

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**





KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ORCID : - - -

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde

Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : / /

Tezin Savunma Tarihi : / /

Tez Danışmanı :

ORCID : - - -

Trabzon

ÖNSÖZ

117Z422 no'lu TÜBİTAK ve FHD-2020-8837 no'lu Karadeniz Teknik Üniversitesi BAP projesi tarafından desteklenen bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir ve Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında “Yüksek Lisans Tezi” olarak hazırlanmıştır.

Tez konusunu belirleyip, çalışmalarım sırasında karşılaştığım bütün problemlerin aşılmasında beni yönlendirip her türlü desteği ve imkânı sağlayan, değerli bilgilerinden yararlandığım, danışman hocam Doç. Dr. Hacer BAYRAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım aynı zamanda manevi desteklerini de eksik etmeyen hocalarım, Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ ve Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ'a, maddelerimizin antimikrobiyal aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Prof. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU'na, antioksidan kapasitelerinin belirlenmesi için incelemeleri gerçekleştiren Öğr. Gör. Mehtap ER KEMAL'e teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında her aşamada benimle ilgilenip manevi desteğini esirgemeyen değerli hocamlarım Dr. Serap BAŞOĞLU ÖZDEMİR ve Dr. Öğr. Üyesi Arif MERMER'e teşekkür ederim. Aynı zamanda her türlü yardım ve desteklerinden ötürü değerli grup arkadaşlarım, Aslıhan AYVAZ, İrem ŞEN ve İmane AZAFAD'a teşekkür ederim.

Hayatımın ve çalışmalarımın her evresinde maddi ve manevi her türlü desteklerini esirgemediği sunan her zaman yanımda olan sevgili aileme teşekkür ederim.

Ebru TAFLAN

Trabzon 2020

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “İmidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol Türevi Hibrit Bileşiklerin ve Bazı Substitue Aromatik Schiff Bazlarının Sentezi, Antimikrobiale ve Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Hacer BAYRAK sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 08/09/2020

Ebru TAFLAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XIV
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ	XV
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş.....	1
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR.....	13
2.1. Deneysel Çalışmalar	13
2.2. Bulgular.....	19
2.2.1. 4-(5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzen-1,2-diol (45).....	19
2.2.2. 4-(6-Aril-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)benzen-1,2-diol (46a, 46b) Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi.....	20
2.2.2.1. 4-(6-Fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)benzen-1,2-diol (46a)	20
2.2.2.2. 4-[6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzen-1,2-diol (46b).....	21
2.2.3. 7-(4-{[2-(3,4-Dihidroksifenil)-6-arilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (47a, 48a) ve 1-siklopropil-7-(4-{[2-(3,4-dihidroksifenil)-6-arilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (47b, 48b) Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi.....	22
2.2.3.1. 7-(4-{[2-(3,4-Dihidroksifenil)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (47a).....	22
2.2.3.2. 7-(4-{[2-(3,4-Dihidroksifenil)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (48a).....	23

2.2.3.3.	1-Siklopropil-7-(4-{[2-(3,4-dihidroksifenil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (47b)	24
2.2.3.4.	1-Siklopropil-7-(4-{[2-(3,4-dihidroksifenil)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (48b).....	25
2.2.4.	4-[5-(<i>Amin</i> -4-ilmetil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzen-1,2-diol (49a-49e) Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi	25
2.2.4.1.	4-[5-(Morfolin-4-ilmetil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzen-1,2 diol (49a)	26
2.2.4.2.	4-[6-Fenil-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzene-1,2-diol (49b)	27
2.2.4.3.	4-{6-Fenil-5-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il}benzen 1,2-diol (49c).....	27
2.2.4.4.	4-[5-(1 <i>H</i> -indol-1-il)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzen-1,2-diol (49d)	28
2.2.4.5.	4-{6-Fenil-5-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il}benzen-1,2-diol (49e)	28
2.2.5.	4-[6-(4-Klorofenil)-5-(<i>amin</i> -4-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol-2-il]benzen-1,2-diol (50a-50e) Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi	29
2.2.5.1.	4-[6-(4-Klorofenil)-5-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadi azol-2-il]benzen-1,2-diol (50a)	30
2.2.5.2.	4-[6-(4-Klorofenil)-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzen-1,2-diol (50b).....	30
2.2.5.3.	4-{6-(4-Klorofenil)-5-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il}benzen-1,2-diol (50c)	31
2.2.5.4.	4-[6-(4-Klorofenil)-5-(1 <i>H</i> -indol-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzen-1,2-diol (50d).....	32
2.2.5.5.	4-{6-(4-Klorofenil)-5-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-2-il}benzen-1,2-diol (50e).....	32
2.2.6.	Etil (2,4,6-Trinitrofenoksi)asetat (63).....	33
2.2.7.	2.2.7. 2-(2,4,6-Trinitrofenoksi)asetohidrazid (64)	34
2.2.8.	N ¹ -[(Aril)metilen]-2-(2,4,6-trinitrofenoksi)asetohidrazid (65a-65e) Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi.....	35

2.2.8.1.	N'-[(2-Hidroksifenil)metilen]-2-(2,4,6-trinitrofenoksi)asetohidrazid (65a)	35
2.2.8.2.	N'-[(2-Hidroksi-5-metoksifenil)metilen]-2-(2,4,6-trinitrofenoksi)asetohidrazid (65b)	35
2.2.8.3.	N'-[(4-Hidroksi-3-metoksifenil)metilen]-2-(2,4,6-trinitrofenoksi)asetohidrazid (65c)	36
2.2.8.4.	N'-[(2,4,6-Trihidroksi)metilen]-2-(2,4,6-trinitrofenoksi)asetohidrazid(65d)	37
2.2.8.5.	N'-[(4-Metoksifenil)metilen]-2-(2,4,6-trinitrofenoksi)asetohidrazid (65e)	37
2.3.	Antimikrobiyal Aktivite/Duyarlılık Çalışmaları	38
2.3.1.	Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi	39
2.3.2.	Minimal İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Yöntemi	40
2.4.	Antioksidan Aktivite Tayini	41
2.4.1.	DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) - Radikal Temizleme Aktivitesi	41
2.4.2.	FRAP - Plazmanın Ferrik İndirgeme Yeteneği	41
3.	TARTIŞMA	43
3.1.	Sentez	43
3.2.	Biyolojik Aktivite	49
3.2.1.	Antimikrobiyal Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi	49
3.3.	Antioksidan Aktivite Sonuçları	50
4.	SONUÇLAR	51
5.	ÖNERİLER	53
6.	KAYNAKLAR	54
7.	EKLER	61
ÖZGEÇMİŞ		

ÖZET

İMİDAZO[2,1-b][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVİ HİBRİT BİLEŞİKLERİN VE BAZI
SUBSTİTUE AROMATİK SCHIFF BAZLARININ SENTEZİ, ANTİMİKROBİAL VE
ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Ebru TAFLAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Hacer BAYRAK
2020,60 Sayfa, 39 Sayfa Ek

Çalışmanın birinci bölümünde 3,4-dihidroksibenzoik asitten yola çıkılarak İmidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (İTD) (46a ve 46b) kaynaşmış halka çekirdeği içeren yapıların sentezi gerçekleştirilmiş olup iki farklı seride farklı sekonder aminler kullanılarak karşılık gelen Mannich bazları (47 – 50 nolu bileşikler) InCl_3 katalizörü varlığında sentezlendi. Sentezlenen Mannich bazları içerisinde florokinolon sınıfı ilaçlardan olan Norfloksazin ve Siprofloksazin bileşikler de mevcut olup hedeflenen ürünlerde (47a, 47b, 48a ve 48b) farmakofor olarak yer almıştır. Ayrıca morfolin, tiyomorfolin, fenilpiperazin, 1-(2-pirimidil)piperazin ve indol aminleri de kullanılarak formaldehit ile İTD C5 konumunda grupların yapıya dahil edilmesi sağlandı (49a-49e ve 50a-50e). Sentezlenen tüm bileşikler bazı test mikroorganizmalarına karşı standart ilaçlarla kıyasla antimikrobiyal aktiviteleri incelendi. Ayrıca FRAB ve DPPH yöntemleri ile antioksidan kapasiteleri incelendi. İkinci bölümünde ise yapısında nitro grupları bulunan pikrik asitten (62) yola çıkılarak Schiff bazlarının (65a-65e) eldesi için ara başlangıç maddesi olacak olan asetohidrazit türevi (64) bileşiğinin eldesi, sırasıyla etilbromoasetat ve hidrazinhidrat ile muamele edilerek gerçekleştirildi. Ardından hedef üründe farklı substitue aromatik aldehitlerle (salisilaldehit, 5-metoksisalisilaldehit, vanillin, anisalaldehit ve 2,4,6-trihidroksibenzaldehit) Schiff bazları elde edildi. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve LC-MS spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: İmidazo[2,1-b][1,3,4]Tiyadiazol, Mannich bazı, Norfloksazin, Siprofloksazin, Pikrik asit, Schiff bazı, Antimikrobiyal aktivite, Antioksidan kapasitesi

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS AND DETERMINATION OF ANTIMICROBIAL AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF IMIDAZO[2,1-b][1,3,4]THIADIAZOLE DERIVATIVE HYBRID COMPOUNDS AND SOME SUBSTITUTED AROMATIC SCHIFF BASES

Ebru TAFLAN

Karadeniz Technical University
Institute of Nature Sciences
Department of Chemistry
Supervisor: Doç. Dr. Hacer BAYRAK
2020, 60 Pages, 39 Pages Appendix

In the first part of the study, the synthesis of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole (ITD) (46a and 46b) ring core fused starting from 3,4-dihydroxybenzoic acid was carried out in two different series. The corresponding Mannich bases (compounds 47 - 50) were synthesized in the presence of InCl_3 catalyst using different secondary amines. Norfloxacin and Ciprofloxacin compounds, which are fluoroquinolone drugs, are also included in the synthesized Mannich bases (47a, 47b, 48a and 48b) as pharmacophores. In addition, morpholine, thiomorpholine, phenylpiperazine, 1-(2-pyrimidyl)piperazine and indole amines were used to incorporate groups into the structure with formaldehyde at the ITD C5 position (49a-49e and 50a-50e). All the synthesized compounds were analyzed for their antimicrobial activities compared to standard drugs against some test microorganisms. In addition, antioxidant capacities were examined with FRAB and DPPH methods. In the second part, starting from picric acid (62) with nitro groups in its structure, the aceto-hydrazone derivative (64) compound, which will be an intermediate starting material for the acquisition of Schiff bases (65a-65e), was carried out by treatment with ethylbromoacetate and hydrazinhydrate, respectively. Then, Schiff bases were obtained with different substituted aromatic aldehydes (salicylaldehyde, 5-methoxysalicylaldehyde, vanillin, anisaldehyde and 2,4,6-trihydroxybenzaldehyde) in the target product. The structures of all synthesized compounds were characterized by FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve LC-MS spectroscopic methods.

Keywords: Imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole, Mannich base, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Picric acid, Schiff base, Antimicrobial activity, Antioxidant capacity

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.	45 nolu bileşiğin reaksiyon mekanizması 44
Şekil 2.	46 nolu türevlerin reaksiyon mekanizması 45
Şekil 3.	47 – 50 nolu Mannich ürünlerine ait reaksiyon mekanizması 46
Şekil 4.	65a-65e nolu Schiff bazlarının reaksiyon mekanizması 48
Şekil 5.	65a-65e Nolu bileşikler <i>E/Z</i> geometrik izomerleri 48
Ek Şekil 1.	45 No'lu Bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm) .. 61
Ek Şekil 2.	45 No'lu Bileşiğin ¹ H NMR-D ₂ O Spektrumu (400 MHz) (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm) 61
Ek Şekil 3.	45 No'lu Bileşiğin ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm) 62
Ek Şekil 4.	45 No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu 62
Ek Şekil 5.	46a No'lu Bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm) 63
Ek Şekil 6.	46a No'lu Bileşiğin ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm) 63
Ek Şekil 7.	46a No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu..... 64
Ek Şekil 8.	46b No'lu Bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm) 64
Ek Şekil 9.	46b No'lu Bileşiğin ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm) 65
Ek Şekil 10.	46b No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu 65
Ek Şekil 11.	47a No'lu Bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm) 66
Ek Şekil 12.	47a No'lu Bileşiğin ¹ H NMR-D ₂ O Spektrumu (400 MHz) (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm) 66
Ek Şekil 13.	47a No'lu Bileşiğin ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm) 67
Ek Şekil 14.	47a No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu..... 67
Ek Şekil 15.	48a No'lu Bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm) 68
Ek Şekil 16.	48a No'lu Bileşiğin ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm) 68
Ek Şekil 17.	48a No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu..... 69

Ek Şekil 18.	47b No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	69
Ek Şekil 19.	47b No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	70
Ek Şekil 20.	47b No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu	70
Ek Şekil 21.	48b No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	71
Ek Şekil 22.	48b No'lu Bileşiğın ^1H NMR-D $_2\text{O}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	71
Ek Şekil 23.	48b No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	72
Ek Şekil 24.	48b No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu	72
Ek Şekil 25.	49a No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	73
Ek Şekil 26.	49a No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (Piridin- d_5 , δ ppm) ..	73
Ek Şekil 27.	49a No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	74
Ek Şekil 28.	49a No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (Piridin- d_5 , δ ppm)	74
Ek Şekil 29.	49a No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	75
Ek Şekil 30.	49b No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	75
Ek Şekil 31.	49b No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	76
Ek Şekil 32.	49b No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu	76
Ek Şekil 33.	49c No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	77
Ek Şekil 34.	49c No'lu Bileşiğın ^1H NMR-D $_2\text{O}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	77
Ek Şekil 35.	49c No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	78
Ek Şekil 36.	49d No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	78
Ek Şekil 37.	49d No'lu Bileşiğın ^1H NMR-D $_2\text{O}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	79
Ek Şekil 38.	49d No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu	79
Ek Şekil 39.	49e No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	80
Ek Şekil 40.	49e No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	80
Ek Şekil 41.	49e No'lu Bileşiğın ^1H NMR-D $_2\text{O}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	81

Ek Şekil 42.	49e No'lu Bileşiğın ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	81
Ek Şekil 43.	49e No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	82
Ek Şekil 44.	50a No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	82
Ek Şekil 45.	50a No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	83
Ek Şekil 46.	50a No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	83
Ek Şekil 47.	50b No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	84
Ek Şekil 48.	50b No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	84
Ek Şekil 49.	50b No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu	85
Ek Şekil 50.	50c No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	85
Ek Şekil 51.	50c No'lu Bileşiğın ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	86
Ek Şekil 52.	50c No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	86
Ek Şekil 53.	50c No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	87
Ek Şekil 54.	50d No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	87
Ek Şekil 55.	50d No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu	88
Ek Şekil 56.	50e No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	88
Ek Şekil 57.	50e No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	89
Ek Şekil 58.	50e No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	89
Ek Şekil 59.	63 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) ..	90
Ek Şekil 60.	63 No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	90
Ek Şekil 61.	63 No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu	91
Ek Şekil 62.	64 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) ..	91
Ek Şekil 63.	64 No'lu Bileşiğın ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	92
Ek Şekil 64.	64 No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	92
Ek Şekil 65.	65a No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	93

Ek Şekil 66.	65a No'lu Bileşiğın ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	93
Ek Şekil 67.	65a No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	94
Ek Şekil 68.	65b No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	94
Ek Şekil 69.	65b No'lu Bileşiğın ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	95
Ek Şekil 70.	65b No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	95
Ek Şekil 71.	65c No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	96
Ek Şekil 72.	65c No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	96
Ek Şekil 73.	65d No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	97
Ek Şekil 74.	65d No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	97
Ek Şekil 75.	65e No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	98
Ek Şekil 76.	65e No'lu Bileşiğın ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	98
Ek Şekil 77.	65e No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)	99

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 45-50e Bileşiklerine ait Antimikrobiyal Aktivite Tayin Sonuçları	40
Tablo 2. 45-50e DPPH ve FRAP Yöntemi ile Bileşiklerin Antioksidan Aktiviteleri	42



KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

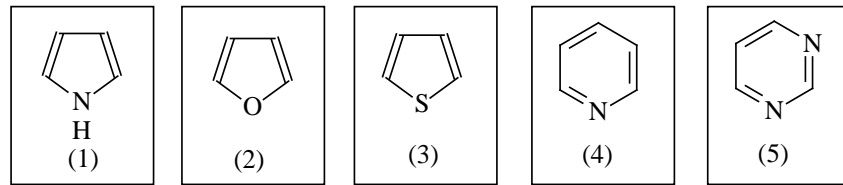
APT	: Karbon Türünü Belirten Spektrum
bs	: Broad singlet (geniş tekli yarıлма)
d	: Dublet
D ₂ O	: Dötero dimetil sülfoksit
DMF	: <i>N,N</i> -Dimetil Formamit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Dötero Dimetil Sülfoksit
e.n	: Erime noktası
FT-IR	: Furier Transfer-Infrared Spektroskopisi
Hz	: Hertz
İTD	: İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol
TSK	: Tiyosemikarbazit
<i>J</i>	: Jromanyetik sabit
mmol	: Milimol
m	: Multiplet
mL	: Mililitre
s	: Singlet (tekli yarıлма)
POCl ₃	: Fosforoksiklorür veya fosfor (v) oksiklorür
°C	: Santigrat derece
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C NMR	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
InCl ₃	: İndiyum(III)klorür
NaHCO ₃	: Sodyum bikarbonat
HCHO	: Formaldehit
H ₂ SO ₄	: Sülfürik asit
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
NH ₃	: Amonyak
EBA	: Etil bromoasetat
TEA	: Trietil amin
THF	: Tetrahidrofuran
İTK	: İnce tabaka kromatografisi

1. GENEL BİLGİLER

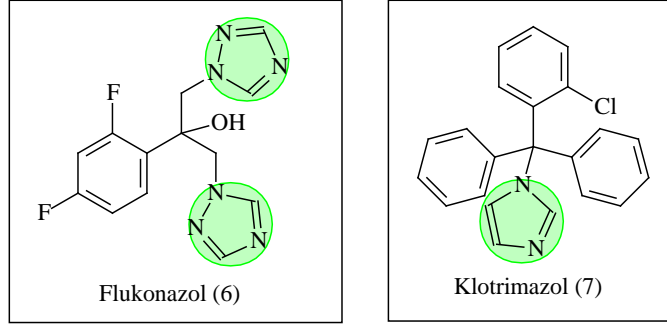
1.1. Giriş

Kökeni organik sentez ve tıbbi kimyaya dayanan heterosiklik ya da bir başka ifade ile heterohalkalı bileşikler organik kimyanın temel bir bölümünü oluşturur. Ayrıca heterosiklik bileşikler, üretilen çoğu ilacın ortak bir yapısal birimini de oluşturduğu bilinmektedir. Önemli kimyasal, biyomedikal ve endüstriyel uygulamalara sahip organik bileşiklerin en büyük çeşitliliğini temsil ederler. Çok sayıda doğal üründe, boyada, çeşitli ilaçlarda ve ilgili farmasötik olarak aktif maddelerde bulunurlar. Doğada vitaminler, hormonlar, alkaloidler ve birçok doğal ürünün bir parçası olarak bulunan önemli bir bileşik sınıfıdır. Kısaca heterosiklik bileşikler tıp, tarım ve sanayi gibi farklı alanlarda kullanılan geniş bir bileşik sınıfını oluşturmaktadır [1, 2].

En yaygın heterosiklik bileşikler, azot (N), oksijen (O) veya kükürt (S) heteroatomlarını içeren beş veya altı üyeli halkaya sahip yapılardır. Pirel (1), furan (2), tiyofen (3), piridin (4), pirimidin (5) vb. yapılar örnek olarak verilebilir. Ayrıca bu yapıların kaynaşmış azol sınıfı heterosiklik bileşikleri hem kimyasal hem de biyolojik olarak ilgi çekici çalışma alanlarını oluşturmaktadır [2, 3].

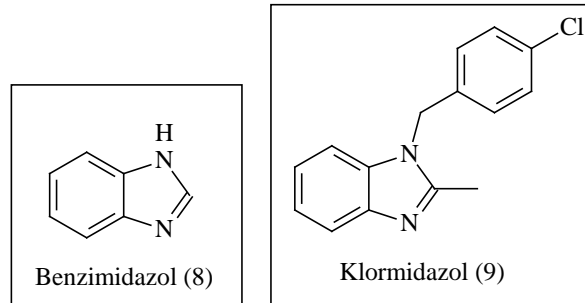


Azol sınıfı bileşikler literatürde sıklıkla kullanılan önemli biyoaktif özellik gösteren bileşiklerdir. Triazol, oksadiazol ya da tiyadiazol bileşikleri medisinale kimyada kullanılan çok önemli bileşiklerdir. Son on yılda, farmakoloji alanında temel ve klinik çalışmalarda antifungal özellik gösteren birçok yeni azol türevi bileşikler sentezlenmiştir ve sentezlenmeye de devam edilmektedir. Azol grubu içeren antifungal ilaçlar Flukonazol (6), Klotrimazol (7) vb. dermatofitlerin neden olduğu yüzeysel mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [4].

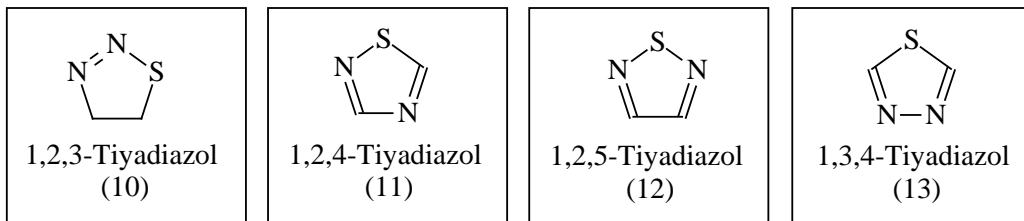


Flukonazol (6), kriptokokal menenjit tedavisi için kullanılan ve mükemmel merkezi sinir sistemi (MSS) (CNS) penetrasyonuna sahiptir [5]. Klotrimazol (7) ise vajinal mantar enfeksiyonlarını ve oral pamukçuk dahil olmak üzere saçkıran türlerini tedavi etmek için kullanılan antifungal özellikteki bir ilaçtır.

Bir azol bileşiği olan benzimidazol (8) 1944'te Woolley tarafından sentezlenmiş olup antifungal özellik sergilediği kanıtlanarak yayınlanmıştır. Bununla birlikte araştırmacılar bu yapı üzerine yoğunlaşarak türevlerini sentezlediler. Bu türevlerden klormidazol (9), 1958 yılında topikal tedavisinde kullanılan azol sınıfı antifungal etki gösteren bir ilaç olmuştur [6].

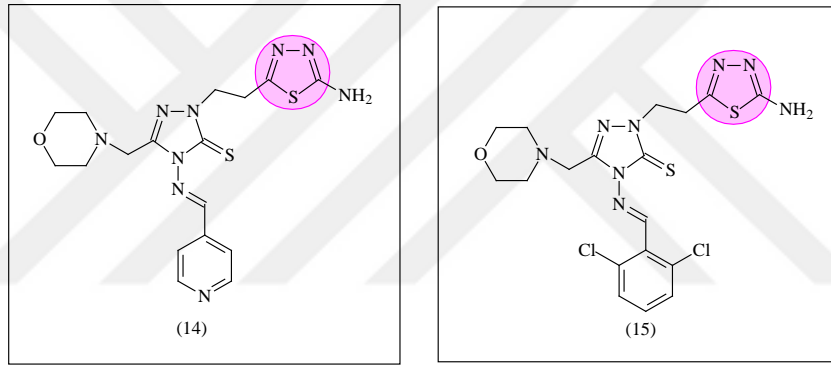


Tiyadiazoller, kükürt ve azot atomu içeren beş üyeli bir halka sistemidir. Dört izomerik formu mevcut olup 1,2,3-tiyadiazol (10), 1,2,4-tiyadiazol (11), 1,2,5-tiyadiazol (12), 1,3,4-tiyadiazol (13) olarak aşağıda özetlenmiştir [7, 8].

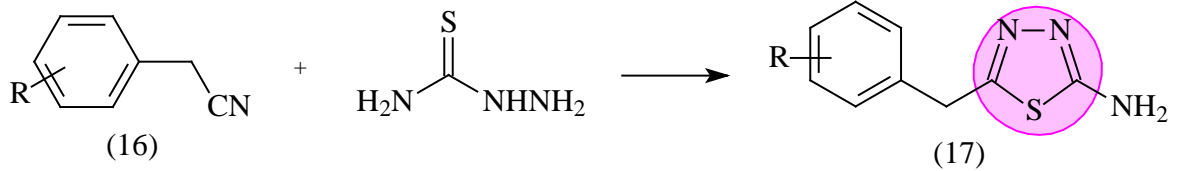


1,3,4-Tiyadiazoller (13) ve bunların türevleri, organik ve analitik kimyada, endüstriyel uygulamalarda ve tıpta metal bağlayıcı ajanlar ve korozyon inhibitörleri olarak kullanılan önemli heterosiklik bileşiklerin yapı taşlarıdır [9]. 1,3,4-Tiyadiazoller, geniş türde biyolojik aktivite özellik göstermelerinden dolayı popüler bir araştırma konusu haline gelmiştir ve araştırmacıların ilgisini çekmiştir [10]. Bu temel yapıyı içeren bileşikler, antimikrobiyal, antitüberküloz, antiinflamatuvar, antikonvülzanlar, antihipertansif, antioksidan, antikanser, antifungal ve karbonik anhidraz inhibitör özellikler dahil olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptirler [11].

Daha önceki çalışmalarımızda yapısında 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren 14 ve 15 nolu bileşikler iyi derecede antitüberküloz aktivite gösterdiği 2019 yılı yayınında belirtilmiştir [12].



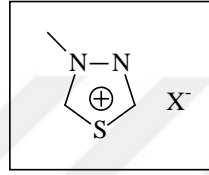
Er ve arkadaşları da yapısında tiyadiazol halkası bulunan ve biyoaktif ürünler elde etmek için ileri reaksiyonlara başlangıç maddesi olan bileşikler elde etmiştir (Denklem 1) [13].



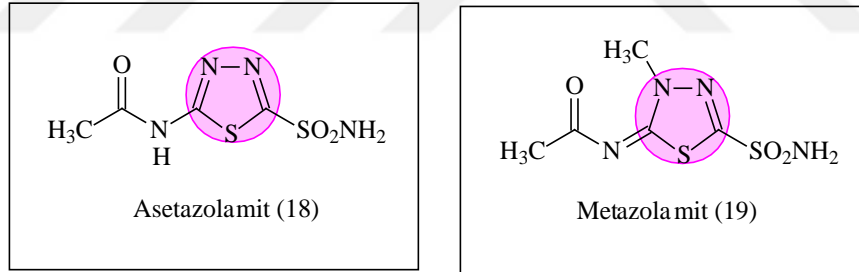
Denklem 1

1,3,4-Tiyadiazol türevlerinin biyolojik aktivitelerinin, halkanın güçlü aromatikliğine bağlı olduğunu ve bu da beş üyeli halka sistemine büyük *in vivo* stabilite ve insanlar da dahil

olmak üzere daha yüksek omurgalılar için düşük toksisite sağladığı varsayılmaktadır. Ayrıca 1,3,4-tiyadiazol türevleri mezo-iyonik tuzlar üretebilir. Mezo-iyonik sistem, p ve π elektronların bir sekstetine (altılı sisteme) ve resmi negatif yük ile dengelenmiş pozitif yüke sahip olan bir pentatomik heterosiklik halka içerir. Dahili yüklerine rağmen, mezo-iyonik bileşikler nötrdür ve hücre zarları geçebilir ve bu da 1,3,4-Tiyadiazol türevlerinin iyi hücre geçirgenliğine katkıda bulunur. 1,3,4-Tiyadiazollerin mezo-iyonik doğası, bu bileşiklerin biyomoleküllerle (örn. DNA ve proteinler) güçlü bir şekilde etkileşime girmesini sağlar [14].

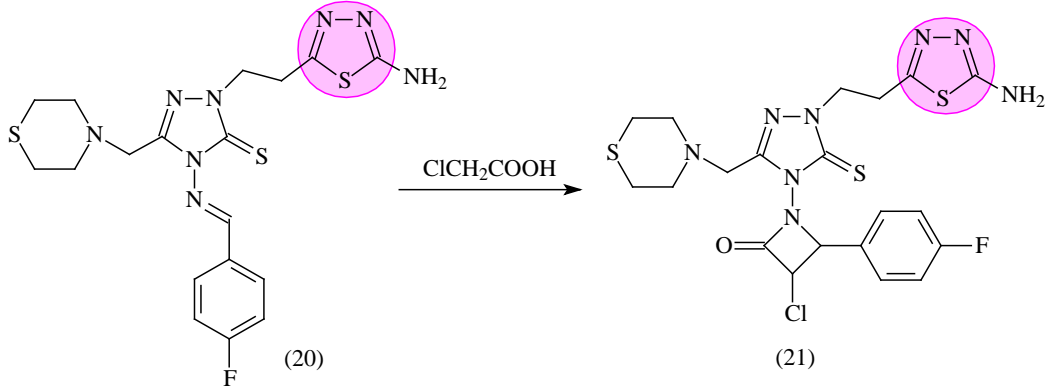


Günümüzde en çok klinik tıpta kullanılan 1,3,4-tiyadiazol içeren bileşikler karbonik anhidraz inhibitörleri olarak asetazolamid (18) ve metazolamid (19)'dir [7].

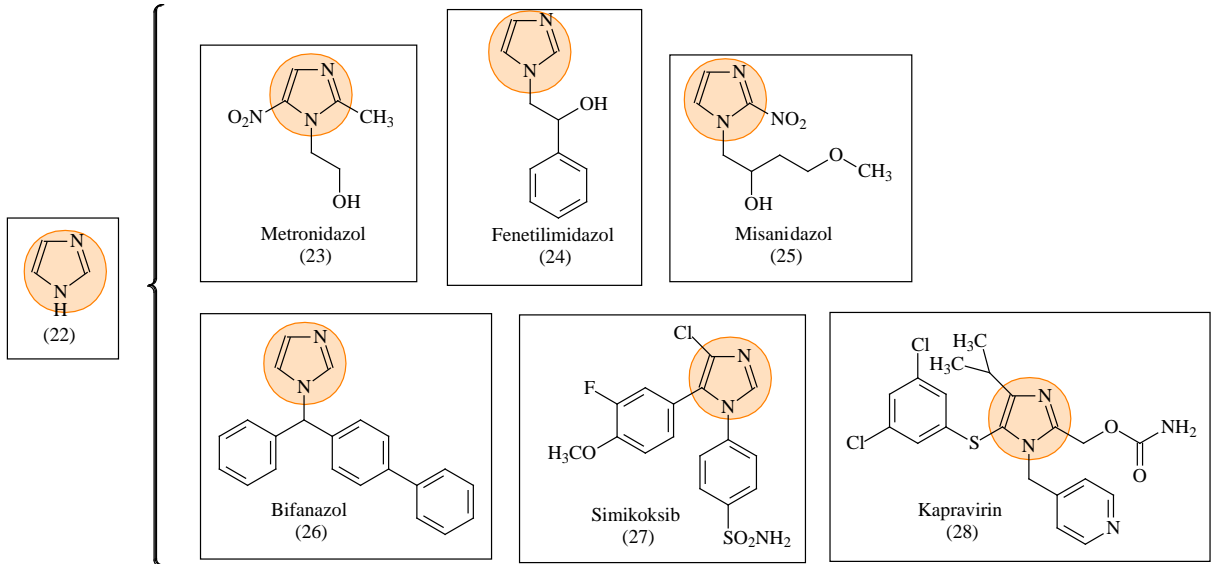


Asetazolamid (18), bikarbonat atılımında ve sonuç olarak idrar alkalizasyonunda bir artışa neden olan bir karbonik anhidraz inhibitörüdür [15], glokom (göz tansiyonu) hastalığı olan insanlarda göz içi basıncını düşürmek için kullanılır. Aynı zamanda bir asetazolamid türevi olan metazolamid (19) de antihipertansif olarak kullanılmaktadır [16, 17].

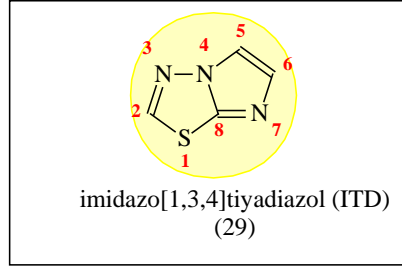
β -Laktam halkası içeren 21 nolu bileşik grubumuz tarafından sentezlenen ve yapısında 1,3,4-tiyadiazol halkası bulunan asetilkolinesteraz inhibisyon etkisi olan bir bileşik olarak literatürde bildirilmiştir [12] (Denklem 2).



Doğal ürünlerde ve tıbbi moleküllerde yaygın olarak bulunan imidazol halkası (22), en önemli, beş üyeli, azot içeren, heterosiklik yapı iskelelerinden biridir. Ayrıca, tıbbi kimyada hayati bir konuma sahip olan imidazol bazlı heterosiklik bileşikler, çok çeşitli hastalıkların tedavisinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda kullanılan ilaçlara örnek olarak Metronidazol (23) (antibakteriyel), Fenetilimidazol (24) (antifungal), Misaniidazol (25) (antikanser), Bifanazol (26) (antifungal), Simikoksib (27) (antiinflatuar) ve Kapravirin (28) (antiviral) verilebilir [18].

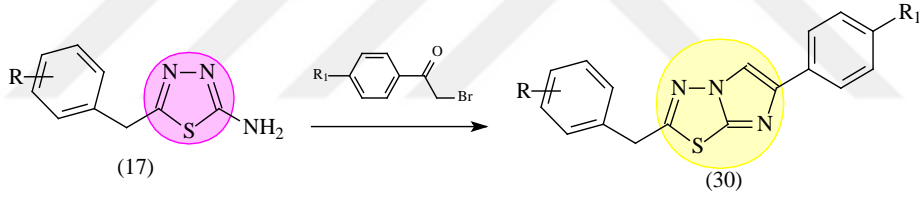


1,3,4-Tiyadiazol ve imidazol halkalarının azot köprüsüyle kaynaşması imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (İTD) (29) bileşimini oluşturur.



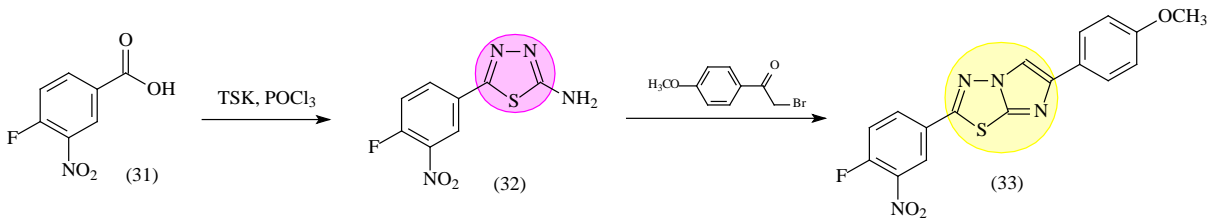
Kaynaşmış azol bileşiği olan imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (İTD) (29) ve türevleri antimikrobiyal [19], antifungal [20], antibakteriyel [21-23], antiinflamatuvar [24-26], antitüberküler [27-30], analjezik [31] ve diüretik [32] gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri ile 1950'lerden beri bilinmektedir. Günümüzde hala devam eden heterosiklik sistem üzerinde yapılan araştırmalar medisinal ve farmasötik kimyanın yanı sıra biyolojide de önemli gelişmelere yol açmıştır ve açmaya devam etmektedir [13, 22, 33-38].

Er ve arkadaşları antifungal etki gösteren bazı imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol türevi bileşikler sentezlemiştir (Denklem 3) [13].



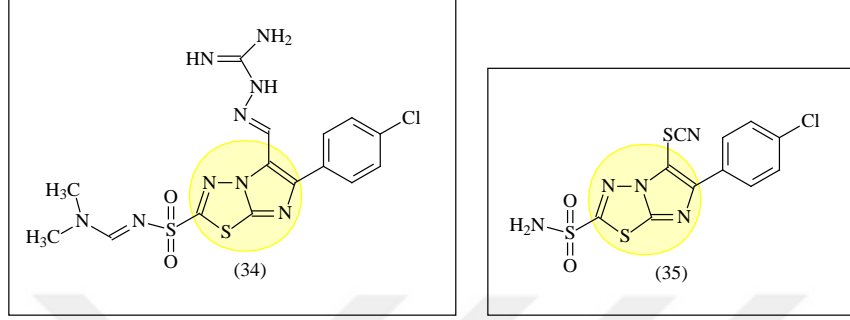
Denklem 3

Benzer bir çalışma 4-floro-3-nitrobenzoik asit (31) bileşiğinden başlanarak fosfor(V) oksiklorür (fosforiklorür) (POCl_3) varlığında tiyosemikarbazit (TSK) ile muamele edilerek karşılık gelen 32 nolu 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşik Chandrakantha ve arkadaşları tarafından elde edildi. Ardından 2-bromo-4'-metoksiasetofenon ile 33 nolu bileşiğin halka kapanma reaksiyonu ile kaynaşmış ürün olan İTD yapısının oluşumu sağlandı [22] (Denklem 4).



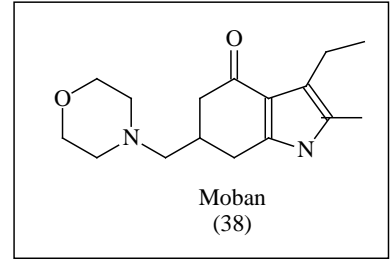
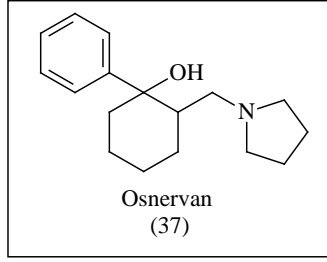
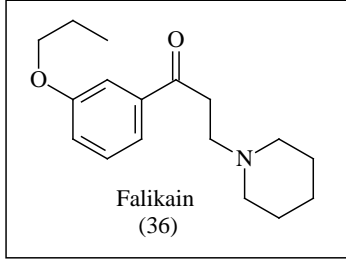
Denklem 4

Gadad ve arkadaşları 2000 yılında 34 ve 35 nolu 6-arilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid bileşiklerinin sulfametazol ve norfloksazin standart ilaçlarına kıyasla çok yüksek derecede *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı etkin olduklarını bildirmiştir [39].

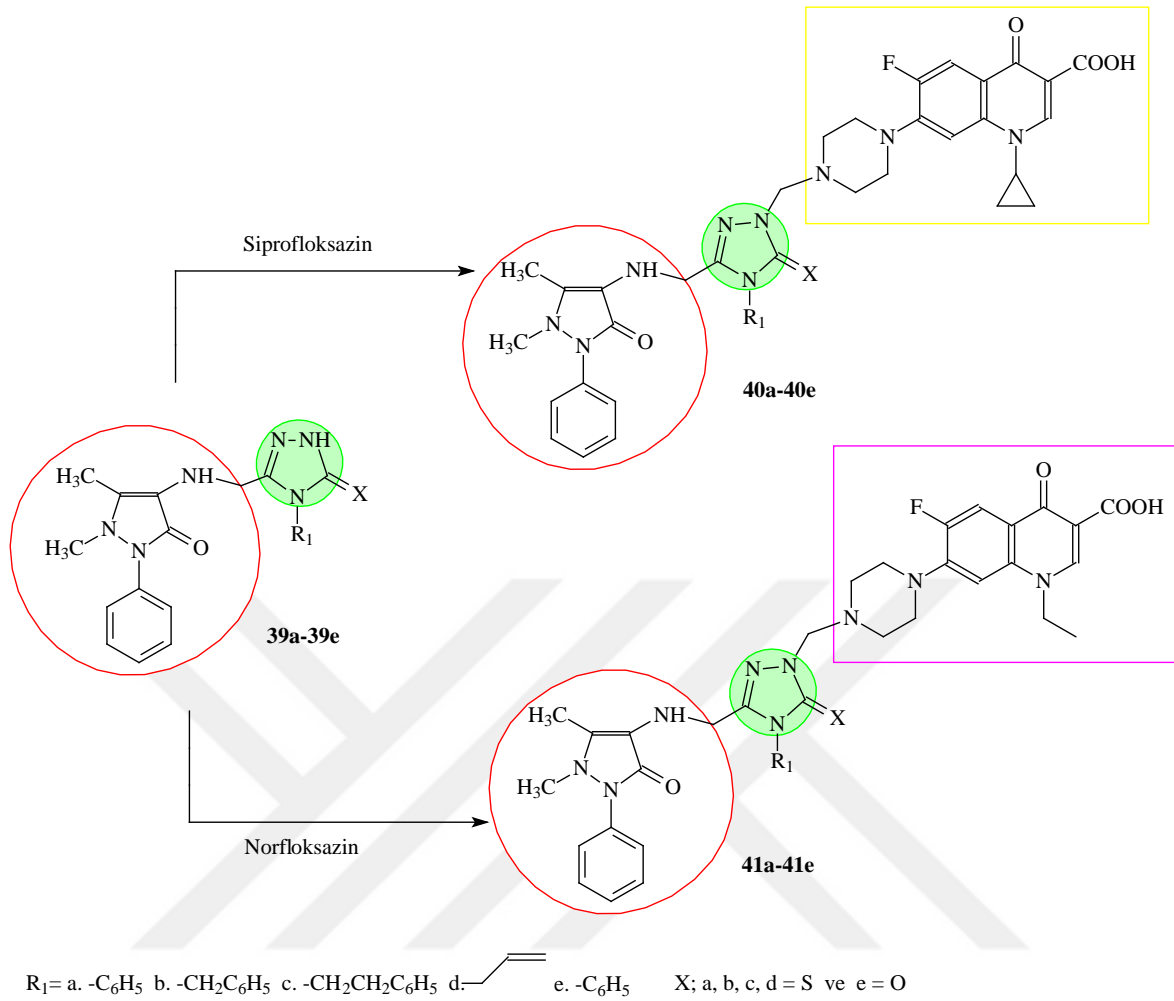


İmidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazollerin ayrıca geniş bir yelpazede kanser hücre hatları karşı antiproliferatif etki gücüne sahip olduğu kabul edilmiştir. Birkaç imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol türevi, potansiyel antikanser etkenleri olarak değerlendirilmiş olup ve bazıları, nM IC₅₀ potansiyeline sahip geniş bir kanser hücresi proliferasyonu inhibe ettiği rapor edilmiştir. Moleküler mekanizma çalışmaları, çoğu imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazollerin kanser hücre dizilerinde apoptoza neden olduğunu göstermiştir [14, 40].

Beta-amino keton ara ürünlerin oluşumu ile azot atomu içeren fonksiyonel grupları hedef ürüne dahil etmede kullanılan en önemli çoklu bileşen reaksiyon çeşidi Mannich reaksiyonu olarak adlandırılır. Mannich reaksiyonu, bir bileşiğin aktif hidrojen ile bir amin ve formaldehit varlığında yoğunlaşmasını içeren bir nükleofilik katılma reaksiyonudur. Enolize edilemeyen bir aldehyd, bir birincil veya ikincil amin ve enolize edilebilir bir karbonil bileşiğinin bu çok bileşenli kondansasyonu, aminometillenmiş ürünler verir. Aldehydin iminyum türevi reaksiyondaki alıcıdır. Literatür çalışmaları, mannich bazlarının çok reaktif olduğunu ve antiinflamatuvar, antikanser, antiparaziter, antibakteriyel, antifungal, antikonvülsan, antelmintik, antitüberküler, analjezik, anti-HIV, antimalaryal, antipsikotik, antiviral aktiviteler gösterdiğini kanıtlamıştır. Farmasötik etken olarak yaygın olarak kullanılan bazı heterosiklik Mannich bazı türevleri, Falikain (36) (anestezi), Osnervan (37) (antiparkinson) ve Moban (38) (Nöroleptik) örnek olarak verilebilir [41].

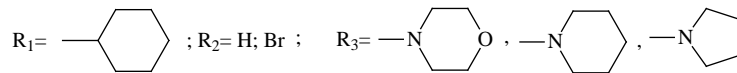
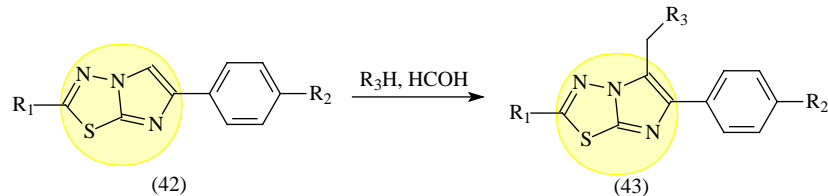


Biyolojik aktivitelerin yanı sıra Mannich bazları deterjan katkı maddeleri, reçineler, polimerler, yüzey aktif ajanlar ve benzerlerinde kullanımlarıyla da bilinir [42-44]. Mannich bazları ve türevleri, boya ve polimer kimyasında sertleştiriciler, çapraz bağlayıcılar, reaksiyon hızlanmaları gibi birçok çekici terapötik kullanım ve uygulamaya sahiptir. Mannich bazları doğrudan veya ara madde olarak kimyasal sentezlerde kullanılabilir [45]. Mannich reaksiyonu, grubumuz tarafından da sıklıkla kullanılan bir reaksiyon çeşidi olup etkinliği bilinen farmakoforların yapıya dahil edilmesi açısından oldukça önemlidir. Grubumuz tarafından sentezlenen 40a-40e ve 41a-41e nolu bileşiklerin *M. Tuberculosis*'e ve bazı gram negatif ve gram pozitif bakterilerine karşı etkili oldukları karşılaştırılan standart ilaçlara kıyasla belirlenerek yayımlandı [46] (Denklem 5).



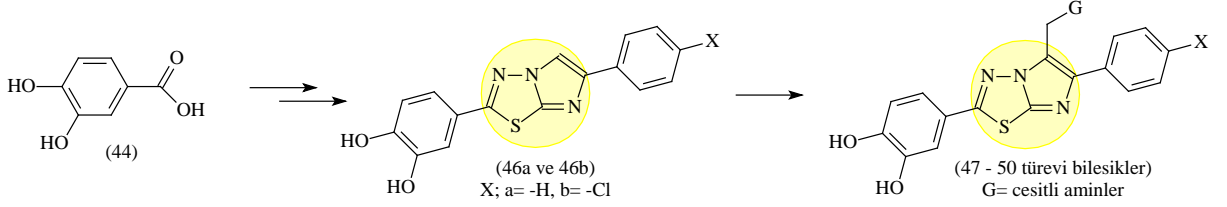
Denklem 5

Tuberculosis'in neden olduğu çok çeşitli ciddi sağlık sorunlarına İmidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol ailesinin bazı üyeleri, özellikle Mannich ürünleri *M. Tuberculosis*'e karşı aktivite gösterdiği Kolavi ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir [14, 47] (Denklem 6). Tüberkülozun son raporlara göre dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin bu mikroorganizma ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir.



