

**2,6-DİSÜBSTİTÜE VE 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE
İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

**2019
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

Meltem DAĞLI

**2,6-DİSÜBSTİTÜE VE 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]
TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

MELTEM DAĞLI

**Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**KARABÜK
KASIM 2019**

Meltem DAĞLI tarafından hazırlanan “2,6-DİSÜBSTİTÜE VE 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU” 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. 28/11/2019

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan : Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU (SAÜ)

Üye : Prof. Dr. Mustafa ER (KBÜ)

Üye : Doç. Dr. Hakan TAHTACI (KBÜ)

...../...../2019

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. HASAN SOLMAZ
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü



“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.”

Meltem DAĞLI

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

2,6-DİSÜBSTİTÜE VE 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4] TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Meltem DAĞLI

Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Mustafa ER
Kasım 2019, 132 sayfa

Günümüzde pek çok antimikrobiyal ajan olmasına karşın, istenmeyen yan etkiler, toksik etkiler ve direnç problemleri gibi bazı durumlar yüzünden tedaviler yetersiz ve eksik kalmaktadır. Bu nedenle, farklı metotlarla daha az yan etkili, yeni ve etkili bileşiklere ulaşabilmek amacıyla bu alandaki çalışmalar halen devam etmektedir.

İmidazol ve tiyadiazol halkası içeren bileşikler sahip oldukları biyolojik aktivite ile organik ve heterosiklik kimyada önemli rol oynamaktadırlar.

Son yıllarda yapılan çalışmalar imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin antimikrobiyal, antifungal, antikanser, antitüberküloz, antienflamatuar, antikonvülzan, analjezik, anestetik, antihiperlipidemik ve diüretik gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevi bileşikler üzerine tıp, eczacılık alanında pek çok çalışma yapılmış ve bu bileşikler yeni ilaç araştırma yöntemlerinde ilgi çekici bir alan haline gelmiştir.

Bu amaçla; bazı yeni imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu konulu bu tez çalışmasında hedef bileşikler olan biri literatüre kayıtlı 12 adet yeni 2,6-disübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri [**5(a-k)**, **10 ve 16**] ve 12 adet yeni 2,5,6-trisübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri [**6-8(a,b)**, **(11-13)** ve **(17-19)**] sentezlenmiştir. Çalışmamızda toplam 27 maddenin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen maddelerin dördü literatürde kayıtlı ve 23 tanesi ise orijinal olan 2,6-di ve 2,5,6-tri substitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri elde edilmiştir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elementel analiz, kütle spektroskopisi ve X-ışını analiz teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Anahtar Sözcükler : 1,3,4-Tiyadiazol, İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol, biyolojik aktivite.

Bilim Kodu : 20114

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF 2,6-DISUBSTITUTED AND 2,5,6-TRISUBSTITUTED IMIDAZO[2,1-*b*][1,3,4]THIADIAZOLE DERIVATIVES

Meltem DAĞLI

**Karabük University
Institute of Graduate Programs
Department of Chemistry**

Thesis Advisor:

Prof. Dr. Mustafa ER

November 2019, 132 pages

Despite there are a lot of antimicrobial agents today, the treatments are inadequate and incomplete due to some issues such as undesired side effects, toxic effects and resistance problems. Therefore, studies in this field still continue in order to reach new and effective compounds with less side effects by different methods.

The compounds containing the imidazole and thiadiazole rings have an important role in organic and heterocyclic chemistry due to their biological activity.

Recent studies have shown that imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives have many biological activities such as antimicrobial, antifungal, anticancer, antituberculosis, anti-inflammatory, anticonvulsant, analgesic, anesthetic, antihyperlipidemic and diuretic.

A lot of studies done in the field of chemistry, medicine and pharmacy on compounds that are imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives, and these compounds have become an area of interest in the pharmaceutical sector.

For this purpose; in this thesis on the synthesis and characterization of some new imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives, 12 new 2,6-disubstituted imidazo [2,1-*b*] [1,3,4] thiadiazole derivatives [**5 (a-k), 10 and 16**] and 12 new 2,5,6-trisubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives [**6-8 (a,b), (11-13) and (17-19)**] which are the target compounds and registered in the literature, were synthesised. In our study, a total of 27 substances were synthesized. Four of the synthesized substances were registered in the literature and 23 were obtained from the original 2,6-di and 2,5,6-tri substituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives.

The structure of all the compounds synthesized, were elucidated by using IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elemental analysis, mass spectroscopy and X-ray analysis techniques.

Key Words : 1,3,4-Thiadiazole, Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole, biological activity.

Science Code: 20114

TEŞEKKÜR

Hem lisans hem de yüksek lisans eğitimim boyunca yoluma ışık tutan, ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, hoşgörüsünü ve sabrını benden esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam sayın Prof. Dr. Mustafa ER 'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın yapılması sırasında benden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde görev yapmakta olan Doç. Dr. Hakan TAHTACI' ya teşekkürü bir borç bilirim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, babacığım Şerafettin DAĞLI'ya, anneciğim Asuman DAĞLI' ya, ağabeyim Doğuş DAĞLI'ya ve miniğim Onur DAĞLI'ya en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ve canım Anneanneciğim, yaşamım boyunca benden ilgisini ve şefkatini esirgemeyen her zaman yanımda olduğunu bildiğim biriciğim, şimdi ışıklar içindesin tam da istediğin gibi.

Yüksek lisansımın tez aşamasında bana zaman ve iş konusunda yardımcı olan, hayat tecrübeleriyle beni yönlendiren müdürüm Z. Dilek YÜCESAN'a ve ekip arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışma Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (Proje No: KBÜ-BAP-15/2-YL-018) tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL.....	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xxi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xxii
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	5
GENEL BİLGİLER	5
2.1. İMİDAZOLLERİN HAKKINDA GENEL BİLGİLER	5
2.1.1. İmidazollerin Kimyasal Özellikleri	5
2.1.2. İmidazollerin Elde Edilme Yöntemleri.....	8
2.1.3. Biyolojik Aktiviteye Sahip İmidazol grubu içeren Yapı Örnekleri.....	10
2.2. TİYADİAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER	12
2.2.1. Tiyadiazollerin Fiziksel Ve Kimyasal Özellikleri	12
2.2.2. Tiyazollerin Elde Edilme Yöntemleri.....	12
2.2.3. Biyolojik Aktivite İçeren Tiyadiazol ve Türevleri İçin Örnek Çalışmalar	14

2.3. İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER	17
2.3.1. Yapısı ve Kimyasal Özellikleri.....	17
2.3.2. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazollerin Elde Edilme Yöntemleri	18
2.3.2.1 1,3,4-Tiyazollerden Eldesi	18
2.3.2.2 İmidazollerden eldesi	19
2.3.3 İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazollerin Reaksiyonları	20
2.3.3.1 Sübstitüe Halka Atomları Üzerinde Reaksiyonları.....	20
2.3.3.2 Yan Zincir Reaksiyonları.....	21
2.4. BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP 2,6-DİSÜBSTİTÜE VE 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1- <i>B</i>] [1,3,4] TİYADİAZOL ÇALIŞMALARI.....	21
BÖLÜM 3	36
DENEYSEL ÇALIŞMALAR	36
3.1. 2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (3, 9 ve 15)	37
3.1.1. 3 ve 9 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi.....	37
3.1.1.1. 5-(2,4-Diklorobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3).....	37
3.1.1.2 3.1.1.2. 5-(4-Florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (9)	37
3.1.2. 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (15).....	38
3.2. İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (5a-i, 10 ve 16)	39
3.2.1. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5a)...	39
3.2.2. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5b)	40
3.2.3. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5c)	40
3.2.4. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5d)	40
3.2.5. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5e).....	41
3.2.6. 4-(2-(2,4-diklorobenziltiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il) benzonitril(5f)	41
3.2.7. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5g)	42

Sayfa

3.2.8. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5h)	42
3.2.9. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5i)	43
3.2.10. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol(5k)	43
3.2.11. 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (10)	44
3.2.12. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (16) .	44
3.3. 2,5,6-TRİSUBSTİTÜE İMİDAZO[2,1-<i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİ- NİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ [6(a,b), 7(a,b), 8(a,b), (11-13) ve (17-19)]	45
3.3.1. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (6a).....	46
3.3.2. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(morfolinometil)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (6b).....	46
3.3.3. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (7a)	47
3.3.4. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(piperidin-1-ilmetil) imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (7b).....	47
3.3.5. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (8a).....	48
3.3.6. 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (8b).....	48
3.3.7. 2-(4-florobenziltiyo)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (11)	49
3.3.8. 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperid-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (12)	49
3.3.9. 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (13)	50
3.3.10. 2-(3,4-dimetoksibenzil)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (17))	50
3.3.11. 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (18)	51
3.3.12. 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (19)	51

	<u>Sayfa</u>
BÖLÜM 4	52
BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR	52
4.1. BAZI YENİ İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4] TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU	52
KAYNAKLAR	73
EK AÇIKLAMALAR A. BİLEŞİKLERİN ¹ H NMR SPEKTRUMLARI.....	78
EK AÇIKLAMALAR B. BİLEŞİKLERİN ¹³ C NMR SPEKTRUMLARI.....	93
EK AÇIKLAMALAR C. BİLEŞİKLERİN IR SPEKTRUMLARI	107
EK AÇIKLAMALAR D. BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI.....	117
ÖZGEÇMİŞ	132

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1.	İmidazol halkası 5
Şekil 2.2.	Histidinin yapısı 6
Şekil 2.3.	2-Kloro-4,5-dimetil-1-fenil-1 H-imidazol (C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂)..... 7
Şekil 2.4.	Glioksal ve formaldehit ile imidazol elde etme yöntemi. 8
Şekil 2.5.	1,2-Diketonlardan 4,5-Disübstitüe imidazol elde etme yöntemi 8
Şekil 2.6.	Bakır katalizli çok sübstitüentli imidazol elde etme yöntemi 9
Şekil 2.7.	Bir aldehitten başlayıp schiff bazı katalizörü ile imidazol eldesi 9
Şekil 2.8.	N-arilformidat ile bazik ortamda imidazol eldesi 9
Şekil 2.9.	1,2,3-Tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,3,4 tiyadiazol..... . 12
Şekil 2.10.	Diazoketonlardan sübstitüe 1,2,3-tiyadiazol eldesi..... 13
Şekil 2.11.	Benzo[<i>d</i>][1,2,5]tiyadiazol eldesi. 13
Şekil 2.12.	o-Aminotiyofenolden benzo[<i>d</i>][1,2,3]tiyadiazol eldesi 13
Şekil 2.13.	Metazolamid, Sülfametizol ve Asetazolamid'in molekül yapıları... 14
Şekil 2.14.	1,3,4-Tiyadiazol türevi antibakteriyel ilaçlar 15
Şekil 2.15.	İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyadiazol ve İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol'un genel yapısı. 17
Şekil 2.16.	2-Amino-1,3,4-tiyadiazollerden 2,6-disübstitüe imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol eldesi..... 18
Şekil 2.17.	2-Amino-1,3,4-tiyadiazolun asetofenon ile reaksiyonu sonucu imidazo[2,1, <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol eldesi 19
Şekil 2.18.	2-Amino-1,3,4-tiyadiazolun bromoasetaldehit ile reaksiyonu sonucu imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol eldesi 19
Şekil 2.19.	N-Asetilamino-2-merkaptıo imidazolun POCl ₃ ile reaksiyonu sonucu imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevleri eldes 19
Şekil 2.20.	Tiyosiyanatların siklokondenzasyonu sonucu imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol türevleri eldesi 20
Şekil 2.21.	İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazoller ile bromun katılma reaksiyonu. 20

Şekil 2.22.	İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol'ün diazonyum tuzu ile reaksiyonu ..	20
Şekil 2.23.	2,6-Diarilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazollerin 5-aldehit türevlerine dönüşmesi	21
Şekil 2.24.	İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyazollerin imin haline indirgenme reaksiyonu	21
Şekil 2.25.	Literatürde bulunan ve önerilen antitümör aktiviteye sahip 2,6-sübstitüe imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol yapılar	24
Şekil 2.26.	M.N. Noolvi ve ark. yaptığı reaksiyonlar	25
Şekil 2.27.	Alwan ve ark. sentezlediği Kalkon ve schiff bazı analogları	26
Şekil 2.28.	Karki ve ark. sentezlediği bileşikler	32
Şekil 2.29	S. Kumar ve ark. sentezlediği bileşikler	33
Şekil 4.1	5(a-k), 6-8 (a,b) nolu hedef bileşiklerin sentez şeması	53
Şekil 4.2.	11-13 nolu hedef bileşiklerin sentez şeması	54
Şekil 4.3.	17-19 nolu hedef bileşiklerin sentez şeması	54
Şekil 4.4.	3 ve 9 nolu bileşiklerin sentezi için reaksiyon mekanizması	55
Şekil 4.5.	15 nolu bileşiğin sentezi için reaksiyon mekanizması.	56
Şekil 4.6.	5(a-k) nolu bileşiklerin sentezi için reaksiyon mekanizması	58
Şekil 4.7.	10 nolu bileşiğin sentezi için reaksiyon mekanizması.	59
Şekil 4.8.	16 nolu bileşiğin sentezi için reaksiyon mekanizması.	60
Şekil.4.9.	6(a,b) nolu Mannich Bazı bileşiklerin morfolin üzerinden oluşum mekanizması.	61
Şekil.4.10.	7(a,b) nolu Mannich Bazı bileşiklerin piperidin üzerinden oluşum mekanizması.	62
Şekil.4.11.	8(a,b) nolu Mannich Bazı bileşiklerin pirrolidin üzerinden oluşum mekanizması.	62
Şekil.4.12.	C ₁₇ H ₁₁ C ₁₂ N ₃ S ₂ (5a) Kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	66
Şekil.4.13.	C ₁₇ H ₁₀ BrCl ₂ N ₃ S ₂ (5b) kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	67
Şekil.4.14.	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₃ N ₃ S ₂ (5c) kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	68
Şekil.4.15.	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ FN ₃ S ₂ (5d) kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	69
Şekil.4.16.	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₂ N ₄ OS ₂ (6a) kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	70
Şekil.4.17.	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ OS ₂ (11) kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	70

Şekil Ek A.1 5-(2,4-diklorobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	79
Şekil Ek A.2 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (9) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	79
Şekil Ek A.3 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (16) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	80
Şekil Ek A.4 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5a) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	80
Şekil Ek A.5 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5b) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	81
Şekil Ek A.6 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5c) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	81
Şekil Ek A.7 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5d) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	82
Şekil Ek A.8 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5e) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	82
Şekil Ek A.9 4-(2-(2,4-diklorobenziltiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (5f) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	83
Şekil Ek A.10 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5g) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	83
Şekil Ek A.11 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5h) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	84
Şekil Ek A.12 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5i) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	84
Şekil Ek A.13 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5k) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	85
Şekil Ek A.14 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (10) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	85
Şekil Ek A.15. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	86
Şekil Ek A.16 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-5-(morfolinometil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (6a) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	86
Şekil Ek A.17 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(morfolinometil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (6b) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	87
Şekil Ek A.18 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (7a) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	87
Şekil Ek A.19 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(piperidinmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (7b) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	88

Şekil Ek A.20 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (8a) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	88
Şekil Ek A.21 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(pirolidinmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (8b) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	89
Şekil Ek A.22 2-(4-florobenziltiyo)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (11) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	89
Şekil Ek A.23 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperid-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (12) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	90
Şekil Ek A.24 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (13) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	90
Şekil Ek A.25 2-(3,4-dimetoksibenzil)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (17) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	91
Şekil Ek A.26 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	91
Şekil Ek A.27 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (19) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	92
Şekil Ek B.1 5-(2,4-diklorobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	94
Şekil Ek B.2 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (9) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	94
Şekil Ek B.3 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (10) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	95
Şekil Ek B.4 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5a) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	95
Şekil Ek B.5 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5b) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	96
Şekil Ek B.6 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5c) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	96
Şekil Ek B.7 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5d) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	97
Şekil Ek B.8 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5e) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	97
Şekil Ek B.9 4-(2-(2,4-diklorobenziltiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il) benzonitril (5f) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	98
Şekil Ek B.10 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5g) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	98
Şekil Ek B.11 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5h) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	99

Şekil Ek B.12 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5k) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	99
Şekil Ek B.13 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (10) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	100
Şekil Ek B.14 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	100
Şekil Ek B.15 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-5-(morfolinometil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (6a) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	101
Şekil Ek B.16 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5(morfolinometil)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (6b) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	101
Şekil Ek B.17 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (7a) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	102
Şekil Ek B.18 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(piperidinmetil)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (7b) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	102
Şekil Ek B.19 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (8a) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	103
Şekil Ek B.20 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(pirolidinmetil)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (8b) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	103
Şekil Ek B.21 2-(4-florobenziltiyo)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (11) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	104
Şekil Ek B.22 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (12) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	104
Şekil Ek B.23 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (13) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	105
Şekil Ek B.24 2-(3,4-dimetoksibenzil)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (17) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	105
Şekil Ek B.25 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	106
Şekil Ek B.26 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (19) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	106
Şekil Ek C.1 5-(2,4-diklorobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait IR Spektrumu.	108
Şekil Ek C.2 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (9) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	108
Şekil Ek C.3 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (15) bileşiğine ait IR Spektrumu.	108
Şekil Ek C.4 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5a) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	109

Şekil Ek C.5 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5b) bileşiğine ait IR Spektrumu.	109
Şekil Ek C.6 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5c) bileşiğine ait IR Spektrumu.	109
Şekil Ek C.7 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5d) bileşiğine ait IR Spektrumu	110
Şekil Ek C.8 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5e) bileşiğine ait IR Spektrumu	110
Şekil Ek C.9 4-(2-(2,4-diklorobenziltiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (5f) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	110
Şekil Ek C.10 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5g) bileşiğine ait IR Spektrumu.	111
Şekil Ek C.11 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5h) bileşiğine ait IR Spektrumu	111
Şekil Ek C.12 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5i) bileşiğine ait IR Spektrumu	111
Şekil Ek C.13 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5k) bileşiğine ait IR Spektrumu.	112
Şekil Ek C.14 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (10) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	112
Şekil Ek C.15 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	112
Şekil Ek C.16 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-5-(morfolinometil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (6a) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	113
Şekil Ek C.17 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(morfolinometil)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (6b) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	113
Şekil Ek C.18 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (7a) bileşiğine ait IR Spektrumu	113
Şekil Ek C.19 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(piperidinmetil)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (7b) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	114
Şekil Ek C.20 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (8a) bileşiğine ait IR Spektrumu.	114
Şekil Ek C.21 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(pirolidinmetil)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (8b) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	114
Şekil Ek C.22 2-(4-florobenziltiyo)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (11) bileşiğine ait IR Spektrumu.	115
Şekil Ek C.23 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	115

Şekil Ek C.24 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	115
Şekil Ek C.25 2-(3,4-dimetoksibenzil)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (17) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	116
Şekil Ek C.26 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait IR Spektrumu.	116
Şekil Ek C.27 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (19) bileşiğine ait IR Spektrumu	109
Şekil Ek D.1 5-(2,4-diklorobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	118
Şekil Ek D.2 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (9) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	118
Şekil Ek D.3 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (15) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	119
Şekil Ek D.4 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5a) bileşiğine ait kütle spektrumu.	119
Şekil Ek D.5 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5b) bileşiğine ait kütle spektrumu.	120
Şekil Ek D.6 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5c) bileşiğine ait kütle spektrumu.	120
Şekil Ek D.7 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5d) bileşiğine ait kütle spektrumu.	121
Şekil Ek D.8 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5e) bileşiğine ait kütle spektrumu.	121
Şekil Ek D.9 4-(2-(2,4-diklorobenziltiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il) benzonitril (5f) bileşiğine ait kütle spektrumu.	122
Şekil Ek D.10 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5g) bileşiğine ait kütle spektrumu.	122
Şekil Ek D.11 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5h) bileşiğine ait kütle spektrumu.	123
Şekil Ek D.12 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]thiadiazole (5i) bileşiğine ait kütle spektrumu.	123
Şekil Ek D.13 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (5k) bileşiğine ait kütle spektrumu.	124
Şekil Ek D.14 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (10) bileşiğine ait kütle spektrumu.	124
Şekil Ek D.15 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait kütle spektrumu.	125

Şekil Ek D.16 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-5-(morfolinometil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4] tiyadiazol (6a) bileşiğinin e ait kütle spektrumu	125
Şekil Ek D.17 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(morfolinometil)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (6b) bileşiğine ait kütle spektrumu.	126
Şekil Ek D.18 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (7a) bileşiğine ait kütle spektrumu	126
Şekil Ek D.19 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(piperidinmetil)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (7b) bileşiğine ait kütle spektrumu.	127
Şekil Ek D.20 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (8a) bileşiğine ait kütle spektrumu.	127
Şekil Ek D.21 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(pirolidinmetil)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (8b) bileşiğine ait kütle spektrumu.	128
Şekil Ek D.22 2-(4-florobenziltiyo)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (11) bileşiğine ait kütle spektrumu.	128
Şekil Ek D.23 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait kütle spektrumu.	129
Şekil Ek D.24 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait kütle spektrumu.	129
Şekil Ek D.25 2-(3,4-dimetoksibenzil)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (17) bileşiğine ait kütle spektrumu.	130
Şekil Ek D.26 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait kütle spektrumu.	130
Şekil Ek D.27 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (19) bileşiğine ait kütle spektrumu.	131

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 1.1. Formüller Tablosu	3
Çizelge 1.1. Formüller Tablosu (devamı).....	4
Çizelge 2.1. Deepika Sharma ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler	10
Çizelge 2.2. Dorota Olender ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler	11
Çizelge 2.3. Yusuf Özkay ve ark. sentezlediği antikanser özellik gösteren en aktif bileşikler	11
Çizelge 2.4. Maddila ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler	16
Çizelge 2.5. Zhao ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler	16
Çizelge 2.6. S. Cascioferro ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.....	23
Çizelge 2.7. Alegon ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.....	27
Çizelge 2.8. Er ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.....	28
Çizelge 2.9. Chandrakantha ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler	29
Çizelge 2.10. Temple ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler	30
Çizelge 2.11. Patel ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler	31
Çizelge 2.12. M.N. Noolvi ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler	34
Çizelge 2.13. Kolavi ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.....	35
Çizelge 4.1. $C_{17}H_{11}Cl_2N_3S_2$ (5a) kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri	66
Çizelge 4.2. $C_{17}H_{10}BrC_{12}N_3S_2$ (5b) kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri	67
Çizelge 4.3. $C_{17}H_{11}C_{13}N_3S_2$ (5c) kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.....	68
Çizelge 4.4. $C_{17}H_{11}C_{12}FN_3S_2$ (5d) kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri ..	69
Çizelge 4.5. $C_{22}H_{21}C_{12}N_4OS_2$ (6a) kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri..	71
Çizelge 4.6. $C_{22}H_{23}FN_4OS_2$ (11) kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri	72

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

°C	: Santigrat
OH	: Hidroksil
O	: Oksijen
N	: Azot
H	: Hidrojen
S	: Kükürt
R	: Sübstitüent
C	: Karbon
Ar:	: Aromatik halka
Me	: Metil
Et	: Etil
H ₂ O	: Su
Ph	: Fenil
P ₂ S ₅	: Fosfor pentasülfür
H ₂ S	: Hidrojen sülfür
HNO ₂	: Nitröz asit
HNO ₃	: Nitrik asit
H ₂ SO ₄	: Sülfirik asit
CH ₃ OH	: Metil alkol
C ₂ H ₅ OH	: Etil alkol
NaOH	: Sodyum hidroksit
KOH	: Potasyum hidroksit
Na ₂ CO ₃	: Sodyum karbonat
TFA	: Trifloroasetik asit
DMF	: Dimetil formamit
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

DMSO : Dimetil sülfoksit
SO₂ : Kükürt dioksit
SOCl₂ : Tiyonil klorür
POCl₃ : Fosforil klorür
CuCN : Bakır (I) siyanür
KCN : Potasyum siyanür
KBr : Potasyum bromür
DMSO : Dimetil sülfoksit
CDCl₃ : Dötörökloroform
TMS : Trimetil silan
D₂O : Dötöryum oksit
CF₃COOH: Trifloro asetik asit
g : Gram
ml : Mililitre
cm : Santimetre
ppm : Milyonda bir

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Son yıllarda mikrobiyal ve virütik hastalıklar yaygınlaşmıştır. Bu hastalıklara karşı antibiyotiklerin bilinçsizce kullanımı ile mikroorganizmalar direnç kazanmış ve bu durum tedavi yöntemlerini kısıtlayarak ani enfeksiyon risklerini de ortaya çıkarmıştır.

Teknolojik ve bilimsel gelişmelerle beraber yeni tür antimikrobiyal ilaç etken maddeleri sentezlenmiş ve bu bileşikler de gelişen yeni ilaç etken maddelerinin sentezinde kullanılmaya başlanmıştır.

İnsanlığı tehdit eden bir diğer önemli hastalık ise kanser olmakla beraber, günümüzde artan vakalar bu hastalık için tedavi yöntemlerinin yetersizliğini göz önüne sermektedir.

Kanser ilaçlarındaki yüksek toksisite ve telafi edilemeyen yan etkileri nedeniyle sentetik organik kimyacıları bu alandaki boşluğu doldurmaya itmiş ve yeni etken maddeleri sentezlemeye yöneltmiştir.

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazollerin keşfi 1950'li yıllara dayanmaktadır. Yapılan araştırmalar özellikle bu bileşiklerin antimikrobiyal, antifungal, antikanser, antitüberküloz, antikonvülzan, antihiperlipidemik ve antienflamatuar gibi etkilere sahip olduğunu yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur.

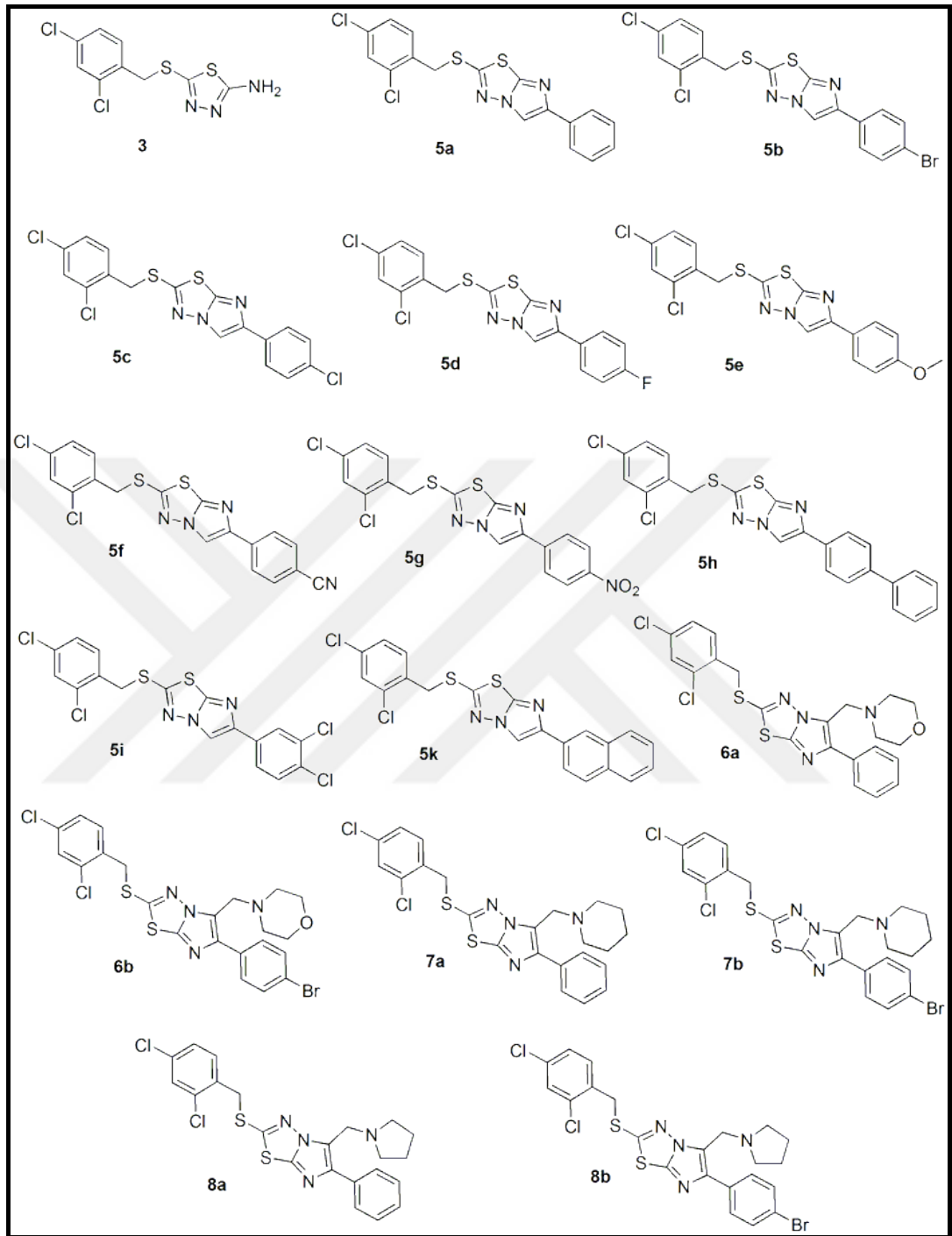
Bu tez çalışmasının amacı ise birçok biyolojik aktiviteye sahip imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halkasına 2,6-di ve 2,5,6-tri süstitüe bağlanan yeni yapıların sentezini ve karakterizasyonu yapmaktır.

2,6-di ve 2,5,6-tri substitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halkası ihtiva eden maddelerin sentezi üzerine yaptığımız bu tez çalışmamızda toplam 27 maddenin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen maddelerin dördü literatürde kayıtlı ve 23 tanesi ise orijinal olan 2,6-di ve 2,5,6-tri substitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir.

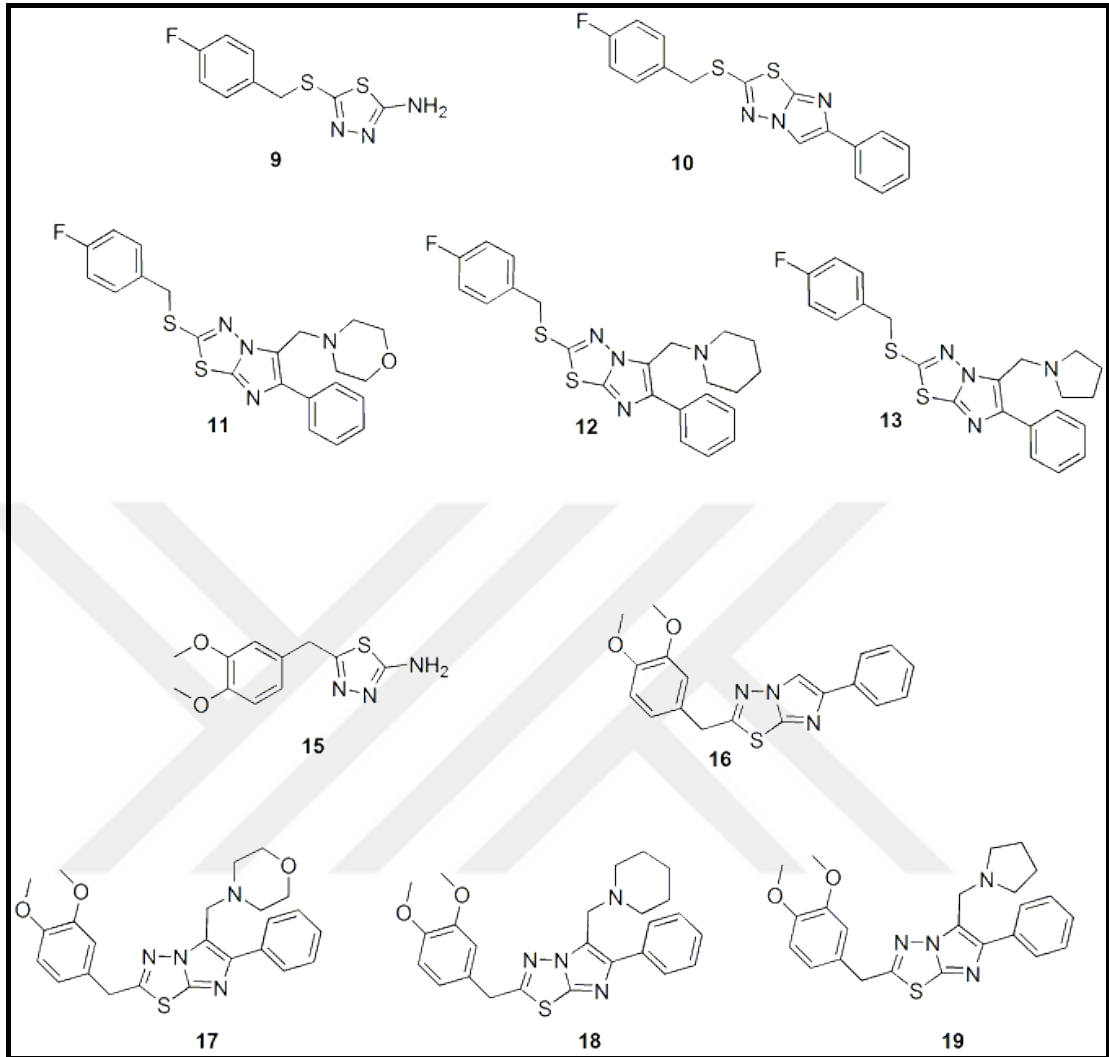
Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elementel analiz, kütle spektroskopisi ve X ışını analiz teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Tez çalışmamız giriş, imidazol, tiyadiazol ve 2,6-di ve 2,5,6-tri substitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol hakkında genel bilgiler, literatür araştırması, deneysel çalışmalar, bulgular ve sonuç olmak üzere 4 ana bölümden oluşmaktadır. Tezde sentezlediğimiz bileşiklerin yapı formülleri Tablo 1.1 ve Tablo 1.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1. Formüller tablosu



Çizelge 1.1. Formüller tablosu (devamı)



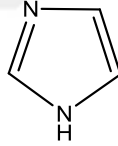
BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. İMİDAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.1.1. İmidazollerin Kimyasal Özellikleri

Karbon ve hidrojen atomları dışında oksijen, birbirine ardışık olmayan azot, kükürt gibi heteroatomlardan birini veya birkaçını içeren ve en fazla konjuge çifte bağa sahip halkalı yapılar heterosiklik bileşikler olarak adlandırılır. Beş üyeli heterosiklik bileşiklerin başında, 3 karbon ve bunun yanında 1 ve 3 pozisyonlarında 2 azot atomu bulunduran imidazol gelmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 İmidazol halkası.

İmidazol halkası asitlere karşı bazik, bazlara karşı asidik özellik gösterdiğinden amfoterik niteliğe sahip bir heterosiklik bileşiktir. Bu nedenden dolayı yer değiştirme ve elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonlarına karşı duyarlıdır. Ayrıca oksidasyon/redüksiyon tepkimelerine, yüksek sıcaklığa ve asit/baz tepkimelerine karşı duyarlıdır. İmidazol halkası yapısal olarak iyonik bir sıvıdır [1].

18.yy başlarında keşfedilen imidazol ve türevleri ilaç kimyası, sentetik kimyasal maddeler, tarım kimyasalları, biyomimetik olarak tıbbi kimyadaki geniş potansiyel uygulamalarından dolayı giderek daha aktif bir çalışma alanı olmuştur [1-2].

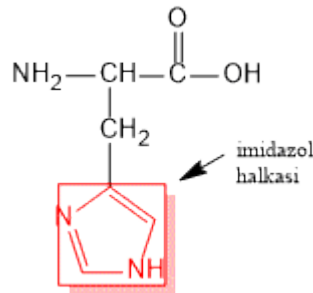
İmidazol, sanayide bakır gibi bazı geçiş metallerinde korozyon önleyici olarak da kullanılır, korozyon arttıkça bakırın iletkenliği azalır.

Endüstriyel ve teknolojik öneme sahip birçok bileşik, imidazol ve onun türevlerini içerir. Polibenzimidazol bir benzen halkasına kaynaşmıştır ve termostabil denilen bir yangın geciktirici olarak işlev görmektedir. İmidazol, fotoğrafçılık ve elektronikte kullanılan çeşitli bileşiklerde de bulunabilir [3].

İmidazol halka yapısı ilaç keşfinde önemli bir ana bileşiktir. İmidazol türevlerinin çeşitli biyolojik aktivite içerdiği bilinmektedir. İmidazol grubu içeren ilaçlar bilinen yaygın terapötik özellikleri sayesinde sentetik organik kimyacıları bu alanda yeni bileşiklerin sentezine yönlendirmiştir. Çeşitli imidazol bazlı tıbbi ilaçlar, farklı hastalık türlerinin tedavisinde temel bir rol oynamaktadır ve biyolojik olarak önem taşıyan yeni sentezlenmiş imidazol türevleri dünya çapında aktif olarak kullanılmaktadır. Aslında, imidazol grupları doğal olarak oluşan ürünlerde ve biyoaktif maddeler olarak kurulan insan metabolizmasında yaygın olarak bulunur [2].

Sentetik imidazoller antifungal, antiprotozoal ve antihipertansif ilaçların yapısında bulunur. İmidazol, merkezi sinir sistemini harekete geçiren çay yaprakları ve kahve çekirdeklerinde bulunan teofilin molekülünün bir parçasıdır. DNA aktivitelerine etki ederek lösemide kullanılan antikanser bir ilaç olan merkaptopurinde de imidazol halkası bulunur.

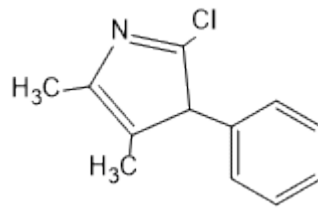
Pürin, histamin, histidin (Şekil 2.2) ve nükleik asitlerin yapısında bulunur. Polar ve iyonize edilebilir bir aromatik bileşik olarak kurşun moleküllerin farmakokinetik özelliklerini geliştirir ve bu nedenle önerilen zayıf çözünür kurşun moleküllerinin çözünürlük ve biyoyararlanım parametrelerini optimize etmek için bir ilaç olarak kullanılır.



Şekil 2.2. Histidin yapısı

Ayrıca biyolojik aktivite bakımından çok yönlü olan imidazolün tıbbi özellikleri arasında antikanser, β -laktamaz inhibitörleri, 20-HETE (20-Hidroksi-5,8,11,14-eikosatetraenoik asit) sentaz inhibitörleri, karboksipeptidasein inhibitörleri, hemeoksijenaz inhibitörleri, antiaging ajanlar, antikoagülanlar, anti-enflamatuar, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitüberküler, antidiyabetik ve antimalarial özelliklerinin bulunduğu rapor edilmiştir [3]. Bazı imidazol ve türevlerini içeren ilaçlar, yüksek derişimde, steroller ve sterol esterleri ile etkileşime girmeden hücre zarları üzerinde doğrudan inhibe edici etki yapabilirler. Bulaşıcı hastalıklar dünya çapında bir soruna neden olur, çünkü mikroplar hastalık öncesine veya tedaviye diğer yaşam formlarından daha uzun süre direnirler. Son yıllarda, çoğu ilaca dirençli mikroorganizmaların sorunları, dünyanın birçok ülkesinde endişe verici bir seviyeye ulaşmıştır. İmidazol ve türevlerinin fizyolojik ve farmakolojik olarak aktif olduğu ve çeşitli hastalıkların tedavisinde uygulama bulunduğu bildirilmektedir.

Son zamanlarda yeni sentezlenen imidazol türevleri için kullanılacak ve tercih edilecek yöntem önemlidir. Örnek bir yöntem ise; N-oksitlerin imidazol türevlerine reaktivitesinin araştırılması, imidazol halkasının C-2 pozisyonunda bir halojen atomunun sokulması ve ardından sin katılma yöntemine dayanarak yeni yöntemler keşfedildi. Literatür araştırılmasında N-oksitlerin halojenasyon örneklerinin çok nadir olduğu belirtilmektedir [1-2] (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. 2-Kloro-4,5-dimetil-1-fenil-1H-imidazol ($C_{11}H_{11}ClN_2$).

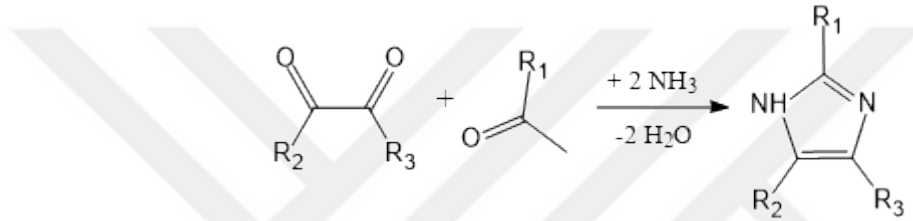
Birçok farmasotik moleküller iyonik yapıya sahip olduğundan imidazol halkası üzerinde yapılan çalışmaların birçoğu özellikle C-2 pozisyonuna bağlanmaya çalışan yapılardaki bu özelliğinden kaynaklanmaktadır.

Fakat her yapı için aynı sonuçların elde edilmesi mümkün değildir. O yüzden bağlanılan grubun imidazol halkası ile uyumluluğu hesaplanmalıdır [1].

2.1.2. İmidazol Elde Edilme Yöntemleri

İmidazollerin geçmişten günümüze kadar gelen araştırma süreçlerinden birçok elde edilme yöntemleri keşfedilmiştir. Bunlardan birkaç örneği ise şu şekildedir.

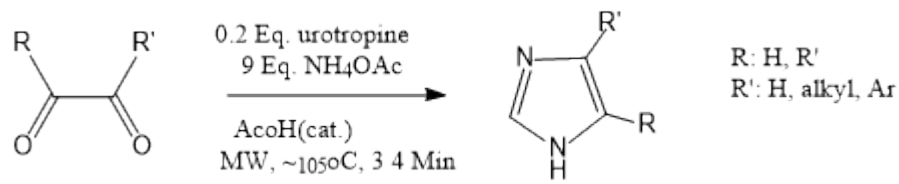
Chawla ve ark. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada imidazolün ilk sentezi 1858 yılında Heinrich Debus tarafından gliksal ve formaldehit kullanılarak elde edilmiştir



[4] (Şekil 2.4).

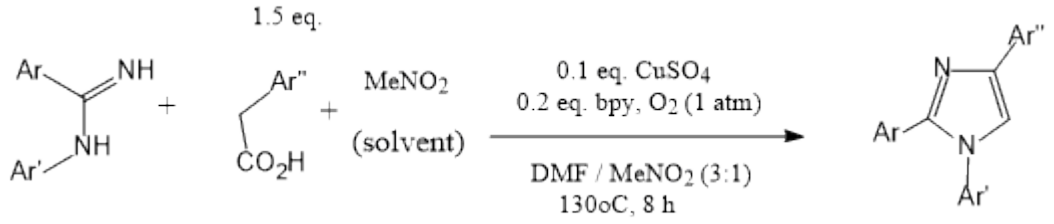
Şekil 2.4. Gliksal ve formaldehit ile imidazol elde etme yöntemi.

G. Bratulescu ve ark. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada 1,2-diketonlardan başlayarak ürotropin ve amonyum asetat varlığında mikrodalga yöntemi ile 4,5-disübstitüe imidazoller elde edilmiştir [4] (Şekil 2.5).



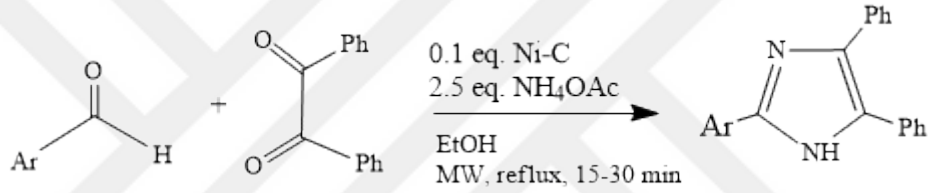
Şekil 2.5. 1,2-Diketonlardan 4,5-Disübstitüe imidazol elde etme yöntemi.

Pardeshi D. ve ark. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada one-pot yöntemi ile arilasetik asitlerin bakır katalizli sentezi ile yüksek verimli çok sübstitüentli imidazoller elde etmek mümkündür. *N*-arilbenzamidinler ve nitroalkanlar C-H ve N-H bağlarının eş zamanlı aktivasyonunu içerirler, bakır sülfatın ise kolay temin edilebilir olmasından dolayı ekonomik bir yöntemdir [4] (Şekil 2.6).



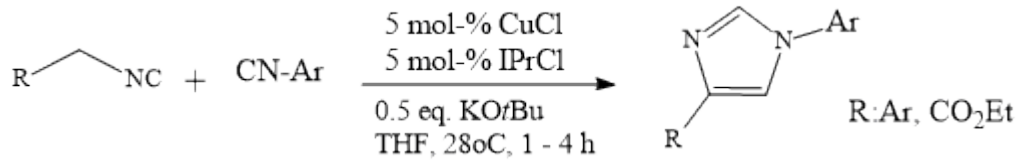
Şekil 2.6. Bakır katalizli çok süstitüentli imidazol elde etme yöntemi.

Chundawat. S. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada aldehit, benzil ve amonyum asetat ile reaksiyona sokulan bazik schiff bazı Ni-C katalizörü mikrodalga yöntemi desteğiyle beraber 2,4,5-trisüstitüe imidazoller iyi bir verim ile elde edilmiştir. Kullanılan katalizör ise bir filtrleme yöntemi ile geri dönüştürülebildiğinden bu yöntem ekonomikte sayılabilir [4] (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Bir aldehitten başlayıp schiff bazı katalizörü ile imidazol eldesi.

Pooi B. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada bir *N*-arilformimidat ve benzil izosiyaniür türevleri ile ortamdaki baz yükünü oluşturmak için alkole NHC- katalizli izosiyanit kullanılan reaksiyonda basit ve yüksek verimli 1,4-diaril-1H imidazol sentezi sağlar [4] (Şekil 2.8).



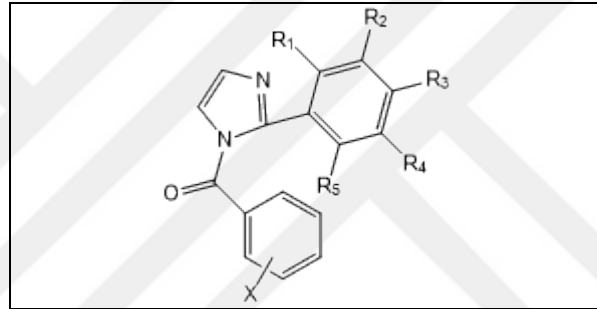
Şekil 2.8. *N*-arilformidat ile bazik ortamda imidazol eldesi.

2.1.3. Biyolojik Aktiviteye Sahip İmidazol Grubu İçeren Yapı Örnekleri

Literatür araştırmaları içerisinde birçok biyolojik aktiviteye sahip imidazol halkasını içeren çalışma örneklerinin birkaçını verecek olursak;

Deepika Sharma ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, sentezledikleri 2-(sübtitüe fenil)-1*H*-imidazol ve (sübtitüe fenil)-[2-(sübtitüe fenil)-imidazol-1-il]-metanon bileşiğinin gram pozitif ve negatif testleri yapıldı. Bu maddelerin mantarlara karşı piyasada bulunan norfloxacin içeren bileşiklerden daha aktif olduğu görölmüştür. Sentezlenen bileşikler Çizelge 2.1 'de verilmiştir [5].

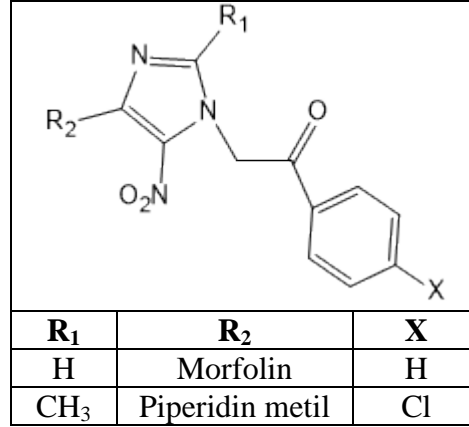
Çizelge 2.1. Deepika Sharma ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X
Cl	H	H	H	H	4-NO ₂
COOH	H	H	H	H	4-NO ₂
H	H	Cl	H	H	2-Br
H	H	NO ₂	H	H	2-Br

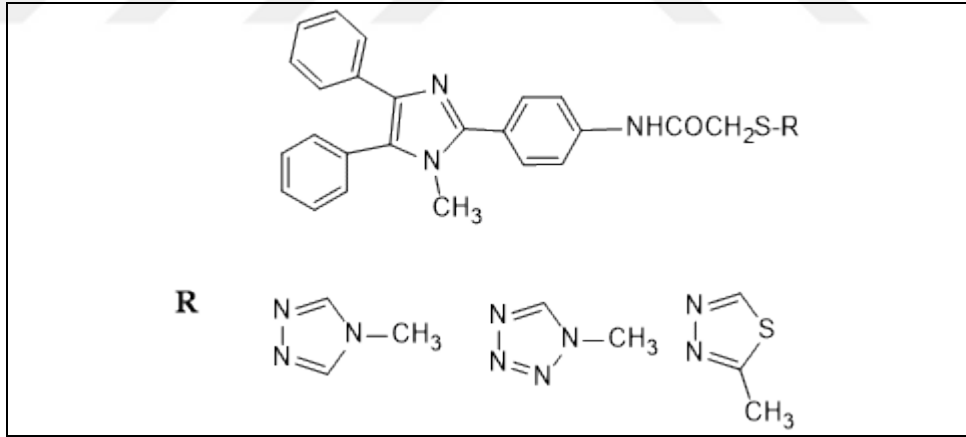
Dorota Olender ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, nitroimidazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklere morfolin ve piperidin gruplarını bağlayarak sclerophoma pityophila türü mantara karşı antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Biyolojik aktivite test sonuçlarından maddelerin iyi derecede antifungal aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 2.2 'de verilmiştir [6].

Çizelge 2.2. Dorota Olender ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.



Yusuf Özkay ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, antikanser aktivitesini araştırmak için birçok yeni imidazol-benzimidazol türevleri sentezlenmiştir. Antikanser özellik gösteren seri içerisinde en aktif olan örnek Çizelge 2.3’de verilmiştir. Referans ilaç olarak kemoterapide kanseri tedavi etmek amaçlı olan sisplatin kullanılmıştır [7].

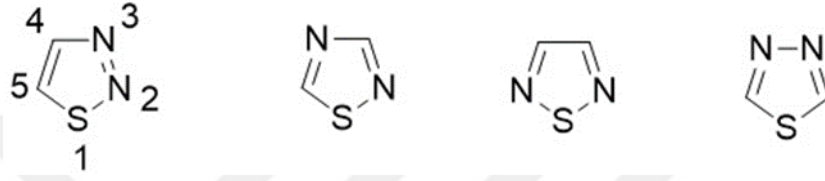
Çizelge 2.3. Yusuf Özkay ve ark. sentezlediği antikanser özellik gösteren en aktif bileşikler.



2.2. TİYADİAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.2.1. Tiyadiazollerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Bir kükürt (S) atomu ve iki azot (N) atomu içeren beş üyeli heterohalkalar “tiyadiazoller” olarak tanımlanır. Tiyadiazollerin dört izomer şekli olasıdır ki bunlar; 1,2,3-tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol halkalarıdır. Bunlar Şekil 2.9’da gösterilmiştir.



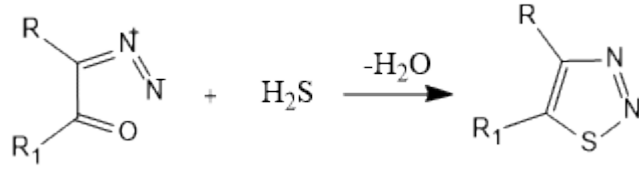
Şekil 2.9. 1,2,3-Tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol.

Tiyadiazol’ün deneysel çalışmalara en çok konu olan izomeri 1,3,4-tiyadiazol’dür. Çünkü, en yüksek biyolojik aktiviteye sahip izomerdir. Bu izomerin kaynama noktası 203 °C, erime noktası 45 °C olan aromatik karaktere sahip renksiz bir maddedir. Asitlere karşı oldukça dirençli olan bu izomer, %30’luk hidrojen peroksit ve seyreltik alkali çinko ile parçalanabilir [8].

Ayrıca azot atomunun elektron çekme etkisinden dolayı halkada yoğun elektron eksikliği gözlenmektedir. Bundan dolayı halkanın elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonlarına girme etkisi azdır. Halkanın 2 ve 5 pozisyonları süstitüe grupların bağlanması ile beraber halka oldukça aktif hale gelerek çeşitli türevler ile de kolaylıkla reaksiyona girer [9].

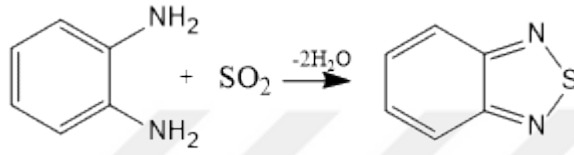
2.2.2. Tiyadiazollerin Elde Edilme Yöntemleri

1,2,3-Tiyadiazollerin elde edilmesi için uygun olan yöntemlerden biri diazoketonların hidrojen sülfür (H₂S) ile olan reaksiyonudur (Şekil 2.10).



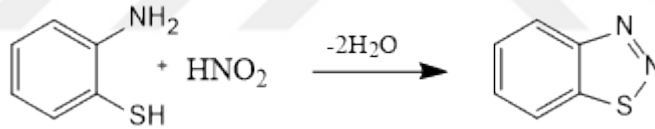
Şekil 2.10. Diazoketonlardan süstitüe 1,2,3-tiyadiazol eldesi.

Benzo[*d*][1,2,5]tiyadiazol, *o*-fenilendiaminin SO₂ (ya da SOCl₂) ile reaksiyon sonucu elde edilen kararlı bir bileşiktir [10] (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Benzo[*d*][1,2,5]tiyadiazol eldesi.

Nitröz asidin (HNO₂) ve *o*-aminotiyofenol'ün reaksiyonu ile benzo[*d*][1,2,3]tiyazolün eldesi için uygun yöntemlerden biridir (Şekil 2.12).

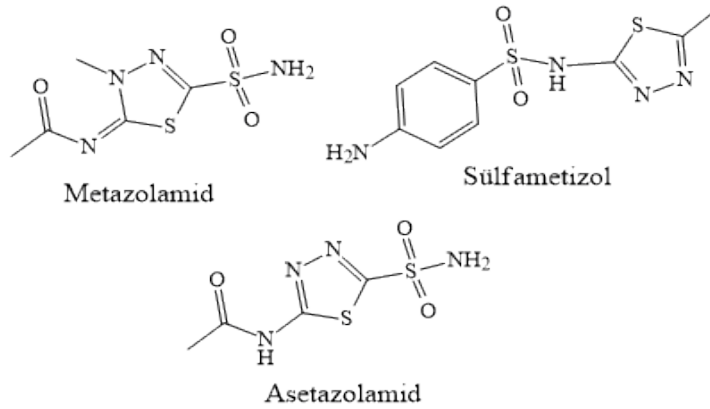


Şekil 2.12. *o*-Aminotiyofenolden benzo[*d*][1,2,3]tiyadiazol eldesi.

