

**BAZI YENİ TİYOETER KÖPRÜLÜ İMİDAZO
[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL HALKASI İÇEREN
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU
VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**



**2017
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

Hasan TÜNEL

**BAZI YENİ TİYOETER KÖPRÜLÜ İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL
HALKASI İÇEREN BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Hasan TÜNEL

**Karabük Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**KARABÜK
Ekim 2017**

Hasan TÜNEL tarafından hazırlanan “BAZI YENİ TİYOETER KÖPRÜLÜ İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL HALKASI İÇEREN BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Mustafa ER

Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 24/10/2017

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan : Prof. Dr. Mustafa ER (KBÜ)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Hakan TAHTACI (KBÜ)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Tuncay KARAKURT (AEÜ)

...../...../2017

KBÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. FİLİZ ERSÖZ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdür V.



“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Hasan TÜNEL

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI YENİ TİYOETER KÖPRÜLÜ İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL HALKASI İÇEREN BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Hasan TÜNEL

Karabük Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mustafa ER

Ekim 2017, 145 sayfa

Bakteriye karşı dirence sahip olan yeni bileşiklerin tasarımı, bugün antibakteriyel araştırmaların en önemli alanlarından biri olmuştur. Bunun sebebi, mevcut antibiyotiklere karşı patojenik bakterilerin direnci, dünya çapında hızlıca büyüyen bir problem haline gelmiştir. Ayrıca fungal enfeksiyonlar, bağışıklık sistemi yetersiz hastaların sayısı yüzünden hızlıca artmaya devam etmektedir. İyi bilinen bu bağışıklık düzenleyici olan Levamisol, bağışıklık sistemindeki sitotoksik ajanların zararlı etkilerini azaltma olasılığı vardır.

Levamisol'ün, imidazo[2,1-*b*]tiyazol ile biyolojik eşdeğeri olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halka sistemini içeren çok sayıda türevleri keşfedilmiştir.

Medikal kullanım için çok sayıda antibiyotik ve kemoterapik ilaç olmasına rağmen, son on yılda eski ve yeni antibiyotik dirençli bakteriyel güçlüklerin ortaya çıkışı, dayanıklı yeni bir antibakteriyel sınıf ihtiyacını devam ettirmektedir. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri yıllardır antikanser, antitüberküloz, antibakteriyel, antifungal, ağrı kesici ve seksesyon engelleyici aktivitelerinden dolayı medikal kimyacıların ilgisini çekmektedir. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol sisteminden dolayı, bağışıklık modülatörü olarak iyi bilinen levamisole benzemektedir.

Bu çalışmanın amacı, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerini sentezlemek, çeşitli spektroskopik yöntemlerle karakterize etmek ve biyolojik aktivitelerini araştırmaktır. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**94 ve 95**) 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**91**)'ün 2,6-diklorobenzilbromür (**92**) ve 2,6-diflorobenzilbromür (**93**) ile olan reaksiyonundan sırasıyla % 91 ve % 94'lük verimlerle elde edilmiştir. Daha sonra hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri (**106-123**), 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**94 ve 95**) fenasil bromür türevleri ile olan reaksiyonlarından % 66,2-78,8 oranlarında sentezlendi. Tüm sentezlenen bileşiklerin yapıları, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisi ile karakterize edildi ve ayrıca X-ışını analizi **109, 110, 117, 118** ve **122** numaralı bileşikleri için kullanıldı.

Son olarak da sentezlenen hedef bileşiklere (**106-123**), *Alternaria solani*, *Fusarium oxysporium melonis* ve *Verticillium dahliae* türü mantarlara karşı antifungal aktivite testleri uygulandı. Elde edilen biyolojik aktivite sonuçlarından, sentezlenen bileşiklerin çoğunun iyi derecede antifungal aktivite gösterdiği belirlendi.

Anahtar Sözcükler : Tiyadiazol, imidazol, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

Bilim Kodu : 201.1.112

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION OF SOME NOVEL COMPOUNDS
CONTAINING THIOETHER BRIDGED IMIDAZO[2,1-*b*]
[1,3,4]THIADIAZOLE RING AND INVESTIGATION OF THEIR
BIOLOGICAL ACTIVITY**

Hasan TÜNEL

**Karabük University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry**

Thesis Advisor:

Prof. Dr. Mustafa ER

October 2017, 145 pages

Designing new bacteria-resistant compounds has become one of the most important areas of today's antibacterial research. This is because pathogenic bacteria's developing resistance against available antibiotics has become a rapidly growing problem worldwide. Also, the number of fungal infection cases have been rapidly increasing due to high number of patients with weak immune systems. Levamisole, a well-known immunomodulator, may reduce harmful effects of cytotoxic agents in the immune system.

Many derivatives of Levamisole containing the imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole ring system, which is the biological equivalent of imidazo[2,1-*b*]thiazole, have been discovered.

Although there are numerous antibiotic and chemotherapeutic drugs for medical use, the need for a new robust antibacterial class continues due to the emergence of old and new antibiotic-resistant bacterial difficulties in the last decade. Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives have been attracting the attention of medical chemists for years due to their anticancer, antituberculosis, antibacterial, antifungal, analgesic, and antisecretory activities. They resemble Levamisole, which is well-known as an immunomodulator, due to the imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole system.

This study aims to synthesize imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives, characterize these compounds with spectroscopic methods, and investigate their biological activities. 2-Amino-1,3,4-thiadiazole derivatives (**94 and 95**) were obtained from reactions of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (**91**) with 2,6-dichlorobenzyl bromide (**92**) and 2,6-difluorobenzyl bromide (**93**) with 91% and 94% yields, respectively. Then imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives (**106-123**), the target compounds, were synthesized from reactions of 2-amino-1,3,4-thiadiazole derivatives (**94 and 95**) with phenacyl bromide derivatives with yields of 66.2-78.8%. Structures of all synthesized compounds were characterized using IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and mass spectroscopy and X-ray analysis was used for compounds **109, 110, 117, 118,** and **122** as well.

Finally, antifungal activity tests were applied to target compounds (**106-123**) synthesized to observe their resistance against *Alternaria solani*, *Fusarium oxysporium melonis*, and *Verticillium dahliae*. Biological activity results showed that most of the compounds synthesized had good antifungal activity.

Key Words : Thiadiazole, imidazole, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole.

Science Code : 201.1.112

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlama, yürütme ve oluşma aşamalarında ilgi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, değerli bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösterici olan, Karabük Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyesi sayın hocam Prof. Dr. Mustafa ER'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmasında bana her zaman yardımcı olan, yönlendirmeleriyle bana yol gösteren, Karabük Üniversitesi Teknoloji Fakültesi Polimer Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyesi, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hakan TAHTACI'ya teşekkürü borç bilirim.

Ahi Evran Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Öğretim Üyesi, sayın Yrd. Doç. Dr. Tuncay KARAKURT hocama verdiği ilgi ve destekten dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın yapılabilmesi için gerekli imkanların sağlanmasına katkıda bulunan Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki hocalarıma, arkadaşlarıma ve maddi destek sağlayan KBÜ Bilimsel Araştırma Fonu'na (Proje No: KBÜ-BAP-16/2-YL-090) teşekkür ederim.

Bütün eğitim hayatım boyunca bana her zaman destek olan, güvenlerinin daima yanımda hissettiğim canım aileme ve değerli arkadaşlarım Suat YILMAZ ve Vedat BAŞYİĞİT'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xviii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xx
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	14
GENEL BİLGİLER	14
2.1. TİYADİAZOLLER.....	14
2.1.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri	14
2.1.2. Tiyadiazoller Ve Türevlerinin Önemi	14
2.2. İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOLLER	16
2.2.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri	16
2.2.2. Elde Ediliş Yöntemleri	17
2.1.2.1. α -Haloketonlardan	17
2.1.2.2. Haloasetik Asitlerden.....	20
2.1.2.3. Kloroasetil Klorürlerden	21
2.1.2.4. Dietil Kloroasetallerden	22
2.1.2.5. Asetofenonlardan	23
2.1.2.6. Diğer Yöntemler	23
2.2.3. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol Ve Türevlerinin Önemi	25

	<u>Sayfa</u>
BÖLÜM 3	40
DENEYSEL ÇALIŞMALAR	40
3.1. [1,3,4] TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ	40
3.1.1. 5-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (94)	40
3.1.2. 5-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (95)	42
3.2. İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4] TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ	43
3.2.1. 6-(4-Bromofenil)-2-((2,6-diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (106)	43
3.2.2. 6-(4-Klorofenil)-2-((2,6-diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (107)	44
3.2.3. 4-(2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il) benzonitril (108)	45
3.2.4. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (109)	46
3.2.5. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (110)	47
3.2.6. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(naftalin-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (111)	48
3.2.7. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (112)	49
3.2.8. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (113)	50
3.2.9. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-((2,6-diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (114)	51
3.2.10. 6-(4-Bromofenil)-2-((2,6-diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (115)	52
3.2.11. 6-(4-Klorofenil)-2-((2,6-diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (116)	53
3.2.12. 4-(2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il) benzonitril (117)	54
3.2.13. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (118)	55
3.2.14. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (119)	56
3.2.15. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(naftalin-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (120)	57
3.2.16. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (121)	58

	<u>Sayfa</u>
3.2.17. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (122)	59
3.2.18. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-((2,6-diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (123)	60
3.3. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMASI.....	61
3.3.1. Mateyal Ve Yöntem.....	61
3.3.1.1. Fungus Kültürleri	61
3.3.1.2. Antifungal Aktivite	61
BÖLÜM 4	62
DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA	62
BÖLÜM 5	90
SONUÇLAR	90
5.1. DENEYSEL SONUÇLAR.....	90
5.2. BİYOLOJİK AKTİVİTE SONUÇLARI.....	92
KAYNAKLAR	99
EK AÇIKLAMALAR A. BİLEŞİKLERE AİT SPEKTRUMLAR	104
ÖZGEÇMİŞ	145

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Tiyadiazol izomerleri çeşitleri.....	14
Şekil 2.2. Sancak vd. tarafından sentezlenen bileşikler	15
Şekil 2.3. Kadi vd. çalışmasında aktivite gösteren tiyadiazoller	16
Şekil 2.4. İmidazol, 1,3,4-tiyadiazol ve imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol yapıları ..	17
Şekil 2.5. 2-(Un)substitüe-6-aril-imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol eldesi.....	17
Şekil 2.6. 2-Süstitüe-6-(meta-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol eldesi. 18	
Şekil 2.7. 3-(6-Arilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-ilmetil)benzo[<i>d</i>]izoksazol sentezi.....	18
Şekil 2.8. Jadhav vd. tarafından sentezlenen imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevi	19
Şekil 2.9. 5-(Triflorometil)-6-arilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol sentezi.....	19
Şekil 2.10. Etil-2,6-dimetilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-5-karboksilat sentezi ...	19
Şekil 2.11. 2-(4-Bütilsikloheksil)-6-bromoimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol sentezi	20
Şekil 2.12. 5-[1,2,3,4-Tetrahidrokarbazol-9-il-metil]-imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol-5-on sentezi	21
Şekil 2.13. 2-Ariloksimetil-[1,3,4]tiyadiazol[2,1- <i>b</i>]imidazol-6-on sentezi.....	21
Şekil 2.14. 2-Fenil-5-ariliminoimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-on sentezi.....	22
Şekil 2.15. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-sülfonamid sentezi	23
Şekil 2.16. 2,6-Süstitüe-imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol sentezi	23
Şekil 2.17. 2-Aril-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol sentezi.....	24
Şekil 2.18. 5,6-Disüstitüe-imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol sentezi.....	25
Şekil 2.19. Alwan vd. çalışmasında aktivite gösteren yapılar	26
Şekil 2.20. Jalhan vd. çalışmasında aktivite gösteren yapılar	26
Şekil 2.21. Ramprasad vd. çalışmasında aktivite gösteren yapılar.....	27
Şekil 2.22. Alegaon vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşikler.....	28
Şekil 2.23. Romagnoli vd. tarafından sentezlenen bileşikler	29
Şekil 2.24. Gadad vd. tarafından sentezlenen bileşikler.....	30
Şekil 2.25. Atta vd. çalışmasında iyi aktivite gösteren bileşikler.....	31
Şekil 2.26. Chandrakantha vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşikler	32

Şekil 2.27. Lamani vd. çalışmasında aktivite gösteren bileşikler	32
Şekil 2.28. Alegaon vd. çalışmasındaki aktif bileşikler	33
Şekil 2.29. Gadad vd. çalışmasında aktivite gösteren bileşikler	33
Şekil 2.30. Terzioğlu vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşikler.....	34
Şekil 2.31. Ramprasad vd. çalışmasında aktivite gösteren bileşikler.....	34
Şekil 2.32. Kamal vd. çalışmasında iyi aktivite gösteren bileşikler	35
Şekil 2.33. Tegginamath vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşikler	35
Şekil 2.34. Noolvi vd. çalışmasında aktiflik gösteren yapılar	36
Şekil 2.35. Karki vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşikler	36
Şekil 2.36. Noolvi vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşik	37
Şekil 2.37. Romagnoli vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşikler	37
Şekil 2.38. Patel vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşikler	38
Şekil 2.39. Sun vd. çalışmasında iyi aktivite gösteren bileşik	38
Şekil 2.40. Belavagi vd. çalışmasında aktiflik gösteren yapılar.....	39
Şekil 3.1. 5-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin	41
Şekil 3.2. 5-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin	42
Şekil 3.3. 6-(4-Bromofenil)-2-((2,6-diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol	43
Şekil 3.4. 6-(4-Klorofenil)-2-((2,6-diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol	44
Şekil 3.5. 4-(2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il) benzonitril	45
Şekil 3.6. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol	46
Şekil 3.7. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol	47
Şekil 3.8. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(naftalin-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol	48
Şekil 3.9. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol	49
Şekil 3.10. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol	50
Şekil 3.11. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-((2,6-diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol	51
Şekil 3.12. 6-(4-Bromofenil)-2-((2,6-diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol	52

Şekil 3.13. 6-(4-Klorofenil)-2-((2,6-diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol	53
Şekil 3.14. 4-(2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il) benzonitril	54
Şekil 3.15. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol	55
Şekil 3.16. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol.....	56
Şekil 3.17. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(naftalin-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol	57
Şekil 3.18. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol	58
Şekil 3.19. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol	59
Şekil 3.20. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-((2,6-diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol	60
Şekil 4.1. C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ FN ₃ S ₂ 109 nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimindeki gösterimi	74
Şekil 4.2. C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ FN ₃ S ₂ 109 nolu bileşiğin Kristalinin c ekseni boyunca paketlenmesi.....	75
Şekil 4.3. C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ S ₂ 110 nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.....	77
Şekil 4.4. C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ S ₂ 110 nolu bileşiğin Kristalinin c ekseni boyunca paketlenmesi.....	78
Şekil 4.5. C ₁₈ H ₁₀ F ₂ N ₄ S ₂ 117 nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.....	80
Şekil 4.6. C ₁₈ H ₁₀ F ₂ N ₄ S ₂ 117 nolu bileşiğin kristalinin c ekseni boyunca paketlenmesi.....	81
Şekil 4.7. C ₁₇ H ₁₀ F ₃ N ₃ S ₂ 118 nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.....	83
Şekil 4.8. C ₁₇ H ₁₀ F ₃ N ₃ S ₂ 118 nolu bileşiğin kristalinin c ekseni boyunca paketlenmesi.....	84
Şekil 4.9. C ₁₈ H ₁₃ F ₂ N ₃ OS ₂ 122 nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.....	86
Şekil 4.10. C ₁₈ H ₁₃ F ₂ N ₃ OS ₂ 122 nolu bileşiğin kristalinin c ekseni boyunca paketlenmesi.....	87
Şekil 5.1. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol (94 ve 95) türevlerinin elde edilmiş mekanizması.....	90
Şekil 5.2. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin elde edilmiş mekanizmaları.	91
Şekil Ek A.1. 94 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm ⁻¹)	105

Sayfa

Şekil Ek A.2. 94 Nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	105
Şekil Ek A.3. 94 Nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	106
Şekil Ek A.4. 94 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	106
Şekil Ek A.5. 95 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm ⁻¹)	107
Şekil Ek A.6. 95 Nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	107
Şekil Ek A.7. 95 Nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	108
Şekil Ek A.8. 95 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	108
Şekil Ek A.9. 106 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm ⁻¹)	109
Şekil Ek A.10. 106 Nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	109
Şekil Ek A.11. 106 Nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	110
Şekil Ek A.12. 106 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	110
Şekil Ek A.13. 107 nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm ⁻¹)	111
Şekil Ek A.14. 107 Nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	111
Şekil Ek A.15. 107 Nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	112
Şekil Ek A.16. 107 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	112
Şekil Ek A.17. 108 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm ⁻¹)	113
Şekil Ek A.18. 108 Nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	113
Şekil Ek A.19. 108 Nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	114
Şekil Ek A.20. 109 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm ⁻¹)	114
Şekil Ek A.21. 109 Nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	115
Şekil Ek A.22. 109 Nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	115
Şekil Ek A.23. 109 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	116
Şekil Ek A.24. 110 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm ⁻¹)	116
Şekil Ek A.25. 110 Nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	117
Şekil Ek A.26. 110 Nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	117
Şekil Ek A.27. 110 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	118
Şekil Ek A.28. 111 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm ⁻¹)	118
Şekil Ek A.29. 111 Nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	119
Şekil Ek A.30. 111 Nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	119
Şekil Ek A.31. 111 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	120
Şekil Ek A.32. 112 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm ⁻¹)	120
Şekil Ek A.33. 112 Nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	121

Şekil Ek A.34.	112 Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	121
Şekil Ek A.35.	112 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	122
Şekil Ek A.36.	113 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm^{-1}).....	122
Şekil Ek A.37.	113 Nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	123
Şekil Ek A.38.	113 Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	123
Şekil Ek A.39.	113 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	124
Şekil Ek A.40.	114 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm^{-1}).....	124
Şekil Ek A.41.	114 Nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	125
Şekil Ek A.42.	114 Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	125
Şekil Ek A.43.	114 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	126
Şekil Ek A.44.	115 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm^{-1}).....	126
Şekil Ek A.45.	115 Nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	127
Şekil Ek A.46.	115 Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	127
Şekil Ek A.47.	115 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	128
Şekil Ek A.48.	116 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm^{-1}).....	128
Şekil Ek A.49.	116 Nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	129
Şekil Ek A.50.	116 Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	129
Şekil Ek A.51.	116 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	130
Şekil Ek A.52.	117 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm^{-1}).....	130
Şekil Ek A.53.	117 Nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	131
Şekil Ek A.54.	117 Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	131
Şekil Ek A.55.	117 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	132
Şekil Ek A.56.	118 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm^{-1}).....	132
Şekil Ek A.57.	118 Nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	133
Şekil Ek A.58.	118 Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	133
Şekil Ek A.59.	118 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	134
Şekil Ek A.60.	119 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm^{-1}).....	134
Şekil Ek A.61.	119 Nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	135
Şekil Ek A.62.	119 Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	135
Şekil Ek A.63.	119 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	136
Şekil Ek A.64.	120 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm^{-1}).....	136
Şekil Ek A.65.	120 Nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	137

Sayfa

Şekil Ek A.66. 120 Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	137
Şekil Ek A.67. 120 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	138
Şekil Ek A.68. 121 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm^{-1}).....	138
Şekil Ek A.69. 121 Nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	139
Şekil Ek A.70. 121 Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	139
Şekil Ek A.71. 121 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	140
Şekil Ek A.72. 122 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm^{-1}).....	140
Şekil Ek A.73. 122 Nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	141
Şekil Ek A.74. 122 Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	141
Şekil Ek A.75. 122 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	142
Şekil Ek A.76. 123 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm^{-1}).....	142
Şekil Ek A.77. 123 Nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	143
Şekil Ek A.78. 123 Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	143
Şekil Ek A.79. 123 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu	144

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 1.1. Formüller çizelgesi	3
Çizelge 4.1. 94 ve 95 Numaralı bileşiklere ait IR spektrum değerleri (ATR, cm ⁻¹).....	63
Çizelge 4.2. 94 ve 95 Numaralı bileşiklere ait ¹ H-NMR spektrum değerleri (DMSO-d ₆ , δ/ppm)	63
Çizelge 4.3. 94 ve 95 Numaralı bileşiklere ait ¹³ C-NMR spektrum değerleri (DMSO-d ₆ , δ/ppm)	64
Çizelge 4.4. 105 Tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (ATR, cm ⁻¹)	65
Çizelge 4.5. 105 Tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (ATR, cm ⁻¹)	66
Çizelge 4.6. 105 Tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (ATR, cm ⁻¹)	66
Çizelge 4.7. 105 Tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (ATR, cm ⁻¹)	66
Çizelge 4.8. 105 Tipi bileşiklere ait ¹ H-NMR spektrum değerleri (DMSO-d ₆ , δ/ppm)	67
Çizelge 4.9. 105 Tipi bileşiklere ait ¹ H-NMR spektrum değerleri (DMSO-d ₆ , δ/ppm)	67
Çizelge 4.10. 105 Tipi bileşiklere ait ¹ H-NMR spektrum değerleri (DMSO-d ₆ , δ/ppm)	68
Çizelge 4.11. 105 Tipi bileşiklere ait ¹ H-NMR spektrum değerleri (DMSO-d ₆ , δ/ppm)	68
Çizelge 4.12. 105 Tipi bileşiklere ait ¹³ C-NMR spektrum değerleri (DMSO-d ₆ , δ/ppm).....	69
Çizelge 4.13. 105 Tipi bileşiklere ait ¹³ C-NMR spektrum değerleri (DMSO-d ₆ , δ/ppm).....	70
Çizelge 4.14. 105 Tipi bileşiklere ait ¹³ C-NMR spektrum değerleri (DMSO-d ₆ , δ/ppm).....	71
Çizelge 4.15. 105 Tipi bileşiklere ait ¹³ C-NMR spektrum değerleri (DMSO-d ₆ , δ/ppm).....	72
Çizelge 4.16. C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ FN ₃ S ₂ 109 nolu bileşiğin kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.....	75
Çizelge 4.17. C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ FN ₃ S ₂ 109 nolu bileşiğin kristaline ait bağ uzunluk değerleri	76
Çizelge 4.18. C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ FN ₃ S ₂ 109 nolu bileşiğin kristaline ait bağ açısı değerleri	76

Sayfa

Çizelge 4.19. C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ S ₂ 110 nolu bileşiğin kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.....	78
Çizelge 4.20. C ₁₇ H ₁₁ C ₁₂ N ₃ S ₂ 110 nolu bileşiğin kristaline ait bağ uzunluk değerleri	79
Çizelge 4.21. C ₁₇ H ₁₁ C ₁₂ N ₃ S ₂ 110 nolu bileşiğin kristaline ait bağ açısı değerleri	79
Çizelge 4.22. C ₁₈ H ₁₀ F ₂ N ₄ S ₂ 117 nolu bileşiğin kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.....	81
Çizelge 4.23. C ₁₈ H ₁₀ F ₂ N ₄ S ₂ 117 nolu bileşiğin kristaline ait bağ uzunluk değerleri	82
Çizelge 4.24. C ₁₈ H ₁₀ F ₂ N ₄ S ₂ 117 nolu bileşiğin kristaline ait bağ açısı değerleri.....	83
Çizelge 4.25. C ₁₇ H ₁₀ F ₃ N ₃ S ₂ 118 nolu bileşiğin kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.....	84
Çizelge 4.26. C ₁₇ H ₁₀ F ₃ N ₃ S ₂ 118 nolu bileşiğin kristaline ait bağ uzunluk değerleri	85
Çizelge 4.27. C ₁₇ H ₁₀ F ₃ N ₃ S ₂ 118 nolu bileşiğin kristaline ait açısı değerleri	86
Çizelge 4.28. C ₁₈ H ₁₃ F ₂ N ₃ OS ₂ 122 nolu bileşiğin kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.....	87
Çizelge 4.29. C ₁₈ H ₁₃ F ₂ N ₃ OS ₂ 122 nolu bileşiğin kristaline ait bağ uzunluk değerleri	88
Çizelge 4.30. C ₁₈ H ₁₃ F ₂ N ₃ OS ₂ 122 nolu bileşiğin kristaline ait bağ açısı değerleri.....	88
Çizelge 5.1. Bitki patojenlerine karşı kullanılan bileşiklerin antifungal aktivite değerleri (Miselyum gelişmesi)(mm)	92
Çizelge 5.2. Bitki patojenlerine karşı bileşiklerin göstermiş olduğu yüzde miselyum gelişim engelleme (%).....	95

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

°C	: Santigrat
g	: Gram
ml	: Mililitre
cm	: Santimetre
ppm	: Milyonda bir
OH	: Hidroksil
O	: Oksijen
N	: Azot
H	: Hidrojen
S	: Kükürt
R	: Sübstitüent
C	: Karbon
Ar	: Aromatik halka
EtOH	: Etil alkol
H ₂ O	: Su
P ₂ S ₅	: Fosfor pentasülfür
P ₂ O ₅	: Fosfor pentoksit
H ₂ S	: Hidrojen sülfür
HNO ₂	: Nitröz asit
H ₂ SO ₄	: Sülfürik asit
CH ₃ OH	: Metil alkol
NH ₂ NH ₂	: Hidrazin
NaOH	: Sodyum hidroksit
Na ₂ CO ₃	: Sodyum karbonat
CHO	: Formil
SCN	: Tiyasiyonat

TFA	: Trifloroasetik asit
DMF	: Dimetil formamit
NBS	: N-Bromo süksinimid
TEA	: Trietilamin
CF ₃ COOH	: Trifloroasetik asit
POCl ₃	: Fosforil klorür
ClCH ₂ COOH	: Kloroasetik asit
ClCH ₂ COCl	: Kloroasetil klorür
RCOCl	: Aril klorür
Me	: Metil
Ph	: Fenil
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
L1210	: Murine leukemia
FM3A	: Murine mammary carcinoma
CEM	: Human T-lymphoblastoid
HeLa	: Human cervix carcinoma
SAR	: Structure-activity relationship
DMSO	: Dimetil sülfoksit
TMS	: Trimetil silan
D ₂ O	: Dötöryum oksit
I	: Yüzde miselyum gelişim engellemesi (%)
dc	: Kontroldeki miselyum gelişmesi (mm)
dt	: Bileşiklerdeki miselyum gelişmesi (mm)

KISALTMALAR

NMR	: Nuclear Magnetic Resonance (Nükleer Manyetik Rezonans)
IR	: Infrared (Kızıl Ötesi)
MS	: Mass Spectrometry (Kütle Spektrometrisi)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüs)

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Doğada yaygın olarak bulunan ve bir çok sektörde kullanılan heterosiklik moleküller insan yaşamında önemli bir yere sahiptir. Bu yapılar doğada bulunabildiği gibi sentetik yollarla da elde edilebilmektedir. Azot ve kükürt içeren tiyadiazol ve bu halkayı içeren bileşikler özellikle biyolojik olarak aktiflik gösterdiği saptanmış ve ilaç sektöründe çokça kullanılmaya başlanmıştır. Bu bileşikler üzerine yapılan araştırmalar sonucu pek çok hetero halkalı yapılar sentezlenmiş ve bunların pek çok yeni özellikleri keşfedilmiştir. Bu özellikler keşfedildikçe daha da araştırma gereksinimi doğmuştur.

Bu araştırmalar sonucu tiyadiazol ve bu halkanın bulunduğu yapılara farklı süstituentlerin bağlanmasıyla ilaç sektöründe aktif olarak kullanılabilen, boya sanayisinde, polimer sanayisinde ve endüstriyel olarak farklı alanlarda kullanılabilen yapılar ortaya çıkmıştır.

Bu tez çalışması, literatür taraması ve deneysel çalışmalar olmak üzere iki kısımda incelenebilir. Literatür taraması ve deneysel çalışmalar kendi aralarında alt başlıklara ayrılmış olup, ilk bölüm olan giriş bölümünde hem literatür taramasında karşılaştığımız hem de deneysel kısımda kullanılan ve elde edilen tüm bileşiklerin yapı formülleri verilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde tiyadiazol ve bu halkayı içeren imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol hakkında geniş literatür taramasına dayanarak elde edilmiş yöntemleri ve biyolojik aktiviteleri anlatılmıştır.

Deneysel çalışmaların bulunduğu üçüncü bölümde ise ilk olarak 2-amino-1,3,4-tiyadiazol bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerden yola çıkarak imidazo[2,1-*b*]

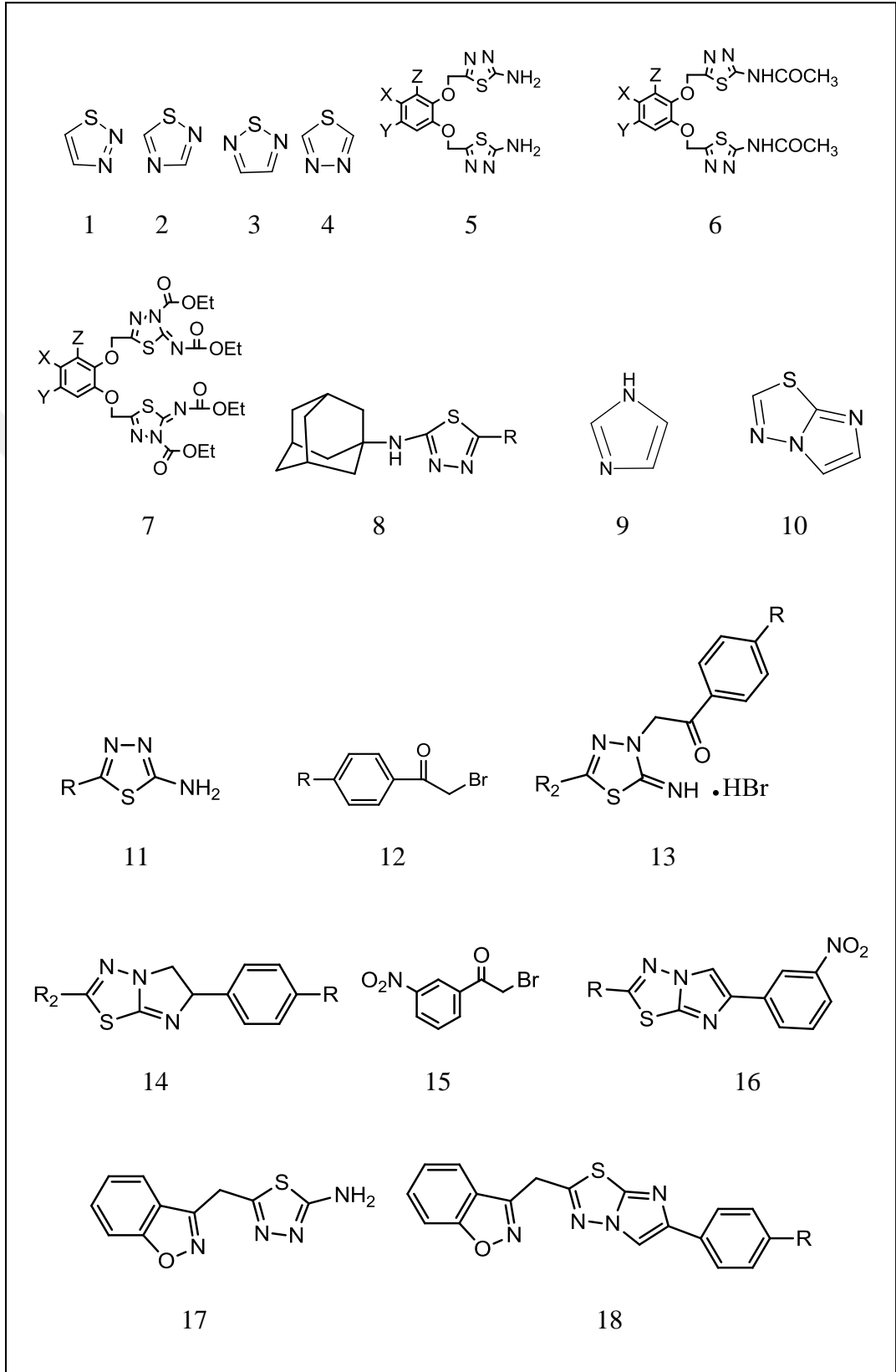
[1,3,4]tiyadiazol bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin verimleri hassas bir şekilde ölçülüp bu kısma eklenmiştir.

Dördüncü kısım olan deneysel sonuçlar ve tartışma kısmında ise, elde edilen tüm bileşiklerin spektral verileri verilmiş olup, literatür taramasına dayandırılarak yorumlanmıştır.

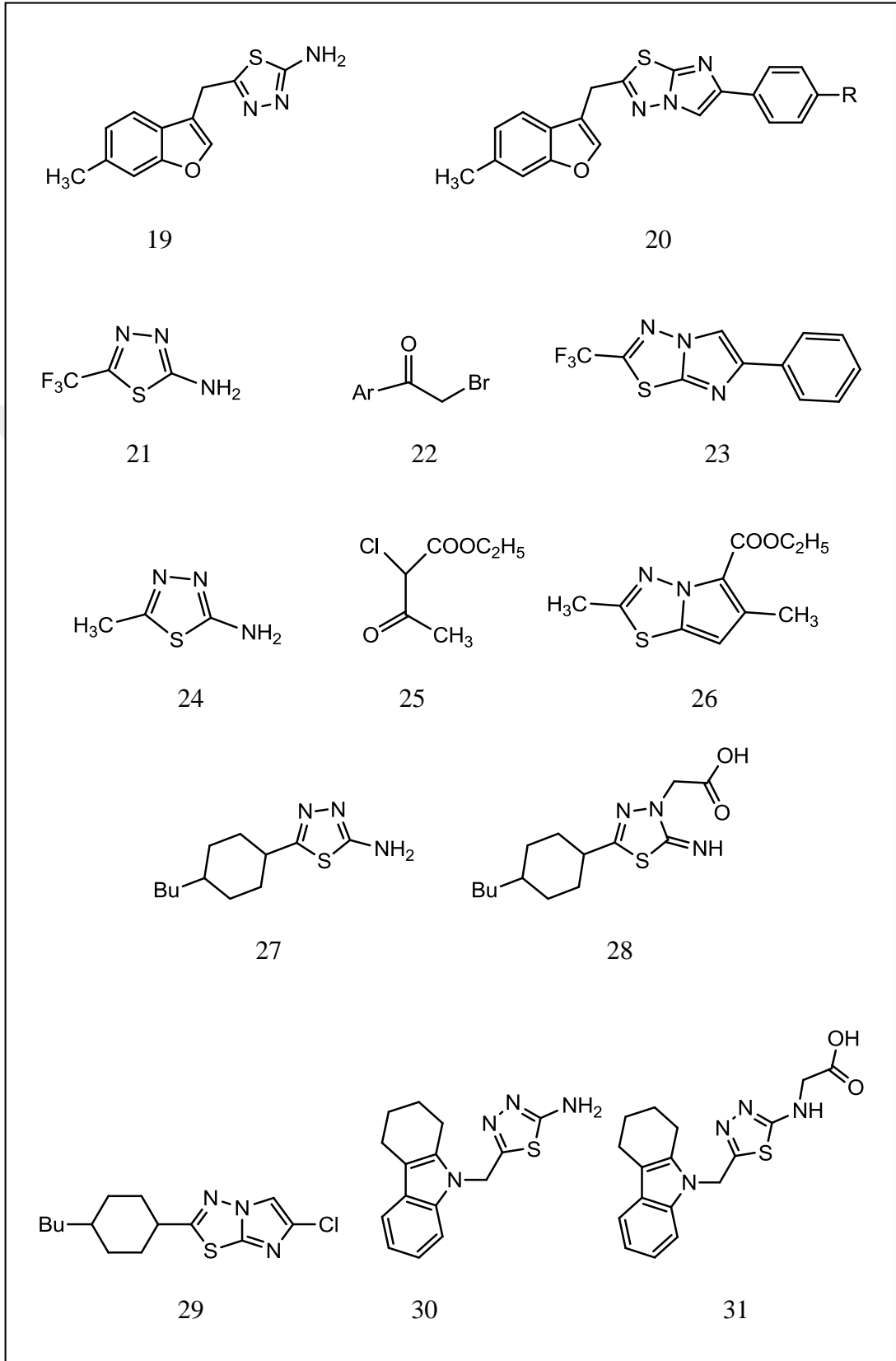
Beşinci bölümde ise sonuçlar kısmı yer almaktadır ve bu bölümde sentezlenen bileşiklerin reaksiyon mekanizmalarına ve yapılan biyolojik aktivite sonuçlarına yer verilmiştir.

Yapılan çalışma ile ilgili genel bilgiler ve deneysel çalışmalar kısmında bulunan tüm bileşiklerin yapı formüllerini içeren Çizelge 1.1 aşağıda yer almaktadır.

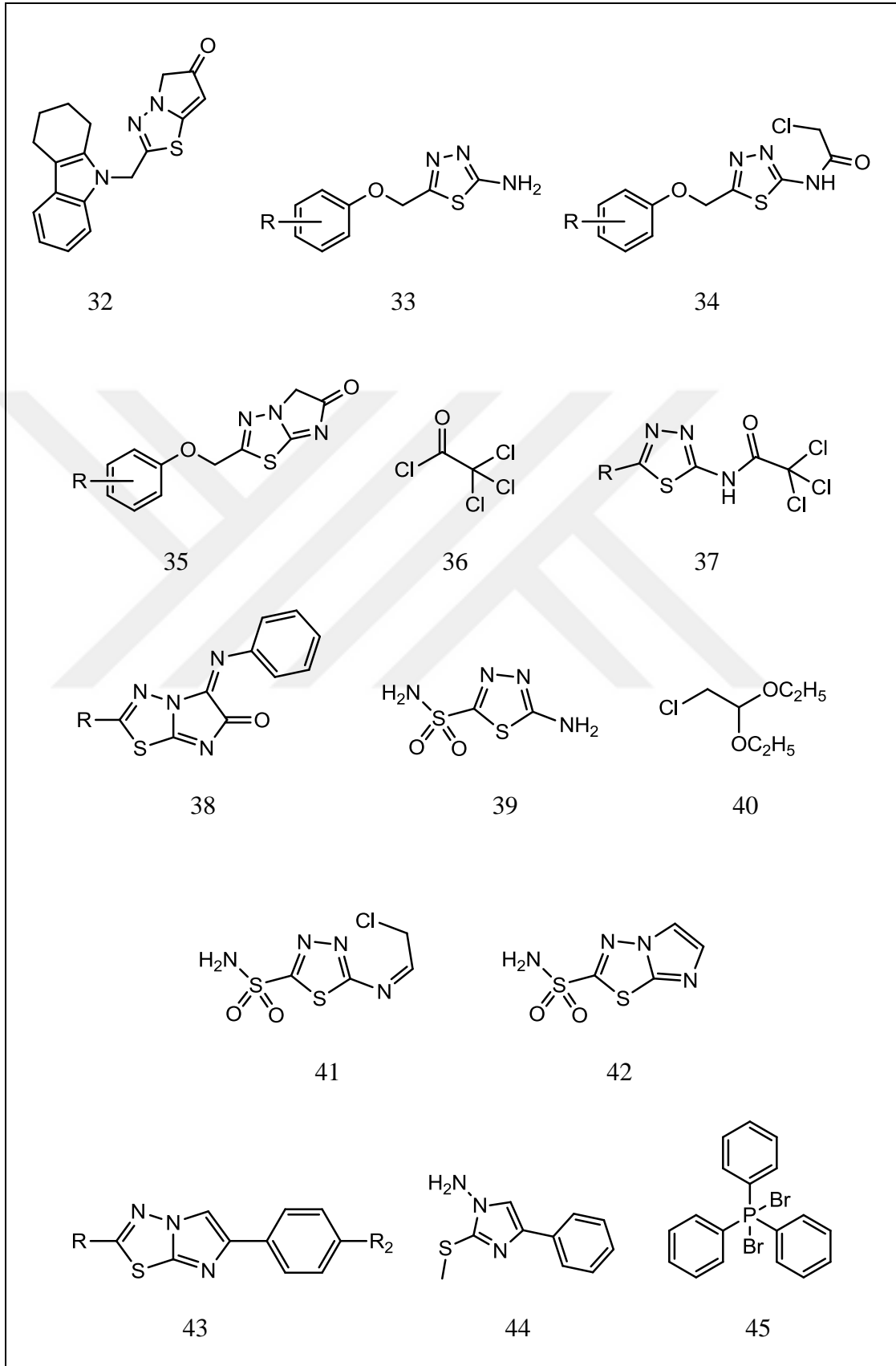
Çizelge 1.1. Formüller çizelgesi.



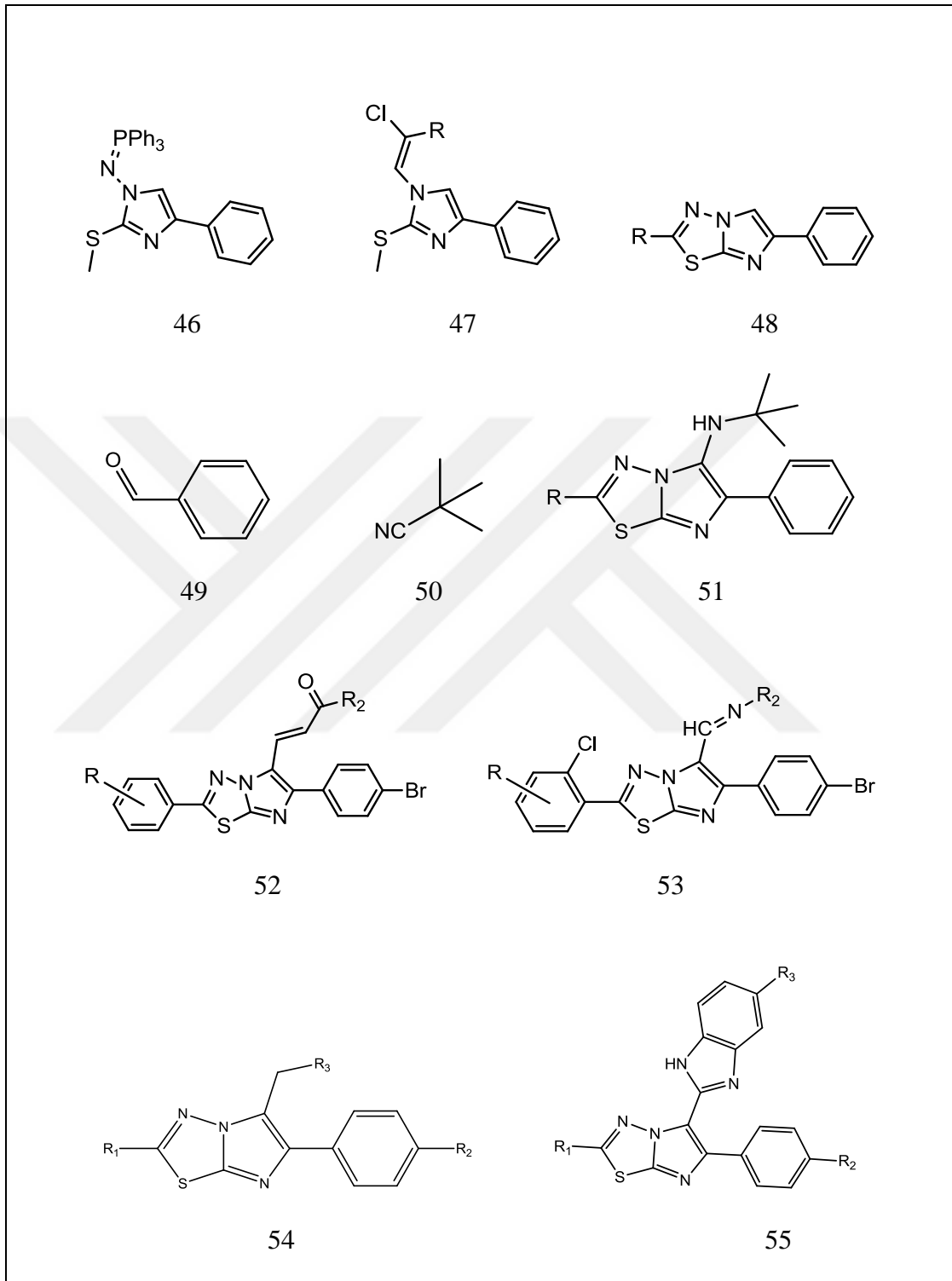
Çizelge 1.1. (devam ediyor).



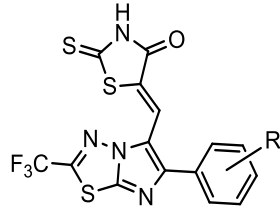
Çizelge 1.1. (devam ediyor).



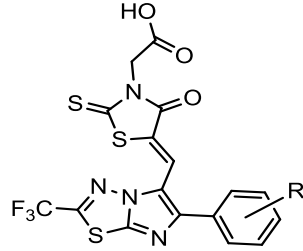
Çizelge 1.1. (devam ediyor).



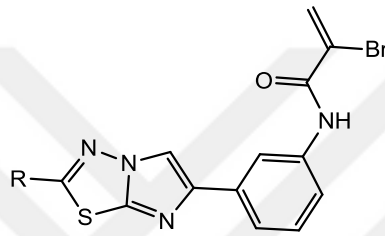
Çizelge 1.1. (devam ediyor).



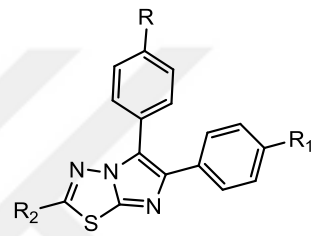
56



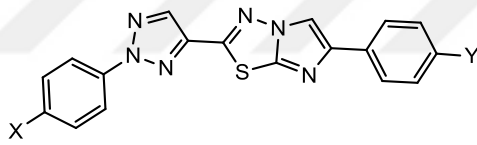
57



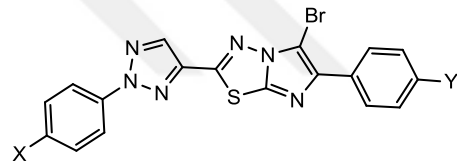
58



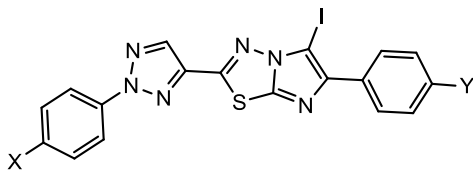
59



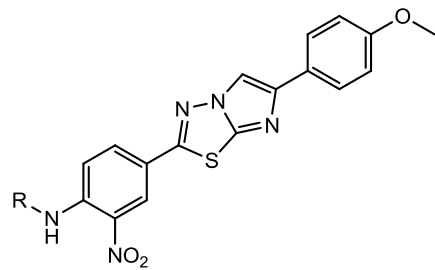
60



61

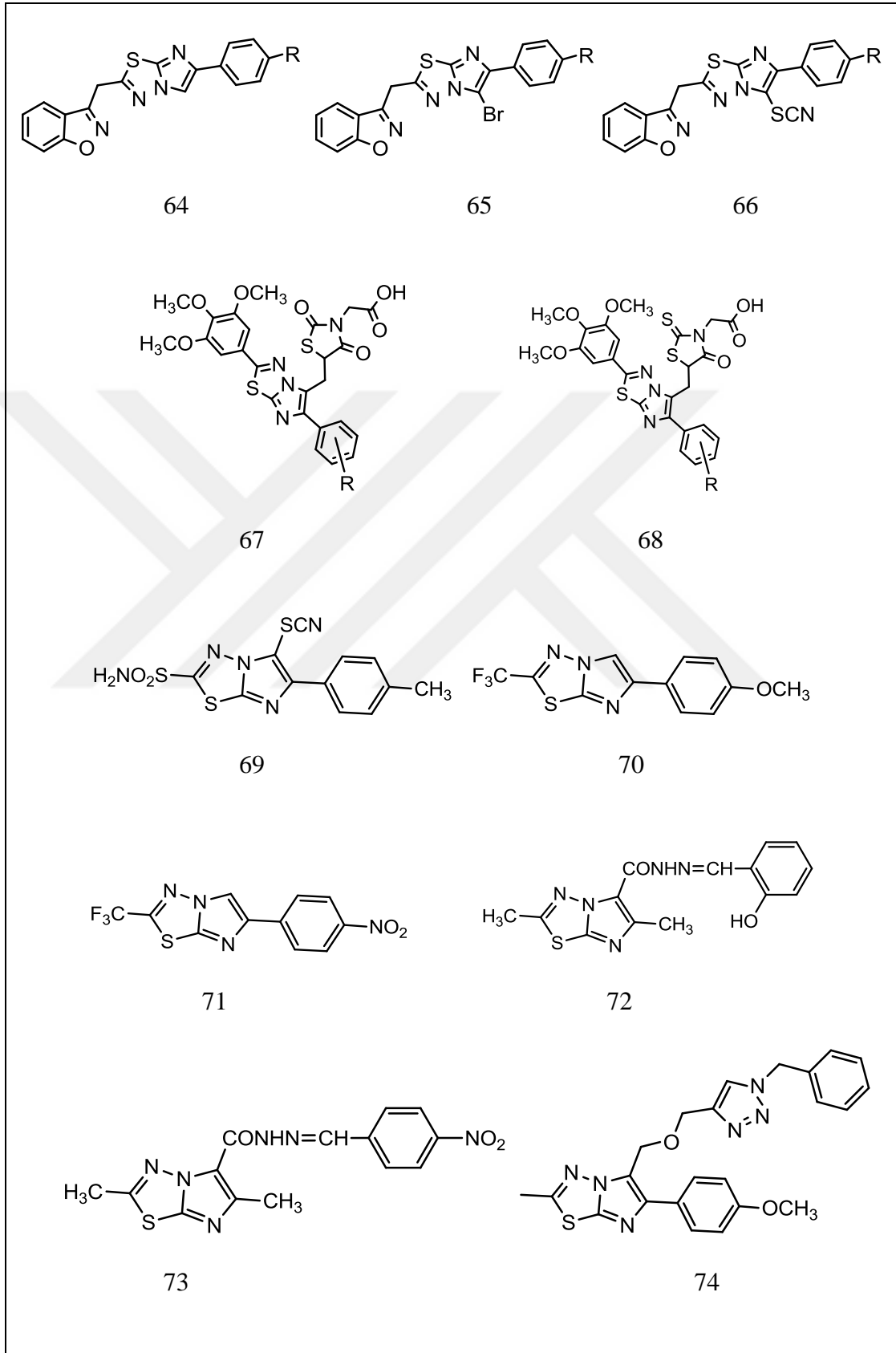


62

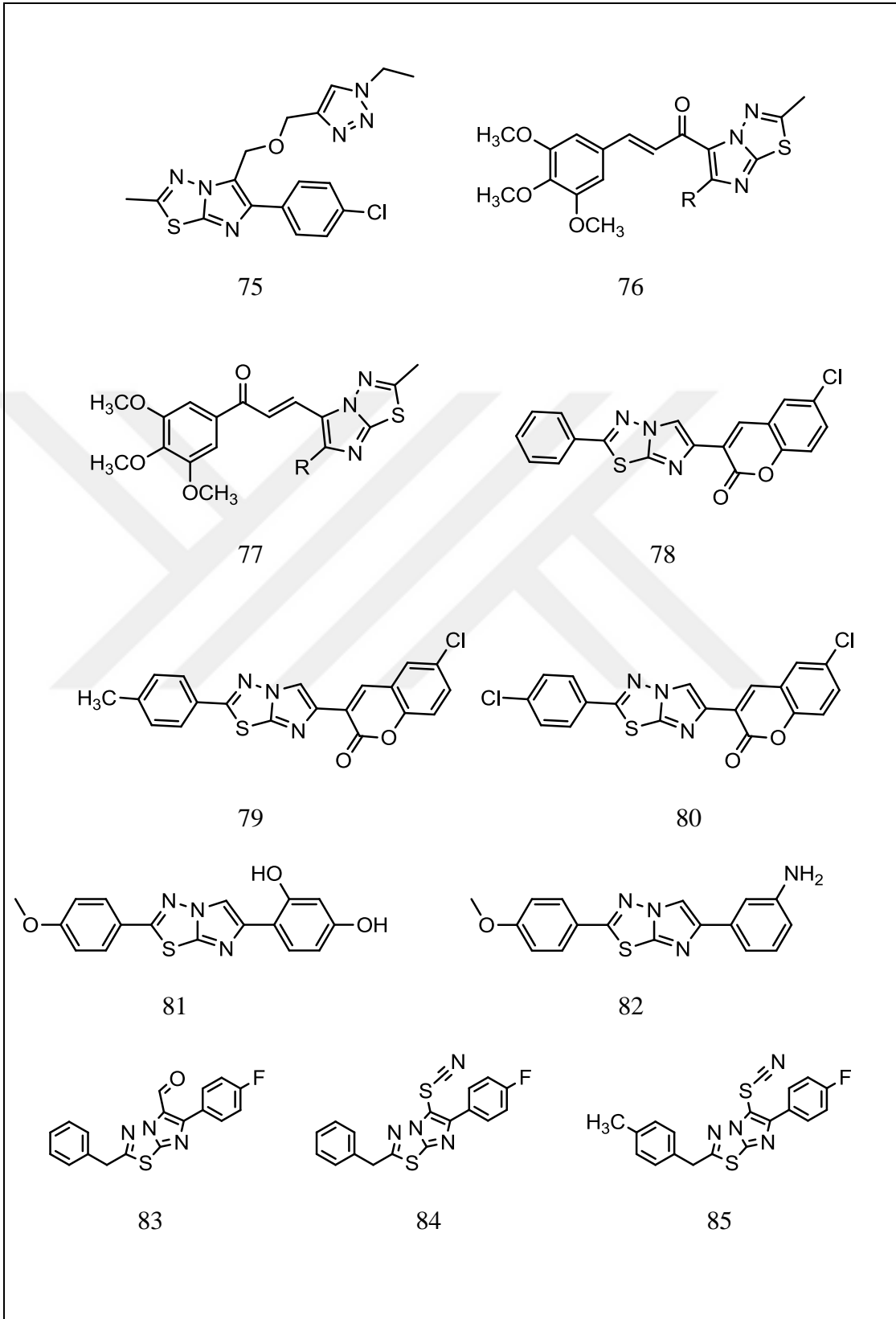


63

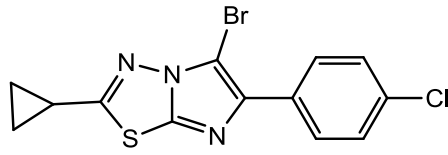
Çizelge 1.1. (devam ediyor).



