

**BAZI YENİ İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**2017
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

Buğracan ERGÜVEN

**BAZI YENİ İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Buğracan ERGÜVEN

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

KARABÜK

Ekim 2017

Buğracan ERGÜVEN tarafından hazırlanan “BAZI YENİ İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4] TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Mustafa ER
Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı



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

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

Başkan : Prof. Dr. Mustafa ER (KBÜ)

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

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



.../.../2017

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

Prof. Dr. Filiz ERSÖZ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü 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.”

Buğracan ERGÜVEN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI YENİ İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Buğracan ERGÜVEN

Karabük Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Mustafa ER
Ekim 2017, 124 sayfa

Bu çalışmanın amacı, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerini sentezlemek, çeşitli spektroskopik yöntemlerle karakterize etmek ve antifungal aktivitelerinin araştırmaktır. 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**2a,b**) nitril bileşikleri (**1a,b**) yüzde 75 ve 88 oranlarında tiyosemikarbazitle reaksiyona girerek sentezlenmiştir. Daha sonra hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevler (**4-21**), 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin **2a,b** fenasil bromür türevleri ile (**3a-i**) olan reaksiyonlarından % 52-69 oranlarında sentezlendi. Tüm sentezlenen bileşiklerin yapıları, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, elemental analiz ve kütle spektroskopisi ile karakterize edildi ve ayrıca X-Ray kırılma analizi **7, 8, 10, 17** bileşikleri için kullanıldı. Ardından, tüm sentezlenen bileşiklerin *in vitro* ortamda antifungal aktivitelerine bakıldı. İnhibisyon alanları, inhibisyon yüzdeleri ve LD₅₀ dozları belirlendi. Sentezlenen bileşiklerin çoğu, bitki patojenlerine karşı iyi antifungal aktiviteler sergiledi. Moleküler doking ve elektronik özellik hesaplamaları, ligandların olası

bağlanma konformasyonları ve sübstitüentlerin aktiviteler üzerindeki etkilerini görmek için uygulandı. Doking puanı, en düşük oktanol / su dağılım katsayısı ve yüksek HOMO enerji değerine sahip olduğu bulunan en aktif bileşik olan 10'nun aktivitesini başarılı bir şekilde yansıtmaktadır. Deneysel ve hesaplamalı çalışmaların birleştirilmesi, tüm bileşiklerin umut verici aktiviteleri olduğu ve yeni ilaç adayı olabileceklerini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler : 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol, İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol, Fenasil bromür, Moleküler Doking, Antifungal aktivite, SAR.

Bilim Kodu : 201.1.112



ABSTRACT

M. Sc. Thesis

THE SYNTHESIS OF SOME NOVEL IMIDAZO[2,1-*b*][1,3,4] THIADIAZOLE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

Buğracan ERGÜVEN

Karabük University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Thesis Advisor:

Prof. Dr. Mustafa ER

October 2017, 124 pages

The aim of this study was to synthesize imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives, characterize them with various spectroscopic methods and investigate their antifungal activities. 2-amino-1,3,4-thiadiazole derivatives **2a,b** were synthesized by reacting nitrile compounds **1a,b** with thiosemicarbazide (yields 75% and 88%). We then synthesized imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives **4-21**, the target compounds, from the reactions of 2-amino-1,3,4-thiadiazole derivatives **2a,b** with phenacyl bromide derivatives **3** (yields 52-69%). The structures of all synthesized compounds were characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elemental analysis and mass spectroscopy and X-ray diffraction analysis was also used for the compounds **7, 8, 10** and **17**. Subsequently, *in vitro* antifungal activity tests were applied to all synthesized compounds. Inhibition zones, percentages of inhibition and LD₅₀ doses were

determined. Most of the synthesized compounds exhibited good antifungal activity against plant pathogens. Molecular docking and electronic properties calculations were carried out in order to see the potential binding conformations of the ligands and the effect of the substituents on the activities. Docking score successfully reflects the activity of the most active compound **10** which was found to have the lowest octanol/water partition coefficient and high HOMO energy value. The combination of experimental and computational work show that all the synthesized compounds have promising activities and might serve as novel drug candidates.

Key Words : 2-Amino-1,3,4-thiadiazol, Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole, Phenacyl bromide, Molecular Docking, Antifungal activity, SAR.

Science Code : 201.1.112

TEŞEKKÜR

Dört bir tarafı güzelliklerle dolu vatanımızın, CUMHURİYET'imizin kurucusu Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK ve Silah Arkadaşları'na, bu topraklar için canını bir an olsun düşünmeden veren Şehitlerimize, şehitlik mertebesine ulaşamamış yiğit Gazileri'mize en içten teşekkürlerimle...

Bu tez çalışmasının ilk anından itibaren, ilgi ve alakasını eksik etmeyen, bilgi ve birikimlerinden faydalanma imkanı bulduğum, tavsiyeleri ile meydana getirdiğim tez çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi sayın hocam Prof. Dr. Mustafa ER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi, hem hocam, hem de ailemden biri olarak gördüğüm saygıdeğer Yrd. Doç. Dr. Hakan TAHTACI'ya ilgi ve desteğinden dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

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 (Proje No: KBÜ-BAP-15/2-YL-017) teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca daima yanımda olan ve her zaman her konuda desteklerini hissettiğim ve hissetmeye devam edeceğim canım aileme müteşekkirim.

Eğitimim boyunca benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta rahmetli dedelerim, anneannem ve babaanneme sonsuz teşekkür ederim.

Yüksek lisansım boyunca bana iş ve zaman konusunda yardımcı olan Zalifre Hotel ailesine de teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxi
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	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	5
2.2.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri	5
2.2.2. 1,3,4-Tiyadiazoller Türevleri Ve Önemi	6
2.2.3. 2-Amino-1,3,4-Tiyadiazol Hakkında Genel Bilgiler.....	7
2.2.3.1. 2-Amino-1,3,4-Tiyadiazollerin Spektral Özellikleri.....	7
2.3. İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOL HAKKINDA GENEL BİLGİLER...	8
2.3.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri	8
2.3.2. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri	10
2.3.2.1. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazoller Ve α -Haloketonlardan Sentezi	10
2.3.2.2. <i>N</i> -(1,3,4-tiyadiazol-2-il) formamidin'lerden Sentezi.....	11
2.3.2.3. 1-Amino-2-merkapto-4,5-disübstitüe İmidazollerden Sentezleri ...	11
2.3.3. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazollerin Çeşitli Reaksiyonları.....	12
2.3.3.1. Elektrofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları	12

2.3.3.2. Nükleofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları	12
2.4.3. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol Türevlerinde Halka Kırılma Reaksiyonları	13
BÖLÜM 3	14
LİTERATÜR ARAŞTIRMALARI.....	14
BÖLÜM 4	33
DENEYSEL ÇALIŞMALAR	33
4.1. 2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (2a,b)	33
4.1.1. 5-(Tiyofen-2-ilmetil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2a)	34
4.1.2. 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2b)	34
4.2. İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4] TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (4-21)	35
4.2.1. 6-Fenil-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (4)	35
4.2.2. 6-(4-Bromofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5)	36
4.2.3. 6-(4-Klorofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (6)	36
4.2.4. 6-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (7)	36
4.2.5. 6-(4-Metoksifenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (8)	37
4.2.6. 6-(4-Nitrofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (9)	37
4.2.7. 4-(2-(Tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10)	38
4.2.8. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (11)	38
4.2.9. 6-(Naftalen-2-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (12)	38
4.2.10. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (13)	39
4.2.11. 6-(4-Bromofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (14)	39
4.2.12. 6-(4-Klorofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (15)	40

4.2.13. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (16)	40
4.2.14. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (17)	40
4.2.15. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (18)	41
4.2.16. 4-(2-(3,4-Dimetoksibenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (19)	41
4.2.17. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (20)	42
4.2.18. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (21)	42
4.3. KRİSTALOGRAFİK ANALİZ	43
4.4. FUNGAL İZOLAT	43
4.5. HESAPLAMA BÖLÜMÜ	43
4.5.1. Ligand Ve Protein Hazırlama	43
4.5.2. Moleküler Doking.....	44
4.5.3. Moleküler Özelliklerin Hesaplanması	44
4.6. BİYOLOJİK AKTİVİTE	44
4.6.1. Bileşiklerin Bitki Patojenlerine Karşı <i>in vitro</i> Etkisi.....	44
 BÖLÜM 5	46
BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	46
5.1. BAZI YENİ İMİDAZO [2,1- <i>B</i>] [1,3,4] TİYADİAZOL HALKASI İÇEREN BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ.....	46
5.2. MOLEKÜLER DOKİNG ÇALIŞMALARI	57
5.3. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTE TEST SONUÇLARI VE SAR ÇALIŞMALARI.....	59
5.3.1. <i>In Vitro</i> Antifungal Aktivite Ve SAR Çalışmalar.....	59
 KAYNAKLAR	67
 EK AÇIKLAMALAR A. FORMÜLLER TABLOSU	76
EK AÇIKLAMALAR B. BİLEŞİKLERİN ¹ H NMR SPEKTRUMLARI	79
EK AÇIKLAMALAR C. BİLEŞİKLERİN ¹³ C NMR SPEKTRUMLARI	91
EK AÇIKLAMALAR D. BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI	102

	<u>Sayfa</u>
EK AÇIKLAMALAR E. BİLEŞİKLERİN MS SPEKTRUMLARI.....	113
ÖZGEÇMİŞ	124



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1.	İmidazolün yapısı	3
Şekil 2.2.	Yapısında imidazol grubu bulunduran bazı bileşikler.....	5
Şekil 2.3.	Tiyadiazol'ün izomerleri	6
Şekil 2.4.	2-Amino-1,3,4-tiyadiazol'ün yapısı	7
Şekil 2.5.	Azo boyar madde olarak kullanılan 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi	7
Şekil 2.6.	İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol ve İmidazo[5,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol	8
Şekil 2.7.	İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol'ün genel yapısı	9
Şekil 2.8.	Çeşitli sübstitüe imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin yapısı	9
Şekil 2.9.	Levamisol, deksamisol ve tetramisol'ün yapıları	10
Şekil 2.10.	α -Haloketonlardan imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin sentezi	10
Şekil 2.11.	<i>N</i> -(1,3,4-tiyadiazol-2-il)formamidinden imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevinin sentezi	11
Şekil 2.12.	1-Amino-2-merkapt-4,5-disübstitüe imidazolden imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol türevinin sentezi	12
Şekil 2.13.	İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinde meydana gelen çeşitli elektrofilik yer değiştirme reaksiyonları	12
Şekil 2.14.	İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinde meydana gelen nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu	13
Şekil 2.15.	İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevinin kırılma reaksiyonu	13
Şekil 2.16.	İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevinin bazık ortamda kırılma reaksiyonu	13
Şekil 5.1.	Sübstitüe imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (4-21) sentezi için kullanılan sentetik yol	46
Şekil 5.2.	2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (2a,b) oluşum mekanizması	47
Şekil 5.3.	Hedef bileşiklerin (4-21) oluşum mekanizması	49
Şekil 5.4.	7 Nolu bileşiğin kristal yapısı	50
Şekil 5.5.	Simetri işlemi operatörleri ile paketlenmiş 7 nolu bileşik	51
Şekil 5.6.	8 Nolu bileşiğin kristal yapısı	51
Şekil 5.7.	Simetri işlemi operatörleri ile paketlenmiş 8 nolu bileşik	52
Şekil 5.8.	10 Nolu bileşiğin kristal yapısı	52

Şekil 5.9. Simetri işlemi operatörleri ile paketlenmiş 10 nolu bileşik.....	53
Şekil 5.10. 17 Nolu bileşiğin kristal yapısı	53
Şekil 5.11. Simetri işlemi operatörleri ile paketlenmiş 17 nolu bileşik	54
Şekil 5.12. ZBA (üst) ve bileşik 10 (alt) için 2D ligand etkileşim diyagramı	58
Şekil 5.13. ZBA (sol), bileşik 10 (orta) ve 17 (sağ) ile birlikte hedefin bağlama yüzeyi	59
Şekil 5.14. Tüm bileşiklerin bitki patojenlerine karşı LD ₅₀ dozları	64
Şekil 5.15. Hedef bileşikler için yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışması	65
Şekil EK B.1. 5-(Tiyofen-2-ilmetil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2a) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	80
Şekil EK B.2. 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2b) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	80
Şekil EK B.3. 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2b) bileşiğine ait ¹ H NMR exchange spektrumu (DMSO-d ₆ + D ₂ O)	81
Şekil EK B.4. 6-Fenil-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	81
Şekil EK B.5. 6-(4-Bromofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	82
Şekil EK B.6. 6-(4-Klorofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (6) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	82
Şekil EK B.7. 6-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	83
Şekil EK B.8. 6-(4-Metoksifenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (8) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	83
Şekil EK B.9. 6-(4-Nitrofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (9) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	84
Şekil EK B.10. 4-(2-(Tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	84
Şekil EK B.11. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (11) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	85
Şekil EK B.12. 6-(Naftalen-2-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	85
Şekil EK B.13. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	86
Şekil EK B.14. 6-(4-Bromofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (14) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	86
Şekil EK B.15. 6-(4-Klorofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (15) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	87

Şekil EK B.16. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	87
Şekil EK B.17. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (17) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	88
Şekil EK B.18. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	88
Şekil EK B.19. 4-(2-(3,4-Dimetoksibenzil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (19) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	89
Şekil EK B.20. 6-([1,1'-Bifenil]-4-yl)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (20) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	89
Şekil EK B.21. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (21) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	90
Şekil EK C.1. 5-(Tiyofen-2-ilmetil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2a) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	92
Şekil EK C.2. 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2b) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	92
Şekil EK C.3. 6-Fenil-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	93
Şekil EK C.4. 6-(4-Bromofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (5) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	93
Şekil EK C.5. 6-(4-Klorofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (6) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	94
Şekil EK C.6. 6-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	94
Şekil EK C.7. 6-(4-Metoksifenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (8) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	95
Şekil EK C.8. 6-(4-Nitrofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (9) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	95
Şekil EK C.9. 4-(2-(Tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	96
Şekil EK C.10. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (11) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	96
Şekil EK C.11. 6-(Naftalen-2-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	97
Şekil EK C.12. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	97
Şekil EK C.13. 6-(4-Bromofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (14) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	98

Şekil EK C.14. 6-(4-Klorofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (15) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	98
Şekil EK C.15. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	99
Şekil EK C.16. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4] tiyadiazol (17) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	99
Şekil EK C.17. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	100
Şekil EK C.18. 4-(2-(3,4-Dimetoksibenzil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6- il)benzonitril (19) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	100
Şekil EK C.19. 6-([1,1'-Bifenil]-4-İl)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1- b][1,3,4] tiyadiazol (20) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	101
Şekil EK C.20. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (21) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	101
Şekil EK D.1. 5-(Tiyofen-2-ilmetil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2a) bileşiğine ait IR spektrumu.....	103
Şekil EK D.2. 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2b) bileşiğine ait IR spektrumu.....	103
Şekil EK D.3. 6-Fenil-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait IR spektrumu	104
Şekil EK D.4. 6-(4-Bromofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (5) bileşiğine ait IR spektrumu.....	104
Şekil EK D.5. 6-(4-Klorofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (6) bileşiğine ait IR spektrumu.....	105
Şekil EK D.6. 6-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait IR spektrumu.....	105
Şekil EK D.7. 6-(4-Metoksifenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (8) bileşiğine ait IR spektrumu.....	106
Şekil EK D.8. 6-(4-Nitrofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (9) bileşiğine ait IR spektrumu.....	106
Şekil EK D.9. 4-(2-(Tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6- il)benzonitril (10) bileşiğine ait IR spektrumu.....	107
Şekil EK D.10. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (11) bileşiğine ait IR spektrumu.....	107
Şekil EK D.11. 6-(Naftalen-2-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait IR spektrumu.....	108
Şekil EK D.12. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait IR spektrumu.....	108
Şekil EK D.13. 6-(4-Bromofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (14) bileşiğine ait IR spektrumu.....	109

Şekil EK D.14. 6-(4-Klorofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (15) bileşiğine ait IR spektrumu.....	109
Şekil EK D.15. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait IR spektrumu.....	110
Şekil EK D.16. 12-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4] tiyadiazol (17) bileşiğine ait IR spektrumu.....	110
Şekil EK D.17. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait IR spektrumu.....	111
Şekil EK D.18. 4-(2-(3,4-Dimetoksibenzil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6- il)benzonitril (19) bileşiğine ait IR spektrumu.....	111
Şekil EK D.19. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1- b][1,3,4] tiyadiazol (20) bileşiğine ait IR spektrumu.....	112
Şekil EK D.20. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (21) bileşiğine ait IR spektrumu.....	112
Şekil EK E.1. 5-(Tiyofen-2-ilmetil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2a) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	114
Şekil EK E.2. 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2b) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	114
Şekil EK E.3. 6-Fenil-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait kütle spektrumu	115
Şekil EK E.4. 6-(4-Bromofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (5) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	115
Şekil EK E.5. 6-(4-Klorofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (6) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	116
Şekil EK E.6. 6-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	116
Şekil EK E.7. 6-(4-Metoksifenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (8) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	117
Şekil EK E.8. 6-(4-Nitrofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (9) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	117
Şekil EK E.9. 4-(2-(Tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6- il)benzonitril (10) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	118
Şekil EK E.10. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (11) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	118
Şekil EK E.11. 6-(Naftalen-2-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	119
Şekil EK E.12. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	119
Şekil EK E.13. 6-(4-Bromofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (14) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	120

Şekil EK E.14. 6-(4-Klorofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (15) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	120
Şekil EK E.15. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	121
Şekil EK E.16. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4] tiyadiazol (17) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	121
Şekil EK E.17. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	122
Şekil EK E.18. 4-(2-(3,4-Dimetoksibenzil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6- il)benzonitril (19) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	122
Şekil EK E.19. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1- b][1,3,4] tiyadiazol (20) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	123
Şekil EK E.20. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiyadiazol (21) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	123

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 3.1. Mishra tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşik	14
Çizelge 3.2. Sancak vd. sentezledikleri bileşikler.....	15
Çizelge 3.3. Terzioğlu ve Gürsoy'un sentezledikleri bileşikler.....	16
Çizelge 3.4. Kolavi vd. sentezledikleri bileşikler	17
Çizelge 3.5. Jadhav vd. sentezledikleri bileşikler	18
Çizelge 3.6. Gadad vd. sentezledikleri bileşikler.....	19
Çizelge 3.7. Alageon ve Alagawadi'nin sentezledikleri bileşikler	20
Çizelge 3.8. Atta vd. sentezledikleri bileşikler	21
Çizelge 3.9. Noolvi vd. sentezledikleri bileşikler	22
Çizelge 3.10. Noolvi vd. sentezledikleri bileşikler	23
Çizelge 3.11. Yadav vd. sentezledikleri bileşikler.....	24
Çizelge 3.12. Patel vd. sentezledikleri bileşikler	25
Çizelge 3.13. Chandrakantha vd. sentezledikleri bileşikler	25
Çizelge 3.14. Patel vd. sentezledikleri bileşikler	26
Çizelge 3.15. Bhatia ve Kaur sentezledikleri bileşikler	27
Çizelge 3.16. Kamal vd. sentezlenen bileşikler	27
Çizelge 3.17. Kamal vd. sentezledikleri bileşikler	28
Çizelge 3.18. Kumar vd. sentezledikleri bileşikler	29
Çizelge 3.19. Ramprasad vd. sentezlenen bileşikler	30
Çizelge 3.20. Alwan vd. sentezledikleri bileşikler	31
Çizelge 3.21. Er vd. sentezledikleri bileşikler	32
Çizelge 5.1. 7 ve 8 Nolu bileşiklere ait kristal verileri.	55
Çizelge 5.2. 10 ve 17 Nolu bileşiğe ait kristal verileri.....	56
Çizelge 5.3. 4-21 Nolu bileşiklerin ve doğal ligant ZBA'nın doküman skorları	57
Çizelge 5.4. Tüm bileşiklerin bitki patojenlerine karşı antifungal etkinlik değerleri (İnhibisyon bölgesi = I.Z)	61
Çizelge 5.5. Tüm bileşiklerin bitki patojenlerine karşı antifungal etkinlik değerleri (İnhibisyon bölgesi = I.Z)	62

Çizelge 5.6. Tüm bileşiklerin bitki patojenlerine karşı inhibisyon yüzde değerleri (P.I)	63
---	----



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

°C	: Santigrat
OH	: Hidroksil
O	: Oksijen
N	: Azot
H	: Hidrojen
S	: Kükürt
R	: Sübstitüent
C	: Karbon
Ar	: Aromatik halka
EtOH	: Etil alkol
H ₂ O	: Su
HCl	: Hidroklorik asit
P ₂ S ₅	: Fosfor pentasülfür
H ₂ S	: Hidrojen sülfür
HNO ₂	: Nitröz asit
H ₂ SO ₄	: Sülfürik asit
CH ₃ OH	: Metil alkol
NH ₂ NH ₂	: Hidrazin
NaOH	: Sodyum hidroksit
TFA	: Trifloroasetik asit
DMF	: Dimetil formamit
g	: Gram
ml	: Mililitre
CHCl ₃	: Kloroform
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat

cm	: Santimetre
ppm	: Milyonda bir
KBr	: Potasyum bromür
DMSO	: Dimetil sülfoksit
CDCl ₃	: Dötörökloroform
TMS	: Trimetil silan
D ₂ O	: Dötöryum oksit
Tyd	: Tiyadiazol
CF ₃ COOH	: Trifloroasetik asit

KISALTMALAR

NMR	: Nuclear Magnetic Resonance (Nükleer Manyetik Rezonans)
IR	: Infrared (Kızıl Ötesi)
MS	: Mass Spectrometry (Kütle Spektrometrisi)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)
SAR	: Structure Analysis Relations (Yapı Analiz İlişkileri)
PDA	: Patates Dekstroz Agar

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Mikrobiyal enfeksiyonlar, dünyada milyonlarca canlının yaşamına mal olan nedenlerden sadece biridir. Antimikrobiyal ilaçlar, mikrobik enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Ama, mikroorganizmalarda meydana gelen direncin artması, bu tarzdaki ajanların etkilerinin az olmasına neden olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, antimikrobiyal ilaçların biyolojik etkinliğini artırma ihtiyacı olmuştur.

Antimikrobiyal ajanlar, mikropların ölmesini ya da büyümesini yavaşlatan kimyasal ilaçlardır. Yeni antibiyotik ilaçlara olan ihtiyaç, yaygın patojenin çoklu ilaç direncinin gelişmesi, yeni enfeksiyonların aniden ortaya çıkması ve çoklu ilaç direnç ajanlarının potansiyel kullanımından dolayı hiç olmadığından daha çok artmıştır. Antimikrobiyal direnç; zatürre, tüberküloz, sıtma ve AIDS gibi enfeksiyonların yönetimini zorlaştırmaktadır.

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 nedeniyle 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.

Heterosiklik bileşikler; yapılarında bir ya da daha fazla karbon atomunun yerini N, S ve O gibi atomların aldığı, bir veya daha çok halkalı organik bileşiklerdir. Heterosiklik bileşikler doğal yaşamda çok fazla bulunur ve kullanım alanları çok fazladır. Yapısında azot ve kükürt bulunduran heterosiklik bileşiklerin biyolojik aktiviteleri ise

uzun yıllardan beri bilinmekte olup, sahip oldukları bu biyolojik aktiviteler nedeniyle yaşamımızdaki etkileri büyüktür. Doğada sık bulunmalarının yanı sıra laboratuvar ortamında da kolaylıkla elde edilmelerinden dolayı, heterosiklik bileşiklerin önemi daha da büyümüştür. Herbisit ve pestisit olarak kullanılabilen heterosiklik bileşikler, aynı zamanda boya ve ilaç sanayisi dışında birçok endüstri alanında da kullanılmaktadırlar.

Bu tez çalışması, genel olarak literatür taraması ve deneysel çalışmalar olmak üzere iki kısımda değerlendirilebilir. Bu bölümler kendi içerisinde alt kısımlara ayrılmıştır. Tezde deneysel aşamalarda sentezlenen bileşiklerin yapı formülleri Formüller Tablosu'nda verilmiştir. Çalışmanın ilk bölümünde heterosiklik bileşikler hakkında genel bilgiler verilerek giriş yapılmıştır.

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

Çalışmanın üçüncü bölümünde; hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri ile ilgili yapılan çalışmalar literatür araştırması olarak verilmiştir.

Çalışmanın dördüncü bölümünde; sentez, antifungal aktivite ve docking çalışmalarına ait deneysel kısımlar ayrıntılı olarak tüm spektral veriler ile birlikte bu kısımda verilmiştir.

Çalışmanın beşinci yani son bölümünde ise; sentezlenen tüm bileşiklerin spektral yorumları, antifungal aktivite ve docking sonuçları literatürel verilere dayandırılarak açıklanmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. İMİDAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.1.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri

Heterosiklik bileşikler, halkalarındaki bir ya da birkaç karbon atomunun yerini başka element atomlarının aldığı bir ya da birden çok halkalı organik kimyasal bileşikler sınıfıdır. Karbon ve hidrojen atomlarının dışında oksijen, azot ve kükürt gibi hetero atomlardan birini veya birkaçını içeren ve en fazla konjüge çifte bağa sahip halkalı yapılara heterosiklik bileşikler denir. Heterosiklik bileşiklerin çok sayıda uygulama alanı bulunmaktadır ve özellikle hayati işlemleri etkilemektedir [1].

Beş üyeli heterosiklik bileşiklerin başında, 3 karbon ve bunun yanında 1 ve 3 pozisyonlarında 2 azot atomu bulunduran imidazol gelmektedir. İmidazol amfoterik yapısından dolayı elektofilik ve nükleofilik ataklara karşı duyarlıdır. Yüksek sıcaklığa, asit-baz, yükseltgenme ve indirgenme reaksiyonlarına karşı oldukça kararlıdır [2].

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



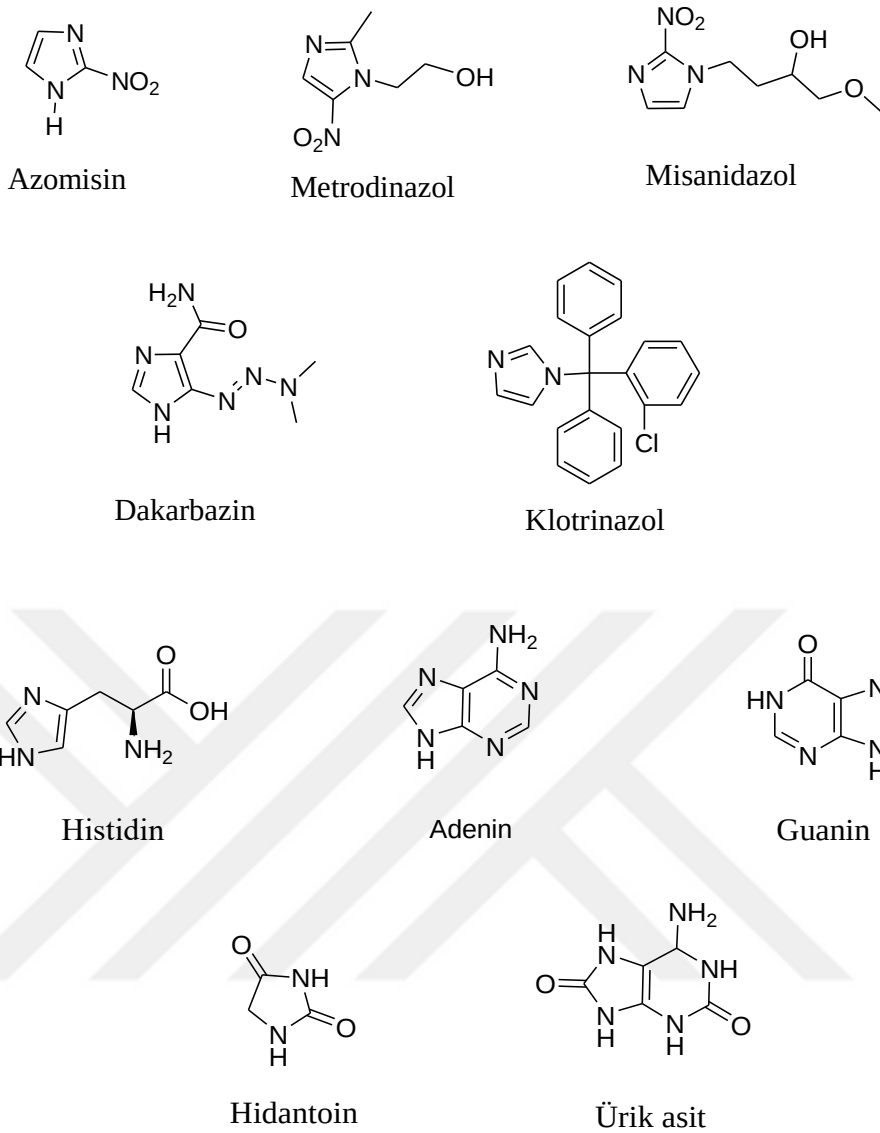
Şekil 2.1. İmidazol’ün yapısı.

İmidazol halkası doğada çok yaygındır ve imidazol yapısı özellikle histamin ve histadin gibi insan vücudu içinde bazı yapılarda kritik rol oynarlar [3]. Kompleks bileşiklerin sentez ve karakterizasyonları, kullanım alanları ve farklı ortamlardaki davranışları, bu bileşiklerin önemini artırmıştır. İmidazol türevleri antimikrobakteriyal [4], antitüberküloz [5], antifungal [6], antiviral [7], antibakteriyel [8], antikanser [9] gibi çeşitli aktiviteler gösterirler.

İmidazol çekirdeği, ilaç keşfinde önemli bir yapıtaşdır. Son zamanlarda imidazol ve imidazolyum türevleri, potansiyel etkin tedavisel ajanlar olarak anti mikrobiyal çalışmalar oldukça geniş yer tutmaktadır [10]. Bazı literatür araştırmalarında imidazol türevleri; antifungal ve antimikrobiyal [11], iltihap sökücü ve ağrı kesici [12], antitüberküloz [13] , antidepresant [14], antikanser [15], virüs önleyici [16] ve lanşmanya önleyici [17] gibi çeşitli tedavisel aktiviteler göstermektedir. Doğada bulunan birçok bileşikte imidazol halkası bulunur. İmidazol halkası içeren birçok sentetik ilaç da yapılmıştır.

İmidazol yapısı içeren ve ilaç olarak kullanılan birçok bileşik bilinmektedir. Örnek olarak 2-nitro imidazol (azomisin) ve 1-(2-hidroksietil)-2-metil-5-nitroimidazol (metronidazol) antibakteriyel ajan olarak trikomoniyaz tedavisinde kullanılmaktadır. Metronidazol ve diğer nitroimidazoller (misonidazol), dakarbazin ve klotrimazol önemli kanser ilaçlarındandır.

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 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 [18].



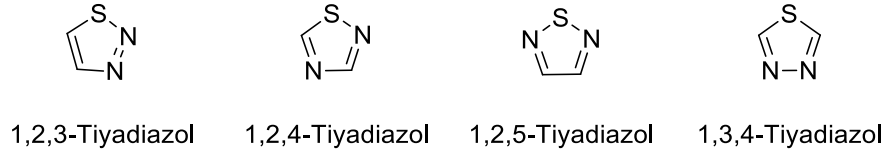
Şekil 2.2. Yapısında imidazol grubu bulunduran bazı bileşikler ve ilaçlar.

2.2. TİYADİAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.2.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikler

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 bir halkada iki azot ve bir kükürt atomu içeren sistemler Hantzsch-Windman adlandırmasına göre tiyadiazol halkası olarak bilinir. Heteroatomlarının halka içerisindeki konumuna göre 1,2,3-tiyadiazol,

1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol olmak üzere dört izomeri mevcuttur. Şekil 2.3’de tiyadiazolün 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 [19].

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-Halojen-1,3,4-tiyadiazoller, nükleofillerle reaksiyona girme kapasitesi olan ve başka türevlerin sentezlerinde ara ürün olarak görev yapan bileşiklerdir.

1,3,4-Tiyadiazollerin farklı sübstitüent oluşturduğu bileşiklerde; antifungal, antibakteriyel, antimikrobiyal, antitüberküloz, antidepresant vb. gibi birçok aktivite görülmektedir. Tiyadiazoller arasında biyolojik aktivite özelliği en fazla olan türevler 1,3,4-tiyadiazollerdir.

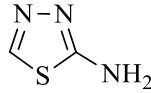
1,3,4-tiyadiazollerin farklı sübstitüentlerle oluşturduğu bileşiklerin antimikrobiyal, antitüberkülar, antikonvulsant ve antidepresant etkilerinin olduğu bilinmektedir [21-28]. Ayrıca açiltiyosemikarbazitten elde edilen 1,3,4-tiyadiazol antiinflamatuvar etkiye sahiptir [27]. *Mycobacterium tuberculosis* bakterisinin yol açtığı tüberküloz hastalığının tedavisinde ve HIV enfeksiyonlarında ilaç geliştirmede 1,3,4-tiyadiazol ve türevleri sıklıkla kullanılmaktadır [29].

İmidazol ve 1,3,4-tiyadiazol ilaç kimyasında çokça kullanılan heterosiklik bileşikler olarak bilinmektedirler [30-31]. Günümüzde imidazol ve 1,3,4-tiyadiazol gibi çeşitli

biyolojik aktivitelere sahip bileşikleri içeren bileşiklerin sentezleri ve karakterizasyonları hızlı bir şekilde devam etmektedir [32-34].

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

1,3,4-Tiyadiazol halkasına, 2 konumundan amin (-NH₂) grubunun bağlanması ile oluşan bileşiklerdir. Şekil 2.4’de 2-amino-1,3,4-tiyadiazolün yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.4. 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 [35]. Şekil 2.5’te buna örnek bir reaksiyon gösterilmiştir.



Şekil 2.5. 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 seviyede antikanser aktivite sergiledikleri rapor edilmiştir [36].

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

IR Spektrumları

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri üzerinde yapılan çalışmalarda KBr tablette alınan 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, 3350-3100 cm⁻¹ aralığında amino grubuna ait N-H gerilme titreşimlerine ait absorpsiyon bantlarının görüldüğü saptanmıştır [37-40].

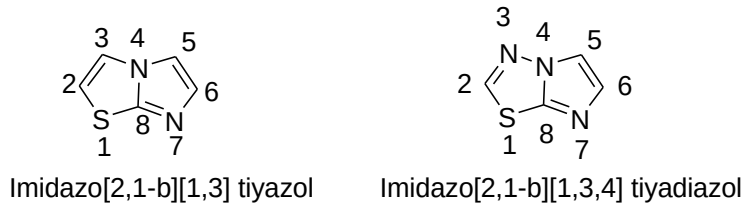
¹H NMR Spektrumları

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 [41].

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

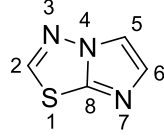
2.3.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri

Köprübaşı heterosiklik azot atomları içeren, dört heteroatom ve farklı π -konjugasyonlu iki sıkıştırılmış heterosiklik halka olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol ilk olarak 19. yy da 50'li yılların başında keşfedildi. Bu heterosiklik halka, tiyazol halkasındaki 3-CH grubunun, 3-N ile sübstitüe olduğu biyolojik olarak belirgin şekildeki imidazo[1,3]tiyazolün izosteridir. Şekil 2.6'da imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazolün ve imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazolün genel yapısı gösterilmiştir.

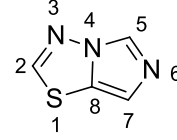


Şekil 2.6. İmidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol ve imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'ün yapıları.

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 çalışmalarda 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]tiyadiazolün genel yapısı gösterilmiştir.



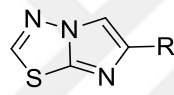
İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol



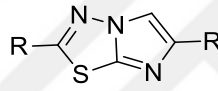
İmidazo[5,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol

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

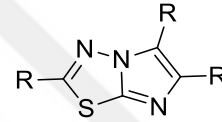
Son 60 yıl boyunca, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazolün kimyasal ve biyolojik alanlarında önemli gelişmeler gözlemlenmiştir. Literatürlerde yapısındaki C-2, C-5 yada C-6 pozisyonunda çeşitli değişiklikler içeren sayısız imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazollerin sentezi ve biyolojik aktiviteleri geniş ölçüde rapor edilmiştir [42]. Şekil 2.8'de bazı sübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin yapıları gösterilmiştir.



6-Sübstitüe



2,6-Disübstitüe

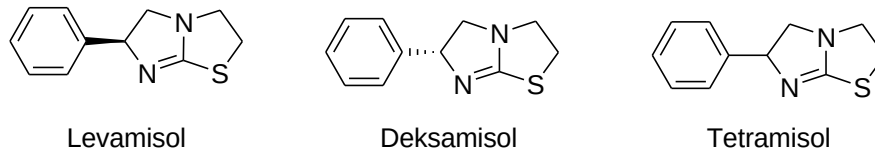


2,5,6-Trisübstitüe

Şekil.2.8. Çeşitli sübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin yapısı.

Sentezlenen türevlerinin çoğu, bazı spesifik enzimlerin inhibisyonunun yanısıra çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği rapor edilmiştir. Biyolojik aktiviteler; antibakteriyel, antifungal, lanşmanya türü parazit öldürücü, otları öldürücü (herbisit), antitüberküloz, antikanser, kurtköken, antikonvülsan, ağrı kesici (analjezik), antiinflamatuvar, ateş düşürücü, bölgesel anestezi, kalp kuvvetlendirici (kardiyotonik), idrar söktürücü (diüretik) içerir [43].

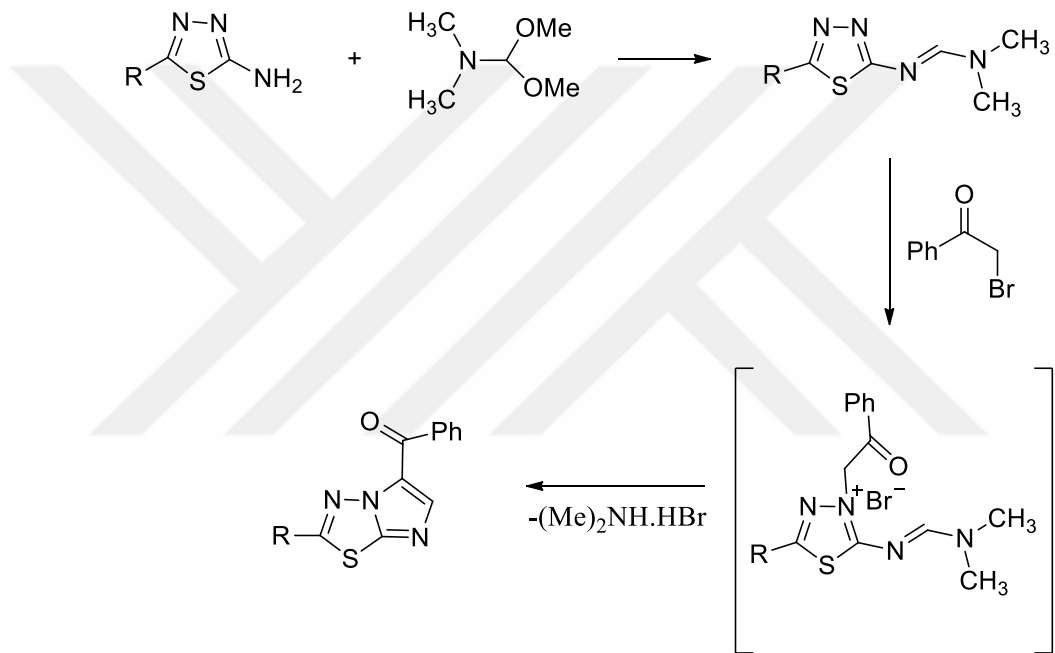
Özellikle bu bileşiklerin bağışıklık sistemini düzenleyici ve güçlendirici olarak kullanılan levamisol ve bunun izomerleri olan tetramisol ve deksamisol'ün bir biyo-izosterik'i olması, antikanser aktivite çalışmalarının bu tarafa doğru kaymasına neden olmuştur [44-48]. Ayrıca imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller ve onların türevleri ile yapılan bazı çalışmalarda bu tür bileşiklerin herbisit, insektisit ve boya yapımı gibi çeşitli endüstriyel alanlarda da kullanıldığı rapor edilmiştir [49-50]. Şekil 2.9'da levamisol, deksamisol ve tetramisolün yapıları gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Levamisol, deksamisol ve tetramisol'ün yapıları.

2.3.2.2. *N*-(1,3,4-tiyadiazol-2-il)formamidin’lerden Sentezi

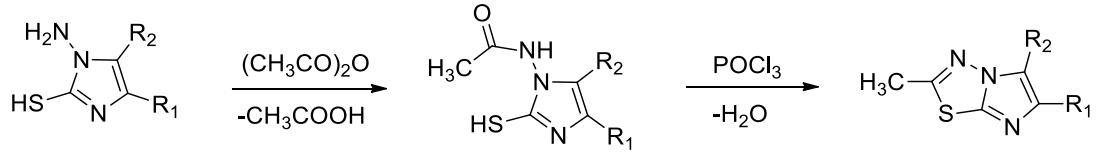
N-(1,3,4-tiyadiazol-2-il)formamidin’ler fenasil bromür (α -haloketonlar ya da 2-bromoasetofenon) türevleri ile reaksiyona sokulduklarında hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenebilmektedir. Bu yöntem imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol yapısının 5 pozisyonunda benzoil grubunun ve 6 pozisyonunda herhangi bir sübstitüe grubun olmadığı bileşiklerin sentezi için uygun bir yöntem sunmaktadır. Şekil 2.11’de *N*-(1,3,4-tiyadiazol-2-il)formamidinlerden imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol sentezi gösterilmektedir.



Şekil 2.11. *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-merkpto-4,5-disübstitüe İmidazollerden Sentezleri

2-Benzilmerkpto-5,6-disübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevli bileşikler hidrazin hidrat ile ısıtıldıklarında 1-amino-2-merkpto-4,5-disübstitüe imidazollere dönüşür. Daha sonra bu bileşik türevleri fosfor oksiklorür (POCl₃) ile 1-açıl türevlerinin halkalaşması sayesinde yine hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenebilmektedir. Şekil 2.12’de ilgili reaksiyon gösterilmiştir [52].

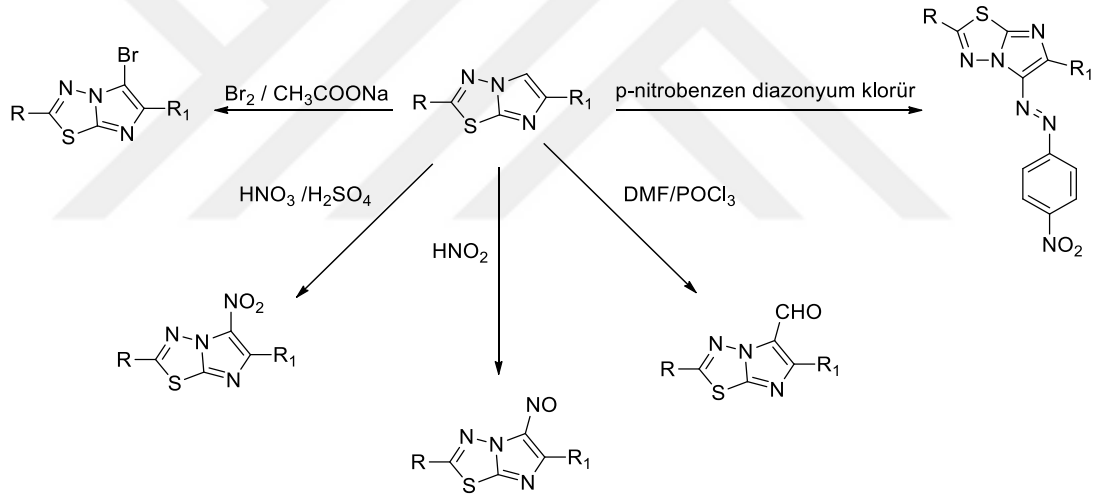


Şekil 2.12. 1-Amino-2-merkpto-4,5-disübstitüe imidazolden imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevinin sentezi.

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

2.3.3.1. Elektrofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları

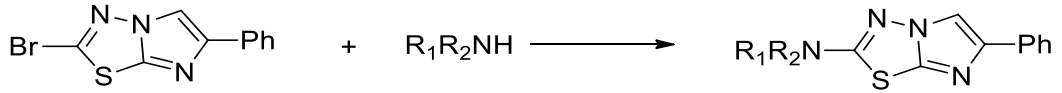
İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin elektrofilik yer değiştirme reaksiyonlarına karşı 5 pozisyonlarında oldukça reaktiftir. Şekil 2.13'te bu bileşiklerde meydana gelen elektrofilik yer değiştirme reaksiyonları gösterilmiştir [53].



Şekil 2.13. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinde meydana gelen çeşitli elektrofilik yer değiştirme reaksiyonları.

2.3.3.2. Nükleofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları

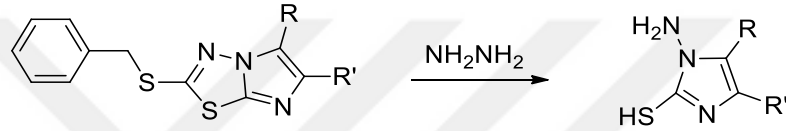
2-Alkilaminoimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri uygun alkil aminlerle reaksiyonundan nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları meydana gelmektedir Şekil 2.14'te imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarına genel bir örnek verilmiştir [53].



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

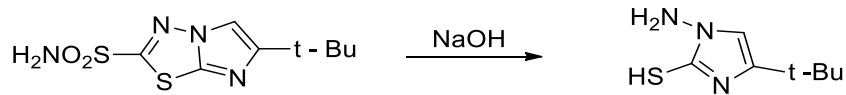
2.4.3. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol Türevlerinde Halka Kırılma Reaksiyonları

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 2.15’de gösterilmiştir.



Şekil 2.15. 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 [53]. İlgili reaksiyon örneği Şekil 2.16’da gösterilmiştir.



