

T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI



**BAZI YENİ 5-BROM-2-FUROİK ASİT TÜREVİ 1,3,4-
TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, ANTİOKSİDAN VE
ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

MOHAMED AB. KHALIFA IBRAHİM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DOÇ. DR. HALİT MUĞLU

ARALIK - 2020

KASTAMONU

TEZ ONAYI

Mohamed AB. Khalif IBRAHİM tarafından hazırlanan “**BAZI YENİ 5-BROM-2-FUROİK ASİT TÜREVİ 1,3,4-TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, ANTİOKSİDAN VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı **01.12.2020** tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Doç. Dr. Halit MUĞLU	
	Kastamonu Üniversitesi	
Eş Danışman	Dr. Öğr. Üyesi Hasan YAKAN	
	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Murat KOCA	
	Adıyaman Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Talip ÇETER	
	Kastamonu Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Ertuğrul TERZİ	
	Kastamonu Üniversitesi	

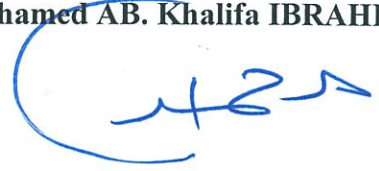
Jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş olan bu tez Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca onanmıştır.

Enstitü Müdürü Prof. Dr. İzzet ŞENER

TAAHHÜTNAME

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu; ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını, bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini bildirir ve taahhüt ederim.

Mohamed AB. Khalifa IBRAHIM



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI YENİ 5-BROM-2-FUROİK ASİT TÜREVİ 1,3,4-TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, ANTİOKSİDAN VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

MOHAMED AB. KHALIF İBRAHİM

KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN:DOÇ. DR. HALİT MUĞLU
EŞ DANIŞMAN:DR. ÖĞR. ÜYESİ HASAN YAKAN

N-(sübstitüefenil/alkil/allil)-5-(5-bromofuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevleri (**1-9**), 5-bromo-2-furoik asit ve *N*-feniltiyosemikarbazidlerin fosfor oksiklorür varlığında tepkimesi sonucunda sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel etkisini gözlemlemek için için sekiz ayrı suş (*Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella kentucky*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* ve *Staphylococcus epidermidis*) kullanılmış olup; antibakteriyel etki, minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) testleri kullanılarak gözlenmiştir. MİK değerlerini incelediğimizde, sentezlenen bileşiklerin bazıları *B.subtilis*, *K. pneumoniae* ve *E. faecium*'a karşı iyi ve orta derecede antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları görüldü. **7** numaralı bileşik, *B.subtilis*'a karşı 7,5 µg/mL MİK değeri ile en yüksek antibakteriyel aktiviteyi gösterirken, bileşik **3** ise tüm suşlarda en düşük aktiviteye sahiptir. Bununla birlikte, bileşiklerin hiçbirisi *P. aeruginosa*'ya karşı etkili değildir. MBK testine göre, **1**, **2**, **6**, **7** ve **9** numaralı bileşiklerin *K. pneumoniae*'a karşı; **5**, **7** ve **9** numaralı bileşikler *E. faecium*'a karşı MBK/MİK 4'ten küçük olduğu için bakteriyosidal (bakterileri öldürücü) aktivite göstermektedir. Ayrıca, **4** ve **8** numaralı bileşiklerin *K. pneumoniae*'a karşı; **1** ve **4** numaralı bileşikler *E. faecium*'a karşı; **5**, **7** ve **8** numaralı bileşikler ise *B.subtilis* 'a karşı MBK/MİK 4'ten büyük olduğu için bakteriostatik aktivite (bakteriyi öldürmez, çoğalmasını durdurur) gözlenmiştir. Antioksidan aktivite tayinleri 1,1-difenil-2-pikril hidrazil (DPPH) metodu kullanılarak yapıldı. Sentezlenen bileşikler birbirlerine yakın ve standart olarak kullanılan askorbik aside göre daha düşük antioksidan aktivite gösterdi ve **8>2>6>5>4>9>7>1>3** sıralamasını izledi.

ANAHTAR KELİMELE: Furoik asit, 1,3,4-tiyadiazol, antioksidan, antibakteriyel aktivite, spektroskopik yöntemler

Aralık 2020, 72 Sayfa

ABSTRACT

MSC THESIS

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, DETERMINATION OF ANTIOXIDANT AND ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF SOME NOVEL 5- BROMO-2-FUROIC ACID DERIVATIVED 1,3,4-THIADIAZOLE COMPOUNDS

MOHAMED AB. KHALIFA IBRAHIM

KASTAMONU UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

SUPERVISOR:ASSOC. PROF. DR. HALİT MUĞLU
CO-SUPERVISOR:ASSIST. PROF. DR. HASAN YAKAN

N-(substitutedphenyl/alkyl/allyl)-5-(5-bromofuran-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine derivatives (**1-9**) were synthesized by the reaction of 5-bromo-2-furoic acid and *N*-phenylthiosemicarbazides in the presence of phosphorous oxychloride. Compounds **1-9** were characterized with FT-IR, ¹H NMR, and ¹³C NMR and elemental methods. Antibacterial activity was studied for selected bacteria. Eight different strains (*Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella kentucky*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* ve *Staphylococcus epidermidis*) were used; The antibacterial effect was observed using the minimum inhibitor concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBK) tests. When examined by MIC, it was seen that some of the synthesized compounds had good and moderate antibacterial activity against *B.subtilis*, *K. pneumoniae* and *E. faecium*. Compound **7** showed the highest antibacterial activity against *B.subtilis* with a MIC value of 7,5 µg/mL, while compound **3** has the lowest activity in all strains. However, none of the compounds effect on *P. aeruginosa*. According to the MBK test, compounds **1, 2, 6, 7** and **9** against *K. pneumoniae*; compounds **5, 7** and **9** against *E. faecium* showed bacteriocidal activity (kill bacteria) due to MBK/MIC 4 is small. In addition, compounds **4** and **8** against *K. pneumoniae*; compounds **1** and **4** against *E. faecium*; compounds **5, 7** and **8** against *B.subtilis* have been observed to exhibit bacteriostatic activity (does not kill bacteria, stops its growth) caused by MBK/MIC is greater than 4. The *in vitro* antioxidant activity determinations were made using 1,1-diphenyl-2-picryl hydrazil (DPPH) method. The synthesized compounds were close to each other and showed lower antioxidant activity than the standard used ascorbic acid and followed the order of **8>2>6>5>4>9>7>1>3**.

KEYWORDS: Furoic acid, 1,3,4-thiadiazole, antioxidant, antibacterial activity, spectroscopic methods.

December 2020, 72 Page

TEŞEKKÜR

Bu tezin yazımı boyunca büyük bir destek ve yardım aldım. Öncelikle danışmanıma en içten şükranlarımı sunmak isterim. Doç. Dr. Halit Muğlu'ya, sabrı, motivasyonu, coşkusu ve engin bilgisiyle yüksek lisans eğitimime ve araştırmalarıma sürekli destek olduğu için. Onun rehberliği, bu tezin her araştırma ve yazım sürecinde bana yardımcı oldu. Yüksek lisans derecem için daha iyi bir danışman ve akıl hocası olacağını hayal edemezdim.

Danışmanım olan çok değerli Dr. Öğr. Üyesi Hasan Yakan'a, araştırma sorusunun formüle edilmesinde ve yöntemlendirilmesinde, deneyimini bana aktarmasında, bu tezin yazım sürecinde sonuçların değerlendirilmesinde, anlayışlı gözlemleriyle, düşüncelerimi keskinleştirmemde ve işimi daha yüksek bir seviyeye taşımama neden oldu.

Doç. Dr. Temel Kan Bakır ve Prof. Dr. Ergin Murat Altuner, çalışmalarım boyunca değerli yol göstermelerinden dolayı ayrıca teşekkür etmek isterim. Bana doğru yönü seçmem ve tezimi başarıyla tamamlamam için gereken araçları sağladılar.

Kastamonu Üniversitesi'nin tüm personeline özellikle Kimya ve Biyoloji bölümünde çalışan öğretim üyelerine yardımları için teşekkür ederim.

Ayrıca bilgece öğütleri için babama, anneme, erkek kardeşlerime ve kız kardeşime teşekkür ederim. Siz her zaman benim için oradasınız ve onların desteği olmadan bu tezi tamamlayamazdım.

Çalışmalarım sırasında sürekli desteği için eşime ve kızlarıma müteşekkirim.

Son ama en az değil, Kastamonu Üniversitesi'ne ve ülkem Libya'ya bana yüksek lisans eğitimi alma fırsatı sağladığı için çok minnettarım.

MOHAMED AB. KHALIFA IBRAHİM

Kastamonu, 2020

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ ONAYI	ii
TAAHHÜTNAME	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Tiyadiazoller.....	3
1.2 1,3,4-Tiyadiazoller	4
1.2.1 1,3,4-Tiyadiazolün Rezonans Yapıları.....	5
1.3 1,3,4-Tiyadiazol Sentez Yöntemi.....	6
1.3.1 Tiyokarbohidrazidler'den	6
1.3.2 Ditiyokarbazidler'den	6
1.3.3 Tiyosemikarbazidler'den.....	7
1.3.4 Tiyosemikarbazol'dan.....	8
1.3.5 Tiyohidrazidler'den	8
1.4 1,3,4-Tiyadiazollerin Biyolojik Aktiviteleri.....	8
1.4.1 Antimikrobiyal Etkisi.....	9
1.4.2 Antifungisidal Etkisi	10
1.4.3 Antiinflatuar Etkisi	11
1.4.4 Antikanser Etkisi	12
1.4.5 Antidiyabetik Etkisi.....	14
1.4.6 Antioksidan Etkisi	14
1.4.7 Antikonvülsan Etkisi	15
1.4.8 Antiviral Etkisi	15
1.4.9 Antidepresan Etkisi	16
1.4.10 Antileishmanial Etkisi	16
1.4.11 Antinosiseptif Etken Aktivitesi	17
1.4.12 Trypanosidal (Anti-Epimastigot) Aktivitesi.....	17
1.4.13 Antihelicobacter Pylori Aktivitesi.....	17
1.4.14 Ülser Önleyici Aktivite (Mukomembranöz Koruyucu)	18
1.4.15 Antihipertansif Aktivite.....	18
1.5 Literatür İncelemesi.....	18
2. MATERYAL VE YÖNTEM	21
2.1 Kimyasal Reaktifler.....	21
2.2 Kullanılan Cihazlar.....	21
2.3 Sentez Çalışmaları.....	22
2.4 Tiyosemikarbazid Türevlerinin Sentezi	22
2.4.1 Bileşik 1'in sentezi.....	23
2.4.2 Bileşik 2'nin sentezi.....	23
2.4.3 Bileşik 3'ün sentezi.....	24

2.4.4	Bileşik 4'ün sentezi.....	24
2.4.5	Bileşik 5'in sentezi.....	25
2.4.6	Bileşik 6'nın sentezi.....	25
2.4.7	Bileşik 7'nin sentezi.....	26
2.4.8	Bileşik 8'in sentezi.....	26
2.4.9	Bileşik 9'un sentezi.....	26
2.5	Biyolojik Aktiviteler.....	27
2.5.1	Mikroorganizma Suşları.....	27
2.5.2	Kimyasal Bileşiklerin Hazırlanması	27
2.5.3	Mueller Hinton Broth (MHB) 'nin hazırlanması	27
2.5.4	Besin Agarının Hazırlanması	28
2.5.5	İnokulum Hazırlanması	28
2.5.6	Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Testi	29
2.5.7	Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK) Testi.....	29
2.6	Antioksidan Aktivite Ölçümleri	30
2.6.1	DPPH Metodu	30
2.6.2	Antioksidan Aktivite Tayinleri.....	30
3.	BULGULAR	32
3.1	Fiziksel Data.....	32
3.2	IR Spektroskopi Sonuçları.....	33
3.3	¹ H NMR Spektroskopi Sonuçları	34
3.4	¹³ C NMR Spektroskopi Sonuçları	34
3.5	Bileşiklerin Spektrumları	35
3.6	Antibakteriyel Aktivite Testi Sonucu.....	49
3.7	Antioksidan Aktivite Değerlendirmeleri	51
4.	TARTIŞMA	53
4.1	IR Sonuçlarının Yorumlanması.....	53
4.2	¹ H NMR Sonuçlarının Yorumlanması	53
4.3	¹³ C NMR Spektral Yorumları.....	54
4.4	Antimikrobiyal Aktivite Testi Sonuçlarının Yorumlanması	55
4.5	Yorumlama Antioksidan Aktivite Testi Sonuçları	58
5.	SONUÇ.....	60
	KAYNAKLAR	62
	ÖZGEÇMİŞ.....	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1	1,3,4-Tiyadiazol ilaçların yapısal formülü.....	1
Şekil 1.2	Tiyadiazollerin yapısı ve izomerleri	3
Şekil 1.3	Tiyadiazolün tautomerisi	3
Şekil 1.4	Nötr 1,3,4-tiyadiazollerin aromatik yapısı	5
Şekil 1.5	1,3,4-Tiyadiazolün mezoionik sistemlerin yapısı	5
Şekil 1.6	Aromatik olmayan 1,3,4-tiyadiazolün yapısı.....	5
Şekil 1.7	Aromatik 1,3,4-tiyadiazolün rezonans yapıları.....	5
Şekil 1.8	Tiyokarbohidrazidler'den 1,3,4-tiyadiazol sentezi	6
Şekil 1.9	Tiyokarbazidlerden 1,3,4-tiyadiazol sentezi	6
Şekil 1.10	Ditiyokarbazidler'den 2,5-dimerkapto-1,3,4-tiyadiazol sentezi.....	6
Şekil 1.11	Tiyosemikarbazidlerden 1,3,4-tiyadiazol sentezi	7
Şekil 1.12	Tiyosemikarbazidlerden 1,3,4-tiyadiazol sentezi	7
Şekil 1.13	Tiyosemikarbazidlerden 1,3,4-tiyadiazol sentezi	7
Şekil 1.14	Tiyosemikarbazidlerden 1,3,4-tiyadiazol sentezi	8
Şekil 1.15	Tiyosemikarbazonlardan 1,3,4-tiyadiazol sentezi.....	8
Şekil 1.16	Benzotiyohidrazid'den 1,3,4-tiyadiazol sentezi	8
Şekil 1.17	1,3,4-Tiyadiazolün antimikrobiyal aktivite gösteren yapı	9
Şekil 1.18	Antimikrobiyal aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol yapısı.....	9
Şekil 1.19	1,3,4-Tiyadiazolün antimikrobiyal aktivite gösteren yapı	10
Şekil 1.20	Antimikrobiyal aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol yapısı.....	10
Şekil 1.21	1,3,4-Tiyadiazolün antifungisidal aktivite gösteren türevleri	11
Şekil 1.22	Anti-enflamatuar aktiviteleri gösteren 1,3,4-tiyadiazol yapısı	12
Şekil 1.23	Anti-enflamatuar aktivite gösteren yapı	12
Şekil 1.24	Tiyadiazol bileşiklerinin antikanser aktivite gösteren yapı	13
Şekil 1.25	Antikanser aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerin yapısı.....	13
Şekil 1.26	1,3,4-Tiyadiazolün antikanser aktivite gösteren yapı	13
Şekil 1.27	1,3,4-Tiyadiazolün antidiyabetik aktivite gösteren yapısı	14
Şekil 1.28	1,3,4-Tiyadiazolün antioksidan aktivite gösteren yapısı	14
Şekil 1.29	Antioksidan aktivite gösteren imin içeren 1,3,4-tiyadiazol yapısı...	15
Şekil 1.30	1,3,4-Tiyadiazolün antikonvülsan aktivite gösteren yapı	15
Şekil 1.31	1,3,4-Tiyadiazolün antiviral aktivite gösteren yapısı.....	16
Şekil 1.32	1,3,4-Tiyadiazolün antidepresan aktivite gösteren yapı	16
Şekil 1.33	1,3,4-Tiyadiazolün antileishmanial aktivite gösteren yapısı	16
Şekil 1.34	1,3,4-Tiyadiazolün anti-nosiseptif etki gösteren yapı.....	17
Şekil 1.35	Tripanosidal aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol yapıları	17
Şekil 1.36	Antihelicobacter pylori aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol yapısı	18
Şekil 1.37	Ülser önleyici aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazolün yapısı.....	18
Şekil 1.38	Antihipertansif aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol yapısı	18
Şekil 2.1	Tiyosemikarbazid türevlerinin sentez tepkimesi	23
Şekil 2.2	Bileşik 1 için sentez reaksiyonu.....	23
Şekil 2.3	Bileşik 2 için sentez reaksiyonu.....	24
Şekil 2.4	Bileşik 3 için sentez reaksiyonu.....	24
Şekil 2.5	Bileşik 4 için sentez reaksiyonu.....	25
Şekil 2.6	Bileşik 5 için sentez reaksiyonu.....	25

Şekil 2.7 Bileşik 6 için sentez reaksiyonu.....	25
Şekil 2.8 Bileşik 7 için sentez reaksiyonu.....	26
Şekil 2.9 Bileşik 8 için sentez reaksiyonu.....	26
Şekil 2.10 Bileşik 9 için sentez reaksiyonu.....	27
Şekil 2.11 MHB hazırlığı	28
Şekil 2.12 Besin agar hazırlığı ve petri kaplarına doldurma	28
Şekil 2.13 Bileşik 1'in IR spektrumu	35
Şekil 2.14 Bileşik 1'in ¹ H NMR spektrumu	36
Şekil 2.15 Bileşik 1'in ¹³ C NMR spektrumu	36
Şekil 2.16 Bileşik 2'in IR spektrumu	37
Şekil 2.17 Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu	37
Şekil 2.18 Bileşik 2'nin ¹³ C NMR spektrumu	38
Şekil 2.19 Bileşik 3'ün IR spektrumu.....	38
Şekil 2.20 Bileşik 3'ün ¹ H NMR spektrumu	39
Şekil 2.21 Bileşik 3'ün ¹³ C NMR spektrumu	39
Şekil 2.22 Bileşik 4'ün IR spektrumu.....	40
Şekil 2.23 Bileşik 4'ün ¹ H NMR spektrumu	40
Şekil 2.24 Bileşik 4'ün ¹³ C NMR spektrumu	41
Şekil 2.25 Bileşik 5'in IR spektrumu	41
Şekil 2.26 Bileşik 5'in ¹ H NMR spektrumu	42
Şekil 2.27 Bileşik 5'in ¹³ C NMR spektrumu	42
Şekil 2.28 Bileşik 6'nın IR spektrumu	43
Şekil 2.29 Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu	43
Şekil 2.30 Bileşik 6'nın ¹³ C NMR spektrumu	44
Şekil 2.31 Bileşik 7'nin IR spektrumu	44
Şekil 2.32 Bileşik 7'nin ¹ H NMR spektrumu	45
Şekil 2.33 Bileşik 7'nin ¹³ C NMR spektrumu	45
Şekil 2.34 Bileşik 8'in IR spektrumu	46
Şekil 2.35 Bileşik 8'in ¹ H NMR spektrumu	46
Şekil 2.36 Bileşik 8'in ¹³ C NMR spektrumu	47
Şekil 2.37 Bileşik 9'un IR spektrumu.....	47
Şekil 2.38 Bileşik 9'un ¹ H NMR spektrumu	48
Şekil 2.39 Bileşik 9'un ¹³ C NMR spektrumu	48
Şekil 2.40 <i>K. pneumoniae</i> için MBK testleri	50
Şekil 2.41 <i>E. faecium</i> için MBK testleri	50
Şekil 2.42 Bileşikler 1-9 hesaplanan % inhibisyon değişimi	51

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1 Aktivite gösteren bazı 1,3,4-tiyadiazol bileşikleri	11
Tablo 2.1 Sentezlenmiş bileşiklerin listesi.....	22
Tablo 2.2 Farklı bakteri türlerinin listesi	29
Tablo 2.3 Sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal parametreleri	32
Tablo 2.4 Sentezlenen bileşiklerin teorik ve deneysel elementel analizi.....	33
Tablo 2.5 Elde edilen bileşiklerin IR absorpsiyon değerleri.....	33
Tablo 2.6 Elde edilen bileşiklerin ¹ H NMR verileri	34
Tablo 2.7 Elde edilen bileşiklerin ¹³ C NMR verileri	35
Tablo 2.8 Test edilen bileşiklerin MİK ve MBK sonuçları (µg/mL).....	49
Tablo 2.9 Askorbik asit ve sentezlenen bileşiklerin (1-9) IC ₅₀ değerleri.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar

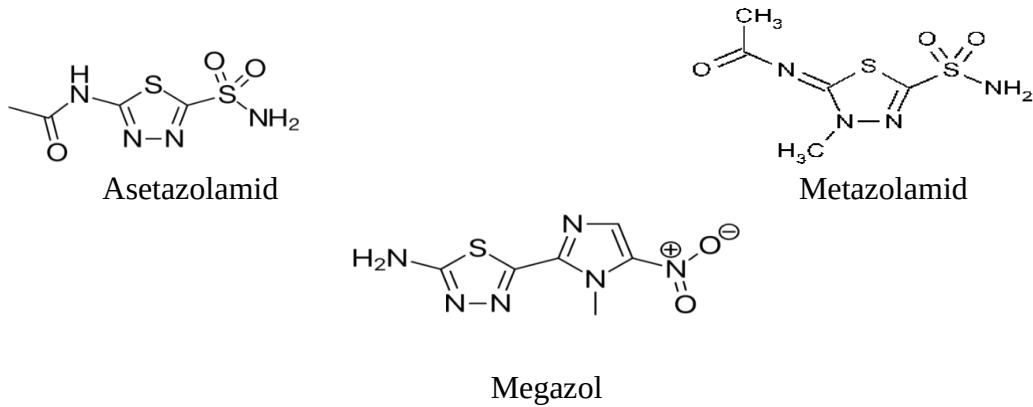
µg	: Mikrogram
µL	: Mikrolitre
mL	: Mililitre
dH₂O	: Damıtılmış Su
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMF	: Dimetilformamit
EtOH	: Etil alkol
DPPH	: 1,1- Difenil-2-pikril hidrazil
g	: Gram
GSAK	: Geri Soğutucu Altında Kaynatma
MP	: Erime Noktası
IR	: Kızılötesi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
MBK	: Minimum Bakterisidal Konsantrasyon
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

1. GİRİŞ

1,3,4-tiyadiazoller biyolojik ve tıbbi aktiviteleri açısından önemli bir bileşik sınıfıdır. 1,3,4-tiyadiazol taşıyan bileşikler, özellikle antibakteriyel, antioksidan ve anti-enflamatuar aktivitelere sahip olmalarının yanında yapılarına farklı gruplar bağlandığında analjezik, antimikrobiyal, antitüberküloz, antikonvülsan, anti-hepatit B aktivite gösterdiği bilinmektedir (Schenone vd. 2006; Talath ve Gadad 2006; Almajan vd. 2010; Khan vd. 2010; Seelam vd. 2013; Gan vd. 2017).

Jitendra vd. (2010), ilaç konusunun bir hastalık kadar eski olduğunu belirtmişlerdir. Hastalık, varoluşunun başlangıcından beri insanın mirası olmuştur ve onunla mücadele etmek için çare arayışı belki de aynı derecede eskidir. İnsanların hastalıkları kontrol etme ve iyileştirme yönündeki samimi girişimi, yeni ilaçların veya mevcut ilaçların uygun türevlerinin araştırılmasına yol açmıştır.

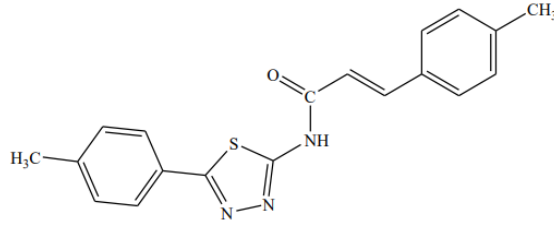
Siddiqui vd. (2011), asetazolamid, methazolamid ve megazol gibi birçok 1,3,4-tiyadiazol içeren ilaçlar piyasada bulunmaktadır ve bu bileşikler karbonik anhidrat inhibitörleri olup, göz tansiyonu tedavisi için kullanılmaktadır (Şekil 1.1).



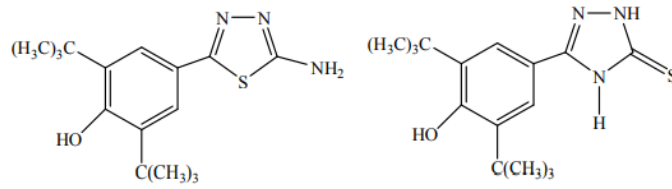
Şekil 1.1 1,3,4-Tiyadiazol ilaçların yapısal formülü

Fruchtel vd. (1996), organik ve tıbbi kimyanın temel amaçlarından biri, insan terapi ajanları olarak değeri olan moleküllerin tasarımı, sentezi ve üretimidir. Son on yılda, heterosiklik yapı, tıbbi kimyada kullanımı kanıtlanmış bir bileşikler sınıfına ait oldukları için özel ilgi gördü.

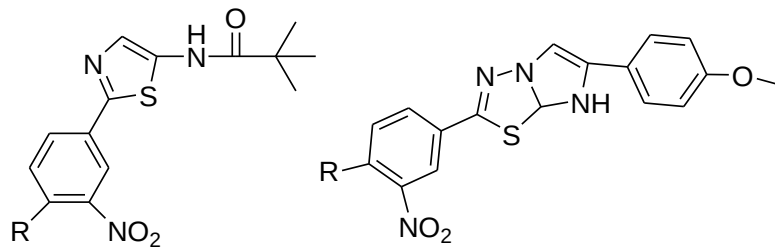
Yang vd. (2012), 1,3,4-tiyadiyazol yapısındaki bileşiğin MCF-7 ve A549 hücre hatlarına karşı büyüme inhibisyon gösterdiğini rapor etmişlerdir.



Mullican vd. (1993), 5- (3,5-di-*tert*-butil-4-hidroksifenil) -2-amino-1,3,4-tiadiazol, 5- (3,5-di-*tert*-butil-4-hidroksifenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerin yüksek anti-enflamatuar aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

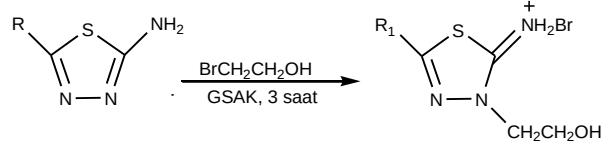


Chandrakantha vd. (2014), sentezlenen 1,3,4-tiyadiyazol bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen antimikrobiyal aktivite sonuçlarına göre sentezlenen bileşiklerin iyi ve orta derecede aktivite gösterdiklerini gözlemişlerdir.

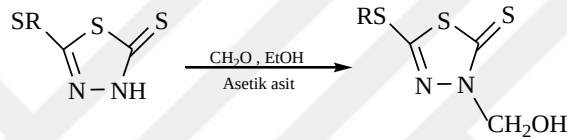


Kushwaha vd. (2012), tiyadiazollerin antikanser, antimikrobiyal, anti-enflamatuar, antifungal ve antidepresan aktiviteler gibi çeşitli biyolojik ve tıbbi aktivitelere sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bunun nedeni, bu bileşiklerin azot ve kükürt atomu içeren 5 üyeli bir aromatik halkaya sahip olmasından kaynaklanmaktadır.

Farshori vd. (2010), amino tiyadiazol, bromo etanol çözeltisi ile etkileştirildiğinde hidroksil alkil tiyadiazoller oluştuğunu rapor etmişlerdir.