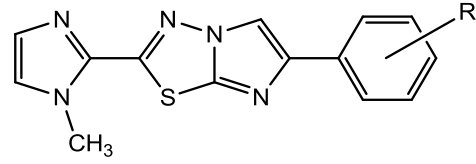
Çizelge 1.1. (devam ediyor).



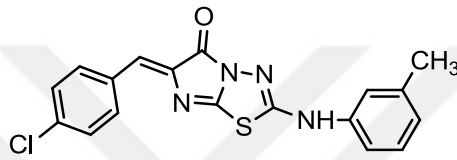
Çizelge 1.1. (devam ediyor).



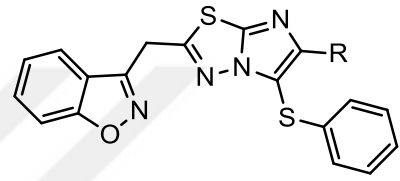
86



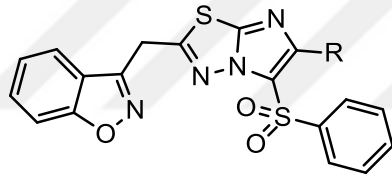
87



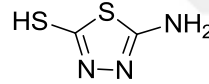
88



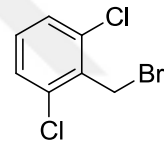
89



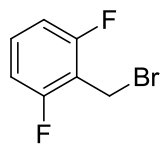
90



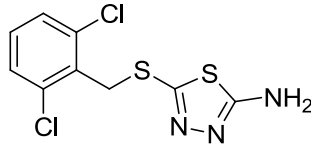
91



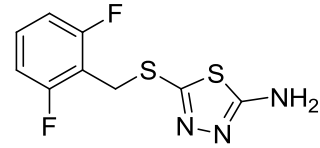
92



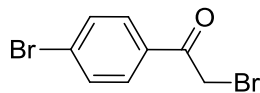
93



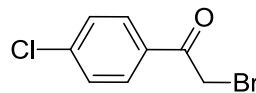
94



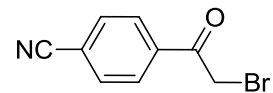
95



96

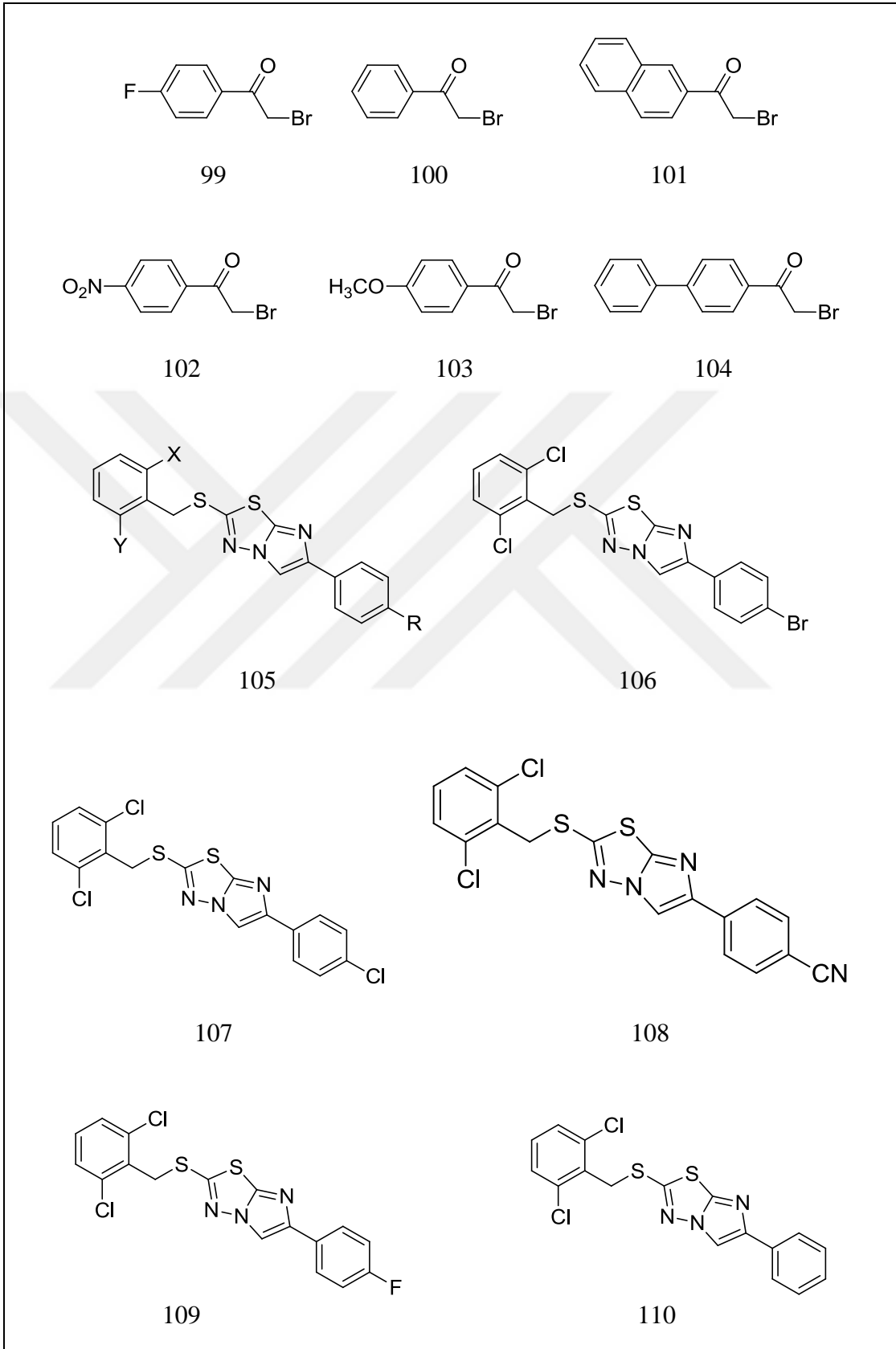


97

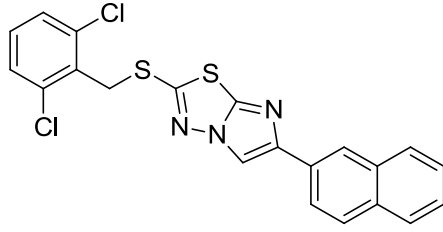


98

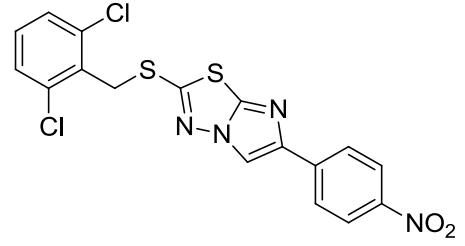
Çizelge 1.1. (devam ediyor).



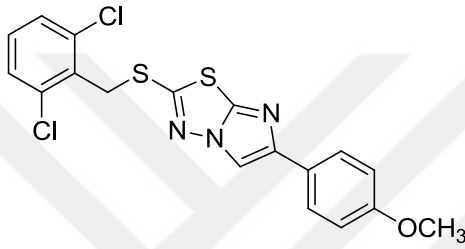
Çizelge 1.1. (devam ediyor).



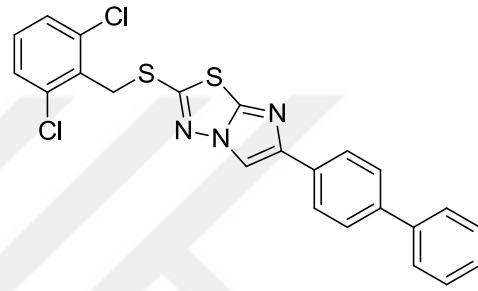
111



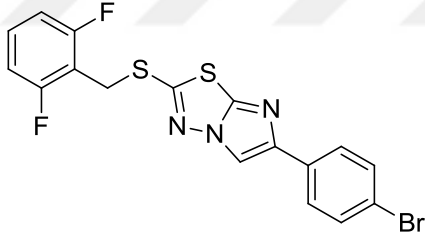
112



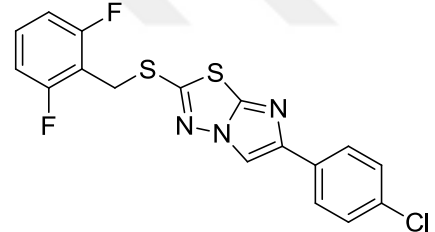
113



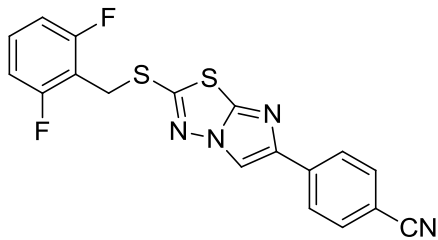
114



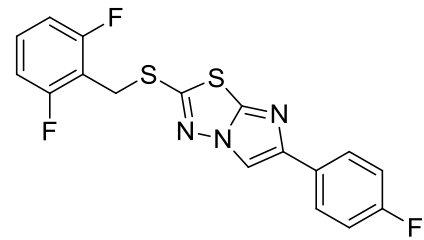
115



116

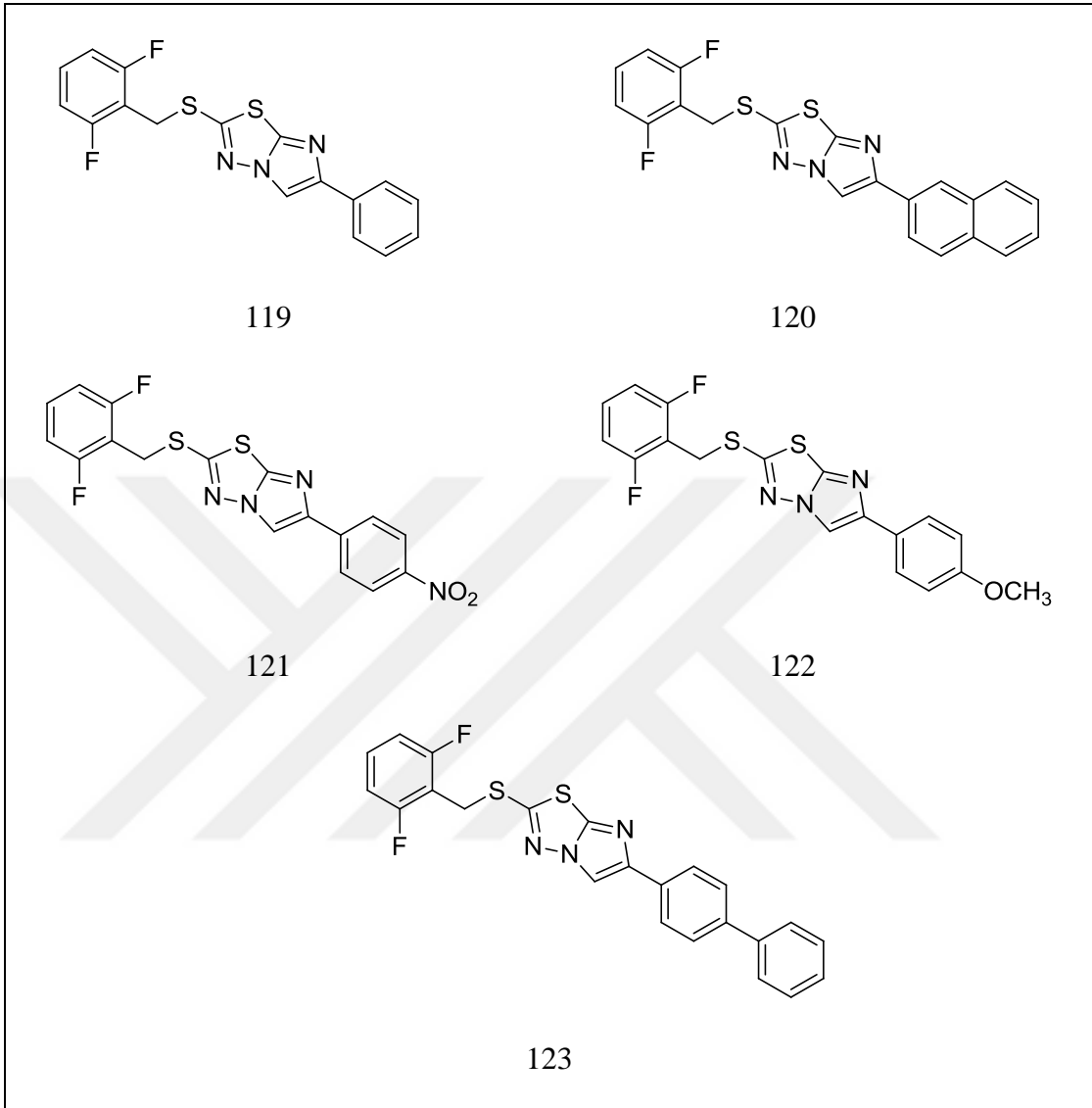


117



118

Çizelge 1.1. (devam ediyor).



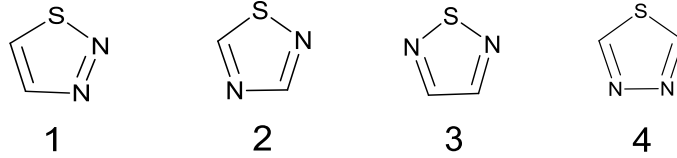
BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. TİYADİAZOLLER

2.1.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri

Bünyesinde karbon ve hidrojen atomları dışında oksijen, azot, kükürt gibi heteroatomlar barındıran halkalı yapılara heterosiklik bileşikler denir. Tiyadiazoller ise halkalı yapısında karbon ve hidrojenin dışında iki azot atomu ve bir de kükürt atomu barındıran heterosiklik bir bileşiktir. Tiyadiazollerin dört farklı izomeri olasıdır ve bunlar halkadaki heteroatomların yerlerine göre farklı isimler alır. Bu isimler Hantzsch Widman adlandırmasına göre 1,2,3-tiyadiazol (1), 1,2,4-tiyadiazol (2), 1,2,5-tiyadiazol (3) ve 1,3,4-tiyadiazol (4) olarak bilinir. Tiyadiazol'ün olası izomer çeşitleri Şekil 2.1'de gösterilmiştir [1].



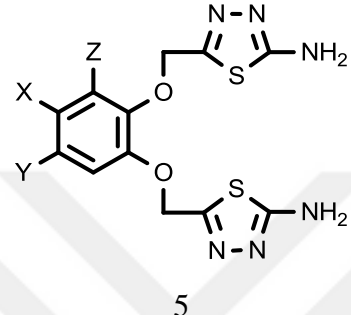
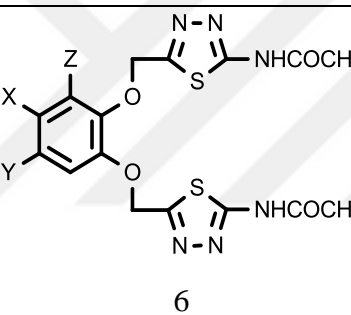
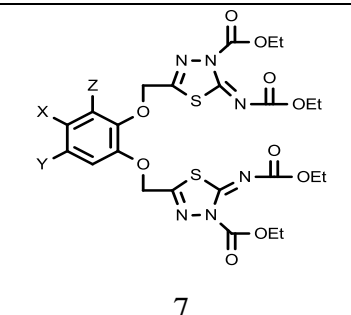
Şekil 2.1. Tiyadiazol izomerleri çeşitleri.

Aromatik olan bu halkaların elektronik yapılarını beşli heteroatomlu aromatik sistemler gibi açıklanabilir.

2.1.2. Tiyadiazoller Ve Türevlerinin Önemi

1,3,4-Tiyadiazol üzerine yapılan çalışmalarda bu halkaya sahip bileşiklerin antifungal [2,3], antibakteriyel [2,3], antikanser [4] özellikler gösterdikleri belirlenmiştir.

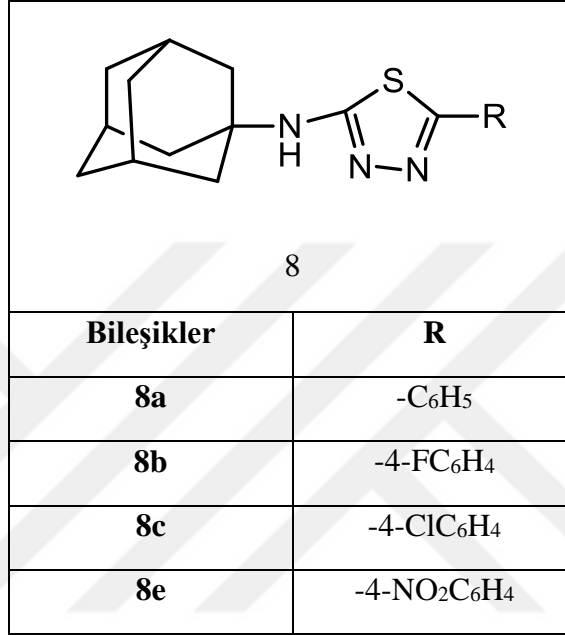
Sancak vd. tarafından yapılan çalışmada çeşitli sübtitüe 1,3,4-tiyadiazol türevleri tiyosemikarbazitten sentezlenmiş olup bu türevlerin meme kanseri ve göğüs kanseri üzerine *in vitro* antitümör aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden **2a**, **2b**, **2c**, **3a**, **3b**, **3c**, **5a**, **5b**, **5c** bileşiklerinin iyi aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşikler Şekil 2.2’de gösterilmiştir [4].

Yapılar	Bileşikler	X	Y	Z
 <p>5</p>	2a	H	H	H
	2b	Br	Br	H
	2c	NO ₂	H	H
 <p>6</p>	3a	H	H	H
	3b	Br	Br	H
	3c	NO ₂	H	H
 <p>7</p>	5a	H	H	H
	5b	Br	Br	H
	5c	NO ₂	H	H

Şekil 2.2. Sancak vd. tarafından sentezlenen bileşikler.

Kadi vd. tarafından yapılan çalışmada bir dizi 1,3,4-tiyadiazol türevi sentezlenmiş ve bu bileşikler gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler ve bir çeşit maya benzeri mantar olan *Candida albicans* üzerine *in vitro* ortamda antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Bu çalışmada tiyadiazol türevleri olan **8c** ve **8e** bileşiklerinin bir gram-pozitif bakteri

olan *Staphylococcus aureus* üzerinde iyi bir aktivite gösterirken **8b** bileşiği daha az aktivite göstermiştir. Yine **8c** ve **8e** bileşikleri bir gram-pozitif bakteri olan *Bacillus subtilis* üzerinde güçlü bir etki göstermiştir. Bir gram-negatif bakteri olan *Escherichia coli* üzerinde ise **8e** iyi bir aktivite gösterirken **8a** ve **8c** daha az etki gösterdiği saptanmıştır. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.3’de verilmiştir [3].

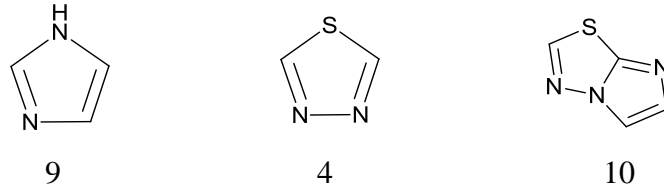


Şekil 2.3. Kadi vd. çalışmasında aktivite gösteren tiyadiazoller.

2.2. İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL

2.2.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri

İmidazol (**9**) beş üyeli halkalı yapıda olan ve yapısında iki azot barındıran heterosiklik bir bileşiktir. 1,3,4 tiyadiazol (**4**) ise bünyesinde bir kükürt ve iki azot grubu barındıran beş üyeli halkalı bir bileşiktir. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**10**) ise bu iki grubu içeren aromatik yapıda bir bileşik olup bir çok türevi sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bu bileşiklerin yapıları Şekil 2.4’te verilmiştir [5].



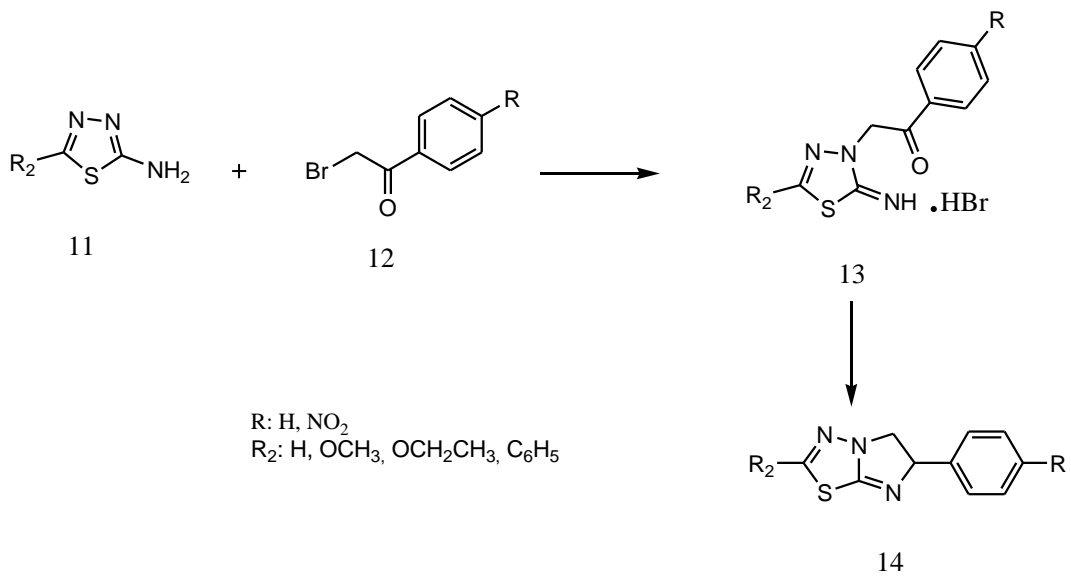
Şekil 2.4. İmidazol, 1,3,4-tiyadiazol ve imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol yapıları.

2.2.2. Elde Ediliş Yöntemleri

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller genellikle 2-amino-1,3,4-tiyadiazollerin halka kapama reaksiyonları sonucu oluşurlar. Bu sebeple 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerden (**11**) bir çok sentez gerçekleştirilmiştir.

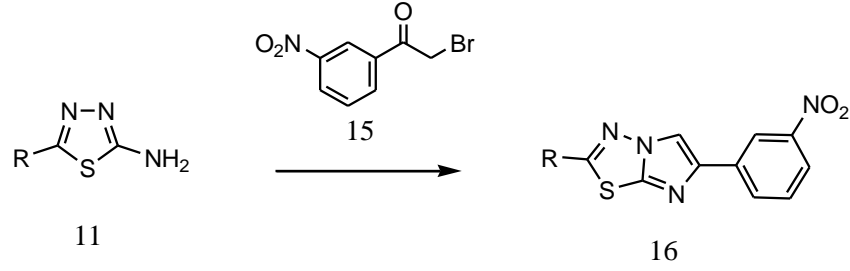
2.2.2.1. α -Haloketonlardan

İlk olarak Matsukawa ve Ban 6-aril-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**14**) bileşiğini sentezlemişlerdir. 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol (**11**) ile α -haloarilketonu (**12**) etanol içerisinde reaksiyona sokarak 2-imino-3-fenasil-5-(un)sübstitüe-2,3-dihidro-[1,3,4]tiyadiazol hidrojenbromür (**13**) ara ürünü oluşturulmuştur. Daha sonra bu ürün su içerisinde kaynatılarak 2-(un)sübstitüe-6-aril-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**14**) sentezlemeyi başarmışlardır. Senteze ait reaksiyon Şekil 2.5'te gösterilmiştir [6].



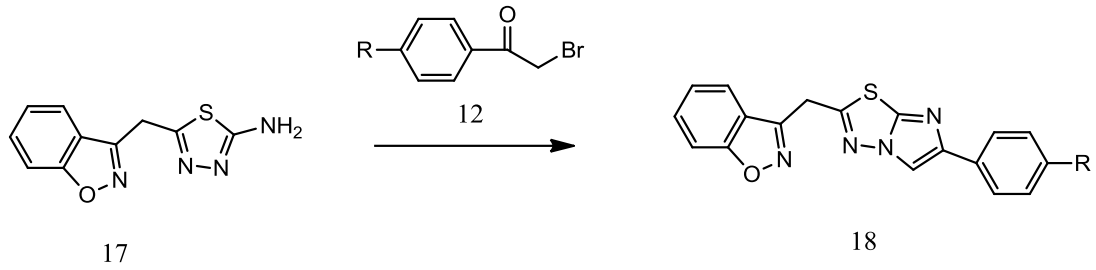
Şekil 2.5. 2-(Un)sübstitüe-6-aril-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol eldesi.

Romagnoli vd. gerçekleştirdikleri reaksiyonda 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol (**11**) ve 3-nitrofenasilbromürü (**15**) etanol içerisinde reflaks ederek 2-sübstitüe-6-(meta-nitrofenasil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**16**) elde etmişlerdir. Senteze ait reaksiyon Şekil 2.6’da gösterilmiştir [7].



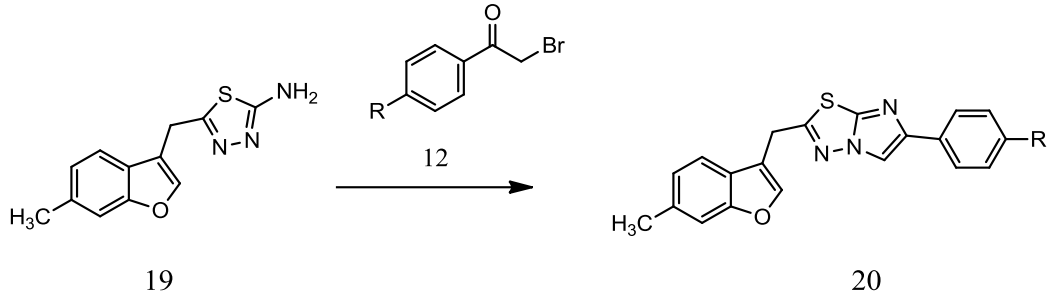
Şekil 2.6. 2-Sübstitüe-6-(meta-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol eldesi.

Lamani vd. gerçekleştirdikleri reaksiyonda 2-amino-5-benzo[*d*]izoksazol-3-ilmetil-[1,3,4]tiyadiazolü (**17**) α -haloarilketonla (**12**) kuru etanol içinde reflaks ederek 3-(6-arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-ilmetil)benzo[*d*]izoksazol (**18**) elde etmişlerdir. Çalışmada gerçekleştirilen senteze ait reaksiyon Şekil 2.7’de verilmiştir [8].



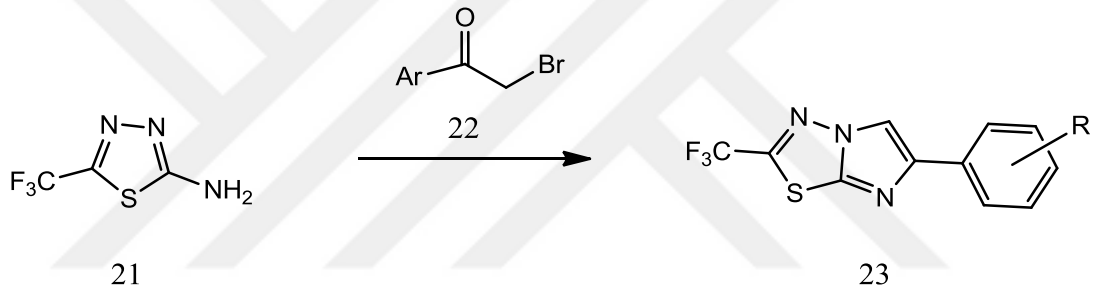
Şekil 2.7. 3-(6-Arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-ilmetil)benzo[*d*]izoksazol sentezi.

Jadhav vd. 5-(6-metil-benzofuran-3-ilmetil)-[1,3,4]tiyadiazol-2-il-amin (**19**) ile α -haloarilketonla (**12**) kuru etanol içinde reflaks ederek bir imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevi (**20**) sentezlemişlerdir. Senteze ait reaksiyon Şekil 2.8’de verilmiştir [9].



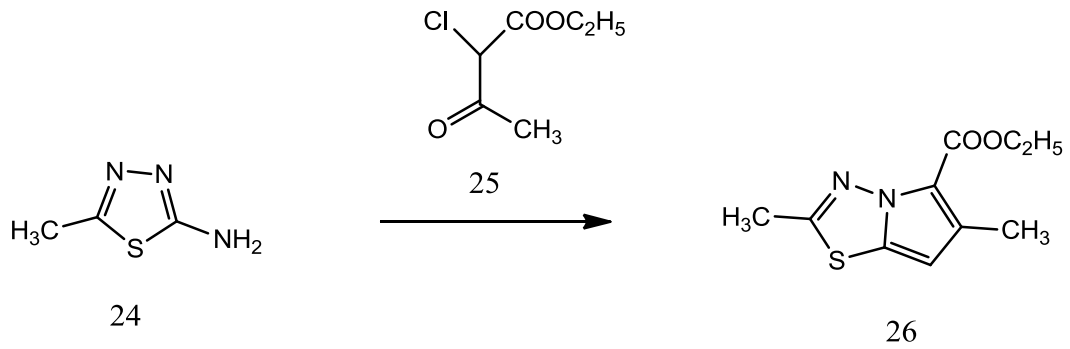
Şekil 2.8. Jadhav vd. tarafından sentezlenen imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

Alegaon vd. 5-(triflorometil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**21**) ile α -haloarilketonun (**22**) reaksiyonu sonucu 5-(triflorometil)-6-arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (**23**) sentezlemişlerdir. Senteze ait reaksiyon Şekil 2.9’da verilmiştir [10].



Şekil 2.9. 5-(Triflorometil)-6-arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol sentezi.

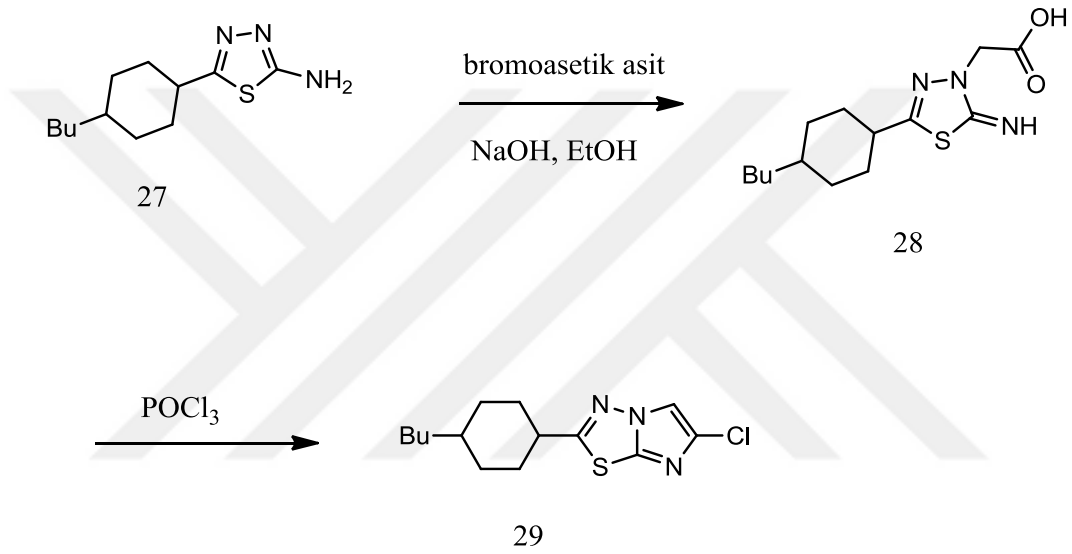
Terzioğlu vd. etil-2,6-dimetilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-karboksilat (**26**) bileşiğini 2-amino-5-metil-1,3,4-tiyadiazol (**24**) ile etil-2-kloro asetoasetat (**25**) reaksiyonundan elde etmişlerdir. Senteze ait reaksiyon Şekil 2.10’da verilmiştir [11].



Şekil 2.10. Etil-2,6-dimetilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-karboksilat sentezi.

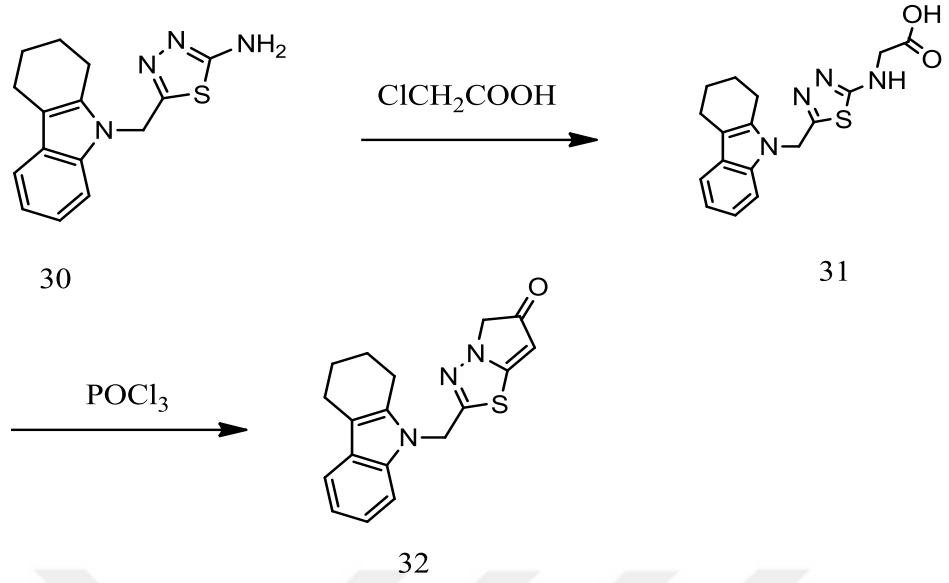
2.2.2.2. Haloasetik Asitlerden

Ivashchenko vd. 2-amino-5-(4-bütül-sikloheksil)-[1,3,4]tiyadiazol (**27**) bileşiğini bromoasetik asit ile NaOH ve etil alkol varlığında reaksiyona sokmuşlar ve [5-(4-bütülsikloheksil)-2-imino-[1,3,4]tiyadiazol-3-il] (**28**) bileşiğini oluşturmuşlardır. Bu ara ürünü fosforil klorür ile muamele ederek 2-(4-bütülsikloheksil)-6-bromoimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**29**) bileşiğini sentezlemişlerdir. Senteze ait reaksiyon Şekil 2.11’de verilmiştir [12].



Şekil 2.11. 2-(4-Bütülsikloheksil)-6-bromoimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol sentezi.

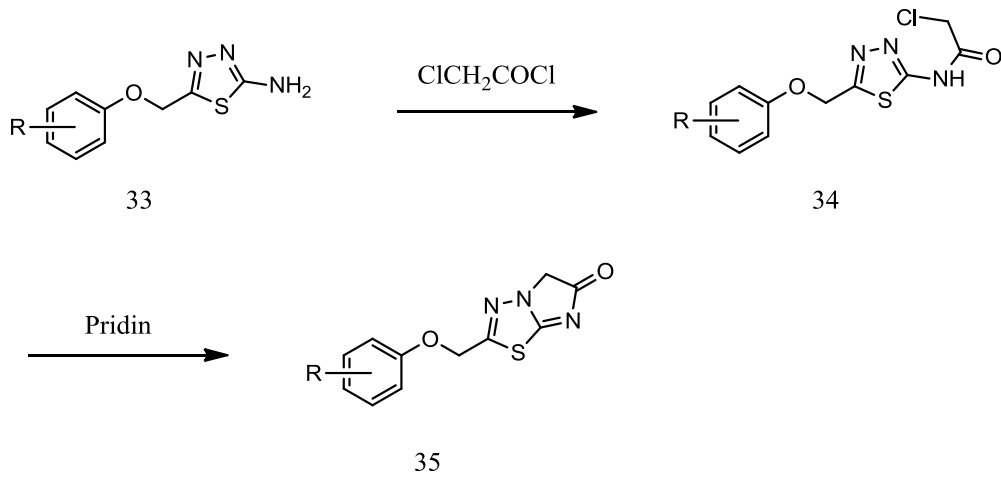
Shaifi ve Radhakrishan yaptıkları çalışmada 2-amino-5-[1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-9-il-metil]-[1,3,4]tiyadiazol (**30**) ile sodyum asetat varlığında kloroasetik asit ile reflaks ederek bir ara ürün sentezlemişlerdir. Bu ara ürünü POCl₃ içinde reflaks edince 5-[1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-9-il-metil]-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-on (**32**) sentezlemeyi başarmışlardır. Senteze ait reaksiyon Şekil 2.12’de verilmiştir [13].



Şekil 2.12. 5-[1,2,3,4-Tetrahidrokarbazol-9-il-metil]-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-on sentezi.

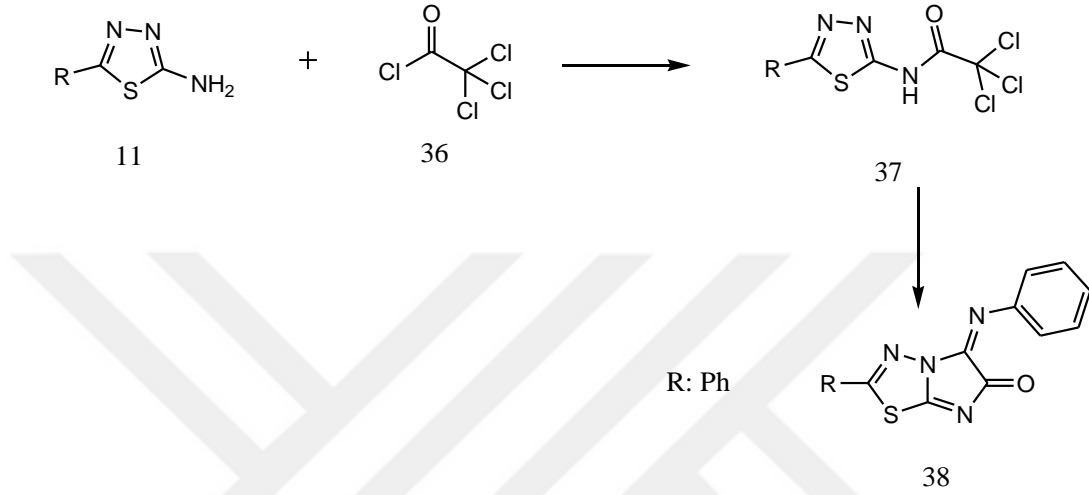
2.2.2.3. Kloroasetil Klorürlerden

Chaturvedi vd. çalışmalarında 2-amino-5-arylksimetil-[1,3,4]tiyadiazol (**33**) ve kloroasetil klorürü buz ile soğutulmuş aseton içerisinde reaksiyona sokmuşlar ve 2-kloroasetamido-5-arylksimetil-[1,3,4]tiyadiazol (**34**) ara ürünün sentezlemiştir. Daha sonra bu ara ürünü oda sıcaklığında pridin içerisinde beklettiklerinde 2-arylksimetil-[1,3,4]tiyadiazol[2,1-*b*]imidazol-6-on (**35**) bileşiğini oluşturmuşlardır. Senteze ait reaksiyon Şekil 2.13’de verilmiştir [14].



Şekil 2.13. 2-Arilksimetil-[1,3,4]tiyadiazol[2,1-*b*]imidazol-6-on sentezi.

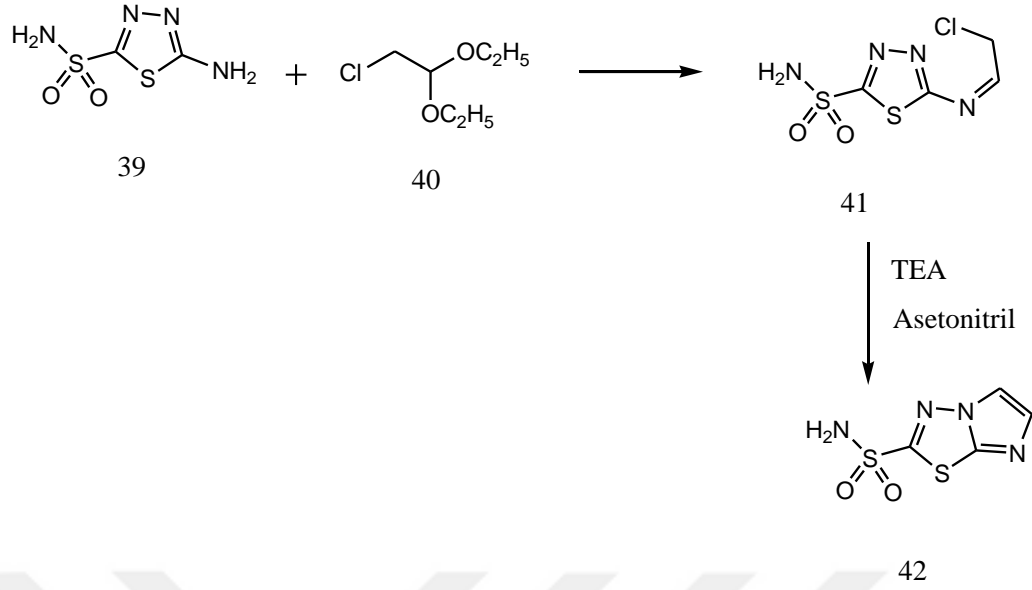
Yadav ve Vaish 2-amino-5-fenil-[1,3,4]tiyadiazol (**11**) bileşimini trikloroasetil klorür (**36**) ile reaksiyona sokup birincil bir arilamin ilavesiyle 2,2,2-trikloro-N-(5-fenil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-asetamid (**37**) ara ürününü oluşturmuşlardır. Bu ara üründe gerçekleşen halka kapanmasıyla 2-fenil-5-ariliminoimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-on (**38**) ürününü sentezlemişlerdir. İlgili reaksiyon Şekil 2.14’te verilmiştir [15].



Şekil 2.14. 2-Fenil-5-ariliminoimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-on sentezi.

2.2.2.4. Dietil Kloroasetallerden

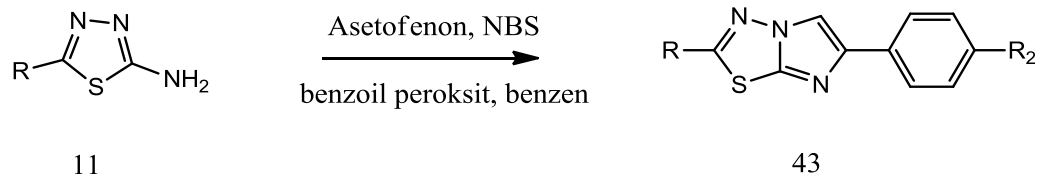
Scozzafawa ve Supuran 2-amino-[1,3,4]tiyadiazol-2-sülfamid (**39**), dietil kloroasetal (**40**) ve trietilamini asetonitril içinde oda sıcaklığında reflaks ederek imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-sülfonamid (**42**) sentezlemeyi başarmışlardır. Şekil 2.15’te imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-sülfonamid (**42**) sentezine ait reaksiyon verilmiştir [16].



Şekil 2.15. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-sülfonamid sentezi.

2.2.2.5. Asetofenonlardan

Jag vd. çalışmalarında 2-amino-5-süstitüe-[1,3,4]tiyadiazol (**11**), NBS ve asetofenonu benzoil peroksit varlığında benzen içinde 6 saat reflaks edip ardından nötralizasyon işlemini gerçekleştirerek 2,6-süstitüe-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**43**) sentezlemişlerdir. Senteze ait ilgili reaksiyon Şekil 2.16'da verilmiştir [17].

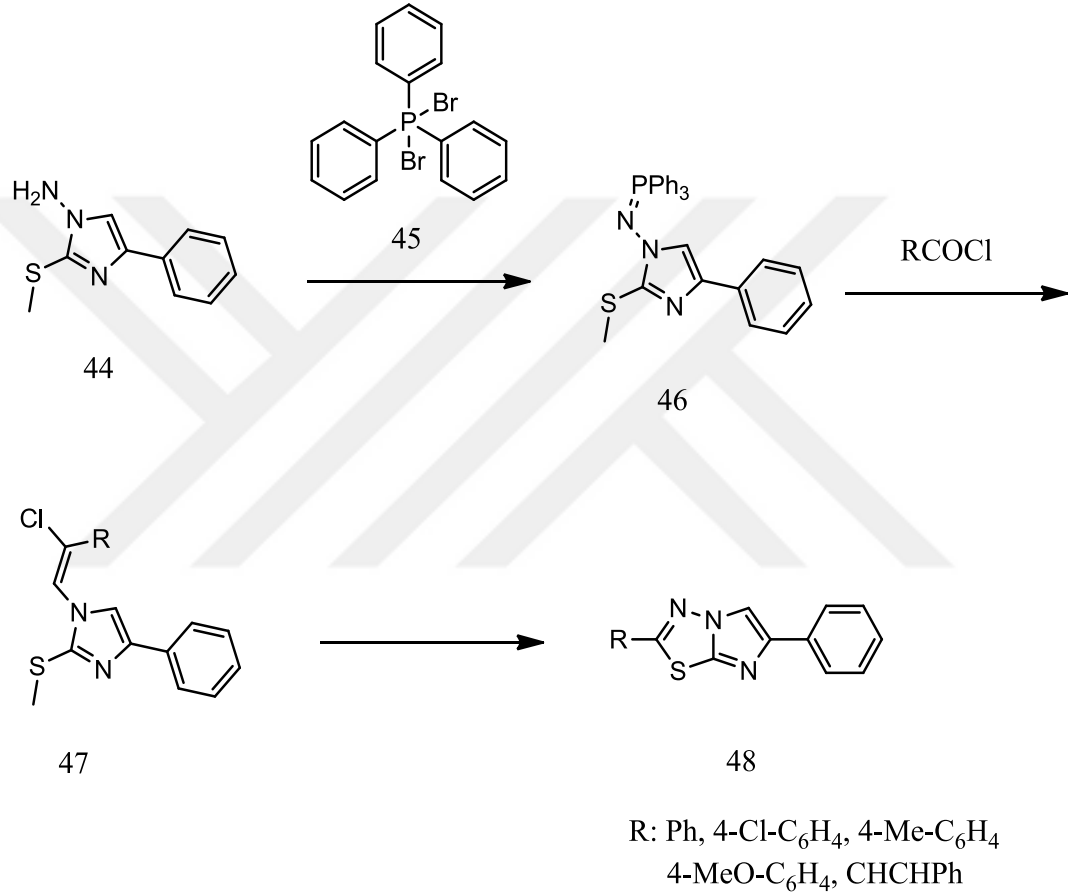


Şekil 2.16. 2,6-Süstitüe-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol sentezi.

2.2.2.6. Diğer Yöntemler

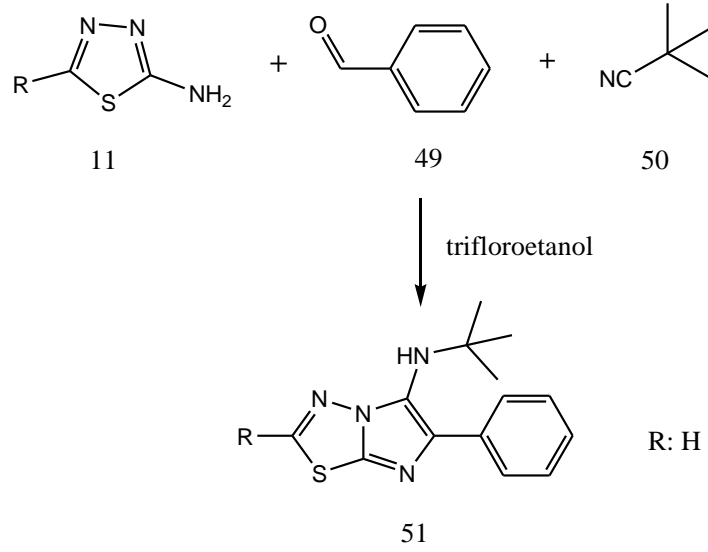
Molina vd. yaptığı çalışmada farklı bir mekanizma ile imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevi sentezlemişlerdir. 1-Amino-2-metiltiyo-4-fenilimidazol (**44**) bileşiğini trifenilfosfin dibromür (**45**) ile kuru benzen içerisinde reflaks ederek 2-metiltiyo-4-fenil-1-trifenilfosforanilidenamino-1*H*-imidazol (**46**) bileşiğini elde etmişlerdir. Daha

sonra (46) nolu bileşiği aril klorür ile beraber kuru toluen içinde reflaks ederek aril-N-[2-metiltiyo-4-fenilimidazol-1-il]imidoil klorür (47) ara ürününü oluşturmuşlar ve elde edilen bu ara ürün erime noktasının hemen üstündeki sıcaklıklara kadar ısıtılınca 2-aril-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (48) bileşiği sentezlemişlerdir. 2-Aril-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (48) bileşiğinin sentez reaksiyonu Şekil 2.17’de verilmiştir [18].



Şekil 2.17. 2-Aril-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol sentezi.

Bienayme ve Bouzid 2-amino-[1,3,4]tiyadiazolü (11) tert-bütül-izonitril (50) ve benzaldehiti (49) üç bileşenli bir reaksiyona sokmuşlardır. Bu reaksiyonda perklorik asit varlığında trifloroetanol içinde 5,6-disübütü-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (51) sentezlemeyi başarmışlardır. Senteze ait reaksiyon Şekil 2.18’de gösterilmiştir [19].



Şekil 2.18. 5,6-Disübstitüe-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol sentezi.

2.2.3. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol Ve Türevlerinin Önemi

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller 1950’li yıllardan beri üzerinde çokça çalışma yapılmış olup bir çok makalede biyolojik özellikleri araştırılmış ve sonuçları rapor edilmiştir [10]. Bu çalışmalarda imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halkası içeren bileşiklerin antikanser [11,20], antitüberküloz [21], antibakteriyel [22,23], antifungal[24] ve antikonvulsant ve analjezik [25] gibi farmakolojik özellikler gösterdiği belirtilmiş olup aynı zamanda bu bileşiklerin anti-enflamatuvar [26,27] ve diüretik [28] aktiviteleri açıklanmıştır.

Alwan vd. çeşitli imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevi sentezlemişler ve biyolojik aktivitesi incelemişlerdir. Sentezlenen **5a**, **5b**, **5n** bileşiklerinin *Cryptococcus neoformans* üzerinde standart ilaç olan Amfoterisin B ile kıyaslanabilir antifungal aktivite gösterdiği saptanmıştır. Yine aynı çalışmada **6d** bileşiğinin *Candida albicans* üzerinde antifungal aktivite gösterdiği görülmüştür. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.19’da gösterilmiştir [29].

<p style="text-align: center;">52</p>			<p style="text-align: center;">53</p>		
BİLEŞİK	R	R₂	BİLEŞİK	R	R₂
5a	2-Br	C ₆ H ₅	6d	2-Cl	Sikloheksil
5b	2-Br	4-CH ₃ -C ₆ H ₄			
5n	4-OCH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄			

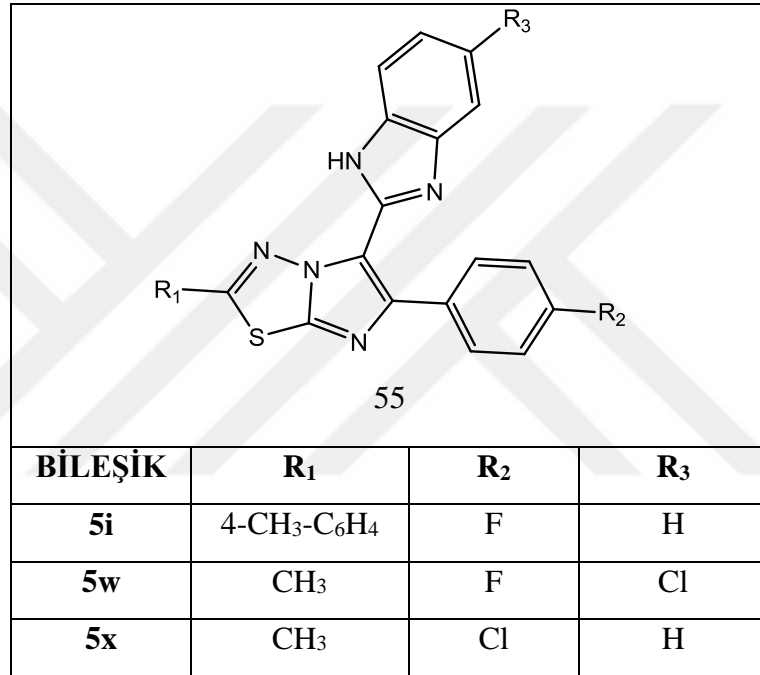
Şekil 2.19. Alwan vd. çalışmasında aktivite gösteren yapılar.

Jalhan vd. yaptıkları çalışmada sentezledikleri bir dizi imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin antitüberküloz aktivitesini incelemişlerdir. Test edilen bileşiklerden bazılarının iyi antitüberküloz aktivite gösterdiği görülmüştür. Çalışma sonunda antitüberküloz aktivite gösteren yapılar Şekil 2.20’de verilmiştir [30].

<p style="text-align: center;">54</p>			
BİLEŞİK	R₁	R₂	R₃
1	Sikloheksil	H	4-Morfolin
2	Sikloheksil	Br	4-Morfolin
3	2-Furil	H	4-Morfolin
4	2-Furil	Br	4-Morfolin

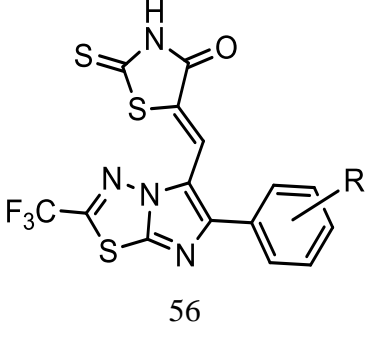
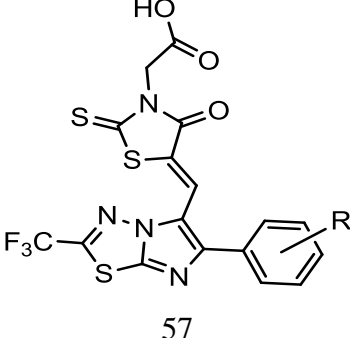
Şekil 2.20. Jalhan vd. çalışmasında aktivite gösteren yapılar.

