

**BAZI YENİ SÜBSTİTÜE İMİDAZO
[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, MOLEKÜLER
DOKİNG ÇALIŞMASI VE ANTİMİKROBİYAL
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

2017
YÜKSEK LİSANS TEZİ
POLİMER MÜHENDİSLİĞİ

Hatice KARACIK

**BAZI YENİ SÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, MOLEKÜLER
DOKİNG ÇALIŞMASI VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Hatice KARACIK

Karabük Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Polimer Mühendisliği Anabilim Dalında

Yüksek Lisans Tezi

Olarak Hazırlanmıştır

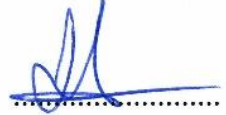
KARABÜK

Ağustos 2017

Hatice KARACIK tarafından hazırlanan “BAZI YENİ SÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1-
b][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU,
MOLEKÜLER DOKİNG ÇALIŞMASI VE ANTİMİKROBİYAL
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak
uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Hakan TAHTACI

Tez Danışmanı, Polimer Mühendisliği Anabilim Dalı



Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Polimer Mühendisliği Anabilim Dalında
Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 17/08/2017

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

Başkan : Prof. Dr. Mustafa ER (KBÜ)

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

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

İmzası



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

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

Prof. Dr. Filiz ERSÖZ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdür V.





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

Hatice KARACIK

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

**BAZI YENİ SÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ , KARAKTERİZASYONU, MOLEKÜLER
DOKİNG ÇALIŞMASI VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Hatice KARACIK

Karabük Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Polimer Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Yrd. Doç. Dr. Hakan TAHTACI

Ağustos 2017, 134 sayfa

Son yıllarda antimikrobiyal aktiviteye sahip bileşiklerin sentezlerinde ve kullanımlarında önemli artışlar olmuştur. Ancak bu bileşiklerin kullanımları; ilaç direnci, yüksek toksisite riski, çeşitli yan etkilerin gözlenmesi, farmakokinetik eksiklik ve/veya biyolojik aktivitelerindeki yetersizlikler gibi nedenlerden dolayı oldukça sınırlı kalmıştır. Bu sebeplerden dolayı sentetik organik kimyacılar, ilaç kimyasında kullanılabilecek, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip ve yan etkilerinin minimum olduğu bileşiklerin sentezi için büyük çaba harcamaktadır.

Bu çalışmada, imidazol ve 1,3,4-tiyadiazol halkalarını birlikte içeren imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerini sentezlemek, çeşitli spektroskopik yöntemlerle karakterize etmek ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmak

amaçlandı. Bu amaç için ilk olarak 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol'ün **(1)** 2-bromoasetofenon türevleri **(2a-c)** ile olan reaksiyonundan 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri **(3a-c)** sentezlendi.

Daha sonra hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri **(5-28)**, 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin **(3a-c)**, 2-bromoasetofenon türevleri **(4a-h)** ile olan reaksiyonlarından elde edildi.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elementel analiz, kütle spektroskopisi ve X-ışını analiz (**10** nolu bileşik) teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.

Ayrıca sentezlenen hedef bileşiklere biyolojik aktivite testleri uygulandı. Elde edilen biyolojik aktivite sonuçlarından, sentezlenen bileşiklerin çoğunun iyi derecede antibakteriyel aktivite gösterdiği ve bazılarının da orta derecede antifungal aktivite gösterdikleri belirlendi.

Son olarak da yapı-aktivite ilişkisi de hesaplama araçları kullanılarak araştırıldı. PM6 düzeyinde gerçekleştirilen elektronik yapı hesaplamaları ile Glide XP (Ekstra hassasiyet) modu kullanılarak yapılan moleküler doking simülasyonlarının kombinasyonu sonucunda, para konumunda elektron çeken süstitüent bulunmayan ketoaril halkanın hidrofobik niteliğinin aktiviteyi artırdığını, diğer aril halkadaki elektron veren süstitüentlerin ise aktiviteyi azalttığını göstermiştir.

Anahtar Sözcükler : 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol, 2-bromoasetofenon, moleküler doking, antimikrobiyal aktivite.

Bilim Kodu : 201.1.112

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, MOLECULAR DOCKING STUDY
OF SOME NOVEL SUBSTITUTED IMIDAZO[2,1-*b*][1,3,4]THIADIAZOLE
DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIMICROBIAL
ACTIVITIES**

Hatice KARACIK

Karabük University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Polymer Engineering

Thesis Advisor:

Assist. Prof. Dr. Hakan TAHTACI

August 2017, 134 pages

In recent years, there has been a significant increase in synthesis and use of compounds with antimicrobial activity. However, the use of this compound has been quite limited due to reasons such as drug resistance, high toxicity risk, observation of various side effects, pharmacokinetic deficiencies and/or deficiencies in biological activity. For these reasons, synthetic organic chemists have been striving to develop compounds with biological activities and minimum side effects to be used in pharmaceutical chemistry.

The aim of this study was to synthesize imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives containing both imidazole and 1,3,4-thiadiazole rings, characterize them with various spectroscopic methods and investigate their antimicrobial activities. First of all, 2-

amino-1,3,4-thiadiazole derivatives (**3a-c**) were synthesized from the reaction of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (**1**) with 2-bromoacetophenone derivatives (**2a-c**).

Then imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives (**5-28**), the target compounds, were synthesized from the reactions of 2-amino-1,3,4-thiadiazole derivatives (**3a,c**) with 2-bromoacetophenone derivatives (**4a-h**).

Structures of the synthesized compounds were elucidated by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elemental analysis, mass spectroscopy and X-Ray analysis (compound **10**) techniques.

Furthermore, biological activity tests were applied to synthesized target compounds. According to the biological activity results the synthesized compounds showed very good antibacterial activity and some of the compounds showed moderate antifungal activity.

Finally, structure-activity relationship was also investigated with the help of computational tools. The combination of electronic structure calculations performed at PM6 level and molecular docking simulations using Glide extra-precision mode showed that the hydrophobic nature of keto aryl ring with no electron withdrawing substituents at para position enhances activity while electron-donating substituents at the second aryl ring is detrimental to activity.

Key Word : 2-Amino-1,3,4-thiadiazole, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole, 2-bromoacetophenone, molecular docking, antimicrobial activity.

Science Code : 201.1.112

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanmasından oluşumuna kadar her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı şekillendiren, Karabük Üniversitesi Teknoloji Fakültesi Polimer Mühendisliği Öğretim Üyesi Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Hakan TAHTACI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın yapılabilmesi için gerekli imkânların sağlanmasına katkıda bulunan Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki hocalarıma, arkadaşlarıma ve parasal destek sağlayan KBÜ Bilimsel Araştırma Fonu'na (BAP) teşekkür ederim.

Bu çalışmanın yapılması sırasında benden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde görev yapmakta olan Prof. Dr. Mustafa ER'e teşekkürü bir borç bilirim.

Bileşiklerin biyolojik aktivite testlerini gerçekleştiren Gebze Teknik Üniversitesi Temel Bilimler Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde görev yapmakta olan Dr. Mine GÜL ŞEKER'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın moleküler doking ve SAR kısmını yapan ve yorumlanmasına yardımcı olan Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasotik Kimya Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Yrd. Doç. Dr. Abdulilah ECE'ye teşekkür ederim.

X-Işını analizinin yorumlanmasında yardımcı olan Ahi Evran Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Kimya ve Proses Mühendisliği Bölümü'nde görev yapmakta olan Yrd. Doç. Dr. Tuncay KARAKURT'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen babama, anneme ve eşim Fatih KARACIK'a tüm kalbimle sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xx
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxi
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM 2	3
GENEL BİLGİLER	3
2.1. İMİDAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri	3
2.2. TİYADİAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	4
2.2.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri	4
2.2.2. 1,3,4-Tiyadiazol Türevleri Ve Önemi	5
2.2.3. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazoller Hakkında Genel Bilgiler	6
2.2.3.1. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazollerin Spektral	
Özellikleri.....	7
2.3. İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOLLER HAKKINDA GENEL	
BİLGİLER.....	7
2.3.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri	7
2.3.2. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazollerin Genel Sentez Yöntemi	9
2.3.2.1. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazoller Ve α -Haloketonlardan Sentezi	9

2.3.2.2. <i>N</i> -(1,3,4-Tiyadiazol-2-i l)formamidlerden Sentezi	10
	Sayfa
2.3.2.3. 1-Amino-2-merkapto-4,5-disübstitüe İmidazollerden sentezi	11
2.3.3. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazollerin Çeşitli Reaksiyonları	12
2.3.3.1. Elektrofilik Aromatik Yer Değiştirme Reaksiyonları	12
2.3.3.2. Nükleofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları	12
2.3.3.3. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol Türevlerinde Halka Kırılma Reaksiyonları	13
BÖLÜM 3	14
LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	14
BÖLÜM 4	31
DENEYSEL ÇALIŞMALAR	31
4.1. 2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (3a-c)	32
4.1.1. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (3a)	32
4.1.2. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (3b)	32
4.1.3. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (3c)	32
4.2. İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4] TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (5-28)	33
4.2.1. 1-Fenil-2-((6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (5)	33
4.2.2. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (6)	34
4.2.3. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (7)	34
4.2.4. 2-((6-(4-Florfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (8)	35
4.2.5. 2-((6-(4-Metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (9)	35
4.2.6. 4-(2-((2-Okzo-2-feniletıl)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10)	36
4.2.7. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (11)	36
4.2.8. 2-((6-(4-Nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (12)	37

4.2.9. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (13).....	37
<u>Sayfa</u>	
4.2.10. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (14).....	37
4.2.11. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-klorfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (15).....	38
4.2.12. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (16).....	38
4.2.13. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (17).....	39
4.2.14. 4-(2-((2-(4-Klorfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (18)	39
4.2.15. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (19)	40
4.2.16. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (20).....	40
4.2.17. 1-(4-Florfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (21).....	41
4.2.18. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (22).....	41
4.2.19. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (23).....	41
4.2.20. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (24).....	42
4.2.21. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (25).....	42
4.2.22. 4-(2-((2-(4-Florfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (26)	43
4.2.23. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (27)	43
4.2.24. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (28).....	44
4.3. SENTEZLENEN MADDELERİN MİKROBİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI.....	44
4.3.1. Antimikrobiyal Aktivite Testleri	44
4.3.2. Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Testleri	45
4.4. MOLEKÜLER DOKİNG ÇALIŞMASI	46
4.4.1. Ligand Hazırlığı.....	46

4.4.2. Protein Hazırlığı.....	46
4.4.3. Moleküler Doking.....	47
	<u>Sayfa</u>
4.4.4. Moleküler Özelliklerin Hesaplanması	47
 BÖLÜM 5	 48
BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	48
5.1. BAZI YENİ SÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, MOLEKÜLER DOKİNG ÇALIŞMASI VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI	48
5.2. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTE TEST SONUÇLAR	52
5.3. YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİSİ (SAR) VE MOLEKÜLER DOKİNG ÇALIŞMASI	54
 KAYNAKLAR	 63
 EK A. BİLEŞİKLERİN ¹ H NMR SPEKTRUMLARI	 69
EK B. BİLEŞİKLERİN ¹³ C NMR SPEKTRUMLARI.....	85
EK C. BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI	100
EK D. BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI.....	115
EK E. FORMÜLLER TABLOSU	130
 ÖZGEÇMİŞ	 134

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. İmidazol'ün yapısı	3
Şekil 2.2. Yapısında imidazol grubu bulunduran bazı bileşikler	4
Şekil 2.3. Tiyadiazol'ün izomerleri.....	4
Şekil 2.4. Diazoketonlardan süstitüe tiyadiazol eldesi.....	5
Şekil 2.5. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol'ün yapısı.....	6
Şekil 2.6. Azo boyar madde olarak kullanılan 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi .	6
Şekil 2.7. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol ve imidazo[5,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol'ün yapıları.....	7
Şekil 2.8. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol'ün genel yapısı	8
Şekil 2.9. Çeşitli süstitüe imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin yapısı	8
Şekil 2.10. Levamisol, Dexamisol ve Tetamisol'ün yapıları	9
Şekil 2.11. α -Haloketonlardan imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin sentezi	10
Şekil 2.12. <i>N</i> -(1,3,4-tiyadiazol-2-il)formamidinden imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol türevinin sentezi	11
Şekil 2.13. 1-Amino-2-merkpto-4,5-disüstitüe imidazolden imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevinin sentezi	11
Şekil 2.14. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinde meydana gelen çeşitli elektrofilik yer değıştirme reaksiyonları	12
Şekil. 2.15. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinde meydana gelen nükleofilik yer değıştirme reaksiyonu.....	12
Şekil 2.16. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevinin kırılma reaksiyonu	13
Şekil 2.17. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevinin bazik ortamda kırılma reaksiyonu.....	13
Şekil 5.1. Süstitüe imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (5-28) sentezi için kullanılan sentetik yol	48
Şekil 5.2. Hedef bileşiklerin (5-28) oluşum mekanizması.....	50
Şekil 5.3. 10 Nolu bileşğin Kristal yapısı	51
Şekil 5.4. Hedef bileşikler için yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışması.....	55
Şekil 5.5. Elektrostatik potansiyelle haritalanan 5 nolu bileşğin hedefin aktif alanına yerleşmiş pozu (solda) ve iki boyutlu ligand etkileşim diyagramı (sağda)	59

Şekil 5.6. 5 Nolu bileşiğin, NDA+ ve hedefin aminoasit kalıntıları ile bağlanma etkileşimi	60
Şekil 5.7. 5 (sol), 13 (orta) ve 21 (sağ) nolu bileşiklerin elektrostatik potansiyel harita yüzeyleri	61
Şekil Ek A.1. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (3a) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	69
Şekil Ek A.2. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (3a) bileşiğine ait ¹ H NMR exchange spektrumu (DMSO-d ₆ + D ₂ O)	69
Şekil Ek A.3. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (3b) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	70
Şekil Ek A.4. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (3b) bileşiğine ait ¹ H NMR exchange spektrumu (DMSO-d ₆ + D ₂ O)	70
Şekil Ek A.5. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (3c) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	71
Şekil Ek A.6. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (3c) bileşiğine ait ¹ H NMR exchange spektrumu(DMSO-d ₆ + D ₂ O)	71
Şekil Ek A.7. 1-Fenil-2-((6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (5) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	72
Şekil Ek A.8. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (6) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	72
Şekil Ek A.9. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (7) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	73
Şekil Ek A.10. 2-((6-(4-Florfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (8) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	73
Şekil Ek A.11. 2-((6-(4-Metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-fenil-etanon (9) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	74
Şekil Ek A.12. 4-(2-((2-Okzo-2-feniletıl)tiyo)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	74
Şekil Ek A.13. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (11) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	75
Şekil Ek A.14. 2-((6-(4-Nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (12) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	75
Şekil Ek A.15. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)thio)etanon (13) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu(DMSO-d ₆)	76
Şekil Ek A.16. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (14) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	76
Şekil Ek A.17. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-klorfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (15) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	77

Şekil Ek A.18. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (16) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	77
Şekil Ek A.19. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (17) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	78
Şekil Ek A.20. 4-(2-((2-(4-Klorfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (18) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	78
Şekil Ek A.21. 2-((6-([1,1'-bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (19) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆).....	79
Şekil Ek A.22. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (20) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	79
Şekil Ek A.23. 1-(4-Florfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (21) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	80
Şekil Ek A.24. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (22) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	80
Şekil Ek A.25. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (23) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu(DMSO- <i>d</i> ₆).....	81
Şekil Ek A.26. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (24) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	81
Şekil Ek A.27. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (25) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	82
Şekil Ek A.28. 4-(2-((2-(4-Florfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (26) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	82
Şekil Ek A.29. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (27) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	83
Şekil Ek A.30. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (28) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	83
Şekil Ek B.1. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (3a) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	85
Şekil Ek B.2. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (3b) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	85
Şekil Ek B.3. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (3c) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	86
Şekil Ek B.4. 1-Fenil-2-((6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (5) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	86
Şekil Ek B.5. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (6) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	87
Şekil Ek B.6. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (7) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	87

Şekil Ek B.7. 2-((6-(4-Florfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (8) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	88
Şekil Ek B.8. 2-((6-(4-Metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (9) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	88
Şekil Ek B.9. 4-(2-((2-Okzo-2-feniletil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	89
Şekil Ek B.10. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (11) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	89
Şekil Ek B.11. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (12) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	90
Şekil Ek B.12. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)thio)etanon (13) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	90
Şekil Ek B.13. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (14) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	91
Şekil Ek B.14. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-klorfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (15) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	91
Şekil Ek B.15. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (16) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	92
Şekil Ek B.16. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (17) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	92
Şekil Ek B.17. 4-(2-((2-(4-Klorfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (18) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	93
Şekil Ek B.18. 2-((6-([1,1'-bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (19) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	93
Şekil Ek B.19. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (20) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	94
Şekil Ek B.20. 1-(4-Florfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (21) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	94
Şekil Ek B.21. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (22) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	95
Şekil Ek B.22. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (23) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	95
Şekil Ek B.23. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (24) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	96
Şekil Ek B.24. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (25) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	96
Şekil Ek B.25. 4-(2-((2-(4-Florfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (26) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	97

Şekil Ek B.26. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (27) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	97
Şekil Ek B.27. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (28) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	98
Şekil Ek C.1. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (3a) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	100
Şekil Ek C.2. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (3b) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	100
Şekil Ek C.3. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (3c) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	101
Şekil Ek C.4. 1-Fenil-2-((6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (5) bileşiğine ait IR Spektrumu	101
Şekil Ek C.5. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (6) bileşiğine ait IR Spektrumu	102
Şekil Ek C.6. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (7) bileşiğine ait IR Spektrumu	102
Şekil Ek C.7. 2-((6-(4-Florfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (8) bileşiğine ait IR Spektrumu	103
Şekil Ek C.8. 2-((6-(4-Metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (9) bileşiğine ait IR Spektrumu	103
Şekil Ek C.9. 4-(2-((2-Okzo-2-feniletil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10) bileşiğine ait IR Spektrumu	104
Şekil Ek C.10. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (11) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	104
Şekil Ek C.11. 2-((6-(4-Nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (12) bileşiğine ait IR Spektrumu	105
Şekil Ek C.12. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)thio)etanon (13) bileşiğine ait IR Spektrumu	105
Şekil Ek C.13. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon(14) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	106
Şekil Ek C.14. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-klorfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (15) bileşiğine ait IR Spektrumu	106
Şekil Ek C.15. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (16) bileşiğine ait IR Spektrum.....	107
Şekil Ek C.16. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (17) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	107
Şekil Ek C.17. 4-(2-((2-(4-Klorfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (18) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	108

Şekil Ek C.18. 2-((6-([1,1'-bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (19) bileşiğine ait IR Spektrumu	108
Şekil Ek C.19. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (20) bileşiğine ait IR Spektrumu	109
Şekil Ek C.20. 1-(4-Florfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (21) bileşiğine ait IR Spektrumu	109
Şekil Ek C.21. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (22) bileşiğine ait IR Spektrumu	110
Şekil Ek C.22. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (23) bileşiğine ait IR Spektrumu	110
Şekil Ek C.23. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (24) bileşiğine ait IR Spektrumu	110
Şekil Ek C.24. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (25) bileşiğine ait IR Spektrumu	111
Şekil Ek C.25. 4-(2-((2-(4-Florfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (26) bileşiğine ait IR Spektrumu	112
Şekil Ek C.26. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (27) bileşiğine ait IR Spektrumu	112
Şekil Ek C.27. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (28) bileşiğine ait IR Spektrumu	113
Şekil Ek D.1. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (3a) bileşiğine ait kütle spektrumu	115
Şekil Ek D.2. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (3b) bileşiğine ait kütle spektrumu	115
Şekil Ek D.3. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (3c) bileşiğine ait kütle spektrumu	116
Şekil Ek D.4. 1-Fenil-2-((6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (5) bileşiğine ait kütle spektrumu	116
Şekil Ek D.5. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (6) bileşiğine ait kütle spektrumu	117
Şekil Ek D.6. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (7) bileşiğine ait kütle spektrumu	117
Şekil Ek D.7. 2-((6-(4-Florfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (8) bileşiğine ait kütle spektrumu	118
Şekil Ek D.8. 2-((6-(4-Metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (9) bileşiğine ait kütle spektrumu	118
Şekil Ek D.9. 4-(2-((2-Okzo-2-feniletıl)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10) bileşiğine ait kütle spektrumu	119

Şekil Ek D.10. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (11) bileşiğine ait kütle spektrumu	119
Şekil Ek D.11. 2-((6-(4-Nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (12) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	120
Şekil Ek D.12. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)thio)etanon (13) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	120
Şekil Ek D.13. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (14) bileşiğine ait kütle spektrumu	121
Şekil Ek D.14. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-klorfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (15) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	121
Şekil Ek D.15. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (16) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	122
Şekil D.16. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (17) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	122
Şekil Ek D.17. 4-(2-((2-(4-Klorfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (18) bileşiğine ait kütle spektrumu	123
Şekil Ek D.18. 2-((6-([1,1'-bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (19) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	123
Şekil Ek D.19. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (20) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	124
Şekil Ek D.20. 1-(4-Florfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (21) bileşiğine ait kütle spektrumu	124
Şekil Ek D.21. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (22) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	125
Şekil Ek D.22. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (23) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	125
Şekil Ek D.23. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (24) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	126
Şekil Ek D.24. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (25) bileşiğine ait kütle spektrumu	126
Şekil Ek D.25. 4-(2-((2-(4-Florfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (26) bileşiğine ait kütle spektrumu	127
Şekil Ek D.26. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (27) bileşiğine ait kütle spektrumu	127
Şekil Ek D.27. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (28) bileşiğine ait kütle spektrum.....	128

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 3.1. Sancak vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler	14
Çizelge 3.2. Lamani vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler	15
Çizelge 3.3. Alegaon ve Alagawadi tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler ..	16
Çizelge 3.4. Atta vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.....	17
Çizelge 3.5. Karki vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.....	18
Çizelge 3.6. Noolvi vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.....	19
Çizelge 3.7. Alegaon vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler	20
Çizelge 3.8. Kaur vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.....	21
Çizelge 3.9. Noolvi vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.....	22
Çizelge 3.10. Luo vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler	23
Çizelge 3.11. Chandrakantha vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler	24
Çizelge 3.12. Kamal vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler	25
Çizelge 3.13. Kumar vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.....	26
Çizelge 3.14. Alwan vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler	27
Çizelge 3.15. Ramprasad vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.....	28
Çizelge 3.16. Templevd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler	29
Çizelge 3.17. Er vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler	30
Çizelge 5.1. 10 Nolu bileşiğe ait kristal verileri.....	52
Çizelge 5.2. Hedef bileşiklerin (5-28) antimikrobiyal aktivite test sonuçları (inhibisyonzon çapları, mm)	53
Çizelge 5.3. Seçilmiş bileşiklerin antimikrobiyal aktivite test sonuçları (minimum inhibisyon konsantrasyonları, µg/ml)	54
Çizelge 5.4. 5-28 Nolu bileşiklerin ve kloramfenikol'ün (referans ilaç) doking skorları ve bazı moleküler özellikleri	57

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

α : Alfa

Δ : Isı

δ : Kimyasal kayma

J : Etkileşme sabiti

KISALTMALAR

B. subtilis : *Bacillus subtilis*

C. albicans : *Candida albicans*

(C₂H₅)₂O : Dietileter

Cfu : Colonyformingunit

DMSO : Dimetil sülfoksit

DMF : Dimetil formamid

EtOH : Etil alkol

EN : Erime noktası

E. coli : *Escherichia coli*

FT-IR : Fourier dönüşümlü infrared spektrofotometre

HOMO : En yüksek dolu molekül orbital

KOH : Potasyum hidroksit

MA : Molekül ağırlığı

MHA : *Mueller hinton agar*

MHB : *Mueller hinton broth*

MİK : Minimum inhibisyon konsantrasyon (µg/mL)

NaOH : Sodyum hidroksit

Na₂CO₃ : Sodyum karbonat

NMR : Nükleer manyetik rezonans

NAD ⁺	: Nikotinamid kofaktör
QPlogPo/w	: Oktanol/su dağılım katsayısı
P ₂ O ₅	: Fosforpentaoksit
PAR4	: Proteazenzimini aktive eden enzim
PBS	: Phosphate buffer saline
POCl ₃	: Fosforoksoklorür
PSA	: Polar yüzey alanı
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
SAR	: Structure-Activity Relationship (Yapı-Aktivite İlişkisi)
Swab	: Steril pamuklu çubuk
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
t-Bu	: Tersiyer bütıl

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Heterohalkalı aromatik yapıya sahip bileşiklerin yıllardır birçok biyolojik aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Heterohalkalı yapılar içerisinde azot ve kükürt atomu içeren tiyadiazoller, yapılan incelemeler sonucu çeşitli biyolojik aktivite gösterdiği ve ilaç sektöründe çokça kullanılan bileşikler olduğu bilinmektedir.

Tiyadiazol molekülüne farklı grupların da girmesiyle elde edilen tiyadiazol türevli bileşikler çok değişik biyolojik aktivitelere sahiptir.

İmidazol, 1,3,4-tiyadiazol ve bu bileşiklerin türevleri biyoaktif ürünlerde, sentetik ara geçiş ürünleri olarak kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin ve türevlerinin çok çeşitli biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı sentezleri her geçen gün artmaktadır. 1,3,4-Tiyadiazoller ve türevlerinin koordinasyon kimyasında kullanışlı ligant özelliği gösterdiği de bilinmektedir.

Bu tez çalışması, genel olarak literatür taraması ve deneysel çalışmalar olmak üzere iki kısımda değerlendirilebilir. Ana bölümler kendi aralarında alt başlıklara ayrılmış ve sentezlenen tüm bileşiklerin yapısal formülleri Formüller Tablosu'nda verilmiştir.

Çalışmanın ilk bölümünde; sentezlenen bileşikler ve türevleri hakkında genel bilgiler verilerek teze giriş yapılmıştır.

Çalışmanın ikinci bölümünde; imidazol, tiyadiazol ve bu bileşikleri birlikte içeren imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri hakkında genel bilgiler verilmiştir

Çalışmanın üçüncü bölümünde; imidazol, tiyadiazol ve bu yapıları birlikte içeren imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri ile ilgili yapılan çalışmalar literatür araştırması olarak verilmiştir.

Çalışmanın dördüncü bölümünde; sentez, antimikrobiyal aktivite ve doking çalışmalarına ait deneysel kısımlar ayrıntılı olarak verilmiş ve yine elde edilen saf verimler ve tüm spektral veriler bu kısımda verilmiştir.

Çalışmanın beşinci yani son bölümünde ise; sentezlenen tüm bileşiklerin spektral açıklamaları, antimikrobiyal aktivite ve doking sonuçları literatürel verilere dayandırılarak karşılaştırmalı bir şekilde açıklanmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. İMİDAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.1.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri

Karbon ve hidrojen atomlarının dışında oksijen, azot ve kükürt gibi heteroatomlardan birini veya birkaçını içeren ve en fazla konjüge çifte bağa sahip halkalı yapılara heterosiklik bileşikler denir. Beş üyeli heterosiklik bileşiklerin başında, 3 karbon ve bunun yanında 1 ve 3 pozisyonlarında 2 azot atomu bulunduran imidazol gelmektedir. İmidazol amfoterik yapısından dolayı elektrofilik ve nükleofilik ataklara karşı oldukça duyarlıdır. Yüksek sıcaklığa, asit-baz, yükseltgenme ve indirgenme reaksiyonlarına karşı oldukça kararlıdır [1].

İmidazol; kaynama noktası 256 °C olan, suda çözünebilen, orta derecede alkali çözelti üreten beyazımsı bir maddedir. Şekil 2.1’de imidazol’ün yapısı verilmiştir.

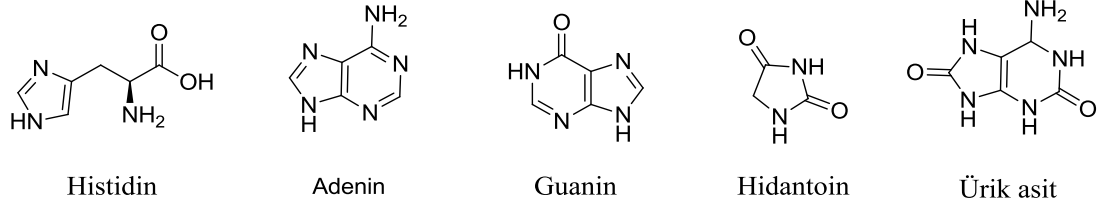


Şekil 2.1. İmidazol’ün yapısı.

Doğada bulunan birçok bileşikte imidazol halkası bulunur. İmidazol halkası içeren birçok sentetik ilaç da yapılmıştır [2].

İmidazol, yarı-eksojen bir amino asit olan histidinde, adenin ve guanin gibi pürin bazlarında, ürik asitte, hidantoin gibi ilaçlarda, B grubu vitaminler arasında yer alan biotin’in yapısında bulunur. Şekil 2.2’de bu bileşiklerden bazılarının yapıları

gösterilmiştir. Histidin kalıntısı içeren birçok enzim vardır. Bunların çoğu hidrolitik enzimlerdir ve imidazol kısmı enzimin aktif merkezini oluşturur [3].



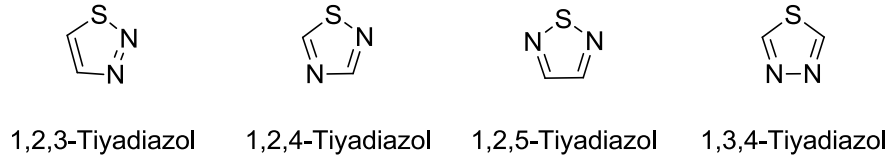
Şekil 2.2. Yapısında imidazol grubu bulunduran bazı bileşikler.

Ayrıca imidazol ve türevlerinin antimikrobiyal, antifungal, antibakteriyel, antienflamatuar, antitüberküloz vb. gibi birçok biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı literatürde bu bileşikler ile ilgili çokça çalışma bulunmaktadır [4-6].

2.2. TİYADİAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.2.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri

Bir kükürt atomu ve iki azot atomu içeren beşli heterohalkalar “tiyadiazoller” olarak adlandırılır. Tiyadiazol bileşiğinin; 1,2,3-tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol olmak üzere dört izomeri bulunmaktadır. Şekil 2.3’de tiyadiazol’ün izomerleri gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Tiyadiazol’ün izomerleri.

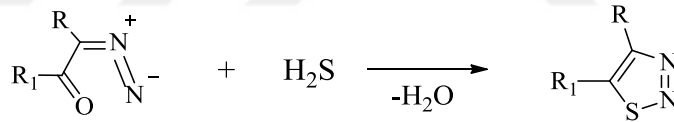
Bu izomerler arasında en çok biyolojik aktiviteye sahip bileşikler 1,3,4-tiyadiazoller olarak bilinmektedir. 1,3,4-Tiyadiazol kaynama noktası 203 °C, erime noktası 45 °C olan aromatik karaktere sahip renksiz bir maddedir. Asitlere karşı oldukça dirençlidir. %30’luk hidrojen peroksit ve seyreltik alkali çinko ile parçalanabilir [7].

2.2.2. 1,3,4-Tiyadiazol Türevleri Ve Önemi

1,3,4-Tiyadiazol bileşiğinde iki tane azot atomu ve bir tane kükürt atomu bulunmaktadır. Azot atomları, karbon atomları üzerindeki elektron yoğunluğunu düşürmektedir. 2-Pozisyonunda halojen bulunduran 1,3,4-tiyadiazoller, nükleofillerle reaksiyona girme kapasitesi olan ve başka türevlerin sentezlerinde ara ürün olarak görev yapan bileşiklerdir.

1,3,4-Tiyadiazoller ve türevlerinde; antifungal, antibakteriyel, antimikrobiyal, antitüberküloz, antidepresant vb. gibi birçok aktivite görülmektedir. Tiyadiazoller arasında biyolojik aktivite özelliği en fazla olan türevler 1,3,4-tiyadiazollerdir.

Tiyadiazoller ile ilgili sentez çalışmalarında bu bileşiklerin genellikle diazoketonların hidrojen sülfür ile reaksiyonu sonucunu elde edildiği gözlenmiştir [8]. Şekil 2.4’de diazoketonlardan süstitüe tiyadiazol eldesi reaksiyonu gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Diazoketonlardan süstitüe tiyadiazol eldesi.

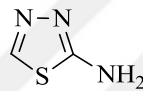
1,3,4-Tiyadiazollerin azot ve kükürt atomları, monomerlerin elektriksel iletkenlik gösteren kısımları ile, ısısal davranışlarının iletkenlik özelliği sayesinde polimerleştirilebilmektedir.

Son yıllarda antimikrobiyal aktiviteye sahip bileşiklerin sayısında önemli artışlar olmasına rağmen bunların büyük bir kısmının kullanımı; uygulama zorluğu, yüksek toksisite riski, ilaç direncinin ortaya çıkması, istenmeyen yan etkilerin gözlenmesi, farmakokinetik eksiklik ve/veya antimikrobiyal aktivitesindeki yetersizlik gibi nedenlerden dolayı oldukça sınırlı kalmıştır. Bu yüzden sentetik organik kimyacılar, ilaç kimyasında kullanılabilecek, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip ve yan etkilerinin minimum olduğu bileşiklerin sentezi için büyük çaba harcamaktadır [3-8].

İmidazol ve 1,3,4-tiyadiazol ilaç kimyasında çokça kullanılan heterosiklik bileşikler olarak bilinmektedirler [9]. Günümüzde imidazol ve 1,3,4-tiyadiazol gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip bileşikleri içeren bileşiklerin sentezleri ve karakterizasyonları hızlı bir şekilde devam etmektedir [10].

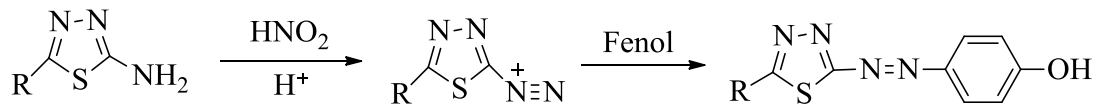
2.2.3. 2-Amino-1,3,4-Tiyadiazoller Hakkında Genel Bilgiler

1,3,4-Tiyadiazol halkasına, 2 konumundan amino (-NH₂) grubunun bağlanması ile oluşan bileşiklerdir. Şekil 2.5’de 2-amino-1,3,4-tiyadiazol’ün yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.5. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol’ün yapısı.

2-Amino-1,3,4-tiyadiazoller diazonyum katyonuna dönüştürülebilir ve yüksek kenetlenme gösterdikleri için azo boyar madde olarak kullanılabilirler [9]. Şekil 2.6’da buna örnek bir reaksiyon gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Azo boyar madde olarak kullanılan 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi.

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol ve türevleri ile ilgili yapılan birçok klinik çalışmalarda bu bileşiklerin ve türevlerinin çok farklı kanser hücrelerine karşı yüksek derecede antikanser aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir [11].

2.2.3.1. 2-Amino-1,3,4-Tiyadiazollerin Spektral Özellikleri

IR Spektrumları

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri üzerinde yapılan çalışmalarda bu bileşiklerin IR spektrumlarında 1665-1672 cm^{-1} aralığında C=N gerilme titreşimine, 1300-1280 cm^{-1} aralığında C-N gerilme, 1620-1600 cm^{-1} aralığında N-H eğilme ve 3350-3100 cm^{-1} aralığında amino grubuna ait N-H gerilme titreşimlerine ait absorpsiyon bantlarının görüldüğü saptanmıştır [12-14].

^1H NMR Spektrumları

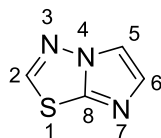
2-Amino-1,3,4-tiyadiazollerin amino grubunun azotuna bağlı sübstitüentlerin yapısına göre sekonder amine ait protonların 10.20-10.30 ppm arasında görüldüğü saptanmıştır [15].

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

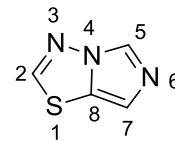
2.3.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri

İmidazol ile 1,3,4-tiyadiazol halkalarının bir köprübaşı azot atomu ile birbirine yapışık olduğu heterosiklik sistemler imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller olarak adlandırılır [16].

İki tip bisiklik imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halkası bulunmaktadır. Bunlar imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol ve imidazo[5,1-*b*][1,3,4]tiyadiazollerdir. Literatür çalışmalarına bakıldığında daha çok imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşikleri bulunmakta ve bu bileşiklerin daha geniş bir biyolojik aktivite gösterdikleri belirtilmektedir. Şekil 2.7’de imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol ve imidazo[5,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol’un genel yapısı gösterilmiştir.



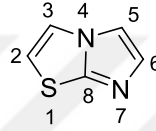
İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol



İmidazo[5,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol

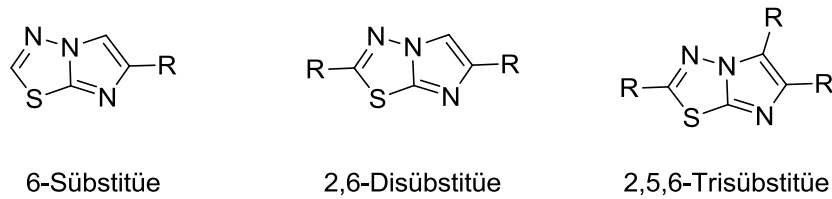
Şekil 2.7. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol ve imidazo[5,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'ün yapıları.

Köprübaşı azot atomları içeren, dört heteroatom ve farklı π -konjugasyonlu iki sıkıştırılmış heterosiklik halka olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol, ilk olarak 1850'li yılların başlarında keşfedilmiştir. Bu heterosiklik bileşik, tiyazol halkasındaki 3-CH grubunun, 3-N ile sübsititüe olduğu biyolojik olarak belirgin şekilde imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol'ün izosterikidir. Şekil 2.8'de imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol'ün genel yapısı gösterilmiştir.



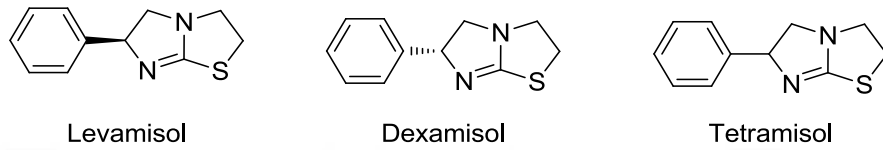
Şekil 2.8. İmidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol'ün genel yapısı.

Pratik olarak düzlemsel ve sert heteroatomik imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halka sistemi, 4 heteroatom ve farklı π -konjugasyonuna sahip 2 kondenze heterosiklik yapıya sahip olduğundan dolayı, ilginç kimyasal ve biyolojik özellikler göstermektedir. Son 60 yıl boyunca kimyasal, biyolojik ve endüstriyel alanlarda imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol ve türevlerine sahip olan bileşiklerin sentez, karakterizasyon ve uygulamalarında önemli gelişmeler gözlenmiştir. Yapılan literatür çalışmalarında imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'ün genel yapısındaki C-2, C-5 yada C-6 pozisyonlarında bazı modifikasyonlar içeren çok sayıda imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazollerin sentezleri ve biyolojik aktiviteleri rapor edilmiştir [17]. Şekil 2.9'da bazı sübsititüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin yapıları gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Çeşitli sübsititüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin yapısı.

Özellikle bu bileşiklerin bağışıklık sistemini düzenleyici ve güçlendirici olarak kullanılan Levamisol ve bunun izomerleri olan Tetramisol ve Dexamisol'un bir biyoiizosterik'i olması, antikanser aktivite çalışmalarının bu tarafa doğru kaymasına neden olmuştur [18-23]. Ayrıca imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller ve onların türevleri ile yapılan bazı çalışmalarda bu tür bileşiklerin herbisit, insektisit ve boya yapımı gibi çeşitli endüstriyel alanlarda da kullanıldığı rapor edilmiştir [24-26]. Şekil 2.10'da levamisol, dexamisol ve tetramisol'un yapıları gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Levamisol, dexamisol ve tetramisol'un yapıları.

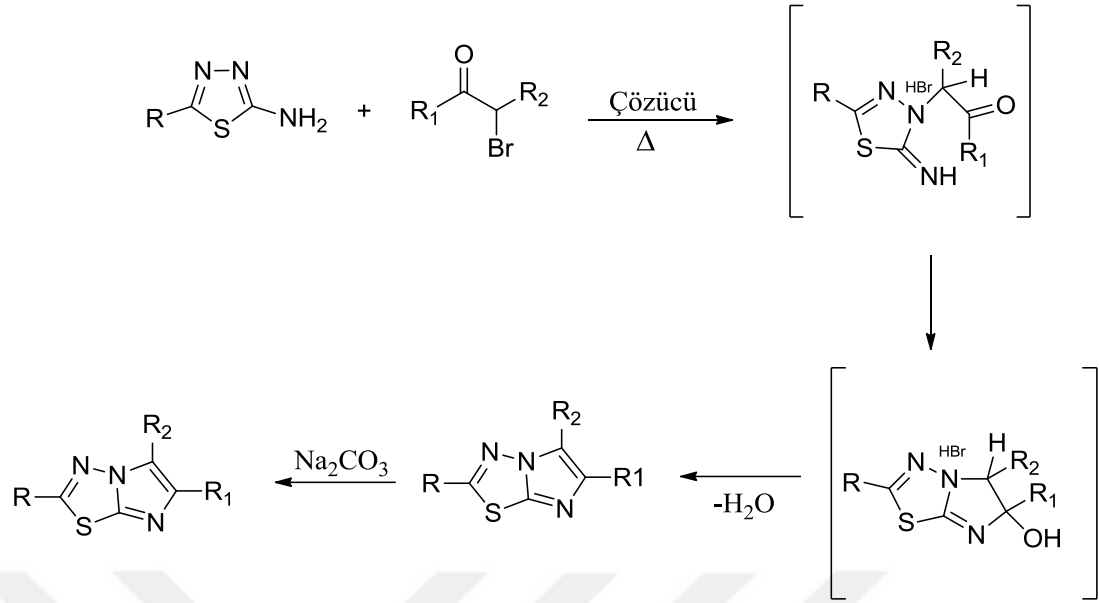
Benzer şekilde imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazollerin antibakteriyel, antifungal, antikonvülzan, antitüberküloz, antisekratuar, ateş düşürücü, kalp kuvvetlendirici ve idrar söktürücü gibi çeşitli farmakolojik özellikler sergiledikleri de rapor edilmiştir [20-29]. Bu sebeplerden dolayı imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri, ilaç kimyasında heterosiklik bileşikler sınıfının önemli bir üyesi haline gelmiştir.

2.3.2. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

2.3.2.1. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazoller Ve α -Haloketonlardan Sentezi

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin sentezi için en çok kullanılan yöntemin 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri ile uygun 2-bromoasetofenon (α -haloketon) türevlerinin kondenzasyon reaksiyonları sonucunda olduğu bilinmektedir [30].

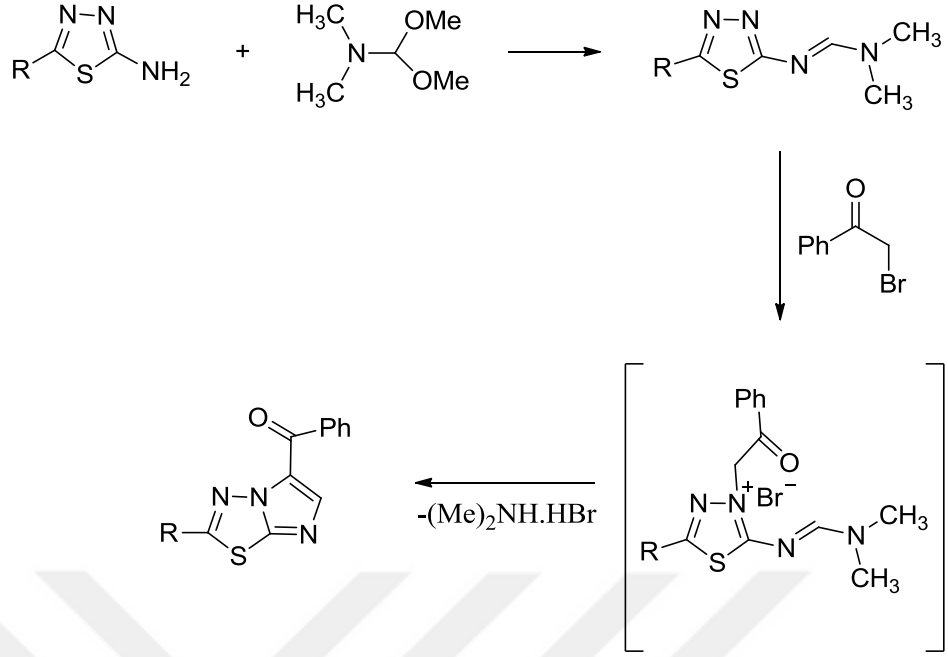
Çeşitli süstitüe 2-amino-1,3,4-tiyadiazoller ile α -haloketonlar uygun bir çözücü içerisinde 6-24 saat ısıtıldıklarında ve son aşamada sodyum karbonat ile nötrale edildiğinde imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşikleri sentezlenebilmektedir. Şekil 2.11'de 2-amino-1,3,4-tiyadiazoller ve α -haloketonlardan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol sentezi gösterilmektedir.



Şekil 2.11. α -Haloketonlardan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin sentezi.

2.3.2.2. *N*-(1,3,4-tiyadiazol-2-il)formamidinlerden Sentezi

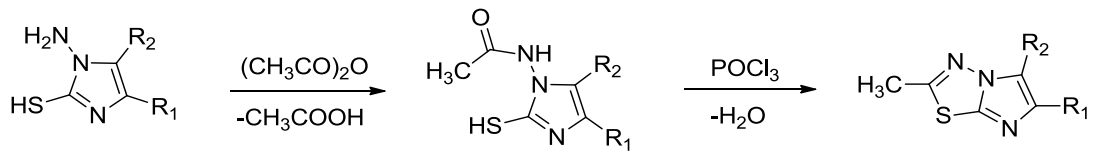
N-(1,3,4-tiyadiazol-2-il)formamidinler fenasil bromür (α -haloketonlar ya da 2-bromoasetofenon) türevleri ile reaksiyona sokulduklarında yine imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenebilmektedir [30]. Bu yöntem imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol yapısının 5 pozisyonunda benzoil grubunun ve 6 pozisyonunda herhangi bir süstitüe grubun olmadığı bileşiklerin sentezi için uygun bir yöntem olarak görülmektedir. Şekil 2.12’de *N*-(1,3,4-tiyadiazol-2-il)formamidinlerden imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol sentezi gösterilmektedir.



Şekil 2.12. *N*-(1,3,4-tiyadiazol-2-il)formamidinden imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevinin sentezi.

2.3.2.3. 1-Amino-2-merkapt-4,5-disüstitüe İmidazollerden Sentezleri

2-Benzilmerkapt-5,6-disüstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevli bileşikler hidrazin hidrat ile ısıtıldıklarında 1-amino-2-merkapt-4,5-disüstitüe imidazollere dönüşür. Daha sonra bu bileşik türevleri fosfor oksiklorür (POCl₃) ile 1-açıl türevlerinin halkalaşması sayesinde yine benzer şekilde imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenebilmektedir [30]. Şekil 2.13’de ilgili reaksiyon gösterilmiştir.

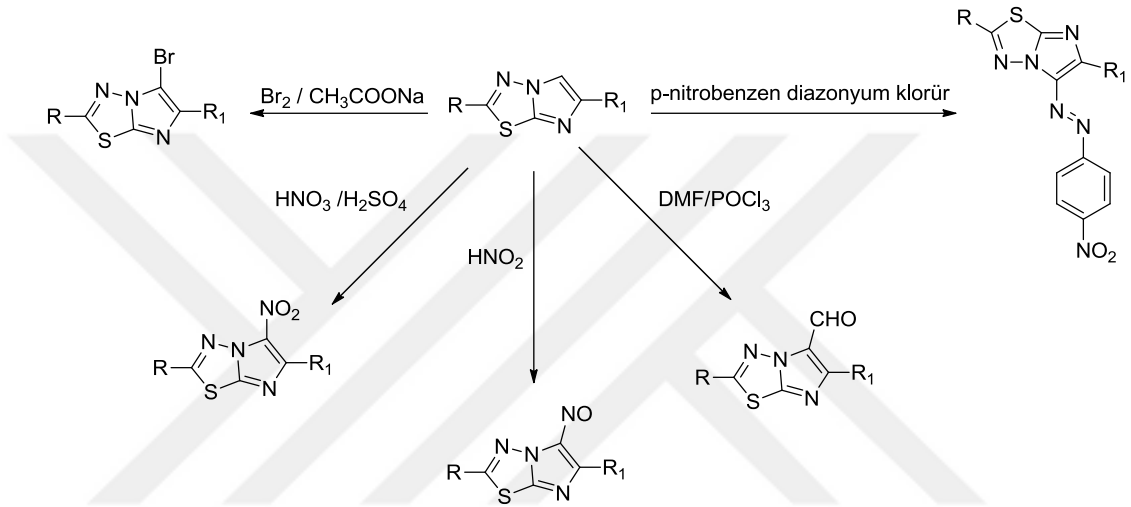


Şekil 2.13. 1-Amino-2-merkapt-4,5-disüstitüe imidazolden imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevinin sentezi.

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

2.3.3.1. Elektrofilik Aromatik Yer Değiştirme Reaksiyonları

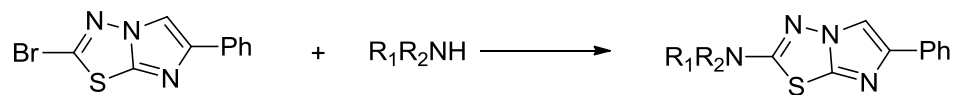
İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin 5 pozisyonları elektrofilik yer değiştirme reaksiyonlarına karşı oldukça reaktiftir. Şekil 2.14’de bu bileşiklerde meydana gelen bazı elektrofilik yer değiştirme reaksiyonları gösterilmiştir [31].



Şekil 2.14. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinde meydana gelen çeşitli elektrofilik yer değiştirme reaksiyonları.

2.3.3.2. Nükleofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları

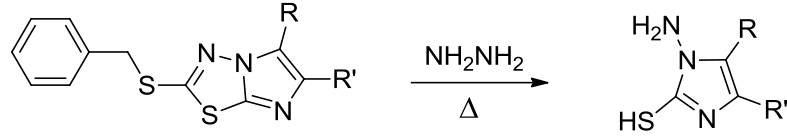
2-Alkilamino imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri uygun alkil aminlerle reaksiyona sokulduklarında nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları gözlenmektedir. Şekil 2.15’de imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarına genel bir örnek verilmiştir [31].



Şekil 2.15. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinde meydana gelen nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu.

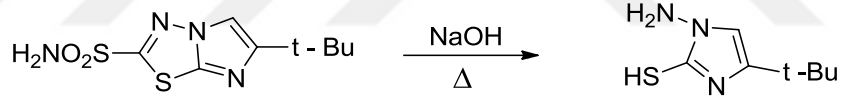
2.3.3.3. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol Türevlerinde Halka Kırılma Reaksiyonları

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri etanol içerisinde hidrazin hidrat ile ısıtıldıklarında tiyadiazol halkasında bir kırılma meydana gelir. İlgili reaksiyon örneği Şekil 2.16’da gösterilmiştir [31].



Şekil 2.16. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevinin kırılma reaksiyonu.

Yine benzer olarak imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri 5N NaOH ile ısıtıldıklarında tiyadiazol halkası kırılmaktadır. İlgili reaksiyon örneği Şekil 2.17’de gösterilmiştir [31].



Şekil 2.17. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevinin bazik ortamda kırılma reaksiyonu.

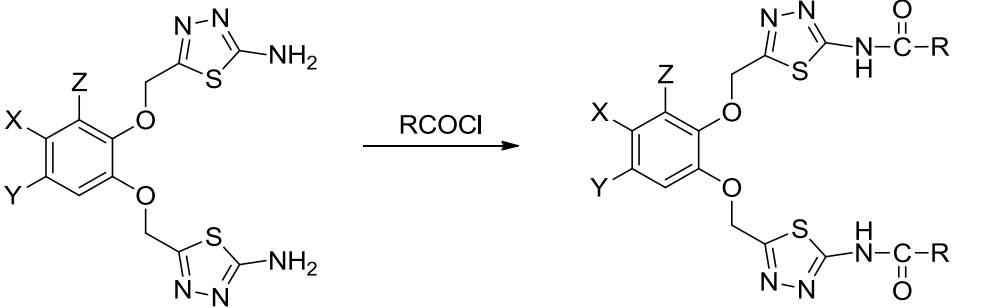
BÖLÜM 3

LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Bu bölümde, literatürde var olan ve bizim çalışmamıza benzer çalışmalar üzerinde yapılan incelemelere yer verilmiştir.

Sancak vd. tarafından yapılan bir çalışmada 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşikler çeşitli açıl grupları içeren bileşiklerle açılınmıştır. Son olarak da sentezlenen bileşiklere antikanser aktivite testleri uygulanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çoğunun kanser hücrelerine karşı aktif oldukları belirlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.1’de verilmiştir [27].

Çizelge 3.1. Sancak vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

			
Bileşikler	X	Y	Z
1	H	H	H
2	Br	Br	H
3	NO ₂	H	H
4	H	H	OCH ₃
5	C(CH ₃) ₃	H	H

Lamani vd. tarafından yapılan bir çalışmada metilen köprülü benziloksi imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin çeşitli bakteri ve mantar türlerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen

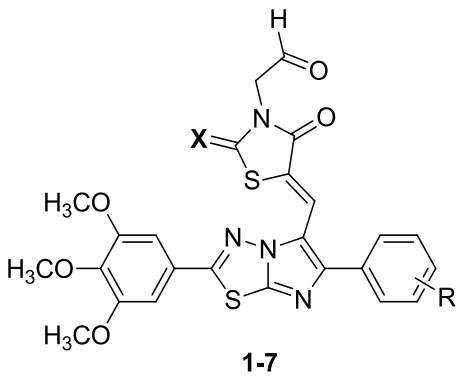
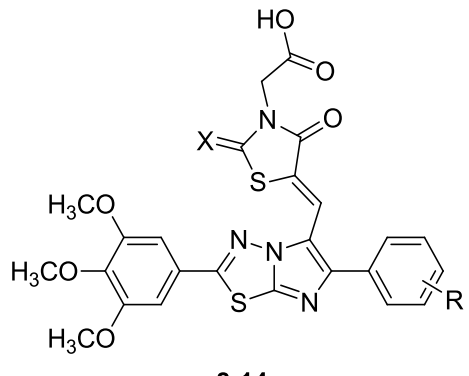
sonuçlardan bileşiklerin çoğu iyi derecede antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.2’de verilmiştir [23].

Çizelge 3.2. Lamani vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

Bileşikler	R	Bileşikler	R
1	H	10	Br
2	Cl	11	OCH ₃
3	NO ₂	12	3-Kumarin
4	Br	13	H
5	OCH ₃	14	Cl
6	3-Kumarin	15	NO ₂
7	H	16	Br
8	Cl	17	OCH ₃
9	NO ₂	18	3-Kumarin

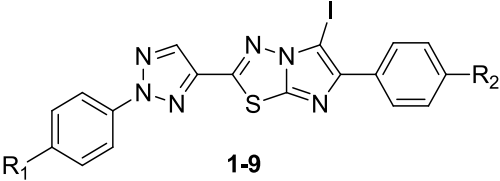
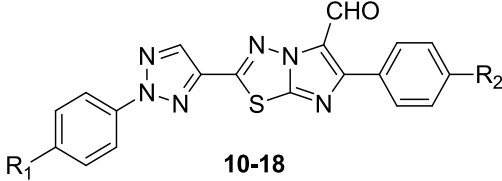
Alegaon ve Alagawadi tarafından yapılan bir çalışmada imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol 5-karbaldehit (**1-7**) ve asetik asit türevleri (**8-14**) sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşiklerin orta-iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.3’de verilmiştir [28].

Çizelge 3.3. Alegaon ve Alagawadi tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

 1-7	 8-14	
Bileşikler	R	X
1	H	O, S
2	4-CH ₃	O, S
3	4-OCH ₃	O, S
4	4-NO ₂	O, S
5	4-Br	O, S
6	4-Cl	O, S
7	2,5-(OCH ₃) ₂	O, S
8	H	O, S
9	4-CH ₃	O, S
10	4-OCH ₃	O, S
11	4-NO ₂	O, S
12	4-Br	O, S
13	4-Cl	O, S
14	2,5-(OCH ₃) ₂	O, S

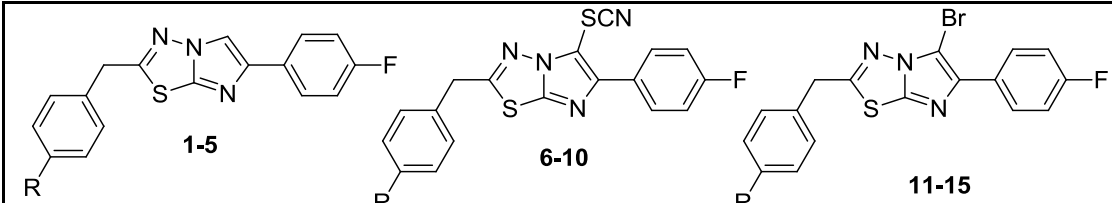
Atta vd. tarafından yapılan bir çalışmada 6-aril-2-(2-aril-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlardan bileşiklerin çoğunun orta-iyi derecede antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.4’de verilmiştir [29].

