

**T.C.  
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI YENİ 1,3,4-TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,  
KARAKTERİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL  
AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

**Magboula A. Mohamed ELMASWARI**

**Danışman  
Jüri Üyesi  
Jüri Üyesi**

**Yrd. Doç. Dr. Mahmut GÜR  
Prof. Dr. İzzet ŞENER  
Yrd. Doç. Dr. Sevil ÖZKINALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
İLKÖĞRETİM ANA BİLİM DALI**

**KASTAMONU – 2017**

## TEZ ONAYI

**Magboula A. Mohamed ELMASWARI** tarafından hazırlanan "**Bazı Yeni 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve **oy birliği** ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, **İlköğretim Ana Bilim Dalı**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman Yrd. Doç. Dr. Mahmut GÜR  
Kastamonu Üniversitesi



Jüri Üyesi Prof.Dr. İzzet ŞENER  
Kastamonu Üniversitesi



Jüri Üyesi Yrd. Doç. Dr. Sevil ÖZKINALI  
Hitit Üniversitesi



12/07/2017

Enstitü Müdür V. Doç. Dr. Mehmet Altan KURNAZ



## TAAHHÜTNAME

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

İmza

Magboula A.Mohamed ELMASWARI



## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### BAZI YENİ 1,3,4-TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Magboula A.Mohamed ELMASWARI  
Kastamonu Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
İlköğretim Ana Bilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mahmut GÜR

1,3,4-tiyadiazol bileşikleri antibakteriyel özelliklerinden dolayı yoğun ilgi gören heteroaromatik halkalı yapılardır. Bu nedenle bu tez çalışmasında, 2-fenilbütirik asitten ve *N*-süstitüe-phenyltiyosemikarbazit bileşiklerinin halkalaşma tepkimesiyle karşılık gelen yeni bazı *N*-süstitüephenyl-1,3,4-tiyazol-2-amin türevleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin yapısal çözümlenmeleri IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spektroskopileri ve elemental analiz ile yapılmıştır. Yapısal çözümlenmede özellikle >C=O grubuna ait piklerin ortadan kalkması ve -N(H)- fonksiyonel grubuna ait absorpsiyonların belirmesinden faydalanılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin, gram negatif (*Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella infantis*, *Salmonella kentucky*, *Escherichia coli*) ve gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus durans*) bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteleri, *Candida albicans* mantarına karşı ise antifungal aktivite deneyleri disk difüzyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** 1,3,4-Tiyadiazol, antimikrobiyal aktivite, spektroskopi

**2017, 57 sayfa**

**Bilim Kodu: 101**

## ABSTRACT

MSc. Thesis

### SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SOME NEW 1,3,4- THIADIAZOLE COMPOUNDS AND DETERMINATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Magboula A.Mohamed ELMASWARI  
Kastamonu University  
Institute of Science  
Department of Primary Education

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Mahmut GÜR

1,3,4-thiadiazole compounds are of great interest due to their antibacterial properties. Thus, in this thesis study, some novel N-substituted-phenyl-1,3,4-thiazol-2-amine derivatives have been obtained through the cyclisation reaction of 2-phenylbutyric acid and N-substituted-phenylthiosemicarbazide derivatives. Structural analyzes of these compounds were carried out by IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy and elemental analysis. In the structural analysis, especially the peaks of the group >C=O lost and the absorption of the -N(H)- functional group was observed. Furthermore, Antibacterial activities against the bacteria of gram negative (*Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella infantis*, *Salmonella kentucky*, *Escherichia coli*) and gram positive (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus durans*) against *Candida albicans* fungus, antifungal activity experiments were carried out using disk diffusion method.

**Key Words:** 1,3,4-Thiadiazoles, antimicrobial activity, spectroscopy

**2017, 57 pages**

**Science Code: 101**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim sırasında, tez konusunun planlanmasında ve değerlendirilmesi sırasında ilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Mahmut GÜR'e ve laboratuvar çalışmalarında bana en büyük desteği gösteren Yrd. Doç. Dr. Halit Muğlu'ya gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında mikrobiyoloji ve antioksidan aktivite alanındaki bilgilerinden yararlandığım Sayın araştırma görevlisi Osman E. ÖZKAN'a, teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmalar boyunca destek, teşvik ve sabrından dolayı babama, anneme ve aileme teşekkür ederim. Kocama ve kızıma, evdeki yardım ve sabırlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, ülkem Libya'ya maddi ve manevi destekleri için, Kastamonu Üniversitesine eğitim imkaları sağladığı için teşekkürlerimi sunarım.

Türkiye'deki tüm arkadaşlarıma ve komşularıma da teşekkür etmek isterim ve bu işi yapmamda bana yardımcı olan Libya'daki dostlarıma da teşekkür ediyorum.

Magboula A. Mohamed ELMASAWARI  
Kastamonu, 2017

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Tiyadiazol Bileşikleri .....	1
1.2. Tiyadiazollerin Kimyası .....	2
1.3. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri.....	3
1.3.1. Tiyosemikarbazitlerden Yola Çıkararak 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi .....	3
1.3.2. Tiyokarbazitlerden Yola Çıkararak 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi .....	3
1.3.3. Ditiyokarbazitlerden Yola Çıkararak 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi .....	4
1.3.4. Tiyoaçilhidrazinlerden Yola Çıkararak 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi.....	4
1.3.5. Açilhidrazinlerden Yola Çıkararak 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi .....	5
1.3.6. Diaçilhidrazinlerden Yola Çıkararak 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi .....	5
1.3.7. Aminogüinidines veya Diaminogüinidinelere Halkalaşma Tepkimesiyle 1,3,4-Tiyadiazol .....	6
1.3.8. Karbohidrazit ve İzotiyosiyanatlardan Yola Çıkararak 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi .....	6
1.3.9. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Hidrazine ve Hidrojen Sülfürün Tepkimesiyle Elde Edilmesi.....	6
1.3.10. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Bitiyooüre türevlerinin H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ile tepkimesiyle elde edilmesi.....	7
1.3.11. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Diazometanın 1,3 Dipolar katılmasıyla Elde Edilmesi .....	7
1.3.12. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Tiyosemikarbazonların Yükseltgenmesiyle Elde Edilmesi .....	8
1.4. Tiyadiazol Bileşiklerinin Genel Özellikleri .....	8
1.4.1. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Spektral Özellikleri.....	9
1.5. Tiyadiazollerin Biyolojik Aktiviteleri .....	9
1.5.1. İlaç Kimyasında Uygulamalar .....	9
1.5.1.1. <i>Antimikrobiyal ve Antifungal Aktiviteleri</i> .....	10

1.5.1.2. <i>Antioksidan Aktivite</i> .....	10
2. LİTERATÜR ÖZETİ .....	12
3. YÖNTEM.....	15
3.1. Kullanılan Malzemeler .....	15
3.2. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi.....	15
3.2.1. 5-(1-fenilpropil)- <i>N</i> -[2'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin .....	15
3.2.2. 5-(1-fenilpropil)- <i>N</i> -[2'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin .....	16
3.2.3. 5-(1-fenilpropil)- <i>N</i> -[2'-metilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.....	17
3.2.4. 5-(1-fenilpropil)- <i>N</i> -[4'-florfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin .....	18
3.2.5. 5-(1-fenilpropil)- <i>N</i> -[3'-klorfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.....	19
3.2.6. 5-(1-fenilpropil)- <i>N</i> -[4'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin .....	20
3.2.7. 5-(1-fenilpropil)- <i>N</i> -fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin .....	20
3.2.8. 5-(1-fenilpropil)- <i>N</i> -benzil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin .....	21
3.2.9. 5-(1-fenilpropil)- <i>N</i> -sikloheksil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin .....	22
3.2.10. 5-(1-fenilpropil)- <i>N</i> -etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.....	23
3.2.11. 5-(1-fenilpropil)- <i>N</i> -[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin .....	24
3.3. Antimikrobiyal Aktivite Deneyleri.....	25
3.2.1. Mikroorganizma suşları .....	25
3.2.2. Mikrobiyal Aktivite Deneyi.....	25
4. BULGULAR .....	26
5. TARTIŞMA .....	31
5.1. FT-IR Spektrumlarının Yorumlanması .....	31
5.2. NMR Spektrumlarının Yorumlaması .....	32
5.3. Antimikrobiyel Aktivite Sonuçlarının Yorumlaması.....	34
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	35
KAYNAKLAR .....	36
EKLER .....	40
EK 1- I numaralı bileşiğin IR spektrumu .....	40
EK 2- II numaralı bileşiğin IR spektrumu .....	40
EK 3- III numaralı bileşiğin IR spektrumu .....	41
EK 4- IV numaralı bileşiğin IR spektrumu .....	41
EK 5- V numaralı bileşiğin IR spektrumu.....	42
EK 6- VI numaralı bileşiğin IR spektrumu .....	42
EK 7- VII numaralı bileşiğin IR spektrumu .....	43
EK 8- VIII numaralı bileşiğin IR spektrumu.....	43
EK 9- IX numaralı bileşiğin IR spektrumu .....	44
EK 10- X numaralı bileşiğin IR spektrumu.....	44
EK 11- XI numaralı bileşiğin IR spektrumu .....	45
EK 12- I numaralı bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	45
EK 13- II numaralı bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	46
EK 14- III numaralı bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	46
EK 15- IV numaralı bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	47
EK 16- V numaralı bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	47



EK 17- VI numaralı bileşimin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	48
EK 18- VII numaralı bileşimin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu .....	48
EK 19- VIII numaralı bileşimin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	50
EK 20- IX numaralı bileşimin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	50
EK 21- X numaralı bileşimin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu .....	51
EK 22- XI numaralı bileşimin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	51
EK 23- I numaralı bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu .....	52
EK 24- II numaralı bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu .....	52
EK 25- III numaralı bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.....	53
EK 26- IV numaralı bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu .....	53
EK 27- V numaralı bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.....	54
EK 28- VI numaralı bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu .....	54
EK 29- VII numaralı bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu .....	55
EK 30- VIII numaralı bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.....	55
EK 31- IX numaralı bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu .....	56
EK 32- X numaralı bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.....	56
EK 33- XI numaralı bileşimin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu .....	57
ÖZGEÇMİŞ .....	58

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

$^{13}\text{C}$ -NMR	Carbon-13 Nükleer Magnetik Resonans
DMSO-d <sub>6</sub>	6 hidrojeni Döteryumla değiştirilmiş dimetil sülfoksit
EN	Erime Noktası
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi
GP	Gram pozitif
GN	Gram negatif
$^1\text{H}$ -NMR	Proton Nükleer Magnetik Resonans
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
ppm	Milyonda bir birim (Parts per million)
THF	Tetrahidro Furan

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1.1. 1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin yapısı .....	1
Şekil 1.2. Tiyadiazol sınıfı bileşiklerin izomerleri.....	2
Şekil 1.3. 1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin rezonansları .....	2
Şekil 1.4. Tautomerik yapılar (2-hidroksi-1, 3,4-tiyadiazol, 2-merkaptol, 3,4-tiyadiazol ve tiyadiazol 2-amin) .....	2
Şekil 1.5. Tiyosemikarbazitlerden 1,3,4-tiyadiazole bileşiklerinin elde edilmesi.....	3
Şekil 1.6. Tiyokarbazitten yola çıkılarak 2-fenilhidrazino-1,3,4-tiadiazol bileşiğinin elde edilmesi .....	3
Şekil 1.7. 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin ditiyokarbazatlardan yola çıkılarak iki farklı yolla elde edilmesi .....	4
Şekil 1.8. 2-metil-5-fenil-1,3,4-tiadiazol bileşiğinin elde edilmesi .....	4
Şekil 1.9. 2,5-disubstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin açilhidrazinlerden eldesi	5
Şekil 1.10. 1,2-diaçilhidrazin bileşiklerinden 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin eldesi.....	5
Şekil 1.11. 1,3,4-tiyadiazole türevlerinin aminogüinidinlerin halkalaşma tepkimesiyle elde edilmesi .....	6
Şekil 1.12. Açıl izotiyosiyanat ve 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin elde yöntemi ..	6
Şekil 1.13. 2-metil-5-fenil-1,3,4-tiadiazol bileşiğinin elde edilmesi .....	7
Şekil 1.14. 2,5-disubstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin hidrazin, alifatik aldehit ve H <sub>2</sub> S tepkimesiyle elde edilmesi .....	7
Şekil 1.15. 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin diazometane 1,3 diplor katılmasıyla elde edilmesi .....	7
Şekil 1.16. 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin tiyosemikarbazonların yükseltgenmesiyle elde edilmesi .....	8
Şekil 1.17. 4-amino-2-{5-[(4-substituted phenyl) amino]-1,3,4- thiadiazole-2-yl} bileşiğinin yapısı.....	10
Şekil 1.18. 5-[(2-(substituted phenyl)-1H-benzimidazole-1-yl) methyl]-N-methyl-1,3,4-thiadiazole-2-amines .....	11
Şekil 2.1. Pattan tarafından sentezlenen bileşiklerin genel yapısı .....	12
Şekil 2.2. Elde edilen 1,3,4-tiyadiazol bileşikleri ve Shiff bazı türevlerinin genel yapıları .....	12
Şekil 2.3. 1,3,4-tiyadiazol içeren aldehit türevi bileşiklerin genel yapısı .....	13
Şekil 3.1. I nolu maddenin sentezi .....	16
Şekil 3.2. II nolu maddenin sentezi.....	18
Şekil 3.3. III nolu maddenin sentezi.....	19
Şekil 3.4. IV nolu maddenin sentezi .....	18
Şekil 3.5. V nolu maddenin sentezi.....	19
Şekil 3.6. VI nolu maddenin sentezi .....	20
Şekil 3.7. VII nolu maddenin sentezi .....	21
Şekil 3.8. VIII nolu maddenin sentezi.....	22
Şekil 3.9 IX nolu maddenin sentezi .....	23
Şekil 3.10. X nolu maddenin sentezi.....	23
Şekil 3.11. XI nolu maddenin sentezi .....	24

Şekil 5.1. Sentezlenen bileşiklerin genel yapısı ..... 31



## TABLULAR DİZİNİ

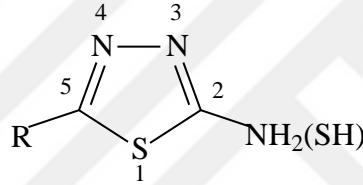
	<b>Sayfa</b>
Tablo 1.1. 1,3,4-thiadiazole bileşiğinin bazı yapısal özellikleri .....	1
Tablo 4.1. Elde edilen bileşiklerin FT-IR spectrum verileri .....	26
Tablo 4.2. Elde edilen bileşiklerin <sup>1</sup> H-NMR verileri .....	27
Tablo 4.3. Elde edilen bileşiklerin <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	28
Tablo 4.4. Antimicrobial activity of synthesized thiadiazole compounds .....	29



# 1. GİRİŞ

## 1.1. Tiyadiazol Bileşikleri

Tiyadiazole halkası ( $C_2N_3H_3S$ ), iki karbon, iki azot, bir kükürt ve üç hidrojen atomu içeren, beş üyeli hetero-halkalı doymamış bir bileşiktir (Şekil 1.1). Farklı tıbbi ve biyolojik özelliklere sahip olan tiyadiazol bileşiğinin izomerleri şunlardır: 1,2,5-tiadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol ve 1,3,4-tiadiazol [1-4]. 1,3,4-tiadiazol bileşiği, 1882'de Fisher tarafından keşfedilmiş olsa da, doğru yapısı 1890 yılında Freund ve Kuh tarafından önerilmiştir, ancak 1,3,4-tiadiazolün gerçek yapısının 1956'da Goerdeler vd. tarafından kanıtlanmıştır [5].



Şekil 1.1. 1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin yapısı

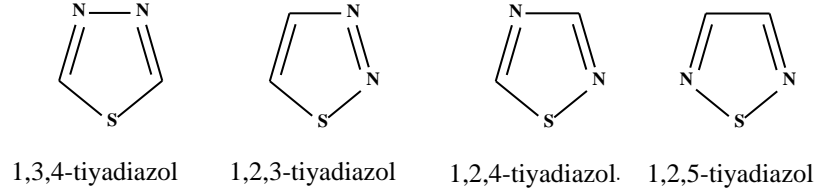
1,3,4-tiadiazol halkasının bağ uzunluğu ve bağ açısı gibi yapısal parametreleri Tablo 1.1'de sunulmuştur [6].

Tablo 1.1. 1,3,4-thiadiazole bileşiğinin bazı yapısal özellikleri

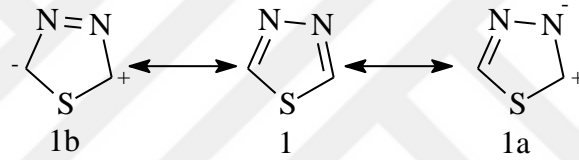
1,3,4-tiyadiazolün ilgili kısmı	Özellikler
C-S	1.717 Å
C=N	1.317 Å
N-N	1.370 Å
C-H	1.077 Å
Angle (C-S-C)	86.5°
Angle (C-S-C)	114.9°
Angle (C-S-C)	111.9°
Angle (C-S-C)	122.5°
Angle (C-S-C)	122.6°
Dipol moment ( $\mu$ )	3.43 Debye

## 1.2. Tiyadiazollerin Kimyası

Tiyadiazollerin Şekil 1.2’de yapıları görülen dört izomeri vardır, bu izomerler şu şekilde isimlendirilir: 1,3,4-tiyadiazol, 1,2,3-tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol ve 1,2,5-tiyadiazol. Bu çalışmada yoğunlaşacak olduğumuz 1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin rezonans yapıları Şekil 1.3’de görülmektedir.

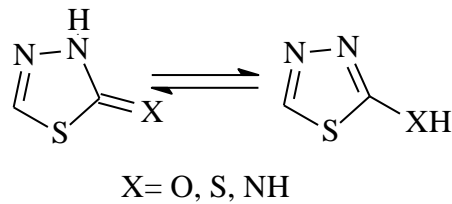


Şekil 1.2. Tiyadiazol sınıfı bileşiklerin izomerleri



Şekil 1.3. 1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin rezonansları

2-hidroksi-1,3,4-tiyadiazol, 2-merkaptol, 3,4-tiyadiazol ve tiyadiazol-2-amin bileşikleri aşağıda gösterildiği gibi antitropik olarak var olan bazı biçimlere sahiptir (Şekil 1.4). Hem hidroksil hem de merkaptol, 3,4-tiyadiazoller, serbest halde çoğunlukla keto-tautomerik formda bulunur. Ancak kimyasal reaksiyonlar sırasında genellikle hidroksi tiyol formu daha baskın olarak bulunur [6].



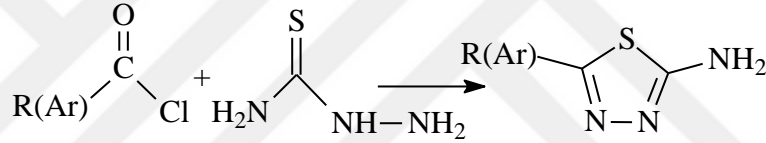
Şekil 1.4. Tautomerik yapılar (2-hidroksi-1,3,4-tiyadiazol, 2-merkaptol, 3,4-tiyadiazol ve tiyadiazol 2-amin)

### 1.3. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri

Aşağıda görüleceği üzere 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini sentezlemek için literatürde pek çok yöntem yer almaktadır. Burada bu sentez yöntemlerinden kısaca bahsedilecektir.

#### 1.3.1. Tiyosemikarbazitlerden Yola Çıkararak 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi

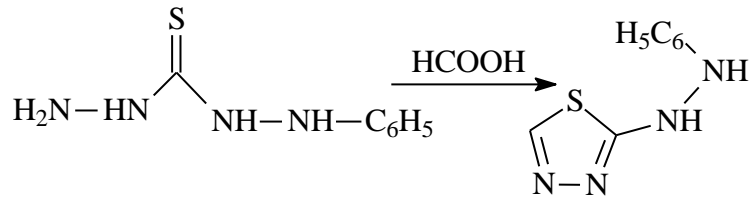
Açılklorürler veya karboksilik asitlerle tiyosemikarbazitlerin tepkimesiyle 2-amin-1,3,4-tiyadiazol bileşikleri elde edilir. Ancak karboksilik asit çıkış maddesi olduğunda öncelikle fosforoksiklorürle tepkimeye sokularak açıl klorüre dönüştürülmelidir (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Tiyosemikarbazitlerden 1,3,4-tiyadiazole bileşiklerinin elde edilmesi

#### 1.3.2. Tiyokarbazitlerden Yola Çıkararak 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi

Şekil 1.6'da görüldüğü gibi, 1-feniltiyokarbazit formik asit ile ısıtılarak reaksiyona sokulursa, reaksiyon sonrasında 2-fenilhidrazino-1,3,4-tiadiazol oluşur [11,12].

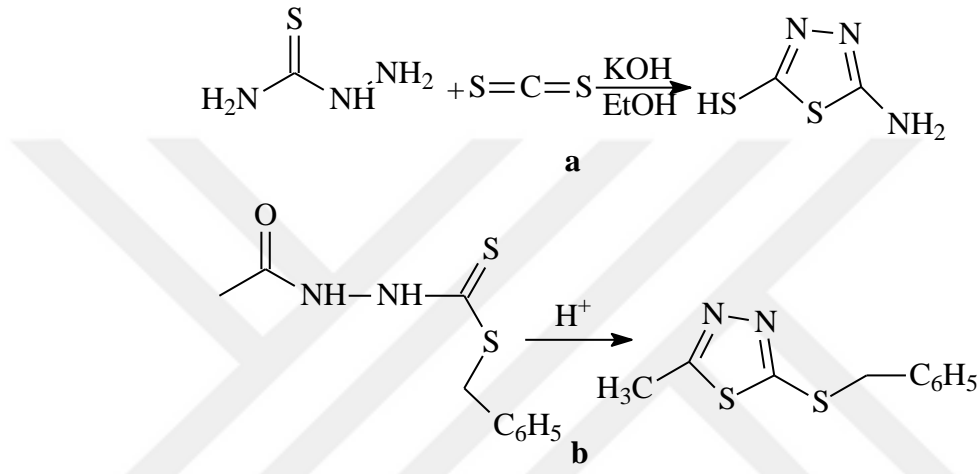


Şekil 1.6. Tiyokarbazitten yola çıkılarak 2-fenilhidrazino-1,3,4-tiadiazol bileşiğinin elde edilmesi



### 1.3.3. Ditiyokarbazitlardan Yola Çıkararak 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi

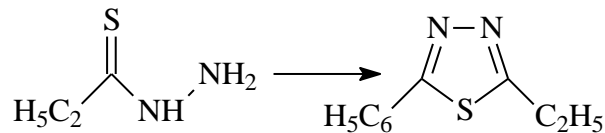
Bu yöntemde, 1,3,4-tiadiazol bileşiği, iki farklı yoldan elde edilir: ilk olarak, 2-amino-5-merkapt-1,3,4-tiyadiazollerin bir bileşiğini üretmek için, tiosemikarbazid ve karbon disülfid ile reaksiyona girer. Potasyum hidroksit varlığı ve daha sonra 130oC'ye ısıtıldı (Şekil 1.7a). İkincisi, bazı süstitüe edilmiş tiyadiazoller, 3-açılditiyokarbazik esterlerin ve asit siklize edilerek sentezlenir (Şekil 1.7b) (13).



Şekil 1.7. 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin ditiyokarbazatlardan yola çıkılarak iki farklı yolla elde edilmesi

### 1.3.4. Tiyoaçilhidrazinlerden Yola Çıkararak 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi

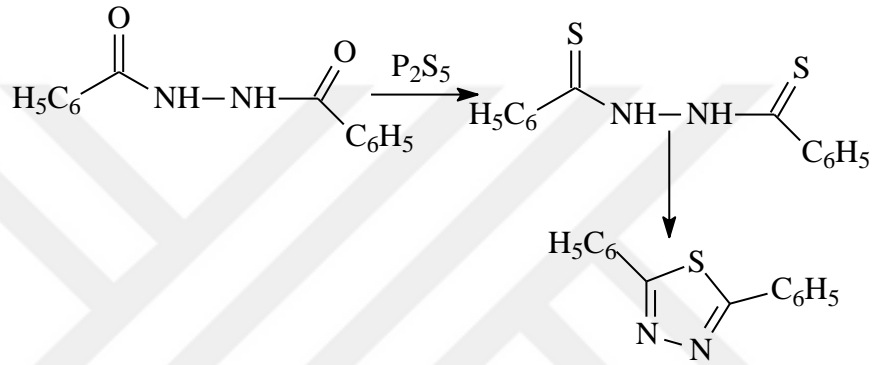
Tiyoaçilhidrazinler, genellikle 1,3,4-tiadiazolün elde edilmesi için başlangıç malzemeleri olarak kullanılırlar. Örneğin, 2-fenil-1,3,4-tiadiazol, tiobenzoilhidrazinin etil ortoformat ile ısıtılmasıyla oluşturulmuştur. Örnek olarak Şekil 1.8'de görülen tepkime verilebilir: 2-metil-5-fenil-1,3,4-tiadiazol bileşiği, tiyobenzhidrazid'in etilortoformat ile reaksiyona sokulmasıyla elde edilebilir [14].



