



**MOLEKÜL İÇİ NÜKLEOFİLİK SÜBSTİTÜSYON
REAKSİYONU İLE ALİFATİK 1,3,4-TİYADİAZOL-
2(3H)-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

**2020
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

Gözde AYDIN

**MOLEKÜL İÇİ NÜKLEOFİLİK SÜBSTİTÜSYON REAKSİYONU İLE
ALİFATİK 1,3,4-TİYADİAZOL-2(3H)-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

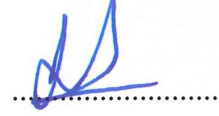
Gözde AYDIN

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

**KARABÜK
Ocak 2020**

Gözde AYDIN tarafından hazırlanan “MOLEKÜL İÇİ NÜKLEOFİLİK SÜBSTİTÜSYON REAKSİYONU İLE ALİFATİK 1,3,4-TİYADİAZOL-2(3H)-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Hakan TAHTACI
Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı



Bu çalışma, jürimiz tarafından Oy Birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 10/01/2020

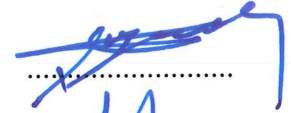
Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası


Başkan : Prof. Dr. Ahmet COŞKUN (NEÜ)



Üye : Prof. Dr. Şaban UYSAL (KBÜ)

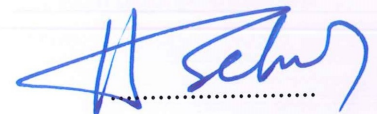


Üye : Doç. Dr. Hakan TAHTACI (KBÜ)



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

Prof. Dr. Hasan SOLMAZ
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü



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

Gözde AYDIN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MOLEKÜL İÇİ NÜKLEOFİLİK SÜBSTİTÜSYON REAKSİYONU İLE ALİFATİK 1,3,4-TİYADIAZOL-2(3H)-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Gözde AYDIN

Karabük Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Hakan TAHTACI

Ocak 2020, 102 sayfa

Bu tez çalışması kapsamında beklenmedik bir intramoleküler yerdeğiştirme (S_N1) ve sonrasında S_N2 tipi yerdeğiştirme reaksiyonları ile literatürde bulunmayan alifatik sübtitüe 1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on türevleri (**6-24**) %70'e varan verimlerle sentezlendi.

Bu amaç için öncelikle başlangıç maddesi olarak bir keton yapısında olan 1-(4-klorofenil)-2-((5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**3**) %88 verimle sentezlendi. Bu keton türevi 5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**1**) ile 2-bromo-1-(4-klorofenil)etanon (**2**)'un potasyum hidroksit (KOH) varlığındaki reaksiyonundan elde edildi.

İkinci basamakta sekonder bir alkol olan 1-(4-klorofenil)-2-((5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etanol (**4**) %82 verimle sentezlendi. Bu bileşik keton bileşiğinin (**3**) NaBH_4 ile etil alkol içerisinde indirgenmesi ile elde edildi.

Çalışmanın son basamağında hedef bileşikler olan 5-metil-3-alkil-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri (**6-24**) sentezlendi. Bu bileşikler sekonder alkolün sodyum hidrür (NaH) ile deprotonasyonu ve ardından beklenmedik bir intramoleküler yerdeğiştirme reaksiyonu ile ilginç bir reaksiyon mekanizması üzerinden sentezlendi.

Önerilen bu reaksiyon mekanizması; tiyadiazol halkasına ekzosiklik oksijen transferinin gerçekleştiği bir reaksiyon özelliği göstermektedir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları; çeşitli spektroskopik yöntemlerle (¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, kütle spektrometresi ve elementel analiz) aydınlatıldı.

Bu çalışmada literatürde bulunmayan 19 adet yeni alifatik 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevi bileşik, ilginç ve beklenmedik bir reaksiyon mekanizması üzerinden elde edildi.

Anahtar Sözcükler : Alifatik 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on, 1,3,4-tiyadiazol türevleri, intramoleküler nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu, ilginç mekanizma.

Bilim Kodu : 20114

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF ALIPHATIC 1,3,4- THIADIAZOLE-2(3*H*)-ON DERIVATIVES VIA INTRAMOLECULAR NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION REACTION

Gözde AYDIN

Karabük University
Institute of Graduate Programs
Department of Chemistry

Thesis Advisor:

Assoc. Prof. Dr. Hakan TAHTACI

January 2020, 102 pages

In this thesis study, aliphatic substituted 1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-one derivatives (**6-24**) were synthesized with a yield rate up to 70% by an unexpected intramolecular substitution (S_{Ni}) followed S_{N2} type nucleophilic substitution reactions.

For this purpose, 1-(4-chlorophenyl)-2-((5-methyl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)ethanone (**3**), which is ketone structure, was first synthesized with a yield rate of 88% as a starting material. This ketone derivative was obtained from the reaction of the 5-methyl-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (**1**) and 2-bromo-1-(4-chlorophenyl)ethanone (**2**) in the presence of potassium hydroxide.

In the second step, 1-(4-chlorophenyl)-2-((5-methyl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)ethanol, which is a secondary alcohol, (**4**) was synthesized with a yield rate of

82%. This compound was obtained by the reduction of the ketone compound (**3**) with NaBH₄ in the ethyl alcohol.

In the last step of the study, 5-methyl-3-alkyl-1,3,4-thiadiazole-2(3*H*)-on derivatives (**6-24**), which are the target compounds, were synthesized. These compounds were synthesized with the deprotonation of the secondary alcohol with sodium hydride (NaH) and then with an unexpected intramolecular substitution reaction.

The recommended reaction mechanism includes a reaction in which exocyclic oxygen is transferred to the thiadiazole ring.

The structures of the synthesized compounds were elucidated with various spectroscopic methods (¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, mass spectrometer and elemental analysis).

In this study, 19 new aliphatic 1,3,4-thiadiazole-2(3*H*)-on derivatives, which are not available in the literature, were obtained on an interesting and unexpected reaction mechanism.

Key Word : Aliphatic 1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-one; 1,3,4-thiadiazole derivatives; intramolecular nucleophilic substitution reaction; interesting mechanism.

Science Code : 20114

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleŐme sũresi boyunca sabrını, anlayıŐını, bilgisini, değerli fikirlerini, tecrũbelerini ve yardımlarını bir an olsun benden esirgemeyen, bana bu yolda durmaksızın destek olan, yanında çalıŐmaktan gurur ve onur duyduğum saygıdeğer danıŐman hocam Doç. Dr. Hakan TAHTACI'ya sonsuz saygı ve teŐekkũrlerimi sunarım.

Bu çalışmanın yapılabilmesi için gerekli imkãnların sağlanmasına katkıda bulunan Karabũk Őniversitesi Fen Fakũltesi Kimya Bũlũmũ'ndeki hocalarıma teŐekkũr ederim.

YaŐamım boyunca her daim maddi ve manevi sınırsız desteklerini eksik etmeyen kıymetli aileme de sonsuz sevgi, saygı ve Őukranlarımı sunarım.

Karabũk Őniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (Proje No: KBũBAP-18-YL-167)'na desteklerinden dolayı teŐekkũr ederim.

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| KABUL..... | ii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT..... | vi |
| TEŞEKKÜR..... | viii |
| İÇİNDEKİLER | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | xii |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | xvi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | xvii |
| | |
| BÖLÜM 1 | 1 |
| GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| | |
| BÖLÜM 2 | 3 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. HETEROSİKLİK BİLEŞİKLER HAKKINDA GENEL BİLGİ..... | 3 |
| 2.2. TİYADİAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİ | 4 |
| 2.2.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri | 4 |
| 2.3. 1,3,4-TİYADİAZOLLERİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ | 5 |
| 2.3.1. Açilhidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi..... | 6 |
| 2.3.1.1. Asit Hidrazitlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi | 6 |
| 2.3.1.2. Diaçilhidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi | 7 |
| 2.3.2. Tiyohidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi | 8 |
| 2.3.2.1. Tiyosemikarbazitlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi | 8 |
| 2.3.2.2. Tiyokarbazitlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi..... | 9 |
| 2.3.2.3. Ditiyokarbazitlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi..... | 10 |

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 2.3.2.4. Tiyohidrazitlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi | 10 |
| 2.3.2.5. Bitiyöreden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi | 10 |
| 2.3.3. 1,3,4-Oksadiazollerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi | 11 |
| 2.4. 1,3,4-TİYADİAZOLLERİN REAKTİVİTİLERİ VE SENTETİK UYGULAMALARI..... | 11 |
| 2.5. 1,3,4-TİYADİAZOL-2(3H)-ON TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ..... | 13 |
| BÖLÜM 3 | 16 |
| LİTERATÜR ARAŞTIRMASI | 16 |
| BÖLÜM 4 | 30 |
| DENEYSEL ÇALIŞMALAR | 30 |
| 4.1. 1-(4-KLOROFENİL)-2-((5-METİL-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)TİYO)ETANON BİLEŞİĞİNİN (3) SENTEZİ..... | 30 |
| 4.2. 1-(4-KLOROENİL)-2-((5-METİL-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)TİYO)ETANOL BİLEŞİĞİNİN (4) SENTEZİ | 31 |
| 4.3. ALİFATİK 1,3,4-TİYADİAZOL-2(3H)-ON TÜREVLERİNİN (6-24) GENEL SENTEZ YÖNTEMİ..... | 32 |
| 4.3.1. 3-Etil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (6) | 33 |
| 4.3.2. 5-Metil-3-propil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (7) | 33 |
| 4.3.3. 3-Bütil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (8)..... | 34 |
| 4.3.4. 5-Metil-3-pentil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (9) | 34 |
| 4.3.5. 3-Hekzil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (10) | 34 |
| 4.3.6. 3-Heptil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (11)..... | 35 |
| 4.3.7. 5-Metil-3-oktil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (12) | 35 |
| 4.3.8. 5-Metil-3-nonil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (13) | 36 |
| 4.3.9. 3-Dekil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (14) | 36 |
| 4.3.10. 5-Metil-3-undekil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (15) | 37 |
| 4.3.11. 3-Dodekil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (16) | 37 |
| 4.3.12. 5-Metil-3-tridekil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (17) | 38 |
| 4.3.13. 5-Metil-3-tetradekil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (18) | 38 |
| 4.3.14. 5-Metil-3-pentadekil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (19)..... | 39 |

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 4.3.15. 3-Hekzadekil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3 <i>H</i>)-on (20)..... | 39 |
| 4.3.16. 3-Allil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3 <i>H</i>)-on (21) | 40 |
| 4.3.17. 3-(Siklobütülmethyl)-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3 <i>H</i>)-on (22) | 40 |
| 4.3.18. 3-(Sikloheksilmetil)-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3 <i>H</i>)-on (23)..... | 41 |
| 4.3.19. 3-(2-Sikloheksiletil)-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3 <i>H</i>)-on (24) | 41 |
| | |
| BÖLÜM 5 | 42 |
| BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR..... | 42 |
| 5.1. MOLEKÜL İÇİ NÜKLEOFİLİK SÜBSTİTÜSYON REAKSİYONU İLE ALİFATİK 1,3,4-TİYADİAZOL-2(3 <i>H</i>)-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU | 42 |
| | |
| KAYNAKLAR | 50 |
| | |
| EK A. BİLEŞİKLERİN ¹ H NMR SPEKTRUMLARI | 54 |
| EK B. BİLEŞİKLERİN ¹³ C NMR SPEKTRUMLARI..... | 66 |
| EK C. BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI..... | 78 |
| EK D. BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI..... | 90 |
| | |
| ÖZGEÇMİŞ | 102 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| Şekil 2.1. Ticari olarak kullanılan heterosiklik bileşikler. | 4 |
| Şekil 2.2. Tiyadiazol'ün izomerleri..... | 5 |
| Şekil 2.3. Tiyohidrazinlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için genel gösterim..... | 6 |
| Şekil 2.4. Karboksilik asit ve asit hidrazitlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi | 7 |
| Şekil 2.5. Diaçilhidrazinlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi | 8 |
| Şekil 2.6. Tiyosemikarbazitlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyonlar..... | 9 |
| Şekil 2.7. Tiyokarbazitlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyonlar | 10 |
| Şekil 2.8. Ditiyokarbamatlardan 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyon | 10 |
| Şekil 2.9. Tiyohidrazitlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyon.... | 10 |
| Şekil 2.10. Bitiyöüreden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyon | 11 |
| Şekil 2.11. 1,3,4-Oksadiazollerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyon..... | 11 |
| Şekil 2.12. 1,3,4-Tiyadiazolün tautomerleşmesi..... | 12 |
| Şekil 2.13. 1,3,4-Tiyadiazollerin genel reaksiyonları | 13 |
| Şekil 2.14. Nikotin (1-5) ve izonikotin (6-10) türevli 1,3,4-tiyadiazol-2-(3 <i>H</i>)-on bileşikleri | 14 |
| Şekil 2.15. Benzotiyazol grubu içeren 1,3,4-tiyadiazol-2(3 <i>H</i>)-on türevleri | 14 |
| Şekil 2.16. Fenil sübtitüe (1-7) ve fenasil sübtitüe (8-13) 1,3,4-tiyadiazol -2(3 <i>H</i>)-on türevleri | 15 |
| Şekil 5.1. 5-Metil-3-alkil-1,3,4-tiyadiazol-2(3 <i>H</i>)-on türevleri (6-24)'nin sentezinde kullanılan sentetik yol. | 43 |
| Şekil 5.2. Hedef bileşiklerin (6-24) yapıları (verimler parantez içerisinde verilmiştir) | 44 |
| Şekil 5.3. Hedef bileşiklerin (6-24) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması.. | 45 |
| Şekil 5.4. Hedef bileşiklerin (6-24) oluşumu için kullanılan sentetik yol | 46 |
| Şekil Ek A.1. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (3)..... | 55 |
| Şekil Ek A.2. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (4)..... | 55 |
| Şekil Ek A.3. ¹ H NMR Exchange Spektrumu (CDCl ₃ + D ₂ O) (4) | 56 |
| Şekil Ek A.4. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (6)..... | 56 |

Sayfa

| | |
|--|----|
| Şekil Ek A.5. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (7)..... | 57 |
| Şekil Ek A.6. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (8)..... | 57 |
| Şekil Ek A.7. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (9)..... | 58 |
| Şekil Ek A.8. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (10)..... | 58 |
| Şekil Ek A.9. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (11)..... | 59 |
| Şekil Ek A.10. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (12)..... | 59 |
| Şekil Ek A.11. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (13)..... | 60 |
| Şekil Ek A.12. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (14)..... | 60 |
| Şekil Ek A.13. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (15)..... | 61 |
| Şekil Ek A.14. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (16)..... | 61 |
| Şekil Ek A.15. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (17)..... | 62 |
| Şekil Ek A.16. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (18)..... | 62 |
| Şekil Ek A.17. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (19)..... | 63 |
| Şekil Ek A.18. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (20)..... | 63 |
| Şekil Ek A.19. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (21)..... | 64 |
| Şekil Ek A.20. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (22)..... | 64 |
| Şekil Ek A.21. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (23)..... | 65 |
| Şekil Ek A.22. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (24)..... | 65 |
| Şekil Ek B.1. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (3)..... | 67 |
| Şekil Ek B.2. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (4)..... | 67 |
| Şekil Ek B.3. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (6)..... | 68 |
| Şekil Ek B.4. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (7)..... | 68 |
| Şekil Ek B.5. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (8)..... | 69 |
| Şekil Ek B.6. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (9)..... | 69 |
| Şekil Ek B.7. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (10)..... | 70 |
| Şekil Ek B.8. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (11)..... | 70 |
| Şekil Ek B.9. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (12)..... | 71 |
| Şekil Ek B.10. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (13)..... | 71 |
| Şekil Ek B.11. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (14)..... | 72 |
| Şekil Ek B.12. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (15)..... | 72 |
| Şekil Ek B.13. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (16)..... | 73 |
| Şekil Ek B.14. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (17)..... | 73 |

Sayfa

| | |
|---|----|
| Şekil Ek B.15. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (18) | 74 |
| Şekil Ek B.16. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (19) | 74 |
| Şekil Ek B.17. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (20) | 75 |
| Şekil Ek B.18. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (21) | 75 |
| Şekil Ek B.19. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (22) | 76 |
| Şekil Ek B.20. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (23) | 76 |
| Şekil Ek B.21. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (24) | 77 |
| Şekil Ek C.1. FT-IR spektrumu (3) | 79 |
| Şekil Ek C.2. FT-IR spektrumu (4) | 79 |
| Şekil Ek C.3. FT-IR spektrumu (6) | 80 |
| Şekil Ek C.4. FT-IR spektrumu (7) | 80 |
| Şekil Ek C.5. FT-IR spektrumu (8) | 81 |
| Şekil Ek C.6. FT-IR spektrumu (9) | 81 |
| Şekil Ek C.7. FT-IR spektrumu (10) | 82 |
| Şekil Ek C.8. FT-IR spektrumu (11) | 82 |
| Şekil Ek C.9. FT-IR spektrumu (12) | 83 |
| Şekil Ek C.10. FT-IR spektrumu (13) | 83 |
| Şekil Ek C.11. FT-IR spektrumu (14) | 84 |
| Şekil Ek C.12. FT-IR spektrumu (15) | 84 |
| Şekil Ek C.13. FT-IR spektrumu (16) | 85 |
| Şekil Ek C.14. FT-IR spektrumu (17) | 85 |
| Şekil Ek C.15. FT-IR spektrumu (18) | 86 |
| Şekil Ek C.16. FT-IR spektrumu (19) | 86 |
| Şekil Ek C.17. FT-IR spektrumu (20) | 87 |
| Şekil Ek C.18. FT-IR spektrumu (21) | 87 |
| Şekil Ek C.19. FT-IR spektrumu (22) | 88 |
| Şekil Ek C.20. FT-IR spektrumu (23) | 88 |
| Şekil Ek C.21. FT-IR spektrumu (24) | 89 |
| Şekil Ek D.1. Kütle spektrumu (3) | 91 |
| Şekil Ek D.2. Kütle spektrumu (4) | 91 |
| Şekil Ek D.3. Kütle spektrumu (6) | 92 |
| Şekil Ek D.4. Kütle spektrumu (7) | 92 |

| | <u>Sayfa</u> |
|--|---------------------|
| Şekil Ek D.5. Kütle spektrumu (8)..... | 93 |
| Şekil Ek D.6. Kütle spektrumu (9)..... | 93 |
| Şekil Ek D.7. Kütle spektrumu (10)..... | 94 |
| Şekil Ek D.8. Kütle spektrumu (11)..... | 94 |
| Şekil Ek D.9. Kütle spektrumu (12)..... | 95 |
| Şekil Ek D.10. Kütle spektrumu (13)..... | 95 |
| Şekil Ek D.11. Kütle spektrumu (14)..... | 96 |
| Şekil Ek D.12. Kütle spektrumu (15)..... | 96 |
| Şekil Ek D.13. Kütle spektrumu (16)..... | 97 |
| Şekil Ek D.14. Kütle spektrumu (17)..... | 97 |
| Şekil Ek D.15. Kütle spektrumu (18)..... | 98 |
| Şekil Ek D.16. Kütle spektrumu (19)..... | 98 |
| Şekil Ek D.17. Kütle spektrumu (20)..... | 99 |
| Şekil Ek D.18. Kütle spektrumu (21)..... | 99 |
| Şekil Ek D.19. Kütle spektrumu (22)..... | 100 |
| Şekil Ek D.20. Kütle spektrumu (23)..... | 100 |
| Şekil Ek D.21. Kütle spektrumu (24)..... | 101 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

| | | |
|---------------|--|----|
| Çizelge 3.1. | Schenone vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler | 16 |
| Çizelge 3.2. | Ra vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler | 17 |
| Çizelge 3.3. | Schenone vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler | 18 |
| Çizelge 3.4. | Bursavich vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler | 19 |
| Çizelge 3.5. | Polshettiwar ve Varma tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler . | 20 |
| Çizelge 3.6. | Yang vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler | 21 |
| Çizelge 3.7. | Alegaon vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler | 22 |
| Çizelge 3.8. | Zuo vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler | 23 |
| Çizelge 3.9. | Caggiano vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler | 24 |
| Çizelge 3.10. | Luo vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler | 25 |
| Çizelge 3.11. | Li vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler | 26 |
| Çizelge 3.12. | Revelant vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler | 27 |
| Çizelge 3.13. | Egorov vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler | 28 |
| Çizelge 3.14. | Tahtaci vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler..... | 29 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

| | |
|----------|--------------------|
| δ | : Kimyasal kayma |
| J | : Etkileşme sabiti |

KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| Ar | : Aril |
| COCl ₂ | : Fosgen |
| CS ₂ | : Karbon disülfür |
| DMF | : Dimetilformamid |
| EtOH | : Etil alkol |
| E ⁺ | : Elektrofil |
| EN | : Erime noktası |
| FT-IR | : Fourier dönüşümlü infrared spektrofotometre |
| Hz | : Hertz |
| KOH | : Potasyum hidroksit |
| MA | : Molekül ağırlığı |
| <i>m</i> -CPBA | : <i>m</i> -kloroperbenzoik asit |
| NaBH ₄ | : Sodyum borhidrür |
| NaOH | : Sodyum hidroksit |
| Na ₂ S ₂ O ₄ | : Sodyum sülfat |
| Nu | : Nükleofil |
| NMR | : Nükleer manyetik rezonans |
| PPO | : Protoporfirinojen oksidaz |
| PPM | : Parts per million (milyonda bir) |
| P ₂ O ₅ | : Fosfor pentaoksit |
| POCl ₃ | : Fosfor oksiklorür |

| | |
|------------------|--|
| R | : Alkil |
| SAR | : Structure-Activity Relationship (Yapı-Aktivite İlişkisi) |
| S _N i | : İntramoleküler nükleofilik süstitüsyon |
| NaH | : Sodyum hidrür |
| TEA | : Trietilamin |
| THF | : Tetrahidrofuran |
| TLC | : Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi) |

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Heterohalkalı yapılar içerisinde azot ve kükürt atomu içeren tiyadiazollerin, çeşitli biyolojik aktivite gösterdiği ve ilaç sektöründe çok fazla kullanılan bileşikler olduğu bilinmektedir.

Tiyadiazol ve bunlara farklı süstitüe grupların bağlanmasıyla elde edilecek tiyadiazol türevli bileşiklerde birçok biyolojik aktivite görülebilmektedir.

1,3,4-Tiyadiazol bileşiğinin ve bu bileşiklerin heterosiklik aromatik türevlerinin biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezlerinde sentetik ara geçiş ürünleri olarak kullanıldığı literatürdeki birçok çalışmada görülmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin ve türevlerinin inorganik kimyada da metal komplekslerinin sentezleri için kullanışlı ligant özellikleri taşıdıkları bilinmektedir. Bu yüzden bu tür bileşiklerin sentezleri, karakterizasyonları ve biyolojik aktivite özellikleri her geçen gün yoğun bir şekilde çalışılmaktadır.

Bu tez çalışmasında; literatürde bulunmayan 5-metil-3-alkil-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)on türevlerini daha önce sadece grubumuz tarafından yapılan bir yöntemle ve ilginç bir mekanizma üzerinden sentezlemek, elde edilen bu bileşikleri çeşitli analiz yöntemleriyle (¹H NMR, ¹³C NMR, FT IR, kütle spektrometresi ve elementel analiz) karakterize ederek literatüre yeni özellikte bileşikler kazandırmak amaçlanmaktadır.

Tez çalışmamız, genel olarak giriş ve amaç, hedef bileşikler hakkında genel bilgi, literatür araştırması, deneysel çalışmalar ve deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçların tartışılması olmak üzere beş temel bölümden oluşmaktadır.

Giriş bölümünde heterohalkalı bileşikler ve biyolojik aktiviteleri hakkında genel bilgiler verilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde 1,3,4-tiyadiazol ve bunların türevlerinin sentezleri, karakterizasyonları, biyolojik aktivite özellikleri gibi birçok konu üzerinde detaylı araştırmalara yer verilmiştir.

Çalışmanın üçüncü bölümünde literatürde bizim çalışmamıza benzer çalışmalar araştırılmış, hedef bileşikler ve bu bileşiklerden biyolojik aktivite gösteren çalışmalar detaylı bir şekilde incelenmiştir.

Çalışmanın dördüncü bölümünde deneysel çalışmalar ve deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen spektral veriler detaylı bir şekilde sunulmuştur.