Karabasanagouda vd. (2007), tiyadiazollerin etanol ve asetik asit varlığında formaldehit ile tepkimeye girdiğinde hidroksil metil türevlerini oluşturduğunu bildirmişlerdir.

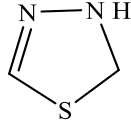


1.2 1,3,4-Tiyadiazoller

1,3,4-Tiyadiazoller ve türevleri anti-enflamatuvar, antimikrobiyal, antikonvülsan, antikanser, antioksidan, ve antifungal aktivitelere sahip oldukları bilinen tıbbi ve biyolojik aktiviteleri açısından çok önemli bir bileşiklerdir (Hu vd. 2014). Ayrıca, bu bileşiklerin yapılarına farklı sübstitüentler/gruplar bağlandığında antitüberküloz, anti-hepatit B, antikonvülsan, analjezik, antimikrobiyal, aktivitesine sahip olduğu bilinmektedir (Seelam vd. 2013). Syed vd. (2013), ilk 1,3,4-tiyadiazol 1882 yılında Emil Fisher tarafından keşfedilmiştir. Bu bileşik, farmasötiklerde, boyalarda kullanımı ile büyük ilgi görmüştür ve organik sentezlerde, biyolojik kullanımlarda çeşitli uygulamalar sergilemektedir (Hu vd. 2014; Kudelko vd. 2020). Tiyadiazoller ayrıca oksidasyon inhibitörleri, siyanin boyaları, metal kenetleme maddeleri ve korozyon önleyici maddeler olarak da faydalı olduğu bilinmektedir (Hu vd. 2014; Qafsaoui vd. 2019; Kudelko vd. 2020; Rahmani ve Meletis 2020).

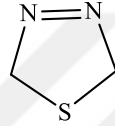
Maddila vd. (2016), 1,3,4-tiyadiazolün üç alt sınıfı vardır.

a. Nötr tiyadiazol aromatik sistemi (Şekil 1.4).



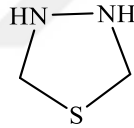
Şekil 1.4 Nötr 1,3,4-tiyadiazollerin aromatik yapısı

b. Mezoionik sistemleri, polar veya kovalent olmayan ve beş üyeli heterosiklik çemberi olarak tanımladı (Şekil 1.5).



Şekil 1.5 1,3,4-Tiyadiazolün mezoionik sistemlerin yapısı

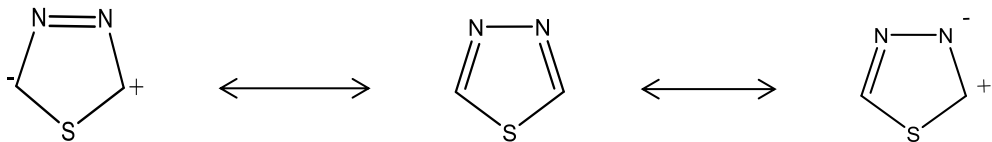
c. Aromatik olmayan, örneğin 1,3,4-tiyadiazoller ve tetrahidro 1,3,4-tiyadiazoller (Şekil 1.6).



Şekil 1.6 Aromatik olmayan 1,3,4-tiyadiazolün yapısı

1.2.1 1,3,4-Tiyadiazolün Rezonans Yapıları

1890 yılında Freund ve Kuh gerçek halka sistemi doğasını keşfettiler ve ilk olarak gösterdiler. 1,3,4-tiyadiazolün rezonans yapıları (Şekil 1.7) 'de gösterilmektedir (Patel vd. 2017).



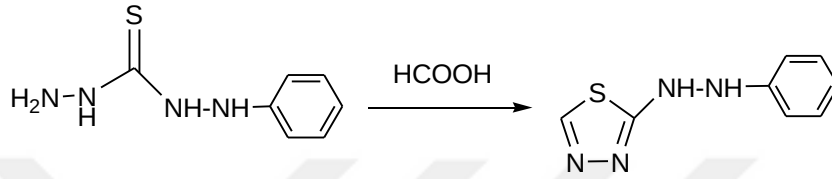
Şekil 1.7 Aromatik 1,3,4-tiyadiazolün rezonans yapıları

1.3 1,3,4-Tiyadiazol Sentez Yöntemi

1.3.1 Tiyokarbohidrazidler'den

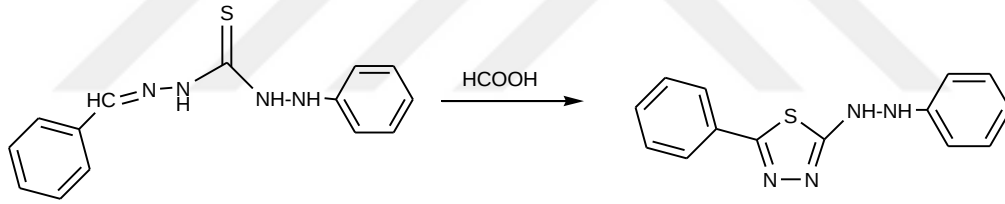
Zheng vd. (2008); Gupta vd. (2010) göre, tiyokarbohidrazidlerden 1,3,4-tiyadiazol sentezi için iki yöntem kullanılır:

Feniltiyokarbohidrazidlerin formik asit ile ısıtılması (Şekil 1.8)



Şekil 1.8 Tiyokarbohidrazidler'den 1,3,4-tiyadiazol sentezi

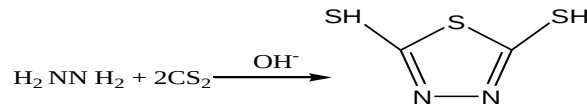
1-fenilbenzatiyokarbohidrazonun oksidasyonu ile (Şekil 1.9)



Şekil 1.9 Tiyokarbazidlerden 1,3,4-tiyadiazol sentezi

1.3.2 Ditiyokarbazidler'den

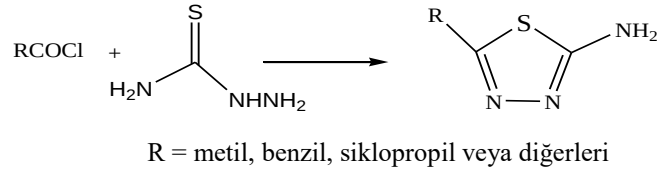
Bazık ortamda hidrazin kullanılarak, Şekil 1.10 gösterildiği gibi 2,5-dimerkapto-1,3,4-tiyadiazol sentezlenebilir (Busch vd 1894; Losanitch,1922).



Şekil 1.10 Ditiyokarbazidler'den 2,5-dimerkapto-1,3,4-tiyadiazol sentezi

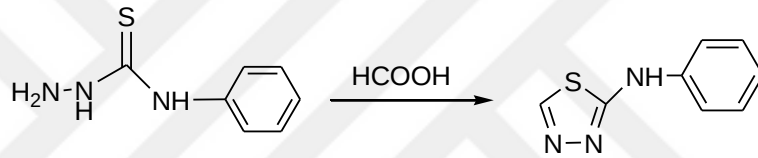
1.3.3 Tiyosemikarbazidler'den

Freund vd. (1896), tiyosemikarbazidler kullanılarak 1,3,4-tiyadiazol sentezini rapor etmişlerdir (Şekil 1.11).



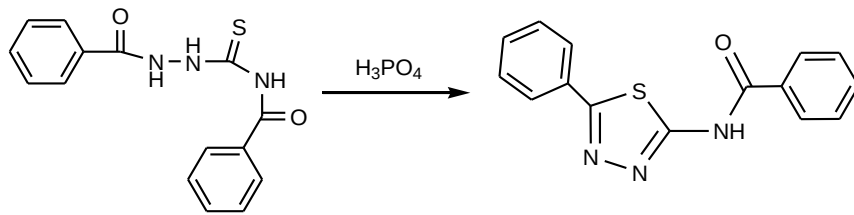
Şekil 1.11 Tiyosemikarbazidlerden 1,3,4-tiyadiazol sentezi

Pulvermacher vd. (1894), formik asit ile fenil tiyosemikarbazidin ısıtılmasıyla karşılık gelen 1,3,4-tiyadiazol oluşur (Şekil 1.12).



Şekil 1.12 Tiyosemikarbazidlerden 1,3,4-tiyadiazol sentezi

Dehidrasyon etmenleri olarak fosforik asidi kullanan Hoggarth vd. (1949), Şekil 1.13 'de gösterildiği gibi bir dizi 1,3,4-tiyadiazol hazırladılar.

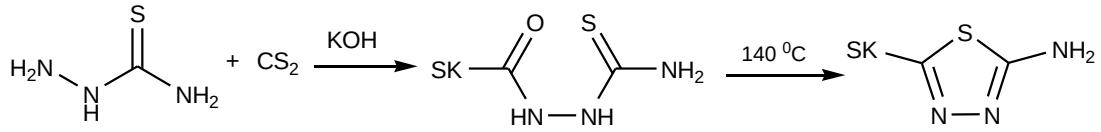


Şekil 1.13 Tiyosemikarbazidlerden 1,3,4-tiyadiazol sentezi

Guha vd. (1922), aşağıdaki adımlara göre tiyosemikarbazid'den 2-amino-5-merkaptot-1,3,4-tiyadiazol hazırladılar.

a. Tiyosemikarbazid, tiyosemikarbazid-4-ditiyokarboksilik asidin potasyum tuzunu oluşturmak için karbon disülfür ve potasyum hidroksit ile etkileştirilir.

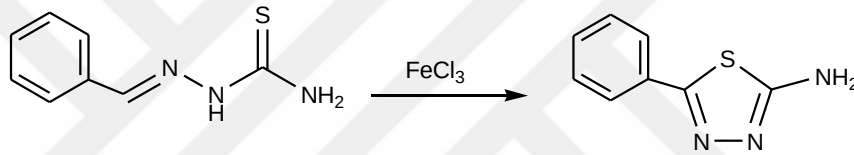
b. Oluşan potasyum tuzunun (140°C) ısıtılması, 2-amino-5-merkapt-1,3,4-tiyadiazol tuzuna dönüşmeye neden olur (Şekil 1.14).



Şekil 1.14 Tiyosemikarbazidlerden 1,3,4-tiyadiazol sentezi

1.3.4 Tiyosemikarbazon'dan

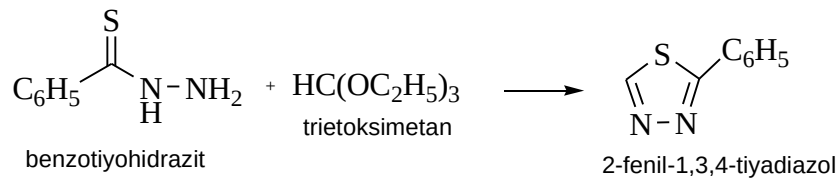
Tiyosemikarbazonların ferrik klorür ile oksidatif halkalaşması ile Şekil 1.15'de görüldüğü gibi 2-amin-5-ikameli tiyadiazol oluşur (Young vd. 1901).



Şekil 1.15 Tiyosemikarbazonlardan 1,3,4-tiyadiazol sentezi

1.3.5 Tiyohidrazidler'den

Losanitch vd. (1922), benzotiyohidrazidin trietoksimetan etkileştirilmesiyle 2-fenil-1,3,4-tiyadiazol sentezlendi (Şekil 1.16).



Şekil 1.16 Benzotiyohidrazid'den 1,3,4-tiyadiazol sentezi

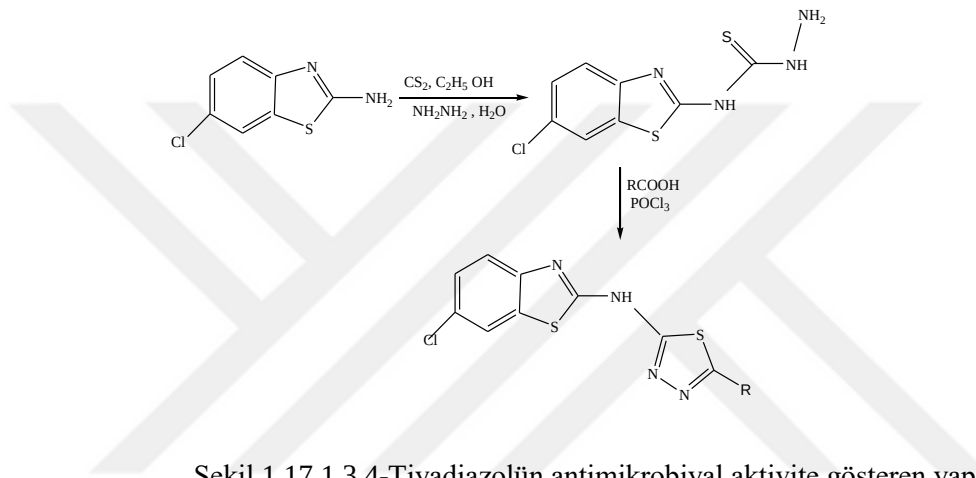
1.4 1,3,4-Tiyadiazollerin Biyolojik Aktiviteleri

Son yıllarda tiyadiazolün geliştirilmesinde dikkate değer ilerleme kaydedilmiştir. En son çalışmalar, tiyadiazollerin antikanser, antitüberküloz, antimikrobiyal, antidiyabetik, antioksidan, antiinflamatuvar, antikonvülsan gibi geniş bir farmakolojik

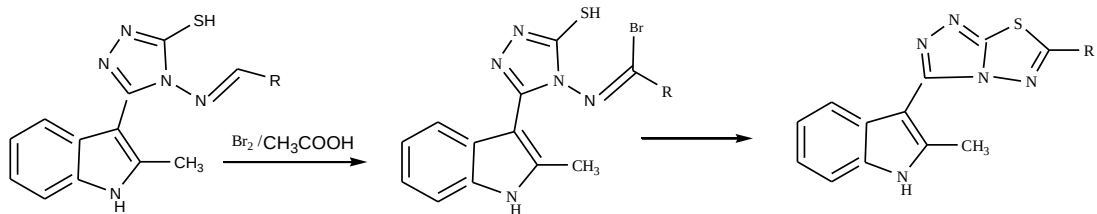
ve biyolojik özelliklere sahip olduğunu, aromatik halka sisteminden ve ayrıca C=N-S varlığından kaynaklandığını ortaya koymuştur (Chen vd. 2010; Siddiqui vd. 2011).

1.4.1 Antimikrobiyal Etkisi

Kumar vd. (2009), tiyosemikarbazid türevlerin POCl₃ varlığında farklı aromatik karboksilik asitler ile halkalaşması tepkimesi sonucu oluşan 1,3,4-tiyadiazollerin önemli antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu gösterildi (Şekil 1.17).

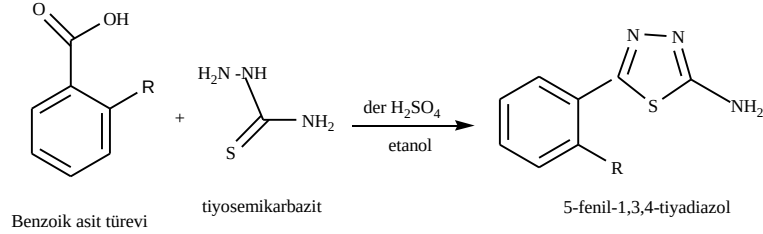


Sobhi vd. (2011), sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin yapısı elementel analiz ve spektral analiz ile doğrulandı. Yeni sentezlenen bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, (gram-pozitif) *Escherichia coli* (gram-negatif) karşı antibakteriyel ve *Candida albicans*'a karşı antifungal aktivite özellik gösterdi (Şekil 1.18)



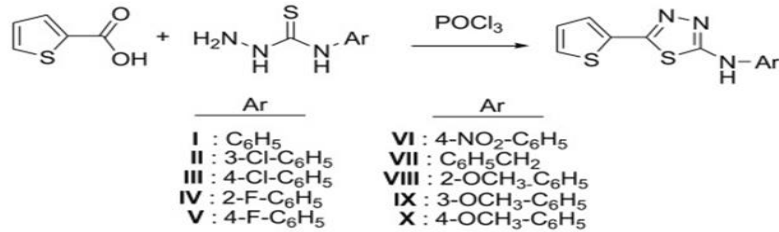
Raj vd (2013), 2-süstitüte benzoik asit ile tiyosemikarbozid arasında oksitleyici ajan olarak derişik H₂SO₄ ile reaksiyonu sonucunda 1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlendi.

Sentezlenen bileşikler IR, ^1H NMR ve %nitrojen oranı ile karakterize edildi. Ayrıca, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri için disk difüzyon tekniği ile tarandı, sentezlenen tüm bileşikler bakteri ve mantarlara karşı orta düzeyde aktivite gösterildiği bildirilmiştir (Şekil 1.19).



Şekil 1.19 1,3,4-Tiyadiazolün antimikrobiyal aktivite gösteren yapı

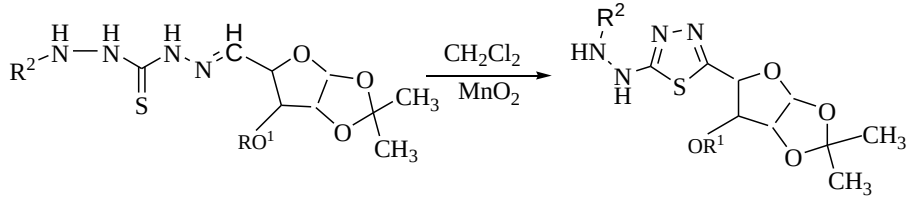
Diğer bir çalışma, Muğlu vd. (2020), yeni 1,3,4-tiyadiazol türevleri tiyofen-2-karboksilik asidin *N*-ariltiyosemikarbazidler ile POCl_3 varlığında halkalaşma reaksiyonu ile hazırlanmışlardır. Sentezlenen bileşikler, antimikrobiyal aktiviteler açısından incelendi. Bazı bileşikler *S. aureus*, *S. typhimurium*, *E. aerogenes*, *S. kentucky* ve *C. albicans*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdi (Şekil 1.20).



Şekil 1.20 Antimikrobiyal aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol yapısı

1.4.2 Antifungisidal Etkisi

Zong vd. (2014), sentezlenen bir dizi yeni glikozil tiyadiazol türevi tasarlandı ve şeker aldehitlerinin ve ikame edilmiş tiyosemikarbozidin kaynatılması ve ardından manganez dioksit ile etkileştirilerek oksidatif siklizasyon ile sentezlendi. Bileşikler, mükemmel mantar öldürücü aktiviteler sergiledi. (Şekil 1.21)



Şekil 1.21 1,3,4-Tiyadiazolün antifungisidal aktivite gösteren türevleri

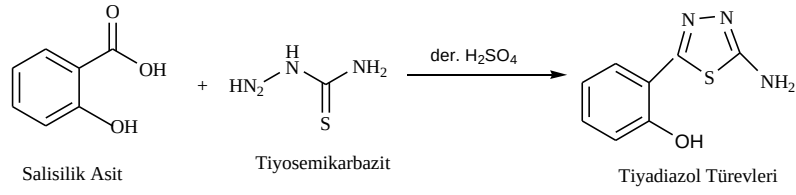
Tablo 1.1'de antifungisidal ve antibakteriyel aktivite gösteren bazı 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerin yapısı verilmiştir.

Tablo 1.1 Aktivite gösteren bazı 1,3,4-tiyadiazol bileşikleri

Moleküler yapı	Aktivite	Moleküler yapı	Aktivite
	Antibakteriyel Foroumadi vd. (2008)		Antibakteriyel ve antifungal Jalilian vd. (2003)
	Antibakteriyel Gadad vd. (2017)		Antibakteriyel Pintilie vd. (2007)
	Antibakteriyel ve antifungal Mathew vd. (2007)		Antibakteriyel ve antifungal Bekhit vd. (2008)

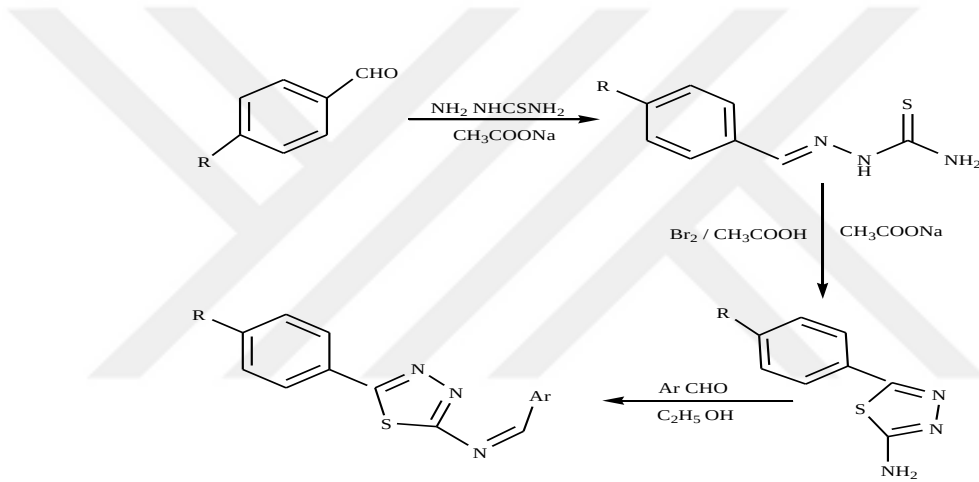
1.4.3 Antiinflatuar Etkisi

Salisilik asit ve tiyosemikarbazid arasındaki reaksiyon derişik H_2SO_4 varlığında karşılık gelen 1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlendi (Gupta vd. 2011). Tüm bileşikler, orta derecede anti-enflatuvar aktivite gösterdi (Şekil 1.22).



Şekil 1.22 Anti-enflamatuar aktiviteleri gösteren 1,3,4-tiyadiazol yapısı

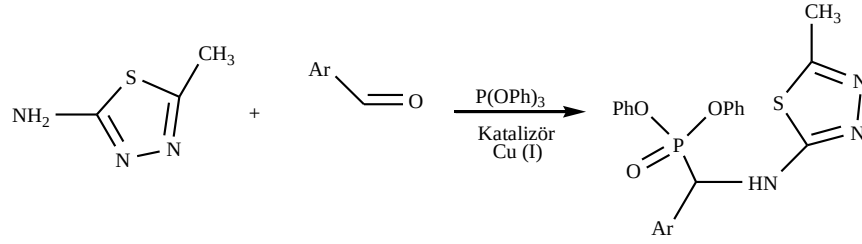
1,3,4-tiyadiazol türevleri tiyosemikarbazid, sodyum asetat ve aromatik aldehitin reaksiyonu ile hazırlanmıştır (Panday vd. 2011). Sentezlenen tüm bileşikler, analjezik, anti-enflamatuar, antibakteriyel ve antitüberküler aktiviteler sergiledi. (Şekil 1.23)



Şekil 1.23 Anti-enflamatuar aktivite gösteren yapı

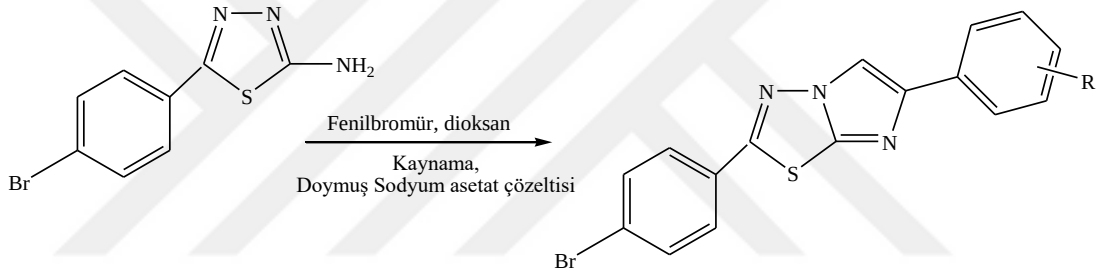
1.4.4 Antikanser Etkisi

Azaam vd. (2018), 2-amino-5-metil-1,3,4-tiyadiazolün çeşitli aldehitler, trifenil fosfat ve Cu (I) ile reaksiyona sokulmasıyla karşılık gelen 1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlendi ve antikanser aktiviteleri insan hepatoselüler karsinom ve göğüs adenokarsinom hücre hatları üzerinde MTT deney yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.24).



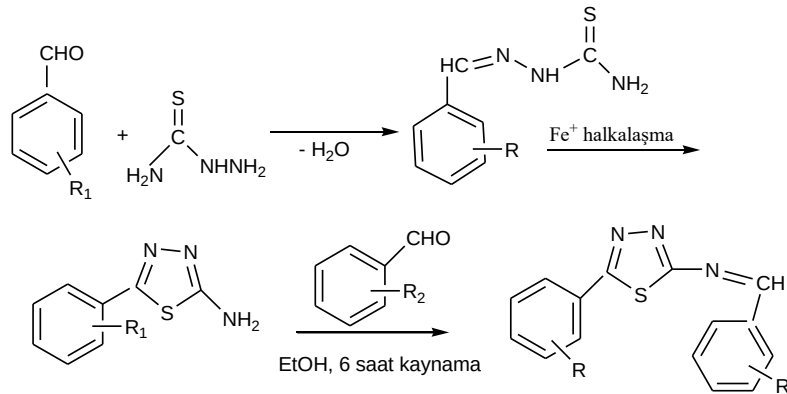
Şekil 1.24 Tiyadiazol bileşiklerinin antikanser aktivite gösteren yapı

1,3,4-tiyadiazol [3,2-a] pirimidinler eldesi ve yapılarının IR, NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır (Rahman vd. 2014). Tüm bileşikler, tümör özellikle akciğer kanseri hücre hattına karşı sitotoksik aktiviteleri açısından değerlendirildi. Tüm bileşikler, standarta kıyasla önemli antikanser aktivite sergiledi (Şekil 1.25).



Şekil 1.25 Antikanser aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerin yapısı

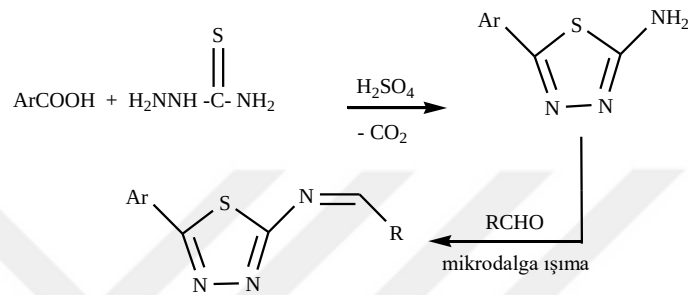
Naskar vd. (2015), FeCl_3 katalizörü kullanılarak tiyosemikarbazonların oksidatif halkalaşması ile 2-amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazol sentezlendi. Sentezlenen bileşiğin antikanser aktivitesi, Ehrlich's Ascites karsinoma hücresi kullanılarak değerlendirildi ve tüm bileşikler iyi antikanser aktivite sergiledi (Şekil 1.26).



Şekil 1.26 1,3,4-Tiyadiazolün antikanser aktivite gösteren yapı

1.4.5 Antidiyabetik Etkisi

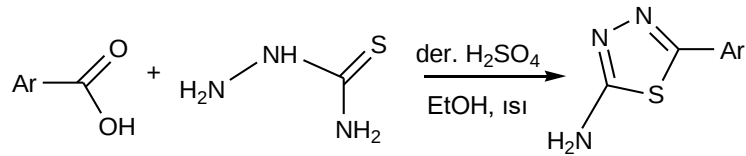
Pattan vd. (2010), derişik H_2SO_4 kullanılarak aromatik asit ve tiyosemikarbazid arasında halkalaşma tepkimesi ile tiyadiazollerini sentezlendi. Oluşan yapı çeşitli aromatik aldehitlerle reaksiyona girerek 1,3,4-tiyadiazol turevleri elde edildi. Elde edilen bileşiklerin yapısı spektral analiz ile aydınlatıldı. Bu bileşiklerin çoğunun ümit verici anti-diyabetik aktivite göstermektedir. (şekil 1.27).