Şekil 1.8. 2-metil-5-fenil-1,3,4-tiadiazol bileşiğinin elde edilmesi

### 1.3.5. Açılhidrazinlerden Yola Çıkararak 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi

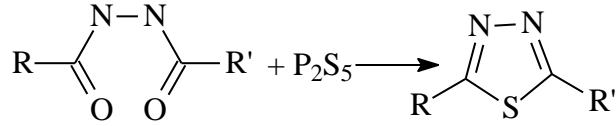
Bu yöntemde, 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin hazırlanması açılhidrazin'in fosfor pentasülfid ile reaksiyona sokulmasıyla yapılır. Örneğin, 2,5-difenil-1,3,4-tiyadiazol bileşiği, benzoilhidrazin'in (N,N'-dibenzoilhidrazinler) fosforpentasülfid ile reaksiyona sokulmasıyla elde edilmiştir. Aynı zamanda, N, N'-diasilhidrazinin fosforpentasülfid ile reaksiyonuyla 2,5-disubstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri hazırlanmıştır (Şekil 1.9) [14].



Şekil 1.9. 2,5-disubstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin açılhidrazinlerden eldesi

### 1.3.6. Diaçilhidrazinlerden Yola Çıkararak 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi

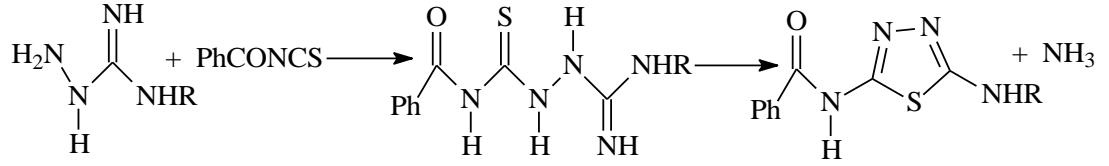
Şekil 1.10'da görüldüğü gibi, 1,2-diaçilhidrazinler ve  $\text{P}_2\text{S}_5$  karışımlarının ısıtılmasıyla 2,5-disubstitüe-1,3,4-tiyadiazoller meydana gelir [15].



Şekil 1.10. 1,2-diaçilhidrazin bileşiklerinden 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin eldesi

### 1.3.7. Aminoguanidines veya Diaminoguanidinerin Halkalaşma Tepkimesiyle 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi

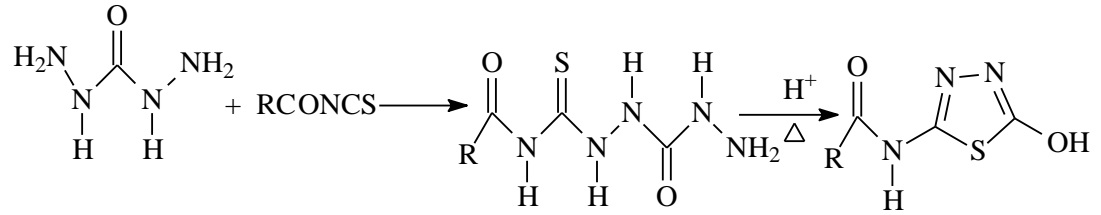
İlk aşamada asil-tiyosemikarbazidler aminoguanidin ve sonra aril izotiosiyanat tuzlarının reaksiyonlarından elde edilir ve daha sonra bu tiyosemikarbazidler 1,3,4-tiadiazollerin sentezi için kullanılır (Şekil 1.11) [16].



Şekil 1.11. 1,3,4-tiyadiazole türevlerinin aminoguanidinlerin halkalaşma tepkimesiyle elde edilmesi

### 1.3.8. Karbohidrazit ve İzotiyosiyanatlardan Yola Çıkararak 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Eldesi

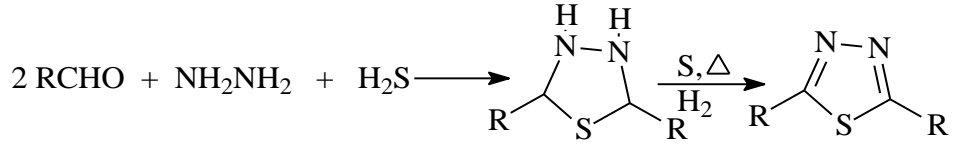
Bu yöntemde, 2-hidroksi-5-asilamino-1,3,4-tiadiazollerini elde etmek için, açıl izotiosiyanat 100 °C'de DMF içinde karbohidrazit ile reaksiyona sokulur (Şekil 1.12) [17].



Şekil 1.12. Açıl izotiyosiyanat ve 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin elde yöntemi

### 1.3.9. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Hidrazine ve Hidrojen Sülfürün Tepkimesiyle Elde Edilmesi

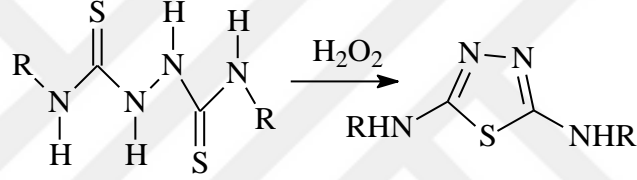
Bu yöntemde, hidrazin, alifatik aldehit ve hidrojen sülfür reaksiyona sokularak 2,5-dialkil-1, 3,4-tiyadiazolidin ara ürünü elde edilir ve daha sonra, bu ara ürün kükürt varlığında ısıtılmaya devam edilirse 2,5-disübitüe-1,3,4-tiyadiazol türevi elde edilir (Şekil 1.13) [18].



Şekil 1.13. 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin hidrazin, alifatik aldehit ve H<sub>2</sub>S tepkimesiyle elde edilmesi

### 1.3.10. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Bitiyöre Türevlerinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> İle Tepkimesiyle Elde Edilmesi

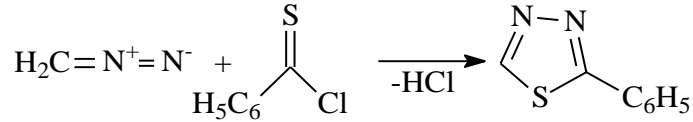
2,5-diamino-1,3,4-tiadiazol türevleri, % 3'lük hidrojen peroksit ve bitiyöre türevlerinin tepkimeye sokulmasıyla elde edilebilir (Şekil 1.14) [19].



Şekil 1.14. 2,5-diamino-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve bitiyörenin tepkimesiyle elde edilmesi

### 1.3.11. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Diazometanın 1,3 Dipolar Katılmasıyla Elde Edilmesi

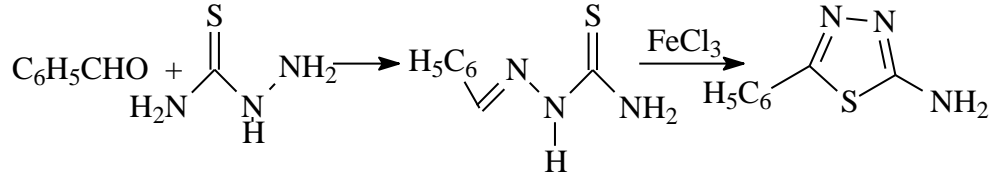
Bu yöntemle göre, 2-aryl-1,3,4-tiadiazol türevleri, diazometan ve uygun bir tiyobenzoilklorür bileşiğiyle tepkimeye sokularak elde edilir (Şekil 1.15) [20].



Şekil 1.15. 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin diazometane 1,3 dipolar katılmasıyla elde edilmesi

### 1.3.12. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Tiyosemikarbazonları Yükseltgeyerek Elde Edilmesi

2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol bileşikleri, ilgili aldehit ve tiyosemikarbazon bileşiğinin demir(III) klorür varlığında oksidatif halkalaşmasıyla elde edilir (Şekil 1.16) [21].



Şekil 1.16. 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin tiyosemikarbazonların yükseltgenmesiyle elde edilmesi

### 1.4. Tiyadiazol Bileşiklerinin Genel Özellikleri

Thiadiazoller, genellikle heteroatomların indüktif etkileri nedeniyle zayıf bazlardır. 1,3,4-tiyadiazol halkası nispeten yüksek aromatikliğe sahiptir (1,2,5-tiyadiazole, thiophene, 1,3,4-tiyadiazole bileşiklerinin aromatiklik sıralaması "1,2,5-tiyadiazol >tiyofen >1,3,4-tiyadiazol" şeklindedir), ancak süstitüe olmamış-1,3,4-tiyadiazol bileşiği, ne nükleofil olarak ne de elektrofilik olarak kolaylıkla tepkimeye girmez (halojen ve cıva ile yer değiştirme tepkimeleri dışında). Bununla birlikte, süstitüe-1,3,4-tiyadiazoller, karbon atomuna nükleofilik saldırıya duyarlıdır ve ayrılan grupla genellikle kolayca yer değiştirebilirler [6, 22].

Tiyadiazol halkası bir "hidrojen bağlama alanı" ve "iki elektron verici sistem" gibi davranır. Tiyadiazol, kükürt ve azot atomu içeren beş üyeli bir halka sistemidir. Tiyadiazoller 1,2,3-tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol, 1,3,4-tiyadiazol (Şekil 1.2) olmak üzere dört izomerik formda bulunurlar. Monosiklik azol sisteminin numaralandırılması, periyodik tablodaki en yüksek atom ağırlıklı atomdan en düşük atom ağırlığı olan heteroatoma doğru yapılır. Dolayısıyla, 1,3,4-tiyadiazol numaralandırması Şekil 1.1'deki gibi yapılır [22, 23, 24].

#### 1.4.1. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Spektral Özellikleri

1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler genelde, -NH, -C-H (aromatik ve alifatik), -C=N (tiyadiazol halkasına ait), ve C-S-C işlevsel gruplarına ait soğurmalarla IR spektroskopisiyle karakterize edilirler. Sekonder amin (-NH-) grubunun 3350-3310  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde gerilme titreşimine ve 1580-1490  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde eğilme titreşimine sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, C=N gerilme titreşimleri 1689-1471  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde, aromatik C-H 3100-3000  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde, alifatik C-H gerilme titreşimleri 3000-2840  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde, C-S-C titreşimleri 700  $\text{cm}^{-1}$  civarında absorpsiyon yaptıkları belirtilmiştir. 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında aromatik, alifatik ve sekonder amin protonu,  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarında ise yapıda bulunan gruplara bağlı olarak aromatik, alifatik ve tiyadiazol halkası karbon atomları belirlenerek yapı çözümlenmeleri yapılabilmektedir [25].

#### 1.5. Tiyadiazollerin Biyolojik Aktiviteleri

1,3,4-tiyadiazol türevlerinin çok sayıda özellikleri on yıllardır çokça çalışılmıştır ve diğer heterosikliklerle veya metal iyonlarıyla tutunmaları genellikle sübstitüentlerin türüne ve konumuna bağlı olarak farmosötik ve malzeme bilimlerinde etkileri çokça rapor edilmiştir.

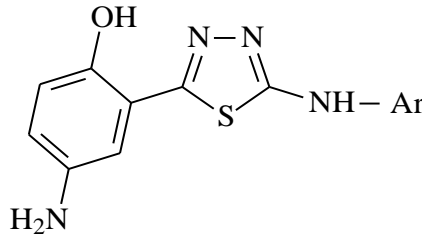
##### 1.5.1. İlaç Kimyasında Uygulamalar

Bilim adamları, karbonazol anhidraz inhibitörü olan asetazolamid keşfinden sonra 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi ve biyolojik aktiviteleri üzerinde durdu. Söz konusu farmakolojik özellikler şunlardır: herbisidal, antiviral, antiparazit, antitüberküloz, antikonvülsan, analjezik ve antisekresyon faaliyetler. Ayrıca, diğer heterosiklik sistemlere bağlanarak oluşan bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antibiyotik (antibakteriyel ve antifungal özellikler de dahil), antiinflamatuvar ve anti-kanser etkinlikleri olduğu bildirilmiştir [25]. Tiyadiazol bileşiklerinin geniş ölçekli özellikleri, tiyadiazol halkasındaki = N-C-S parçasının varlığından kaynaklandığı bildirilmiştir. Tiyadiazollerin aromatikliği, daha düşük toksisiteye ve in vivo dayanıklılığa katkıda bulunur. "1,3,4-tiyadiazol, potansiyel anti-glokom, anti-

inflamatuar, anti-tümör, antiulcer, antibakteriyel, antiviral, analjezik, antiepileptik, antifungal ve radyoprotektif maddeler olarak değerlendirilmiştir [26, 27, 28].

#### 1.5.1.1. Antimikrobiyal ve Antifungal Aktiviteleri

1,3,4-Tiyadiazol'ler, geniş bir antimikrobik aktivite spektrumu sergilerler. Tiyadiazol halkası iskeleti ve yukarıda belirtilen çok yönlü reaktiviteyle benzer antimikrobiyal etkinliklere sahip olan farklı farmakofor ajanlarını bağlayarak aktiviteleri artırılmıştır [25]. Farmakolojik özelliklerin aktiviteleri de dahil olmak üzere, bakteriler ve mantarlar için antibiyotik gibi önemli özelliklere sahip farklı atomlar üzerinde bir çalışma içeren birçok aromatik sistemin bulunduğu bildirilmiştir. Terconazol, itrakonazol, flukonazol, sefazolin ve ribavirin bu tür ilaçlara örnektir. Bakteriler ve mantarlar için antibiyotikler gibi önemli faaliyetleri olan farklı atomları içeren birçok aromatik sistem üzerinde çalışmalar olmuştur. Çeşitli 4-amino-2- {5 - [(4-ikameli fenil) amino] -1,3,4-tiadiazol-2-il} fenol türevleri (Şekil 1.17) sentezlendi ve antibakteriyel ve antifungal aktivitesi açısından değerlendirildi. Bileşikler, (gram-pozitif) ve E.coli (gram-negatif) bakterilere karşı önemli antibakteriyel etkinlik ve fincan plakası tekniği kullanılarak mantarlara karşı antifungal aktivite gösterdi. Bileşiklerin, S. aureus (gram-pozitif) ve E.coli (gram-negatif) bakteriler ve antifungal aktiviteye (MIC değeri 25µg / ml) karşı çok iyi antibakteriyel aktivite olduğu bulundu [29].

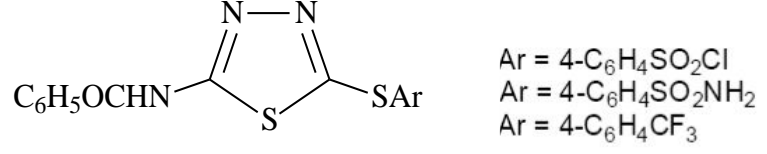


Şekil 1.17. 4-amino-2-{5-[(4-substituted phenyl) amino]-1,3,4- thiadiazole-2-yl} bileşiğinin yapısı

#### 1.5.1.2. Antioksidan Aktivite

1,3,4-tiadiazol bileşikleri literatürde antioksidan ajan olarak araştırılmıştır. Bazı yeni 5-[(2- (ikameli fenil) -1H-benzimidazol-1-il) metil]-N-metil-1,3,4-tiadiazol-2-aminleri (Şekil 1.18) sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri çeşitli *in vitro* sistemler

kullanarak test edilmiştir. En aktif türev olan bileşik, lipid peroksidasyonunu  $10^{-3}$  M derişimde hafifçe inhibe ettiği bildirilmiştir (30).

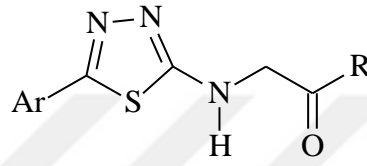


Şekil 1.18. 5-[(2-(substituted phenyl)-1H-benzimidazole-1-yl) methyl]-N-methyl-1,3,4-thiadiazole-2-amines



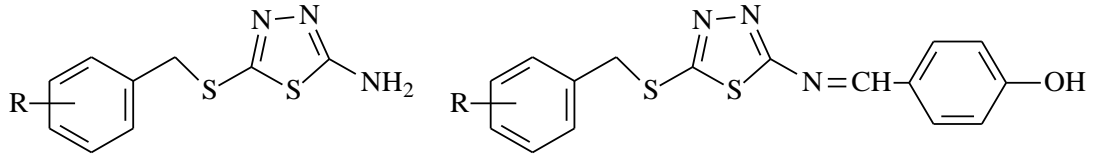
## 2. LİTERATÜR ÖZETİ

Pattan vd. (2009), bazı 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin biyolojik çeşitliliğini değerlendirmişlerdir (Şekil 2.1). Bu bileşikler, anti-diyabetik, anti-inflamatuar gibi geniş bir biyolojik aktivite sergilediği ve anti-diyabet, anti-inflamatuar, anti-fungal aktivite gibi çeşitli biyolojik aktiviteler için bu bileşikleri antikonvülsan açısından değerlendirilmiştir [31].



Şekil 2.1. Pattan tarafından sentezlenen bileşiklerin genel yapısı

Al-Badrani vd. (2009), bazı yeni 1,3,4-tiadiazol türevlerini ve bunların Schiff bazlarını sentezlemişlerdir (Şekil 2.2). Biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi için bir araştırma yapmışlardır. 1,3,4-tiadiazol türevlerine, ilgili Schiff bazlarını elde etmek için *p*-hidroksibenzaldehitte muamele ederek sentezlenen bileşiklerin, IR spektral analizi temelinde karakterize edilmişlerdir ve sonuçlar hedeflenen bileşiklerin yapılarıyla uyumlu olduğu belirtmişlerdir. Sentezlenen bileşikler, beş tip bakteri (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus Vulgaris*, *Escherichia coli*) üzerinde test edilmiştir [32].



Şekil 2.2. Elde edilen 1,3,4-tiyadiazol bileşikleri ve Schiff bazı türevlerinin genel yapıları

Mishra vd. (2011), 1,3,4-Tiyadiazol türevleri ve bunların farmakolojik aktiviteleri hakkında bir derleme yayın sunmuşlardır. Bu çalışmadan da anlaşılacağı gibi, molekül içinde 1,3,4-tiyadiazol bulunmasının yaşamsal bir önemi vardır. Tiyadiazol halkasının farklı grup yada gruplarla türevlendirilmesi ile daha az toksisite ve aktivite potansiyelinin artması gibi son derece önemli sonuçların elde edildiği bu çalışmada

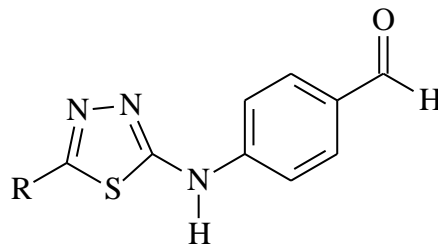
kanıtlanmıştır. Bu derleme, önemli ölçüde biyolojik aktiviteye sahip yeni sentezlenmiş tiyadiazol türevi bileşikleri vurgulamaktadır. [33].

Jalhan vd. (2012), bazı 1,3,4-tiadiazol türevlerinin sentez yöntemlerini ve biyolojik aktivitelerini çalışmışlardır. Bu çalışma 1,3,4-tiadiazol bileşiklerinin çok yönlü bir biyolojik etkinliğe sahip olduğunu göstermesi bakımından öne çıkmaktadır. Yapılara farklı sübstitüentlerin bağlanmasıyla özelliklerin değiştiği de görülmektedir [34].

Kushwaha, (2012), tarafından yazılan bir diğer derlemede, 1,3,4-tiyadiazollerin antikonvülsan, antidepresan, analjezik, antiinflamatuvar, antiplatelet, antimalaryal, antimikrobiyal, antimikrobakteriyel, antitümoral, antiviral, diüretik ve kas gevşetici aktiviteleri geniş çapta değerlendirilmiştir [35].

Bhawna Sharma vd. (2013), 1,3,4-tiyadiazol çekirdeği içeren heterosiklik bileşiklerin, antimikrobiyal aktivite, antikonvülsan, antifungal antidiyabetik, anti-inflamatuar, antioksidan ve antitüberküloz aktiviteleri vb. farmasötik etkinlikleri sergilediklerini göstermişlerdir. Fakat çalışmanın asıl amacı tiyadiazol bileşiklerinin sentez metodu ve antikonvülsan aktivite belirlemek olmuştur [36].

Yu-Ting Liu vd. (2013), 1,3,4-tiyadiazol içeren yeni benzaldehit türevlerinin sentez ve karakterizasyonunu rapor etmişlerdir (Şekil 2.3). Makalelerinde, 1,3,4-tiyadiazol içeren bazı yeni benzaldehit türevlerini yüksek verimle elde etmeyi başarmışlardır. Bu bileşikler 4-fluorobenzaldehit ve 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiadiazol kullanılarak hazırlanmış bileşiklerdir (Şekil 2.3) [37].



Şekil 2.3. 1,3,4-tiyadiazol içeren aldehit türevi bileşiklerin genel yapısı

Khalilullah vd. (2014), biyolojik faaliyetleri için bazı 1,3,4-tiadiazol bileşiklerini incelemişlerdir. Tiyadiazol halkasının kararlılığı, tıbbi kimyagerlerin, halkada çeşitli yapısal değişiklikleri gerçekleştirmesi için ilham kaynağı olmuştur. Asetazolamid, metazolamid, globucid gibi pazarlanan ilaçlar, 1,3,4-tiyadiazollerin terapötik potansiyellerini kanıtmıştır. Bu nedenle, birçok araştırmacı bu bileşikleri hedef yapılar olarak sentezlemiş ve biyolojik faaliyetlerini değerlendirmiştir. Bu gözlemler, yeni 1,3,4-tiadiazol türevlerinin gelişiminde etkili olmuştur. Bu inceleme, 1,3,4-tiadiazol halka sistemi ile ilişkili çeşitli biyolojik aktiviteleri vurgulamaktadır [38].

Alaa A. Hassan vd. (2015), yüksek verimlerde tiyokarbonhidrazidlerin hetero halkalaşması yoluyla 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için yeni ve hızlı bir yöntem olarak geliştirmişlerdir. 5-sübstitüe olmamış-1, 3,4-tiadiazol-2-amin türevleri, 2-(Hidrazin-karbothioil)-N-sübstitüe-hidrazinkarbotioamidlerin ve 2,3,5,6-tetrakloro-1,4-benzokinonun reaksiyona sokulmasıyla sentezlenmiştir. Elde edilen bileşikler spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiş ve X-ışını kristalografisi kullanılarak yapı doğrulanmıştır. Bu çalışmada, ürünlerin nasıl oluştuğuna dair bir mekanizma sunulmuştur [39].

Joseph vd. (2015), yeni tiyadiazol türevlerinin sentezi ve bunların kimyasal ve biyolojik faaliyetlerinin araştırılması üzerine bir araştırma yapmışlardır. Tiyadiazol türevleri içeren birçok ilacın, asetazolamid, metazolamid, sülfametazol, sefazolin gibi piyasada bulunabileceğini bildirmişlerdir. Tiyadiazol halkasının modifikasyonu ile sentezlenmiş 1,3,4-tiadiazollerin geliştirilmiş daha az toksisitesi ile oldukça etkili olduklarını kanıtlamışlardır. Bu review makalesi, önemli ölçüde biyolojik aktiviteye sahip yeni sentezlenmiş tiadiazolleri vurgulamaktadır (40).

### 3. YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılan Malzemeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasallar ve çözücüler (spektroskopik dereceli) Aldrich (ABD) ve Merck Company (Almanya) firmalarından elde edilmiştir ve herhangi bir saflaştırma yapılmaksızın kullanılmıştır. Erime noktası tayinleri, SMP30 erime noktası aygıtı üzerinde belirlenmiş ve Kızılötesi spektrumları, 4000-200  $\text{cm}^{-1}$  aralığında, Alpha FTIR spectrometer Bruker cihazında kaydedilmiştir.  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu, Bruker AVANCE III 400 MHz NMR Spektrometresi üzerinde alınmıştır.

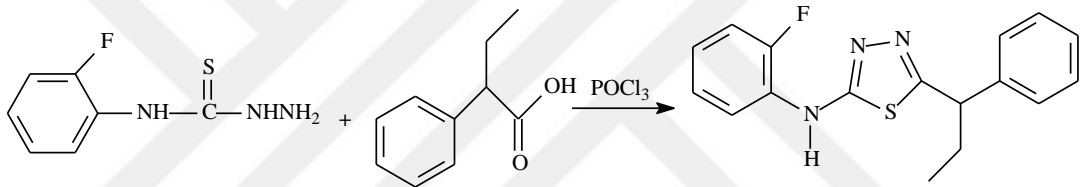
#### 3.2. 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

1,3,4-Tiyadiazol türevlerinin tümünün sentezinde kullanılan yöntem şu şekildedir: 2-fenilbütirik asit ( $n$  mol) ve *N*-substitüe-feniltiyosemikarbazit türevleri ( $n$  mol) 250 mL yuvarlak dipli ve çift boyunlu balona alındı. Daha sonra  $\text{POCl}_3$  bileşiği ( $3n$  mol) yavaş yavaş karışıma eklendi, oluşan karışım 90 °C'de geri soğutucu altında 3 saat boyunca ısıtıldı. Bu sürenin ardından, deney balonu oda sıcaklığına soğutulup buzlu su ilave edildi. Amonyakın doygun sulu çözeltisinin ilavesiyle pH 8-9 aralığına getirilerek son ürün çöktürüldü. Çökelti süzülerek alınır ve bol suyla yıkanarak THF/su karışımından saflaştırıldı.

##### 3.2.1. 5-(1-fenilpropil)-N-[2'-florofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (I)

2-fenil bütirik asit (0.30 g, 0.0018 mol) ve 2-florofeniltiyosemikarbazit (0.33 g, 0.0018 mol) karışımına damla damla fosforoksiklorür (0.52 mL, 0.0054 mol) karıştırılarak ilave edildi (Şekil 3.1). Geri soğutucu altında işleme dört saat devam ettikten sonra reaksiyon balonu oda sıcaklığına soğutuldu. Soğutulan reaksiyon balonu buz-su karışımına döküldü. Amonyak çözeltisi ile nötralleştirmeden (pH = 7-8) sonra, katı ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı ve THF ile saflaştırıldı.