Ramprasad vd. imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol çekirdeği içeren bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin antifungal aktivitesini incelemişlerdir. Bu çalışmada standart ilaç olarak Flukonazol alınmıştır. Çalışma sonunda sentezlenen bileşiklerden **5w** ve **5x** bileşiklerinin ılımlı aktivite gösterdiği saptanmıştır. Aynı çalışmada bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi de incelenmiştir. Bu çalışmada standart ilaç olarak Streptomisin kullanılmıştır. Çalışma sonunda **5i** bileşiğinin iyi aktivite gösterdiği görülmüştür. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.21’de verilmiştir [31].



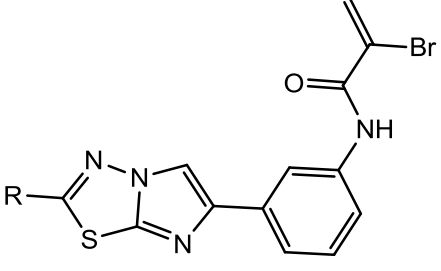
Şekil 2.21. Ramprasad vd. çalışmasında aktivite gösteren yapılar.

Alegaon vd. sentezledikleri bileşiklerin antitüberküloz aktivitelerini incelemişler ve bünyesinde rodanin barındıran **5a**, **5b**, **5e** ve **5c** bileşiklerinin aktivite gösterdiğini saptamışlardır. Çalışmada rodanin yerine rodanin-3-asetik asit kullanıldığında aktivitenin devam ettiğini hatta **6f** bileşiğinde daha iyi bir aktiviteye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.22’de verilmiştir [10].

 <p style="text-align: center;">56</p>		 <p style="text-align: center;">57</p>	
BİLEŞİK	R	BİLEŞİK	R
5a	H	6b	Cl
5c	Br	6c	Br
5d	F	6e	CH ₃
5e	CH ₃	6f	OCH ₃

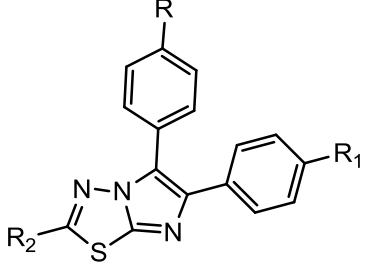
Şekil 2.22. Alegaon vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşikler.

Romagnoli vd. çalışmalarında sentezledikleri bileşiklerin L1210, FM3A, CEM ve HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesini incelemişlerdir. Çalışmada alkilleyici ajan olarak Melfalan kullanılmıştır. Araştırma sonunda bütün bileşiklerin antiproliferatif aktivitesinin olduğunu saptamıştır. Sentezlenen bileşiklerden **7d**, **7e**, **7n** ve **7o** yapılarının HeLa hücrelerine karşı Melfalan'dan açıkça üstün olduğu belirlenmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşikler Şekil 2.23'de gösterilmiştir [7].

 58					
BİLEŞİK	R	BİLEŞİK	R	BİLEŞİK	R
7a	C ₆ H ₅	7f	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	7k	<i>p</i> -OCH ₃ - C ₆ H ₄ CH ₂
7b	C ₆ H ₅ CH ₂	7g	<i>p</i> -Cl- C ₆ H ₄ (CH ₂) ₂	7l	<i>m</i> -OCH ₃ - C ₆ H ₄
7c	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	7h	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	7m	<i>m</i> -OCH ₃ - C ₆ H ₄ CH ₂
7d	Tien-2-il	7i	<i>p</i> -C ₂ H ₅ - C ₆ H ₄	7n	<i>m,p</i> -(OCH ₃) ₂ - C ₆ H ₃
7e	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	7j	<i>p</i> -OCH ₃ - C ₆ H ₄	7o	<i>p</i> -OC ₂ H ₅ - C ₆ H ₄

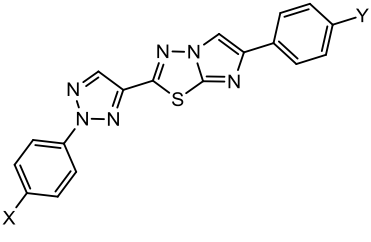
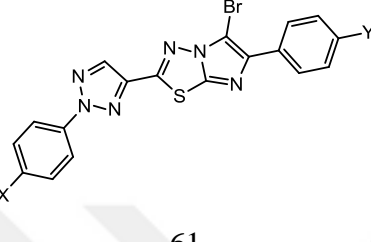
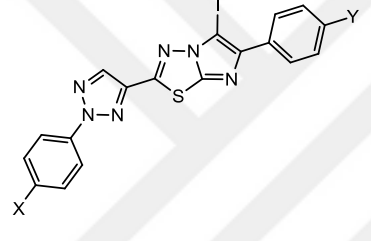
Şekil 2.23. Romagnoli vd. tarafından sentezlenen bileşikler.

Gadad vd. yaptığı çalışmada bir dizi imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevi sentezlemişler ve bu bileşiklerin *in vivo* antienflamatuar aktivitesini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden **15a**, **15b**, **15c**, **15f**, **15i** ve **15j** Selekoksib ile karşılaştırılabilir antienflamatuar aktivitesi olduğu görülmüştür. Çalışmada sentezlenen bileşikler Şekil 2.24'te verilmiştir [27].

 59							
BİLEŞİK	R	R ₁	R ₂	BİLEŞİK	R	R ₁	R ₂
15a	H	SCH ₃	CF ₃	15f	H	SO ₂ CH ₃	CF ₃
15b	OCH ₃	SCH ₃	CF ₃	15i	OCH ₃	F	SO ₂ NH ₂
15c	OCH ₃	OCH ₃	CF ₃	15j	OCH ₃	SO ₂ CH ₃	SO ₂ NH ₂

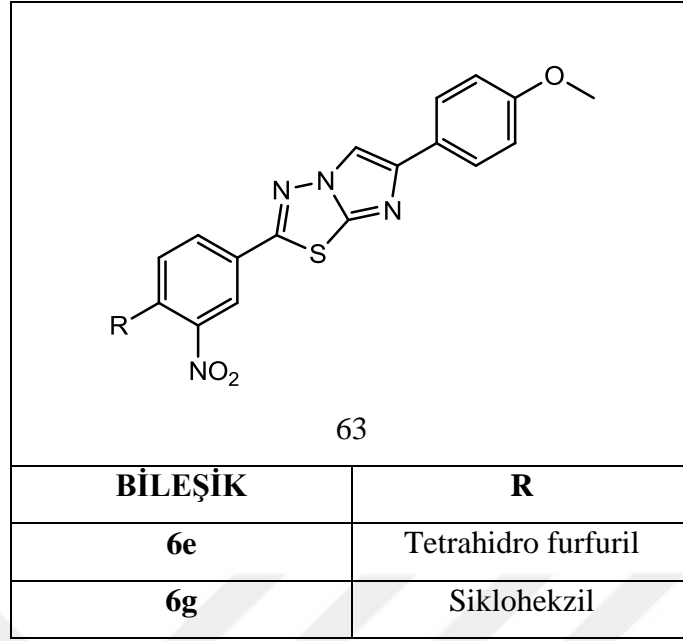
Şekil 2.24. Gadad vd. tarafından sentezlenen bileşikler.

Atta vd. sentezlediği bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemiştir. Test edilen bileşiklerden **5d** ve **6h** *Escherichia coli* üzerinde orta derecede aktif iken **7b** daha düşük aktivite göstermiştir. Genel olarak diğer bileşikler ise *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, ve *Escherichia coli* üzerinde düşük aktivite göstermiştir. Sentezlenen bütün bileşikler ise *Staphylococcus aureus* üzerinde aktivite göstermemiştir. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.25'te verilmiştir [23].

FORMÜL	BİLEŞİK	X	Y
 <p>60</p>	5d	Br	H
 <p>61</p>	6h	Cl	Br
 <p>62</p>	7b	H	Br

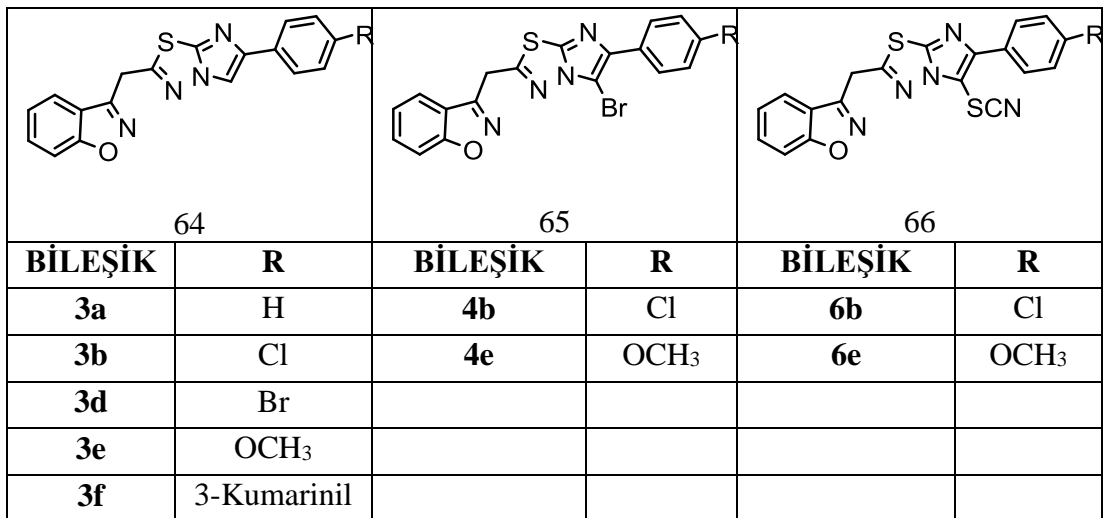
Şekil 2.25. Atta vd. çalışmasında iyi aktivite gösteren bileşikler.

Chandrankantha vd. bir dizi süstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevi sentezlemişlerdir. Çalışmada bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incenlemiştir. Sentezlenen bileşiklerden **6e** ve **6g** *Escherichia coli* üzerinde standart ilaç olan Streptomisin'e göre iyi antibakteriyel aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Yine aynı **6e** ve **6g** bileşikleri bir mantar türü olan *Aspergillus flavus* üzerinde standart ilaç olan Flukonazol'a kıyasla aktif oldukları belirlenmiştir. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.26'da verilmiştir [32].



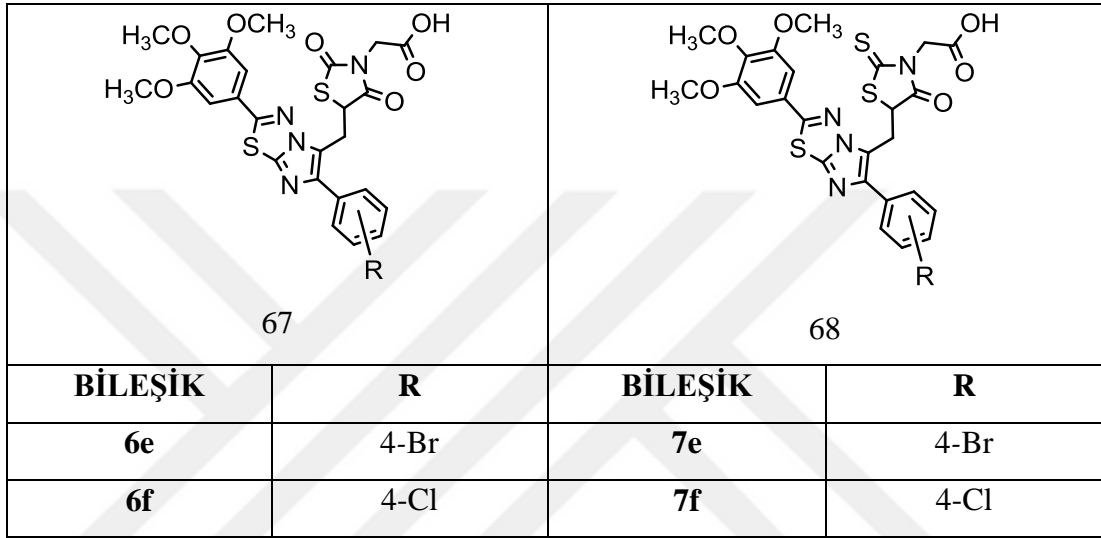
Şekil 2.26. Chandrakantha vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşikler.

Lamani vd. yaptıkları çalışmada sentezledikleri bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Çalışmada standart ilaç olarak Ampisilin kullanılmıştır. Test sonunda **3b**, **3d**, **4b**, **4e** ve **6b** bileşiklerinin çok iyi aktivite gösterdiği saptanmıştır. Aynı zamanda çalışmada antifungal aktivite de incelenmiş ve **3a**, **3d**, **3e**, **3f** ve **6e** bileşiklerinin iyi aktivite gösterdiği görülmüştür. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.27’de gösterilmiştir [8].



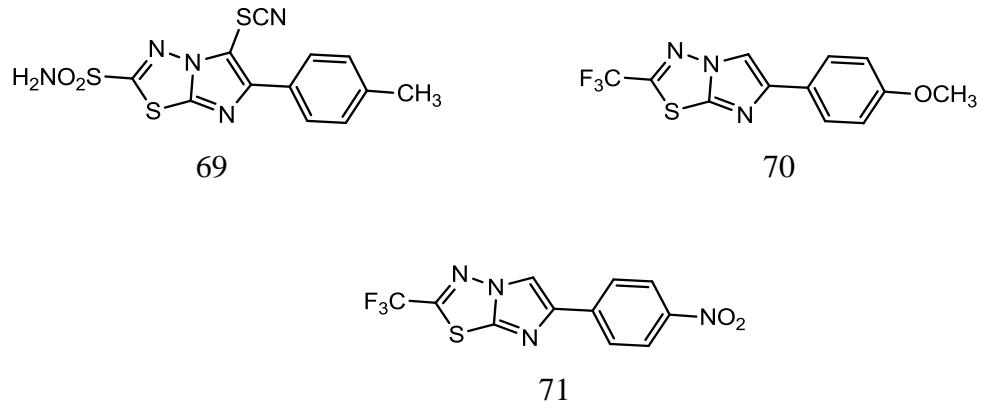
Şekil 2.27. Lamani vd. çalışmasında aktivite gösteren bileşikler.

Alegaon vd. sentezledikleri bileşiklerin antifungal ve antimikrobiyal aktiviteleri incelemiştirler. Antimikrobiyal aktivite testinde standart ilaç olarak Ampicilin, antifungal aktivite testinde ise standart ilaç olarak Ketokonazol kullanılmıştır. Test sonucunda **6e**, **6f**, **7e** ve **7f** bileşikleri kayda değer antimikrobiyal aktivite, yüksek antifungal aktivite göstermiştir. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.28’de verilmiştir [33].



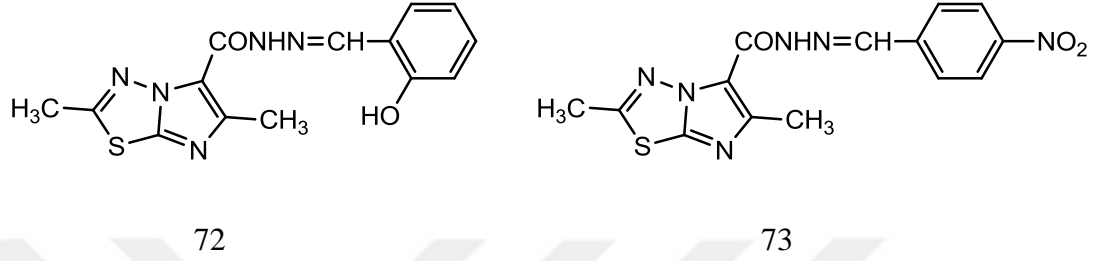
Şekil 2.28. Alegaon vd. çalışmasındaki aktif bileşikler.

Gadad vd. çalışmalarında sentezledikleri bileşiklerin antitüberküloz aktivitesini araştırmışlar ve bazı bileşiklerin iyi aktivite gösterdiğini saptamışlardır. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.29’da verilmiştir [34].



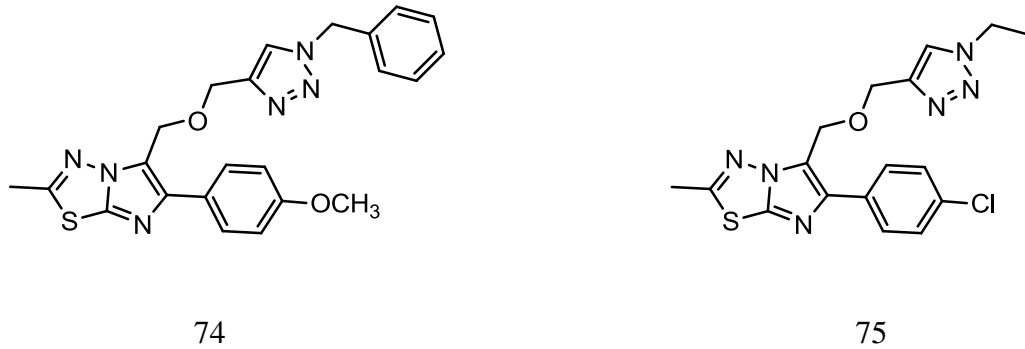
Şekil 2.29. Gadad vd. çalışmasında aktivite gösteren bileşikler.

Terzioğlu vd. sentezledikleri imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin antikanser aktivitesini incelemişlerdir. Test edilen bileşiklerden ikisinin Klorambusil ve Melfalan'dan daha aktif olduğunu saptanmıştır. Sonuçta bu bileşiklerin potansiyel antikanser ajanlar olabileceği görülmüştür. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.30'da verilmiştir [11].



Şekil 2.30. Terzioğlu vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşikler.

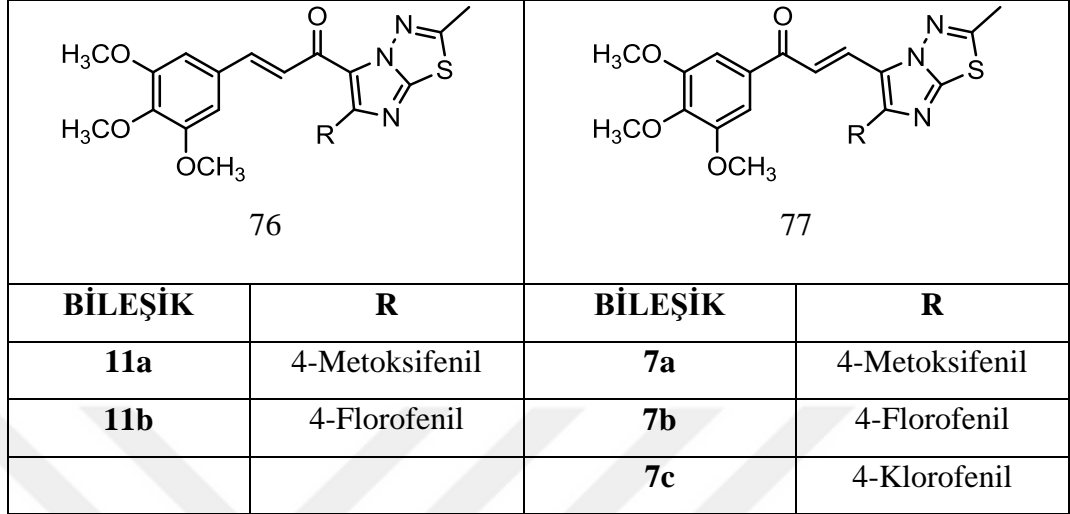
Ramprasad vd. sentezledikleri imidazotiyadiazol türevlerinin antitüberküloz aktivitesini incelemişlerdir. Çalışmada standart ilaç olarak Etambutol kullanılmıştır. Test edilen bileşiklerden bazılarının standart ilaç ile kıyaslanabilir aktivite gösterdiği saptanırken diğer bileşiklerin ise daha düşük aktivite gösterdiği görülmüştür. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.31'de verilmiştir [35].



Şekil 2.31. Ramprasad vd. çalışmasında aktivite gösteren bileşikler.

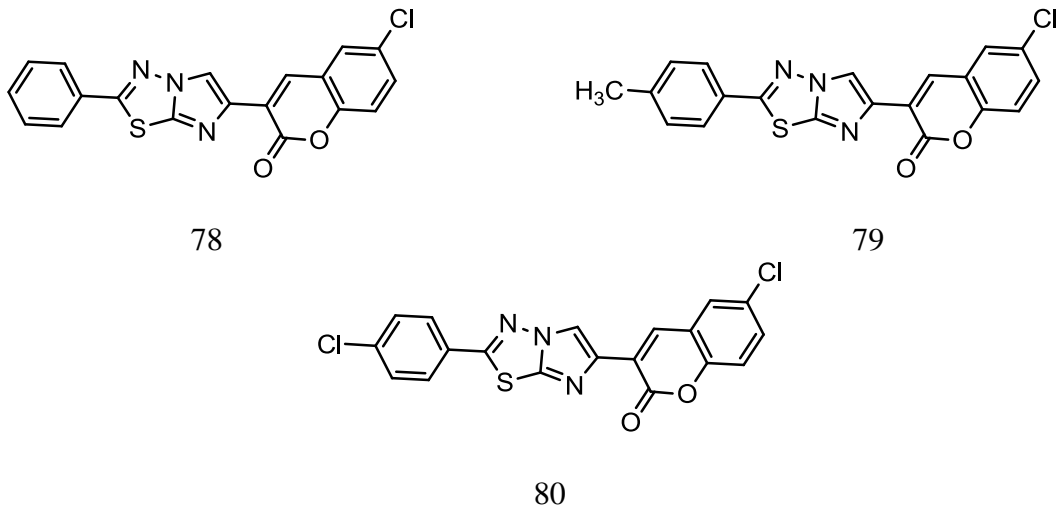
Kamal vd. sentezledikleri bir dizi imidazotiyadiazol türevinin antikanser özelliklerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin prostat, göğüs ve akciğer kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivitesi araştırılmıştır. SAR çalışması sonucunda 3,4,5-trimetoksi içeren grupların diğer bileşiklere göre çok daha iyi sitotoksik aktivite gösterdiği görülmüştür. Sentezlenen bileşiklerden **11a** ve **11b** Doksorubisin'den daha iyi

antiproliferatif aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.32’de verilmiştir [36].



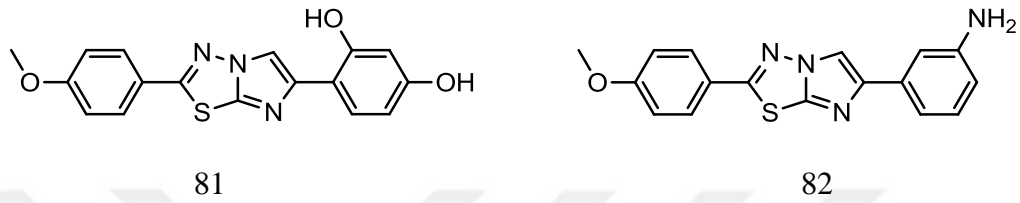
Şekil 2.32. Kamal vd. çalışmasında iyi aktivite gösteren bileşikler.

Tegginamath vd. sentezledikleri imidazotiyadiazol türevlerinin antikanser özelliklerini incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre bazı bileşiklerde standart ilaçlarla karşılaştırılabilir skorlar elde edilmiştir. Bu bileşiklerin herhangi bir mutajenik, tümörejenik, tahriş edici veya reproduktif etki göstermediği gözlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda bu bileşiklerin potansiyel antikanser özellik gösterdiği görülmüştür. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.33’de verilmiştir [37].



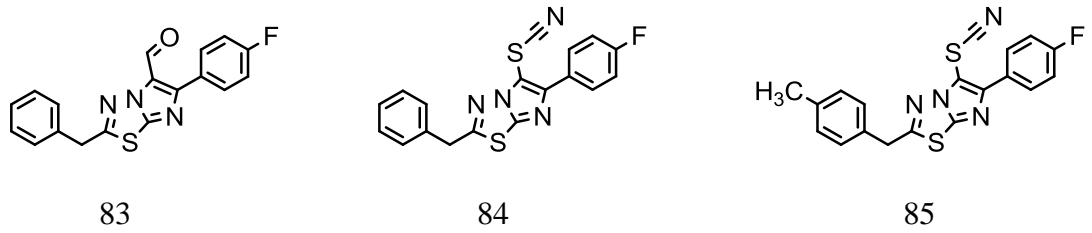
Şekil 2.33. Tegginamath vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşikler.

Noolvi vd. sentezledikleri bileşiklerin akciğer kanseri, böbrek kanseri ve meme kanseri üzerine antikanser özelliklerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden bazılarının iyi derecede antikanser özellik gösterdiği saptanmıştır. İlginç bir şekilde bu bileşiklerin diğer bileşiklere oranla meme kanseri üzerinde daha seçici davrandıkları ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak bu bileşikler potansiyel antikanser maddeler olarak belirlenmiştir. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.34’te verilmiştir [38].



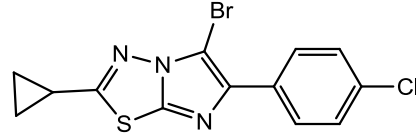
Şekil 2.34. Noolvi vd. çalışmasında aktiflik gösteren yapılar.

Karki vd. çalışmalarında sentezledikleri imidazotiyadiazol türevlerinin kan kanseri hücrelerine karşı sitotoksik aktivitesini incelemişlerdir. Test edilen bileşiklerden imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halkasının 5 pozisyonunda formil (-CHO) ve tiyasyonat (SCN) bulunduran bileşiklerin güçlü sitotoksik aktivite gösterdiği görülmüştür. Çalışmada aktivite gösteren yapılar Şekil 2.35’te verilmiştir [39].



Şekil 2.35. Karki vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşikler.

Noolvi vd. sentezledikleri imidazotiyadiazol türevlerinin *in vitro* antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Test edilen bileşiklerden bir tanesinin lösemi, kolon kanseri ve prostat kanseri üzerinde diğerlerine göre daha aktif olduğu saptanmıştır. Çalışma sonunda iyi aktivite gösteren yapı Şekil 2.36’da gösterilmiştir [40].



86

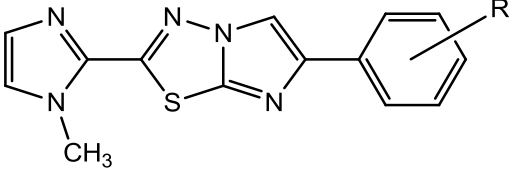
Şekil 2.36. Noolvi vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşik.

Romagnoli vd. bir dizi imidazotiyadiazol türevi sentezlemişler ve bu bileşiklerin antikanser özelliklerini incelemişlerdir. Test edilen bileşiklerden **7d**, **7e** ne **7n** yapılarının çok iyi antiproliferatif aktivitesinin olduğunu saptanmıştır. Çalışmada fenil grubunun tien-2-il ile yer değiştirmesi ile aktifliğin arttığı ortaya çıkmıştır. Bu bileşiklerin antiproliferatif olarak referans bileşik olan Melfalan'dan daha aktif olduğu belirlenmiştir. Çalışma sonunda aktivite gösteren yapılar Şekil 2.37'de gösterilmiştir [7].

<p>58</p>	
BİLEŞİK	R
7d	Tien-2-il
7e	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄
7n	<i>m,p</i> -(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃

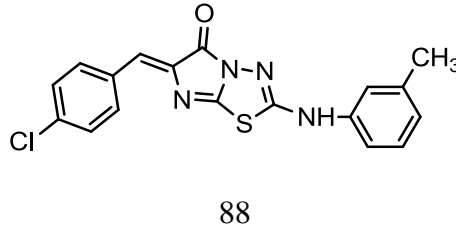
Şekil 2.37. Romagnoli vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşikler.

Patel vd. sentezledikleri bir dizi imidazotiyadiazol türevinin antitüberküloz aktivitesini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halkasının 6 pozisyonunda elektron çekici grup barındıran yapıların test edilen diğer bileşiklere göre daha yüksek antitüberküloz aktivite gösterdiği saptanmıştır. 4 pozisyonunda nitro bulunduran **5f** bileşiği ise en iyi aktivite gösteren yapı olarak dikkat çekmiştir. Çalışma sonunda aktivite gösteren yapılar Şekil 2.38'de gösterilmiştir [41].

 87			
BİLEŞİK	R	BİLEŞİK	R
5a	3-Nitro	5d	4-Floro
5b	4-Bromo	5f	4-Nitro
5c	4-Kloro	5i	2,4-Dikloro

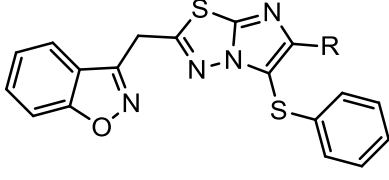
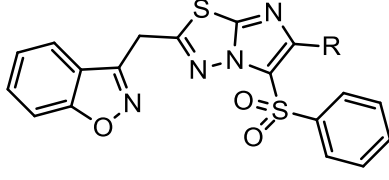
Şekil. 2.38. Patel vd. çalışmasında aktiflik gösteren bileşikler.

Sun vd. yaptıkları çalışmada sentezledikleri imidazotiyadiazol türevlerinin fungisidal aktivitesini incelemiştir. Test edilen bileşiklerin *Sclerotinia sclerotiorum de Bary* ve *Botrytis Cinerea Pers* mantar türlerine karşı iyi fungisidal aktivite gösterdikleri görülmüştür. Özellikle bir bileşiğin bu mantar türlerine karşı %100 inhibisyonu gerçekleşmiştir. Çalışma sonunda iyi aktivite gösteren yapı Şekil 2.39'da verilmiştir [42].



Şekil 2.39. Sun vd. çalışmasında iyi aktivite gösteren bileşik.

Belavagi vd. çalışmalarında sentezledikleri imidazotiyadiazol bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitelerini incelemiştir. Test edilen bileşiklerden **2e**, **2f**, **3e** ve **3f** bileşiklerinin seçilen bakteri türlerine karşı çok iyi antibakteriyel aktivite gösterdiği saptanmıştır. Çalışmada aynı zamanda antifungal aktivite de incelenmiştir. Burada ise **2e**, **2f**, **3d**, **3e** ve **3f** bileşiklerinin iyi antifungal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Çalışma sonunda aktivite gösteren yapılar Şekil 2.40'da gösterilmiştir [43].

 <p style="text-align: center;">89</p>		 <p style="text-align: center;">90</p>	
BİLEŞİK	R	BİLEŞİK	R
2e	<i>p</i> -OCH ₃ -fenil	3d	<i>p</i> -Br-fenil
2f	3-Kumarinil	3e	<i>p</i> -OCH ₃ -fenil
		3f	3-Kumarinil

Şekil 2.40. Belavagi vd. çalışmasında aktiflik gösteren yapılar.

BÖLÜM 3

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu çalışma Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (Proje No: KBÜ-BAP-16/2-YL-090) tarafından desteklenmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Agilent Annual Refill (400 MHz) cihazında alınmıştır. Bileşiklerin kütle spektrumları yine Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Thermo TSQ Quantum Access cihazında ESI (+) metodu kullanılarak alınmıştır. Maddelerin erime noktaları Thermo Scientific IA9000 cihazında tayin edilmiştir. X-ışını analizi Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar, Uygulama ve Araştırma Merkezinde (SÜBİTAM) Bruker / D8 QUEST cihazında yapılmıştır. Bu çalışmamızda sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etki çalışmaları Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bitki Koruma Bölümünde yapılmıştır.

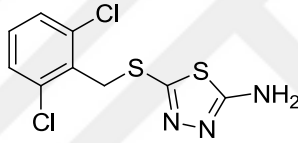
3.1. [1,3,4] TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

3.1.1. 5-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (94)

Çift ağızlı bir balon içerisinde 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**91**) (13,32 gr, 0,10 mol) etil alkolde çözüldü. Üzerine potasyum hidroksit (5,61 gr, 0,10 mol) eklendi. Böylece 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**91**) ün potasyum tuzu oluşturuldu. Daha sonra 2,6-diklorobenzilbromür (**92**) (23,99 gr, 0,10 mol) reaksiyon kabına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 6 saat boyunca reflaks edildi. Bu sürenin sonunda oluşan ürün sinterli huni ile süzüldü. Süzüntü kristallenmesi için bekletildi. Ürün alkolden yeniden kristallendirildi. Çöken madde süzüldü. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle

spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.1’de gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 26,7079 g	
Saf Verim	: % 91,4	
Erime Noktası	: 175-177°C	
Kapalı Formül	: C ₉ H ₇ Cl ₂ N ₃ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 292,21 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.1	İlgili Değer : Çizelge 4.1
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.2	İlgili Değer : Çizelge 4.2
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.3	İlgili Değer : Çizelge 4.3
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.4	



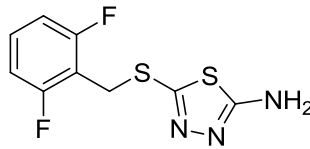
94

Şekil 3.1. 5-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.

3.1.2. 5-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (95)

Çift ağızlı bir balon içerisinde 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**91**) (13,32 gr, 0,10 mol) etil alkolde çözüldü. Üzerine potasyum hidroksit (5,61 gr, 0,10 mol) eklendi. Böylece 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**91**) ün potasyum tuzu oluşturuldu. Daha sonra 2,6-diflorobenzilbromür (**93**) (20,70 gr, 0,10 mol) reaksiyon kabına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 6 saat boyunca reflaks edildi. Bu sürenin sonunda oluşan ürün sinterli huni ile süzüldü. Süzüntü kristallenmesi için bekletildi. Ürün alkolden yeniden kristallendirildi. Çöken madde süzüldü. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.2’de gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 24,2445 g	
Saf Verim	: % 93,5	
Erime Noktası	: 162-164°C	
Kapalı Formül	: C ₉ H ₇ F ₂ N ₃ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 259,30 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.5	İlgili Değer : Çizelge 4.1
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.6	İlgili Değer : Çizelge 4.2
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.7	İlgili Değer : Çizelge 4.3
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.8	



95

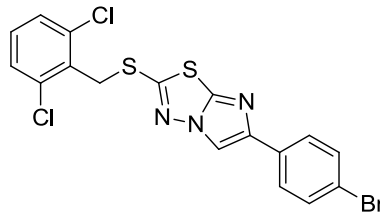
Şekil 3.2. 5-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin.

3.2. İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4] TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

3.2.1. 6-(4-Bromofenil)-2-((2,6-diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (106)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**94**) (1,17 gr, 0,004 mol) ve 2,4'-dibromoasetofenon (**96**) (1,11 gr, 0,004 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na_2CO_3 'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P_2O_5 ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.3'te gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,3212 g	
Saf Verim	: % 70,1	
Erime Noktası	: 177-181°C	
Kapalı Formül	: $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{S}_2$	
Molekül Ağırlığı	: 471,22 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.9	İlgili Değer : Çizelge 4.4
^1H -NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.10	İlgili Değer : Çizelge 4.8
^{13}C -NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.11	İlgili Değer : Çizelge 4.12
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.12	



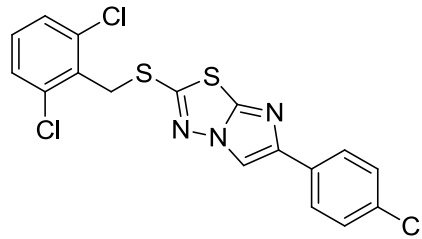
106

Şekil 3.3. 6-(4-Bromofenil)-2-((2,6-diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.2. 6-(4-Klorofenil)-2-((2,6-diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (107)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**94**) (1,17 gr, 0,004 mol) ve 2-bromo-4'-kloroasetofenon (**97**) (0,94 gr, 0,004 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na_2CO_3 'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P_2O_5 ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.4'te gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,1662 g	
Saf Verim	: % 68,3	
Erime Noktası	: 155-157°C	
Kapalı Formül	: $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{S}_2$	
Molekül Ağırlığı	: 426,77 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.13	İlgili Değer : Çizelge 4.4
^1H -NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.14	İlgili Değer : Çizelge 4.8
^{13}C -NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.15	İlgili Değer : Çizelge 4.12
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.16	



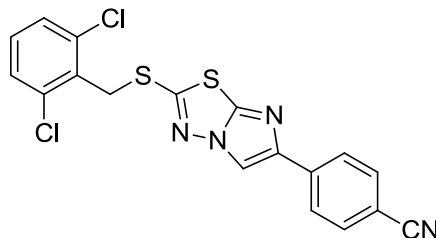
107

Şekil 3.4. 6-(4-Klorofenil)-2-((2,6-diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.3. 4-(2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il) benzonitril (108)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**94**) (1,17 gr, 0,004 mol) ve 4-(bromoasetil)benzonitril (**98**) (0,90 gr, 0,004 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ün sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.5'te gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,1640 g	
Saf Verim	: % 69,7	
Erime Noktası	: 203-204 °C	
Kapalı Formül	: C ₁₈ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 417,33 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.17	İlgili Değer : Çizelge 4.4
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.18	İlgili Değer : Çizelge 4.8
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.19	İlgili Değer : Çizelge 4.12



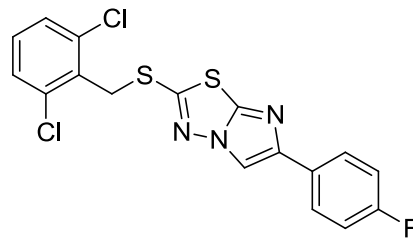
108

Şekil 3.5. 4-(2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il) benzonitril.

3.2.4. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (109)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**94**) (1,17 gr, 0,004 mol) ve 2-bromo-4-floroasetofenon (**99**) (0,87 gr, 0,004 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ün sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, kütle spektroskopisi ve X-ışını analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.6'da gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,2290 g	
Saf Verim	: % 74,9	
Erime Noktası	: 149-151°C	
Kapalı Formül	: C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ FN ₃ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 410,32 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.20	İlgili Değer : Çizelge 4.4
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.21	İlgili Değer : Çizelge 4.8
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.22	İlgili Değer : Çizelge 4.12
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.23	



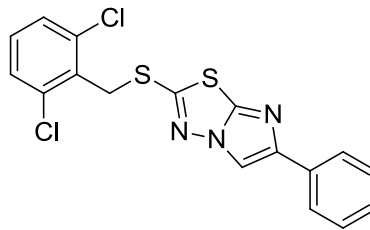
109

Şekil 3.6. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.5. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (110)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**94**) (1,17 gr, 0,004 mol) ve 2-bromoasetofenon (**100**) (0,80 gr, 0,004 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, kütle spektroskopisi ve X-ışını analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.7'de gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,1065 g	
Saf Verim	: % 70,5	
Erime Noktası	: 126-128°C	
Kapalı Formül	: C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 392,33 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.24	İlgili Değer : Çizelge 4.4
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.25	İlgili Değer : Çizelge 4.8
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.26	İlgili Değer : Çizelge 4.12
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.27	



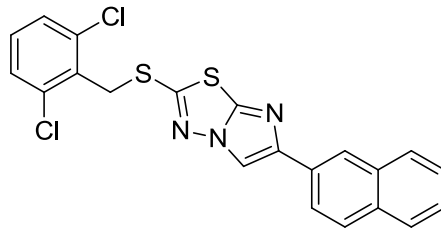
110

Şekil 3.7. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.6. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(naftalin-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (111)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**94**) (1,17 gr, 0,004 mol) ve 2-bromo-1-(2-naftil)etanon (**101**) (1,00 gr, 0,004 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.8'de gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,1709 g	
Saf Verim	: % 66,2	
Erime Noktası	: 160-162°C	
Kapalı Formül	: C ₂₁ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 442,38 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.28	İlgili Değer : Çizelge 4.5
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.29	İlgili Değer : Çizelge 4.9
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.30	İlgili Değer : Çizelge 4.13
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.31	



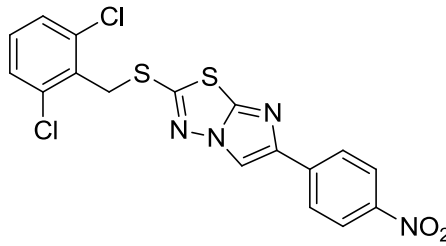
111

Şekil 3.8. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(naftalin-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.7. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (112)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**94**) (1,17 gr, 0,004 mol) ve 2-bromo-4'-nitroasetofenon (**102**) (0,98 gr, 0,004 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.9'da gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,1736 g	
Saf Verim	: % 67,1	
Erime Noktası	: 222-225°C	
Kapalı Formül	: C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 437,32 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.32	İlgili Değer : Çizelge 4.5
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.33	İlgili Değer : Çizelge 4.9
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.34	İlgili Değer : Çizelge 4.13
Kütle Sektrumu	: Şekil Ek A.35	



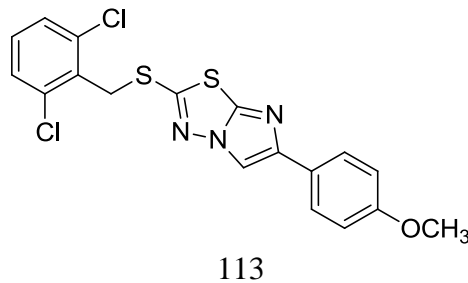
112

Şekil 3.9. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.8. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (113)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**94**) (1,17 gr, 0,004 mol) ve 2-bromo-4'-metoksiasetofenon (**103**) (0,92 gr, 0,004 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.10'da gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,2089 g	
Saf Verim	: % 71,6	
Erime Noktası	: 152-153°C	
Kapalı Formül	: C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ OS ₂	
Molekül Ağırlığı	: 422,35 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.36	İlgili Değer : Çizelge 4.5
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.37	İlgili Değer : Çizelge 4.9
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.38	İlgili Değer : Çizelge 4.13
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.39	

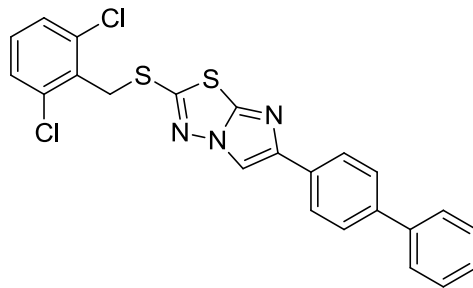


Şekil 3.10. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.9. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-((2,6-diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (114)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**94**) (1,17 gr, 0,004 mol) ve 2-bromo-4'-fenilasetofenon (**104**) (1,10 gr, 0,004 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ün sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.11'de gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,2865 g	
Saf Verim	: % 68,7	
Erime Noktası	: 198-200°C	
Kapalı Formül	: C ₂₃ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 468,42 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.40	İlgili Değer : Çizelge 4.5
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.41	İlgili Değer : Çizelge 4.9
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.42	İlgili Değer : Çizelge 4.13
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.43	



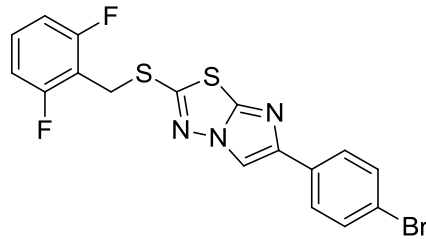
114

Şekil 3.11. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-((2,6-diklorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.10. 6-(4-Bromofenil)-2-((2,6-diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (115)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**95**) (1,56 gr, 0,006 mol) ve 2,4'-dibromoasetofenon (**96**) (1,67 gr, 0,006 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.12'de gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,9489 g	
Saf Verim	: % 74,1	
Erime Noktası	: 204-206°C	
Kapalı Formül	: C ₁₇ H ₁₀ BrF ₂ N ₃ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 438,31 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.44	İlgili Değer : Çizelge 4.6
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.45	İlgili Değer : Çizelge 4.10
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.46	İlgili Değer : Çizelge 4.14
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.47	



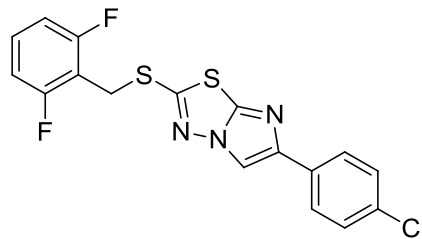
115

Şekil 3.12. 6-(4-Bromofenil)-2-((2,6-diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.11. 6-(4-Klorofenil)-2-((2,6-diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (116)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**95**) (1,56 gr, 0,006 mol) ve 2-bromo-4'-kloroasetofenon (**97**) (1,40 gr, 0,006 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.13'te gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,7173 g	
Saf Verim	: % 72,7	
Erime Noktası	: 148-149°C	
Kapalı Formül	: C ₁₇ H ₁₀ ClF ₂ N ₃ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 393,86 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.48	İlgili Değer : Çizelge 4.6
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.49	İlgili Değer : Çizelge 4.10
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.50	İlgili Değer : Çizelge 4.14
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.51	



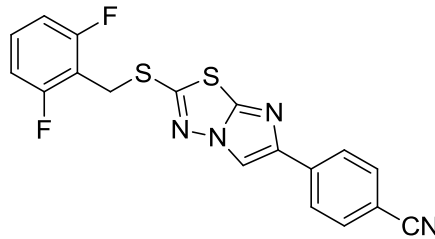
116

Şekil 3.13. 6-(4-Klorofenil)-2-((2,6-diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.12. 4-(2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il) benzonitril (117)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**95**) (1,56 gr, 0,006 mol) ve 4-(bromoasetil)benzonitrile (**98**) (1,34 gr, 0,006 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, kütle spektroskopisi ve X-ışını analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.14'te gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,6896 g	
Saf Verim	: % 73,2	
Erime Noktası	: 189-190°C	
Kapalı Formül	: C ₁₈ H ₁₀ F ₂ N ₄ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 384,43 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.52	İlgili Değer : Çizelge 4.6
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.53	İlgili Değer : Çizelge 4.10
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.54	İlgili Değer : Çizelge 4.14
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.55	



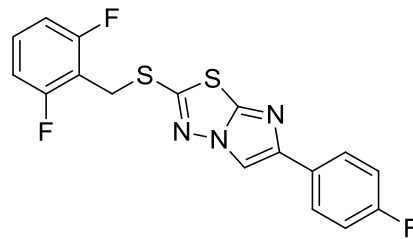
117

Şekil 3.14. 4-(2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il) benzonitril.

3.2.13. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (118)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**95**) (1,56 gr, 0,006 mol) ve 2-bromo-4-floroasetofenon (**99**) (1,30 gr, 0,006 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, kütle spektroskopisi ve X-ışını analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşikğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.15'de gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,7851 g	
Saf Verim	: % 78,8	
Erime Noktası	: 147-148°C	
Kapalı Formül	: C ₁₈ H ₁₀ F ₃ N ₃ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 377,41 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.56	İlgili Değer : Çizelge 4.6
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.57	İlgili Değer : Çizelge 4.10
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.58	İlgili Değer : Çizelge 4.14
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.59	



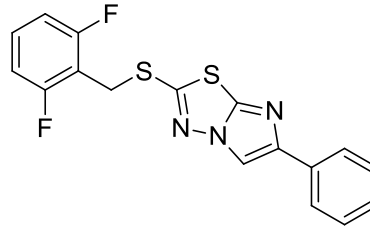
118

Şekil 3.15. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.14. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (119)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**95**) (1,56 gr, 0,006 mol) ve 2-bromoasetofenon (**100**) (1,19 gr, 0,006 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.16'da gösterilmiştir.

Elde edilen ürün	: 1,6053 g	
Saf Verim	: % 74,4	
Erime Noktası	: 217-218°C	
Kapalı Formül	: C ₁₇ H ₁₁ F ₂ N ₃ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 359,42 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.60	İlgili Değer : Çizelge 4.6
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.61	İlgili Değer : Çizelge 4.10
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.62	İlgili Değer : Çizelge 4.14
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.63	



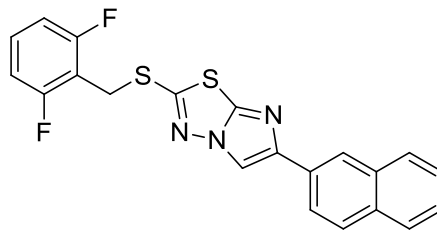
119

Şekil 3.16. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.15. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(naftalin-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (120)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**95**) (1,56 gr, 0,006 mol) ve 2-bromo-1-(2-naftil)etanon (**101**) (1,50 gr, 0,006 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.17' de gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,8028 g	
Saf Verim	: % 73,4	
Erime Noktası	: 130-131°C	
Kapalı Formül	: C ₂₁ H ₁₃ F ₂ N ₃ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 409,47 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.64	İlgili Değer : Çizelge 4.7
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.65	İlgili Değer : Çizelge 4.11
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.66	İlgili Değer : Çizelge 4.15
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.67	



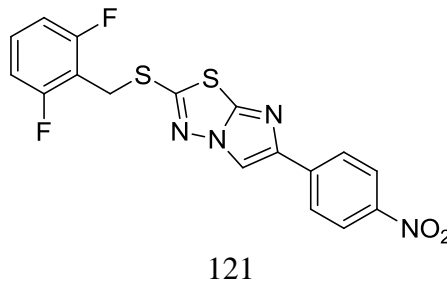
120

Şekil 3.17. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(naftalin-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.16. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (121)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**95**) (1,56 gr, 0,006 mol) ve 2-bromo-4'-nitroasetofenon (**102**) (1,46 gr, 0,006 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.18'de gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,7461 g	
Saf Verim	: % 72,0	
Erime Noktası	: 200-201°C	
Kapalı Formül	: C ₁₇ H ₁₀ F ₂ N ₄ O ₂ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 404,41 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.68	İlgili Değer : Çizelge 4.7
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.69	İlgili Değer : Çizelge 4.11
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.70	İlgili Değer : Çizelge 4.15
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.71	

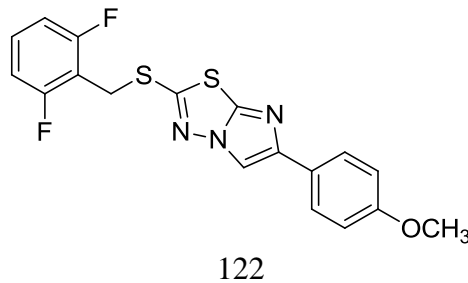


Şekil 3.18. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.17. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (122)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**95**) (1,56 gr, 0,006 mol) ve 2-bromo-4'-metoksiasetofenon (**103**) (1,37 gr, 0,006 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na₂CO₃'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, kütle spektroskopisi ve X-ışını analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.19'da gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,7444 g	
Saf Verim	: % 74,6	
Erime Noktası	: 142-143°C	
Kapalı Formül	: C ₁₈ H ₁₃ F ₂ N ₃ OS ₂	
Molekül Ağırlığı	: 389,44 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.72	İlgili Değer : Çizelge 4.7
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.73	İlgili Değer : Çizelge 4.11
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.74	İlgili Değer : Çizelge 4.15
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.75	

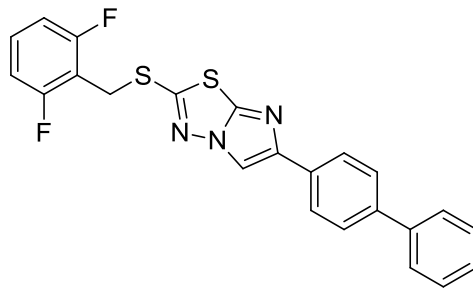


Şekil 3.19. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol.

3.2.18. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-((2,6-diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (123)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5-((2,6-diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**95**) (1,56 gr, 0,006 mol) ve 2-bromo-4'-fenilasetofenon (**104**) (1,65 gr, 0,006 mol) etil alkolde geri soğutucu altında 12 saat reflaks edildi. Reaksiyon sonunda balonda bulunan etil alkol kuruluğa yakın evapore edildi. Balon içerisinde kalan ürün Na_2CO_3 'ın sulu çözeltisi ile kalevi edildi. Ardından sinterli huni ile süzüldü. Sinterde kalan madde su ile iyice yıkandı. Daha sonra ürün asetondan kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P_2O_5 ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sentezlenen bileşik Şekil 3.20'de gösterilmiştir.

Elde Edilen Ürün	: 1,9018 g	
Saf Verim	: % 72,8	
Erime Noktası	: 182-184°C	
Kapalı Formül	: $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{O}_2\text{S}_2$	
Molekül Ağırlığı	: 435,51 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.76	İlgili Değer : Çizelge 4.7
^1H -NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.77	İlgili Değer : Çizelge 4.11
^{13}C -NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.78	İlgili Değer : Çizelge 4.15
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.79	



123

Şekil 3.20. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-((2,6-diflorobenzil)tiyo)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol.

3.3. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMASI

3.3.1. Materyal Ve Yöntem

3.3.1.1. Fungus Kültürleri

Bu çalışmada, *Alternaria solani*, *Fusarium oxysporium melonis* ve *Verticillium dahliae* hastalık etmenleri (Antalya İl'inde seracılık yapılan alanlardan izolasyon yapılmıştır). 18 Farklı bileşiğe karşı antifungal etkinlikleri araştırılması amacıyla kullanılmıştır. Bu patojenler patates dekstroz agar (PDA) ortamında 22±2 °C'de 10 gün geliştirildikten sonra kullanılmıştır.

3.3.1.2. Antifungal Aktivite

Antifungal aktivite çalışmalarında agar petri yöntemi kullanılmıştır [47]. Her bileşiğin son konsantrasyonunu 0.5, 1, 2, 4, 8 ve 20 µg/ml olacak şekilde PDA (40 °C'ye kadar soğutuldu) ortamına 5 ml dimetil sülfoksitte çözüldükten sonra ilave edilmiştir. Her PDA'lar daha sonra petri kaplarına (60 mm ölçüsünde) aktarılmıştır. PDA ortamında 10 gün boyunca geliştirilen fungus kültürlerinin 5 mm miselyum disklerinin, bileşik ilaveli petri kaplarına inokulasyonu yapılmıştır. Bu fungus kültürleri 10 gün boyunca 22±2 °C'de inkubasyona bırakılmıştır. Fungus gelişmeleri günlük olarak kayıt edilmiştir [48]. Pozitif kontrol (C+) olarak ticari bir fungusit olan Thiram %80 firmanın önerdiği dozda kullanılmıştır. Negatif kontrol olarak, dimetil sülfoksit kullanılmıştır. Bu deneme iki kez dört tekerrürlü olarak yapılmıştır.

