

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

**1,3,4-TİYADIAZOL TÜREVLERİNİN DNA
ETKİLEŞİMLERİNİN VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİNİN
İNCELENMESİ**

Aisha T. Abdelsalam SALEM

**Danışman
II. Danışman
Jüri Üyesi
Jüri Üyesi
Jüri Üyesi**

**Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ
Yrd. Doç. Dr. Hakan Sezgin SAYINER
Yrd. Doç. Dr. Nejdet GÜLTEPE
Yrd. Doç. Dr. Yunus KAYA
Yrd. Doç. Dr. Nuray EMİN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
GENETİK VE BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI**

KASTAMONU –2016

TEZ ONAYI

Aisha T. Abdelsalam SALEM tarafından hazırlanan "**1,3,4-Tiyadiazol Türevlerinin DNA Etkileşimlerinin ve Antimikrobiyal Aktivitesinin İncelenmesi**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve **oy birliği** ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Genetik ve Biyomühendislik Anabilim Dalı**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr.Fatma KANDEMİRLİ
Kastamonu Üniversitesi



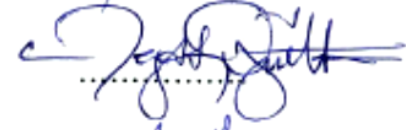
II. Danışman

Yrd. Doç. Dr. Hakan Sezgin SAYINER
Adıyaman Üniversitesi



Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Nejdet GÜLTEPE
Kastamonu Üniversitesi



Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Yunus KAYA
Bursa Teknik Üniversitesi



Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Nuray EMİN
Kastamonu Üniversitesi



2/09/2016

Enstitü Müdürü V. Prof. Dr. Temel SARIYILDIZ



TAAHHÜTNAME

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

İmza

Aisha T. Abdelsalam SALEM



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN DNA ETKİLEŞİMLERİNİN VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

Aisha T. Abdelsalam SALEM
Kastamonu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Genetik ve Biyomühendislik Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ

II. Danışman: Yrd. Doç. Dr. Hakan Sezgin SAYINER

Fosfor oksiklorit ile metoksi sinamik asit türevleri ve feniltiyosemikarbazid türevlerinin reaksiyonuyla, 5-[(E)-2-(3-metoksifenil)vinil-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (1), 5-[(E)-2-(2-metoksifenil)vinil-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2), 5-[(E)-2-(3-metoksifenil)vinil-N-[4'-metilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) ve 5-[(E)-2-(2-metoksifenil)vinil-N-[4'-metilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (4) molekülleri sentezlendi. Seçilen bakteriler için, antibakteriyel aktivite çalışıldı. Sentezlenen moleküllerin CT-DNA ile etkileşiminin incelenmesi için UV-Vis spektroskopik yöntem kullanıldı. UV, FT-IR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR temel yöntemleriyle sentezlenen bileşikler karakterize edildi. Thermo Scientific MULTISKAN GO ile CT-DNA için soğurum pikleri 1 ve 4 bileşikleri için görüntülendi. Bileşiklerden 1 ve 4, *klebsiella pneumonia* ve *Staphylococcus huminis* üzerinde engelleme bölgeleri gösterirken, 1,3 ve 4 numaralı bileşiklerin, *Staphylococcus epidermitis* ve *Alfa streptococcus haemolyticua* üzerinde etkili olduğu görüldü. Bunlardan 1 ve 4 numaralı bileşikler ile CT-DNA arasında etkileşimin olduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler: 1,3,4-Tiyadiazol, DNA.

2016, 58 sayfa

Bilim Kodu: 923

ABSTRACT

MSc. Thesis

DNA INTERACTION AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY STUDY OF 1,3,4-THIADIAZOLE DERIVATIVES

Aisha T. Abdelsalam SALEM
Kastamonu University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Genetic and Bioengineering

Supervisor: Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ

Co-Supervisor: Assist. Prof. Dr. Hakan Sezgin SAYINER

5-[(E)-2-(3-methoxyphenyl) vinyl-N-[4'-nitrophenyl]-1,3,4-Tiyadiazol-2-amine (1), 5-[(E)-2-(2-methoxyphenyl) vinyl-N-[4'-nitrophenyl]-1,3,4-Tiyadiazol-2-amine (2), 5-[(E)-2-(3-methoxyphenyl) vinyl-N-[4'-methylphenyl]-1,3,4-Tiyadiazol-2-amine (3) and 5-[(E)-2-(2-methoxyphenyl) vinyl-N-[4'-methylphenyl]-1,3,4-Tiyadiazol-2-amine (4) were synthesized by the reaction of phenylthiosemicarbazide derivatives and methoxy cinnamic acid derivatives with phosphorous oxychloride. Antibacterial activity was studied for selected bacteria. UV- Vis spectroscopic method was used to investigate the interaction of CT-DNA with studied molecules. Compounds 1-4 were synthesized and characterized with UV, FT-IR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR elemental methods. Compounds 1-4 were screened for some bacteria types and absorption spectra for interaction with CT-DNA were recorded on Thermo Scientific MULTISKAN GO. The compounds (1-4) showed inhibition zones on *klebsiella pneumonia* and *Staphylococcus huminis*, while compounds (1,3 and 4) had effects on *Staphylococcus epidermitis* and *Alfa streptococcus haemolyticua*. Compounds (1-4) displayed interaction with CT-DNA.

Key Words: 1,3,4-Tiyadiazols, DNA.

2016, 58 pages

Science Code: 923

TEŞEKKÜR

Danışman Hocam Prof. Dr. Fatma Kandemirli'ye ve İkinci Danışman Hocam Yrd. Doç. Dr. Hakan Sezgin Saygıner'e tez araştırmalarım süresince yaptıkları danışmanlık ve içten yol göstericilikleri ile sağladıkları çok değerli tavsiyeler için, ayrıca araştırmacı bilim insanı olma yönünde gelişimime olanak sağladıkları için özel olarak minnettarlığımı ifade etmek istiyorum.

Çalışmalarım süresince sağladıkları destek, teşvik ve gösterdikleri sabır için aileme ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Laboratuvar çalışmaları sırasında sağladıkları destek ve yol göstericilikleri için Yrd. Doç. Dr. Mahmut Gür, Doç. Dr. Mehmet Cengiz Baloğlu, Yrd. Doç. Dr. Yasemin Çelik Altunoğlu ve Sayın Mohamed Ganim Abdülhamit'e ayrı ayrı teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmalarım için burs desteği sağlayan Ülkem Libya Devleti'ne ve sağladığı eğitim imkânı için Kastamonu Üniversitesi Rektörlüğüne minnettarlığımı ifade etmek istiyorum.

Kastamonu Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezinde ve Kastamonu Üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik Laboratuvarında görevli Teknik ve İdari Personeller için özel bir teşekkürü borç biliyorum.

Aisha T. Abdelsalam SALEM
Kastamonu, Ağustos, 2016

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TAAHHÜTNAME.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
FOTOĞRAF DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tiyadiazol.....	2
1.1.1. Tiyadiazol'un Kimyası.....	3
1.1.2. 1,3,4-Tiyadiazoller.....	4
1.2. Antimikrobiyal Aktivite.....	5
1.3.DNA'nın Kimyasal Yapısı.....	6
1.3.1. Nükleosit Difosfatlar and Trifosfatlar	9
1.3.2. Polinükleotitler	10
1.3.3. Baz Eşleşmesi	10
1.3.4. Alterne DNA Yapıları.....	12
1.3.5. Süper Burulma	12
1.3.6. DNA-İlaç Etkileşimi Türleri.....	14
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ.....	18
3. MATERYAL VE YÖNTEM	19
3.1. Deneysel	19
3.2. 1,3,4- Tiyadiazol Türevlerinin Sentezi.....	19
3.2.1.5-[(E)- 2-(3- metioksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4- tiyadiazol- 2-amin Sentezi (1).....	19
3.2.2.5-[(E)- 2-(2-metoksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin Sentezi (2).....	20

3.2.3. 5-[(E)- 2-(3 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4- tiyadiazol- 2-amin Sentezi (3).....	21
3.2.4. 5-[(E)-2-(2 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4- tiyadiazol- 2-amin Sentezi (4).....	22
3.3. Antimikrobiyal Aktivite	23
3.3.1. Mikroorganizma Suşları	23
3.3.2. Mikrobiyal Aktivite Analizi	23
3.4. DNA Bağlanma	25
3.4.1. DNA Etkileşim Deneyi.....	27
4. BULGULAR & TARTIŞMA	28
4.1. 1,3,4-Tiyadiazol Türevlerinin Sentezi.....	28
4.1.1. 5-[(E)- 2-(3- metoksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4- tiyadiazol- 2-amin Sentezi (1).....	28
4.1.2. 5-[(E)- 2-(2-metoksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4- tiyadiazol- 2-amin Sentezi (2).....	32
4.1.3. 5-[(E)- 2-(3 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4- tiyadiazol- 2-amin Sentezi (3).....	36
4.1.4. 5-[(E)-2-(2 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4- tiyadiazol- 2-amin Sentezi (4).....	40
4.2. Antimikrobiyal Aktivite Testi.....	44
4.3. DNA Bağlayıcı Etkileşim.....	47
5. SONUÇ	52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	Adenin
C	Sitozin
CT-DNA	Buzağı-Timus bezinden elde edilen Deoksiribonükleik asit
DMSO	Dimetilsulfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
G	Guanin
IR	Kızılötesi Spektroskopi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
RNA	Ribonükleik Asit
T	Timin
Tris-HCL	Tris hidroklorür
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Tiyadiazol İzomerleri.....	1
Şekil 1.2. 1,3,4-Tiyadiazol Bağ uzunluğu	2
Şekil 1.3. 1,3,4-Tiyadiazol Bağ açısı.....	3
Şekil 1.4. Nötr 1,3,4-Tiyadiazol'un Aromatik Yapısı.....	4
Şekil 1.5. 1,3,4-Tiyadiazol Mezoionik Sistemlerin Yapısı	4
Şekil 1.6. Aromatik olmayan 1,3,4-Tiyadiazol'un Yapısı	5
Şekil 1.7. Pirimidin Halkası (a) ve Pürin Halkası (b)	6
Şekil 1.8. Azotlu Baz	7
Şekil 1.9. Pentoz Şeker.....	8
Şekil 1.10. Nükleosit ve Nükleotit	8
Şekil 1.11. Nükleosit NDP-NTP	9
Şekil 1.12. Polinükleotitler.....	10
Şekil 1.13. DNA Ölçümleri.....	11
Şekil 1.14. Alterne DNA Yapısı	12
Şekil 1.15. DNA süper burulma.....	13
Şekil 1.16. Alkile Edici Ajanlar	14
Şekil 1.17. DNA baz çifti yığınlarına İnterkalasyon Bağlanma	15
Şekil 1.18. Groove Bağlanma	16
Şekil 3.1. 5-[(E)- 2-(3- metioksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi (1)	20
Şekil 3.2. 5-[(E)- 2-(2-metoksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi (2)	21
Şekil 3.3. 5-[(E)- 2-(3 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin Sentezi (3).....	22
Şekil 3.4. 5-[(E)-2-(2 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol-2-aminSentezi (4)	23
Şekil 4.1. 5-[(E)- 2-(3- metioksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol-2-amin'e ait Kızılötesi Spektrumu (1).....	29
Şekil 4.2: 5-[(E)- 2-(3- metioksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'e ait ¹ HNMR Spektrumu (1).....	30
Şekil 4.3. 5-[(E)- 2-(3- metioksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol-2-amin'e ait ¹³ CNMRSpektrumu (1)	31
Şekil4.4. 5-[(E)- 2-(3- metioksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'in UV-VIS spektroskopisi ile karakterizasyonu (1).....	31
Şekil 4.5. 5-[(E)- 2-(2-metoksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol-2-amin'e ait Kızılötesi Spektrumu (2).....	33
Şekil 4.6. 5-[(E)- 2-(2-metoksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol-2-amin'e ait ¹ HNMRSpektrumu (2).....	34
Şekil 4.7. 5-[(E)- 2-(2-metoksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol-2-amin'e ait ¹³ CNMRSpektrumu (2)	35
Şekil 4.8. 5-[(E)- 2-(2-metoksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol-2-amin'in UV-VIS spektroskopisi ile karakterizasyonu (2)	35

Şekil 4.9. 5-[(E)- 2-(3 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'e ait Kızılötesi Spektrumu (3).....	37
Şekil 4.10. 5-[(E)- 2-(3 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin sentezine ait ¹ HNMRSpektrumu (3).....	38
Şekil 4.11. 5-[(E)- 2-(3 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin sentezine ait ¹³ CNMRSpektrumu (3).....	39
Şekil 4.12. 5-[(E)- 2-(3- metioksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'in UV-VIS spektroskopisi ile karakterizasyonu (3)	39
Şekil 4.13. 5-[(E)-2-(2 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'e ait Kızılötesi Spektrumu(4).....	41
Şekil 4.14. 5-[(E)-2-(2 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin sentezine ait ¹ HNMRSpektrumu(4).....	42
Şekil 4.15. 5-[(E)-2-(2 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin sentezine ait ¹³ CNMRSpektrumu(4).....	43
Şekil 4.16. 5-[(E)- 2-(2- metioksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'in UV-VIS spektroskopisi ile karakterizasyonu (4)	43
Şekil 4.17. Bileşiklerin (1,2,3&4) K.pneumoniae, S.huminis, S.epidermintis, Alfa haemolytic streptococcus üzerindeki İnhibisyon Alanlarının İstatistiksel Hesabı	45
Şekil 4.18. Bileşik 1'in spektral soğurması (CT-DNA yokluğunda ve CT-DNA miktarının artışı ile CT-DNA varlığında). [Bileşik 1] = 40µM; [CT-DNA] = (0 -36 -72 - 90 µM). Siyah ok artan CT-DNA konsantrasyonu ile birlikte soğurmadaki değişimi gösterir .	48
Şekil 4.19. Bileşik 2'nin spektral soğurması (CT-DNA yokluğunda ve CT-DNA miktarının artışı ile CT-DNA varlığında).. [Bileşik 2] = 40µM; [CT-DNA] = (0 -18 - 36 -72 - 90 µM). Siyah ok artan CT-DNA konsantrasyonu ile birlikte soğurmadaki değişimi gösterir.	49
Şekil 4.20. Bileşik 3'ün spektral soğurması (CT-DNA yokluğunda ve CT-DNA miktarının artışı ile CT-DNA varlığında). [Bileşik 3] = 40µM; [CT-DNA] = (0 -18 - 36 - 54 - 90 µM). Siyah ok artan CT-DNA konsantrasyonu ile birlikte soğurmadaki değişimi gösterir	50
Şekil 4.21. Bileşik 4'ün spektral soğurması (CT-DNA yokluğunda ve CT-DNA miktarının artışı ile CT-DNA varlığında). [Bileşik 4] = 40µM; [CT-DNA] = (0 -18 - 36 - 54 µM). Siyah ok artan CT-DNA konsantrasyonu ile birlikte soğurmadaki değişimi gösterir.	51

FOTOĞRAF DİZİNİ

	Sayfa
Fotoğraf 3.1. Mikrobiyal Aktivite Analizinin Aşamaları.....	25
Fotoğraf 3.2. (a) UV-Vis Thermo Scientific MULTISKAN GO, (b) Kuvars Küvetleri	26
Fotoğraf 4.1. Bileşiklerin (1,2,3&4) (a) K.pneumoniae, (b) S.huminis, (c) S.epidermintis, (d) Alfa haemolytic streptococcus üzerindeki İnhibisyon Alanları.....	46



TABLULAR DİZİNİ

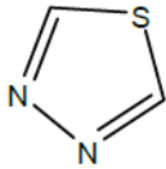
	Sayfa
Tablo 1.1. 1,3,4-Tiyadiazol'un Fiziksel Özellikleri.....	3
Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin (0.2 M) konsantrasyonu üzerindeki Antimikrobiyal Aktivitelerinin İnhibisyon Alanı.....	44



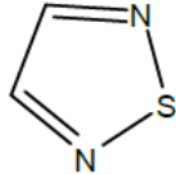
1. GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler, beş atomlu halka içerisinde bir ya da birkaç karbon atomunun yerini başka element atomlarının aldığı kimyasal siklik (halkalı) bileşiklerdir. Bu element atomları oksijen, azot ve kükürt olabilmektedir. Beş üyeli halka içerisinde tek bir heteroatom içeren bileşikler arasında pirol, furan ve tiyofen yer almaktadır ve bunlar ayrıca en basit heterosiklik bileşikler olarak sınıflandırılmaktadır. Beş üyeli halka içerisinde birden daha fazla heteroatom içeren heterosiklik bileşikler arasında ise azol, pirol, tiyazol, tiyadiazol, oksadiazol, triazin yapıları sıralanabilmektedir [1].

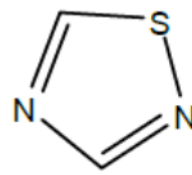
Tedavi edici öneme sahip birçok farklı heterosiklik bileşik bulunmasına rağmen, son zamanlarda, geniş spektrumlu aktiviteleri nedeniyle, tiyadiazol türevleri araştırma çalışmalarının önemli bir alanı haline gelmiştir. Tiyadiazol'un, 1,3,4-Tiyadiazol, 1,2,5-Tiyadiazol, 1,2,4-Tiyadiazol, ve 1,2,3-Tiyadiazol gibi, farklı fonksiyonel grupları mevcuttur. Ancak, 1,3,4-Tiyadiazol farmakoloji ve biyoloji alanında pek çok kullanım şekline sahip olması bakımından Tiyadiazol'un fonksiyonel ana yapısını oluşturur (Şekil 1.1) [2].



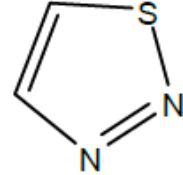
1,3,4-tiyadiazol



1,2,5-tiyadiazol



1,2,4-tiyadiazol



1,2,3-tiyadiazol

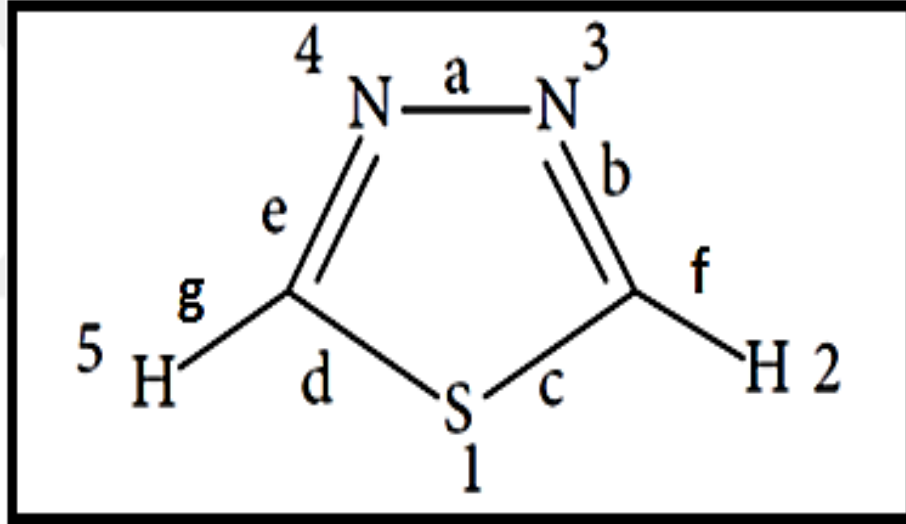
Şekil 1.1. Tiyadiazol İzomerleri.

1,3,4-Tiyadiazolların biyolojik aktivitelerinin $-N=C-S$ - grubu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Beş üyeli Tiyadiazol halkası azot ve sülfür atomlarını içermektedir. Tiyadiazol hidrojen bağlayıcı yeterliliğe sahiptir ve donör olarak davranış sergilemektedir [3].

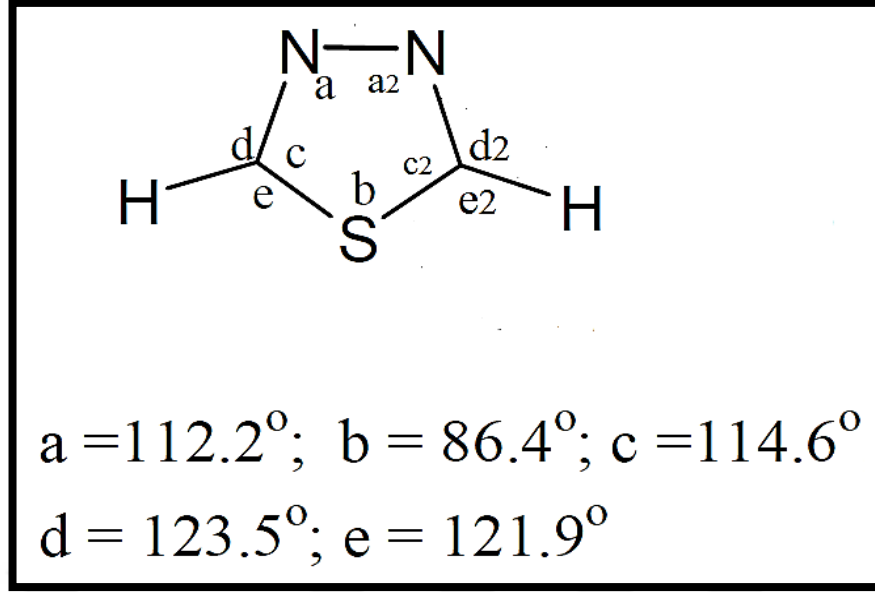
1.1. Tiyadiazol

Heterosiklik organik bir kimyasal bileşik olan Tiyadiazol iki azot atomu ve bir sülfür atomuna sahip beşgen bir halkadır [10]. 1,3,4-Tiyadiazolların geniş spektrumlu aktiviteleri onları biyolojik faaliyetleri olan en iyi kimyasal maddelerden biri haline getirmektedir. Tiyadiazol bileşikleri tarım, tıp ve diğer birçok teknoloji alanında çok büyük öneme sahiptir. 1,3,4 Tiyadiazolların birçoğunun tarımsal alanlarda bakteri öldürücüler ve ot öldürücüler olarak patentleri alınmıştır [4].

1,3,4-Tiyadiazol halka yapısı parametrelerine ait X-ışınları analizi Şekil1.2, Şekil 1.3 ve Tablo 1.1’de gösterilmiştir.



Şekil 1.2.1,3,4-Tiyadiazol Bağ uzunluğu.



Şekil 1.3.1,3,4-Tiyadiazol Bağ açısı.

Tablo 1.1. 1,3,4-Tiyadiazol'un fiziksel özellikleri

Bağ uzunluğu		Bağ açısı	
Bağ	°A	Açı	(°)
A	1.371	(a)(a2)	112.2
B	1.302	(b)	86.4
C	1.721	(c) (c2)	114.6
D	1.721	(d) (d2)	123.5
E	1.302	(e) (e2)	121.9
F	1.077		
G	1.077		

1.1.1 Tiyadiazol'un Kimyası

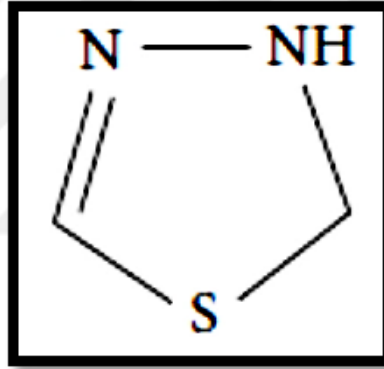
1,3,4-Tiyadiazol türü son yıllarda tıbbi kimyada biyolojik eylemleri görüntülemek için büyük ölçüde kullanılmaktadır. On dokuzuncu yüzyılın son yıllarında, hidrazin ve fenillhidrazinlerin keşfi ile birlikte, 1,3,4-Tiyadiazol kimyasının gelişimi hızlanmıştır. 1882 yılında Fischer 1,3,4-Tiyadiazol'u ilk açıklayan kişi olmuştur ve 1890 yılında Freund ve Kuh gerçek halka sistemin doğasını ilk keşfeden ve sergileyen kişiler olmuşlardır [5].