Beyaz katı, Verim: (63%), EN: 125-127°C; **IR (cm<sup>-1</sup>)<sub>max</sub>**: 3247.87, 3234.27, 3165.83, 3132.48 (gerilme, -NH), 2981.67 (Ar<sub>benzene</sub>, C-H), 2966.80, 2902.80, 2870.79 (Alifatik, C-H), 1622.26 (-C=C-), 1599.81 (tiyadiazol, C=N), 701.43 (C-S-C); **<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm)**: 4.25(t) (H1), 2.21(h) and 2.04(h) (H2), 0.88(t) (H3), 7.33(dd) (H5), 7.30(t) (H6), 7.29(t) (H6), 7.30(t) (H8), 7.33(dd) (H9), 8.33 (t) J=12 (H12), 7.25(t) J=12 (H13), 7.19(t) J=12 (H14), 7.03(dd) J=12 (H15), 10.05 (H16); **<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm)**: 47.71 (C1), 28.06 (C2), 12.11 (C3), 141.87 (C4), 128.69 (C5), 127.71 (C6), 127.06 (C7), 127.71 (C8), 128.69 (C9), 120.38 (C10), 151.73(d) JFC=322 Hz (C11), 115.125(d) JFC=25 (C12), 122.73(d) JFC=8Hz (C13), 124.69(d) JFC=4.5 Hz (C14), 120.37 (C15), 164.15 (C19), 164.15 (C20); **Elemental analiz sonuçları:** (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>S): Teo. (%): C, 65.15; H, 5.15; N, 13.41; deneysel (%): C, 65.135; H, 5.096; N, 13.226.



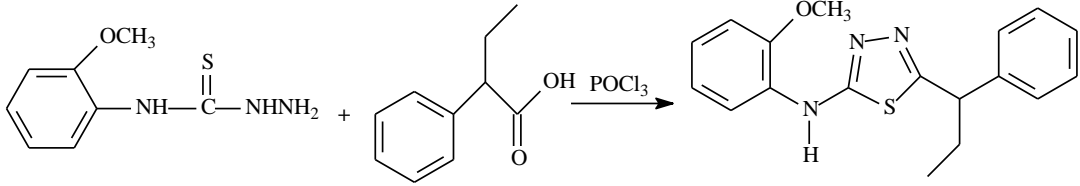
Şekil 3.1. I nolu maddenin sentezi

### 3.2.2. 5-(1-fenilpropil)-N-[2'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (II)

2-fenil bütirik asit (0.25g, 0.0015 mol) ve 2-florofeniltiyosemikarbazit (0.3 g, 0.0015 mol) karışımına damla damla fosforoksiklorür (0.64 mL, 0.0045 mol) karıştırılarak ilave edildi (Şekil 3.2). Geri soğutucu altında işleme dört saat devam ettikten sonra reaksiyon balonu oda sıcaklığına soğutuldu. Soğutulan reaksiyon balonu buz-su karışımına döküldü. Amonyak çözeltisi ile nötralleştirmeden (pH = 7-8) sonra, katı ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı ve THF ile saflaştırıldı.

Beyaz katı, Verim: (60%), EN: 125-127 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)<sub>max</sub>**: 3244.85, 3200.77, 3142.45 (gerilme, -NH), 3049.00, 2997.65 2981.61 (Ar<sub>benzen</sub>, C-H), 2963.28, 2921.47, 2896.04, 2870.38, 2839.47 (Alifatik, C-H), 1622.26 (-C=C-), 1602.91 (tiyadiazol, C=N), 699.58 (C-S-C), ; **<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm)**: 4.22 (H1), 2.20 and 2.03 (H2), 0.88 (H3), 7.32(dd) (H5), 7.29(t) (H6), 7.28(t) (H6), 7.29(t) (H8), 7.32(dd) (H9), 8.285 (dd) J=8 and J=4 (H12), 6.98(td) (H13), 6.935(td) (H14),

7.025(dd) J=8 and J=4 (H15), 9.60 (H16); **<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm):** 47.72 (C1), 28.10 (C2), 12.12 (C3), 142.02 (C4), 128.64 (C5), 127.69 (C6), 126.98 (C7), 127.69 (C8), 128.64 (C9), 129.71 (C10), 148.09 (C11), 110.89 (C12), 120.52 (C13), 122.41 (C14), 118.76 (C15), 164.52 (C19), 163.58 (C20), 55.62 (C21(R)); **Elemental analiz sonuçları:** (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS): Teo. (%): C, 66.43; H, 5.88; N, 12.91; deneysel (%): C, 65.03; H, 6.059; N, 11.969.

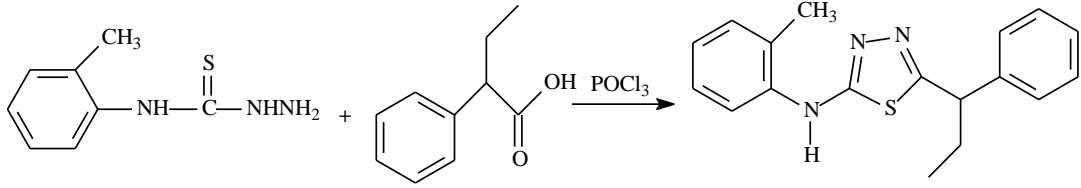


Şekil 3.2. II nolu maddenin sentezi

### 3.2.3. 5-(1-fenilpropil)-N-[2'-metilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (III)

2-fenil bütirik asit (0.32g, 0.0017 mol) ve 2-florofeniltiyosemikarbazit (0.3 g, 0.0017 mol) karışımına damla damla fosforoksiklorür (0.46 mL, 0.0051 mol) karıştırılarak ilave edildi (Şekil 3.3). Geri soğutucu altında işleme dört saat devam ettikten sonra reaksiyon balonu oda sıcaklığına soğutuldu. Soğutulan reaksiyon balonu buz-su karışımına döküldü. Amonyak çözeltisi ile nötralleştirmeden (pH = 7-8) sonra, katı ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı ve THF ile saflaştırıldı.

Beyaz katı, Verim: (64%), EN: 111-116°C; **IR(cm<sup>-1</sup>)<sub>max</sub>:** 3176.96, 3154.57, 3129.20 (gerilme, -NH), 2981.65 (Ar<sub>benzen</sub>, C-H), 2964.35, 2930.79, 2870.47 (Alifatik, C-H), 1621.46 (-C=C-), 1590.15 (tiyadiazol, C=N), 696.36 (C-S-C); **<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm):** 4.20 (H1), 2.19 and 2.03 (H2), 0.87 (H3), 7.32(dd) (H5), 7.29(t) (H6), 7.28(t) (H6), 7.28 (t) (H7), 7.29 (t) (H8), 7.32(dd) (H9), 7.78 (d) J=8 (H12), 7.01 (t) J=8 (H13), 7.19 (t) J=8 (H14), 7.20(d) J=8 (H15), 9.38 (H16); **<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm):** 47.86 (C1), 28.01 (C2), 12.12 (C3), 141.88 (C4), 128.67 (C5), 127.70 (C6), 127.03 (C7), 127.70 (C8), 128.67 (C9), 139.19 (C10), 129.10 (C11), 130.59 (C12), 123.86 (C13), 126.57 (C14), 121.28 (C15), 163.29 (C19), 162.86 (C20), 17.91 (C21(R)); **Elemental analiz sonuçları:** (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S): Teo. (%): C, 69.87; H, 6.19; N, 13.58; deneysel (%): C, 68.802; H, 6.042; N, 13.172.

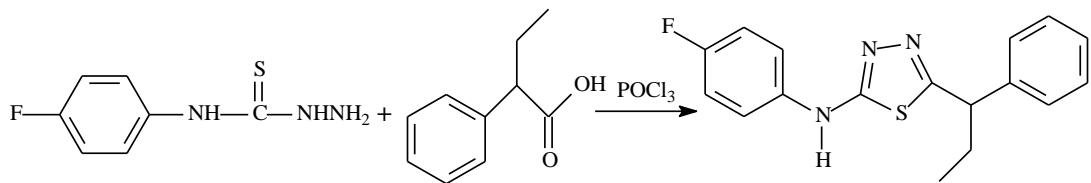


Şekil 3.3. III nolu maddenin sentezi

### 3.2.4. 5-(1-fenilpropil)-N-[4'-florfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (IV)

2-fenil bütirik asit (0.27 g, 0.0016 mol) ve 2-florofeniltiyosemikarbazit (0.3 g, 0.0016 mol) karışımına damla damla fosforoksiklorür (0.43 mL, 0.0048 mol) karıştırılarak ilave edildi (Şekil 3.4). Geri soğutucu altında işleme dört saat devam ettikten sonra reaksiyon balonu oda sıcaklığına soğutuldu. Soğutulan reaksiyon balonu buz-su karışımına döküldü. Amonyak çözeltisi ile nötralleştirmeden (pH = 7-8) sonra, katı ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı ve THF ile saflaştırıldı.

Beyaz katı, Verim: (63%), EN: 130-135°C; **IR**( $\text{cm}^{-1}$ ) $\text{D}_{\text{max}}$ : 3258.94, 3213.51, 3161.49, 3144.66, 3118.37 (gerilme, -NH), 2981.72 ( $\text{Ar}_{\text{benzen}}$ , C-H), 2965.10, 2870.28 (Alifatik, C-H), 1623.83 (-C=C-), 1583.09 (tiyadiazol, C=N), 698.24 (C-S-C);  **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm)**: 4.24 (H1), 2.20 and 2.04 (H2), 0.88 (H3), 7.33 (dd) (H5), 7.30 (t) (H6), 7.29 (t) (H7), 7.30 (t) (H8), 7.33 (dd) (H9), 7.60 (dd) J=12 (H11), 7.17 (t) J=12 (H12), 7.17 (t) J=12 (H14), 7.60 (d) J=12 (H15), 10.26 (H16);  **$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm)**: 47.76 (C1), 28.09 (C2), 12.10 (C3), 141.85 (C4), 128.68 (C5), 127.69 (C6), 127.06 (C7), 127.69 (C8), 128.68 (C9), 137.16 JFC=2.9 Hz (C10), 118.91 JFC=2.9 Hz (C11), 115.53 JFC=2.9 Hz (C12), 157.07 JFC=316 Hz (C13), 115.53 JFC=2.9 Hz (C14), 118.91 JFC=10 Hz (C15), 164.23 (C19), 162.98 (C20); **Elemental analiz sonuçları**: ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{S}$ ): Teo. (%): C, 65.15; H, 5.15; N, 13.41; deneysel (%): C, 65.51; H, 4.999; N, 13.943.

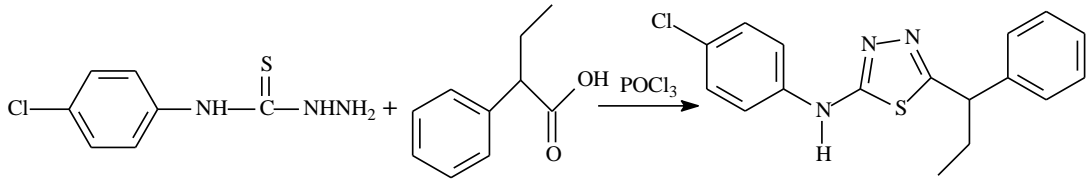


Şekil 3.4. IV nolu maddenin sentezi

### 3.2.5. 5-(1-fenilpropil)-N-[3'-klorfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (V)

2-fenil bütirik asit (0.30 g, 0.0018 mol) ve 2-florofeniltiyosemikarbazit (0.30 g, 0.0018 mol) karışımına damla damla fosforoksiklorür (0.52 mL, 0.0054 mol) karıştırılarak ilave edildi (Şekil 3.5). Geri soğutucu altında işleme dört saat devam ettikten sonra reaksiyon balonu oda sıcaklığına soğutuldu. Soğutulan reaksiyon balonu buz-su karışımına döküldü. Amonyak çözeltisi ile nötralleştirmeden (pH = 7-8) sonra, katı ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı ve THF ile saflaştırıldı.

Beyaz katı, Verim: (60%), EN: 138-139°C; **IR**(**cm<sup>-1</sup>**)**ν<sub>max</sub>**: 3246.34, 3234.06, 3182.05 (gerilme, -NH), 2981.74 ( $A_{\text{benzen}}$ , C-H), 2965.84, 2929.09, 2869.99 (Alifatik, C-H), 1613.82 (-C=C-), 1596.33 (tiyadiazol, C=N), 697.46 (C-S-C); **<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm)**: 4.26 (H1), 2.21 and 2.05 (H2), 0.88 (H3), 7.33 (dd) (H5), 7.30 (t) (H6), 7.29 (t) (H7), 7.30 (t) (H8), 7.33 (dd) (H9), 7.375 (d) (H11), 7.635 (d) (H12), 7.635 (d) (H14), 7.375 (d) (H15), 10.45 (H16); **<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm)**: 47.74 (C1), 28.10 (C2), 12.10 (C3), 141.81 (C4), 128.69 (C5), 127.69 (C6), 127.07 (C7), 127.69 (C8), 128.69 (C9), 139.54 (C10), 128.81 (C11), 118.74 (C12), 125.02 (C13), 118.74 (C14), 128.81 (C15), 163.79 (C19), 163.44 (C20); **Elemental analiz sonuçları**: (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>S): Teo. (%): C, 61.90; H, 4.89; N, 12.74; deneysel (%): C, 61.188; H, 4.617; N, 12.504.



Şekil 3.5. V nolu maddenin sentezi

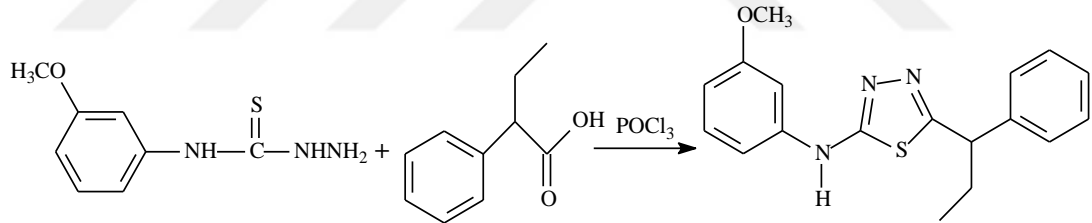
### 3.2.6. 5-(1-fenilpropil)-N-[4'-metoksifenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (VI)

2-fenil bütirik asit (0.30 g, 0.0018 mol) ve 2-florofeniltiyosemikarbazit (0.36 g, 0.0018 mol) karışımına damla damla fosforoksiklorür (0.52 mL, 0.0054 mol) karıştırılarak ilave edildi (Şekil 3.6). Geri soğutucu altında işleme dört saat devam ettikten sonra reaksiyon balonu oda sıcaklığına soğutuldu. Soğutulan reaksiyon



balonu buz-su karışımına döküldü. Amonyak çözeltisi ile nötralleştirmeden (pH = 7-8) sonra, katı ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı ve THF ile saflaştırıldı.

Beyaz katı, Verim: (64%), EN: 160-164°C; **IR**( $\text{cm}^{-1}$ ) $\nu_{\text{max}}$ : 3252.22, 3204.58 (gerilme, -NH), 3056.61, 2981.58 (Arbenzen, C-H), 2964.03, 2932.72, 2901.38, 2870.49 (Alifatik, C-H), 1616.03 (-C=C-), 1604.36 (tiyadiazol, C=N), 697.11 (C-S-C), 1089.56 (C-O);  **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm)**: 4.23 (H1), 2.20 and 2.03 (H2), 0.87 (H3), 7.32 (dd) (H5), 7.29 (t) (H6), 7.28 (t) (H7), 7.29 (t) (H8), 7.32 (dd) (H9), 7.33 J=4 (t) (H11), 7.06 J=8 (dd) (H13), 7.21 (t J=12 (H14), 6.56 (dd) J=8 (H15), 10.42 (H16);  **$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm)**: 47.75 (C1), 28.06 (C2), 12.11 (C3), 141.85 (C4), 128.68 (C5), 127.70 (C6), 127.05 (C7), 127.70 (C8), 128.68 (C9), 141.79 (C10), 103.22 (C11), 159.85 (C12), 107.04 (C13), 129.76 (C14), 109.66 (C15), 164.06 (C19), 163.05 (C20), 54.93 (C21(R)); **Elemental analiz sonuçları**: ( $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$ ): Teo. (%): C, 66.43; H, 5.88; N, 12.91; deneysel (%): C, 65.995; H, 5.703; N, 12.582.



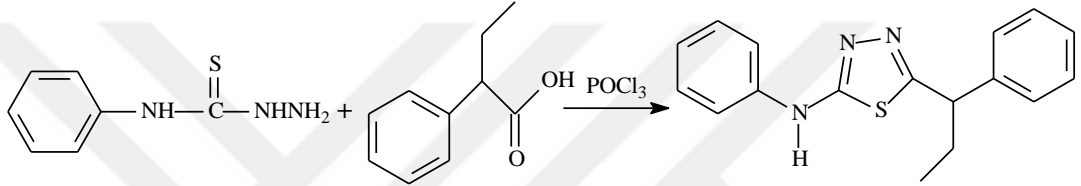
Şekil 3.6. VI nolu maddenin sentezi

### 3.2.7. 5-(1-fenilpropil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (VII)

2-fenil bütirik asit (0.30 g, 0.0018 mol) ve 2-florofeniltiyosemikarbazit (0.30 g, 0.0018 mol) karışımına damla damla fosforoksiklorür (0.52 mL, 0.0054 mol) karıştırılarak ilave edildi (Şekil 3.7). Geri soğutucu altında işleme dört saat devam ettikten sonra reaksiyon balonu oda sıcaklığına soğutuldu. Soğutulan reaksiyon balonu buz-su karışımına döküldü. Amonyak çözeltisi ile nötralleştirmeden (pH = 7-8) sonra, katı ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı ve THF ile saflaştırıldı.

Beyaz katı, verim: (64%), EN: 143-147°C; **IR**( $\text{cm}^{-1}$ ) $\nu_{\text{max}}$ : 3245.67, 3193.00 (gerilme, -NH), 2981.70 (Arbenzen, C-H), 2964.10, 2869.82 (Alifatik, C-H),

1618.57 (-C=C-), 1600.73 (thiadiazole, C=N), 698.65 (C-S-C); **<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm):** 4.24 (H1), 2.21 and 2.04 (H2), 0.88 (H3), 7.33 (dd) (H5), 7.30 (t) (H6), 7.29 (t) (H7), 7.30 (t) (H8), 7.33 (dd) (H9), 7.565 (d) (H11), 7.32 (t) (H12), 6.97 (t) J=8 (H13), 7.32 (t) J=12 (H14), 7.565 (d) J=12 (H15), 10.27 (H16); **<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm):** 47.76 (C1), 28.09 (C2), 12.11 (C3), 141.88 (C4), 128.69 (C5), 127.70 (C6), 127.05 (C7), 127.70 (C8), 128.69 (C9), 140.67 (C10), 127.23 (C11), 129.01 (C12), 121.67 (C13), 129.01 (C14), 117.23 (C15), 164.14 (C19), 162.97 (C20); **Elemental analiz sonuçları:** (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S): Teo. (%): C, 69.12; H, 5.80; N, 14.22; deneysel (%): C, 68.152; H, 5.973; N, 13.551.



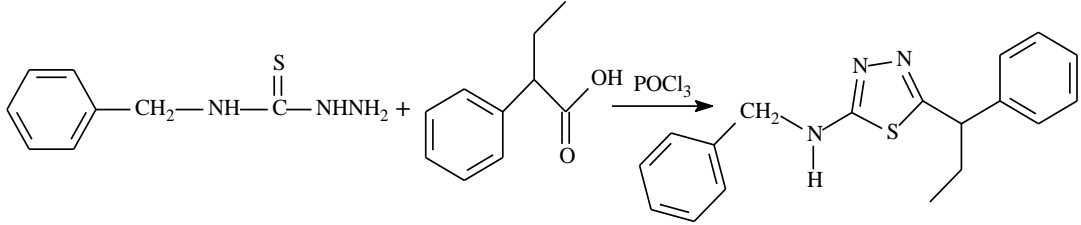
Şekil 3.7. VII nolu maddenin sentezi

### 3.2.8. 5-(1-fenilpropil)-N-benzil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (VIII)

2-fenil bütirik asit (0.30 g, 0.0018 mol) ve 2-florofeniltiyosemikarbazit (0.33 g, 0.0018 mol) karışımına damla damla fosforoksiklorür (0.52 mL, 0.0054 mol) karıştırılarak ilave edildi (Şekil 3.8). Geri soğutucu altında işleme dört saat devam ettikten sonra reaksiyon balonu oda sıcaklığına soğutuldu. Soğutulan reaksiyon balonu buz-su karışımına döküldü. Amonyak çözeltisi ile nötralleştirmeden (pH = 7-8) sonra, katı ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı ve THF ile saflaştırıldı.

Beyaz katı, Verim: (64%), EN: 88-94°C; **IR(cm<sup>-1</sup>)<sub>max</sub>:** 3210.07 (gerilme, -NH), 3079.54, 2981.91 (Arbenzen, C-H), 2965.76, 2927.92, 2871.26 (Alifatik, C-H), 1623.26 (-C=C-), 1600.35 (tiyadiazol, C=N), 694.72 (C-S-C); **<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm):** 4.13 (H1), 2.13 and 1.97 (H2), 0.84 (H3), between 7.34-7.13 (H5), between 7.34-7.13 (H6), between 7.34-7.13 (H7), between 7.34-7.13 (H8), between 7.34-7.13 (H9), between 7.34-7.13 (H11), between 7.34-7.13 (H12), between 7.34-7.13 (H13), between 7.34-7.13 (H14), between 7.34-7.13 (H15), 8.50 (H16), 4.45 (s) (H17); **<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm):** 47.91 (C1), 27.89 (C2), 12.08 (C3), 141.80 (C4), 128.65 (C5), 127.67 (C6), 127.01 (C7), 127.67 (C8), 128.65 (C9), 138.31

(C10), 127.54 (C11), 128.34 (C12), 121.14 (C13), 128.34 (C14), 127.54 (C15), 47.98 (C17), 168.21 (C19), 161.58 (C20); **Elemental analiz sonuçları:**( C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S): Teo. (%): C, 69.87; H, 6.19; N, 13.58; deneysel (%): C, 68,914; H, 5.982; N, 13.373.

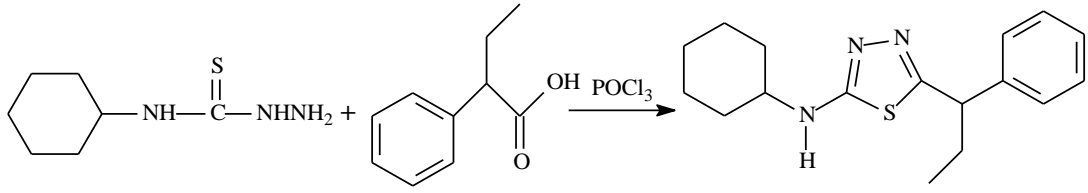


Şekil 3.8. VIII nolu maddenin sentezi

### 3.2.9. 5-(1-fenilpropil)-N-sikloheksil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (IX)

2-fenil bütirik asit (0.30 g, 0.0018 mol) ve 2-florofeniltiyosemikarbazit (0.31 g, 0.0018 mol) karışımına damla damla fosforoksiklorür (0.52 mL, 0.0054 mol) karıştırılarak ilave edildi (Şekil 3.9). Geri soğutucu altında işleme dört saat devam ettikten sonra reaksiyon balonu oda sıcaklığına soğutuldu. Soğutulan reaksiyon balonu buz-su karışımına döküldü. Amonyak çözeltisi ile nötralleştirmeden (pH = 7-8) sonra, katı ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı ve THF ile saflaştırıldı.

Beyaz katı, Verim: (64%), mp: 121-123°C; **IR(cm<sup>-1</sup>) $\nu_{\max}$** : 3212.65 (gerilme, -NH), 2981.91 (Arbenzen, C-H), 2959.95, 2940.06, 2923.78, 2901.54, 2871.09, 2855.20 (Alifatik, C-H), 1567,0 (-C=C-), 1540.55 (tiyadiazol, C=N), 699.12 (C-S-C); **<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm)**: 4.13 (t) (H1), 2.13 (h) and 1.97 (h) (H2), 0.85 (t) (H3), between 7.37-7.23 (H5), between 7.37-7.23 (H6), between 7.37-7.23 (H7), between 7.37-7.23 (H8), between 7.37-7.23 (H9), 1.91 and 1.69 (H11), 1.26-1.19 (H12), 1.32 and 1.54 (H13), 1.26-1.19 (H14), 1.91 and 1.69 (H15), 8.03 (H16); **<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm)**: 47.88 (C1), 27.85 (C2), 12.07 (C3), 141.78 (C4), 128.65 (C5), 127.67 (C6), 127.01 (C7), 127.67 (C8), 128.65 (C9), 53.78 (C10), 31.95 (C11), 24.17 (C12), 25.09 (C13), 24.17 (C14), 31.95 (C15), 160.79 (C19), 167.31 (C20); **Elemental analiz sonuçları:** (C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>S): Teo. (%): C, 67.74; H, 7.69; N, 13.94; deneysel (%): C, 66.780; H, 8.10; N, 13.706.