şekil 1.27 1,3,4-Tiyadiazolün antidiyabetik aktivite gösteren yapısı

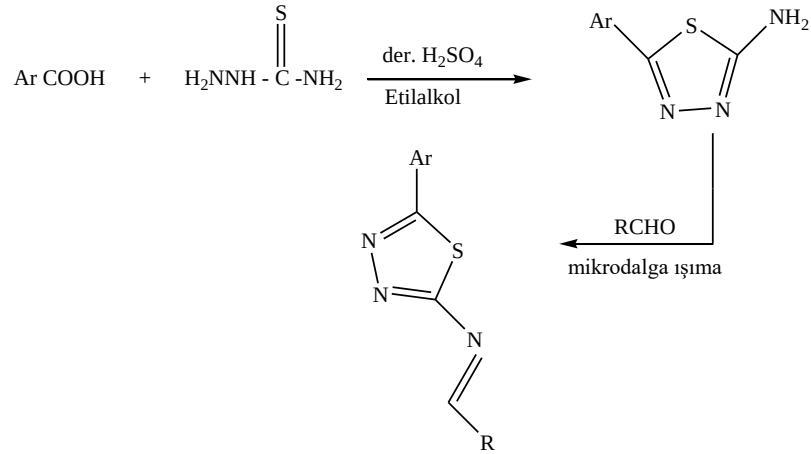
1.4.6 Antioksidan Etkisi

Kothawade vd. (2017), 1,3,4-tiyadiazol turevlerini sentezlendi ve antioksidan aktivitesi için değerlendirildi (şekil 1.28).



şekil 1.28 1,3,4-Tiyadiazolün antioksidan aktivite gösteren yapısı

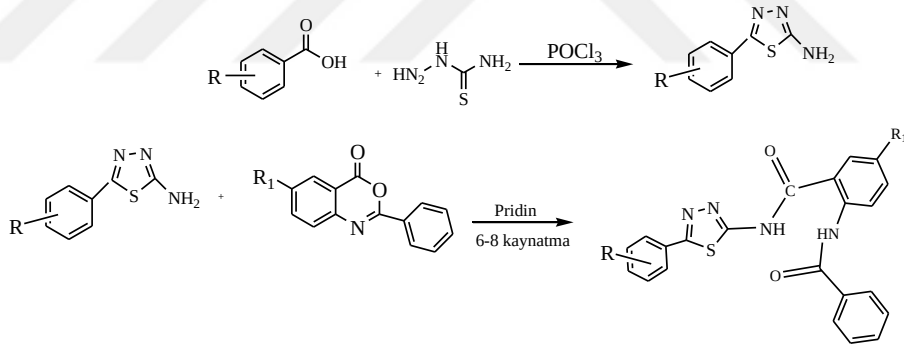
Chitale vd. (2014), aromatik asit ve tiyosemikarbazitden tiyadiazol sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşiklerin yapısı, nitrik oksit ve hidrojen peroksit kullanılarak *in vitro* antioksidan aktivite açısından test edildi. Üretilen bileşikler, orta düzeyde antioksidan aktivite gösterdi (şekil 1.29).



Şekil 1.29 Antioksidan aktivite gösteren imin içeren 1,3,4-tiyadiazol yapısı

1.4.7 Antikonvülsan Etkisi

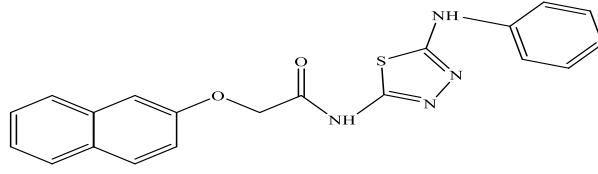
Masi vd. (2009), tiyadiazol türevlerini tiyosemikarbazit, aromatik karboksilik asit ve benzoksazin-4-on'dan sentezlemişlerdir (Şekil 1.30). Sentezlenen bileşikler, antikonvülsan aktiviteleri açısından test edildi ve ümit verici sonuçlar bulundu.



Şekil 1.30 1,3,4-Tiyadiazolün antikonvülsan aktivite gösteren yapı

1.4.8 Antiviral Etkisi

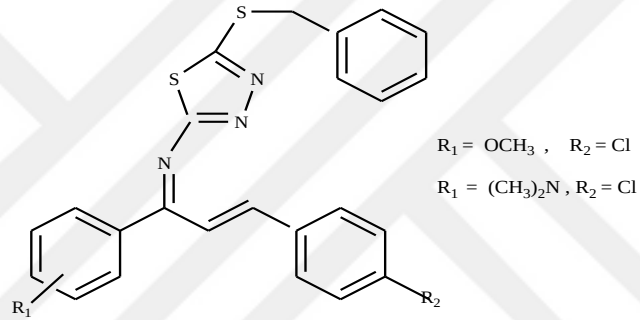
Hamad vd. (2010), 1,3,4-tiyadiazol türevi 36 molekül sentezlenmiş ve test edilmiştir. MTT testine göre, insan T lenfosit (MT-4) hücrelerinde virüs kaynaklı sitopatik etkinin inhibisyonu ile *in vitro* anti-HIV-1 (yük IIIB) ve anti-HIV-2 (yük ROD) aktivitesi araştırıldı (Şekil 1.31).



Şekil 1.31 1,3,4-Tiyadiazolün antiviral aktivite gösteren yapısı

1.4.9 Antidepresan Etkisi

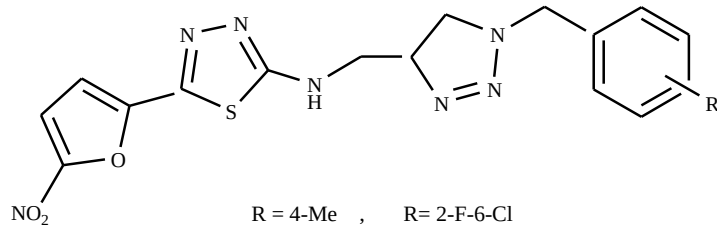
Yusuf vd. (2008), 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiolün bir dizi yeni imin türevini sentezlendi ve bunların anti-depresan aktiviteleri, referans ilaç olarak imipramin kullanılarak test edildi. (Şekil 1.32)



Şekil 1.32 1,3,4-Tiyadiazolün antidepresan aktivite gösteren yapısı

1.4.10 Antileishmanial Etkisi

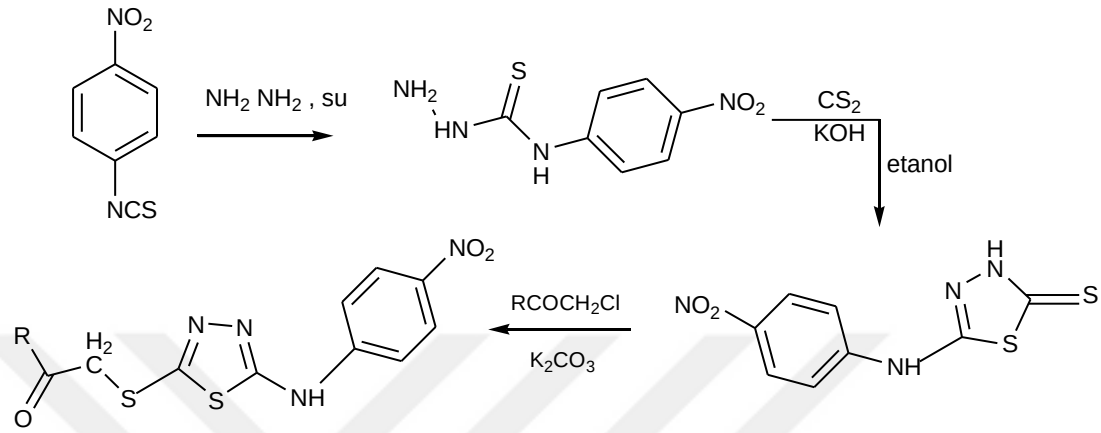
Tahghighi vd. (2012), *N*-[(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil] içeren 5-(5-nitrofuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin yapıları sentezlendi ve antileishmanial aktivitesi incelendi (Şekil 1.33).



Şekil 1.33 1,3,4-Tiyadiazolün antileishmanial aktivite gösteren yapısı

1.4.11 Antinosiseptif Etken Aktivitesi

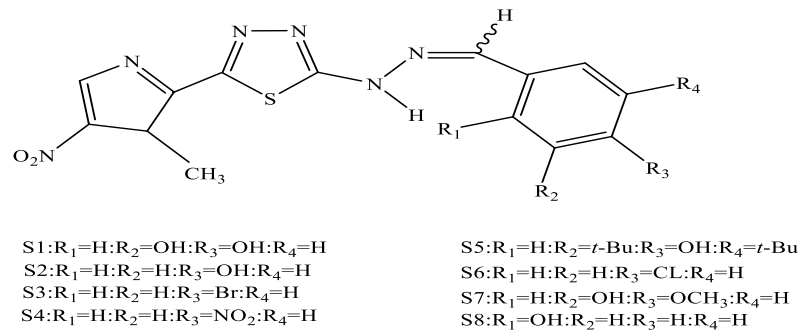
Altıntop vd. (2016), yeni 1,3,4-tiyadiazol türevlerini sentezlendi ve antinosiseptif ajanları için değerlendirildi (Şekil 1.34).



Şekil 1.34 1,3,4-Tiyadiazolün anti-nosiseptif etki gösteren yapı

1.4.12 Trypanosidal (Anti-Epimastigot) Aktivitesi

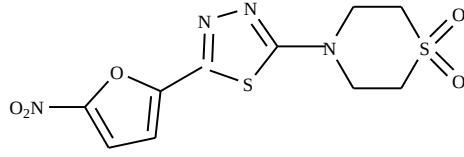
Salomao vd. (2010), 1,3,4-tiyadiazol-2-arilhidrazonların *in vitro* ve *in vivo* ortamında Trypanosidal aktivitesi incelendi (Şekil 1.35).



Şekil 1.35 Tripanosidal aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol yapıları

1.4.13 Antihelicobacter Pylori Aktivitesi

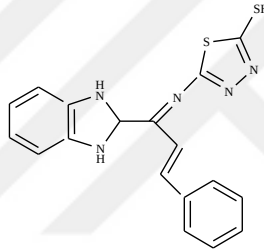
Mirzaei vd. (2008), *N*-[5-(5-nitro-2-heteroaril)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] tiyomorfolinlerin ve bazı ilgili bileşiklerin laboratuvarında anti-helicobacter pylori aktivitesini değerlendirildi. Tiyomorfolin S,S-dioksit parçası içeren nitrofuran analogunun test edilen en güçlü bileşik olduğunu buldular (Şekil 1.36)



Şekil 1.36 Antihelicobacter pylori aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol yapısı

1.4.14 Ülser Önleyici Aktivite (Mukomembranöz Koruyucu)

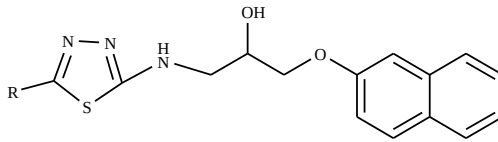
Mathew vd. (2013), mukomembranöz koruyucu olarak 2-amino-5-tiyo-1,3,4-tiyadiazolün bazı yeni iminlerini sentezlendi. Yeni sentezlenen tüm bileşikler, pilorla bağlanmış sıçanlarda ülser önleyici aktiviteleri açısından tarandı ve ayrıca serbest radikal temizleme aktivitesi, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) yöntemi ile belirlendi. (Şekil 1.37)



Şekil 1.37 Ülser önleyici aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazolün yapısı

1.4.15 Antihipertansif Aktivite

Samel vd. (2010), 2-amino-5-aril / alkil-1,3,4-tiyadiazollerini sentezlendi (Şekil 1.38) ve yapı aktivitesi ilişkisine dayalı olarak antihipertansif aktivitesi açıklandı.



Şekil 1.38 Antihipertansif aktivite gösteren 1,3,4-tiyadiazol yapısı

1.5 Literatür İncelemesi

Kadi vd. (2007), sentezlenen 2-(1-adamantilamino)-5-süstitüentli-1,3,4-tiyadiazol türevleri gram pozitif ve gram negatif bakteri ve maya benzeri

patojenik mantara karşı laboratuvarında aktiviteler açısından test edildi. Bazı tiyadiazol türevleri iyi-orta düzeyde antibakteriyel aktivite ve bazıları ise önemli anti-fungal aktiviteler gösterdi.

Demirbas vd. (2009), sentezlenen 4-amino-2-[(5-arilamino-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on türevleri antimikrobiyal aktiviteleri açısından test edildi. Bazı bileşikler mikroorganizmaya karşı iyi aktivite göstermiştir.

Ameen vd. (2012), sentezlenen 2-amino-5-merkapt-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin bazıları antibakteriyel ve antifungal aktivite sergilemiştir.

Pintilie vd. (2007), yeni 1,3,4-tiyadiazol bileşikleri sentezledi. Bu bileşikler, antimikrobiyal etkileri açısından test edildi. Elde edilen bileşikler, *Bacillus anthracis* ve *Bacillus cereusa* karşı umut verici aktiviteler gösterdi.

Tehranchian vd. (2005), bir dizi 1-[1,3,4-tiyadiazol-2-yl]-3-metiltiy-6,7-dihidrobenzo[c]-tiyofen-4-(5H)-on sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelediler. Bu bileşiklerin bazıları *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *B. subtilis*'e karşı iyi bir etki göstermiştir.

Mirzaei vd. (2008), 1,3,4-tiyadiazol türevlerini metanol içerisinde H_2SO_4 varlığında farklı gruplar içeren benzaldehitin 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol ile reaksiyonu sonucunda sentezlendi. Elde edilen bileşikler, mantar önleyici özellik gösterdi.

Swamy vd. (2006), 1,2,4-triazol-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlediler. Bileşikler, antimikrobiyal aktiviteleri açısından incelendi. Bu bileşiklerin çoğu, standart ilaçlarla karşılaştırıldığında test edilen tüm etkenlere karşı önemli bir role sahiptir.

Kumar vd. (2009), fenil izotiyosiyanatdan *N*-fenil tiyosemikarbazidi sentezlediler. Daha sonra aromatik karboksilik asit ile etkinleştirildiğinde karşılık gelen 1,3,4-tiyadiazol türevleri elde edildi. Bileşikler, anti-enflamatuvar aktivite açısından test edildi. Bileşikler, iyi-orta düzeyde anti-enflamatuvar aktivite gösterdi.

Banerjee vd. (2016), 1,3,4-tiyadazol türevlerini sentezlediler ve bileşikler çok düşük konsantrasyonlarda önemli antikanser aktivite gösterdiği rapor edildi.

Dogan vd. (2002), antikonvülsan, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri için iki yeni 2,5-disubstitüe-1,3,4-tiyadiazol serisi sentezlediler. Test edilen bir bileşiğin *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı MİK değerinin penisilininkine eşit olduğu belirtildi.

Muğlu vd. (2020), tiyofen-2-karboksilik asit temelli 1,3,4-tiyadiazol türevleri hazırladılar (Şekil 1.20). Sentezlenen bazı bileşikler *S. aureus*, *S. typhimurium*, *E. aerogenes*, *S. kentucky* ve *C. albicans*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdi. Antimikrobiyal ilaçların yanlış kullanılması sonucu mikroorganizmalar direnç kazanmaktadır. Bazı mikroorganizmalar insanlar ve gıdalar için bulaşıcı özellikte olduğu için, bazıları ise ilaçlara karşı direnç kazandığından dolayı, bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin 9 adet antibakteriyel, 1 adet antifungal olmak üzere 10 adet mikroorganizmalara karşı etkileri araştırılmıştır (Shouaib, 2017) .

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Kimyasal Reaktifler

5-Brom-2-furoik asit (Merck),
Fosfor oksiklorür (Sigma-Aldrich),
Hidrazin hidrat (Merck),
Etil alkol (Sigma-Aldrich),
Dietileter (Merck),
Amonyak (Merck),
İzotiyosiyanat türevleri (Sigma-Aldrich).
Tüm çözücüler analitik derecede kullanılmıştır.

2.2 Kullanılan Cihazlar

Sentezlenen bileşiklerin C, H ve O element analizleri (Eurovector EA3000-Single) ve FT-IR analizleri (Bruker Alpha FT-IR) Kastamonu Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

^1H ve ^{13}C NMR analizleri (JEOL ECX-400 (400 ve 100 MHz) in DMSO- d_6) Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel, Teknolojik Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapıldı.

Absorbanslar, Shimadzu UV mini-1240 UV-Visible spektrofotometrede 517 nm'de bir çift eşdeğer kuvars küvette gerçekleştirilmiştir. 1cm kalınlık kullanılarak ölçülmüştür.

2.3 Sentez Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin yapısı, adı ve kodu Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1 Sentezlenmiş bileşiklerin listesi

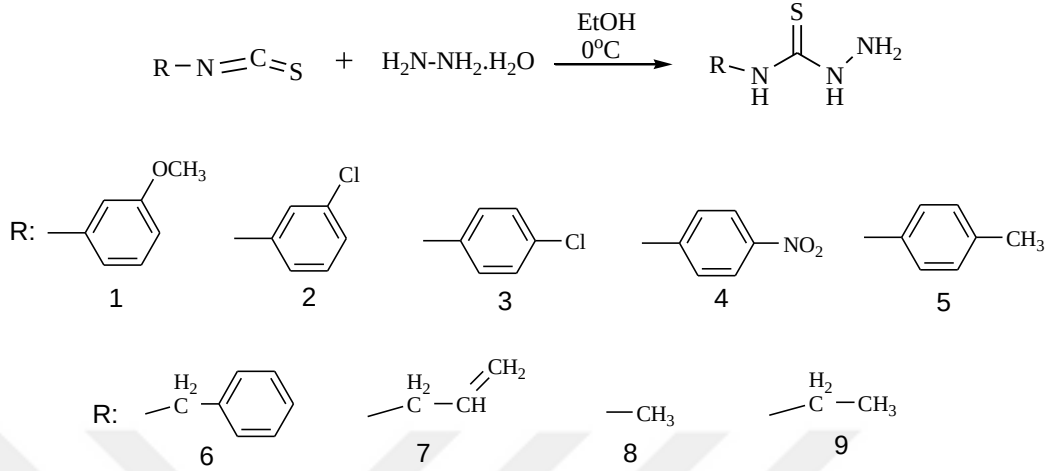
No	Bileşik adı	Moleküler yapı
1	<i>N</i> -(3-metoksifenil)-5-(5-bromfuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin	
2	<i>N</i> -(3-klorfenil)-5-(5-bromfuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin	
3	<i>N</i> -(4-klorfenil)-5-(5-bromfuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin	
4	<i>N</i> -(4-nitrofenil)-5-(5-bromfuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin	
5	<i>N</i> -(4-metilfenil)-5-(5-bromfuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin	
6	<i>N</i> -benzil-5-(5-bromfuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin	
7	<i>N</i> -allil-5-(5-bromfuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin	
8	<i>N</i> -metil-5-(5-bromfuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin	
9	<i>N</i> -etil-5-(5-bromfuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin	

2.4 Tiyosemikarbazid Türevlerinin Sentezi

Öncelikle tiyosemikarbohidrazidler, hidrazin monohidratın izotiyosiyanat türevleri ile soğuk etanol içinde 0°C'de 2 saat reaksiyona sokulmasıyla hazırlandı (Şekil 2.1).

Etanol (5 mmol) içindeki bir hidrazin hidrat (5 mmol) süspansiyonu içine etanol içinde izotiyosiyanat türevlerinin (5 mmol) süspansiyonu, bir buz banyosu içinde soğutulurken ve sürekli karıştırılırken damla damla ilave edildi ve iki saat karıştırılıp bir gece kendi başına bırakıldı. Oluşan kristaller, dietil eter veya etanol ile

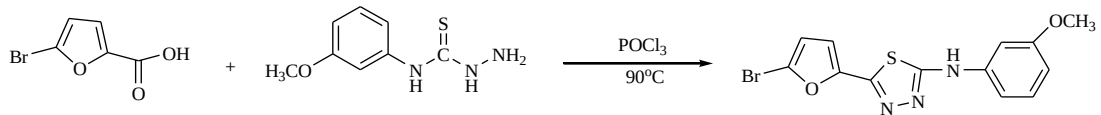
kristalleştirilerek temizlendi. Elde edilen ürünün saflığı TLC ile kontrol edildi, süzüldü ve kurutuldu.



Şekil 2.1 Tiyosemikarbazid türevlerinin sentez tepkimesi

2.4.1 Bileşik 1'in sentezi

5-Brom-2-furoik asit (0,0010 mol) ve 3-metoksifenil tiyosemikarbazid (0,0010 mol) karışımına fosfor oksiklorür (0,0030 mol) karıştırılarak damla damla ilave edildi, geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığında soğutuldu, karıştırılmış buzlu suya ilave edildikten sonra karışım, karıştırılarak damla damla NH_3 çözeltisi ilave edilerek pH 8'e alkalileştirildi. Çökeltiler süzüldü ve etanolde yıkanıp kurutularak ürün elde edildi (Şekil 2.2). Bu sentezler Tu vd. (2008) yayınından esinlenerek yapılmıştır.

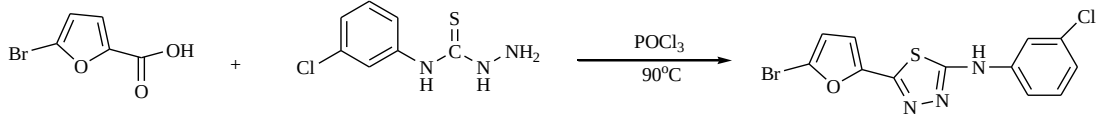


Şekil 2.2 Bileşik 1 için sentez reaksiyonu

2.4.2 Bileşik 2'nin sentezi

5-Brom-2-furoik asit (0,0016 mol) ve 3-klorofenil tiyosemikarbazid (0,0016 mol) karışımına fosfor oksiklorür (0,0048 mol) karıştırılarak damla damla ilave edildi, geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda

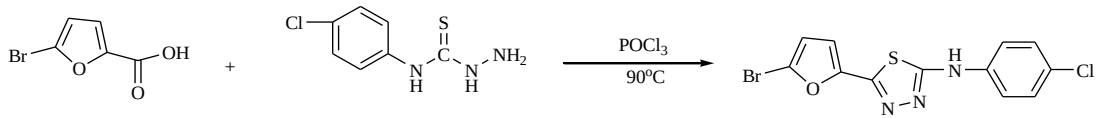
sıcaklığında soğutuldu, karıştırılmış buzlu suya ilave edildikten sonra karışım, karıştırılarak damla damla NH_3 çözeltisi ilave edilerek pH 8'e alkalileştirildi. Çökeltiler süzüldü ve etanolde yıkanıp kurutularak ürün elde edildi (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Bileşik 2 için sentez reaksiyonu

2.4.3 Bileşik 3'ün sentezi

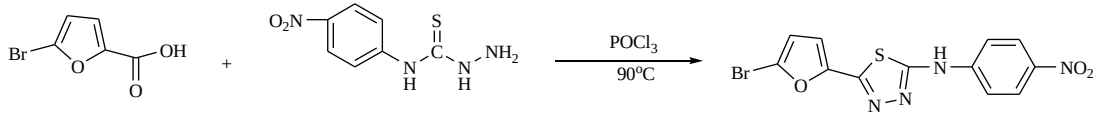
5-Brom-2-furoik asit (0,0016 mol) ve 4-klorofenil tiyosemikarbazid (0,0016 mol) karışımına fosfor oksiklorür (0,0048 mol) karıştırılarak damla damla ilave edildi, geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığında soğutuldu, karıştırılmış buzlu suya ilave edildikten sonra karışım, karıştırılarak damla damla NH_3 çözeltisi ilave edilerek pH 8'e alkalileştirildi. Çökeltiler süzüldü ve etanolde yıkanıp kurutularak ürün elde edildi (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Bileşik 3 için sentez reaksiyonu

2.4.4 Bileşik 4'ün sentezi

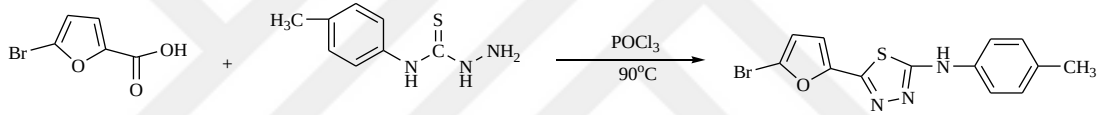
5-Brom-2-furoik asit (0,0016 mol) ve 4-nitrofenil tiyosemikarbazid (0,0016 mol) karışımına fosfor oksiklorür (0,0048 mol) karıştırılarak damla damla ilave edildi, geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığında soğutuldu, karıştırılmış buzlu suya ilave edildikten sonra karışım, karıştırılarak damla damla NH_3 çözeltisi ilave edilerek pH 8'e alkalileştirildi. Çökeltiler süzüldü ve etanolde yıkanıp kurutularak ürün elde edildi (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Bileşik 4 için sentez reaksiyonu

2.4.5 Bileşik 5'in sentezi

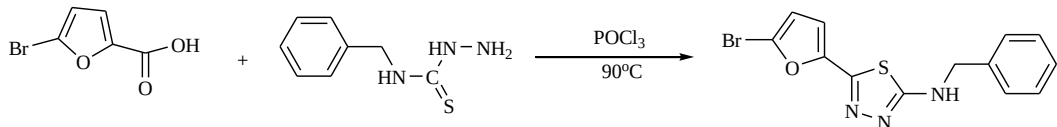
5-Brom-2-furoik asit (0,0016 mol) ve 4-metilfenil tiyosemikarbazid (0,0016 mol) karışımına fosfor oksiklorür (0,0048 mol) karıştırılarak damla damla ilave edildi, geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığında soğutuldu, karıştırılmış buzlu suya ilave edildikten sonra karışım, karıştırılarak damla damla NH_3 çözeltisi ilave edilerek pH 8'e alkalileştirildi. Çökeltiler süzüldü ve etanolde yıkanıp kurutularak ürün elde edildi (Şekil 2.6).