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

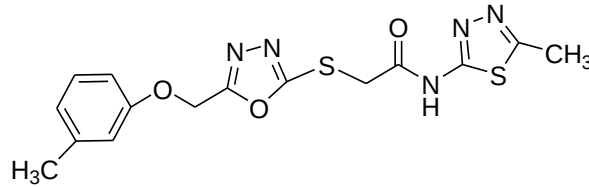
BÖLÜM 3

LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

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

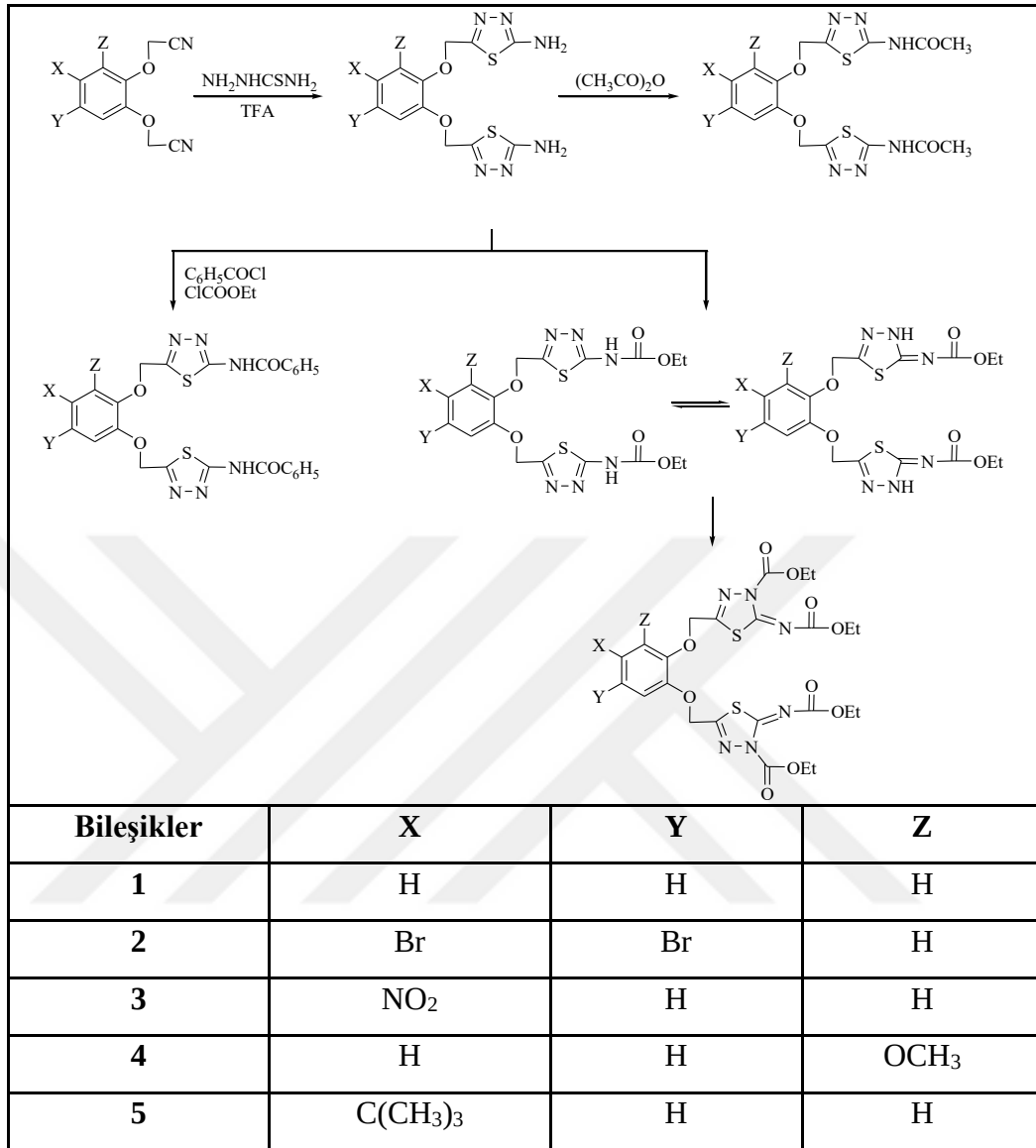
Mishra 1983 yılında 5-sübstitüfenoksimetil-2-[N-(2-alkil-1,3,4-tiyadiazol-5il)karbamoil metiltiyo]-1,3,4-oksasiazol türevi bileşikleri sentezlemiş, antimikrobiyal, insektisidal ve asetilkolin estera inhibitör aktivitelerini test etmiştir. 1,3,4-tiyadiazol halkasının 2-konumunda metil içeren türevin, test edilen aktivitelere karşı en aktif bileşik olduğunu saptamıştır. Sentezlenen bileşik Çizelge 3.1’de verilmiştir [54].

Çizelge 3.1. Mishra tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşik.



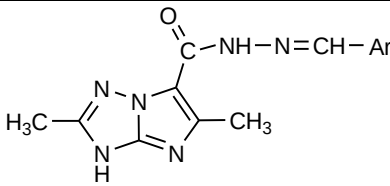
Sancak vd. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada, 1,3,4-tiyadiazollerin sülfonamid türevlerinin bazı sitotoksik bileşiklerle kombinasyonlarının, kanser tedavisinde düzenleyici olarak davrandığının belirlenmesi üzerine, antitümör ilaçları olarak 1,3,4-tiyadiazol ve türevlerinin sentezlenmesi yoluna gidilmiş, National Cancer Institute, USA, tarafından seçilen bileşiklerin üç insan tümör hücresi üzerinde, göğüs kanseri (MCF7), akciğer kanseri (NCI-H460) ve merkezi sinir sistemi üzerinde gelişen bir kanser türü CNS (8SF-268) üzerinde gelişen inhibisyon özellikleri taranmış, tiyadiazoller; asetil ve etoksi karbonil grupları içeren tiyadiazol bileşiklerinin, antitümöral maddelerinin yeni bir sınıfı olarak izah edilebileceği sonucuna varılmıştır [55]. İlgili sentez şeması Çizelge 3.2.’de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Sancak vd. (2007) yılında sentezledikleri bileşikler.



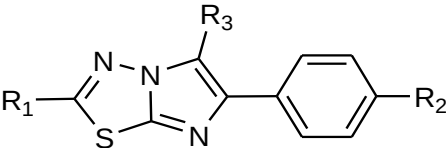
Terzioğlu ve Gürsoy 2003 yılında 2,6-dimetilimidazo-[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazitten 2,6-dimetil-*N'*-substitüe fenilmetilen-imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol-5-karbohidrazit türevlerini sentezlediler. Sentezlenen bu bileşikler (3a-3h), bir doz *in vitro* birincil sitotoksosite testi olan Ulusal Kanser Enstitüsü'nde 3-hücre hattında değerlendirildi. Bu denemedeki aktivite kriterini geçen 2 bileşikten biri olan 2,6-dimetil-*N'*-(2-hidroksifenilmetildien)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazit en iyi sitotoksisiteyi gösterdi. Bu bileşik, bir yumurtalık kanseri hücresi çizgisindeki (OVCAR log₁₀ GI₅₀ değeri /5.51), Ulusal Kanser Enstitüsü'nde *in vitro* taramasında 60 insan tümör hücre hattı karşı en yüksek aktiviteyi gösterdi. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.3'de verilmiştir [56].

Çizelge 3.3. Terzioğlu ve Gürsoy'un sentezledikleri bileşikler.


R
C ₆ H ₅
4-CH ₃ C ₆ H ₄
2-HOC ₆ H ₄
4-CH ₃ OC ₆ H ₄
4-BrC ₆ H ₄
4-ClC ₆ H ₄
4-FC ₆ H ₄
4-NO ₂ C ₆ H ₄

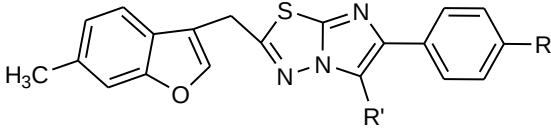
2005 yılında Kolavi vd. bir dizi 2,6-disübsitüe ve 2,5,6-trisübsitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlediler. Sentezledikleri bileşiklerin bazıları *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv'e karşı antitüberküloz, *Escherichia coli* ve *Bacillus cirrhosis*'e karşı antibakteriyel ve *Aspergillus niger* ve *Penicillium wortmanni*'ye karşı antifungal aktivite gösterdiler. Test edilen bileşikler arasında, 2-(2-furil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol-5-karbaldehit (6c) ve (2-sikloheksil-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-il) metanolün (7a) en yüksek (% 100) inhibisyon aktivitesini göstermiştir. Bileşik 6a, 6b, 7c ve 8a MIC>6.25 µg/ml' lik bir inhibisyon ile sırasıyla yüzde 36, 30, 15 ve 20 ile ılımlı antitüberküloz aktivite sergiledi. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.4'de verilmiştir [57].

Çizelge 3.4. Kolavi vd. sentezledikleri bileşikler.

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

Jadhav vd. 2007 yılında bir dizi 6-substitue ve 5,6-disubstitue 2-(6-metil-benzofuran-3-ilmetil)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol serisi sentezlediler. Bu yeni bileşiklere *in vivo* ortamda analjezik ve anti-imflammatuvar akivitesi testleri yapıldı. Nitel SAR çalışmaları, imidazo halkasındaki klor sübstitüsyonu ve imidazol halkasındaki C-5 pozisyonundaki formil grubu girişinin anti-imflammatuvar ve analjezik aktiviteleri arttırdığını göstermektedir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.5’de verilmiştir [58].

Çizelge 3.5. Jadhav vd. sentezledikleri bileşikler.

	
R	R'
Br	H
Cl	4-metilen morfolin
NO ₂	-CHO
	-CH ₂ OH
	-CN
	-CH=N-OH

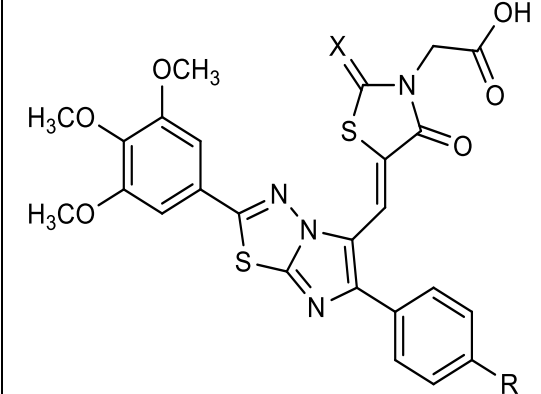
Gadad vd. 2008 yılında, 2-amino-5-triflorometil/sülfonamido-1,3,4-tiyadiazol ve sübstitüe α -bromo-1,2-(p-sübstitüe)diaril-1-etanon ile tepkimesi sonucunda 2-triflorometil/sülfonamido-5,6-diarilsubstitue imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin serisini sentezlediler. Bu bileşiklerin yapıları IR, H NMR, C NMR, MS ve HRMS verileri ile aydınlatıldı. Bu bileşikler, karrajın ile indüklenen sıçan pençe ödemi yönteminde selekoksib ile karşılaştırılabilir önemli anti-inflamatuar aktivite (%70.09-42.32) sergilemiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.6'da verilmiştir [59].

Çizelge 3.6. Gadad vd. sentezledikleri bileşikler.

R	R'	R''
H	SCH ₃	CF ₃
OCH ₃	SCH ₃	CF ₃
OCH ₃	OCH ₃	CF ₃
OCH ₃	H	CF ₃
H	CH ₃	CF ₃
H	SO ₂ CH ₃	CF ₃
OCH ₃	OCH ₃	SO ₂ NH ₂
OCH ₃	H	SO ₂ NH ₂
OCH ₃	F	SO ₂ NH ₂
OCH ₃	SO ₂ CH ₂	SO ₂ NH ₂

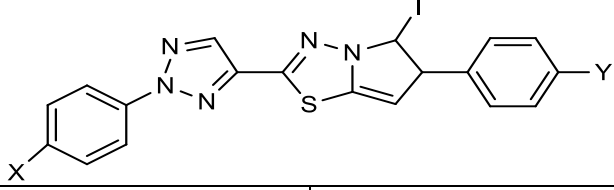
Alageon ve Alagawadi 2010 yılında, 3,4,5-trimetoksibenzoik asit ve tiyosemikarbezitlerin reaksiyonu ile imidazo [2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol türevleri sentezlediler. Daha sonra Vilsmeier-Haack reaktifi ile olan reaksiyonundan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-karbaldehit türevlerini elde ettiler. Bu bileşiğin 2-(2,4-dioksothiazolidin-3-il) asetik asit ile Knoevenagel kondenzasyonu sonucunda 2-((5*Z*)-5-((2-(3,4,5-trimetoksifenil)-6-arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetikasit ve 2-((5*Z*)-5-((2-(3,4,5-trimetoksifenil)-6-arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metilen)-4-okso-2-tiyookso-tiyazolidin-3-il)asetikasit türevleri sentezini gerçekleştirdiler. Yeni sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, NMR ve elemental analiz ile aydınlatıldı. Bütün bileşikler, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri için tarandı. Bazı bileşikler, iyi antibakteriyel ve antifungal aktivite sergiledikleri görüldü. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.7’de verilmiştir [60].

Çizelge 3.7. Alageon ve Alagawadi'nin sentezledikleri bileşikler.

			
X	R	X	R
O	H	S	H
O	4-CH ₃	S	4-CH ₃
O	4-OCH ₃	S	4-OCH ₃
O	4-NO ₂	S	4-NO ₂
O	4-Br	S	4-Br
O	4-Cl	S	4-Cl

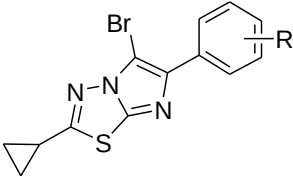
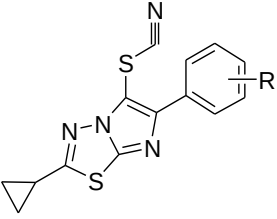
Atta vd. 2011 yılında, 2-aril-2H-1,2,3-triazol-4-karboksilik asitlerin tiyosemikarbazit ile reaksiyonu sonucu 2-Amino-5-(2-aril-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4-tiyadiazollerini elde ettiler. Bunların fenasil (p-sübsitüe fenasil) bromürlerle reaksiyonu ile 6-aril-2-(2-aril-2H-1,2,3-triazol-4-il) imidazo [2,1-b][1,3,4]tiyadiazol türevlerini elde ettiler. Daha sonra bu türevlerin 5-pozisyonundan elektrofilik reaktiflerle Çizelge 3.6.'daki bileşikler elde edildi. Bu bileşiklerin bazılarının, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* mikroorganizmalarına karşı orta derecede etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.8'de verilmiştir [61].

Çizelge 3.8. Atta vd. sentezledikleri bileşikler.

	
X	Y
H	H
H	Br
H	Cl
Br	H
Br	Br
Br	Cl
Cl	H
Cl	Br
I	Cl

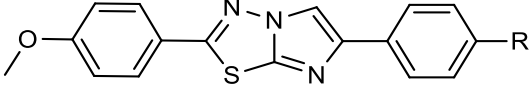
Noolvi vd. 2011 yılında, 2-amino-5-siklopropil-1,3,4-tiyadiazol ve fenasil bromürden bir dizi 2,5,6-trisübsitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlediler. Bu sübstütientlerin antitümör etkinlik üzerindeki etkisini incelemek için ayrıca 5-bromo 5 (a-k) ve 5-tiyosiyanato 6 (a-k) türevleri sentezlenmiştir. Yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve MS ile aydınlatılan bileşiklerden olan 5-bromo-6-(4-klorofenil)-2-siklopropil imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol, anti kanser aktivitesi için ABD'de Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) yapılan incelemede lösemi kanser hücresine karşı en aktif bileşik olduğu bulundu ve NSC kodu aldı. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.9'da verilmiştir [62].

Çizelge 3.9. Noolvi vd. sentezledikleri bileşikler.

 1-11		 12-22	
Bileşikler	R	Bileşikler	R
1	H	12	H
2	4-Cl	13	4-Cl
3	4-Br	14	4-Br
4	4-Fl	15	4-Fl
5	2,4-Cl ₂	16	2,4-Cl ₂
6	2,4-(OH) ₂	17	2,4-(OH) ₂
7	3-NH ₂	18	3-NH ₂
8	4-NH ₂	19	4-NH ₂
9	3-NO ₂	20	3-NO ₂
10	4-NO ₂	21	4-NO ₂
11	2-OH	22	2-OH

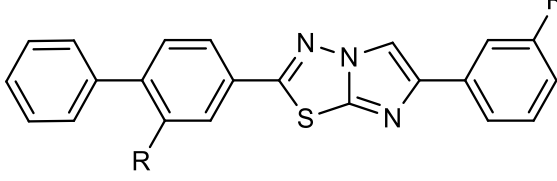
Noolvi vd. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada öncelikle 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşikler çeşitli 2-bromoasetofenon türevleri ile reaksiyona sokularak 2,6-disüstitüimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin insan 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 3.10’da verilmiştir [63].

Çizelge 3.10. Noolvi vd. sentezledikleri bileşikler.

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

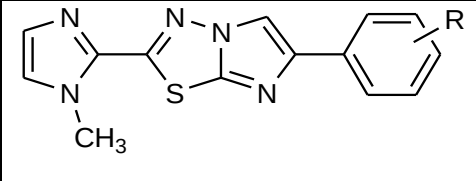
Yadhav vd. 2012 yılında yaptıkları çalışmada, imidazol ve 1,3,4- tiyadiazolü birlikte içeren bazı yeni imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol heterosiklik türevlerinin sentezini rapor etmişlerdir. Yeni sentezlenen bileşiklerin *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Bacillus subtilis* suşlarına karşı antibakteriyel aktivite ve *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Aspergillus niger*'e karşı antifungal aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir. Bileşiklerin standartlara kıyasla iyi aktiviteler sergiledikleri görülmüştür. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.11’de verilmiştir [64].

Çizelge 3.11. Yadav vd. sentezledikleri bileşikler.

	
R	R'
H (3, 6, 10a-h)	H
F (4, 7, 11a-h)	Cl
	F
	2'4'-di Cl
	4' NH ₂
	2',4'- di OH
	4' Br
	2' OH

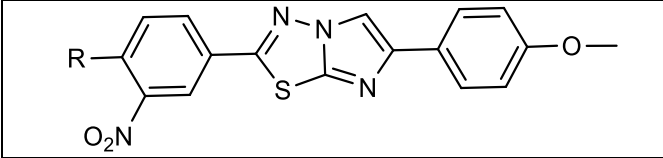
Patel vd. 2013 yılında, bir dizi imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerini sentezlemişler, yapılarını IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve MS spektrumu tekniği ile karakterizasyonunu yapmışlardır. Sentezledikleri bileşikler, US National Institutes of Health, NIAID bölümü tarafından yürütülen TAACF TB tarama programının bir parçası olarak Alamar Blue duyarlılık testi kullanılarak, *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı *in vitro* antitüberküloz aktiviteleri için değerlendirilmiş ve test edilen bileşikler arasında 2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5f) test edilen diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında en yüksek (% 98) MIC ile 3.14 Ig/ml inhibitör aktivite gösterdiği bulunmuştur. Daha sonra, bazı potansiyel bileşikler, MTT tahlilini kullanarak bir memeli Vero hücre hattına karşı sitotoksik etkinlikleri açısından değerlendirilmiştir. Sonuçlar, bu bileşiklerin sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda antitüberküloz etkinlik sergilediğini ortaya koyulmuştur. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.12’de verilmiştir [65].

Çizelge 3.12. Patel vd. sentezledikleri bileşikler.

	
R	
3-NO ₂	4-NO ₂
4-Br	4-CH ₃
4-Cl	3-OH
4-F	2,4-diCl
2-OH	2,4-diOH

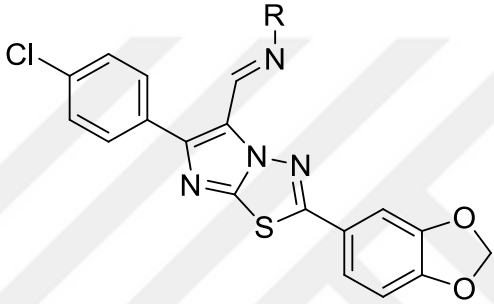
Chandrakantha vd. 2013 yılında 5-(4-floro-3-nitro-fenil)-[1,3,4]tiyadiazol-2-ilamin'den başlayarak N-[5-(4-(alkil/aril)-3-nitro-fenil)-[1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2,2-dimetil-propiyonamid ve 6-(4-metoksi-fenil)-2-(4-(alkil/aril)-3-nitro-fenil)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol türevleri sentezini gerçekleştirdiler. Antifungal ve antibakteriyel testlerden geçirilen türevlerden bazıları 0,5-1,0 mg/ml'de farkedilebilir aktivite gösterdiler. Tüm sentezlenen bileşikler çeşitli spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi ve *in vitro* ortamda antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri gözlemlendi. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.13'de verilmiştir [66].

Çizelge 3.13. Chandrakantha vd. sentezledikleri bileşikler.

	
R	
Morfolin	Siklohegzil
N-CH ₃ -Piperazin	2,4-diflorobenzil
4-(CF ₃)-fenil piperidin	Pirolidin
Dimetil	Dietil
Tetrahidro Furfuril	n-bütül
Siklopentil	4-F-fenil

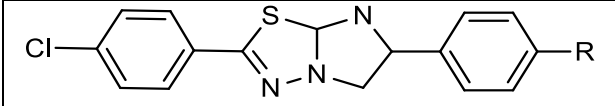
Patel vd. tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada yeni bir seri 2,5,6-trisüstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin *in vitro* antihiperlipidemik aktiviteleri incelenmiştir. Referans ilaç olarak fenofibrat kullanılmıştır. Fenofibrat ile kıyaslandığında, sentezlenen bileşiklerden 4, 5 ve 8 nolu bileşiklerde serum içindeki Total Kolesterol (TCH), Trigliserit (TG), Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) ve Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL) değerleri önemli derecede azalırken, Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) değerinin arttığı gözlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.14’de verilmiştir [67].

Çizelge 3.14. Patel vd. sentezledikleri bileşikler.

			
Bileşikler	R	Bileşikler	R
1	-C ₆ H ₅ -4-CH ₃	6	-C ₆ H ₅ -NHCO
2	-C ₆ H ₅ -3-OCH ₃	7	-C ₆ H ₅ -4-NO ₂
3	-C ₆ H ₅ -3-CH ₃	8	-C ₆ H ₅ -3-Cl-4-F
4	-C ₆ H ₅ -4-SO ₂ NH ₂	9	-C ₆ H ₅ -4-Br
5	-C ₆ H ₅ -4-COOH		

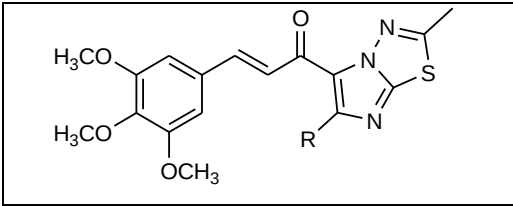
Bhatia ve Kaur 2014 yılında, çeşitli imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin sentezini ve bu türevlerin Gram Pozitif bakteri *Staphylococcus aureus*, Gram Negatif bakteri *Shigella flexneri* ve fungal *Candida albicans*’a karşı iyi antimikrobiyal aktiviteler sergilediklerini belirtmişlerdir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.15’de verilmiştir [68].

Çizelge 3.15. Bhatia ve Kaur'un sentezledikleri bileşikler.

	
R	
Cl	NO ₂
F	OCH ₃
Br	NH ₂
CH ₃	OH

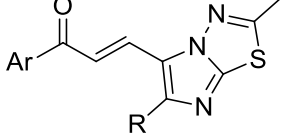
2014 yılında Kamal vd. Clasisen-Schmidt kondenzasyonu ile bir seri imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezi meydana getirdiler ve çeşitli insan kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivitelerini değerlendirdiler. Bu bileşikler, farkedilebilir antiproliferatif aktiviteler gösterdiler. İlginç bir şekilde bazı bileşikler (11a,11b), mevcut kanser hücrelerinde, 0,65'ten 2,25 μ M aralığında dağılım gösteren IC50 değerleri ile önemli sitotoksit aktivite sergilediler. SAR çalışmalarında, 3,4,5-trimetoksi grubuna sahip bileşiklerin, diğer kalkonlar ile kıyaslandığında, seçili kanser hücrelerine karşı daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği ortaya çıktı. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.16'da verilmiştir [69].

Çizelge 3.16. Kamal vd. sentezledikleri bileşikler.


R
4-metoksifenil
4-florofenil
4-klorofenil
kloro

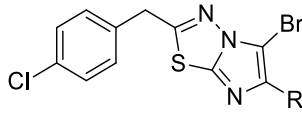
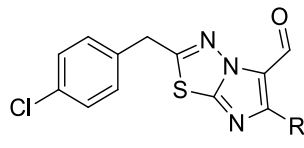
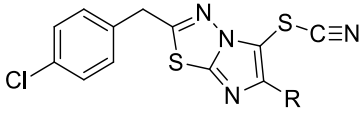
Kamal vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol grubu içeren kalkon türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antikanser aktiviteleri incelenmiş ve bu bileşiklerin orta-iyi derecede antikanser aktivite gösterdikleri belirtilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.17’de verilmiştir [69].

Çizelge 3.17. Kamal vd. sentezledikleri 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

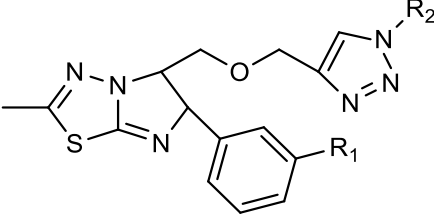
Kumar vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada 2-(4’-klorobenzil)-5,6-disübstitüeimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin antikanser aktiviteleri incelenmiş ve bu bileşiklerin iyi derecede antikanser aktivite gösterdikleri belirtilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.18’de verilmiştir [70].

Çizelge 3.18. Kumar vd. sentezledikleri bileşikler.

			
1-6	7-12	13-18	
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

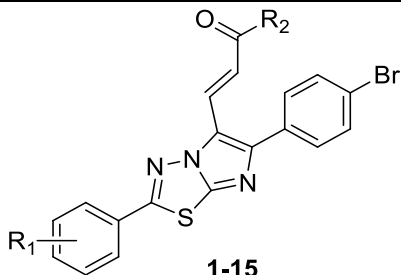
Ramprasad vd. 2015 yılında yeni seri triazol-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol hibritlerini, moleküler hibridasyon yaklaşımı ile tasarladılar ve hedef molekülleri one pot click kimya protokolü ile sentezlediler. Tüm ara ve son ürünleri spektral metotlar kullanaral karakterize ettiler. Türevler, Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv suşuna karşı antimikobakteriyel etkinlikleri açısından incelenmiştir. Bazı bileşiklerin 3.125 Ig / mL'lik bir MIC ile bakteri suşuna karşı belirgin büyüme önleyici aktivite göstermiştir. 1,2,3-triazol halkası üzerindeki etil, benzil veya siyanometilen gruplarının ve imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halkası üzerindeki substitue kloro moleküllerin varlığı inhibisyon aktivitesini arttırdığını göstermiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.19'da verilmiştir [71].

Çizelge 3.19. Ramprasad vd. sentezledikleri bileşikler.

	
R ₁	R ₂
OCH ₃	CH ₂ -COOEt
OCH ₃	CH ₂ -CH ₃
OCH ₃	CH ₂ -CN
OCH ₃	2-Florobenzil
OCH ₃	4-Florobenzil
OCH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₂ -COOEt
CH ₃	CH ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₂ -CN
CH ₃	2-Florobenzil
CH ₃	4-Florobenzil
CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
Cl	CH ₂ -COOEt
Cl	CH ₂ -CH ₃
Cl	CH(CH ₃) ₂
Cl	CH ₂ -CN
Cl	2-Florobenzil
Cl	4-Florobenzil
Cl	CH ₂ -C ₆ H ₅

Alwan vd. (2015) 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 3.20’de verilmiştir [72].

Çizelge 3.20. Alwan vd. sentezledikleri 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

Er vd. (2017) 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 incelenmiş ve bileşiklerin çoğunun iyi derecede aktiviteye sahip oldukları rapor edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.21’de verilmiştir [73].

Çizelge 3.21. Er vd. sentezledikleri bileşikler.

1-18					
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-15/2-YL-017) tarafından desteklenmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Agilent Annual Refill (400 MHz) cihazında alınmıştır. Bileşiklerin kütle spektrumları yine Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Thermo TSQ Quantum Access cihazında ESI (+) metodu kullanılarak alınmıştır. Bileşiklerin elementel analizleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında LECO 932 CHNS (Leco-932, St. Joseph, MI, USA) cihazında yapılmıştır. Maddelerin erime noktaları Thermo Scientific IA9000 cihazında tayin edilmiştir. X-ray analiz Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar, Uygulama ve Araştırma Merkezinde (SÜBİTAM) Bruker / D8 QUEST cihazında yapılmıştır. Bu çalışmamızda sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etki çalışmaları Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bitki Koruma Bölümünde yapılmıştır.

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

2-amino-1,3,4-tiyadiazol bileşikleri (**2a,b**), literatürde verilen bir yönteme göre sentezlendi [74-75]. Yuvarlak dipli bir balona **1a,b** bileşiği (0,05 mol)'nin 20 ml trifloroasetik asitteki çözeltisine tiyosemikarbazit (0.075 mol) ilave edilerek kurutma tüpü takılı geri soğutucu altında 60°C'de karışım 4 saat ısıtılır. Bu sürenin sonunda, reaksiyon karışımı 150 ml buz-su karışımına dökülür ve seyreltik amonyak ile nötralize edilir. Elde edilen madde sinterli huniden 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.

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

4.1.1. 5-(Tiyofen-2-ilmetil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2a)

Beyaz katı, verim: 7.31 g (75%), E.N. 182-183 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm⁻¹): 3258-3098 (-NH₂), 3049 (Ar-CH), 2976 (Alifatik CH), 1640 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.35 (s, 2H, -CH₂), Tiyofen-H [6.94 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=5.2, 2.8 Hz, 1H)], 7.09 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 30.57 (-CH₂), Tiyofen-C [126.32 (CH), 127.04 (CH), 127.88 (CH), 141.04 (C)], Tiyadiazol-C [157.57 (C), 169.75 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₇H₇S₂N₃ (Mw 197.28) C: 42.62/42.71; H: 3.58/3.61; N:21.30/21.36. MS (ESI-*m/z*): 198.05 (M+1, 100).

4.1.2. 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2b)

Beyaz katı, verim: 10.93 g (88%), E.N. 204-206 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm⁻¹): 3265-3088 (-NH₂), 3031 (Ar-CH), 2961 (Alifatik CH), 1629 (C=N), 1136 (-OCH₃). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.74 (s, 6H, OCH₃), 4.02 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [6.77 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=7.2 Hz, 1H)], 7.04 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 35.85 (-CH₂), 56.12 (-OCH₃), Fenil-C [112.53 (CH), 112.98 (CH), 121.25 (CH), 131.05 (C), 147.98 (C), 149.51 (C)], Tiyadiazol-C [159.07 (C), 169.44 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₁H₁₃N₃O₂S (Mw 251.30) C: 52.57/52.62; H: 5.21/5.24; N:16.72/16.77. MS (ESI-*m/z*): 252.22 (M+1, 100).

4.2. İMİDAZO[2,1-b][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (4-21)

250 ml'lik yuvarlak dipli bir balona 0.01 mol süstitüe 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**2a,b**) koyulur ve 50 ml absolüt etil alkol ile çözülür. Sonra başka bir yerde 2-bromoasetofenon türevleri (**3a-i**) (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 kuruluğa yakın buharlaştırılır. Daha sonra madde seyreltik Na₂CO₃ çözeltisi ile bazik hale getirilir (Turnusol kağıdı 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.

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

4.2.1. 6-Fenil-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (4)

Açık sarı kristal, verim: 0.74 g (62%), E.N. 167-169 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3110 (Ar-CH), 2979 (Alif. CH), 1594 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.68 (s, 2H, -CH₂), Tiyofen-H [7.02 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=4.0 Hz, 1H)], Fenil-H [7.25 (t, *J*=12.0 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=12.0, 2H), 7.83 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.64 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 31.65 (-CH₂), Tiyofen-C [125.08 (CH), 126.80 (CH), 127.72 (CH), 145.41 (C)], Fenil-C [127.82 (CH), 128.09 (CH), 129.10 (CH), 134.30 (C)], İmidazol-C [110.77 (CH), 145.32 (C)], Tiyadiazol-C [137.83 (C), 164.43 (C)]; MS: *m/z* 298.18 (M+1, 100). Anal.

Hesaplanan ($C_{15}H_{11}N_3S_2$): C, 60.58; H, 3.73; N, 14.13. Bulunan: C, 60.64; H, 3.79; N, 14.16.

4.2.2. 6-(4-Bromofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (5)

Açık gri kristal, verim: 0.89 g (59%), E.N. 176-178 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3128 (Ar-CH), 2981 (Alif. CH), 1596 (C=N); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.68 (s, 2H, -CH₂), Tiyofen-H [7.02 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=4.0$ Hz, 1H)], Fenil-H [7.57 (dd, $J=4.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.78 (dd, $J=4.0, 2.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.70 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 31.65 (-CH₂), Tiyofen-C [126.83 (CH), 127.06 (CH), 127.82 (CH), 145.56 (C)], Fenil-C [120.59 (C), 128.10 (CH), 132.03 (C), 133.59 (CH)], İmidazol-C [111.24 (CH), 144.23 (C)], Tiyadiazol-C [137.76 (C), 164.77 (C)]; MS: m/z 376.19 (M^+ , 95), 378.15 ($M+2$, 100). Anal. Hesaplanan ($C_{15}H_{10}BrN_3S_2$): C, 47.88; H, 2.68; N, 11.17. Bulunan: C, 47.84; H, 2.65; N, 11.14.

4.2.3. 6-(4-Klorofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (6)

Gri kristal, verim: 70.81 g (61%), E.N. 170-172 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3124 (Ar-CH), 2974 (Alif. CH), 1594 (C=N); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.68 (s, 2H, -CH₂), Tiyofen-H [7.02 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=4.0$ Hz, 1H)], Fenil-H [7.43 (dd, $J=3.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J=3.6, 2.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.68 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 31.64 (-CH₂), Tiyofen-C [126.73 (CH), 126.82 (CH), 127.82 (CH), 145.54 (C)], Fenil-C [128.11 (CH), 129.13 (CH), 132.07 (C), 133.22 (C)], İmidazol-C [111.20 (CH), 144.20 (C)], Tiyadiazol-C [137.76 (C), 164.73 (C)]; MS: m/z 332.30 ($M+1$, 100). Anal. Hesaplanan ($C_{15}H_{10}ClN_3S_2$): C, 54.29; H, 3.04; N, 12.66. Bulunan: C, 54.34; H, 3.00; N, 12.63.

4.2.4. 6-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (7)

Açık sarımsı kristal, verim: 0.81 g (64%), E.N. 172-173 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3139 (Ar-CH), 2941 (Aliph. CH), 1585 (C=N); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.68 (s, 2H, -CH₂), Tiyofen-H [7.02 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)], Fenil-H [7.22 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.86 (q, $J=12.0$, 2H)],

İmidazol-H [8.62 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 31.63 (-CH₂), Tiyofen-C [126.80 (CH), 127.04 (CH), 127.81 (CH), 145.36 (C)], Fenil-C [116.08 (CH), 128.09 (CH), 130.87 (C), 163.16 (C)], İmidazol-C [110.62 (CH), 144.50 (C)], Tiyadiazol-C [137.80 (C), 164.46 (C)]; MS: *m/z* 315.96 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₅H₁₀FN₃S₂): C, 57.12; H, 3.20; N, 13.32. Bulunan: C, 57.22; H, 3.25; N, 13.35.

4.2.5. 6-(4-Metoksifenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (8)

Açık sarı kristal, verim: 0.84 g (64%), E.N. 166-167 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3127 (Ar-CH), 2923 (Aliph. CH), 1599 (C=N), 1063 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 4.67 (s, 2H, -CH₂), Tiyofen-H [7.02 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=4.0 Hz, 1H)], Fenil-H [6.95 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, *J*=8.0, 2H)], İmidazol-H [8.51 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 31.63 (-CH₂), 55.56 (-OCH₃), Tiyofen-C [126.78 (CH), 126.98 (CH), 127.80 (CH), 145.48 (C)], Fenil-C [114.52 (CH), 126.42 (C), 128.04 (CH), 159.12 (C)], İmidazol-C [109.60 (CH), 145.03 (C)], Tiyadiazol-C [137.89 (C), 163.92 (C)]; MS: *m/z* 328.19 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₆H₁₃N₃OS₂): C, 58.69; H, 4.00; N, 12.83. Bulunan: C, 58.64; H, 4.04; N, 12.88.

4.2.6. 6-(4-Nitrofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (9)

Sarı katı, verim: 0.81 g (59%), E.N. 216-218 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3125 (Ar-CH), 2947 (Alif. CH), 1597 (C=N), 1520-1336 (NO₂); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.71 (s, 2H, -CH₂), Tiyofen-H [7.03 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=4.0 Hz, 1H)], Fenil-H [8.09 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.26 (d, *J*=8.0, 2H)], İmidazol-H [8.94 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 31.67 (-CH₂), Tiyofen-C [126.90 (CH), 127.84 (CH), 128.20 (CH), 145.89 (C)], Fenil-C [124.67 (CH), 125.70 (CH), 140.86 (C), 146.55 (C)], İmidazol-C [113.53 (CH), 143.17 (C)], Tiyadiazol-C [137.60 (C), 165.77 (C)]; MS: *m/z* 343.22 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₅H₁₀N₄O₂S₂): C, 52.62; H, 2.94; N, 16.36. Bulunan: C, 52.65; H, 2.98; N, 16.31.

4.2.7. 4-(2-(Tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10)

Gri kristal, verim: 0.62 g (52%), E.N. 210-212 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3109 (Ar-CH), 2930 (Alif. CH), 2277 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1589 ($\text{C}=\text{N}$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 4.70 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Tiyofen-H [7.03 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=4.0$ Hz, 1H)], Fenil-H [7.85 (dd, $J=4.0$, 2.0 Hz, 2H), 8.01 (dd, $J=4.0$, 2.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.87 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 31.66 ($-\text{CH}_2$), 119.48 ($\text{C}\equiv\text{N}$), Tiyofen-C [126.87 (CH), 127.83 (CH), 128.18 (CH), 146.17 (C)], Fenil-C [112.95 (C), 125.54 (CH), 133.21 (CH), 138.82 (C)], İmidazol-C [109.75 (CH), 143.55 (C)], Tiyadiazol-C [137.64 (C), 165.50 (C)]; MS: m/z 322.82 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}_2$): C, 59.61; H, 3.13; N, 17.38. Bulunan: C, 59.58; H, 3.18; N, 17.35.

4.2.8. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (11)

Gri katı, verim: 0.97 g (65%), E.N. 190-191 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3093 (Ar-CH), 2961 (Alif. CH), 1580 ($\text{C}=\text{N}$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 4.69 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Tiyofen-H [7.02 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.50 (s, 1H)], Fenil-H [7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=8.0$, 2H)], Fenil-Fenil-H [7.35 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 4H)], İmidazol-H [8.70 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 31.65 ($-\text{CH}_2$), Tiyofen-C [125.62 (CH), 126.82 (CH), 128.09 (CH), 145.45 (C)], Fenil-C [127.82 (CH), 129.62 (CH), 133.46 (C), 140.16 (C)], Fenil-Fenil-C [126.90 (CH), 127.54 (CH), 129.39 (CH), 139.31 (C)], İmidazol-C [110.96 (CH), 145.06 (C)], Tiyadiazol-C [137.84 (C), 164.50 (C)]; MS: m/z 373.85 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_2$): C, 67.53; H, 4.05; N, 11.25. Bulunan: C, 67.60; H, 4.09; N, 11.29.

4.2.9. 6-(Naftalen-2-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (12)

Gri katı, verim: 0.76 g (55%), E.N. 170-172 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3109 (Ar-CH), 2942 (Alif. CH), 1584 ($\text{C}=\text{N}$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm): 4.70 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Tiyofen-H [7.03 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=4.0$ Hz, 1H)], Naftalin-H [7.50-7.47 (m, 2H), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H)], İmidazol-H [8.77 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm):

31.67 (-CH₂), Tiyofen-C [126.84 (CH), 127.84 (CH), 128.62 (CH), 145.61 (C)], Naftalin-C [123.18 (CH), 123.86 (CH), 126.24 (CH), 128.08 (CH), 128.13 (CH), 128.37 (CH), 131.79 (C), 132.82 (C), 133.68 (C)], İmidazol-C [111.33 (CH), 145.38 (C)], Tiyadiazol-C [137.81 (C), 164.56 (C)]; MS: *m/z* 347.95 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₉H₁₃N₃S₂): C, 65.68; H, 3.77; N, 12.09. Bulunan: C, 65.65; H, 3.81; N, 12.14.

4.2.10. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (13)

Beyaz katı, verim: 0.94 g (67%), E.N. 170-171 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3125 (Ar-CH), 2923 (Alif. CH), 1591 (C=N), 1167-1097 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.73 (s, 6H, -OCH₃), 4.33 (s, 2H, -CH₂), (OCH₃)₂Ar-H [6.93 (q, *J*=12.0 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H)], Fenil-H [7.24 (t, *J*=12.0 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=12.0 Hz, 2H), 7.83 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.61 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.01 (-CH₂), 55.96 (-CH₃), (OCH₃)₂Ar-C [110.67 (CH), 112.48 (CH), 121.74 (CH), 129.08 (C), 148.68 (C), 149.36 (C)], Fenil-C [125.05 (CH), 127.66 (CH), 128.57 (CH), 134.36 (C)], İmidazol-C [113.31 (CH), 145.38 (C)], Tiyadiazol-C [145.25 (C), 165.75 (C)]; MS: *m/z* 352.26 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₉H₁₇N₃O₂S): C, 64.94; H, 4.88; N, 11.96. Bulunan: C, 64.99; H, 4.85; N, 11.92.

4.2.11. 6-(4-Bromofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (14)

Sarı katı, verim: 1.19 g (69%), E.N. 172-174 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3120 (Ar-CH), 2924 (Alif. CH), 1592 (C=N), 1167-1098 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.72 (s, 6H, -OCH₃), 4.33 (s, 2H, -CH₂), (OCH₃)₂Ar-H [6.93 (q, *J*=12.0 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H)], Fenil-H [7.57 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.78 (t, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.67 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.01 (-CH₂), 55.96 (-CH₃), (OCH₃)₂Ar-C [111.14 (CH), 112.48 (CH), 120.52 (CH), 128.52 (C), 148.69 (C), 149.36 (C)], Fenil-C [121.75 (C), 127.03 (CH), 132.02 (C), 133.65 (CH)], İmidazol-C [113.30 (CH), 145.63 (C)], Tiyadiazol-C [144.08 (C), 166.08 (C)]; MS: *m/z* 430.39 (M⁺, 60), 432.35 (M+2, 90). Anal. Hesaplanan (C₁₉H₁₆BrN₃O₂S): C, 53.03; H, 3.75; N, 9.76. Bulunan: C, 53.11; H, 3.78; N, 9.79.

4.2.12. 6-(4-Klorofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (15)

Sarı katı, verim: 0.94 g (61%), E.N. 163-165 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3121 (Ar-CH), 2923 (Alif. CH), 1592 (C=N), 1168-1093 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.72 (s, 6H, -OCH₃), 4.33 (s, 2H, -CH₂), (OCH₃)₂Ar-H [6.93 (q, $J=12.0$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H)], Fenil-H [7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.66 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.01 (-CH₂), 55.95 (-CH₃), (OCH₃)₂Ar-C [111.10 (CH), 112.48 (CH), 121.74 (CH), 129.11 (C), 148.70 (C), 149.36 (C)], Fenil-C [126.71 (CH), 128.52 (CH), 132.00 (C), 133.29 (C)], İmidazol-C [113.30 (CH), 145.62 (C)], Tiyadiazol-C [144.05 (C), 166.04 (C)]; MS: m/z 386.21 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₉H₁₆ClN₃O₂S): C, 59.14; H, 4.18; N, 10.89. Bulunan: C, 59.19; H, 4.15; N, 10.88.

4.2.13. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (16)

Beyaz katı, verim: 0.77 g (52%), E.N. 147-149 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3107 (Ar-CH), 2952 (Alif. CH), 1594 (C=N), 1147-1092 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.72 (s, 6H, -OCH₃), 4.33 (s, 2H, -CH₂), (OCH₃)₂Ar-H [6.91 (q, $J=12.0$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H)], Fenil-H [7.22 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.60 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 36.99 (-CH₂), 55.96 (-CH₃), (OCH₃)₂Ar-C [110.53 (CH), 112.48 (CH), 121.74 (CH), 128.56 (C), 148.68 (C), 149.36 (C)], Fenil-C [116.07 (CH), 127.00 (CH), 130.93 (C), 160.65 (C)], İmidazol-C [113.29 (CH), 145.42 (C)], Tiyadiazol-C [144.34 (C), 165.81 (C)]; MS: m/z 369.86 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₉H₁₆FN₃O₂S): C, 61.77; H, 4.37; N, 11.37. Bulunan: C, 61.65; H, 4.39; N, 11.42.

4.2.14. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (17)

Sarı kristal katı, verim: 0.95 g (62%), E.N. 167-169 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3115 (Ar-CH), 2943 (Alif. CH), 1595 (C=N), 1169-1099 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.73 (s, 6H, -OCH₃), 3.75 (s, 3H, -OCH₃), 4.32 (s, 2H, -CH₂),

(OCH₃)₂Ar-H [6.92-6.88 (m, 2H), 6.99 (d, *J*=8.0 Hz, 1H)], Fenil-H [6.95 (dd, *J*=4.0, 2.0 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J*=8.0, 4.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.48 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 36.98 (-CH₂), 55.56 (-CH₃), 55.96 (-CH₃), (OCH₃)₂Ar-C [109.50 (CH), 112.48 (CH), 121.71 (CH), 128.63 (C), 148.68 (C), 149.36 (C)], Fenil-C [114.51 (CH), 126.38 (C), 127.03 (CH), 159.08 (C)], İmidazol-C [113.28 (CH), 145.31 (C)], Tiyadiazol-C [145.08 (C), 165.25 (C)]; MS: *m/z* 382.23 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₂₀H₁₉N₃O₃S): C, 62.97; H, 5.02; N, 11.02. Bulunan: C, 62.91; H, 5.05; N, 11.10.

4.2.15.2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol(18)

Sarı katı, verim: 0.92 g (58%), E.N. 174-176 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3115 (Ar-CH), 2926 (Alif. CH), 1591 (C=N), 1514-1335 (-NO₂), 1169-1096 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.73 (s, 6H, -OCH₃), 4.33 (s, 2H, -CH₂), (OCH₃)₂Ar-H [6.93 (q, *J*=12.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H)], Fenil-H [8.09 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.25 (d, *J*=8.00 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.92 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 36.99 (-CH₂), 55.96 (-CH₃), (OCH₃)₂Ar-C [110.53 (CH), 112.48 (CH), 121.74 (CH), 129.10 (C), 148.69 (C), 149.36 (C)], Fenil-C [124.69 (CH), 125.71 (CH), 140.85 (C), 146.57 (C)], İmidazol-C [113.61 (CH)], 143.42 (C)], Tiyadiazol-C [144.34 (C), 165.81 (C)]; MS: *m/z* 396.94 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₉H₁₆N₄O₄S): C, 57.57; H, 4.07; N, 14.13. Bulunan: C, 57.62; H, 4.15; N, 14.18.

4.2.16. 4-(2-(3,4-Dimetoksibenzil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (19)

Beyaz katı, verim: 0.98 g (65%), E.N. 170-172 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3090 (Ar-CH), 2940 (Alif. CH), 2228 (C≡N), 1575 (C=N), 1138-1093 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.72 (s, 6H, -OCH₃), 4.34 (s, 2H, -CH₂), (OCH₃)₂Ar-H [6.92 (q, *J*=12.0 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H)], Fenil-H [7.84 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.84 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.03 (-CH₂), 55.97 (-CH₃), (OCH₃)₂Ar-C [109.68 (CH), 112.47 (CH), 121.77 (CH), 128.42 (C), 148.71 (C), 149.37 (C)], Fenil-C [112.85 (C), 125.51 (CH), 133.18 (CH), 138.88 (C)], 119.48 (C≡N), İmidazol-C [113.32 (CH), 146.24 (C)], Tiyadiazol-C

[143.39 (C), 166.80 (C)]; MS: m/z 376.86 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan ($C_{20}H_{16}N_4O_2S$): C, 63.81; H, 4.28; N, 14.88. Bulunan: C, 63.87; H, 4.33; N, 14.91.