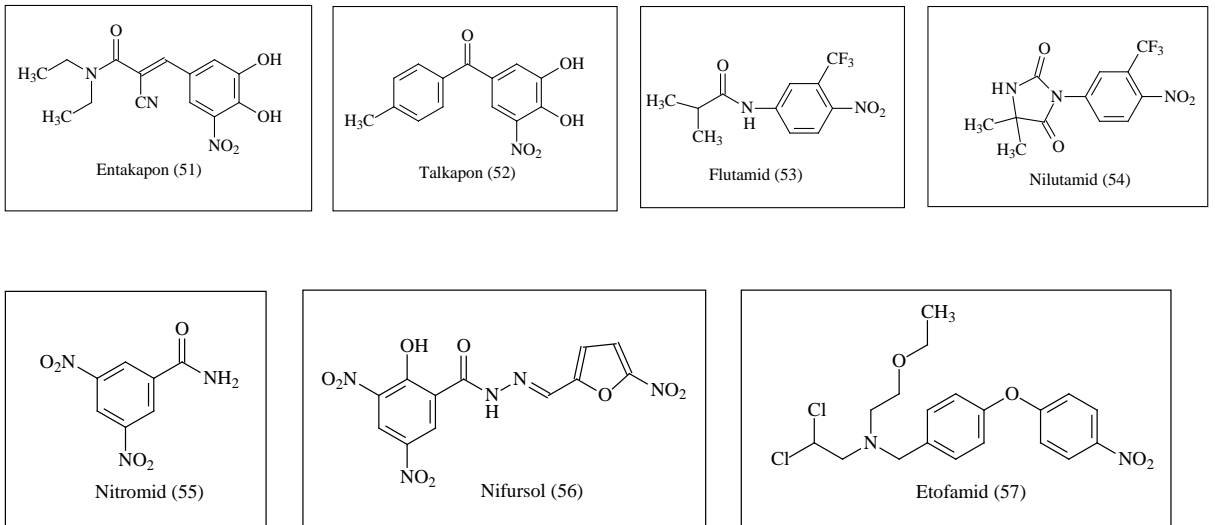
Denklem 6

Bu bilgiler ışığında tez konusunu oluşturan çalışmalardan birinci bölümde İTD yapısına sahip iki farklı seride bazı Mannich bazı türevlerinin sentezi gerçekleştirildi (Denklem 7). Bu bileşiklerin ayrıca bazı test mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal aktiviteleri ve farklı metotlarda antioksidan kapasiteleri incelendi [48].

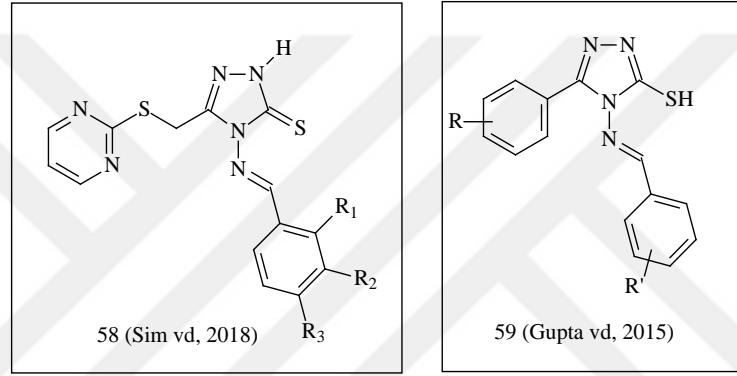


Denklem 7

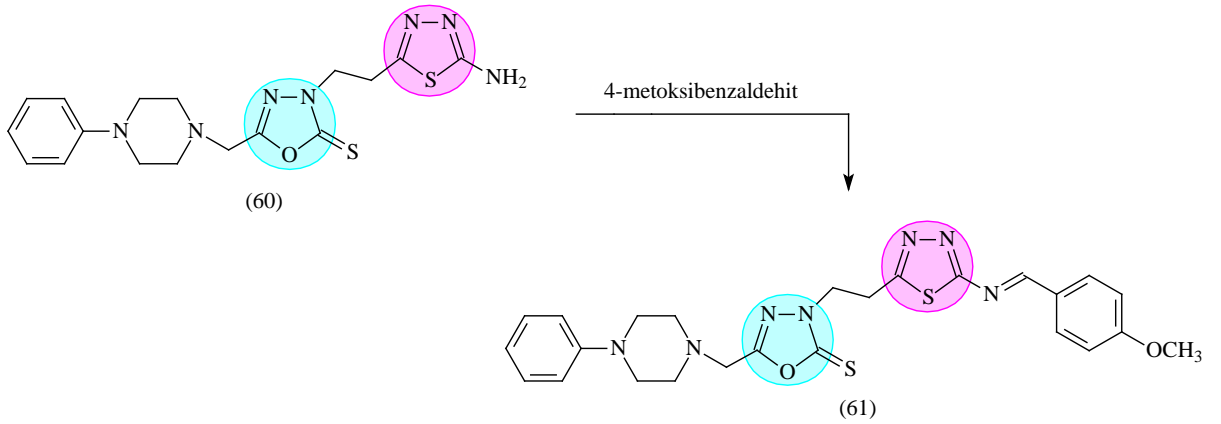
Nitro grubu içeren bileşikler de terapötik öneme sahip önemli bileşik sınıflarını oluşturmaktadır. Nitro grubunu yapılarında bulduran ilaçlar, farmakoloji ve kimyasal yapı bakımından çeşitlilik gösteren devasa bir ailedir. Bunlardan bazıları Parkinson hastalığında kullanılan ve yapılarında aromatik nitro grubu bulunan Entakapon (51) ve Talkapon (52) [49]; Prostat kanserinde kullanılan Flutamid (53) ve Nilutamid (54); Veterinerlikte kullanılan Nitromid (55); Chagas hastalığı (*Trypanosoma cruzi* parazitiyle meydana gelen, ani başlayan ve kronikleşebilen bir enfeksiyon hastalığıdır)'na karşı kullanılan Nifursol (56); halk dilinde amipli dizanteri olarak bilinen Amebiyaz tedavisinde kullanılan Etofamid (57) bir antiprotozoal ilaçtır [50].



Schiff bazları $-C=N-$ (imin) grubu içeren ve bir keton ya da aldehit ile primer aminin kondenzasyonu sonucu oluşan ve en yaygın kullanılan organik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturur ve analitik, biyolojik, tıbbi ve farmakolojik ilaçların dahil olduğu çok çeşitli uygulama alanlarına sahiptir. 1,2,4-Triazol türevi bileşiklerden türetilen Schiff bazlarının antiinflamatuar [51], antibakteriyel, antifungal [52], antileishmanial [53], antitüberküler [54], antioksidan [55], analjezik [56, 57], antitümör [58] ve pestisit özellikleri [59, 60] gibi son derece önemli biyolojik aktivitelere sahiptir. Antibakteriyel aktivite gösteren bileşiklere örnek olarak Sim ve arkadaşlarının [61] sentezlemiş oldukları 58 nolu yapı ve Gupta ve arkadaşlarının [62] sentezlemiş olduğu 59 nolu yapı verilebilir.

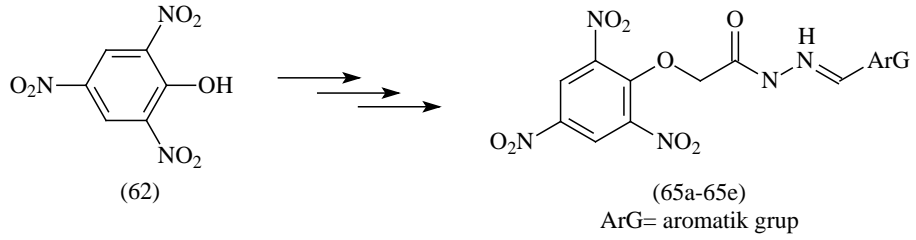


Grubumuz tarafından sentezlenen ve 2019 yılında yayımlanan 60 nolu 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiğin 4-metoksibenzaldehit ile reaksiyonundan elde edilen 61 nolu Schiff bazı çok iyi derecede antiürez ve antioksidan özellik sergilediği belirlenmiştir [63] (Denklem 8).



Denklem 8

Tez konusunu oluşturan ikinci bölümde ise pikrik asitten yola çıkarak hedef ürünlerde tri-nitro aromatik halka içeren ve substitue aromatik aldehytlerin katılmasıyla küçük moleküller elde edilecek Schiff bazlarının (65a-65e) eldesi gerçekleştirildi (Denklem 9).

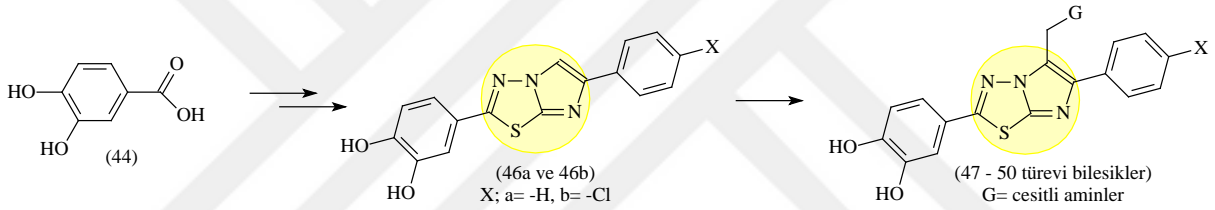


Denklem 9

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

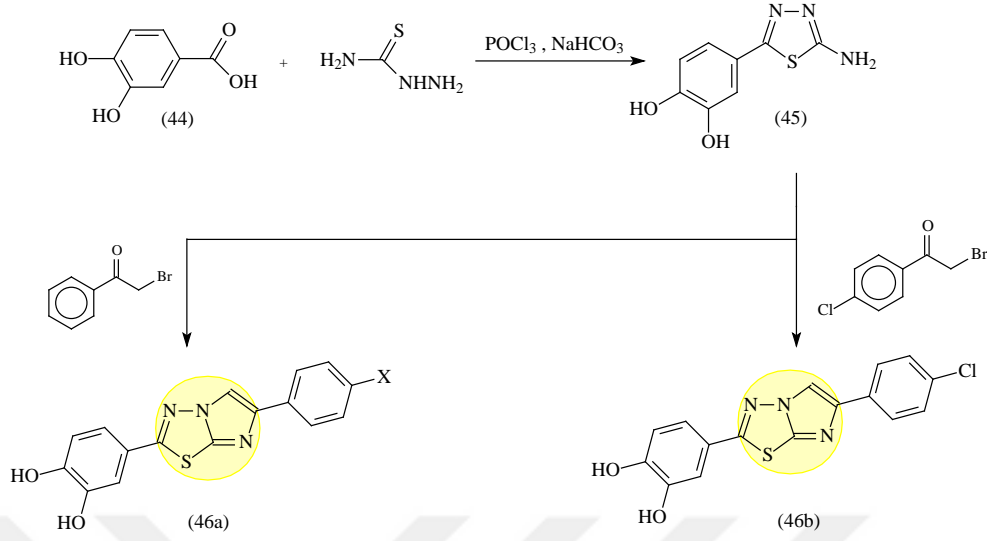
2.1. Deneysel Çalışmalar

Tez konusunu oluşturan yapıların sentezinin birinci bölümünde 3,4-dihidroksibenzoik asit bileşiğinden başlanarak gerçekleştirilmiştir. Ana iskelet olarak kullanılan imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (İTD) bileşiği için farklı iki seri (**46a** ve **46b**) bileşik sınıfı oluşturulmuştur. İTD türevi bileşiklerin sentezi için fenaçil bromür ve 4-klorofenaçil bromür kullanılmıştır. Ardından İTD bileşiği çeşitli aminlerle muamele edilerek Mannich bazları (**47** – **50** nolu bileşik türevleri) elde edilmiştir. Genel sentez şeması Denklem 7’de verilmiştir.



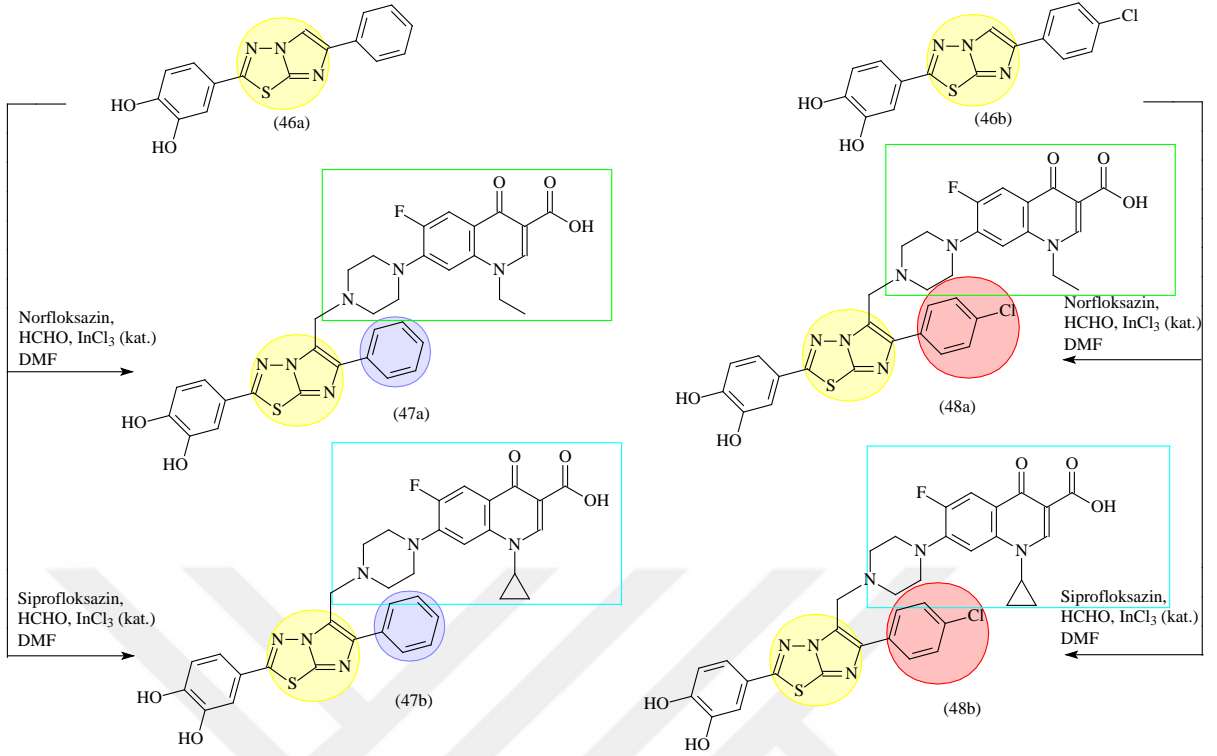
Denklem 7

3,4-Dihidroksibenzoik asit ve tiyosemikarbazit POCl_3 varlığında geri soğutucu sistem altında reaksiyona sokularak 8 saat süre ile kaynatıldı. Reaksiyon süresi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile belirlendi. Karışım daha sonra buz banyosu üzerinde NaHCO_3 ya da NH_3 çözeltisi ile nötrleştirilerek elde edilen katı-sıvı heterojen karışım süzüldü ve saflaştırma işlemlerinden sonra karşılık gelen ürün, spektroskopik yöntemlerle aydınlatılarak 4-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzen-1,2-diol (**45**) bileşiği olarak tanımlandı. Çalışmanın devamında ana iskelet yapısı olarak imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (İTD) kaynaşmış halkaya sahip bileşiklerin (**46a** ve **46b**) sentezi için **45** nolu bileşiğin ayrı ayrı fenaçil bromür ve 4-klorofenaçil bromür etanol içerisinde 12 saat geri soğutucu sistem altında kaynatılması ile katılma reaksiyonu gerçekleşerek karşılık gelen 4-(6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)benzen-1,2-diol (**46a**) ve 4-[6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzen-1,2-diol (**46b**) bileşikler sırasıyla % 86 ve % 91 verimle elde edildi (Denklem 10).



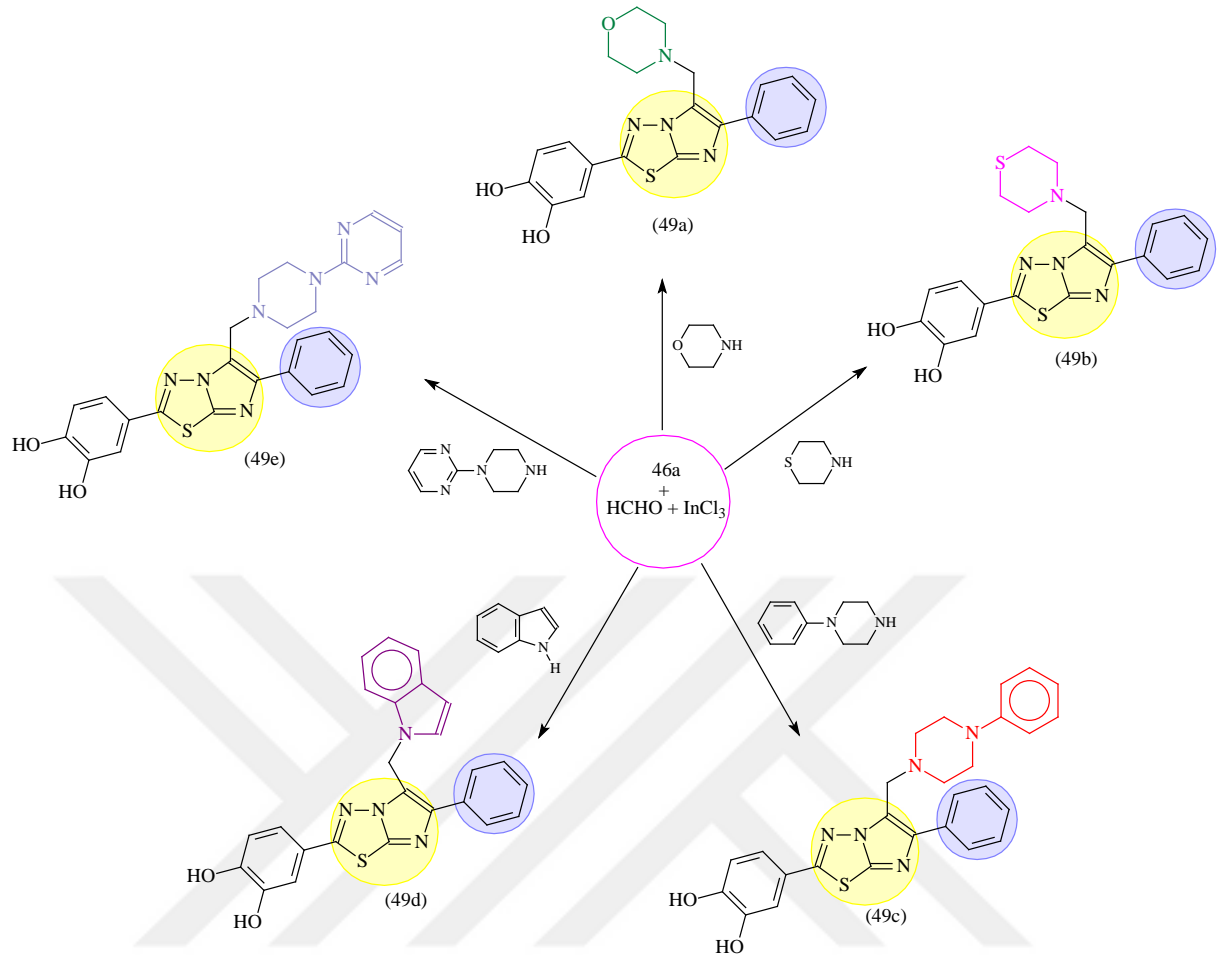
Denklem 10

Elde edilen İTD türevi bileşikler (**46a**, **46b**) farklı aminlerle formaldehit ve indiyum(III)klorür katalizörü varlığında aprotik bir çözücü içerisinde oda sıcaklığında muamele edilerek Mannich bazları (**47 – 50** nolu bileşikler) elde edildi (Denklem 11 – Denklem 13). Mannich reaksiyonunda kullanılan aminler sırasıyla, günümüzde halen florokinolon türevi ilaç olarak kullanılan Norfloksazin, Siprofloksazin ve farmakofor olarak etkinliği ayrı ayrı bilinen bazı halkalı ikincil aminler olan morfolin, tiyomorfolin, fenilpiperazin, 1-(2-pirimidil)piperazin ve indol'dür. Florokinolon sınıfı ilaçlardan olan norfloksazin ve siprofloksazin Mannich bazı ürünleri olan 7-(4-{{6-(*aril*)-2-(3,4-dihidroksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-il}metil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (**47a** ve **48a**) ve 7-(4-{{6-(*aril*)-2-(3,4-dihidroksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-il}metil}piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (**47b** ve **48b**) yaklaşık olarak % 64 ila % 75 verim arasında elde edildi (Denklem 11).

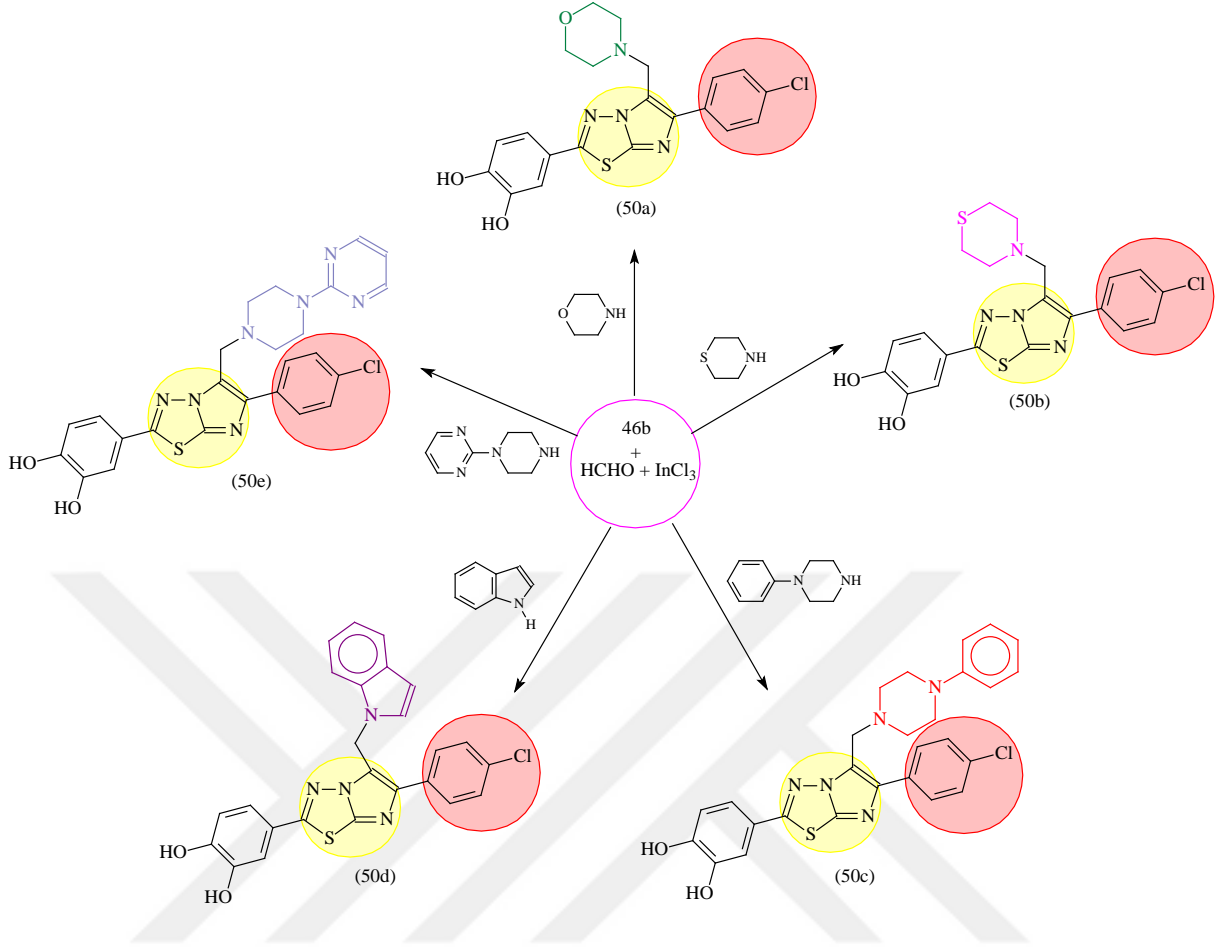


Denklem 11

Mannich reaksiyonlarının devamında 4-(6-(4-kloro/fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)benzen-1,2-diol (**46a** ve **46b**) bileşiklerinin 5. pozisyonunda (İTD C5) farklı aktif grupların dahil edilmesi için ayrı ayrı ikincil aminlerle (morfolin, tiyomorfolin, fenilpiperazin, 1-(2-pirimidil)piperazin ve indol) formaldehit ve indiyum(III)klorür katalizörü eşliğinde Mannich reaksiyonu gerçekleştirilerek karşılık gelen **49a-49e** ve **50a-50e** nolu Mannich bazları elde edildi. Bileşiklerin yapıları NMR spektroskopisi ve kütle spektrometresi yöntemi ile aydınlatıldı (Denklem 12 ve Denklem 13).



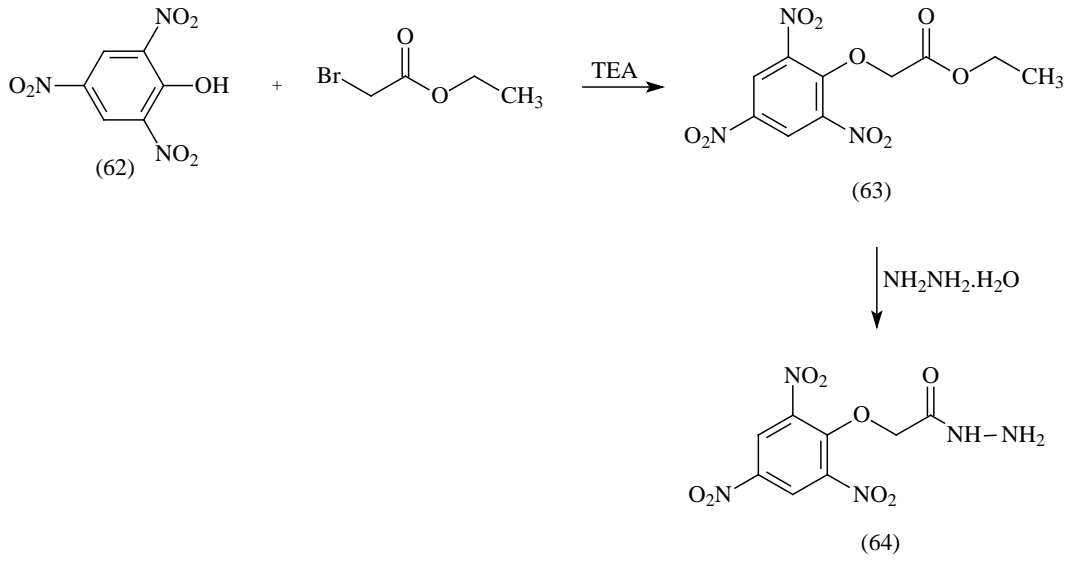
Denklem 12



Denklem 13

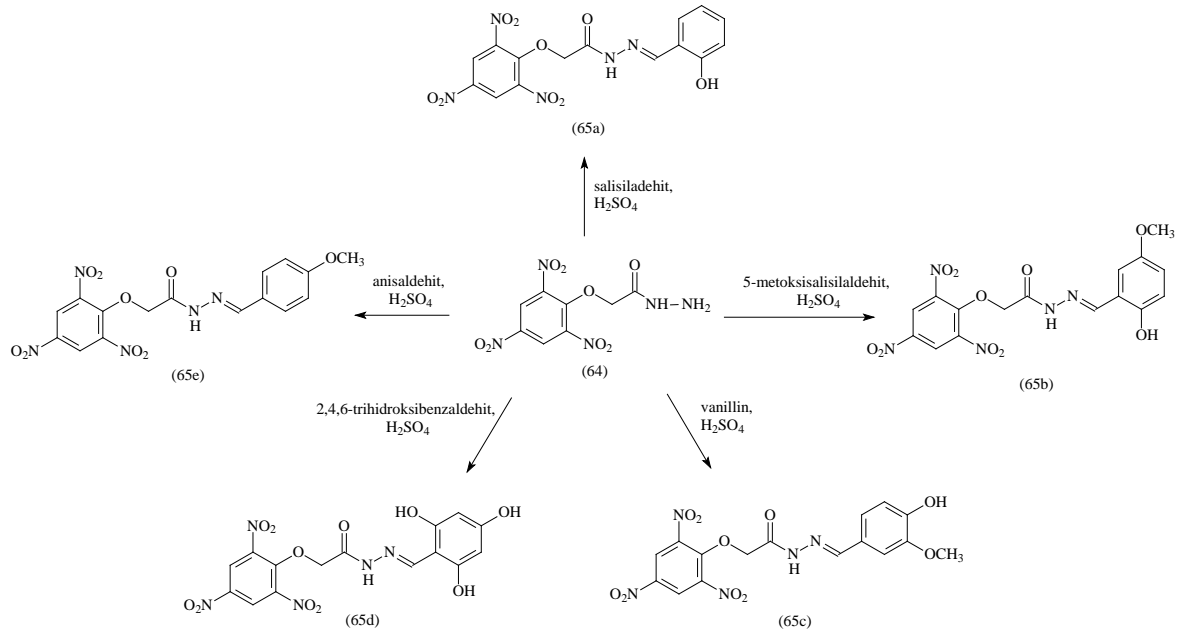
Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin bazı test mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteleri ve antioksidan kapasiteleri incelenmiştir.

Tezin ikinci bölümünde ise pikrik asitten yola çıkılarak karşılık gelen Schiff bazlarının eldesi gerçekleştirildi. Bunun için **62** nolu pikrik asit aprotik bir çözücü içerisinde etilbromoasetat ile reaksiyona sokularak karşılık gelen **63** nolu asetasetat türevi bileşik yüksek verimle (% 90) elde edildi. Ardından hidrazinhidrat ve **63** nolu bileşik İTK kontrolü ile 30 saat süreyle geri soğutucu sistem altında kaynatılarak gerekli saflaştırma işlemleri sonucunda % 83 verimle hedef ürün (**64**) elde edildi (Denklem 14).



Denklem 14

Elde edilen 2-(2,4,6-trinitrofenoksi)asetohidrazid (**64**) çeşitli aldehitlerle (salisilaldehit, 5-metoksisalisilaldehit, vanillin, anisaldehit ve 2,4,6-trihidroksibenzaldehit) reaksiyonu ile yapısında bir -C=N- imin bağı bulunan ve ileri reaksiyonlar için nükleofilik ya da elektrofilik reaksiyonlar için aktif bölge oluşturacak **65a-65e** nolu Schiff bazları sentezlendi (Denklem 15).



Denklem 15

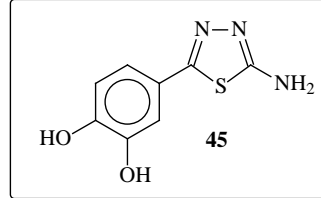
2.2. Bulgular

Tezde sentezlenen yeni bileşikler için gerekli olan ve kullanılan tüm kimyasal reaktif ve çözücüler Sigma-Aldrich, Fluka ve Merck firmalarından temin edilmiştir. Kimyasallar ileri saflaştırma işlemleri uygulanmaksızın yüksek saflıkta temin edilmesinden dolayı doğrudan kullanılmıştır. Sentezlenen yeni bileşiklerin erime noktaları kapiler tüpler içinde Stuart marka SMP10 model erime noktası tayin cihazında belirlenmiştir. Reaksiyon süreleri silica gel 60 F254 aluminium sheets ince tabaka kromatografisi üzerinde yürütülerek UV ışık altında belirlenmiştir. FT-IR spektrumları Perkin Elmer 1600 series FT-IR spektrometre cihazında ATR aparatında saf ürünün kullanılması halinde alınmıştır. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları DMSO- d_6 ya da Piridin- d_5 çözücüsü içinde BRUKER AVENE II 400 MHz NMR Giresun Üniversitesi ve Karadeniz Teknik Üniversitesinde (400 MHz) alınmıştır. Kütle spektrumları Agilent Technologies 1260 Infinity 6230 TOF LC/MS (Karadeniz Teknik Üniversitesi ve Giresun Üniversitesi)'nde alınmıştır. NMR spektrumlarının yorumlanmasında teorik ACD-NMR Lab. Programından da yararlanılmıştır. Bazı spektrumlarda başlangıç maddesinden kaynaklı olan safsızlıklar mevcut olup bu hedef bileşiğin yorumlanmasında sorun teşkil etmemiştir. Yine bazı bileşiklerde 6-8 ppm aromatik bölge elektron yoğunluğunun fazla olmasından dolayı arH'lar çoklu olarak verilmiş olup yapıdaki aromatik -OH grupları da bu bölgede rezonans olduğundan ayrıca belirtilmemiştir (D_2O değişimi ile). Ayrıca bazı bileşiklerde etkileşme sabiti (J) değerleri spektrumda proton yarımlarının multipllet görünmesine karşın spektrum genişletilerek J değerleri hesaplanabilmiştir. Mannich bazları ürünlerindeki alifatik - CH_2 'lerin varlığı kullanılan DMSO- d_6 çözücüsü ve su piklerinin ilgili alifatik bölgede rezonans olması alifatik - CH_2 'leri perdelediği fark edilmiş olup örnekleme için sadece bir adet mannich bazında bu gerçeğin kanıtı piridin- d_5 çözücüsü ile sağlanmış olup diğer bileşiklerde maddi kaynaklı olarak ayrıca belirtilmemiştir. Bileşiklerin adlandırılması için ACD-Lab. Chem Sketch programı kullanılmıştır.

2.2.1. 4-(5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzen-1,2-diol (45)

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,4-dihidroksibenzoik asit (**44**) (10 mmol), tiyosemikarbazit (20 mmol) ve POCl_3 çözeltisi (15 mL) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 8 saat kaynatıldı (Reaksiyon süresi İTK ile belirlendi). Karışım bir

evaporatör balonuna alınarak çözücüsü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Meydana gelen ham ürüne NaHCO₃ ya da NH₃ çözeltisi ilave edilerek meydana gelen katı süzüldü, kurutuldu ve DMF:H₂O karışımından (1:3) kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 87, e.n: 261-262°C.



FT-IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3046 (Aromatik CH), 1613 (C=C), 1561 (C=N), 1264 (C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 5.60 (2H, brs, NH₂, D₂O değişimi), 6.84 (1H, d *J*= 8.0 Hz, arH), 7.04 (1H, d *J*= 8.0 Hz, arH), 7.22 (1H, s, arH), 8.57 (2H, s, 2OH, D₂O değişimi).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 113.59 (arCH), 116.52 (arCH), 119.25 (arCH), 121.15 (arC), 146.29 (arC), 148.76 (arC), 156.88 (Tiyadiazol C2), 168.42 (Tiyadiazol C5).

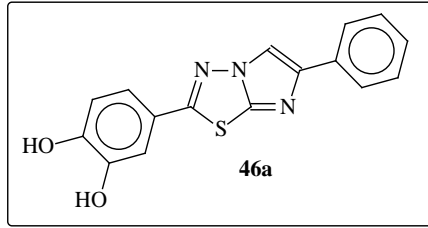
EI MS *m/z* (%): [C₈H₇N₃SO₂ = 209.23], 132.67 (19), 178.67 (18), 209.83 ([M]⁺, 100).

2.2.2. 4-(6-Aril-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)benzen-1,2-diol (46a, 46b) Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine **45** nolu bileşiği (10 mmol) etanol içerisinde ayrı ayrı olmak üzere 2-bromoasetofenon (**46a** bileşiği için) ya da 2-bromo-4-kloroasetofenon (**46b** bileşiği için) (10 mmol) ilave edildi. Karışım geri soğutucu sistem altında 12 saat kaynatıldı. Karışım bir evaporatör balonuna alınarak çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı ve balona K₂CO₃ ya da NH₃ çözeltisi ilave edilerek meydana gelen ham ürün süzülerek kurutuldu. Ham ürün DMSO:H₂O karışımından (1:3) kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.2.1. 4-(6-Fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il)benzen-1,2-diol (46a)

Verim: % 86, e.n: 163-165 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3422 ve 3309 (2OH), 3045 (Aromatik CH), 1625 (C=C), 1502 (C=N), 1296 (C-O).

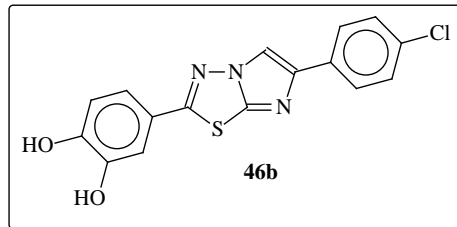
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.80-8.07 (9H, m, arCH+İTD CH), 9.37 (2H, brs, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 113.66 (İTD C5), 116.42 (arCH), 118.93 (arCH), 125.06 (2arCH), 127.59 (arC), 127.71 (arCH), 128.93 (arCH), 129.48 (2arCH), 134.36 (arC), 146.10 (İTD C6), 147.52 (arC-OH), 150.00 (arC-OH), 157.32 (İTD C2), 167.99 (İTD C8).

EI MS m/z (%): [$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{SO}_2 = 309.34$], 309.78 ($[\text{M}]^+$, 44), 327.84 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 100).

2.2.2.2. 4-[6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzen-1,2-diol (46b)

Verim: % 91, e.n: 146-148°C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3415 ve 3309 (2OH), 3045 (Aromatik CH), 1602 (C=C), 1504 (C=N), 1295 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.77-8.07 (8H, m, arCH+İTD CH), 9.35 (2H, brs, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 113.64 (İTD C5), 116.42 (arCH), 118.96 (arCH), 122.47 (arC), 126.72 (2arCH), 129.18 (arCH), 130.83 (2arCH), 146.12 (İTD C6, 2arC), 147.91 (arC-OH), 157.28 (arC-OH), 168.04 (İTD C2 ve İTD C8).

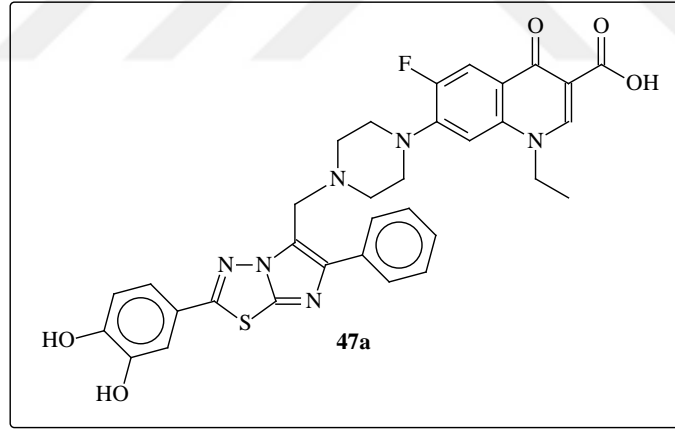
EI MS m/z (%): [$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{SO}_2\text{Cl} = 343.79$], 343.80 ($[\text{M}]^+$, <10), 361.65 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 100), 363.75 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+2]^+$, 40).

2.2.3. 7-(4-{[2-(3,4-Dihidroksifenil)-6-*aril*imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (47a, 48a) ve 1-siklopropil-7-(4-{[2-(3,4-dihidroksifenil)-6-*aril*imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (47b, 48b) Bileşiklerinin genel sentez Yöntemi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine **46a** ya da **46b** nolu bileşiği (10 mmol), Norfloksazin (10 mmol), Formaldehit (30 mmol), *N,N*-Dimetilformamid (10 mL) ve indiyum(III)klorür (katalizör) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı, üzerine saf su ilave edildi ve süzülerek elde edilen katı madde kurutuldu ve tartıldı. DMF:H₂O karışımı (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.3.1. 7-(4-{[2-(3,4-Dihidroksifenil)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (47a)

Verim: % 74, e.n: 193-194 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3056 (Aromatik CH), 2918 (Alifatik CH), 1716 ve 1667 (2C=O), 1625 (C=C), 1255 (C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.40 (3H, t J = 8.0 Hz, CH₃), 2.76 (4H, brs, 2CH₂), 3.39 (4H, brs, 2CH₂+H₂O), 4.18 (2H, s, CH₂), 4.59 (2H, brs, CH₂), 6.80-7.94 (10H, m, arH), 8.96 (1H, brs, kinolin C2), 9.35-9.45 (2H, m, 2OH, D₂O değişimi), 15.38 (1H, s, OH, D₂O değişimi).

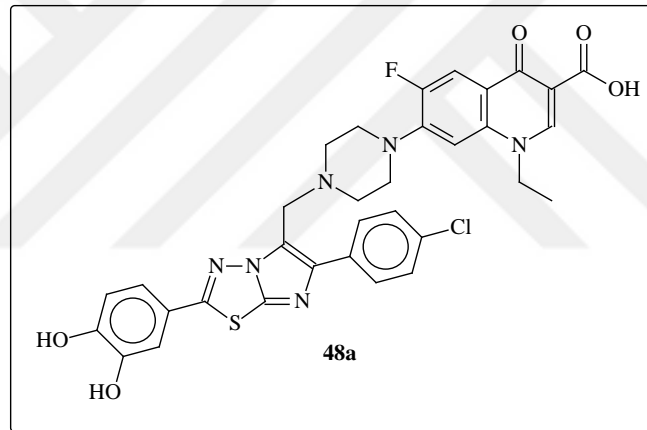
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 14.79 (CH₃), 43.23 (CH₂), 47.06 (CH₂), 49.53 (CH₂), 49.70 (CH₂), 49.83 (CH₂), 52.25 (CH₂), 106.37 ve 106.87 (d J = 50.0 Hz, kinolin C8), 107.53

(kinolin C3), 111.48 (kinolin C5), 113.67 (arCH), 116.39 (arCH), 118.85 (arCH), 118.90 (arCH), 119.64 ve 119.71 (kinolin C9), 122.28 (İTD C5), 122.73 (arC), 122.88 (arC), 127.42 (arCH), 128.97 (arCH), 129.11 (2arCH), 137.63 (kinolin C10), 146.11 (İTD C6), 147.64 ve 147.76 (d $J= 12.00$ Hz, kinolin C7), 148.88 (kinolin C2), 152.11 (arC-OH), 154.58 (arC-OH), 157.60 (kinolin C6), 166.46 (İTD C2), 166.58 (İTD C8), 168.34 (C=O), 176.61 (C=O).

EI MS m/z (%): [$C_{33}H_{29}N_6SO_5F = 640.69$], 541.02 (83), 640.77 ($[M]^+$, 29), 662.96 ($[M+Na-1]^+$, 41), 748.99 (100).

2.2.3.2. 7-(4-{[2-(3,4-Dihidroksifenil)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (48a)

Verim: % 64, e.n:198-200 °C.



FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3060 (Aromatik CH), 2928 (Alifatik CH), 1707 ve 1662 (2C=O), 1626 (C=C), 1589 (C=N), 1256 (C-O).

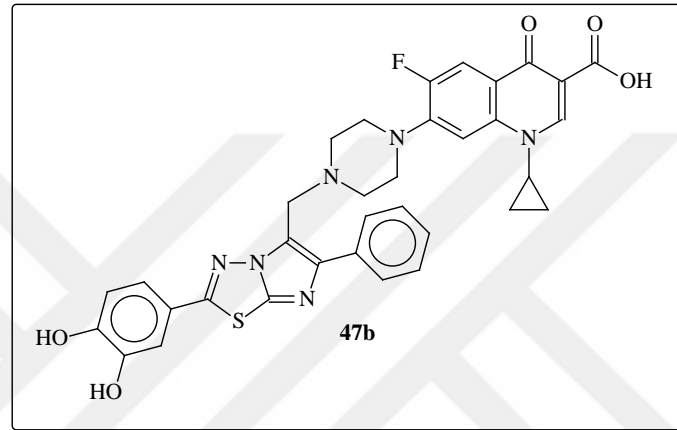
1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40 (3H, brs, CH_3), 2.74 (4H, brs, $2CH_2$), 3.42 (6H, brs, $3CH_2+H_2O$), 4.58 (2H, s, CH_2), 7.18-8.03 (11H, m, arH), 8.94 (1H, s, kinolin C2), 15.35 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.85 (CH_3), 43.23 (CH_2), 49.56 ($2CH_2$), 49.85 ($2CH_2$), 52.28 (CH_2), 106.42 (kinolin C8), 107.53 (kinolin C3), 111.78 (kinolin C5), 113.64 (arCH), 116.72 (arCH), 119.84 (kinolin C9), 125.68 (İTD C5), 125.87 (arC), 126.70 (2arCH), 127.56 (arC), 128.23 (arC), 129.04 (arCH), 129.20 (2arCH), 137.65 (kinolin C10 ve arC-Cl), 146.56 (İTD C6 ve kinolin C7), 148.98 (kinolin C2), 152.14 (arC-OH), 154.62 (arC-OH), 157.13 (kinolin C6), 166.60 (İTD C2 ve İTD C8), 174.28 (C=O), 176.65 (C=O).

EI MS m/z (%): [C₃₃H₂₈N₆SO₅FCl = 675.13], 540.67 (100), 674.94 ([M]⁺, 58), 696.64 ([M+Na-1]⁺, 52).

2.2.3.3. 1-Siklopropil-7-(4-{[2-(3,4-dihidroksifenil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*] [1,3,4] tiyadiazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (47b)

Verim: % 74.52, e.n: 250-252 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3065 (Aromatik CH), 2957 (Alifatik CH), 1707 ve 1659 (2C=O), 1626 (C=C), 1593 (C=N), 1258 (C-O).

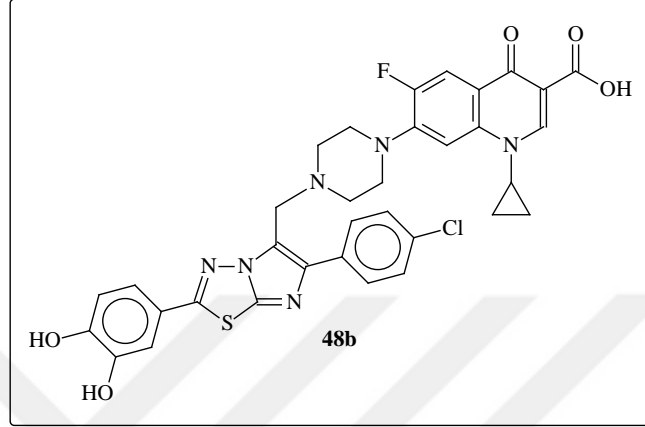
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.18 (2H, s, CH₂), 1.32 (2H, s, CH₂), (4H, m, 2CH₂), 2.74 (4H, s, 2CH₂), 3.35 (4H, s, 2CH₂+H₂O), 3.82 (1H, brs, siklopropil CH), 4.18 (2H, brs, CH₂), 6.78-7.96 (10H, m, arH), 8.66 (1H, s, kinolin C2), 9.32-9.40 (2H, m, 2OH), 15.23 (1H, brs, OH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.02 (2CH₂), 36.25 (siklopropil CH), 49.71 (CH₂), 52.24 (4CH₂), 106.87 (kinolin C8), 107.24 (kinolin C3), 111.25 (arCH), ve 111.49 (arCH), 113.71 (kinolin C5), 116.41 (2arCH), 118.86 (arCH), 118.99 (kinolin C9), 119.08 (İTD C5), 122.75 (arC), 127.45 (arCH), 128.96 (2arCH), 139.60 (İTD C6), 145.49 (arC), 145.89 (kinolin C7 ve kinolin C10), 146.07 (kinolin C6), 148.32 (kinolin C2), 152.23 (arC-OH), 154.71 (arC-OH), 166.36 (İTD C2 ve İTD C8), 168.35 (C=O), 176.78 (C=O).