Şekil 2.6 Bileşik 5 için sentez reaksiyonu

2.4.6 Bileşik 6'nın sentezi

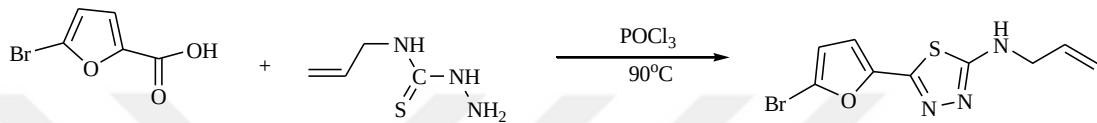
5-Brom-2-furoik asit (0,0012 mol) ve benzil tiyosemikarbazid (0,0012 mol) karışımına fosfor oksiklorür (0,0036 mol) karıştırılarak damla damla ilave edildi, geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığında soğutuldu, karıştırılmış buzlu suya ilave edildikten sonra karışım, karıştırılarak damla damla NH_3 çözeltisi ilave edilerek pH 8'e alkalileştirildi. Çökeltiler süzüldü ve etanolde yıkanıp kurutularak ürün elde edildi (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 Bileşik 6 için sentez reaksiyonu

2.4.7 Bileşik 7'nin sentezi

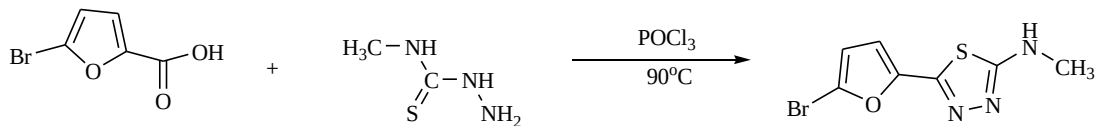
5-Brom-2-furoik asit (0,0015 mol) ve allil tiyosemikarbazid (0,0015 mol) karışımına fosfor oksiklorür (0,0045 mol) karıştırılarak damla damla ilave edildi, geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığında soğutuldu, karıştırılmış buzlu suya ilave edildikten sonra karışım, karıştırılarak damla damla NH_3 çözeltisi ilave edilerek pH 8'e alkalileştirildi. Çökeltiler süzüldü ve etanolde yıkanıp kurutularak ürün elde edildi (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 Bileşik 7 için sentez reaksiyonu

2.4.8 Bileşik 8'in sentezi

5-Brom-2-furoik asit (0,0020 mol) ve metil tiyosemikarbazid (0,0020 mol) karışımına fosfor oksiklorür (0,0060 mol) karıştırılarak damla damla ilave edildi, geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığında soğutuldu, karıştırılmış buzlu suya ilave edildikten sonra karışım, karıştırılarak damla damla NH_3 çözeltisi ilave edilerek pH 8'e alkalileştirildi. Çökeltiler süzüldü ve etanolde yıkanıp kurutularak ürün elde edildi (Şekil 2.9).

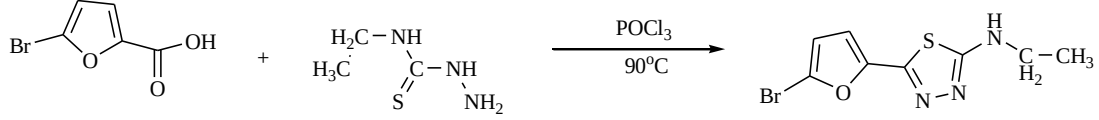


Şekil 2.9 Bileşik 8 için sentez reaksiyonu

2.4.9 Bileşik 9'un sentezi

5-Brom-2-furoik asit (0,0025 mol) ve etil tiyosemikarbazid (0,0025 mol) karışımına fosfor oksiklorür (0,0075 mol) karıştırılarak damla damla ilave edildi, geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığında soğutuldu, karıştırılmış buzlu suya ilave edildikten sonra karışım, karıştırılarak damla

damla NH_3 çözeltisi ilave edilerek pH 8'e alkalileştirildi. Çökelti süzülde ve etanolde yıkanp kurutularak ürün elde edildi (Şekil 2.10).



Şekil 2.10 Bileşik 9 için sentez reaksiyonu

2.5 Biyolojik Aktiviteler

2.5.1 Mikroorganizma Suşları

1,3,4-Tiyadiazol bileşiklerinin antibakteriyel aktivitesini test etmek için Gram negatif *Escherichia coli* (gıda izolatu), *Klebsiella pneumoniae* (gıda izolatu), *Pseudomonas aeruginosa* (DSMZ 50071), *Salmonella kentucky* (gıda izolatu), *Serratia marcescens* (klinik izolatu) ve Gram pozitif *Bacillus subtilis* (DSMZ 1971), *Enterococcus faecium* (gıda izolatu), *Staphylococcus epidermidis* (DSMZ 20044) olmak üzere toplamda sekiz adet bakteri seçilmiştir.

2.5.2 Kimyasal Bileşiklerin Hazırlanması

0,024 g kimyasal bileşikler, 1 mL dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözülmüş, daha sonra 99 mL steril distile su eklenerek DMSO konsatrasyonu %1'e indirilmiştir.

2.5.3 Mueller Hinton Broth (MHB) 'nin hazırlanması

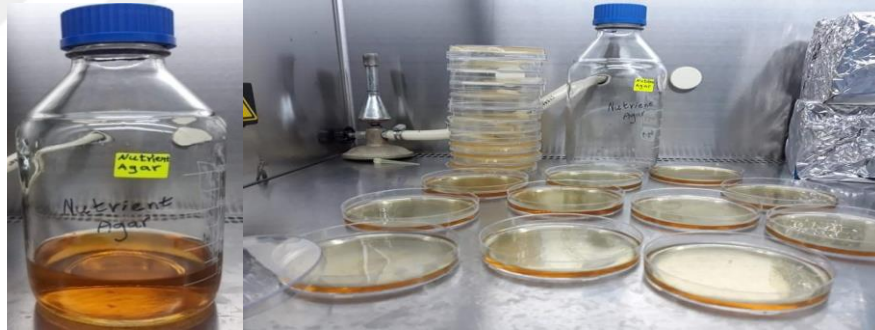
Besiyeri, 250 mL distile su (dH_2O) içinde 9,5 g MHB (Merck 1.10293) çözerek hazırlanmış ve otoklavda 121 °C'de 15 dakika süreyle sterilize edilmiştir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11 MHB hazırlığı

2.5.4 Besin Agarının Hazırlanması

250 ml distile suda 5,25 g nutrient agar tamamen çözülmüş, ardından çözünmüş karışımı 121° C'de 15 dakika sterilize edilmiştir. Nutrient agar sterilize edildikten sonra, soğumaya bırakılmış, petri kaplarına dökülmüş ve agar jelleşene kadar petri kapları steril ortamda bekletilmiştir (Canlı vd. 2014). Besiyerler buzdolabında saklanmıştır (Şekil 2.12).



Şekil 2.12 Besin agar hazırlığı ve petri kaplarına doldurma

2.5.5 İnokulum Hazırlanması

100 mL distile su içinde (0,856 g) sodyum klorürü çözülmüş ve çözelti otoklavda 121 °C'de 15 dakika steril edildikten sonra soğumaya bırakılmış ve 5 mL çözelti biyolojik emniyet kabini içinde steril tüpe aktarılmıştır. Steril plastik öze ile daha önce petri kaplarında üretilmiş bakteri kolonilerinden bakteri örneği alınıp, steril serum fizyolojik içine aktararak çözeltinin bulanıklığı 0,5 McFarland standardına göre

hazırlandı (Wiegand vd. 2008). Çalışmada kullanılan tüm bakteri türleri Tablo 2.2'de belirtilmiştir.

Tablo 2.2 Farklı bakteri türlerinin listesi

Bakterilerin Adı	Gram + veya Gram -	Orijin/Kod
<i>Salmonella kentucky</i>	-	Gıda İzolatı
<i>Escherichia coli</i>	-	Gıda İzolatı
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	Gıda İzolatı
<i>Serratia marcescens</i>	-	Klinik İzolatı
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	DSMZ 50071
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	DSMZ 20044
<i>Bacillus subtilis</i>	+	DSMZ 1971
<i>Enterococcus faecium</i>	+	Gıda İzolatı

2.5.6 Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Testi

MİK testinde broth mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır (CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018). Başlangıçta 0.1 mL (100 µL) Mueller Hinton Broth ortamı (MHB), 96 kuyucuklu plakalarının tüm kuyucuklarına (1'den 12'ye kadar olan kuyucuklara) aktarılmıştır. Daha sonra ilk kuyucuğa 100 µL 1,3,4-tiyadiazol bileşiği eklenmiş ve iyice karıştırılmıştır. Daha sonra ilk kuyucuktan 100 µL ikinci kuyuya aktarılmış ve tekrar iyice karıştırılmıştır. İkinci kuyucuktan 100 µL tekrar üçüncü kuyucuğa aktarılmış ve bu prosedür 10 numaralı kuyucuğa kadar tekrar edilmiştir. Daha sonra 10. kuyucuktan 100 µL dışarı atılmıştır. Tüm özütlerin seyreltilmesi bittikten sonra, ortam için negatif kontrol olarak kullanılan 12 numaralı kuyucuk hariç tüm kuyucuklara 10 µL 0.5 McFarland'a göre standardize edilmiş inokulum eklenmiş, 11. kuyucuk, bakteri üremesi açısından pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. 1 – 10 arası kuyucuklar ise 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin test edilmesi için kullanılmıştır. Plakalar daha sonra 37 °C'de 24 saat süreyle bir inkübatör içine yerleştirilmiştir (Wiegand vd. 2008). Testler üç kez tekrar edilmiştir.

2.5.7 Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK) Testi

MBK, ilk bakteriyel inokulumun canlılığını % 99,9 oranında azaltan en düşük antibakteriyel ajan konsantrasyonu belirlenerek tanımlanır. MBK, MİK'i tamamlayıcı niteliktedir, buna karşın MİK testi, büyümeyi engelleyen en düşük

antimikrobiyal madde düzeyini gösterirken, MBK, mikrobiyal ölümle sonuçlanan en düşük antimikrobiyal madde düzeyini gösterir. MBK, MİK'in dört katından fazla değilse, antibakteriyel ajanlar genellikle bakterisidal olarak kabul edilir (Keepers vd., 2014).

Minimal bakterisidal konsantrasyonun belirlenmesi için, daha önce tarif edilen MİK test plakaları kullanılmıştır (Vollekovà vd. 2001; Usman vd. 2005). Üremenin olmadığı her kuyucuğun içeriği Nutrient Agar besiyerine pasajlanmış ve sonra 24 saat 37 °C'de inkübe edilmiştir. Hiçbir üreme göstermeyen bileşiğin en düşük konsantrasyonu minimum bakterisidal konsantrasyon olarak kabul edilmiştir.

2.6 Antioksidan Aktivite Ölçümleri

2.6.1 DPPH Metodu

DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) yöntemi, hidrojen atomu transfer reaksiyonuna dayanan ve bileşiklerin hidrojen kaybetme kapasitelerinin molekülün daha yüksek temizleme aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren antioksidan kapasite ve aktivite tayinleri için kullanılan metotlardan biridir. 515-517 nm'de maksimum absorbans veren DPPH radikalinin etanoldeki çözeltisi mor renklidir (Mensor vd. 2001). Antioksidanlar tarafından indirgendiğinde rengi açılır/açılır ve spektrofotometre ile izlenebilir. Antioksidan konsantrasyonu arttıkça DPPH radikalinin rengi daha fazla solar/açılır ve böylece antioksidan konsantrasyon tayini yapılabilir.

2.6.2 Antioksidan Aktivite Tayinleri

Sentezlenmiş bileşiklerin (1-9) antioksidan aktivite tayinleri Brand-Williams vd. (1995) tarafından uygulanan metot kullanılarak gerçekleştirildi. Sentezlenmiş bileşiklerin DMSO içinde stok çözeltileri 200 µM hazırlandı. Daha sonra 10µL, 25 µL, 50 µL, 100 µL ve 250 µL'lik farklı hacimlerde alınan stok çözeltilerden ve 3 mL DPPH stok çözeltisinden alınarak toplam 5 mL'ye kadar yeterli etanol ilave edildi. Önceden hazırlanmış DPPH çözeltisine ilave edilen bileşiklerin konsantrasyonları 0,4-10 µM aralığında hazırlandı. Hazırlanan karışımlar karanlık bir odada, oda sıcaklığında 30 dakika beklemesi sağlandı ve daha sonra 517 nm'de örneksiz bir

numuneye karşı okundu. Naik vd. (2011), antioksidan aktivite, inhibisyon yüzdesi olarak ifade edildi ve aşağıda gösterilen eşitlik kullanılarak hesaplandı:

$$(\%) \text{ inhibisyon} = [(A_0 - A_1) / A_0 \times 100]$$

Burada A_0 kontrolün absorbansı (boş, bileşiksiz) ve A_1 bileşiğin absorbansıdır.

Frankel vd. (2000), IC_{50} değeri antioksidan aktiviteyi ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir parametredir. Başlangıçtaki ilk DPPH konsantrasyonunu %50 azaltmak için gerekli antioksidan miktarı antiradikal etkinliği ifade eder ve IC_{50} (mg/mL) olarak isimlendirilir.

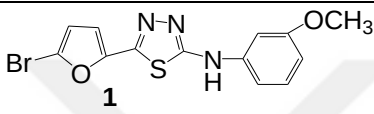
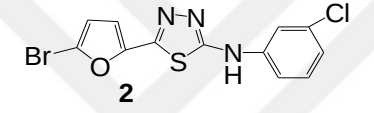
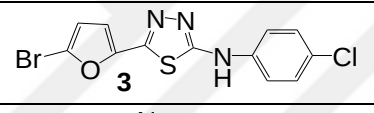
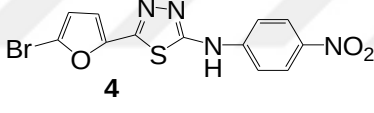
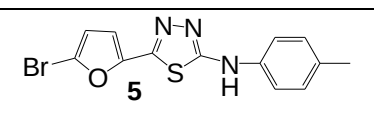
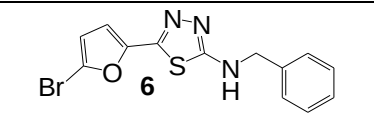
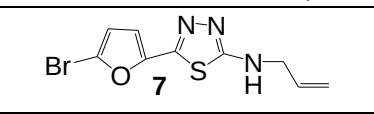
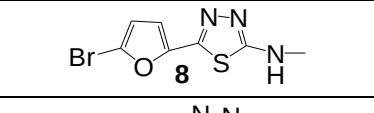
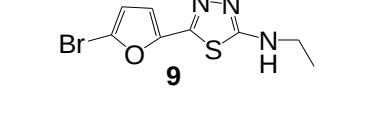


3. BULGULAR

3.1 Fiziksel Data

Sentezlenen bileşiklerin hepsi yenidir. Elementel analiz, fiziksel özellikler, erime noktaları, verimler ve deneysel sonuçlar Tablo 3.1 ve 3.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3 Sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal parametreleri

Bileşikler	MP (°C)	Verim (%)	Renk
 1	175-176	53	Açık kahverenk
 2	145-146	70	Kahverenk
 3	181-182	56	Krem
 4	186-187	74	Turuncu
 5	158-159	48	Krem
 6	137-138	73	Açık kahverenk
 7	97-98	45	Krem
 8	123-124	60	Krem
 9	125-126	49	Açık kahverenk

Tablo 2.4 Sentezlenen bileşiklerin teorik ve deneysel elementel analizi

Bileşikler	Teorik			Deneysel		
	C %	H %	N %	C %	H %	N %
1	44,33	2,86	11,93	44,08	2,93	11,87
2	40,42	1,98	11,78	40,27	2,06	11,85
3	40,42	1,98	11,78	40,31	2,03	11,63
4	39,25	1,92	15,26	39,15	1,86	15,16
5	46,44	3,00	12,50	46,29	3,08	12,40
6	46,44	3,00	12,50	46,35	3,10	12,39
7	37,78	2,82	14,69	37,64	2,91	14,56
8	33,32	2,33	16,16	33,19	2,40	16,11
9	35,05	2,94	15,33	35,20	3,00	15,29

3.2 IR Spektroskopi Sonuçları

Elde edilen bileşiklerin tamamı için IR absorpsiyon değerleri Tablo 3.3'de verilmiştir.

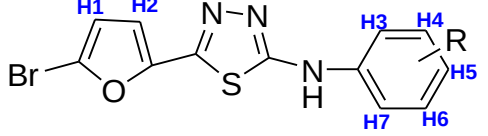
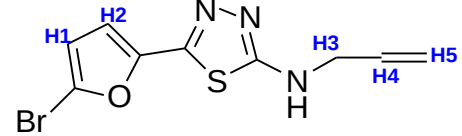
Tablo 2.5 Elde edilen bileşiklerin IR absorpsiyon değerleri

Bil.	-NH	Ar CH	C=N	C-N	C-O	C-S	C-Br	Diğer pikler
1	3136	3066-2946	1608-1584	1255	1113	672	654	Alif. CH: 2854-2818
2	3259	3116-3050	1593-1550	1203	1099	677	648	C-Cl:925
3	3292	3135-3078	1608-1553	1242	1092	675	641	C-Cl:925
4	3211	3084-3049	1592-1583	1254	1110	686	637	NO ₂ : 1485-1327
5	3267	3121-3077	1610-1557	1244	1136	647	621	Alif. CH: 2914-2855
6	3213	3088-3027	1578-1555	1276	1093	657	612	Alif. CH: 2927-2872
7	3178	3134-3079	1610-1549	1270	1127	672	644	Alif. CH: 2971-2930
8	3212	3138-3111	1582-1558	1260	1131	672	655	Alif. CH: 2933-2789
9	3210	3122-2973	1555-1534	1259	1136	652	598	Alif. CH: 2927-2884

3.3 ¹H NMR Spektroskopi Sonuçları

Elde edilen bütün bileşiklerin ¹H NMR değerleri Tablo 3.4'de özetlenmiştir.

Tablo 2.6 Elde edilen bileşiklerin ¹H NMR verileri*

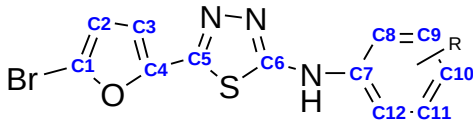
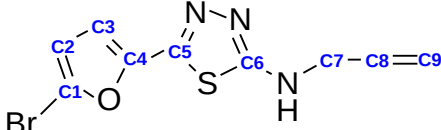
									
Bileşikler	H1	H2	NH	H3	H4	H5	H6	H7	R
1	6,85-6,84 d	7,18-7,17 d	10,61 s	7,35 s	-	7,14-7,12 d	7,30-7,26 t	6,64-6,62 dd	OCH ₃ :3,77 s
2	6,86-6,85 d	7,20-7,19 d	10,86 s	7,91 s	-	7,48-7,46 d	7,41-7,37 t	7,09-7,07 d	-
3	6,86-6,85 d	7,19-7,18 d	10,75 s	7,44-7,42 d	7,70-7,67 d	-	7,70-7,67 d	7,44-7,42 d	-
4	6,88-6,87 d	7,25-7,24 d	11,42 s	7,89-7,86 d	8,29-8,27 d	-	8,29-8,27 d	7,89-7,86 d	-
5	6,84-6,83 d	7,14-7,13 d	10,60 s	7,19-7,16 d	7,54-7,52 d	-	7,54-7,52 d	7,19-7,16 d	CH ₃ :2,28 s
6	6,79-6,78 d	7,02-7,01 d	8,56-8,55 t	7,40-7,29 (5H, m)					CH ₂ :4,55 d
7	6,79-6,78 d	7,02-7,01 d	8,25-8,23 t	3,97-3,96 t	5,98-5,88 m	5,30-5,16 dd	-	-	-
8	6,79-6,78 d	7,02-7,01 d	7,99 q	2,93 d	-	-	-	-	-
9	6,78-6,77 d	7,01-7,00 d	8,06 t	3,35-3,32 p	1,21-1,18 t	-	-	-	-

*s (tekli), d (ikili), dd (ikilinin ikilisi), t (üçlü), td (ikilinin üçlüsü), q (dörtlü), p (beşli) ve m (çoklu).

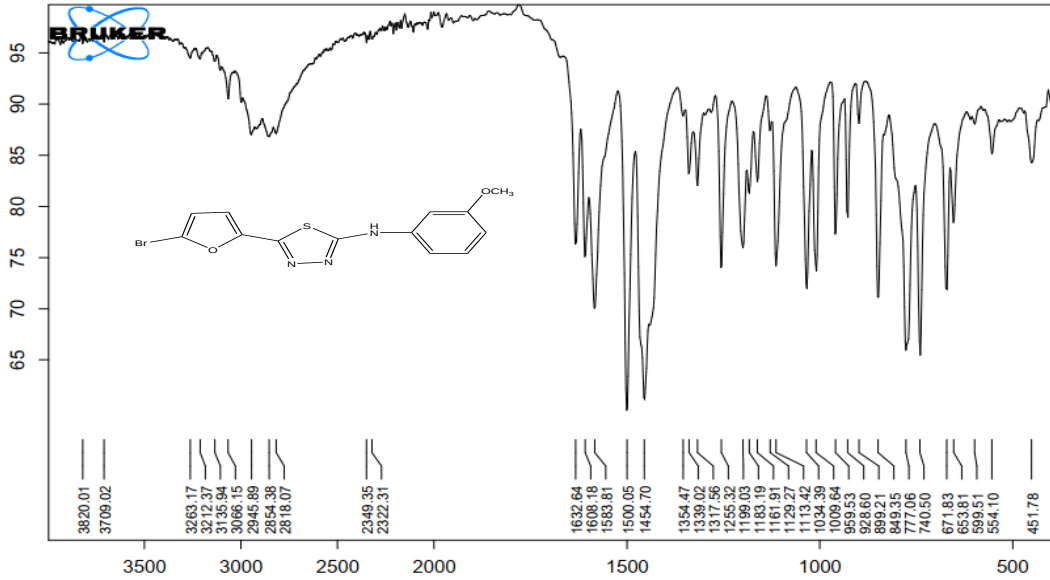
3.4 ¹³C NMR Spektroskopi Sonuçları

Elde edilen bileşiklerin tamamının ¹³C NMR değerleri Tablo 3.5'te özetlenmiştir.

Tablo 2.7 Elde edilen bileşiklerin ^{13}C NMR verileri

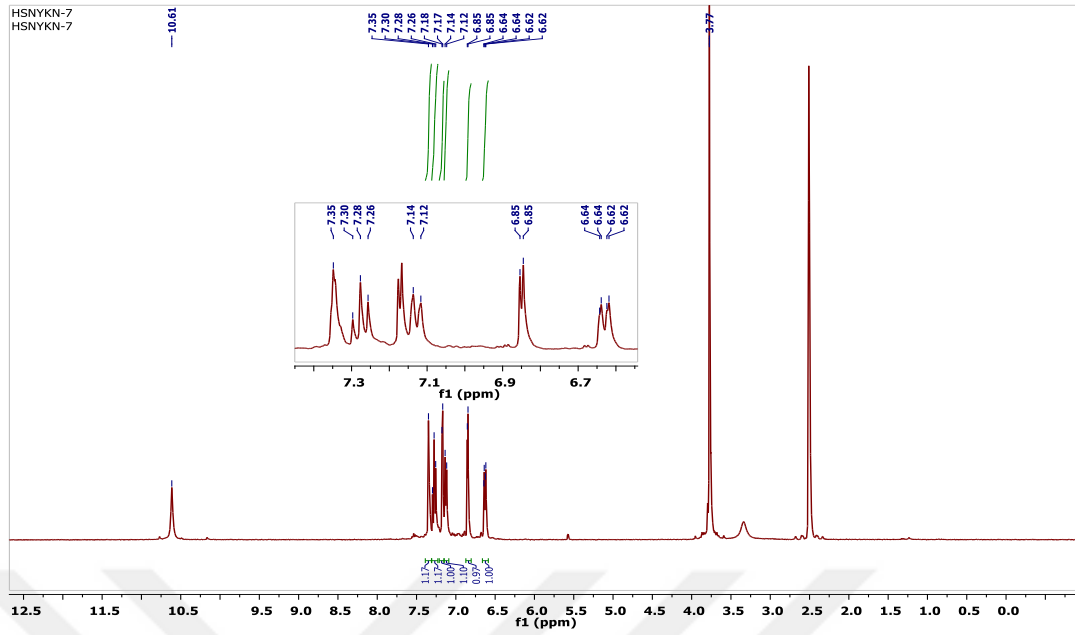
									
C/ Bileşik	1	2	3	4	5	6	7	8	9
C1	124,5	124,7	124,6	125,0	124,3	123,7	123,7	123,7	123,7
C2	113,5	113,9	113,7	114,3	113,3	112,4	112,4	112,4	112,3
C3	115,0	115,2	115,0	115,1	114,9	114,8	114,8	114,8	114,8
C4	147,4	147,3	147,3	147,1	147,1	146,2	146,0	145,7	145,6
C5	147,5	148,2	147,9	149,4	147,5	147,8	147,9	147,7	147,8
C6	164,1	163,6	163,8	163,0	164,4	168,6	168,7	169,4	168,5
C7	141,9	142,0	139,7	146,4	138,4	138,7	47,4	31,9	40,3
C8	104,1	117,5	119,6	117,6	118,2	128,1	134,6	-	14,6
C9	160,5	134,0	129,5	126,0	130,0	128,9	116,9	-	-
C10	108,2	122,2	126,2	141,6	131,8	127,7	-	-	-
C11	130,5	131,3	129,5	126,0	130,0	128,1	-	-	-
C12	110,5	116,5	119,6	117,6	118,2	128,9	-	-	-
R	55,5	-	-	-	20,8	CH ₂ :48,7	-	-	-

3.5 Bileşiklerin Spektrumları



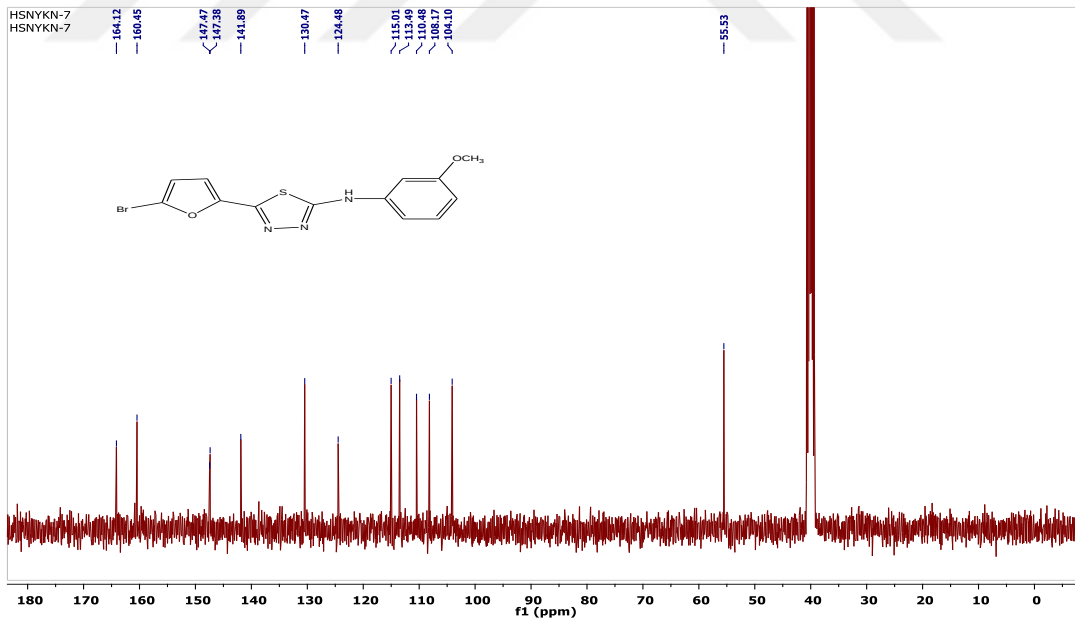
Şekil 2.13 Bileşik 1'in IR spektrumu

3136 (-NH), 3066-2946 (Ar CH), 1608-1584 (C=N), 1255 (C-N), 1113(C-O), 672 (C-S), 654 (C-Br).