Çizelge 3.4. Atta vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

					
Bileşikler	R ₁	R ₂	Bileşikler	R ₁	R ₂
1	H	H	10	H	H
2	H	Br	11	H	Br
3	H	Cl	12	H	Cl
4	Br	H	13	Br	H
5	Br	Br	14	Br	Br
6	Br	Cl	15	Br	Cl
7	Cl	H	16	Cl	H
8	Cl	Br	17	Cl	Br
9	I	Cl	18	I	Cl

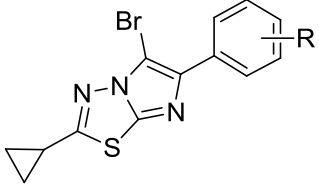
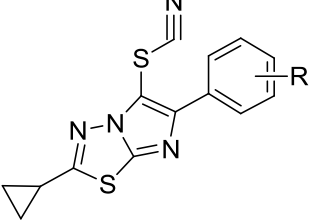
Karki vd. tarafından yapılan bir çalışmada 2-aril/alkil-5-süstitüe-6-(4'-lorfenil)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antikanser aktiviteleri incelenmiş ve bu bileşiklerin bazılarının iyi derecede bazılarının da orta derece antikanser aktivite gösterdikleri belirtilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.5'de verilmiştir [16].

Çizelge 3.5. Karki vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	H
2	Cl
3	Br
4	Fl
5	CH ₃
6	H
7	Cl
8	Br
9	Fl
10	CH ₃
11	H
12	Cl
13	Br
14	Fl
15	CH ₃

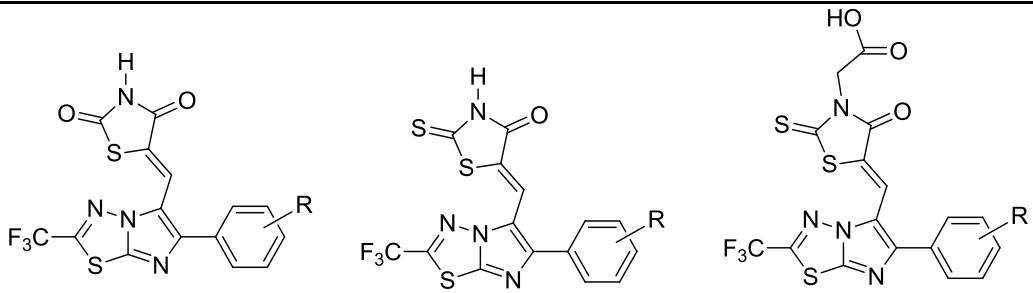
Noolvi vd. tarafından yapılan bir çalışmada 2,5,6-trisüstitüe-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]-tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin antikanser aktiviteleri incelenmiş ve bu bileşiklerin çoğunun iyi derecede antikanser aktivite gösterdikleri belirtilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.6’da verilmiştir [18].

Çizelge 3.6. Noolvi vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

 1-10		 11-20	
Bileşikler	R	Bileşikler	R
1	H	11	H
2	4-Cl	12	4-Cl
3	4-Br	13	4-Br
4	4-Fl	14	4-Fl
5	2,4-Cl ₂	15	2,4-Cl ₂
6	2,4-(OH) ₂	16	2,4-(OH) ₂
7	3-NH ₂	17	3-NH ₂
8	4-NH ₂	18	4-NH ₂
9	3-NO ₂	19	3-NO ₂
10	4-NO ₂	20	4-NO ₂

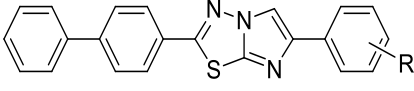
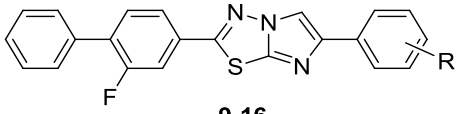
Alegaon vd. tarafından yapılan bir çalışmada 2-(triflorometil)-6-aril-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri araştırılmış ve bu bileşiklerden 16-20 nolu bileşiklerde çok iyi derecede aktivite gözlemlendiği rapor edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.7’de verilmiştir [32].

Çizelge 3.7. Alegaon vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

			
1-7		8-14	
15-21			
Bileşikler	R	Bileşikler	R
1	H	12	CH ₃
2	Cl	13	OCH ₃
3	Br	14	NO ₂
4	F	15	H
5	CH ₃	16	Cl
6	OCH ₃	17	Br
7	NO ₂	18	F
8	H	19	CH ₃
9	Cl	20	OCH ₃
10	Br	21	NO ₂
11	F		

Kaur vd. tarafından yapılan bir çalışmada bifenil grubu içeren imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin antifungal, antibakteriyel ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlardan bileşiklerin orta-iyi derecede biyolojik aktivitelere sahip oldukları rapor edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.8’de verilmiştir [30].

Çizelge 3.8. Kaur vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

 1-8		 9-16	
Bileşikler	R	Bileşikler	R
1	H	9	H
2	4-Cl	10	4-Cl
3	4-F	11	4-F
4	2,4-Cl ₂	12	2,4-Cl ₂
5	4-NH ₂	13	4-NH ₂
6	2,4(OH) ₂	14	2,4(OH) ₂
7	4-Br	15	4-Br
8	2-OH	16	2-OH

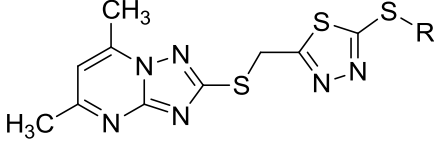
Noolvi vd. tarafından yapılan bir çalışmada öncelikle 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşikler 2-bromoasetofenon türevleri ile reaksiyona sokularak 2,6-disüstitüe-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin insan kanser hücrelerine karşı antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Özellikle 2 ve 3 nolu bileşiklerin küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve böbrek kanser hücrelerine karşı oldukça aktif oldukları rapor edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.9’da verilmiştir [19].

Çizelge 3.9. Noolvi vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

Bileşikler	R
1	H
2	2,4-(OH) ₂
3	3-NH ₂
4	4-Br
5	4-OCH ₃
6	2,4-Cl ₂
7	4-NH ₂
8	2-OH
9	4-Cl

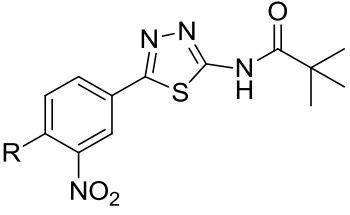
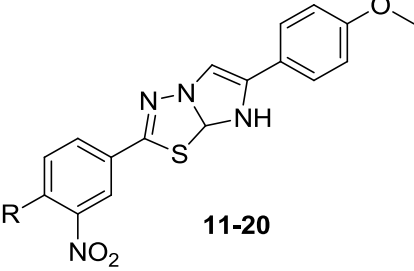
Luo vd. tarafından yapılan bir çalışmada 1,2,4-triazol[1,5-*a*]pirimidin içeren tiyoeter köprülü tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin çeşitli bakteri ve mantar türlerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre bileşiklerin çoğunun iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle 15, 16, 18, 20, 21 nolu bileşiklerin tüm bakteri ve mantar türlerine karşı referans ilaçlardan daha iyi etki gösterdiği rapor edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.10’da verilmiştir [21].

Çizelge 3.10. Luo vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

 1-21			
Bileşikler	R	Bileşikler	R
1	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ -	12	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ CH ₂ -
2	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ -	13	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ -
3	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ -	14	4CH ₂ =CH- C ₆ H ₄ CH ₂ -
4	2-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ -	15	2-NO ₂ -4-CH ₃ - C ₆ H ₃ CH ₂ -
5	3-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ -	16	3-NO ₂ -4-CH ₃ - C ₆ H ₃ CH ₂ -
6	2-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ -	17	3,5-F ₂ -C ₆ H ₃ CH ₂ -
7	3-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ -	18	2,6-F ₂ -C ₆ H ₃ CH ₂ -
8	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ -	19	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃ CH ₂ -
9	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	20	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ CH ₂ -
10	3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	21	2-F-4-Br-C ₆ H ₃ CH ₂ -
11	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -		

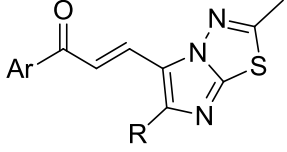
Chandrankantha vd. tarafından yapılan bir çalışmada *N*-[5-(4-(alkil/aril)-3-nitro-fenil)-[1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2,2-dimetil-propionamit (**1-10**) ve 6-(4-metoksi-fenil)-2-(4-alkil/aril)-3-nitro-fenil)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri (**11-20**) sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Elde edilen antimikrobiyal aktivite sonuçlarına göre sentezlenen bileşiklerin orta-iyi derecede aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.11’de verilmiştir [33].

Çizelge 3.11. Chandrakantha vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

 1-10		 11-20	
Bileşikler	R	Bileşikler	R
1	Morfolin	11	Morfolin
2	N-CH ₃ -Piperazin	12	N-CH ₃ -Piperazin
3	4-(CF ₃)-Fenilpiperidin	13	4-(CF ₃)-Fenilpiperidin
4	Dimetil	14	Dimetil
5	Tetrahidrofuran	15	Tetrahidrofuran
6	Siklopentil	16	Siklopentil
7	Sikloheksil	17	Sikloheksil
8	-2,4-Diflorbenzil	18	-2,4-Diflorbenzil
9	Pirolidin	19	Pirolidin
10	n-Bütül	20	n-Bütül

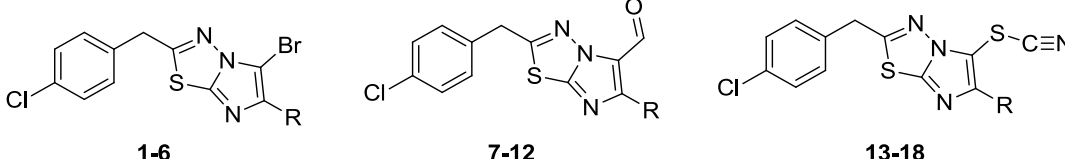
Kamal vd. tarafından yapılan bir çalışmada imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol grubu içeren kalkon türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antikanser aktiviteleri incelenmiş ve bu bileşiklerin orta-iyi derecede antikanser aktivite gösterdikleri belirtilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.12’de verilmiştir [34].

Çizelge 3.12. Kamal vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

 1-13		
Bileşikler	Ar	R
1	Trimetoksifenil	4-Metoksifenil
2	Trimetoksifenil	4-Florfenil
3	Trimetoksifenil	4-Klorfenil
4	Trimetoksifenil	Klor
5	2-(3,4,5-Trimetoksifenil)-6-piridil	4-Metoksifenil
6	2-(3,4,5-Trimetoksifenil)-6-piridil	4-Florfenil
7	2-(3,4,5-Trimetoksifenil)-6-piridil	4-Klorfenil
8	2-(3,4,5-Trimetoksifenil)-6-piridil	Klor
9	3,4-Dimetoksifenil	4-Metoksifenil
10	3,4-Dimetoksifenil	4-Florfenil
11	3,4-Dimetoksifenil	4-Klorfenil
12	3,4-Dimetoksifenil	Klor
13	4-Florfenil	4-Florfenil

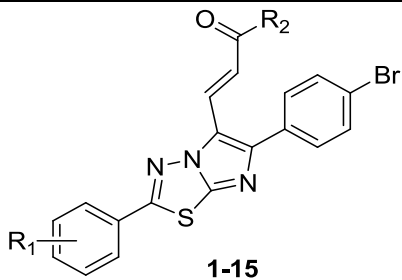
Kumar vd. tarafından yapılan bir çalışmada 2-(4-klorobenzil)-5,6-disübstitüe-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin antikanser aktiviteleri incelenmiş ve bu bileşiklerin iyi derecede antikanser aktivite gösterdikleri belirtilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.13’de verilmiştir [35].

Çizelge 3.13. Kumar vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

			
Bileşikler	R	Bileşikler	R
1	Fenil	10	4-Florfenil
2	4-Bromfenil	11	4-Metilfenil
3	4-Klorfenil	12	4-Metoksifenil
4	4-Florfenil	13	Fenil
5	4-Metilfenil	14	4-Bromfenil
6	4-Metoksifenil	15	4-Klorfenil
7	Fenil	16	4-Florfenil
8	4-Bromfenil	17	4-Metilfenil
9	4-Klorfenil	18	4-Metoksifenil

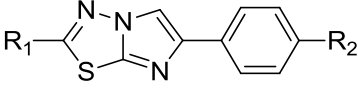
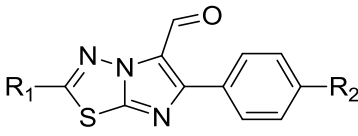
Alwan vd. tarafından yapılan bir çalışmada imidazo [2,1-*b*]-1,3,4-tiyadiazol türevi içeren kalkon yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin antifungal, antibakteriyel ve antitüberküloz aktiviteleri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre tüm bileşikler orta-iyi derecede aktiviteler göstermiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.14’de verilmiştir [15].

Çizelge 3.14. Alwan vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

 1-15		
Bileşikler	R ₁	R ₂
1	2-Br	Fenil
2	2-Br	4-Metilfenil
3	2-Br	Tiyofen
4	2-Cl	Fenil
5	2-Cl	4-Metilfenil
6	2-Cl	Tiyofen
7	-H	Fenil
8	-H	4-Metilfenil
9	-H	Tiyofen
10	4-Cl	Fenil
11	4-Cl	4-Metilfenil
12	4-Cl	Tiyofen
13	4-OCH ₃	Fenil
14	4-OCH ₃	4-Metilfenil
15	4-OCH ₃	Tiyofen

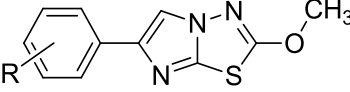
Ramprasad vd. tarafından yapılan bir çalışmada 2-sübstitüe-6-aril-imidazo-[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol türevleri (**1-10**) ve bunun aldehit türevleri olan 2-sübstitüe-6-aril-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]-tiyadiazol-5-karbaldehit türevleri (**11-20**) sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin antioksidan, antitüberküloz, antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre sentezlenen bileşiklerin çoğunun iyi aktivitelere sahip oldukları belirtilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.15’de verilmiştir [36].

Çizelge 3.15. Ramprasad vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

					
1-10			11-20		
Bileşikler	R ₁	R ₂	Bileşikler	R ₁	R ₂
1	CH ₃	Cl	11	CH ₃	Cl
2	CH ₃	CH ₃	12	CH ₃	CH ₃
3	CH ₃	OCH ₃	13	CH ₃	OCH ₃
4	4-CH ₃ C ₆ H ₄	OCH ₃	14	4-CH ₃ C ₆ H ₄	OCH ₃
5	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Cl	15	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Cl
6	4-CH ₃ C ₆ H ₄	F	16	4-CH ₃ C ₆ H ₄	F
7	4-F C ₆ H ₄	OCH ₃	17	4-F C ₆ H ₄	OCH ₃
8	4-Cl C ₆ H ₄	CH ₃	18	4-Cl C ₆ H ₄	CH ₃
9	4-Cl C ₆ H ₄	OCH ₃	19	4-Cl C ₆ H ₄	OCH ₃
10	4-Cl C ₆ H ₄	F	20	4-Cl C ₆ H ₄	F

Temple vd. tarafından yapılan bir çalışmada 2-metoksi-6-aril-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Bu sentezlenen bileşikler insanda bulunan Proteaz enzimini aktive eden enzimi (PAR4) inhibe ederek kanın pıhtılaşmasını önleyen etki göstermiştir. Bu tür ilaçlar daha çok kalp hastalarında kanın daha akışkan olmasını sağlamak için kullanılan bir ilaç türüdür. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.16’da verilmiştir [37].

Çizelge 3.16. Temple vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

			
1-22			
Bileşikler	R	Bileşikler	R
1	2-CF ₃	12	4-OH
2	3-CF ₃	13	4-CN
3	4-CF ₃	14	4-OCF ₃
4	2,6-F ₂	15	2-F
5	2,4-F ₂	16	3-F
6	H	17	4-F
7	4-OCH ₃	18	2-NO ₂
8	4-CH ₃	19	3-NO ₂
9	2-Cl	20	4-NO ₂
10	3-Cl	21	3,4-Cl ₂
11	4-Cl	22	3-CF ₃ , 4-F

Er vd. tarafından yapılan bir çalışmada 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiş, ardından bu bileşikler çeşitli 2-bromoasetofenon türevleri ile reaksiyona sokularak imidazol ve 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 3.17’de verilmiştir [38].

Çizelge 3.17. Er vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

Bileşikler	R	R ¹	Bileşikler	R	R ¹
1	Tiyofen	H	10	3,4-Dimetoksifenil	H
2	Tiyofen	Br	11	3,4-Dimetoksifenil	Br
3	Tiyofen	Cl	12	3,4-Dimetoksifenil	Cl
4	Tiyofen	F	13	3,4-Dimetoksifenil	F
5	Tiyofen	OCH ₃	14	3,4-Dimetoksifenil	OCH ₃
6	Tiyofen	CN	15	3,4-Dimetoksifenil	CN
7	Tiyofen	NO ₂	16	3,4-Dimetoksifenil	NO ₂
8	Tiyofen	Fenil	17	3,4-Dimetoksifenil	Fenil
9	Tiyofen	Naftil	18	3,4-Dimetoksifenil	Naftil

BÖLÜM 4

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu çalışma Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (Proje No: KBÜ-BAP-16/2-YL-089) tarafından desteklenmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi merkezi araştırma laboratuvarında Agilent Annual Refill (400 MHz) cihazında alınmıştır. Bileşiklerin kütle spektrumları 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 belirlenmiştir. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etki çalışmaları Gebze Teknik Üniversitesi Temel Bilimler Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde yapılmıştır.

4.1. 2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (3a-c)

500 ml'lik yuvarlak dipli bir balona 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**1**) (0.075 mol) koyulur ve absolüt etil alkolde (100 ml) çözülür. Daha sonra bu çözeltiye KOH (0.075 gr) eklenir. KOH'in tamamen çözünmesi için yaklaşık 30 dakika beklenir. Sonra başka bir yerde bir erlen içerisinde 2-bromoasetofenon türevleri (**2a-c**) (0.075 mol) absolüt etil alkolde (50 ml) çözülür ve bir damlatma hunisi yardımıyla ilk çözeltiye damla damla ilave edilir. Karışıma kurutma tüpü takılı geri soğutucu altında 4-6 saat reflaks uygulanır. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım süzülür. Elde edilen katı madde sırasıyla saf su, etil alkol ve dietil eterle yıkanır.

Daha sonra madde uygun çözücü ya da çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırılır. Saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutulur. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elementel analiz, kütle spektroskopisi ve X-ışını analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatılır.

4.1.1. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (3a)

Verim: 16.29 g (% 81), parlak gri katı, E.N.: 176-177 °C (DMF-EtOH, 1:4). IR (ATR, cm⁻¹): 3259, 3108 (-NH₂), 3067 (Ar-CH), 2940 (Alif. CH), 1693 (C=O), 1589 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4.79 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.53 (t, *J*=16.0 Hz, 2H), 7.66 (t, *J*=16.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], 7.28 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 42.02 (-CH₂), Fenil-C [128.94 (CH), 129.26 (CH), 134.19 (C), 135.61 (C)], Tiyadiazol-C [149.68 (C), 170.27 (C)], 193.86 (C=O). ESI (+) *m/e* 252.85 (*M*+1, 100). Anal. Hesaplanan(C₁₀H₉N₃OS₂): C, 47.79; H, 3.61; N, 16.72. Bulunan: C, 47.71; H, 3.59; N, 16.77.

4.1.2. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (3b)

Verim: 18.75 g (% 82), beyaz katı, E.N.: 184-186 °C (DMF-EtOH, 1:4). IR (ATR, cm⁻¹): 3263, 3116 (-NH₂), 3059 (Ar-CH), 2936 (Alif. CH), 1674 (C=O), 1588 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4.78 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.61 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], 7.32 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 41.92 (-CH₂), Fenil-C [129.38 (CH), 130.88 (CH), 134.32 (C), 139.10 (C)], Tiyadiazol-C [149.51 (C), 170.32 (C)], 192.99 (C=O). ESI (+) *m/e* 287.81 (*M*+2, 100). Anal. Hesaplanan(C₁₀H₈ClN₃OS₂): C, 42.03; H, 2.82; N, 14.70. Bulunan: C, 42.00; H, 2.77; N, 14.68.

4.1.3. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (3c)

Verim: 18.09 g (% 84), Parlak gri katı, E.N.: 162-163 °C (EtOH). IR (ATR, cm⁻¹): 3251, 3074 (-NH₂), 3031 (Ar-CH), 2946 (Alif. CH), 1671 (C=O), 1598 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4.76 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.36 (d, *J*=16.0 Hz, 2H), 8.08 (d, *J*=16.0 Hz, 2H)], 7.27 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ

ppm): 41.92 (-CH₂), Fenil-C [116.41 (CH), 132.08 (CH), 164.48 (C), 166.99 (C)], Tiyadiazol-C [149.53 (C), 170.30 (C)], 192.54 (C=O). ESI (+) m/e 270.22 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan(C₁₀H₈FN₃OS₂): C, 44.60; H, 2.99; N, 15.60. Bulunan: C, 44.58; H, 3.01; N, 15.55.

4.2. İMİDAZO[2,1-b][1,3,4] TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (5-28)

250 ml'lik yuvarlak dipli bir balona 0.01 mol 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**3a-c**) koyulur ve 50 ml absolüt etil alkol ile çözülür. Sonra başka bir yerde 2-bromoasetofenon türevleri (**4a-h**) (0.01 mol) absolüt etil alkolde (25 ml) çözülür ve bir damlatma hunisi yardımıyla ilk çözeltiye damla damla ilave edilir. Karışıma kurutma tüpü takılı geri soğutucu altında 20-24 saat reflaks uygulanır. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücü evaporatörde buharlaştırılır. Daha sonra madde seyreltik Na₂CO₃ çözeltisi ile bazik hale getirilir (Turnusol kâğıdı ile kontrol edilir). Karışım süzülür ve elde edilen katı madde saf su ile bolca yıkanır. Böylelikle oluşan tuzlar ortamdan uzaklaştırılır. Madde uygun çözücü ya da çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırılır. Bundan sonra maddenin saflığı ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edilir. Gerektiği durumlarda kolon kromatografisi ile kloroform kullanılarak saflaştırma işlemleri yapılır. Saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutulur. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elementel analiz, kütle spektroskopisi ve X-ışını analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatılır.

4.2.1. 1-Fenil-2-((6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (5)

Verim: 0.93 g (% 66), beyaz katı, E.N.:158-160 °C (Aseton). IR (ATR, cm⁻¹): 3131 (Ar-CH), 2951 (Alif. CH), 1686 (C=O), 1595 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 5.17 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.57 (t, J=16.0 Hz, 2H), 7.70 (t, J=16.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.25 (t, J=16.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J=16.0 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.61 (s, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 42.46 (-CH₂), Fenil-C [127.78 (CH), 128.74 (CH), 129.80 (CH), 134.06

(C)], İmidazol-Fenil-C [125.04 (CH), 129.04 (CH), 129.38 (CH), 133.72 (C)], İmidazol-C [110.99 (CH), 145.17 (C)], Tiyadiazol-C [135.41 (C), 160.23 (C)], 193.05 (C=O). ESI (+) m/e 351.76 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan($C_{18}H_{13}N_3OS_2$): C, 61.52; H, 3.73; N, 11.96. Bulunan: C, 61.45; H, 3.77; N, 11.89.

4.2.2. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (6)

Verim: 0.95 g (% 55), parlak gri kristaller, E.N.:185-186 °C (Aseton). IR (ATR, cm^{-1}): 3126 (Ar-CH), 2945 (Alif. CH), 1679 (C=O), 1582 (C=N). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 5.17 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.57 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.69 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.65 (s, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 42.46 (-CH₂), Fenil-C [127.00 (CH), 128.98 (CH), 134.50 (C), 144.09 (C)], İmidazol-Fenil-C [120.61 (C), 129.38 (CH), 132.04 (C), 133.47 (CH)], İmidazol-C [111.43 (CH), 145.29 (C)], Tiyadiazol-C [135.43 (C), 160.56 (C)], 193.05 (C=O). ESI (+) m/e (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan ($C_{18}H_{12}BrN_3OS_2$): C, 50.24; H, 2.81; N, 9.76. Bulunan: C, 50.21; H, 2.87; N, 9.69.

4.2.3. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (7)

Verim: 0.96 g (% 62), beyaz katı, E.N.:180-181 °C (Aseton). IR (ATR, cm^{-1}): 3121 (Ar-CH), 2971 (Alif. CH), 1679 (C=O), 1596 (C=N). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 5.17 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.57 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.64 (s, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 42.46 (-CH₂), Fenil-C [126.68 (CH), 128.90 (CH), 133.11 (C), 144.06 (C)], İmidazol-Fenil-C [128.98 (CH), 129.32 (CH), 132.08 (C), 134.50 (C)], İmidazol-C [111.40 (CH), 145.27 (C)], Tiyadiazol-C [135.42 (C), 160.53 (C)], 193.04 (C=O). ESI (+) m/e 385.74 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan($C_{18}H_{12}ClN_3OS_2$): C, 56.02; H, 3.13; N, 10.89. Bulunan: C, 55.96; H, 3.17; N, 10.81.

4.2.4. 2-((6-(4-Florfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (8)

Verim: 0.99 g (% 67), beyaz katı, E.N.:164-165 °C (Aseton). IR (ATR, cm^{-1}): 3067 (Ar-CH), 2941 (Alif. CH), 1676 (C=O), 1597 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 5.16 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Fenil-H [7.57 (bs, 2H), 7.70 (bs, 1H), 8.04 (bs, 2H), İmidazol-Fenil-H [7.21 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.84 (bs, 2H)], İmidazol-H [8.58 (s, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 42.46 ($-\text{CH}_2$), Fenil-C [128.89 (CH), 129.38 (CH), 134.49 (CH), 144.36 (C)], İmidazol-Fenil-C [116.09 (CH), 126.92 (C), 130.74 (CH), 163.16 (C)], İmidazol-C [110.83 (CH), 145.10 (C)], Tiyadiazol-C [135.42 (C), 160.21 (C)], 193.05 (C=O). ESI (+) m/e 369.57 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{OS}_2$): C, 58.52; H, 3.27; N, 11.37. Bulunan: C, 58.48; H, 3.21; N, 11.35.

4.2.5. 2-((6-(4-Metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (9)

Verim: 1.13 g (% 74), parlak beyaz kristaller, E.N.:138-139 °C (Aseton). IR (ATR, cm^{-1}): 3067 (Ar-CH), 2997 (Alif. CH), 1667 (C=O), 1595 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 3.76 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.17 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Fenil-H [7.57 (t, $J=16.0$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J=16.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.51 (s, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 42.50 ($-\text{CH}_2$), 55.63 ($-\text{OCH}_3$), Fenil-C [125.56 (CH), 128.96 (CH), 134.46 (C), 141.47 (C)], İmidazol-Fenil-C [114.54 (CH), 128.00 (C), 129.36 (CH), 159.41 (C)], İmidazol-C [109.91 (CH), 144.34 (C)], Tiyadiazol-C [135.53 (C), 161.09 (C)], 193.33 (C=O). ESI (+) m/e 381.55 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$): C, 59.82; H, 3.96; N, 11.02. Bulunan: C, 59.85; H, 3.91; N, 10.98.

4.2.6. 4-((2-Okzo-2-feniletil)tiyo)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzo-nitril (10)

Verim: 1.01 g (% 67), parlak beyaz kristaller, E.N.:210-211 °C (Aseton). IR (ATR, cm^{-1}): 3067 (Ar-CH), 2957 (Alif. CH), 2219 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1677 ($\text{C}=\text{O}$), 1595 ($\text{C}=\text{N}$). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 5.19 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Fenil-H [7.58 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.83 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=12.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.82 (s, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 42.42 ($-\text{CH}_2$), Fenil-C [128.98 (CH), 129.40 (CH), 134.51 (CH), 143.36 (C)], İmidazol-Fenil-C [109.73 (C), 125.48 (CH), 133.21 (CH), 138.72 (C)], İmidazol-C [111.07 (CH), 145.88 (C)], 119.48 ($\text{C}\equiv\text{N}$), Tiyadiazol-C [135.42 (C), 161.48 (C)], 192.98 ($\text{C}=\text{O}$). ESI (+) m/e 376.57 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}_2$): C, 60.62; H, 3.21; N, 14.88. Bulunan: C, 60.55; H, 3.16; N, 14.81.

4.2.7. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-fenil-etanon (11)

Verim: 1.16 g (% 68), gri katı, E.N.:185-187 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm^{-1}): 3033 (Ar-CH), 2933 (Alif. CH), 1675 ($\text{C}=\text{O}$), 1597 ($\text{C}=\text{N}$). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 5.17 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Fenil-H [7.58 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.71 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.34 (t, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=16.0$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.66 (s, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 42.49 ($-\text{CH}_2$), Fenil-C [127.86 (CH), 128.99 (CH), 133.34 (CH), 144.93 (C)], İmidazol-Fenil-C [125.59 (CH), 126.89 (CH), 127.35 (CH), 129.39 (CH), 134.50 (CH), 139.33 (C), 140.16 (CH)], İmidazol-C [111.17 (CH), 145.19 (C)], Tiyadiazol-C [135.44 (C), 160.21 (C)], 193.06 ($\text{C}=\text{O}$). ESI (+) m/e 427.81 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}_2$): C, 67.42; H, 4.01; N, 9.83. Bulunan: C, 67.36; H, 3.97; N, 9.89.

4.2.8. 2-((6-(4-Nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (12)

Verim: 1.22 g (% 77), sarı katı, E.N.:231-233 °C (DMF-EtOH, 1:1). IR (ATR, cm^{-1}): 3105 (Ar-CH), 2972 (Alif. CH), 1673 (C=O), 1597 (C=N), 1522, 1338 (-NO₂). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 5.07 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.52 (t, *J*=16.0 Hz, 2H), 7.65 (t, *J*=16.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [8.23 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.40 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.88 (s, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 42.25 (-CH₂), 4Cl-Fenil-C [129.31 (CH), 130.38 (CH), 139.40 (C), 143.50 (C)], İmidazol-Fenil-C [113.25 (C), 124.58 (CH), 133.70 (CH), 135.63 (C)], İmidazol-C [109.12 (CH), 145.77 (C)], Tiyadiazol-C [134.11 (C), 166.53 (C)], 191.75 (C=O). ESI (+) *m/e* 396.56 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan(C₁₈H₁₂N₄O₃S₂): C, 54.53; H, 3.05; N, 14.13. Bulunan: C, 54.50; H, 3.00; N, 14.05.

4.2.9. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (13)

Verim: 1.13 g (% 73), beyaz katı, E.N.:154-156 °C (Aseton). IR (ATR, cm^{-1}): 3039 (Ar-CH), 2932 (Alif. CH), 1674 (C=O), 1599 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 5.15 (s, 2H, -CH₂), 4Cl-Fenil-H [7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.06 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.25 (t, *J*=12.0 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=12.0 Hz, 2H), 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.59 (s, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 42.36 (-CH₂), 4Cl-Fenil-C [129.10 (CH), 129.51 (CH), 139.42 (C), 145.06 (C)], İmidazol-Fenil-C [125.04 (CH), 127.76 (CH), 129.41 (CH), 130.90 (C)], İmidazol-C [110.99 (CH), 145.27 (C)], Tiyadiazol-C [134.14 (C), 160.01 (C)], 192.25 (C=O). ESI (+) *m/e* 385.78 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan(C₁₈H₁₂ClN₃OS₂): C, 56.02; H, 3.13; N, 10.89. Bulunan: C, 55.96; H, 3.04; N, 10.93.

4.2.10. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (14)

Verim: 1.19 g (% 64), beyaz katı, E.N.:215-217 °C (DMF-EtOH, 1:4). IR (ATR, cm^{-1}): 3124 (Ar-CH), 2976 (Alif. CH), 1678 (C=O), 1590 (C=N). ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆, δ ppm): 5.15 (s, 2H, -CH₂), 4Cl-Fenil-H [7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.06 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.57 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.65 (s, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 42.34 (-CH₂), 4Cl-Fenil-C [129.51 (CH), 130.91 (CH), 139.42 (C), 144.40 (C)], İmidazol-Fenil-C [120.62 (C), 127.00 (CH), 132.05 (C), 133.58 (CH)], İmidazol-C [111.44 (CH), 145.31 (C)], Tiyadiazol-C [134.16 (C), 160.11 (C)], 192.24 (C=O). ESI (+) *m/e* 465.20 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan(C₁₈H₁₁BrClN₃OS₂): C, 46.51; H, 2.39; N, 9.04. Bulunan: C, 46.56; H, 2.30; N, 9.01.

4.2.11. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-klorfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo) etanon (15)

Verim: 1.14 g (% 68), beyaz katı, E.N.:216-218 °C (DMF-EtOH, 1:4). IR (ATR, cm⁻¹): 3120 (Ar-CH), 2947 (Alif. CH), 1678 (C=O), 1591 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 5.15 (s, 2H, -CH₂), 4Cl-Fenil-H [7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.06 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.44 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.83 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.64 (s, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 42.34 (-CH₂), 4Cl-Fenil-C [129.51 (CH), 130.91 (CH), 139.42 (C), 144.08 (C)], İmidazol-Fenil-C [126.70 (CH), 129.14 (CH), 132.09 (C), 133.10 (C)], İmidazol-C [111.41 (CH), 145.29 (C)], Tiyadiazol-C [134.16 (C), 160.39 (C)], 192.25 (C=O). ESI (+) *m/e* 420.69 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan(C₁₈H₁₁Cl₂N₃OS₂): C, 51.43; H, 2.64; N, 10.00. Bulunan: C, 51.38; H, 2.69; N, 10.09.

4.2.12. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo) etanon (16)

Verim: 1.06 g (% 66), parlak gri katı, E.N.:188-190 °C (Aseton). IR (ATR, cm⁻¹): 3116 (Ar-CH), 2946 (Alif. CH), 1673 (C=O), 1591 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 5.14 (s, 2H, -CH₂), 4Cl-Fenil-H [7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.05 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.21 (t, *J*=12.0 Hz, 2H), 7.85 (t, *J*=12.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.57 (s, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 42.34 (-CH₂), 4Cl-Fenil-C [129.50 (CH), 130.89 (CH), 139.43 (C), 144.38 (C)], İmidazol-Fenil-C [116.09 (CH), 127.01 (CH), 130.89 (C), 160.74 (C)], İmidazol-C [110.84 (CH), 145.11 (C)],

Tiyadiazol-C [134.13 (C), 160.05 (C)], 192.24 (C=O). ESI (+) m/e 403.66 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan(C₁₈H₁₁ClFN₃OS₂): C, 53.53; H, 2.75; N, 10.40. Bulunan: C, 53.48; H, 2.67; N, 10.31.

4.2.13. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (17)

Verim: 1.25 g (% 75), gri katı, E.N.:184-185 °C (Aseton). IR (ATR, cm⁻¹): 3067 (Ar-CH), 2931 (Alif. CH), 1673 (C=O), 1587 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 3.75 (s, 3H, -OCH₃), 5.13 (s, 2H, -CH₂), 4Cl-Fenil-H [7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.06 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [6.95 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=12.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.47 (s, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 42.37 (-CH₂), 55.58 (-OCH₃), 4Cl-Fenil-C [129.51 (CH), 130.90 (CH), 139.40 (C), 144.79 (C)], İmidazol-Fenil-C [114.54 (CH), 126.39 (C), 126.80 (CH), 159.14 (C)], İmidazol-C [109.87 (CH), 145.37 (C)], Tiyadiazol-C [134.16 (C), 160.02 (C)], 192.31 (C=O). ESI (+) m/e 415.74 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan(C₁₉H₁₄ClN₃O₂S₂): C, 54.87; H, 3.39; N, 10.10. Bulunan: C, 54.81; H, 3.30; N, 10.02.

4.2.14. 4-(2-((2-(4-Klorfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitrile (18)

Verim: 1.18 g (% 72), beyaz katı, E.N.:235-236 °C (DMF-EtOH, 1:4). IR (ATR, cm⁻¹): 3122 (Ar-CH), 2944 (Alif. CH), 2220 (C≡N), 1677 (C=O), 1589 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 5.16 (s, 2H, -CH₂), 4Cl-Fenil-H [7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.06 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.84 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.99 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.81 (s, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 42.30 (-CH₂), 119.48 (C≡N), 4Cl-Fenil-C [129.52 (CH), 130.90 (CH), 139.43 (C), 143.37 (C)], İmidazol-Fenil-C [113.06 (C), 125.48 (CH), 133.21 (CH), 138.70 (C)], İmidazol-C [109.74 (CH), 145.90 (C)], Tiyadiazol-C [134.14 (C), 161.34 (C)], 192.18 (C=O). ESI (+) m/e 411.76 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan(C₁₉H₁₁ClN₄OS₂): C, 55.54; H, 2.70; N, 13.64. Bulunan: C, 55.50; H, 2.62; N, 13.54.

4.2.15. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (19)

Verim: 1.31 g (% 71), gri katı, E.N.:215-217 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm^{-1}): 3040 (Ar-CH), 2932 (Alif. CH), 1673 (C=O), 1588 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 5.16 (s, 2H, -CH₂), 4Cl-Fenil-H [7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.34 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.66 (s, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 42.37 (-CH₂), 4Cl-Fenil-C [129.52 (CH), 130.92 (CH), 139.42 (C), 144.94 (C)], İmidazol-Fenil-C [125.58 (CH), 126.90 (CH), 127.36 (CH), 127.87 (CH), 129.40 (CH), 133.31 (C), 139.35 (C), 140.15 (C)], İmidazol-C [111.18 (CH), 145.22 (C)], Tiyadiazol-C [134.16 (C), 160.06 (C)], 192.28 (C=O). ESI (+) m/e 461.63 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan($\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{OS}_2$): C, 62.40; H, 3.49; N, 9.10. Bulunan: C, 62.32; H, 3.53; N, 9.06.

4.2.16. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (20)

Verim: 1.26 g (% 73), sarı katı, E.N.:238-240 °C (DMF-EtOH, 1:1). IR (ATR, cm^{-1}): 3048 (Ar-CH), 2923 (Alif. CH), 1673 (C=O), 1587 (C=N), 1506, 1343 (-NO₂). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 5.17 (s, 2H, -CH₂), 4Cl-Fenil-H [7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], 8.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.88 (s, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 42.30 (-CH₂), 4Cl-Fenil-C [129.51 (CH), 130.91 (CH), 139.44 (C), 143.38 (C)], İmidazol-Fenil-C [113.07 (C), 125.42 (CH), 133.27 (CH), 138.72 (C)], İmidazol-C [109.72 (CH), 145.89 (C)], Tiyadiazol-C [134.12 (C), 161.33 (C)], 192.17 (C=O). ESI (+) m/e 430.76 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan($\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$): C, 50.17; H, 2.57; N, 13.00. Bulunan: C, 50.12; H, 2.59; N, 13.08.

4.2.17. 1-(4-Florfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (21)

Verim: 0.96 g (% 65), parlak sarı kristaller, E.N.:183-184 °C (Aseton). IR (ATR, cm^{-1}): 3072 (Ar-CH), 2951 (Alif. CH), 1686 (C=O), 1593 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 5.15 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 4F-Fenil-H [7.41 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 8.14 (t, $J=12.0$ Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.25 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.59 (s, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 42.34 ($-\text{CH}_2$), 4F-Fenil-C [116.37 (CH), 132.22 (CH), 164.66 (CH), 167.17 (C)], İmidazol-Fenil-C [125.04 (CH), 127.75 (CH), 129.10 (CH), 132.14 (C)], İmidazol-C [110.99 (CH), 145.27 (C)], Tiyadiazol-C [145.06 (C), 160.05 (C)], 191.75 (C=O). ESI (+) m/e 369.82 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{OS}_2$): C, 58.52; H, 3.27; N, 11.37. Bulunan: C, 58.49; H, 3.36; N, 11.30.

4.2.18. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil) etanon (22)

Verim: 1.27 g (% 71), gri katı, E.N.:198-199 °C (Aseton). IR (ATR, cm^{-1}): 3128 (Ar-CH), 2954 (Alif. CH), 1679 (C=O), 1596 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 5.15 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 4F-Fenil-H [7.41 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 8.14 (t, $J=12.0$ Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.65 (s, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 42.31 ($-\text{CH}_2$), 4F-Fenil-C [116.37 (CH), 132.16 (CH), 162.25 (CH), 164.37 (C)], İmidazol-Fenil-C [120.61 (C), 127.01 (CH), 132.05 (C), 133.46 (CH)], İmidazol-C [111.43 (CH), 145.31 (C)], Tiyadiazol-C [144.10 (C), 160.49 (C)], 191.74 (C=O). ESI (+) m/e 449.65 ($\text{M}+1$, 100). Anal. Hesaplanan($\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrFN}_3\text{OS}_2$): C, 48.22; H, 2.47; N, 9.37. Bulunan: C, 48.15; H, 2.51; N, 9.32.

4.2.19. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil) etanon (23)

Verim: 0.95 g (% 59), gri katı, E.N.:197-199 °C (Aseton). IR (ATR, cm^{-1}): 3124 (Ar-CH), 2945 (Alif. CH), 1680 (C=O), 1596 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ

ppm): 5.15 (s, 2H, -CH₂), 4F-Fenil-H [7.41 (t, *J*=12.0 Hz, 2H), 8.14 (t, *J*=12.0 Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.83 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.64 (s, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 42.32 (-CH₂), 4F-Fenil-C [116.36 (CH), 132.23 (CH), 164.66 (CH), 167.18 (C)], İmidazol-Fenil-C [126.69 (CH), 129.14 (CH), 132.06 (C), 133.10 (C)], İmidazol-C [111.40 (CH), 145.28 (C)], Tiyadiazol-C [144.07 (C), 160.45 (C)], 191.74 (C=O). ESI (+) *m/e* 403.73 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan(C₁₈H₁₁ClFN₃OS₂): C, 53.53; H, 2.75; N, 10.40. Bulunan: C, 53.60; H, 2.69; N, 10.31.

4.2.20. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (24)

Verim: 1.07 g (% 69), beyaz katı, E.N.:183-184 °C (Aseton). IR (ATR, cm⁻¹): 3120 (Ar-CH), 2941 (Alif. CH), 1677 (C=O), 1596 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 5.17 (s, 2H, -CH₂), 4F-Fenil-H [7.41 (t, *J*=12.0 Hz, 2H), 8.14 (t, *J*=12.0 Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.22 (t, *J*=12.0 Hz, 2H), 7.85 (t, *J*=12.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.58 (s, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 42.33 (-CH₂), 4F-Fenil-C [116.36 (CH), 132.15 (CH), 164.66 (CH), 167.17 (C)], İmidazol-Fenil-C [116.10 (CH), 127.00 (CH), 130.74 (C), 163.17 (C)], İmidazol-C [110.84 (CH), 145.11 (C)], Tiyadiazol-C [144.38 (C), 160.75 (C)], 191.76 (C=O). ESI (+) *m/e* 387.70 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan(C₁₈H₁₁F₂N₃OS₂): C, 55.80; H, 2.86; N, 10.85. Bulunan: C, 55.71; H, 2.78; N, 10.80.

4.2.21. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (25)

Verim: 1.10 g (% 69), sarı katı, E.N.:161-162 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm⁻¹): 3148 (Ar-CH), 2944 (Alif. CH), 1671 (C=O), 1593 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 3.75 (s, 3H, -OCH₃), 5.13 (s, 2H, -CH₂), 4F-Fenil-H [7.41 (t, *J*=12.0 Hz, 2H), 8.14 (t, *J*=12.0 Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [6.94 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.46 (s, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 42.36 (-CH₂), 55.56 (-OCH₃), 4F-Fenil-C [116.35 (CH), 132.15 (CH), 164.66 (CH), 167.16 (C)], İmidazol-Fenil-C [114.53 (CH), 126.39 (C), 126.82 (CH), 159.14

(C)], İmidazol-C [109.86 (CH), 145.37 (C)], Tiyadiazol-C [144.78 (C), 159.40 (C)], 191.80 (C=O). ESI (+) m/e 399.74 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan($C_{19}H_{14}FN_3O_2S_2$): C, 57.13; H, 3.53; N, 10.52. Bulunan: C, 57.06; H, 3.60; N, 10.48.

4.2.22. 4-((2-(4-Florfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitrile (26)

Verim: 0.99 g (% 63), parlak gri katı, E.N.:211-212 °C (Aseton). IR (ATR, cm^{-1}): 3129 (Ar-CH), 2944 (Alif. CH), 2226 ($C\equiv N$), 1674 (C=O), 1594 (C=N). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ ppm): 5.17 (s, 2H, $-CH_2$), 4F-Fenil-H [7.41 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 8.14 (t, $J=12.0$ Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.81 (s, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$, δ ppm): 42.30 ($-CH_2$), 119.48 ($C\equiv N$), 4F-Fenil-C [116.37 (CH), 132.15 (CH), 164.67 (CH), 167.13 (C)], İmidazol-Fenil-C [113.06 (C), 125.47 (CH), 133.20 (CH), 138.71 (C)], İmidazol-C [109.73 (CH), 145.88 (C)], Tiyadiazol-C [143.37 (C), 161.38 (C)], 191.67 (C=O). ESI (+) m/e 394.84 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan($C_{19}H_{11}FN_4OS_2$): C, 57.85; H, 2.81; N, 14.20. Bulunan: C, 57.79; H, 2.75; N, 14.23.

4.2.23. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (27)

Verim: 1.28 g (% 72), gri katı, E.N.:185-186 °C (Aseton). IR (ATR, cm^{-1}): 3137 (Ar-CH), 2932 (Alif. CH), 1674 (C=O), 1596 (C=N). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ ppm): 5.16 (s, 2H, $-CH_2$), 4F-Fenil-H [7.41 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 8.15 (t, $J=12.0$ Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [7.35 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.66 (s, 1H)]. ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$, δ ppm): 42.36 ($-CH_2$), 4F-Fenil-C [116.36 (CH), 132.17 (CH), 164.66 (CH), 167.15 (C)], İmidazol-Fenil-C [125.58 (CH), 126.90 (CH), 127.36 (CH), 127.87 (CH), 129.40 (CH), 133.33 (C), 139.34 (C), 140.15 (C)], İmidazol-C [111.17 (CH), 145.21 (C)], Tiyadiazol-C [144.94 (C), 160.14 (C)], 191.78 (C=O). ESI (+) m/e 445.73 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan($C_{24}H_{16}FN_3OS_2$): C, 64.70; H, 3.62; N, 9.43. Bulunan: C, 64.59; H, 3.58; N, 9.50.

4.2.24. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (28)

Verim: 1.19 g (% 72), sarı katı, E.N.:229-230 °C (DMF-EtOH, 1:1). IR (ATR, cm⁻¹): 3115 (Ar-CH), 2986 (Alif. CH), 1679 (C=O), 1596 (C=N), 1505, 1336 (-NO₂). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 5.13 (s, 2H, -CH₂), 4F-Fenil-H [7.41 (t, *J*=12.0 Hz, 2H), 8.14 (t, *J*=12.0 Hz, 2H)], İmidazol-Fenil-H [8.07 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 8.24 (d, *J*=12.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.87 (s, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 42.36 (-CH₂), 4F-Fenil-C [116.57 (CH), 131.28 (CH), 163.89 (CH), 164.14 (C)], İmidazol-Fenil-C [125.73 (CH), 126.94 (CH), 139.11 (C), 141.27 (C)], İmidazol-C [110.61 (CH), 145.37 (C)], Tiyadiazol-C [144.48 (C), 161.47 (C)], 195.74 (C=O). ESI (+) *m/e* 432.85 (M+H₂O, 100). Anal. Hesaplanan(C₁₈H₁₁FN₄O₃S₂): C, 52.17; H, 2.68; N, 13.52. Bulunan: C, 52.22; H, 32.62; N, 13.48.

4.3. SENTEZLENEN MADDELERİN MİKROBİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI

4.3.1. Antimikrobiyal Aktivite Testleri

Tez kapsamında 24 adet hedef bileşiğin *in vitro* antibakteriyel ve antifungal etkileri agar-kuyucuk yöntemi ile belirlendi. Testlerde Gram pozitif bakteri türü olarak *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) ve Gram negatif bakteri türü olarak *Escherichia coli* (ATCC 8739), mantar türü olarak da *Candida albicans* (ATCC 10231) kullanılmıştır. Bu soylar antibakteriyel aktivite testlerinde ulusal ve uluslararası standartlar kapsamında kullanılması tavsiye edilen soylardan bir kaçıdır.

Biyolojik aktivite çalışmalarında besiyeri olarak Mueller Hinton Agar (MHA) kullanıldı [39]. Petri kaplarında hazırlanan besiyerlerinin donmasının ardından üzerlerinde steril koşullarda kuyucuklar açıldı. Bu aşamada kontrol soylarının kültürleri Mueller Hinton Broth (MHB) içine -20 °C' de stoklarından inoküle edildi. Ekim işlemi tamamlanan kontrol soylarından bakteri kültürleri 24 saat 30°C' de mantar kültürü ise 37°C' de inkübe edildi. 24 saatlik taze bakteri kültürlerinden,

deneyde kullanılacak başlangıç hücre sayısının hazırlanması amacıyla McFarland ayarlı nefelometre kullanılarak yapıldı. Bu cihaz mikrobiyolojide canlı hücre sayısının eş zamanlı ayarlanmasında kullanılan bir nefelometre olup sıvı kültür içinde bakterinin bulanıklığının ayarlanmasında kullanılan pratik bir cihazdır. *E. coli* üzerinden standardize edilmiş olup, 0,5 McFarland hücre yaklaşık 10^8 canlı hücreye [cfu (colonyformingunit)/ml] karşılık gelmektedir.

Sıvı bakteri kültürleri %0,85 (w/v) steril phosphate buffer saline (PBS) pH 7,4 kullanılarak 0,5 McFarland'a adı geçen cihaz kullanılarak ayarlandı. Başlangıç hücre sayısı belirlenmiş her bir bakteri kültüründen 100µl olacak şekilde üzerlerinde kuyucuk açılmış MHA içeren petri kaplarına steril pamuklu çubuk (swab) kullanılarak yayma ekim yöntemi ile yayıldı. Bu işlemlere paralel olarak tüm bileşiklerin 20 mg'ı 1 ml Dimetilsülfoksit (DMSO) içinde çözüldü. Petri plaklarındaki kuyucuklar DMSO' da çözünmüş bileşiklerin 100' er µl' si ile dolduruldu. Bir petri kabı 4 bileşik için kullanıldı. Test her bir bileşik için 2 tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirildi. Ekim yapılan bakterileri için petri kapları 30°C' de, mantar için ise 37°C' de inkübe edildi.

Bu test için DMSO negatif kontrol, kloramfenikol (30 µg) (HIMEDIA) içeren antibiyotik diskleri bakteriler için, nistatin (10000 u/ml) ise *C. albicans* için pozitif kontrol olarak kullanıldı. 24 saat inkübasyon sonrasında kuyucukların etrafında herhangi üremenin olmadığı dairesel alanlar olarak tarif edebileceğimiz zon çapları eğer oluşmuş ise, ölçüldü ve kaydedildi (Çizelge 5.2).

4.3.2. Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Testleri

Antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına göre, test için kullanılan tüm mikroorganizmalara karşı en iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösteren bileşikler seçildi. Seçilen en etkin bileşikler için MİK testi uygulandı. Test 96 kuyucuklu steril mikropalakalar da besiyeri olarak MHB kullanılarak seri dilüsyon tekniği kullanılarak gerçekleştirildi [40,41]. Seçilmiş tüm bileşiklerin 256 µg /ml den başlayarak 0.03 µg /ml' ye kadar yarı yarıya sulandırma yöntemiyle 14 farklı dilüsyonu MHB içinde 96 kuyucuklu mikropalaklarda hazırlandı. Bölüm 4.3.1' de belirtildiği şekilde kontrol mikroorganizmalarının taze kültürleri hazırlandı. Taze kültürler 4500 g' de 10 dakika

santrifüj edildi ve çöktürüldü. Elde edilen pelletlerin üst sıvıları atıldı. Pelletler kullanılarak steril PBS içerisinde 0.5 McFarland' a ayarlandı. Herbir kontrol bakteri soyundan 100' er µl denenecek kimyasalların seri dilüsyonlarını içeren mikropklardaki kuyucuklara inoküle edildi. Ekim işlemini takiben tüm mikropklar bakteri kültürleri 24 saat 30°C' de mantar kültürü ise 37°C' de inkübe edildiler. İnkübasyonu takiben mikropklardaki mikroorganizmaların OD₆₀₀' de mikropklak okuyucuda verdikleri absorbans okutuldu. Kloramfenikol pozitif kontrol, MHB içindeki 24 saatlik taze bakteri kültürleri ise negatif kontrol olarak kullanıldı.

Elde edilen absorbans sonuçları negatif kontrolden elde edilen absorbans ile karşılaştırıldı. Söz konusu absorbansın yarısının elde edildiği kuyulara denk gelen konsantrasyonlar o maddenin MİK (µg /ml) değeri olarak kaydedildi. MİK testi kapsamında tüm bileşenleri için deneyler çift tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir (Çizelge 5.3).

4.4. MOLEKÜLER DOKİNG ÇALIŞMASI

4.4.1. Ligand Hazırlığı

5-28 Nolu bileşikler ve kloramfenikol'ün üç boyutlu modelleri Schrödinger yazılımının LigPrep [42] aracı ile OPLS3 kuvvet alanı (forcefield) [43] kullanılarak hazırlanmıştır. pH 7.0±2.0'deki iyonlaşma halleri ve tautomerler, ligand başına 32 olası stereoizomere kadar oluşturulmuştur.

4.4.2. Protein Hazırlığı

Nikotinamid kofaktör (NAD⁺) ve Triklosan (PDB id: 1C14) ile kompleks yapan enoL-ACP redüktazın (FabI) yüksek çözünürlükte üç boyutlu kristal yapısı protein veri bankasından indirilmiştir. Moleküler doking için hedef olarak kullanılan reseptör alanın hazırlanmasında, Schrödinger'in çok adımlı Protein Hazırlama Sihirbazı kullanılmıştır. Yükler ve bağ dereceleri belirlenmiş, hidrojenler eklenmiş ve proteinin B zinciri ile tüm su molekülleri silinmiştir.

Daha sonra, hidrojen bağları belirlenmiş ve nötr pH için optimize edilmiştir. Enerji minimizasyonu 0.3 Å RMSD değerinde ve OPLS3 kuvvet alanı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.4.3. Moleküler Doking

Fab-NAD⁺ kompleks modeli, Schrödinger Suite yazılımının Glide XP (ekstra hassasiyet) modülü kullanılarak gerçekleştirilen doking simülasyonlarında reseptör modeli olarak kullanılmıştır [44-46]. Doking sırasında ligand pozlarının aktif alanda bağlandığı bağlanma cebini tanımlamak için reseptör grid bölgesi hesaplanmalıdır. Reseptör gridi, varsayılan parametreler kullanılarak oluşturulmuştur. Reseptör gridi, kompleks halindeki aktif ligand referans olarak seçilerek belirli boyutlarda küp şeklinde oluşturulmuştur.

4.4.4. Moleküler Özelliklerin Hesaplanması

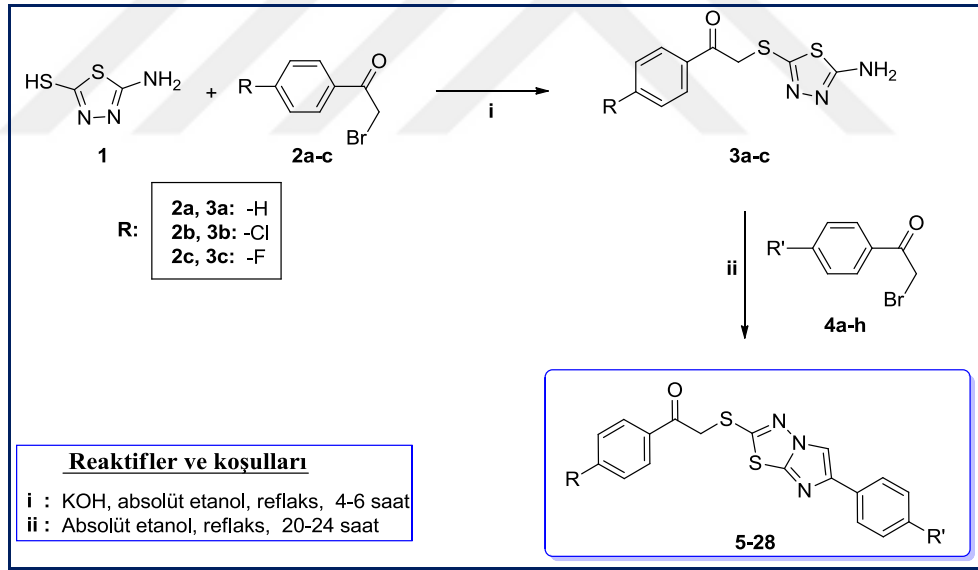
En yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) enerji değerleri, Wavefunction tarafından geliştirilen Spartan '16 Parallel Suite yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır (Spartan 16, WavefunctionInc., Irvine CA). Bu gibi deskriptörlerin hesaplanmasında, Semi Empirical PM6 metodunun [47] çok daha fazla zaman gerektiren DFT tabanlı modellere yakın sonuçlar verdiği bildirilmiştir [48]. Dolayısıyla, bu düzey seçilmiş ve her bir bileşiğin doking pozunun nötr formu başlangıç geometrisi olarak kullanılmıştır. Schrödinger'in Qik Prop modülü molekül ağırlığını, insan oral absorpsiyon yüzdesini, polar yüzey alanını (PSA) ve oktanol/su dağılım katsayısını (QPlogPo/w) hesaplamak için kullanılmıştır [49].