Çalışmanın son bölümünde reaksiyonlar, reaksiyon mekanizmaları ve spektral verilerden elde edilen sonuçlar ayrıntılı bir şekilde verilmiş ve bu elde edilen sonuçlar tartışılmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

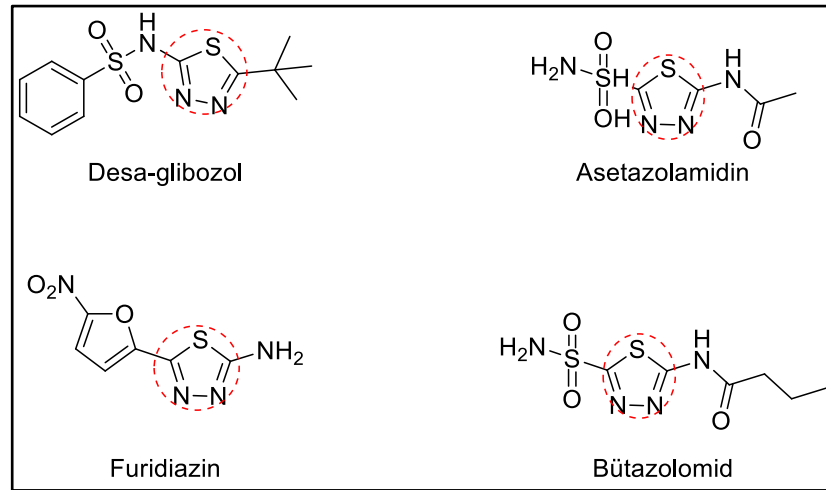
2.1. HETEROSİKLİK BİLEŞİKLER HAKKINDA GENEL BİLGİ

Karbon ve hidrojen atomlarının dışında, oksijen, kükürt ve azot gibi heteroatomlardan birini veya birkaç tanesini içeren ve en fazla konjüge çifte bağa sahip halkalı yapılar heterosiklik bileşikler olarak adlandırılır [1]. Heterosiklik bileşikler genel olarak; antibakteriyel, antifungal, antimikrobiyal vb. gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteler sergileyen biyolojik olarak aktif gruplardır. Özellikle azot ve kükürt gibi heteroatomlar taşıyan heterosiklik bileşikler (azol türevleri) elektron çekici-verici gruplarının varlığı sayesinde enzimlerin uygun kısımlarına kolayca bağlanabilen bileşiklerdir ve bu bileşikler ilaç kimyasında önemli bir yere sahiptir [2].

Heterosiklik bileşikler arasında bir azol türevi olan tiyadiazol ve türevleri, geniş spektrumlu biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı ilaç kimyasında çokça kullanılmaktadır. Bir kükürt atomu ve iki azot atomu içeren beşli heterohalkalar “tiyadiazoller” olarak adlandırılır.

Tiyadiazol ve türevlerinin sentezi ve çeşitli alanlarda uygulamaları; antifungal, antibakteriyel, antimikrobiyal, antitüberküloz, antienflamatuar, analjezik ve daha birçok biyolojik aktivitelere sahip olmalarından dolayı, biyoaktif ürünlerin sentezlerinde ara geçiş ürünleri olarak ve hedef bileşiklerin sentezlerinde çokça kullanılmaktadır. Biyolojik aktivitelerinin yanı sıra yine tiyadiazol türevli bileşikler, tarım alanında zararlı bitki öldürücü (herbisit) ve mikroorganizma öldürücü (pestisit) olarak da kullanılmaktadır. Azot (N) ve kükürt (S) atomları içeren bu bileşikler diğer moleküllerle kolayca köprü oluşturabilirler ya da birkaç metal iyonu ile koordine olabilirler [3]. Bu tiyadiazol türevli bileşikler arasında ticari olarak da günümüzde

kullanılan birçok bileşik bulunmaktadır. Ticari olarak kullanılan ve yapısında 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren bazı heterosiklik bileşiklere desa-glibozol (antidiabetik), asetazolamidin (göz tansiyonu için), furidiazin (antimikrobiyal) ve bütazolomid (diüretik) örnek olarak verilebilir [3]. Şekil 2.1’de ticari olarak kullanılan ve yapısında 1,3,4-tiyadiazol halkası bulunduran heterosiklik bileşiklere çeşitli örnekler gösterilmiştir.

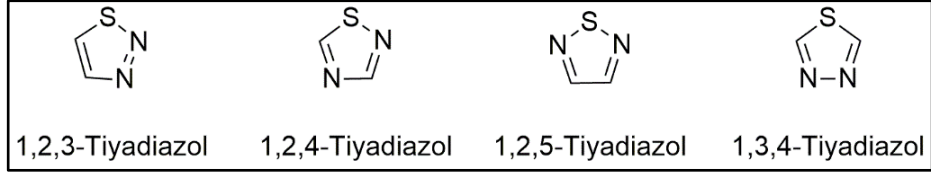


Şekil 2.1. Heterosiklik yapıların ticari kullanım şekilleri.

2.2. TİYADİAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİ

2.2.1. Yapısı Ve Karakteristik Özellikleri

Tiyadiazol, molekül formülü $C_2H_2N_2S$ olan aromatik bir yapıya sahip heterosiklik bileşikler sınıfının beş üyeli bir grubudur. Yapısındaki elektron donör (-S) ve elektron akseptör (-C=N) gruplara bağlı olarak, tiyadiazoller ve türevleri; ilaç kimyası, malzeme bilimi ve organik sentezlerde oldukça fazla kullanılan bileşikler olarak bilinmektedir [3,4]. Tiyadiazol bileşiğinin doğada 1,2,3-tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol olmak üzere 4 izomeri vardır [5]. 1,3,4-Tiyadiazol ve türevlerinin 2' ve 5' pozisyonlarının nükleofilik süsbitüsyon reaksiyonlarına karşı oldukça aktif olmasından dolayı, bu bileşiklerin sentezleri özellikle son yıllarda ilgi odağı haline gelmiştir [6-9]. Aromatik yapıya sahip bu bileşiklerin yıllardır birçok biyolojik aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Tiyadiazol bileşiğinin dört izomeri Şekil 2.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Tiyadiazol'ün izomerleri.

Bu izomerler arasında en çok biyolojik aktiviteye sahip bileşikler 1,3,4-tiyadiazoller olarak bilinmektedir. Bu nedenlerden dolayı ve de bizim çalışmamızda hedef bileşikler olmasından dolayı 1,3,4-tiyadiazoller ve türevleri çalışmamızda ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiştir.

1,3,4-Tiyadiazol kaynama noktası 203 °C, erime noktası 45 °C olan aromatik karaktere sahip renksiz bir maddedir. Tiyadiazolün yapısında bulunan iki elektronlu donör nitrojen sistemi ($-N=C-S$), sülfür atomu ve hidrojen bağlayıcı alan, kararlılığı sağlayan ve büyük oranda biyolojik aktiviteden sorumlu olan kısım olarak bilinir [10-12].

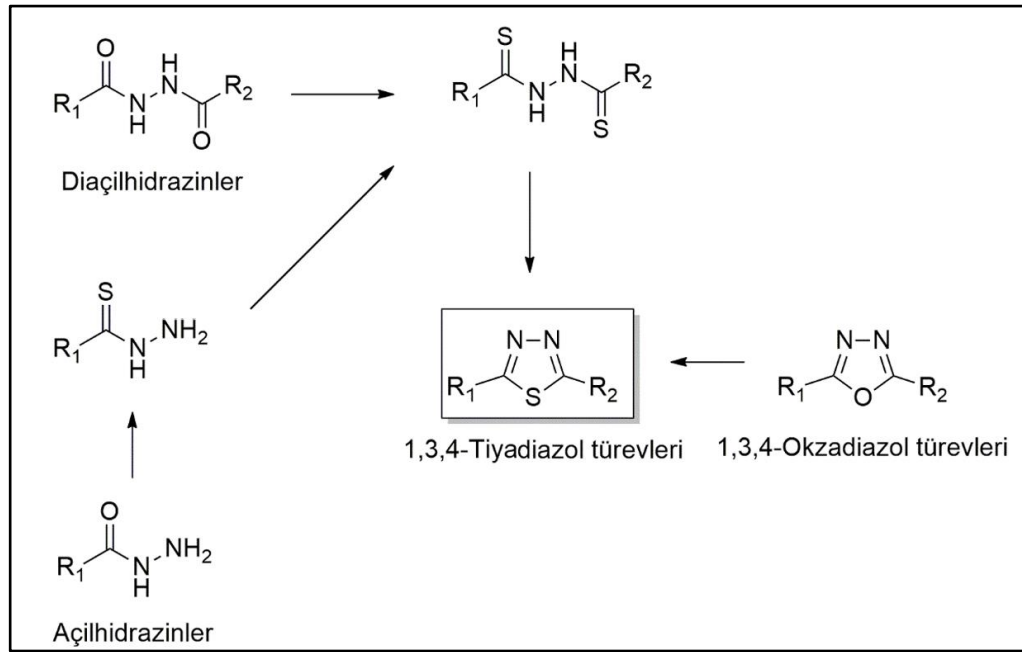
1,3,4-Tiyadiazollerin yapısında bulunan azot ve kükürt atomları, termal özelliklere katkıda bulunarak iletkenlikte önemli bir rol oynar. Elektrik iletkenlikleri sayesinde 1,3,4,-tiyadiazoller ve onların türevleri polimer endüstrisinde de yarı iletkenlik ve kaplama için kullanılmaktadır [13].

2.3. 1,3,4-TİYADİAZOLLERİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

1,3,4-Tiyadiazol kimyasının gelişimi, 19. yüzyılın sonlarında fenilhidrazin ve hidrazin bileşiklerinin keşfi ile bağlantılıdır. 1,3,4-Tiyadiazol halkası; bir kükürt atomu ve iki azot atomu içeren heterosiklik aromatik bir bileşiktir. Azot atomları, indüktif olarak elektron çekme özelliği sayesinde karbon atomları üzerindeki elektron yoğunluğunu düşürmektedir.

Özellikle yapısında flor, klor ve brom gibi halojen bulunduran 1,3,4-tiyadiazoller ve türevleri, nükleofillerle reaksiyona girme kapasitesi yüksek olan ve başka türevlerin sentezlerinde ara ürün olarak görev yapan bileşiklerdir. 1,3,4-Tiyadiazoller ve

türevlerinin sentezi için birçok yöntem bilinmektedir. Daha çok bu bileşiklerin sentezi *N,N'*-diaçilhidrazinler ve monoaçilhidrazinler içeren bileşiklerin siklasyonlarından ya da 1,3,4-okzadiazollerin dönüşümlerinden elde edilir. Bunun yanında tiyosemikarbazitler, tiyokarbazitler, ditiyokarbazitler, tiyoaçilhidrazinler ve bitiyöre içeren tiyohidrazinlerden de sentezlenebilir. Bu sentezler Şekil 2.3'de özetlenmiştir [14]. Bu sentezler aşağıda detaylı bir şekilde ele alınmıştır.



Şekil 2.3. Tiyohidrazinlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için genel gösterim.

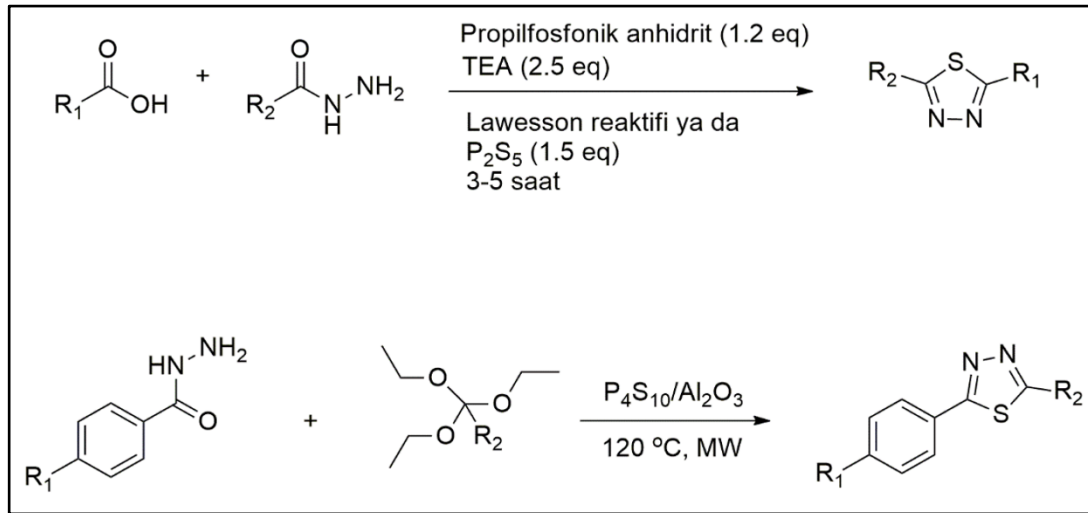
2.3.1. Açilhidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi

Şekil 2.3'de gösterildiği gibi 1,3,4-tiyadiazoller 1,4-dikarbonil veya açil bileşiklerinin difosfor pentasülfür (P_2S_5) ve Lawesson reaktifi gibi fosfor-sülfür reaktifleri sayesinde sülfürleme yoluyla hazırlanabilir. Ancak bu reaksiyonların şartlarının zor olması ve yan ürünlerin çok fazla oluşmasından dolayı çok kullanılan ve tercih edilen bir yöntem değildir [14].

2.3.1.1. Asit Hidrazitlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi

Bu yöntemde one-pot sentez yöntemi ile (tek kap içerisine tüm reaktiflerin aynı anda eklenmesi) karboksilik asitlerden propilfosfonik anhidrit (hem kenetlenme hem de

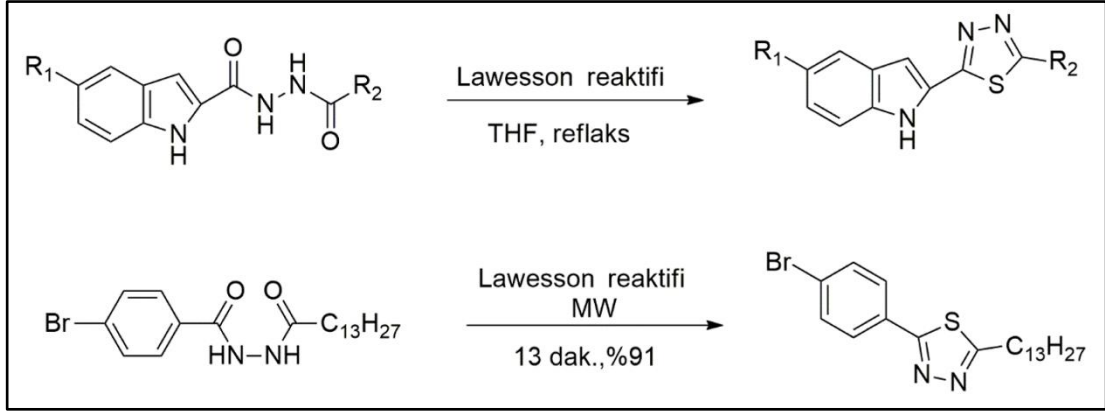
siklodehidrasyon reaktifi olarak kullanılır) reaktifi kullanarak 1,3,4-tiyadiazoller tek bir reaksiyon kabı üzerinden sentezlenebilir. Çoğu durumda, bu reaksiyon yüksek verimle ve geniş fonksiyonel grup toleransı ile gerçekleşir. Bu yöntemin en büyük avantajı ve çokça kullanılan bir yöntem olarak bilinmesinin sebebi budur [14]. Karboksilik asit ve asit hidrazitlerden direkt olarak 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi Şekil 2.4’de gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Karboksilik asit ve asit hidrazitlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi.

2.3.1.2. Diaçilhidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi

N,N-diaçilhidrazinlerin siklizasyonu ile 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi çok yaygın ve uygun olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem fosfor pentasülfür ya da Lawesson reaktifi ile ve çözücü olarak da DMF, CH₂Cl₂, THF, dioksan gibi çözücüler ile birçok sentezde kullanılmaktadır [15]. Bunun yanında mikrodalga yöntemi ile çözücüsüz olarak da bazı sentezlerde kullanılmaktadır. Diaçil türevlerinin de Lawesson reaktifi ile sülfürlenmesi oksidatif siklizasyona neden olmakta ve bunun sonucunda indol grubu içeren 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi yüksek verimlerle gerçekleşebilmektedir [16]. Diaçilhidrazinlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyon Şekil 2.5’de gösterilmiştir.



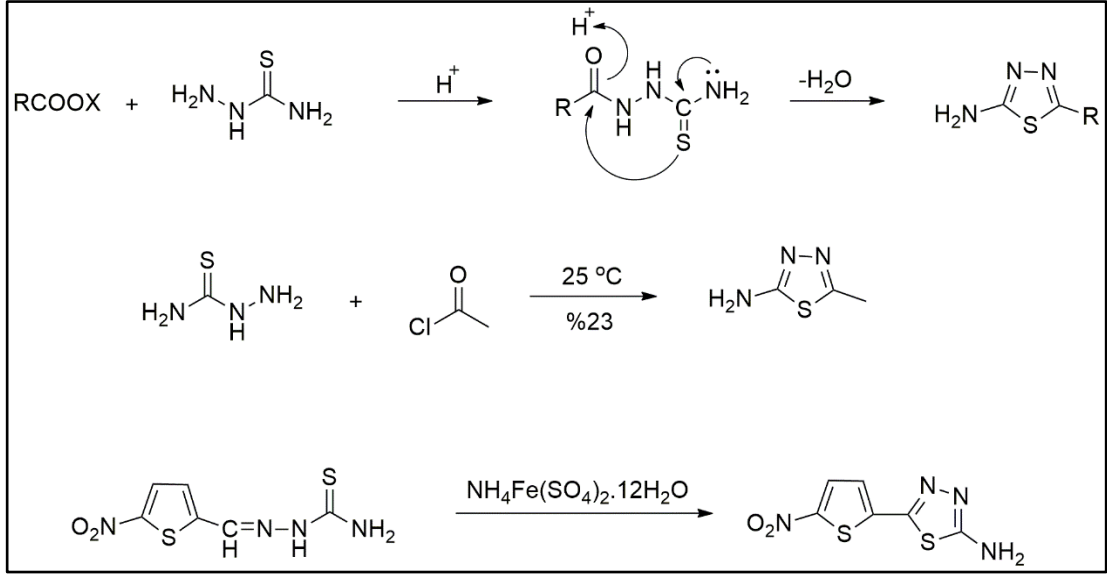
Şekil 2.5. Diaçilhidrazinlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi.

2.3.2. Tiyohidrazinlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi

1,3,4-Tiyadiazoller, tiyohidrazinler ya da türevlerinin siklizasyonu ile sentezlenebilirler. Tiyohidrazinler ve türevlerinin her türü geniş bir reaktivite ve biyolojik aktiviteye sahip süstitüe 1,3,4-tiyadiazollerin sentezinde çokça kullanılmaktadır. Bu kısımda tiyohidrazinler; tiyosemikarbazitler, tiyokarbazitler, ditiyokarbazitler, tiyoaçilhidrazinler ve bitiyöürelere olarak aşağıda detaylı bir şekilde ele alınmıştır [14].

2.3.2.1. Tiyosemikarbazitlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi

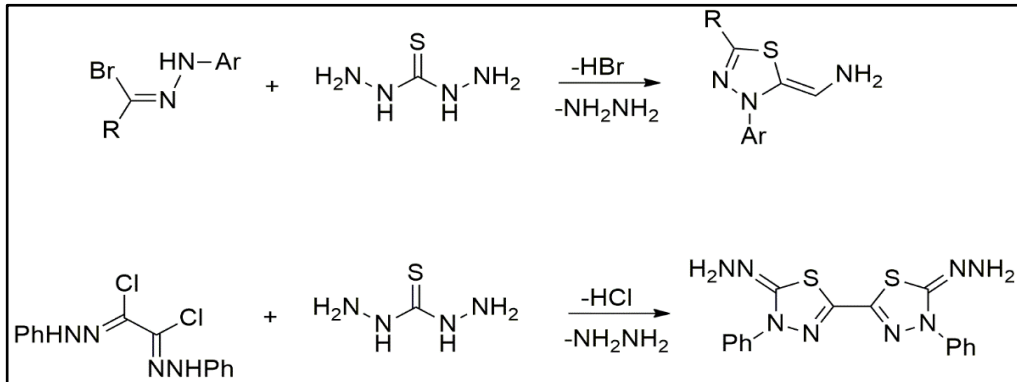
1,3,4-Tiyadiazollerin ve türevlerinin birçok sentezi, tiyosemikarbazitlerden, süstitüe tiyosemikarbazitlerden ve tiyosemikarbazonlar üzerinden yapılmaktadır. Tiyosemikarbazitlerin veya süstitüe tiyosemikarbazitlerin siklizasyonu ile 1,3,4-tiyadiazol ve türevlerinin sentezlerinde, bir ara basamak bileşiği olan 2-amino-1,3,4-tiyadiazoller ve türevleri elde edilir [14,17-19]. Tiyosemikarbazitlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyonlar Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Tiyosemikarbazitlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyonlar.

2.3.2.2. Tiyokarbazitlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi

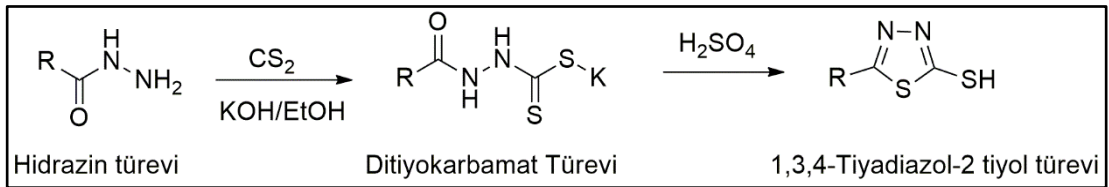
Tiyokarbazitler (karbonotioik dihidrazinler olarak da adlandırılır) ve onun türevlerinden 1,3,4-tiyadiazollerin eldesi, tiyosemikarbazitlerden 1,3,4-tiyadiazoller ve türevlerinin sentezlenmesine benzer bir mekanizma üzerinden yürümektedir. Tek fark 1,3,4-tiyadiazol halkası üzerinde bulunan sübstitüentten gelmektedir. 1,3,4-Tiyadiazol-2-il hidrazonları veya hidrazinleri hazırlamak için tiyokarbazitler kullanılmaktadır. Karbonotioik dihidrazinin uygun hidrazonoil halojenür ile reaksiyonu sonucunda 1,3,4-tiyadiazoller sentezlenmektedir [20,21]. Tiyokarbazitlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyonlar Şekil 2.7’de gösterilmiştir.



Şekil 2.7. Tiyokarbazitlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyonlar.

2.3.2.3. Ditiyokarbamatlardan 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi

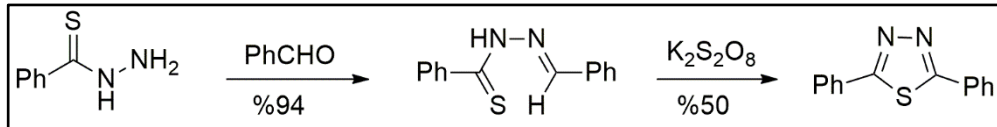
Kükürt kaynaklı bir reaktif olan karbon disülfür (CS_2) ile hidrazinler, hidrazonlar, tiyosemikarbazitler veya genellikle tiyoaçilhidrazinler ile bazik koşullar altında reaksiyona girmesiyle ditiyokarbamatlar elde edilirler. Ardından, ditiyokarbamatların derişik sülfürik asit ile muamelesiyle siklodehidrasyon reaksiyonu sonucunda 2-tiyol/tiyon 1,3,4-tiyadiazoller sentezlenebilmektedir [22, 23]. Ditiyokarbamatlardan 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyon Şekil 2.8’de gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Ditiyokarbamatlardan 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyon.

2.3.2.4. Tiyohidrazitlerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi

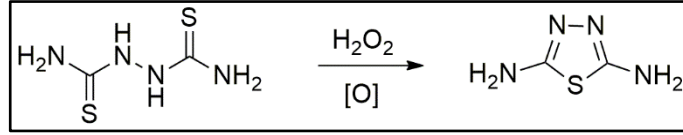
Tiyohidrazinler, tiyosemikarbazitlere kimyasal olarak çok benzerdir; tek fark α -amino grubunun eksikliğidir. Bunun için tiyohidrazinlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi tiyosemikarbazitlerin mekanizması ile aynı olarak yürümektedir [24]. Tiyohidrazitlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyon Şekil 2.9’da verilmiştir.



Şekil 2.9. Tiyohidrazitlerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyon.

2.3.2.5. Bitiyöüreden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi

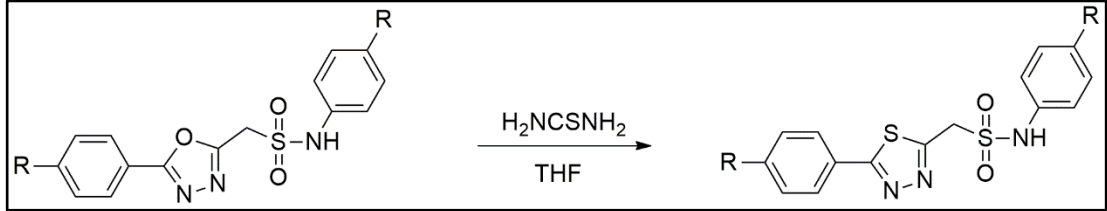
Yükseltgenme reaksiyonları ile bitiyöüreden 1,5-diamino-1,3,4-tiyadiazol bileşigi sentezlenebilmektedir. Bu reaksiyonlarda hidrojen peroksit (H_2O_2) yükseltgen olarak kullanılmaktadır. Hidrojen peroksitin konsantrasyonu %20 civarı olduğu durumlarda ürünün en yüksek verimle elde edildiği rapor edilmiştir [25]. Bitiyöüreden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyon Şekil 2.10’da verilmiştir.



Şekil 2.10. Bitiyüreden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyon.