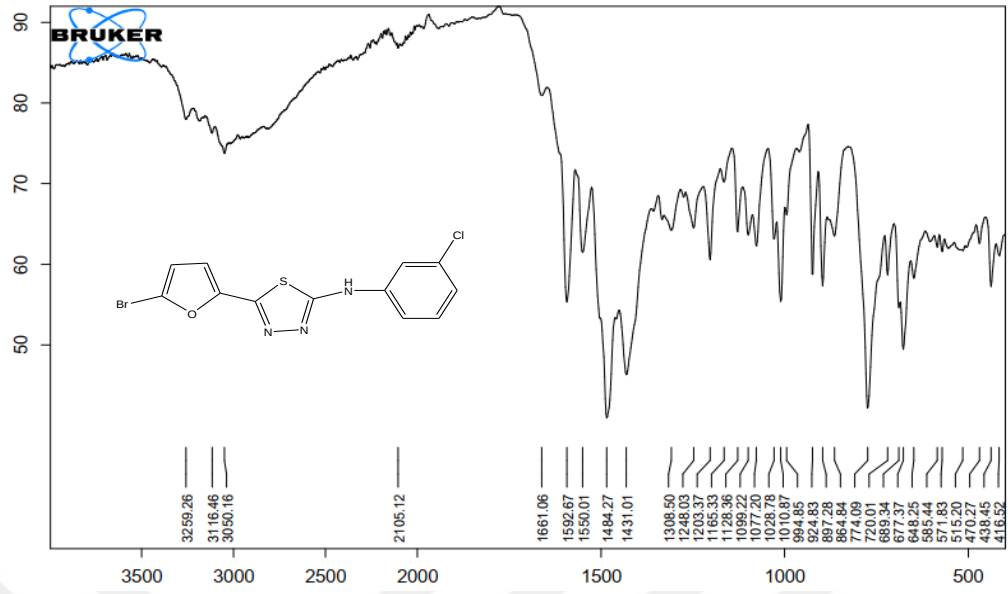
Şekil 2.14 Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu

6.85-6.84 (d) (H1), 7.18-7.17 (d) (H2), 10.61 (s) (NH), 7.35 (s) (H3), 7.14-7.12 (d) (H5), 7.30-7.26 (t) (H6), 6.64-6.62 (dd) (H7), OCH_3 :3.77 (s) (R).



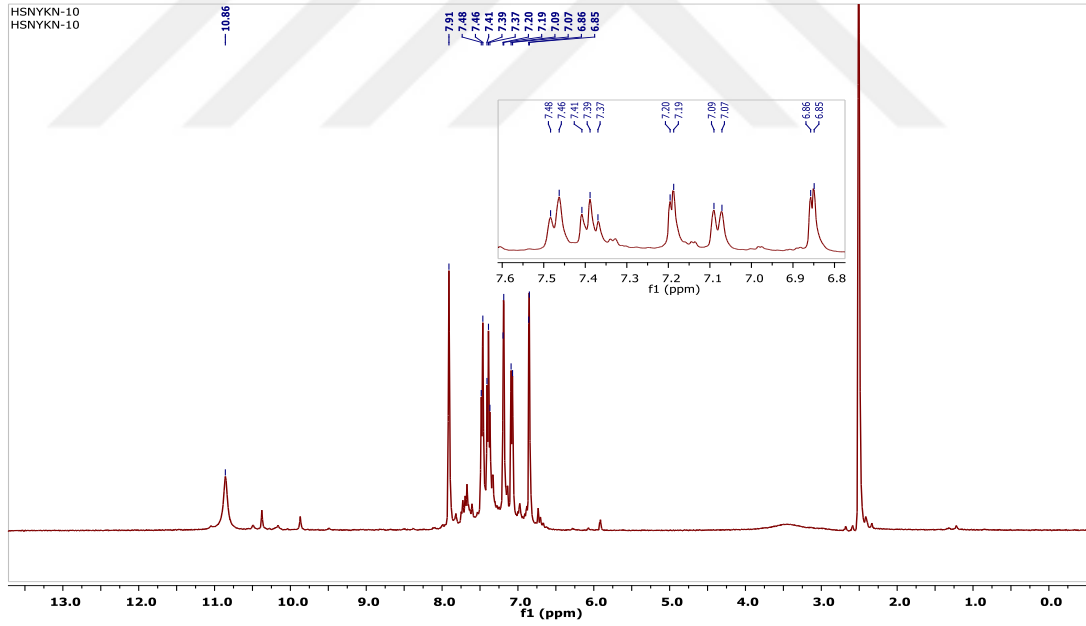
Şekil 2.15 Bileşik 1'in ^{13}C NMR spektrumu

124.5 (C1), 113.5 (C2), 115.0 (C3), 147.4 (C4), 147.4 (C5), 164.1 (C6), 141.9 (C7), 104.1 (C8), 160.5 (C9), 108.2 (C10), 130.5 (C11), 110.5 (C12), 55.5 (R).



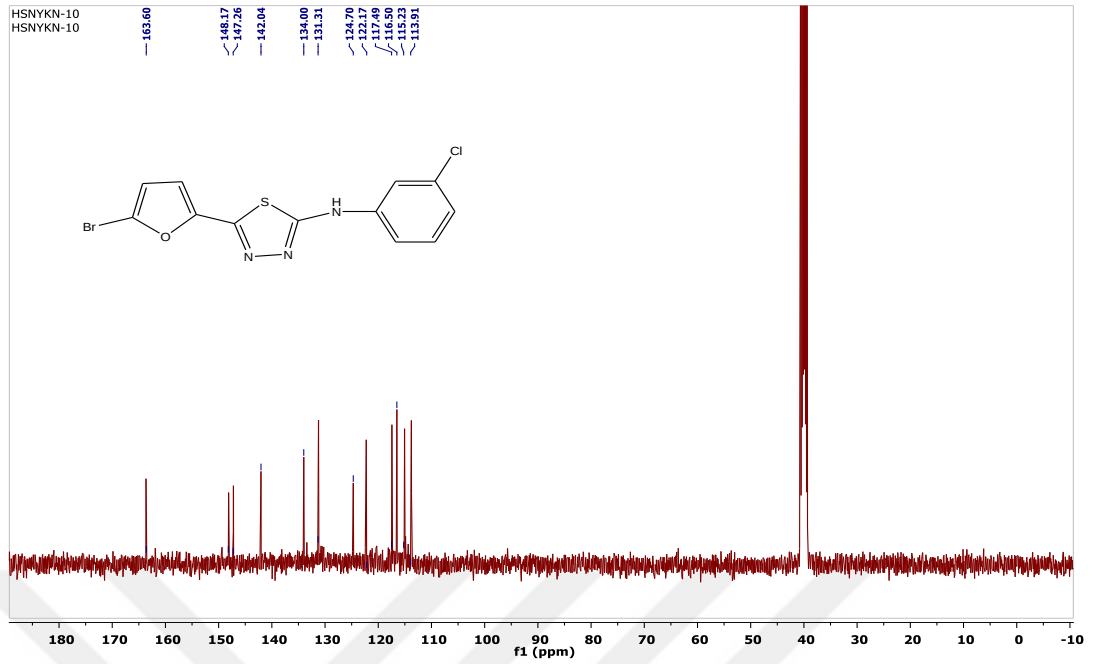
Şekil 2.16 Bileşik 2'in IR spektrumu

3259 (-NH), 3116-3050 (Ar CH), 1593-1550 (C=N), 1203 (C-N), 1099 (C-O), 677 (C-S), 648 (C-Br).



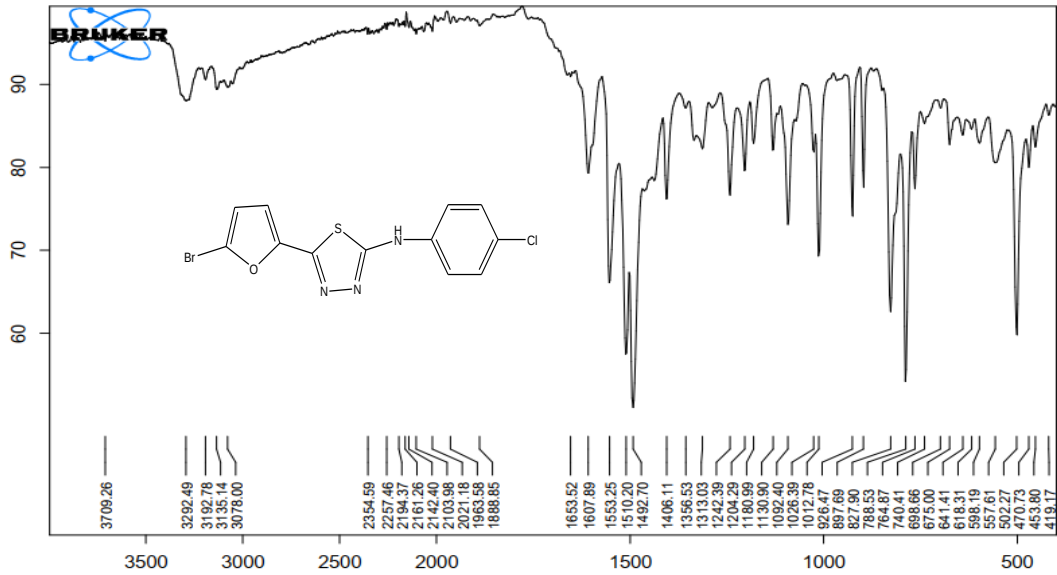
Şekil 2.17 Bileşik 2'nin ¹H NMR spektrumu

6.86-6.85 (d) (H1), 7.20-7.19 (d) (H2), 10.86 (s) (NH), 7.91 (s) (H3) 7.48-7.46 (d) (H5), 7.41-7.37 (t) (H6), 7.09-7.07 (d) (H7).



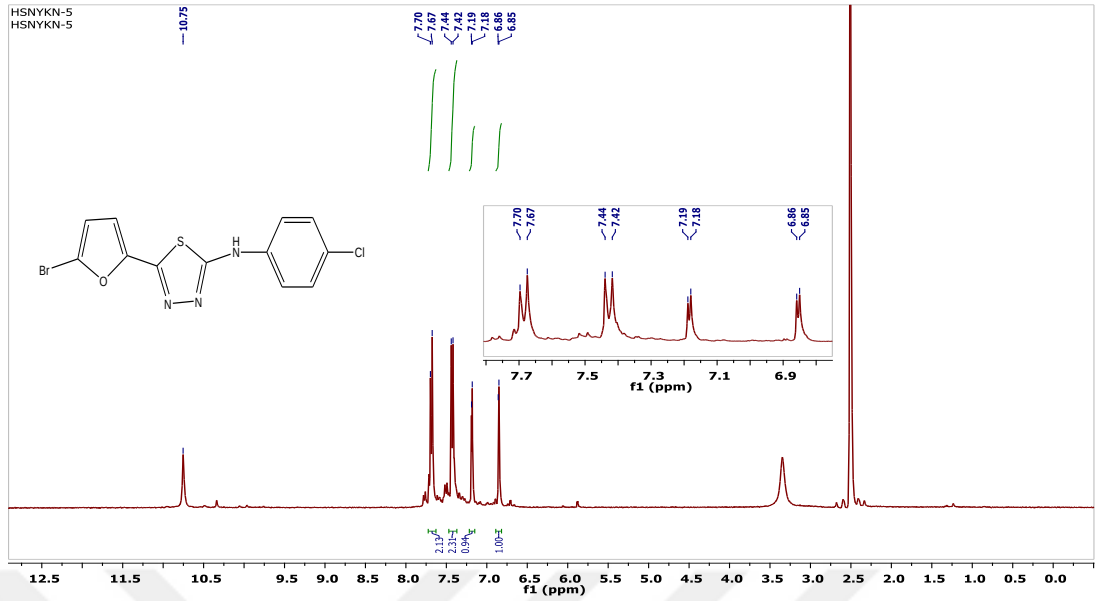
Şekil 2.18 Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu

124.7 (C1), 113.9 (C2), 115.2 (C3), 147.3 (C4), 148.2 (C5), 163.6 (C6), 142.0 (C7), 117.5 (C8), 134.0 (C9), 122.2 (C10), 131.3 (C11), 116.5 (C12).



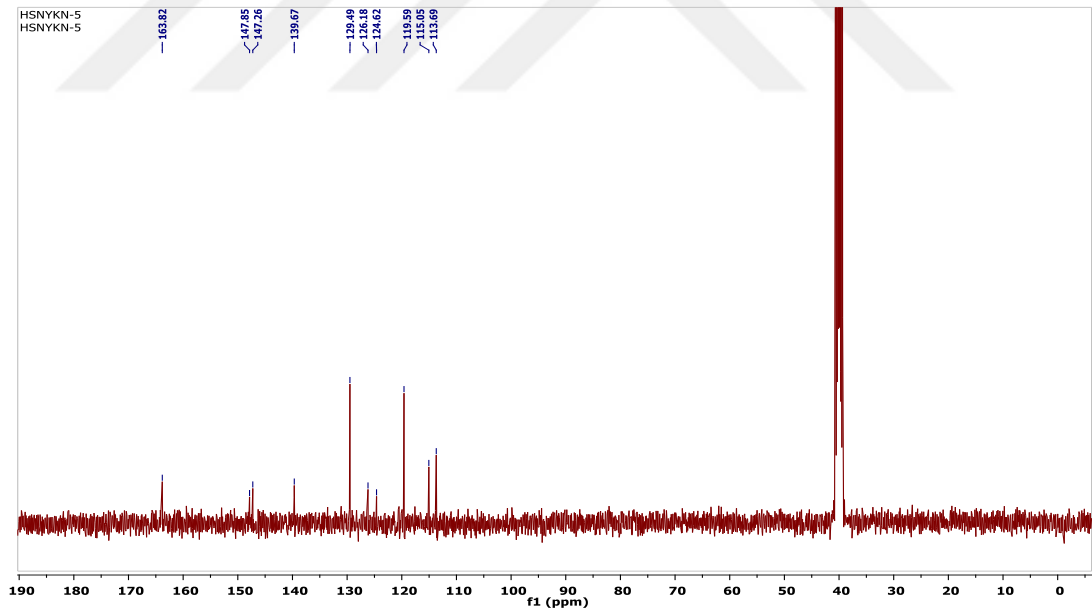
Şekil 2.19 Bileşik 3'ün IR spektrumu

3292 (-NH), 3135-3078 (Ar CH), 1608-1553 (C=N), 1242(C-N), 1092 (C-O), 675 (C-S), 641 (C-Br).



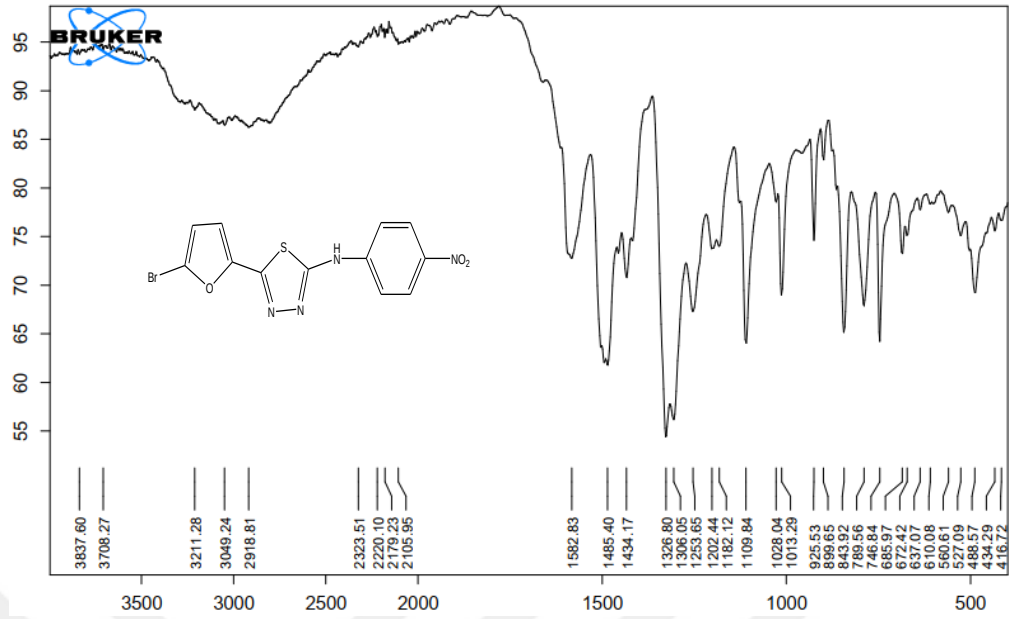
Şekil 2.20 Bileşik 3'ün ¹H NMR spektrumu

6.86-6.85 (d) (H1), 7.19-7.18 (d) (H2), 10.75 (s) (NH), 7.44-7.42 (d) (H4), 7.70-7.67 (d) (H4), 7.70-7.67 (d) (H6), 7.44-7.42 (d) (H7).



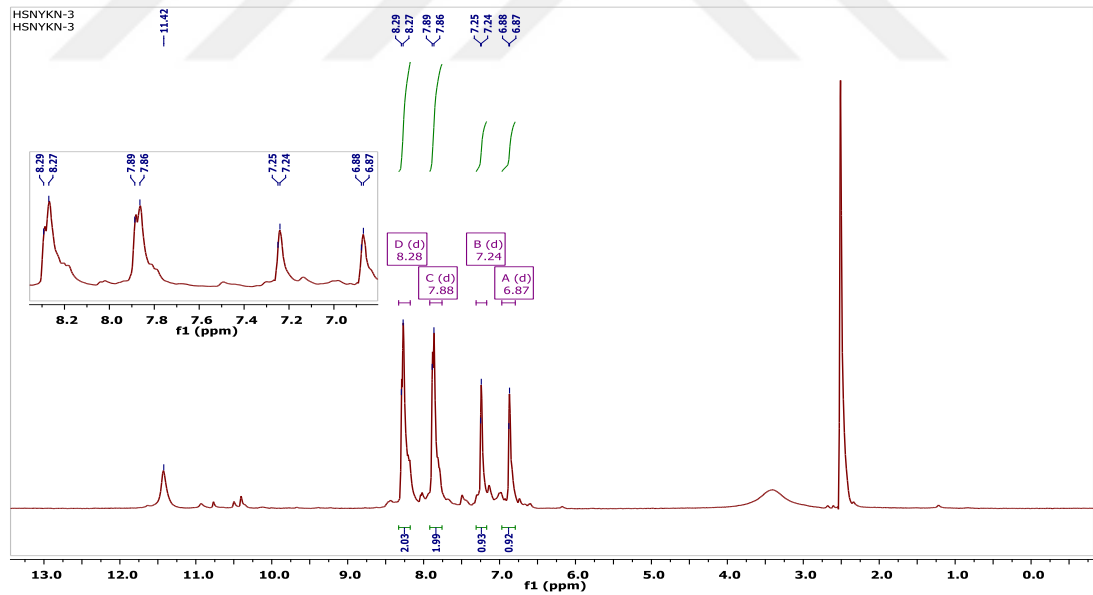
Şekil 2.21 Bileşik 3'ün ¹³C NMR spektrumu

124.6(C1), 113.7 (C2), 115.0 (C3), 147.3 (C4), 147.9 (C5), 163.8 (C6), 139.7 (C7), 119.6 (C8), 129.5 (C9), 126.2 (C10), 129.5 (C11), 119.6 (C12).



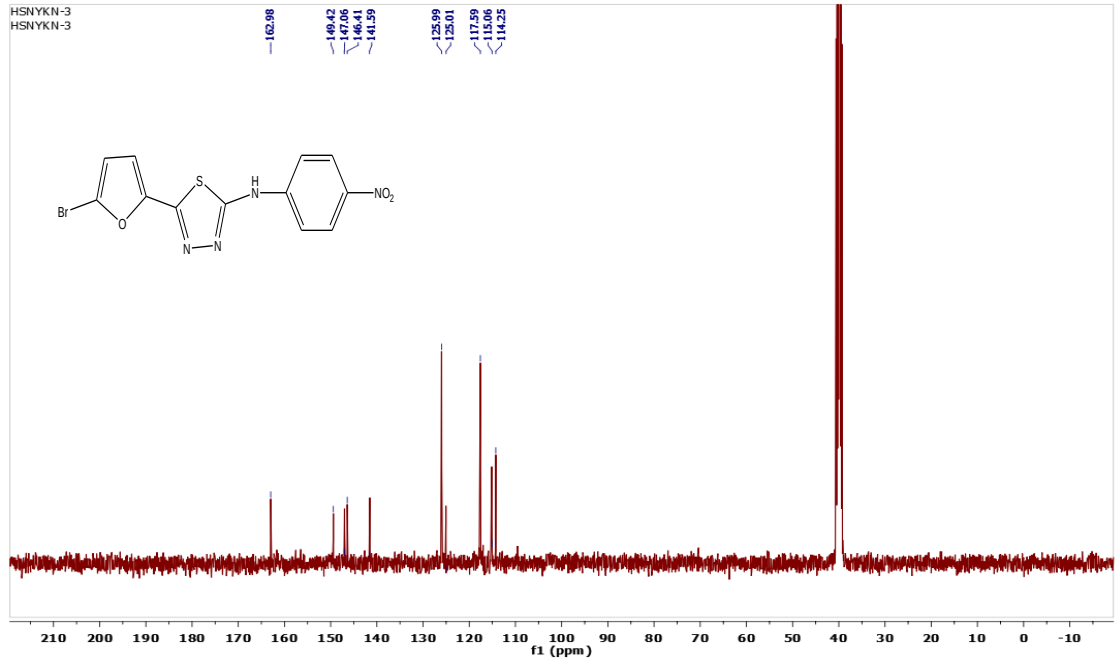
Şekil 2.22 Bileşik 4'ün IR spektrumu

3211 (-NH), 3084-3049 (Ar CH), 1592-1583 (C=N), 1254 (C-N), 1110 (C-O), 686 (C-S), 637 (C-Br).



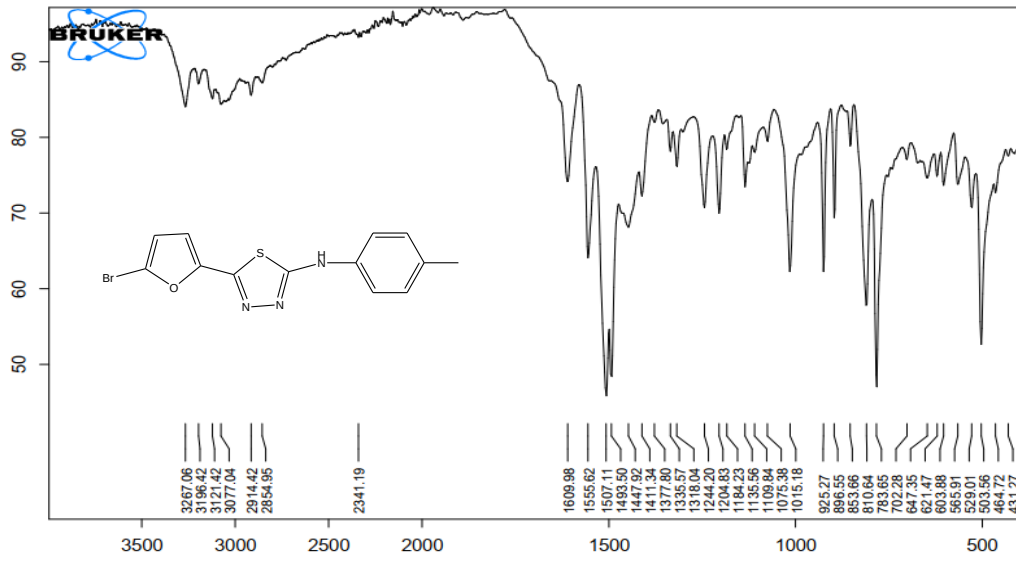
Şekil 2.23 Bileşik 4'ün ¹H NMR spektrumu

6.88-6.87 (d) (H1), 7.25-7.24 (d) (H2), 11.42(s) (NH), 7.89-7.86 (d) (H3), 8.29-8.27 (d) (H4), 8.29-8.27 (d) (H6), 7.89-7.86 (d) (H7).



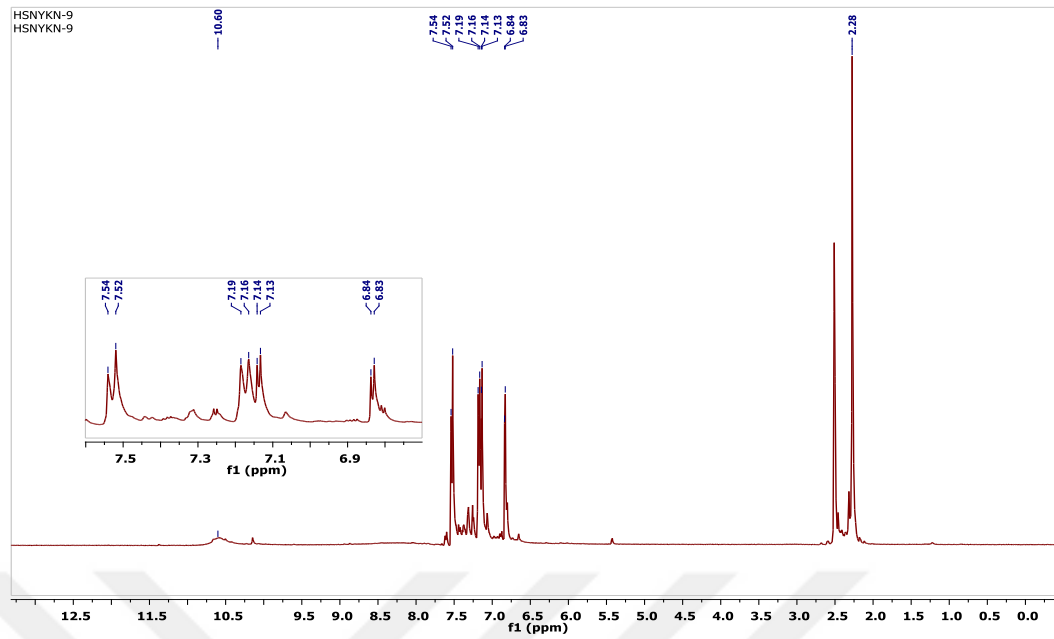
Şekil 2.24 Bileşik 4'ün ¹³C NMR spektrumu

125.0 (C1), 114.3 (C2), 115.1 (C3), 147.1 (C4), 149.4 (C5), 163.0 (C6), 146.4 (C7), 117.6 (C8), 126.0 (C9), 141.6 (C10), 126.0 (C11), 117.6 (C12).



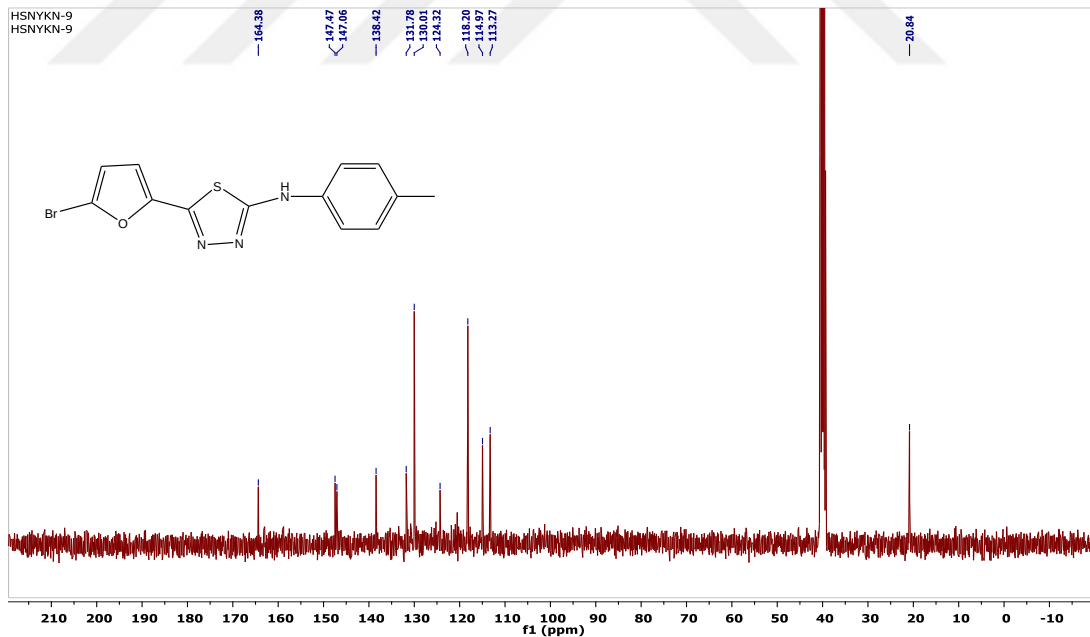
Şekil 2.25 Bileşik 5'in IR spektrumu

3267 (-NH), 3121-3077 (Ar CH), 1610-1557 (C=N), 1244 (C-N), 1136(C-O), 647 (C-S), 621 (C-Br).