BÖLÜM 5

BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR

5.1. BAZI YENİ SÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, MOLEKÜLER DOKİNG ÇALIŞMASI VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu çalışmada hedef bileşikler olan sübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri (5-28) Şekil 5.1’de verilen sentetik yol üzerinden sentezlenmiştir.



Bileşikler	R	R'	Bileşikler	R	R'	Bileşikler	R	R'
5	-H	-H	13	-Cl	-H	21	-F	-H
6	-H	-Br	14	-Cl	-Br	22	-F	-Br
7	-H	-Cl	15	-Cl	-Cl	23	-F	-Cl
8	-H	-F	16	-Cl	-F	24	-F	-F
9	-H	-OCH ₃	17	-Cl	-OCH ₃	25	-F	-OCH ₃
10	-H	-CN	18	-Cl	-CN	26	-F	-CN
11	-H	-Ph	19	-Cl	-Ph	27	-F	-Ph
12	-H	-NO ₂	20	-Cl	-NO ₂	28	-F	-NO ₂

Şekil 5.1. Sübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (5-28) sentezi için kullanılan sentetik yol.

Çalışmanın ilk kısmında 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**1**) absolüt etil alkolde çözüldü ve üzerine KOH ilave edildi. Nükleofilin oluşumunun ardından 2-bromoasetofenon türevleri (**2a-c**) yavaş bir şekilde bu karışımın üzerine eklendi. Bir S_N2 tipi yer değiştirme reaksiyonu sayesinde 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**3a-c**) sentezlendi. Bu bileşikler literatürde belirtilen şekilde [50], ancak daha yüksek verimlerle (% 81-84) elde edildi.

FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elementel analiz, kütle spektroskopisi ve X-ışını analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatılmıştır. Bu sonuçlar deneysel kısımda (Bölüm 4) ve ilgili spektrumlar da Ek Açıklamalar kısmında ayrıntılı olarak verilmiştir.

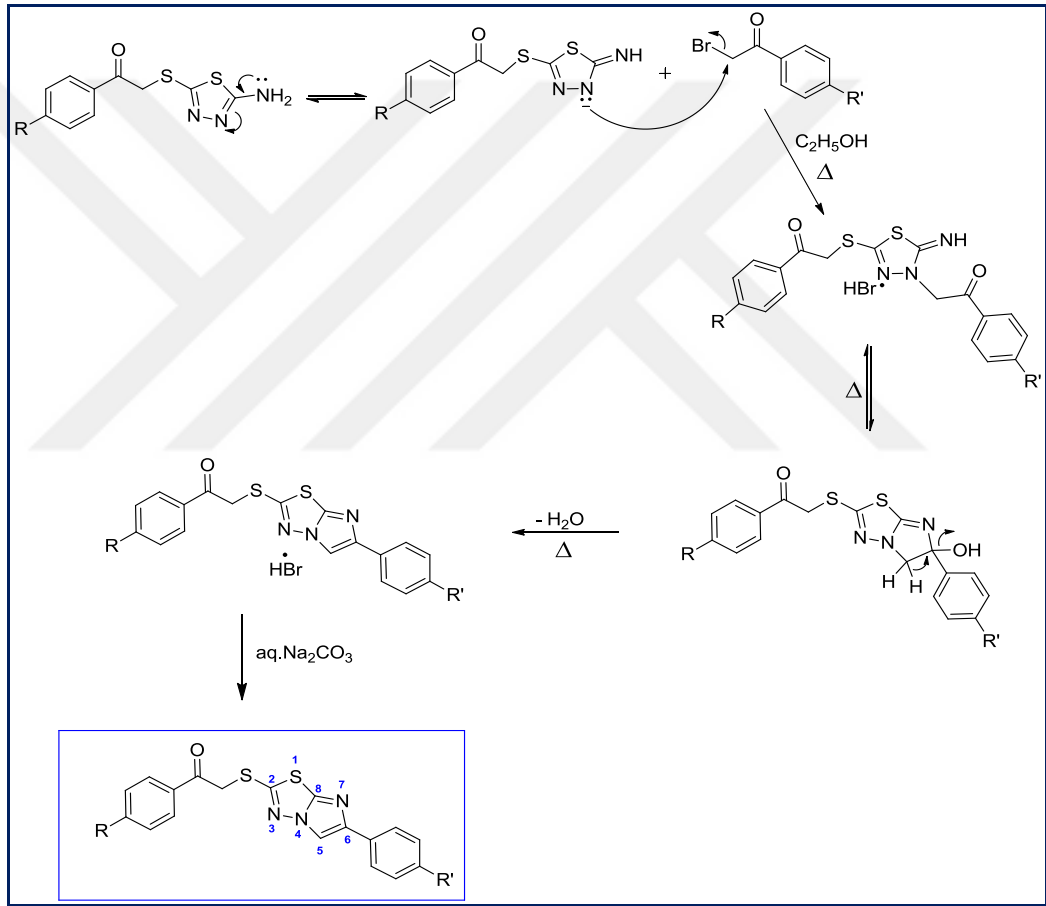
2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**3a-c**) IR spektrumlarında, 3263-3074 cm⁻¹ aralığında iki ayrı bant olarak ortaya çıkan -NH₂ grubuna ait simetrik ve asimetrik absorpsiyon bantlarının ve 1693-1671 cm⁻¹ aralığında gözlenen karbonil grubu (C=O) piklerinin varlığı 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**3a-c**) oluştuğunu göstermektedir.

3a-c bileşiklerinin ¹H NMR spektrumlarında 1,3,4-tiyadiazol halkasına C-2 pozisyonundan bağlı olan -NH₂ grubu proton sinyalleri 7.27-7.32 ppm aralığında 2 protona karşılık gelen bir singlet olarak gözlemlendi. Bu bileşiklerin (**3a-c**) D₂O ile yapılan proton-döteryum değişimi sonucunda -NH₂ grubuna ait proton pikleri kayboldu. Yine bu bileşiklerde karbonil grupları ile tiyoeter grupları arasında bulunan metilen (-CH₂) protonları 4.76-4.79 ppm'de 2 protona karşılık gelen bir singlet olarak kaydedildi.

¹³C NMR spektrumları ile de **3a-c** bileşiklerinin yapıları doğrulandı. Bu bileşiklerin ¹³C NMR spektrumlarında, tiyadiazol halkasına ait C₂ karbon sinyalleri 149.51-149.68 ppm aralığında ortaya çıkarken, C₅ karbon sinyalleri ise 170.27-170.32 ppm aralığında kaydedildi. ¹³C NMR spektrumlarında, bu bileşiklerin C₂ ve C₅ karbonlarına ait rezonans değerlerinin, literatürdeki bu tip bileşiklerle büyük bir uyum içerisinde olduğu görüldü [51,52]. Yine bu bileşiklerde karbonil (C=O) karbon pikleri 192.54-

193.86 ppm aralığında gözlenmesi yapıyı desteklemektedir. Molekölün diğr ^{13}C NMR spektral verileri önderdiğimiz yapıları doğrular niteliktedir.

Çalışmanın ikinci aşamasında, hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri **(5-28)**, 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin **(3a-c)**, 2-bromoasetofenon türevleri ile **(4a-h)** absölüt etil alkol içerisindeki reaksiyonundan orta-iyi verimlerle (% 55-77) sentezlendi (Sekil 5.1). Bu bileşiklerin **(5-28)** oluşum mekanizması Şekil 5.2’de gösterilmiştir.



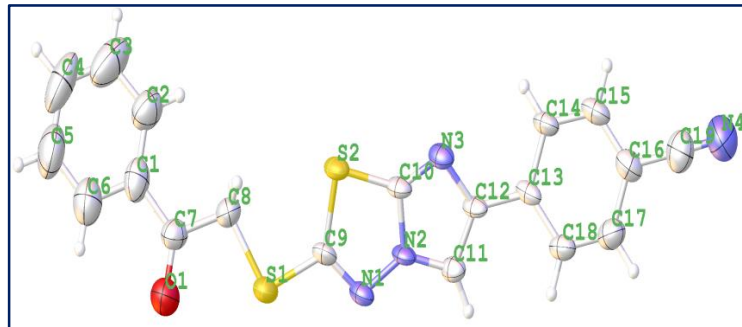
Şekil 5.2. Hedef bileşiklerin **(5-28)** oluşum mekanizması.

IR spektrumlarında hedef bileşiklerin **(5-28)** oluşumuna dair en önemli kanıt, 3263-3074 cm⁻¹ aralığında gözlenen -NH₂ grubuna ait simetrik ve asimetrik absorpsiyon bantlarının kaybolmasıdır.

Ayrıca bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında, başlangıç bileşiklerinde (**3a-c**) 7.27-7.32 ppm aralığında gözlenen $-\text{NH}_2$ grubu proton sinyalleri kayboldu ve bunun yerine $\text{C}_5\text{-H}$ sinyallerini ifade eden 8.46-8.88 ppm aralığında 1 protona karşılık gelen bir singlet gözlemlendi. Bu durum imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (**5-28**) oluştuğuna dair en önemli kanıt oluşturmaktadır. Bu değerler literatürdeki benzer çalışmalarla paralellik göstermektedir [16,23].

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinde (**5-28**), halka siklizasyonunu gösteren diğer önemli bir kanıt ise, ^{13}C NMR spektrumlarında 109.74-113.61 ppm ve 143.27-145.90 ppm aralığında ortaya çıkan, sırasıyla C_5 ve C_6 karbonlarına karşılık gelen sinyallerdir. Yine bu bileşiklerdeki C_2 ve C_8 karbonlarına ait pikler sırasıyla 159.40-165.81 ppm ve 132.25-144.78 ppm aralığında gözlemlendi. Bu bileşiklerde karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) karbon pikleri ise 191.67-195.74 ppm aralığında ortaya çıktı.

Bileşiklere ait diğer ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri deneysel kısımda, ilgili spektrumlar da Ek Açıklamalar kısmında ayrıntılı olarak verilmiştir. Ayrıca sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin kütle spektrumları da beklenen şekilde gözlemlendi ve moleküler iyon pikleri ile desteklendi. Bileşiklerin kütle spektrumu değerleri deneysel kısımda, ilgili spektrumları ise Ek Açıklamalar kısmında verilmiştir. Bu analizlerin yanında sentezlenen bileşikler arasında **10** nolu bileşiğin tekli kristali elde edilmiş ve X-ışını analizi alınmıştır. Bu bileşiğin kristal yapısı ve kristal dataları sırasıyla Şekil 5.3 ve Çizelge 5.1’de verilmiştir.



Şekil 5.3. **10** Nolu bileşiğin kristal yapısı.

Çizelge 5.1. **10** Nolu bileşiğe ait kristal verileri.

Bileşik No	10
Kimyasal Formül	C ₁₉ H ₁₂ N ₄ OS ₂
Molekül Ağırlığı	376.45
Sıcaklık/K	293(2)
Kristal system	Triklinik
Uzay grubu	P-1
a/Å	5.5956(13)
b/Å	8.7909(19)
c/Å	18.204(4)
$\alpha/^\circ$	84.993(10)
$\beta/^\circ$	86.227(10)
$\gamma/^\circ$	78.260(9)
Hacim/Å ³ (Birim hücrenin hacmi)	872.3(3)
Z(Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	2
Dg/cm ³ (Hesaplanan Yoğunluk)	1.433
μ/mm^{-1} (Çizgisel Soğurma Katsayısı)	0.321
F(000)	388.0
Kristal boyutu/mm ³	0.12 × 0.09 × 0.07
Radyasyon	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
Θ Aralığı/°	6.288 to 50
İndeks Aralığı	-6 ≤ h ≤ 7, -11 ≤ k ≤ 11, -22 ≤ l ≤ 22
Toplanan Yansıma	21339
Bağımsız Yansıma	2654 [R _{int} = 0.0607, R _{sigma} = 0.0475]
Parametre Sayısı	2654/0/236
Yerleşim Doğrulama Faktörü F ²	1.067
Sonuç R İndeksi [$I \geq 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0.0891, wR ₂ = 0.1758
Sonuç R İndeksi (Tüm Data)	R ₁ = 0.1037, wR ₂ = 0.1846
CCDC No	1507884

5.2. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTE TEST SONUÇLARI

İn vitro antimikrobiyal test sonuçlarına göre sentezlenen hedef bileşiklerin (**5-28**) Gram pozitif bakteri türleri olan *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*, Gram negatif bakteri türü olan *Escherichia coli* ve bir fungi türü olan *Candida albicans*'a karşı elde edilen inhibisyonzon çapları Çizelge 5.2' de verilmiştir. Bakteri türlerine karşı referans ilaç olarak kloramfenikol, mantar türüne karşı ise nistatin kullanılmıştır.

Referans ilaç olarak kullanılan kloramfenikol (30 µg-C³⁰) ile sentezlenen bileşiklerin gösterdiği antibakteriyel inhibisyon zon çapları karşılaştırıldığında **5, 6, 7, 8, 15, 16, 17, 20, 27 ve 28** nolu bileşiklerin tüm bakteri türlerine (*S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*) karşı oldukça etkin olduğu görülmektedir. Antifungal aktivite inhibisyonzon çapları, pozitif kontrol olarak kullanılan nistatin ile karşılaştırıldığında bileşiklerin *C. albicans*' a karşı antifungal aktiviteleri dikkate değer bulunmamıştır (Çizelge 5.2).

Çizelge 5.2. Hedef bileşiklerin (**5-28**) antimikrobiyal aktivite test sonuçları (inhibisyon zon çapları, mm).

Bileşikler	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 8739	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
5	40	36	35	8
6	38	34	35	7
7	34	34	32.5	7
8	40	32	33	9
9	24	22	31	7
10	30	26	27	10
11	30	24	24	11
12	40	34	29	10
13	30	26	26	11
14	38	26	31	6
15	40	34	30.8	6
16	40	30	36	12
17	36	34	31	12
18	30	28	27	11
19	28	22	24	11
20	38	32	30	12
21	24	24	23	11
22	36	30	30	11
23	36	30	36	11
24	30	30	24	14
25	20	20	30	12
26	26	27	30	13
27	38	30	30	11
28	40	32	30	14
Kloramfenikol	30	25	27	-
Nistatin	-	-	-	30
Negatif kontrol DMSO)	-	-	-	-

Çizelge 5.2’de görüldüğü gibi, kullanılan tüm bakteri türlerine karşı çok iyi inhibisyonzon çapı gösteren **5, 6, 7, 8, 15, 16, 17, 20, 27 ve 28** nolu bileşiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) belirlenmiştir (Çizelge 5.3).

Çizelge 5.3. Seçilmiş bileşiklerin antimikrobiyal aktivite test sonuçları (minimum inhibisyon konsantrasyonları, µg/ml).

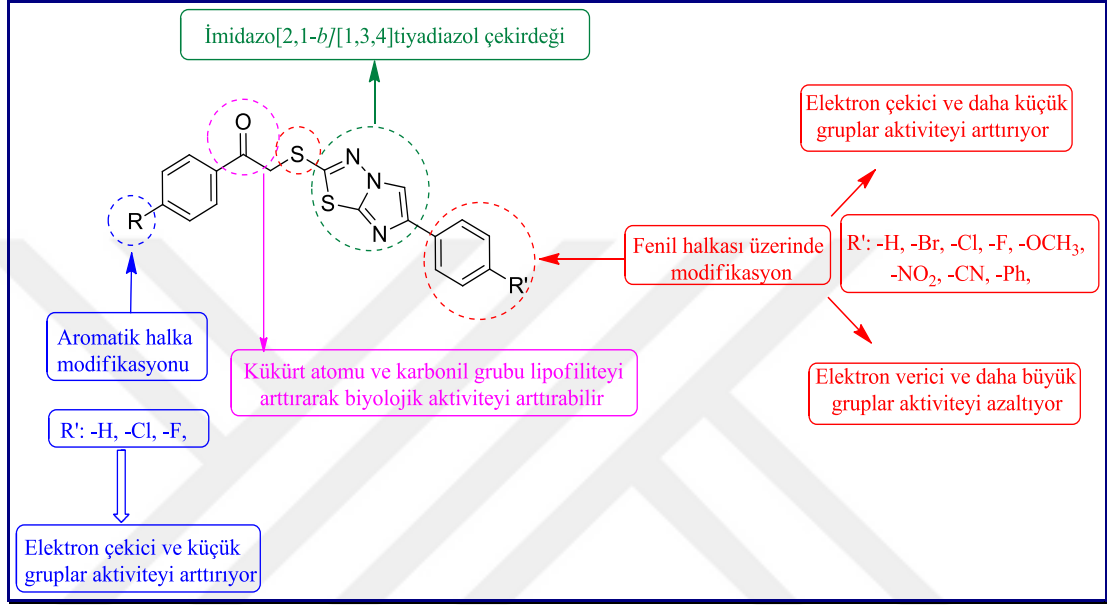
Bileşikler	R	R'	Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (µg/ml) (MİK)		
			<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E.coli</i>
5	-H	-H	0.03	0.03	0.5
6	-H	-Br	0.03	0.03	1
7	-H	-Cl	0.06	0.06	1
8	-H	-F	0.03	0.03	1
9	-H	-OCH ₃	64	64	>256
10	-H	-CN	2	1	32
15	-Cl	-Cl	0.03	0.03	1
16	-Cl	-F	0.03	0.03	1
17	-Cl	-OCH ₃	0.25	0.25	4
20	-Cl	-NO ₂	0.25	0.25	2
27	-F	-Ph	0.12	0.03	1
28	-F	-NO ₂	0.03	0.03	2
Kloramfenikol (Referans ilaç)			0.4	0.85	0.4

5.3. YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİSİ (SAR) VE MOLEKÜLER DOKİNG ÇALIŞMASI

Çizelge 5.3’de verilen MİK değerlerinden, neredeyse seçilen tüm bileşiklerin *S. aureus* ve *B. subtilis* türü bakterilere karşı referans ilaç olarak kullanılan kloramfenikol’den daha etkili olduğu görülmektedir.

Yapı aktivite ilişkisine bakıldığında (Şekil 5.4), **5-12** nolu bileşiklerde R' olarak gösterilen -H gibi daha küçük grupların ya da -Cl ve -F gibi hem küçük hem de elektron çekici grupların bulunduğu **5, 6, 7 ve 8** nolu bileşiklerde *S. aureus* ve *B. subtilis* türü bakterilere karşı oldukça iyi aktiviteler gözlenmiştir. Bunun yanında kuvvetli elektron verici bir grup olan metoksi (-OCH₃) grubunun etkisini araştırmak için **9** nolu bileşiğin

MİK değeri de belirlenmiş ve bu grubun genellikle antibakteriyel aktiviteyi düşürdüğü görülmüştür. R' olarak gösterilen -OCH₃ grubunun bağlı olduğu **9** nolu bileşik ile -H, -Br, -Cl ve -F gruplarının bağlı olduğu sırasıyla **5**, **6**, **7**, **8** nolu bileşiklerin aktiviteleri karşılaştırıldığında, elektron çekici-verici ya da sterik olarak büyük ya da küçük olan grupların biyolojik aktivite üzerindeki etkileri açıkça görülmektedir.



Şekil 5.4. Hedef bileşikler için yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışması.

13-20 ve **21-28** nolu bileşiklerin MİK değerleri incelendiğinde, daha kuvvetli elektron çekici bir grup olan -NO₂ grubunu bulunduran **20** ve **28** nolu bileşiklerde de *S. aureus* ve *B. subtilis* türü bakterilere karşı düşük MİK değerleri ile oldukça iyi aktiviteler gözlenmiştir.

R grubu üzerinde yapılan modifikasyonlarda dikkat çeken en önemli nokta; R grubu olarak -Cl ve R' olarak -OCH₃ grubunun bağlı olduğu **17** nolu bileşikte *S. aureus* ve *B. subtilis* türü bakterilere karşı aktivitenin, **9** nolu bileşiğe göre oldukça artmış olmasıdır. Bu durum R grubu üzerinde yapılan modifikasyonların da aktiviteyi yakından ilgilendirdiği şeklinde düşünülmektedir. Bunun yanında, R' olarak fenil grubunun ve R olarak -H atomunun bağlı olduğu **11** nolu bileşikte çok iyi aktivite gözlenmemesine karşın, R olarak kuvvetli elektron çekici -F grubunun ve R' olarak da büyük bir grup olan fenil halkasının bağlı olduğu **27** nolu bileşikte iyi derecede aktivite

gözlendi. Bu bağlamda bu bileşiklerin aktiviteleri için elektronik etki, sterik etkinin önüne geçmiştir.

Yapı aktivite ilişkisine bakıldığında sentezlenen bileşikler arasında R ve R' olarak gösterilen gruplarda herhangi bir süstitüe grubun bağı olmadığı 5 nolu bileşiğin tüm bakterilere karşı en aktif olduğu belirlenmiştir. Bu durum küçük bir grup olan -H atomunun sterik etkisinin çok düşük olmasıyla açıklanabilir. Buradan da genel olarak sterik etkinin elektronik etkinin önüne geçtiği anlaşılmaktadır. Yani SAR çalışmalarında elektron çekici grupların yanı sıra sterik olarak küçük moleküllerin de önemli bir etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır.

Ligantların olası bağlanma modlarını ve süstitüentlerin aktiviteler üzerindeki etkilerini görebilmek için sentezlenen hedef bileşiklere (5-28) moleküler doking çalışması uygulandı. Şüphesiz ki, hızla gelişen bilgisayar ortamında (*in silico*) yapılan hesaplama metotları yeni enzim inhibitörlerinin tasarımında yaygın olarak kullanılan temel araçlar haline gelmiştir.

Bu çalışmada ilk olarak; emilim (absorpsiyon), dağılım, metabolizma ve atılım (eliminasyon) (ADME) analizinde sıkça kullanılan bazı moleküler tanımlayıcılar (deskriptör) hesaplandı (Çizelge 5.4).

Çizelge 5.4. 5-28 Nolu bileşiklerin ve kloramfenikol'ün (referans ilaç) doking skorları ve bazı moleküler özellikleri.

Bileşikler	Dskoru (kcal/mol)	MA ^a (g/mol)	% İnsan Oral Absorpsiyon ^b	EHOMO ^c (eV)	PSA ^d Å ²	QPlogPo/w ^e	Lipinski'nin 5 Kuralı
5	-8.01	351.44	100.00	-8.98	55.94	4.52	+
28	-7.74	414.43	90.38	-9.55	102.04	3.86	+
10	-7.73	376.45	93.82	-9.38	82.59	3.69	+
27	-7.51	445.53	100.00	-8.79	55.89	6.26	-
21	-7.46	369.43	100.00	-9.04	57.31	4.60	+
8	-7.43	369.43	100.00	-9.25	56.84	4.78	+
6	-7.36	430.34	100.00	-9.16	58.09	4.94	+
12	-7.34	396.44	89.79	-9.58	102.60	3.88	+
9	-7.33	381.47	100.00	-8.64	65.78	4.46	+
15	-7.28	420.33	100.00	-9.44	59.68	5.46	-
11	-6.84	427.54	100.00	-8.77	56.04	6.15	-
24	-6.78	387.42	100.00	-9.23	58.84	4.87	+
7	-6.37	385.89	100.00	-9.05	57.84	4.87	+
26	-6.20	394.44	92.82	-9.38	83.76	3.67	+
25	-6.16	399.46	100.00	-8.70	66.55	4.57	+
22	-6.08	448.33	100.00	-9.19	58.19	5.10	-
Kloramfenikol	-6.05	323.13	65.67	-10.76	121.13	1.14	+
23	-6.04	403.88	100.00	-9.17	58.29	5.02	-
13	-5.93	385.89	100.00	-9.04	57.85	4.78	+
17	-5.90	415.91	100.00	-8.69	66.48	4.83	+
18	-5.88	410.90	93.30	-9.44	84.16	3.92	+
20	-5.84	430.88	91.64	-9.51	102.29	4.10	+
16	-5.72	403.88	100.00	-9.04	53.26	5.33	-
14	-5.57	464.78	100.00	-9.21	58.10	5.36	-
19	-3.46	461.98	100.00	-8.69	52.51	6.63	-

^aMolekül ağırlığı (önerilen değer <500).

^bİnsanda oral absorpsiyon yüzdesi (<%25 zayıf, >%80 güçlü).

^cSpartan'16 Parallel Suite yazılımında Semi Empirical PM6 metoduyla hesaplanmıştır.

^dPolar yüzey alanı (önerilen değer ≤140Å²) [53].

^eBileşiğin n-oktanol/su arasındaki dağılım katsayısının logaritması (önerilen değer <5).

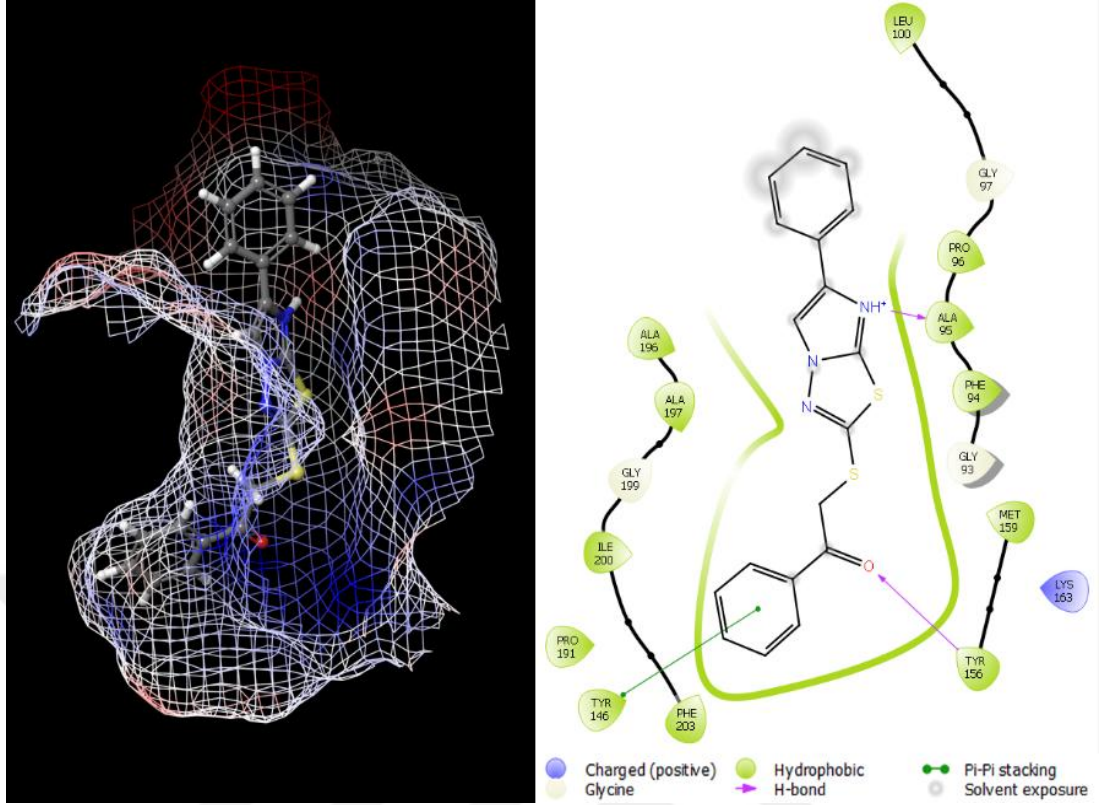
Buna göre, molekül ağırlığı (MA), insan oral absorpsiyon yüzdesi, tahmini oktanol/su dağılım katsayısı (QPlogPo/w), polar yüzey alanı (PSA) ve Lipinski kuralının [54] ihlali hesaplanarak tahmin edilmiştir. En yüksek dolu moleküler orbital (HOMO)

enerji değerleri de elektronik yapının aktivite üzerindeki etkisini değerlendirmek için hesaplanmıştır.

Sonuçlar aktif bileşiklerin çoğunun Lipinski kuralına uyduğunu göstermektedir. Bu durum, bir molekülün ilaç benzerliğini gösterir. PSA değerleri Veber vd. [53] tarafından önerilen aralıktadır. Çizelge 5.4'den de açıkça görülebileceği gibi, elektron verici sübstitüentlerin aktiviteyi azaltan faktörlerden biri olduğu anlaşılmaktadır. Örneğin; en düşük aktiviteye sahip **9** nolu bileşik güçlü bir elektron verici gruba (-OCH₃) ve en yüksek HOMO değerine sahiptir.

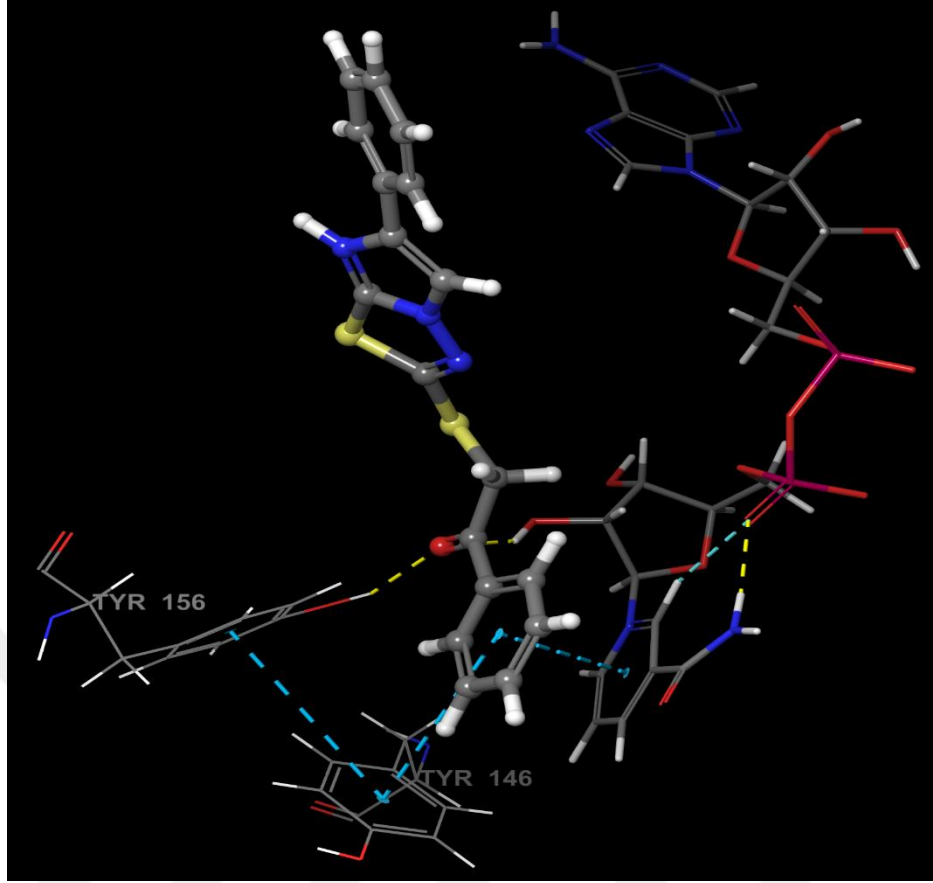
Mevcut çalışmada, ligandların ilgili hedef ile yaptığı olası bağlanma motiflerini anlamak için moleküler doking simülasyonları da yapılmıştır. Moleküler dokingin temel amaçlarından biri, akılcı ilaç tasarımına yardımcı olmak için ligand/hedef etkileşimlerini haritalamaktır. Piyasada bulunan ve yaygın olarak kullanılan doking yazılımları birçok durumda ligandların bağlanma pozunu doğru ve güvenilir bir şekilde tahmin edebilmektedir, ancak skrolama fonksiyonları aktif ve aktif olmayan bileşikleri ayırt etmede daha düşük bir başarı oranına sahiptir [38,55,56]. **5-28** Nolu bileşiklerin ve referans bileşiği olan kloramfenikol'ün doking skorları Çizelge 5.4'de verilmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucunda Glide XP doking metodunun, en yüksek inhibisyon bölgesine ve en düşük MİK değerine sahip olan **5** nolu etkin bileşiği sıralamada iyi bir performans gösterdiği görülmüştür. Başka bir etkin bileşik olan **28** nolu bileşikte ikinci sırada yer almıştır.

Hedef reseptörün bağlanma bölgesinin iki ana bölgeye ayrıldığı görülmektedir. Aktif alana yerleşen ve elektrostatik potansiyelle haritalanan **5** nolu aktif bileşik ve iki boyutlu ligand etkileşim diyagramı Şekil 5.5'de gösterilmiştir. Kırmızı renk en düşük potansiyeline sahip (elektronca zengin) bölgeleri gösterirken, mavi renk en yüksek elektron potansiyeline sahip (elektronca fakir) bölgeleri gösterir. **5** Nolu bileşik ve hedef bileşik arasındaki olumlu etkileşimler yine Şekil 5.5'de görülmektedir. Karbonil oksijeninin negatif potansiyeli, reseptörün yüksek potansiyel bölgeleri (mavi bölge) ile etkileştiği ve halkalara bağlı hidrojenlerin reseptörün düşük potansiyel bölgelerine doğru yöneldiği görülmektedir.



Şekil 5.5. Elektrostatik potansiyelle haritalanan 5 nolu bileşiğin hedefin aktif alanına yerleşmiş pozunu (solda) ve iki boyutlu ligand etkileşim diyagramı (sağda).

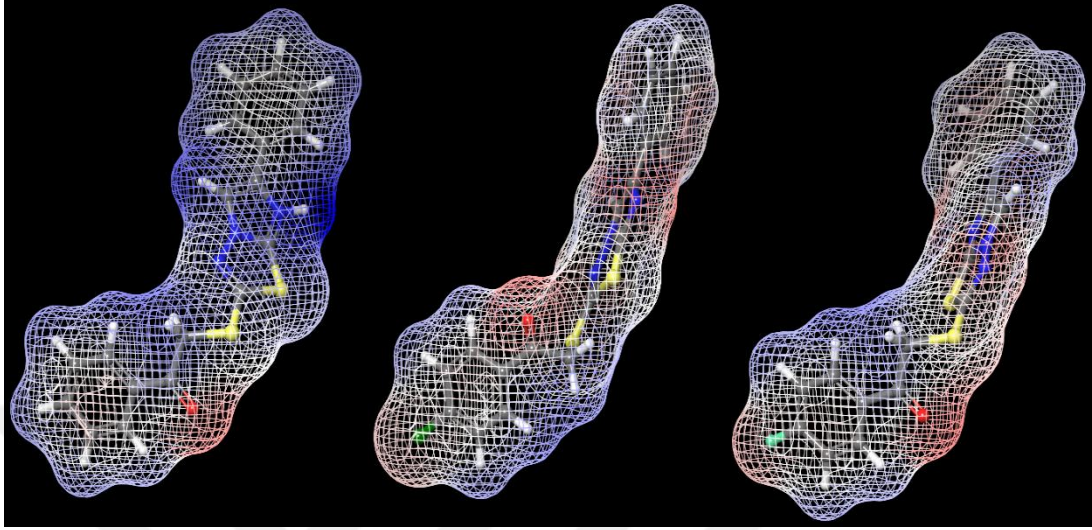
5 Nolu bileşikte karbonil grubunun yanındaki aromatik halka, derin oyuğun dibinde bulunan hidrofobik cebe yerleşmiştir. Nikotinamid kofaktörüne (NAD^+) paralel olarak ve TYR146'ya neredeyse dik olarak yerleşmiştir ve NAD^+ ile π - π istiflenme etkileşimi ve TYR146 ile T şeklinde π - π istifleme etkileşimi yapmıştır (Şekil 5.6). Karbonil hidrojen bağı akseptörü olarak davranmış ve Trozin 156 ve NAD^+ ile hidrojen bağı yapmaktadır. 5 Nolu bileşiğin aktivitesinin yüksek olması, bu tür olumlu etkileşimlerden dolayı olduğu şeklinde yorumlanmıştır.



Şekil 5.6. 5 Nolu bileşiğin, NDA⁺ ve hedefin aminoasit kalıntıları ile bağlanma etkileşimi.

İlk bakışta, sentezlenen bileşiklerin aktiviteleri ile sübstituentlerin etkisi arasında doğrudan bir korelasyon görülememiştir. Bu noktada, bilgisayar destekli hesaplamalara başvurulmuştur. Sentezlenen tüm bileşiklerin, hedefin aktif bölgesine, 5 nolu bileşiğe benzer geometride yerleştiği görülmüştür. Tüm bileşiklerde, aril keto grubu hidrofobik cebe iyice gömülürken, farklı R' sübstituentlerinin uygulandığı diğer aril parça ise bağlanma alanının girişiyle etkileşime geçmiştir. Bu nedenle, R'nin hidrofobik karakterini artırarak akitivenin de artırılabilceği düşünülebilir. Halbuki, -H yerine -Cl ve -F (5, 13, 21 nolu bileşikler) koyulduğunda hidrofobik özelliğin artmasına rağmen aktivitenin azaldığı görülmüştür. Fakat, Şekil 5.6'da görülebileceği gibi, TYR146 ile fenil halkanın pozitif kuadropolu arasında, R'ye yakın T şeklinde bir π - π etkileşimi bulunmaktadır. -F ve -Cl'nin indüktif etkisi, bu bölgede elektron yoğunluğu artırarak π - π etkileşimini zayıflatmıştır. Bu durum Şekil 5.7'de açıkça görülebilmektedir. 5 Nolu bileşik TYR146'nın negatif kuadropolu ile etkileştiğinde 13

ve **21** nolu bileşiklere kıyasla daha yüksek potansiyele (elektronca fakir, daha pozitif) sahiptir.



Şekil 5.7. **5** (Sol), **13** (orta) ve **21** (sağ) nolu bileşiklerin elektrostatik potansiyel harita yüzeyleri.

Aktivite üzerindeki R' etkisi de araştırılmıştır. R' olarak daha az sterik engelli gruplar bağlandığında, *S. aureus* ve *B. subtilis* karşısında daha güçlü aktiviteler olduğu bulunmuştur. Öte yandan, elektron veren grupların aktiviteyi azalttığı görülmüştür. Örneğin, metoksi grubu bağlandığında (**9** nolu bileşik) aktiviteyi 100 kattan daha fazla azaltmaktadır (Çizelge 5.3). Daha önce de belirtildiği gibi, bu bileşik en yüksek HOMO enerji değerine sahiptir (Çizelge 5.4).

İlginçtir ki, tüm bakteri türlerine karşı en aktif olan **5** nolu bileşikte R ve R' üzerinde süstitüent bulunmamaktadır. Çalışılan bileşiklerde R yerinde hidrojenin bulunması, olası bir indüktif elektron çekme etkisini ortadan kaldırarak bu bölge ile hedefin aminoasit kalıntısı ile olan π - π etkileşimini zayıflatmaz. R' konumundaki hidrojen ise hedef arasında oluşacak olası bir yapısal çarpışmayı önler.

Sonuç olarak; bu çalışma kapsamında 3 tanesi literatürde kayıtlı olan 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri ve 24 tanesi de orijinal nitelikte olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri basit reaksiyon metodolojileri kullanılarak sentezlenmiş ve Gram-negatif *Escherichia coli*, Gram-pozitif *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus*

subtilis karşısındaki antibakteriyel aktiviteleri ile *Candida albicans* karşısındaki antifungal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Bileşiklerden hiçbirisi dikkate değer bir antifungal aktivite göstermemiş olsa da çoğunun güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

Elektronik yapı hesaplamalarına göre, hemen hemen tüm aktif bileşikler ilaç benzerliği özelliklerine uymaktadır. Moleküler doking çalışmaları da bileşiklerin inhibisyon aktivitelerini desteklemiş ve ligandlar ile enzim aktif alanları arasındaki çeşitli etkileşimlerin anlaşılmasına yardımcı olmuştur.

Hidrofobik özelliğin bileşiklerin arilketon kısmında önemli bir faktör olduğu bulunurken, bu bölgedeki elektron çeken sübstitüentler, hedefin aminoasit kalıntısıyla olan T şeklindeki π - π etkileşimini zayıflatmış ve aktivitede azalmaya neden olmuştur. Öte yandan, ikinci aril halkadaki elektron veren sübstitüentlerin aktiviteyi azalttığı görülmüştür.

Mevcut çalışma kapsamındaki deneysel ve teorik çalışmalardan elde edilen sonuçların olası antibakteriyel ilaç adaylarının tasarımı ve geliştirilmesinde büyük katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Romero, D. H., Heredia, V. E. T., García-Barradas, O., López, M. E. M. and Pavón, E. S., "Synthesis of Imidazole Derivatives and Their Biological Activities", *J. Chem. Biochem.*, 2: 45-83 (2014).
2. Petrusova, M., Smrticova, M., Pribulova, M., Vickova, S., Uhliarikova, U., Docsa, L., Somsak, L. and Ladiskav, P., "One pot InCl_3 -catalyzed synthesis of 1-glycosylmethyl-1*H*-imidazoles", *Tetrahedron*, 72 :2116-2121 (2016).
3. Lewis, A., McDonald, M., Scharbach, S., Hamaway, S., Plooster, M., Peters, K., Fox, K. M., Cassimeris, L., Tanski, L. M. and Tyler, L. M., "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).
4. Zani, F., Mazzal, P., Benvenutiz, S., Severi, F., Malmusiz, L., Vampa, G. and Antolin, L., "Synthesis, characterization, crystallographic analysis, antifungal and genotoxic properties of some 1-methyl-1*H*-imidazoles", *Eur. J. Med. Chem.*, 30: 729-740 (1995).
5. Lu, X., Liu, X., Wan, B., Franzblau, S. G., Chen, L., Zhou, C. and You, Q., "Synthesis and evaluation of anti-tubercular and antibacterial activities of new 4-(2,6-dichlorobenzyloxy)phenyl thiazole, oxazole and imidazole derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 49 : 164-171(2012).
6. Pieczonka, A. M., Strzelczyk, A., Sadowska, B., Mloston, G. and Staczek, P., "Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of hydrazones derived from 3-oxido-1*H*-imidazole-4-carbohydrazides", *Eur. J. Med. Chem.*, 64: 389-395 (2013).
7. İkizler, A., "Heterohalkalı Bileşikler", *Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi*, Genel Yayın No: 84, Fakülte Yayın No: 38, Trabzon, 225-231, 243-245 (1985).
8. 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).
9. Pratt, E. F. and Kamlet, M. M. J., "Reaction rates by distillation. IX the condensation of anilines with benzaldehydes", *J. Org. Chem.*, 26: 4029-4032 (1961).

10. Banu, A., Lamani, R. S., Khazi, I. M. and Begum, N. S., "Synthesis and Crystal Structure of 2-(4-Fluorobenzyl)-6-Phenylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]Thiadiazole-5-Carbaldehyde", *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 533: 141-151 (2010).
11. Rollas, S., "Synthesis and spectroscopic data of some 1,3,4-thiadiazoles", *J. Fac. Pharm.* İstanbul, 18: 3-12 (1982).
12. Matysiak, J. and Malinski, Z., "2-(2,4-Dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole analogues: Antifungal activity in vitro against candida species", *Russian J. Bioorg. Chem.*, 33 (6): 594-601 (2007).
13. Zheng, K. B., He, J. and Zhang, J., "Synthesis and antitumor activity of N-acetylamino-(5-alkyl/aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)-5-fluorouracil derivatives", *Chin. Chem. Lett.*, 19: 1281-1284 (2008).
14. Komurcu, S. G., Rollas, S., Ulgen, M., Gorrod, J. W. and Cevikbas, A., "Synthesis and evaluation of some substituted 1,3,4-thiadiazole derivatives", *Boll. Chim. Farm.*, 134 (7): 375-379 (1995).
15. Alwan, W. S., Karpoomath, R. S., Palkar, M. S., Patel, H. M., Rane, R. A., Shaikh, M. S., Kajee, A. and Mlisana, K. P., "Novel imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazoles as promising antifungal agents against clinical isolate of *Cryptococcus neoformans*", *Eur. J. Med. Chem.*, 95: 514-525 (2015).
16. Karki, S. S., Panjamurthy, K., Kumar, S., Nambiar, M., Ramareddy, S. A., Chiruvella, J. K. and Raghavan, R. C., "Synthesis and biological evaluation of novel 2-alkyl-5-substituted-6-(4-fluorophenyl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as potent anticancer agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 46: 2109-2116 (2011).
17. Kamal, A., Reddy, V. S., Santosh, K., Kumar, G. B., Shaik, A. S., Mahesh, R., Chourasiya, S. S., Sayeeda, I. B. and Kotamraju S., "Synthesis of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-chalcones as apoptosis inducing anticancer agents", *Med. Chem. Commun.*, 5: 1718-1723 (2014).
18. 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).
19. Noolvi, M. N., Patel, H. M., Kamboj, S., Kaur, A. and Mann, V., "2,6-Disubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles: Search for anticancer agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 56: 56-69 (2012).
20. 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).

21. Luo, Y., Zhang, S., Liu, Z., Chen, W., Fu, J., Zeng, Q.-F. and Zhu, H.-L., "Synthesis and antimicrobial evaluation of a novel class of 1,3,4-thiadiazole: Derivatives bearing 1,2,4-triazolo[1,5-*a*] pyrimidine moiety", *Eur. J. Med. Chem.*, 64: 54-61 (2013).
22. Lata, Kushwaha, K., Gupta, G., Meena, D. and Verma, A., "Biological activities of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives: A review", *Heterocycl. Lett.*, 5: 489-509 (2015).
23. Lamani, R. S., Shetty, N. S., Kamble, R. R. and Khazi, I. A. M., "Synthesis and antimicrobial studies of novel methylene bridged benzisoxazolyl imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 2828-2833 (2009).
24. Gadad, A. K., Palkar, M. P., Anand, K., Noolvi, M. N., Boreddy, T. S. and Wagwade, J., "Synthesis and biological evaluation of 2-trifluoromethyl/sulfonamido-5,6-diaryl substituted imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazoles: A novel class of cyclooxygenase-2 inhibitors", *Bioorg. Med. Chem.*, 16: 276-283 (2008).
25. Jalhan, S., Jindal, A. and Gupta, A., "Synthesis, Biological Activities and Chemistry of Thiadiazole Derivatives and Schiff Bases", *Asian. J. Pharm. Clin. Res.*, 5: 199-208 (2012).
26. Tzitzikas, T. Z., Neochoritis, C. G., Stephanatou, J. S., Tsoleridis, C. A., Buth, G. and Kostakis, G. E., "Azodicarboxylates: valuable reagents for the multicomponent synthesis of novel 1,3,4-thiadiazoles and imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles", *Tetrahedron*, 6: 5008-5015 (2013).
27. Sancak, K., Ünver, Y. and Er, M., "Synthesis of 2-Acylamino, 2-Aroylamino and Ethoxycarbonyl Imino-1,3,4-thiadiazoles as Antitumor Agents", *Turk. J. Chem.*, 31: 125-134 (2007).
28. Alegaon, S. G. and Alagawadi K. R., "Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation of new imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives", *Eur. J. Chem.*, 2 (1): 94-99 (2011).
29. Atta, K. F. M., Farahat, O. O. M., Ahmed, A. Z. A. and Marei, M. G., "Synthesis and Antibacterial Activities of Novel Imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazoles", *Molecules*, 16: 5496-5506 (2011).
30. Kaur, A., Kumar, B. and Kalidhar, U., "Synthesis, spectral studies and biological activity of some novel biphenyl imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives", *Res. J. Phar. Biol. Chem. Sci.*, 3: 1084-1096 (2012).
31. Mazzone, G., Bonina, F., Panico, A. M., Puglisi, G., Marchetta, G., Roxas, A. R., Caruso, A. and Blandino, G., "Synthesis and preliminary biological investigation of 2,6-diaryl substituted imidazo(1,2-*b*)-1,3,4-thiadiazoles" *Farmaco Sci.*, 39 (7): 585-598 (1984).

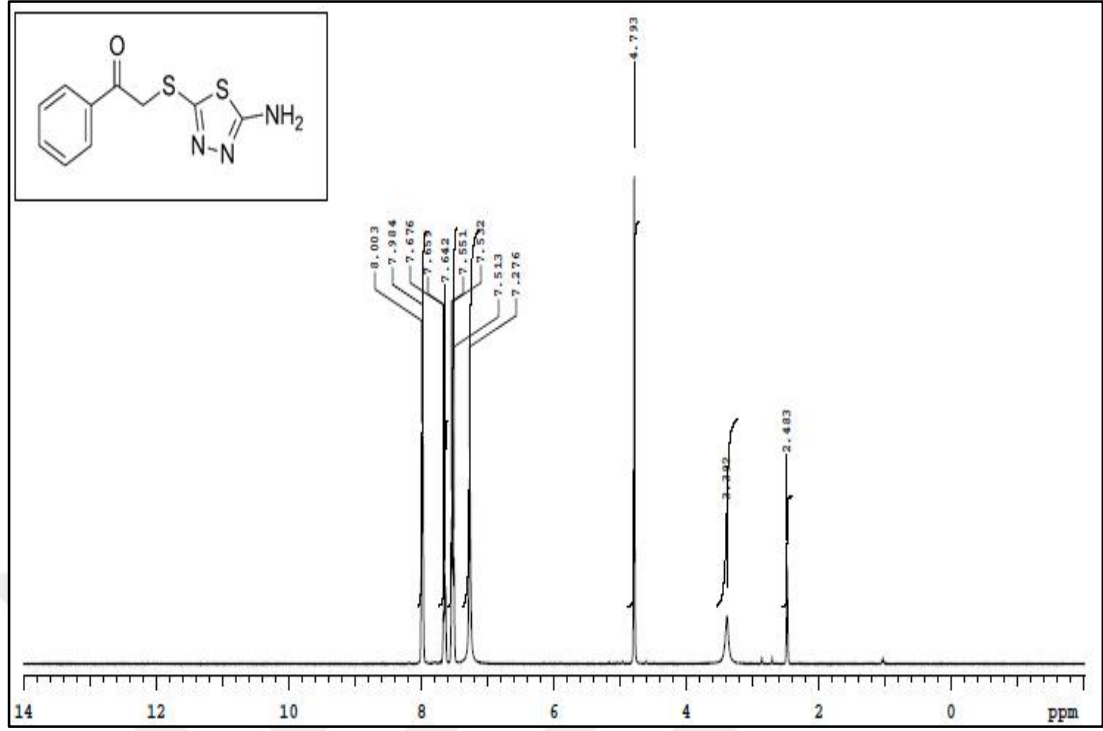
32. Alegaon, S. G., Alagawadi, K. R., Sonkusare, P. V., Chaudhary, S. M., Dadwe, D. H. and Shah, A. S., "Novel imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole carrying rhodanine-3-acetic acid as potential antitubercular agents", **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 22: 1917-1921 (2012).
33. Chandrakantha, B., Isloor, A. 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).
34. Kamal, A., Reddy, V. S., Santosh, K., Kumar, B. G., Shaik, A. B., Mahesh, R., Chourasiya, S. S., Sayeeda, I. B. and Kotamraju, S., "Synthesis of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-chalcones as apoptosis inducing anticancer agents", **Med. Chem. Commun.**, 5: 1718-1723 (2014).
35. Kumar, S., Hedge, M., Gopalakrishnan, V., Renuka, V. K., Ramareddy, S. A., De Clercq, E., Schols, D., Narasimhamurthy, A. K. G., Raghavan, S. C. and Karki, S. S., "2-(4-Chlorobenzyl)-6-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles: Synthesis, cytotoxic activity and mechanism of action" **Eur. J. Med. Chem.**, 84: 687-697 (2014).
36. Ramprasad, J., Nayak, N., Dalimba, U., Yogeewari, P., Sriram, D., Peethambar, S. K., Achur, R. and Kumar, H. S. S., "One-pot synthesis of new triazole-Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole hybrids via click chemistry and evaluation of their antitubercular activity", **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 25: 4169-4173 (2015).
37. 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).
38. 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).
39. 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).
40. Wiegand, I., Hilpert, K. and Hancock, R. E. W., "Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances", **Nat. Protoc.**, 3: 163-175 (2008).
41. CLSI/NCCLS Guidelines, "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; 7th Ed.", **Approved Standard Document M-7: A 5**, Villanova, PA, NCCLS, 2006.

42. Schrödinger, "Release 2017-1: LigPrep", **Schrödinger**, LLC, New York, NY, (2017).
43. Harder, E., Damm, W., Maple, J., Wu, C., Reboul, M., Xiang, J. Y., Wang, L., Lupyan, D., Dahlgren, M. K., Knight, J. L., Kaus, J. W., Cerutti, D. S., Krilov, G., Jorgensen, W. L.; Abel, R. and Friesner, R. A., "OPLS3: A Force Field Providing Broad Coverage of Drug-like Small Molecules and Proteins", **J. Chem. Theory Comput.**, 12: 281-296 (2016).
44. Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, J. J., Mainz, D. T., Repasky, M. P., Knoll, E. H., Shaw, D. E., Shelley, M., Perry, J. K., Francis, P. and Shenkin, P. S., "Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy", **J. Med. Chem.**, 47: 1739-1749 (2004).
45. Halgren, T. A., Murphy, R. B., Friesner, R. A., Beard, H. S., Frye, L. L., Pollard, W. T. and Banks, J. L., "Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 2. Enrichment Factors in Database Screening", **J. Med. Chem.**, 47: 1750-1759 (2004).
46. Friesner, R. A., Murphy, R. B., Repasky, M. P., Frye, L. L., Greenwood, J. R., Halgren, T. A., Sanschagrin, P. C. and Mainz, D. T., "Extra Precision Glide: Docking and Scoring Incorporating a Model of Hydrophobic Enclosure for Protein-Ligand Complexes", **J. Med. Chem.**, 49: 6177-6196 (2006).
47. Stewart, J. J. P., "Optimization of parameters for semi empirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements.", **J. Mol. Model.**, 13: 1173-1213 (2007).
48. Puzyn, T., Suzuki, N., Haranczyk, M. and Rak, J., "Calculation of quantum-mechanical descriptors for QSPR at the DFT level: is it necessary?", **J. Chem. Inf. Model.**, 48(6): 1174-1180 (2008).
49. Schrödinger Release 2017-1: QikProp. Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017.
50. Agrawal, K. M. and Talele, G. S., "Synthesis and antibacterial, antimycobacterial and docking studies of novel N-piperazinyl fluoroquinolones", **Med. Chem. Res.**, 22: 818-831 (2013).
51. Serbest, K., Kayi, H., Er, M., Sancak, K. and Değirmencioğlu, I., "Ni(II), Cu(II), and Zn(II) Complexes of Tetradentate Schiff Base Containing Two Thiadiazoles Units: Structural, Spectroscopic, Magnetic Properties, and Molecular Modeling Studies", **Heteroatom Chem.**, 19: 700-712 (2008).
52. Er, M., Ünver, Y., Sancak, K. and Dügü, E., "Synthesis and characterizations of some new tetrathiosemicarbazones and their cyclization reactions; tetra-4-methyl-5-etoxy carbonyl-2,3-dihydro-1,3-thiazole and tetra-2-acetyl amino-4- acetyl-4,5-dihydro-1,3,4-thiodiazole derivatives", **Arkivoc**, 15: 99-120 (2008).

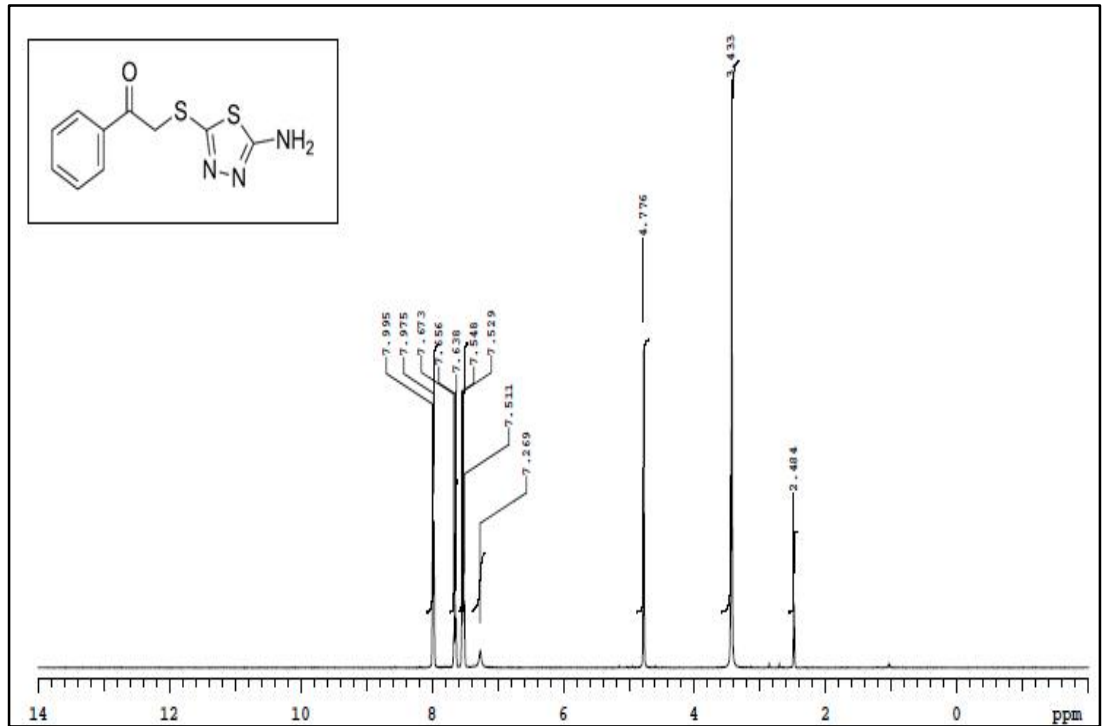
53. Veber, D. F., Johnson, S. R. and Cheng, H.-Y., "Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates", *J. Med. Chem.*, 45: 2615-2623 (2002).
54. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. and Feeney, P. J., "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings", *Adv. Drug Delivery Rev.*, 23: 3-25 (1997).
55. Ece, A. and Sevin, F., "The discovery of potential cyclin A/CDK2 inhibitors: a combination of 3D QSAR pharmacophore modeling, virtual screening, and molecular docking studies", *Med. Chem. Res.*, 22: 5832-5843 (2013).
56. Mascarenhas, N. M. and Ghoshal, N., "An efficient tool for identifying inhibitors based on 3D-QSAR and docking using feature-shape pharmacophore of biologically active conformation-A case study with CDK2/CyclinA." *Eur. J. Med. Chem.*, 243: 2807-2818 (2008).