Yüzde miselyum gelişim engelleme oranları aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır [49].

$$I=100 \times (dc-dt)/dc$$

BÖLÜM 4

DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

Bazı yeni tiyoeter köprülü imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halkası içeren (**105**) yeni maddelerin sentezi üzerine yaptığımız çalışmamızda ikisi literatüre kayıtlı, 18 tanesi orijinal olan toplam 20 maddenin sentezi gerçekleştirilmiştir. Tiyoeter köprülü imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halkası incelendiği bu çalışmamızda başlangıç bileşiği olan 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**94** ve **95** numaralı bileşikler) 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**91**)'ün KOH mevcudiyetinde alkol içerisinde 2,6-diklorobenzilbromür (**92**) ve 2,6-diflorobenzilbromür (**93**) ile olan reaksiyonundan elde edilmiştir. Çalışmamızın asıl hedef bileşiği olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halkaları (**105**) ise bu 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**94** ve **95** numaralı bileşikler) muhtelif fenasil bromür türevleriyle (**96-104**) ayrı ayrı reaksiyona sokulması ile orijinal nitelikte 18 adet yeni imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapı aydınlatılmalarını gerçekleştirmek üzere IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektrumları kaydedilmiş, bu spektrumlara ilişkin elde edilen spektral veriler gruplar halinde ve çizelgeler şeklinde aşağıda verilmiştir.

Kaydedilen spektrumlara ilişkin, spektral verilerin incelenmesi ve sonuçlarının tartışılması söz konusu çizelgenin takibinde yapılmıştır.

Sentezlenen maddelerin tümü katı formunda olup elde edilen tüm orijinal bileşiklerin IR spektrumları ATR ile alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları DMSO-*d*₆' da alınmıştır. ¹H-NMR spektrumlarında, DMSO-*d*₆'dan ileri gelen metil pikleri 2.50-2.60 ppm civarında, su pikleri ise 3.20-3.40 ppm aralığında gözlemlenmiştir. ¹H-NMR spektrumlarında ise standart kimyasal kayma noktası olarak dötöro çözücülerde kullanılan TMS esas alınmıştır.

Çalışmamızda başlangıç bileşiği olarak kullanılan 2,6-diklorobenzilbromür (**92**), 2,6-diflorobenzilbromür (**93**) ve 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**91**) satın alma ile 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**94** ve **95** numaralı bileşikler) ise literatürde belirtilen şekilde sentezlenerek elde edilmiştir.

5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**91**)'ün KOH mevcudiyetinde alkol içerisinde 2,6-diklorobenzilbromür (**92**) ve 2,6-diflorobenzilbromür (**93**) ile olan reaksiyonundan elde edilen 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**94** ve **95** numaralı bileşikler) IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektrumlarının, spektral verileri Çizelge 4.1, Çizelge 4.2, ve Çizelge 4.3'de toplu olarak sunulmuştur.

Çizelge 4.1. **94** ve **95** Numaralı bileşiklere ait IR spektrum değerleri (ATR, cm⁻¹).

Bileşik No	94	95
NH ₂	3263-3074	3271-3081
Arom.CH	3052	3057
Alif.CH	2944	2949
C=N	1616	1626
C=C	1564-1424	1499-1463

Çizelge 4.2. **94** ve **95** Numaralı bileşiklere ait ¹H-NMR spektrum değerleri (DMSO-d₆, δ/ppm).

Bileşik No	94	95
-CH ₂ -	4.42, (s), 2H	4.21, (s), 2H
Arom. =CH	7.35-7.31, (t), 1H 7.47-7.45, (d), 2H	7.10-7.06, (t), 2H 7.39-7.35, (d), 1H
NH ₂	7.42, (s), 2H	7.38, (s), 2H

Çizelge 4.3. **94** ve **95** Numaralı bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrum değerleri (DMSO- d_6 , δ /ppm).

Bileşik No	94	95
-CH₂-	35.99	27.36
Arom. (C)	129.15 (CH) 130.73 (CH) 133.13 (C) 135.40 (C)	112.16 (CH) 113.69 (C) 130.70 (CH) 162.28 (C)
Tyd. (C)	147.62 (C) 171.76 (C)	147.81 (C) 171.60(C)

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerine (**94** ve **95** numaralı bileşikler) ait IR spektral veriler çizelge 4.1. de sunulmuştur. Bu verilerde tiyadiazol bileşiğin 2-pozisyonunda $-\text{NH}_2$ grubuna karşılık gelen simetrik ve asimetrik gerilim bantları $3271\text{-}3074\text{ cm}^{-1}$ 'de iki ayrı bant olarak ortaya çıkmaktadır. Yine tiyadiazol halkasındaki $-\text{C}=\text{N}-$ grubu gerilim bandı $1626\text{-}1616\text{ cm}^{-1}$ 'de ve aromatik halkadaki $-\text{C}=\text{C}-$ grubu gerilim bandı $1564\text{-}1424\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerine ait diğer aromatik, alifatik gerilim bantları ve aromatik halkaya ait deformasyon bantlarına ait değerler ayrıntılı olarak Çizelge 4.1'de sunulmuştur.

94 ve **95** numaralı bileşiklerin Çizelge 4.2'de sunulan ^1H -NMR spektral verilerden 1,3,4-tiyadiazol halkasına C-2 pozisyonunda bağlı olan $-\text{NH}_2$ grubuna ait olan pikler 7.42 ve 7.38 ppm 'de 2H-protona karşılık gelen bir singlet olarak gözlenmiştir. Nitekim D_2O ile yapılan proton döteryum değişimi (exchange) sonucu $-\text{NH}_2$ grubu proton pikleri spektrumda kaybolmuştur. Yine tiyadiazol halkasının 5-pozisyonundan fenil gruplarını kükürt'e bağlayan $\text{S}-\text{CH}_2$ metilen protonları kükürt'ün elektronegatifliğinden dolayı perdelemesiyle 4.32 ve 4.21 ppm 'de 2H-protona karşılık gelen bir singlet olarak karşımıza çıkmıştır. **94** ve **95** numaralı bileşiklerin diğer tüm gruplara ait pikler ayrıntılı olarak Çizelge 4.2'de sunulmuştur. Bu durum bileşiklerin oluşumunda bize sunulan en önemli kanıttır.

^{13}C -NMR spektrum değerleri **94** ve **95** numaralı bileşikleri için Çizelge 4.3'de verilmiştir. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol halkasının oluşumuna ait en önemli veri bu bileşiklerdeki tiyadiazol'ün C-2 ve C-5 pozisyonundaki karbonlara ait rezonans

değerleri benzer bileşiklere ilişkin ^{13}C -NMR verileri büyük bir uyum göstermiş olmasıdır [4,44].

94 ve **95** numaralı bileşiklerdeki 2-amino-1,3,4-tiyadiazol halkasına ait C-2 karbon pikleri 147.81 ve 147.62 ppm'de, C-5 karbonuna ait pikleri ise 171.76 ve 171.60 ppm aralığında gözlenmiştir. Bu spektrumlarda sp^3 hibridize S-CH₂ karbonları **94** ve **95** numaralı bileşiklerde sırası ile 35.99 ppm ve 27.36 ppm'de ortaya çıkmıştır. **94** ve **95** numaralı 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerine ve aromatik halkaya ait diğer karbon pikleri Çizelge 4.3'de ayrıntılı olarak sunulmuştur. Molekülün karbon iskeletine ait diğer spektral veriler önerdiğimiz yapıları tamamıyla doğrular niteliktedir. Bu bileşiklere ait olan ^{13}C -NMR verileri literatürle son derece uyumlu sonuçlardır [45,46].

94 ve **95** numaralı bileşiklere ait kütle spektrumları incelendiğinde 94 numaralı bileşiğine ait (M+1)⁺: 293.80 (%52) ve (M+K+H₂O)⁺²: 345.88 (%100), 95 bileşiğine ait (M+1)⁺: 259.92 (%63) ve (M+K+H₂O)⁺²: 313.96 (%100) değerlerinin önerilen yapıya uygun olacak şekilde ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Çalışmamızın ikinci kısmında hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri (**105** tipi), 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**94** ve **95**) absolute alkol içerisinde fenasil bromür türevleriyle olan reaksiyonlarından orta-iyi verimlerle (66-79%) sentezlendi. Bu bileşiklere ait IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR spektrumlarının spektral verileri Çizelge 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.14 ve 4.15'de toplu olarak sunulmuştur.

Çizelge 4.4. **105** Tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (ATR, cm^{-1}).

Bileşik No	106	107	108	109	110
Arom.CH	3088	3058	3101	3068	3061
Alif.CH	2960	2994	2957	2941	2987
—C≡N	----	----	2225	----	----
C=N	1602	1565	1622	1594	1599
C=C	1484- 1429	1528-1482	1563-1483	1541-1479	1548-1477

Çizelge 4.5. **105** Tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (ATR, cm⁻¹).

Bileşik No	111	112	113	114
Arom.CH	3052	3069	3061	3076
Alif.CH	2987	2918	2987	2981
C=N	1565	1638	1611	1560
C=C	1523-1474	1568-1484	1545-1479	1525-1476
-NO₂	----	1520-1335	----	----
-OCH₃	----	----	1167	----

Çizelge 4.6. **105** Tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (ATR, cm⁻¹).

Bileşik No	115	116	117	118	119
Arom.CH	3082	3027	3033	3050	3049
Alif.CH	2914	2983	2928	2955	2992
—C≡N	----	----	2214	----	----
C=N	1580	1592	1599	1587	1592
C=C	1564-1462	1535-1475	1567-1468	1536-1456	1542-1451

Çizelge 4.7. **105** Tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (ATR, cm⁻¹).

Bileşik No	120	121	122	123
Arom.CH	3049	3098	3048	3034
Alif.CH	2993	2919	2976	2969
C=N	1585	1585	1599	1593
C=C	1557-1467	1498-1457	1537-1457	1549-1472
-NO₂	----	1553-1330	----	----
-OCH₃	----	----	1164	----

Bu bileşiklerin Çizelge 4.4, 4.5, 4.6 ve 4.7’deki IR spektrum değerlerine baktığımızda 3271-3074 cm⁻¹ de olan başlangıç bileşiğindeki –NH₂ grubuna karşılık gelen ve iki ayrı bant olarak gözlemlenen simetrik ve asimetrik gerilim bantlarının kaybolması yapının oluştuğuna dair en önemli kanıtı oluşturmaktadır. Aromatik, alifatik, azometin ve aromatik halkaya bağlı süstitüe gruplarının bağlı olduğu yeri gösteren pikler Çizelge 4.4, 4.5, 4.6 ve 4.7’de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (**105**) ¹H NMR spektrumları Çizelge 4.8, 4.9, 4.10 ve 4.11’de toplu olarak verilmiştir.

Çizelge 4.8. **105** Tipi bileşiklere ait ¹H-NMR spektrum değerleri (DMSO-d₆, δ/ppm).

Bileşik No	106	107	108	109	110
-CH₂-	4.62, (s), 2H	4.70, (s), 2H	4.63, (s), 2H	4.70, (s), 2H	4.70, (s), 2H
Ar =CH	7.41-7.37, (t), 1H 7.53-7.51, (d), 2H	7.41-7.37, (t), 1H 7.53-7.51, (d), 2H	7.42-7.38, (t), 1H 7.53-7.51, (d), 2H	7.41-7.39, (t), 1H 7.53-7.51, (d), 2H	7.41-7.38, (t), 1H 7.53-7.51, (d), 2H
Fenil CH	7.86-7.84, (d), 2H 7.97-7.95, (d), 2H	7.46-7.44, (d), 2H 7.87-7.85, (d), 2H	8.12-8.10, (dd), 2H 8.19-8.17, (dd), 2H	7.26-7.21, (t), 2H 7.89-7.86, (t), 2H	7.28-7.25, (t), 1H 7.41-7.38, (t), 2H 7.86-7.84, (d), 2H
İmidazol	8.72, (s), 1H	8.75, (s), 1H	8.93, (s), 1H	8.69, (s), 1H	8.70, (s), 1H

Çizelge 4.9. **105** Tipi bileşiklere ait ¹H-NMR spektrum değerleri (DMSO-d₆, δ/ppm).

Bileşik No	111	112	113	114
OCH₃	----	----	3.76, (s), 3H	----
-CH₂-	4.72, (s), 2H	4.74, (s), 2H	4.68, (s), 2H	4.72, (s), 2H
Ar =CH	7.42-7.38, (t), 1H 7.54-7.52, (d), 2H	7.42-7.38, (t), 1H 7.54-7.52, (d), 2H	7.41-7.37, (t), 1H 7.53-7.51, (d), 2H	7.42-7.40, (t), 1H 7.54-7.52, (d), 2H
Fenil CH	----	8.12-8.08, (dd), 2H 8.28-8.24, (dd), 2H	6.97-6.95, (d), 2H 7.78-7.76, (d), 2H	7.72-7.69, (t), 2H 7.95-7.93, (d), 2H
NAFT	7.50-7.47, (m), 2H 7.94-7.83, (m), 3H 8.00-7.98, (d), 1H 8.39, (s), 1H	----	----	7.37-7.35, (t), 1H 7.47-7.44, (t), 2H 7.72-7.69, (t), 2H
İmidazol	8.83, (s), 1H	8.99, (s), 1H	8.58, (s), 1H	8.77, (s), 1H

Çizelge 4.10. **105** Tipi bileşiklere ait ¹H-NMR spektrum değerleri (DMSO-d₆, δ/ppm).

Bileşik No	115	116	117	118	119
-CH₂-	4.53, (s), 2H	4.53, (s), 2H	4.54, (s), 2H	4.52, (s), 2H	4.52, (s), 2H
Arom CH	7.14 -7.10, (t), 2H 7.45-7.41, (t), 1H	7.14 -7.10, (t), 2H 7.46-7.44, (d), 1H	7.14 -7.10, (t), 2H 7.46-7.39, (m), 1H	7.14 -7.10, (t), 2H 7.46-7.39, (m), 1H	7.14 -7.10, (t), 2H 7.39-7.37, (d), 1H
Fenil CH	7.59-7.57, (d), 2H 7.80-7.78, (d), 2H	7.46-7.44, (d), 2H 7.86-7.84, (d), 2H	7.84-7.82, (d), 2H 8.01-7.99, (d), 2H	7.24-7.20, (t), 2H 7.89-7.85, (t), 2H	7.29-7.25, (t), 1H 7.45-7.41, (q), 2H 7.85-7.83, (d), 2H
İmidazol	8.74, (s), 1H	8.72, (s), 1H	8.87, (s), 1H	8.66, (s), 1H	8.69, (s), 1H

Çizelge 4.11. **105** Tipi bileşiklere ait ¹H-NMR spektrum değerleri (DMSO-d₆, δ/ppm).

Bileşik No	120	121	122	123
OCH₃	----	----	3.76, (s), 3H	----
-CH₂-	4.54, (s), 2H	4.57, (s), 2H	4.51, (s), 2H	4.54, (s), 2H
Arom CH	7.15 -7.11, (t), 2H 7.44-7.42, (d), 1H	7.17 -7.12, (t), 2H 7.46-7.42, (t), 1H	7.14 -7.10, (t), 2H 7.44-7.40, (t), 1H	7.15 -7.11, (t), 2H 7.36-7.34, (d), 1H
Fenil CH	-----	8.11-8.09, (d), 2H 8.27-8.25, (d), 2H	6.97-6.95, (d), 2H 7.77-7.75, (d), 2H	7.45-7.43, (d), 2H 7.94-7.92, (d), 2H
Ph veya NAFT	7.52-7.47, (m), 2H 7.94-7.87, (m), 3H 8.00-7.98, (d), 1H 8.38, (s), 1H	----	----	7.66 -7.43, (bd), 1H 7.70, (bs), 4H
İmidazol	8.81, (s), 1H	8.97, (s), 1H	8.56, (s), 1H	8.74, (s), 1H

Bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarında başlangıç bileşikleri olan 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinde (**94** ve **95**) 7.42 ve 7.38 ppm’de gözlenen –NH₂ grubu proton sinyalleri kaybolması ve bunun yerine imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinde (**105**) C5-H sinyallerini ifade eden ve 9.00-8.58 ppm aralığında 1 protona karşılık gelen bir singletin gözlenmesi bu bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıt oluşturmaktadır. Bu durum literatürle paralellik göstermektedir [8,39]. Bileşiklere ait diğer ¹H NMR spektrum verileri Çizelge 4.8, 4.9, 4.10 ve 4.11’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerine (**105**) ait ¹³C NMR spektrumları Çizelge 4.12, 4.13, 4.14 ve 4.15’de toplu olarak ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.

Çizelge 4.12. **105** Tipi bileşiklere ait ¹³C-NMR spektrum değerleri (DMSO-d₆, δ/ppm).

Bileşik No	106	107	108	109	110
-CH₂-	36.24	35.74	35.60	35.79	36.78
Arom. (C)	129.18 (CH)	129.35 (CH)	129.37 (CH)	129.35 (CH)	129.35 (CH)
	131.49 (CH)	131.35 (CH)	131.55 (CH)	131.33 (CH)	131.33 (CH)
	132.56 (C)	132.96 (C)	133.23 (C)	132.01 (C)	132.09 (C)
	135.59 (C)	135.57 (C)	135.59 (C)	135.56 (C)	135.57 (C)
Tyd. (C)	152.83 (C)	144.44 (C)	143.73 (C)	144.75 (C)	145.66 (C)
	162.76 (C)	158.03 (C)	159.10 (C)	160.84 (C)	157.60 (C)
İmidazol (C)	111.57 (CH)	111.58 (CH)	109.92 (CH)	111.02 (CH)	111.17 (CH)
	145.52 (C)	145.98 (C)	146.50 (C)	145.83 (C)	145.78 (C)
Fenil- (C)	126.02 (C)	126.79 (CH)	113.20 (C)	115.94 (CH)	125.14 (CH)
	130.85 (CH)	129.19 (CH)	125.61 (CH)	127.12 (C)	127.91 (CH)
	131.55 (C)	131.96 (C)	133.40 (CH)	130.60 (CH)	129.14 (CH)
	133.06 (CH)	132.27 (C)	138.57 (C)	163.26 (C)	134.03 (C)
-CN			119.44 (C)		

Çizelge 4.13. **105** Tipi bileşiklere ait ¹³C-NMR spektrum değerleri (DMSO-d₆, δ/ppm).

Bileşik No	111	112	113	114
-CH₂-	35.80	35.56	35.90	36.63
OCH₃	----	----	55.58	----
Arom. (C)	129.35 (CH) 131.34 (CH) 132.02 (C) 135.58 (C)	129.38 (CH) 130.38 (CH) 131.49 (C) 135.59(C)	129.34 (CH) 131.30 (CH) 132.10 (C) 135.54 (C)	129.41 (CH) 131.36 (CH) 132.02 (C) 135.57 (C)
Tyd. (C)	145.65 (C) 157.71 (C)	151.05 (C) 159.45 (C)	145.57 (C) 159.26 (C)	145.23 (C) 158.46 (C)
İmidazol (C)	111.71 (CH) 146.07 (C)	113.81 (CH) 143.35 (C)	110.02 (CH) 145.77 (C)	111.35 (CH) 145.65 (C)
Fenil- (C)	-----	124.46 (CH) 125.78 (CH) 140.68 (C) 152.86 (C)	114.58 (CH) 126.49 (C) 126.66 (CH) 156.84 (C)	127.79 (CH) 129.63 (CH) 133.37 (C) 139.49 (C)
Fenil- Ph (C)	-----		-----	125.69 (CH) 126.92 (CH) 127.40 (CH) 140.16 (C)
NAFT-	123.34 (CH) 123.82 (CH) 126.34 (CH) 126.95 (CH) 128.10 (CH) 128.40 (CH) 128.69 (CH) 131.52 (C) 132.90 (C) 133.66 (C)	-----	-----	-----

Çizelge 4.14. **105** Tipi bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrum değerleri (DMSO- d_6 , δ/ppm).

Bileşik No	115	116	117	118	119
-CH₂-	27.00	27.00	26.81	27.04	27.06
Arom (C)	112.18 (CH) 112.62 (CH) 131.23 (C) 159.85 (C)	112.18 (CH) 112.62 (CH) 131.22 (C) 159.85 (C)	112.18 (CH) 112.43 (C) 131.36 (C) 159.80 (C)	112.20 (CH) 112.65 (C) 131.30 (C) 159.85 (C)	112.22 (CH) 112.85 (C) 131.21 (CH) 159.85 (C)
Tyd. (C)	144.40 (C) 162.32 (C)	144.40 (C) 162.25 (C)	143.67 (C) 162.34 (C)	144.71 (C) 163.26 (C)	144.91 (C) 162.32 (C)
İmidazol (C)	111.58 (CH) 145.81 (C)	111.54 (CH) 145.80 (C)	109.88 (CH) 146.32 (C)	110.97 (CH) 145.64 (C)	111.15 (CH) 145.60 (C)
Fenil- (C)	120.80 (C) 127.10 (CH) 132.08 (C) 133.31 (CH)	126.78 (CH) 129.17 (CH) 132.24 (C) 132.96 (C)	113.20 (C) 125.58 (CH) 133.21 (CH) 138.57 (C)	115.91 (CH) 127.11 (C) 130.61 (CH) 162.24 (C)	125.14 (CH) 127.93 (CH) 129.14 (CH) 133.96 (C)
-CN	----	----	119.45 (C)	----	----

Çizelge 4.15. **105** Tipi bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrum değerleri (DMSO- d_6 , δ /ppm).

Bileşik No	120	121	122	123
-CH₂-	27.08	29.79	27.16	27.06
OCH₃	----	----	55.58	----
Arom (C)	112.24 (CH) 112.43 (C) 131.23 (CH) 159.80 (C)	112.21 (CH) 112.45 (CH) 131.39 (C) 159.87 (C)	112.20 (CH) 112.70 (CH) 131.18 (C) 159.84 (C)	112.23 (CH) 112.67 (C) 131.22 (CH) 159.79 (C)
Tyd. (C)	145.60 (C) 162.27 (C)	146.60 (C) 162.35 (C)	145.36 (C) 162.32 (C)	145.26 (C) 162.34 (C)
İmidazol (C)	111.67 (CH) 145.90 (C)	113.78 (CH) 143.29 (C)	110.01 (CH) 145.54 (C)	111.20 (CH) 145.73 (C)
Fenil- (C)	----	124.70 (CH) 125.76 (CH) 140.63 (C) 146.64 (C)	114.57 (CH) 126.52 (C) 131.39 (CH) 159.28 (C)	127.90 (CH) 129.40 (CH) 133.18 (CH) 139.47 (C)
Fenil-Ph(C)	----	----	----	125.68 (CH) 126.91 (CH) 127.37 (CH) 140.11 (C)
NAFT-	123.32 (CH) 123.82 (CH) 126.33 (CH) 126.94 (CH) 128.10 (CH) 128.40 (CH) 128.68 (CH) 131.51 (C) 132.90 (C) 133.65 (C)	----	----	----

Yine bu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumlarında 113.87-109.83 ppm ve 146.37-143.29 ppm aralığında ortaya çıkan sinyaller, halka siklizasyonunu gösteren önemli bir kanıttır. Bu sinyaller imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (**105** tipi) C5 ve C6 karbonlarına karşılık gelmektedir. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'ün C2 ve C8 karbon sinyalleri sırasıyla 163.26-157.60 ve 152.83-143.15 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. Çizelge 4.12, 4.13, 4.14 ve 4.15'de verilen ^{13}C -NMR spektral verilerinde sp^3 hibridize karbonlar için spesifik olan kimyasal kayma değerleri 36.78-26.81 ppm'de S-CH₂ grubu karbon sinyalleri için gözlemlenmiştir. Yine bu bölgede OCH₃ karbon sinyali oksijenin elektronegatifliğinden dolayı biraz düşük alana kayarak 55.58

ppm de ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu bileşiklerdeki CN grubu karbon sinyalleri ise 119.46 ve 119.45 ppm de gözlenmiştir. Hedef bileşik olan İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'e ait diğer ^{13}C NMR karbon pikleri Çizelge 4.12, 4.13, 4.14 ve 4.15'te ayrıntılı olarak sunulmuştur. Bu bileşiklere ait olan verileri literatür ile son derece uyumlu sonuçlardır.

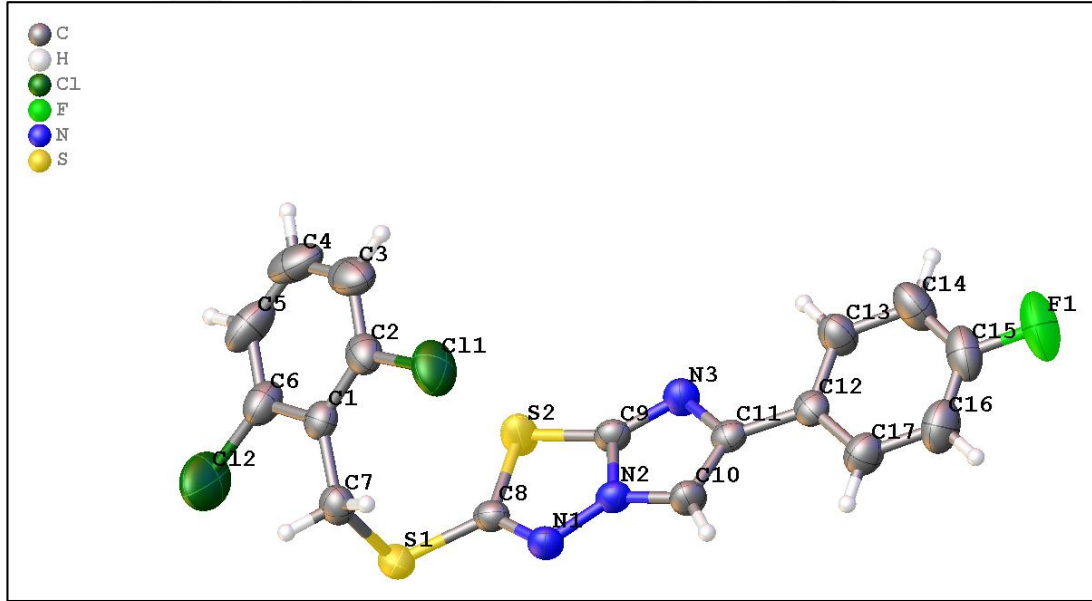
105 tipi bileşiklere ait kütle spektrumları incelendiğinde **106** bileşiğine ait $(\text{M}+\text{H}_2\text{O})^+$: 489.64 (%91), **107** bileşiğine ait $(\text{M}+1)^+$: 427.92 (%62), **109** bileşiğine ait $(\text{M}+1)^+$: 411.82 (%72), **110** bileşiğine ait $(\text{M}+1)^+$: 393.90 (%57), **111** bileşiğine ait $(\text{M}-1)^+$: 441.97 (%100) ve $(\text{M}+1)^+$: 444.00 (%84), **112** bileşiğine ait $(\text{M}+\text{H}_2\text{O})^+$: 454.79 (%100), **113** bileşiğine ait $(\text{M}-1)^+$: 421.74 (%100) ve $(\text{M}+1)^+$: 423.84 (%83), **114** bileşiğine ait $(\text{M}-1)^+$: 467.80 (%82) ve $(\text{M}+1)^+$: 469.90 (%62), **115** bileşiğine ait $(\text{M}+1)^+$: 439.89 (%37) ve $(\text{M}+\text{H}_2\text{O})^+$: 457.81 (%100), **116** bileşiğine ait $(\text{M})^+$: 393.83 (%100), **117** bileşiğine ait $(\text{M}+1)^+$: 384.65 (%100), **118** bileşiğine ait $(\text{M}+1)^+$: 377.89 (%9), **119** bileşiğine ait $(\text{M})^+$: 359.60 (%64), **120** bileşiğine ait $(\text{M})^+$: 409.78 (%100), **121** bileşiğine ait $(\text{M})^+$: 404.67 (%100), **122** bileşiğine ait $(\text{M})^+$: 389.76 (%100) ve **123** bileşiğine ait $(\text{M})^+$: 435.61 (%19)'nin önerilen yapıya uygun olacak şekilde ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopisi spektrumları ise Ek Açıklamalar A. kısmında verilmiştir.

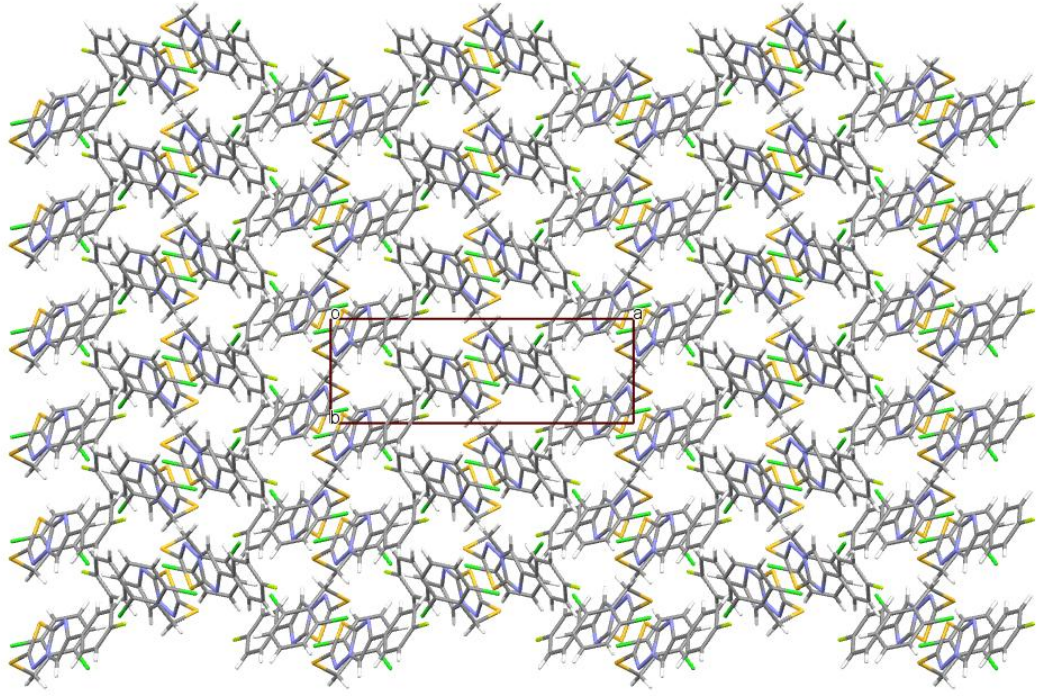
Buna ek olarak, **109**, **110**, **117**, **118** ve **122** numaralı bileşiklerin tekli kristali elde edilmiş ve yapıları X-ışını analizi ile teyit edilmiştir. Bileşiklerin (**109**, **110**, **117**, **118** ve **122**) kristal yapıları sırasıyla Şekil 4.1-4.10 ve kristal dataları sırasıyla Çizelge 4.16-4.30'da gösterilmektedir.

Bu tez çalışmasında incelenen kristallerin X-ışını kırınım verileri Sinop Üniversitesi, Merkezi Araştırma X-ışınları Laboratuvarında bulunan 'Bruker APEX-II CCD difraktometresi ile MoK_α ışını kullanılarak 293(2) K sıcaklığında toplanmıştır. Kristallerin yapı çözümü ShelXT [50] programıyla direkt yöntemler kullanılarak elde edildi. Çözüm aşamasında hidrojen dışındaki atomların konumlarını tayin etmek için

tam matris en küçük kareler yöntemini kullanan ShelXL [51] programı ile arıtım işlemi yapıldı. Atom konumlarının daha duyarlı hale gelmesi ve eksik atomların belirlenmesi için, arıtımın ilk safhasında izotropik arıtım yapılmıştır. Arıtım sonucunda hidrojen dışındaki eksik atomların olmadığı görülmüş ve anizotropik arıtım yapılmıştır. Arıtımın bundan sonraki aşamasında hidrojen atomları belirlenmiştir. Hidrojen atomlarının konumları birim hücredeki elektron yoğunluğunun Fark-Fourier haritasından geometrik olarak elde edildi. Hidrojen atomları geometrik olarak yerleştirilirken aromatik C-H bağ uzunlukları 0.93 Å, metilen C-H₂ bağ uzunlukları 0.97 Å, metil C-H₃ bağ uzunlukları 0.96 Å olarak sabitlenmiştir. Yapı çözümü ve arıtım işlemi bittikten sonra moleküler çizimler ve hesaplamalar için ise olex2 [52] ve MERCURY [53] programları kullanılmıştır. Tüm kristallerde klasik hidrojen bağı olmayıp kristallerin paketlenmeleri zayıf van der waals ve π - π etkileşimleri ile gerçekleşmiştir.



Şekil 4.1. C₁₇H₁₀Cl₂FN₃S₂ **109** Nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.



Şekil 4.2. $C_{17}H_{10}Cl_2FN_3S_2$ **109** Nolu bileşiğin kristalinin c eksenini boyunca paketlenmesi.

Çizelge 4.16. $C_{17}H_{10}Cl_2FN_3S_2$ **109** Nolu bileşiğin kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.

Kimyasal Formül	$C_{17}H_{10}Cl_2FN_3S_2$
Moleküler Ağırlık	410.30
Sıcaklık/K	293(2)
Kristal Sistemi	monoklinik
Uzay Grubu	$P2_1/n$
a/Å	16.783(3)
b/Å	5.5841(7)
c/Å	19.470(3)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	104.995(5)
$\gamma/^\circ$	90
Birim Hücrenin Hacmi/Å ³	1762.6(4)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	4
ρ_{calc} (Hesaplanan Yoğunluk)g/cm ³	1.546
μ (Çizgisel Soğurma Katsayısı) /mm ⁻¹	0.620
F(000)	832.0
Kristal Boyutları/mm ³	0.25 × 0.21 × 0.2
Radyasyon	MoK α ($\lambda =$ 0.71073)
2 Θ Data Toplama Aralığı/ $^\circ$	6.332 to 56.598

Çizelge 4.16. (devam ediyor).

İndeks Aralığı	$-22 \leq h \leq 22, -7 \leq k \leq 7, -25 \leq l \leq 25$
Toplanan Yansıma	60083
Bağımsız Yansıma	4378 [$R_{\text{int}} = 0.0480, R_{\text{sigma}} = 0.0215$]
Yansıma/Parametre	4378/227
S (Goodness-of-fit)	1.075
Final R Değeri [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0558, wR_2 = 0.1196$
Final R Değeri [Toplam data]	$R_1 = 0.0669, wR_2 = 0.1280$
$\Delta\sigma_{\text{max}}, \Delta\sigma_{\text{min}} / e \text{ \AA}^{-3}$	0.46/-0.38

Çizelge 4.17. $C_{17}H_{10}Cl_2FN_3S_2$ **109** Nolu bileşiğin kristaline ait bağ uzunluk değerleri.

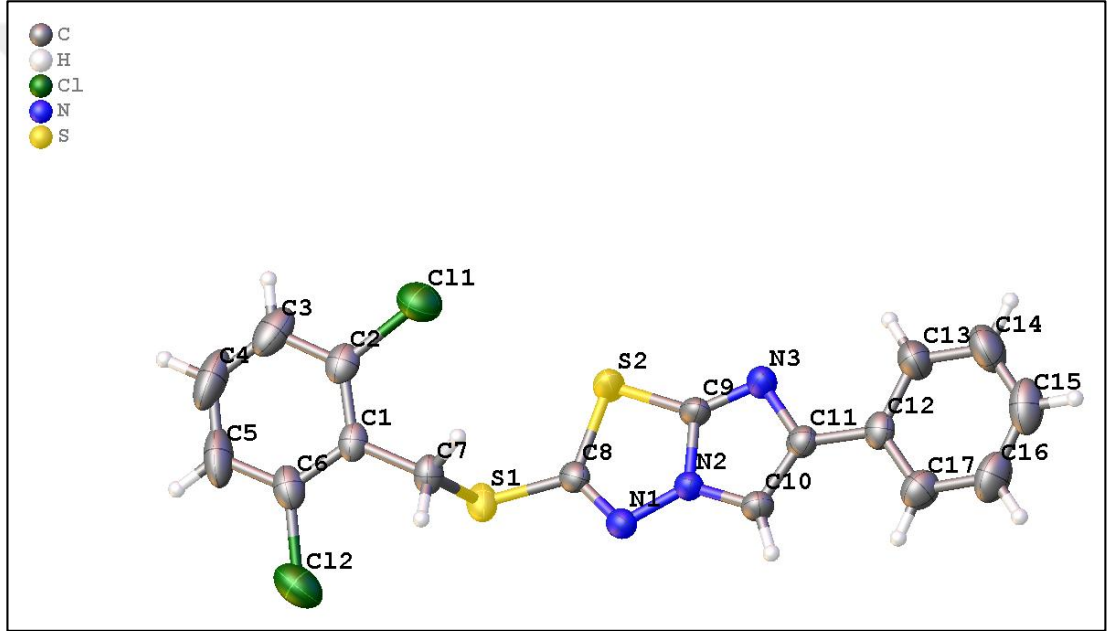
Atom	Atom	Uzunluk/Å	Atom	Atom	Uzunluk/Å
S1	C7	1.832(3)	C1	C2	1.404(4)
S1	C8	1.753(2)	C1	C6	1.398(4)
S2	C9	1.723(2)	C11	C12	1.470(3)
S2	C8	1.749(2)	C11	C10	1.373(3)
Cl1	C2	1.729(3)	C12	C17	1.391(4)
Cl2	C6	1.731(3)	C12	C13	1.385(4)
N2	N1	1.368(3)	C2	C3	1.383(4)
N2	C9	1.373(3)	C17	C16	1.385(4)
N2	C10	1.369(3)	C13	C14	1.383(4)
N1	C8	1.294(3)	C6	C5	1.381(5)
N3	C11	1.388(3)	C15	C16	1.360(5)
N3	C9	1.310(3)	C15	C14	1.365(5)
F1	C15	1.366(3)	C3	C4	1.369(5)
C1	C7	1.494(4)	C5	C4	1.381(5)

Çizelge 4.18. $C_{17}H_{10}Cl_2FN_3S_2$ **109** Nolu bileşiğin kristaline ait bağ açısı değerleri.

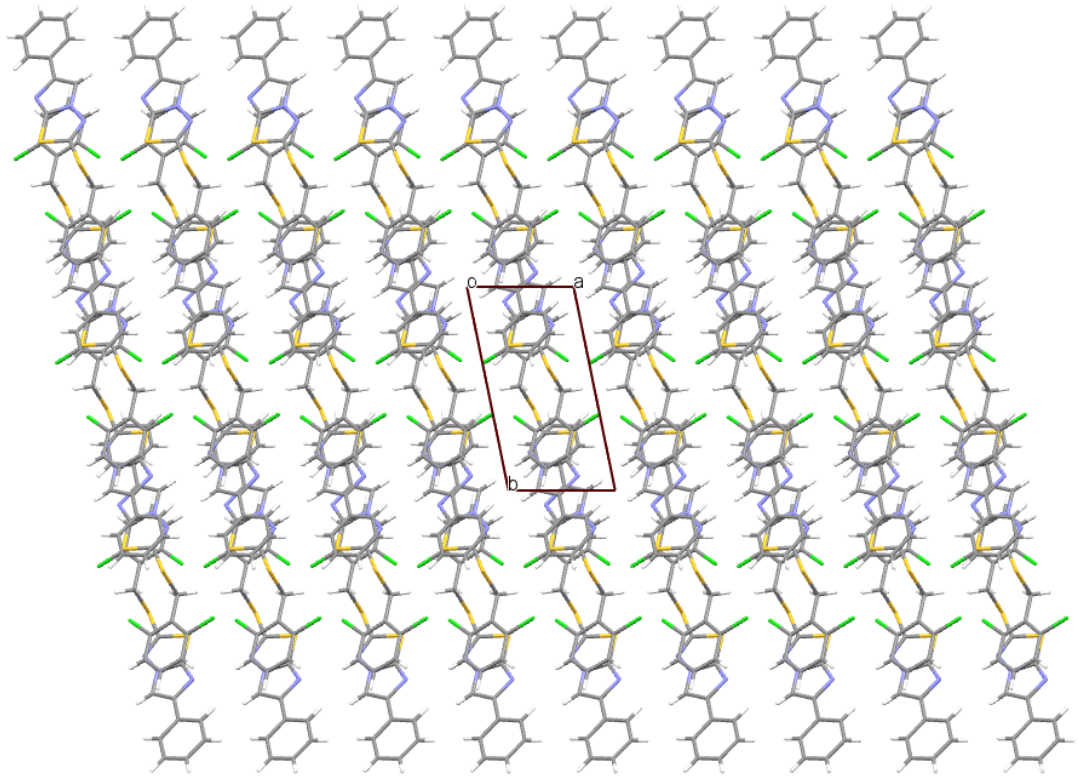
Atom	Atom	Atom	Açı/°	Atom	Atom	Atom	Açı/°
C8	S1	C7	101.17(11)	S2	C8	S1	120.95(14)
C9	S2	C8	88.49(11)	N1	C8	S1	122.36(18)
N1	N2	C9	118.17(19)	N1	C8	S2	116.58(18)
N1	N2	C10	133.9(2)	N2	C10	C11	104.2(2)
C10	N2	C9	107.9(2)	C1	C2	C11	119.7(2)
C8	N1	N2	108.30(19)	C3	C2	C11	118.1(2)
C9	N3	C11	104.14(19)	C3	C2	C1	122.2(3)
C2	C1	C7	122.8(2)	C16	C17	C12	120.8(3)
C6	C1	C7	121.2(2)	C14	C13	C12	121.0(3)
C6	C1	C2	116.0(3)	C1	C6	C12	118.7(2)

Çizelge 4.18. (devam ediyor).

N3	C11	C12	120.9(2)	C5	C6	Cl2	118.7(2)
C10	C11	N3	111.8(2)	C5	C6	C1	122.6(3)
C10	C11	C12	127.3(2)	C16	C15	F1	118.9(3)
C1	C7	S1	112.69(18)	C16	C15	C14	122.5(3)
N2	C9	S2	108.45(17)	C14	C15	F1	118.6(3)
N3	C9	S2	139.55(18)	C15	C16	C17	118.7(3)
N3	C9	N2	112.0(2)	C4	C3	C2	119.3(3)
C17	C12	C11	121.2(2)	C15	C14	C13	118.6(3)
C13	C12	C11	120.4(2)	C6	C5	C4	118.9(3)
C13	C12	C17	118.4(2)	C3	C4	C5	121.0(3)



Şekil 4.3. $C_{17}H_{11}Cl_2N_3S_2$ **110** Nolu bileşiğin kristalinin asimetrik birimdeki gösterimi.



Şekil 4.4. $C_{17}H_{11}Cl_2N_3S_2$ **110** Nolu bileşiğin kristalinin c eksenine boyunca paketlenmesi.

Çizelge 4.19. $C_{17}H_{11}Cl_2N_3S_2$ **110** Nolu bileşiğin kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.

Kimyasal Formül	$C_{17}H_{11}Cl_2N_3S_2$
Moleküler Ağırlık	392.31
Sıcaklık/K	293(2)
Kristal Sistemi	triklinik
Uzay Grubu	$P-1$
a/Å	5.5703(8)
b/Å	11.4909(18)
c/Å	14.383(2)
$\alpha/^\circ$	69.977(5)
$\beta/^\circ$	85.315(5)
$\gamma/^\circ$	77.545(5)
Birim Hücresinin Hacmi/Å ³	844.6(2)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	2
ρ_{calc} (Hesaplanan Yoğunluk)g/cm ³	1.543
μ (Çizgisel Soğurma Katsayısı) /mm ⁻¹	0.635
F(000)	400.0
Kristal Boyutları/mm ³	0.28 × 0.23 × 0.21

Çizelge 4.19. (devam ediyor).

Radyasyon	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
2 θ Data Toplama Aralığı/°	7.276 to 56.648
İndeks Aralığı	-7 \leq h \leq 7, -15 \leq k \leq 15, -19 \leq l \leq 19
Toplanan Yansıma	32177
Bağımsız Yansıma	3884 [R _{int} = 0.0291, R _{sigma} = 0.0197]
Yansıma/Parametre	3884/0/218
S (Goodness-of-fit)	1.119
Final R Değeri [I \geq 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0450, wR ₂ = 0.0837
Final R Değeri [Toplam data]	R ₁ = 0.0547, wR ₂ = 0.0908
$\Delta\sigma_{max}$, $\Delta\sigma_{min}$ / e Å ⁻³	0.33/-0.33

Çizelge 4.20. C₁₇H₁₁Cl₂N₃S₂ **110** Nolu bileşiğin kristaline ait bağ uzunluk değerleri.

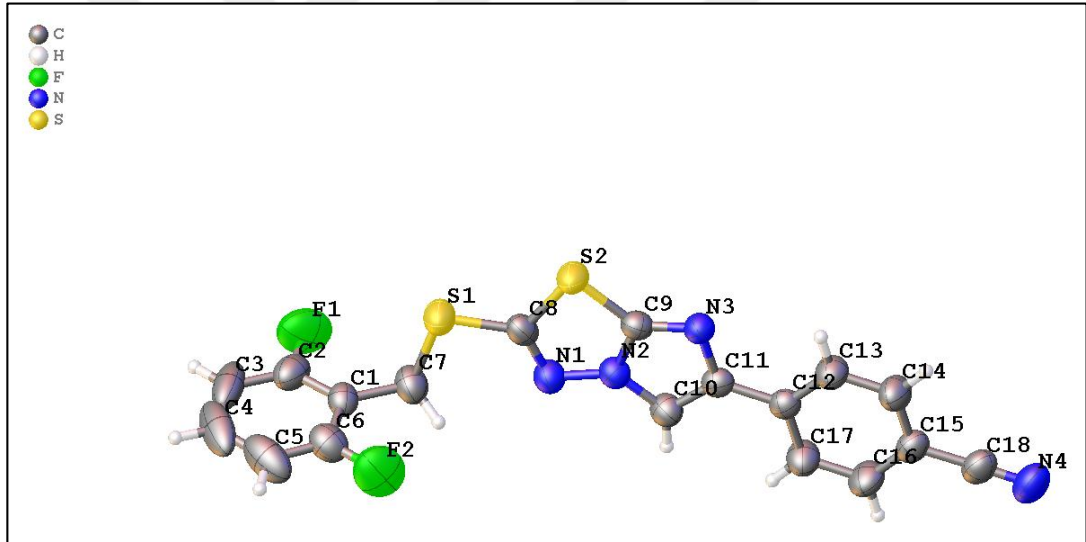
Atom	Atom	Uzunluk/Å	Atom	Atom	Uzunluk/Å
S1	C8	1.749(2)	C1	C2	1.399(3)
S1	C7	1.832(2)	C10	C11	1.374(3)
S2	C8	1.7460(19)	C11	C12	1.458(3)
S2	C9	1.731(2)	C12	C17	1.395(3)
C11	C2	1.737(2)	C12	C13	1.385(3)
C12	C6	1.736(3)	C6	C5	1.382(4)
N2	N1	1.367(2)	C2	C3	1.377(3)
N2	C10	1.372(2)	C17	C16	1.392(3)
N2	C9	1.370(2)	C13	C14	1.382(3)
N1	C8	1.296(2)	C16	C15	1.370(4)
N3	C9	1.300(3)	C15	C14	1.366(4)
N3	C11	1.400(2)	C3	C4	1.375(5)
C1	C7	1.487(3)	C5	C4	1.377(5)
C1	C6	1.397(3)			

Çizelge 4.21. C₁₇H₁₁Cl₂N₃S₂ **110** Nolu bileşiğin kristaline ait bağ açısı değerleri.

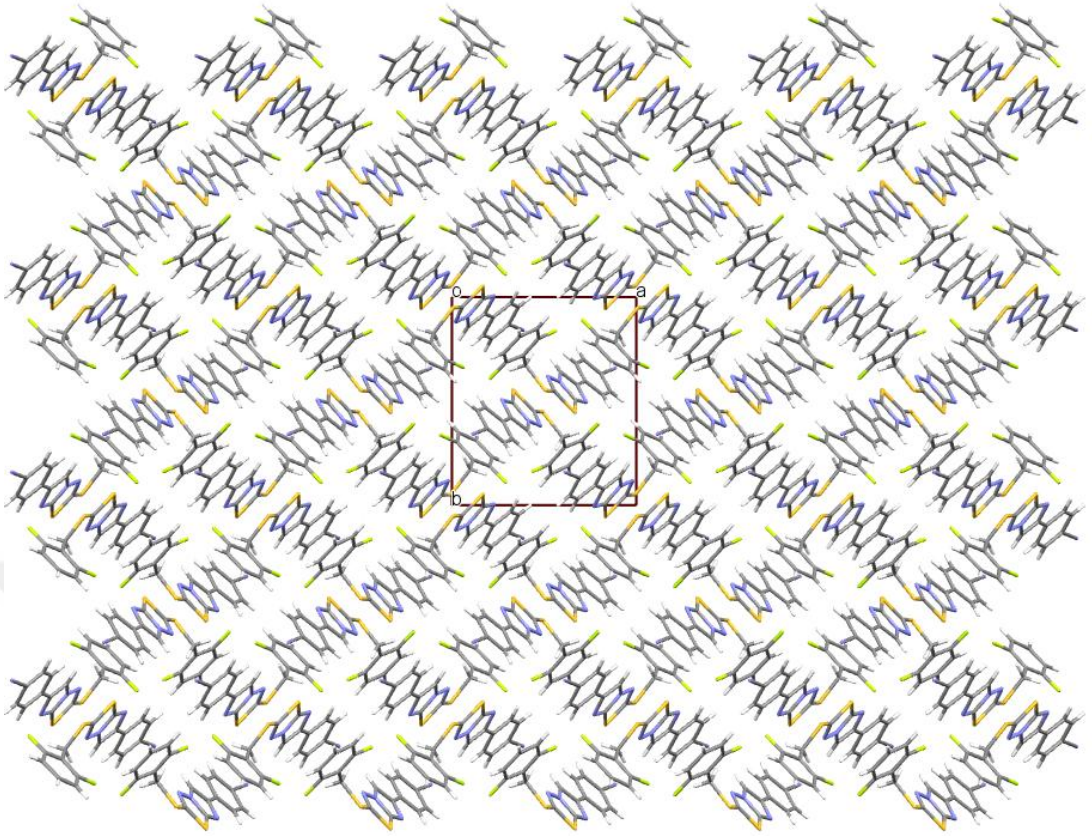
Atom	Atom	Atom	Açı/°	Atom	Atom	Atom	Açı/°
C8	S1	C7	100.41(9)	C10	C11	N3	111.06(17)
C9	S2	C8	88.74(9)	C10	C11	C12	127.88(18)
N1	N2	C10	134.09(15)	C17	C12	C11	121.2(2)
N1	N2	C9	118.75(15)	C13	C12	C11	120.9(2)
C9	N2	C10	107.15(15)	C13	C12	C17	117.9(2)
C8	N1	N2	108.23(15)	C1	C6	C12	118.77(17)
C9	N3	C11	103.90(16)	C5	C6	C12	119.0(2)

Çizelge 4.21. (devam ediyor).

C6	C1	C7	122.1(2)	C5	C6	C1	122.2(3)
C6	C1	C2	115.82(19)	C1	C2	C11	119.39(15)
C2	C1	C7	122.09(18)	C3	C2	C11	117.4(2)
S2	C8	S1	120.18(11)	C3	C2	C1	123.2(2)
N1	C8	S1	123.34(15)	C16	C17	C12	120.4(2)
N1	C8	S2	116.44(14)	C14	C13	C12	121.0(2)
N2	C10	C11	104.78(16)	C15	C16	C17	120.4(3)
C1	C7	S1	110.58(13)	C14	C15	C16	119.7(2)
N2	C9	S2	107.83(13)	C15	C14	C13	120.6(3)
N3	C9	S2	139.07(15)	C4	C3	C2	118.3(3)
N3	C9	N2	113.10(17)	C4	C5	C6	119.1(3)
N3	C11	C12	121.02(17)	C3	C4	C5	121.3(2)



Şekil 4.5. $C_{18}H_{10}F_2N_4S_2$ **117** Nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.



Şekil 4.6. $C_{18}H_{10}F_2N_4S_2$ **117** Nolu bileşiğin kristalinin c eksenine boyunca paketlenmesi.

Çizelge 4.22. $C_{18}H_{10}F_2N_4S_2$ **117** Nolu bileşiğin kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.

Kimyasal Formül	$C_{18}H_{10}F_2N_4S_2$
Moleküler Ağırlık	384.42
Sıcaklık/K	293(2)
Kristal Sistemi	monoklinik
Uzay Grubu	$P2_1/n$
a/Å	10.922(2)
b/Å	11.834(2)
c/Å	13.970(3)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	106.152(7)
$\gamma/^\circ$	90
Birim Hücrenin Hacmi/Å ³	1734.4(6)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	4
ρ_{calc} (Hesaplanan Yoğunluk)g/cm ³	1.472
μ (Çizgisel Soğurma Katsayısı) /mm ⁻¹	0.336

Çizelge 4.22. (devam ediyor).