2.2.3. Biyolojik Aktivite İçeren Tiyadiazol ve Türevleri İçin Örnek Çalışmalar

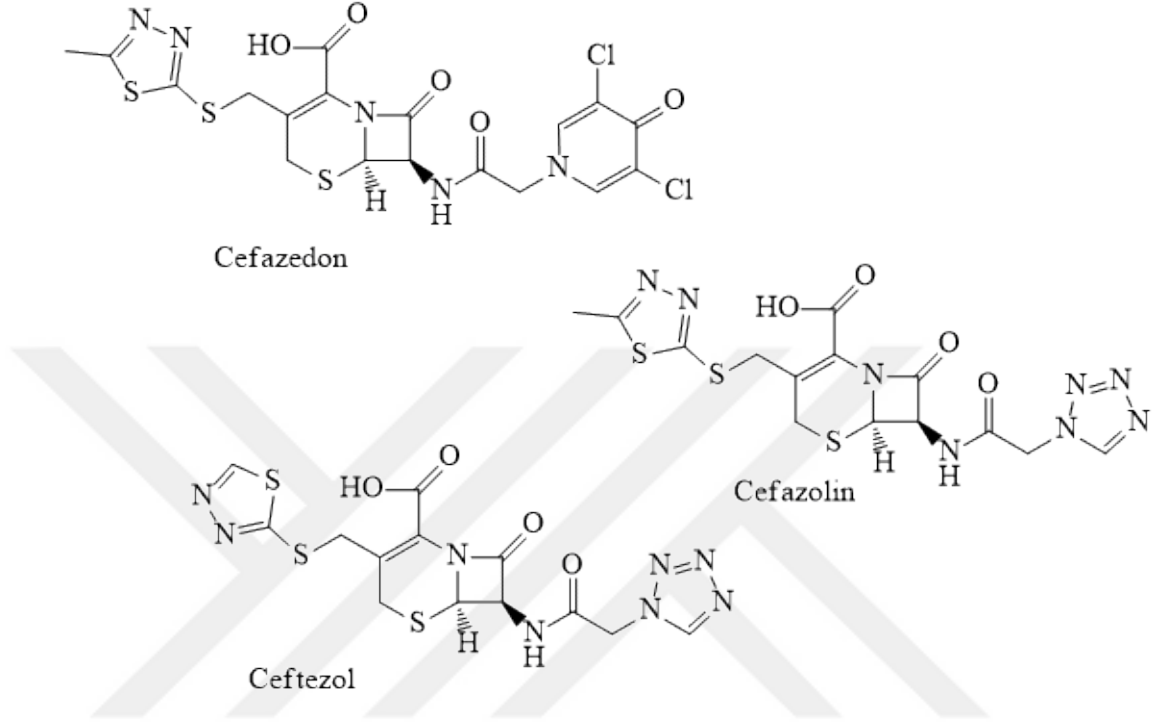
Tiyadiazol ve türevlerinin sahip oldukları antimikrobiyal, anti-enflamatuvar, antikönlüsan, antioksidan, antikanser ve antifungal aktiviteleri ile çok yönlü biyolojik aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir. 1,3,4-Tiyadiazollerin aktivitesinin =N-C-S molekül yapısının varlığından kaynaklanması olasıdır. Çünkü iki elektron verici azot sistemi hidrojen bağlama alanı ile birlikte molekülün farmakodinamik ile reseptörlerin daha iyi bağlanmasına yardımcı olur, bundan dolayı araştırmalara fazlaca konu olan yapılardır [11].

Modern çağda artan salgın ve iyileşme süreci uzun süren hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların sahip oldukları yüksek toksisite ve bilinmeyen yan etkilerinden dolayı, sentetik organik kimyacılar birçok biyolojik aktiviteye sahip yeni 1,3,4-tiyadiazol ve imidazol türevleri üzerinde oldukça fazla araştırma yapmıştır. Yapılan bu çalışmaların ise sürekliliği günümüzde de devam etmektedir [12-13]. Schiff bazı içeren 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin de birçok biyolojik aktiviteye sahip olduğu çeşitli araştırmalarda desteklenmiştir. Bazı araştırmacılar ise Alzheimere hastalığının tedavisinde potansiyel bir ilaç olarak gördükleri 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler üzerinde çalışmalarına devam etmektedir [11]. Günümüzde diüretik ajan olarak bilinen Asetazolamid bileşikler de bu türevdendir [14]. Asetazolamid ve Metazolamid bileşikler karbonik anhidrat inhibitörleri olup, göz tansiyonu tedavisi için kullanılan etken maddelerdendir [15] (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Metazolamid, Sülfametizol ve Asetazolamid'in molekül yapıları.

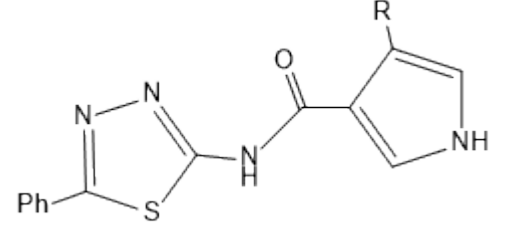
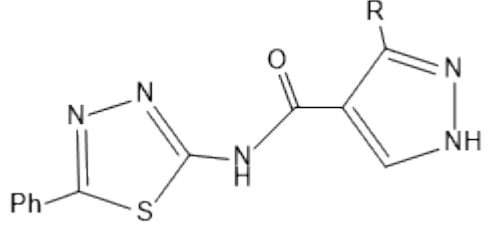
Yine antibakteriyel ilaçlarda kullanılan Sülfametizol, Ceftezol, Cefazolin ve Cefazedon bileşikleri de 1,3,4-tiyadiazol türevlerine örnek etken maddelerdendir [15] (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. 1,3,4-Tiyadiazol türevi antibakteriyel ilaçlar.

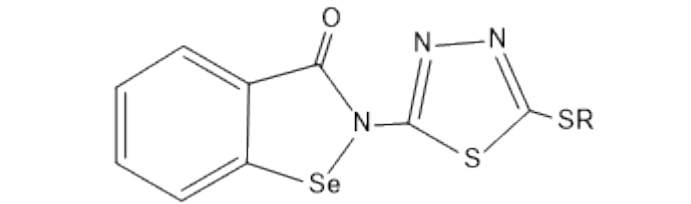
1,3,4-Tiyadiazoller ilk defa 1882 yılında Fischer tarafından tanımlanmış, molekülün daha ileri seviyede geliştirilmesi ise Busch ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [16]. Maddila ve ark. (2016) tarafından pirazol ve pirol halkası içeren yeni bir seri 1,3,4-tiyadiazol türevinde bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin anti-enflamatuar biyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Sentezlenen bu bileşikler Çizelge 2.4.'de verilmiştir. Bu çalışmada 3, 9 ve 10 nolu bileşiklerin standart ilaç olarak kullanılan indometazinden daha güçlü bir biyolojik aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir [17].

Çizelge 2.4. Maddila ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.

			
Bileşikler	R	Bileşikler	R
1	C ₆ H ₅	7	C ₆ H ₅
2	-4-Br-C ₆ H ₄	8	-4-Br-C ₆ H ₄
3	-4-NO ₂ -C ₆ H ₄	9	-4-NO ₂ -C ₆ H ₄
4	-4-F-C ₆ H ₄	10	-4-F-C ₆ H ₄
5	-4-I-C ₆ H ₄	11	-4-I-C ₆ H ₄
6	-4-Cl-C ₆ H ₄	12	-4-Cl-C ₆ H ₄

Zhao ve ark. tarafından benzizoselenazolun içeren yeni bir seri 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin *in vitro* antitümör aktivitesi incelenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler Çizelge 2.5’de gösterilmiştir ve yapılan biyolojik aktivite sonuçlarından 5, 6, 8, 11, 12 ve 13 nolu bileşiklerde göğüs kanser hücrelerine (MCF-7) karşı iyi derecede aktivite gözlenirken 12 nolu bileşikte ise en iyi antitümör aktivite gözlenmiştir [18].

Çizelge 2.5. Zhao ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.

			
Bileşikler	R	Bileşikler	R
1	-CH ₃	8	-n-C ₆ H ₁₃
2	-C ₂ H ₅	9	-CH ₂ COOCH ₃
3	-n-C ₃ H ₇	10	-CH ₂ COOC ₂ H ₅
4	-i-C ₃ H ₇	11	-C ₆ H ₅ CH ₂
5	-n-C ₄ H ₉	12	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂
6	-i-C ₄ H ₉	13	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ CH ₂
7	-n-C ₅ H ₁₁		

2.3. İMİDAZO[2,1-*B*][1,3,4]TİYADİAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.3.1. Yapısı ve Kimyasal Özellikleri

Tek bir moleküle dahil edilen iki farklı biyolojik olarak aktif parçanın oluşturduğu hibrid yapıların keşfi ve optimizasyonu, son birkaç yılda kanser tedavisinde kullanılan ve imidazol grubu taşıyan moleküllerden biri olarak büyük ilgi görmüştür. [2,1-*b*][1,3]tiyazol ve imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol iskeleti, birçok kanser hücre hattına karşı geniş bir aktivite spektrumuna sahip antitümör ajanlar olarak kabul edilmiştir [19]. Bir imidazol halkası ile 1,3,4-tiyadiazol halkasının köprübaşı azot atomundan birbirine bağlanarak oluşan heterosiklik bileşikler imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol olarak adlandırılan bisiklik yapılardır [7-26] (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. İmidazo[2,1-*b*][1,3]tiyadiazol ve İmidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol'un genel yapısı

Bu heterosiklik bileşik biyolojik olarak önemli olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyazol'un bir izosteridir. Son yıllarda, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol eldesinde önemli gelişmeler gözlenmiştir. Bu bileşiklerin genel yapıların C-2, C-5 ve/veya C-6 pozisyonlarında çeşitli gruplara sahip bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktiviteleri literatürde geniş yer tutmaktadır.

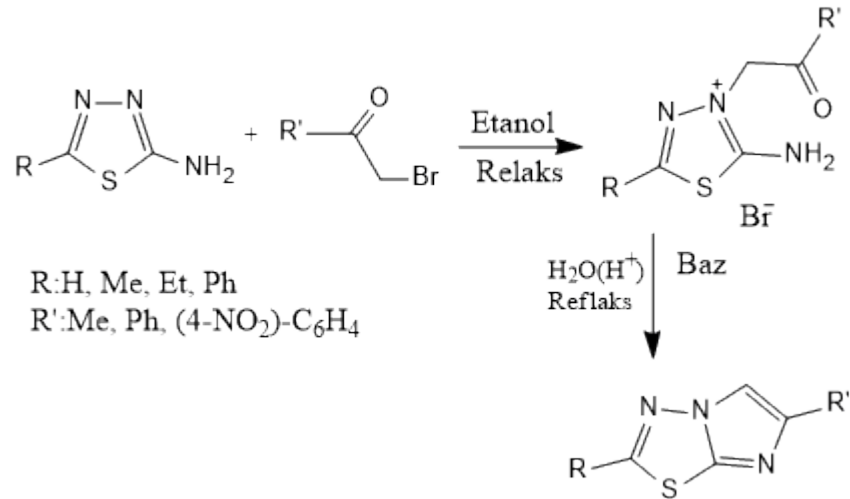
Yapılan araştırmalarda imidatiyazol türevlerinden en fazla biyolojik potansiyele sahip bileşik olarak imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol olduğu literatür araştırmaları ile desteklenmiştir. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller, antibakteriyel [20], antifungal [21], antikanser [22], antikonvülzan, analjezik [23], antitüberkular [24], antienflamatuvar, anestezik ve diüretik [25] gibi çok çeşitli biyolojik etkilere sahiptirler. Aynı zamanda, bazı proteinkinazları inhibe ettiği ve bunun keşfedilen yapının üzerinden olduğuna dair oldukça fazla araştırma yapılmış ve halen devam etmektedir [26].

Farklı veya aynı moleküler hedef üzerindeki iki farklı bölgeye bağlanan, iki farklı farmakoforun oluşturduğu (bir ilaç molekülünde biyolojik etkiden sorumlu olduğu varsayılan ve hedef bölge ile en iyi şekilde etkileşerek biyolojik cevabı başlatmak için gerekli özelliklere sahip grup olabilen) Heterobivalent ligandlar, kanser tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri olabilir [13]. Aktif biyolojik çeşitliliğe sahip olduğundan dolayı çeşitli farmakolojik özellikler sergiledikleri rapor edilen imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri, ilaç kimyasında heterosiklik bileşikler sınıfının önemli bir üyesi olarak literatüre geçmiştir [27-28].

2.3.2. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazollerin Elde Edilme Yöntemleri

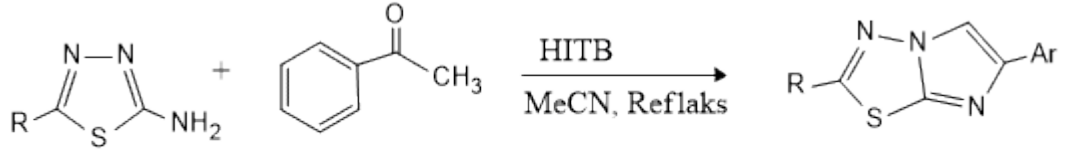
2.3.2.1. 1,3,4-Tiyazollerden Eldesi

İmidazo azin ve azollerin sentezinde kullanılan en yaygın metod, heterosiklik aminler ile α -halokarbonil veya benzer bileşiklerin reaksiyonudur. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyazoller ilk Matsukawa and Ban tarafından bu metod kullanılarak elde edilmiştir. Kullanılan yöntem Şekil 2.16'da verilmiştir [29].



Şekil 2.16. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazollerden 2,6-disüstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol eldesi.

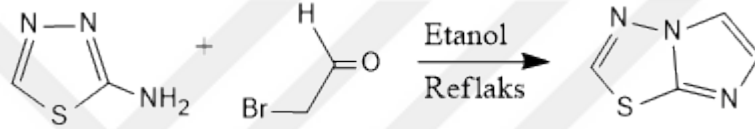
İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller, asetofenonların hidroksit iyodobenzen varlığındaki 2-amino-1,3,4-tiyadiazollerden elde edilebilir (Şekil 2.17).



R: Alkil, Aril

Şekil 2.17. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazolun asetofenon ile reaksiyonu sonucu imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol eldesi.

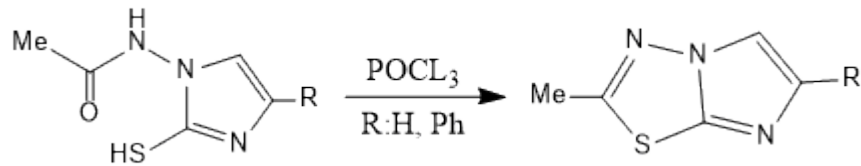
Bir başka yöntem ise; 2-amino-1,3,4-tiyadiazoller ile bromoasetadehit reaksiyonundan elde edilmesidir (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazolün bromoasetaldehit ile reaksiyonu sonucu imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol eldesi.

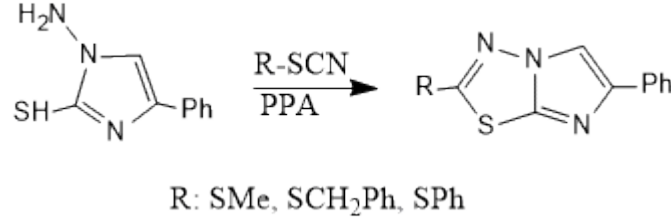
2.3.2.2. İmidazollerden Eldesi

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazollerin imidazollerden birkaç farklı elde edilme yöntemleri vardır. *N*-Asetilamino-2-merkpto imidazolün POCl₃ ile reaksiyonu sonucunda elde edilebilir [29] (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. *N*-Asetilamino-2-merkpto imidazolun POCl₃ ile reaksiyonu sonucu imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin eldesi.

İmidazollerin PPA varlığında tiyosiyanatlar ile siklokondenzasyonu sonucunda elde edilebilir (Şekil 2.20).

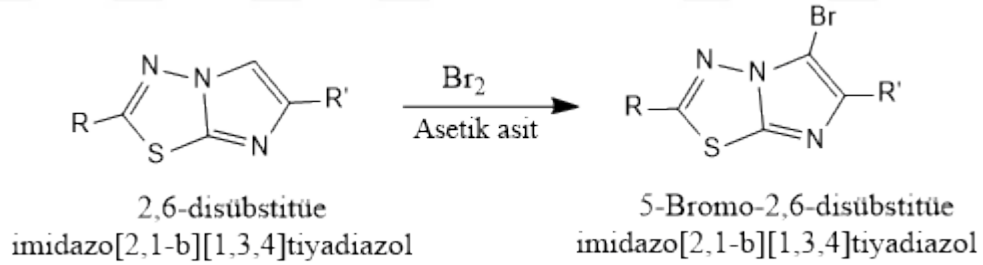


Şekil 2.20. Tiyosiyanatların siklokondenzasyonu sonucu imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol türevlerinin eldesi.

2.3.3. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]Tiyadiazollerin Reaksiyonları

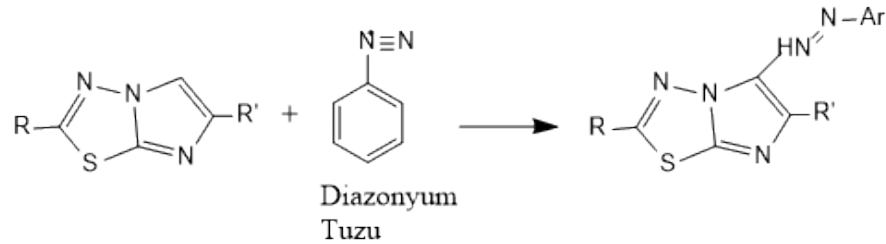
2.3.3.1. Sübstitüe Halka Atomları Üzerinde Reaksiyonları

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazolün brom ile girdiği reaksiyon sonucunda 5-bromoimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol elde edilmektedir [29] (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller ile bromun katılma reaksiyonu.

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazollerin diazonyum tuzları ile olan reaksiyonu sonucunda 5-azo türevleri gözlenir [29] (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'ün diazonyum tuzu ile reaksiyonu.

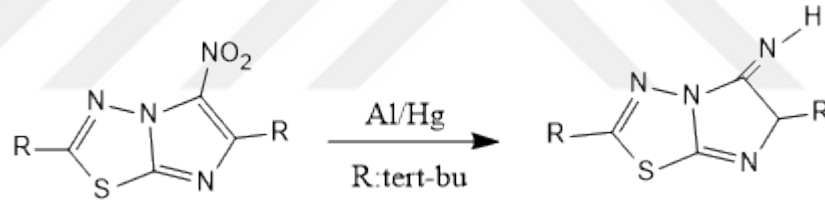
Vilsmeier-Haack reaksiyonu ile 2,6-diarilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller DMF ve POCl₃ varlığında tepkimeye girdiğinde 5-aldehit türevi ürünler elde edilir [29] (Şekil 2.23).



Şekil 2.23. 2,6-Diarilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazollerin 5-karbaldehit türevlerine dönüşmesi.

2.3.3.2. Yan Zincir Reaksiyonları

2,6-Disübstitüe-5-nitroimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiğinin Al/Hg ile indirgenmesi sonucu amine karşılık gelen tautomerik imin yapısı oluşur [29] (Şekil 2.24).



Şekil 2.24. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazollerin imin haline indirgenme reaksiyonu.

2.4. BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP 2,6-DİSÜBSTİTÜE VE 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1-B][1,3,4]TİYADİAZOL ÇALIŞMALARI

Yanlış ve bilinçsiz olarak kullanılan antibiyotikler mikroorganizmaların evrimsel kapasitelerinden kaynaklanan antibiyotik direncinden dolayı, şu anda dünyamız için büyük bir tehdit olarak kabul edilmektedir [30].

Örneğin; yaygın olarak görülen ESKAPE grubu patojenlerin bazı antibiyotik türlerine karşı dirençlerinin arttığı gözlemlenmiştir.

Bir karşı önlem olarak, son on yılda, uygulanabilirliklerini etkilemeden önemli patojenlerin virülans mekanizmalarını yani bir hastalığa neden olma yeteneğini hedef alan yeni antibiyotik ajanlarının geliştirilmesi için oldukça fazla gözlem ve araştırma yapılmıştır. Bu yeni tedavi yöntemleri aslında bir patojenin antibiyotik direnci geliştirmesinde sınırlı seçici baskı uygulanması amaçlanmaktadır.

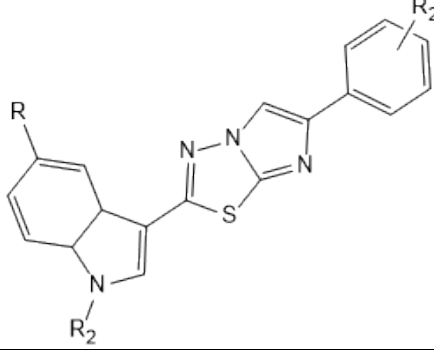
Ulusal sağlık enstitüsü tarafından yapılan araştırma ve tahminlere göre, tüm bakteriyel enfeksiyonların % 65-80'i biyofilm aracılıdır.

Biyofilm patojenlerin geliştirdiği doğal direnç mekanizmalarından biri ve aynı zamanda virülans faktör olarak kabul edilir. Bundan dolayı kistik fibroz hastalarında pnömoni ve kateter, kalp kapakçığı ve protez gibi kalıcı cihazlarla ilişkili sayısız enfeksiyon türlerinin geleneksel antibiyotiklerle tedavisi güçtür [31].

Biyofilm odaklı bu tür çalışmalarda, daha önce araştırılmaları yapılan ve azot atomu içeren heterohalkalı sistemlerin üzerine odaklanıldı. Küresel antibiyotik direncini ortadan kaldırmaya yönelik yapılan bu çalışmada potansiyel biyolojik aktivitesi göz önüne alındığında imidazo[2,1-*b*][1-3-4]tiyadiazol iskeleti yeni çalışmalara ön ayak olmuştur [30].

S. Cascioferro ve ark. yaptığı bu çalışmada 36 yeni 2-(6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)-1*H*-indol grubu sentezlemiş ve bu grupların ESKAPE grubu bakteriler ile anti biyofilm özelliklerini incelemiştir ve sentezlenen bütün bileşikler Çizelge 2.6'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.6. S. Cascioferro ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.

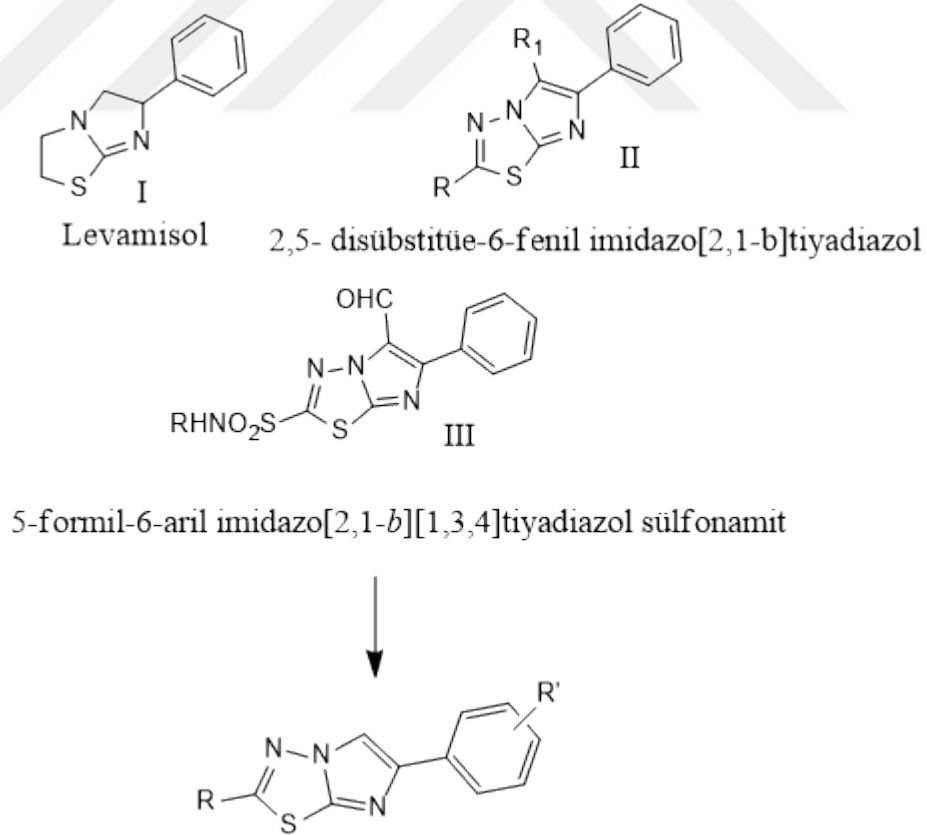
							
No	R	R'	R ₂	No	R	R'	R ₂
1.	H	H	H	19.	Br	CH ₃	4-CF ₃
2.	H	H	3-OCH ₃	20.	Cl	H	H
3.	H	H	2,5OCH ₃	21.	Cl	H	3-OCH ₃
4.	H	H	4-F	22.	Cl	H	2,5OCH ₃
5.	H	H	H	23.	Cl	H	4-F
6.	H	CH ₃	3-OCH ₃	24.	Cl	H	4-NO ₂
7.	H	CH ₃	2,5OCH ₃	25.	Cl	CH ₃	3-OCH ₃
8.	H	CH ₃	4-F	26.	H	H	4-NO ₂
9.	Br	H	H	27.	H	H	4-CF ₃
10.	Br	H	3-OCH ₃	28.	H	CH ₃	4-NO ₂
11.	Br	H	2,5OCH ₃	29.	H	CH ₃	4-CF ₃
12.	Br	H	4-F	30.	Br	H	4-NO ₂
13.	Br	CH ₃	H	31.	Br	H	4-CF ₃
14.	Br	CH ₃	3-OCH ₃	32.	Cl	H	4-CF ₃
15.	Br	CH ₃	2,5OCH ₃	33.	Cl	CH ₃	H
16.	Br	CH ₃	4-F	34.	Cl	CH ₃	2,5-OCH ₃
17.	Br	CH ₃	4-NO ₂	35.	Cl	CH ₃	4-F
18.	H	H	H	36.	Cl	CH ₃	4-NO ₂

Kanser son yılların kuşkusuz en korkutucu ve yaşamı tehdit eden hastalığıdır. Kanser kemoterapi ilaçların günümüzde toksisite miktarı oldukça tartışmalıdır, bu sebepten dolayı şu an ilaç kimyası çalışmaları, moleküler hedefli terapötiklerin yeni bir çağına girmiştir.

Kanser tedavisi için kullanılan ve yan etkilerinin minimum olduğu antikanser ilaçların gelişimi günümüzde önemli olmaya başladı.

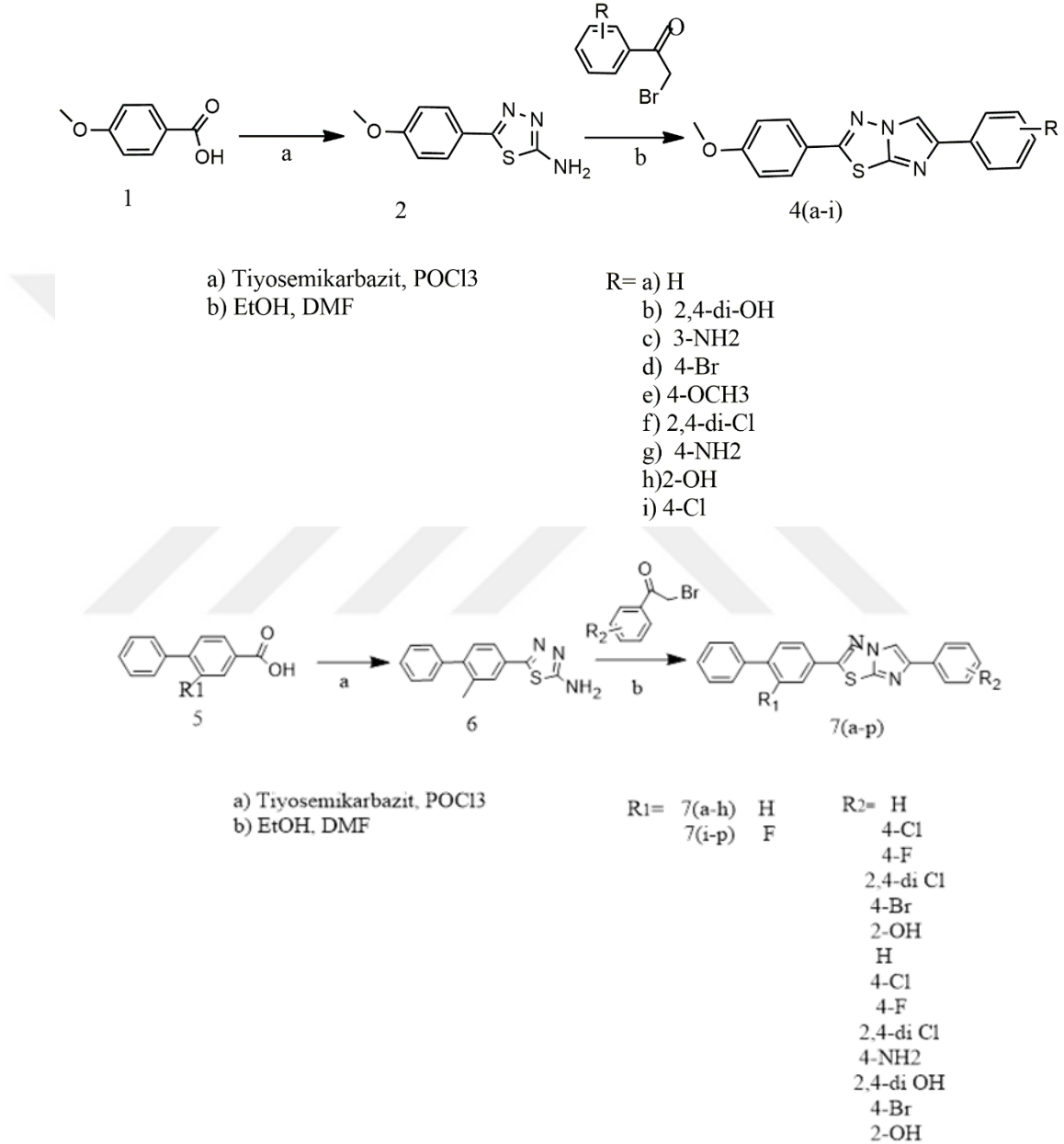
Bu gibi potansiyel antikanser ilaçların araştırılması, anti-kanserojen aktiviteye ve özellikle bağışıklık sistemine ilişkin olarak sınırlı yan etkilere sahip olan sentetik küçük moleküllerin keşfedilmesine yol açmıştır. Alternatif olarak, kanser tedavisinde vücudun bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ile kanserli hücreleri tamamen yok edilebilmesine olanak sağladığı için değerli bir destek sağlayabilir.

M.N. Noolvi ve ark., bu alanda yaptığı çalışmalar levamisol'ün (I) antikanser etkilerinin keşfedilmesiyle gelişmeye başlamıştır. Levamisol türevi olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol potansiyel antitümör etkisiyle ilaç kimyasında önemli yer almaktadır. Ek olarak, Levamisol'ün imidazo[2,1-*b*]tiyadiazol türevleri, potansiyel antitümör ajanlar (II) olarak bildirilmiştir. Daha sonra, 5-formil-6-arilimidazo- [2,1-*b*] [1,3,4]tiyadiazol sülfonamidlerin (III) antitümör aktivitesi de araştırmalarda önümüze çıkmaktadır. Şekil 2.25'de antitümör özelliği bildirilmiş ve önerilen 2,6-disubstitue imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazollerini göstermektedir.



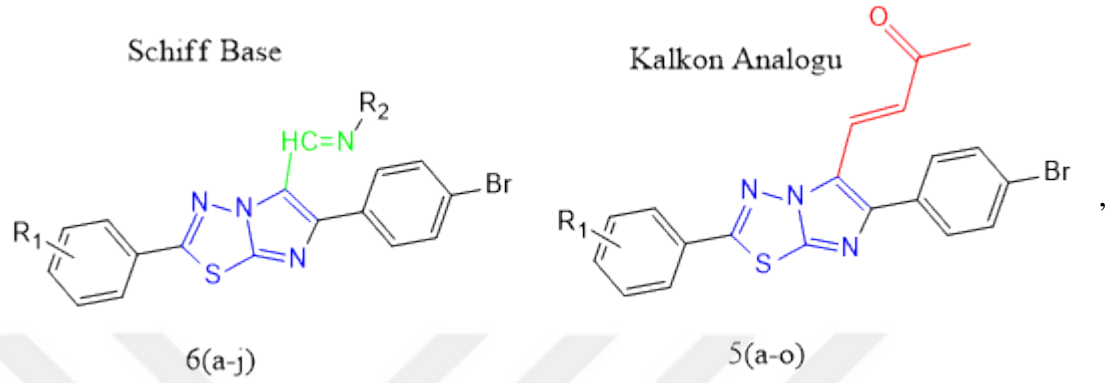
Şekil 2.25. Literatürde bulunan ve önerilen antitümör aktiviteye sahip 2,6-sübstitue imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol yapılar.

Bu çalışmada farklı başlangıç bileşiklerinden başlanarak elde edilen yaklaşık 36 yeni imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevi bileşikten 8 tanesinin Ulusal Kanser Enstitüsünde anti-kanser aktiviteleri değerlendirilmiş ve sonuçları pozitif çıkmıştır, değerlendirilen moleküller Şekil 2.26.'da gösterilmektedir [19].



Şekil 2.26. M.N. Noolvi ve ark. tarafından sentezlenen bileşik reaksiyonları.

Alwan ve ark. tarafından çalışılan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol iskeleti üzerine kalkon ve schiff bazı ile yapılan çalışmalarda 25 yeni hibrit molekül elde etmiştir. Elde ettiği bu bileşiklerin orta derecede antifungal etki yanında farklı biyolojik aktivitesi olduğuda gözlemlenmiştir. Şekil 2.27.'de örnekler verilmiştir [32].



Şekil 2.27. Alwan ve ark. sentezlediği Kalkon ve schiff bazi analogları.

Alegaon ve ark. tarafından yapılan çalışmada 2-(triflorometil)-6-aril-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antitüberküloz etkileri araştırılmış ve bu bileşiklerden 3p ve 3u'da çok iyi derecede aktivite gözlemlendiği rapor edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 2.7 verilmiştir [33].

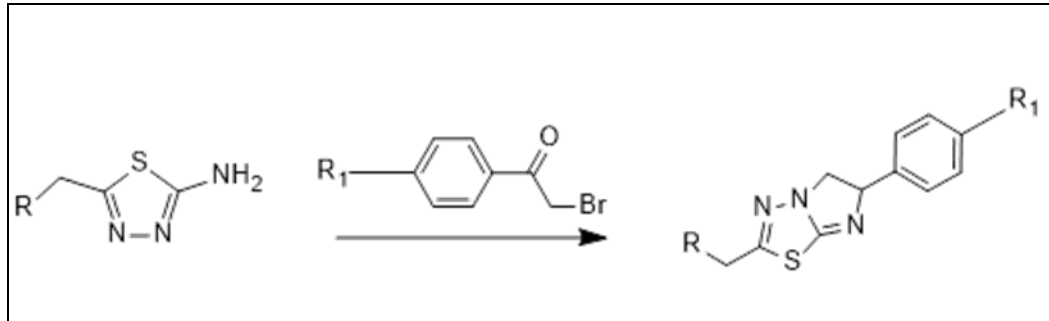
Çizelge 2.7. Alegon ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.

Bileşik	R	Bileşik	R
4a	H	5e	CH ₃
4b	Cl	5f	OCH ₃
4c	Br	5g	NO ₂
4d	F	6a	H
4e	CH ₃	6b	Cl
4f	OCH ₃	6c	Br
4g	NO ₂	6d	F
5a	H	6e	CH ₃
5b	Cl	6f	OCH ₃
5c	Br	6g	NO ₂
5d	F		

Er ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiş, ardından bu bileşikler çeşitli 2-bromoasetofenon türevleri ile reaksiyona sokularak imidazol ve 1,3,4-tiyadiazol halkalarını birlikte içeren imidazo[2,1-*b*] [1,3,4] tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin bitki patojenlerine karşı antifungal aktiviteleri araştırılmış ve bileşiklerin çoğunun iyi derecede aktiviteye sahip oldukları rapor edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 2.8'de verilmiştir [34].

Çizelge 2.8. Er ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.



Bileşikler	R	R ¹	Bileşikler	R	R ¹
a.	Tiyofen	H	k.	3,4-Dimetoksifenil	H
b.	Tiyofen	Br	l.	3,4-Dimetoksifenil	Br
c.	Tiyofen	C	m.	3,4-Dimetoksifenil	C
d.	Tiyofen	F	n.	3,4-Dimetoksifenil	F
e.	Tiyofen	OCH ₃	o.	3,4-Dimetoksifenil	OCH ₃
f.	Tiyofen	CN	p.	3,4-Dimetoksifenil	CN
g.	Tiyofen	NO ₂	q.	3,4-Dimetoksifenil	NO
h.	Tiyofen	Fenil	r.	3,4-Dimetoksifenil	Fenil
i.	Tiyofen	Naftil	s.	3,4-Dimetoksifenil	Naftil
j.	Tiyofen	H	t.	3,4-Dimetoksifenil	H

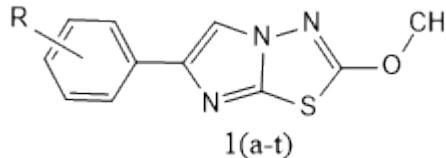
Chandrantha ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *N*-[5-(4-(alkil/aryl)-3-nitro-fenil)-[1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2,2-dimetil-propionamit **1(a-k)** ve 6-(4-metoksi-fenil)-2-(4-alkil/aryl)-3-nitro-fenil)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerini **2(a-k)** sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen antimikrobiyal aktivite sonuçlarına göre sentezlenen bileşiklerin orta-iyi derecede aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 2.9’da verilmiştir [35].

Çizelge 2.9. Chandrakantha ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.

Bileşikler	R	Bileşikler	R
a)	Morfolin	a)	Morfolin
b)	N-CH ₃ -Piperazin	b)	N-CH ₃ -Piperazin
c)	4-(CF ₃)-Fenilpiperidin	c)	4-(CF ₃)-Fenilpiperidin
d)	Dimetil	d)	Dimetil
e)	Tetrahidrofuran	e)	Tetrahidrofuran
f)	Siklopentil	f)	Siklopentil
g)	Sikloheksil	g)	Sikloheksil
h)	2,4-Diflorbenzil	h)	2,4-Diflorbenzil
i)	Pirolidin	i)	Pirolidin
j)	n-Bütil	j)	n-Bütil
k)	Morfolin	k)	Morfolin

Temple ve ark. tarafından yapılan çalışmada 2-metoksi-6-aril-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Çalışılan bu bileşikler insanda bulunan Proteaz enzimini aktive eden enzimi (PAR4) inhibe ederek kanın pıhtılaşmasını önleyen etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu tür ilaçlar daha çok kalp hastalarında kanın daha akışkan olmasını sağlamak için kullanılan bir ilaç türüdür. Sentezlenen bileşikler Çizelge 2.10'da verilmiştir [36].

Çizelge 2.10. Temple ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.

 1(a-t)			
Bileşikler	R	Bileşikler	R
a)	2-CF ₃	k)	4-OH
b)	3-CF ₃	l)	4-CN
c)	4-CF ₃	m)	4-OCF ₃
d)	2,6-F ₂	n)	2-F
e)	2,4-F ₂	o)	3-F
f)	H	p)	4-F
g)	4-OCH ₃	q)	2-NO ₂
h)	4-CH ₃	r)	3-NO ₂
i)	2-Cl	s)	4-NO ₂
j)	3-Cl	t)	3,4-Cl ₂

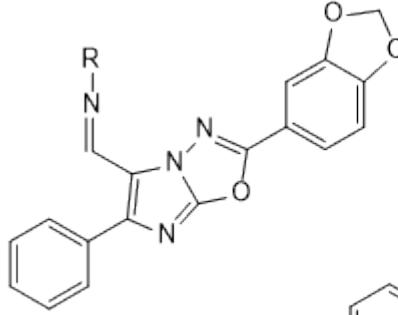
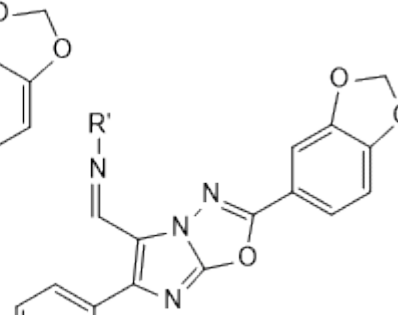
Hiperlipidemi, ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalık gibi ateroskleroz ile ilişkili durumların ana nedenidir. Hiperlipidemi, kan dolaşımındaki lipitlerin yükselmesidir ve bu lipitler yağları, yağ asitlerini, kolesterolü, kolesterol esterlerini, fosfolipitleri ve trigliseritleri içerir. Halk dilinde kötü kolesterol olarak da adlandırılan hiperlipidemi ve damar sertliği ile ilgili bağlantı iyi ayırt edilmiştir [37].

Kandaki HDL yoğunluğunu artıran ve böylece HDL kolesterolün toplam kolesterole (H/C) oranını artıran ajanlar, antihiperlipidemik ajanlar olarak araştırmada umut vaat etmiştir. Birçok araştırmaya rağmen günümüzde hiperlipidemiye bağlı olarak damar tıkanıklığı, kalp krizi, felç ve kısmi felçler sebebiyle yaşanan ölümler devam etmektedir.

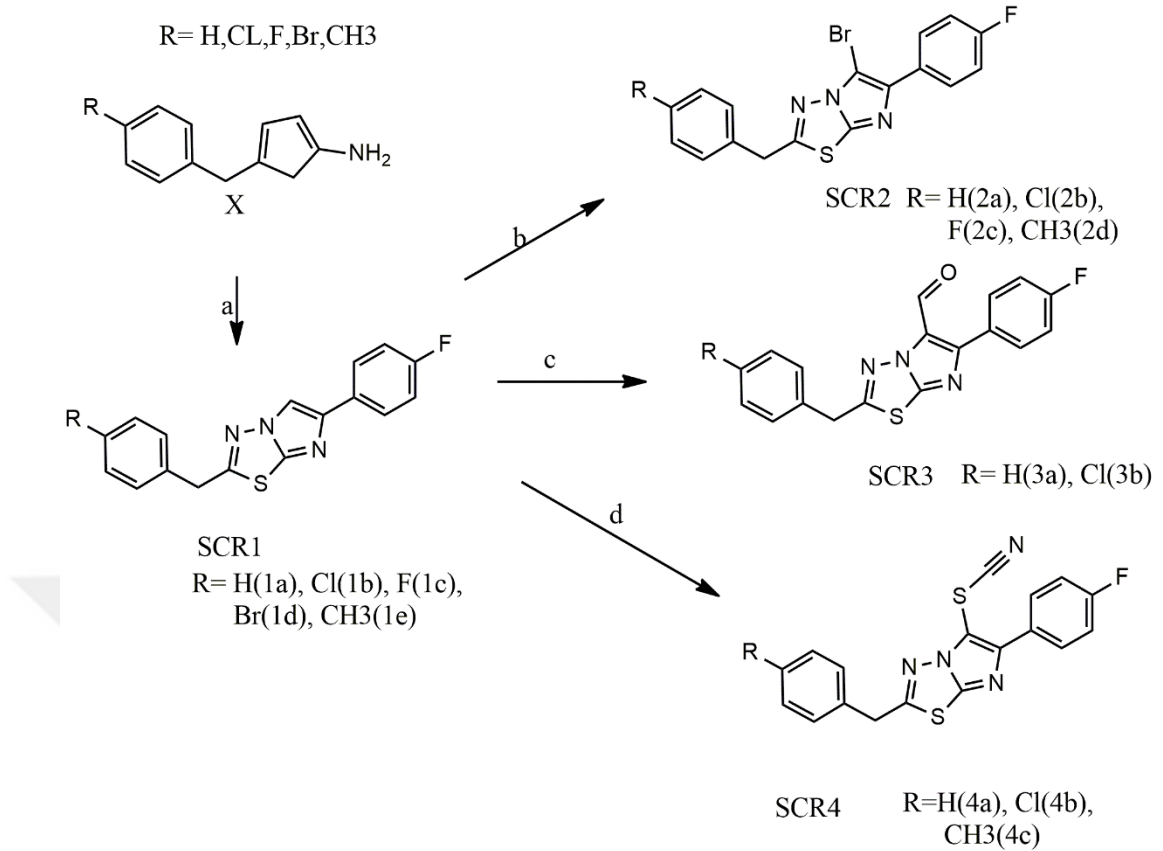
Patel ve ark., bu mobiditeyi azaltmak için hakkında fazlaca literatür yazılan birçok biyolojik kapasiteye sahip imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiğine tri süstitüe bileşikler bağlayarak antihiperdemik bileşen türevleri sentezlemiş [37], bu sentelenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri ise Kathia M. Honorio ve ark. tarafından yapılmıştır ve

iyi derecede antihiperdemik etki gözlenmiştir [38-39]. Bileşikler Çizelge 2.11’da gösterilmiştir.

Çizelge 2.11 Patel ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.

			
R		R'	
a-	R = -C ₆ H ₅	a-	R = -C ₆ H ₅ -4-CH ₃
b-	R = -C ₆ H ₅ -4-OCH ₃	b-	R = -C ₆ H ₅ -3-OCH ₃
c-	R = -C ₆ H ₅ -Br	c-	R = -C ₆ H ₅ -4-SO ₂ NH ₂
d-	R = -C ₆ H ₅ -CH ₃	d-	R = -C ₆ H ₅ -4-SOOH
		e-	R = -C ₆ H ₅ -4-CH ₃
		f-	R = -NHCO-C ₆ H ₅
		g-	R = -C ₆ H ₅ -4-NO ₂
		h-	R = -C ₆ H ₅ -3Cl-4-F
		i-	R = -C ₆ H ₅ -4-Br

Levamisol, imidazol[2,1-*b*]tiyazol’den türetilmiş bir antitümör ajanıdır. İlk çalışmalar Levamisol’ün bu özelliğinin keşfedilmesiyle ortaya çıkmıştır. Karki ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada aynı kimyasal omurgaya sahip aralkil grubu ve imidazotiyadiazol molekülleri üzerinde bulunan fakat farklı yan zincir eklenerek yeni bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin lösemi hücrelerinin küçülmesi üzerinde yaptığı çalışmalarda olumlu sonuçlar almışlardır. Lösemi diğer adıyla kan kanserleri genellikle solid tümör oluşturmazlar. Tümörler özelliklerine göre iyi ve kötü huylu olurlar. Sentezlenen bu bileşikler Şekil 2.28’de verilmiştir [40].



Şekil.2.28. Karki ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.

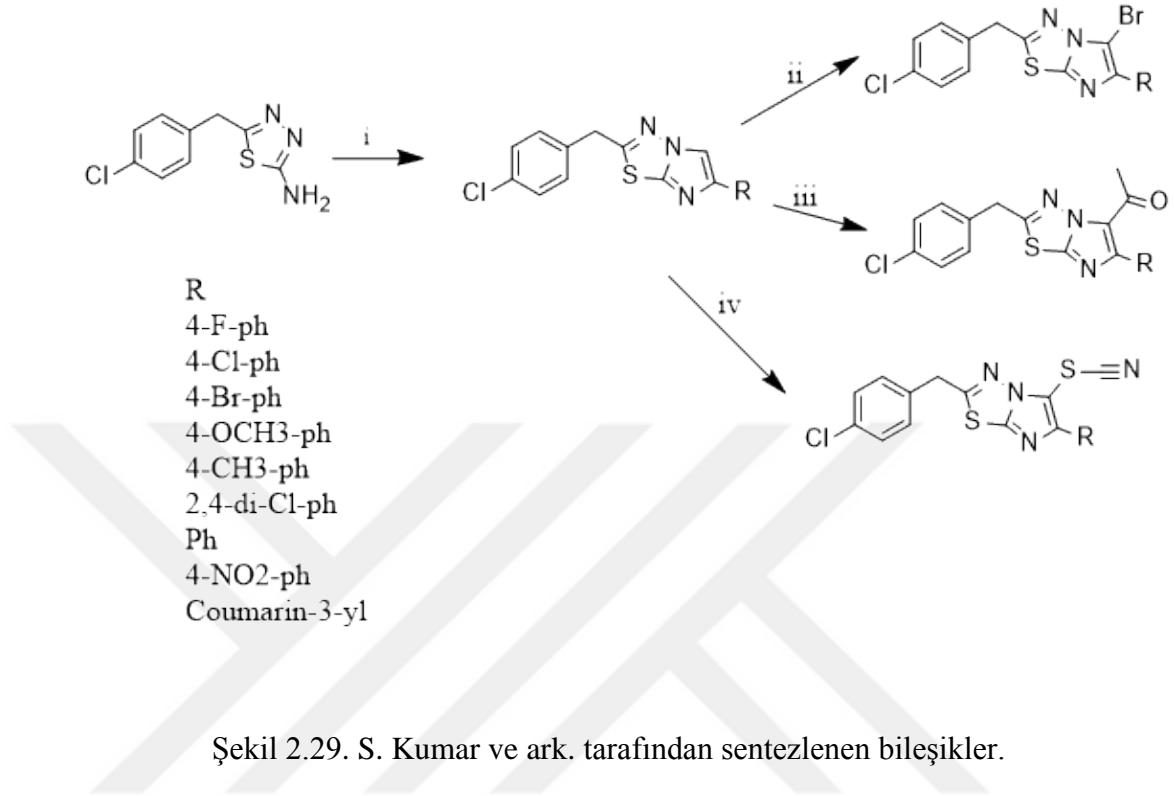
Yapılan bu çalışmanın biyolojik aktivite kısmında 3a, 4a ve 4c'nin güçlü aktivite gösterdikleri, diğerleri orta derecede aktiviteye sahip oldukları rapor edilmiştir.

Bu özelliği araştırmak için referans olarak alınan 4a bileşiğine yapılan birkaç testten sonra programlı hücre ölümünü yani apoptozu hücre döngüsünü durdurmadan indüklediği tespit edilmiş ve kemoterapik ajan olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Kemoterapide amaç; özel kimyasallarla kanser hücrelerini S hücre fazında durdurarak bu tür hücrelerin üremesinin önlenmesi veya hücreleri apoptoza (programlanmış hücre ölümü) uğratmaktır [40].

Kanser; hücrelerin veya bir hücre grubunun kontrolsüz büyüme, istila ve bazen de metastaz gösterdiği bir hastalık sınıfıdır. Her yaşta insanı etkiler; yaşlandıkça çoğalma riski vardır.

S. Kumar ve ark. (2014)'de yaptığı bir çalışmada daha önce Karki ve ark.yılında sentezledikleri 2,5,6-sübstitüe imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin lösemi

hücreleri üzerinde olumlu sonuç almaları üzerine benzer maddeler sentezlemişlerdir. Bunlar Şekil 2.29’da gösterilmiştir [41].



Şekil 2.29. S. Kumar ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.

Bu çalışmada 4-florofenil yerine, süstitüe fenil halkaları ve kumarin-3-il bağlanarak ikinci nesil bileşikler sentezlenmiş ve biyolojik aktivitede umut verici gelişmeler gözlenmiştir. Bu bileşikler, melphalan veya ana bileşik Levamisol gibi standart antitümor maddelerden daha iyi aktiviteler göstermiştir [41].

M.N. Noolvi ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada 2,5,6-trisüstitüe-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu maddelerin antikanser aktiviteleri araştırılmış ve iyi derecede antikanser maddeler olduğu ortaya çıkmıştır. Bileşikler Çizelge 2.12’da verilmiştir [42].

Çizelge.2.12 M.N. Noolvi ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.

1(a-j)		2(a-j)	
Bileşikler	R	Bileşikler	R
a)	H	a)	H
b)	4-Cl	b)	4-Cl
c)	4-Br	c)	4-Br
d)	4-F	d)	4-F
e)	2,4-Cl ₂	e)	2,4-Cl ₂
f)	2,4-(OH) ₂	f)	2,4-(OH) ₂
g)	3-NH ₂	g)	3-NH ₂
h)	4-NH ₂	h)	4-NH ₂
i)	3-NO ₂	i)	3-NO ₂
j)	4-NO ₂	j)	4-NO ₂

Gundurao Kolavi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada antitüberküloz aktivite sergileyen maddeler sentezlenmiştir. Sentezlenmiş bu maddelerin antitüberküloz etkisini ölçebilmek için referans madde olarak rifampisin kullanılmıştır. Sentezlenen maddeler Çizelge 2.11’de gösterilmiştir [43].

Çizelge 2.13 Kolavi ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler.

			
Bileşik	R ¹	R ²	R ³
3a	Siklohegzil	H	4-Morfolinil
3b	Siklohegzil	Br	4-Morfolinil
3c	2-Furil	H	4-Morfolinil
3d	2-Furil	Br	4-Morfolinil
3e	2-Tiyenil	H	4-Morfolinil
3f	2-Tiyenil	Br	4-Morfolinil
4a	Siklohegzil	H	1-Piperidinil
4b	Siklohegzil	Br	1-Piperidinil
4c	2-Furil	H	1-Piperidinil
4d	2-Furil	Br	1-Piperidinil
4e	2-Tiyenil	H	1-Piperidinil
4f	2-Tiyenil	Br	1-Piperidinil
5a	Siklohegzil	H	1-Pirrolidinil
5b	Siklohegzil	Br	1-Pirrolidinil
5c	2-Furil	H	1-Pirrolidinil
5d	2-Furil	Br	1-Pirrolidinil
5e	2-Tiyenil	H	1-Pirrolidinil
5f	2-Tiyenil	Br	1-Pirrolidinil

BÖLÜM 3

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu çalışma Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (Proje No: KBÜ-BAP-15/2-YL-018) tarafından desteklenmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ 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. Bileşiklerin elementel analizleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında LECO 932 CHNS (Leco-932, St. Joseph, MI, USA) cihazında yapılmıştır. Maddelerin erime noktaları Thermo Scientific IA9000 cihazında tayin edilmiştir. X-ray analiz Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar, Uygulama ve Araştırma Merkezinde (SÜBİTAM) Bruker / D8 QUEST cihazında yapılmıştır.

3.1. 2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (3, 9 ve 15)

3.1.1. 3 ve 9 NOLU BİLEŞİKLERİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

Çift boyunlu bir balon içerisinde 2-amino-5-merkapt-1,3,4-tiyadiazol (13,32 g; 0,10 mol) absolüt etil alkol içerisinde çözüldü. Üzerine potasyum hidroksit (5,61 g, 0,10 mol) eklendi. Böylece 2-amino-5-merkapt-1,3,4-tiyadiazol'un potasyum tuzu oluşturuldu. Daha sonra absolüt alkol içerisindeki 3 nolu bileşik için 2,4-diklorobenzil klorür (19,55 g; 13.89 ml; 0,10 mol) ve 9 nolu bileşik için 4-florobenzil bromür (18,90 g; 12.46 ml; 0,10 mol) reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 5 saat geri soğutucu altında reflaks edildi. Oluşan ürün sinterli huniden süzüldü. Süzüntü uygun bir çözücüden kristallendirildi ve 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.

3.1.1.1. 5-(2,4-Diklorobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3)

Beyaz katı, verim: 25.67 g (88%), E.N. 159-160 °C (DMF-ACN, 1:3). IR (ATR, cm⁻¹): 3251-3098 (-NH₂), 3045 (Ar-CH), 2952 (Alifatik CH), 1615 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.32 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.39 (m, 2H), 7.62 (s, 1H)], 7.33 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 36.49 (-CH₂), Ar-C [127.90 (CH), 129.45 (CH), 133.07 (C), 133.54 (CH), 134.39 (C), 134.65 (C)], Tiyadiazol-C [148.48 (C), 170.90 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) (C₉H₇Cl₂N₃S₂) (Mw 292.21): C: 36.99/37.11; H: 2.41/2.38; N: 24.27/24.22. MS: m/z 291.84 (M-1, 89).

3.1.1.2. 5-(4-Florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (9)

Beyaz katı, verim: 25.77 g (89 %), E.N. 151-152 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm⁻¹): 3259-3070 (-NH₂), 3031 (Ar-CH), 2971 (Alifatik CH), 1638 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.27 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.37 (dd, J=5.2, 5.6 Hz, 2H), 7.13 (t, J=8.8, 8.4 Hz, 2H)], 7.28 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆,

δ ppm): 38.02 (-CH₂), Ar-C [115.82 (CH), 131.48 (CH), 133.91 (C), 160.68 (C)], Tiyadiazol-C [163.11 (C), 170.38 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) (C₉H₈FN₃S₂) (Mw 241.31) C: 44.80/44.73; H: 3.34/3.31; N: 17.41/17.47. MS (ESI-m/z): 274.91 (M+Na, 62).

3.1.2. 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (15)

5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (15), literatürde verilen bir yöntemle göre sentezlendi [28].

Yuvarlak dipli bir balona 14 bileşiği (0,05 mol)'nin 20 ml trifloroasetik asitteki çözeltisine tiyosemikarbazit (0.075 mol) ilave edilerek kurutma tüpü takılı geri soğutucu altında 60°C'de karışım 4 saat ısıtıldı. Bu sürenin sonunda, reaksiyon karışımı 150 ml buz-su karışımına döküldü ve seyreltik amonyak ile nötrale edildi. Elde edilen madde sinterli huniden süzüldü. Elde edilen katı madde sırasıyla saf su, etil alkol ve dietil eterle yıkandı. Daha sonra madde uygun çözücü ya da çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elementel analiz, kütle spektroskopisi ve X-ray analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatıldı. Elde edilen ürünlerden elde edilen fiziksel özellikler ve spektral veriler aşağıda listelenmiştir.

