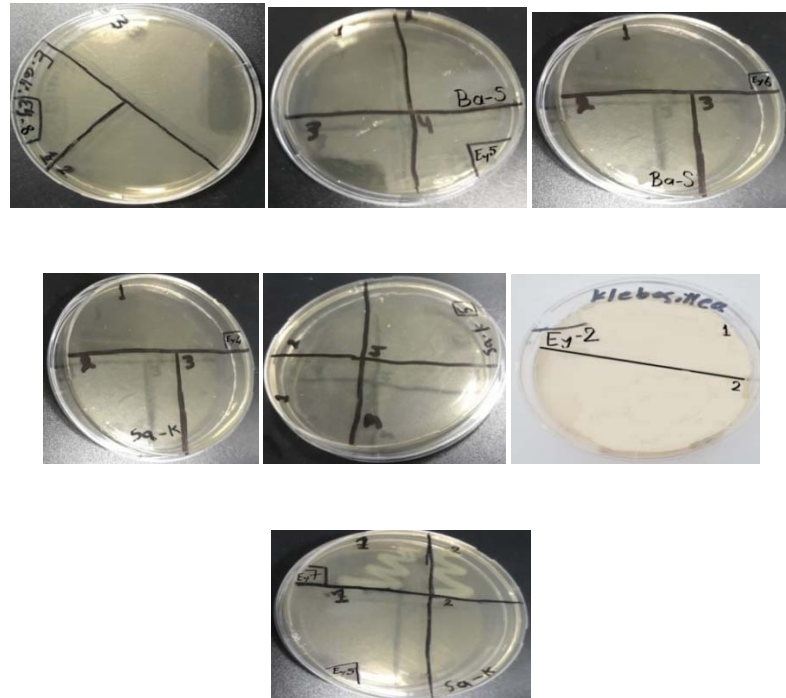
Minimum inhibisyon konsantrasyon değerleri, steril 96 kuyucuktan oluşan 1'den 12'ye kadar numaralandırılan mikrop plaklar kullanılarak tespit edildi. Başlangıçta 100 μ L MHB, tüm kuyucuklarına aktarıldı. Ardından, 100 μ L organik bileşik stok çözeltisi birinci kuyucuğa aktarılarak dikkatli bir şekilde karıştırıldı ve 1 numaralı kuyucuktan 100 μ L 2 numaralı kuyucuğa aktarıldı, aynı şekilde 2 numaralı kuyucuktan 100 μ L 3 numaralı kuyucuğa aktarıldı ve dikkatli bir şekilde karıştırıldı ve bu işlem sırasıyla 4., 5., 6., 7., 8., 9. ve 10. kuyucuğa kadar devam edildi ve 10 numaralı kuyucuğun içeriğinin 100 μ L'si dışarı atıldı. Seri dilüsyon tamamlandıktan sonra, 50 μ L inokulum, 12 numaralı kuyucuk dışındaki tüm kuyucuklara aktarıldı. Dolayısıyla, 1-10 numaralı çukurlarkuyucuklar, organik bileşiğin aktivitesini test etmek için kullanıldı; 12 numaralı kuyucuk, MHB besiyeri için negatif kontrol olarak kullanıldı (**Fotoğraf 4**).



Fotoğraf 4. Minimum inhibisyon konsantrasyon deneyinde kullanılan kuyucuklar

3.2.6 Minimum Bakterisidal Konsantrasyon Tayini

Çalışmada sentezlenen organik bileşiklerin mikroorganizmalara karşı minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MİK) belirlendikten sonra minimum bakterisidal konsantrasyonları (MBK) incelendi. Bu amaçla MİK değerleri belirlendikten sonra bakterilerin üremediği kuyucuklar tespit edilmiştir. Üreme olmayan kuyucuklardan alınan örnekler steril bir öze yardımıyla MHA katı besiyerine ekimleri yapıldı ve 37 °C’de 24 saat inkübe edildi. Daha sonra, agar plakaları, çıplak gözle büyüme açısından incelenmiştir (Fotoğraf 5).



Fotoğraf 5. Minimum Bakterisidal Konsantrasyon

4. SONUÇLAR

4.1 IR Spektroskopi Sonuçları

Sentezlenen bileşiklere ait FT-IR Spektrofotometre analiz sonuçları **Tablo 2'** de özetlenmiştir.

Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin FT-IR değeri

Madde No	FT-IR Değeri (cm ⁻¹)						
	V _{NH2}	V _{NH}	V _{Aromatik C-H}	V _{Alifatik C-H}	V _{C=C}	V _{C=N}	V _{C-S-C}
1	-	3182,86	3053,86	2920,88	-	1562,32	761,48
		1439,37		2849,43			
2	-	3187,48	3042,44	2928,51	1613,22	1535,37	705,17
		1485,85		2854,10			
3	-	3163,14	3038,64	2927,16	1657,08	1551,35	697,89
		1488,89		2852,23			
4	3348,77	3147,61	3044,95	2922,86	1627,69	1557,80	690,19
	3282,05	1442,69		2850,39			
5	-	3215,51	3042,35	2928,94	1624,39	1591,48	745,81
		1448,25		2855,21			
6	-	3192,15	3083,47	2964,44	1646,68	1569,74	726,17
		1482,56		2896,58			
7	-	3204,64	3053,67	2971,67	1634,87	1548,39	765,13
		1441,58					
8	-	3207,79	3073,14	2970,61	1632,16	1541,30	746,26
		1487,47					
9	3360,69	3134,63	2967,40	2901,88	1629,85	1575,76	753,54
	3280,27	1448,21		2853,00			

4.2 ¹H-NMR Analiz Sonuçları

Bileşiklere ait ¹H-NMR analiz sonuçları **Tablo 3'** de özetlenmiştir.

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklere ilişkin ¹H-NMR (δ , ppm, dms_o-d₆) değerleri

Madde No	$\delta_{\text{Alifatik-H}}$	$\delta_{\text{Aromatik-H}}$	$\delta_{\text{X-H}}$
1	1,30 (m, 12H sikloheksil –CH ₂)		
	1,60 (d, 2H sikloheksil –CH ₂)		
	1,73 (m, 4H sikloheksil –CH ₂)	7,97-8,03 (3H, piridin -C-H)	3,58 (b, 2H –NH)
	2,01 (m, 4H sikloheksil –CH ₂)		
	2H sikloheksil -CH)		
2	1,20 (m, 2H sikloheksil –CH ₂)		
	1,32 (m, 8H sikloheksil –CH ₂)		
	1,59 (m, 2H sikloheksil –CH ₂)	8,10 (d, 1H, piridin --C-H)	
	1,74 (m, 4H sikloheksil –CH ₂)	8,22 (d, 1H piridin CH)	8,10 (s, 1H, 2H tiyadiazol -NH)
	2,00 (m, 4H sikloheksil –CH ₂)	8,87 (s, 1H piridin -CH)	
	2,73 (m, 1H sikloheksil –CH)		
2,94 (m, 1H sikloheksil –CH)			
3	1,28 (m, 10H sikloheksil –CH ₂)		
	1,56 (m, 2H sikloheksil –CH ₂)	7,56 (t, 1H piridin -C-H)	7,80 (b, 1H tiyadiazol -NH)
	1,71 (m, 4H sikloheksil –CH ₂)	8,02-8,15 (d, 1H piridin –C-H)	8,02-8,15 (b, 1H tiyadiazol –NH)
	2,00 (m, 4H sikloheksil –CH ₂)	8,74 (d, 1H piridin –C-H)	
	2,61 (m, 1H sikloheksil –CH)		
	2,90 (m, 1H sikloheksil –CH)		
4	1,26 (m, 5H sikloheksil –CH ₂)	6,63 (t, 1H, piridin -C-H)	7,40 (b, 2H -NH ₂)
	1,57 (m, 1H sikloheksil –CH ₂)	7,61 (d, 1H piridin –C-H)	8,03 (s, 1H tiyadiazol –NH)
	1,71 (m, 2H sikloheksil –CH ₂)	7,97 (d, 1H piridin –C-H)	
	1,99 (m, 2H sikloheksil –CH ₂)		
	3,67 (s, 1H sikloheksil –CH),		
5	1,10 (m, 6H sikloheksil –CH ₂)	6,68 (t, 1H, piridin -C-H)	
	2,00 (m, 4H sikloheksil –CH ₂)	7,60 (d, 1H, piridin -C-H)	9,05 (s, 1H tiyadiazol –NH)
	3,99 (m, 1H sikloheksil –CH)	8,15 (d, 1H piridin –C-H)	
6	1,36 (t, 6H –CH ₃)		
	2,74 (q, 2H –CH ₂)	7,87-8,41 (m, 3H, piridin -C-H)	7,87-8,41 (s, 2H -NH)
	2,91 (q, 2H –CH ₂)		
7	1,17 (t, 6H –CH ₃)	8,01-8,10 (d, 2H piridin -C-H)	8,01-8,10 (s, 2H, tiyadiazol –NH)
	3,34 (q, 4H –CH ₂)	8,21 (s, 1H piridin –C--H)	
8	1,04-1,51 (t, 3H –CH ₃)	7,55-8,46 (3H piridin -C-H)	7,55-8,46 (1H, thiadiazole -NH)
	3,04-3,36 (q, 2H –CH ₂)		
9	1,21 (t, 3H –CH ₃)	6,64 (t, 1H, piridin -C-H)	7,37-7,45 (b, piridin halkasına bağlı NH ₂)
	3,34 (q, 2H –CH ₂)	7,63 (d, piridin –C-H)	
		8,02 (s, 1H piridin -C-H)	8,02 (1H tiyadiazol –NH)

4.3 Sentezlenen Bileşiklerin Özellikleri

Sentezlenen dokuz (9) bileşiğin özellikleri, aşağıdaki **Tablo 4'** te listelenmiştir.

4.4 Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel Özellikleri

Tablo 4. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel Özellikleri

Bileşikler	Renk	Erime Noktası (°C)	Verim (%)	Elemental Analiz Sonuçları					
				%C _{teo}	%H _{teo}	%N _{teo}	%C _{dny}	%H _{dny}	%N _{dny}
1	Beyaz	300	65	57,11	6,16	22,20	57,63	6,11	22,65
2	Pembe	330	72	57,11	6,16	22,20	57,22	6,13	22,13
3	Kahverengi	304	67	57,11	6,16	22,20	57,22	6,12	22,18
4	Sarı	249	63	56,70	6,22	25,43	56,78	6,10	25,48
5	Tarçın rengi	230	71	52,96	5,13	19,00	52,88	6,18	19,09
6	Gri	303	68	46,83	4,53	29,41	46,88	4,51	29,49
7	Bej	319	75	46,83	4,53	29,41	46,78	4,54	29,45
8	Kahverengi	142	71	37,91	3,18	28,02	37,88	3,21	28,10
9	Sar	239	73	48,85	5,01	31,65	48,88	5,05	31,60

4.5 Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Özellikleri

Bu deneysel çalışmadan piridin türevi dokuz (9) 1,3,4-tiyadiazol bileşiği sentezlenmiştir. Sikloheksan sübstitüeli tiyosemikarbazidden elde edilen bileşikler **1**, **2**, **3**, **4** ve **5**, etil sübstitüeli tiyosemikarbazidden elde edilen bileşikler **6**, **7**, **8** ve **9** numaralı bileşiklerdir. Deneysel çalışmaların ardından Fourier-Transform infrared (FT-IR) spektroskopisi, proton Nükleer Manyetik Rezonans (¹H-NMR) ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak moleküllerin yapı tayini yapılmıştır.

4.6 Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK)

Elde edilen bileşiklerin antimikrobiyal çalışması için kullanılan bakteri suşları (*Escherichia coli*, *Salmonella kentucky*, *Staphylococcus epidermis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus subtilis* ve *Klebsiella pneumoniae*) üzerinde değişen inhibisyon değerleri göstermiştir.

Elde edilen organik bileşiklerin MİK değerleri 1,96 mg/mL ile 20 mg/mL arasında değiştiğini göstermiştir. Bileşik 5 *Bacillus subtilis*'e karşı en düşük (en aktif) MİK değeri (1,96 mg/mL) göstermiştir yani elde edilen bileşikler arasında en aktif bileşik olarak belirlenmiştir. Bileşik 2 ve 3 en yüksek aktiviteyi 4,125 MİK değeri ile *S. Kentucky*'ye, Bileşik 4 en yüksek aktiviteyi 6,9 MIC değeri ile *K.pneumoniae*'ye, Bileşik 6 en yüksek aktiviteyi 4,125 MİK değeri ile *B. subtilis*'e, Bileşik 8 ise en yüksek aktiviteyi 4,125 MİK değeri ile *E. coli*'ye karşı göstermiştir. 1, 3, 7 ve 9 bileşikleri herhangi bir bakteriye karşı kayda değer bir etki göstermemiştir. Diğer bileşikler ise belirtilen bakteriler dışındakilere karşı etkin olmadığı görülmektedir.

Tablo 5. MİK değerleri

MİK değerleri (mg/mL)								
Bileşik No	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella kentucky</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Klebsilla pneumoniae</i>
1	-	16,5	-	-	-	-	-	-
2	-	4,125	16,5	-	-	-	16,5	-
3	-	4,125	16,5	-	-	-	16,5	-
4	-	3,45	-	-	-	-	-	6,9
5	-	7,875	-	-	-	7,875	1,96	-
6	-	8,25	16,5	-	-	8,25	4,125	-
7	-	16,5	-	-	-	-	16,5	-
8	5	-	-	-	-	-	10	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-

4.7 Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK)

Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK), *S. kentucky*'nin bu çalışmada sentezlenen piridin türevleri 1,3,4 tiyadiazol bileşiklerine karşı en duyarlı bakteri olduğunu göstermiştir. İki (2) tür gram pozitif bakteri (*S. epidermis* ve *E. faecium*) ve iki tür gram negatif bakteri (*S. marcescens* ve *P. aeruginosa*) sentezlenen tüm bileşiklere dirençli çıkmıştır. Sadece bileşik **8**, *E. coli*'nin büyümesini etkili bir şekilde inhibe etmiştir. Üç bileşik (**2**, **4** ve **5**) Gram-negatif *S. kentucky*'ye karşı etkili bulunmuştur. Bakterilerin sırasıyla 4,125 mg/mL, 3,45 mg/mL ve 7,875 mg/mL MBK' de büyümesini inhibe etmişlerdir. Bileşik **4**, *S. kentucky* ve *K. pneumoniae*'nin büyümesini sırasıyla 3,45 mg/mL ve 6,9 mg/mL' de inhibe etmiştir. Bileşik **5** ayrıca sırasıyla 7,875 mg/mL ve 1,96 mg/mL' de *S. kentucky* ve *B. subtilis*'e karşı etkili olmuştur. Bileşik **6**, yalnızca 4,125 mg/mL' de *B. subtilis*'e karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bileşik **1**, **3**, **7** ve **9**, 8,25 mg/mL' den daha büyük minimum inhibe edici konsantrasyonlara sahip olmuş ve tüm test bakterilerine karşı antibakteriyel aktivite göstermemiştir.