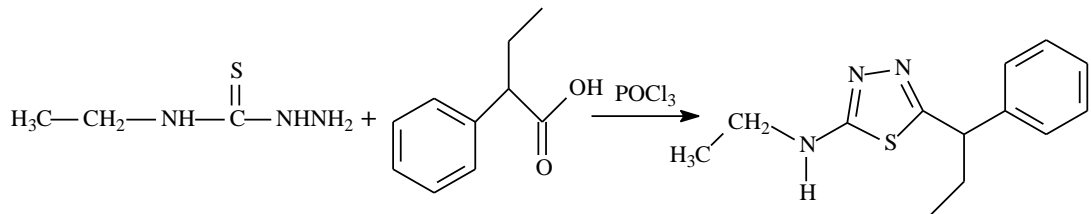


Şekil 3.9. IX nolu maddenin sentezi

### 3.2.10. 5-(1-fenilpropil)-N-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (X)

2-fenil bütirik asit (0.30 g, 0.0018 mol) ve 2-florofeniltiyosemikarbazit (0.22 g, 0.0018 mol) karışımına damla damla fosforoksiklorür (0.52 mL, 0.0054 mol) karıştırılarak ilave edildi (Şekil 3.10). Geri soğutucu altında işleme dört saat devam ettikten sonra reaksiyon balonu oda sıcaklığına soğutuldu. Soğutulan reaksiyon balonu buz-su karışımına döküldü. Amonyak çözeltisi ile nötralleştirmeden (pH = 7-8) sonra, katı ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı ve THF ile saflaştırıldı.

Beyaz katı, Verim: (84%), EN: 81°C; **IR**( $\text{cm}^{-1}$ ) $\nu_{\text{max}}$ : 3158.48 (gerilme, -NH), 3079.96, 3062.38, 2981.63 (Arbenzen, C-H), 2964.87, 2934.88, 2896.77, 2874.59, 2851.08 (Alifatik, C-H), 1583.18 (-C=C-), 1575.47 (tiyadiazol, C=N), 694.22 (C-S-C);  **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm)**: 4.11 (H1), 2.13 and 1.97 (H2), 0.85 (H3), 7.29 (dd) (H5), 7.34 (t) (H6), 7.24 (t) (H7), 7.34 (t) (H8), 7.29 (dd) (H9), 7.58 (t) JNH=8 (H16), 3.21 (qd) J=12 (H17), 1.12 (t) J=12 (H17);  **$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm)**: 47.97 (C1), 28.01 (C2), 12.12 (C3), 142.12 (C4), 128.60 (C5), 127.61 (C6), 126.90 (C7), 127.61 (C8), 128.60 (C9), under DMSO peaks (C17), 14.24 (C18), 168.33 (C19), 160.94 (C20); **Elemental analiz sonuçları**: ( $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ ): Teo. (%): C, 63.12; H, 6.93; N, 16.99; deneysel (%): C, 62.335; H, 6.312; N, 16.101.

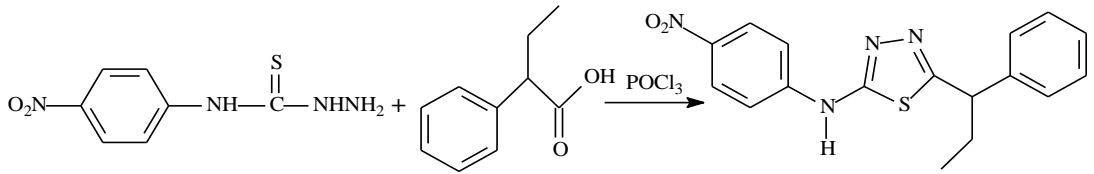


Şekil 3.10. X nolu maddenin sentezi

### 3.2.11. 5-(1-fenilpropil)-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (XI)

2-fenil bütirik asit (0.30 g, 0.0018 mol) ve 2-florofeniltiyosemikarbazit (0.38 g, 0.0018 mol) karışımına damla damla fosforoksiklorür (0.52 mL, 0.0054 mol) karıştırılarak ilave edildi (Şekil 3.11). Geri soğutucu altında işleme dört saat devam ettikten sonra reaksiyon balonu oda sıcaklığına soğutuldu. Soğutulan reaksiyon balonu buz-su karışımına döküldü. Amonyak çözeltisi ile nötralleştirmeden (pH = 7-8) sonra, katı ürün süzüldü, damıtılmış su ile yıkandı ve THF ile saflaştırıldı.

Sarı katı, Verim: (58%), EN: 186°C; **IR**(**cm<sup>-1</sup>**)**U<sub>max</sub>**: 3256.88, 3218.36, 3159.21 (gerilme, -NH), 3081.79, 3054.19, 2981.41 (Arbenzen, C-H), 2969.27, 2929.39, 2871.01 (Alifatik, C-H), 1614.36 (-C=C-), 1604.05 (tiyadiazol, C=N), 696.10 (C-S-C), 1565.01 and 1340.35 (-NO<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm)**: 4.32 (H1), 2.23 and 2.07 (H2), 0.89 (H3), 7.345 (dd) (H5), 7.32 (t) (H6), 7.29 (t) (H7), 7.32 (t) (H8), 7.345 (dd) (H9), 7.805 (d) (H11), 8.245 (d) (H12), 8.245 (d) (H14), 7.805 (d) (H15), 11.05 (H16); **<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm)**: 47.69 (C1), 28.13 (C2), 12.08 (C3), 141.65 (C4), 128.74 (C5), 127.73 (C6), 127.17 (C7), 127.73 (C8), 128.74 (C9), 140.63 (C10), 116.76 (C11), 125.49 (C12), 146.29 (C13), 125.49 (C14), 116.76 (C15), 165.29 (C19), 163.07 (C20); **Elemental analiz sonuçları**: (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S): Teo. (%): C, 59.98; H, 4.74; N, 16.46; deneysel (%): C, 60.304; H, 4.965; N, 16.069.



Şekil 3.11. XI nolu maddenin sentezi

## 3.3. Antimikrobiyal Aktivite Deneyleri

### 3.2.1 Mikroorganizma suşları

Gram negatif (*Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella infantis*, *Salmonella kentucky*, *Escherichia coli*) ve Gram

positif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus durans*) bakterileri antibakteriyel deneyler için seçilmiştir. Ayrıca, *Candida albicans* antifungal aktivite deneyleri için kullanılmıştır.

Gram negative (*Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella infantis*, *Salmonella kentucky*, *Escherichia coli*) and Gram positive (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus durans*) bacteria were chosen to test the antibacterial activity. The *Candida albicans* was used to test the antifungal activity.

### **3.2.2 Mikrobiyal Aktivite Deneyi**

Antimikrobiyal deneyi disk difüzyon yöntemi baz alınarak uygulanmıştır [41]. 25 ml Mueller Hinton Agar eklenen 9 mm boyutlarındaki petri kapları daha önce uygulanan çalışmalara uygun olarak yürütülmüştür [42, 43]. Sentezlenen bileşiklerin konsantrasyonları 5 mg/mL olacak şekilde etanol içerisinde çözülmüştür. Daha sonra bu bileşiklerden 30, 50 ve 80 µL boş ve steril antibiyotik disklerine emdirilmiştir. Diskler steril ortamda ve oda koşullarında 24 saat bekletilmiştir. Hazırlanan mikroorganizma süspansiyonu (0.5 McFarland) Mueller Hinton Agar eklenen petri kaplarına inoküle edildikten sonra 5 dakika beklenilmiş ve diskler yüzeye yerleştirilmiştir [44]. 24 saat sonra, disklerde dâhil olmak üzere engelleyici bölge ölçümü mm olarak yapılmıştır. Disk difüzyon deneyi üç kez tekrar edilmiştir. Bileşik VI çözüldürme problemi dolayısıyla antimikrobiyal deneylerde kullanılamamıştır.

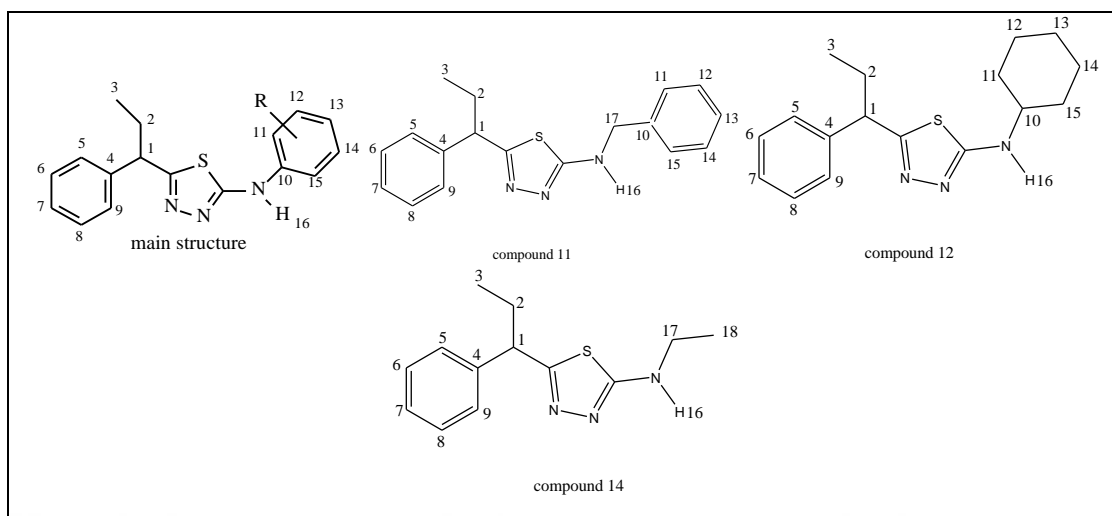
#### 4. BULGULAR

Elde edilen bileşiklerin FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR verileri sırasıyla Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Elde edilen bileşiklerin FT-IR spectrum verileri

	ν(N(H)- stretching)	νC-H (Aromatic)	νC-H (aliphatic)	ν(C=C)	νC=N (thiadiazole)	νC-S-C	ν (C-O)	ν (NO <sub>2</sub> )
Compounds	IR Absorptions (cm <sup>-1</sup> )							
<b>I</b>	3247.87, 3234.27, 3165.83, 3132.48	2981.67	2966.80, 2902.80, 2870.79	1622.26	1599.81	701.43		
<b>II</b>	3244.85, 3200.77, 3142.45	3049.00, 2997.65 2981.61	2963.28, 2921.47, 2896.04, 2870.38, 2839.47	1622.26	1602.91	699.58		
<b>III</b>	3176.96, 3154.57, 3129.20	2981.65	2964.35, 2930.79, 2870.47	1621.46	1590.15	696.36		
<b>IV</b>	3258.94, 3213.51, 3161.49, 3144.66, 3118.37	2981.72	2965.10, 2870.28	1623.83	1583.09	698.24		
<b>V</b>	3246.34, 3234.06, 3182.05	2981.74	2965.84, 2929.09, 2869.99	1613.82	1596.33	697.46		
<b>VI</b>	3252.22, 3204.58	3056.61, 2981.58	2964.03, 2932.72, 2901.38, 2870.49	1616.03	1604.36	697.11	1089.56	
<b>VII</b>	3245.67, 3193.00	2981.70	2964.10, 2869.82	1618.57	1600.73	698.65		
<b>VIII</b>	3210.07	3079.54, 2981.91	2965.76, 2927.92, 2871.26	1623.26	1600.35	694.72		
<b>IX</b>	3212.65	2981.91	2959.95, 2940.06, 2923.78, 2901.54, 2871.09, 2855.20	1567,0	1540.55	699.12		
<b>X</b>	3158.48	3079.96, 3062.38, 2981.63	2964.87, 2934.88, 2896.77, 2874.59, 2851.08	1583.18	1575.47	694.22		
<b>XI</b>	3256.88, 3218.36, 3159.21	3081.79, 3054.19, 2981.41	2969.27, 2929.39, 2871.01	1614.36	1604.05	696.10		1565.0 ve 1340.3

**Tablo 4.2.** Elde edilen bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR verileri



Compound	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
H1	4.25(t)	4.22	4.2	4.24	4.26	4.23	4.24	4.13	4.13(t)	4.11	4.32
H2	2.21(h) 2.04(h)	2.2 2.03	2.19 2.03	2.2 2.04	2.21 2.05	2.2 2.03	2.21 2.04	2.13 1.97	2.13(h) 1.98(h)	2.13 1.97	2.23 2.07
H3	0.88 (t)	0.88	0.87	0.88	0.88	0.87	0.88	0.84	0.85 (t)	0.85	0.89
H5	7.33 (dd)	7.32 (dd)	7.32 (dd)	7.33 (dd)	7.33 (dd)	7.32 (dd)	7.33 (dd)	7.34- 7.13	7.37- 7.23	7.29 (dd)	7.345 (dd)
H6	7.30 (t)	7.29 (t)	7.29 (t)	7.30 (t)	7.30 (t)	7.29 (t)	7.30 (t)	7.34- 7.13	7.37- 7.23	7.34 (t)	7.32 (t)
H7	7.29 (t)	7.28 (t)	7.28 (t)	7.29 (t)	7.29 (t)	7.28 (t)	7.29 (t)	7.34- 7.13	7.37- 7.23	7.24 (tt)	7.29 (t)
H8	7.30 (t)	7.29 (t)	7.29 (t)	7.30 (t)	7.30 (t)	7.29 (t)	7.30 (t)	7.34- 7.13	7.37- 7.23	7.34 (t)	7.32 (t)
H9	7.33 (dd)	7.32 (dd)	7.32 (dd)	7.33 (dd)	7.33 (dd)	7.32 (dd)	7.33 (dd)	7.34- 7.13	7.37- 7.23	7.29 (dd)	7.345 (dd)
H11	-	-	-	7.60 (dd) J=12	7.375 (d)	7.33 (t) J=4	7.565 (d)	7.34- 7.13	1.91 1.69	-	7.805 (d)
H12	8.33 (t) J=12	8.285 (dd) J=8 J=4	7.78 (d) J=8	7.17 (t) J=12	7.635 (d)	-	7.32(t)	7.34- 7.13	1.26- 1.19	-	8.245(d)
H13	7.25 (t) J=12	6.98 (td)	7.01 (t) J=8	-	-	7.06 (dd) J=8	6.97 (t) J=8	7.34- 7.13	1.32 1.54	-	-
H14	7.19 (t) J=12	6.935 (td)	7.19 (t) J=8	7.17 (t) J=12	7.635 (d)	7.21 (t) J=12	7.32 (t) J=12	7.34- 7.13	1.26- 1.19	-	8.245 (d)
H15	7.03 (dd) J=12	7.025 (dd) J=8 J=4	7.20 (d) J=8	7.60 (dd) J=12	7.375 (d)	6.56 (dd) J=8	7.565 (d) J=12	7.34- 7.13	1.91 1.69	-	7.805 (d)
H16	10.05	9.6	9.38	10.26	10.45	10.42	10.27	8.5	8.03	7.58 (t) JNH=8	11.05
H17	-	-	-	-	-	-	-	4.45(s)	-	3.21 (qd) J=12	-
H18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.12(t) J=12	-

(s): singlet, (d): dublet, (dd): dublet-dublet, (t): triplet, (tt): triplet-triplet, (qd): quartet-dublet, (h): hexlet



**Tablo 4.3.** Elde edilen bileşiklerin  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri

No	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
C1	47.71	47.72	47.86	47.76	47.74	47.75	47.76	47.91	47.88	47.97	47.69
C2	28.06	28.1	28.01	28.09	28.1	28.06	28.09	27.89	27.85	28.01	28.13
C3	12.11	12.12	12.12	12.1	12.1	12.11	12.11	12.08	12.07	12.12	12.08
C4	141.87	142.02	141.88	141.85	141.81	141.85	141.88	141.8	141.78	142.12	141.65
C5	128.69	128.64	128.67	128.68	128.69	128.68	128.69	128.65	128.65	128.6	128.74
C6	127.71	127.69	127.7	127.69	127.69	127.7	127.7	127.67	127.67	127.61	127.73
C7	127.06	126.98	127.03	127.06	127.07	127.05	127.05	127.01	127.01	126.9	127.17
C8	127.71	127.69	127.7	127.69	127.69	127.7	127.7	127.67	127.67	127.61	127.73
C9	128.69	128.64	128.67	128.68	128.69	128.68	128.69	128.65	128.65	128.6	128.74
C10	120.38	129.71	139.19	137.16 JFC=2.9 Hz	139.54	141.79	140.67	138.31	53.78	-	140.63
C11	151.73 (d) JFC=322 Hz	148.09	129.1	118.91 JFC=10 Hz	128.81	103.22	117.23	127.54	31.95	-	116.76
C12	115.125 (d) JFC=25	110.89	130.59	115.53 JFC=30 Hz	118.74	159.85	129.01	128.34	24.17	-	125.49
C13	122.73(d) JFC=8Hz	120.52	123.86	157.07 JFC=316 Hz	125.02	107.04	121.67	127.14	25.09	-	146.29
C14	124.69 (d) JFC=4.5 Hz	122.41	126.57	115.53 JFC=30 Hz	118.74	129.76	129.01	128.34	24.17	-	125.49
C15	120.37	118.76	121.28	118.91 JFC=10 Hz	128.81	109.66	117.23	127.54	31.95	-	116.76
C17	-	-	-	-	-	-	-	47.98	-	Under DMSO peaks	-
C18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14.24	-
C19	164.15	164.52	163.29	164.23	163.79	164.06	164.14	168.21	160.79	168.33	165.29
C20	164.15	163.58	162.86	162.98	163.44	163.05	162.97	161.58	167.31	160.94	163.07
C21 (R)	-	55.62	17.91	-	-	54.93	-	-	-	-	-

**Tablo 4.4.** Elde edilen 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bil.	Mikroorganizmalar										
	$\mu$ L	<i>S. enteritidis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>E. aerogenes</i>	<i>S. infants</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. kentucky</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. durans</i>
I	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	80	-	-	8	-	-	-	-	-	-	-
III	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	13	-	9	-	-	-	-	-
	80	-	-	13	-	9	-	-	-	-	-
IV	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	50	-	13	9	-	-	-	-	-	-	-
	80	-	14	13	-	-	-	-	-	-	-
V	30	-	-	8	-	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	9	-	-	-	-	-	-	-
	80	-	-	12	-	-	-	-	-	-	-
VII	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VIII	30	-	14	8	-	-	-	-	-	-	-
	50	-	16	12	-	-	-	-	-	-	-
	80	-	19	13	-	-	-	-	-	-	-
IX	30	-	7	-	-	-	7	-	-	-	-
	50	-	7	-	-	-	8	-	-	8	-
	80	-	7	-	-	-	9	-	-	8	-
X	30	-	12	12	-	-	-	-	-	15	-
	50	-	13	15	-	-	-	-	-	15	-
	80	-	15	17	-	-	-	-	-	15	-
XI	30	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	50	-	11	-	-	-	-	-	-	-	-
	80	-*	12	-	-	-	-	-	-	-	-

1,3,4- Tiyadiazole sentez bileşiklerinin 9 farklı bakteri ve 1 adet mayaya karşı yapılan antibakteriyal ve antifungal aktivite deney sonuçları Tablo 4.4 'de verilmiştir. Genel olarak, sentez bileşikleri *Candida albicans* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı iyi derecede antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Dahası, sentez bileşikleri *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella infants* ve *Escherichia coli*'e karşı düşük derecede antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Bunun aksine, sentez bileşiklerinin *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella kentucky* ve *Enterococcus durans*'a karşı herhangi bir antimikrobiyal aktivitesi tespit edilememiştir.

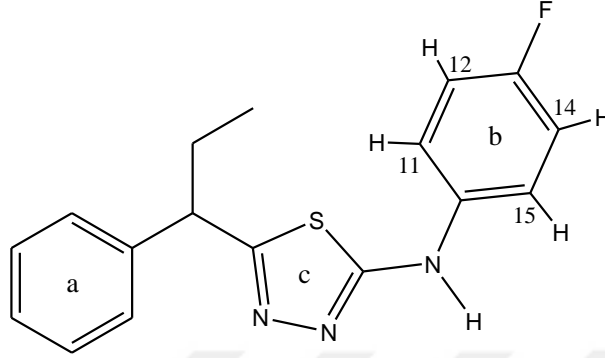
IV, VIII, IX, X ve XI nolu sentez bileşikleri *Candida albicans*'a karşı 7-15 mm arasında değişen miktarlarda engelleyici bölge ile antifungal aktiviteye sahiptir. En yüksek antifungal aktivite VIII numaralı bileşikde 30, 50 ve 80  $\mu$ L dozajlarında sırası ile 14, 16 ve 19 mm boyutlarında tespit edilmiştir. Bileşik II, III, IV, V, VIII ve X *Staphylococcus aureus*'a karşı 8 ile 17 mm arasında değişen engelleyici bölge ile

antibakteriyel aktivite göstermiştir. *Staphylococcus aureus*'a karşı en yüksek antibakteriyel aktivite 12, 15 ve 17 mm engelleyici bölge ile X nolu bileşikte tespit edilmiştir. *Enterobacter aerogenes*'e karşı kullanılan bileşik III 9 mm boyutlarındaki engelleyici bölge ile antibakteriyel aktivite göstermiştir. Ayrıca, bileşik IX'in 30, 50 ve 80 µL dozajları *Salmonella infants*'e karşı 7, 8 ve 9 mm boyutlarındaki engelleyici bölge ile antibakteriyel aktivite göstermiştir. Dahası, bileşik IX ve X *Escherichia coli*'e karşı 8 ile 15 mm arasında değişen engelleyici bölge ile antibakteriyel aktiviteye sahiptir.

Bileşik IX ve X üç farklı mikroorganizme karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Ayrıca, bileşik III, IV ve VIII iki farklı mikroorganizmaya karşı aktiviteye sahiptir. Bununla birlikte, bileşik II, V ve XI sadece bir adet mikroorganizma türüne karşı aktivite göstermiştir. Ancak, bileşik I ve II deney sırasında kullanılan hiçbir bakteri türüne karşı aktivite gösterememiştir.

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. FT-IR Spektrumlarının Yorumlanması



Şekil 5.1. Sentezlenen bileşiklerin genel yapısı

Elde edilen bileşiklerin genel yapıları Şekil 5.1’de gösterilmektedir. Bileşiklerin Alpha FTIR spectrometer Bruker spektrometre cihazı ile katı halde infrared spektrumları alınarak, sonuçlar Tablo 4.1’de listelenmiştir.

Genel olarak Tablo 4.1’e bakılacak olursa; sentezlenen tüm bileşikler için N-H gerilme titreşim bandlarının  $3247.87-3118.37\text{ cm}^{-1}$  aralığında, aromatik C-H gerilme titreşim bandlarının  $3081.79-2981.41\text{ cm}^{-1}$  aralığında, alifatik C-H gerilme titreşim bandlarının  $2969.27-2839.47\text{ cm}^{-1}$  aralığında, C=C bağının gerilme titreşimleri  $1623.83-1567.0\text{ cm}^{-1}$  aralığında, tiyadiazol halkasındaki C=N bağına ait gerilme titreşimlerinin  $1604.36-1540.55\text{ cm}^{-1}$  aralığında, C-S-C bağına ait gerilme titreşimlerinin  $701.43-694.72\text{ cm}^{-1}$  aralığında geldiği görülmektedir. Ayrıca II ve VI bileşiklerinde bulunan  $-\text{OCH}_3$  fonksiyonel grubundaki C-O bağına ait gerilme titreşim bandları da sırasıyla  $1073.53$  ve  $1089.56\text{ cm}^{-1}$ ’ de görülmektedir. XI bileşğinde bulunan  $-\text{NO}_2$  grubuna ait gerilme ve eğilme titreşimleri de  $1565.01$  ve  $1340.35\text{ cm}^{-1}$ ’ de görülmektedir.

## 5.2. NMR Spektrumlarının Yorumlaması

Sentezlenen bileşiklerin genel yapıları yukarıdaki Şekil 5.1’de gösterilmektedir. Bileşiklerin NMR spektrumları 400 MHz Bruker NMR spektrometresi ile DMSO içerisinde çekilmiş ve sonuçlar Tablo 4.2’de listelenmiştir.

Tablo 4.2 incelendiği zaman sentezlenen tüm bileşikler için, H1 protonlarının 4.25 ppm de triplet olarak H3 protonunun da 0.88 ppm civarında triplet olarak geldiği görülmektedir. Bu protonlar CH<sub>2</sub> protonuna komşu olduğu için triplet olarak gelmiştir. Bileşikler incelendiğinde H1 protonunun kiral olduğu görülmektedir. Kiral atoma komşu olan H2 protonu ise diastereotopik proton olması nedeniyle iki farklı yerde rezonans olur. İki tane H2 protonu, hem CH<sub>3</sub> (H3) protonuna hem de CH (H1) protonuna komşudur. Bu nedenle H2 protonlarında biri yaklaşık 2.21 ppm ve diğeri ise yaklaşık 2.04 ppm civarında heptet şeklinde rezonans olmaktadır.

Elde edilen sonuçlara göre, tüm bileşiklerde a halkası değişmediği için bu halkaya ait protonlar 7.33-7.24 ppm arasında gelmektedir. Sübstitüent değişiminin meydana geldiği b halkasında ise sübstitüentin türüne göre protonlar farklı yerlerde rezonans olmaktadır. B halkasına elektron çekici nitro grubunun geçmesiyle hem rezonans hem de indüktif etki nedeniyle protonların elektron yoğunluğu azalmış ve daha aşağı alanda rezonans meydana gelmiştir. B halkasına flor atomu bağlanmasıyla meydana gelen bileşikte protonlar hem komşu protonla hemde flor atomuyla etkileşmektedirler. Etkileşme sabitleri tabloda gösterilmektedir. Bu etkileşme sonucunda H12 protonu hem H11 ile hem de orto pozisyonda Flor ile etkileşerek triplete yarılrken, H11 protonu H12 ile etkileşerek dublete ve meta pozisyonda F ile etkileşerek tekrar dublete yarılr. Flor atomuna yakın protonların etkileşme sabiti daha fazla olmaktadır. Aynı durum 2-F atomu için de görülmektedir ve etkileşme sabitleri tabloda gösterilmiştir.

B halkasında 2 pozisyonuna elektron verici metoksi grubu geçtiğinde, H14 protonunu yukarı alana kaydırıldığı görülmektedir. Diğer 2-F ve 2-CH<sub>3</sub> grupları ile karşılaştırıldığında, metoksi grubunun rezonans ile elektron verici etkisi para pozisyonunda bulunan H14 protonunun yukarı alana kaymasıyla net bir şekilde görülmektedir. H12 protonunda ise O atomunun indüktif etkisinden dolayı aşağı alana kayma meydana gelmiştir.