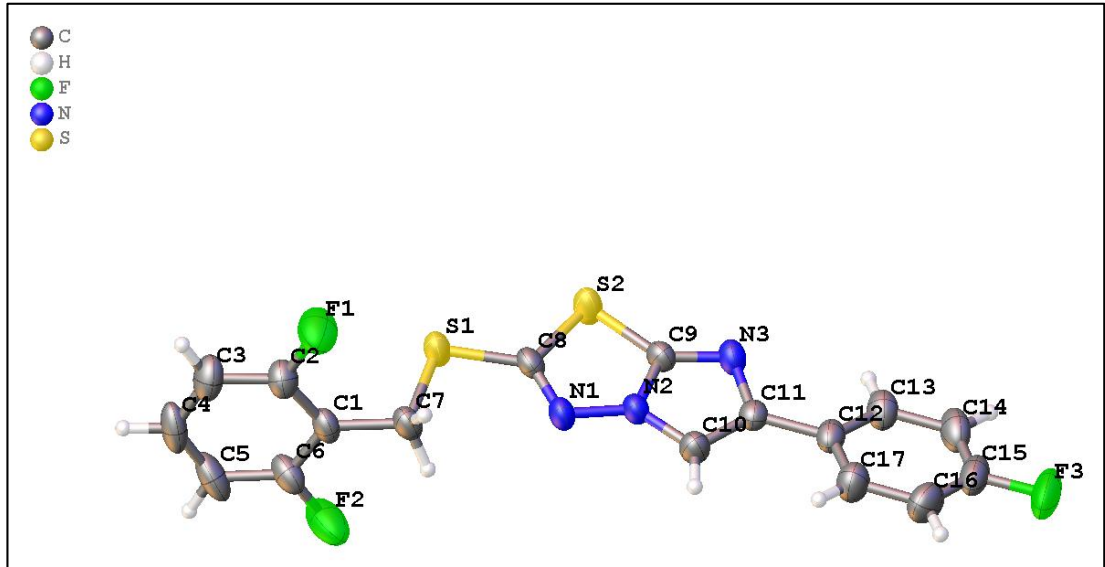
F(000)	784.0
Kristal Boyutları/mm ³	0.25 × 0.21 × 0.2
Radyasyon	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
2 Θ Data Toplama Aralığı/ $^{\circ}$	6.072 to 56.666
İndeks Aralığı	-14 ≤ h ≤ 14, -15 ≤ k ≤ 15, -18 ≤ l ≤ 18
Toplanan Yansıma	44171
Bağımsız Yansıma	3985 [$R_{int} = 0.0379$, $R_{sigma} = 0.0242$]
Yansıma/Parametre	3985/0/236
S (Goodness-of-fit)	1.094
Final R Değeri [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0747$, $wR_2 = 0.1259$
Final R Değeri [Toplam data]	$R_1 = 0.0955$, $wR_2 = 0.1392$
$\Delta\sigma_{max}$, $\Delta\sigma_{min}$ / e \AA^{-3}	0.35/-0.30

Çizelge 4.23. C₁₈H₁₀F₂N₄S₂ **117** Nolu bileşiğin kristaline ait bağ uzunluk değerleri.

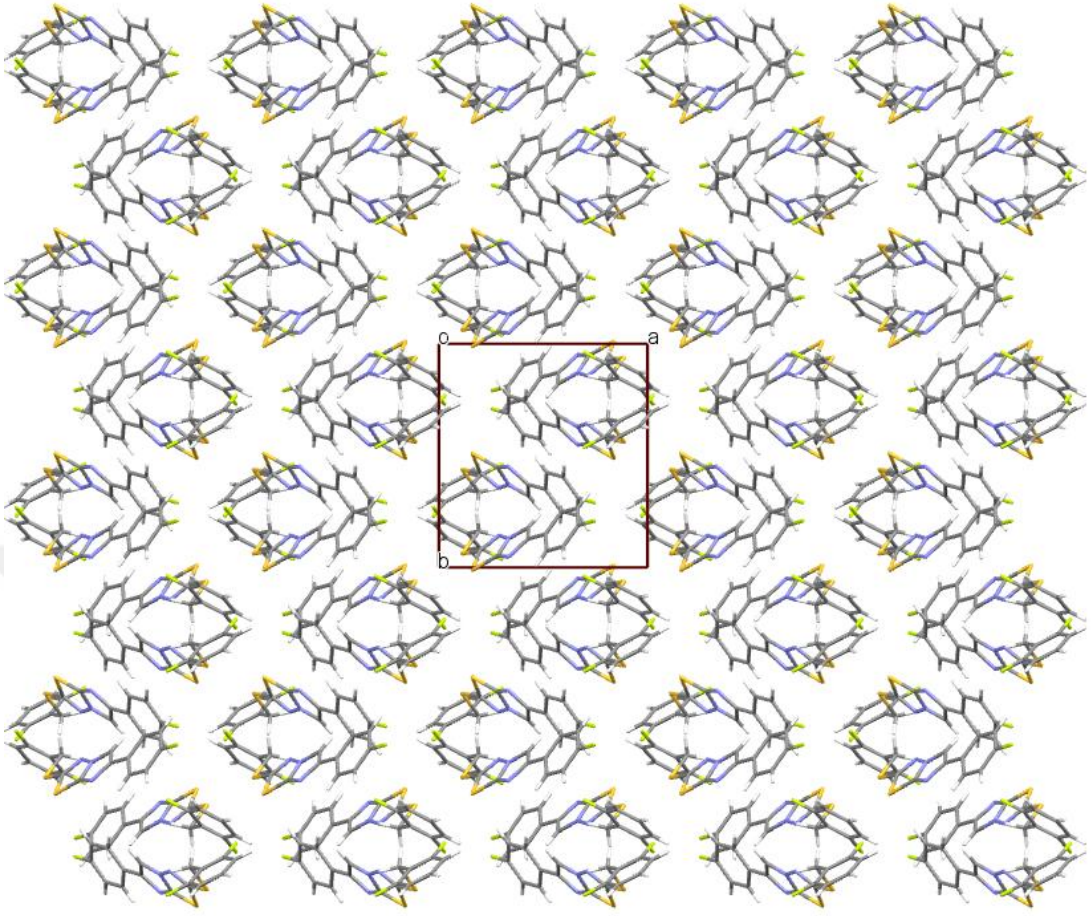
Atom	Atom	Uzunluk/ \AA	Atom	Atom	Uzunluk/ \AA
S2	C9	1.727(3)	C1	C7	1.497(4)
S2	C8	1.756(3)	C1	C2	1.362(4)
S1	C8	1.740(3)	C12	C13	1.379(4)
S1	C7	1.827(3)	C12	C17	1.397(4)
N2	N1	1.376(3)	C15	C18	1.448(4)
N2	C9	1.361(4)	C15	C14	1.386(4)
N2	C10	1.369(4)	C15	C16	1.369(5)
N3	C11	1.393(4)	N4	C18	1.130(4)
N3	C9	1.308(4)	C13	C14	1.378(4)
N1	C8	1.288(4)	C17	C16	1.380(4)
F1	C2	1.362(5)	C6	C5	1.360(6)
F2	C6	1.352(4)	C2	C3	1.375(6)
C11	C12	1.465(4)	C3	C4	1.369(8)
C11	C10	1.364(4)	C4	C5	1.377(8)
C1	C6	1.378(5)			

Çizelge 4.24. C₁₈H₁₀F₂N₄S₂ **117** Nolu bileşiğin kristaline ait bağ açı değerleri.

Atom	Atom	Atom	Açı/°	Atom	Atom	Atom	Açı/°
C9	S2	C8	87.82(15)	C16	C15	C18	120.8(3)
C8	S1	C7	99.84(15)	C16	C15	C14	119.4(3)
C9	N2	N1	118.7(2)	C14	C13	C12	121.2(3)
C9	N2	C10	107.5(2)	S1	C8	S2	117.92(18)
C10	N2	N1	133.8(2)	N1	C8	S2	117.3(2)
C9	N3	C11	103.5(2)	N1	C8	S1	124.7(2)
C8	N1	N2	107.4(2)	N4	C18	C15	178.3(4)
N3	C11	C12	120.8(2)	C16	C17	C12	120.6(3)
C10	C11	N3	111.7(3)	F2	C6	C1	116.7(3)
C10	C11	C12	127.5(3)	F2	C6	C5	119.5(4)
C6	C1	C7	121.2(3)	C5	C6	C1	123.8(4)
C2	C1	C6	115.9(3)	C13	C14	C15	120.1(3)
C2	C1	C7	122.9(3)	C1	C7	S1	108.7(2)
C13	C12	C11	121.4(3)	F1	C2	C1	117.2(3)
C13	C12	C17	118.1(3)	F1	C2	C3	119.2(4)
C17	C12	C11	120.5(3)	C1	C2	C3	123.5(4)
N2	C9	S2	108.7(2)	C15	C16	C17	120.6(3)
N3	C9	S2	138.5(2)	C4	C3	C2	117.6(4)
N3	C9	N2	112.8(3)	C3	C4	C5	121.7(4)
C11	C10	N2	104.6(3)	C6	C5	C4	117.5(5)
C14	C15	C18	119.8(3)				



Şekil 4.7. C₁₇H₁₀F₃N₃S₂ **118** Nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.



Şekil 4.8. $C_{17}H_{10}F_3N_3S_2$ **118** Nolu bileşiğin kristalinin c eksenini boyunca paketlenmesi.

Çizelge 4.25. $C_{17}H_{10}F_3N_3S_2$ **118** Nolu bileşiğin kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.

Kimyasal Formül	$C_{17}H_{10}F_3N_3S_2$
Moleküler Ağırlık	377.40
Sıcaklık/K	293(2)
Kristal Sistemi	monoklinik
Uzay Grubu	$P2_1/c$
a/Å	11.271(3)
b/Å	11.737(3)
c/Å	12.542(3)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	103.816(8)
$\gamma/^\circ$	90
Birim Hücrenin Hacmi/Å ³	1611.1(7)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	4

Çizelge 4.25. (devam ediyor).

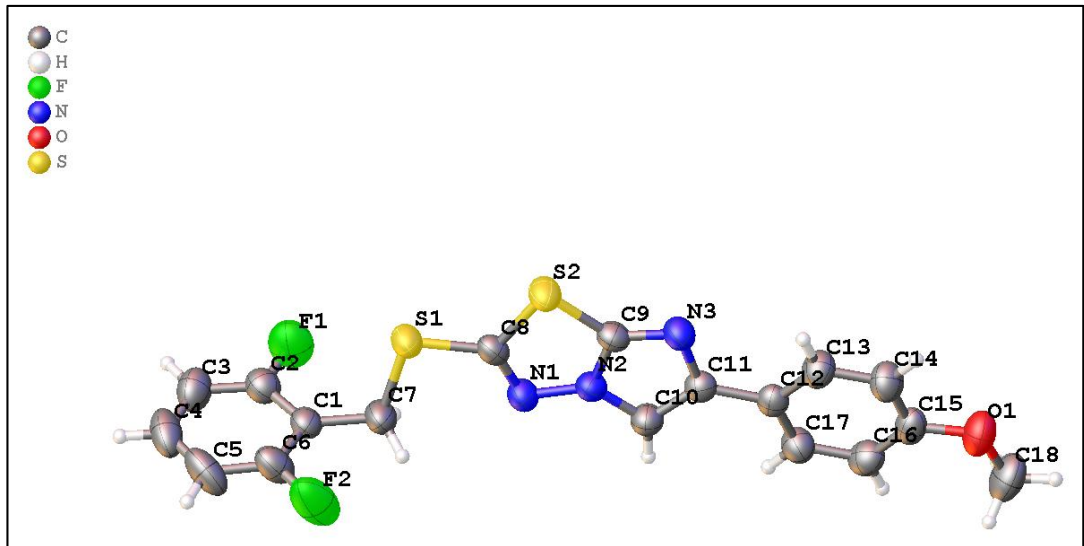
ρ_{calc} (Hesaplanan Yoğunluk)/g/cm ³	1.556
μ (Çizgisel Soğurma Katsayısı)/mm ⁻¹	0.367
F(000)	768.0
Kristal Boyutları/mm ³	0.29 × 0.26 × 0.22
Radyasyon	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
2 θ Data Toplama Aralığı/°	6.562 to 56.912
İndeks Aralığı	-15 ≤ h ≤ 13, -15 ≤ k ≤ 15, -16 ≤ l ≤ 16
Toplanan Yansıma	31268
Bağımsız Yansıma	3826 [$R_{\text{int}} = 0.0613$, $R_{\text{sigma}} = 0.0359$]
Yansıma/Parametre	3826/0/227
S (Goodness-of-fit)	1.098
Final R Değeri [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0635$, $wR_2 = 0.1272$
Final R Değeri [Toplam data]	$R_1 = 0.0783$, $wR_2 = 0.1394$
$\Delta\sigma_{\text{max}}$, $\Delta\sigma_{\text{min}}$ / e Å ⁻³	0.33/-0.41

Çizelge 4.26. C₁₇H₁₀F₃N₃S₂ 118 Nolu bileşiğin kristaline ait bağ uzunluk değerleri.

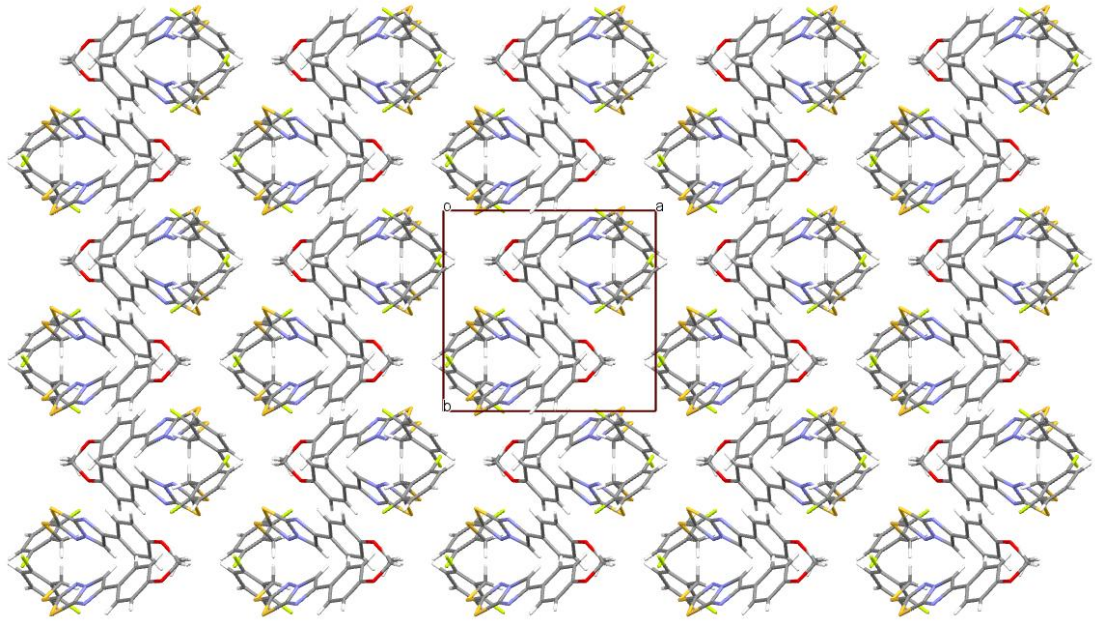
Atom	Atom	Uzunluk/Å	Atom	Atom	Uzunluk/Å
S1	C8	1.735(2)	C1	C2	1.381(4)
S1	C7	1.821(3)	C1	C6	1.382(4)
S2	C8	1.762(2)	C11	C12	1.479(3)
S2	C9	1.735(3)	C11	C10	1.370(4)
F1	C2	1.362(3)	C12	C13	1.384(4)
F2	C6	1.356(4)	C12	C17	1.395(4)
N2	N1	1.381(3)	C13	C14	1.392(4)
N2	C9	1.359(3)	C2	C3	1.369(4)
N2	C10	1.367(3)	C6	C5	1.384(4)
F3	C15	1.366(3)	C3	C4	1.372(5)
N3	C11	1.392(3)	C15	C14	1.354(5)
N3	C9	1.312(3)	C15	C16	1.370(5)
N1	C8	1.293(3)	C17	C16	1.391(4)
C1	C7	1.498(3)	C4	C5	1.377(5)

Çizelge 4.27. C₁₇H₁₀F₃N₃S₂ **118** Nolu bileşiğin kristaline ait açı değerleri.

Atom	Atom	Atom	Açı/°	Atom	Atom	Atom	Açı/°
C8	S1	C7	99.77(12)	C13	C12	C17	118.9(3)
C9	S2	C8	87.89(12)	C17	C12	C11	120.6(3)
C9	N2	N1	118.7(2)	N2	C10	C11	104.6(2)
C9	N2	C10	107.7(2)	C1	C7	S1	107.54(18)
C10	N2	N1	133.6(2)	C12	C13	C14	120.4(3)
C9	N3	C11	103.5(2)	F1	C2	C1	117.1(2)
C8	N1	N2	107.7(2)	F1	C2	C3	118.3(3)
C2	C1	C7	122.7(2)	C3	C2	C1	124.6(3)
C2	C1	C6	114.7(2)	F2	C6	C1	117.6(2)
C6	C1	C7	122.6(3)	F2	C6	C5	118.9(3)
N3	C11	C12	121.5(2)	C1	C6	C5	123.6(3)
C10	C11	N3	111.5(2)	C2	C3	C4	117.8(3)
C10	C11	C12	127.0(2)	F3	C15	C16	118.4(3)
S1	C8	S2	119.15(15)	C14	C15	F3	118.6(3)
N1	C8	S1	123.86(18)	C14	C15	C16	123.0(3)
N1	C8	S2	116.98(18)	C15	C14	C13	118.9(3)
N2	C9	S2	108.74(17)	C16	C17	C12	120.7(3)
N3	C9	S2	138.5(2)	C3	C4	C5	121.3(3)
N3	C9	N2	112.7(2)	C4	C5	C6	118.0(3)
C13	C12	C11	120.5(3)	C15	C16	C17	118.0(3)



Şekil 4.9. C₁₈H₁₃F₂N₃OS₂ **122** Nolu bileşiğin kristalinin asimetrik birimdeki gösterimi.



Şekil 4.10. $C_{18}H_{13}F_2N_3OS_2$ 122 Nolu bileşiğin kristalinin c eksenini boyunca paketlenmesi.

Çizelge 4.28. $C_{18}H_{13}F_2N_3OS_2$ 122 Nolu bileşiğin kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.

Kimyasal Formül	$C_{18}H_{13}F_2N_3OS_2$
Moleküler Ağırlık	389.43
Sıcaklık/K	293(2)
Kristal Sistemi	monoklinik
Uzay Grubu	$P2_1/c$
a/Å	12.666(3)
b/Å	11.391(3)
c/Å	12.618(3)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	107.604(7)
$\gamma/^\circ$	90
Birim Hücresinin Hacmi/Å ³	1735.4(7)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	4
ρ_{calc} (Hesaplanan Yoğunluk)g/cm ³	1.491
μ (Çizgisel Soğurma Katsayısı) /mm ⁻¹	0.340
F(000)	800.0
Kristal Boyutları/mm ³	0.24 × 0.2 × 0.19
Radyasyon	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
2 θ Data toplama Aralığı/°	6.524 to 56.756
İndex Aralığı	$-16 \leq h \leq 16, -15 \leq k \leq 15, -16 \leq l \leq 14$

Çizelge 4.28. (devam ediyor).

Toplanan Yansımaya	53998
Bağımsız Yansımaya	4163 [$R_{\text{int}} = 0.0436$, $R_{\text{sigma}} = 0.0270$]
Yansımaya/Parametre	4163/0/237
S (Goodness-of-fit)	1.116
Final R Değeri [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0659$, $wR_2 = 0.1099$
Final R Değeri [Toplam data]	$R_1 = 0.0929$, $wR_2 = 0.1252$
$\Delta\sigma_{\text{max}}$, $\Delta\sigma_{\text{min}} / e \text{ \AA}^{-3}$	0.29/-0.29

Çizelge 4.29. $C_{18}H_{13}F_2N_3OS_2$ 122 Nolu bileşiğin kristaline ait bağ uzunluk değerleri.

Atom	Atom	Uzunluk/Å	Atom	Atom	Uzunluk/Å
S1	C8	1.732(3)	C11	C10	1.369(4)
S1	C7	1.816(3)	C12	C17	1.381(4)
S2	C8	1.760(3)	C12	C13	1.389(4)
S2	C9	1.729(3)	C1	C2	1.376(4)
F1	C2	1.360(4)	C1	C7	1.493(4)
N2	N1	1.377(3)	C1	C6	1.382(4)
N2	C9	1.357(3)	C15	C16	1.374(4)
N2	C10	1.378(3)	C15	C14	1.376(4)
O1	C15	1.374(3)	C17	C16	1.390(4)
O1	C18	1.416(4)	C2	C3	1.365(4)
N1	C8	1.292(3)	C13	C14	1.379(4)
N3	C11	1.393(3)	C6	C5	1.378(5)
N3	C9	1.315(3)	C3	C4	1.364(5)
F2	C6	1.350(4)	C4	C5	1.370(5)
C11	C12	1.472(4)			

Çizelge 4.30. $C_{18}H_{13}F_2N_3OS_2$ 122 Nolu bileşiğin kristaline ait bağ açısı değerleri.

Atom	Atom	Atom	Açı/°	Atom	Atom	Atom	Açı/°
C8	S1	C7	99.44(13)	N3	C9	S2	138.1(2)
C9	S2	C8	87.80(13)	N3	C9	N2	112.9(2)
N1	N2	C10	134.3(2)	O1	C15	C14	114.9(3)
C9	N2	N1	118.4(2)	C16	C15	O1	125.6(3)
C9	N2	C10	107.3(2)	C16	C15	C14	119.6(3)
C15	O1	C18	117.8(3)	C11	C10	N2	104.7(2)
C8	N1	N2	107.8(2)	C12	C17	C16	121.3(3)
C9	N3	C11	103.7(2)	F1	C2	C1	116.8(3)

Çizelge 4.30. (devam ediyor).

N3	C11	C12	119.6(2)	F1	C2	C3	118.8(3)
C10	C11	N3	111.4(2)	C3	C2	C1	124.4(3)
C10	C11	C12	129.0(3)	C15	C16	C17	120.0(3)
C17	C12	C11	122.4(3)	C14	C13	C12	121.4(3)
C17	C12	C13	117.6(3)	C1	C7	S1	108.0(2)
C13	C12	C11	120.0(3)	C15	C14	C13	120.2(3)
S1	C8	S2	118.67(16)	F2	C6	C1	117.0(3)
N1	C8	S1	124.5(2)	F2	C6	C5	119.1(3)
N1	C8	S2	116.9(2)	C5	C6	C1	123.9(3)
C2	C1	C7	122.6(3)	C4	C3	C2	118.5(3)
C2	C1	C6	114.3(3)	C3	C4	C5	120.9(3)
C6	C1	C7	123.1(3)	C4	C5	C6	118.0(3)
N2	C9	S2	109.09(19)				

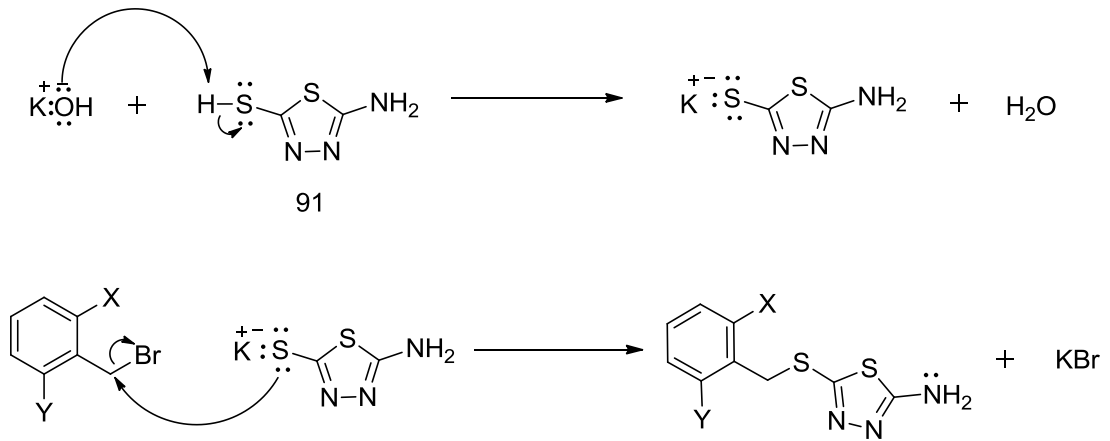
BÖLÜM 5

SONUÇLAR

5.1. DENEYSEL SONUÇLAR

Bazı yeni tiyoeter köprülü imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halkası içeren (**105**) yeni maddelerin sentezi üzerine yaptığımız çalışmamızda ikisi literatüre kayıtlı toplam 20 maddenin sentezi basit ve uygulanabilir yöntemlerle gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızın ilk bölümünde başlangıç bileşikleri olan 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**94** ve **95** numaralı bileşikler) 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**91**)'ün 2,6-diklorobenzilbromür (**92**) ve 2,6-diflorobenzilbromür (**93**) ile KOH mevcudiyetinde absolu etilalkol içerisinde olan reaksiyonundan elde edilmiştir. Reaksiyon yürüyüşü 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**94** ve **95**) olan maddeler için Şekil 5.1'de gösterilmiştir.

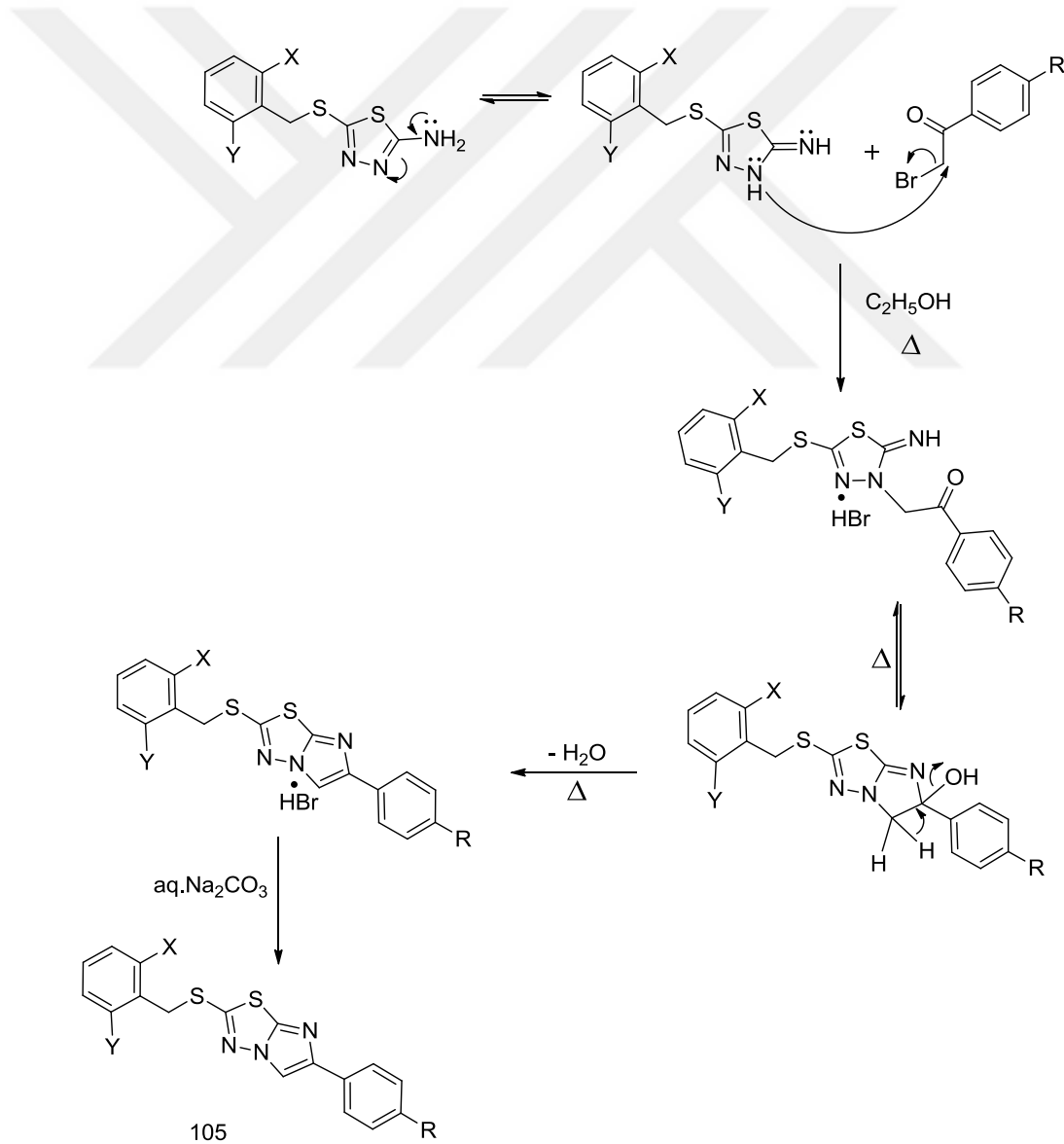


Şekil 5.1. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol (**94** ve **95**) türevlerinin elde ediliş mekanizması.

Bu reaksiyonlarda 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol'deki kükürt atomuna bağlı asidik proton, kuvvetli baz olan potasyum hidroksit ile asit-baz tepkimesi sonucu

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol'ün potasyum tuzu nükleofil olarak oluşturuldu. Nükleofilin 2,6-diklorobenzilbromür (**92**) ve 2,6-diflorobenzilbromür (**93**) ile S_N2 mekanizması üzerinden bromla yer değiştirmesiyle 2-amino-1,3,4-tiyadiazol (**94** ve **95**) türevleri elde edildi.

Çalışmamızın ikinci bölümünde ise elde edilen substitüe 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**94** ve **95**) absolu alkol içerisinde muhtelif 2-bromo asetofenon türevleriyle reaksiyonu sonucunda ise hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlendi. Şekil 5.2'de hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin oluşum mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 5.2. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin elde edilmiş mekanizmaları.

Bu reaksiyonlarda 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**94** ve **95**) amin-imin tautomerik formunda bulunduğu bilinmektedir. Bu tautomerik yapıda imin formundaki -NH- üzerinde bulunan ortaklanmamış elektron çiftleri nükleofil olarak davranarak fenasilbromür türevlerindeki bromla yer değiştirir. Bunu takiben diğer -NH- grubundaki ortaklanmamış elektron çiftleri ise fenasil karboniline nükleofilik katılması ve su ayrılması üzerinden hedef bileşik imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin hidrojen bromür tuzu oluşur. Seyreltik Na₂CO₃ ile ortam kalevi yapılmasının ardından sonuç ürünü elde edilmiş olur.

5.2. BİYOLOJİK AKTİVİTE SONUÇLARI

Deneysel olarak elde edilen bileşiklere antifungal aktivite araştırması yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıdaki Çizelge 5.1 ve Çizelge 5.2’de verilmiştir.

Çizelge 5.1. Bitki patojenlerine karşı kullanılan bileşiklerin antifungal aktivite değerleri (Miselyum gelişmesi) (mm).

Madde	Doz (ug/ml)	Bitki patojenleri		
		<i>Alternaria solani</i>	<i>Fusarium oxysporium melonis</i>	<i>Verticillium dahliae</i>
94	0,5	60,00	54,28	58,27
	1	58,93	55,15	48,36
	2	55,24	54,36	44,18
	4	53,43	52,32	45,52
	8	47,34	47,32	35,37
	20	35,33	39,96	27,16
95	0,5	59,30	60,00	59,21
	1	59,34	56,11	57,58
	2	54,41	51,98	47,27
	4	52,50	50,34	45,01
	8	45,47	47,49	40,61
	20	33,10	35,50	35,18
106	0,5	60,00	60,00	58,75
	1	52,26	60,00	57,45
	2	51,53	54,35	55,43
	4	51,16	52,73	46,10
	8	31,65	47,25	40,32
	20	15,83	36,60	32,01

Çizelge 5.1. (devam ediyor).

107	0,5	60,00	60,00	59,32
	1	55,23	54,94	57,65
	2	52,25	54,70	47,74
	4	50,75	51,23	47,40
	8	46,87	49,17	47,33
	20	23,78	27,53	29,70
109	0,5	60,00	60,00	59,78
	1	60,00	60,00	48,31
	2	57,79	54,92	46,94
	4	52,97	53,60	47,33
	8	52,21	52,06	42,57
	20	31,09	42,71	32,63
110	0,5	55,49	60,00	58,55
	1	54,00	57,83	58,15
	2	55,58	54,55	48,54
	4	53,94	53,58	46,99
	8	51,10	44,78	45,49
	20	35,03	38,06	30,64
111	0,5	53,41	60,00	59,75
	1	54,57	56,83	58,54
	2	54,89	53,54	49,41
	4	53,86	52,37	43,72
	8	53,34	50,10	42,97
	20	35,38	36,04	25,08
113	0,5	60,00	59,34	48,46
	1	52,58	58,97	49,92
	2	55,16	54,91	49,87
	4	53,31	52,81	48,63
	8	43,99	51,25	46,34
	20	27,50	31,73	42,77
114	0,5	60,00	58,34	48,50
	1	59,71	55,21	49,26
	2	53,48	55,34	49,33
	4	51,53	53,95	49,75
	8	37,14	50,69	46,10
	20	15,64	42,94	42,74

Çizelge 5.1. (devam ediyor).

115	0,5	58,70	58,52	49,92
	1	53,92	57,45	48,80
	2	55,62	55,29	49,33
	4	54,42	52,45	47,29
	8	50,72	49,60	34,85
	20	30,99	33,20	30,59
116	0,5	60,00	60,00	49,32
	1	60,00	59,96	49,59
	2	60,00	55,36	46,63
	4	54,46	52,26	47,08
	8	51,88	39,32	36,74
	20	37,72	30,11	40,86
117	0,5	60,00	59,30	48,98
	1	60,00	56,31	48,05
	2	55,35	53,96	49,07
	4	53,37	51,10	47,39
	8	41,83	43,87	43,50
	20	31,81	35,72	39,76
118	0,5	60,00	54,18	49,34
	1	58,76	55,06	48,05
	2	55,88	55,37	48,13
	4	54,35	52,67	47,05
	8	42,08	48,70	42,08
	20	37,02	44,43	44,65
119	0,5	59,96	60,00	46,21
	1	55,45	60,00	47,02
	2	54,16	54,60	48,87
	4	44,25	50,87	46,99
	8	32,65	40,66	41,49
	20	13,24	26,41	41,57
120	0,5	60,00	60,00	49,42
	1	60,00	57,92	47,57
	2	55,03	54,05	48,85
	4	54,14	51,61	47,00
	8	24,50	41,64	45,84
	20	4,21	18,52	44,30
121	0,5	60,00	55,26	49,12
	1	51,78	55,00	46,64
	2	49,97	52,52	48,15
	4	42,72	50,20	47,65
	8	35,34	48,42	45,34
	20	15,12	16,29	43,76

Çizelge 5.1. (devam ediyor).

122	0,5	60,00	58,52	45,55
	1	56,48	54,34	47,98
	2	55,42	52,47	46,38
	4	53,20	50,76	46,54
	8	45,50	49,32	45,50
	20	34,45	32,22	42,20
123	0,5	60,00	60,00	49,27
	1	60,00	56,87	48,99
	2	54,65	53,70	46,77
	4	44,07	51,37	47,00
	8	35,37	48,20	45,36
	20	24,88	34,01	45,56
C-	DMSO	60,00	60,00	60,00
C+	%80 Thiram	0	0	0

Çizelge 5.2. Bitki patojenlerine karşı bileşiklerin göstermiş olduğu yüzde miselyum gelişim engellemeleri (%).

Madde	Doz (ug/ml)	Bitki patojenleri		
		<i>Alternaria solani</i>	<i>Fusarium oxysporium melonis</i>	<i>Verticillium dahliae</i>
94	0,5	0,00	9,53	2,88
	1	1,78	8,08	19,40
	2	7,93	9,40	26,37
	4	10,95	12,80	24,13
	8	21,10	21,13	41,05
	20	41,12	33,40	54,73
95	0,5	1,17	0,00	1,32
	1	1,10	6,48	4,03
	2	9,32	13,37	21,22
	4	12,50	16,10	24,98
	8	24,22	20,85	32,32
	20	44,83	40,83	41,37
106	0,5	0,00	0,00	2,08
	1	12,90	0,00	4,25
	2	14,12	9,42	7,62
	4	14,73	12,12	23,17
	8	47,25	21,25	32,80
	20	73,62	39,00	46,65

Çizelge 5.2. (devam ediyor).

107	0,5	0,00	0,00	1,13
	1	7,95	8,43	3,92
	2	12,92	8,83	20,43
	4	15,42	14,62	21,00
	8	21,88	18,05	21,12
	20	60,37	54,12	50,50
109	0,5	0,00	0,00	0,37
	1	0,00	0,00	19,48
	2	3,68	8,47	21,77
	4	11,72	10,67	21,12
	8	12,98	13,23	29,05
	20	48,18	28,82	45,62
110	0,5	7,51	0,00	2,43
	1	10,01	3,62	3,08
	2	7,36	9,08	19,10
	4	10,09	10,70	21,68
	8	14,84	25,38	24,18
	20	41,62	36,57	48,94
111	0,5	10,99	0,00	0,41
	1	9,05	5,28	2,44
	2	8,52	10,76	17,66
	4	10,24	12,73	27,13
	8	11,11	16,49	28,39
	20	41,03	39,93	58,20
113	0,5	0,00	1,11	19,24
	1	12,37	1,71	16,81
	2	8,06	8,48	16,89
	4	11,16	11,98	18,94
	8	26,68	14,59	22,77
	20	54,17	47,11	28,72
114	0,5	0,00	2,77	19,17
	1	0,49	7,99	17,90
	2	10,87	7,77	17,78
	4	14,11	10,09	17,08
	8	38,11	15,52	23,16
	20	73,93	28,44	28,77
115	0,5	2,18	2,47	16,81
	1	10,13	4,25	18,67
	2	7,30	7,85	17,79
	4	9,30	12,58	21,18
	8	15,48	17,33	41,92
	20	48,36	44,66	49,01

Çizelge 5.2. (devam ediyor).

116	0,5	0,00	0,00	17,79
	1	0,00	0,07	17,36
	2	0,00	7,73	22,29
	4	9,23	12,91	21,54
	8	13,53	34,46	38,76
	20	37,14	49,81	31,89
117	0,5	0,00	1,17	18,37
	1	0,00	6,14	19,93
	2	7,76	10,07	18,22
	4	11,06	14,84	21,01
	8	30,28	26,88	27,50
	20	46,98	40,47	33,73
118	0,5	0,00	9,71	17,78
	1	2,07	8,23	19,93
	2	6,87	7,71	19,79
	4	9,41	12,21	21,59
	8	29,86	18,83	29,86
	20	38,31	25,94	25,59
119	0,5	0,06	0,00	22,98
	1	7,59	0,00	21,64
	2	9,73	8,99	18,56
	4	26,25	15,23	21,69
	8	45,58	32,24	30,86
	20	77,93	55,99	30,72
120	0,5	0,00	0,00	17,63
	1	0,00	3,46	20,73
	2	8,29	9,93	18,58
	4	9,77	13,98	21,66
	8	59,17	30,60	23,60
	20	92,98	69,14	26,18
121	0,5	0,00	7,90	18,14
	1	13,69	8,34	22,26
	2	16,71	12,47	19,75
	4	28,81	16,34	20,59
	8	41,10	19,31	24,44
	20	74,79	72,85	27,07
122	0,5	0,00	2,46	24,08
	1	5,87	9,43	20,03
	2	7,64	12,55	22,71
	4	11,34	15,41	22,43
	8	24,17	17,81	24,17
	20	42,58	46,31	29,66

Çizelge 5.2. (devam ediyor).

123	0,5	0,00	0,00	17,88
	1	0,00	5,22	18,34
	2	8,91	10,51	22,05
	4	26,56	14,38	21,66
	8	41,06	19,67	24,40
	20	58,54	43,31	24,07
C-	DMSO	0,00	0,00	0,00
C+	%80 Thiram	100,00	100,00	100,00

Çalışmada kullanılan kimyasal bileşiklerin bitki patojenlerine karşı göstermiş olduğu antifungal aktivite sonuçları (miselyum gelişmesi ve yüzde miselyum engellemeleri) Çizelge 5.1 ve Çizelge 5.2’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, kullanılan her bileşik patojenlere karşı değişen oranlarda antifungal aktivite göstermiştir. Aktivite değerleri doz miktarı ve patojene türüne göre değişmektedir. Patojenlere karşı %50 ve üzerinde miselyum engellemesi gözlenen bileşikler için iyi derecede antifungal etki gösterdiği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda kullanılan dozların artırılması sonucunda pozitif kontrole aynı oranda (%100) miselyum engellemelerinin olacağı düşünülmektedir. Her bileşik her patojen grubuna farklı ve benzer oranlarda etki göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. İkizler, A., “Heterohalkalı Bileşikler”, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi*, Trabzon, 225-231, 243-245 (1985).
2. Luo, Y., Zhang, S., Liu, Z. J., Chen, W., Fu, J., Zeng, Q. F. ve Zhu, H. L., “Synthesis and antimicrobial evaluation of a novel class of 1,3,4-thiadiazole: Derivatives bearing 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine moiety”, *Eur. J. Med. Chem.*, 64: 54-61 (2013).
3. Kadı, A. A., El-Brollosy, N. R., Al-Deeb, O. A., Habib, E. E., İbrahim, T. M. ve El-Emam, A. A., “Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles”, *Eur. J. Med. Chem.*, 42: 235-242 (2007).
4. Sancak, K., Unver, Y. ve Er, M., “Synthesis of 2-Acylamino, 2-Aroylamino and Ethoxycarbonyl Imino-1,3,4-thiadiazoles as Antitumor Agents”, *Turk J. Chem.*, 31: 125-134 (2007).
5. Kaur, A., Kumar, R. ve Kalidhar, U., “Synthesis, spectral studies and biological activity of some novel biphenyl imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives”, *Res. J. of Pharma., Bio. and Chem. Sci.*, 3 (2): 1084 (2012).
6. Matsukawa, T., Ban, S. ve Zasshi Y., “Chemotherapeutics XXVII Reaction of α -bromoacetophenone with 2-amino-1,3,4-thiadiazoles”, *Chem. Abstr.*, 72: 610-614 (1952).
7. Romagnoli, R., Baraldi, P. G., Prencipe, F., Balzarini, J., Liekens, S. ve Estevez, F., “Design, synthesis and antiproliferative activity of novel heterobivalent hybrids based on imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole and imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole scaffolds”, *Eur. J. Med. Chem.*, 101: 205-217 (2015).
8. Lamani, R., Shetty, N. S., Kamble, R. R. ve Khazi A. M., “Synthesis and antimicrobial studies of novel methylene bridged benzisoxazolyl imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives”, *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 2828-2833 (2009).
9. Jadhav, V. B., Kulkarni, M. V., Rasal V.P., Biradar, S. S. ve Vinay, M. D., “Synthesis and anti-inflammatory evaluation of methylene bridged benzofuranyl imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles”, *Eur. J. Med. Chem.*, 43: 1721-1729 (2008).
10. Alegaon, S. G., Alagawadi, K. R., Sonkusare, P. V., Chaudhary, S. M., Dadwe, D. H. ve 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.*, 22: 1917-1921 (2012).

11. Terzioğlu, N. ve Gürsoy, A., "Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide", *Eur. J. Med. Chem.*, 38: 781-786 (2003).
12. Ivashchenko, A. V., Torgova, S. I., Karamysheva, L. A. ve Abolin, A. G., "Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles: a new class of liquid-crystalline compounds", *Liq. Cryst.*, 7: 475-485 (1990).
13. Shafi, S. S. ve Radhakrishnan, T. R., "Studies on biologically active heterocycles: Par-II synthesis of 2-(1,2,3,4-tetrahydrocarbazolo-9-ylmethyl) thiazolo [3,2-*b*]-*s*-triazol-5-(6H)-one and related systems", *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 7: 231 (1998).
14. Chaturvedi, B., Tivari, N. ve Nizamuddin, A., "Synthesis and pesticidal activities of some 1,3,4-thiadiazolo [3,2- α]-*S*-triazine-5-thiones and 1,3,4-thiadiazolo [3,2- α]imidazol-6-ones", *Ind. J. Chem.*, 28B: 358-361 (1989).
15. Yadav, L. D. S. ve Vaish, A., "A facile synthesis of new fungitoxic imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-oxa(thia)diazoles and imidazo[2,1-*b*]thiazoles", *Bull. Polish. Acad. Sci. Chem.*, 41: 89-92 (1994).
16. Scozzafava, A. ve Suppuran, C. T., "Complexes with biologically active ligands. Part 10. Inhibition of carbonic anhydrase isoenzymes I and II with metal complexes of imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide", *Met. -Based Drugs*, 4: 19-26 (1997).
17. Jag, M., Anjaneyulu, G. S. R. ve Kiran, "Heterocyclic systems containing a bridge-head nitrogen atom: reactions of 2-aminothiadiazoles with α -haloketones and ketones in the presence of NBS", *Ind. J. Chem.*, 28: 500-502 (1989).
18. Molina, P., Lorenzo, A., Vilaplana, M. J., Aller, E. ve Planes, J., "Iminophosphorane-mediated synthesis of fused [1,3,4]thiadiazoles: Preparation of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles and [1,3,4]thiadiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazine derivatives", *Heterocycles*, 27: 1935-1944 (1988).
19. Bienayme, H. ve Bouzid, K., "A New Heterocyclic Multicomponent Reaction For the Combinatorial Synthesis of Fused 3-Aminoimidazoles", *Angew. Chem.*, 37: 2234 (1998).
20. Zhenk, K. B., He, J. ve Zhank, j., "Synthesis and antitumor activity of *N*¹-acetylamino-(5-alkyl/aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)-5-fluorouracil derivatives", *Chinese Chem. Lett.*, 19: 1281-1284 (2008).
21. Kolavi, G., Hegde, V., Khazi, I. A. ve Gadad, P., "Synthesis and evaluation of antitubercular activity of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives", *Bioorg. Med. Chem.*, 14: 3069-3080 (2006).
22. Gadad, A. K., Mahajanshetti, C. S., Nimbalkar, S. ve Raichurkar, A., "Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhyazone/thiocyanato-6-

- arylimidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives”, *Eur. J. Med. Chem.*, 35: 853-857 (2000).
23. Atta, K. F. M., Farahat, O. O. M., Ahmed, A. Z. A. ve Marei, M. G., “Synthesis and Antibacterial Activities of Novel Imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazoles”, *Molecules*, 16: 5496-5506 (2011).
 24. Andotra, C. S., Langer, T. C. ve Kotha, A., “Synthesis and antifungal activity of some substituted 1,3,4-thiadiazolo[3,2-*a*]-s-triazin-5-phenyl-7-thiones and imidazo-[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazol-5-ones”, *J. Indian Chem. Soc.*, 74 (2): 125-127 (1997).
 25. Khazi, A. I., Mahajanshetti, C. S., Gadad, A. K., Tarnalli, A. D. ve Sultanpur, C. M., “Synthesis, anticonvulsant and analgesic activities of some 6-substituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]-thiadiazole-2-sulfonamides and their 5-bromo derivatives”, *Arzneimittelforschung*, 46: 949-952 (1996).
 26. Andreani, A., Bonazzi, D., Rambaldi, M., Fabbri, G. ve Rainsford, K. D., “5,6-Disubstituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles as potential antiinflammatory agents”, *Eur. J. Med. Chem.*, 17 (3): 271-274 (1982).
 27. Gadad, A. K., Palkar, M. B., Anand, K., Noolvi, M. N., Boreddy, T. S. ve 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.*, 16: 276-283 (2008).
 28. Andreani, A., Rambaldi, M., Mascellani, G. ve Rugarli, P., “Synthesis and diuretic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole acetohydrazones”, *Eur. J. Med. Chem.*, 22: 19-22 (1987).
 29. Alwan, W. S., Karpoornath, R., Palkar, M. B. Patel, H. M., Rane, R. A., Shaikh, M. S., Kajee, A., Mlisana, K. P., “Novel imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazoles as promising antifungal agents against clinical isolate of *Cryptococcus neoformans*”, *Eur. J. Med. Chem.*, 95: 514-525 (2015).
 30. Jalhan, S., Jindal, A., Gupta, A. ve Hemraj, “Synthesis, biological activities and chemistry of thiadiazole derivatives and schiff bases”, *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 5 (3): 199-208 (2012).
 31. Ramprasad, J., Nayak, N., Dalimba, U., Yogeewari, P., Sriram, D., Peethambar, S. K., Achur, R. ve Kumar, H. S. S., “Synthesis and biological evaluation of new imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-benzimidazole derivatives”, *Eur. J. Med. Chem.*, 95: 49-63 (2015).
 32. Chandrakantha, B., Isloor, A. M., Shetty, P., Fun, H. K. ve Hegde, G., “Synthesis and biological evaluation of novel substituted 1,3,4-thiadiazole and 2,6-diaryl substituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives”, *Eur. J. Med. Chem.*, 71: 316-323 (2014).

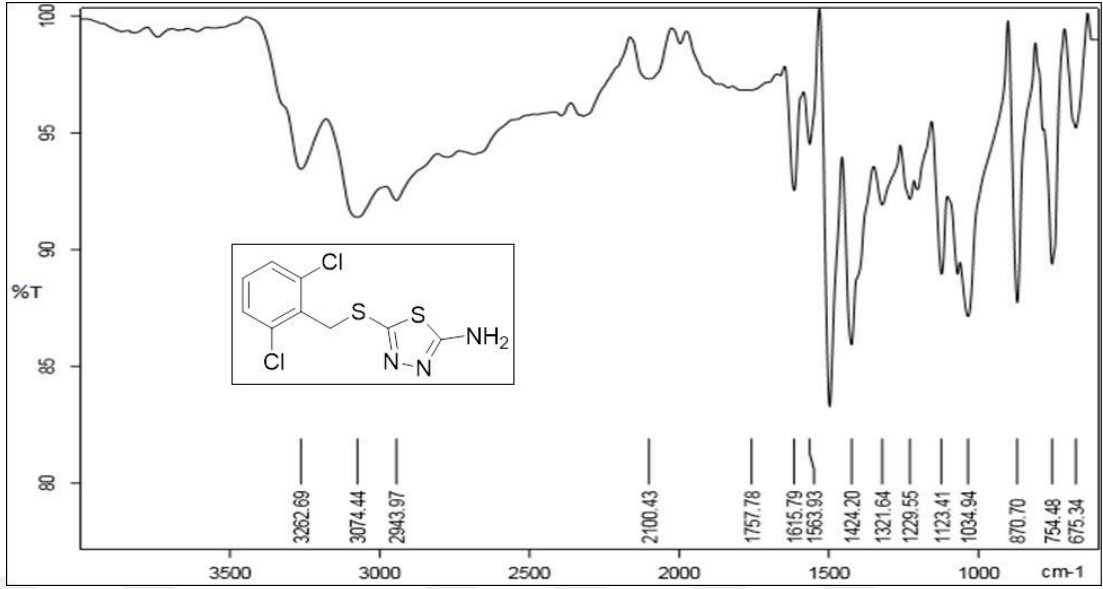
33. Alegaon, S. G. ve Alagawadi, K. R., "Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation of new imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives", *Eur. J. Chem.*, 2 (1): 94-99 (2011).
34. Gadad, A. K., Noolvi, M. N. ve Karpoormath, R. V., "Synthesis and anti-tubercular activity of a series of 2-sulfonamido/trifluoromethyl-6-substituted imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazole derivatives", *Bioorg. Med. Chem.*, 12: 5651-5659 (2004).
35. Ramprasad, J., Nayak, N., Dalimba, U., Yogeewari, P. ve Sriram, D., "One-pot synthesis of new triazole-Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole hybrids via click chemistry and evaluation of their antitubercular activity", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25: 4169-4173 (2015).
36. Kamal, A., Reddy, V. S., Santosh, K., Kumar, G. B., Shaik, A. B., Mahesh, R., Chourasiya, S. S., Sayeed, I. B. ve Kotamraju, S., "Synthesis of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-chalcones as apoptosis inducing anticancer agent", *Med. Chem. Comm.*, 5: 1718 (2014).
37. Tegginamath, G., Kamble, R. R., Taj, T., Kattimani, P. P. ve Meti, G. Y., "Synthesis of novel imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles appended to sydnone as anticancer agents" *Med. Chem. Res.* 22: 4367-4375 (2013).
38. Noolvi, M. N., Patel, H. M., Kamboj, S., Kaur, A. ve Mann V., "2,6-Disubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles: Search for anticancer agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 56: 56-69 (2012).
39. Karki, S. S., Panjamurthy, K., Kumar, S., Nambiar, M., Ramareddy, S. A., Chiruvella, K. K. ve Raghavan, S. C., "Synthesis and biological evaluation of novel 2-*aralkyl*-5-substituted-6-(4'-fluorophenyl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as potent anticancer agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 46: 2109-2116 (2011).
40. Noolvi, M. N., Patel, H. M., Singh, N., Gadad, A. K., Cameotra, S. S. ve Badiger, A., "Synthesis and anticancer evaluation of novel 2-cyclopropylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]-thiadiazole derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 46: 4411-4418 (2011).
41. Patel, H. M., Noolvi, M. N., Sethi, N. S., Gadad, A. K. ve Cameotra, S. S., "Synthesis and antitubercular evaluation of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives", *Arabian J. Chem.*, 10: 996-1002 (2017).
42. Sun, Y., Fu, B. Q. ve Ding, M. W., "One-Pot synthesis and fungicidal activities of derivatives of imidazo [2,1-*b*]-1,3,4thiadiazol-5(6H)-one", *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 181 (6): 1437-1443 (2006).
43. Belavagi, N. S., Sunagar, M. G., Lamani, R. S., Deshapande, N. ve Khazi, I. A. M., "Synthesis and antimicrobial activity of novel sulfides and sulfones of methylene-bridged benzisoxazolylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles", *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 190 (10): 1580-1587 (2015).

44. Ra, D. Y. Cho, N. S. and Cho, J., "Acylation of 5-amino-3*H*-1,3,4- thiadiazolin-2-one", *J. Het. Chem.*, 35: 525-529 (1998).
45. Er, M., Ergüven, B., Tahtacı H., Onaran A., Karakurt, K. ve Ece, A., "Synthesis, characterization, preliminary SAR and molecular docking study of some novel substituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4] thiadiazole derivatives as antifungal agents", *Med. Chem. Res.*, 26 (3): 615-630 (2017).
46. Er, M., Şahin, A. and Tahtacı, H., "Synthesis and characterization of novel 1,3-thiazole and 2-amino-1,3,4-thiadiazole derivatives", *Macedonian J. Chem. and Chem. Eng.*, 33: 2 (2014).
47. Nwosu, M.O., Okafor, J.I., "Preliminary studies of the antifungal activities of some medicinal plants against *Basidiobolus* and some other pathogenic fungi", *Mycoses*, 38: 191-195 (1995).
48. Onaran, A. and Yılar, M., "Antifungal activity of *Trachystemon orientalis* L. aqueous extracts against plant pathogens", *J. Food Agric. Environ.*, 10 (3-4): 287-291 (2012).
49. Pandey, D.K., Tripathi, N.N., Tripathi, R.D. and Dixit, S.N., "Fungitoxic and phytotoxic properties of essential oil of *Hyptis suaveolens*", *Z. Pflanzenk.*, 89: 344-349 (1982)
50. Sheldrick, G. M., "SHELXT-Integrated space-group and crystal-structure determination", *Acta Cryst.*, 71 (1): 3-8 (2015).
51. Sheldrick, G. M., "Crystal structure refinement with SHELXL", *Acta Cryst.*, 71 (1): 3-8 (2015).
52. Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. K. ve Puschmann, H., "OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program", *J. Appl. Cryst.*, 42: 339-341 (2009).
53. Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. ve Streek, J. V. D., "Mercury: visualization and analysis of crystal structures", *J. Appl. Cryst.*, 39: 453-457 (2006).