4.2.17. 6-([1,1'-Bifenil]-4-yl)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol(20)

Gri katı, verim: 1.01 g (59%), E.N. 167-169 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3123 (Ar-CH), 2919 (Alif. CH), 1592 (C=N), 1145-1099 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.73 (s, 6H, -OCH₃), 4.33 (s, 2H, -CH₂), (OCH₃)₂Ar-H [6.93 (q, $J=12.0$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H)], Fenil-H [7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], Fenil-Fenil-H [7.25 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.61 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.00 (-CH₂), 55.96 (-CH₃), (OCH₃)₂Ar-C [110.67 (CH), 112.48 (CH), 121.74 (CH), 129.08 (C), 148.68 (C), 149.37 (C)], Fenil-C [125.05 (CH), 127.66 (CH), 128.57 (C), 134.37 (C)], İmidazol-C [113.30 (CH), 145.38 (C)], Fenil-Fenil-C [125.59 (CH), 126.90 (CH), 127.34 (CH), 129.39 (C)], Tiyadiazol-C [145.25 (C), 165.75 (C)]; MS: m/z 428.17 ($M+1$, 100). Anal. Hesaplanan ($C_{25}H_{21}N_3O_2S$): C, 70.24; H, 4.95; N, 9.83. Bulunan: C, 70.21; H, 4.99; N, 9.78.

4.2.18. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (21)

Beyaz katı, verim: 0.98 g (61%), E.N. 192-193 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3059 (Ar-CH), 2984 (Alif. CH), 1590 (C=N), 1141-1107 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.73 (s, 6H, -OCH₃), 4.35 (s, 2H, -CH₂), (OCH₃)₂Ar-H [6.94 (q, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.01 (s, 1H)], Naftalin-H [7.51-7.44 (m, 2H), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.98 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H)], İmidazol-H [8.77 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.03 (-CH₂), 55.98 (-CH₃), (OCH₃)₂Ar-C [111.24 (CH), 112.50 (CH), 121.78 (CH), 128.61 (C), 148.70 (C), 149.37 (C)], Naftalin-C [123.11 (CH), 123.85 (CH), 126.22 (CH), 126.90 (CH), 128.07 (CH), 128.35 (CH), 128.57 (CH), 131.84 (C), 132.79 (C), 133.68 (C)], İmidazol-C [113.32 (CH), 145.68 (C)], Tiyadiazol-C [145.22 (C), 165.90 (C)]; MS: m/z 401.99 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan ($C_{23}H_{19}N_3O_2S$): C, 68.81; H, 4.77; N, 10.47. Bulunan: C, 68.85; H, 4.74; N, 10.41.

4.3. KRİSTALOGRAFİK ANALİZ

Uygun bir kristal seçildi ve bir 'Bruker APEX-II CCD' difraktometresine yerleştirildi (Bruker 2008). Veri toplama işlemi sırasında kristal 293 (2) K'de tutuldu. Olex2'yi [76] kullanarak yapı, Direct Methods kullanılarak ShelXT [77] yapı çözüm programıyla belirlendi ve ShelXL [78] arıtım paketi ile En Küçük Kareler minimizasyonunu kullanarak rafine edildi. Hidrojen atomlarının pozisyonları örtüşme yöntemine göre geometrik olarak elde edildi. Hidrojen atomlarını geometrik olarak yerleştirirken, bağ uzunluğu aromatik C-H 0.93 Å, metilen C-H2 0.97 Å ve metil C-H3 0.96 Å olarak tespit edildi.

4.4. FUNGAL İZOLAT

Aşağıdaki bitki patojenleri, antifungal etkinlik çalışmalarında kullanılmıştır. *Alternaria solani*, *Fusarium oxysporum f.sp. Lycopersici* ve *Verticillium dahliae*. Mantar patojenler, Antalya'da domateslerden izole edildi. Patojenler, yaklaşık yedi gün süreyle 22 ± 2 ° C'de bir PDA (patates dekstroz agar) ortamında yetiştirildi.

4.5. HESAPLAMA BÖLÜMÜ

4.5.1. Ligand Ve Protein Hazırlama

Hesaplamalı çalışmalarda bir sonraki adıma geçmeden önce, tüm bileşiklerin hesaplamalara hazır olması gerekir. Bu nedenle, 4-21 nolu bileşikleri, Schrödinger Suite'in LigPrep Modülü kullanılarak hazırlandı. Minimizasyon işlemi için Optimized Potential Liquid Simulations 3 (OPLS3) force field kullanıldı [79]. Bileşiklerin pH 7.0 +/- 2.0'deki olası tüm iyonlaşma halleri oluşturuldu. Moleküler doking çalışmaları 1.6 Å çözünürlüğüne sahip *Koenzim A* ve *T-2 mikotoksin* (ZBA) ile kompleks halinde olan trikotesen 3-O-asetiltransferaz (PDB ID: 2RKV) 'nin X-ışını kristal yapısı kullanılarak gerçekleştirildi. Hesaplamalara geçmeden önce bu ham kristal yapısı, Schrödinger yazılım paketinde yer alan Maestro'da [80] Protein Hazırlama Sihirbazı (PrepWizard) kullanılarak hazır hale getirildi. İlk adım olarak hidrojen atomları eklendi ve PrepWizard'da doğal ligand (ZBA) haricindeki su ve heteroatomlar çıkarıldı. Protein yapısı daha sonra eksik yan zincir atomlarının düzeltilmesi ve bağ derecelerinin

atanmasıyla düzeltildi. Optimizasyon adımından sonra atomlar arasındaki sterik çatışmaları gidermek için düzeltilmiş yapı OPLS3 kuvvet alanı kullanılarak tekrar minimize edilmiştir.

4.5.2. Moleküler Doking

Doking hesaplamaları Schrödinger Suite Glide SP modülü kullanarak yapıldı [81-83]. Aktif bölgeyi tanımlayan ızgara (grid), varsayılan ayarlar kullanılarak üretildi. Doğal ligand, bu reseptör ızgarasının merkezini ve boyutunu belirlemek için referans olarak kullanıldı.

4.5.3. Moleküler Özelliklerin Hesaplanması

HOMO enerji değerleri, Wavefunction şirketinin Spartan paralel program paketi kullanarak hesaplandı. (Spartan 16, Wavefunction Inc. Irvine CA). Temel haldeki her bir bileşiğin denge geometrisi ve orbital enerjileri, yarı ampirik parametrik model numara 3 (En: Semi-Empirical Parametric model number 3, PM3) metodu hesaplandı. Schrödinger Qik-Prop modülü, bileşiklerin oktanol/su dağılım katsayılarını hesaplamak için kullanıldı [84].

4.6. BİYOLOJİK AKTİVİTE

4.6.1. Bileşiklerin Bitki Patojenlerine Karşı *in vitro* Etkisi

Bileşiklerin antifungal aktivitesi, agar kuyu difüzyon yöntemi ile tespit edildi [85]. Bileşiklerin farklı konsantrasyonları DMSO (dimetilsülfoksit) içerisinde çözündükten sonra (5, 2.5, 1.25 ve 0.625 mg/mL) elde edildi. Negatif bir kontrol olarak DMSO kullanıldı (100µL/oyuk). Thiram %80'nin ticari dozu ise pozitif kontrol olarak kullanıldı. PDA, 90 mm petri plakalarına (~ 20 mL/plaka-1) döküldü. Dört adet (5 mm çaplı) kuyular, steril bir mantar delici ile PDA plakasındaki merkezden 30 mm'lik bir konumda açıldı. Her plakada dört farklı konsantrasyon (5, 2.5, 1.25 ve 0.625 mg/mL) bulunmuştur. Her dozu (100 µL/oyuk) çukura ilave edildi ve difüzyon süresi boyunca iki saat boyunca oda sıcaklığında tutuldu. PDA plakaları yedi günlük kültürlerden 5 mm fişlerle inkübe edildi (PDA'nın merkezinde). Plakalar daha sonra 22 ± 2 °C'de 7

gün inkübe edildi. Deney üç tekrarlamayla tasarlandı ve iki kez tekrarlandı. Tüm inhibisyon zonları kaydedildi. Tüm antifungal etkinlik değerleri, patojen ile kuyu arasındaki inhibisyon zonu çapının ölçülmesi ile belirlendi. İnhibisyon yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı; [86].

$$\text{Inhibisyon} = \text{Tedavi önündeki inhibisyon bölgesi} / \text{Kontrol} * x 100$$

* Kontrol: Negatif kontrolün misel büyümesi

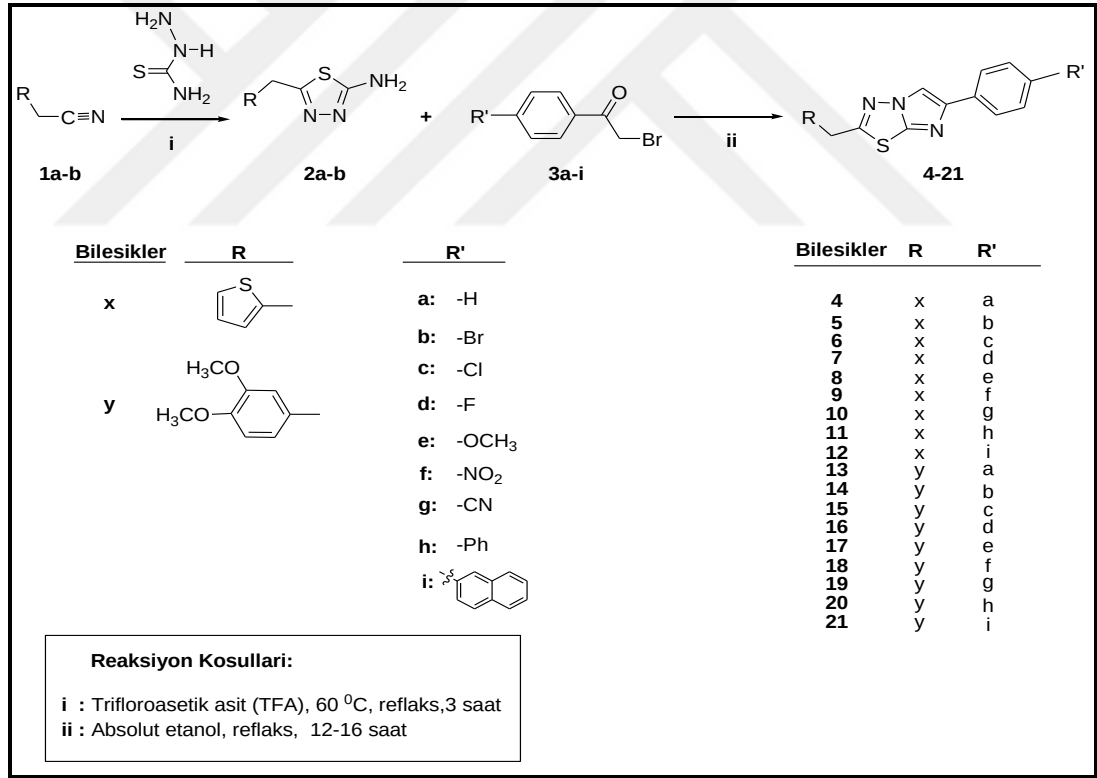


BÖLÜM 5

BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR

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

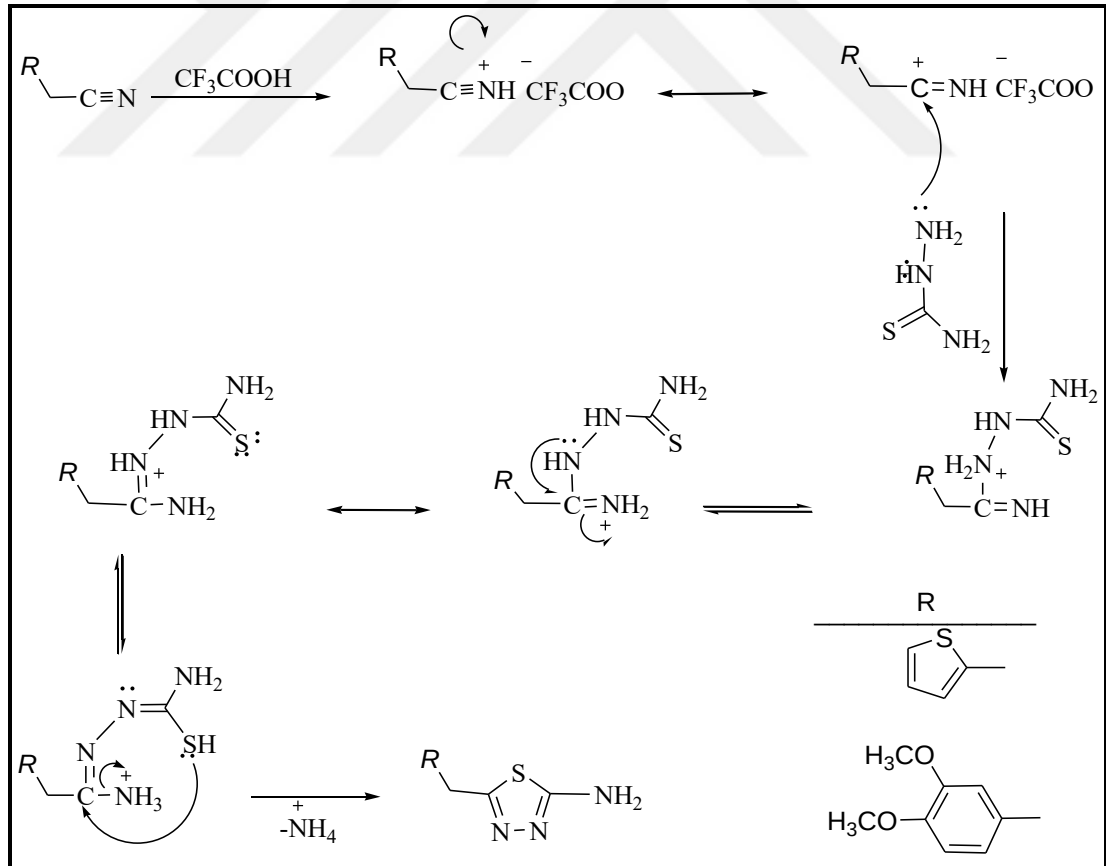
Bu çalışmada hedef bileşikler olan sübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri (4-21) Şekil 5.1’de verilen sentetik yol üzerinden sentezlenmiştir.



Şekil 5.1. Sübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (4-21) sentezi için kullanılan sentetik yol.

Çalışmanın ilk kısmında 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**2a,b**), nitril bileşiklerinin (**1a,b**) 60°C’de trifloroasetik asit (TFA) içerisinde tiyosemikarbazit ile olan reaksiyonundan yüksek verimlerle (75% ve 88%) sentezlendi. Başlangıç bileşiği olarak kullanılan nitril türevleri (**1a,b**) satın alma ile 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**2a,b**) ise literatürde belirtilen şekilde elde edildi [87,88].

Bu reaksiyonda literatürel veriler trifloroasetik asidin katalitik etkisi altında oluşan pozitif yük taşıyan iminyum karbonuna tiyosemikarbazitin daha bazik olan hidrazin ucundan nükleofilik saldırısı ile bir katılma vukubudur. Reaksiyonda intermediyat nitelikte stabil bir ürün gözlenmemesine karşılık benzer reaksiyonlarda elde edilen ara ürünlerden gözlenen sonuca paralel olarak, katılmanın ardından amonyum iyonunun ayrılması ve bunun ardında da eliminasyonun gerçekleştiği karbon atomuna kükürt atomunun nükleofilik saldırısı üzerinden bir heterosiklizasyon ile 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**2a,b**) oluştuğu öngörülmektedir [89].



Şekil 5.2. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**2a,b**) oluşum mekanizması.

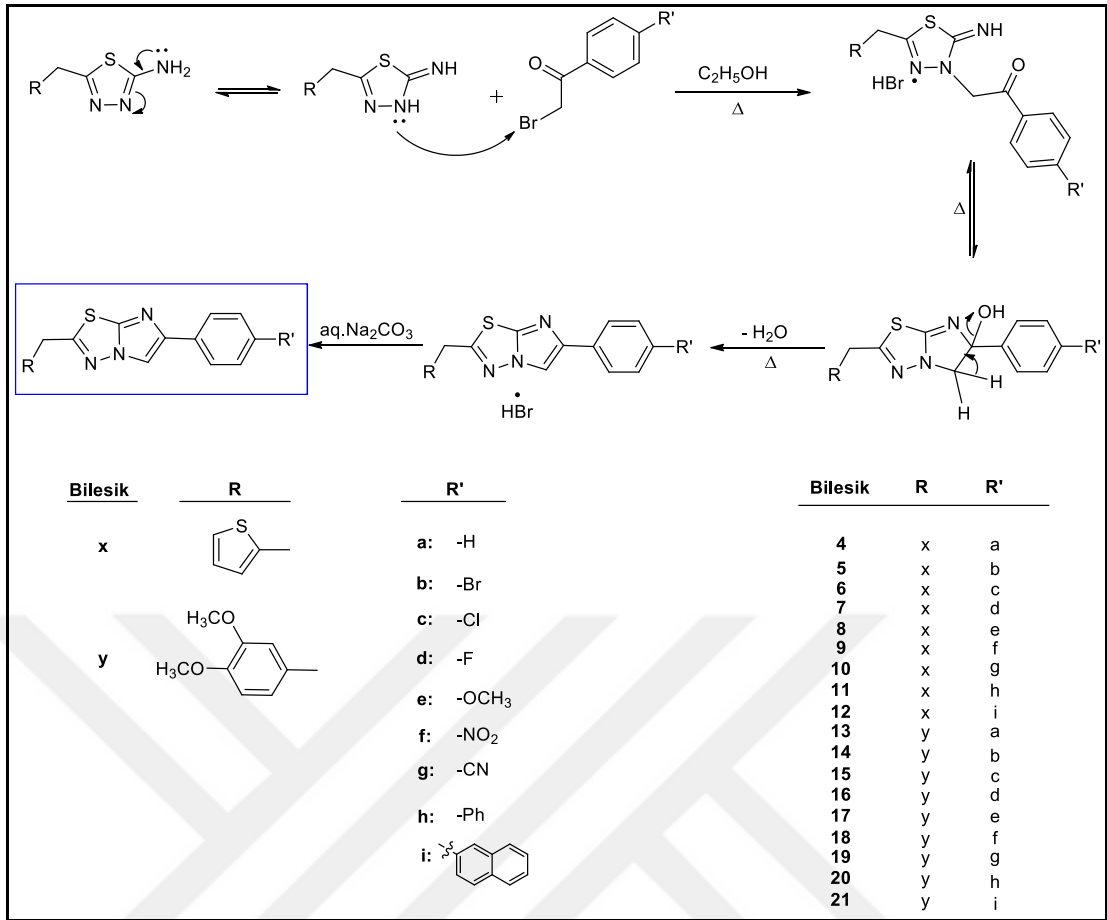
FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, elementel analiz, kütle spektroskopisi ve X ışını analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatılmıştır. Bu sonuçlar deneysel kısımda (Bölüm 4) ve ilgili spektrumlar da Ek Açıklamalar kısmında ayrıntılı olarak verilmiştir.

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**2a,b**) IR spektrumlarında, nitril türevlerinde $2200\text{-}2250\text{ cm}^{-1}$ civarlarında gözlenen $\text{-C}\equiv\text{N}$ grubuna ait keskin absorpsiyon bantlarının kaybolması ve buna karşılık -NH_2 grubuna karşılık gelen simetrik ve asimetrik absorpsiyon bantlarının $3265\text{-}3088\text{ cm}^{-1}$ aralığında iki ayrı bant olarak ortaya çıkması halkanın kapandığını göstermektedir.

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**2a,b**) yapıları ^1H NMR spektroskopisi yardımıyla da doğrulandı. **2a,b** bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında 1,3,4-tiyadiazol halkasına C-2 pozisyonundan bağlı olan -NH_2 grubu proton sinyalleri $7.09\text{-}7.04\text{ ppm}$ aralığında 2 protona karşılık gelen bir singlet olarak kaydedildi. Bu bileşiklerin (**2a,b**) -NH_2 grubuna ait proton pikleri D_2O ile yapılan proton döteryum değişimi sonucu kayboldu. Yine tiyadiazol halkasının 5-pozisyonundan tiyofen ve fenil gruplarını halkaya bağlayan metilen (-CH_2) protonları $4.36\text{-}4.02\text{ ppm}$ 'de 2 protona karşılık gelen bir singlet olarak gözlemlendi.

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**2a,b**) yapıları ^{13}C NMR spektrumu sayesinde de doğrulandı. Bu bileşiklerdeki 2-amino-1,3,4-tiyadiazol halkasına ait C-2 karbon sinyalleri $159.07, 157.57\text{ ppm}$ de ortaya çıkarken, C-5 karbon sinyalleri ise $169.75, 169.44\text{ ppm}$ de kaydedildi. ^{13}C NMR spektrumlarında, 2-amino-1,3,4-tiyadiazol halkasının C-2 ve C-5 pozisyonundaki karbonlara ait rezonans değerlerinin, literatürdeki bu tip bileşiklerle büyük bir uyum içerisinde olduğu görüldü [74]. Molekülün karbon iskeletine ait diğer spektral veriler önerdiğimiz yapıları tamamıyla doğrular niteliktedir.

Çalışmamızın ikinci kısmında hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri (**4-21**), 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**2a,b**) absolute alkol içerisinde Fenasil bromür türevleriyle (**3a-i**) olan reaksiyonlarından orta-iyi verimlerle ($52\text{-}69\%$) sentezlendi. Bu bileşiklerin oluşumuna ait önerilen reaksiyon mekanizması Şekil 5.3.'te gösterilmiştir.



Şekil 5.3. Hedef bileşiklerin (4-21) oluşum mekanizması.

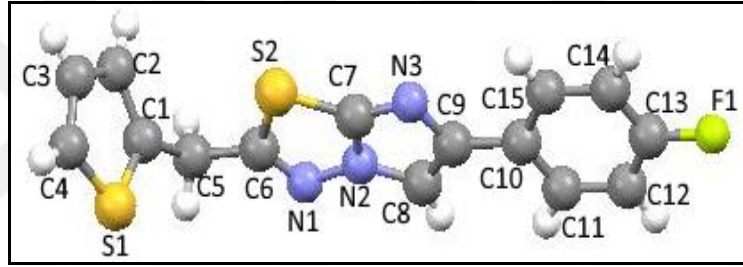
Bu bileşiklerin IR spektrumlarında, başlangıç bileşiklerinde (**2a,b**) bulunan ve 3265-3088 cm⁻¹ aralığında gözlenen -NH₂ grubu simetrik ve asimetrik absorpsiyon bantlarının kaybolması yapının oluştuğuna dair en önemli kanıtı oluşturmaktadır. Ayrıca bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarında başlangıç bileşikleri olan 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinde (**2a,b**) 7.09-7.04 ppm aralığında gözlenen -NH₂ grubu proton sinyalleri kayboldu. Bunun yerine imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinde (**4-21**) C5-H sinyallerini ifade eden ve 8.94-8.48 ppm aralığında 1 protona karşılık gelen bir singletin gözlenmesi bu bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıtı oluşturmaktadır. Bu durum literatürle paralellik göstermektedir [81,82]. Bileşiklere ait diğer ¹H NMR spektrum verileri deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Yine bu bileşiklerin ¹³C NMR spektrumlarında 113.61-109.60 ppm ve 145.68-143.17 ppm aralığında ortaya çıkan sinyaller, halka siklizasyonunu gösteren önemli bir kanıttır. Bu sinyaller imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (**4-21**) C5 ve C6

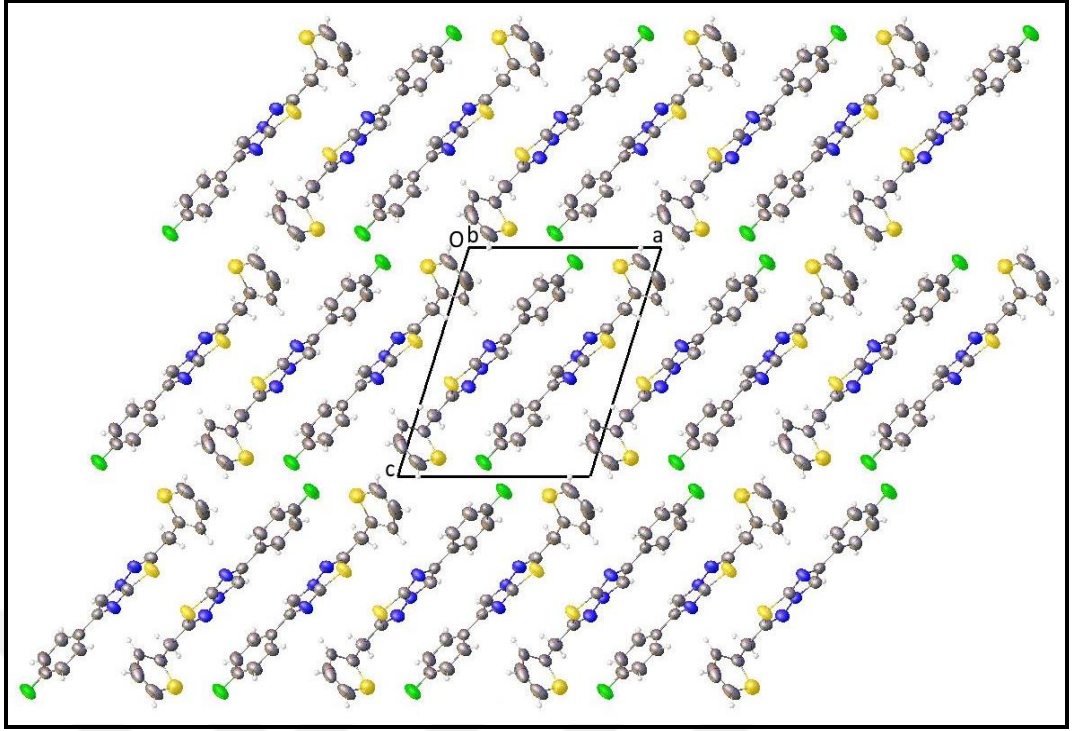
karbonlarına karşılık gelmektedir. Bileşiklere ait diğer ^{13}C NMR spektrum verileri deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Diğer taraftan sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin kütle spektrumları da beklenen şekilde gözlendi ve moleküler iyon pikleri ile desteklendi. Sentezlenen tüm bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopisi MR spektrumları ise Ek Açıklamalar kısmında verilmiştir.

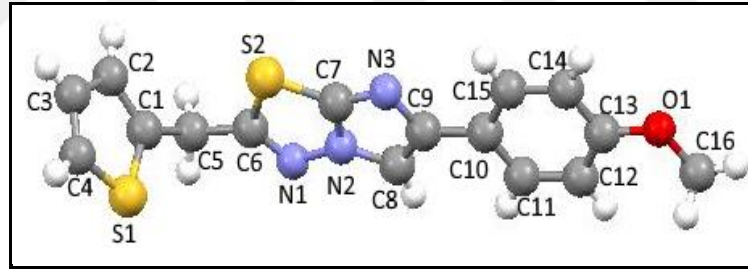
Buna ek olarak, **7, 8, 10 ve 17** numaralı bileşiklerin tekli kristali elde edilmiş ve yapıları X ışını ile teyit edilmiştir. Bileşiklerin (**7, 8, 10 ve 17**) kristal yapıları ve kristal dataları sırasıyla Şekil 5.4-11, Çizelge 5.1 ve 5.2’de gösterilmektedir.



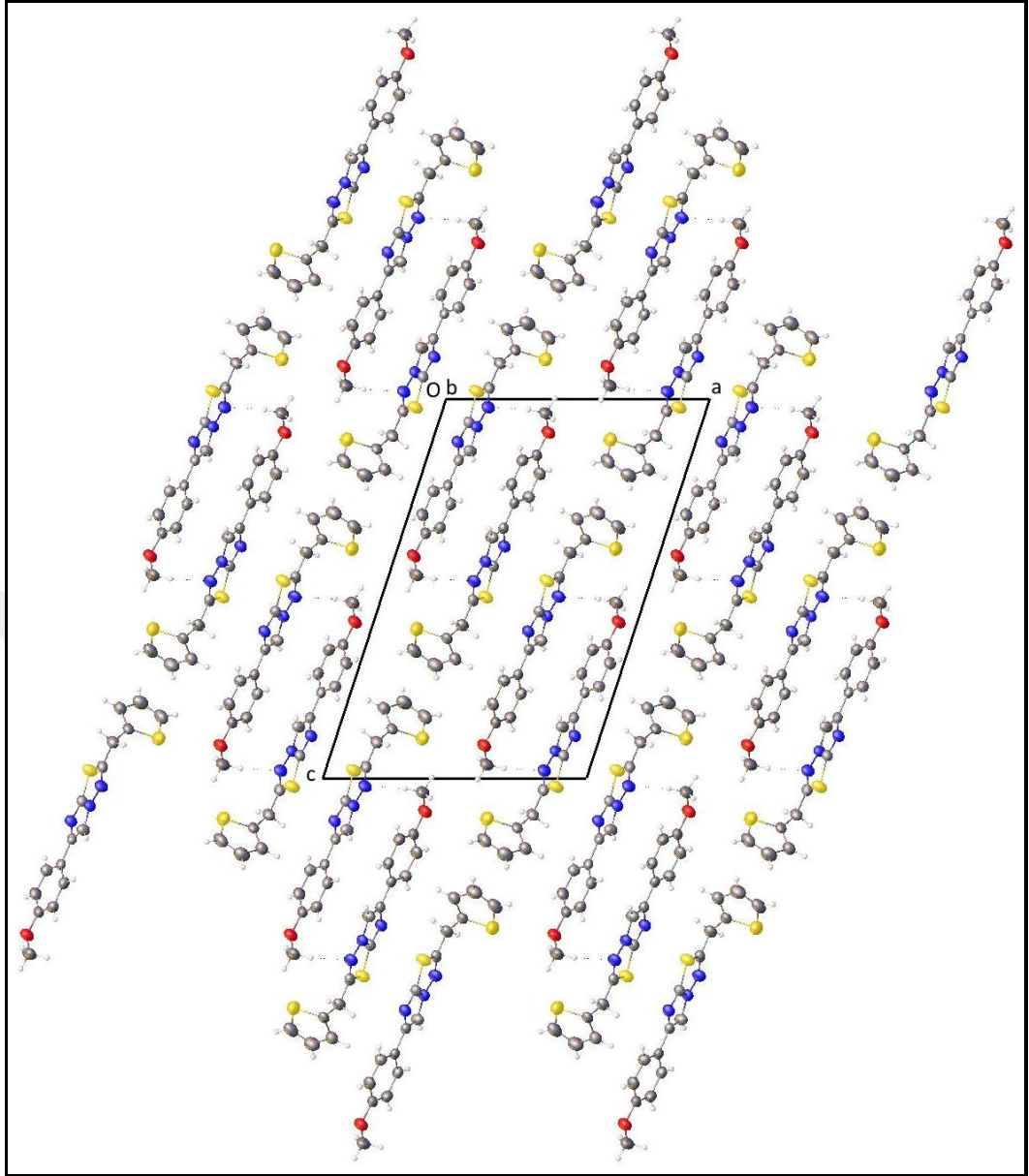
Şekil 5.4. 7 Nolu bileşiğin kristal yapısı.



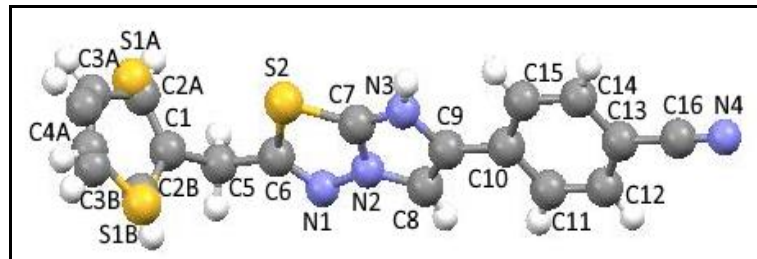
Şekil 5.5. Simetri işlemi operatörleri ile paketlenmiş 7 nolu bileşik.



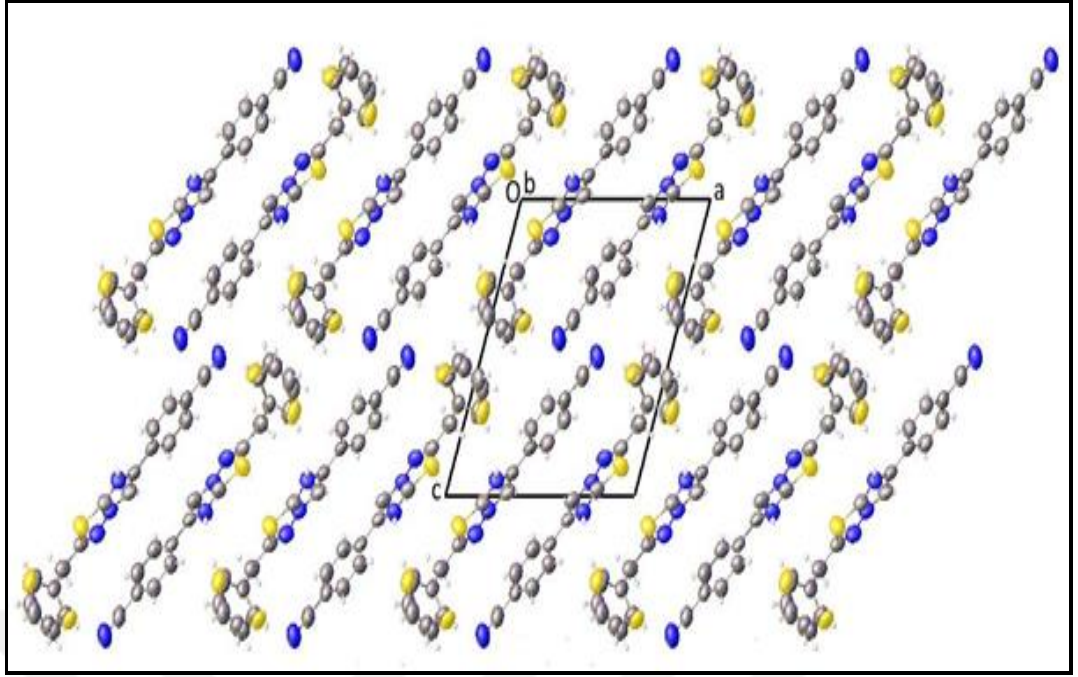
Şekil 5.6. 8 Nolu bileşiğin kristal yapısı.



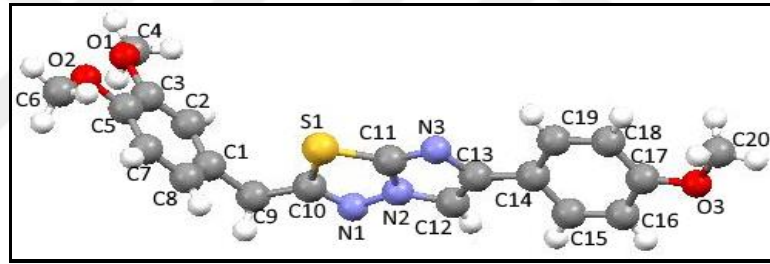
Şekil 5.7. Simetri işlemi operatörleri ile paketlenmiş **8** nolu bileşik.



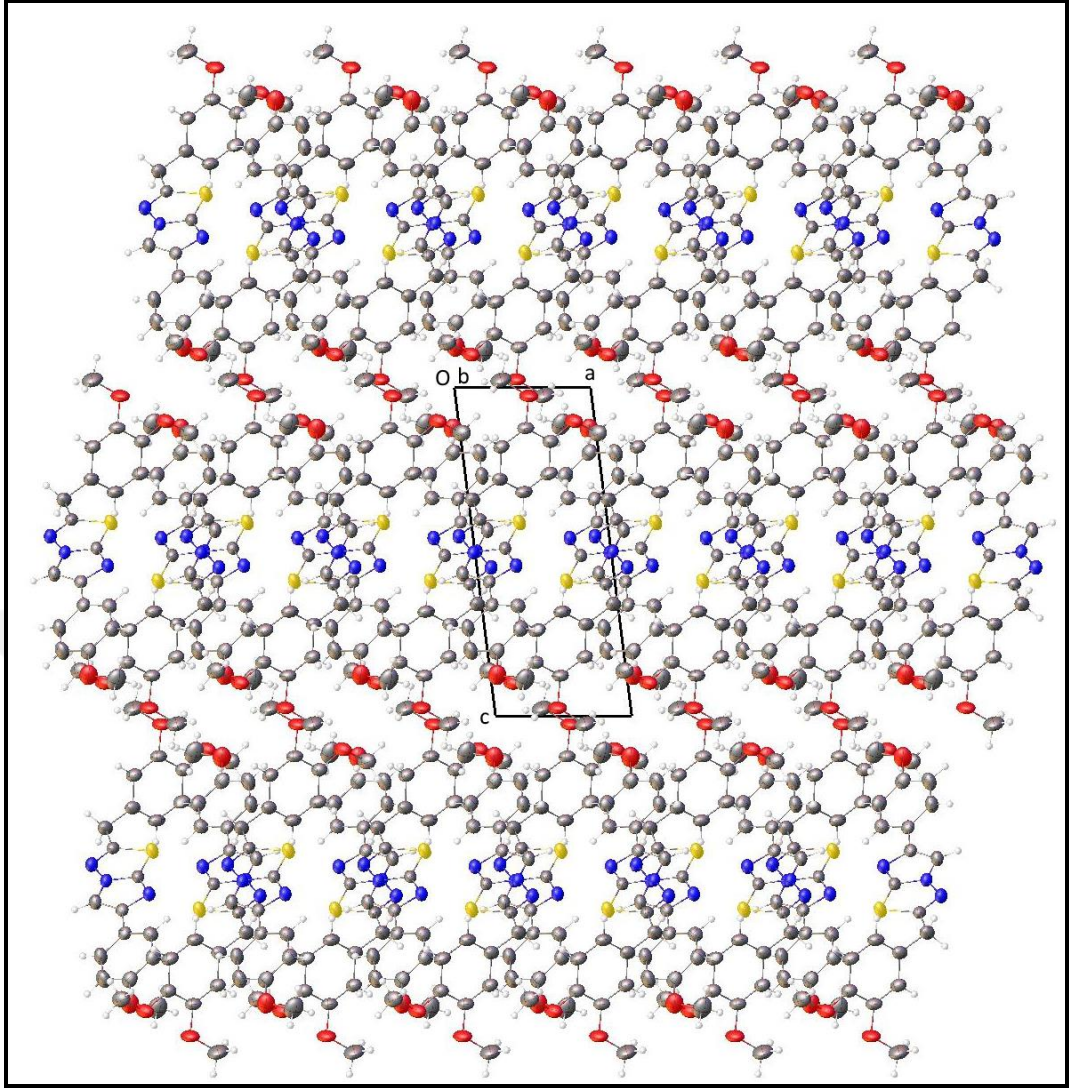
Şekil 5.8. **10** Nolu bileşiğin kristal yapısı.



Şekil 5.9. Simetri işlemi operatörleri ile paketlenmiş **10** nolu bileşik.



Şekil 5.10. **17** Nolu bileşiğin kristal yapısı.



Şekil 5.11. Simetri işlemi operatörleri ile paketlenmiş 17 nolu bileşik.

Çizelge 5.1. 7 ve 8 nolu bileşiklere ait kristal verileri.

Bileşik No	7	8
Kimyasal Formül	C ₁₅ H ₁₀ N ₃ FS ₂	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ OS ₂
Molekül Ağırlığı	315.38	327.41
Sıcaklık/K	293(2)	293(2)
Kristal sistem	monoclinic	monoclinic
Uzay grubu	P2 ₁	P2 ₁ /n
a/Å	10.4526(14)	13.9185(10)
b/Å	5.5893(6)	5.5175(4)
c/Å	12.5922(16)	21.0639(16)
α /°	90	90
β /°	107.853(4)	107.981(2)
γ /°	90	90
Hacim/Å ³ (Birim hücrenin hacmi)	700.24(15)	1538.6(2)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	2	4
D g/cm ³ (Hesaplanan Yoğunluk)	1.496	1.413
μ /mm ⁻¹ (Çizgisel Soğurma Katsayısı)	0.386	0.350
F(000)	324.0	680.0
Kristal boyutu/mm ³	0.17 × 0.15 × 0.13	0.27 × 0.22 × 0.18
Radyasyon	MoK α (λ = 0.71073)	MoK α (λ = 0.71073)
Θ Aralığı/°	6.07 to 49.992	5.924 to 56.732
İndeks Aralığı	-13 ≤ h ≤ 13, -7 ≤ k ≤ 7, -16 ≤ l ≤ 16	-18 ≤ h ≤ 18, -7 ≤ k ≤ 7, -28 ≤ l ≤ 28
Toplanan Yansıma	17607	49536
Bağımsız Yansıma	2457 [R _{int} = 0.0626, R _{sigma} = 0.0585]	3819 [R _{int} = 0.0379, R _{sigma} = 0.0197]
Veri / sınırlayıcılar / parametreler	2457/1/191	3819/0/200
Yerleşim Doğrulama Faktörü F ²	1.078	1.017
Son R indeksleri [I > 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0408, wR ₂ = 0.0998	R ₁ = 0.0610, wR ₂ = 0.1457
Final R indeksleri [tüm veriler]	R ₁ = 0.0612, wR ₂ = 0.1123	R ₁ = 0.0743, wR ₂ = 0.1568
En büyük farklılık. Tepe / delik / eÅ ⁻³	0.24/-0.27	0.50/-0.49
Flack parametresi	0.06(3)	
CCDC No	1448275	1448280

Çizelge 5.2. 10 ve 17 nolu bileşiğe ait kristal verileri.

Bileşik No	10	17
Kimyasal Formül	C ₁₆ H ₁₀ N ₄ S ₂	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃ S
Molekül Ağırlığı	322.41	381.44
Sıcaklık/K	293(2)	293(2)
Kristal sistem	monoclinic	triclinic
Uzay grubu	P2 ₁	P-1
a/Å	10.8114(8)	5.7321(4)
b/Å	5.6424(3)	11.6281(9)
c/Å	12.8774(9)	14.8901(11)
α /°	90	68.559(3)
β /°	109.716(2)	81.069(3)
γ /°	90	83.742(3)
Hacim/Å ³ (Birim hücrenin hacmi)	739.50(9)	911.12(12)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	2	2
D g/cm ³ (Hesaplanan Yoğunluk)	1.4524	1.390
μ /mm ⁻¹ (Çizgisel Soğurma Katsayısı)	0.361	0.204
F(000)	334.6	400.0
Kristal boyutu/mm ³	0.2 × 0.17 × 0.15	0.2 × 0.18 × 0.15
Radyasyon	Mo K α (λ = 0.71073)	MoK α (λ = 0.71073)
Θ Aralığı/°	6.04 to 56.58	7.056 to 50.998
İndeks Aralığı	-14 ≤ h ≤ 14, -7 ≤ k ≤ 7, -15 ≤ l ≤ 17	-7 ≤ h ≤ 7, -15 ≤ k ≤ 15, -19 ≤ l ≤ 19
Toplanan Yansıma	24206	38969
Bağımsız Yansıma	3654 [R _{int} = 0.0422, R _{sigma} = 0.0261]	3362 [R _{int} = 0.0790, R _{sigma} = 0.0403]
Veri / sınırlayıcılar / parametreler	3654/8/212	3362/18/245
Yerleşim Doğrulama Faktörü F ²	1.017	1.064
Son R indeksleri [I > 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0389, wR ₂ = 0.0912	R ₁ = 0.0564, wR ₂ = 0.1452
Final R indeksleri [tüm veriler]	R ₁ = 0.0631, wR ₂ = 0.1064	R ₁ = 0.0651, wR ₂ = 0.1603
En büyük farklılık. Tepe / delik / eÅ ⁻³	0.19/-0.34	0.57/-0.38
Flack parametresi	0.05(9)	
CCDC No	1448274	1448273

5.2. MOLEKÜLER DOKİNG ÇALIŞMALARI

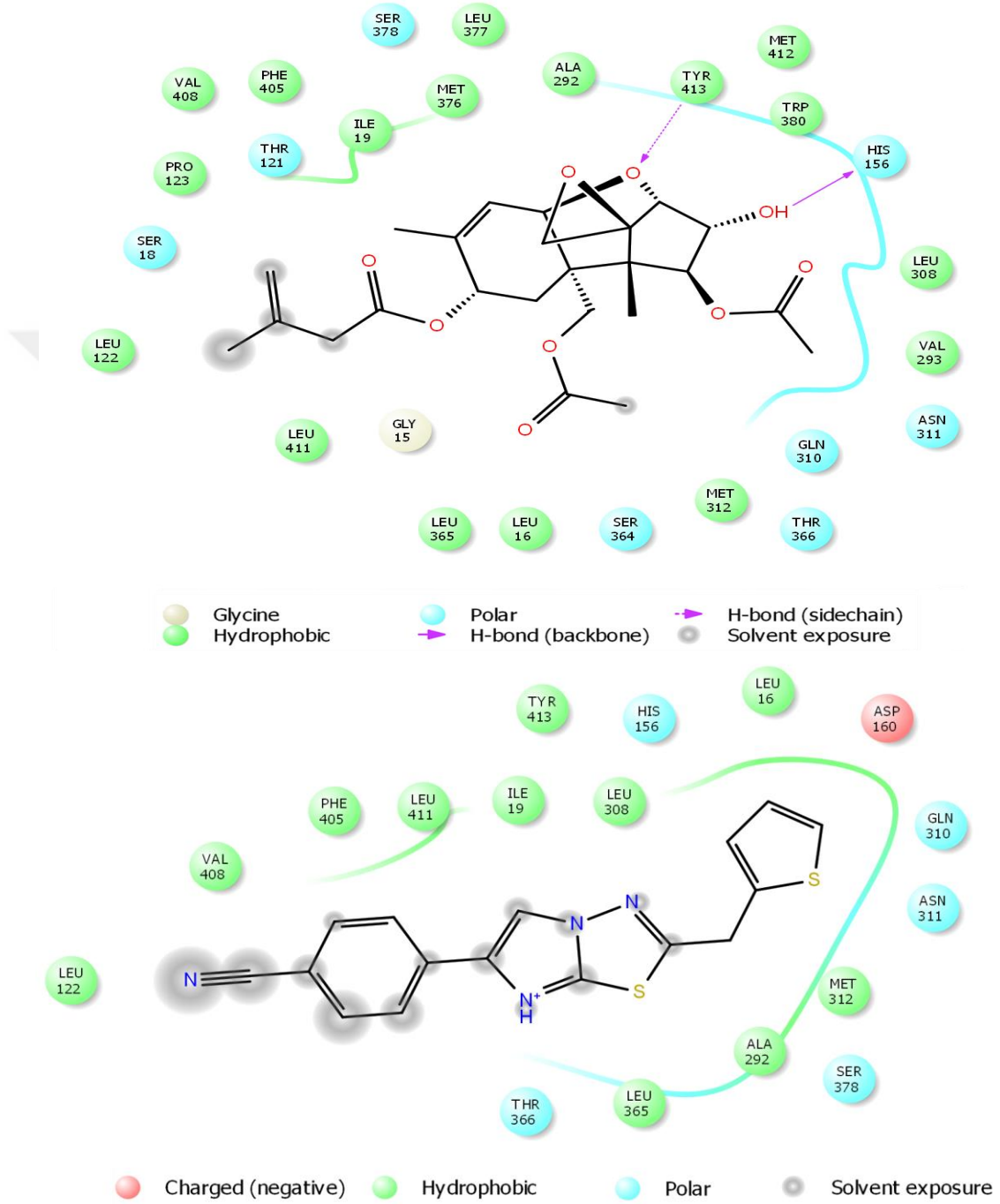
Moleküler doking çalışmaları, sentezlenen bileşiklerin muhtemel bağlanma modlarını görmek için yapılmıştır. *Koenzim A* ve *T-2 Miyotoksin (ZBA, doğal ligand)* ile kompleks triothecene 3-O-asetiltransferaz'ın X-ışını kristal yapısı hesaplamalarda kullanıldı. Doking yazılımlarının, ligandların biyolojik olarak aktif konformasyonlarını ve hedef ile bağlanmalarını belirlemede başarılı oldukları bilinmesine rağmen, günümüzde kullanılan skorumla fonksiyonlarının, aktif ve aktif olmayan bileşikleri ayırt etmede bu kadar yüksek başarı beklenmemektedir [90]. **4-21** Nolu bileşiklerin ve doğal ligant **ZBA**'nın doking skorları Çizelge 5.3.'te verilmiştir.