EK AÇIKLAMALAR A.

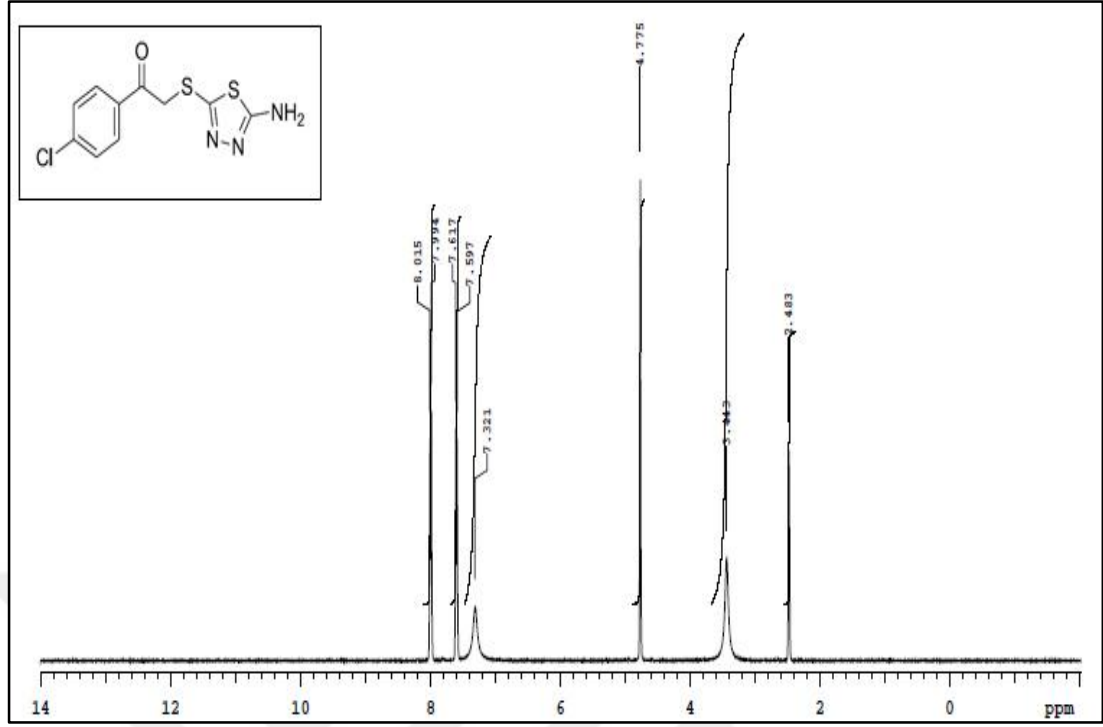
BİLEŞİKLERİN ^1H NMR SPEKTRUMLARI



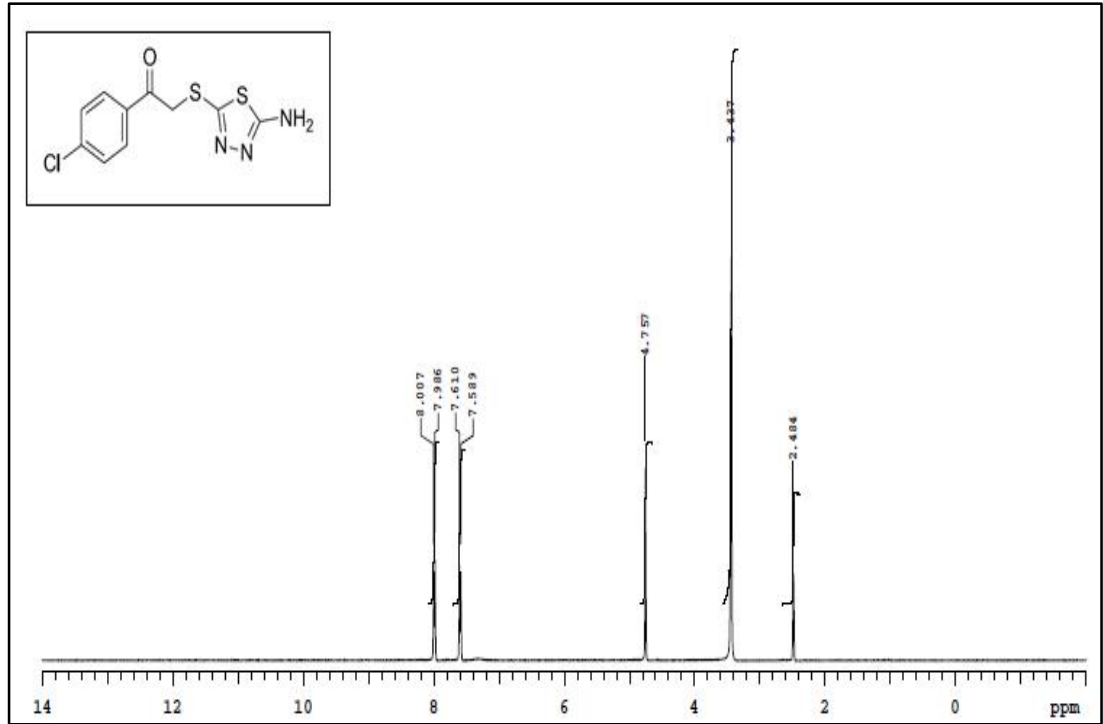
Şekil Ek A.1. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**3a**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



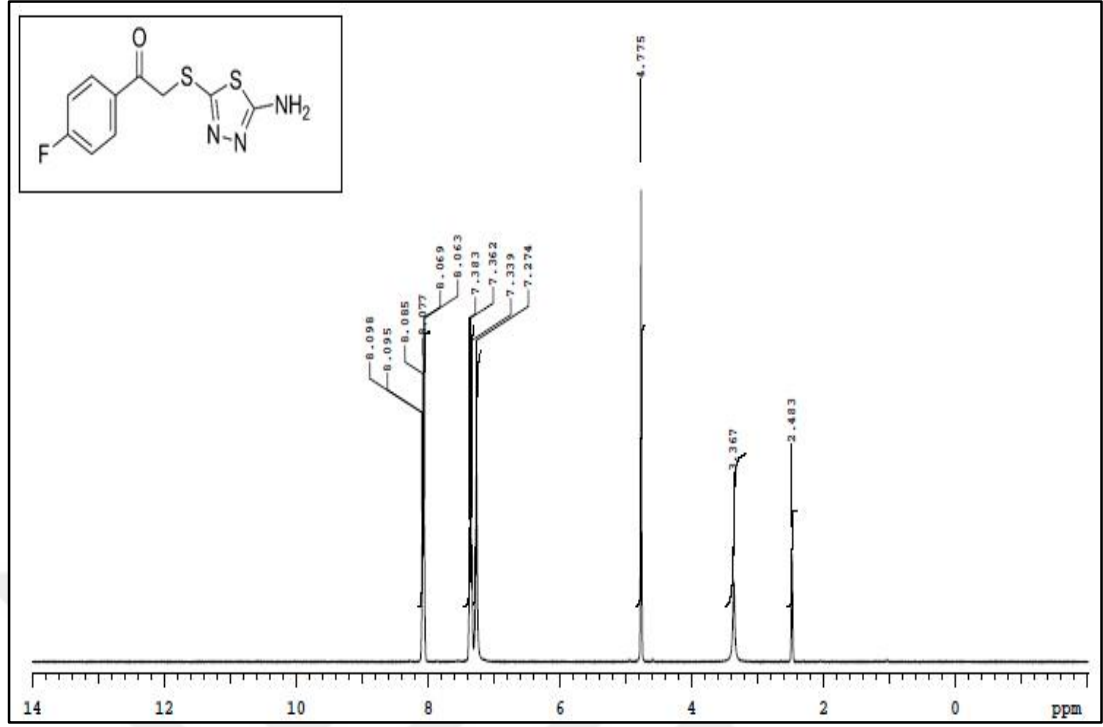
Şekil Ek A.2. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**3a**) bileşiğine ait ¹H NMR exchange spektrumu (DMSO-d₆ + D₂O)



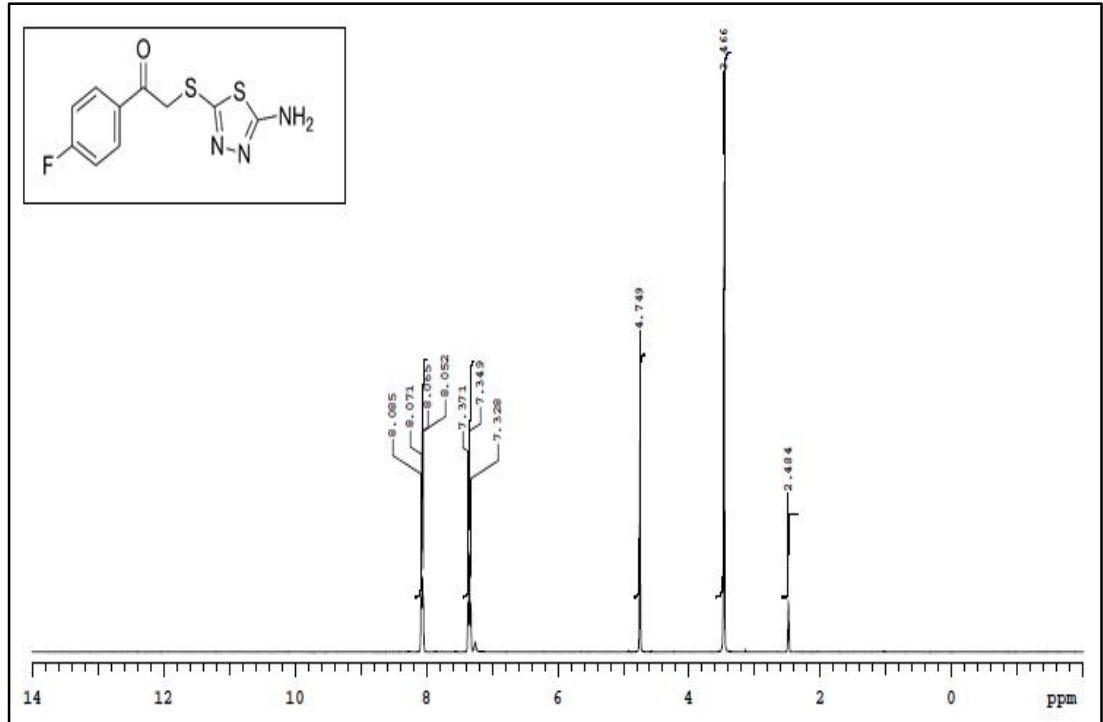
Şekil Ek A.3. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (**3b**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



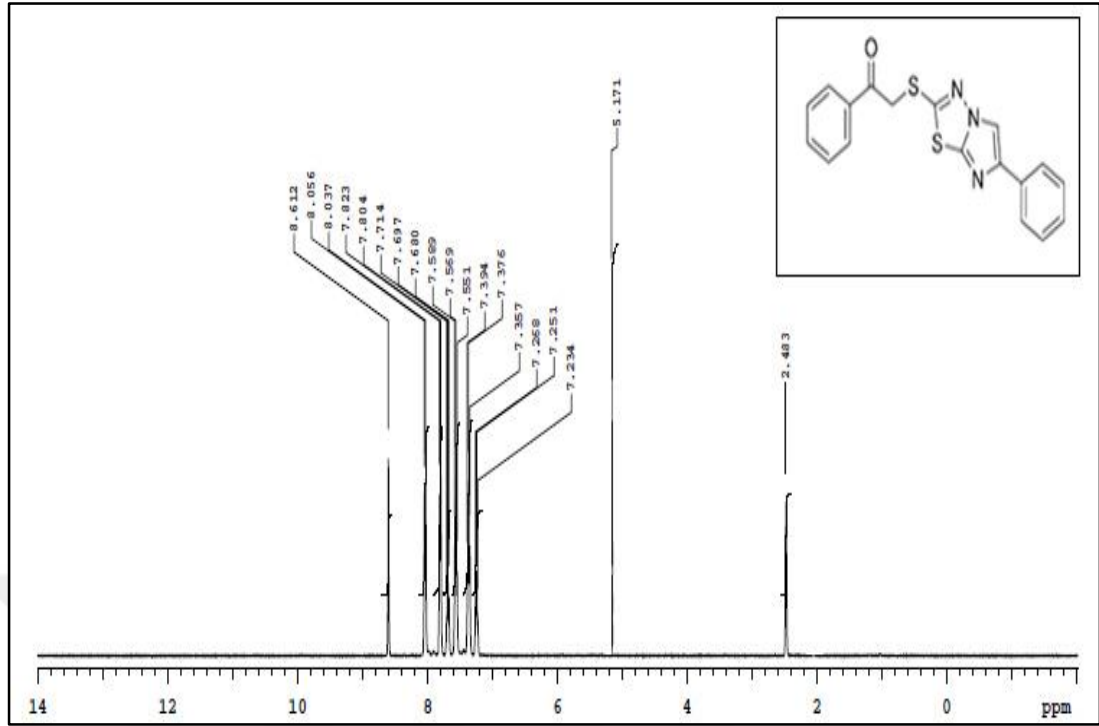
Şekil Ek A.4. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (**3b**) bileşiğine ait ¹H NMR exchange spektrumu (DMSO-d₆ + D₂O)



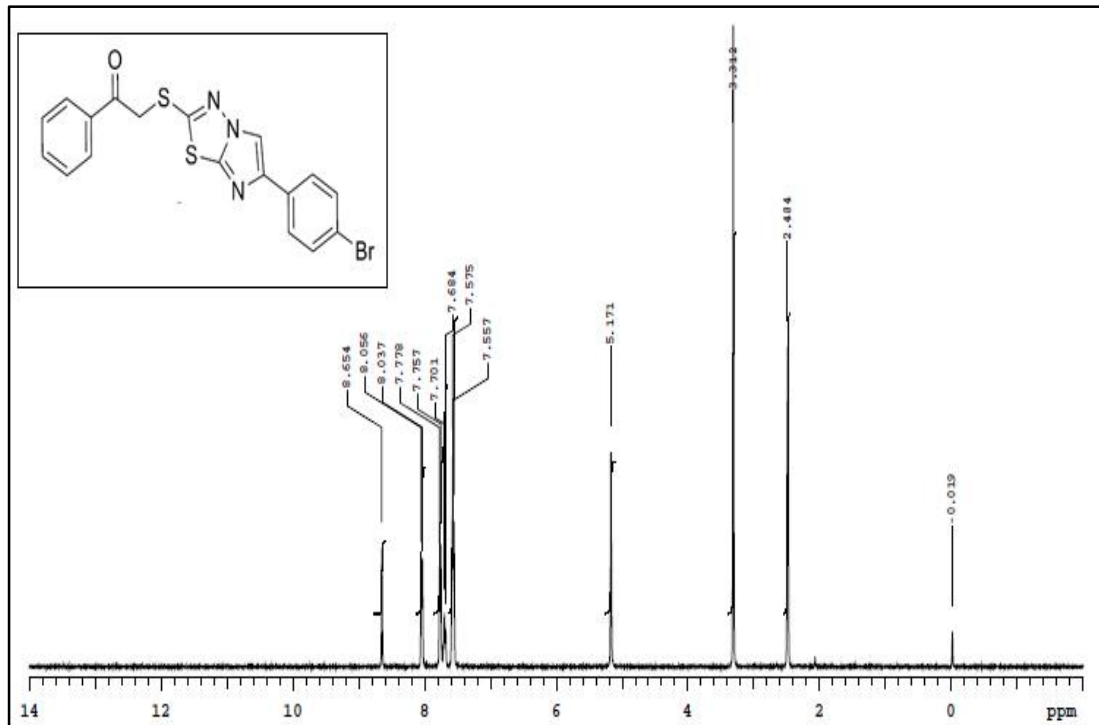
Şekil Ek A.5. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (3c) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



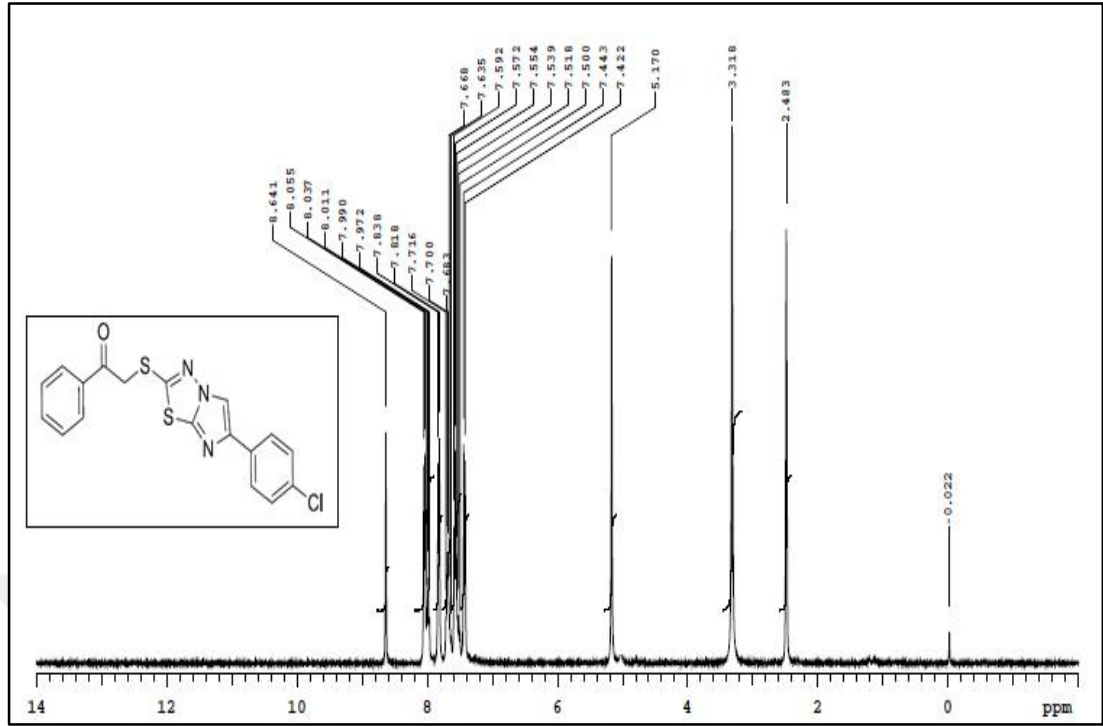
Şekil Ek A.6. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (3c) bileşiğine ait ¹H NMR exchange spektrumu (DMSO-d₆ + D₂O)



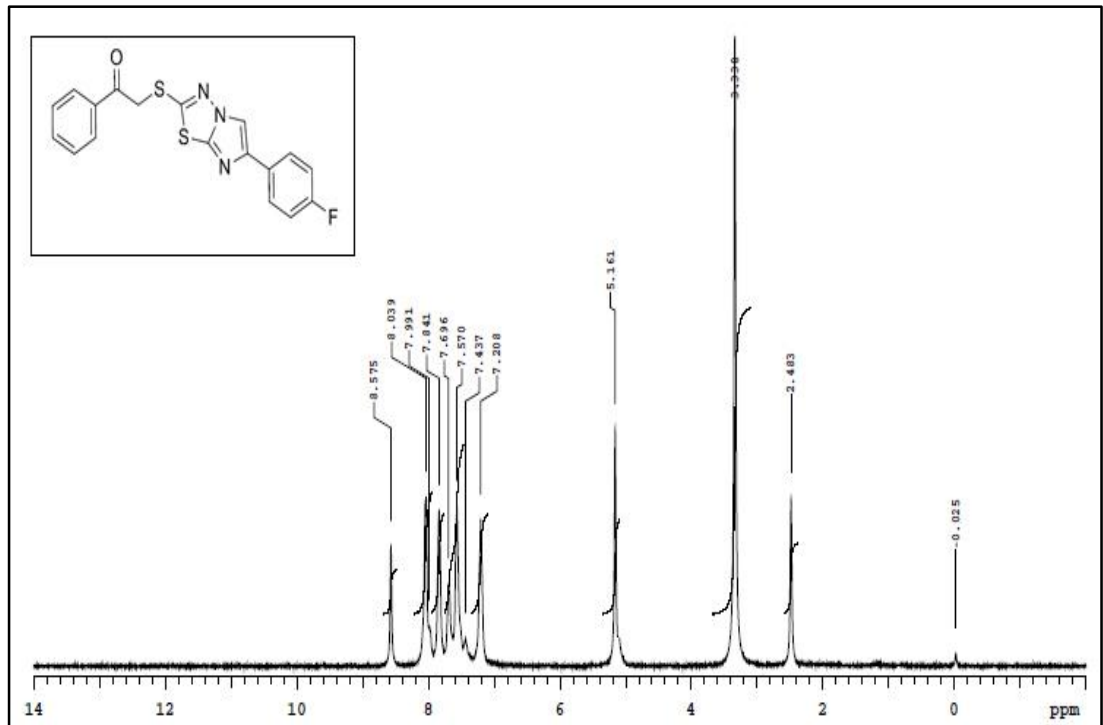
Şekil Ek A.7. 1-Fenil-2-((6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**5**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



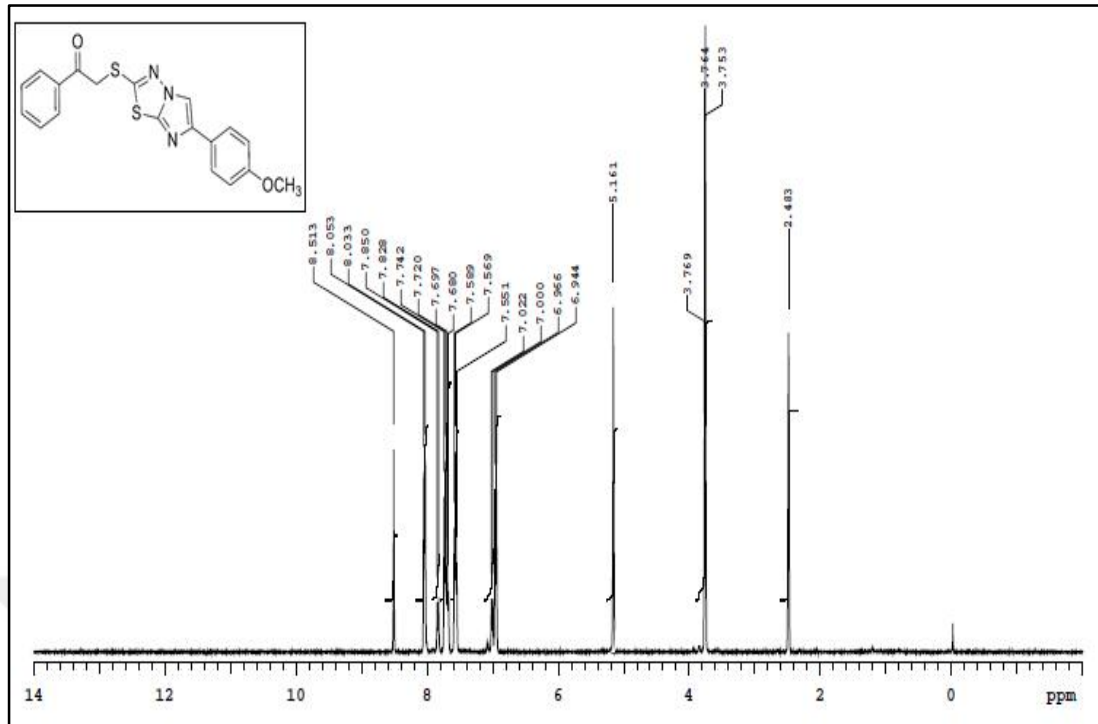
Şekil Ek A.8. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**6**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



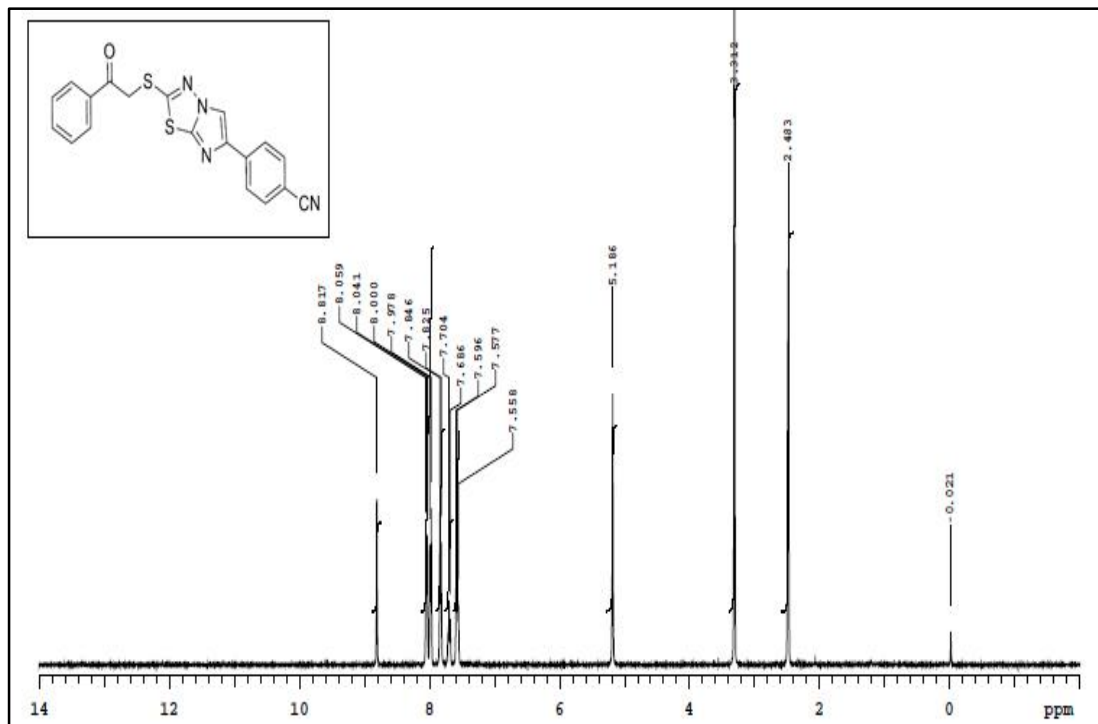
Şekil Ek A.9. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**7**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



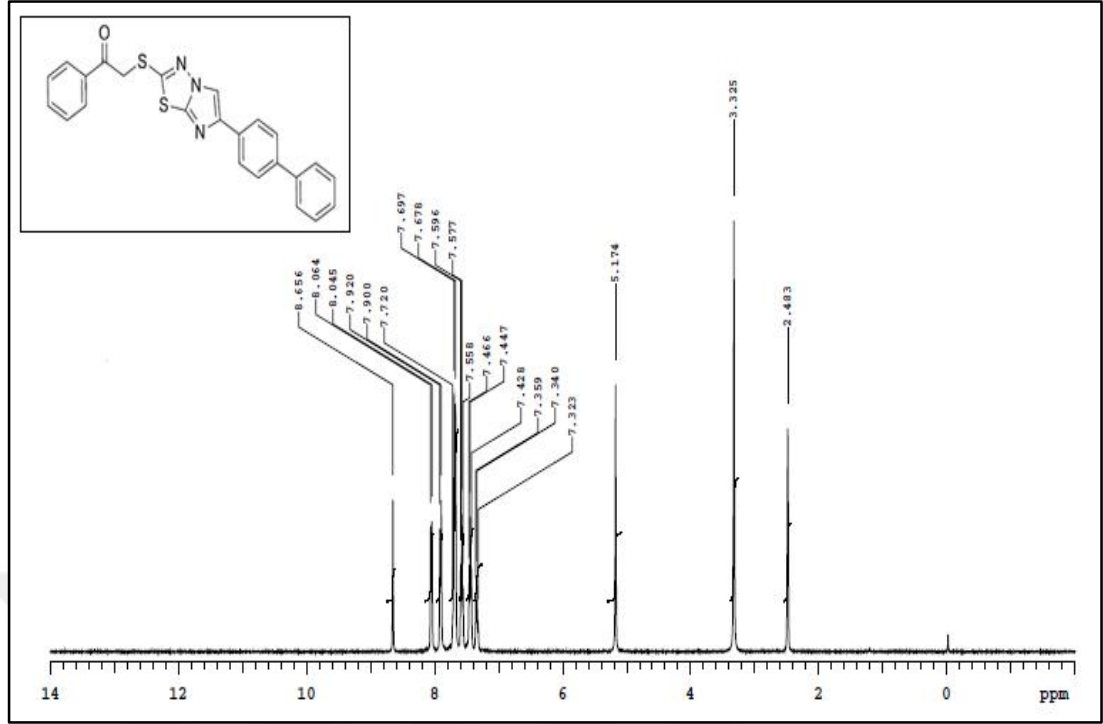
Şekil Ek A.10. 2-((6-(4-Florfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**8**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



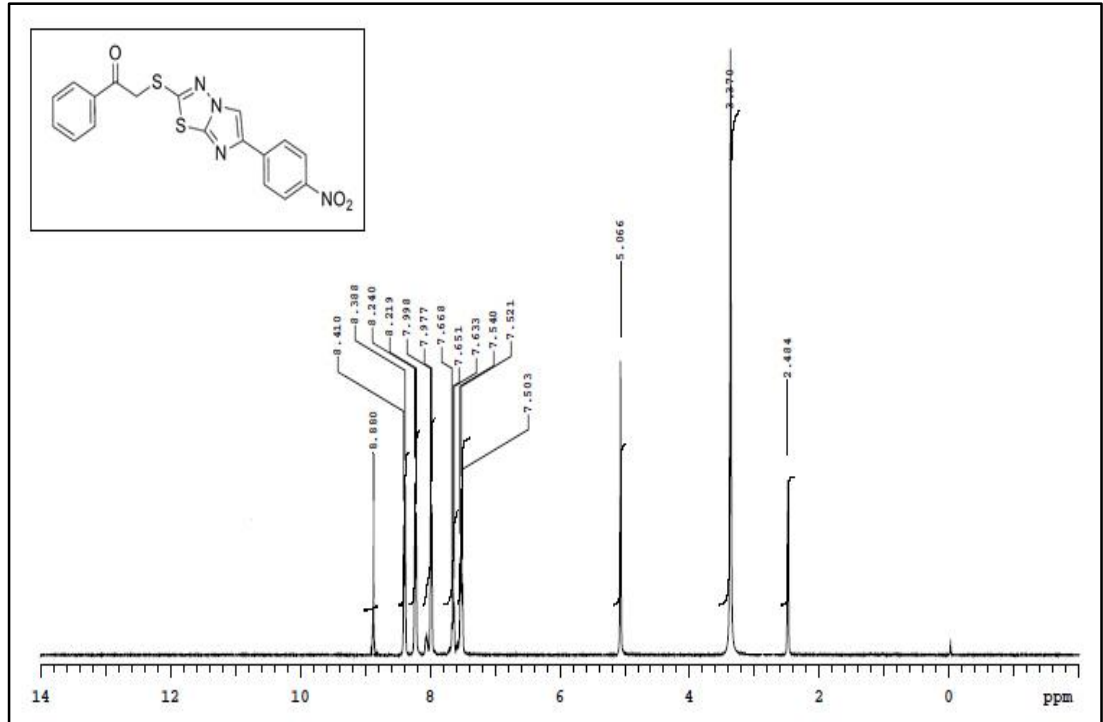
Şekil Ek A.11. 2-(((6-(4-Metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-fenil-etanon (**9**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



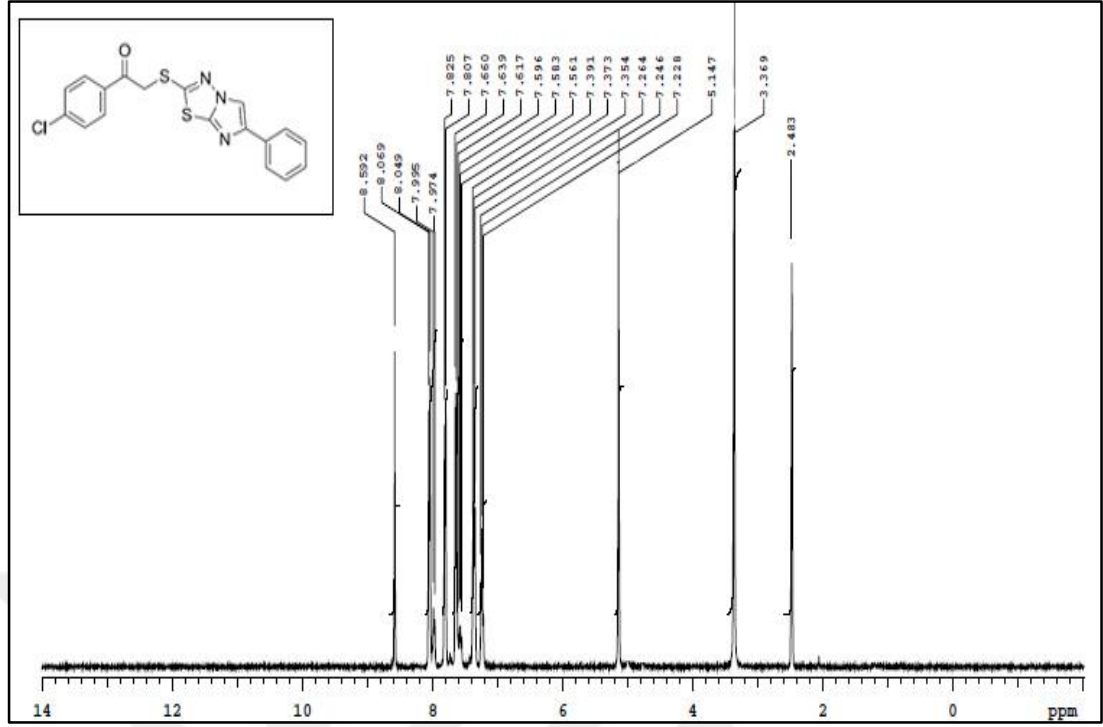
Şekil Ek A.12. 4-(2-((2-Okzo-2-feniletıl)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzo-nitril (**10**) bileşigine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



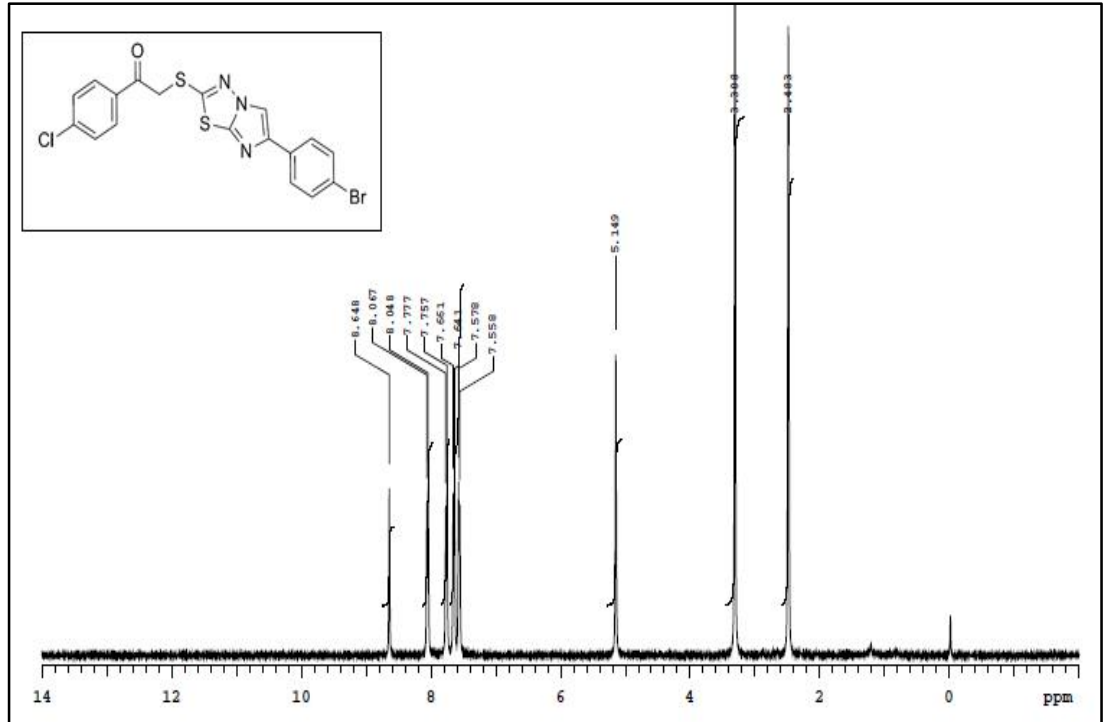
Şekil Ek A.13. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-fenil-etanon (**11**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



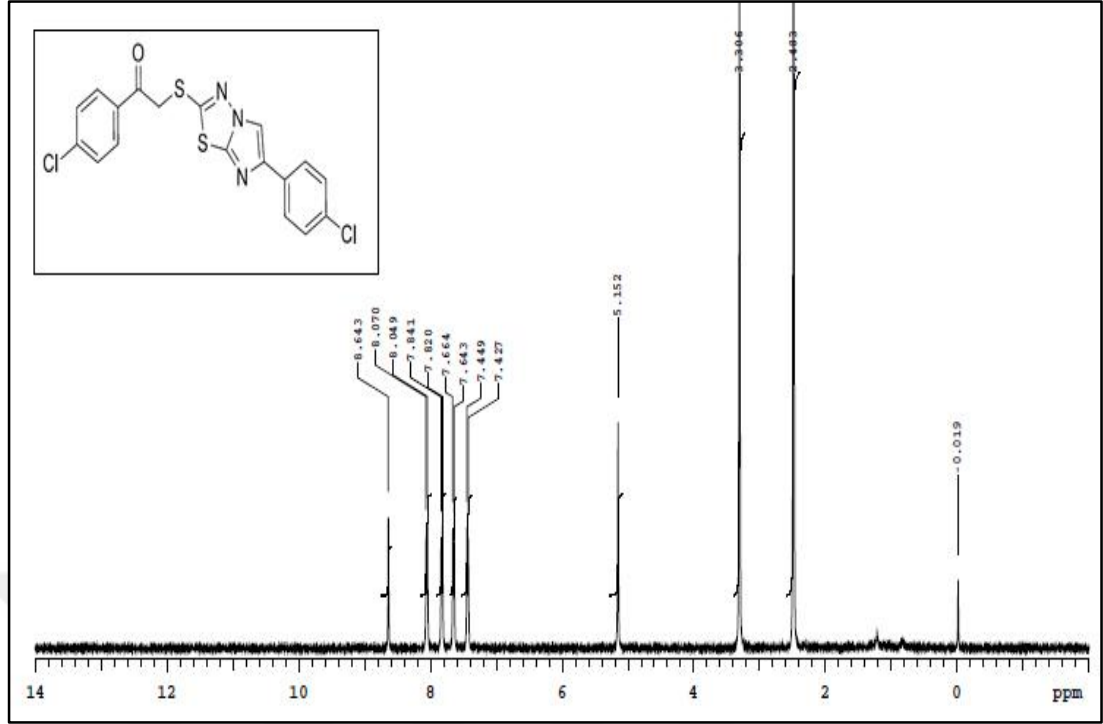
Şekil Ek A.14. 2-((6-(4-Nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-fenil-etanon (**12**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



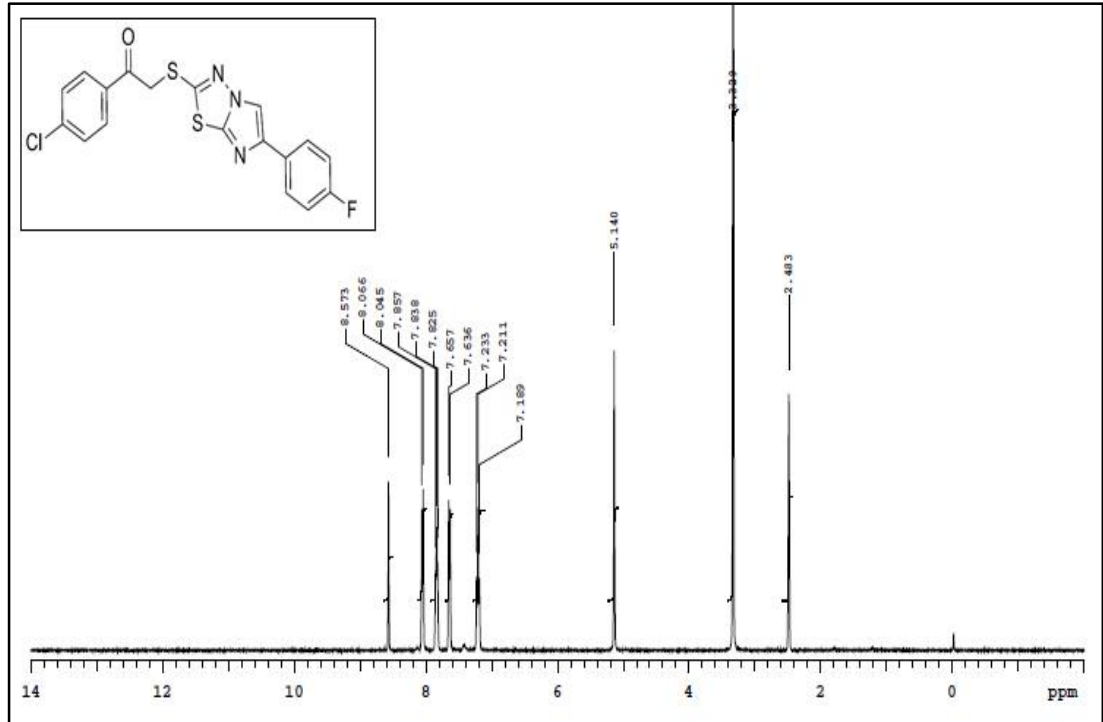
Şekil Ek A.15. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)thio)etanon (**13**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



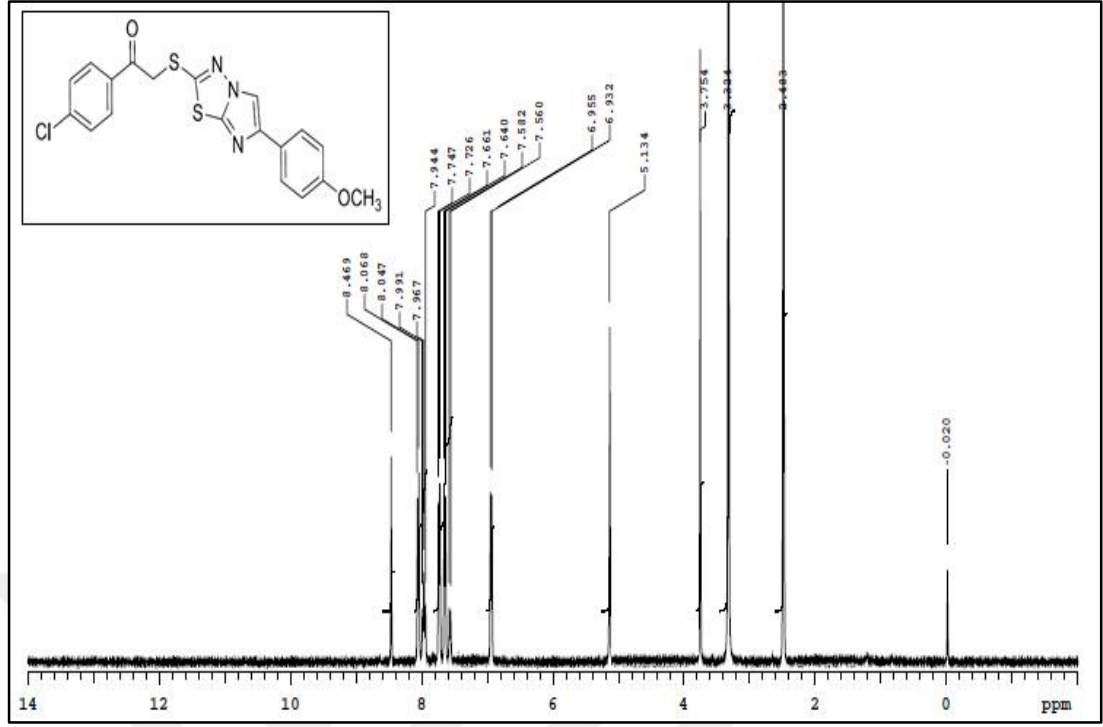
Şekil Ek A.16. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (**14**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



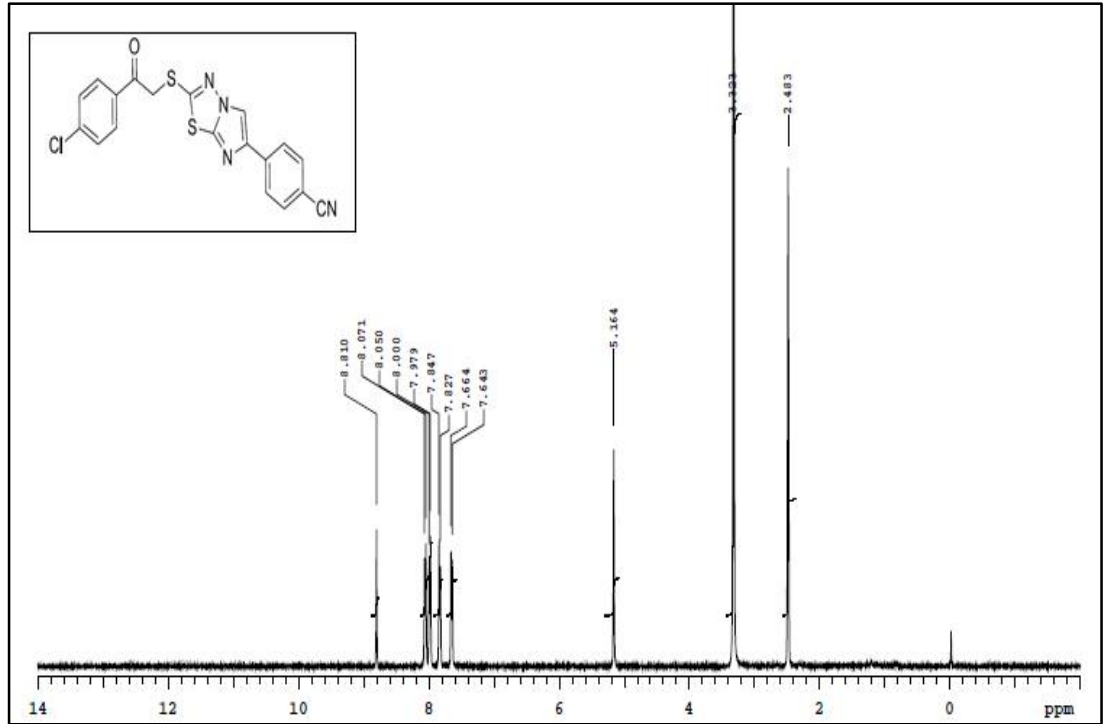
Şekil Ek A.17. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-klorfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**15**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



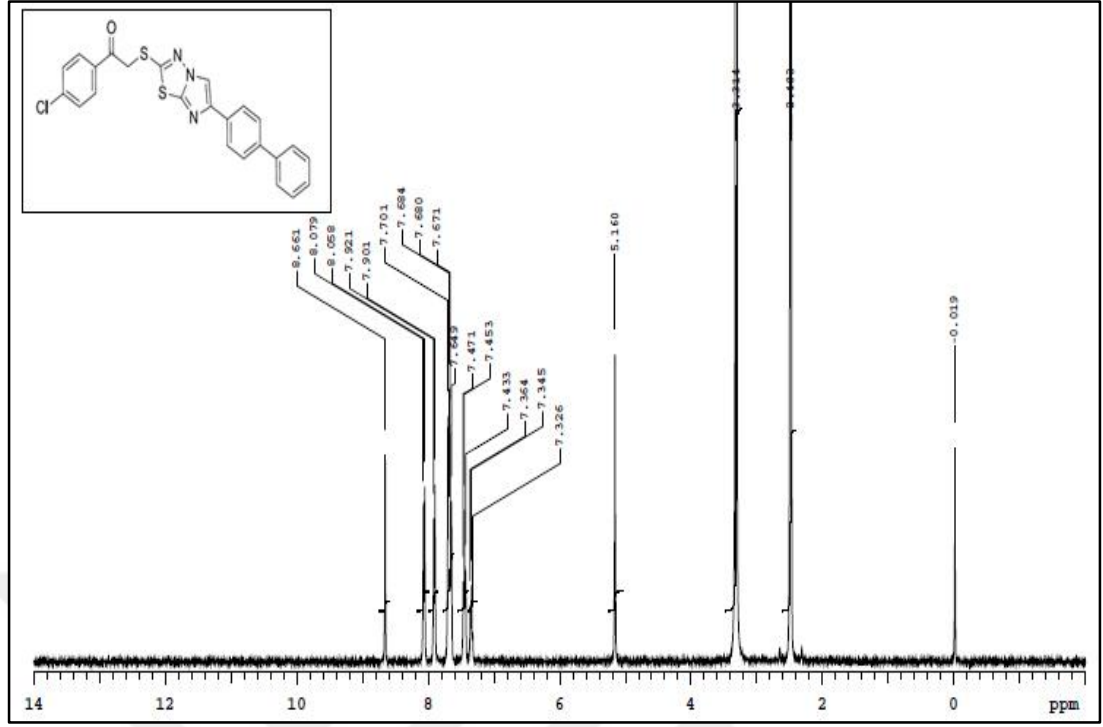
Şekil Ek A.18. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**16**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



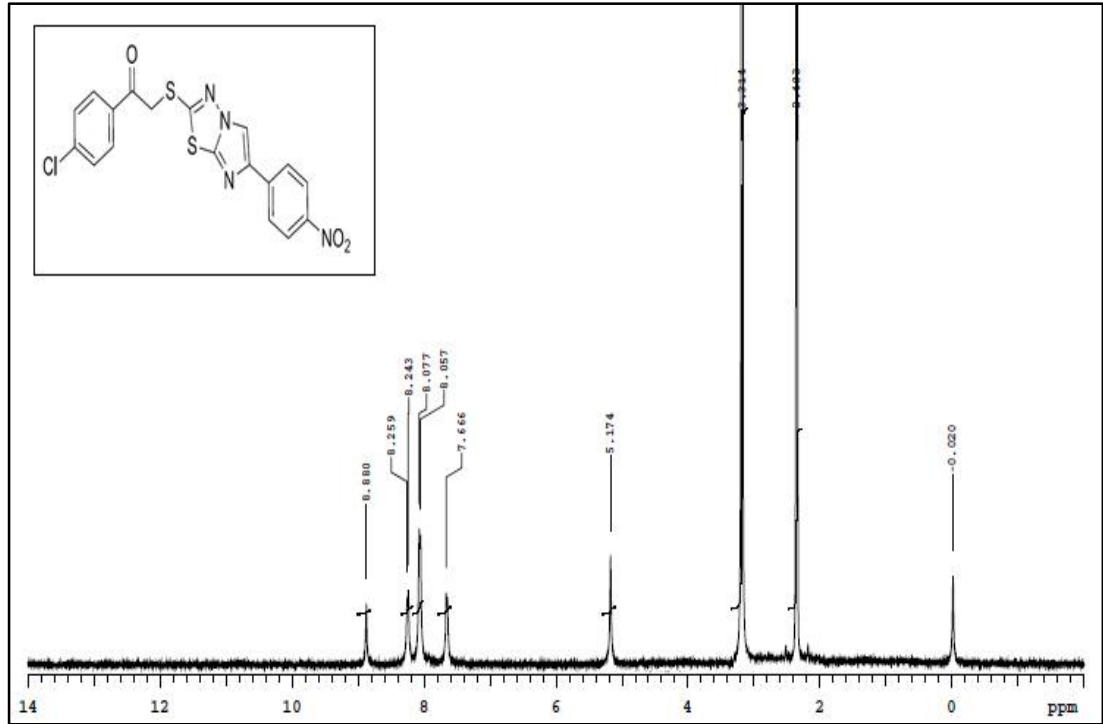
Şekil Ek A.19. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**17**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



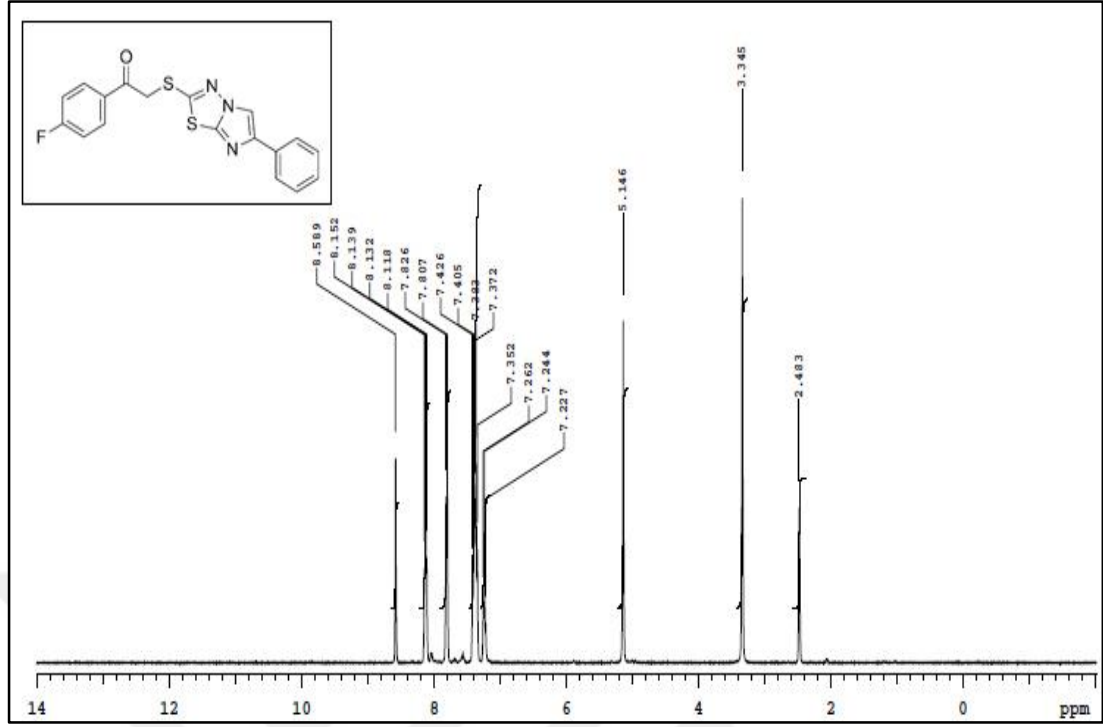
Şekil EkA.20. 4-(2-((2-(4-Klorfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**18**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



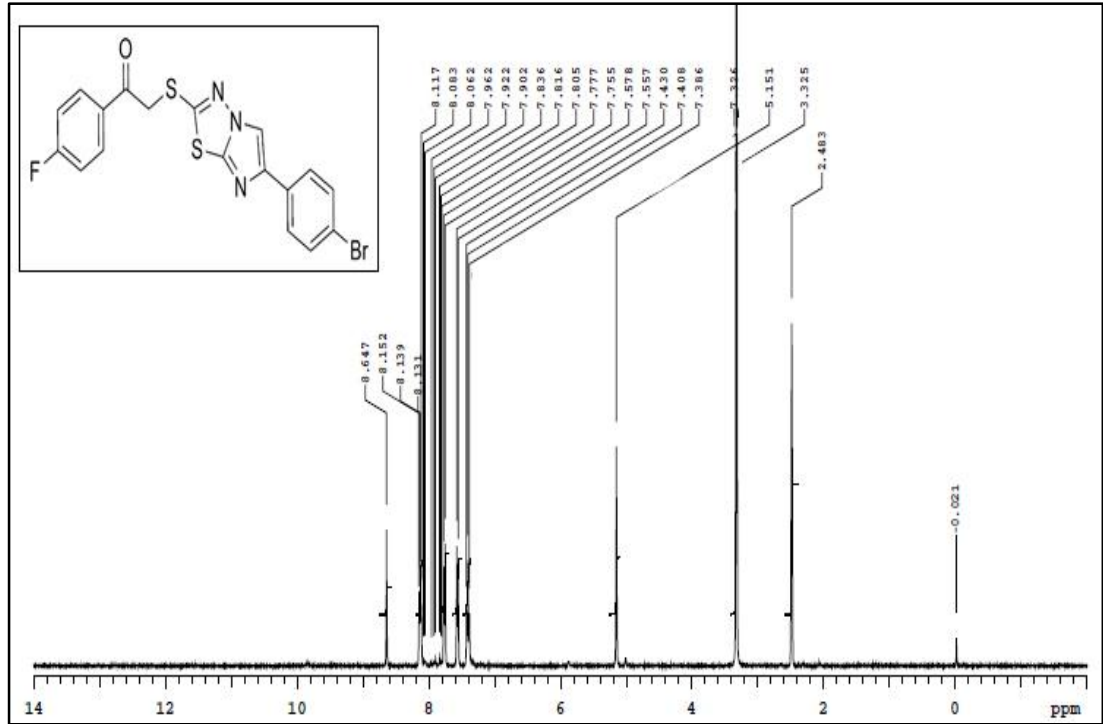
Şekil Ek A.21. 2-((6-([1,1'-bifenil]-4-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (**19**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



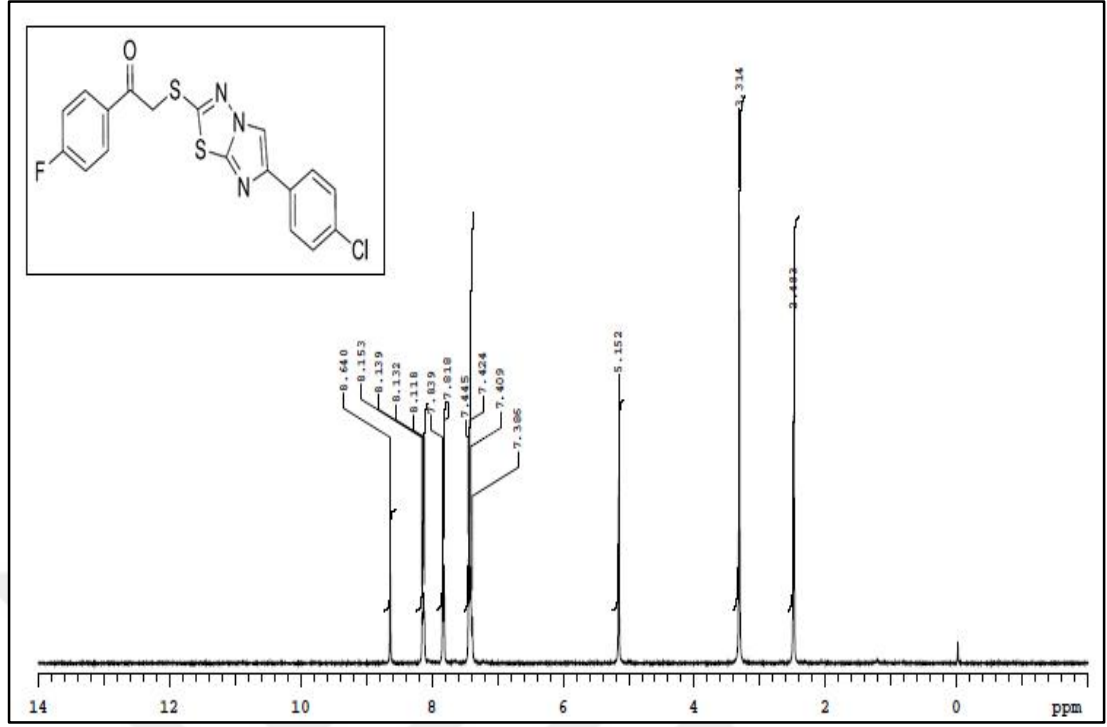
Şekil Ek A.22. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**20**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



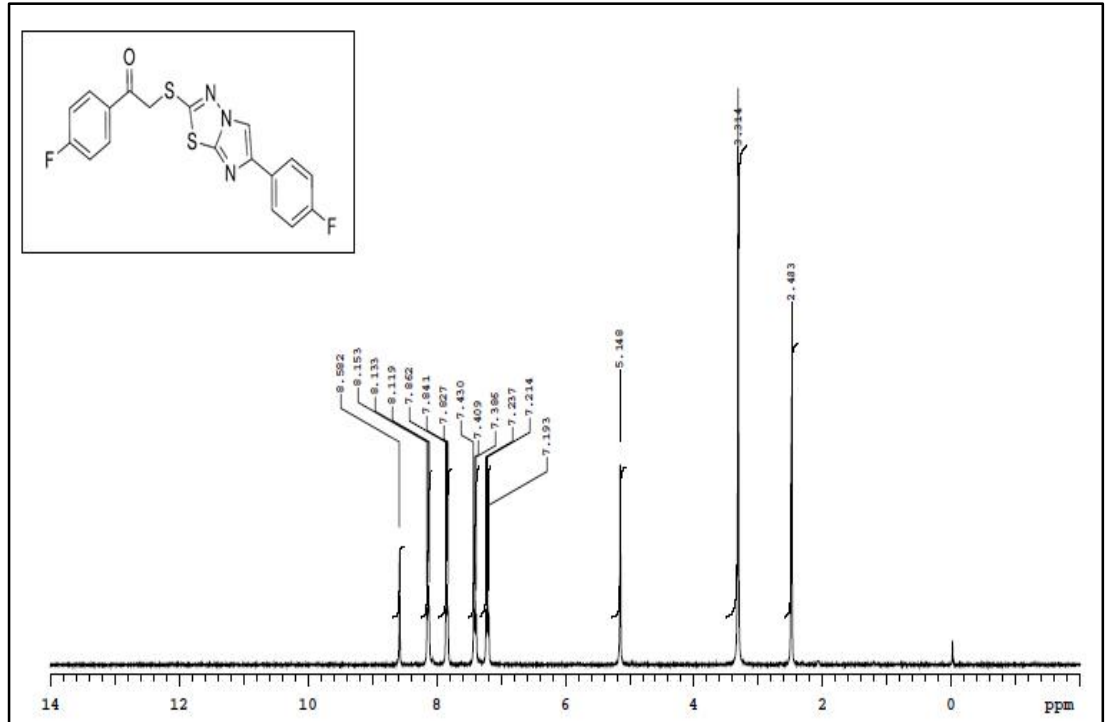
Şekil Ek A.23. 1-(4-Florfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**21**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).