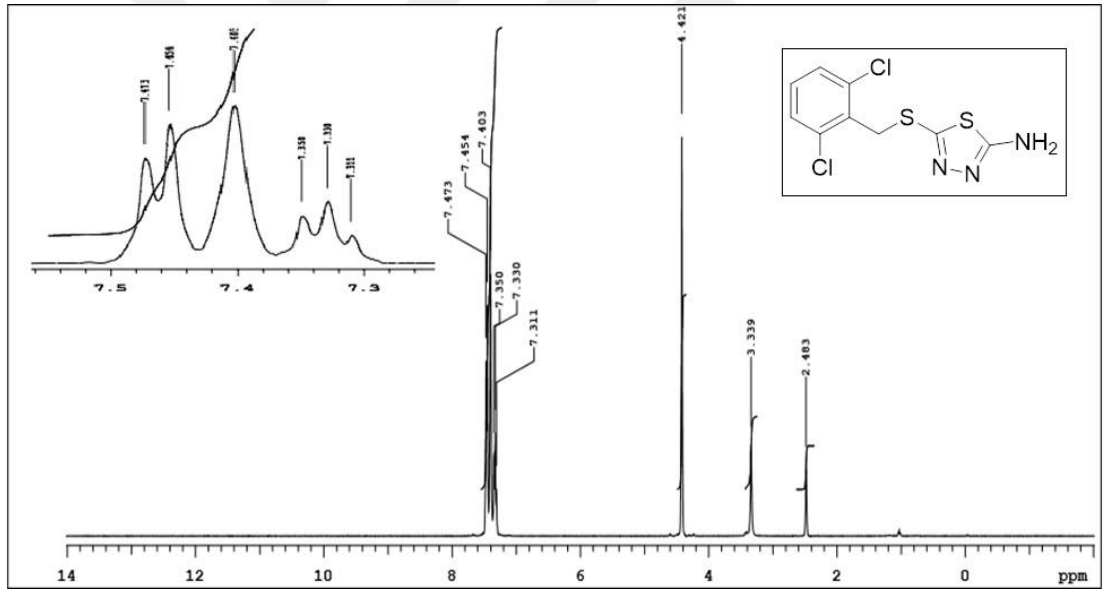


EK AÇIKLAMALAR A.

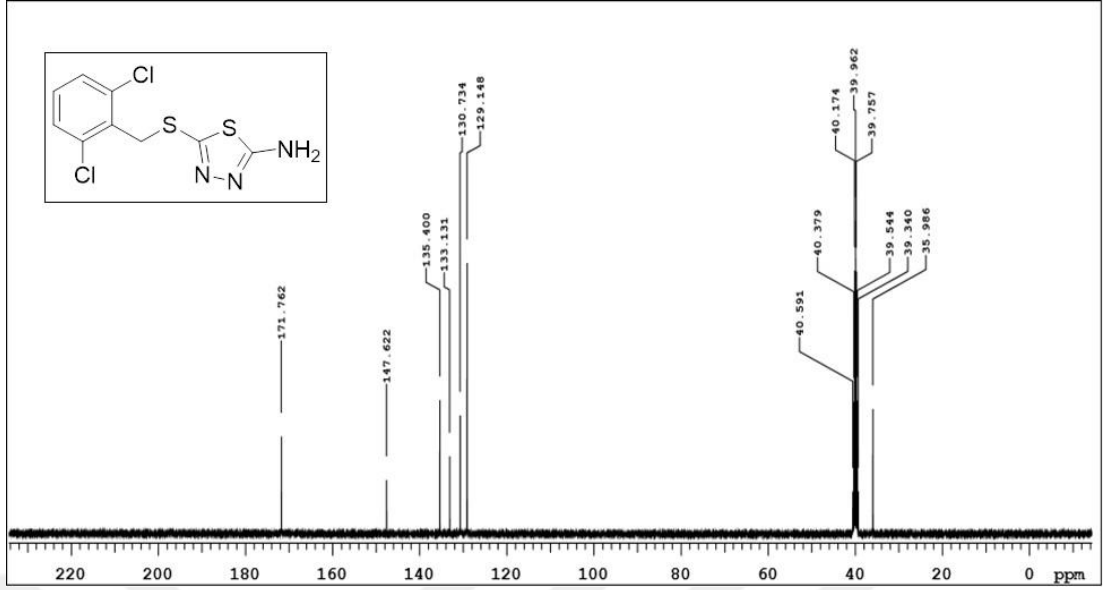
BİLEŞİKLERE AİT SPEKTRUMLAR



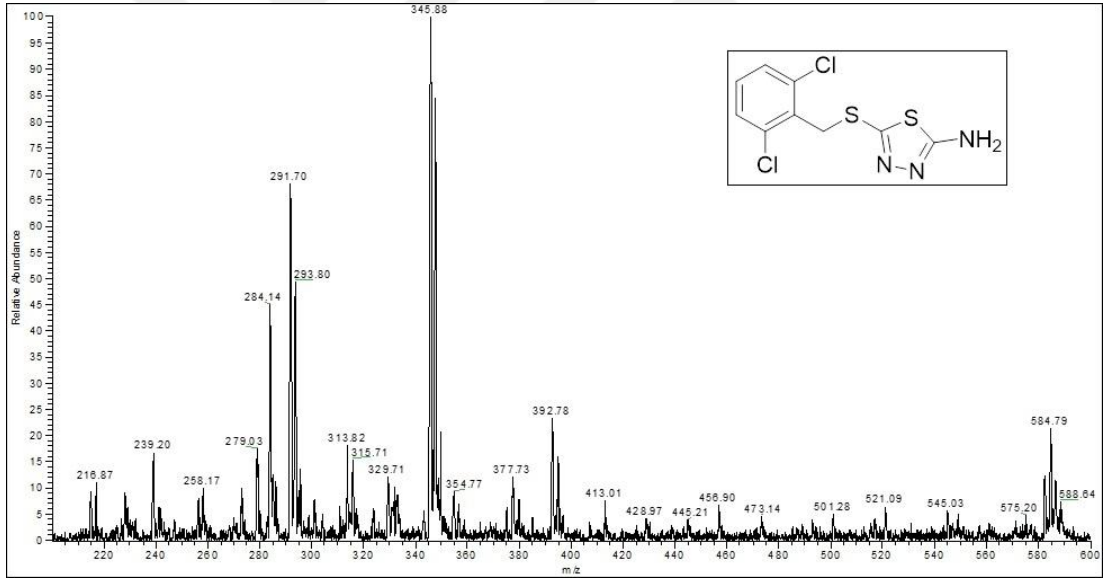
Şekil Ek A.1. **94** Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



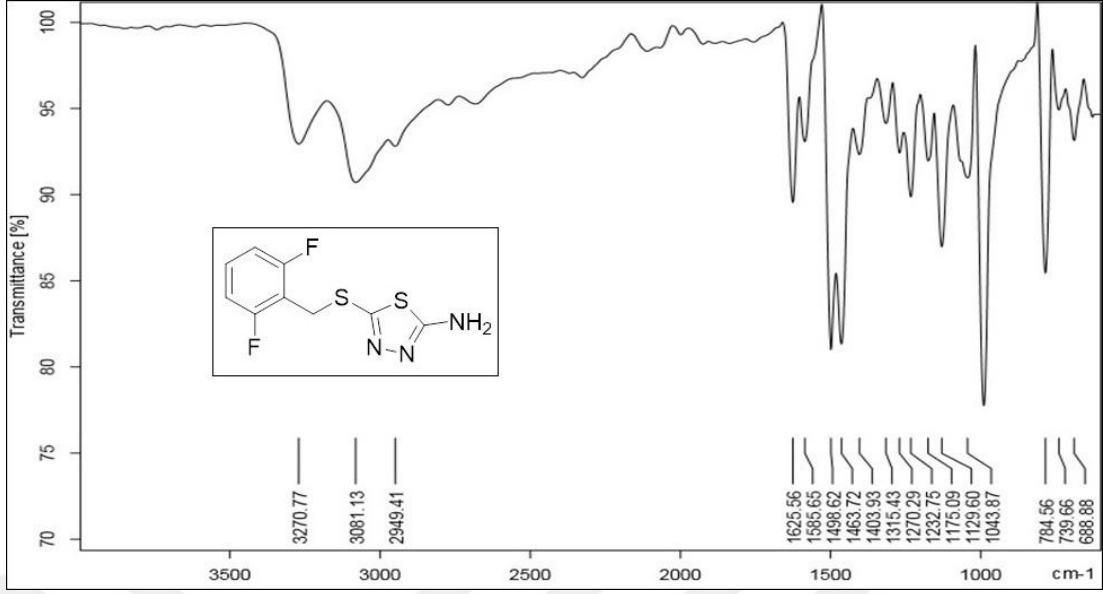
Şekil Ek A.2. **94** Nolu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



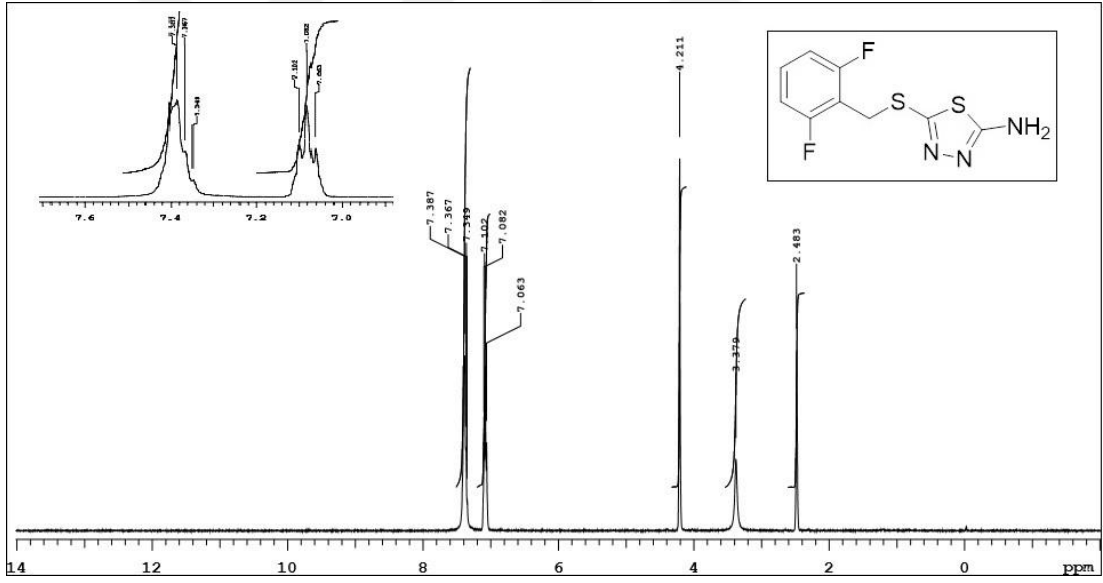
Şekil Ek A.3. **94** Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).



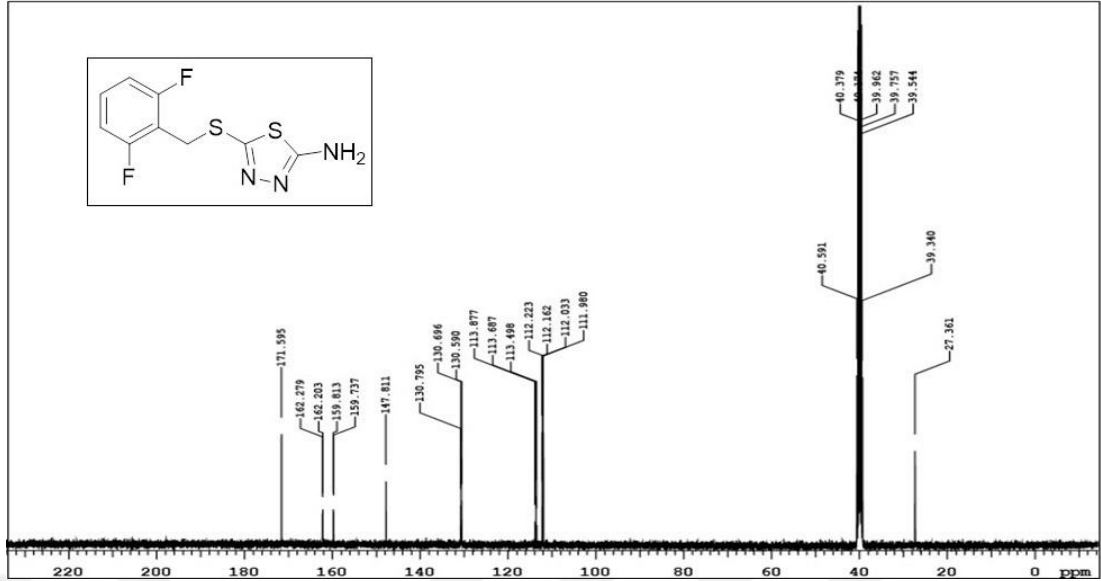
Şekil Ek A.4. **94** Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



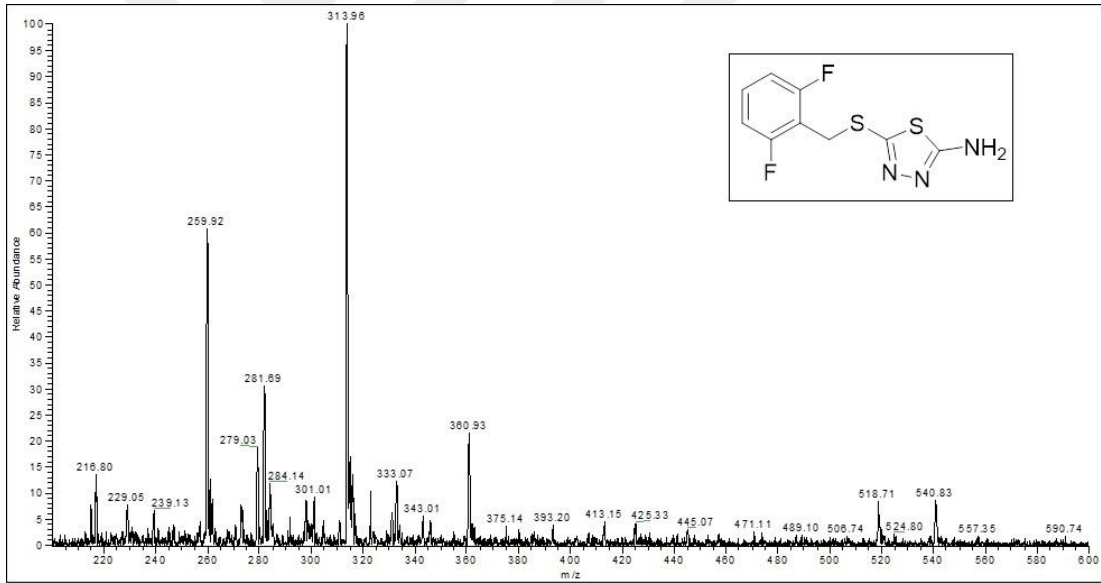
Şekil Ek A.5. **95** Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



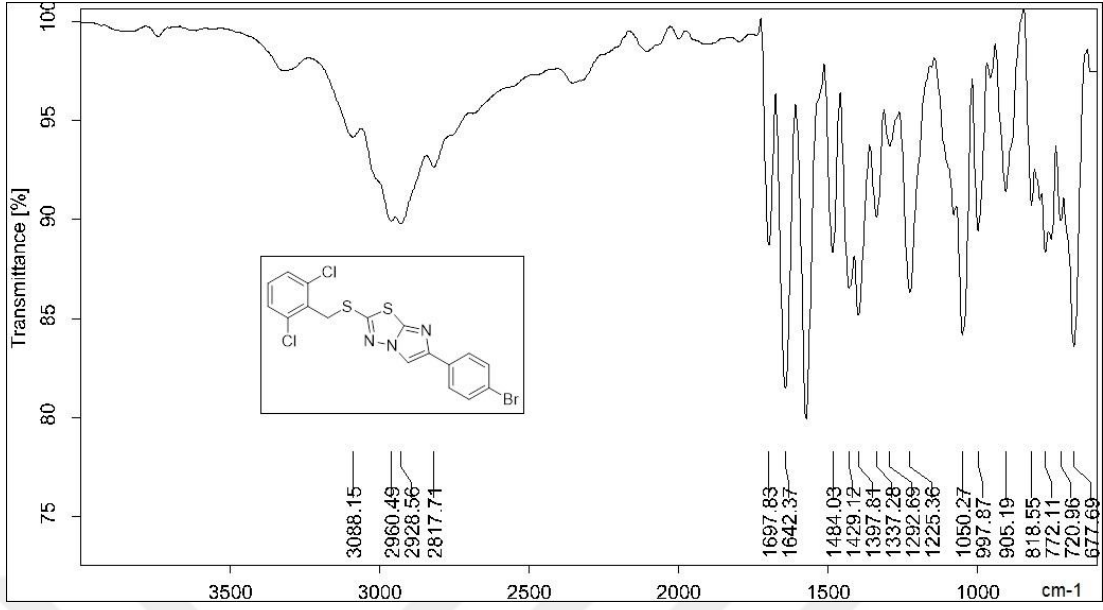
Şekil Ek A.6. **95** Nolu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



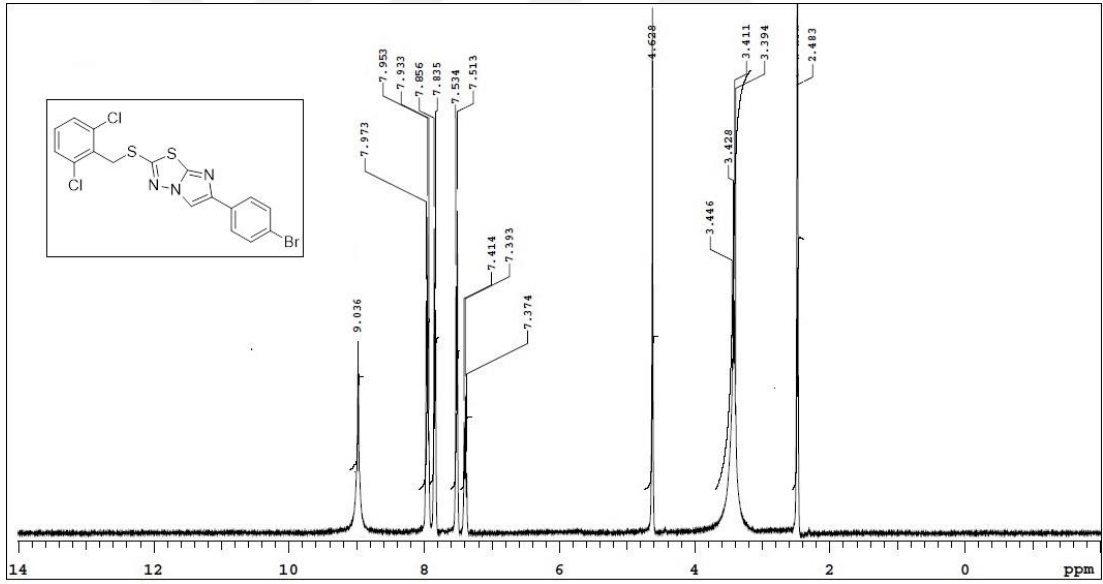
Şekil Ek A.7. 95 Nolu bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



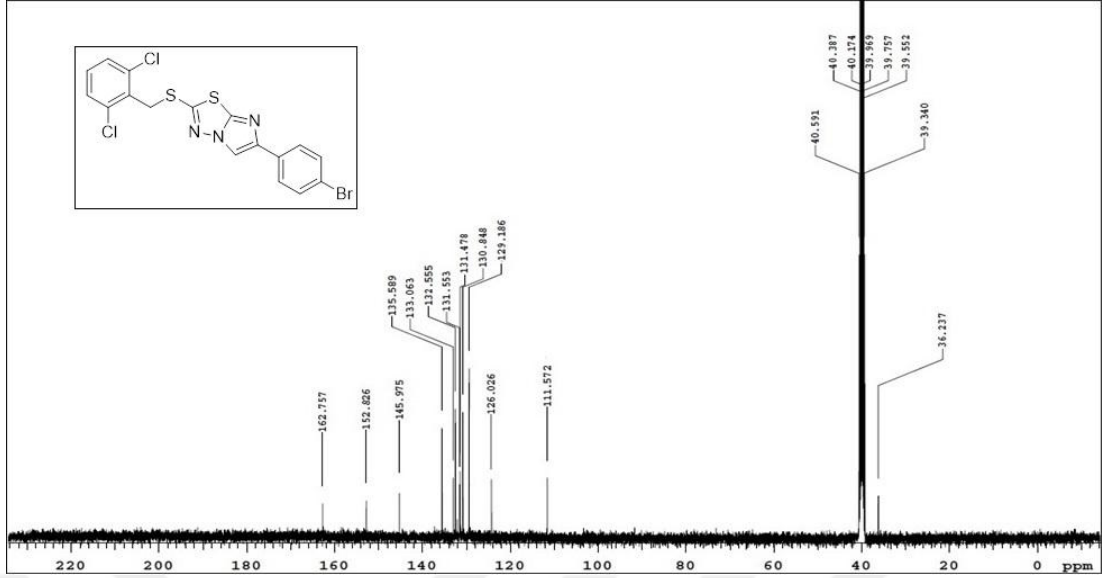
Şekil Ek A.8. 95 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



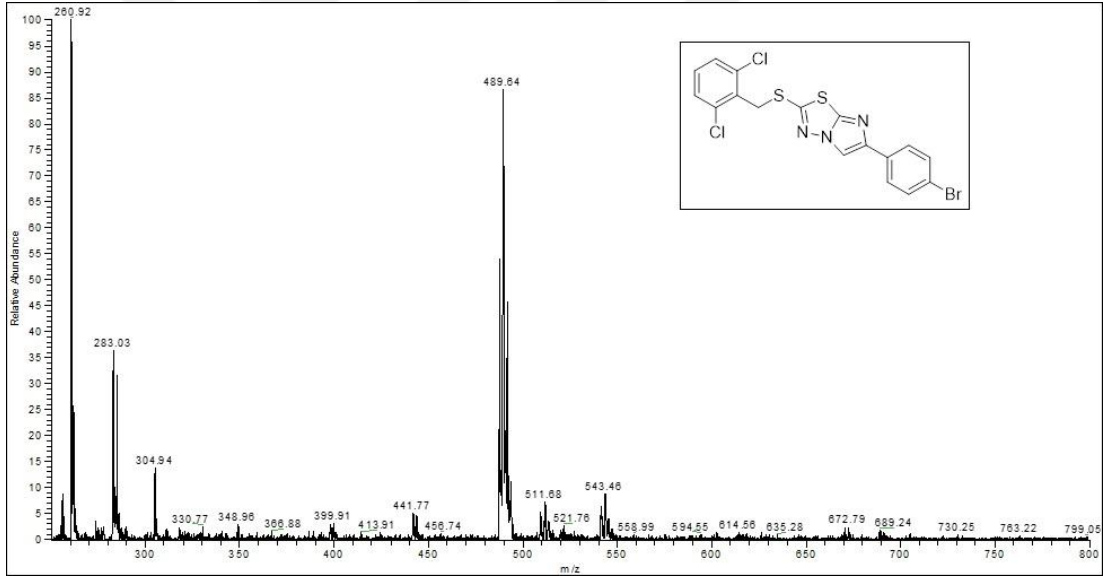
Şekil Ek A.9. **106** Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



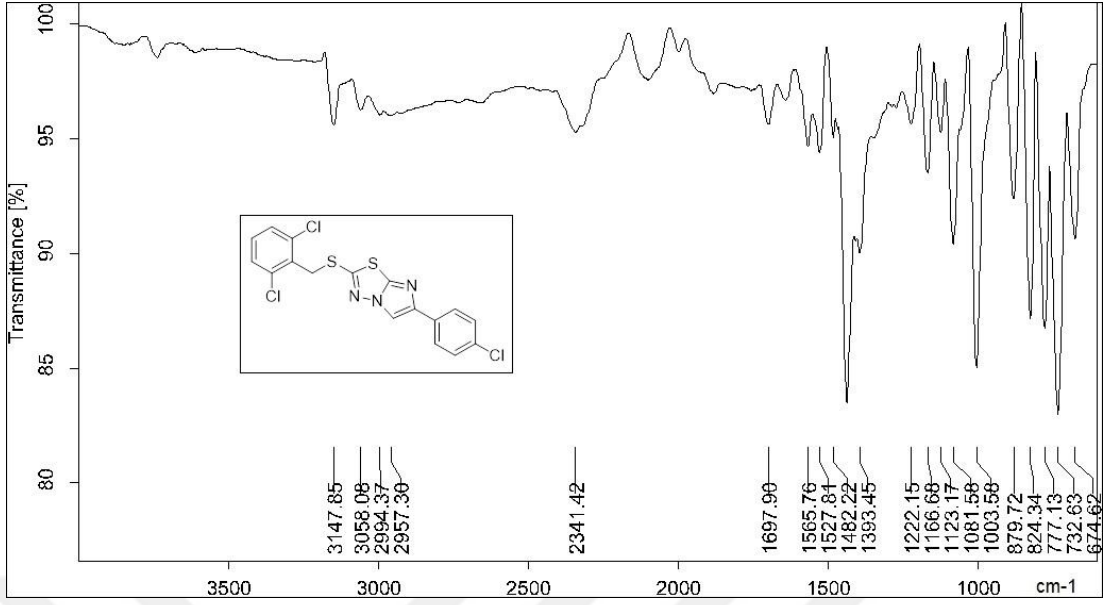
Şekil Ek A.10. **106** Nolu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



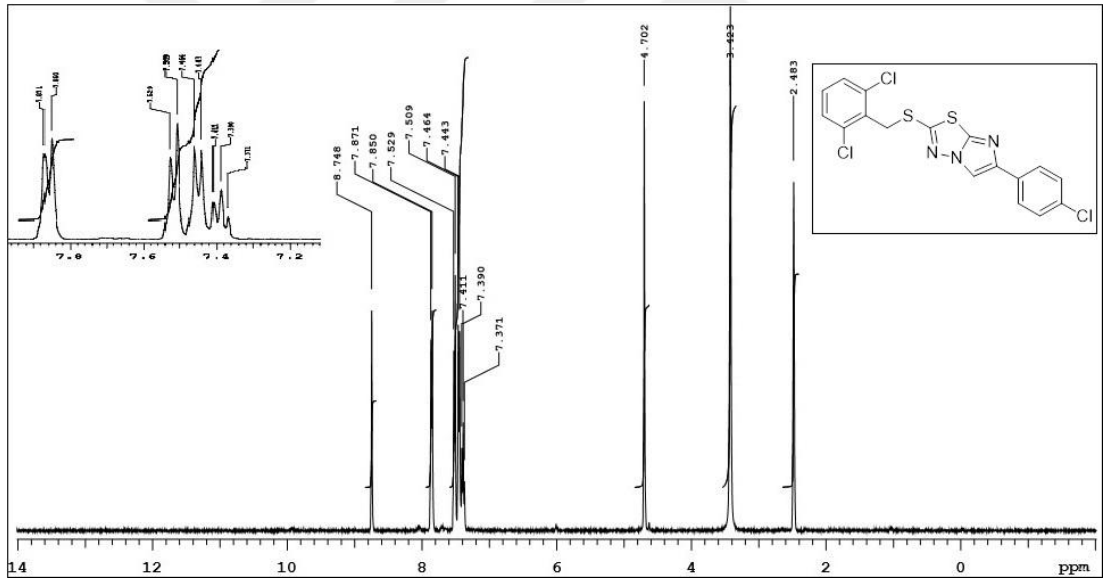
Şekil Ek A.11. **106** Nolu bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



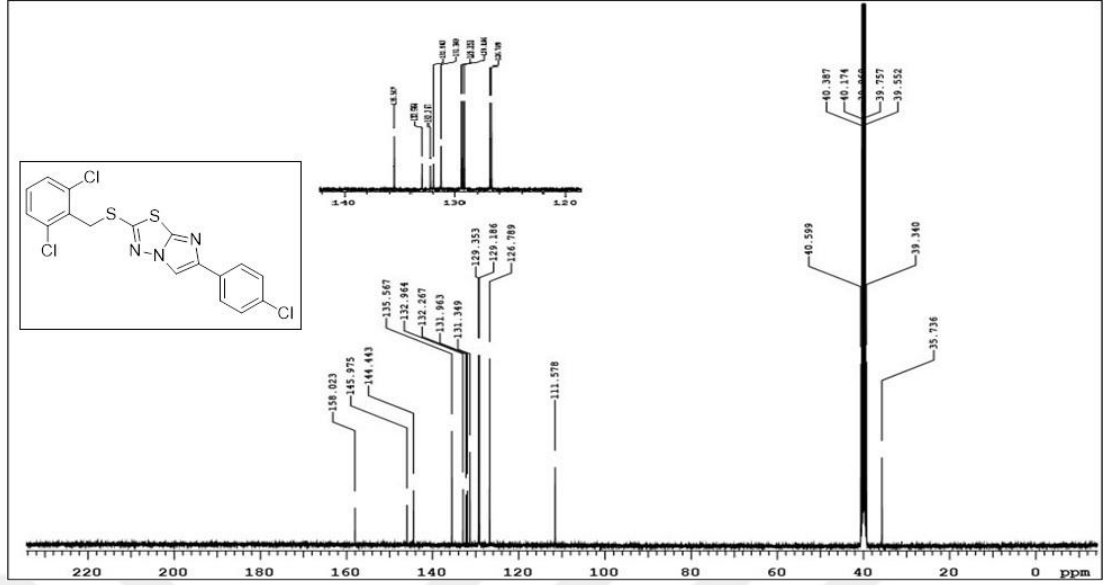
Şekil Ek A.12. **106** Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



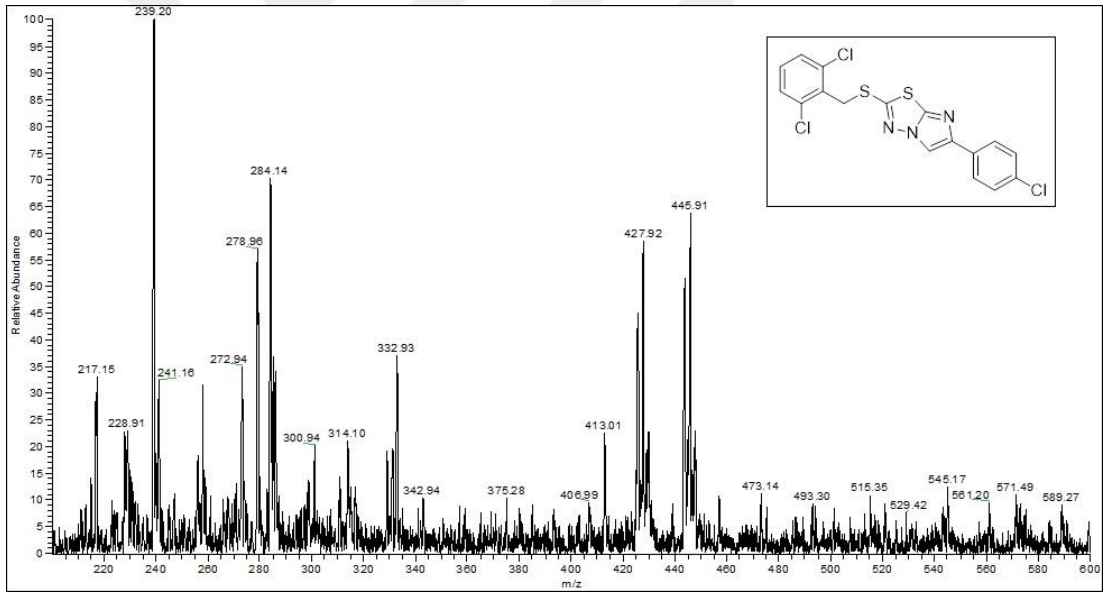
Şekil Ek A.13. **107** Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



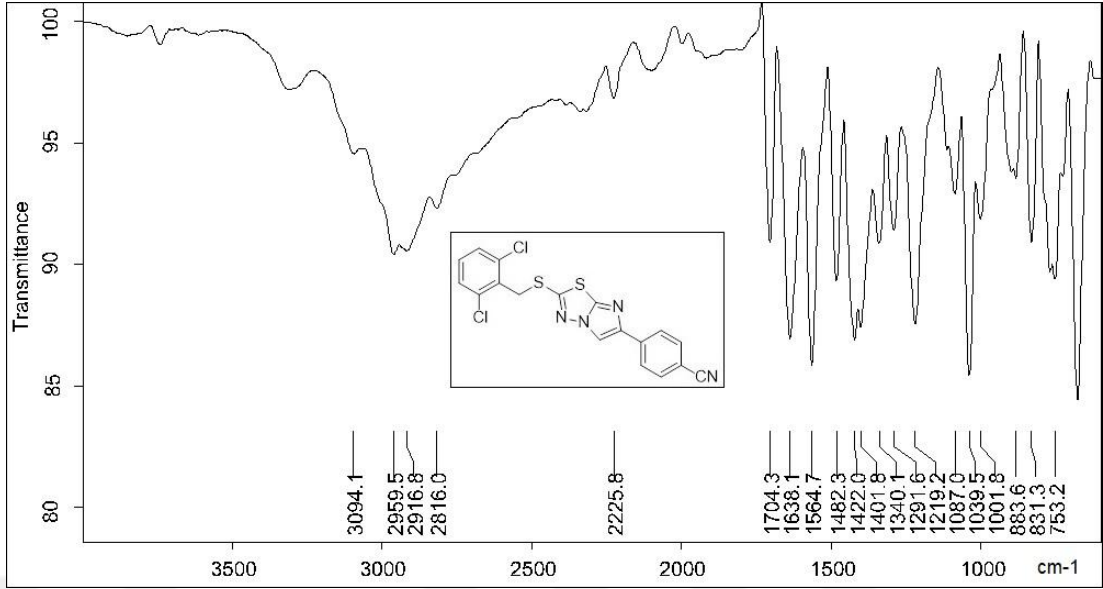
Şekil Ek A.14. **107** Nolu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



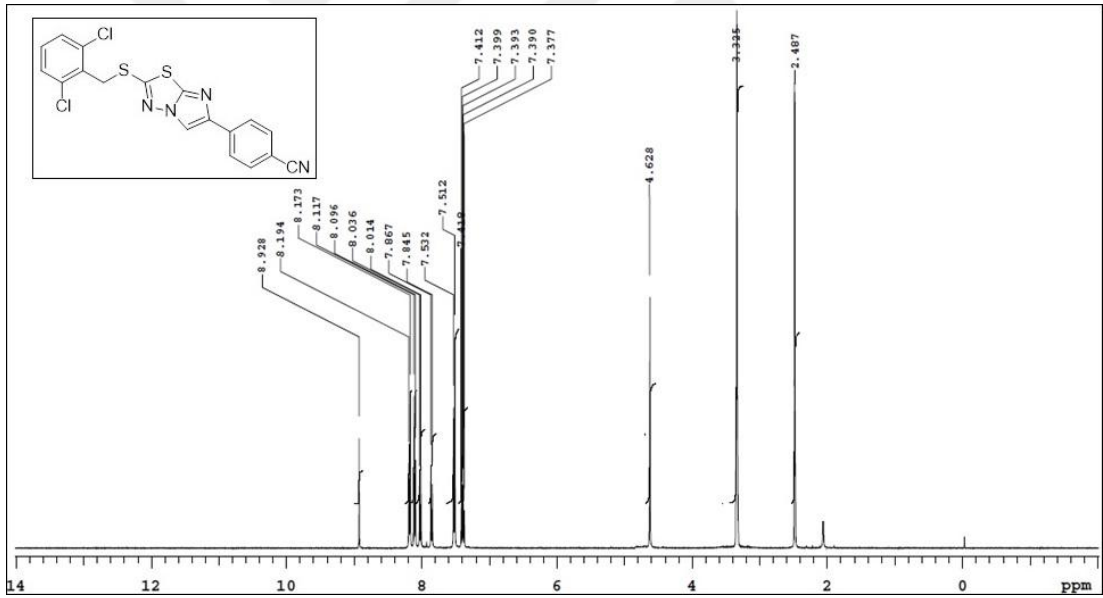
Şekil Ek A.15. **107** Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).



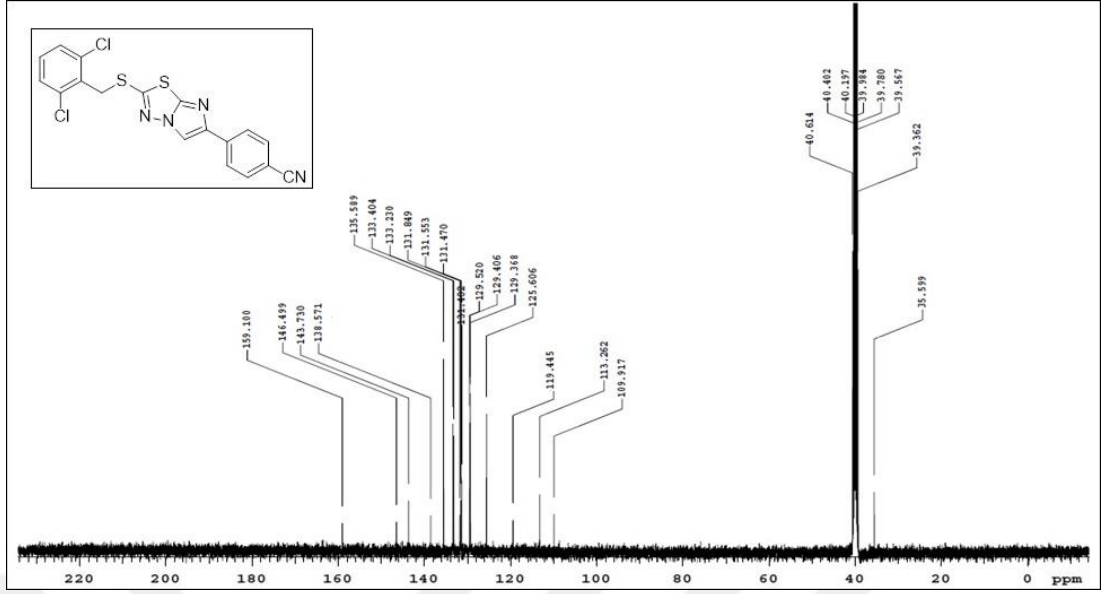
Şekil Ek A.16. **107** Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



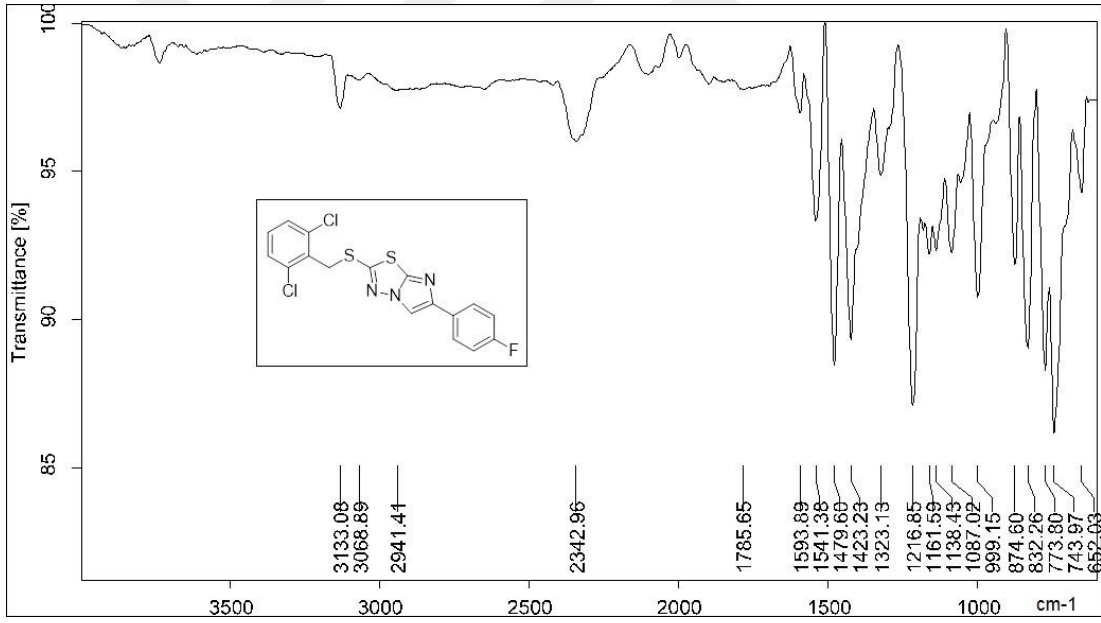
Şekil Ek A.17. **108** Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



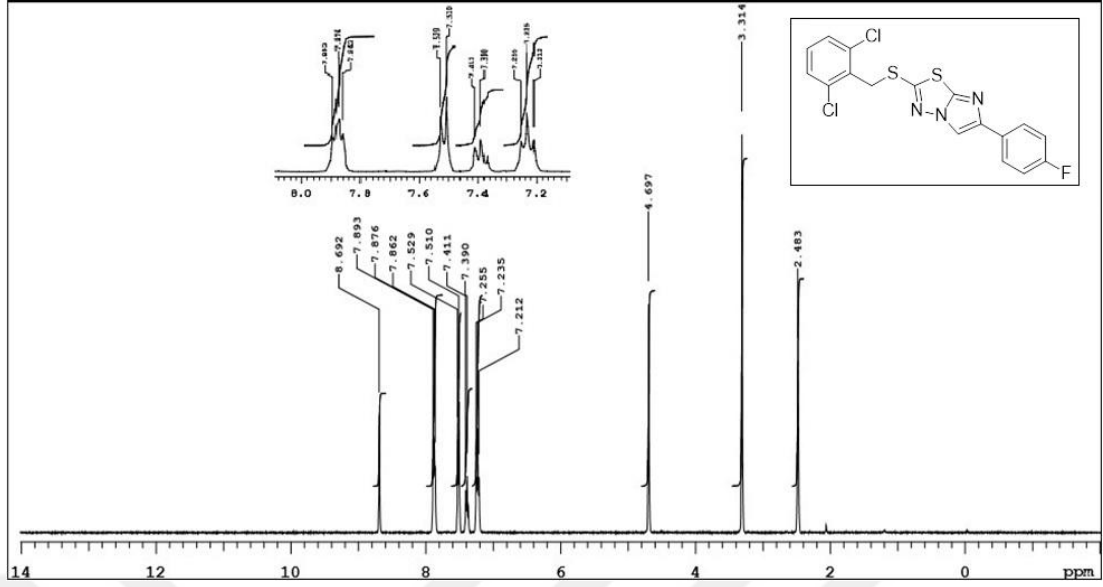
Şekil Ek A.18. **108** Nolu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



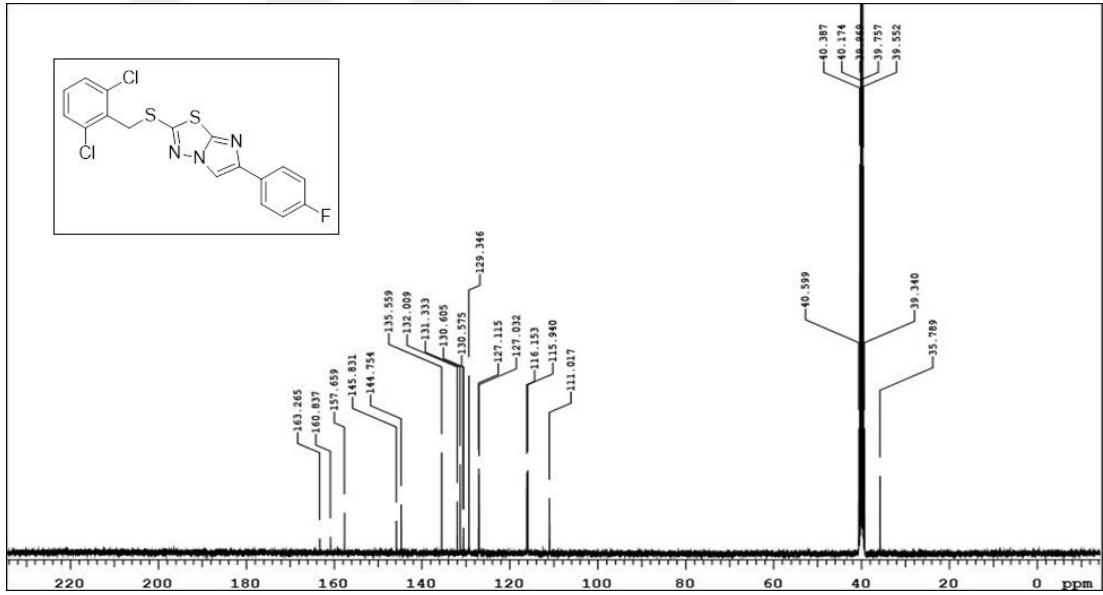
Şekil Ek A.19. **108** Nolu bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



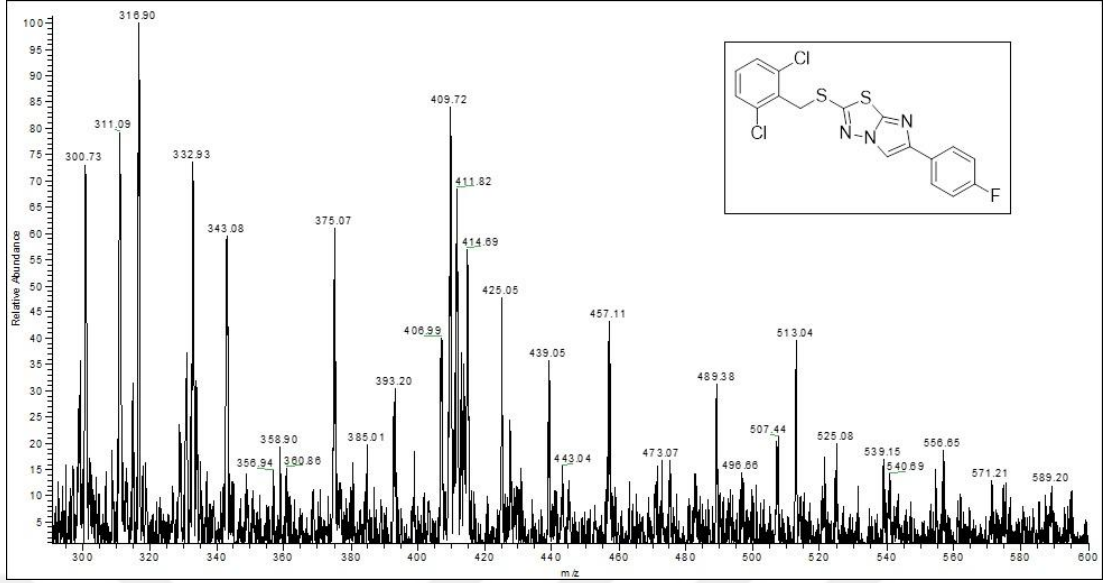
Şekil Ek A.20. **109** Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



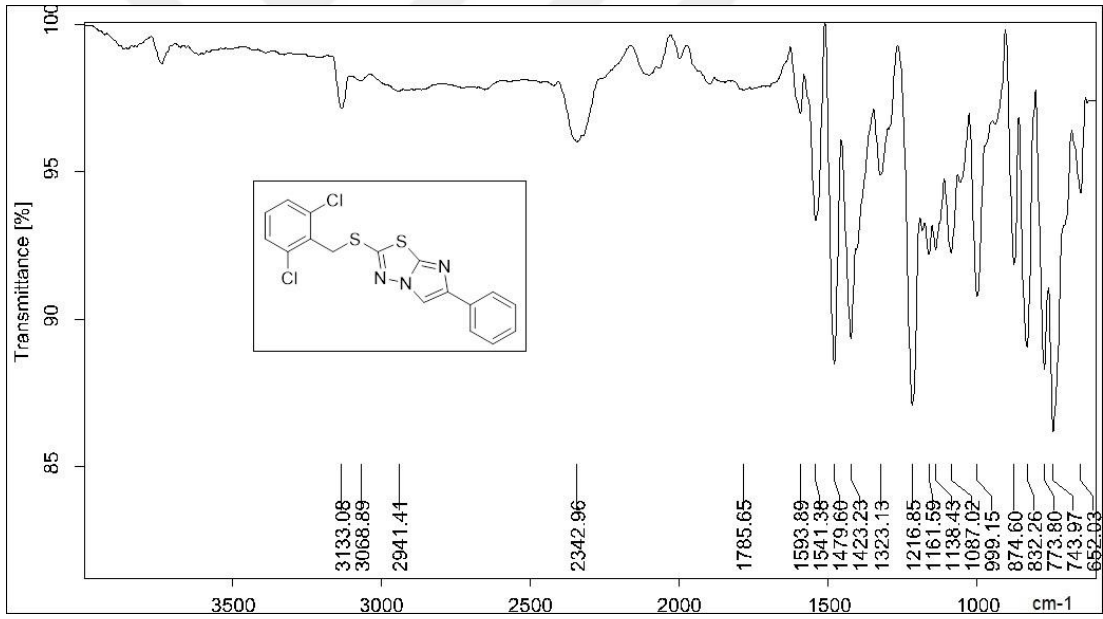
Şekil Ek A.21. **109** Nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



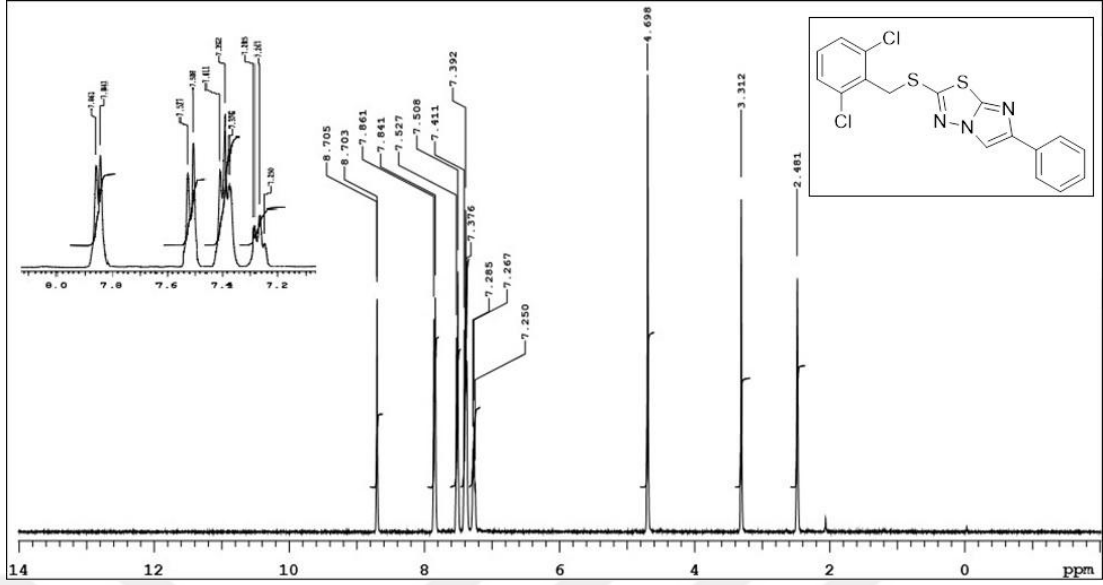
Şekil Ek A.22. **109** Nolu bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).

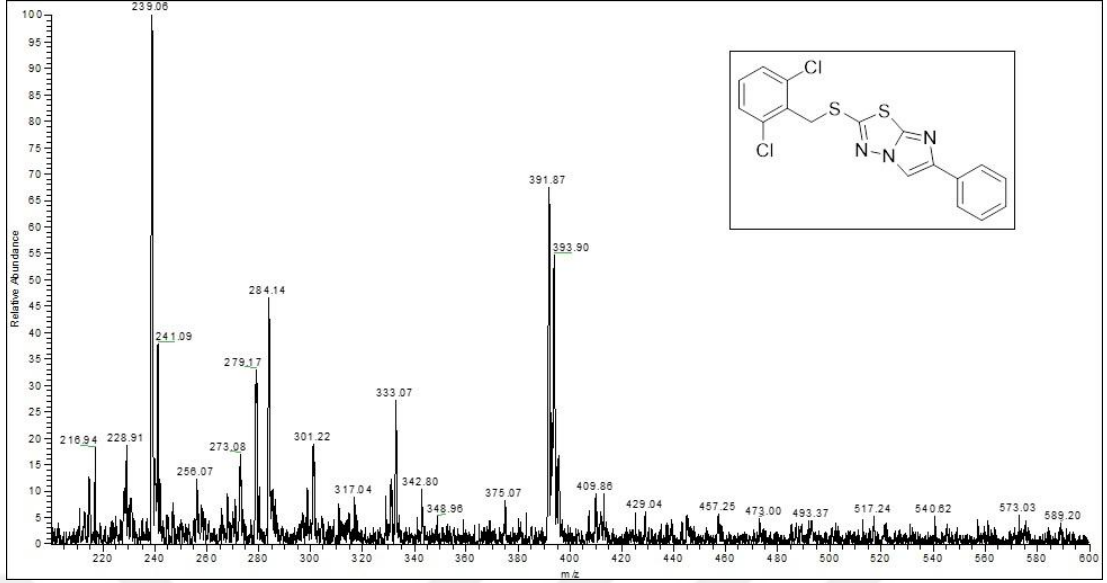


Şekil Ek A.23. 109 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.