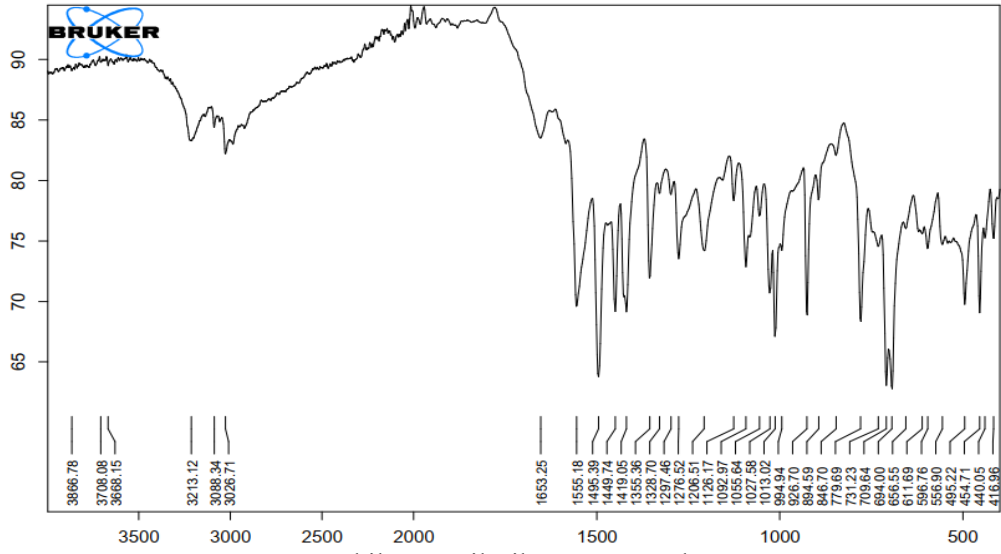
Şekil 2.26 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu

6.84-6.83 (d) (H1), 7.14-7.13 (d) (H2), 10.60(s) (NH), 7.19-7.16 (d) (H3), 7.54-7.52 (d) (H4), 7.54-7.52 (d) (H6) 7.19-7.16(d) (H7), CH_3 :2.28(s) (R).



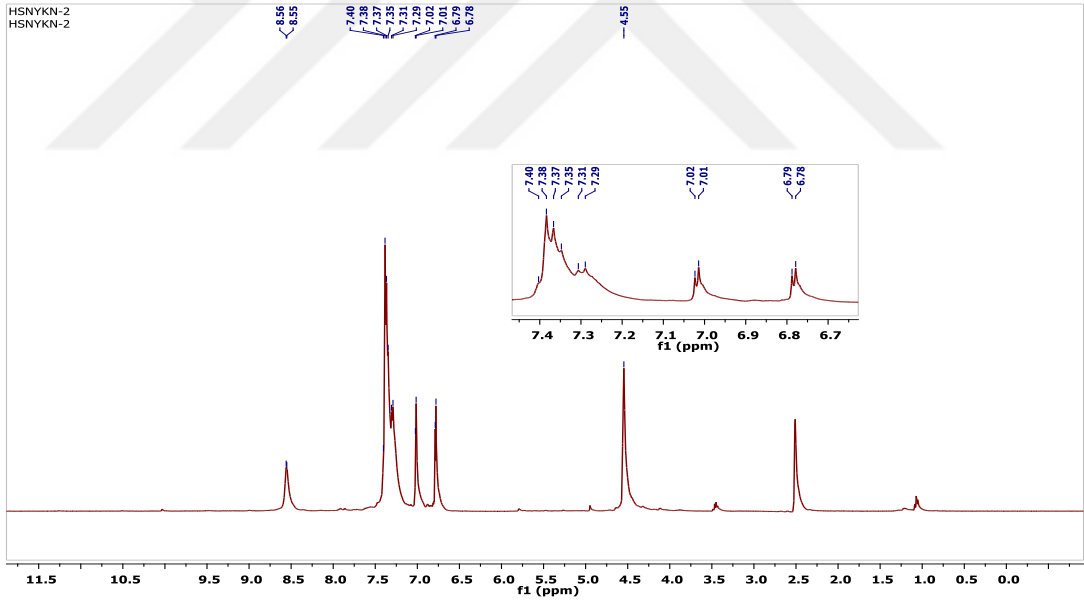
Şekil 2.27 Bileşik 5'in ^{13}C NMR spektrumu

124.3 (C1), 113.3 (C2), 114.9 (C3), 147.1 (C4), 147.5 (C5), 164.4(C6), 138.4(C7), 118.2 (C8), 130.0 (C9), 131.8 (C10), 130.0 (C11), 118.2 (C12), 20.8 (R).



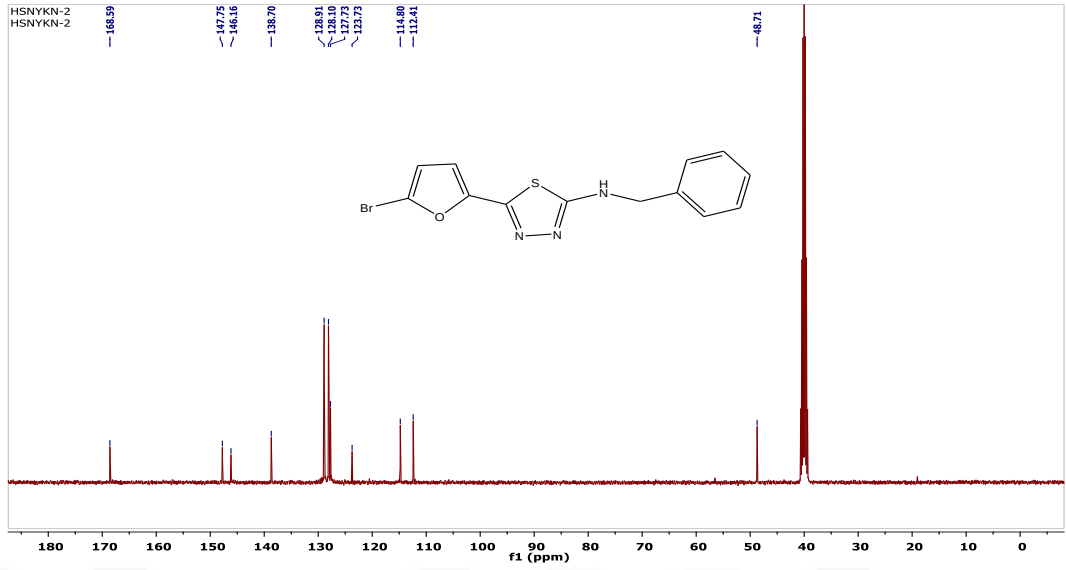
Şekil 2.28 Bileşik 6'nın IR spektrumu

3213 (-NH), 3088-3027 (Ar CH), 1578-1555 (C=N), 1276 (C-N), 1093 (C-O), 657 (C-S), 612 (C-Br).



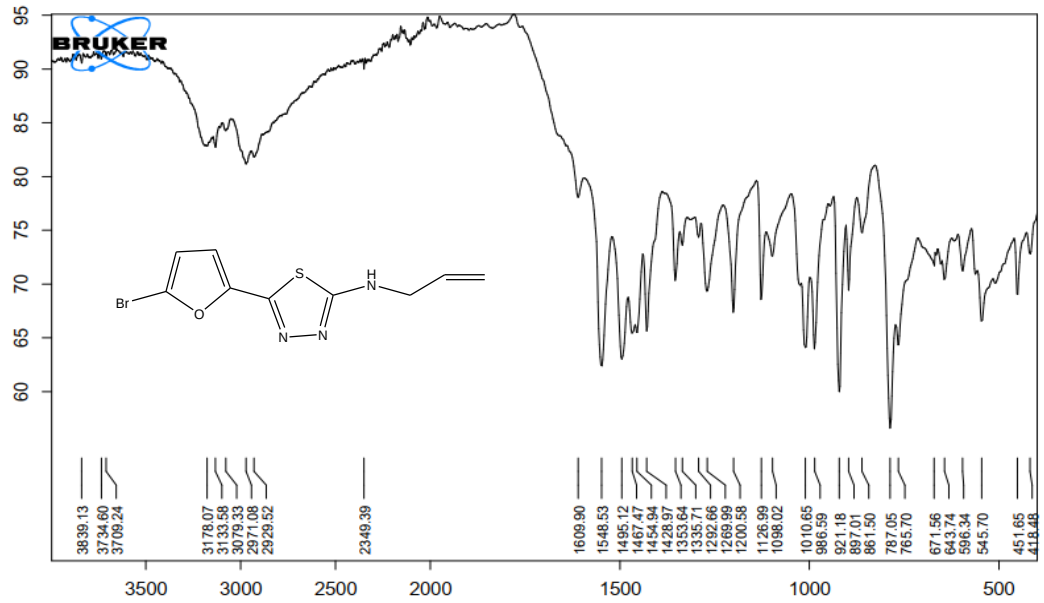
Şekil 2.29 Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu

6.79-6.78 (d) (H1), 7.02-7.01 (d) (H2), 8.56-8.55 (t) (NH), 7.40-7.29, (5H,m) (H3-H4-H5-H6-H7), CH₂:4.55 (d) (R).



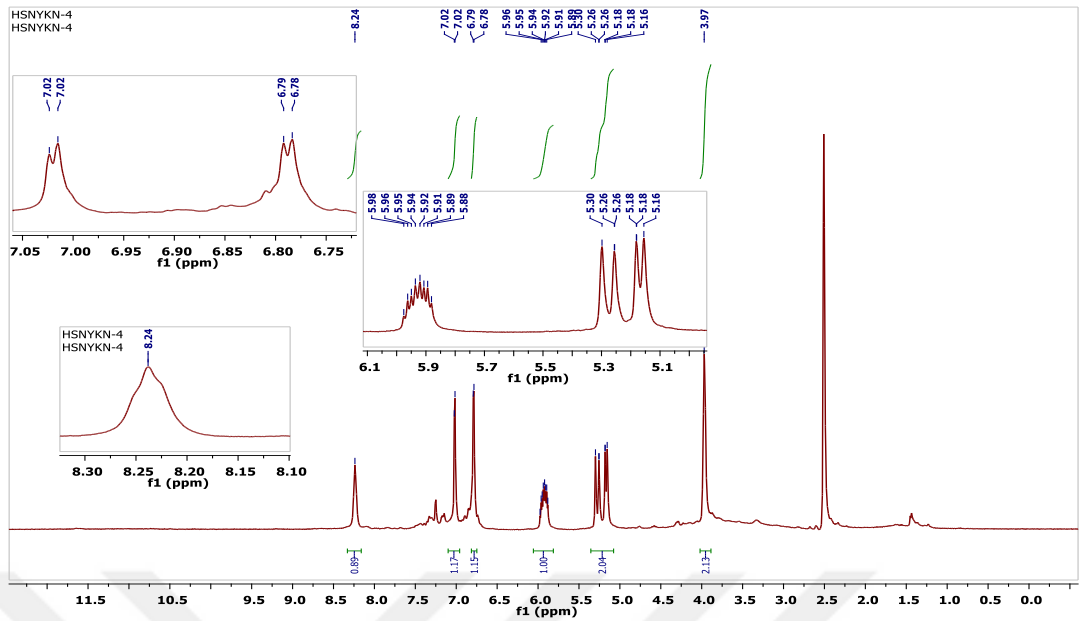
Şekil 2.30 Bileşik 6'nin ¹³C NMR spektrumu

123.7 (C1), 112.4 (C2), 114.8 (C3), 146.2 (C4), 147.8 (C5), 168.6 (C6), 138.7 (C7), 128.1 (C8), 128.9 (C9), 127.7 (C10), 128.1 (C11), 128.9 (C12), CH₂:48.7 (R).



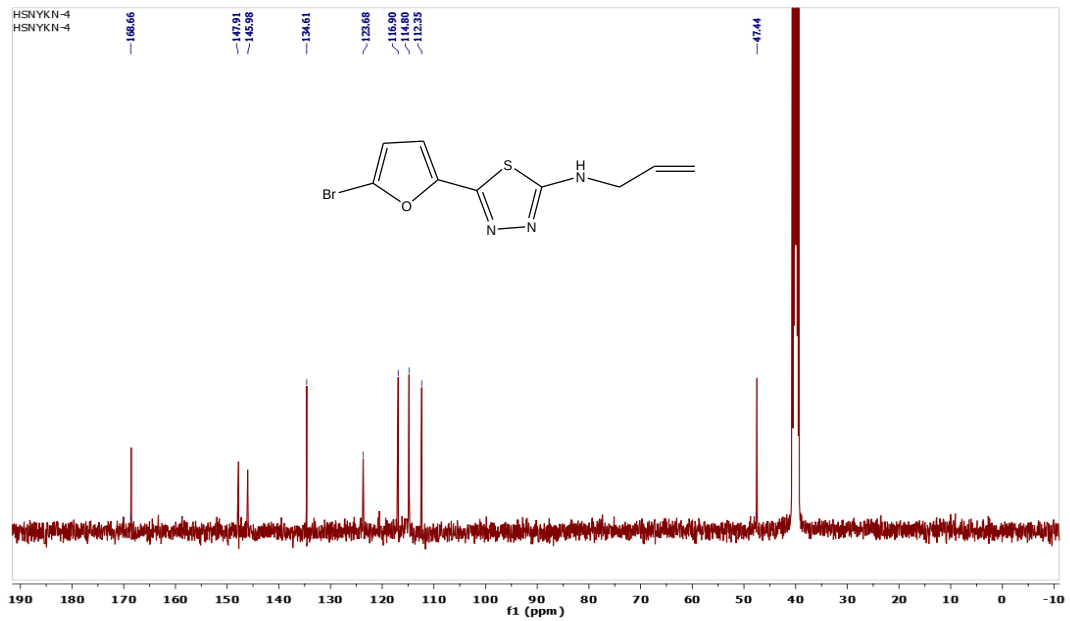
Şekil 2.31 Bileşik 7'nin IR spektrumu

3178 (-NH), 3134-3079 (Ar CH), 1610-1549 (C=N), 1270 (C-N), 1127 (C-O), 672(C-S), 644 (C-Br).



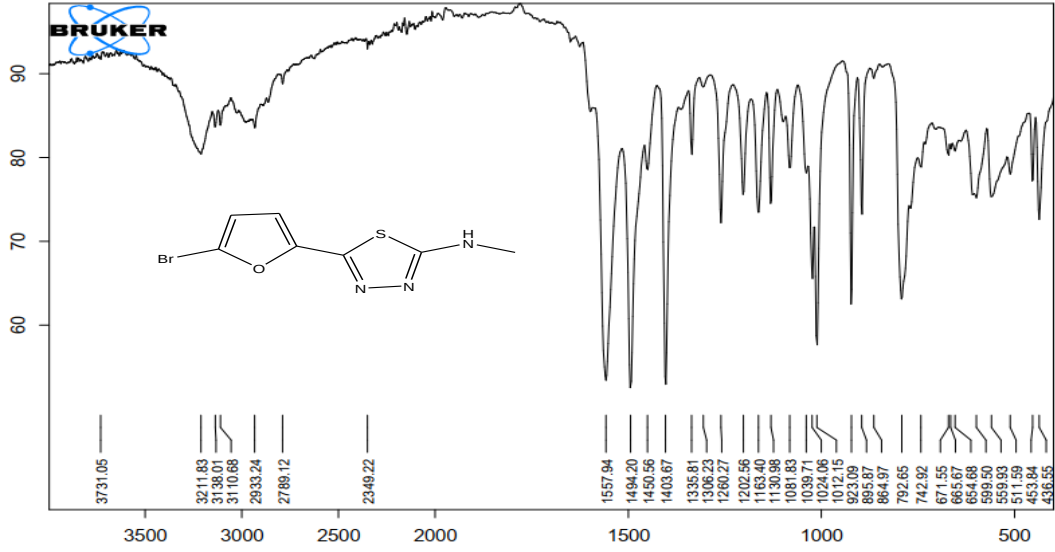
Şekil 2.32 Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu

6.79-6.78 (d) (H1), 7.02-7.01(d) (H2), 8.25-8.23 (t) (NH), 3.97-3.96 (t) (H4), 5.98-5.88 (m) (H5), 5.30-5.16 (dd) (H6).



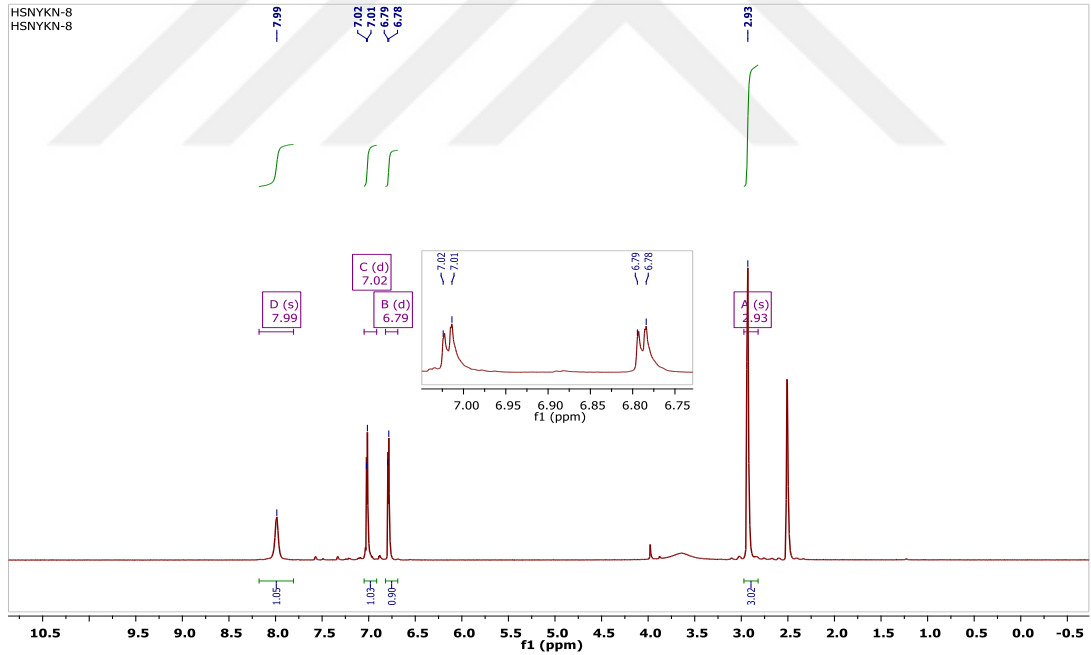
Şekil 2.33 Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu

123.7 (C1), 112.4 (C2), 114.8 (C3), 146.0 (C4), 147.9 (C5), 168.7 (C6), 47.4 (C7), 134.6 (C8), 116.9 (C9).



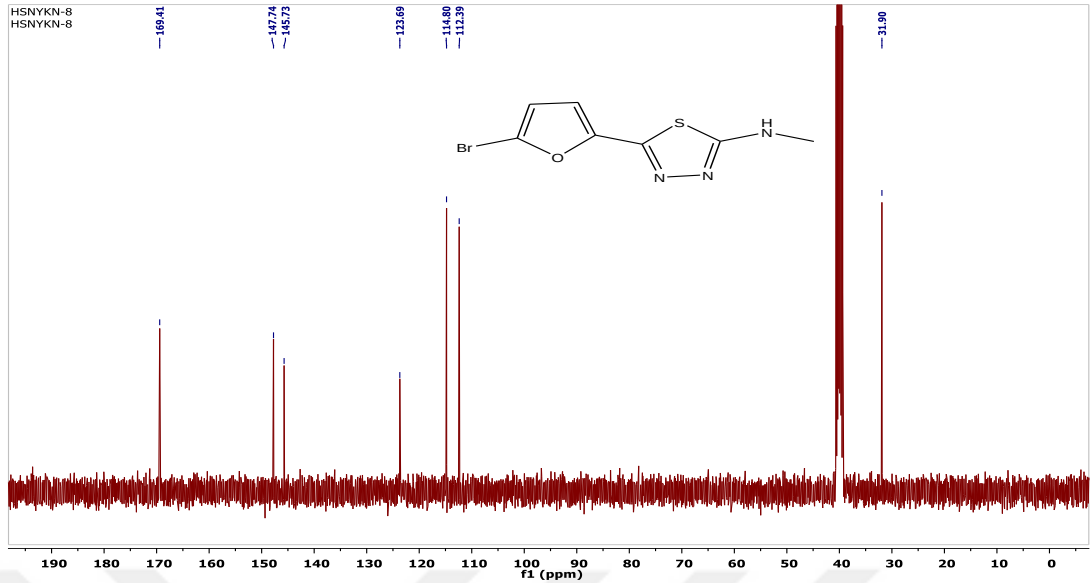
Şekil 2.34 Bileşik 8'in IR spektrumu

3212 (-NH), 3138-3111 (Ar CH), 1582-1558 (C=N), 1260 (C-N), 1131 (C-O), 672 (C-S), 655 (C-Br).



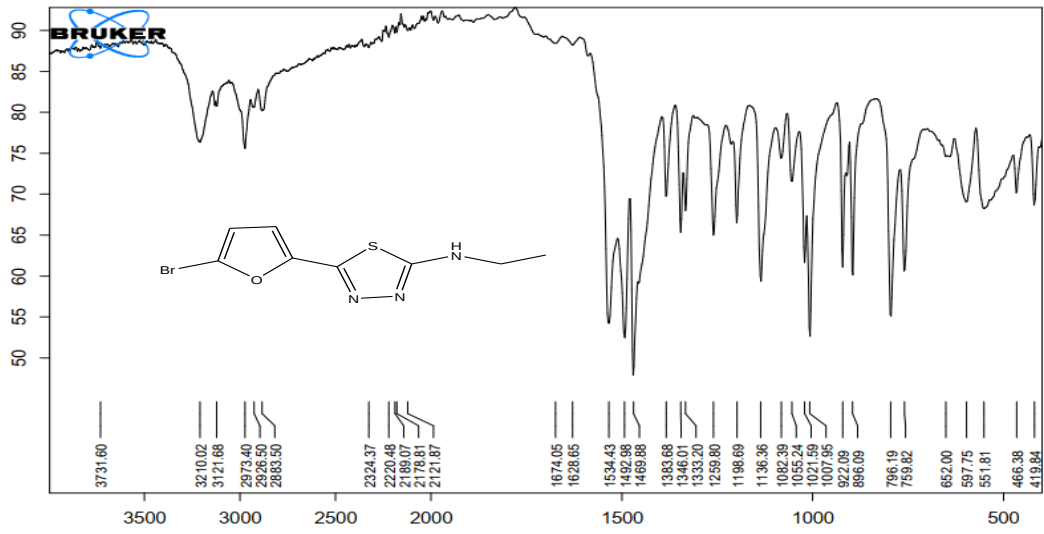
Şekil 2.35 Bileşik 8'in ¹H NMR spektrumu

6.79-6.78 (d) (H1), 7.02-7.01(d) (H2), 7.99(q) (NH), 2.93(d) (H3).



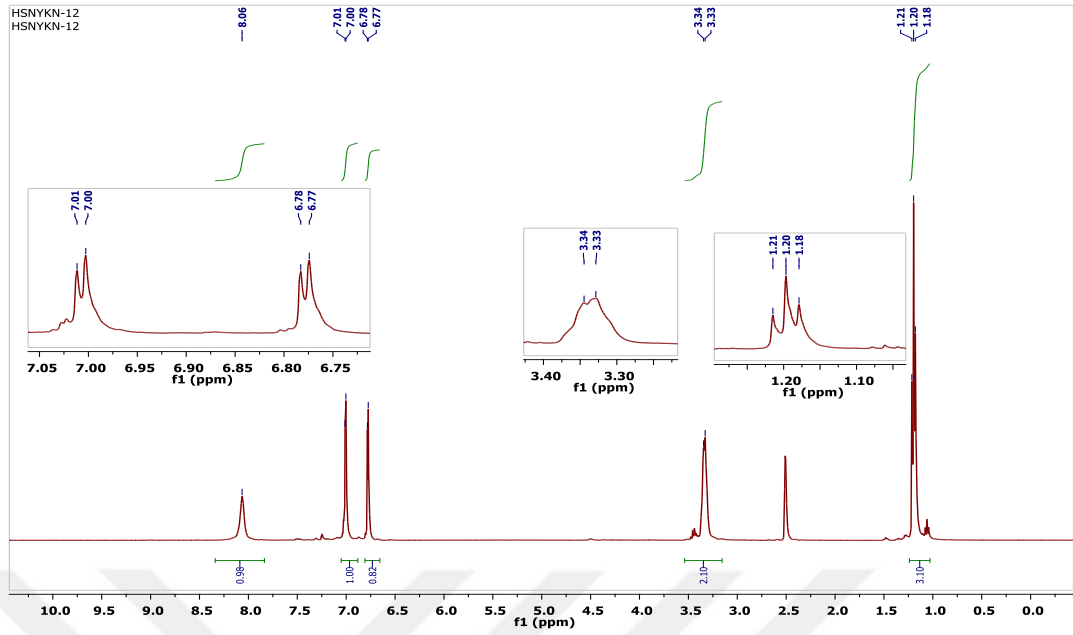
Şekil 2.36 Bileşik 8'in ¹³C NMR spektrumu

123.7 (C1), 112.4 (C2), 114.8 (C3), 145.7 (C4), 147.7 (C5), 169.4 (C6), 31.9 (C7)



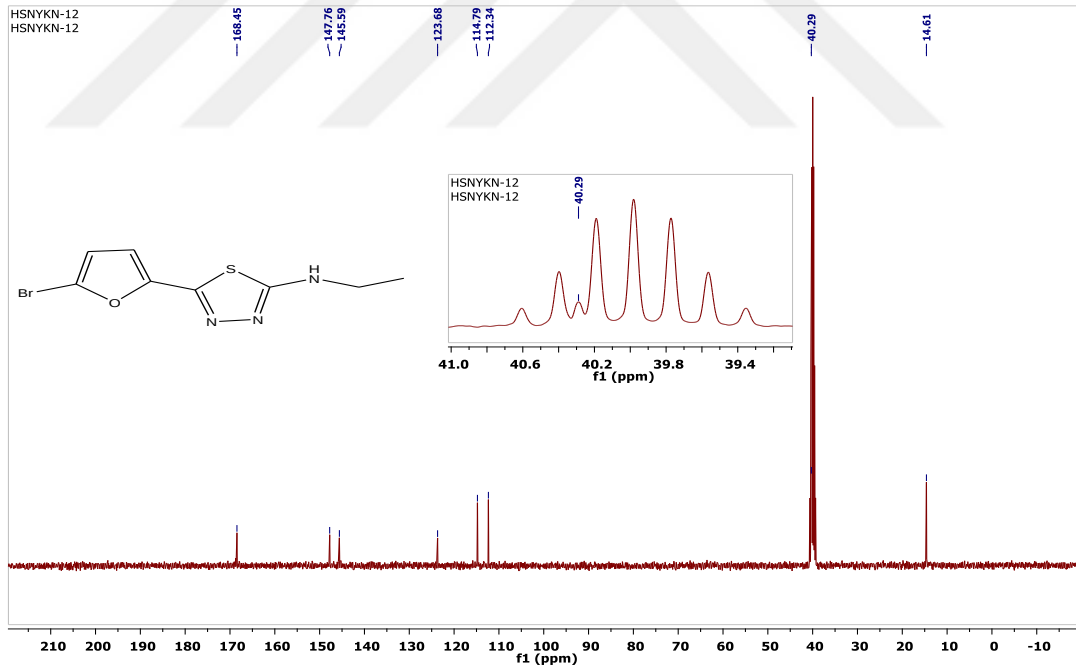
Şekil 2.37 Bileşik 9'un IR spektrumu

3210 (-NH), 3122-2973 (Ar CH), 1555-1534 (C=N), 1259 (C-N), 1136 (C-O), 652 (C-S), 598 (C-Br).