Tablo incelendiğinde aromatik b halkası yerine alifatik gruplarının bulunması protonların yerlerini çok değiştirmemekle birlikte bir miktar yukarı alana kaydırmaktadır.

Aromatik b halkasının bulunduğu bileşiklerde N-H protonu 11-9 ppm arasında gelmektedir. Elektron çekici grupların varlığında N-H protonu elektron yoğunluğunun azalması nedeniyle daha aşağı alana kayarken elektron verici metoksi ve metil gruplarının varlığında elektron yoğunluğunun artması nedeniyle daha yukarı alanda gelmektedir. 2-CH<sub>3</sub> varlığında 9.38 ve 2-OCH<sub>3</sub> varlığında 9.60 ppm de rezonans olmaktadır. En elektron çekici grup nitronun varlığında ise N-H protonu 11.05 ppm de rezonans olmaktadır. Aromatik b halkasının yerine alifatik grupların bulunması durumunda N-H protonları ise compound 11 de 8.50 ppm, 12 de 8.03 ppm ve 14 nolu bileşikte ise 7.58 ppm de rezonans olmaktadır. N-H üzerinde elektron yoğunluğu alifatik bileşiklerde daha fazla olduğu için bu protonlar biraz daha yukarı alana doğru kaymıştır.

Bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Tablo 4.3'de gösterilmiştir. a Aromatik halkasında karbon atomlarının yerlerinde bir değişim yokken b aromatik halkasındaki karbon atomlarının yerleri sübstitüent değişimi ile önemli ölçüde değişmektedir (moleküllerin genel yapısı Şekil 5.1'de gösterilmiştir). Özellikle -NO<sub>2</sub> ve -F varlığında elektron yoğunluğundaki azalma karbonların daha aşağı alanda rezonans olmasına neden olmaktadır. Elektron verici -OCH<sub>3</sub> ve CH<sub>3</sub> gruplarının varlığında ise elektron yoğunluğunun artması karbonun yerinin yukarıya kaymasına neden olmuştur. Proton NMR spektrumlarında olduğu gibi 2 ve 4 pozisyonunda flor atomu bulunduran bileşiklerde C atomları da F atom çekirdeği ile etkileşerek dublete yarılmaktadırlar. Etkileşme sabitleri Tablo da gösterilmiştir. En fazla etkileşim Flor atomunun direk olarak bağlı olduğu ipso karbonunda olmaktadır 2-F bileşiginde J=322 Hz bir etkileşimle 151.73 ppm'de dublete yarılmıştır 4-F bileşiginde ise J=316 Hz bir etkileşimle 157.07 ppm de dublet olarak gelmektedir. Proton NMR spektrumunda olduğu gibi Flor atomundan uzaklaştıkça etkileşim de azalmaktadır. Tiyadiazol halkasındaki (c halkası) C atomları ise iki farklı yerde rezonans olurlar. N atomunun bağlı olduğu C atomunun elektron yoğunluğu indüktif etki ile azaldığı için biraz daha aşağı alanda gelmektedir.

### 5.3. Antimikrobiyel Aktivite Sonuçlarının Yorumlaması

Deney sonucunda, sentez bileşiklerinin gram pozitif (GP) *Staphylococcus aureus* bakterisine ve *Candida albicans* mayasına karşı daha fazla miktarda aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, sentez bileşiklerinin gram negative (GN) *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella infants* ve *Escherichia coli*'e karşı düşük miktarlarda antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bunun aksine, *Salmonella enteritidis* (GN), *Salmonella typhimurium* (GN), *Salmonella kentucky* (GN), *Bacillus subtilis* (GP) ve *Enterococcus durans* (GP) mikroorganizmalarına karşı hiçbir deney sentez bileşiğinin aktivitesi tespit edilememiştir. GP bakteri olan *Staphylococcus aureus*'un GN olan *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium* and *Salmonella kentucky*' göre daha hassas olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar literatür ile uygunluk göstermiştir. GN bakterileri sahip oldukları dış membran biomolekülleri karşı bir bariyer görevi görmektedir [45]. Ayrıca, söz konusu bu membran hidrofilik moleküllere karşı seçici davranır.

Uygulanan deney bileşikleri mikroorganizmanın türüne, miktara ve kimyasal yapıya bağlı olarak farklı miktarlarda antimikrobiyal aktivite göstermişlerdir. Ayrıca, V, VIII, IX ve X bileşiklerinin uygulama dozajları arttıkça antimikrobiyal aktivitelerinin arttığı söylenebilir.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Elde edilen 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin yapılarının aydınlatılmasında, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spektroskopileri ve elemental analiz kullanılmıştır. FT-IR spektrumlarında, -N(H)-, aromatik ve alifatik -C(H)-, -C=N- ve C-S-C gibi elde edilen yapılara has karakteristik işlevsel gruplar belirlenmiştir. Başlangıç ürününe ait karakteristik >C=O grubuna ait absorpsiyon gözlenmemiştir. NMR spektroskopilerinde ise bileşiklerin kimyasal çevrelerine göre uygun bölgede absorpsiyon yaptıkları gözlenerek hedeflenen bileşiklerin elde edildikleri doğrulanmıştır.

Antimikrobiyal deneylerde kullanılan mikroorganizmalardan bazıları insanlar veya gıdalar için bulaşıcı özelliktedir. Bunda dolayı, yeni sentezlenen bileşiklerinin bu mikroorganizmalara karşı etkilerinin tespit edilmesi önemlidir. Sonuç olarak, sentez bileşikleri özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans*'a karşı potansiyel bir antimikrobiyal ajan olarak kullanılabilir.



## KAYNAKLAR

- [1] Sharma, R., Sainy, J., & Chaturvedi, S. (2008). 2-Amino-5-sulfanyl-1, 3, 4-thiadiazoles: A new series of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Acta Pharmaceutica*, 58(3), 317-326.
- [2] Gupta, J. K., Yadav, R. K., Dudhe, R., & Sharma, P. K. (2010). Recent advancements in the synthesis and pharmacological evaluation of substituted 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Int. J. PharmTech Res*, 2(2), 1493-1507.
- [3] 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.
- [4] Nair, S., Garg, S. P., & Sah, P. (2002). Synthesis of some pyrazoles, pyrazolones, and oxadiazoles bearing 2-arylamino-5-mercapto-1, 3, 4-thiadiazole nuclei as possible antimicrobial agents. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 12(1), 9-12.
- [5] Goerdeler, J., Ohm, J., & Tegtmeier, O. (1956). Darstellung und Eigenschaften des 1,2,4-und des 1,3,4-Thiodiazols. *Chemische Berichte*, 89(6), 1534-1543.
- [6] Katritzky, A. R., & Lagowski, J. M. (1963). Prototropic Tautomerism of Heteroaromatic compounds: I. General discussion and methods of study. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 1, 311-338.
- [7] Ollis, W. D., & Ramsden, C. A. (1976). Mesoionic compounds. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 19, 1-122.
- [8] Mullican, M. D., Wilson, M. W., Conner, D. T., Kostlan, C. R., Schrier, D. J., & Dyer, R. D. (1993). Design of 5-(3, 5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1, 3, 4-thiadiazoles, -1, 3, 4-oxadiazoles, and -1, 2, 4-triazoles as orally active, nonulcerogenic anti-inflammatory agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 36(8), 1090-1099.
- [9] Song, Y., Connor, D. T., Sercel, A. D., Sorenson, R. J., Doubleday, R., Unangst, P.C.&Schrier, D. J. (1999). Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo evaluations of substituted di-tert-butyl phenol as a novel class of potent, selective, and orally active cyclooxygenase-2 inhibitors. 2. 1, 3, 4- and 1, 2, 4-thiadiazole series 1. *Journal of medicinal chemistry*, 42(7), 1161-1169.
- [10] Mathew, V., Keshavayya, J., Vaidya, V. P., & Giles, D. (2007). Studies on synthesis and pharmacological activities of 3, 6-disubstituted-1, 2, 4-triazolo [3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazoles and their dihydro analogues. *European journal of medicinal chemistry*, 42(6), 823-840.

- [11] Gupta, J. K., Yadav, R. K., Dudhe, R., & Sharma, P. K. (2010). Recent advancements in the synthesis and pharmacological evaluation of substituted 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Int. J. PharmTech Res*, 2(2), 1493-1507.
- [12] Pulvermacher, G. (1894). Ueber einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazides und Umsetzungsproducte derselben. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 27(1), 613-630.
- [13] Guha, P. C. (1922). Constitution of the so-called dithio-azole of martin friend. II. New methods of synthesis, isomerism and poly-derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 44(7), 1510-1517.
- [14] Gupta, J. K., Yadav, R. K., Dudhe, R., & Sharma, P. K. (2010). Recent advancements in the synthesis and pharmacological evaluation of substituted 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Int. J. PharmTech Res*, 2(2), 1493-1507.
- [15] Stolle, R. (1899). Ueber die Ueberführung der secundären Säurehydrazide in Derivate des Furodiazols, Pyrrodiazols und Thiadiazoles. *Berichte der Deutschen chemise Gesellschaft*, 32(1), 797-798.
- [16] Kurzer, F. (1971). Heterocyclic compounds from urea derivatives. Part XX. Adducts from carbonohydrazides and aryl isothiocyanates and their cyclization. *Journal of the Chemical Society C: Organic*, 2927-2931.
- [17] Esmail, R., & Kurzer, F. (1977). Chemistry of biureas—II: Synthesis and cyclization of thiobiureas derived from (this) carbonohydrazides and ethoxycarbonyl isothiocyanate. *Tetrahedron*, 33(15), 2007-2012.
- [18] Poddubnyi, I. S., Belen'kii, L. I., & Krayushkin, M. M. (1996). Reactions of trichloromethylarenes with hydrazine derivatives. Synthesis of 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles and 1, 3, 4-thiadiazoles. *Russian chemical bulletin*, 45(5), 1185-1188.
- [19] Sandler, J., & Sandler, A. M. (1994). Theoretical and technical comments on regression and anti-regression. The *International journal of psychoanalysis*, 75(3), 431.
- [20] Bhargava, K. K., Lee, M. H., Huang, Y. M., Cunningham, L. S., Agrawal, K. C., & Sartorelli, A. C. (1977). Tetramisole analogs as inhibitors of alkaline phosphatase, an enzyme involved in the resistance of neoplastic cells to 6-thiopurines. *Journal of medicinal chemistry*, 20(4), 563-566.
- [21] Young, G., & Eyre, W. (1901). III. Oxidationbenzalthiosemicarbazone. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 79, 54-60.
- [22] Hu, Y., Li, C.-Y., Wang, X.-M., Yang, Y.-H. and Zhu, H.-L., (2014). 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions, and Applications in Medicinal, Agricultural, and Materials Chemistry. *American Chemical Society*, 114, 5572–5610.

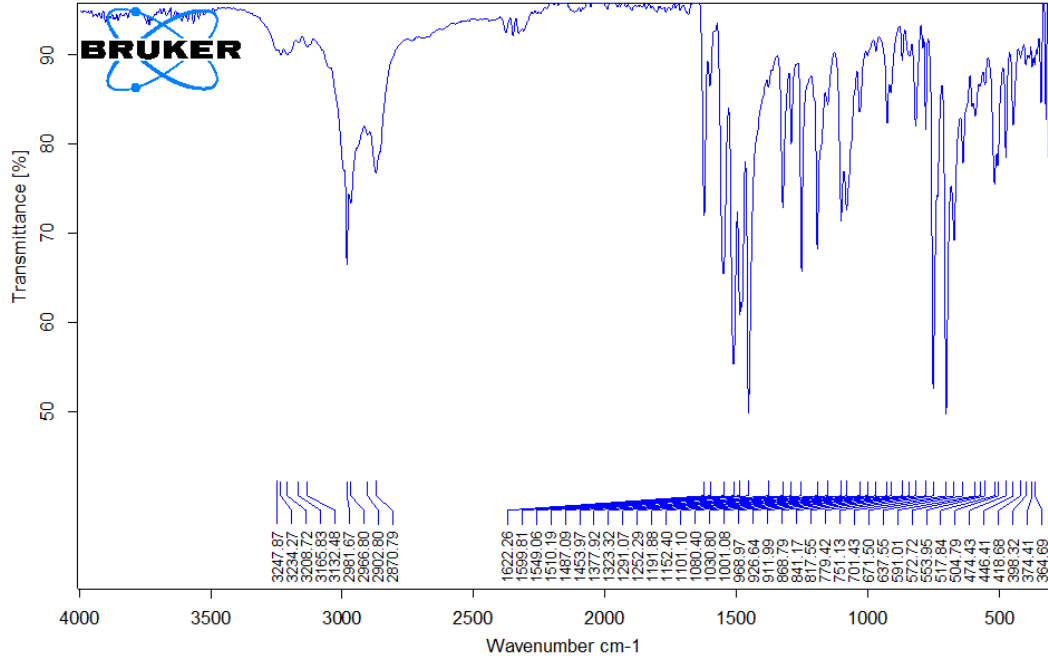
- [23] Bak, B., Nygaard, L., Pedersen, E. J., & Rastrup-Andersen, J. (1966). Microwave spectra of isotopic 1, 3, 4-thiadiazoles. The molecular structure of 1, 3, 4-thiadiazole. *Journal of Molecular Spectroscopy*, 19(1), 283-289.
- [24] Bak, B., Christensen, D., Hansen-Nygaard, L., Lipschitz, L., & Rastrup-Andersen, J. (1962). Microwave spectra of 1, 3, 4-thiadiazole and [34 S] 1, 3, 4-thiadiazole. Dipole moment of 1, 3, 4-thiadiazole. *Journal of Molecular Spectroscopy*, 9, 225-227.
- [25] Silverstein RM and Webster FX. *Spectroscopic Identification of Organic Compounds*. Pages 82-181, Sixth Edition, John Wiley & Sons, 1996, New York, USA.
- [26] Hassan, F. A. (2011). Synthesis And Biological Evaluation of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives on Some Parameters of Immunity ad Liver Enzymes. *Research Journal of Applied Sciences*, 6(7), 520-524.
- [27] Ahmed, M. J., Jahan, I., & Banoo, S. (2002). A simple spectrophotometric method for the determination of copper in industrial, environmental, biological and soil samples using 2, 5-dimercapto-1, 3, 4-thiadiazole. *Analytical sciences*, 18(7), 805-810.
- [28] Aliabadi, A., Eghbalian, E., & Kiani, A. (2013). Synthesis and evaluation of the cytotoxicity of a series of 1, 3, 4-thiadiazole based compounds as anticancer agents. *Iranian journal of basic medical sciences*, 16(11), 1133-1138.
- [29] Kushwaha, N., Kushwaha, S. K., & Rai, A. K. (2012). Biological activities of thiadiazole derivatives: a review. *Int J Chem Tech Res*, 4(2), 517-531.
- [30] Cho, N. S., Kim, G. N., & Párkányi, C. (1993). Synthesis of 5-arylamino-3H-1, 3, 4-thiadiazole-2-thiones and their tautomerism. *Journal of heterocyclic chemistry*, 30(2), 397-401.
- [31] Pattan, S. R., Kekare, P., Dighe, N. S., Nirmal, S. A., Musmade, D. S., Parjane, S. K., & Daithankar, A. V. (2009). Synthesis and biological evaluation of some 1, 3, 4-thiadiazoles. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 1(1), 191-198.
- [32] Hu, Y., Li, C-Y., Wang X-M., Yang Y-H, and Zhu H-L. (2014). 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions, and Applications in Medicinal, Agricultural, and Materials Chemistry. *Chem. Rev.* 2014, 114, 5572–5610.
- [33] Mishra, G., Singh, A. K., & Jyoti, K. (2011). Review article on 1, 3, 4-thiadiazole derivatives and its pharmacological activities. *Int J Chem Tech Res*, 3, 1380-93.
- [34] Jalhan, S., Jindal, A., Gupta, A., & Hemraj, H. (2013). Synthesis, biological activities and chemistry of thiadiazole derivatives and Schiff bases. *ChemInform*, 44(16).

- [35] Kushwaha, N., Kushwaha, S. K., & Rai, A. K. (2012). Biological activities of thiadiazole derivatives: a review. *Int J Chem Tech Res*, 4(2), 517-531.
- [36] Sharma, B., Verma, A., Prajapati, S., & Sharma, U. K. (2013). Synthetic methods, chemistry, and the anticonvulsant activity of thiadiazoles. *International journal of medicinal chemistry*, 2013.
- [37] Liu, Y. T., Feng, L., Yin, D. W., & Su, B. J. (2014). Synthesis and characterization of novel benzaldehyde derivatives containing 1, 3, 4-thiadiazole. *Research on Chemical Intermediates*, 40(4), 1607-1612.
- [38] Khalilullah, H., Khan, M. U., Mhmood, D., Akhtar, J., & Osman, G. (2014). 1, 3, 4-Thiadiazole: a biologically active scaffold. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(9), 8-15.
- [39] Hassan, A. A., Abdel-Latif, F. F., Aziz, M. A., Mostafa, S. M., Bräse, S., & Nieger, M. (2015). Heterocyclization of thiocarbonohydrazides: Facile synthesis of 5-unsubstituted-1, 3, 4-thiadiazoles. *Chinese Chemical Letters*, 26(9), 1183-1186.
- [40] Joseph, L., George, M., & Mathews, P. A Review of Various Biological Activities of 1, 3, 4-Thiadiazole Derivatives. *Chemical Biology & Drug Design*. Volume 81, Issue 5, 557-576.
- [41] Andrews, J. M., & BSAC Working Party on Susceptibility Testing. (2005). BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 4). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(1), 60-76.
- [42] Ilhan, S., Savaroğlu, F., ÇOLAK, F., İŞÇEN, C. F., & Erdemgil, F. Z. (2006). Antimicrobial activity of palustriella commutata (Hedw.) ochyra extracts (Bryophyta). *Turkish Journal of Biology*, 30(3), 149-152.
- [43] Canlı, K., A. Yetgin, I. Akata and E.M. Altuner. 2016. In vitro antimicrobial activity screening of Rheum rhabarbarum roots. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Invention*, 5(2),1-4.
- [44] Altuner, E. M., & Canli, K. (2012). In vitro antimicrobial screening of Hypnum andoi AJE Sm. *Kastamonu UJ For Fac*, 12, 97-101.
- [45] I. Chopra and J. Battista, *Antibacterial agents: Basis of action*, Wiley, New Jersey, 2001.

# EKLER

EK 1

I numaralı bileşin IR spektrumu

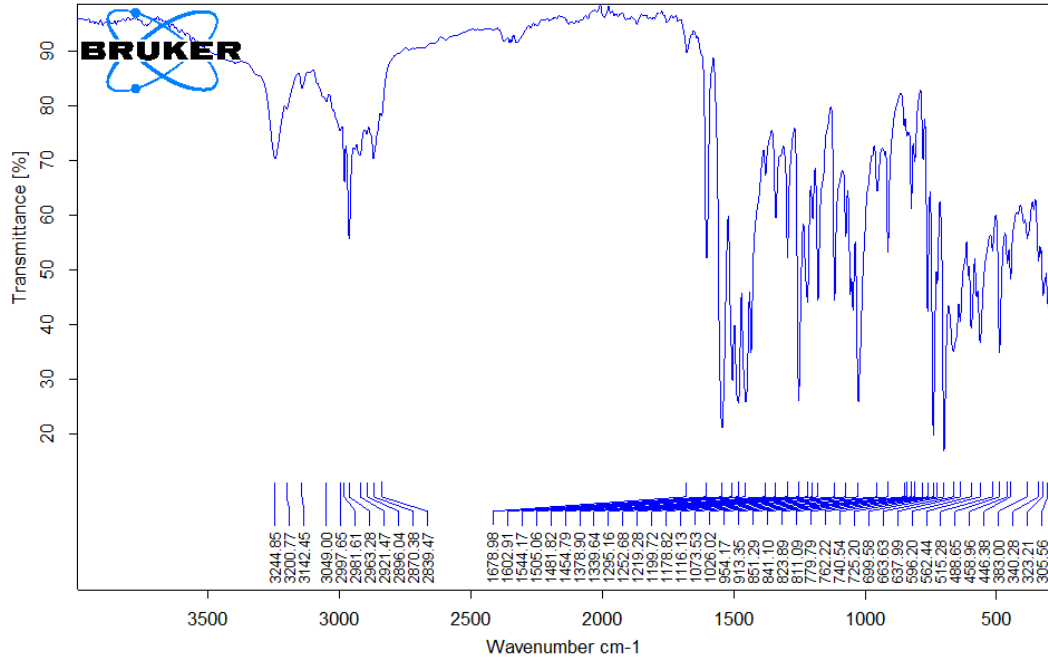


C:\USERS\WIN7\DESKTOP\MAHMUT\28052016\MEAS\Sample description.52 Sample description Instrument type and / or accessory 28.05.2016

Page 1/1

EK 2

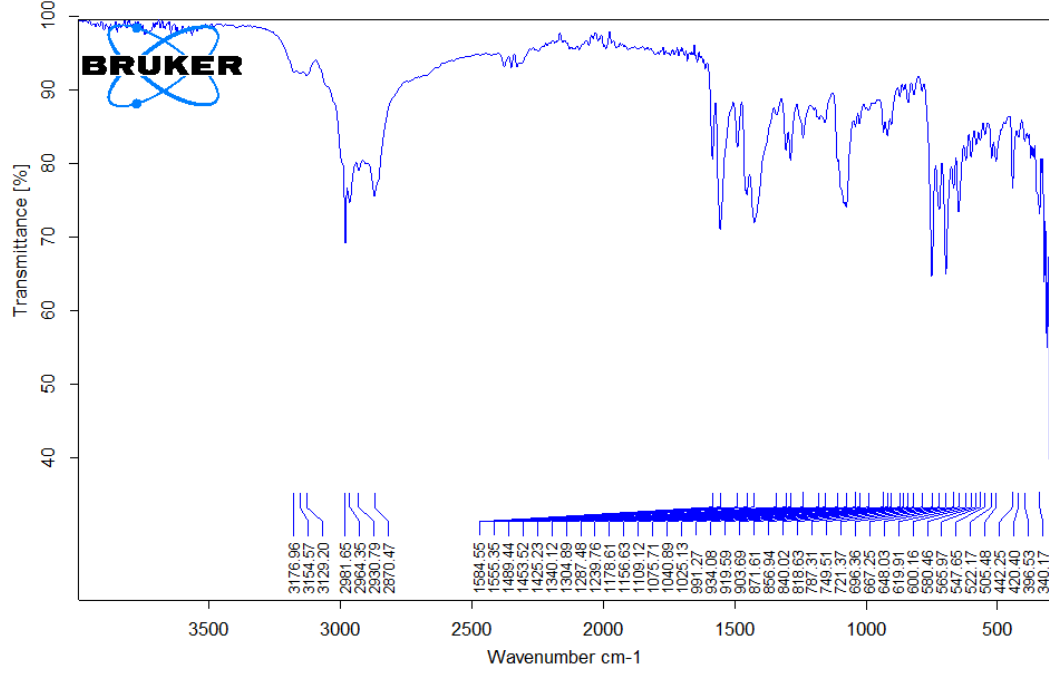
II numaralı bileşin IR spektrumu



C:\USERS\WIN7\DESKTOP\MAHMUT\28052016\MEAS\Sample description.49 Sample description Instrument type and / or accessory 28.05.2016

Page 1/1

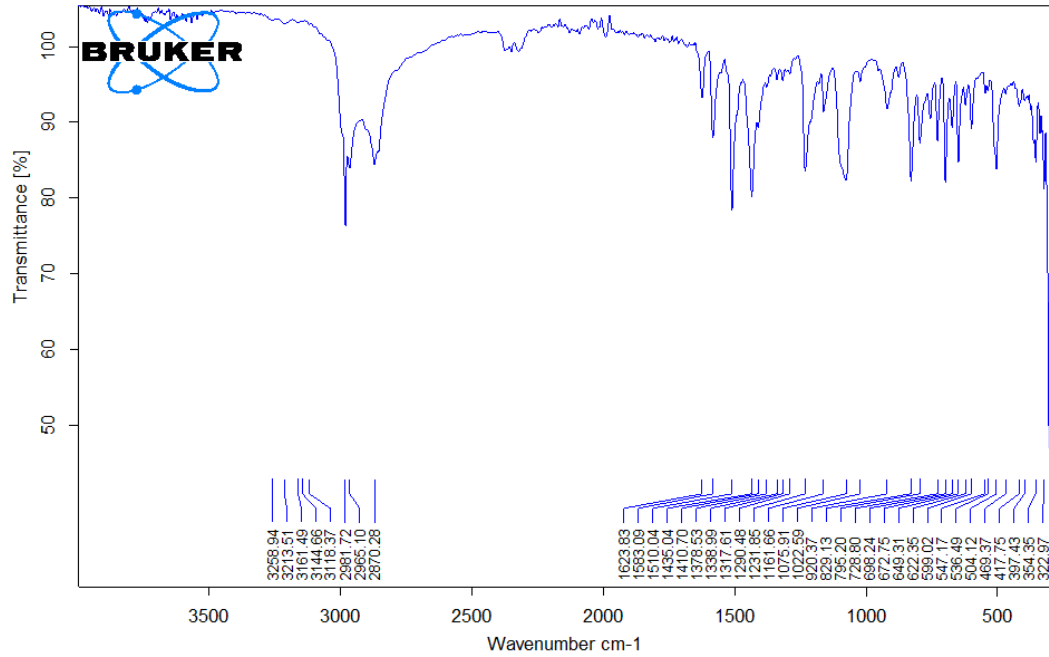
### EK 3 III numaralı bileşğin IR spektrumu