EI MS m/z (%): [C₃₄H₂₉N₆SO₅F = 652.69], 552.99 (100), 652.54 ([M]⁺, 39), 675.22 ([M+Na]⁺, 19), 687.12 ([M+Cl]⁺, 67).

2.2.3.4. 1-Siklopropil-7-(4-{[2-(3,4-dihidroksifenil)-6-(4-klorofenil)imidazol[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (48b)

Verim: % 67.43, e.n: 204-206 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3072 (Aromatik CH), 2937 (Alifatik CH), 1717 ve 1665 (2C=O), 1626 (C=C), 1591 (C=N), 1258 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.16 (2H, brs, CH_2), 1.31 (2H, s, CH_2), 2.73-2.77 (4H, s, 2 CH_2), 3.36 (4H, s, 2 CH_2 + H_2O), 3.81 (2H, brs, CH_2), 4.18 (1H, brs, siklopropil CH), 7.47-8.06 (11H, m, arH), 8.65 (1H, s, kinolin C2), 15.23 (1H, s, OH, D_2O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.03 (2 CH_2), 36.24 (siklopropil CH), 49.76 (CH_2), 63.57 (4 CH_2), 102.19 (kinolin C8), 106.93 (kinolin C5), 107.21 (kinolin C3), 111.49 (arCH), 113.66 (arCH), 116.73 (arCH), 119.51 (arCH), 121.06 (kinolin C9), 126.70 (arCH), 129.19 (arCH), 131.66 (arCH), 132.02 (İTD C5), 133.30 (arC), 139.62 (kinolin C10), 145.65 (arC), 146.11 (arC), 146.56 (İTD C6), 147.75 (kinolin C7), 148.42 (kinolin C2), 150.06 (kinolin C6), 152.24 (arC-OH), 154.72 (arC-OH), 166.38 (İTD C-2 ve İTD C-8), 176.81 (2C=O).

EI MS m/z (%): [$\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{SO}_5\text{FCl}$ = 687.14], 552.92 (100), 668.43 ($[\text{M}-\text{F}]^+$, 46), 686.84 ($[\text{M}-1]^+$, 56), 705.11 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 36).

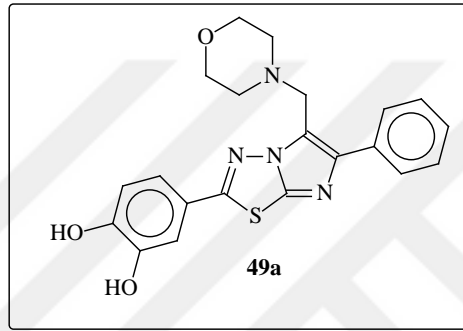
2.2.4. 4-[5-(Amin-4-ilmetil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzen-1,2-diol (49a-49e) Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine **46a** nolu bileşiği (10 mmol), morfolin / tiyomorfolin / fenil piperazin / 1-(2-pirimidil)piperazin / indol (10 mmol) formaldehit (30 mmol) ve

indiyum(III)klorür (katalizör) varlığında DMF ile oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon süresinin sonunda karışım üzerine saf su ilave edilerek meydana gelen katı süzüldü, kurutuldu. Tüm Mannich ürünleri DMF:H₂O (1:3) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.4.1. 4-[5-(Morfolin-4-ilmetil)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il] benzen-1,2 diol (49a)

Verim: % 78, e.n: 243-244 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3062 (Aromatik CH), 2927 (Alifatik CH), 1655 (C=C), 1597 (C=N), 1287 (C-O).

¹H NMR (Piridin-*d*₅, δ ppm): 2.42-2.50 (4H, m, 2CH₂), 3.63 (4H, brs, 2CH₂), 3.85 (2H, brs, CH₂), 7.20-8.69 (8H, m, arH), ar-OH'lar belirlenemedi.

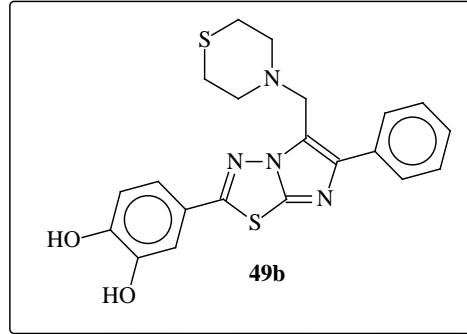
¹³C NMR (Piridin-*d*₅, δ ppm): 54.09 (CH₂), 58.26 (2CH₂), 67.68 (2CH₂), 115.47 (arCH), 117.71 (arCH), 120.54 (2arCH), 123.89 (2arCH), 130.07 (2arCH), 123.87, 135.91 ve 150.35 piridine ait (3) değerler olduğundan yapıdaki bu bölgede çıkan C atomları perdelenmiştir, 148.78 (arC).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 52.69 (CH₂), 53.35 (2CH₂), 66.64 (2CH₂), 113.65 (arCH), 116.45 (arCH), 119.06 (2arCH), 121.24 (İTD C5), 122.55 (arC), 125.07 (arCH), 127.42 (arCH), 128.96 (2arCH), 134.87 (İTD C6), 146.13 (arC), 147.91 (arC-OH), 150.02 (arC-OH), 166.94 (İTD C2 ve İTD C8).

EI MS *m/z* (%): [C₂₁H₂₀N₄SO₃ = 408.47], 371.76 (100), 408.93 ([M]⁺, 64), 449.88 ([M+K+2]⁺, 56).

2.2.4.2. 4-[6-Fenil-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzene-1,2-diol (49b)

Verim: % 75, e.n: 223-224 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3061 (Aromatik CH), 2922 (Alifatik CH), 1657 (C=C), 1597 (C=N), 1293 (C-O).

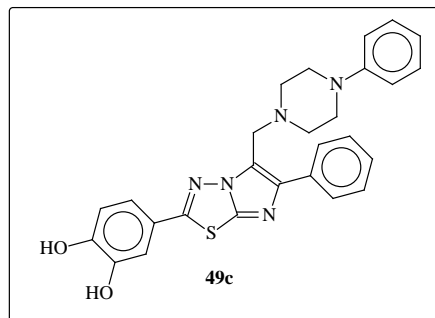
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.74 (2H, s, CH_2), 2.89 (2H, s, CH_2), 3.27-3.29 (6H, s, $3\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 6.82-7.96 (10H, m, arH+2OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 24.08 (2CH_2), 42.25 (CH_2), 54.31 (2CH_2), 113.76 (arCH), 116.75 (arCH), 119.64 (2arCH), 121.18 (İTD C5+arC), 127.57 (arCH), 127.63 (arCH), 129.02 (2arCH), 134.67 (arC, İTD C6), 146.59 (arC-OH), 150.13 (arC-OH), 162.02 (İTD C2), 162.80 (İTD C8).

EI MS m/z (%): [$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_2 = 424.54$], 424.77($[\text{M}]^+$, 73), 442.55 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 14), 457.81 (100).

2.2.4.3. 4-{6-Fenil-5-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il}benzen 1,2-diol (49c)

DMF ve su (1:3) karışımdan kristallendirildi. Verim: % 68, e.n: 210-212 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3060 (Aromatik CH), 2920 (Alifatik CH), 1598 (C=N), 1228 (C-O).

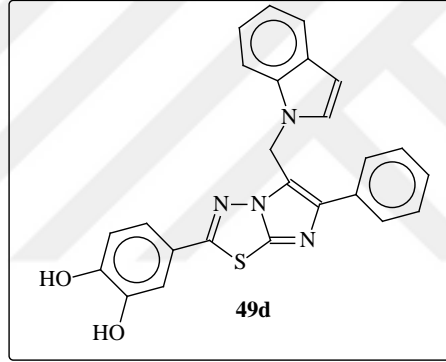
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.68 (4H, brs, 2CH₂), 3.14 (4H, brs, 2CH₂), 3.97 (2H, brs, CH₂), 6.80-8.01 (15H, m, arH, 2OH, D₂O değişimi).

Çözünürlük probleminde dolay ^{13}C NMR alınamamıştır.

EI MS m/z (%): [$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{SO}_2 = 483.58$], 371.98 (46), 385.77 (42), 443.88 (35), 472.16 (25), 485.81 ($[\text{M}+2]^+$, 100), 500.93 ($([\text{M}+\text{H}_2\text{O}-1]^+$, 24).

2.2.4.4. 4-[5-(1H-indol-1-il)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzen-1,2-diol (49d)

Verim: % 57, e.n: 205-206 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3055 (Aromatik CH), 2926 (Alifatik CH), 1652 (C=C), 1597 (C=N), 1290 (C-O).

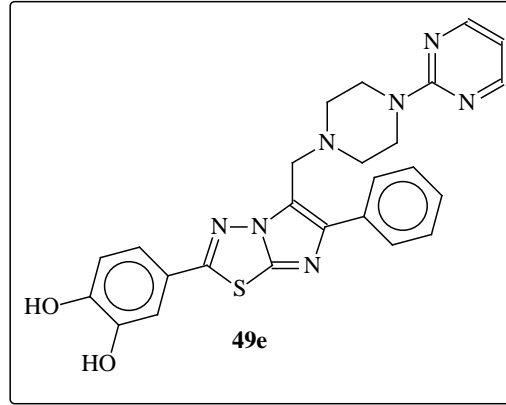
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.39 (2H, s, CH₂), 5.92 (1H, s, indol C3), 6.90-7.96 (13H, m, arH+indol C2), (D₂O değişimine gerek olacak sinyaller olmamasına rağmen ar-OH hariç yapının netleştirebilmesi için alındı).

Çözünürlük probleminde dolay ^{13}C NMR alınamamıştır.

EI MS m/z (%): [$\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{SO}_2$, 438.50], 327.77 (55), 427.90 (38), 439.03 ($[\text{M}+1]^+$, 14), 456.74 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 100).

2.2.4.5. 4-{6-Fenil-5-[(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-2-il}benzen-1,2-diol (49e)

Verim: % 78, e.n: 234-236 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3023 (Aromatik CH), 2830 (Alifatik CH), 1655 (C=C), 1598 (C=N), 1293 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.32-3.47 (10H, m, 5CH₂+H₂O), 6.79-7.49 (11H, m, arH), ar-OH'lar gözlenmedi.

Ekler kısmında yapıya ait iki ^1H NMR spektrumu mevcuttur. DMF kristallendirmesinden kaynaklı spektrumda çıkan DMF çözücü pikleri ve DMF piklerinin altında kaldığı düşünülen piperazin CH₂'lerin netleştirilmesi için D₂O spektrumu, ve yapının sıcak etanol ile muamelesinden kaynaklı olan bir diğer spektrum ve D₂O spektrumu mevcuttur.

Çözünürlük probleminden dolayı ^{13}C NMR alınamamıştır.

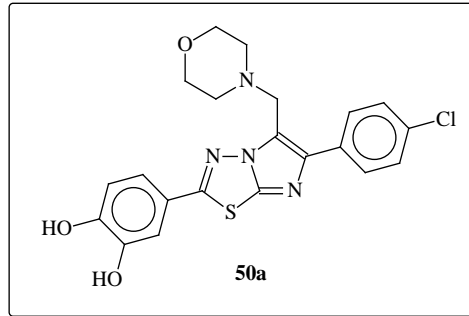
EI MS m/z (%): [C₂₅H₂₃N₇SO₂ = 485.56], 371.69 (100), 383.94 (40), 483.97 ([M-2]⁺, 16), 507.84 ([M+Na-1]⁺, 12).

2.2.5. 4-[6-(4-Klorofenil)-5-(amin-4-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzen-1,2-diol (50a-50e) Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine **46b** nolu bileşiği (10 mmol), morfolin / tiyoforfolin / fenil piperazin / 1-(2-pirimidil)piperazin / indol (10 mmol) formaldehit (30 mmol) ve indiyum(III)klorür (katalizör) varlığında DMF oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon süresinin sonunda karışım üzerine saf su ilave edilerek meydana gelen katı süzüldü, kurutuldu ve ele geçen tüm Mannich ürünleri DMF:H₂O (1:3) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.5.1. 4-[6-(4-Klorofenil)-5-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzen-1,2-diol (50a)

Verim: % 83, e.n: 182-184 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3061 (Aromatik CH), 2978 (Alifatik CH), 1656 (C=C), 1587 (C=N), 1286 (C-O).

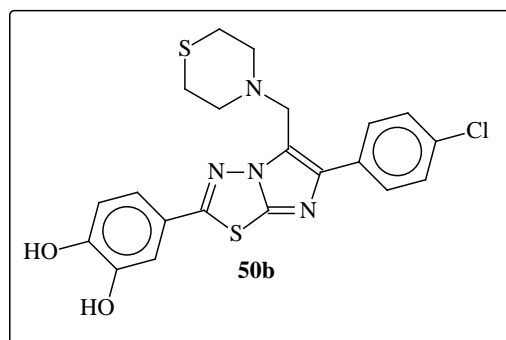
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.36 (10H, s, $5\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 6.77-8.06 (9H, m, arH+2OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 53.27 (CH_2), 63.58 (2CH_2), 66.60 (2CH_2), 102.21 (arCH), 113.70 (arCH), 116.74 (arCH), 119.52 (arCH), 121.07 (İTD C5+ arC), 126.72 (arCH), 129.18 (arCH), 131.66 (arCH), 133.29 (İTD C6), 144.32 (arC), 144.79 (arC), 146.58 (arC-OH), 150.09 (arC-OH), 162.31 (İTD C2 ve İTD C8).

EI MS m/z (%): [$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{SO}_3\text{Cl}$ = 442.92], 313.93 (63), 343.82 (61), 380.93 (61), 405.78 ($[\text{M}-1-\text{Cl}]^+$, 100), 442.81 ($[\text{M}]^+$, 58), 467.24 ($[\text{M}+\text{Na}+2]^+$, 32).

2.2.5.2. 4-[6-(4-Klorofenil)-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzen-1,2-diol (50b)

Verim: % 87, e.n:117-118 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3025 (Aromatik CH), 2926 (Alifatik CH), 1588 (C=N), 1285 (C-O).

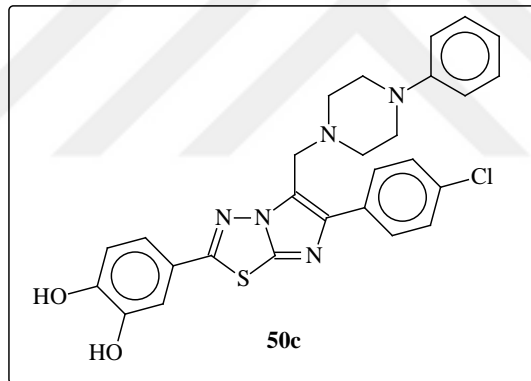
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.36 (10H, s, $5\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 6.91-8.06 (9H, m, arH+2OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 27.53 (2CH_2), 54.42 (CH_2), 56.21 (CH_2), 57.19 (CH_2), 113.72 (arCH), 116.75 (arCH), 119.52 (2arCH), 121.08 (İTD C5), 126.73 (arCH), 129.17 (arCH), 131.65 (arCH), 133.30 (arC), 139.03 (İTD C6), 144.33 (arC), 144.79 (arC), 146.58 (arC-OH), 150.09 (arC-OH), 162.30 (İTD C2 ve İTD C8).

EI MS m/z (%): [$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_2\text{Cl}$ = 458.98], 412.85 (100), 414.67 (47), 444.98 (70), 446.66 (30), 458.91 ($[\text{M}]^+$, 10), 476.41 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 10).

2.2.5.3. 4-{6-(4-Klorofenil)-5-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il}benzen-1,2-diol (50c)

Verim: % 75, e.n: 118-120 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3039 (Aromatik CH), 2929 (Alifatik CH), 1598 (C=N), 1230 (C-O).

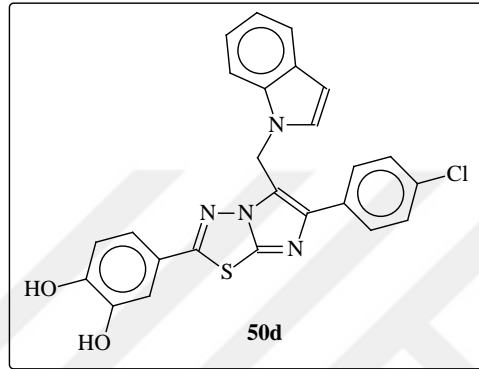
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.68-3.72 (10H, m, $5\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}+\text{Çözücü}$), 6.75-8.10 (12H, m, arH), ar-OH belirlenemedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 19.02 (çözücü $-\text{CH}_3$), 56.51 (çözücü $-\text{CH}_2$), 43.24, 46.05, 52.46 ve 54.46 (piperazin $-\text{CH}_2$ 'ler), 56.51 (köprü $-\text{CH}_2$), 115.94 (arCH), 116.40 (2arCH), 119.52 (arCH), 120.47 (arCH), 121.04 (İTD C5), 126.62 (2arCH), 129.17 (arCH), 129.38 (arCH), 129.50 (arCH), 129.43 (2arC), 131.68 (2arCH), 133.30 (arC-Cl), 146.60 (İTD C6), 149.66 (arC-OH), 150.51 (arC), 151.21 (arC-OH), 162.24 (İTD C2 ve İTD C8).

EI MS m/z (%): [C₂₇H₂₄N₅SO₂Cl = 518.03], 530.96 (100), 533.13 ([M+H₂O-2]⁺, 38), 536.84 ([M+H₂O]⁺, <10).

2.2.5.4. 4-[6-(4-Klorofenil)-5-(1*H*-indol-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il]benzen-1,2-diol (50d)

Verim: % 60, e.n: 256-258 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3056 (Aromatik CH), 2975 (Alifatik CH), 1590 (C=N), 1277 (C-O).

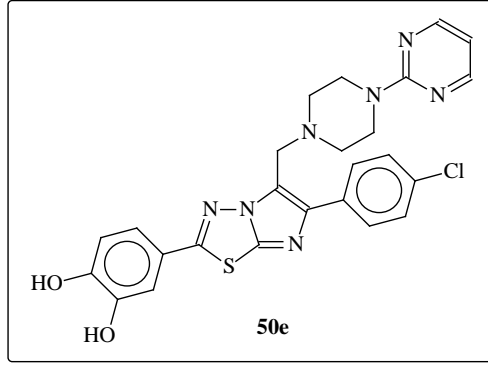
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 5.49 (2H, s, CH₂), 6.07 (1H, s, indol C3), 6.79-8.00 (14H, m, arH+indol C2), ar-OH belirlenemedi.

Çözünürlük probleminde dolayı ¹³C NMR alınamamıştır.

EI MS m/z (%): [C₂₅H₁₇N₄SO₂Cl = 472.95], 331.90 (79), 413.21 (36), 490.85 ([M+H₂O]⁺, 100).

2.2.5.5. 4-{6-(4-Klorofenil)-5-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-2-il}benzen-1,2-diol (50e)

Verim: % 83, e.n: 219-220 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3027 (Aromatik CH), 2935 (Alifatik CH), 1584 (C=N), 1259 (C-O).

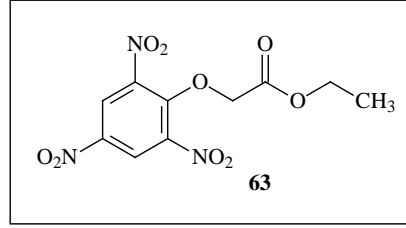
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.38 (10H, brs, $5\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 6.63-8.36 (12H, m, arH+2OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 43.58 (2CH_2), 52.38 (CH_2), 57.19 (2CH_2), 110.80 (arCH), 113.69 (arCH), 116.74 (arCH), 119.54 (arCH), 121.07 (İTD C5+arC), 126.73 (arCH), 129.17 (arCH), 131.66 (2arCH), 132.04 (arC), 133.30 (arC), 139.02 (İTD C6), 146.57 (arC-OH), 150.07 (arC-OH), 158.40 (2arCH), 161.57 (İTD C2 ve İTD C8), 162.30 (arC).

EI MS m/z (%): [$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{SO}_2\text{Cl}$ = 520.00], 534.88 (100), 519.90 ($[\text{M}-1]^+$, 10), 537.05 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}-1]^+$, 42).

2.2.6. Etil (2,4,6-trinitrofenoksi)asetat (63)

Buz banyosu içerisinde yuvarlak dipli bir balon içerisine pikrik asit (**62**) (10 mmol), THF (25ml) ve TEA (15 mmol) ilave edildi. Üzerine damla damla EBA (10 mmol) ve THF (1ml) karışımı ilave edildi. Oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Karışım bir evaporatör balonuna alınarak çözücüsü düşük basınç altında buharlaştırıldı ve meydana gelen katı süzüldü, kurutuldu ve etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 90, e.n: 112-113 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3007 (Aromatik CH), 1749 (C=O), 1557-1303 (NO_2), 1213 (C-O).

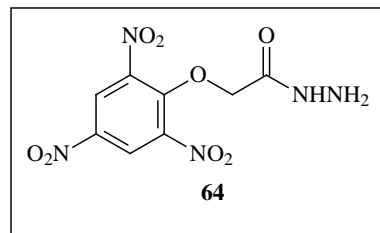
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.19-1.27 (3H, m, CH_3), 4.23 (2H, q $J= 8.0$ Hz, CH_2), 4.33 (2H, s, köprü- CH_2), 8.60 (2H, s, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.83 (CH_3), 55.36 (CH_2), 62.52 (köprü- CH_2), 124.61 (arC), 125.69 (2arCH), 142.32 (2arC), 161.27 (arC), 165.26 (C=O).

EI MS m/z (%): [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_9 = 315.19$], 257.02 (100), 318.93 ($[\text{M}+3]^+$, 34).

2.2.7. 2-(2,4,6-Trinitrofenoksi)asetohidrazid (64)

Yuvarlak dipli bir balon içerisine **64** nolu bileşik (10 mmol), Hidrazinhidrat (50 mmol) ve etanol (50ml) ilave edildi. Karışıma geri soğutucu takılarak 30 saat kaynatıldı (Reaksiyon süresi İTK ile belirlendi). Karışım bir evaporatör balonuna alınarak çözücüsü düşük basınç altında buharlaştırıldı ve balona eter ilave edildi. Meydana gelen katı süzüldü, kurutuldu ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 83, e.n: 123-124 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3438-3355 (NH_2), 3222 (NH), 3045 (Aromatik CH), 2989 (Alifatik CH), 1693 (C=O), 1554-1312 (NO_2), 1260 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.84 (2H, s, köprü- CH_2), 4.54 (2H, s, NH_2 , D_2O değişimi), 8.60 (2H, s, arH), 9.75 (1H, s, NH, D_2O değişimi).

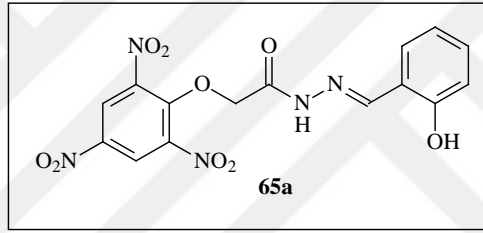
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 55.41 (köprü- CH_2), 124.66 (arC), 125.66 (2arCH), 142.30 (2arC), 161.28 (arC), 162.14 (C=O).

2.2.8. *N'*-[(*Aril*)metilen]-2-(2,4,6-trinitrofenoksi)asetohidrazid (65a-65e) Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi

Etanol çözücüsü içerisindeki aldehit (ayrı ayrı olmak üzere) (10 mmol) üzerine 2 damla H₂SO₄ ilave edilip 30 dakika oda sıcaklığında karışımın karışması sağlandı. Daha sonra karışım üzerine 64 nolu bileşik (10 mmol) ilave edilerek 24 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı (Reaksiyon süresi İTK ile belirlendi). Süre sonunda çözücü evapore edilerek ilgili çözücülerden kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.8.1. *N'*-[(2-hidroksifenil)metilen]-2-(2,4,6-trinitrofenoksi)asetohidrazid (65a)

DMSO:H₂O (1:3) karışımından kristallendirildi. Verim: % 78, e.n: 185-186 °C.



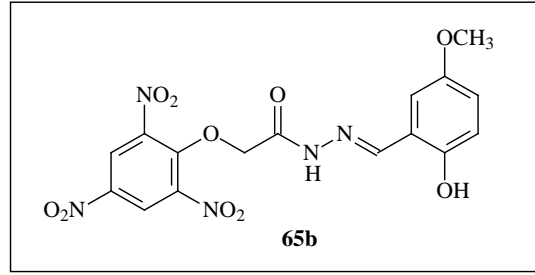
FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3166 (NH), 2987 (Alifatik CH), 1690 (C=O), 1556-1310 (NO₂), 1273 (C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 4.04 ve 4.57 (2H, s, CH₂, *E/Z* geometrik izomerleri), 6.85-7.83 (4H, m, arH), 8.39 ve 8.47 (N=CH *E/Z* geometrik izomerleri), 8.59 (2H, s, arH), 10.09 ve 10.77 (1H, s, OH, *E/Z* geometrik izomerleri, D₂O değişimi), 11.91 ve 12.16 (1H, s, NH, *E/Z* geometrik izomerleri, D₂O değişimi).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 55.48 (CH₂), 116.64 ve 116.87 (arCH), 119.76 ve 119.98 (arCH, *E/Z* geometrik izomerleri), 120.19 (arC), 125.68 (2arCH), 126.73 (arCH), 132.27 ve 132.58 (arCH, *E/Z* geometrik izomerleri), 142.33 (2arC), 142.95 (CH), 155.92 (arC), 157.13 ve 157.75 (arC, *E/Z* geometrik izomerleri), 159.77 (arC), 166.30 (C=O).

2.2.8.2. *N'*-[(2-hidroksi-5-metoksifenil)metilen]-2-(2,4,6-trinitrofenoksi)asetohidrazid (65b)

Metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 74, e.n: 200-202 °C.



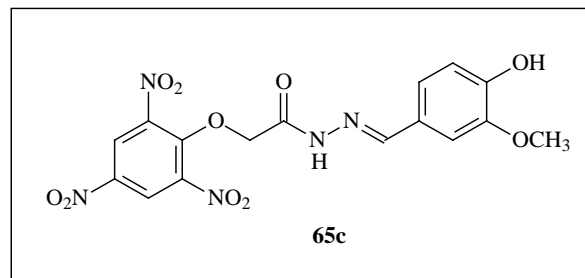
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3179 (NH), 3047 (Aromatik CH), 2956 (Alifatik CH), 1701 (C=O), 1581 (C=N), 1558-1314 (NO_2), 1264 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.72 (3H, s, CH_3), 4.04 ve 4.57 (2H, s, CH_2 , *E/Z* geometrik izomerleri), 6.83-7.32 (3H, m, arH), 8.35 ve 8.45 (N=CH *E/Z* geometrik izomerleri), 8.59 (2H, m, arH), 9.65 ve 10.24 (1H, s, OH, *E/Z* geometrik izomerleri, D_2O değişimi), 11.92 ve 12.13 (1H, s, NH, *E/Z* geometrik izomerleri, D_2O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 55.50 (CH_2), 56.88 (O- CH_3), 110.67 ve 111.45 (arCH *E/Z* geometrik izomerleri), 117.55 ve 117.97 (arCH *E/Z* geometrik izomerleri), 118.47 (arCH), 120.48 (arC), 125.68 (2arCH), 142.73 ve 148.17 (CH *E/Z* geometrik izomerleri), 151.35 (2arC), 151.94 (arC), 152.65 (2arC), 159.73 (arC), 166.32 (C=O).

2.2.8.3. *N'*-[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metilen]-2-(2,4,6-trinitrofenoksi)aseto hidrazid (65c)

Metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 83, e.n: 162-163 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3188 (NH), 3093 (Aromatik CH), 2952 (Alifatik CH), 1686 (C=O), 1599 (C=N), 1556-1307 (NO_2), 1256 (C-O).

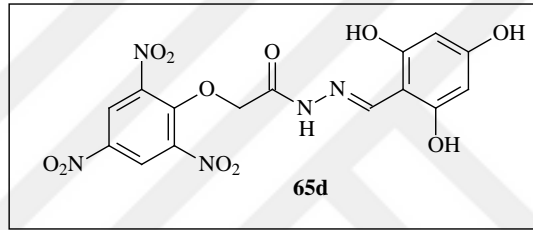
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.84 (3H, s, CH_3), 4.03 ve 4.55 (2H, s, köprü- CH_2 , *E/Z* geometrik izomerleri), 6.83-6.90 (1H, m, arH), 7.18-7.30 ve 7.46 (2H, m, arH), 7.95 ve 8.09

(N=CH, *E/Z* geometrik izomerleri), 8.60 (2H, s, arH), 11.83 ve 11.87 (1H, s, NH, *E/Z* geometrik izomerleri, D₂O değişimi), arOH belirlenemedi.

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 55.61 (CH₂), 55.98 ve 56.13 (O-CH₃, *E/Z* geometrik izomerleri), 110.46 ve 110.97 (arCH, *E/Z* geometrik izomerleri), 115.95 ve 116.06 (arCH, *E/Z* geometrik izomerleri), 122.05 (arCH), 125.31 (arC), 125.68 (2arCH), 146.40 (CH), 148.34 (2arC), 148.44 (arC), 148.49 (arC), 149.74 (arC), 159.55 (arC), 165.15 (C=O).

2.2.8.4. *N'*-[(2,4,6-trihidroksi)metilen]-2-(2,4,6-trinitrofenoksi)asetohidrazid (65d)

Etil asetat'ta yıkama yapıldı. Verim: % 81, e.n: 192-194 °C.



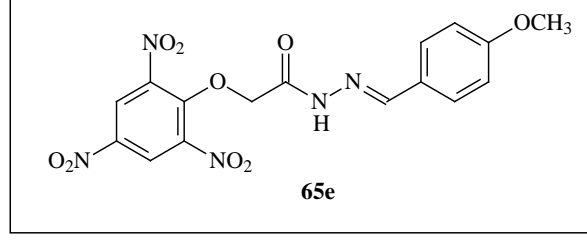
FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3269 (NH), 3098 (Aromatik CH), 2998 (Alifatik CH), 1696 (C=O), 1570 (C=N), 1520-1335 (NO₂), 1289 (C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 4.02 ve 4.50 (2H, s, köprü-CH₂, *E/Z* geometrik izomerleri), 5.85-5.86 (2H, m, arH), 8.43 ve 8.84 (N=CH, *E/Z* geometrik izomerleri), 8.56-8.60 (2H, m, arH), 9.96, 10.17, 10.91 ve 12.10 (4H, s, NH+OH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 55.50 (CH₂), 94.90 (2arCH), 98.92 (arC), 125.68 (2arCH), 148.45 (CH), 158.86 (2arC), 159.83 (arC), 160.38 (arC), 161.24 (2arC), 162.41 (C=O), 162.78 (arC).

2.2.8.5. *N'*-[(4-metoksifenil)metilen]-2-(2,4,6-trinitrofenoksi)asetohidrazid (65e)

Etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 81, e.n: 125-126 °C.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3185 (NH), 3039 (Aromatik CH), 2921 (Alifatik CH), 1697 (C=O), 1566 (C=N), 1554-1309 (NO_2), 1248 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.81 (3H, s, CH_3), 4.02 ve 4.56 (2H, s, CH_2 , *E/Z* geometrik izomerleri), 7.02 (2H, brs, arH), 7.72 (2H, brs, arH), 8.01 ve 8.15 (N=CH, *E/Z* geometrik izomerleri), 8.59 (2H, s, arH), 11.89 (1H, s, NH, D_2O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 55.59 (CH_2), 55.82 (CH_3), 114.75 ve 114.88 (2arCH, *E/Z* geometrik izomerleri), 125.68 (2arCH), 126.49 (arC), 129.48 ve 129.57 (2arCH, *E/Z* geometrik izomerleri), 142.31 (3arC), 145.93 (CH), 161.58 (arC), 165.31 (C=O).

2.3. Antimikrobiyal Aktivite/Duyarlılık Çalışmaları

Antimikrobiyal aktivite veya duyarlılık testleri, antimikrobiyal ajanın belli bir bakteri türüne karşı *in-vitro* etkinliğini belirlenmesi maksadıyla uygulanan testlerdir. Mikroorganizmaların duyarlılık testlerinin ölçülmesinde "difüzyon" ve "dilüsyon" olmak üzere başlıca iki teknik kullanılmaktadır. Disk difüzyon tekniği sık kullanılan bir teknik olup, kâğıt disklere emdirilen antibiyotiğin (antibakteriyal aktivitesi ölçülecek çözeltinin) duyarlılığı araştırılan organizmanın inoküle edildiği besiyerine difüze olması temeline dayanmaktadır. Emdirilmiş kâğıt diskler, mikroorganizmanın inoküle edildiği katı besiyerlerine yerleştirildikten sonra, diskler çözünüp agara doğru difüze olurken, inoküle edilen mikroorganizma da çoğalmaya başlar. Belirli bir inkübasyon süresinden sonra ilacın inhibitör konsantrasyonlarının sağlandığı diskin çevresinde üreme görülmez. Mikroorganizma ilaca ne kadar duyarlı ise, diskin etrafında oluşan inhibisyon zonu o kadar geniş olur. İnhibisyon zonunun çapı mm şeklinde ölçülerek, standart zon tablolarına göre değerlendirmeler yapılır ve mikroorganizmanın kullanılan antimikrobik ajanlara karşı duyarlılık durumu belirlenir.

Agar kuyucukta etkinliği var olarak belirlenen maddelerin etkinliğininin doz değeri belirlenmesi için Minimal İnhibisyon Testi ölçümleri mikrodilüsyon tekniği uygulanarak

test edilir. Madde miktarı seri dilüsyonlarla en düşük dozlara kadar besi yeri kullanılarak dilüe edilir ve her dilüe madde konsantrasyonuna aynı miktar mikroorganizma eklenir. Bu testle en düşük madde miktarının etkinlik dozu belirlenmiş olur.

2.3.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi

Mantar ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı (National Committee for Clinical Laboratory Sandard 1999). Test amacıyla bir grup bakteri belirlendi. Bunlar; Gram negatif fermentatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911) ve non fermentatif (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288) basiller, Gram pozitif koklar (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212), Gram pozitif basiller (*Listeria monocytogenes* ATCC 43251), Gram pozitif sporlu basil (*Bacillus cereus* 702ROMA), aside alkole dirençli bakteri (*Mycobacterium smegmatis* ATCC607) ve maya mantarları (*Candida albicans* ATCC 60193 ve *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251)'dir.

Test edilecek bakteriler (*M. smegmatis* hariç) Mueller-Hinton (MH) (Difco, Detroit, MI) sıvı/agar, maya mantarları için Patates dekstroz agar (PDA) ve maya ekstreli sıvı besiyeri (YEG) (Difco, Detroit, MI) besiyerleri kullanıldı. *M. smegmatis* için Brain heart infusion (BHI) sıvı/agar besiyerleri kullanıldı. Tüm örnekler uygun katı besiyerlerinde bir-iki gecelik taze kültürleri kullanıldı. Bakterilerin taze kültürlerinden yaklaşık olarak 10^6 kob/ml (koloni oluşturan birim=colony forming unit), maya mantarları için 10^7 kob/ml dilüsyonları uygun sıvı desiyerlerinde hazırlandı. Önceden hazırlanmış uygun katı agar besiyerleri üzerine yaygın ekimleri yapıldı. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa mantar stok ekstraktlardan 70 mikrolitre (μ L) damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petriyerler 24 saat, BHI plakları ve maya ihtiva eden PDA plakları 48 saat 36°C 'de inkübe edildi [65]. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla her kuyucuğun etrafında oluşan ürememe zonu (inhibisyon zonları) ölçüldü. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10 μ g), mayalar için flukonazol (5 μ g), *M. smegmatis* için Streptomycin ve standart çözücü kontrolü (alkol ve hekzan) kullanıldı.

2.3.2. Minimal İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Yöntemi

Antimikrobiyal aktivite gösteren en az madde miktarının belirlenmesi, başka bir deyişle kantitatif etki değerinin belirlenmesi için sıvı besiyerinde mikro dilüsyon sıvı yöntemi uygulanır ve minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değeri mikrogram-mililitre ($\mu\text{g/ml}$) şeklinde belirlenir [64]. Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi için Mueller-Hinton sıvı (MHB, pH.7.3) (Difco, Detroit, MI) ve antifungal aktivite belirlemek için maya ekstreli sıvı besiyeri (YEG, pH 7.0) (Difco, Detroit, MI) sıvı besiyerleri kullanıldı. Mikrodilüsyon tets için ELISA playtleri kullanılacak ve çözünmüş kimyasalların 0.1 ml'si sıvı besiyerleri ile seri sulandırılmaları yapıldı. İnoküle edilen mikroorganizmaların bir gecelik kültürlerinden McFarland 0.5 bulanıklılığında (1×10^8 kob/ml) sulandırmaya hazırlanıp 1:10 sulandırıldı ve her bir kuyucuğa 0.005ml mikroorganizma (son test konsantrasyonu 5×10^4 kob/kuyucuk) ilave edildi. Playtler 35°C 'de 16-24 saat süre ile aerobik koşullarda etüvde bekletildi. MİK değeri, mikrodilüsyon kuyucuklarındaki mikroorganizmanın üremesi tamamen engellenmiş ve çıplak gözle belirlenebilen en düşük antimikrobik madde konsantrasyonu olarak belirlendi. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin ($10\mu\text{g}$), mayalar için flukonazol ($5\mu\text{g}$) ve standart çözücü kontrolü kullanıldı.

Tablo 1. Bileşiklere ait Antimikrobiyal Aktivite Tayin Sonuçları

Bil. No	Mikroorganizmalar ve İnhibisyon Konsantrasyonları (MİK) ($\mu\text{g/ml}$)									
	Gram-Negatif			Gram-Pozitif			Gram değil	Maya Mantarı		
	<i>Ec.</i>	<i>Yp.</i>	<i>Pa.</i>	<i>Ef.</i>	<i>Sa.</i>	<i>Bc.</i>	<i>Ms.</i>	<i>Ca.</i>	<i>Ct.</i>	<i>Sc.</i>
45	-	-	500	-	500	125	62,5	125	125	125
46a	-	-	500	-	250	125	31,25	62,5	62,5	15,6
46b	-	-	500	<3,9*	<3,9	<3,9	15,6	125	125	62,5
47a	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	-	-	-
47b	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	500	-	-
48a	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	-	500	-
48b	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	250	250	250
49a	-	-	-	-	500	-	62,5	500	-	-
49b	-	-	-	-	500	-	62,5	500	-	-
49c	-	-	-	-	-	-	62,5	500	-	-
49d	-	-	-	-	250	-	125	250	500	500
49e	-	-	-	-	250	-	31,25	125	125	125
50a	-	-	-	31,25	7,8	31,25	62,5	15,6	31,25	0,98
50b	-	-	-	-	500	500	31,25	250	500	250
50c	-	-	-	-	500	250	62,5	62,5	625	<0,24
50d	-	-	-	125	125	250	62,5	62,5	62,5	<0,24

50e	-	-	-	125	16	500	31,25	62,5	125	0,49
Amp.	10	18	>128	35	10	15				
Strep							4			
Flu.								<8	<8	<8

Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922, **Yp:** *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, **Pa:** *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, **Sa:** *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, **Ef:** *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, **Bc:** *Bacillus cereus* 702 Roma, **Ms:** *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, **Ca:** *Candida albicans* ATCC 60193, **Ct:** *C. tropicalis* ATCC 13803, **Sc:** *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251, **Amp.:** Ampicillin 10 µg/ml, **Strep.:** Streptomycin 10 µg/ml, **Flu.:** Fluconazole 5 µg/ml, (—): aktivite gözlenmedi.

2.4. Antioksidan Aktivite Tayini

Antioksidan aktivite tayini için 2 farklı yöntem kullanıldı. Bunlar kısaca DPPH ve FRAP'tır.

2.4.1. DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) - Radikal Temizleme Aktivitesi

Farklı kimyasalların temizleme etkinliği, Blois [65] tarafından belirtildiği gibi serbest radikal DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) kullanılarak tespit edildi. 100 mL'lik bir kimyasal çözelti, 1 mL yeni hazırlanmış metanolik DPPH çözeltisi ile karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, karanlıkta, oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi ve daha sonra 520 nm'de ölçüldü. Emilimlere karşı konsantrasyonları gösteren grafik çizilerek DPPH radikalinin toplam miktarının % 50'sini uzaklaştıran numunenin konsantrasyonu (mg/mL) IC₅₀ olarak kabul edilir.

2.4.2. FRAP - Plazmanın Ferrik İndirgeme Yeteneği

FRAP, Benzie ve Strain [66] tarafından açıklanan yöntemde bir miktar değişiklikler yapılarak ölçüldü. Her numunenin 100 mL'sine, 300 mmol/L asetat tamponu (pH 3.6), 10 mmol/L TPTZ (2,4,6-tripiridil-s-triazin) ve 20 mmol/L FeCl₆H₂O'yi içeren 2.9 mL yeni hazırlanmış FRAP reaktifi 10:1:1 (v/v/v) oranlarında ilave edildi. Karışım 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi ve 593 nm'de ölçüldü. Değerler mmol Trolox/g olarak ifade edildi.

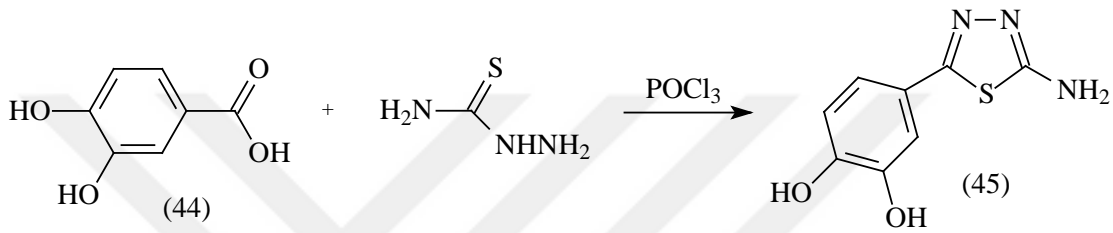
Tablo 2. DPPH ve FRAP Yöntemi ile Bileşiklerin Antioksidan Aktiviteleri

Bileşik No	DPPH IC₅₀ (µg/mL)	FRAP µmol TE/mL
45	7.05±0.40	3692.94±72.40
46a	1.14±0.52	6683.33 ±439.02
46b	3.37±0.22	3890.38±161.54
47a	8.66 ±0.05	1068.58±29.87
47b	23.17±0.80	896.79±51.22
48a	13.81±0.22	976.28±411.92
48b	44.26±1.16	800.64±128.85
49a	23.41±0.11	1378.84±106.59
49b	16.54±0.95	699.35±17.34
49c	8.30±0.47	954.48±28.35
49d	20.30±0.11	1001.92±46.79
49e	8.84±0.54	2505.76±137.66
50a	8.56±0.27	1439.10±71.47
50b	7.41±0.08	1531.41±91.77
50c	16.61±0.93	805.76±97.07
50d	26.05± 0.96	1230.12±27.82
50e	27.01±1.42	406.53±32.75
Quercetin	10.25±1.45	

3. TARTIŞMA

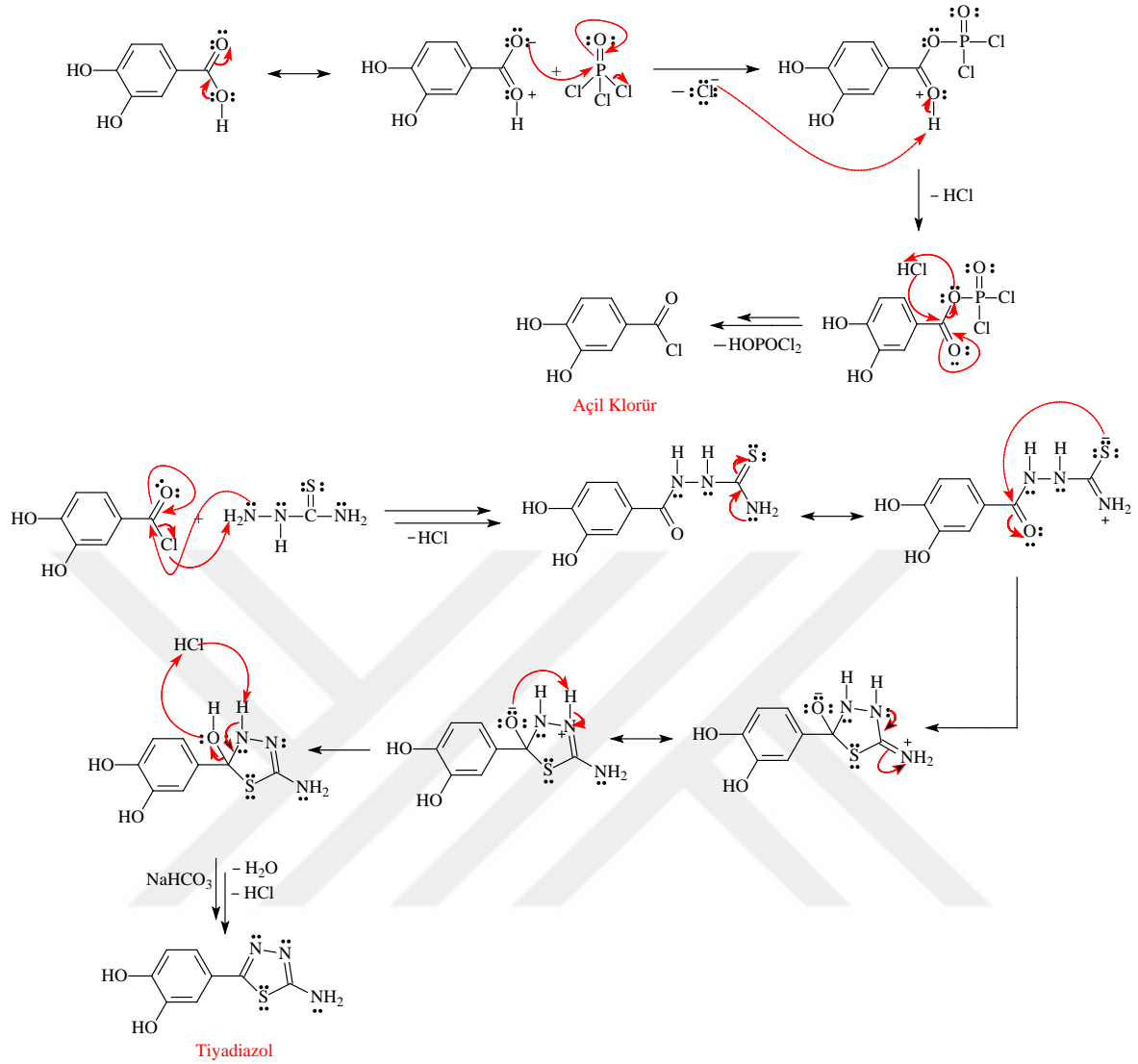
3.1. Sentez

Çalışmada hedef molekülde hidroksil grubu aromatik halkanın bulunması için 3,4-dihidroksibenzoikasitten yola çıkarak tiyosemikarbazit ile halkalaşma reaksiyonu sonucu kondenzasyon ile 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevi **45** nolu bileşik elde edildi (Denklem 16).