Beyaz katı, verim: 10.93 g (88%), E.N. 204-206 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm⁻¹): 3263-3083 (-NH₂), 3028 (Ar-CH), 2959 (Alifatik CH), 1629 (C=N), 1136 (-OCH₃). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.74 (s, 6H, OCH₃), 4.02 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [6.77 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1H)], 7.04 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 35.85 (-CH₂), 56.12 (-OCH₃), Fenil-C [112.53 (CH), 112.98 (CH), 121.25 (CH), 131.05 (C), 147.98 (C), 149.51 (C)], Tiyadiazol-C [159.07 (C), 169.44 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₁H₁₃N₃O₂S (Mw 251.30) C: 52.57/52.62; H: 5.21/5.24; N:16.72/16.77. MS (ESI-m/z): 274.06 (M+Na, 100).

3.2. İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (5a-i, 10 ve 16)

250 ml'lik yuvarlak dipli iki boyunlu bir balona 0,005 mol süstitüe 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (3, 9 ve 16) koyulur ve 50 ml absolute etil alkol ile çözüldü. Sonra başka bir yerde 2-bromoasetofenon türevleri (0,005 mol) absolute etil alkolde (25 ml) çözüldü ve bir damlatma hunisi yardımıyla ilk çözeltiyeye damla damla ilave edildi. Karışım kurutma tüpü takılı geri soğutucu altında 12 saat reflaks uygulandı ve reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücü evaporatörde kuruluğa yakın buharlaştırılır. Daha sonra seyreltik Na₂CO₃ çözeltisi ile ortam alkali hale getirildi. Karışım süzülür ve saf su ile bolca yıkandı. Madde uygun çözücü ya da çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, kütle spektroskopisi, elementel analiz ve X-Ray analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatıldı. Elde edilen ürünlerden elde edilen fiziksel özellikler ve spektral veriler aşağıda listelenmiştir.

3.2.1. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5a)

Açık kahverengi katı, verim: 1.45 g (74%), E.N. 128-129 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3117 (Ar-CH), 2976 (Alif. CH), 1584 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.60 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.26 (t, J=7.6, 7.2 Hz, 1H)], İmidazol-H [8.66 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 36.17 (-CH₂), Ar-C [125.08 (CH), 127.84 (CH), 128.15 (CH), 129.13 (CH), 129.64 (CH), 133.27 (C), 133.34 (CH), 134.06 (C), 134.10 (C), 134.83 (C)], İmidazol-C [111.13 (CH), 145.46 (C)], Tiyadiazol-C [145.30 (C), 158.68 (C)]; MS: m/z 381.07 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₈H₁₂N₄S₃): C, 56.82; H, 3.18; N, 14.72. Bulunan: C, 56.78; H, 3.21; N, 14.74.

3.2.2. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (5b)

Açık kahverengi katı, verim: 1.58 g (67%), E.N. 157-158 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3085 (Ar-CH), 2979 (Alif. CH), 1587 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.60 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Ar-H [7.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 3H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)], İmidazol-H [8.72 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.12 ($-\text{CH}_2$), Ar-C [120.72 (C), 127.05 (CH), 128.15 (CH), 129.64 (CH), 132.07 (C), 133.27 (C), 133.29 (CH), 133.39 (CH), 134.07 (C), 134.83 (C)], İmidazol-C [111.57 (CH), 145.52 (C)], Tiyadiazol-C [144.28 (C), 159.12 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrCl}_3\text{N}_3\text{S}_2$ (Mw 471.22) C: 43.33/43.25; H: 2.14/2.17; N:8.92/8.79. MS (ESI- m/z): 471.92 (M+1, 58).

3.2.3. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (5c)

Açık kahverengi katı, verim: 1.37 g (64%), E.N. 136-137 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3120 (Ar-CH), 2926 (Alif. CH), 1585 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.58 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Ar-H [7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)], İmidazol-H [8.69 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.10 ($-\text{CH}_2$), Ar-C [126.71 (CH), 126.72 (CH), 128.12 (CH), 129.13 (CH), 129.62 (C), 132.18 (C), 133.02 (C), 133.23 (CH), 134.06 (C), 134.82 (C)], İmidazol-C [111.51 (CH), 145.47 (C)], Tiyadiazol-C [144.24 (C), 159.06 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{S}_2$ (Mw 426.77) C: 47.84/47.91; H: 2.36/2.42; N:9.85/9.79. MS (ESI- m/z): 471.92 (M+1, 58).

3.2.4. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (5d)

Krem rengi katı, verim: 1.33 g (65%), E.N. 137-138 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3120 (Ar-CH), 2975 (Alif. CH), 1585 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.59 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Ar-H [7.86 (t, $J=6.4, 6.0$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d,

J=8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.8, 8.8 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.64 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 36.16 (-CH₂), Ar-C [115.92 (CH), 126.98 (CH), 128.14 (C), 129.63 (CH), 130.67 (CH), 133.26 (C), 133.33 (C), 134.06 (C), 134.82 (C), 160.80 (C)], İmidazol-C [110.99 (CH), 145.35 (C)], Tiyadiazol-C [144.55 (C), 163.22 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₇H₁₀Cl₂FN₃S₂ (Mw 410.32) C: 49.76/49.68; H: 2.46/2.42; N:10.24/10.17. MS (ESI-m/z): 409.20 (M-1, 34).

3.2.5. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (5e)

Açık kahverengi katı, verim: 1.44 g (68%), E.N. 132-133 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3127 (Ar-CH), 2953 (Alif. CH), 1586 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 4.58 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.75 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.54 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 36.28 (-CH₂), 55.58 (-OCH₃), Ar-C [114.56 (CH), 126.44 (C), 126.73 (CH), 128.14 (CH), 129.63 (CH), 133.26 (C), 133.40 (CH), 134.04 (C), 134.82 (C), 157.97 (C)], İmidazol-C [109.99 (CH), 145.57 (C)], Tiyadiazol-C [144.05 (C), 159.27 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₈H₁₁Cl₂N₃OS₂ (Mw 422.35) C: 51.19/51.27; H: 3.10/3.19; N:9.95/10.06. MS (ESI-m/z): 423.83 (M+1, 14).

3.2.6. 4-(2-(2,4-Diklorobenziltiyo)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (5f)

Sarı kristal katı, verim: 1.31 g (63%), E.N. 161-162 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3133 (Ar-CH), 2937 (Alif. CH), 2224 (C≡N), 1604 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.62 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [8.01 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1H)], İmidazol-H [8.89 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 35.99 (-CH₂), 55.58 (-OCH₃), Ar-C [113.24 (C), 125.53 (CH), 128.17 (CH), 129.66 (CH), 133.18 (CH), 133.24 (C), 133.28 (CH), 134.09 (C), 134.84 (C), 138.65 (C)], İmidazol-C [109.83 (CH), 146.23 (C)], Tiyadiazol-C [143.53 (C), 160.11 (C)], 119.46 (CN); Analiz (%

hesaplanan/bulunan) C₁₈H₁₀Cl₂N₄S₂ (Mw 417.33) C: 51.80/51.69; H: 2.42/2.39; N:13.42/13.53. MS (ESI-m/z): 417.41 (M+1, 37).

3.2.7. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (5g)

Açık kahverengi katı, verim: 1.51 g (69%), E.N. 188-189 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3090 (Ar-CH), 2956 (Alif. CH), 1599 (C=N), 1509-1341 (NO₂); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.63 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [8.26 (d, J=7.2 Hz, 2H), 8.09 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H)], İmidazol-H [8.95 (s, 1H)]; ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 35.96 (-CH₂), Ar-C [124.70 (CH), 125.70 (C), 128.18 (CH), 129.66 (CH), 133.22 (C), 133.31 (CH), 134.10 (C), 134.85 (C), 140.69 (C), 146.60 (C)], İmidazol-C [113.87 (CH), 146.37 (C)], Tiyadiazol-C [143.15 (C), 160.44 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₇H₁₀Cl₂N₃O₂S₂ (Mw 437.32) C: 46.69/46.77; H: 2.30/2.26; N:12.81/12.77. MS (ESI-m/z): 436.99 (M⁺, 17).

3.2.8. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (5h)

Açık kahverengi katı, verim: 1.42 g (61%), E.N. 128-129 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3105 (Ar-CH), 2984 (Alif. CH), 1602 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.49 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [8.12 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.93 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 1H)], İmidazol-H [8.81 (s, 1H)]; ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 35.04 (-CH₂), Ar-C [127.52 (CH), 127.56 (CH), 127.99 (CH), 129.19 (CH), 129.58 (CH), 129.64 (CH), 132.88 (CH), 133.04 (C), 133.66 (CH), 134.03 (CH), 134.86 (C), 138.99 (C), 141.38 (C), 152.94 (C)], İmidazol-C [109.99 (CH), 146.21 (C)], Tiyadiazol-C [143.53 (C), 164.05 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₇H₁₀Cl₂N₃O₂S₂ (Mw 468.42) C: 58.97/59.01; H: 3.23/3.21; N:8.97/9.00. MS (ESI-m/z): 486.05 (M+H₂O, 100).

3.2.9. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5i)

Krem rengi katı, verim: 1.43 g (62%), E.N. 146-147°C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3129 (Ar-CH), 2974 (Alif. CH), 1592 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.59 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [8.03 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.39 (d, J=7.6 Hz, 1H)], İmidazol-H [8.77 (s, 1H)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₇H₉Cl₄N₃S₂ (Mw 461.22) C: 44.27/44.33; H: 1.97/2.01; N:9.11/9.07. MS (ESI-m/z): 462.13 (M+1, 78).

3.2.10. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5k)

Kirli beyaz katı, verim: 1.31 g (59%), E.N. 166-167 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3142 (Ar-CH), 2932 (Alif. CH), 1584 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.62 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [8.38 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H)], İmidazol-H [8.80 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.20 (-CH₂), Ar-C [123.24 (CH), 123.80 (CH), 126.31 (CH), 126.49 (CH), 128.09 (CH), 128.16 (C), 128.39 (C), 129.66 (CH), 133.31 (C), 133.35 (CH), 134.07 (C), 134.85 (C)], İmidazol-C [111.68 (CH), 145.60 (C)], Tiyadiazol-C [145.44 (C), 158.79 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₁H₁₃Cl₂N₃S₂ (Mw 442.38) C: 57.01/56.89; H: 2.96/3.03; N:9.50/9.57. MS (ESI-m/z): 443.92 (M+1, 52).

3.2.10. 2-(4-Florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (10)

Beyaz kristal katı, verim: 0.93 g (68%), E.N. 151-152 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3068 (Ar-CH), 2957 (Alif. CH), 1599 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.55 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.82 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.48 (dd, J=5.6, 5.6 Hz, 2H), 7.83 (t, J=7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.26 (t, J=7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.8, 8.8 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.65 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 37.43 (-CH₂), Ar-C [115.84 (CH), 125.06 (CH), 127.81 (CH), 129.13 (CH), 131.66 (CH), 131.84

(C), 134.10 (C), 160.89 (C)], İmidazol-C [111.07 (CH), 145.29 (C)], Tiyadiazol-C [159.55 (C), 163.33 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₇H₁₂FN₃S₂ (Mw 341.43) C: 59.80/59.91; H: 3.54/3.49; N: 12.31/12.28. MS (ESI-m/z): 341.72 (M+1, 100).

3.2.11. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (16)

Beyaz katı, verim: 0.94 g (67%), E.N. 114-116 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3074 (Ar-CH), 2996 (Alif. CH), 1588 (C=N), 1157-1023 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.73 (s, 6H, -OCH₃), 4.33 (s, 2H, -CH₂), (OCH₃)₂Ar-H [6.93 (q, J=12.0 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H)], Fenil-H [7.24 (t, J=12.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J=12.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.61 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.01 (-CH₂), 55.96 (-CH₃), (OCH₃)₂Ar-C [110.67 (CH), 112.48 (CH), 121.74 (CH), 129.08 (C), 148.68 (C), 149.36 (C)], Fenil-C [125.05 (CH), 127.66 (CH), 128.57 (CH), 134.36 (C)], İmidazol-C [113.31 (CH), 145.38 (C)], Tiyadiazol-C [145.25 (C), 165.75 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₉H₁₇N₃O₂S (Mw 351.42) C: 64.94/64.99; H: 4.88/4.85; N: 11.96/12.01. MS (ESI-m/z): 352.26 (M+1, 100).

3.3. 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ [6(a,b), 7(a,b), 8(a,b), (11-13) ve (17-19)]

Yuvarlak dipli bir balona 0.0025 mol imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevi (5a-c, 10 ve 16), 0.0030 mol morfolin/piperidin/pirrolidin, formalin (0.5 mL) ve glasiyal asetik asit (0.5 mL) yaklaşık 20 mL metanol içerisinde konuldu. Karışım geri soğutucu içerisinde ısıtılmaya başlandı. Karışım 10 saat reflaks edildi. Bu sürenin sonunda sarı renkli çözelti su ile seyreltildi. Kloformla (3x30) ekstrakte edildi. Alınan kloroform ekstraktı su ile (3x30) yıkandı ve kloroform fazı kuru bir erlene alındı ve MgSO₄ ile kurutuldu. Kloroform evapore edildi. Hedef bileşikler [6 (a,b), 7(a,b), 8 (a,b), 11-13 ve 17-19] elde etmek için kloroform kullanılarak bir silikajel üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Sentezlenen bileşikler, P₂O₅ ile bir vakum etüvünde kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, kütle spektroskopisi, elementel analiz ve X-Ray analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatılır.

Elde edilen ürünlerden elde edilen fiziksel özellikler ve spektral veriler aşağıda listelenmiştir.

3.3.1. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (6a)

Beyaz katı, verim: 0.75 g (61%), E.N. 138-139 °C, (kloroform + metanol); IR (ATR, cm^{-1}): 3050 (Ar-CH), 2951 (Alif. CH), 1585 (C=N), 1109 (C-O-C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.88 (s, 2H, -NCH₂), 4.53 (s, 2H, -SCH₂), Morfolin-H [2.53 (s, 4H), 3.71 (s, 4H)], Ar-H [7.94, (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.43 (bs, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (t, J=6.4, 6.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 35.98 (-NCH₂), 51.44 (-SCH₂), Morfolin-C [53.14 (CH), 66.99 (CH)], Ar-C [127.37 (CH), 127.43 (CH), 127.54 (CH), 128.52 (CH), 129.82 (CH), 131.79 (C), 132.11 (CH), 134.39 (C), 134.83 (C), 135.11 (C)], İmidazol-C [120.24 (C), 144.79 (C)], Tiyadiazol-C [143.48 (C), 158.24 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₂₀Cl₂N₄OS₂ (Mw 491.46) C: 53.77/53.82; H: 4.10/4.06; N: 11.40/11.43. MS (ESI-m/z): 490.94 (M-1, 68), 492.90 (M+1, 49).

3.3.2. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(morfolinometil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (6b)

Beyaz katı, verim: 0.90 g (63%), E.N. 138-139 °C, (kloroform-metanol); IR (ATR, cm^{-1}): 3084 (Ar-CH), 2926 (Alif. CH), 1587 (C=N), 1126 (C-O-C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.88 (s, 2H, -NCH₂), 4.52 (s, 2H, -SCH₂), Morfolin-H [2.53 (s, 4H), 3.70 (s, 4H)], Ar-H [7.65, (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.4 Hz, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 35.81 (-NCH₂), 51.47 (-SCH₂), Morfolin-C [54.58 (CH), 70.68 (CH)], Ar-C [125.82 (CH), 126.25 (CH), 126.93 (CH), 127.17 (CH), 129.85 (CH), 131.84 (C), 132.66 (CH), 132.86 (C), 134.96 (C), 135.13 (C)], İmidazol-C [121.39 (C), 145.44 (C)], Tiyadiazol-C [145.01 (C), 158.86 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₁₉BrCl₂N₄OS₂ (Mw 570.35) C: 46.33/46.27; H: 3.36/3.39; N: 9.82/9.79. MS (ESI-m/z): 570.82 (M+1, 27).

3.3.3. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (7a)

Beyaz katı, verim: 0.71 g (58%), E.N. 122-123 °C, (kloroform-metanol); IR (ATR, cm^{-1}): 3050 (Ar-CH), 2933 (Alif. CH), 1585 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.84 (s, 2H, -NCH₂), 4.52 (s, 2H, -SCH₂), Piperidin-H [1.45 (d, J=4.8 Hz, 2H), 1.55 (q, J=5.2, J=5.6 Hz, 4H), 2.46, (s), 4H], Ar-H [7.96 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (t, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 35.70 (-NCH₂), 51.74 (-SCH₂), Piperidin-C [24.23 (CH), 26.02 (CH), 54.09 (CH)], Ar-C [127.24 (CH), 127.34 (CH), 127.64 (CH), 128.43 (CH), 129.76 (CH), 131.90 (C), 132.32 (CH), 134.62 (C), 134.73 (C), 135.08 (C)], İmidazol-C [121.27 (C), 144.21 (C)], Tiyadiazol-C [143.23 (C), 157.82 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₂Cl₂N₄S₂ (Mw 489.48) C: 56.44/56.51; H: 4.53/4.49; N: 11.45/11.41. MS (ESI-m/z): 489.01 (M-1, 100).

3.3.4. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo [2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (7b)

Açık sarı katı, verim: 0.85 g (60%), E.N. 117-118°C, (kloroform-metanol); IR (ATR, cm^{-1}): 3084 (Ar-CH), 2976 (Alif. CH), 1583 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.85 (s, 2H, -NCH₂), 4.53 (s, 2H, -SCH₂), Piperidin-H [1.45 (d, J=4.8 Hz, 2H), 1.58 (q, J=5.2, J=5.6 Hz, 4H), 2.46, (s), 4H], Ar-H [7.57 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.26 (s, 3H), 7.15 (d, J=8.0 Hz, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 36.09 (-NCH₂), 51.77 (-SCH₂), Piperidin-C [24.23 (CH), 26.04 (CH), 54.11 (CH)], Ar-C [127.22 (CH), 127.33 (CH), 127.65 (CH), 128.44 (CH), 129.76 (CH), 131.92 (C), 132.33 (CH), 134.63 (C), 134.74 (C), 135.07 (C)], İmidazol-C [121.27 (C), 144.22 (C)], Tiyadiazol-C [143.23 (C), 157.96 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₁BrCl₂N₄S₂ (Mw 568.38) C: 48.60/48.67; H: 3.72/3.69; N: 9.86/9.91. MS (ESI-m/z): 571.10 (M+3, 16).

3.3.5. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (8a)

Sarı katı, verim: 0.68 g (57%), E.N. 108-109 °C, (kloroform-metanol); IR (ATR, cm^{-1}): 3087 (Ar-CH), 2965 (Alif. CH), 1585 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.02 (s, 2H, -NCH₂), 4.51 (s, 2H, -SCH₂), Pirolidin-H [1.78 (s, 4H), 2.58 (s, 4H)], Ar-H [7.90, (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.43 (bs, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (t, J=6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 35.81 (-NCH₂), 48.19 (-SCH₂), Pirolidin-C [23.68 (CH), 53.86 (CH)], Ar-C [127.27 (CH), 127.34 (CH), 127.55 (CH), 128.48 (CH), 129.76 (CH), 131.88 (C), 132.21 (CH), 134.56 (C), 134.74 (C), 135.08 (C)], İmidazol-C [121.93 (C), 143.64 (C)], Tiyadiazol-C [143.32 (C), 157.73 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₂₀Cl₂N₄S₂ (Mw 475.46) C: 55.58/55.61; H: 4.24/4.19; N: 11.78/11.83. MS (ESI-m/z): 474.98 (M-1, 86), 476.87 (M+1, 68).

3.3.6. 2-(2,4-Diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (8b)

Açık kahverengi katı verim: 0.82 g (59%), E.N. 157-158, (kloroform-metanol); IR (ATR, cm^{-1}): 3085 (Ar-CH), 2926 (Alif. CH), 1587 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.01 (s, 2H, -NCH₂), 4.41 (s, 2H, -SCH₂), Pirolidin-H [1.77 (s, 4H), 2.58 (s, 4H)], Ar-H [7.66, (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 35.81 (-NCH₂), 47.55 (-SCH₂), Pirolidin-C [23.68 (CH), 53.74 (CH)], Ar-C [125.84 (CH), 126.54 (CH), 127.46 (CH), 128.23 (CH), 129.84 (CH), 131.83 (C), 131.86 (CH), 132.66 (C), 134.95 (C), 135.13 (C)], İmidazol-C [121.39 (C), 145.43 (C)], Tiyadiazol-C [145.00 (C), 158.86 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₁₉BrCl₂N₄S₂ (Mw 554.35) C: 47.67/47.61; H: 3.45/3.48; N: 10.11/10.07. MS (ESI-m/z): 554.86 (M+1, 57).

3.3.7. 2-(4-Florobenziltiyo)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (11)

Beyaz katı, verim: 0.62 g (56%), E.N. 155-156 °C, (kloroform-metanol); IR (ATR, cm^{-1}): 3044 (Ar-CH), 2964 (Alif. CH), 1600 (C=N), 1110 (C-O-C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.87 (s, 2H, -NCH₂), 4.43 (s, 2H, -SCH₂), Morfolin-H [2.53 (s, 2H), 3.71 (s, 2H)], Ar-H [7.94, (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.43 (q, J=7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.2, 7.2 Hz, 2H), 7.32 (t, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.0, 7.6 Hz, 2H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 37.90 (-NCH₂), 51.40 (-SCH₂), Morfolin-C [53.11 (CH), 66.99 (CH)], Ar-C [115.69 (CH), 127.52 (CH), 128.51 (CH), 130.76 (CH), 130.85 (CH), 131.16 (C), 134.43 (C), 163.69-161.22 (C)], İmidazol-C [120.23 (C), 144.44 (C)], Tiyadiazol-C [143.44 (C), 158.51 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₂₁FN₄OS₂ (Mw 440.56) C: 59.98/60.02; H: 4.80/4.77; N: 12.72/12.78. MS (ESI-m/z): 440.89 (M+1, 69).

3.3.8. 2-(4-Florobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperid-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (12)

Beyaz katı, verim: 0.70 g (64%), E.N. 154-156 °C, (kloroform-metanol); IR (ATR, cm^{-1}): 3066 (Ar-CH), 2957 (Alif. CH), 1599 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.74 (s, 2H, -NCH₂), 4.53 (s, 2H, -SCH₂), Piperidin-H [1.37 (s, 2H), 1.46 (s, 4H), 2.36, (s, 4H)], Ar-H [7.88, (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.49 (q, J=6.0, 5.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J=8.0, 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J=7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.8, 8.8 Hz, 2H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.48 (-NCH₂), 51.55 (-SCH₂), Piperidin-C [24.15 (CH), 25.91 (CH), 53.92 (CH)], Ar-C [115.68 (CH), 127.45 (CH), 127.56 (CH), 128.87 (CH), 131.58 (CH), 131.66 (C), 134.76 (C), 163.24-160.81 (C)], İmidazol-C [121.42 (C), 143.21 (C)], Tiyadiazol-C [133.15 (C), 159.39 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₃FN₄S₂ (Mw 438.58) C: 62.99/63.06; H: 5.29/5.34; N: 12.77/12.71. MS (ESI-m/z): 439.24 (M+1, 37).

3.3.9. 2-(4-Florobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (13)

Açık kahverengi katı, verim: 0.65 g (61%), E.N. 135-136 °C, (kloroform-metanol); IR (ATR, cm^{-1}): 3087 (Ar-CH), 2958 (Alif. CH), 1600 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.01 (s, 2H, -NCH₂), 4.41 (s, 2H, -SCH₂), Prolidin-H [1.78 (q, J=6.8, 6.0 Hz, 4H), 2.58 (s, 4H)], Ar-H [7.91, (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.41 (q, J=7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.38 (t, J=8.8, 8.4 Hz, 2H), 7.30 (t, J=8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.4, 7.6 Hz, 2H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 38.00 (-NCH₂), 48.13 (-SCH₂), Prolidin-C [23.65 (CH), 53.83 (CH)], Ar-C [115.64 (CH), 127.24 (CH), 127.53 (CH), 128.46 (CH), 130.87 (CH), 131.26 (C), 134.61 (C), 163.67-161.20 (C)], İmidazol-C [121.89 (C), 143.60 (C)], Tiyadiazol-C [143.28 (C), 158.04 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₂₁FN₄S₂ (Mw 424.56) C: 62.24/62.17; H: 4.99/5.06; N: 13.20/13.25. MS (ESI-m/z): 425.17 (M+1, 100).

3.3.10. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (17)

Beyaz katı, verim: 0.65 g (58%), E.N. 126-128 °C, (kloroform-metanol); IR (ATR, cm^{-1}): 3058 (Ar-CH), 2975 (Alif. CH), 1604 (C=N), 1120 (OCH₃), 1028 (C-O-C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.73 (s, 6H, -OCH₃), 3.84 (s, 2H, -NCH₂), 4.35 (s, 2H, -SCH₂), Morfolin-H [2.45 (bs, 4H), 3.54 (s, 4H)], Ar-H [7.94, (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, J=8.0, 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, J=7.6, 7.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (q, J=8.0, 8.4 Hz, 2H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.06 (-NCH₂), 51.39 (-SCH₂), 55.91 (-OCH₃), Morfolin-C [53.30 (CH), 66.62 (CH)], Ar-C [112.67 (CH), 113.20 (CH), 121.68 (CH), 127.47 (CH), 127.52 (CH), 128.60 (C), 128.89 (CH), 134.89 (C), 148.71 (C), 149.37 (C)], İmidazol-C [120.16 (C), 143.80 (C)], Tiyadiazol-C [143.40 (C), 165.67 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₂₁FN₄OS₂ (Mw 450.55) C: 63.98/64.02; H: 5.82/5.79; N: 12.44/12.76. MS (ESI-m/z): 451.14 (M+1, 100).

**3.3.11. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*]
[1,3,4]tiyadiazol (18)**

Beyaz katı, verim: 0.75 g (67%), E.N. 114-116 °C, (kloroform-metanol); IR (ATR, cm^{-1}): 3052 (Ar-CH), 2934 (Alif. CH), 1603 (C=N), 1160 (OCH₃), 1026 (C-O-C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.72 (s, 6H, -OCH₃), 3.77 (s, 2H, -NCH₂), 4.34 (s, 2H, -SCH₂), Piperidin-H [1.37 (s, 2H), 1.45 (s, 4H), 2.40 (s, 4H)], Ar-H [7.91, (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (q, J=8.0, 8.4 Hz, 2H)]; ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.06 (-NCH₂), 51.72 (-SCH₂), 55.90 (-OCH₃), Piperidin-C [24.26 (CH), 26.00 (CH), 54.19 (CH)], Ar-C [112.44 (CH), 113.16 (CH), 121.65 (CH), 127.42 (CH), 127.48 (CH), 128.61 (C), 128.83 (CH), 135.04 (C), 148.71 (C), 149.37 (C)], İmidazol-C [120.94 (C), 143.56 (C)], Tiyadiazol-C [143.21 (C), 165.51 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₅H₂₈N₄O₂S (Mw 448.58) C: 66.94/66.87; H: 6.26/6.31; N: 12.49/12.54. MS (ESI-m/z): 449.18 (M+1, 100).

3.3.12. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (19)

Beyaz katı, verim: 0.74 g (68%), E.N. 140-141 °C, (kloroform-metanol); IR (ATR, cm^{-1}): 3056 (Ar-CH), 2953 (Alif. CH), 1603 (C=N), 1142 (OCH₃), 1028 (C-O-C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.73 (s, 6H, -OCH₃), 3.97 (s, 2H, -NCH₂), 4.34 (s, 2H, -SCH₂), Pirolidin-H [1.68 (s, 4H), 2.54 (s, 4H)], Ar-H [7.86, (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, J=8.0, 7.2 Hz, 2H), 7.27 (t, J=7.6, 7.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (q, J=8.4, 8.4 Hz, 2H)]; ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.06 (-NCH₂), 48.18 (-SCH₂), 55.90 (-OCH₃), Pirolidin-C [23.59 (CH), 53.75 (CH)], Ar-C [112.43 (CH), 113.13 (CH), 122.45 (CH), 127.40 (CH), 127.41 (CH), 128.61 (C), 128.91 (CH), 134.96 (C), 148.70 (C), 149.37 (C)], İmidazol-C [121.63 (C), 143.72 (C)], Tiyadiazol-C [143.23 (C), 165.45 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₄H₂₆N₄O₂S (Mw 434.55) C: 66.33/66.38; H: 6.03/5.98; N: 12.89/12.93. MS (ESI-m/z): 435.04 (M+1, 100).

BÖLÜM 4

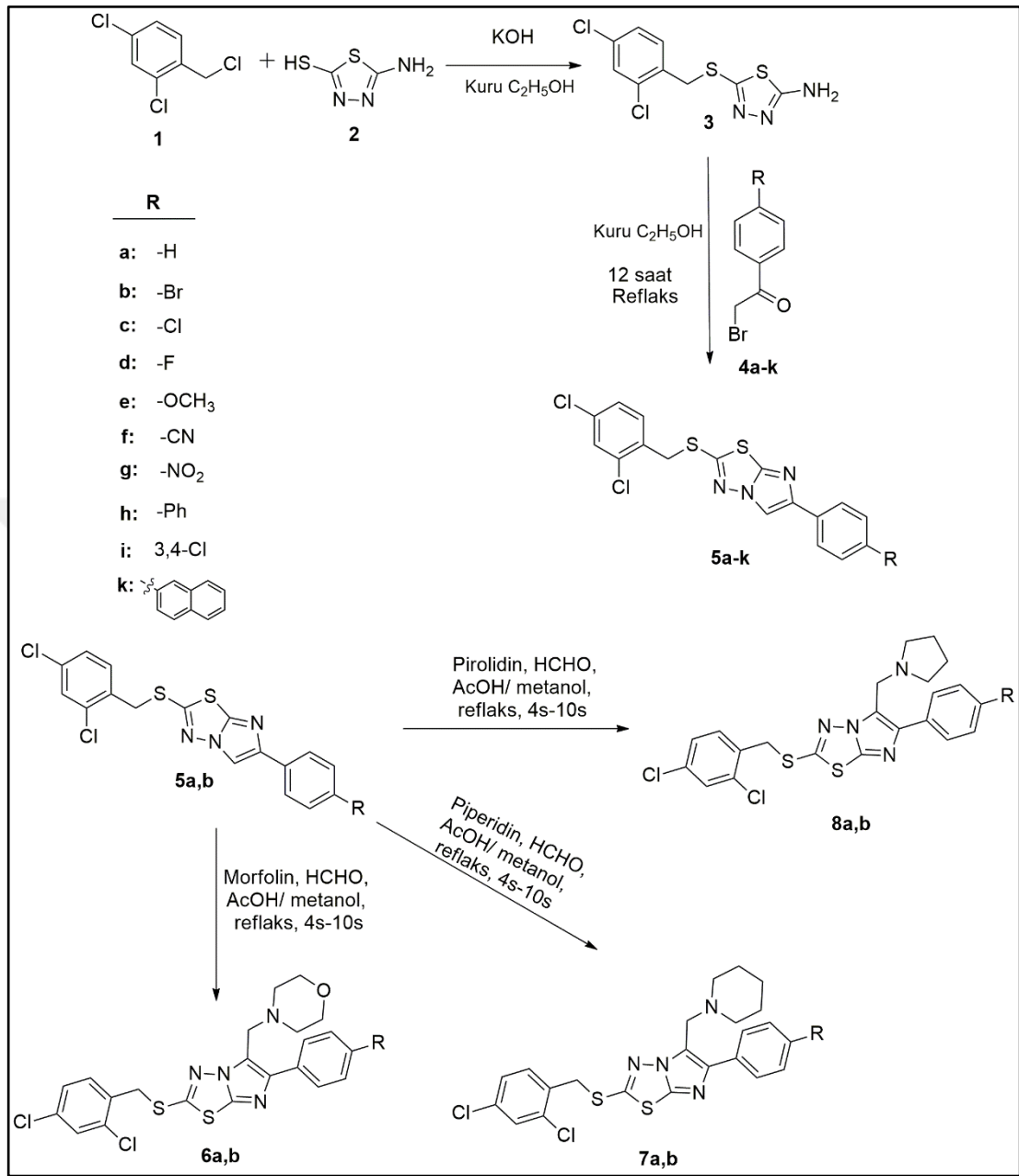
BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR

4.1. BAZI YENİ İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

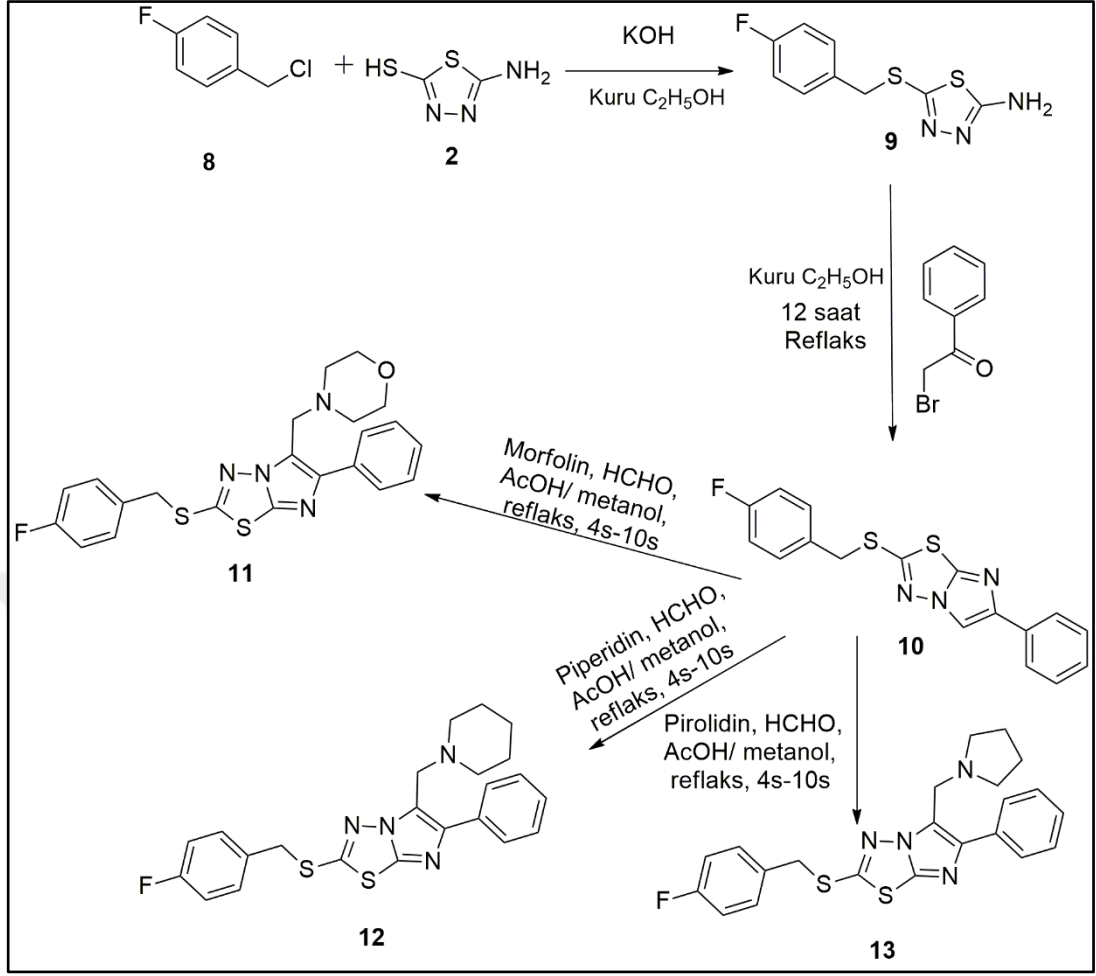
Bazı yeni imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu konulu bu tez çalışmasında hedef bileşikler olan biri literatüre kayıtlı 12 adet yeni 2,6-disüstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri [**5(a-k)**, **10** ve **16**] ve 12 adet yeni 2,5,6-trisüstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri [**6-8(a,b)**, (**11-13**) ve (**17-19**)] Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'de verilen sentez yolları üzerinden elde edilmiştir.

2,6-di ve 2,5,6-tri substitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halkası içeren maddelerin sentezi üzerine yaptığımız bu tez çalışmamızda toplam 27 maddenin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen maddelerin dördü literatürde kayıtlı ve 23 tanesi ise orijinal olan 2,6-di ve 2,5,6-tri substitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir.

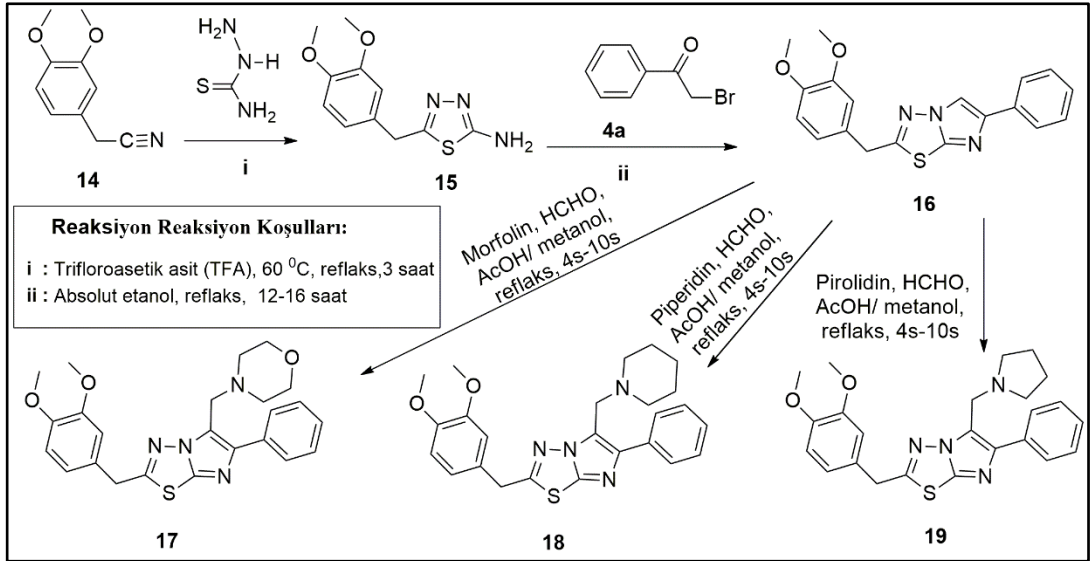
Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elementel analiz, kütle spektroskopisi ve X ışını analiz teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Bu sonuçlar deneysel kısımda (Bölüm 3) ve ilgili spektrumlar da Ek Açıklamalar kısmında ayrıntılı olarak verilmiştir.



Şekil 4.1. **5 (a-k), 6-8 (a,b)** nolu hedef bileşiklerin sentez şeması.

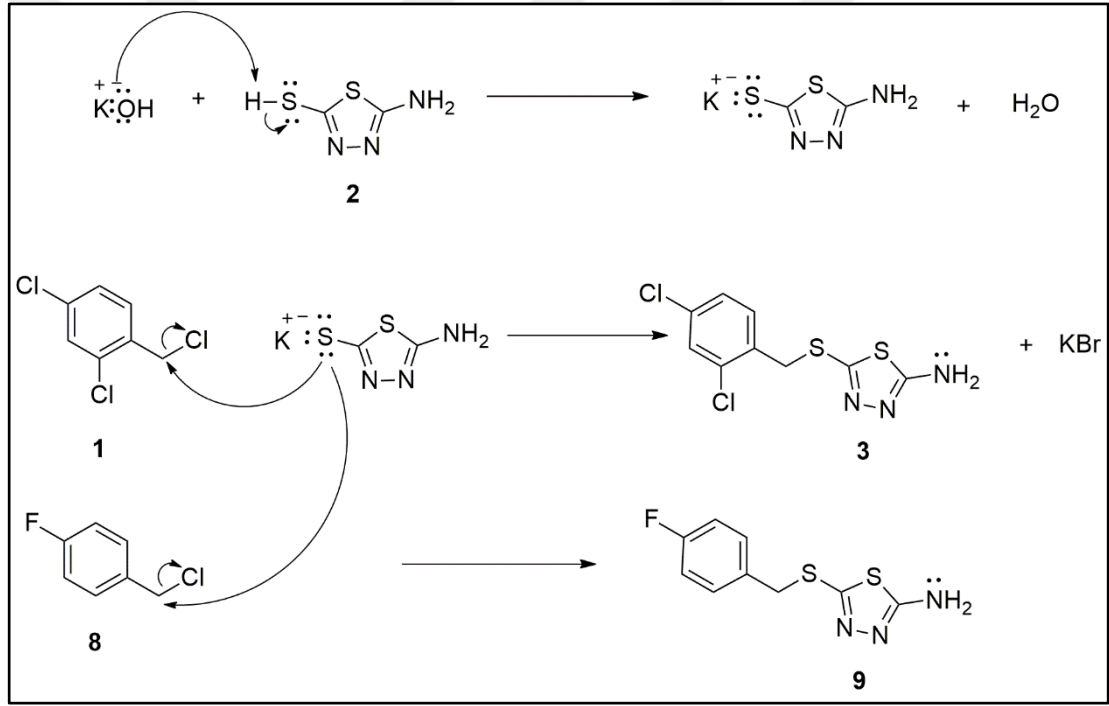


Şekil 4.2. 11-13 nolu hedef bileşiklerin sentez şeması.



Şekil 4.3. 17-19 nolu hedef bileşiklerin sentez şeması.

Çalışmamızın ilk bölümünde başlangıç bileşiği olan 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**3**, **9** ve **15**) sentezlendi. 5-(2,4-diklorobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**3**) ve 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**9**) bileşikleri; 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**2**)'ün KOH varlığında absolüt etil alkol içerisinde 2,4-diklorobenzilklorür (**1**) ve 4-florobenzilklorür (**8**) ile olan reaksiyonundan literatürde belirtilen şekilde ve yüksek verimlerle (88% ve 89%) elde edildi [44,45]. Bu reaksiyon absolüt alkol içerisinde KOH ile 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**2**)'ün potasyum tuzu oluşturularak elde edilen nükleofilin, süstitüe benzil klorür ile olan SN₂ tipi nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu ile elde edilmiştir. **3** ve **9** nolu bileşiklerin reaksiyon mekanizması Şekil 4.4' de gösterilmiştir.

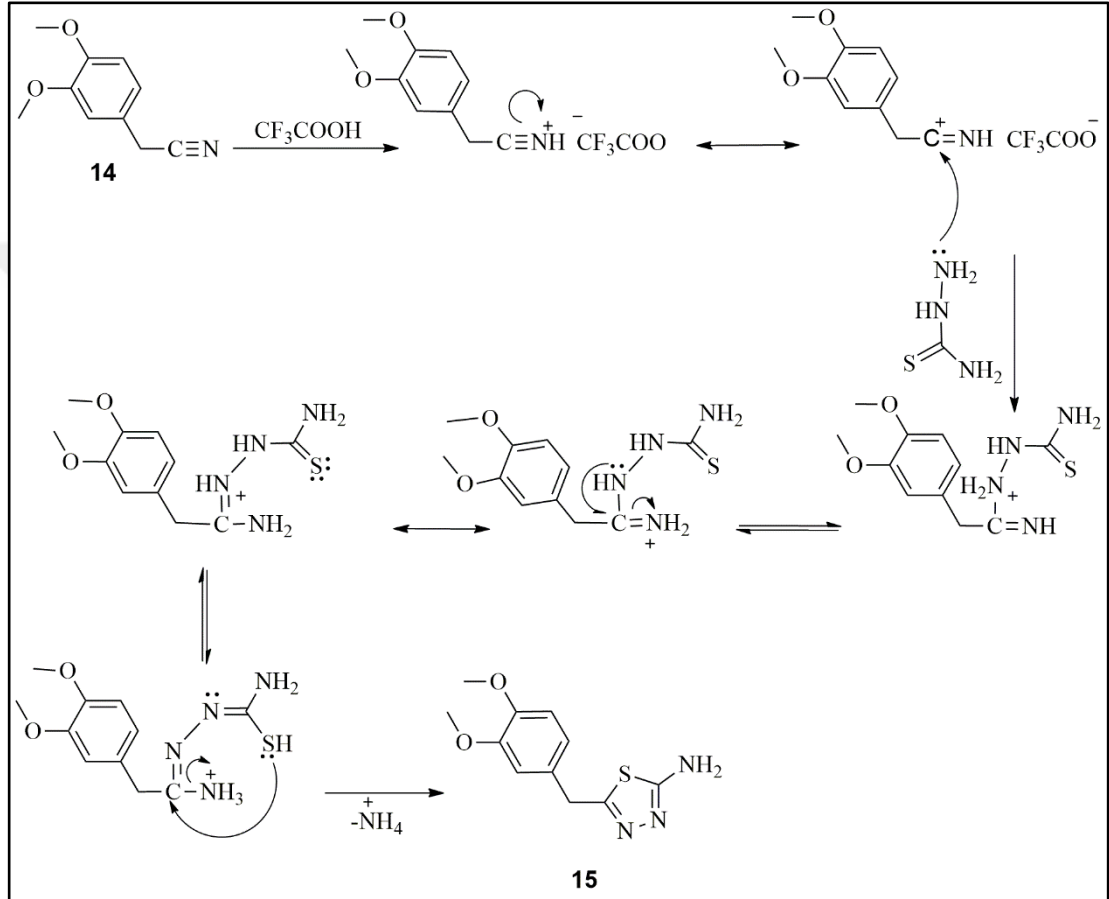


Şekil 4.4. **3** ve **9** nolu bileşiklerin sentezi için reaksiyon mekanizması.

Çalışmamızda **15** nolu 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevi, **14** nolu nitril bileşiğinin tiyosemikarbazit ile 60°C'de trifloroasetik asit (TFA) içerisinde olan reaksiyonundan yüksek verimle (88%) sentezlendi. Başlangıç bileşiği olarak kullanılan nitril türevi (**14**) satın alma ile 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevi (**15**) ise literatürde belirtilen şekilde elde edildi [34].

Bu reaksiyonda trifloroasetik asit (TFA)'in katalitik etkisinde oluşan iminyum karbonuna tiyosemikarbazit'in bazik olan hidrazin ucundan nükleofilik saldırısı ile

bir katılma gerçekleşir. Amonyum iyonunun ayrılması ve sonra kükürt atomunun eliminasyonunun gerçekleştiği karbon atomuna nükleofilik saldırısı üzerinden bir heterosiklizasyon ile 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevinin (**15**) oluştuğu öngörülmektedir [34]. **15** nolu bileşiğin reaksiyon mekanizması Şekil 4.5’de gösterilmiştir.



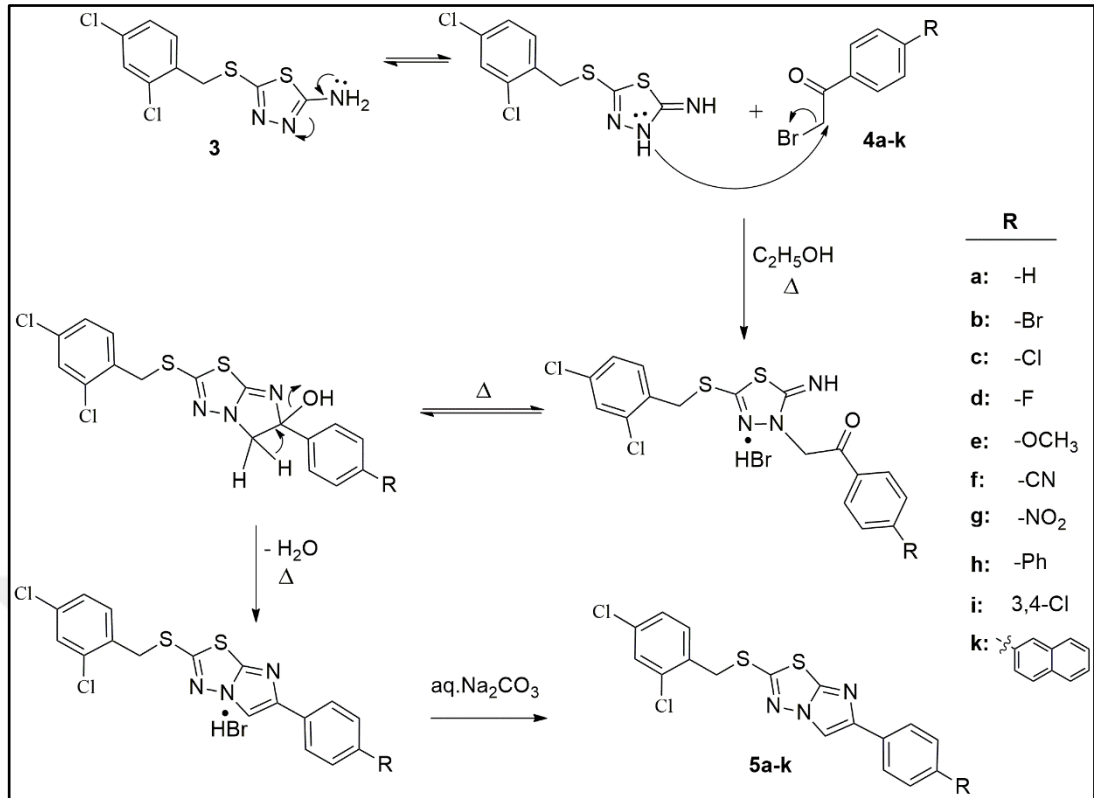
Şekil 4.5. **15** nolu bileşiğin sentezi için reaksiyon mekanizması.

(**3**, **9** ve **15**) nolu bileşiklerinin IR spektrumlarında 1,3,4-tiyadiazol halkasının 2- pozisyonunda $-\text{NH}_2$ grubuna karşılık gelen simetrik ve asimetrik gerilim bantları $3283\text{-}3083\text{ cm}^{-1}$ 'de iki ayrı bant olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle 3,4-dimetoksifenilasetonitril (**14**)'in IR spektrumlarında, 2250 cm^{-1} gözlenen $-\text{C}\equiv\text{N}$ grubuna ait keskin absorpsiyon bantlarının kaybolması ve buna ilaveten $-\text{NH}_2$ grubuna karşılık gelen simetrik ve asimetrik absorpsiyon bantlarının $3267\text{-}3083\text{ cm}^{-1}$ de iki ayrı bant olarak ortaya çıkması halkanın kapandığının en önemli kanıtıdır. Yine **3**, **9** ve **15** nolu tiyadiazol halkasındaki $-\text{C}=\text{N}-$ grubu gerilim bandı $1629\text{-}1600$

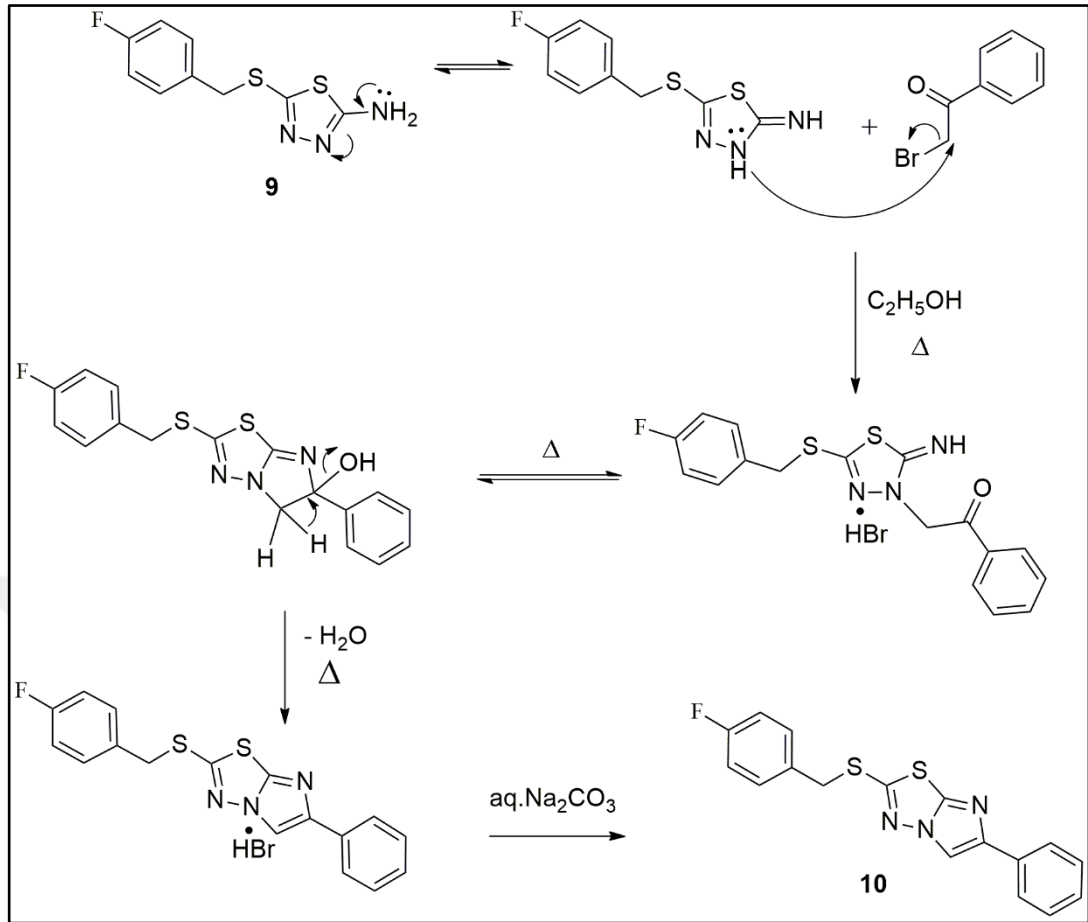
cm⁻¹'de gözlenmiştir. **3**, **9** ve **15** nolu 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin yapıları ¹H NMR spektroskopisi yardımı ile de doğrulandı. Bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarında 1,3,4-tiyadiazol halkasına C-2 pozisyonundan bağlı olan -NH₂ grubu proton sinyalleri **3** ve **9** nolu bileşikler için sırasıyla 7.33 ve 7.28 ppm'de, **15** nolu bileşik için 7.02 ppm'de 2 protona karşılık gelen bir singlet olarak kaydedildi. Bu bileşiklerin (**3**, **9** ve **15**) -NH₂ grubuna ait proton pikleri D₂O ile yapılan proton döteryum değişimi sonucu kaybolması yapıyı desteklemektedir. Yine tiyadiazol halkasının 5-pozisyonundan fenil gruplarından halkaya bağlayan metilen (-CH₂) protonları **3** ve **9** nolu bileşiklerde kükürt atomunun elektronegatif etkisiyle 4.32-4.27 ppm'de, **15** nolu bileşik için 4.04 ppm'de 2 protona karşılık gelen birer singlet olarak gözlemlendi.

¹³C NMR spektrumu ile bu bileşiklerin (**3**, **9** ve **15**) yapıları desteklendi. Bileşiklerdeki 1,3,4-tiyadiazol halkasına ait C-2 karbon sinyalleri sırasıyla 148.48, 160.78 ve 159.03 ppm' de ortaya çıkarken, C-5 karbon sinyalleri ise yine sırasıyla 170.90, 170.38 ve 169.46 ppm de görüldü. ¹³C NMR spektrumlarında C-2 ve C-5 karbonlara ait rezonans değerleri literatür verileri ile uyum içerisinde olduğu görüldü [46]. 2-amino-1,3,4-tiyadiazol halkasının pozisyonundaki molekülün karbon iskeletine ait diğer spektral veriler önerdiğimiz yapıları tamamıyla doğrulamaktadır.