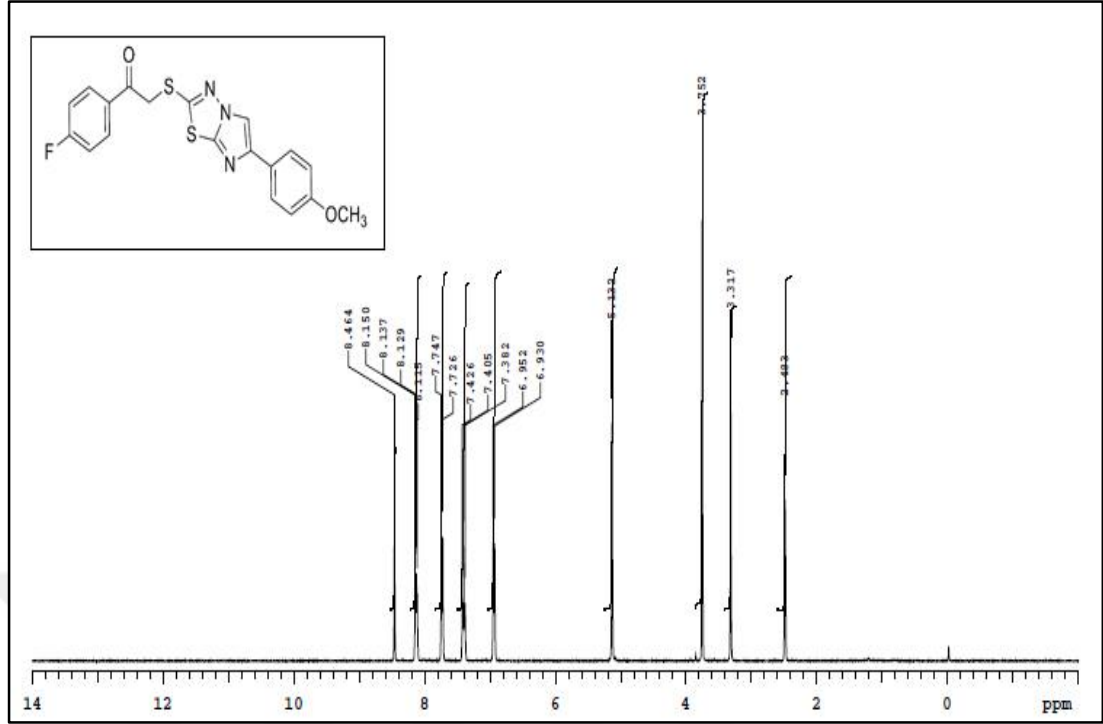
Şekil Ek A.24. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (**22**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).



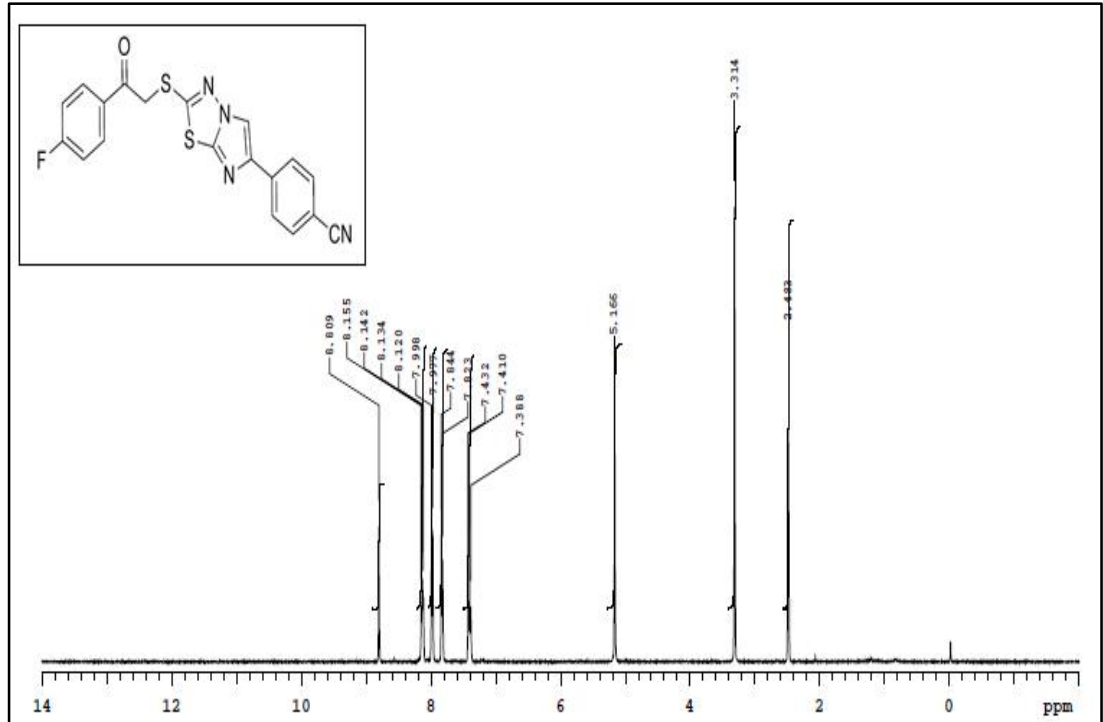
Şekil Ek A.25. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (**23**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



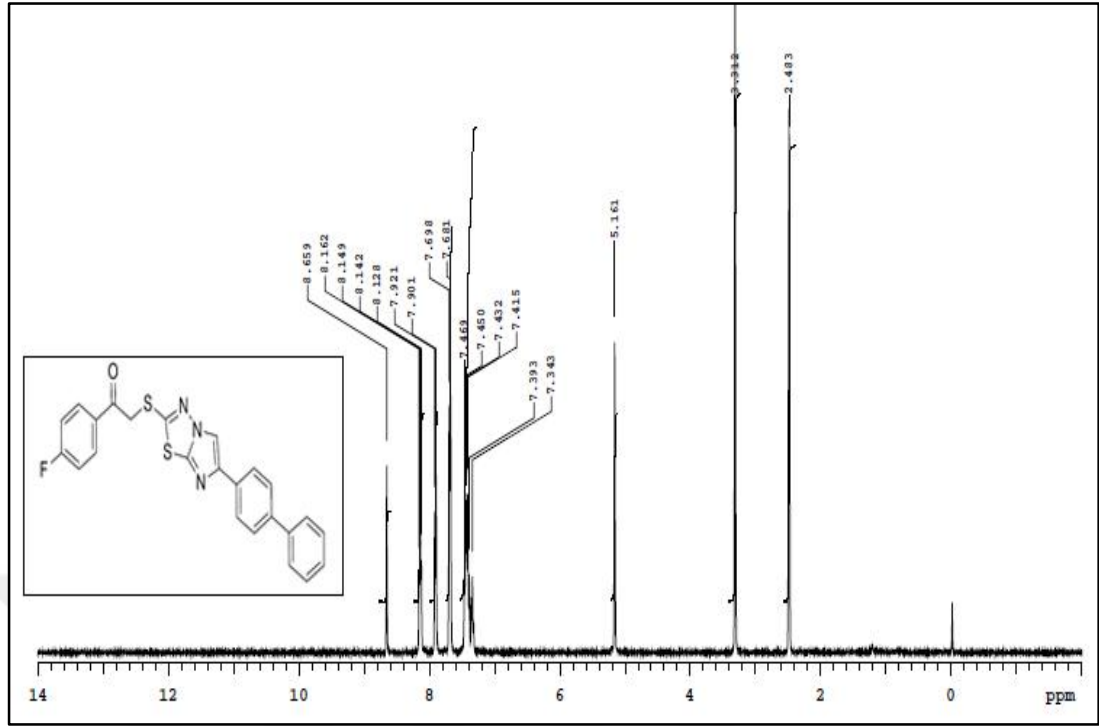
Şekil Ek A.26. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**24**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



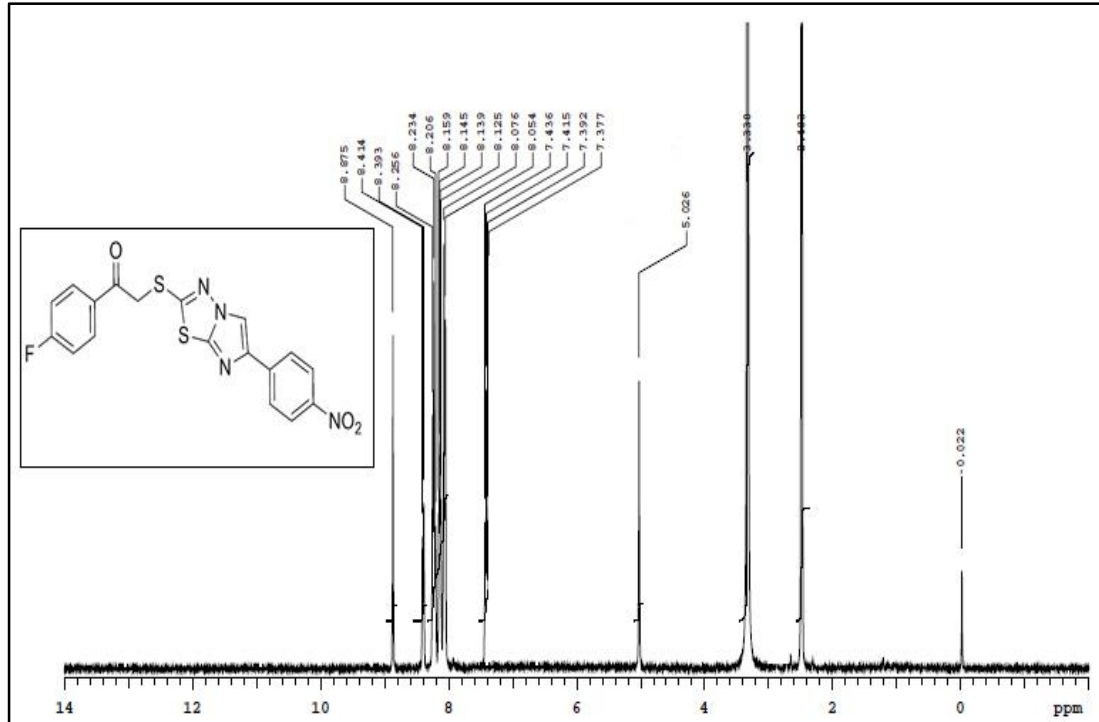
Şekil Ek A.27. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**25**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



Şekil Ek A.28. 4-(2-((2-(4-Florfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzo-nitril (**26**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



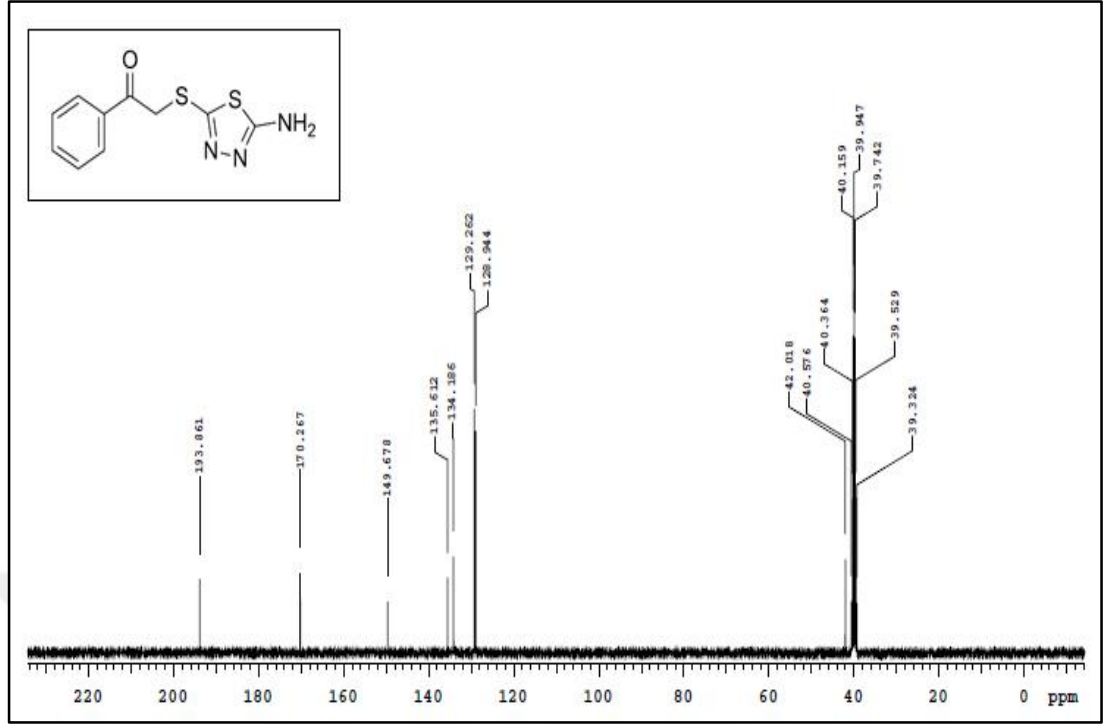
Şekil Ek A.29. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (**27**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



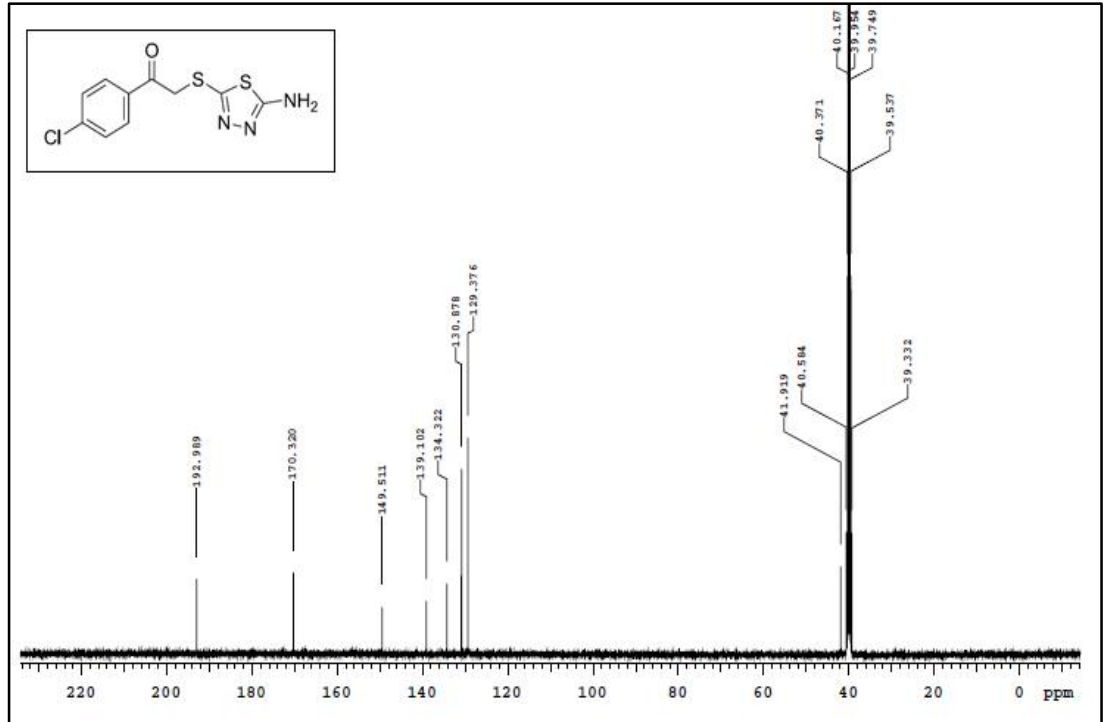
Şekil Ek A.30. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**28**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).

EK AÇIKLAMALAR B.

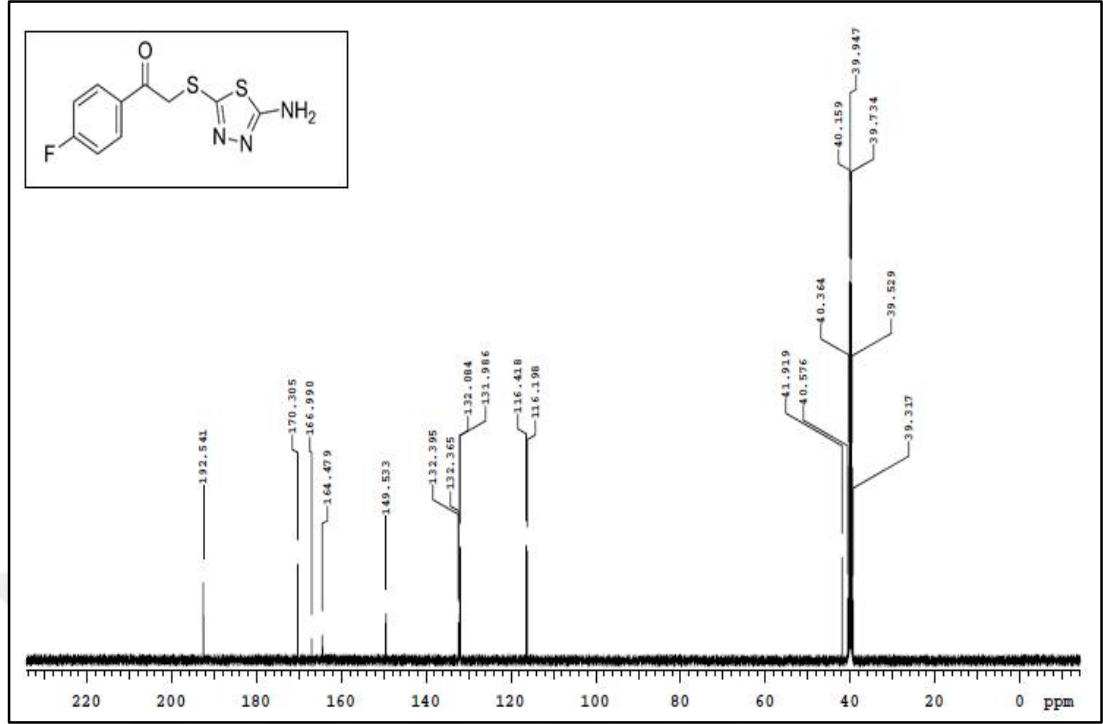
BİLEŞİKLERİN ¹³C NMR SPEKTRUMLARI



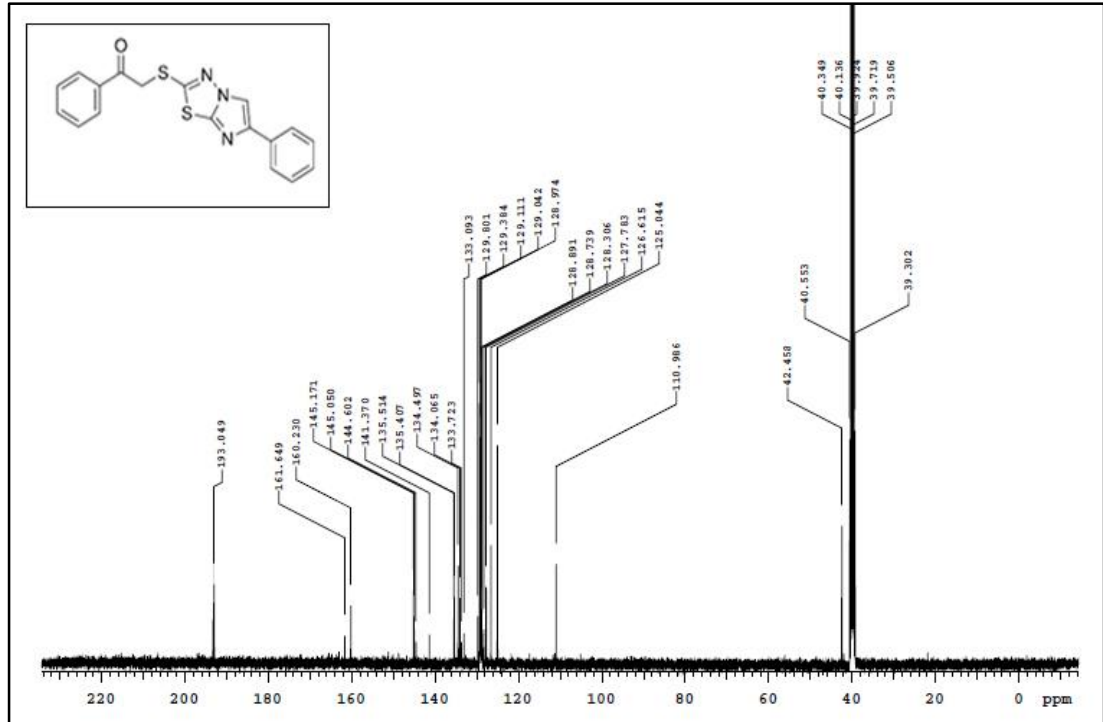
Şekil Ek B.1. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**3a**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



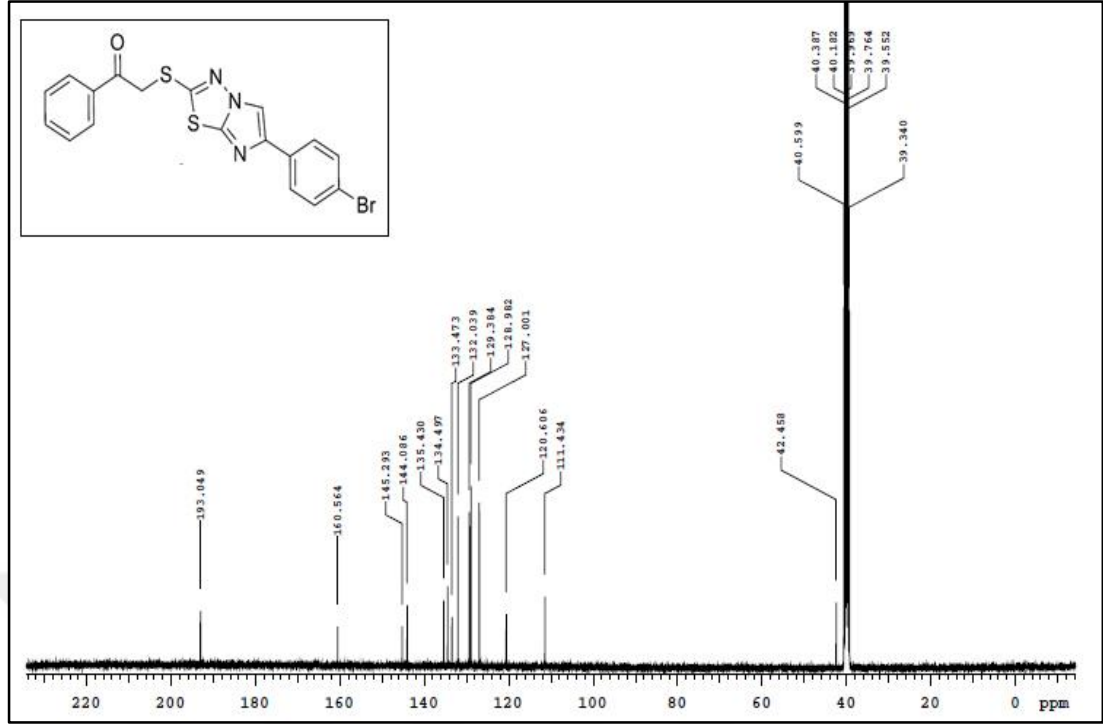
Şekil Ek B.2. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (**3b**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



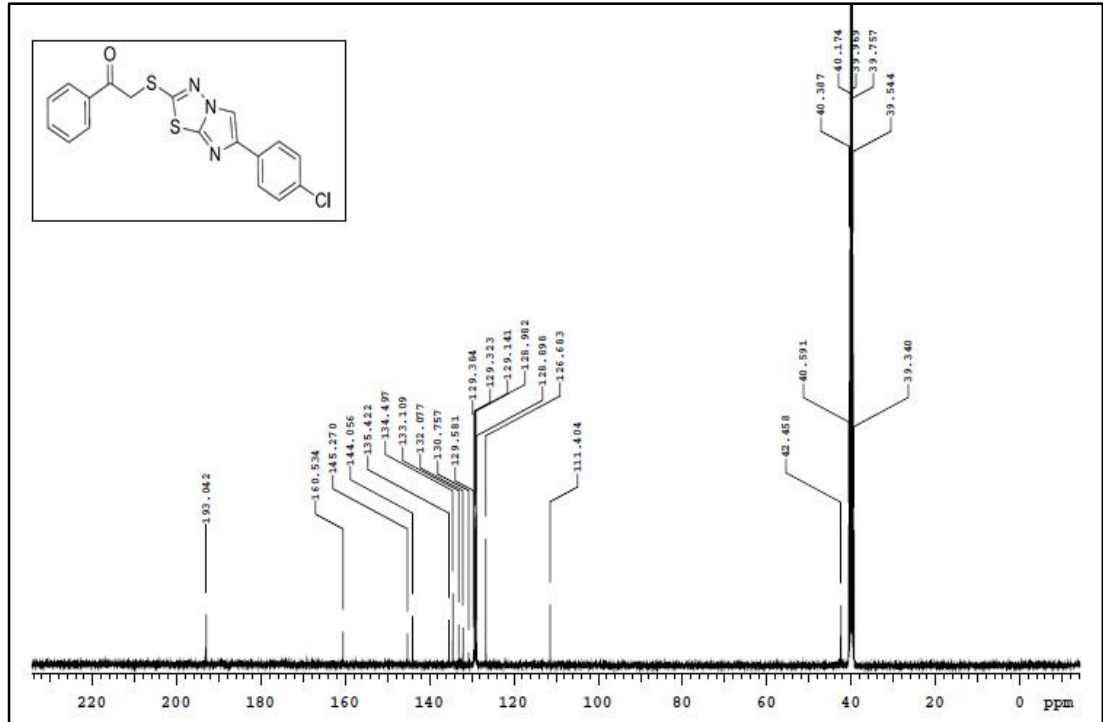
Şekil Ek B.3. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (3c) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



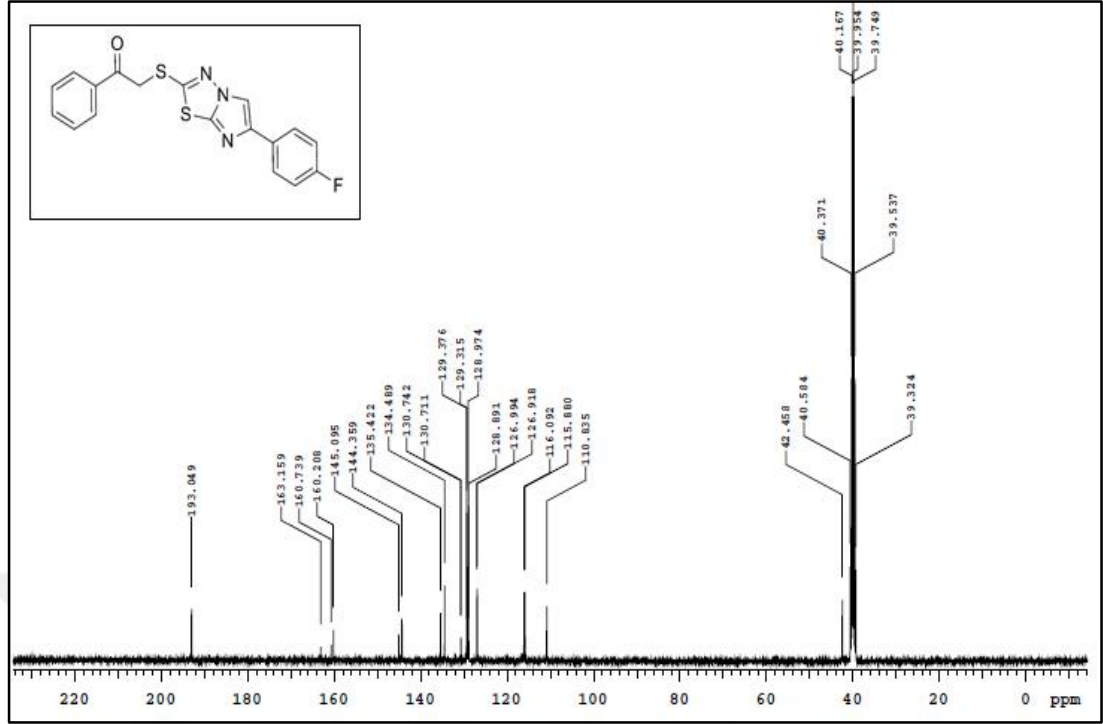
Şekil Ek B.4. 1-Fenil-2-(((6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (5) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



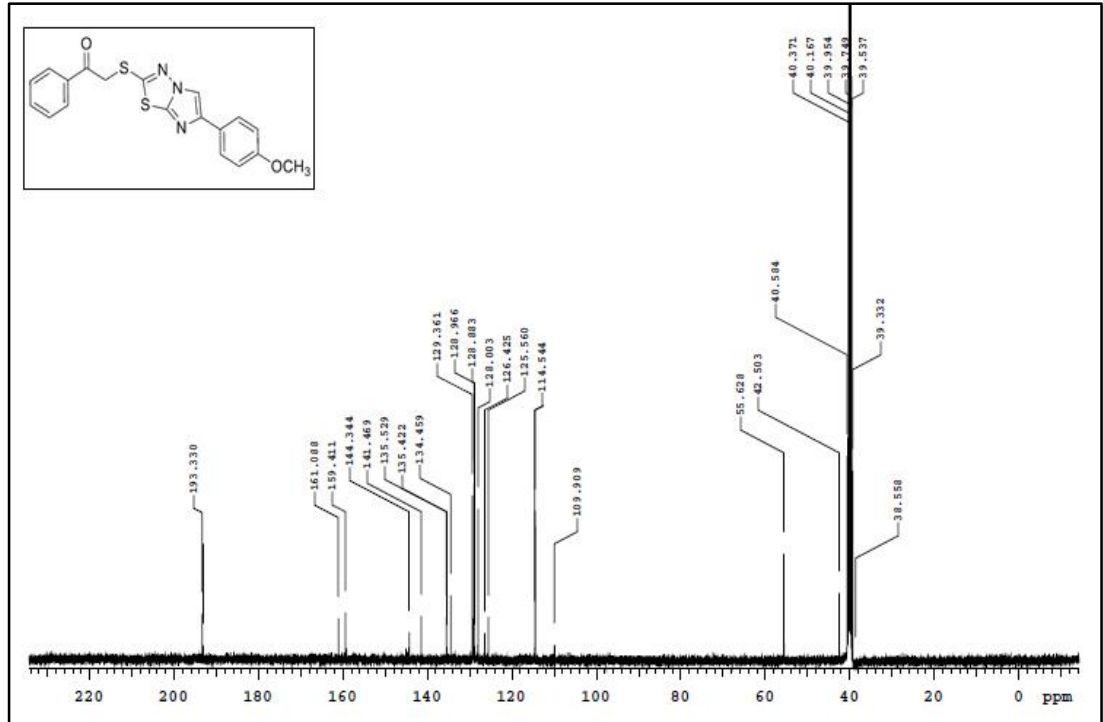
Şekil Ek B.5. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**6**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



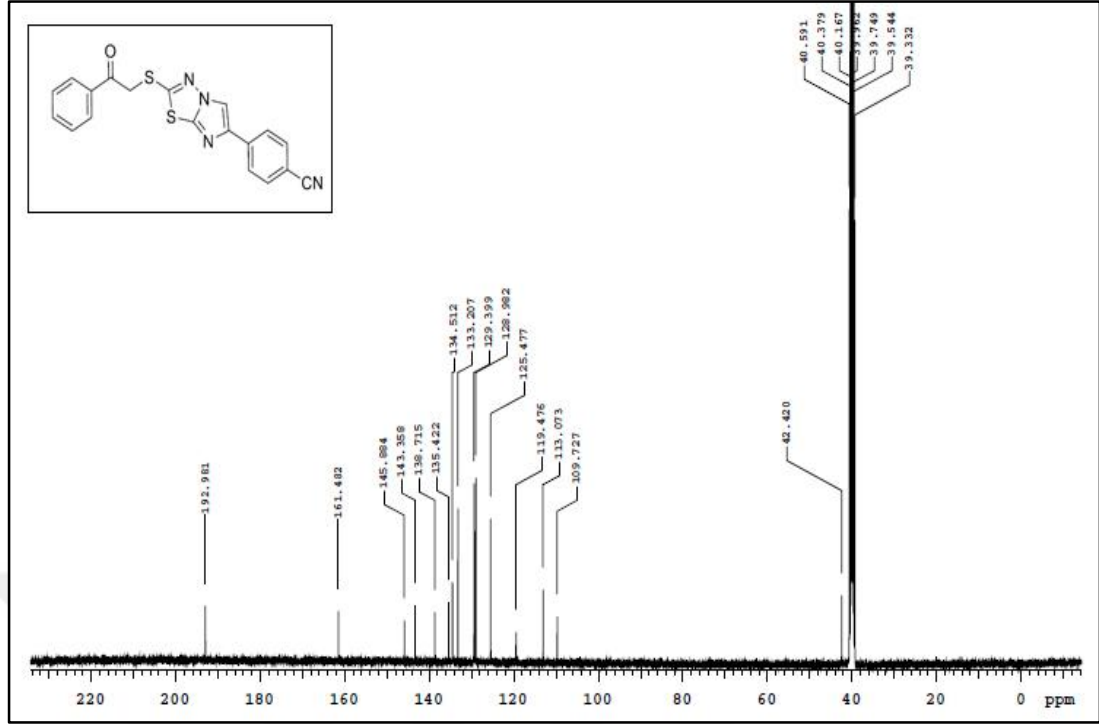
Şekil Ek B.6. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**7**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



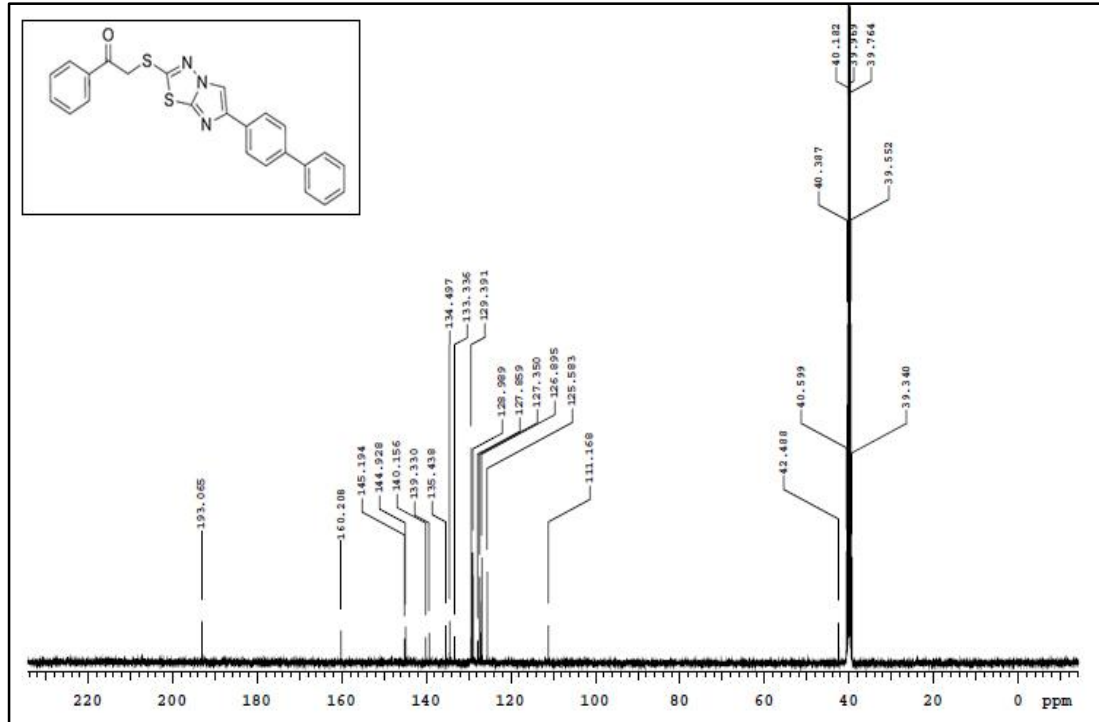
Şekil Ek B.7. 2-((6-(4-Florfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**8**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



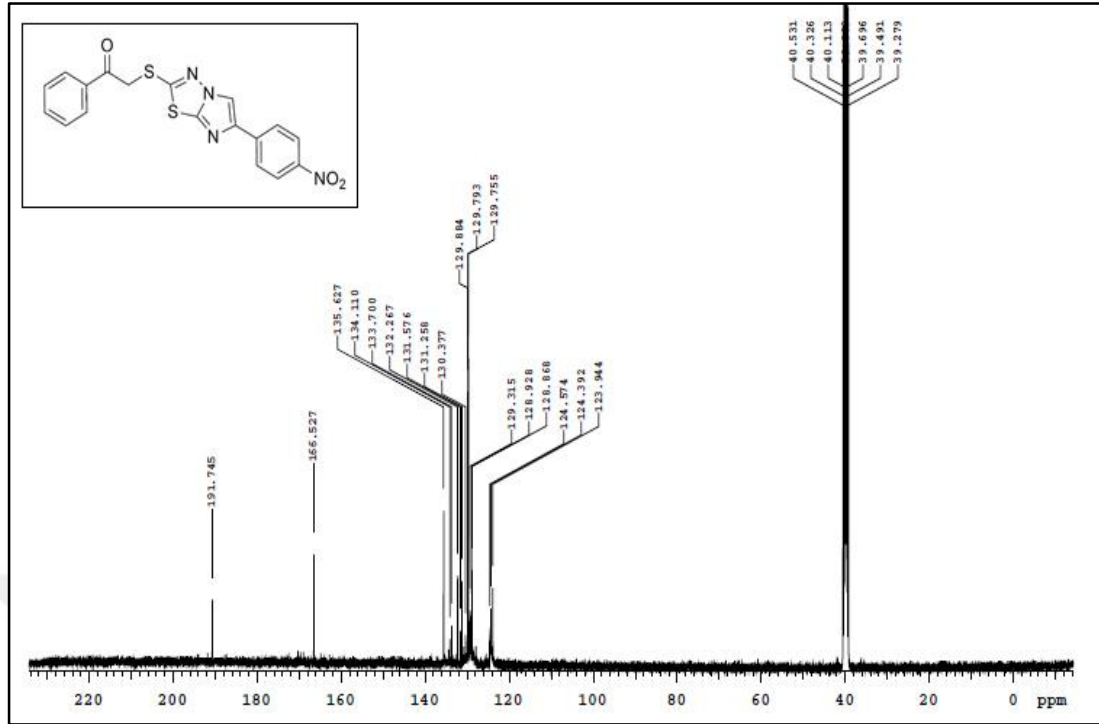
Şekil Ek B.8. 2-((6-(4-Metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**9**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



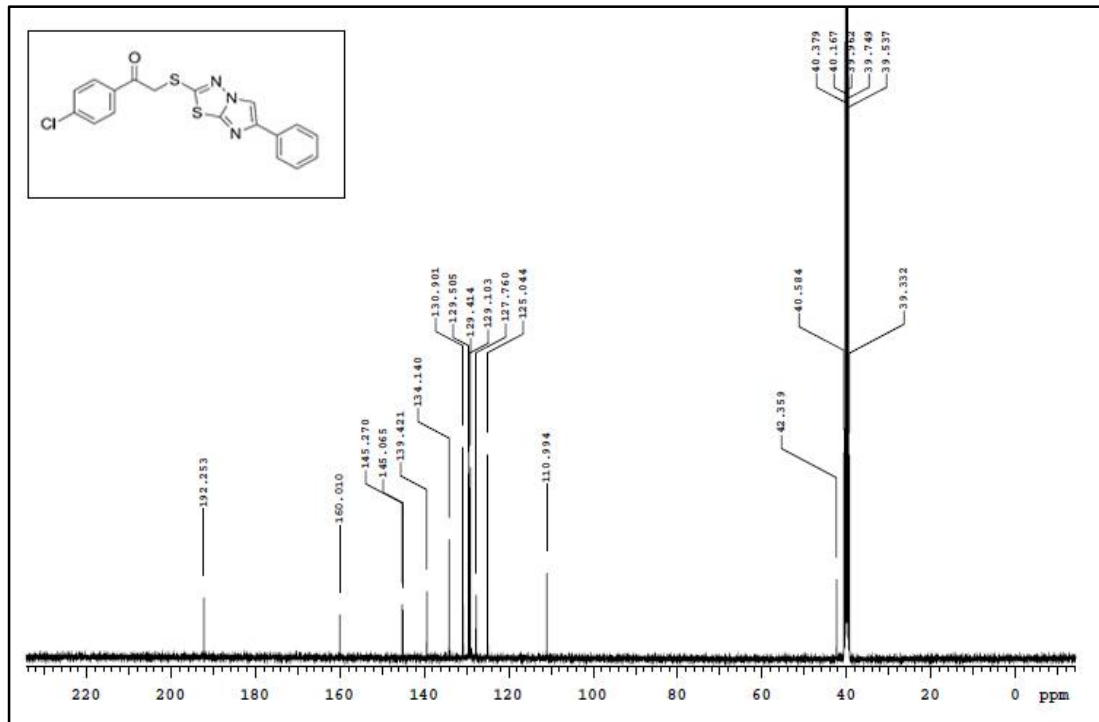
Şekil Ek B.9. 4-(2-((2-Okzo-2-feniletıl)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**10**) bileşğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



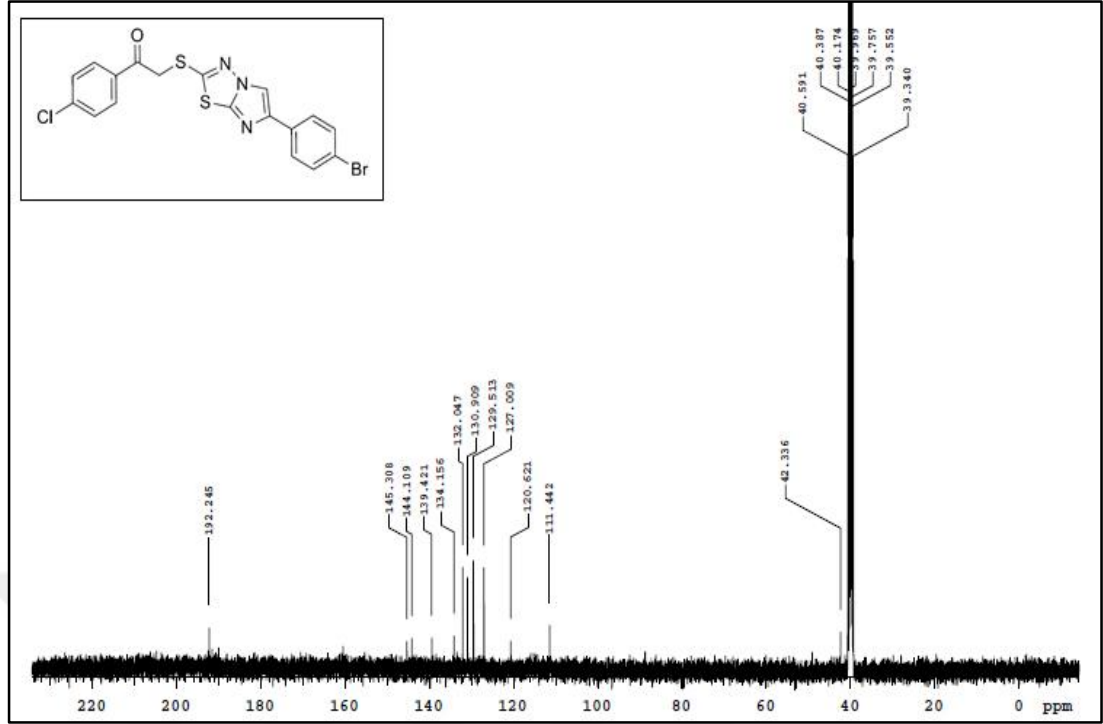
Şekil Ek B.10. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-fenil-etanon (**11**) bileşğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



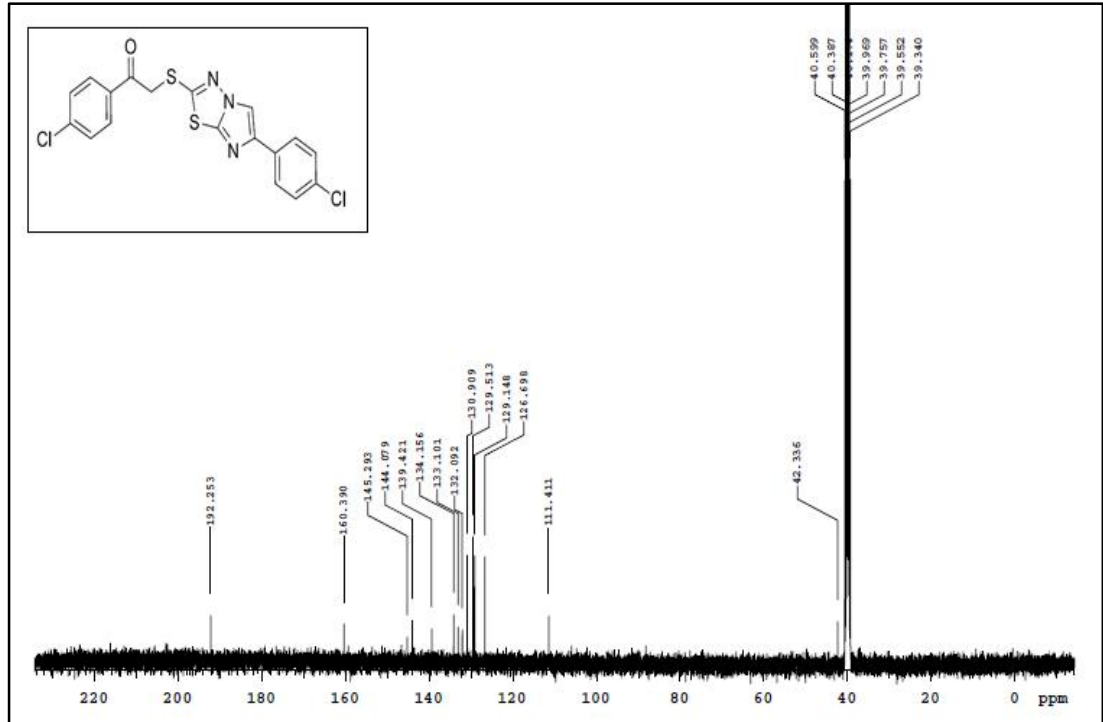
Şekil Ek B.11. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-fenil-etanon (**12**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



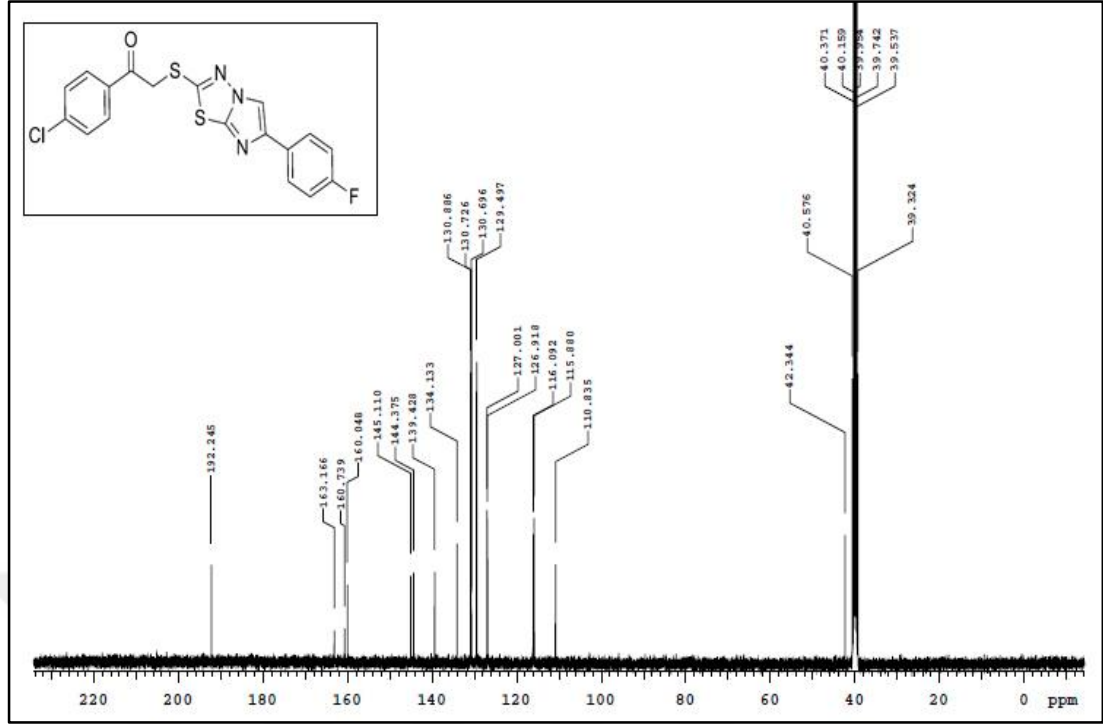
Şekil Ek B.12. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)thio)etanon (**13**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



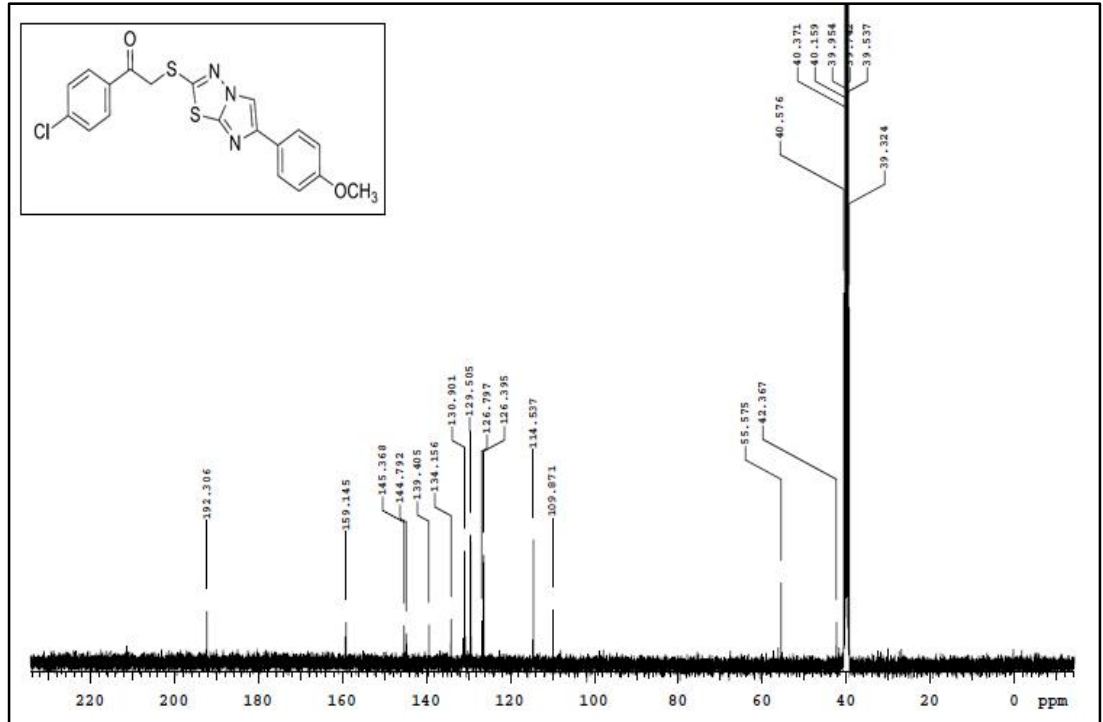
Şekil Ek B.13. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (**14**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