Şekil 2.38 Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu

6.78-6.77 (d) (H1), 7.01-7.00 (d) (H2), 8.06 (t) (NH), 3.35-3.32 (p) (H3), 1.21-1.18 (t) (H4).



Şekil 2.39 Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu

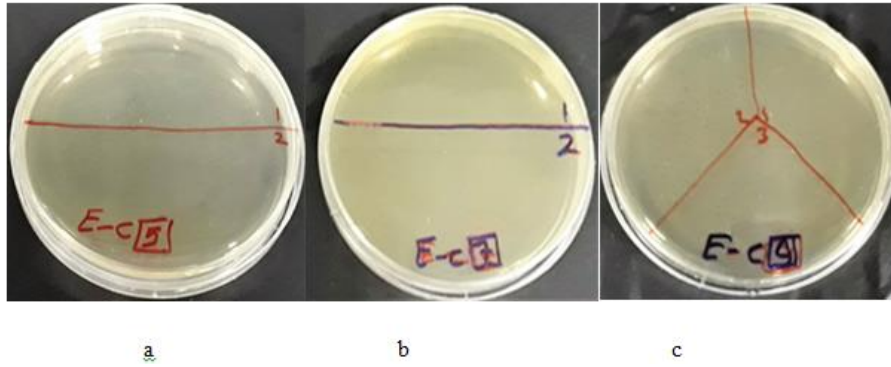
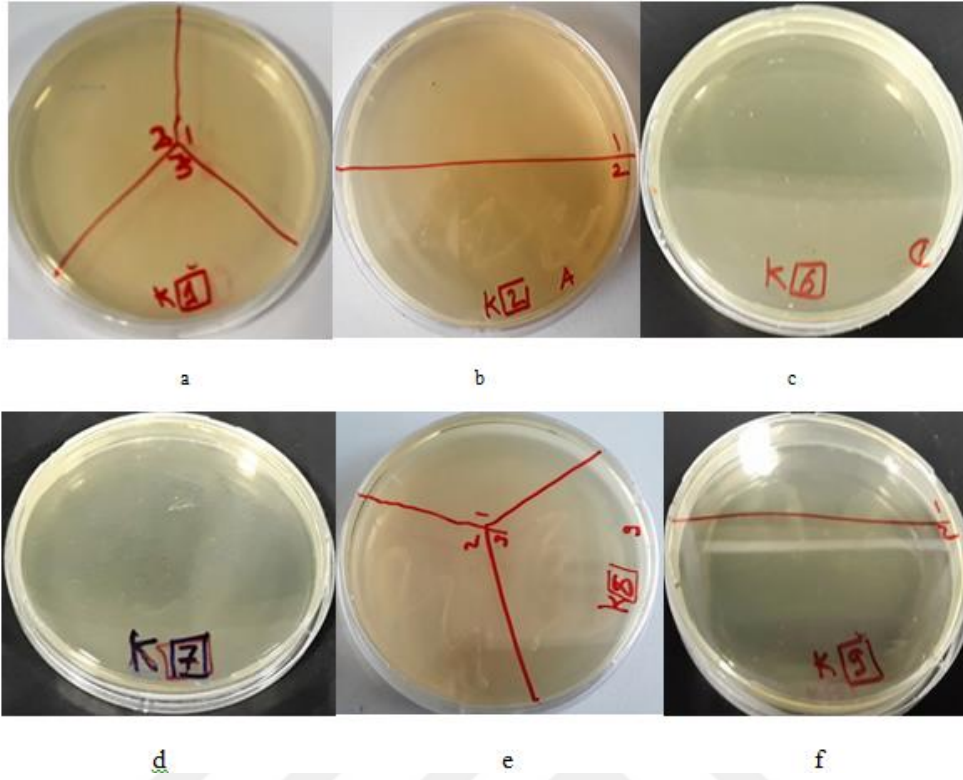
123.7 (C1), 112.3 (C2), 114.8 (C3), 145.6 (C4), 147.8 (C5), 168.5 (C6), 40.3 (C7), 14.6 (C8).

3.6 Antibakteriyel Aktivite Testi Sonucu

Sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin antibakteriyel tarama testleri sonucu Tablo 3.6'da verilmiştir. Şekil 3.29 ve 3.30'da *K. pneumoniae* ve *E. faecium* suşlarına ait MBK testlerine ait petri görüntüleri verilmiştir.

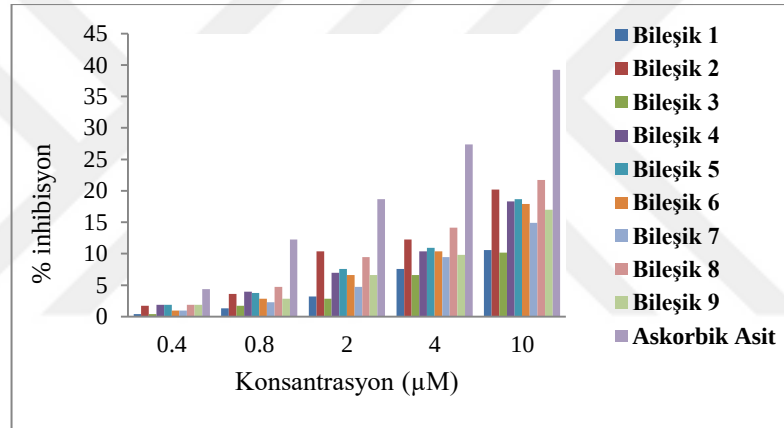
Tablo 2.8 Test edilen bileşiklerin MİK ve MBK sonuçları (µg/mL)

		1,3,4-tiyadiazol bileşikleri								
Bakteri	Aktivite	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>K. pneumoniae</i>	MİK	30	60	-	30	60	120	120	30	60
	MBK	30	120	-	-	-	120	120	120	60
<i>E. faecium</i>	MİK	15	60	-	30	60	60	60	-	30
	MBK	-	-	-	-	60	-	60	-	30
<i>B. subtilis</i>	MİK	120	-	-	120	30	-	7,5	15	-
	MBK	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. marcescens</i>	MİK	-	-	-	120	-	-	120	120	-
	MBK	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. kentucky</i>	MİK	120	120	-	-	120	-	-	-	-
	MBK	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E.coli</i>	MİK	120	-	-	-	-	-	-	120	-
	MBK	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	MİK	120	-	-	-	-	-	-	-	-
	MBK	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	MİK	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MBK	-	-	-	-	-	-	-	-	-



3.7 Antioksidan Aktivite Değerlendirmeleri

DPPH radikal giderme yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen antioksidan aktivite tayinlerinin değerlendirilebilmesi için standart olarak askorbik asit kullanıldı. Askorbik asit ve sentezlenen bileşiklerin konsantrasyona karşı hesaplanan inhibisyon yüzdeleri Şekil 3.30'da verildi. Antioksidan inhibisyon yüzdeleri tüm molekülleri için konsantrasyon artışı ile doğru orantılı olarak değişti. Antioksidan aktiviteleri yönünden birbirlerine çok yakın değerler gösteren bileşiklerden, özellikle bileşik 8 diğer bileşikler arasında en yüksek antioksidan aktivite sergiledi. 2 nolu bileşik ise 2,0 μM konsantrasyonda en yüksek yüzde inhibisyon göstermesine rağmen 4-10 μM konsantrasyonlarda ikinci en yüksek yüzde inhibisyon gösterdi.



Şekil 2.42 Bileşikler 1-9 hesaplanan % inhibisyon değişimi

Frankel vd. (2000), ayrıca sentezlenen bileşiklerin, DPPH konsantrasyonunu % 50 azaltmak için gerekli antioksidan etkinliğini ifade eden IC_{50} değerleri hesaplandı. Bileşik 1-9 ve askorbik asit için IC_{50} değerleri tablo 3.7'de özetlendi.

Tablo 2.9 Askorbik asit ve sentezlenen bileşiklerin (1-9) IC_{50} değerleri

Bileşikler	DPPH radikal süpürme aktivitesi IC_{50} (μM)*	R^2
1	17,525 $\pm$ 0,15	0,946
2	10,058 $\pm$ 0,05	0,954
3	19,154 $\pm$ 0,17	0,936
4	11,856 $\pm$ 0,07	0,928
5	11,370 $\pm$ 0,07	0,941
6	10,909 $\pm$ 0,06	0,945
7	13,086 $\pm$ 0,10	0,938
8	9,308 $\pm$ 0,04	0,973
9	12,502 $\pm$ 0,09	0,926
Askorbik Asit	5,289 $\pm$ 0,02	0,987

* IC_{50} = % 50 DPPH radikalının inhibisyonu gösteren konsantrasyon (μM). Değerler ortalama ($n = 3$) olarak ifade edildi.

Buna göre askorbik asit için hesaplanan IC₅₀ değeri 5,289±0,02 µM olarak bulundu. Bileşikler için antioksidan aktiviteleri büyükten küçüğe **8>2>6>5>4>9>7>1>3** sıralamasını izledi. Bileşiklerin serbest radikal süpürme etkinliğini kıyasladığımızda *N*-R-5-(5-bromfuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin molekülünde *N*- grubuna bağlı R fonksiyonel gruplarından metil grubuna sahip olan bileşik en yüksek antioksidan aktiviteyi göstermiştir. Özellikle bileşik 2 ve 3'te olduğu gibi *N*- grubuna bağlı fenil yapılarındaki fonksiyonel klor atomları bağlı olduğu pozisyonlara göre molekülün antioksidan aktivitelerinin farklılaşmasında etkili olmuştur.



4. TARTIŞMA

4.1 IR Sonuçlarının Yorumlanması

Sentezlenen bileşiklerin FT-IR spektrumunda, başlangıç materyalinin karboksilik asit (-COOH) sinyali 3550-2750 cm^{-1} civarında gözlenmedi. Ayrıca, amino grubunun (-NH₂) asimetrik ve simetrik germe bantları 3400-3150 cm^{-1} 'de görünmedi. Bu sonuçlar, beklendiği gibi tepkimenin başarılı olduğunu gösterdi. Tüm bileşikler için, amino grubunun (-NH) zirveleri 3292-3136 cm^{-1} 'de görüldü; tiyadiazol halkasının -C = N gerilme titreşimleri 1610 ve 1534 cm^{-1} 'de gözlemlendi; -C-N gerilme titreşimleri 1276-1203 cm^{-1} arasında gözlemlendi; aril halkasının -C-O sinyalleri 1136-1092 cm^{-1} aralığında gözlemlendi. Bileşik 1 için amino grubunun bandı (-NH) 3136 cm^{-1} 'de gözlemlendi (Şekil 3.1). Aromatik CH gerilme titreşimleri 3066-2946 cm^{-1} 'de gözlemlenirken, alifatik CH gerilme titreşimleri 2854-2818 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. Tiyadiazol halkasının -C=N gerilme titreşimleri 1608 ve 1584 cm^{-1} 'de görüldü. -C-S sinyali 672 cm^{-1} 'de gözlemlendi; -C-N germe titreşimi 1255 cm^{-1} 'de ortaya çıktı; aril halkasının -C-O sinyali 1113 cm^{-1} 'de gözlemlendi; -C-Br germe titreşimi 654 cm^{-1} 'de ortaya çıktı. Diğer bileşiklerin değerleri Tablo 3.3' de verilmiştir. Bileşiğin bu frekans değerleri, benzer bileşiklerle uyum içindedir (Kumar vd. 2008; Gür vd. 2017; Karaburun vd. 2018; Muğlu vd. 2018).

4.2 ¹H NMR Sonuçlarının Yorumlanması

Sentezlenen bileşiklerin ¹H NMR spektrumları çözücü olarak DMSO-d₆'da saptandı. Ayrıca tüm bileşiklerin kimyasal kaymaları Tablo 3.4'te verildi.

Bileşik 1 için -NH'nin proton sinyali, 10,61 ppm'de bir tekli olarak saptandı. Aril halkası üzerindeki metoksi (OCH₃) grubu piki 3,77 ppm'de bir tekli olarak gözlemlendi. Furan halkasının (H1 ve H2) aromatik proton sinyalleri 7,18 ile 6,84 ppm arasında tespit edildi (Şekil 3.2). H1 protonu, H2 protonundan etkilendi ve 6,85-6,84 ppm'de ikili pik olarak gösterdi. H2 protonu, H1 protonundan etkilendi ve 7,18-7,17 ppm'de ikili pik olarak gözlemlendi. Aril halkasının (H3-H7) aromatik proton sinyalleri 7,35 ile 6,62 ppm arasında gözlemlendi. H3 proton sinyali, 7,35 ppm'de bir singlet olarak tespit edildi. H5 protonu, H6 protonundaN etkilendi ve 7,14-7,12 ppm'de ikili pik olarak

tespit edildi. H6 protonu, H5 ve H7 protonu ile etkileşti ve 7,30-7,26 ppm'de üçlü pik olarak saptandı. H7 protonu, H6 ve H5 protonu ile etkileşti ve 6,64-6,62 ppm'de ikilinin ikili olarak tespit edilmiştir. DMSO-d₆ ve DMSO (HOD, H₂O) sinyalleri sırasıyla 2,00, 2,50 (beşli) ve 3,30 (çözücü ve konsantrasyonuna bağlı olarak değişken) ppm'de görülür (Williams vd. 1989). Bu veriler daha önce bildirilen değerlerle tutarlıdır (Kumar vd. 2008; Gür vd. 2017; Karaburun vd. 2018; Muğlu vd. 2018).

4.3 ¹³C NMR Spektral Yorumları

Tüm bileşiklerin ¹³C NMR spektrumları DMSO-d₆'da elde edildi ve kimyasal kaymalar da gösterilmiştir (Tablo 3.5)

Bileşik 1'in ¹³C NMR spektrumu önerilen yapı ile iyi uyum içinde olup 13 farklı rezonans gösterdi (Şekil 3.3). Bileşik 1'de, furan halkasının (C1-C4) karbon sinyalleri 147,4 ile 113,5 ppm arasında tespit edildi. C1-C3 karbon atomları sırasıyla 124,5, 113,5 ve 115,0 ppm'de gözlendi. C4 karbon atomu 147,4 ppm'de, elektron-negatif oksijen atomunun varlığından dolayı aşağı alana kaydığı (yüksek değerler, δ) gözlendi. 1,3,4-tiyadiazol halkasının C5 ve C6 karbon atomları sırasıyla 147,5 ve 164,1 ppm'de tespit edildi. Hem elektron negatif kükürt atomunun hem de amino grubunun (NH) varlığından dolayı C6 karbonu aşağı yönde kayarken (yüksek değer, δ), C5 karbonu elektron negatif kükürt atomunun varlığından dolayı kayar. Aril halkasının (C7-C12) karbon sinyalleri de sırasıyla 141,9, 104,1, 160,5, 108,2, 130,5 ve 110,5 ppm'de gözlendi. C7 karbonu, amino grubunun (NH) varlığına bağlı olarak 141,9 ppm'de alan aşağı kayar (yüksek değer, δ). C9 karbonu, metoksi (OCH₃) grubunun varlığına bağlı olarak 160,5 ppm'de alan aşağı kayar (yüksek değer, δ). Aril halkası üzerindeki metoksi (OCH₃) grubunun karbon atomu 55,5 ppm'de gözlendi. Bu spektroskopik veriler, literatürde önceden bildirilen benzer bileşiklerin değerleri ile tutarlıdır (Kumar vd. 2008; Gür vd. 2017; Karaburun vd. 2018; Muğlu vd. 2018).

4.4 Antimikrobiyal Aktivite Testi Sonuçlarının Yorumlanması

Elde edilen 1,3,4-tiyadiazol (**1-9**), Gram negatif (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. kentucky* ve *S. marcescens*) ve Gram pozitif (*B. subtilis*, *E. faecium* ve *S. epidermidis*) antibakteriyel aktivite ölçümü MİK ve MBK olmak üzere iki test ile yapılmıştır. Testlerin ilk aşamasında bütün bileşikler için 95 µg/mL stok konsantrasyon kullanıldı, ancak bileşiklerin hiçbirisi (**1-9**) herhangi bir bakteriye karşı aktivite göstermemiştir. Daha sonra kimyasal bileşiğin stok konsantrasyonu 120 µg/mL'ye yükseltilmiştir. Konsantrasyon artırılmasına rağmen, antibakteriyel taramanın sonunda bileşiklerin (**1-9**) hiçbirinin *P.aeruginosa*'ya karşı aktiviteye sahip olmadığını görülmüştür (Tablo 3.6). **3** numaralı bileşik çalışılan tüm suşlara karşı antibakteriyel aktivite göstermemiştir. MBK/MİK değeri 4'ten düşük olduğu durumlarda sentezlenen bileşikler bakteriyosidal (bakteri öldürücü) etki, MBK/MİK değeri 4'ten büyük olduğunda ise bakteriyostatik etki (bakteriyi öldürmez, çoğalmasını durdurur) gösterir (Keepers vd., 2014).

1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9 numaralı bileşiklerin gram negatif *K. pneumoniae* üzerinde etkisi görülmüştür. *K. pneumoniae* için **1, 4 ve 8** numaralı bileşikler 30 µg/mL MİK değeri ile en yüksek antibakteriyel aktiviteyi göstermiştir. **2, 5 ve 9** numaralı bileşikler, *K. pneumoniae*'ye karşı 60 µg/mL MİK değeri ile orta düzeyde antibakteriyel aktivite gösterirken, **6 ve 7** numaralı bileşikler 120 µg/mL MİK değeri ile düşük antibakteriyel aktivite göstermiştir. MBK testine göre, **1, 2, 6, 7 ve 9** numaralı bileşikler MBK/MİK 4'ten düşük olduğu için bakteriyosidal (bakterileri öldürücü) etki göstermektedir. **4 ve 8** numaralı bileşikler ise MBK/MİK değeri 4'ten büyük olduğu için bakteriyostatik etki göstermiştir.

1, 2, 4, 5, 6, 7 ve 9 numaralı bileşikler, MİK testinde gram pozitif *E. faecium* üzerinde etki göstermiştir. **1** numaralı bileşik 15 µg/mL MİK değeri ile *E. faecium* üzerine en yüksek antibakteriyel aktiviteyi göstermiştir. **4 ve 9** numaralı bileşikler 30 µg/mL MİK değerleri ile yüksek antiantibakteriyel aktivite göstermişken, **2, 5, 6 ve 7** numaralı bileşikler, 60 µg/mL MİK değeri ile düşük antibakteriyel aktivite göstermiştir. **3 ve 8** numaralı bileşikler, *E. faecium*'a karşı antibakteriyel aktivite göstermemiştir. MBK testine göre, **5, 7 ve 9** numaralı bileşikler MBK/MİK değeri

4'ten küçük olduğu için bakterisidal etki (bakterileri öldürücü) özellik gösterirken, **1** ve **4** numaralı bileşikler ise MBK/MİK değeri 4'ten büyük olduğu için bakteriyostatik etki göstermiştir.

1, 4, 5, 7 ve 8 numaralı bileşikler, gram negatif *B. subtilis* üzerinde etkisi görülmüştür. Bileşik **7**, MİK 7,5 µg/mL değeri ile en yüksek antibakteriyel aktivite gösterdi. Ayrıca bileşik **8**, MİK 15 µg/mL değeri ile yüksek antibakteriyel aktiviteyi gösterdi ve bileşik **5**, MİK 30 µg/mL değeri ile iyi antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bileşik **1** ve **4**, MİK 120 µg/mL değeri ile düşük antibakteriyel aktivite gösterdi. **2, 3, 6 ve 9** numaralı bileşikler, *E. faecium*'a karşı antibakteriyel aktivite göstermemiştir. MİK testine göre; **5, 7 ve 8**, bileşikler MBK/MİK değeri 4'ten büyük olduğu için bakteriyostatik etki göstermiştir.

MİK testine göre; **4, 7 ve 8** numaralı bileşikler, gram pozitif *S. macrescens* üzerinde 120 µg/mL MİK değeri ile düşük antibakteriyel etki gösterirken, diğer bileşikler etki göstermemiştir.

Gram negatif *S. kentucky* için; **1, 2 ve 5** numaralı bileşikler 120 µg/mL MİK değeri ile düşük antibakteriyel etki gösterirken, diğer bileşikler etki göstermemiştir.

Bileşik **1** ve **8**, MİK 120 µg/mL değeri ile gram negatif *E. coli* üzerinde düşük etki gösterirken, diğer bileşikler aktivite göstermemiştir.

Bileşik **1**, 120 µg/mL MİK değeri ile gram negatif *S. epidermidis* üzerinde düşük etki düşük etki gösterirken, diğer bileşikler aktivite göstermemiştir.

MİK değerleri tüm bileşikler için belirlenmiş olup etki gösteren değerler, *K. pneumoniae* için 30-120 µg/mL, *E. faecium* için 15-60 µg/mL, *B. subtilis* için 7,5-120 µg/mL ve *S. kentucky*, *S. macrescens*, *S. epidermidis*, *E. coli* için 120 µg/mL olarak bulunmuştur.

Önkol vd. (2008), yeni 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazol türevlerini sentezledi ve konsantrasyon aralığı (1024, 512, ... 2 µg/mL) ile seçilen bakteri türüne karşı

antimikrobiyal aktiviteleri tarandı ve 256-512 µg/mL konsantrasyonlarda bileşiklerin hiçbiri *P. aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel aktiviteye sahip değildi. Yaptığımız deneylerde de *P. aeruginosa* için hiçbir bileşik antibakteriyel aktivite göstermedi. Aynı çalışmada, *B. subtilis*'e karşı sentezledikleri bileşiklerden bazıları hiçbir konsantrasyonda aktivite göstermezken, bazıları ise *B. subtilis*'e karşı 32-512 µg/mL MİK değerleri ile antibakteriyel aktivite göstermiştir. *B. subtilis* için yaptığımız çalışmada **1**, **4**, **5**, **7** ve **8** numaralı bileşikler 7,5-120 µg/mL MİK değerleri ile antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bu da bileşiklerimizin *B. subtilis*'e karşı daha etkin antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu anlaşılmıştır. Aynı çalışmada, *E. coli*'ye karşı sentezledikleri bileşiklerden hiçbir konsantrasyonda 128-256 µg/mL MİK değerleri ile aktivite göstermezken, yaptığımız çalışmada **1** ve **8** numaralı bileşikler 7,5-120 µg/mL MİK değerleri ile antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bu da bileşiklerimizin *E. coli* karşı daha yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Moshafi vd. (2019), 2-(5-nitro-2-furil)-5-(*n*-butiltio)-1,3,4-tiyadiazol ve 2-(1-methyl-5-nitro-H1-imidazole-2-yl)-5-(*n*-butylthio)-1,3,4-thiadiazole için *E. coli*'ye karşı antibakteriyel aktivite gözlemlendiğini rapor etmişlerdir. Bizim *E. coli* için yapılan çalışmamızda, **1** ve **8** numaralı bileşikler 120 µg/mL'lik MİK değerleri ile antibakteriyel aktivite göstermiştir. Aynı çalışmada, *B. subtilis*'e karşı sentezledikleri bileşiklerden bazıları hiçbir konsantrasyonda aktivite göstermezken, bazıları ise *B. subtilis*'e karşı 16-0,5 µg/mL MİK değerleri ile antibakteriyel aktivite göstermiştir. *B. subtilis* için yaptığımız çalışmada sadece **1**, **4**, **5**, **7** ve **8** numaralı bileşikler 7,5-120 µg/mL MİK değerleri ile antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bu da bileşiklerimizin *B. subtilis* karşı daha yüksek antibakteriyel aktivite göstermektedir. 2-(1-metil-5-nitro-H1-imidazol2-yl)-5-(*n*-butylthio)-1,3,4-tiyadiazol'de *K. pneumoniae*'ye karşı 64-0,5 µg/mL MİK değerleri ile antibakteriyel aktivite göstermiştir. *K. pneumoniae* için yaptığımız çalışmada **1**, **2**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** ve **9** bileşikler 30 ve 120 µg/mL MİK değerlerinde antibakteriyel aktivite göstermiştir. Ek olarak, 2-(1-metil-5-nitro-H1-imidazol2-il)-5-(*n*-butiltio)-1,3,4-tiyadiazol için *S. marcescens*'e karşı 64-0,5 µg/mL MİK değerleri ile antibakteriyel aktivite göstermiştir. *S. marcescens* için yaptığımız çalışmada, 120 µg/mL MIC değerleri ile **4**, **7** ve **8** numaralı bileşik antibakteriyel aktivite göstermiştir.

Başka bir çalışmada Rauckyte vd. (2011), 1,3,4-tiyadiazol türevlerini sentezlediler ve 12,5; 25,0; 50,0 ve 100 mg/mL konsantrasyon aralığında seçilen bakteri suşlarına karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelediler. Bis(2-asetamid-1,3,4-tiyadiazol)-5,5'-disülfonamid için, *E. coli*'ye karşı MİK değeri 250 µg/mL'dir. *E. coli* için yaptığımız çalışmada **1** ve **8** bileşikler 120 µg/mL MİK değerleri ile antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bu bileşiklerimizin *E. coli*'ye karşı daha yüksek antibakteriyel aktivite göstermektedir. Ek olarak 2-asetamid-1,3,4-tiyadiazol-5-sülfonamid için MİK, *E. faecium*'a karşı 250 µg/mL'ten daha az gözlenmiştir. **1**, **2**, **4**, **5**, **7** ve **9** bileşikleri için yaptığımız çalışmada, 15 ve 60 µg/mL MİK değerlerinde *E. faecium* üzerinde etki göstermiştir. Bu, bileşiklerimizin *E. faecium*'a karşı daha yüksek antibakteriyel aktivite göstermektedir. Ayrıca 2-amid-1,3,4-tiyadiazol için MİK değeri 250 µg/mL 'ten daha az gözlenmiştir. Bileşik **1**, **4**, **5**, **7** ve **8**'in MİK değeri 7,5 ve 120 µg/mL ile *B. subtilis* üzerinde etkisi vardır. Bu, bileşiklerimizin *B. Subtilis*'e daha yüksek antibakteriyel aktivite göstermektedir.