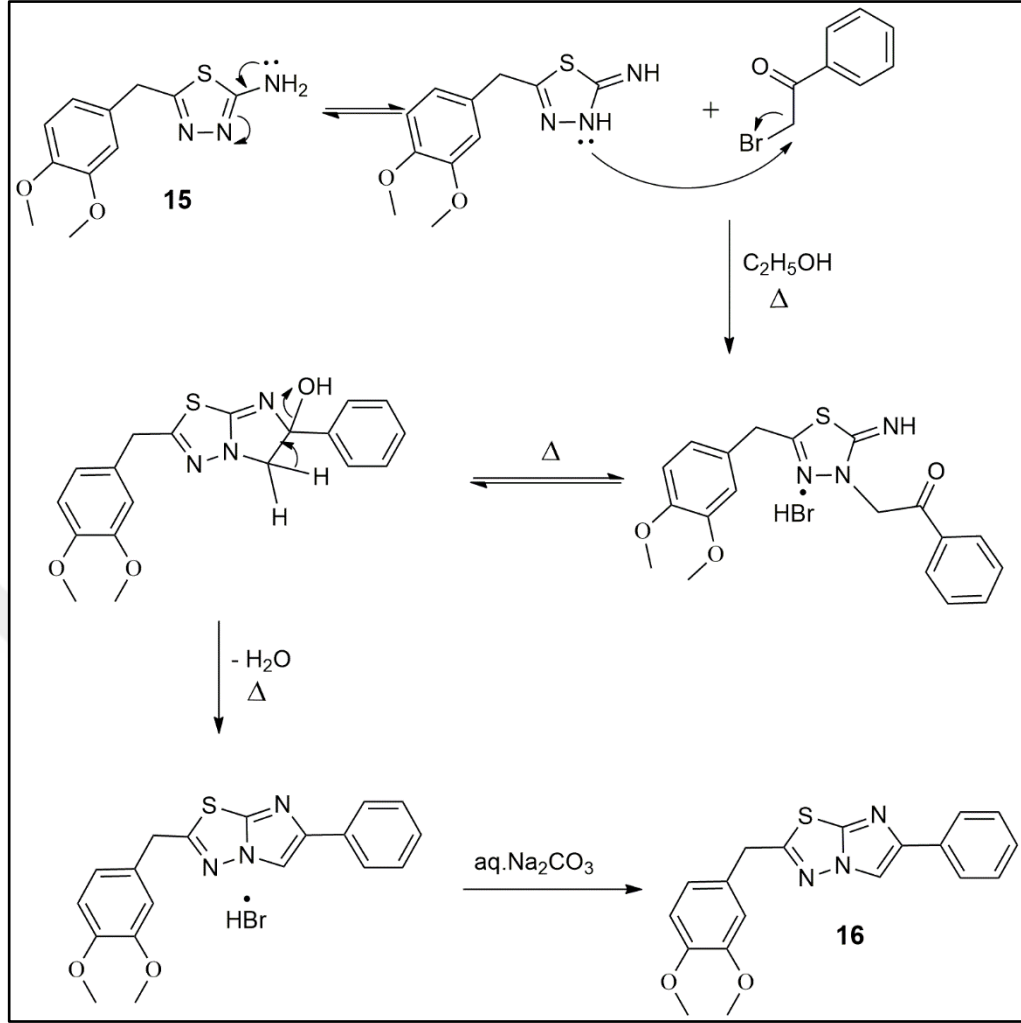
Çalışmamızın ikinci kısmında ise hedef bileşiklerin ilki olan [**5(a-k)**, **10** ve **16**] nolu imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri, (**3**, **9** ve **15**) nolu bileşiklerinin absolüt alkol içerisinde fenasil bromür **4(a-k)** türevleriyle olan reaksiyonlarından orta-iyi verimlerle (59-74%) elde edildi. Bu bileşikler için Şekil 4.6, Şekil 4.7 ve Şekil 4.8' de oluşum mekanizması verilmiştir.



Şekil 4.6. **5(a-k)** nolu bileşiklerin sentezi için reaksiyon mekanizması.



Şekil 4.7. **10** nolu bileşiğin sentezi için reaksiyon mekanizması.



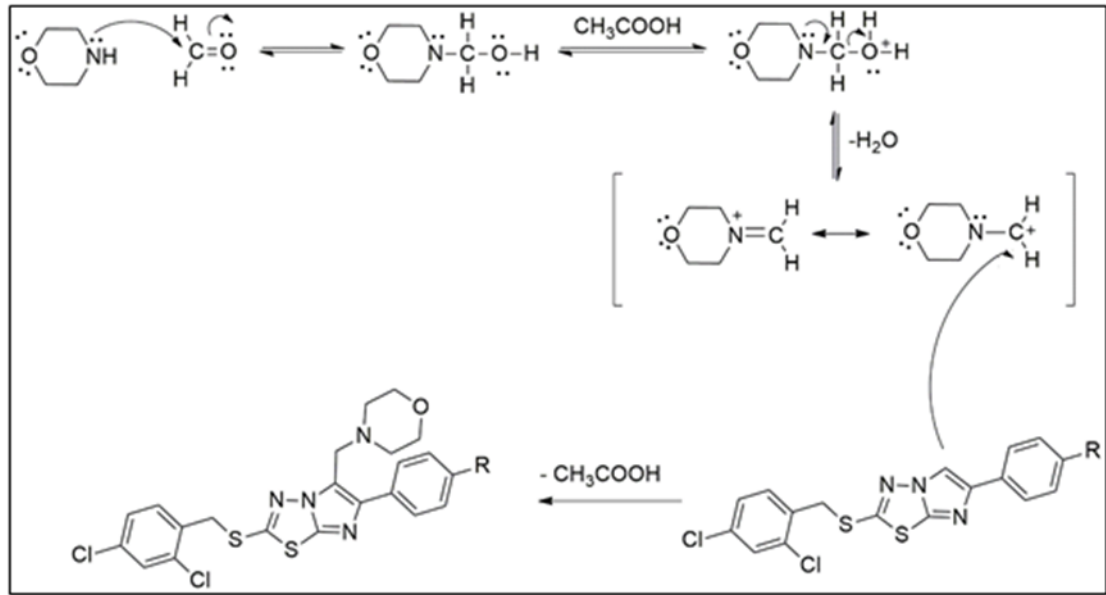
Şekil 4.8. **16** nolu bileşiğin sentezi için reaksiyon mekanizması.

Hedef bileşiklerin ilk serisi olan [**5(a-k)**, **10** ve **16**] nolu imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin IR spektrumlarına baktığımızda, bu bileşiklerin eldesinde kullanılan başlangıç bileşiklerinden olan 2-amino-1,3,4-tiyadiazol (**3**, **9** ve **15**) halkasında bulunan ve $3283\text{-}3083\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen -NH_2 grubu simetrik ve asimetrik absorpsiyon bantlarının kaybolması imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin [**5(a-k)**, **10** ve **16**] oluştuğuna dair en önemli kanıtı oluşturmaktadır. Ayrıca yine bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında başlangıç bileşikleri olan 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinde **3** ve **9** nolu bileşikler için sırasıyla 7.33 ve 7.28 ppm'de, **15** nolu bileşik için 7.02 ppm'de 2 protona karşılık gelen -NH_2 grubu proton sinyallerinin kaybolması ve bunun yerine imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinde [**5(a-k)**, **10** ve **16**] C5-H sinyallerini ifade eden ve 8,95-8,54 ppm aralığında 1 protona karşılık gelen bir singletin gözlenmesi bu bileşiklerin oluştuğuna

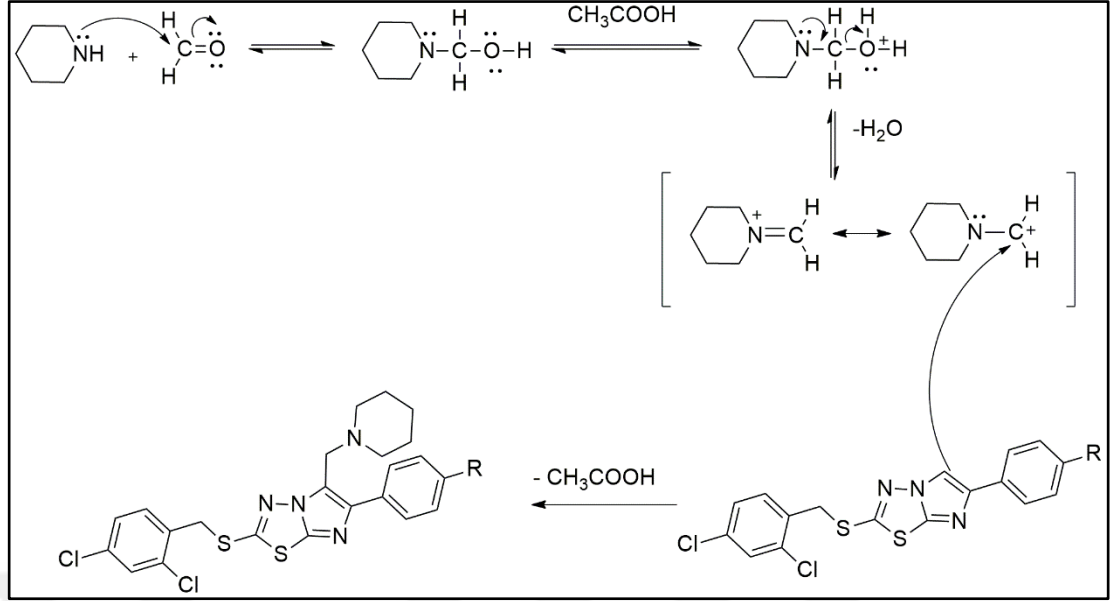
dair en önemli kanıt teşkil etmektedir. Bu durum literatürdeki verilerle paralellik göstermektedir [34,44,45]. Bileşiklere ait diğer ^1H NMR spektrum verileri 3. bölüm olan deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Yine [**5(a-k)**, **10** ve **16**] nolu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumlarını incelediğimizde; imidazol halkasındaki C5 ve C6 karbonları temsil eden ve halka siklizasyonunu gösteren 113.87-109.83 ppm ve 146.37-145.29 ppm aralığında ortaya çıkan sinyaller önemli bir kanıt niteliğini taşımaktadır. Bu sinyaller hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin [**5(a-k)**, **10** ve **16**] C5 ve C6 karbonlarına karşılık gelmektedir. Bileşiklere ait diğer IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrum verileri üçüncü bölüm olan deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir.

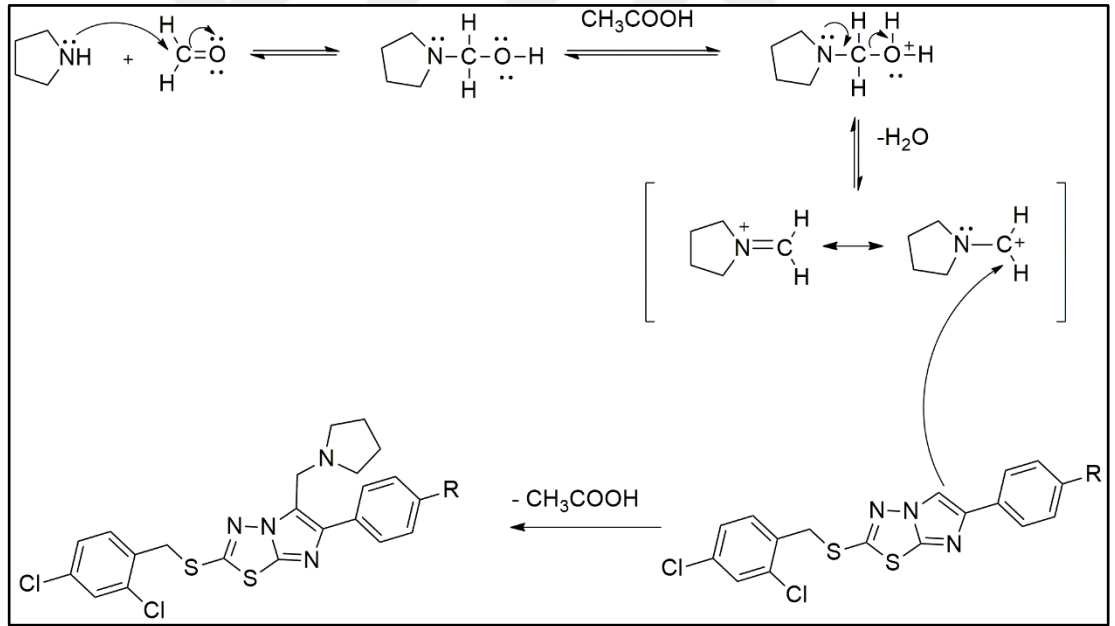
Çalışmamızın üçüncü kısmında ise hedef bileşiklerin ikincisi olan [**6-8(a,b)**, (**11-13**) ve (**17-19**)] nolu 2,5,6-tri sübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Bir Mannich Bazı tepkimesi olan bu reaksiyon; [**5(a,b)**, **10** ve **16**] nolu imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin metanol içerisindeki formalin ve glasiyal asetik asit eşliğinde sırasıyle morfolin/piperidin/pirolidin ile olan reaksiyonlarından orta-iyi verimlerle (56-68%) elde edildi. Bu bileşikler için oluşum mekanizması morfolin, piperidin ve pirrolidin için **6-8(a,b)** nolu bileşikler üzerinden Şekil 4.9, Şekil 4.10 ve Şekil 4.11’ de verilmiştir.



Şekil 4.9. **6(a,b)** nolu Mannich Bazı bileşiklerin morfolin üzerinden oluşum mekanizması.



Şekil 4.10. **7(a,b)** nolu Mannich Bazı bileşiklerin piperidin üzerinden oluşum mekanizması.



Şekil 4.11. **8(a,b)** nolu Mannich Bazı bileşiklerin pirolidin üzerinden oluşum mekanizması.

Tezimizin üçüncü aşamasında hedef bileşiklerin ikinci serisi olan [**6-8(a,b)**, (**11-13**) ve (**17-19**)] nolu 2,5,6-tri sübtitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin IR spektrumlarını incelediğimizde, bu bileşiklerin eldesinde kullanılan başlangıç bileşiklerinden olan 2,6- disübtitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin [**5(a-k)**, **10** ve **16**] IR spektrumlarına benzer aromatik ve alifatik -CH, -C=C- ve -

C=N- absorpsiyon pikleri beklendiği şekilde gözlenmiştir. Elde edilen tüm spektral veriler (Bölüm 3) deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Yine bu bileşiklerin **[6-8(a,b), (11-13) ve (17-19)]** ¹H NMR spektrumlarında başlangıç bileşikleri olan 2,6-disübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin **[5(a-k), 10 ve 16]** C5-H sinyallerini ifade eden ve 8,95-8,54 ppm aralığında 1 protona karşılık gelen bir singletin kaybolması ve bunun yerine 4,02-3,74 ppm aralığında morfolin, piperidin ve pirrolidin halkasını imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'deki C5 karbonuna bağlayan ve 2 protona karşılık gelen -NCH₂- proton piklerinin bir singlet olarak gözlenmesi bu bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıtını oluşturmaktadır. Ayrıca bu bileşiklerde **[6(a,b), 11 ve 17]** başlangıç maddesinden farklı olarak halkaya C5 karbonundan bağlanan morfolin halkası 2,53-2,45 ppm'de 4 protona ve 3,71-3,54 ppm'de 4 protona karşılık gelen birer singlet olarak gözlenmiştir. Aynı şekilde **[7(a,b), 12 ve 18]** nolu bileşiklerdeki piperidin halkası 1,45-1,37 ppm aralığında 2 protona karşılık gelen birer dublet, 1,53-1,45 ppm aralığında 4 protona karşılık gelen birer quartet ve 2,46-2,36 ppm aralığında 4 protona karşılık gelen birer singlet olarak izlenmiştir. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'deki **[8(a,b), 13 ve 19]** nolu bileşiklerde C-5 karbonuna bağlanan pirrolidin halkası ise 1,78-1,68 ppm ve 2,58-2,54 ppm aralığında 4'er protona karşılık gelen birer singlet olarak karşımıza çıkmıştır. Bu durum literatürdeki verilerle paralellik göstermektedir [43]. Bileşiklere ait diğer ¹H NMR spektrum verileri 3. bölüm olan deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir.

[6-8(a,b), (11-13) ve (17-19)] nolu imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiklerin ¹³C NMR spektrumlarına baktığımızda; önemli bir kanıt niteliğini taşıyan ve halka siklizasyonunu gösteren imidazol halkasındaki C5 ve C6 karbonları 113.87-109.83 ppm ve 146.37-145.29 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. Bu bileşiklerdeki **[6-8(a,b), (11-13) ve (17-19)]** morfolin, piperidin ve pirrolidin halkasını imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'deki C5 karbonuna bağlayan -NCH₂- karbon sinyalleri 38,00-35,68 ppm aralığında görülmüştür. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerini **[5(a-k), 10 ve 16]** 2 pozisyonundan fenil grubuna bağlayan -SCH₂- metilen karbon sinyalleri kükürtün azota göre daha elektronegatif özelliğinden dolayı 51,77-47,55 ppm aralığında karşımıza çıkmaktadır. Bu bileşiklerde **[6(a,b), 11 ve 17]** halkaya C5

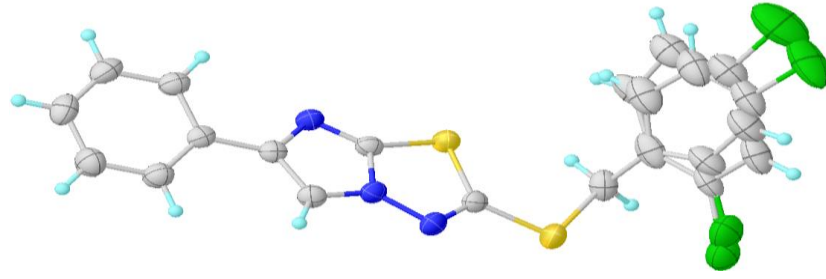
karbonundan bağlanan morfolin halkasındaki $-N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ azota bağlı metilen karbon pikleri 54,58-53,11 ppm aralığında, $-N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ oksijene bağlı metilen karbon pikleri 70,68-66,62 ppm aralığında gözlenmiştir. Aynı şekilde **[7(a,b), 12 ve 18]** nolu bileşiklerdeki piperidin halkasındaki $-N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ azota bağlı metilen karbon pikleri azotun elektronegatif özelliğinden dolayı 54,19-53,92 ppm aralığında, $-N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ metilen karbon piki 26,04-25,91 ppm aralığında ve $N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ metilen karbon piki 24,26-24,15 ppm aralığında olduğu görülmüştür. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'deki **[8(a,b), 13 ve 19]** nolu bileşiklerde C5 karbonuna bağlanan pirrolidin halkasında ise $-N\text{CH}_2\text{CH}_2-$ azota bağlı metilen karbon pikleri 53,86-53,74 ppm aralığında ve $N\text{CH}_2\text{CH}_2-$ karbon pikleri 23,68-23,59 ppm aralığında karşımıza çıkmıştır. Bileşiklere ait diğer ^{13}C NMR spektrum verileri üçüncü bölüm olan deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Sentezlenen tüm maddeler katı formda olup elde edilen tüm orijinal bileşiklerin IR spektrumları ATR ile alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin ^1H -NMR spektrumlarının bazıları DMSO- d_6 ' da bazıları ise CDCl_3 ' de 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 ve CDCl_3 'dan ileri gelen proton pikleri 7.30-7.20 ppm civarında, su pikleri ise 1.70-1.60 ppm aralığında gözlemlenmiştir. ^1H -NMR spektrumlarında ise standart kimyasal kayma noktası olarak dötöro çözücülerde kullanılan TMS esas alınmıştır. Diğer taraftan sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin kütle spektrumları da beklenen şekilde gözlemlendi ve moleküler iyon pikleri ile desteklendi. Sentezlenen tüm bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve kütle spektrumları ise Ek açıklamalar kısmında verilmiştir.

Tez çalışmamızda sentezlediğimiz yeni imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinden **5a-d, 6a ve 11** numaralı bileşiklerin tekli (single) kristalleri elde edilmiş ve yapıları X ışını ile tespit edilmiştir. Bileşiklerin (**5a-d, 6a ve 11**) kristal yapıları ve kristal dataları sırasıyla Şekil 4.12-17, Çizelge 4.1-6'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.

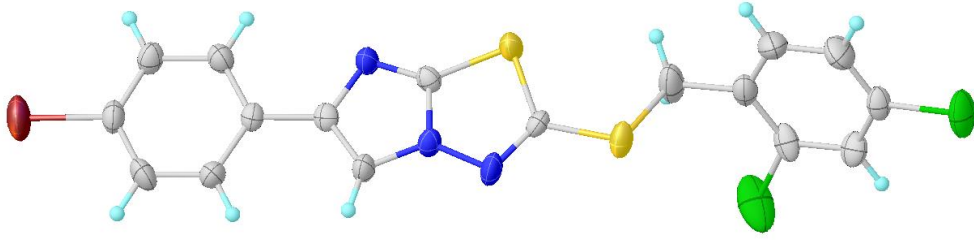
Kristallerin yapı çözümü ShelXT [47] programıyla direkt yöntemler kullanılarak elde edildi. Çözüm aşamasında hidrojen dışındaki atomların konumlarını tayin etmek için tam matris en küçük kareler yöntemini kullanan ShelXL [48] programı ile arıtım işlemi yapıldı. Atom konumlarının daha duyarlı hale gelmesi 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 olarak sabitlenmiştir. Yapı çözümü ve arıtım işlemi bittikten sonra moleküler çizimler ve hesaplamalar için ise olex2 [49] programı kullanılmıştır. Kristalin arıtım sonucu ortaya çıkan şekli Şekil 4.12-17’de, kristale ait veri toplama ve arıtım değerleri Çizelge 4.1-6’da verilmiştir. Termal titreşimden dolayı C₁₇H₁₁Cl₂FN₃S₂ kristalinin diklorobenzen halkasında bulunan Cl atomunda ve C₁₇H₁₁Cl₂N₃S₂ kristalinin diklorobenzen halkasının tamamında rotasyonel disorder mevcuttur.



Şekil 4.12 $C_{17}H_{11}Cl_2N_3S_2$ (**5a**) kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.

Çizelge 4.1. $C_{17}H_{11}Cl_2N_3S_2$ (**5a**) kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.

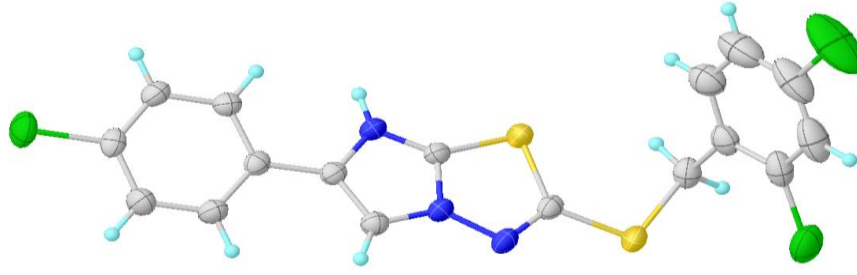
Molekül formülü	$C_{17}H_{11}Cl_2N_3S_2$
Molekül ağırlığı	392.31
Sıcaklık/K	293(2)
Kristal sistemi	triclinic
Uzay grubu	P-1
a/Å	5.7014(3)
b/Å	8.9353(5)
c/Å	17.0253(10)
$\alpha/^\circ$	95.534(2)
$\beta/^\circ$	95.283(2)
$\gamma/^\circ$	103.722(2)
Birim Hücrenin hacmi/Å ³	832.70(8)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	2
ρ_{calc} (Hesaplanan Yoğunluk)/g/cm ³	1.565
μ (Çizgisel Soğurma Katsayısı)/mm ⁻¹	0.644
F(000)	400.0
Kristal boyutları/mm ³	0.12 × 0.11 × 0.08
Radyasyon	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
2 Θ Data toplama aralığı/ $^\circ$	6.342 to 49.994
İndex aralığı	-6 ≤ h ≤ 6, -10 ≤ k ≤ 10, -20 ≤ l ≤ 20
Toplanan Yansıma	31231
Bağımsız yansıma	2909 [$R_{\text{int}} = 0.0276$, $R_{\text{sigma}} = 0.0132$]
Veriler/Yansıma/Parametre	2909/147/282
Goodness-of-fit on F ²	1.065
Final R değeri [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0346$, $wR_2 = 0.0768$
Final R değeri [Toplam data]	$R_1 = 0.0400$, $wR_2 = 0.0804$
En büyük fark. tepe/çukur/e Å ⁻³	0.30/-0.31



Şekil 4.13. $C_{17}H_{10}BrCl_2N_3S_2$ (**5b**) kristalinin asimetric birimdeki gösterimi

Çizelge 4.2. $C_{17}H_{10}BrCl_2N_3S_2$ (**5b**) kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri

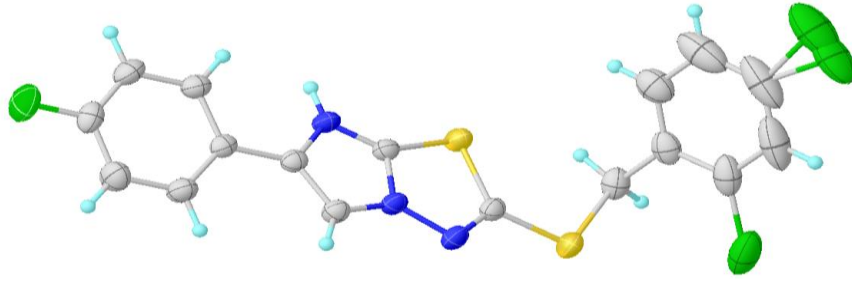
Molekül formülü	$C_{17}H_{10}BrCl_2N_3S_2$
Molekül ağırlığı	471.23
Sıcaklık/K	296
Kristal sistemi	monoclinic
Uzay grubu	$P2_1/c$
a/Å	6.9373(6)
b/Å	7.6482(6)
c/Å	33.856(3)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	91.114(3)
$\gamma/^\circ$	90
Birim Hücresinin hacmi/Å ³	1796.0(3)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	4
ρ_{calc} (Hesaplanan Yoğunluk)/g/cm ³	1.7426
μ (Çizgisel Soğurma Katsayısı)/mm ⁻¹	2.824
F(000)	937.3
Kristal boyutları/mm ³	0.17 × 0.16 × 0.12
Radyasyon	Mo K α ($\lambda = 0.71073$)
2 θ Data toplama aralığı/ $^\circ$	6.3 to 52
İndex aralığı	$-9 \leq h \leq 9, -10 \leq k \leq 10, -44 \leq l \leq 45$
Toplanan Yansıma	31419
Bağımsız yansıma	3540 [$R_{int} = 0.0782, R_{sigma} = 0.0633$]
Veriler/Yansıma/Parametre	3540/0/226
Goodness-of-fit on F^2	1.070
Final R değeri [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0883, wR_2 = 0.1935$
Final R değeri [Toplam data]	$R_1 = 0.1137, wR_2 = 0.2101$
En büyük fark. tepe/çukur/e Å ⁻³	0.85/-1.28



Şekil 4.14. $C_{17}H_{11}Cl_3N_3S_2$ (**5c**) kristalinin asimetrik birimdeki gösterimi.

Çizelge 4.3. $C_{17}H_{11}Cl_3N_3S_2$ (**5c**) kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.

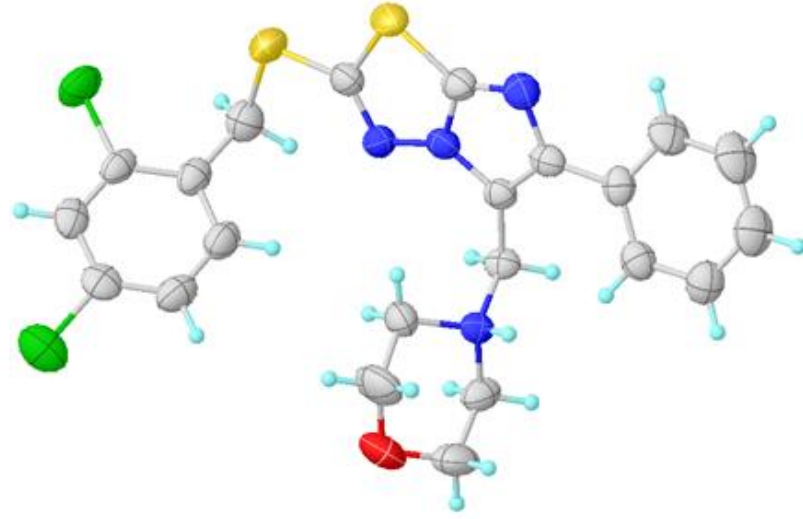
Molekül formülü	$C_{17}H_{11}Cl_3N_3S_2$
Molekül ağırlığı	427.76
Sıcaklık/K	293(2)
Kristal sistemi	triclinic
Uzay grubu	P-1
a/Å	5.7256(7)
b/Å	9.4767(13)
c/Å	17.139(2)
$\alpha/^\circ$	98.031(5)
$\beta/^\circ$	95.935(4)
$\gamma/^\circ$	104.139(4)
Birim Hücresinin hacmi/Å ³	883.7(2)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	2
ρ_{calc} (Hesaplanan Yoğunluk)/g/cm ³	1.608
μ (Çizgisel Soğurma Katsayısı)/mm ⁻¹	0.760
F(000)	434.0
Kristal boyutları/mm ³	0.18 × 0.17 × 0.13
Radyasyon	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
2 θ Data toplama aralığı/ $^\circ$	6.026 to 56.65
İndex aralığı	-7 ≤ h ≤ 7, -12 ≤ k ≤ 12, -22 ≤ l ≤ 22
Toplanan Yansıma	45534
Bağımsız yansıma	4401 [$R_{\text{int}} = 0.0393$, $R_{\text{sigma}} = 0.0200$]
Veriler/Yansıma/Parametre	4401/0/226
Goodness-of-fit on F ²	1.053
Final R değeri [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0390$, $wR_2 = 0.0947$
Final R değeri [Toplam data]	$R_1 = 0.0485$, $wR_2 = 0.1031$
En büyük fark. tepe/çukur/e Å ⁻³	0.34/-0.80



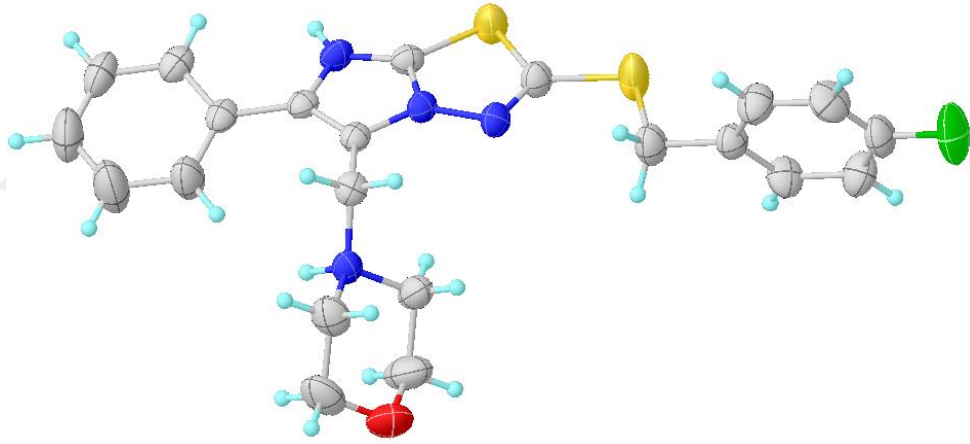
Şekil 4.15. $C_{17}H_{11}Cl_2FN_3S_2$ (**5d**) kristalinin asimetrik birimdeki gösterimi.

Çizelge 4.4. $C_{17}H_{11}Cl_2FN_3S_2$ (**5d**) kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.

Molekül formülü	$C_{17}H_{11}Cl_2FN_3S_2$
Molekül ağırlığı	411.31
Sıcaklık/K	293(2)
Kristal sistemi	triclinic
Uzay grubu	P-1
a/Å	5.7047(4)
b/Å	9.1075(5)
c/Å	17.0168(10)
$\alpha/^\circ$	96.371(2)
$\beta/^\circ$	95.420(2)
$\gamma/^\circ$	104.288(2)
Birim Hücrenin hacmi/Å ³	844.64(9)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	2
ρ_{calc} (Hesaplanan Yoğunluk)g/cm ³	1.617
μ (Çizgisel Soğurma Katsayısı)/mm ⁻¹	0.647
F(000)	418.0
Kristal boyutları/mm ³	0.18 × 0.15 × 0.13
Radyasyon	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
2 θ Data toplama aralığı/ $^\circ$	6.246 to 56.774
İndex aralığı	$-7 \leq h \leq 7, -12 \leq k \leq 12, -22 \leq l \leq 22$
Toplanan Yansıma	46539
Bağımsız yansıma	4212 [$R_{\text{int}} = 0.0378, R_{\text{sigma}} = 0.0179$]
Veriler/Yansıma/Parametre	4212/7/236
Goodness-of-fit on F^2	1.031
Final R değeri [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0372, wR_2 = 0.0905$
Final R değeri [Toplam data]	$R_1 = 0.0514, wR_2 = 0.1007$
En büyük fark. tepe/çukur/e Å ⁻³	0.28/-0.77



Şekil 4.16. $C_{22}H_{21}Cl_2N_4OS_2$ (**6a**) kristalinin asimetrik birimdeki gösterimi.



Şekil 4.17. $C_{22}H_{23}FN_4OS_2$ (**11**) kristalinin asimetrik birimdeki gösterimi.

Çizelge 4.5. C₂₂H₂₁Cl₂N₄OS₂ (**6a**) kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.

Molekül formülü	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₂ N ₄ OS ₂
Molekül ağırlığı	492.45
Sıcaklık/K	293(2)
Kristal sistemi	monoclinic
Uzay grubu	P2 ₁ /n
a/Å	12.9429(15)
b/Å	11.2819(15)
c/Å	15.715(2)
α/°	90
β/°	98.854(5)
γ/°	90
Birim Hücrenin hacmi/Å ³	2267.3(5)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	4
ρ _{calc} (Hesaplanan Yoğunluk)/g/cm ³	1.443
μ(Çizgisel Soğurma Katsayısı)/mm ⁻¹	0.493
F(000)	1020.0
Kristal boyutları/mm ³	0.22 × 0.18 × 0.15
Radyasyon	MoKα (λ = 0.71073)
2θ Data toplama aralığı/°	6.37 to 56.986
İndex aralığı	-14 ≤ h ≤ 17, -14 ≤ k ≤ 15, -21 ≤ l ≤ 21
Toplanan Yansıma	47416
Bağımsız yansıma	5308 [R _{int} = 0.0475, R _{sigma} = 0.0312]
Veriler/Yansıma/Parametre	5308/0/281
Goodness-of-fit on F ²	1.262
Final R değeri [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0991, wR ₂ = 0.1800
Final R değeri [Toplam data]	R ₁ = 0.1196, wR ₂ = 0.1918
En büyük fark. tepe/çukur/e Å ⁻³	0.31/-0.46

Çizelge 4.6. C₂₂H₂₃FN₄OS₂ (**11**) kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri.

Molekül formülü	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ OS ₂
Molekül ağırlığı	442.56
Sıcaklık/K	293(2)
Kristal sistemi	triclinic
Uzay grubu	P-1
a/Å	10.0786(8)
b/Å	10.1236(9)
c/Å	11.4454(10)
α/°	110.762(4)
β/°	94.180(4)
γ/°	92.776(4)
Birim Hücrenin hacmi/Å ³	1085.59(16)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	2
ρ _{calc} (Hesaplanan Yoğunluk)g/cm ³	1.354
μ(Çizgisel Soğurma Katsayısı)/mm ⁻¹	0.275
F(000)	464.0
Kristal boyutları/mm ³	0.22 × 0.21 × 0.18
Radyasyon	MoKα (λ = 0.71073)
2θ Data toplama aralığı/°	5.844 to 49.996
İndex aralığı	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -13 ≤ l ≤ 13
Toplanan Yansıma	36637
Bağımsız yansıma	3778 [R _{int} = 0.0398, R _{sigma} = 0.0227]
Veriler/Yansıma/Parametre	3778/0/271
Goodness-of-fit on F ²	1.171
Final R değeri [I>=2σ (I)]	R ₁ = 0.0567, wR ₂ = 0.1352
Final R değeri [Toplam data]	R ₁ = 0.0669, wR ₂ = 0.1399
En büyük fark. tepe/çukur/e Å ⁻³	0.22/-0.64

KAYNAKLAR

1. Smitha, M., Mary Sheena Y., Hossain M., Resmi K.S., Armakovic S., Armakovic J S., Pavithran R., Nanda A K., and C. Van Alsenoy, ‘Two novel imidazole derivatives e Combined experimental and computational study’ *J. Mol. Struct.* 1173 221-239 (2018).
2. Forte, B., Malgesini, B., Piutti, C., Quartieri, F., Scolaro, and A., Papeo, G., ‘The Pyrrole İmidazole Alkaloids’ *A Submarine Journey Mar. Drugs* 7 705-753 (2009).
3. Shalin Kumari, Kumar Pramod, and Kumar Nitin ‘Imidazole And İts Biological Activities’: *A review Der Chemica Sinica*, 1 (3): 36-47 (2010).
4. İnternet: Organic Chemistry Portal: <https://www.organic-chemistry.org/synthesis/heterocycles/imidazoles.shtm> Temmuz (2002).
5. Sharma, D., Narasimhan, B., Kumar, P., Judge, V., Narang, R., De Clercq, E. and Balzarini, J., ‘Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives’, *Eur. J. Med. Chem.*, , 44, 2347–2353 (2009).
6. Olender, D., Zwawiak, J., Lukianchuk, V., Lesyk, R., Kropacz, A., Fojutowski, A. and Zaprutko, L., ‘Synthesis of some N-substituted nitroimidazole derivatives as potential antioxidant and antifungal agents ’, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 645-652 (2009).
7. Özkay, Y., Işıkdag, I., Incesu, Z., ve Akalın G.,’ Synthesis of 2-substituted-N-[4-(1-methyl-4,5-diphenyl-1H-imidazole-2-yl)phenyl]acetamide derivatives and evaluation of their anticancer activity,’ *Eur. J. Med. Chem.* 1-9 (2010).
8. İkizler, A., “Heterohalkalı Bileşikler”, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi*, Genel Yayın No: 84, Fakülte Yayın No: 38, Trabzon, 225-231, 243-245 (1985).
9. Hu, Y., Li, C. Y., Wang, X. M., Yang, Y. H. and Zhu, H. L. “1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions, and Applications in Medicinal, Agricultural, and Materials Chemistry”, *ACS* 114: 5572-5573 (2014).
10. İkizler, A., “Heterohalkalı Bileşikler”, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi*, Genel Yayın No: 84, Fakülte Yayın No: 38, Trabzon, 233-244 (1985)

11. Tang, J., Liu, J. and Wu, F., "Molecular docking studies and biological evaluation of 1,3,4-thiadiazole derivatives bearing Schiff base moieties as tyrosinase inhibitors", *Bioorganic Chemistry*, 69: 30 (2016).
12. Lewis, A., McDonald, "The chemical biology of Cu(II) complexes with imidazole or thiazole containing ligands: Synthesis, crystal structures and comparative biological activity", *J. Inorg. Biochem.*, 157: 52-61 (2016).
13. Bharati, P., Bharti, A., Nath P., Kumari, S., Singh, N.K. and Bharty, M. K., "Square planar Pd(II) complexes derived from 1-ethyl-3-phenylthiourea, 3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazole and 2-mercapto-5-methyl-1,3,4-thiadiazole: Syntheses, spectral, structural characterization and photoluminescence properties", *Inorg. Chim. Acta*, 443: 160-169 (2016).
14. Quin, L. D. and Tyrell, J. A. "Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis and Pharmaceuticals", Wiley, *Hoboken US*, 241 (2010).
15. Ramprasad, J., Nayak, N., Dalimba, U., Yogeewari, P., Sriram, D., Peethambar, S. K., Achur, R. and 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).
16. Polkam, N., Rayam, P., Anireddy, J. S., Yennam, S., Anantaraju, H. S., Dharmarajan, S., Perumal, Y., Kotapalli, S. S., Ummanni, R. and Balasubramanian, S. "Synthesis, in vitro anticancer and antimycobacterial evaluation of new 5-(2,5-dimethoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-amino derivatives", *Bioorg Med Chem Lett.*, 25:1398-1402 (2015).
17. Maddila, S., Gorle, S., Sampath, Ch. and Lavanya, P. "Synthesis and antiinflammatory activity of some new 1,3,4-thiadiazoles containing pyrazole and pyrrole nucleus", *J Saudi Chem Soc.*, 20: S306-S312 (2016).
18. Zhao, J., Chen, B. Q., Shi, Y. P., Liu, Y. M., Zhao, H. C. and Cheng, J. "Synthesis and in vitro antitumor activity of 1,3,4-thiadiazole derivatives based on benzeneselenazole", *Chinese Chemical Letters*, 23: 817-819 (2012).
19. N. Noolvi M., M. Patel Harun, Kamboj Sarita, Kaur Amandeep, Mann Vikas "2,6-Disubstituted imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles: Search for anticancer agents" *Eur. J. Med. Chem* 56-69 (2012).
20. Gadad, A.K., Mahajanshetti, C.S., Nimbalkar, S. and Raichurkar, A., 'Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanyldrazone/thiocyanato-6-arylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives' *Eur. J. Med. Chem.* 35 853-857 (2000).
21. C.S. Andotra, T.C. Langer, A. Kotha, *J. Indian Chem. Soc.* 74 125-127 (1997).

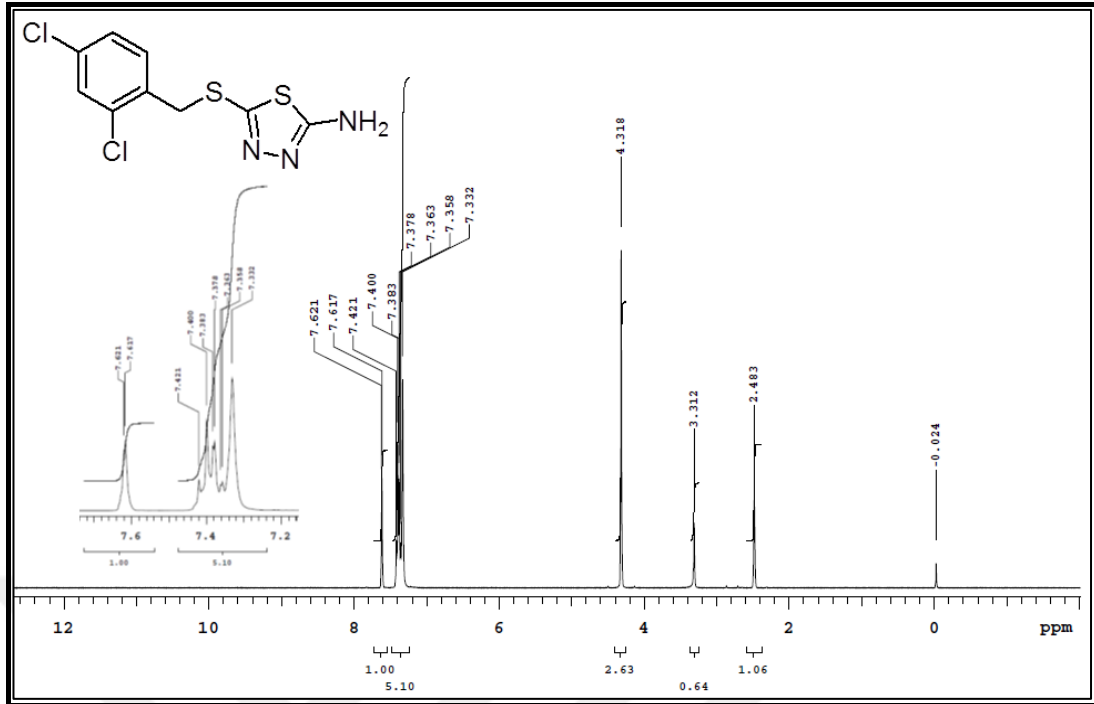
22. Andreani, A., Rambaldi, M., Leoni, A., Locatelli, A. and Bossa, R., 'Potential Antitumor Agents. 24.1 Synthesis and Pharmacological Behavior of Imidazo[2,1-b]thiazole Guanylhydrazones Bearing at Least One Chlorine' *Eur. J. Med. Chem.* 39 2852-2855 (1996).
23. Khazi, I.A.M., Mahajanshetti, C.S., Gadad, A.K., Tarnalli, A.D. and 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' *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 46 949-952 (1996)
24. A.K. Gadad, M.N. Noolvi, R.V. Karpoormath, '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. Lett* 12 5651-5659 (2004).
25. C. Congiu, M.T. Cocco, V. Onnis, 'Design, synthesis and in vitro antitumour activity of new 1,4-diarylimidazole-2-ones and their 2-thione analogues,' *Bioorg. Med. Chem. Lett* 18 989-993 (2008).
26. A. Bhoomendra, Bhongade, Talath Sirajunisa, Gadad A.Ravikiran, Andanappa A. Gaddad, Biological activities of imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives: *J. Saudi Chem. Soc.* 20, S463–S475 (2016).
27. Tegginamath, G., Kamble, R. R., Taj, T., Kattimani, P. P. and 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).
28. Valgas, C., De Souza, S. M., Smania, E. F. and Smania, A., "Screening methods to determine antibacterial activity of natural products", *Braz. J. Microbiol.*, 38: 369-380 (2007).
29. Katritzky, A. R. "Advance in Heterocyclic Chemistry: Volume 69", *Academic Press*, 301-312 (1998).
30. Cascioferro S., Parrino B., Li Petri G., Grazia C. M. '2,6-Disubstituted imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as potent staphylococcal biofilm inhibitors,' *Eur. J. Med. Chem* 167 200-210 (2019).
31. Jamal, M., Ahmad,W., Andleeb, S., Jalil, F., Imran, M., Nawaz, M.A., Hussain, T., Ali, M., Rafiq, M. And M.A. Kamil, "Bacterial biofilm and associated infections, *J. Chin. Med. Assoc.* 81 7-11, (2018).
32. Alwan S. W., Karpoormath R., Palkar B. M., Patel M. H., Rane A. R., Shaikh S. M., Kajee A. and Mlisana P. K., 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).

33. Alegaon, S. G., Alagawadi, K. R., Sonkusare, P. V., Chaudhary, S. M., Dadwe, D.H. and 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)
34. Er, M., Ergüven, B., Tahtaci, H., Onaran, A., Karakurt, T. and 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: 615-630 (2017).
35. Chandrakantha, B., Isloor, A. M., Shetty, P., Kun Fun, H. and Hegde, G., "Synthesis and biological evaluation of novel substituted 1,3,4-thiadiazole and 2,6-di aryl substituted imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 71: 316-323 (2014).
36. Temple, K. J., Duvernay, M. T., Maeng, J. G., Blobaum, A. L., Stauffer, S. R., Hamm, H. E. and Lindsley, C. W., "Identification of the minimum PAR4 inhibitor pharmacophore and optimization of a series of 2-methoxy-6-arylimidazo[2,1-b][1,3,4] thiadiazoles", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26: 5481-5486 (2016).
37. Patel M. H., Noolvi N. M., Goyal A. and Thippeswamy B.S., 2,5,6-Trisubstituted imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles: Search for antihyperlipidemic agents *Eur. J. Med. Chem* 65 119-133 (2013).
38. K.M. Honorio, R.C. 'Hologram quantitative structure-activity relationships for a series of farnesoid X receptor activators', *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 153119-3125 (2005).
39. G, Tu., S, Li., and H, Huang., 'Novel aminopeptidase N inhibitors derived from 1,3,4-thiadiazole scaffold', *Bioorg. Med. Chem.* 16 6663-6668 (2008).
40. Karki, S. S., Panjamurthy, K. and Kumar, S., 'Synthesis and biological evaluation of novel 2-aralkyl-5-substituted-6-(40-fluorophenyl)-imidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazole derivatives as potent anticancer agents' *Eur. J. Med. Chem* 46 2109-2116 (2011).
41. Kumar S. and Hegde M. '2-(4-Chlorobenzyl)-6-arylimidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazoles: Synthesis, cytotoxic activity and mechanism of action' *Eur. J. Med. Chem* 84 687-697(2014).
42. Noolvi, M. N., Patel, H. M., Singh, N., Gadad, A. K., Cameotra, S. S. and Badiger, A., "Synthesis and anticancer evaluation of novel 2-cyclopropylimidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivative", *Eur. J. Med. Chem.*, 46: 4411-4418 (2011).
43. Kolavi, G., Hegde, V., Khazi, I. A., and Gadad P "Synthesis and evaluation of antitubercular activity of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14 (9): 3069–3080 (2006).

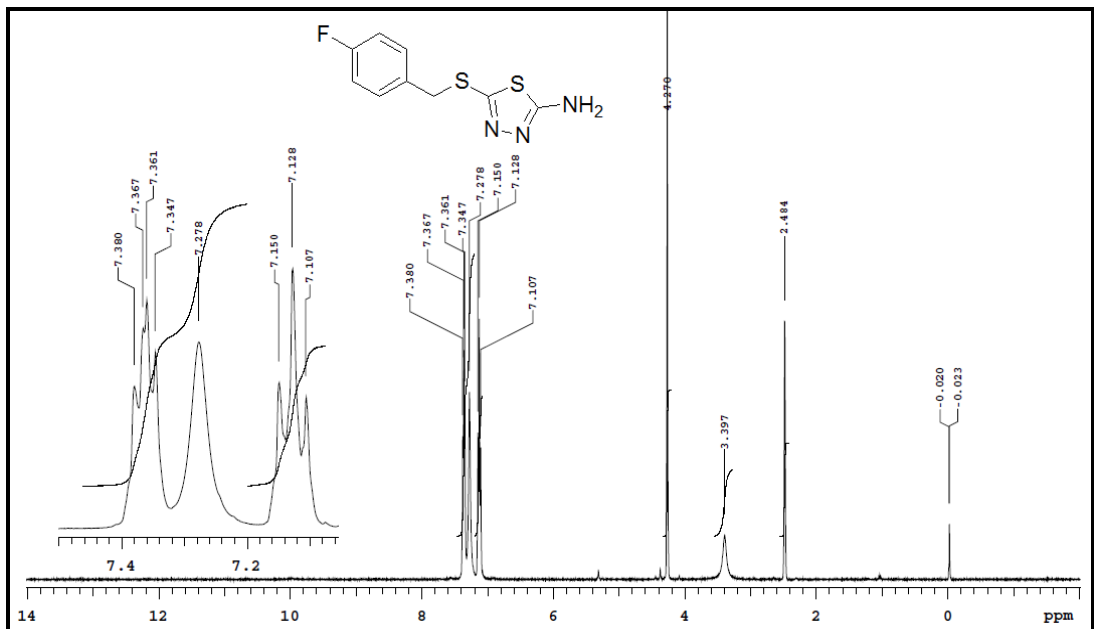
44. M. Er, A. Özer, Ş. Direkel, T. Karakurt, ve H. Tahtaci, 'Novel substituted benzothiazole and Imidazo[2,1-b][1,3,4]Thiadiazole derivatives: Synthesis, characterization, molecular docking study, and investigation of their in vitro antileishmanial and antibacterial activities' *J. Mol. Struct.* 1194, 284-296 (2019)
45. H. Tahtaci, H. Karacık, A. Ece, M. Er, and M.G Şeker. 'Design, Synthesis, SAR and Molecular Modeling Studies of Novel Imidazo[2,1-b][1,3,4]Thiadiazole Derivatives as Highly Potent Antimicrobial Agents', *Mol Inform.* 37(3), 1700083, (2018).
46. Er M, Isildak G, Tahtaci H, and Karakurt T., "Novel 2-amino-1,3,4-thiadiazoles and their acyl derivatives: Synthesis, structural characterization, molecular docking studies and comparison of experimental and computational results" *J Mol Struct*, 1110: 102–113 (2016).
47. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* A71, 3-8.
48. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* C71, 3-8.
49. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J, Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-341.

EK AÇIKLAMALAR A.

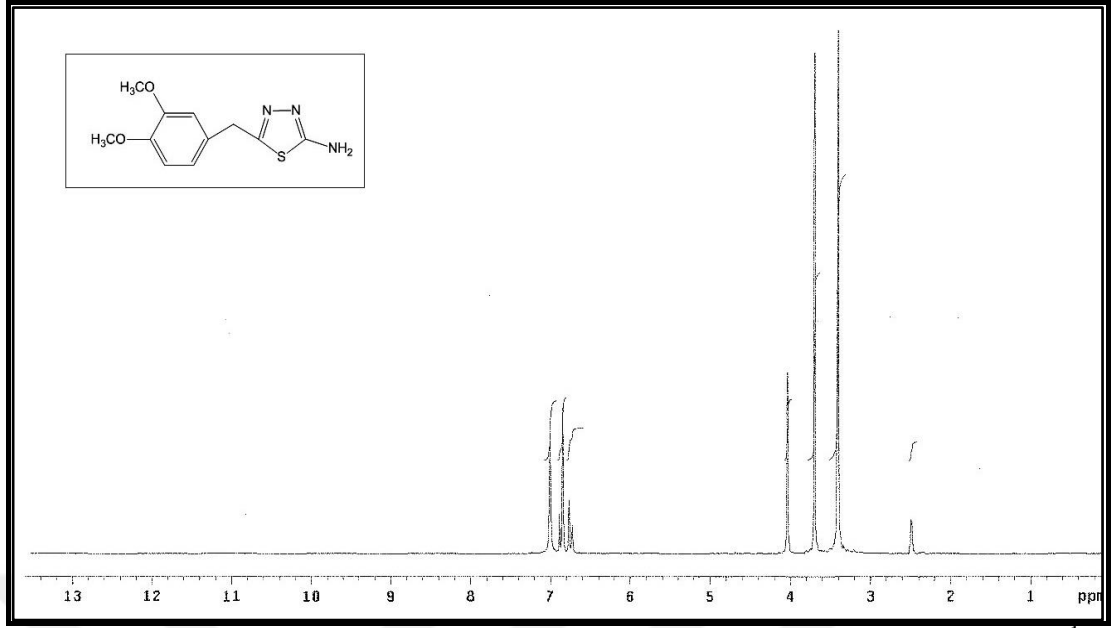
BİLEŞİKLERİN ¹H NMR SPEKTRUMLARI



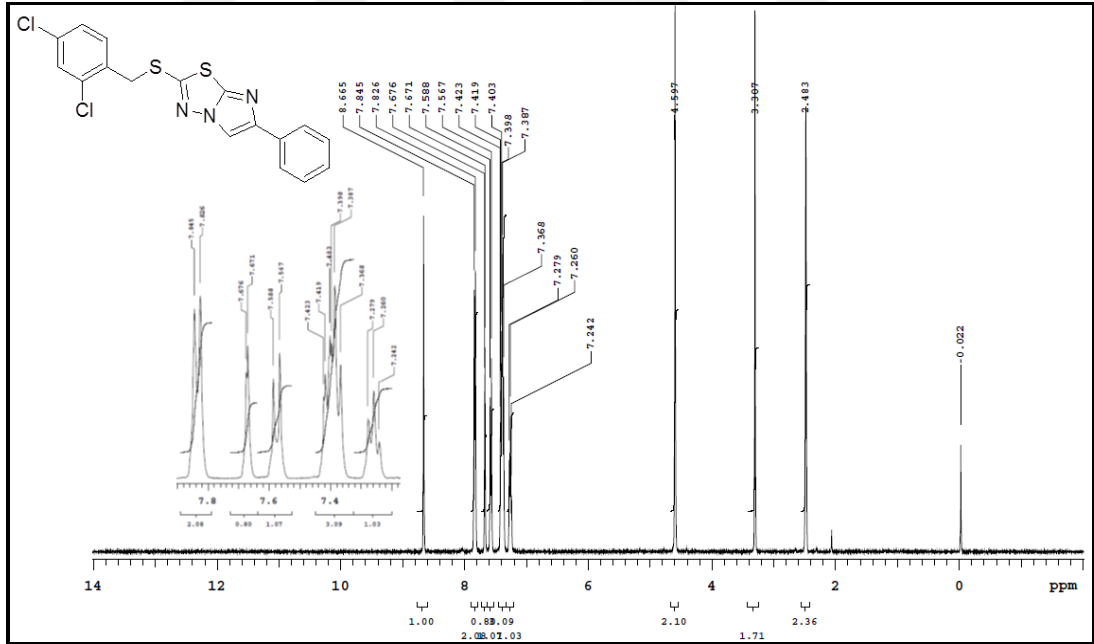
Şekil Ek A.1 5-(2,4-diklorobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO-d_6).