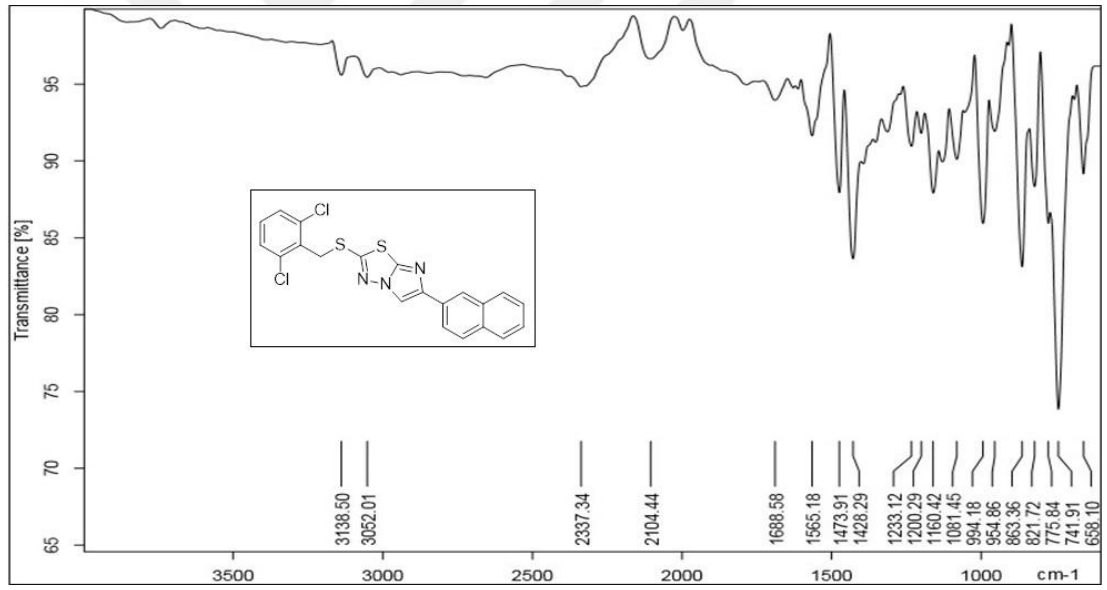


Şekil Ek A.24. 110 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).

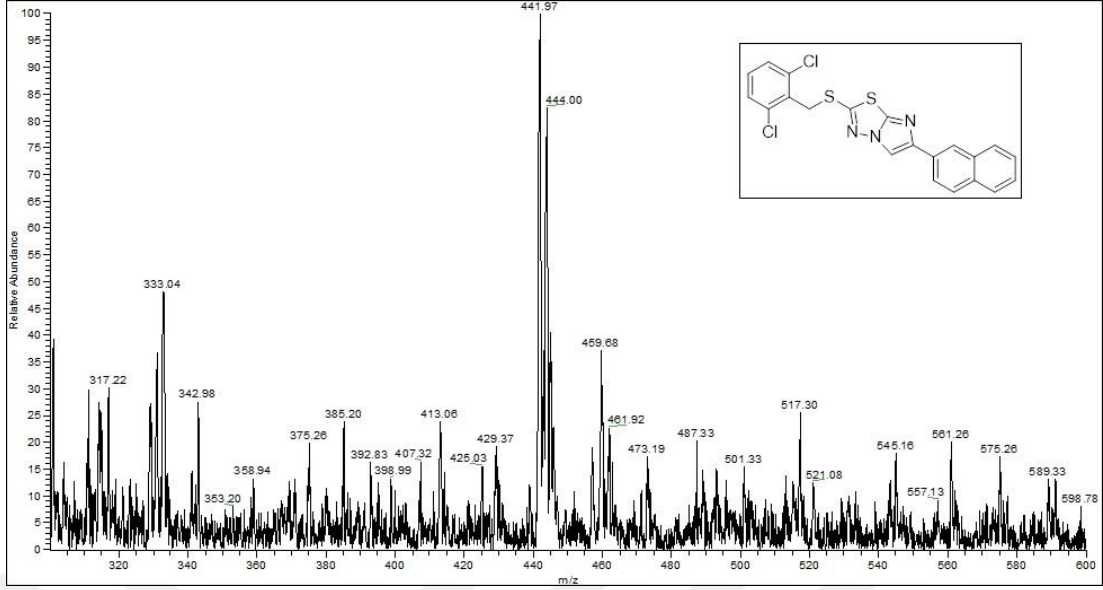




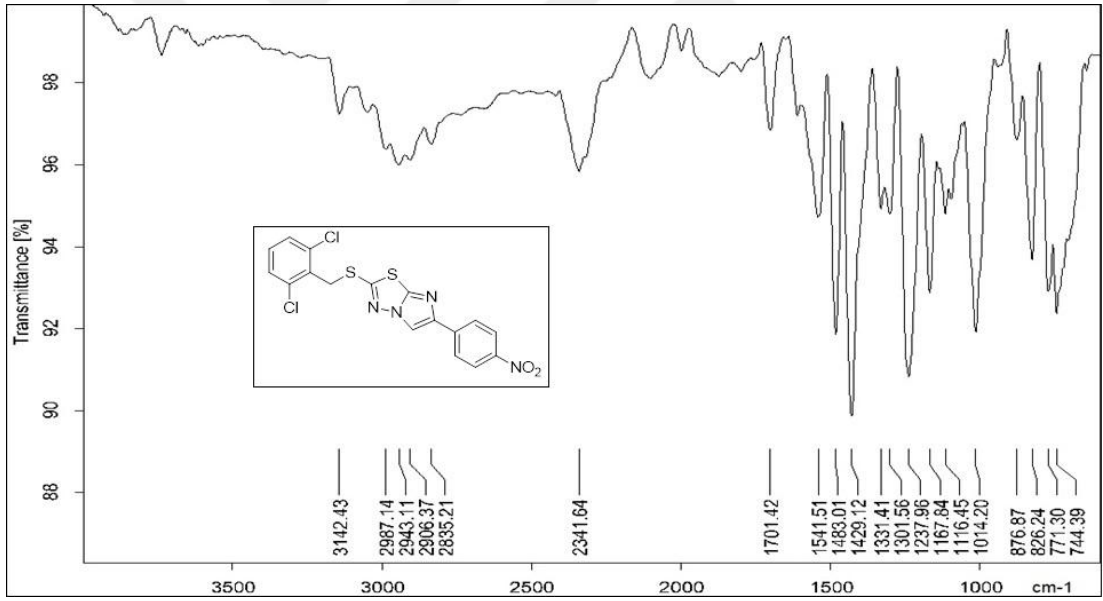
Şekil Ek A.27. **110** Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



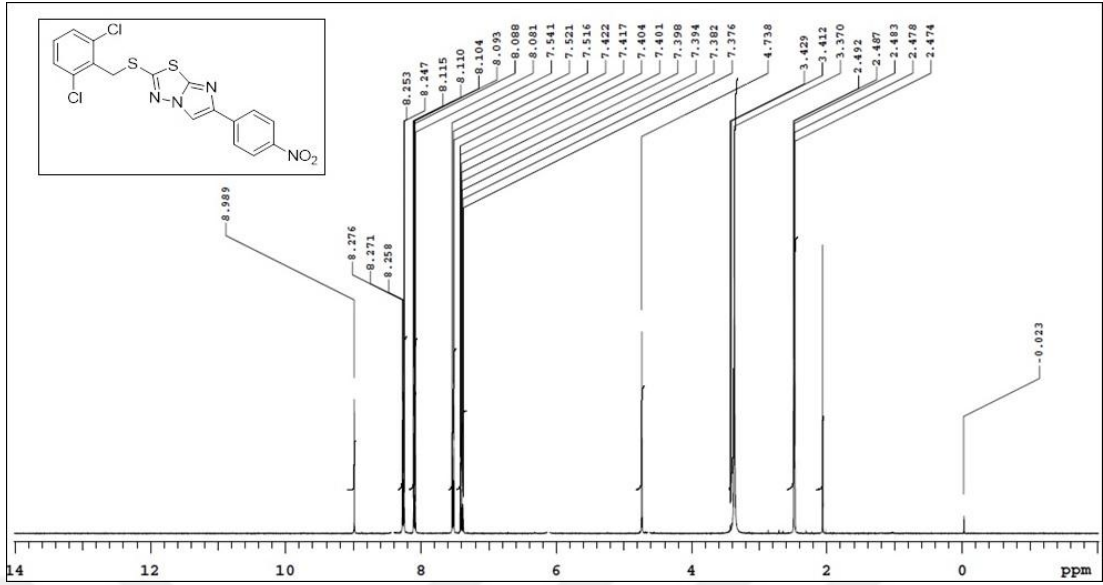
Şekil Ek A.28. **111** Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



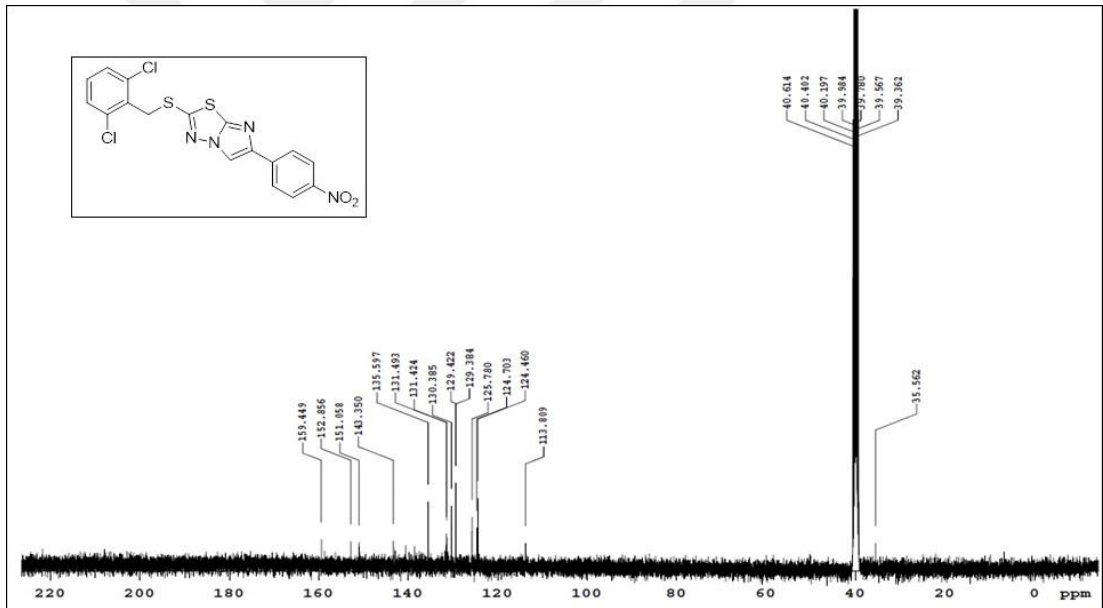
Şekil Ek A.31. 111 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



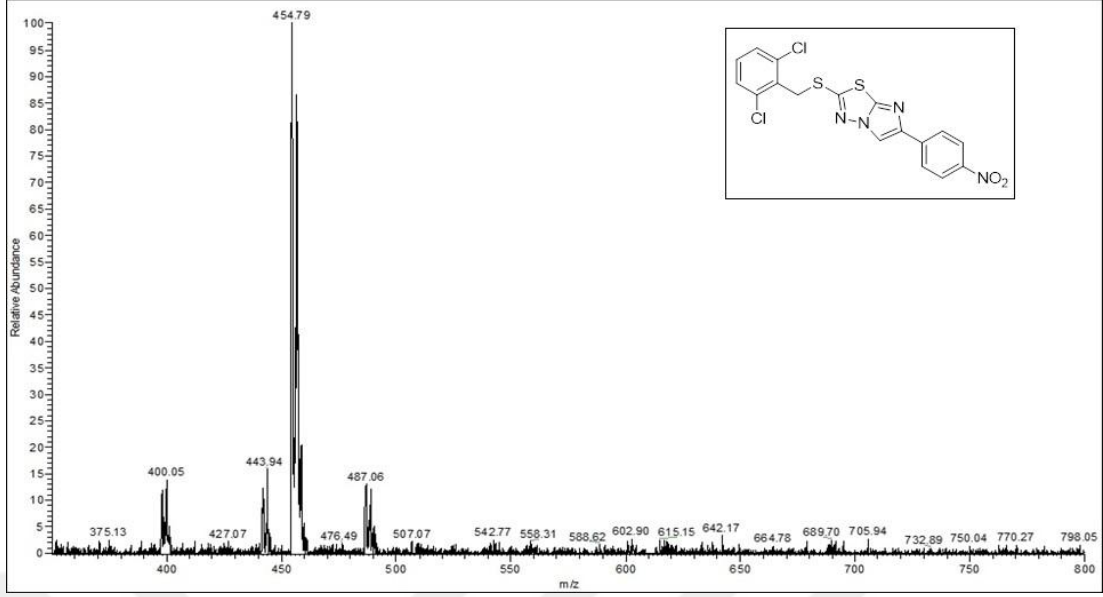
Şekil Ek A.32. 112 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



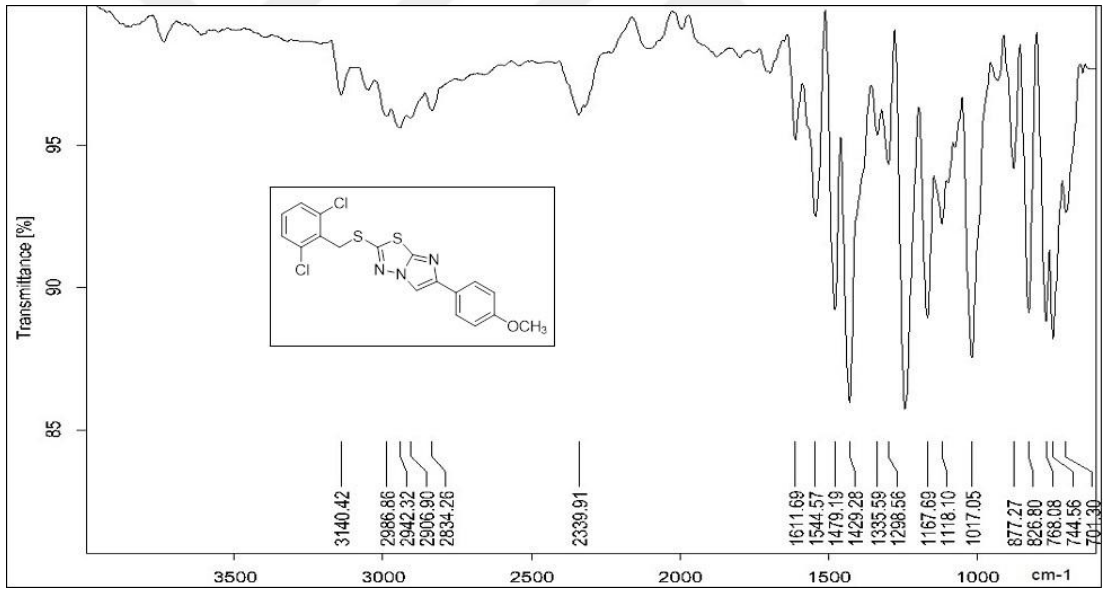
Şekil Ek A.33. **112** Nolu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



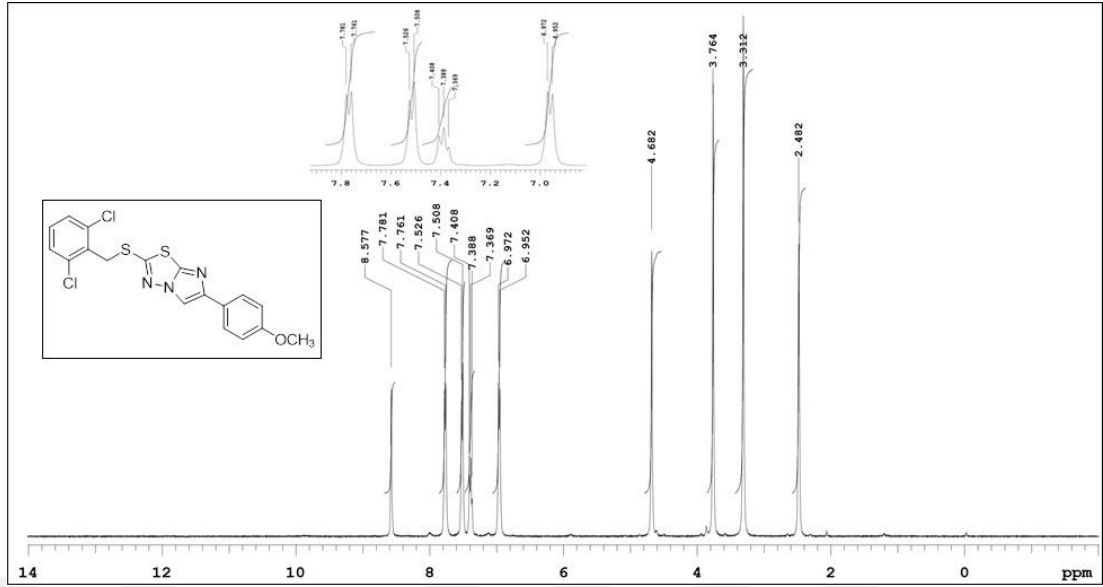
Şekil Ek A.34. **112** Nolu bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



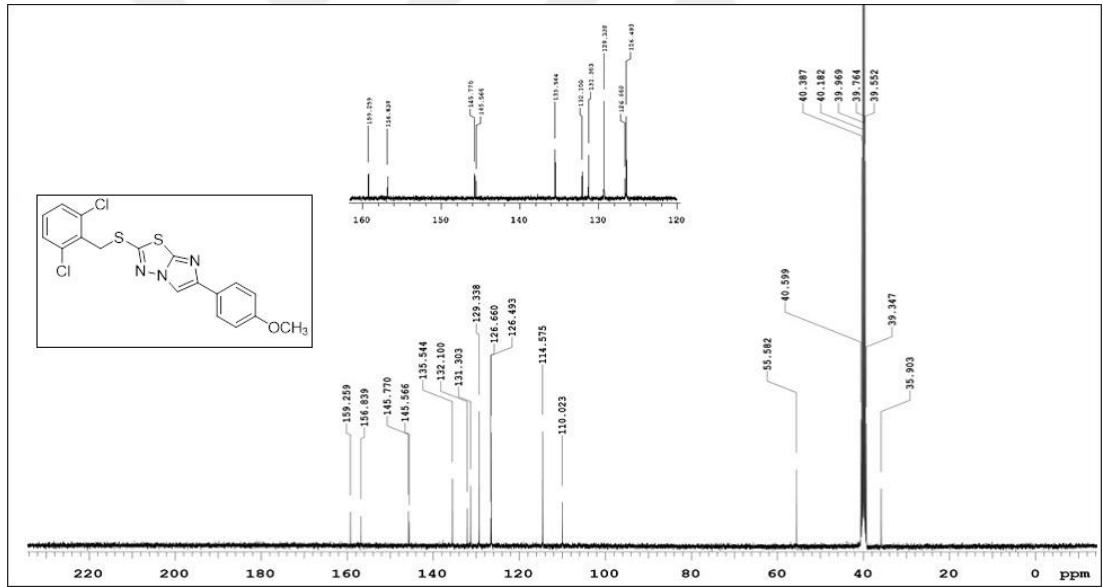
Şekil Ek A.35. **112** Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



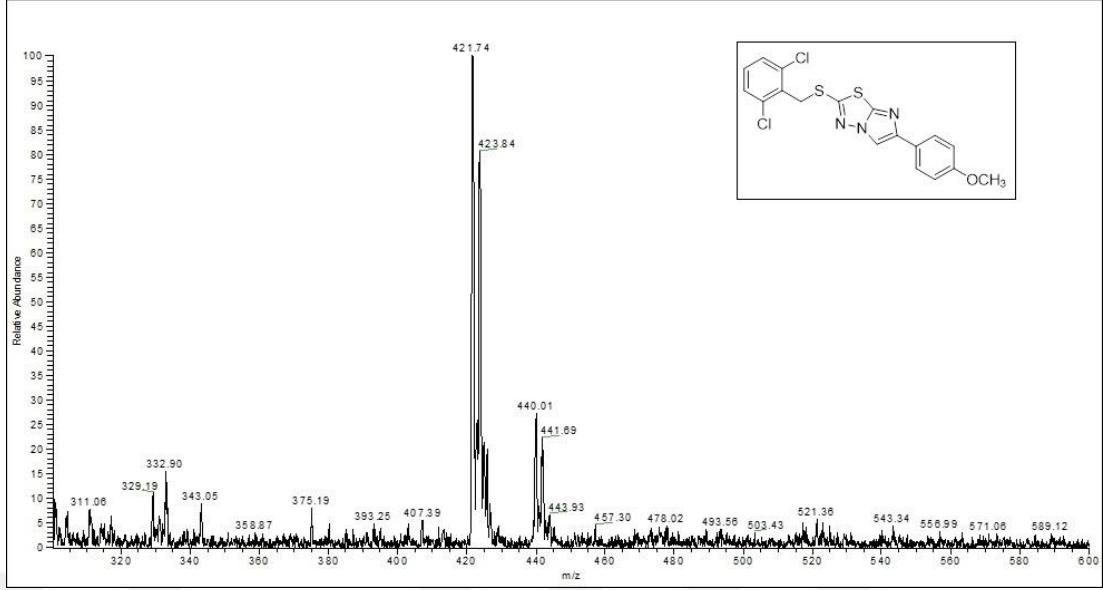
Şekil Ek A.36. **113** Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



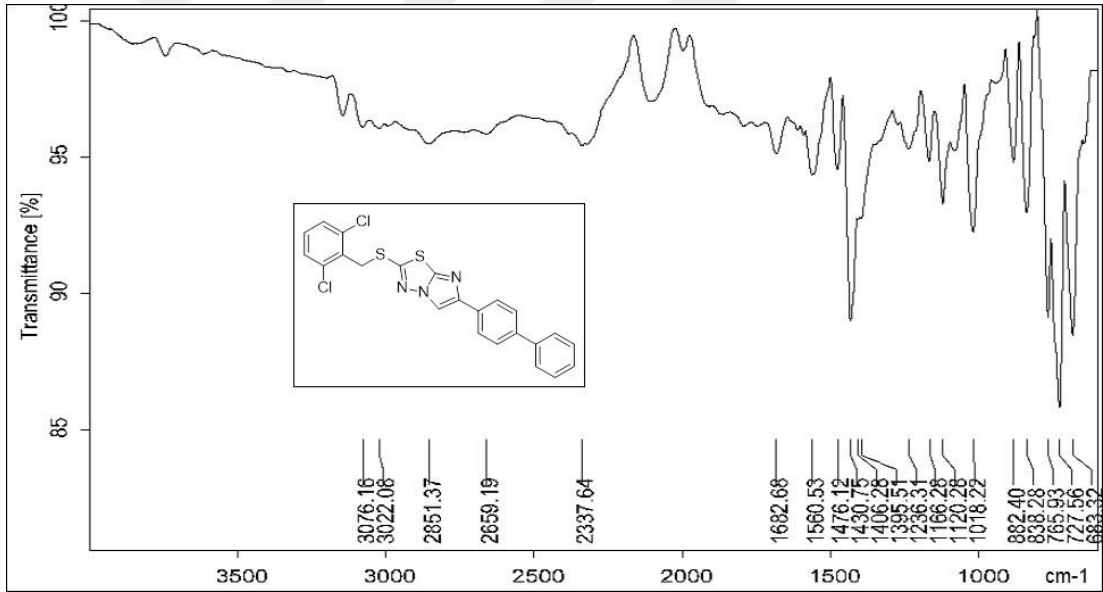
Şekil Ek A.37. **113** Nolu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



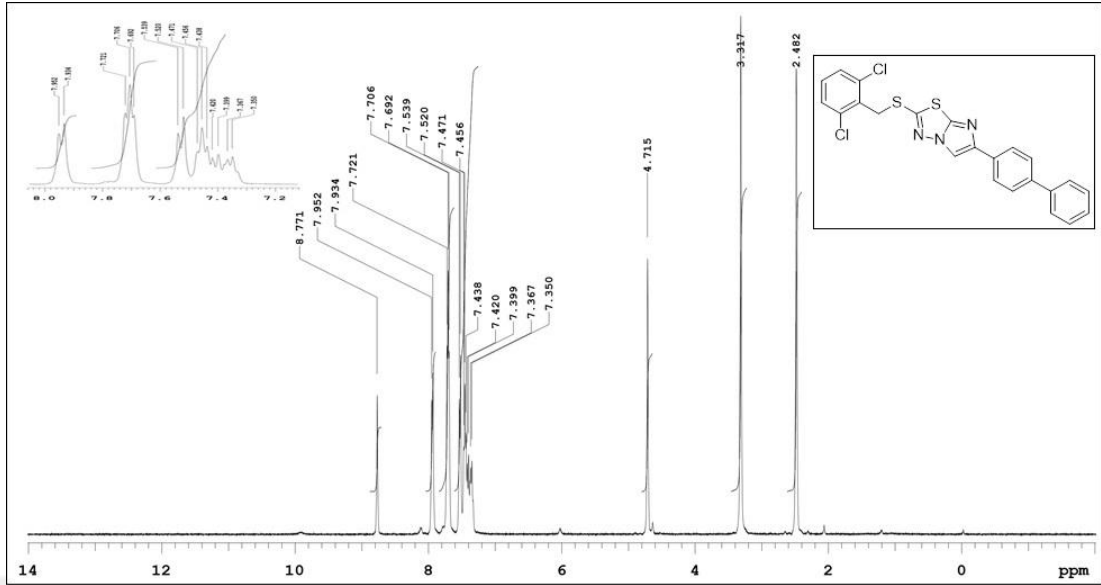
Şekil Ek A.38. **113** Nolu bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



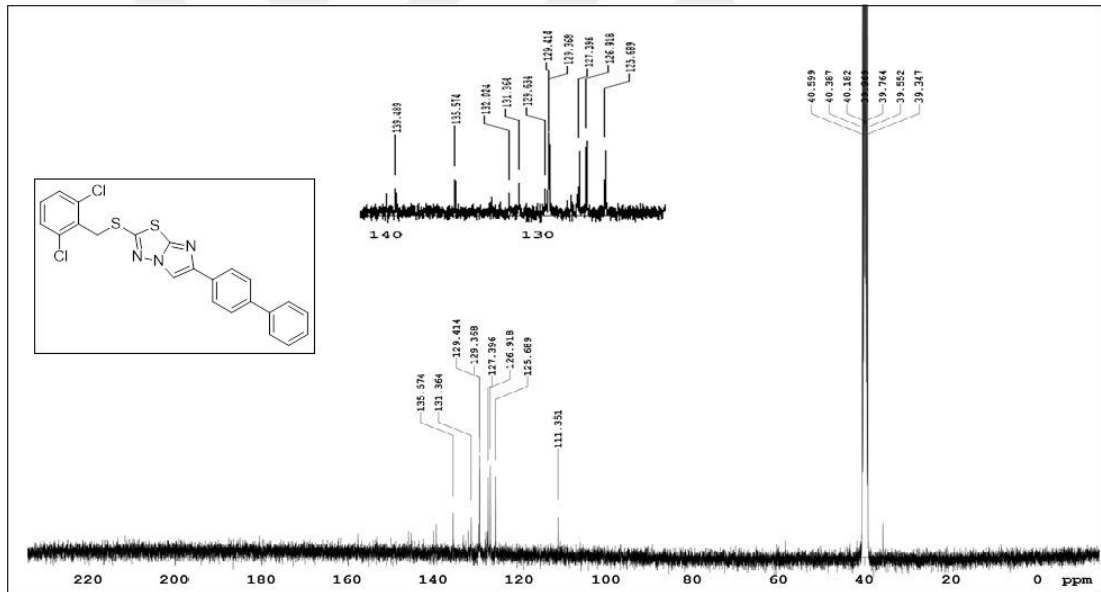
Şekil Ek A.39. 113 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



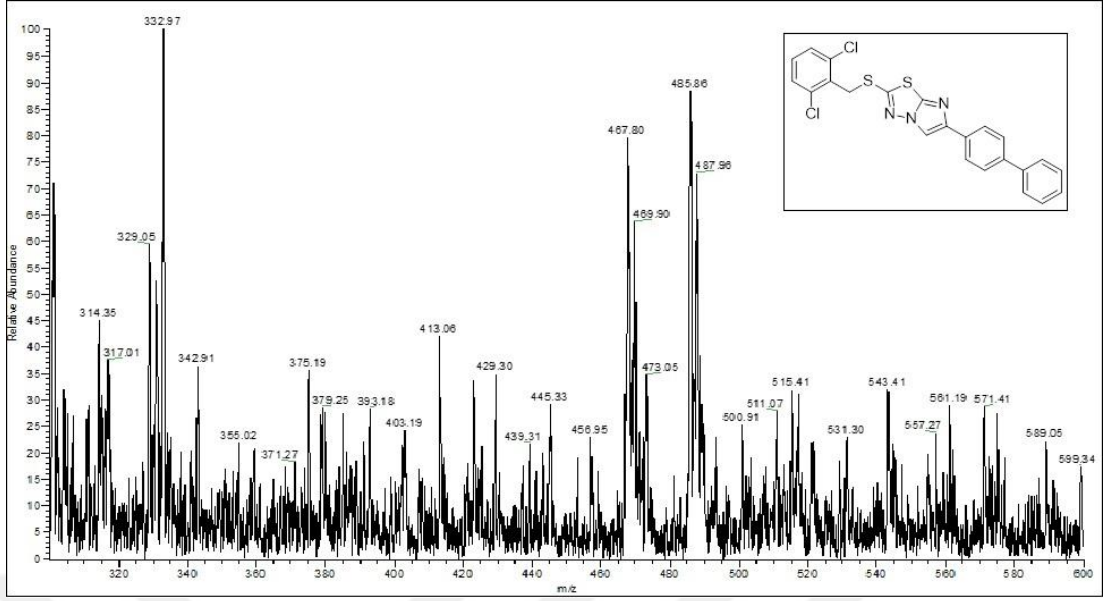
Şekil Ek A.40. 114 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



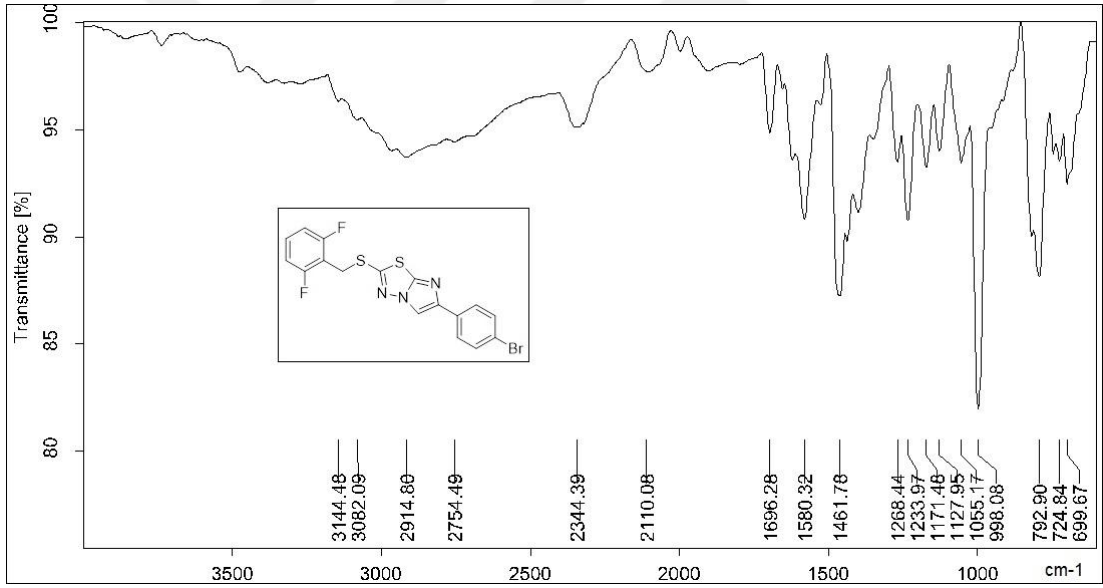
Şekil Ek A.41. **114** Nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



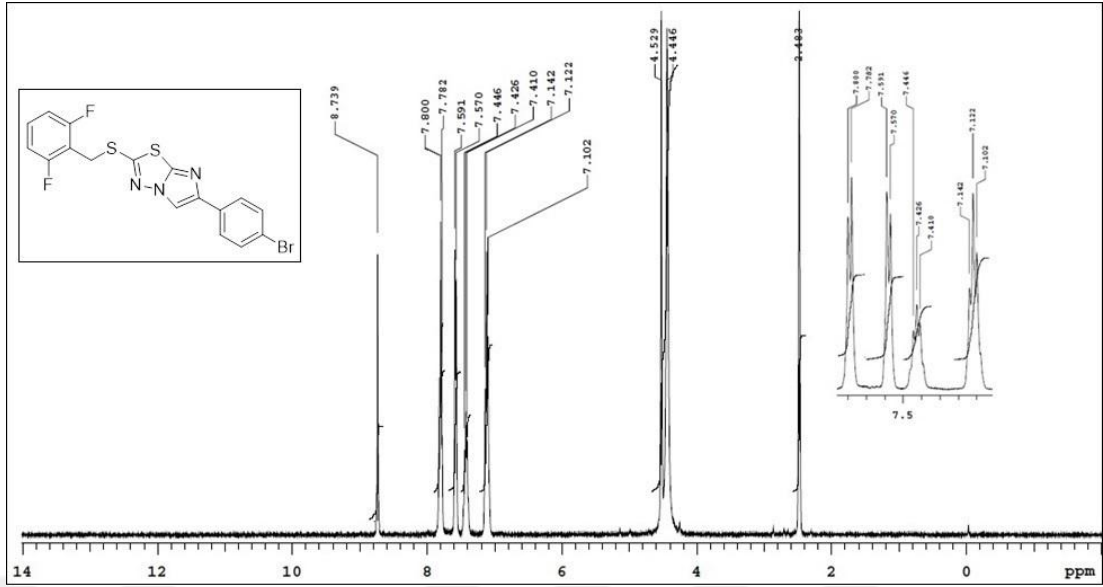
Şekil Ek A.42. **114** Nolu bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



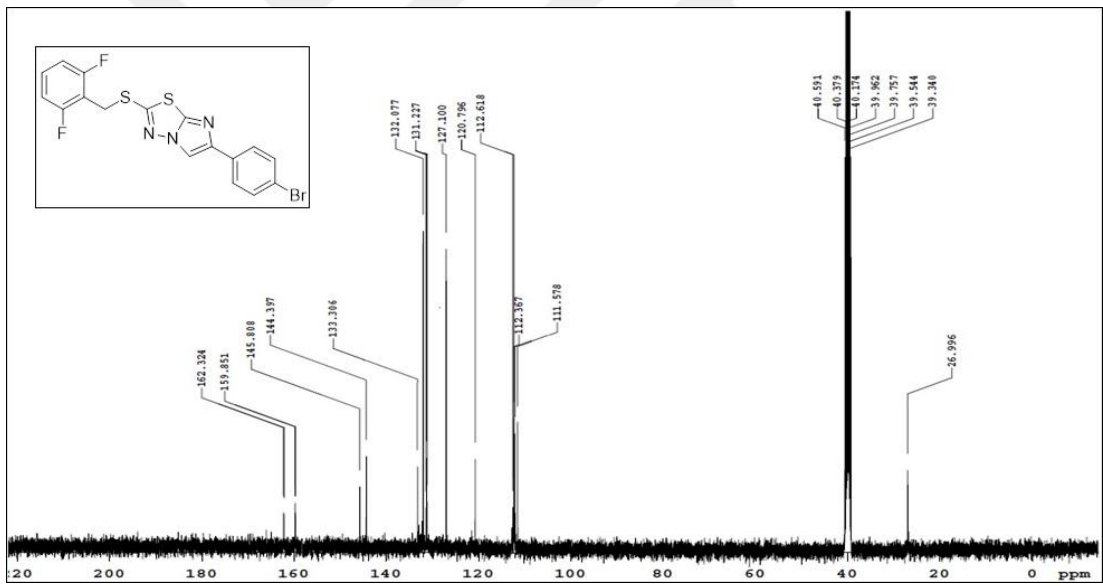
Şekil Ek A.43. **114** Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



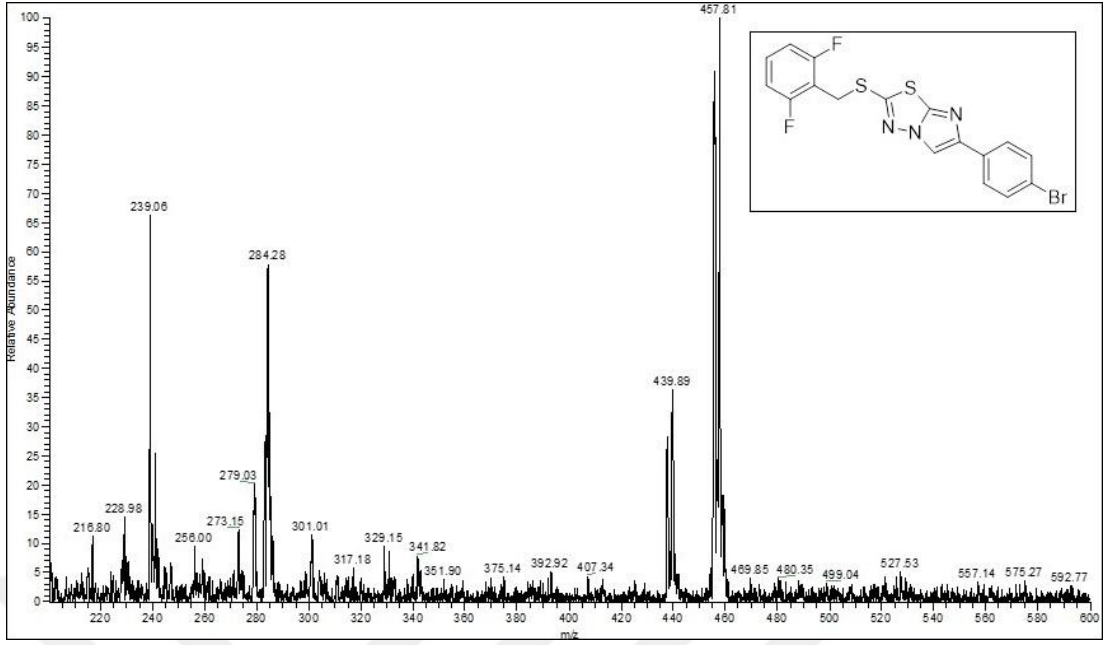
Şekil Ek A.44. **115** Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



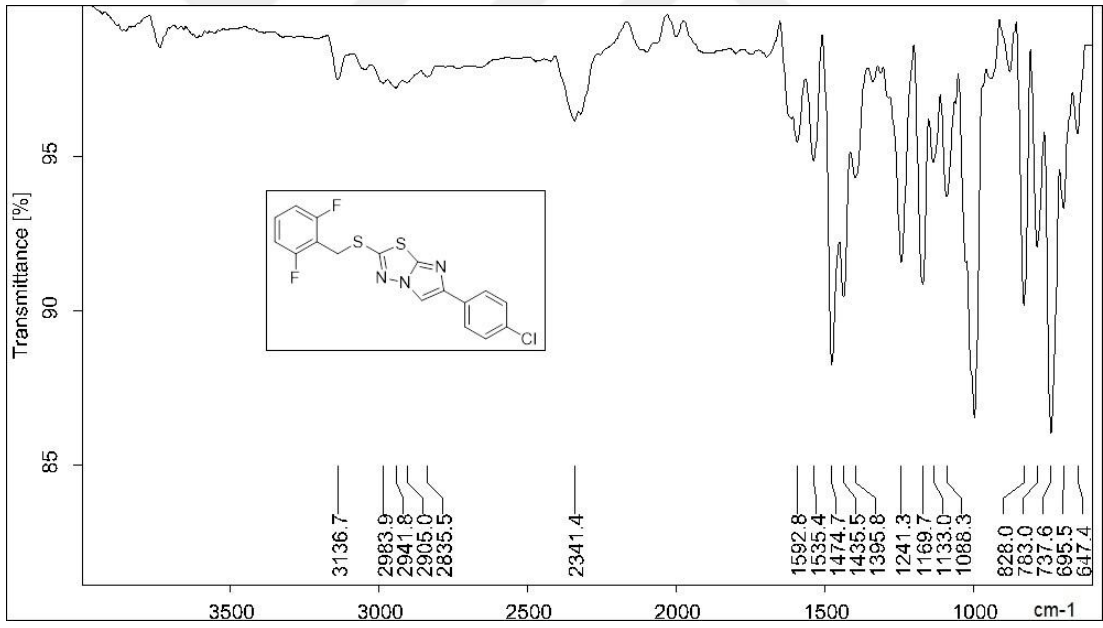
Şekil Ek A.45. **115** Nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



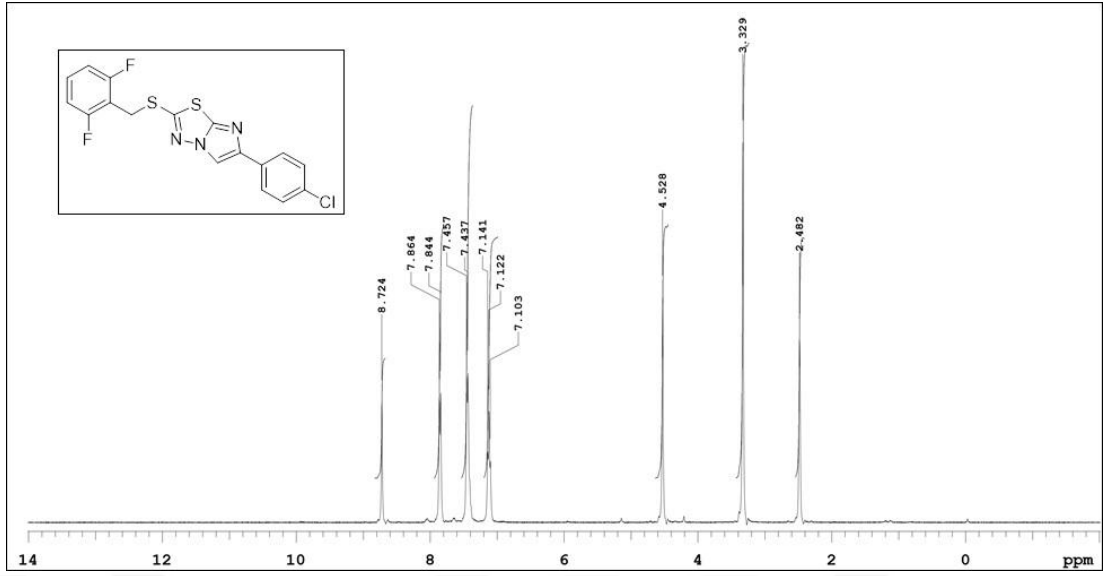
Şekil Ek A.46. **115** Nolu bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



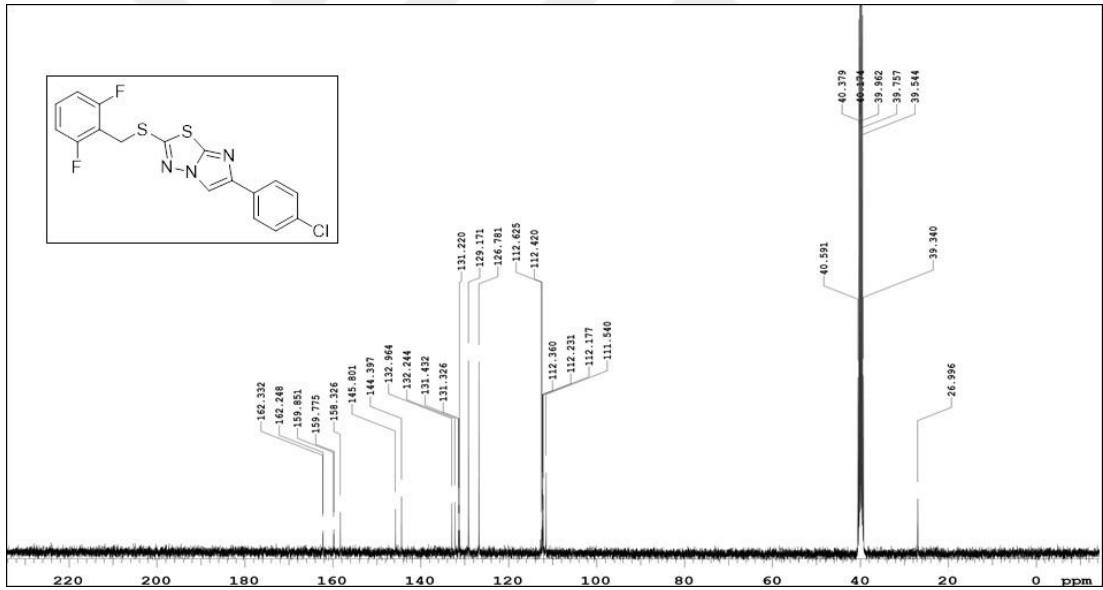
Şekil Ek A.47. **115** Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



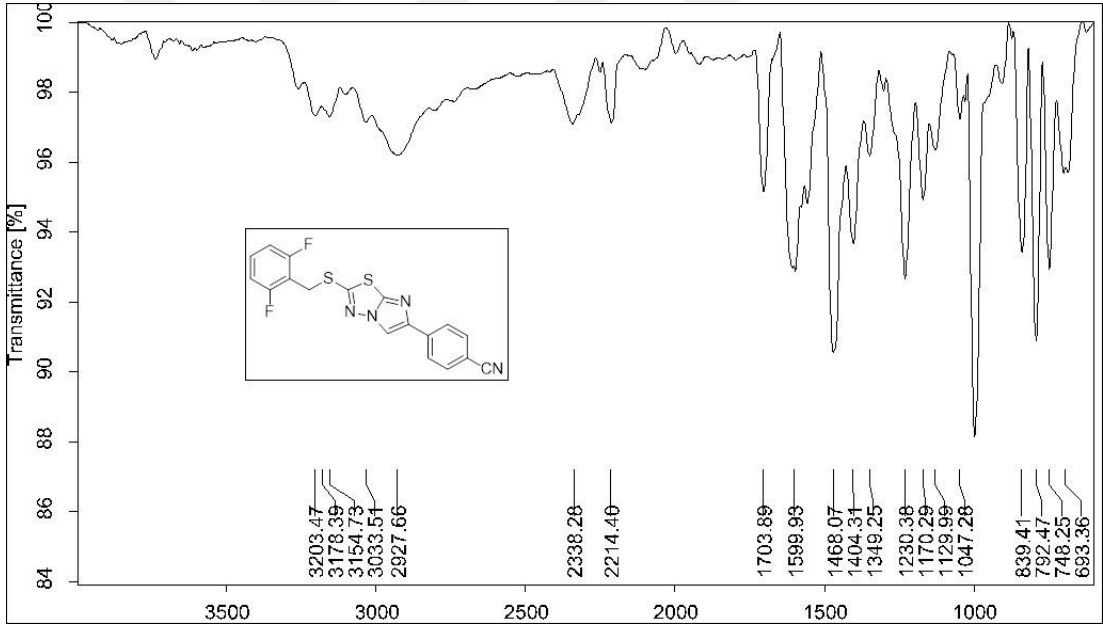
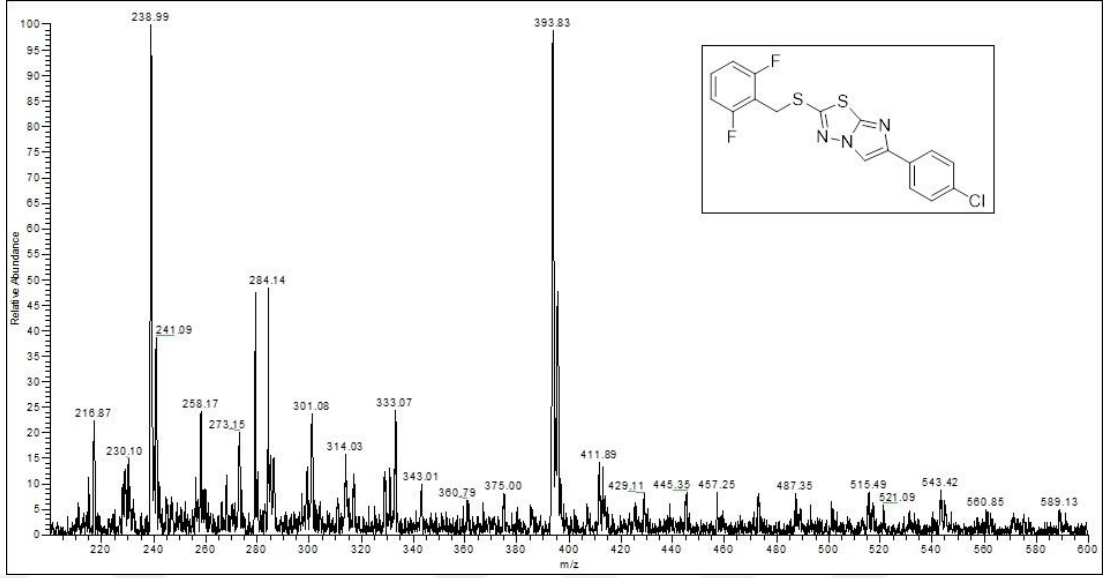
Şekil Ek A.48. **116** Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).

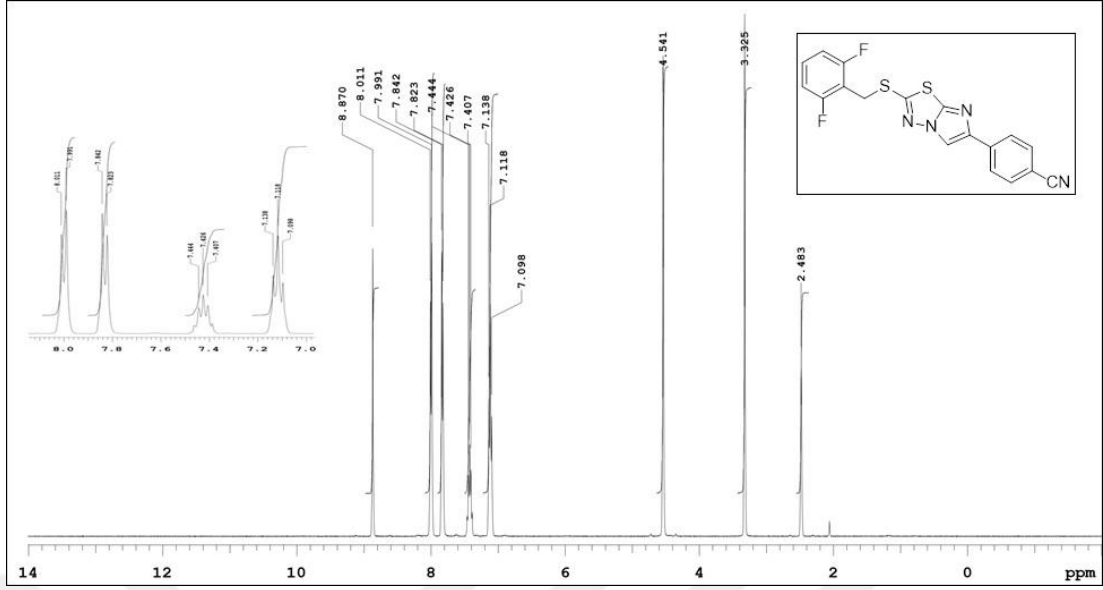


Şekil Ek A.49. **116** Nolu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆).

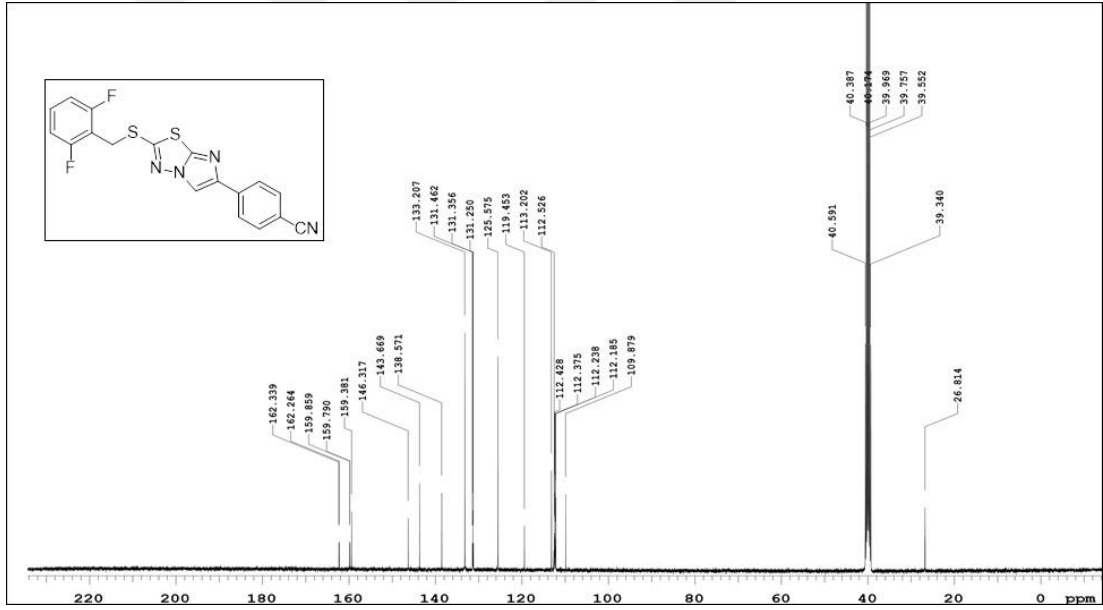


Şekil Ek A.50. **116** Nolu bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d₆).