Çizelge 5.3. **4-21** Nolu bileşiklerin ve doğal ligant **ZBA**'nın doking skorları.

Bileşik No.	DPuanı (kcal/mol)	E HOMO (eV)	QlogPo/w
ZBA	-7.967	-10.23	2.084
4	-5.692	-8.81	4.646
5	-5.809	-8.95	5.230
6	-5.802	-8.77	5.150
7	-6.035	-8.91	4.884
8	-5.371	-8.54	4.710
9	-4.888	-9.48	3.895
10	-6.188	-9.11	3.804
11	-5.690	-8.51	6.315
12	-6.676	-8.40	7.309
13	-5.570	-8.81	4.844
14	-5.760	-8.95	5.428
15	-5.929	-8.76	5.349
16	-6.173	-8.90	5.083
17	-5.619	-8.53	4.911
18	-4.868	-9.47	4.097
19	-5.389	-9.11	4.002
20	-5.444	-8.52	6.511
21	-5.377	-8.39	7.493

Gide doking, sentezlenen bileşikler arasında en yüksek ikinci aktif molekül olan **10** nolu bileşiği derecelendirmede iyi performans göstermiştir. **ZBA** en yüksek doking skoruna sahiptir ve Tirozin 413 ve Histidin 156 ile hidrojen bağları yaparak bağlanma cebine yerleşmiştir. **ZBA** (üst) ve bileşik **10** (alt) için 2D ligand etkileşim diyagramı

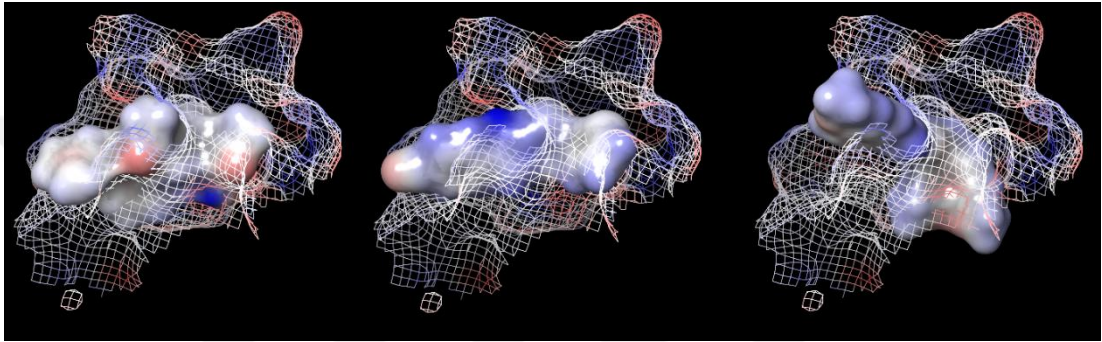
Şekil 5.12’de gösterilmiştir. **10** nolu bileşik hedefin amino asitleri ile hidrojen bağları yapmamasına rağmen, çok fazla konformasyon değişikliğine uğramadan bağlanma cebine kolayca yerleşmesini sağlayan, çözücüye maruz kalan alanı yüksektir.



Şekil 5.12. **ZBA** (üst) ve bileşik **10** (alt) için 2D ligand etkileşim diyagramı.

Hedef, **ZBA**, **10** ve **17** nolu bileşiklerin bağlanma yüzeyleri oluşturulmuş ve elektrostatik potansiyel ile haritalanmıştır. Kırmızı renk, yüksek elektron yoğunluğu

olan bölgeleri gösterirken mavi renk ise düşük elektron yoğunluğu olan bölgeleri göstermektedir. **10** nolu bileşik ile **ZBA**'nın bağlanma konformasyonlarının çok benzediği görülmektedir. **10** nolu bileşik, hedefle olumlu elektrostatik etkileşimlere sahiptir. Ligandın düşük elektron yoğunluğu olan bölgeleri aktif bölgenin yüksek elektron yoğunluğu olan bölgeleri ile etkileşime girmektedir. Diğer taraftan, **17** nolu liganda ise olumsuz etkileşimler gözlenmektedir. Bağlanma konformasyonu da zaten **ZBA** ve **10** nolu bileşikten çok farklıdır. **ZBA** (sol), bileşik **10** (orta) ve **17** (sağ) ile birlikte hedefin bağlama yüzeyi Şekil 5.13'te gösterilmiştir.



Şekil 5.13. **ZBA** (sol), bileşik **10** (orta) ve **17** (sağ) ile birlikte hedefin bağlama yüzeyi.

5.3. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTE TEST SONUÇLARI VE SAR ÇALIŞMALARI

5.3.1. *In vitro* Antifungal Aktivite Ve SAR Çalışmaları

Bitki patojenlerine karşı tüm sentezlenen bileşiklerin (**2a**, **2b** ve **4-21**) antifungal aktivite değerleri çizelge 5.3, 5.4 ve 5.5'te gösterilmiştir. Bitki patojenlerine karşı kullanılan tüm bileşikler, değişik seviyelerde antifungal aktivite gösterdiler. Thiram 80% (referans ilaç) pozitif kontrol olarak kullanıldı. *Alternia solani*'ye %69, *Fusarium Okxyspoum f.sp. Lycopersici*'ye karşı 64% ve *Verticulum Dahlie*'ye karşı %43 inhibisyon gösterdi. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO, hiç antifungal aktivite göstermedi. Sentezlenen bileşikler 4 farklı dozda alındı. (5;2, 5;1, 25;0,625 mg/mL) ve *Alternia solani*'ye karşı 12-46%, *Fusarium Okxyspoum f.sp. Lycopersici*'ye karşı 9-42%, *Verticulum Dahlie*'ye karşı %2-32 inhibisyon gösterdiler. Pozitif kontroldeki bileşiklerin inhibisyon oranları, bileşiklerin orta ile yüksek seviye arasında aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir. Ayrıca bileşiklerin LD₅₀ değerlerini hesapladık (Şekil

5.14). Bu değerlere göre en çok etkilenen fungal tipleri, sırası ile, *Alternia solani*, *Fusarium Okxypoum f.sp. Lycopersici* ve *Verticulum Dahlie* LD₅₀ doz değerleri, *Alternia solani* için 6.8-14.14 mg/Ml, *Fusarium Okxypoum f.sp. Lycopersici* 9.4-20.3, *Verticulum Dahlie* için 8.6- 43.3 mg/mL'dir. İnhibisyon oranları ve LD₅₀ doz değerleri düşünüldüğünde, en yüksek antifungal aktiviteye sahip bileşikler, *Alternia solani* için **8-9-10-11 ve 16**; *Fusarium Okxypoum f.sp. Lycopersici* için **2a-6-10-11-13-15-19 ve 20**; *Verticulum Dahlie* için **2b-6-10-11-12-13-16-19-20 ve 21**'dir.



Çizelge 5.4. Tüm bileşiklerin bitki patojenlerine karşı antifungal etkinlik değerleri (İnhibisyon bölgesi = I.Z).

Bileşikler	<i>A. solani</i>				<i>F. oxysporum f. sp. lycopersici</i>			
	Dozlar (mg/mL)				Dozlar (mg/mL)			
	5	2.5	1.25	0.625	5	2.5	1.25	0.625
2a	*10.8±0.3	9.5±0.4	7.3±0.3	6.1±0.3	10.9±0.4	8.5±0.5	6.5±0.1	3.6±0.2
2b	11.4±0.3	8.2±0.1	5.7±0.5	5.1±0.7	9.7±0.4	9.0±0.4	7.0±0.1	3.5±0.4
4	9.4±0.3	7.5±0.3	6.0±0.2	5.1±0.3	9.6±0.9	7.9±0.5	6.8±0.2	2.8±0.2
5	9.9±0.4	7.7±0.2	5.5±0.4	3.9±0.2	9.3±0.7	8.2±0.3	6.4±0.1	3.4±0.4
6	10.8±0.3	6.8±0.2	4.9±0.2	4.5±0.3	11.8±0.2	9.3±0.6	6.6±0.3	3.9±0.2
7	10.3±0.3	8.3±0.4	6.4±0.7	5.4±0.3	10.5±0.6	7.9±0.2	6.7±0.3	4.4±0.3
8	11.6±0.7	9.1±0.1	6.7±0.6	4.8±0.1	10.5±0.6	8.3±0.5	6.3±0.3	2.8±0.2
9	13.1±0.6	10.7±0.2	8.9±0.4	6.8±0.3	11.7±0.4	8.9±0.4	7.9±0.3	4.5±0.3
10	13.2±0.5	9.6±0.4	7.9±0.1	6.9±0.2	9.6±0.6	7.9±0.1	6.8±0.2	3.2±0.2
11	11.7±0.4	8.6±0.3	6.8±0.2	5.1±0.4	11.1±1.0	8.0±0.9	5.9±0.2	3.3±0.4
12	10.5±0.4	8.8±0.1	5.2±0.3	4.2±0.3	10.0±0.2	7.6±0.3	5.5±0.3	3.3±0.5
13	9.9±0.2	8.9±0.4	6.8±0.2	4.0±0.2	10.6±0.1	6.7±0.3	5.6±0.3	3.1±0.2
14	8.7±0.4	6.7±0.2	4.7±0.3	3.6±0.4	9.8±0.3	7.8±0.4	6.1±0.4	3.4±0.3
15	10±0.3	6.7±0.1	5.4±0.2	4.9±0.3	10.7±0.2	7.5±0.5	5.6±0.1	3.6±0.2
16	11.6±0.4	7.6±0.4	5.8±0.1	4.4±0.2	9.3±0.3	7.7±0.2	6.3±0.1	3.3±0.4
17	8.2±0.3	6.6±0.3	5.0±0.3	4.3±0.3	10.0±0.3	7.7±0.3	5.1±0.2	3.0±0.4
18	10.7±0.4	6.9±0.4	5.4±0.2	4.6±0.3	9.0±0.3	6.1±0.1	5.7±0.1	3.4±0.2
19	10.6±0.2	9.5±0.2	7.4±0.4	5.2±0.2	10.8±0.5	7.4±0.4	6.0±0.7	3.2±0.3
20	10.6±0.2	8.6±0.1	7.6±0.2	5.6±0.3	10.9±0.4	7.0±0.5	5.1±0.1	2.7±0.7
21	9.6±0.2	8.5±1.0	7.0±0.2	4.4±0.3	10.3±0.6	7.3±0.4	5.0±0.1	2.8±0.1
C+	19.89±0.6				19.25±0.1			
C-	0.97±0.1				1.79±0.5			

C+ (Thiram 80%): Pozitif Kontrol; C- (DMSO): Negatif Kontrol, *İnhibisyon alanı± standart sapma.

Çizelge 5.5. Tüm bileşiklerin bitki patojenlerine karşı antifungal etkinlik değerleri (İnhibisyon bölgesi = I.Z).

Bileşikler	<i>V. dahliae</i>			
	Dozlar (mg/mL)			
	5	2.5	1.25	0.625
2a	6.4±0.5	3.8±0.2	2.1±0.3	0.7±0.1
2b	7.7±0.8	4.3±0.6	2.0±0.4	0.8±0.1
4	6.3±0.8	3.9±0.1	2.0±0.1	0.9±0.1
5	5.9±0.3	3.9±0.4	2.5±0.3	1.8±0.1
6	8.1±1.1	5.9±0.9	4.5±0.2	1.4±0.2
7	6.9±0.4	3.7±0.2	2.0±0.2	0.8±0.1
8	7.0±0.2	4.0±0.3	3.4±0.2	1.4±0.2
9	6.2±0.0	3.9±0.3	2.4±0.3	0.5±0.2
10	9.7±0.5	6.3±0.2	2.1±0.1	0.7±0.3
11	8.7±0.4	5.1±0.2	3.5±0.2	1.3±0.2
12	7.5±0.7	4.7±0.7	3.4±0.3	1.4±0.2
13	8.3±0.5	5.9±0.2	3.6±0.2	1.4±0.3
14	6.5±0.8	4.6±0.1	2.4±0.3	1.3±0.2
15	6.9±1.0	4.1±0.2	2.7±0.1	0.7±0.1
16	8.5±0.3	5.6±0.1	4.3±0.2	1.4±0.2
17	7.2±0.3	4.7±0.5	1.6±0.3	0.8±0.3
18	6.4±0.8	4.3±0.2	2.9±0.2	1.8±0.3
19	8.2±0.8	5.1±0.3	2.6±0.2	1.0±0.0
20	7.8±0.3	4.4±0.3	3.3±0.2	1.2±0.2
21	7.4±0.2	3.8±0.2	2.4±0.3	1.3±0.2
C+	12.90±0.1			
C-	0.00±0.0			

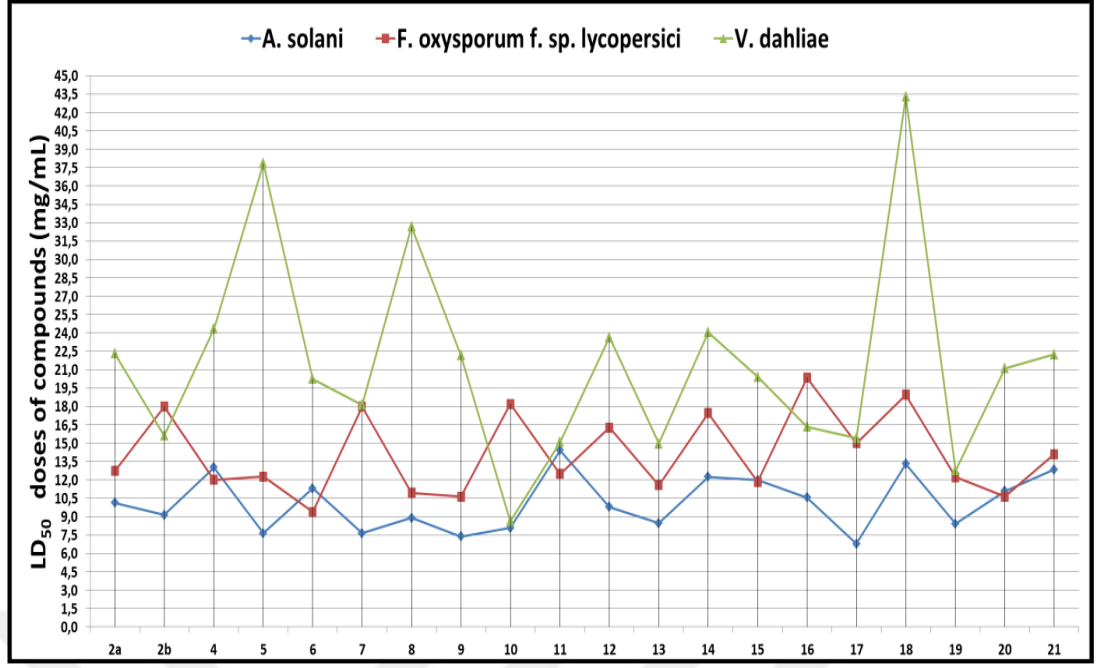
C+ (Thiram 80%): Pozitif Kontrol; C- (DMSO): Negatif Kontrol, *İnhibisyon alanı± standart sapma.

Çizelge 5.6. Tüm bileşiklerin bitki patojenlerine karşı inhibisyon yüzde değerleri (P.I).

Bileşikler	<i>A. solani</i>				<i>F. oxysporum f. sp. lycopersici</i>				<i>V. dahliae</i>			
	Dozlar (mg/mL)				Dozlar (mg/mL)				Dozlar (mg/mL)			
	5	2.5	1.25	0.625	5	2.5	1.25	0.625	5	2.5	1.25	0.625
2a	37	33	25	21	39	30	23	13	21	13	7	2
2b	39	28	19	18	34	32	25	12	26	14	7	3
4	32	26	21	18	34	28	24	10	21	13	7	3
5	34	26	19	13	33	29	23	12	20	13	8	6
6	37	23	17	16	42	33	23	14	27	20	15	5
7	35	29	22	19	37	28	24	16	23	12	7	3
8	40	31	23	16	37	29	22	10	23	13	11	5
9	45	37	31	24	41	32	28	16	21	13	8	2
10	46	33	27	24	34	28	24	11	32	21	7	2
11	40	30	23	18	39	29	21	12	29	17	12	4
12	36	30	18	14	35	27	20	12	25	16	11	5
13	34	31	23	14	38	24	20	11	28	20	12	5
14	30	23	16	12	35	28	22	12	22	15	8	4
15	34	23	19	17	38	27	20	13	23	14	9	2
16	40	26	20	15	33	27	22	12	28	19	14	5
17	28	23	17	15	35	27	18	11	24	16	5	3
18	37	24	19	16	32	22	20	12	21	14	10	6
19	37	33	26	18	38	26	21	11	27	17	9	3
20	36	30	26	19	39	25	18	9	26	15	11	4
21	33	29	24	15	37	26	18	10	25	13	8	4
C+	69%				64%				43%			
C-	3% *(29,03 mm)				6% *(28,21mm)*				0% *(30,00 mm)			

C+ (Thiram 80%): Pozitif Kontrol; C- (DMSO): Negatif Kontrol.

Negatif kontrol mikroskobik büyüme yüzdelik inhibisyon değerleri olarak hesaplandı.



Şekil 5.14. Tüm bileşiklerin bitki patojenlerine karşı LD₅₀ dozları. Bu LD₅₀ değerleri, Probit analizi ile doz-tepkisinden hesaplanmıştır.

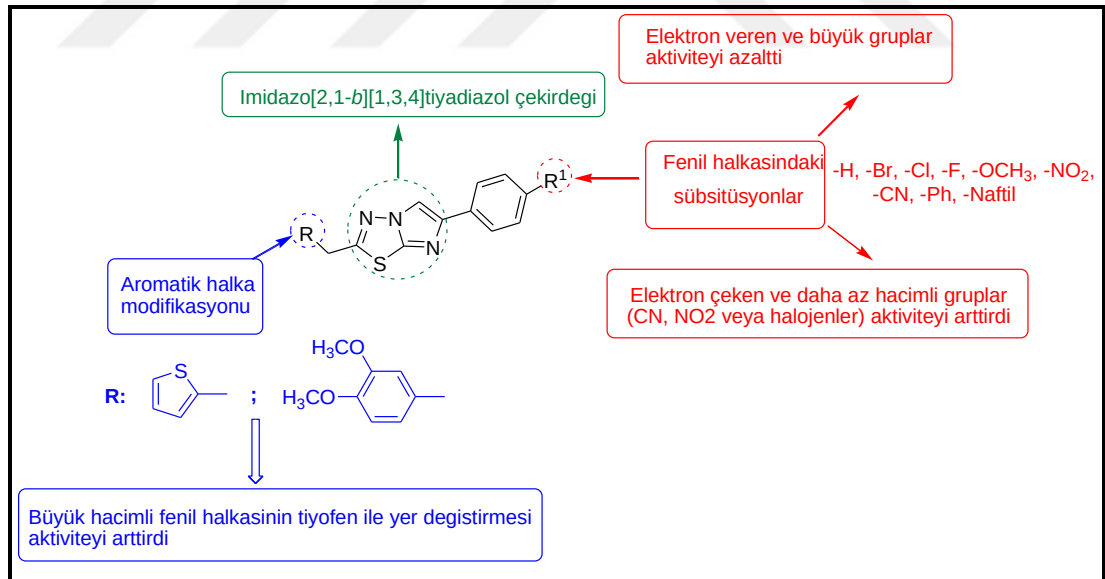
Ayrıca, yapı aktivite ilişkisi (En: Structure Activity Relationship, SAR) çalışıldı. SAR çalışmasındaki öncelikli hedefimiz R gruplarının, tiyofen ve 3,4-dimetoksifenil fonksiyonel grupları ile modifikasyonuydu. Sonra, farklı elektronik çevrelerin aktiviteye etkilerini yorumlamak için R' olarak farklı süstitüsyon grupları dikkatlice seçildi. Böylece, metoksi, fenil, naftil gibi elektron verici gruplar ve nitro, siyano, flor, klor ve brom gibi elektron çekici gruplar, hedef bileşiklerin yapısında süstitüentler olarak seçildiler. Şekil 5.15'te hedef bileşikler için yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışması gösterilmiştir.

Genel olarak R, tiyofen halkası olduğunda **4-12** bileşikleri daha yüksek aktivite gösterdiler (Çizelge 5.3, 5.4, 5.5 ve Şekil 5.14). Bu gözlemin, tiyofen ile karşılaştırıldığında 3,4-dimetoksifenilin sterik etkisinin daha fazla olmasından kaynaklı olduğu şeklinde yorumlanabilir. En az aktif bileşik olan **17**'nin bağlanma konformasyonunun (*Alternaria solani*'ye doğru), proteinin kristal yapısındaki kendi kompleks ligandı olan **ZBA**'dan (doğal ligand) ve en aktif molekül olan **10** nolu bileşikten çok farklı olduğu Şekil 5.13'ten de görülebilmektedir.

Süstituentlerin aktiviteler üzerindeki etkilerini görmek için, HOMO enerji değerlerini ve çalışılan bileşiklerin hidrofilik/hidrofobik özelliklerini gösteren oktanol-su dağılım katsayılarını hesapladık. Çizelge 5.2'de gösterilen QPlogPo/w değerlerine göre, hidrofilik karakterin, aktiviteyi arttıran önemli faktörlerden biri olduğu çok açıktır. Ayrıca, aktif bileşiklerin, düşük HOMO enerji değerlerine sahip oldukları anlaşılmaktadır. Üç patojene karşı en aktif bileşik olduğu tespit edilen bileşik **10**, en düşük oktanol-su dağılım katsayısına sahiptir. Aynı zamanda, elektron çekici grup olan -CN'den kaynaklı en düşük HOMO enerji değerinden birine sahiptir.

Alternaria solani'ye karşı en az aktif olan **17**'nin, elektron verici grup olan -OCH₃'ten de beklenileceği gibi, yüksek HOMO enerji değerine sahiptir.

Yapı-etki ilişkisi (SAR) ile ilgili bulunan deneysel veriler ve hesaplamalı çalışmaların birleştirilmesi, elektron çekici grupların ve benzen halkasının para konumunda daha az kalabalık grupların varlığının antifungal aktivite üzerinden kayda değer etkileri olduğunu göstermiştir.



Şekil 5.15. Hedef bileşikler için yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışması.

Sonuç olarak, bu çalışmanın hedef bileşikler olan imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol türevleri, basit ve pratik metotlarla sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları; IR, H NMR, C NMR, elemental analiz, kütle spektroskopisi ve X-ışını kırınım analizlerini içeren çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro*

antifungal aktiviteleri, bitki patojenlerine karşı değerlendirildi. Bileşiklerin çoğu önemli derecede antifungal aktivite gösterdiler. Ayrıca, molekül moleküler docking çalışmaları, inhibitörlerin potansiyel bağlanma modlarını belirlemek için uygulandı. SAR çalışmalarından ve hesaplamalı çalışmalar yardımıyla, elektron çekici gruplar ve benzen halkasının para konumundaki düşük sterik engelli grupların varlığının antifungal aktiviteyi arttırdığı görüldü. En aktif bileşik olan **10**'nun; en düşük oktanol/su dağılım katsayısına, yüksek HOMO enerjiye ve yüksek doking skora sahip olduğu bulundu.

Biyolojik aktivite verileri ile beraber moleküler doking sonuçları, sentezlenen tüm bileşiklerin umut veren biyolojik aktiviteleri olduğunu ve potansiyel ilaç adayları olabileceklerini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Pozharskiĭ A.F., Katritzky A.R., and Soldatenkov A.T., "Heterocycles in life and society: an introduction to heterocyclic chemistry", **Biochemistry and Applications Wiley** (2011).
2. İkizler, A., "Heterohalkalı Bileşikler", **Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Genel Yayın No: 84, Fakülte Yayın No: 38, Trabzon**, 225-231, 243-245 (1985).
3. Anderson, E.B., and Long, T.E., "Imidazole- and imidazolium-containing polymers for biology and material science applications", **Polymer**, 51: 2447-2454 (2010).
4. Zampieri, D., Mamola, M.G., Vio, L., Banfi, E., Scialino, G., Fermeglia, M., Ferrone, M. and Pricl, S., "Synthesis, antifungal and antimycobacterial activities of new bis imidazole derivatives, and prediction of their binding to P45014DM by molecular docking and MM/PBSA method", **Eur. J. Med. Chem.**, 15: 7444-7458 (2007).
5. Pandey, J., Tiwari V.K., Verma, S.S., Chaturvedi, V., Bhatnagar, S., Sinha, S., Gaikwad, A.N. and Tripathi R.P., "Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives", **Eur. J. Med. Chem.**, 44: 3350-3355 (2009).
6. Strippoli, V., D'Auria F.D., Tecca M., Callari A., and Simonetti G., "Propyl gallate increases *in vitro* antifungal imidazole activity against *Candida albicans*", **Int. J. Antimicrob. Agent**, 16: 73-76 (2000).
7. Sharma S., Gangal, S. and Rauf, A., "Convenient one-pot synthesis of novel 2-substituted benzimidazoles, tetrahydrobenzimidazoles and imidazoles and evaluation of their *in vitro* antibacterial and antifungal activities", **Eur. J. Med. Chem.**, 44: 1751-1757 (2009).
8. Khan, M.S., Siddiqui, S.A., Siddiqui, M.S.R.A., Goswami, U., Srinivasan, K.V., and Khan, M.D., "Antibacterial activity of synthesized 2,4,5-trisubstituted imidazole derivatives", **Chem Biol Drug Des**, 72: 197-204 (2008).
9. Zhou, C., and Hassner, A., "Synthesis and anticancer activity of novel chiral Dglucose derived bis-imidazoles and their analogs", **Carbohydr. Res.**, 333: 313-326 (2001).
10. Shingalapur, R. V., Hosamani, K. M., and Keri, R. S., "Synthesis and evaluation of *in vitro* anti-microbial and anti-tubercular activity of 2-styryl benzimidazoles", **Eur. J. Med. Chem.**, 10: 4244-8 (2009).

11. Sharma, D., Narasimhan, B., Kumar, P., Judge, V., Narang, R., De Clercq, E., and Balzarini, J., "Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 6: 2347-53 (2009).
12. Zampieri, D., Mamolo, M. G., Vio, L., Banfi, E., Scialino, G., Fermeglia, M., Ferrone, and M., Pricl, S. "Synthesis, antifungal and antimycobacterial activities of new bis-imidazole derivatives, and prediction of their binding to P450(14DM) by molecular docking and MM/PBSA method" *Bioorg. Med. Chem.*, 23: 7444-58 (2007).
13. Olender, D., Zwawiak, J., Lukianchuk, V., Lesyk, R., Kropacz, A., Fojutowski, A., and Zaprutko, L., "Synthesis of some N-substituted nitroimidazole derivatives as potential antioxidant and antifungal agents" *Eur. J. Med. Chem.*, 2: 645-52 (2009).
14. Puratchikodya, A., and Doble, M., *Bioorg. Med. Chem.*, 15: 1083– 1090 (2007).
15. Achar, K. C. S., Hosamani, K. M., and Seetharamareddy, H. R., "In-vivo analgesic and anti-inflammatory activities of newly synthesized benzimidazole derivatives" *Eur. J. Med. Chem.*, 5: 2048-54 (2010).
16. Gupta, P., Hameed, S., and Jain, R., "Ring-substituted imidazoles as a new class of anti-tuberculosis agents" *Eur. J. Med. Chem.*, 9: 805-14 (2004).
17. Pandey, J., Tiwari, V. K., Varma, S. S., Chaturvedi, V., Bhatnagar, S., Sinha, S., Gaikwad, A. N., and Tripathi, R. P., "Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives" *Eur. J. Med. Chem.*, 8: 3350-5 (2009).
18. Bhatnagar A., Sharma P. K., and Kumar N., "A review on "imidazoles": their chemistry and pharmacological potentials" *Int. J. Pharm Tech Res.*, 3: 268-282 (2011).
19. 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).
20. Schenone, S., Brullo, C., Bruno, O., Bondavalli, F., Ranise, A., Filippelli, W., Rinaldi, B. Capuano, A. And Falcone, G., "New 1,3,4-thiadiazole derivatives and owed with analgesic and anti-inflammatory activities", *Bioorg. Med. Chem.*, 14: 1698-1705 (2006).
21. Foroumadi, A., Kargar, Z., Sakhteman, A., Sharifzadeh, Z., Feyzmohammadi, R., Kazemi, M. and Shafiee, A., "Synthesis and antimycobacterial activity of some alkyl [5-(nitroaryl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio] propionates" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16: 1164-1167 (2006).
22. Tehranchian, S., Akbarzadeh, T., Fazeli, M. R., Jamalifar, H. and Shafiee, A., "Synthesis and antibacterial activity of 1-[1,2,4-triazol-3-yl] and 1-[1,3,4-thiadiazol-2-yl]-3-methylthio-6,7-dihydrobenzo[c]thiophen-4(5H) ones", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15: 1023-1025 (2005).

23. Oruç, E. E., Rollas, S., Kandemirli, F., Shvets, N. and Dimoglo, A. S., "1,3,4-Thiadiazole derivatives, synthesis, structure elucidation and structure antituberculosis activity relationship investigation", *J. Med. Chem.*, 47: 6760-6767 (2004).
24. Doğan, H. N., Duran, A., Rollas, S., Şener, G., Uysal, M. K. and Gülen, D., "Synthesis of new 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities", *Bioorg. Med. Chem.*, 10: 2893-2898 (2002).
25. Mamolo, M. G., Vio, L. and Banfi, E., "Synthesis and antimicrobial activity of some 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazoles derivatives", *Farmaco*, 51: 71-74 (1996).
26. Kurzer, F. and Secker, J. L., "Addition cyclisations of ethoxycarbonyl isothiocyanate with hydrazine derivatives as a source of thiadiazoles and triazoles", *J. Het. Chem.*, 26: 355-360 (1989).
27. Schenone, S., Brullo, C., Bruno, O., Bondavalli, F., Ranise, A., Filippelli, W., Rinaldi, B., Capuano, A. and Falcone, G., "New 1,3,4-thiadiazole derivatives and owed with analgesic and anti-inflammatory activities", *Bioorg. Med. Chem.*, 14: 1698-1705 (2006).
28. Foroumadi, A., Kargar, Z., Sakhteman, A., Sharifzadeh, Z., Feyzmohammadi, R., Kazemi, M. and Shafiee, A., "Synthesis and antimicrobial activity of some alkyl [5-(nitroaryl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio] propionates" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16: 1164-1167 (2006).
29. Tehranchian, S., Akbarzadeh, T., Fazeli, M. R., Jamalifar, H. and Shafiee, A., "Synthesis and antibacterial activity of 1-[1,2,4-triazol-3-yl] and 1-[1,3,4-thiadiazol-2-yl]-3-methylthio-6,7-dihydrobenzo[c]thiophen-4(5H) ones", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15: 1023-1025 (2005).
30. 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" *Med. Chem. Res.*, 22: 1917–1921 (2012).
31. 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: 94–99 (2011).
32. Alwan, W. S., Karpoomath, R., Palkar, M. B., Patel, H. M., Rane, R. A., Shaikh, M. S., Kajee, A., and Mlisina, 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).
33. Atta, K. F. M., Farahat, O. O. M., Ahmed, A. Z. A., and Marai, M. G., "Synthesis and antibacterial activities of novel imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles" *Molecules*, 16: 5496–5506 (2011).

34. Bakherad, M., Keivanloo, A., Tajbakhsh, M., and Kamali, T. A., "Synthesis of 6-benzylimidazo[2,1-b] [1,3] thiazole during sonogashira coupling" **Synth. Commun.**, 40: 173–178 (2010).
35. 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).
36. Chandrakantha, B., Isloor, A. M., Shetty, P., and Fun H. K., and Hedge, 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).
37. Nelson J. A., Rose L. M. and Bennett L.L., "Effect of 2-amino-1,3,4-thiadiazole on Ribonucleotide Pools of Leukemia L1210 Cells" **Cancer Research**, 36: 1375-1378 (1976).
38. Rollas, S., "Synthesis and spectroscopic data of some 1,3,4-thiadiazoles", **J. Fac. Pharm.**, 18: 3-12 (1982).
39. 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).
40. 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).
41. Gulerman, N., Rollas, S., Ulgen, M. and Gorrod, J. W., "Synthesis and evaluation of some substituted 1,3,4-thiadiazole derivatives", **Boll Chim. Farmaceutico-Anno**, 7: 375–379 (1995).
42. Bhoomendra, A. B., Sirajunisa, T., Ravikiran, A. G., and Andanappa, K. G., "Biological activities of imidazo[2,1-b] [1,3,4]thiadiazole derivatives: A review" **Journal of Saudi Chemical Society**, (2013),1-13
43. Khazi, I. A. M., Gadad, A. K., Lamani, R. S., and Bhongade, B. A., "Chemistry of imidazo[2,1-b] [1,3,4]thiadiazoles" **Tetrahedron** , 67: 3289–3316 (2011).
44. Ramprasad, J., Nayak, N., Dalimba, U., Yogeewari P, Sriram, D., Peethambar, S. K., Achur, R., and Kumar, H. S., "Synthesis and biological evaluation of new imidazo [2,1-b] [1,3,4]thiadiazole-benzimidazole derivatives" **Eur. J. Med. Chem.**, 95: 49-63 (2015).
45. Lata, K, K., Archana, G., Dhanraj, M., and Anjali, V., "Biological activities of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives: A Review" **Heterocyclic Letters**, 3: 489-509 (2015).

46. Sujeet, K., Basavaraj, M., Vivek, S. B., Erik, D. C., Dominique, S., H. T., and Subhas, S. K., "Synthesis of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as possible biologically active agents" *Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research*, 4: 913-929 (2016).
47. Nadia, S. E. G., and Mona, I. Shaaban, "Synthesis, antimicrobial, antiquorum-sensing, antitumor and cytotoxic activities of new series of fused [1,3,4]thiadiazoles" *Eur. J. Med. Chem.*, 63:185-195 (2013).
48. Gireesh, T., Ravindra, R. K., Tasneem, T., Pramod, P. K., and Gangadhar, Y. M., "Synthesis of novel imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles appended to sydnone as anticancer agents" *Med. Chem. Res.*, 22: 4367–4375 (2013).
49. Ravi, S. L., Nitinkumar. S. S., Ravindra, R. K., and Imtiyaz, A. M. K., "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).
50. 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).
51. 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]thiadiazole derivatives", *Tetrahedron*, 6: 5008-5015(2013).
52. 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).
53. 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: 585-598 (1984).
54. Hemant K. M., "Synthesis of some new substituted 1,3,4-oxadiazoles as potential insecticidal, antibacterial and anti-acetylcholine esterase agents", *ArchPharm*, 316: 487–493 (1983).
55. Kemal, S., Yasemin, Ü., and Mustafa, E., "Synthesis of 2-acylamino, 2-aroylamino and ethoxycarbonyl imino-1,3,4-thiadiazoles as antitumor agents" *Turk J Chem*, 31: 125 – 134 (2007).
56. Nalan, T., and Aysel, G., "Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide" *Eur. J. Med. Chem.*, 38: 781-786 (2003).
57. Gundurao, K., Vinayak, H., Imtiyaz, A. K., and Pramod, G., "Synthesis and evaluation of antitubercular activity of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives" *Bioorg. Med. Chem.*, 14: 3069–3080 (2006).

58. Jadhav, V. B., Kulkarni, M. V., Rasal, V. P., Biradar, S. S., and Vinay, M. D., "Synthesis and anti-inflammatory evaluation of methylene bridged benzofuranyl imidazo[2,1-b] [1,3,4]thiadiazoles" **Eur. J. Med. Chem.**, 43: 1721-1729 (2008).
59. Gadad, A. K., Mahesh B. P., Anand, K., Malleshappa, N. N., Thippeswamy, S. B., and Wagwadec, 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).
60. Shankar, G. A., and Kallanagouda, R. A., "Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation of new imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives" **Eur. J. Chem.**, 1: 94-99 (2011).
61. Kamal, F. M. A., Omama, O. M. F., Alaa, Z. A. A., and Mohamed, G. M., "Synthesis and antibacterial activities of novel imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles" **Molecules**, 16: 5496-5506 (2011).
62. Malleshappa, N. N., Harun, M. P., Navjot, S., Andanappa, K. G., Swaranjit, S. C., and Arvind, B., "Synthesis and anticancer evaluation of novel 2-cyclopropylimidazo[2,1-b] [1,3,4] thiadiazole derivatives" **Eur. J. Med. Chem.**, 46: 4411-4418 (2011).
63. Malleshappa, N. N., Harun, M. P., Sarita, K., Amandeep, K., and Vikas, M., "2,6-Disubstituted imidazo[2,1-b] [1,3,4]thiadiazoles: Search for anticancer agents" **Eur. J. Med. Chem.**, 56: 56-59 (2012).
64. Rakesh, Y., Amandeep, K., Divya, Y., and Sarvesh P., "Synthesis and antimicrobial activity of some newer biphenyl imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives" **International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences**, 1: 57-62 (2012).
65. Harun, M. P., Malleshappa, N. N., Navdeep, S. S., Andanappa, K. G., and Swaranjit, S. C., "Synthesis and antitubercular evaluation of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives" **Arabian Journal of Chemistry**, xxx, xxx-xxx (2013).
66. Chandrakantha , B., Isloor , A. M., Prakash, S., Hoong, K. F., and Gurumurthy, H., "Synthesis and biological evaluation of novel substituted1,3,4-thiadiazole and 2,6-di aryl substituted imidazo [2,1-b] [1,3,4]thiadiazole derivatives" **Eur. J. Med. Chem.**, 71: 316-323 (2014).
67. Patel, H. M., Noolvi, M. N., Goyal, A., and Thippeswamy, B.S., "2,5,6-Trisubstituted imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles: search for antihyperlipidemic agents" **Eur. J. Med. Chem.**, 65: 119-133 (2013).
68. Rohit, B., and Amandeep, K., "Synthesis, spectral studies and antimicrobial activity of some imidazo [2,1-b][1,3,4] thiadiazole derivatives" **Der Pharma Chemica**, 6: 114-120 (2014).

69. Ahmed, K., Vangala, S. R., Karnewar, S., Kumar, G. B., Shaik, A. B., Rasala, M., Chourasiya, S. S., Sayeed, 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).
70. Sujeet, K., Mahesh, H., Vidya, G., Vinaya, K. R., Sureshbabu, A. R., Erik, D. C., Dominique, S., Anil, K. G. N., Sathees, C. R., and Subhas, S. K., " 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).
71. Jurupula, R., Nagabhushana, N., Udayakumar, D., Perumal, Y., and Dharmarajan, 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).
72. Wesam, S. A., Rajshekhar, K., Mahesh, B. P., Harun, M. P., Rajesh, A. R., Mahamadhanif, S. S., Afsana, K., and Koleka, P. M., "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).
73. Er, M., Ergüven, B., Tahtacı 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).
74. Er M, Isildak G, Tahtacı H, and Karakurt T., "Novel 2-amino-1,3,4-thiadiazoles and their acyl derivatives: Synthesis, structural characterization, molecular docking studies and comparison of experimental and computational results" **J. Mol. Struct.**, 1110: 102–113 (2016).
75. Er M, Şahin A, and Tahtacı H., "Synthesis and characterization of novel 1,3-thiazole and 2-amino-1,3,4-thiadiazole derivatives" **Maced. J. Chem. Chem. Eng.**, 33: 189–198 (2014).
76. Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea RJ, Howard, J. A. K., and Puschmann, H., "A complete structure solution, refinement and analysis program" **J. Appl. Cryst.**, 42: 339–341 (2009).
77. Sheldrick, G. M., "Shelxt-integrated space-group and crystalstructure determination" **Acta Cryst** , 71: 3–8 (2015).
78. Sheldrick G. M., "Crystal structure refinement with SHELXL" **Acta Cryst.**, 71: 3–8 (2015).

79. 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.**, (2015).
80. Schrödinger Release 2016-4 (2016a) Maestro. Schrödinger, LLC, New York, NY
81. 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).
82. 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).
83. 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).
84. Schrödinger Release 2016-4 (2016b) QikProp. Schrödinger, LLC, New York, NY
85. Garammar, A., "Antibiotic sensitivity and assay test. In: Collins CH, Lyne PM, Grange JM (Eds.) micro-biological methods" Bulterworths and Co. Ltd., London, 235 (1976).
86. Vyas, Y. K., Bhatnagar, M., and Sharma, K. J., "Antimicrobial activity of a herb, herbal based and synthetic dentifrices against oral microflora" **J. Cell Tissue Res.**, 6: 639–642 (2006).
87. Desai, K., and Baxi, A. J., "Studies on 2-azetidinone: Part-VI Synthesis and antimicrobial activity of 5-(2',4'-dichlorophenoxyethyl)-2-(4'aryl-3''-chloro-2''-azetidinone-1''-yl)-1,3,4-thiadiazole", **Indian J. Pharm Sci.**, 54: 183-188 (1992).
88. 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).
89. 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.**, 43: 2807–2818 (2008).

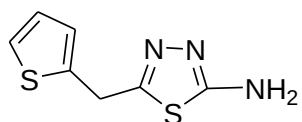
90. Kotha, S., Lahiri, K., and Kashinath, D., “Recent applications of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis” *Tetrahedron*, 58: 9633–9695 (2002).



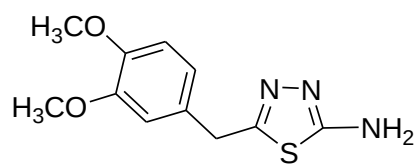


EK AÇIKLAMALAR A.

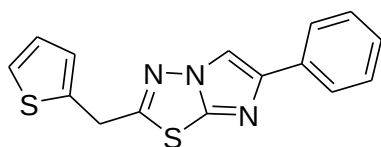
FORMÜLLER TABLOSU



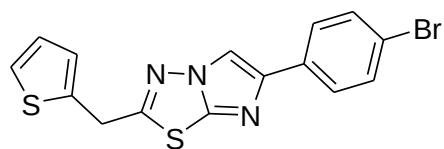
2a



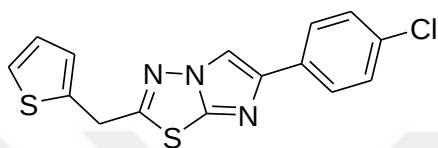
2b



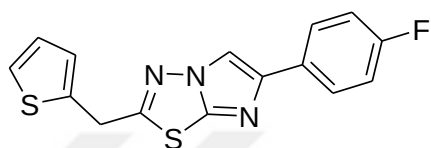
4



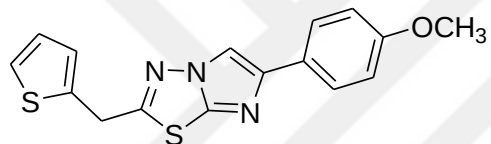
5



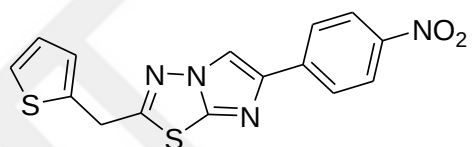
6



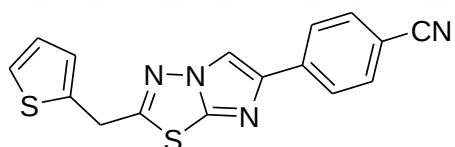
7



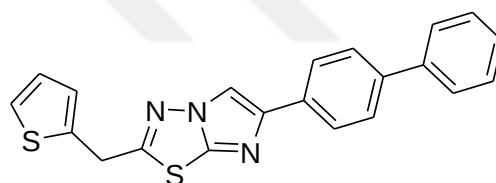
8



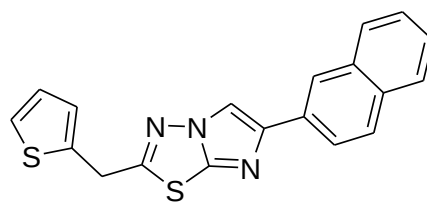
9



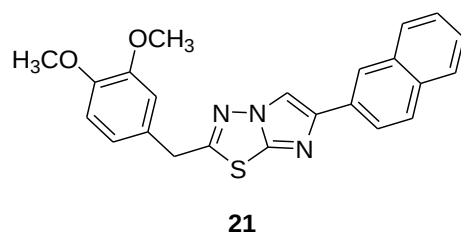
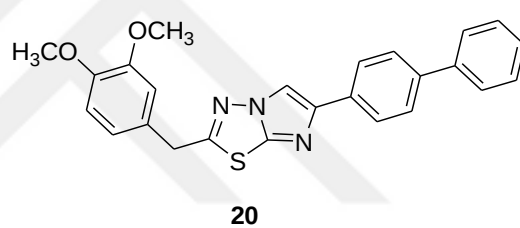
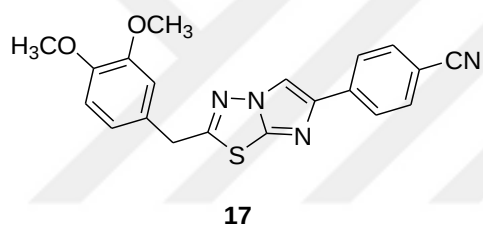
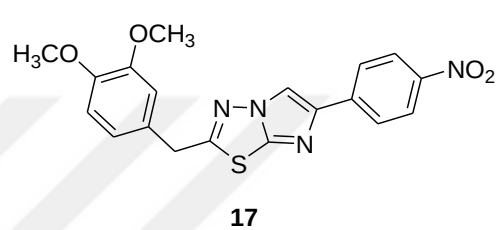
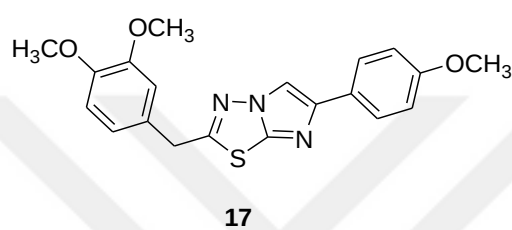
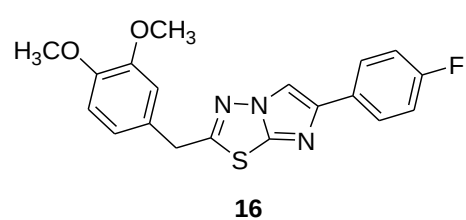
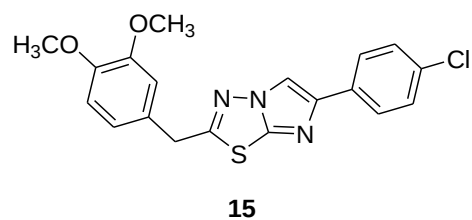
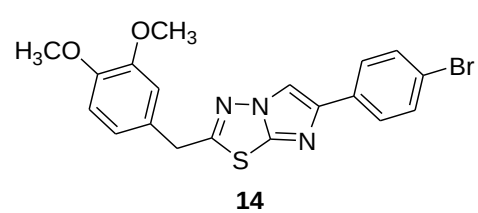
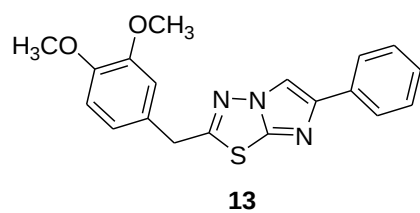
10



11

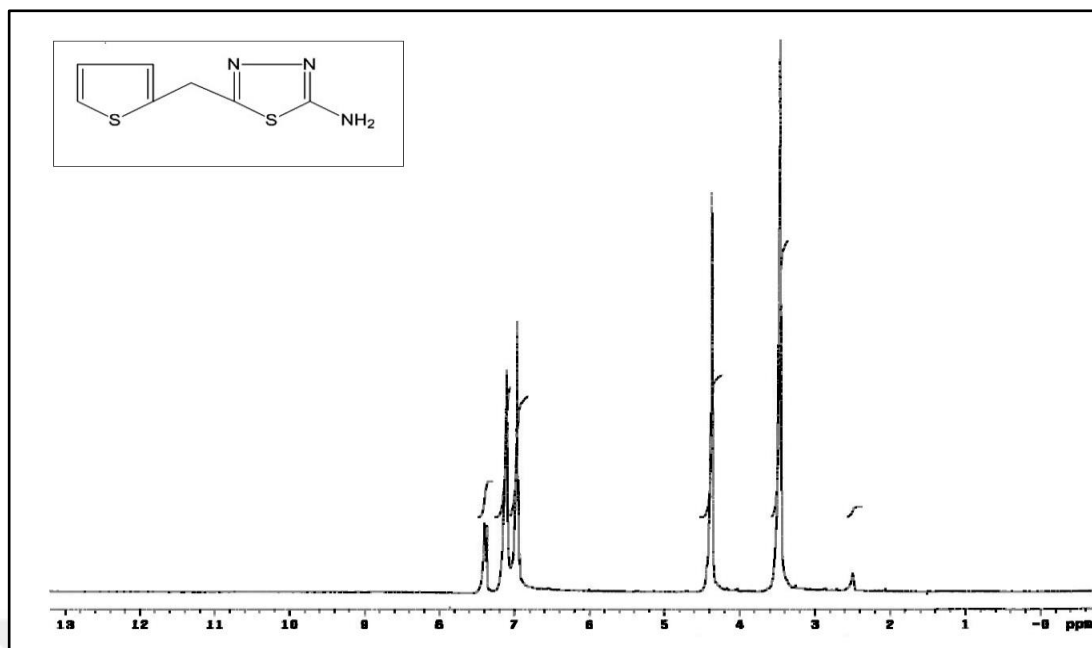


12

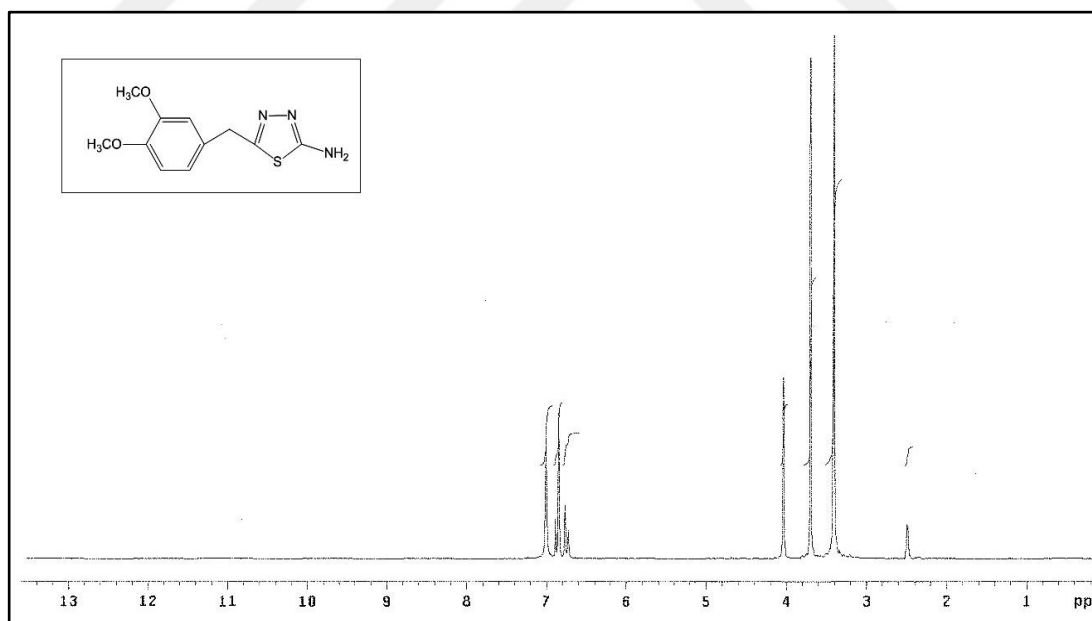


EK AÇIKLAMALAR B.