C:\USERS\WIN7\DESKTOP\MAHMUT\28052016\MEAS\Sample description.56 Sample description Instrument type and / or accessory 28.05.2016

Page 1/1

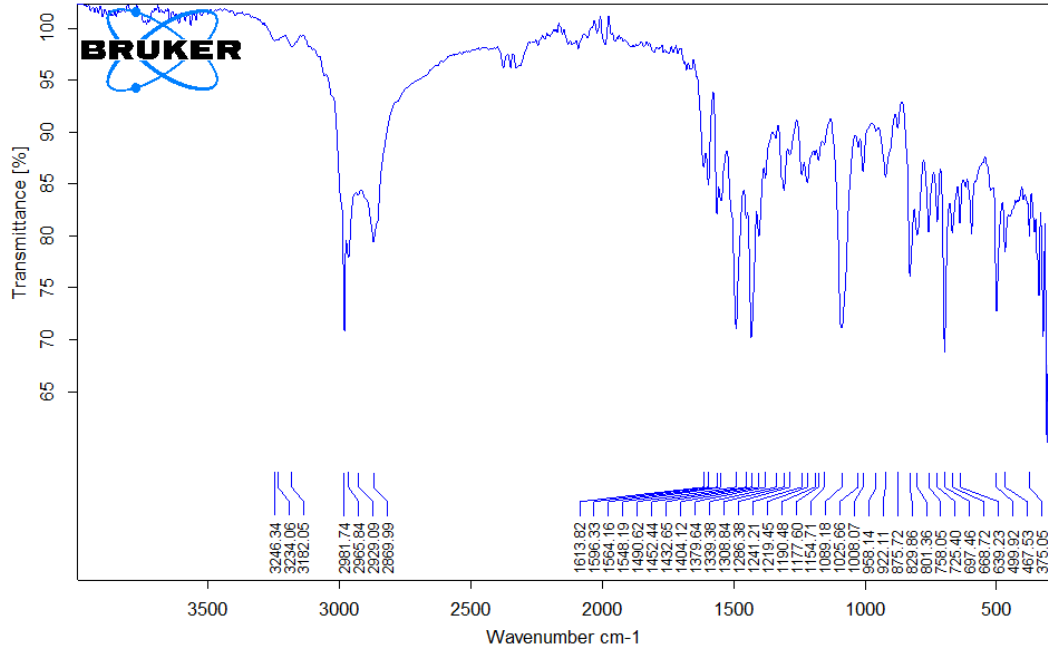
### EK 4 IV numaralı bileşğin IR spektrumu



C:\USERS\WIN7\DESKTOP\MAHMUT\28052016\MEAS\Sample description.57 Sample description Instrument type and / or accessory 28.05.2016

Page 1/1

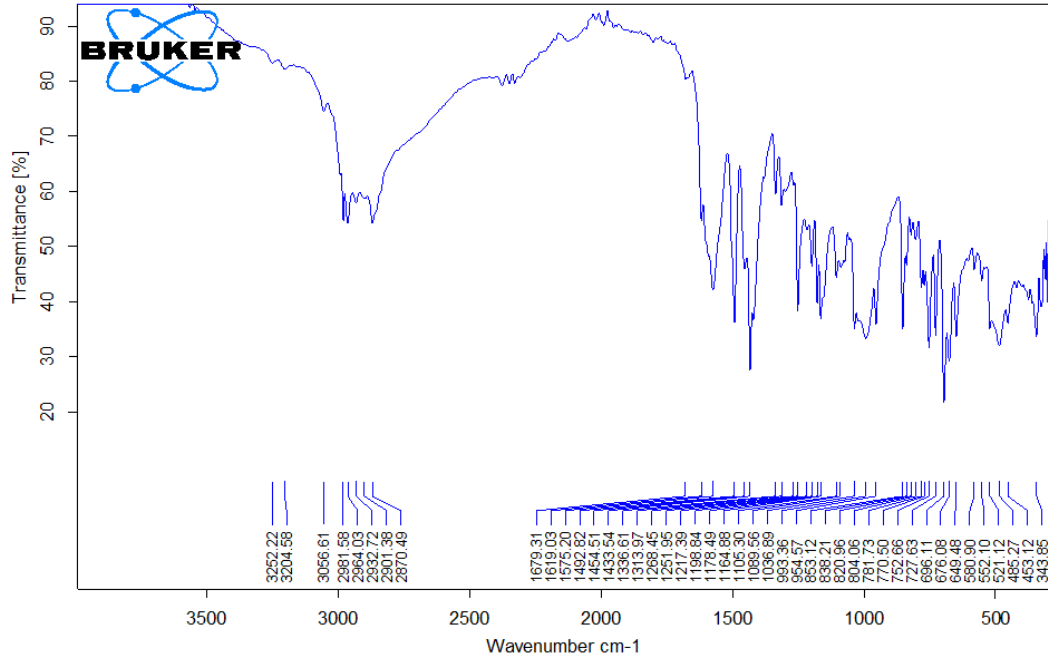
## EK 5 V numaralı bileşğin IR spektrumu



C:\USERS\WIN7\DESKTOP\MAHMUT\28052016\MEAS\Sample description.48 Sample description Instrument type and / or accessory 28.05.2016

Page 1/1

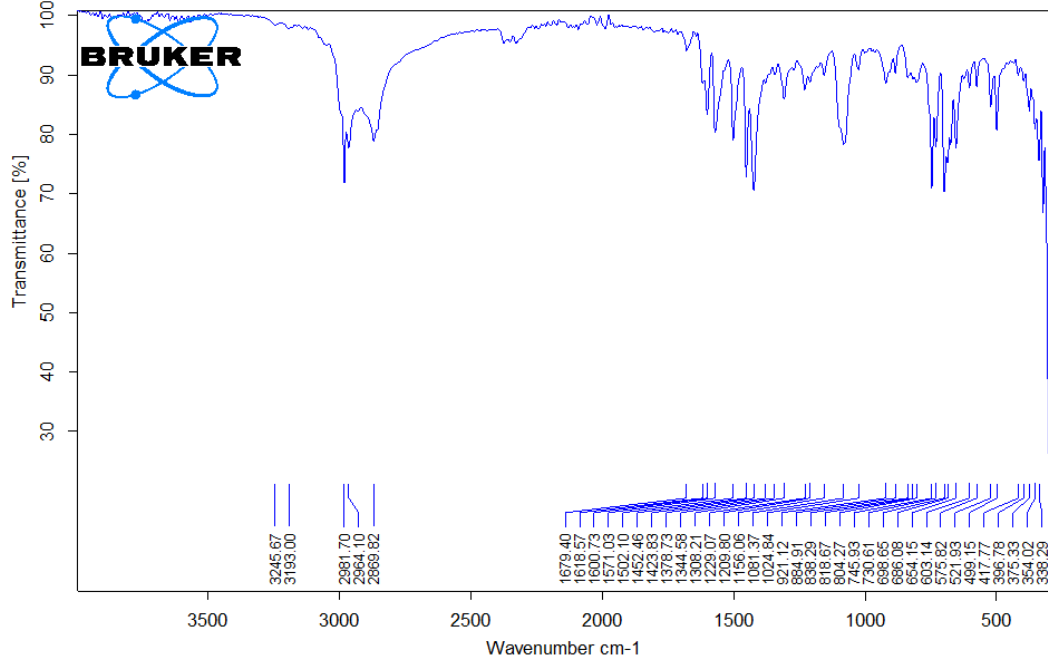
## EK 6 VI numaralı bileşğin IR spektrumu



C:\USERS\WIN7\DESKTOP\MAHMUT\28052016\MEAS\Sample description.55 Sample description Instrument type and / or accessory 28.05.2016

Page 1/1

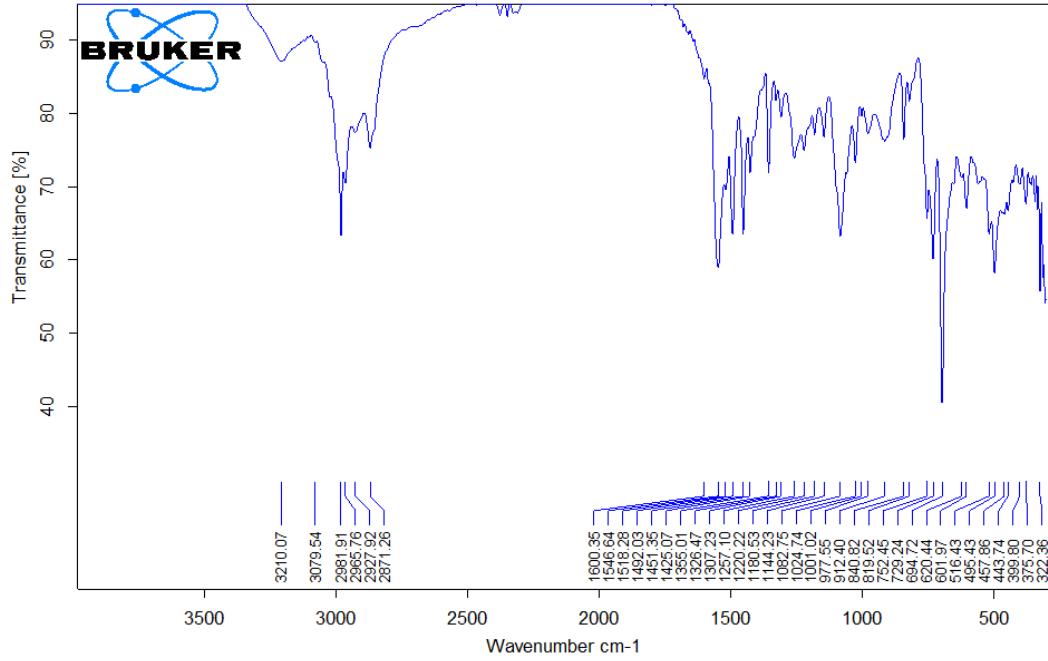
## EK 7 VII numaralı bileşğin IR spektrumu



C:\USERS\WIN7\DESKTOP\MAHMUT\28052016\MEAS\Sample description.47 Sample description Instrument type and / or accessory 28.05.2016

Page 1/1

## EK 8 VIII numaralı bileşğin IR spektrumu

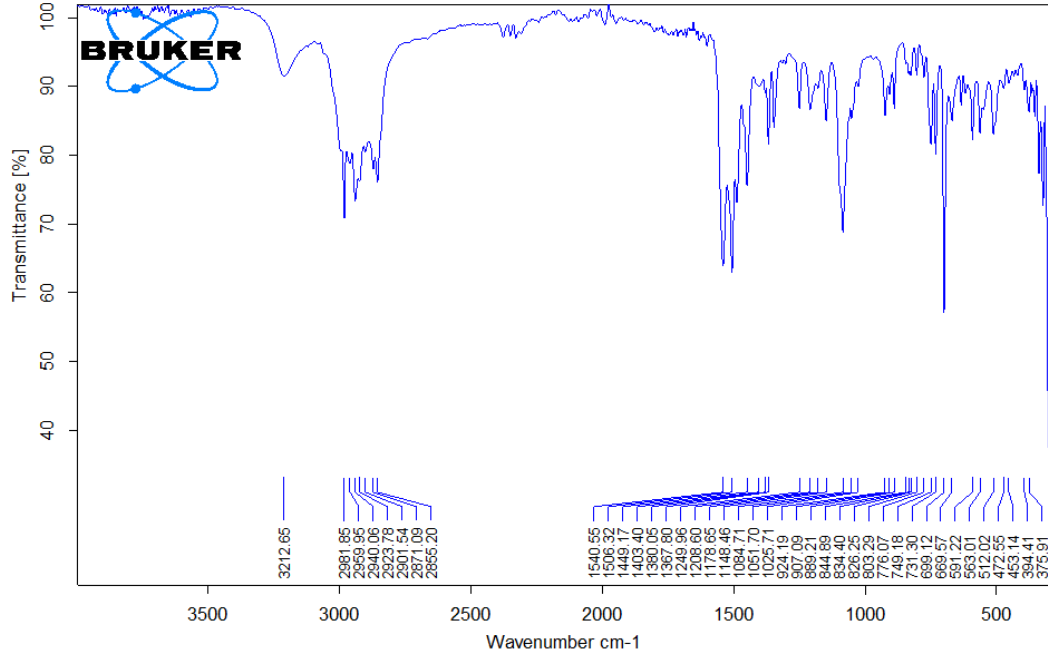


C:\USERS\WIN7\DESKTOP\MAHMUT\28052016\MEAS\Sample description.50 Sample description Instrument type and / or accessory 28.05.2016

Page 1/1



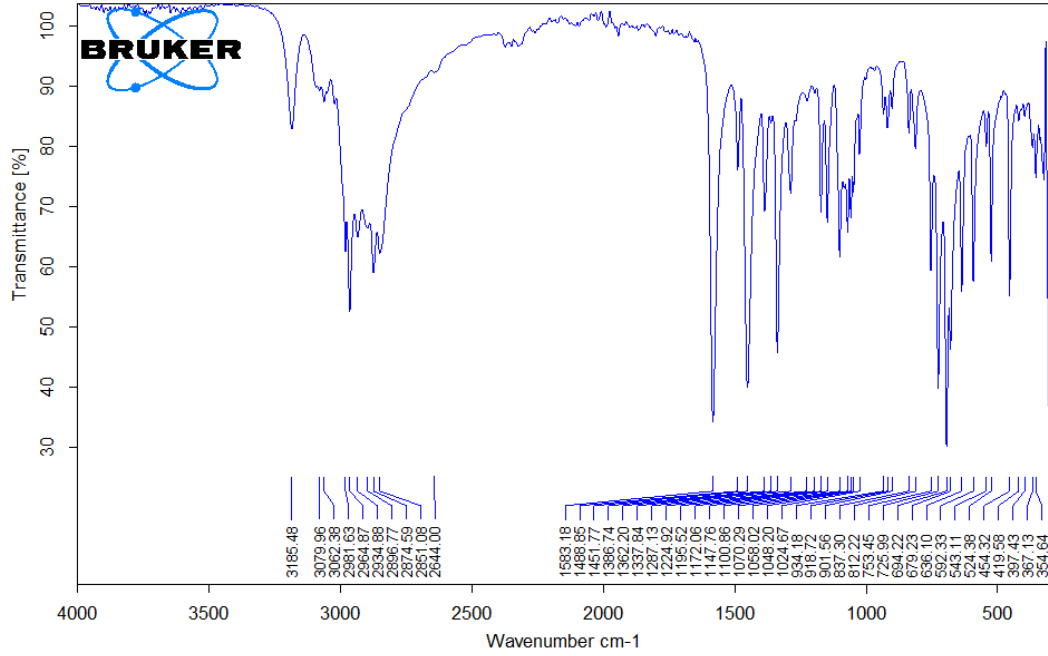
## EK 9 IX numaralı bileşinin IR spektrumu



C:\USERS\WIN7\DESKTOP\MAHMUT\28052016\MEAS\Sample description.46 Sample description Instrument type and / or accessory 28.05.2016

Page 1/1

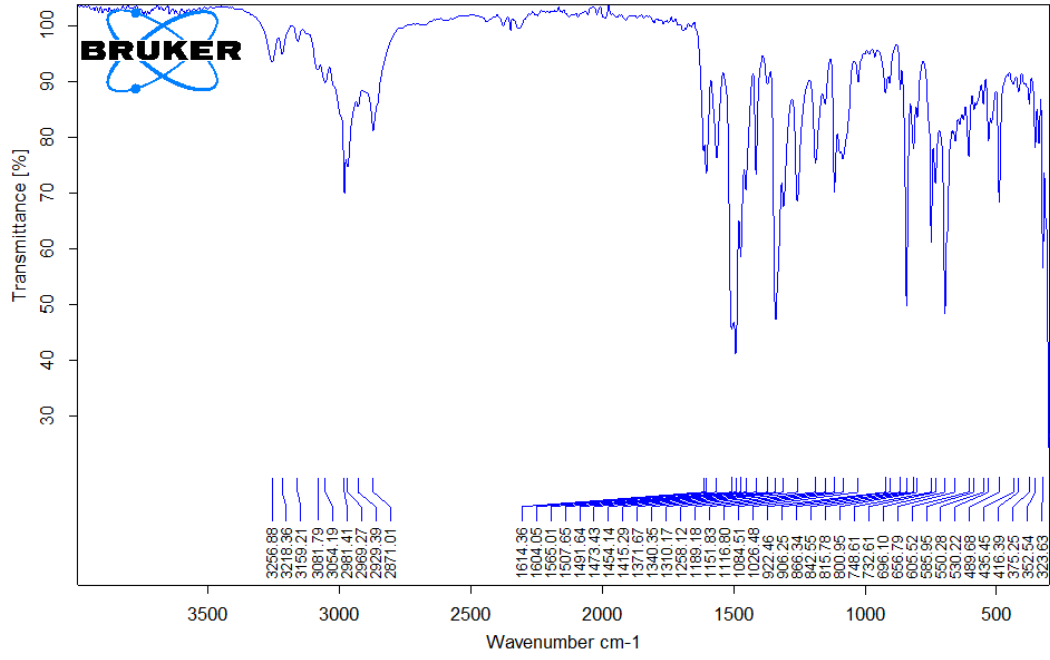
## EK 10 X numaralı bileşinin IR spektrumu



C:\USERS\WIN7\DESKTOP\MAHMUT\28052016\MEAS\Sample description.54 Sample description Instrument type and / or accessory 28.05.2016

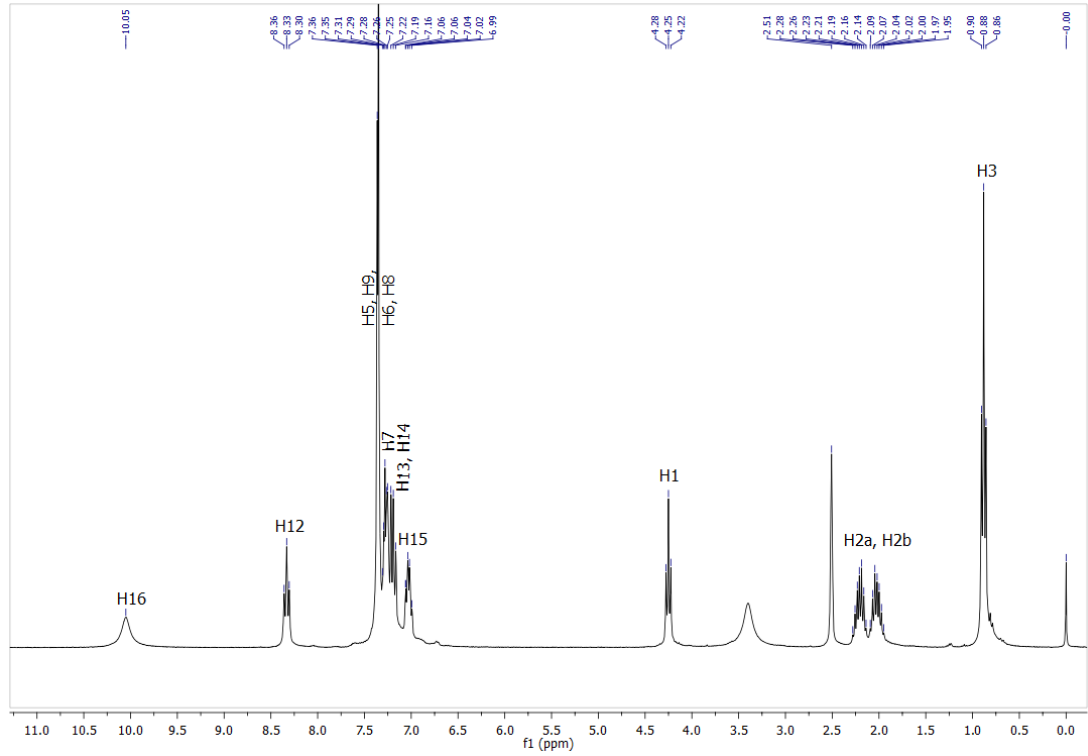
Page 1/1

**EK 11 XI numaralı bileşiğin IR spektrumu**

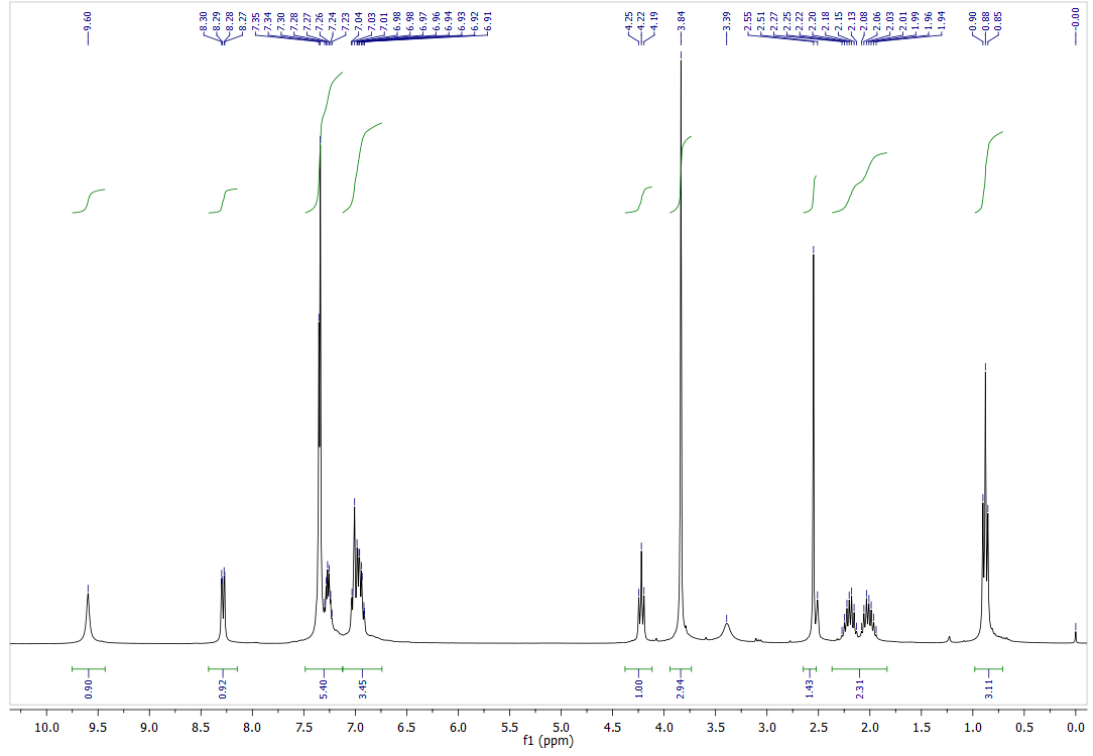


C:\USERS\WIN7\DESKTOP\MAHMUT\28052016\MEAS\Sample description.51    Sample description    Instrument type and / or accessory    28.05.2016

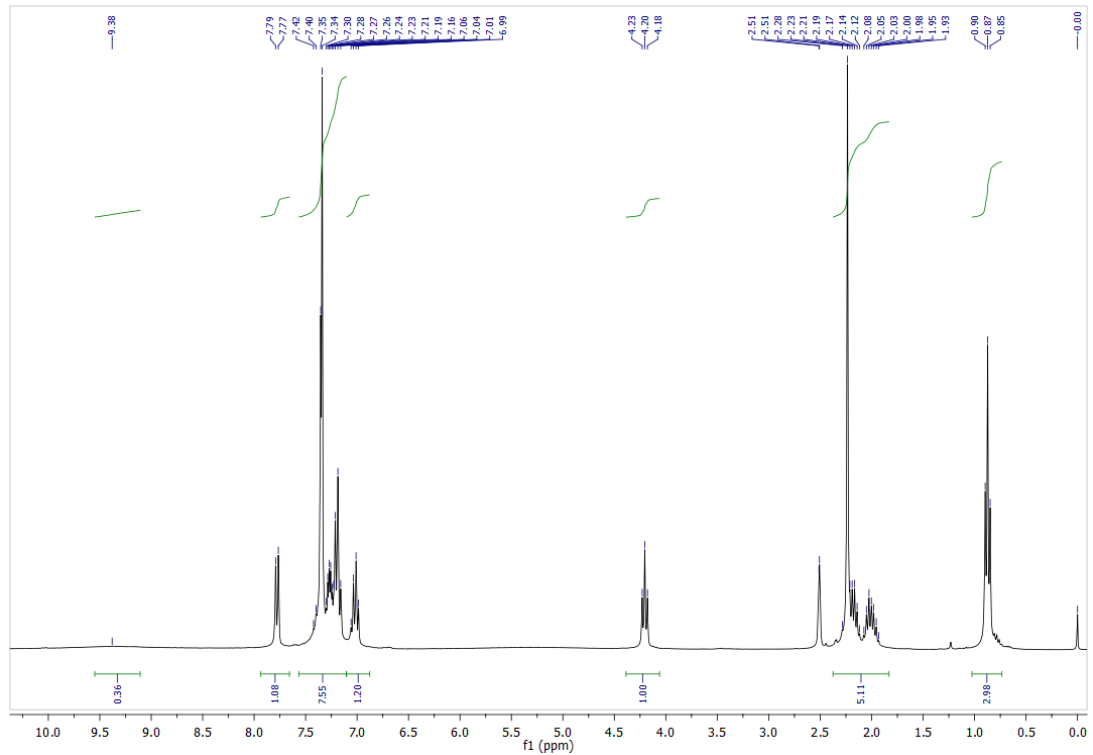
**EK 12 I numaralı bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**