Tablo 6. MBK değerleri

MBK değerleri (mg/mL)								
Bileşik No	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella kentucky</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Klebsilla pneumoniae</i>
1	-	>16,5	-	-	-	-	-	-
2	-	4,125	>16,5	-	-	-	>16,5	-
3	-	>16,5	>16,5	-	-	-	>16,5	-
4	-	3,45	-	-	-	-	-	6,9
5	-	7.875	>15,75	-	-	>15,75	1,96	-
6	-	>16,5	-	-	-	>16,5	4,125	-
7	-	>16,5	-	-	-	-	>16,5	-
8	5	-	-	-	-	-	>20	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-

MBK/MİK oranının 4'ten küçük olması nedeniyle (MBK/MİK= 1), bileşik 8'in bakteriyosidal aktivitesi *E. coli*'ye karşı ideal olmuştur. MBK değerleri gösteriyor ki, bileşik 1, 2, 3, 4, 5, 6 ve 7 MBK/MİK oranı 4'ten küçük ve bileşik 2, 3 ve 6 bakteriyosidal aktivite göstermiştir. Çünkü *S. epidermis*, MBK/MİK değeri 4' ten küçük ve bileşik 5, 6 *E. faecium*'e karşı bakteriyosidal aktivitesi iyidir. Bileşik 2 de bakteriyosidal aktivite göstermiştir, çünkü MBK/MİK değeri 4' ten küçük bulunmuştur. Bileşik 5 ve 6 aynı sebepten *B. subtilis*'e karşı bakteriyosidal aktivite göstermiştir ve ayrıca bileşik 4' ün de *K. pneumoniae*'ya karşı bacteriocidal aktivitesi bulunmuştur.

Bakterisidal aktivite değeri MBK/MİK oranı 4' ten daha büyük olan tüm bileşiklerin bakterisidal aktivitesinin olmadığını göstermiştir. Bazı MBK/MİK değerleri daha yüksek ya da daha düşük olabilir. Bu sebeple bu değerler dikkate alınmamış ve **Tablo 6'** da (-) işaretiyle yer almıştır.

Tablo 7. MBK/MİK oranı

	<i>E. coli</i>	<i>S. kentucky</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecium</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>K. pneumoniae</i>
1	-	1	-	-	-	-	-	-
2	-	1	1	-	-	-	1	-
3	-	4	1	-	-	-	1	-
4	-	1	-	-	-	-	-	1
5	-	1	-	-	-	2	1	-
6	-	2	1	-	-	2	1	-
7	-	1	-	-	-	-	1	-
8	1	-	-	-	-	-	2	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-

(-) mevcut olmayan

5. TARTIŞMA

5.1 IR Sonuçlarının Yorumlanması

Alpha FT-IR Spektrometre Bruker cihazında sentezlenen bileşiklerin FT-IR spektrum analizi sonuçları, 4000-400 cm^{-1} aralığında çalışılmıştır. **Tablo 2'** de spektrum analizi sonuçları listelenmiştir. Sadece iki bileşiğin yapısında bulunan -NH₂ grubuna ait gerilme titreşimleri bantları 3280, 3348, 3282 ve 3360 cm^{-1} de kaydedilmiştir. -NH gerilme titreşimlerine ait bantlar, tüm bileşikler için, 3215 ve 3134 cm^{-1} aralığında ve eğilme titreşim bantları ise 1487 ile 1439 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Piridin halkasındaki aromatik -CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanan bantlar, 3083 ile 2967 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir. Ancak yapılarda alifatik -CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanan bantlar 2971 ile 2849 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. FT-IR spektrum sonuçlarına baktığımızda, 1634 ile 1613 cm^{-1} arasında kaydedilen keskin bantların C=C bağ gerilme titreşimlerinden kaynaklandığını düşünülmüştür. Tiyadiazol halkasındaki C=N bağlarının gerilme titreşimleri 1591 ile 1535 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir.

5.2 ¹H-NMR Sonuçlarının Yorumlanması

Bruker Spektrometre 400-Mhz cihazı (Almanya), sentezlenen bileşiklerin ve DMSO-d₆' da hazırlanan çözeltilerinin ¹H-NMR spektrum analizi için kullanılmıştır. Tüm analiz sonuçları **Tablo 3'** de de görülebileceği gibi, bileşiğin alifatik -CH protonlarına ait pikler 1,10 ile 3,99 ppm arasında gözlenmiştir. Önceki çalışmalara da bakıldığında, tiyadiazol halkasına bağlı -NH grubuna komşu alifatik -CH protonlarının benzer aralıklarda gözlemlendiği belirtilmiştir (Molnar vd., 2017). Moleküllerde piridin halkasındaki aromatik -CH protonları 6,63 ile 8,74 ppm arasında gözlenmiştir. Daha önce piridin türevi 1,3,4-tiyadiazol bileşikleriyle yapılmış çalışmalarda piridin halkasındaki aromatik protonların bu aralıkta gözlemlendiği görülmüştür (Abdelriheem vd., 2017). Tiyadiazol halkasındaki -NH protonları 7,80-9,05 ppm aralığında kaydedilmiştir. Yapılan önceki çalışmalarda da hem 1,3,4-tiyadiazol halkasına hem de alifatik bir gruba bağlı olan -NH grubu protonu bu aralıkta gözlemlenmiştir (Demir vd., 2019). Son olarak, bileşik 4 ve

bileşik 9'da piridin halkasına bağlı -NH₂ protonları da sırasıyla 7,40 ppm ve 7,37-7,45 ppm aralığında elde edilmiştir. 2-amino-piridin türevi bileşiklerde piridin halkasındaki -NH₂ protonlarına ait piklerin de benzer aralıklarda gözlemlendiği de belirtilmiştir (Safaei-Ghom vd., 2014). Ayrıca tüm bileşiklerin proton piklerinin integrasyon oranları proton sayıları ile uyumludur.

Bileşik 6 ve 7 daha önce literatürde farklı bir yöntemle sentezlenmekle birlikte ¹H-NMR spektrum sonuçlarının çok yakın olduğu görülmüştür (Foroughifar vd., 2014; Molnar vd., 2017) ve.

5.3 Bileşiklerin Sentezi

Bu çalışmada sentezlenen bileşikler, 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin genel sentez yöntemi kullanılarak piridin karboksilik asit ve tiyosemikarbazidlerin reaksiyonundan oluşan türevleridir. İlgili piridin türevlerinin değişen miktarları ile sikloheksan veya etil sübstitüeli tiyosemikarbazid bileşikleri arasındaki reaksiyonlardan oluşmaktadır. Bileşik 1, 2, 3, 4 ve 5 sentezinde kullanılan sikloheksil sübstitüeli tiyosemikarbazid. Buna karşılık, Bileşik 6, 7, 8 ve 9 sentezinde etil sübstitüeli tiyosemikarbazid kullanılmıştır.

Bileşik 8 izonikotinic bir 4-piridin karboksilik asit türevidir. İzonikotinic asitlerin hidrazinleri, tüberküloz gibi mikrobiyal enfeksiyonları ve HIV ile bağlantılı viral enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmıştır. Etiyonamid olarak bilinen bir izonitik asit türevi, tüberküloz vakalarında dirençli tüberküloz izolatlarına karşı yetenek göstermiştir (Wallace vd., 2015). Bileşik 4, Bileşik 5, Bileşik 8 ve Bileşik 9 pikolinik asit türevlerinden sentezlenmiştir. Pikolinik asitler, triptofanın bozulmuş bir ürünü şeklinde doğal ürün olarak ortaya çıkmıştır (Colette vd., 2015). Pikolinik asitlerin geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi gösterdiği ve bu nedenle iyon şelatlama özellikleri vardır denilmiştir (Chaudhary vd., 2005; Wang vd., 2012; Kukovec vd., 2013).

(*E*)-*N*-(5-(6-kloropiridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-ksilidin) sikloheksanamin bileşiği, klor sübstitüeli niasin türevlerindedir (piridin-3-karboksilik asit). Niasin (veya nikotinic asit), suda çözünen Vitamin-B kompleksinin bir üyesidir. DNA onarımı (Kennedy vd., 2016), yağ asidi sentezi (Penberthy vd.,

2020), beyin ve ciltte anti-enflamatuar (Offermanns vd., 2015) dahil olmak üzere fizyolojik süreçlerde hayati bir rol oynadığı belirtilmiştir.

Tez çalışmasında beş bileşik, piridin dikarboksilik asit türevlerinden sentezlenmiştir. Piridindikarboksilik asit, karboksil gruplarının pozisyonlarına bağlı olarak birkaç izomerde oluşur. İzomerler kinolinik asit (2,3-piridindikarboksilik asit), lutidinik asit (2,4-piridinkarboksilik asit), izosinomeronik asit (2,5-piridinkarboksilik asit), dinikotinik asit (3,5-piridinkarboksilik asit), dipikonitik asittir (2,6-piridindikarboksilik asit). Bu çalışmada 2-3-, 2,5- ve 2,6- piridindikarboksilik asitler yeni kimyasal bileşikleri sentezlemek için kullanılmıştır.

Araştırmacılar (Chen vd., 2009), sentezlenmiş heterometalik kompleksler de sentezlemiştir (Sengupta vd., 2001). Diklorobis(siklopentadienil) ve zirkonyum IV'ün türevlerini, kinolinik asit, lutidinik asit, izokinomeronik asit, çinkoomeronik asit ve dinikotinik asit gibi farklı piridindikarboksilik asit izomerleriyle reaksiyona sokmak suretiyle piridinkarboksilik asit ile yeni Zirkonyum (IV) türevleri sentezlenmiştir.

Bileşikler **1** ve **6**, dipikonitik asit türevlerinden sentezlendi. Dipikonitik asitler, bakteri sporlarının kuru ağırlığının yaklaşık % 15'ini oluşturduğu için sporların stabilitesi ve direnci ile bilinmektedir (Paredes-Sabja vd., 2011; Tan vd., 2014). Bileşik **2** ve **7**, karboksil gruplarının pozisyon 2 ve 5' de olduğu asit türevlerinden sentezlenmiştir. Bu asitlerin türevleri, bir antiviral ajan ve çeşitli biyolojik aktivite (Setlow vd., 1993) olarak rapor edilmiştir, bunlar arasında GA 2p-hidroksilaz ve prolin-4-hidroksilazı inhibe etmek (Griggs vd., 1991) bulunmaktadır.

5.4 İlgili Antimikrobiyal Çalışmalar

Bu çalışmada, piridin türevli 1,3,4-tiyadiazollerin, *Escherichia coli*, *Salmonella kentucky*, *Bacillus subtilis* ve *Klebsiella pneumoniae* olmak üzere birçok insan patojenik bakteriye karşı inhibe edici etki göstermiştir. Tiyosemikarbazidlerden sentezlenen tüm bileşikler heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılan bir bileşikler sınıfıdır (Metwally vd., 2011). Tiyazol, pirazol, triazin, tiyadiazol gibi kimyasal ve biyolojik önemi olan birçok bileşiğin temel öncüleri olmuşlardır. Tiyosemikarbazit,

biyolojik olarak aktif tiyazoller üretmek için C-O ve C-N grup bileşikleriyle reaksiyona girer (Singhal vd., 2013). 1,3,4 tiyadiazoller ve bunların türevleri, antiviral (Shipman vd., 2011) antifungal (Siwek vd., 2012), antibakteriyel (Siddiqui vd., 2003) gibi geniş bir biyolojik aktivite spektrumu için rapor edilmiştir. Bu çalışma doğrultusunda 1,3,4-tiyadiazolün dokuz türevi sentezlenmiştir. Bileşikler, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel aktivite açısından değerlendirilmiştir. Bileşiklerin dördü 0,1 mg/mL' den az olmayan konsantrasyonda *E. coli*'ye karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir.

Bileşik 8, pikolinik asit türevlerinden ve etil tiyosemikarbazidlerden sentezlenmiştir. Collete ve arkadaşları, pikolinik asidin metal kompleksinin, *Escherichia coli* gibi dört farklı bakteriye ve dört farklı mantara karşı disk difüzyon yöntemini kullanarak antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmişlerdir (Colette vd., 2015). Referans olarak kloramfenikol, Nystatin, Flocuzanole ve Ampisilin kullanılmıştır.

Bu çalışmada belirlenen Bileşik 2, 4 ve 5, *S. kentucky*'nin büyümesini inhibe etmesine benzer şekilde 1,3,4 tiyadiazol ligandlarının *Salmonella*'nin çeşitli türlerine ve suşlarına karşı antibakteriyel aktivitesi literatürde bildirilmiştir (Abou-Mehla vd., 2008; Patil vd., 2010). Etil-sübstitüe-tiyosemikarbazid ligandlarının *S. kentucky*'nin büyümesini inhibe ettiği belirtilen çalışmaya göre, 1-(4-methoxybenzylidene)-4-methylthiosemicarbazone, *Salmonella*'nin farklı türlerine karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir. 1-Piridinkarbonil-4-sübstitüe tiyosemikarbazid türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada, farklı *Staphylococcus* ve *Streptococcus* türlerine karşı antibakteriyel özellikler gözlenmiştir (Pitucha vd., 2016).

Bu çalışmaya benzer şekilde, asetamidofenoksimetil-1,3,4-tiyadiazol türevleri, MİK' de *Bacillus subtilis*'e karşı 5 µg/mL'den büyük olmayan orta derecede inhibitör etki göstermiştir (Serban vd., 2018). Başka bir çalışmada, tris-2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin Gram-negatif *Klebsiella pneumoniae* ve Gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Rezki vd., 2015; Moshafi vd., 2019). Sentezlenen bileşiklerden birinin *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı önemli inhibitör aktivite gösterdiği gözlemine benzer şekilde ulaşılmıştır.