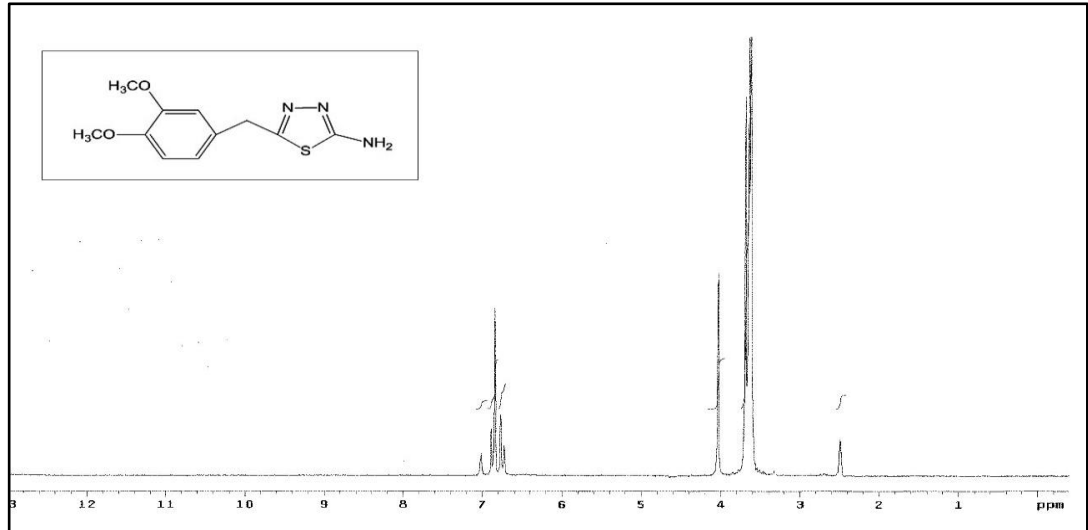
BİLEŞİKLERİN ^1H NMR SPEKTRUMLARI



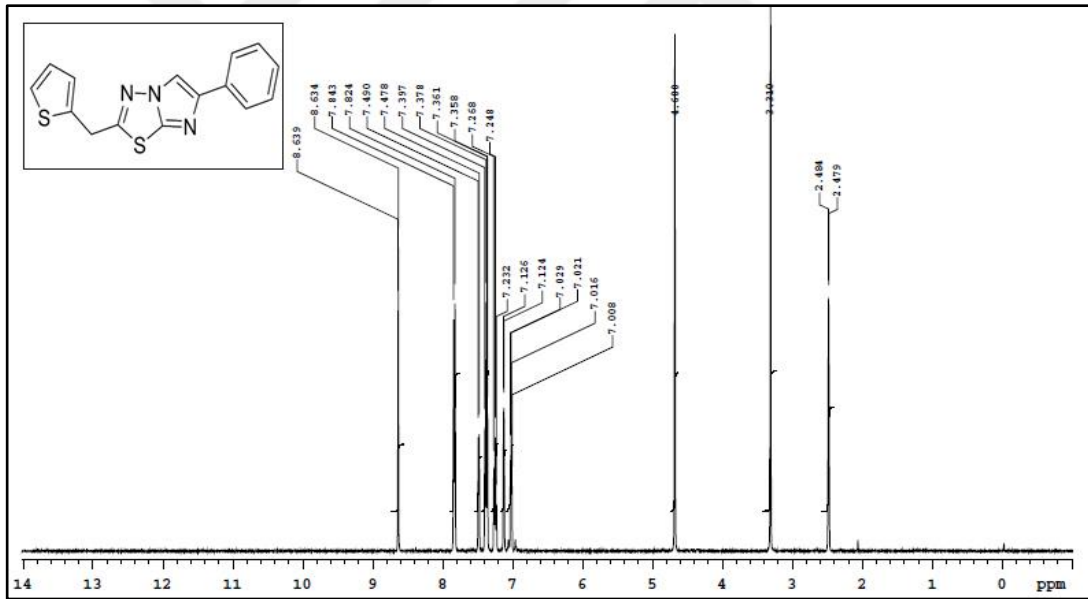
Şekil EK B.1. 5-(Tiyofen-2-ilmetil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**2a**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO-d_6).



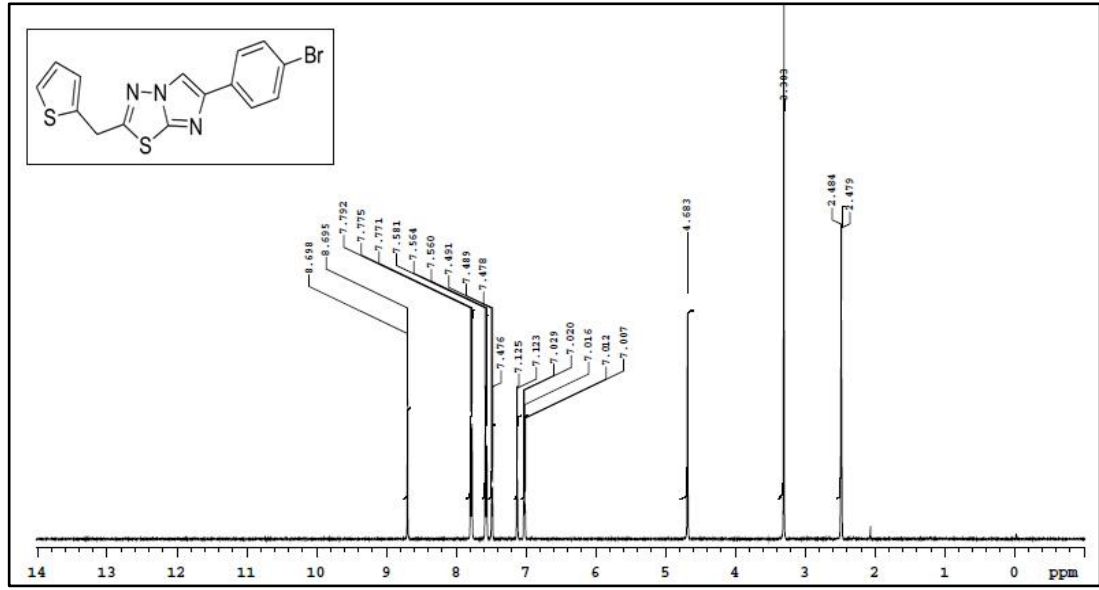
Şekil EK B.2. 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**2b**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO-d_6).



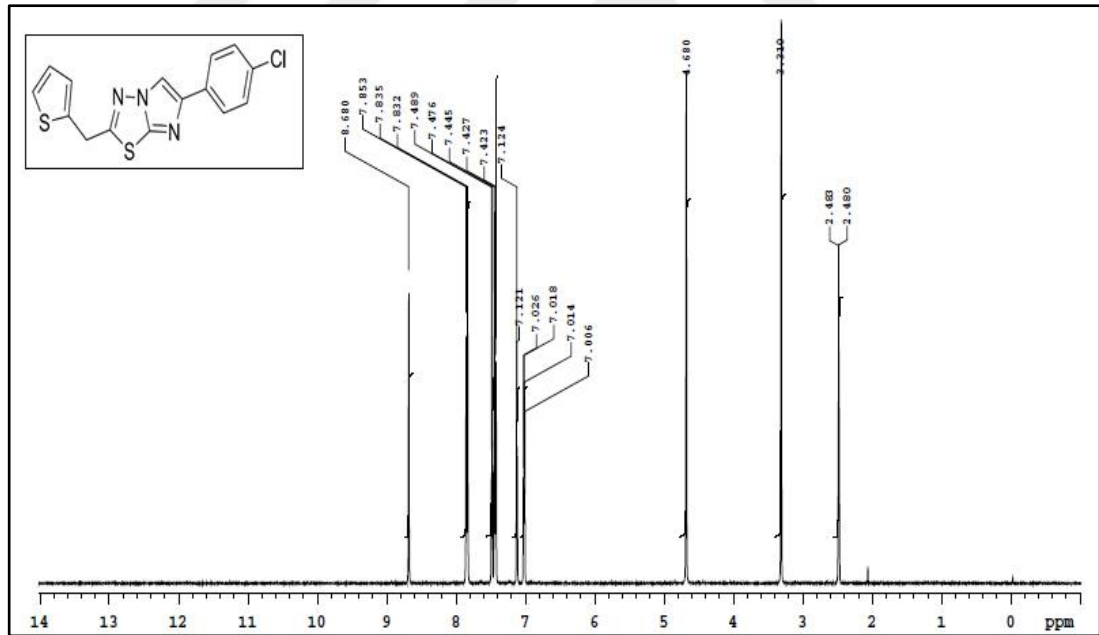
Şekil EK B.3. 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**2b**) bileşiğine ait ¹H NMR exchange spektrumu (DMSO-d₆ + D₂O).



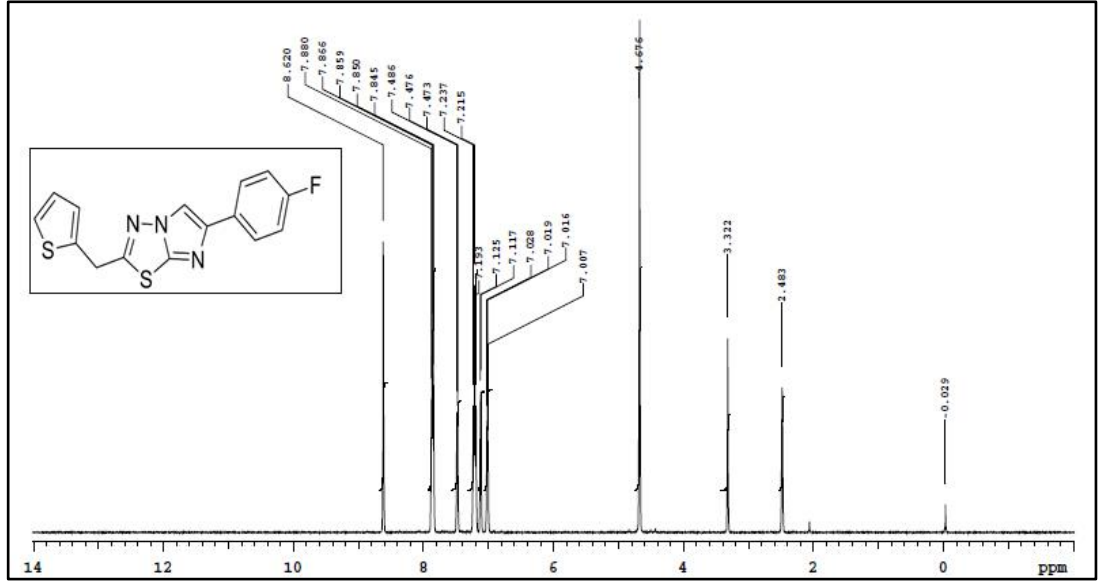
Şekil EK B.4. 6-Fenil-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**4**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



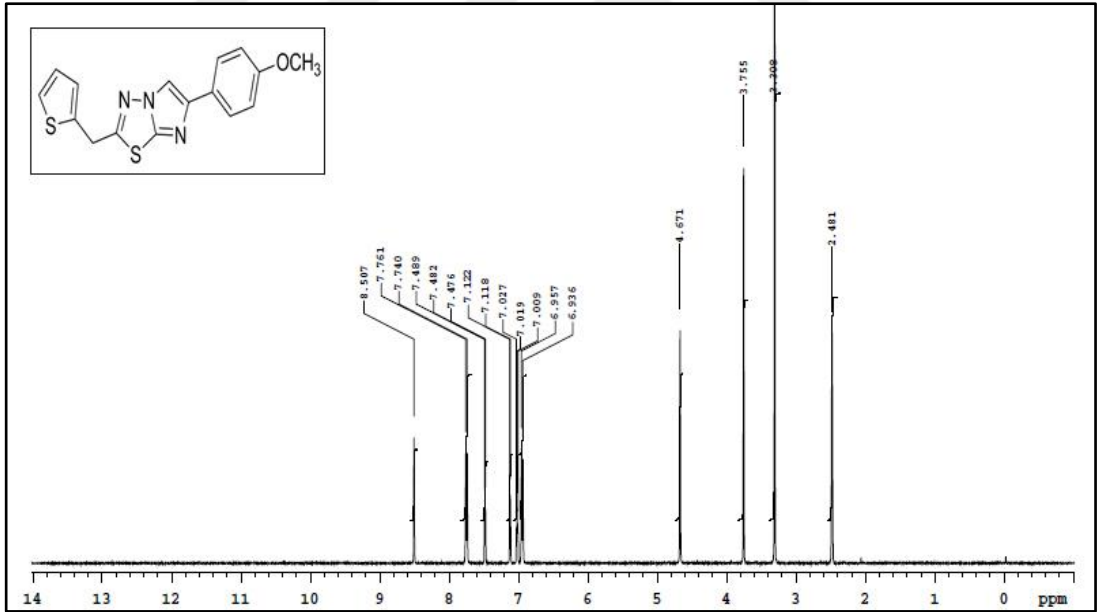
Şekil EK B.5. 6-(4-Bromofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



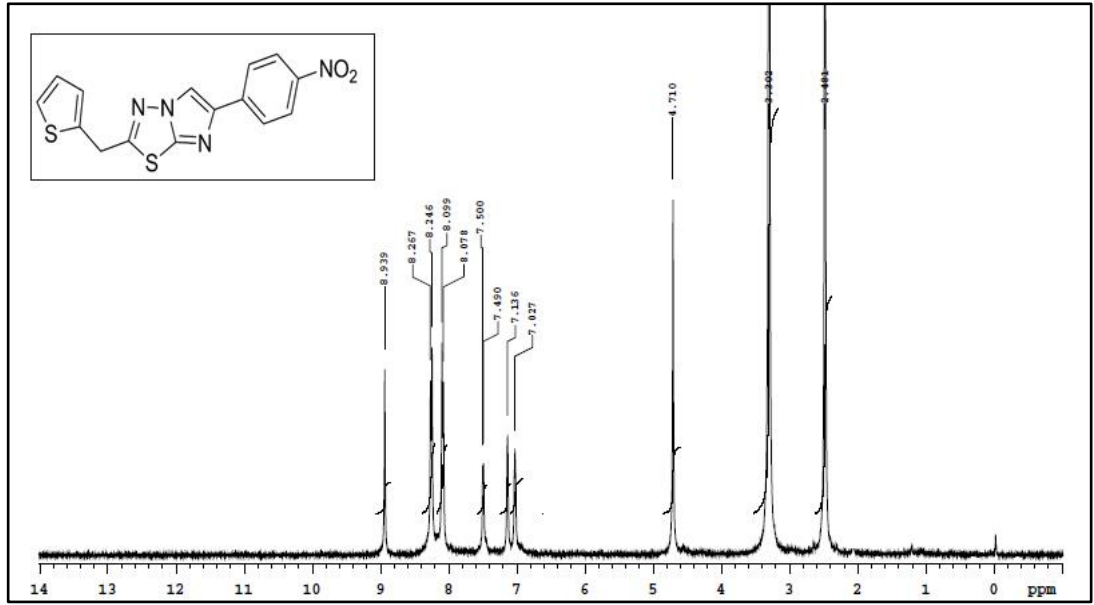
Şekil EK B.6. 6-(4-Klorofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (6) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



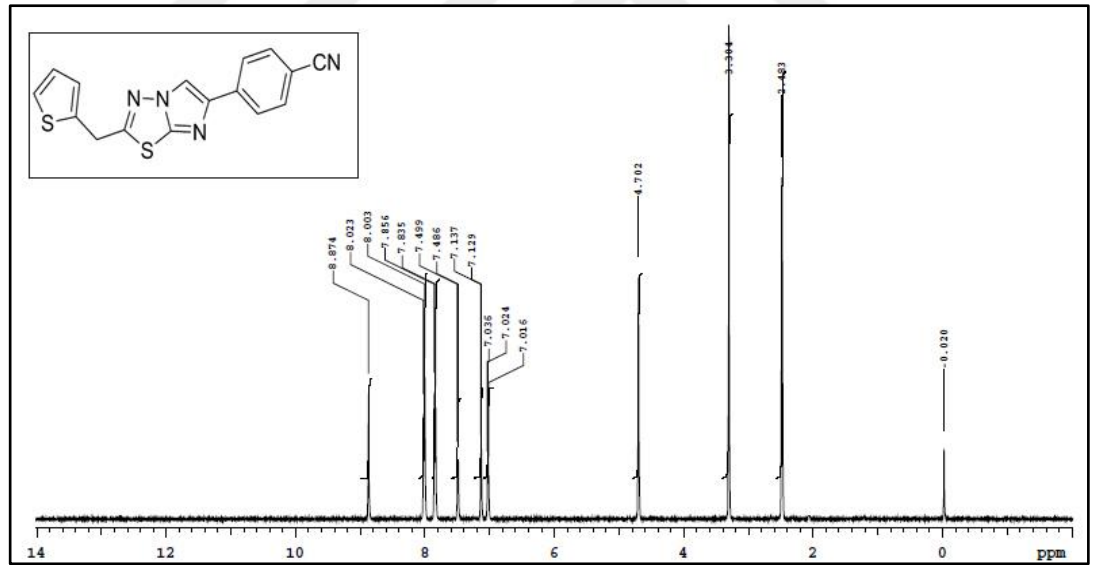
Şekil EK B.7. 6-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



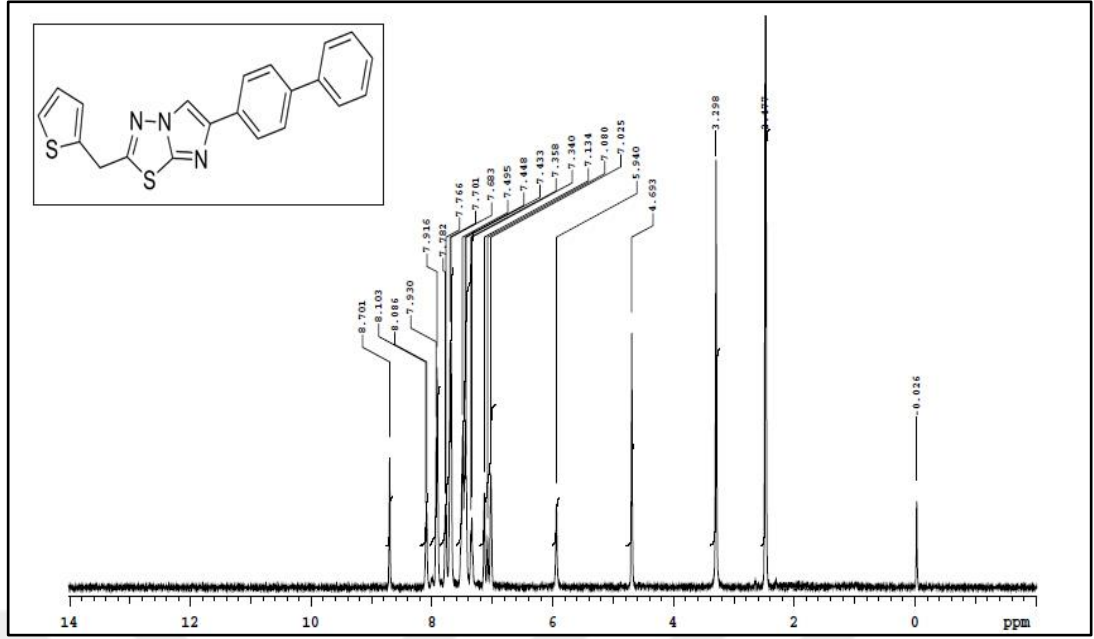
Şekil EK B.8. 6-(4-Metoksifenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (8) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



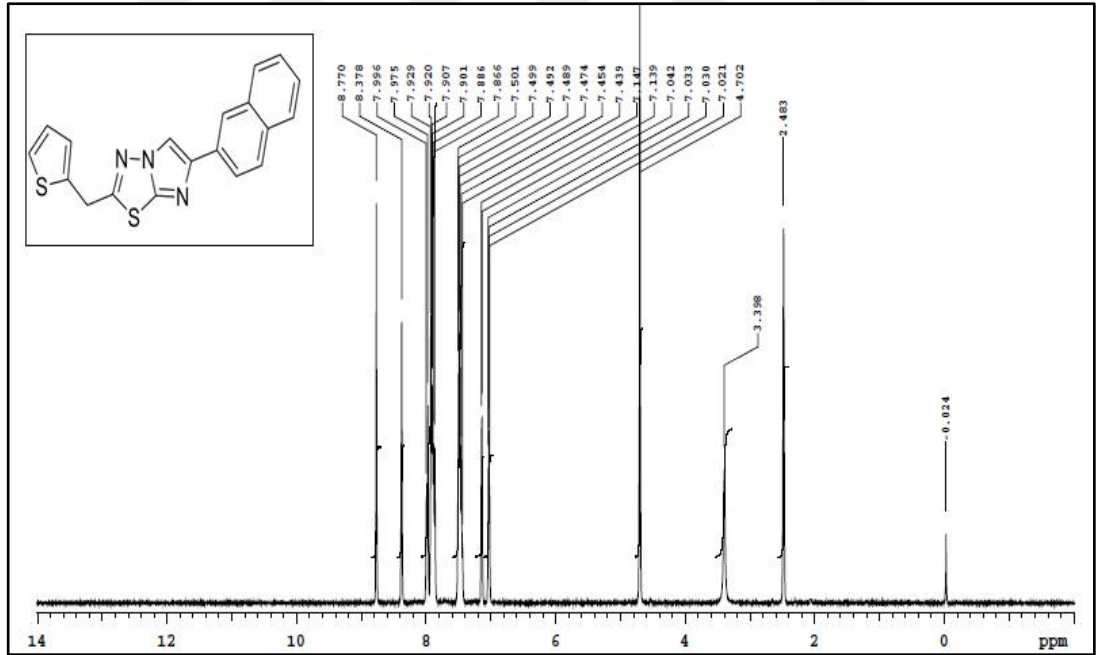
Şekil EK B.9. 6-(4-Nitrofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**9**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



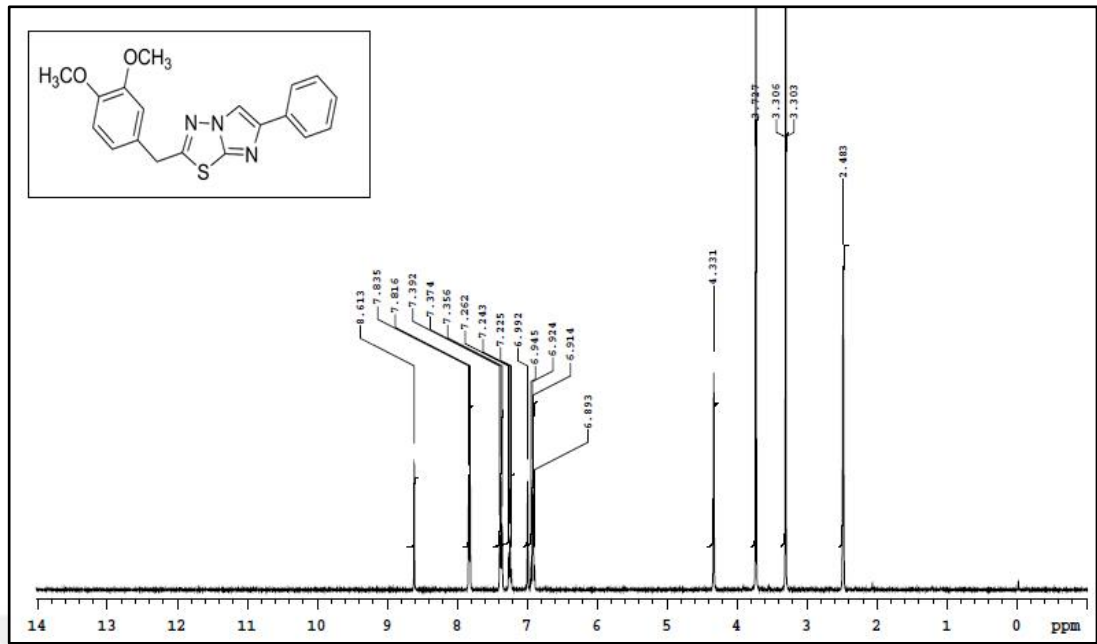
Şekil EK B.10. 4-(2-(Tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**10**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



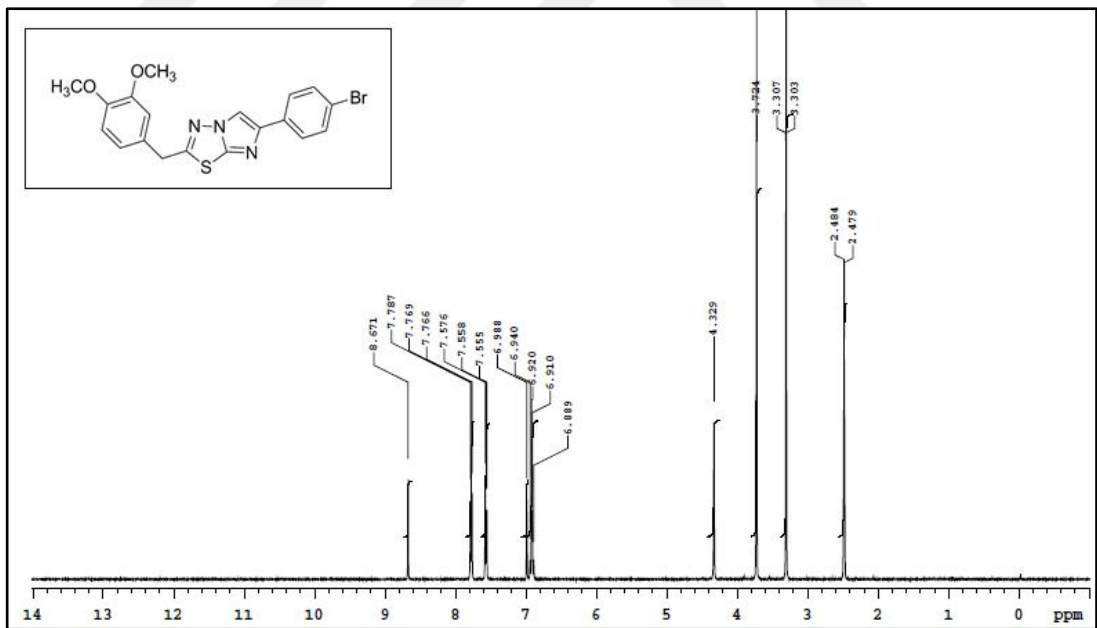
Şekil EK B.11. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**11**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



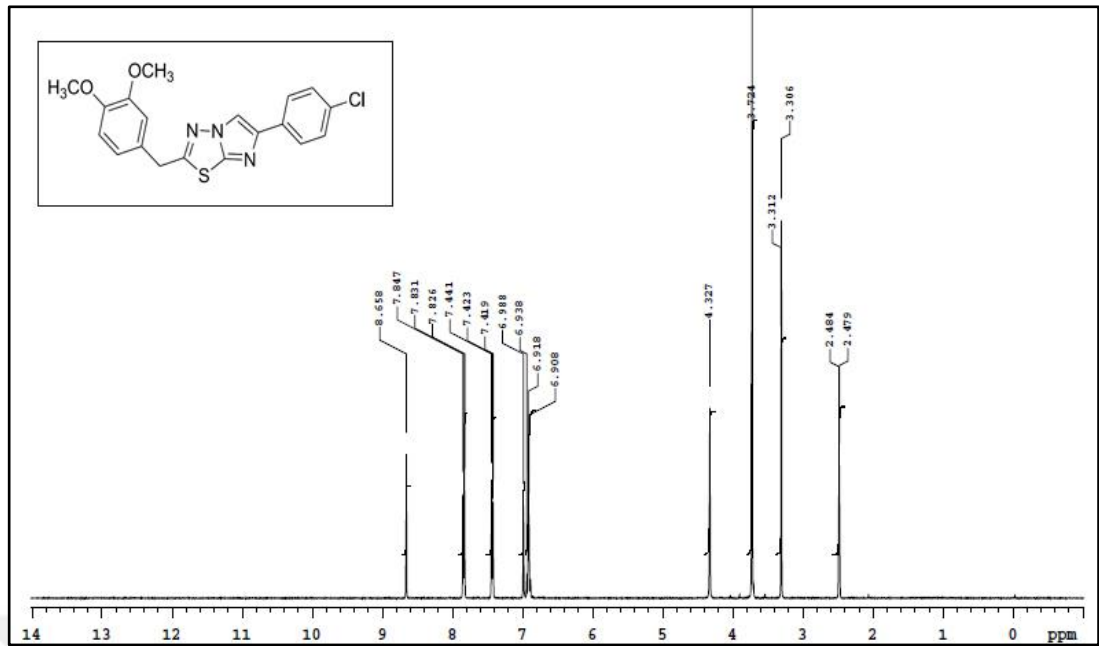
Şekil EK B.12. 6-(Naftalen-2-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**12**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



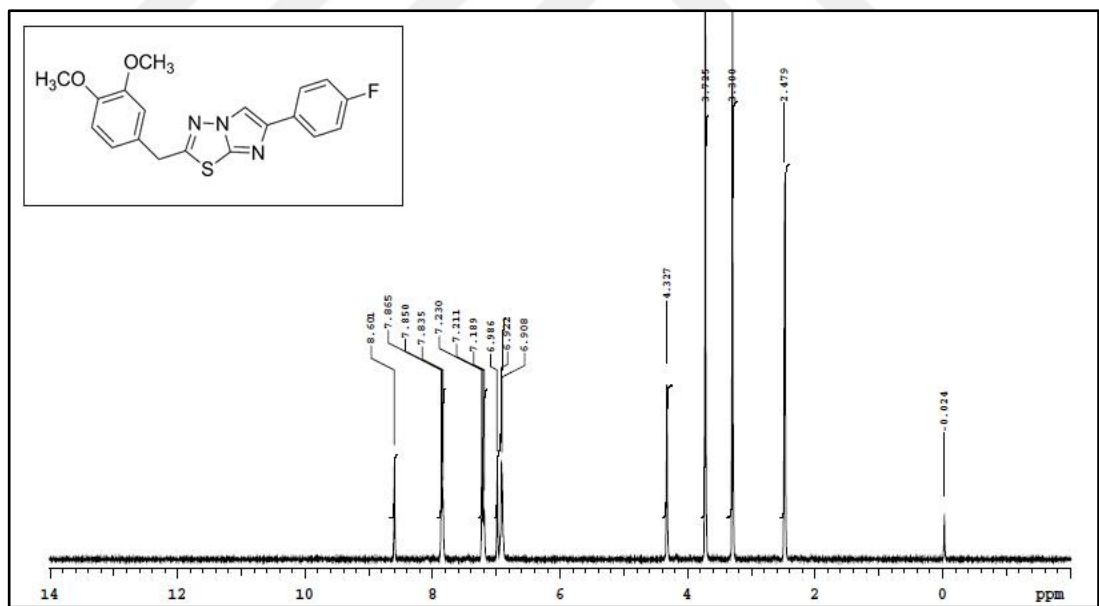
Şekil EK B.13. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**13**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



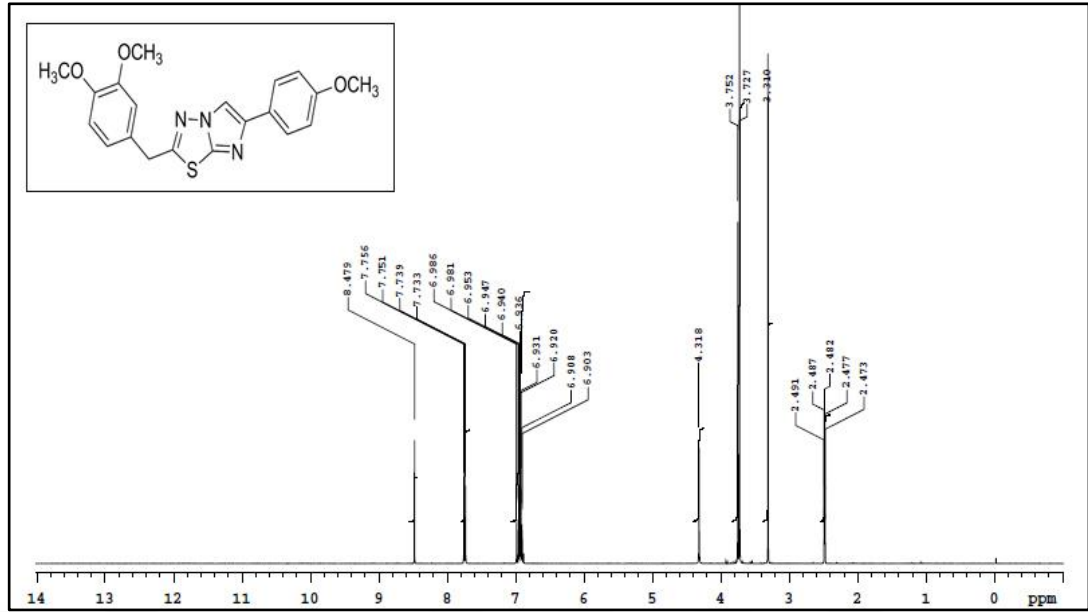
Şekil EK B.14. 6-(4-Bromofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**14**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



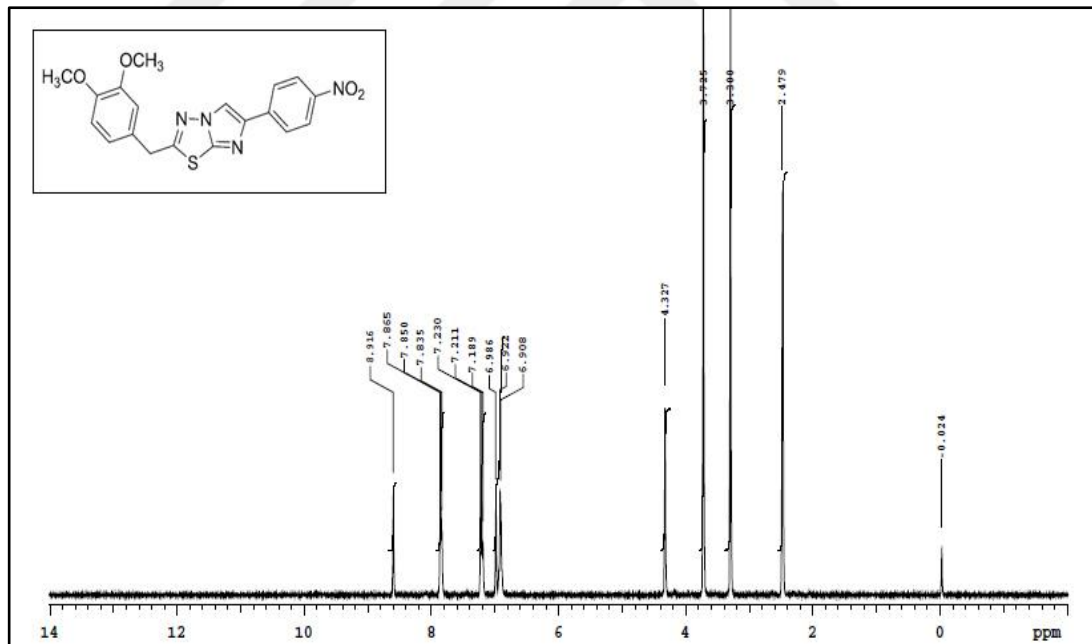
Şekil EK B.15. 6-(4-Klorofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**15**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



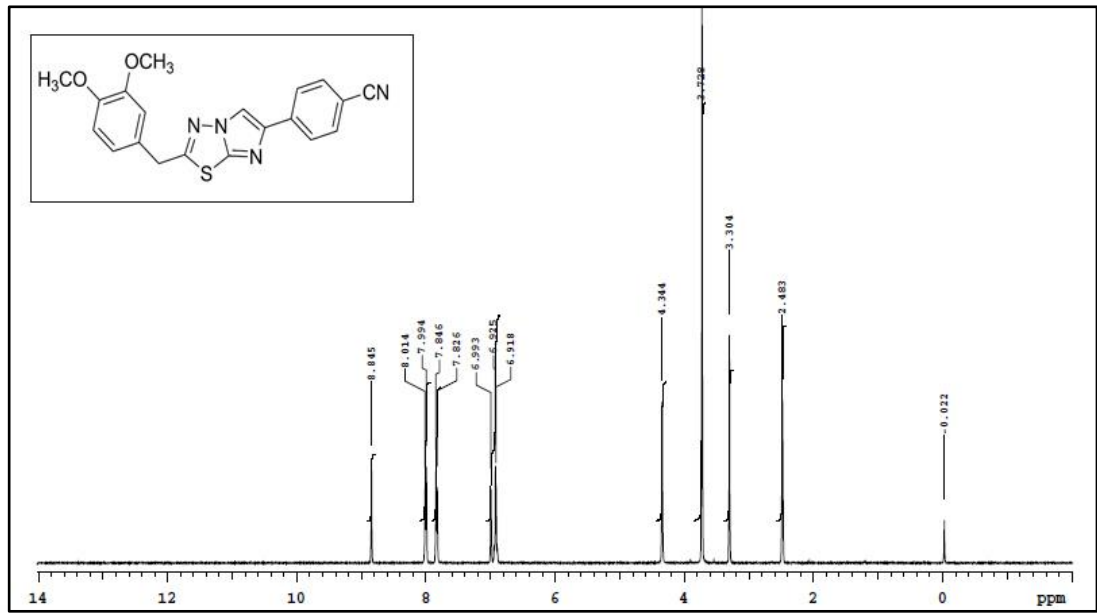
Şekil EK B.16. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**16**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



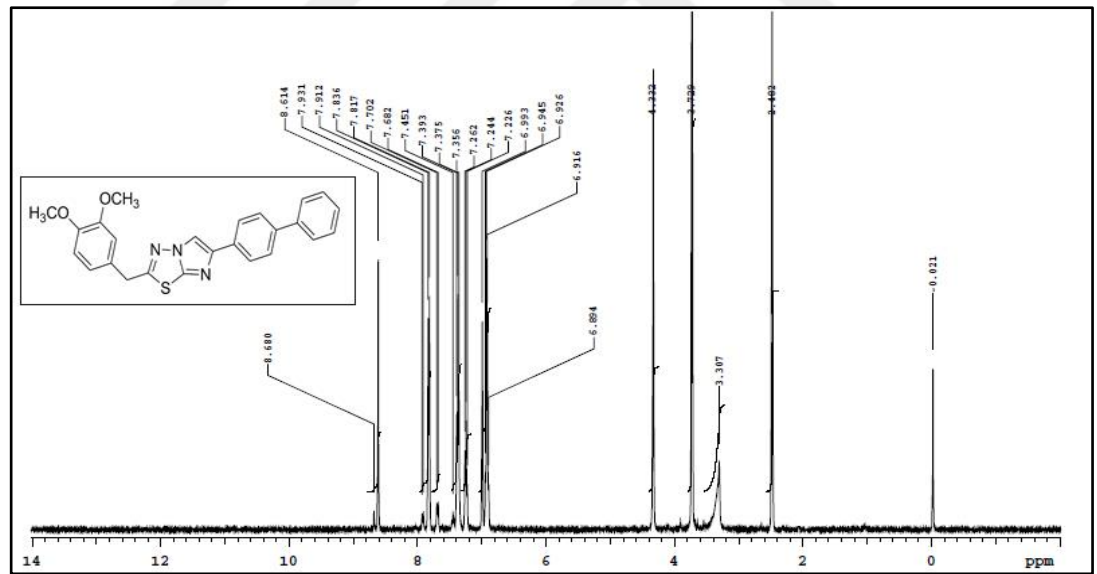
Şekil EK B.17. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**17**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



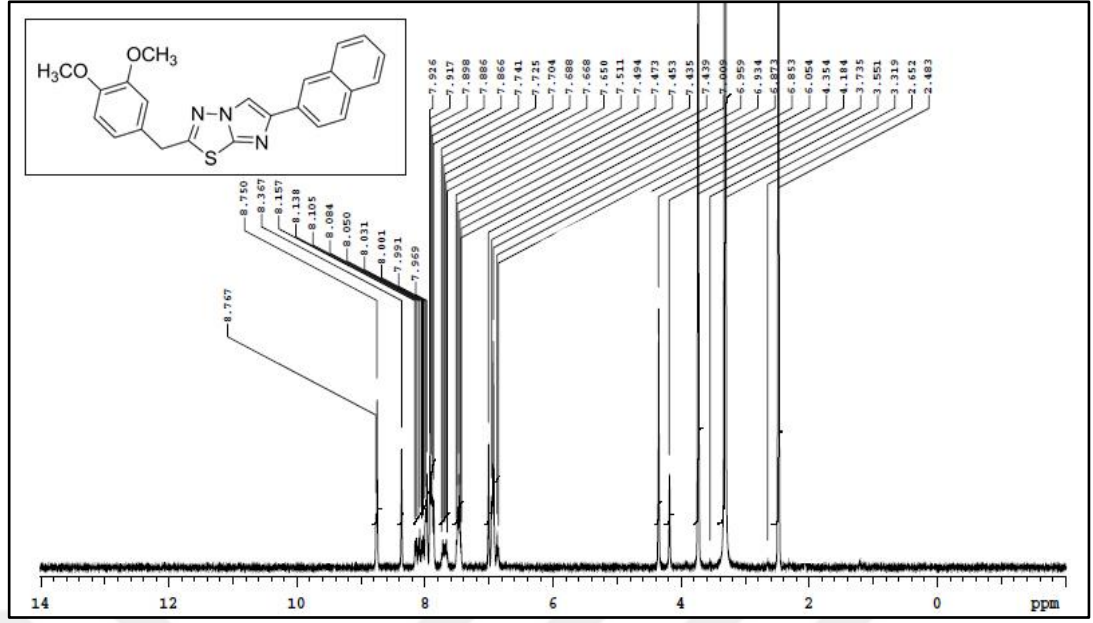
Şekil EK B.18. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**18**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



Şekil EK B.19. 4-(2-(3,4-Dimetoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**19**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).

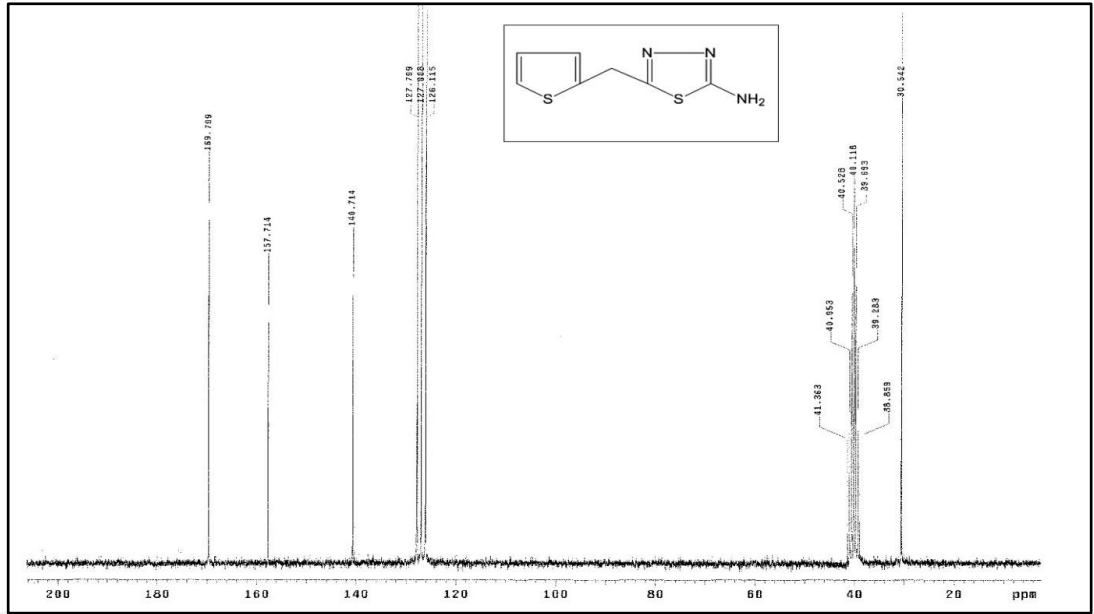


Şekil EK B.20. 6-([1,1'-Bifenil]-4-yl)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**20**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).