1.1.2. 1,3,4-Tiyadiazoller

1882 yılında Fischer 1,3,4-Tiyadiazol'u açıklamış, Bush ve çalışma arkadaşları 1,3,4-Tiyadiazol'u geliştirmişlerdir. Ancak halka düzeninin gerçek doğasını gösterenler 1956 yılında Goerdler ve arkadaşları olmuştur [6]. Yakın zamanlarda keşfedilen mezoionik bilşikler sulfur ilalarının olaanüstü başarıya ulaştığını gösterir. Aminü substituentleri, hidroksil ve merkaptü grubu taşıyan tiyadiazolün değişik formları vardır.

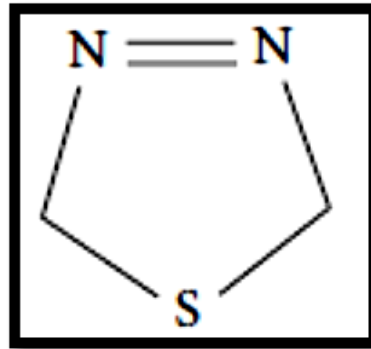
1,3,4-Tiyadiazolların üç alt sınıfı bulunmaktadır [7]:

(a) Nötr Tiyadiazol aromatik sistemler (Şekil 1.4).



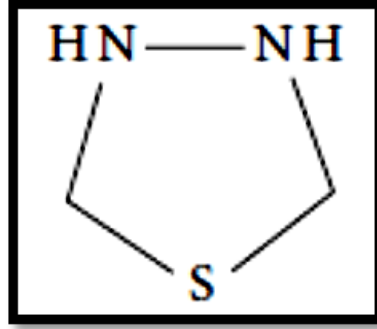
Şekil 1.4.Nötr 1,3,4-Tiyadiazol Aromatik Sistemlerin Yapısı.

(b) Beş üyeli heterosiklik halkalar olarak da bilinen, polar ve kovalent olmayan, ve halkayı oluşturan beş atomla ilişkili altılı bir elektron yapısına sahip mezoionik sistemler (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. 1,3,4-Tiyadiazol Mezoionik Sistemlerin Yapısı.

(c) 1,3,4-Tiyadiazolier ve tetra-hidro 1,3,4-Tiyadiazollardaki aromatik olmayan sistemler(Şekil 1.6).



Şekil 1.6. Aromatik olmayan 1,3,4-Tiyadiazol'un Yapısı.

1.2. Antimikrobiyal Aktivite

Antimikrobiyal ilaçların bazı hastalıklar üzerinde etkili olduğunun anlaşılmasından bu yana özellikle 20. yüzyılda tedavi amaçlı olarak önemli bir rol edinmiştir. Kullanımı öylesine çoğalmıştır ki artık kullanımı suiistimal edilmeye bile başlanmıştır.

Antimikrobiyal ilaçlar mikropları yok etmeye veya hasta edici etkisini önlemeye ve enfeksiyon kapmış kişi üzerindeki etkisini yok etmeye veya en aza indirmeye yönelik üretilirler. Bu kimyasal tedavi çoğunlukla kemoterapi olarak adlandırılırken, daha açık bir ifadeyle “sistemik enfeksiyonların konakçıdaki etkisini bastırmaya yönelik bir kimyasal tedavidir” [8].

Çalışmamız, heterosiklik bileşenler arasında 1,3,4-Tiyadiazol üzerine yoğunlaşmıştır çünkü bu tiyadiazol grup bileşenleri yeni ilaç geliştirmekte kullanılmaktadır. 1,3,4- Tiyadiazol grubunun önemi antiinflamatuvar, antioksidan, antikanser, antikolvüsan, antihipertansif karbonik anhidraz inhibitörü, antimikrobiyal, antitüberküloz ve antifungal özellikleri gösteren biyolojik aktivitelerinden gelmektedir. 1,3,4-‘Tiyadiazol’ün kendine özgü yapısal formu farklı kimyasal tepkimelere girmesini sağlamaktadır ki bu durum, moleküler planlama ve geniş biyolojik potansiyel için önemli bir özelliktir. Klinik tedavilerde kullanılan ve yapısında 1,3,4-tiyadiazol içeren bileşenlere örnek olarak asetazolamid ve metazolamid karbonik anhidraz inhibitörleri verilebilir [9].

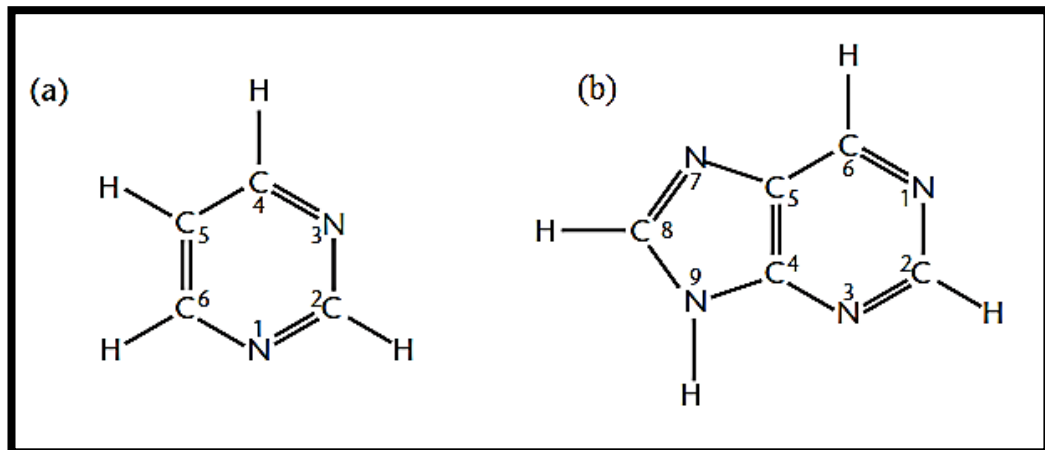
Tiyadiyazol, biyoizosterik özellikleri gösterebildiği ve antibiyotik hazırlanmasında kullanılabilirdiği için tiyazolun yerini alabilmektedir. Canlı organizmalarda ve genel anlamda stabil güçlü aromatik halka sistemi sayesinde tiyadiyazol'un biyolojik aktivitesi çeşitlenmektedir. İnsanları da içeren omurgalılarda tiyadiyazol çok az toksik etki göstermiş veya hiç toksik etki göstermemiştir. Kimyasal ilaçlardaki fonksiyonel gruplar, halkalı yapı üzerinden biyolojik reseptörlere bağlanarak bileşenlerin dikkate değer özellikler üretmesini sağlarlar [10].

1.3. DNA'nın Kimyasal Yapısı

DNA, nükleotidler adı verilen yapı taşı içeren nükleik asit molekülleridir (mononükleotitler). Nükleotitlerin ana yapısı 3 bileşenden oluşmaktadır:

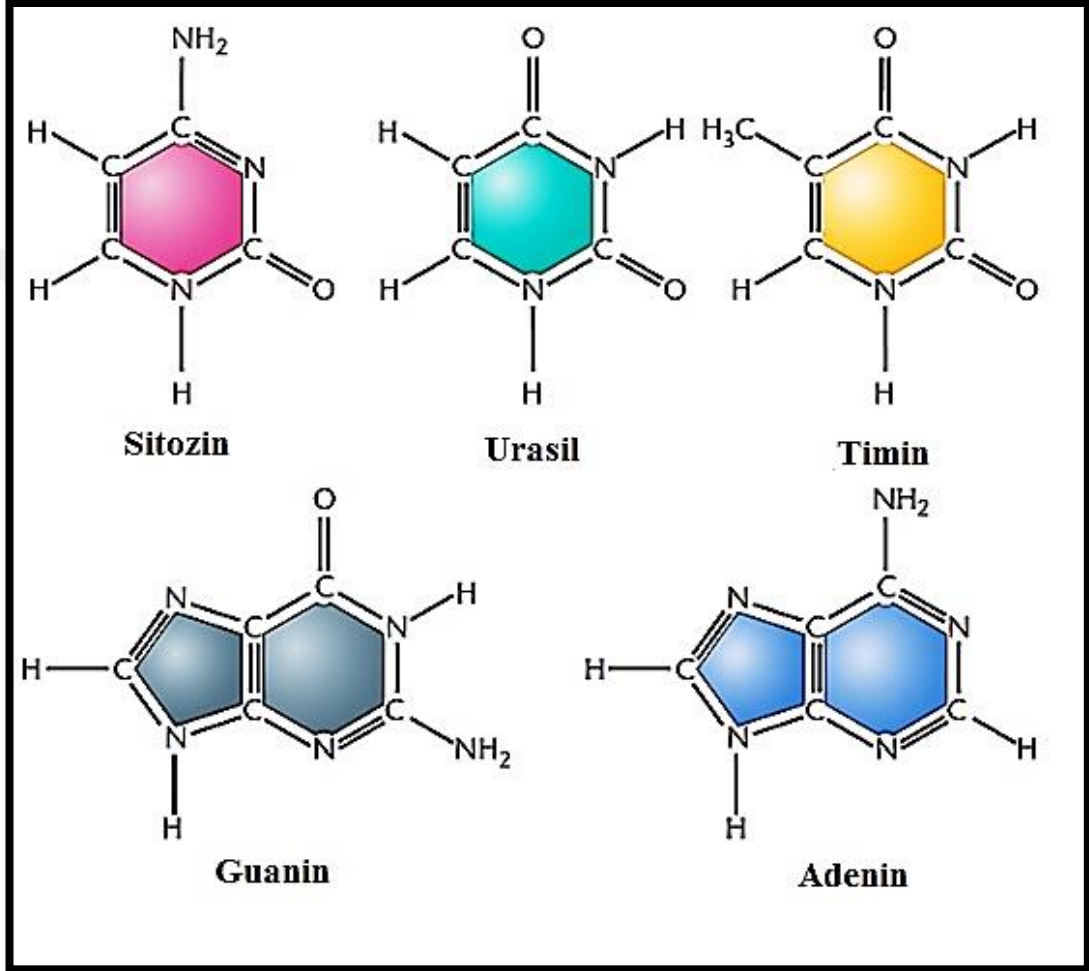
- Azotlu Baz.
- Pentoz (Deoksiriboz).
- Fosfat grubu.

Azotlu bazlar iki çeşit olup bunlar, iki halkalı pürinler ve tek halkalı pirimidinlerdir. Pürin ve pirimidin bazları, azot veya karbon atomlarından oluşmuş heterosiklik bileşiklerdir. Pürin ve pirimidin halkasındaki özdeş atomlar farklı şekilde numaralandırılmıştır (Şekil 1.7).



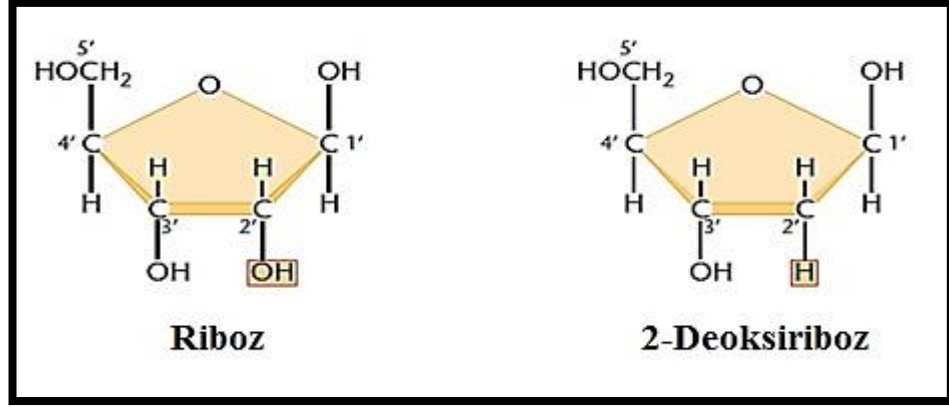
Şekil 1.7. Pirimidin Halkası (a) ve Pürin Halkası (b).

İki çeşit pürin halkası (**adenin A, guanin G**) vardır. Ayrıca üç tip pirimidin halkası (**urasil U, sitozin C, timin T**) vardır. DNA ve RNA ipliklerinin her ikisinde de azotlu bazlardan guanin, sitozin ve adenin bulunurken, timin bazı sadece DNA ipliğinin yapısında, uzrasil bazı ise sadece RNA ipliğinin yapısında bulunur. (Şekil 1.8).



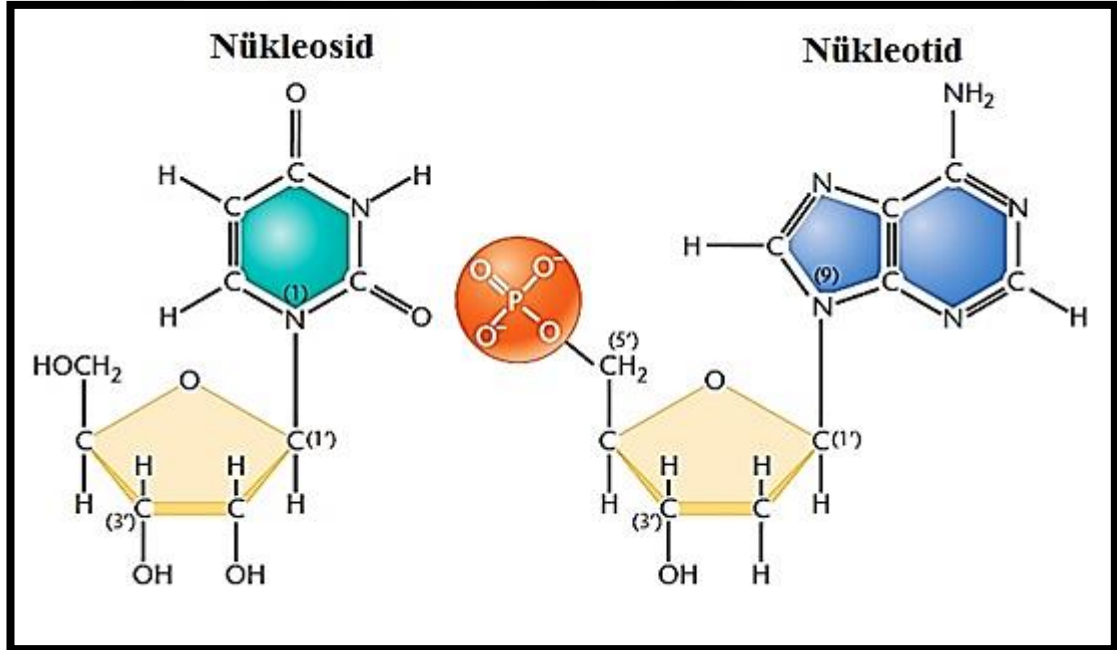
Şekil 1.8. Azotlu Baz.

DNA ve RNA arasındaki bir diğer farklılık, nükleik asitin yapısındaki pentoz şekerlerinin farklı olmasıdır. Deoksiribonükleik asitlerdeki (DNA) şeker **deoksiriboz** olarak adlandırılırken, ribonükleik asitlerdeki (RNA) şeker **riboz** olarak adlandırılır. Riboz halkasında 2. karbon atomunda hidroksil grubu bulunurken, Deoksiriboz yapısında, 2. karbon atomunda hidrojen atomu bulunmaktadır. Bu durumdaki deoksiriboz **2-deoksiriboz** olarak da adlandırılır (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. Pentoz Şeker.

Nükleositler, yapısında bir pürin veya pirimidin bazı ve bir riboz şekeri veya deoksiriboz şekeri içerir. Nükleositin yapısına bir fosfat grubunun eklenmesiyle **nükleotid** yapısı oluşur (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. Nükleosit ve Nükleotit.

Heterosiklik pentoz molekülü C-1 atomu üzerinden azotlu baz ile bağlanır. Pürin bazları N-9 üzerinden şeker molekülüne bağlanırken, pirimidin bazları N-1 atomu üzerinden şeker molekülüne bağlanır. Fosfat grubu ise pentoz üzerindeki C-5, C-3 veya C-2 atomlarından bu yapıya bağlanır. Fosfata bağlanan C-5'deki deoksiribonükleotidlerin şeker bağları Şekil 1.10'da gösterildiği gibidir. Bu form biyolojik sistemlerde yaygın olup DNA ve RNA yapısında bulunur.

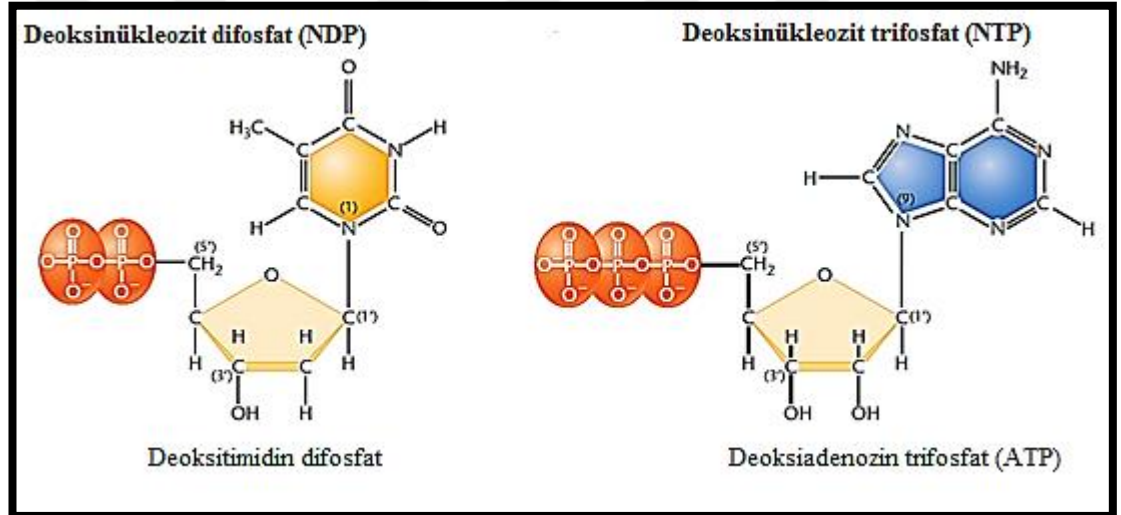
1.3.1. Nükleosit Difosfatlar and Trifosfatlar

Nükleosit monofosfat (NMP) nüketidlerin bir diğeri adıdır. İçerdikleri fosfat grubuna göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılırlar:

- **Nükleosit Difosfatlar (NDP)** (bir fosfat grubu içerenler).

- **Nükleosit Trifosfatlar (NTP)** (iki fosfat grubu içerenler) (Şekil 1.11).

Trifosfat formu, hücrede nükleik asit sentezi için öncül molekül olduğundan dolayı, önemlidir.



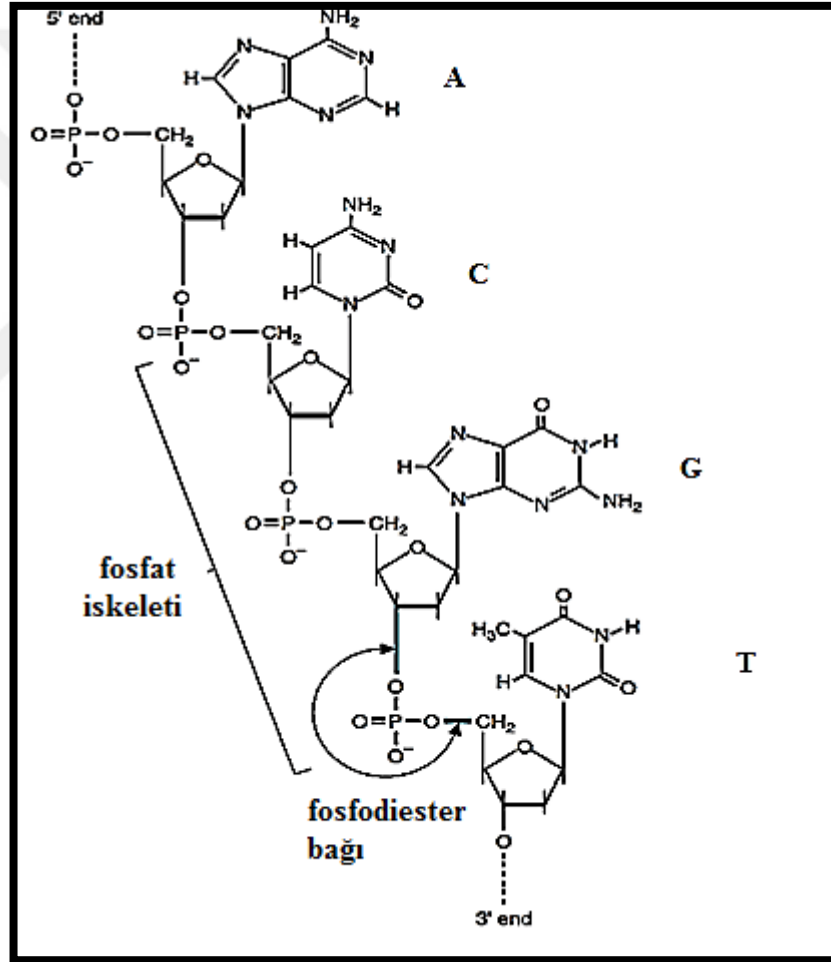
Şekil 1.11. Nükleosit NDP – NTP.

Buna ek olarak, hücre biyoenerjisi açısından sahip oldukları büyük miktarda enerji nedeniyle önemlidirler, **adenozin trifosfat (ATP)** ve **guanozin trifosfat (GTP)** formunda gelirler ve bu enerji, terminal fosfat grubunun eklenmesi veya çıkarılmasında rol alır. Bu eylemden dolayı hem ATP hem de GTP, çok sayıda genetik olay da dahil olmak üzere birçok hücresel faaliyette bulunur.

ATP veya GTP'nin ADP veya GDP'ye ve inorganik fosfat (Pi) 'ye hidrolizi sonucu ortaya çıkan büyük miktardaki enerji, hücrede çeşitli enerji reaksiyonları yönlendirmek için kullanılır.

1.3.2. Polinükleotitler

İki mononükleotid arasındaki bağ, iki şekere bağlanan bir fosfat grubundan oluşur. Fosforik asit, şeker yapıları üzerindeki hidroksil grupları üzerinden ester bağı oluşturarak iki molekülü birleştirir. Ortaya çıkan bağ, **fosfodiester bağı** olarak adlandırılır ve RNA'da da görülebilmektedir. Her zincirin C-5 ucu ve C-3 ucu vardır. İki nükleotid bir **dinükleotid**, üç nükleotid, bir **trinükleotid** oluşturmak üzere birleşir. Yaklaşık 30 nükleotitten oluşan kısa zincirlere **oligonükleotitler** denirken, bundan daha uzun zincirlere **polinükleotitler** denilmektedir (Şekil 1.12) [11].



Şekil 1.12. Polinükleotitler.