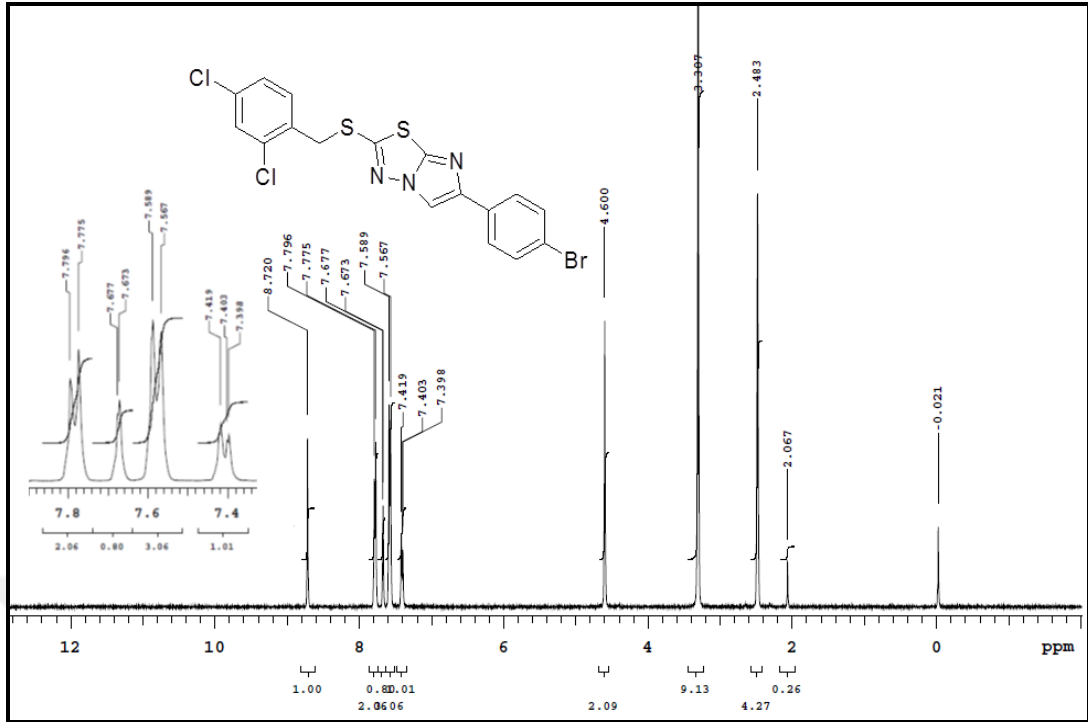
Şekil Ek A.2 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (9) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO-d_6).



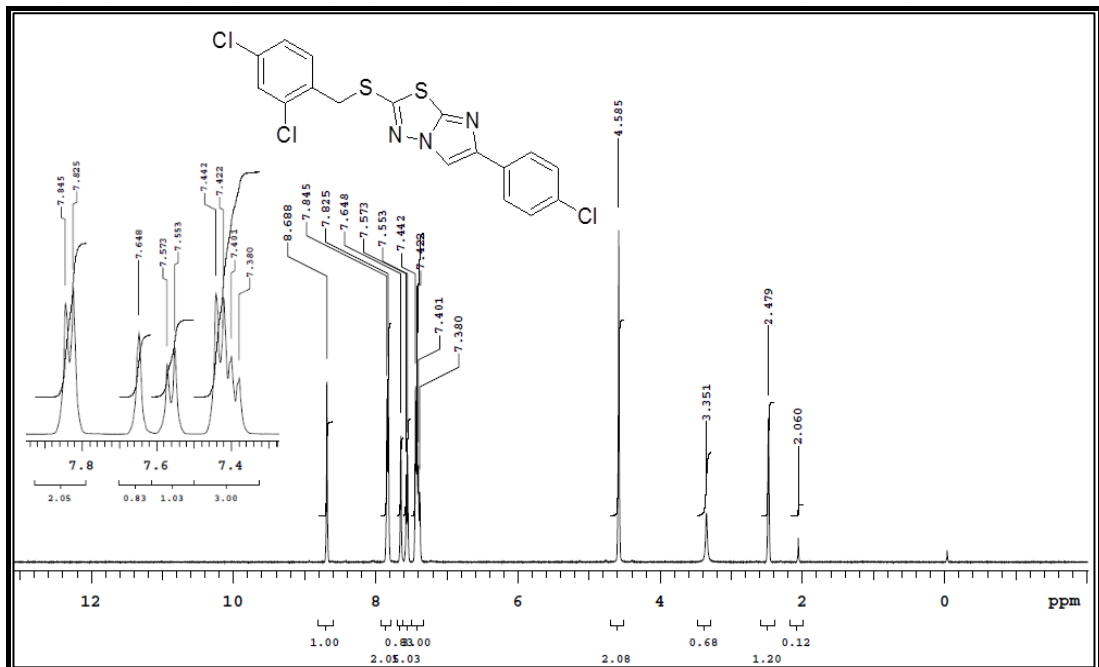
Şekil Ek A.3 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (15) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



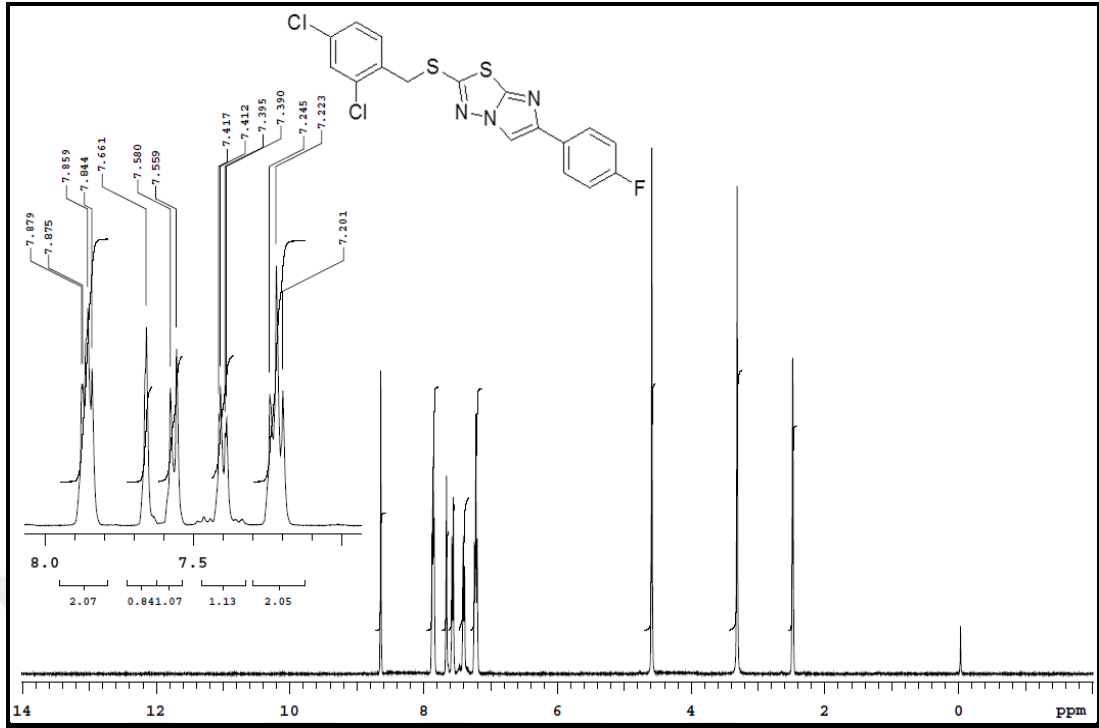
Şekil Ek A.4 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5a) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



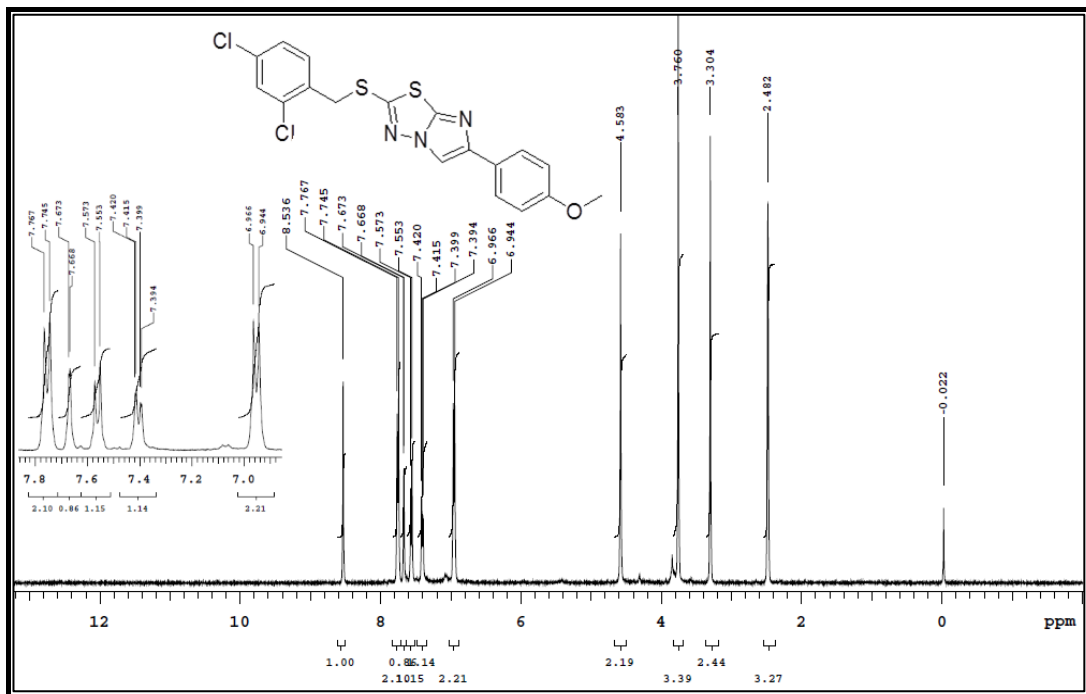
Şekil Ek A.5 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5b) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



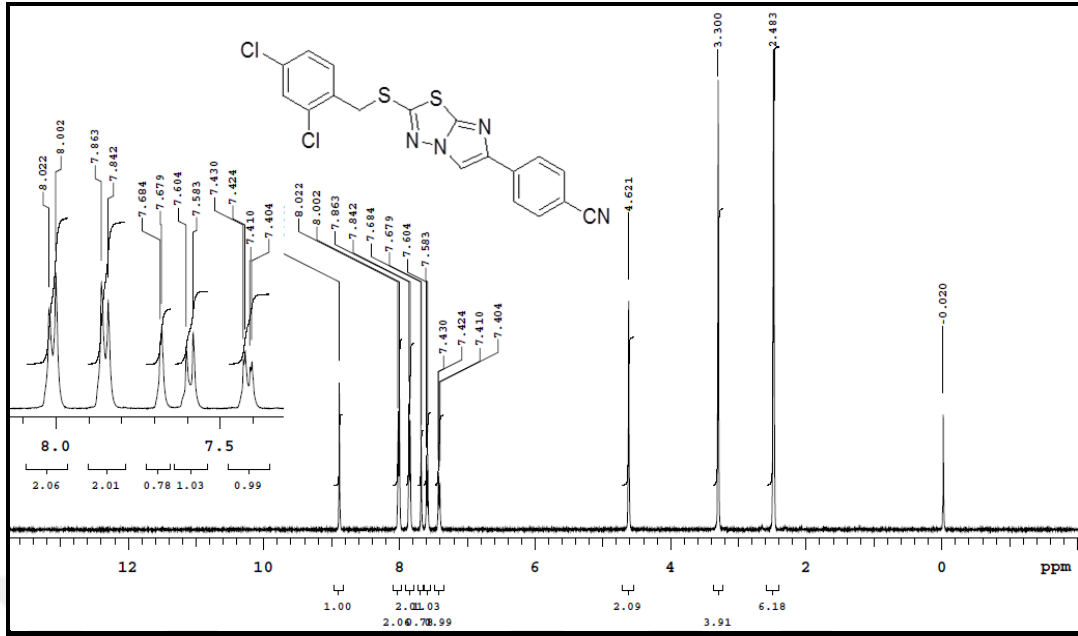
Şekil Ek A.6 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5c) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



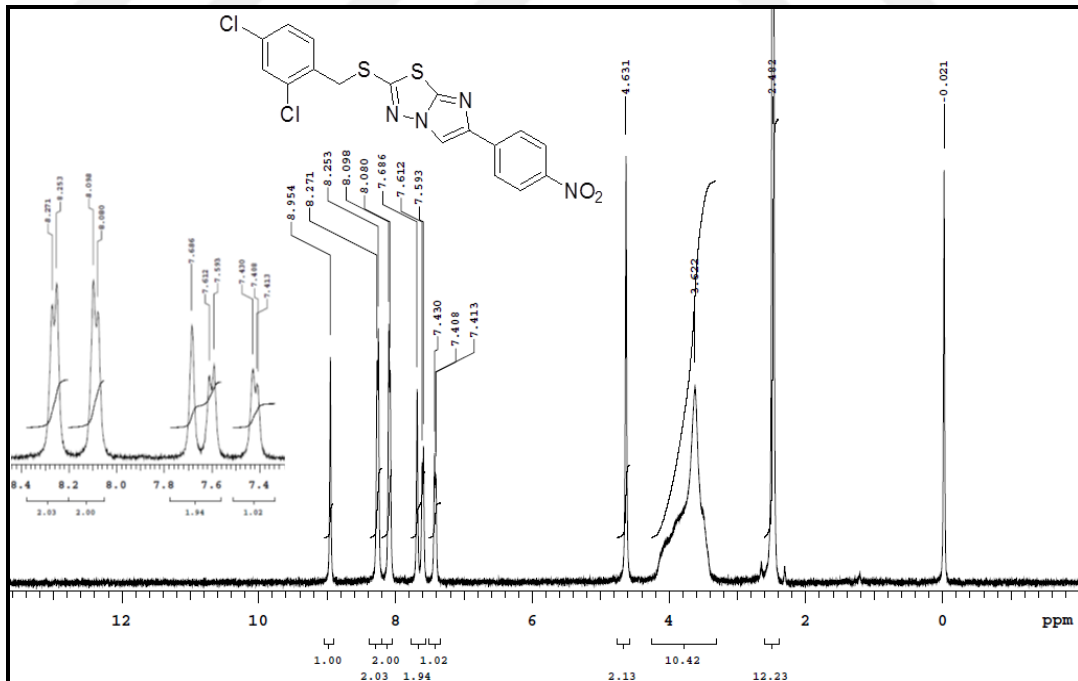
Şekil Ek A.7 2-(2,4-diklorobenziltiy)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5d) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).



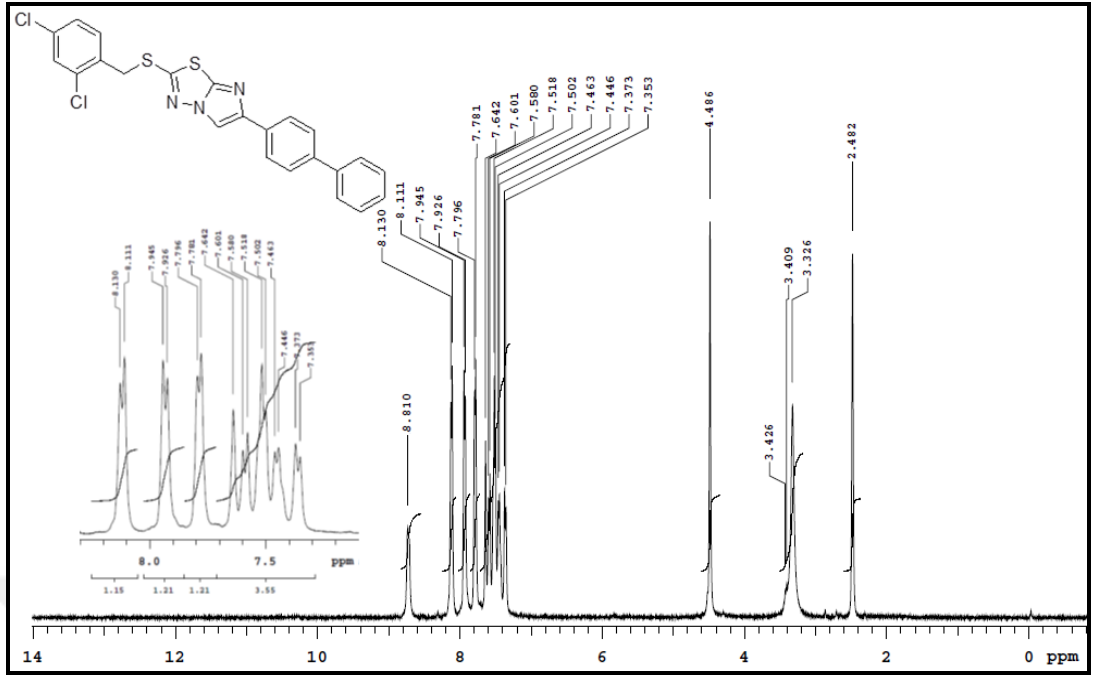
Şekil Ek A.8 2-(2,4-diklorobenziltiy)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5e) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).



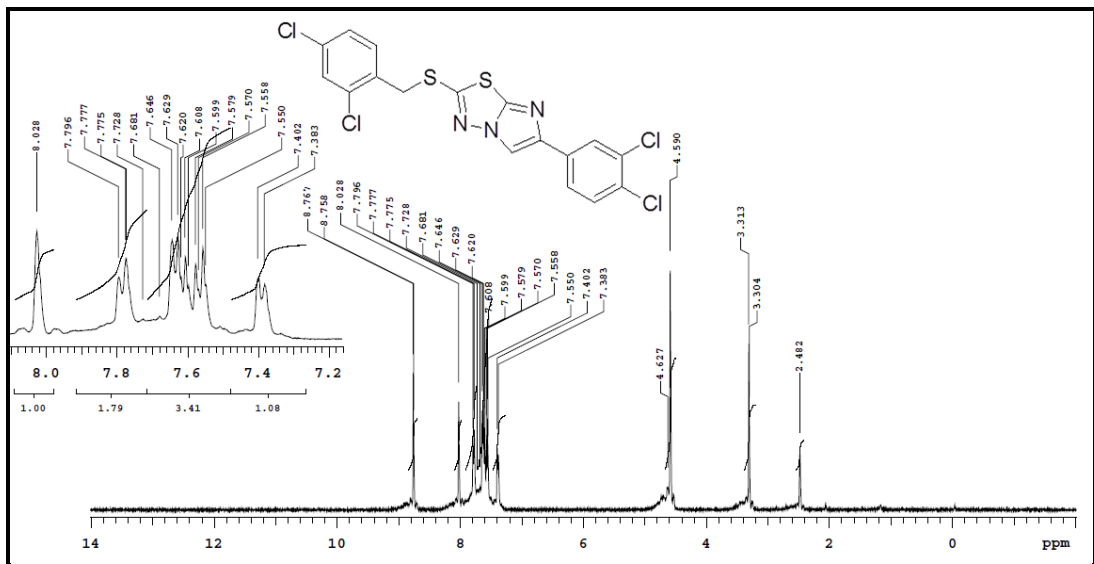
Şekil Ek A.9 4-(2-(2,4-diklorobenziltiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-*il*)benzonitril (5f) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).



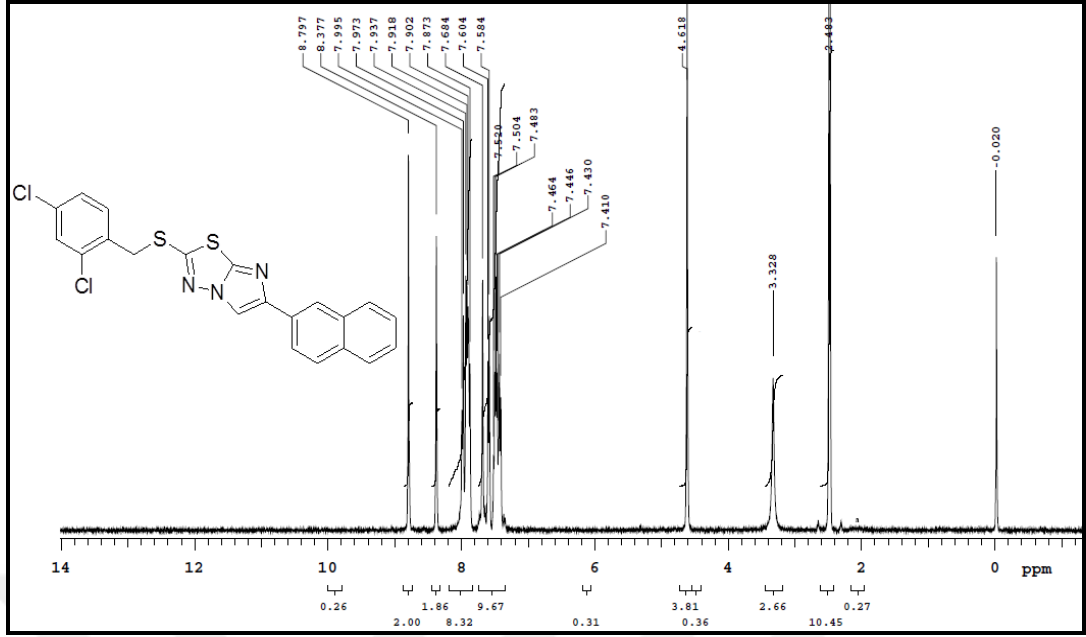
Şekil Ek A.10 2-(2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5g) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).



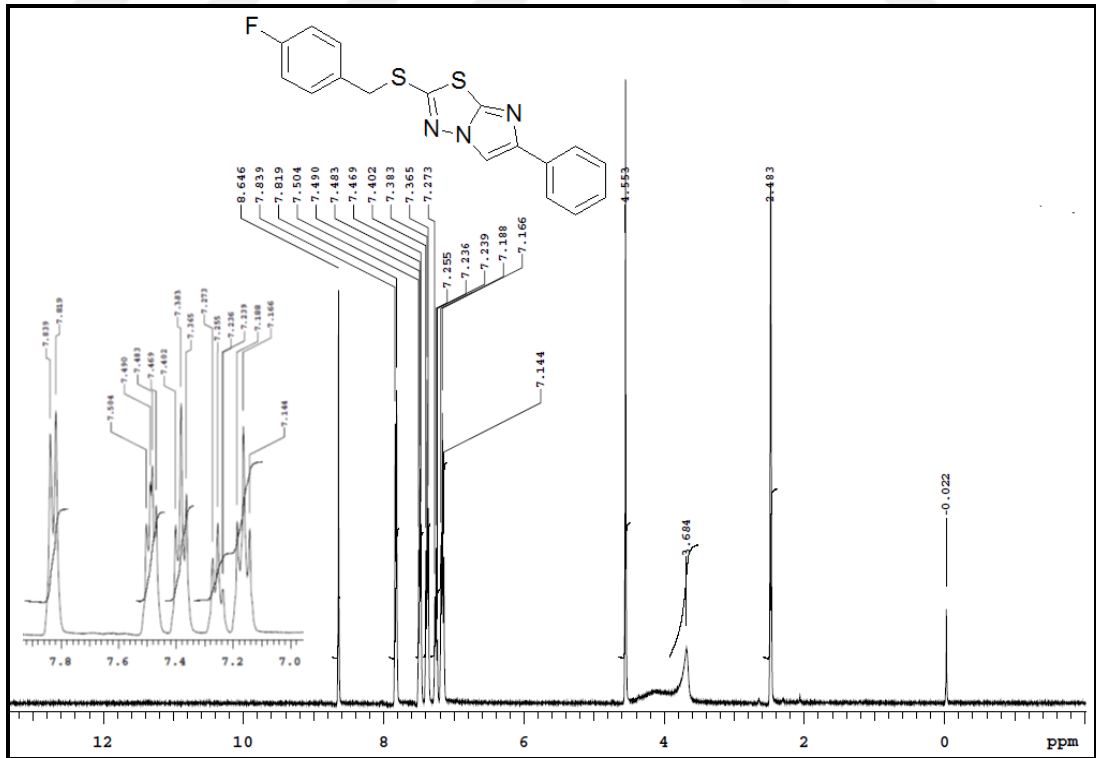
Şekil Ek A.11 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5h) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



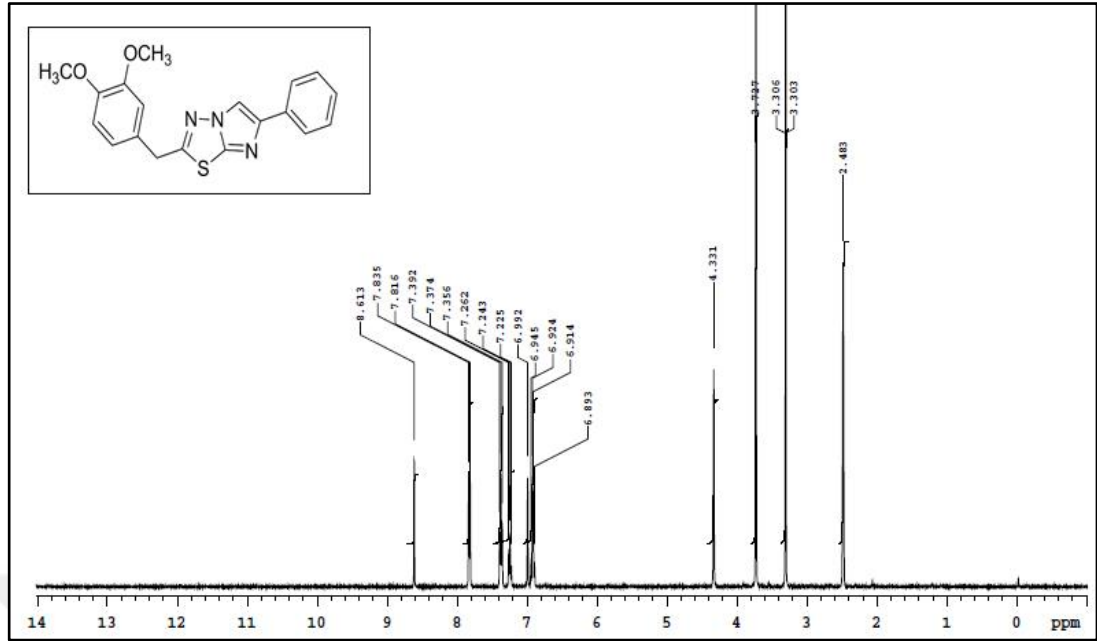
Şekil Ek A.12 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5i) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



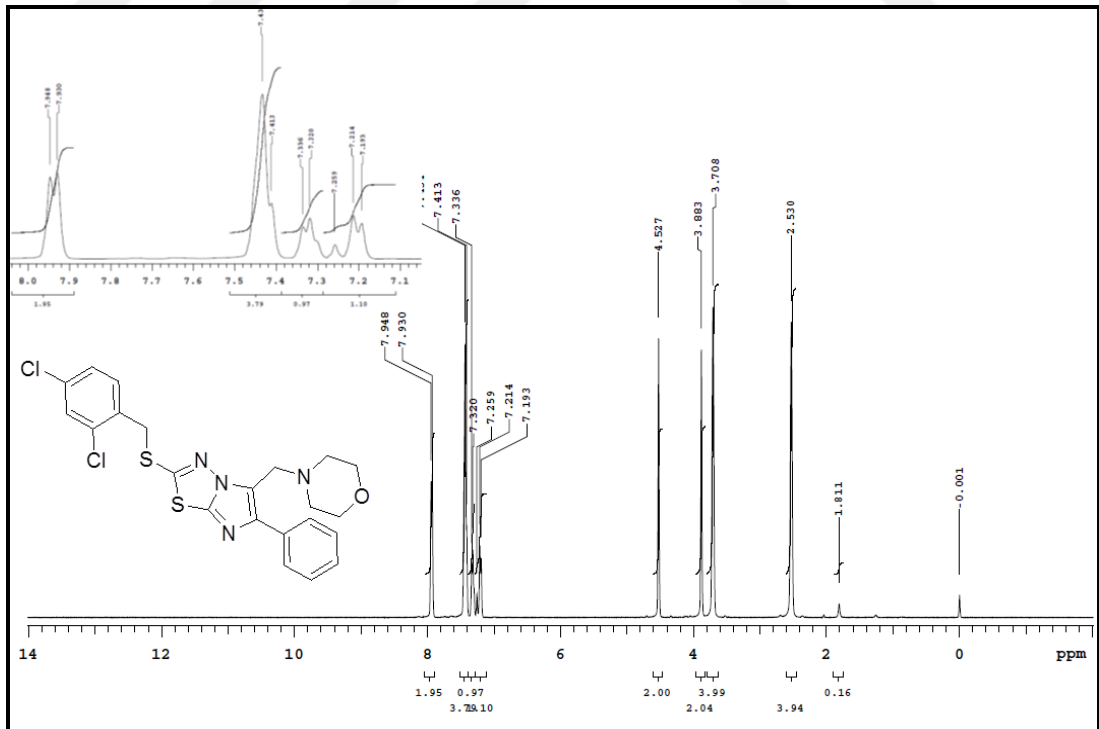
Şekil Ek A.13 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5k) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



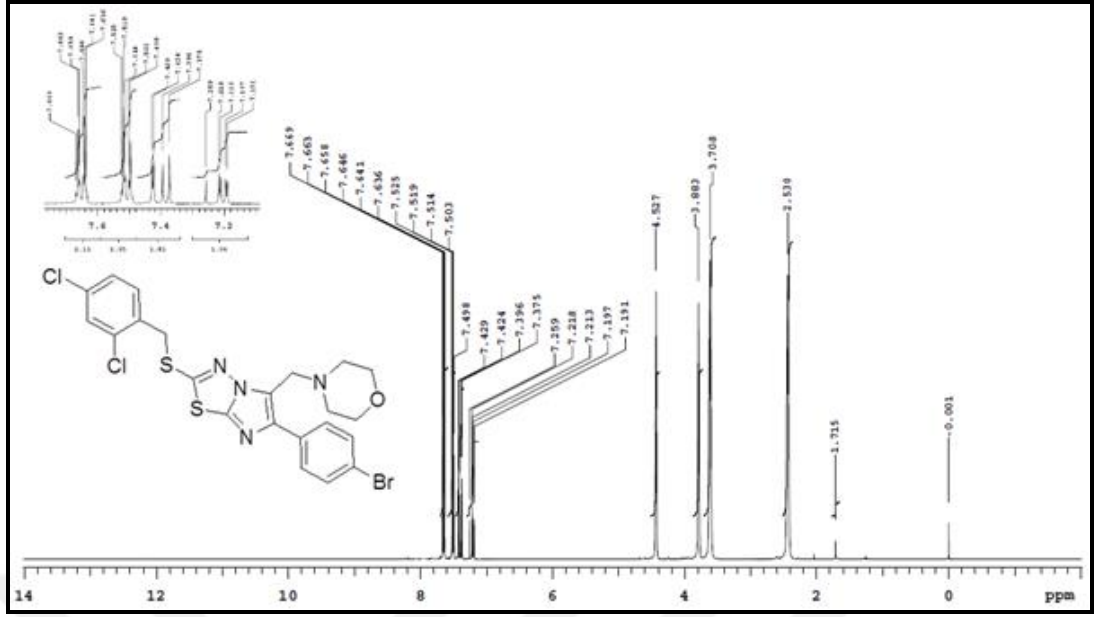
Şekil Ek A.14 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (10) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



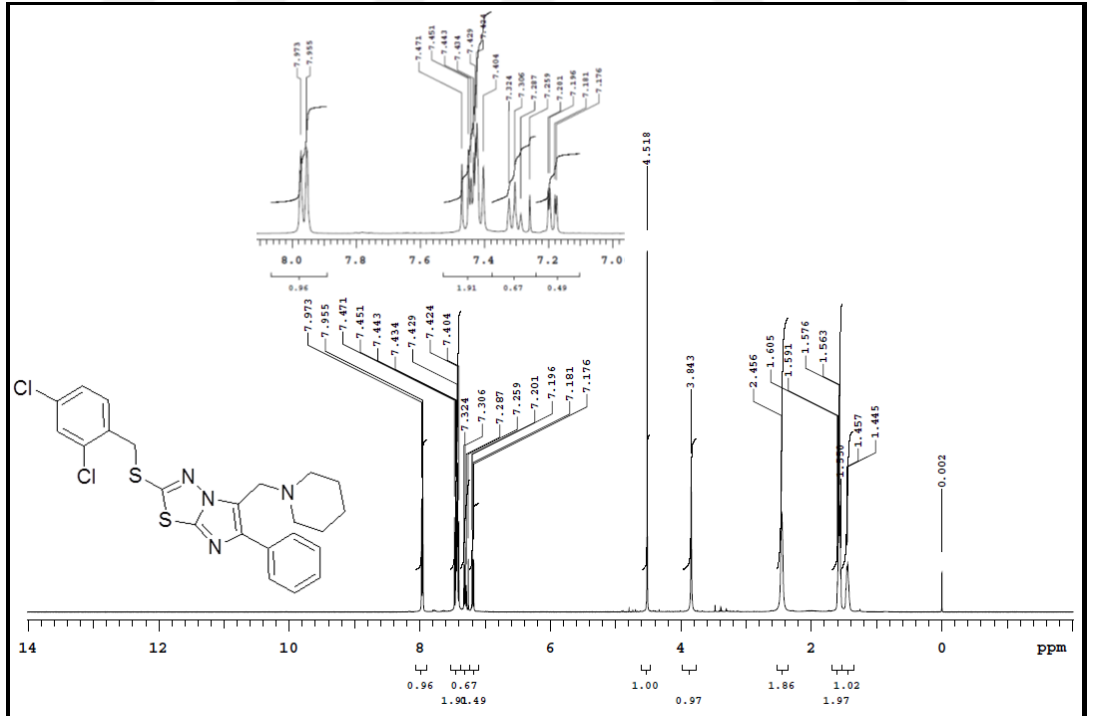
Şekil A.15. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



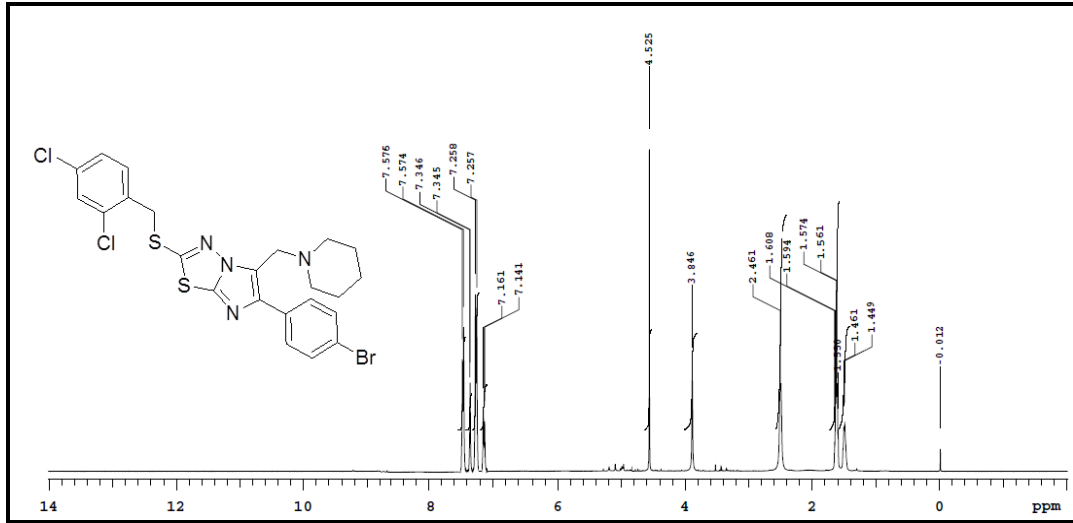
Şekil Ek A.16 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-5-(morfolinometil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (6a) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).



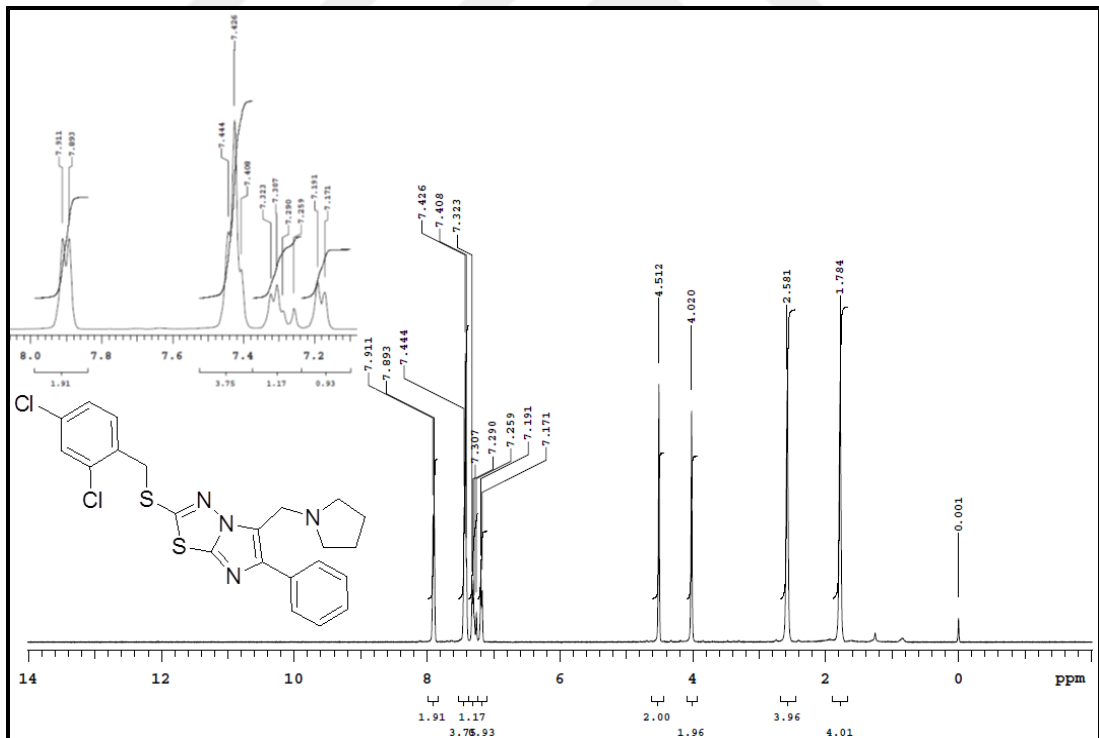
Şekil Ek A.17 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(morfolinometil)imidazo [2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (6b) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).



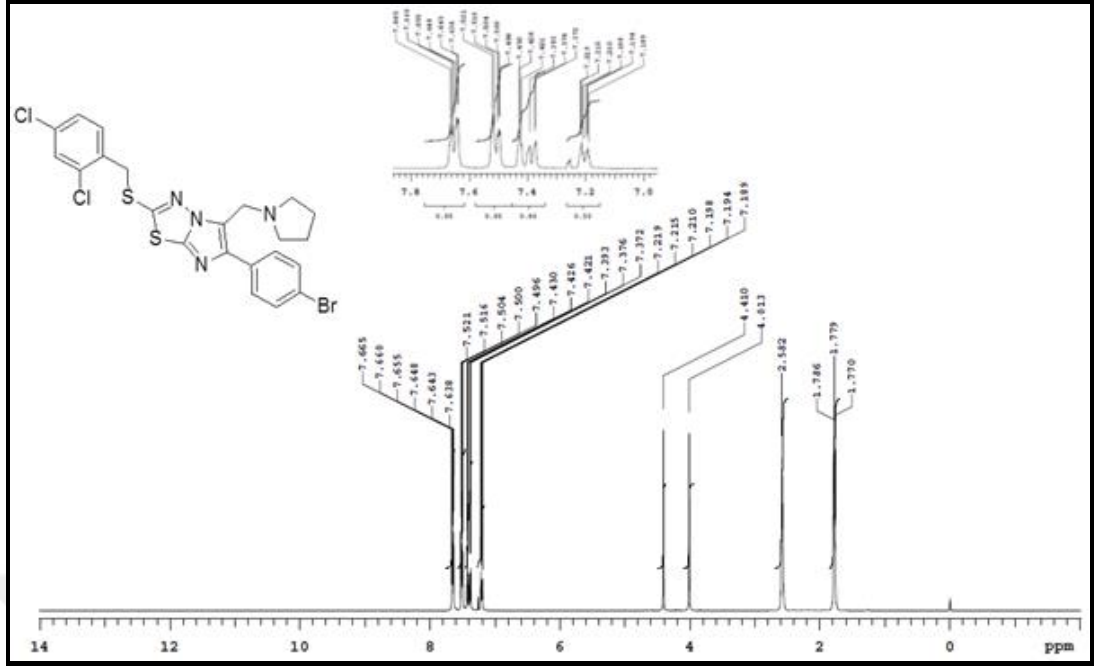
Şekil Ek A.18 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (7a) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).



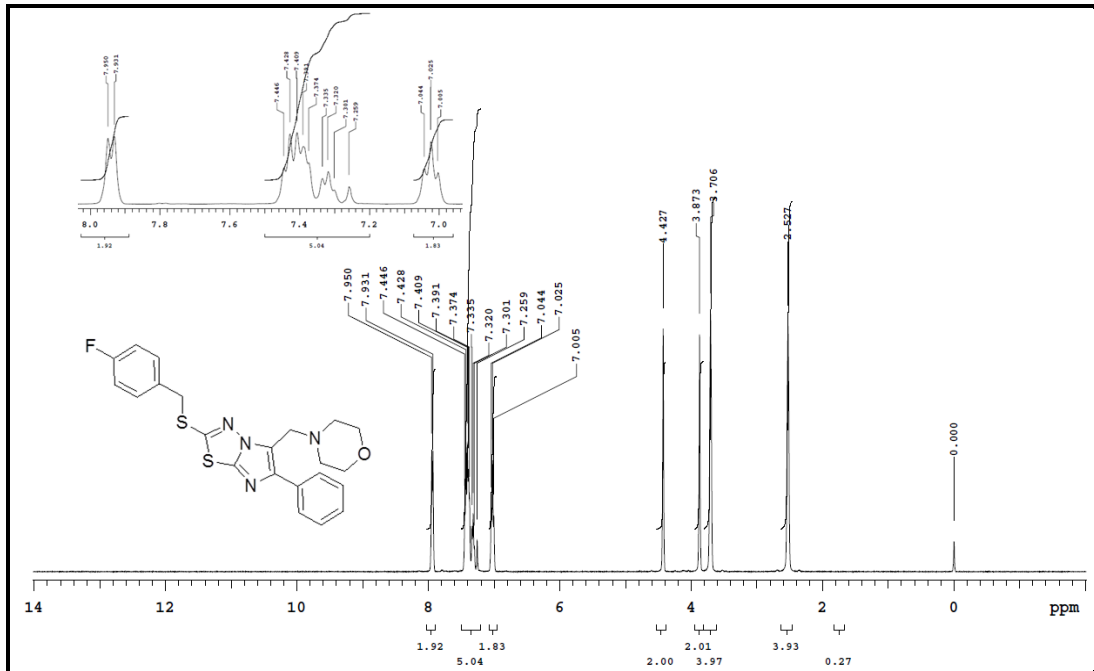
Şekil Ek A.19 2-(2,4-diklorobenziltiyoyu)-6-(4-bromofenil)-5-(piperidinmetil)imidazo [2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (7b) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).



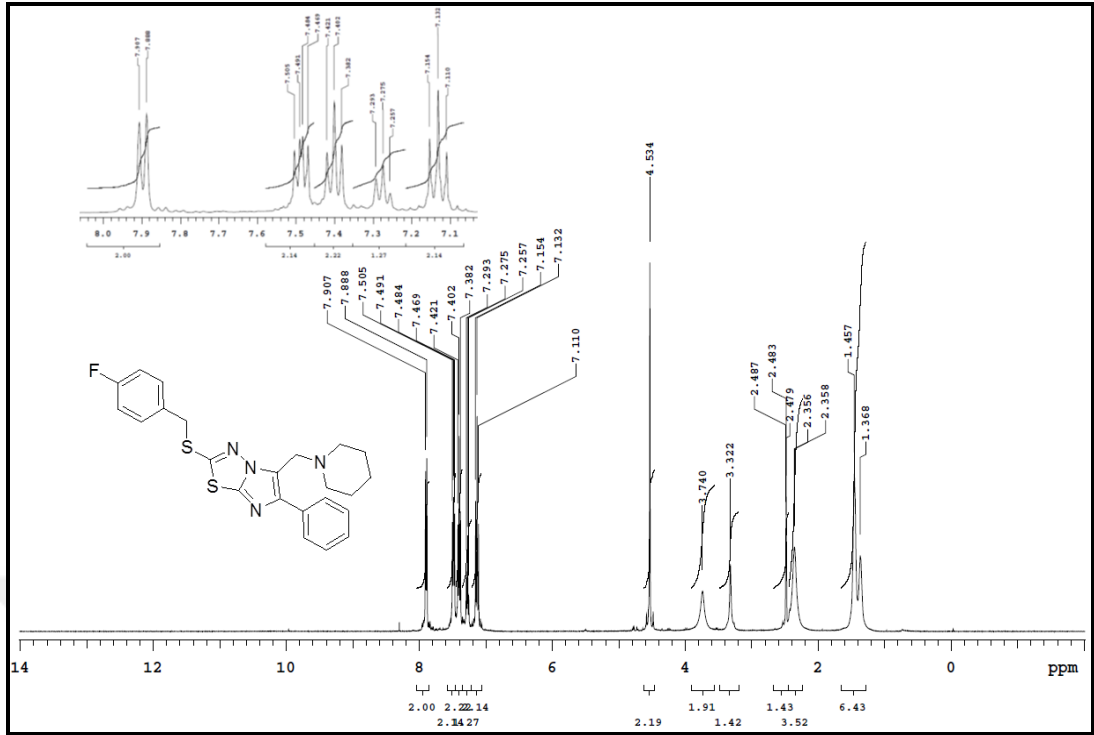
Şekil Ek A.20 2-(2,4-diklorobenziltiyoyu)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (8a) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).



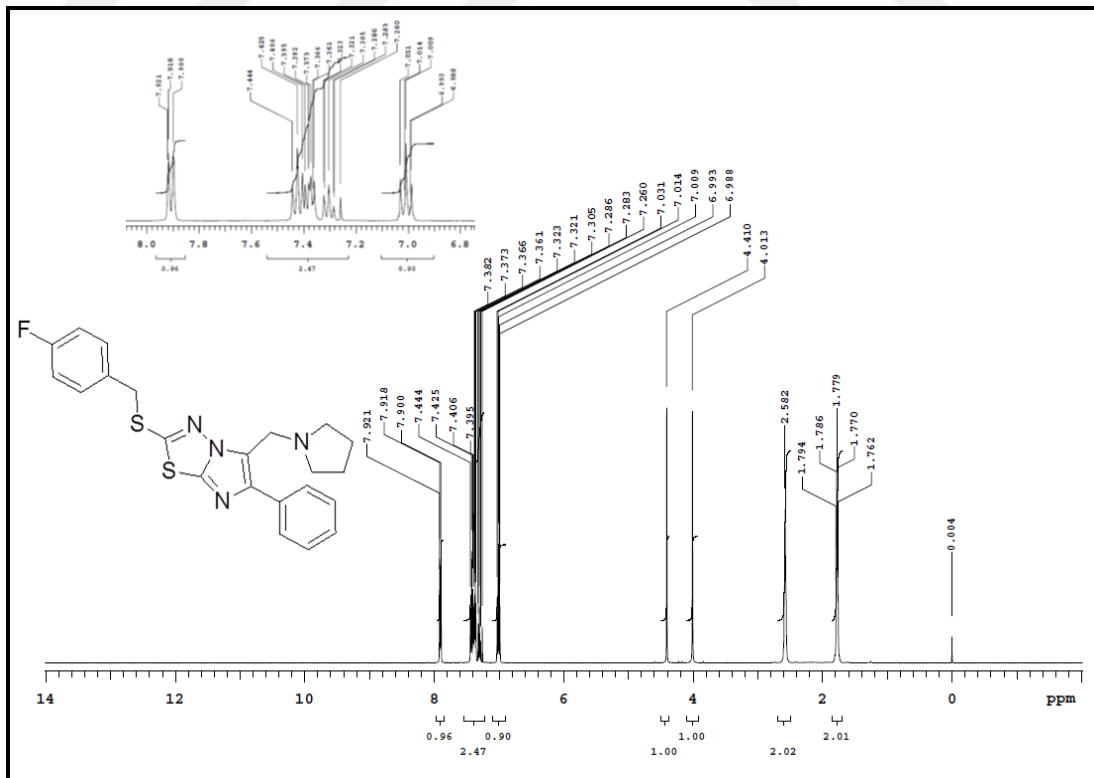
Şekil Ek A.21 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(pirolidinmetil)imidazo [2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (8b) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).



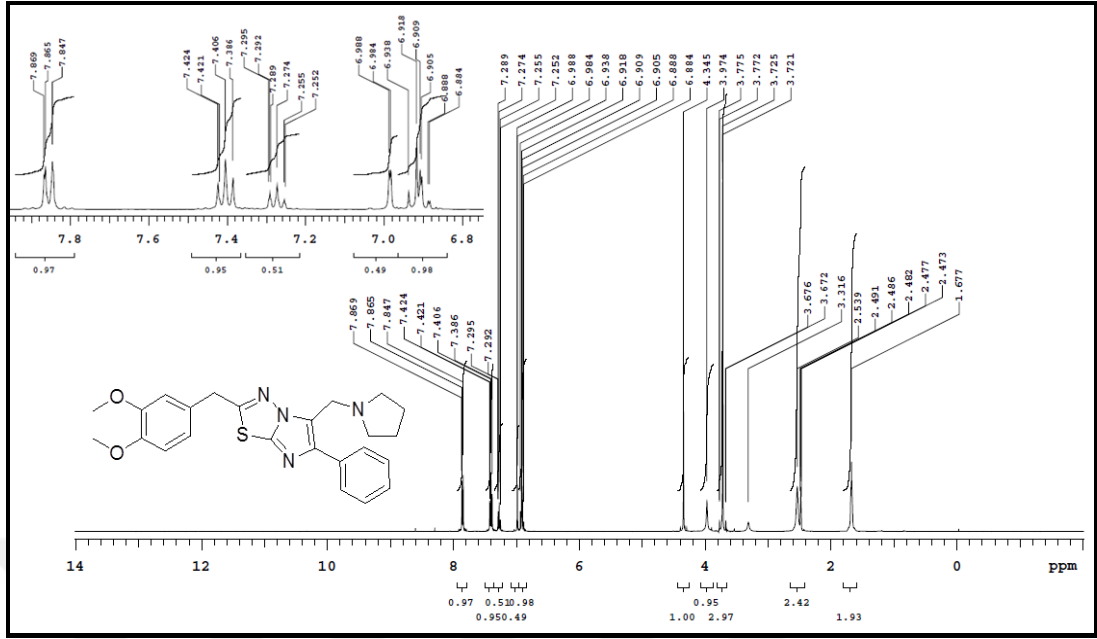
Şekil Ek A.22 2-(4-florobenziltiyo)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (11) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).



Şekil Ek A.23 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperid-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).



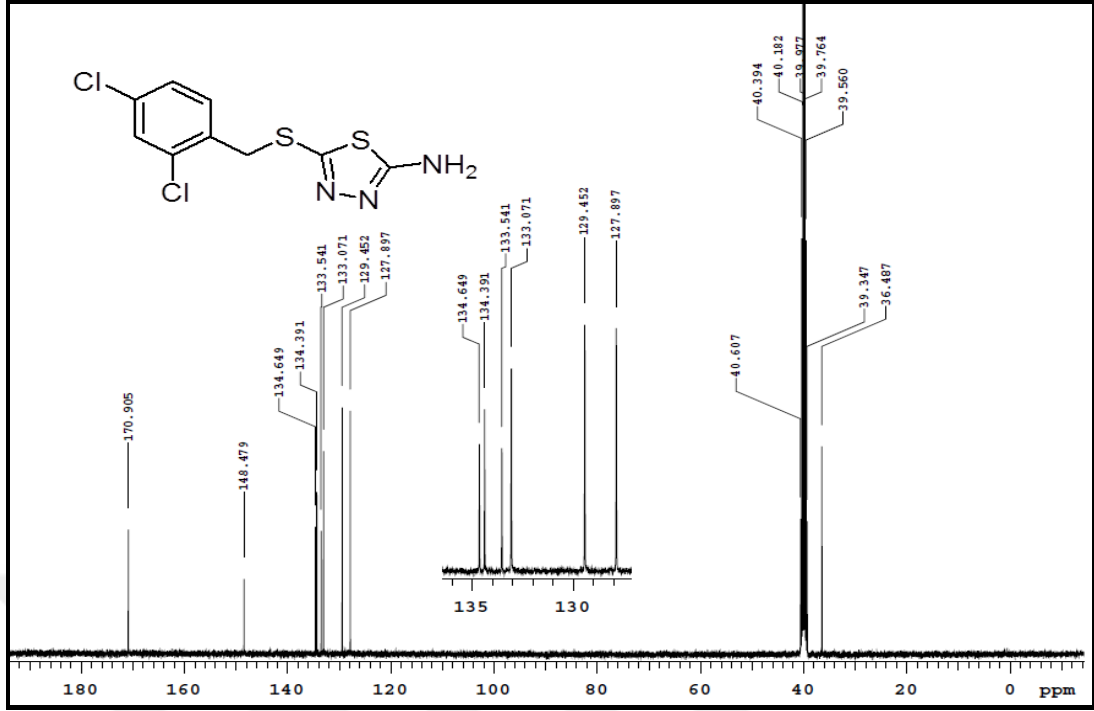
Şekil Ek A.24 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).



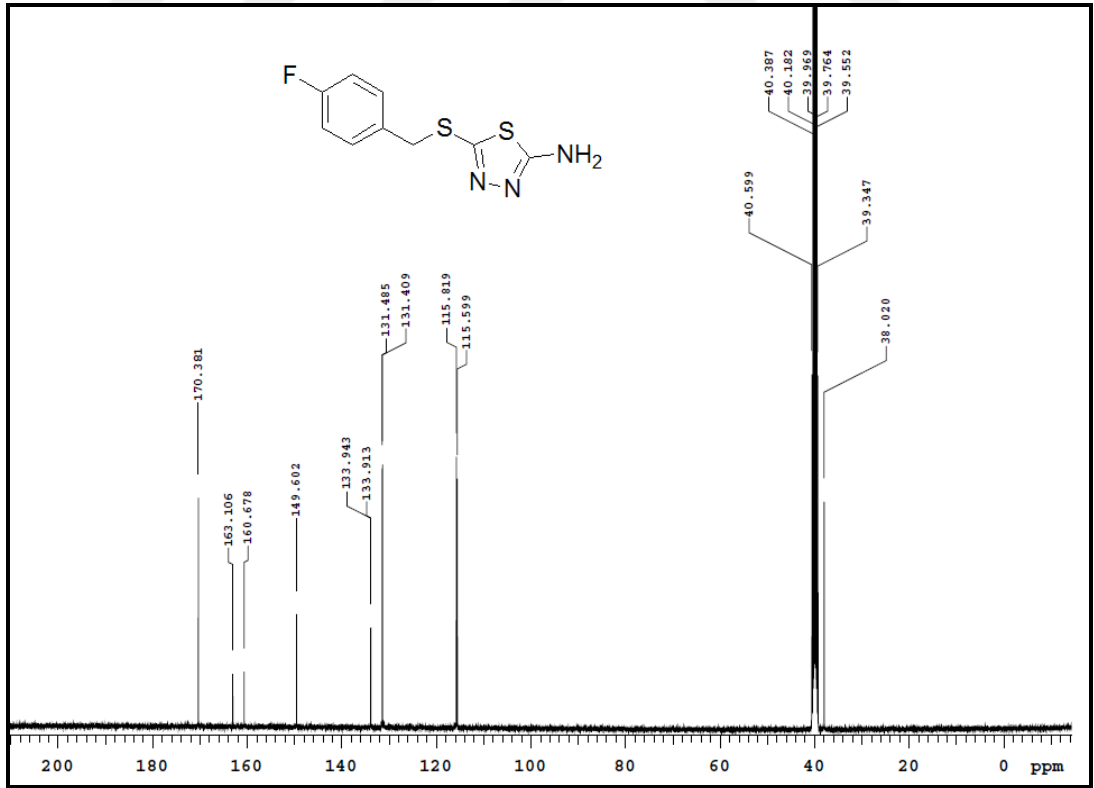
Şekil Ek A.27 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (19) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).

EK AÇIKLAMALAR B.