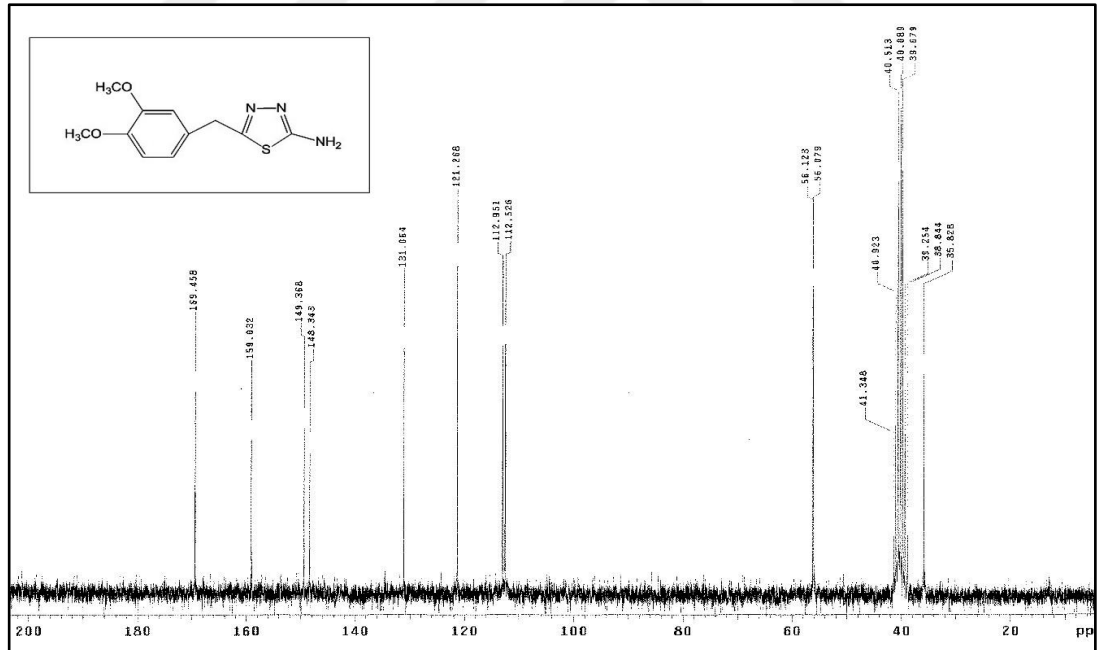


Şekil EK B.21. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**21**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).

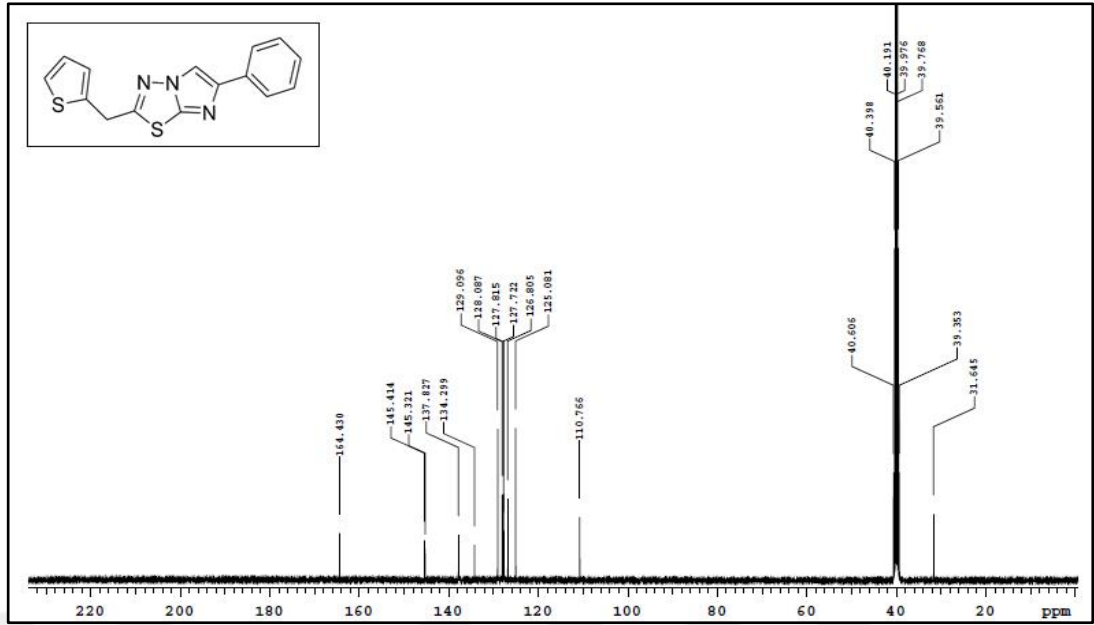
EK AÇIKLAMALAR C.
BİLEŞİKLERİN ¹³C NMR SPEKTRUMLARI



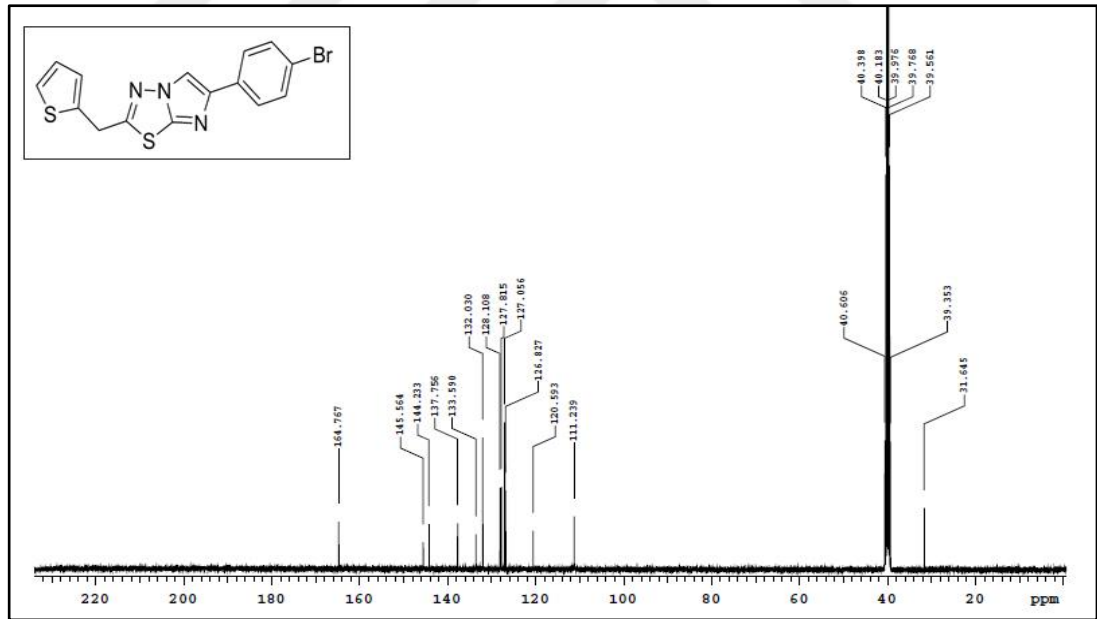
Şekil EK C.1. 5-(Tiyofen-2-ilmetil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**2a**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



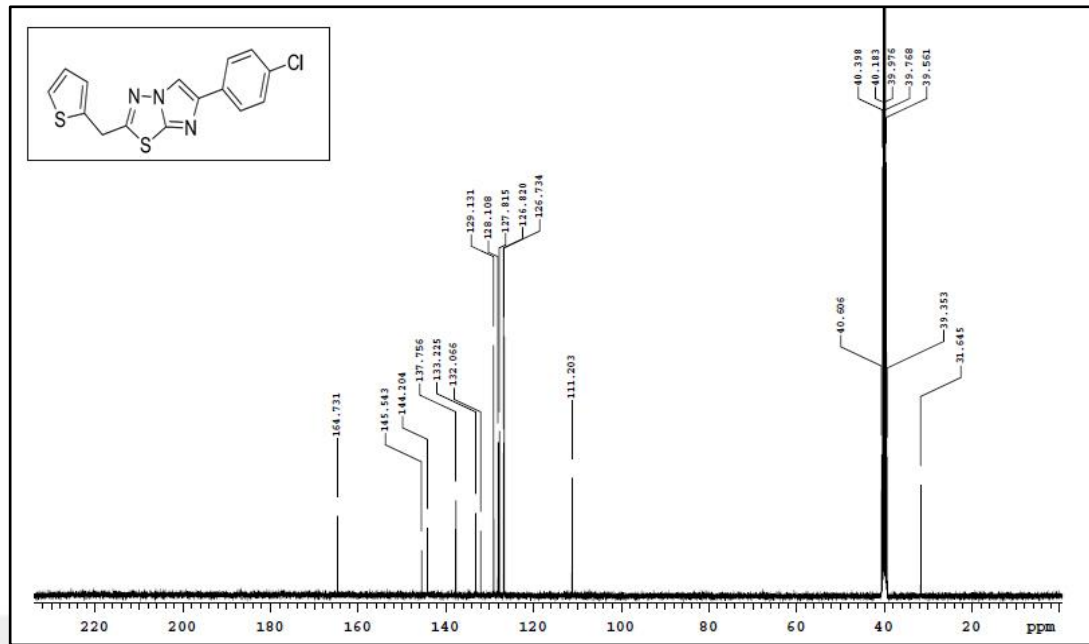
Şekil EK C.2. 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**2b**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



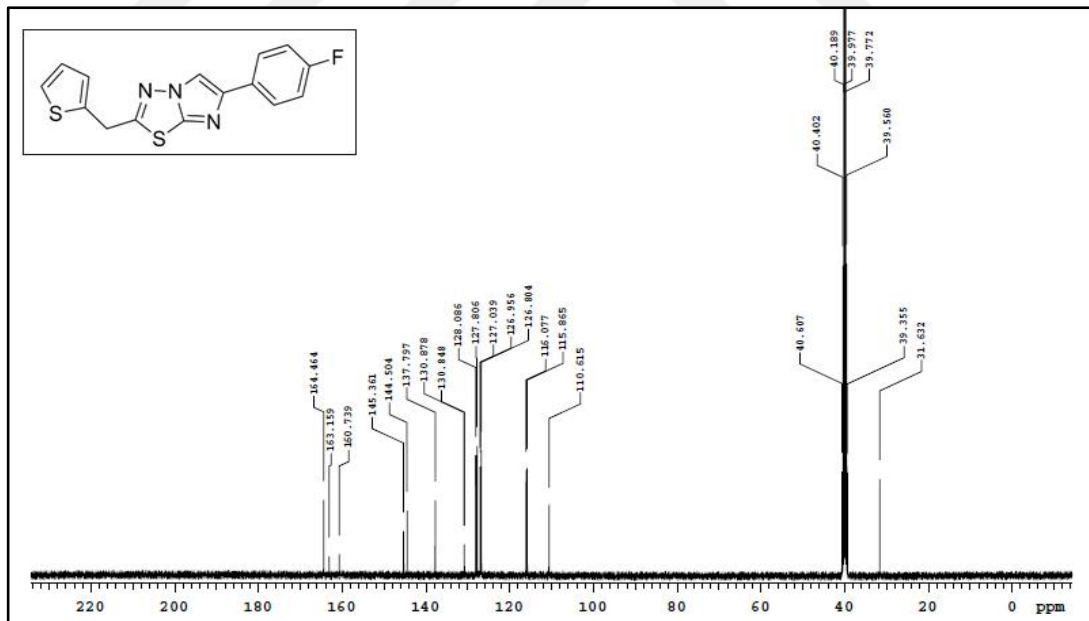
Şekil EK C.3. 6-Fenil-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



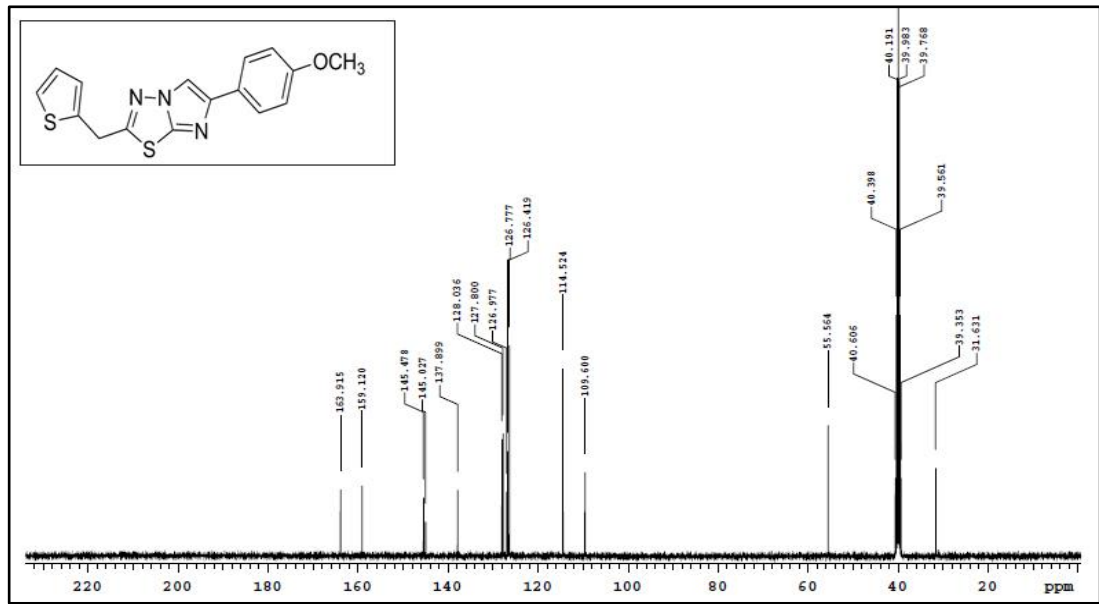
Şekil EK C.4. 6-(4-Bromofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



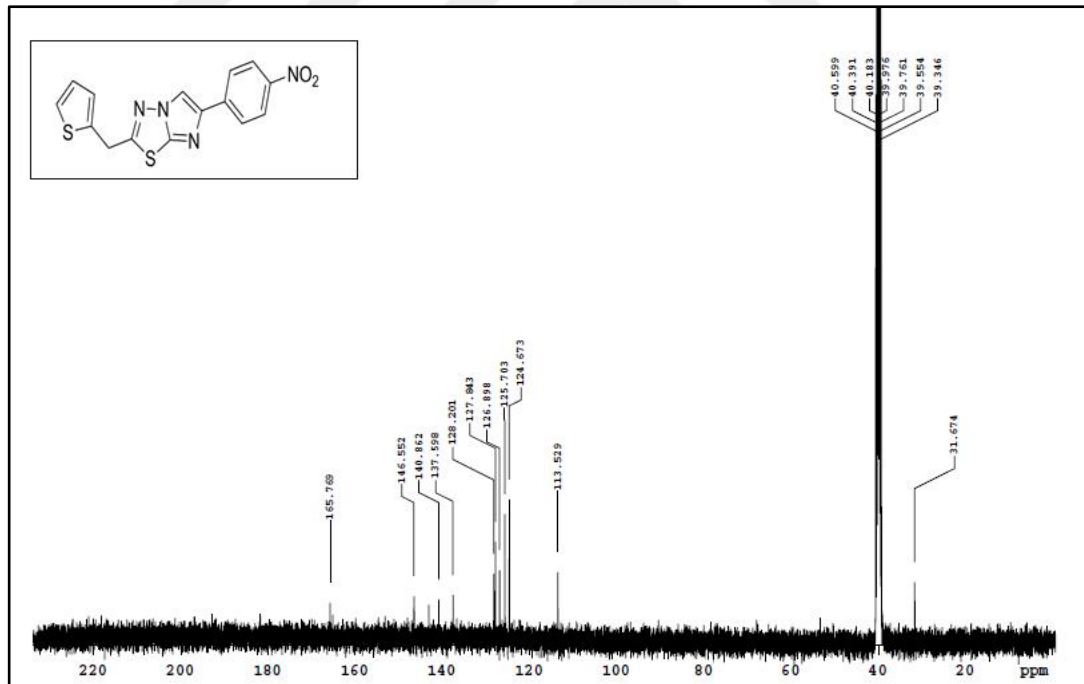
Şekil EK C.5. 6-(4-Klorofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (6) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



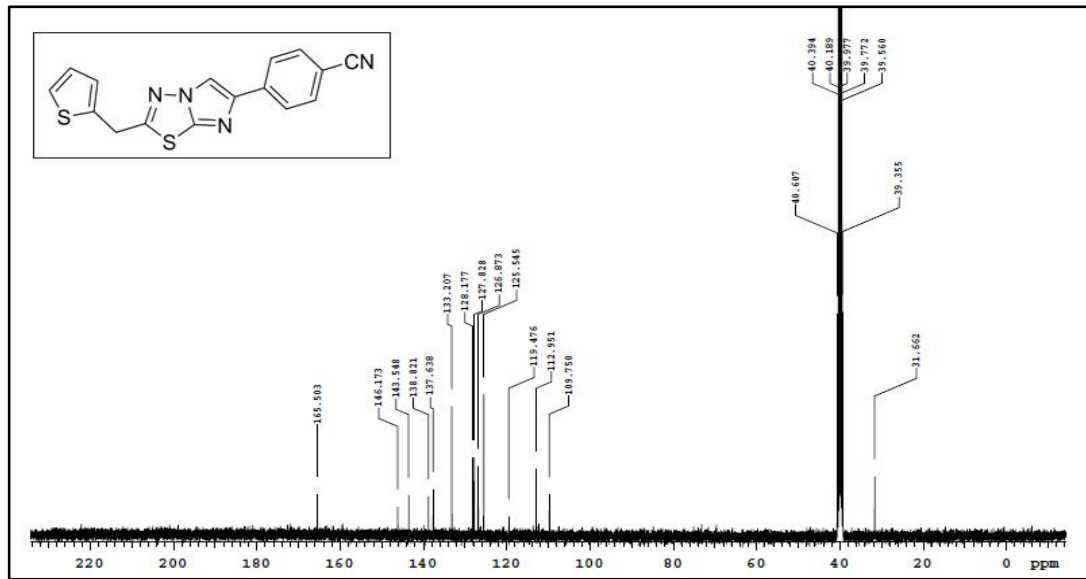
Şekil EK C.6. 6-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



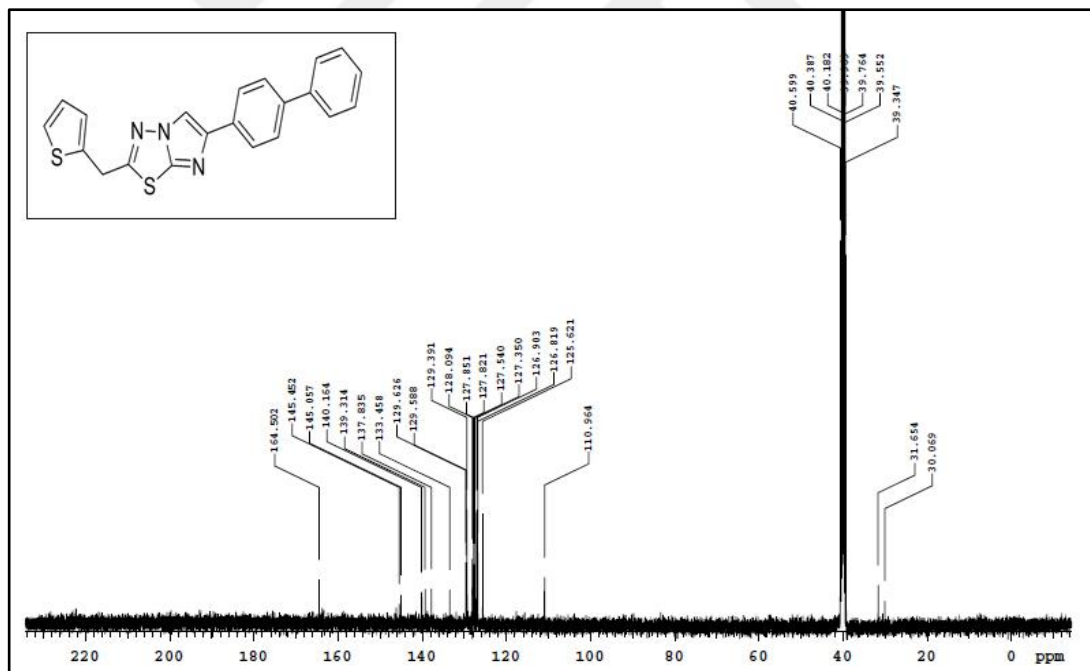
Şekil EK C.7. 6-(4-Metoksifenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**8**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



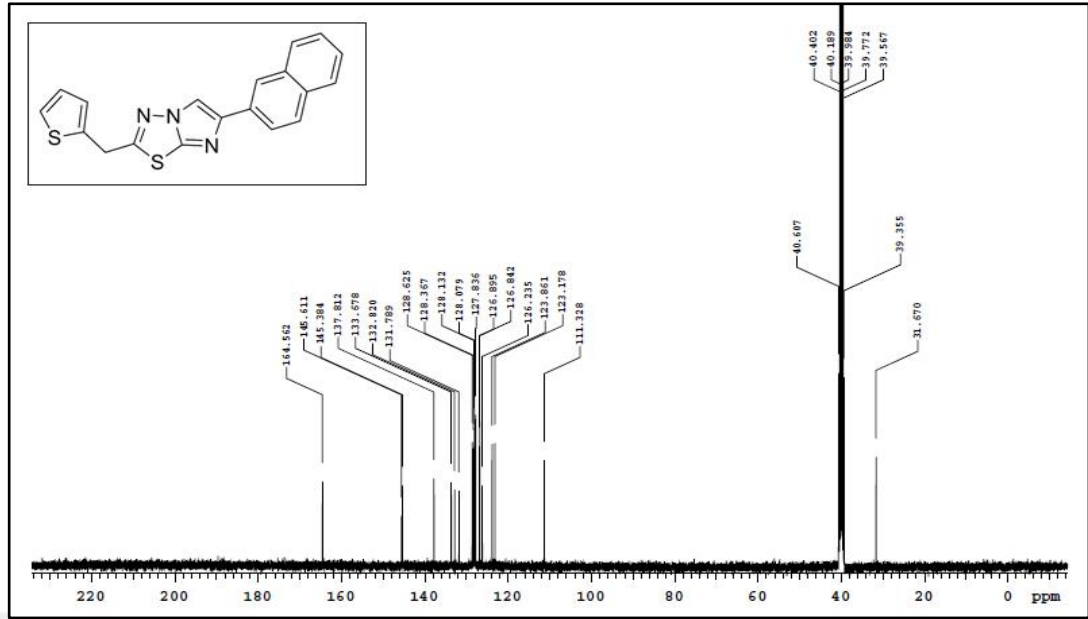
Şekil EK C.8. 6-(4-Nitrofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**9**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



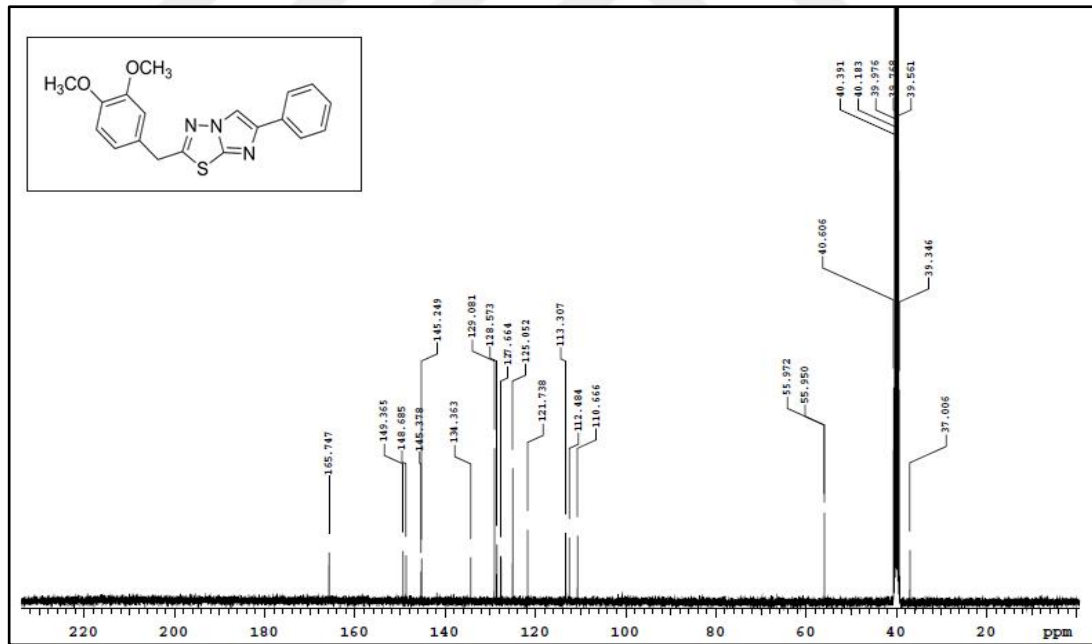
Şekil EK C.9. 4-(2-(Tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**10**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



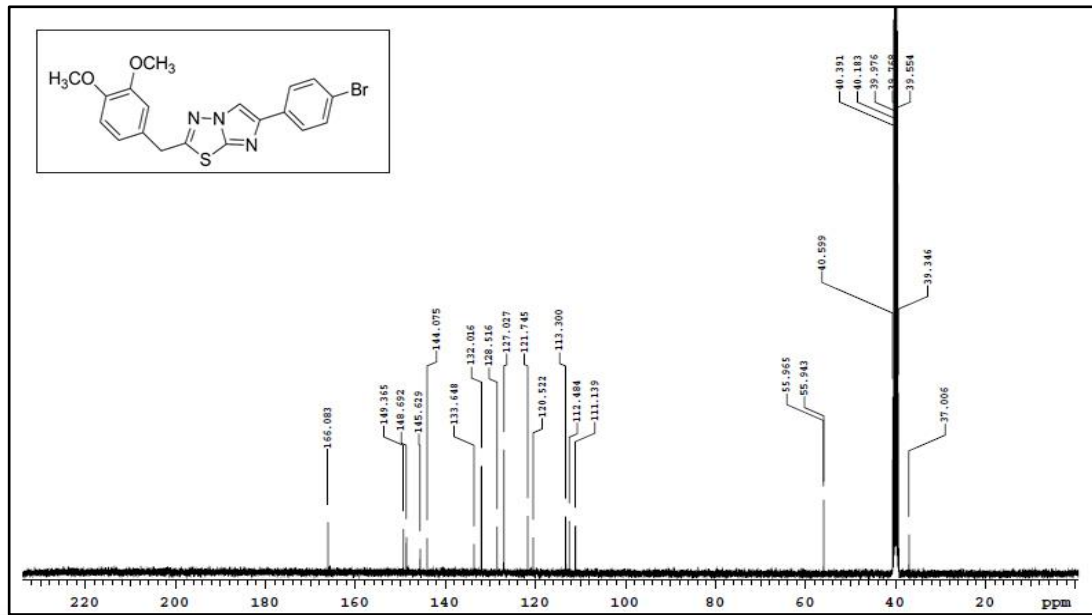
Şekil EK C.10. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**11**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



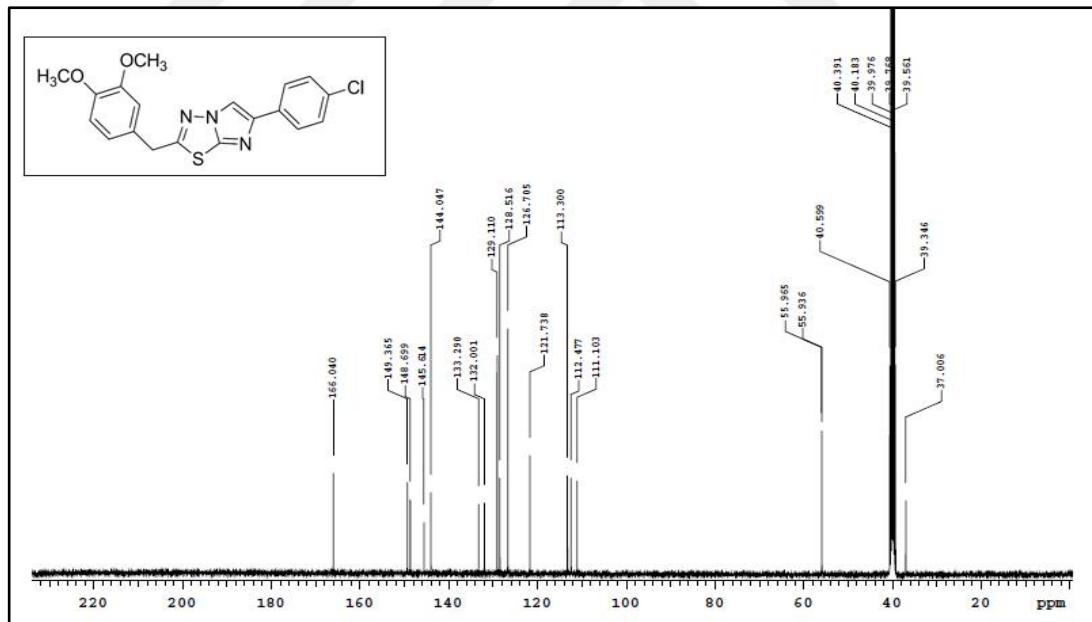
Şekil EK C.11. 6-(Naftalen-2-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**12**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



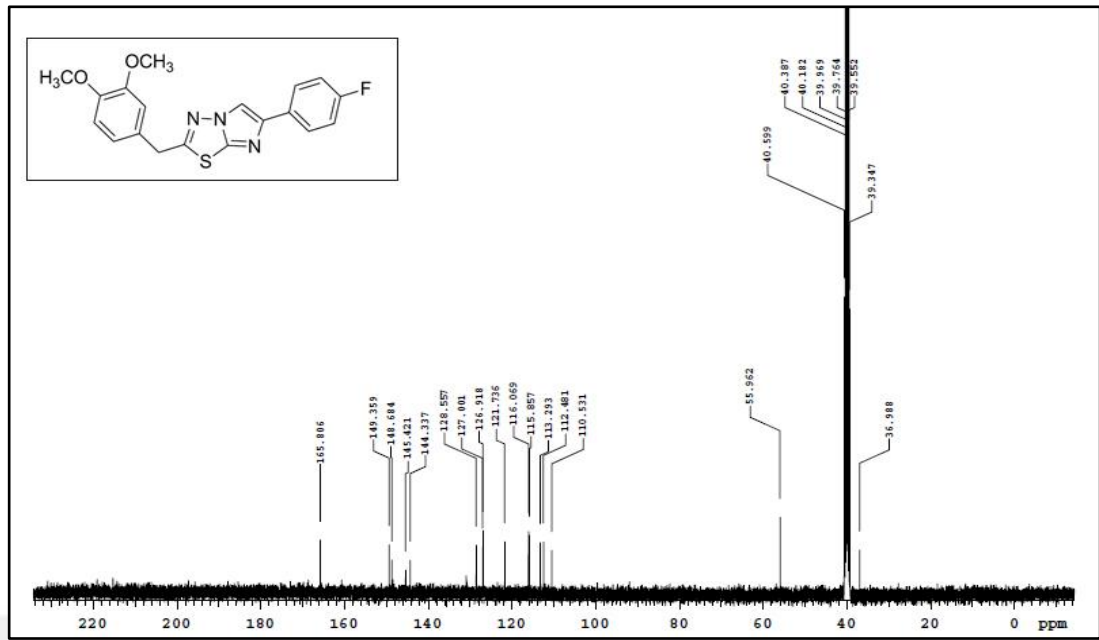
Şekil EK C.12. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**13**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



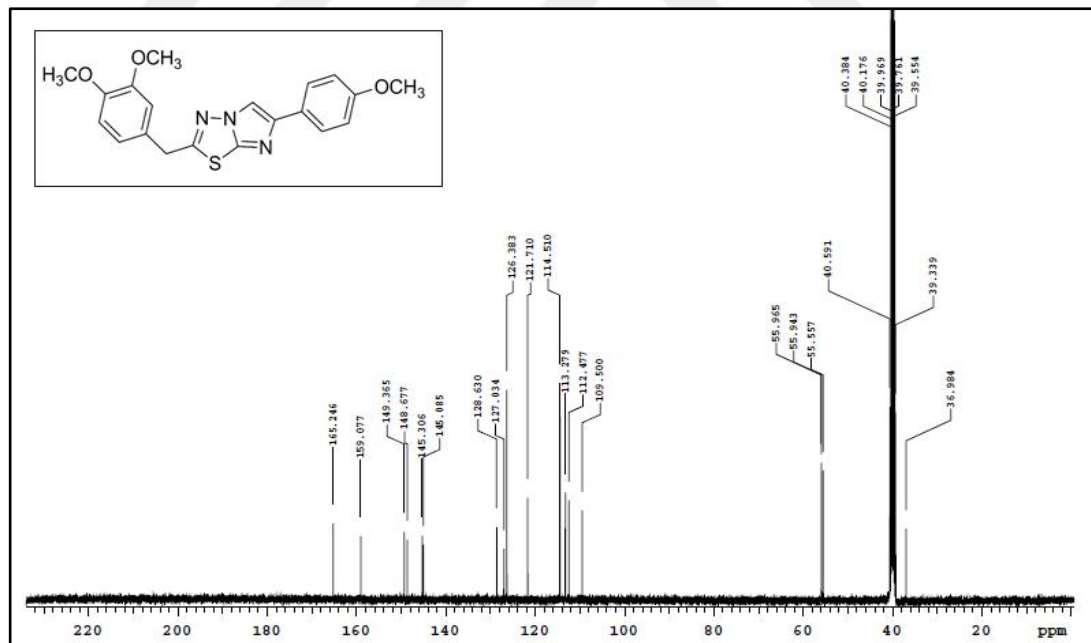
Şekil EK C.13. 6-(4-Bromofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**14**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



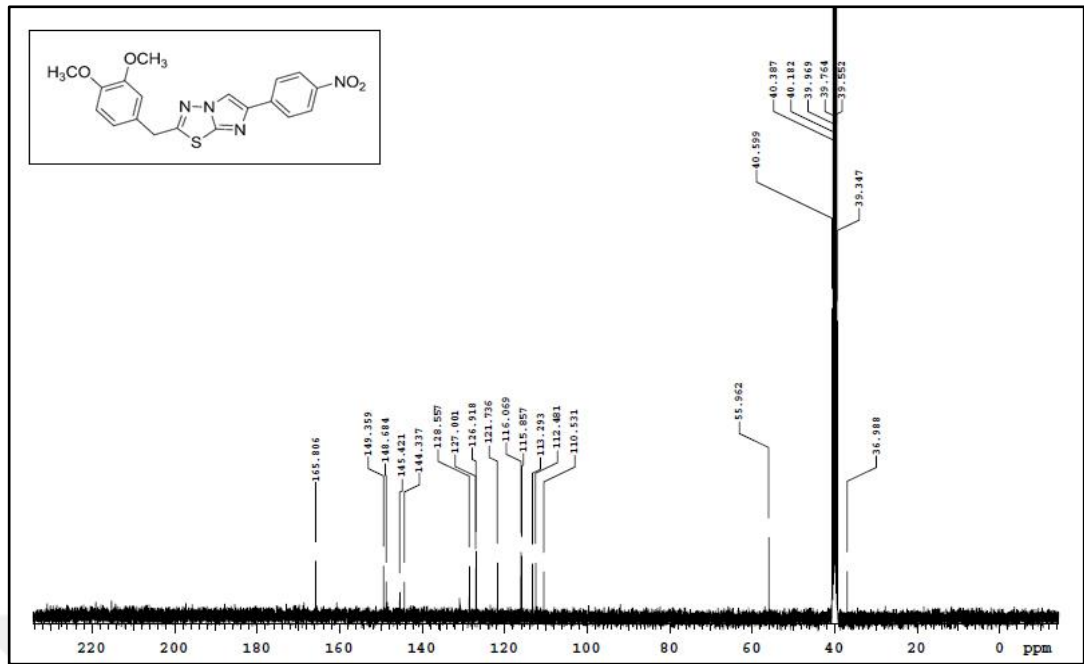
Şekil EK C.14. 6-(4-Klorofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**15**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



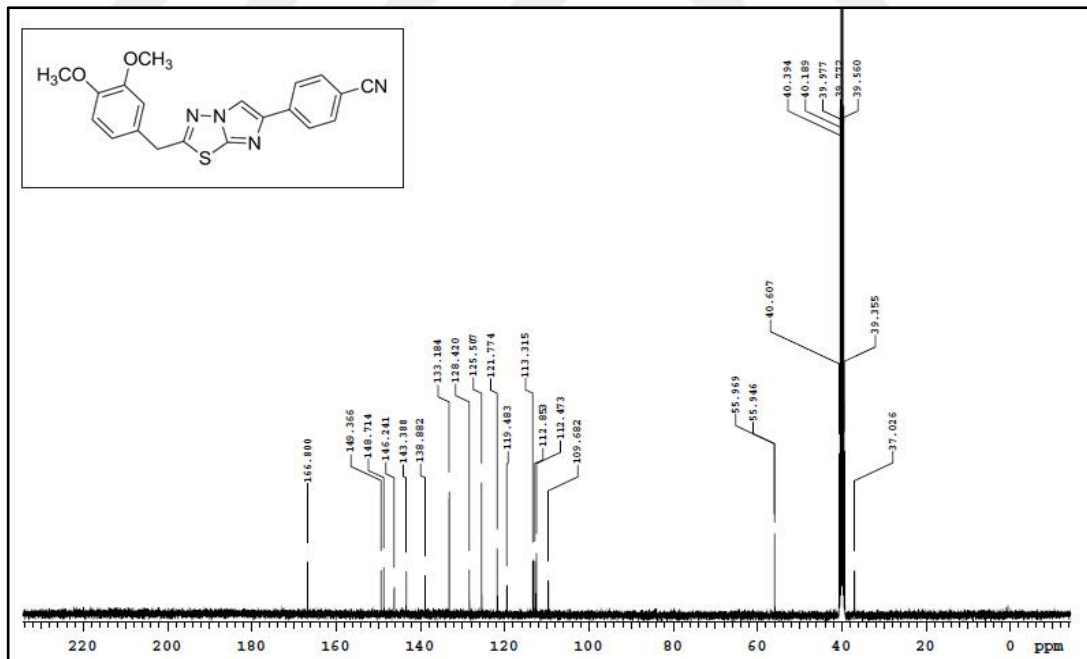
Şekil EK C.15. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**16**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



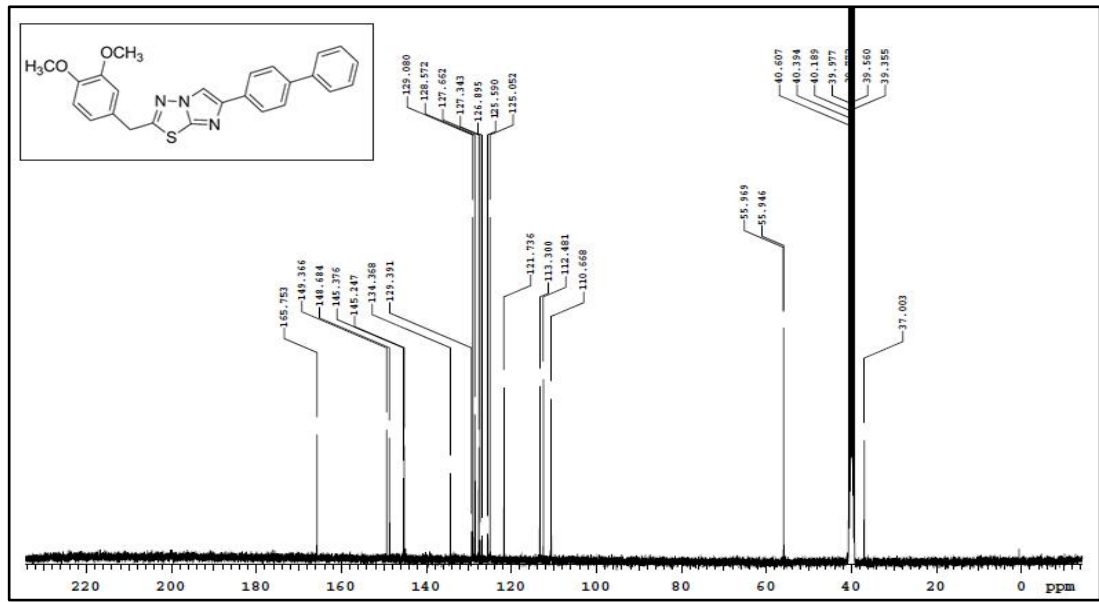
Şekil EK C.16. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**17**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



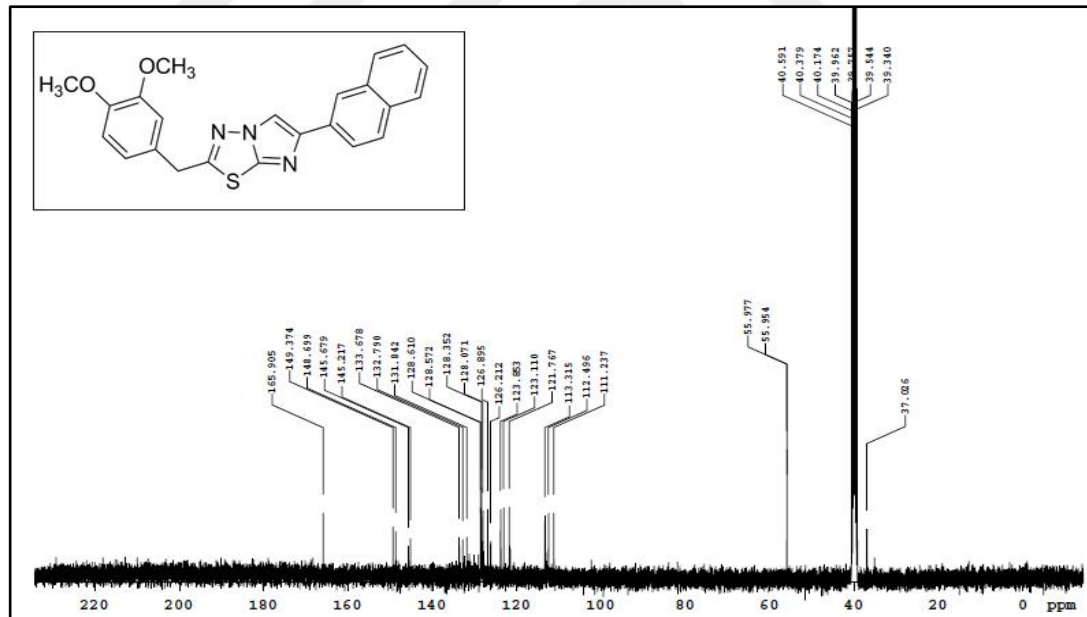
Şekil EK C.17. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**18**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



Şekil EK C.18. 4-(2-(3,4-Dimetoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**19**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).

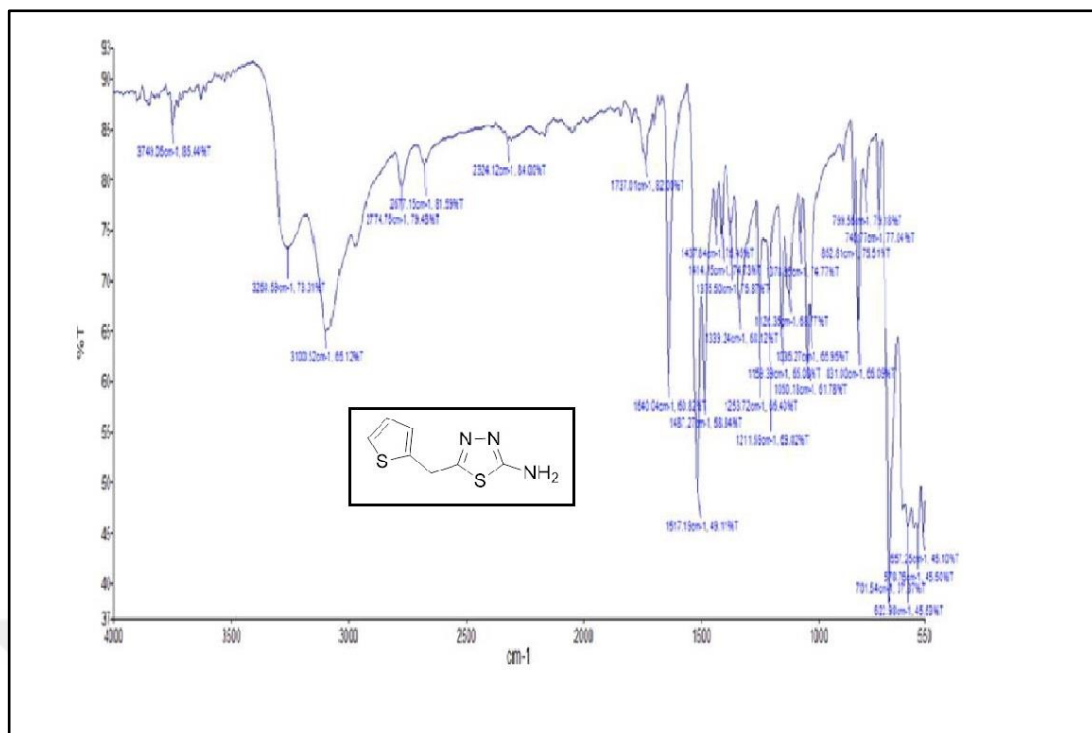


Şekil EK C.19. 6-([1,1'-Bifenil]-4-İl)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**20**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).

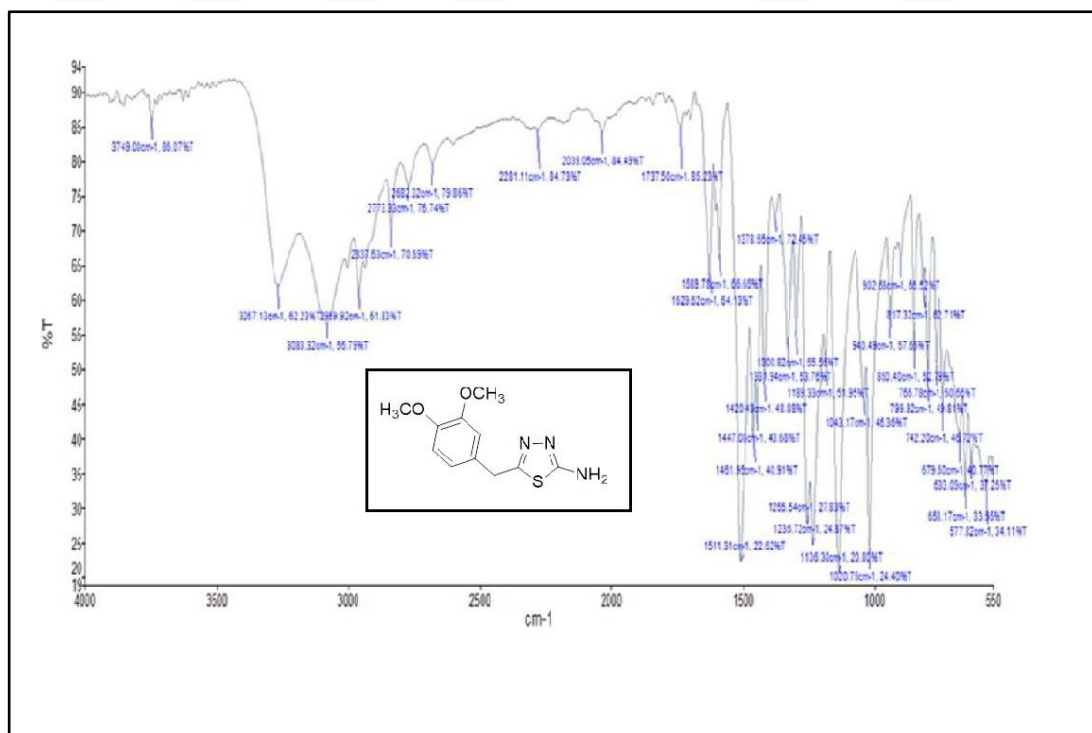


Şekil EK C.20. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**21**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).