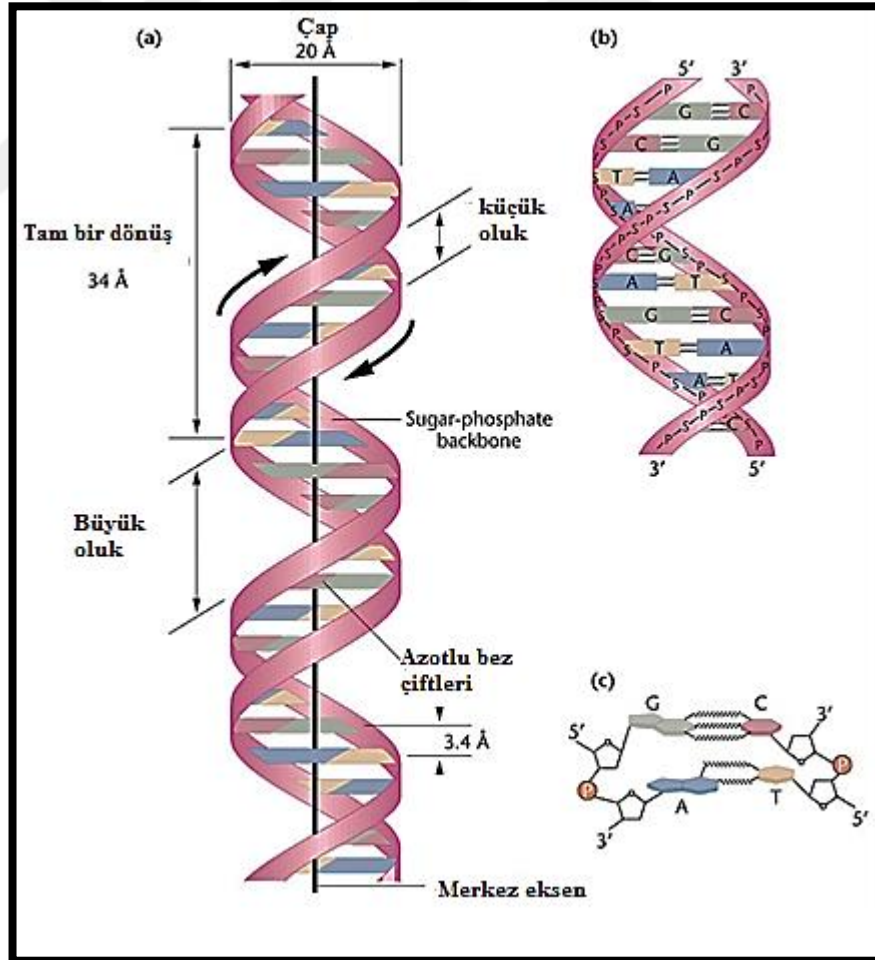
1.3.3. Baz Eşleşmesi

DNA, pürinlerin ve pirimidinlerin hidrojen bağı ile bağlanması ile tamamlayıcı bir zincir oluşturur. Bu durum tamamlayıcı baz eşleşmesi olarak bilinir. Adenin Timine

bağlanır ve Sitozin Guanin'e bağlanır. Bu bağlama baz eşleşmesi olarak adlandırılır. A ve T arasındaki bağlanma iki hidrojen bağı ile oluşurken C ve G üç hidrojen bağı ile oluşur. C ve G bakımından zengin olan DNA zinciri, düşük C-G içeriğine sahip DNA'dan daha karardır. Hidrojen bağı kuvvetli bir bağı değildir, bu yüzden kırılabilir ve nispeten kolayca yeniden birleştirilebilir [11, 12, 13].

DNA'yı oluşturan iki zincir antiparaleldir; bu iki zincir birbirine zıt yönlerde bağlanır, C-5'-ucu C-3'-ucuyla karşı karşıya gelir. Helezonun tam türü 34 Å (3.4 nm) uzunluğa sahiptir, böylece sarmalın her dönüşünde 10 baz çifti vardır. Çift sarmalın çap genişliği 20 Å (2.0 nm)'dir [11].

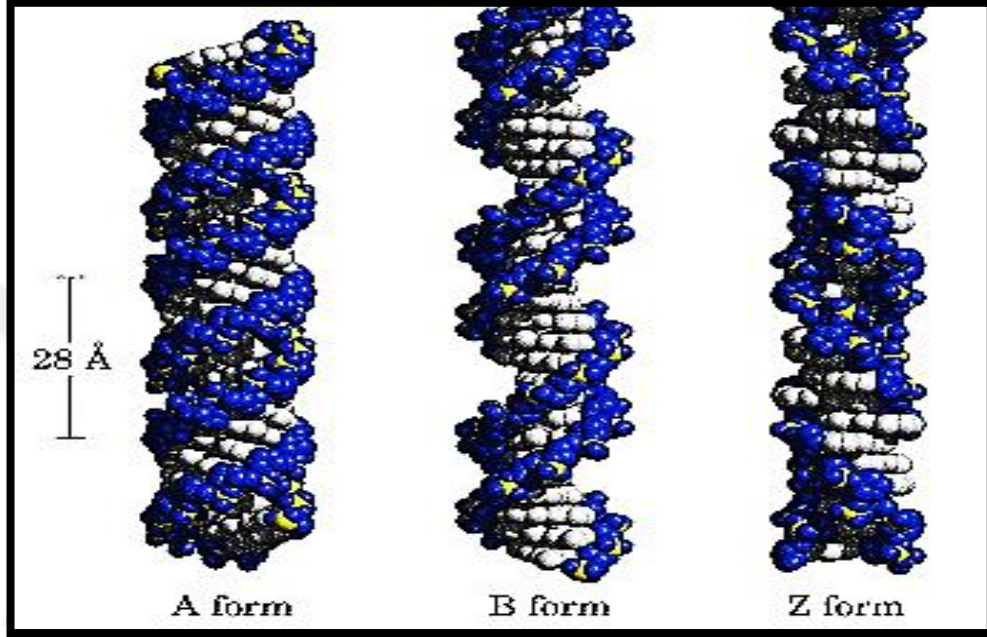
Küçük oluk genişliği (ana oluk) 22 Å iken, alternatif olarak çift sarmal uzunluğu boyunca giden geniş oluk (küçük oluk) genişliği ise 12 Å'dır (Şekil 1.13) [11, 14].



Şekil 1.13. DNA Ölçümleri.

1.3.4. Alterne DNA Yapısı

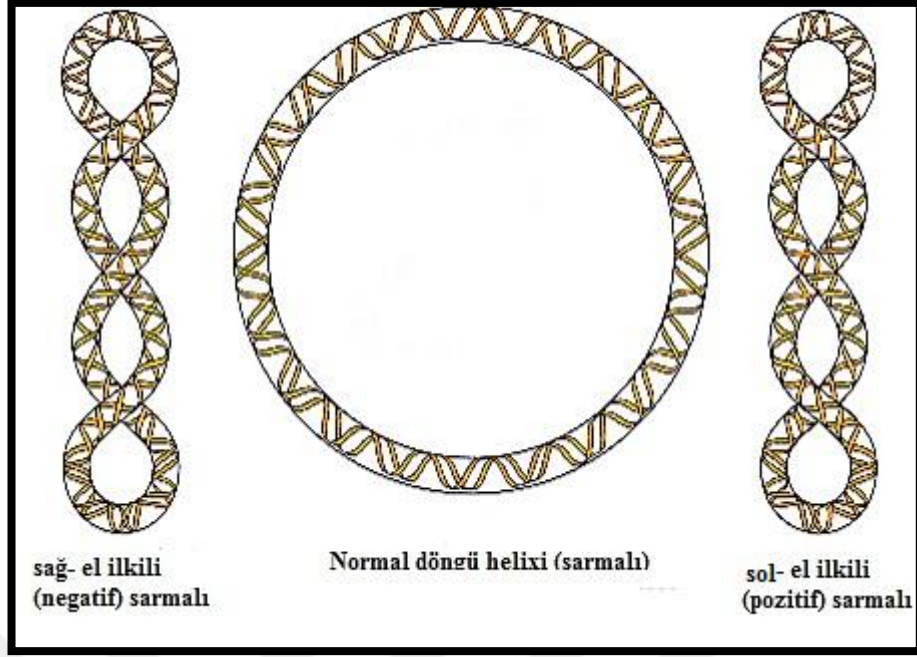
Mevcut DNA için olası pek çok uyum vardır. Olası formlar **Z DNA**, **B DNA** ve **A DNA**'dır (Şekil 1.14). Hem B DNA hem de A DNA sağ sarmal iken Z DNA sol sarmaldır [11, 15, 16].



Şekil 1.14. Alterne DNA yapısı.

1.3.5. Süper Burulma

DNA, süper burulma DNA'sı oluşturmak için bükülebilir. Çift sarmal, her 10.4 taban çiftinde bir kez ekseni çevreler [11, 17]. İki tip DNA süper burulma vardır. DNA çift sarmalın yönünde büküldüğünde pozitif süper burulma (sol sarmal) oluşur ve bazlar daha sık tutulur hale gelir. DNA çift sarmalın aksi yönünde büküldüğünde negatif süper burulma (sağ sarmal) oluşur ve bazlar daha kolay birbirinden ayrılır. Topoizomerazlar, DNA süper burulmanın rahatlamasından sorumlu olan enzimlerdir. Bu enzim, DNA transkripsiyonu ve DNA replikasyonu sırasında oluşan büküm gerilmelerini DNA zincirlerine kadar rahatlatır (Şekil 1.15) [11, 18].



Şekil 1.15. DNA süper burulma.

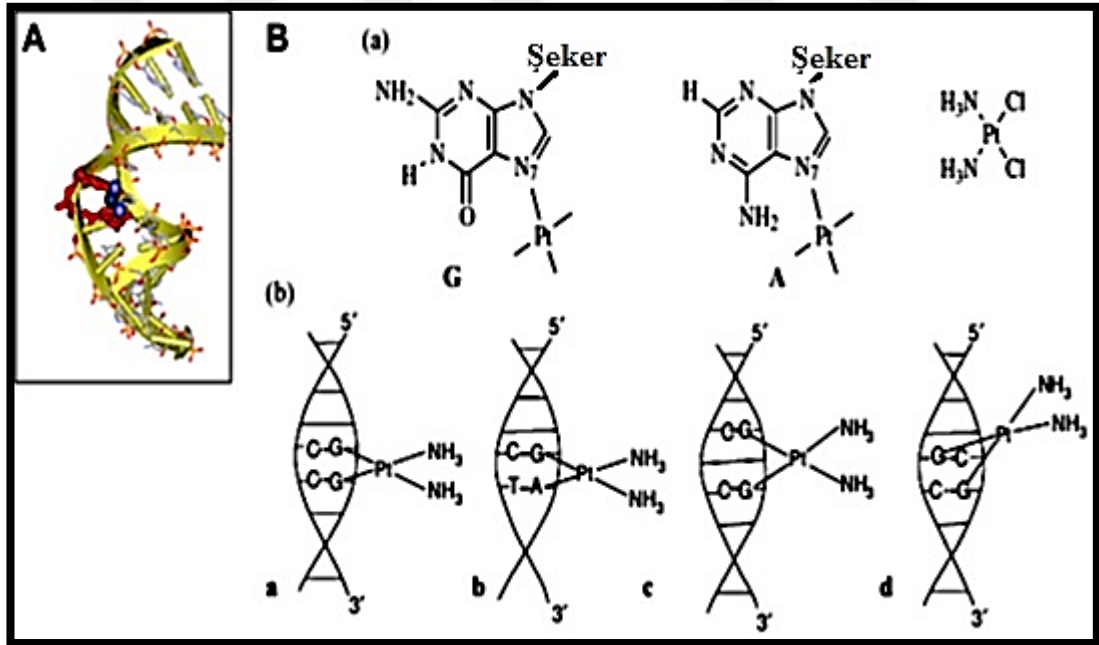
Küçük DNA biyolojik molekülünün önemli biyoaktivitesi vardır. Genler adı verilen DNA parçacığı, protein kodunun sıralamasını taşır. Transkripsiyon ve translasyon yoluyla hücrede meydana gelen biyokimyasal reaksiyonlar genin sorumluluğundadır. Buna ek olarak, DNA replikasyonu ve gen ekspresyonunun kontrolü ile hücrenin sağ kalmasından sorumludurlar. Antitümör eylemi anlamak için, ilaçlar DNA'yla etkileşime girmek ve ona bağlanmak üzere tasarlanırlar. Bilim adamları DNA'yla etkileşime girecek ilaçlar bulmaya çalışırlar. Bu amaçla, antibiyotik ve antikanser ilaçlarının mekanizmasını anlamak için DNA transkripsiyonu ve replikasyonunu çalışırlar. İlaçlar DNA'ya bağlandığında konformasyonel ve yapısal değişimlere neden olur. Bunlar DNA hasarına neden olan tek zincir kopuşları, DNA bükülmesi veya çift zincir sarımı gibi değişimlerdir. Bu tür DNA değişikliklerinin sonucunda DNA transkripsiyonu ve replikasyonu engellenir [19]. İlaçlar, hastalıkları tedavi etmek için DNA'yı hedef alacak şekilde tasarlanırlar. DNA'ya bağlanan ilaçlar elektrik alanı ile tespit edilebilir [20]. Örneğin, kinolonları içeren ilaç, topoizomera IV'ün önleyicileri ve DNA enzimlerinin girazlarıdır, bu işlem, bakteri hücrelerini öldürür [21].

1.3.6.DNA-İlaç Etkileşimi Türleri

I-Alkile Edici Ajanlar

Alkile edici ajanlar, iki ana DNA ile kovalent sınırlar oluşturarak DNA nükleofilik gruplarla tepkimeye giren elektofilik kimyasal bileşiklerdir. Bunlar DNA'da guanin ile tepkimeye girerler. Bu, DNA'nın yanlış kodlanmasına neden olur, böylece DNA'nın replikasyonu ve transkripsyonu geri döndürülemez biçimde engellenecek ve apoptozise yol açacaktır [31, 37]. Alkile edici ajanlar, DNA kanser hücresinde hasara neden olan kanser önleyicileridir ve bunlar kanser hücresini ölümüne neden olurlar [31, 38].

Bu türe bir örnek olarak Cis-platin [cis-dichlorodiammineplatinum(II)] verilebilir. Bu tür, antikanser olarak kullanılan yaygın bir alkile edici ajandır. Pürin baz üzerinde azot atomları vektor grupları ile bir iç zincir veya ara zincirle çapraz bağ oluşturur [36].

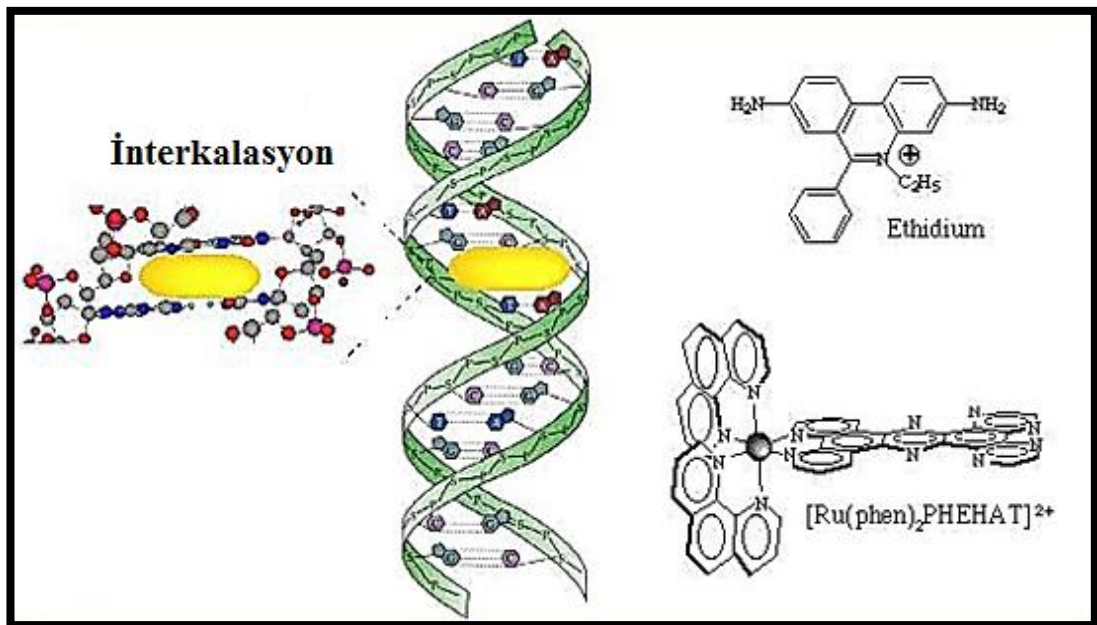


II. İnterkalasyon Bağlanma

İnterkalasyon DNA baz çiftleri arasında düz, aromatik veya heteroaromatik molekülleri bağlar böylelikle DNA boyu ve DNA sarmal bükümü azalır [31, 37].

Heteroaromatik moleküller, DNA baz çiftleri arasında kümelenir. DNA bazı ve ilaç karışımı, π - π kümelenme etkileşimi ile dengelenir [31, 37].

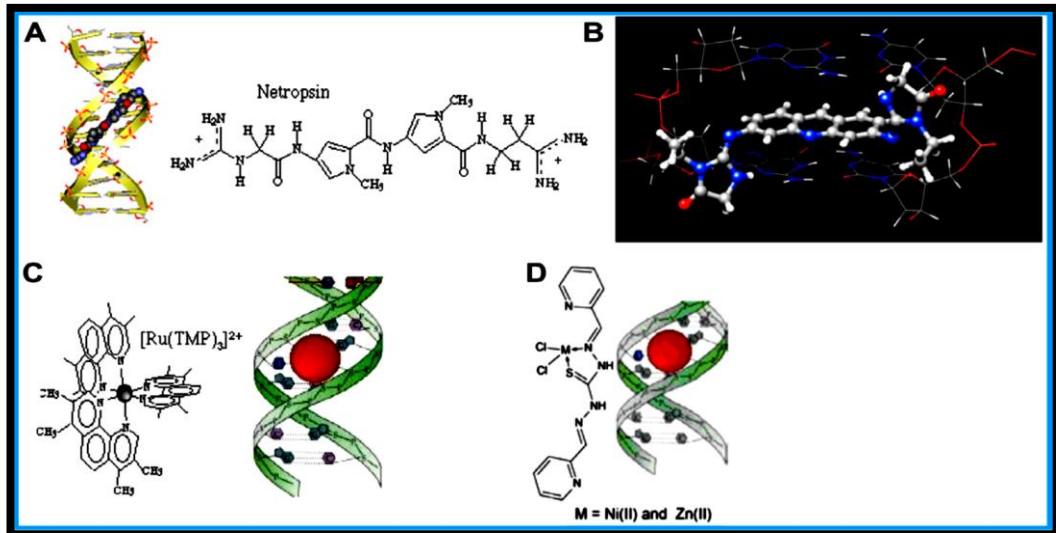
Belli düzlemsel aromatik ve heteroaromatik moleküller baz eşleştirme modeline zarar vermez, DNA baz çiftleri arasına dubleks formda yerleşebilirler. İnterkalasyon DNA transkripsiyonunu ve replikasyonu, topoizomerazların çalışmasına müdahale ederek inhibe eder. İlaç molekülünün her bağı için dubleks interkalasyon uzunluğunun yaklaşık 3Å olması DNA'nın çözülmesine yol açar. Bir interkalatörün DNA baz çiftlerinin arasına yerleşebilmesi için, gevşetici DNA'nın baz çiftleri arasında bir boşluk açması gerekir. İnterkalasyon alanının ve ara katman molekülünün düzenlenişine göre, çözülme derecesi bu düzenlemeye bağlıdır. Proflavin yaklaşık olarak DNA'yı 17° çözerken ve etidyum DNA'yı yaklaşık 26° kadar çözer. Yapısındaki bu değişiklikler, DNA tamirini, replikasyonunu ve transkripsiyonunu inhibe etmek gibi fonksiyonlarda değişikliklere neden olur, bu interkalatörmaddelerin güçlü mutajenler oldukları anlamına gelir. İnterkalatör maddeler kanser hücreleri için normal hücrelere göre daha öldürücüdür [31, 37].



Şekil 1. 17. DNA baz çifti yığına İnterkalasyon Bağlanma.

III. Groove Bağlanma

Groove bağlanma, genişliği 12 Å olan küçük groove (A-T) veya genişlikte 22 Å geniş groove (C-G) üzerinde kendilerini değiştiren küçük kimyasal moleküllerdir. Groove bağlayıcı maddeler DNA'ya büyük değişiklikler yapmadan DNA'ya bağlanır. Küçük groove bağlayıcı maddeler küçük groove'ü kavisleyen izoelik şeklindedir. Van der Waals etkileşimleri bağlanmayı desteklemektedir. İlaç molekülleri DNA'daki bazlarla hidrojen bağları oluşturarak bağlanabilir, örneğin timinde O₂ ve adenin içinde N₃ gibi. Groove bağlayıcı maddeler özellikle (adenin – timin yönünden) zengin bölgeye eklenirler. İmidazol-pirol ve leksitropsinler gibi poliamidlerin bazıları groovelardaki (guanin-sitozin) ve (sitozin-guanin) bölgelerine özel olarak çekilirler. Hidrojen bağları ve hidrofobik, kompleksin stabilizasyonunu ve bağlanma sürecini desteklemek için çok önemli unsurlardır. Netropsin antibiyotik ilacı groove bağlayıcı maddelere bir örnektir. Akridin bis-imidazolidinon (R = ethyl) küçük groove tarafından sitozine bağlanır: guanine, geometrik. Groove bağlanma için diğer örnekler, N1,N5-bis[piridin- 2-metilen]-tiyokarbohidrazon metil grubu ve Zn (II) metal kompleksleri ile interkalasyonu önleyen [Ru (TMP)₃]²⁺'dir. Groove bağlayıcı ilaçlar, DNA çift sarmalının yapısını yeniden düzenlenmesini az seviyede etki ettiğinden veya hiç etmediğinden, interkalatör ilaçlardan farklıdır [31,37].



Şekil 1.18. Groove Bağlanma (A) Minor groove bağlanma DNA netropsine bağlı,. (B) akridin bis-imidazoldionlar(R = etil) binding from minor groove side to stokin guanine minör oluktan bağlanma (C) The [Ru(TMP)₃]²⁺ DNA oluşuna bağlı. (D) Zn(II) and Ni(II) metal kompleksleri oluk bağlanma modu.

Bu çalışmada, CT-DNA etkileşimini çalışmak için 5-[(E)-2-(3-metoksifenil)vinil-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (1), 5-[(E)-2-(2-metoksifenil)vinil-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2), 5-[(E)-2-(3-metoksifenil)vinil-N-[4'-metilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) ve 5-[(E)-2-(2-metoksifenil)vinil-N-[4'-metilfenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amine (4) sentezlendi ve (Tablo.1) de gösterilen Gram pozitif ve Gram negative bakterileri için antibakteriyel aktivite çalışmaları gerçekleştirildi. *Candida albicans*'a yönelik antifungal eylemi için ATCC 26555 kullanıldı.



2. LİTERATÜR İNCELEMESİ

Lamani ve arkadaşları [22] 3-[[5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-yl) imino] metil} kuinolin -2-tiyon ve 2-fenil-3-pirido[3,2] [1,3,4] Tiyadiazol [3,2] kuinolin türevlerini sentezlemişler ve DNA ile etkileşime giren kimyasalları ortaya koymuşlardır. Sentezlenen kimyasallar için antibakteriyel ve antifungal çalışmalar yapılmıştır.

Zhang ve arkadaşları [23] 2,5-dimerkapto-1,3,4-tiyadiazol ve 1,10-fenantrolin (rutenyum (IV) kompleksi (1) ile rutenyum (IV) kompleksi sentezlemişler ve Kompleks 1'in DNA'ya interkalasyon ile bağlandığı sonucuna varmışlardır.

Öztürk ve arkadaşları [24] 3-(1,3,4-tiadiazol-2-ylazo) kuinolin -2,4-diol sentezlemişler ve bileşimin antibakteriyel bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir.