2.3.3. 1,3,4-Oksadiazollerden 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi

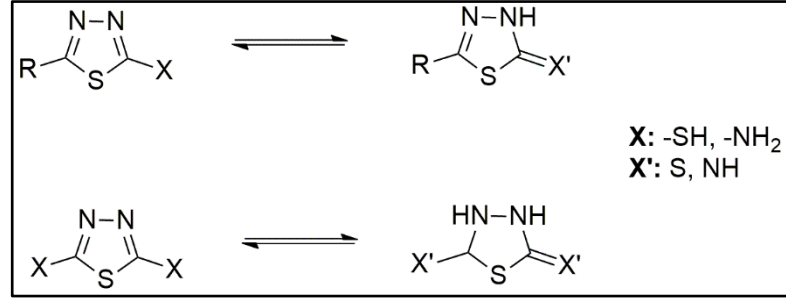
1,3,4-Oksadiazollerin THF ortamında tiyüre ile olan reaksiyonu sonucunda basit bir reaksiyonla ve yüksek verimlerle 1,3,4-tiyadiazollerin sentezlenebildiği rapor edilmiştir [26]. 1,3,4-Oksadiazollerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyon Şekil 2.11’de verilmiştir.



Şekil 2.11. 1,3,4-Oksadiazollerden 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için örnek reaksiyon.

2.4. 1,3,4-TİYADİAZOLLERİN REAKTİVİTELERİ VE SENTETİK UYGULAMALARI

Çoğu azol türevlerinde olduğu gibi, tiyadiazoller de ekstra heteroatomların indüktif etkileri nedeniyle çok zayıf bazlardır. Sübstitüe olmayan (unsübstitüe) 1,3,4-tiyadiazol halkası iyi bir aromatik yapıya sahiptir ve bu yüzden karbon atomu üzerinde nükleofilik ve elektrofilik yer değiştirme reaksiyonları olmamaktadır. Ancak sübstitüe 1,3,4-tiyadiazol türevleri iyi ayrılan bir gruba sahipse karbon atomu üzerinde bu reaksiyonlar kolayca gerçekleşebilir [27,28]. Halkadaki azot atomlarının tautomerleşmesine bağlı olarak (Şekil 2.12) C2 ve C5 pozisyonlarında elektrofilik saldırı gerçekleşebilir ve bu sayede 1,3,4-tiyadiazolyum tuzları ve 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri kolayca elde edilebilir [14].

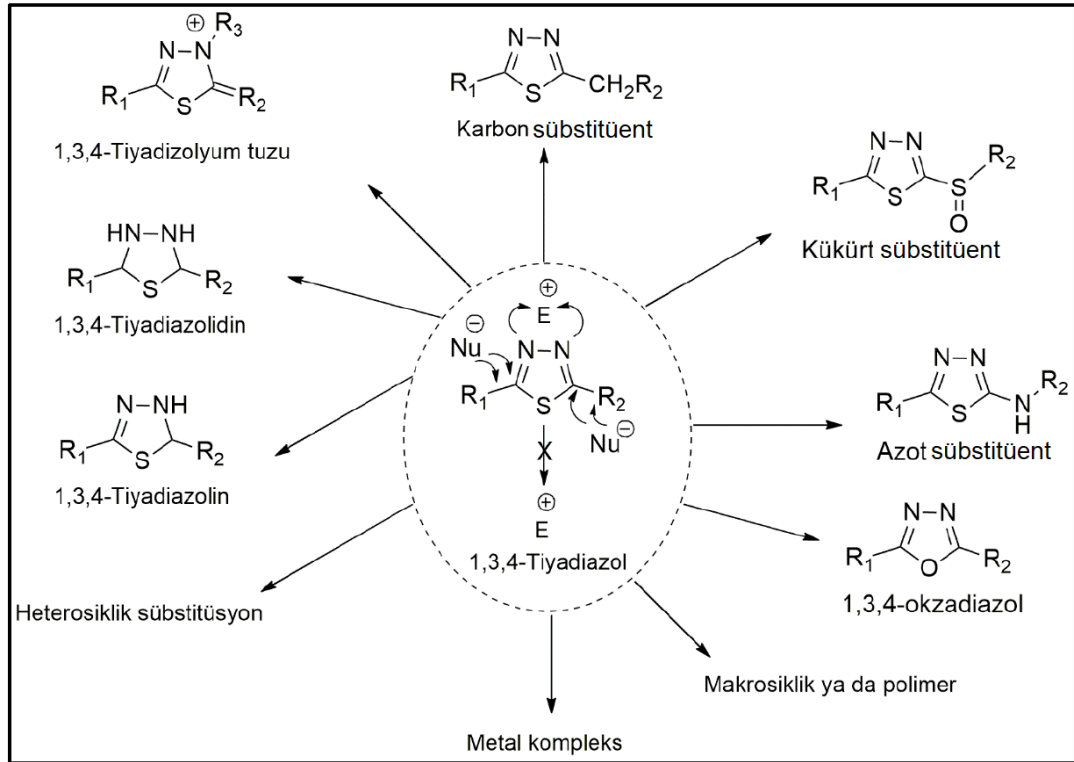


Şekil 2.12. 1,3,4-Tiyadiazolün tautomerleşmesi.

Halkadaki kükürt atomlarına elektrofilik saldırı nadiren görülür. Bu durum 1,3,4-tiyadiazol halkasındaki azot atomları üzerinde lokalize olmuş nükleofilik merkezden ve C=N bağının karbonu üzerindeki elektrofilik merkezden kaynaklanır ve bu da tiyadiazollerin reaktivitesini önemli ölçüde etkiler. Tiyadiazol halkası hedef bileşiğin yapısına bağlı olarak korunabilir ya da değiştirilebilir [14]. Molekül içi yeniden düzenleme veya azot atomları üzerindeki bir elektrofilik sübstitüent 1,3,4-tiyadiazolin ve 1,3,4-tiyadiazolidin yapılarının oluşmasına neden olabilir. Azot atomu üzerinde protonasyon, alkilasyon ya da açılasyon durumları sayesinde tiyadiazolinyum tuzları ve 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri sentezlenebilmektedir.

Halkadaki azot atomlarının, 2' ya da 5' pozisyonlarındaki tiyon-tiyol ya da amin-imin tautomerik dengesine bağlı olarak elektrofilik reaksiyonların hızları ve dengeleri değişmektedir. Dolayısıyla, 1,3,4-tiyadiazoller, çeşitli bileşiklerin sentezi için çok yönlü reaktiflerdir.

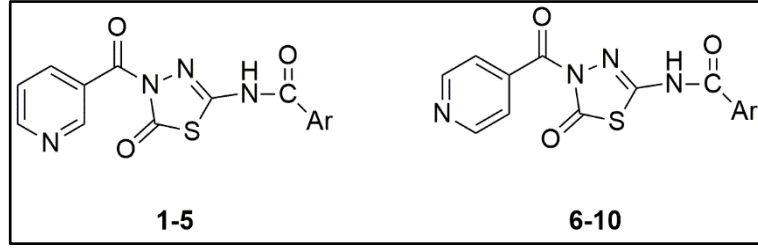
Sübstitüe olamayan (unsübstitüe) tiyadiazol halkası üzerinde elektrofilik atak nadiren gerçekleşir. Ancak 1,3,4-tiyadiazol halkasına bir sübstitüent eklendiğinde elektrofilik atak gerçekleşebilir. Halkadaki karbon atomuna nükleofilik saldırı, halkadaki elektron eksikliğinden dolayı (halkadaki elektron çekici gruplardan kaynaklanır) kolayca yapılabilir. 1,3,4-Tiyadiazollerin genel reaksiyonlarının gösterimi Şekil 2.13'de verilmiştir [14].



Şekil 2.13. 1,3,4-Tiyadiazollerin genel reaksiyonları.

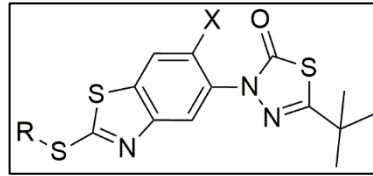
2.5. 1,3,4-TİYADİAZOL-2(3H)-ON TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

Birçok kimyasal ve biyokimyasal uygulama alanları olan 1,3,4-tiyadiazol ve türevlerinin yukarıda da bahsedildiği gibi çeşitli sentez yöntemleri vardır. Ancak bu çalışma kapsamında sentezlediğimiz “1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on” çekirdeğini ihtiva eden bileşiklere literatürde çok az çalışmada rastlanmıştır. Bu araştırmalarda “1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on” çekirdeğini bulunduran yapılar bilinen klasik yöntemlerle ve düşük verimlerle sentezlenmiştir [29,30]. Bu çalışmalardan birisinde öncelikle açiltiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşiklerden sodyum asetat ortamında fosgen gazı ile birlikte çözücü olarak tetrahidrofur (THF) kullanılarak hedef bileşikler olan nikotin ve izonikotin sübtitüe 1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on türevleri sentezlenmiştir [29]. Sentezlenen hedef bileşikler Şekil 2.14’de verilmiştir.



Şekil 2.14. Nikotin (1-5) ve izonikotin (6-10) türevli 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on bileşikleri.

Diğer bir çalışmada ise benzotiyazol grubu içeren 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri sentezlenmiştir. Bunun için ilk olarak anilin türevlerinin fenilhidrazin hidroklorür türevleri ile reaksiyonundan *N'*-fenilpivalohidrazin türevleri sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşikler fosfor pentasülfür ile muamele edilerek 2,2-dimetil-*N'*-fenilpropanthidrazin türevleri elde edilmiştir. Bu basamaktan sonra bu türevler fosgen gazı (COCl₂) ile etkileştirilerek 5-(*tert*-bütil)-3-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri elde edilmiştir. Bundan sonra halka kapanma reaksiyonları neticesinde hedef bileşikler olan ve benzotiyazol grubu içeren 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri sentezlenmiştir [30]. Sentezlenen hedef bileşikler Şekil 2.15’de verilmiştir.

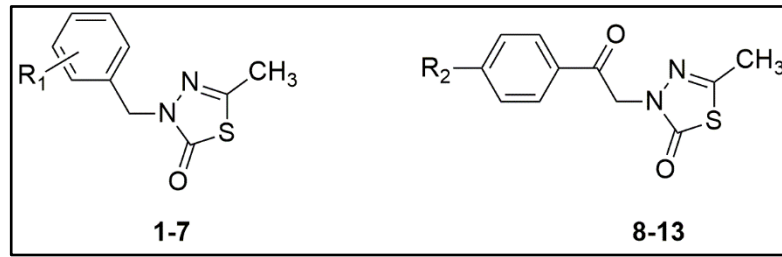


Şekil 2.15. Benzotiyazol grubu içeren 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri.

Bu iki çalışmada da son basamakta fosgen gazı (COCl₂) kullanılmış ve hedef bileşikler benzer reaksiyon metodolojisi üzerinden sentezlenmiştir. Fosgen tarım sektöründe herbisit ve pestisit olarak kullanılmasının yanında, endüstride de plastik üretiminde kullanılan zehirli ve çok toksik bir gazdır. Bu gazın eski yıllarda savaşlarda öldürücü ve boğucu bir madde olarak da kullanılan zehirli kimyasallar sınıfında olduğu bilinmektedir.

1,3,4-Tiyadiazol-2(3*H*)-on” çekirdeğini ihtiva eden bileşiklerin diğer sentez yöntemi de Tahtacı vd. tarafından yapılan bir çalışma ile geliştirilmiştir. Bu sentez yönteminde ilk olarak 5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyolün fenasil bromür türevleri ile KOH

varlığında reaksiyonundan keton türevleri elde edilmiştir. Daha sonra bu keton türevlerinin NaBH_4 ile indirgenmesinden sekonder alkol türevleri sentezlenmiştir. Son olarak da bu sekonder alkol türevlerinin çeşitli benzil halojenür ya da fenasil bromür türevleriyle olan reaksiyonlarından beklenmedik bir reaksiyon mekanizmasıyla ($\text{S}_{\text{N}}1$ tipi molekül içi nükleofilik süstitüsyon) hedef bileşikler olan 5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on çekirdeği içeren türevler sentezlenmiştir. Bu sentez yöntemi basit, uygulanabilir ve fosgen gazı gibi zehirli bir gazın kullanılmadığı yeni bir yöntem olarak rapor edilmiştir [31]. Sentezlenen hedef bileşikler Şekil 2.16’da verilmiştir.



Şekil 2.16. Fenil süstitüe (1-7) ve fenasil süstitüe (8-13) 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri.

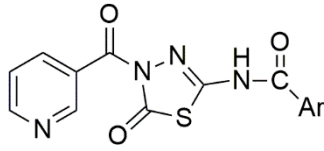
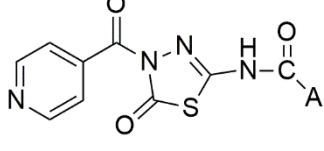
BÖLÜM 3

LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Bu bölümde, literatürde bulunan ve tez çalışmamıza benzer araştırmalar detaylı bir şekilde incelenmiştir.

Schenone vd. tarafından yapılan bir çalışmada öncelikle açiltiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşiklerden sodyum asetat ortamında fosgen gazı ile birlikte çözücü olarak tetrahidrofuran (THF) kullanılarak hedef bileşikler olan nikotin ve izonikotin sübstitüe 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.1’de verilmiştir. Hedef bileşiklerin antienflamatuvar (iltihap giderici) ve antipiretik (ateş düşürücü) aktiviteleri araştırılmıştır. Hedef bileşiklerden bazıları (5, 9 ve 10 nolu bileşikler) iyi derecede antienflamatuvar aktivite gösterirken hiçbir bileşik antipiretik aktivite göstermemiştir [29].

Çizelge 3.1. Schenone vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

|  | |  | |
|---|---|--|---|
| 1-5 | | 6-10 | |
| Bileşikler | Ar | Bileşikler | Ar |
| 1 | -C ₆ H ₅ | 6 | -C ₆ H ₅ |
| 2 | C ₆ H ₄ - <i>p</i> CH ₃ | 7 | C ₆ H ₄ - <i>p</i> CH ₃ |
| 3 | C ₆ H ₄ - <i>p</i> OCH ₃ | 8 | C ₆ H ₄ - <i>p</i> OCH ₃ |
| 4 | C ₆ H ₄ - <i>p</i> Cl | 9 | C ₆ H ₄ - <i>p</i> Cl |
| 5 | 2-Furil | 10 | 2-Furil |

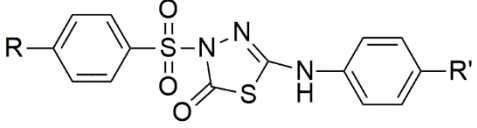
Ra vd. tarafından yapılan bir çalışmada öncelikle 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri sentezlenmiştir. Ardından bu bileşikler çeşitli aril ve alkil asetil grupları ile piridin ortamında reaksiyona sokularak 3-açıl-5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri sentezlenmiştir. Bu sentez çalışması sonucunda sentezlenen bileşikler çeşitli spektroskopik yöntemlerle (¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopisi) karakterize edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.2’de verilmiştir [32].

Çizelge 3.2. Ra vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

| Bileşikler | R |
|------------|---|
| 1 | CH ₃ |
| 2 | CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 3 | CH(CH ₃) ₂ |
| 4 | C(CH ₃) ₃ |
| 5 | C ₆ H ₅ |
| 6 | <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ |
| 7 | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ |

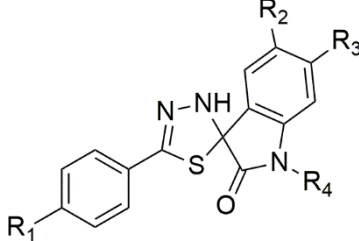
Schenone vd. tarafından yapılan bir çalışmada 2 yeni seri 3-(arilsülfonil)-5-(arilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri sentezlenmiştir. Bunun için ilk olarak arilsülfonil hidrazinler, çeşitli 4-sübstitüe arilizotiyosiyanat türevleri ile muamele edilmiş ve ariltiyosemikarbazitler elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşikler fosgen gazı ile sodyum asetat çözeltisi içerisinde reaksiyona sokularak hedef bileşikler olan 3-(arilsülfonil)-5-(arilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu hedef bileşiklere antienflamatuvar ve analjezik aktivite çalışmaları uygulanmıştır. Sentezlenen bileşiklerden bazılarının orta-iyi derecede aktiviteler gösterdikleri rapor edilmiştir [33]. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.3’de verilmiştir.

Çizelge 3.3. Schenone vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

|  | | |
|--|-----------------|------------------|
| Bileşikler | R | R' |
| 1 | H | H |
| 2 | H | CH ₃ |
| 3 | H | OCH ₃ |
| 4 | H | F |
| 5 | H | Cl |
| 6 | CH ₃ | H |
| 7 | CH ₃ | CH ₃ |
| 8 | CH ₃ | OCH ₃ |
| 9 | CH ₃ | F |
| 10 | CH ₃ | Cl |

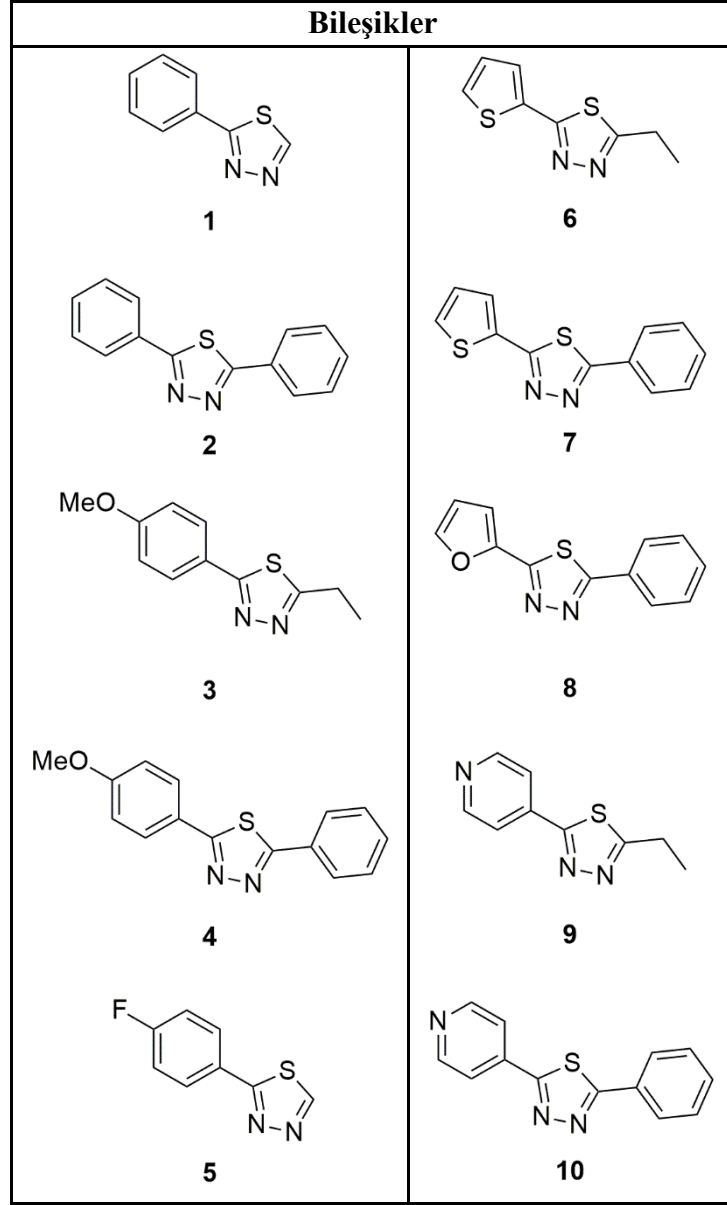
Bursavich vd. tarafından yapılan bir çalışmada 5'-fenil-3'*H*-spiro[indolin-3,2'-[1,3,4]tiyadiazol]-2-on türevleri sentezlenmiştir. Bunun için öncelikle çeşitli süsbitüe bromobenzen türevlerinin, karbon disülfür (CS₂) ve grignard reaktifleri ve ardından kloroasetik asit ile olan reaksiyonları sonucunda 2-((süstitüefenilkarbonotiyol)tiyo)asetik asit türevleri sentezlenmiştir. Ardından bu bileşikler indolin-2,3-dion türevleri ile reaksiyona sokularak hedef bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin ADAMTS-5 protein gen koduna sahip enzim inhibisyon etkisi araştırılmıştır. Bu enzimlerin inhibisyonu; dokuların düzenlenmesi, kanın pıhtılaşması, çeşitli kalıtsal hastalıkların tedavisi gibi birçok önemli fizyolojik ve biyokimyasal olaylarda da hayati önem taşımaktadır. Yine iskelet-kas sistemi bozuklukları, çeşitli iltihaplanmalar ve daha da önemlisi kanser gibi çeşitli hastalıkların tedavilerinde önemli etkiler gösterdikleri bilinmektedir. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin *in vitro* Osteoartrit (iskelet-kas sistemi hastalığı) etkisi araştırılmış ve iyi sonuçlar bulunmuştur. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.4'de verilmiştir [34].

Çizelge 3.4. Bursavich vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

|  | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| Bileşikler | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ |
| 1 | H | H | H | Me |
| 2 | H | H | H | <i>i</i> -Pr |
| 3 | H | H | H | Ph |
| 4 | Me | H | H | Me |
| 5 | Me | Me | H | (<i>o</i> -Me)Ph |
| 6 | Me | Me | H | Benzil |
| 7 | OMe | H | H | Me |
| 8 | OMe | H | H | Benzil |
| 9 | OMe | Me | H | Benzil |
| 10 | OMe | Me | H | (<i>o</i> -Me)Ph |
| 11 | OMe | Me | H | (<i>p</i> -Cl)Ph |
| 12 | OMe | Me | <i>n</i> -Pr | Benzil |

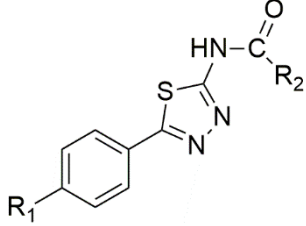
Polshettiwar ve Varma tarafından yapılan bir çalışmada 2 ve 5 aril/alkil süstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Bir sentez çalışması olan bu çalışmada “one pot” reaksiyonu ile çözücüsüz bir ortamda mikrodalga ile bu sentezler gerçekleştirilmiştir. Bu sentezler fosfor pentasülfür ve alümina karışımı ile katalizlenmiştir. Bu sentez 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiklerin sentezi için yeni, etkili ve çevre dostu bir yöntem olarak önerilmiştir [35]. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.5’de verilmiştir.

Çizelge 3.5. Polshettiwar ve Varma tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.



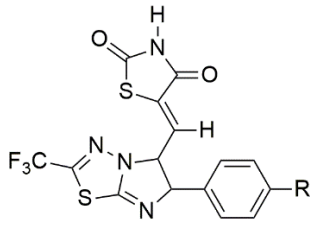
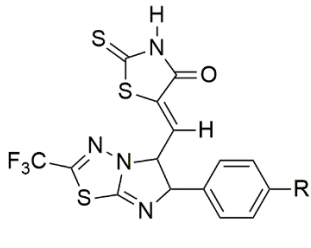
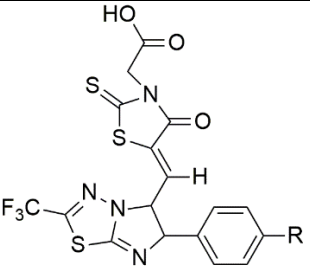
Yang vd. tarafından yapılan bir çalışmada yeni bir seri 1,3,4-tiyadiazol-2-amid türevleri sentezlenmiştir. Bunun için ilk olarak sübtitüe benzoik asit türevleri tiyosemikarbazit ile fosforil klorür ortamında reaksiyona sokularak sübtitüe 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Ardından bu bileşikler sübtitüe karboksilik asit türevleri ile muamele edilerek hedef bileşikler elde edilmiştir. Son olarak da sentezlenen bileşiklerin MCF-7 ve B16-F10 hücrelerine karşı antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Elde edilen biyolojik aktivite test sonuçlarına göre bileşiklerden bazılarının iyi derecede antikanser aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir [36]. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.6’da verilmiştir.

Çizelge 3.6. Yang vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

|  | | | | | |
|--|------------------|----------------|------------|------------------|------------------------|
| Bileşikler | R ₁ | R ₂ | Bileşikler | R ₁ | R ₂ |
| 1 | H | 2-OH-Ph | 13 | OCH ₃ | Piridin |
| 2 | H | 2-OH, 5-Cl-Ph | 14 | H | Ph |
| 3 | H | 2-OH, 5-Br-Ph | 15 | F | Ph |
| 4 | F | 2-OH-Ph | 16 | Cl | Ph |
| 5 | F | 2-OH, 5-Cl-Ph | 17 | CH ₃ | Ph |
| 6 | F | 2-OH, 5-Br-Ph | 18 | OCH ₃ | Ph |
| 7 | Cl | 2-OH-Ph | 19 | H | 4-F-Ph |
| 8 | Cl | 2-OH, 5-Cl-Ph | 20 | H | 4-Cl-Ph |
| 9 | Cl | 2-OH, 5-Br-Ph | 21 | H | 4-CH ₃ -Ph |
| 10 | CH ₃ | 2-OH-Ph | 22 | H | 4-OCH ₃ -Ph |
| 11 | OCH ₃ | 2-OH-Ph | 23 | Cl | Benzil |
| 12 | H | Piridin | 24 | Br | Benzil |

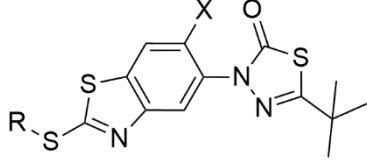
Alegaon vd. tarafından yapılan bir çalışmada tiazolidin 2,4-dion grubu içeren 2-(triflorometil)-6-arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Bunun için ilk olarak 2,2,2-trifloroasetik anhidrit ile tiyosemikarbazit reaksiyona sokularak 5-(triflorometil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşik çeşitli süstitüe α -haloaril keton türevleri ile muamele edilerek ve son olarak da bu türevler tiazolidin 2,4-dion ile reaksiyona sokularak hedef bileşikler elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar geri soğutucu altında kaynatılarak ve mikrodalga yöntemleri ile ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Son olarak da sentezlenen bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri araştırılmıştır. Elde edilen biyolojik aktivite test sonuçlarına göre hedef bileşiklerden bazılarının iyi derecede aktiviteye sahip oldukları rapor edilmiştir [37]. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.7’de verilmiştir.