Rezki vd. (2015), 2,5-disüstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezledi ve seçilen bakteri suşlarına karşı antimikrobiyal aktiviteleri tarandı ve MİK değeri 4-32 µg/mL aralığındadır. *B. subtilis*, *K. pneumoniae* ve *E.coli*'ye (7,5-120 µg/mL MİK değeri) karşı bileşiklerimizin bazıları daha yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu anlaşılmıştır. Ancak *P. aeruginosa*'ya karşı bileşiklerimiz (**1-9**) herhangi bir antibakteriyel aktiviteye sahip değildir.

4.5 Yorumlama Antioksidan Aktivite Testi Sonuçları

Yeni sentezlenen bileşiklerin farklı konsantrasyonlardaki inhibisyon yüzdelerinin değişimleri bulgular kısmında Şekil 3.30' da verildi. Antioksidan aktivite tayinleri ise DPPH yöntemi kullanılarak Tablo 3.7'de verildi. Sentezlenen moleküllerin (**1-9**) tamamının IC₅₀ değerlerinin 9,308±0,04 - 19,154±0,17 µM aralığında değiştiği ve böylece antioksidan aktivitelerinin birbirine çok yakın olduğu görüldü. Bileşik **8** en yüksek antioksidan aktivite sergiledi. Sentezlenen bileşiklerde tiyo grubu varlığının Muğlu vd. (2019) çalışmasında bahsettiği gibi antioksidan aktivite üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Bununla birlikte bileşiklerin daha önce yapılan bir çalışmada

sentezlenmiş 2- ve 3-metoksi sinnamik asit içeren 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşikler ile yakın antioksidan aktiviteler gösterdiği söylenebilir (Gür vd. 2017).



5. SONUÇ

Azot hetero döngüleri, çoğu yararlı biyolojik aktiviteler sergileyen önemli bir doğal ve doğal olmayan ürün sınıfını oluşturdıkları için özel bir ilgi konusudur. Bu nitrojen hetero döngüleri arasında 1,3,4-tiyadiazol içeren bileşikler bulunur. 1,3,4-tiyadiazoller dikkate değer farmakolojik ve biyolojik aktiviteler sergilemiştir.

1,3,4-Tiyadiazol türevlerinin (**1-9**) sentezi, fosfor oksiklorür kullanılarak 5-brom-2-furoik asit ve fenil tiyosemikarbazid türevlerinin tepkimesi sonucunda % 74-45 verimle gerçekleştirildi. Sentezlenmiş bileşiklerin (**1-9**) yapısı FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz ile karakterize edildi.

Deneysel işlemler sonucunda sentezlenen 1,3,4-tiyadiazollerin MİK değerlerini incelediğimizde, *B. subtilis*, *K. pneumoniae* ve *E. faecium*'a karşı iyi ve orta derecede antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları görüldü. **7** numaralı bileşik ise, *B. subtilis*'a karşı 7,5 µg/mL MİK değeri ile en yüksek antibakteriyel aktiviteyi göstermiştir. **1** numaralı bileşik ise, *E. faecium*'a karşı 15 µg/mL MİK değeri ile yüksek antibakteriyel aktiviteyi göstermiştir.

MBK testine göre, **1, 2, 6, 7 ve 9** numaralı bileşiklerin *K. pneumoniae*'a karşı; **5, 7 ve 9** numaralı bileşikler *E. faecium*'a karşı bakteriyosidal (bakterileri öldürücü) aktivite gösterdiğini göstermektedir, çünkü MBK/MİK 4'ten küçüktür. Ayrıca, **4 ve 8** numaralı bileşiklerin *K. pneumoniae*'a karşı; **1 ve 4** numaralı bileşikler *E. faecium*'a karşı; **5, 7 ve 8** numaralı bileşikler ise *B. subtilis*'a karşı bakteriostatik aktivite (bakteriyi öldürmez, çoğalmasını durdurur) gösterdiği gözlenmiştir, çünkü MBK/MİK 4'ten büyüktür. Bileşiklerin (**1-9**) hiçbirisi *P. aeruginosa*'ya karşı aktiviteye sahip olmadığını görülmüştür. **3** numaralı bileşik çalışılan tüm suşlara karşı antibakteriyel aktivite göstermemiştir.

Antibakteriyel ilaçların yanlış kullanımı nedeniyle mikroorganizmalarda ilaç direnci gelişmiştir. Bu durum bilim insanlarını yeni antibakteriyel maddeler aramaya motive etti. Sonuçlar, sentezlenen tiyadiazolün, toksikoloji çalışmalarının araştırılmasından

sonra *E. faecium*, *K. pneumoniae* ve *B. subtilis*'e karşı potansiyel bir antibakteriyel ajan kaynağı olarak kullanılma potansiyeli olduğunu göstermiştir.

Sentezlenen bileşiklerinin antioksidan aktivite belirlemeleri, radikal süpürme yöntemi (DPPH) kullanılarak gerçekleştirildi ve bileşik **8** ve **2** en yüksek antioksidan aktivite gösterdi ve sıralama **8 > 2 > 6 > 5 > 4 > 9 > 7 > 1 > 3** şeklindedir.



KAYNAKLAR

- Almajan, G. L., Barbuceanu, S. F., Bancescu, G., Saramet, I., Saramet, G., & Draghici, C. (2010). Synthesis and antimicrobial evaluation of some fused heterocyclic [1,2,4] triazolo [3,4-b][1,3,4] thiadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 6139-6146.
- Altıntop, M. D., Can, Ö. D., Demir, Ö. Ü., & Kaplancıklı, Z. A. (2016). Synthesis and evaluation of new 1, 3, 4-thiadiazole derivatives as antinociceptive agents. *Molecules*, 21(8), 1004.
- Ameen, H. A., & Qasir, A. J. (2012). Synthesis and preliminary antimicrobial study of 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiyadiazole derivatives. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21(1), 98-104.
- Azaam, M. M., Kenawy, E. R., El-din, A. S. B., Khamis, A. A., & El-Magd, M. A. (2018). Antioxidant and anticancer activities of α -aminophosphonates containing thiadiazole moiety. *Journal of Saudi Chemical Society*, 22(1), 34-41.
- Banerjee, R., Roy, D., & Banerjee, M., (2016). Synthesis and antibacterial activity study of some new 1,3,4-tiyadiazol derivatives. *Der Pharma Chemica*, 7(9), 17-21.
- Bekhit, A. A., Ashour, H. M. A., Ghany, Y. S. A., Bekhit, A. A., & Baraka, A. (2008). Synthesis and biological evaluation of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of 1H- pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(3), 456-463.
- Brand-Williams, w., Cuvelier, M. F., & Berset Lebensm, C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology*, 28(1), 25-30.
- Busch, M. (1894). Ueber eine neue Reaction zwischen Schwefelkohlenstoff und primären Hydrazinen, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 27(2), 2507-2520.
- Canlı, K., Cetin, B., Altuner, E. M., Türkmen, Y., Üzek, U., & Dursun, H. (2014). In vitro antimicrobial screening of *Hedwigia ciliata* var. *leucophaea* and determination of the ethanol extract composition by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 8, 2987-2998.
- Chandrakantha, B., Isloor, A. M., Shetty, P., Kun Fun, H. & Hegde, G., (2014). 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. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 71, 316-323.
- Chen, Z., Xu, W., Liu, K., Yang, S., Fan, H., Bhadury, P. S., Hu, D. Y., & Zhang, Y. (2010). Synthesis and antiviral activity of 5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-thiadiazole sulfonamides. *Molecules*, 15, 9046- 9056
- Chitale, S. K., Ramesh, B., Bhalgat, C. M., Jaishree, V., Puttaraj, C., Bharathi, & D. R. (2011). Synthesis and antioxidant screening of some novel 1, 3, 4-tiyadiazol derivatives. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 4(10), 1540-1544.
- Clinical and Laboratuary Standarts Institute (CLSI), (2018). Broth Dilution Procedures. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, CLSI M07-A10, 11th Ed., 950 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, 19087 USA, 38(2) 15-50.
- Demirbas, A., Sahin, D., Demirbas, N., & Karaoglu, S. A. (2009). Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4- triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(7), 2896-2903.
- Dogan, H. N., Duran, A., Rollas, S., Sener, G., Uysal, & M. K., Gulen, D. (2002). Synthesis of new 2,5-disubstituted1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities. *Bioorganic Medicinal Chememistry*, 10: 2893– 2898.
- Farshori, N. N., Banday, M. R., &Ahmad, A., Khan, A. U., & Rauf, A. (2010). Synthesis, characterization, and in vitro antimicrobial activities of 5-alkenyl/hydroxyalkenyl-2-phenylamine-1,3,4- oxadiazoles and thiadiazoles, *Bioorganic Medicinal Chememistry Letters*, 20, 1933-1938
- Foroumadi, A., Rineh, A., Emami, S., Siavoshi, F., Massarrat, S., &Safari, F. (2008). Syntheses and anti-depressant activity of 5-amino-1, 3,4-thiadiazole-2-thiol imines and thiobenzyl derivatives. *Bioorganic Medicinal Chememistry Letters*, 18:3315-20.
- Frankel, E. N., & Meyer, A. S. (2000). The problems of using one dimensional methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80(13), 1925-1941.
- Freund, M., & Schander, A. (1896). Zur Kenntniss des Thiourazols. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 29(3), 2506-2511.
- Früchtel, J. S., & Jung, G. (1996). Organic chemistry on solid supports. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 35(1), 17-42.

- Gadad, A. K., Mahajanshetti, C. S., Nimbalkar, S., & Raichurkar, A. (2000). Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhyazone/thiocyanato-6-arylimidazo [2,1-b]-1,3,4-thiadiazol-2-sulfonamide derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(9), 853-857
- Gan, X., Hu, D., Chen, Z., Wang, Y., & Song, B. (2017). Synthesis and antiviral evaluation of novel 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole-chalcone conjugates. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 27(18), 4298-4301.
- Guha, P. C. (1922). Constitution of the so-called dithio-urazole of martin freund. II. New methods of synthesis, isomerism and poly-derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 44(7), 1510-1517.
- Gupta, J. K., Dudhey, R., & Sharma, P. K. (2010). Synthesis and pharmacological activity of substituted 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Medichemonline*, 1, 1-9
- Gupta, J. K., Yadav, R. K., Dudhe, R., & Sharma, P. K. (2010). Recent advancements in the synthesis and pharmacological evaluation of substituted 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *International Journal of PharmTech Research*, 2(2), 1493-1507.
- Gupta, S. K., & Sharma, P. K. (2011). Synthesis and anti-inflammatory activity of disubstituted 1,3,4- thiadiazole. *International Journal of Drug Formulation and Research*, 2(2), 344-350.
- Gür, M., Muglu, H., Çavus, M. S., Güder, A., Sayiner, H. S., & Kandemirli, F. (2017). Synthesis, characterization, quantum chemical calculations and evaluation of antioxidant properties of 1,3,4-thiadiazole derivatives including 2- and 3-methoxy cinnamic acids , *Journal of Molecular Structure*, 1134, 40-50.
- Gür, M., Şener, N., Muğlu, H., Çavuş, M. S., Özkan, O. E., Kandemirli, F., & Şener, İ. (2017). New 1,3,4-thiadiazole compounds including pyrazine moiety: Synthesis , structural properties and antimicrobial features. *Journal of Molecular Structure*, 1139, 111-118.
- Hamad, N.S., Al-Haidery, N.H., Al-Masoudi, I.A., Sabri, M., Sabri, L., & Al-Masoudi, N.A.(2010). Amino acid derivatives, part 4: Synthesis and anti-HIV activity of new naphthalene derivatives. *Archiv der Pharmazie – Chemistry in Life Sciences*, 343, 397 – 403.
- Hassan, F. A. (2012). Synthesis and biological evaluation of 1,3,4-thiadiazole derivative on ome parameters of immunity and liver enzymes, *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2(1), 58-65

- Hoggarth, E. (1949). 251. Compounds related to thiosemicarbazide. Part II. 1-Benzoylthiosemicarbazides, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1163-1167.
- Hu, Y., Li, C. Y., Wang, X. M., Yang, Y. H., & Zhu, H. L. (2014). 1,3,4-Thiadiazole: synthesis, reactions, and applications in medicinal, agricultural, and materials chemistry. *Chemical Reviews*, 114(10), 5572-5610.
- Jalilian, A. R., Sattari, S., Bineshmarvasti, M., Daneshtalab, M., & Shafiee, A. (2003) Synthesis and in vitro antifungal and cytotoxicity evaluation of substituted 4,5-dihydronaphtho[1,2-*d*][1,2,3] thia(or seleno)diazoles. *Il Farmaco*, 58: 63-68.
- Jitendra, K. G., Ra Kesh, K.Y., & Rupesh., K. S. (2010). Recent advancements in the synthesis and pharmacological evaluation of substituted 1,4,3-thiadiazole derivatives. *International Journal of PharmTech Research*, 1493 – 1507
- Kadi, A. A., El-Brollosy, N. R., Al-Deeb, O. A., Habib, E. E., Ibrahim, T. M., & ElEmam, A. (2007). Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted 1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42: 235-242.
- Karabasanagouda, T., Adhikari, A. V., & Shetty, N. S. (2007). Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazolo [3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazines carrying thioalkyl and sulphonylphenoxy moieties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 521-529.
- Karaburun, A. Ç., Acar Çevik, U., Osmaniye, D., Sağlık, B. N., Kaya Çavuşoğlu, B., Levent, S. & Kaplancıklı, Z. A. (2018). Synthesis and evaluation of new 1, 3, 4-thiadiazole derivatives as potent antifungal agents. *Molecules*, 23(12), 3129.
- Keepers, T. R., Gomez, M., Celeri, C., Nichols, W. W., & Krause, K. M. (2014). Bactericidal activity, absence of serum effect, and time-kill kinetics of ceftazidime-avibactam against β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(9), 5297-5305.
- Khan, I., Ali, S., Hameed, S., Rama, N. H., Hussain, M. T., Wadood, A., Uddin, R., Ul-Haq, Z., Khan, A., Ali, S., & Choudhary, M. I. (2010). Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1, 2, 4-triazole and 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 45(11), 5200-5207.

- Kothawade, P., Bhalerao, R., Kulkarni, & G., Design. (2017). synthesis and evaluation of some novel thiadiazole and oxadiazole derivatives for their antidiabetic and antioxidant activity. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 1201-1211.
- Kumar, H., Javed, S. A., Khan, S. A., & Amir, M. (2008). 1, 3, 4-Oxadiazole/thiadiazole and 1, 2, 4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: synthesis and preliminary evaluation of biological properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(12), 2688-2698.
- Kumar, A., Amir, M., Ali, I., & Khan, S. A. (2009). Synthesis of Pharmaceutically important 1, 3, 4- tiyadiazole and imidazolinone derivatives as antimicrobials. *Indian Journal of Chemistry*, 4813, 1288-1293.
- Kushwaha, N., Kuchwaha, S. K., & Rai, A. K. (2012). biological activities of thiadiazole of thiadiazole derivatives, are view, *International Journal of ChemTech Research*, 4(2), 517 –531
- Kudelko, A., Olesiejuk, M., Luczynski, M., Swiatkowski, M., Sieranski, T., & Kruszynski, R. (2020). 1,3,4-Thiadiazole-containing azo dyes: synthesis, spectroscopic properties and molecular structure. *Molecules*, 25(12), 2822.
- Losanitch, S. M. (1922). CCCIII.—Decomposition of dithiocarbazinates. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 121, 2542-2545.
- Maddila, S., Gorle. S., Sampath, C. H., & Lavanya, P. (2016). Synthesis, antimicrobial, and antiinflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1- adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles, *Journal of Saudi Chemical Society*, 20, S306-S312.
- Masi, H. H., Gajjor, A. K., Savjani, J. K., & Masi, I. (2011). Synthesis and anticonvulsant activity of novel 2,5-disubstituted 1, 3, 4- tiyadiazole derivatives. *International Journal of PharmTech Research*, 3(4), 2017-2024.
- Mathew, V., Keshavayya, J., Vaidya, V. P., & Giles, D. (2007). Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo [3,4-b] -1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 823-840.
- Mathew, B., Chidambarnath, N., & Anbajghan, S. (2013). Discovery of some novel imines of 2-amino, 5-thio, 1, 3, 4-thiadiazole as mucomembranous protector., *Journal of Saudi Chemical Society*, 20, S426-S432.
- Mensor, L. L., Menezes, F. S., Leitão, G. G., Reis, A. S., Santos, T. C. D., Coube, C. S., & Leitão, S. G. (2001). Screening of Brazilian plant extracts for antioxidant

- activity by the use of DPPH free radical method. *Phytotherapy research*, 15(2), 127-130.
- Mirzaei, J., Siavoshi, F., Emami, S., Safari, F., Khoshay, M. R., & Shafiee, A. (2008). Synthesis and in vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of *N*-[5-(5-nitro-2- heteroaryl)1,3,4-thiadiazol-2- yl]thiomorpholines and related compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 1575-1580.
- Moshafi, M. H., Peymani, A., Foroumadi, A., Zabihi, M. R., & Doostishoar, F. (2019). Antibacterial activities of 5-nitro-2-uryl and 5-nitro-2-imidazolyl derivatives of 1, 3, 4-thiadiazole. *Internal Medicine and Medical Investigation Journal*, 4(2), 1-8.
- Muğlu, H., Şener, N., Emsaed, H. A. M., Özkınalı, S., Özkan, O. E., & Gür, M. (2018). Synthesis and characterization of 1,3,4-thiadiazole compounds derived from 4-phenoxybutyric acid for antimicrobial activities. *Journal of Molecular Structure*, 1174, 151-159.
- Muglu, H., Çavus, M. S., Bakır, T., & Yakan, H. (2019). Synthesis, characterization, quantum chemical calculations and antioxidant activity of new bis-isatin carbohydrazone and thiocarbohydrazone derivatives, *Journal of Molecular Structure*, 1196, 819-827.
- Muğlu, H., Gür, M., Ben Hsin, M. A. M., Şener, N., Emsaed, H. A. M., Özkınalı, S., Özkan, O. E., & Şener, I (2019). Synthesis and Characterization of Some New 1,3,4-thiadiazole compounds derived from 3,4-(methylenedioxy)cinnamic acid and their antimicrobial Activities. *Letters in Organic Chemistry*, 16(10), 825-836.
- Muğlu, H., Yakan, H., & Shouaib, H.A. (2020). New 1,3,4-thiadiazoles based on thiophene-2-carboxylic acid: Synthesis, characterization, and antimicrobial activities. *Journal of Molecular Structure*, 1203, 127470.
- Mullican, M.D., Wilson, M.W., Connor, D.T., Kostlan, C.R., Schrier, D.J., & Dyer, R.D. (1993). Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,2,4-triazoles as orally-active nonulcerogenic antiinflammatory agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 1090-1099.
- Naik, N., Kumar, H. V., & Vidyashree, B. P. (2011). Synthesis and evaluation of antioxidant potential of novel isatin analogues, *Journal of Pharmacy Research*, 4(8), 2686-2689
- Naskar, A., Singha, T., Guria, T., Singh, J., Kumar, A. B., & Maity TK. (2015). Synthesis, characterization and evaluation of anticancer activity of some new schiff bases of 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(3), 397-402.

- Önkol, T., Doğruer, D. S., Uzun, L., Adak, S., Özkan, S., & Fethi Şahin, M. (2008). Synthesis and antimicrobial activity of new 1, 2, 4-triazole and 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 23(2), 277-284.
- Panday, A., Dewangan, D., Verma, S., Mishra, A., & Dubey, R. D. (2011). Synthesis of Schiff base of 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazole and its analgesic, anti-inflammatory, antibacterial and antitubercular activity. *International Journal of ChemTech Research*, 3(1), 178-184.
- Patel, H. M., Noolvi, M. N., Sethi, N. S., Gadad, A. K., & Cameotra, S. S. (2017). Synthesis and antitubercular evaluation of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives, *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S996-S1002.
- Pattan, S. R., Kittur, B. S., Sastry, B. S., Jadav, S. G., Thakum, D. K., Madamwar, S. A., & Shinde, H. V. (2011). Synthesis and evaluation of some novel 1, 3, 4 – tiyadiazole for antidiabetic activity. *Indian Journal Of Chemistry*, 50(B): 615-618.
- Pintilie, O., Profire, L. S., unel, V., Popa, M., & Pui, A. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole compounds having a D,L-methionine moiety. *Molecules*, 12, 103-113.
- Pulvermacher, G. (1894). Ueber einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazids und Umsetzungsproducte derselben. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 27(1), 613-630.
- Qafsaoui, W., Taouil, A. E., Kendig, M. W., Heintz, O., Cachet, H., Joiret, S., & Takenouti, H. (2019). Corrosion protection of bronze using 2, 5-dimercapto-1, 3, 4-thiadiazole as organic inhibitor: spectroscopic and electrochemical investigations. *Journal of Applied Electrochemistry*, 49(8), 823-837.
- Rahman, D. E. A., & Mohamed, K. O. (2014). Synthesis of novel 1,3,4- thiadiazole analogues with expected anticancer activity. *Der Pharma Chemica* , 6(1), 323-335
- Rahmani, H., & Meletis, E. (2020). Corrosion inhibition of brazing Cu-Ag alloy with 1,2,3-benzotriazole and 2,5-dimercapto-1,3,4-thiadiazole. *Corrosion Journal of Science and Engineering*. <https://doi.org/10.5006/3642>
- Raj, M. M., Patel, H. V., Raj, L. M., & Patel, N. K. (2013). Synthesis and biological evaluation of some new 1,3,4-thiadiazole derivatives for their antimicrobial activities. *Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 3(3):814-820.

- Rauckyte-Žak, T., & Szejniuk, B. (2011). Influence of 1,3,4-thiadiazole derivatives on the biological activity of the selected environmental bacteria. *Ecological Chemistry and Engineering. A*, 18(12), 1691-1704.
- Rezki, N., Al-Yahyawi, A. M., Bardaweel, S. K., Al-Blewi, F. F., & Aouad M. R. (2015). Synthesis of novel 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles clubbed 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole and/or Schiff base as potent antimicrobial and antiproliferative agents. *Molecules*, 20(9), 16048–16067.
- Salomao K., Souza, E. M., Carvalho, S. A., Silva, E. E., Fraga, C. A. M., Barbosa, H. S., & Castro, S. L. (2010). *In vitro* and *in vivo* activity of 1,3,4-thiadiazole-2-arylhydrazone derivatives of megazol on *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54, 2023–2031.
- Samel, A. B., & Pai, N. R. (2010). Synthesis of novel aryloxypropanoylthiadiazoles as potential antihypertensive agents. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 57, 1327-1330.
- Schenone, S., Brullo, C., Bruno, O., Bondavalli, F., Ranise, A., Filippelli, W., Rinaldi, B., Capuano, A., & Falcone, G. (2006). New 1, 3, 4-thiadiazole derivatives endowed with analgesic and anti-inflammatory activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(6), 1698-1705.
- Seelam, N., Shrivastava, S. P., & Prasanthi, S. (2013). Synthesis and antimicrobial activity of some novel fused heterocyclic moieties, *Organic Communications*, 6(2), 78-85.
- Shouaib, H. A. A. (2017). Bazi Tiyofen-2-Karboksilik Asit Türevi 1,3,4-Tiyadiazol Bileşiklerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Antifungal Aktivitelerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, *Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*. Kastamonu.
- Siddiqui, N., & Ahsan, W. (2011). Synthesis, anticonvulsant and toxicity screening of thiazolyl– thiadiazole derivatives, *Medicinal Chemistry Research*, 20, 261-268.
- Sobhi, M., & Gomha, S. M. (2011). Synthesis under microwave irradiation of [1,2,4] triazolo [3,4-b] [1,3,4]thiadiazoles and other diazoles bearing indole moieties and their antimicrobial evaluation. *Molecules*, 16(10), 8244-8256.
- Swamy, S. N., Basappa, P. B. S., Prabhuswamy, B., Doreswamy, B. H., & Prasad, J. S. (2006). Synthesis of pharmaceutically important condensed heterocyclic 4,6-disubstituted-1,2,4- triazolo-1,3,4-thiadiazole derivatives as antimicrobials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 531-538.

- Syed, M. A., Ramappa, A. K., & Alegaon, S. (2013). Synthesis and evaluation of antitubercular and antifungal activity of some novel 6-(4-substituted aryl)-2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 6(3), 47-51.
- Tahghighi, A., Razmi, S., Mahdavi, M., Foroumadi, P., Ardestani, S.K., & Emami, S. (2012). Synthesis and anti-leishmanial activity of 5-(5-nitrofur-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amines containing *N*-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl] moieties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 50, 124-128.
- Talath, S., & Gadad, A. K. (2006). Synthesis, antibacterial and antitubercular activities of some 7-[4-(5-amino-[1, 3, 4]thiadiazole-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]fluoroquinolonic derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41(8), 918-924.
- Tehranchian, S., Akbarzadeh, T., Fazeli, M. R., Jamalifar, H., & Shafiee, A. (2005). 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. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 15, 1023-1025.
- Tu, G., Li, S., Huang, H., Li, G., Xiong, F., Mai, X., Zhu, H., Kuang, B., & Xu, W. F. (2008). Novel aminopeptidase *N* inhibitors derived from 1,3,4-thiadiazole scaffold. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 16(14), 6663-6668.
- Usman, H., Haruna, A.K., Akpulu, I.N., Ilyas, M., Ahmadu, A.A. & Musa, Y.M. (2005). Phytochemical and antimicrobial screenings of the leaf extracts of *Celtis integrifolia* Lam. *Journal of Tropical Biosciences*, 5(2), 72-76.
- Volleková, A., Kòst'álovà, D. & Sochorová, R. (2001). Isoquinoline alkaloids from *Mahonia aquifolium* Stembark is active against *Malassezia* spp. *Folia Microbiologica*, 46, 107-111.
- Wiegand, I., Hilpert, K., & Hancock R. E. (2008). Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Natural Protocols*, 3(2), 163-167.
- Williams, D. H., & Fleming, I. (1989). Spectroscopic Methods in Organic Chemistry, McGraw-Hill Book Company: London, pp. 35-142.
- Yang, X. H., Wen, Q., Zhao, T. T., Sun, J., Li, X., Xing, M., Lu, X., & Zhu, H. L., (2012). Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of cinnamic acyl 1,3,4-thiadiazole amide derivatives as novel antitubulin agents. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 20(3), 1181-1187.
- Young, G., & Eyre, W. (1901). III.—Oxidation of benzal thiosemicarbazone. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 79, 54-60.

- Yusuf, M., Khan, R., & Ahmed, B. (2008). Syntheses and anti-depressant activity of 5-amino-1, 3, 4-thiadiazole-2-thiol imines and thiobenzyl derivatives. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 16, 8029–8034.
- Zheng, K. B., He, J., & Zhang, J. (2008). Synthesis and antitumor activity of *N*-acetylamino-(5-alkyl/aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)-5-fluorouracil derivatives, *Chinese Chemical Letters*, 19, 1281-1284.
- Zong, G., Zhao, H., Jiang, R., Zhang, J., Liang, X., Baoju, Li., Shi, Y., & Wang, D. (2014). Design synthesis and bioactivity of novel glycosyl thiadiazole derivatives. *Molecules*, 19, 7832-7849



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : MOHAMED AB. KHALIFA IBRAHIM
Doğum Yeri ve Yılı : Tripoli/Libya 19.09.1989
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : ma.kik@yahoo.com



Eğitim Durumu

Lise : Agricultural project- Sciences of life (Biology-2007)
Lisans : Medical Laboratory - Higher Institute for Health Professions,
Abu Saleem