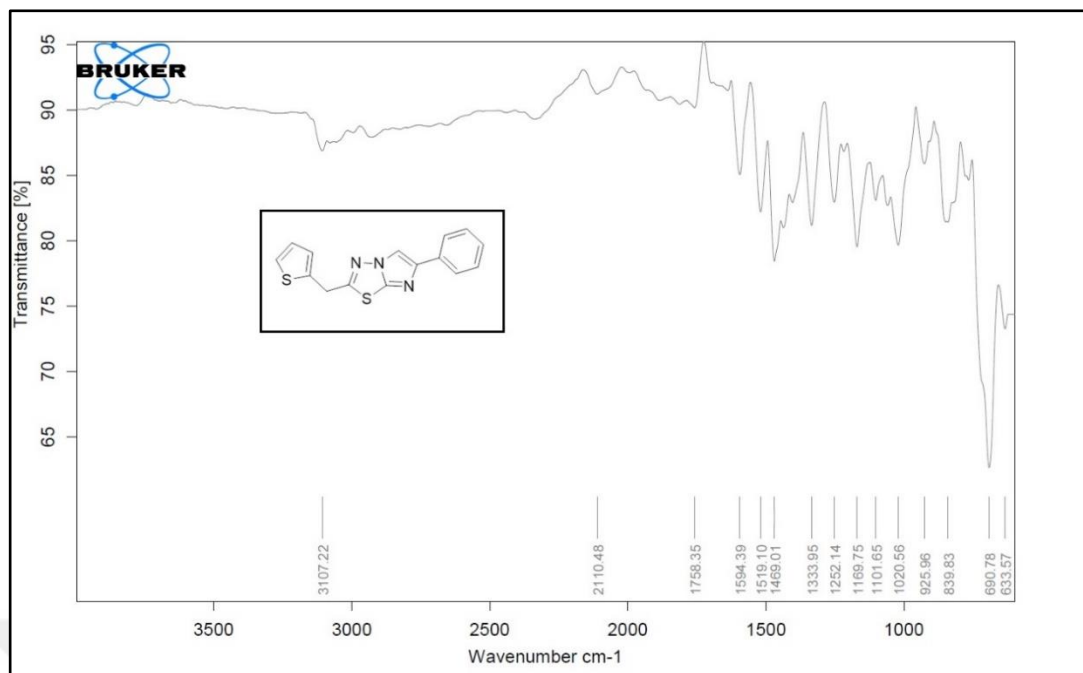
EK AÇIKLAMALAR D.
BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI



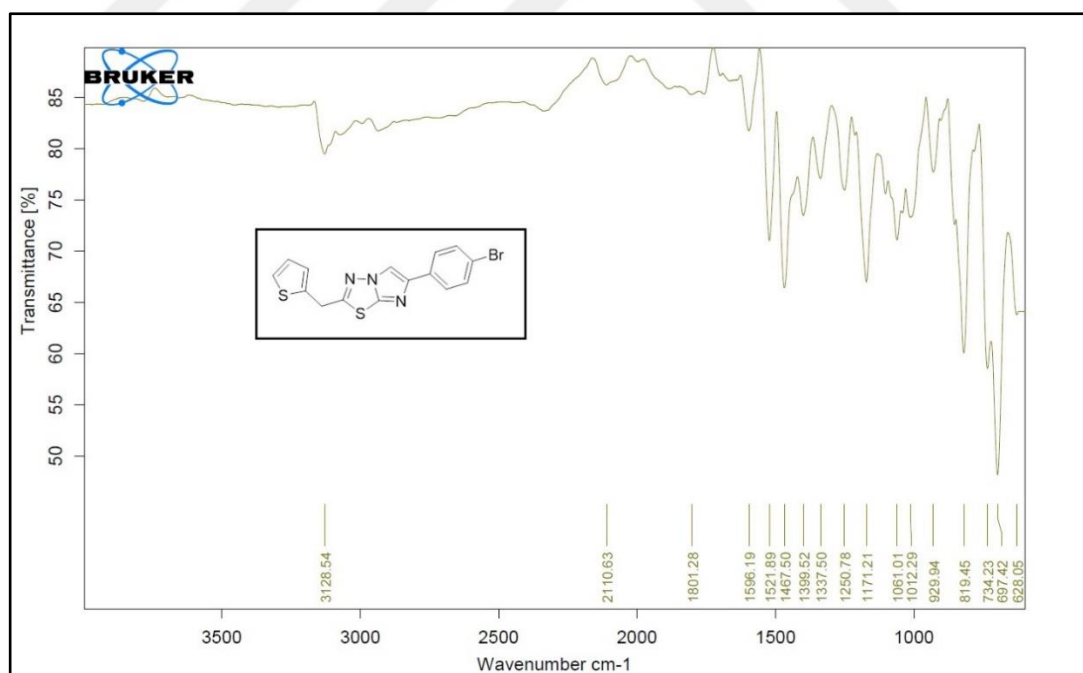
Şekil EK D.1. 5-(Tiyofen-2-ilmetil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**2a**) bileşiğine ait IR spektrumu.



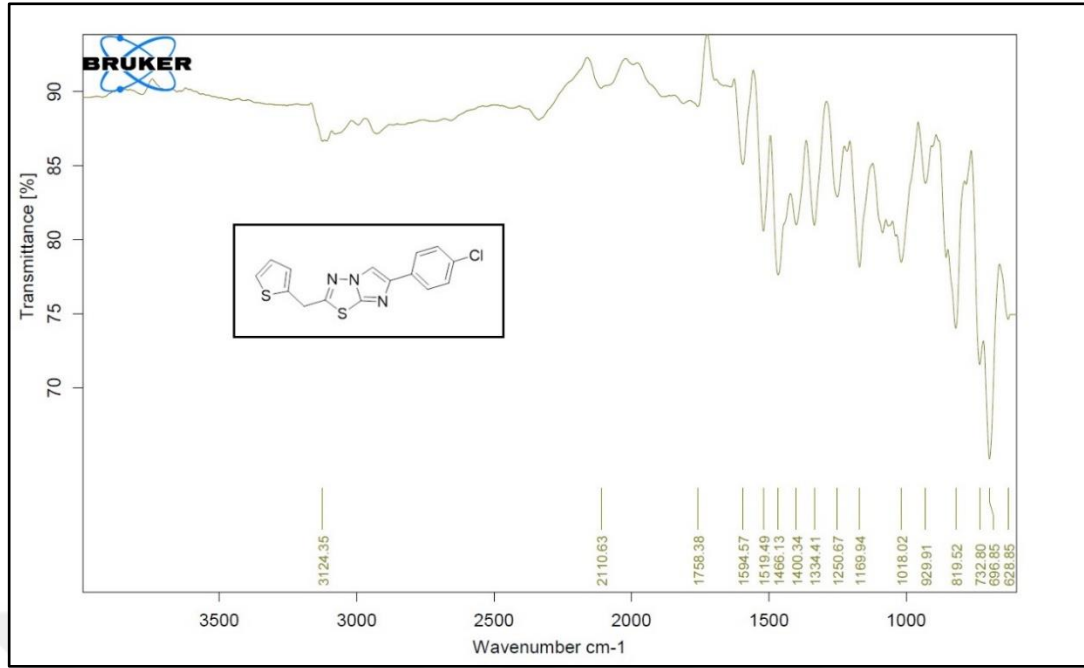
Şekil EK D.2. 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**2b**) bileşiğine ait IR spektrumu.



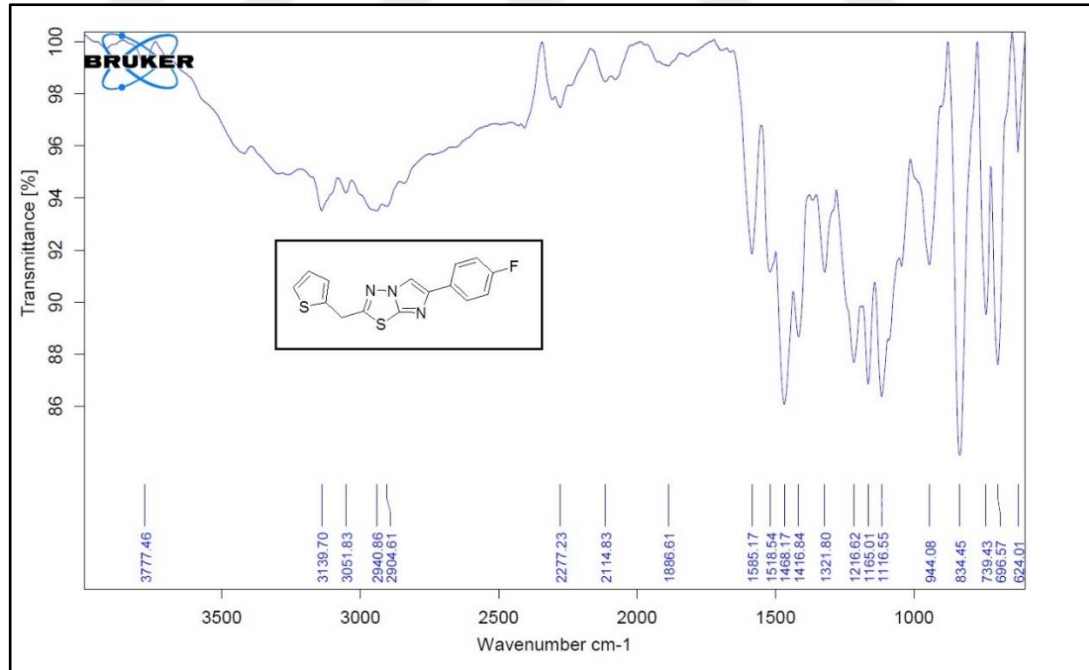
Şekil EK D.3. 6-Fenil-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait IR spektrumu.



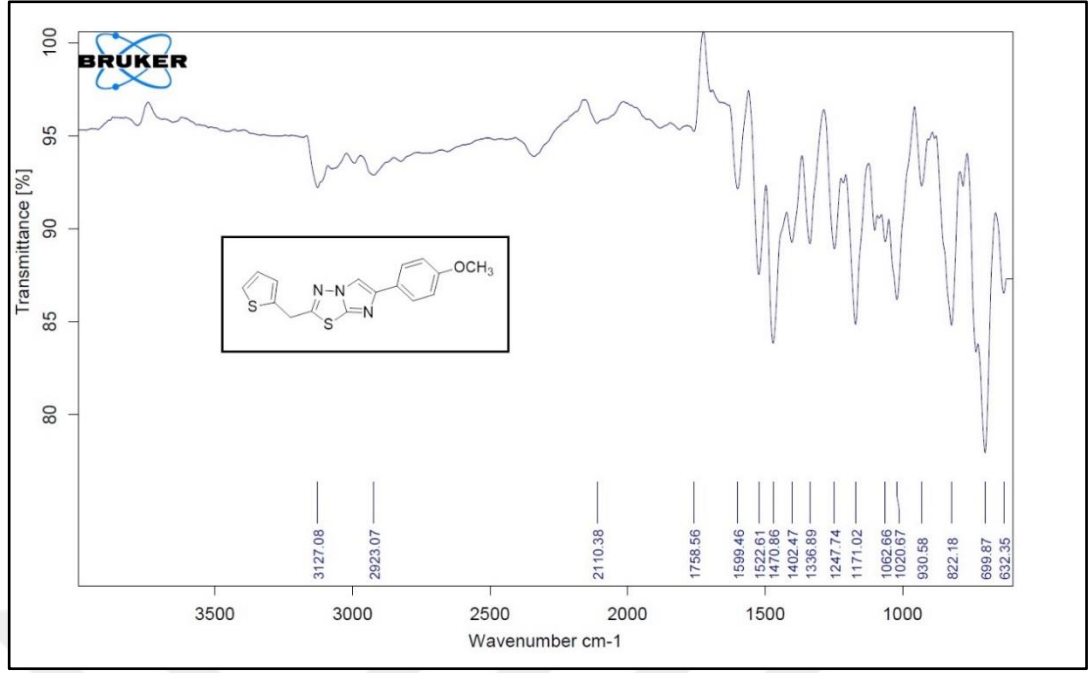
Şekil EK D.4. 6-(4-Bromofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5) bileşiğine ait IR spektrumu.



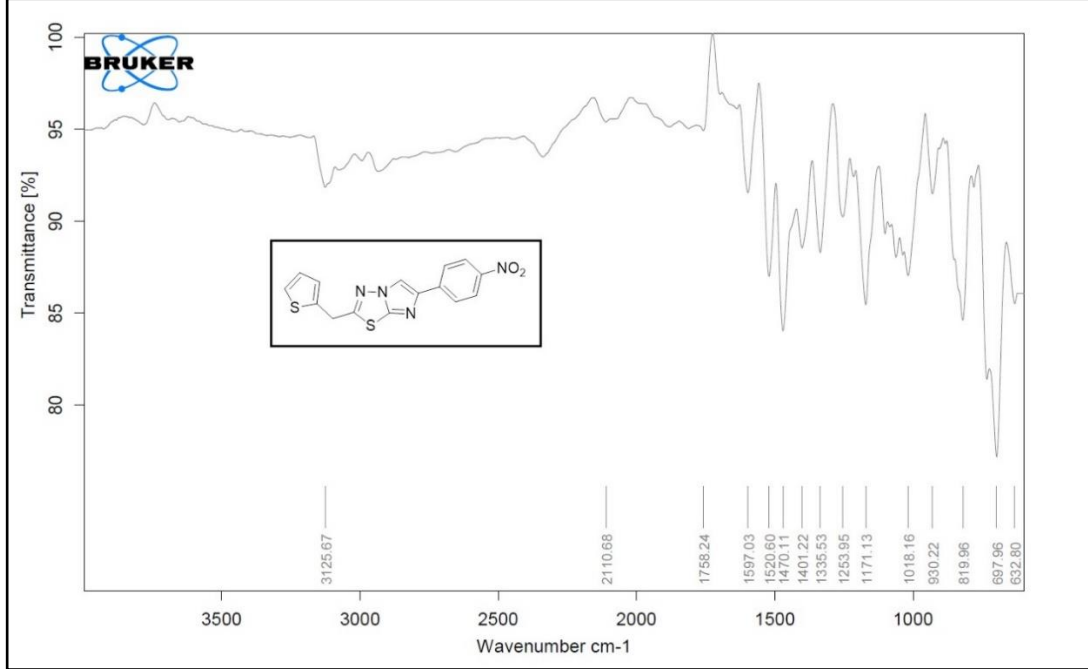
Şekil EK D.5. 6-(4-Klorofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (6) bileşiğine ait IR spektrumu.



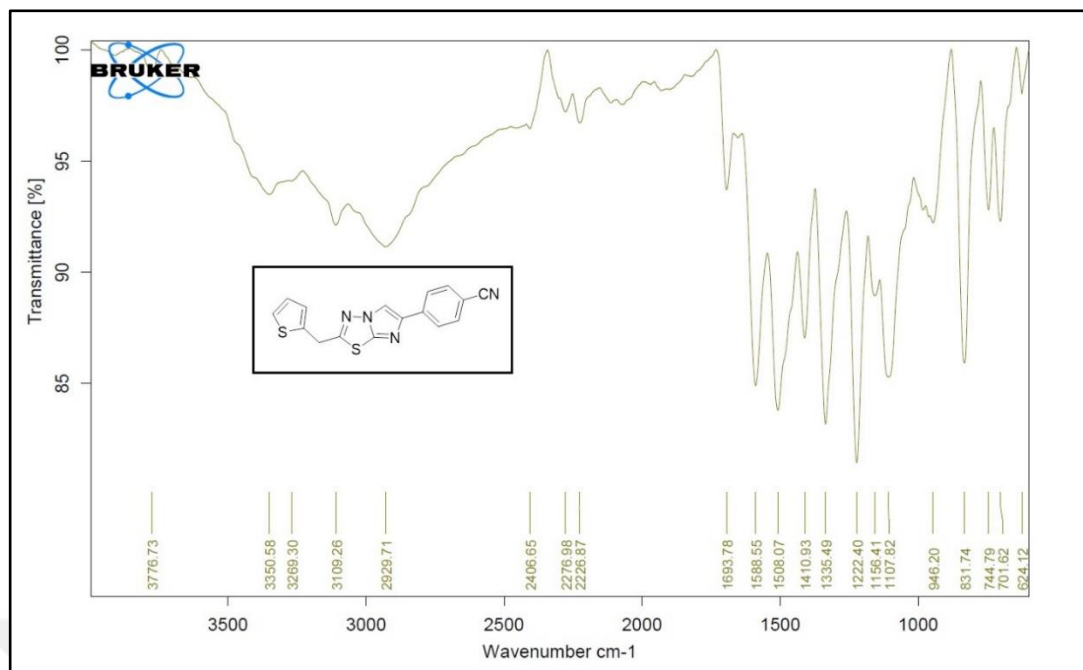
Şekil EK D.6. 6-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait IR spektrumu.



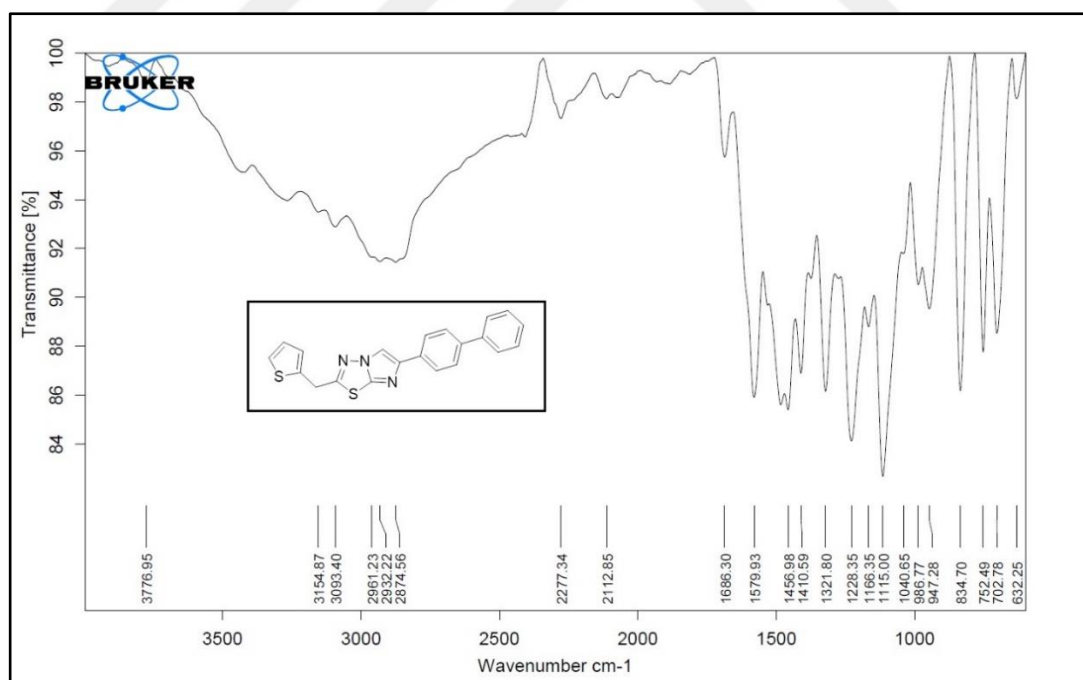
Şekil EK D.7. 6-(4-Metoksifenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (8) bileşiğine ait IR spektrumu.



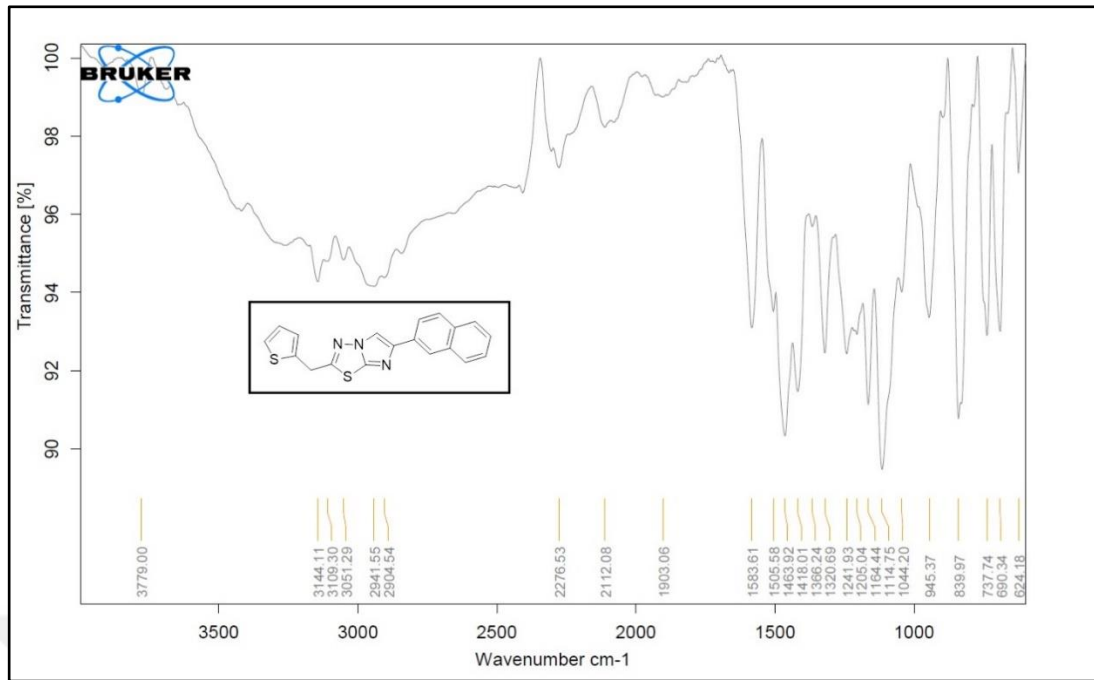
Şekil EK D.8. 6-(4-Nitrofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (9) bileşiğine ait IR spektrumu.



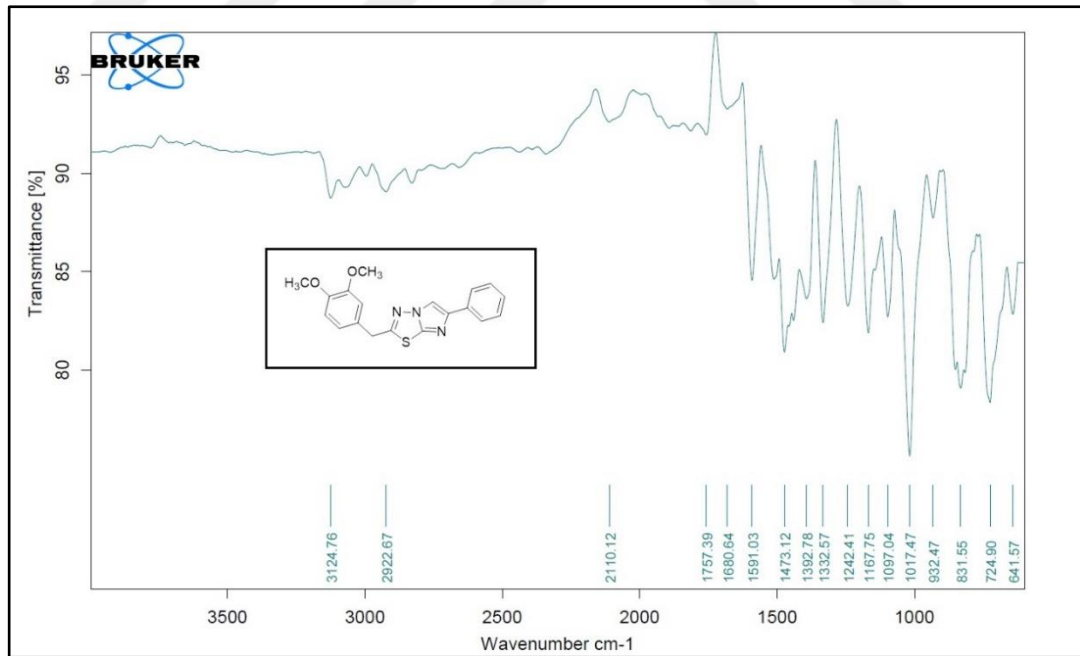
Şekil EK D.9. 4-(2-(Tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**10**) bileşiğine ait IR spektrumu.



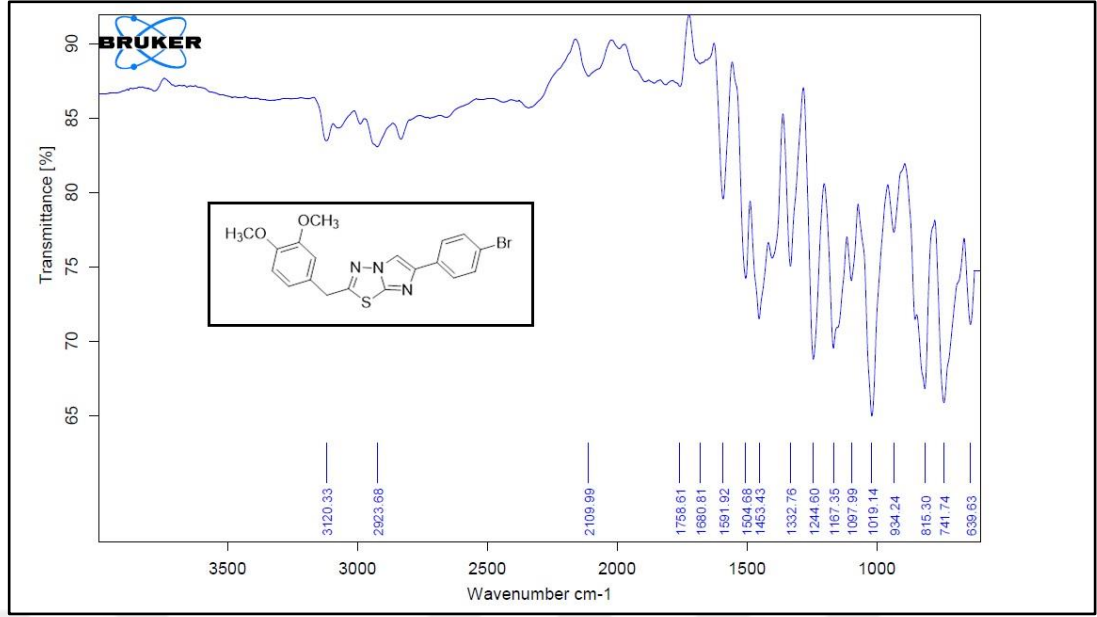
Şekil EK D.10. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**11**) bileşiğine ait IR spektrumu.



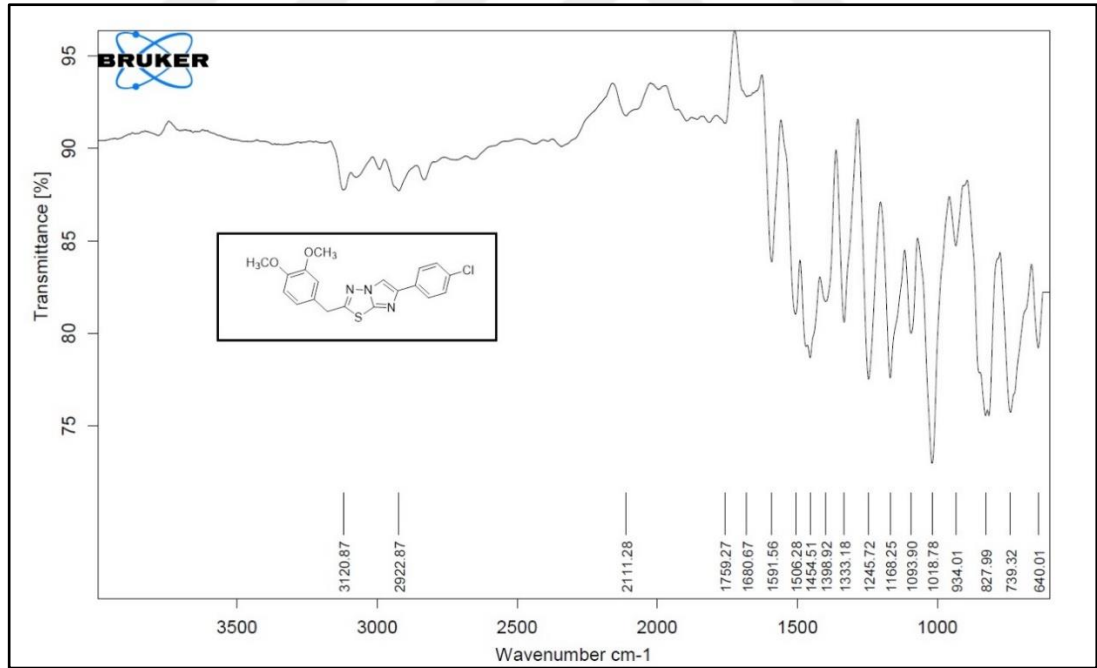
Şekil EK D.11. 6-(Naftalen-2-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**12**) bileşiğine ait IR spektrumu.



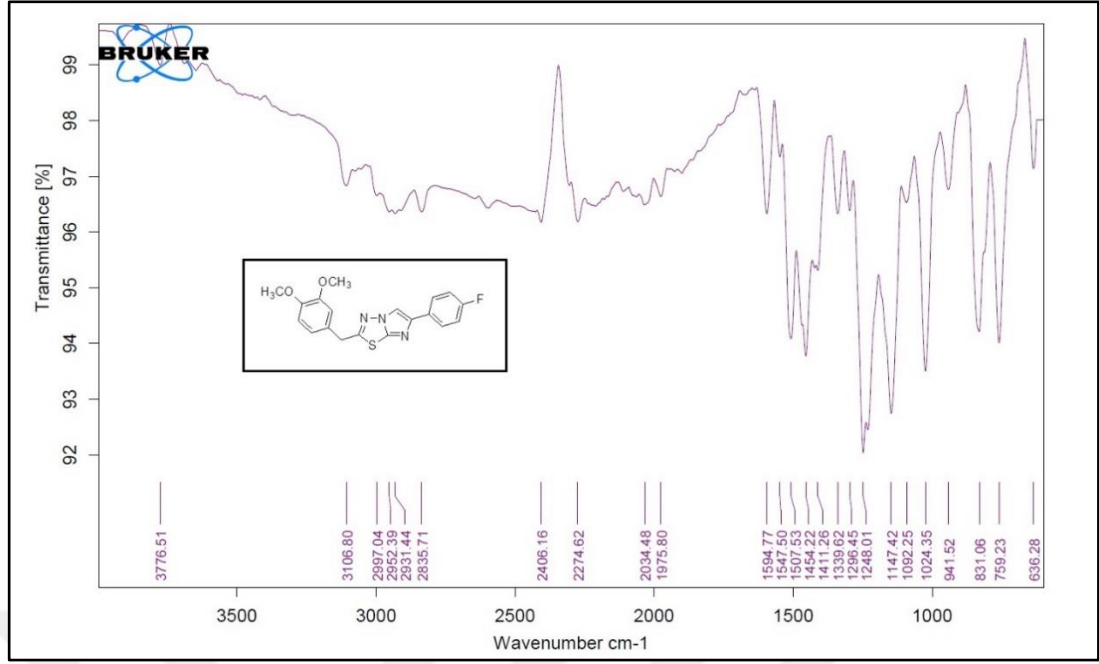
Şekil EK D.12. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**13**) bileşiğine ait IR spektrumu.



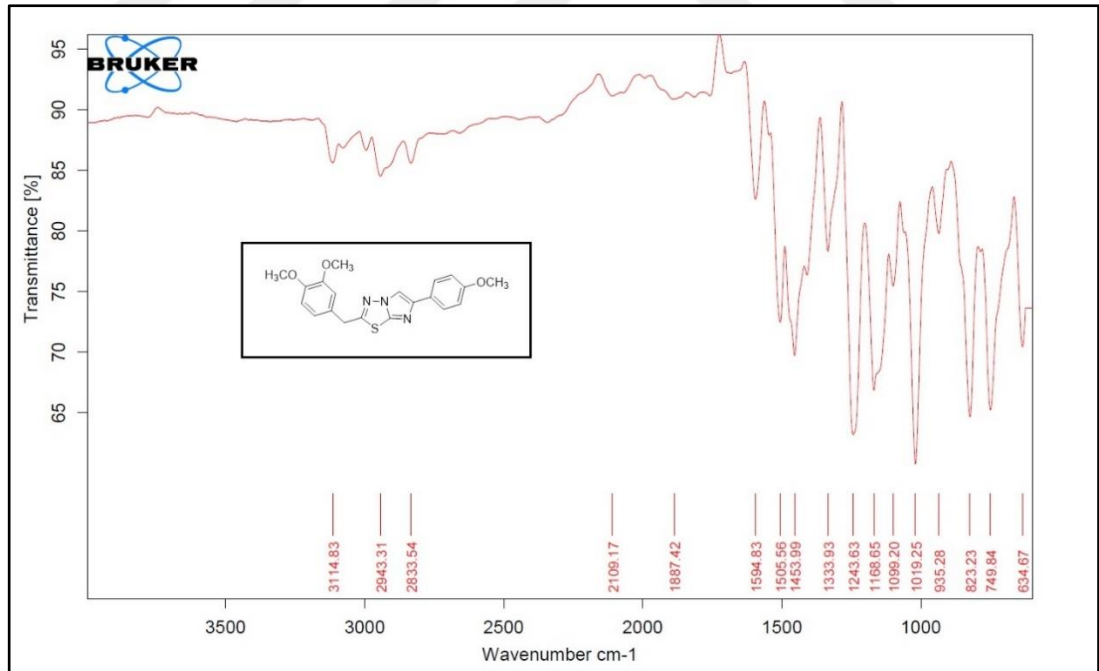
Şekil EK D.13. 6-(4-Bromofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**14**) bileşiğine ait IR spektrumu.



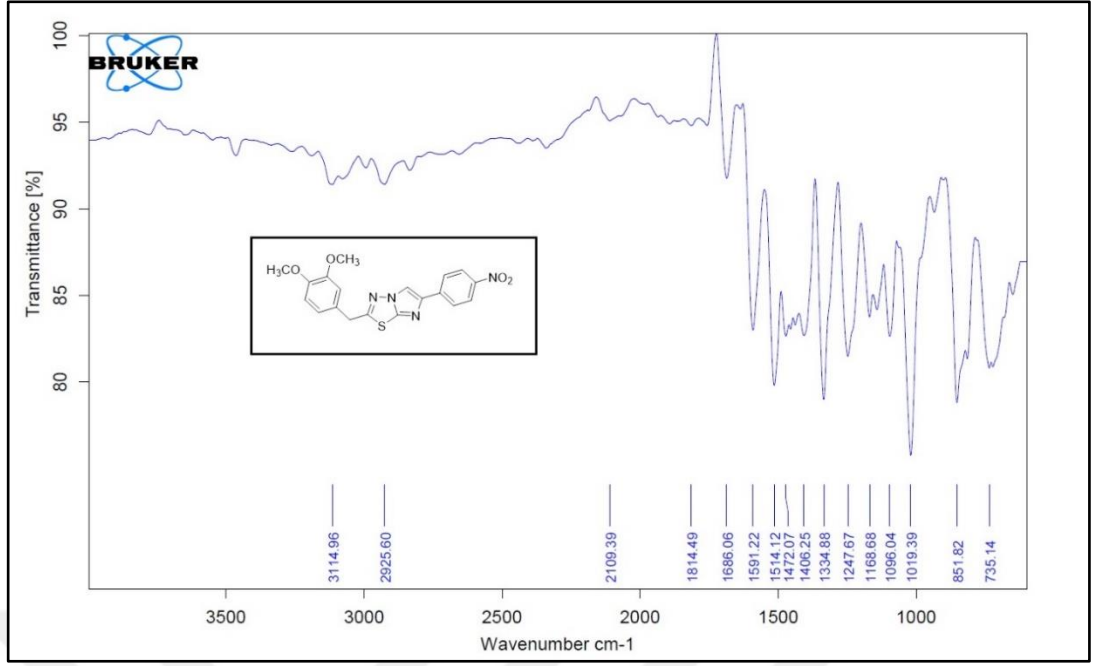
Şekil EK D.14. 6-(4-Klorofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**15**) bileşiğine ait IR spektrumu.



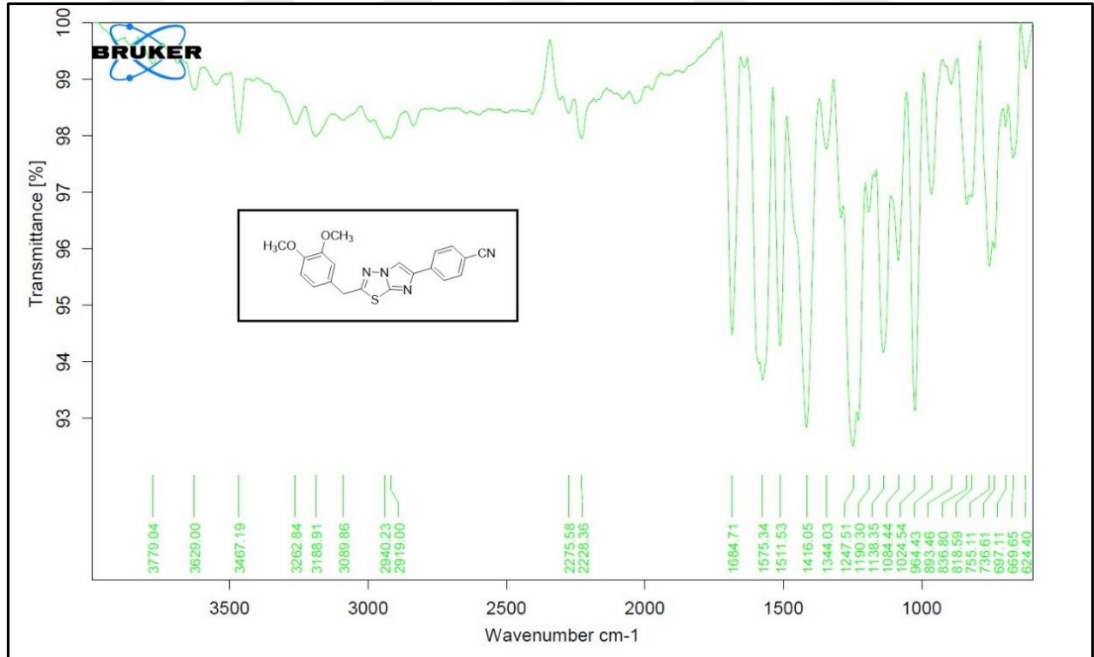
Şekil EK D.15. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**16**) bileşiğine ait IR spektrumu.



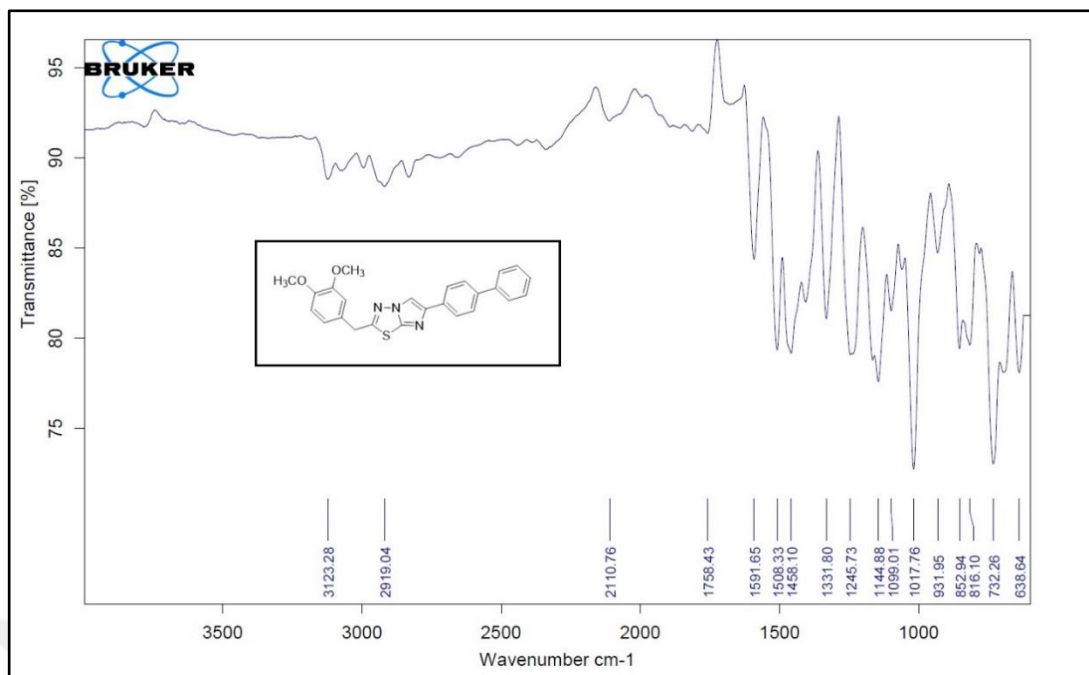
Şekil EK D.16. 12-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**17**) bileşiğine ait IR spektrumu.



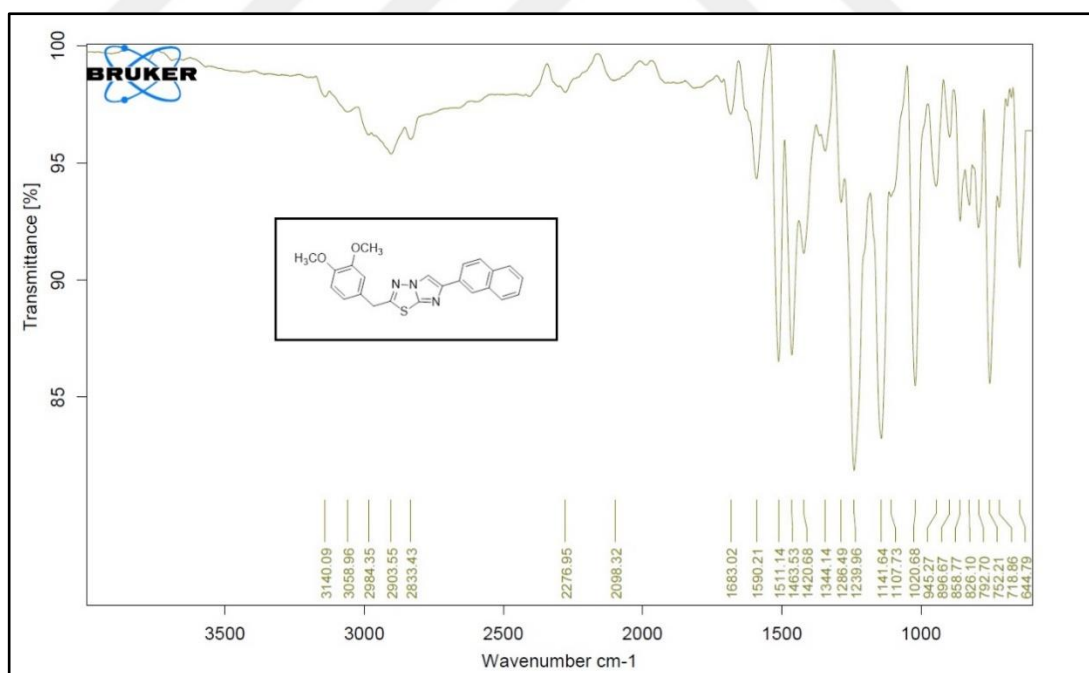
Şekil EK D.17. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**18**) bileşiğine ait IR spektrumu.



Şekil EK D.18. 4-(2-(3,4-Dimetoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**19**) bileşiğine ait IR spektrumu.

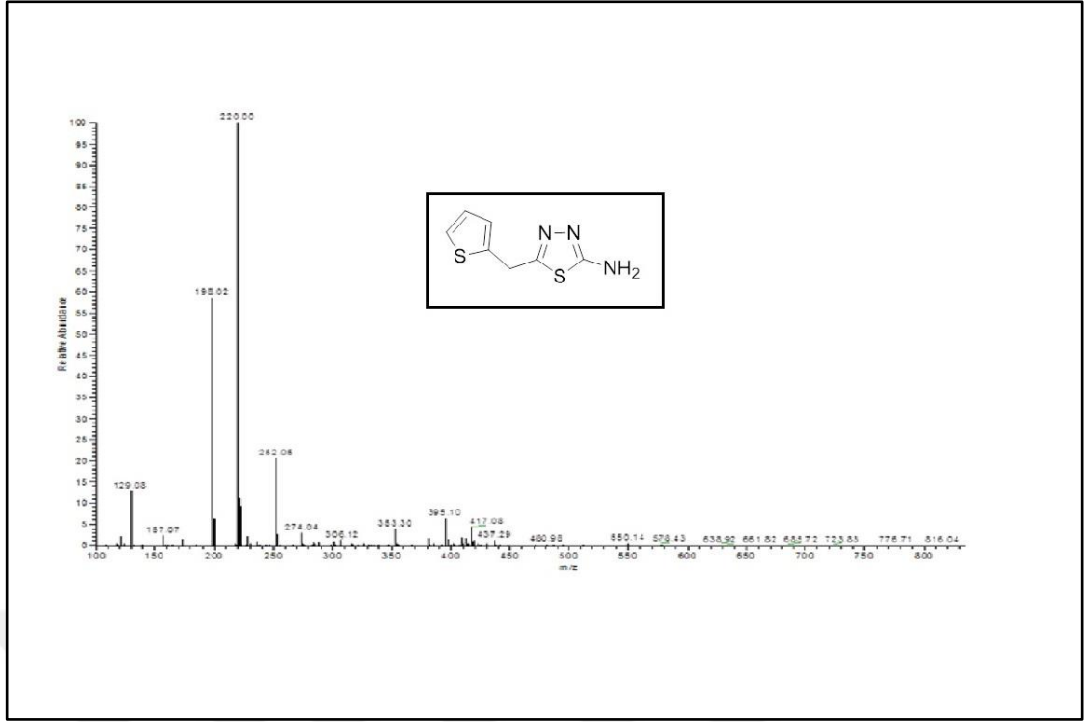


Şekil EK D.19. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**20**) bileşiğine ait IR spektrumu.