Çizelge 3.7. Alegaon vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

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

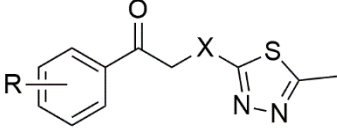
Zuo vd. tarafından yapılan bir çalışmada benzotiyazol grubu içeren 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri sentezlenmiştir. Bunun için ilk olarak anilin türevleri ile fenilhidrazin hidroklorür türevlerinin reaksiyonundan *N'*-fenilpivalohidrazin türevleri sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşikler fosfor penta sülfür ile muamele edilerek 2,2-dimetil-*N'*-fenilpropanthiyohidrazin türevleri elde edilmiştir. Bu basamaktan sonra bu türevler fosgen gazı (COCl₂) ile etkileştirilerek 5-(*tert*-bütil)-3-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri elde edilmiştir. Bundan sonra halka kapanma reaksiyonları neticesinde hedef bileşikler olan ve benzotiyazol grubu içeren 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri sentezlenmiştir. Son olarak da sentezlenen hedef bileşiklerin bazılarının Protoporfirinojen oksidaz (PPO) enzimini inhibe ederek, anti kanser aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir. PPO enzimleri hemoglobin ve klorofil sentezi için kullanılan bir enzimdir. Mitokondriyal PPO inhibitörleri, mitokondriyal PPIX'u inhibe ederler. Bu inhibisyon sonucu mitokondride PPIX miktarı artar ve difüzyonla sitoplazmaya geçer ve okside olur. Böylelikle PPIX sayesinde tümör hücresinin beslendiği damarlardaki dolaşım yavaşlayarak tümör hücresinin küçülmesine ve ardından hücrenin ölmesine neden olur. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.8'de verilmiştir [30].

Çizelge 3.8. Zuo vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

|  | | | | | |
|--|--|---|------------|--|----|
| Bileşikler | R | X | Bileşikler | R | X |
| 1 | COOCH ₂ CH ₃ | F | 11 | COOC ₂ H ₅ | Cl |
| 2 | CH ₂ COOCH ₃ | F | 12 | CH ₂ COOC ₂ H ₅ | Cl |
| 3 | CH ₂ COOCH ₂ CH ₃ | F | 13 | CH(CH ₃)COOC ₂ H ₅ | Cl |
| 4 | CH(CH ₃) ₃ COOC ₂ H ₅ | F | 14 | C(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅ | Cl |
| 5 | C(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅ | F | 15 | CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅ | Cl |
| 6 | CH ₂ COOCH(CH ₃) ₂ | F | 16 | CH ₂ (CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅ | Cl |
| 7 | CH ₂ COOC ₃ H ₇ | F | 17 | CH ₂ CCH | Cl |
| 8 | CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅ | F | 18 | CH ₂ COOC ₂ H ₅ | Br |
| 9 | CH ₂ (CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅ | F | 19 | CH(CH ₃)COOC ₂ H ₅ | Br |
| 10 | CH ₂ CCH | F | 20 | CH ₂ CCH | Br |

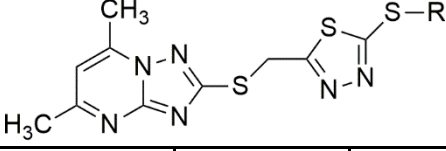
Caggiano vd. tarafından yapılan bir çalışmada hedef bileşikler olarak 2-((5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-sübstitüe-feniletanon türevleri sentezlenmiştir. Bunun için çeşitli sübstitüe 2-bromoasetofenon türevlerinin 5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol ile reaksiyonundan baz olarak trietilamin (TEA) ve çözücü olarak da asetonitril ve/veya aseton kullanılarak hedef bileşikler elde edilmiştir. Daha sonra bu hedef bileşiklerin *m*-kloroperbenzoik asit (*m*-CPBA) ile reaksiyonlarından sülfoksit ve sülfon türevleri de elde edilmiştir. Son olarak da sentezlenen tüm bileşiklerin 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi inhibisyon aktivitesi araştırılmıştır. Bu enzimin inhibisyonu ile obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskleri minimum seviyeye inmektedir. Elde edilen biyolojik aktivite test sonuçlarına göre bileşiklerden bazılarının orta-iyi derecede aktivite sergiledikleri rapor edilmiştir [38]. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.9’da verilmiştir.

Çizelge 3.9. Caggiano vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

|  | | |
|--|-----------------------|-----------------|
| Bileşikler | R | X |
| 1 | 3,4-(OH) ₂ | SO |
| 2 | 3,4-(OH) ₂ | SO ₂ |
| 3 | 4-OCH ₃ | SO |
| 4 | 4-OCH ₃ | SO ₂ |
| 5 | 4-Cl | SO |
| 6 | 4-F | SO |
| 7 | 4-Br | SO |
| 8 | 4-CN | SO |
| 9 | 4-CF ₃ | SO |
| 10 | 4-NO ₂ | SO |
| 11 | 3-OCH ₃ | SO |
| 12 | 3-OCH ₃ | SO ₂ |

Luo vd. tarafından yapılan bir çalışmada 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin grubu içeren çeşitli 1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler çok basamaklı bir reaksiyon serisi üzerinden (9 basamak) sentezlenmiştir. Sentezlenen hedef bileşiklerin *Physalospora piricola* ve *Rhizoctonia solani* türü mantarlara karşı antifungal, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* türü bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Elde edilen *in vitro* biyolojik aktivite test sonuçlarına göre çeşitli bakteri ve mantarlara karşı iyi derecede antifungal ve antibakteriyel aktiviteler gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışması da yapılmıştır. SAR sonuçlarına göre yapılarında flor atomunun yer aldığı bileşiklerde antimikrobiyal aktivite artmıştır. Bunun yanında kullanılan sübstitüentlerin *orto* ya da *para* pozisyonlarda olması ve bağlanan sübstitüent sayısı da da aktiviteleri önemli ölçüde değiştirmiştir [39]. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.10'da verilmiştir.

Çizelge 3.10. Luo vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

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

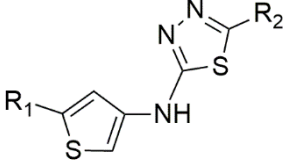
Li vd. tarafından yapılan bir çalışmada 1,3,4-tiyadiazol-2-amid türevleri hedef bileşikler olarak sentezlenmiştir. Bu sentez için ilk olarak çeşitli süstitüe sinamik asit türevlerinin, tiyosemikarbazit ve fosforil klorür (POCl₃) ile reaksiyonundan 1,3,4-tiyadiazol-2-amid türevleri sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşikler süstitüe karboksilik asit türevleri ile reaksiyona sokularak hedef bileşikler sentezlenmiştir. Son olarak da sentezlenen bileşiklerin tübülün polimerizasyon inhibitör aktivitesi araştırılmıştır. Bu aktivite için kullanılan bileşikler tübülün polimeraz enzimini inhibe ederek antikanser aktivite gösterdikleri bilinmektedir. Sentezlenen bileşiklerden bazılarının iyi derecede antikanser aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir [40]. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.11’de verilmiştir.

Çizelge 3.11. Li vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

| Bileşikler | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | R ₇ | R ₈ |
|------------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ |
| 2 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ |
| 3 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H |
| 4 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | OCH ₃ | H | H |
| 5 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | OCH ₃ | H |
| 6 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H |
| 7 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | Br | H | H | H |
| 8 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | Br | H | H |
| 9 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | Br | H |
| 10 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | Cl | H | H |
| 11 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | Cl | H |
| 12 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | H |
| 13 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | OH | F | H |
| 14 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₃ | H | H |
| 15 | H | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H |
| 16 | H | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ |
| 17 | H | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | OH | H | H |
| 18 | H | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | OCH ₃ | H | H |
| 19 | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | OCH ₃ | OCH ₃ |
| 20 | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H |
| 21 | H | H | OCH ₃ | H | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ |
| 22 | H | OCH ₃ | H | H | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ |
| 23 | Br | OCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | H |


Revelant vd. tarafından yapılan bir çalışmada 5-aril-2-(3-tienilamino)-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Bunun için ilk olarak tiyofen-3-izotiyosiyanat türevlerinin, aril hidrazin türevleriyle olan reaksiyonundan tieniltiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşiklerin konsantre sülfürik asit ile olan reaksiyonlarından halka kapanma reaksiyonları ile hedef bileşikler olan 5-aril-2-(3-tienilamino)-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Bu çalışma sonunda elde edilen tüm bileşiklerin 6 adet kanser hücresine karşı antiproliferatif aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşiklerden bazılarının çok iyi derecede antiproliferatif aktivite sergiledikleri rapor edilmiştir [41]. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.12’de verilmiştir.

Çizelge 3.12. Revelant vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

|  | | |
|---|------------------------------------|--|
| Bileşikler | R ₁ | R ₂ |
| 1 | 4-OMeC ₆ H ₄ | 4-MeC ₆ H ₄ |
| 2 | C ₆ H ₅ | 4-MeC ₆ H ₄ |
| 3 | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-MeC ₆ H ₄ |
| 4 | C ₆ H ₅ | 3,4,5-(OMe) ₃ C ₆ H ₂ |
| 5 | 4-MeC ₆ H ₄ | 3,4,5-(OMe) ₃ C ₆ H ₂ |
| 6 | C ₆ H ₅ | 4-OMeC ₆ H ₄ |
| 7 | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-OMeC ₆ H ₄ |
| 8 | C ₆ H ₅ | 4-OHC ₆ H ₄ |
| 9 | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-OHC ₆ H ₄ |
| 10 | C ₆ H ₅ | 3,5-(OMe) ₂ C ₆ H ₃ |
| 11 | 4-MeC ₆ H ₄ | 3,5-(OMe) ₂ C ₆ H ₃ |
| 12 | C ₆ H ₅ | 3,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃ |
| 13 | 4-MeC ₆ H ₄ | 3,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃ |

Egorov vd. tarafından yapılan bir çalışmada fosfor içeren çeşitli kaynaşmış heterosiklik 2-süstitüe 5-(dialkiloksifosforil)tiyazolo[2,3-*b*][1,3,4]tiyadiazol-4-ilyum klorür türevleri sentezlenmiştir. Be sentez çalışmasında hedef bileşikler dialkil kloroasetilenfosfat ile 5-süsbtüte-3*H*-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyon'un susuz asetonitril içerisindeki reaksiyonlarından elde edilmiştir. Bu kaynaşmış siklik bileşiklerin oluşumu, sadece başlangıç tiyadiazollerinin, tiyon formuyla ilişkili olduğu ve tiyadiazol-2-tiyollerin tuzlarının 1-kloroasetilen-2-fosfonatlarla reaksiyonları, lineer yapıya sahip bileşiklerin oluşumu ile sonuçlandığı şeklinde rapor edilmiştir. Bu sentez çalışması sonucunda sentezlenen bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, ³¹P NMR, FT-IR, kütle spektroskopisi ve X-ışınları teknikleri ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.13'de verilmiştir [42].

Çizelge 3.13. Egorov vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

|  | | |
|---|--------------|-----------------|
| Bileşikler | R | R ₁ |
| 1 | Me | NH ₂ |
| 2 | Et | NH ₂ |
| 3 | <i>i</i> -Pr | NH ₂ |
| 4 | <i>i</i> -Pr | Me |
| 5 | Me | NHC(O)Et |
| 6 | Et | NHC(O)Et |
| 7 | <i>i</i> -Pr | NHC(O)Et |

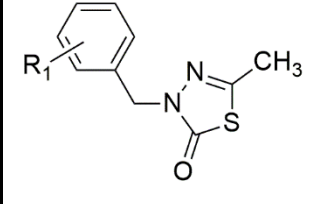
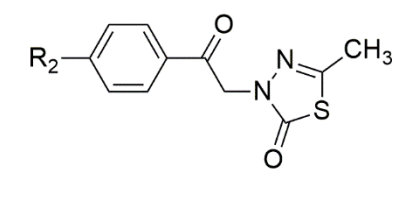
Tahtaci vd. tarafından yapılan bir çalışmada 3-(sübstitüe benzil)-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri sentezlenmiştir. Bunun için ilk olarak 5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-iyol'ün fenasil bromür türevleri ile KOH varlığında reaksiyonundan 1-(sübstitüefenil)-2-((5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon türevleri elde edilmiştir. Daha sonra bu keton türevlerinin NaBH₄ ile indirgenmesinden alkol türevleri olan 1-(sübstitüefenil)-2-((5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etanol türevleri elde edilmiştir. Son olarak da bu alkol türevlerinin çeşitli benzil halojenür türevleriyle olan reaksiyonundan beklenmedik bir reaksiyon mekanizmasıyla hedef bileşikler olan 5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on çekirdeği içeren türevler sentezlenmiştir.

Reaksiyonun, ikincil alkolün deprotonasyonu ile oldukça bazik ve güçlü bir nükleofil olan benziloksi grubunun oluşumu ve ardından gerçekleşen S_Ni tipi molekül içi nükleofilik sübstitüsyon ile bir spiro bileşiği oluşumu üzerinden yürüdüğü belirtilmiştir. Bir sonraki basamakta ise spiro bileşiğindeki azot üzerinde oluşan yeni nükleofilik merkez ile benzil bromür türevleri arasında gerçekleşen S_N2 tipi nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu ve sonrasında work-up sırasında hidroliz sonucunda hedef bileşiklerin oluştuğu rapor edilmiştir.

Reaksiyonun başka gruplar ile de çalıştığını kanıtlamak için alkol türevleri benzil halojenürler yerine sübstitüe fenasil bromür türevleriyle de reaksiyona sokulmuş ve

bunun sonucunda da aynı mekanizma üzerinden benzer ürünlerin oluştuğu belirtilmiştir [31]. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.14’de verilmiştir.

Çizelge 3.14. Tahtaci vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

| | | | |
|---|----------------------|---|----------------------|
|  <p style="text-align: center;">1-7</p> | |  <p style="text-align: center;">8-13</p> | |
| Bileşikler | R₁ | Bileşikler | R₂ |
| 1 | H | 8 | H |
| 2 | 4-Br | 9 | Br |
| 3 | 4-Cl | 10 | Cl |
| 4 | 4-F | 11 | F |
| 5 | 4-CF ₃ | 12 | CF ₃ |
| 6 | 2,6-Cl ₂ | 13 | CN |
| 7 | 2-Cl, 6-F | | |

BÖLÜM 4

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu tez çalışması kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR, kütle ve elementel analiz spektrumları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi merkezi araştırma laboratuvarında alınmıştır. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Agilent NMR VNMRS (400 MHz) cihazında ve döterokloroformda (CDCl_3) TMS standart alınarak gerçekleştirilmiştir. Kimyasal kayma değerleri ppm (parts per million) olarak verilmiştir. Sinyaller; s: singlet; bs: broad singlet; d: dublet; t: triplet; q: quartet; m: multipllet olarak belirtilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları ESI (+) metodu kullanılarak Thermo TSQ Quantum Access cihazında alınmıştır. LECO 932 CHNS (Leco-932, St. Joseph, MI, USA) cihazı ile bileşiklerin elementel analizleri yapılmıştır. Bileşiklerin FT-IR spektrumları Karabük Üniversitesi Demir Çelik Enstitüsü Margem Laboratuvarında ATR'de Bruker Optics Alpha FT-IR cihazı ile alınmıştır. Maddelerin erime noktaları Karabük Üniversitesi Kimya Araştırma laboratuvarında bulunan Thermo Scientific IA9000 cihazını kullanarak belirlenmiştir.

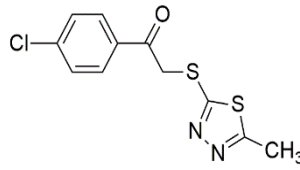
İnce tabaka kromatografisi (TLC) silika jel 60 F₂₅₄ alüminyum TLC plakaları ile yürütülmüştür ve 254 nm'lik UV ışığında gözlenmiştir.

Kolon kromatografisi silikajel 70-230 mesh ASTM ile gerçekleştirilmiştir ve çözücü sistemi olarak kloroform kullanılmıştır.

4.1. 1-(4-KLOROFENİL)-2-((5-METİL-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)TİYO)ETANON BİLEŞİĞİNİN (3) SENTEZİ

İki boyunlu ve yuvarlak dipli 500 mL'lik bir balon içerisinde 5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**1**) (0.0567 mol; 7.5 g) susuz etil alkolde çözüldü. Üzerine KOH (0.0567 mol; 3.18 g) ilave edilerek potasyum tuzu oluşturuldu. Tuzun oluşması için yaklaşık 15

dakika beklendi. Bir damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon karışımına etil alkolde çözülmüş 2-bromo-1-(4-klorofenil)etanon (**2**) (0.0567 mol; 13.24 g) yavaş bir şekilde ilave edildi ve geri soğutucu altında 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. İnce Tabaka Kromatografisi (TLC) ile reaksiyonun ilerleyişi kontrol edildi. Reaksiyon bittikten sonra (yaklaşık 6 saat) oluşan çözelti sıcakken sinterli huniden süzüldü ve absolüt etil alkol ile kristallenmeye bırakıldı. Kristallenme işlemi ardından çözücü kalmaması için vakumlu etüvde ve oda sıcaklığında fosfor pentaoksit (P₂O₅) yanında kurutuldu. Elde edilen madde çeşitli analiz yöntemleriyle (NMR, IR, Kütle, Elementel Analiz vb.) karakterize edildi.

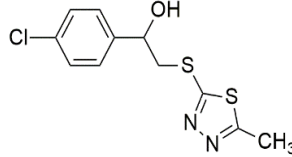


Verim: 14.16 g (% 87.6), parlak beyaz kristaller, E.N.: 118-119 °C (EtOH). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3068 (Ar-CH), 2915 (Alif. CH), 1677 (C=O), 1583 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.70 (s, 3H, -CH₃), 4.89 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, *J*=8.8 Hz, 2H)]. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 15.61 (-CH₃), 41.22 (-CH₂), Fenil-C [129.19 (CH), 129.95 (CH), 133.59 (C), 140.49 (C)], Tiyadiazol-C [163.91 (C), 165.42 (C)], 191.54 (C=O). MS: *m/z* 285.06 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₁H₉ClN₂OS₂): C, 46.39; H, 3.19; N, 9.84. Bulunan: C, 46.28; H, 3.11; N, 9.78.

4.2. 1-(4-KLOROFENİL)-2-((5-METİL-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)TİYO)ETANOL BİLEŞİĞİNİN (4) SENTEZİ

250 mL'lik iki boyunlu yuvarlak dipli bir balonda, 1-(4-klorofenil)-2-((5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**3**) (0.0351 mol; 10 g) yaklaşık 100 mL susuz etil alkolde çözüldü. Çözeltinin sıcaklığı buz banyosu ile 0-5 °C'ye düşürüldü. Bir damlatma hunisi yardımıyla bu karışıma susuz etil alkolde çözülmüş NaBH₄ (0.0702 mol; 2.657 g) yavaş bir şekilde (yaklaşık 15 dakika) eklendi. Reaksiyon karışımı 30 dakika 0-5 °C'de ve sonrasında 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce Tabaka Kromatografisi (TLC) ile reaksiyonun ilerleyişi kontrol edildi. Reaksiyon bittikten sonra (yaklaşık 3 saat) çözücüsü evaporatörde buharlaştırıldı. Elde edilen kalıntı tuzlu su ve kloroformla

3 kez ekstrakte edildi. Organik faz (alt faz) susuz sodyum sülfat (Na₂SO₄) ile kurutulup süzüldü ve çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen madde benzen/petrol eteri (2:1) ile kristallendirildi. Kristallenme işlemi ardından maddede vakumlu etüvde ve oda sıcaklığında fosfor pentaoksit (P₂O₅) yanında kurutuldu. Saf madde çeşitli analiz yöntemleriyle (NMR, IR, Kütle, Elementel Analiz vb.) karakterize edildi.



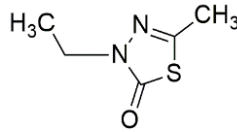
Verim: 7.05 g (% 82), beyaz katı, E.N.:80-81 °C (benzen-petrol eteri, 2:1). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3313 (OH), 3058 (Ar-CH), 2976 (Alif. CH), 1586 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.73 (s, 3H, -CH₃), 3.35 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=8.0 Hz, 1H, -CH₂ (A)), 3.69 (dd, *J*=3.6 Hz, *J*=3.2 Hz, 1H, -CH₂ (B)), 4.24 (bs, 1H, OH), 5.14 (dd, *J*=3.2 Hz, *J*=2.8 Hz, 1H, -CH-), 7.32 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*=8.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 15.6 (-CH₃), 42.6 (-CH₂), 72.5 (-CH), 127.2 (CH), 128.6 (CH), 133.6 (C), 140.9 (C), 165.5 (C), 166.1 (C). MS: *m/z* 286.81 (M⁺, 100). *Anal.* Hesaplanan (C₁₁H₁₁ClN₂OS₂): C, 46.07; H, 3.87; N, 9.76. Bulunan: C, 46.01; H, 3.92; N, 9.84.

4.3. ALİFATİK 1,3,4-TİYADİAZOL-2(3H)-ON TÜREVLERİNİN (6-24) GENEL SENTEZ YÖNTEMİ

100 ml'lik yuvarlak dipli bir balonda, 1-(4-klorofenil)-2-((5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etanol (**4**) (3.48 mmol; 1 gr) 6 mL DMF'de çözüldü. Ardından bu karışıma NaH (% 60'lık mineral yağlı, 5.23 mmol; 0.2092 g) küçük parçalar halinde parça parça ilave edildi. Biraz zaman geçtikten sonra alkil halojenürler (**5a-n**) (3.48 mmol) 4 mL DMF'de çözümlenerek bu karışıma yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı 6 saat oda sıcaklığında kurutma tüpü takılı olarak karıştırıldı. İnce Tabaka Kromatografisi (TLC) ile reaksiyonun ilerleyişi kontrol edildi. Reaksiyon bittikten sonra (yaklaşık 6 saat) NaH'ün fazlasını bozmak için reaksiyon karışımına 5 ml metanol eklendi. Ardından çözücü evaporatörde buharlaştırıldı. Elde edilen kalıntı tuzlu su ve kloroformla 3 kez ekstrakte edildi. Organik faz (alt faz) susuz sodyum sülfat (Na₂SO₄) ile kurutuldu ve süzüldü. Ardından çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen madde kloroform

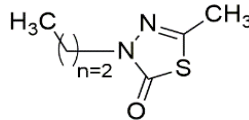
kullanılarak kolon kromatografisi ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. Kolon kromatografisinin ardından madde vakumlu etüvde ve oda sıcaklığında fosfor pentaoksit (P₂O₅) yanında kurutuldu. Saf madde çeşitli analiz yöntemleriyle (NMR, IR, Kütle, Elementel Analiz vb.) karakterize edildi.

4.3.1. 3-Etil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (6)



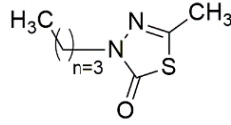
Verim: 0.348 g (% 69.3), yağimsı, $R_f = 0.60$ (CHCl₃). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 2929 (Alif. CH), 1667 (C=O), 1563 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.28 (t, $J=8.0$ Hz, 3H, -CH₃), 2.34 (s, 3H, -CH₃), 3.86 (q, $J=8.0$ Hz, 2H, -CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 13.85 (-CH₃), 18.02 (-CH₃), 42.05 (-CH₂), 148.15 (Tiyadiazol-C), 169.92 (C=O). MS: m/z 144.86 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₅H₈N₂OS): C, 41.65; H, 5.59; N, 19.43. Bulunan: C, 41.54; H, 5.49; N, 19.38.

4.3.2. 5-Metil-3-propil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (7)



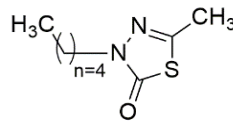
Verim: 0.376 g (% 68.1), yağimsı, $R_f = 0.61$ (CHCl₃). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 2941 (Alif. CH), 1670 (C=O), 1563 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (t, $J=8.0$ Hz, 3H, -CH₃), 1.72 (q, $J=8.0$ Hz, 2H, -CH₂), 2.34 (s, 3H, -CH₃), 3.76 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, -CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 10.94 (-CH₃), 18.02 (-CH₃), 21.96 (-CH₂), 48.53 (-CH₂), 147.96 (Tiyadiazol-C), 170.21 (C=O). MS: m/z 158.79 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₆H₁₀N₂OS): C, 45.55; H, 6.37; N, 17.71. Bulunan: C, 45.50; H, 6.45; N, 17.59.