Moshafi ve diğeri, geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlarla bilinen nitrofuran ve nitroimidazollerini sentezlemiştir (Moshafi vd., 2019). Sentezlenen bileşiklerden biri (2-(5-nitro-2-furil)-5-(n-pentilsülfünil)-1,3,4-tiyadiazol, minimum inhibitör konsantrasyonda *Klebsiella pneumoniae'* ye karşı düşük antibakteriyel etkiler gösterdiğini bildirmişlerdir.

Başka bir çalışmada; karşılaştırmalı olarak, 1,3,4-tiyadiazol türevlerini sentezlemiş ve 12,5, 25,0, 50,0 ve 100 mg/cm³ konsantrasyon aralığında seçilen bakteri suşlarına karşı antibakteriyel aktivite için incelenmiştir (Rauckyte-Zak ve Szejniuk, 2011). Sonuç olarak, 2-asetamid-1,3,4-tiadiazol-5-sülfonamidin MİK değerinin, 2-amid-1,3,4-tiyadiazol bileşiğine benzer olduğunu gözlemlemişlerdir. Bununla birlikte, 2-asetamid-1,3,4-tiadiazol-5-sülfonamid için *E-coli'* ye karşı MİK değeri, daha az gözlenmiştir. *E. coli* için bu güncel çalışmada, sadece bir bileşik, çok düşük konsantrasyonlarda MİK değeri ile antibakteriyel aktivite göstermiştir. Çalışma bileşiklerinin *E-coli'* ye karşı daha yüksek antibakteriyel aktivite sergilediğini göstermiş, ancak benzer bir çalışma farklı sonuçlanmış, farkın ise farklı *E. coli* kullanımından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Örneğin aynı çalışmada 2-asetamid-1,3,4-tiyadiazol-5-sülfonamidin MİK değeri, *E. faecium'*a karşı çok düşük bulunmuştur. Bileşiklerin *E. faecium'* a karşı daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiğini, ancak benzer bir çalışma farklı olabileceğini, farkın farklı *E. Faecium* kullanılmasından kaynaklanıyor olabileceğini gösterdiği rapor edilmiştir. Bileşiklerin *B. subtilis'* e karşı daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiğini göstermiş, farklı çalışma sonuçları farkının yine aynı şekilde durumlardan kaynaklandığı rapor edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sentezlenen piridin türevi 1,3,4-tiyadiazoller, bakteri izolatları üzerinde çeşitli inhibitör etkiler göstermiştir. *Salmonella Kentucky*, bileşiklerin çoğuna karşı en duyarlı bakteriydi ve bileşik 3, bileşik 4 ve bileşik 5 tarafından etkin bir şekilde inhibe edildi.

Bileşik 5 ve Bileşik 6, *Bacillus substilis'* i inhibe etti. Bileşik 4, *Klebsiella pneumoniae'* nin büyümesini inhibe ederken, sadece Bileşik 8, *Escherichia coli'* ye karşı etkili olmuştur.

Kalan dört bileşik, test mikroplarının hiçbirine karşı etkili bulunmamıştır. Bileşiklerin hiçbiri *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *Serratia marcescens* ve *E. faecium'* u inhibe etmemiştir. Bununla birlikte, bu çalışmada, sentezlenen dokuz bileşiğin tümü, *S. epidermis'* e karşı inhibitör aktivite göstermemiştir. Bu çalışmada piridin türevleri 1,3,4 tiyadiazoller, *P. aeruginosa*, *S. epidermis*, *Serratia marcenscens* ve *E. faecium'* a karşı iyi antibakteriyel aktivite göstermemiştir.

Sonuç olarak sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel etkileri gözönünde bulundurularak ilaç etken madde olarak araştırılabileceği önerilebilir.

KAYNAKLAR

- Abuo-Melha, K. S., & Faruk, H. (2008). Bimetallic complexes of Schiff base bis-[4-hydroxy coumarin-3-yl]-1N15N thiocarbohydrazone as a potentially diabasic pentadendate ligand: synthesis, spectral, and antimicrobial properties. *J. Iran. Chem. Soc.*, 5, 122-134.
- Abdelriheem, N. A., Mohamed, A. M., & Abdelhamid, A. O. (2017). Synthesis of some new 1, 3, 4-thiadiazole, thiazole and pyridine derivatives containing 1, 2, 3-triazole moiety. *Molecules*, 22(2), 268.
- Aggarwal, N., Kumar, R., Dureja, P., & Khurana, J. M. (2012). Synthesis of novel nalidixic acid-based 1, 3, 4-thiadiazole and 1, 3, 4-oxadiazole derivatives as potent antibacterial agents. *Chemical biology & drug design*, 79(4), 384-397. 77
- Aryanasab, F., Halimehjani, A. Z., & Saidi, M. R. (2010). Dithiocarbamate as an efficient intermediate for the synthesis of 2-amino-1, 3, 4-thiadiazoles in water. *Tetrahedron Letters*, 51(5), 790-792. 31
- Augustine, J. K., Vairaperumal, V., Narasimhan, S., Alagarsamy, P., & Radhakrishnan, A. (2009). Propylphosphonic anhydride (T3P®): an efficient reagent for the one-pot synthesis of 1, 2, 4-oxadiazoles, 1, 3, 4-oxadiazoles, and 1, 3, 4-thiadiazoles. *Tetrahedron*, 65(48), 9989-9996. 28
- Balaban, A. T., Oniciu, D. C., & Katritzky, A. R. (2004). Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry. *Chemical Reviews*, 104(5), 2777-2812. 8
- Chaudhary, S., Pinkston, J., Rabile, M. M., & Van Horn, J. D. (2005). Unusual reactivity in a commercial chromium supplement compared to baseline DNA cleavage with synthetic chromium complexes. *Journal of inorganic biochemistry*, 99(3), 787-794. 91
- Chen, L., Lin, X. M., Ying, Y., Zhan, Q. G., Hong, Z. H., Li, J. Y., ... & Cai, Y. P. (2009). Synthesis, crystal structures and photoluminescence of Zn–Ln heterometallic polymers based on pyridine-2, 3-dicarboxylic acid. *Inorganic Chemistry Communications*, 12(8), 761-765. 98
- Churakov, A. M., & Tartakovsky, V. A. (2004). Progress in 1, 2, 3, 4-Tetrazine Chemistry. *Chemical Reviews*, 104(5), 2601-2616. 4
- Clerici, F., Pocar, D., Guido, M., Loche, A., Perlini, V., & Brufani, M. (2001). Synthesis of 2-amino-5-sulfanyl-1, 3, 4-thiadiazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anxiolytic activity. *Journal of medicinal chemistry*, 44(6), 931-936. 14

- Colette, A., Ondoh, A. M., Yufanyi, D. M., & Gaelle, D. S. Y. (2015). Synthesis, crystal structure and antimicrobial properties of an anhydrous copper (II) complex of pyridine-2-carboxylic acid. *International Journal of Chemistry*, 7(1), 10. 92
- Cressier, D. (2009). C. prouillac, P. Hernandez, C. Amourette, M. Diserbo, C. Lion, G. Rima. *Bioorg. Med. Chem*, 17, 5275-5281.
- Demir, S., Gür, M., Şener, N., Şener, İ., & Alpaslan, G. (2019). Strongly fluorescing silver (I) complex of a new thiadiazole ligand: X-ray crystallography, close anagostic interactions and TD-DFT emissive states. *Journal of Coordination Chemistry*, 72(18), 3071-3087.
- Dondoni, A., & Marra, A. (2004). Thiazole-mediated synthetic methodology. *Chemical Reviews*, 104(5), 2557-2600. 5
- Epishina, M. A., Kulikov, A. S., Ignat'ev, N. V., Schulte, M., & Makhova, N. N. (2011). Synthesis of 5-alkyl-2-amino-1, 3, 4-thiadiazoles and α , ω -bis (2-amino-1, 3, 4-thiadiazol-5-yl) alkanes in ionic liquids. *Mendeleev Communications*, 6(21), 331-333. 43
- Foroughifar, Naser, Akbar Mobinikhaledi, and Abdolhossein Rafiee. "Efficient synthesis of some novel symmetrical and unsymmetrical pyridine bis-1, 2, 4-triazoles and bis-1, 3, 4-thiadiazoles." *Journal of Chemical Research* 38.2 (2014): 111-114.
- Foroumadi, A., Kiani, Z., & Soltani, F. (2003). Antituberculosis agents VIII: Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of alkyl α -[5-(5-nitro-2-thienyl)-1, 3, 4-thiadiazole-2-ylthio] acetates. *Il Farmaco*, 58(11), 1073-1076. 10
- Fustero, S., Sanchez-Rosello, M., Barrio, P., & Simon-Fuentes, A. (2011). From 2000 to mid-2010: a fruitful decade for the synthesis of pyrazoles. *Chemical Reviews*, 111(11), 6984-7034. 1
- Gaumont, A. C., Gulea, M., & Levillain, J. (2009). Overview of the chemistry of 2-thiazolines. *Chemical Reviews*, 109(3), 1371-1401. 6
- Ghozlan, S. A., Al-Omar, M. A., Amr, A. E. G. E., Ali, K. A., & El-Wahab, A. A. A. (2011). Synthesis and antimicrobial activity of some heterocyclic 2, 6-bis (substituted)-1, 3, 4-thiadiazole-, oxadiazole-, and oxathiazolidine-pyridine derivatives from 2, 6-pyridine dicarboxylic acid dihydrazide. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 48(5), 1103-1110. 36
- Griggs, D. L., Hedden, P., Temple-Smith, K. E., & Rademacher, W. (1991). Inhibition of gibberellin 2β -hydroxylases by acylcyclohexanedione derivatives. *Phytochemistry*, 30(8), 2513-2517. 104

- Gür, M., Yerlikaya, S., Şener, N., Özkınalı, S., Baloglu, M. C., Gökçe, H., ... & Şener, İ. (2020). Antiproliferative-antimicrobial properties and structural analysis of newly synthesized Schiff bases derived from some 1, 3, 4-thiadiazole compounds. *Journal of Molecular Structure*, 128570.
- Hafez, H. N., Hegab, M. I., Ahmed-Farag, I. S., & El-Gazzar, A. B. A. (2008). A facile regioselective synthesis of novel spiro-thioxanthene and spiro-xanthene-9', 2-[1, 3, 4] thiadiazole derivatives as a potential analgesic and anti-inflammatory agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 18(16), 4538-4543. 12
- Hassan, A. A., & Mourad, A. F. (2003). E, El-Shaieb KM, Abou-Zied AH, Döpp D. *Heteroat Chem*, 14, 535. 58
- Hassan, A. A., Mourad, A. F. E., El-Shaieb, K. M., & Abou-Zied, A. H. (2004). Ethenetetracarbonitrile and heterocyclization of symmetrical dithiobiurea as well as thioureidoethylthiourea derivatives. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 59(8), 910-916. 60
- Hassan, A., Mourad, A., El-Shaieb, K., & Abou-Zied, A. (2005). Synthesis of 1, 3, 4-thiadiazole, 1, 3, 4-thiadiazole, 1, 3, 6-thiadiazepane and quinoxaline derivatives from symmetrical dithiobiureas and thioureidoethylthiourea derivatives. *Molecules*, 10(7), 822-832. 59
- Hasui, T., Matsunaga, N., Ora, T., Ohyabu, N., Nishigaki, N., Imura, Y., ... & Habuka, N. (2011). Identification of benzoxazine-3-one derivatives as a novel, potent, and selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists. *Journal of medicinal chemistry*, 54(24), 8616-8631. 15
- Hipler, F., Fischer, R. A., & Müller, J. (2005). Matrix-isolation pyrolysis investigation of mercapto-functionalized 1, 3, 4-thiadiazoles: thermal stability of thiadiazole lubricant additives. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 7(5), 731-737. 71
- Jalandhara, N. B., Patel, A., Arora, R. R., & Jalandhara, P. (2009). Obstructive sleep apnea: a cardiopulmonary perspective and medical therapeutics. *American journal of therapeutics*, 16(3), 257-263. 24
- Jatav, V., Mishra, P., Kashaw, S., & Stables, J. P. (2008). CNS depressant and anticonvulsant activities of some novel 3-[5-substituted 1, 3, 4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4 (3H)-ones. *European journal of medicinal chemistry*, 43(9), 1945-1954. 13
- Joseph, A., Shah, C. S., Kumar, S. S., Alex, A. T., Maliyakkal, N., Moorkoth, S., & Mathew, J. E. (2013). Synthesis, in vitro anticancer and antioxidant activity of thiadiazole, substituted thiazolidine-4-ones. *Acta Pharmaceutica*, 63(3), 397-408. 81

- Kaur, I. P., Smitha, R., Aggarwal, D., & Kapil, M. (2002). Acetazolamide: future perspective in topical glaucoma therapeutics. *International journal of pharmaceutics*, 248(1-2), 1-14. 18
- Kennedy, D. O. (2016). B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy—a review. *Nutrients*, 8(2), 68. 95
- Khan, I., Ali, S., Hameed, S., Rama, N. H., Hussain, M. T., Wadood, A., ... & Choudhary, M. I. (2010). Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1, 2, 4-triazole and 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 45(11), 5200-5207.
- Kiryarov, A. A., Sampson, P., & Seed, A. J. (2001). Synthesis of 2-alkoxy-substituted thiophenes, 1, 3-thiazoles, and related s-heterocycles via lawesson's reagent-mediated cyclization under microwave irradiation: applications for liquid crystal synthesis. *The Journal of organic chemistry*, 66(23), 7925-7929. 37
- Kukovec, B. M., Kodrin, I., Vojković, V., & Popović, Z. (2013). Synthesis, X-ray structural, IR spectroscopic, thermal and DFT studies of nickel (II) and copper (II) complexes with 3-methylpicolinic acid. UV–Vis spectrophotometric study of complexation in the solution. *Polyhedron*, 52, 1349-1361. 94
- Kumar, H., Javed, S. A., Khan, S. A., & Amir, M. (2008). 1, 3, 4-Oxadiazole/thiadiazole and 1, 2, 4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: synthesis and preliminary evaluation of biological properties. *European journal of medicinal chemistry*, 43(12), 2688-2698. 42
- Lesniak, S., Mloston, G., Urbaniak, K., Wasiak, P., Linden, A., & Heimgartner, H. (2006). Phosphonylated thiocarbonyl ylides from the reaction of aromatic thioketones with diethyl diazo methyl phosphonates. *Tetrahedron*, 62(33), 7776-7782. 67
- Li, Z., Feng, X., & Zhao, Y. (2008). Microwave induced efficient synthesis of (un) substituted benzaldehyde (5-aryl-1, 3, 4-thiadiazol-2-yl) hydrazones using silica-supported dichlorophosphate as a recoverable dehydrant. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 45(5), 1489-1492. 50
- Linganna, N., & LokanathaRai, K. M. (1998). Transformation of 1, 3, 4-oxadiazoles to 1, 3, 4-thiadiazoles using thiourea. *Synthetic communications*, 28(24), 4611-4617.
- Luks, A. M., McIntosh, S. E., Grissom, C. K., Auerbach, P. S., Rodway, G. W., Schoene, R. B., ... & Hackett, P. H. (2010). Wilderness Medical Society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness. *Wilderness & environmental medicine*, 21(2), 146-155. 19