Bhatia ve arkadaşları [25] imidazo [2, 1-b] [1,3,4] tiadiazol türevlerini sentezlemişler ve antimikrobiyal aktiviteyi gözlemişler ve bunun sonucunda *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* bakteriyel zincirlerine karşı pozitif sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.

Kaur ve arkadaşları [26] imidazol 1,3,4-tiyadiazol türevlerini sentezlemişler, antibakteriyel aktivite taraması yapmışlardır. Çalışmanın sonucunda bu bileşiklerin standart ilaç olarak Ampisilin kullanan deffirent bakteri türlerine karşı iyi antibakteriyel etkinlik gösterdiklerini ve ayrıca antifungal tarama sonuçlarının standart ilaç olan Amfoterisin B'yi kullanan için *Candida albicans* ve *Aspergillus niger* türlerine karşı nispeten hafif aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deneysel Kimya

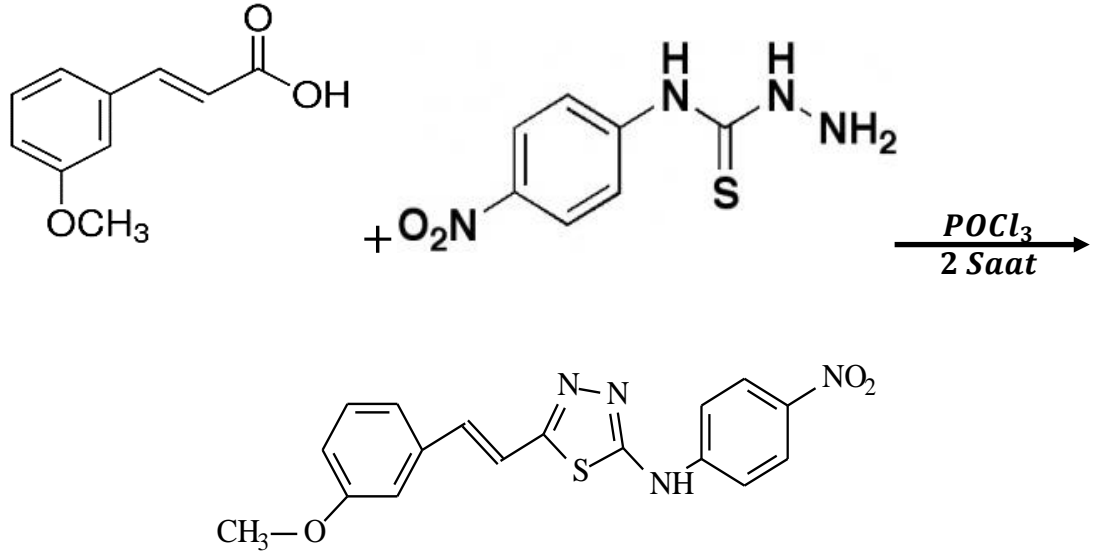
Çözücüler, damıtılarak kullanılmadan önce kurutuldu. Kızılötesi spektrumlar FT-IR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy Spectrum)'a kaydedildi. ¹H-NMR ve ¹³C-NMRspektrumu, Bruker AVANCE III 400 MHz NMR Spektrometresi üzerinde alındı. UV-Vis, Thermo Scientific MULTISKAN GO üzerinde gerçekleştirildi. Erime noktaları düzeltilmemiş ve SMP30 erime noktalı aparatına kaydedilmiştir.

3.2. 1, 3, 4-Tiyadiazol Türevlerinin Sentezi

Tiyadiazol Türevlerinin Sentezinin Genel Metodu: Metoksi sinnamik asit türevleri (n mol) ve fenil tiyosemikarbazid türevleri (n mol) karışımı buzdolabının içine yerleştirilerek soğutuldu. Daha sonra fosfor oksiklorür (n mole) damla damla karıştırılarak soğuk karışıma eklendi, iki saat boyunca reflaks edildikten sonra oda sıcaklığına soğutuldu, karışıma buzlu su ilave edildi ve amonyak çözeltisi eklenerek nötralize edildi.Çökelen ürün filtrelenerek destile su ile yıkandı.

3.2.1. 5-[(E)- 2-(3- metiksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin Sentezi (1)

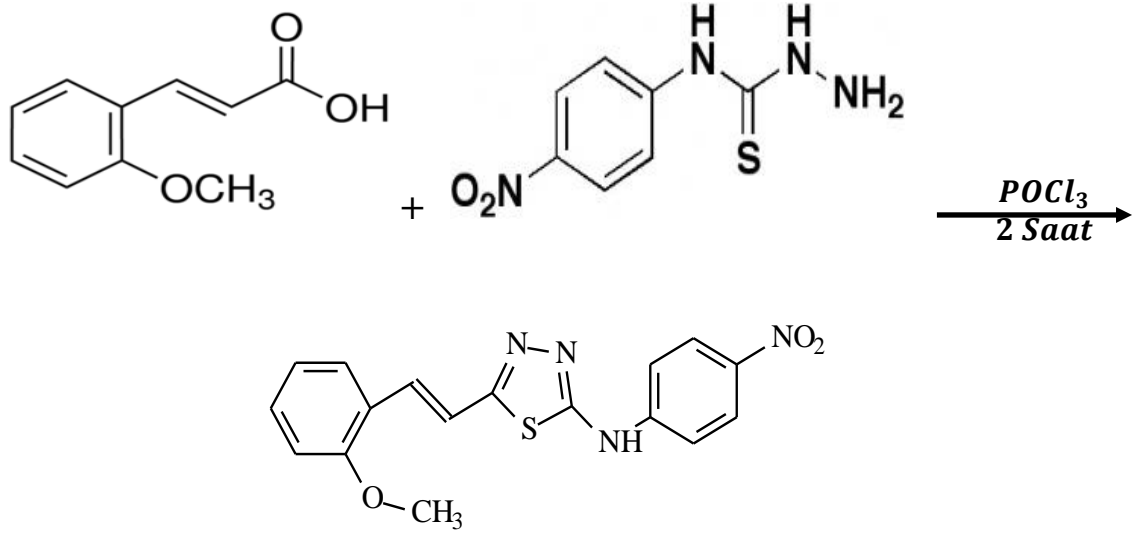
3-metoksi sinnamik asit (0.01 mol) ve 4-nitrofeniltiosemikarbazid (0.01 mol) karışımı soğutmak için buzdolabına kondu ve daha sonra karıştırılarak soğuk karışıma damla damla fosfor oksiklorür (0.03 mol) ilave edildi, iki saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına soğutuldu, karışıma buzlu su ilave edildi ve amonyak çözeltisi eklenerek nötralize edildi.Çökelen ürün filtrelenerek destile su ile yıkandı. (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. 5-[(E)-2-(3-metoksifenil)vinil-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi (1)

3.2.2. 5-[(E)-2-(2-metoksifenil)vinil-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentezi (2)

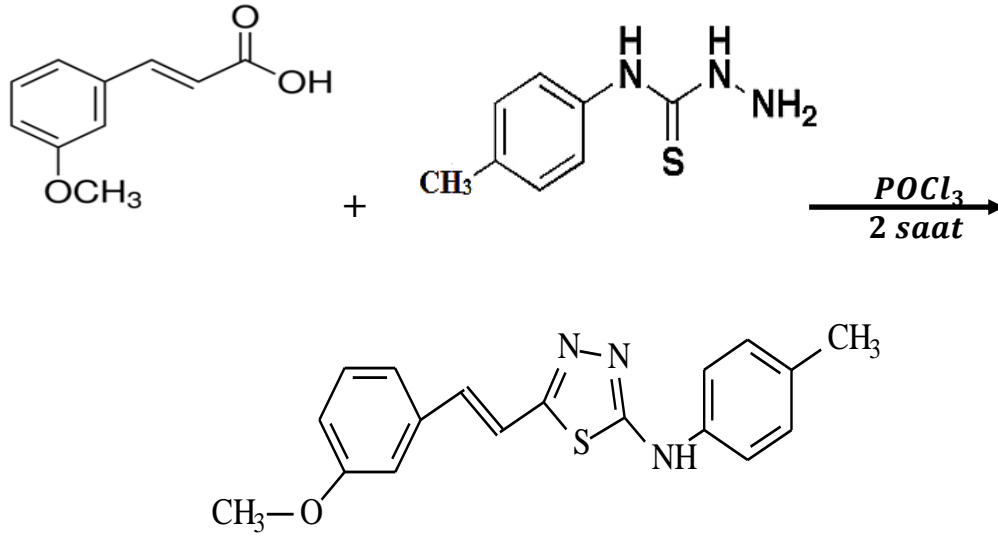
2-metoksi sinnamik asit (0.01 mol) ve 4-nitrofenil tiyosemikarbazid (0.01 mol) karışımı soğutmak için buzdolabına kondu. Daha sonra fosfor oksiklorür (0.03 mol) soğuk karışıma damla damla ilave edildi, iki saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına soğutuldu, karışıma buzlu su ilave edildi ve amonyak çözeltisi eklenerek nötralize edildi. Çökelen ürün filtrelendi, destilesu ile yıkandı. (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. 5-[(E)- 2-(2-metoksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin Sentezi (2)

3.2.3. 5-[(E)- 2-(3 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin Sentezi (3)

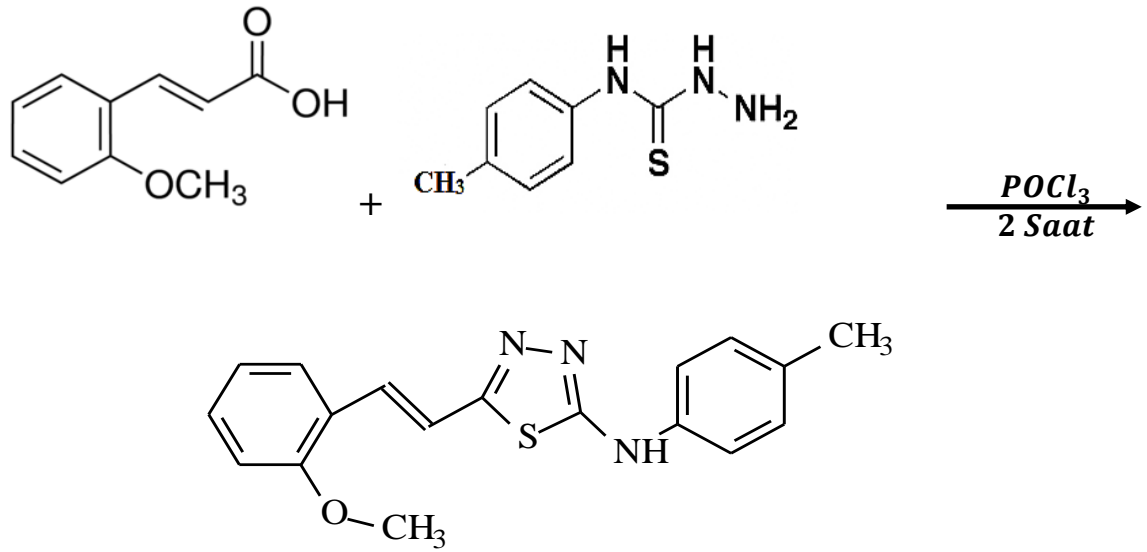
3-metoksi sinamik asit (0.01 mol) ve 4-metil fenil tiyosemikarbazid (0.01 mol) karışımı buzdolabına konuldu. Sonra fosfor oksiklorür (0.03 mol) karıştırılarak soğuk karışıma damla damla ilave edildi, iki saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına soğutuldu, karışıma buzlu su ilave edildi ve amonyak çözeltisi eklenerek nötralize edildi. Çökelen ürün filtrelendi, destile su ile yıkandı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. 5-[(E)-2-(3 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin Sentezi (3)

3.2.4. 5-[(E)-2-(2 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin Sentezi (4)

2-metoksi sinnamik asit (0.01 mol) ve 4-metilfenil tiyosemikarbazit (0.01 mol) karışımı soğutmak için buzdolabına konuldu. Daha sonra fosforlu oksiklorür (0.03 mol) damla damla karıştırılarak soğuk karışıma eklendi, iki saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu, karıştırılmış buzlu suya ilave edildi ve amonyak çözeltisi eklenerek nötrale edildi. Çökelen ürün filtrelendi, destilesu ile yıkandı. (Şekil 3.4).



Şekil 3.4.5-[(E)-2-(2 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-aminSentezi (4)

3.3. Antimikrobiyal Aktivite

3.3.1. Mikroorganizma Suşları

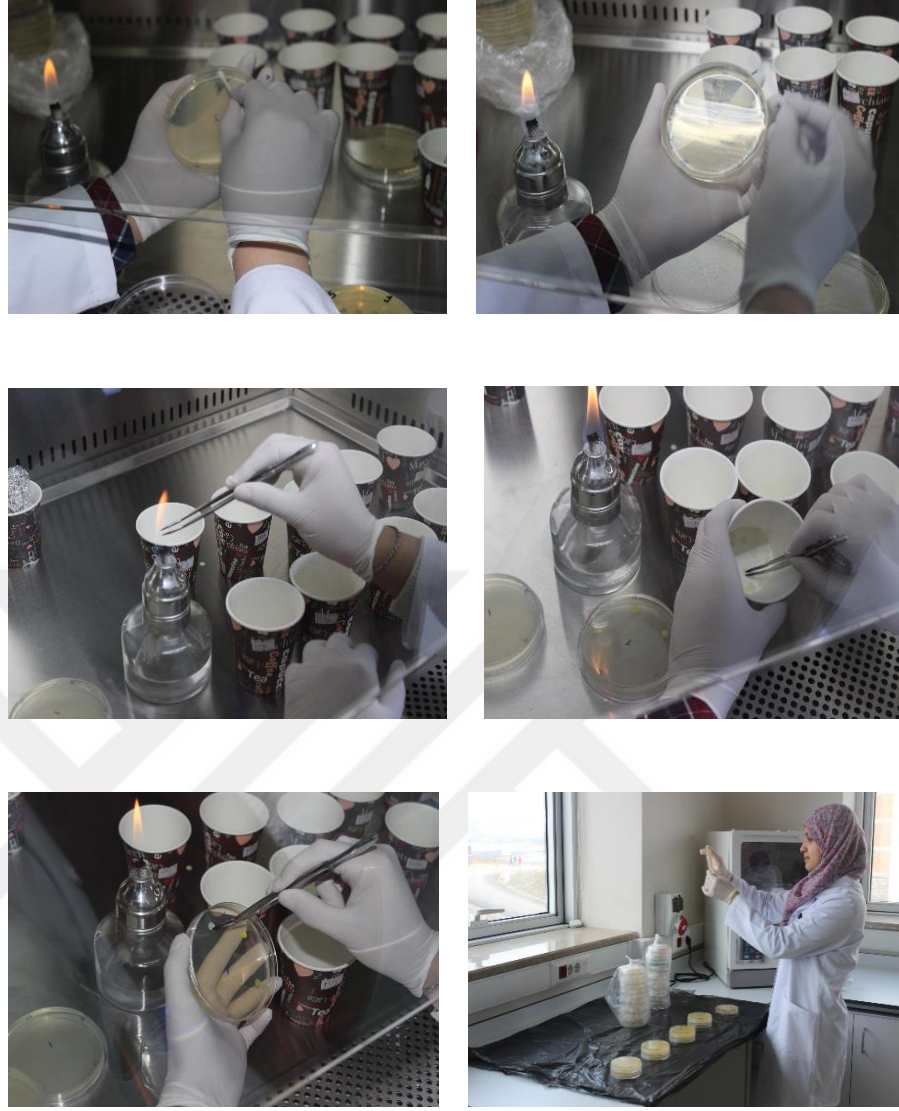
Gram negatif (*Escherichia coli*, *Salmonella kentucky*, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Prutoteus*) ve Gram pozitif (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus durans*, *Serratia marrescen*, *Staphylococcus aureus* ATCC, *Staphylococcus huminis*, *Staphylococcus epidermitis*, *Listeria monocytogenes* ATCC 7644, *Alfa haemolytic streptococcus*, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923) bakteriler, sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antibakteriyel aktivitesini ölçmek için seçildi. *Candida albicans* ATCC 26555 mantarları 1,3,4-tiyadiazolün antifungal etkinliğini test etmek için kullanıldı. Standart suşlar Kastamonu Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nden, diğer suşlar Gazi Üniversitesi'nden temin edildi.

3.3.2. Mikrobiyal Aktivite Analizi

Mikrobiyal aktivitede kullanılan yöntem disk difüzyon metodudur. Yeni sentezlenmiş tiyadiazol türevi bileşikler dimetil sülfoksit (DMSO) içinde nihai konsantrasyona [M = 0.2 mg / ml] kadar çözüldü. Hazırlanan çözelti, steril filtre kağıdı disklerine uygulanarak UV' ye maruz bırakıldı ve gece boyunca emniyet

kabininde oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. DMSO kağıt disklerinin negatif kontrol olarak kontrol için üç kez, kullanılan bütün bakteri türlerine karşı etkileri incelendi. Bakteri süşunun bir kolonisi, 37 °C 'de besin sıvısı içeren ortamda 24 saat boyunca inkübe edildi.

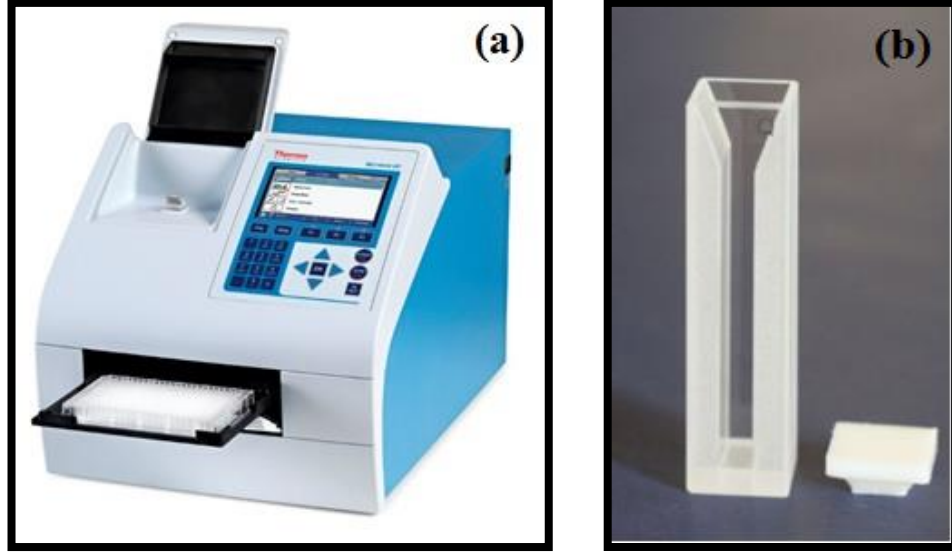
- 1- Bakteri konsantrasyonu, 0.5 McFarland bulanıklık elde etmek için% 0.9 steril tuz çözeltisine bakteri süspansiyonu ilave edilerek hazırlandı.
- 2- 1000 ml'lik ortam hazırlandı ve 120 ° C'de 20 dakika otoklavlandı.
- 3- Ortam, sterilize edilmiş Petri kaplarına döküldü.
- 4- Bakteri süspansiyonu agar yüzeyin her yerinde steril çubuk ile dağıtıldı, daha sonra diskleri yerleştirmeden önce oda sıcaklığında 5-10 dakika boyunca kurumaya bırakıldı.
- 5- Maddeyle dolu DMSO ve steril diskler agar yüzeyinin üzerine yerleştirildi ve hafifçe sıkıştırılarak agarla yapışması sağlandı.
- 6- Plakalar 37 ° C'de 24 saat inkübe edildi.
- 7- 24 saat sonra sonuç, diski de içeren inhibisyon bölgesinin ölçülmesi suretiyle alındı. Zon çapları mm olarak ölçüldü.
- 8- Disk difüzyon deneyi üç defa gerçekleştirildi.
- 9- Tüm adımlardan sonra, plakalar Otoklavda 120 ° C'de 20 dakika süreyle sterilize edildi ve biyolojik tehlike oluşturan materyal olarak düzgün şekilde atıldı. (Fotoğraf 3.1) [27, 28].



Fotoğraf 3.1. Mikrobiyal Aktivite Analizinin Aşamaları.

3.4. DNA Bağlama

UV-görünür absorbans pikleri Thermo-Scientific ULTISKAN GO tarafından kaydedilen 1 cm ışık yolu genişliğinde kuvars küvet kullanılarak incelendi.



Fotoğraf 3.2. (a) UV-Vis Thermo Scientific MULTISKAN GO, (b) Kuvarz Küvetleri.

Deneyde kullanılan DNA GE Healthcare Life of Sciences (GE Sağlık Yaşam Bilimleri)' nden satın alınmıştır. CT-DNA solüsyonunun UV oranı 260 ve 280 nanometrede soğurulmuştur. Nükleotidin konsantrasyonu 260 nm'de kütleli soğurma katsayısı ($\epsilon = 6600M^{-1}cm^{-1}$) kullanan UV soğurma spektroskopisi tarafından belirlenmiştir. Bileşikler **1**, **2**, **3** ve **4**, 1000 μM [29] elde etmek için (Tris-HCL: DMSO) (30%: 70%)'te çözülerek hazırlanmıştır. DNA'lı molekülün bağlanma sabiti/ birleşik sabiti (K) Benesi-Hildebrand eşitliğine göre belirlenmiştir [30]:

$$\frac{A_0}{(A - A_0)} = \frac{\epsilon_G}{(\epsilon_{H-G} - \epsilon_G)} + \frac{\epsilon_G}{(\epsilon_{H-G} - \epsilon_G)} \times \frac{1}{K[DNA]} \quad (3.1)$$

Bağlanma sabiti K iken A_0 ve A sırasıyla molekülün ve onun DNA ile kompleksinin soğurumudur ve ϵ_G ve ϵ_{H-G} sırasıyla molekülün ve molekül-DNA kompleksinin soğurma katsayısıdır. Bağlanma sabiti $1/[DNA]$ ya karşı $A_0/(A - A_0)$ 'nin eğim kesim oranından elde edilebilir. K ayrıca ϵ_a (ya da ϵ_G) ve ϵ_f (ya da ϵ_{H-G})'nin sırasıyla molekülün soğurma katsayıları ve molekül-DNA kompleksi olduğu $[DNA]/\epsilon_a - \epsilon_f$ 'ye karşı eğim kesim oranından belirlenebilir.

Sentezlenen tiyadizol türevlerinin DNA ile etkileşimde olan türevlerini incelemek için **1**, **2**, **3** ve **4**ve DNA bileşimleri arasındaki bağlanma sabiti hesaplanmıştır;

Tiyadiazollerin CT-DNA'lı türevleri için bağlanma sabiti, K_b aşağıdaki eşitliğe göre belirlenmiştir:

$$\frac{[DNA]}{(\epsilon_a - \epsilon_f)} = \frac{[DNA]}{(\epsilon_b - \epsilon_f)} + \frac{1}{K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)} \quad (3.2)$$

Burada [DNA], CT-DNA'nın konsantrasyonunu gösterir. ϵ_a , ϵ_f ve ϵ_b görünür, serbest ve bağlı bileşiklerin **1, 2, 3 ve 4** ekstinksiyon katsayılarıdır. Özellikle Beer'in kanununa göre ϵ_f izole bileşiklerin çözelti fazındaki UV spektrumunun kalibrasyon eğrisinden elde edilir. E_a ölçülen absorbans ile bileşiklerin ölçülen konsantrasyondaki absorbansı arasındaki orandan saptanır [Aobs/ [bileşikler **1, 2, 3 ve 4**]. ϵ_a ölçülen soğurma ve bileşikler **1, 2, 3 ve 4** derişimi, A, arasındaki oran olarak belirlenmiştir. Bir [DNA]'ya karşı $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ eğrisi $1/(\epsilon_b - \epsilon_f)$ ve a y-eksen kesmesi $1/K_b (\epsilon_b - \epsilon_f)$ 'ye eşittir. K_b eğimin y-eksen kesimine oranlanması ile elde edilir [29- 31].