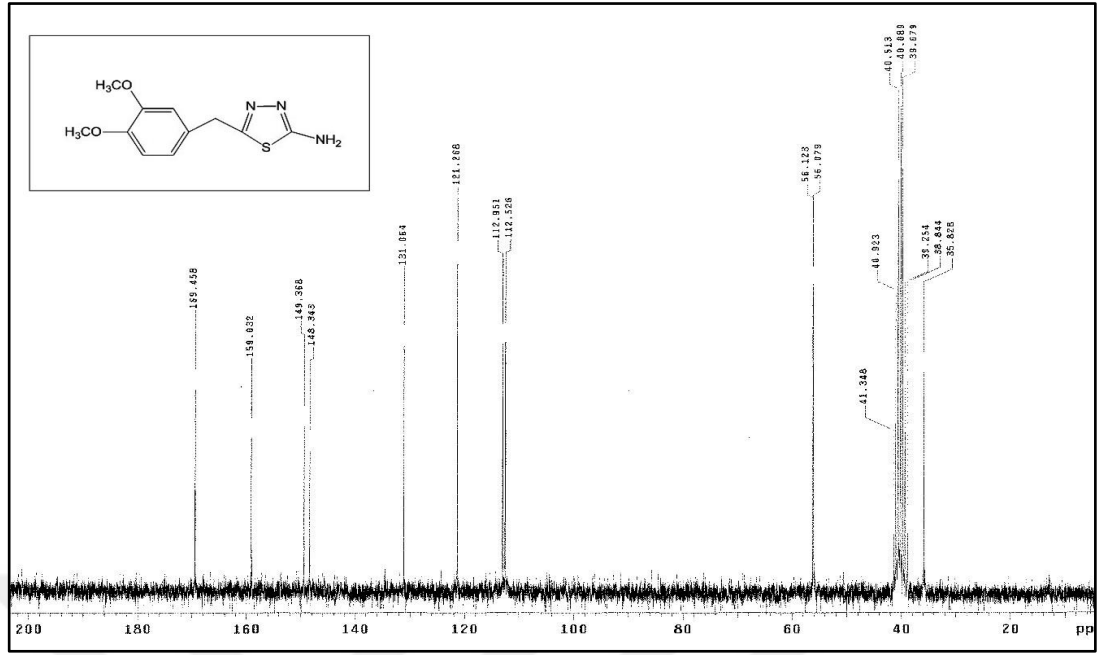
BİLEŞİKLERİN ¹³C NMR SPEKTRUMLARI



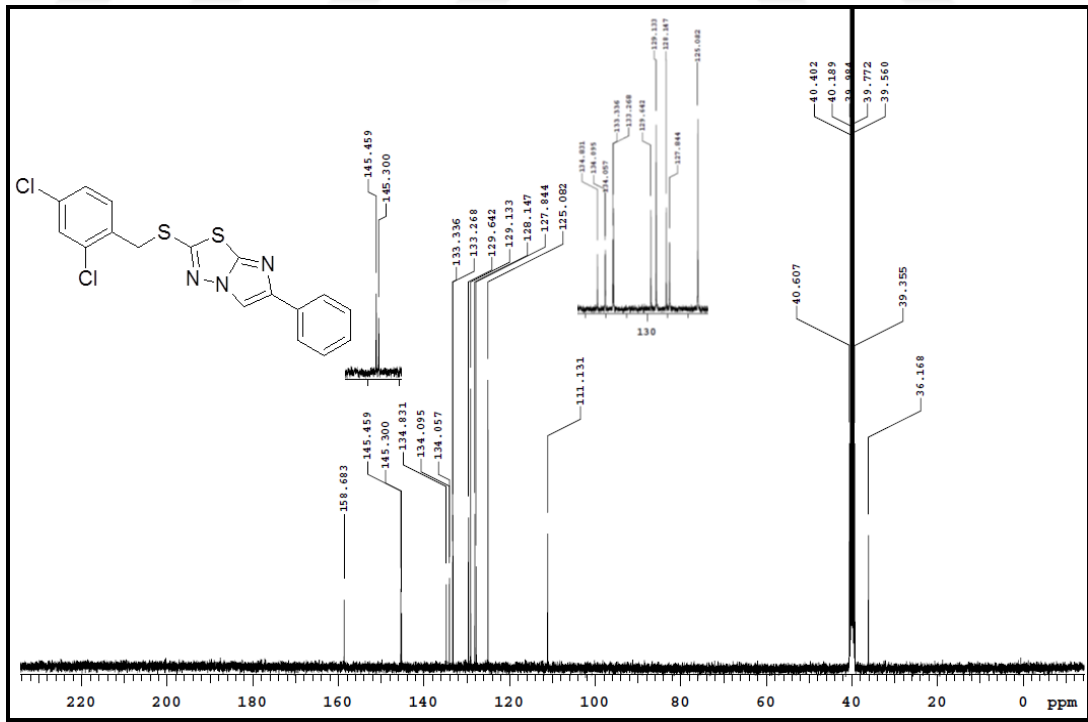
Şekil Ek B.1 5-(2,4-diklorobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



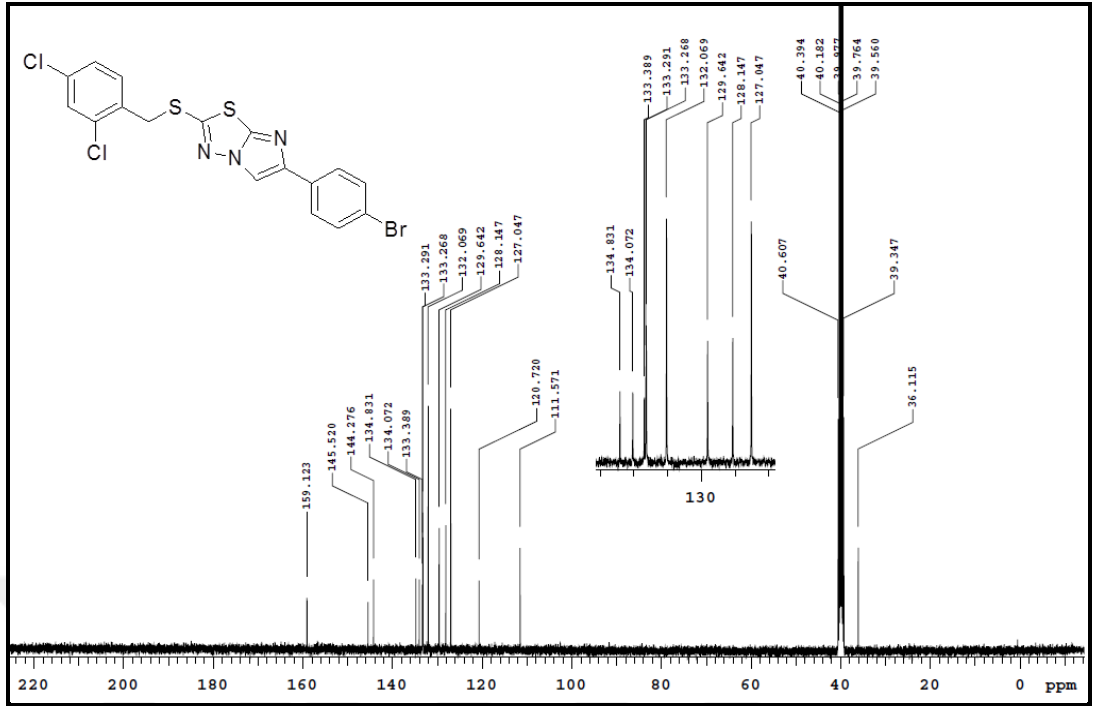
Şekil Ek B.2 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (9) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



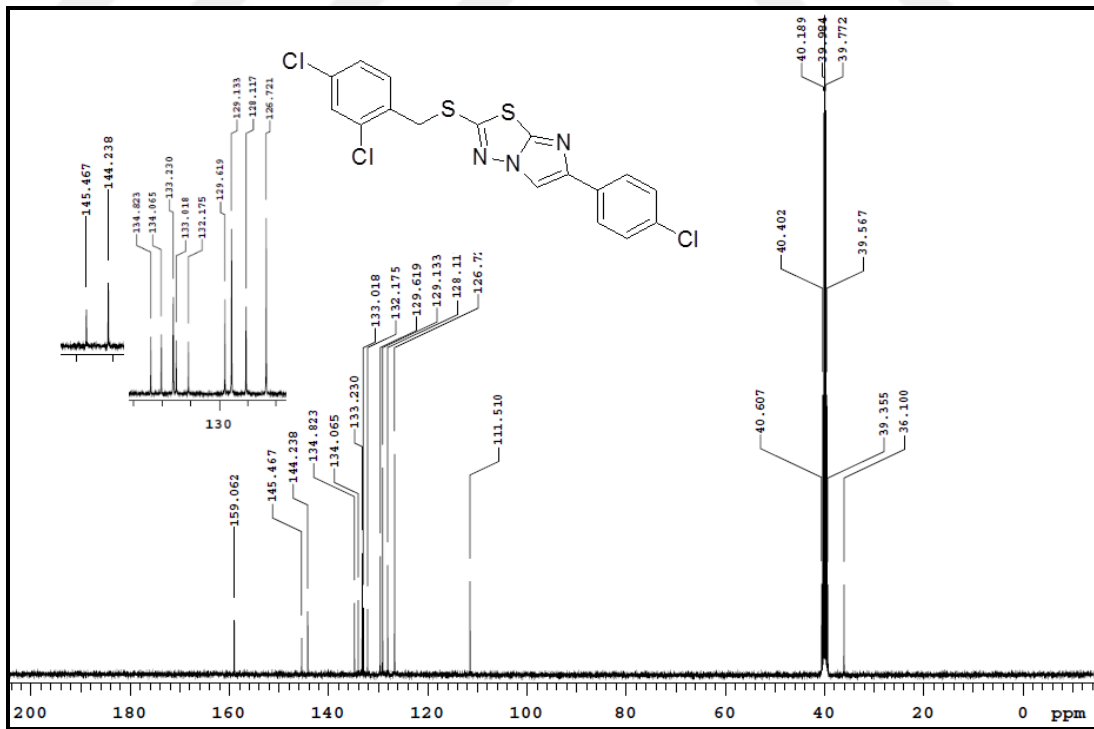
Şekil Ek B.3 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (10) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



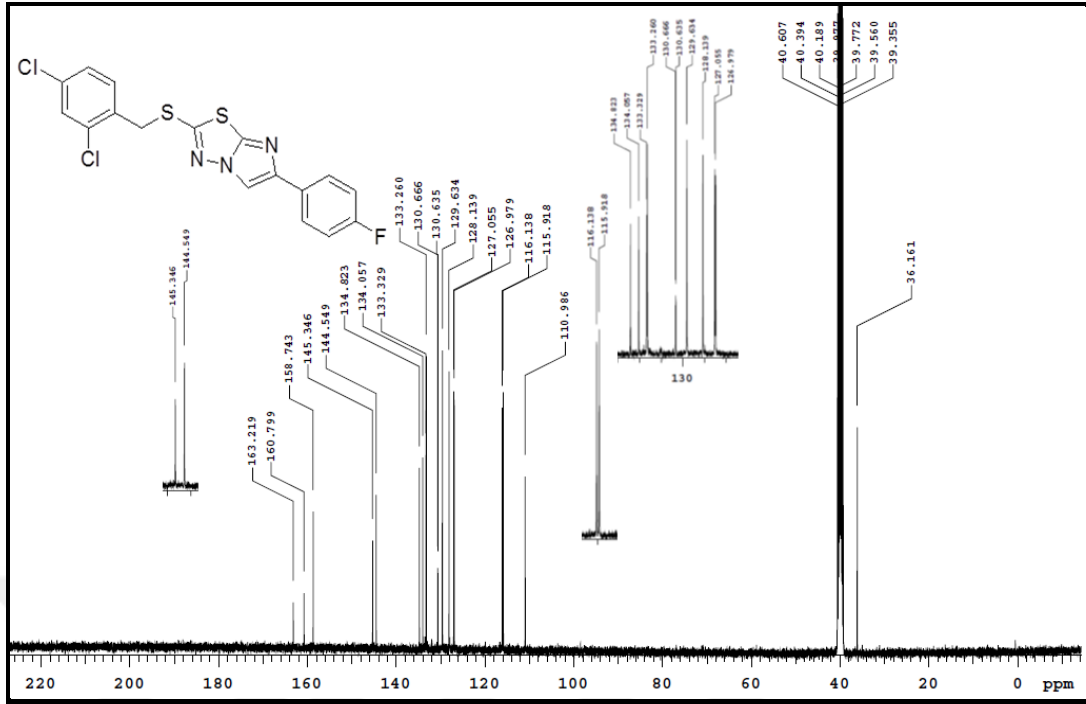
Şekil Ek B.4 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (5a) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



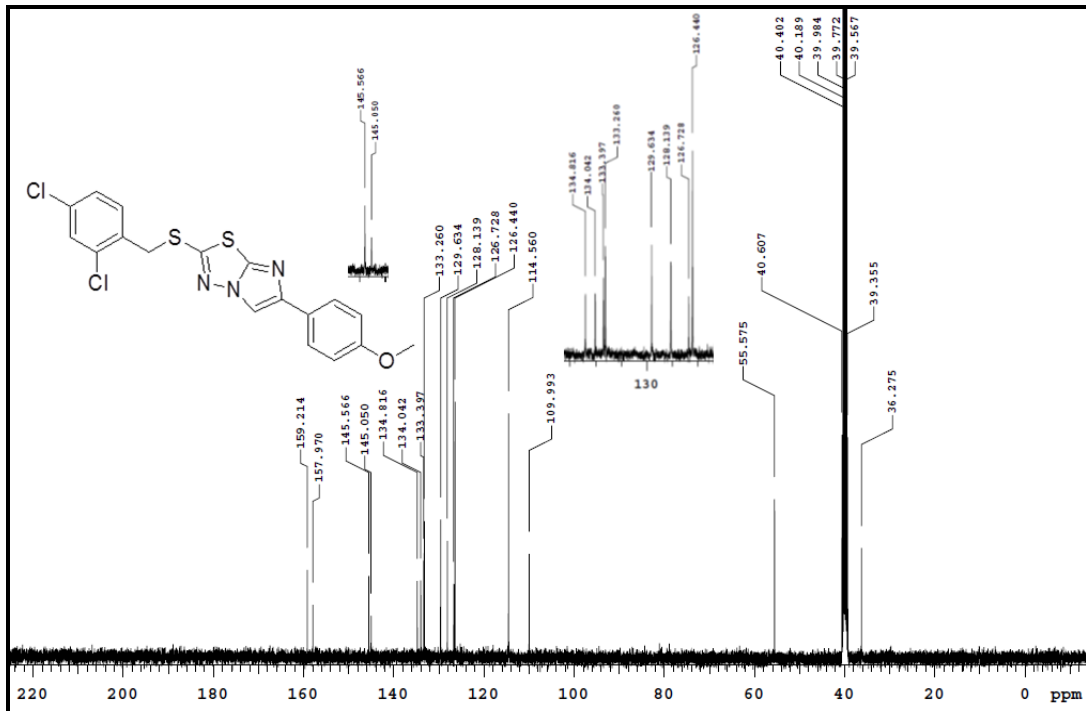
Şekil Ek B.5 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5b) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



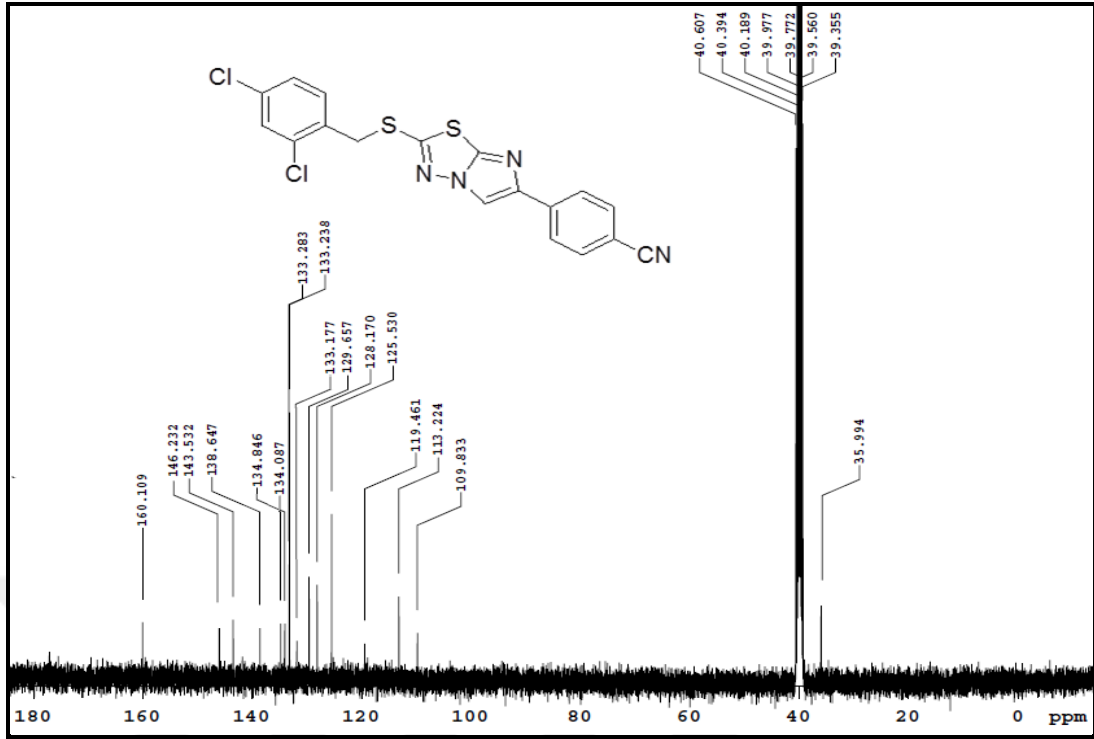
Şekil Ek B.6 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5c) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



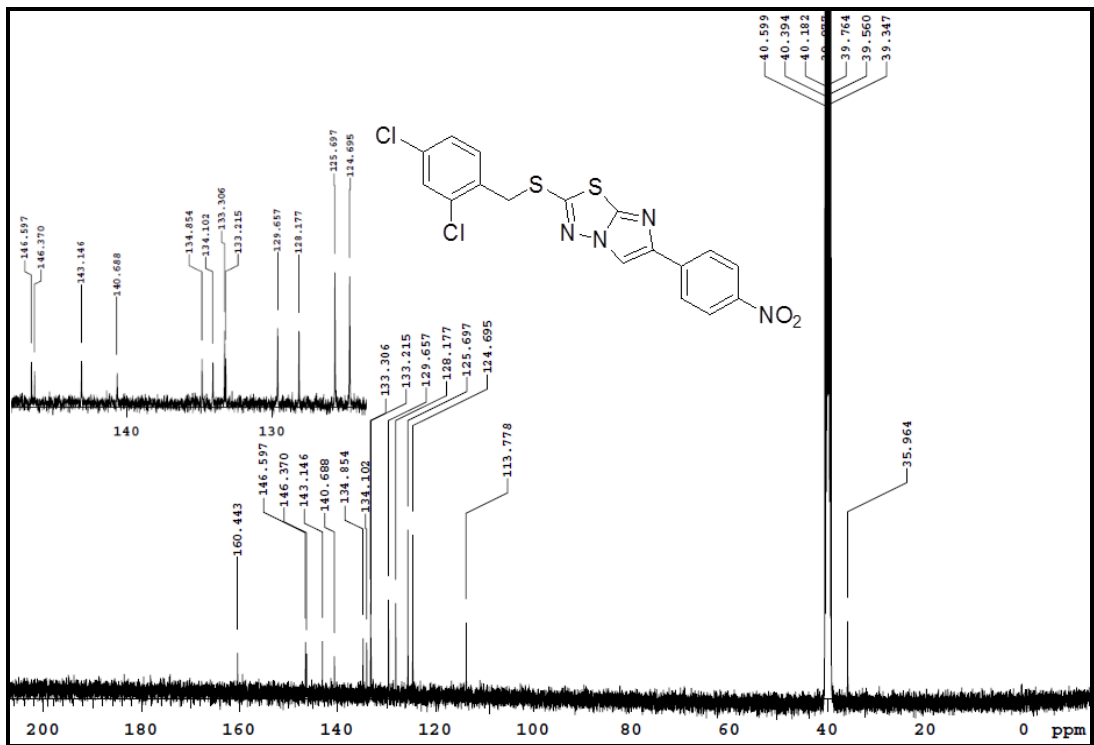
Şekil Ek B.7 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5d) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



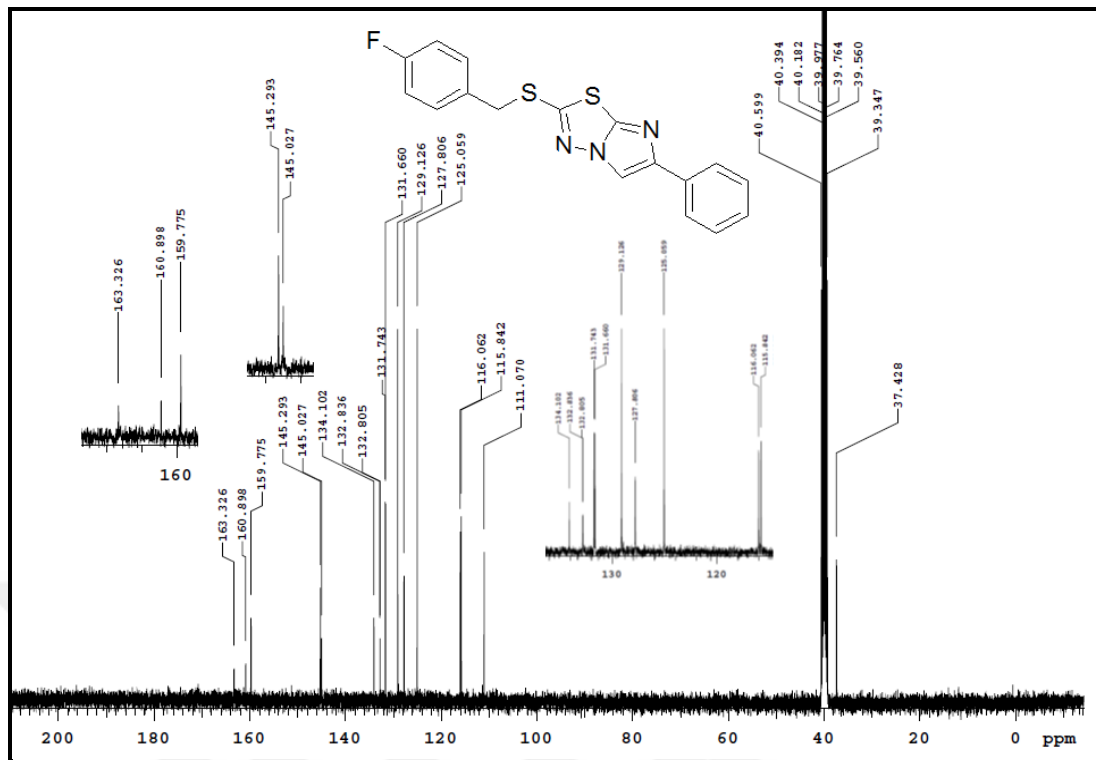
Şekil Ek B.8 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5e) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



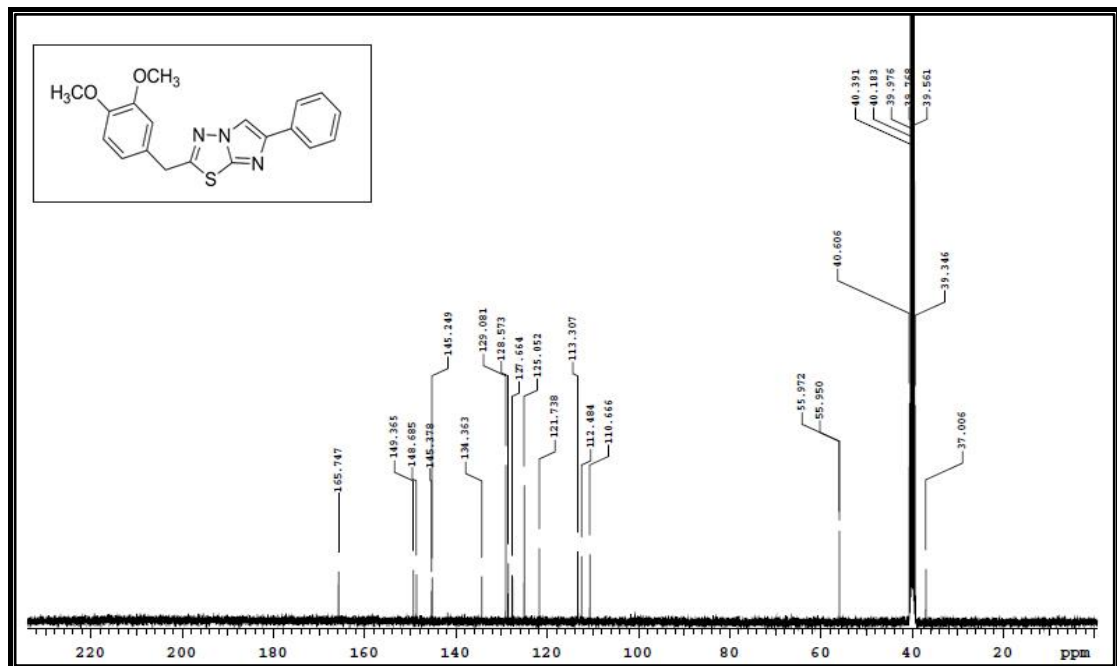
Şekil Ek B.9 4-(2-(2,4-diklorobenziltiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il) benzonitril (5f) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



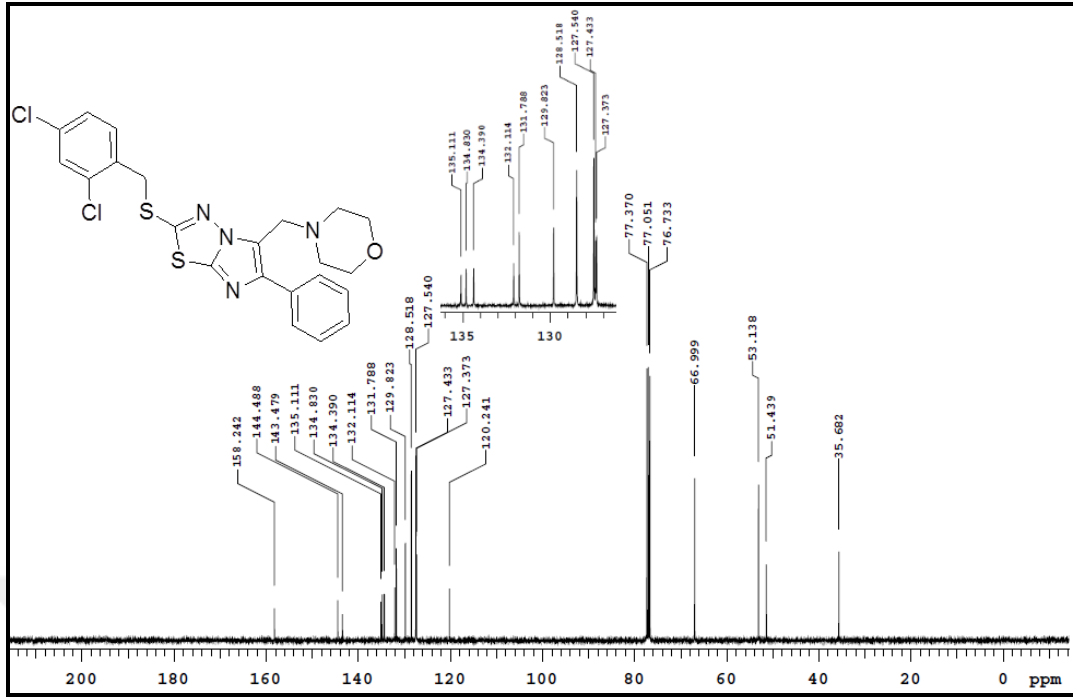
Şekil Ek B.10 2-(2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol) (5g) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



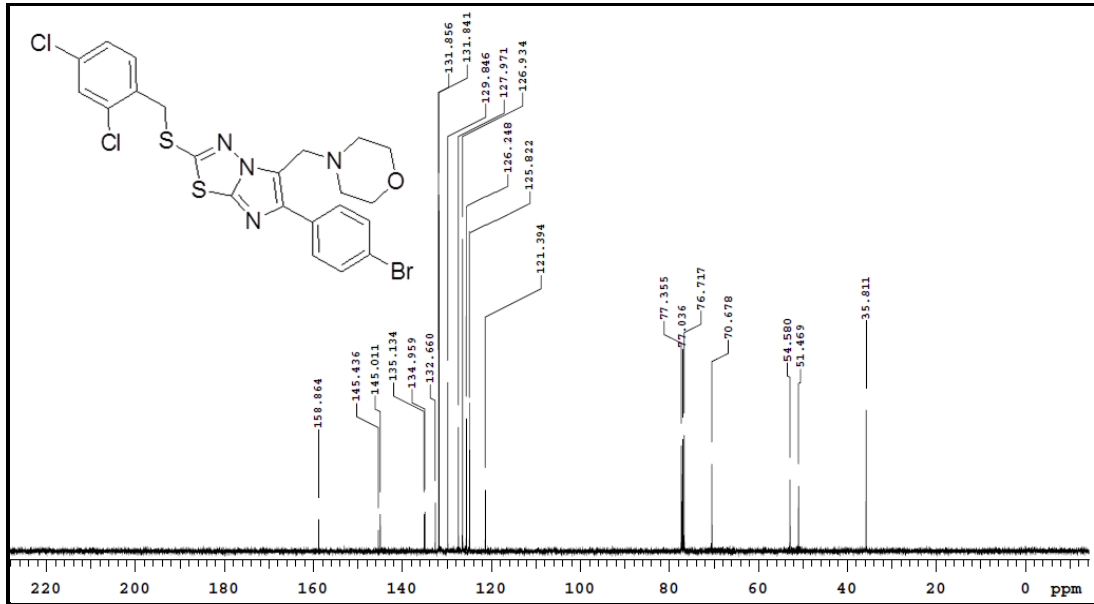
Şekil Ek B.13 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (10) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



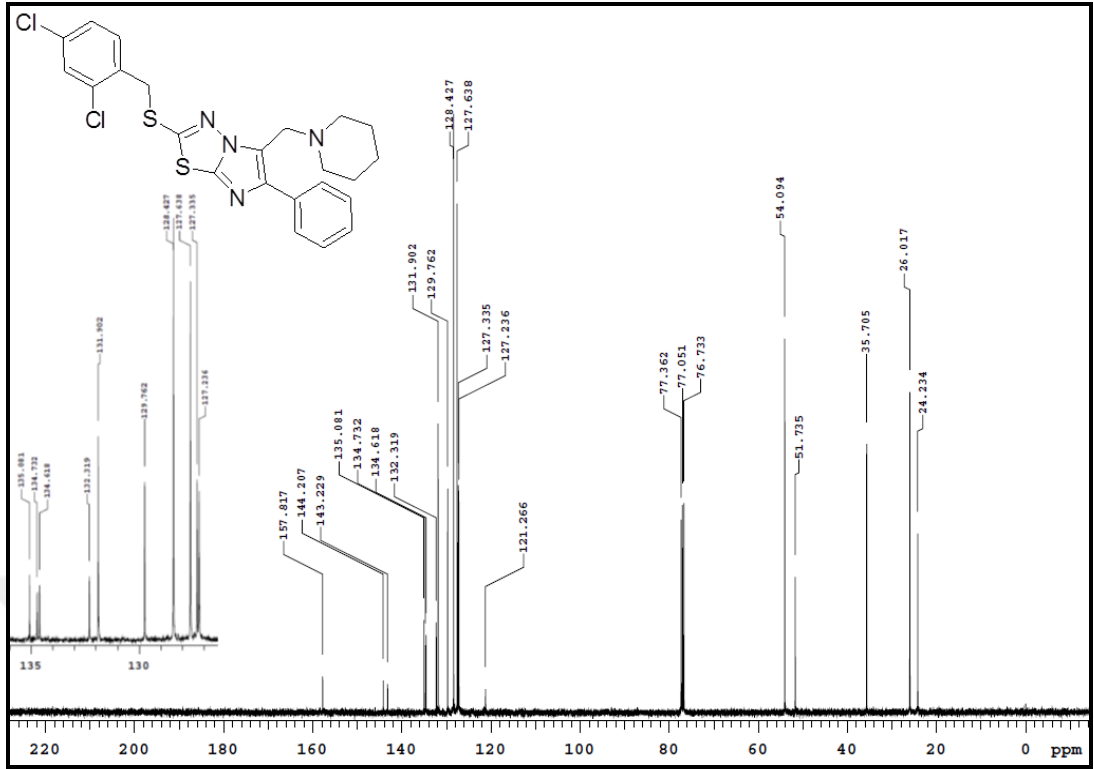
Şekil Ek B.14 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



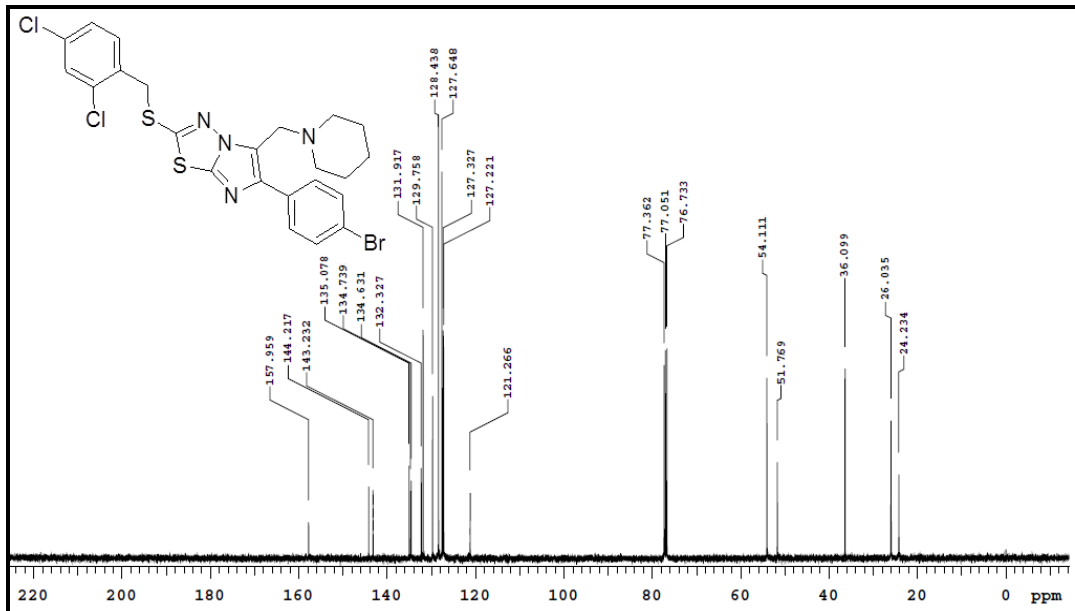
Şekil Ek B.15 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-5-(morfolinometil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (6a) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



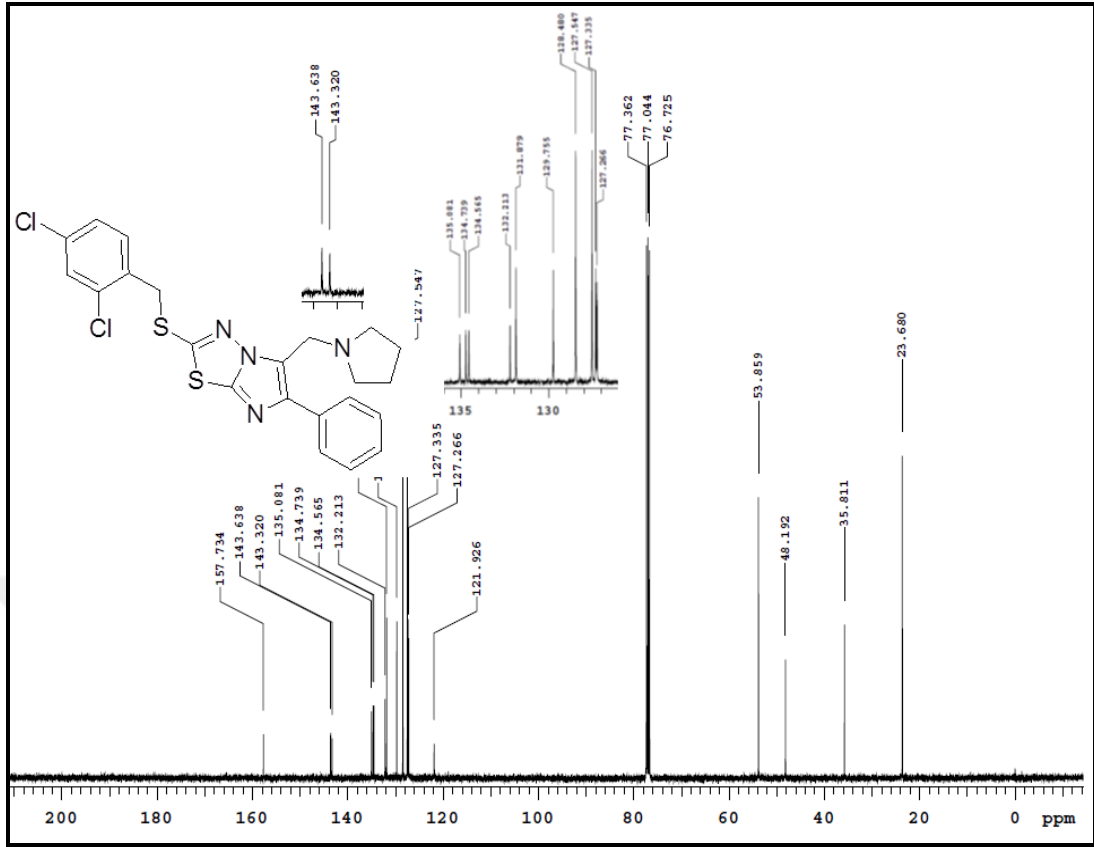
Şekil Ek B.16 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(morfolinometil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (6b) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



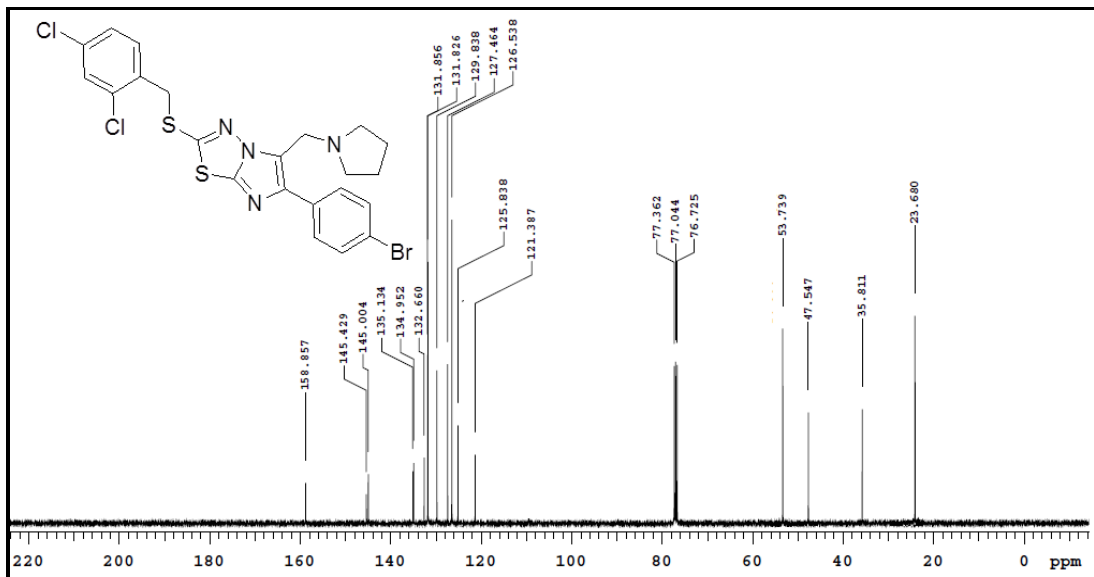
Şekil Ek B.17 2-(2,4-diklorobenziltiyü)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (7a) bileşigine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃).



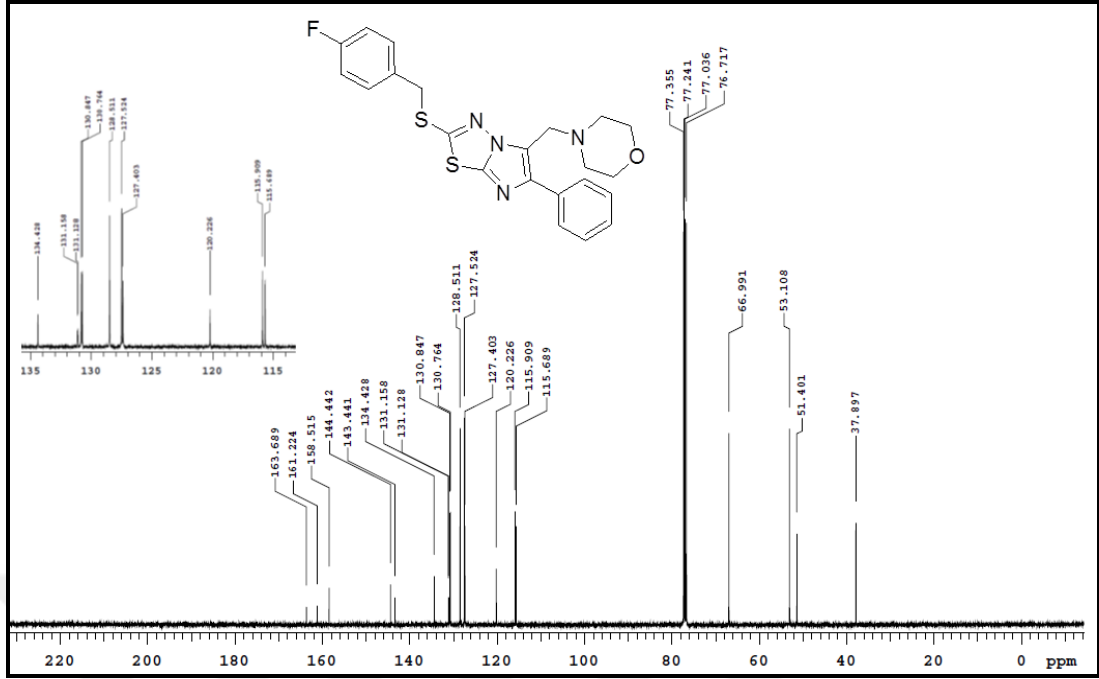
Şekil Ek B.18 2-(2,4-diklorobenziltiyü)-6-(4-bromofenil)-5-(piperidinmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (7b) bileşigine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃).



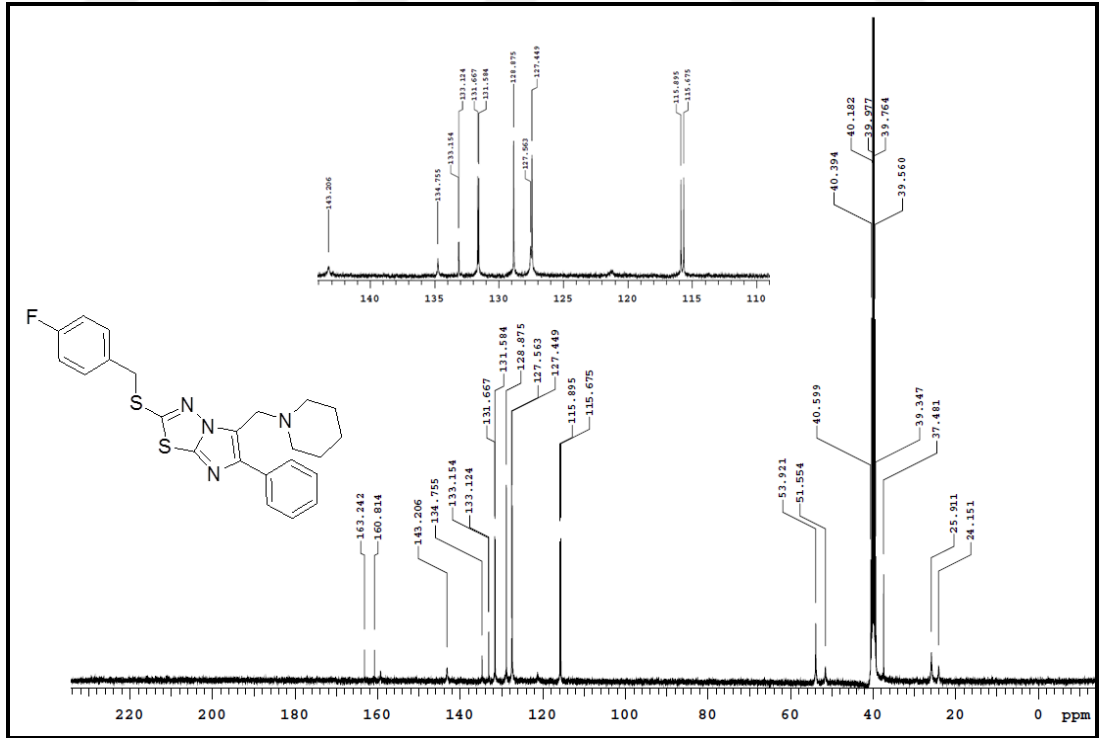
Şekil Ek B.19 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (8a) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃).



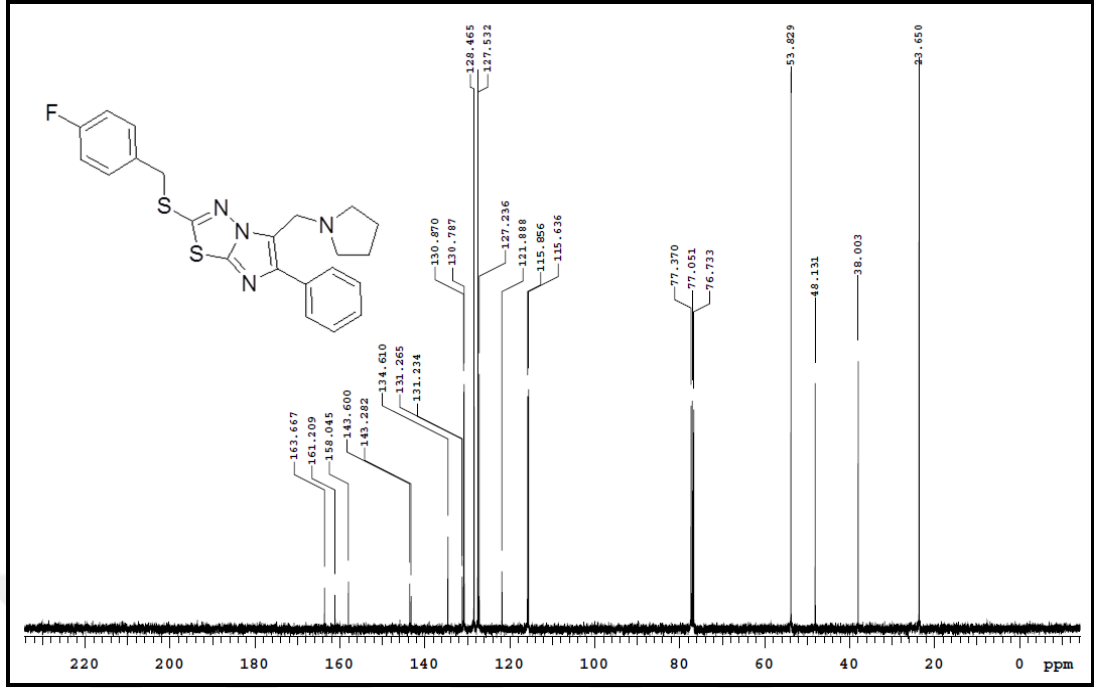
Şekil Ek B.20 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(pirolidinmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (8b) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃).



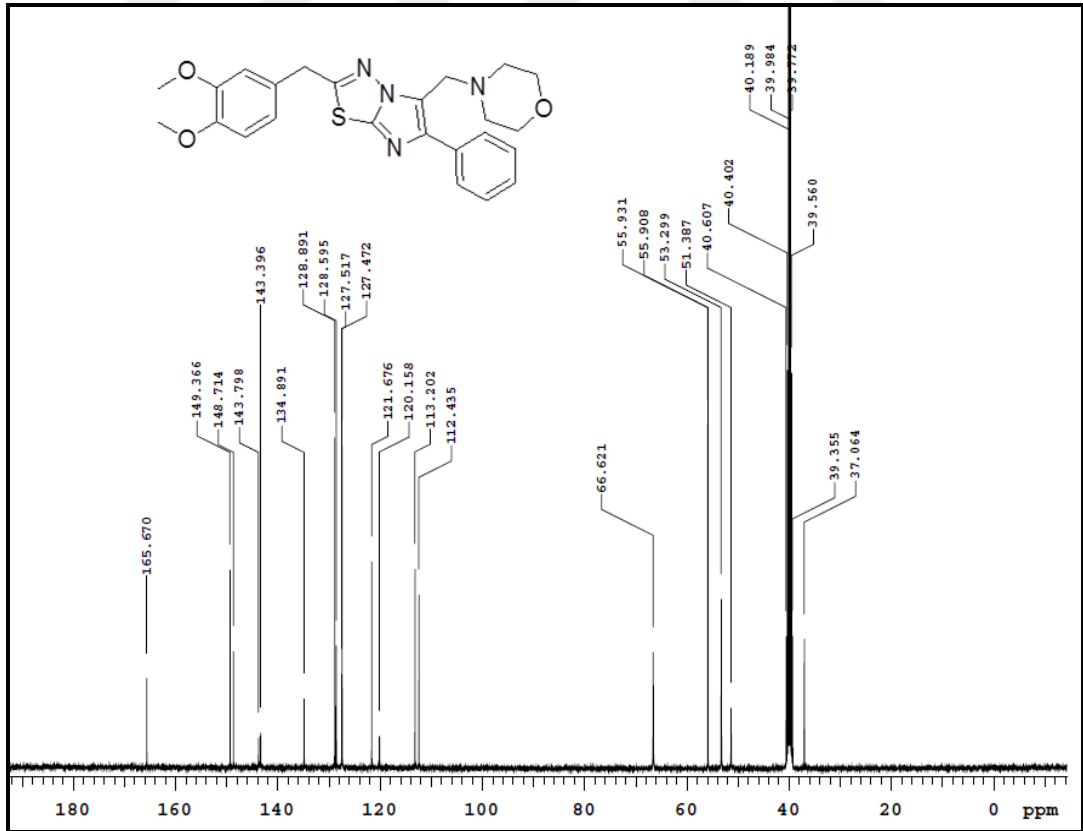
Şekil Ek B.21 2-(4-florobenziltiyo)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (11) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



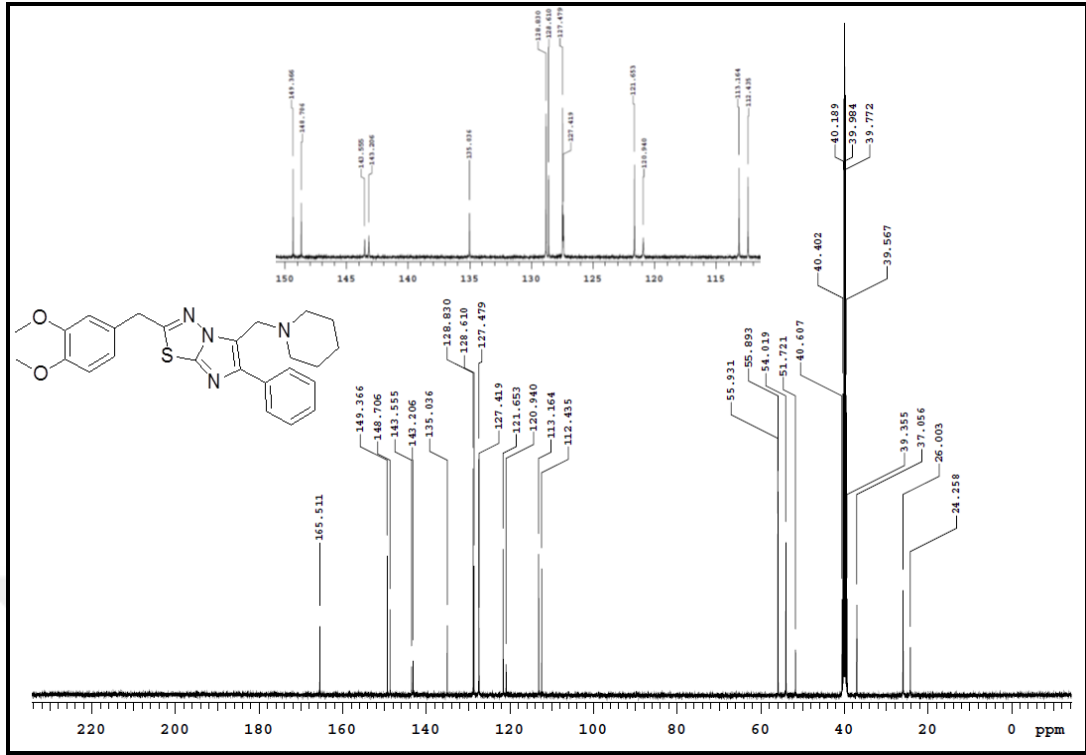
Şekil Ek B.22 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



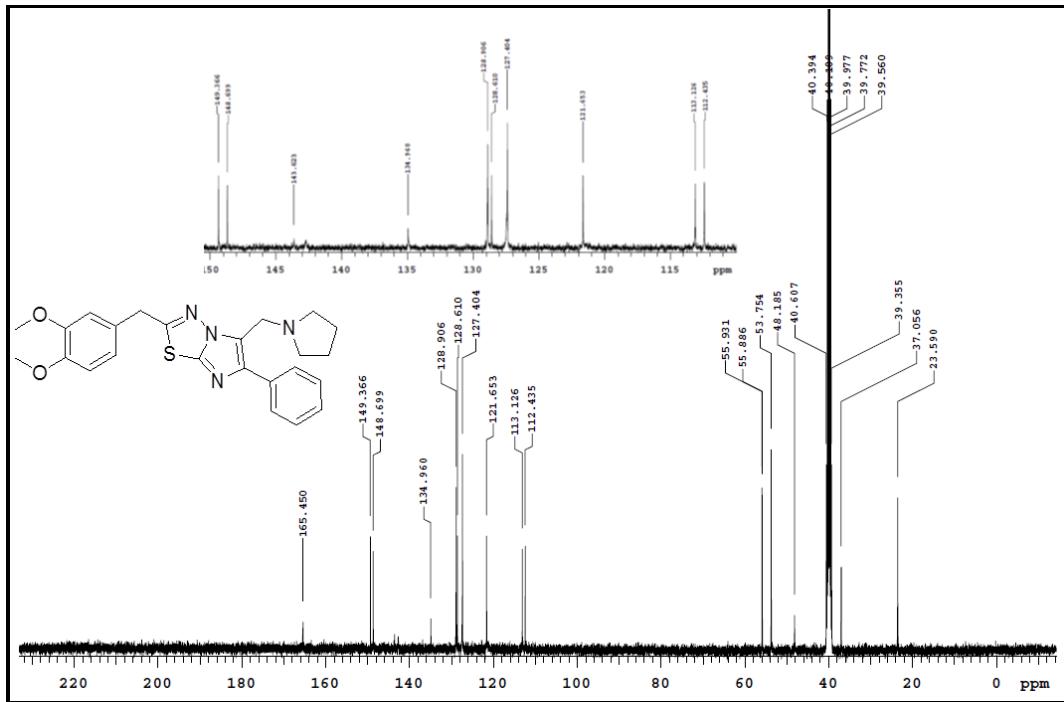
Şekil Ek B.23 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil Ek B.24 2-(3,4-dimetoksibenzil)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (17) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-d_6).



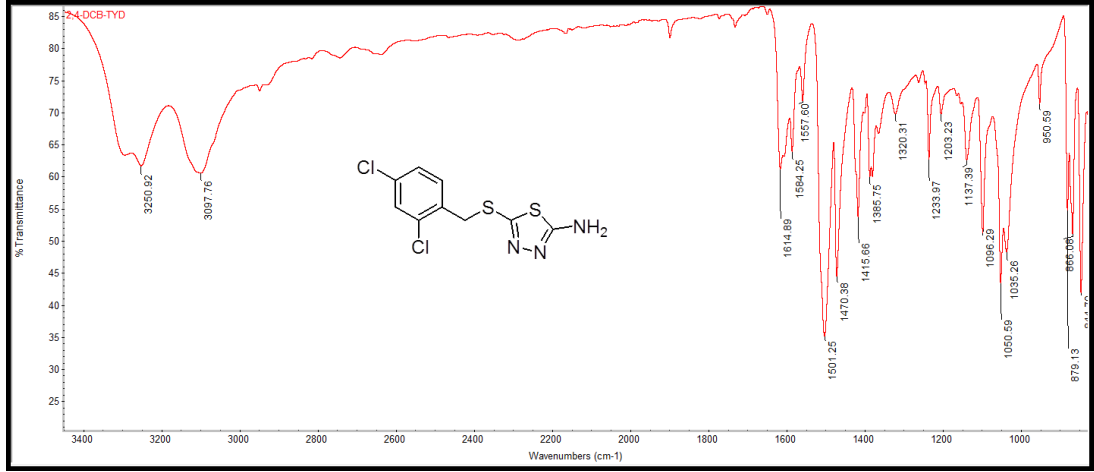
Şekil Ek B.25 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



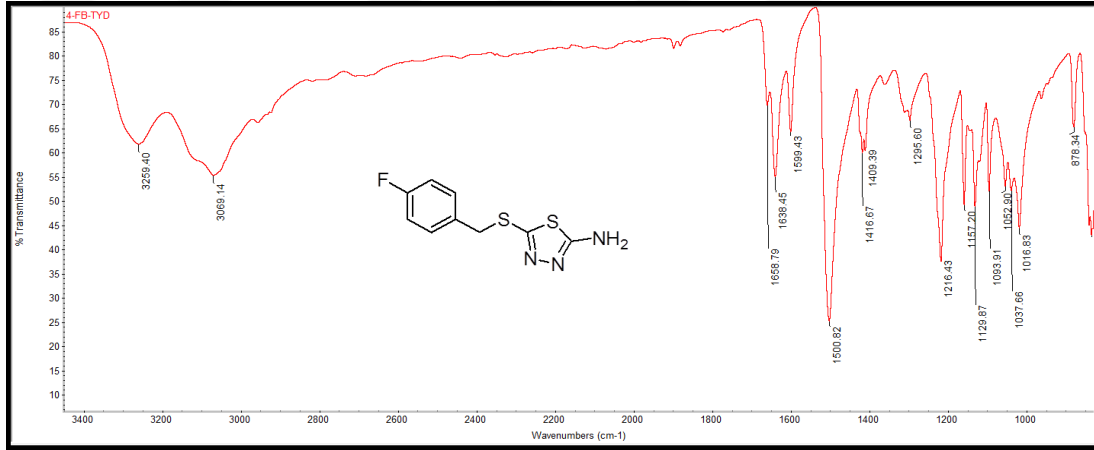
Şekil Ek B.26 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (19) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).