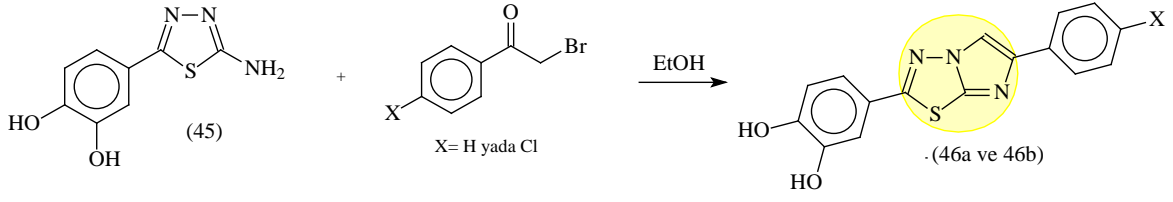
Denklem 16

Reaksiyon akışı öncelikle POCl₃'ün karboksilli asit ile açıl klorür oluşumu, sonrasında -NH₂ grubunun açıl klorür karbonuna nükleofilik katılma ve kondenzasyonu sonucu halkalaşmaya uğraması şeklindedir (Şekil 1). Bileşiğin eldesi ¹H NMR spektroskopisinde 5.60 ppm'de -NH₂ rezonans olurken ¹³C NMR'ında tiyadiazol C atomları 156.88 ve 168.42 ppm'de gözlenmiştir. Kütle (LC-MS) spektrumunda ise 209.83 değerinde moleküler iyon pikinin varlığı **45** nolu bileşiğin oluşumunu desteklemektedir.

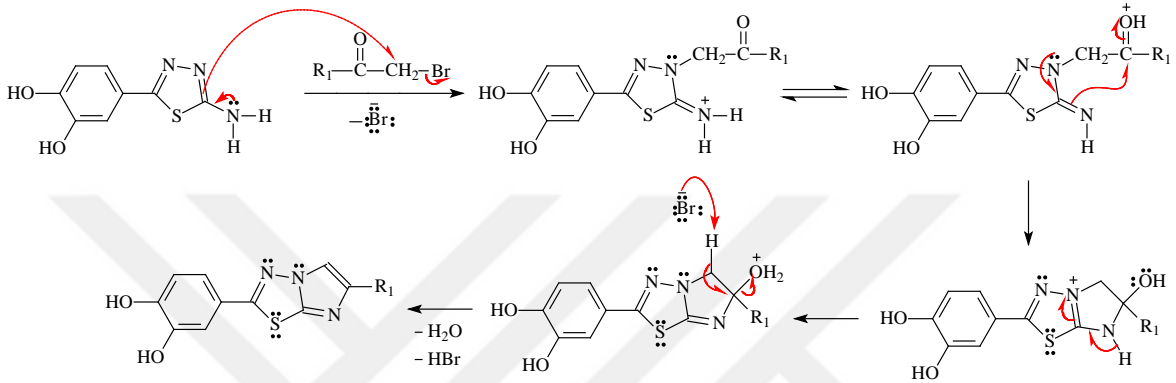


Şekil 1. 45 nolu bileşiğin reaksiyon mekanizması

Çalışmanın devamında İTD halkasının oluşumu için iki farklı seri oluşturmak açısından ayrı ayrı 2-bromoasetofenon ve 2-bromo-4-kloroasetofenon kullanılarak İTD C6 konumunda fenil yada klorofenil'in yapıya dahil edilmesi sağlandı (**46a** ve **46b** türevi bileşikler) (Denklem 13). İTD türevi bileşiklerin sentezini kanıtlayan en önemli iki olgu 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikte bulunan -NH₂ sinyalinin ¹H NMR spektrumunda tamamen kaybolması ve ¹³C NMR spektrumunda karakteristik olan İTD C5 ve İTD C6 konumundaki karbon atomlarının 113.65 ppm ve 146.10 ppm'de sinyal vermesidir.



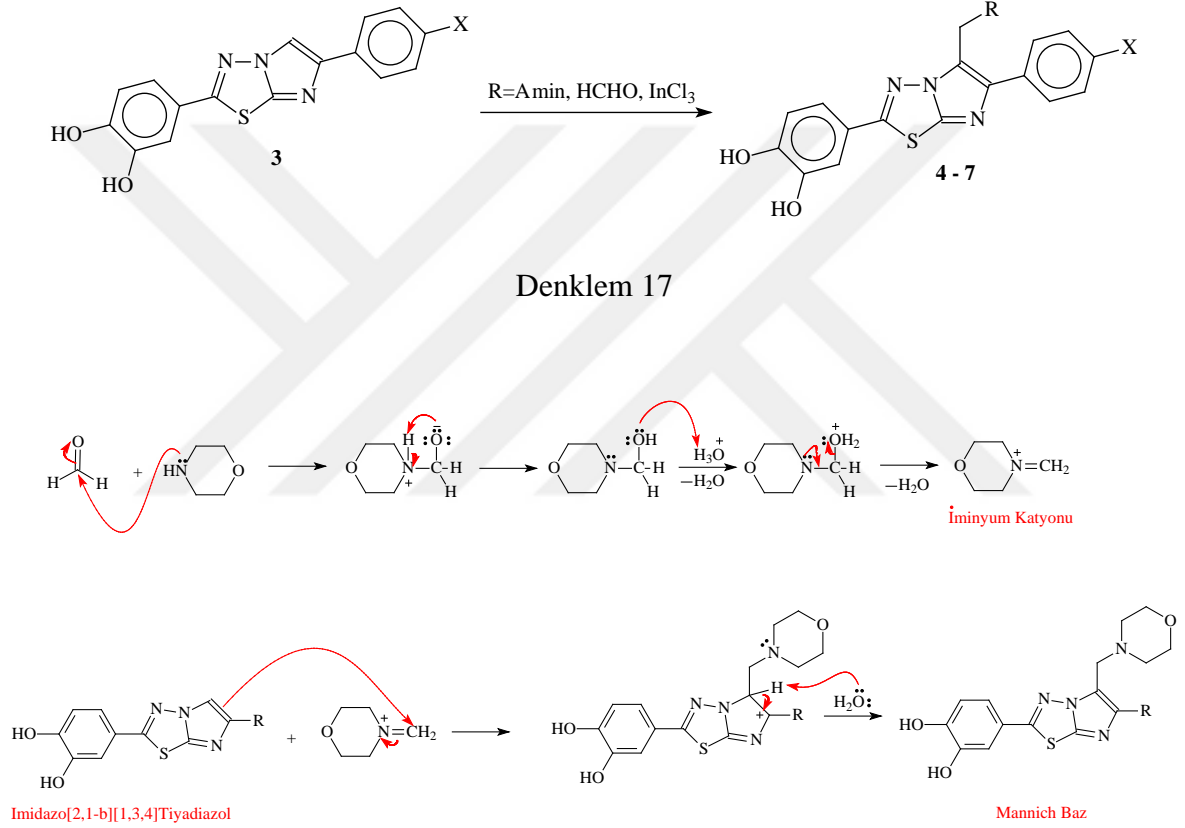
Denklem 13



Şekil 2. 46 nolu türevlerin reaksiyon mekanizması

46 Türevi bileşiklerin farklı aminlerle formaldehit ve InCl_3 katalizörü varlığında reaksiyonu ile karşılık gelen Mannich ürünleri ile İTD C5 konumunda yeni farmakofor grupların yapıya dahil edilmesi gerçekleştirildi (Denklem 17). Mannich bazlarının eldesi çok bileşenli tek kap reaksiyon çeşidi olup oldukça pratik ve kolay bir reaksiyon çeşididir. Mannich reaksiyonlarının oda sıcaklığında kolay yada ısıtılarak daha zor gerçekleşmesini sağlayan en önemli olgu İTD C6 karbonuna bağlı olan aromatik halkadaki grupların varlığı ile konjugasyon etkisinin artırılması ile C5'deki elektron yoğunluğunun artması reaksiyon oluşum kolaylığını belirlemektedir. Elbetteki bu etki İTD yapısındaki C2'ye bağlı grup ile de ilişkilidir. İTD yapısına sahip bileşiklerin karşılık gelen Mannich reaksiyon aktivitesi, İTD C2 ve C6 karbon atomuna bağlı para pozisyonundaki grupların $\text{OCH}_3 \gg \text{Cl} > \text{H}$ şeklinde aktiviteye eğilim gösterdiği literatürce desteklenmiştir [67]. Yapıda C6 karbon atomuna bağlı aromatik halkadaki $-\text{OCH}_3$ grubu olan bileşiklerde Mannich reaksiyonu, oda sıcaklığında yüksek verimle sorunsuz bir şekilde gerçekleştirilebilir. Ancak $-\text{H}$ ve $-\text{Cl}$ olması durumunda ise reaksiyonun gerçekleşmesi için ısıtılması gerekmektedir. Ancak katalizör kullanılması durumunda ısıtmaya gerek kalmadan oda sıcaklığında da reaksiyonun gerçekleştiği bu çalışmada kullanılan InCl_3 ile belirlendi [49].

Yapıların oluşumu **46** nolu bileşiğin İTD C5 konumundaki $-CH$ 'in 1H NMR spektrumunda 8.69 ppm de, ^{13}C NMR'nda 113.65 ppm gözlenirken **47 – 50** nolu bileşiklerde gözlenmemesi ve C5 konumunda aldehitten gelen köprü $-CH_2$ 'nin 1H NMR spektrumunda 4.16 – 4.58 ppm'de ve ^{13}C NMR'nda 47.06 – 56.51 ppm aralığında gözlenmesi aminlerin yapıya dahil edildiğinin göstergesi olup ilgili bileşiklerin kütle spektrumlarında da $[M]^+$, $[M+Na]^+$, $[M+Na-1]^+$, $[M+1]^+$, $[M+2]^+$, $[M-1]^+$, $[M-2]^+$, $[M+K]^+$ yada $[M+H_2O]^+$ varlığı gözlemlendi. Mannich bazlarına ait reaksiyon mekanizması Şekil 3'de belirtilmiştir.



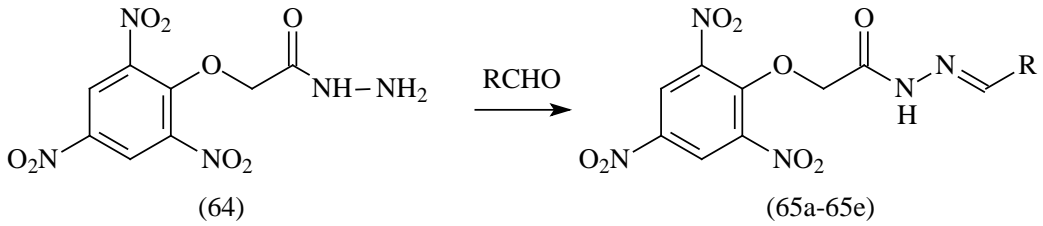
Şekil 3. **47 – 50** nolu Mannich ürünlerine ait reaksiyon mekanizması

Mannich reaksiyonu sonucunda elde edilen ürünlerde İTD C5'e bağlı bulunan köprü $-CH_2$ 'ye bağlı bulunan halkalı farmakofordaki alifatik $-CH_2$ 'ler 2.5 ppm ila 3.5 ppm arasında rezonans olması, yapıların aydınlatılması için kullanılan DMSO- d_6 'nın ve gerek çözücü gerekse de nemden kaynaklı olan H_2O 'nun da aynı yerlerde pik vermesi alifatik $-CH_2$ 'ler için kuşku uyandırabileceği açıktır. Ancak D_2O spektrumu alındığında meydana gelen kimyasal kaymadan dolayı aslında bu bölgede alifatik $-CH_2$ 'lerin olduğu gözlenmektedir. Ancak güvenilir bir spektrum elde etmek için bu bölgede sinyal vermeyen

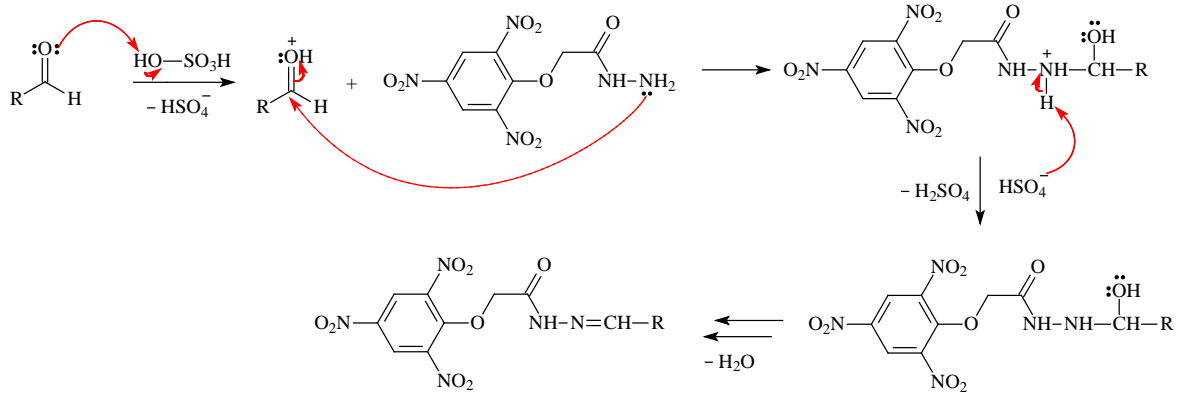
DMSO- d_6 'dan farklı bir çözücü olan Piridin- d_5 ile **49a** nolu bileşik için analiz gerçekleştirildi. Bu analiz sonucunda 2.45 ppm ve 3.63 ppm'de morfolin $-CH_2$ 'lerin ve 3.84 ppm'de köprü $-CH_2$ 'nin varlığı görülmüştür. Bu bilgi ışığında diğer Mannich ürünleri de değerlendirilmiş olup ayrıca Piridin- d_5 çözücü kullanılmamıştır.

İkinci bölümde ise pikrik asitten yola çıkılarak etilbromoasetat ile TEA bazı kullanılarak yer değiştirme reaksiyonu ile karşılık gelen Etil (2,4,6-trinitrofenoksi)asetat (**63**) bileşiği (Denklem 14), IR spektrumunda 1749 cm^{-1} ve ^{13}C NMR spektrumunda 165.26 ppm ile $\text{C}=\text{O}$ grubunun yapıya bağlanarak ester oluşumunu göstermektedir. Ayrıca ^1H NMR analizi sonucunda 4.32 ppm'de ve ^{13}C NMR spektrumunda da 62.52 ppm'de köprü $-CH_2$ 'nin varlığı yapıyı destekler nitelikte olduğu görüldü. Çalışmanın devamında **63** nolu bileşiğin hidrazinhidrat ile muamelesinden karşılık gelen 2-(2,4,6-trinitrofenoksi)asetohidrazid (**64**) bileşiği yapıdaki $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ fonksiyonel grubunun $-\text{NHNH}_2$ ile yer değiştirmesi ^1H NMR spektrumunda 4.54 ppm'de $-\text{NH}_2$ ve 9.57 ppm'de $-\text{NH}'$ 'in varlığı (D_2O değişimi ile) gözlemlendi.

Hedef ürünlerin sentezi için farklı aromatik aldehitlerle aktif hidazit ucunun aldehit karbonil karbonuna nükleofilik olarak katılması ve sonrasında eliminasyon sonucunda su çıkışı ile imin bağı oluşturacak olan Schiff bazı reaksiyonları (Denklem 18) Şekil 4'de belirtilen reaksiyon mekanizma ile gerçekleşmiştir.

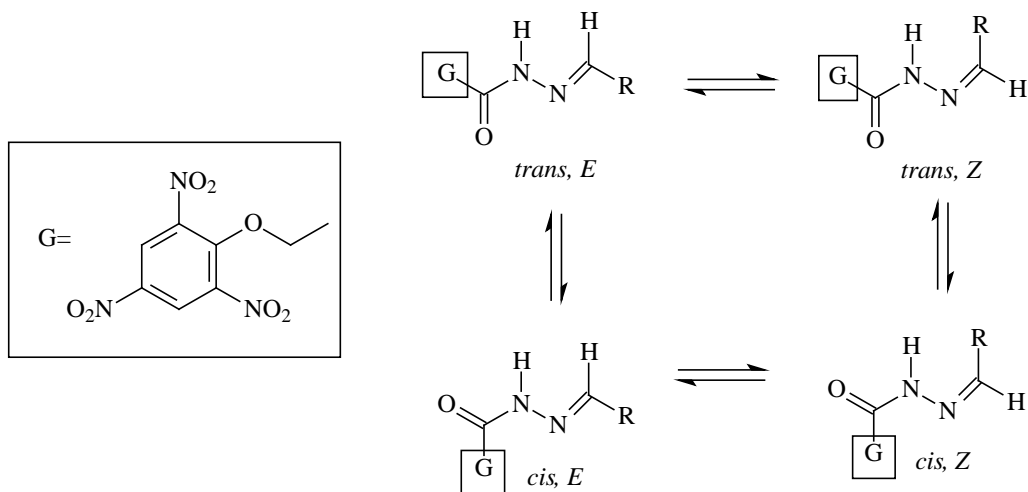


Denklem 18



Şekil 4. 65a-65e nolu Schiff bazlarının reaksiyon mekanizması

Yapılara ait NMR spektrumlarına bakıldığında köprü $-\text{CH}_2$ ve $-\text{N}=\text{CH}-$ (imin) sinyallerinin iki set şeklinde rezonans olması Schiff bazlarında imin bağından kaynaklı *cis/trans* amit konformelerden kaynaklandığı bilinmektedir [68, 69] (Şekil 5). Arilidenehidrazit yapısına sahip bileşikler, $-\text{C}=\text{N}-$ çift bağından kaynaklı olarak *E/Z* geometrik izomerlerinden bahsedilebilir. Literatür kaynaklarına göre imin bağı içeren bileşikler dimetil sülfoksit- d_6 çözeltisinde $-\text{C}=\text{N}-$ çift bağı etrafında geometrik *E* izomeri formunda daha yüksek oranda bulunur [69-71]. *Z* izomeri molekül içi hidrojen bağıyla daha az polar çözücüler içinde kararlı olabilir. Bu çalışmada da, spektral veriler DMSO- d_6 çözücüsü kullanıldı ve *Z* izomerine ait hiçbir sinyal gözlenemedi.



Şekil 5. 65a-65e Nolu bileşikler *E/Z* geometrik izomerleri

Sentezlenen Schiff bazlarına bakıldığında ^1H NMR spektrumunda 10.91 ve 12.16 ppm aralığında $-\text{NH}$, 7.95 ve 8.84 ppm aralığında ise $-\text{N}=\text{CH}$ - piklerinin yer aldığı ve ^{13}C NMR spektrumunda ise 142.73 ve 148.45 ppm aralığında $-\text{N}=\text{CH}$ - rezonans olduğu görülmektedir.

3.2. Biyolojik Aktivite

3.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada 17 adet bileşik sentezlenmiş olup sentezlenen yeni bileşikler bazı test mikroorganizmalara karşı aktiviteleri incelendi. Test edilen mikroorganizmalar aşağıdaki gibidir;

1. Gram-negatif bakterilerden *Escherichia coli*; kısaca *Ec* (*E. coli* 'nin çevresel sularda varlığı dışkı kirlenmesinin bir belirtisidir), *Yersinia pseudotuberculosis*; kısaca *Yp* ve *Pseudomonas aeruginosa*; kısaca *Pa*,
2. Gram-pozitif bakterilerden ise *Enterococcus faecalis*; kısaca *Ef* (Anaerob gram pozitif kok), *Staphylococcus aureus*; kısaca *Sa* (vücuda girerek intokikasyona neden olur) ve *Bacillus cereus* kısaca *Bc* (fakültatif aerobik, spor oluşturan bir bakteri türü)
3. Gram olmayan bakterilerden *Mycobacterium smegmatis*; kısaca *Ms* (hızlı büyüyen bir tüberküloz etmeni olan bakteri)
4. Maya mantarlarından *Candida albicans*; kısaca *Ca*, *Candida tropicalis* kısaca *Ct* ve *Saccharomyces cerevisiae*; kısaca *Sc*.

Sonuçlar;

Sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları incelendiğinde genel anlamda maddelerin tümüne karşı en duyarlı mikroorganizma *M. smegmatis* olduğu gözlenmiş ve MİK değerleri $<0,24$ ile $125 \mu\text{g/ml}$ konsantrasyon değerleri arasında olup, bu maddelerin anti tüberküloz etkinliklerinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu bileşikler içerisinde özellikle yapılarında florokinolon türevi grupları olan **47a**, **47b**, **48a** ve **48b** nolu bileşiklerin çok iyi derecede düşük konsantrasyonda ($<0,24 \mu\text{g/mL}$) *Ms*'e karşı kullanılan standart ilaca ($4 \mu\text{g/mL}$) karşın çok daha yüksek inhibisyon etkinliği görüldü. Sentezlenen diğer bileşiklerin *Micobacterium smegmatis*'e karşı orta-iyi derecede ($31.25 - 62.50 \mu\text{g/mL}$) etkinlik göstermiş olduğu görüldü.

Tablo 1’de belirtilen **47a**, **47b**, **48a** ve **48b** nolu Mannich bazları ayrıca spesifik sadece bakterilere yani prokaryotik hücrelere etkili olan ve düşük konsantrasyonlarda (<0,24 µg/ml) yüksek inhibisyon gösterdiği tesbit edildi. **50a** nolu bileşik yapısında morfolin halkası bulunan bir bileşik olup Ef ve Sc’ye karşı da mükemmel derecede etkinlik gösterdiği tablo 1’de görülmektedir. Genel olarak değerlendirme yapıldığında iki farklı seri olan **46a** ve **46b** nolu bileşiklerden yapısında 4-kloro fenil grubu farklılığı ile **46b** nolu bileşikten türetilen bileşiklerin daha etkin olduğu ve bunun ise yapıdaki -Cl atomundan kaynaklandığı söylenebilir.

3.3. Antioksidan Aktivite Sonuçları

DPPH• (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikalinin, numune çözeltileri ile karıştırılıp (DPPH• radikalinin mor menekşe rengi) DPPH• radikalinin maksimum absorbanlara karşılık gelen konsantrasyonların IC₅₀ değerleri hesaplandı. Değerlendirmeler Quercetin standardına karşı yapıldı.

DPPH yöntemi ile antioksidan kapasiteleri incelendiğinde referans standart madde olan Quercetin’in sergilediği antioksidan kapasitesinden daha yüksek etki ve dolayısıyla daha fazla indirgeyici özelliğe sahip bileşikler **45**, **46a**, **46b**, **47a**, **49c**, **50a** ve **50b** nolu bileşikler olduğu görüldü (Tablo 2).

FRAP yöntemi Fe(III) komplekside yer alan Fe(III) iyonunun antioksidan bir madde varlığında indirgenmesi esasına dayanmaktadır. Fe(III) iyonları TPTZ adı verilen ligant ile (Fe(III)-TPTZ-2,4,6-tris(2-piridil)-S-triazin) kompleksini oluşturur. Değerlendirme trolox eşdeğer antioksidan kapasitesine göre µmol TE/g cinsinden hesaplanarak verildi. Bu bağlamda **45**, **46a** ve **46b** nolu bileşikler standart olarak kullanılan trolox’dan çok daha etkin antioksidan özellik gösterdiği Tablo 2’den açıkça görülmektedir. Diğer yandan ise trolox standardına eşdeğer ya da çok yakın antioksidan özellik gösteren bileşikler ise **47a**, **47b**, **48a**, **49c** ve **49d** nolu bileşikler olduğu görüldü.

Her iki yöntem sonucunda antioksidan özellik gösteren ortak bileşikler **45**, **46a**, **46b** ve **49c** nolu bileşikler olduğu söylenebilir.

4. SONUÇLAR

Bu tezde birinci bölümde 17 adet ikinci bölümde ise 7 adet yeni farmakofor içeren heterosiklik bileşik sentezlenmiş olup yapıları FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle (LC-MS) spektrometresi ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşikler için birinci bölüm bileşikleri için bazı gram pozitif, gram negatif, gram olmayan bakterilere ve maya mantarlarına karşı antimikrobiyal aktiviteleri karşılık gelen standart ilaçlara kıyasla incelendi. Ayrıca sentezlenen bu bölüm bileşikler DPPH ve FRAP yöntemiyle antioksidan kapasiteleri belirlendi.

Sentezlenen bileşiklerin birinci bölümü İTD ana iskeletine sahip iki farklı seriden oluşan Mannich bazlarından oluşmaktadır. Serileri birbirinden ayıran İTD türevi bileşiklerde C6 atomuna bağlı olan aromatik yapılardır. İki farklı seri olan **46a** ve **46b** nolu bileşiklerden yapısında 4-kloro fenil grubu farklılığı ile **46b** nolu bileşikten türetilen bileşiklerin daha etkin olduğu ve bunun ise yapıdaki -Cl atomundan kaynaklandığı ifade edilebilir. Yapılan aktivite analizleri sonucunda florokinolon sınıfı ilaçlardan olan norfloksazin ve siprofloksazin yapılarından elde edilen Mannich ürünlerinin tamamı (**47** ve **48** türevi bileşikler) C6 konumu gözetmeksizin çok iyi derecede düşük konsantrasyonda (<0,24 µg/mL) *Ms*'e karşı kullanılan standart ilaca (4 µg/mL) kıyasla çok daha yüksek inhibisyon etkinliği sergilemiştir. Tablo 1'de belirtilen **47a**, **47b**, **48a** ve **48b** nolu Mannich bazları ayrıca spesifik sadece bakterilere yani prokaryotik hücrelere etkili olan ve düşük konsantrasyonlarda (<0,24 µg/ml) yüksek inhibisyon gösterdiği tesbit edildi. Yapısında pirimidil piperazin halkası bulunan **49e** ve **50e** bileşikleri farklı seriden olmalarına rağmen orta-iyi derecede *Ms*'e karşı aynı etkinliği göstermiştir. Ancak yapısında tiyomorfolin olan **50b** nolu bileşik diğer seriden farklı olarak İTD C6 konumunda 4-klorofenil grubu içermesi bakımından -Cl atomundan kaynaklı 31.25 µg/mL'lik değer ile orta-iyi derecede tüberküloz etmeni olan *Ms*'e karşı aktivite göstermiştir.

DPPH yöntemi ile antioksidan kapasiteleri incelendiğinde referans standart madde olan Quercetin'in sergilediği antioksidan kapasitesinden daha yüksek etki ve dolayısıyla daha fazla indirgeyici özelliğe sahip bileşikler **45**, **46a**, **46b**, **47a**, **49c**, **50a** ve **50b** nolu bileşikler olduğu görüldü (Tablo 2).

FRAP yöntemi Fe(III) kompleksinde yer alan Fe(III) iyonunun antioksidan bir madde varlığında indirgenmesi esasına dayanmaktadır. Fe(III) iyonları TPTZ adı verilen ligant ile

(Fe(III)-TPTZ-2,4,6-tris(2-piridil)-S-triazin) kompleksini oluşturur. Değerlendirme trolox eşdeğer antioksidan kapasitesine göre $\mu\text{mol TE/g}$ cinsinden hesaplanarak verildi. Bu bağlamda **45**, **46a** ve **46b** nolu bileşikler standart olarak kullanılan trolox'dan çok daha etkin antioksidan özellik gösterdiği Tablo 2'den açıkça görülmektedir. Diğer yandan ise trolox standardına eşdeğer ya da çok yakın antioksidan özellik gösteren bileşikler ise **47a**, **47b**, **48a**, **49c** ve **49d** nolu bileşikler olduğu görüldü.

Her iki yöntem sonucunda antioksidan özellik gösteren ortak bileşikler **45**, **46a**, **46b** ve **49c** nolu bileşikler olduğu söylenebilir.



5. ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen bileşikler ileri biyokimyasal/farmakolojik özelliklerin incelenmesi çalışmaları gerçekleştirilebilir. Enzim inhibisyonu, hücre kültürü çalışmaları gibi etkinlikleri moleküler modelleme çalışmaları sonucunda yapılabilir. İkinci bölüm bileşikleri de substitue aromatik halkalar içermesi bakımından biyolojik aktiviteleri, antioksidan kapasiteleri ve diğer biyolojik aktivite çalışmalarının yapılması için açıktır. Ayrıca bu bileşikler β -laktam türevi bileşiklerin sentezi için başlangıç maddesi olma özelliği göstererek yeni çalışmalara öncülük edebilir. Bu bağlamda sentez çalışmalarımız devam etmektedir.



6. KAYNAKLAR

1. Abdella, A., Abdelmoniem, A., Abdelhamid, İ. ve Elwahy, A., Synthesis of heterocyclic compounds via Michael and Hantzsch reactions, Journal of Heterocyclic Chemistry, 57 (2019) 1476-1523.
2. Martins, P., Jesus, J., Santos, S., Raposo, L., Roma-Rodrigues, C., Baptista, P., ve Fernandes, A., Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box, Molecules, 20 (2015) 16852-16891.
3. Hassan, A., Mohamed, M., Abdel-Aziem, A., ve Hussain, A., Synthesis and Anticancer Activity of Some Fused Heterocyclic Compounds Containing Pyrazole Ring, Polycyclic Aromatic Compounds, 2020, DOI: 10.1080/10406638.2020.1764984.
4. Calabrese, E., Castellano, S., Santoriello, M., Sgherri, C., Quartacci, M., Calucci, L., Warrilow, A., Lamb, D., Kelly, S., Milite, C., Granata, I., Sbardella, G., Stefancich, G., Maresca, B. Ve Porta, A., Antifungal activity of azole compounds CPA18 and CPA109 against azole-susceptible and -resistant strains of *Candida albicans*, Journal of Antimicrob Chemother, 68 (2013) 1111-1119.
5. Bala, S., Sharma, N., Kajal, A., Kamboj, S. ve Saini, V., Mannich Bases: An Important Pharmacophore in Present Scenario, International Journal of Medicinal Chemistry, 2014, doi:10.1155/2014/191072.
6. Maertens, J., History of the development of azole derivatives, Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 10, 1 (2004) 1-10.
7. Kaur, P., 1,3,4-Thiadiazole and Its Derivatives: A Review On Biological Activities, International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences, 6, 3 (2017) 2319-8141, Jalandhar.
8. Barbosa, G. ve Aguiar, A., Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives and Microbiological Activities: A Review, Revista Virtual de Quimica, 11, 3 (2019) 806-848, Brazil.
9. Çiçek, B., ve Onbaşıoğlu, Z., Synthesis and characterization of 1,3,4-thiadiazole-2,5-dithio crown ethers, Heterocyclic Communications, 22, 6 (2016) 329-332.
10. Jain, A., Sharma, S., Vaidya, A., Ravichandran, V., ve Agrawal, R., 1,3,4-Thiadiazole and its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities, Chemical Biology Drug Design, 81 (2013) 557-576.
11. Khalilullah, H., Khan, M., Mahmood, D., Akhtar, J., ve Osman, G., 1,3,4-Thiadiazole: A Biologically Active Scaffold, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 6, 9 (2014) 8-15.

12. Cebeci Y.U., Bayrak H. ve Şirin Y., Synthesis of novel Schiff bases and azol-beta-lactam derivatives starting from morpholine and thiomorpholine and investigation of their antitubercular, antiurease activity, acetylcholinesterase inhibition effect and antioxidant capacity, Bioorganic Chemistry, 88 (2019) 102928, <https://10.1016/j.bioorg.2019.102928>.
13. Er, M., Tahtaci, H., Karakurt, T. ve Onaran, A., Novel Substituted Imidazo[2,1-b][1,3,4]Thiadiazole Derivatives: Synthesis, Characterization, Molecular Docking Study, and Investigation of Their In Vitro Antifungal Activities, Journal of Heterocyclic Chemistry, 56 (2019) 2555-2570, doi:10.1002/jhet.3653.
14. Serban, G., Stanasel, O., Serban, E. ve Bota, S., 2-Amino-1,3,4-thiadiazole as a potential scaffold for promising antimicrobial agents, Drug Design, Development and Therapy, 12 (2018) 1545-1566.
15. Ku, M., Bazargan, A. ve Tam, C., Addition of low dose acetazolamide as an adjunct in patients undergoing high dose methotrexate is safe and beneficial, Internal Medicine Journal, 50 (2020) 357-362, Australia.
16. Her, Y., Kıl, M., Park, J., Kim, C. ve Kim, S., Stevens–Johnson syndrome induced by acetazolamide, Journal of Dermatology, 38 (2011) 272–275, doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00921.x.
17. Sarkar, S., Pavan, M.S., Cherukuvada, S. ve Row, T.N.G. Acetozalamide polymorphism: a case of hybridization induced polymorphism, Chemical Communications, 52 (2016) 5820-5823.
18. Zheng, X., Ma, Z. ve Zhang, D., Synthesis of Imidazole-Based Medicinal Molecules Utilizing the van Leusen Imidazole Synthesis, Pharmaceuticals, 13 (2020) 37, doi:10.3390/ph13030037.
19. Alegaon, S. G. ve Alagawadi, K. R., Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity Evaluation of New Imidazo[2,1-b][1,3,4]Thiadiazole Derivatives, European Journal of Chemistry, 2 (2011) 94-99.
20. Lata, Kushwaha, K., Gupta, A., Meeana, D. ve Verma, A., Biological Activities of Imidazo[2,1-b][1,3,4]Thiadiazole Derivatives: A Review, Heterocyclic Letters, 5, 3 (2015) 489-509.
21. Luo, Y., Zhang, S., Liu, Z. J., Chen, W., Fu, J., Zeng, Q. F. ve Zhu, H. L., Synthesis and Antimicrobial Evaluation of A Novel Class of 1,3,4-thiadiazole: Derivatives Bearing 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine moiety, European Journal of Medicinal Chemistry, 64 (2013) 54-61.
22. Chandrakantha, B., Isloor, A., Shetty, P., Fun, H. ve Hegde, G., Synthesis and biological evaluation of novel substituted 1,3,4-thiadiazole and 2,6-di aryl substituted imidazo [2,1-b] [1,3,4] thiadiazole derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 71 (2014) 316-323.

23. Atta, K. F. M., Farahat, O. O. M., Ahmed, A. Z. A. ve Marei, M. G., Synthesis and Antibacterial Activities of Novel Imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazoles, Molecules, 16 (2011) 5496-5506.
24. Kadi, A. A., El-Brollosy, N. R., Al-Deeb, O. A., Habib, E. E., Ibrahim, T. M. ve El-Emam, A. A., Synthesis, antimicrobial, and Anti-Inflammatory Activities of Novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 42 (2007) 235-242.
25. Gadad, A. K., Palkar, M. B., Anand, K., Noolvi, M. N., Boreddy, T. S. ve Wagwade, J., Synthesis and Biological Evaluation of 2-trifluoromethyl/sulfonamido-5,6-diaryl substituted Imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazoles: A Novel Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors, Bioorganic Medicinal Chemistry, 16 (2008) 276-283.
26. Jadhav, V. B., Kulkarni, M. V., Rasal, V. P., Biradar, S. S. ve Vinay, M. D., Synthesis and Anti-Inflammatory Evaluation of Methylene Bridged Benzofuranyl Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 43 (2008) 1721-1729.
27. Ramprasad, J., Nayak, N., Dalimba, U., Yogeewari, P. ve Sriram, D., One-Pot Synthesis of New Triazole—Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole Hybrids Via Click Chemistry and Evaluation of Their Antitubercular Activity, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 25 (2015) 4169-4173.
28. Ramprasad, J., Nayak, N., Dalimba, U., Yogeewari, P., Sriram, D., Peethambar, S. K., Achur, R. ve Kumar, H. S. S., Synthesis and Biological Evaluation of New Imidazo[2,1-*b*][1,3,4] thiadiazole-benzimidazole Derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 95 (2015) 49-63.
29. Alegaon, S. G., Alagawadi, K. R., Sonkusare, P. V., Chaudhary, S. M., Dadwe, D. H. ve Shah, A. S., Novel Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole Carrying Rhodanine-3-acetic acid as Potential Antitubercular Agents, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 22 (2012) 1917-1921.
30. Gadad, A. K., Noolvi, M. N. ve Karpoornath, R. V., Synthesis and Anti-Tubercular Activity of A Series of 2-sulfonamido/trifluoromethyl-6-substituted Imidazo-[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazole Derivatives, Journal of Medicinal Chemistry 12 (2004) 5651-5659.
31. Khazi, A. I., Mahajanshetti, C. S., Gadad, A. K., Tarnalli, A. D. ve Sultanpur, C. M., Synthesis, Anticonvulsant and Analgesic Activities of Some 6-substituted imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamides and Their 5-bromo Derivatives, Arzneimittelforschung, 46 (1996) 949-952.
32. Andreani, A., Rambaldi, M., Mascellani, G. ve Rugarli, P., Synthesis and diuretic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole acetohydrazoneSynthèse et activité diurétique d'acétohydrazone de dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole, Journal of Medicinal Chemistry, 22, 1 (1987) 19-22.

33. Khalilullah, H., Khan, M., Mahmood, D., Akhtar, J., ve Osman, G., 1,3,4-Thiadiazole: A Biologically Active Scaffold, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 6, 9 (2014) 8-15.
34. Khazi, I., Gadad, A., Lamani, R. ve Bhongade, B., Chemistry of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles, Tetrahedron, 67 (2011) 3289-3316.
35. Lamani, R., Shetty, N., Kamble, R. ve Khazi, A., Synthesis and antimicrobial studies of novel methylene bridged benzisoxazolyl imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 2828-2833.
36. Noolvi, M., Patel, H., Singh, N., Gadad, A., Cameotra, S. ve Badiger, A., Synthesis and anticancer evaluation of novel 2-cyclopropylimidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (2011) 4411-4418.
37. Alwan, W., Karpoomath, R., Palkar, M., Patel, H., Rane, R., Shaikh, M., Kajee, A. ve Mlisana, K., Novel imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles as promising antifungal agents against clinical isolate of *Cryptococcus neoformans*, European Journal of Medicinal Chemistry, 95 (2015) 514-525.
38. Karkı, S., Rana, V., Sivan, R., Kumar, S., Renuka V., Ramareddy, S., Subbarao, P. ve Sı, S., Synthesis And Antiinflammatory Activity Of Some Imidazo[2,1-b][1,3,4]Thiadiazole Derivatives, Acta Poloniae Pharmaceuticañ Drug Research, 72, 5 (2015) 931-936.
39. Gadad, A.K., Mahajanshetti, C.S., Nimbalkar, S. ve Raichurkar A., Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhydrazone/thiocyanato-6-arylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 35 (2000) 853–857.
40. Matysiak, J. ve Niewiadomy, A., QSAR models of antiproliferative activity of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles in various cancer cell lines, Mol Divers, 21 (2017) 211-218.
41. Manjula, P., Sarojini, B., Narayana, B. ve Raj, C., An Exploration On The Synthesis And Bio-Applications Of Derivatives Of Heterocyclic Mannich Bases, Journal of Fundamental and Applied Sciences, 8, 1 (2016) 115-175.
42. Bala, S., Sharma, N., Kajal, A., Kamboj, S. ve Saini, V., Mannich Bases: An Important Pharmacophore in Present Scenario, International Journal of Medicinal Chemistry, 2014, doi:10.1155/2014/191072.
43. Afsah, E., Fadda, A. ve Hanash, A., Synthesis of a New Series of N-Mannich Bases and Polyhydroxy Mannich Bases of Pharmaceutical Interest Related to Isatin and Its Schiff Bases, Journal Heterocyclic Chemistry, 55 (2018) 736-742.
44. Aljohani, G., Said, M., Lentz, D., Basar, N., Albar, A., Alraqa, S. ve Al-Sheikh Ali, A., Microwave-Assisted Synthesis of Mono- and Disubstituted 4-

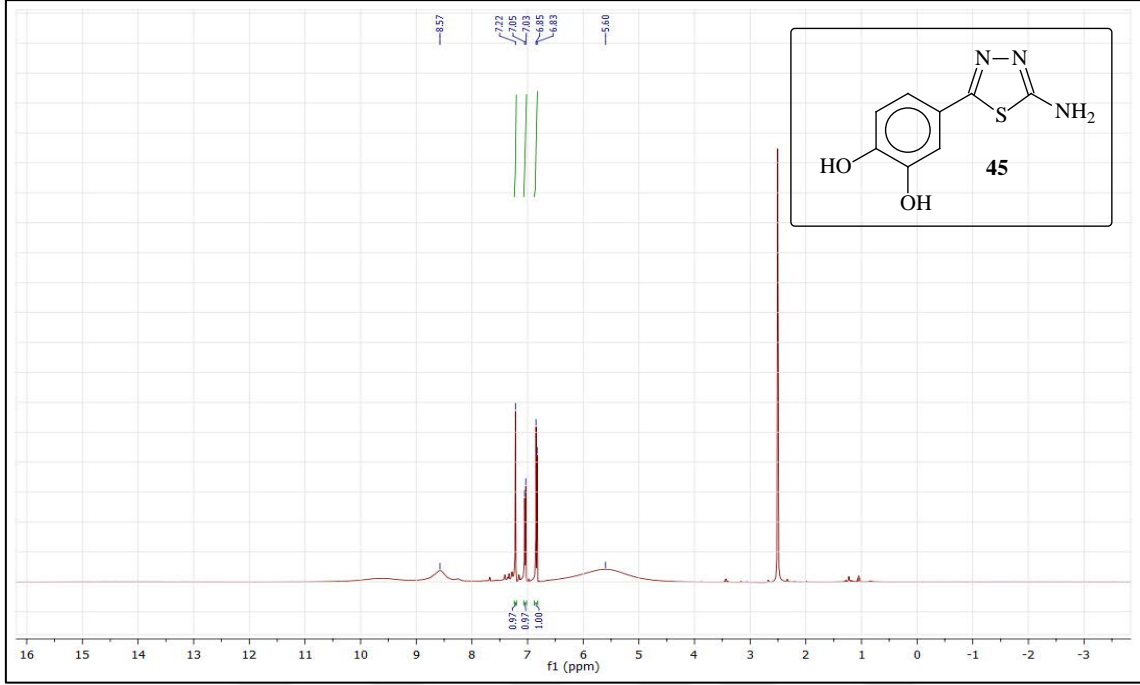
Hydroxyacetophenone Derivatives via Mannich Reaction: Synthesis, XRD and HS-Analysis, Molecules, 24 (2019) 590, doi:10.3390/molecules24030590.

45. Kanchana, S., Burra, V. ve Ravindra Nath, L., Novel Synthesis and Anti-microbial Activity Study of Innovative Mannich Bases Containing 2- Phenoxy-1,3,2-dioxa Phospholanes and Indole Systems, Oriental Journal Of Chemistry, 30, 3 (2014) 1349-1360.
46. Bayrak H., Cebeci Y. U. Ve Karaoğlu S. A., Synthesis of Novel Antipyrine Derivatives Possessing Remarkable Antimicrobial Activities, ChemistrySelect, Medicinal Chemistry & Drug Discovery, 4 (2019) 12906–12908. <https://10.1002/slct.201902376>
47. Kolavi, G., Hegde, V., Khazi, I. ve Gadad, P., Synthesis and evaluation of antitubercular activity of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14 (2006) 3069-3080.
48. Taflan E., Bayrak H., Er M., Karaoglu S.A. ve Bozdeveci A., Novel imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole (ITD) hybrid compounds: Design, synthesis, efficient antibacterial activity and antioxidant effects, Bioorganic Chemistry, 89, 102998 (2019) 1-10, <https://10.1016/j.bioorg.2019.102998>.
49. Truong, D. D., Tolcapone: review of its pharmacology and use as adjunctive therapy in patients with Parkinson's disease, Clinical Interventions in Aging, 4 (2009) 109–113.
50. Olender, D., Żwawiak, J. ve Zaprutko, L. Multidirectional Efficacy of Biologically Active Nitro Compounds Included in Medicines, Pharmaceuticals, 11 (2018) 54, <https://doi.org/10.3390/ph11020054>.
51. Mohassab, A. M., Hassan, H. A., Abdelhamid, D., Abdel-Aziz, M., Dalby, K. N. ve Kaoud, T. S. Novel quinoline incorporating 1,2,4-triazole/oxime hybrids: synthesis, molecular docking, anti-inflammatory, COX inhibition, ulcerogenicity and histopathological investigations, Bioorganic Chemistry, 75 (2017) 242-259.
52. Aktas-Yokus, O., Yuksek, H., Gursoy-Kol, O. ve Alpay-Karaoglu, S. Synthesis and biological evaluation of new 1, 2, 4-triazole derivatives with their potentiometric titrations, Medicinal Chemistry Research, 24 (2015) 1-12.
53. Süleymanoglu, N., Ünver, Y., Ustabaş, R., Direkel, S. ve Alpaslan, G. Antileishmanial activity study and theoretical calculations for 4-amino-1,2,4-triazole derivatives, Journal of Molecular Structure, 1144 (2017) 80-86.
54. Seelam, N., Shrivastava, S. P. ve Prasanthi, S., Gupta, S. Synthesis and in vitro study of some fused 1,2,4-triazole derivatives as antimycobacterial agents, Journal of Saudi. Chemical Society, 20 (2016) 411-418.
55. Yüksek, H., Koca, E., Gürsoy-Kol, O., Akyıldırım, O. ve Çelebier, M. Synthesis, In vitro antioxidant activity, and physicochemical properties of novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives, Journal of Molecular Liquids, 206 (2015) 359-366.