4.3.3. 3-Bütül-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (8)



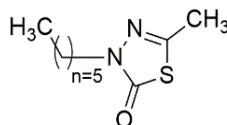
Verim: 0.386 g (% 64.3), yağimsı, $R_f = 0.62$ (CHCl_3). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2943 (Alif. CH), 1670 (C=O), 1562 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.91 (t, $J=4.0$ Hz, 3H, - CH_3), 1.34-1.32 (m, 2H, - CH_2), 1.72-1.68 (m, 2H, - CH_2), 2.36 (s, 3H, - CH_3), 3.82 (t, $J=4.0$ Hz, 2H, - CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 13.57 (- CH_3), 18.05 (- CH_3), 19.68 (- CH_2), 30.64 (- CH_2), 46.75 (- CH_2), 147.98 (Tiyadiazol-C), 170.15 (C=O). MS: m/z 172.93 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$): C, 48.81; H, 7.02; N, 16.26. Bulunan: C, 48.76; H, 6.91; N, 16.34.

4.3.4. 5-Metil-3-pentil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (9)



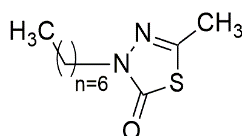
Verim: 0.39 g (% 60), yağimsı, $R_f = 0.64$ (CHCl_3). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2936 (Alif. CH), 1673 (C=O), 1563 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.88 (t, $J=8.0$ Hz, 3H, - CH_3), 1.37-1.30 (m, 4H, - CH_2), 1.72-1.68 (m, 2H, - CH_2), 2.37 (s, 3H, - CH_3), 3.81 (t, $J=4.0$ Hz, 2H, - CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 13.89 (- CH_3), 18.05 (- CH_3), 22.19 (- CH_2), 28.31 (- CH_2), 28.58 (- CH_2), 47.02 (- CH_2), 147.98 (Tiyadiazol-C), 170.14 (C=O). MS: m/z 187.00 ($\text{M}+1$, 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$): C, 51.58; H, 7.58; N, 15.04. Bulunan: C, 51.45; H, 7.65; N, 15.00.

4.3.5. 3-Hekzil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (10)



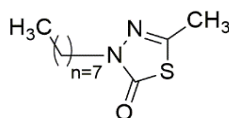
Verim: 0.367 g (% 52.5), yağimsı, $R_f = 0.67$ (CHCl_3). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2931 (Alif. CH), 1674 (C=O), 1563 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.85 (t, $J=4.0$ Hz, 3H, - CH_3), 1.28-1.25 (m, 6H, - CH_2), 1.72-1.68 (m, 2H, - CH_2), 2.36 (s, 3H, - CH_3), 3.80 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, - CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 13.93 (- CH_3), 18.04 (- CH_3), 22.43 (- CH_2), 26.09 (- CH_2), 28.56 (- CH_2), 31.27 (- CH_2), 47.02 (- CH_2), 147.95 (Tiyadiazol-C), 170.11 (C=O). MS: m/z 200.98 (M^+ , 100). *Anal.* Hesaplanan ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$): C, 53.97; H, 8.05; N, 13.99. Bulunan: C, 53.89; H, 7.98; N, 13.87.

4.3.6. 3-Heptil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (11)



Verim: 0.463 g (% 62), yağimsı, $R_f = 0.68$ (CHCl_3). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2926 (Alif. CH), 1675 (C=O), 1562 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.86 (t, $J=8.0$ Hz, 3H, - CH_3), 1.32-1.26 (m, 8H, - CH_2), 1.72-1.68 (m, 2H, - CH_2), 2.37 (s, 3H, - CH_3), 3.82 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, - CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 13.89 (- CH_3), 18.06 (- CH_3), 22.19 (- CH_2), 28.31 (- CH_2), 28.58 (- CH_2), 47.02 (- CH_2), 147.99 (Tiyadiazol-C), 170.14 (C=O). MS: m/z 214.85 (M^+ , 100). *Anal.* Hesaplanan ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$): C, 56.04; H, 8.47; N, 13.07. Bulunan: C, 55.95; H, 8.38; N, 13.15.

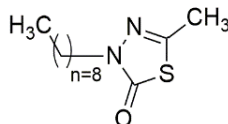
4.3.7. 5-Metil-3-oktil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (12)



Verim: 0.486 g (% 61), yağimsı, $R_f = 0.69$ (CHCl_3). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2924 (Alif. CH), 1677 (C=O), 1562 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.86 (t, $J=8.0$ Hz, 3H, - CH_3), 1.30-1.24 (m, 10H, - CH_2), 1.74-1.70 (m, 2H, - CH_2), 2.37 (s, 3H, - CH_3), 3.82 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, - CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14.04 (- CH_3), 18.06 (- CH_3), 22.59 (- CH_2), 26.45 (- CH_2), 29.09 (- CH_2), 31.71 (- CH_2), 47.07 (- CH_2),

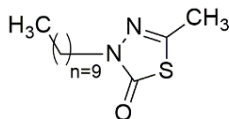
147.98 (Tiyadiazol-C), 170.15 (C=O). MS: m/z 228.91 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan ($C_{11}H_{20}N_2OS$): C, 57.86; H, 8.83; N, 12.27. Bulunan: C, 57.78; H, 8.68; N, 12.18.

4.3.8. 5-Metil-3-nonil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (13)



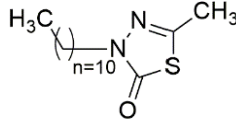
Verim: 0.55 g (% 65), yağimsı, $R_f = 0.70$ ($CHCl_3$). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2923 (Alif. CH), 1678 (C=O), 1564 (C=N). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.84 (t, $J=4.0$ Hz, 3H, - CH_3), 1.28-1.23 (m, 12H, - CH_2), 1.72-1.69 (m, 2H, - CH_2), 2.36 (s, 3H, - CH_3), 3.80 (t, $J=4.0$ Hz, 2H, - CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 14.05 (- CH_3), 18.04 (- CH_3), 22.61 (- CH_2), 26.43 (- CH_2), 28.61 (- CH_2), 29.09 (- CH_2), 29.15 (- CH_2), 29.37 (- CH_2), 31.78 (- CH_2), 47.04 (- CH_2), 147.93 (Tiyadiazol-C), 170.11 (C=O). MS: m/z 242.98 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan ($C_{12}H_{22}N_2OS$): C, 59.46; H, 9.15; N, 11.56. Bulunan: C, 59.37; H, 9.06; N, 11.47.

4.3.9. 3-Dekil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (14)



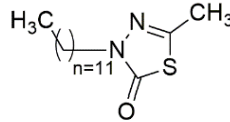
Verim: 0.53 g (% 59.5), yağimsı, $R_f = 0.72$ ($CHCl_3$). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2923 (Alif. CH), 1678 (C=O), 1564 (C=N). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.86 (t, $J=4.0$ Hz, 3H, - CH_3), 1.29-1.19 (m, 14H, - CH_2), 1.73-1.70 (m, 2H, - CH_2), 2.37 (s, 3H, - CH_3), 3.82 (t, $J=4.0$ Hz, 2H, - CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 14.07 (- CH_3), 18.06 (- CH_3), 22.64 (- CH_2), 26.45 (- CH_2), 28.82 (- CH_2), 29.11 (- CH_2), 29.24 (- CH_2), 29.42 (- CH_2), 29.48 (- CH_2), 31.84 (- CH_2), 47.06 (- CH_2), 147.96 (Tiyadiazol-C), 170.13 (C=O). MS: m/z 257.19 ($M+1$, 100). Anal. Hesaplanan ($C_{13}H_{24}N_2OS$): C, 60.89; H, 9.43; N, 10.93. Bulunan: C, 60.78; H, 9.34; N, 10.98.

4.3.10. 5-Metil-3-undekil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (15)



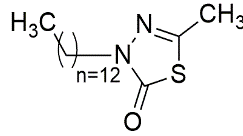
Verim: 0.592 g (% 62.8), yağmsı, $R_f = 0.74$ (CHCl_3). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2922 (Alif. CH), 1678 (C=O), 1564 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.86 (t, $J=8.0$ Hz, 3H, - CH_3), 1.30-1.22 (m, 16H, - CH_2), 1.73-1.70 (m, 2H, - CH_2), 2.37 (s, 3H, - CH_3), 3.82 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, - CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14.08 (- CH_3), 18.06 (- CH_3), 22.65 (- CH_2), 26.46 (- CH_2), 28.69 (- CH_2), 29.12 (- CH_2), 29.29 (- CH_2), 29.43 (- CH_2), 29.51 (- CH_2), 31.87 (- CH_2), 47.07 (- CH_2), 147.97 (Tiyadiazol-C), 170.14 (C=O). MS: m/z 271.05 (M+1, 100). *Anal.* Hesaplanan ($\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$): C, 62.18; H, 9.69; N, 10.36. Bulunan: C, 62.07; H, 9.60; N, 10.45.

4.3.11. 3-Dodekil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (16)



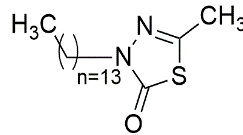
Verim: 0.608 g (% 61.3), yağmsı, $R_f = 0.76$ (CHCl_3). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2922 (Alif. CH), 1679 (C=O), 1564 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.86 (t, $J=8.0$ Hz, 3H, - CH_3), 1.39-1.18 (m, 18H, - CH_2), 1.73-1.70 (m, 2H, - CH_2), 2.37 (s, 3H, - CH_3), 3.81 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, - CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14.08 (- CH_3), 18.05 (- CH_3), 22.65 (- CH_2), 26.45 (- CH_2), 28.63 (- CH_2), 29.11 (- CH_2), 29.31 (- CH_2), 29.58 (- CH_2), 29.59 (- CH_2), 31.88 (- CH_2), 47.06 (- CH_2), 147.94 (Tiyadiazol-C), 170.12 (C=O). MS: m/z 285.05 (M+1, 100). *Anal.* Hesaplanan ($\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}$): C, 63.33; H, 9.92; N, 9.85. Bulunan: C, 63.23; H, 9.79; N, 9.89.

4.3.12. 5-Metil-3-tridekil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (17)



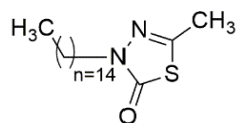
Verim: 0.65 g (% 62.5), beyaz katı, E.N.: 36-37 °C (CHCl₃) R_f = 0.77 (CHCl₃). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 2914 (Alif. CH), 1653 (C=O), 1563 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.87 (t, J =8.0 Hz, 3H, -CH₃), 1.29-1.19 (m, 20H, -CH₂), 1.74-1.70 (m, 2H, -CH₂), 2.38 (s, 3H, -CH₃), 3.82 (t, J =8.0 Hz, 2H, -CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 14.09 (-CH₃), 18.07 (-CH₃), 22.66 (-CH₂), 26.45 (-CH₂), 28.63 (-CH₂), 29.12 (-CH₂), 29.32 (-CH₂), 29.49 (-CH₂), 29.52 (-CH₂), 29.64 (-CH₂), 31.89 (-CH₂), 47.08 (-CH₂), 147.98 (Tiyadiazol-C), 170.15 (C=O). MS: m/z 299.05 (M+1, 100). *Anal.* Hesaplanan (C₁₆H₃₀N₂OS): C, 64.38; H, 10.13; N, 9.39. Bulunan: C, 64.27; H, 10.10; N, 9.44.

4.3.13. 5-Metil-3-tetradekil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (18)



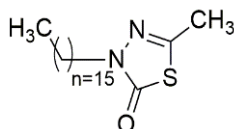
Verim: 0.643 g (% 59), beyaz katı, E.N.: 39-40 °C (CHCl₃) R_f = 0.78 (CHCl₃). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 2912 (Alif. CH), 1651 (C=O), 1570 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.86 (t, J =4.0 Hz, 3H, -CH₃), 1.29-1.19 (m, 22H, -CH₂), 1.72 (bs, 2H, -CH₂), 2.38 (s, 3H, -CH₃), 3.82 (t, J =8.0 Hz, 2H, -CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 14.09 (-CH₃), 18.06 (-CH₃), 22.66 (-CH₂), 26.46 (-CH₂), 28.63 (-CH₂), 29.12 (-CH₂), 29.33 (-CH₂), 29.62 (-CH₂), 29.83 (-CH₂), 29.86 (-CH₂), 31.89 (-CH₂), 47.08 (-CH₂), 147.96 (Tiyadiazol-C), 170.14 (C=O). MS: m/z 313.12 (M+1, 100). *Anal.* Hesaplanan (C₁₇H₃₂N₂OS): C, 65.34; H, 10.32; N, 8.96. Bulunan: C, 65.26; H, 10.24; N, 8.88.

4.3.14. 5-Metil-3-pentadekil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (19)



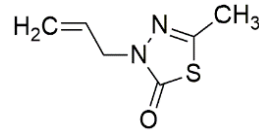
Verim: 0.67 g (% 58.9), beyaz katı, E.N.: 43-44 °C (CHCl₃) R_f = 0.79 (CHCl₃). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 2912 (Alif. CH), 1651 (C=O), 1567 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.87 (t, J =8.0 Hz, 3H, -CH₃), 1.29-1.19 (m, 24H, -CH₂), 1.72 (bs, 2H, -CH₂), 2.38 (s, 3H, -CH₃), 3.82 (t, J =8.0 Hz, 2H, -CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 14.09 (-CH₃), 18.07 (-CH₃), 22.67 (-CH₂), 26.45 (-CH₂), 28.64 (-CH₂), 29.13 (-CH₂), 29.33 (-CH₂), 29.64 (-CH₂), 29.67 (-CH₂), 31.90 (-CH₂), 47.08 (-CH₂), 147.97 (Tiyadiazol-C), 170.14 (C=O). MS: m/z 327.14 (M+1, 100). *Anal.* Hesaplanan (C₁₈H₃₄N₂OS): C, 66.21; H, 10.49; N, 8.58. Bulunan: C, 66.14; H, 10.36; N, 8.69.

4.3.15. 3-Hekzadekil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (20)



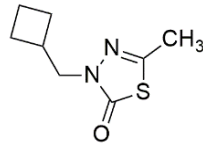
Verim: 0.728 g (% 61.3), beyaz katı, E.N.: 48-49 °C (CHCl₃) R_f = 0.80 (CHCl₃). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 2912 (Alif. CH), 1653 (C=O), 1567 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.87 (t, J =8.0 Hz, 3H, -CH₃), 1.29-1.19 (m, 26H, -CH₂), 1.74-1.70 (m, 2H, -CH₂), 2.38 (s, 3H, -CH₃), 3.82 (t, J =8.0 Hz, 2H, -CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 14.09 (-CH₃), 18.06 (-CH₃), 22.67 (-CH₂), 26.47 (-CH₂), 28.64 (-CH₂), 29.12 (-CH₂), 29.33 (-CH₂), 29.64 (-CH₂), 29.67 (-CH₂), 31.90 (-CH₂), 47.07 (-CH₂), 147.96 (Tiyadiazol-C), 170.14 (C=O). MS: m/z 341.20 (M+1, 100). *Anal.* Hesaplanan (C₁₉H₃₆N₂OS): C, 67.01; H, 10.65; N, 8.23. Bulunan: C, 66.89; H, 10.56; N, 8.32.

4.3.16. 3-Allil-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (21)



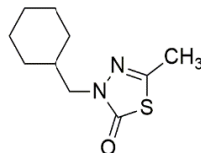
Verim: 0.365 g (% 67), yağmsı, $R_f = 0.60$ (CHCl_3). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2927 (Alif. CH), 1673 (C=O), 1563 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.39 (s, 3H, -CH₃), 4.46 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, -CH₂), 5.27-5.22 (m, 2H, -CH₂), 5.91-5.89 (m, 1H, -CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 18.12 (-CH₃), 49.22 (-CH₂), 118.55 (-CH₂), 131.53 (-CH), 148.60 (Tiyadiazol-C), 170.02 (C=O). MS: m/z 156.96 (M^+ , 100). *Anal.* Hesaplanan ($\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$): C, 46.13; H, 5.16; N, 17.93. Bulunan: C, 46.02; H, 5.04; N, 17.84.

4.3.17. 3-(Siklobütilmetil)-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (22)



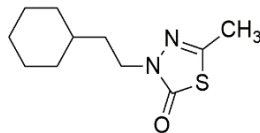
Verim: 0.297 g (% 46.3), yağ, $R_f = 0.63$ (CHCl_3). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2931 (Alif. CH), 1670 (C=O), 1563 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.85-1.76 (m, 4H, -CH₂), 2.03-1.99 (m, 2H, -CH₂), 2.33 (s, 3H, -CH₃), 2.74-2.68 (m, 1H, -CH), 3.82 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, -CH₂). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 18.03 (-CH₃), 18.16 (-CH₂), 25.69 (-CH₂), 34.62 (-CH), 51.80 (-CH₂), 147.79 (Tiyadiazol-C), 170.39 (C=O). MS: m/z 184.95 (M^+ , 100). *Anal.* Hesaplanan ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$): C, 52.15; H, 6.56; N, 15.20. Bulunan: C, 52.08; H, 6.48; N, 15.11.

4.3.18. 3-(Sikloheksilmetil)-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (23)



Verim: 0.314 g (% 42.5), yağimsı, $R_f = 0.68$ (CHCl_3). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2921 (Alif. CH), 1673 (C=O), 1564 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.28-1.17 (m, 6H, $-\text{CH}_2$), 1.72-1.63 (m, 5H, $-\text{CH}_2$ ve $-\text{CH}$), 2.37 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 18.08 ($-\text{CH}_3$), 25.60 ($-\text{CH}_2$), 26.23 ($-\text{CH}_2$), 30.38 ($-\text{CH}_2$), 37.29 ($-\text{CH}$), 52.98 ($-\text{CH}_2$), 147.82 (Tiyadiazol-C), 170.43 (C=O). MS: m/z 213.03 ($\text{M}+1$, 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$): C, 56.57; H, 7.60; N, 13.19. Bulunan: C, 56.48; H, 7.51; N, 13.08.

4.3.19. 3-(2-Sikloheksiletil)-5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on (24)



Verim: 0.553 g (% 70.1), yağimsı, $R_f = 0.70$ (CHCl_3). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2922 (Alif. CH), 1677 (C=O), 1563 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.25-1.14 (m, 5H, $-\text{CH}_2$), 1.75-1.59 (m, 8H, $-\text{CH}_2$ ve $-\text{CH}$), 2.37 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.85 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 18.08 ($-\text{CH}_3$), 26.12 ($-\text{CH}_2$), 26.44 ($-\text{CH}_2$), 32.97 ($-\text{CH}_2$), 35.08 ($-\text{CH}_2$), 35.95 ($-\text{CH}$), 45.06 ($-\text{CH}_2$), 147.99 (Tiyadiazol-C), 170.04 (C=O). MS: m/z 226.93 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$): C, 58.37; H, 8.02; N, 12.38. Bulunan: C, 58.31; H, 7.93; N, 12.30.

BÖLÜM 5

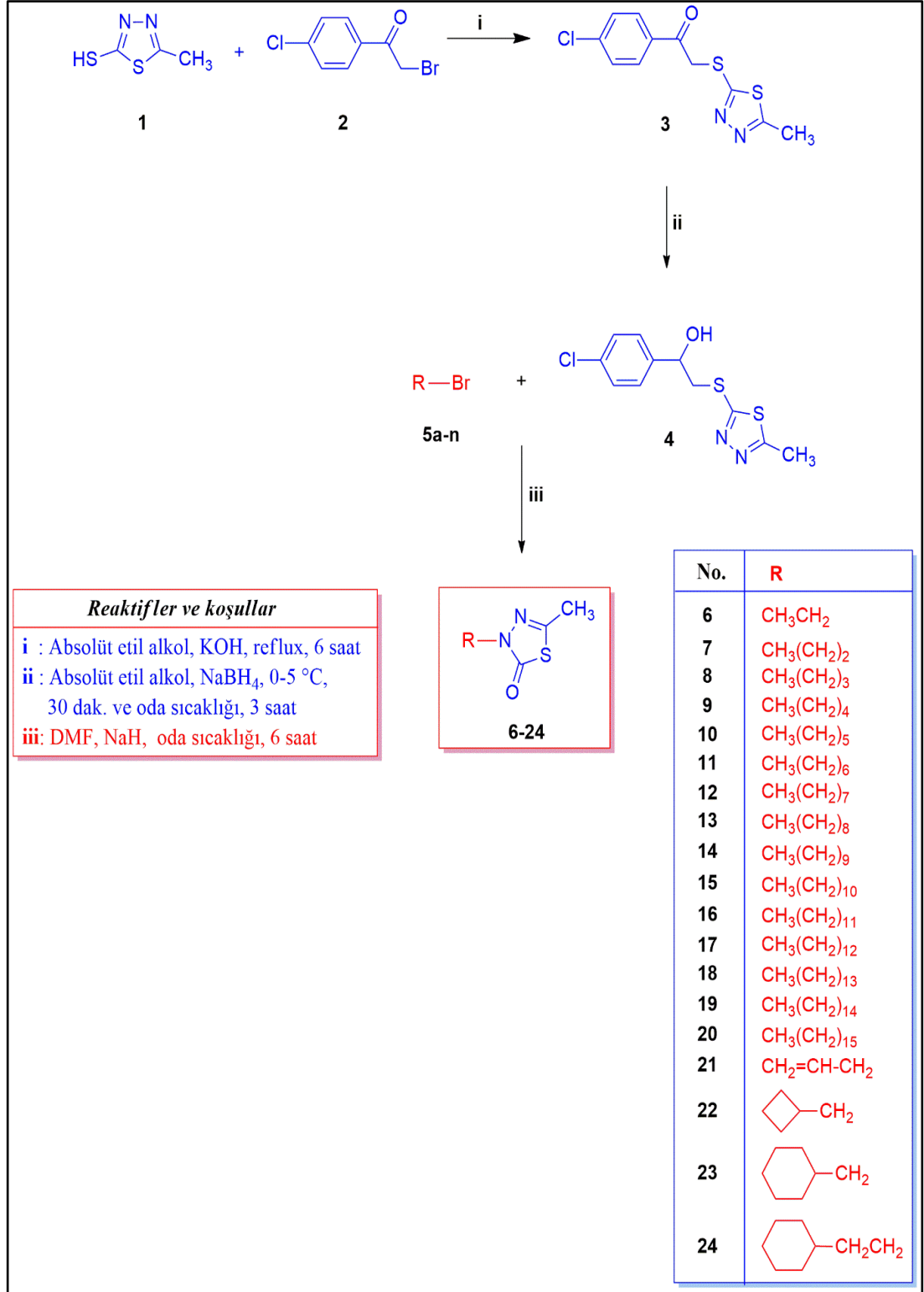
BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR

5.1. MOLEKÜL İÇİ NÜKLEOFİLİK SÜBSTİTÜSYON REAKSİYONU İLE ALİFATİK 1,3,4-TİYADİAZOL-2(3*H*)-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

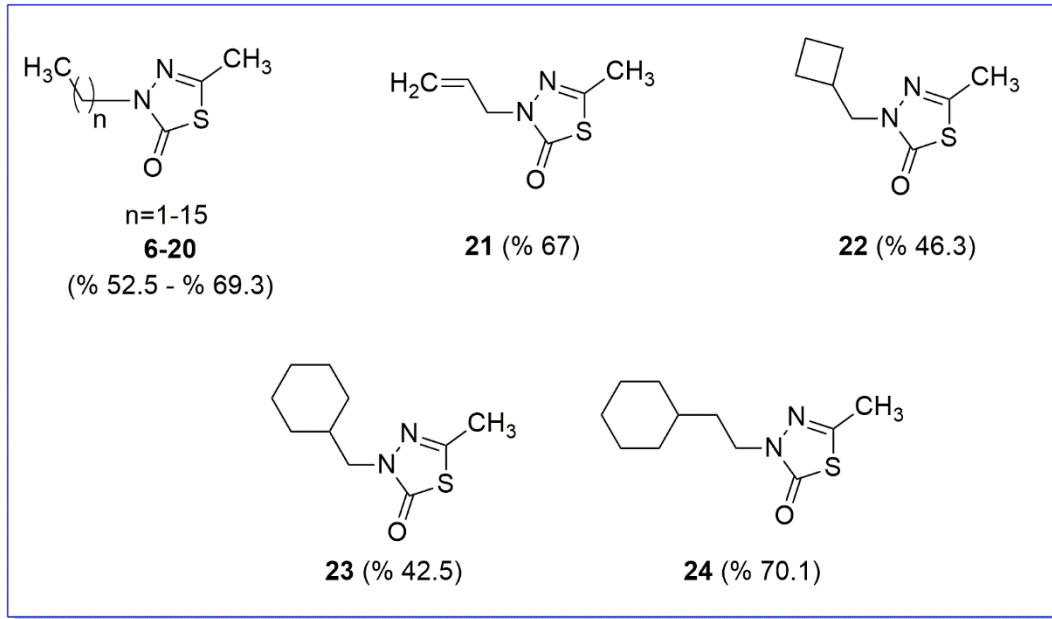
Çalışmada ilk olarak, başlangıç bileşiği olan 1-(4-klorofenil)-2-((5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etanon (**3**), 5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**1**)'ün 2-bromo-1-(4-klorofenil)etanon (**2**) ile absöüt etil alkol içerisinde potasyum hidroksit (KOH) varlığındaki reaksiyonundan % 87.6 verimle sentezlendi.