3.4.1. DNA Etkileşim Deneyi

DNA ile **1-4** bileşikleri arasındaki etkileşim UV soğurumu ile test edilmiştir. Deneyde spektral ölçümler için kullanılan DNA konsantrasyonu (0-90 μM) arasında alınmıştır ve **1-4** bileşikleri için konsantrasyon $40 \mu\text{M}^2$ olarak sabit tutuldu. Daha sonra 1000 μM elde etmek için DMSO ve Tris-HCL ile [30%:70%] oranında seyreltildi. Örnekler 37C° 'de 5 dakika karıştırıldı [29].

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. 1,3,4-Tiyadiazol Türevlerinin Sentezi

4.1.1. 5-[(E)- 2-(3- metiyoksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin Sentezi (1)

Bileşik-1, fosfor oksiklorür varlığında 1, 3- metoksi sinnamikasit ve 4-(4-nitrofenil)- 3- tiyosemikarbazid'in reaksiyonuyla sentezlenmiştir.

1 nolu molekülün yapısı

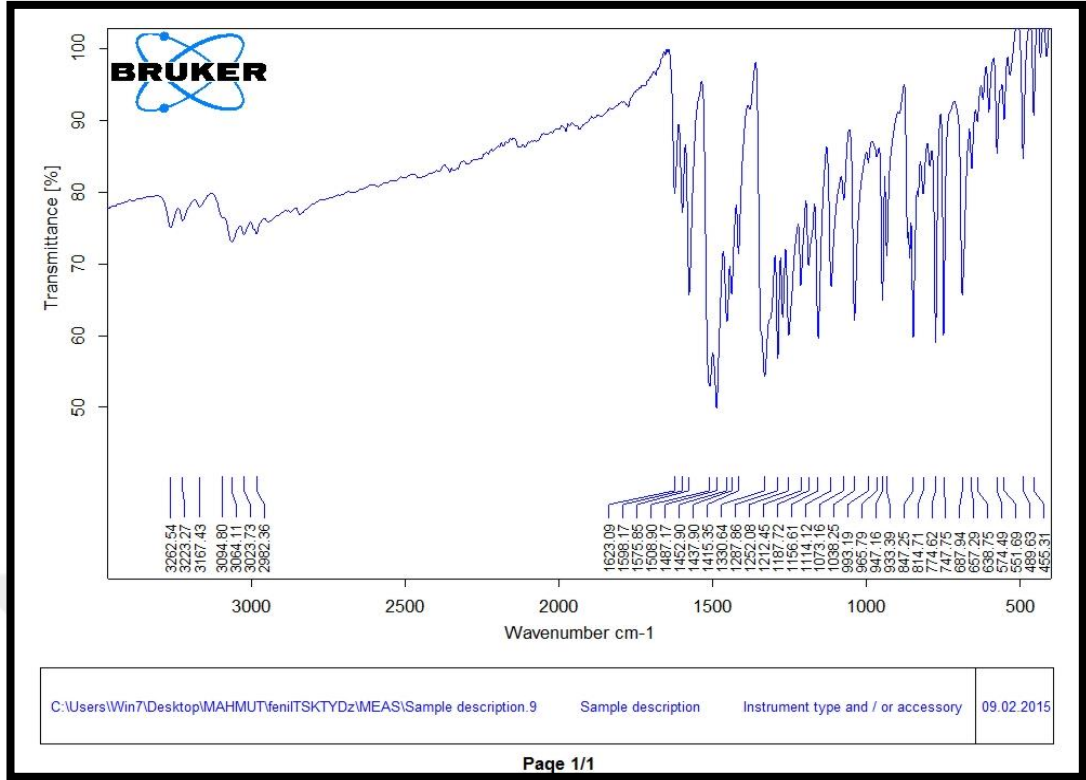
Molekül 1'in yapısı UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopileri ve element analiz ile karakterize edilmiştir. 1 nolu molekülde (N-H) gerilmesinden dolayı 3262 cm⁻¹'de pik gözlenmiştir. C-HAr piki 3167 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Molekül 1 için 1575 cm⁻¹'deki pik C=N gerilmesinden kaynaklanır. Molekül 1 için 1187 cm⁻¹'deki pik (C-S)' gerilmesi, 1255 cm⁻¹'deki pik C-N gerilmesi nedeniyle oluşmuştur.

Fenil ve tiyadiazol zinciri arasındaki NH protonu 1 molekülü için δH 9.94 ppm'de rezonansa gelmiştir. Çoklu bağlar olarak gözlemlenen δ 8.43-7.00 ppm arasındaki sinyaller aromatik protonlardankaynaklanır.

¹³CNMR spektrumunda molekül 1 için 1, 3, 4- Tiyadiazol halkasının iki karbonunun iki belirgin piki 163.54 -158.41 ppm'de rezonansa gelmiştir.

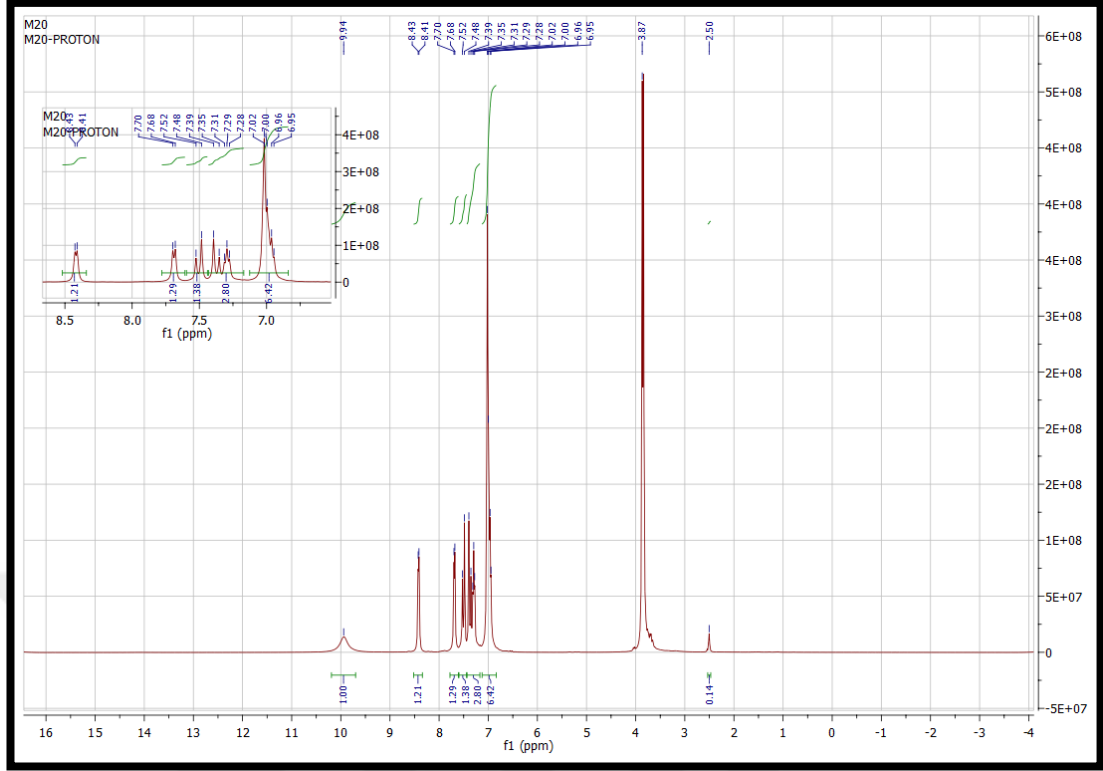
Molekül 1'in OCH₃ piki 55.62 ppm de gözlenmiştir (1C, -OCH₃).

Verim. 84%, m.p. 252 °C, Rf (ksilen:etil asetat :formik asit, 5:4:1), 0.60 IR: ν (N-H)= 3262 cm⁻¹, ν (Ar C-H)= 3167 cm⁻¹, ν (Ar C=C)= 1598 cm⁻¹, ν (Alken C=C)= 1623 cm⁻¹, ν (C-N)= 1255 cm⁻¹, ν (C=N)= 1575 cm⁻¹, ν (C-S)= 1187 cm⁻¹ (Şekil 4.1).



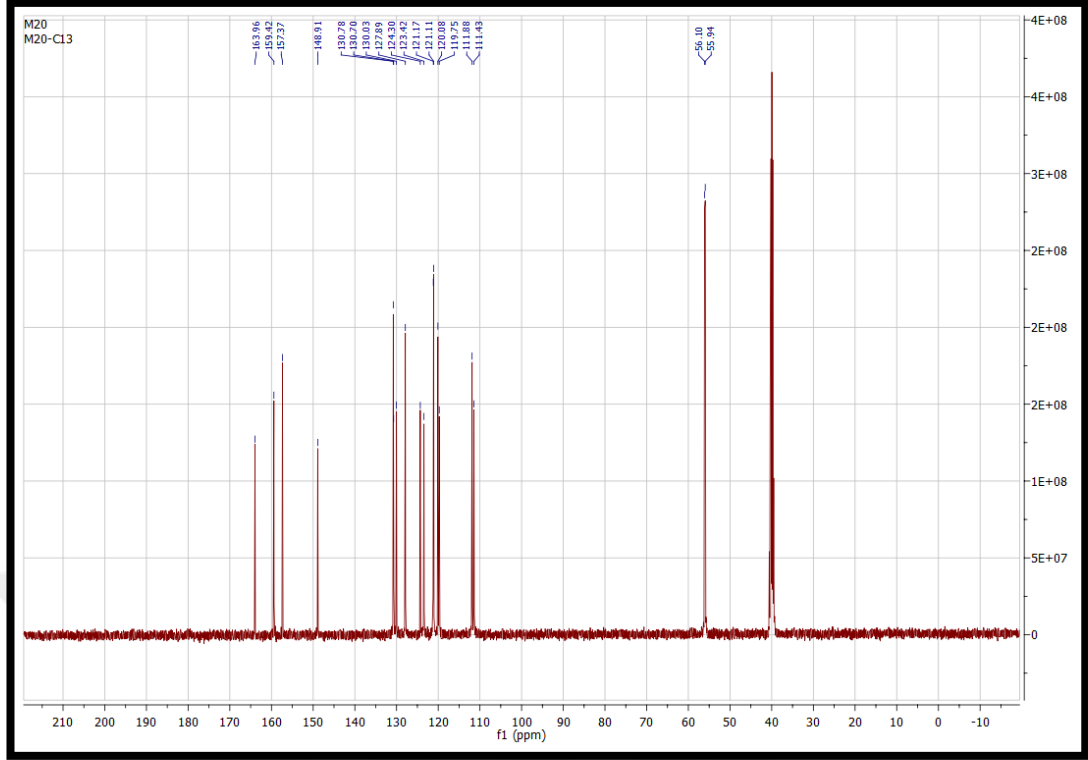
Şekil 4.1. 5-[(E)- 2-(3- metioksifenil]vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'e ait IR spektrumu (1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 9.94$ (N-H), $\delta = 8.43-7.00$ (m, aromatik protonlar), $\delta = 6.96, 6.95$ (alkenik protonlar), $\delta = 3.87$ (s, metoksi- protonlar) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. 5-[(E)-2-(3-metioksifenil)vinil]-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin'e ait ¹H NMR spektrumu (1)

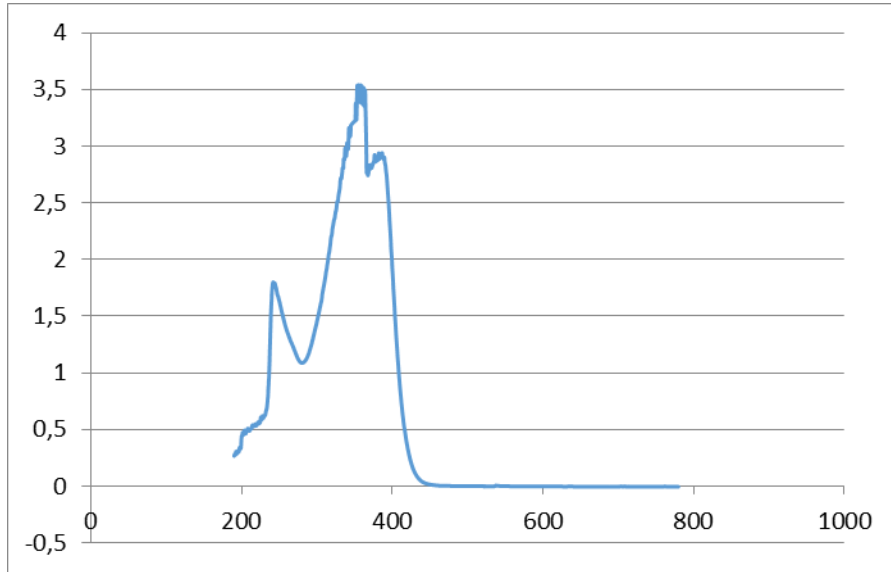
¹³C-NMR(DMSO-d₆): δ = 55.94 (1C, -OCH₃), δ = 163.96 ve 159.42 (2C, tiyadiyazol karbonlar), δ = 119.75-157.37 (10C, aromatik karbonlar), δ = 111.43 ve 111.88 (alkenik karbonlar) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. 5-[(E)-2-(3- metioksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'e ait ^{13}C -NMRspektrumu (1)

UV-Vis spektrum bantları λ_{max} : kloroform çözeltisi (20 μM) 241 nm'de, 368 nm.

Element analizi ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$): Teorik (%): C, 57.62; H, 3.98; N, 15.81; S, 9.05; deneysel (%): C, 57.29; H, 3.83; N, 14.94; S, 9.09 (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. 5-[(E)-2-(3- metioksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'in UV-VIS spektroskopisi ile karakterizasyonu (1)

1.4.2. 5-[(E)-2-(2-metoksifenil)vinil]-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-aminSentezi (2)

Bileşik-2, fosfor oksiklorür varlığında 2, 2- metoksi sinnamikasit ve 4-(4-nitrofenil)-3-tiyosemikarbazid'in reaksiyonuyla sentezlenmiştir.

Molekül 2'nin yapısı UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopileri ve element analiz ile karakterize edilmiştir.

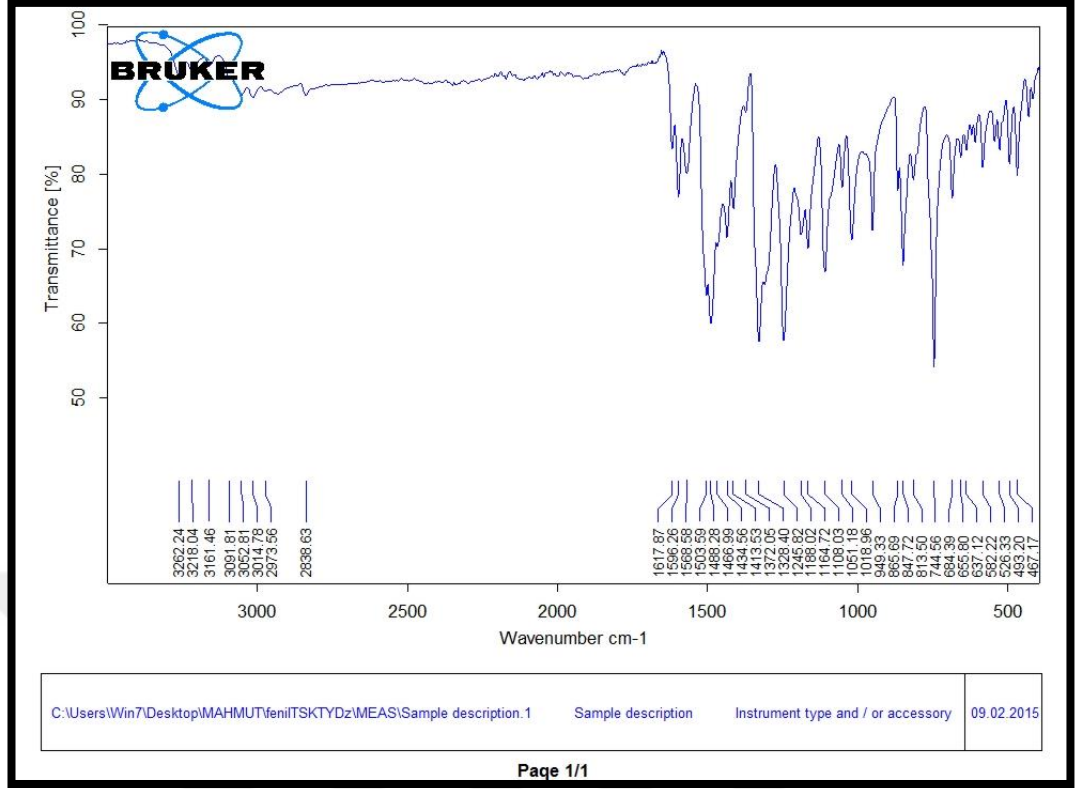
2 nolu molekülün yapısı

Molekül 2'in yapısı UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopileri ve element analiz ile karakterize edilmiştir. 2 nolu molekülde (N-H) gerilmesinden dolayı 3262 cm⁻¹'de dolayı pik gözlenmiştir. C-HAr piki 3116 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Molekül 2 için 1568 cm⁻¹'deki pik C=N gerilmesinden kaynaklanır. Molekül 2 için 1188 cm⁻¹'deki pik (C-S)' gerilmesi, 1245 cm⁻¹'deki pik C-N gerilmesinden ileri gelir.

Fenil ve tiyadiazol zinciri arasındaki NH protonu 2 nolu molekül için δH 9.95 ppm'de rezonansa gelmiştir. Çoklu bağlar olarak gözlemlenen δ 8.41-7.02 ppm arasındaki sinyaller aromatik protonlardan kaynaklanır.

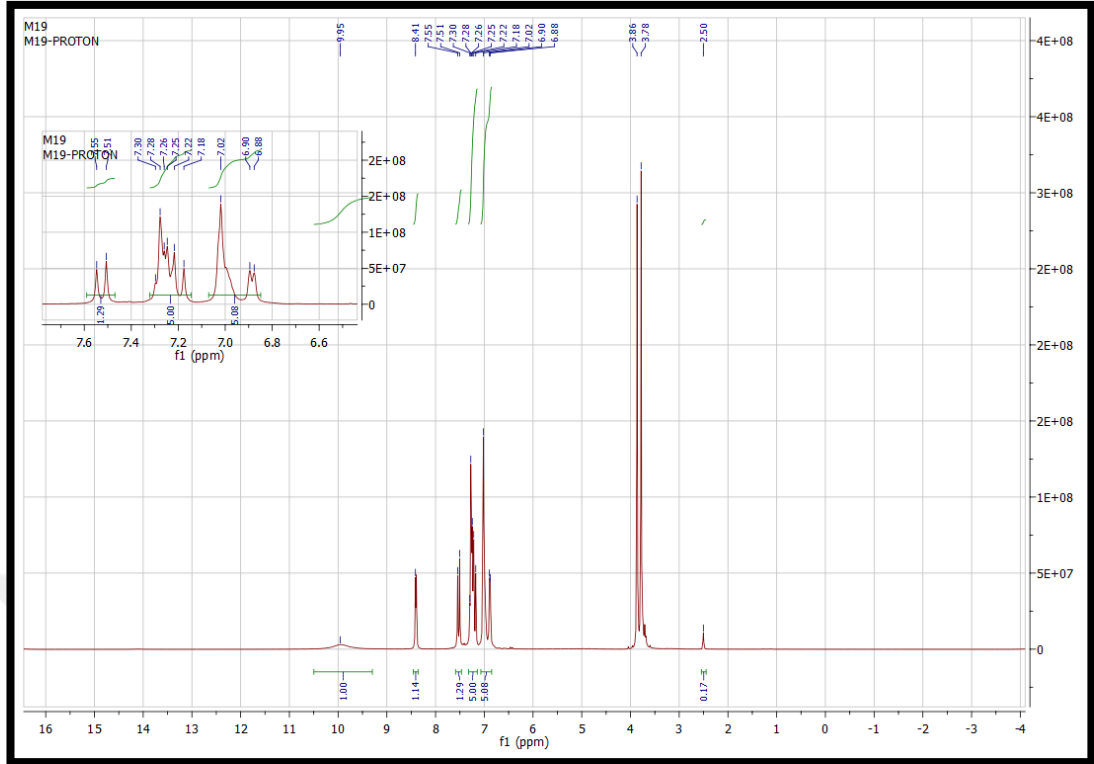
¹³CNMR spektrumunda molekül 2 için 1, 3, 4- Tiyadiazol halkasının iki karbonunun iki belirgin piki 164.23 - 160.10 ppm'de rezonansa gelmiştir.

Ürün. 89%, **m.p.** 247-249 °C, **Rf** (ksilen:etil-asetat:formik asit, 5:4:1), 0.66. **IR:** ν (N-H)= 3262 cm⁻¹, ν (Ar C-H)= 3161 cm⁻¹, ν (Ar C=C)= 1596 cm⁻¹, ν (Alken C=C)= 1617 cm⁻¹, ν (C-N)= 1245 cm⁻¹, ν (C=N)= 1568 cm⁻¹, ν (C-S)= 1188 cm⁻¹ (Şekil 4.5).



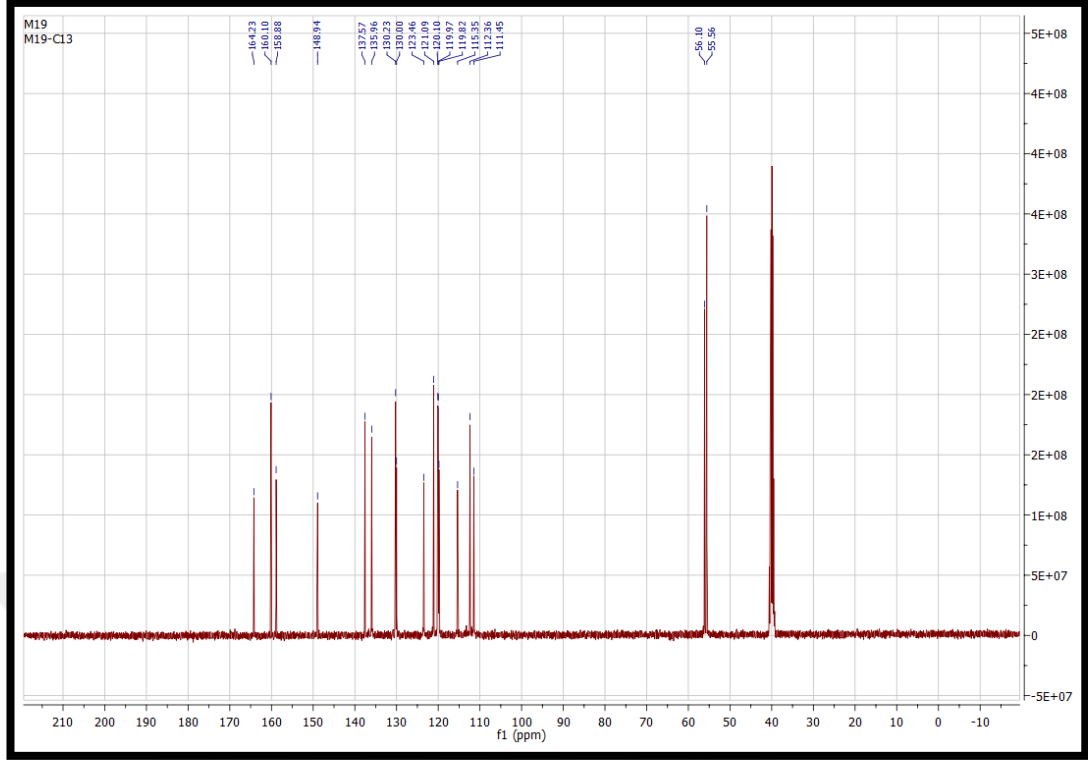
Şekil 4.5. 5-[(E)- 2-(2-metoksifenil]vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'e ait IRspektrumu (2)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 9.95$ (N-H), $\delta = 8.41-7.02$ (m, aromatik protonlar), $\delta = 6.90$, 6.88 (örtüşmeli, alkenik protonlar), $\delta = 3.86$ (s, metoksi-protonlar) (Şekil 4.6.).