- Matsuno, K., Masuda, Y., Uehara, Y., Sato, H., Muroya, A., Takahashi, O., ... & Ogo, N. (2010). Identification of a new series of STAT3 inhibitors by virtual screening. *ACS medicinal chemistry letters*, 1(8), 371-375. 32
- Matysiak, J., Skrzypek, A., & Niewiadomy, A. (2010). Synthesis and antifungal activity of novel 5-substituted 4-(1, 3, 4-thiadiazol-2-yl) benzene-1, 3-diols. *Heteroatom Chemistry*, 21(7), 533-540. 44
- Meanwell, N. A. (2011). Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. *Journal of medicinal chemistry*, 54(8), 2529-2591. 26
- Metwally, M. A., Bondock, S., El-Azap, H., & Kandeel, E. E. M. (2011). Thiosemicarbazides: synthesis and reactions. *Journal of Sulfur Chemistry*, 32(5), 489-519. 105
- Molnar, M., Pavić, V., Šarkanj, B., Čačić, M., Vuković, D., & Klenkar, J. (2017). Mono- and bis-dipicolinic acid heterocyclic derivatives—thiosemicarbazides, triazoles, oxadiazoles and thiazolidinones as antifungal and antioxidant agents. *Heterocyclic Communications*, 23(1), 35-42.
- Moshafi, M. H., Peymani, A., Foroumadi, A., Zabihi, M. R., & Doostishoar, F. (2019). Antibacterial Activities of 5-Nitro-2-uryl and 5-Nitro-2-Imidazolyl Derivatives of 1, 3, 4-Thiadiazole. *Internal Medicine and Medical Investigation Journal*, 4(2).
- Offermanns, S., & Schwaninger, M. (2015). Nutritional or pharmacological activation of HCA2 ameliorates neuroinflammation. *Trends in molecular medicine*, 21(4), 245-255. 97
- Padmavathi, V., Reddy, G. S., Mohan, A. V. N., & Mahesh, K. (2008). Synthesis of symmetrical and unsymmetrical 1, 3, 4-oxadiazoles and their interconversion to 1, 3, 4-thiadiazoles and 1, 2, 4-triazoles. *Arkivoc*, 17, 48-60. 62
- Padmavathi, V., Reddy, S. N., Reddy, G. D., & Padmaja, A. (2010). Synthesis and bioassay of aminosulfonyl-1, 3, 4-oxadiazoles and their interconversion to 1, 3, 4-thiadiazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 45(9), 4246-4251. 61
- Paredes-Sabja, D., Setlow, P., & Sarker, M. R. (2011). Germination of spores of Bacillales and Clostridiales species: mechanisms and proteins involved. *Trends in microbiology*, 19(2), 85-94. 102
- Patil, S. A., Naik, V. H., Kulkarni, A. D., & Badami, P. S. (2010). DNA cleavage, antimicrobial, spectroscopic and fluorescence studies of Co (II), Ni (II) and Cu (II) complexes with SNO donor coumarin Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 75(1), 347-354. 115
- Pérez-Balado, C., Willemsens, A., Ormerod, D., Aelterman, W., & Mertens, N. (2007). Development of a concise scalable synthesis of 2-chloro-5-(pyridin-

- 2-yl) pyrimidine via a Negishi cross-coupling. *Organic process research & development*, 11(2), 237-240. 7
- Pitucha, M., Woś, M., Miazga-Karska, M., Klimek, K., Mirosław, B., Pachuta-Stec, A., ... & Ginalska, G. (2016). Synthesis, antibacterial and antiproliferative potential of some new 1-pyridinecarbonyl-4-substituted thiosemicarbazide derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 25(8), 1666-1677. 117
- Polshettiwar, V., & Varma, R. S. (2008). Greener and rapid access to bio-active heterocycles: one-pot solvent-free synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles and 1, 3, 4-thiadiazoles. *Tetrahedron Letters*, 49(5), 879-883. 29
- Polvonov, K., Sabirov, Q., & Shakhidoyatov, K. M. (2003). The route of alkylation of 5-substituted 1, 3, 4-thiadiazoline-2-thiones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 39(2), 228-232. 74
- Pryde, D. C., Maw, G. N., Planken, S., Platts, M. Y., Sanderson, V., Corless, M., ... & Barker, L. (2006). Novel selective inhibitors of neutral endopeptidase for the treatment of female sexual arousal disorder. Synthesis and activity of functionalized glutaramides. *Journal of medicinal chemistry*, 49(14), 4409-4424. 35
- Rangwala, L. M., & Liu, G. T. (2007). Pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Survey of ophthalmology*, 52(6), 597-617. 21
- Rauckyte-Žak, T., & Szejniuk, B. (2011). Influence of 1, 3, 4-Thiadiazole Derivatives on the Biological Activity of the Selected Environmental Bacteria. *Ecological Chemistry and Engineering. A*, 18(12), 1691-1704.
- Rezki, N., Al-Yahyawi, A. M., Bardaweel, S. K., Al-Blewi, F. F., & Aouad, M. R. (2015). Synthesis of novel 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-thiadiazoles clubbed 1, 2, 4-triazole, 1, 3, 4-thiadiazole, 1, 3, 4-oxadiazole and schiff base as potential antimicrobial and antiproliferative agents. *Molecules*, 20(9), 16048-16067.
- Russell, M. B., & Ducros, A. (2011). Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*, 10(5), 457-470. 22
- Rzeski, W., Matysiak, J., & Kandefers-Szerszeń, M. (2007). Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1, 3, 4-thiadiazole based compound. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(9), 3201-3207. 16
- Safaei-Ghomi, J., Shahbazi-Alavi, H., & Heidari-Baghbahadorani, E. (2014). SnO nanoparticles as an efficient catalyst for the one-pot synthesis of chromeno [2, 3-b] pyridines and 2-amino-3, 5-dicyano-6-sulfanyl pyridines. *RSC advances*, 4(92), 50668-50677.

- Sah, P., Bidawat, P., Seth, M., & Gharu, C. P. (2014). Synthesis of formazans from Mannich base of 5-(4-chlorophenyl amino)-2-mercapto-1, 3, 4-thiadiazole as antimicrobial agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 7(2), 181-187. 9
- Salgın-Gökşen, U., Gökhan-Kelekçi, N., Göktaş, Ö., Köysal, Y., Kılıç, E., Işık, Ş., ... & Özalp, M. (2007). 1-Acylthiosemicarbazides, 1, 2, 4-triazole-5 (4H)-thiones, 1, 3, 4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(17), 5738-5751. 79
- Sayed, A. R. (2010). Synthesis of novel thiadiazoles and bis-thiadiazoles from carbonothioic dihydrazide. *Tetrahedron Letters*, 51(34), 4490-4493. 48
- Schara, U., & Lochmüller, H. (2008). Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes. *Neurotherapeutics*, 5(4), 542-547. 25
- Sengupta, P., Ghosh, S., & Mak, T. C. (2001). A new route for the synthesis of bis (pyridine dicarboxylate) bis (triphenylphosphine) complexes of ruthenium (II) and X-ray structural characterisation of the biologically active trans-[Ru (PPh₃)₂ (L¹H)₂](L¹H₂= pyridine 2, 3-dicarboxylic acid). *Polyhedron*, 20(9-10), 975-980. 99
- Serban, G., Stanasel, O., Serban, E., & Bota, S. (2018). 2-Amino-1, 3, 4-thiadiazole as a potential scaffold for promising antimicrobial agents. *Drug design, development and therapy*, 12, 1545. 118
- Setlow, B., & Setlow, P. (1993). Dipicolinic acid greatly enhances the production of spore photoproduct in bacterial spores upon UV irradiation. *Applied and environmental microbiology*, 59(2), 640-643. 103
- Sharma, R., Misra, G. P., Sainy, J., & Chaturvedi, S. C. (2011). Synthesis and biological evaluation of 2-amino-5-sulfanyl-1, 3, 4-thiadiazole derivatives as an antidepressant, anxiolytics and anticonvulsant agents. *Medicinal chemistry research*, 20(2), 245-253. 84
- Shipman Jr, C., Smith, S. H., Drach, J. C., & Klayman, D. L. (1981). Antiviral activity of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones against herpes simplex virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 19(4), 682. 108
- Siddiqui, N., & Singh, O. (2003). Antibacterial activity of some 4-N-substituted thiosemicarbazides and thiosemicarbazones. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 65(4), 423-425. 111
- Singhal, S., Arora, S., Agarwal, S., Sharma, R., & Singhal, N. (2013). A review on potential biological activities of thiosemicarbazides. *World J Pharm and Pharm Sci*, 2, 4661-81. 106
- Siwek, A., Plech, T., Stefańska, J., Stączek, P., & Strzelczyk, A. (2014). Molecular properties prediction, docking studies, and antimicrobial screening of 1, 3, 4-

- thiadiazole and s-triazole derivatives. *Current computer-aided drug design*, 10, 3-14. 39
- Siwek, A., Stefańska, J., Dzitko, K., & Ruszczak, A. (2012). Antifungal effect of 4-arylthiosemicarbazides against *Candida* species. Search for the molecular basis of antifungal activity of thiosemicarbazide derivatives. *Journal of molecular modelling*, 18(9), 4159-4170. 110
- Sridharan, V., Suryavanshi, P. A., & Menendez, J. C. (2011). Advances in the chemistry of tetrahydroquinolines. *Chemical Reviews*, 111(11), 7157-7259. 2
- Sunil, D., Isloor, A. M., Shetty, P., Satyamoorthy, K., & Prasad, A. B. (2010). 6-[3-(4-Fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-[(2-naphthyloxy) methyl] [1, 2, 4] triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazole as a potent antioxidant and an anticancer agent induces growth inhibition followed by apoptosis in HepG2 cells. *Arabian Journal of Chemistry*, 3(4), 211-217. 11
- Suresh, D. B., Jamatsing, D. R., Pravin, S. K., & Ratnamala, S. B. (2016). Synthesis, characterization and antioxidant activity of carvacrol containing novel thiadiazole and oxadiazole moieties. *Mod Chem Appl*, 4(193), 2. 83
- Syed, M. A., Ramappa, A. K., & Alegaon, S. H. A. N. K. E. R. (2013). Synthesis and evaluation of antitubercular and antifungal activity of some novel 6-(4-substituted aryl)-2-(3, 5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl) imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] thiadiazole derivatives. *Asian J. Pharm. Clin. Res*, 6, 47-51. 80
- Takechi, H., Oda, Y., Nishizono, N., Oda, K., & MACHIDA, M. (2000). Screening search for organic fluorophores: syntheses and fluorescence properties of 3-azolyl-7 diethylaminocoumarin derivatives. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 48(11), 1702-1710. 56
- Tan, I. S., & Ramamurthi, K. S. (2014). Spore formation in *Bacillus subtilis*. *Environmental microbiology reports*, 6(3), 212-225. 101
- Tatar, E., Küçükgülzel, Ş. G., Karakuş, S., Clercq, E. D., Andrei, G., Snoeck, R., ... & Kalayci, S. (2015). Synthesis and biological evaluation of some new 1, 3, 4-thiadiazole and 1, 2, 4-triazole derivatives from L-methionine as antituberculosis and antiviral agents.
- Tiselius, H. G. (2010). New horizons in the management of patients with cystinuria. *Current opinion in urology*, 20(2), 169-173. 23
- Turner, S., Myers, M., Gadie, B., Nelson, A. J., Pape, R., Saville, J. F., ... & Berridge, T. L. (1988). Antihypertensive thiadiazoles. 1. Synthesis of some 2-aryl-5-hydrazino-1, 3, 4-thiadiazoles with vasodilator activity. *Journal of medicinal chemistry*, 31(5), 902-906. 85
- Vergne, F., Bernardelli, P., Lorthiois, E., Pham, N., Proust, E., Oliveira, C., ... & Coleon, F. (2004). Discovery of thiadiazoles as a novel structural class of potent and selective PDE7 inhibitors. Part 2: metabolism-directed