EK AÇIKLAMALAR C.

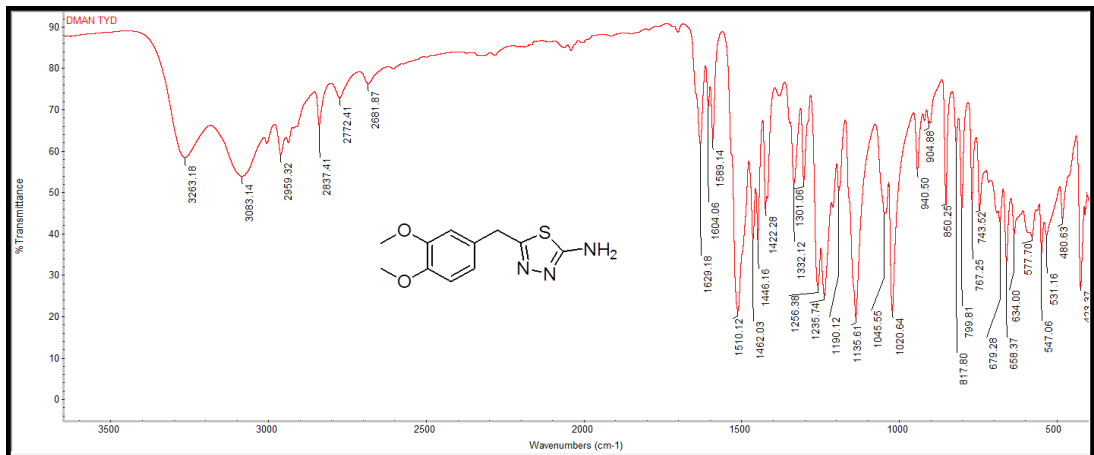
BİLEŞİKLERİN IR SPEKTRUMLARI



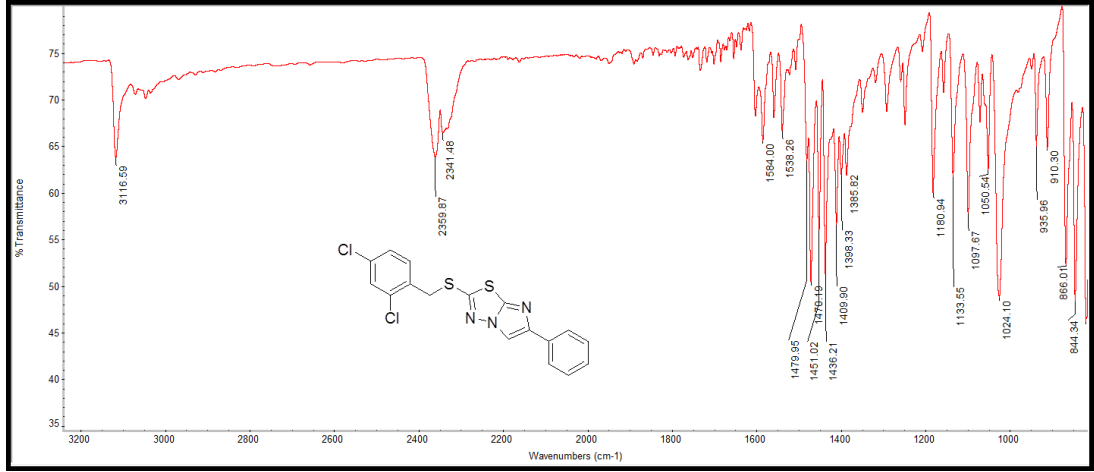
Şekil Ek C.1 5-(2,4-diklorobenziltiyo)-1,3,4-tiadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait IR Spektrumu.



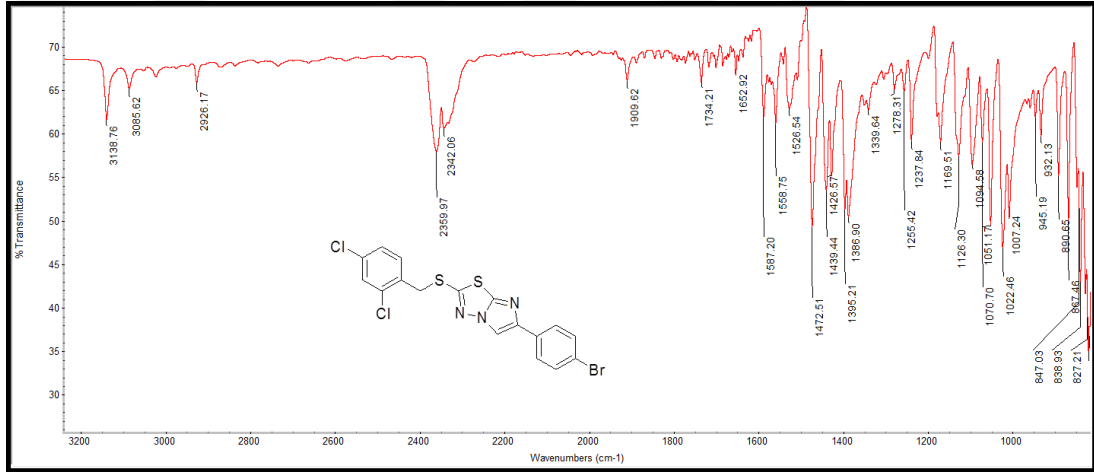
Şekil Ek C.2 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (9) bileşiğine ait IR Spektrumu.



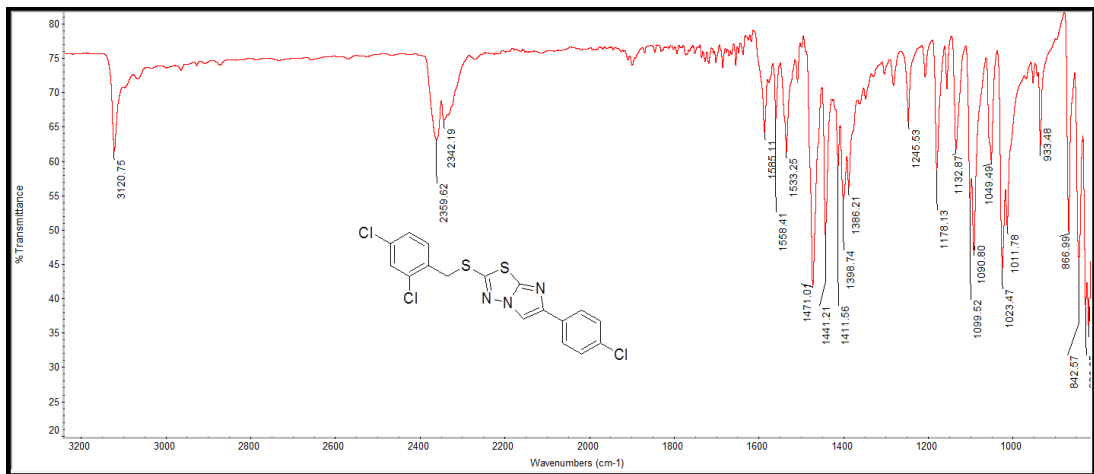
Şekil Ek C.3 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (15) bileşiğine ait IR Spektrumu.



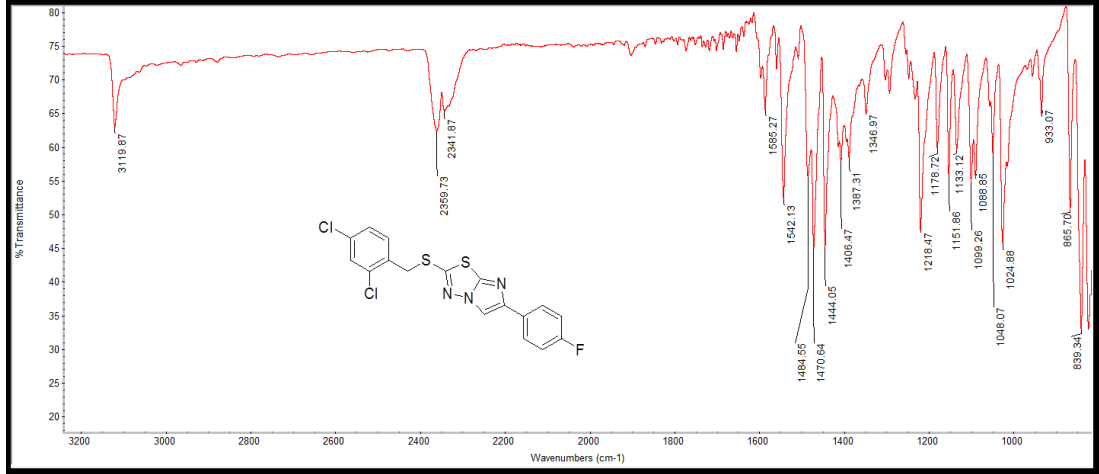
Şekil Ek C.4 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5a) bileşiğine ait IR Spektrumu.



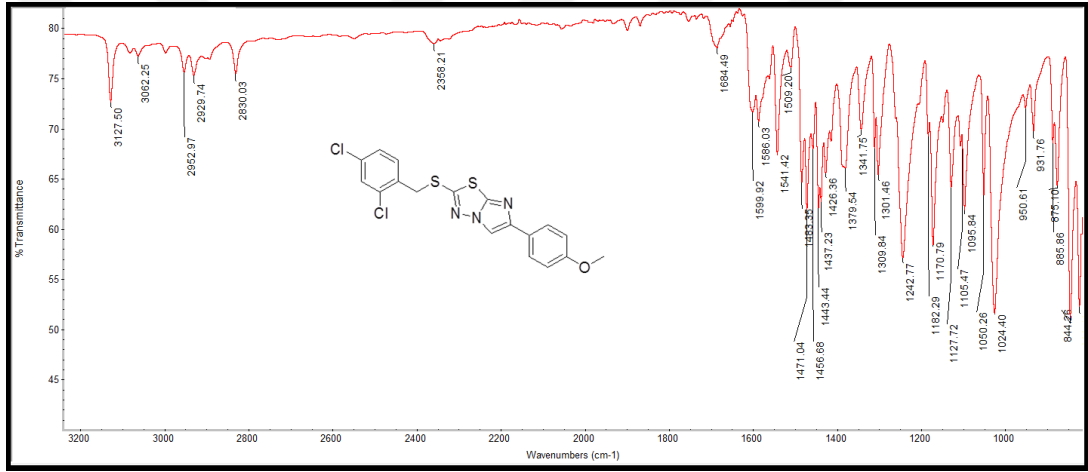
Şekil Ek C.5 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5b) bileşiğine ait IR Spektrumu.



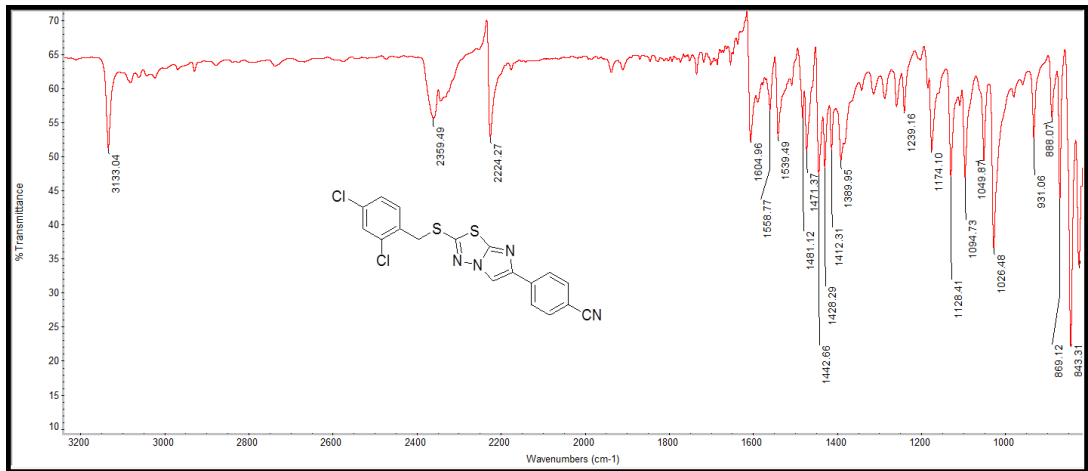
Şekil Ek C.6 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5c) bileşiğine ait IR Spektrumu.



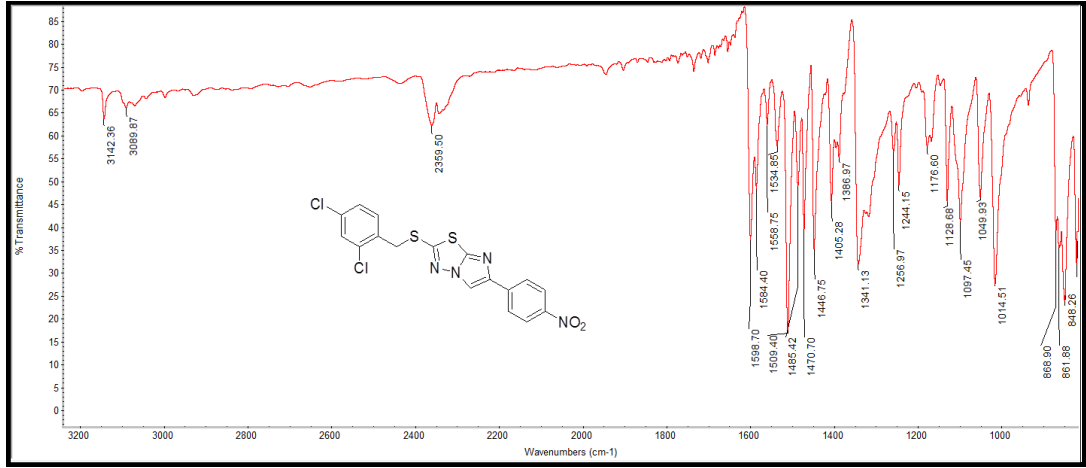
Şekil Ek C.7 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5d) bileşiğine ait IR Spektrumu.



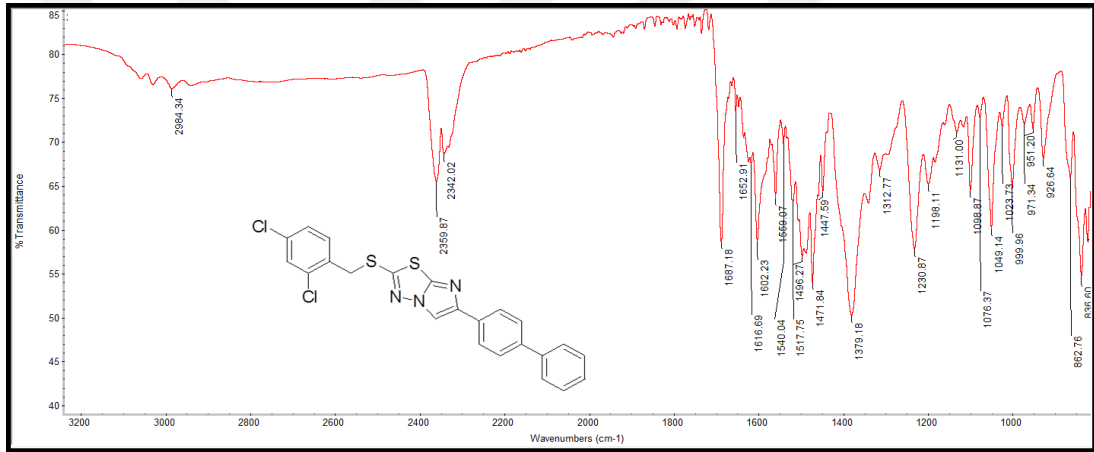
Şekil Ek C.8 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5e) bileşiğine ait IR Spektrumu.



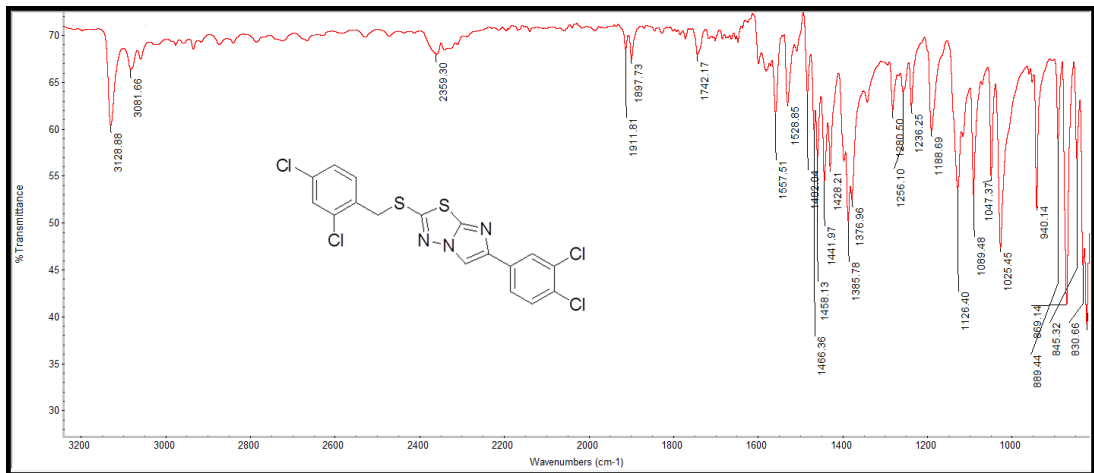
Şekil Ek C.9 4-(2-(2,4-diklorobenziltiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (5f) bileşiğine ait IR Spektrumu.



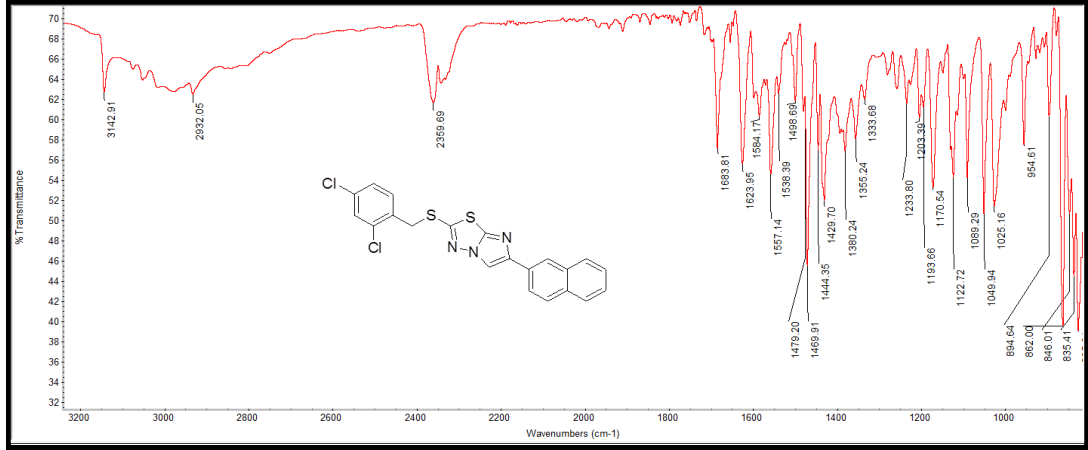
Şekil Ek C.10 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5g) bileşiğine ait IR Spektrumu.



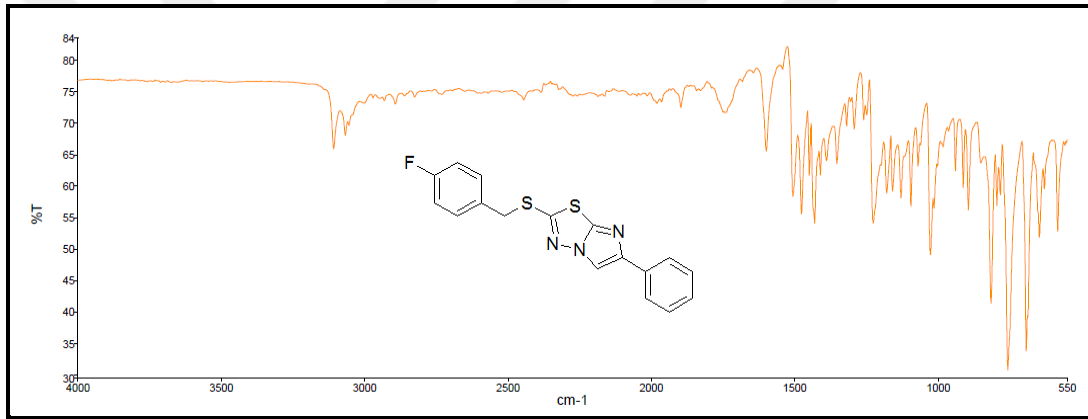
Şekil Ek C.11 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5h) bileşiğine ait IR Spektrumu.



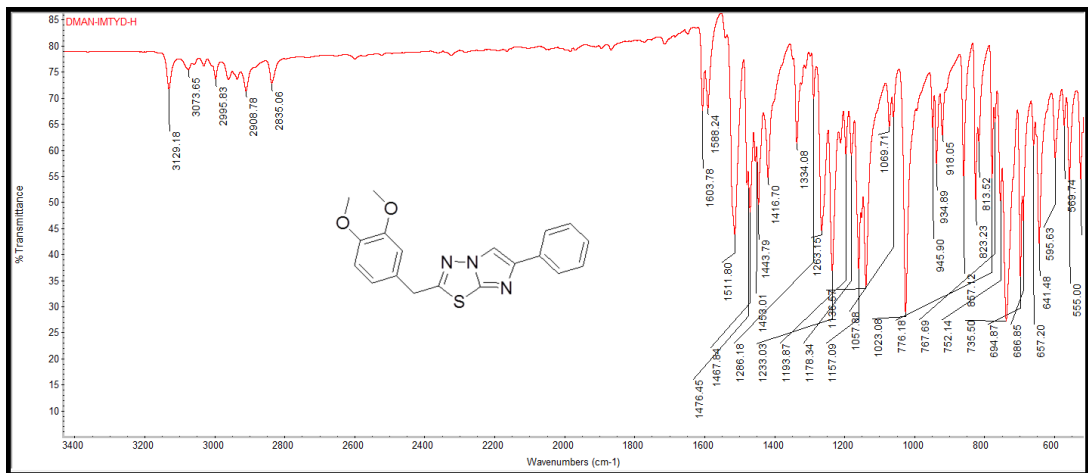
Şekil Ek C.12 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5i) bileşiğine ait IR Spektrumu.



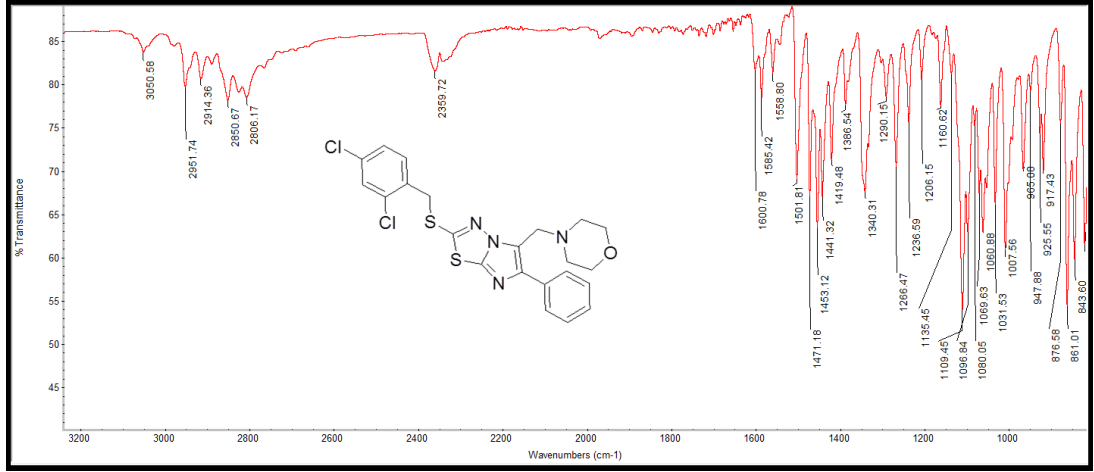
Şekil Ek C.13 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5k) bileşiğine ait IR Spektrumu.



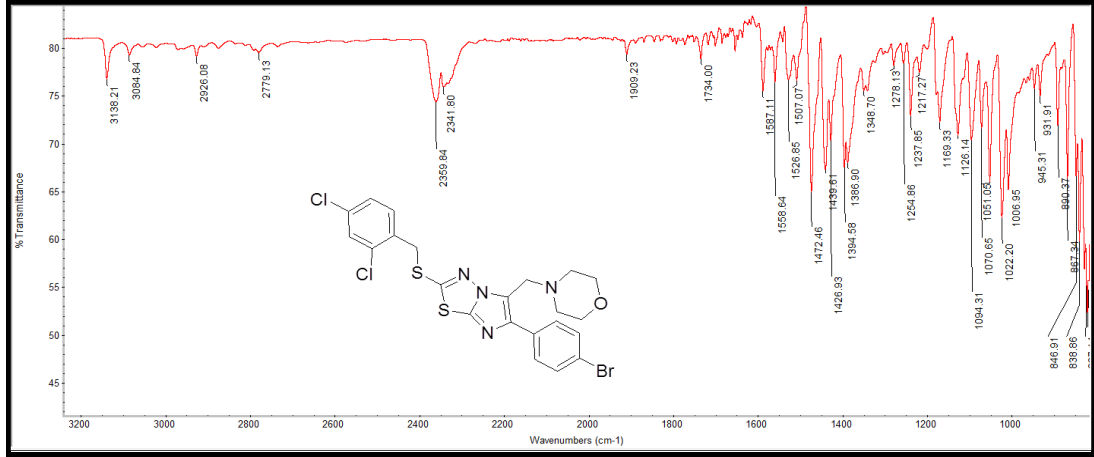
Şekil Ek C.14 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (10) bileşiğine ait IR Spektrumu.



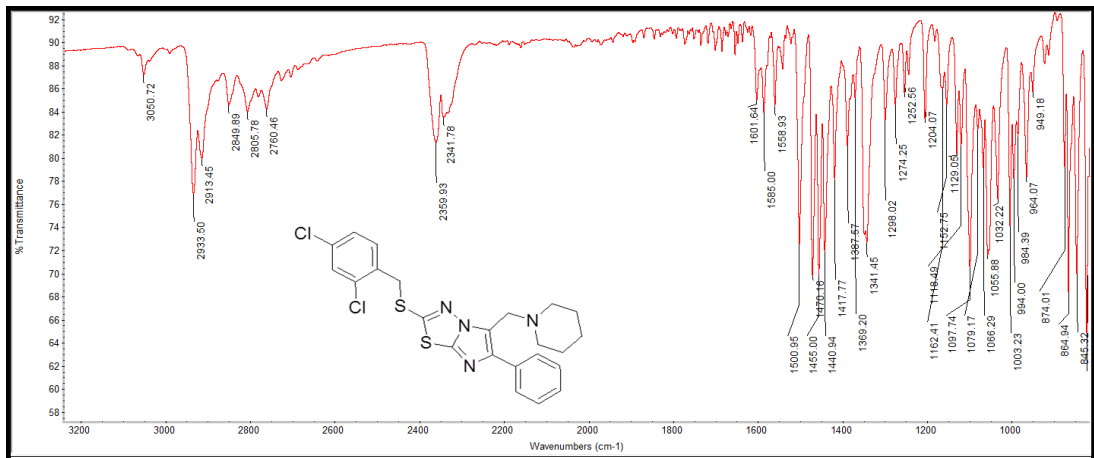
Şekil Ek C.15 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait IR Spektrumu.



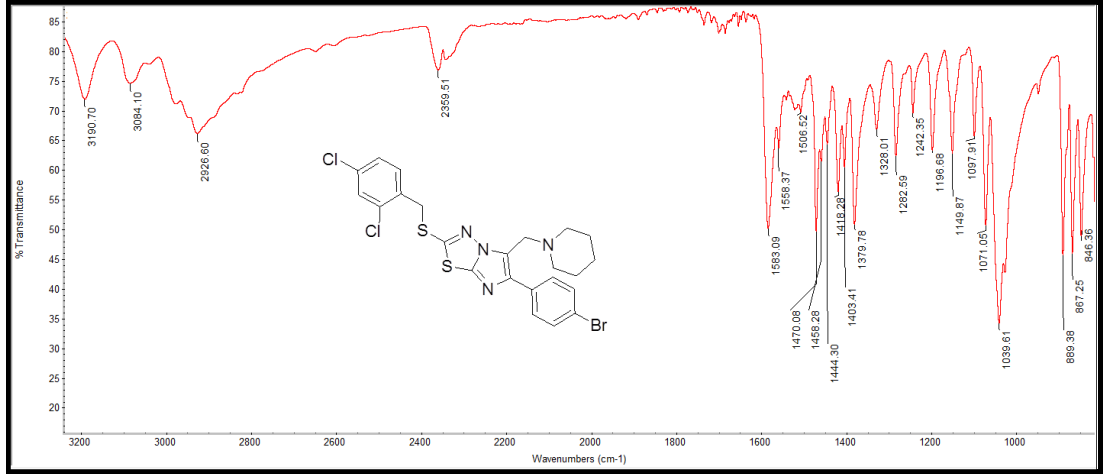
Şekil Ek C.16 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-5-(morfolinometil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (6a) bileşiğine ait IR Spektrumu.



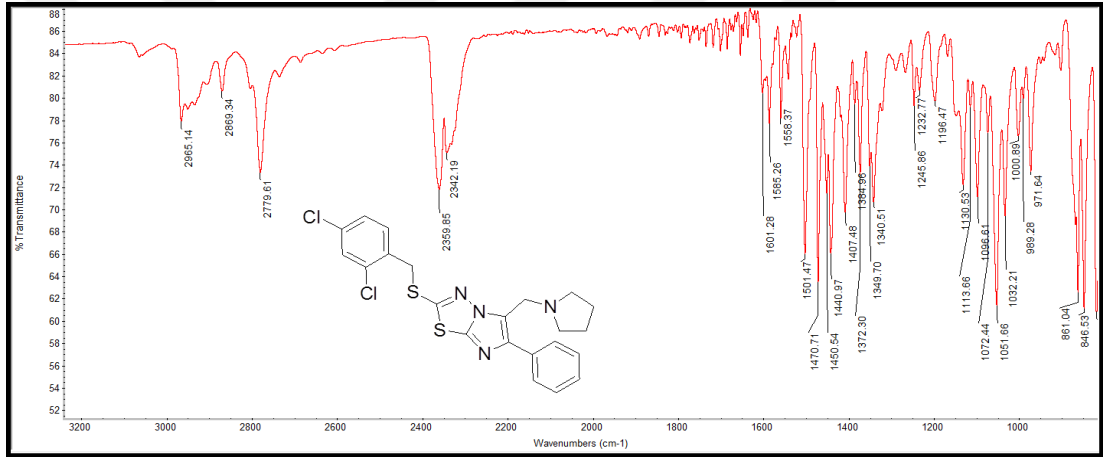
Şekil Ek C.17 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(morfolinometil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (6b) bileşiğine ait IR Spektrumu.



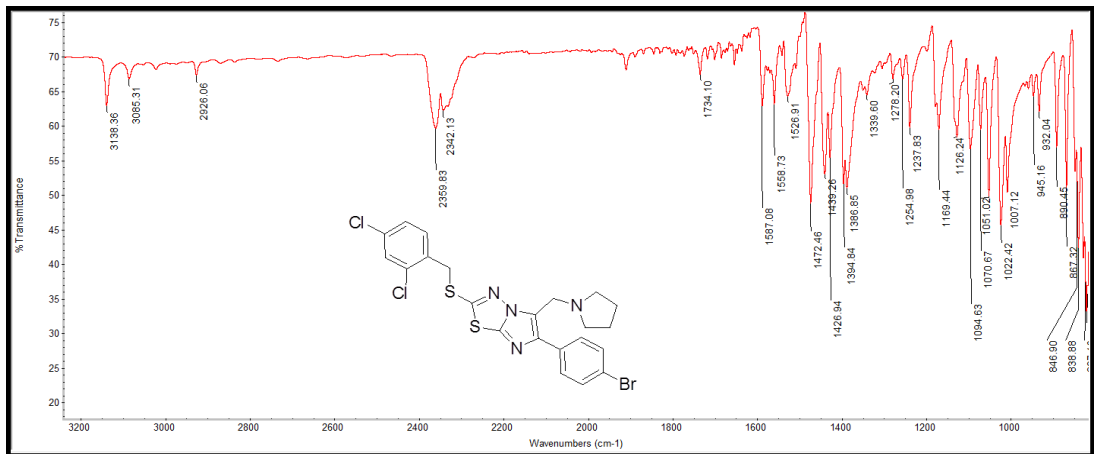
Şekil Ek C.18 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (7a) bileşiğine ait IR Spektrumu.



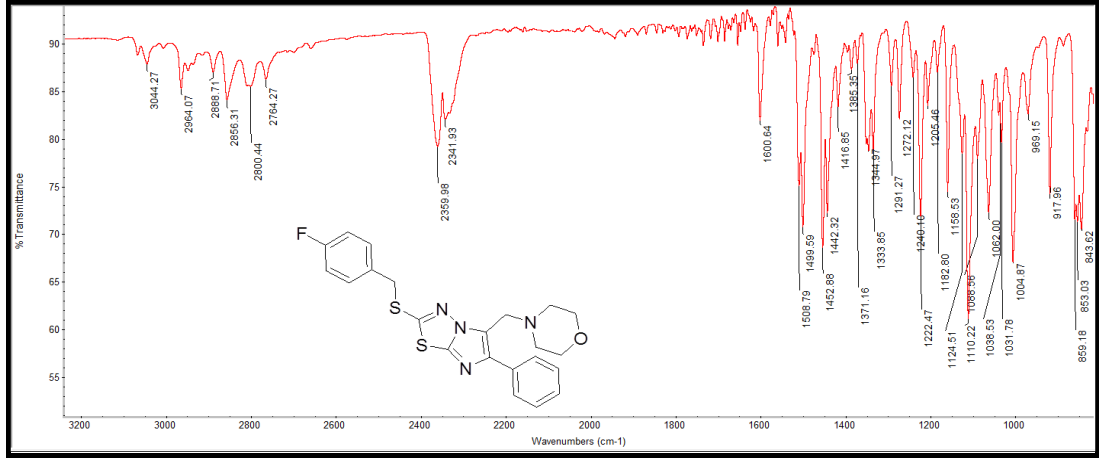
Şekil Ek C.19 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(piperidinmetil)imidazo [2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (7b) bileşiğine ait IR Spektrumu.



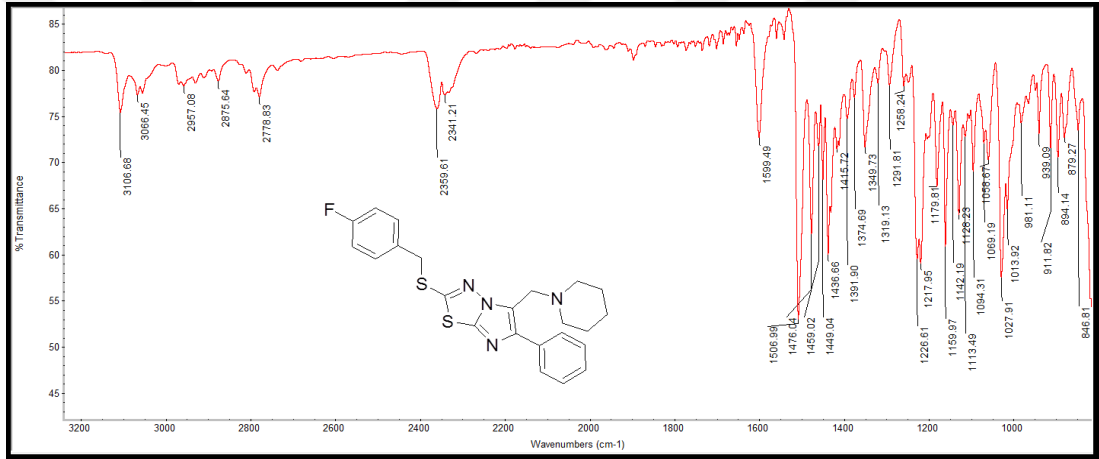
Şekil Ek C.20 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (8a) bileşiğine ait IR Spektrumu.



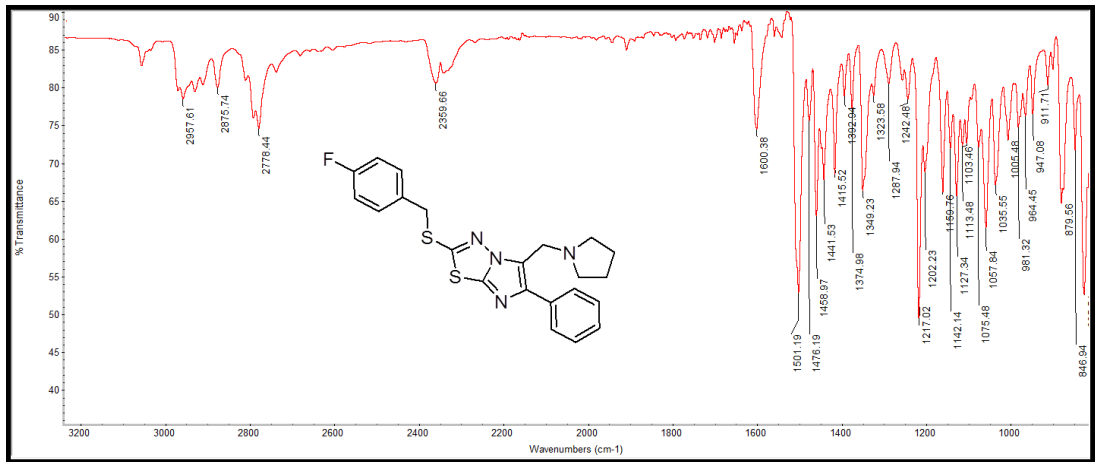
Şekil Ek C.21 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(pirolidinmetil)imidazo [2,1-b][1,3,4] tiyadiazol (8b) bileşiğine ait IR Spektrumu.



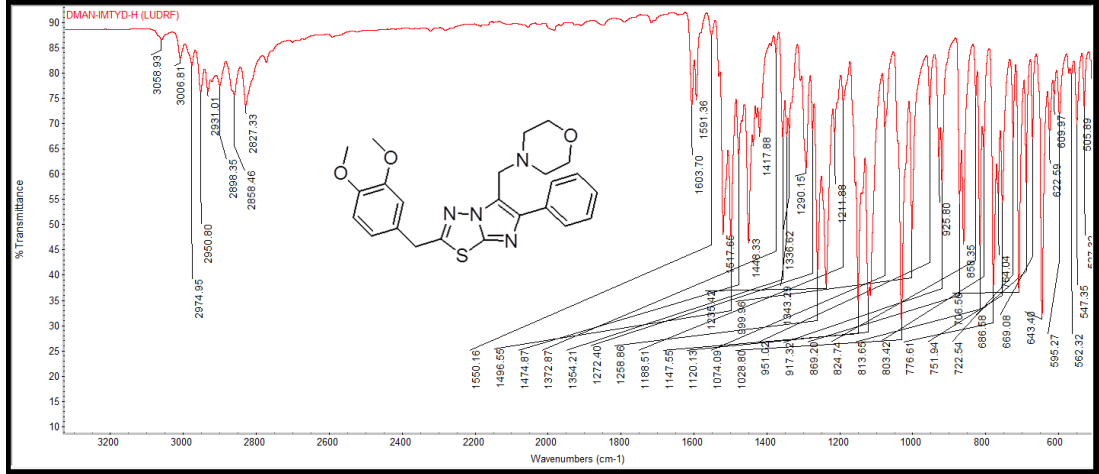
Şekil Ek C.22 2-(4-florobenziltiyo)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (11) bileşiğine ait IR Spektrumu.



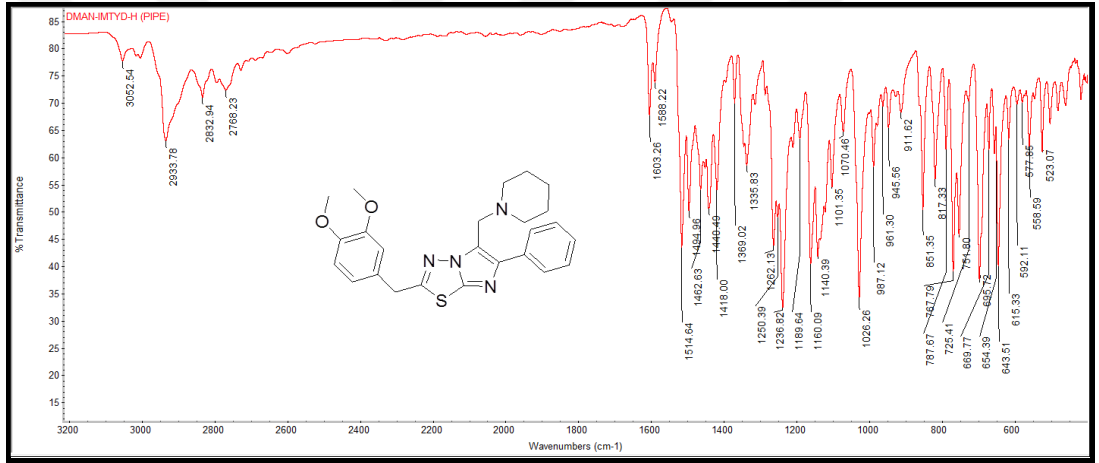
Şekil Ek C.23 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait IR Spektrumu.



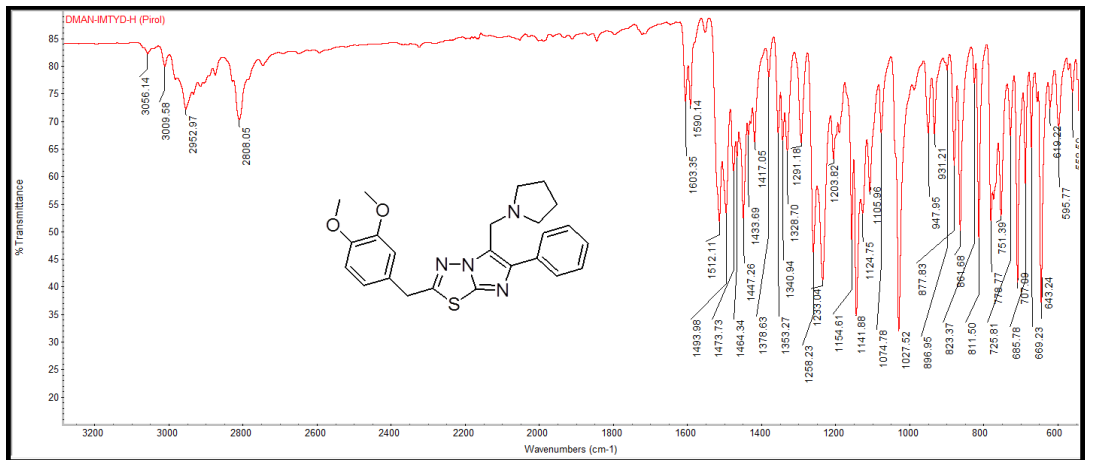
Şekil Ek C.24 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait IR Spektrumu.



Şekil Ek C.25 2-(3,4-dimetoksibenzil)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (17) bileşiğine ait IR Spektrumu.



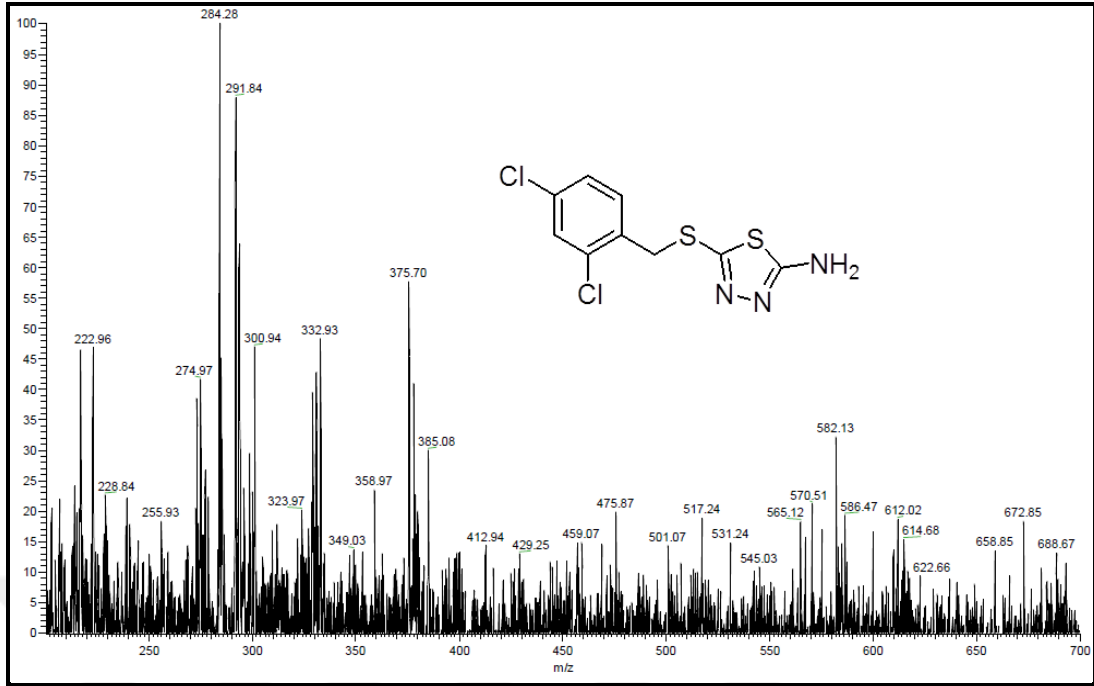
Şekil Ek C.26 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait IR Spektrumu.



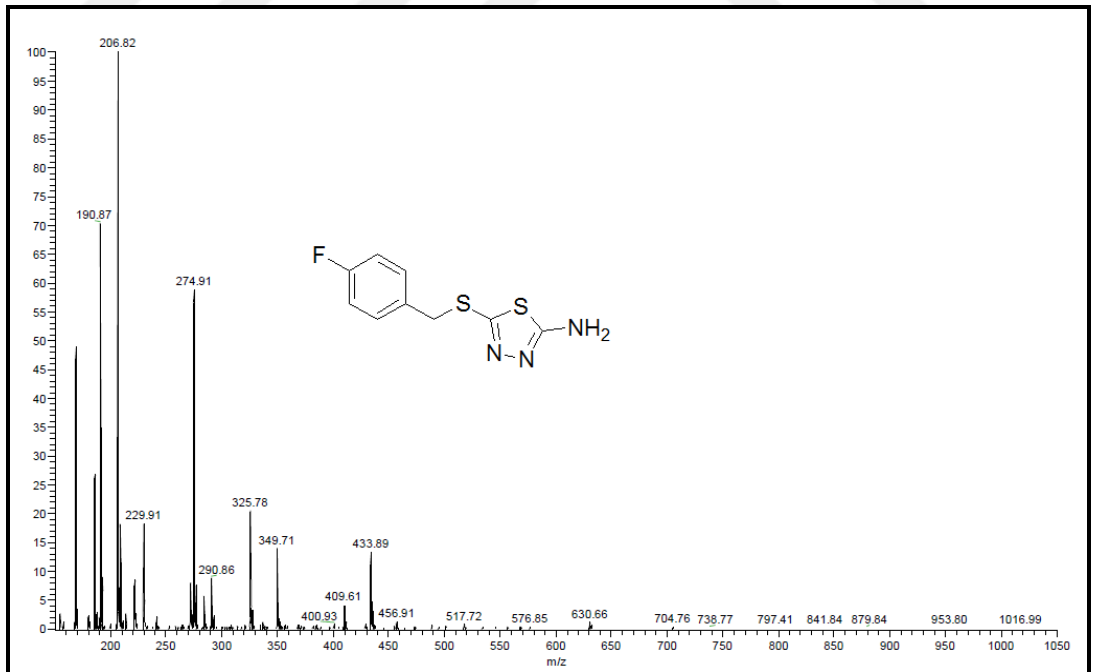
Şekil Ek C.27 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (19) bileşiğine ait IR Spektrumu.

EK AÇIKLAMALAR D.

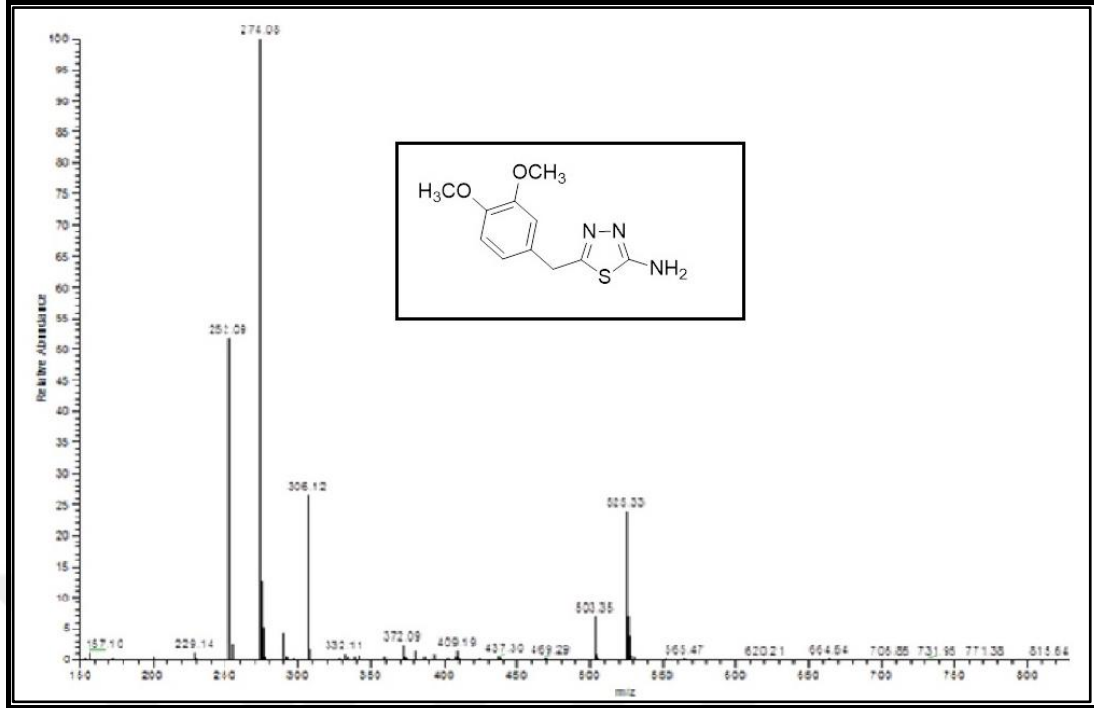
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI



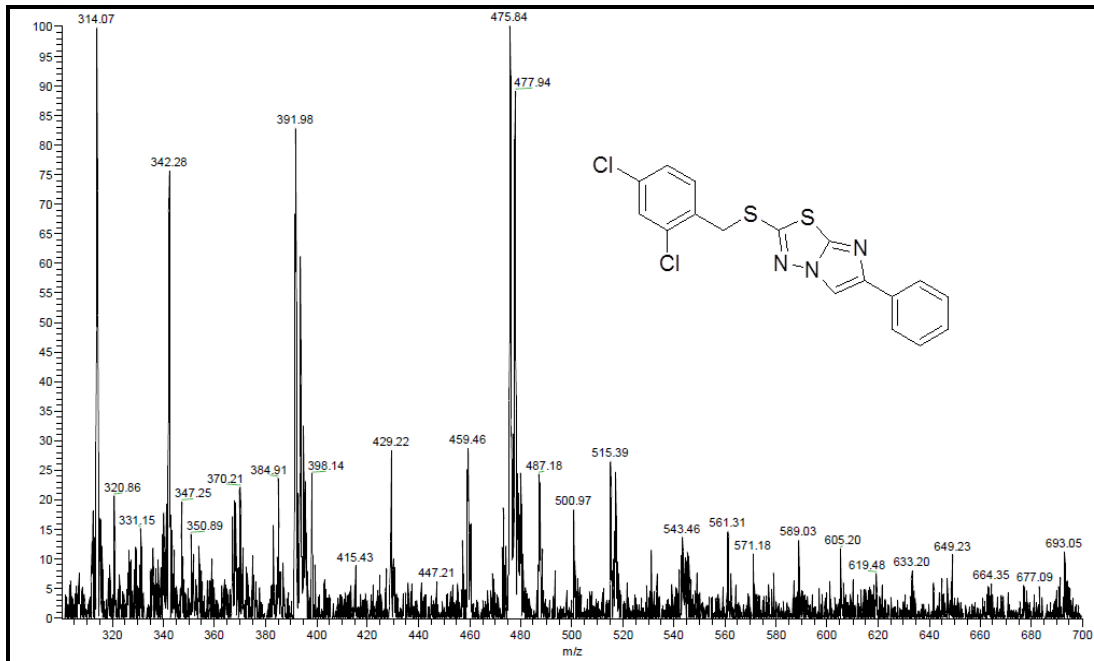
Şekil Ek D.1 5-(2,4-diklorobenziltiyo)-1,3,4-tiadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait kütle spektrumu.



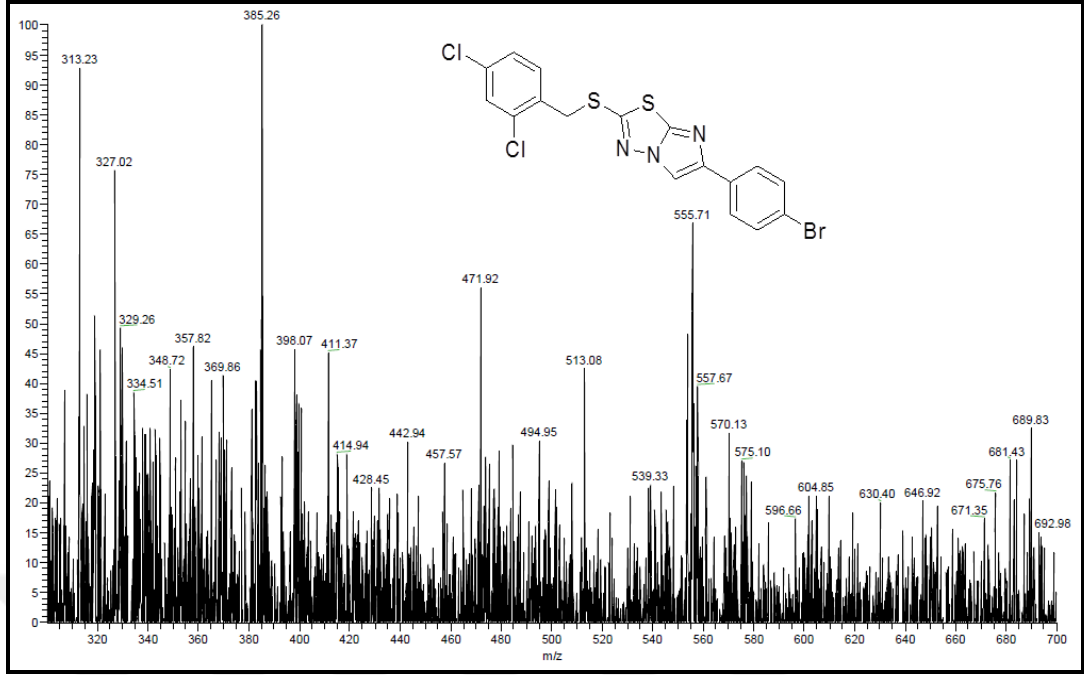
Şekil Ek D.2 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (9) bileşiğine ait kütle spektrumu.