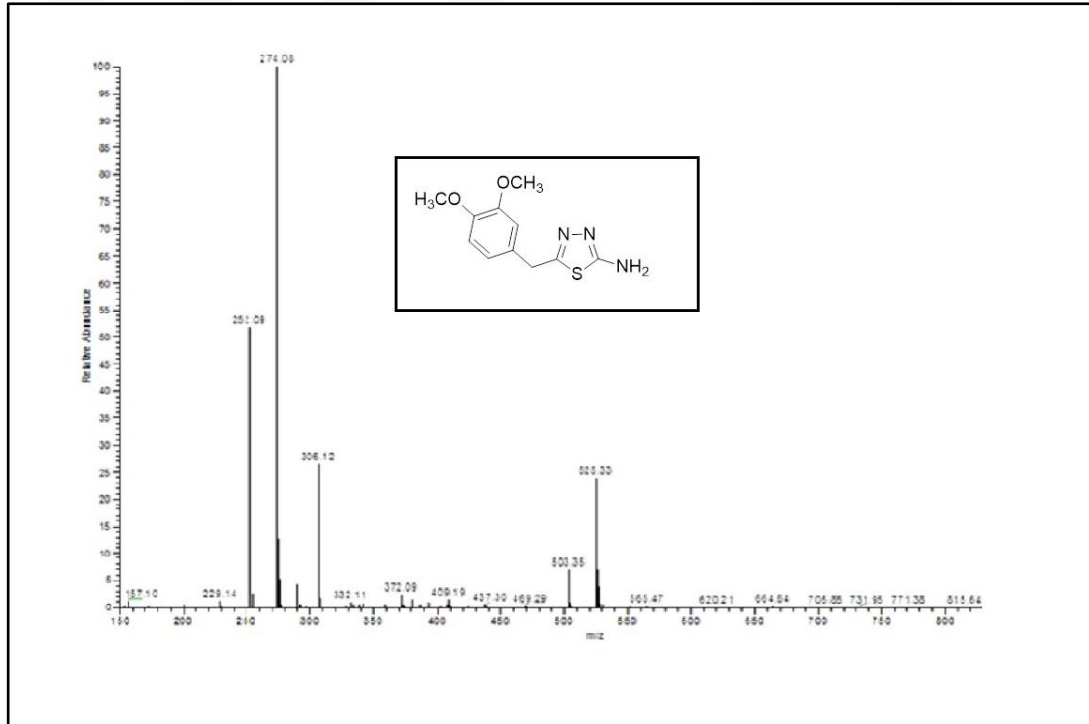


Şekil EK D.20. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**21**) bileşiğine ait IR spektrumu.

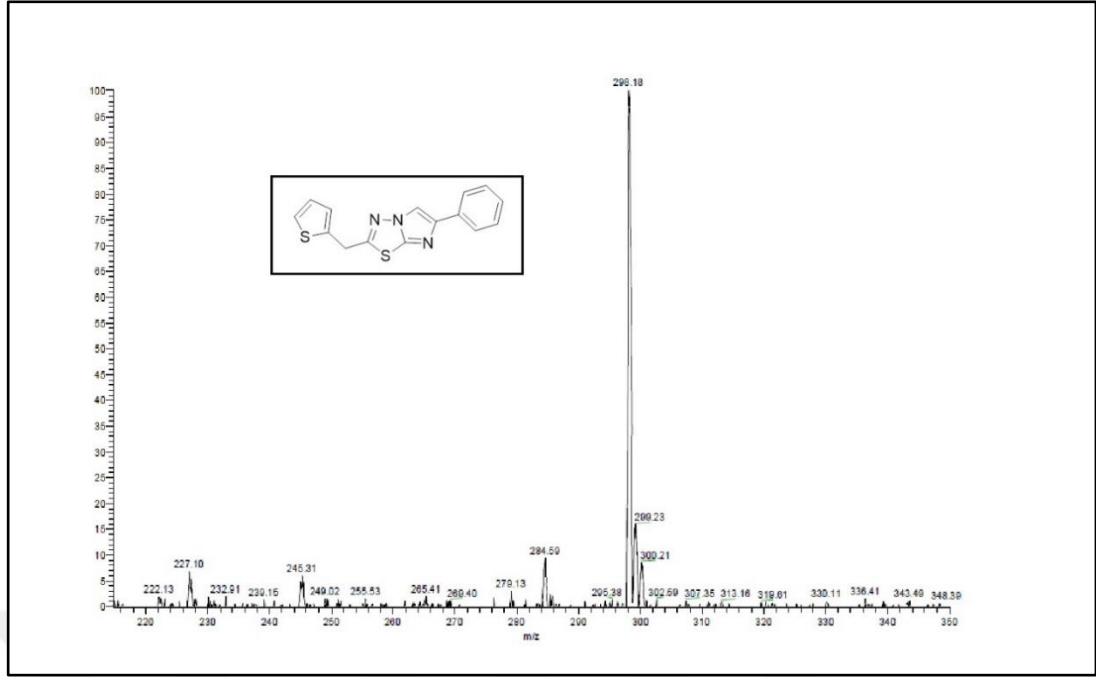
EK AÇIKLAMALAR E.
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI



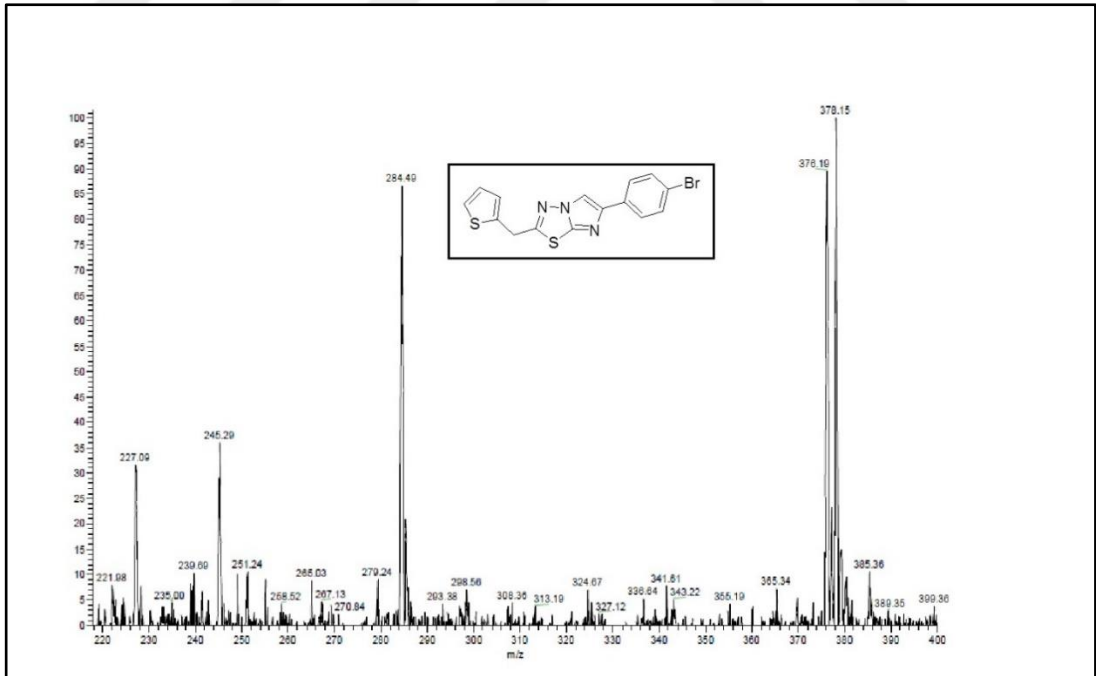
Şekil EK E.1. 5-(Tiyofen-2-ilmetil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**2a**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



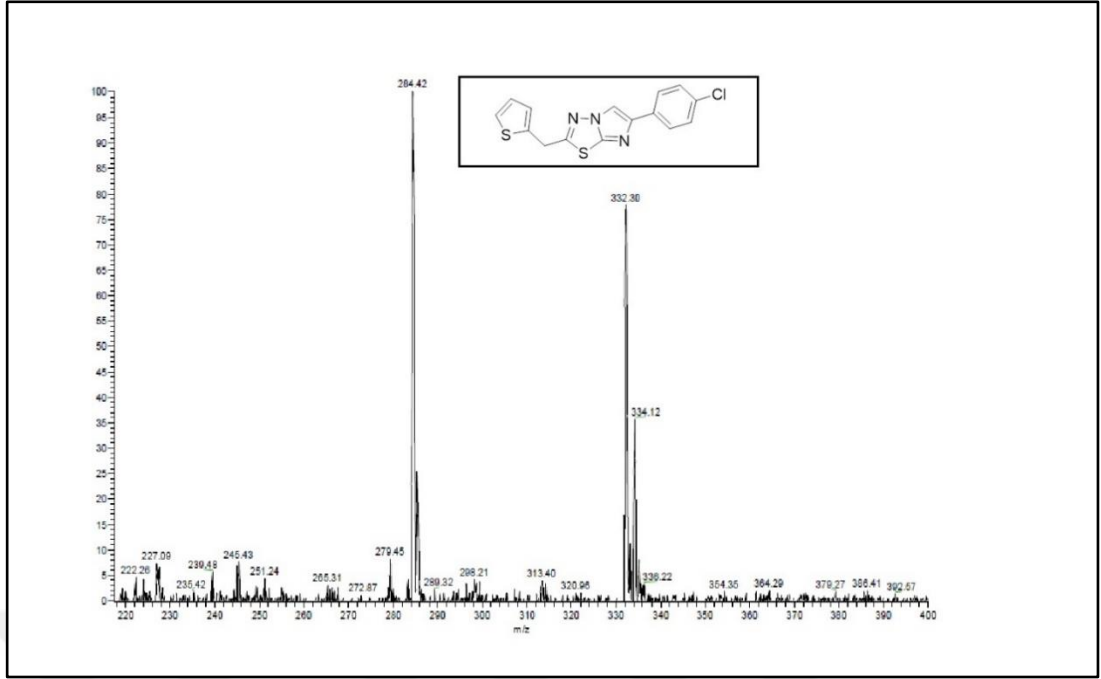
Şekil EK E.2. 5-(3,4-Dimetoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**2b**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



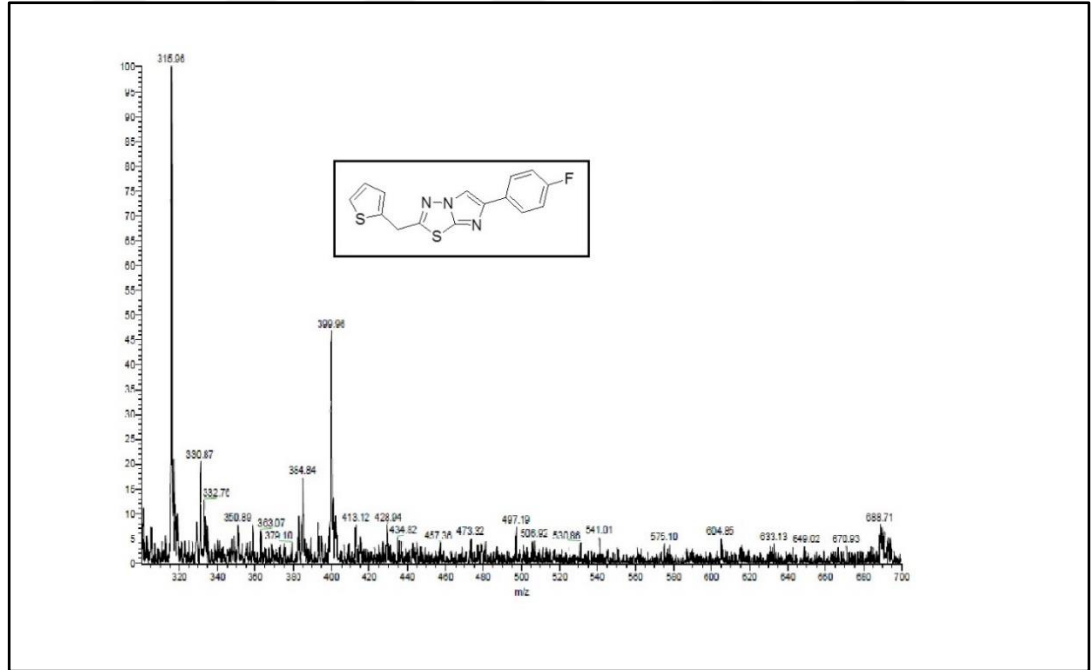
Şekil EK E.3. 6-Fenil-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait kütle spektrumu.



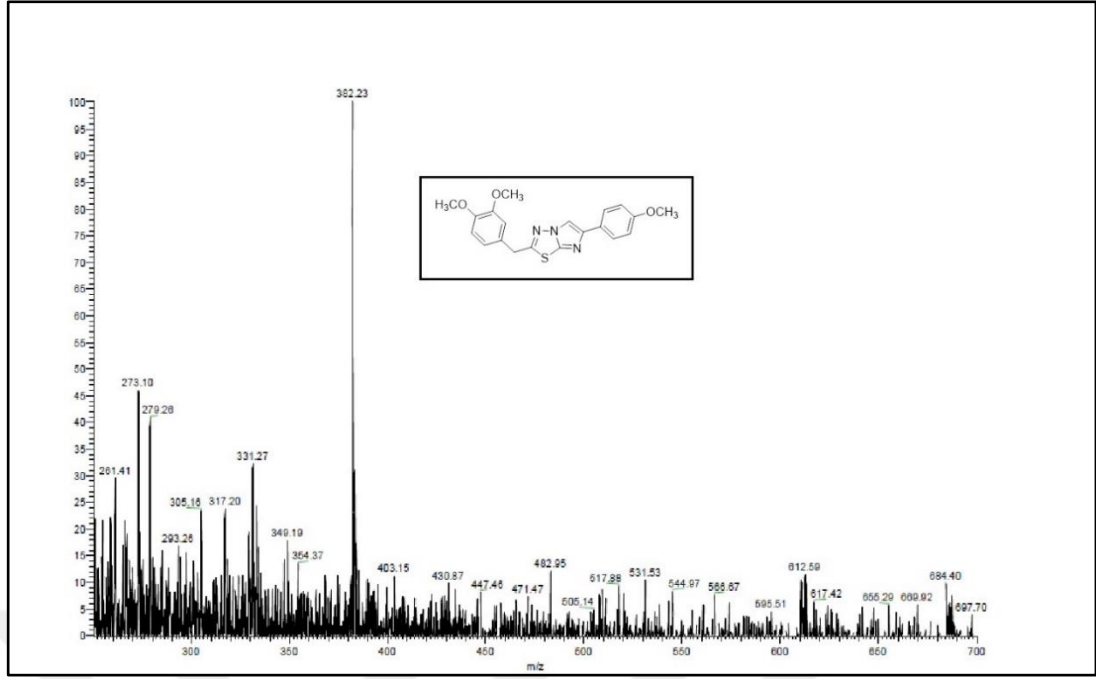
Şekil EK E.4. 6-(4-Bromofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5) bileşiğine ait kütle spektrumu.



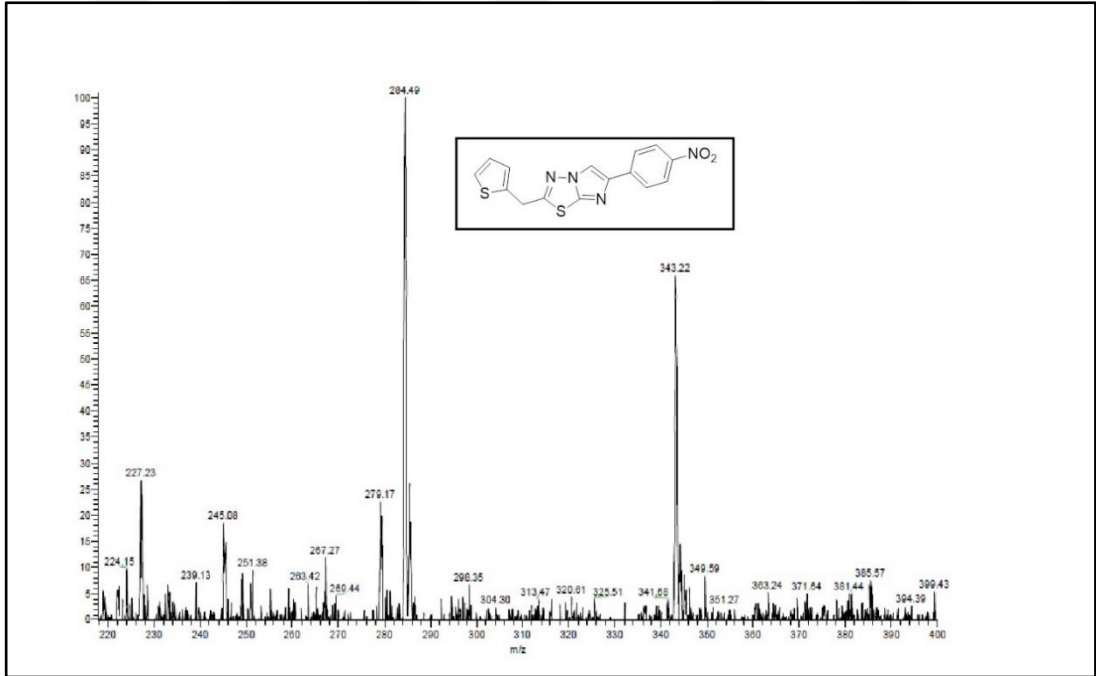
Şekil EK E.5. 6-(4-Klorofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (6) bileşiğine ait kütle spektrumu.



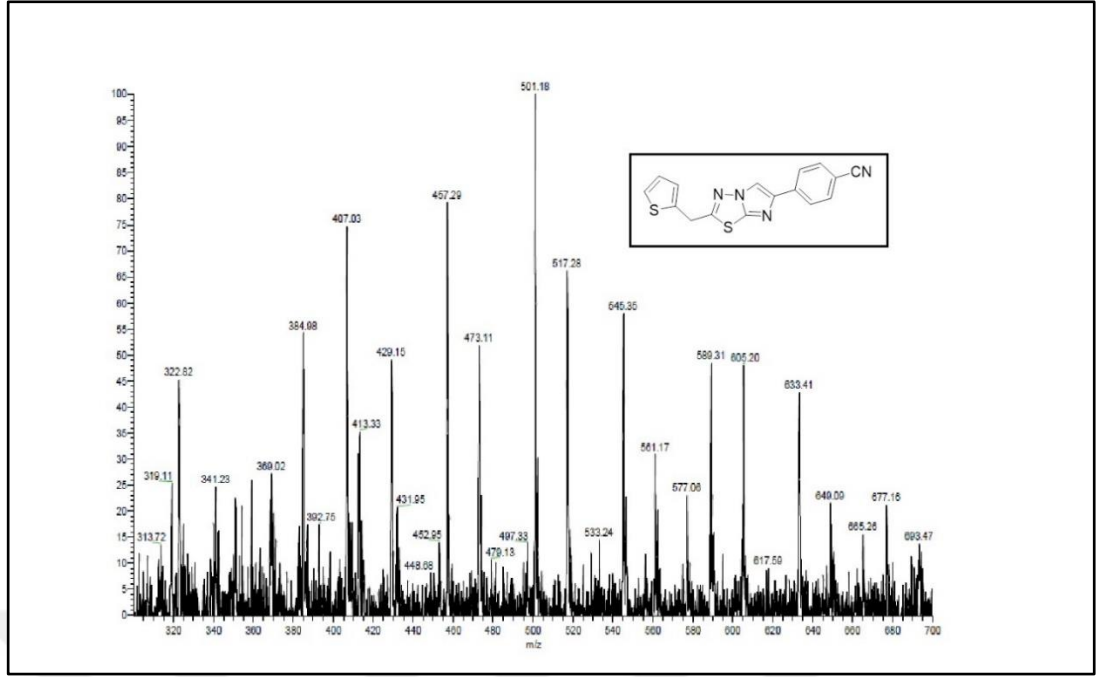
Şekil EK E.6. 6-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait kütle spektrumu.



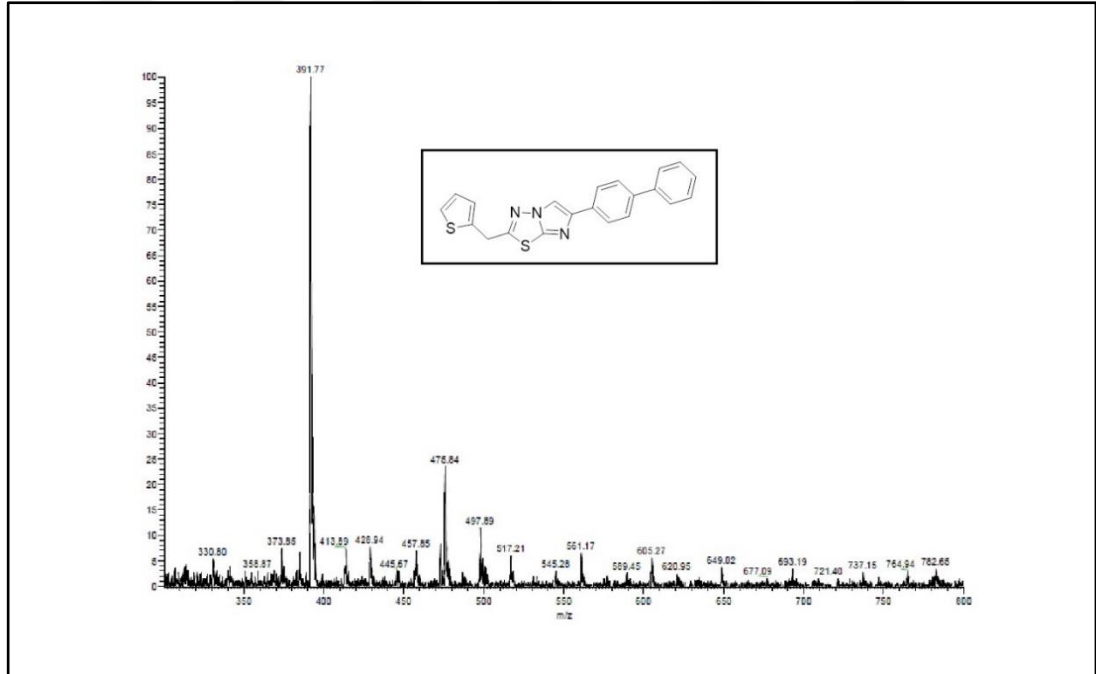
Şekil EK E.7. 6-(4-Metoksifenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**8**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



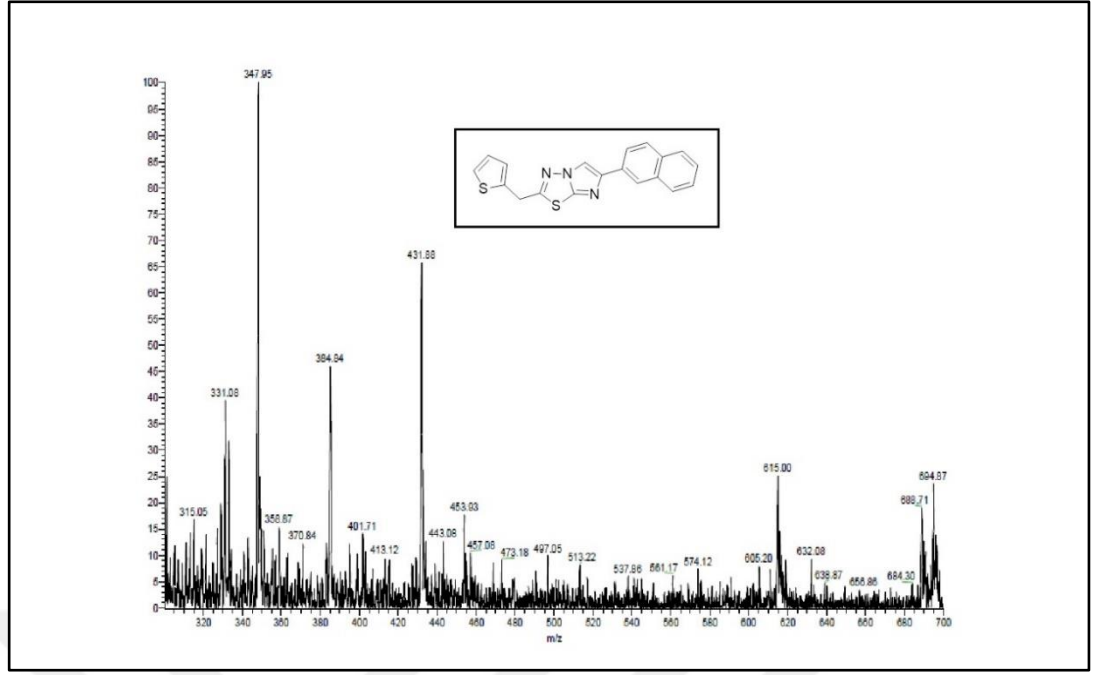
Şekil EK E.8. 6-(4-Nitrofenil)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**9**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



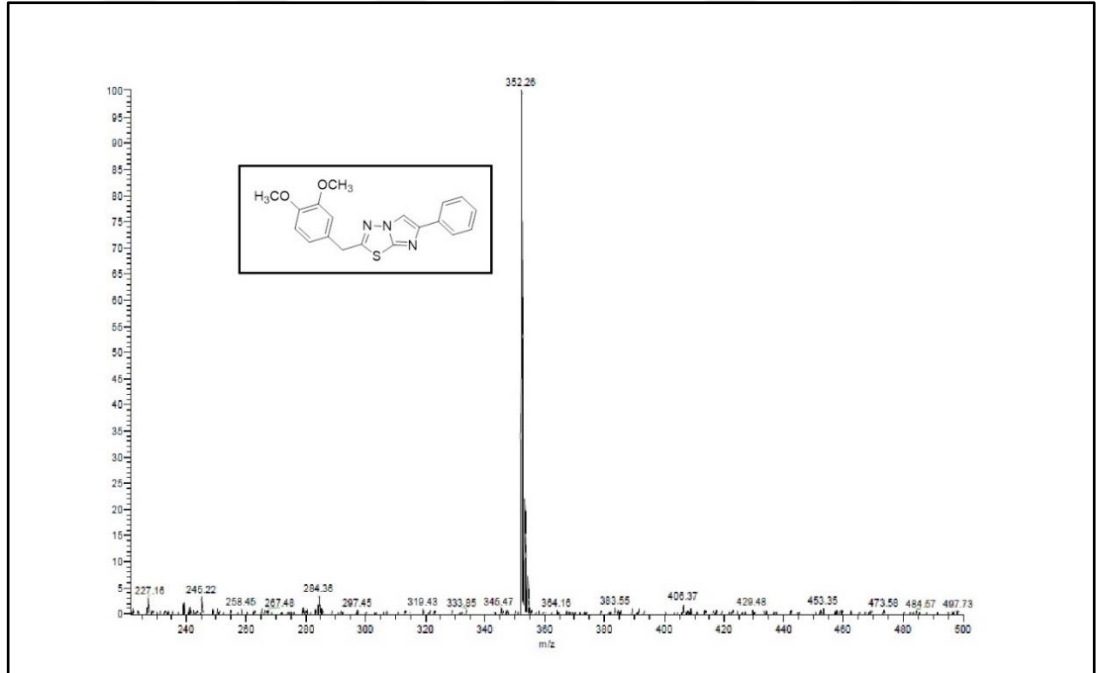
Şekil EK E.9. 4-(2-(Tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**10**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



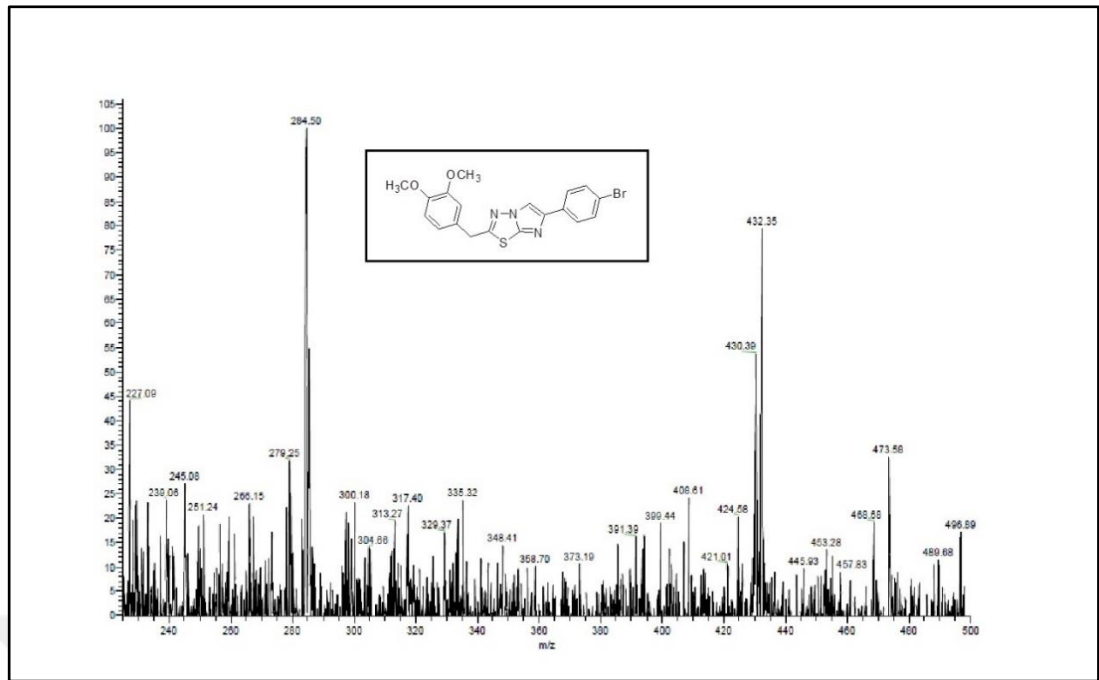
Şekil EK E.10. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**11**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



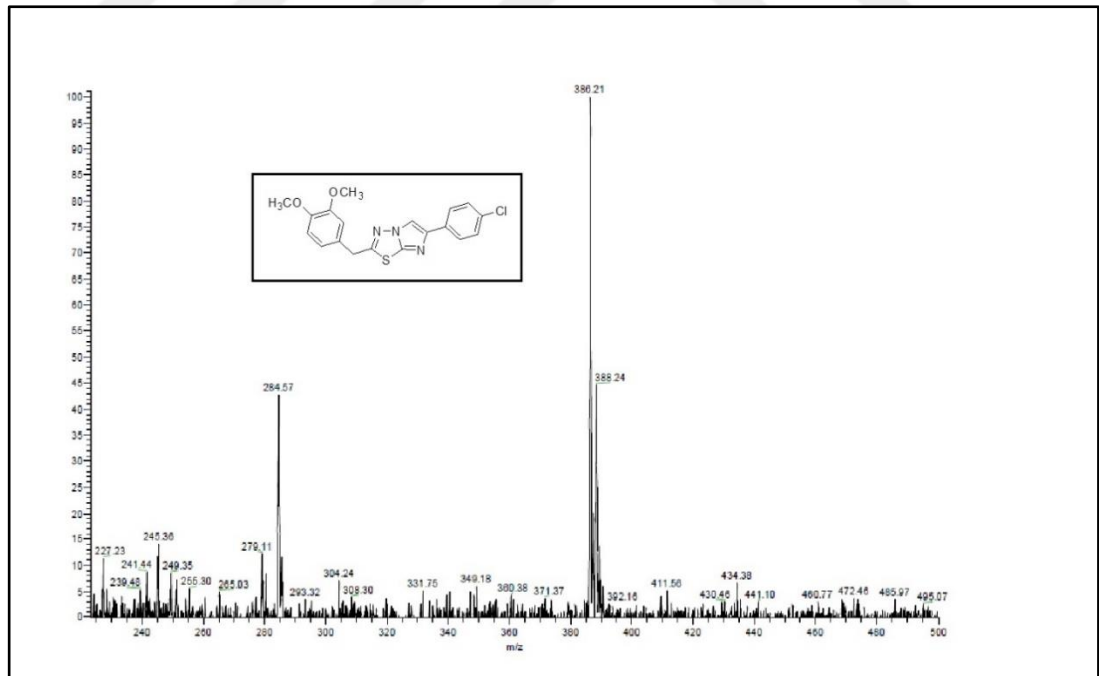
Şekil EK E.11. 6-(Naftalen-2-il)-2-(tiyofen-2-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**12**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



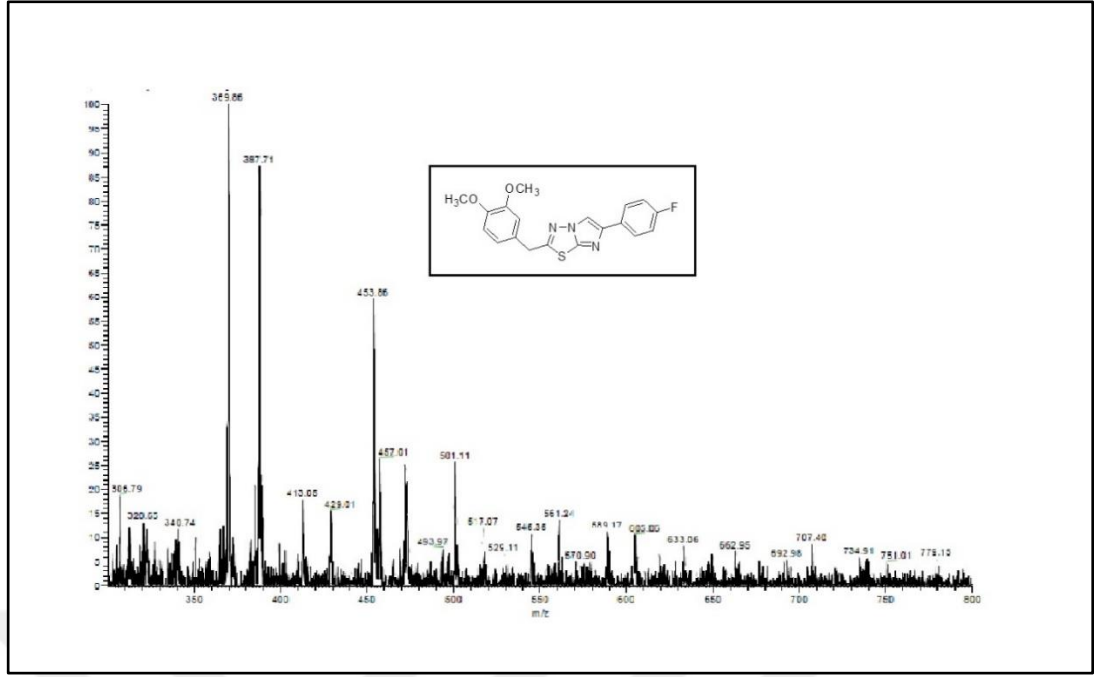
Şekil EK E.12. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**13**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



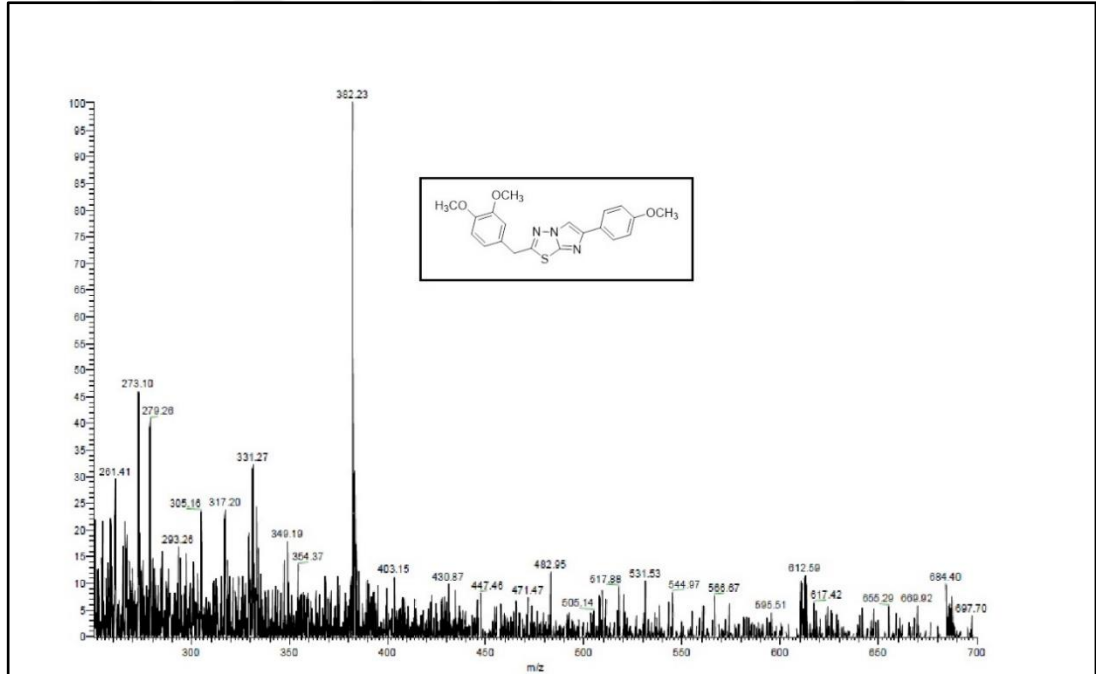
Şekil EK E.13. 6-(4-Bromofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (**14**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



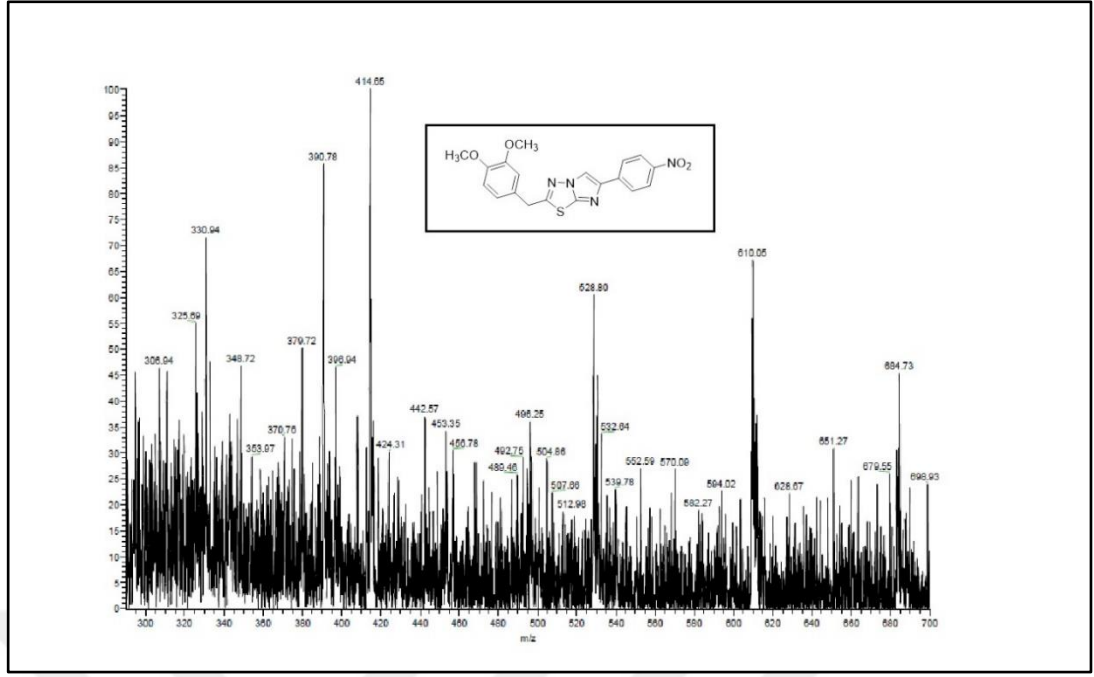
Şekil EK E.14. 6-(4-Klorofenil)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (**15**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



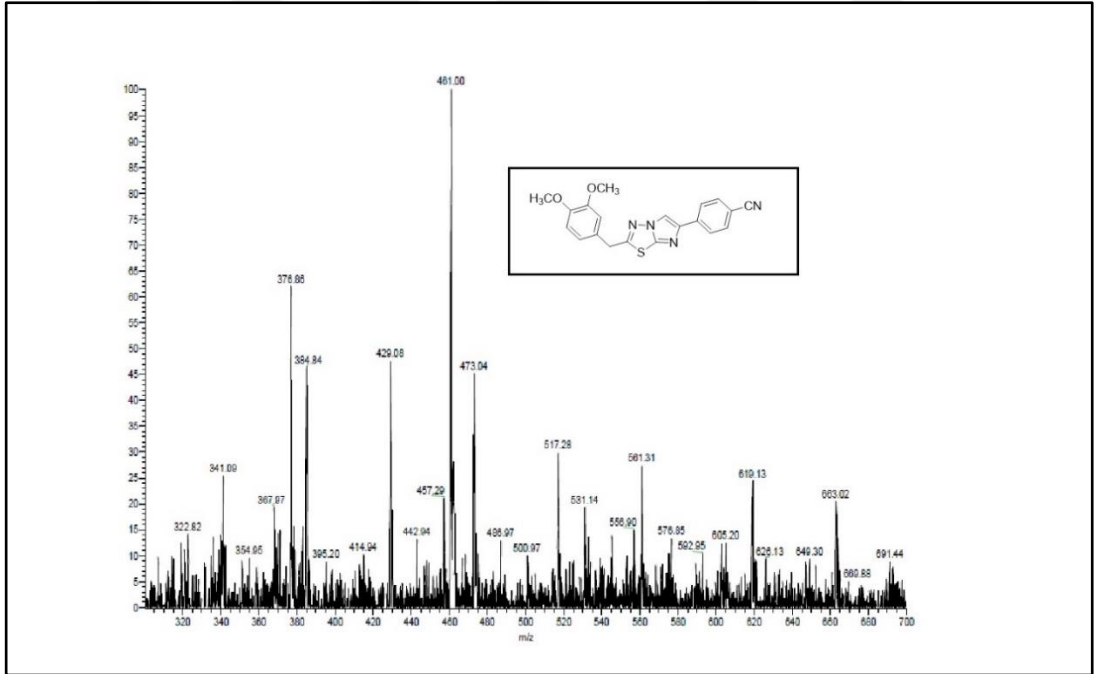
Şekil EK E.15. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**16**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



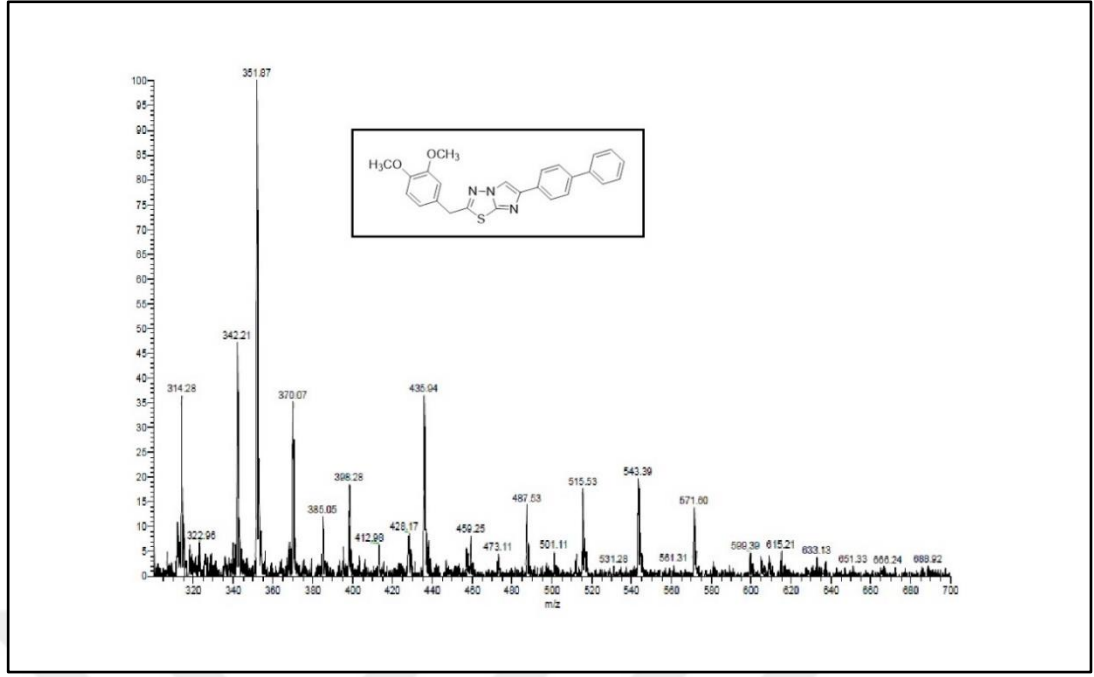
Şekil EK E.16. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**17**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



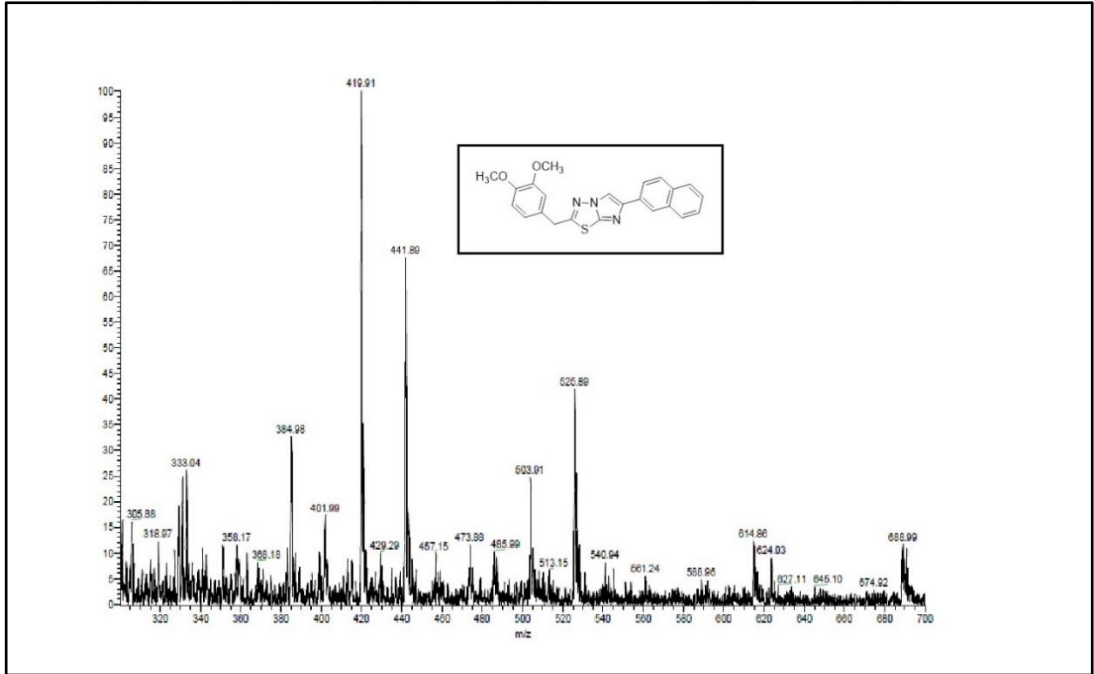
Şekil EK E.17. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**18**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil EK E.18. 4-(2-(3,4-Dimetoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**19**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil EK E.19. 6-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(3,4-dimetoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**20**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil EK E.20. 2-(3,4-Dimetoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**21**) bileşiğine ait kütle spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

Buğracan ERGÜVEN 1990 yılında Safranbolu’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini sırası ile Bartın Merkez, Van / Erciş ve Karabük / Safranbolu’da tamamladı. 2008 yılında Safranbolu YDA Lisesi Fen Bilimleri alanından mezun oldu. 2008 yılında Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü’nde yüksek öğrenimine başlayıp, 2014 yılında mezun oldu. 2014 yılında Karabük Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans programına kaydoldu. Şu anda SFC Entegre Orman Ürünleri Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi’nde Kimyager olarak çalışmaktadır.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : Bağlarbaşı Mh. Dibekönü Cd. Tuzcuçıkmaşı Sk. No:9 D:2
Safranbolu/ KARABÜK
Tel : +90 (535) 450 70 89
E-posta : bugracanerguven@gmail.com