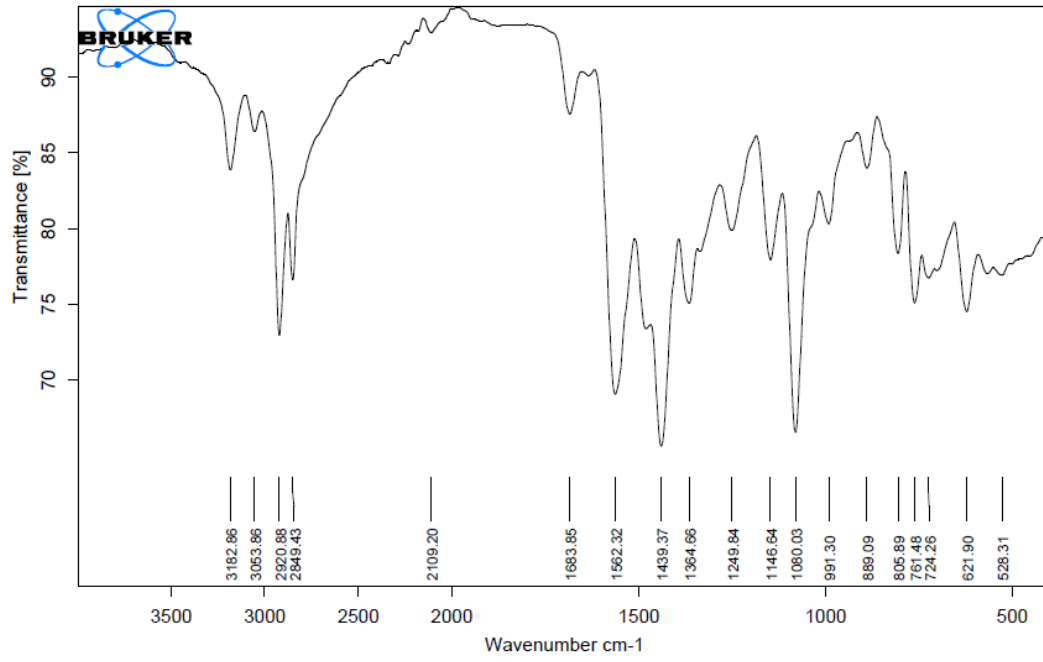
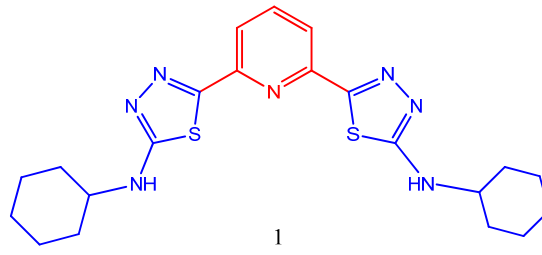
- optimization studies towards orally bioavailable derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(18), 4615-4621. 72
- Wallace Jr, R. J., Philley, J. V., & Griffith, D. E. (2015). Antimycobacterial agents. In Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases (pp. 463-478). Content Repository Only! 89
- Wei, M. X., Feng, L., Li, X. Q., Zhou, X. Z., & Shao, Z. H. (2009). Synthesis of new chiral 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-thiadiazoles possessing γ -butenolide moiety and preliminary evaluation of in vitro anticancer activity. *European journal of medicinal chemistry*, 44(8), 3340-3344. 51
- Wolf, P. (2011). Acute drug administration in epilepsy: a review. *CNS neuroscience & therapeutics*, 17(5), 442-448. 20
- Yakan, H., (2020). Preparation, structure elucidation, and antioxidant activity of new bis(thiosemicarbazone) derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, (44), 1085-1099.
- Yusuf, M., Khan, R. A., & Ahmed, B. (2008). Syntheses and anti-depressant activity of 5-amino-1, 3, 4-thiadiazole-2-thiol imines and thiobenzyl derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(17), 8029-8034. 47
- Zhang, Y. M., Wang, D. D., Lin, Q., & Wei, T. B. (2007). Synthesis and anion recognition properties of thiosemicarbazone based molecular tweezers. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 183(1), 44-55.
- Zuo, Y., Yang, S. G., Jiang, L. L., Hao, G. F., Wang, Z. F., Wu, Q. Y., ... & Yang, G. F. (2012). Quantitative structure–activity relationships of 1, 3, 4-thiadiazol-2 (3H)-ones and 1, 3, 4-oxadiazol-2 (3H)-ones as human protoporphyrinogen oxidase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 20(1), 296-304.