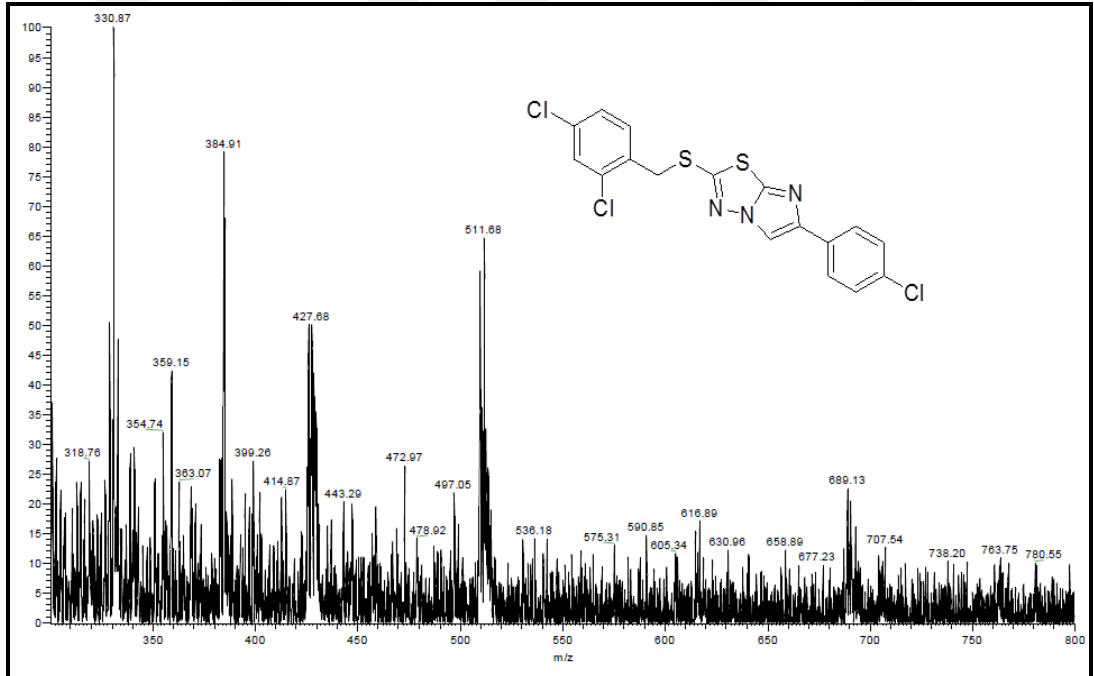
Şekil Ek D.3 5-(3,4-dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (15) bileşiğine ait kütle spektrumu.



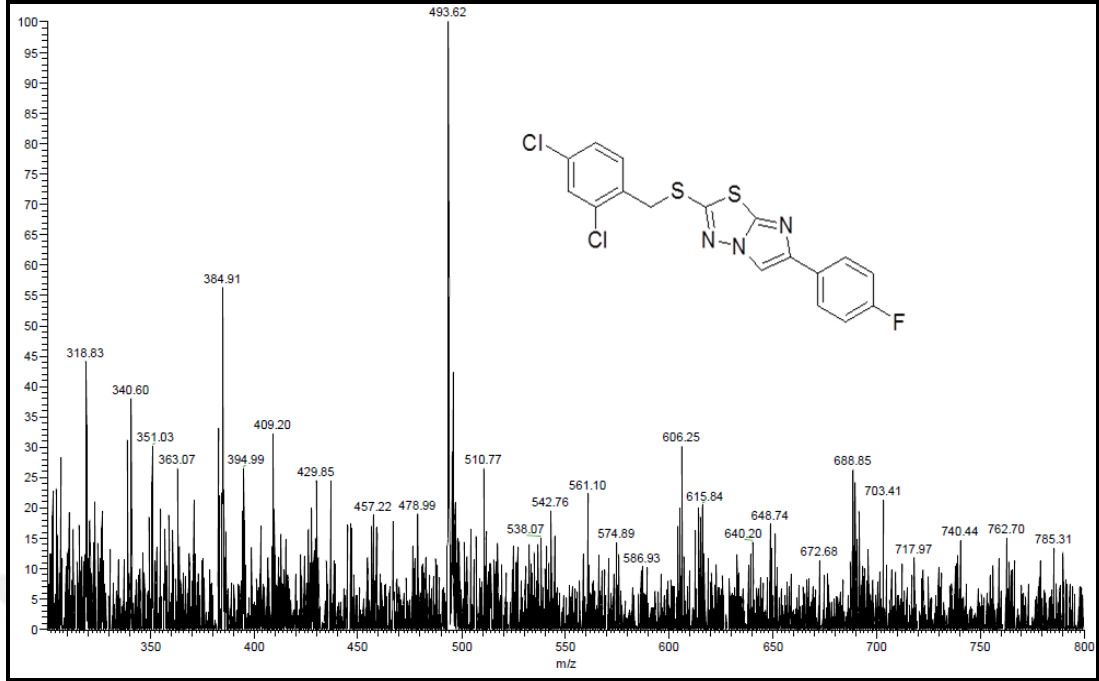
Şekil Ek D.4 2-(2,4-diklorobenziltiyoy)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (5a) bileşiğine ait kütle spektrumu.



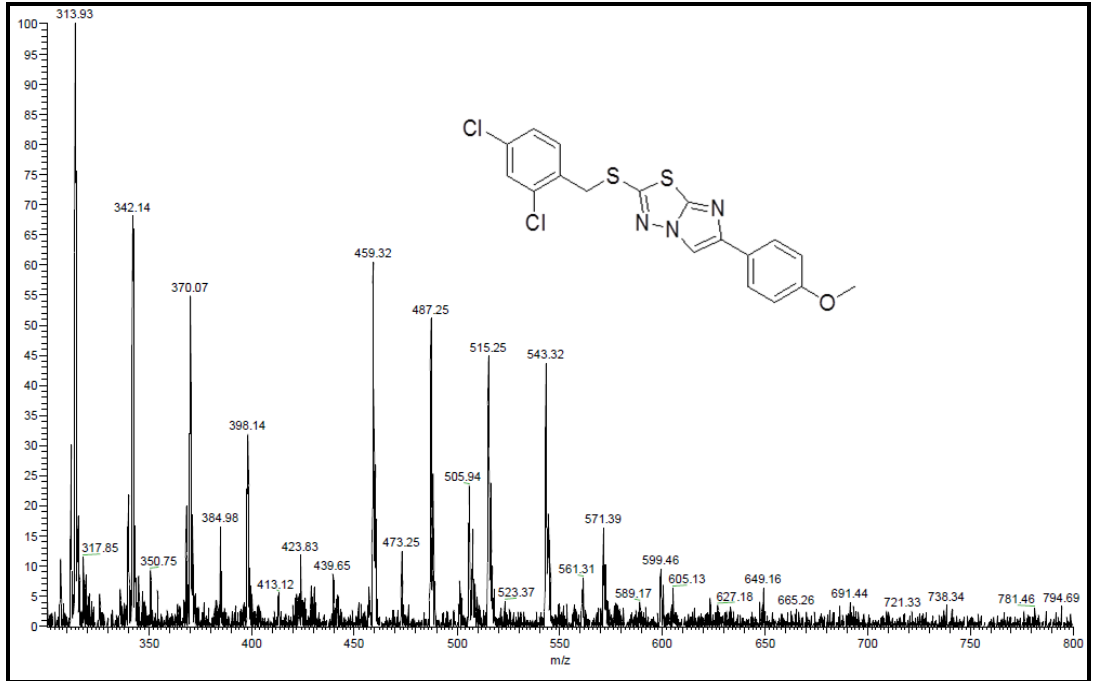
Şekil Ek D.5 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5b) bileşiğine ait kütle spektrumu.



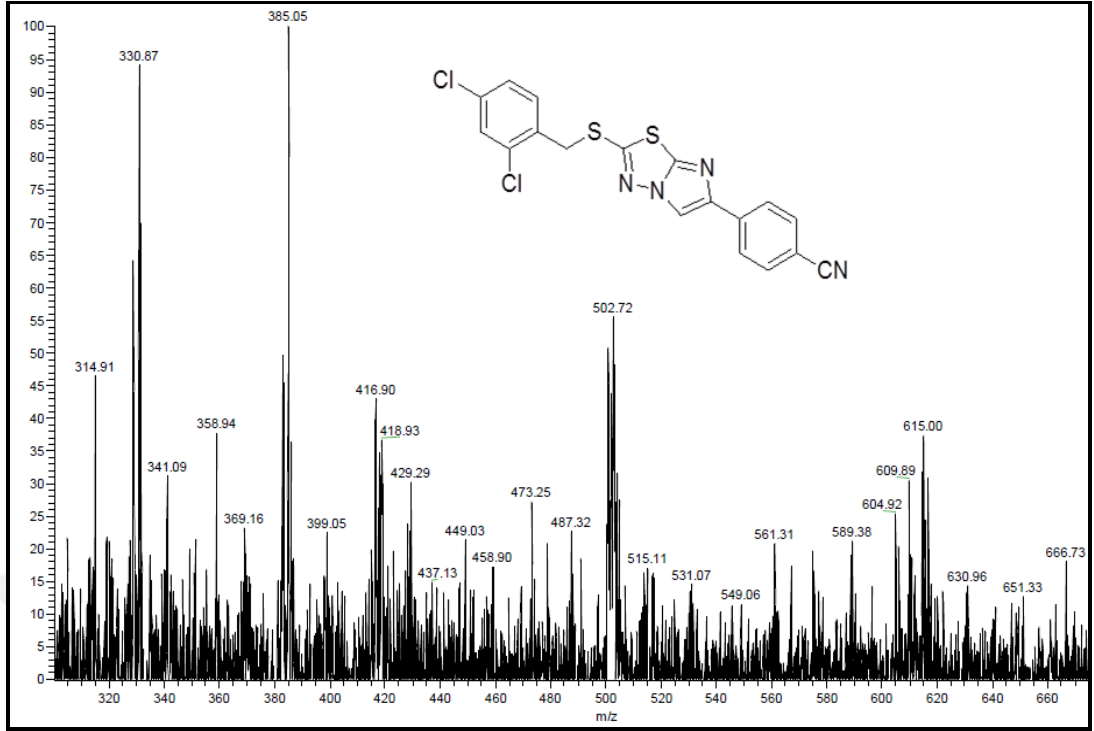
Şekil Ek D.6 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5c) bileşiğine ait kütle spektrumu.



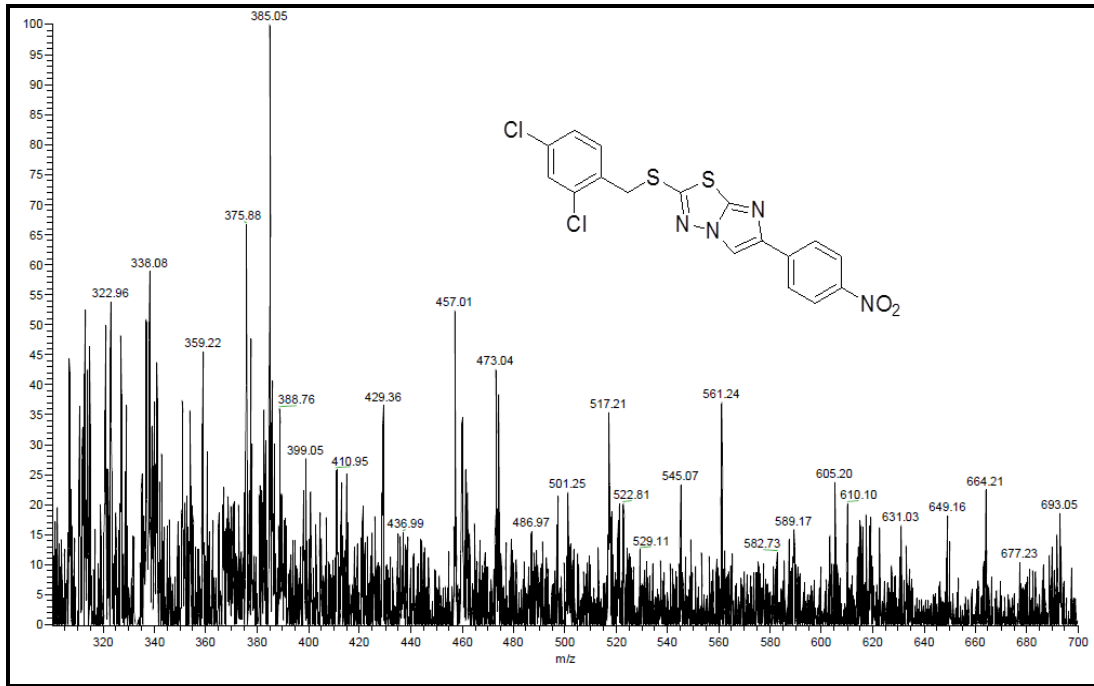
Şekil Ek D.7 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5d) bileşiğine ait kütle spektrumu.



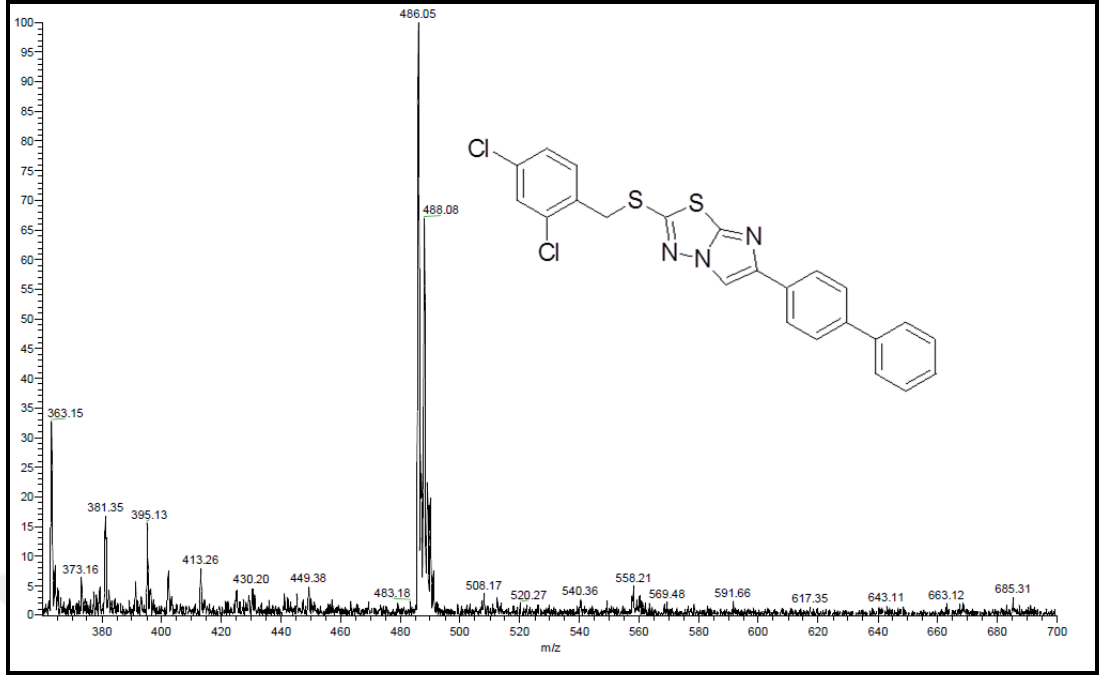
Şekil Ek D.8 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5e) bileşiğine ait kütle spektrumu.



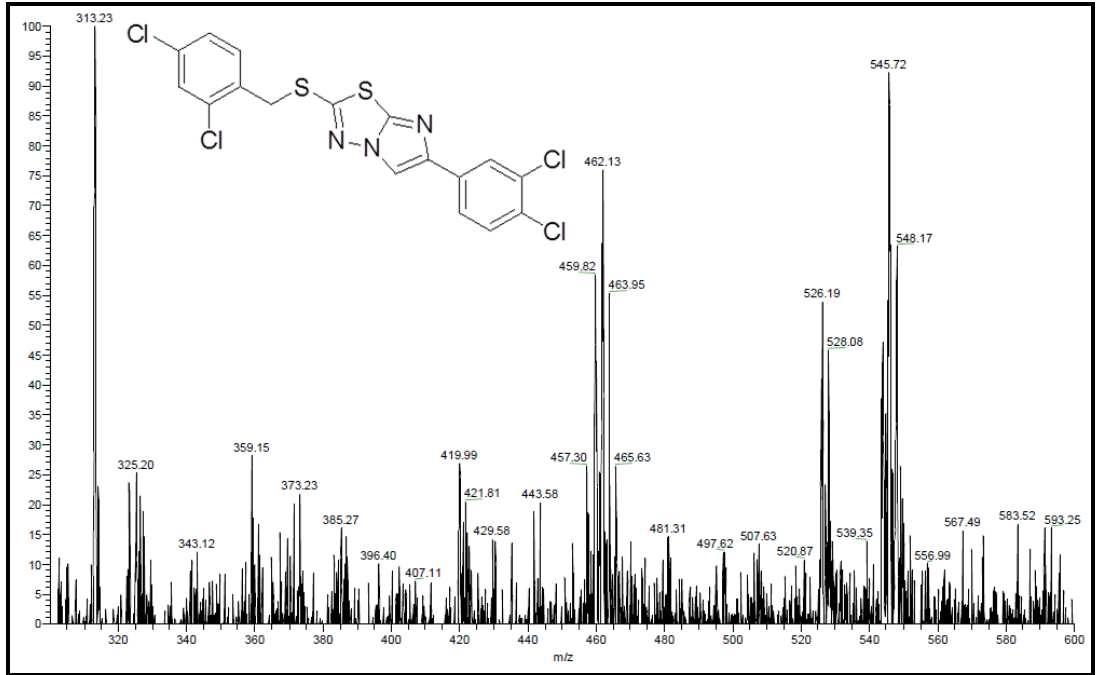
Şekil Ek D.9 4-(2-(2,4-diklorobenziltiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il) benzonitril (5f) bileşiğine ait kütle spektrumu.



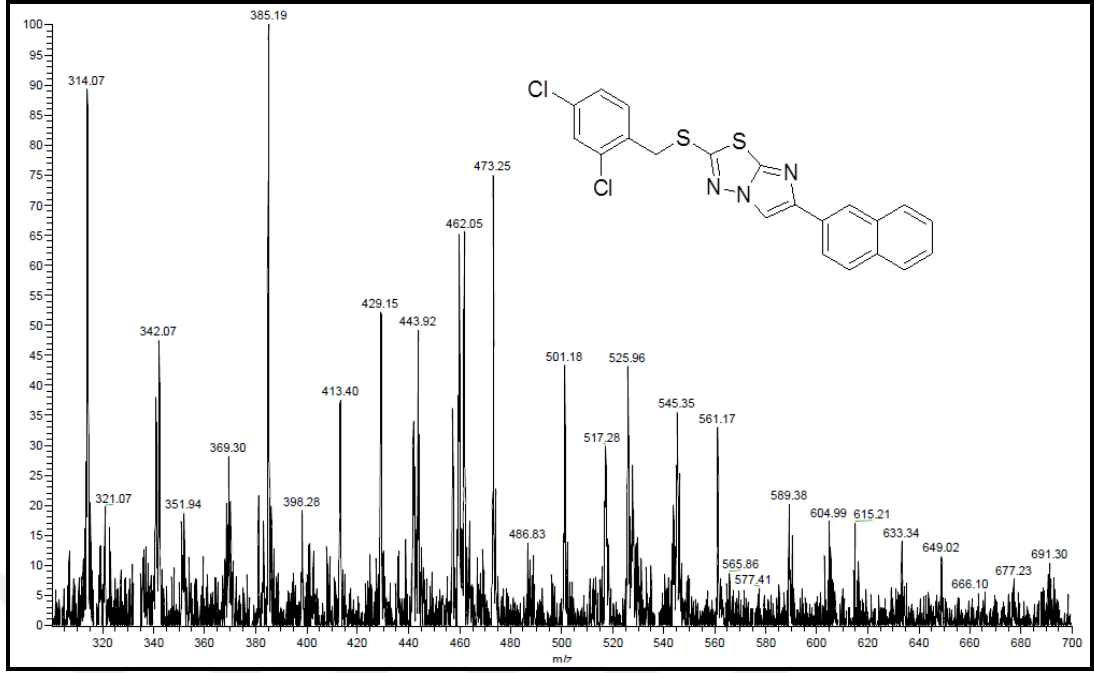
Şekil Ek D.10 2-(2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol) (5g) bileşiğine ait kütle spektrumu.



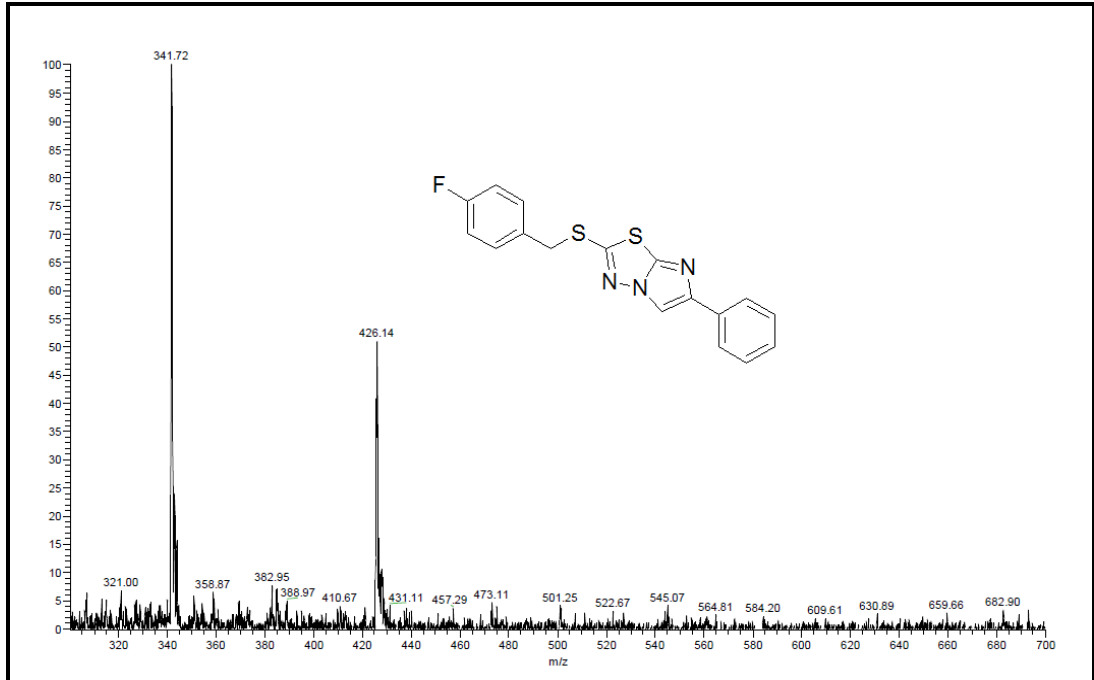
Şekil Ek D.11 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5h) bileşiğine ait kütle spektrumu.



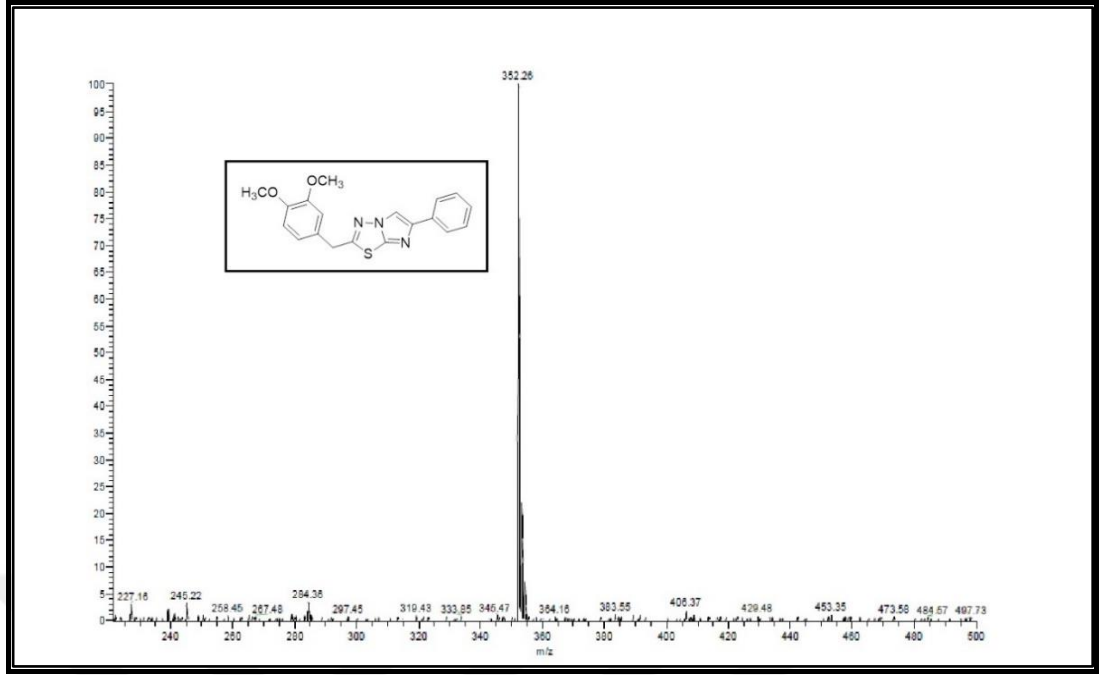
Şekil Ek D.12 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazole (5i) bileşiğine ait kütle spektrumu.



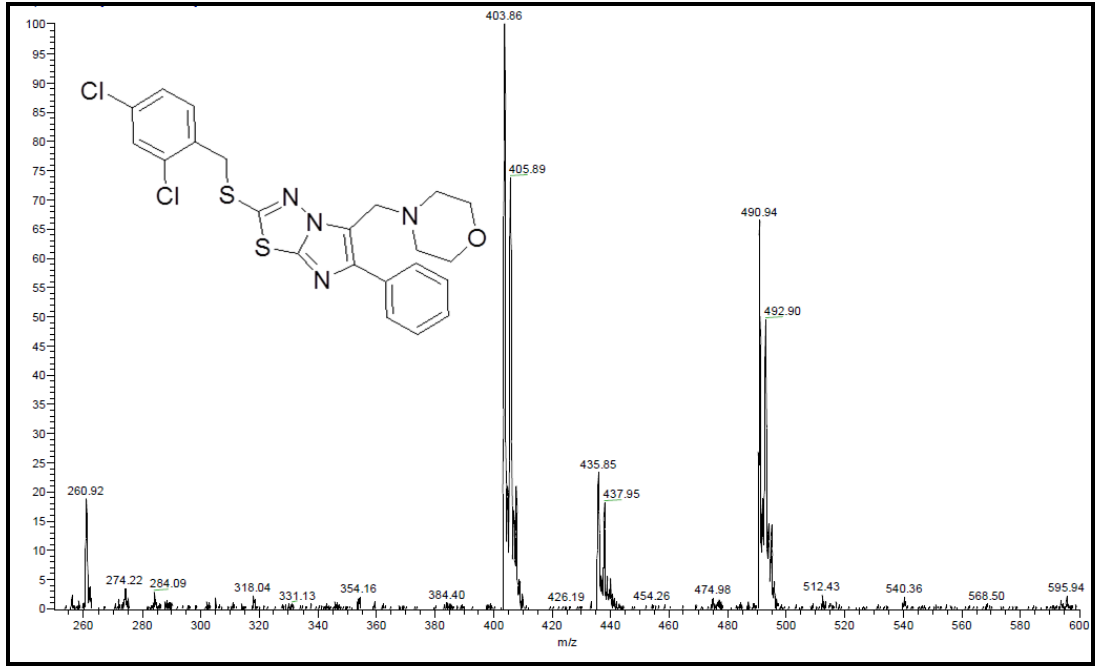
Şekil Ek D.13 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5k) bileşiğine ait kütle spektrumu.



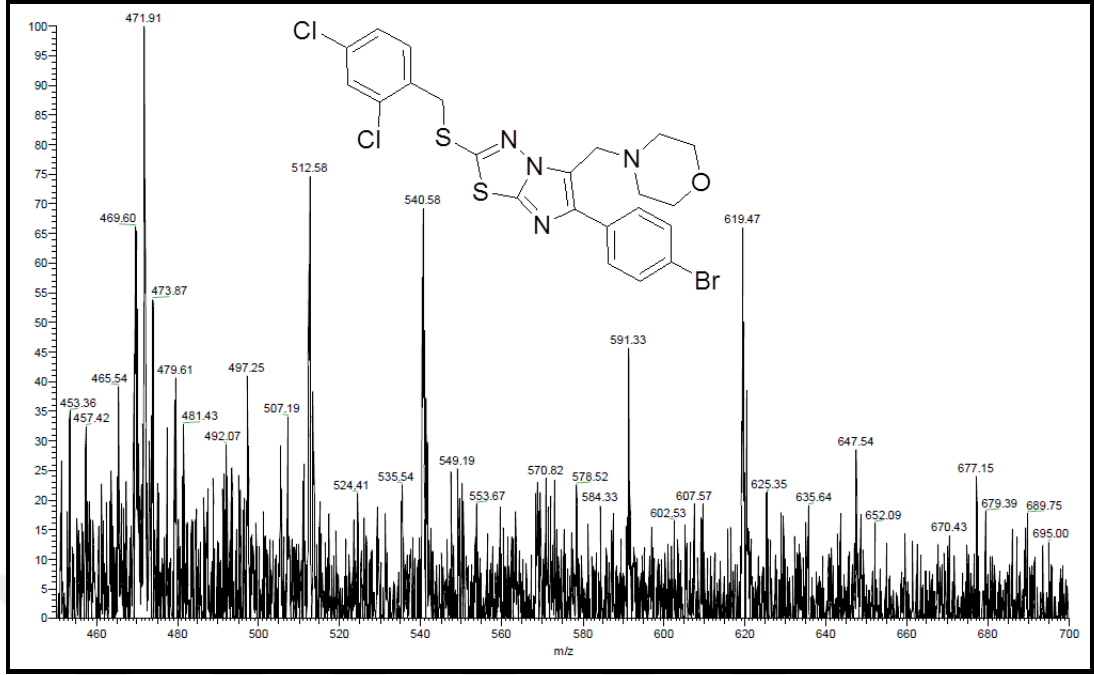
Şekil Ek D.14 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (10) bileşiğine ait kütle spektrumu.



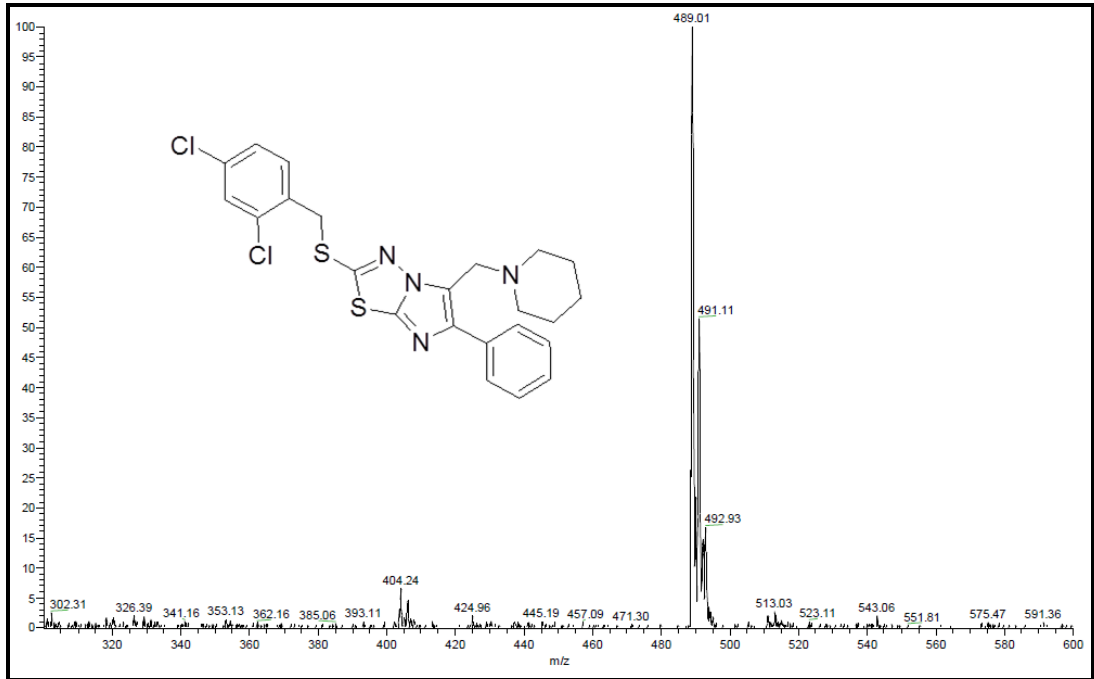
Şekil Ek D.15 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait kütle spektrumu.



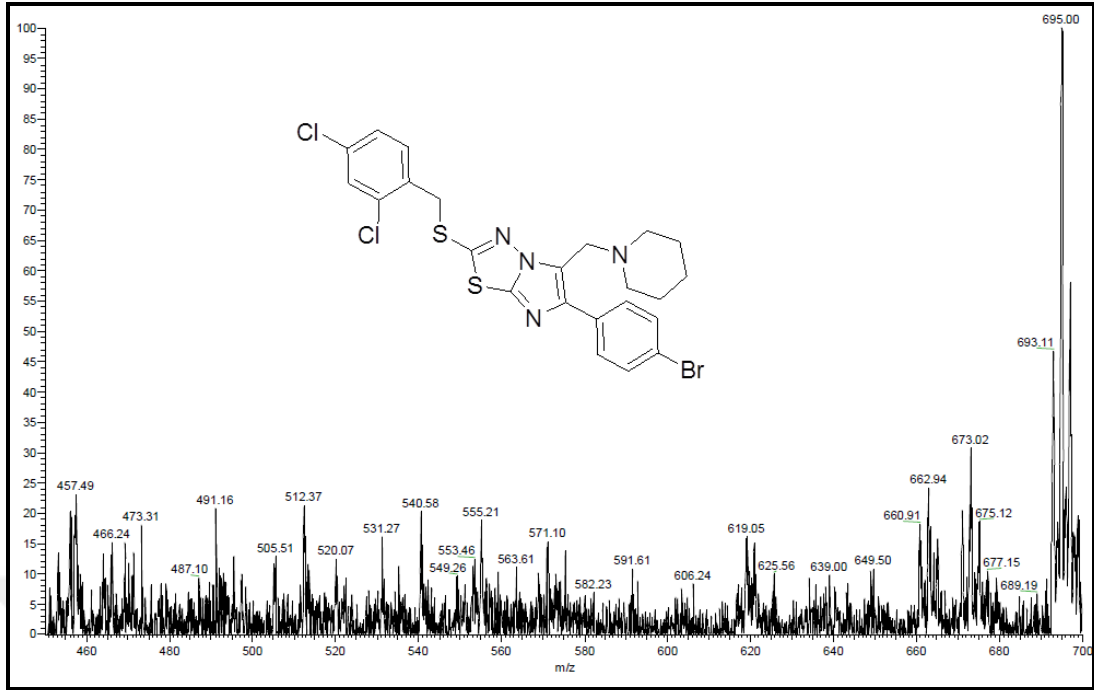
Şekil Ek D.16 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-5-(morfolinometil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (6a) bileşiğine ait kütle spektrumu.



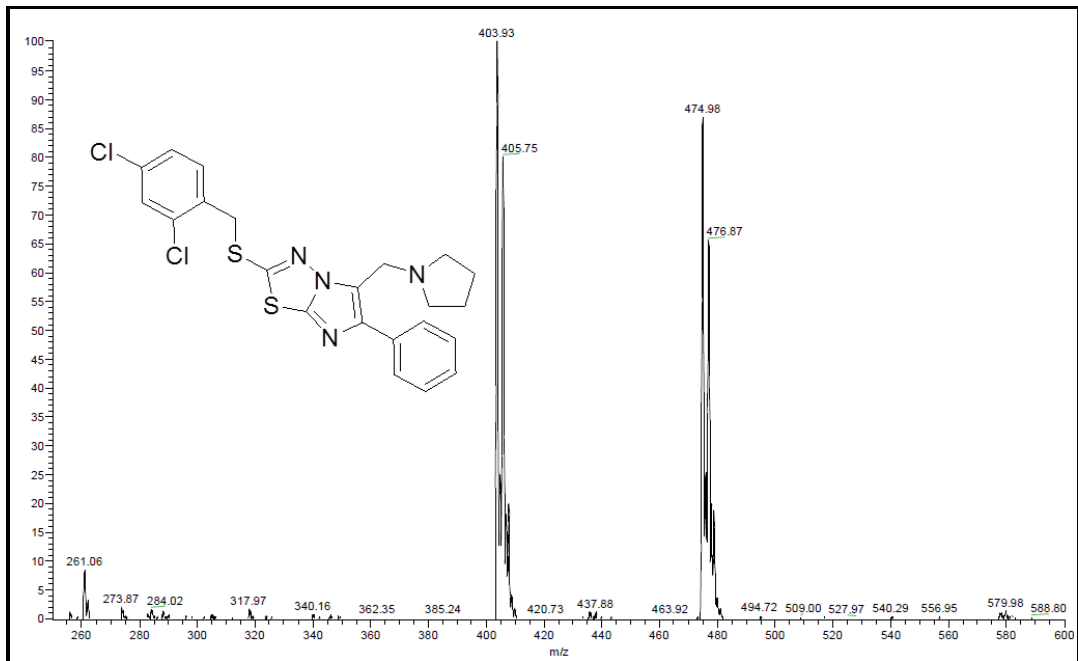
Şekil Ek D.17 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(morfolinometil)imidazo [2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (6b) bileşiğine ait kütle spektrumu.



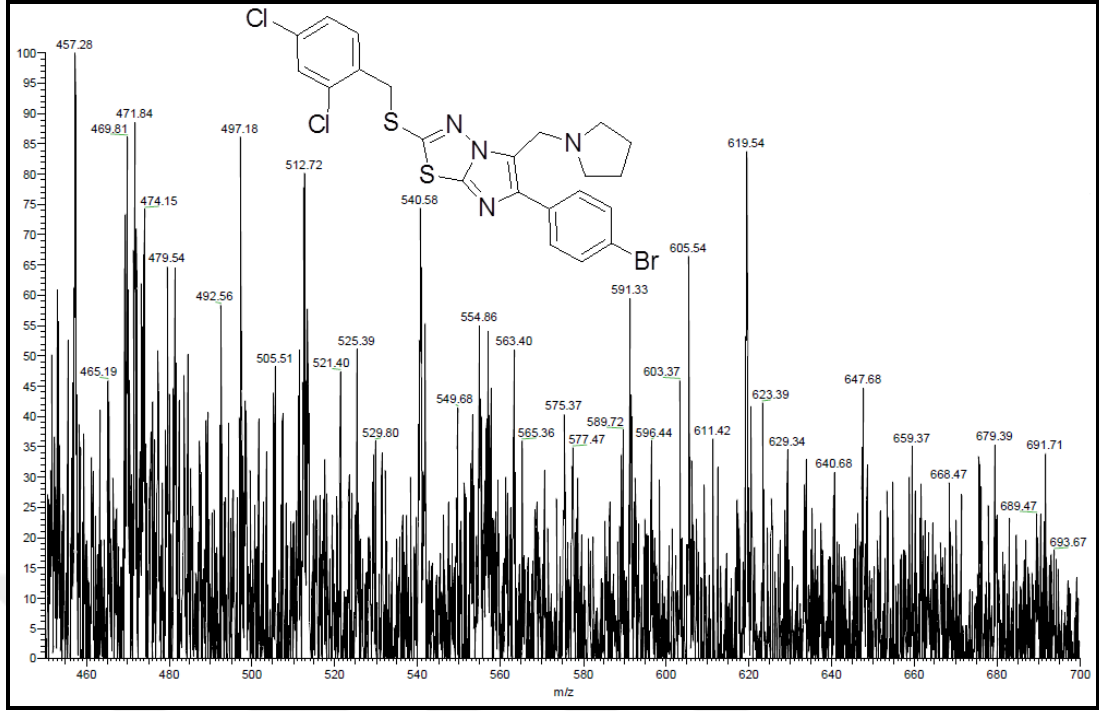
Şekil Ek D.18 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (7a) bileşiğine ait kütle spektrumu.



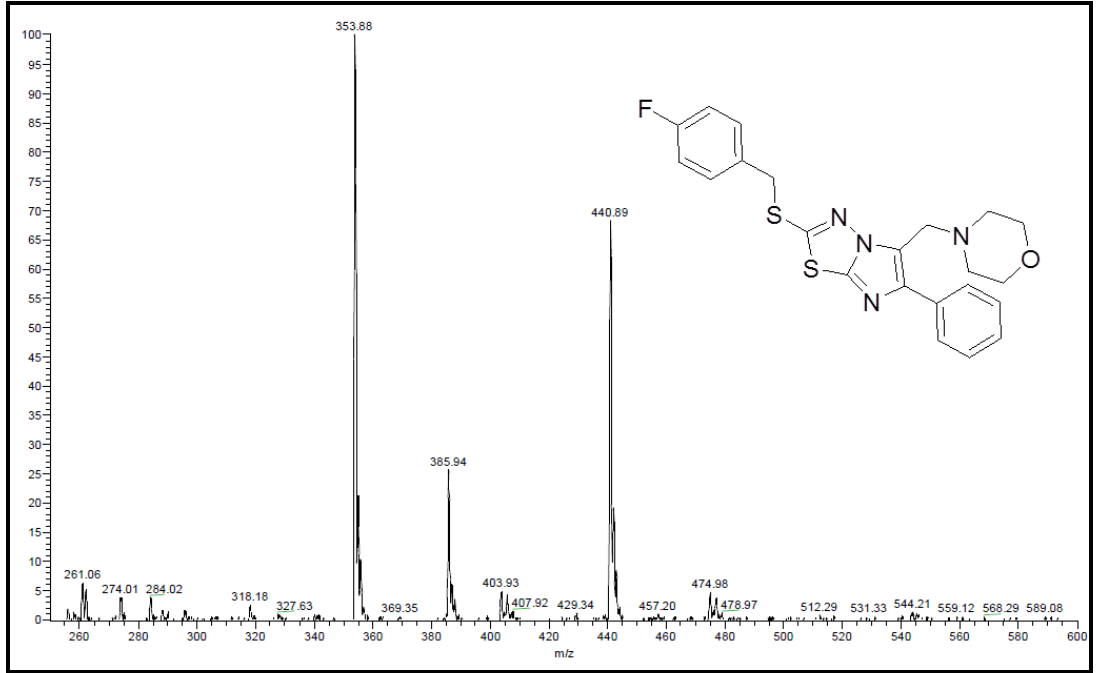
Şekil Ek D.19 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(piperidinmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (7b) bileşiğine ait kütle spektrumu.



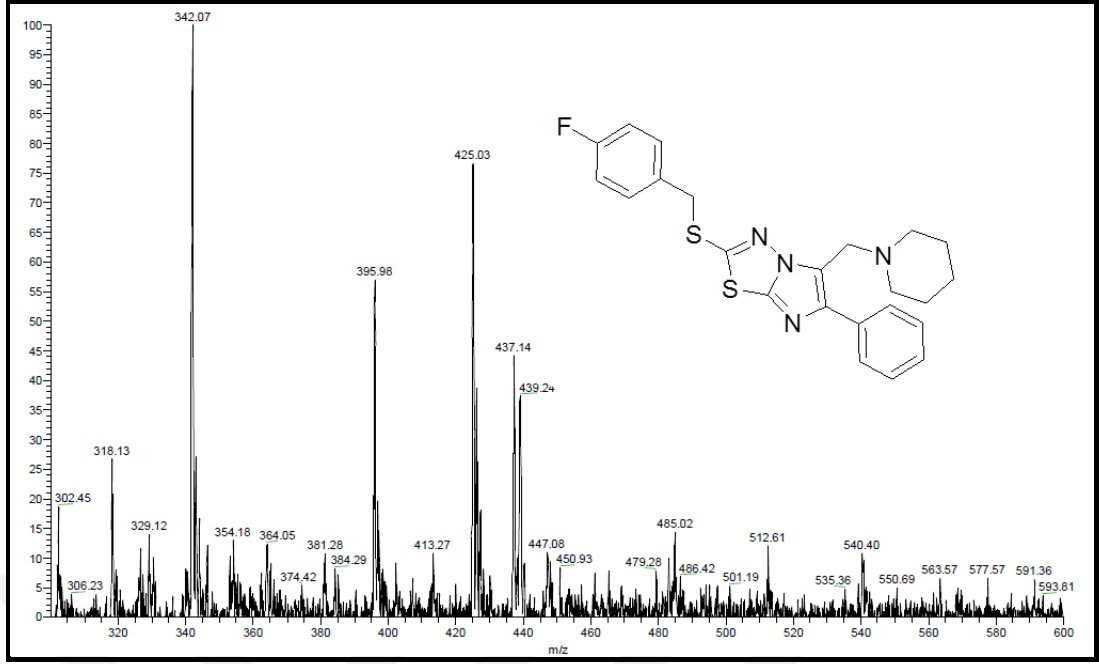
Şekil Ek D.20 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (8a) bileşiğine ait kütle spektrumu.



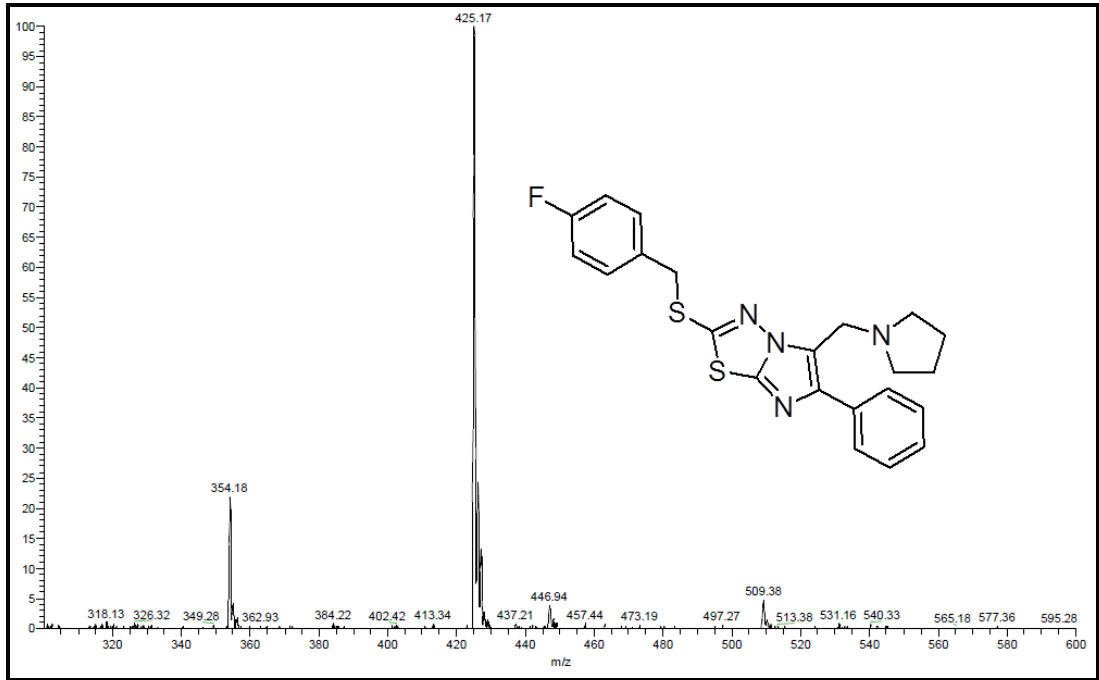
Şekil Ek D.21 2-(2,4-diklorobenziltiyo)-6-(4-bromofenil)-5-(pirolidinmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (8b) bileşiğine ait kütle spektrumu.



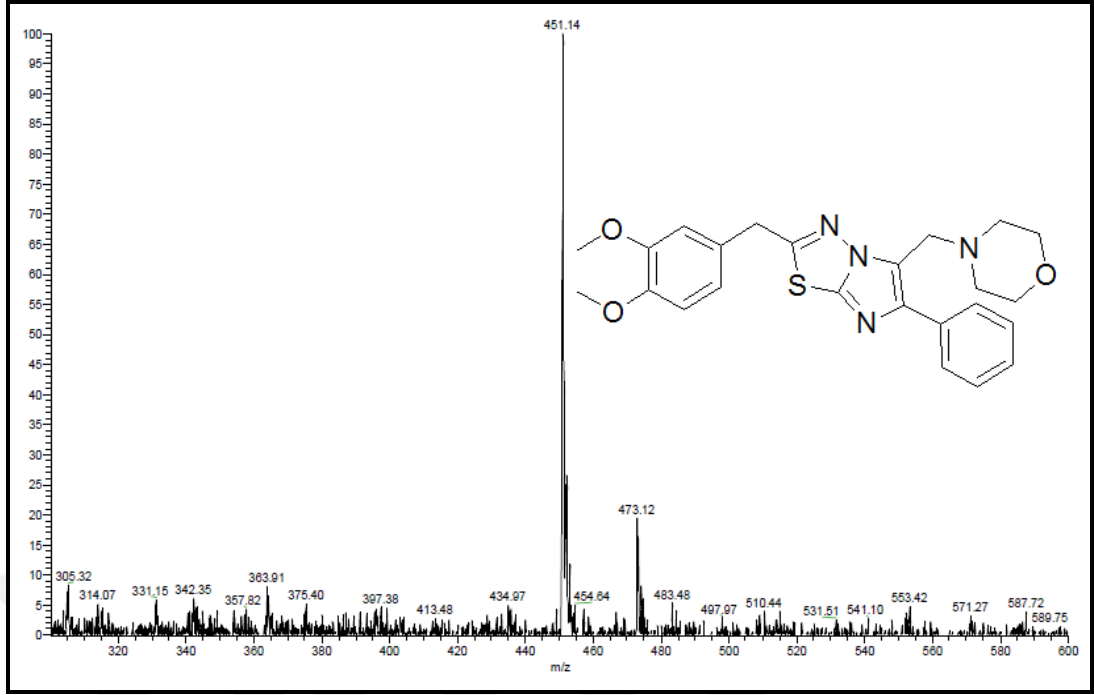
Şekil Ek D.22 2-(4-florobenziltiyo)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (11) bileşiğine ait kütle spektrumu.



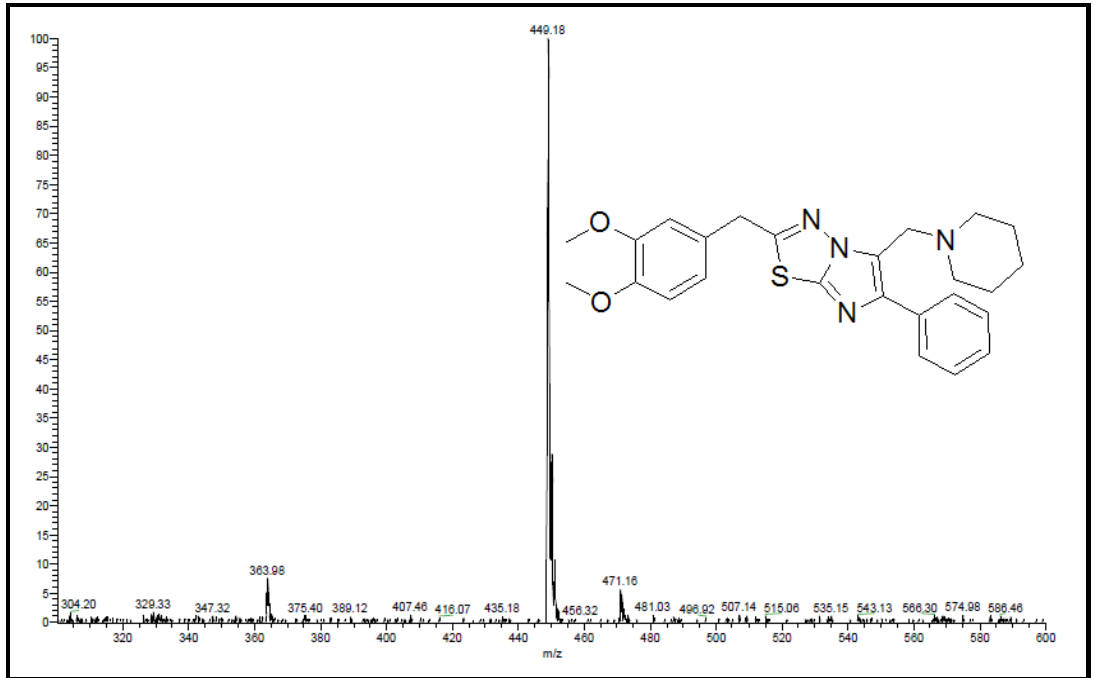
Şekil Ek D.23 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait kütle spektrumu.



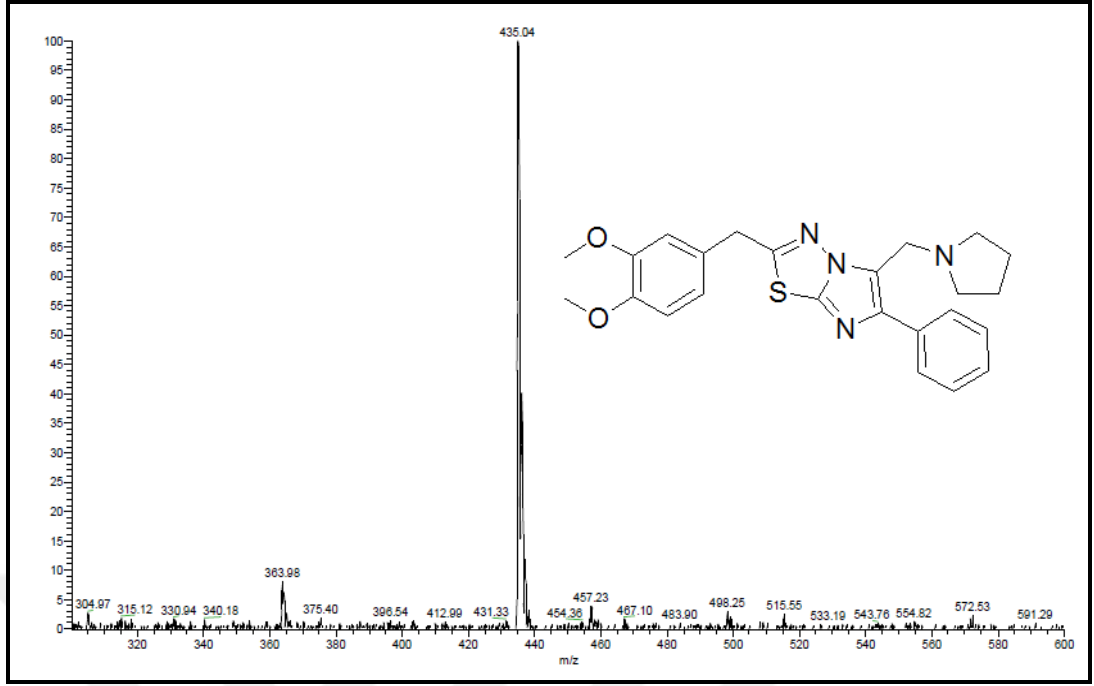
Şekil Ek D.24 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil Ek D.25 2-(3,4-dimetoksibenzil)-5-(morfolinmetil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (17) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil Ek D.26 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil Ek D.27 2-(3,4-dimetoksibenzil)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (19) bileşiğine ait kütle spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

Meltem DAĞLI 1991 yılında İstanbul'un Zeytinburnu ilçesinde doğdu; ilk, orta ve lise öğrenimini aynı şehirde tamamladı, 2009 yılında İstanbul Ahmet Buhan Lisesinden mezun oldu. 2010 yılında Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümüne başlayıp, 2016 yılında buradan mezun oldu, 2016 yılı Eylül ayında aynı okulda yüksek lisans öğrenimine başladı. 2017 Ağustos ayında Erkul Kozmetik&GoldenRose firmasında Private Label Ambalaj Kalite Kontrol uzmanı olarak işe başladı, 2018 Haziran ayından itibaren Üretim Kalite Kontrol ve Private Label Ambalaj Sorumlusu olarak şuan da devam etmektedir. 2018 Aralık ayında başladığı klasik bale eğitimine de halen devam etmektedir.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : Talatpaşa Mahallesi, Aslangazi Caddesi No:52 Daire 9

İSTANBUL\ KAĞITHANE

Telefon : 0538-717-68-16

e-posta: melltemdagli@gmail.com