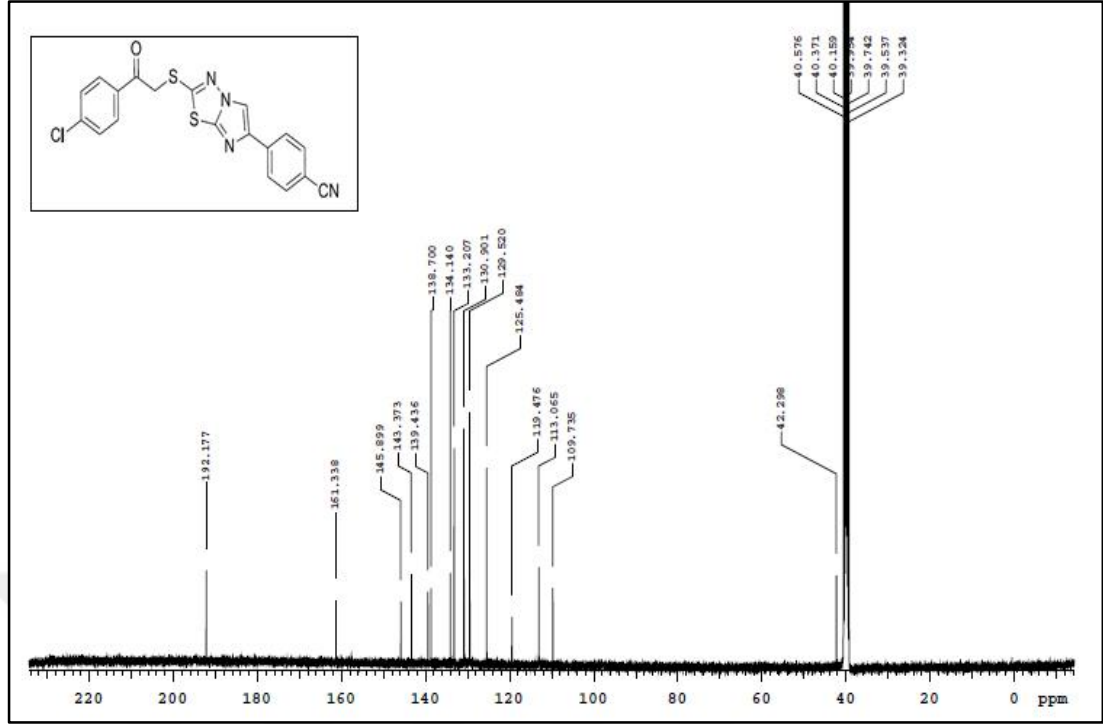
Şekil Ek B.14. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-klorfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**15**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



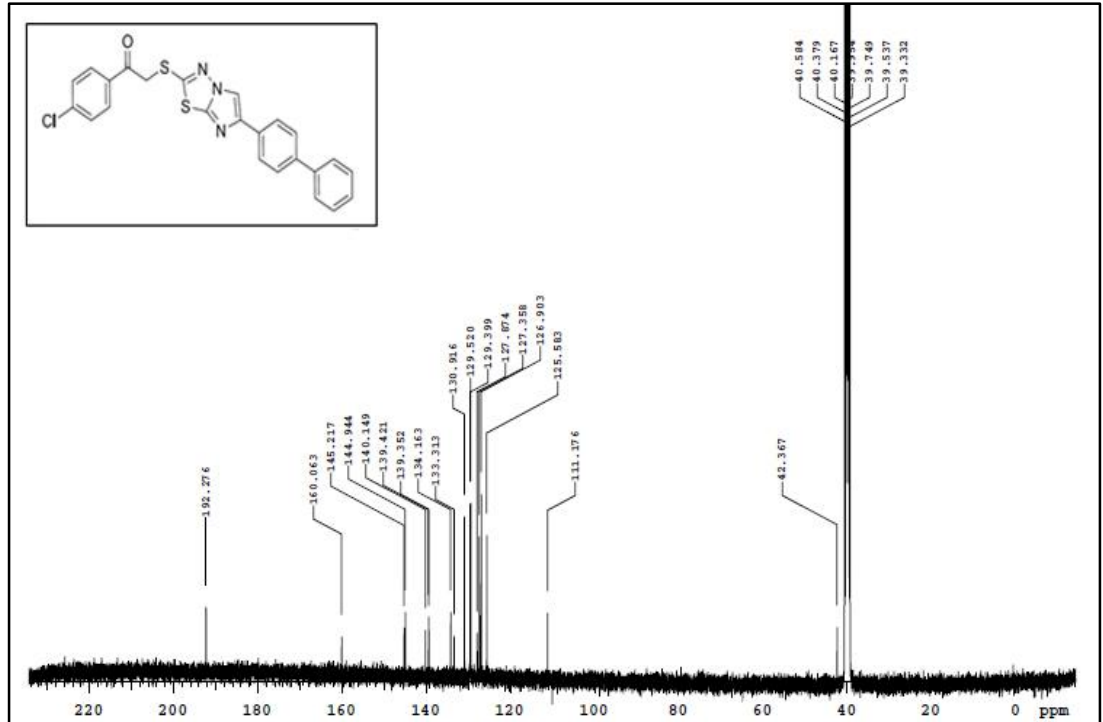
Şekil Ek B.15. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**16**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



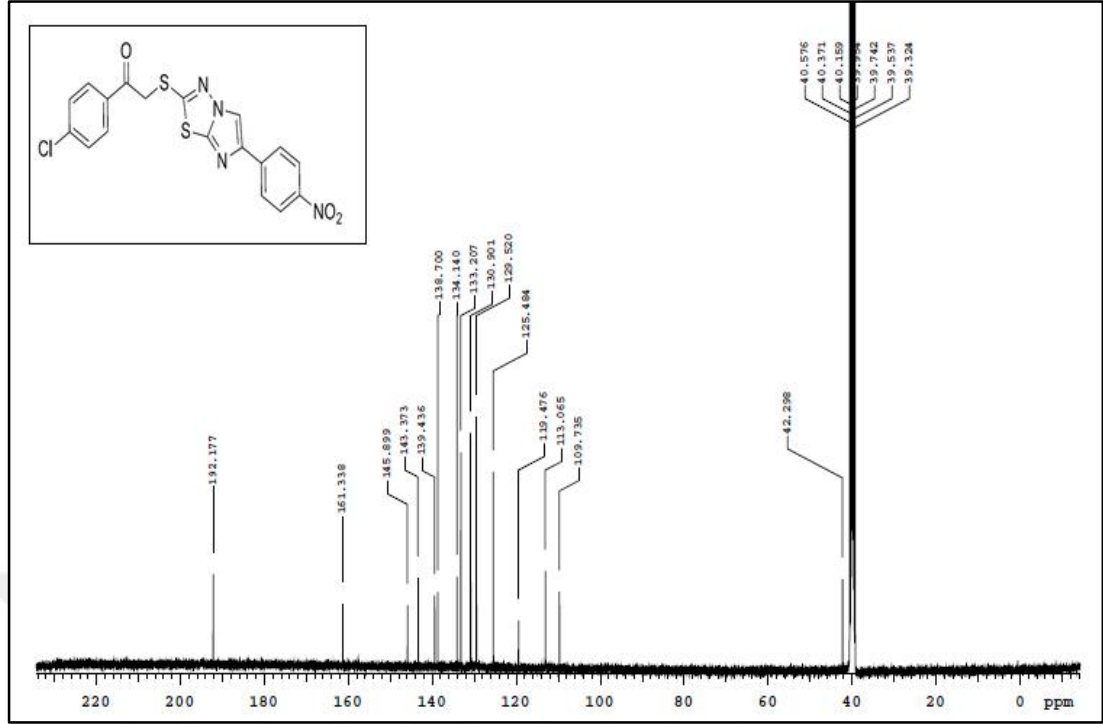
Şekil Ek B.16. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**17**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



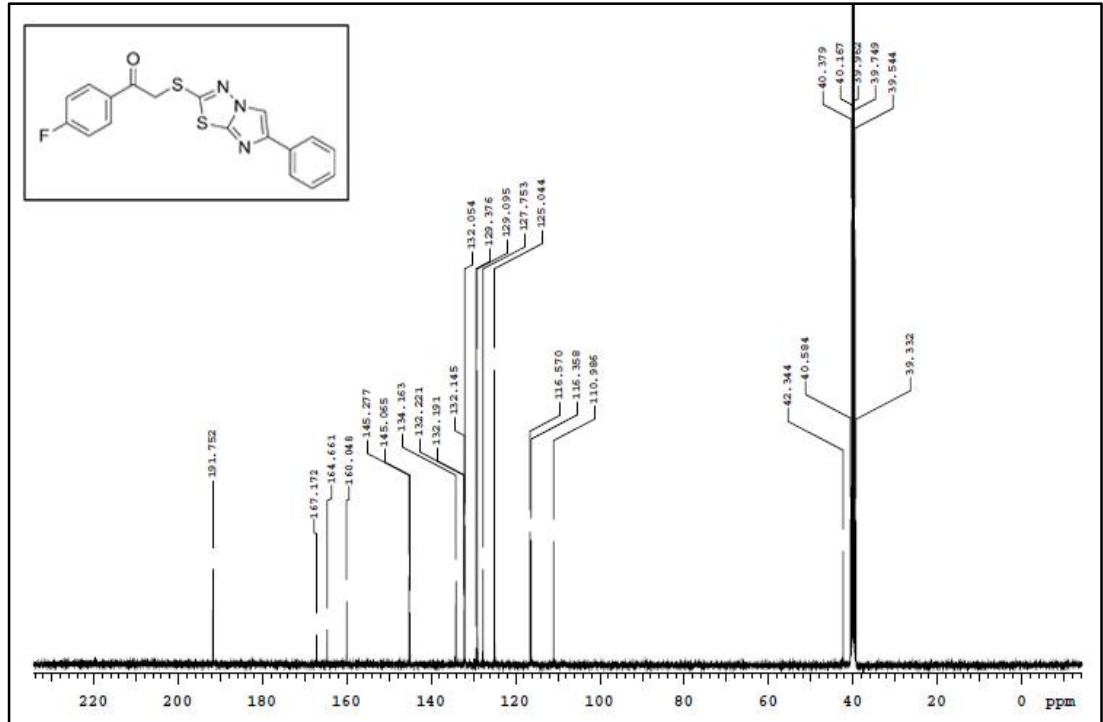
Şekil EkB.17. 4-(2-((2-(4-Klorfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**18**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



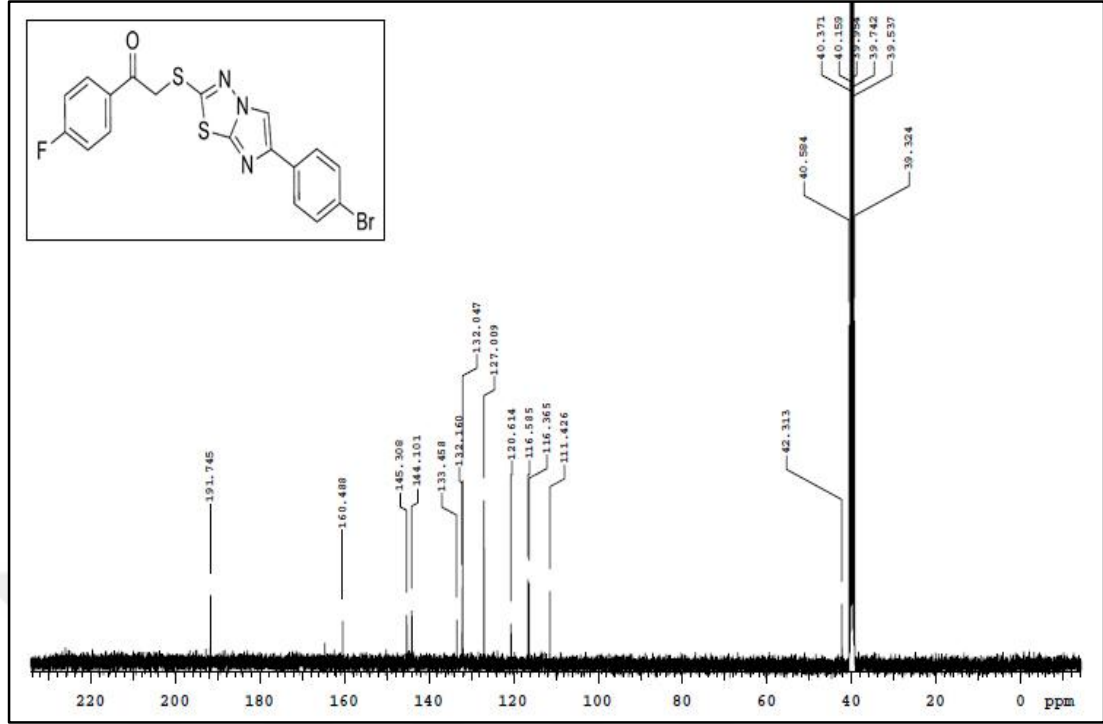
Şekil Ek B.18. 2-((6-([1,1'-bifenil]-4-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (**19**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



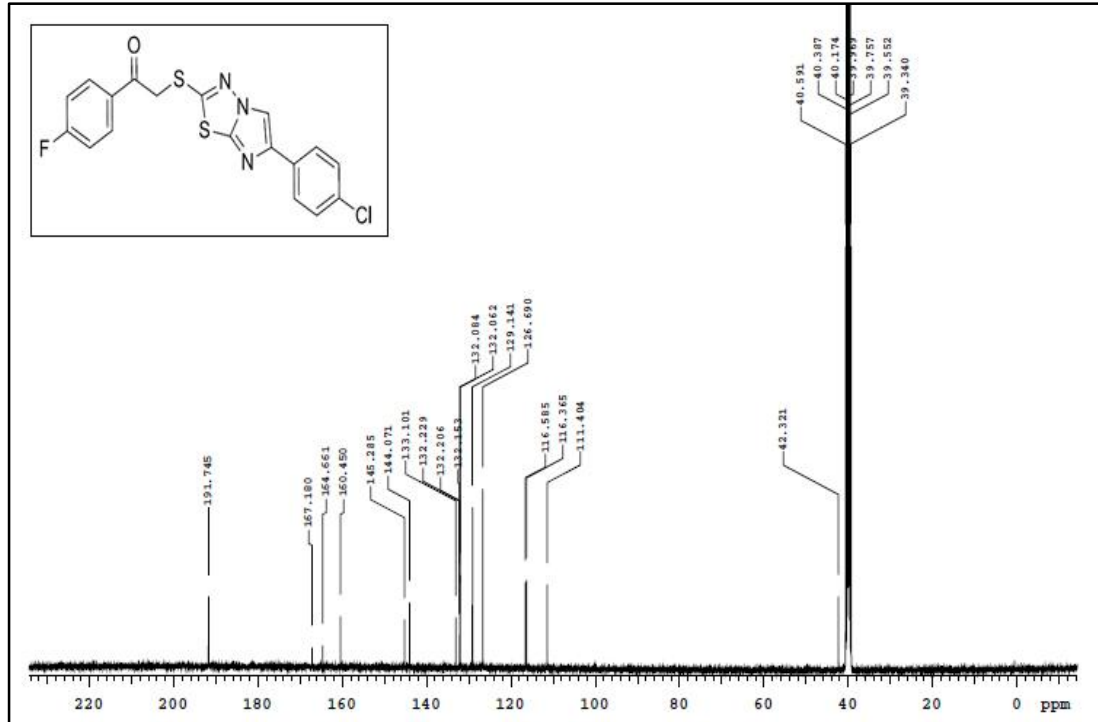
Şekil Ek B.19. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**20**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



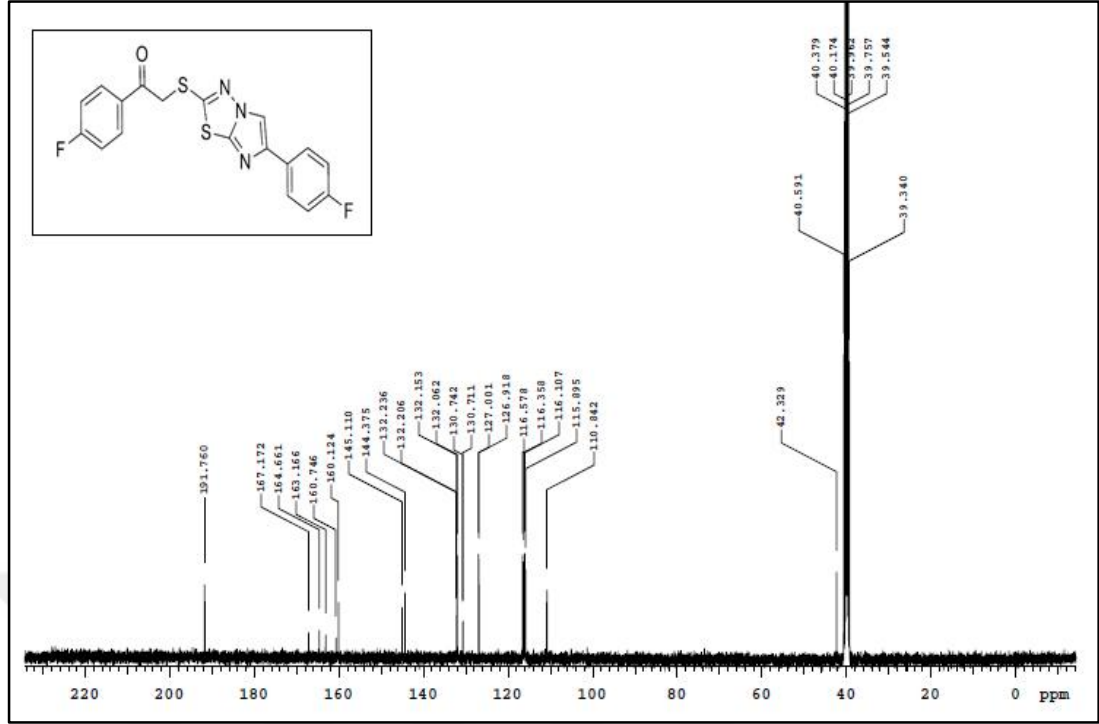
Şekil Ek B.20. 1-(4-Florfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**21**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



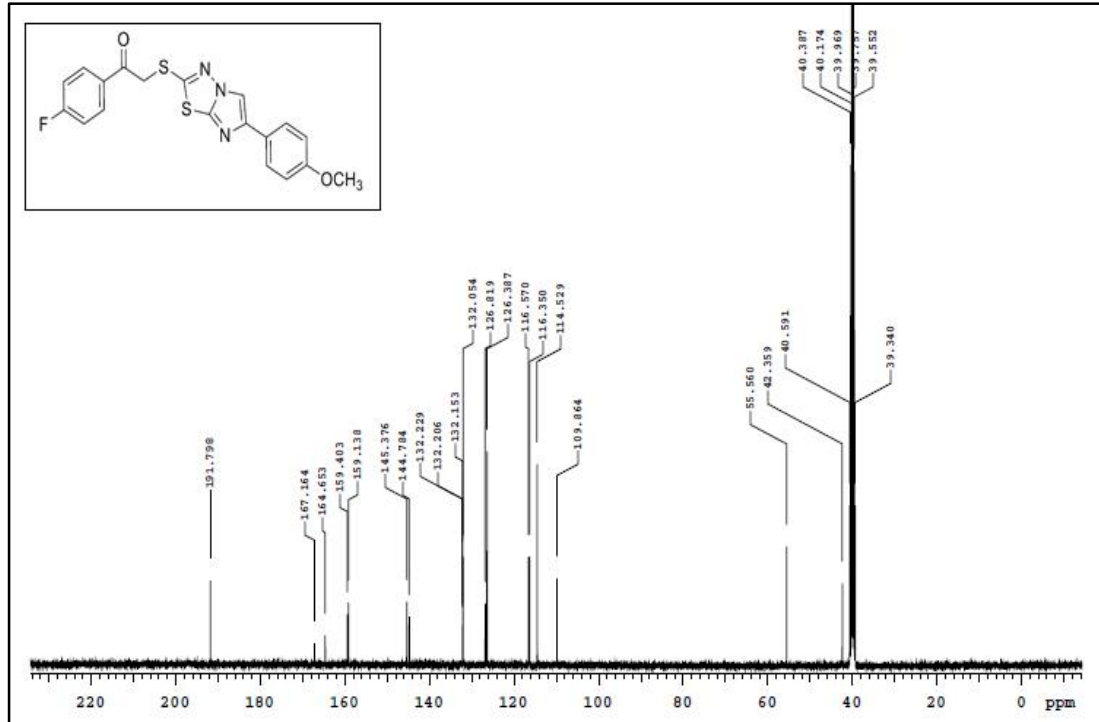
Şekil Ek B.21. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (**22**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



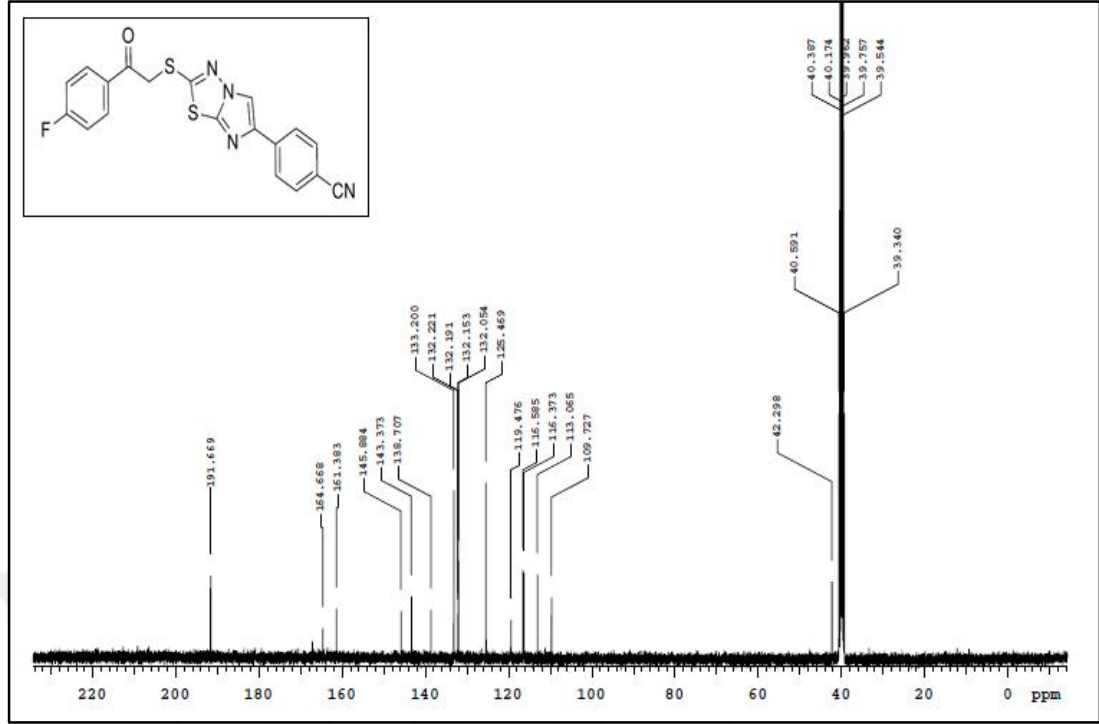
Şekil Ek B.22. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (**23**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



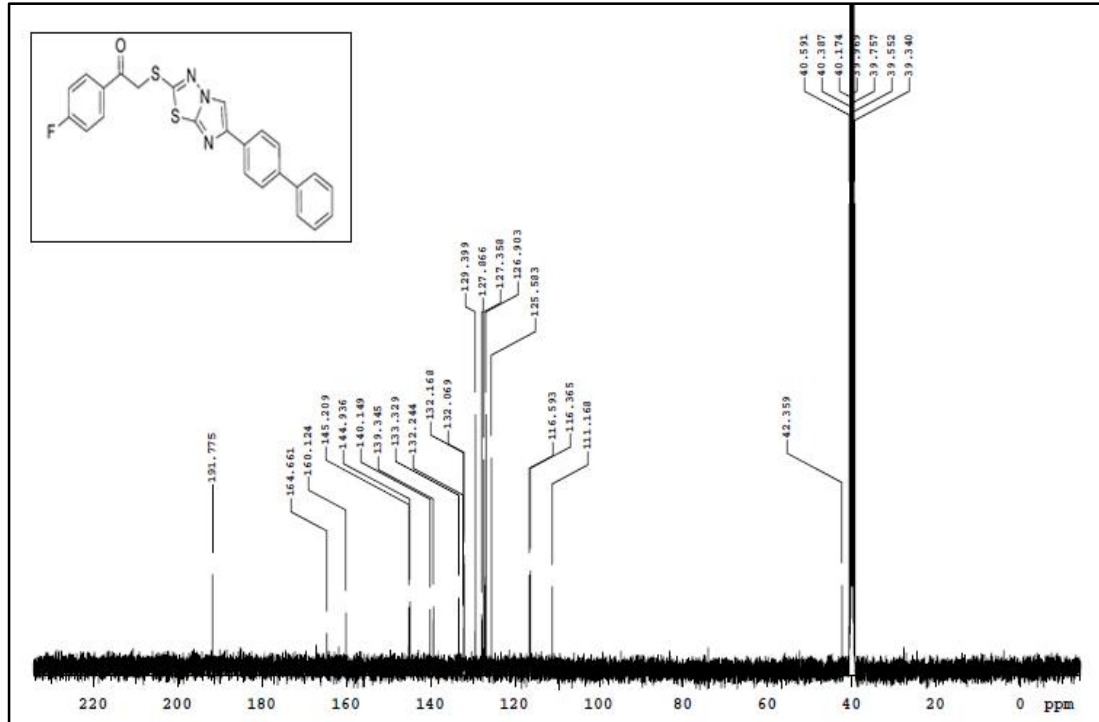
Şekil Ek B.23. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**24**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



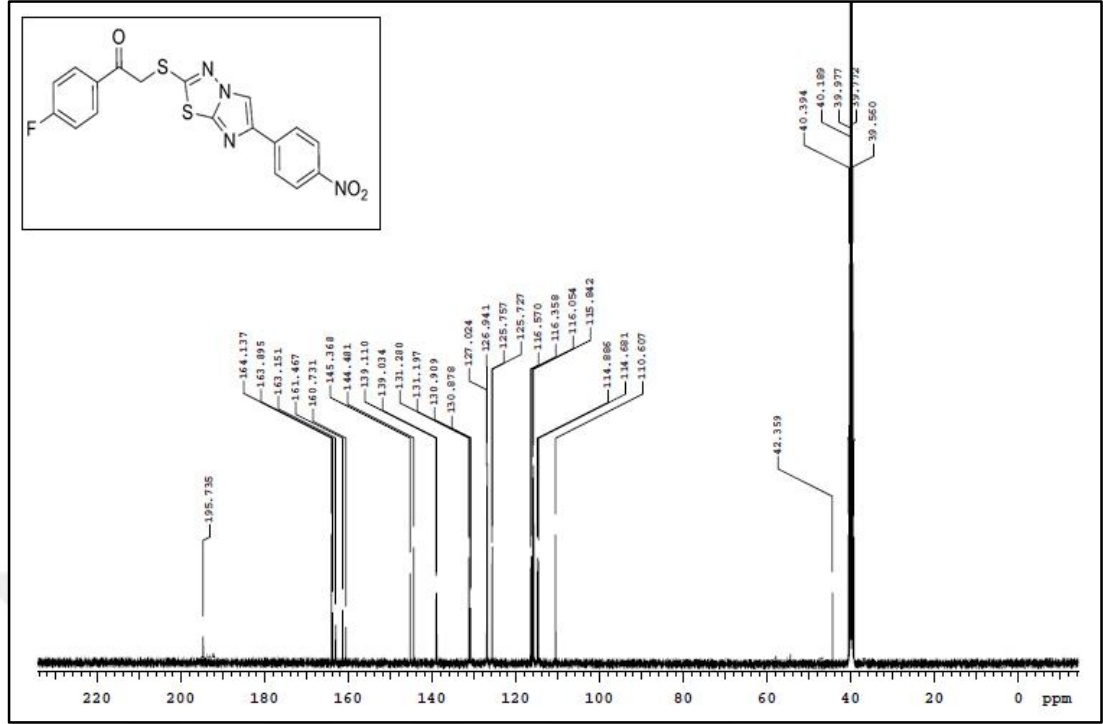
Şekil Ek B.24. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**25**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



Şekil Ek B.25. 4-((2-((4-Florfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**26**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



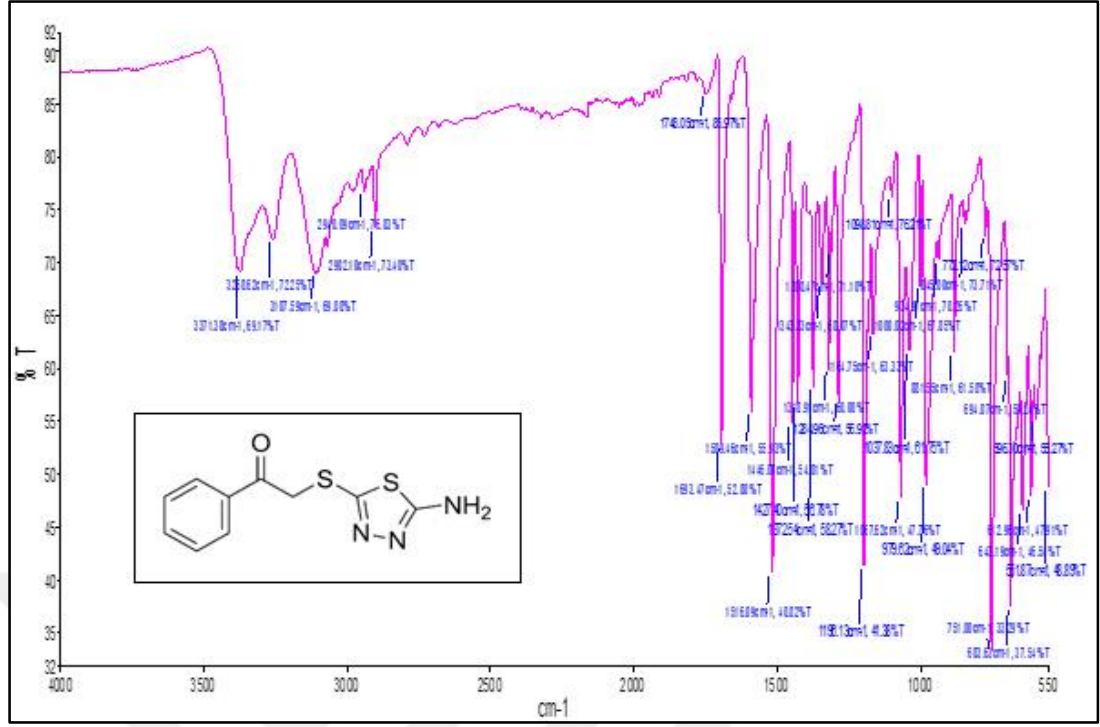
Şekil Ek B.26. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (**27**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



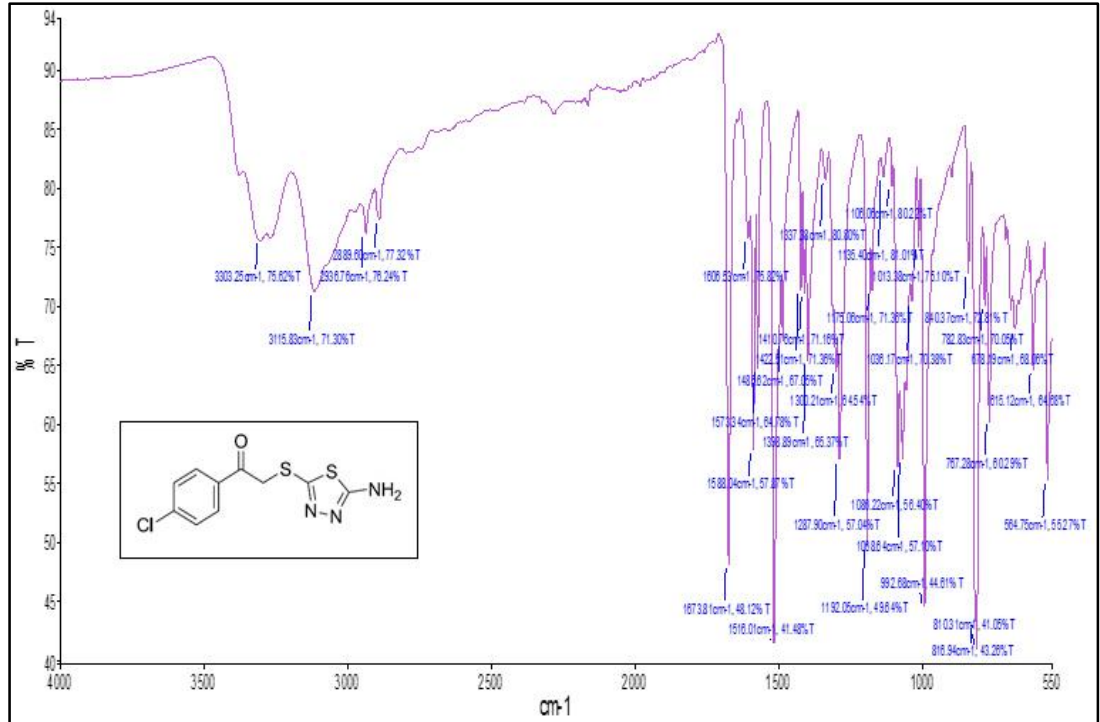
Şekil Ek B.27. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**28**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).

EK AÇIKLAMALAR C.

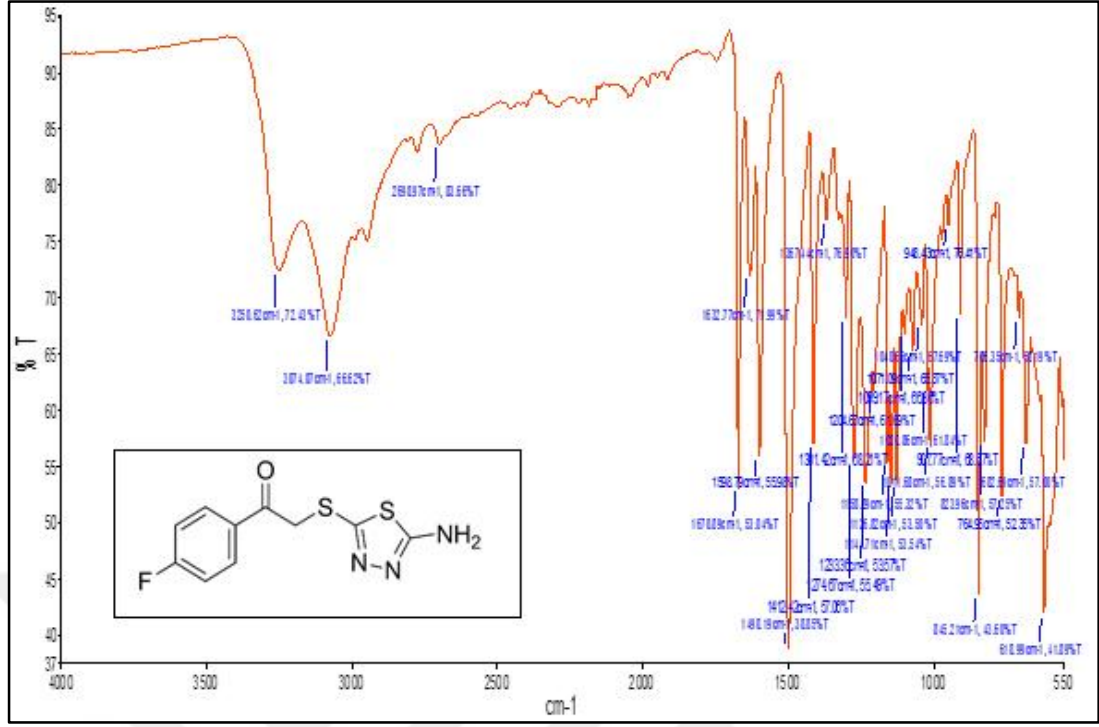
BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI



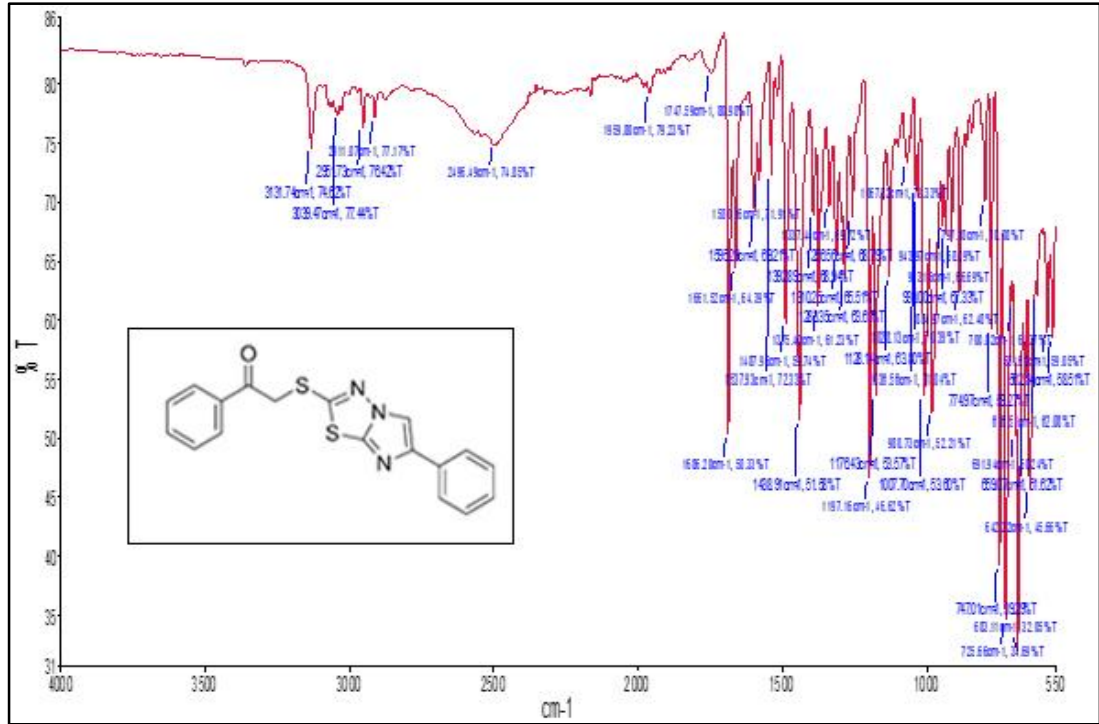
Şekil Ek C.1. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**3a**) bileşiğine ait IR Spektrumu



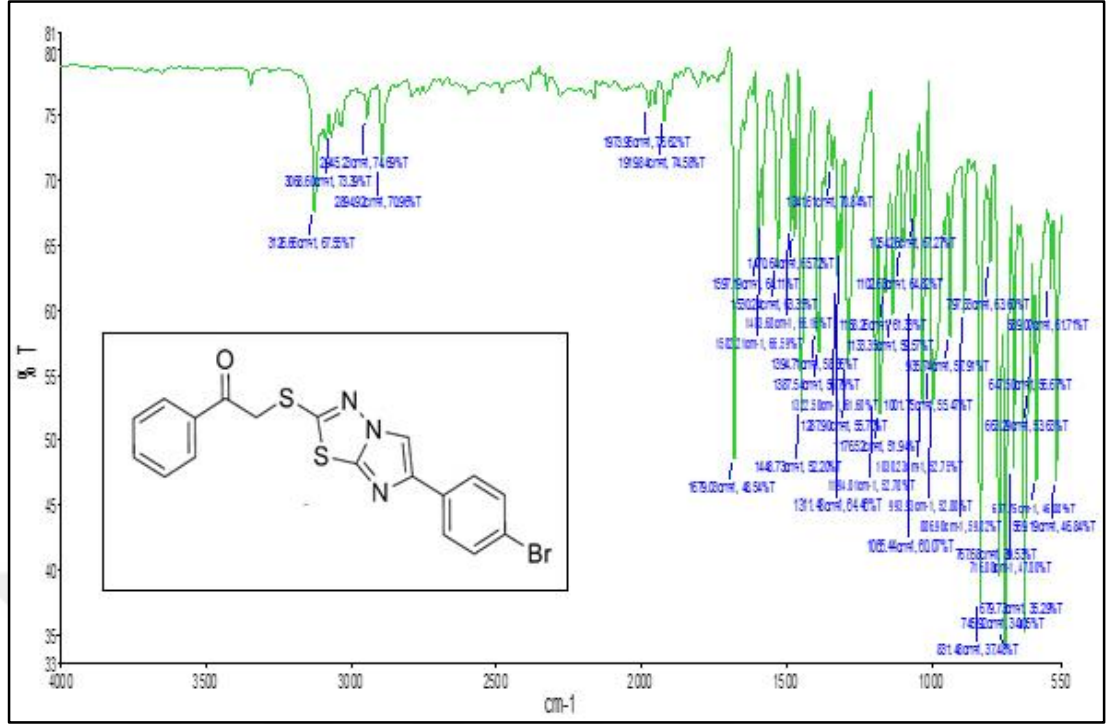
Şekil Ek C.2. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (**3b**) bileşiğine ait IR Spektrumu



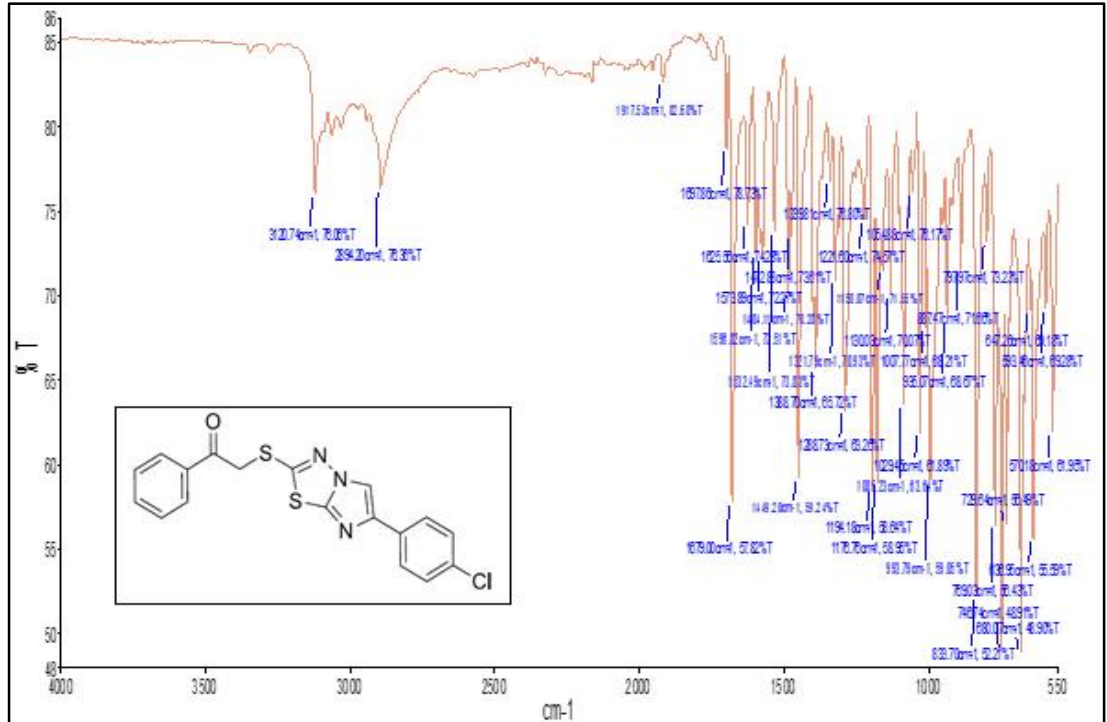
Şekil Ek C.3. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (**3c**) bileşiğine ait IR Spektrumu



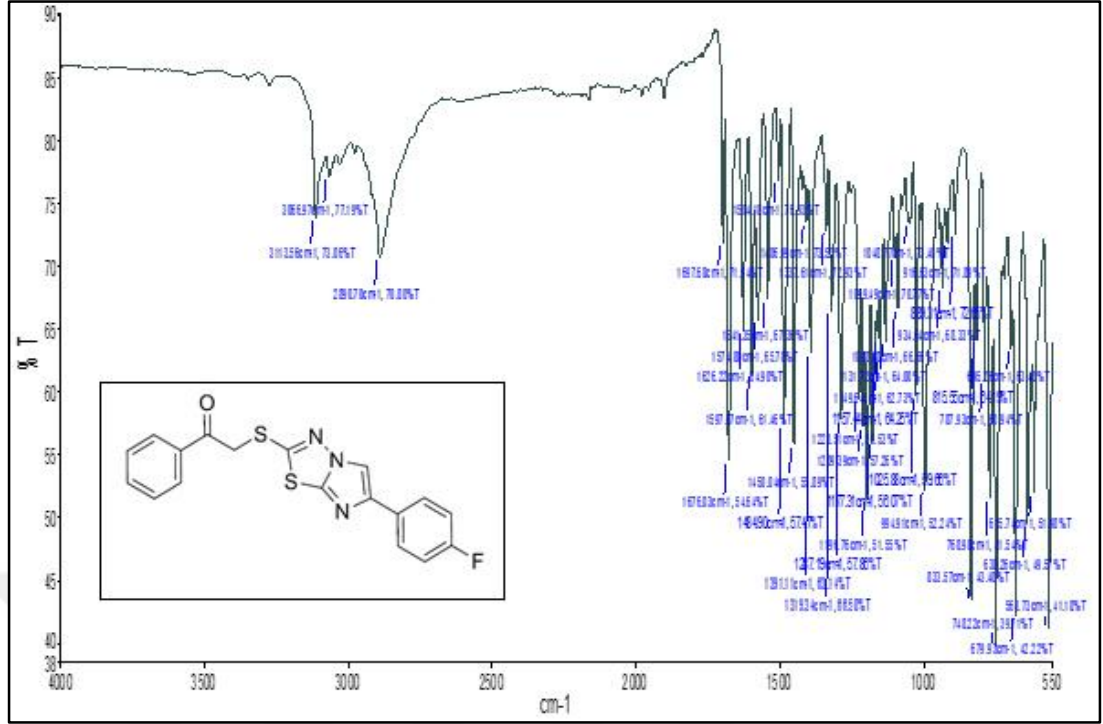
Şekil Ek C.4. 1-Fenil-2-((6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**5**) bileşiğine ait IR Spektrumu



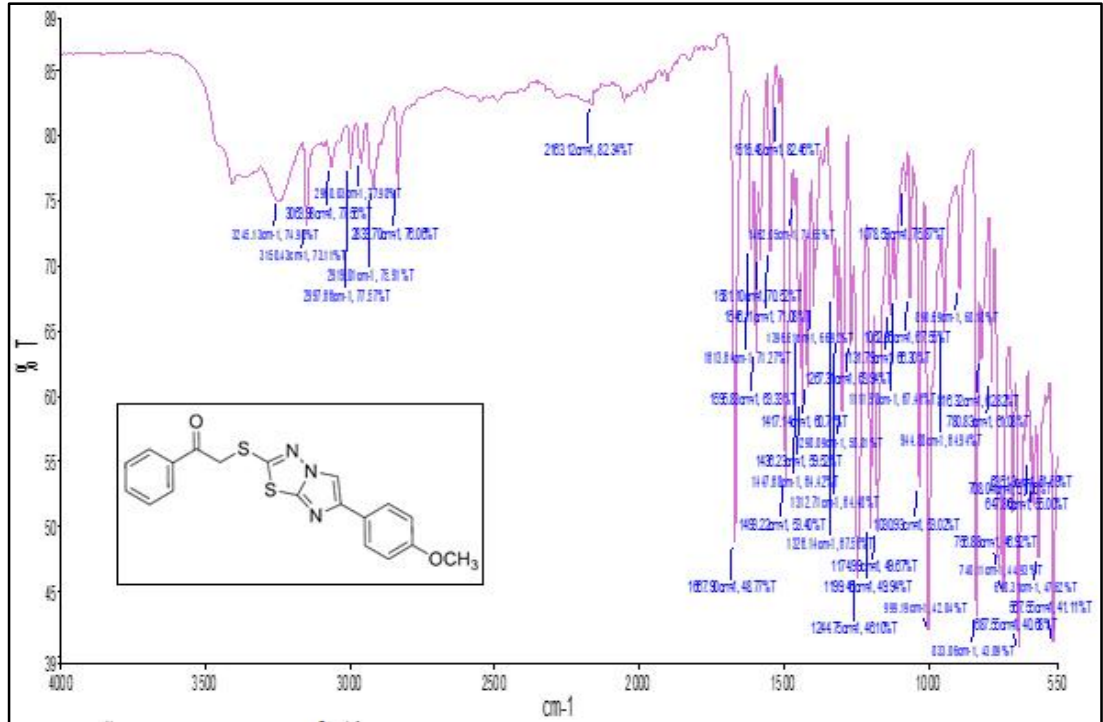
Şekil Ek C.5. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**6**) bileşiğine ait IR Spektrumu



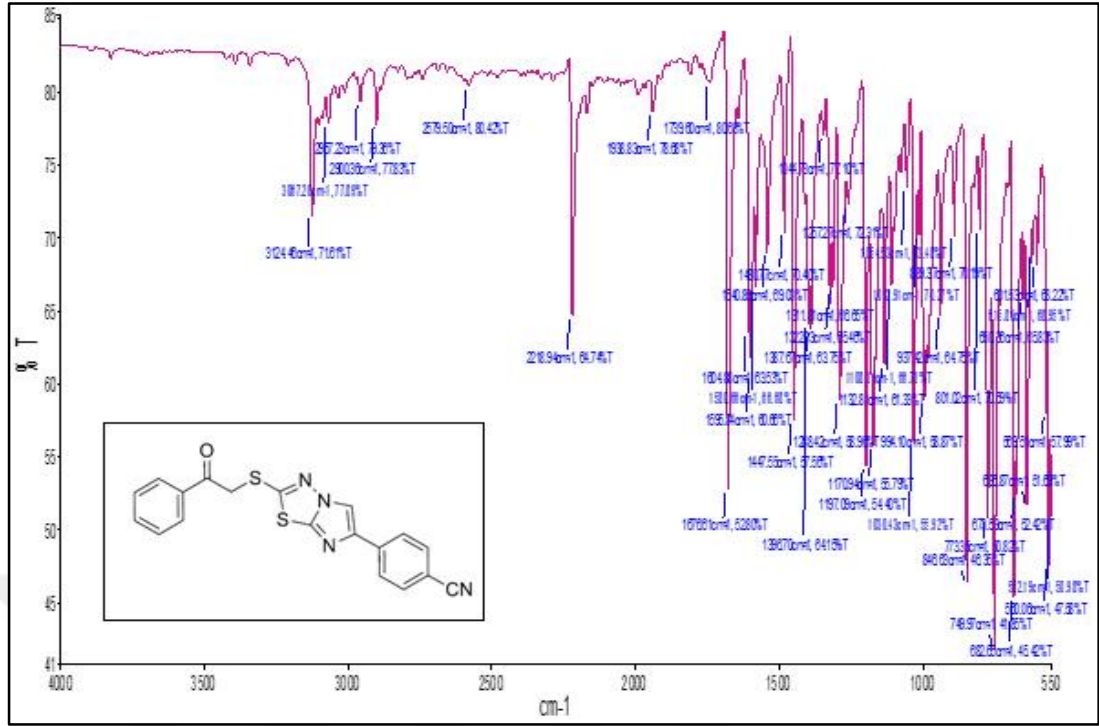
Şekil Ek C.6. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**7**) bileşiğine ait IR Spektrumu



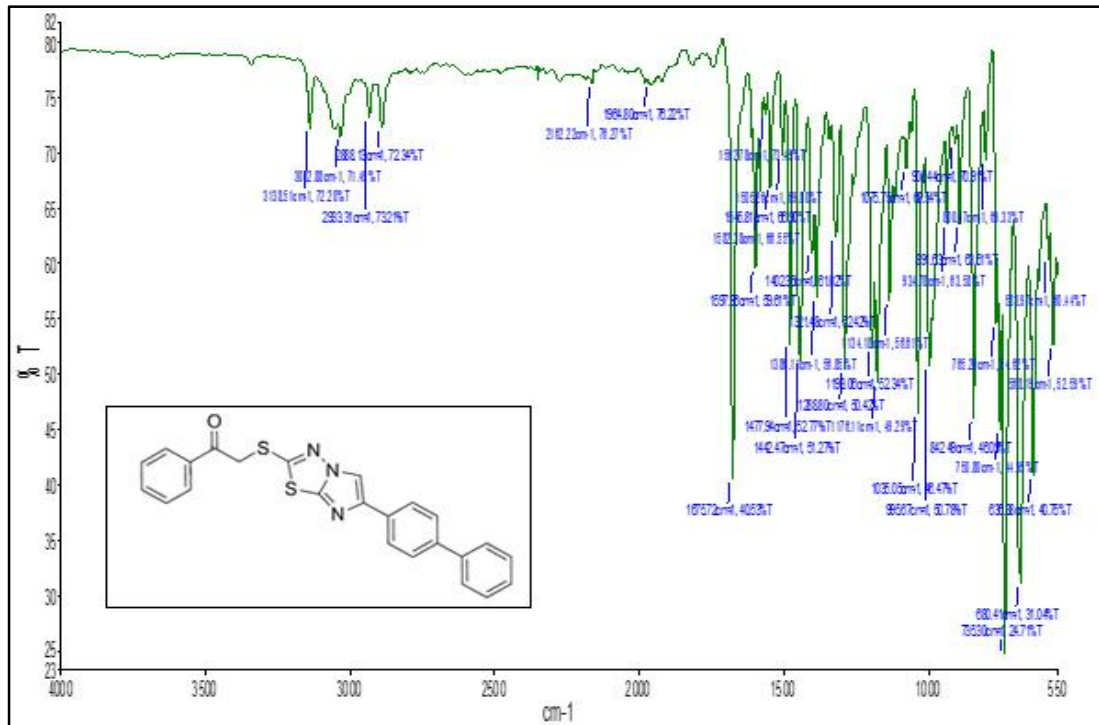
Şekil Ek C.7. 2-((6-(4-Florfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**8**) bileşiğine ait IR Spektrumu



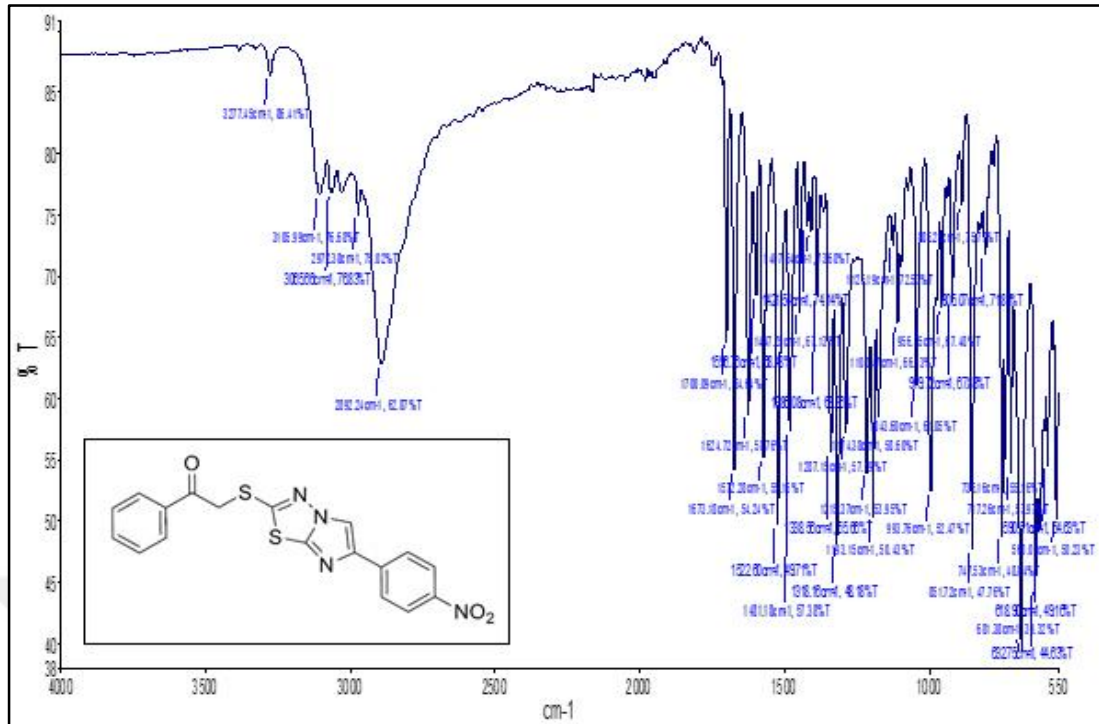
Şekil Ek C.8. 2-((6-(4-Metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**9**) bileşiğine ait IR Spektrumu