EKLER

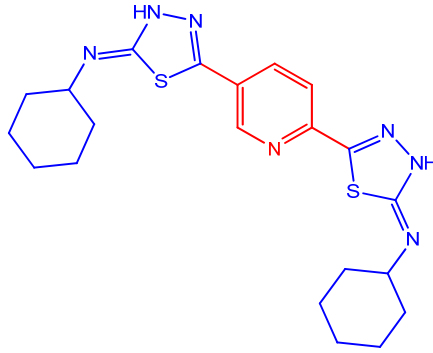
EKLER

EK A FT-IR Spektrumları

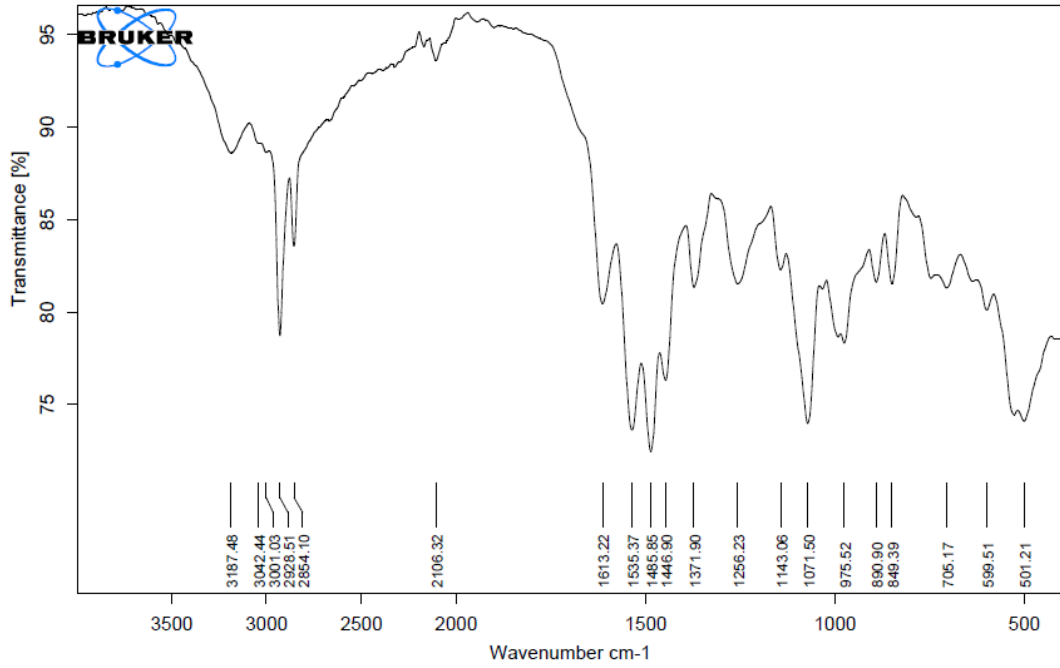
EK A.1 Bileşik 1 FT-IR Spektrumu



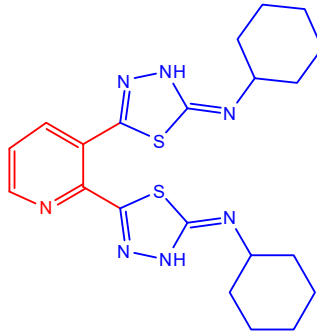
EK A.2 Bileşik 2 FT-IR Spektrumu



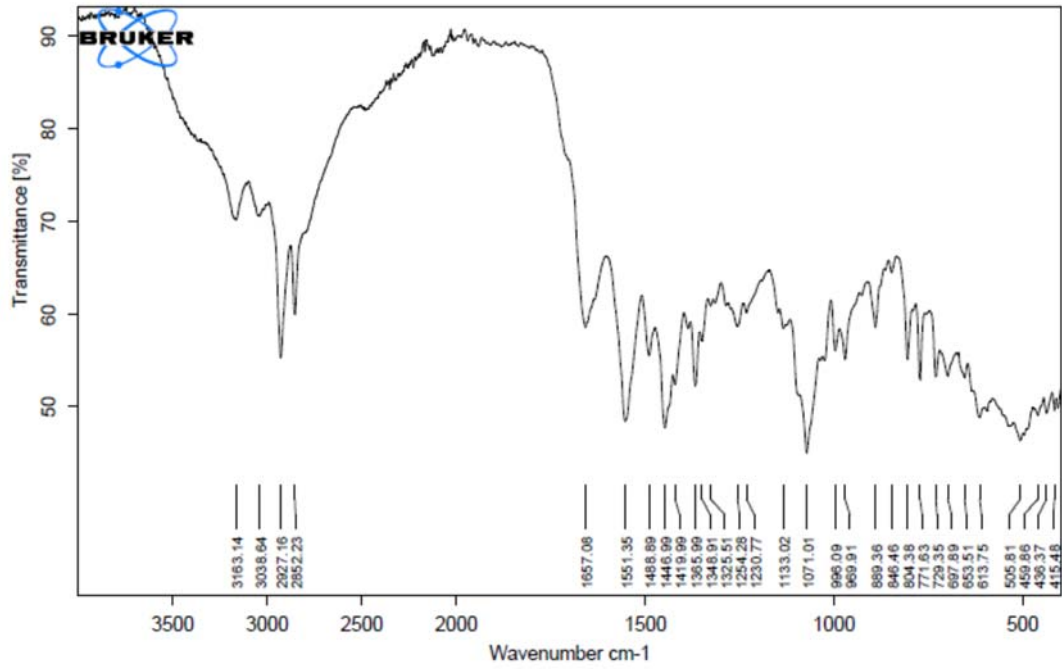
2



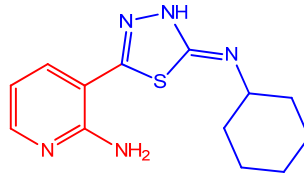
EK A.3 Bileşik 3 FT-IR Spektrumu



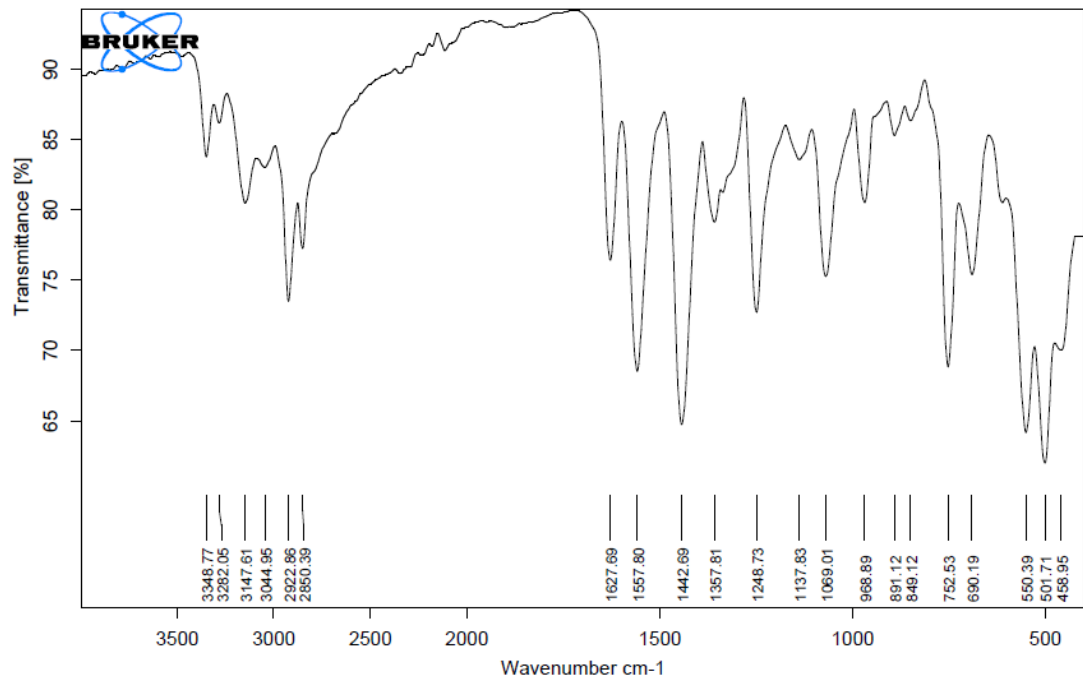
3



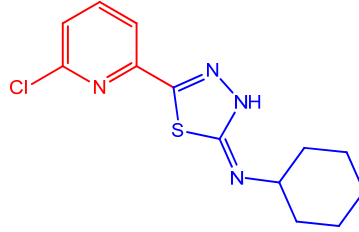
EK A.4 Bileşik 4 FT-IR Spektrumu



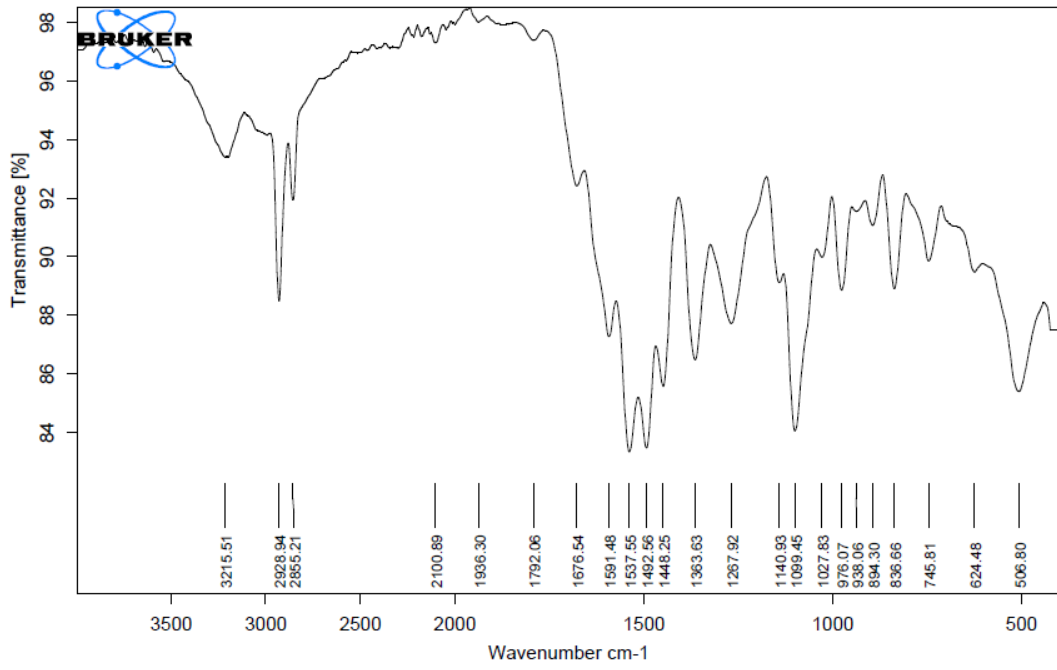
4



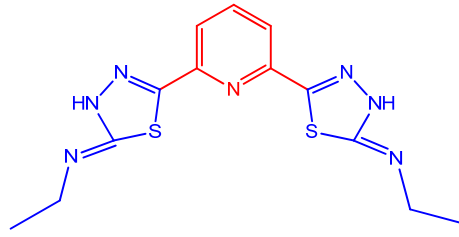
EK A.5 Bileşik 5 FT-IR Spektrumu



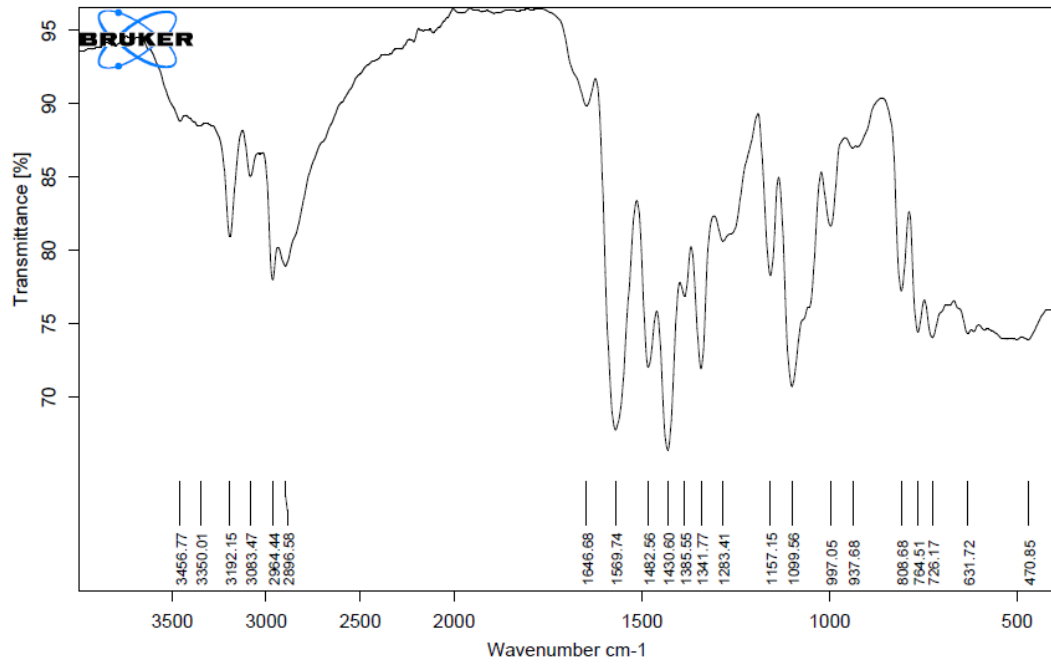
5



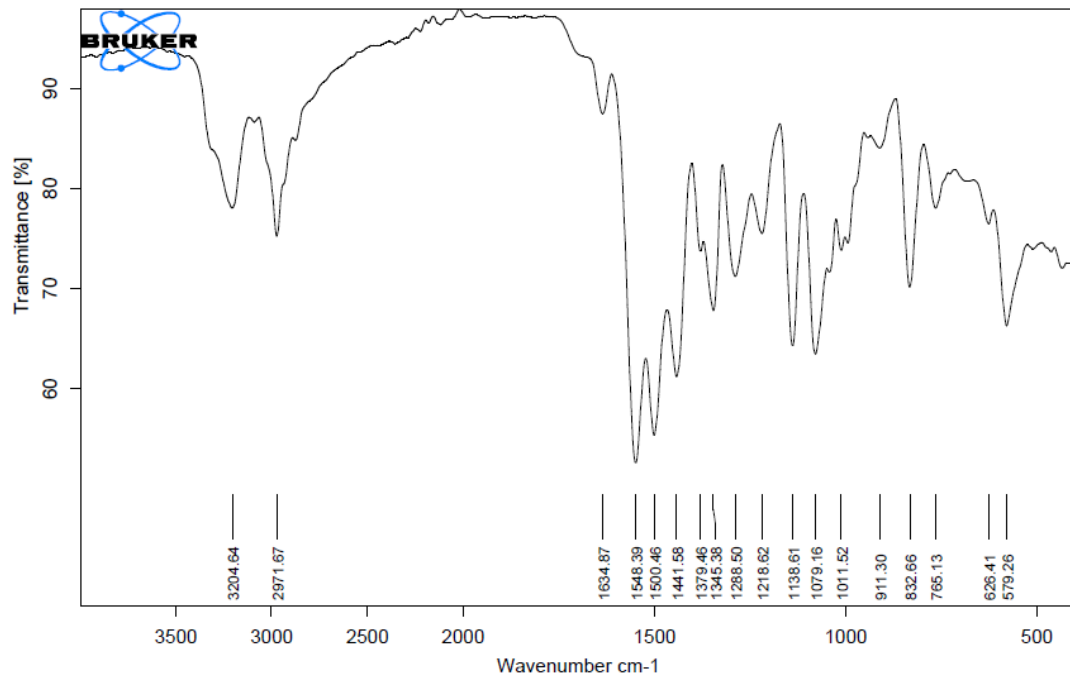
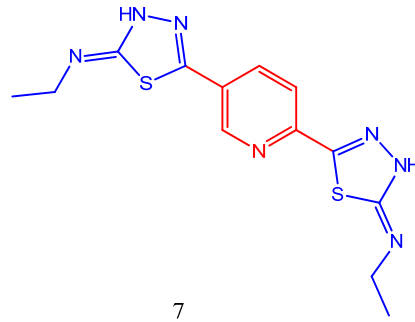
EK A.6 Bileşik 6 FT-IR Spektrumu



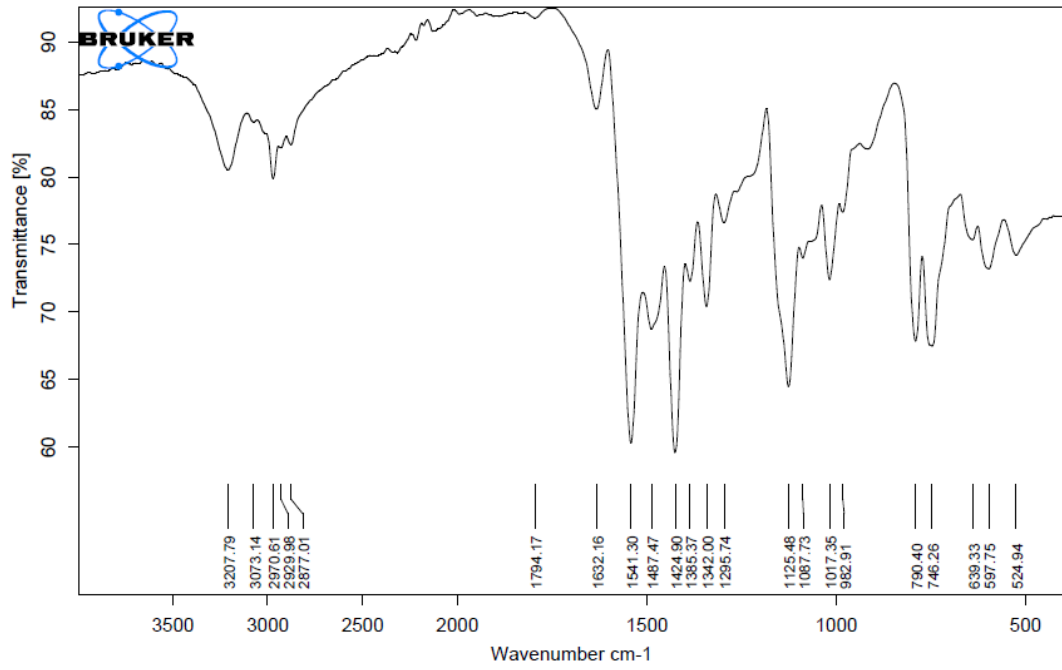
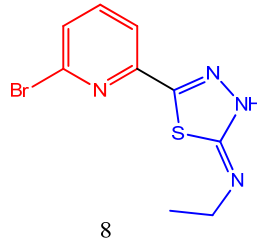
6



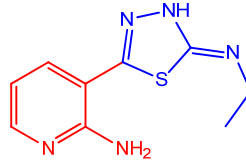
EK A.7 Bileşik 7 FT-IR Spektrumu



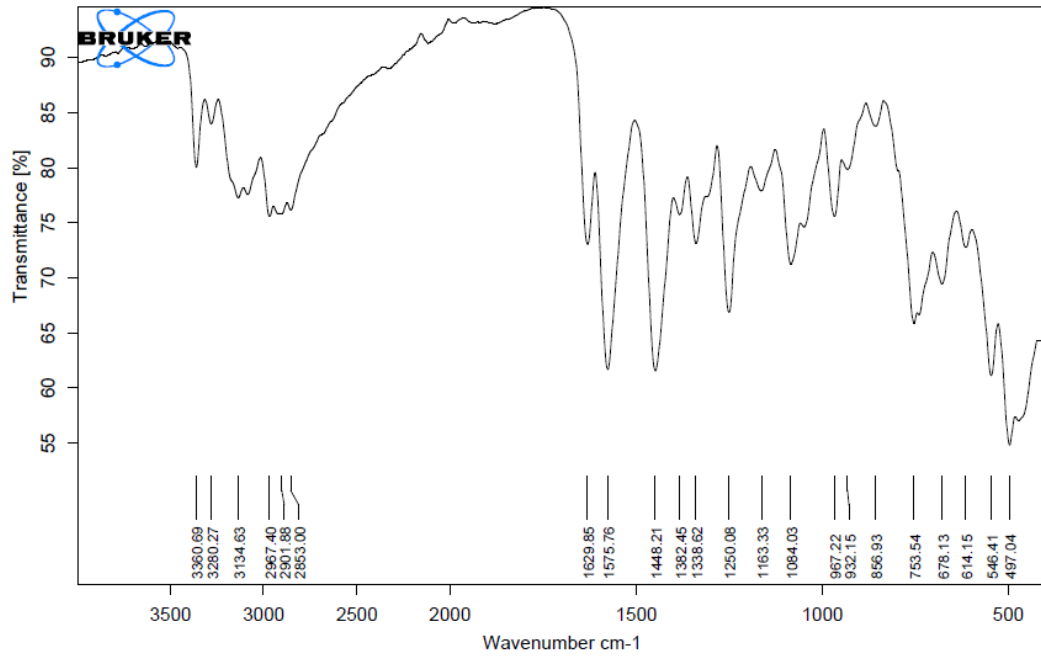
EK A.8 Bileşik 8 FT-IR Spektrumu



EK A.9 Bileşik 9 FT-IR Spektrumu



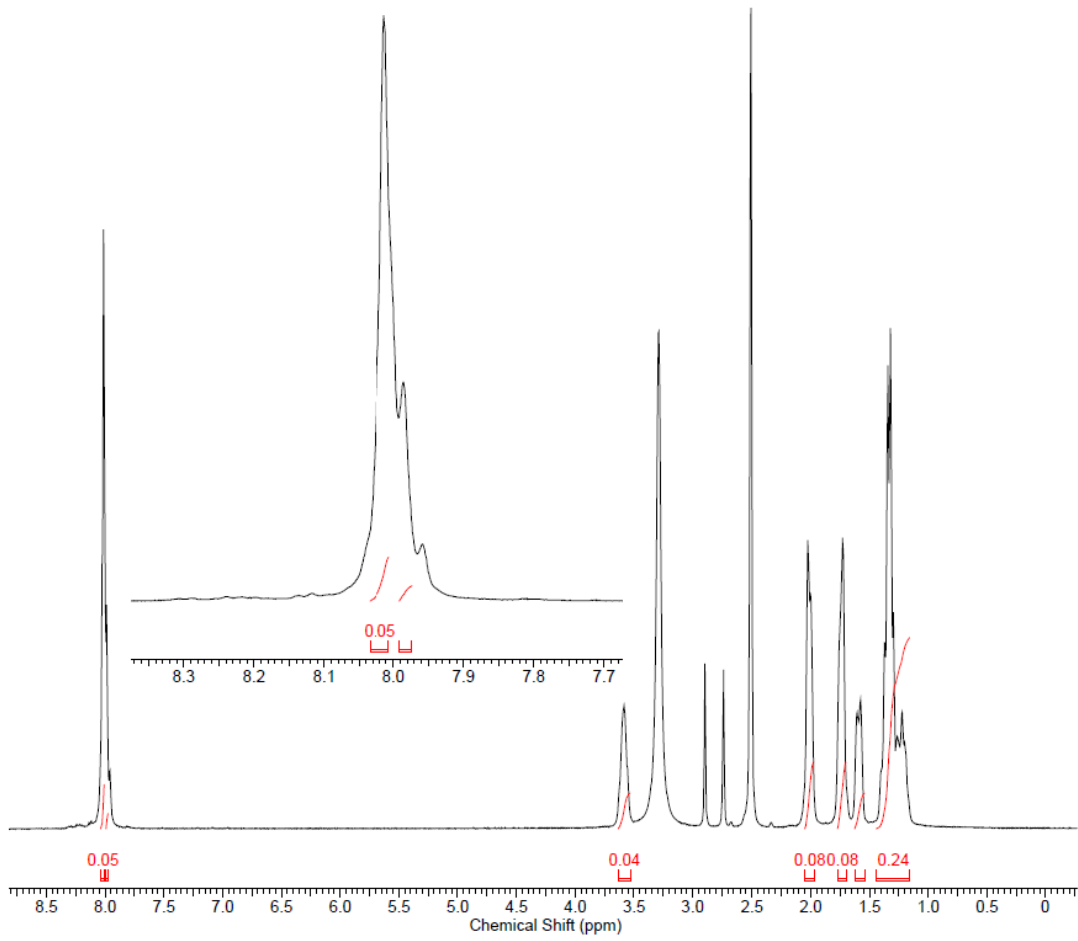
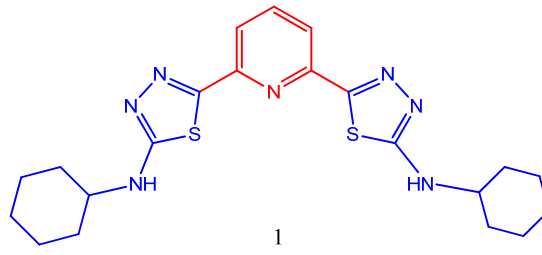
9