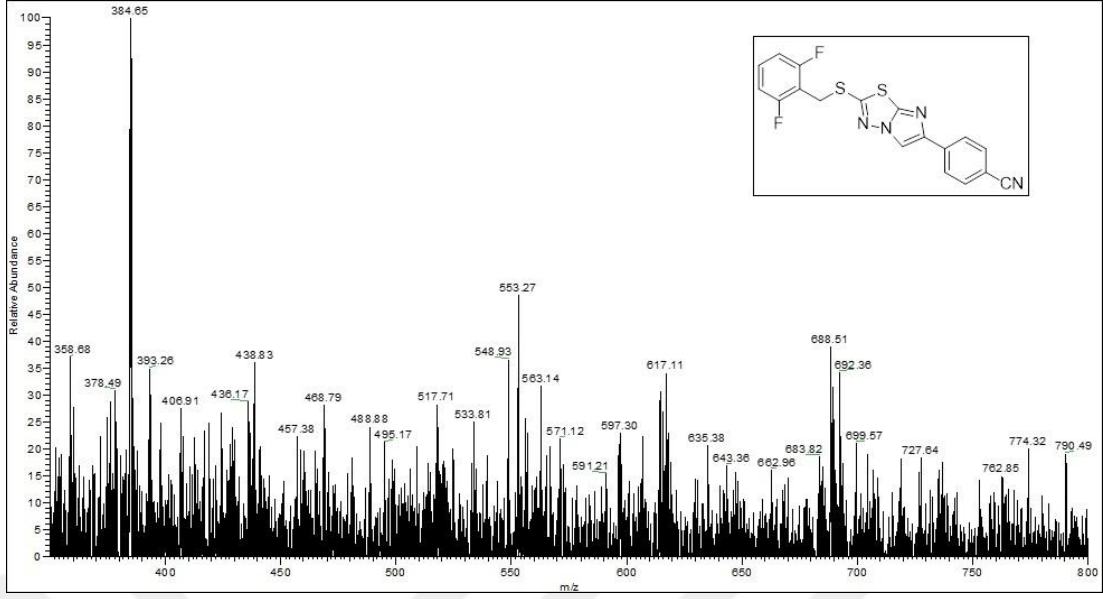




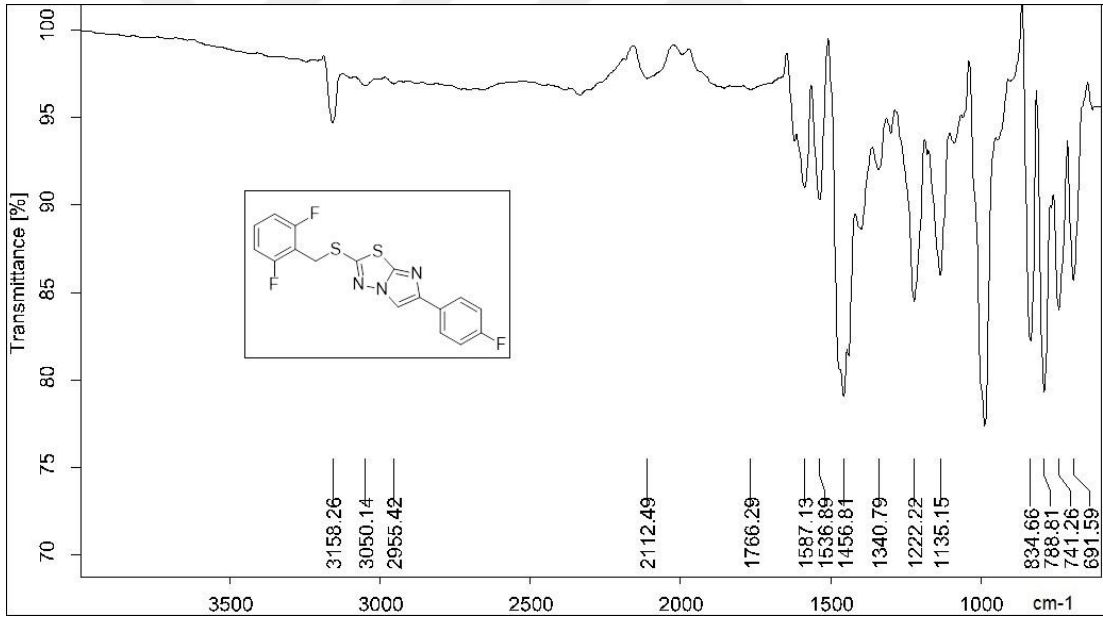
Şekil Ek A.53. **117** Nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).



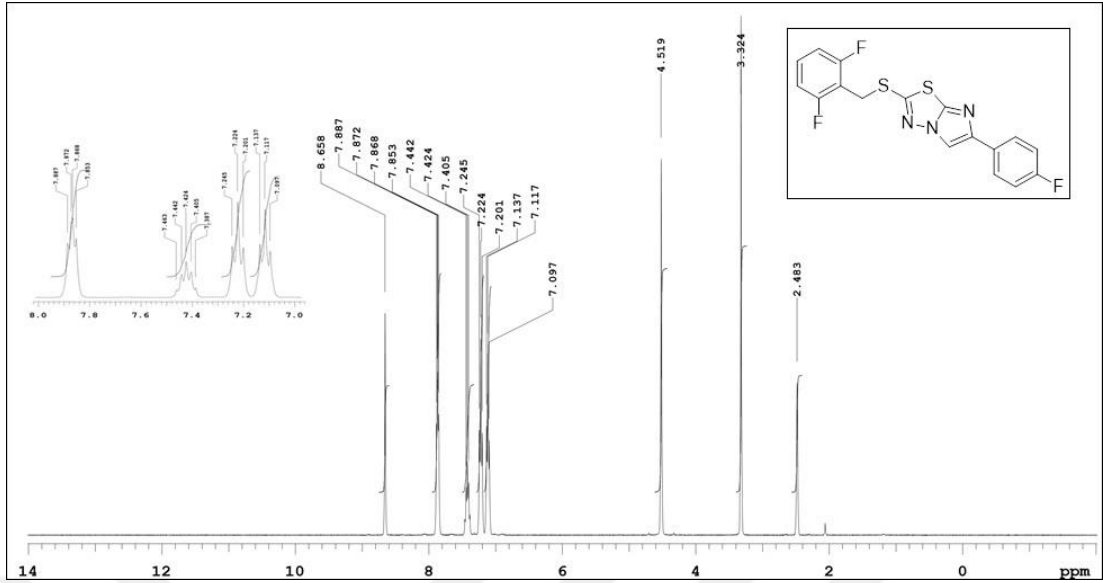
Şekil Ek A.54. **117** Nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).



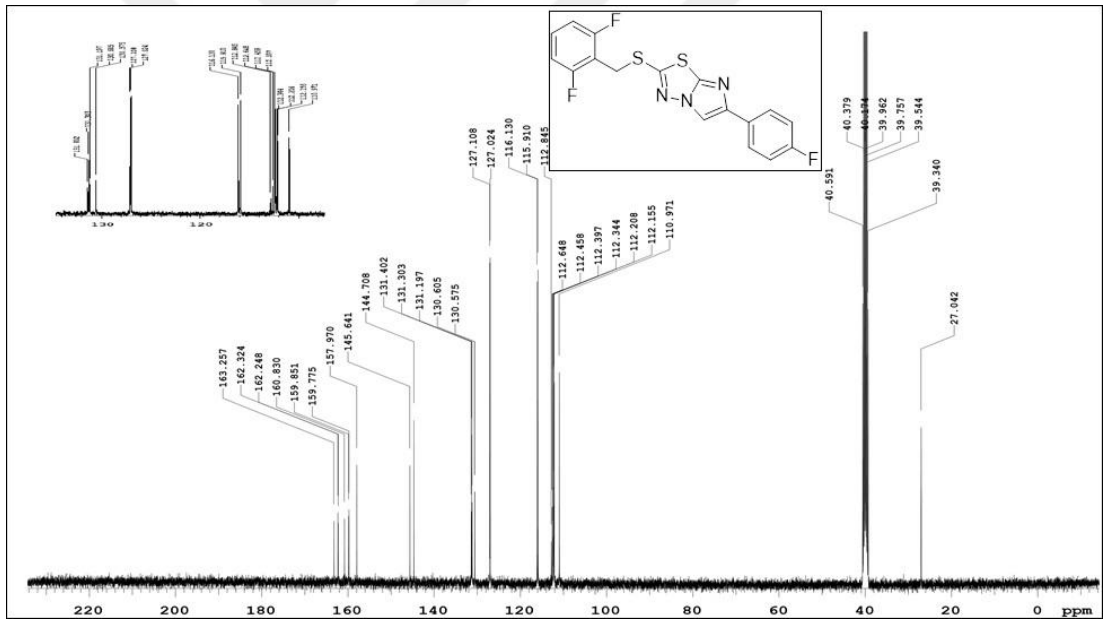
Şekil Ek A.55. 117 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



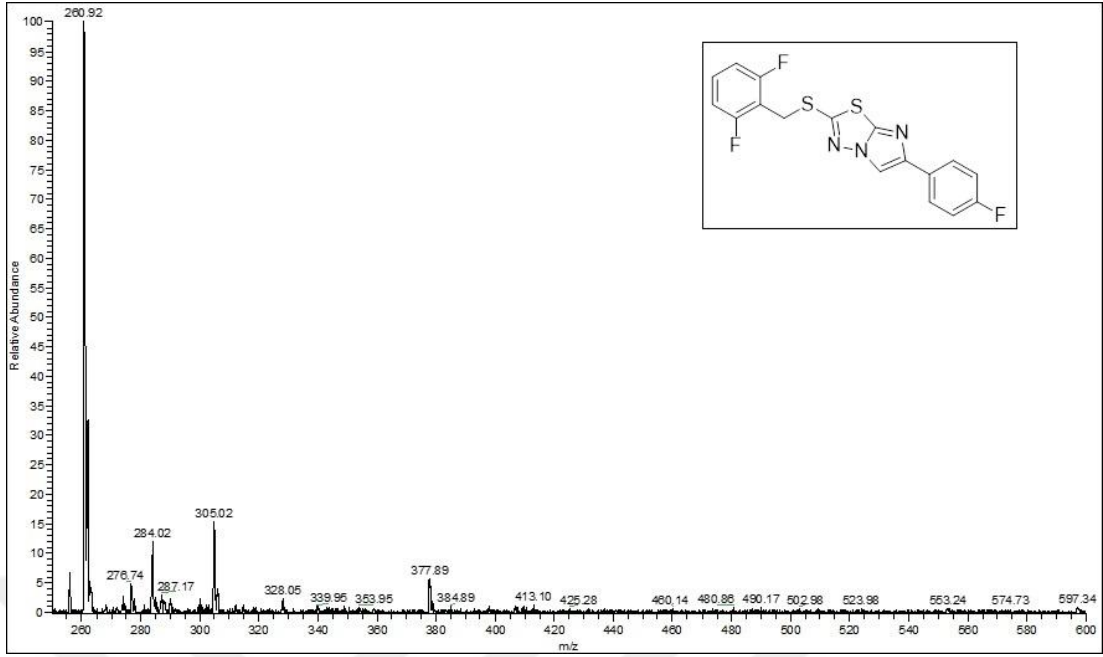
Şekil Ek A.56. 118 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



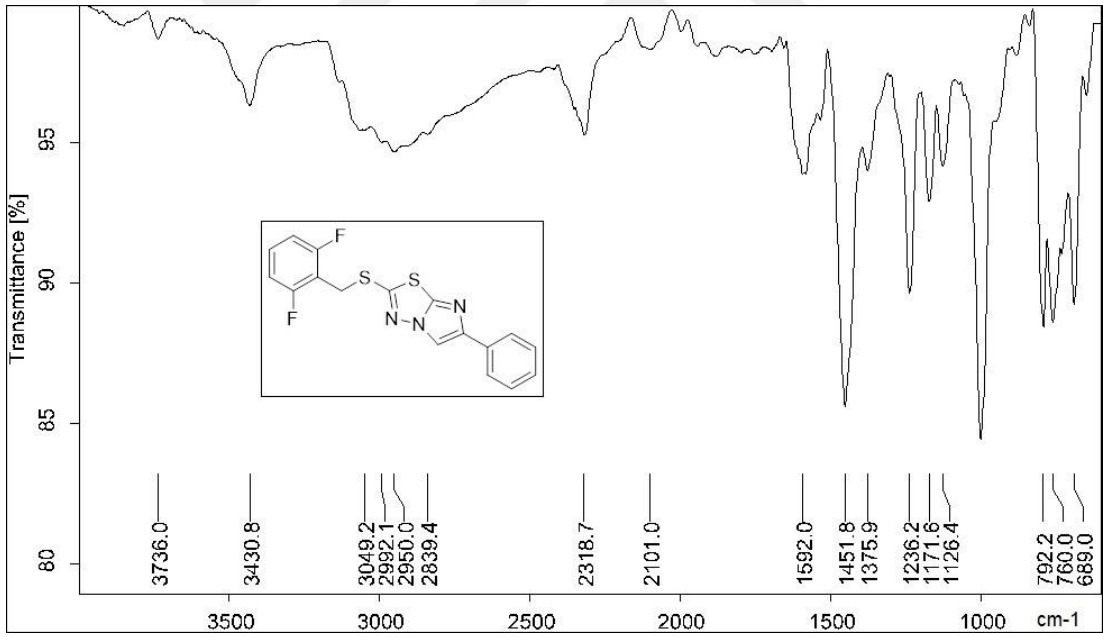
Şekil Ek A.57. **118** Nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



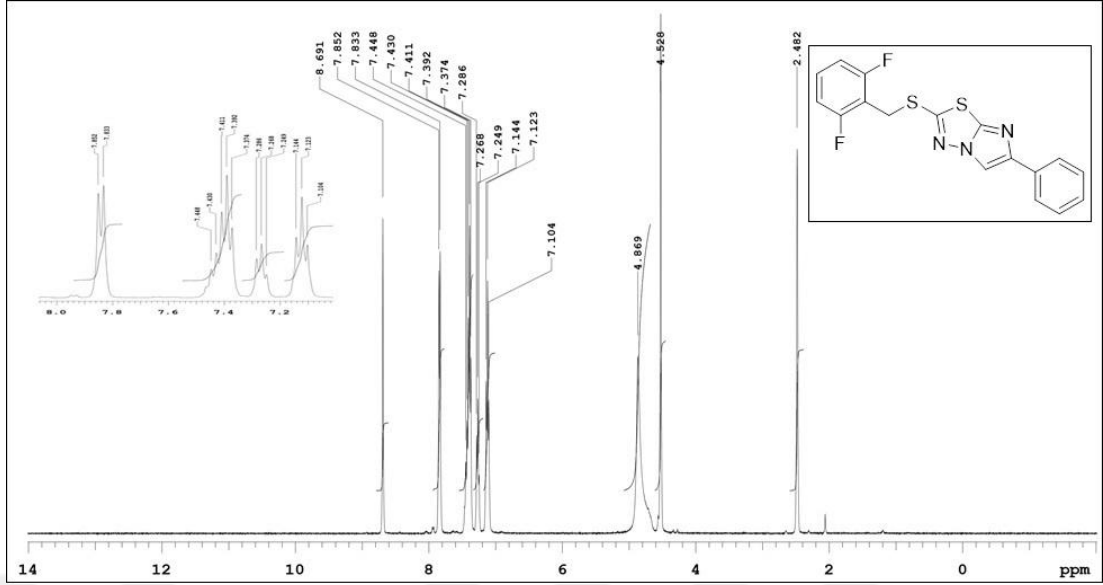
Şekil Ek A.58. **118** Nolu bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



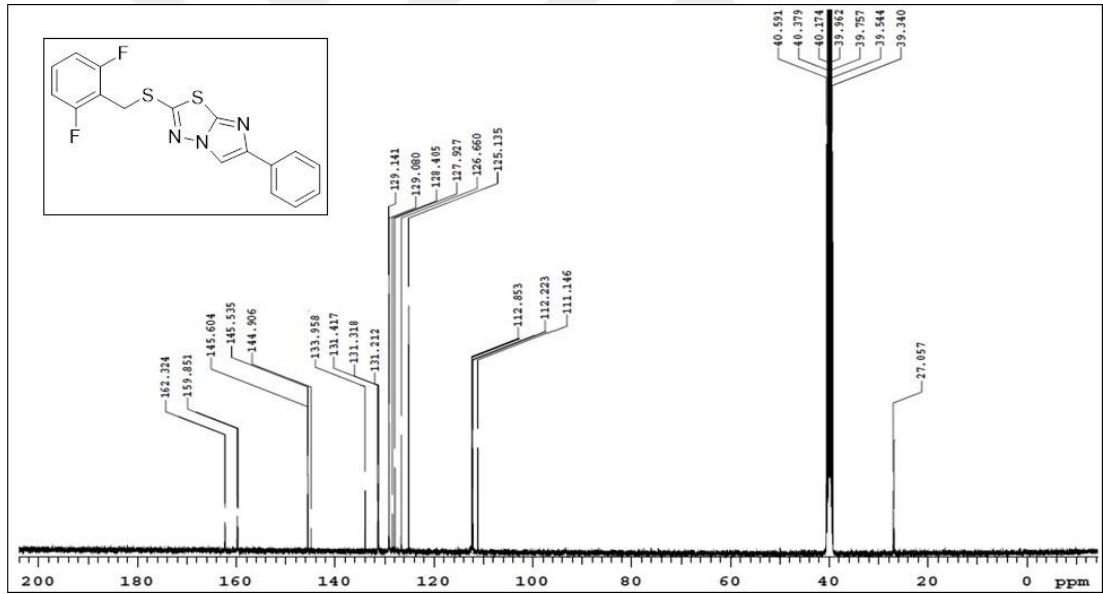
Şekil Ek A.59. **118** Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



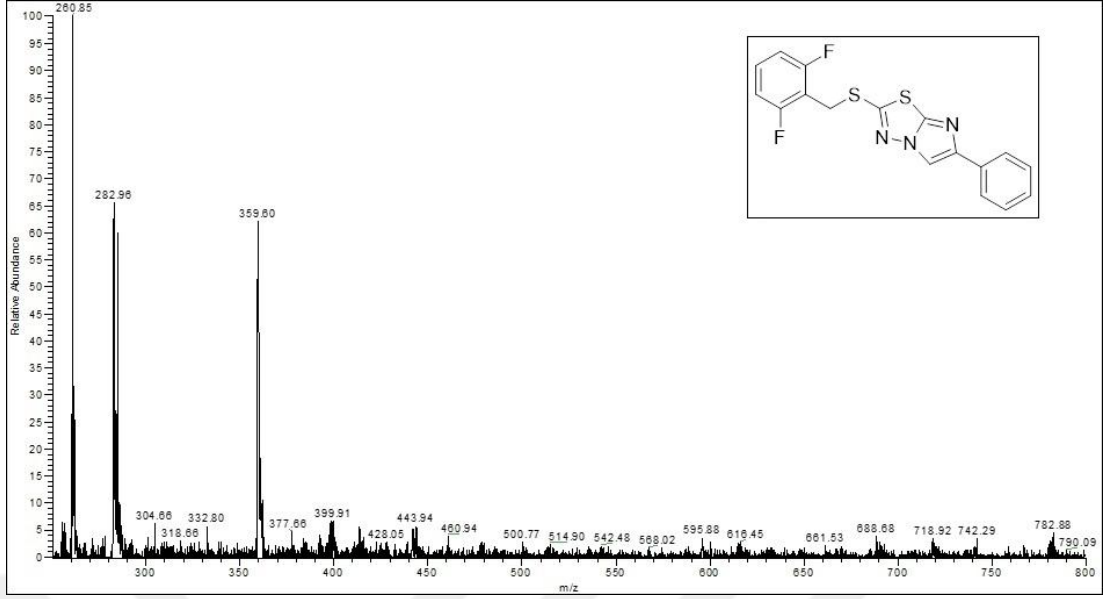
Şekil Ek A.60. **119** Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



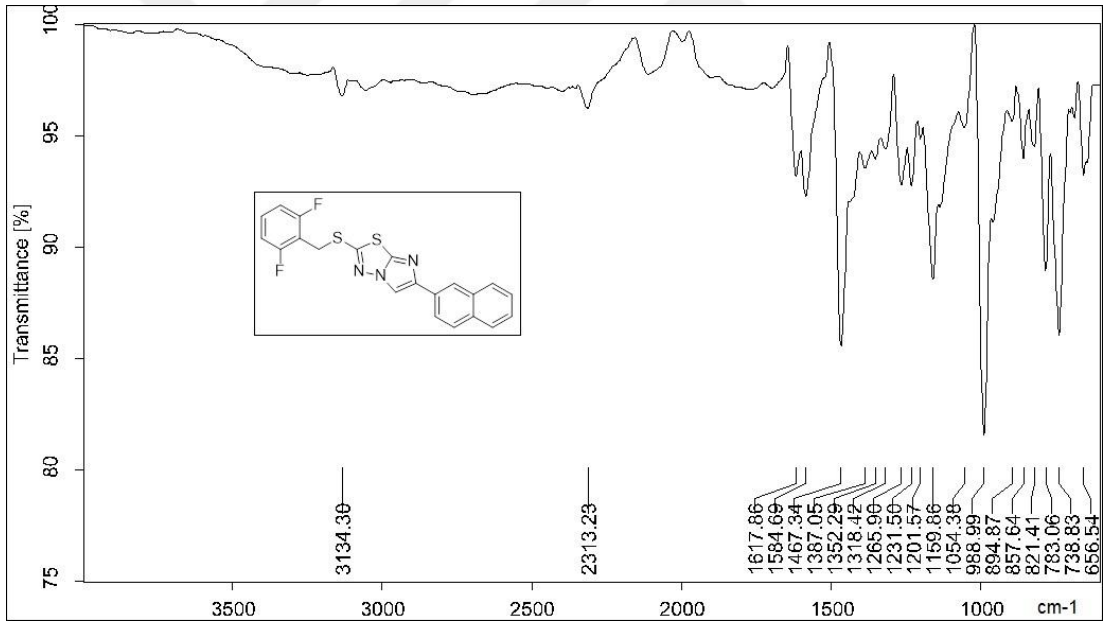
Şekil Ek A.61. **119** Nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



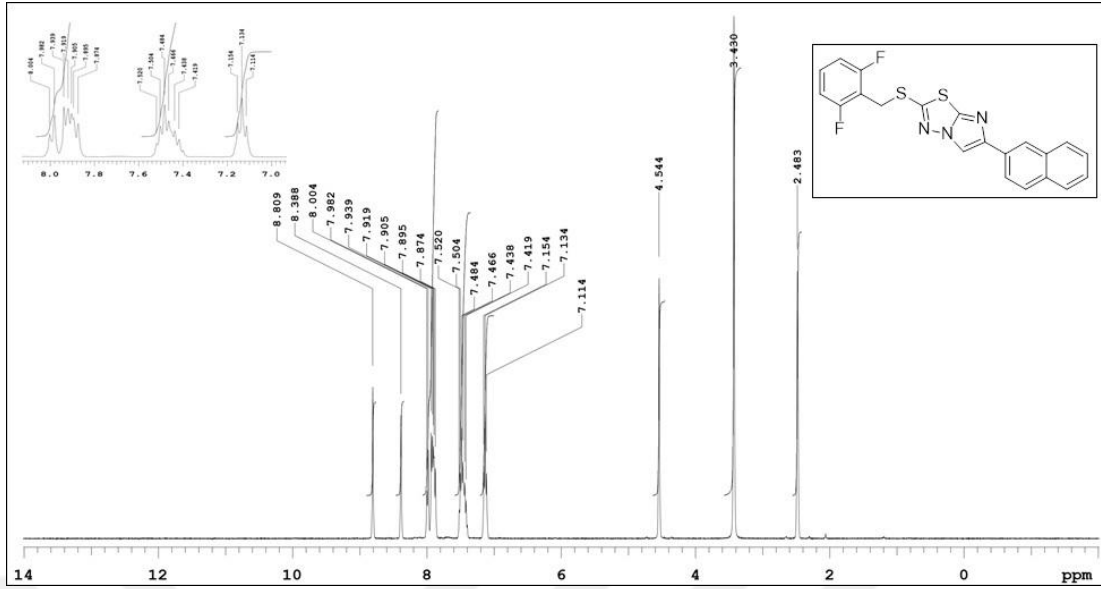
Şekil Ek A.62. **119** Nolu bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



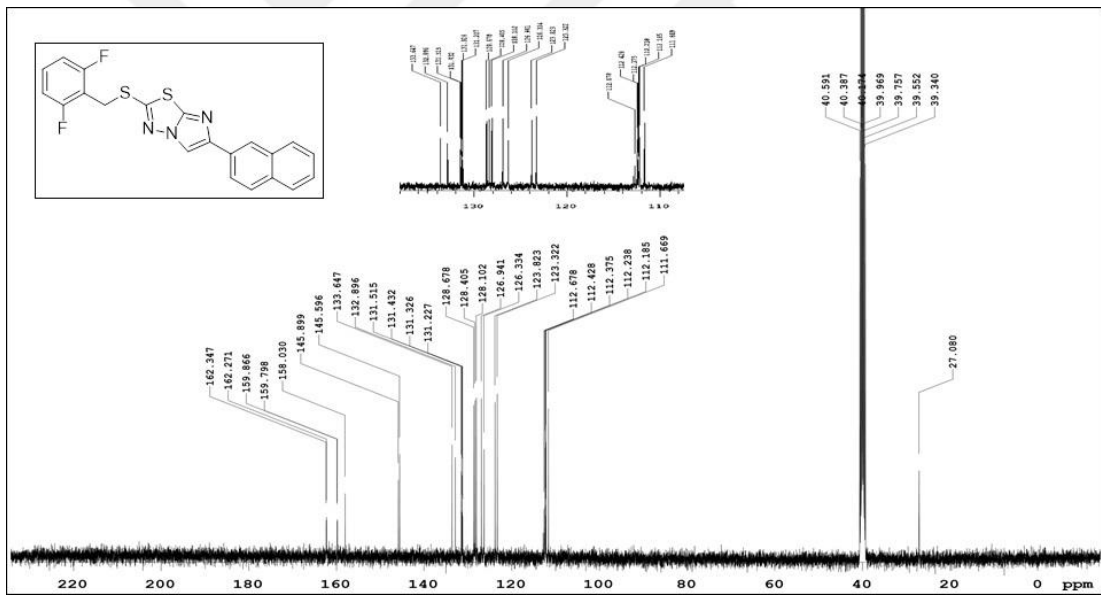
Şekil Ek A.63. **119** Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



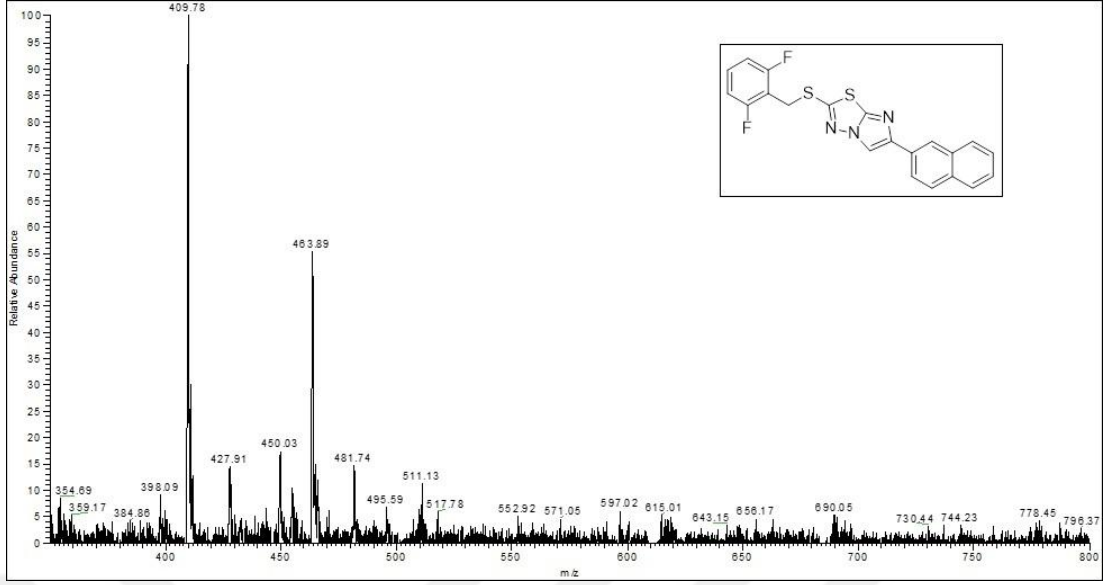
Şekil Ek A.64. **120** Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



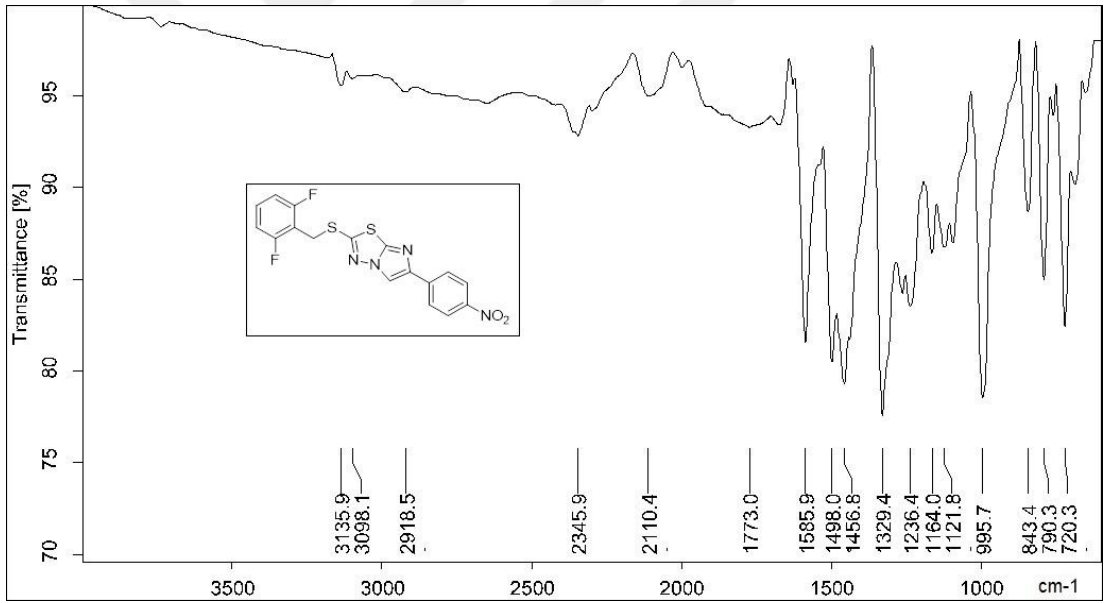
Şekil Ek A.65. **120** Nolu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



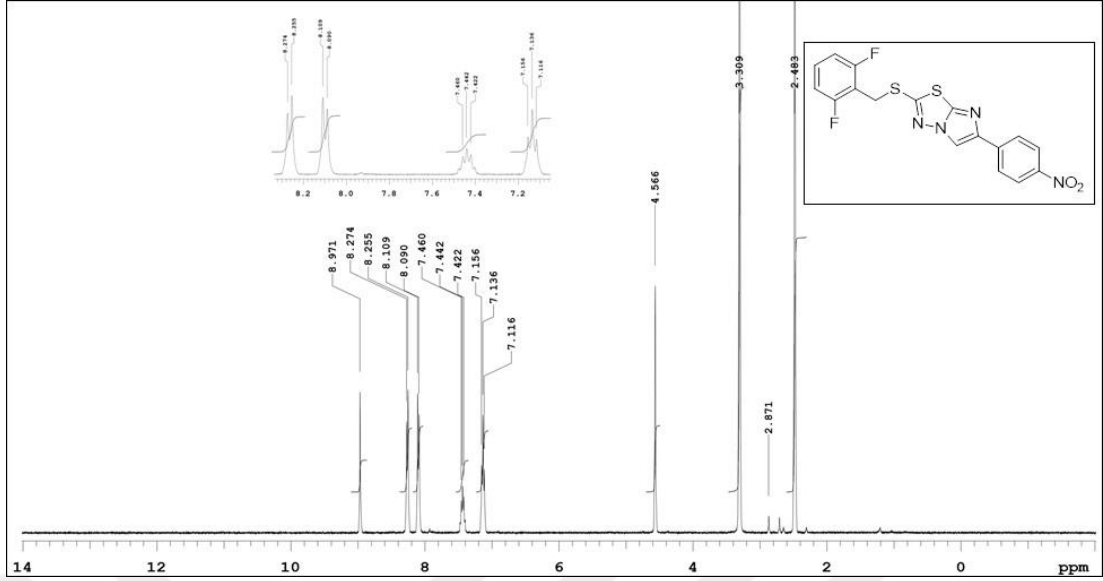
Şekil Ek A.66. **120** Nolu bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



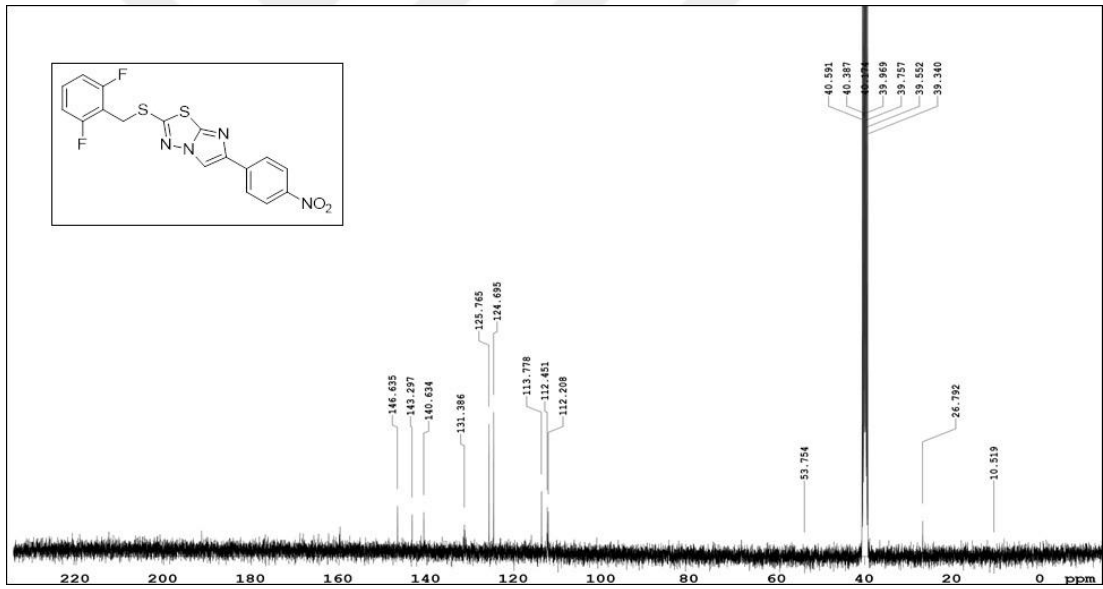
Şekil Ek A.67. **120** Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



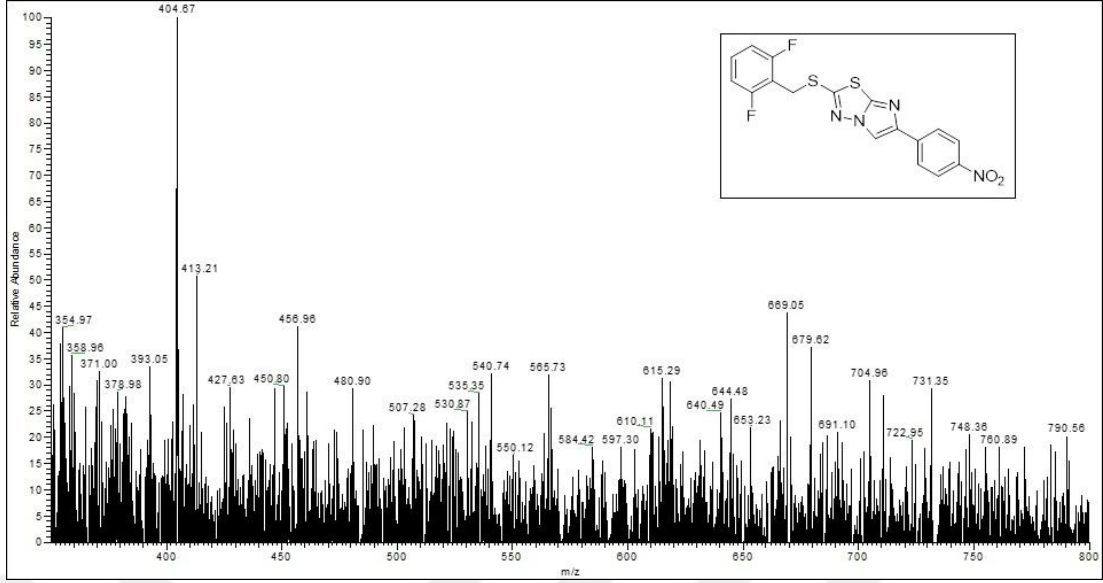
Şekil Ek A.68. **121** Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



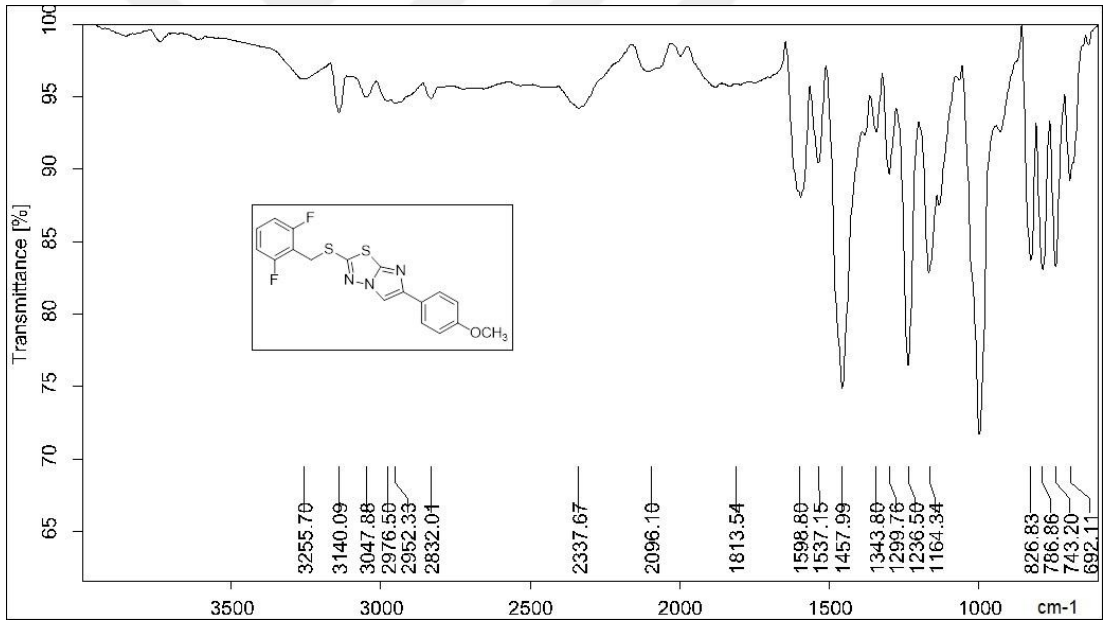
Şekil Ek A.69. **121** Nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



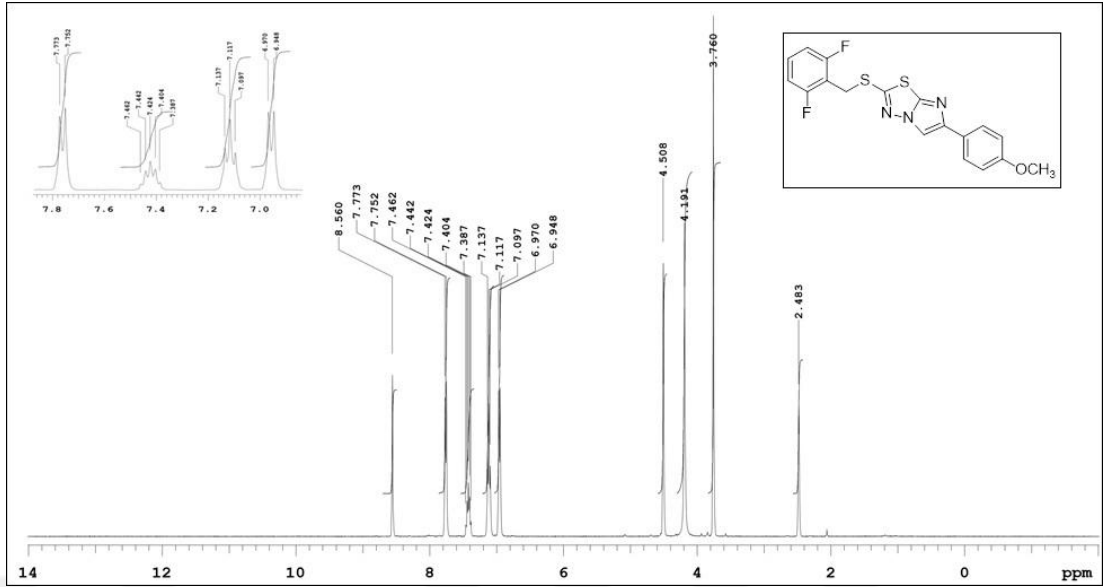
Şekil Ek A.70. **121** Nolu bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



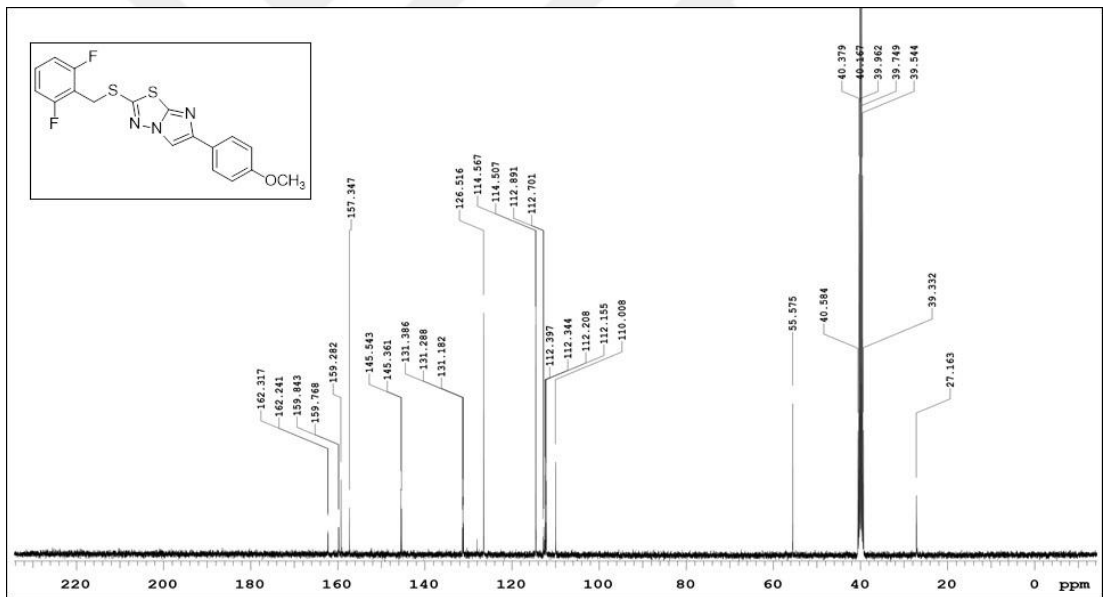
Şekil Ek A.71. **121** Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



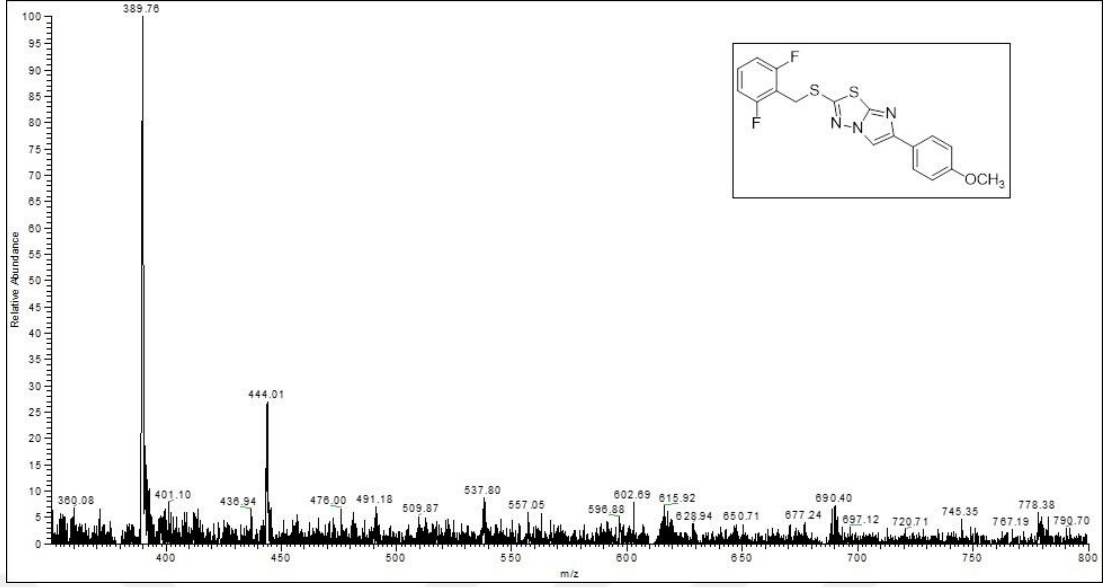
Şekil Ek A.72. **122** Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



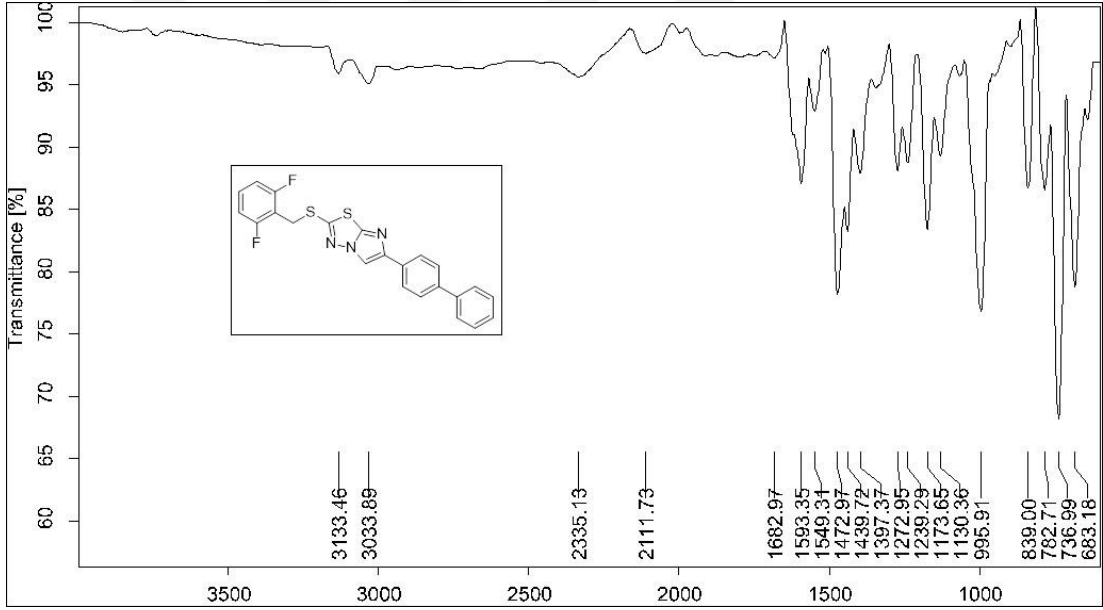
Şekil Ek A.73. 122 Nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



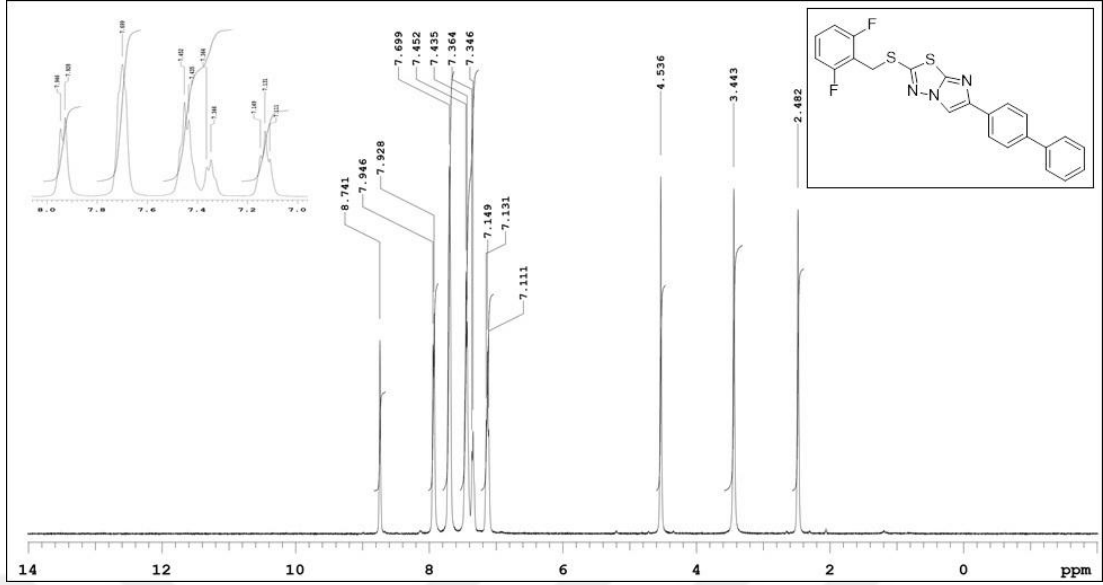
Şekil Ek A.74. 122 Nolu bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



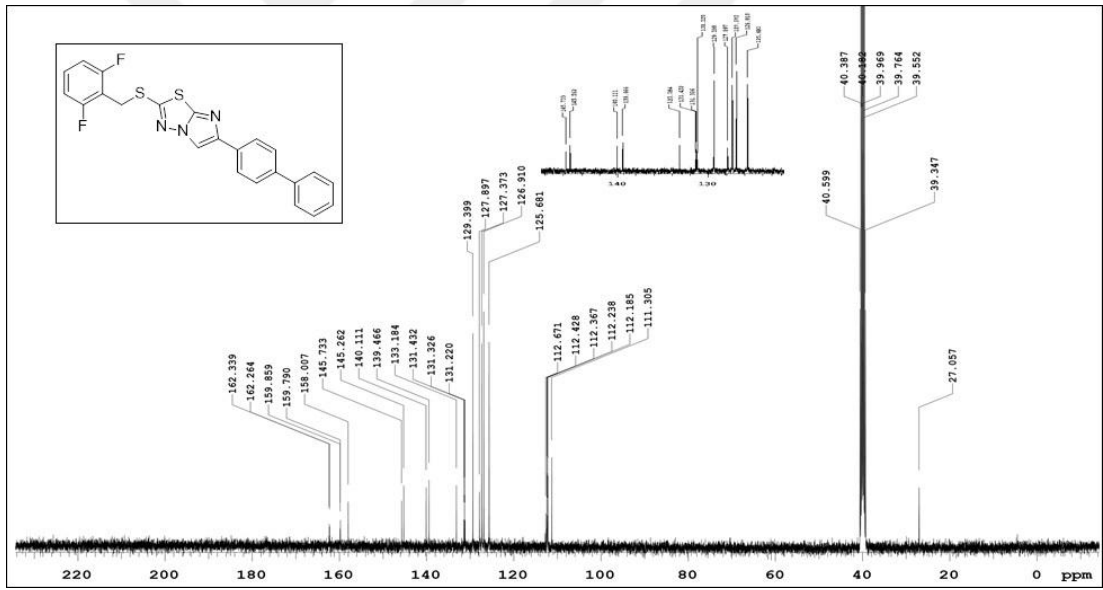
Şekil Ek A.75. 122 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.



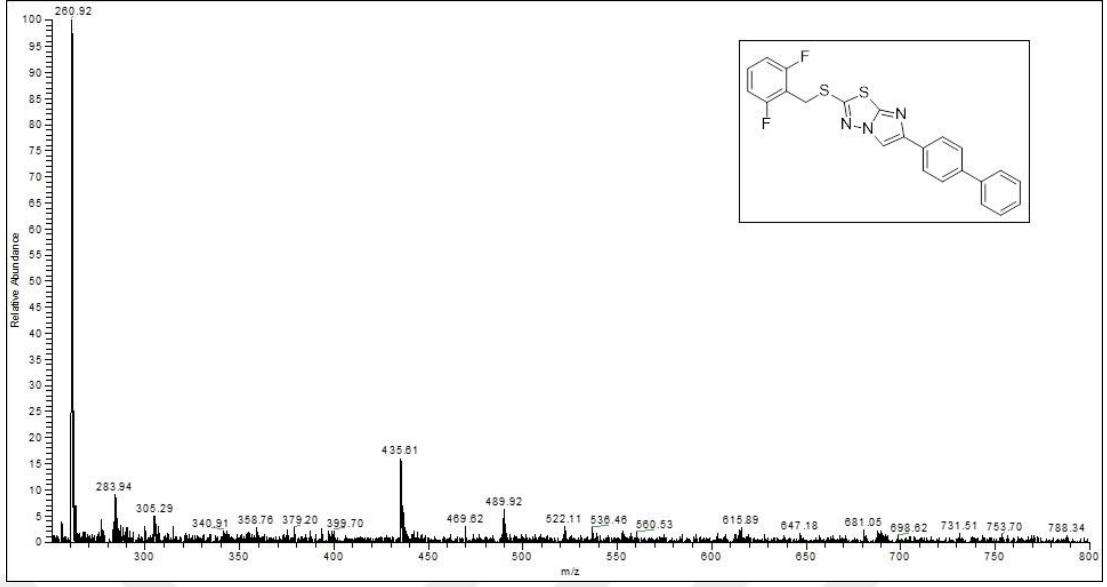
Şekil Ek A.76. 123 Nolu bileşiğe ait IR spektrumu (ATR, cm⁻¹).



Şekil Ek A.77. **123** Nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



Şekil Ek A.78. **123** Nolu bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



Şekil Ek A.79. 123 Nolu bileşiğe ait kütle spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

Hasan TÜNEL 1991 yılında Karabük'te doğdu; ilk ve orta öğrenimini İstanbul'da tamamladı; Fatih Sultan Mehmet Lisesi'nden mezun olduktan sonra 2009 yılında Karabük Üniversitesi Fen fakültesi kimya bölümü'nde üniversite hayatına başladı. 2015 yılında iyi derece ile mezun olduktan sonra aynı yıl Karabük Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü'nde Organik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans programına başladı ve halen devam etmektedir.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : Yeşilkent Mahallesi
G-587 sokak No:8 D/3
Avcılar / İSTANBUL
Tel : (534) 680 3315
E-posta : tunelhasan@gmail.com