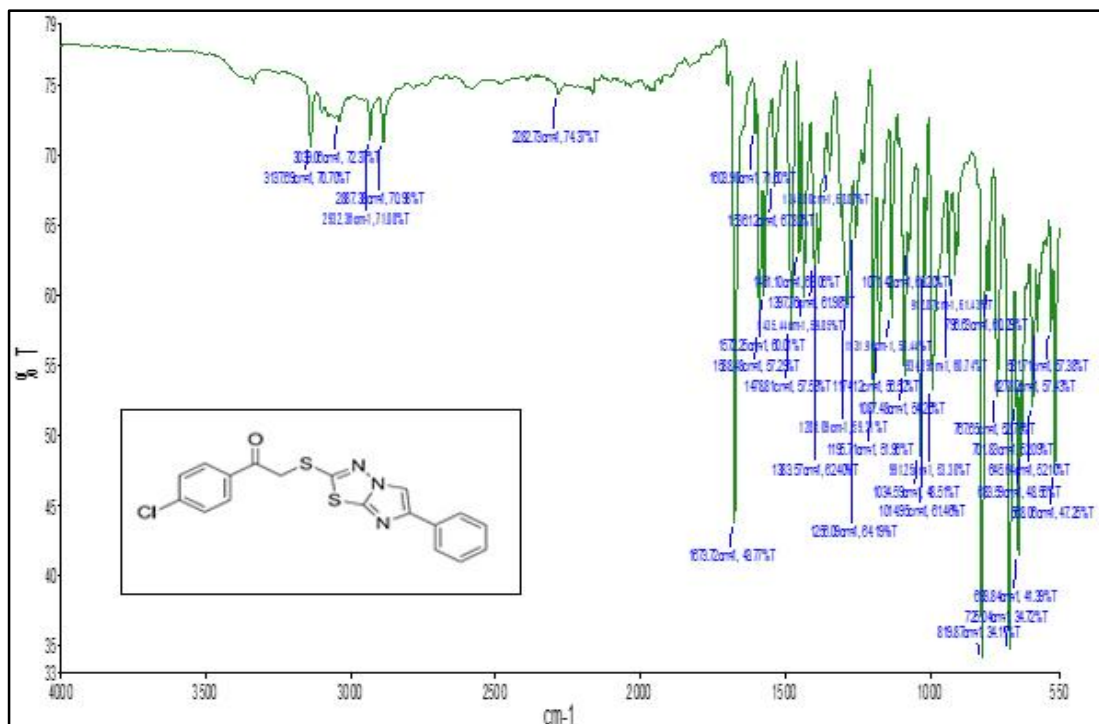
Şekil Ek C.9. 4-(2-((2-Okzo-2-feniletıl)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**10**) bileşiğine ait IR Spektrumu



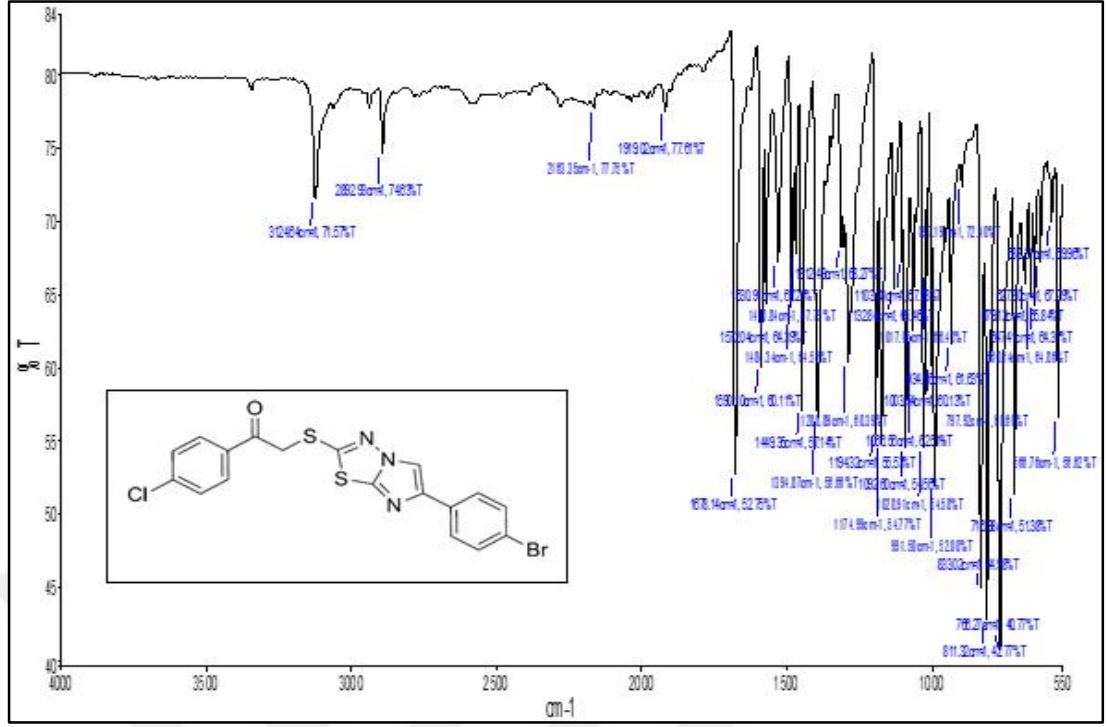
Şekil Ek C.10. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**11**) bileşiğine ait IR Spektrumu



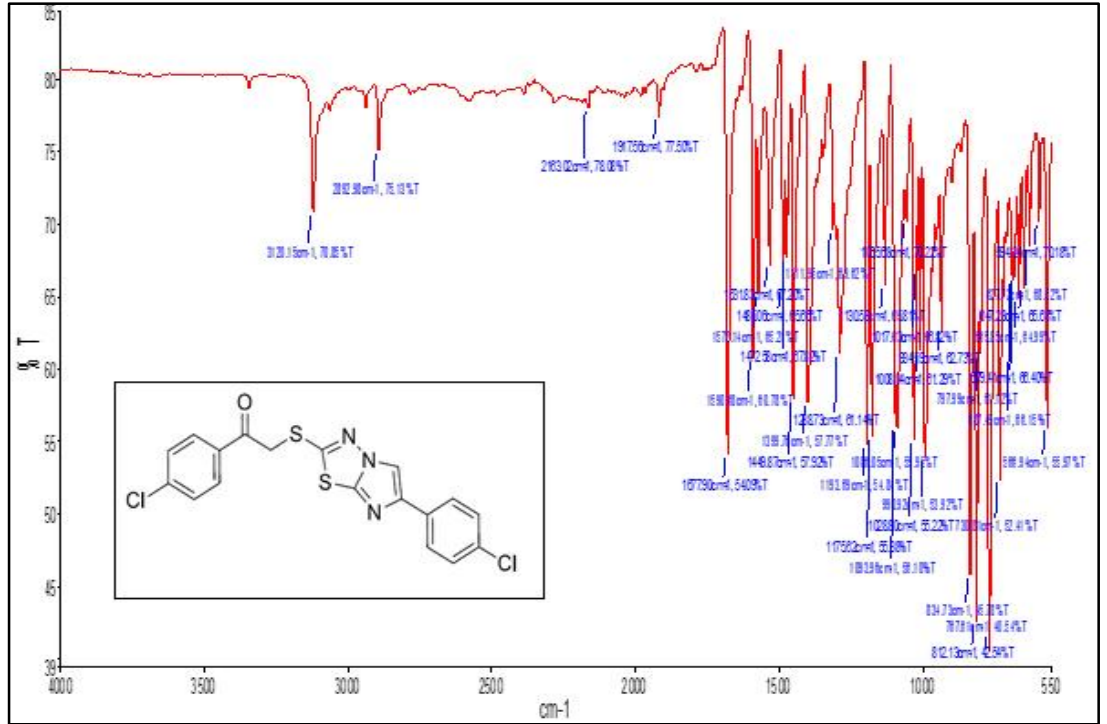
Şekil Ek C.11. 2-((6-(4-Nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-fenil-
etanon (**12**) bileşiğine ait IR Spektrumu



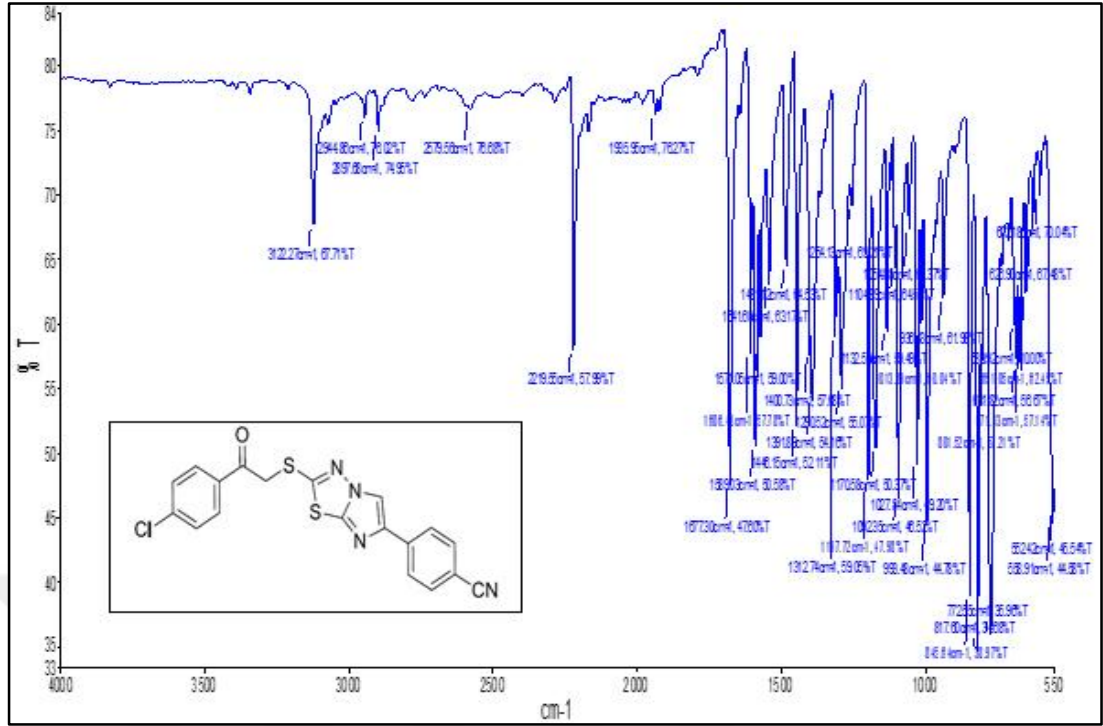
Şekil Ek C.12. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)thio)etanon (**13**) bileşiğine ait IR Spektrumu



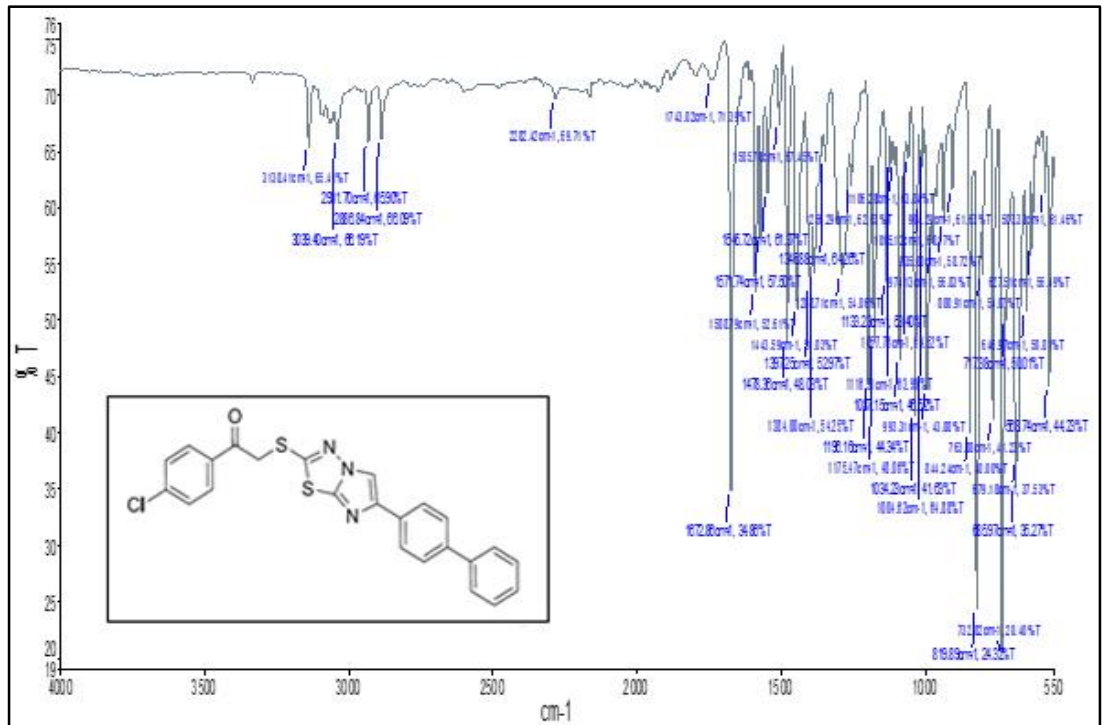
Şekil Ek C.13. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (**14**) bileşiğine ait IR Spektrumu



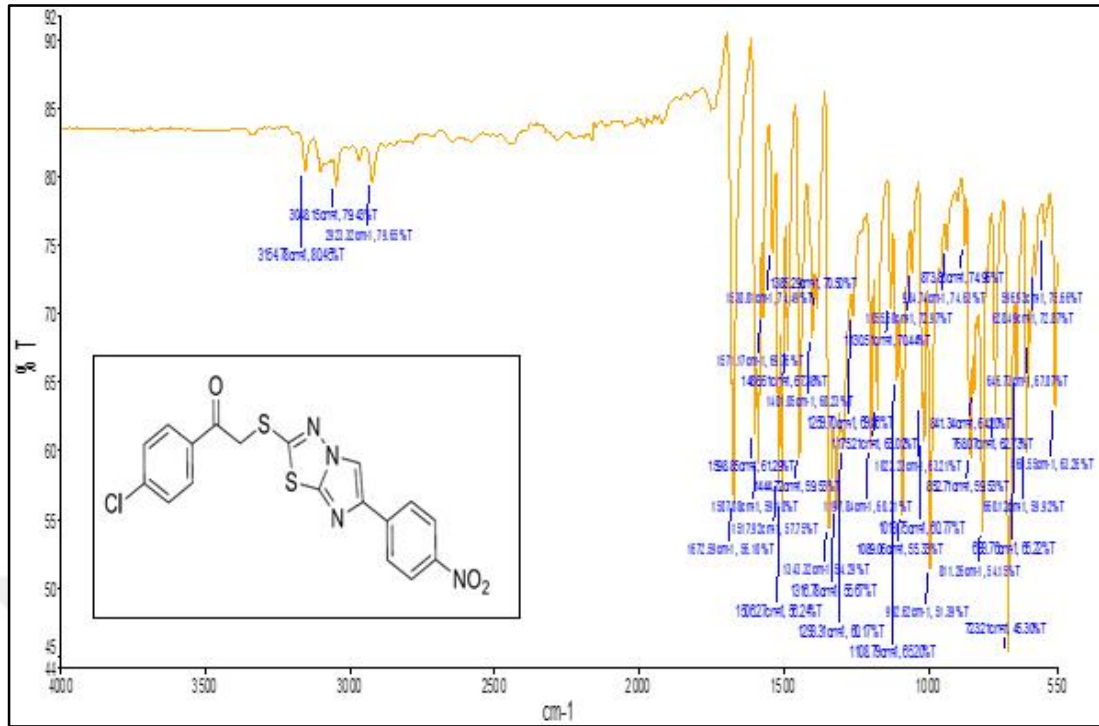
Şekil Ek C.14. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-klorfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**15**) bileşiğine ait IR Spektrumu



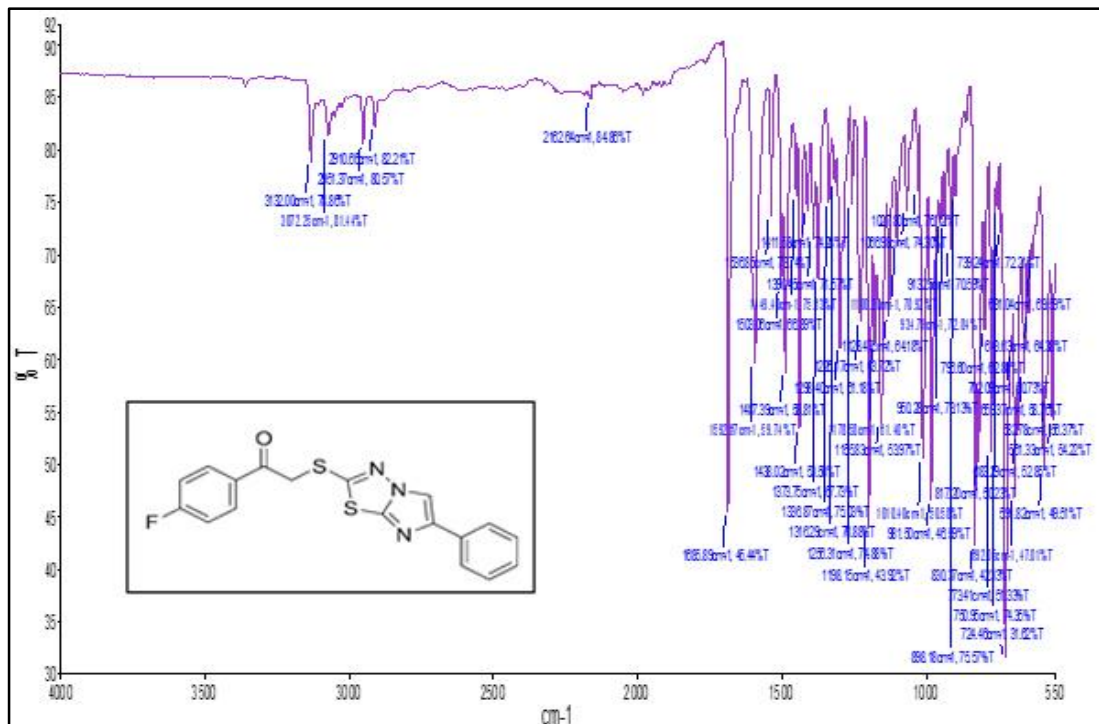
Şekil Ek C.17. 4-(2-((2-(4-Klorfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**18**) bileşiğine ait IR Spektrumu



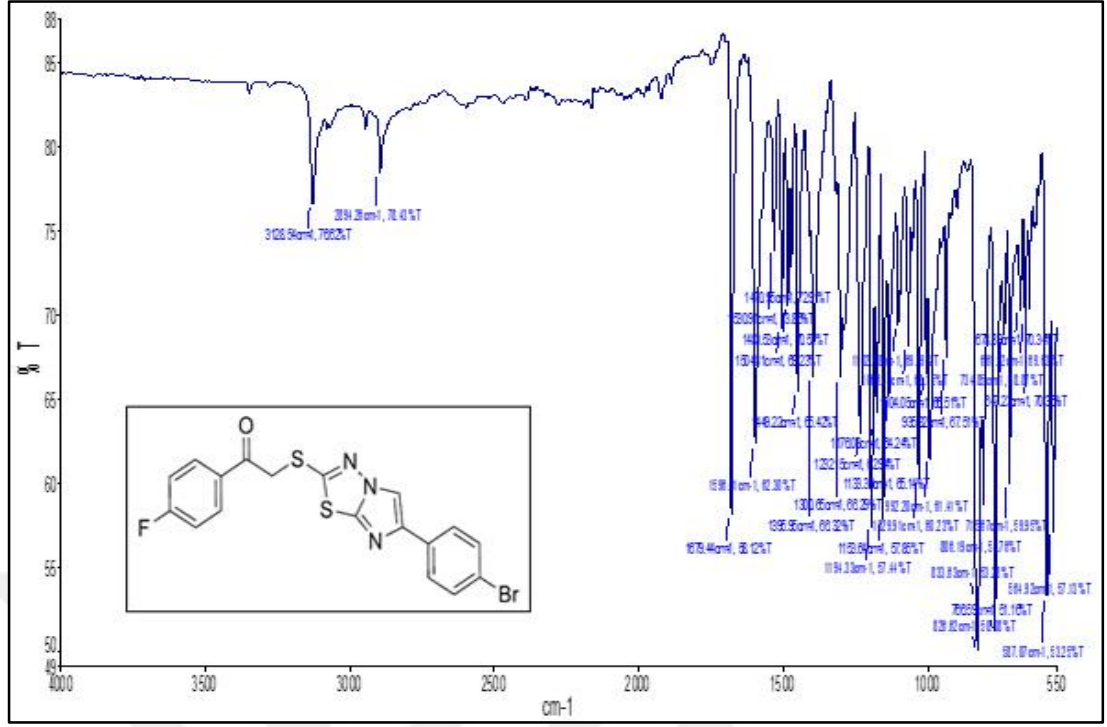
Şekil Ek C.18. 2-((6-([1,1'-bifenil]-4-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (**19**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



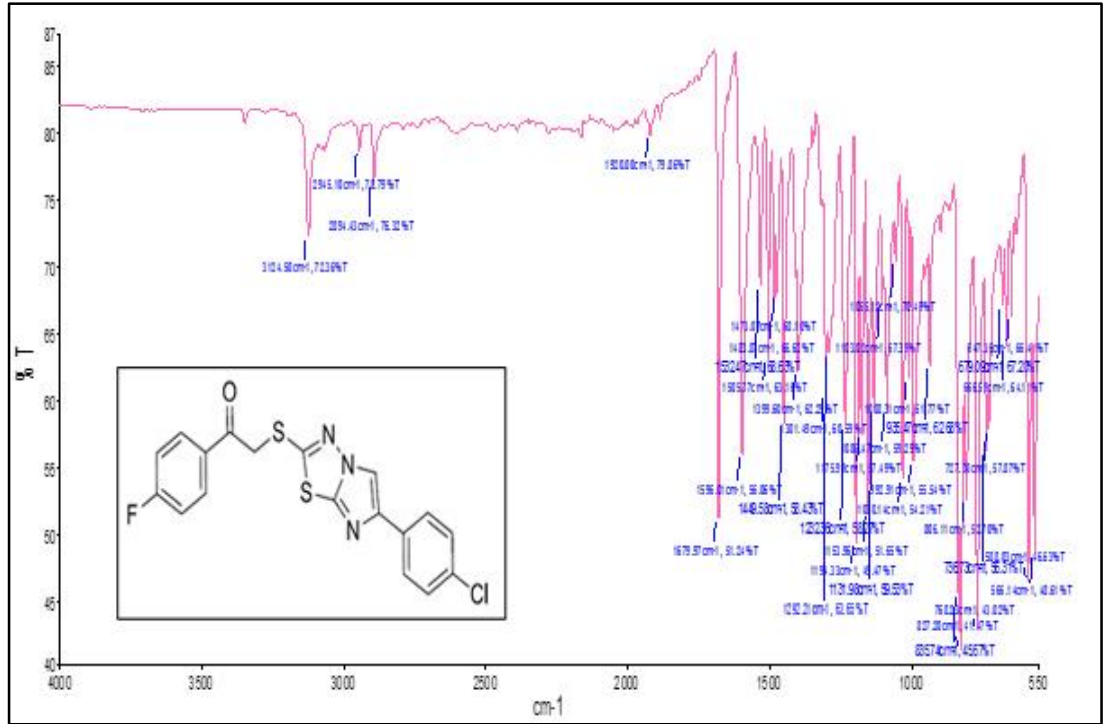
Şekil Ek C.19. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**20**) bileşiğine ait IR Spektrumu



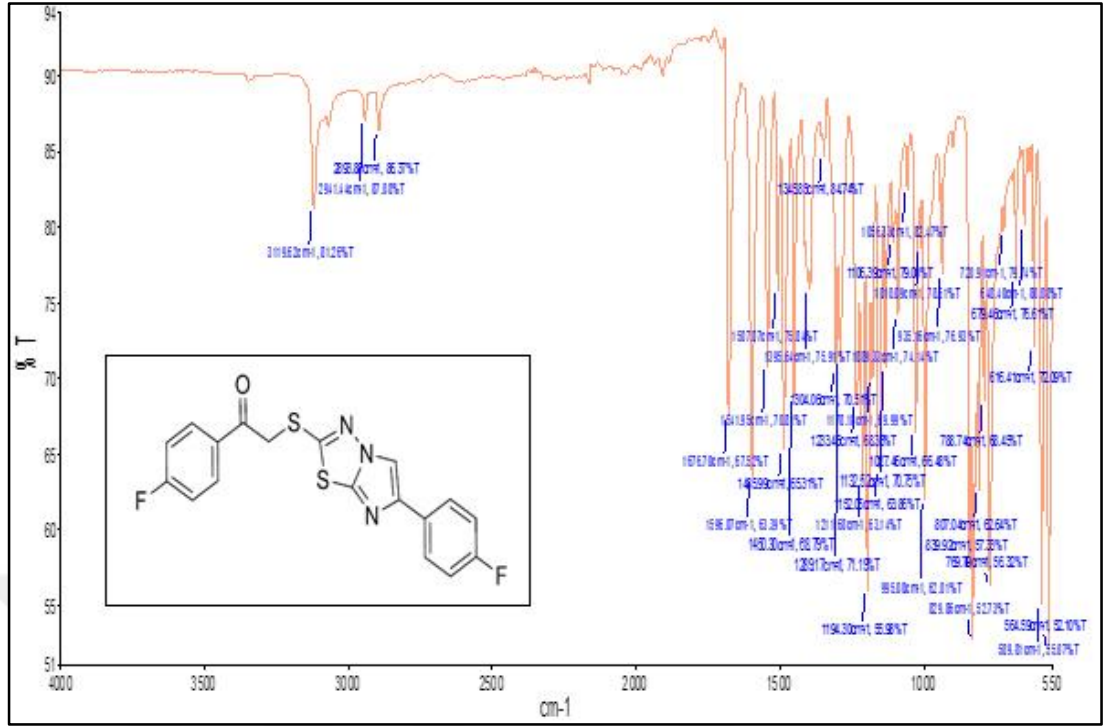
Şekil Ek C.20. 1-(4-Florfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**21**) bileşiğine ait IR Spektrumu



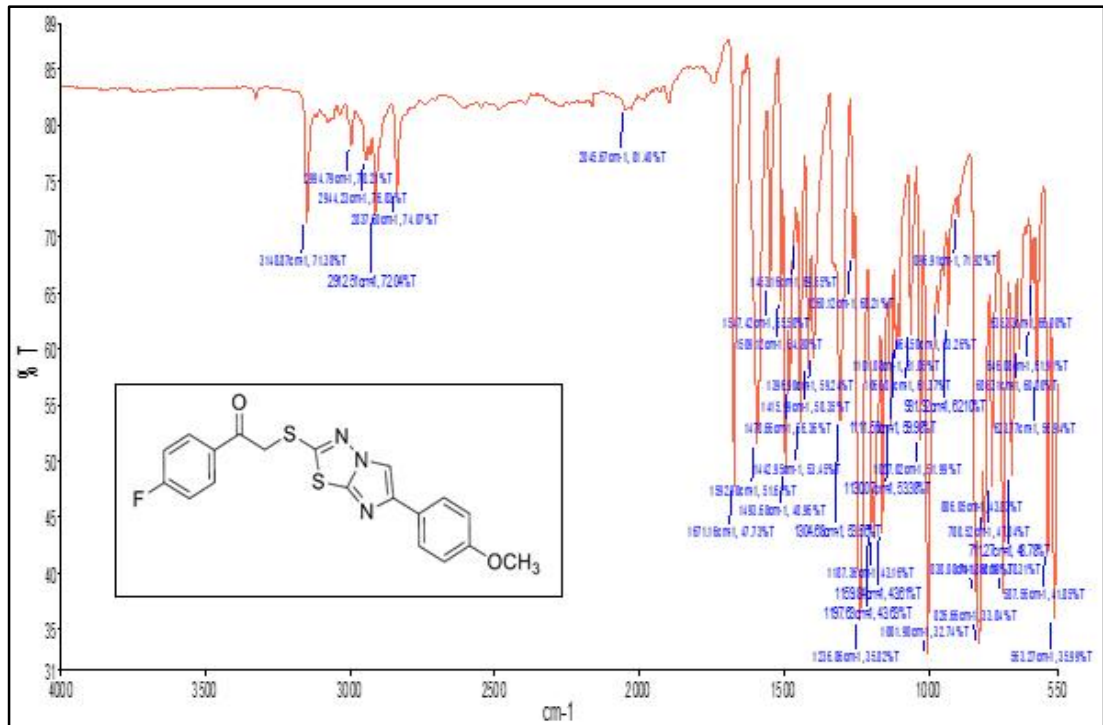
Şekil Ek C.21. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (**22**) bileşiğine ait IR Spektrumu



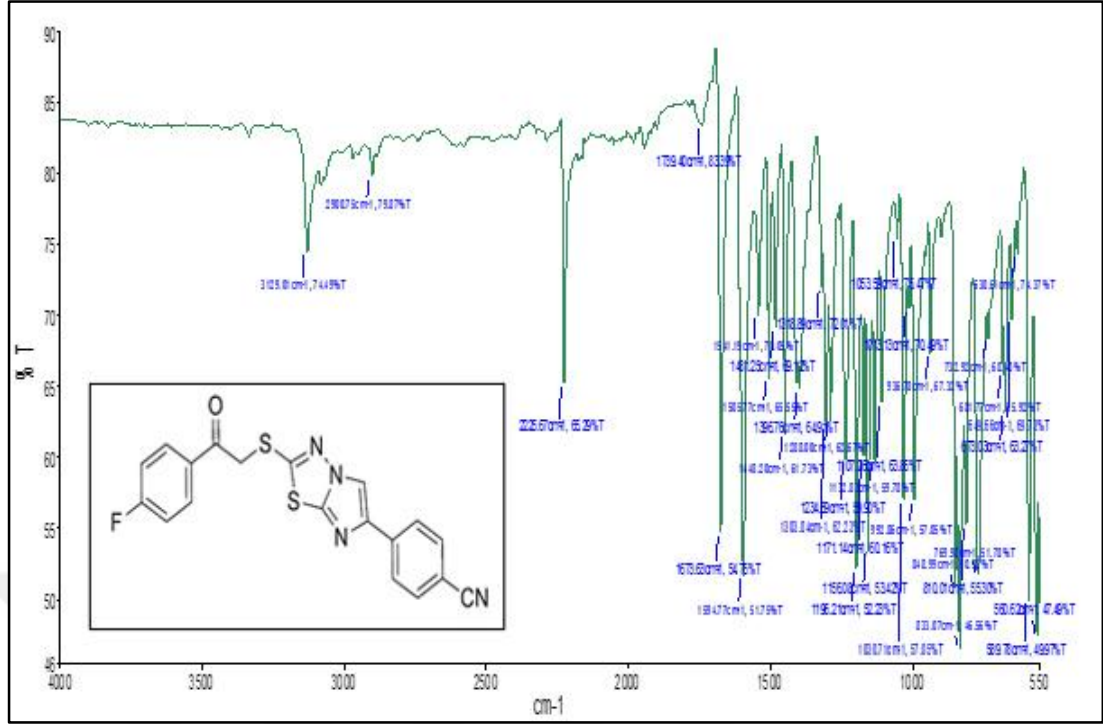
Şekil Ek C.22. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (**23**) bileşiğine ait IR Spektrumu



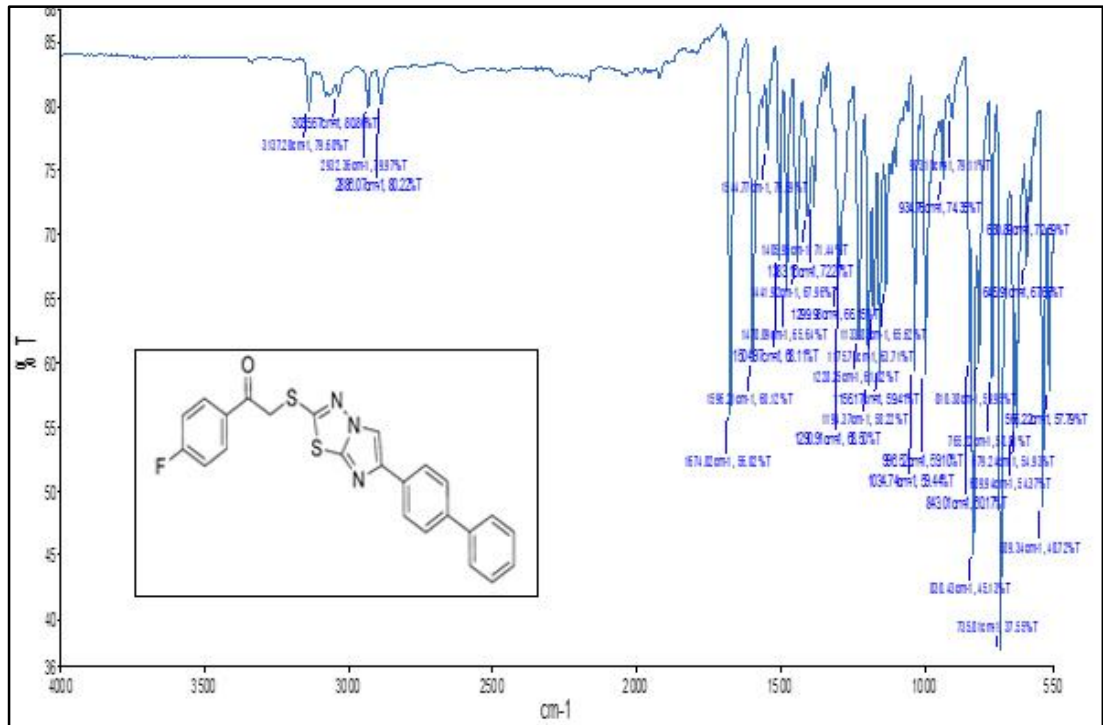
Şekil Ek C.23. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**24**) bileşiğine ait IR Spektrumu



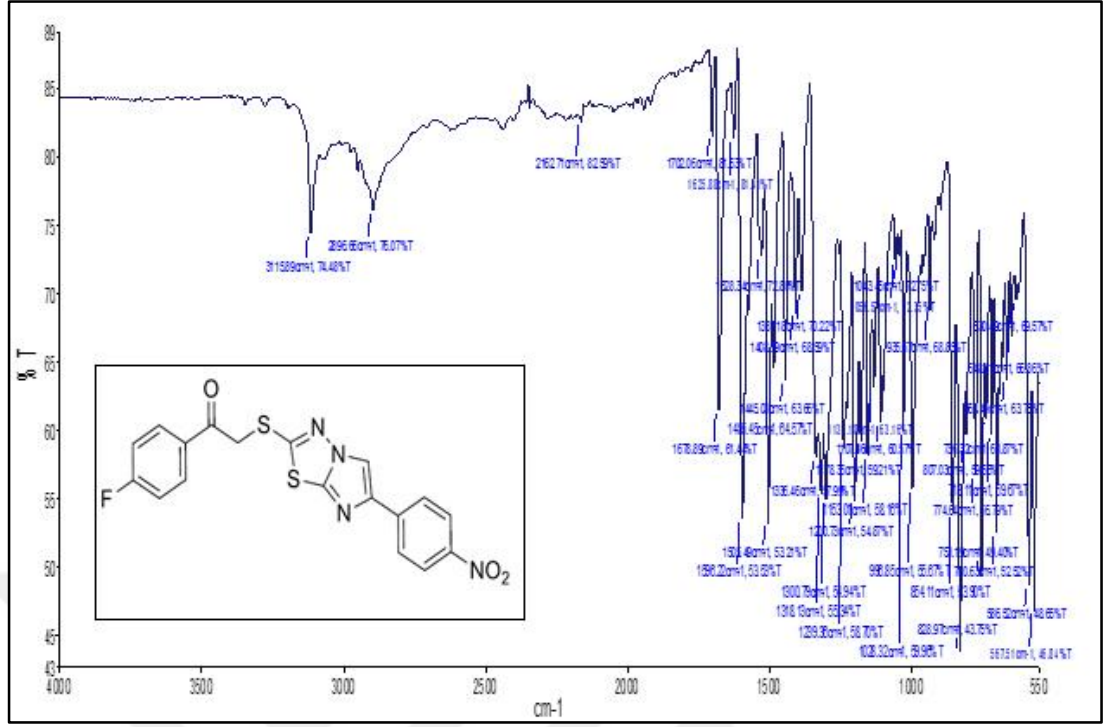
Şekil Ek C.24. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**25**) bileşiğine ait IR Spektrumu



Şekil Ek C.25. 4-((2-((4-Florfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**26**) bileşiğine ait IR Spektrumu



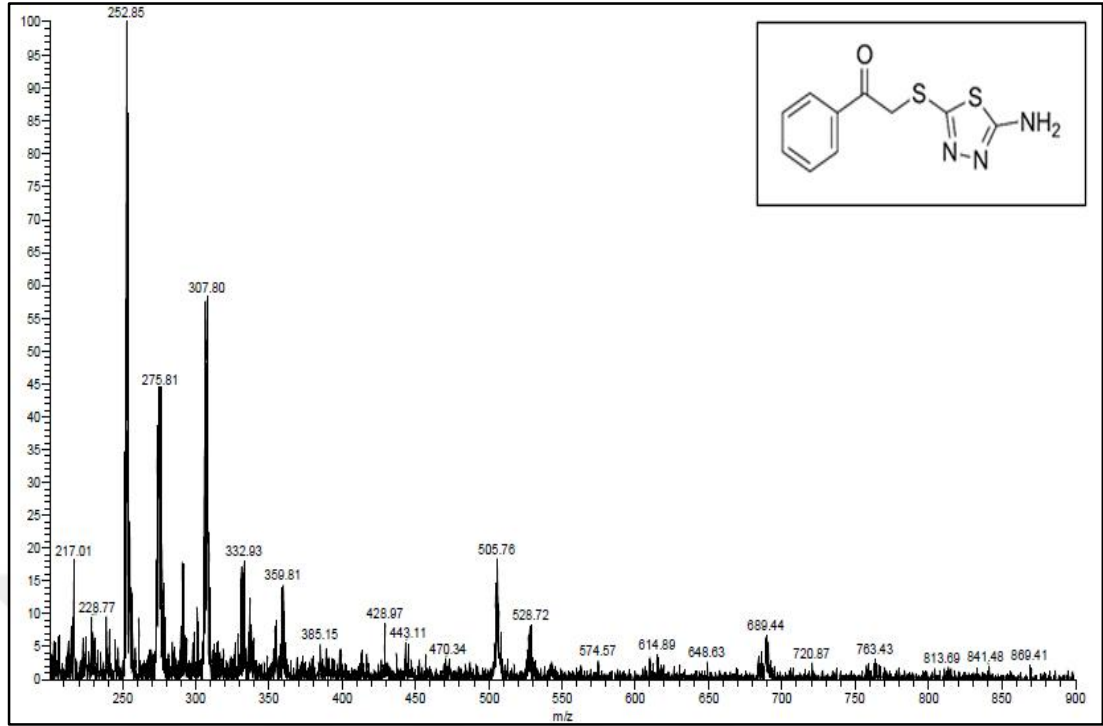
Şekil Ek C.26. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (**27**) bileşiğine ait IR Spektrumu



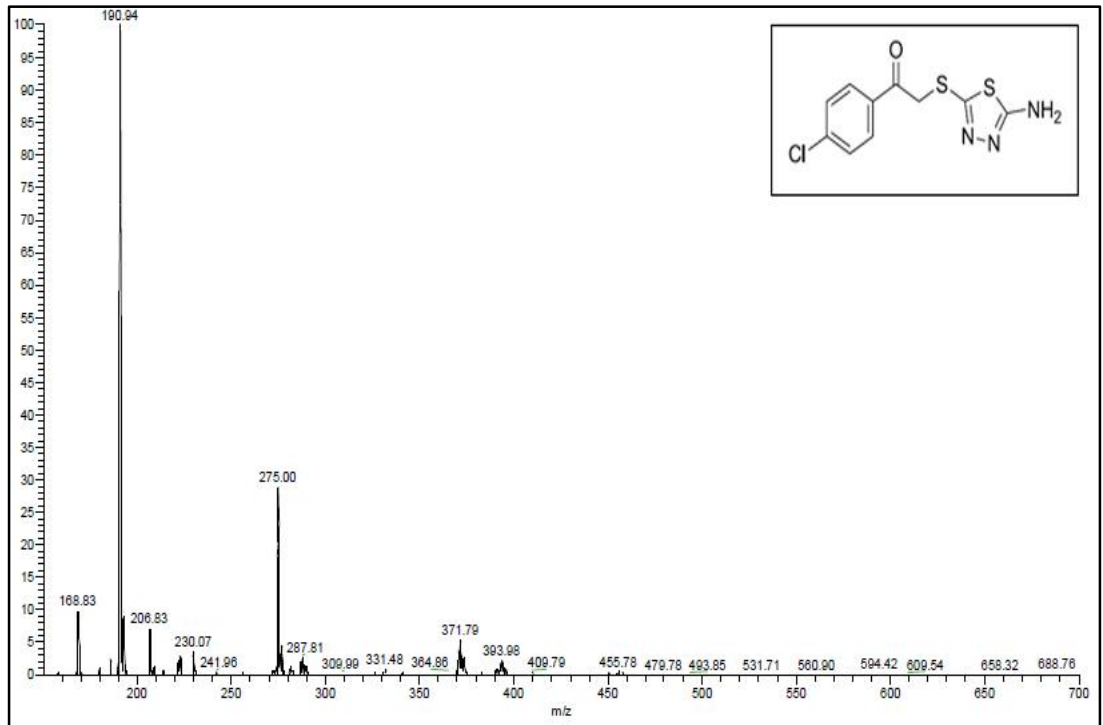
Şekil Ek C.27. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**28**) bileşiğine ait IR Spektrumu

EK AÇIKLAMALAR D.

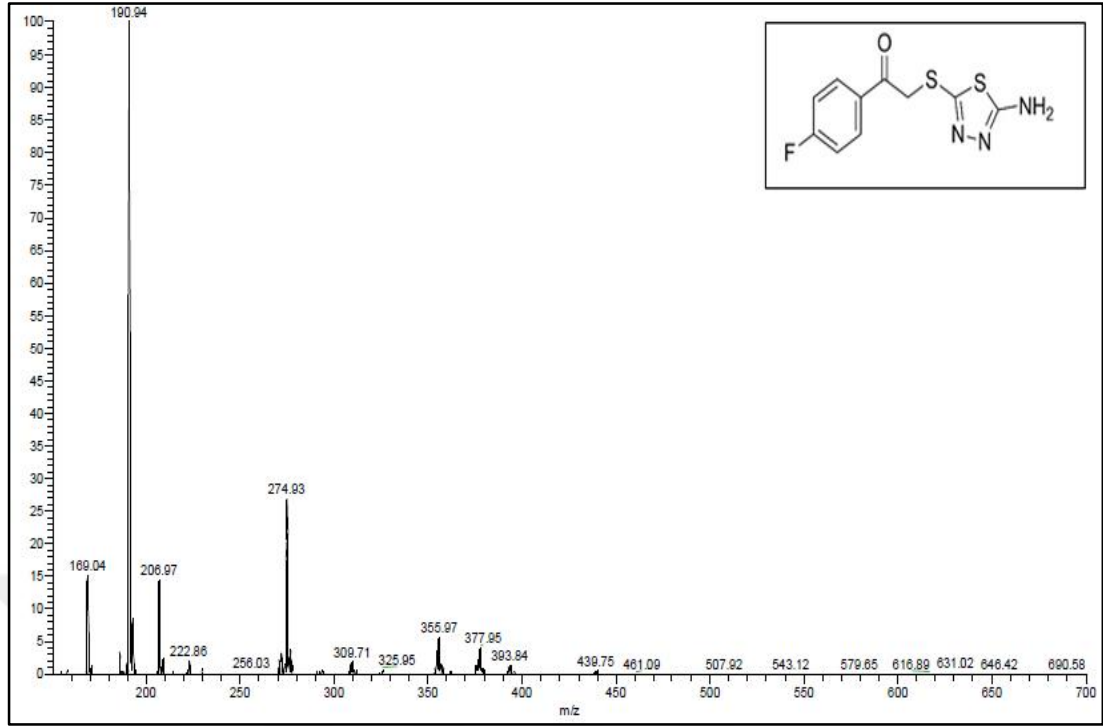
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI



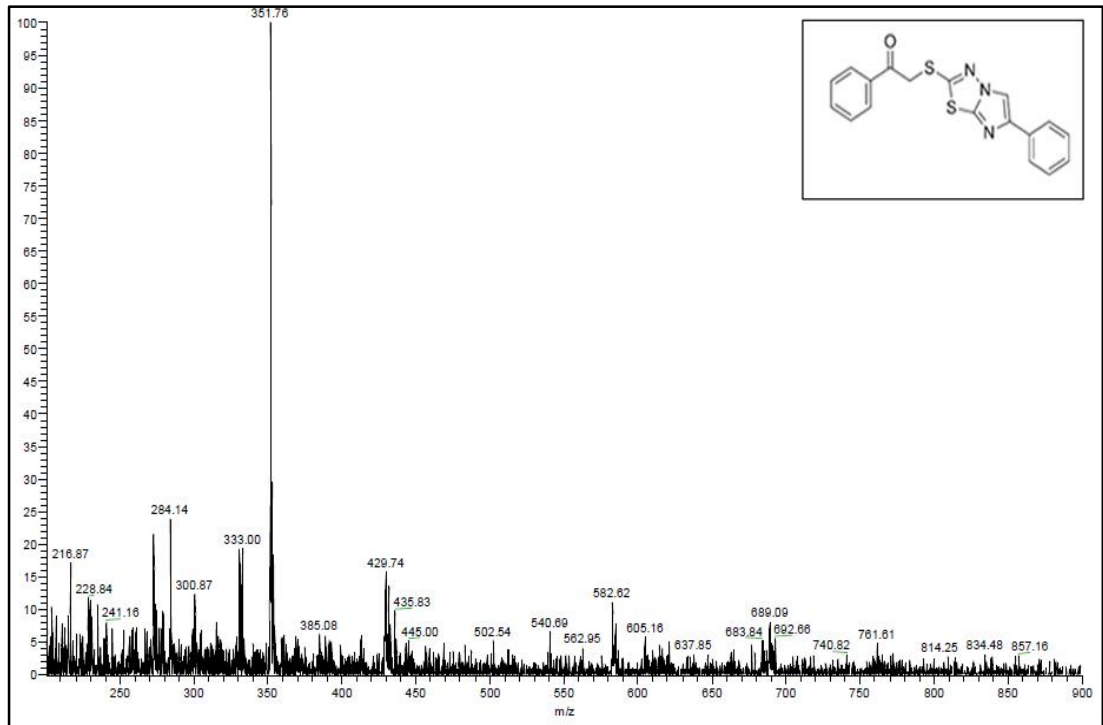
Şekil Ek D.1. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**3a**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



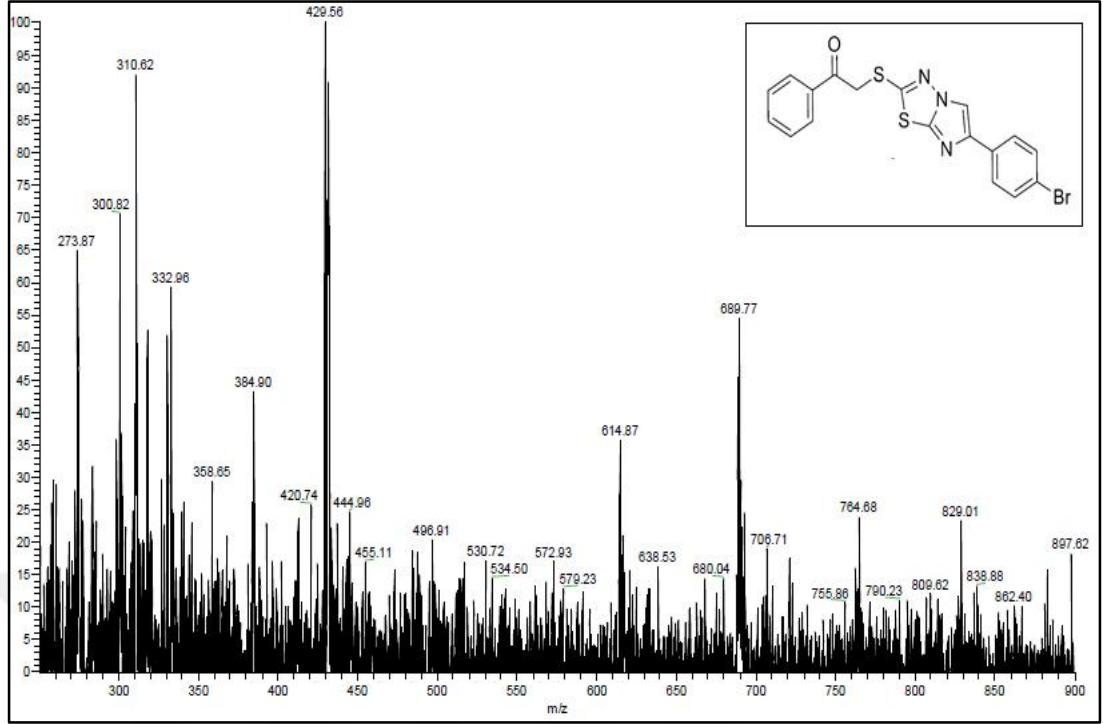
Şekil Ek D.2. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (**3b**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



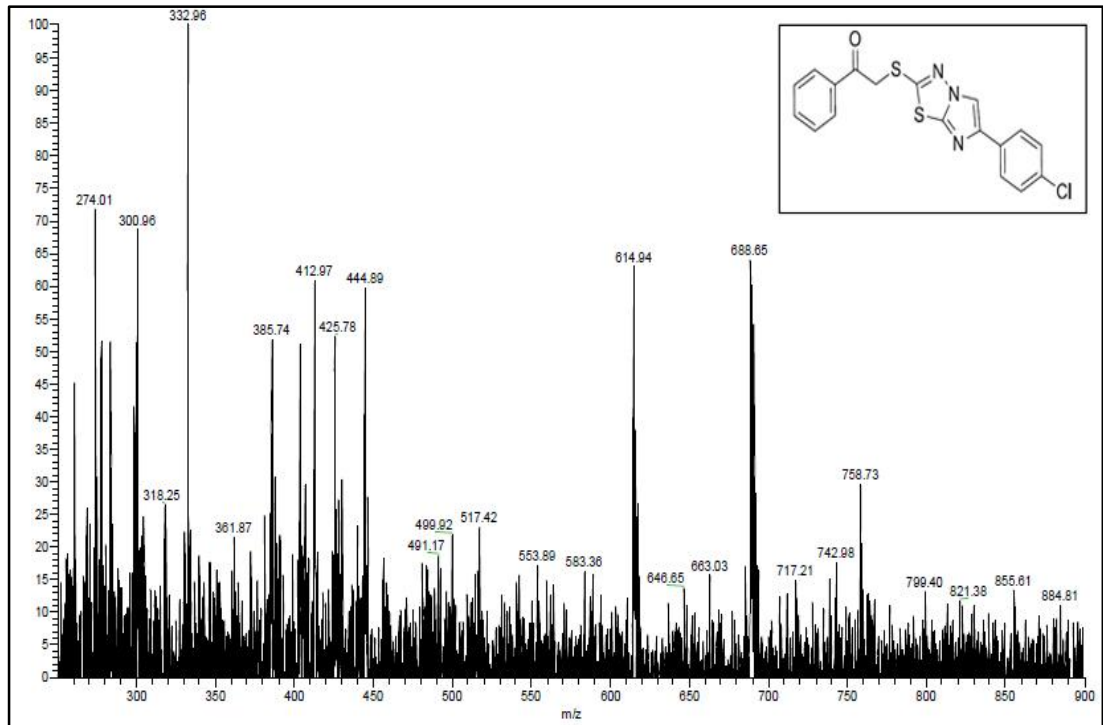
Şekil Ek D.3. 2-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (**3c**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



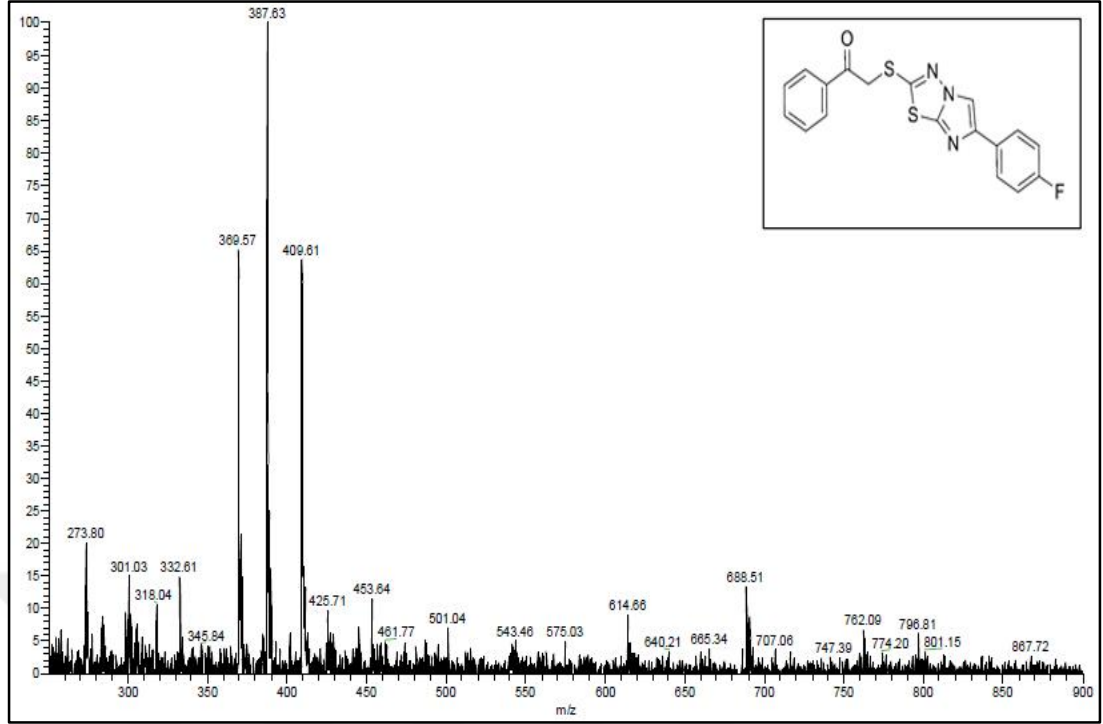
Şekil Ek D.4. 1-Fenil-2-((6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**5**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



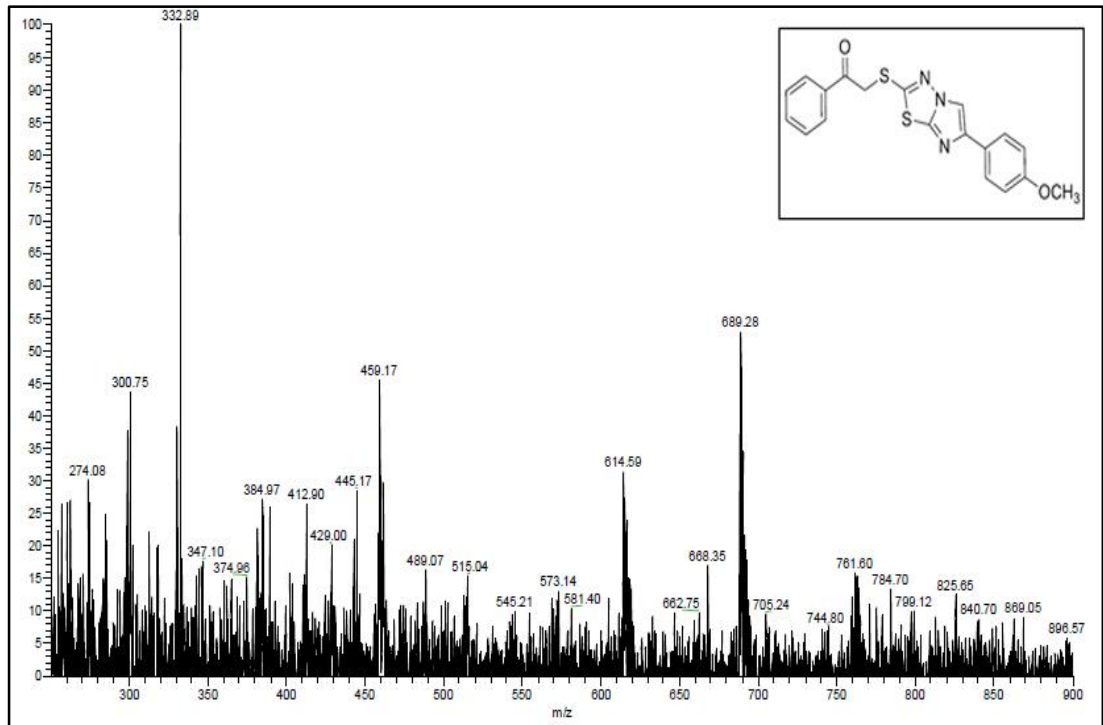
Şekil Ek D.5. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**6**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