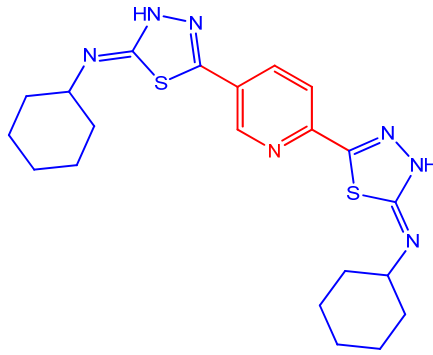
EKLER

EK B ¹H-NMR Spektrumları

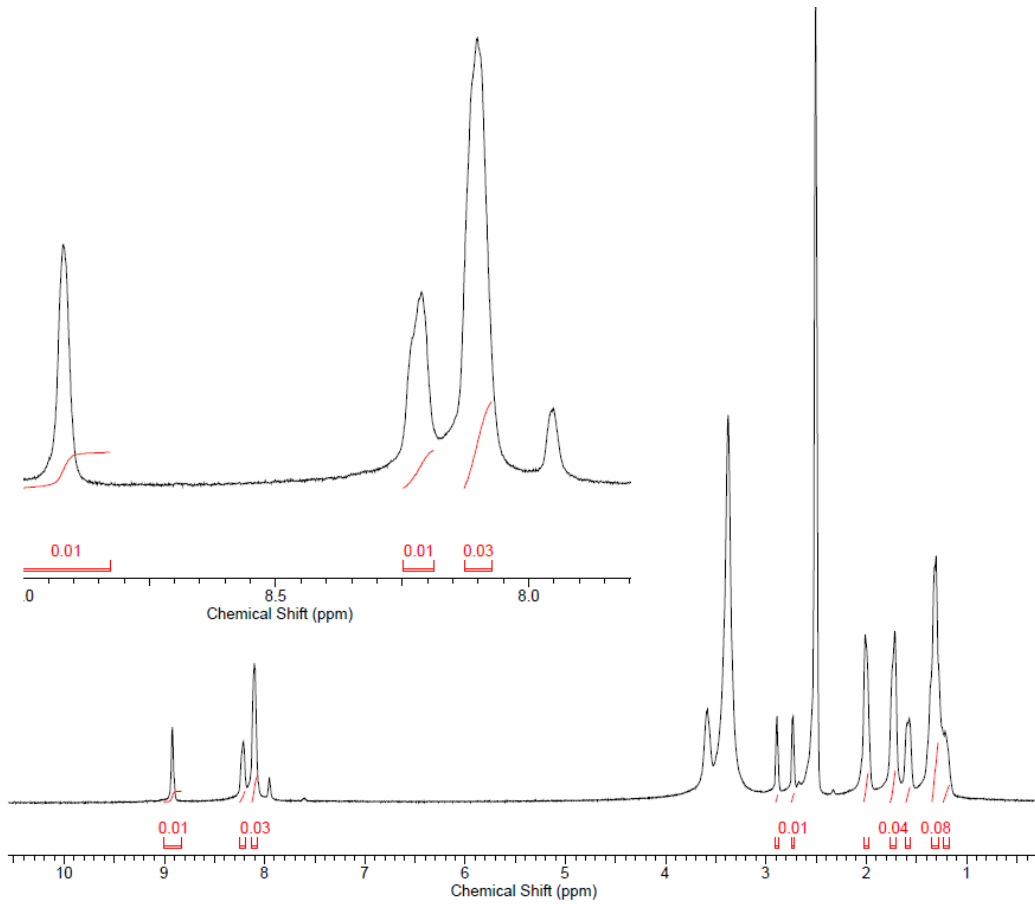
EK B.1 Bileşik 1 ¹H-NMR Spektrumu



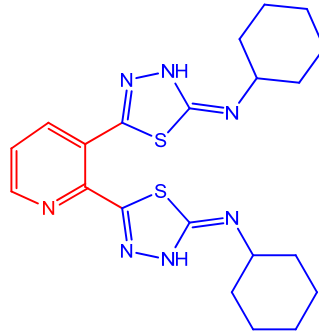
EK B.2 Bileşik 2 ¹H-NMR Spektrumu



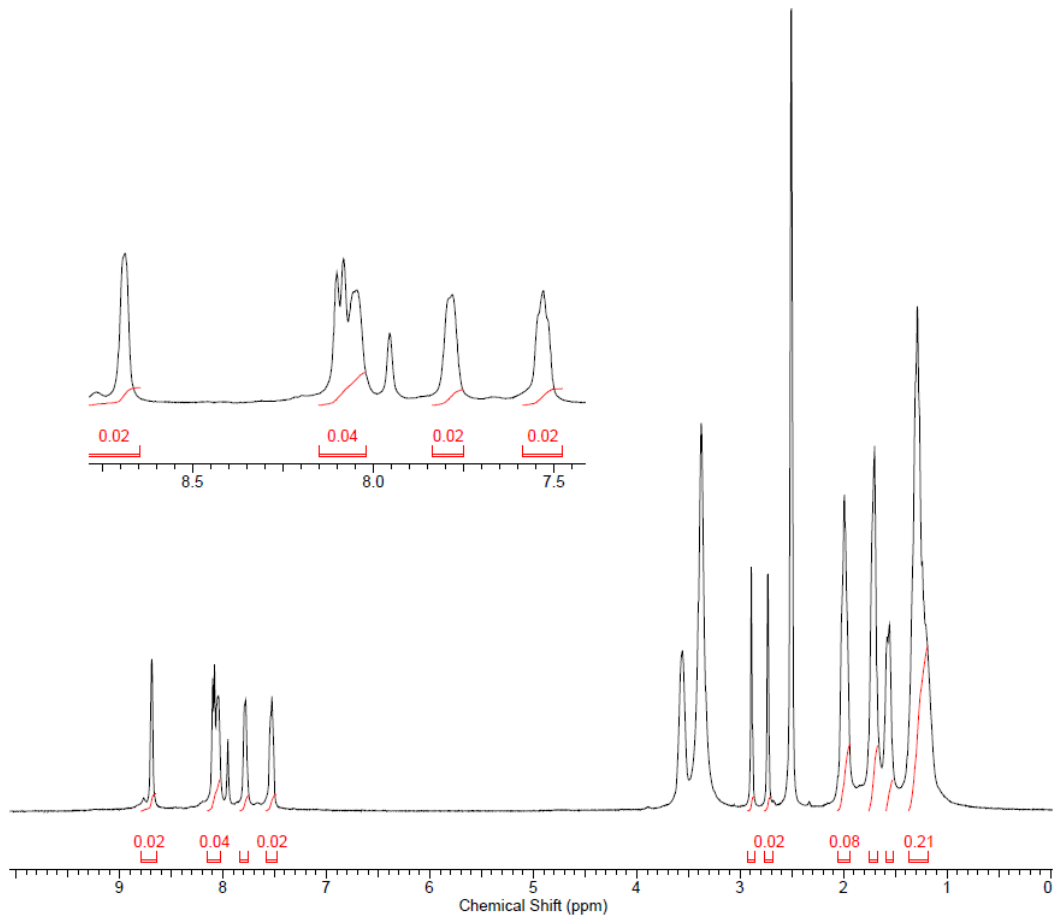
2



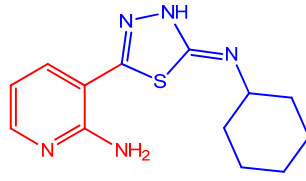
EK B.3 Bileşik 3 ¹H-NMR Spektrumu



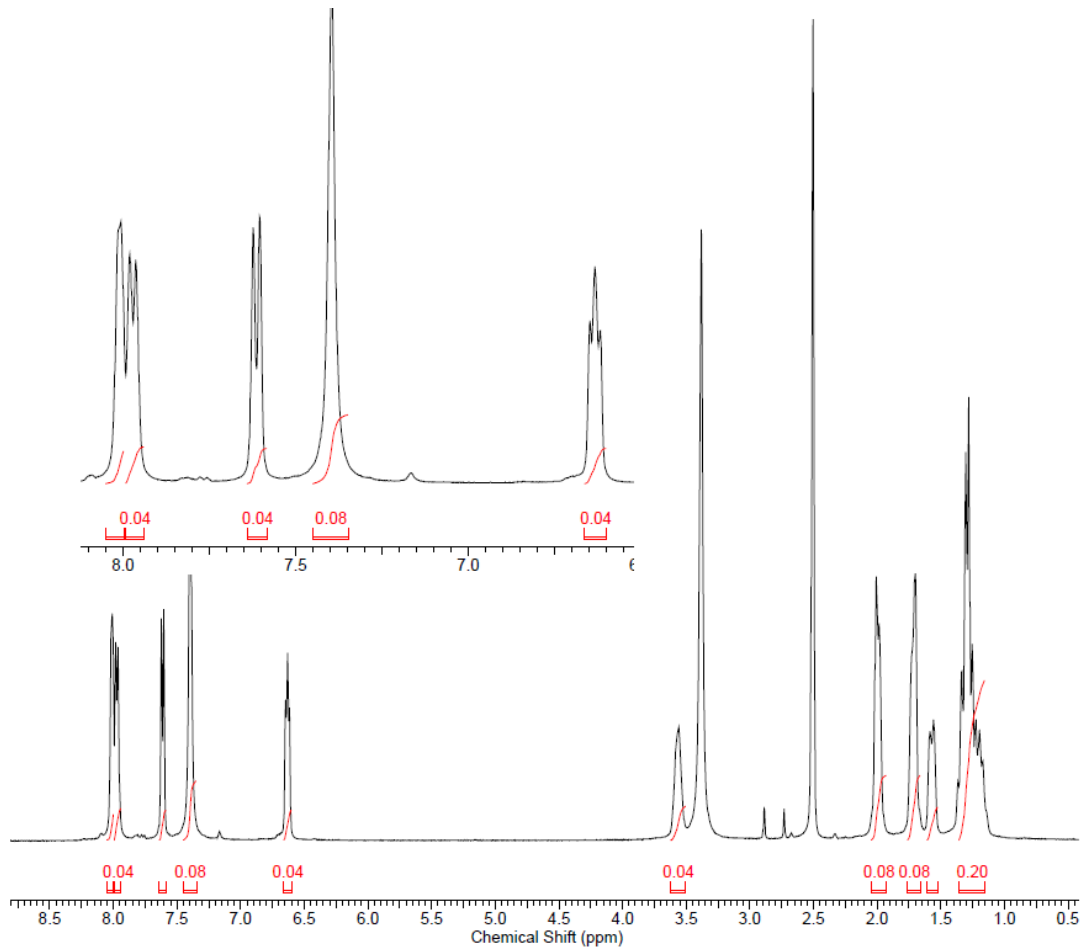
3



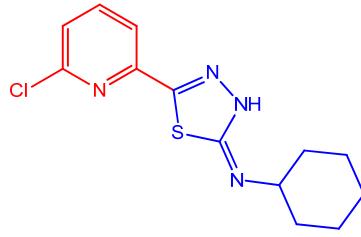
EK B.4 Bileşik 4 ¹H-NMR Spektrumu



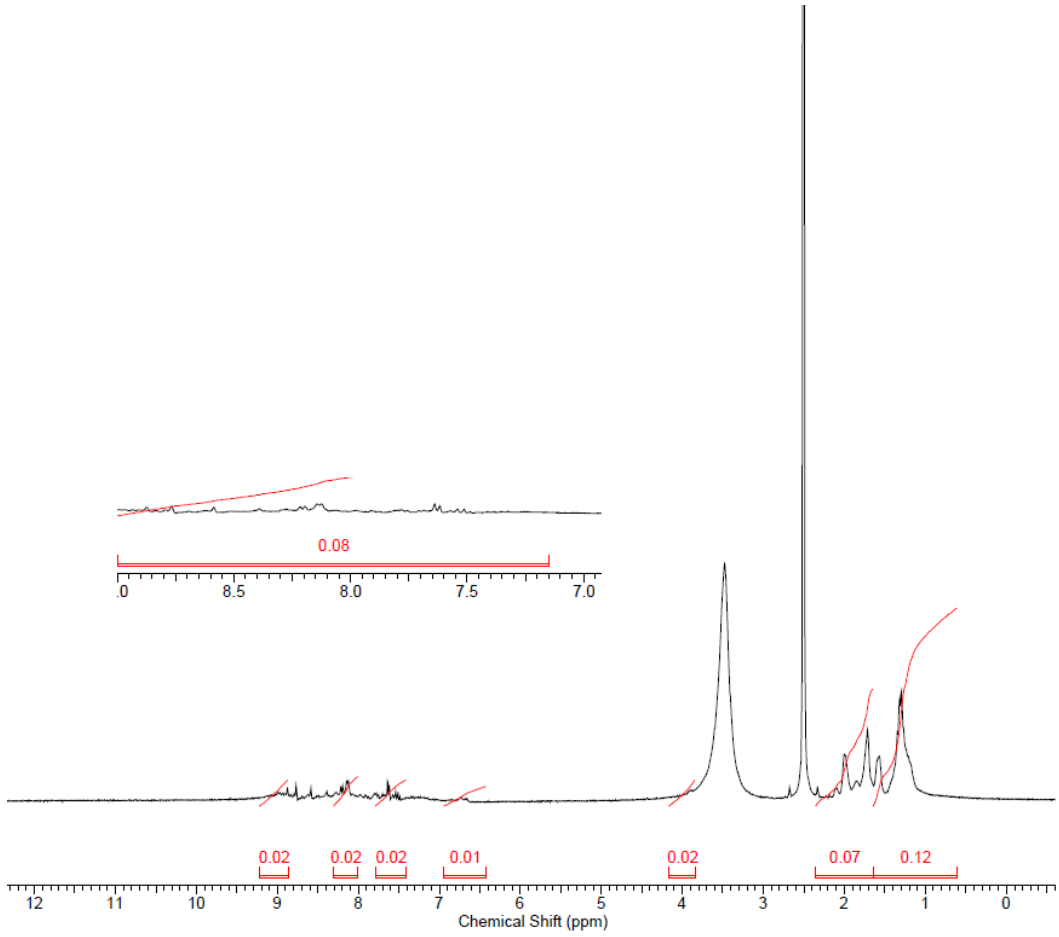
4



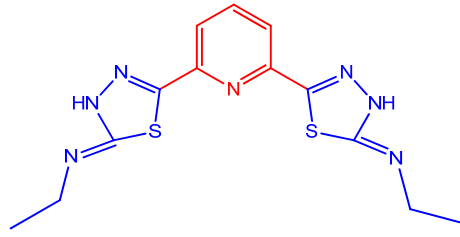
EK B.5 Bileşik 5 ¹H-NMR Spektrumu



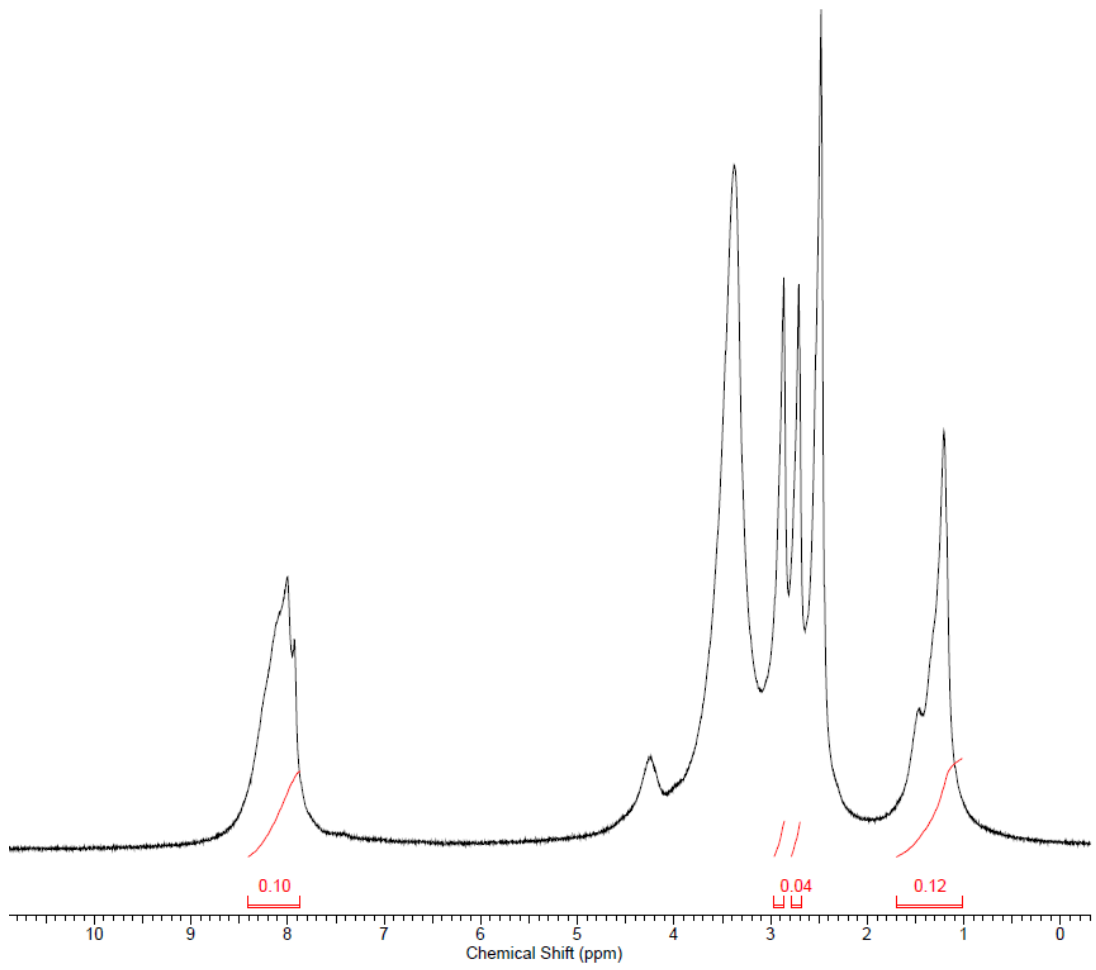
5



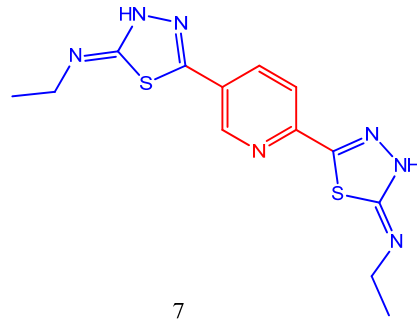
EK B.6 Bileşik 6 ¹H-NMR Spektrumu



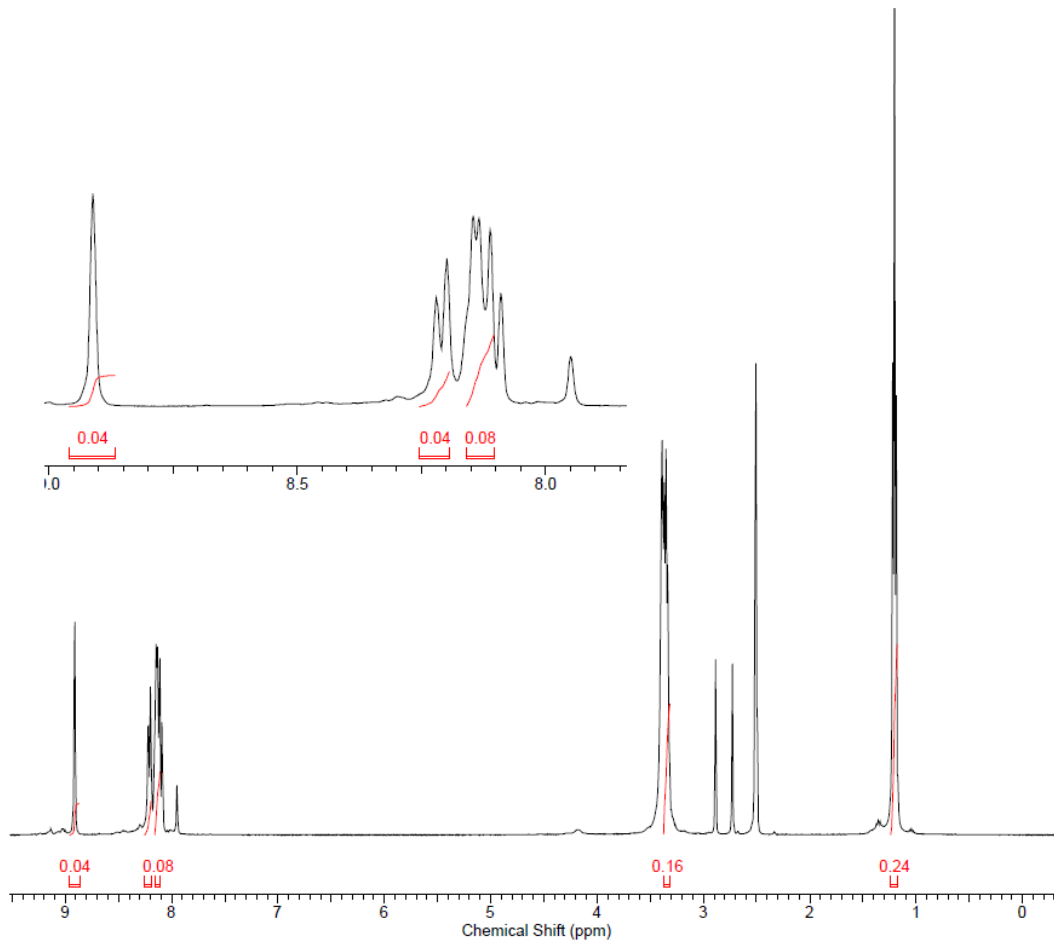
6