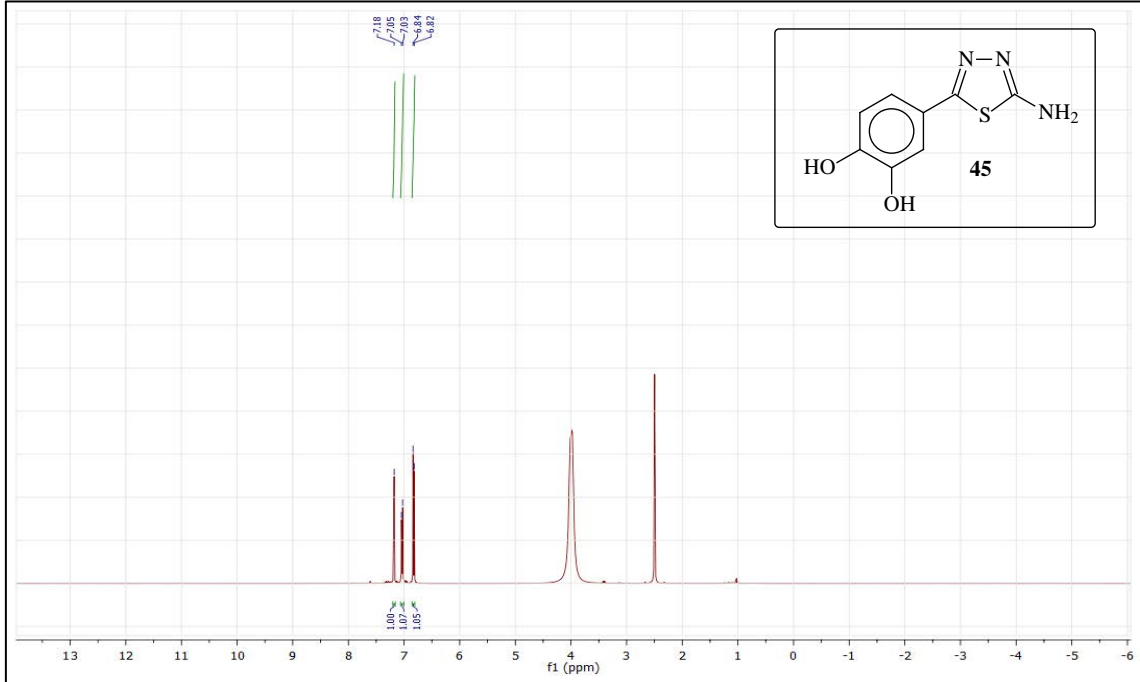
56. Karrouchi, K., Chemlal, L., Taoufik, J., Cherrah, Y., Radi, S., Faouzi E. A. M. Ve Ansar, M. Synthesis, Antioxidant and analgesic activities of Schiff bases of 4-amino-1,2,4-triazole derivatives containing a pyrazole moiety, Annales Pharmaceutiques Françaises, 74 (2016) 431-438.
57. Sarigol, D., Uzgoren-Baran, A., Tel, B. C., Somuncuoglu, E. I., Kazkayasi, I., Ozadali-Sari, K., Unsal-Tan, O., Okay, G., Ertan, M. ve Tozkoparan, B. Novel thiazolo [3,2-b]-1,2,4-triazoles derived from naproxen with analgesic/antiinflammatory properties: synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies, Bioorganic Medicinal Chemistry, 23 (2015) 2518-2528.
58. Radwan, R. R., Zaher, N. H. ve El-Gazzar, M. G. Novel 1,2,4-triazole derivatives as antitumor agents against hepatocellular carcinoma, Chemico Biological Interactions, 274 (2017) 68-79.
59. Wang B. L., Zhang L. Y. Y. Z., Zhan, Zhang Y, Zhang X, Wang L. Z. ve Li Z. M. Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazole thiones and bis(1,2,4-triazole thiones) containing phenylpyrazole and piperazine moieties, Jornal Fluorine Chemistry, 184 (2016) 36-44.
60. Li, Y. D., Mao, W. T., Fan, Z. J, Li, J. J, Fang, Z, Ji, X. T., Hua, X. W., Zong, G. N., Li, F. Y., Liu, Ch-L. ve Yu, J. H. Synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazole containing 1,2,3-thiadiazole derivatives 1, Chinese Chemical Letters, 24 (2013) 1134-1136.
61. Sim, K. M., Chan, P. Q., Boo, X. L., Heng, K. S., Lye, K. W. ve Teo, K. C. Synthesis, Characterization and Antibacterial activity of Some New 1,2,4-Triazole Schiff bases and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines, Letters in Organic Chemistry, 7 (2018) 15, <https://doi.org/10.2174/1570178614666171129160503>.
62. Gupta, D. ve Jain, D. K. Synthesis, antifungal and antibacterial activity of novel 1,2,4-triazole derivatives, Journal of Advanced Pharmaceutical Technology Research, 3, 6 (2015) 141-146.
63. Mermer A., Bayrak H., Şirin Y., Emirik M. ve Demirbaş N., Synthesis of novel Azol-beta-lactam derivatives starting from phenyl piperazine and investigation of their antiurease activity and antioxidant capacity comparing with their molecular docking studies, Journal of Molecular Structure, 1189 (2019) 279-287, <https://10.1016/j.molstruc.2019.04.039>.
64. Woods, G.L., Brown-Elliott, B.A., Desmond, E.P., Hall, G.S., Heifets, L., Pfyffer, G., Ridderhof, J.C., Wallace Jr., R. J., Warren, N,C. ve Witebsky, F.G., Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes, Approved Standard, 18 (2003) 23, NCCLS document M24-A.
65. Blois, M.S., Antioxidant determinations by the use of a stable free radical, Nature 181, (1958) 1199–1200.

66. Benzie, I.F.F. ve Strain, J.J., Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration, Methods in Enzymology, 299 (1999) 15–27.
67. Zhang, Y., Li, Z., Song, H. ve Wang, B., Synthesis, Structure and Biological Activities of Novel 2-(Trifluoromethyl)-6-arylimidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole (bis-) Mannich Base Derivatives Containing Substituted piperazine Moiety, Chinese Journal of Chemistry, 36 (2018) 635-638, DOI: 10.1002/cjoc.201800110.
68. Bonde, G. C. ve Gaikwad, N., Synthesis and preliminary evaluation of some pyrazine containing thiazolines and thiazolidinones as antimicrobial agents, Bioorganic Medicinal Chemistry, 12 (2004) 2151-2161.
69. Bayrak, H., Demirbas, A., Karaoglu, S.A. ve Demirbas, N., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 3, 44 (2009) 1057-1066, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.06.019>.
70. Galic, N., Peric, B., Kojic-Prodic, B. ve Cimerman, Z., Structural and spectroscopic characteristics of aroylhydrazones derived from nicotinic acid hydrazide, Journal of Molecular Structure, 559 (2001) 187-194.
71. Wyrzykiewicz, E. ve Prukala, D., New isomeric N-substituted hydrazones of 2-, 3- and 4-pyridinecarbox aldehydes, Journal of Heterocyclic Chemistry, 35 (1998) 381-387.

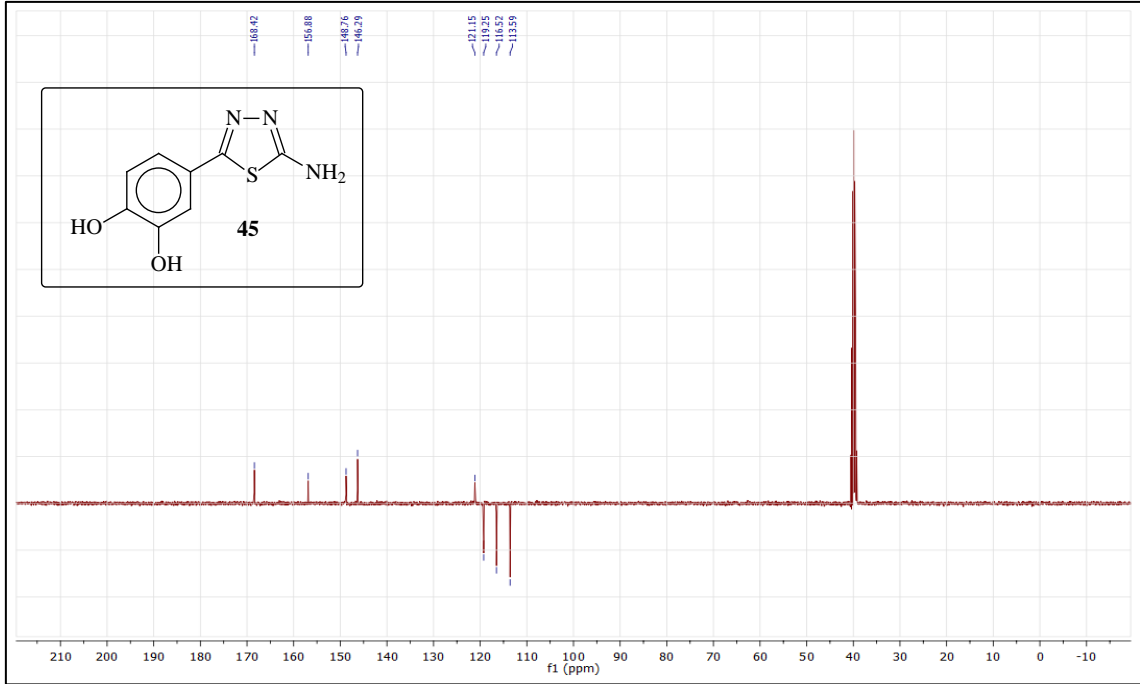
7. EKLER



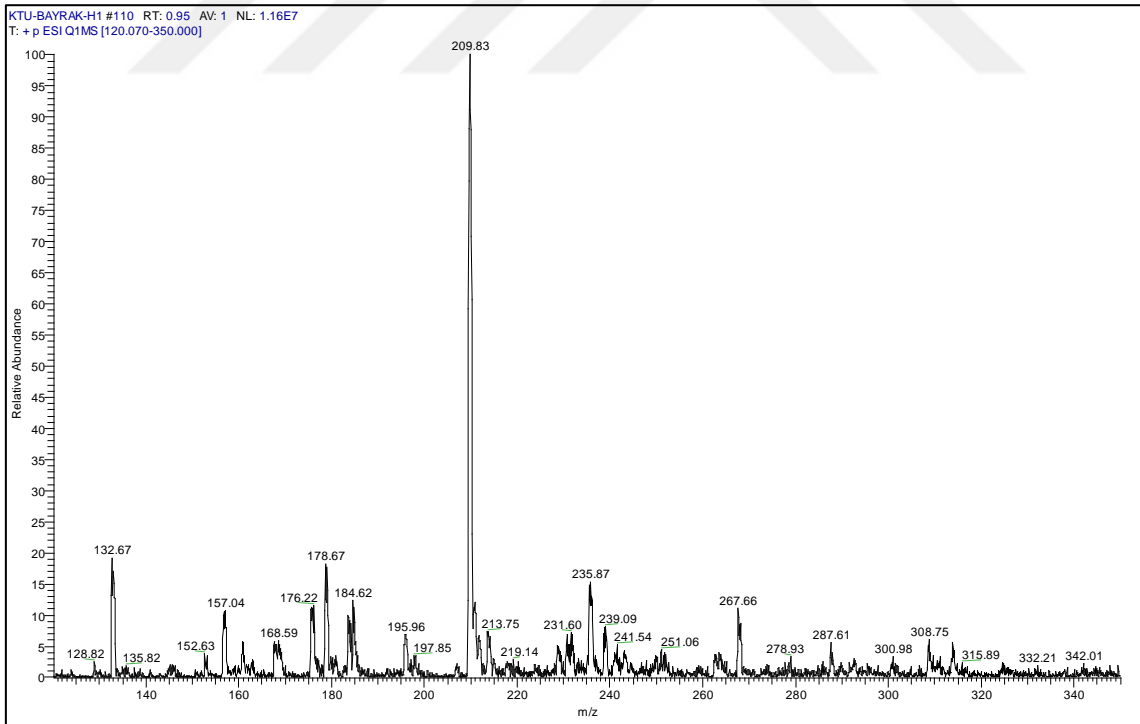
Ek Şekil 1. 45 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



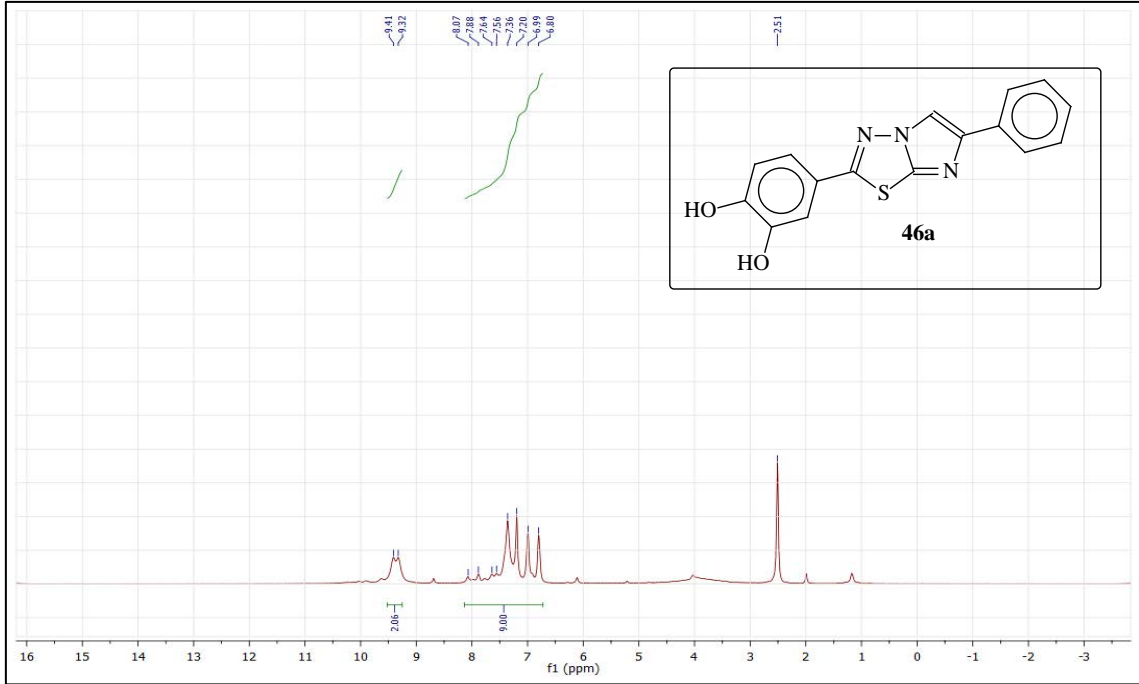
Ek Şekil 2. 45 No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



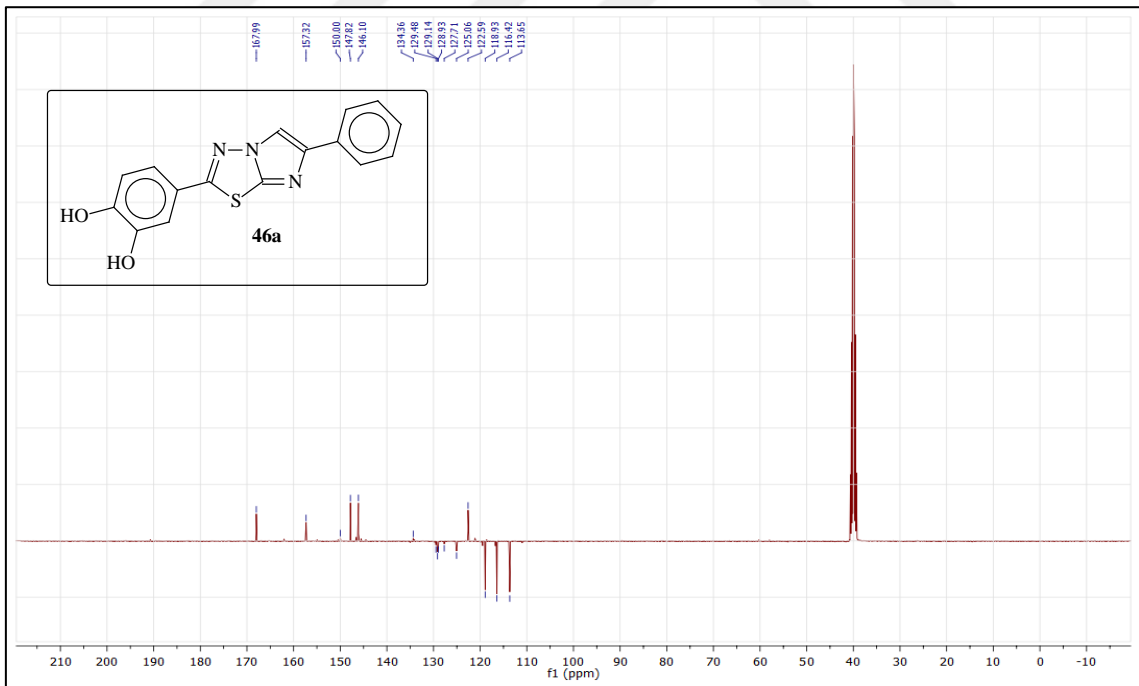
Ek Şekil 3. 45 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



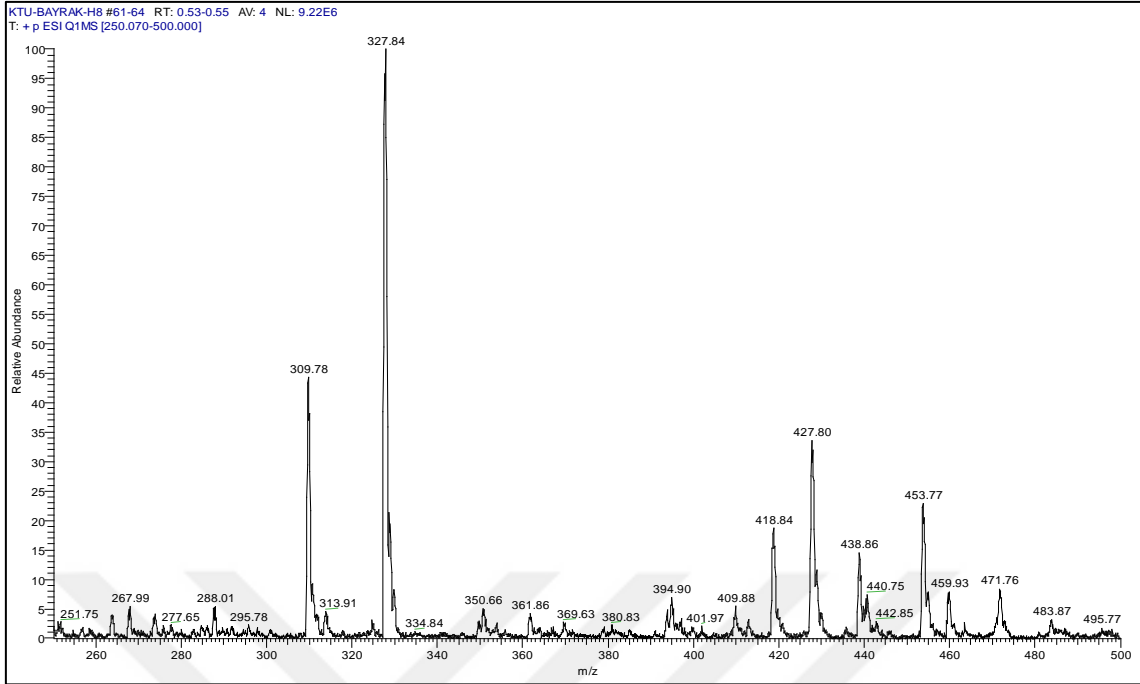
Ek Şekil 4. 45 No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



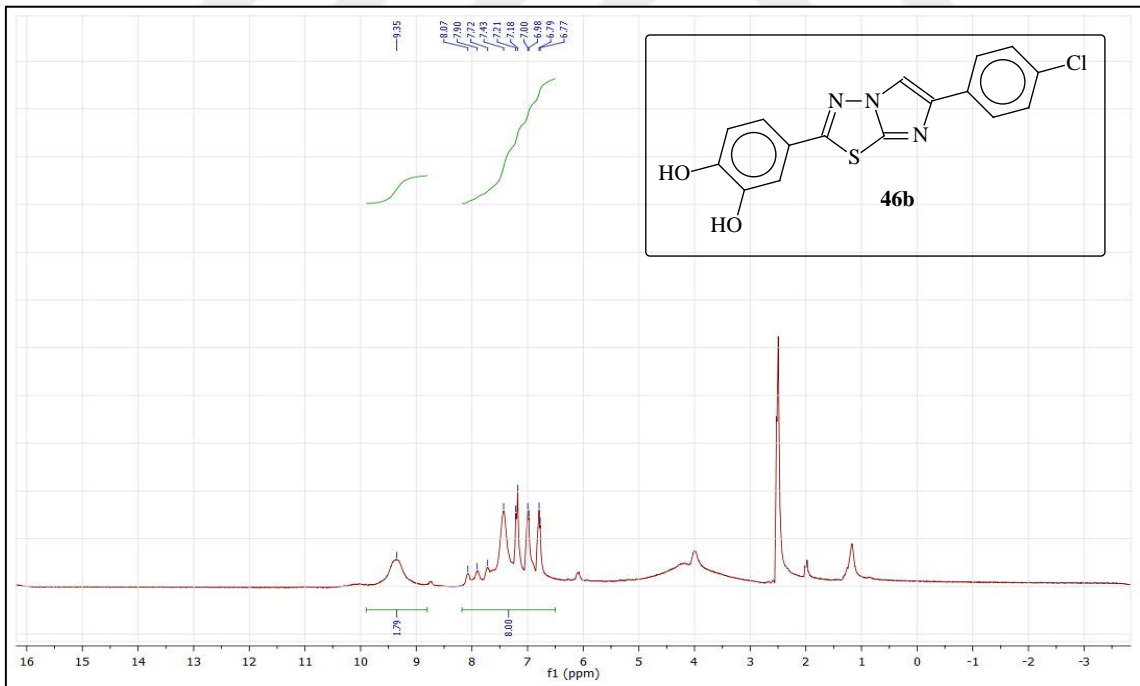
Ek Şekil 5. 46a No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



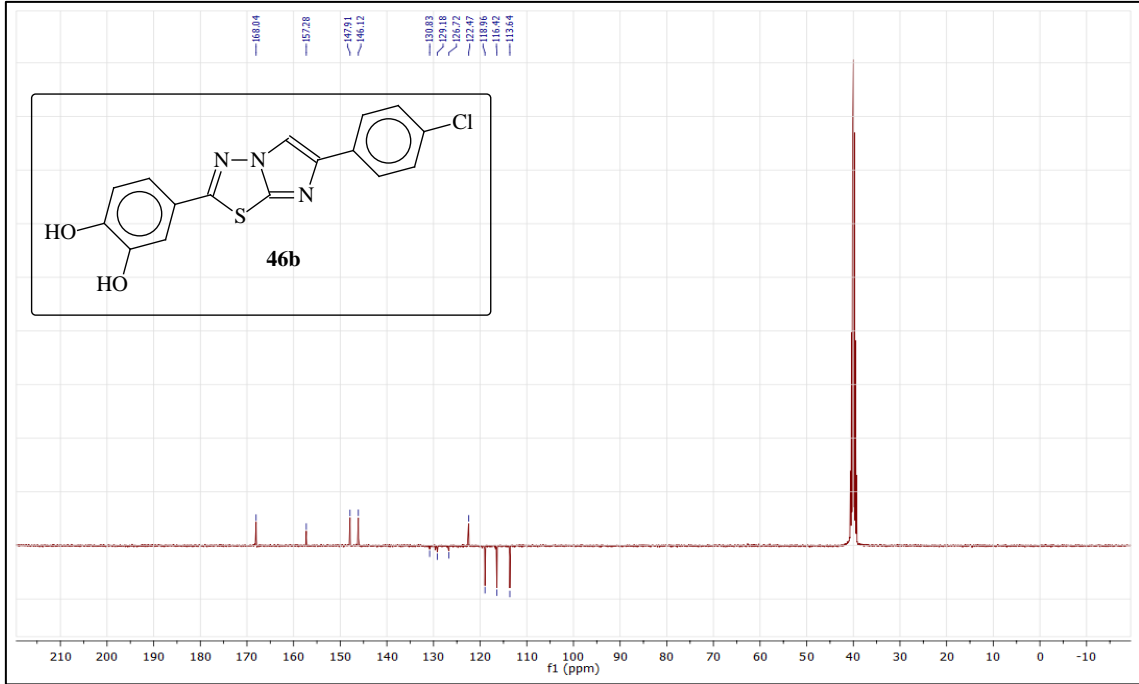
Ek Şekil 6. 46a No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



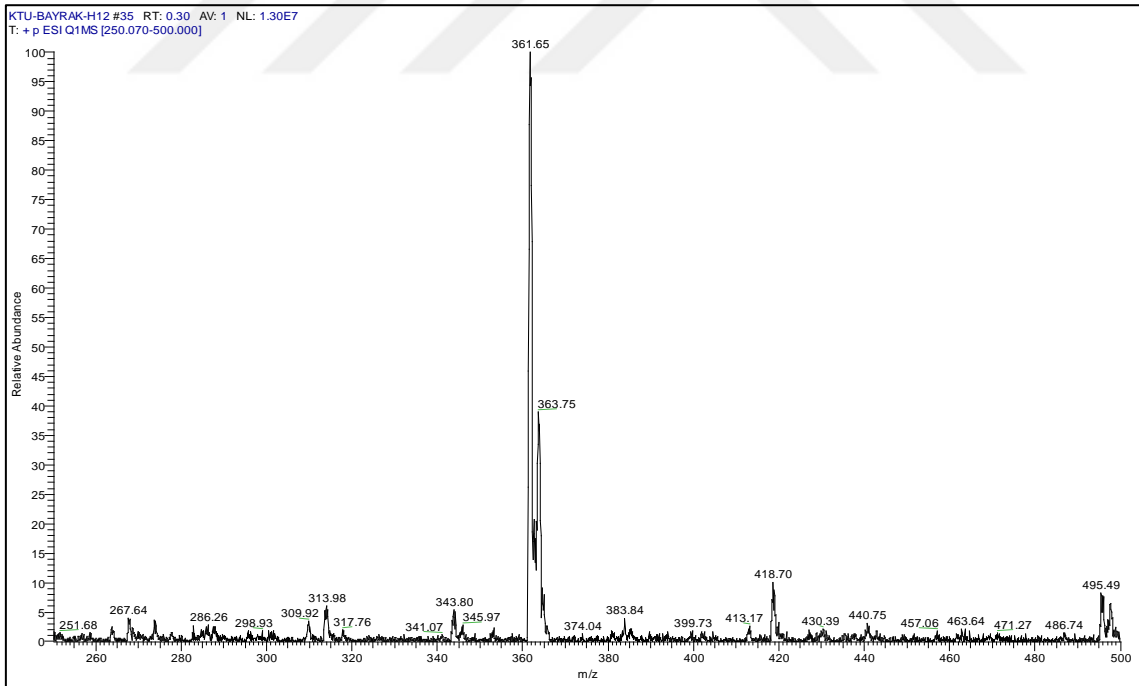
Ek Şekil 7. 46a No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



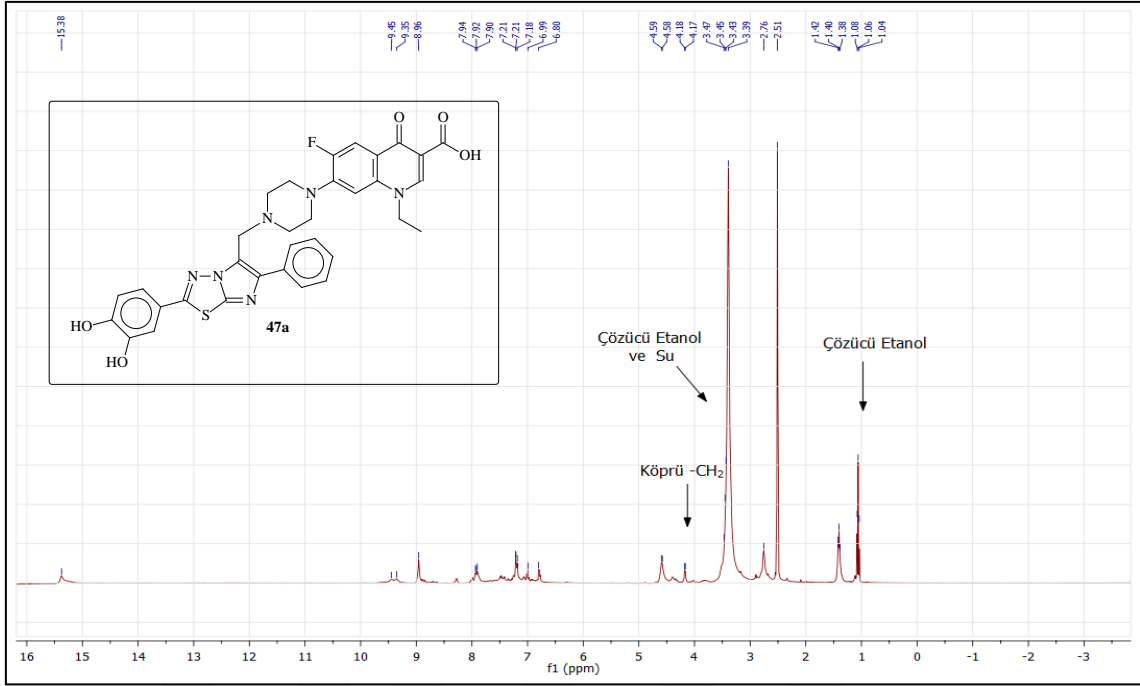
Ek Şekil 8. 46b No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



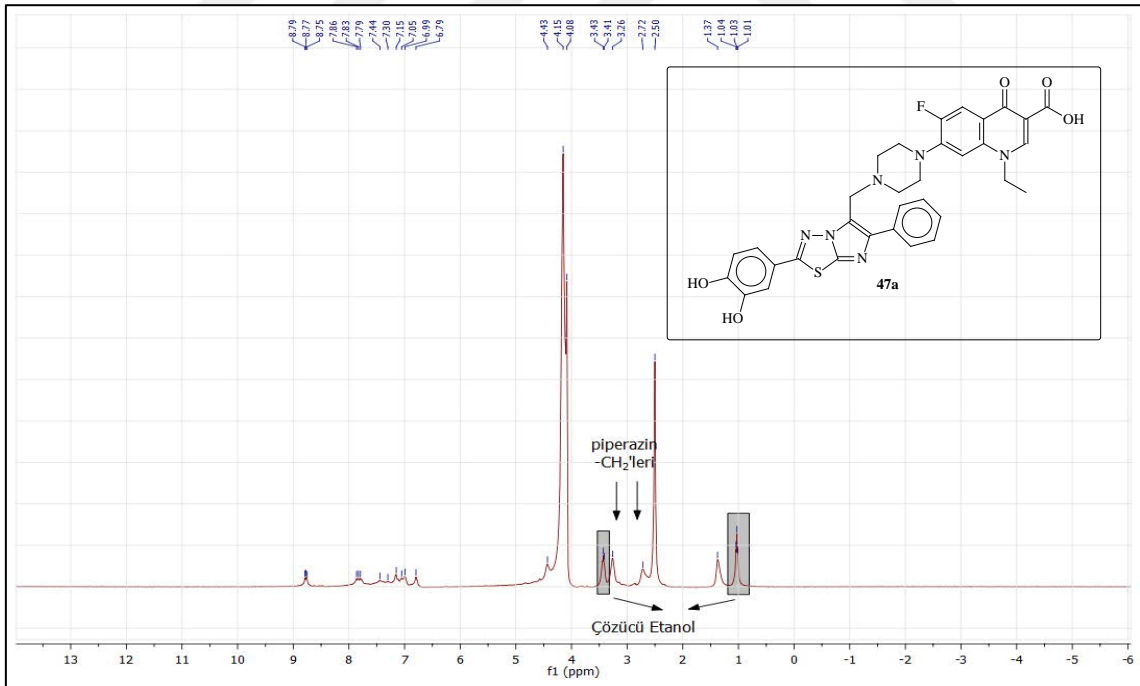
Ek Şekil 9. 46b No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



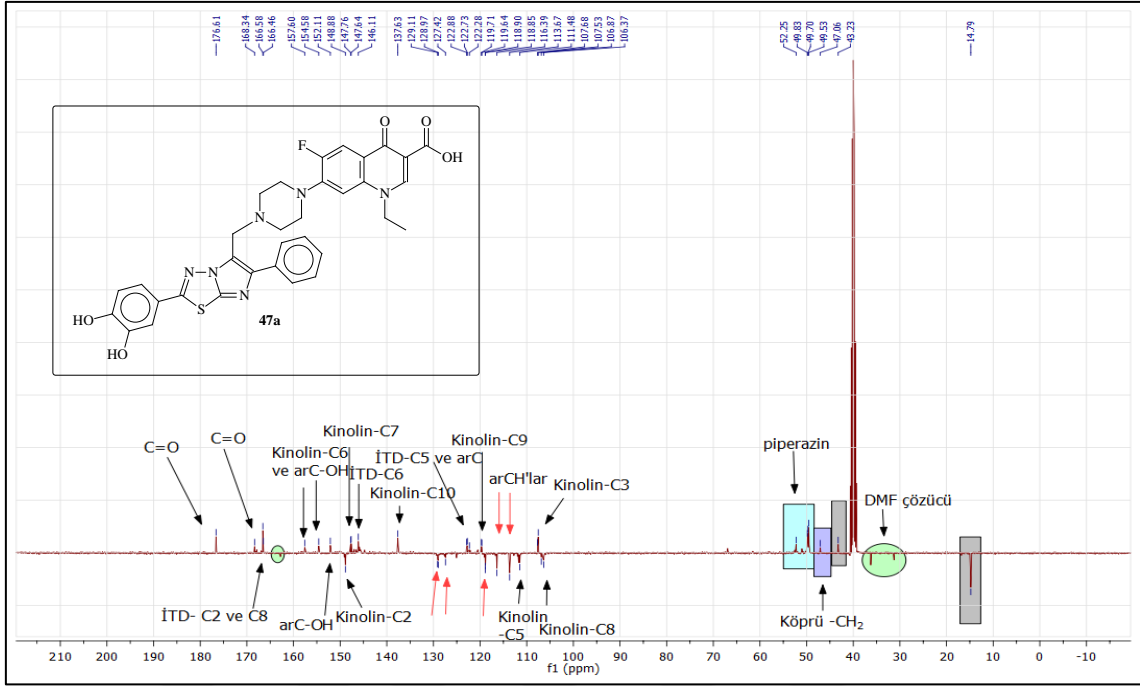
Ek Şekil 10. 46b No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



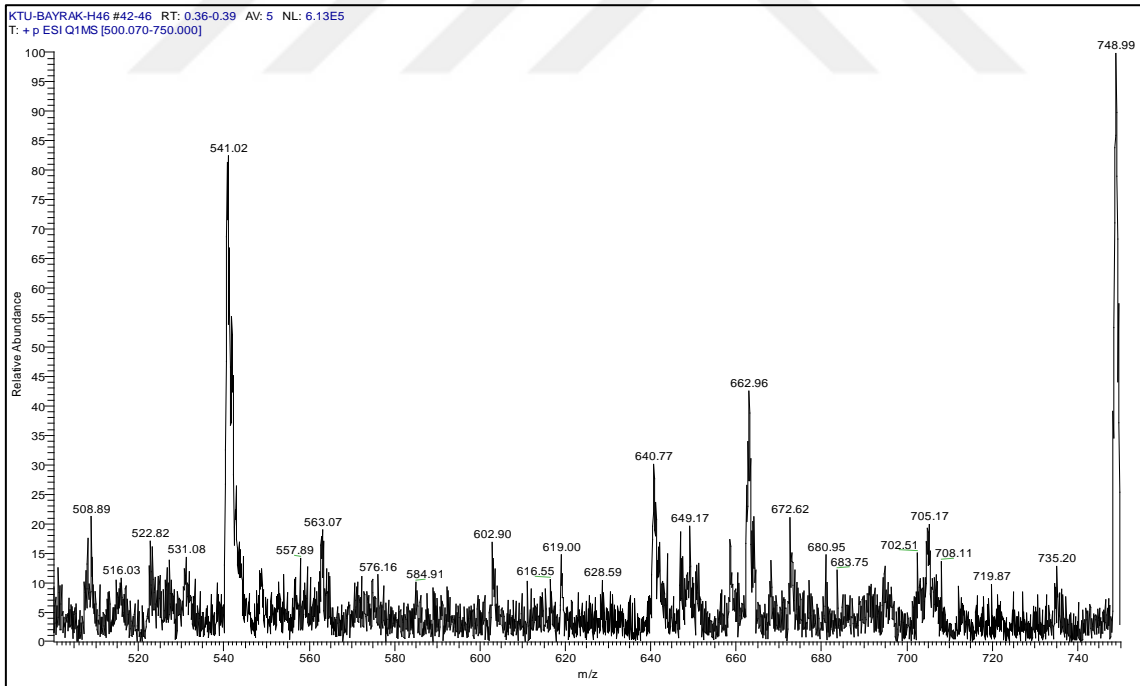
Ek Şekil 11. 47a No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



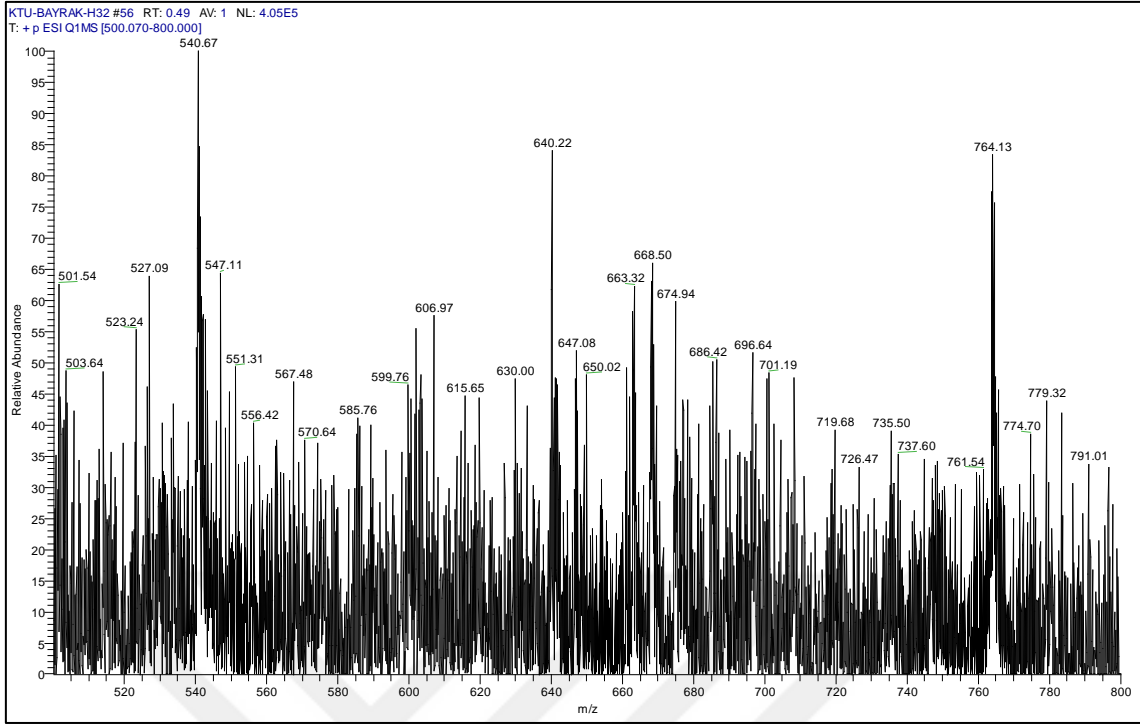
Ek Şekil 12. 47a No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



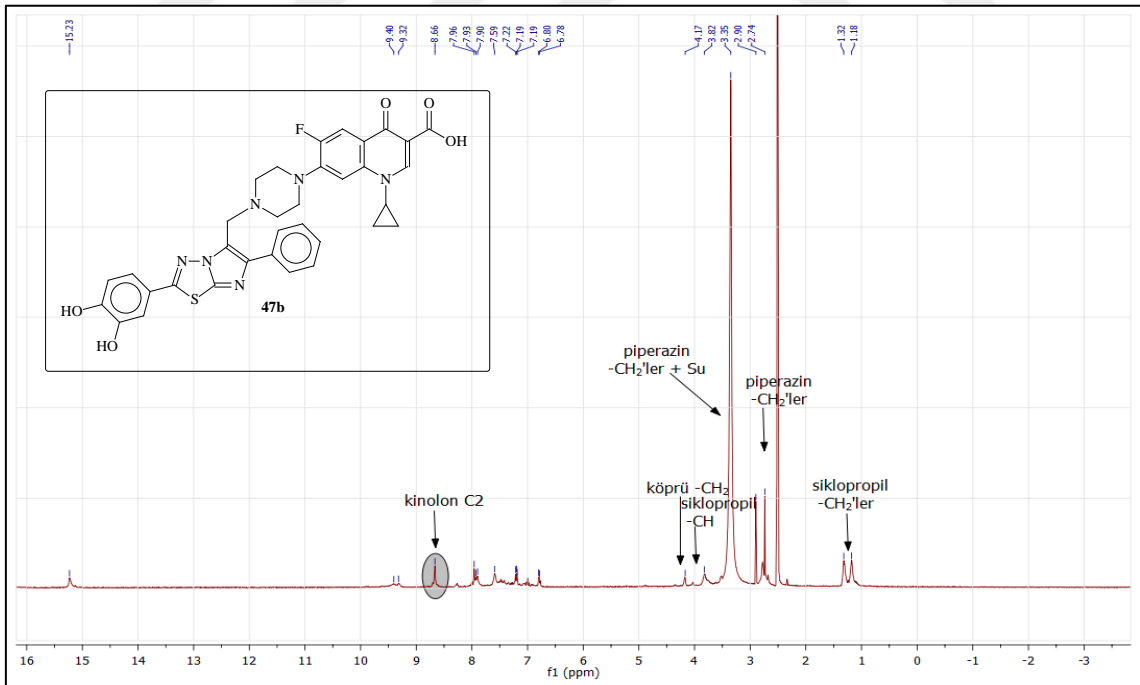
Ek Şekil 13. 47a No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



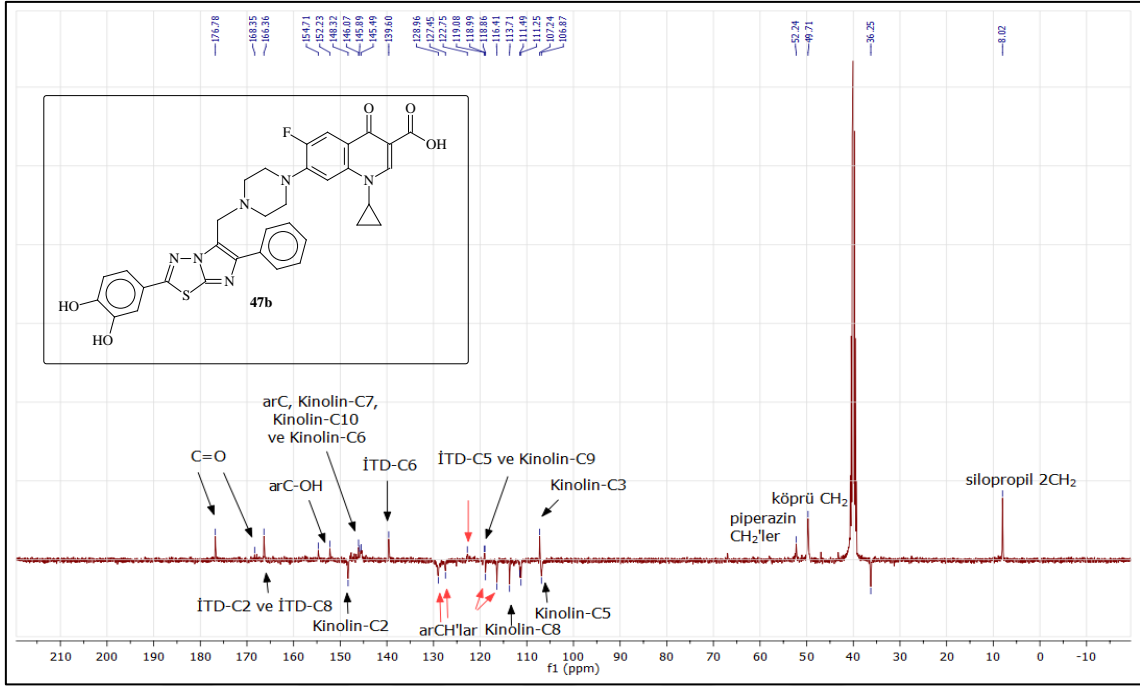
Ek Şekil 14. 47a No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



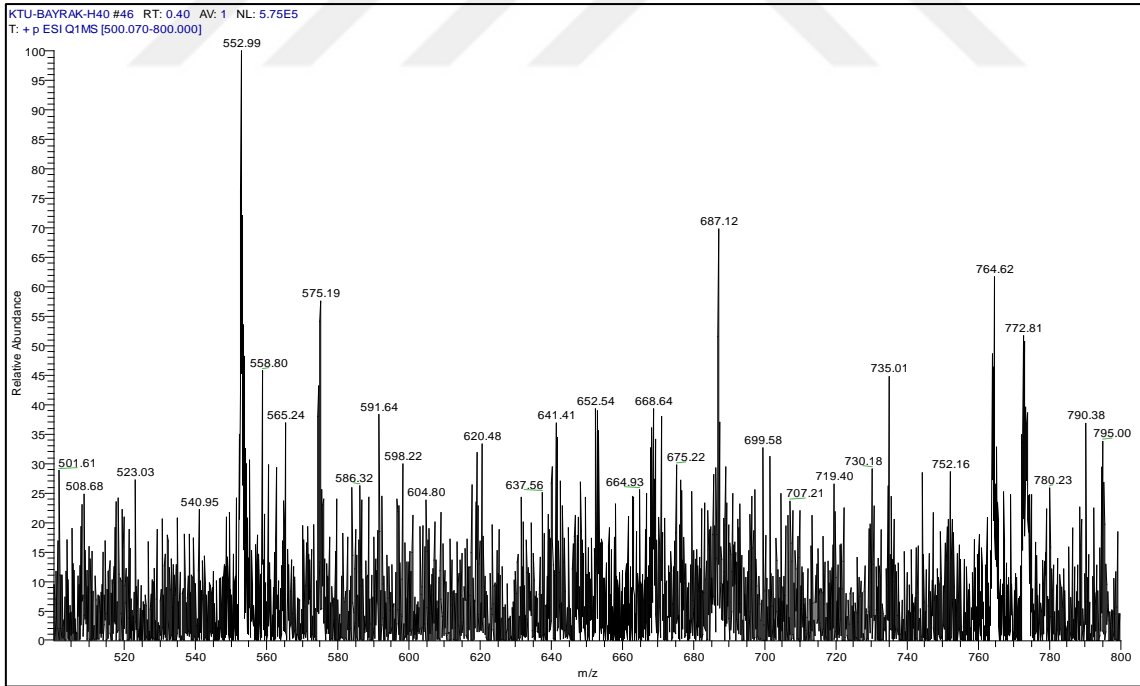
Ek Şekil 17. 48a No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



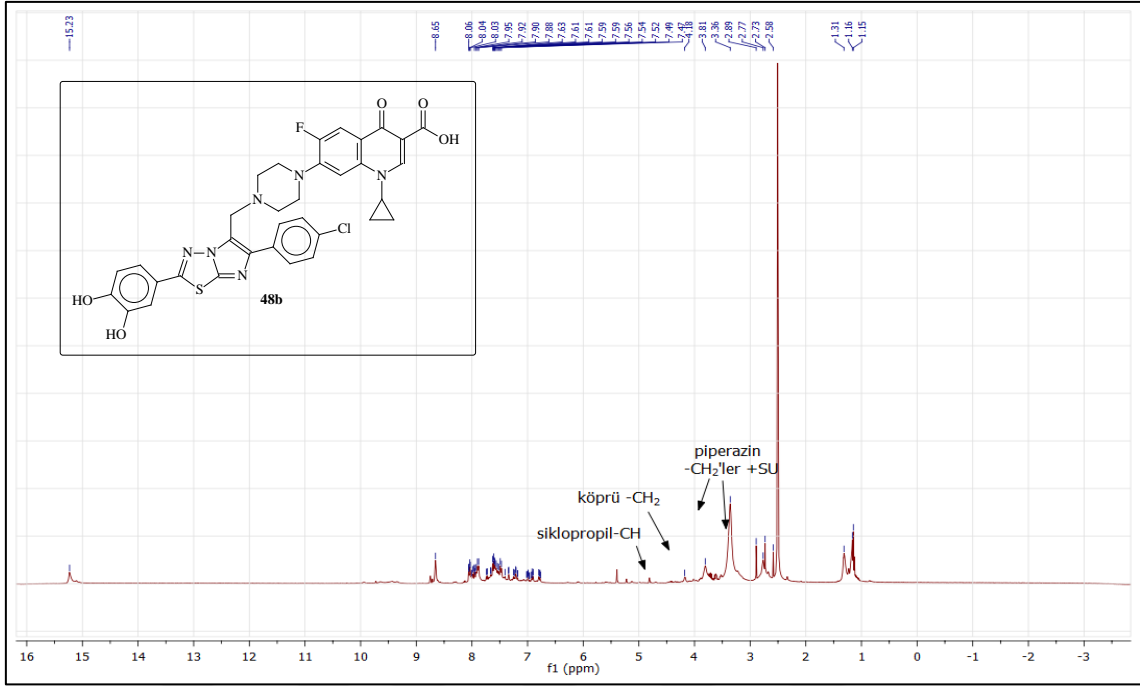
Ek Şekil 18. 47b No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