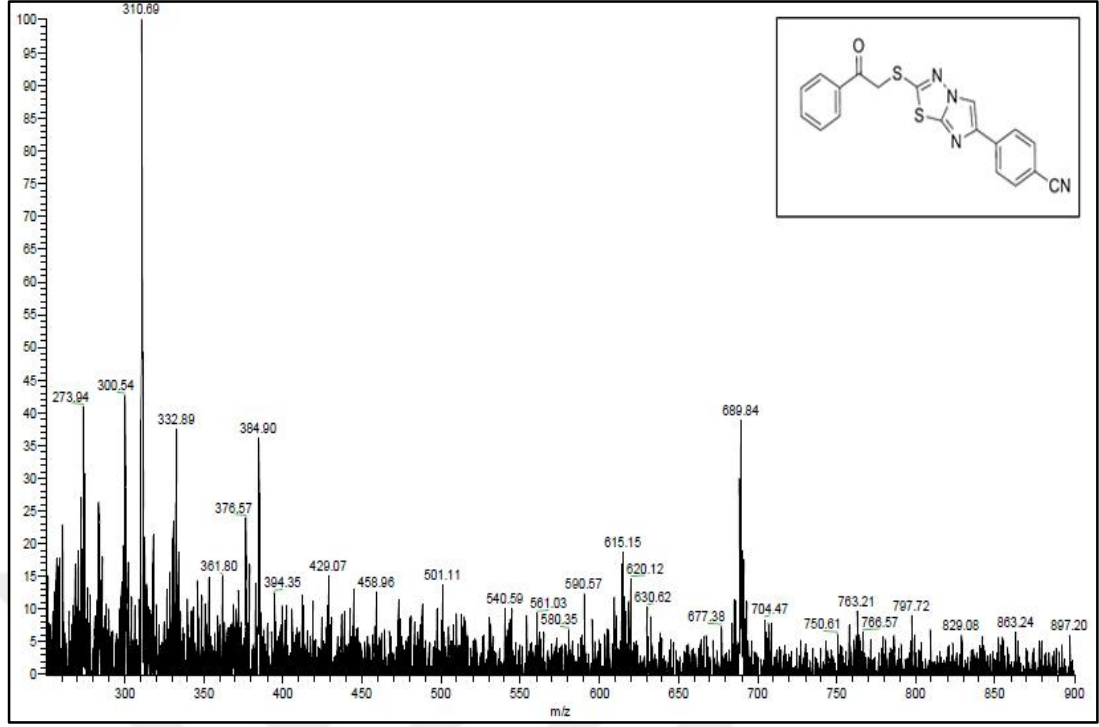
Şekil Ek D.6. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**7**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



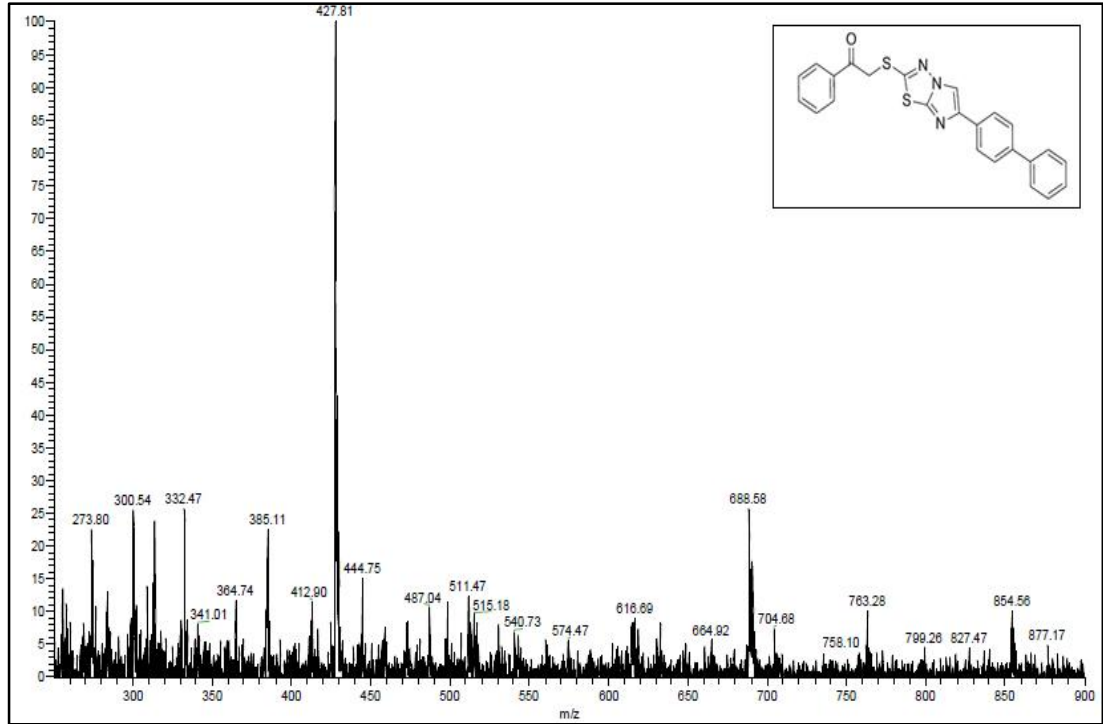
Şekil Ek D.7. 2-((6-(4-Florfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**8**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



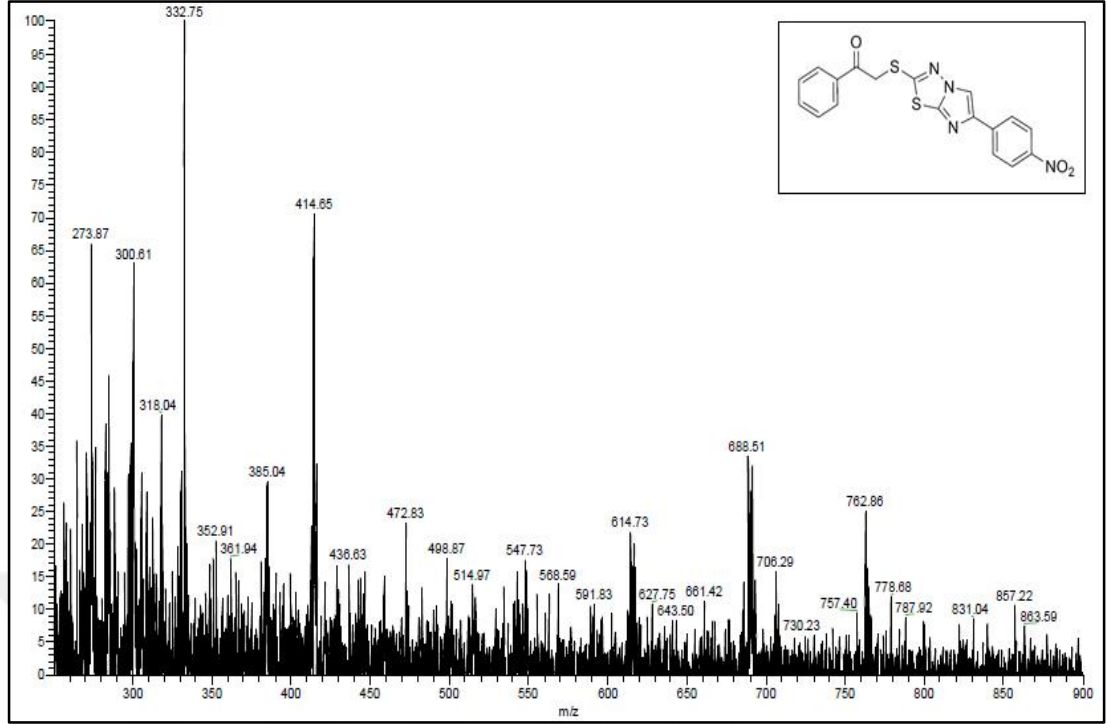
Şekil Ek D.8. 2-((6-(4-Metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**9**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



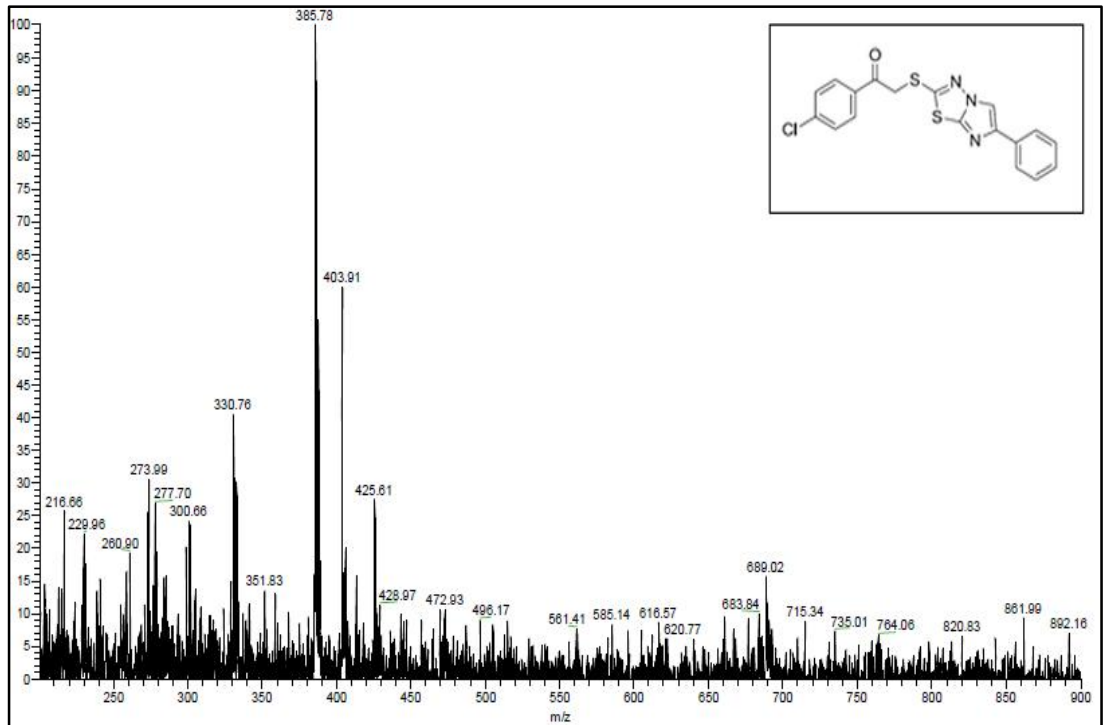
Şekil Ek D.9. 4-(2-((2-Okzo-2-feniletıl)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**10**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



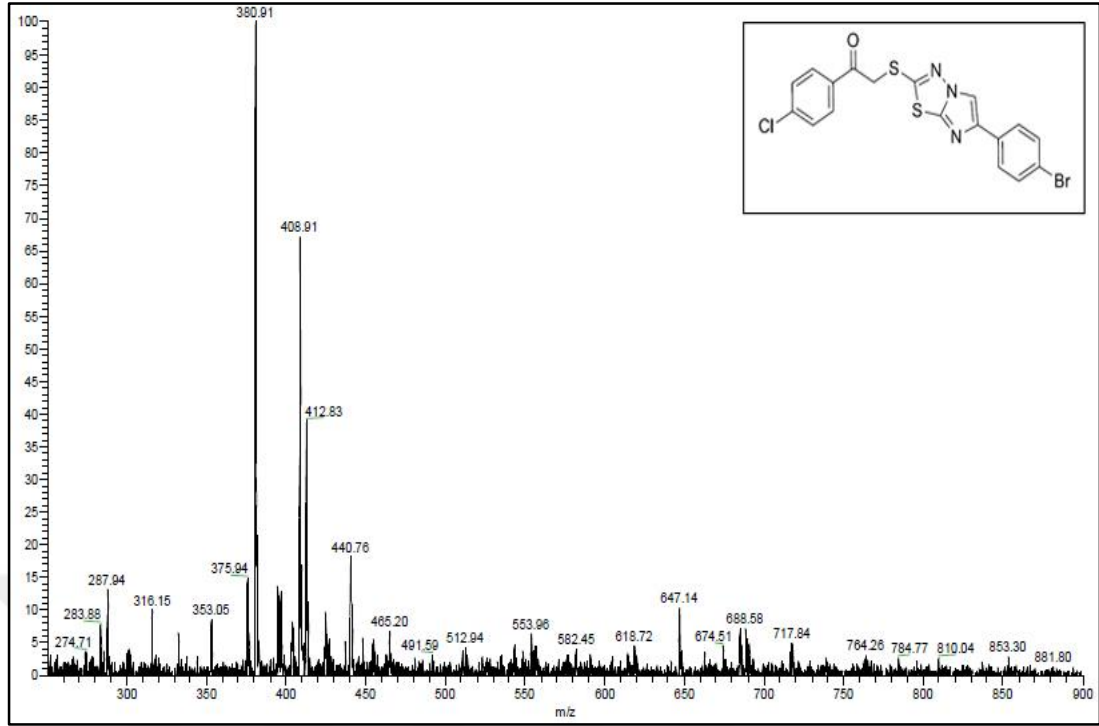
Şekil Ek D.10. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletanon (**11**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



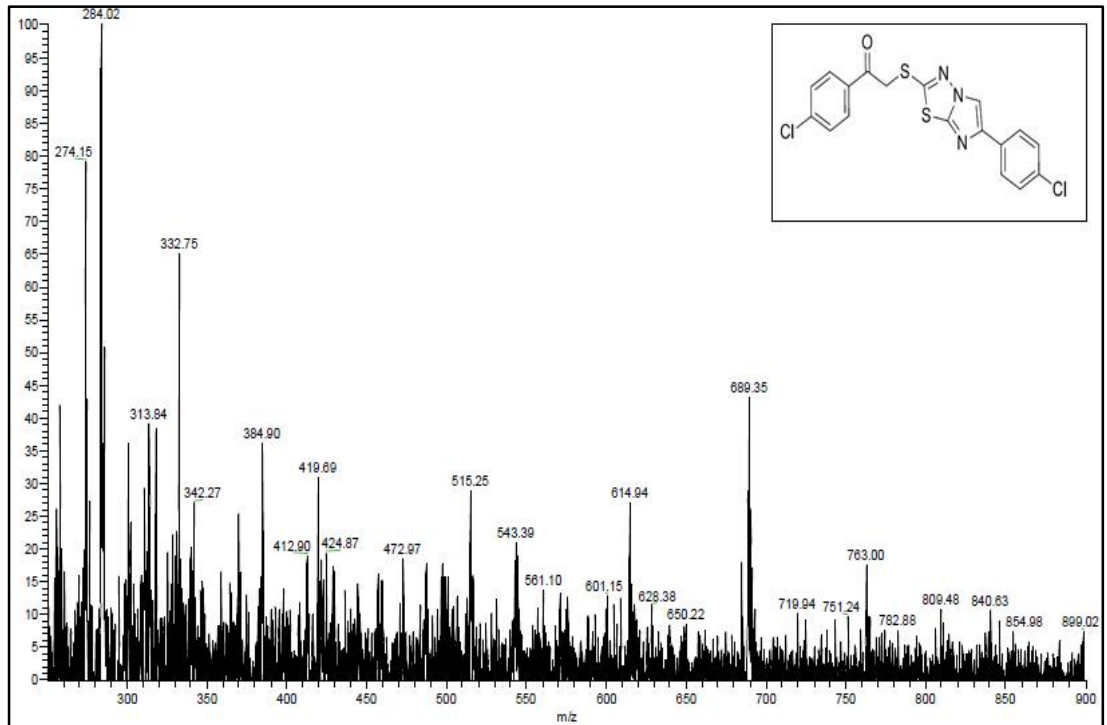
Şekil Ek D.11. 2-((6-(4-Nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-fenil-etanon (**12**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



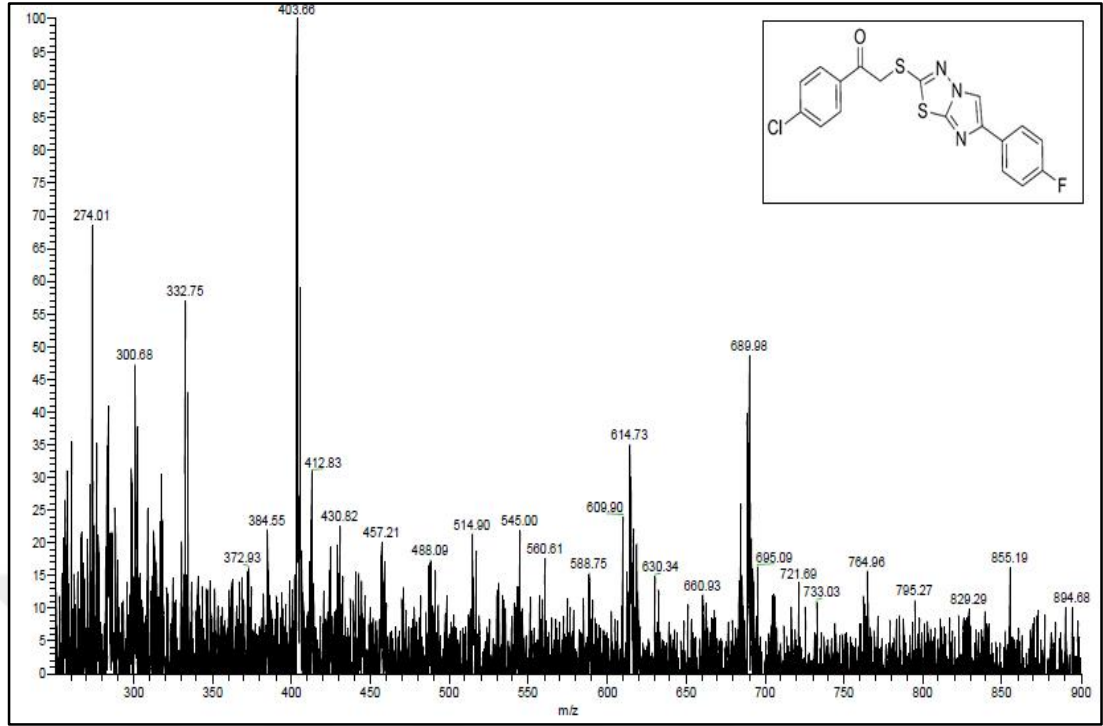
Şekil Ek D.12. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)thio)etanon (**13**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



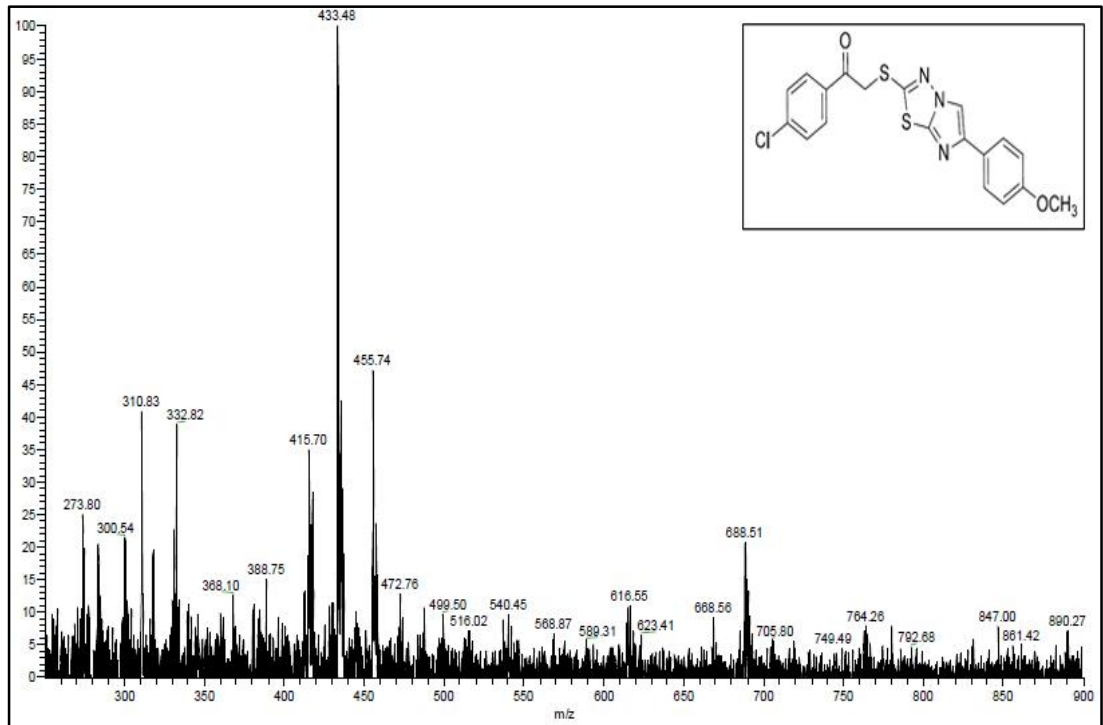
Şekil Ek D.13. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (**14**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



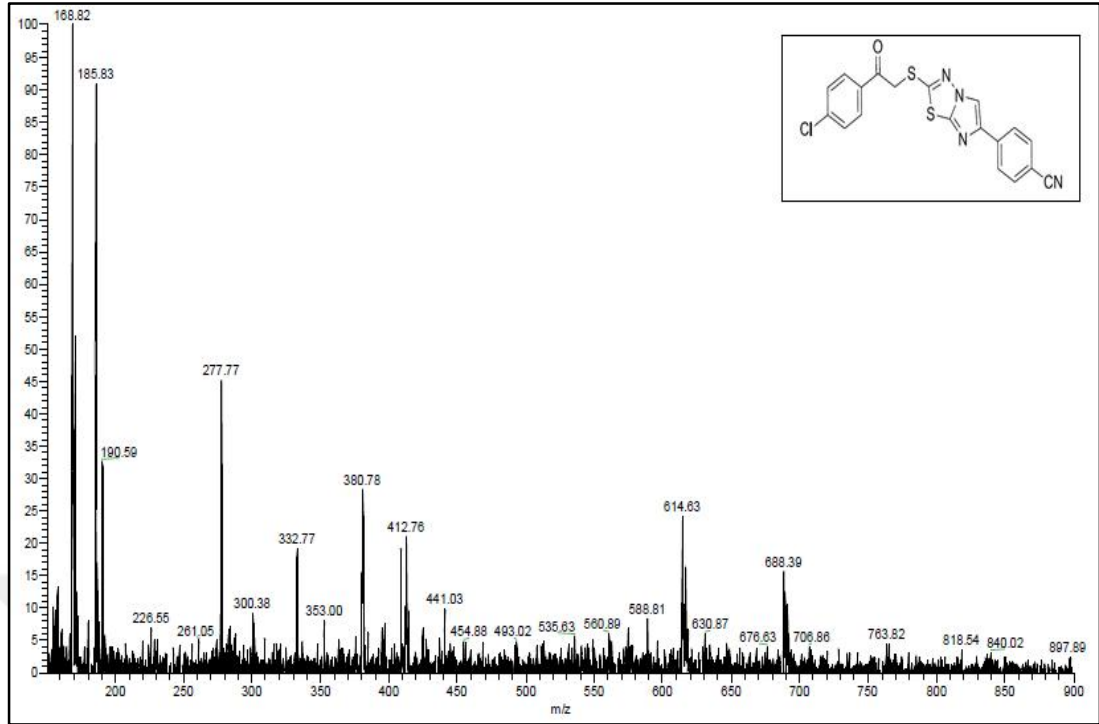
Şekil Ek D.14. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-klorfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**15**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



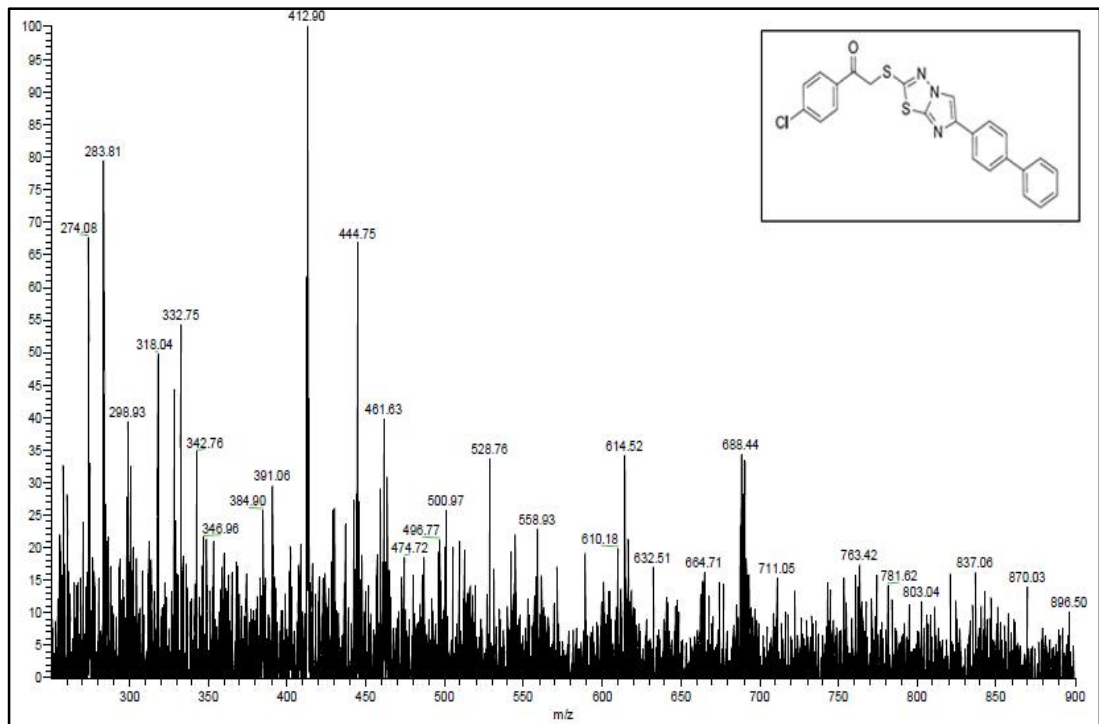
Şekil Ek D.15. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**16**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



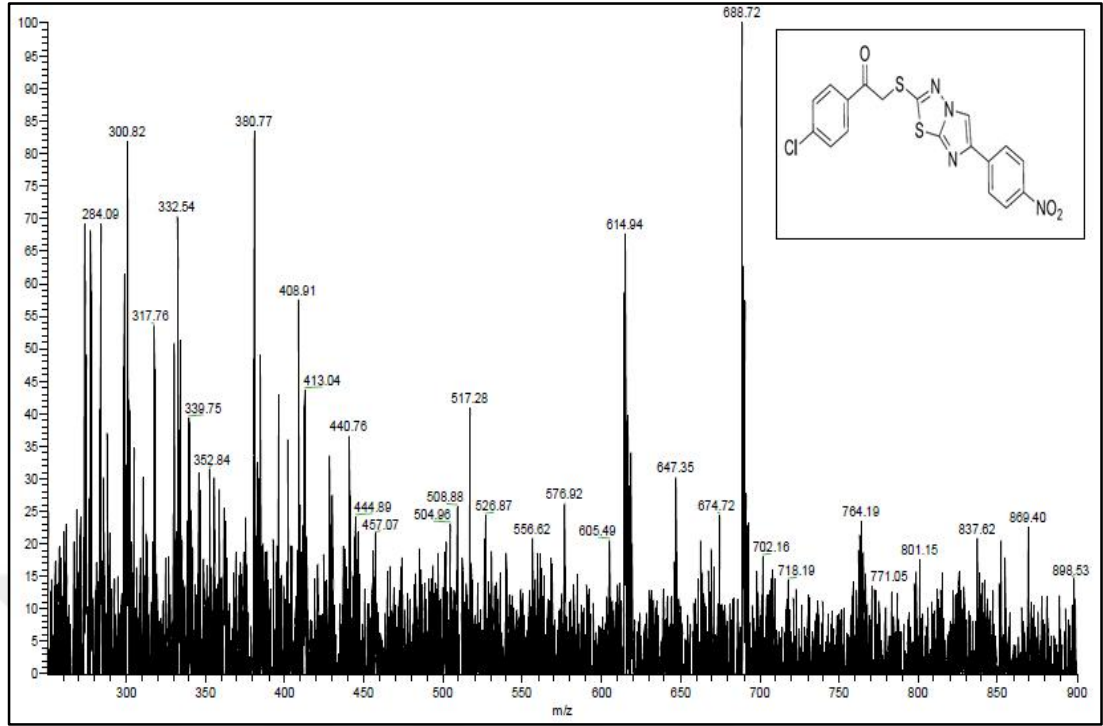
Şekil Ek D.16. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**17**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



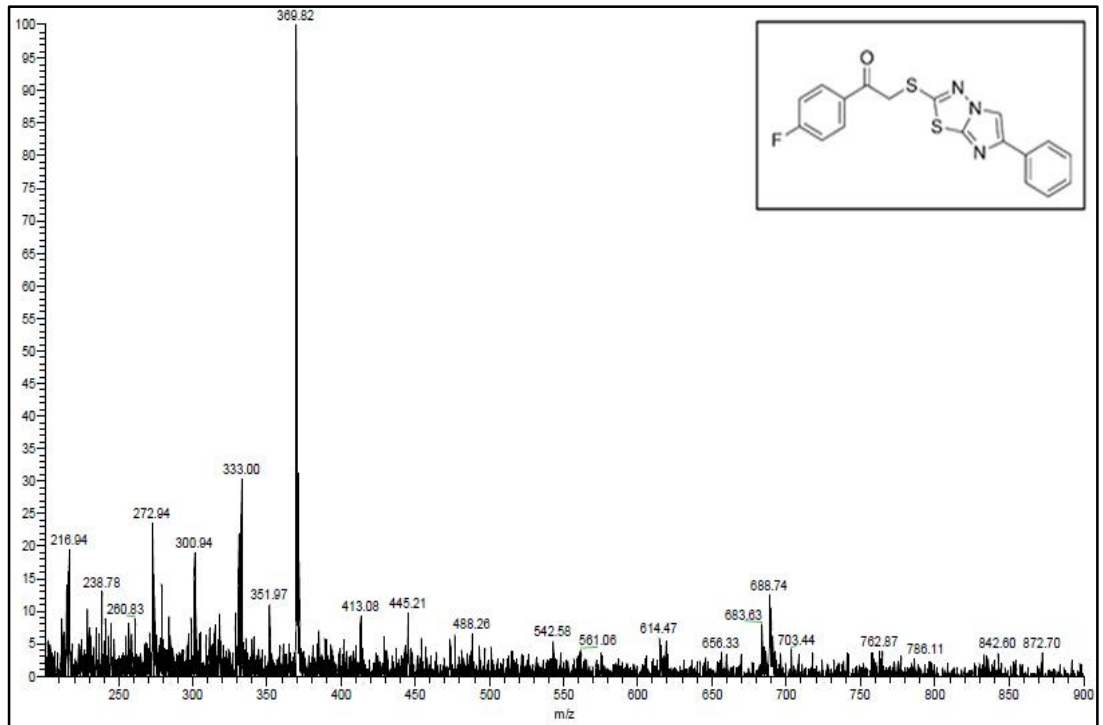
Şekil Ek D.17. 4-((2-((4-Klorfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**18**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



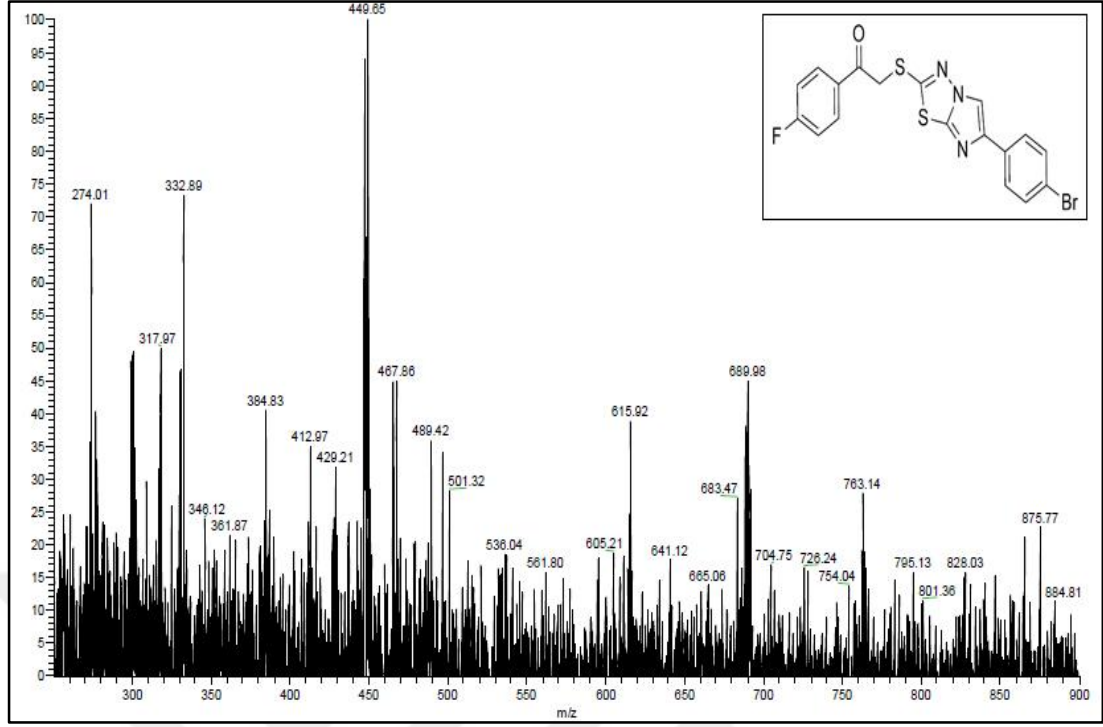
Şekil Ek D.18. 2-((6-([1,1'-bifenil]-4-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-klorfenil)etanon (**19**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



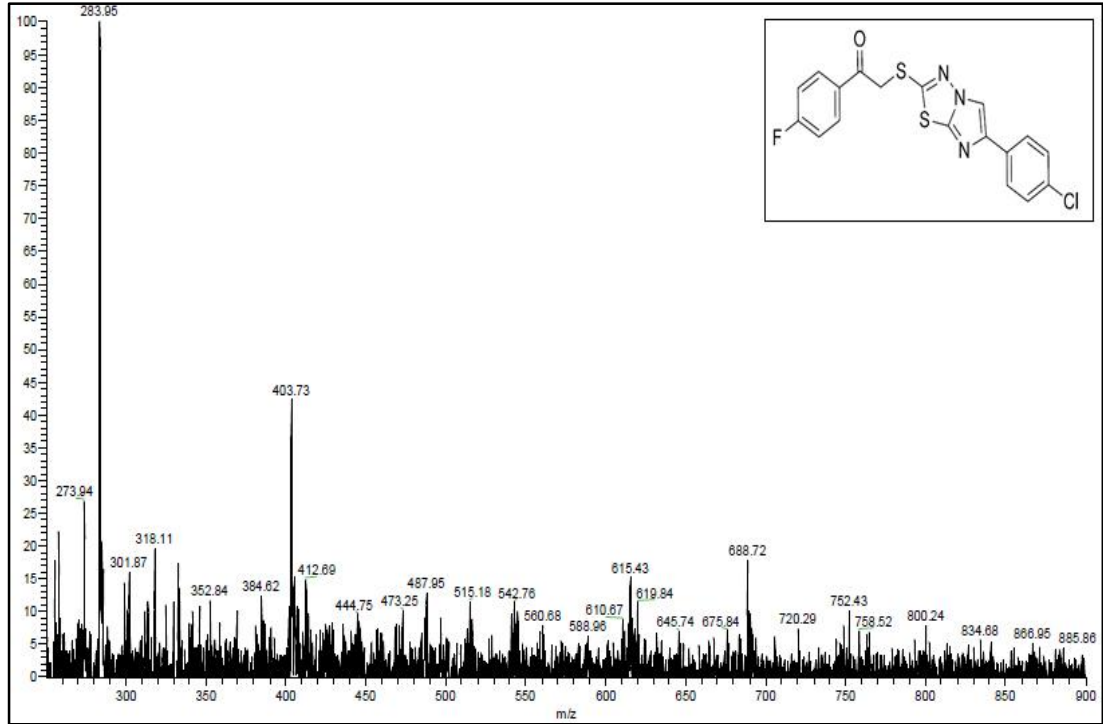
Şekil Ek D.19. 1-(4-Klorfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**20**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



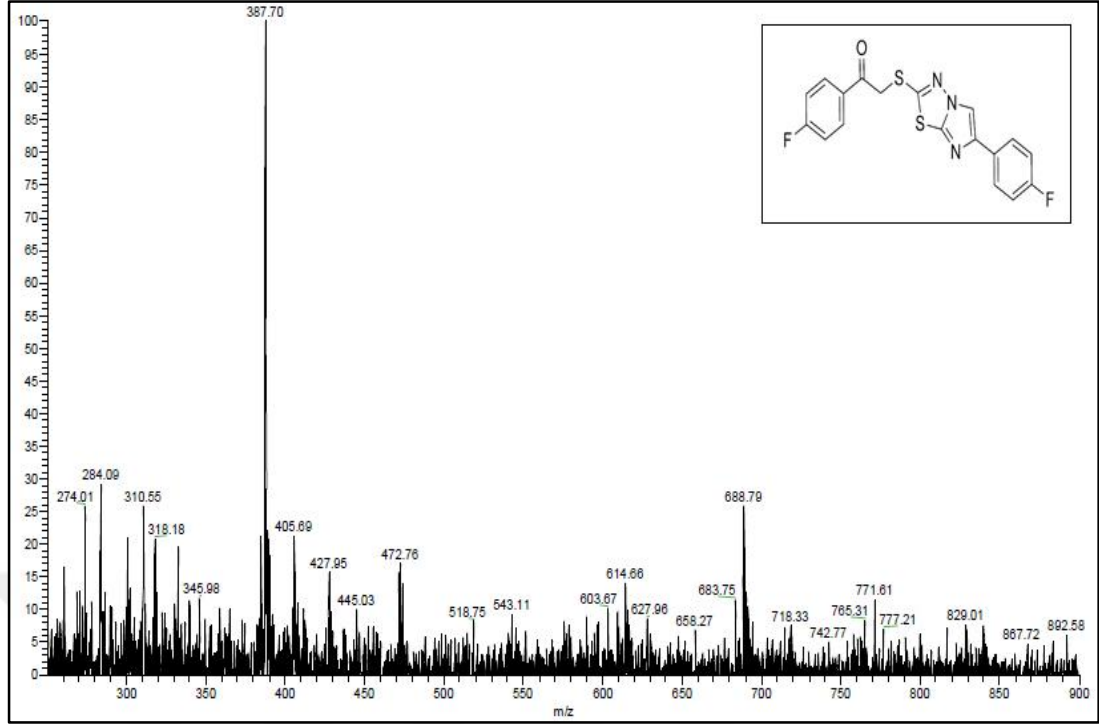
Şekil Ek D.20. 1-(4-Florfenil)-2-((6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**21**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



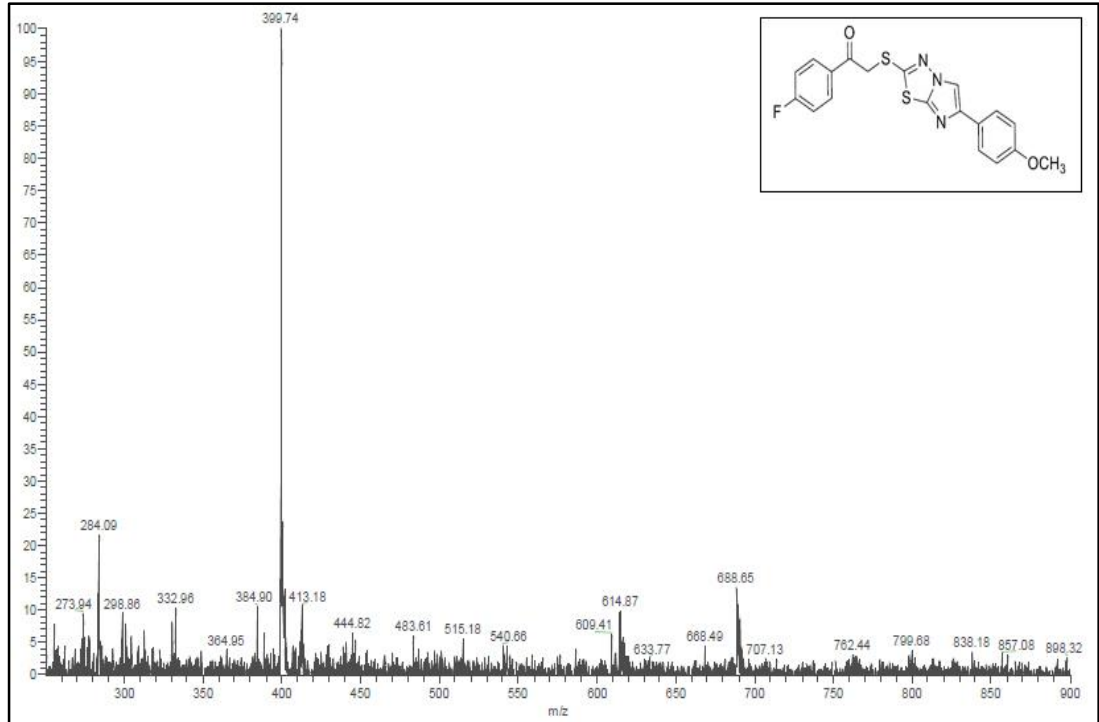
Şekil Ek D.21. 2-((6-(4-Bromfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (**22**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



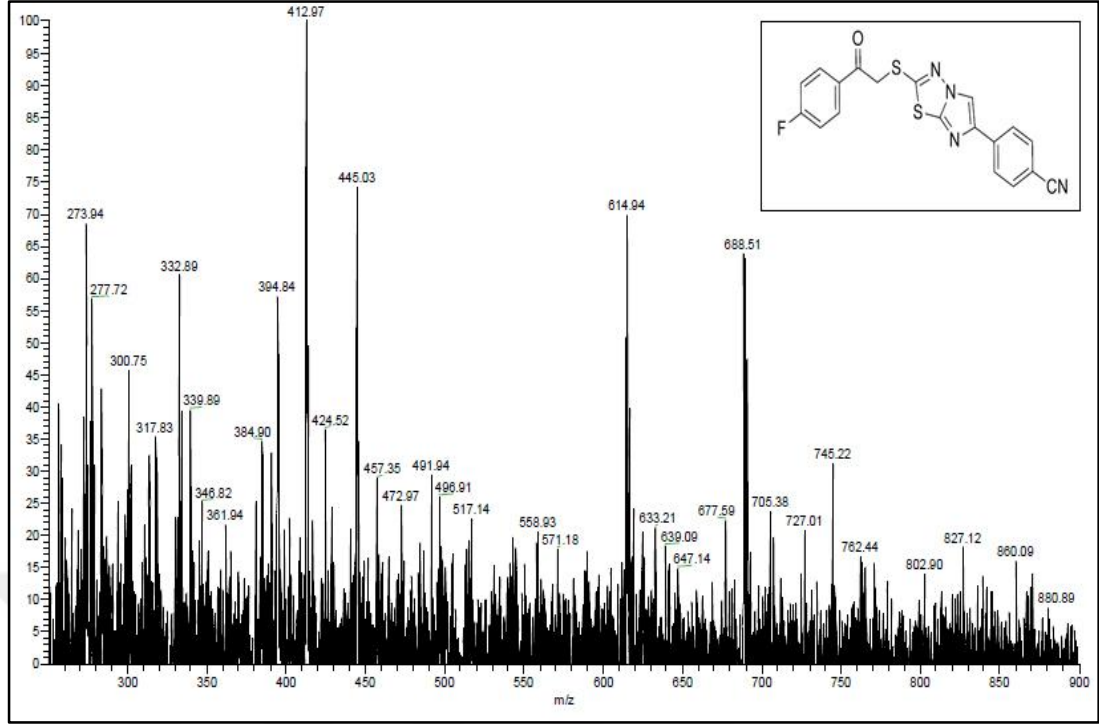
Şekil Ek D.22. 2-((6-(4-Klorfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (**23**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



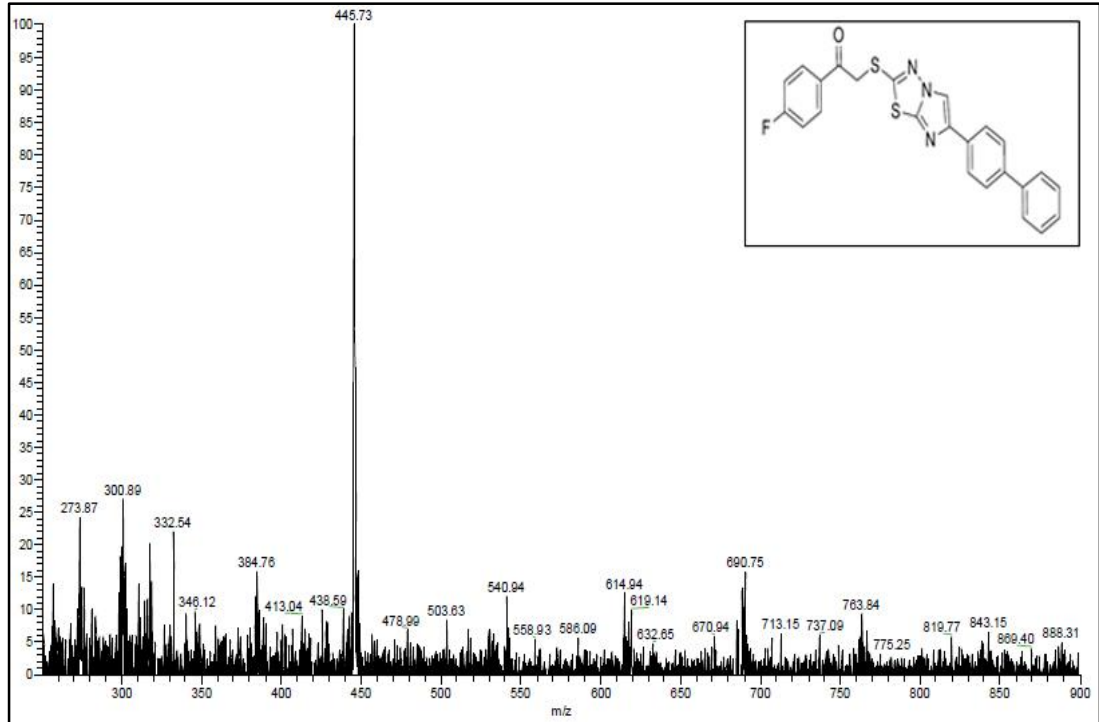
Şekil Ek D.23. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-florfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**24**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



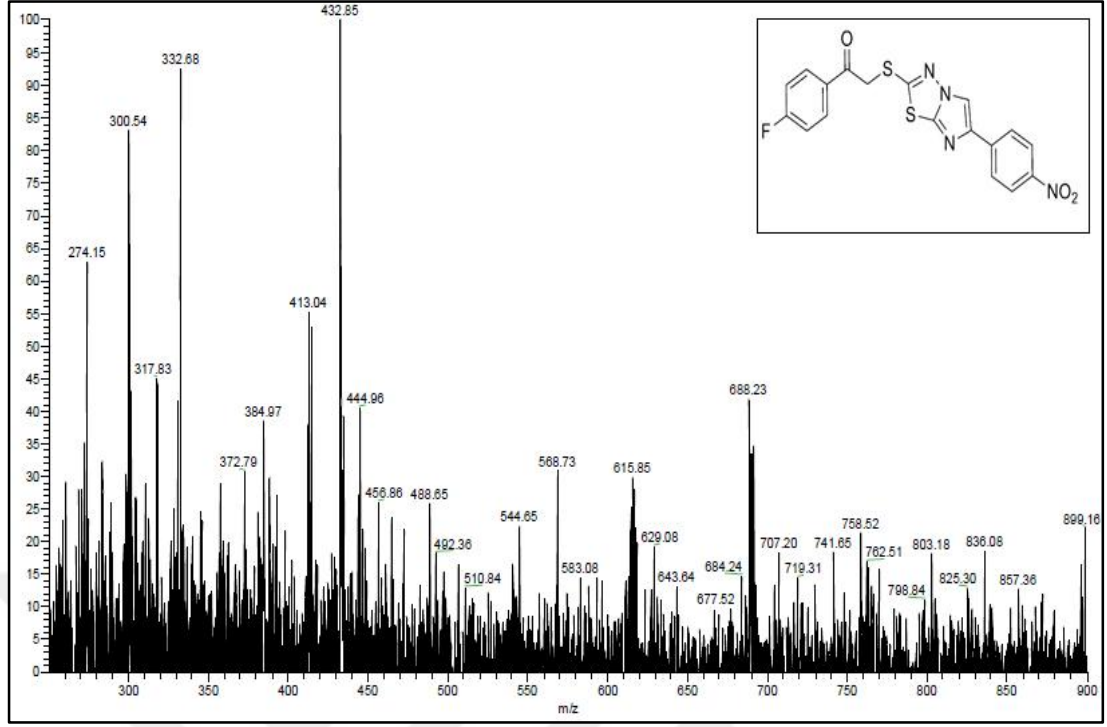
Şekil Ek D.24. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**25**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil Ek D.25. 4-((2-((4-Florfenil)-2-okzoetil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**26**) bileşiğine ait kütle spektrumu.

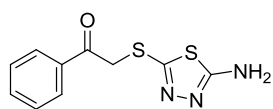


Şekil Ek D.26. 2-((6-([1,1'-Bifenil]-4-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florfenil)etanon (**27**) bileşiğine ait kütle spektrumu.

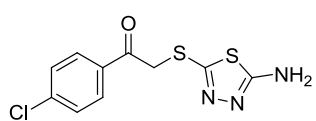


Şekil Ek D.27. 1-(4-Florfenil)-2-((6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**28**) bileşiğine ait kütle spektrumu.

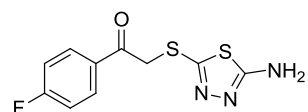
EK AÇIKLAMALAR E.
FORMÜLLER TABLOSU



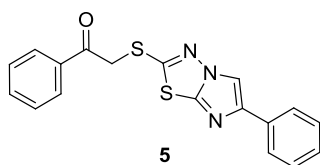
3a



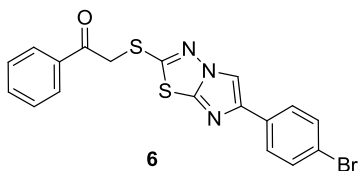
3b



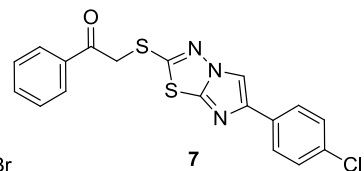
3c



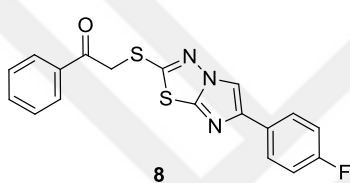
5



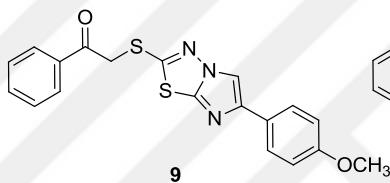
6



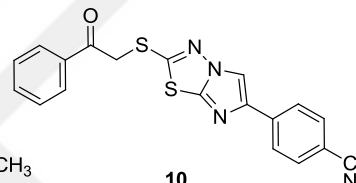
7



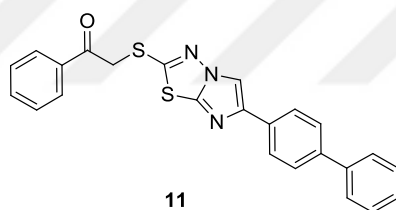
8



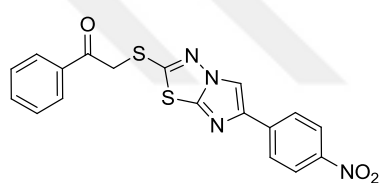
9



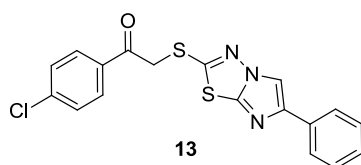
10



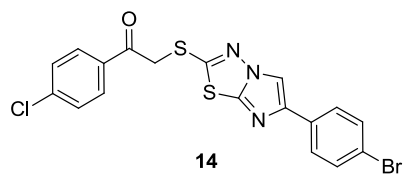
11



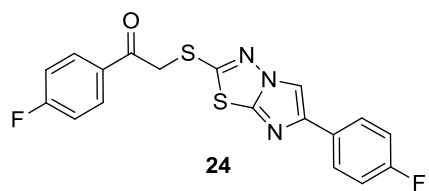
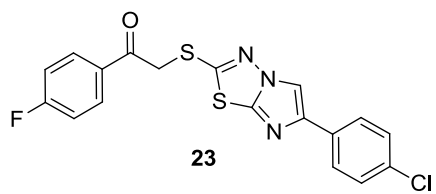
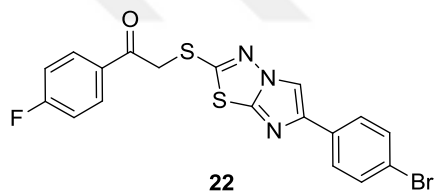
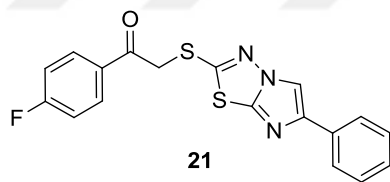
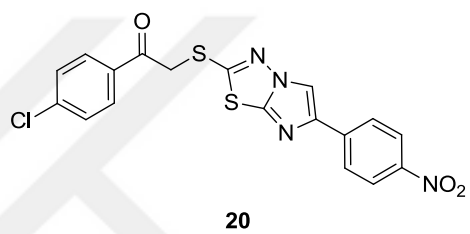
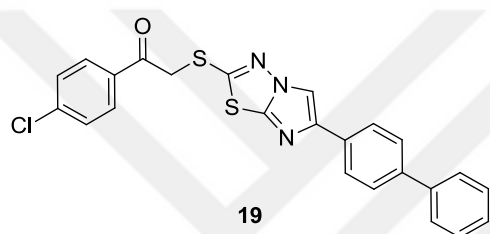
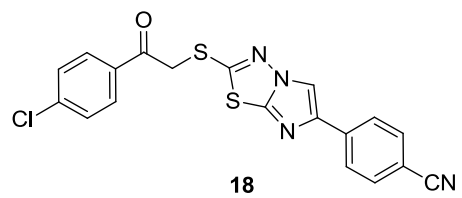
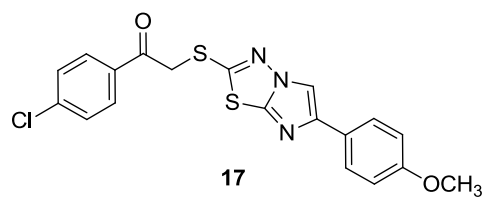
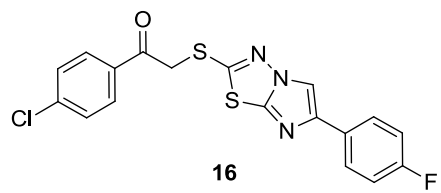
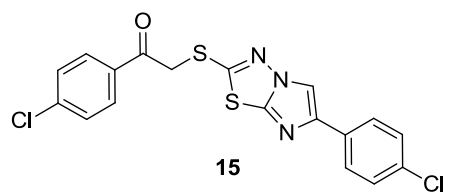
12

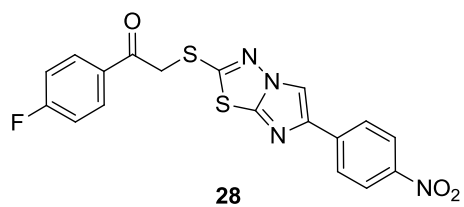
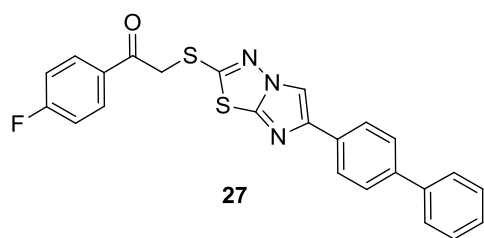
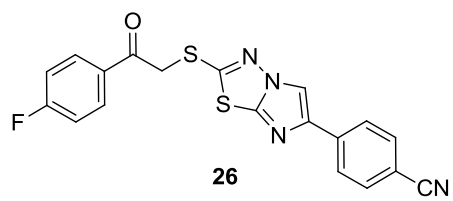
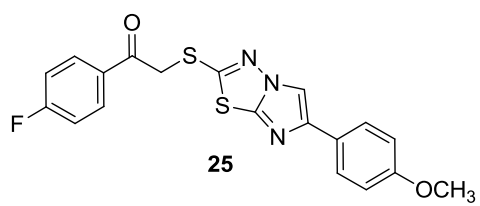


13



14





ÖZGEÇMİŞ

Hatice KARACIK 1990 yılında Karabük’te doğdu; ilk ve orta öğrenimini aynı şehirde tamamladı. 2007 yılında Cumhuriyet Lisesi Fen Bilimleri alanından mezun oldu. 2009 yılında Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü’nde yüksek öğrenimine başlayıp, 2015 yılında mezun oldu. 2015 yılında Karabük Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Polimer Mühendisliği Anabilim Dalında yüksek lisans programına kaydoldu.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : Yazıköy Toki B1-1 D:2
SAFRANBOLU / KARABÜK
Tel : (507) 143 35 36
E-posta : haticeyildirim078@gmail.com