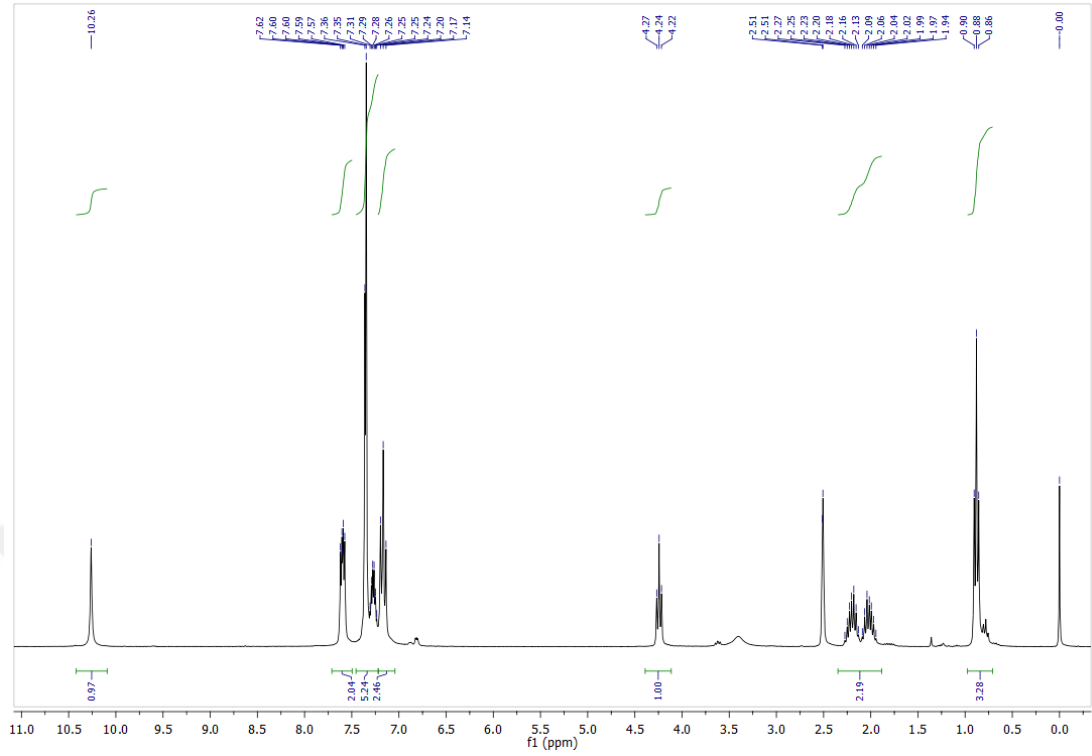
**EK 13 II numaralı bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**



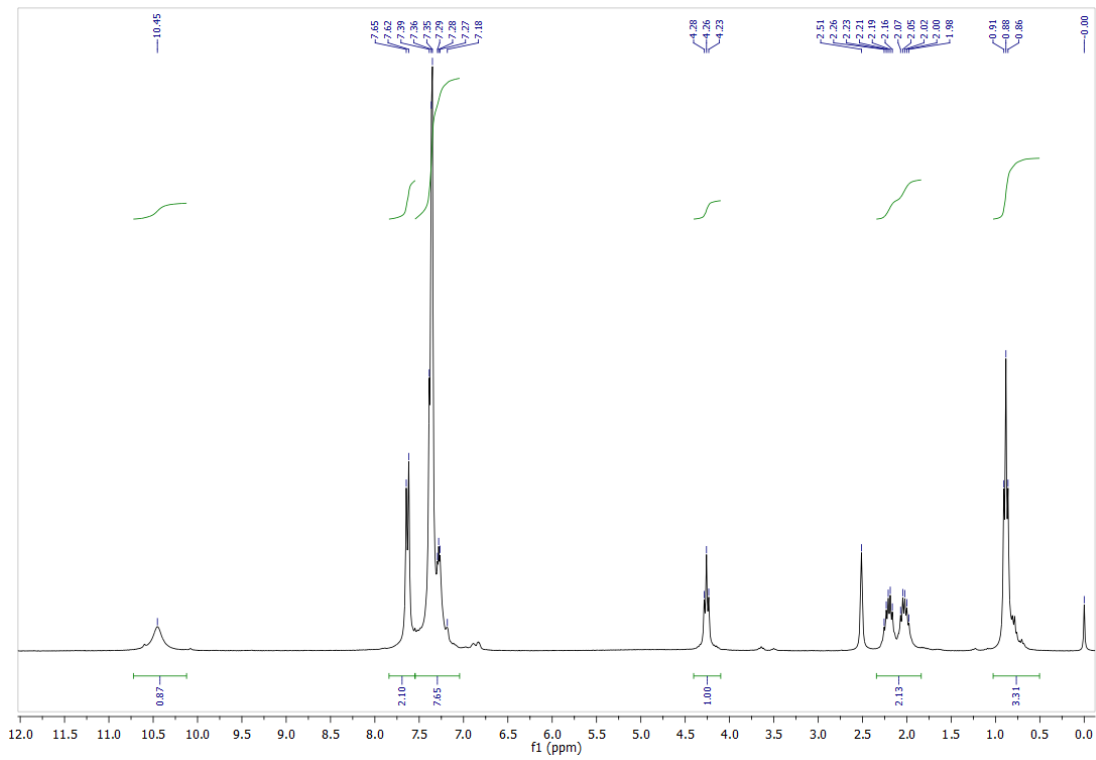
**EK 14 III numaralı bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**



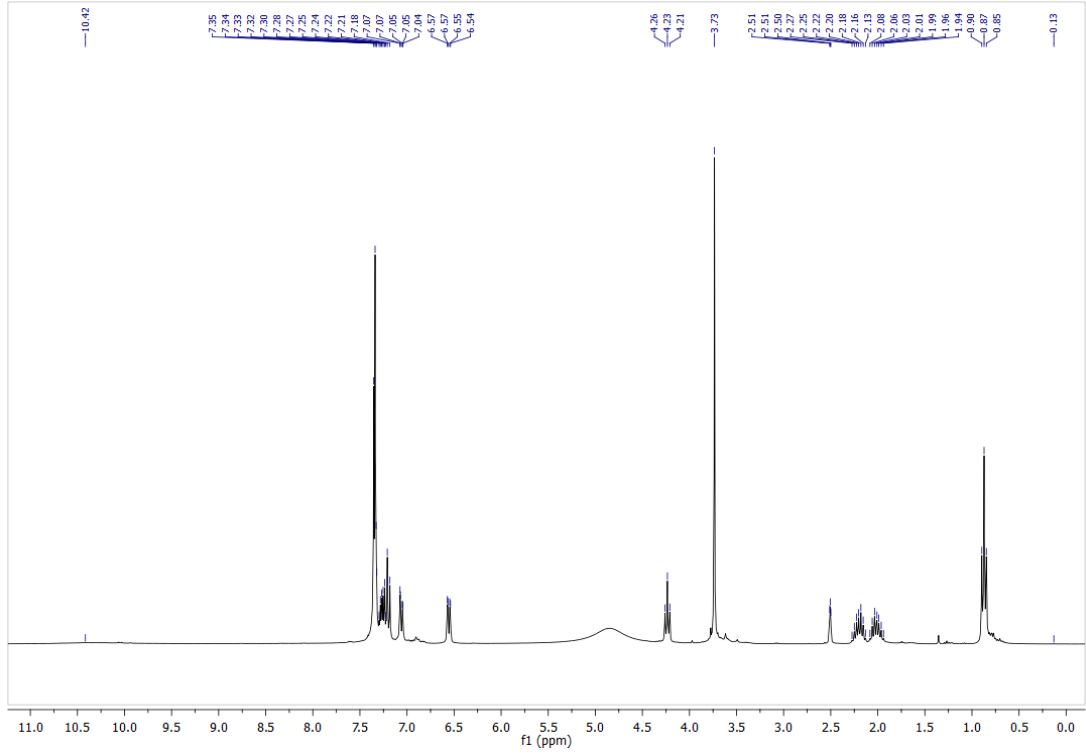
**EK 15** IV numaralı bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



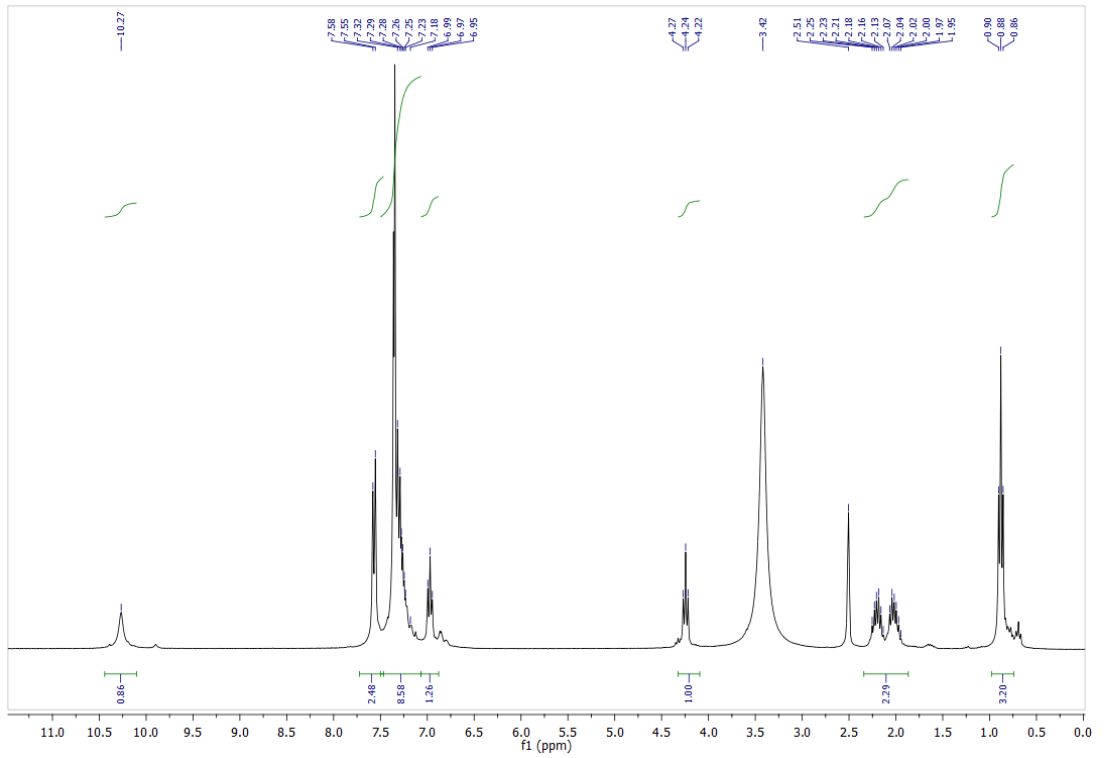
**EK 16** V numaralı bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



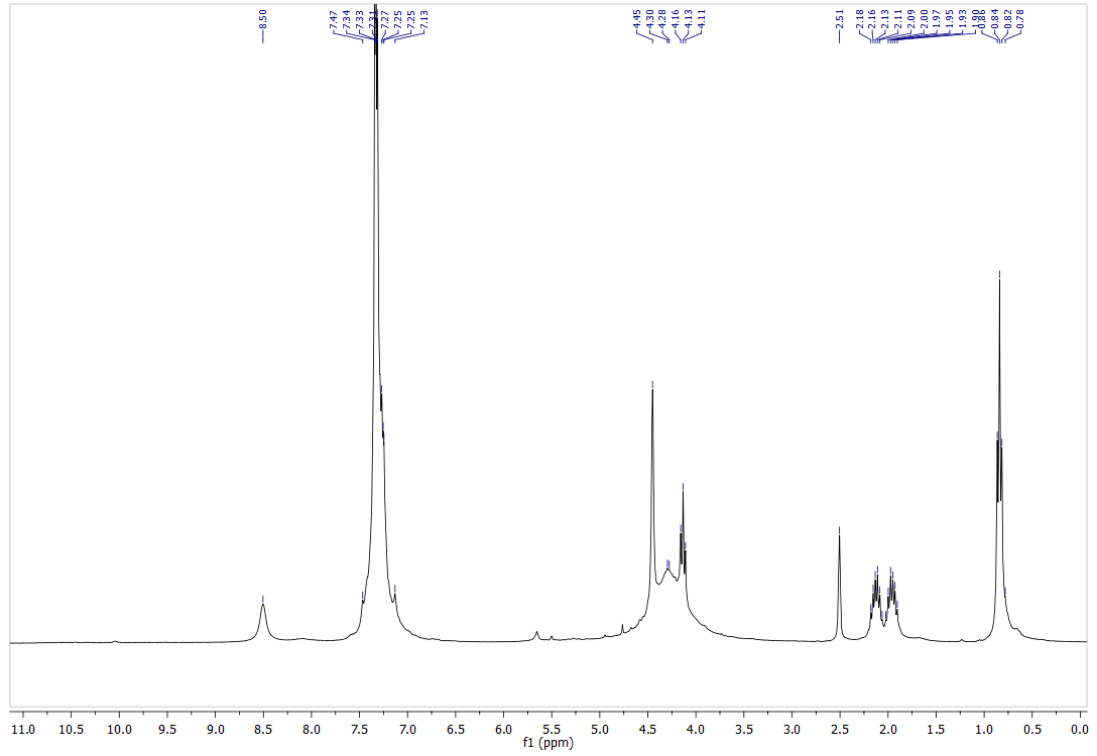
**EK 17 VI numaralı bileşğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**



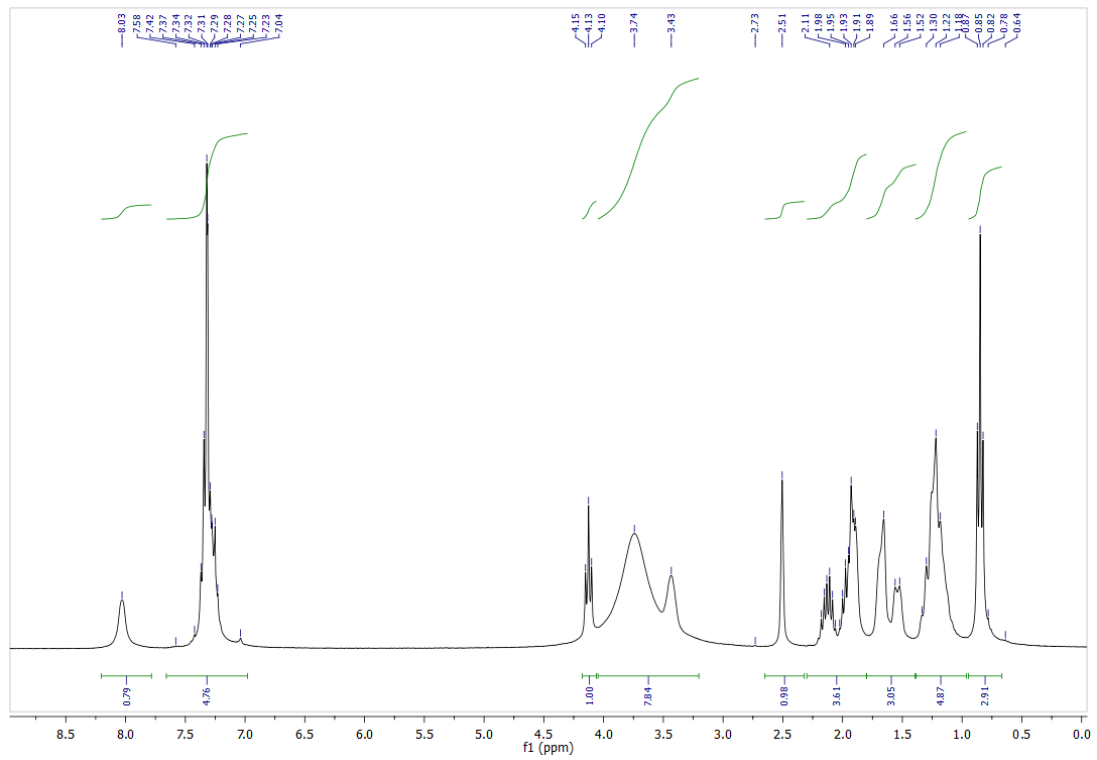
**EK 18 VII numaralı bileşğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**



**EK 19 VIII numaralı bileşğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**

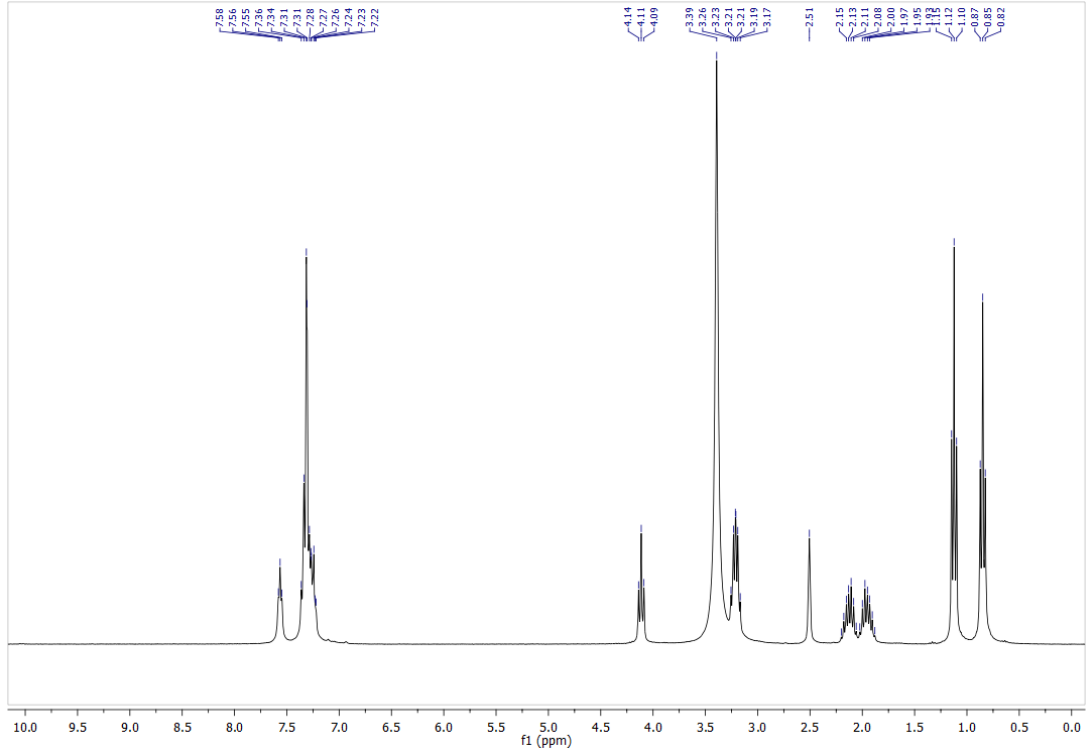


**EK 20 IX numaralı bileşğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**



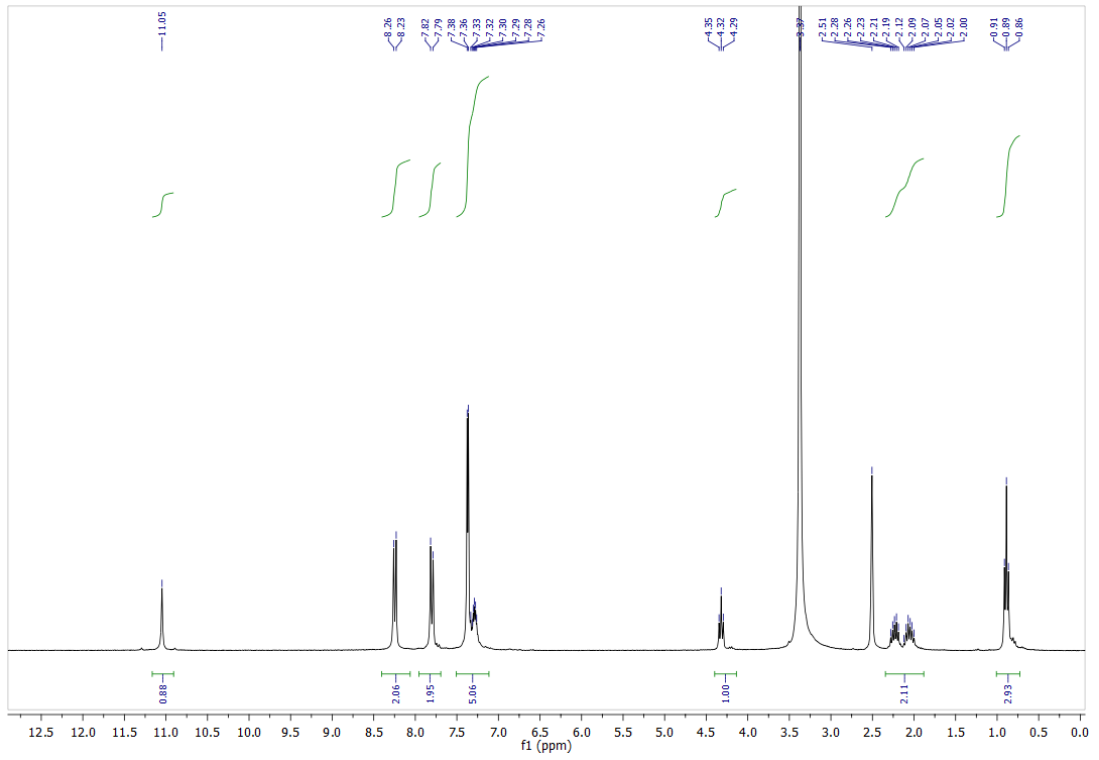
EK 21

X numaralı bileşğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

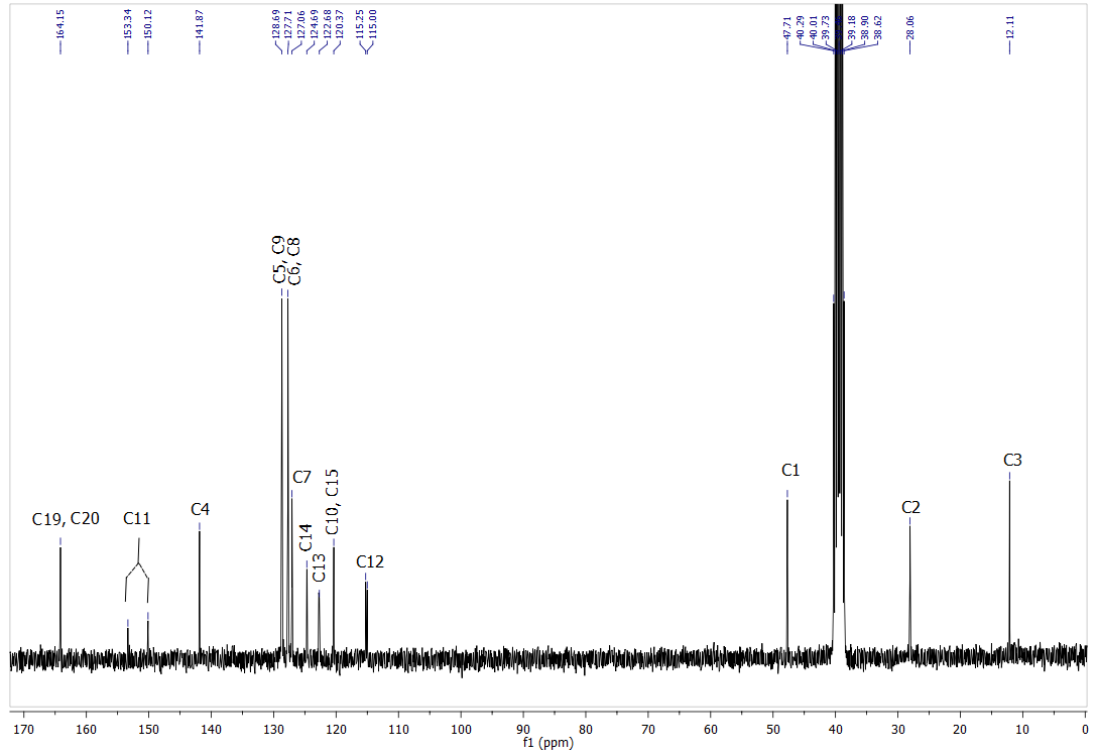


EK 22

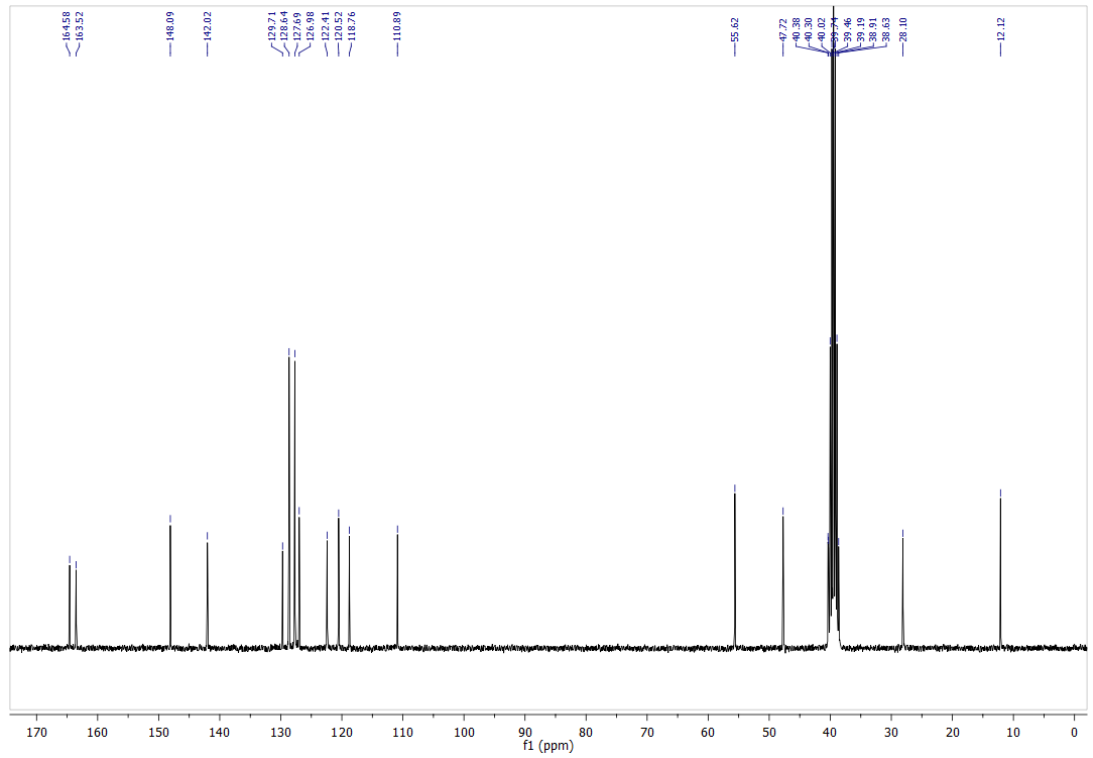
XI numaralı bileşğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