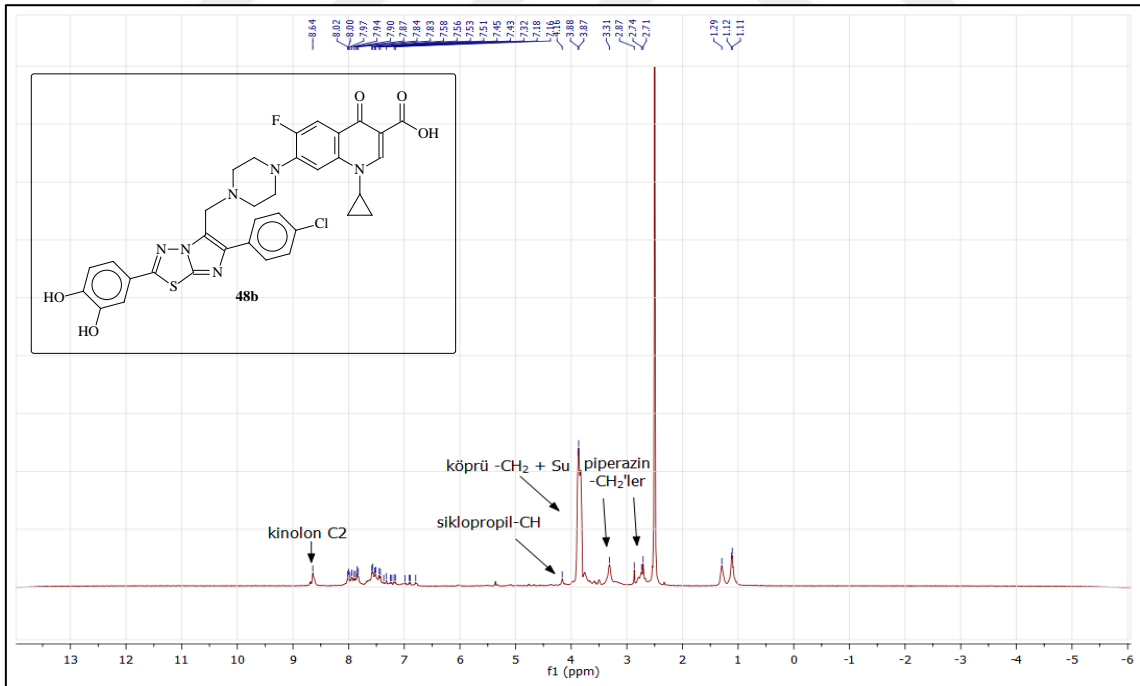
Ek Şekil 19. 47b No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



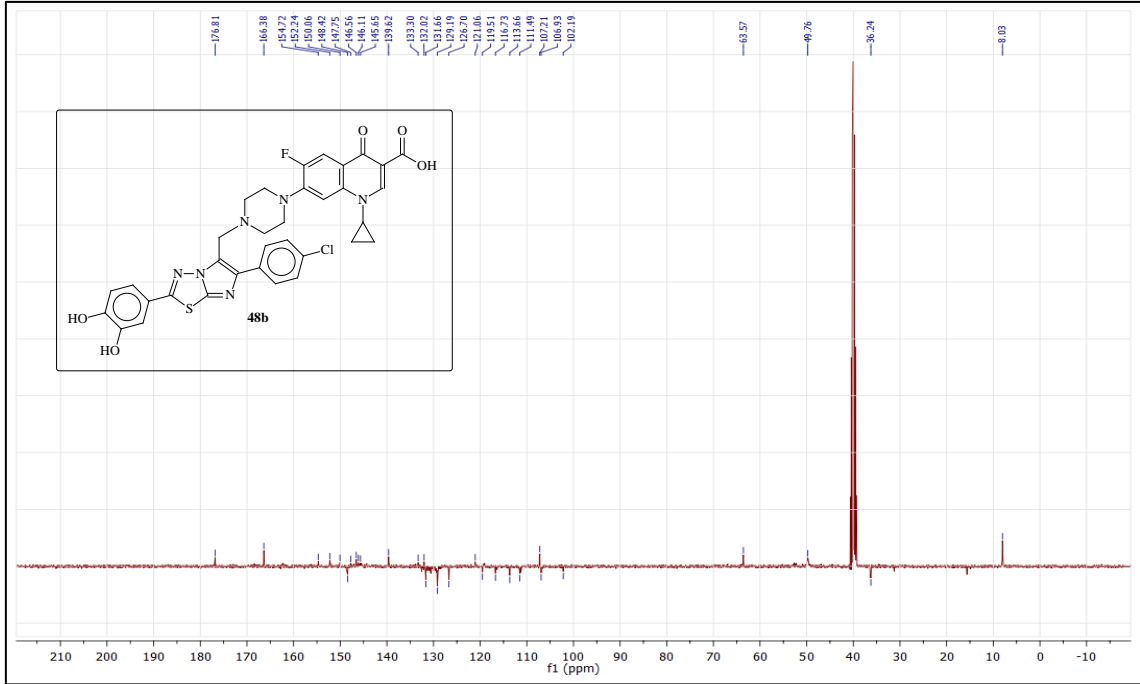
Ek Şekil 20. 47b No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



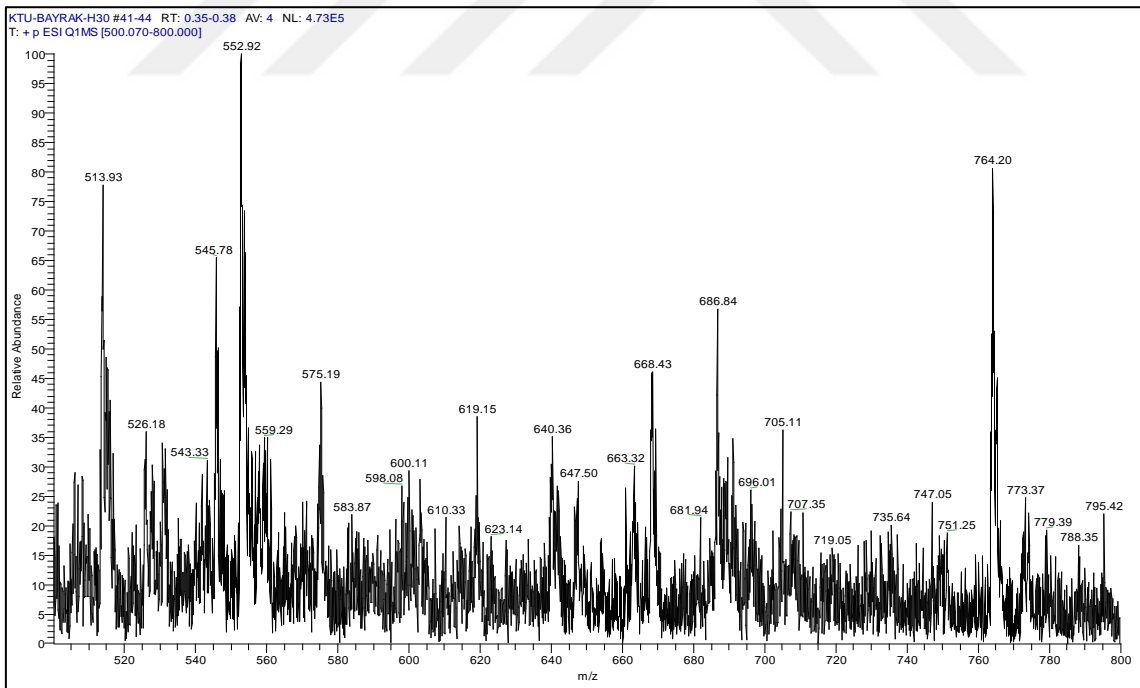
Ek Şekil 21. 48b No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



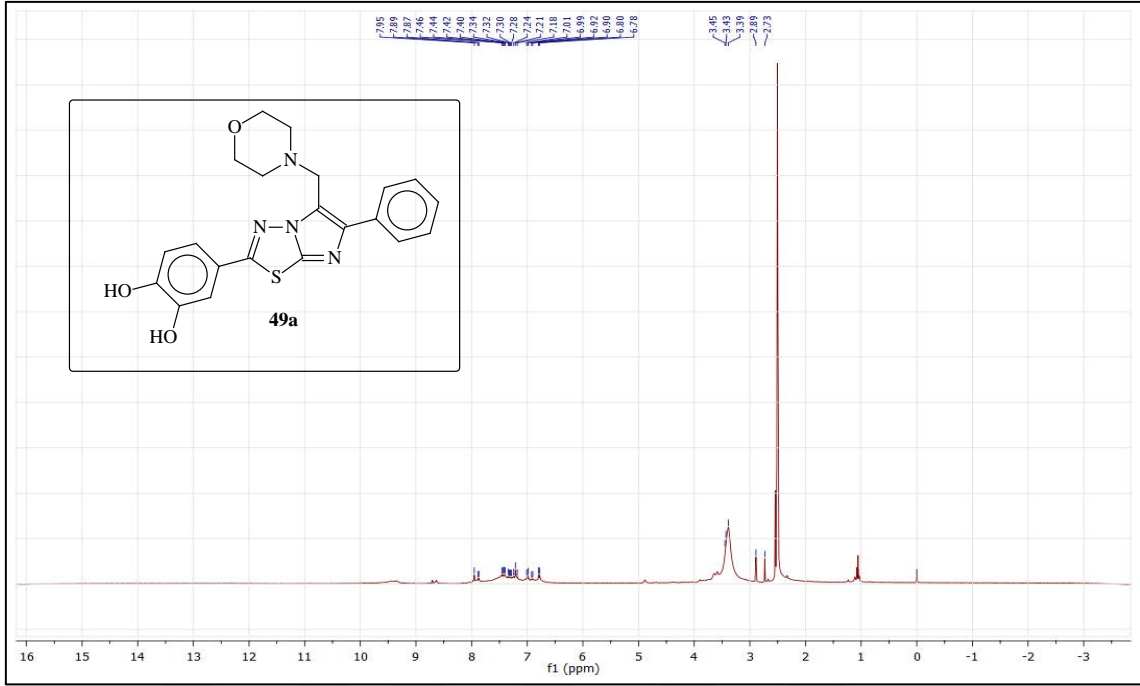
Ek Şekil 22. 48b No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



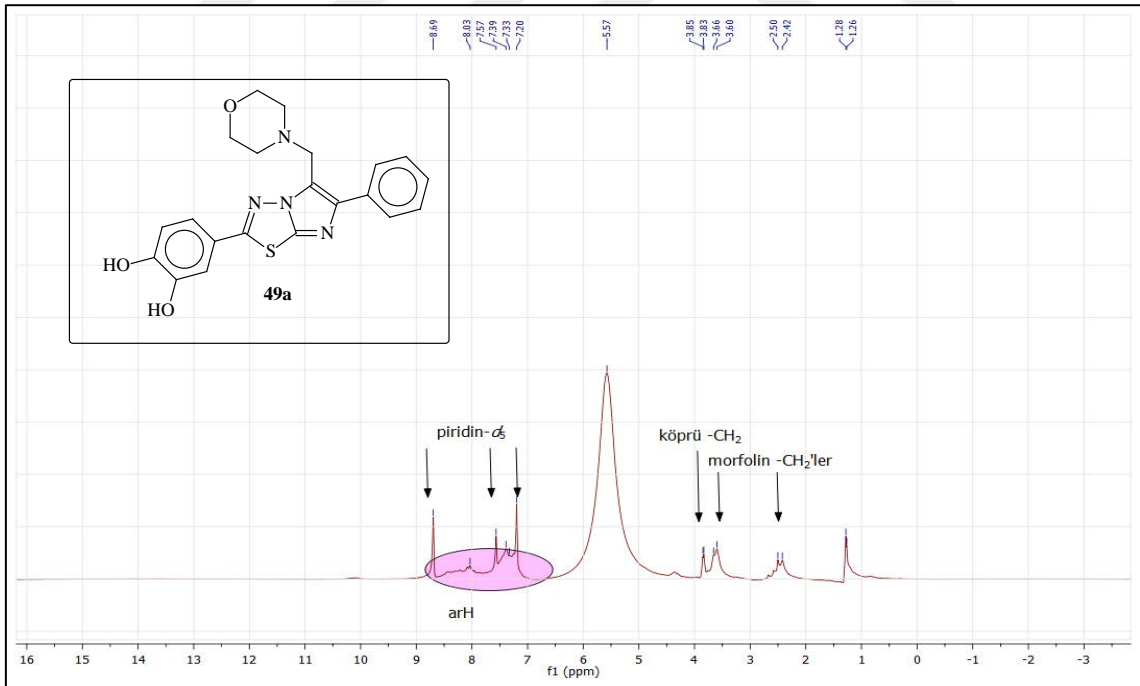
Ek Şekil 23. 48b No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



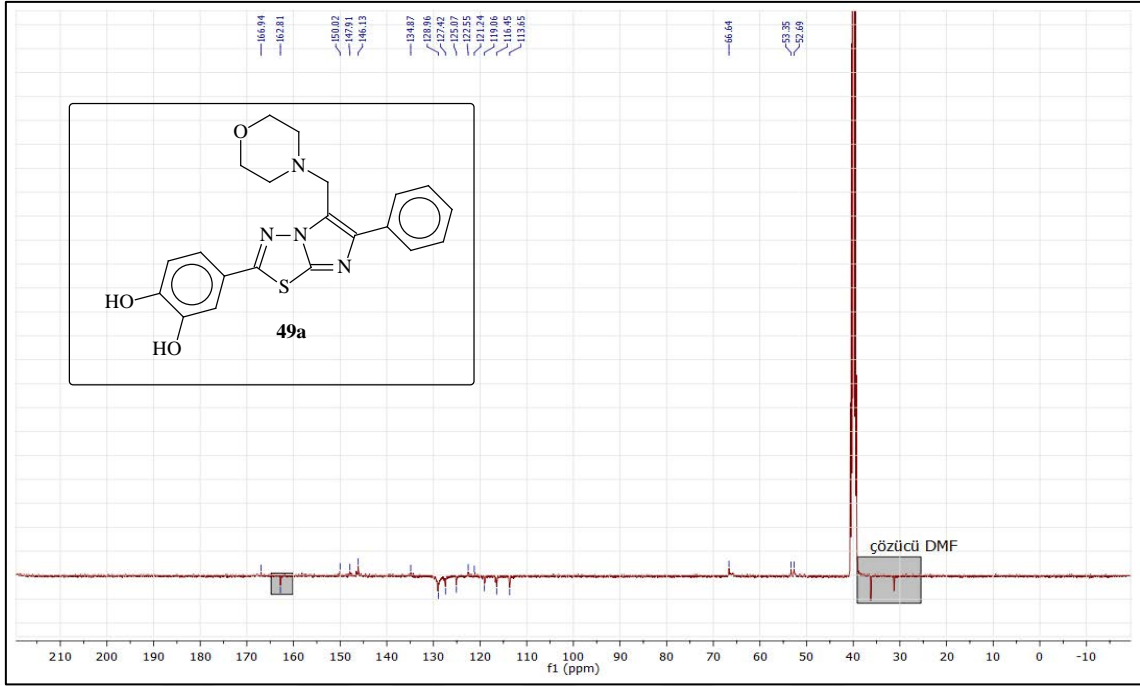
Ek Şekil 24. 48b No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



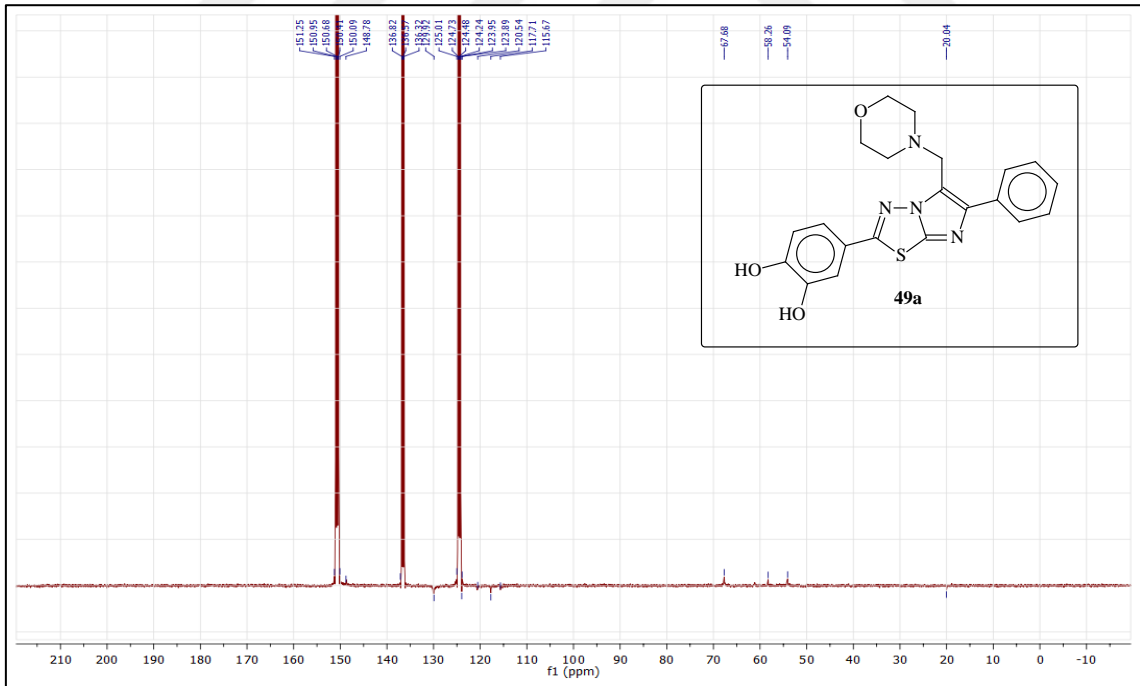
Ek Şekil 25. 49a No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



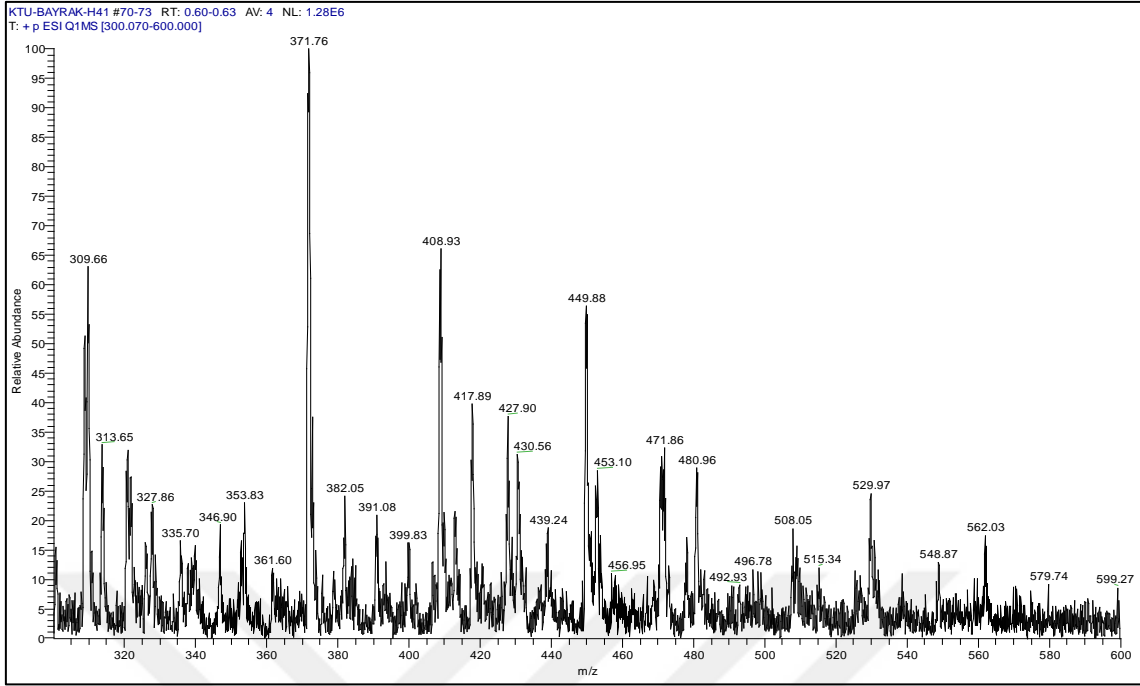
Ek Şekil 26. 49a No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{Piridin-}d_5$, δ ppm)



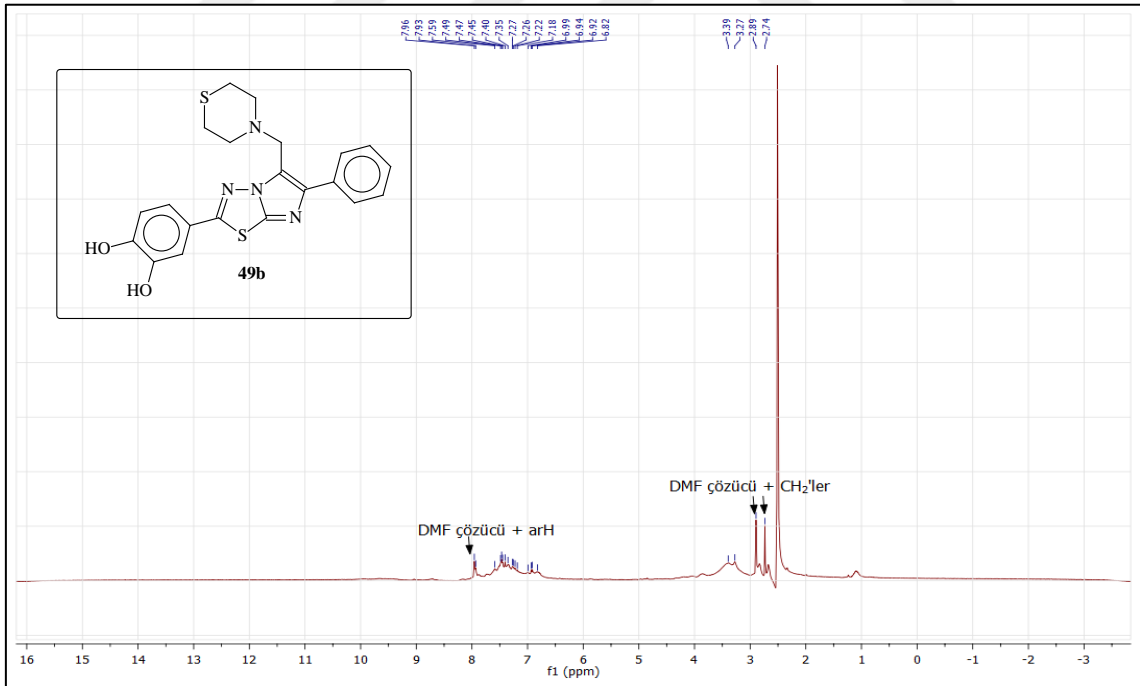
Ek Şekil 27. 49a No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



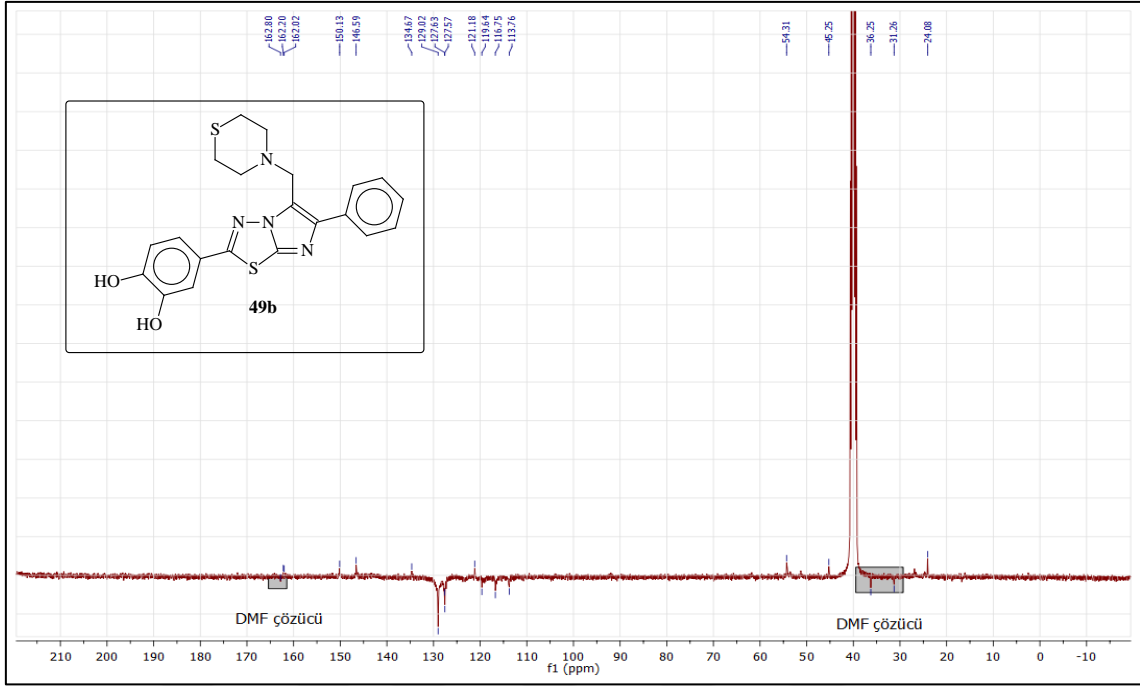
Ek Şekil 28. 49a No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (Piridin-*d*₅, δ ppm)



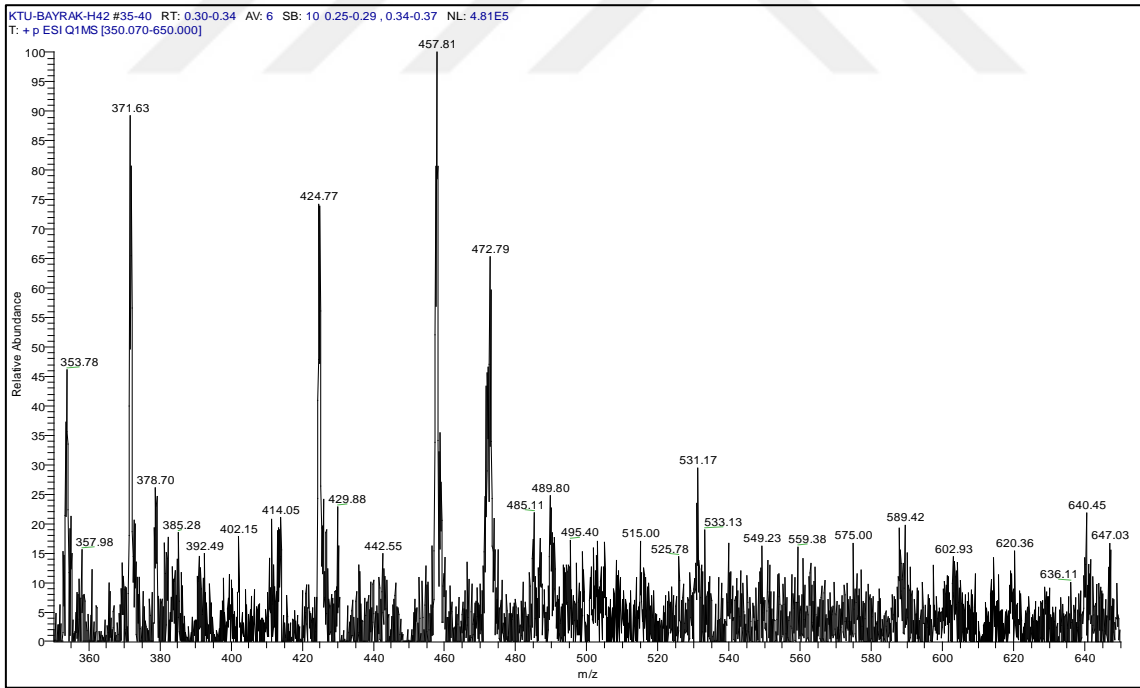
Ek Şekil 29. 49a No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



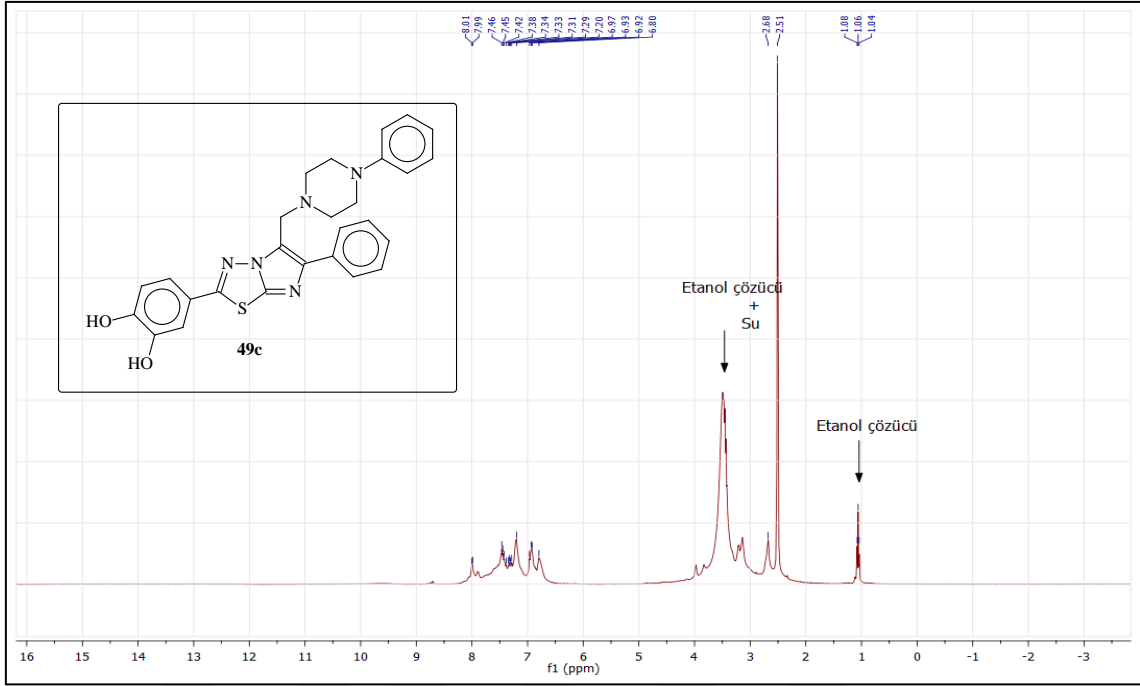
Ek Şekil 30. 49b No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



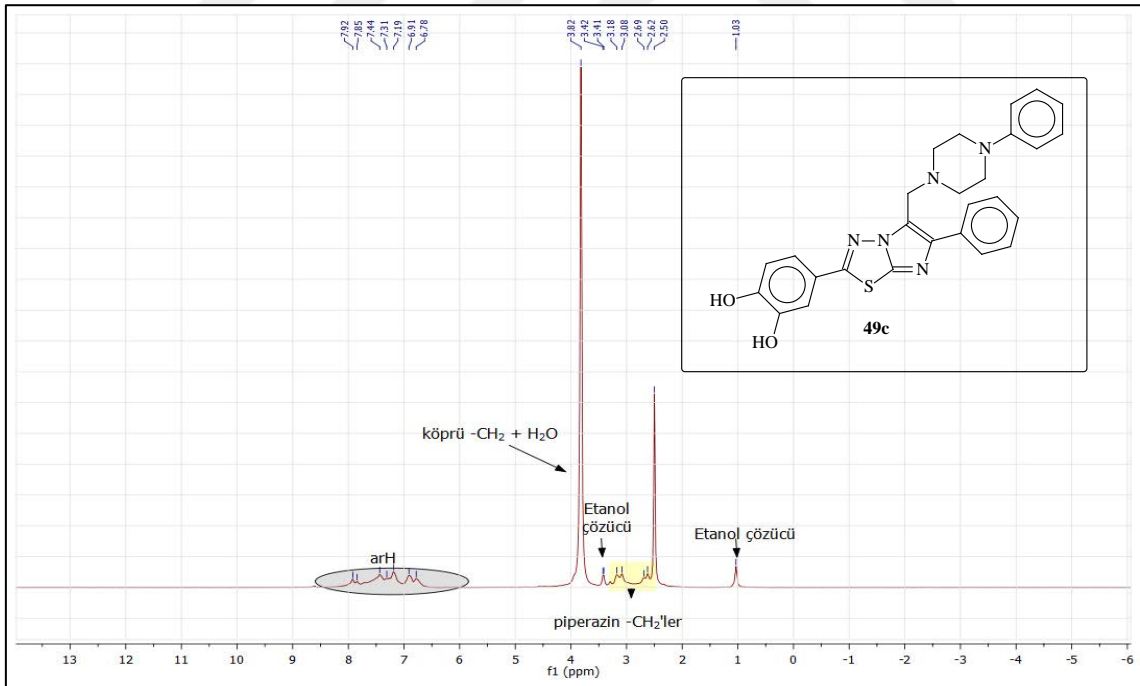
Ek Şekil 31. 49b No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



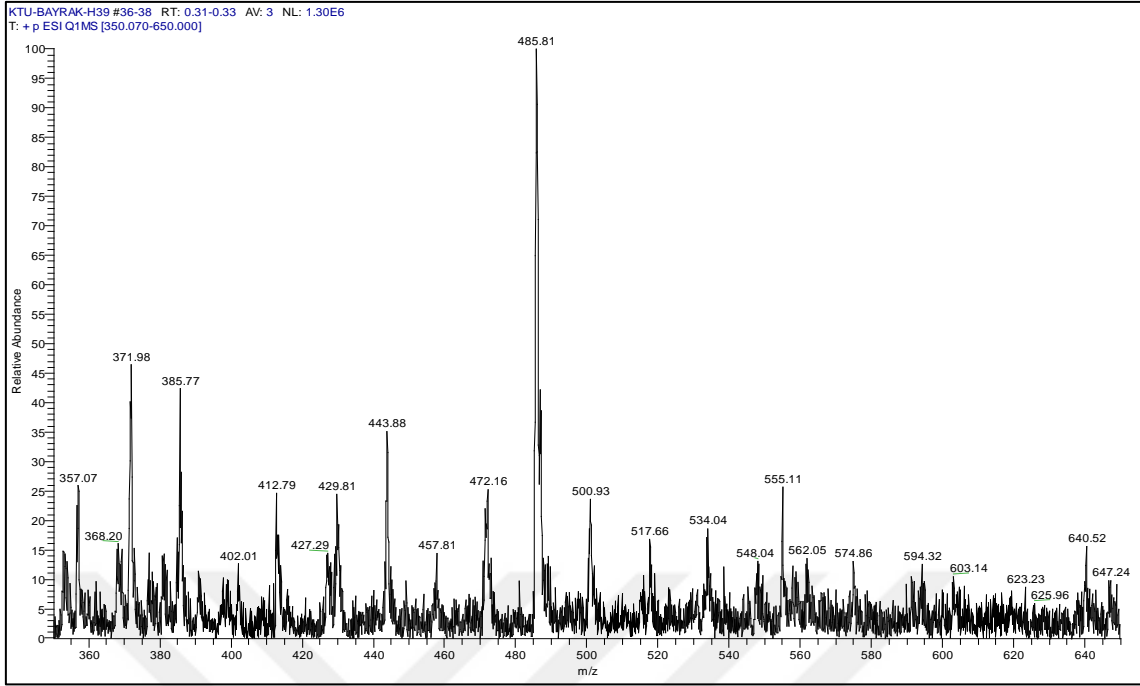
Ek Şekil 32. 49b No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



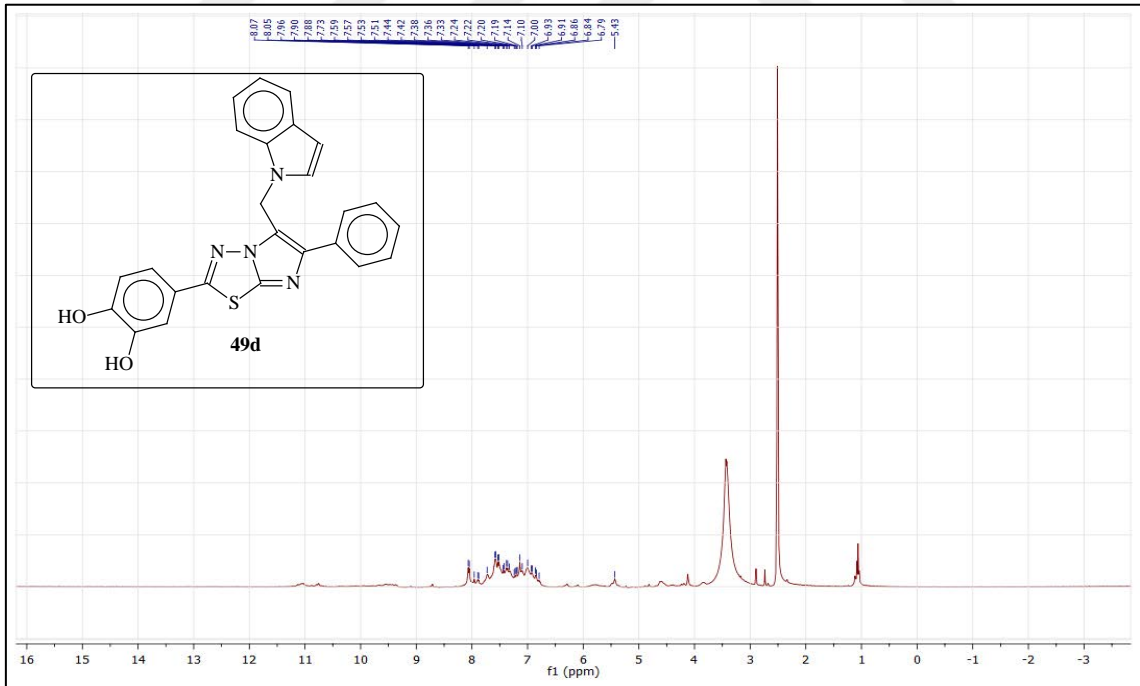
Ek Şekil 33. 49c No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



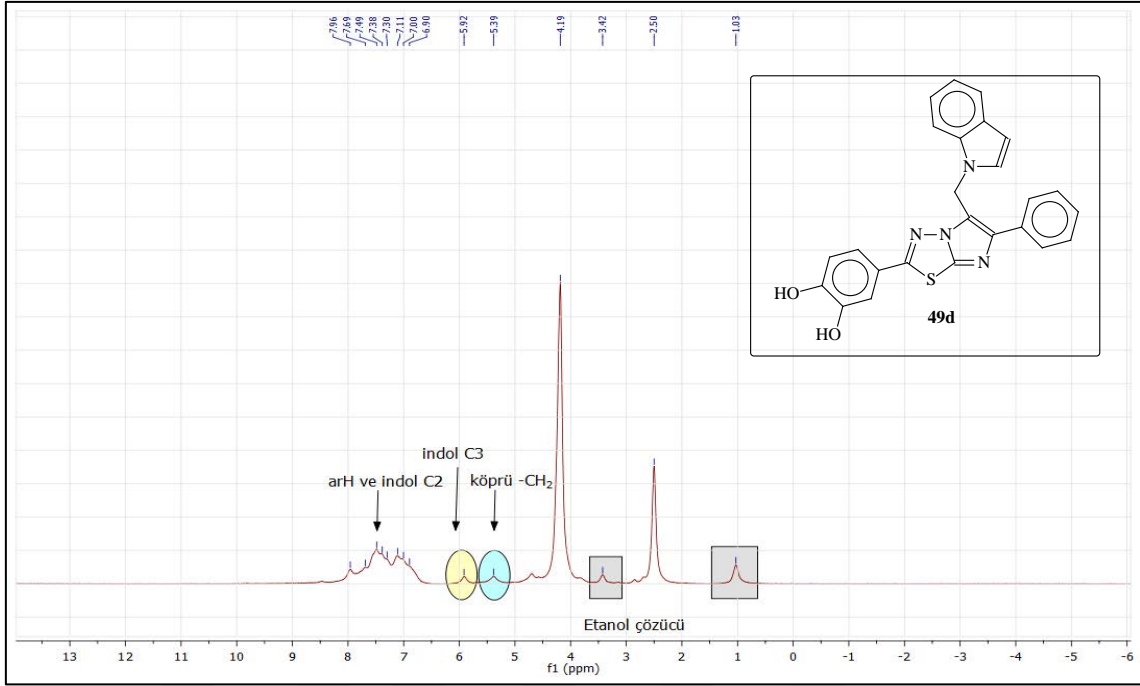
Ek Şekil 34. 49c No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



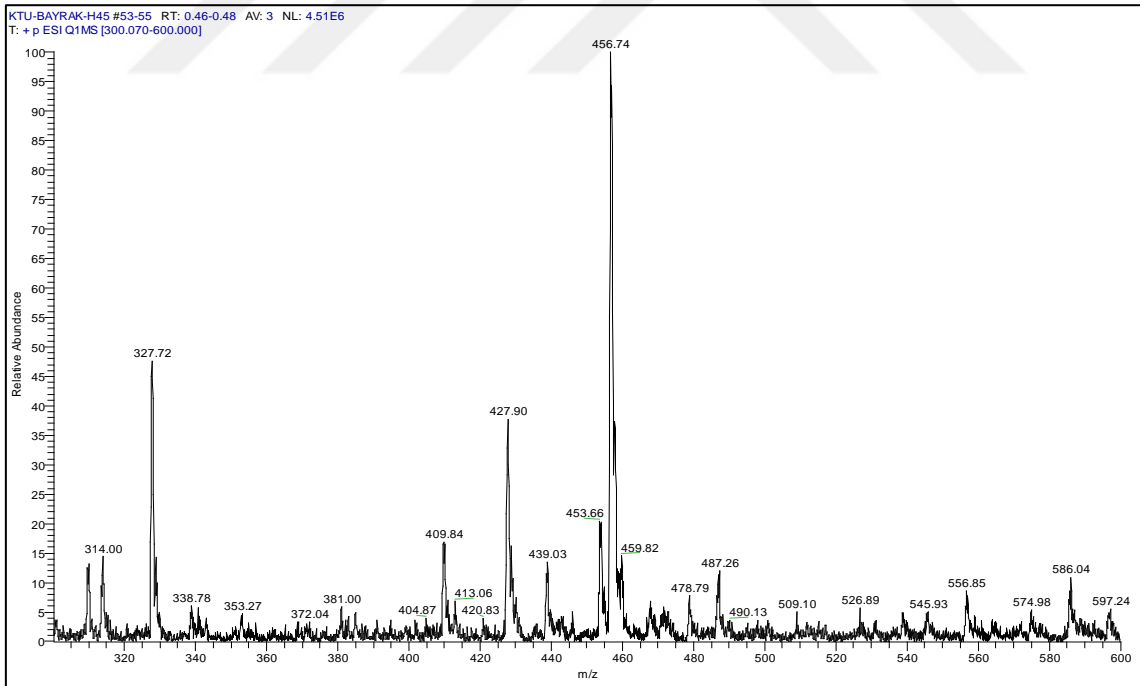
Ek Şekil 35. 49c No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



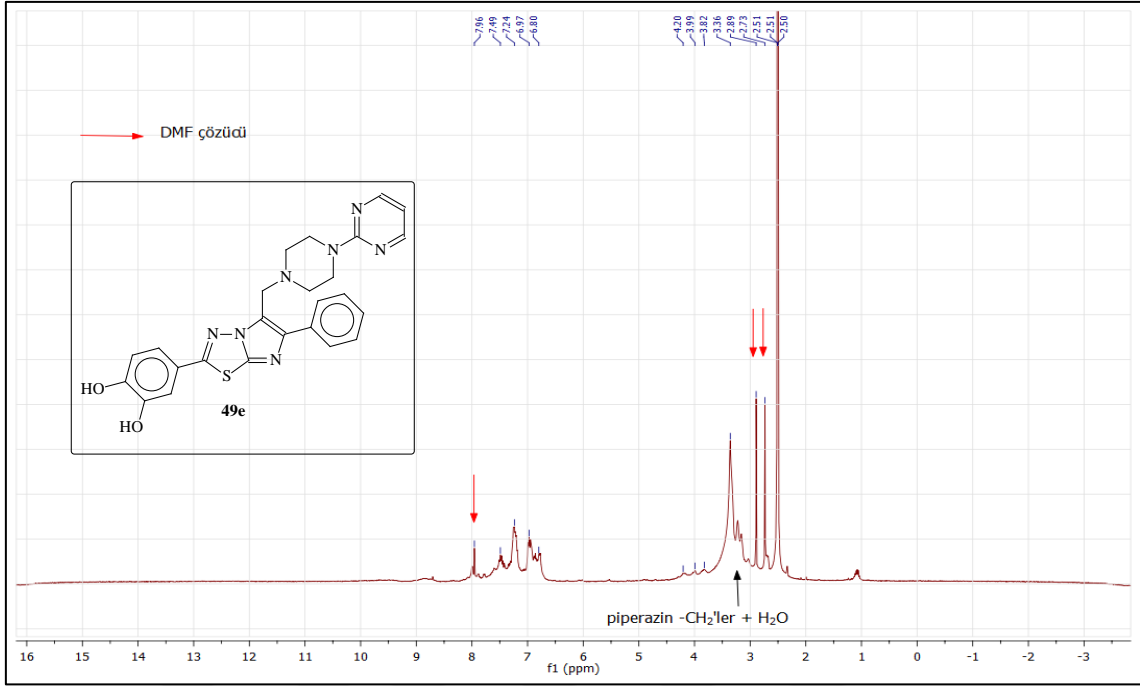
Ek Şekil 36. 49d No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



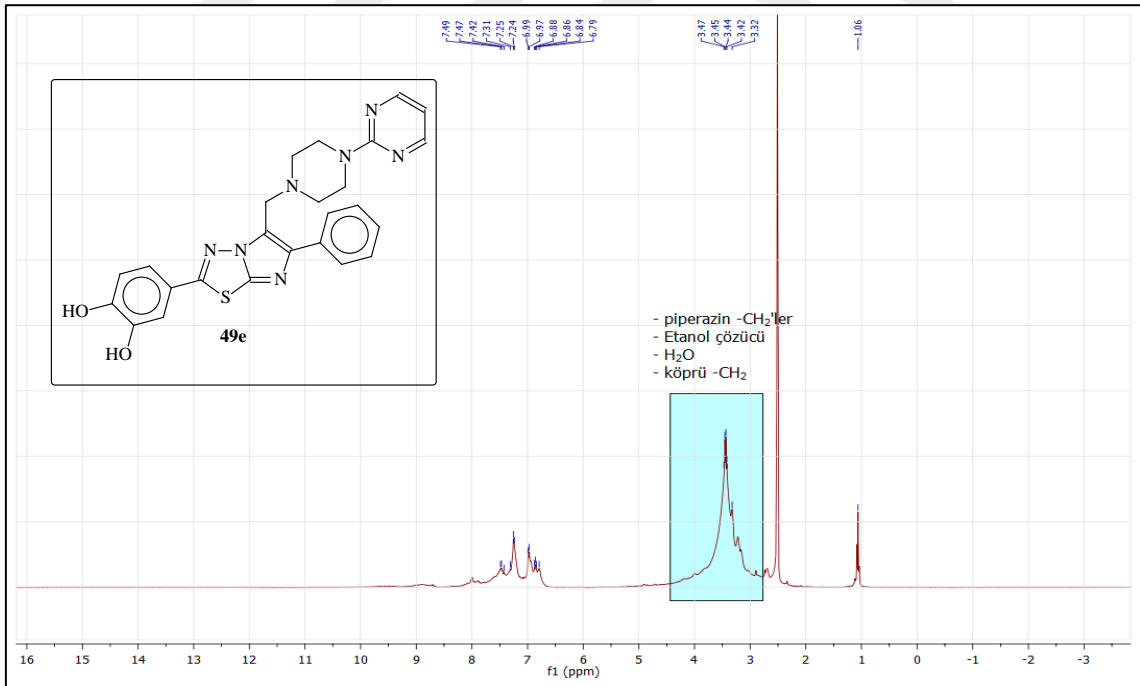
Ek Şekil 37. 49d No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