Daha sonra bu bileşiğin (**3**) absöüt etil alkol içerisinde NaBH₄ ile indirgeme reaksiyonu sonucunda, 1-(4-klorofenil)-2-((5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etanol (**4**) bileşiği % 86.2 verimle sentezlendi. **3** ve **4** nolu bileşikler literatürde belirtilen şekilde sentezlendi [31].

Son aşamada ise bu alkol bileşiğinin (**4**) sodyum hidrür (NaH) varlığında polar aprotik bir çözücü olan DMF içerisinde çeşitli alkil halojenürler (**5a-n**) ile reaksiyonundan hedef bileşikler olan 5-metil-3-alkil-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri (**6-24**) elde edildi (% 42.5 ile % 70.1 arası değişen verimlerle). Hedef bileşiklerin sentezinde kullanılan sentetik yol Şekil 5.1'de ve sentezlenen tüm bileşikler Şekil 5.2'de gösterilmiştir.



Şekil 5.1. 5-Metil-3-alkil-1,3,4-tiyadiazol-2(3H)-on türevleri (6-24)'nin sentezinde kullanılan sentetik yol.



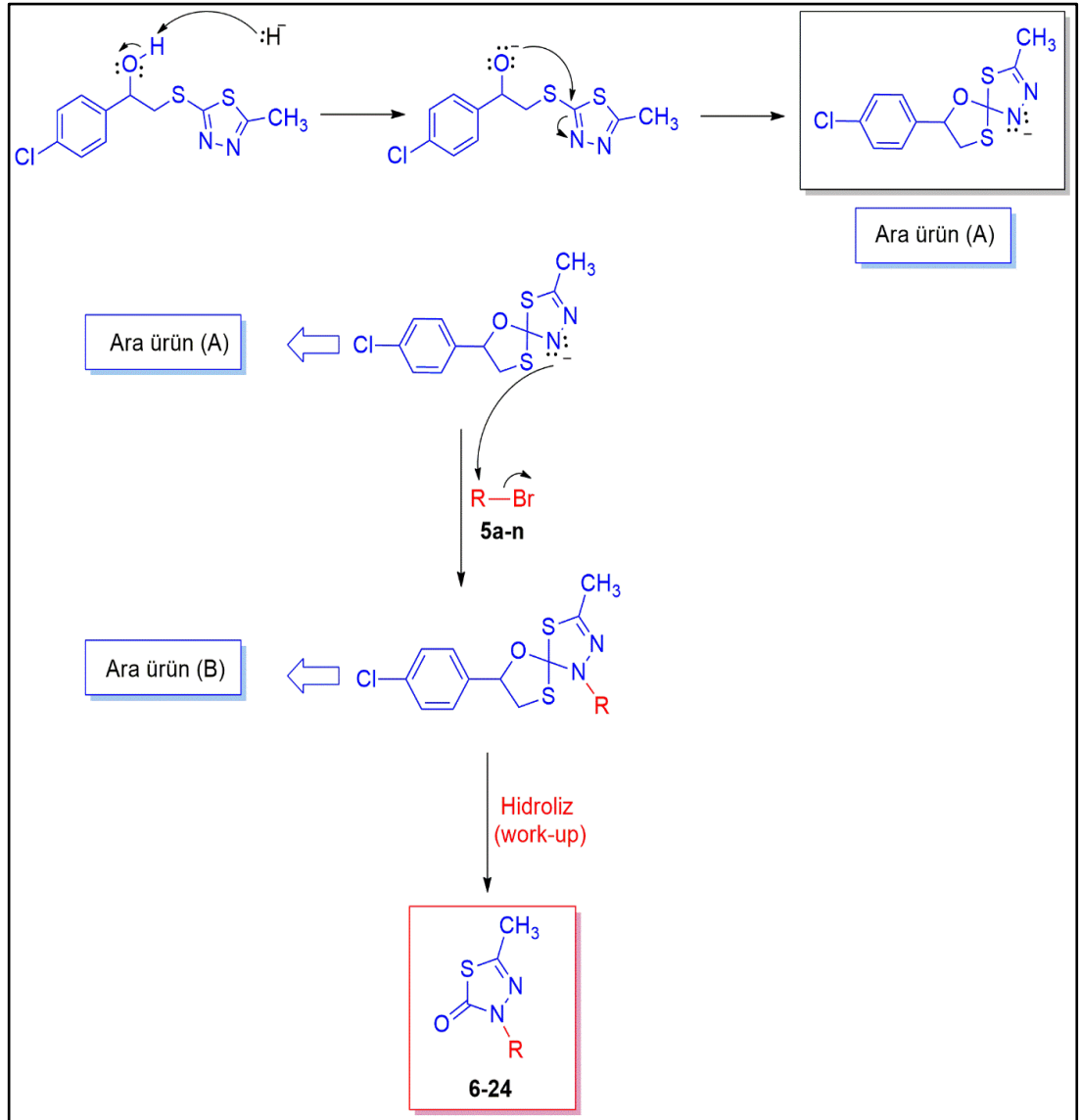
Şekil 5.2. Hedef bileşiklerin (**6-24**) yapıları (verimler parantez içerisinde verilmiştir).

Sentezlenen hedef bileşikler % 42.5 ile % 70.1 arası değişen verimlerle elde edildi. Genelde verimleri düşük olan bileşikler alkil grubu olarak siklobütül ve sikloheksil gruplarının bağlı olduğu sırasıyla **22** ve **23** nolu bileşiklerdir (verimler sırasıyla % 46.3 ve % 42.5). Verimlerin bu bileşiklerde düşük olmasının temel sebebinin, bu bileşiklerin $\text{S}_{\text{N}}2$ tipi yer değiştirme reaksiyonları verebilmelerinin yanında eliminasyon reaksiyonları da verebilmeleri olarak düşünülmektedir. Reaksiyon şartları her ne kadar yer değiştirmeye uygun hale getirilse de (çözücü olarak DMF'nin kullanılması, sıcaklık uygulanmaması vb. gibi) ara basamakta oluşan benziloksi grubunun güçlü bir nükleofil oluşunun yanında güçlü bir baz olmasına ve en önemlisi bu bileşiklerin sentezlerinde kullanılan alkil halojenürlerin eliminasyona da uygun olmasına bağlıdır.

Hedef bileşiklerin sentezinde önerilen reaksiyon mekanizması, sekonder alkolün (bileşik **4**) deprotonasyonu ile oldukça bazik ve güçlü bir nükleofil olan benziloksi grubunun oluşumu ve ardından gerçekleşen $\text{S}_{\text{N}}1$ tipi molekül içi nükleofilik süstitüsyon (intramoleküler nükleofilik süstitüsyon) reaksiyonu ile bir spiro bileşiği (ara ürün A) oluşumu üzerinden yürümektedir. Daha sonra ara basamakta oluşan bu spiro bileşiğinde bulunan azot atomu üzerindeki yeni nükleofilik merkezin, alkil halojenürler (**5a-n**) ile olan $\text{S}_{\text{N}}2$ tipi yer değiştirme reaksiyonu sonucunda ara ürün B

oluşmaktadır. Son olarak da bu bileşik work-up sırasında hidroliz ile hedef bileşikler olan 5-metil-3-alkil-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevlerine (**6-24**) dönüşmektedir.

İki ara basamak üzerinden yürüyen bu reaksiyon, ilginç bir mekanizma niteliği taşımaktadır. Bu sentez için önerilen reaksiyon mekanizması Şekil 5.3'de gösterilmiştir.



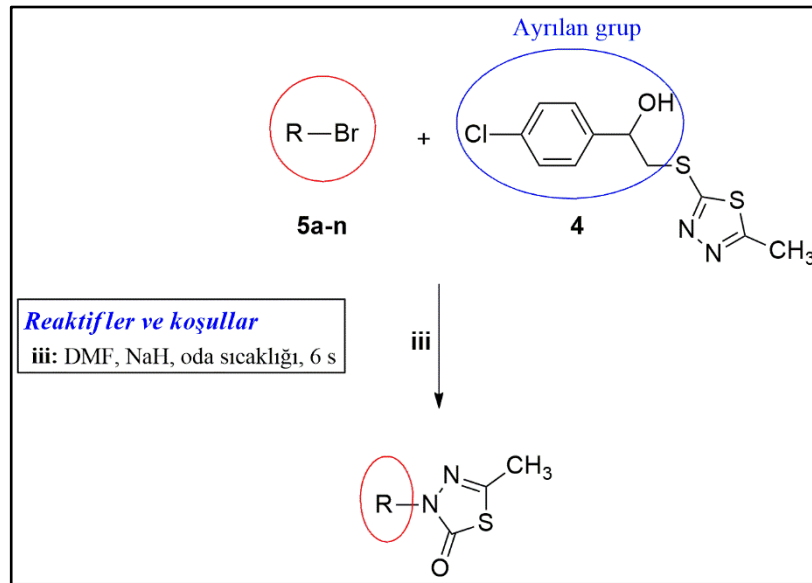
Şekil 5.3. Hedef bileşiklerin (**6-24**) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması.

Daha önce grubumuz tarafından yapılan benzer bir çalışmada, bu reaksiyonda yer alan alkil halojenürler yerine benzil halojenürler ve fenasil bromür türevleri kullanılmıştır. Bu reaksiyonlar neticesinde de aynı mekanizma üzerinden sübstitüe benzil-5-metil-

1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri elde edilmiştir [39]. Grubumuz tarafından yapılan bu çalışmada, reaksiyonun önerilen mekanizma üzerinden ilerlediğini kanıtlamak için sekonder alkol (bileşik **4**), reaksiyon ortamında herhangi bir benzil bromür ya da fenasil bromür türevi olmadan NaH ile reaksiyona sokulmuştur. Bu sayede ara basamakta oluşan ve bir spiro bileşiği olan ara ürün (A) izole edilmiştir. Bu oluşum üzerine bu çalışmada Şekil 5.3’de gösterilen reaksiyon mekanizması önerilmiştir.

Yapılan bu tez çalışması, önerilen bu reaksiyon mekanizmasının benzil halojenürler ve fenasil bromür türevleri dışında farklı türevlerde de (alkil halojenürlerde) gerçekleştiğinin bir kanıtıdır.

Önerilen bu reaksiyon mekanizmasıyla, başlangıçta benzer iskelet yapıya sahip hangi alkol türevi (**4**) kullanılırsa kullanılsın, oluşacak hedef bileşikler alkol türevleri değil, kullanılan alkil halojenürlerin belirlediği anlaşılmaktadır. Bu durum Şekil 5.4’de gösterilmiştir.



Şekil 5.4. Hedef bileşiklerin (**6-24**) oluşumu için kullanılan sentetik yol.

Bu reaksiyon mekanizması; iki farklı sübstitüsyon reaksiyonu (S_N1 ve S_N2) ile tiyadiazol halkasına ekzosiklik oksijen transferinin gerçekleştiği ilginç bir reaksiyon özelliği göstermektedir. Şekil 5.3’de gösterilen S_N1 ve S_N2 reaksiyonlarının arka arkaya gerçekleştiği bu reaksiyon mekanizmasının ilerleyişi, alkoksit anyonunun

oldukça güçlü bir baz olması yanında güçlü bir nükleofil oluşuna da bağlıdır. Bu sayede molekül içi nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu (S_Ni) gerçekleşebilmiştir. Önerilen bu reaksiyon mekanizması, 5-metil-3-alkil-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevli bileşiklerin (**6-24**) sentezi için yeni ve ilginç bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç olarak bu mekanizmada, ilk olarak benziloksi grubunun S_Ni tipi molekül içi nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu ile 7-(4-klorofenil)-3-metil-6-okza-4,9-ditiya-1,2-diazospiro[4.4]nan-2-en-1-ide (ara ürün A) bileşiği oluşmaktadır. Ardından bu bileşik çeşitli alkil halojenürler (**5a-n**) ile S_N2 tipi nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu sonucu alkillenmiş okzatiyolan bileşiğine (ara ürün B) ve son olarak da work-up sırasında hidroliz ile hedef bileşiklere dönüşmektedir.

Sentezi gerçekleştirilen 5-metil-3-alkil-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevli bileşiklerin (**6-24**) literatürde bulunmaması, benzer bileşiklerin de bilinen yöntemlerle [29,30] sentezlenmesi çalışmamızı özgün kılmaktadır.

Sentezi gerçekleştirilen hedef bileşiklerin (**6-24**) yapıları; 1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR, elementel analiz ve kütle spektroskopisi teknikleri ile aydınlatıldı.

Hedef bileşiklerin (**6-24**) FT-IR spektrumlarında, başlangıç bileşiği olarak kullanılan **4** nolu bileşiğe ait olan geniş -OH absorpsiyon bandının kaybolması ve 1679-1651 cm^{-1} aralığında karbonil grubu (C=O) absorpsiyon piklerinin ortaya çıkması, bu bileşiklerin oluştuğuna dair önemli bir kanıttır. Ayrıca hedef bileşiklerde 3100-3050 cm^{-1} aralığında aromatik -CH'a ait piklerinin gözlenmemesi ve sadece 3000-2950 cm^{-1} aralığında alifatik CH'lara ait olan piklerin gözlenmesi önerilen yapıları desteklemektedir.

Ayrıca FT-IR spektrumlarında hedef bileşiklerde bulunan "1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on" çekirdeğinin yapısındaki azometin (C=N) grubuna ait olan absorpsiyon pikleri 1570-1562 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. FT-IR spektrumları Ek Açıklamalar C. kısmında verilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları ^1H NMR spektrumu ile de doğrulanmıştır. Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, önerilen bileşiklerin oluştuğunu gösteren çok fazla kanıt bulunmaktadır. Bunlardan bazıları şunlardır: başlangıç bileşğinde (4 nolu bileşik) 3.69 ve 3.35 ppm'de gözlenen AB sisteminin (çatı sistemi) kaybolması, 4.24 ppm'de gözlenen ve OH'a ait olan geniş singlet pikinin kaybolması yine hedef bileşiklerin oluştuğunu göstermektedir.

Ayrıca 7.5-8.0 ppm aralığında aromatik yapılara ait olan bölgede herhangi bir pikin gözlenmemesi ve bunun yerine bileşiklerin yapılarına bağlı olarak 1-3 ppm aralığında alifatik gruplara ait olan piklerin gözlenmesi hedef bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıttır. Hedef bileşiklerin ^1H NMR spektrumları genelde benzer olarak nitelendirilebilir. Temel fark olarak; alifatik zincirin uzamasıyla 1.39-1.18 ppm aralığında gözlenen ve alifatik $-\text{CH}_2$ gruplarına ait olan proton sayılarının artmasına paralel olarak integrasyon değerlerinin artması görülmektedir.

Alkil grubu olarak allil grubunun bağlanmasıyla oluşan 21 nolu bileşikte, diğer bileşiklere göre bazı farklılıklar görülmektedir. Bu bileşikte 4.46 ppm'de iki protona karşılık gelen $-\text{CH}_2$ grubuna ait dublet pikleri, 5.27-5.22 ppm'de iki protona karşılık gelen $-\text{CH}_2$ grubuna ait multipler pikleri ve son olarak da 5.91-5.89 ppm'de bir protona karşılık gelen $-\text{CH}$ grubuna ait multipler pikleri bu yapının oluştuğunu desteklemektedir.

^1H NMR spektrumlarına ait diğer tüm dalar eşleşme sabitleri ile birlikte deneysel kısımda detaylı olarak ve ilgili spektrumlar da Ek Açıklamalar A. kısmında verilmiştir.

Hedef bileşiklerin (6-24) ^{13}C NMR spektrumlarına bakıldığında, 170.43-169.92 ppm aralığında gözlenen ve karbonil grubu karbonuna ait olan karakteristik piklerin varlığı önerdiğimiz yapıları destekler niteliktedir. Bu değerler literatürle büyük bir uyum içerisindedir [31].

Alifatik zincirin uzamasıyla 31-29 ppm civarlarında görülen $-\text{CH}_2$ gruplarına ait olan karbon pikleri üst üste çakışmış olarak gözlenmiştir. Bu çakışmalar tamamen beklenen bir durumdur. Bu bölgedeki piklerin açılmasıyla tüm bileşiklerde beklenen sayıda

karbon pikleri gözlenmiştir. ^{13}C NMR spektrumlarına ait diğer tüm datalar deneysel kısımda verilmiş olup tüm spektrumlar da Ek Açıklamalar B. kısmında verilmiştir.

Ayrıca sentezlenen hedef bileşiklere ait kütle spektrumları, moleküler iyon pikleri ile beklendiği şekilde gözlendi. Kütle spektroskopisinde tüm bileşiklerin moleküler iyon pikleri ya da temel pikleri %100 olarak belirlendi. Kütle spektrumları Ek Açıklamalar D. kısmında verilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma, iki farklı sübstitüsyon reaksiyonu ile tiyadiazol halkasına ekzosiklik oksijen transferinin gerçekleştiği ilginç bir reaksiyon olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu çalışma sayesinde, literatürde kayıtlı olmayan alifatik 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevleri sentezlendi ve bu hedef bileşikler çeşitli analiz teknikleriyle karakterize edildi. Çalışmamızda hedef bileşikler olan alifatik 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-on türevlerinin ılıman koşullarda ve basit sentez yollarıyla sentezlenmesi, bu bileşiklerin literatürde olmaması, benzer olan bileşiklerin de bilinen klasik yöntemlerle ve fosgen gazı (COCl_2) kullanılarak sentezlenmesi çalışmamızın avantajları ve yenilikleri olarak sayılabilir.

Ayrıca bu çalışmanın, literatürde kayıtlı olmayan yeni bileşikler ve önerdiğimiz ilginç reaksiyon mekanizması ile, heterosiklik bileşiklerin sentezlerini yapan başka çalışma gruplarına yol göstereceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sing, A. K., Mishra, G. and Jyoti K., "Review on Biological Activities of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives", *Pharm. Sci.*, 1: 44-49 (2011).
2. Hegeman, L., Toso, S. M., Lahijani, K. L., Webster, G. F. and Uitto, J., "Direct Interaction of Antifungal Azole-Derivatives with Calmodulin: A Possible Mechanism for Their Therapeutic Activity.", *J. Investig. Dermatol.*, 100: 343-346 (1993).
3. Vachani, D. D., Sharma, A. and Van der Eychen., "Pd/Cu-Catalyzed C-H Arylation of 1,3,4-Thiadiazoles with(Hetero)aryl Iodides, Bromides and Triflates", *J. Org. Chem.*, 77: 8768 (2012).
4. Niu, P., Kang, J., Tian, X., Song, L., Liu, H., Wu, J., Yu, W. And Chang, J., "Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles and 2-Amino-1,3,4-thiadiazoles via Sequential Condensation and I₂-Mediated Oxidative C-O/C-S Bond Formation", *J. Org. Chem.*, 80: 1018 (2014).
5. Jain, A. K., Sharma, S., Vaidya, A., Ravichandran, V. and Agrawal, R. K., "1,3,4-Thiadiazole and its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities", *Chem. Biol. Drug. Des.*, 81: 557 (2013).
6. Egrov, D. M., Piterskaya, Y. L., Dogadina, A. V. and Svintsitskaya, N. I., "Reaction of 5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-thiones with chloroacetylenephosphonates", *Tetrahedron. Lett.*, 56: 1552 (2015).
7. Strzemecka, L. and Urbanczyk-Lipkowska, Z., A., "The structure of N-allyl-(5-phenyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl) amine in solution and the solid state studied by the ¹H, ¹³C, ¹⁵N NMR spectroscopy and X-ray crystallography", *J. Mol. Struct.*, 970: 1-13 (2010).
8. Foroughifar, N., Mobinikhaledi, A., Ebahimi, S., Moghanian H., Fard, M. A. B. and Kalhor, M., "Synthesis of a new class of azathia crown macrocycles containing two 1,2,4-triazole or two 1,3,4-thiadiazole rings as subunits", *Tetrahedron. Lett.*, 50: 836-839 (2009).
9. Alrikabi, A., "Theoretical study of the desing dye-sensitivity for usage in the solar cell device", *Results. Phys.*, 7: 4359-4369 (2017).

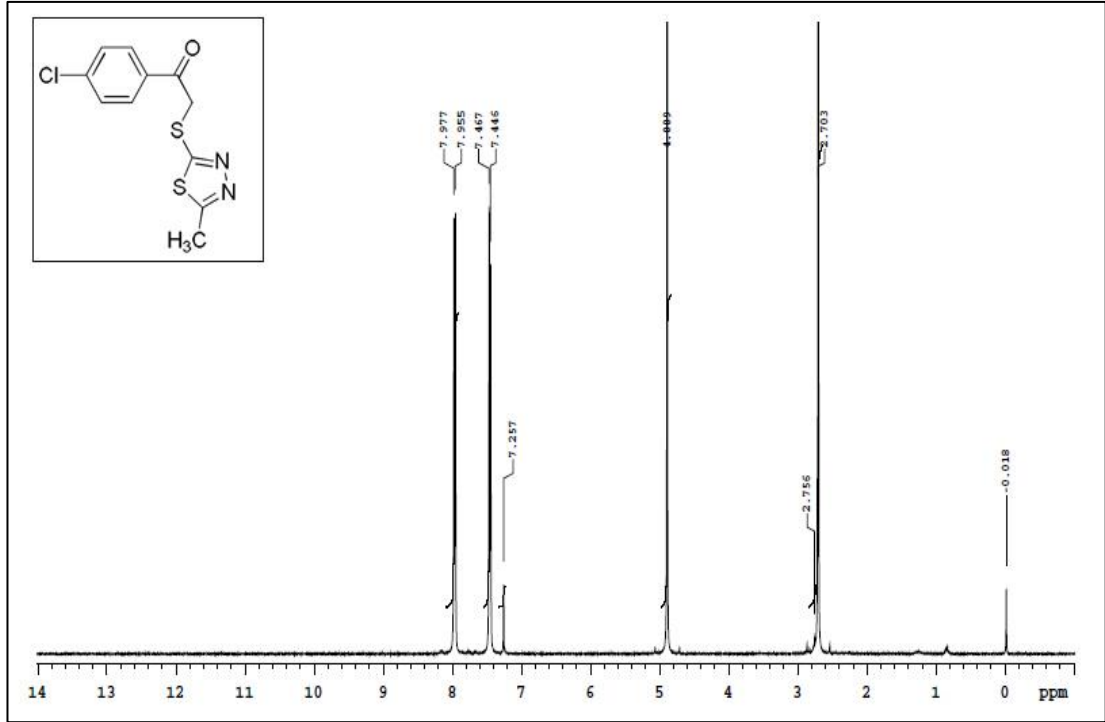
10. Gür, M., Muğlu, H., Çavuş, M. S., Güder, A., Sayiner, H.S. and Kademirli, F. K. "Synthesis, characterization, quantum chemical calculations and evaluation of antioxidant properties of 1,3,4-thiadiazole derivatives including 2- and 3-methoxy cinnamic acids", *J. Mol. Struct.*, 1314: 40-50 (2017).
11. Polkam, N., Rayam, P., Anireddy, J. S., Yennam, S., Anantaraju, H. S., Dharmarajan, S., Peremal, Y., Kotapalli, S. S., Ummanni, R. and Balasubramanian, S., "Synthesis, in vitro anticancer and antimycobacterial evaluation of new 5-(2,5-dimethoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-amino derivatives", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25: 1398-1402 (2015).
12. Mehdi, Y., Chermahini, Z. J., Raissi, H., Mola, A. and Sadeghi, M., "A theoretical study on the structure of 2-amino-1,3,4-thiadiazole and its 5-substituted derivatives in the gas phase, water, THF and DMSO solutions", *J. Mol. Liq.*, 114: 137-142 (2015).
13. Rodríguez-Calero, G. G.; S. Conte, Lowe, M. A.; Gao, J.; Kiya, Y.; Henderson, J. C. and Abruna, H. D., "Synthesis and Characterization of Poly-3,4-ethylenedioxythiophene/2,5-Dimercapto-1,3,4-thiadiazole (PEDOT-DMcT) Hybrids", *Electrochim. Acta.*, 167: 55-60 (2015).
14. Hu, Y., Li, C. Y., Wang, X. M., Yang, Y. H. and Zhu, H. L., "1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions, and Applications in Medicinal, Agricultural, and Materials Chemistry", *Chem. Rev.*, 114: 5572-5610 (2014).
15. Sridharan, V., Suryavanshi, P. A. and Menendez, J. C., M. N., "Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines", *Chem. Rev.*, 111: 7157-7259 (2011).
16. Kumar, D., Kumar, N. M., Chang, K. H. and Shah K., "Synthesis and anticancer activity of 5-(3-indoly)-1,3,4-thiadiazoles", *Eur. J. Med. Chem.*, 45: 4664-4668 (2010).
17. Foroumadi, A., Kiani, Z. and Soltani, F., "Antituberculosis agents VIII: Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of alkyl 5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio]acetates", *II. Farmaco*, 58: 1073-1076 (2003).
18. Karakus, S. and Rollas, S., "Synthesis and antituberculosis activity of new *N*-phenyl-*N'*-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas" *II. Farmaco*, 57: 577-581 (2002).
19. Foroumadi, A., Asadipour, A., Mirzaei, M., Karimi, J. and Emami, S., "Antituberculosis agents. V. Synthesis, evaluation of in vitro antituberculosis activity and cytotoxicity of some 2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives", *II. Farmaco*, 57: 765-769 (2002).
20. Sayed, A. R., "Synthesis of novel thiadiazoles and bis-thiadiazoles from carbonothioic dihydrazide", *Tetrahedron. Lett.*, 51: 4490-4493 (2010).

21. Shawali, A. S. and Sayed A. R., "Tandem regioselective 1,5-electrocyclizations of bis-nitrilimines-a new convenient synthesis of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles", *J. Sulfur. Chem.*, 27: 233-244 (2006).
22. Kadi, A. A, Al-Abdullah, E. S., Shehata, I. A., Habib, E. E., Ibrahim, T. M. and Ei-Emam, A.A., "Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 45: 5006-5011 (2010).
23. Wei, M. X., Feng, L., Li, X. Q., Zhou, X. Z. and Shao Z. H. "Synthesis of new chiral 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazoles possessing γ -butenolide moiety and preliminary evaluation of in vitro anticancer activity", *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 3340-3344 (2009).
24. Farrar, J. M., Patel, M. K., Kaszynski, P. and Young, V. G., "A New Thiatriazine Isomer: Synthesis, Tautomerism, and Molecular Structure of 3,6-Diphenyl-4*H*-1,2,4,5-thiatriazine as a Precursor to the 1,2,4,5-Thiatriazinyl Radical", *J. Org. Chem.*, 65: 931-940 (2000).
25. Melenchuk, T. V., Danilova, E. A., Stryapan, M. G. and Islyaikin M. K., "Synthesis and properties of diaminothiadiazoles", *Russ. J. Gen. Chem.*, 78 (3): 480-484 (2008).
26. Padmavati, V., Reddy, G. D., Reddy, S. N. and Mahesh, K., "Synthesis and biological activity of 2-(bis((1,3,4-oxadiazolyl/1,3,4-thiadiazolyl)methylthio)methylene)malononitriles", *Eur. J. Med. Chem.*, 46 (4): 1367-1373 (2011).
27. Goerdeler, J. and Ohm, J. "Das 1,3,4-Thiodiazol" *Angew. Chem.*, 65: 561 (1953).
28. Joule, J.A. and Mills, K. "Heterocyclic Chemistry, 5th Edition" (2010).
29. Schenone, S., Bruno, O., Ranise, A., Bondavalli, F., Filippelli, W., Falcome, G., Piucci, B. and Sorrentino, S., "Preparation of new 5-arylamino substituted 3-nicotinoyl/isonicotinoyl-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-ones with anti-inflammatory activity" *II. Farmaco*, 53: 586-589 (1998).
30. Zuo, Y., Yang, S. G., Jiang, L. L., Hao, G. F., Wang, Z. F., Wu, Q, Y., Xi, Z. and Yang, G. F., "Quantitative structure-activity relationships of 1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-ones and 1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ones as human protoporphyrinogen oxidase inhibitors", *Bioorg. Med. Chem.*, 20: 296-304 (2012).
31. Tahtaci, H., Er, M., Karakurt, T. and Sancak, K., "Synthesis of 1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-one derivatives via an unexpected intramolecular addition-elimination reaction of 1,3,4-thiadiazoles", *Tetrahedron*, 73: 4418-4425 (2017).
32. Ra, D. Y., Cho, N. S. and Cho J. J., "Acylation of 5-Amino-3-*H*-1,3,4-Thiadiazolin-2-one", *J. Heterocycl. Chem.*, 35: 525-530 (1998).

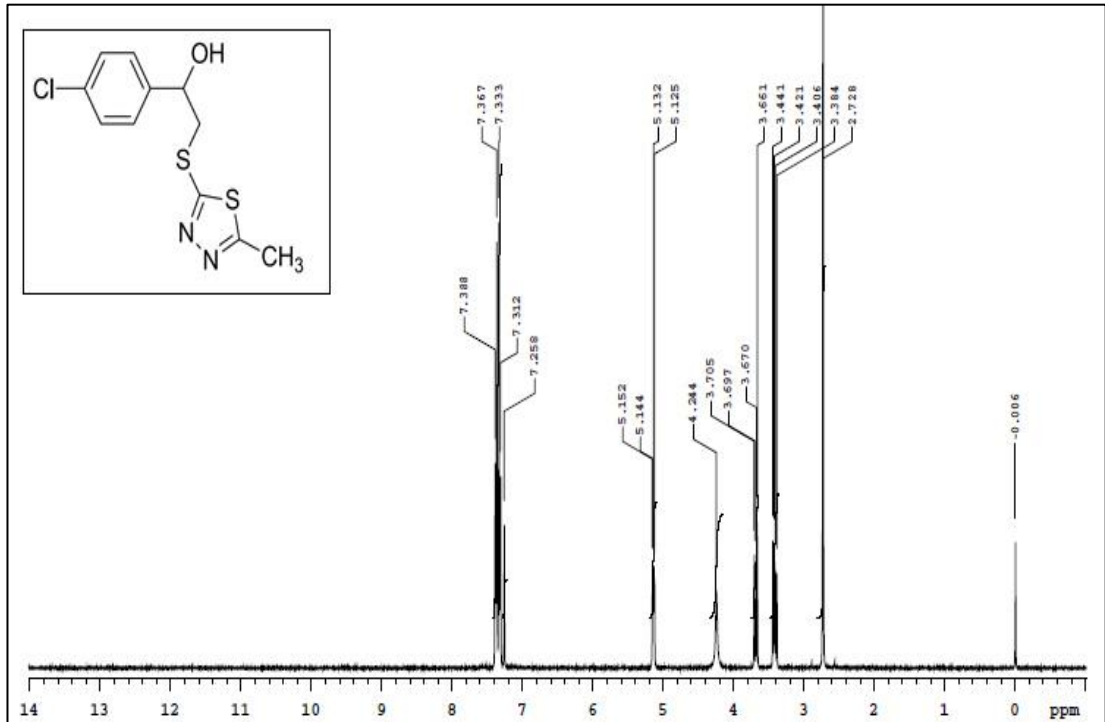
33. Schenone, S., Bruno, O., Ranise, A., Bondavalli, F., Filippelli, W., Falcone, G., Giordano, L. and Vitelli R. M., "3-Arylsulphonyl-5-aryl-amino-1,3,4-thiadiazol-2(3H)ones as Anti-inflammatory and Analgesic Agents", *Bioorg. Med. Chem.*, 9: 2149-2153 (2001).
34. Bursavich, M. G., Gilberts, A. M., Lombardi, S., Georgiads, K. E., Reifenberg, E., Flannery C. R. and Morris E. A., "5'-Phenyl-3'H-spiro[indoline-3,2'-[1,3,4]thiadiazol]-2-one inhibitors of ADAMTS-5 (Aggrecanase-2)", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17: 5630-5633 (2007).
35. Polshettiwarr, V. and Varma, R. S., "Greener and rapid access to bio-active heterocycles: one-pot solvent-free synthesis of 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles", *Tetrahedron. Lett.*, 49: 879-883 (2008).
36. Yang, X. H., Xiang L., Li, X., Zhao, T. T., Zhang, H., Zhou, W. P., Wang, X. M., Gong, H. B. and Zhu, H. L. "Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of 1,3,4-thiadiazol-2-amide derivatives as novel anticancer agents", *Bioorg. Med. Chem.*, 20: 2789-2795 (2012).
37. Alegaon, S. G., Alagawadi, K. R., Sonkusare, P. V., Chaudhary, S. M., Dadwe, D. H. and Shah A.S., "Novel imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole carrying rhodanine-3-acetic acid as potential antitubercular agents", *Bioorg. Med. Chem.*, 22: 1917-1921 (2012).
38. Caggiano, F.P., Su, X., Vicker, N., Thomas, M. P., Smithen, D., Halem, H. A., Culler, M. D. and Potter, B. V. L., "Synthesis and evaluation of thiadiazole derivatives as inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1", *Med. Chem. Commun.*, 3: 1117-1124 (2012).
39. Luo, Y., Zhang, S., Liu, Z.J., Chen, W., Fu, J., Zeng, Q. F. and Zhu H. L., "Synthesis and antimicrobial evaluation of a novel class of 1,3,4-thiadiazole: Derivatives bearing 1,2,4-triazolo[1,5-a] pyrimidine moiety", *Eur. J. Med. Chem.*, 64: 54-61 (2013).
40. Li, Y. J., Qin, Y. J., Makawana, J. A. Wang, Y. T., Zhang, Y. Q., Zhang, Y. L., Yang, M. R., Jang, A. Q and Zhu, H. L. "Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of 1,3,4-thiadiazol-2-amide derivatives as novel antitubulin agents", *Bioorg. Med. Chem.*, 22: 4312-4322 (2014).
41. Revelant, G., Gadais, C., Mathieu, V., Kirsch, G. and Hesse, S.t, "Synthesis and antiproliferative studies of 5-aryl-2-(3-thienylamino)-1,3,4-thiadiazoles", *Bioorg. Med. Chem.*, 24: 2724-2727 (2014).
42. Egorov, D. M., Piterskaya, Y. L., Dogadina, A. V. and Svintsitskaya N.I., "Reactions of 5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-thiones with chloroacetylenephosphonates", *Tetrahedron Lett.*, 56: 1552-1554 (2015).

EK AÇIKLAMALAR A.

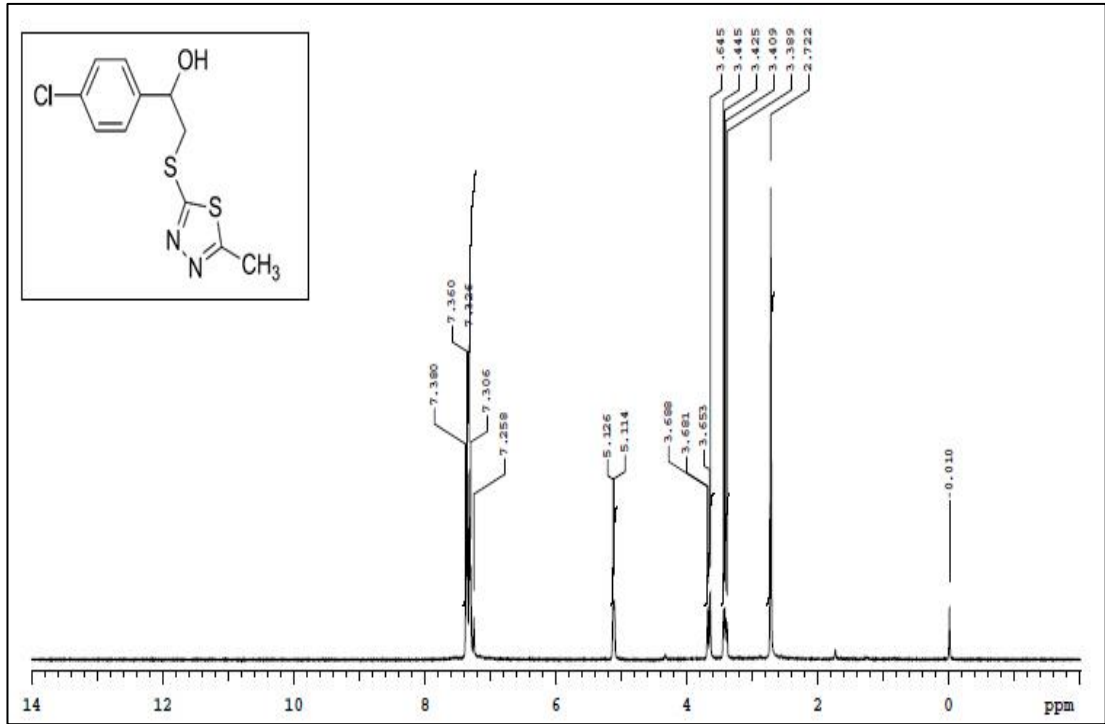
BİLEŞİKLERİN ¹H NMR SPEKTRUMLARI



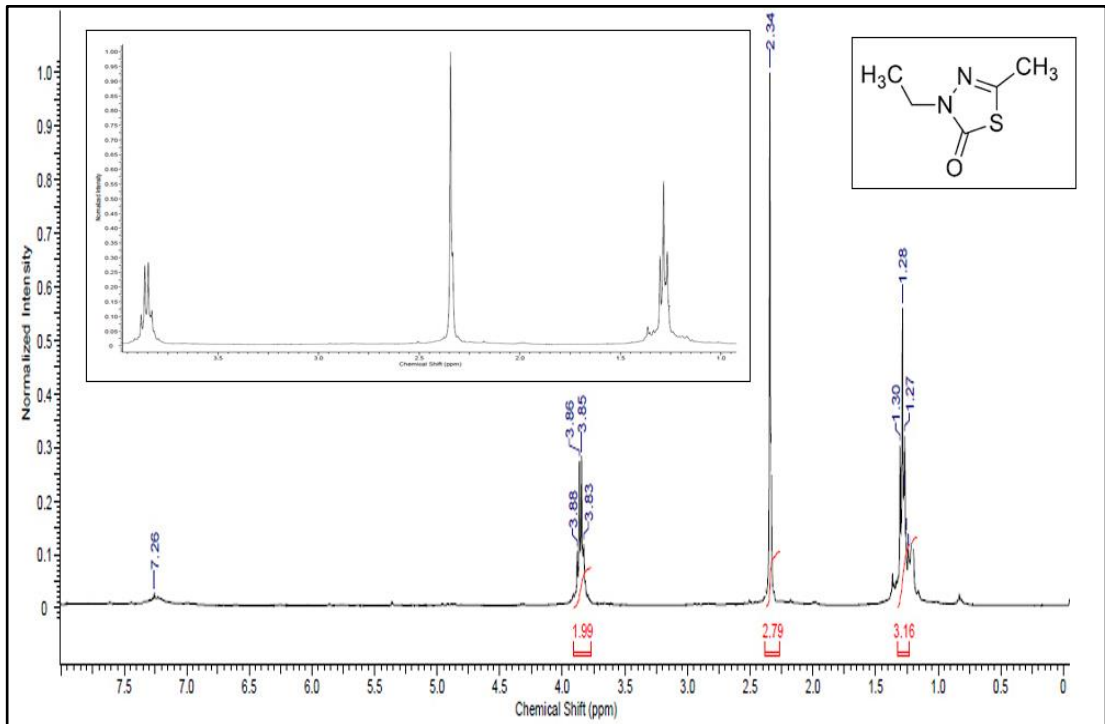
Şekil Ek A.1. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (3).



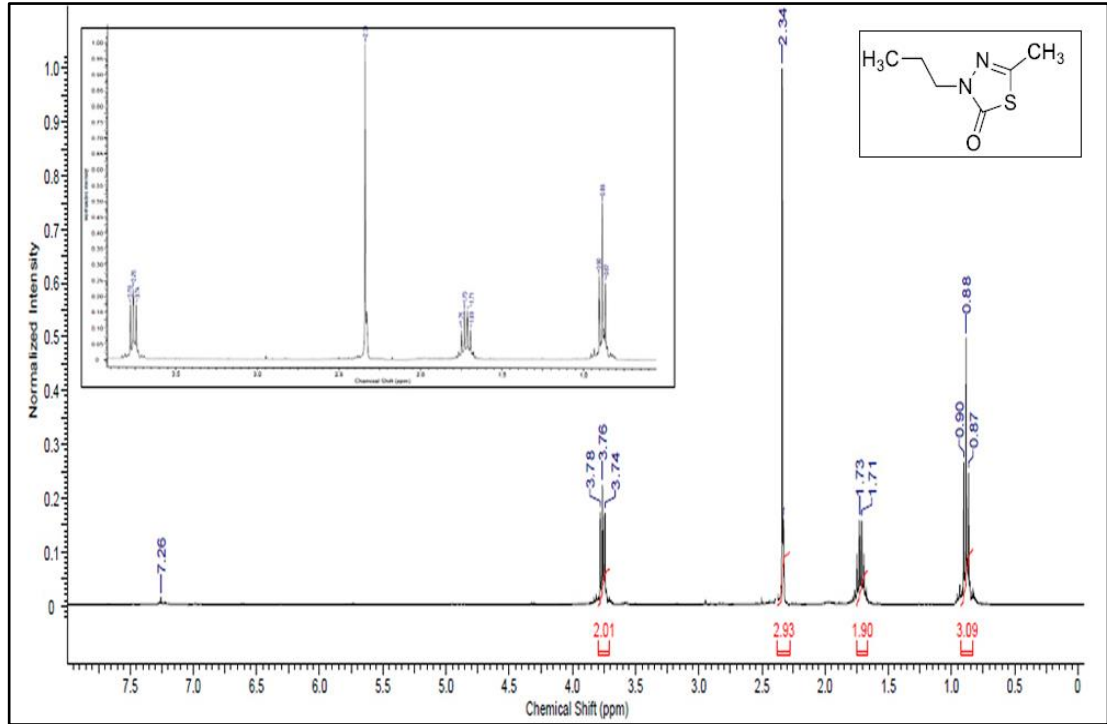
Şekil Ek A.2. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (4).



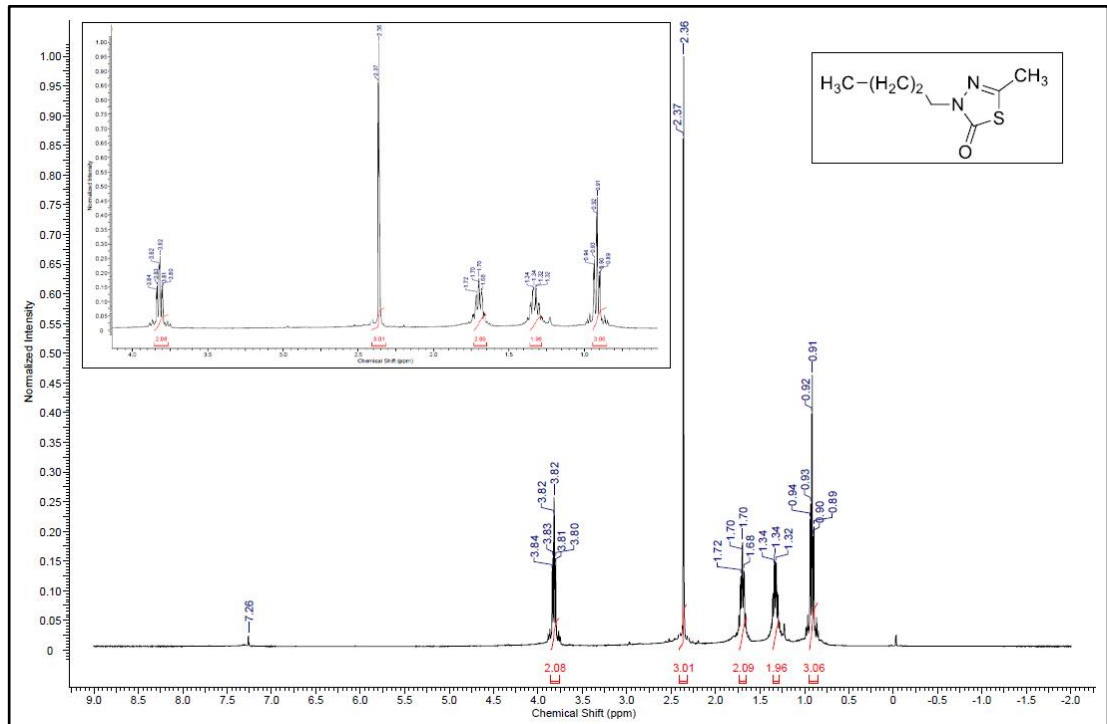
Şekil Ek A.3. ¹H NMR Exchange Spektrumu (CDCl₃ + D₂O) (4).



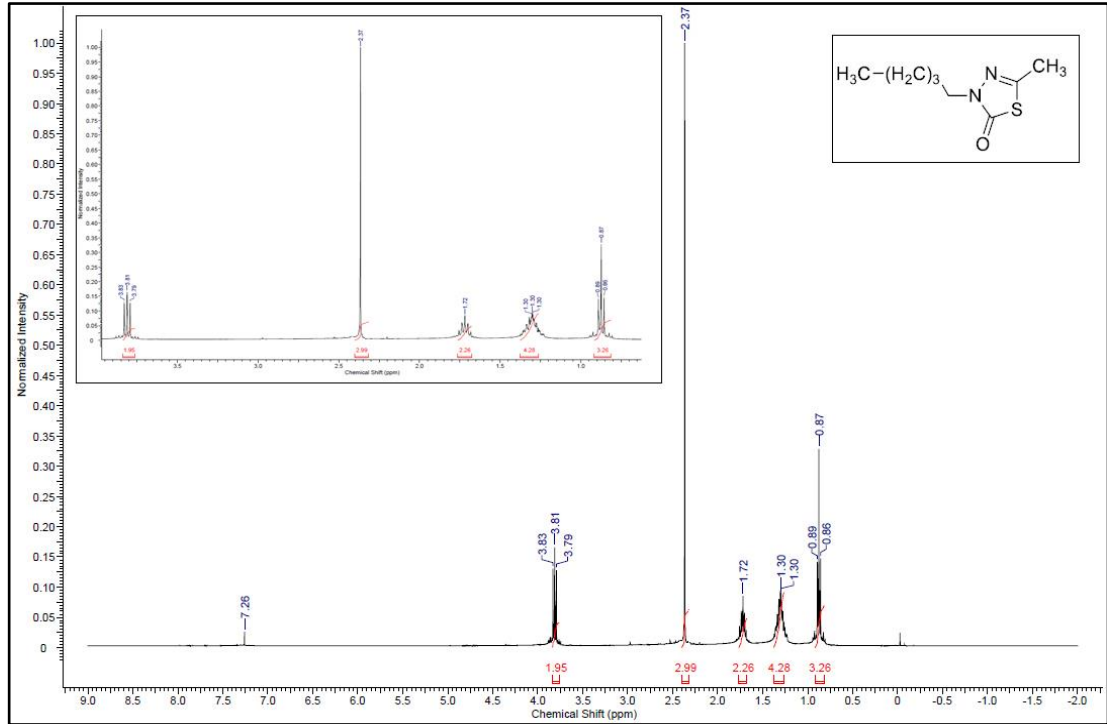
Şekil Ek A.4. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (6).



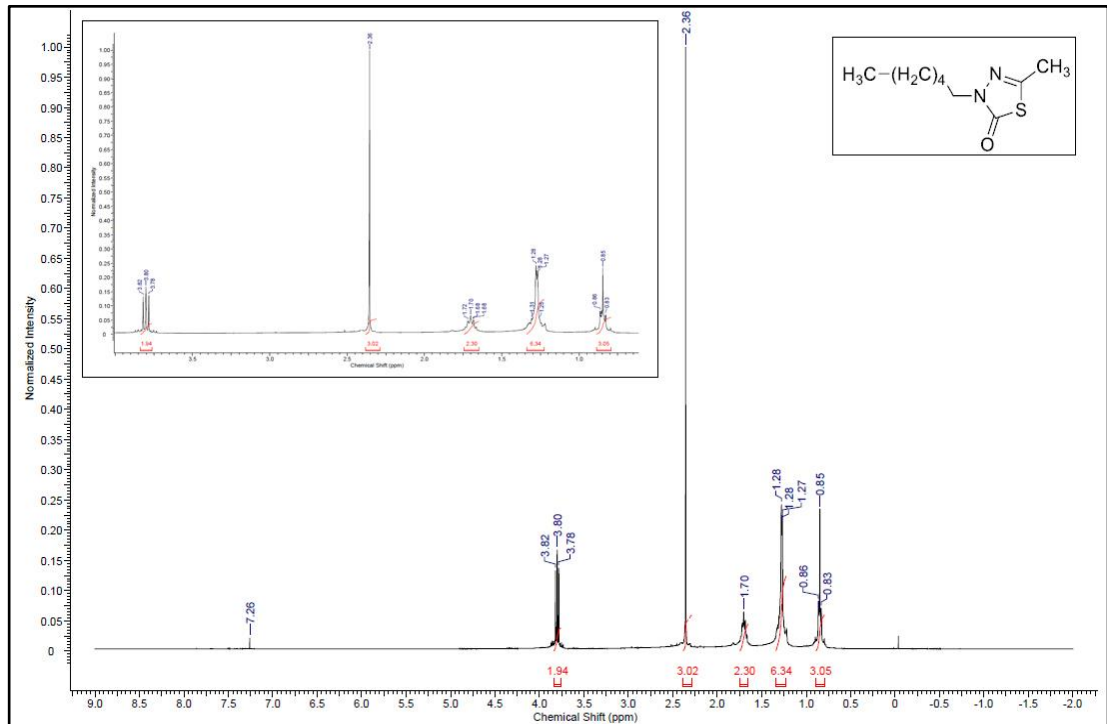
Şekil Ek A.5. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (7).