**EK 23 I numaralı bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu**

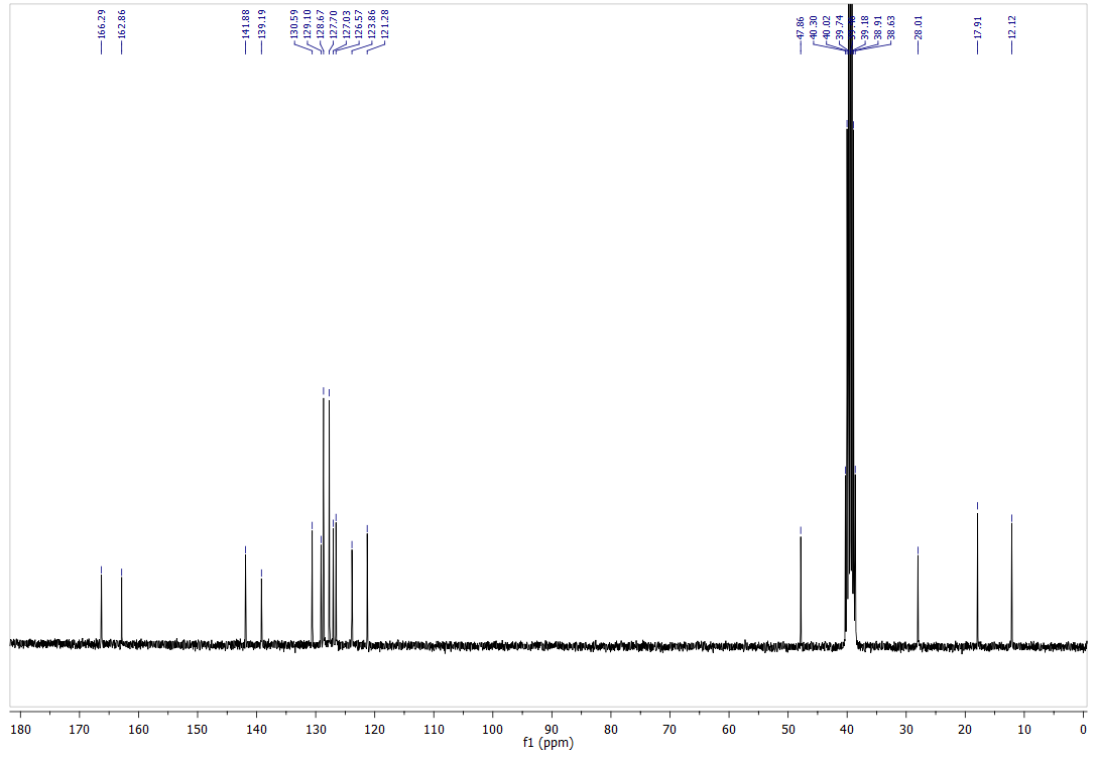


**EK 24 II numaralı bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu**

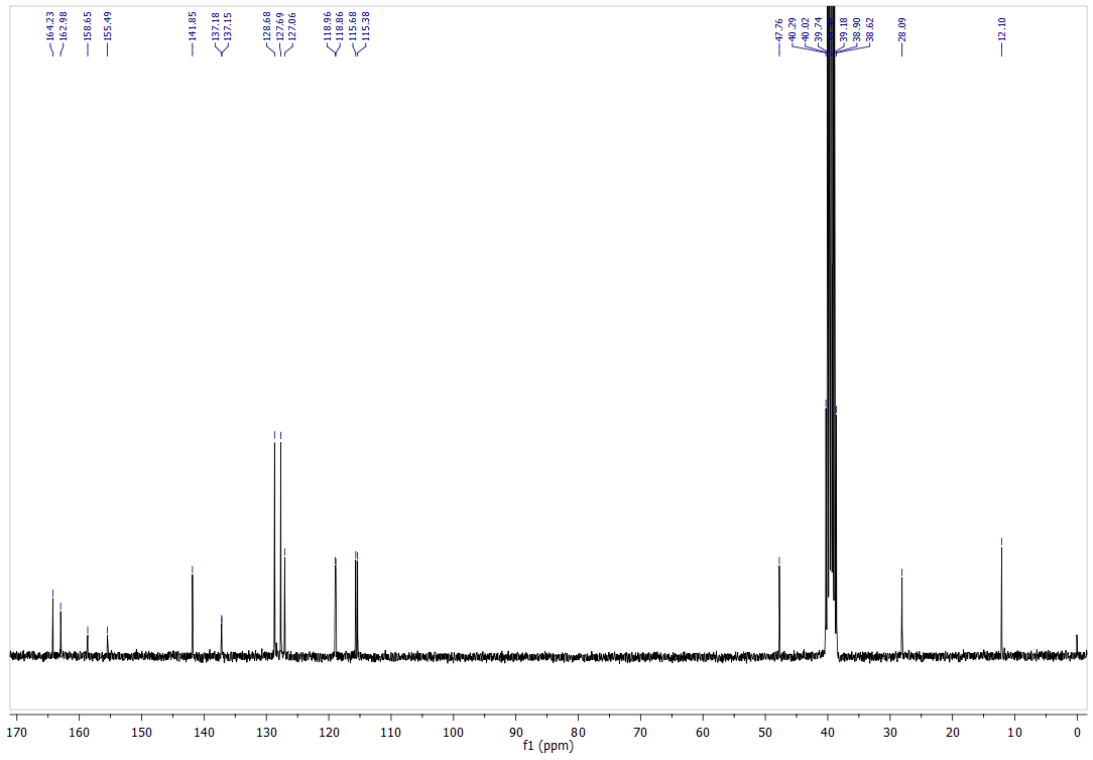




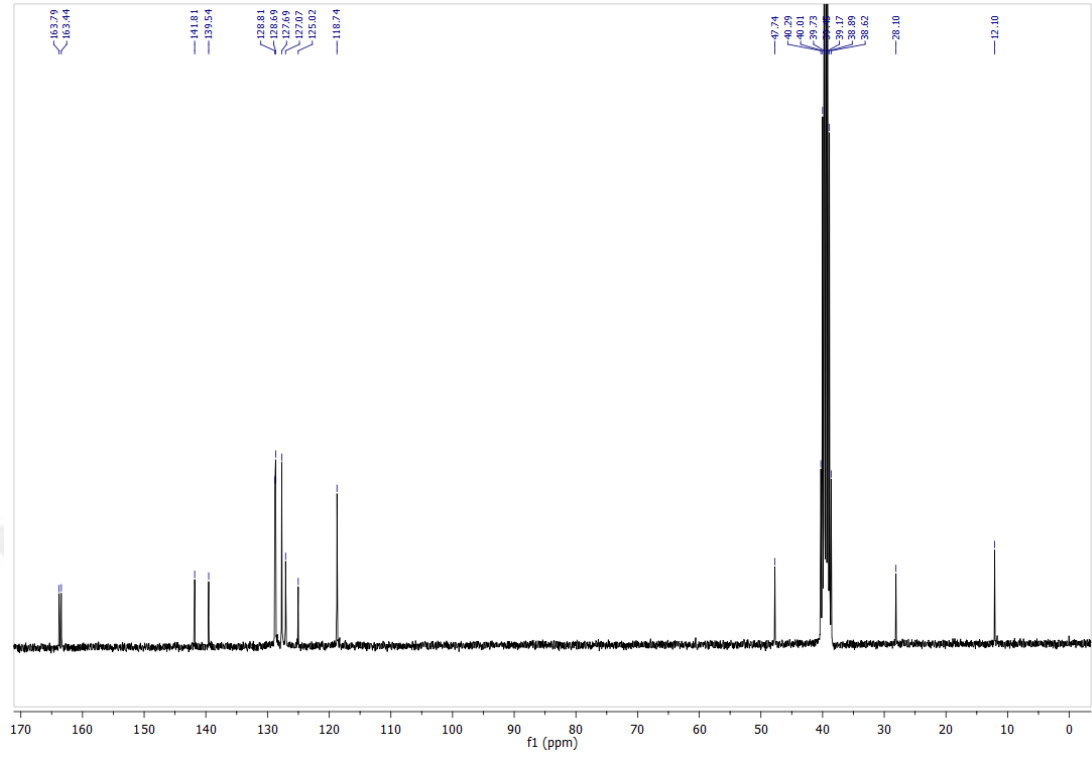
**EK 25 III numaralı bileşğin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu**



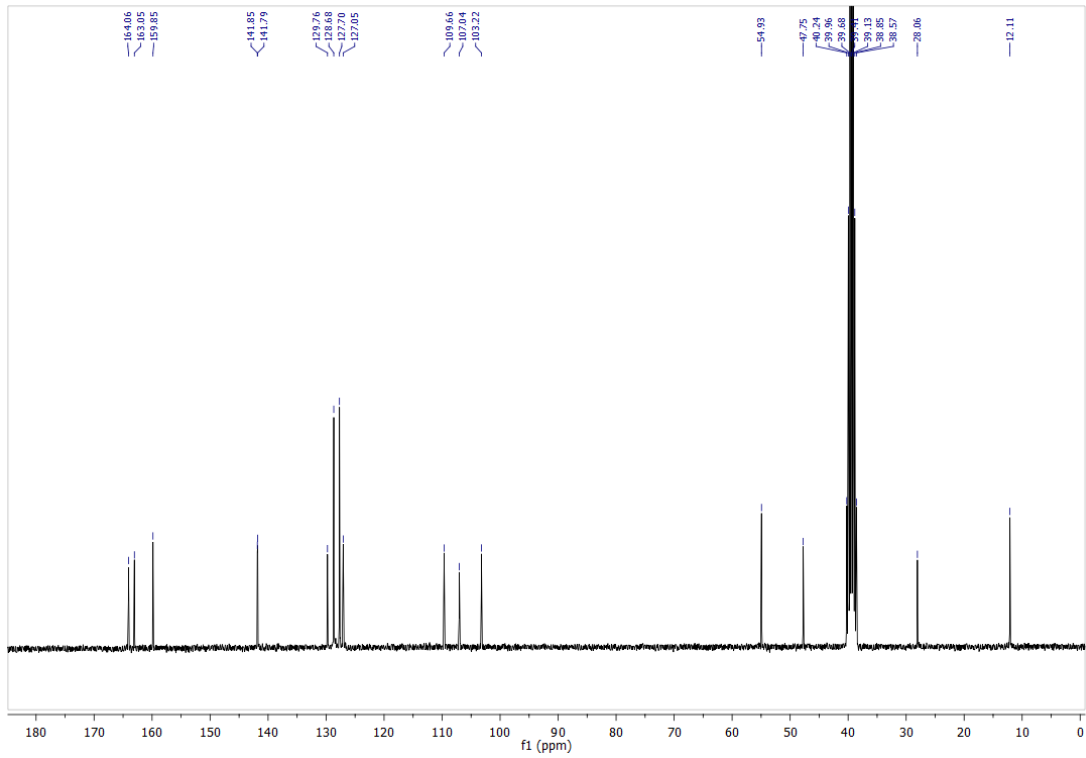
**EK 26 IV numaralı bileşğin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu**

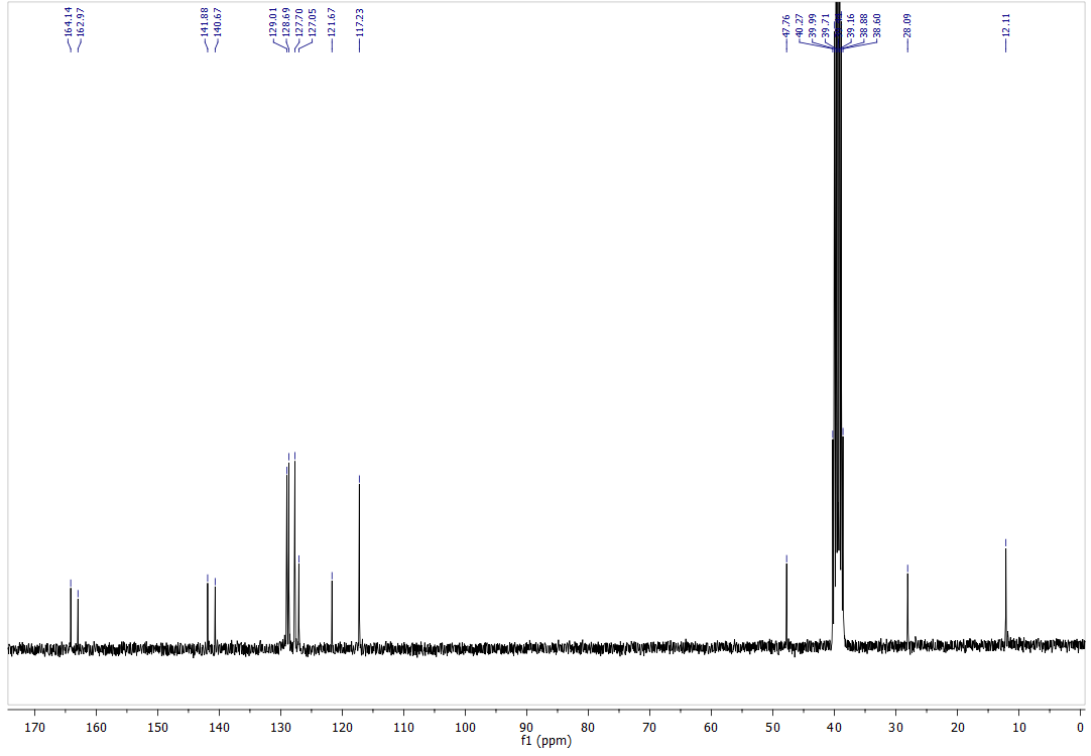
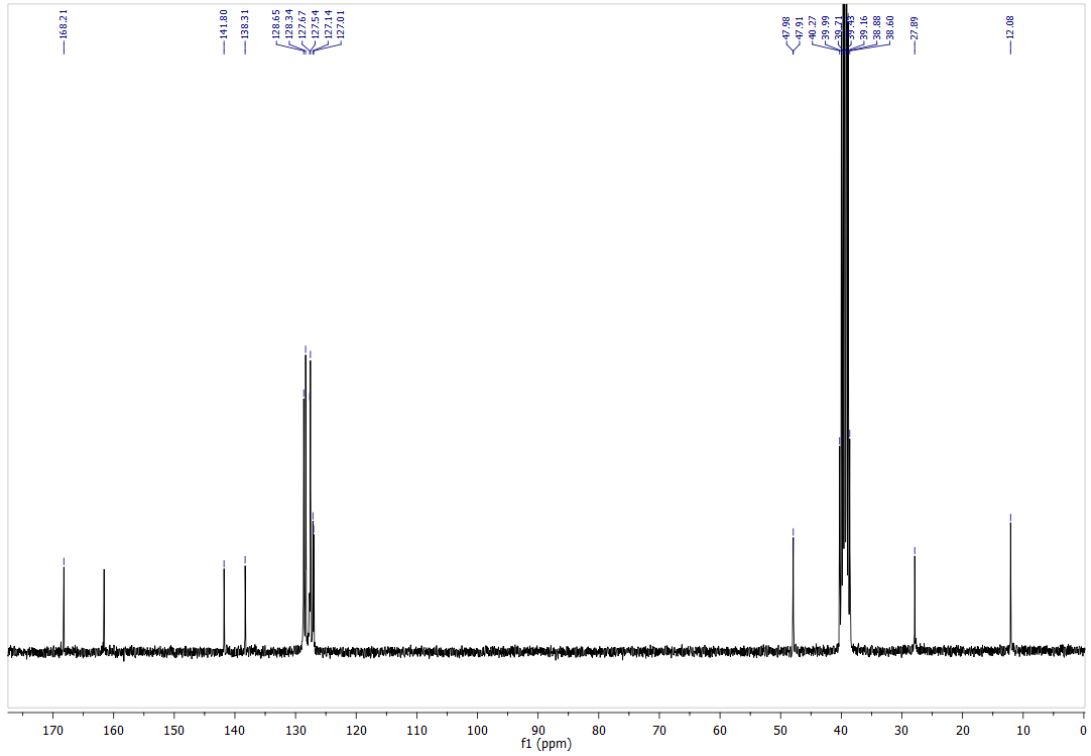


**EK 27 V numaralı bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu**

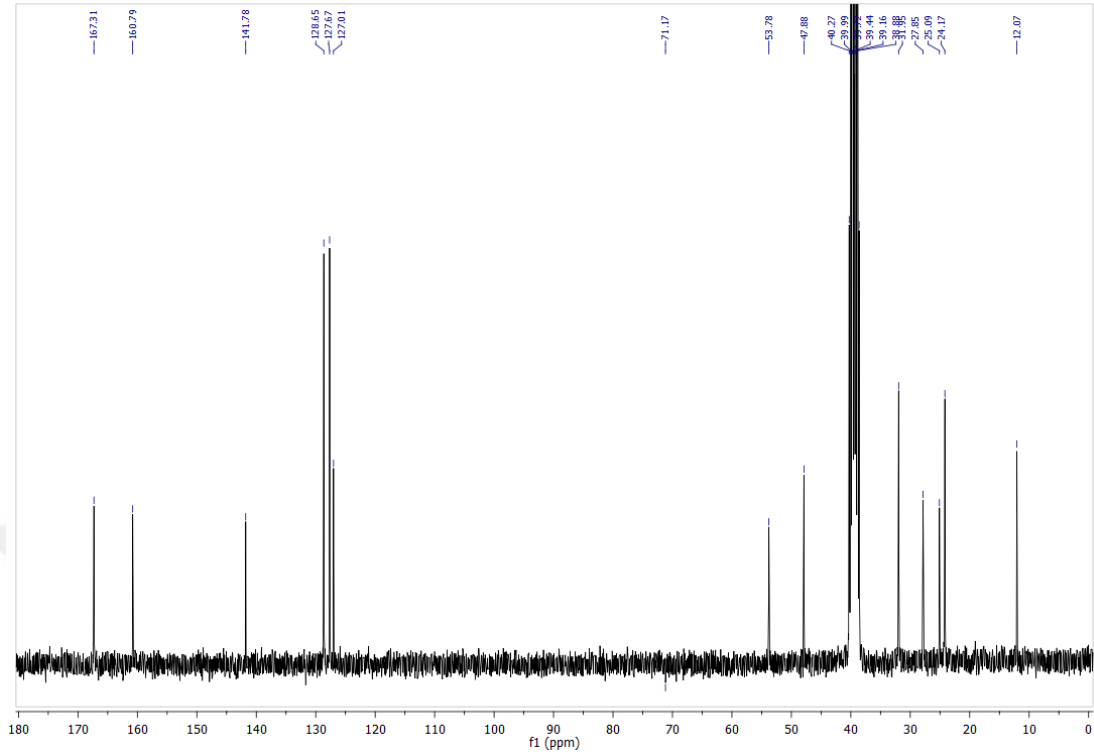


**EK 28 VI numaralı bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu**

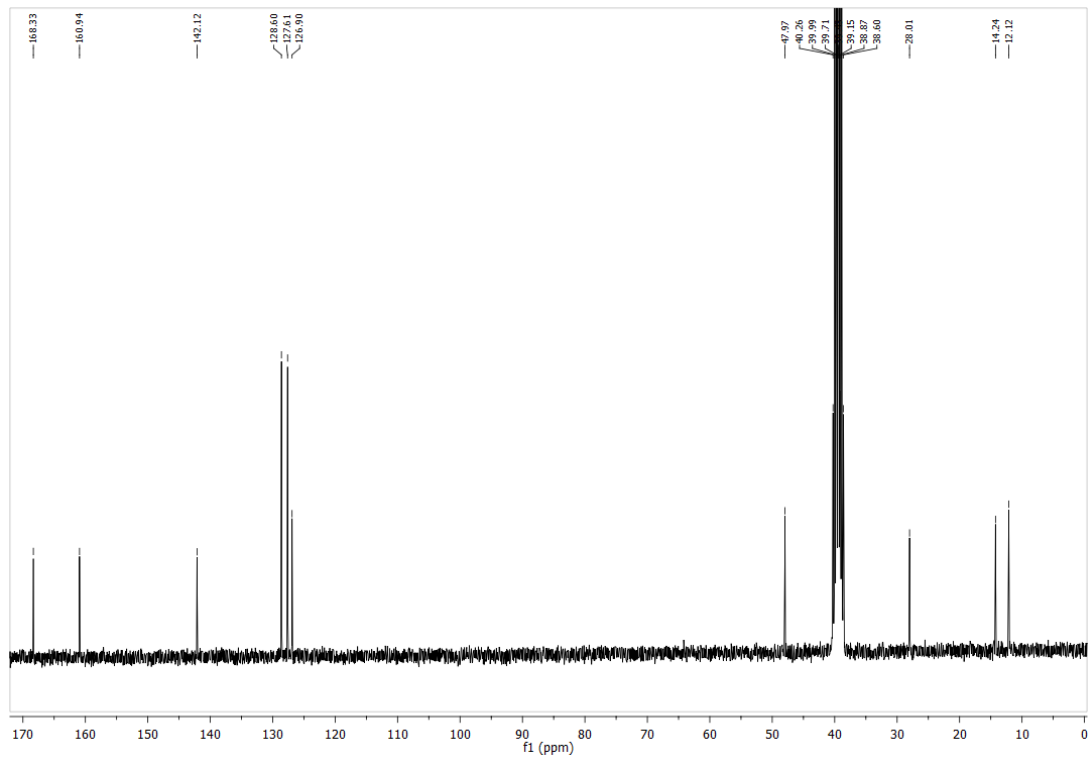


**EK 29****VII numaralı bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu****EK 30****VIII numaralı bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu**

**EK 31 IX numaralı bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu**

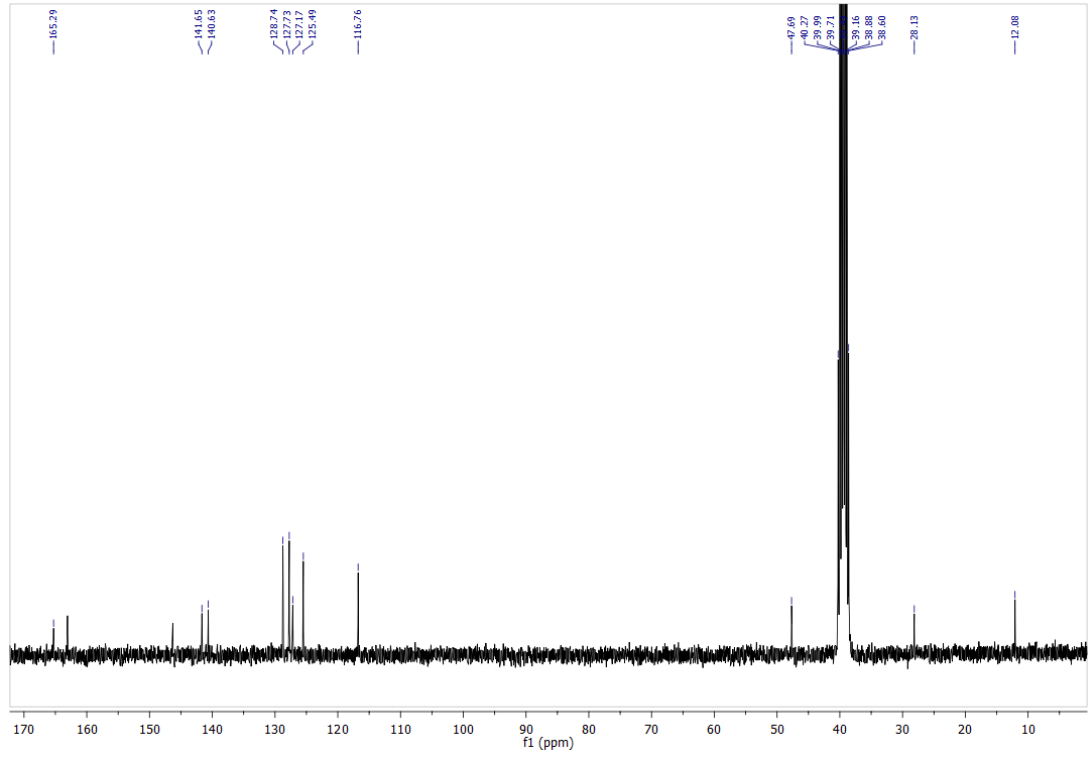


**EK 32 X numaralı bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu**



EK 33

XI numaralı bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Magboula A.Mohamed ELMASWARI  
Doğum Yeri ve Yılı : 31.8.1988 – Derna - LİBYA  
Medeni Hali : Evli  
Yabancı Dili : İngilizce  
E-posta : ila.almswary@gmail.com



### Eğitim Durumu

Lise : Alasmaa School  
Lisans : Omer AL-Mokhtar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi