

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI N-(4-SÜBSTİTÜEBENZİLİDEN)-5-FENİL-1,3,4-
TİYADİAZOL-2-AMİN TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Ecz. Dilara ÇIRDAKLI

**Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA
2018**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI N-(4-SÜBSTİTÜEBENZİLİDEN)-5-FENİL-1,3,4-
TİYADİAZOL-2-AMİN TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Ecz. Dilara ÇIRDAKLI

**Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fügen ÖZKANLI**

ANKARA

2018

ONAY SAYFASI**Bazı N-(4-Süstitübenziliden)-5-Fenil-1,3,4-Tiyadiazol-2-Amin Türevleri Üzerinde****Çalışmalar****Öğrenci: Dilara ÇIRDAKLI****Danışman: Prof. Dr. Fügen ÖZKANLI**

Bu tez çalışması 04.06.2018 tarihinde jürimiz tarafından "Farmasötik Kimya Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:*Prof. Dr. Ayla BALKAN**Hacettepe Üniversitesi***Tez Danışmanı:***Prof Dr. Fügen ÖZKANLI**Hacettepe Üniversitesi***Üye:***Prof. Dr. Selma SARAÇ TARHAN**Hacettepe Üniversitesi***Üye:***Prof. Dr. Hakan GÖKER**Ankara Üniversitesi***Üye:***Dr. Öğr. Üyesi Keriman ÖZADALI SARI**Hacettepe Üniversitesi*

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

26 Haziran 2018*Prof. Dr. Diclehan Orhan***Enstitü Müdürü**

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamen ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Tezimin tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

27/06/2018



Ecz. Dilara Çırdaklı

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Fügen ÖZKANLI danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

27/06/2018



Ecz. Dilara ÇIRDAKLI

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim sürecimde her konuda yanımda olan, bilgi ve desteğiyle bu tezin yazılmasını sağlayan danışmanım Prof. Dr. Fügen Özkanlı'ya,

Tez çalışmalarım sırasında büyük bir özveriyle yardımcı olan, verdiği bilgilerle çalışmalarımı bitirmemi sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Keriman Özadalı Sarı'ya,

Farmasötik Kimya Anabilim Dalının tüm kaynaklarından yararlanmamı sağlayan Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayla Balkan'a,

Tezimin ilerlemesini sağlayan analizleri yapan Prof. Dr. Erhan Palaska, Prof. Dr. Hakan Göker ve Dr. Öğr. Üyesi Didem Kart'a,

Ayrıca yüksek lisans eğitimime katkı sağlayan Prof. Dr. Sevim Dalkara, Prof. Dr. Cihat Şafak, Prof. Dr. Selma Saraç Tarhan, Prof. Dr. Birsen Tozkoparan Köprücü, Prof. Dr. Nesrin Gökhan Kelekçi, Prof. Dr. Mutlu Aytemir ve Prof. Dr. Rahime Şimşek'e,

Tez sürecimde bilgilerini esirgemeyen Doç. Dr. Oya Ünsal Tan, Doç. Dr. Miyase Gözde Gündüz, Dr. Ecz. Suat Sarı'ya,

Lisans ve yüksek lisans eğitim sürecimde mesleğime bağlanmamı ve farmasötik kimyayı sevmemi sağlayan Prof. Dr. Ünsal Çalış'a,

Yorulduğum zamanlarda devam etmemi sağlayan arkadaşlarıma, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Çırdaklı, D. Bazı N-(4-Süstitüebenziliden)-5-Fenil-1,3,4-Tiyadiazol-2-Amin Türevleri Üzerinde Çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2018. Bu çalışmada 2-süstitüe-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol yapısında 9 yeni bileşiğin sentezi yapılarak, antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Hedef bileşiklerimiz, 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2 amin ve süstitüebenzaldehitin asetik asit varlığında reaksiyona sokulmasıyla elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, kütle spektrumları ve eleman analizi verileri kullanılarak kanıtlanmıştır. Aktivite sonuçları incelendiğinde, bileşiklerin *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *E. coli*, *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei*'ye karşı standart bileşikler olan gentamisin ve flukonazol kadar etkili olmadıkları görülmüştür. Bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri incelendiğinde Bileşik 1, 3, 6 ve 7'nin diğer bileşiklere göre daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüş; ancak 2 numaralı süstitüentin aktivite üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı gözlenmiştir. Bileşiklerin antifungal aktiviteleri incelendiğinde; aktivitesi yüksek olan Bileşik 1, 4 ve 6'nın 2 numaralı konumda bulunan süstitüentlerin değişmesinden etkilenmediği görülmüştür. Piperazin süstitüenti taşıyan bileşiklerde, piperazinin para konumunda bulunan karbon zincirinin uzamasının aktiviteyi etkilemediği (Bileşik 5 ve 9); para konumuna benzil grubunun gelmesiyle aktivitenin arttığı saptanmıştır (Bileşik 6). Ayrıca piperidin süstitüenti taşıyan Bileşik 7'nin aktivitesinin piperazin süstitüenti taşıyan bileşikten daha düşük olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: 1,3,4-Tiyadiazol, antifungal aktivite, antibakteriyel aktivite

ABSTRACT

Cirdakli, D. Studies on Some *N*-(4-Substitutedbenzylidene)-5-Phenyl-1,3,4-Thiadiazole-2-Amine Derivatives, Hacettepe University, Institute of Health Sciences Master of Science Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2018.

In this study, 9 new compounds having 2-substituted-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole structures were synthesized and their antifungal and antibacterial activities were evaluated. Target compounds were synthesized by reaction of 5-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine and substituted benzaldehydes with acetic acid. The structures of synthesized compounds were proved by IR, ¹H-NMR, mass spectra and elemental analysis data. When the activity results were examined, it was seen that the compounds were not as effective as gentamicin and fluconazole which are standard compounds against *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *E. coli*, *C. albicans*, *C. parapsilosis* and *C. krusei*. When the antibacterial activities of the compounds were examined, it was seen that compounds 1, 3, 6 and 7 had higher activities compared to that of other compounds, however it was observed that the presence of the substituents at 2 position didn't create a significant difference on the activity. When the antifungal activities of the compounds were examined, it was seen that the compounds 1, 4 and 6 were not affected by the change of the substituents at the position 2. It was determined that the length of the carbon chain at the para position of piperazine did not affect the activity (Compounds 5 and 9) but where as the addition of benzyl group to the para position increased the activity (Compound 6). Meanwhile, it was seen that the activity of Compound 7 which includes piperidine ring was lower then that of compounds with piperazine substituent.

Keywords: 1,3,4-Thiadiazole, antifungal activity, antibacterial activity

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xviii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1. 1,3,4-Tiyadiazoller	6
2.1.1. Sentez Yöntemleri	6
2.1.2. Kimyasal Özellikleri	13
2.1.3. Spektral Özellikleri	15
2.1.4. Biyolojik Özellikleri	19
2.2. Schiff Bazları	29
2.2.1. Sentez Yöntemleri	30
2.2.2. Kimyasal Özellikleri	33
2.2.3. Spektral Özellikleri	37
2.2.4. Biyolojik Özellikleri	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1. Kimyasal Çalışmalar	51
3.1.1. Materyal	51
3.1.2. Sentez Yöntemleri	51
3.1.3. Analitik Yöntemler	52
3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	53
3.2.1. Materyal	54
3.2.2. Yöntem	54

4.BULGULAR	55
4.1. Kimyasal Çalışmalar	55
4.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	62
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
7. KAYNAKLAR	74
8. ÖZGEÇMİŞ	82



SİMGELER VE KISALTMALAR

DENV	Dengue virüs
DMF	N,N-Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DPPH	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
DPPP	1,3-Bis(difenilfosfino)propan
GAA	Glasiyal asetik asit
Gd(O⁺Pr)₃	Gadolinyum(III)tris(izopropoksit)
H3N2	İnfluenza virüs A
HBV	Hepatit B virüsü
HIV-1	Human immunodeficiency virus-type 1
HSV-1	Herpes simplex virüs-1
LR	Lawesson reaktifi
MES	Maksimal elektroşok
MIC	Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MD	Mikrodalga
PPA	Poliftalamit
PTSC	Para toluensülfonil klorür
Rh(acac)(C₂H₄)₂	Asetilasetonatobis(etilen)rodyum
sc-PTZ	Subkütan pentilentetrazol
STB	Sülfinil bis(2,4-dihidroksitiyobenzoil)
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oksil
TEA	Trietanolamin
THF	Tetrahidrofuran
TMSCN	Trimetilsililsiyandır
T₃P	Propilfosfonik anhidrit

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1.1. Klinik kullanımını olan bazı azol antifungaller.	2
1.2. Antibakteriyel 1,3,4-tiyadiazol türevi (A) ve metronidazol (B).	2
1.3. Antibakteriyel ve antifungal etkili 1,3,4-tiyadiazol türevleri.	3
1.4. Antibakteriyel etkili Schiff bazı (A) ve kanamisin (B).	4
1.5. Bazı antibakteriyel etkili Schiff bazıları (A) ve ofloksasin (B).	4
2.1. Tiyadiazol yapıları.	6
2.2. Bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin T ₃ P ve TEA katalizörlüğünde sentezi.	6
2.3. Bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin mikrodalga kullanılarak sentezi.	7
2.4. TEA katalizörlüğünde 1,3,4-tiyadiazol sentezi.	7
2.5. Lr katalizörlüğünde 1,3,4-tiyadiazol sentezi.	7
2.6. Tiyadiazollerin sülfirik asit katalizörlüğünde tiyosemikarbazitlerden hareketle sentezi.	8
2.7. Trifloroasetikanhidrit ile tiyosemikarbazitlerden tiyadiazol sentezi.	8
2.8. STB varlığında tiyosemikarbazitlerden 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi.	8
2.9. Amonyum demir(III)sülfat dodekahidrat katalizörlüğünde alkil α [5-(5-nitro-2-tiyenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-iltiyo]asetat türevlerinin sentezi.	9
2.10. Demir(III)klorür varlığında 1,3,4-tiyadiazol sentezi.	9
2.11. Sodyum asetat ve GAA kullanılarak tiyadiazol sentezi.	9
2.12. Fosfor oksiklorür katalizörlüğünde tiyadiazol sentezi.	9
2.13. 5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol sentezi.	10
2.14. MD ışına kullanılarak tiyadiazol sentezi.	10
2.15. PPA katalizörlüğünde 2-amino-5-triflorometil-1,3,4-tiyadiazol sentezi.	10
2.16. 5-(p-Tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentezi.	11
2.17. Tiyokarbohidrazitlerden hareketle tiyadiazol sentezi.	11
2.18. Ditiyokarbamatlardan hareketle 1,3,4-tiyadiazol sentezi.	12
2.19. DPPP ve palladyum diklorür katalizörlüğünde tiyohidrazitlerden 1,3,4-tiyadiazol sentezi.	12
2.20. Hidrojen peroksit kullanılarak 1,3,4-tiyadiazol sentezi.	12
2.21. 1,3,4-Oksadiazollerden hareketle 1,3,4-tiyadiazol sentezi.	13
2.22. Bazı triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazollerin 4-amino-5-merkpto-1,2,4-	

triazollerden hareketle sentezleri.	13
2.23. Bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin bromoetanol ve tiyonil bromür ile sübstitüsyon reaksiyonları.	14
2.24. Tiyadiazolün sodyum asetat ve asetik asit varlığında bromla sübstitüsyon reaksiyonu.	14
2.25. Tiyadiazollerin diazolama reaksiyonu.	14
2.26. Tiyadiazollerin potasyum hidroksit varlığında sübstitüsyon reaksiyonu.	14
2.27. Tiyadiazollerin trietilamin varlığında siklizasyonu.	15
2.28. Tiyadiazollerin aromatik aldehitlerle kondenzasyon reaksiyonu.	15
2.29. <i>N</i> -(5-(4-Aminofenil)-1, 3, 4-tiyadiazol-2-il)-2-(dietil amino)asetamit.	16
2.30. 1-(2-Florofenil)- <i>N</i> -[5-(metilsülfanil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metanimin bileşiğinin yapısı.	16
2.31. <i>N</i> -(4-Alkoksibenziliden)-5-(piridin-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.	17
2.32. <i>N</i> -Fenil- <i>N'</i> -(4-(5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil)tiyoüre bileşiğinin parçalanmaları.	18
2.33. 2-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin parçalanma şeması.	18
2.34. Antifungal etkili 2-sübstitüefenil-5-(5-sübstitüefenilfuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol türevleri.	19
2.35. 3-(5-Etil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-8-metil-2-(2-nitrofenil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>] [1,3]oksazin.	19
2.36. Antifungal etkili 1-sübstitüe-3-(5-(2-sübstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)üre türevleri.	20
2.37. Antibakteriyel etkili <i>N</i> -(5-((benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il-tiyo)metil))-(1,3,4-tiyadiazol-2-il)arilsülfonamid türevleri.	20
2.38. Antibakteriyel etkili 2,2'-((1,3,4-tiyadiazol-2,5-diil)bis(sülfandiil))diasetik asit bileşiği.	20
2.39. Antimikobakteriyel etkili <i>N</i> -alkil/aryl-5-(4-(arilamino)fenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevleri.	21
2.40. Antibakteriyel etkili 1-siklopropil-6-floro-8-metoksi-7-(3-metil-4-(5-(5-nitrofuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)piperazin-1-il)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (A) ve standart bileşik gatifloksasin (B).	21
2.41. Antibakteriyel etkili 2-((1-metil-4-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)sülfonil)-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri.	21
2.42. Antiinflamatuvar etkili <i>N</i> -(4-sübstitüefenil)-5-((4-sübstitüefenil)tiyo)-	

- 1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevleri. 22
- 2.43.** Antiinflamatuvar etkili 2-triflorometil/sülfonamido-5,6-bis(4-sübstitüe fenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]-tiyadiazol türevleri. 22
- 2.44.** Analjezik ve antiinflamatuvar etkili 5-sübstitüe-6-(4-sübstitüefenil)-2-((6-metil-benzofuran-3-il)metil)imidazo[2,1-*b*]-[1,3,4]-tiyadiazol türevleri. 23
- 2.45.** Antiinflamatuvar etkili 2-sübstitüe-*N*-(5-(4-sübstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)asetamid türevleri. 23
- 2.46.** Antiprotozoal etkili sübstitüe (4-(5-(5-nitrofuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)piperazin-1-il)metanon türevleri. 23
- 2.47.** Antiprotozoal etkili *N*-(2-(4-metilsikloheks-3-en-1-il)bütan-2-il)-5-(*p*-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin. 24
- 2.48.** Antiprotozoal etkili 2-(5-nitrofuran/tiyofen-2-il)-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 24
- 2.49.** Antiviral etkili 2-((5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)-5-(3-florobenziliden)tiyazolidin-4-on türevleri. 25
- 2.50.** Antiviral etkili 1,1'-(1,2,4-tiyadiazol-3,5-diil)bis(büt-3-en-2-ol). 25
- 2.51.** Antiviral etkili *N*-(1-sübstitüe-1-(4-metil-1,2,3-tiyadiazol-5-il)-3-oksobüt-1-en-2-il)benzamid türevleri. 25
- 2.52.** Antikanserojen etkili 4-(5-((4-florofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzen-1,3-diol. 26
- 2.53.** Antikanserojen etkili 2-amino-5-((3-((4-klorofenoksi)metil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)-metil)-1,3-tiyazol-4-ol. 26
- 2.54.** Antikanserojen etkili 3-bromo-4-((5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo-5-sübstitüeoksifuran-2-(5*H*)-on türevleri. 26
- 2.55.** Antikanserojen etkili *N*-sübstitüe-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin. 27
- 2.56.** Antikonvülsan etkili 2-(4-klorostiril)-3-(5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)kinazolin-4(3*H*)-on. 27
- 2.57.** Antikonvülsan etkili 3-aril-amino/amino-4-aril-5-imino-4,5-dihidro-1,2,4-tiyadiazolidin türevleri. 27
- 2.58.** Antikonvülsan etkili 3-(5-(sübstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)naftalen-2-ol türevleri. 28
- 2.59.** Antidepresan etkili 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol türevleri. 28
- 2.60.** Antidepresan etkili 5-sülfanil-1,3,4-tiyadiazol-2-asetamid türevleri. 29

2.61. Antioksidan etkili <i>N</i> -metil-2-(2-(2-sübstitüefenil-1 <i>H</i> -sübstitüebenzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)asetil)tiyosemikarbazit türevleri.	29
2.62. Schiff bazı genel sentez yöntemi.	29
2.63. Asit katalizörlüğünde Schiff bazı sentezi.	30
2.64.4-Sübstitüe-1-metoksi-2,6-formilbenzen ve dietilentriaminden hareketle Schiff bazı sentezi.	30
2.65. Sübstitüezatin ve lamotrajininden hareketle Schiff bazı sentezi.	31
2.66. Oksidatif reaksiyon ile Schiff bazı sentezi.	31
2.67. Fenol ve fenil eterlerden Schiff bazı sentezi.	31
2.68. Aromatik çözücü ve asit kullanılmadan Schiff bazı sentezi.	32
2.69. MD ışımaya kullanılarak Schiff bazı sentezi.	32
2.70. GAA ve MD ışımaya kullanılarak Schiff bazı sentezi.	32
2.71. Schiff bazlarının Diels-Alder reaksiyonu.	33
2.72. Schiff bazlarının <i>N</i> -metilimidazol ve (3-(triflorometil)fenil)zirkonyum katalizörlüğünde Diels-Alder reaksiyonu.	33
2.73. Schiff bazlarının β-laktam reaksiyonu.	34
2.74. L-pirolin ve dioksan katalizörlüğünde etil-3sübstitüe-2-((4-metoksifenil)amino)-4-oksobütanoat sentezi.	34
2.75. Schiff bazlarının Henry reaksiyonu.	34
2.76. Schiff bazlarının Friedel-Crafts reaksiyonu.	35
2.77. Schiff bazlarını Morita-Baylis-Hillmen reaksiyonu.	35
2.78. Schiff bazlarının asetilasetonatobis(etilen)rodyum katalizörlüğünde arilasyon reaksiyonu.	36
2.79. Schiff bazlarının spartein ve metil lityum varlığında katım reaksiyonu.	36
2.80. Schiff bazlarının dietil çinko ve bakır(II)triflat varlığında katım reaksiyonu.	36
2.81. Schiff bazlarının Strecker reaksiyonu.	37
2.82. 4-Kloro-3-((sübstitüe-fenilimino)metil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on türevleri.	37
2.83. 1- <i>H</i> -indol-3,2-dion tiyosemikarbazon.	37
2.84. 5-Aril-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.	38
2.85. 1 <i>H</i> -İndol-3,2-dion-tiyosemikarbazon türevleri.	38
2.86. <i>N</i> -Benzil-5-[4-(((5-nitrofurand-2-il)metilen)amino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.	39
2.87. <i>N</i> -(Benzo[<i>d</i>][1,3]dioksol-5-il-metilen)-4-sübstitüe-anilin türevleri.	39

- 2.88.** *N*-(2-Florobenziliden)-5-(metiltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin. 39
- 2.89.** 2-[[[(1,5-Dimetil-2-fenil-3-(fenilimino)-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)imino]metil]fenol (A) ve bileşiğin bakır kompleksi (B). 40
- 2.90.** 5,5'-((1,2-Difeniletan-1,2-diiliden)bis(azanililiden))bis (1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol)'un kütle spektrumundaki parçalanmalar. 41
- 2.91.** Antifungal etkili 1-(2-(3-nitro-fenil)-5-piridin-3-il-1,3,4-oksadiazol-3-il) etanon. 42
- 2.92.** Antifungal etkili kitosan içeren Schiff bazı türevleri. 42
- 2.93.** Antifungal etkili 5,5'-((1,2-difeniletan-1,2-diiliden)bis (azanililiden))bis (1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol). 43
- 2.94.** Antifungal etkili 4-((3,4-dimetoksibenziliden)amino)-3-metil-1-(pirolidin-1-il-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (A) ve 4-((3,4-dimetoksi benziliden) amino)-3-metil-1-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (B). 43
- 2.95.** Antibakteriyel etkili *N*-(4-bromobenziliden)-5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin. 44
- 2.96.** Antibakteriyel etkili 9-(hekziloksi)-10-metoksi-12-((2-(tiyazol-2-il)hidrazino) metil)-6,8,13,13a-tetrahidro-5*H*-[1,3]dioksolo[4,5-*g*]izokinolino[3,2-*a*]izokinolin (A) ve norfloksasin (B). 44
- 2.97.** Antibakteriyel etkili 4-(Sübstitüebenzilidenamino)-3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-1-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 45
- 2.98.** Antibakteriyel etkili 4-((sübstitüebenziliden)amino)-3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 45
- 2.99.** Antibakteriyel etkili 1-(2-(3-nitro-fenil)-5-piridin-3-il-1,3,4-oksadiazol-3-il)etanon (A) ve siprofloksasin (B). 46
- 2.100.** Antitüberküler etkili 2-([[1,3,4]tiyadiazino[6,5-*b*]indol-3-ilimino)metil]-sübstitüefenol türevleri. 46
- 2.101.** Antimalaryal etkili *N*-((5-nitronaftalen-1-il)metilen)-1-(2-(triflorometil)fenil)metanamin (A) ve klorokin (B). 47
- 2.102.** Antimalaryal etkili 1-(sübstitüemetil)-4-((3,4-dimetoksibenziliden) amino)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 47
- 2.103.** Antiviral etkili 5-kloro-3-((6-(siklopropilamino)-9-(4-(hidroksimetil) siklopent-2-en-1-il)-9*H*-pürin-2-il)imino)indolin-2-on türevleri. 48
- 2.104.** Antiinflamatuvar ve analjezik etkili 4-(5-kloro-4-(((5-(4-sübstitüefenil)

1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzen sülfonamit türevleri.	48
2.105. Antikanserojen etkili 6-(4-(benzilidenamino)-5-merkapt-4 <i>H</i> -1,2,4- triazol-3-il)-9-floro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-2 <i>H</i> [1,4]oksazino [2,3,4- <i>ij</i>]kinolin-7(3 <i>H</i>)-on-florokinolon (A) ve 6-(4-(benzilidenamino)-1- ((dimetilamino)metil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-9- floro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-2 <i>H</i> -[1,4]oksazino[2,3,4- <i>ij</i>] kinolin-7(3 <i>H</i>)-on (B) türevleri.	49
2.106. Antikanserojen etkili <i>N</i> -((5-((süstitüemetilen)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2- il)metil)benzamid türevleri.	49
2.107. Antikonvülsan etkili 3,3'-[(6-(2,3-diklorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diil)bis (azaniliden)]bis-[5-kloro-1-süstitüeindolin-2-on] türevleri.	50
5.1. Bileşiklerin sentez yöntemleri ve reaksiyon şartları.	64
5.2. 4-Süstitüebenzaldehit türevlerinin sentez mekanizması.	65
5.3. 5-Fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin sentez mekanizması.	65
5.4. <i>N</i> -(4-Süstitüebenziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerinin sentez mekanizması.	66
5.5. Bileşik 1'in IR spektrumu.	68
5.6. Bileşik 1'in ¹ H-NMR spektrumu.	69
5.7. Bileşik 1 için öngörülen parçalanma ürünleri.	70
5.8. Bileşik 1'in kütle spektrumu.	70

TABLULAR

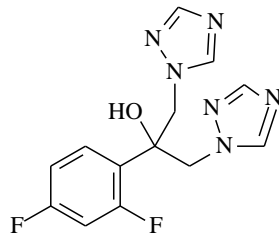
Tablo	Sayfa
1.1. Sentezi yapılan bileşikler.	5
2.1. 2-(((1,5-Dimetil-2-fenil-3-(fenilimino)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4- il) imino)metilfenol'e ait ¹³ C-NMR verileri.	40
4.1. Bileşiklerin antibakteriyel etki sonuçları.	63
4.2. Bileşiklerin antifungal etki sonuçları.	63
5.1. Sentezi yapılan bileşikleri % verimleri ve erime dereceleri.	67
5.2. Bileşiklerin antibakteriyel etki sonuçları.	71
5.3. Bileşiklerin antifungal etki sonuçları.	71

1.GİRİŞ

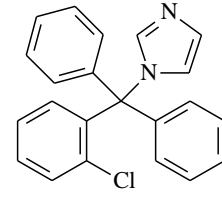
Mantarlar, fotosentez yapmayan tek hücreli koloniler (maya) veya filamentöz çok hücreli agregatlar (küf) halinde üreyen ökaryotlardır. Mantarların çoğu toprak veya bitkilerde yaşayan saprofitlerdir. Ancak az sayıda mantar, insan ve hayvanlarda hastalığa yol açar. Mikotik enfeksiyonlar antifungal ilaçlarla tedavi edilirler. Bu ajanlar, fungusit veya fungustatik olabilirler (1).

Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar salgın hastalıklara yol açmaktadır. Beta laktam, tetrasiklin, aminoglikozid, makrolid yapısındaki antibiyotiklerle sülfonamid, kinolon, oksazolidinon ve azol yapısı taşıyan bileşiklerin büyük bir kısmı klinikte kullanılmaktadır. Bu ilaçlar enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde yaşamsal bir role sahiptirler. Ancak var olan bu ilaçlara rağmen özellikle subtropikal bölgelerde patojenler ve fırsatçı mikroorganizmalar milyonlarca insanın ölümüne yol açmaktadırlar. Bu yüzden antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip yeni bileşiklerin sentezi çok önemlidir.

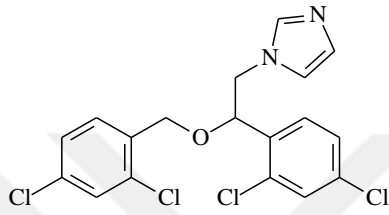
Heterosiklik bileşikler; antibakteriyel, antifungal ve diğer biyolojik aktiviteleri gösteren bileşiklere sahip en aktif gruplardandır. Elektronca zengin özellikleriyle enzim ve reseptörlere kolayca bağlanabilen azot atomu taşıyan heterosiklik azol bileşikleri bu alanda önemli bir yere sahiptir. Günümüze kadar çok sayıda antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip azol bileşiği sentezlenmiştir. Yaygın olarak çalışılan azol türevlerinden linezolid, klotrimazol, mikonazol, tiyokonazol, itrakonazol ve flukonazol gibi bazı bileşikler klinikte antifungal aktiviteleri için kullanılmaktadır (Şekil 1.1.). Azol bileşiklerinin antifungal aktivite mekanizması, ergosterol biyosentezinin inhibe edilmesi ile mantarların hücre zarı yapımında önemli bir basamağı yok etmesine dayanır ve bu bileşikler fungustatik aktiviteleri sayesinde uzun süredir kullanılmaktadır (2).



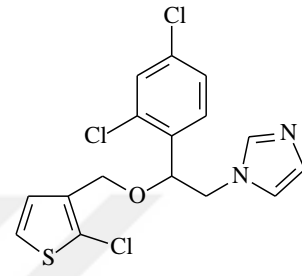
Flukonazol



Klotrimazol



Mikonazol

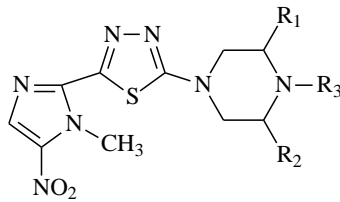


Tiyokonazol

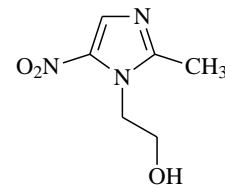
Şekil 1.1. Klinik kullanımı olan bazı azol antifungaller.

İmidazol, oksazol, tiyazol, oksadiazol ve tiyadiazol gibi 5 üyeli heterosiklik halkaları taşıyan bileşikler benzer biyolojik aktiviteye sahiptirler. Bunlardan tiyadiazol halkası içeren bileşikler geçmişten günümüze özellikle antimikrobiyal ve antiparazitik aktiviteleri için kullanılmışlardır (3).

Moshafi ve ark. (4) sentezledikleri 2-(1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)-5-(3,4,5-trisübstitüe-piperazin-1-il)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin *Helicobacter pylori*'ye karşı pozitif kontrol grubu metronidazolden beş kat daha aktif olduğunu gözlemişlerdir (Şekil 1.2.).



A



B

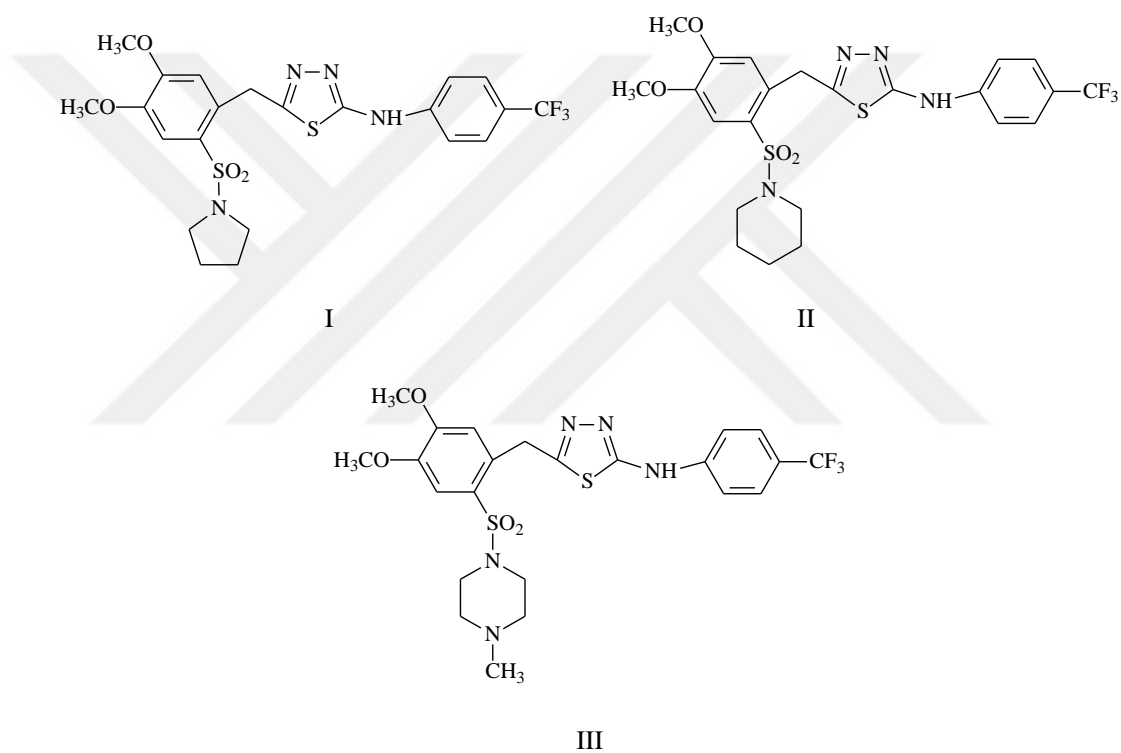
Metronidazol

R₁, R₂: H, alkil

R₃: H, alkil, aril, arilalkil, alkoksialkil

Şekil 1.2. Antibakteriyel 1,3,4-tiyadiazol türevi (A) ve metronidazol (B).

Bazı tiyadiazol türevleri antibakteriyel aktivitelerinin yanı sıra antifungal aktivite de gösterirler. Comoutsis ve ark.'nın (5) sentezledikleri bileşiklerden *N*-5-[2-(1-pirolidinsülfamoil)-4,5-dimetoksibenzil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-*N*-(*p*-triflorometil fenil)amin (I) *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı yüksek antibakteriyel aktivite gösterirken, *N*-[5-(2-(1-piperidinsülfamoil)-4,5-dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-*N*-(*p*-triflorometilfenil)amin (II) ve *N*-[5-(2-(4-metilpiperazinsülfamoil)-4,5-dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-*N*-(*p*-trifloro metilfenil)amin (III) bileşikleri yüksek antifungal aktivite göstermiştir (Şekil 1.3.).

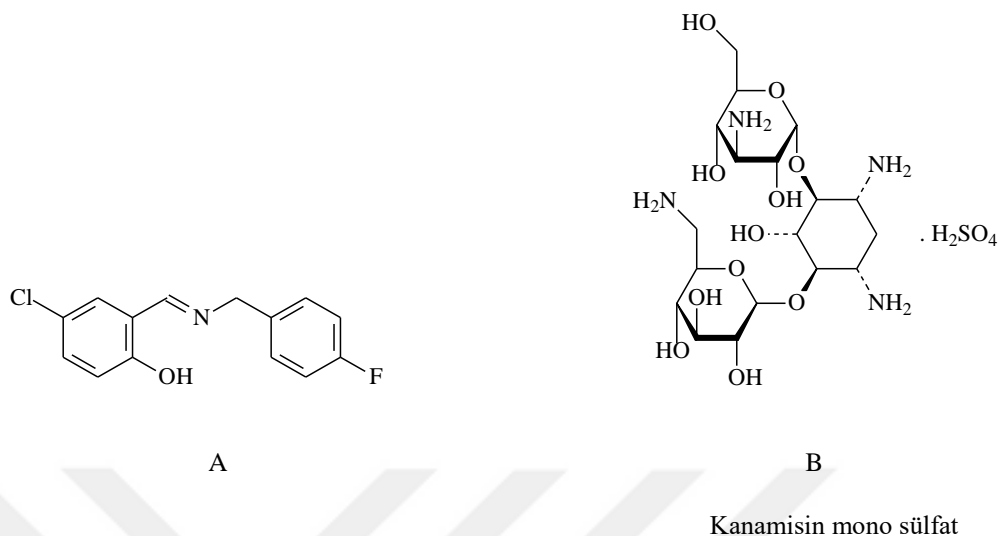


Şekil 1.3. Antibakteriyel ve antifungal etkili 1,3,4-tiyadiazol türevleri.

Primer amin ve karbonil grubunun kondenzasyonu ile oluşan Schiff bazları, antimikrobiyal aktivitelerinin yanı sıra antiinflamatuvar, analjezik, antitüberküler, antikonvülsan, antiviral, antimalaryal, antiproliferatif ve antipiretik özelliğe sahiptirler (6, 7).

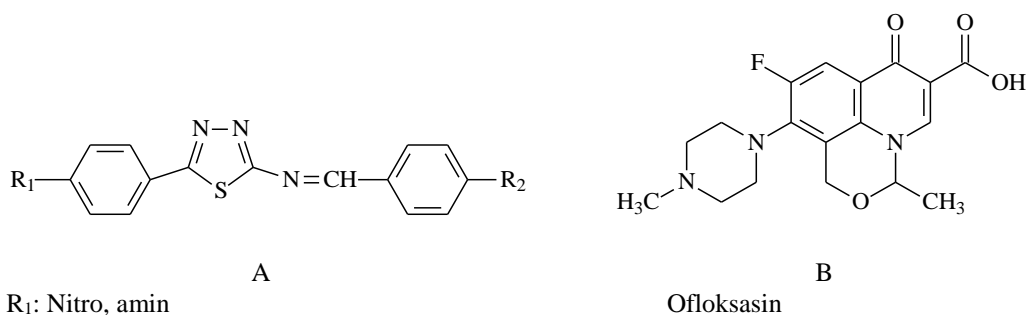
Shi ve ark.'nın (8) sentezlediği Schiff bazı içeren bileşiklerden (*E*)-4-kloro-2-[[4-(4-florobenzil)imino]metil]fenolün *E. coli* ve *P. fluorescens*'a karşı standart olarak

kullanılan kanamisininden daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 1.4.).



Şekil 1.4. Antibakteriyel etkili Schiff bazı (A) ve kanamisin (B).

Diğer taraftan, beş üyeli ve simetrik pozisyonlarında üç adet heteroatom içeren aromatik sistemlerden 1,3,4-tiyadiazol türevi Schiff bazlarının özellikle antimikrobiyal etkilerinin olduğu bilinmektedir. Pandey ve ark.nın (9) sentezlediği tiyadiazol içeren Schiff bazlarından bazıları *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı, standart olarak kullanılan ofloksasine yakın antibakteriyel aktivite göstermiştir (Şekil 1.5.).

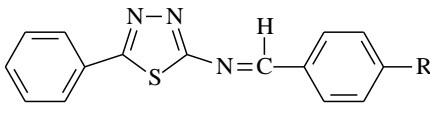
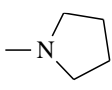
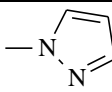
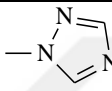
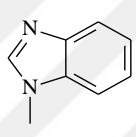
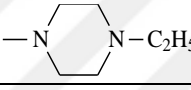
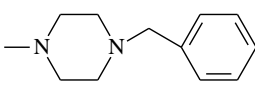
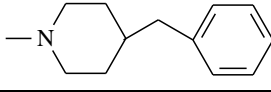
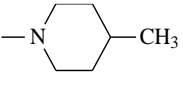
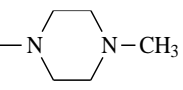


R₁: Nitro, amin
R₂: Hidroksi, nitro

Şekil 1.5. Bazı antibakteriyel etkili Schiff bazları (A) ve ofloksasin (B).

Bu bulgular ışığında, antimikrobiyal aktivite göstermesi beklenen *N*-(4-süstitübenziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin yapısında 9 yeni bileşiğin sentezi yapılarak yapıları kanıtlanmış ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir (Tablo 1.1.).

Tablo 1.1. Sentezi yapılan bileşikler % verimleri ve erime dereceleri.

			
Bileşik	R	Verim (%)	E.d.(°C)
1		30	221-2 (d)
2		45	215-7
3		32	≥235
4		41	223-5
5		37	175-8
6		42	190-3
7		41	201-4
8		35	185-8
9		37	183-5

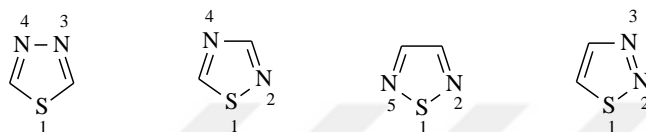
d: dekompoze

2.GENEL BİLGİLER

2.1. 1,3,4-Tiyadiazoller

Tiyadiazol; bir adet kükürt ve iki adet azot atomu taşıyan beş üyeli heterosiklik bir halkadır (10).

4 farklı tipte tiyadiazol bulunmaktadır. Bunlar; 1,3,4-, 1,2,4-, 1,2,5- ve 1,2,3-tiyadiazoldür (Şekil 2.1.). 1,2,4- ve 1,3,4-tiyadiazol türevleri üzerinde en çok çalışma yapılan halkalardır (3).

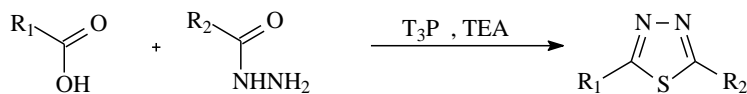


Şekil 2.1. Tiyadiazol yapıları.

2.1.1. Sentez Yöntemleri

Açilhidrazinlerden Hareketle Sentezleri

Augustine ve ark. (11), propilfosfonik anhidrit (T₃P) ve trietanolamin (TEA) kullanarak, çeşitli asit türevlerinin hidrazitlerle tek basamaklı reaksiyonu sonucu çeşitli sübstitüe 1,3,4-tiyadiazol türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.2.). Reaksiyon sırasında az miktarda oluşan 1,3,4-oksadiazol rekristalizasyon veya kolon kromatografisi ile uzaklaştırılmıştır.

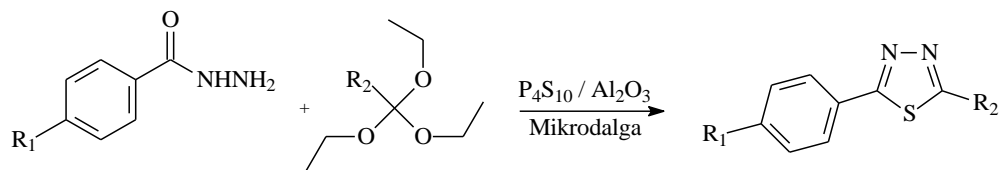


R₁: Sikloalkil, aril halojenür, alkoksiaril, tiyoaril, sekonder amin, naftil, piridin

R₂: H, alkil, aril, arilalkil, piridin, tiyadiazol

Şekil 2.2. Bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin T₃P ve TEA katalizörlüğünde sentezi.

Asit hidrazitlerden tek basamakla tiyadiazol elde etme yöntemlerinden bir diğerini ise Polshettiwar ve ark. (12) uygulamıştır. Yöntemde mikrodalga (MD) ışına altında, alüminyum oksit (alümina) içinde fosfor pentasülfid kullanılmıştır. Bu reaksiyon şartları altında hiçbir çözücü kullanılmadan iyi verim alınarak çeşitli tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.3.).

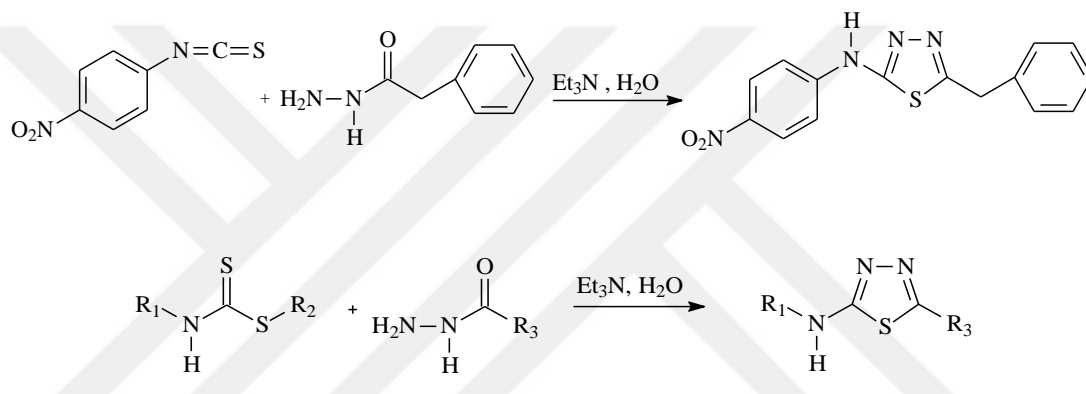


R₁: H, halojen, metoksi, furil, tiyenil, piridil

R₂: H, etil, aril

Şekil 2.3. Bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin MD ışına kullanılarak sentezi.

Aryanasab ve ark. (13), su ve trietilamin varlığında çeşitli asit hidrazitleri, izotiyosiyanat veya ditiyokarbamat ile reaksiyona sokarak çeşitli tiyadiazol türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.4.).



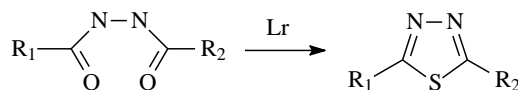
R₁: Alkil, aril, aril halojenür

R₂: Alkil, alkil siyanür

R₃: Aril, arilalkil, piridin

Şekil 2.4. TEA katalizörlüğünde 1,3,4-tiyadiazol sentezi.

Tiyadiazollerin diaçilhidrazinlerden hareketle sentezleri en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Bu reaksiyonda katalizör olarak Lawesson reaktifi (Lr) kullanılarak siklizasyon gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.5.). Toluen gibi yüksek kaynama noktasına sahip çözücü kullanımı veya MD ışına reaksiyonun verimini arttırmıştır (14).



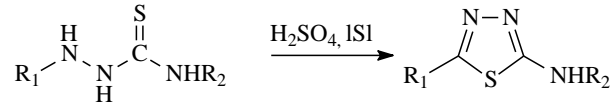
R₁: Alkil, aril, sübstütie aril, nitroaril, piridin

R₂: Alkil, aril, arilalkil, nitroaril, piridin

Şekil 2.5. Lr katalizörlüğünde 1,3,4-tiyadiazol sentezi.

Tiyosemikarbazitlerden hareketle sentezleri

Solak ve Rollas'ın (15) yaptığı çalışmalarda, 1,3,4-tiyadiazol türevleri tiyosemikarbazitlerin sülfirik asit varlığında ısıtılmasıyla elde edilmiştir (Şekil 2.6.).

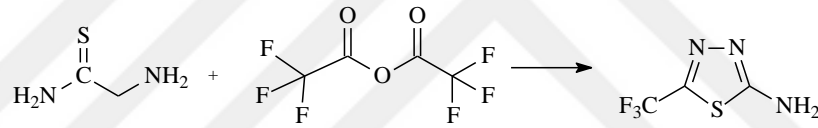


R₁: Alkil, aril, arilalkil

R₂: Hidroksiaril, nitroaril, nitrofurfuril

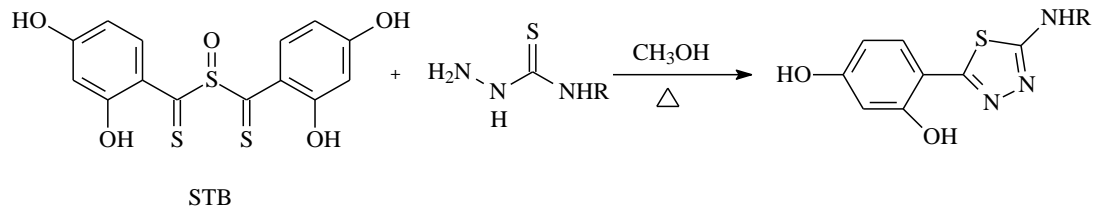
Şekil 2.6. Tiyadiazollerin sülfirik asit katalizörlüğünde tiyosemikarbazitlerden hareketle sentezi.

Alegaon ve ark. (16); trifloroasetik anhidrit ile tiyosemikarbaziti 0-5°C'de 2 saat bekleterek % 80 verimle 1,3,4-tiyadiazol elde etmişler ve IR, ¹H-NMR analizleri ile 2-amino-5-triflorometil-1,3,4-tiyadiazol yapısını elde ettiklerini kanıtlamışlardır (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. Trifloroasetik anhidrit ile tiyosemikarbazitlerden tiyadiazol sentezi.

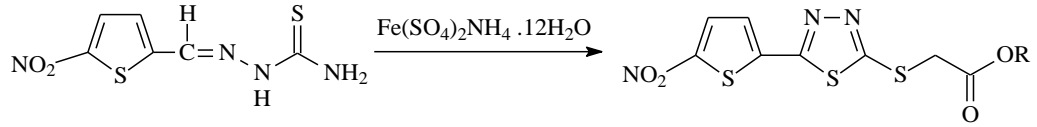
Sübstitüe tiyosemikarbazitlerle sülfenil bis(2,4-dihidroksitiyobenzoil) (STB), metanol içinde ısıtıldığında *N*-sübstitüe-4-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzen-1,3-diol türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.8.) (17).



R: Aril, arilalkil, tiyofen, benzimidazol, sübstitüe tiyadiazol

Şekil 2.8. STB varlığında tiyosemikarbazitlerden 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi.

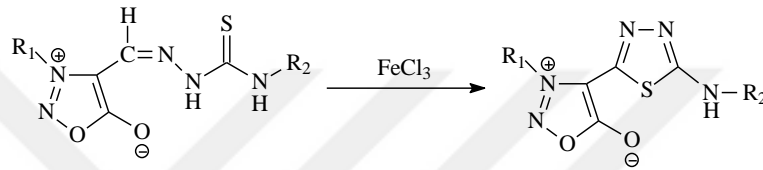
Foroumadi ve ark. (18), su içinde amonyum demir(III)sülfat dodekahidrat kullanarak tiyosemikarbazon türevinden çeşitli alkil α[5-(5-nitro-2-tiyenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-iltiyu]asetat türevlerini yüksek verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.9.).



R: Alkil, aril

Şekil 2.9. Amonyum demir(III)sülfat dodekahidrat katalizörlüğünde alkil α [5-(5-nitro-2-tiyenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-iltiy]asetat türevlerinin sentezi.

Shih ve ark. (19), 4-[(2-(süstitüekarbamotiyoil)hidrazino)metil]-3-süstitüe-1,2,3-oksadiazol-5-olat türevlerinden demir(III)klorür katalizörlüğünde çeşitli 1,3,4-tiyadiazol türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.10.).

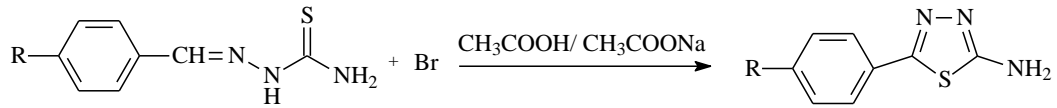


R₁: Aril, arilalkil, alkoksiaril

R₂: H, aril

Şekil 2.10. Demir(III)klorür varlığında 1,3,4-tiyadiazol sentezi.

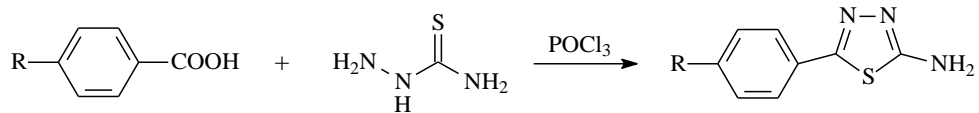
Tiyosemikarbazon türevlerinden brom, glasiyal asetik asit (GAA) ve sodyum asetat varlığında 5-aril-1,3,4-tiyadiazol-2-amin elde edilmiştir (Şekil 2.11.) (9).



R: Hidroksi, alkoksi, halojen, nitro, amin

Şekil 2.11. Sodyum asetat ve GAA kullanılarak tiyadiazol sentezi.

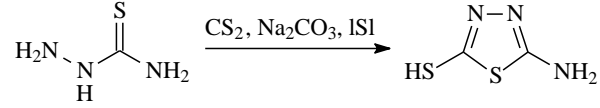
Tiyosemikarbazit ile çeşitli süstitüe benzoik asit türevleri fosfor oksiklorür varlığında ısıtıldığında 5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.12.) (20).



R: H, alkil, alkoksi, halojen, nitro

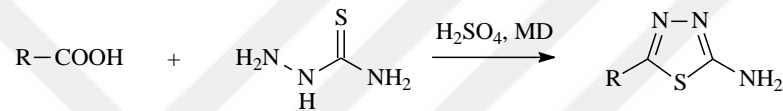
Şekil 2.12. Fosfor oksiklorür katalizörlüğünde tiyadiazol sentezi.

5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol bileşiği, karbon disülfür ve tiyosemikarbazit varlığında yüksek verimle elde edilmiştir (Şekil 2.13.) (21).



Şekil 2.13. 5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol sentezi.

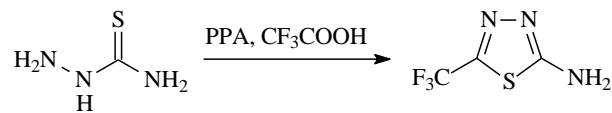
Sülfürik asit varlığında, karboksilik asit (asetik asit veya propiyonik asit) tiyosemikarbazit ile MD ışımaya maruz bırakıldığında süstitüe aminotiyadiazol türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.14.) (22).



R: Alkil

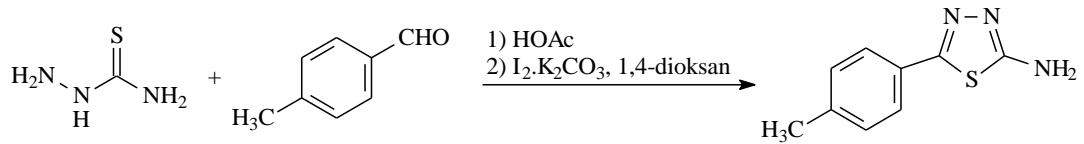
Şekil 2.14. MD ışımaya kullanılarak tiyadiazol sentezi.

Li ve Chen'in yaptığı çalışmalarda (23); tiyosemikarbazit ve triflorokarboksilik asit kullanılarak poliftalamit (PPA) varlığında 2-amino-5-triflorometil-1,3,4-tiyadiazol türevi elde edilmiştir. Yapılan çalışmada, PPA katalizörlüğünde yapılan sentezin fosfor oksiklorür ile yapılan senteze göre daha ılımlı şartlarda gerçekleştiği gözlenmiştir (Şekil 2.15.).



Şekil 2.15. PPA katalizörlüğünde 2-amino-5-triflorometil-1,3,4-tiyadiazol sentezi.

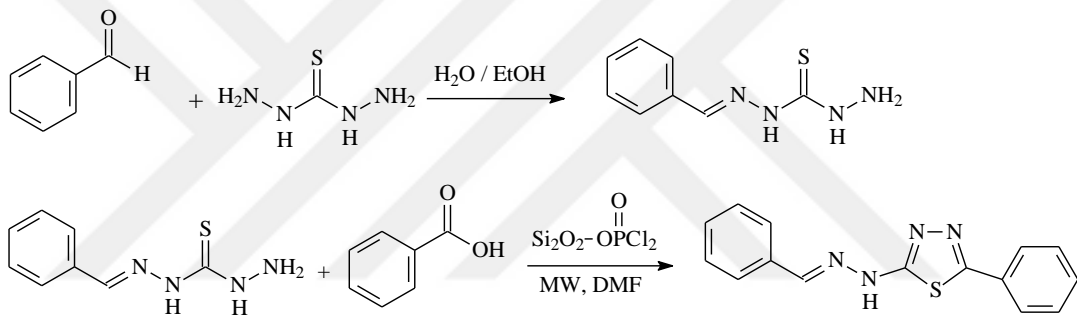
Tiyosemikarbazit ve aldehitin asetik asit içindeki çözeltisine 1,4-dioksan ve potasyum karbonat ile iyot karışımı eklendiğinde 5-(p-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin elde edilmiştir (Şekil 2.16.) (24).



Şekil 2.16. 5-(p-Tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin sentezi.

Tiyo Karbohidrazitlerden Hareketle Sentezleri

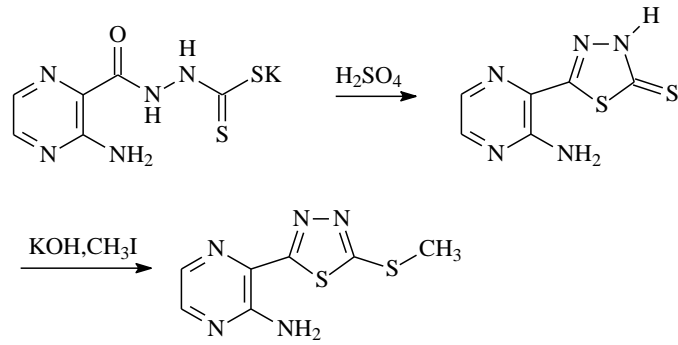
2-(2-Benzilidenhidrazinil)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol sentezinde tiyo karbohidrazit ile benzaldehit reaksiyona sokulmuştur. Elde edilen bileşik aromatik asitlerle silika destekli diklorofosfat varlığında MD ışına kullanılarak yüksek verimle sentezlenmiştir. Kısa reaksiyon zamanı, yüksek verim ve kolay çalışma şartları yöntemin avantajlarıdır (Şekil 2.17.) (25).



Şekil 2.17. Tiyokarbohidrazitlerden hareketle tiyadiazol sentezi.

Ditiyokarbamatlardan Hareketle Sentezleri

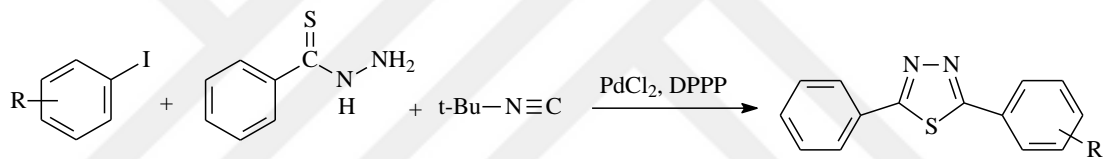
5-(3-Aminopirazin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-tiyon, ditiyokarbamik asidin potasyum tuzu ve derişik sülfürik asit varlığında elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşik, potasyum hidroksit varlığında metil iyodürle reaksiyona sokularak 3-(5-(metiltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)pirazin-2-amine dönüştürülmüştür (Şekil 2.18.) (26).



Şekil 2.18. Ditiyokarbamatlardan hareketle 1,3,4-tiyadiazol sentezi.

Tiyohidrazitlerden Hareketle Sentezleri

Benzotiyohidrazit, süstitüearil iyodür ve tersiyer-bütül izosiyanatla; 1,3-bis(difenilfosfino)propan (DPPP) ve palladyum diklorür katalizörlüğünde 2-fenil-5-süstitüefenil-1,3,4-tiyadiazol türevlerine dönüştürülmüştür (Şekil 2.19.) (27).

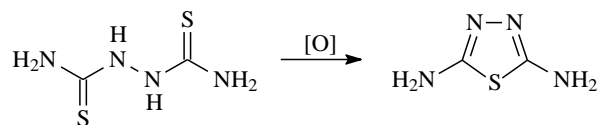


R: H, alkil, halojen

Şekil 2.19. DPPP ve palladyum diklorür katalizörlüğünde tiyohidrazitlerden 1,3,4-tiyadiazol sentezi.

Bitiyöreden Hareketle Sentezleri

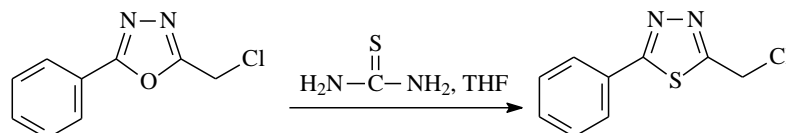
Melenchuk ve ark. (28), bitiyöreden oksidatif kondenzasyon ile diamino-1,3,4-tiyadiazol yapısını sentezlemişlerdir. Oksidan olarak kullanılan hidrojen peroksitin konsantrasyonu % 26 olduğunda ürünün en yüksek verimle elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. Hidrojen peroksit kullanılarak 1,3,4-tiyadiazol sentezi.

1,3,4-Oksadiazollerden Hareketle Sentezleri

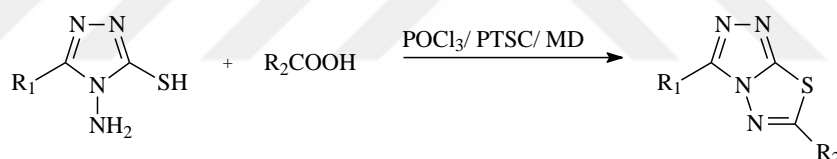
2-(Klorometil)-5-fenil-1,3,4-oksadiazolün tiyöüre ve tetrahidrofuran (THF) varlığında 2-(klorometil)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazole dönüştüğü bildirilmiştir (Şekil 2.21.) (29).



Şekil 2.21. 1,3,4-oksadiazollerden hareketle 1,3,4-tiyadiazol sentezi.

4-Amino-5-merkpto-1,2,4-triazollerden Hareketle Sentezleri

4-Amino-5-alkil/aril-1,2,4-triazol-3-tiyolden, klorobenzoik asit ve valproik asit ile 3,6-disübstitüe-[1,2,4]-triazolo-[3,4,*b*]-1,3,4-tiyadiazol sentezlenmiştir. Reaksiyon sırasında fosfor oksiklorür, p-toluensülfonil klorür (PTSC) veya MD ışına kullanılmıştır (Şekil 2.22.) (30).



R₁: Alkil, aril, arilalkil, aril halojenür

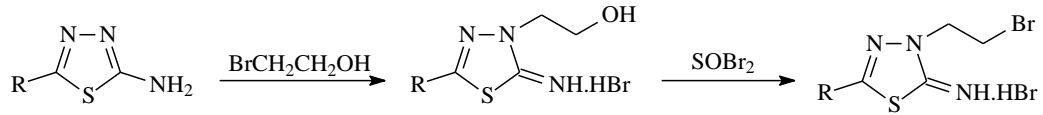
R₂: Alkil, aril halojenür

Şekil 2.22. Bazı triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazollerin 4-amino-5-merkpto-1,2,4-triazollerden hareketle sentezleri.

2.1.2. Kimyasal Özellikleri

Sübstitüsyon Reaksiyonları

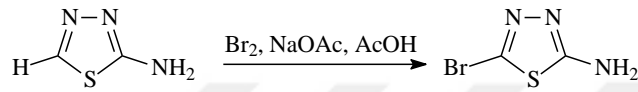
Cressier ve ark. (31), bazı 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazolü önce bromoetanol ve sonrasında tiyonil bromür ile reaksiyona sokarak 3-(2-bromoetil)-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-imin hidrobromür türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.23.).



R: Tiyoalkil, alkil

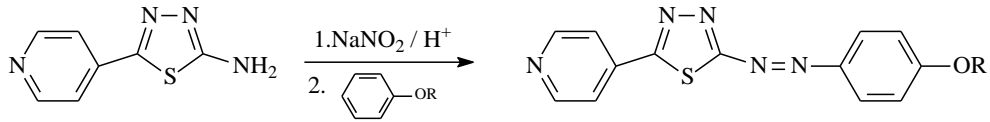
Şekil 2.23. Bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin bromoetanol ve tiyonil bromür ile süstitüsyon reaksiyonları.

Lachance ve ark. (32), sodyum asetat ve derişik asetik asitli ortamda 1,3,4-tiyadiazol-2-aminin brom ile elektrofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucu 5-bromo-1,3,4-tiyadiazol-2-amine dönüştüğünü bildirmişlerdir (Şekil 2.24).



Şekil 2.24. Tiyadiazolün sodyum asetat ve asetik asit varlığında bromla süstitüsyon reaksiyonu.

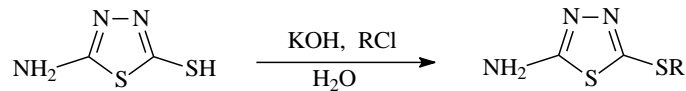
Parra ve ark. (33), 5-(piridin-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-aminlerin nitroz asit varlığında diazolama reaksiyonuna girdiğini ve *n*-alkoksibenzen ile 5-(4-Piridilazo)-5-(4-*n*-alkoksi)fenil-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin elde edildiğini göstermişlerdir (Şekil 2.25.).



R: Alkil

Şekil 2.25. Tiyadiazollerin diazolama reaksiyonu.

Clerici ve ark. (34), 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyollerini önce potasyum hidroksit ile daha sonra alkil/aril halojenürlerle muamele ederek 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyoeater türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.26.).

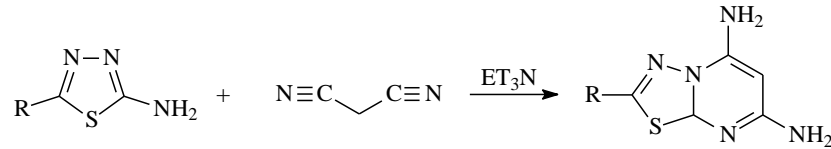


R: Alkil, aril, arilalkil, nitroaril, alkoksiaril, aril halojenür

Şekil 2.26. Tiyadiazollerin potasyum hidroksit varlığında süstitüsyon reaksiyonu.

Siklizasyon Reaksiyonları

Taher ve ark. (35), malononitril ile trietilamin varlığında 2-amino-1,3,4-tiyadiazolü reaksiyona sokarak 2-sübstitüe-8aH-[1,3,4]tiyadiazolo[3,2-a]pirimidin-5,7-diamin türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.27.).

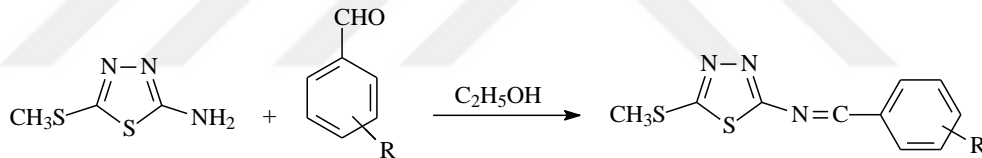


R: Aril

Şekil 2.27. Tiyadiazollerin trietilamin varlığında siklizasyonu.

Kondenzasyon Reaksiyonları

Popiolek ve ark. (36), 5-metiltiyo-1,3,4-tiyadiazol-2-aminlerin aromatik aldehitlerle kondenzasyon reaksiyonuna girerek Schiff bazlarını oluşturduklarını göstermişlerdir (Şekil 2.28.).



R: Aril, halojen, aril halojenür

Şekil 2.28. Tiyadiazollerin aromatik aldehitlerle kondenzasyon reaksiyonu.

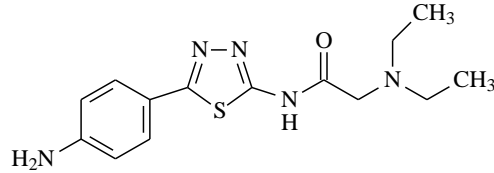
2.1.3. Spektral Özellikleri

IR Spektrumları

2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin IR spektrumunda: 3429-3090 cm⁻¹ aralığında N-H gerilim (19, 20, 37), 1640-1520 cm⁻¹ aralığında C=N gerilim (17, 20, 22, 38-40) , 1572-1550 cm⁻¹ aralığında N-H bükülme (19), 752-690 cm⁻¹ aralığında C-S gerilim (20, 38) titreşimleri görülmektedir. C-S gerilim bantlarının bazı çalışmalarda 2540-2545cm⁻¹'de görüldüğü bildirilmiştir (22).

5 numaralı konumda amino sübstitüenti taşıyan türevlerde 2210-2220 cm⁻¹ aralığında C-N gerilim titreşimleri görülmüştür (40).

Pattan ve ark.'nın (41) sentezlediği *N*-(5-(4-aminofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2-(dietilamino)asetamidin IR spektrumunda; 3470 cm⁻¹ civarında N-H gerilim, 1600 cm⁻¹ civarında C=O gerilim, 1250 cm⁻¹ civarında C-N gerilim ve 610 cm⁻¹ civarında C-S gerilim bantları gözlenmiştir (Şekil 2.29.).



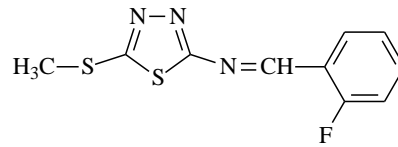
Şekil 2.29. *N*-(5-(4-Aminofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2-(dietilamino)asetamidin.

¹H-NMR Spektrumları

5-Süstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerinde 2 numaralı konumdaki amin grubuna ait proton süstitüente bağı olarak 6,09-7,86 ppm arasında singlet (19, 34, 42, 43), metilen protonları 5,18-5,40 ppm arasında singlet (44), tiyadiazol Schiff bazlarına ait N=CH protonu 8,10-9,07 ppm arasında singlet şeklinde gözlenmiştir (9, 15).

N-(5-(4-Aminofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2-(dietilamino)asetamidin bileşiğinde aromatik halkaya ait protonlar 7,49 ppm, NH₂ protonu 5,82 ppm, NH protonu 2,89 ppm, CH₂ protonları 2,59-2,60 ppm arasında ve CH₃ protonları 2,17 ppm'de gözlenmiştir (41).

Şekil 2.32.'deki 1-(2-florofenil)-*N*-[5-(metilsülfanil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metanimin bileşiğine ait ¹H-NMR değerlerinin; 8,99 (s, 1H, =CH), 8,15-8,20 (m, 1H, ArH), 2,64 (s, 3H, CH₃), 7,46-7,53 (m, 1H, ArH), 7,26-7,29 (m, 2H, ArH) ppm olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.30.) (36).

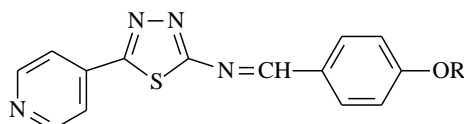


Şekil 2.30. 1-(2-Florofenil)-*N*-[5-(metilsülfanil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metanimin bileşiğinin yapısı.

¹³C-NMR Spektrumları

2-Klorometil-5-aril-1,3,4-tiyadiazolde; tiyadiazol halkasına ait C-2 ve C-5 karbonları 164, 172 ppm, klorometile ait karbon atomu 34 ppm'de (29), 5-metilsülfanil-1,3,4-tiyadiazol-2-aminde; tiyadiazol halkasına ait C-2 ve C-5 karbonları 174, 149 ppm, Schiff bazına ait karbon atomu 164 ppm'de (36), 2-süstitüeamino-5-aril-1,3,4-tiyadiazol türevlerinde; tiyadiazol halkasına ait C-2 ve C-5 karbonları 160, 155 ppm'de (45), 5,5',5'',5'''-(Benzen-1,2,4,5-tetraol)tetrakis(1,3,4-tiyadiazol-2-amin)'de; tiyadiazol halkasına ait C-2 ve C-5 karbonları 137, 140 ppm, benzen halkasına ait karbonlar 143-148 ppm'de (46), 2-(Naftalen-2-iloksi)-*N*-((5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)asetamitte; tiyadiazol halkasına ait C-2 ve C-5 karbonları 167, 151 ppm, fenilamino grubuna ait karbon 139 ppm'de (47), 5-imino-4-süstitüe-4,5-dihidro-1,2,4-tiyadiazol-3-amin türevlerinde; tiyadiazol halkasına ait karbonlar 163 ppm'de gözlenmiştir (48).

Parra ve ark.'nın (33) sentezlediği *N*-(4-alkoksibenziliden)-5-(piridin-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevleri (Şekil 2.33.) için ¹³C-NMR değerlerinin; 175,3, 164,1, 163,8, 137,6, 127,0 (kuaterner aromatik C), 166,8 (N=CH), 150,7, 132,7, 121, 115,1 (aromatik C), 68,5 (OCH₂), 31,8, 29,5, 29,3, 29, 25,9, 22,6, 14 (alifatik C) ppm olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.31.).

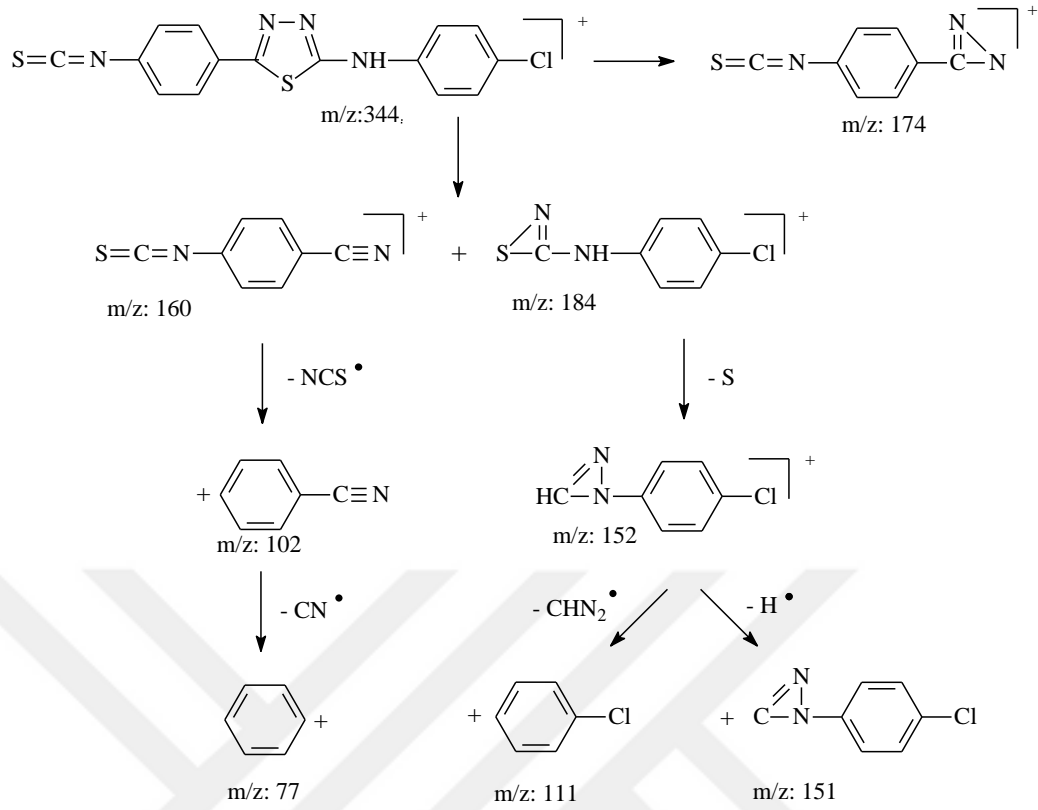


R: C₁₀H₂₁

Şekil 2.31. *N*-(4-alkoksibenziliden)-5-(piridin-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.

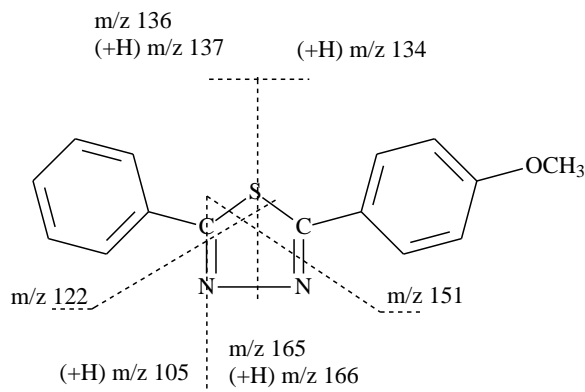
Kütle Spektrumları

Karakus ve Rollas (49), *N*-fenil-*N'*-(4-(5-(4-klorofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil)tiyoüenin kütle spektrumunda; tiyadiazol halkasında bulunan 3-4, 1-5 ve 2-3, 1-5 bağlarının parçalanmasıyla oluşan ürünlere ait piklerin yanında bu ürünler üzerinde meydana gelen parçalanmalara ait piklerin Şekil 2.32.'de gösterildiği gibi olduğunu bildirmişlerdir.



Şekil 2.32. *N*-Fenil-*N'*-(4-(5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil)tiyöüre bileşiğinin parçalanmaları.

Franski ve ark.'nın (50) sentezlediği 2-(4-metoksifenil)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin parçalanma ürünlerine ait pikler 166, 151, 137, 134, 122 ve 105 m/z 'de gözlenmiştir (Şekil 2.33.).

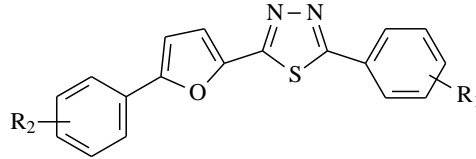


Şekil 2.33. 2-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin parçalanma şeması.

2.1.4. Biyolojik Özellikleri

Antifungal Aktivite

Cui ve ark. (51), 2-sübstitüefenil-5-(5-sübstitüefenilfuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin *Pythophytora infestans*'a karşı yüksek antifungal aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir (Şekil 2.34.).

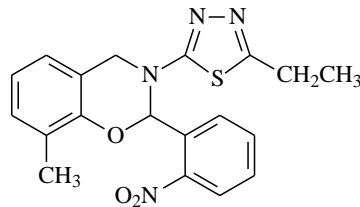


R₁: H, alkil, halojen, alkoksi

R₂: H, alkil, halojen, alkoksi, nitro

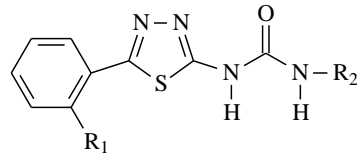
Şekil 2.34. Antifungal etkili 2-sübstitüefenil-5-(5-sübstitüefenilfuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

Tang ve ark. (52), sentezledikleri bileşiklerden 3-(5-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-8-metil-2-(2-nitrofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oksazin *Sclerotia sclerotium* ve *Botrytis cinera* üzerinde %98, *Gibberella zeae* üzerinde ise %70 inhibitör aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.35.).



Şekil 2.35. 3-(5-Etil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-8-metil-2-(2-nitrofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oksazin.

Bhinge ve ark. (53), 1-sübstitü-3-(5-(2-sübstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)üre türevlerinin *Candida albicans* ve *Aspergillus niger*'e karşı antifungal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.36.).



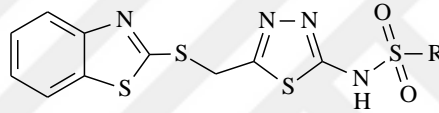
R₁: H, hidroksi

R₂: Aril, arilalkil, nitroaril, aril halojenür, piperidinil

Şekil 2.36. Antifungal etkili 1-sübstitüe-3-(5-(2-sübstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)üre türevleri.

Antibakteriyel Aktivite

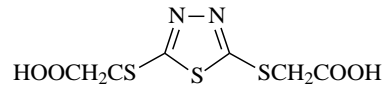
Metha ve ark. (54), *N*-(5-((benzo[*d*]tiyazol-2-iltiyometil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)arilsülfonamit türevlerinin gram pozitif bakterilerden *Bacillus megaterium* ve *B. subtilis*'e, gram negatif bakterilerden *E. coli* ve *Aerobacter aerogens*'e karşı yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.37.).



R: Aril

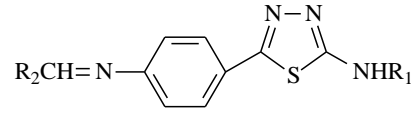
Şekil 2.37. Antibakteriyel etkili *N*-(5-((benzo[*d*]tiyazol-2-iltiyometil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)arilsülfonamit türevleri.

Salimon ve ark. (55), 2,2'-((1,3,4-tiyadiazol-2,5-diil)bis(sülfandiil))diasetik asit türevlerinin, gram pozitif bakterilerden *S. aureus*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Corynebacterium diphtheriae* ile gram negatif bakterilerden *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya karşı *in vitro* antibakteriyel aktivitelerinin olduğunu gözlemişlerdir (Şekil 2.38.).



Şekil 2.38. Antibakteriyel etkili 2,2'-((1,3,4-tiyadiazol-2,5-diil)bis(sülfandiil))diasetik asit bileşiği.

Solak ve Rollas (15), *N*-alkil/aril-5-(4-(arilamino)fenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerinin sentezini yaparak *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkilerini incelemişler ve bazı türevlerin antimikobakteriyel aktiviteye sahip olduğunu gözlemişlerdir (Şekil 2.39.).

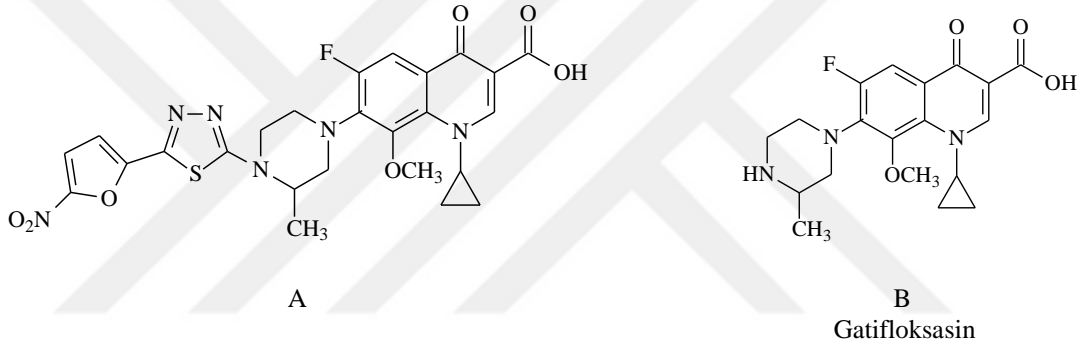


R₁: Alkil, aril, arilalkil

R₂: Hidroksiaril, nitroaril, nitrofurfuril

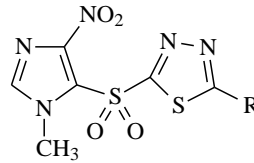
Şekil 2.39. Antimikobakteriyel etkili *N*-alkil/aril-5-(4-(arilamino)fenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevleri.

Jazayeri ve ark. (56), 1-siklopropil-6-floro-8-metoksi-7-(3-metil-4-(5-(5-nitrofuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)piperazin-1-il)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit bileşiğinin *S.epidermidis*, *B. subtilis*, *Enterococcus faecalis* ve *Micrococcus luteus* üzerinde standart bileşik gatifloksasinden yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.40.).



Şekil 2.40. Antibakteriyel etkili 1-siklopropil-6-floro-8-metoksi-7-(3-metil-4-(5-(5-nitrofuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)piperazin-1-il)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (A) ve standart bileşik gatifloksasin (B).

Letafat ve ark. (57), 2-((1-metil-4-nitro-1*H*-imidazol-5-il)sülfonil)-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinden tiyadiazol halkasının 5 numaralı konumunda nitrofuran halkasının bulunduğu türevin, *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *B. subtilis*'e karşı yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.41.).

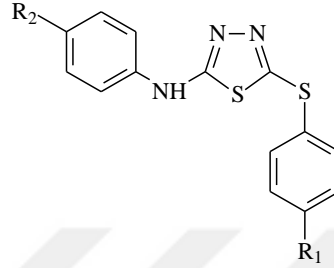


R: Alkoksiamino, nitrofuril, imidazolil

Şekil 2.41. Antibakteriyel etkili 2-((1-metil-4-nitro-1*H*-imidazol-5-il)sülfonil)-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

Antiinflamatuvar ve Analjezik Aktivite

Sharma ve ark. (58), *N*-(4-sübstitüefenil)-5-((4-sübstitüefenil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin yapılarında sülfonamit sübstitüenti bulunması durumunda selektif olarak COX-2 enzimini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.42.).

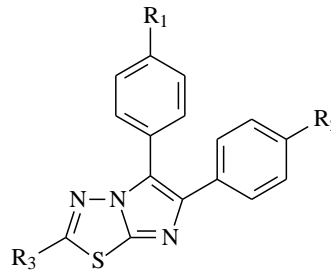


R₁: Sülfonilklorür, sülfonilamino

R₂: Alkil, halojen, sülfonilklorür, sülfonilamino

Şekil 2.42. Antiinflamatuvar etkili *N*-(4-sübstitüefenil)-5-((4-sübstitüefenil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevleri.

Gadad ve ark. (59), 2-triflorometil/sülfonamido-5,6-bis(4-sübstitüefenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]-tiyadiazol türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin COX-1 enzimine göre COX-2 enzimini daha çok inhibe ettiğini göstererek selektif COX-2 inhibisyonuyla antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.43.).



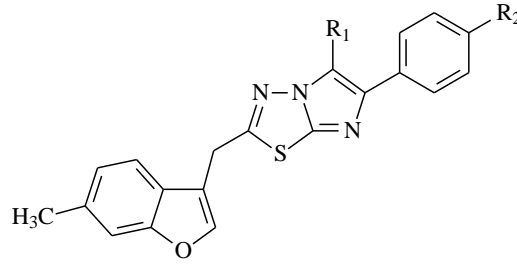
R₁: H, alkoksi

R₂: H, alkoksi, alkiltiyo, alkilsülfonil, haloalkil

R₃: Alkil halojenür, sülfonilamino

Şekil 2.43. Antiinflamatuvar etkili 2-triflorometil/sülfonamido-5,6-bis(4-sübstitüefenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]-tiyadiazol türevleri.

Jadhav ve ark. (60), 5-sübstitü-6-(4-sübstitüefenil)-2-((6-metilbenzofuran-3-il)metil)imidazo[2,1-*b*]-[1,3,4]-tiyadiazol türevlerinin yüksek *in vivo* analjezik ve antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (şekil 2.44.).

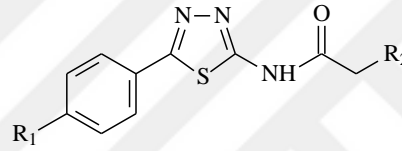


R₁: Alkoksî, siyano, morfolinil

R₂: Halojen, nitro

Şekil 2.44. Analjetik ve antiinflamatuvar etkili 5-sübstitüe-6-(4-sübstitüefenil)-2-((6-metil-benzofuran-3-il)metil)imidazo[2,1-*b*]-[1,3,4]-tiyadiazol türevleri.

Jain ve Mishra (61), 2-sübstitüe-*N*-[5-(4-sübstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit türevlerini sentezlemişler ve bazı türevlerin yüksek antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.45.).



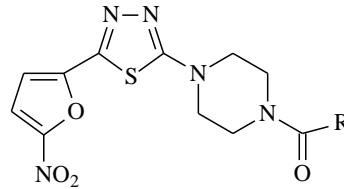
R₁: H, halojen, alkil, alkoksî

R₂: Piperidin, piperazin, amin

Şekil 2.45. Antiinflamatuvar etkili 2-sübstitüe-*N*-(5-(4-sübstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)asetamit türevleri.

Antiprotozoal Aktivite

Ardestani ve ark. (62), sübstitüe (4-(5-(5-nitrofuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)piperazin-1-il)metanon türevlerinin *Leishmania major* üzerinde antiprotozoal aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir (Şekil 2.46.).

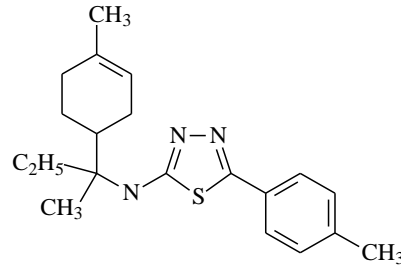


R: Aril, aril halojenür, tiyofen

Şekil 2.46. Antiprotozoal etkili sübstitüe (4-(5-(5-nitrofuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)piperazin-1-il)metanon türevleri.

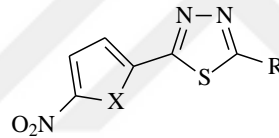
Martins ve ark. (63) *N*-(2-(4-metilsikloheks-3-en-1-il)bütan-2-il)-5-(*p*-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-aminin *Trypanosoma cruzi* amastigotları üzerindeki ölümcül

etkisini *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla göstermiş ve olası aktivite mekanizmasını aydınlatmak için çalışmalar yapmışlardır (Şekil 2.47.).



Şekil 2.47. Antiprotozoal etkili *N*-(2-(4-metilsikloheks-3-en-1-il)bütan-2-il)-5-(*p*-tolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.

Foroumadi ve ark. (64), 2-(5-nitrofuran-2-il)-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol ve 2-(5-nitrotiyofen-2-il)-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerini sentezleyerek *L. major* promastigotları üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve pek çok türevin referans ilaç pentostamdan daha aktif olduğunu göstermişlerdir (Şekil 2.48.).



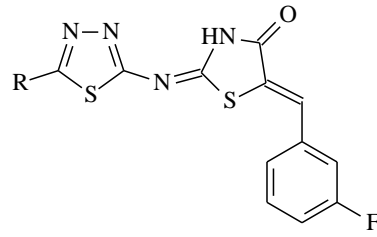
X: O, S

R: Piperidinil, piperazinil, morfolinil

Şekil 2.48. Antiprotozoal etkili 2-(5-nitrofuran/tiyofen-2-il)-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

Antiviral Aktivite

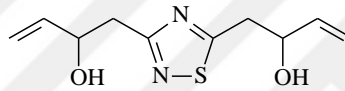
Manvar ve ark. (65), dengue virüs (DENV) infeksiyonlarının tedavisi için 1,3,4-tiyadiazol türevlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerden 2-((5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)-5-(3-florobenziliden)tiyazolidin-4-on türevlerinin virüs üzerinde % 80'den fazla inhibitör etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.49.).



R: Aril halojenür, 3-piridil

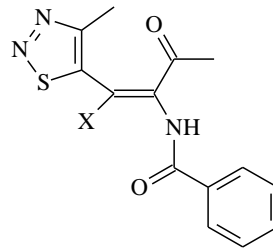
Şekil 2.49. Antiviral etkili 2-((5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)-5-(3-florobenziliden)tiyazolidin-4-on türevleri.

Chen ve ark. (66), *Isatis indigotica*'dan izole edilen 1,1'-(1,2,4-tiyadiazol-3,5-diil)bis(büt-3-en-2-ol) bileşiğinin 4 farklı izomerinin influenza virüs A (H3N2), coxsackie virüs B3 ve herpes simplex virüs-1 (HSV-1)'den en az biri üzerinde antiviral aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.50.).



Şekil 2.50. Antiviral etkili 1,1'-(1,2,4-tiyadiazol-3,5-diil)bis(büt-3-en-2-ol).

Dong ve ark. (67), 1,2,3-tiyadiazol içeren akrilamid türevlerinin hepatit B virüsü (HBV) üzerindeki antiviral aktivitelerini *in vitro* olarak değerlendirmiş ve bazı türevlerin yüksek aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir (Şekil 2.51.).



X: Br, Cl

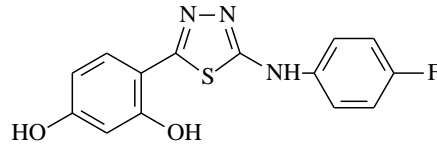
R: Alkil, halojen, piperidinil, morfolinil

Şekil 2.51. Antiviral etkili *N*-(1-sübstitüe-1-(4-metil-1,2,3-tiyadiazol-5-il)-3-oksobüt-1-en-2-il)benzamid türevleri.

Antikanserojen Aktivite

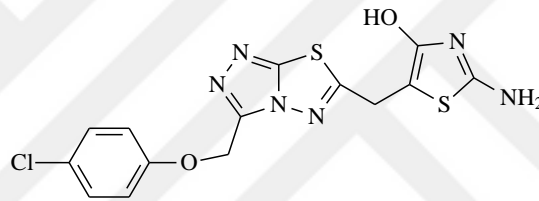
Rzeski ve ark. (68), yapılan antikanserojen aktivite testleri sonucunda, 4-(5-((4-florofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzen-1,3-diolun sinir sistemi, akciğer ve

kolondaki tümör hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiğini göstermişlerdir (Şekil 2.52.).



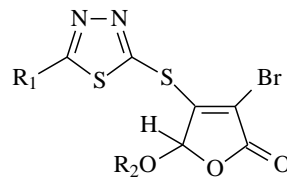
Şekil 2.52. Antikanserojen etkili 4-(5-((4-florofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzen-1,3-diol.

İbrahim'in (69) sentezini yaptığı bileşiklerden; *in vitro* testlerde böbrek, kolon ve melonoma kanser hücrelerinde en yüksek hassasiyete sahip 2-amino-5-((3-((4-klorofenoksi)metil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)-metil)-1,3-tiyazol-4-olün *in vivo* testlerde de sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.53.).



Şekil 2.53. Antikanserojen etkili 2-amino-5-((3-((4-klorofenoksi)metil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)-metil)-1,3-tiyazol-4-ol bileşiği.

Wei ve ark. (70), 3-bromo-4-((5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo-5-sübstitüeoksifuran-2-(5*H*)-on türevlerinin Hela hücre hatları üzerinde yüksek antikanserojen aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.54.).



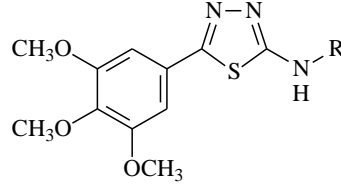
R₁: Alkil

R₂: Alkil, alkoksi, alkil halojenür, nitroalkil, furil, piridinil

Şekil 2.54. Antikanserojen etkili 3-bromo-4-((5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo-5-sübstitüeoksifuran-2-(5*H*)-on türevleri.

Kumar ve ark. (71), *N*-sübstitüe-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerini sentezlemiş ve tiyadiazol halkasının 5 numaralı konumunda 3,4,5-

trimetoksifenil içeren türevlerin sinir sistemi tümör hücreleri üzerinde yüksek antikanserojen aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.55.).

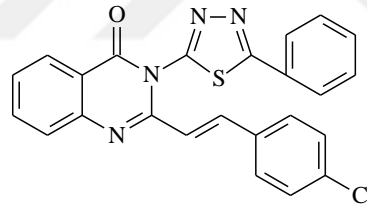


R: Aril, arilalkil, alkoksiaril, nitroaril

Şekil 2.55. Antikanserojen etkili *N*-süstitüe-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.

Antikonvülsan Aktivite

Jatav ve ark. (38), 3-(5-süstitüe-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2-stirilkinazolin-4(3*H*)-on türevlerini sentezlemiş ve bu türevlerden 2-(4-klorostiril)-3-(5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)kinazolin-4(3*H*)-on bileşiğinin maksimal elektroşok (MES) ve subkütan pentilentetrazol (sc-PTZ) testlerinde yüksek antikonvülsan aktivite gösterirken nörotoksisite göstermediğini bildirmişlerdir (Şekil 2.56.).



Şekil 2.56. Antikonvülsan etkili 2-(4-klorostiril)-3-(5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il) kinazolin-4(3*H*)-on.

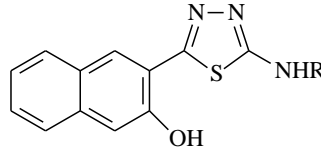
Gupta ve ark.'nın (48) sentezlediği 3-arilamino/amino-4-aril-5-imino-4,5-dihidro-1,2,4-tiyadiazolidin türevlerinin hepsi MES ve sc-PTZ testlerinde antikonvülsan aktivite göstermiştir (Şekil 2.57.).



R: Aril, alkoksiaril, aril halojenür

Şekil 2.57. Antikonvülsan etkili 3-aril-amino/amino-4-aril-5-imino-4,5-dihidro-1,2,4-tiyadiazolidin türevleri.

Doğan ve ark. (72), sentezledikleri 3-(5-(süstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)naftalen-2-ol türevlerinden 5 numaralı konumunda etilamino taşıyan bileşiğin PTZ ile indüklenmiş konvülsiyonlara karşı standart bileşik olan sodyum valproattan daha yüksek koruma sağladığını gözlemişlerdir (Şekil 2.58.).

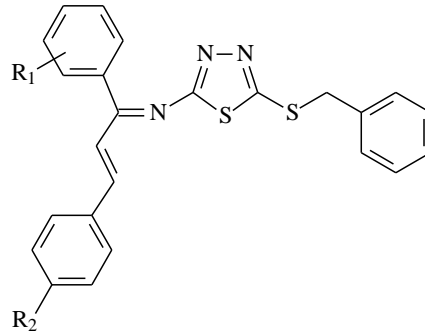


R: Alkil, aril, arilalkil

Şekil 2.58. Antikonvülsan etkili 3-(5-(süstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)naftalen-2-ol türevleri.

Antidepresan Aktivite

Yusuf ve ark. (73), 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerden; 5-(benziltiyo)-*N*-((1-(4-klorofenil)-3-(4-metoksifenil)alliliden)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ve 5-(benziltiyo)-*N*-((1-(4-klorofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)alliliden)-1,3,4-tiyadiazol-2-aminin antidepresan aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.59.).

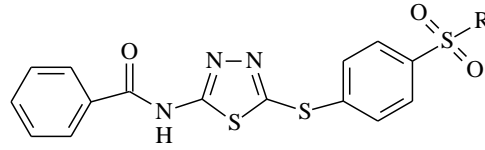


R₁: H, halojen, hidroksi, metoksi, dimetilamin

R₂: H, halojen

Şekil 2.59. Antidepresan etkili 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol türevleri.

Pattanayak ve ark. (74), sentezini yaptıkları 5-sülfanil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerinden 4-((5-benzamido-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)benzen-1-sülfonil klorür ve *N*-5-((4-sülfamoilfenil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzamidin antidepresan aktiviteye sahip olduğunu gözlemişlerdir (Şekil 2.60.).

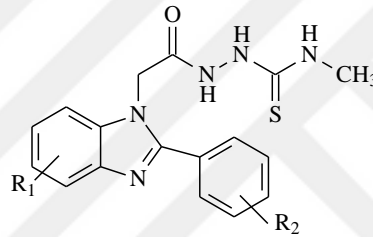


R: Amin, Cl

Şekil 2.60. Antidepresan etkili 5-sülfanil-1,3,4-tiyadiazol-2-asetamid türevleri.

Antioksidan Aktivite

Kuş ve ark. (75), *N*-metil-2-(2-(2-süstitüefenil-1*H*-süstitübenzo[*d*]imidazol-1-il)asetil)tiyosemikarbazit türevlerinin 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) üzerinde radikal süpürücü etkisi olduğunu gözlemiştir (Şekil 2.61.).



R₁: H, halojen

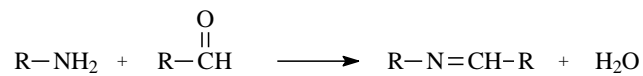
R₂: H, halojen, alkoksi, ariloksi

Şekil 2.61. Antioksidan etkili *N*-metil-2-(2-(2-süstitüefenil-1*H*-süstitübenzo[*d*]imidazol-1-il)asetil)tiyosemikarbazit türevleri.

2.2. Schiff Bazları

Schiff bazları; azometin veya imin olarak da bilinen $R_3R_2C=NR_1$ genel formülüne sahip bileşiklerdir. R₂ ve R₃ süstitüentleri alkil, aril, heteroaril veya hidrojen olabilir. *N*-imino süstitüenti ise alkil, aril, heteroaril, hidrojen veya metal elementleri (Si, Al, B, Sn) olabilir (Şekil 2.62.) (76).

Etkin bir konjugasyon sistemine sahip aromatik aldehytlerin Schiff bazlarına göre alifatik aldehytlerin Schiff bazları nispeten kararsızdır ve kolaylıkla polimerize olabilirler (77).



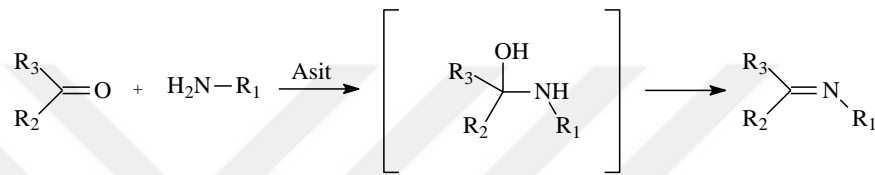
Şekil 2.62. Schiff bazı genel sentez yöntemi.

2.2.1. Sentez Yöntemleri

Aldehit veya ketonlarla aminlerin reaksiyonu

Hugo Schiff tarafından keşfedilen reaksiyon Schiff bazı sentezinde kullanılan en yaygın reaksiyondur (78, 79).

Bir aldehit (veya bir keton) ile bir primer aminin asit katalizörlüğünde reaksiyona girmesiyle meydana gelen su molekülünün Dean Stark aparatıyla uzaklaştırılması sonucu Schiff bazı oluşturulmaktadır (Şekil 2.63.) (76).

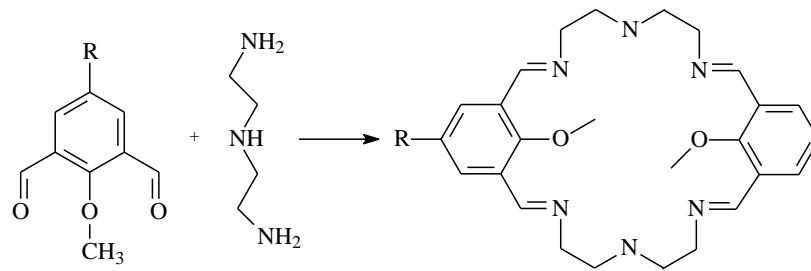


Şekil 2.63. Asit katalizörlüğünde Schiff bazı sentezi.

Dikarbonillerle diaminlerin reaksiyonu

Dikarbonil bileşikleriyle diaminlerin reaksiyonunun diğer sentez yöntemlerinden daha karmaşık ve geniş ürün çeşitliliğine sahip olduğu gözlenmiştir (80).

4-Süstitüe-1-metoksi-2,6-diformilbenzen ile dietilentriaminin kondenzasyon reaksiyonu sonucu 24 üyeli makrosiklik Schiff bazları elde edilmiştir (Şekil 2.64.) (81).

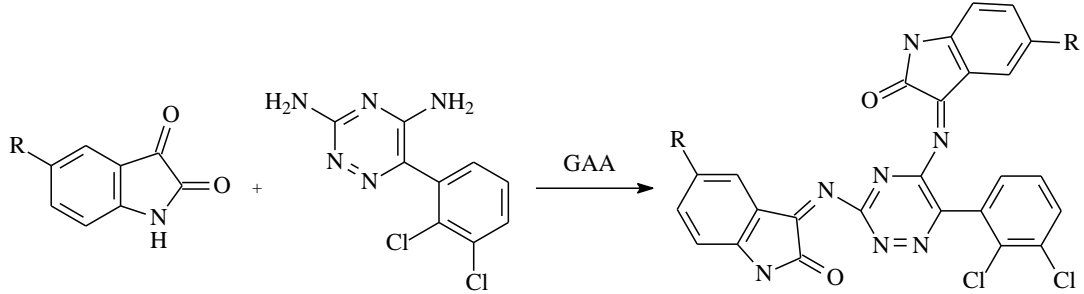


R: Br, Cl, alkil, alkoksi

Şekil 2.64. 4-Süstitüe-1-metoksi-2,6-diformilbenzen ve dietilentriamininden hareketle Schiff bazı sentezi.

Süstitüeizatin ve lamotrijinin etanol içinde GAA katalizörlüğünde reaksiyona girmesi sonucunda 3,3'-[(6-(2,3-disüstitüefenil)-1,2,4-triazin-3,5-

diil)bis(azanililiden)]bis(5-kloroindolin-2-on) türevi Schiff bazları elde edilmiştir (Şekil 2.65.) (82).



R: H, Cl

Şekil 2.65. Sübstitüe izatin ve lamotrajinden hareketle Schiff bazı sentezi.

Aerobik Oksidatif Sentez

Huang ve ark. (83), aminlerin bakır ve (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oksil (TEMPO) katalizörlüğünde aerobik oksidatif reaksiyonu ile Schiff bazı elde etmişlerdir (Şekil 2.66.).



X: Br, Cl, I

R₁, R₂: Aril

Şekil 2.66. Oksidatif reaksiyon ile Schiff bazı sentezi.

Fenol Ve Fenil Eterlerin Nitrillerle Reaksiyonu

Alkil ve aril nitriller, fenoller ve fenollerin eterleriyle asit katalizörlüğünde reaksiyona girerek Schiff bazlarını oluşturmuşlardır (Şekil 2.67.) (76).



R₁: H, alkil

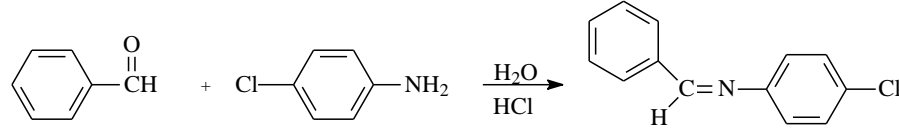
R₂: Aril, alkil

Şekil 2.67. Fenol ve fenil eterlerden Schiff bazı sentezi.

Diğer Yöntemler

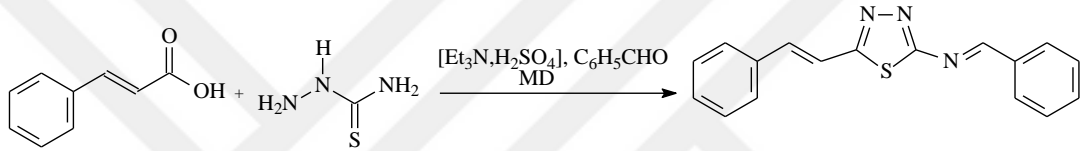
N-Benziliden-4-kloroanilin, geleneksel sentez yöntemlerinde katalizör olarak kullanılan asitler ve aromatik çözücüler olmaksızın benzaldehit ve *p*-kloroanilin az

miktarda su ile oda sıcaklığında karıştırılması sonucu %99'luk bir verimle elde edilmiştir (Şekil 2.68.) (84).



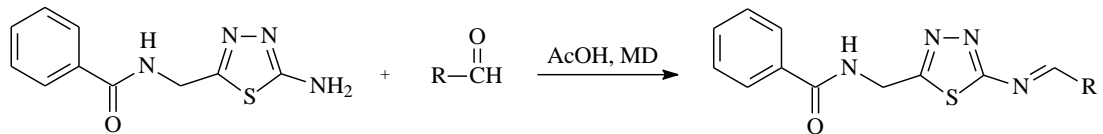
Şekil 2.68. Aromatik çözücü ve asit kullanılmadan Schiff bazı sentezi.

Joshi ve ark. (85), alifatik karboksilik asit, tiyosemikarbazit ve benzaldehitin; trietilamin ve sülfürik asit varlığında MD ışına uygulanarak % 96'luk bir verimle *N*-benziliden-5-stiril-1,3,4-tiyadiazol-2-amine dönüştüğünü bildirmişlerdir (Şekil 2.69).



Şekil 2.69. MD kullanılarak Schiff bazı sentezi.

Tiwari ve ark. (86), *N*-((5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)benzamid ve uygun aldehitlerin GAA varlığında MD ışına altında reaksiyona sokulması ile geleneksel yöntemlerden daha yüksek verimlerle *N*-((5-((süstitüemetilen)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)benzamid türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.70.).



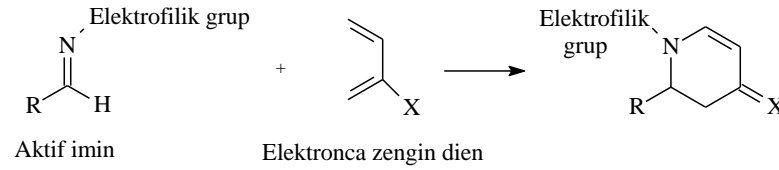
R: Aril

Şekil 2.70. GAA ve MD kullanılarak Schiff bazı sentezi.

2.2.2. Kimyasal Özellikleri

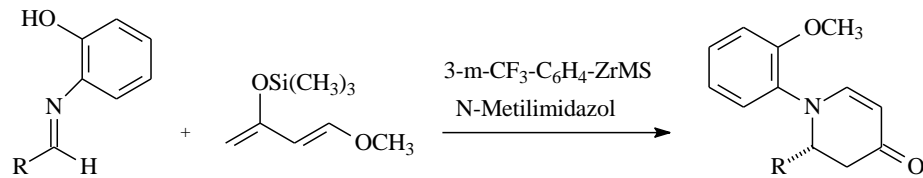
Diels-Alder Reaksiyonu

Diels-Alder'in, elektron çeken azot atomunun bulunduğu aktif imin molekülü ile elektronca zengin dien molekülü arasındaki reaksiyon olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.71.) (87).



Şekil 2.71. Schiff bazlarının Diels-Alder reaksiyonu.

Kobayashi ve ark. (88), *N*-metilimidazol ve (3-(triflorometil)fenil)zirkonyum katalizörlüğünde, sübtüieiminlerle ((4-metoksibuta-1,3-dien-2-il)oksi)trimetilsilanın asimetrik Diels-Alder reaksiyonuna girmesi sonucu 2-sübtüie-1-(2-metoksifenil)-2,3-dihidropiridin-4(1*H*)-on türevlerini elde ettiklerini göstermişlerdir (Şekil 2.72.).

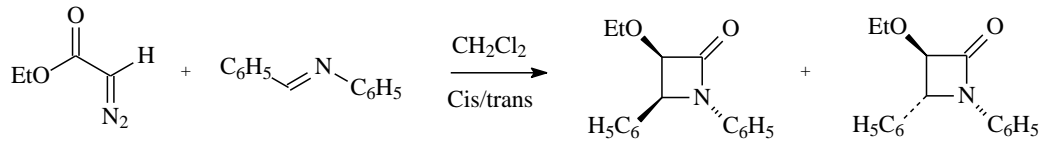


R: Aril, alkoksaril

Şekil 2.72. Schiff bazlarının *N*-metilimidazol ve (3-(triflorometil)fenil)zirkonyum katalizörlüğünde Diels-Alder reaksiyonu.

β-Laktam Reaksiyonu

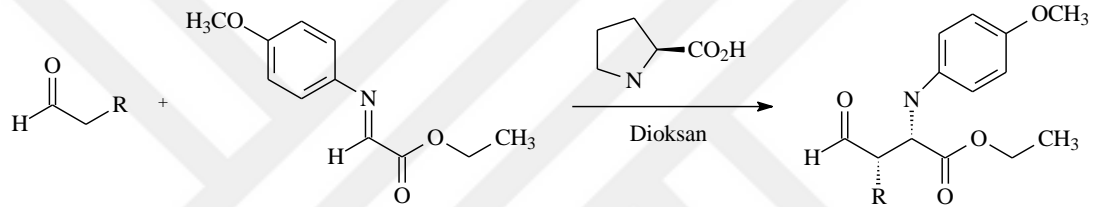
Alkoksi keten ve iminler arasındaki reaksiyonlarda, termal [2+2] siklokatanım yöntemiyle cis ürünler elde edilirken, fotokimyasal trans/cis izomerizasyon yöntemiyle β-laktam türevi 3-etoksi-1,4-difenilazetid-2-on bileşiğinin elde edildiği gözlenmiştir (Şekil 2.73.) (89).



Şekil 2.73. Schiff bazlarının β -laktam reaksiyonu.

Mannich Tipi Reaksiyonlar

Cordova (90), iminlerle aldehitler arasındaki reaksiyonların L-prolin ve dioksan varlığında yüksek verimle yürüdüğünü ve enantiyo seçiciliği yüksek bir şekilde etil-3-süstitüe-2-((4-metoksifenil)amino)-4-oksobütanoat bileşiğine dönüştüğünü gözlemiştir (Şekil 2.74.).

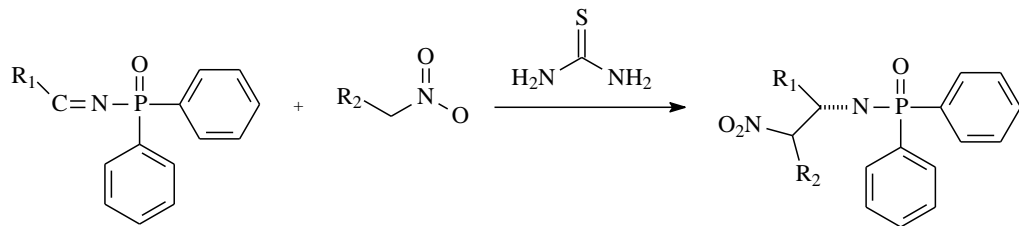


R: Alkil, aril, arilalkil

Şekil 2.74. L-pirolin ve dioksan katalizörlüğünde etil-3-süstitüe-2-((4-metoksifenil)amino)-4-oksobütanoat sentezi.

Henry Reaksiyonu

Okino ve ark. (91), tiyoüre katalizörlüğünde gerçekleştirilen aza-Henry reaksiyonları ile *N*-aril-*P,P*-difenilfosfinik amit türevlerinin yüksek bir enantiyo seçicilikle β -nitroamin türevlerine dönüştüğünü bildirmişlerdir (Şekil 2.75.).



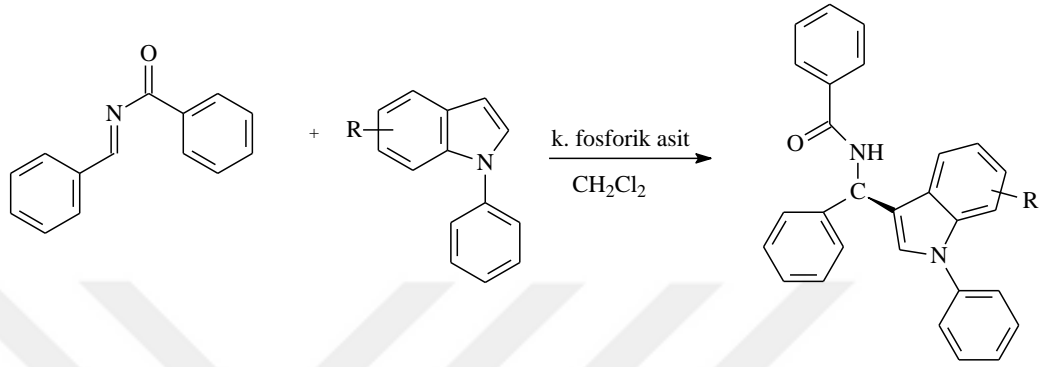
R₁: Aril

R₂: H, alkil

Şekil 2.75. Schiff bazlarının Henry reaksiyonu.

Friedel-Crafts Reaksiyonu

Rowland ve ark. (92), kiral fosforik asit kullanarak *N*-benzilidenbenzamidlerden yüksek enantiyo seçicilik ve verimle *N*-(fenil(1-fenil-1*H*-indol-3-il)metil)benzamid türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.76.).

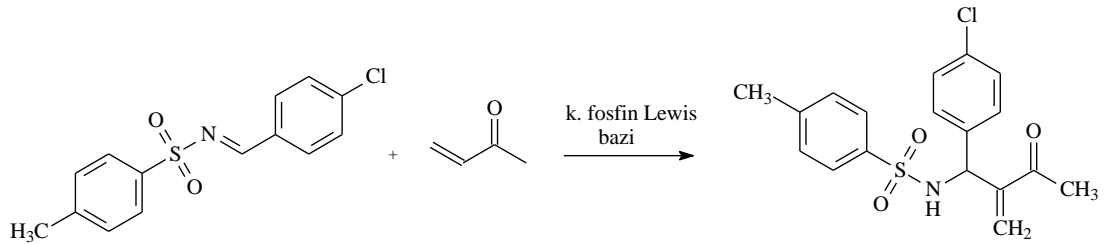


R: Alkil, alkoksi, karboksialkil, halojen

Şekil 2.76. Schiff bazlarının Friedel-Crafts reaksiyonu.

Morita- Baylis- Hillmen Reaksiyonu

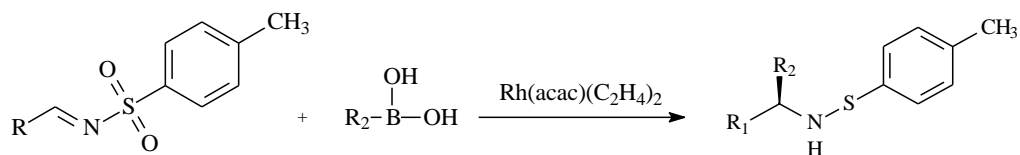
Liu ve ark. (93), *N*-tosil aldimin ve akrolein arasındaki reaksiyonda kiral fosfin Lewis bazı kullanarak *N*-(1-(4-klorofenil)-2-metilen-3-oksobutil)-*N*-tosilamidi yüksek verimle elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.77.).



Şekil 2.77. Schiff bazlarını Morita-Baylis-Hillmen reaksiyonu.

Organometalik Nükleofillerle Katım Reaksiyonu

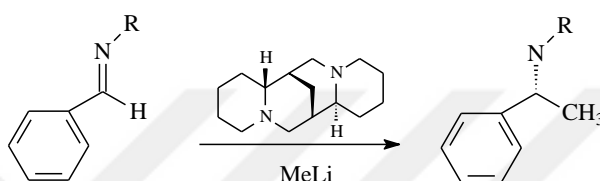
Duan ve ark. (94), imin ve aril boronik asitin asetilasetonatobis(etilen)rodyum (Rh(acac)(C₂H₄)₂) katalizörlüğünde asimetrik arilasyon reaksiyonuyla yüksek verimli ürünler verdiğini gözlemişlerdir (Şekil 2.78.).



R₁, R₂: Aril, arilalkil

Şekil 2.78. Schiff bazlarının Rh(acac)(C₂H₄)₂ katalizörlüğünde arilasyon reaksiyonu.

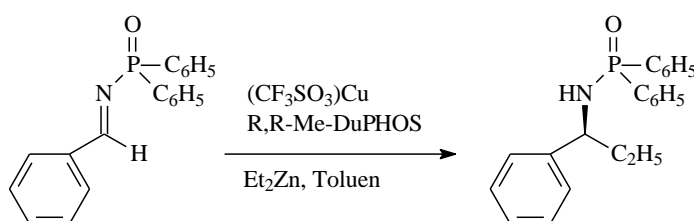
İminlere katım reaksiyonunun organolityum türevlerinden metil lityum ve spartein (tetradekahidro-7,14-metanodipirido[1,2-*a*:1',2'-*e*][1,5]diazosin) kullanılarak yüksek verimle gerçekleştirildiği bildirilmiştir (Şekil 2.79.) (95).



R: Alkil

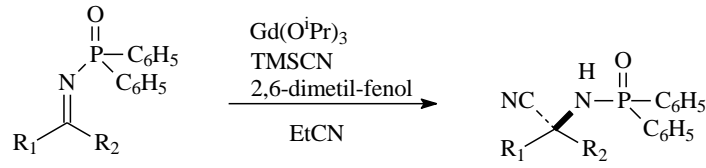
Şekil 2.79. Schiff bazlarının spartein ve metil lityum varlığında katım reaksiyonu.

Boezio ve ark. (96), dietil çinko ile birlikte bakır(II)triflat ((CF₃SO₃)₂Cu) kullanıldığında *N*-benziliden-*P,P*-difenilfosfinik amite katım reaksiyonunun daha yüksek verim ve enantiyo seçicilikle gerçekleştiğini gözlemişlerdir (Şekil 2.80.).



Şekil 2.80. Schiff bazlarının dietil çinko ve bakır(II)triflat varlığında katım reaksiyonu.

Shibasaki ve Kanai (97), ketoiminlerin gadolinyum(III)tris(izopropoksit) (Gd(O^{*i*}Pr)₃) katalizörlüğünde ve trimetilsilil siyanür (TMSCN) ile 2,6-dimetilfenol varlığında yüksek verim ve enantiyo seçicilikle Strecker reaksiyonu verdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.81.).



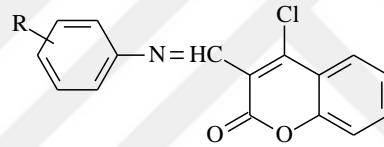
R₁: Alkil, aril, arilalkil
R₂: Alkil

Şekil 2.81. Schiff bazlarının Strecker reaksiyonu.

2.2.3. Spektral Özellikleri

IR Spektrumları

Shriram ve ark.'nın (98) sentezledikleri 4-kloro-3-((süstitüe-fenilimino)metil)-2H-kromen-2-on türevleri için; karakteristik aromatik C-H gerilim titreşimleri 2900-3100 cm⁻¹, -C=O gerilim titreşimleri 1620-1741 cm⁻¹, -C=N gerilim titreşimleri ise 1473-1602 cm⁻¹ arasında gözlenmiştir (Şekil 2.82.).

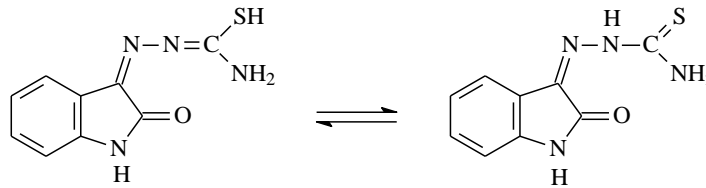


R: H, alkil, alkoksi, nitro, halojen

Şekil 2.82. 4-Kloro-3-((süstitüe-fenilimino)metil)-2H-kromen-2-on türevleri.

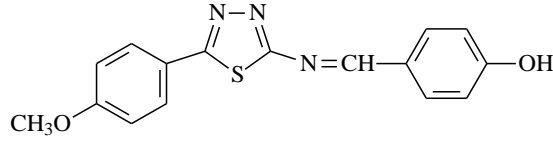
Raman ve ark.'nın (99) sentezini yaptığı salisiliden-4-aminoantipirin molekülünün bakır kompleksine ait -OH bandının 3050-3400 cm⁻¹, -C=N bandının 1560-1620 cm⁻¹, Cu-O ve Cu-N bantlarının 450-480 ve 400-450 cm⁻¹, Cu-Cl bandının ise 350 cm⁻¹'de görüldüğü bildirilmiştir.

Biyala ve ark. (100), 1-H-indol-3,2-dion tiyosemikarbazon bileşiğine ait titreşimlerin 3440 (-NH₂), 1610 (-C=N), 1035 (-C=S) cm⁻¹'de gözlendiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.83).



Şekil 2.83. 1-H-indol-3,2-dion tiyosemikarbazon.

Pandey ve ark. (9) sentezledikleri 5-aril-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğine ait titreşimlerin; 3385 (C-H), 3201 (O-H), 1691 (C=N), 1674 (N=O), 1567 (N=C), 1157 (C-C), 1096 (C-O), 949 (C-S) cm^{-1} 'de gözlendiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.84.).



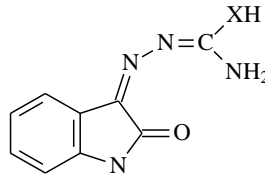
Şekil 2.84. 5-Aril-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.

¹H-NMR Spektrumları

Yao ve ark.'nın (101) sentezledikleri Schiff bazı kompleksinin N=CH protonu 8,16- 7,94 ppm, N-(CH₃)₂ protonları ise 2,02- 1,87 ppm arasında gözlenmiştir.

4-Kloro-3-((süstitüe-fenilimino)metil)-2H-kromen-2-on türevlerinin ¹H-NMR spektrumlarında N=CH protonunun 8,75 ppm'de singlet şeklinde gözlenmesi ve aldehit protonlarının gözlenmemesiyle Schiff bazı oluşumunun kanıtlandığı bildirilmiştir (98).

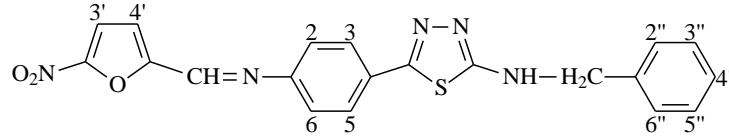
1H-İndol-2,3-dion tiyosemikarbazon türevleri için aromatik protonlara ait multipler 8,12-6,70 ppm, NH₂ grubuna ait singlet pik 3,44-3,40 ppm arasında gözlenmiştir (Şekil 2.85.) (100).



X: S, O

Şekil 2.85. 1H-İndol-3,2-dion-tiyosemikarbazon türevleri.

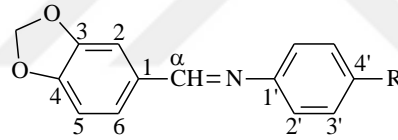
Solak ve Rollas'ın (15) sentezledikleri N-benzil-5-[4-(((5-nitrofuran-2-il)metilen)amino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğine ait ¹H-NMR piklerinin; 4,61 (d, 2H, CH₂, J=5.8 Hz), 7,09-7,69 (m, 8H, 2, 2'', 3'', 4'', 4'', 5'', 6, 6''), 7,80-7,99 (m, 3H, 3, 3', 5), 8,52 (t, 1H, NH), 8,74 (s, 1H, N=CH) ppmde görüldüğü bildirilmiştir (Şekil 2.86.).



Şekil 2.86. *N*-Benzil-5-[4-(((5-nitrofuran-2-il)metilen)amino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiği.

¹³C-NMR Spektrumları

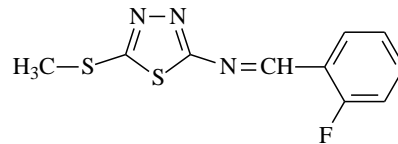
Echevarria ve ark. (102), *N*-(benzo[*d*][1,3]dioksol-5-il-metilen)-4-sübstitüe-anilin türevlerinde 4' pozisyonunda bulunan sübstitüentin değiştirilmesinin; C-1'in kimyasal kayma değerinde önemli bir etkiye neden olmadığını gözlemişlerdir. C- α , 4' pozisyonu non-sübstitüe olduğunda 159,04, nitro sübstitüentiyle 169,69, metoksi sübstitüentiyle 157,07 ppm'de gözlenmiştir C-1'; 4' pozisyonu non-sübstitüe olduğunda 151,82, nitro sübstitüentiyle 163,64, metoksi sübstitüentiyle 144,77 ppm'de gözlenmiştir. C-4'; 4' pozisyonu non-sübstitüe olduğunda 125,88, alkil sübstitüentleri ile 135,23, iyot ile 80,71, brom ile 118,83 ve kloro sübstitüenti ile 130,74 ppm'de gözlenmiştir (Şekil 2.87.).



R: H, alkil, alkoksi, halojen, nitro

Şekil 2.87. *N*-(Benzo[*d*][1,3]dioksol-5-il-metilen)-4-sübstitüe-anilin türevleri.

Popiolek ve ark.'nın (36) sentezlediği, *N*-(2-florobenziliden)-5-(metiltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-aminin ¹³C-NMR spektrumunda pikler; 18,0 (CH₃), 117,1, 124,7, 125,6, 131,6, 135,3 (C_{ar}), 149,8 (C_{tiyadiazol}), 159,4 (=CH), 161,9 (C_{ar}), 174,7 (C_{tiyadiazol}) ppm'de gözlenmiştir (Şekil 2.88.).



Şekil 2.88. *N*-(2-Florobenziliden)-5-(metiltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiği.

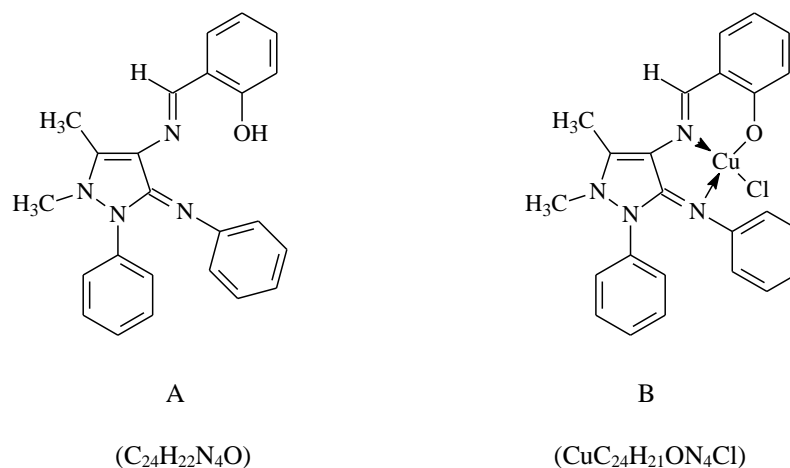
Raman ve ark. (99), 2-(((1,5-dimetil-2-fenil-3-(fenilimino)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)imino)metil]fenole ait ^{13}C -NMR spektrumlarının tablo 2.1.'deki gibi olduğunu bildirmişlerdir.

Tablo 2.1. 2-(((1,5-Dimetil-2-fenil-3-(fenilimino)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)imino)metil] fenol'e ait ^{13}C -NMR verileri.

	C ₁	120,10	C ₁₃	160,33
	C ₂	160,17	C ₁₄	116,10
	C ₃	119,00	C ₁₅	134,16
	C ₄	131,80	C ₁₆	10,21
	C ₅	119,25	C ₁₇	35,53
	C ₆	160,33	C ₁₈	160,51
	C ₇	160,33	C ₁₉	120,10
	C ₈	116,10	C ₂₀	127,30
	C ₉	134,16	C ₂₁	124,60
	C ₁₀	10,21	C ₂₂	127,30
	C ₁₁	35,53	C ₂₃	120,10
	C ₁₂	160,51	C ₂₄	149,72

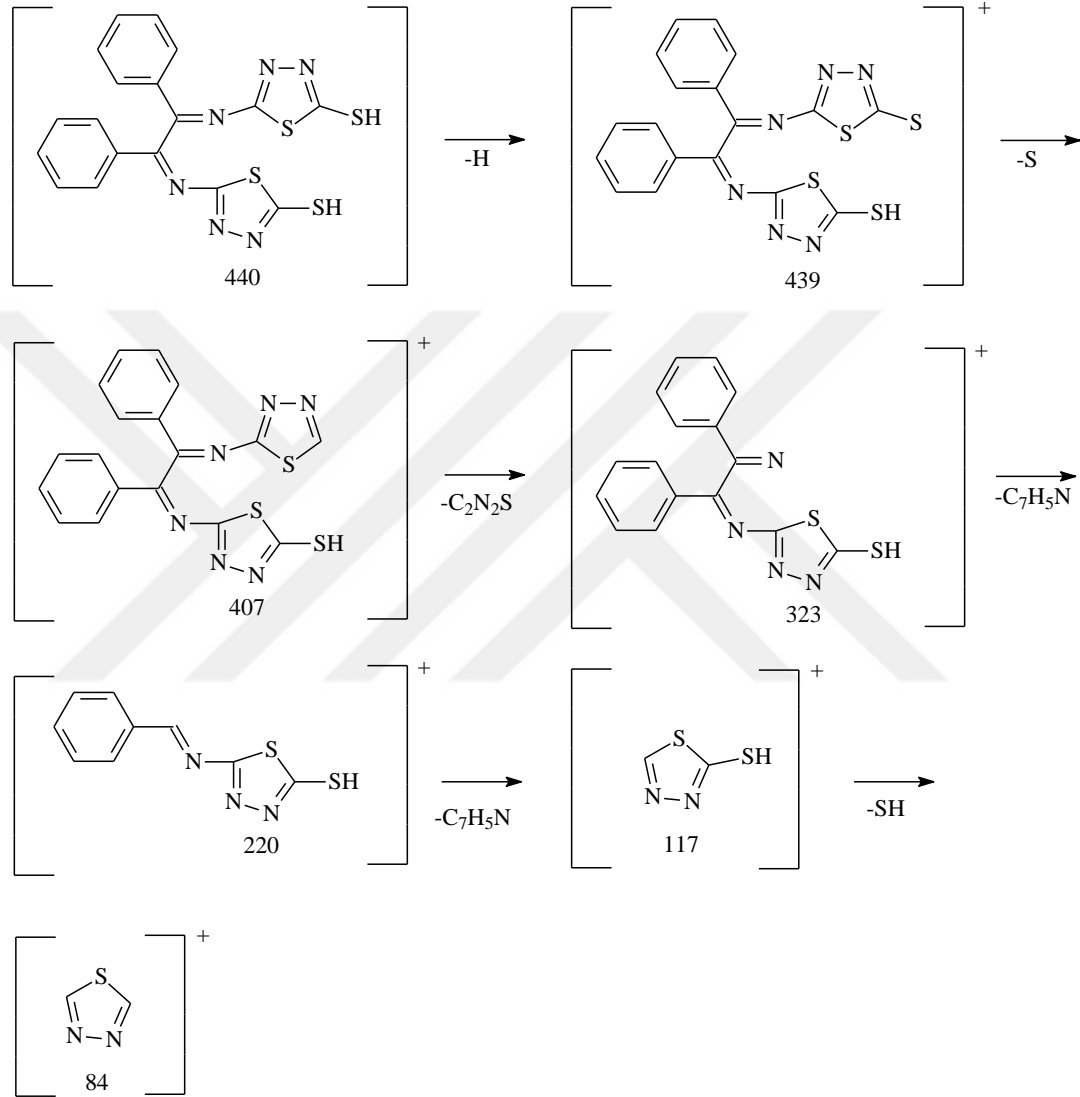
Kütle Spektrumları

Raman ve ark.'nın (99) sentezlediği 2-(((1,5-dimetil-2-fenil-3-(fenilimino)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)imino)metil]fenolün kütle spektrumunda moleküler iyon piki 382 m/z, bakır kompleksinin moleküler iyon piki 480 m/z ve klor iyonunun kopmasıyla meydana gelen iyonun piki ise 445 m/z'de gözlenmiştir (Şekil 2.89.).



Şekil 2.89. 2-(((1,5-dimetil-2-fenil-3-(fenilimino)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)imino)metil]fenol ve bileşiğin bakır kompleksi.

Chandra ve ark. (103), 5,5'-((1,2-difeniletan-1,2-diiliden)bis(azanililiden))bis (1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol) bileşiminin moleküler iyon pikinin 439 m/z, parçalanma sonucu oluşan iyonlara ait piklerin ise 407, 323, 220, 117 ve 84 m/z'de gözleendiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.90.).



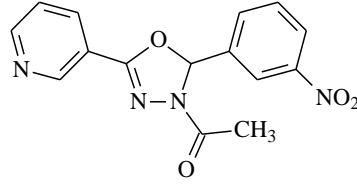
Şekil 2.90. 5,5'-((1,2-Difeniletan-1,2-diiliden)bis(azanililiden))bis (1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol)'un kütle spektrumundaki parçalanmalar.

2.2.4. Biyolojik Özellikleri

Antifungal Aktivite

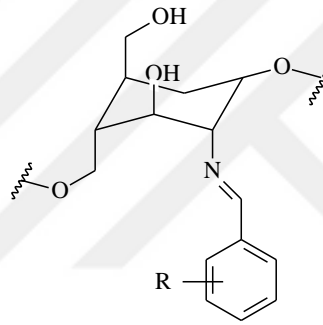
Mansoori ve ark. (104), piridinil-1,3,4-oksadiazolil etanon türevlerini sentezlemiş ve bu türevlerden 1-(2-(3-nitro-fenil)-5-piridin-3-il-1,3,4-oksadiazol-3-

il)etanon bileşiminin *C. albicans* ve *A. niger* üzerinde yüksek antifungal aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (şekil 2.91.).



Şekil 2.91. Antifungal etkili 1-(2-(3-nitro-fenil)-5-piridin-3-il-1,3,4-oksadiazol-3-il) etanon.

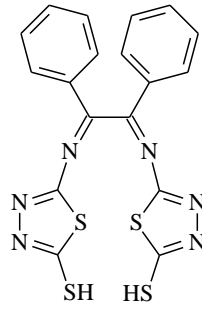
Kitosan (poli-(D)-glukozamin) içeren bazı Schiff bazı türevlerinin *B. cinerea* ve *Colletrichum lagenarium* mantarları üzerinde antifungal aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (Şekil 2.92.) (105).



R: H, hidroksi

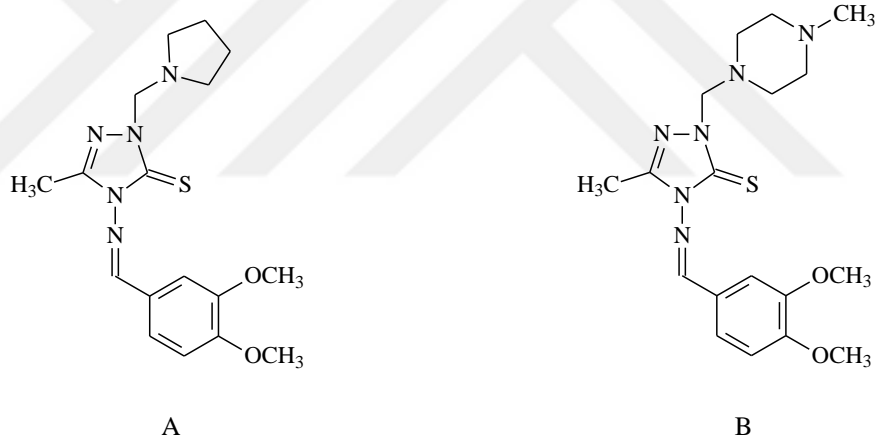
Şekil 2.92. Antifungal etkili kitosan içeren Schiff bazı türevleri.

Chandra ve ark.'nın (103) sentezlediği 5,5'-((1,2-difeniletan-1,2-diiliden)bis(azanililiden))bis(1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol)'un bakır sülfat kompleksinin *Sclerotium rolfsii*, *Macrophomina phaseolina*, *A. niger* mantarlarına karşı yüksek antifungal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.93.).



Şekil 2.93. Antifungal etkili 5,5'-((1,2-difeniletan-1,2-diiliden)bis (azanililiden))bis (1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol).

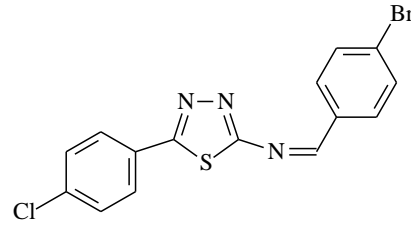
Jayappa ve ark.'nın (106) sentezlediği 4-((3,4-dimetoksibenziliden)amino)-3-metil-1-(pirolidin-1-il-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (I) ve 4-((3,4-dimetoksibenziliden)amino)-3-metil-1-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (II) bileşiğinin *C. albicans*, *A. niger*, *A. fumigates* ve *Cladospora* türleri üzerinde antifungal aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (Şekil 2.94.).



Şekil 2.94. Antifungal etkili 4-((3,4-dimetoksibenziliden)amino)-3-metil-1-(pirolidin-1-il-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (A) ve 4-((3,4-dimetoksibenziliden)amino)-3-metil-1-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (B).

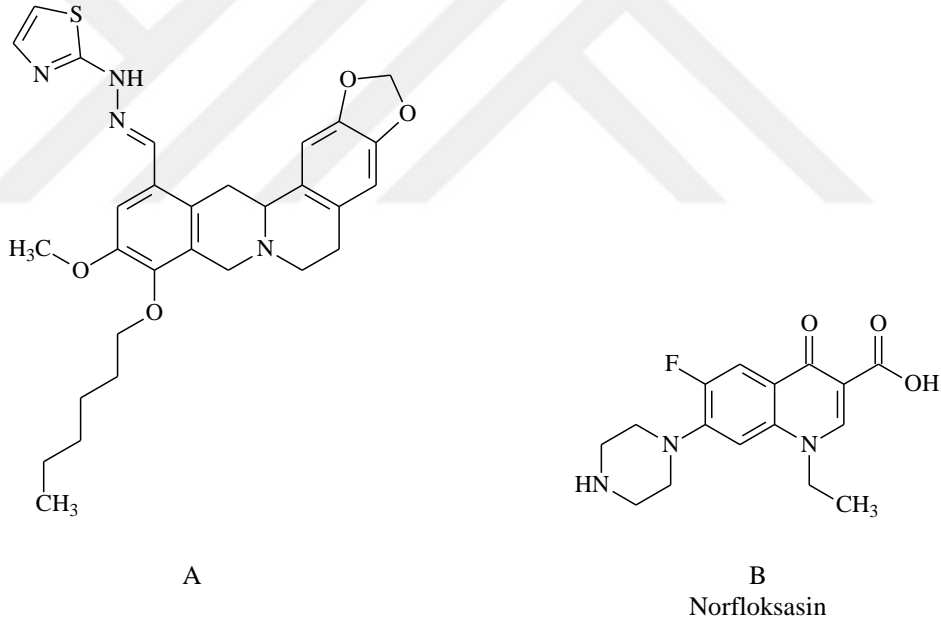
Antibakteriyel Aktivite

Mousa'nın (107) sentezlediği *N*-(4-bromobenziliden)-5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin *S. aureus*, *B. cereus* ve *E. coli* bakterileri üzerinde standart bileşik olan sefuroksim kadar yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.95.).



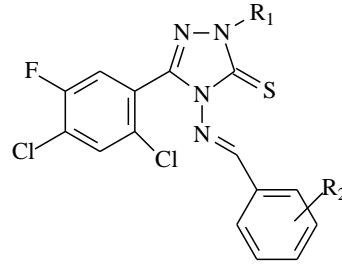
Şekil 2.95. Antibakteriyel etkili *N*-(4-bromobenziliden)-5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.

Gao ve ark. (108), sentezledikleri 9-(hekziloksi)-10-metoksi-12-((2-(tiyazol-2-il)hidrazino)metil)-6,8,13,13a-tetrahidro-5*H*-[1,3]dioksolo[4,5-*g*]izokinolino[3,2-*a*]izokinolin bileşiğinin çoğul antibiyotik dirençli gram negatif bakteri *Acinetobacter baumannii*'ye karşı güçlü inhibitör aktivite ve insan hepatositlerine karşı düşük sitotoksik etki gösterirken norfloksasinle kullanımının ilaç direncinin aşılmasını sağlayabileceğini bildirmişlerdir (Şekil 2.96.).



Şekil 2.96. Antibakteriyel etkili 9-(hekziloksi)-10-metoksi-12-((2-(tiyazol-2-il)hidrazino)metil)-6,8,13,13a-tetrahidro-5*H*-[1,3]dioksolo[4,5-*g*]izokinolino[3,2-*a*]izokinolin (A) ve norfloksasin (B).

4-(Süstitüebenzilidenamino)-3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-1-süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol -5(4*H*)-tiyon türevi Schiff bazlarının *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* bakterilerinin büyümelerini siprofloksasinle karşılaştırılabilir ölçüde inhibe ettikleri gözlenmiştir (Şekil 2.97.) (109).

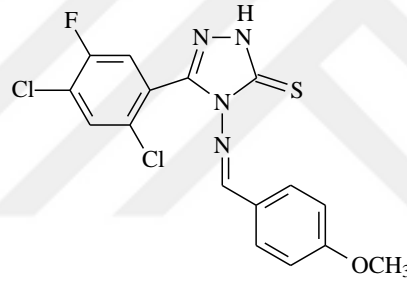


R₁: H, piperazin, piperidin

R₂: Cl, amin, epoksi

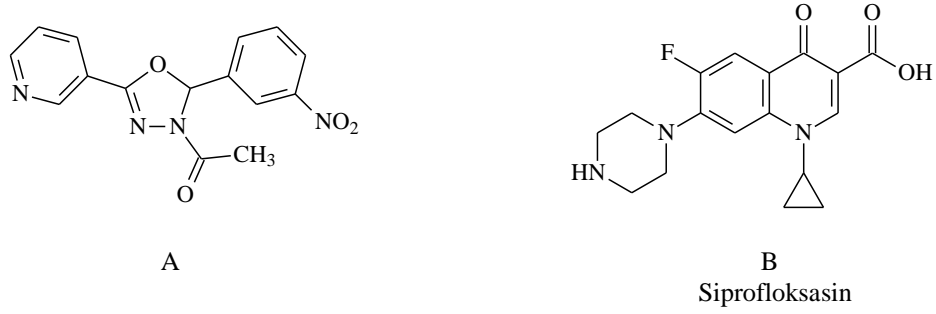
Şekil 2.97. Antibakteriyel etkili 4-(süstitübenzilidenamino)-3-(2,4-dikloro-5-floro fenil)-1-süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tanyon türevleri.

Karhikeyan ve ark.'nın (109) sentezlediği 4-((süstitübenziliden)amino)-3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tanyon türevlerinden p-metoksi süstitüenti içeren bileşiğin *S. aureus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* üzerinde yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.98.).



Şekil 2.98. Antibakteriyel etkili 4-((süstitübenziliden)amino)-3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tanyon türevleri.

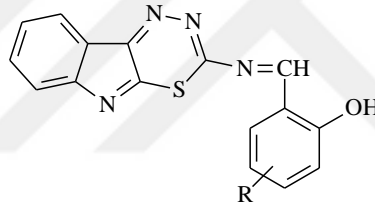
Piridinil-1,3,4-oksadiazolil-etanon türevlerinden 1-(2-(3-nitro-fenil)-5-piridin-3-il-1,3,4-oksadiazol-3-il)etanon bileşiğinin *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* üzerinde yüksek antibakteriyel aktivite gösterirken standart bileşik siprofloksasine göre daha düşük eritrosit hasarı verdiği gözlenmiştir (Şekil 2.99.) (104).



Şekil 2.99. Antibakteriyel etkili 1-(2-(3-nitro-fenil)-5-piridin-3-il)-1,3,4-oksadiazol-3-il)etanon (A) ve siprofloksasin (B).

Antitüberküler Aktivite

Das ve ark.'nın (110) sentezlediği 2-((1,3,4)tiyadiazino[6,5-*b*]indol-3-ilimino)metil)-süstitüefenol türevlerinin standart bileşik rifampisinden daha düşük konsantrasyonlarda (2 µg/ml) antitüberküler aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.100.).

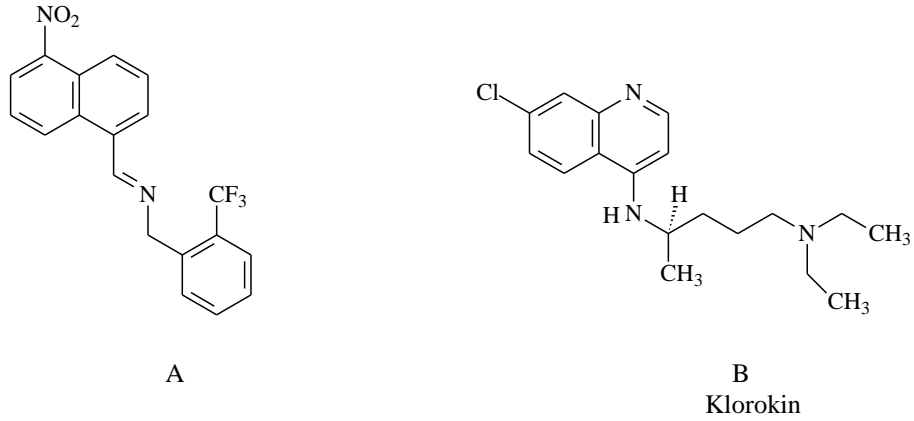


R: H, klor, brom, nitro

Şekil 2.100. Antitüberküler etkili 2-((1,3,4)tiyadiazino[6,5-*b*]indol-3-ilimino)metil)-süstitüefenol türevleri.

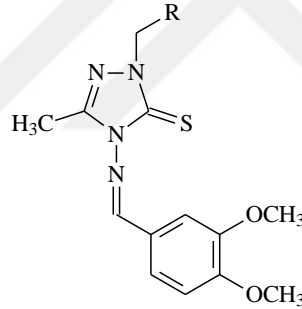
Antimalaryal Aktivite

Rathelot ve ark.'nın (111) sentezlediği Schiff bazı içeren 5-nitroizokinolin türevlerinden *N*-((5-nitronaftalen-1-il)metilen)-1-(2-(triflorometil)fenil)metanaminin *in vitro* aktivite testlerinde standart bileşik olan klorokine yakın aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.101.).



Şekil 2.101. Antimalaryal etkili *N*-((5-nitronaftalen-1-il)metilen)-1-(2-(triflorometil)fenil)metanamin (A) ve klorokin (B).

Jayappa ve ark.'nın (106) sentezlediği 1-(sübstitüemetil)-4-((3,4-dimetoksibenziliden)amino)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin standart bileşik albendazolden daha yüksek antihelmintik aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (Şekil 2.102.).

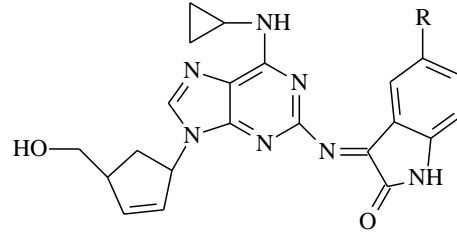


R: Aril, arilalkil, arilamino

Şekil 2.102. Antimalaryal etkili 1-(sübstitüemetil)-4-((3,4-dimetoksibenziliden)amino)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

Antiviral Aktivite

Sriram ve ark. (112), 5-kloro-3-((6-(siklopropilamino)-9-(4-(hidroksimetil)siklopent-2-en-1-il)-9*H*-pürin-2-il)imino)indolin-2-on (abakavir) türevi Schiff bazlarının Human immunodeficiency virus-type 1'e (HIV-1) karşı yüksek antiviral aktiviteye sahip olduğunu gözlemişlerdir (Şekil 2.103.).

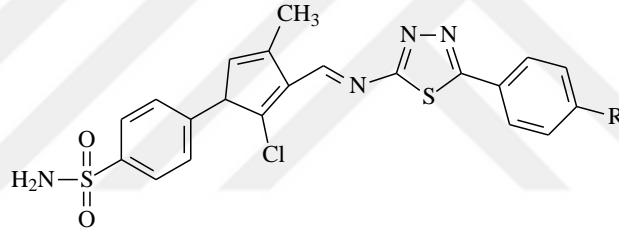


R: H, alkil, F

Şekil 2.103. Antiviral etkili 5-kloro-3-((6-(siklopropilamino)-9-(4-(hidroksimetil)siklopent-2-en-1-il)-9*H*-pürin-2-il)imino)indolin-2-on türevleri.

Antiinflamatuvar ve Analjezik Aktivite

Alam ve ark.'nın (113) sentezlediği 4-(5-kloro-4-(((5-(4-sübstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzen-sülfonamid türevlerinin gastrik ülserasyona neden olmaksızın yüksek analjezik ve antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.104.).

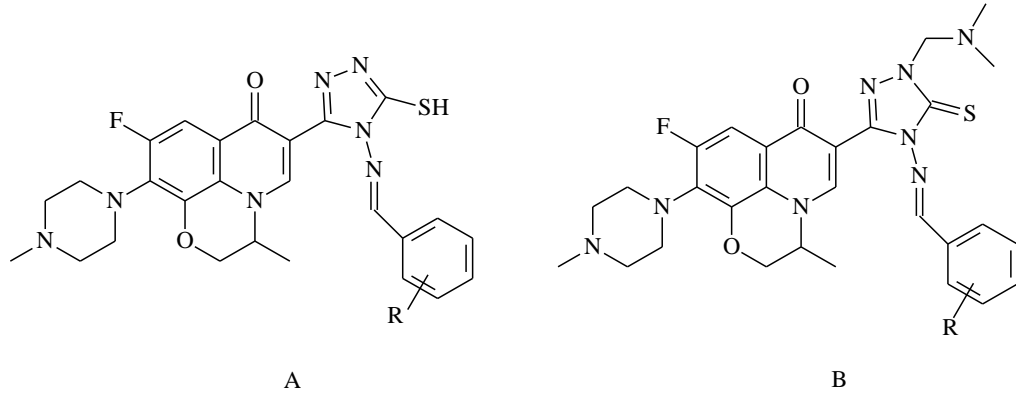


R: Alkil, hidroksi, klor

Şekil 2.104. Antiinflamatuvar ve analjezik etkili 4-(5-kloro-4-(((5-(4-sübstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzen-sülfonamid türevleri.

Antikanserojen Aktivite

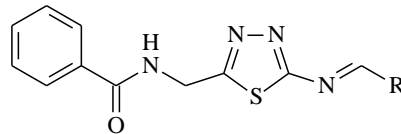
Hu ve ark.'nın (114) sentezlediği 6-(4-(benzilidenamino)-5-merkpto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-9-floro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-2*H*-[1,4]oksazino[2,3,4-*ij*]kinolin-7(3*H*)-on-florokinolon (A) ve 6-(4-(benzilidenamino)-1-((dimetilamino)metil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-9-floro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-2*H*-[1,4]oksazino[2,3,4-*ij*]kinolin-7(3*H*)-on (B) türevi Schiff bazlarının; fare lösemi hücreleri (L1210), insan lökosit hücreleri ve Çin hamsteri over tümör hücreleri üzerinde kuvvetli antitümöral aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.105.).



R: H, halojen, hidroksi, alkoksi, nitro, epoksi

Şekil 2.105. Antikanserojen etkili 6-(4-(benzilidenamino)-5-merkpto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-9-floro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-2*H*-[1,4] oksazino[2,3,4-*ij*]kinolin-7(3*H*)-on-florokinolon (A) ve 6-(4-(benzilidenamino)-1-((dimetilamino)metil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-9-floro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-2*H*-[1,4] oksazino[2,3,4-*ij*]kinolin-7(3*H*)-on (B) türevleri.

Tiwari ve ark. (86), sentezledikleri *N*-((5-((süstitüemetilen)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)benzamid türevlerinden bazılarının *in-vitro* aktivite testlerinde MCF-7 (meme kanseri), HeLa (rahim ağzı kanseri), SKMEL-2 (melanoma) ve HL-60'a (lösemi) karşı antikanserojen aktivite gösterirken MCF-10A (sağlıklı meme epitel hücreleri) üzerinde sitotoksik etkilerinin düşük olduğunu gözlemişlerdir (Şekil 2.106.).

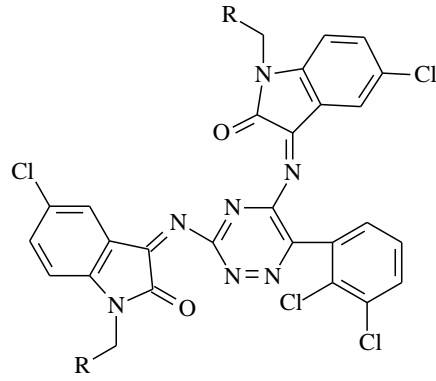


R: Aril

Şekil 2.106. Antikanserojen etkili *N*-((5-((süstitüemetilen)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)benzamid türevleri.

Antikonvülsan Aktivite

Kulkarni ve ark.'nın (82) sentezlediği Schiff ve Mannich bazlarından, 3,3'-[[6-(2,3-diklorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diil]bis(azaniliden)]bis-[5-kloro-1-((diethylamino)metil)indolin-2-on] ile 3,3'-[[6-(2,3-diklorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diil]bis(azaniliden)]bis-[5-kloro-1-(morfolinometil)indolin-2-on]'un yüksek antikonvülsan aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (Şekil 2.107.).



R: Amin

Şekil 2.107. Antikonvülsan etkili 3,3'-[(6-(2,3-diklorofenil)-1,2,4-triazin-3,5-diil)bis (azaniliden)]bis-[5-kloro-1-sübstitüeindolin-2-on] türevleri.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Kullanılan 1,2,4-triazol ve sülfürik asit "*Merck*", asetik asit "*Riegel de Haen*", *N*-etil piperazin "*Aldrich*", pirazol, benzimidazol, pirolidin, 4-klorobenzaldehit "*Fluka*" firmalarının ürünleridir.

3.1.2. Sentez Yöntemleri

4-Süstitüebenzaldehit Türevleri

15 ml dimetilsülfoksit (DMSO) içerisindeki 10 mmol benzaldehit ve 10 mmol sekonder amin türevine 11 mmol potasyum karbonat eklenerek 45 dakika boyunca ultrasonik banyoda bekletilir. Karışım 140°C'de geri çeviren soğutucu altında 3 saat boyunca karıştırılır. Karışım 60°C'ye soğutulur ve 250 ml buzlu suya dökülür. Oluşan katı kısım basınç altında süzülür. Elde edilen katı bir sonraki basamakta (115).

5-Fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

30 mmol benzoik asit ve 30 mmol tiyosemikarbazit 8 ml fosforil klorür varlığında geri çeviren soğutucu altında 75°C'de 1 saat karıştırılır. Karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra 40 ml buzlu suya devamlı karıştırılarak yavaşça dökülür ve geri çeviren soğutucu altında 4 saat boyunca ısıtılır. Karışım soğutulduktan sonra % 50'lik NaOH ile pH 8'e getirilir. Oluşan beyaz katı basınç altında süzülür ve etanol ile kristallendirilir (20).

N-(4-Süstitüebenziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Türevleri (1-9)

2 mmol 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2amin ve 2 mmol 4-süstitüebenzaldehit türevinin 20 ml etanoldeki karışımının üzerine 4-5 damla asetik asit damlatılır. Karışım geri çeviren soğutucu altında 90°C'de 3 saat boyunca karıştırılır. Oluşan katı kısım süzülerek ayrılır ve uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır

3.1.3. Analitik Yöntemler

Erime Derecesi Tayini

Bileşiklerin erime dereceleri "*Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus*" erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Materyal

Plaklar: Kieselgel 60 F₂₅₄ (*Merck*) hazır plaklar kullanılmıştır.

Çözücü Sistemleri: Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde kullanılan çözücü sistemleri aşağıda verilmiştir.

S-1: n-Hekzan : Etil asetat: Metanol (60:35:5)

S-2: n-Hekzan : Etil asetat: Metanol (55:35:10)

S-3: n-Hekzan: Etil asetat: Metanol (60:30:10)

S-4: Etil asetat: n-Hekzan: Metanol (70: 20: 10)

S-5: Kloroform: Metanol (90:10)

S-6: Kloroform: Metanol (80:20)

Yöntem

Sürükleme Şartları: Kromatografi küvetlerine çözücü sistemleri eklenip kapakları kapatılarak küvetlerin doygunluğa ulaşmaları beklenmiştir. Plaklara sentez ürünleri ile bunların hazırlanmasında kullanılan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilmiştir.

Lekelerin Belirlenmesi: Sentez ürünleri ve başlangıç maddelerinin lekelerinin belirlenmesinde UV ışığından (254 nm) yararlanılmıştır.

Spektrofotometrik Kontroller

IR Spektrumları

Spektrumlar, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, "Perkin Elmer FT-IR System, Spectrum BX" spektrofotometresinde "Azaltılmış Toplam Yansıma" (Attenuated Total Reflectance) aparatı (MIRacle™ PIKE Technologies) kullanılarak alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumları

Spektrumlar, bileşiklerin dimetilsülfoksit (DMSO- d_6 , Merck) içerisindeki çözeltileri ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda "Varian Mercury 400, 400 MHz FT-NMR" spektrometresiyle alınmış, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

Kütle Spektrumları

Spektrumlar, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda ESI yöntemi ile "Micromass ZQ LC-MS Spectrometer" cihazında ve "Mass Lynx 4.1" yazılımı kullanılarak alınmıştır.

Eleman Analizi

Bileşiklerin karbon, hidrojen, azot ve kükürt elementlerinin analizleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Merkez Laboratuvarı'nda "Leco CHNS 932 Analyzer" cihazı kullanılarak alınmıştır.

3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

Sentezi yapılan bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri aerobik bakterilerin duyarlılık testleriyle, antifungal aktiviteleri maya mantarlarının broth dilüsyon duyarlılık testi ile belirlenmiştir (Hacettepe Üniversitesi Farmasötik Mikrobiyoloji ABD mikrodilüsyon yöntemi 2015).

3.2.1. Materyal

Antibakteriyel aktivite ölçümü için; *E. faecalis* ATCC 29212, *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 laboratuvar suşları kullanılmıştır. Antifungal aktivite ölçümü için; *C. albicans* ATCC 90028, *C. krusei* ATCC 6258, *C. parapsilosis* ATCC 90018 suşları kullanılmıştır.

3.2.2. Yöntem

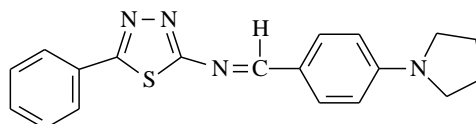
-80 °C'de gliserol içerisinde saklanan izolatlar çözülür ve bakteriler için *Mueller Hinton* agarına, mantarlar için Sabouraud dextrose agarına tatbik edilir. Mikrodilüsyon, mantar ve bakteriler için pH 7'ye tamponlanmış *Mueller Hinton broth* (MHB, Difco Laboratories, Detroit, MI, USA) ve *RPMI 1640 broth* (ICN-Flow, Aurora, OH, USA, glutamine, bikarbonatsız ve pH indikatörlü) ile 3-*N*-morfolinopropansülfonik asit (MOPS; Sigma) kullanılarak uygulanır. İnokulum yoğunlukları 24 saatlik alt kültürlerden hazırlanır. Son test konsantrasyonları bakteriler için 5×10^5 cfu/mL ve mantarlar için 0,5 ile $2,5 \times 10^3$ cfu/ml arasındadır.

Gentamisin ve flukonazol, steril deiyonize distile su içinde çözülür (sırasıyla 64–0,0625 µg/mL). Antifungal ve antibakteriyel aktivite testlerinde referans bileşik olarak kullanılırlar. Kimyasal bileşikler dimetilsülfoksit (DMSO; Sigma, USA) içerisinde çözülür. Bileşiklerin 1024 ve 1 µg/mL arasındaki iki katı konsantrasyonları mikrotiter plak kuyularına hazırlanır. Plaklar 35°C'de bakteriler için 18-24 saat mantarlar için 48 saat inkübe edilir. Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri antimikrobiyal ajanların organizmaların çoğalmasını inhibe ettikleri en düşük konsantrasyonlarıdır. Flukonazolün MİK değerleri yaklaşık olarak % 80'dir (116, 117).

4.BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışmalar

N-(4-(Pirolidin-1-il)benziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (Bileşik 1)



0,177 g (1 mmol) 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ve 0,175 g (1 mmol) 4-(pirolidin-1-il)benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Erime derecesi 221-2°C (dekompoze), verim 0,10 g (% 30).

Turuncu renkte kristalize bileşiktir. İzopropanol, etil asetat ve asetonitrilde sıcakta çözünür; etanol, eter ve n-hekzanda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-4 çözücü sisteminde R_f değeri 0,83'dür.

IR spektrumunda; 2955 (C-H gerilim, aromatik), 2854 (C-H gerilim, alifatik), 1614 (C=N gerilim), 1579, 1529 (C=C gerilim, aromatik), 1175, 1160 (C-N gerilim), 809 (p-disüstitüe benzen aromatik C-H bükülme), 761 (monosüstitüe benzen C-H bükülme) ve 687 cm^{-1} 'de (C-S gerilim) pikler görülür.

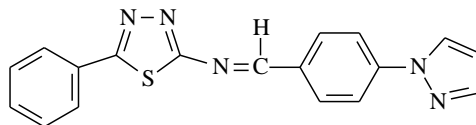
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 1,99-2,02 (4H, m, pirolidin $\text{H}_{3,4}$); 3,37-3,42 (4H, m, pirolidin $\text{H}_{2,5}$); 6,69 (2H, d, J : 8,0 Hz, $\text{H}_{3,5}$ "); 7,54-7,58 (3H, m, $\text{H}_{3,4,5}$ "); 7,87 (2H, d, J : 8,8 Hz, $\text{H}_{2,6}$ "); 7,93-7,97 (2H, m, $\text{H}_{2,6}$) ve 8,74 ppm'de (1H, s, -CH) pikleri görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 357 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 199 ve 178'de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$ için, M.A. 334,13

	% C	% H	% N	% S
Hesaplanan	68,23	5,42	16,75	9,59
Bulunan	67,81	5,64	16,56	9,44

***N*-(4-(1*H*-Pirazol-1-il)benziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (Bileşik 2)**



0,177 g (1 mmol) 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ve 0,175 g (1 mmol) 4-(1*H*-pirazol-1-il)benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Erime derecesi 215-7°C, verim 0,15 g (% 45)'dir.

Sarı renkte kristalize bileşiktir. Etanol, etilsasetat ve asetonitrilde çözünür; eter, izopropanol ve n-hekzanda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 çözücü sisteminde R_f değeri 0,64' dür.

IR spektrumunda; 2357 (C-H gerilim, alifatik), 1602 (C=N gerilim), 1578, 1526 cm^{-1} (C=C gerilim, aromatik), 1179 (C-N gerilim), 826 (p-disübstitüe benzen C-H bükülme), 747 (monosübstitüe benzen C-H bükülme) ve 682 cm^{-1} 'de (C-S gerilim) pikler görülür.

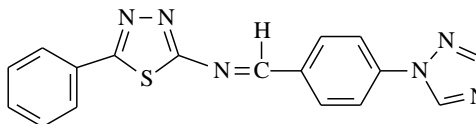
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 6,64 (1H, t, J : 2,4 Hz, pirazol H_4); 7,58-7,60 (3H, m, $H_{3,4,5}$); 7,86 (1H, d, J : 1,2 Hz, pirazol H_3); 7,98-8,01 (2H, m, $H_{3,5}$); 8,10 (2H, d, J : 8,8 Hz, $H_{2,6}$); 8,21 (2H, d, J : 8,8 Hz, $H_{2,6}$); 8,69 (1H, s, -CH) ve 9,10 (1H, s, pirazol H_5) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 354 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 187'de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{S}$ için, M.A. 331,09

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	65,24	3,95	21,13	9,68
Bulunan	64,93	4,19	20,88	9,64

***N*-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (Bileşik 3)**



0,177 g (1 mmol) 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ve 0,175 g (1 mmol) 4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip,

kloroformdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Erime derecesi $\geq 235^{\circ}\text{C}$, verim 0,11 g (% 32)'dir.

Sarı renkte kristalize bileşiktir. Etilasetat, izopropanol, asetonitril ve kloroformda sıcakta çözünür; etanol, eter ve n-hekzanda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,67; 0,46; 0,34'dür.

IR spektrumunda; 3063 (C-H gerilim, aromatik), 1632 (C=N gerilim), 1513, 1505 (C=C gerilim, aromatik), 1265 (C-N gerilim), 758 (monosüstitüe benzen C-H bükülme) ve 686 cm^{-1} 'de (C-S gerilim) pikler görülür.

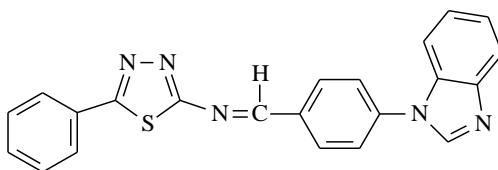
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 7,59-7,65 (3H, m, $\text{H}_{3,4,5}$); 7,99-8,01 (2H, m, $\text{H}_{2,6}$); 8,13 (2H, d, J : 8,8 Hz, $\text{H}_{3,5''}$); 8,27 (2H, d, J : 8,4 Hz, $\text{H}_{2,6''}$); 8,33 (1H, s, -CH); 9,14 (1H, s, triazol) ve 9,49 (1H, s, triazol) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 188 ve 178'de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}$ için, M.A. 332.08

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	61,43	3,64	25,28	9,65
Bulunan :	61,55	3,49	25,15	9,56

***N*-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)benziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (Bileşik 4)**



0,177 g (1 mmol) 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ve 0,175 g (1 mmol) 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)benzaldehyden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Erime derecesi $223-5^{\circ}\text{C}$, verim 0,16 g (% 41)'dir.

Sarı renkte kristalize bileşiktir. Etilasetat ve asetonitrilde sıcakta çözünür; etanol, eter, n-hekzan ve izopropanolde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-3 çözücü sisteminde R_f değeri 0,48'dir.

IR spektrumunda; 3046 (C-H gerilim, aromatik), 1594 (C=N gerilim) ve 1562, 1516 (C=C gerilim, aromatik), 1157 (C-N gerilim), 854 (p-disübstitüe benzen C-H bükülme), 753 (monosübstitüe benzen C-H bükülme) ve 686 cm^{-1} 'de (C-S, gerilim) pikler görülür.

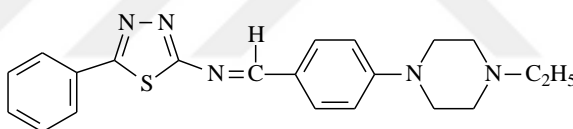
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 7,34-7,42 (2H, m, benzimidazol); 7,58-7,62 (3H, m, $\text{H}_{3,4,5}$); 7,78-7,83 (2H, m, benzimidazol); 7,97 (2H, d, J : 8,4 Hz, $\text{H}_{3,5''}$); 8,00-8,02 (2H, m, $\text{H}_{2,6'}$); 8,32 (2H, d, J : 8,2 Hz, $\text{H}_{2,6''}$), 8,73 (1H, s, -CH) ve 9,19 (1H, s, benzimidazol) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 404 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 237 ve 223'te pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}$ için, M.A. 381,1

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	: 69,27	3,96	18,36	8,41
Bulunan	: 68,91	3,83	18,65	8,33

N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)benziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (Bileşik 5)



0,177 g (1 mmol) 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ve 0,175 g (1 mmol) 4-(4-etil-piperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Erime derecesi $175-8^\circ\text{C}$, verim 0,14 g (% 37)'dir.

Sarı/kahverengi kristalize bileşiktir. Etanol, izopropanol, asetonitril ve kloroformda sıcakta çözünür; eter ve n-hekzanda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 çözücü sisteminde R_f değeri 0,46'dır.

IR spektrumunda; 3062 (C-H gerilim, aromatik), 2954 (C-H gerilim, alifatik), 1626 (C=N gerilim), 1512, 1468 (C=C gerilim, aromatik), 1172,1136 (C-N gerilim), 758 (monosübstitüe benzen C-H bükülme) ve 685 cm^{-1} 'de (C-S, gerilim) pikler görülür.

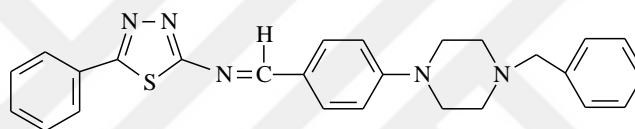
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) ; δ 1,04 (3H, t, J : 7,2 Hz, - CH_2CH_3); 2,37 (2H, q, J : 7,2 Hz, - CH_2CH_3); 2,49-2,51 (4H, m, piperazin ve DMSO);

3,42 (4H, t, *J*: 4,8 Hz, piperazin); 7,08 (2H, d, *J*: 8,8 Hz, H_{3,5''}); 7,55-7,57 (3H, m, H_{3,4,5'}); 7,89 (2H, d, *J*: 9,2 Hz, H_{2,6''}); 7,94-7,96 (2H, m, H_{2,6'}) ve 8,81 (1H, s, -CH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 400 [M+Na]⁺, 378 [M+H]⁺, 72 ve 56'da pikler görülür.

Analiz	: C ₂₁ H ₂₃ N ₅ S için, M.A. 377,17			
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	: 66,81	6,14	18,55	8,49
Bulunan	: 66,95	5,81	18,40	8,45

***N*-(4-(4-benzilpiperazin-1-il)benziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin
(Bileşik 6)**



0,177 g (1 mmol) 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ve 0,175 g (1 mmol) 4-(4-benzilpiperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Erime derecesi 190-3°C, verim 0,18 g (% 42)'dir.

Turuncu renkte kristalize bileşiktir. Kloroformda soğukta, etanol, n-hekzan, etilasetat ve asetonitrilde sıcakta çözünür; eter ve izopropanolde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 çözücü sisteminde R_f değeri 0,42'dir.

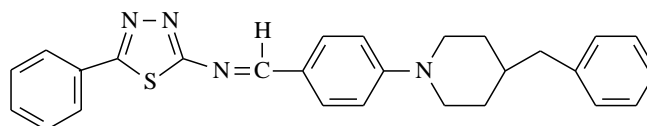
IR spektrumunda; 3026 (C-H gerilim aromatik), 2826 (C-H gerilim alifatik), 1584 (C=N gerilim), 1518 (C=C gerilim, aromatik), 1183 (C-N gerilim), 760 (monosüstitüe benzen C-H bükülme) ve 690 cm⁻¹'de (C-S, gerilim) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 2,47-2,49 (4H, m, piperazin ve DMSO); 3,41 (4H, t, *J*: 4,8 Hz, piperazin); 3,51 (2H, s, -CH₂); 7,03 (2H, d, *J*: 9,2 Hz, H_{3,5''}); 7,23-7,27 (1H, m, H_{4'''}); 7,31-7,33 (4H, m, H_{2,3,5,6'''}); 7,53-7,55 (3H, m, H_{3,4,5'}); 7,86 (2H, d, *J*: 9,2 Hz, H_{2,6''}); 7,91-7,94 (2H, m, H_{2,6'}) ve 8,78 (1H, s, -CH) ppm'de pikler görülür

Kütle spektrumunda (m/z); 462 (M+Na)⁺, 440 (M+H)⁺, 297, 90 ve 72'de pikler görülür.

Analiz	:	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ S için, M.A. 439,18			
		%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	:	70,56	5,45	16,46	7,53
Bulunan	:	71,04	5,73	15,93	7,29

***N*-(4-(4-benzilpiperidin-1-il)benziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (Bileşik7)**



0,177 g (1 mmol) 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ve 0,175 g (1 mmol) 4-(4-benzilpiperidin-1-il)benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Erime derecesi 201-4°C, verim 0,18 g (% 41)'dir.

Turuncu renkte kristalize bileşiktir. Etanol, n-hekzan, etilasetat, asetonitril ve kloroformda sıcakta çözünür; eter ve izopropanolde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-4 çözücü sisteminde R_f değeri 0,77'dir.

IR spektrumunda; 2935 (C-H gerilim, aromatik), 2810 (C-H gerilim, alifatik), 1584 (C=N gerilim), 1547, 1519 (C=C gerilim, aromatik), 1156 (C-N gerilim), 803 (p-disüstitüe benzen C-H bükülme), 760 (monosüstitüe benzen bükülme) ve 684 cm⁻¹'de (C-S, gerilim) pikler görülür.

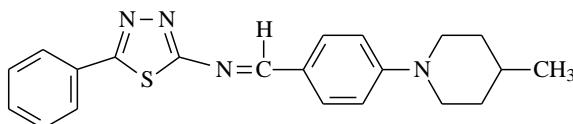
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 1,18-1,28 (2H, qd, *J*: 12,8/3,2 Hz, -NCH₂CH₂aksial); 1,66 (2H, brd, *J*: 12,8 Hz, -NCH₂CH₂ekvatoryal); 1,80-1,85 (1H, m, -NCH₂CH₂CH); 2,54 (2H, d, *J*: 6,8 Hz, -CH₂); 2,89 (2H, td, *J*: 12,8/2,4 Hz, -NCH₂aksial); 4,02 (2H, brd, *J*: 13,2 Hz, -NCH₂ekvatoryal); 7,04 (2H, d, *J*: 9,6 Hz, H_{3,5}"); 7,17-7,20 (3H, m, H_{3,4,5}"); 7,27-7,31 (2H, m, H_{2,6}"); 7,55-7,58 (3H, m, H_{3,4,5}"); 7,85 (2H, d, *J*: 8,8, H_{2,6}"); 7,93-7,96 (2H, m, H_{2,6}) ve 8,77 (1H, s, -CH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 461 [M+Na]⁺, 439 [M+H]⁺, 341, 297, 178 ve 91'de pikler görülür.

Analiz : C₂₇H₂₆N₄S için M.A. 438,19

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	: 73,55	5,7	13,2	7,55
Bulunan	: 73,94	5,98	12,77	7,73

***N*-(4-(4-metilpiperidin-1-il)benziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (Bileşik 8)**



0,177 g (1 mmol) 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ve 0,175 g (1 mmol) 4-(4-metil-piperidin-1-il)benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Erime derecesi 185-8°C, verim 0,12 g (% 34)'dir.

Turuncu renkte kristalize bileşiktir. Etanol, izopropanol, etilasetat ve asetonitrilde sıcakta çözünür; eter, n-hekzanda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 çözücü sisteminde R_f değeri 0,88'dir.

IR spektrumunda; 2935 (C-H gerilim, aromatik), 2812 (C-H gerilim, alifatik), 1583 (C=N gerilim), 1546, 1518 (C=C gerilim, aromatik), 1155 (C-N gerilim), 803 (p-disüstitüe benzen C-H bükülme), 759 (monosüstitüe benzen C-H bükülme) ve 684 cm^{-1} 'de (C-S gerilim) pikler görülür.

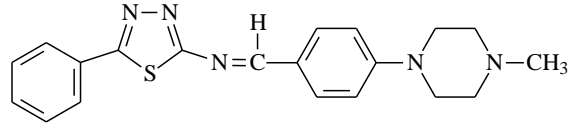
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 0,92 (3H, d, J : 6,4 Hz, CH_3); 1,15 (2H, qd, J : 12,8/3,6 Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2$ aksial); 1,64-1,66 (1H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 1,70 (2H, brd, J : 12,0 Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ekvatoryal); 2,92 (2H, td, J : 12,8/2,4 Hz, $-\text{NCH}_2$ aksial); 4,02 (2H, brd, J : 12,8 Hz, $-\text{NCH}_2$ ekvatoryal); 7,07 (2H, d, J : 9,2 Hz, $\text{H}_{3,5'}$); 7,54-7,58 (3H, m, $\text{H}_{3,4,5'}$); 7,86 (2H, d, J : 8,8 Hz, $\text{H}_{2,6'}$); 7,93-7,96 (2H, m, $\text{H}_{2,6'}$) ve 8,77 (1H, s, -CH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 363 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 341, 297, 91, 72 ve 57'de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$ için, M.A. 362,49

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	: 69,58	6,12	15,46	8,85
Bulunan	: 69,51	5,95	15,33	8,74

N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)benziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (Bileşik 9)



0,177 g (1 mmol) 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ve 0,175 g (1 mmol) 4-(4-metil-piperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Erime derecesi 183-5°C, verim 0,13 g (% 37)'dir.

Kahverengi kristalize bileşiktir. Etanol, izopropanol, etilasetat ve asetonitrilde sıcakta çözünür; eter, n-hekzanda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde S-6 çözücü sisteminde R_f değeri 0,56'dır.

IR spektrumunda; 2843 (C-H gerilim, alifatik), 1581 (C=N gerilim), 1545, 1519 (C=C gerilim, aromatik), 1162,1138 (C-N gerilim), 824 (p-disüstitüe benzen C-H bükülme), 759 (monosüstitüe benzen C-H bükülme) ve 686 cm^{-1} 'de (C-S gerilim) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2,21 (3H, s, $-\text{CH}_3$); 2,41 (4H, t, J : 4,8 Hz, piperazin); 3,40 (4H, t, J : 4,8 Hz, piperazin); 7,06 (2H, d, J : 8,8 Hz, $\text{H}_{3,5}$); 7,53-7,55 (3H, m, $\text{H}_{3,4,5}$); 7,86 (2H, d, J : 9,2 Hz, $\text{H}_{2,6}$); 7,92-7,94 (2H, m, $\text{H}_{2,6}$) ve 8,79 (1H, s, $-\text{CH}$) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve 102'de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$ için, M.A. 363,15

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	: 66,09	5,82	19,27	8,82
Bulunan	: 66,03	6,28	19,09	8,71

4.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

Sentezi yapılan bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etki sonuçları Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Bileşiklerin antibakteriyel etki sonuçları.

Bileşik	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>E. coli</i> ATCC 25922
1	512	256	256	256
2	512	512	256	512
3	256	256	256	256
4	512	256	256	512
5	512	512	512	512
6	512	256	256	256
7	256	512	256	256
8	512	512	256	256
9	512	1024	512	512
Gentamisin	0.12	8	1	0.5

Tablo 4.2. Bileşiklerin antifungal etki sonuçları.

Bileşik	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 90018	<i>C. krusei</i> ATCC 6258
1	128	128	256
2	256	256	256
3	256	256	512
4	256	128	512
5	256	256	512
6	128	128	256
7	256	256	512
8	256	256	256
9	256	256	256
Flukonazol	1	1	16

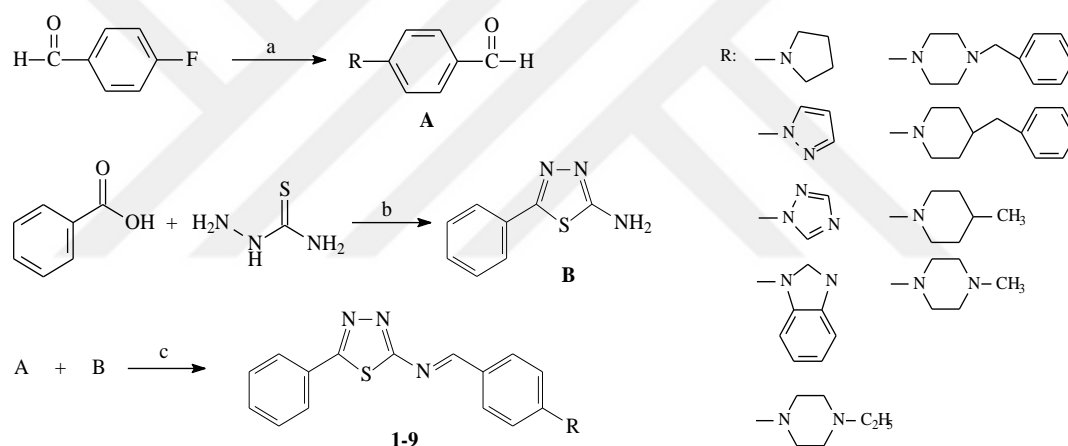
Tablolardaki minimum inhibitör konsantrasyon değerleri µg/ml olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol yapısına sahip antifungal ve antibakteriyel aktivite göstermesi beklenen 9 yeni bileşiğin sentezi yapılmış, yapıları IR, ¹H-NMR, kütle spektrumları ve eleman analiz sonuçlarına ait veriler yardımıyla kanıtlanmıştır.

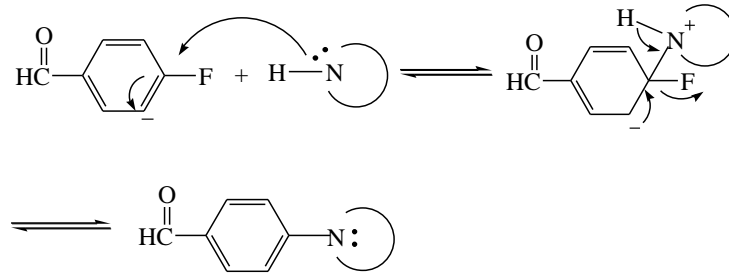
Sentezi yapılan bileşiklerin gram pozitif bakteriler *S. aureus*, *E. faecalis*, gram negatif bakteriler *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* mantarlarına karşı antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri tüp dilüsyon metodu kullanılarak belirlenmiştir.

Bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan sentez yöntemleri Şekil 5.1'de gösterilmiştir.



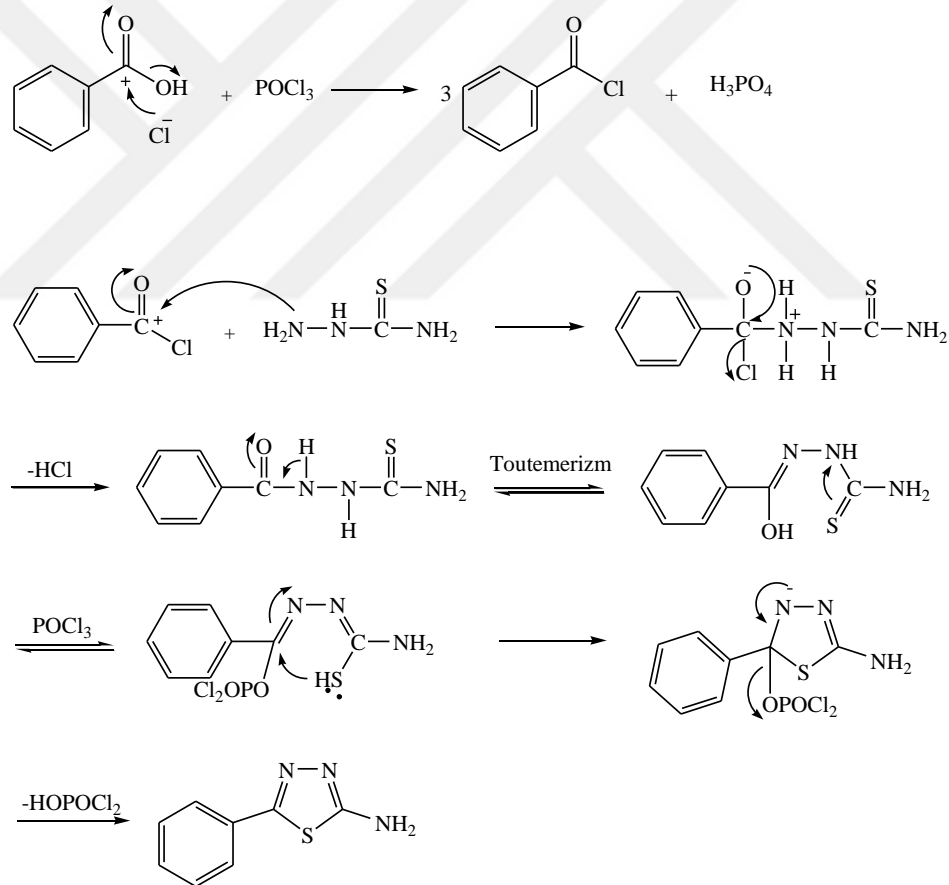
Şekil 5.1. Bileşiklerin sentez yöntemleri ve reaksiyon şartları; a: uygun sekonder aminler, K_2CO_3 , DMSO, $140^\circ C$; b: $POCl_3$, $75^\circ C$; c: etanol, asetik asit, $90^\circ C$.

Bileşiklerin sentezinde hareket maddesi olarak kullanılan 4-sübstitüebenzaldehit türevleri 4-florobenzaldehytin uygun sekonder amin türevleri ile potasyum karbonat katalizörlüğünde reaksiyona sokulmasıyla literatürde verilen sentez yöntemine göre tarafımızdan hazırlanmıştır ve reaksiyon mekanizması Şekil 5.2.'de gösterilmiştir (115).



Şekil 5.2. 4-Süstitübenzaldehit türevlerinin sentez mekanizması.

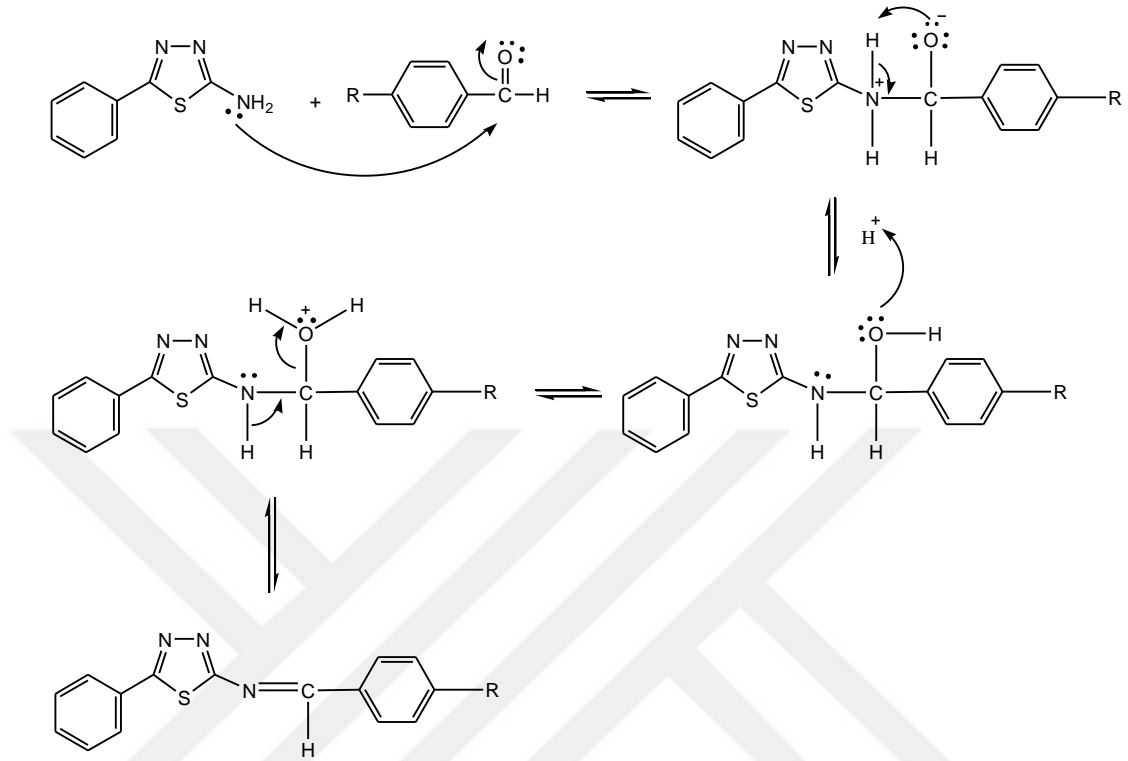
Çalışmamızda yer alan 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ise literatürde verilen sentez yöntemine göre, tiyosemikarbazit ve benzoik asitin fosfor oksiklorür varlığındaki reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (20). Reaksiyon mekanizması Şekil 5.3.'de gösterilmiştir (118).



Şekil 5.3. 5-Fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin sentez mekanizması.

Sentez çalışmalarımızın son aşamasında 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-aminin çeşitli 4-süstitü benzaldehyitlerle asetik asit varlığında reaksiyona sokulmasıyla

Schiff bazı olan *N*-(4-sübstitübenziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevleri elde edilmiştir ve reaksiyon mekanizması Şekil 5.4.'de gösterilmiştir (119).



Şekil 5.4. *N*-(4-Sübstitübenziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerinin sentez mekanizması.

Bileşik 3 ve 9'un sentezinde, asetik asit varlığında yürütülen reaksiyonda oluşan ürünün veriminin oldukça düşük olması nedeniyle diğer bileşiklerden farklı olarak sodyum asetat ve sülfürik asit kullanılmıştır (120).

Sentezi yapılan bileşiklerin % verimleri ve erime dereceleri Tablo 5.1'de verilmiştir.

Tablo 5.1 Sentezi yapılan bileşiklerin % verimleri ve erime dereceleri.

Bileşik	R	Verim (%)	E.d.(°C)
1		30	221-2 (d)
2		45	215-7
3		32	≥235
4		41	223-5
5		37	175-8
6		42	190-3
7		41	201-4
8		35	185-8
9		37	183-5

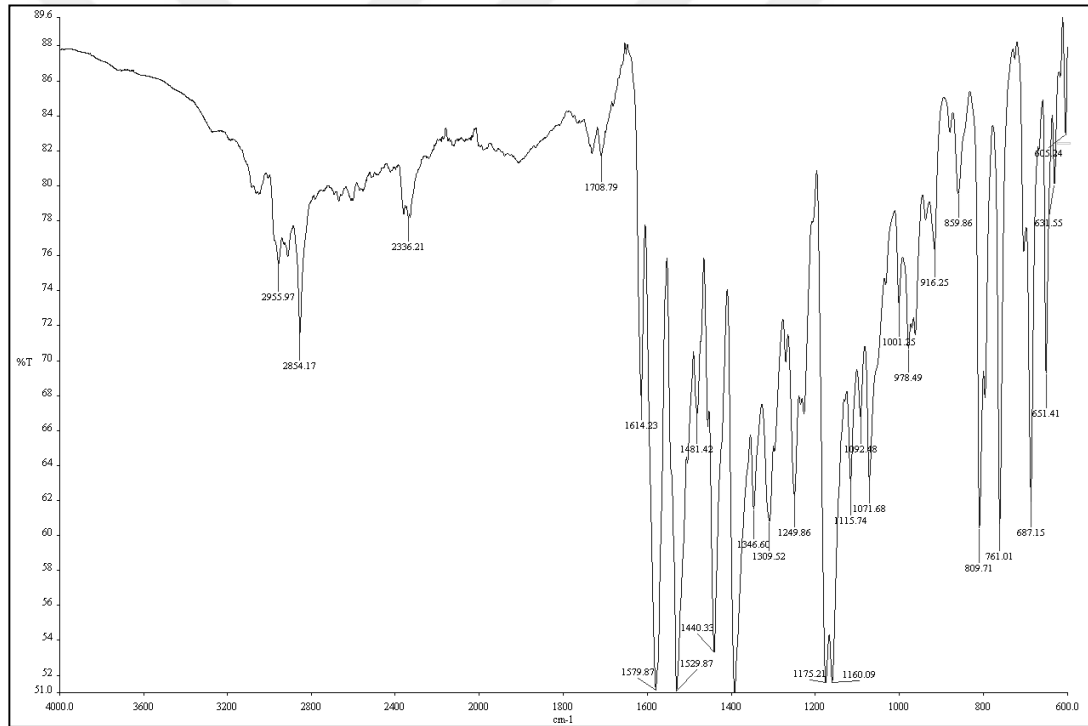
Tez çalışması kapsamında yer alan bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, kütle spektrumları ve eleman analiz verileri yardımıyla aydınlatılmıştır. Ara ürün olarak kullanılan bileşiklerin yapıları ise IR ve kütle spektrumları kullanılarak kanıtlanmıştır.

Sentezi yapılan tüm bileşiklerin IR spektrumları, literatürde kayıtlı olan benzer yapılara ait değerlerle uyum içerisindedir.

Literatürde 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin IR spektrumlarında; N-H gerilim titreşimlerine ait pikler 3429-3090 cm⁻¹ aralığında, N-H bükülme titreşimlerine ait pikler 1572-1550 cm⁻¹ aralığında, C=N gerilim titreşimlerine ait

pikler 1640-1520 cm^{-1} aralığında ve C-S gerilim titreşimlerine ait pikler 752-690 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir.

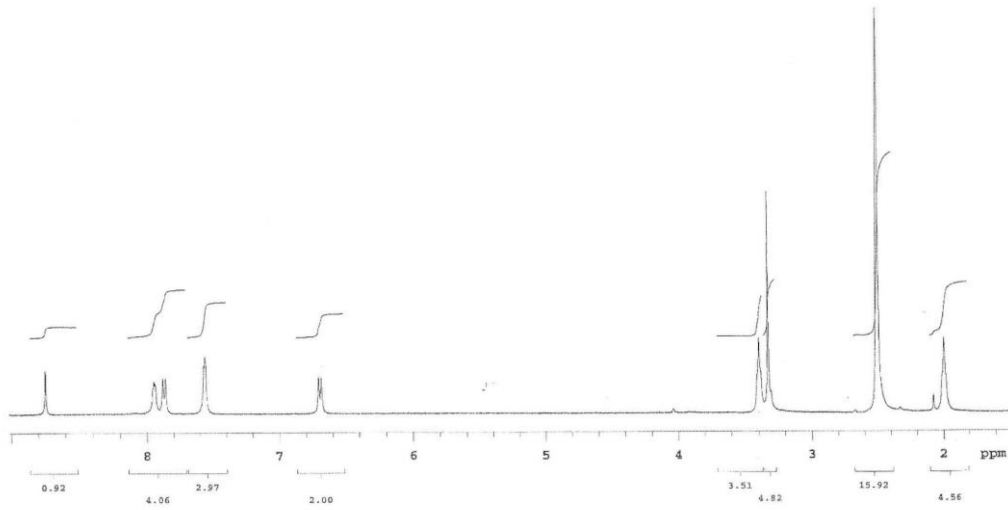
Sentezi gerçekleştirilen *N*-(4-sübstitübenziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerine ait aromatik C-H gerilim titreşimlerine ait pikler 3063-2935 cm^{-1} , alifatik C-H gerilim titreşimlerine ait pikler 2954-2357 cm^{-1} , C=N gerilim titreşimlerine ait pikler 1632-1512 cm^{-1} aralığında, C=C aromatik gerilim titreşimlerine ait pikler 1579-1468 cm^{-1} aralığında, C-N gerilim titreşimlerine ait pikler 1265-1136 cm^{-1} aralığında, p-disübstitüe benzen C-H bükülme titreşimlerine ait pikler 854-803 cm^{-1} aralığında, monosübstitüe benzen C-H bükülme titreşimlerine ait pikler 760-747 cm^{-1} aralığında ve C-S gerilim titreşimlerine ait pikler 761-684 cm^{-1} aralığında görülmüştür (Şekil 5.5.).



Şekil 5.5. Bileşik 1'in IR spektrumu.

Literatürde 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ verileri incelendiğinde Schiff bazına ait $-\text{N}=\text{CH}$ protonunun 8,1-9,07 ppm arasında singlet olarak ve 5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerinde 2 numaralı konumda bulunan amin protonunun sübstitüente bağlı olarak 6,09-7,86 ppm arasında görüldüğü bildirilmiştir.

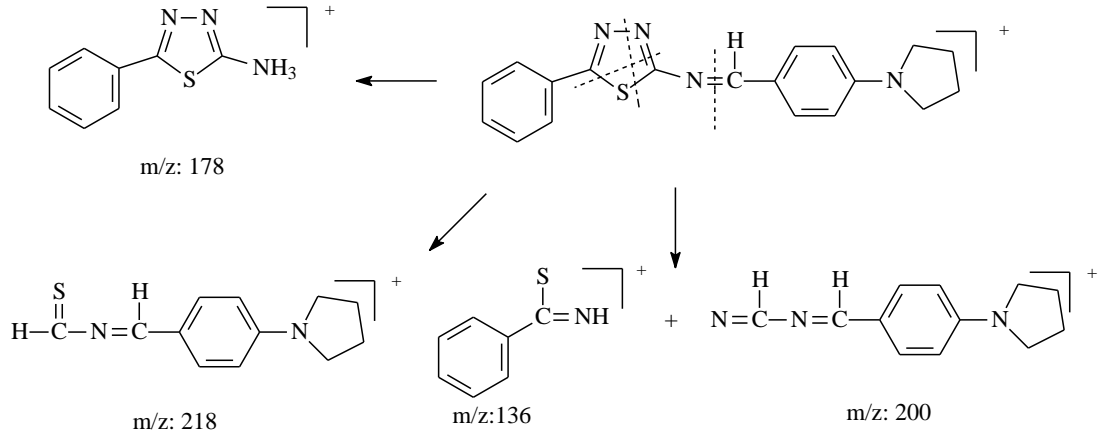
Sentezi yapılan *N*-(4-sübstitübenziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevi bileşiklerimizin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, bulguların literatür verileri ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür. Schiff bazına ait $-\text{N}=\text{CH}$ protonu 8,7-9,5 ppm arasında singlet olarak gözlenmiş ve Schiff bazına dönüşmesi beklenen $-\text{NH}_2$ protonu öngörüldüğü gibi kaybolmuştur. Sonuç bileşiklerimizdeki sübstitüentlere ait protonlar ise beklenen yerlerde gözlenmiştir (Şekil 5.6.).



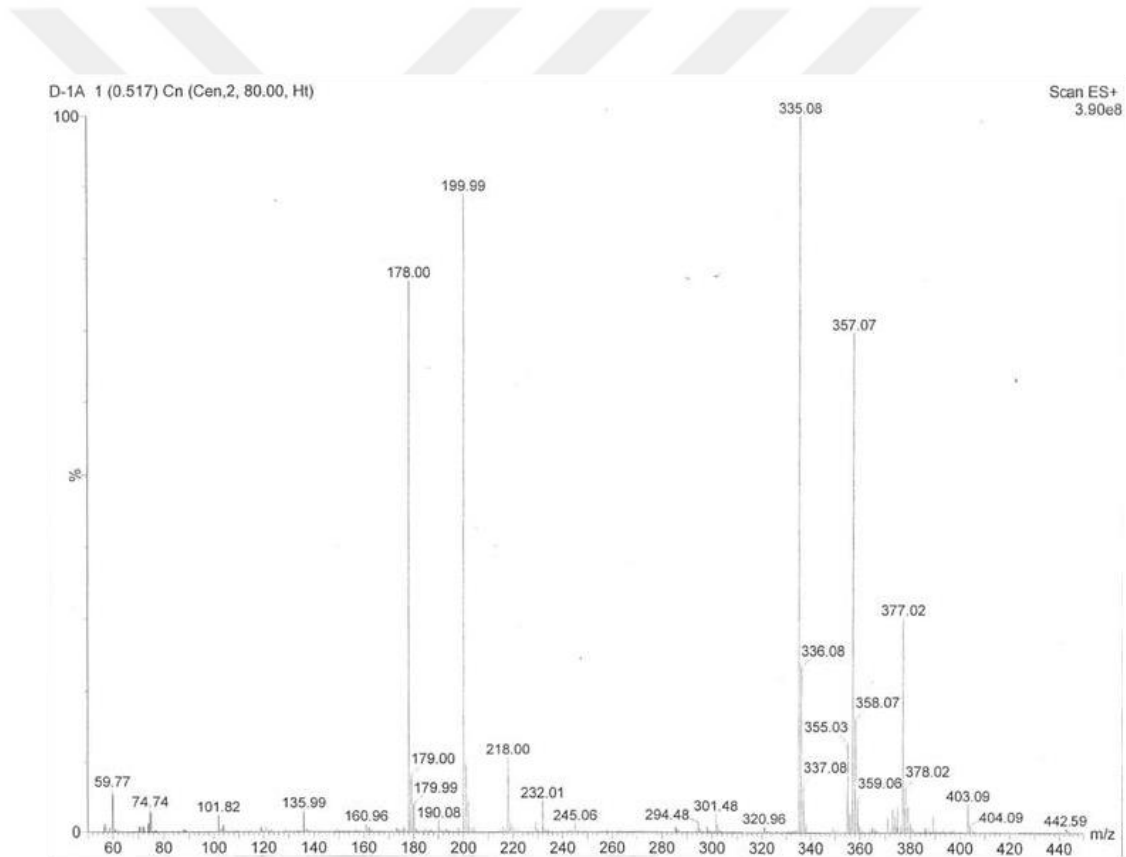
Şekil 5.6. Bileşik 1'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları ESI^+ tekniği kullanılarak alınmıştır. Bileşiklerin kütle spektrumları incelendiğinde tüm türevlerde görülen $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve $[\text{M}+\text{H}]^+$ pikleri ile bileşiklerin yapıları kanıtlanmıştır. Bileşiklerdeki tiyadiazol halkasının parçalanmasıyla oluşan fragmanlara ait piklerin literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür (49, 50).

Bileşik 1 için öngörülen parçalanma ürünleri ve kütle spektrumu Şekil 5.7 ve Şekil 5.8'de verilmiştir.



Şekil 5.7. Bileşik 1 için öngörülen parçalanma ürünleri.



Şekil 5.8. Bileşik 1'in kütle spektrumu.

Bu çalışmada yer alan *N*-(4-süstitübenziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerinin gram pozitif *S. aureus*, *E. faecalis*, gram negatif *P. aeruginosa*, ve *E. coli*'ye karşı *in vitro* antibakteriyel aktiviteleri gentamisin ile, *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei*'ye karşı antifungal aktiviteleri ise flukonazol ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Aktivite sonuçları incelendiğinde, bileşiklerin *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* bakterilerine; *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* mantarlarına karşı standart bileşikler olan gentamisin ve flukonazol kadar etkili olmadıkları görülmüştür.

Tablo 5.2. Bileşiklerin antibakteriyel etki sonuçları.

Bileşik	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>
1	512	256	256	256
2	512	512	256	512
3	256	256	256	256
4	512	256	256	512
5	512	512	512	512
6	512	256	256	256
7	256	512	256	256
8	512	512	256	256
9	512	1024	512	512
Gentamisin	0.12	8	1	0.5

Tablo 5.3. Bileşiklerin antifungal etki sonuçları.

Bileşik	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>
1	128	128	256
2	256	256	256
3	256	256	512
4	256	128	512
5	256	256	512
6	128	128	256
7	256	256	512
8	256	256	256
9	256	256	256
Flukonazol	1	1	16

Bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri incelendiğinde Bileşik 1, 3, 6 ve 7'nin diğer bileşiklere göre daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüş; ancak 2 numaralı sübstitüentin aktivite üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı gözlenmiştir.

N-(4-Sübstitüebenziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevleri antifungal aktivite açısından karşılaştırıldığında Bileşik 1, 4 ve 6'nın diğer türevlerden daha yüksek antifungal aktiviteye sahip olduğu görülmüş, 2 numaralı konumda yer alan sübstitüentlerin (pirolidin, benzimidazol, benzil piperazin) aktiviteyi önemli ölçüde etkilemediği görülmüştür. Sübstitüent olarak piperazin halkası taşıyan türevlerde, piperazinin para konumundaki karbon zincirinin uzaması aktiviteyi etkilemezken (Bileşik 5 ve 9), para konumuna benzil grubunun (Bileşik 6) eklenmesiyle aktivite artmıştır. Ancak 4-benzilpiperidin sübstitüenti içeren Bileşik 7'de aktivitenin düştüğü gözlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada antifungal ve antibakteriyel aktivite göstermesi beklenen *N*-(4-sübstitübenziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin yapısına sahip 9 yeni bileşiğin sentezi yapılmıştır.

p-Florobenzaldehitten ve amin türevlerinden sentezlenen sübstitübenzaldehit türevleri fosfor oksiklorür varlığında elde edilen 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ile muamele edildiğinde *N*-(4-sübstitübenziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevi bileşiklere ulaşılmıştır.

Bileşiklerin yapıları; IR, ¹H-NMR, kütle spektroskopisi ve eleman analizi yardımıyla kanıtlanmıştır. Yapıları kanıtlanan bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri tüp dilüsyon testleriyle değerlendirilmiş ve MİK değerleri antifungal etki için flukonazole, antibakteriyel etki için gentamisinle karşılaştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin standart maddelere göre yüksek MİK değerlerine sahip oldukları gözlenmiştir.

Antibakteriyel aktivite; *N*-(4-sübstitübenziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevi bileşiklerin 2 numaralı sübstitüentindeki farklılıklardan önemli ölçüde etkilenmemiştir. Ancak Bileşik 1, 3, 6 ve 7'nin daha yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Tablo 6.1.).

Bileşiklerin antifungal aktiviteleri incelendiğinde; aktivitesi yüksek olan Bileşik 1, 4 ve 6'nın 2 numaralı konumda bulunan sübstitüentlerin değişmesinden etkilenmediği görülmüştür. Piperazin sübstitüenti taşıyan bileşiklerde, piperazinin para konumunda bulunan karbon zincirinin uzamasının aktiviteyi etkilemediği (Bileşik 5 ve 9) ancak para konumuna benzil eklenmesinin aktiviteyi arttırdığı saptanmıştır (Bileşik 6). Bununla beraber piperazin yerine piperidin taşıyan Bileşik 7'nin aktivitesinin daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 6.2.).

Bu bulgular ışığında, daha aktif bileşiklere ulaşmak için *N*-(4-sübstitübenziliden)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevi bileşiklerin 2 ve 5 numaralı sübstitüenti üzerinde yapılacak değişikliklerin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akgün H, Balkan, A., Bilgin, A., A., Çalış, Ü., Gökhan, Nesrin., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D.D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C., Tozkoparan, B. Antifungal ilaçlar, "Farmasötik Kimya". Ankara: Hacettepe Üniversitesi;2004. 1174-82.
2. Hegemann L, Toso, S., M., Lahijani, K., I., Webster, G., F., Uitto, J. . Direct Interaction of Antifungal Azole-Derivatives with Calmodulin: A Possible Mechanism for Their Therapeutic Activity. *J Investig Dermatol.* 1993;100(3):343-6.
3. Li Y, Geng, J., Liu, Y., Yu, S., Zhao, G. Thiadiazol-a Promising Structure in Medicinal Chemistry. *ChemMedChem.* 2013;8:27-41.
4. Moshafi H, M., Sorkhi, M., Emami, S., Nakhjiri, M., Yahya-Meymandi, A., Negahbani, A., S., Siavoshi, F., Omrani, M., Alipour, E., Vosooghi, M., Shafiee, A., Foroumadi, A. 5-Nitroimidazole-based 1,3,4-Thiadiazoles: Heterocyclic Analogs of Metronidazole as Anti-Helicobacter pylori Agents. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2011;11:178-83.
5. Camoutsis C, Geronikaki, A., Ciric, A., Sokovic, M., Zoumpoulakis, P., Zervou, M. Sulfonamide-1,2,4-thiadiazole Derivatives as Antifungal and Antibacterial Agents: Synthesis, Biological Evaluation, Lipophilicity, and Conformational Studies. *Chem Pharm Bull.* 2010;58(2):160-7.
6. Silva CM, Silva, D.L., Modolo, L.V., Alves, R.B., Resende, M.A., Martins, C.V.B., Fatima, A. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *J Adv Res* 2011;2:1-8.
7. Arulmurugan S, Kavitha, H., P., Venkatraman, B., R. Biological Activities of Schiff Base and Its Complexes: a Review. *Rasayan J Chem* 2010;3(3):385-410.
8. Shi L, Ge, H., M., Tan, S., H., Li, H., Q., Song, Y., C., Zhu, H., L., Tan, R., X. Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chlorosalicylaldehyde. *Eur J Med Chem.* 2007;42:558-64.
9. Pandey A, Dewangan, D., Verma, S., Mishra, A., Dubey, R.D. . Synthesis of Schiff bases of 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazole And its Analgesic, Anti-Inflammatory, Anti-Bacterial and Anti-Tubercular Activity. *Int J Chemtech Res* 2011;3(1):178-84.
10. Ahmad T, Singh, A.,K., Jaiswal, N. Synthesis and Pharmacological Activity of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives: a Review. *Int Res J Pharm.* 2012;3(3):70-82.
11. Augustine J, K., Vairaperumal, V., Narasimhan, S., Alagarsamy, P., Radhakrishnan, A. Propylphosphonic anhydride (T3P): an efficient reagent for the one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles. *Tetrahedron.* 2009;65:9989-96.
12. Polshettiwar V, Varma, R.,S. Greener and rapid access to bio-active heterocycles: one-pot solvent-free synthesis of 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles. *Tetrahedron.* 2008;49:879-83.
13. Aryanasab F, Halimehjani, A.,Z., Saidi, M., R. Dithiocarbamate as an efficient intermediate for the synthesis of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles in water. *Tetrahedron lett.* 2010;51:790-2.
14. Ozturk T, Ertas, E., Mert, O. Use of Lawesson's Reagent in Organic Syntheses. *Chem Rev.* 2007;107:5210-78.

15. Solak N, Rollas, S. Synthesis and antituberculosis activity of 2-(aryl/alkylamino)-5-(4-aminophenyl)-1,3,4-thiadiazoles and their Schiff bases. *Arkivoc.* 2006;12:173-81.
16. Alegaon S, G., Alagawadi, K., R., Sonkusare, P., V., Chaudhary, S.,M., Dadwe, D.,H., Shah, A., S. Novel imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole carrying rhodanine-3-acetic acid as potential antitubercular agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22:1917-21.
17. Matysiak J, Skrzypek, A., Niewiadomy, A. Synthesis and Antifungal Activity of Novel 5-Substituted 4-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)benzene-1,3-Diols. *Heteroat Chem.* 2010;21(7):533-40.
18. Foroumadi A, Kiani, Z., Soltani, F. Antituberculosis agents VIII Synthesis and in vivo antimycobacterial activity of alkyl a-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio]acetates. *IL Farmaco.* 2003;58:1073-6.
19. Shih M, H., Wu, C., L. Efficient syntheses of thiadiazoline and thiadiazole derivatives by the cyclization of 3-aryl-4-formylsydnone thiosemicarbazones with acetic nhydride and ferric chloride. *Tetrahedron.* 2005;61:10917-25.
20. Tu G, G., Li, S.,H., Huang, H., M., Li, G., Xiong, F., Mai, X., Zhu, H.,W., Kuang, B., H., Xu, W., F. Novel aminopeptidase N inhibitors derived from 1,3,4-thiadiazole scaffold. *Bioorg Med Chem* 2008;16:6663-8.
21. Varandas L, S., Fraga, C., A., M., Miranda, A., L., P., Barreiro, E., J. Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of New Nonsteroidal Antiinflammatory 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *Lett Drug Des Discov.* 2005;2:62-7.
22. Jha A, Murthy, Y., L., N., Sanyal, U., Durga, G. Rapid synthesis, characterization, anticancer and antimicrobial activity studies of substituted thiadiazoles and their dinucleating ligand metal complexes. *Med Chem Res.* 2012;9:2548-56.
23. Li K, Chen, W. A New Convenient Way to Synthesize 1,3,4-Thiadiazol-2-yl Urea Derivatives under Microwave Irradiation. *Heteroat Chem.* 2008;19(6):621-9.
24. Niu P, Kang, J., Tian, X., Song, L., Liu, H., Wu, J., Yu, W., Chang, J. Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles and 2-Amino-1,3,4- thiadiazoles via Sequential Condensation and I₂-Mediated Oxidative C–O/C–S Bond Formation. *J Org Chem.* 2015;80:1018-24.
25. Li Z, Feng, Xu., Zhao, Y. Microwave Induced Efficient Synthesis of (Un)substituted benzaldehyde (5-Aryl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)hydrazones Using Silica-supported Dichlorophosphate as a Recoverable Dehydrant. *J Heterocycl Chem.* 2008;45:1489-92.
26. Milczarska B, Gobis, K., Foks, H., Lukasz, G., Sowinski, P. The Synthesis of 3-Amino-pyrazine-2-carbohydrazide and 3-Amino-N0- methylpyrazine-2-carbohydrazide Derivatives. *J Heterocycl Chem.* 2012;49:845-50.
27. Fan X, Y., Jiang, X., Zhang, Y., Chen, Z., B., Zhu, Y., M. . Palladium-catalyzed one-pot synthesis of diazoles via tert-butyl isocyanide insertion. *Org Biomol Chem.* 2015;13:10402-8.
28. Melenchuk T, V., Danilova, E., A., Styrapan, M., G., Islyaikin, M.,K. Synthesis and Properties of Diaminothiadiazoles. *Russ J Gen Chem.* 2008;78(3):480-4.
29. Padmavathi V, Reddy, G., D., Reddy, S., N., Mahesh, K. Synthesis and biological activity of 2-(bis((1,3,4-oxadiazolyl)/1,3,4-thiadiazolyl)methylthio)methylene)malononitriles. *Eur J Med Chem.* 2011;46:1367-73.

30. Swamy S, N., Basappa, Priya, B., S., Prabhuswamy, B., Doreswamy, B., H., Prasad, J., S., Rangappa, K., S. Synthesis of pharmaceutically important condensed heterocyclic 4,6-disubstituted-1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazole derivatives as antimicrobials. *Eur J Med Chem.* 2006;41:531-8.
31. Cressier D, Prouillac, C., Hernandez, P., Amourette, C., Diserbo, M., Lion, C., Rima, G. Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles. *Bioorg Med Chem.* 2009;17:5275-84.
32. Lachance N, Gareau, Y., Guiral, S., Huang, Z., Isabel, E., Leclerc, J., P., Leger, S., Martins, E., Nadeau, C., Oballa, R., M., Ouellet, S., G., Powell, D., A., Ramtohl, Y., K., Tranmer, G., K., Trinh, T., Zhang, L. Discovery of potent and liver-targeted stearyl-CoA desaturase (SCD) inhibitors in a bispyrrolidine series. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22(980-4).
33. Parra M, Alderete, J., Zunniga, C., Gallardo, H., Hidalgo, P., Vergera, J., Hernandez, S. Azo compounds and Schiff's bases derived from 5-(4-pyridyl)-2-amino-1,3,4-thiadiazole: synthesis, mesomorphic properties and structural study by semi-empirical calculations. *Liq Cryst.* 2001;28(11):1659-66.
34. Clerici F, Pocar, D., Guido, M., Loche, A., Perlini, V., Brufani, M. Synthesis of 2-Amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazole Derivatives and Evaluation of Their Antidepressant and Anxiolytic Activity. *J Med Chem.* 2001;44:931-6.
35. Taher A, T., Georgrey, H., H., El-Subbagh, H., I. Novel 1,3,4-heterodiazole analogues: Synthesis and in-vitro antitumor activity. *Eur J Med Chem.* 2012;47:445-51.
36. Popiolek L, Matraszek, M., Piasecka, P., Pataj, K., Binczak, M., Celiski, M., Biernasiuk, A. Synthesis and In vitro Antimicrobial Activity of New Schiff Bases of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole. *Int Res J Pure Appl Chem.* 2015;7(2):69-77.
37. Salgın-Gökşen U, Gökhan-Kelekçi, N., Göktaş, Ö., Köysal, Y., Kılıç, E., Işık, Ş., Aktay, G., Özalp, M. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorg Med Chem.* 2007;15:5738-51.
38. Jatav V, Mishra, P., Kashaw, S., Stables, J., P. CNS depressant and anticonvulsant activities of some novel 3-[5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones. *Eur J Med Chem.* 2008;43:1945-54.
39. Jatav V, Kashaw, S., Mishra, P. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some novel 3-[5-(4-substitutedphenyl) 1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones. *Med Chem Res.* 2008;17:169-81.
40. Mohsen A, Gomaa, M., Hassan, A., A., Shehatta, H., S. Synthesis of Novel Thiazole and Pyrrolothiadiazine Derivatives from Aldehyde Thiosemicarbazones. *Heteroat Chem.* 2006;17(4):261-6.
41. Pattan S, R., Kekare, P., Dighe, N., S., Nirmal, S., A., Musmade, D., S., Parjane, S., K., Daithankar, A., V. Synthesis and biological evaluation of some 1, 3, 4-thiadiazoles. *J Chem Pharm Res.* 2009;1(1):191-8.
42. Karki S, S., Rana, V., Sivan, R., U., Kumar, S., Renuka, V., Ramareddy, S., A., Subbarao, P., G., Si, S., C. Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some Imidazo[2,1-b][1,3,4]Thiadiazole Derivatives. *Acta Pol Pharm.* 2015;72:931-6.

43. Tingting L, Yichao, W., Renshuai, L., Lin, M., Minyong, L., Hao, F. Improved Antiproliferative Activities of a New Series of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives Against Human Leukemia and Breast Cancer Cell Lines. *Chem Res Chin Univ.* 2016;32(5):768-74.
44. Sancak K, Unver, Y., Er, M. Synthesis of 2-acylamino, 2-arylamino and ethoxycarbonyl imino-1,3,4-thiadiazoles as antitumor agents. *Turk J Chem.* 2007;31(2):125-34.
45. Matysiak J, Opolski, A. Synthesis and antiproliferative activity of N-substituted 2-amino-5-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Bioorg Med Chem.* 2006;14:4483-9.
46. Yousif E, Rentschler, E., Salih, N., Salimon, J., Kameed, A., Katan, M. Synthesis and antimicrobial screening of tetra Schiff bases of 1,2,4,5-tetra (5-amino- 1,3,4-thiadiazole-2-yl)benzene. *J Saudi Chem Soc.* 2014;18:269-75.
47. Hamad N, S., Al-haidery, N., H., Al-Masoudi, I., A., Sabri, M., Sabri, L., Al-Masoudi, N., A. Amino Acid Derivatives, Part 4: Synthesis and Anti-HIV Activity of New Naphthalene Derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2010;343:397-403.
48. Gupta A, Mishra, P., Kashaw, S., K., Jatav, V., Stables, J., P. Synthesis and anticonvulsant activity of some novel 3-aryl amino/amino-4-aryl-5-imino-D2-1,2,4-thiadiazoline. *Eur J Med Chem.* 2008;43:749-54.
49. Karakus S, Rollas, S. Synthesis and antituberculosis activity of new N-phenyl- N-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas. *IL Farmaco.* 2002;57:577-81.
50. Franski R, Gierczyk, B., Schroeder, G. Mass spectrometric fragmentation pathways of isotope labeled 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles. *Int J Mass spectrom.* 2004;231:47-9.
51. Cui Z, N., Li, Y., S., Hu, D., K., Tian, H., Jiang, J., Z., Wang, Y., Yan, X., J. Synthesis and fungicidal activity of novel 2,5-disubstituted-1,3,4- thiadiazole derivatives containing 5-phenyl-2-furan. 2015:1-15. Epub 29 January 2016.
52. Tang Z, L., Xia, Z., W., Chang, S., H., Wang, Z., X. Synthesis and fungicidal activity of novel 2-aryl-3-(1,3,4-thiadiazolyl)-6(8)-methyl-1,3-benzoxazines. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015;25:3378-81.
53. Bhinge S, D., Chature, V., Sonawane, L., V. Synthesis of Some Novel 1,3,4-Thiadiazole Derivatives And Biological Screening for Antimicrobial, Antifungal And Anthelmintic Activity. *Pharm Chem J.* 2015;49(6):367-72.
54. Metha D, S., Vashi, B., S., Shah, V., S.,. Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-Arylsulfonamido-5-(Benzthiazol-2'-yl-Thiomethyl)-1,3,4-thiadiazoles *Asian J Chem.* 1997;9(6):333-5.
55. Salimon J, Salih, N., Hameed, A., Ibraheem, H., Yousif, E. Synthesis and Antibacterial Activity of Some New 1,3,4-Oxadiazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *J Appl Sci Res.* 2010;6(7):866-70.
56. Jazayeri S, Moshafi, H., M., Firoozpour, L., Emami, S., Rajabalian, S., Haddad, M., Pahlavanzadeh, F., Esnaashari, M., Shafiee, A., Foroumadi, A. Synthesis and antibacterial activity of nitroaryl thiadiazole-gatifloxacin hybrids. *Eur J Med Chem.* 2009;44:1205-9.

57. Letafat B, Mohammadhosseini, N., Asadipour, A., Foroumadi, A. Synthesis and In Vitro Antibacterial Activity of New 2-(1-Methyl-4-nitro-1H-imidazol-5-ylsulfonyl)-1,3,4-thiadiazoles Internet J Chem. 2011;8(3):1120-3.
58. Sharma R, Sainy, J., Chatuvedi, S., C. 2-Amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazoles: A new series of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Acta Pharm. 2008;58:317-26.
59. Gadad A, K., Palkar, M., B., Anand, K., Noolvi, M., N., Boreddy, T., S., Wagwade, J. Synthesis and biological evaluation of 2-trifluoromethyl/sulfonamido-5,6-diaryl substituted imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles: A novel class of cyclooxygenase-2 inhibitors. Bioorg Med Chem. 2008;16:276-83.
60. Jadhav V, B., Kulkarni, M., V., Rasal, V., P., Biradar, S., S., Vinay, M., D. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of methylene bridged benzofuranyl imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles. Eur J Med Chem. 2008;43:1721-9.
61. Jain S, K., Mishra, P. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activity of some 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazole. Pharm Lett. 2014;6(3):146-50.
62. Ardestani S, K., Poorrajab, F., Razmi, S., Foroumadi, A., Ajdary, S., Gharegozlu, B., Fardmoghadam, M., B., Shafiee, A. . Cell death features induced in Leishmania major by 1,3,4-thiadiazole derivatives. Exp Parasitol. 2012;132(116-22).
63. Martins S, C., Bidoia, D., L., Desoti, V., C., Falziroli, H., Silva, C., C., Nakamura, T., U., Silva, S., O., Nakamura, C., V. . 1,3,4-Thiadiazole derivatives of R-(β)-limonene benzaldehyde-thiosemicarbazones cause death in Trypanosoma cruzi through oxidative stress. Microb Infect. 2016;20:1-11.
64. Foroumadi A, Pournourmohammadi, S., Soltani, F., Rezaee, M., A., Dabiri, S., Kharazmi, A., Shafiee, A. . Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(5-nitro-2-furyl) and 2-(5-nitro-2-thienyl)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. Bioorg Med Chem Lett 2005;15:1983-5.
65. Manvar D, Küçükgülzel, İ., Erensoy, G., Tatar, E., Deryabaşoğulları, G., Reddy, H., Talele, T., T., Cevik, O., Kaushik-Basu, N. Discovery of conjugated thiazolidinone-thiadiazole scaffold as anti-dengue virus polymerase inhibitors. Biochem Biophys Res Commun. 2016;469:743-7.
66. Chen M, H., Lin, S., Wang, Y., N., Zhu, C., G., Li, Y., H., Jiang, J., D., Shi, J., G. Antiviral stereoisomers of 3,5-bis(2-hydroxybut-3-en-1-yl)-1,2,4-thiadiazole from the roots of Isatis indigotica. Chin Chem Lett. 2016;27:643-8.
67. Dong W, L., Liu, Z., X., Liu, X., H., Li, Z., M., Zhao, W., G. Synthesis and antiviral activity of new acrylamide derivatives containing 1,2,3-thiadiazole as inhibitors of hepatitis B virus replication. Eur J Med Chem 2010;45:1919-26.
68. Rzeski W, Matysiak, J., Szerszen, M., K. Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1,3,4-thiadiazole based compound. Bioorg Med Chem. 2007;15:3201-7.
69. Ibrahim D, A. Synthesis and biological evaluation of 3,6-disubstituted [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as a novel class of potential anti-tumor agents. Eur J Med Chem. 2009;44:2776-81.
70. Wei M, X., Feng, L., Li, X., Q., Zhou, X., Z., Shao, Z., H. Synthesis of new chiral 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazoles possessing-butenolide moiety and preliminary evaluation of in vitro anticancer activity. Eur J Med Chem. 2009;44:3340-4.

71. Kumar D, Vaddula, B., R., Chang, K., H., Shah, K. One-pot synthesis and anticancer studies of 2-arylamino-5-aryl-1,3,4- thiadiazoles. *Bioorg Med Chem lett.* 2011;21:2320-3.
72. Dogan H, N., Duran, A., Rollas, S., Sener, G., Uysal, M., K., Gulen, D. Synthesis of New 2,5-Disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and Preliminary Evaluation of Anticonvulsant and Antimicrobial Activities. *Bioorg Med Chem.* 2002;10:2893-8.
73. Yusuf M, Khani R., A., Ahmed, B. Syntheses and anti-depressant activity of 5-amino-1, 3, 4-thiadiazole-2-thiol imines and thiobenzyl derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2008;16:8029-34.
74. Pattanayak P, Sharma, R., Sahoo, P., K. Synthesis and evaluation of 2-amino-5-sulfanyl-1,3, 4-thiadiazoles as antidepressant, anxiolytic, and anticonvulsant agents. *Med Chem Res.* 2009;18:351-61.
75. Kus C, Kilcigil, A., G., Ozbey, S., Kaynak, F., B., Kaya, M., Coban, T., Eke, B., C. Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4- thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione derivatives of benzimidazole class. *Bioorg Med Chem.* 2008;16:4294-303.
76. Qin W, Long, S., Panunzio, M., Biondi, S. Schiff Bases: A Short Survey on an Evergreen Chemistry Tool. *Molecules.* 2013;18:12264-89.
77. Asif M. An overview on synthesis and medicinal chemistry potentials of biologically active antimicrobial Schiff's bases and its complexes: a review. *Mor J Chem.* 2015;3(3):627-52.
78. Schiff H. Mitteilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eineneue reihe organischer Basen. (in German). *Justus Liebigs Ann Chem.* 1864;131:118-9.
79. Schiff H. Eine neue Reihe organischer Diamine (in German). . *Justus Liebigs Ann Chem.* 1866;140:92-137.
80. Borisova N, E., Reshetova, N., D., Ustynyuk, Y., A. Metal-Free Methods in the Synthesis of Macrocyclic Schiff Bases. *Chem Rev.* 2007;107:46-79.
81. Shen C, Y., Hu, M., F., Luo, Q., H., Shen, M., C. The Oxidative Demethylation of Macrocyclic Bicopper(I) Complexes and Effects of Substituents The Mimicking of Monooxygenases *J Inorg Biochem.* 1997;68(3):195-200.
82. Kulkarni A, A., Wankhede, S., B., Dhawale, N., D., Yadav, P., B., Deore, V., V., Gonjari, I., D. Synthesis, characterization and biological behavior of some Schiff's and Mannich base derivatives of Lamotrigine. *Arabian Journal of Chemistry.* 2017;10:184-9.
83. Huang B, Tian, H., Lin, S., Xie, M., Yu, X., Xu, Q. Cu(I)/TEMPO-catalyzed aerobic oxidative synthesis of imines directly from primary and secondary amines under ambient and neat conditions *Tetrahedron Lett.* 2013;54:2861-4.
84. Tanaka K, Shiraishi, R. Clean and efficient condensation reactions of aldehydes and amines in a water suspension medium. *Green Chem.* 2000;2(6):272-3.
85. Joshi A, G., Jadhav, S., A., Vaidya, S., R. Microwave Assisted Solvent Free Synthesis of Schiff Base of Functionalized 1,3,4-Thiadiazole in Ionic Liquid. *Heterocycl lett.* 2017;7(2):303-11.
86. Tiwari S, V., Siddiqui, S., Seijas, J., A., Vazquez-Tato, M., P., Sarkate, A., P., Lokwani, D., K., Nikalje, A., P., G. Microwave-Assisted Facile Synthesis, Anticancer

- Evaluation and Docking Study of N-((5-(Substituted methylene amino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl) Benzamide Derivatives. *Molecules*. 2017;22(995).
87. Masson G, Lalli, C., Benohoud, M., Dagousset, G. Catalytic enantioselective [4 + 2]-cycloaddition: a strategy to access aza-hexacycles. *Chem Soc Rev*. 2013;42:902-23.
 88. Kobayashi S, Ueno, M., Saitu, S., Mizuki, Y., Ishitani, H., Yamashita, Y. Air-stable, storable, and highly efficient chiral zirconium catalysts for enantioselective Mannich-type, aza Diels–Alder, aldol, and hetero Diels–Alder reactions. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101(15):5476-81.
 89. Allen A, D., Tidwell, T., T. New Directions in Ketene Chemistry: The Land of Opportunity. *Eur J Org Chem*. 2012;2012:1081-96.
 90. Cordova A. The Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reaction. *Acc Chem Res* 2004;37:102-12.
 91. Okino T, Nakamura, S., Furukawa, T., Takemato, Y. Enantioselective Aza-Henry Reaction Catalyzed by a Bifunctional Organocatalyst. *Organic Lett*. 2004;6(4):625-7.
 92. Rowland G, B., Rowland, E., B., Liang, Y., Perman, J., A., Antilla, J., C. The Highly Enantioselective Addition of Indoles to N-Acyl Imines with Use of a Chiral Phosphoric Acid Catalyst. *Organic Lett*. 2007;9(14):2609-11.
 93. Liu Y, H., Chen, L., H., Shi, M. Asymmetric Aza-Morita–Baylis-Hillman Reaction of N-Sulfonated Imines with Activated Olefins Catalyzed by Chiral Phosphine Lewis Bases Bearing Multiple Phenol Groups. *Adv Synth Catal*. 2006;348:973-9.
 94. Duan H, F., Jia, Y., X., Wang, L., X., Zhou, Q., L. Enantioselective Rh-Catalyzed Arylation of N-Tosylarylimines with Arylboronic Acids. *Org Lett*. 2006;8(12):2567-9.
 95. Arrasate S, Lete, E., Sotomayor, N. Synthesis of enantiomerically enriched amines by chiral ligand mediated addition of organolithium reagents to imines. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2001;12:2077-82.
 96. Boezio A, A., Charette, A., B. Catalytic Enantioselective Addition of Dialkylzinc to N-Diphenylphosphinoylimines. A Practical Synthesis of r-Chiral Amines. *J Am Chem Soc* 2003;125:1692-3.
 97. Shibasaki M, Kanai, M. Catalytic enantioselective construction of tetrasubstituted carbons by self-assembled poly rare earth metal complexes. *Org Biomol Chem*. 2007;5:2027-39.
 98. Shriram B, Ashok, B., Meenakshi, N., D. Design, Synthesis and Evaluation of Schiff's Bases of 4-Chloro-3-coumarin aldehyde as Antimicrobial Agents. *Internet J Chem*. 2009;6(3):759-62.
 99. Raman N, Kulandaisamy, A., Thangaraja, C. Synthesis, structural characterisation and electrochemical and antibacterial studies of Schiff base copper complexes. *Transition Met Chem*. 2004;29:129-35.
 100. Biyala M, K., Sharma, K., Swami, M., Fahmi, N., Singh, R., V. Spectral and biocidal studies of palladium(II) and platinum(II) complexes with monobasic bidentate Schiff bases. *Transition Met Chem* 2008;33:377-81.
 101. Yao L, Wang, L., Zhang, J., Tang, N., Wu, J. Ring opening polymerization of l-lactide by an electron-rich Schiff base zinc complex: An activity and kinetic study. *J Mol Catal A: Chem*. 2012;352:57-62.

102. Echevarria A, Nascimento, M., G., Geronimo, V., Miller, J., Giesbrecht, A. NMR Spectroscopy, Hammett Correlations and Biological Activity of Some Schiff Bases Derived from Piperonal. *J Braz Chem Soc* 1999;10(1):60-4.
103. Chandra S, Gautam, S., Rajor, H., K., Bhatia, R. Syntheses, spectroscopic characterization, thermal study, molecular modeling, and biological evaluation of novel Schiff's base benzil bis(5- amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol) with Ni(II), and Cu(II) metal complexes. *Spectrochim Acta, Pt A: Mol Biomol Spectrosc.* 2015;137:749-60.
104. Mansoori M, H., Khatik, G., L., Mishra, V. Synthesis and pharmacological evaluation of pyridinyl-1,3,4- oxadiazolyl-ethanone derivatives as antimicrobial, antifungal and antitubercular agents. *Med Chem Res.* 2018;27:744-55.
105. Guo Z, Xing, R., Liu, S., Zhong, Z., Ji, X., Wang, L. Antifungal properties of Schiff bases of chitosan, N-substituted chitosan and quaternized chitosan. *Carbohydr Res.* 2007;342:1329-32.
106. Jayappa M, K., D., Dasappa, J., P., Chandrashekar, K., R., Sheik, S., Chaluvaiiah, K., Naik, P. Synthesis, Antimicrobial and Anthelmintic Activity Studies of Some Novel Triazole Schiff and Mannich Bases. *Der Pharma Chemica.* 2017;9(12):163-71.
107. Mousa M, N. Synthesis, Characterization and Evaluation of Antibacterial Activity of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives Containing Schiff Bases. *Int J Pharm Chem Biol Sci.* 2017;7(1):71-6.
108. Gao W, W., Gopala, L., Bheemanaboina, R., R., Y., Zhang, G., B., Li, S., Zhou, C., H. Discovery of 2-aminothiazolyl berberine derivatives as effectively antibacterial agents toward clinically drug-resistant Gram-negative *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Med Chem.* 2018;146:15-37.
109. Karthikeyan M, S., Prasad, D., J., Poojary, B., Bhat, K., S., Holla, B., S., Kumari, N., S. Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety. *Bioorg Med Chem.* 2006;14:7482-9.
110. Das K, P., Sahu, R., Satapathy, P., Dash, D., Garnaik, B. Synthesis, Characterization and in vitro Antitubercular Evaluation of Some Schiff Bases of Substituted Indoles and Their Inclusion Complexes With B-Cyclodextrin. *Asian J Chem.* 2018;30(3):556-60.
111. Rathelot P, Vanella, P., Gasquet, M., Delmas, F., Crozet, M., P., Timon-David, P., Maldonado, J. Synthesis of novel functionalized 5-nitroisoquinolines and evaluation of in vitro antimalarial activity. *Eur J Med Chem.* 1995;30(6):503-8.
112. Sriram D, Yogeewari, P., Myneduu, N., S., Saraswat, V. Abacavir prodrugs: Microwave-assisted synthesis and their evaluation of anti-HIV activities. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006;16:2127-9.
113. Alam J, Alam, O., Ali, R., Naim, J., Khan, S., A. Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Some New Thiadiazole Linked Pyrazole Benzene Sulphonamides as Cyclooxygenase Inhibitors. *Orient J Chem.* 2015;31(4):1873-85.
114. Hu G, Wang, G., Duan, N., Wen, X., Cao, T., Xie, S., Huang, W. Design, synthesis and antitumor activities of fluoroquinolone C-3 heterocycles (IV): s-triazole Schiff-Mannich bases derived from ofloxacin. *Acta Pharm Sin B.* 2012;2(3):312-7.
115. Meciarova M, Toma, S., Magdolen, P. Ultrasound Effect on the Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions on Some Haloarenes. *Ultrason Sonochem.* 2003;10:265-70.

116. Wayne P, A. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically: approved standard, 8th ed., M07-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute 2008.
117. Wayne P, A. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard, 3rd ed., M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute 2008.
118. Tomi I, H., R., Al-Daraji, A., H., R., Al-Qaysi, R., R., T., Hasson, M., M., Al-Dulaimy, K., H., D. Synthesis, characterization and biological activities of some azo derivatives of aminothiadiazoole derived from nicotinic and isonicotinic acids. Arabian J Chem. 2014;7:687-94.
119. Haribhai P, A., Swamy, J., Devar, S., B., Pramod, N. Synthesis and characterization of Thiadiazole-Quinoline derivatives as potent antioxidant agents. RRBB. 2011;2(1&2):44-52.
120. Chhajer M, Shrivastav, A., K., Jain, A., Kharia, A. Synthesis and biological activity of new 3-chloro-4-(3-substituted phenyl)-1-(5-((2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl) azetid-2-one. Int J Chemtech Res 2011;3(3):1556-62.

8. ÖZGEÇMİŞ

DİLARA ÇIRDAKLI

BİREYSEL BİLGİLER

Doğum Tarihi: 5.12.1989
Doğum Yeri: Tokat
Uyruđu: TC
Cep Telefonu: 05455201102
E-posta: dilaracirdakli@hacettepe.edu.tr
dilaracirdakli@hotmail.com
Yabancı Dil: İngilizce

EĞİTİM

2007-2012: Lisans
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
2003-2007: Lise
Tokat Anadolu Lisesi

BİLİMSEL FAALİYETLER

1. Cirdakli, D., Ozadali-Sari, K., Kart, D., Sagiroglu, M., Ozkanli, F. Synthesis and Antimicrobial Activities of New Schiff Bases of 1,3,4-Thiadiazol-2-amine, 11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11), 9-12 Haziran 2015, Ankara.