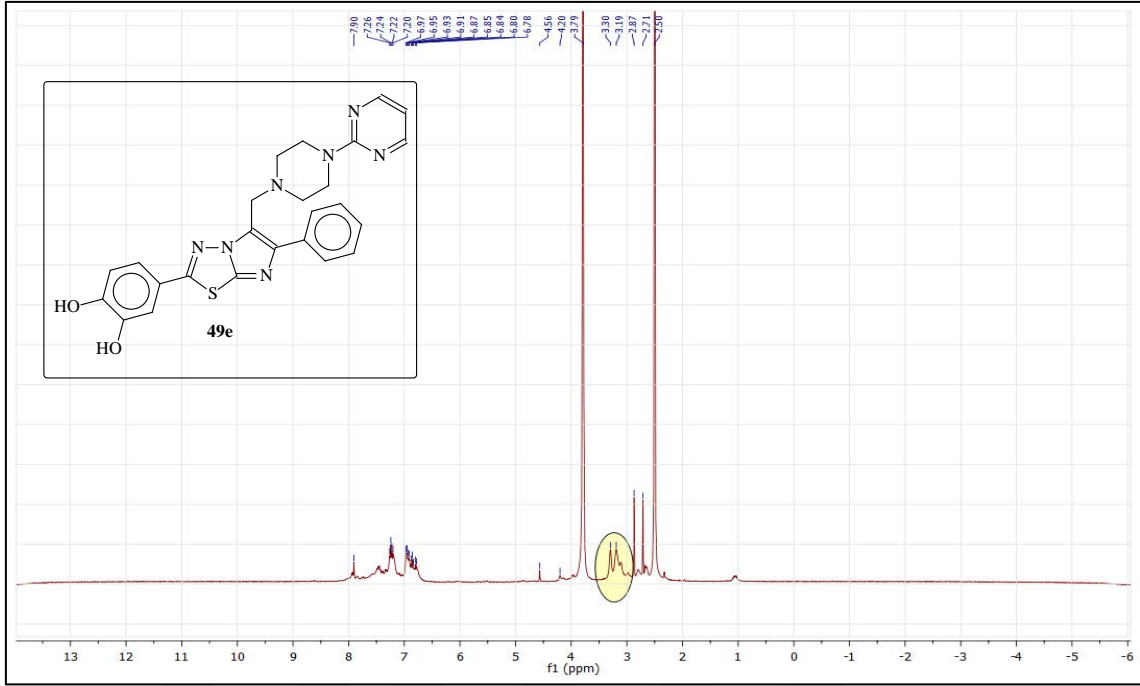
Ek Şekil 38. 49d No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



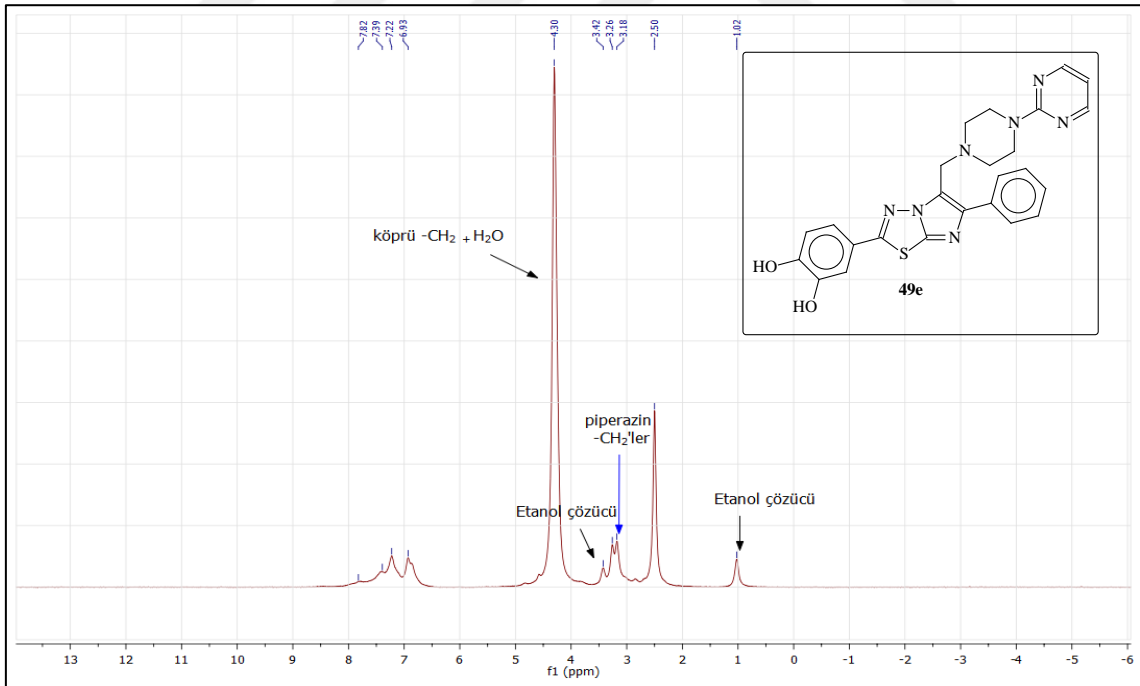
Ek Şekil 39. 49e No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆ , δ ppm)



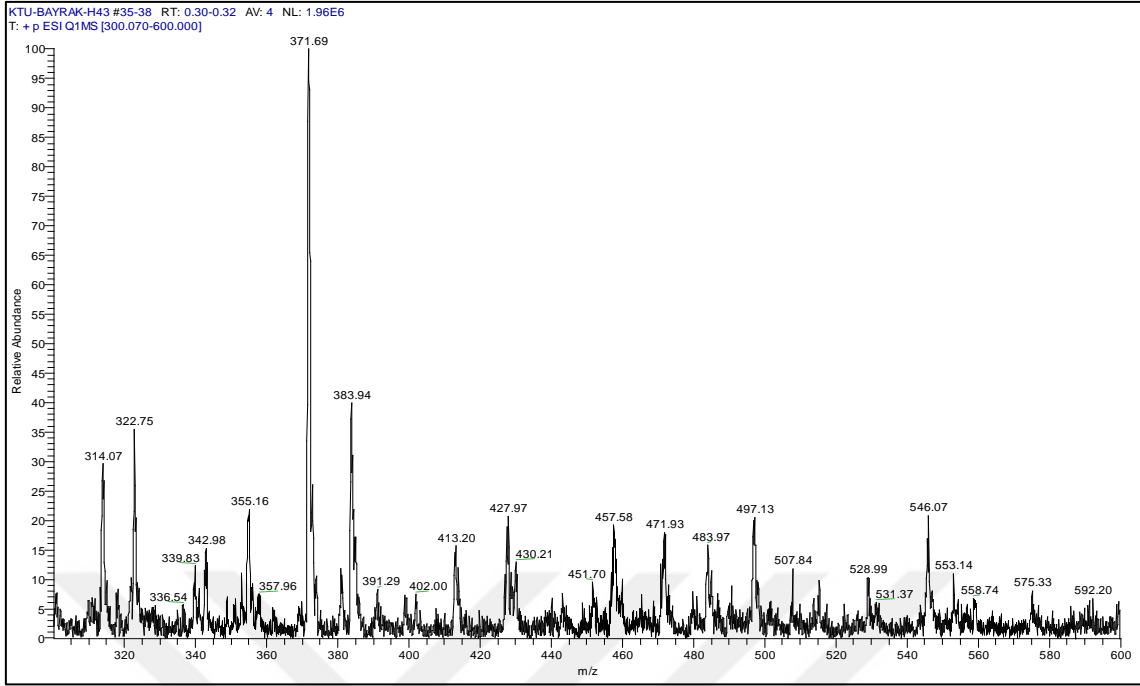
Ek Şekil 40. 49e No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆ , δ ppm)



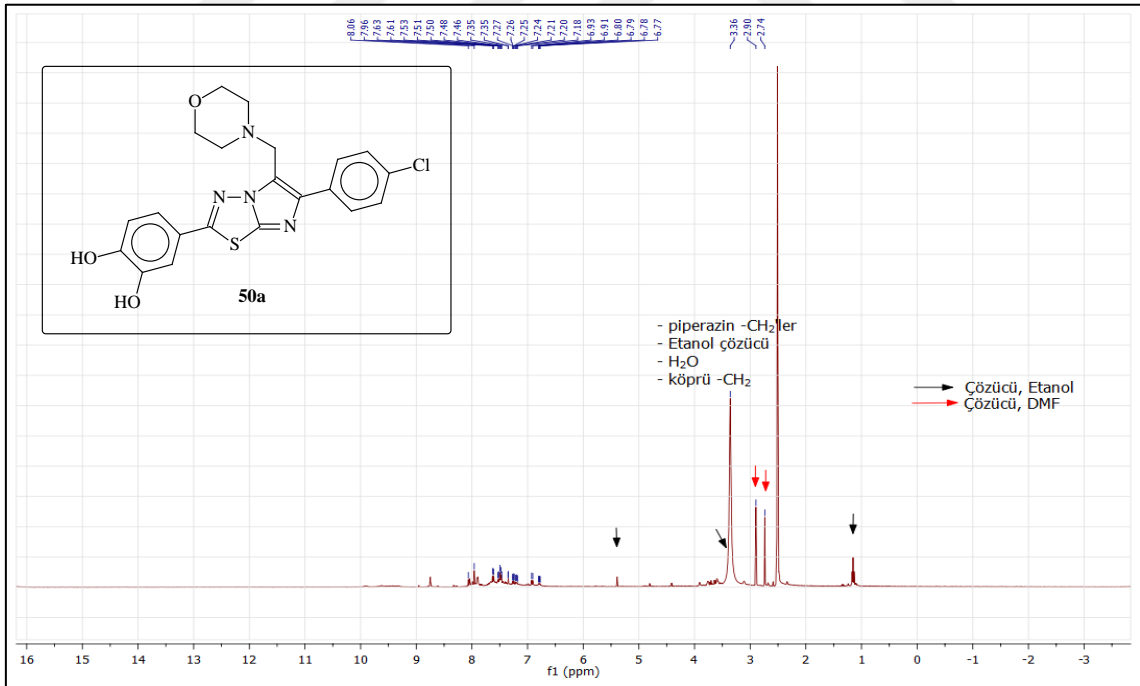
Ek Şekil 41. 49e No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



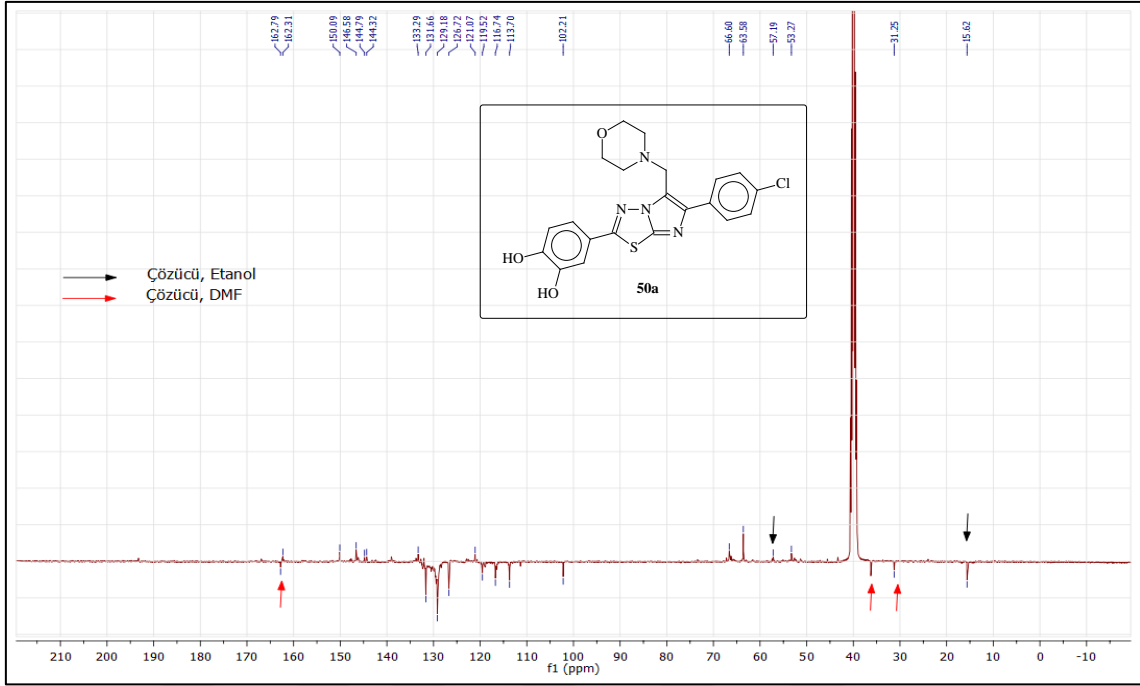
Ek Şekil 42. 49e No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



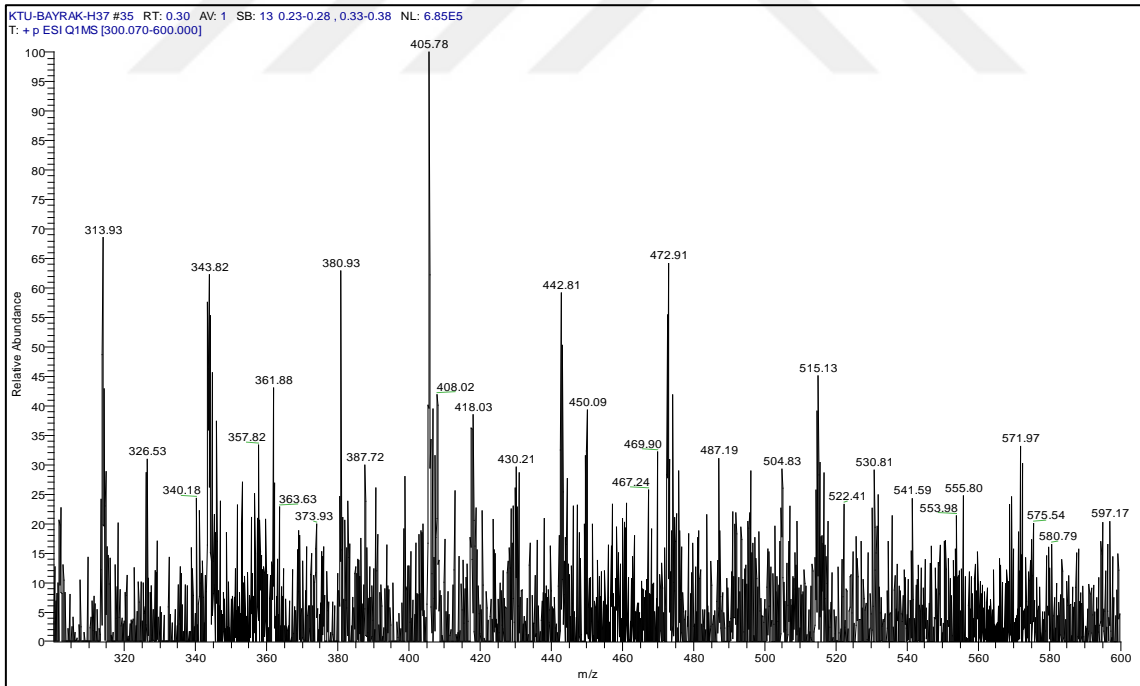
Ek Şekil 43. 49e No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



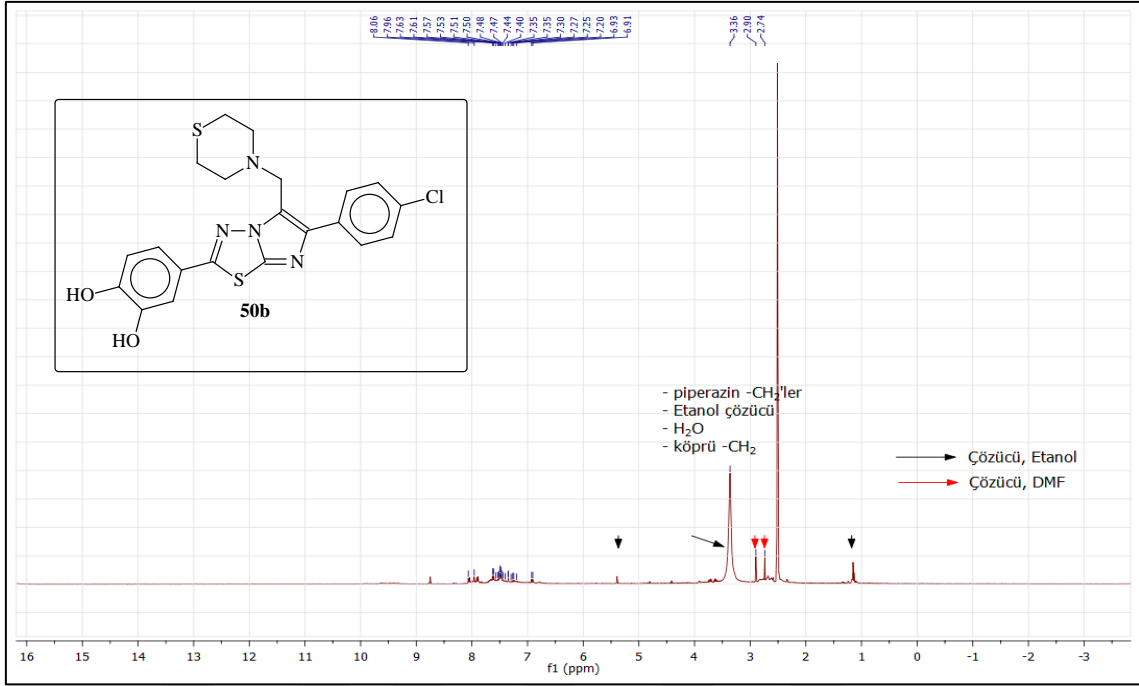
Ek Şekil 44. 50a No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



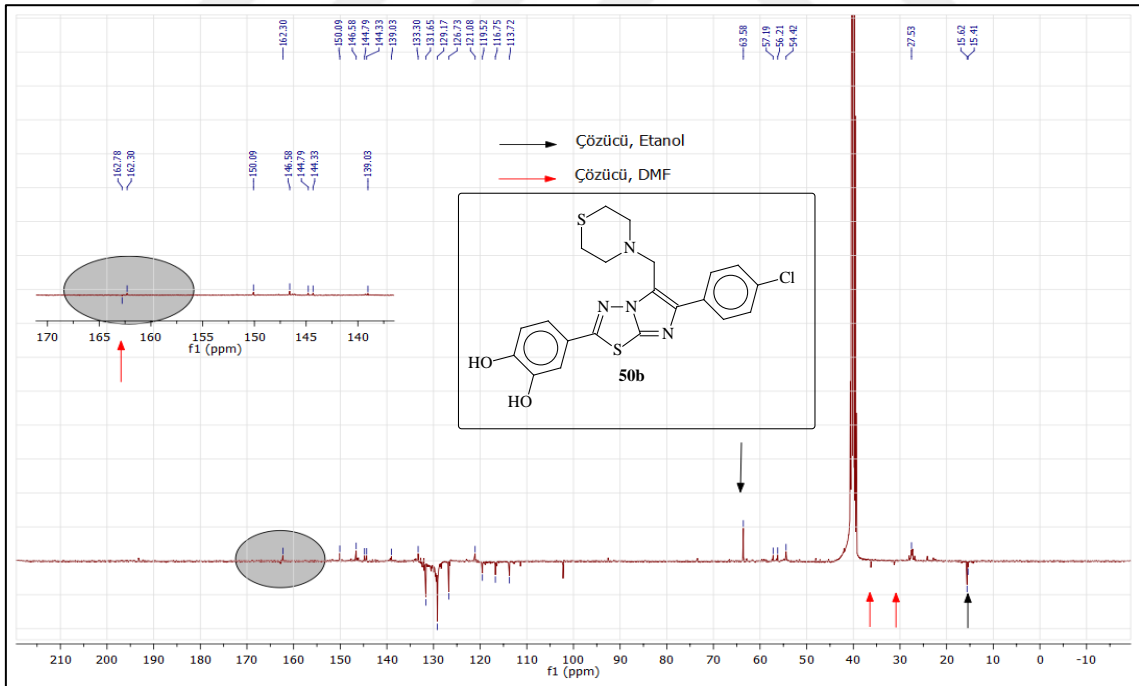
Ek Şekil 45. 50a No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



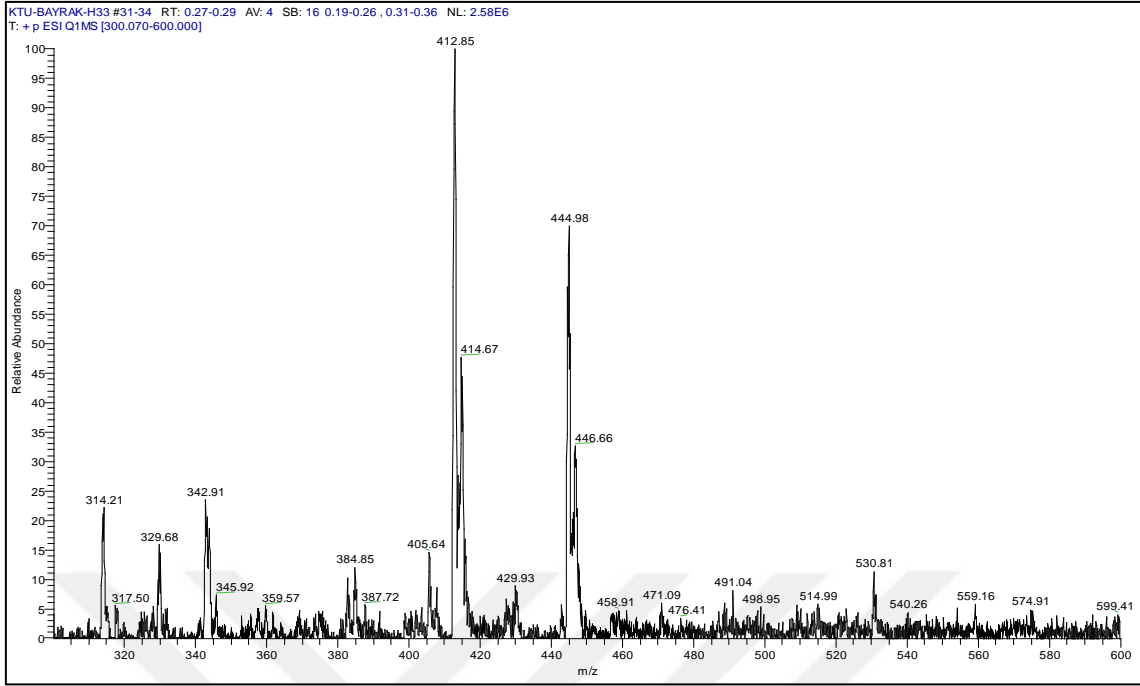
Ek Şekil 46. 50a No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



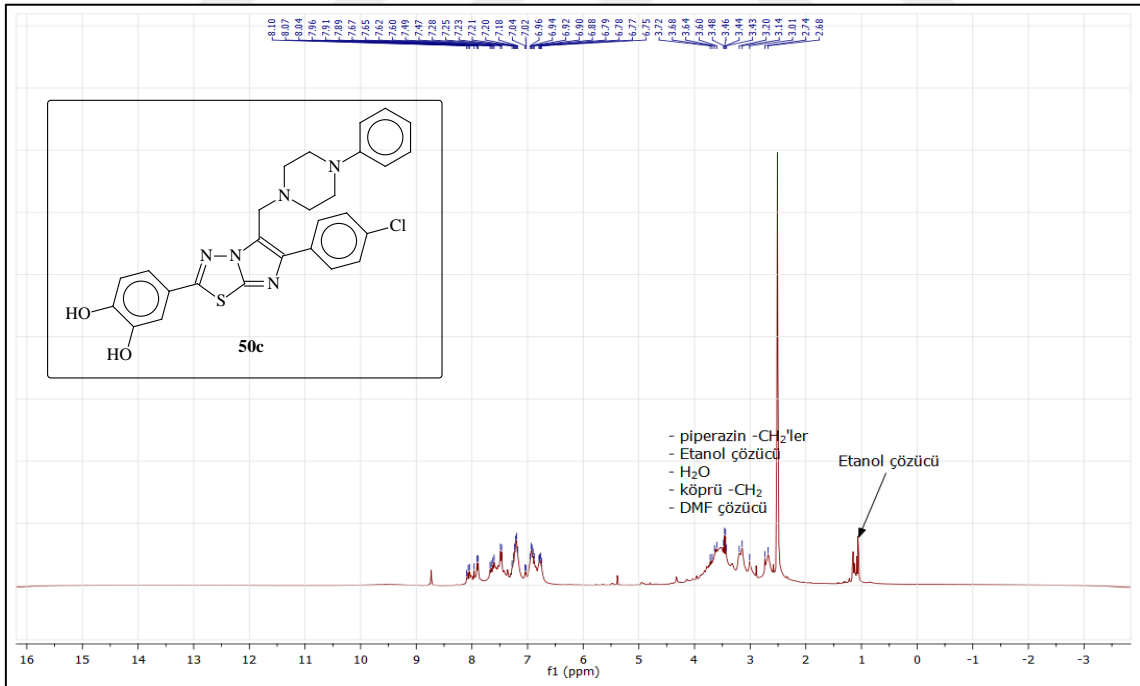
Ek Şekil 47. 50b No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



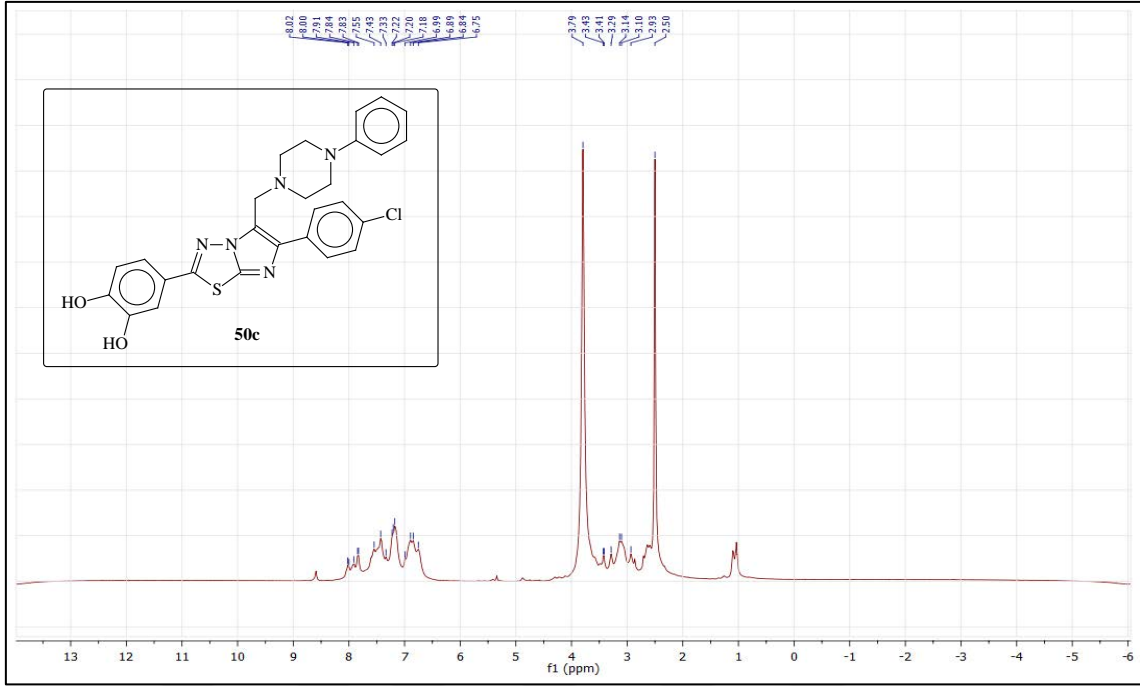
Ek Şekil 48. 50b No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



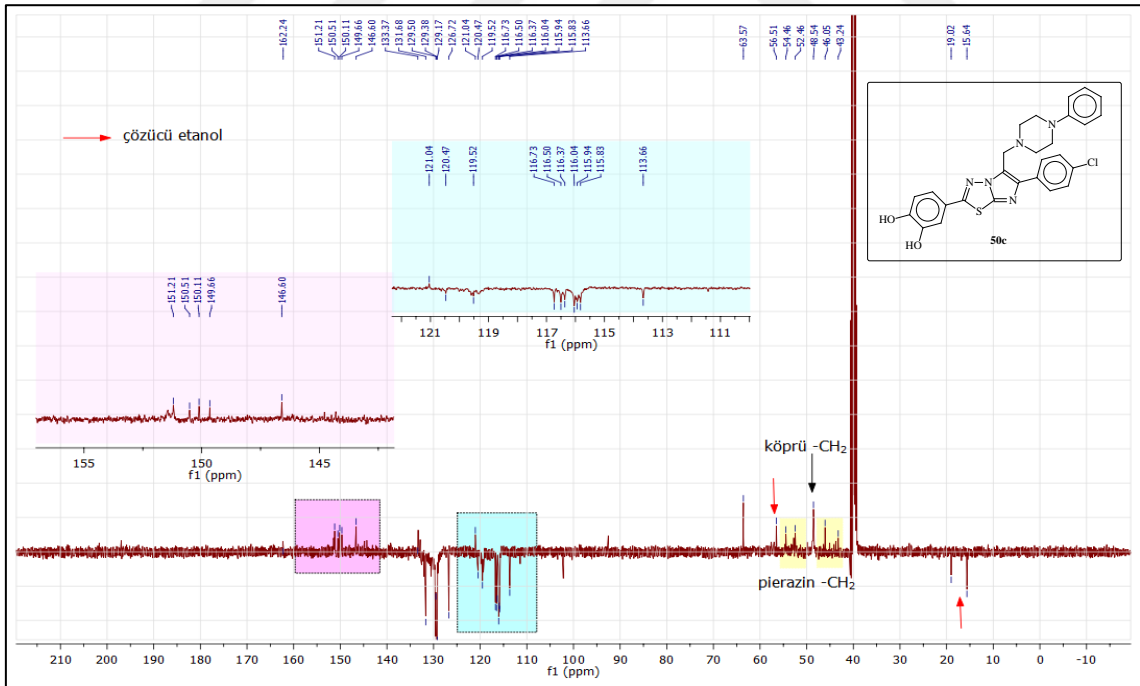
Ek Şekil 49. 50b No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



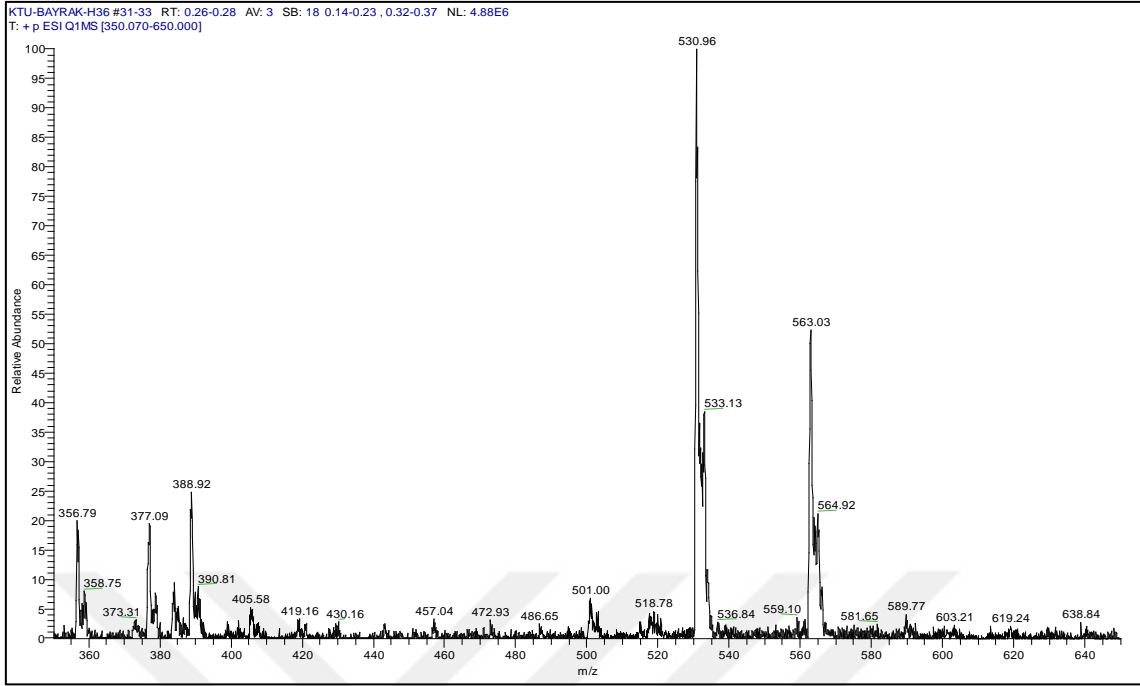
Ek Şekil 50. 50c No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



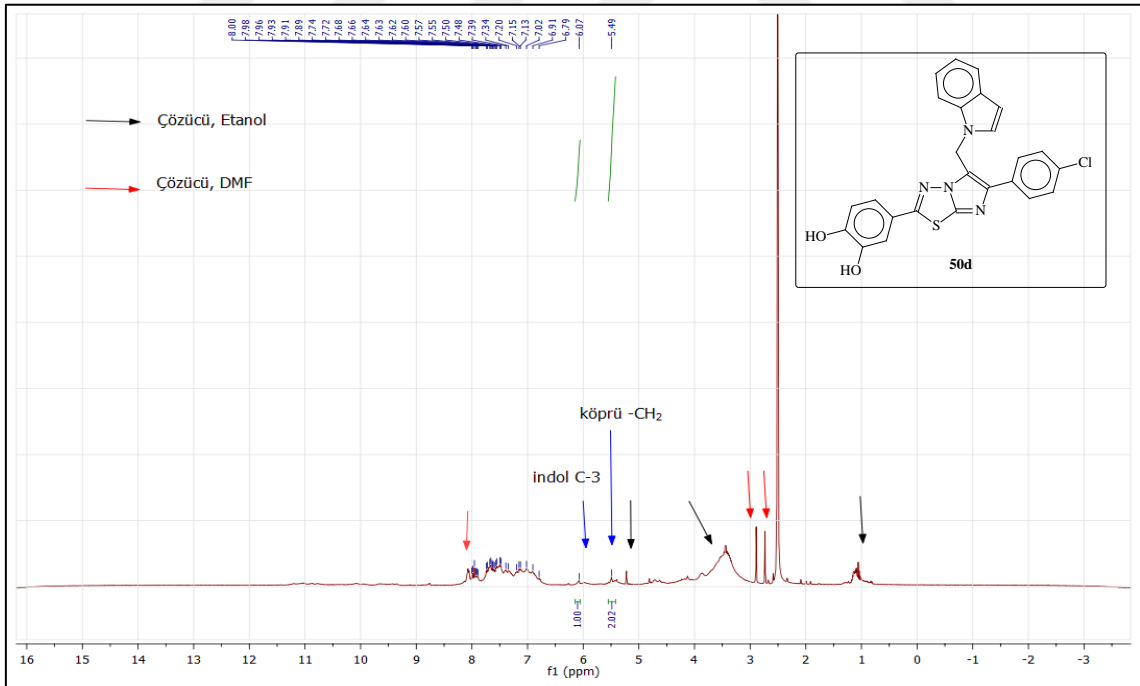
Ek Şekil 51. 50c No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



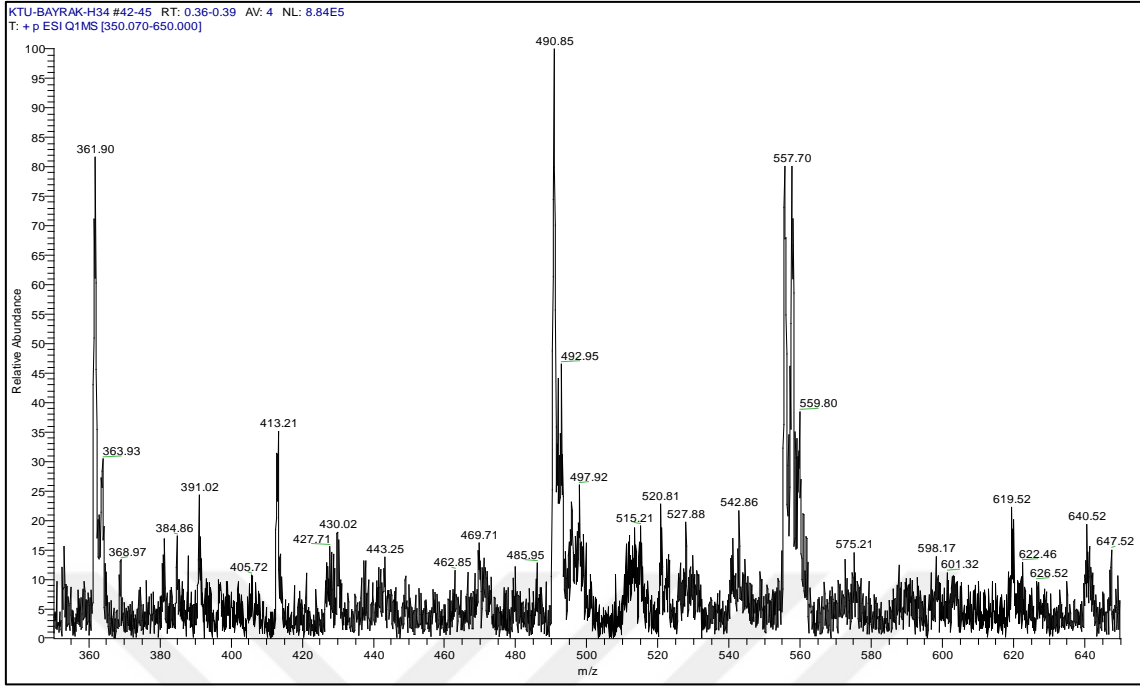
Ek Şekil 52. 50c No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



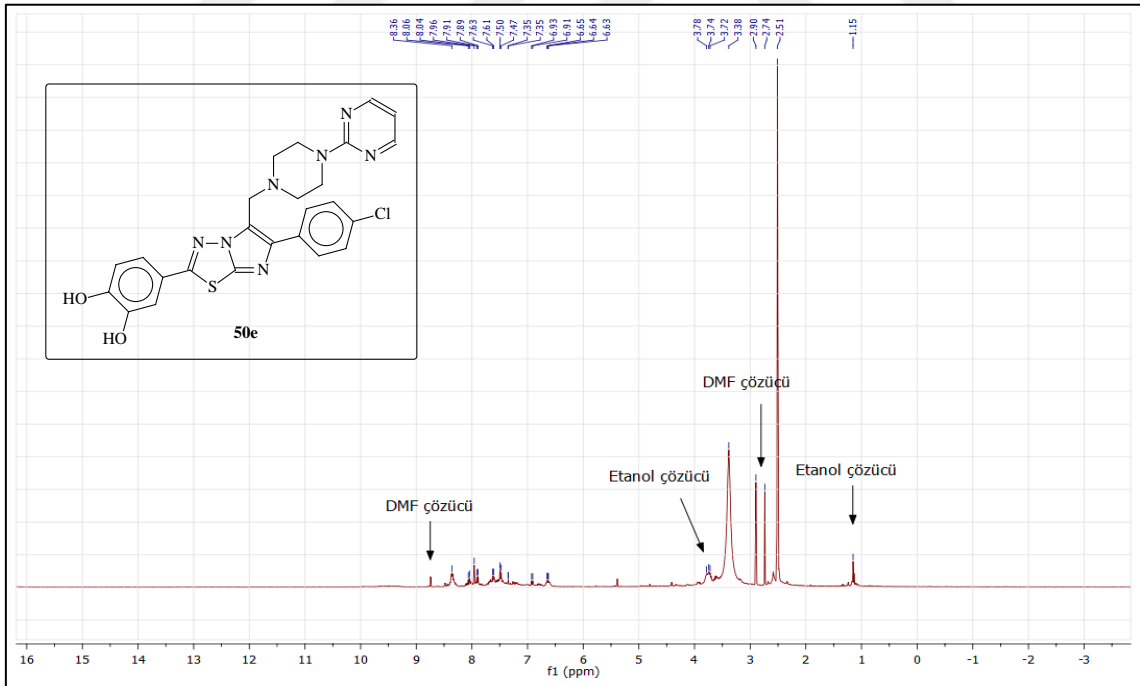
Ek Şekil 53. 50c No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



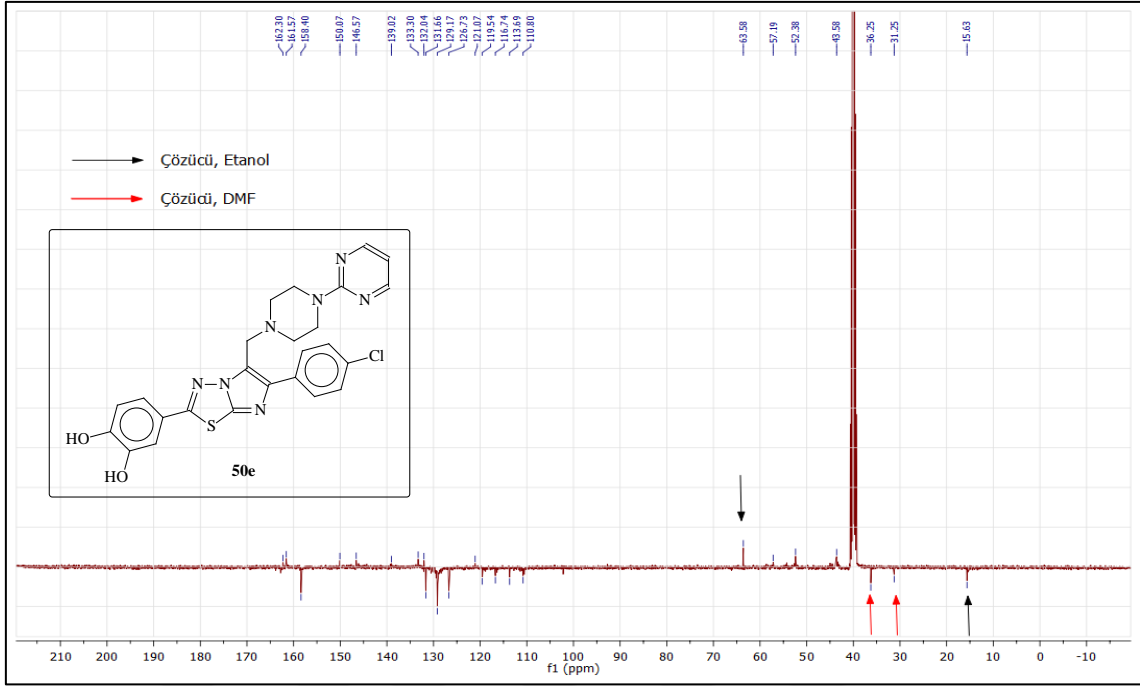
Ek Şekil 54. 50d No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



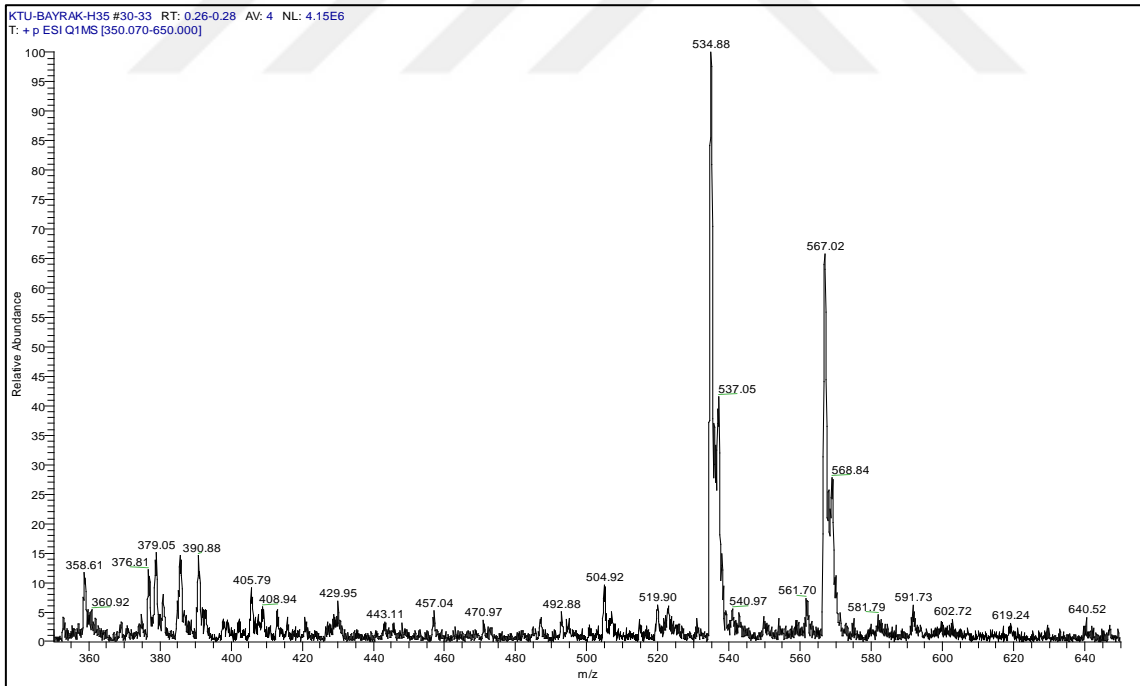
Ek Şekil 55. 50d No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



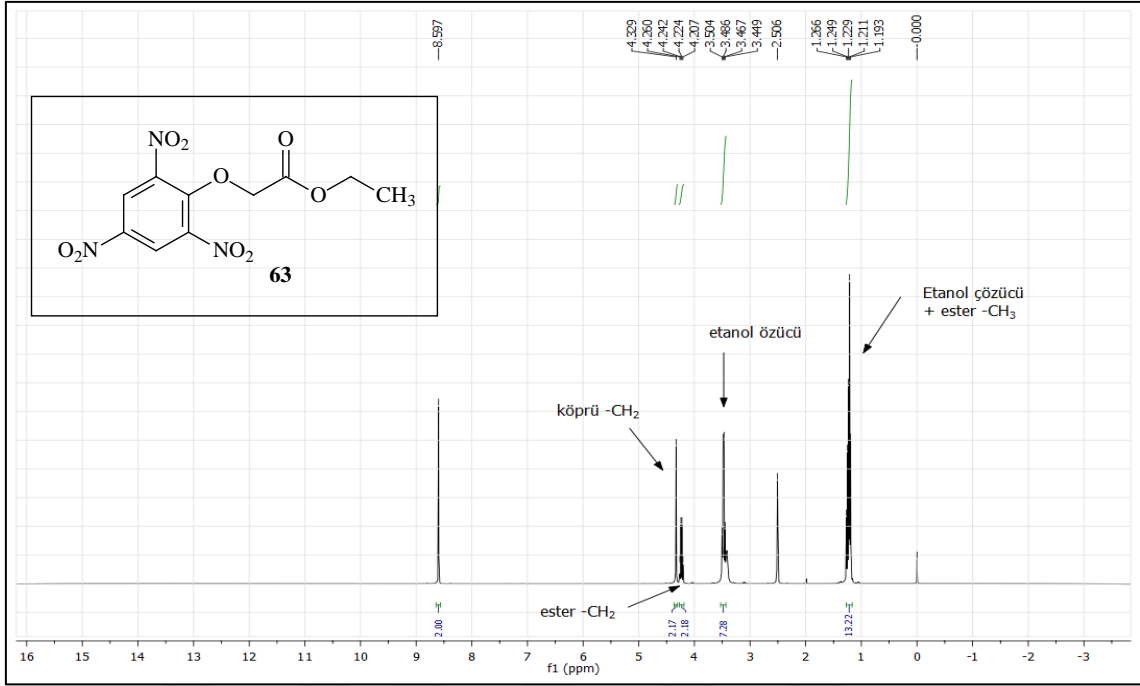
Ek Şekil 56. 50e No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