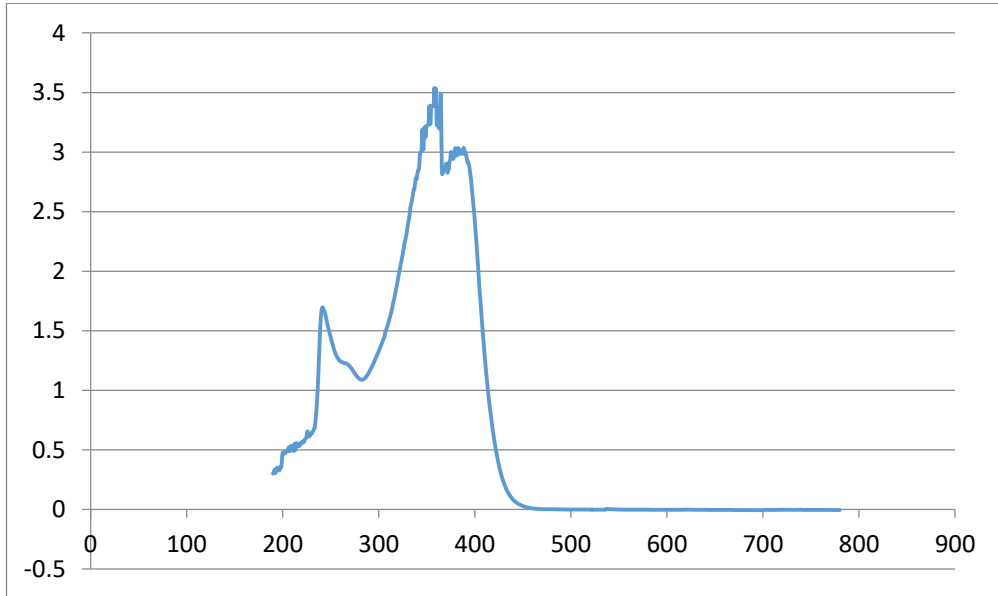
Şekil 4.6. 5-[(E)- 2-(2-metoksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'e ait ¹HNMRspektrumu (2)

¹³C-NMR(DMSO-d₆): δ= 55.58 (1C, -OCH₃), δ= 164.23 ve 160.10 (2C, Tiyadiyazol karbonlar), δ= 115.35-158.88 (10C, aromatik karbonlar), δ= 111.45 ve 112.36 (alkenik karbonlar) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. 5-[(E)- 2-(2-metoksifenil]vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'e ait ^{13}C NMRspektrumu (2)

UV-Vis spektrumu λ_{max} : kloroformda çözülmüş (20 μM) 243 nm'de emilmiş, 267 nm, 374 nm. **Element analizi** ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$): Teorik (%): C, 57.62; H, 3.98; N, 15.81; S, 9.05; deneysel (%): C, 57.45; H, 3.83; N, 14.91; S, 8.78 (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. 5-[(E)-2-(2-metoksifenil]vinil-N-[4'-nitrofenil]-1,3,4-Tiyadiazol-2-amin (2)'nin UV-görünümü

4.1.3. 5-[(E)- 2-(3 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin Sentezi (3)

Bileşik **3**, fosfor oksiklorür kullanılarak 3-metoksi-sinamik asit ve 4-(4- metilfenil)-3- tiyosemikarbazitin bileşiklerinden sentezlenmiştir.

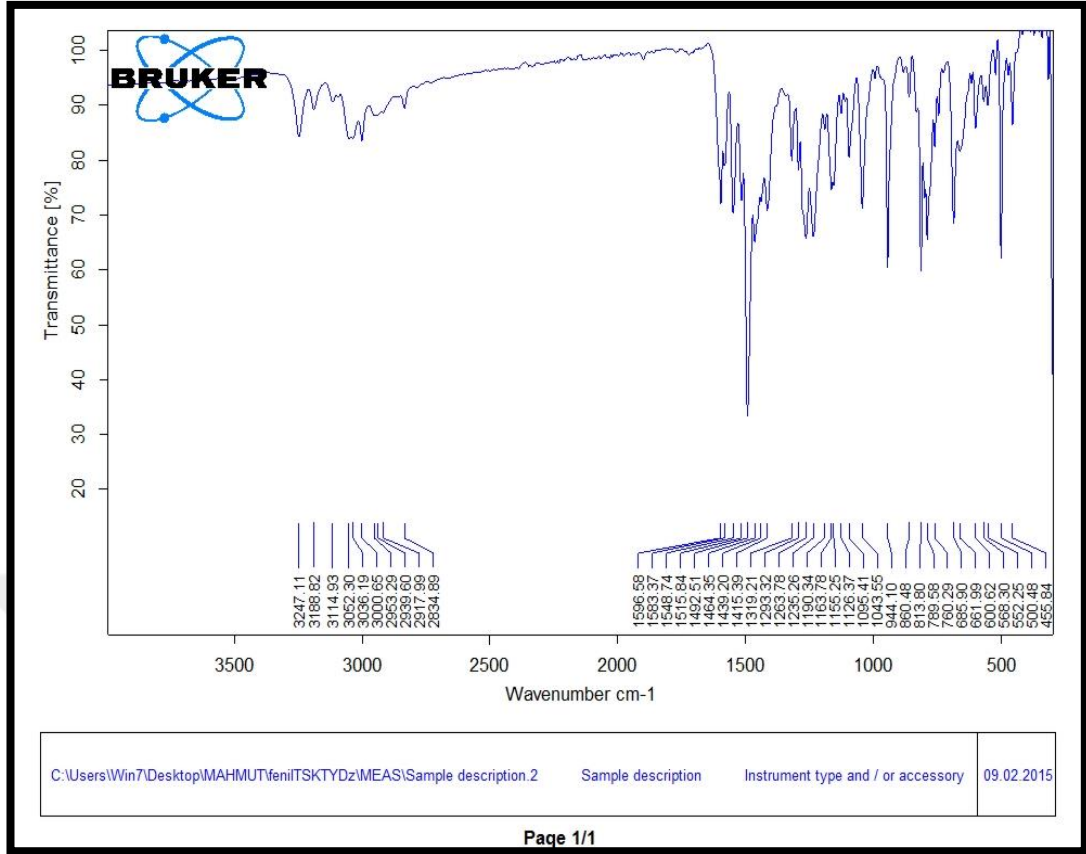
Molekül **3**'ün yapısı UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopileri ve element analiz ile karakterize edilmiştir.

Molekül **3**'ün yapısı UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopileri ve element analiz ile karakterize edilmiştir. **3** nolu molekülde N-H gerilmesinden dolayı 3247 cm⁻¹'de ~~dolayı~~ pik gözlenmiştir. C-HAr piki 3114 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Molekül **3** için 1548 cm⁻¹'deki pik C=N gerilmesinden dolayıdır. Molekül **3** için 1188 cm⁻¹'deki pik C-S gerilmesi, 1235 cm⁻¹'deki pik C-N gerilmesi nedeniyledir.

Fenil ve tiyadiazol zinciri arasındaki NH protonu **3** molekülü için δH 10.45 ppm'de rezonansa gelmiştir. Çoklu bağlar olarak gözlemlenen δ7.27-7.00 ppm arasındaki sinyaller aromatik protonlardan dolayıdır.

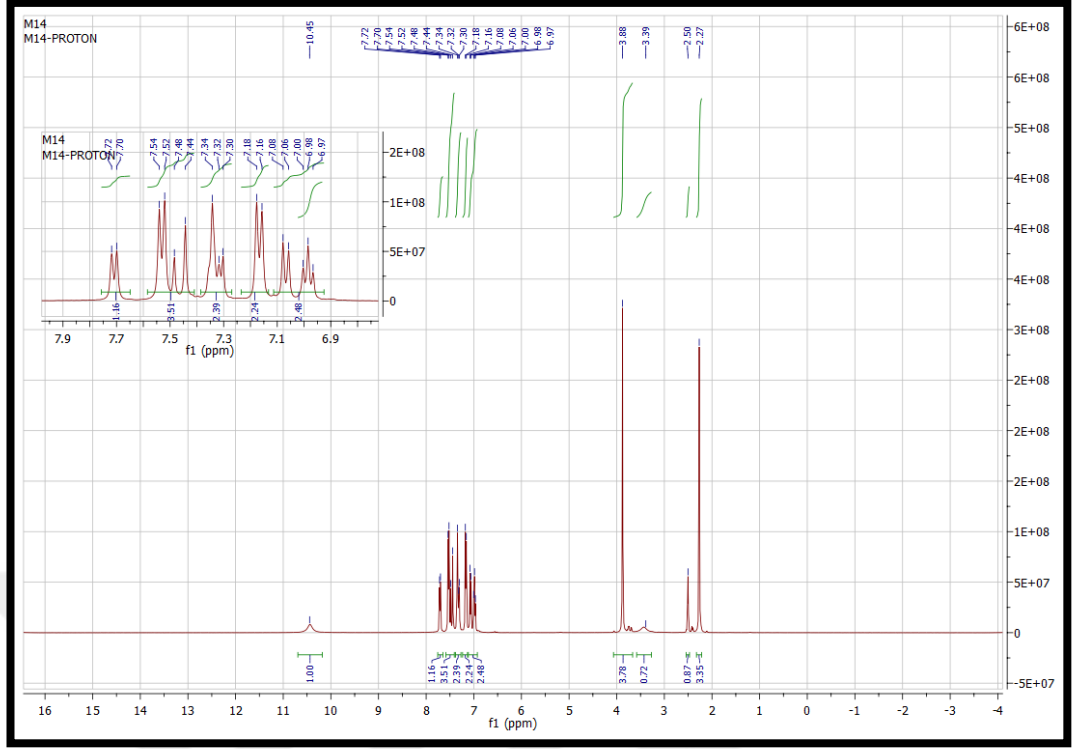
¹³CNMR spektrumunda molekül **3** için 1, 3, 4- tiyadiazol halkasının iki karbonunun iki belirgin piki 163.96 ve 159.42 ppm'de rezonansa gelmiştir.

Ürün. 67%, **m.p.** 172-176 °C, **Rf** (ksilen:etil-asetat:formik asit, 5:4:1), 0.62. **IR:** ν (N-H)= 3247 cm⁻¹, ν (Ar C-H)= 3114 cm⁻¹, ν (Ar C=C)= 1596 cm⁻¹, ν (Alken C=C)= gözlenemedi, ν (C-N)= 1235 cm⁻¹, ν (C=N)= 1548 cm⁻¹, ν (C-S)= 1183 cm⁻¹, ν (Alifatik, C-H)= 2953, 2917, 2834 cm⁻¹ (Şekil 4.9).



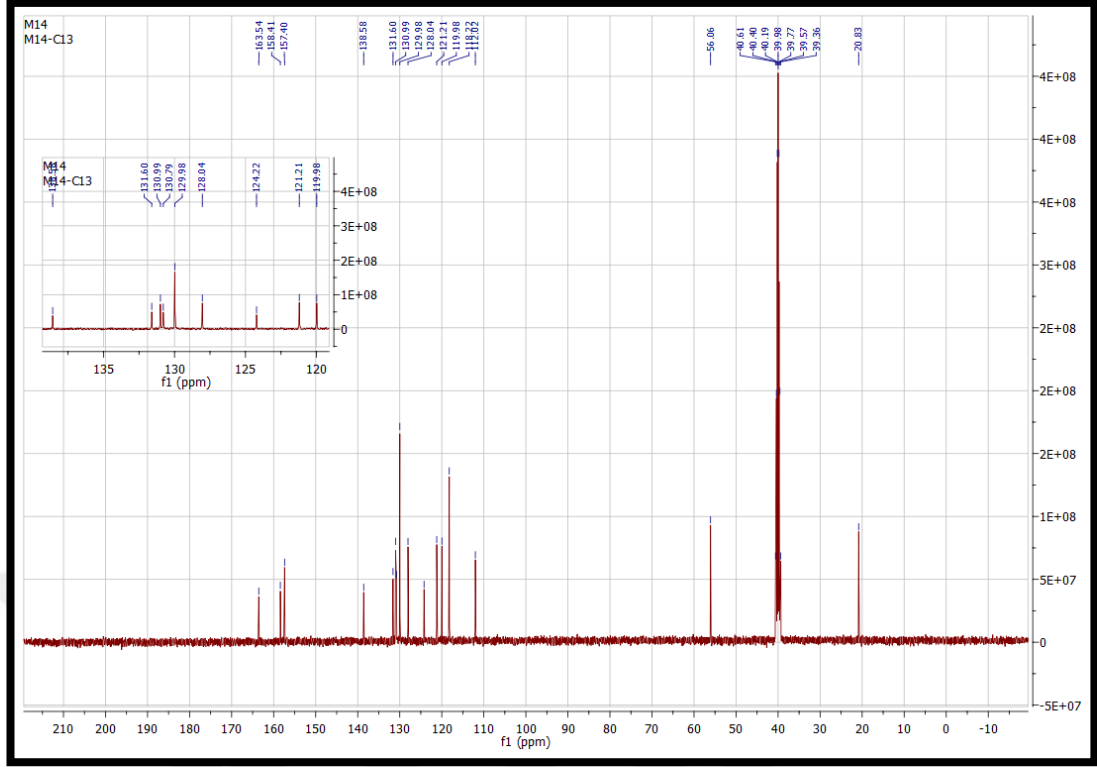
Şekil 4.9. 5-[(E)- 2-(3 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'e ait Kızılötesi Spektrumu (3)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 10.45$ (N-H), $\delta = 7.72-7.00$ (m, aromatik protonlar), $\delta = 6.98, 6.97$ (örtüşmeli, alkenik protonlar), $\delta = 3.88$ (s, metoksi protonlar), $\delta = 2.27$ (s, metil protonlar) (Şekil 4.10).



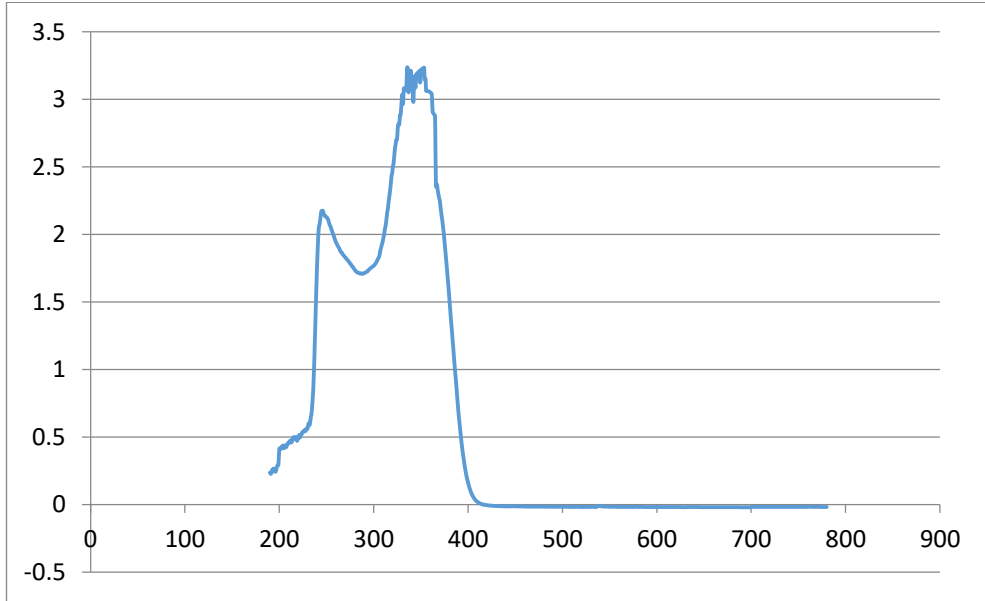
Şekil 4.10. 5-[(E)- 2-(3 metoksifenil]vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin sentezine ait ¹HNMRSpektrumu (3)

¹³C-NMR(DMSO-d₆): δ= 56.06 (1C, -OCH₃), δ= 163.54 and 158.41 (2C, Tiyadiazol karbonlar), δ= 119.98-157.40 (10 C, aromatic karbonlar), δ= 112.02 ve 118.22 (alkenik karbonlar) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. 5-[(E)- 2-(3 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin sentezine ait ^{13}C NMRSpektrumu (3)

UV-Vis spektrumu λ_{max} : kloroformda çözülmüş (20 μM) 245 nm'de emilmiş, 276 nm, 353 nm. **Element analizi** ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$): Teorik (%): C, 66.85; H, 5.30; N, 12.99; S, 9.91; deneysel (%): C, 65.83; H, 5.05; N, 12.14; S, 9.06 (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. 5-[(E)- 2-(3- metioksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'in UV-VIS spektroskopisi ile karakterizasyonu (3)

4.1.4. 5-[(E)-2-(2 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-aminSentezi (4)

Bileşik **4**, fosfor oksiklorür varlığında 2- metoksi sinnamikasit ve 4-(4-metilfenil)-3- tiyosemikarbazid'in reaksiyonuyla sentezlenmiştir.

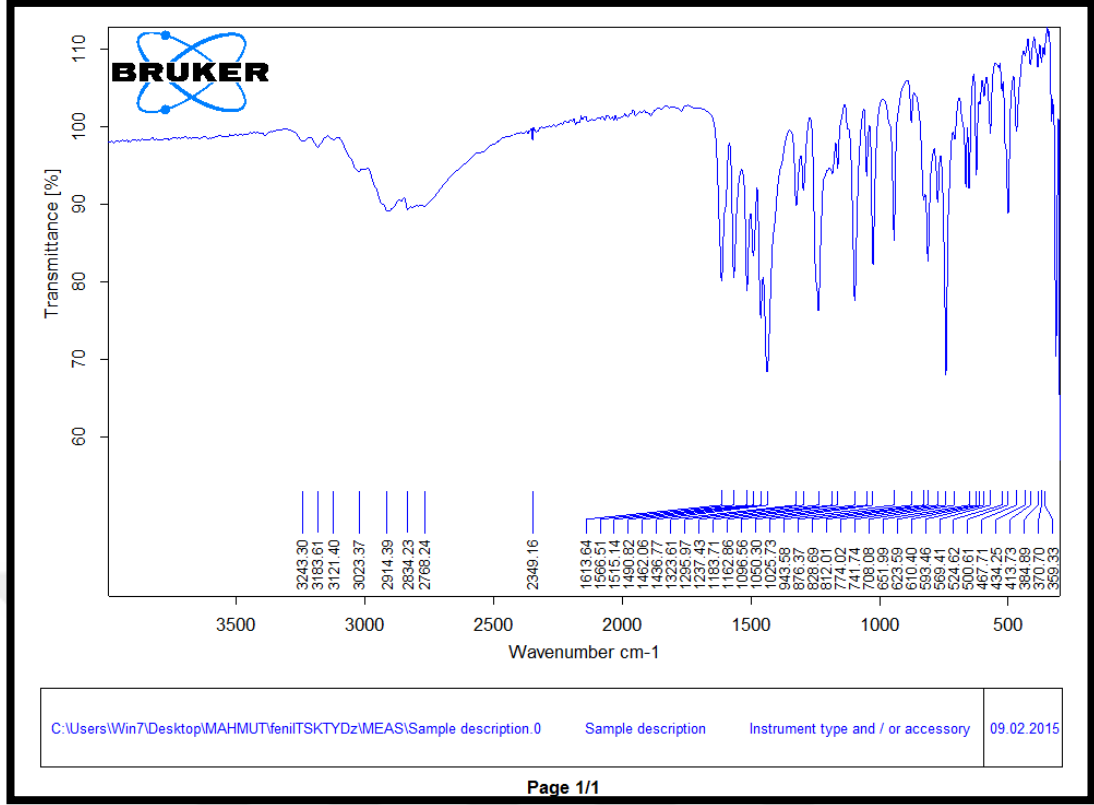
Molekül **4**'nin yapısı UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopileri ve element analiz ile karakterize edilmiştir. **4** nolu molekülde N-H gerilmesinden dolayı 3243 cm⁻¹'de dolayı pik gözlenmiştir. C-HAr piki 3121 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Molekül **4** için 1566 cm⁻¹'deki pik C=N gerilmesinden dolayıdır. Molekül **4** için 1190 cm⁻¹'deki pik (C-S)' gerilmesi,,piki 1237 cm⁻¹'deki pik C-N gerilmesi nedeniyledir.

Fenil ve tiyadiazol zinciri arasındaki NH protonu **4** molekülü için δH 10.47 ppm'de rezonansa gelmiştir. Çoklu bağlar olarak gözlemlenen δ7.55-7.16 ppm arasındaki sinyaller aromatik protonlardandolayıdır.

¹³CNMR spektrumunda molekül **4** için 1, 3, 4- Tiyadiazol halkasının iki karbonunun iki belirgin piki163.76 ve 160.09 ppm'derezonansa gelmiştir.

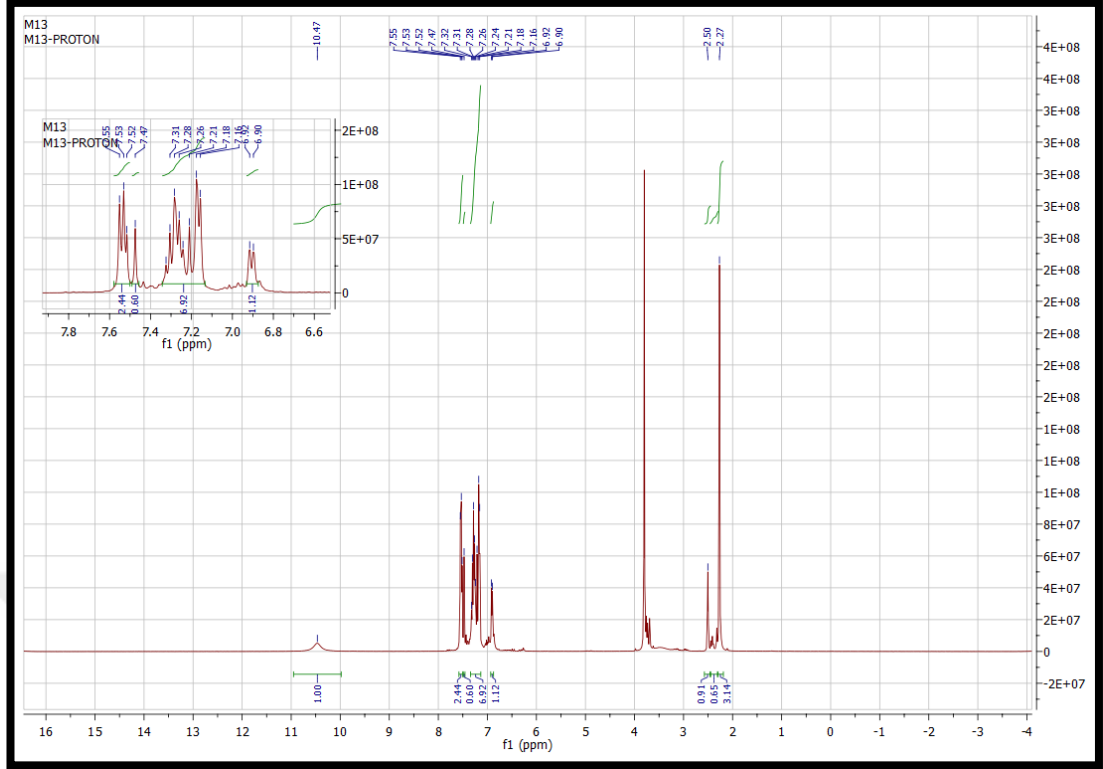
118.23-157.97 deki pikler (10 C, aromatik karbonlar), 112.29 ve 115.48 pikler (alkenik carbonlar)'ı nedeniyledir.