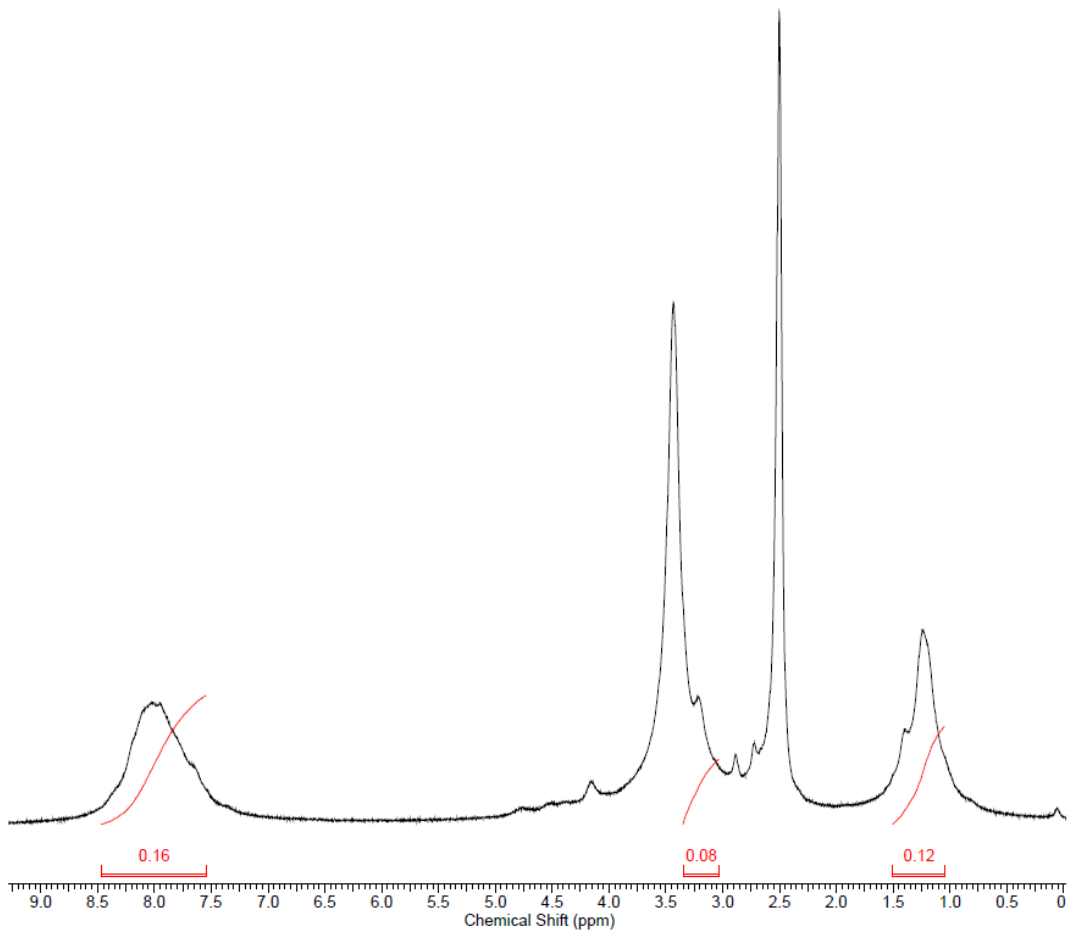
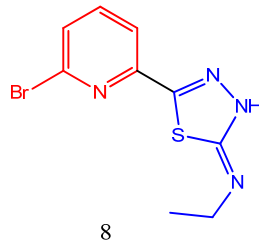
EK B.7 Bileşik 7 ¹H-NMR Spektrumu



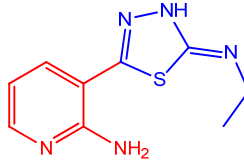
7



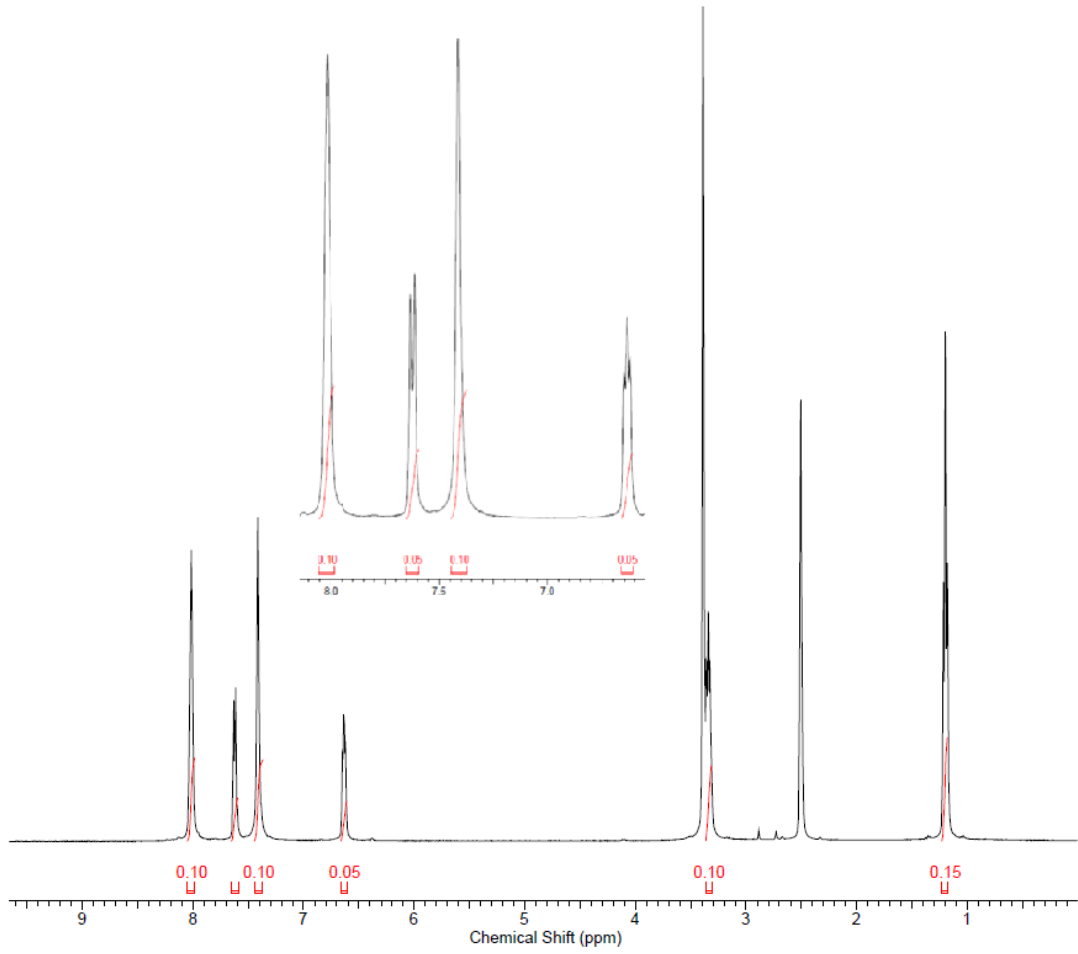
EK B.8 Bileşik 8 ¹H-NMR Spektrumu



EK B.9 Bileşik 9 ¹H-NMR Spektrumu



9



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Aiman Emhemad Omeran Aldwib
Doğum Yeri ve Yılı : Alkoms/Libya ve 14.11.1986
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : aimanaldwib620@gmail.com



Eğitim Durumu

Lise : High School Emhemad Bin Ibrahim Libya, 2002 .
Lisans : The Higher Institute For Medical Professions, Koms, Libya,
2010.

Mesleki Deneyim

İş Yeri : Al Khums General Teaching Hospital, 2011-2015.
İş Yeri : The Modern International Company To Import Medication,
2010-2016.

Yayın Listesi :