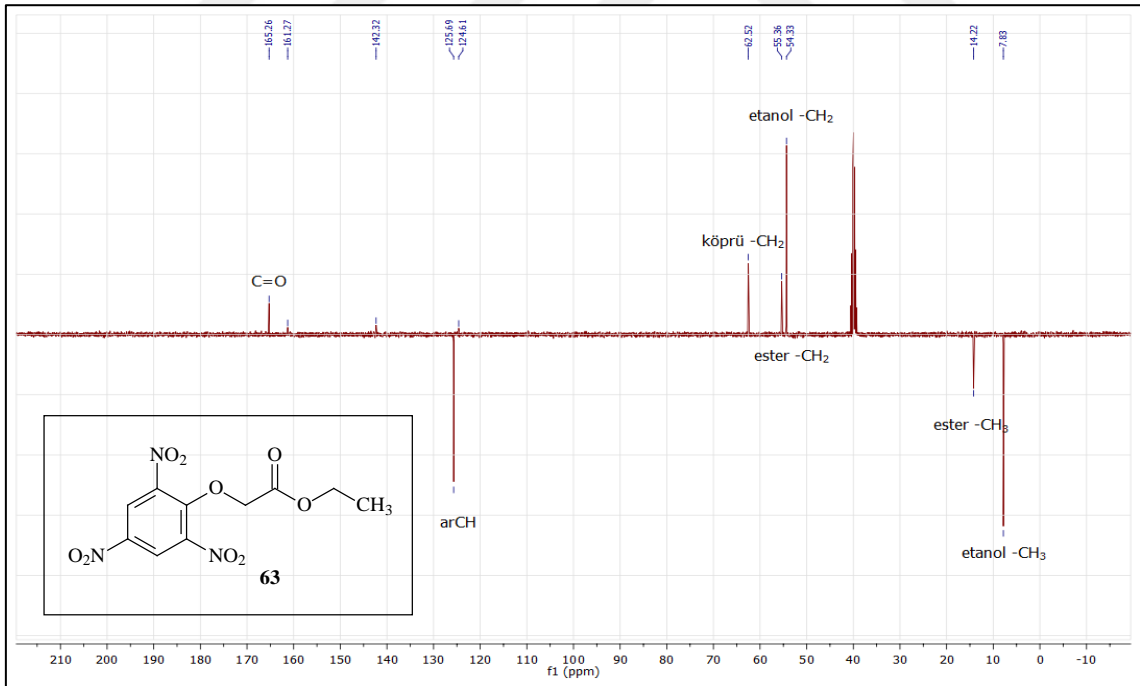
Ek Şekil 57. 50e No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



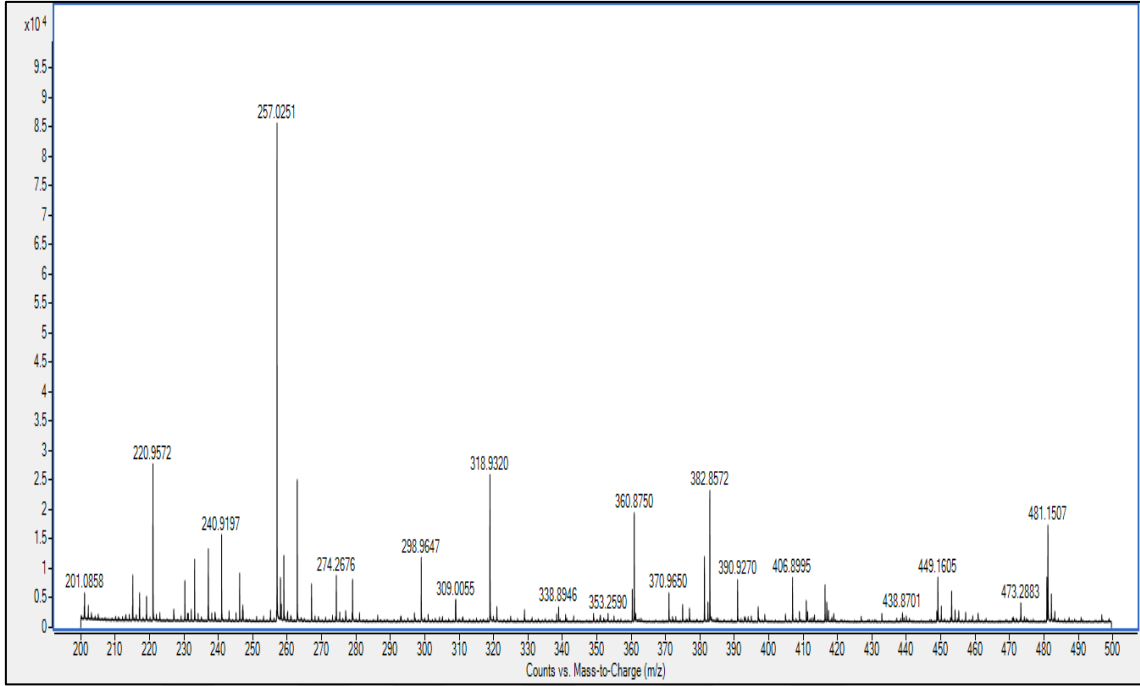
Ek Şekil 58. 50e No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



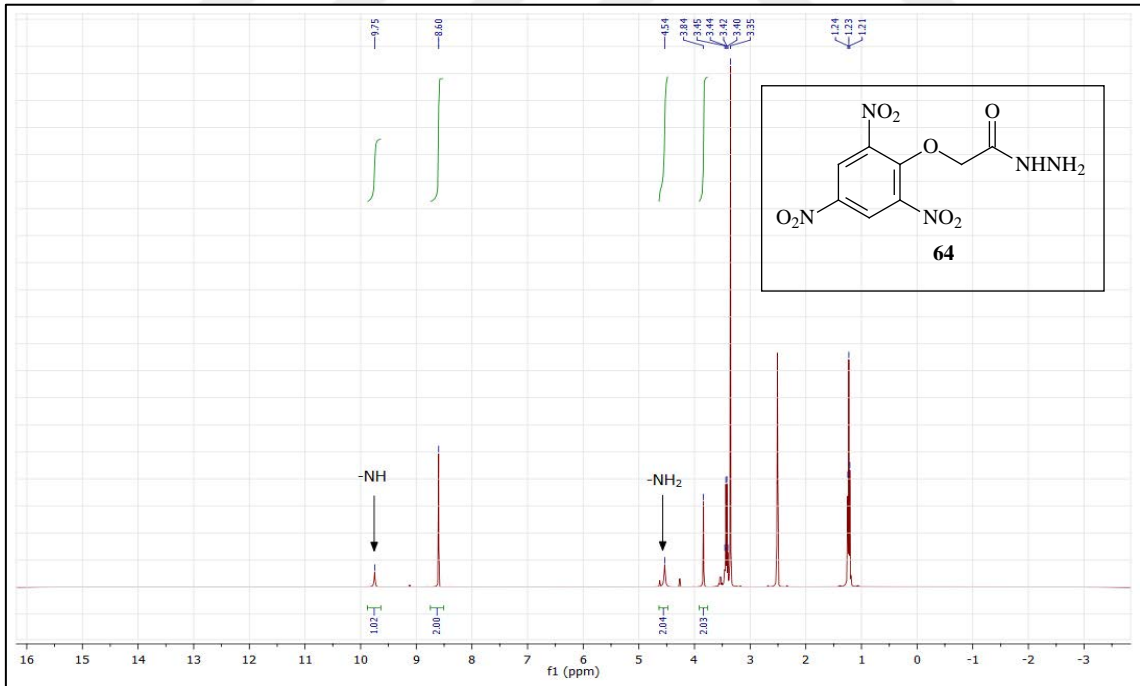
Ek Şekil 59. 63 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



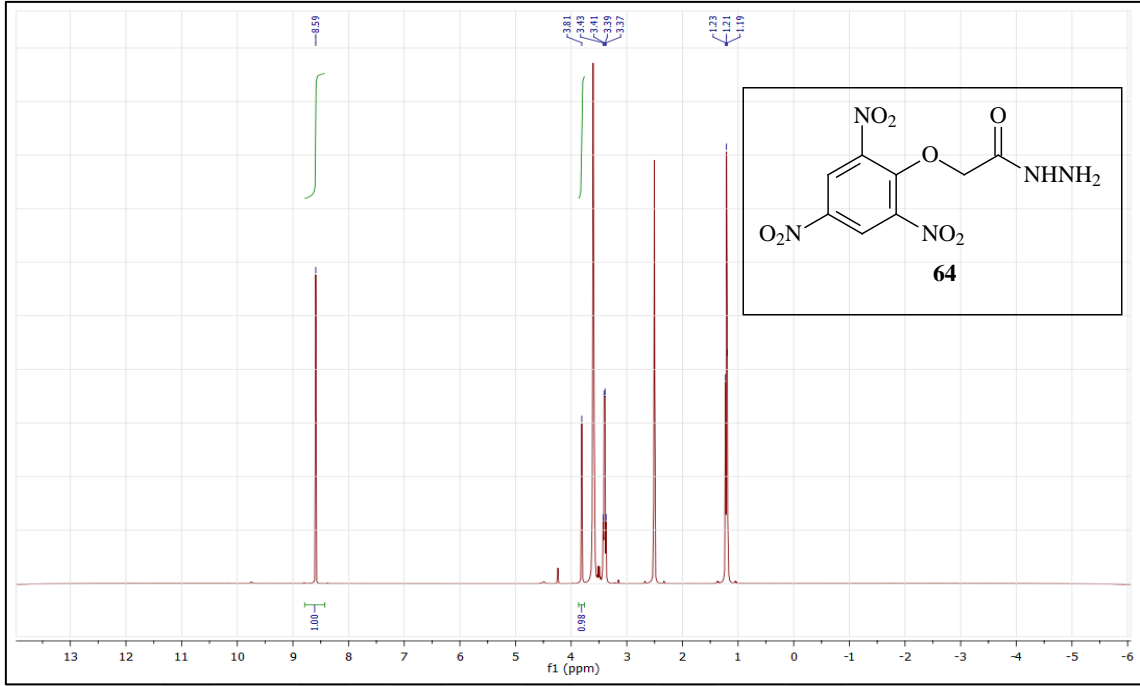
Ek Şekil 60. 63 No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



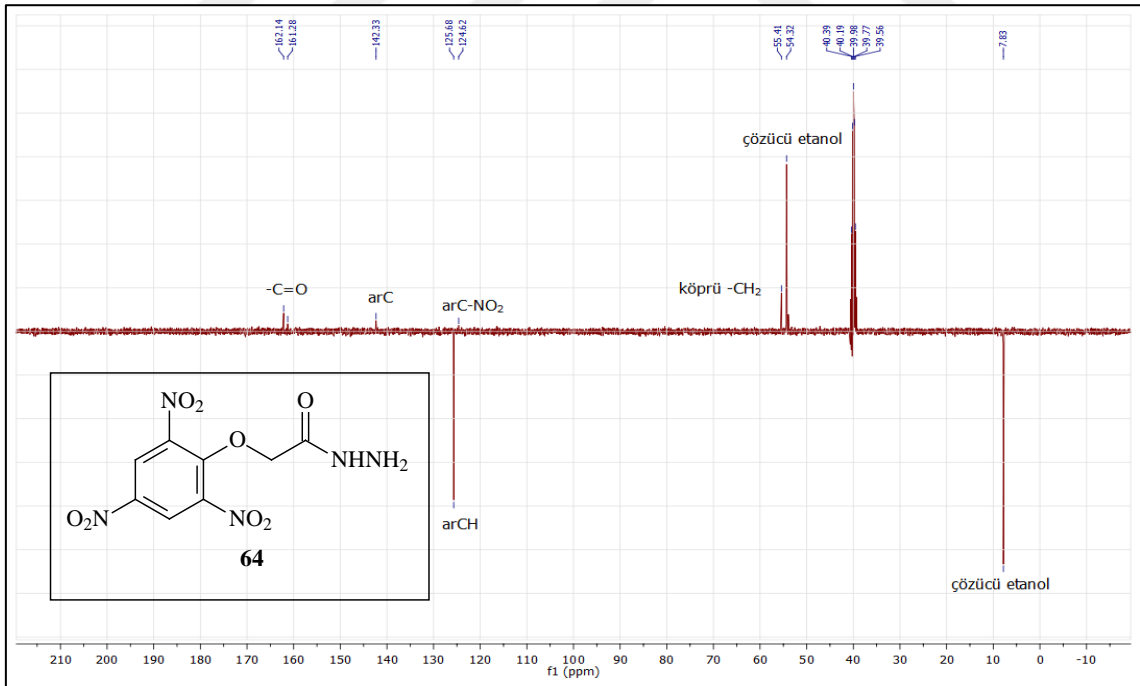
Ek Şekil 61. 63 No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



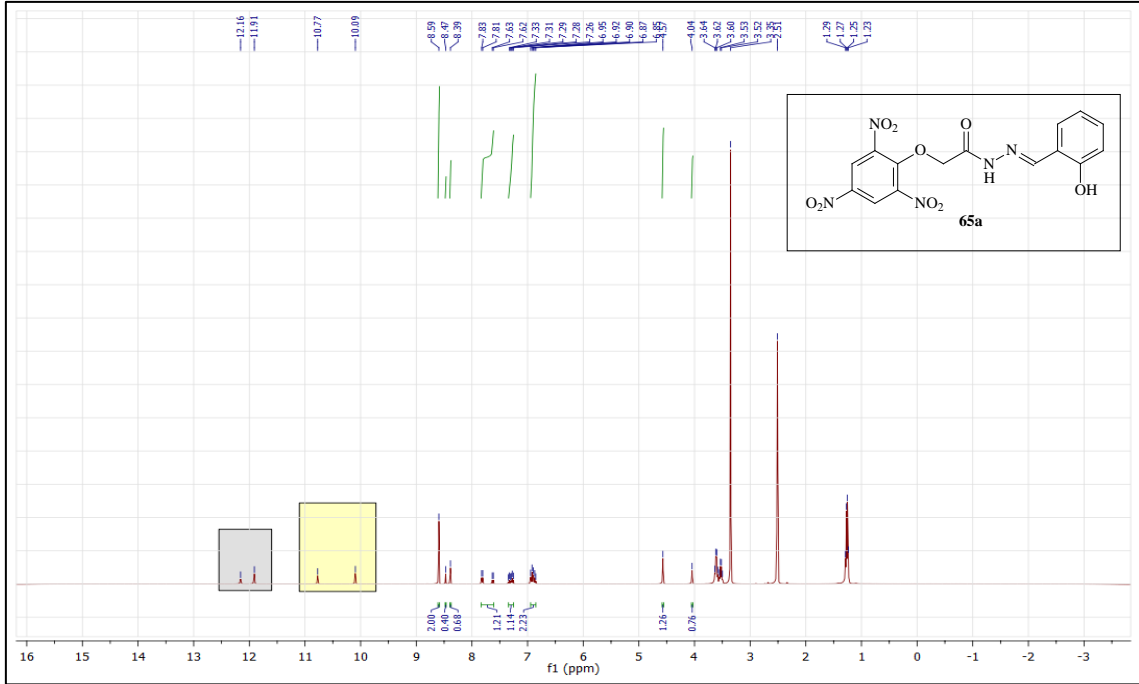
Ek Şekil 62. 64 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



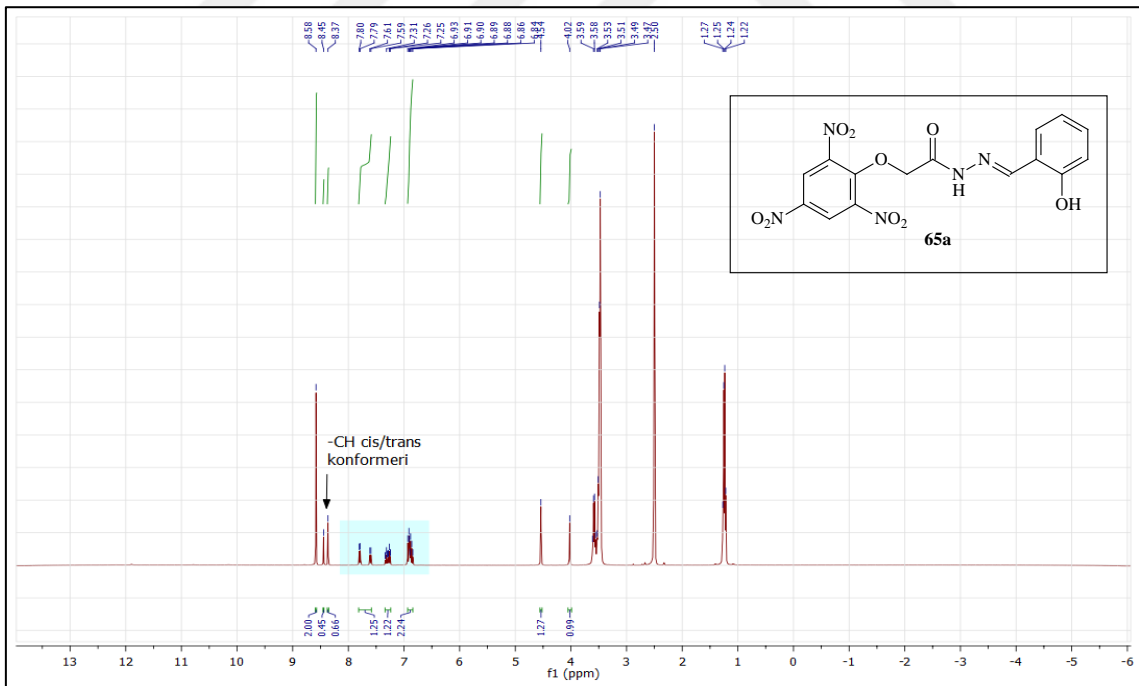
Ek Şekil 63. 64 No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



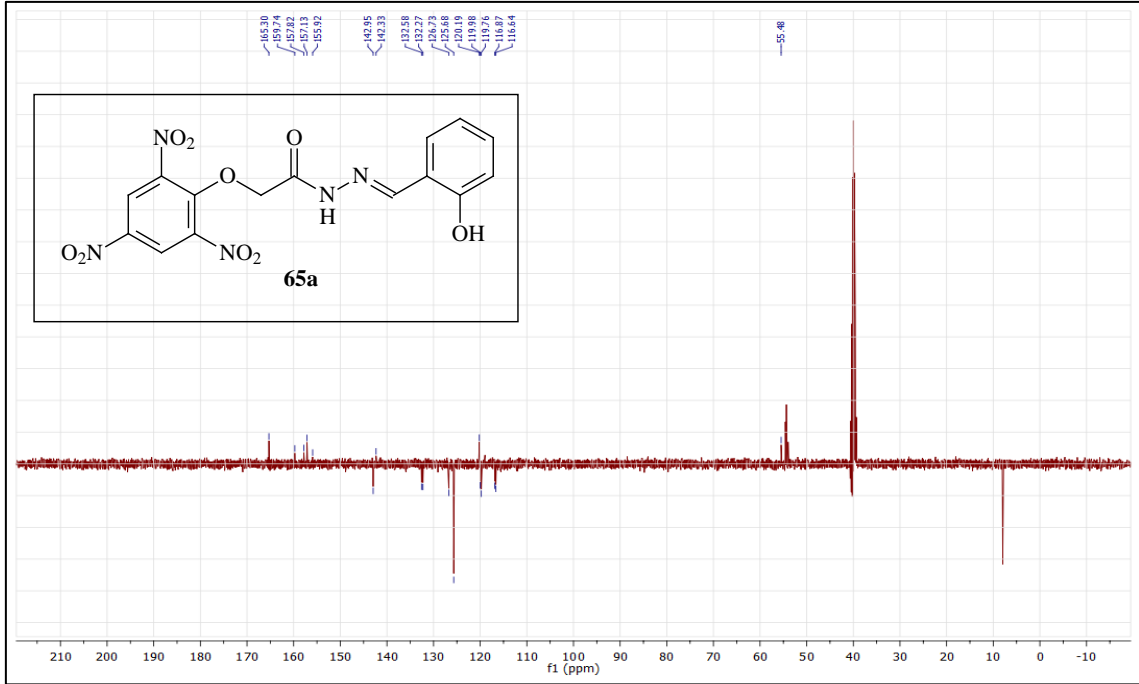
Ek Şekil 64. 64 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



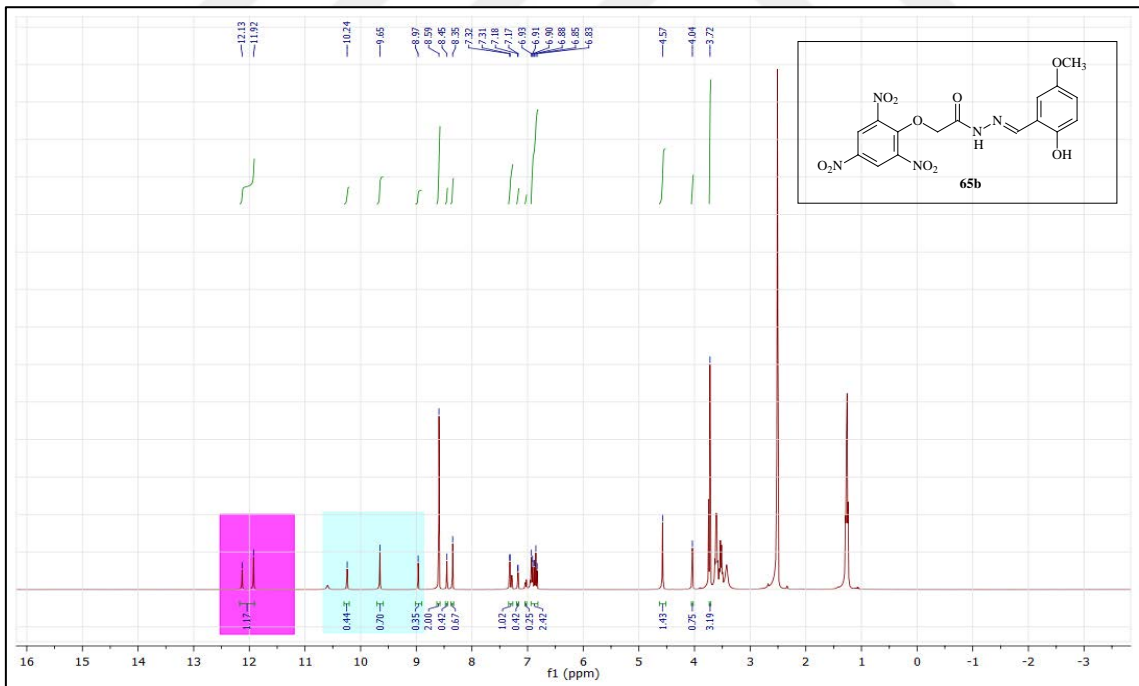
Ek Şekil 65. 65a No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



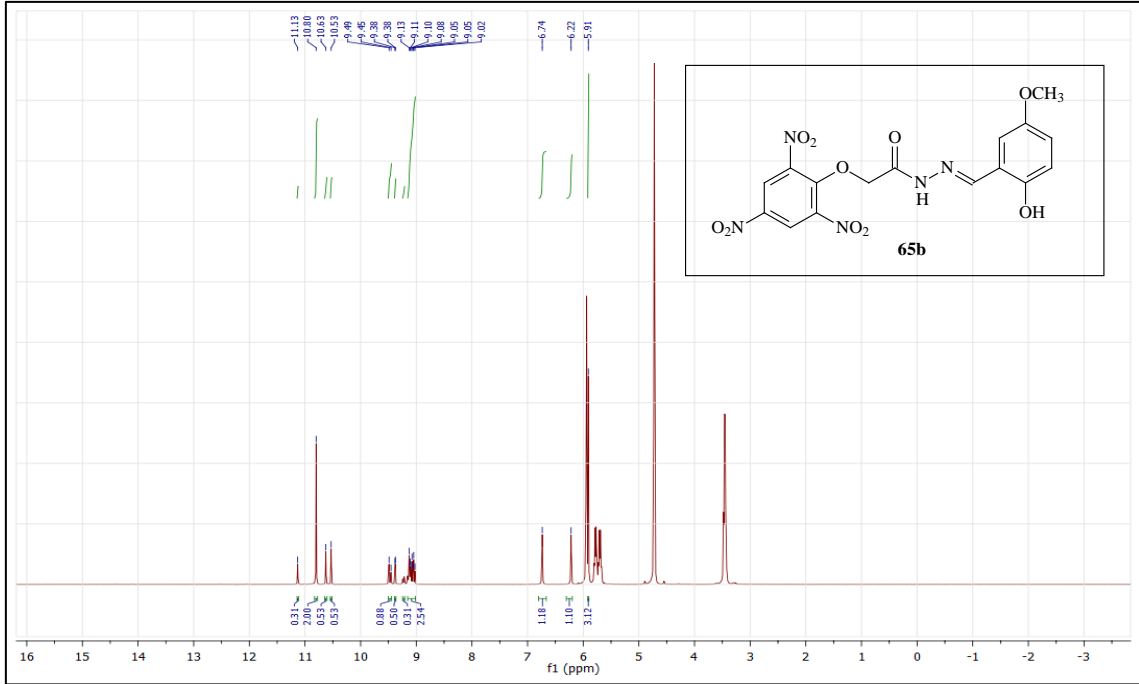
Ek Şekil 66. 65a No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



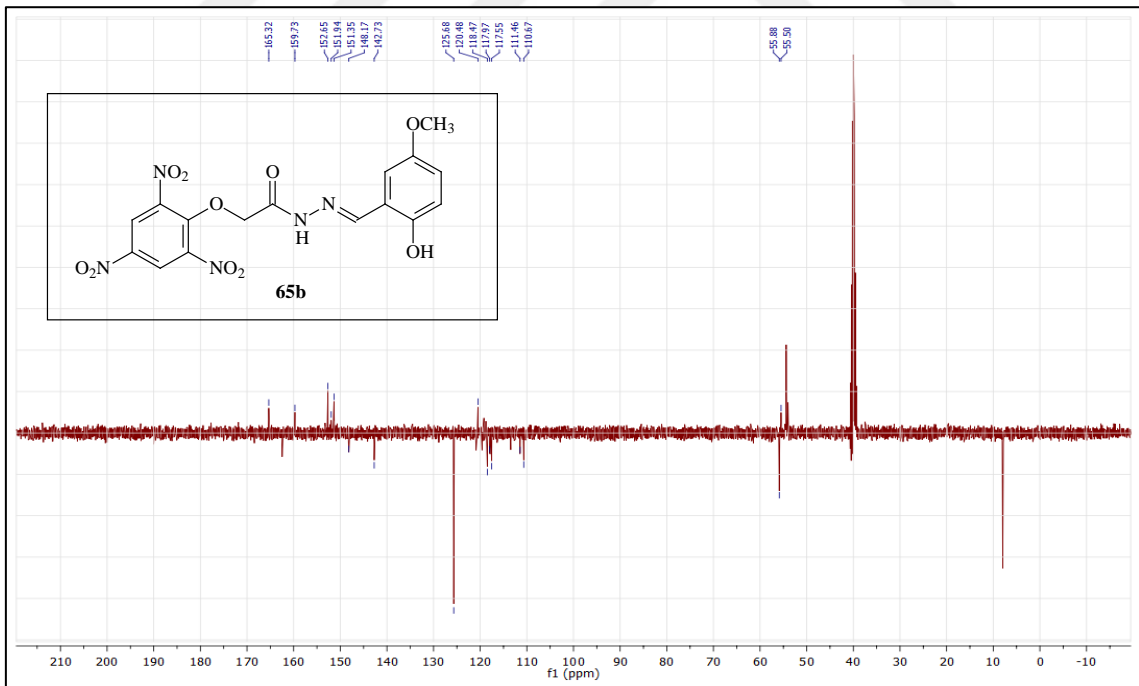
Ek Şekil 67. 65a No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



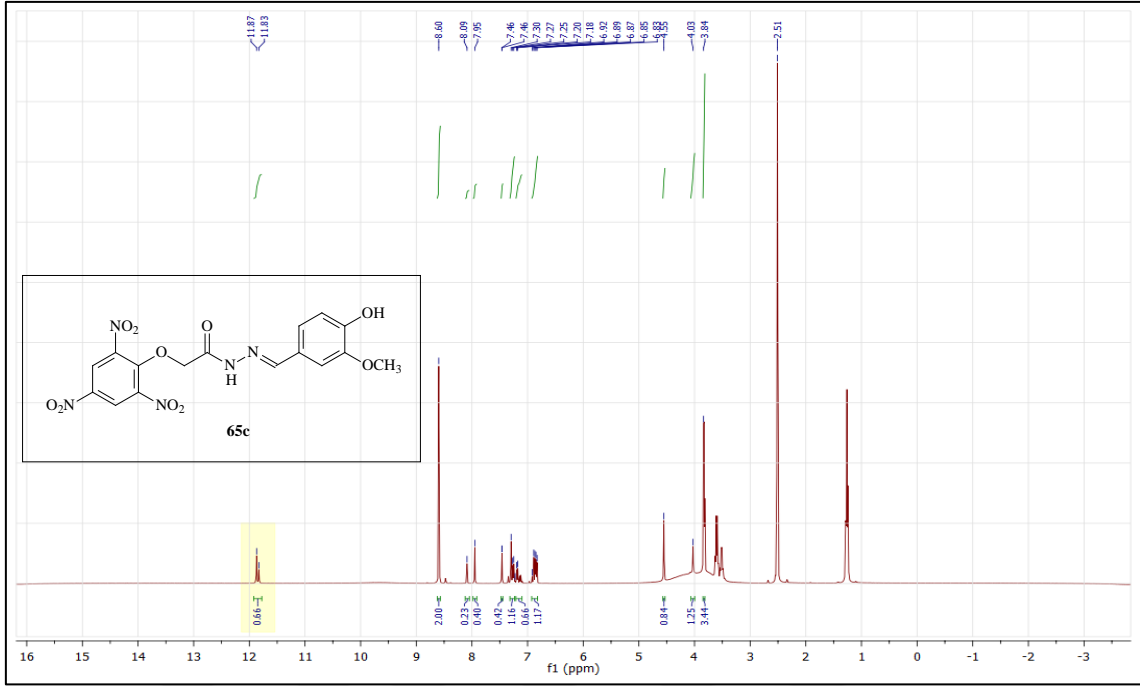
Ek Şekil 68. 65b No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



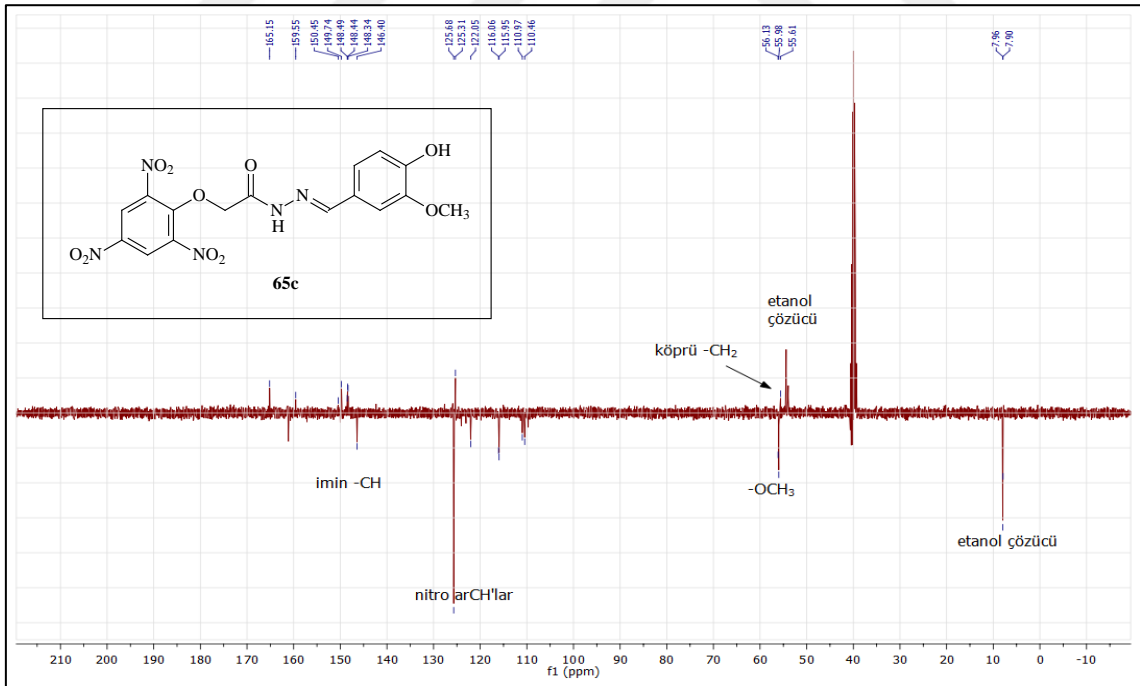
Ek Şekil 69. 65b No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



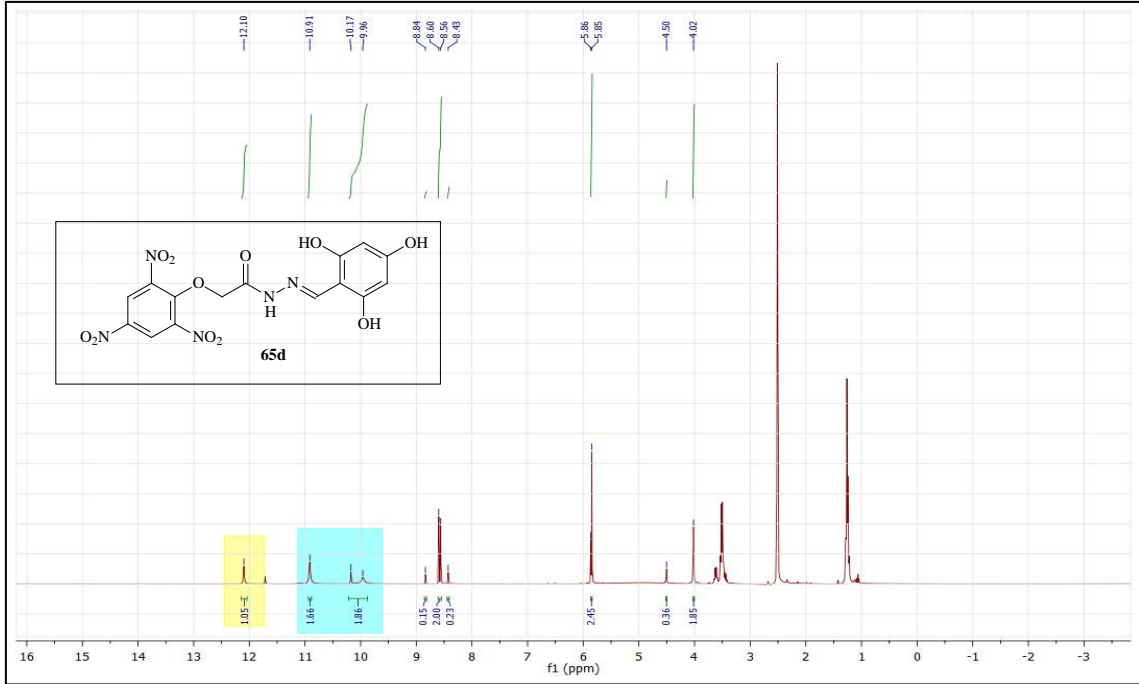
Ek Şekil 70. 65b No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



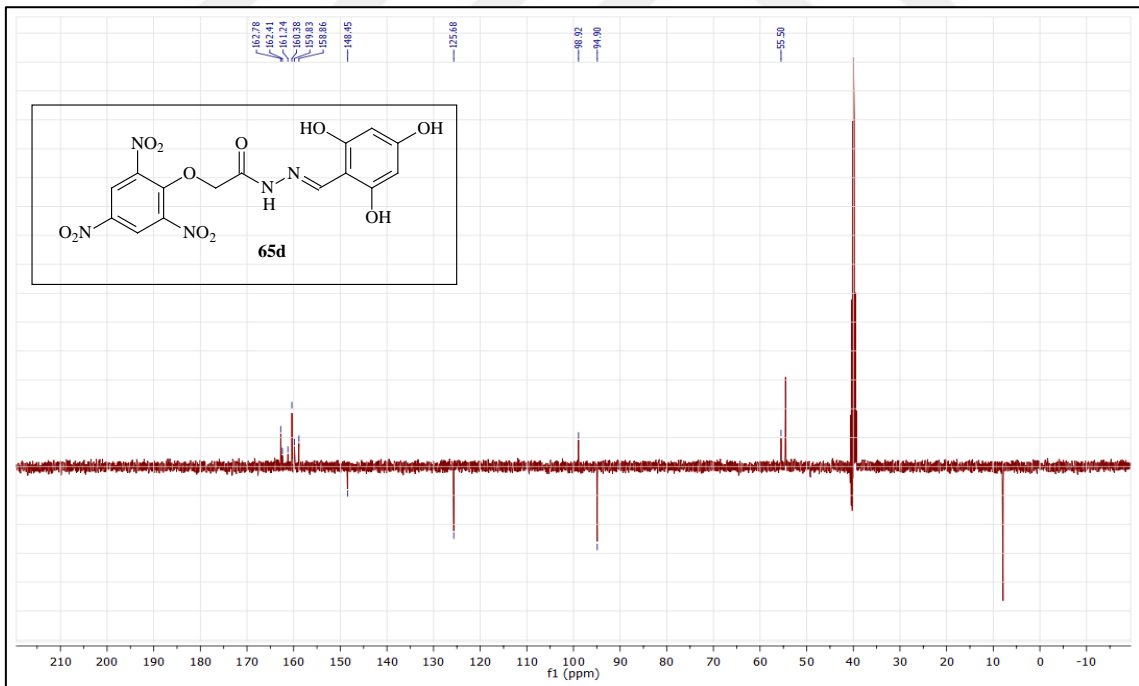
Ek Şekil 71. 65c No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



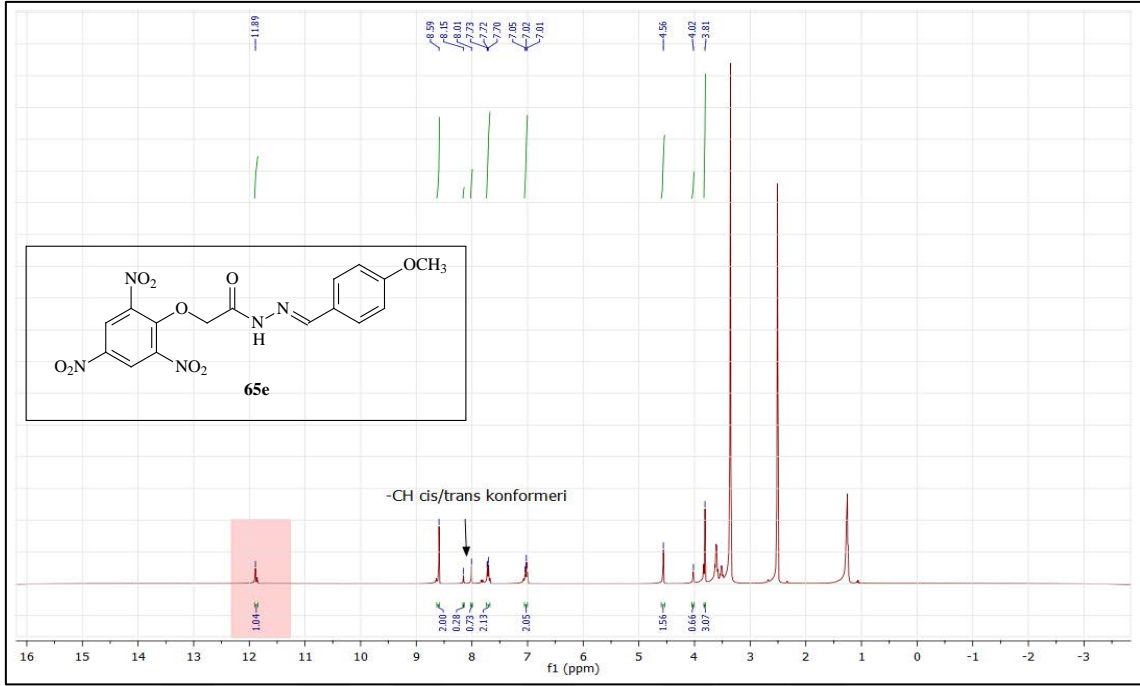
Ek Şekil 72. 65c No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



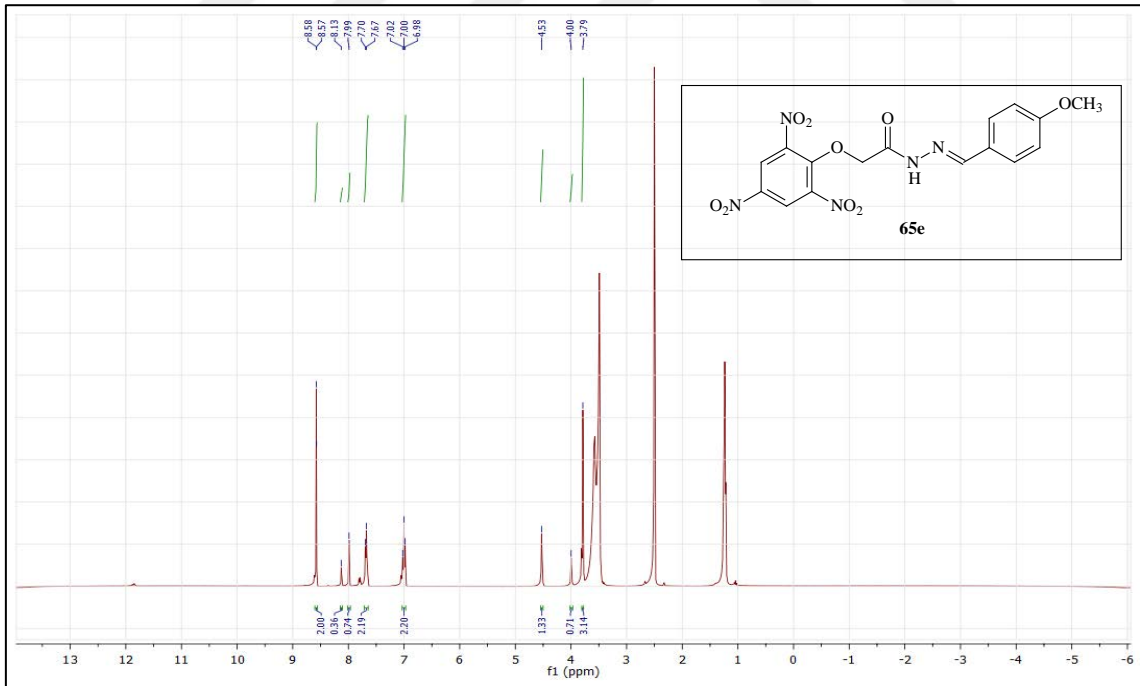
Ek Şekil 73. 65d No'lu Bileşiğin $^1\text{H NMR}$ Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



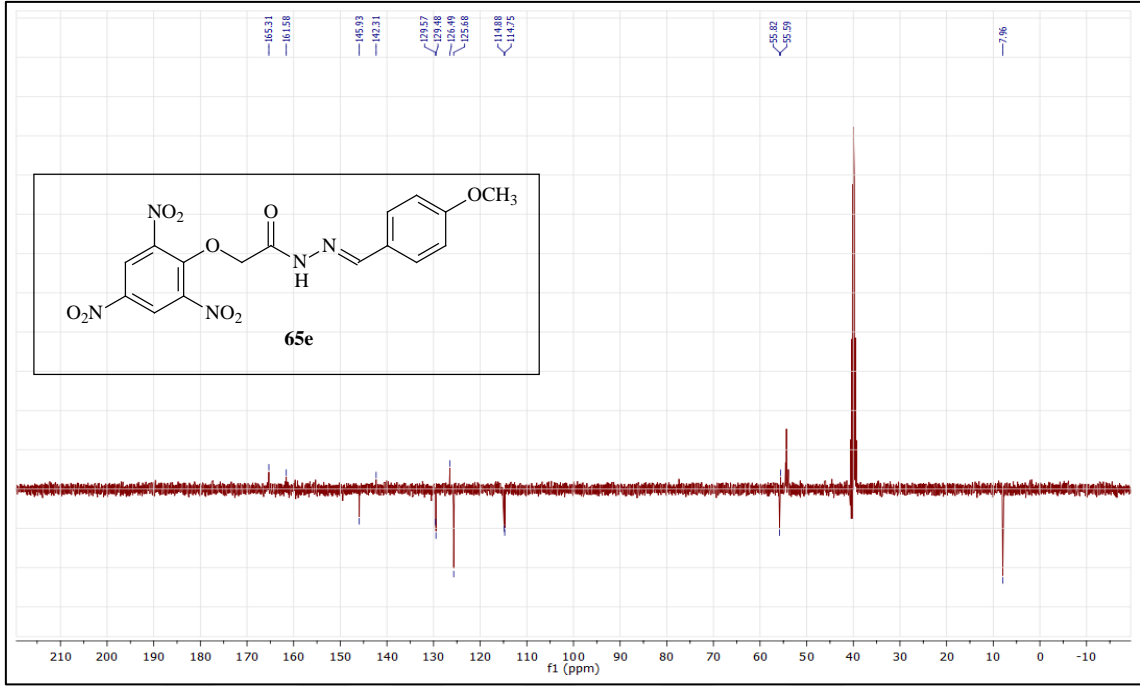
Ek Şekil 74. 65d No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



Ek Şekil 75. 65e No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



Ek Şekil 76. 65e No'lu Bileşiğin ^1H NMR-D $_2$ O Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



Ek Şekil 77. 65e No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

ÖZGEÇMİŞ

16.12.1993 yılında Trabzon'da doğdu. Lise eğitimini Trabzon Affan Kitapçioğlu Lisesinde 2011 yılında tamamladı. 2015 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünden Kimyager unvanı ile mezun oldu. 2016 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fatih Eğitim Fakültesinden pedagojik eğitim sertifikası ile Kimya Öğretmeni unvanı aldı. 2016 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalı, Organik Kimya alanında yüksek lisans öğrenimine başlayan Ebru TAFLAN orta derecede İngilizce bilmektedir.