Ürün. 63%, **m.p.** 185 °C, **Rf** (ksilen:etil-asetat:formik asit, 5:4:1), 0.74. **IR:** ν (N-H)= 3243 cm⁻¹, ν (Ar C-H)= 3121 cm⁻¹, ν (Ar C=C)= 1566 cm⁻¹, ν (Alken C=C)= 1613 cm⁻¹, ν (C-N)= 1237 cm⁻¹, ν (C=N)= 1566 cm⁻¹, ν (C-S)= 1190 cm⁻¹, ν (Alifatik, C-H)= 2914, 2834 cm⁻¹ (Şekil 4.13).



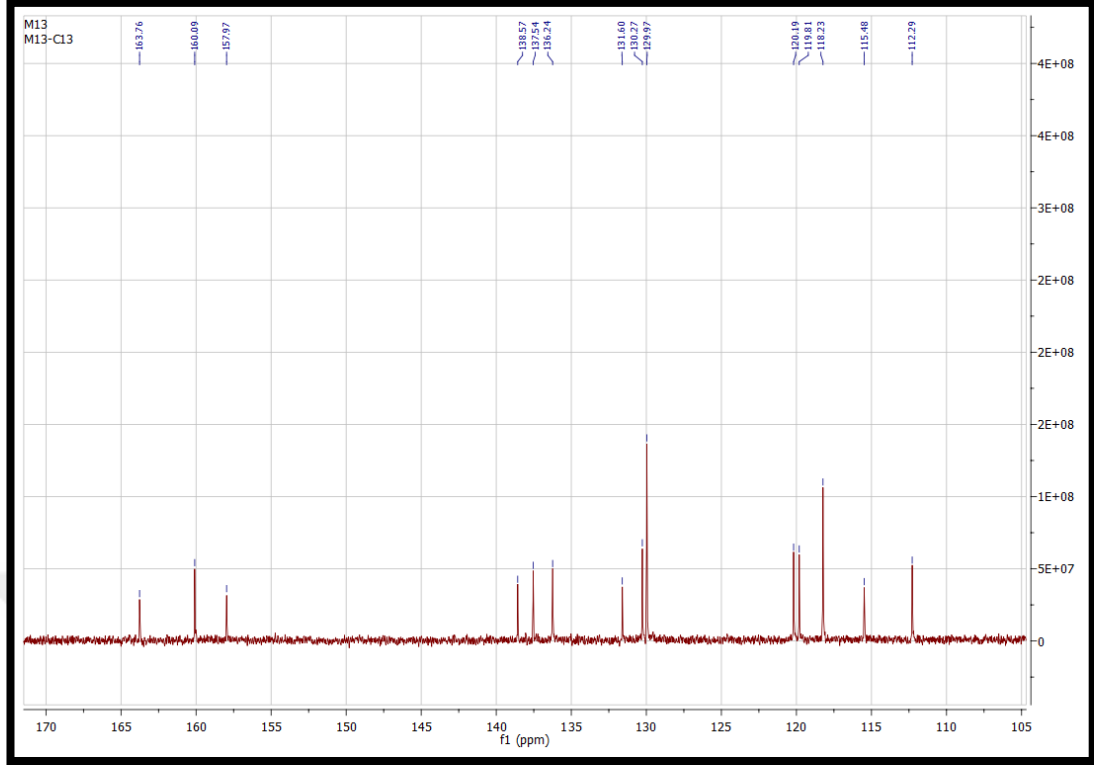
Şekil 4.13. 5-[(E)-2-(2 metoksifenil)vinil]-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'e ait Kızılötesi Spektrumu (4)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 10.47$ (N-H), $\delta = 7.55-7.16$ (m, aromatik protonlar), $\delta = 6.92, 6.90$ (d, alkenik protonlar), $\delta = 3.80$ (s, metoksi protonlar); $\delta = 2.27$ (s, metil protonlar) (Şekil 4.14).



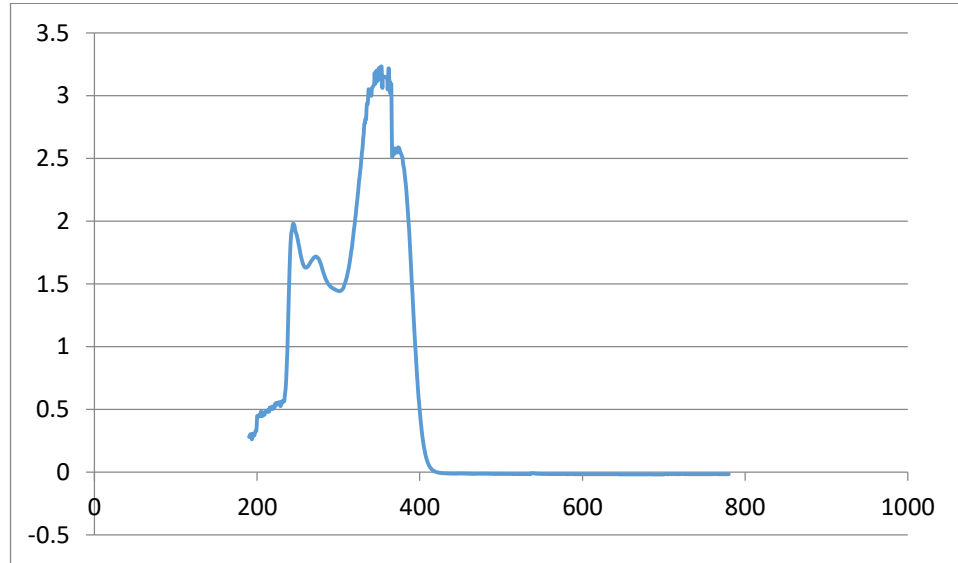
Şekil 4.14. 5-[(E)-2-(2 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin sentezine ait ¹HNMRSpektrumu(4)

¹³C-NMR(DMSO-d₆): δ= 55.62 (1C, -OCH₃), δ= 163.76 ve 160.09 (2C, Tiyadiyazol karbonlar), δ= 118.23-157.97 (10 C, aromatic karbonlar), δ= 112.29 ve 115.48 (alkenik karbonlar) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. 5-[(E)-2-(2 metoksifenil)vinil-N- [4'-metilfenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin sentezine ait ¹³CNMRspektrumu(4)

UV-Vis spektrumu: λ_{\max} : kloroformda çözülmüş (20 μ M) 242 nm'de emilmiş, 274 nm, 358 nm. **Element analizi** (C₁₈H₁₇N₃OS): Teorik (%): C, 66.85; H, 5.30; N, 12.99; S, 9.91; deneysel (%): C, 65.97; H, 4.89; N, 12.51; S, 9.93 (Şekil 4.16).



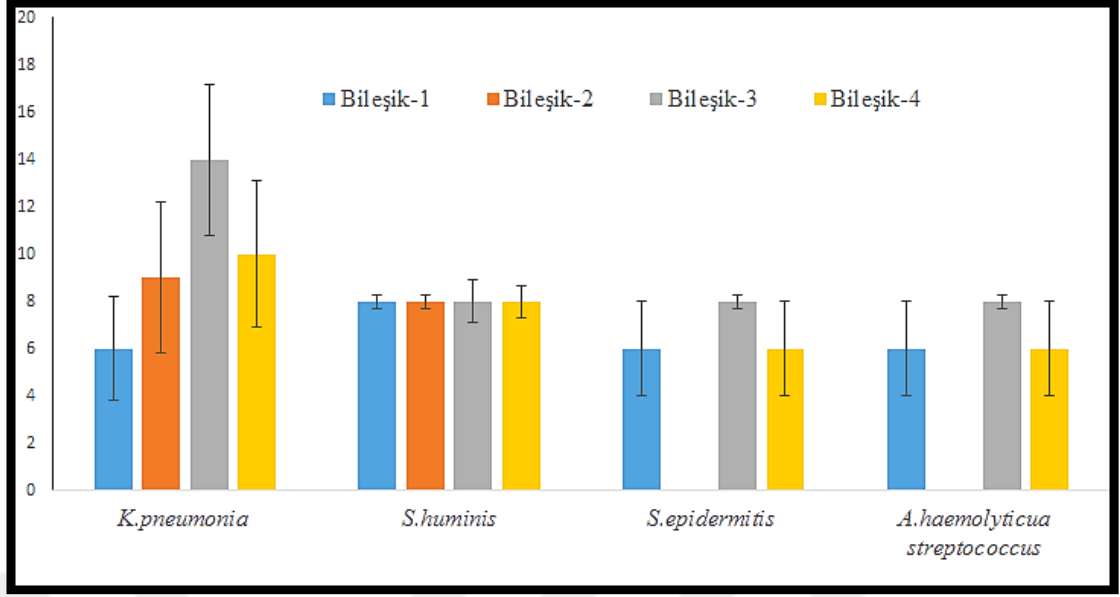
Şekil 4.16. 5-[(E)- 2-(2- metioksifenil)vinil-N- [4'-nitrofenil]- 1,3,4-tiyadiazol- 2-amin'in UV-VIS spektroskopisi ile karakterizasyonu (4)

4.2. Antimikrobiyal Aktivite Testi

Sentezlenen 1,3,4-tiyadiyazol bileşiklerinin in vitro antimikrobiyal çalışmaları Tablo 4.1’de listelenmiştir (Şekil 4.17).

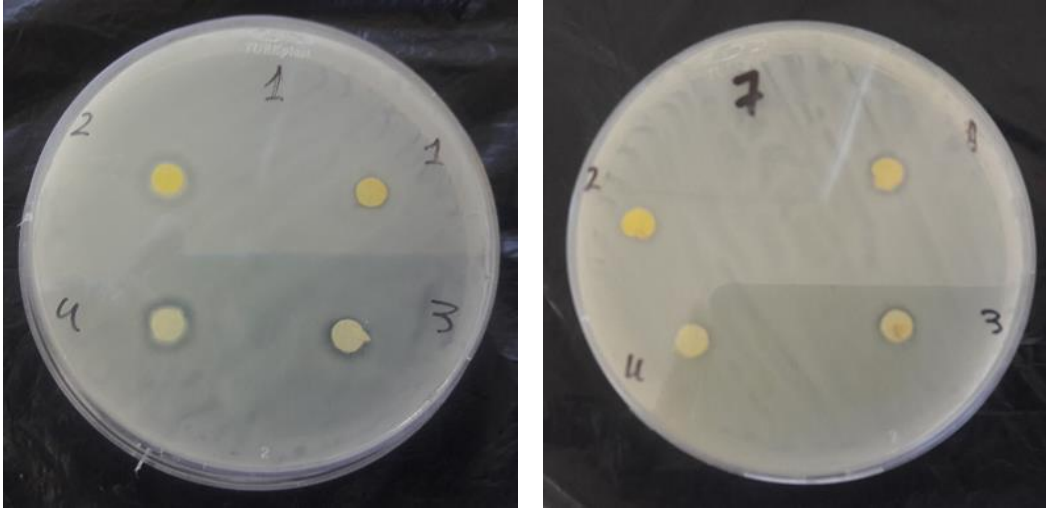
Tablo 4.1: Sentezlenen bileşiklerin (0.2 M) konsantrasyonu için Antimikrobiyal Aktivitelerinin İnhibisyon Alanı

NO	Bakteri Türü	Sentez Maddesi Molaritesi 0.2			
		Bileşik-1	Bileşik-2	Bileşik-3	Bileşik-4
1	<i>K.pneumoniae</i>	6mm	9mm	14mm	14mm
2	<i>S.aureus ATCC</i>	–	–	–	–
3	<i>S.aureus</i>	–	–	–	–
4	<i>Prutoteus</i>	–	–	–	–
5	<i>E. coli</i>	–	–	–	–
6	<i>S.marrescens</i>	–	–	–	–
7	<i>S.huminis</i>	8mm	8mm	17mm	8mm
8	<i>S.epidermitis</i>	6mm	–	19mm	6mm
9	<i>Alfa haemolytic streptococcus</i>	6mm	–	8mm	6mm
10	<i>E.faecium</i>	–	–	–	–
11	<i>P.aeroginosa</i>	–	–	–	–
12	<i>L.monocytogenes ATCC 7644</i>	–	–	–	–
13	<i>E.durans</i>	–	–	–	–
14	<i>S.Kentucky</i>	–	–	–	–
15	<i>E.aerogenes ATCC 13048</i>	–	–	–	–
16	<i>C.albicans ATCC 26555</i>	–	–	–	–



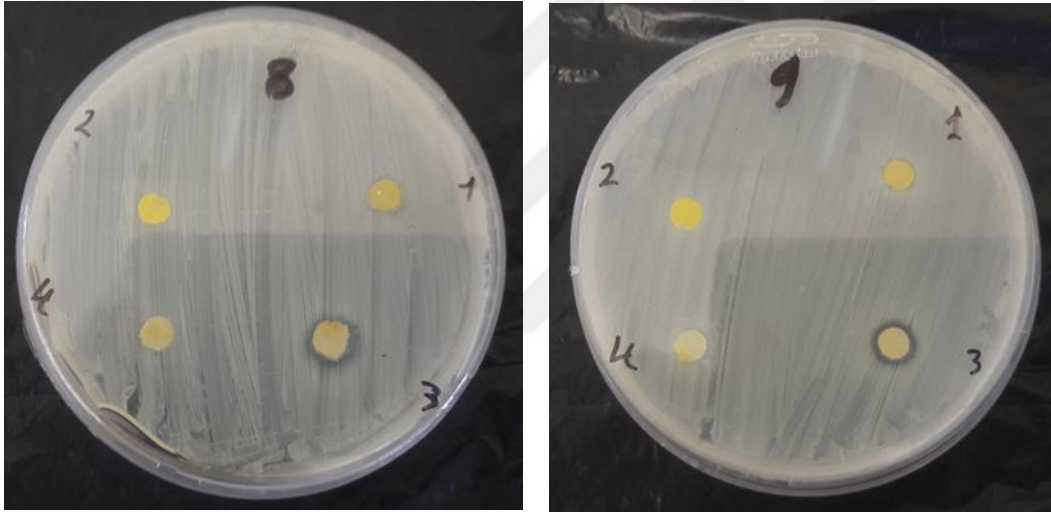
Şekil 4.17. Bileşiklerin (1,2,3&4) *K.pneumoniae*, *S.huminis*, *S.epidermintis*, *Alfa haemolytic streptococcus* üzerindeki İnhibisyon Alanlarının İstatistiksel Hesabı.

1, 3, 4- Tiyadiyazollerin antibakteriyel aktivitesi iki bakteri varyantı Gram negatif (*E.coli*, *S.kentucky*, *E.aerogenes ATCC 13048*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *Prteus*) ve Gram pozitif'e (*E.faecium*, *E.durans*, *S.marrescen*, *S.aureus ATCC*, *S.huminis*, *S. epidermintis*, *L.monocytogenes ATCC 7644*, *Alfa haemolytic streptococcus*, *S.aureus ATCC 25923*) karşı test edilmiştir. *C.albicans ATCC 26555* mantarı antifungal aktiviteyi test etmek için kullanılmıştır. Disk difüzyon metodu antimikrobik test için kullanılmıştır ve üç kez tekrar edilmiştir. Bileşikler $1-4(2 \times 10^{-1} \text{ M})$ konsantrasyonunda hazırlanmıştır.



(a)

(b)



(c)

(d)

Fotoğraf 4.1. Bileşiklerin (1,2,3&4) (a) *K.pneumoniae*, (b) *S.huminis*, (c) *S.epidermintis*, (d) *Alfa haemolytic streptococcus* üzerindeki inhibisyon alanları.

Gram negatif (*E.coli*, *P.aerogenes* ATCC 13048, *S.kentucky*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Prtoteus*), Gram pozitif (*S.aureus* ATCC 25923, *L. monocytogenes* ATCC 7644, *E.durans*, *S.aureus* ATCC, *S.marrescen*, *E.faecium*, *E.faecium*), ve mantar *C.albicans* ATCC 26555 için test edilmiştir.

Fotoğraf 4.1'de görüldüğü gibi 1-4 bileşikleri Gram pozitif (*S.huminis*, *S.epidermintis*, *A.haemolytic streptococcus*) ve Gram negatif (*K.pneumoniae*)'te inhibisyon alanı göstermiştir. Bileşik (3) *S. epidermintis* 19 mm, *S.huminis* 17 mm, *K.pneumoniae* 14 mm ve *A.haemolytic streptococcus* 8 mm'de en yüksek inhibisyon

çapı göstermiştir. Bileşik **4K** *K. pneumonia* için 14 mm olarak en büyük inhibisyon alanını göstermiştir ve *S. huminis* için inhibisyonu 8 mm, *S. epidermintis* ve *A. haemolytic streptococcus* için ise 6 mm olmuştur. Bileşik **1** *S. huminis* üzerinde 8 mm kadar inhibisyon alanı göstermiştir fakat *S. epidermintis*, *K. pneumonia* ve *A. haemolytic streptococcus* için bu 6 mm olmuştur. En zayıf etkiyi gösteren bileşik **2S** *S. huminis* üzerinde 8 mm kadar ve *K. pneumoniae* üzerinde 9 mm'lik küçük inhibisyon alanları görebilir. Bileşik **2**'nin *S. epidermintis* ve *A. haemolytic streptococcus* üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

Yeni bir 4- amino- 2 -{5-[(4-ikameli fenil)amino]-1, 3, 4, Tiyadiyazol- 2- yl}fenol 2 (a-g) Hussain ve arkadaşları[32] tarafından sentezlenmiştir ve antibakteriyel aktivite için test edilmiştir. **1-4** bileşikleri bu bakteriler üzerinde nispeten hiç etki göstermezken, *E. coli* (gram negatif) ve *S. aureus*'a (gram pozitif) karşı antibakteriyel etki gösterir.

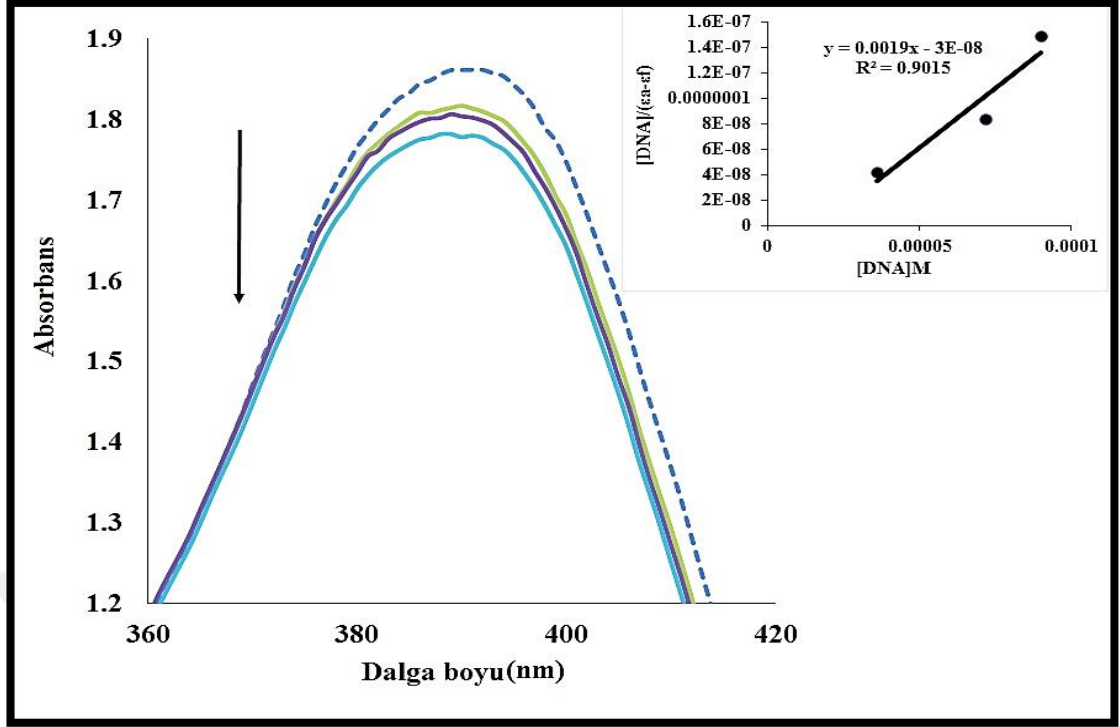
Farklı yoğunlaştırılmış N-[5-(3-Klorobenzo [b]tiyofen-2-yl)-1, 3, 4-tiyadiyazol-2-yl]-1H-benzo [d]imidazol-2-ylamin 3(a-c) Aly ve arkadaşları [33] tarafından sentezlenmiş ve *E. coli*'ye (gram negative) ve diğer gram pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite için taranmıştır. Bu sonuçlar **1-4** bileşiklerinin sonuçlarıyla çelişir çünkü *E. coli* üzerinde etkisi yoktur.

Barboui ve [34] tarafından sentezlenen diğer madde bir grup metal kompleksine 5-(2-aminoetil)-2-amino-1,3,4-Tiyadiyazol 11(a-c) eklenerek elde edilmiştir ve, **1-4** bileşenlerinin *C. albicans* üzerinde antifungal aktivitesi olmamakla birlikte, *C. albicans*'a [35] karşı oradaki antifungal aktivite değerlendirilmiştir.

4.3. DNA Bağlayıcı Etkileşim

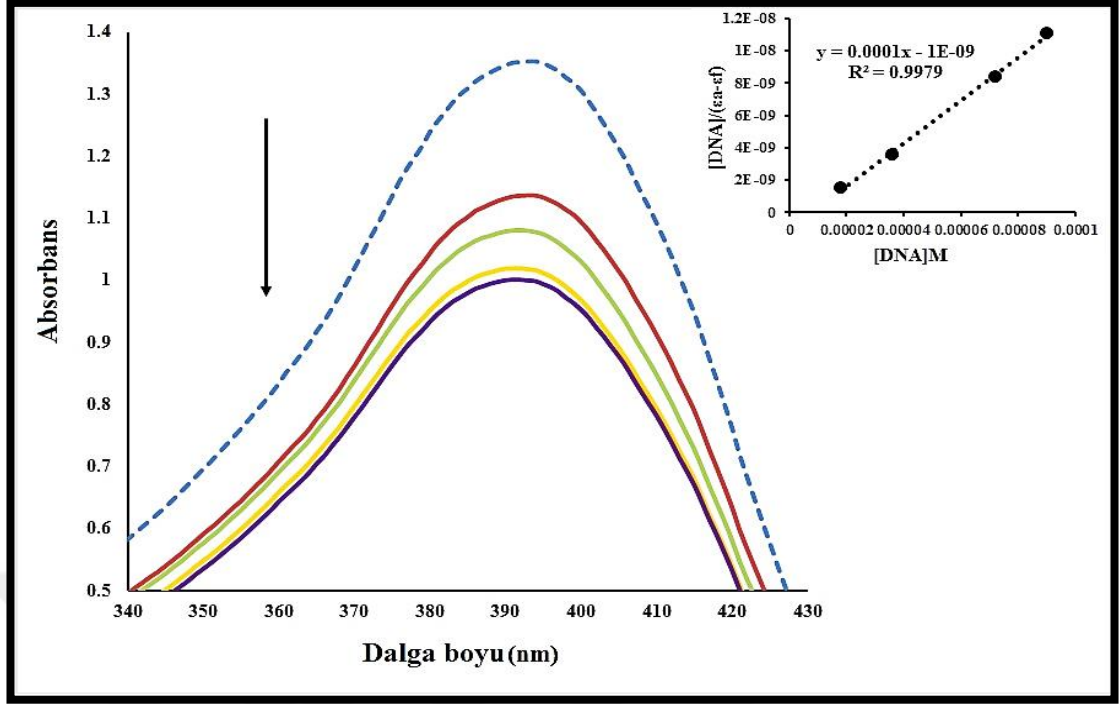
1-4 bileşiklerinin CT-DNA'sının varlığında ve yokluğundaki UV-Vis soğurma spektrumları.

Sabit konsantrasyondaki (40 µM) **1** nolu bileşiğin, CT-DNA'nın değişen konsantrasyonundaki (0- 36 – 72 – 90 µM) etkileşimi UV spektroskopisi ile incelenmiştir. 389 -391 nm' de absorpsiyon pikleri gözlenmiştir. . Bileşik **1** ve CT-DNA kompleksi için absorpsiyon değeri CT-DNA'nın artışıyla düşüş göstermiştir (Şekil 4.18).



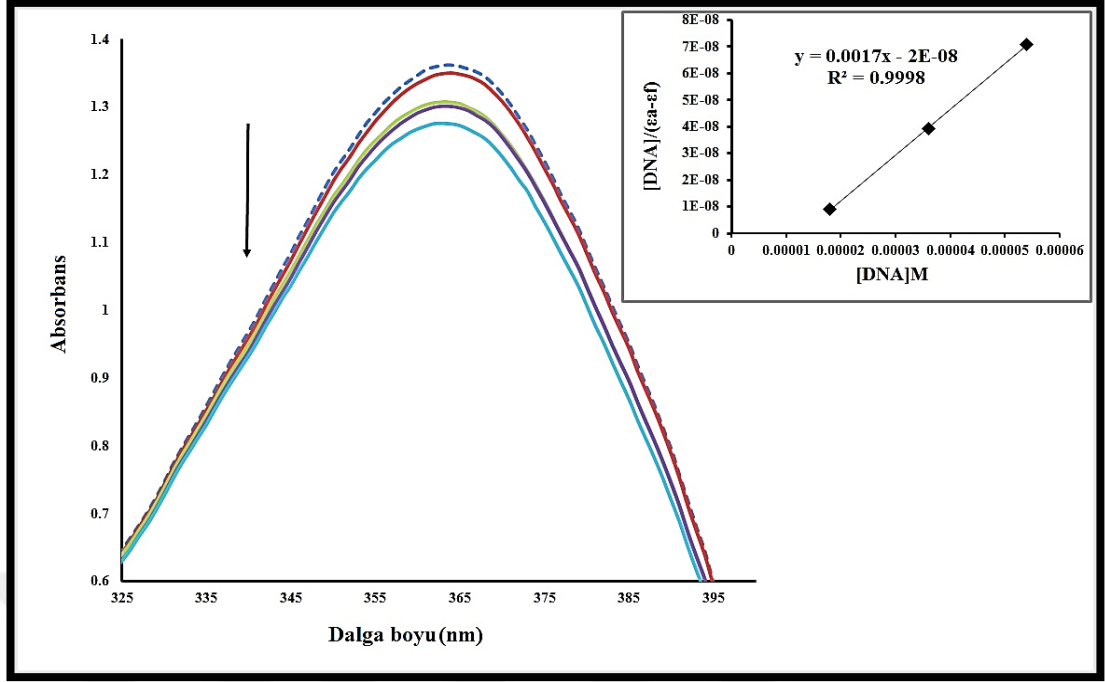
Şekil 4.18. Bileşik 1'in spektral soğurması (CT-DNA yokluğunda(-----) ve CT-DNA miktarının artışı ile CT-DNA varlığında(——)). [Bileşik 1] = 40µM; [CT-DNA] = (36 –72 - 90 µM). Siyah ok(↓) artan CT-DNA konsantrasyonu ile birlikte soğurmadaki değişimi gösterir.

Sabit konsantrasyondaki (40 µM) 2 nolu bileşiğin, CT-DNA'nın değişen konsantrasyonundaki (0- 36 – 72 – 90 µM) etkileşimi UV spektroskopisi ile incelenmiştir. 391 -394 nm'de absorpsiyon pikleri gözlenmiştir. Bileşik 2 ve CT-DNA kompleksi için absorpsiyon değeri CT-DNA'nın artışıyla düşüş göstermiştir (Şekil 4.10).



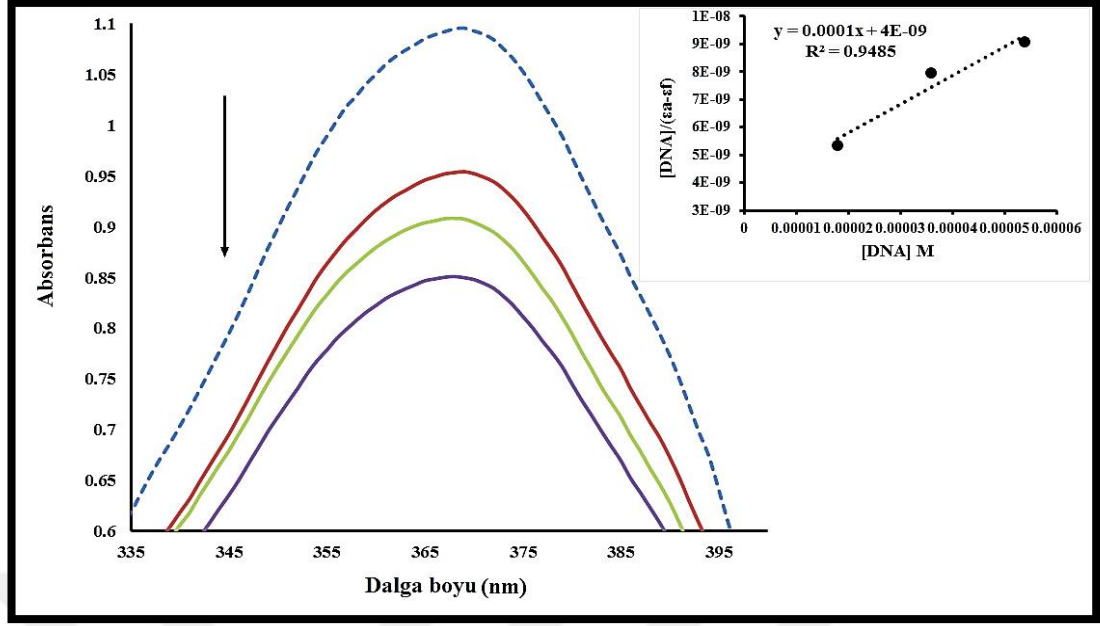
Şekil 4.19. Bileşik 2'nin spektral soğurması (CT-DNA yokluğunda(-----) ve CT-DNA miktarının artışı ile CT-DNA varlığında(——)). [Bileşik 2] = 40 μ M; [CT-DNA] = (18 -36 -72- 90 μ M). Siyah ok(\downarrow) artan CT-DNA konsantrasyonu ile birlikte soğurmadaki değişimi gösterir.

Sabit konsantrasyondaki (40 μ M) 3 nolu bileşiğin, CT-DNA'nın değişen konsantrasyonunu ile (0- 18 - 36 - 54 - 90 μ M) etkileşimi UV spektroskopisi ölçümleriyle incelenmiştir. Spektrumda, 391 -394 nm'de absorpsiyon pikleri gözlenmiştir. Bileşik 3 ve CT-DNA kompleksi için absorpsiyon değeri CT-DNA'nın artışıyla düşüş göstermiştir (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Bileşik 3'ün spektral soğurması (CT-DNA yokluğunda(-----) ve CT-DNA miktarının artışı ile CT-DNA varlığında(_____)). [Bileşik 3] = 40µM; [CT-DNA] = (18 – 36 – 54 – 90 µM). Siyah ok (↓) artan CT-DNA konsantrasyonu ile birlikte soğurmadaki değişimi gösterir.

4 nolu bileşiğin sabit konsantrasyonu ile (40 µM), CT-DNA'nın değişen konsantrasyonundaki (0- 18 – 36 – 54 µM) etkileşimi UV spektroskopisi ile incelenmiştir. Spektrumda, 368 -360 nm'de absorpsiyon pikleri gözlenmiştir. . Bileşik 4 ve CT-DNA kompleksi için absorpsiyon değeri CT-DNA'nın artışıyla düşüş göstermiştir (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. Bileşik 4'ün spektral soğurması (CT-DNA yokluğunda(-----) ve CT-DNA miktarının artışı ile CT-DNA varlığında(———)). [Bileşik 4] = 40 μ M; [CT-DNA] = (18 – 36 – 54 μ M). Siyah ok (\downarrow) artan CT-DNA konsantrasyonu ile birlikte soğurmadaki değişimi gösterir.

Pakravan ve Masoudian calf timus DNA'sı (CT-DNA) ve izatin- β -tiyosemikarbazon (IBT) arasındaki etkileşimi incelemiştir. Fizyolojik tampondaki (pH 7.4) UV-Vis absorpsiyonu tarafından Nötr kırmızı (NR) boya kullanılarak araştırılmıştır. CT-DNA'nın varlığında absorpsiyon yoğunluğu azalır, buna hipokromizm adı verilir, batokromizm olarak bilinen dalga boyundaki küçük bir kırmızı değişimle birlikte gözlemlenmiştir [29]. Bu sonuç CT-DNA ile etkileşime geçen **1-4** bileşiklerinin sonuçlarıyla tutarlıdır. Bu spektral değişimler **1-4** bileşiklerinin DNA bazlarına sokulmasıyla düzenlidir. Hipokromik etkiler araya sokulan kromoforların elektronik durumlarının ve DNA baz çiftlerinin etkileşimi ile ilişkilendirilebilir.

Küçük batokromik geçişler 1-4 bileşiklerindeki ligandların, CT-DNA baz çiftleri arasında ekmeden sonraki dizilimleri dolayısıyla, π ve π^* bağlantı enerjisinin azaltılması ile daha iyi anlatılabilir. CT-DNA'ya bağlanan bileşikten sonra, bağ ligandının π^* orbitali CT-DNA'daki baz çiftlerinin π orbitali ile çift oluşturabilir. π^* orbitalinin ek yeri yer yer elektronlarla doludur ki böylece geçiş ihtimalleri azalır ve bu yüzden hipokromisitiyle sonuçlanır [31]. **1-4** bileşiklerinin bağlanma sabiti K_b sırasıyla $6,3 \times 10^4$; 1×10^5 ; 8×10^5 ve $2,5 \times 10^4$ 'tür.

5. SONUÇ

Tiyadiyazol türevlerinin **1-4** sentezi metoksi sinamik asit türevleri ve feniltiyosemikarbazit türevleri karışımı ile fosfor oksiklorür kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopileri ve element analiz yöntemleri ile **1-4** moleküllerinin yapıları belirlenmiştir. Molekül **1-4**'ün FT-IR spektrumu (N-H) grubunun uzaması dolayısıyla 3262 cm⁻¹, 3262 cm⁻¹, 3247 cm⁻¹, 3243 cm⁻¹'de bağ oluşturmuştur. C-H_Abağı 3167 cm⁻¹'de molekül **1** için; 3116 cm⁻¹'de molekül **2** için; 3114 cm⁻¹'de molekül **3** için; 3121 cm⁻¹'de molekül **4** için ortaya çıkmıştır. Molekül **1-4** için 1575 cm⁻¹, 1568 cm⁻¹, 1548 cm⁻¹ ve 1566 cm⁻¹'deki bağlar C=N uzayan bağı dolayısıyladır. Sırasıyla 1187 cm⁻¹, 1188 cm⁻¹, 1183 cm⁻¹ ve 1190 cm⁻¹'deki bağlar molekül **1-4** için (C-S)'ye bağlanır. C- N uzayan bandı **1-4** molekülleri için sırasıyla 1255 cm⁻¹, 1245 cm⁻¹, 1235 cm⁻¹ ve 1237 cm⁻¹'de gözlemlenmiştir.

Fenil ve tiyadiyazol arasındaki NH protonu **1-4** molekülleri için δH 9.94 ppm, 9.95 ppm, 10.45 ppm, 10.47 ppm'de titreşmiştir. δ 8.43-7.00 ppm, δ 8.41-7.02 ppm, 7.27-7.00 ppm, ve 7.55-7.16 ppm arasında çoklu bağlar olarak gözlemlenen sinyaller aromatik protonlar dolayısıyladır.

¹³CNMR spektrumunda molekül **1,2** ve **3** için 1, 3, 4- Tiyadiyazol halkasının iki karbonunun iki belirgin doruğu sırasıyla 163.54 -158.41, 164.23 - 160.10, ve 163.96 ve 159.42 ppm'dir.

¹³CNMR spektrumunda δ 163.76 ve 160.09 ppm'deki iki doruk 1, 3, 4- Tiyadiyazol halkasının iki karbonunun belirgin dorukları olmuştur ve bileşik **4**'ün diğer ¹³CNMR spektrum datası molekül **1** için 118.23-157.97 (10 C, aromatik karbonlar), 112.29 ve 115.48 (alkenik karbonlar), ve 55.62 (1C, -OCH₃)' ü gösterir. Bir tiyadiyazol halkası atomunun diğer karbon atomuna kıyasla NH grubuna bağlı olan bir Tiyadiyazol halkası karbon atomunun elektron yoğunluğunun diğer karbon atomunkinden daha düşük olması dolayısıyla karşı sahada titreşmesi beklenirdi.

Kısaca özetlemek gerekirse, **1- 4** bileşikleri *K. Pneumoniae* ve *S.huminis*'e karşı iyi bir antibakteriyel aktivite göstermiştir ve (**1, 3 ve 4**) bileşiği orada *Staphylococcus epidermitis* ve *Alfa haemolytic streptococcus* üzerinde inhibisyon alanı göstermiştir. Bileşik-**3** bakteriler üzerinde en güçlü etkiyi göstermiştir. CT-DNA etkileşimi için test edilen **1-4** bileşikleri onun bağlama modu için yeterli delili sunmuştur. Elde edilen sonuçlar bileşik **1-4**'ün CT-DNA ile ekleme metoduyla etkileştiğini göstermiştir. Etkileşim artan CT-DNA konsantrasyonuyla 1-4 sabit bileşikleri miktarının UV absorpsiyonu sonucunda kanıtlanmıştır, bunun sonucu olarak absorpsiyon azalmıştır ve bu durum hipokromi olarak adlandırılır. Spektral değişimler **1-4** bileşiklerinin DNA bazlarına eklenmesiyle düzenlenir. **1-4** bileşiğinin bağlanma sabitleri sırasıyla $6,3 \times 10^4$; 1×10^5 ; 8×10^5 ve $2,5 \times 10^4$ 'tür.

6. KAYNAKLAR

- [1] Kalidhar, U & Kaur, A. (2011). 1, 3, 4-Thiadiazole Derivatives and their Biological Activities: A Review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, Volume 2, Issue 4, Page No. 1091 – 1106.
- [2] Sharma, B; Verma, A, Prajapati, S & Sharma. U. K. (2013). Synthetic Methods, Chemistry, and the Anticonvulsant Activity of Thiadiazoles. *International Journal of Medicinal Chemistry*. Volume Article ID 348948.16 pages.
- [3] Haider, S; Alam, M, S & Hamid. H. (2015).1,3,4-Thiadiazoles: A potent multi targeted pharmacological scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 92. p.p156 -177.
- [4] T. B. Wei, H. Liu & J. H. Hu. (2006). Microwave promoted efficient synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazole. *Indian Journal of Chemistry B*, vol 45, pp. 2754-2756.
- [5] B. Sharma, A. Verma, S. Prajapati & U. K. Sharma. (2013). Synthetic Methods, Chemistry, and the Anticonvulsant Activity of Thiadiazoles. *International Journal of Medicinal Chemistry*, Article ID 348948. 16 pages.
- [6] J. Goerdler, J. Ohm & O. Tegmeyer. Darstellung und Eigenschaften des 1.2.4- und des 1.3.4-Thiodiazols,” *Chemische Berichte*, vol. 89, pp. 1534-1543, 1956.
- [7] Bhawna, S; Amita, V; Sunil, P & Upendra, K. S. (2013). Synthetic Methods, Chemistry, and the Anticonvulsant Activity of Thiadiazoles. *International Journal of Medicinal Chemistry*, Volume Article ID 348948, 16 pages.
- [8] Tripathi, K.D. (2006). *Essentials of Medicinal Pharmacology*, 6th edition. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 667.
- [9] Khalilullah, H., Khan, M U., Mahmood, D., Akhtar, J., & Osman, G. (2014). 1,3,4-Thiadiazole: a Biologically Active Scaffold. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol 6, Issue 9, 8-15.
- [10] Kushwaha,N., Swatantra, K. S. Kushwaha, & Rai ,A.K. (2012) Biological Activities of Thiadiazole Derivatives: A Review. *International Journal of Chemtech Research*, Vol 4, Issu 0974-4290, No.2, PP 517-531.
- [11] William, S. Klug; Michael, R. C; Charlotte, S & Michael. P. (2014). *Concepts of Genetics*. Tenth Edition. Chapter 10: DNA Structure and Analysis.

- [12] Alexander P. Spence & Elliott B. Mason. (1987). Human Anatomy and Physiology. Third Edition. Chapter 2: The Chemical and Physical Basis of Life.
- [13] Clausen-Schaumann H, Rief M, Tolksdorf C, Gaub HE (2000). "Mechanical stability of single DNA molecules". *Biophys J* 78 (4): 1997–2007.
- [14] Wing. R; Drew. H; Takano. T; Broka. C; Tanaka. S; Itakura. K & Dickerson. R. E (1980). Crystal structure analysis of a complete turn of B-DNA. *Nature* 287 (5784), 755–8.
- [15] Wahl. M. C & Sundaralingam. M. (1997). Crystal structures of A-DNA duplexes. *Biopolymers*, 44 (1), 45–63.
- [16] Lu X. J; Shakked. Z; Olson WK. (2000). A-form conformational motifs in ligand-bound DNA structures. *Journal of Molecular Biology*, 300 (4), 819–40.
- [17] Benham. C. J & Mielke. S. P (2005). DNA mechanics. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 7, 21–53.
- [18] Wang. J. C (2002). Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3 (6), 430–40.
- [19] Shaikh, S. A.; Jayaram, B. Arch. (2004). *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 429, 81-99.
- [20] Palchaudhuri, R.; Hergenrother, P. J. *Cur. Opi. Biotec.* 2007, 18, 497-503.
- [21] Ramesh, E; Manian, R. D; Raghunathan, R.; Sainath, S & Raghunathan, M. (2009). *Bioorgan. Med. Chem*, 17, 660-666.
- [22] Devappa S. Lamani; K. R. Venugopala Reddy; H. S. Bhojya Naik; Anil B. Naik; & Prakash Naik. (2010). *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, ISSN: 1042-6507, Page NO: 185:1–11.
- [23] Xiu-Ling Zhang; Kai Cheng. (2012). Synthesis, Crystal Structure, and DNA-Binding Property of Ruthenium (IV) Complex With 2,5-dimercapto-1,3,4-thiadiazole and 1,10-phenanthroline. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, ISSN: 1553-3174, Page NO: 1440–1444.
- [24] Fatma Ozturk; Leyla Acik; Izzet Sener; Fikret Karci & Emine Kilic. (2012). *Turk J Chem*, Page No: 293 – 302.
- [25] Rohit Bhatia; Amandeep Kaur. (2014). Synthesis, spectral studies and antimicrobial activity of some imidazo [2,1-b][1,3,4] thiadiazole derivatives. *Scholars Research Library, Der Pharma Chemica*, ISSN 0975-413X, Page NO: 114-120.

- [26] Amandeep Kaur; Rajinder Kumar & Uday Kalidhar. (2012). Synthesis, spectral studies and biological activity of some novel biphenyl imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, ISSN: 0975-8585, Vol 3, Issue 2, Page No: 1084- 1096.
- [27] Osman Emre Ozkan; Gökhan Zengin; Mehmet Akça; Mehmet Cengiz Baloğlu; Çağrı Olgun; Ergin Murat Altuner; Saim Ates; Abdurrahman Aktümsek & Hasan Vurdu. (2015). DNA protection, antioxidant, antibacterial and enzyme inhibition activities of heartwood and sapwood extracts from juniper and olive woods. *The Royal Society of Chemistry*, 5, 72950–72958.
- [28] N. Sharath; Halehatty S. Bhojya Naik; B. Vinay Kumar & Joy Hoskeri. (2011). Antibacterial, Molecular Docking, DNA Binding and Photocleavage Studies on Novel Heterocyclic Pyrazoles. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 1(2) Page NO: 46-65.
- [29] P, Pakravan & S, Masoudian. (2015). Study on the Interaction between Isatin- β -Thiosemicarbazone and Calf Thymus DNA by Spectroscopic Techniques. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 14 (1) Page NO: 111-123.
- [30] H, A, Benesi & J,H, Hildebrand. (1949). Spectrophotometric investigation of the interaction of iodine with aromatic hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* 71, 2703–2707.
- [31] M. Sirajuddin; S. Ali & A. Badshah. (2013). Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltammetry. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 124, Page NO: 1-19.
- [32] Sabir Hussain; Jyoti Sharma & Mohd Amir. (2008). Synthesis and Antimicrobial Activities of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives of 5-Amino-2-Hydroxybenzoic Acid. *E-Journal of Chemistry*, Vol. 5, No.4, 963-968.
- [33] A. A. ALY and R. EL-Sayed. (2006). Synthesis and Biological Activity of New 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *Institute of Chemistry, Slovak Academy of Sciences*, 60 (1), 56—60.
- [34] Mihai Barboiu; Marilena Cimpoesu; Cornelia Guran & Claudiu T, Supum. (1996). 1,3,4- Thiadiazole Derivatives Synthesis And Biological Activity Of Metal Complexes Of 5- (2-Aminoethyl)-2-Amino-1,3,4-Thiadiazole. *Hindawi Publishing Corporation*, vol-3 ,no-5 , 227-232.
- [35] Manvinder Kaur and Amandeep Kaur. (2015). A Review on Some Imidazo[2,1-b][1,3,4]Thiadiazole Derivatives as a Potent Antimicrobial Agents.

- [36] N, Hadjiliadis & E, Sletten. (2009). Metal complex–DNA interactions. Blackwell Publishing Ltd, pp 138–139.
- [37] Sangeetha Gowda K,R; B, B, Mathew; C,N, Sudhamanil & H,S, Bhojya Naik. (2014). Mechanism of DNA Binding and Cleavage. Biomedicine and Biotechnology, Vol. 2, Page No.1, 1-9.
- [38] S,R, Rajski & R,M, Williams. (1998). DNA cross-linking agents as antitumor drugs. Chem. Rev, 98, pp 2723–2796.



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Aisha T. Abdelsalam Salem
Doğum Tarihi-Yeri :29 . 5. 1990 - Shahat. Libya
Medeni Durumu : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce
e-posta : aisha2.ta@gmail.com



Öğrenim Geçmişi:

Lise : Fatat AL-Thwora
Lisans : Omar AL-Moktar Üniversitesi Al-Biyda, Fen Fakültesi,
Zooloji Bölümü