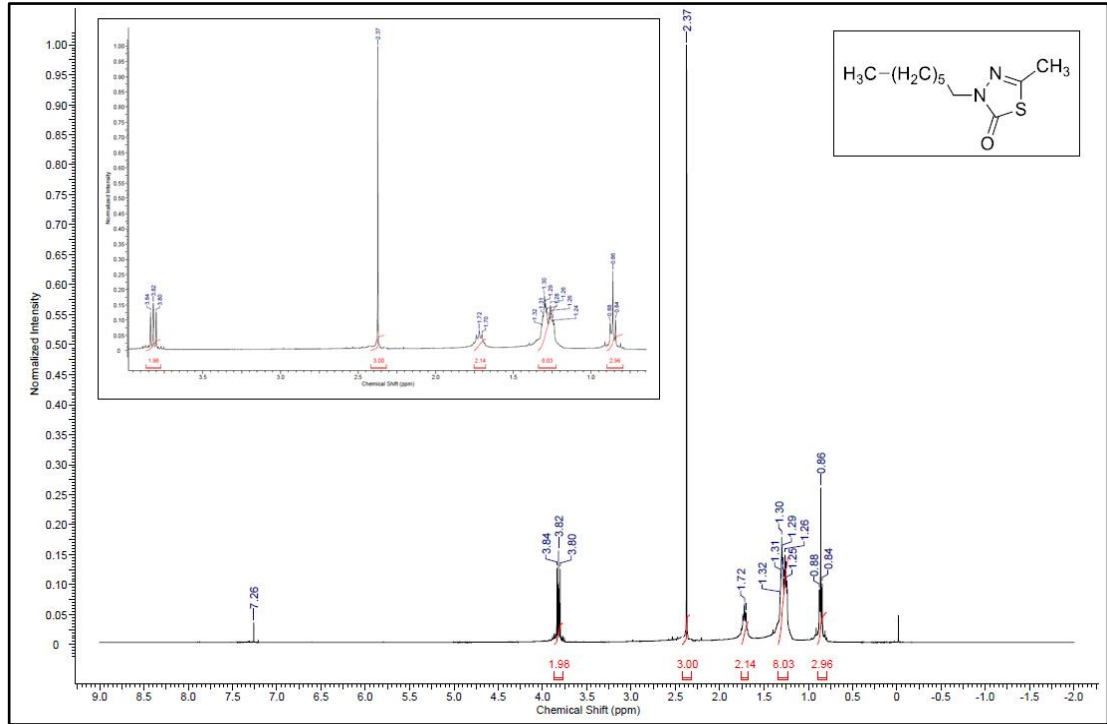
Şekil Ek A.6. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (8).



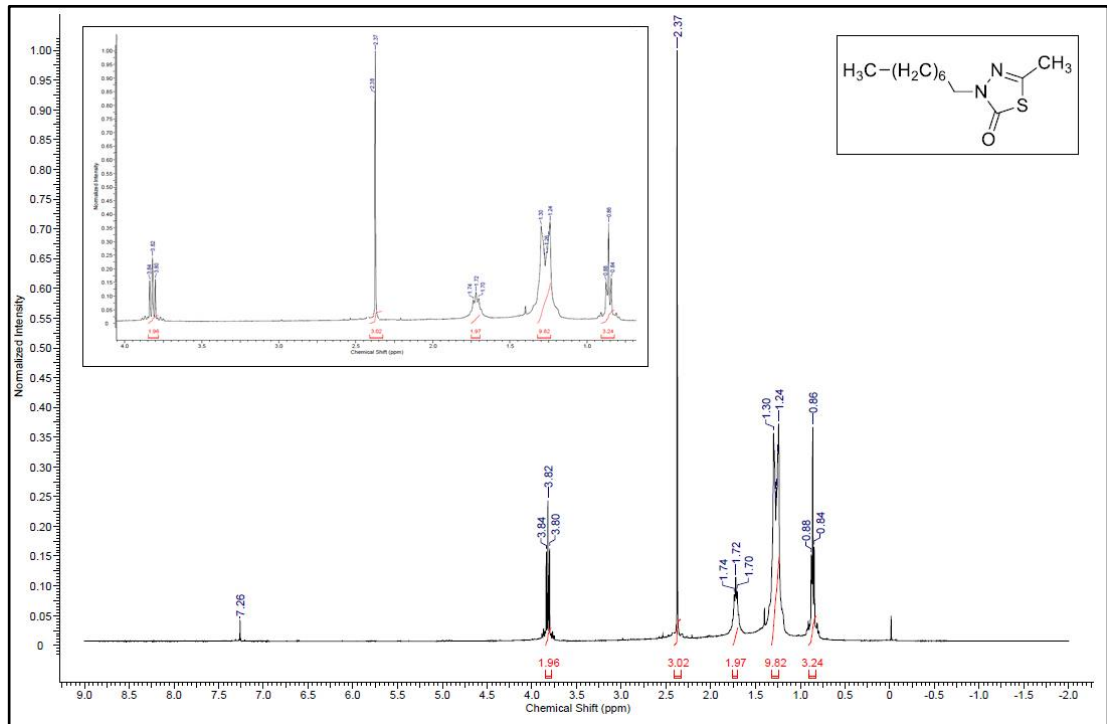
Şekil Ek A.7. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (9).



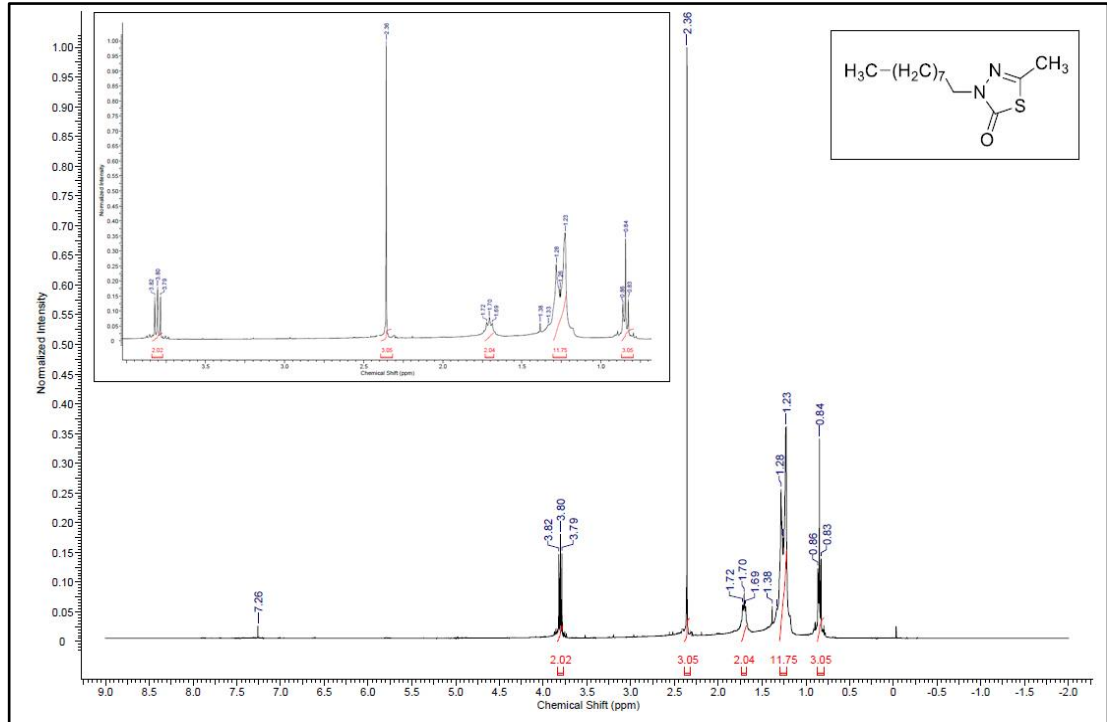
Şekil Ek A.8. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (10).



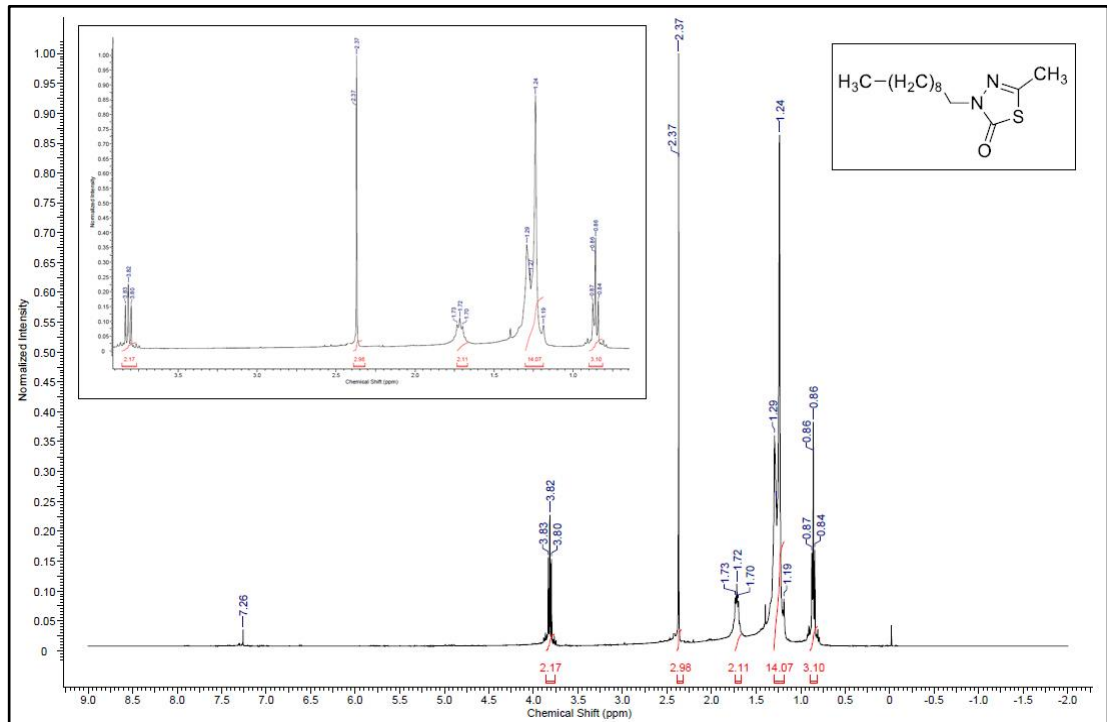
Şekil Ek A.9. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (11).



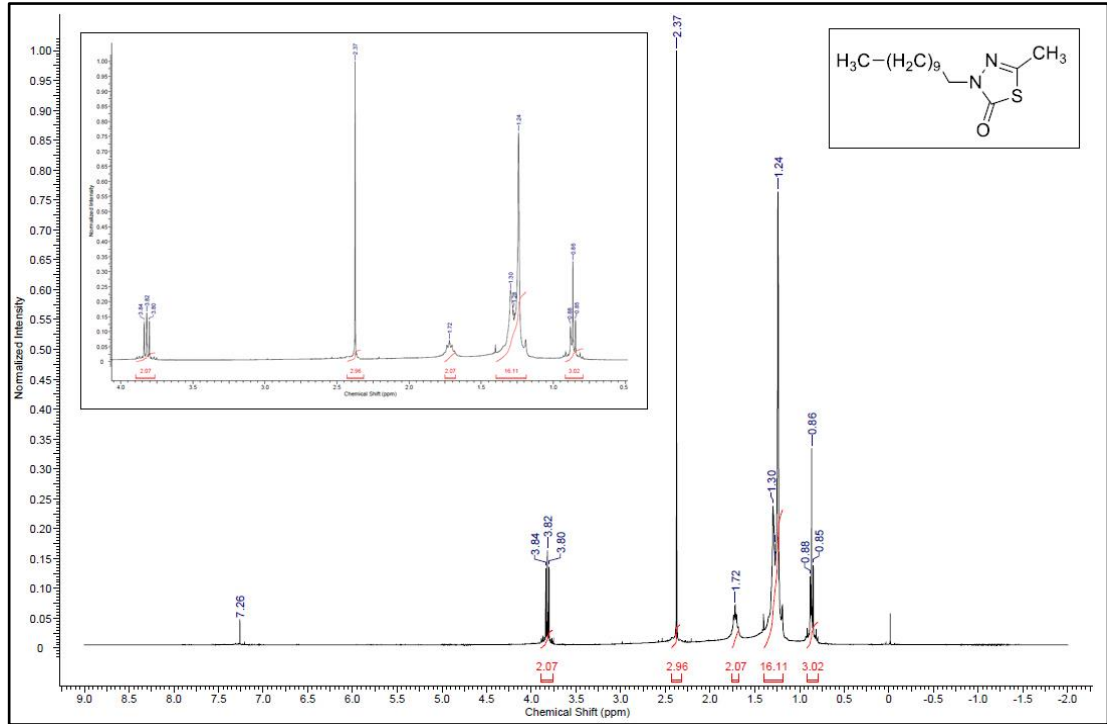
Şekil Ek A.10. ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (12).



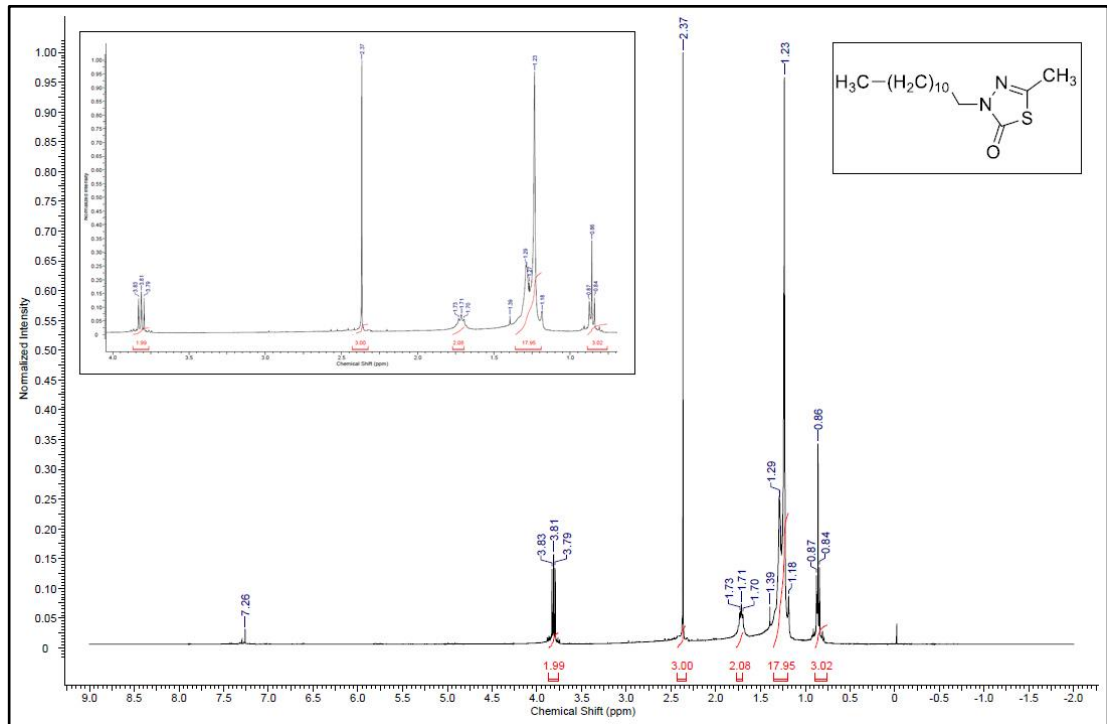
Şekil Ek A.11. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (13).



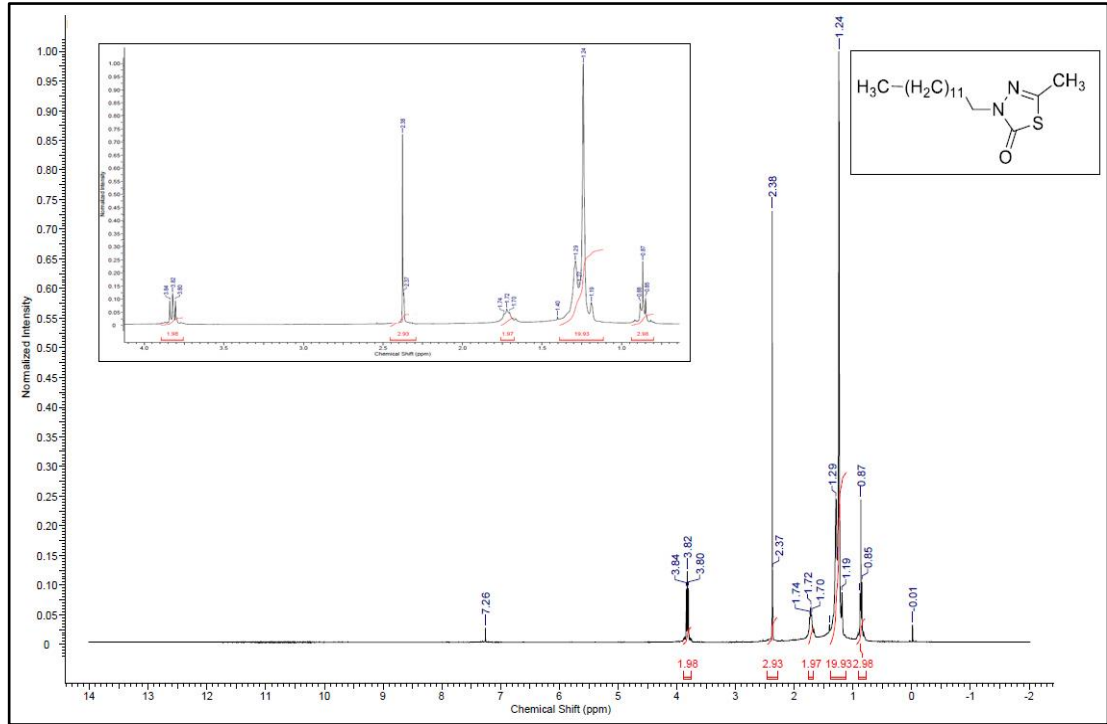
Şekil Ek A.12. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (14).



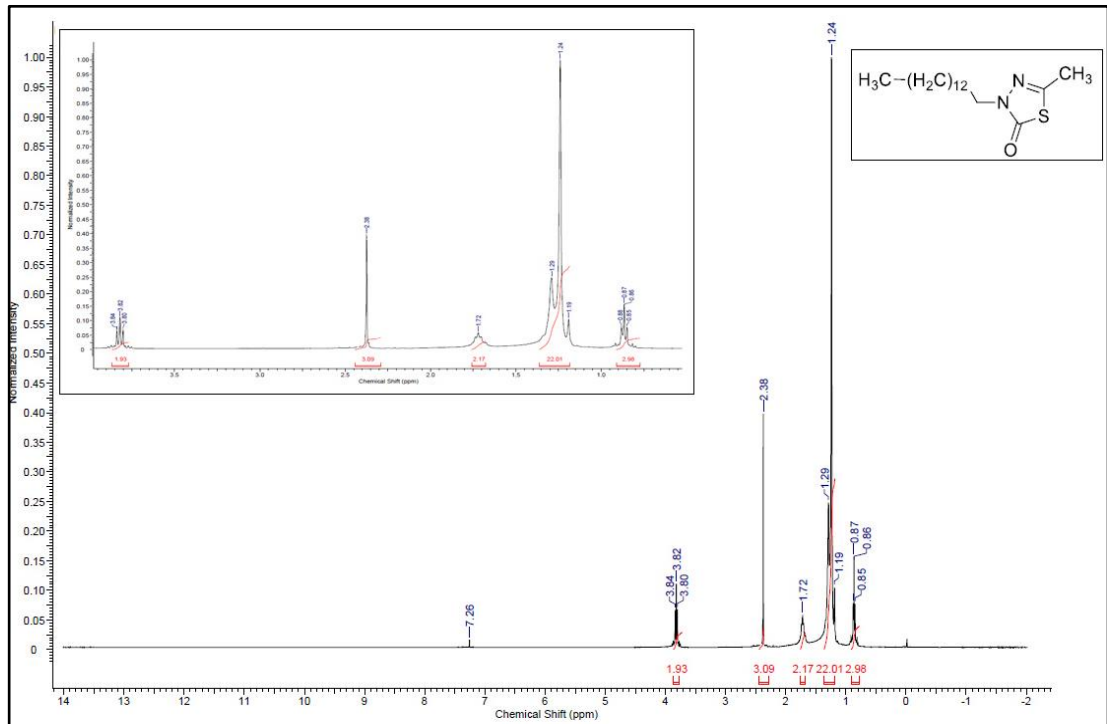
Şekil Ek A.13. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (15).



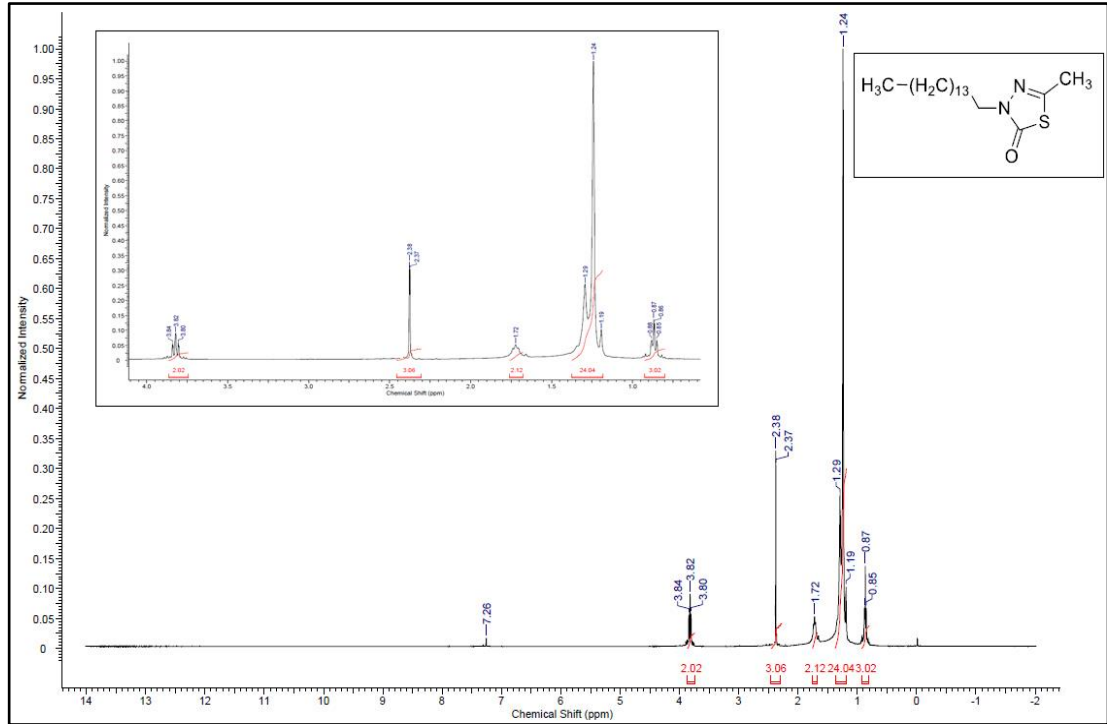
Şekil Ek A.14. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (16).



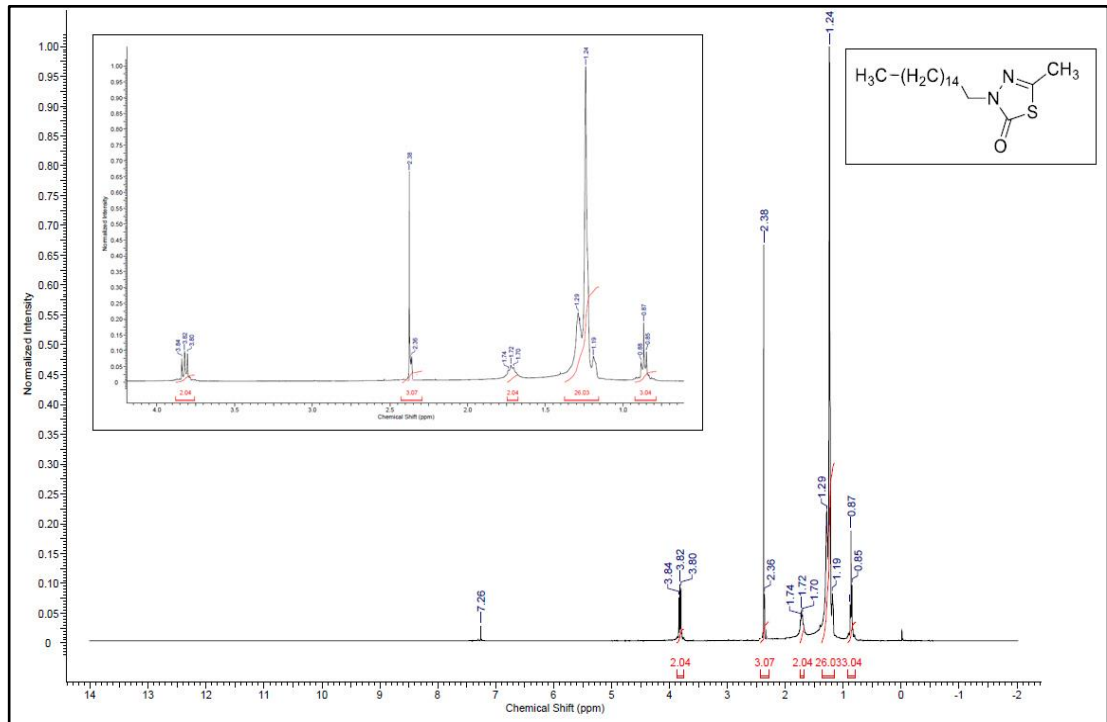
Şekil Ek A.15. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (17).



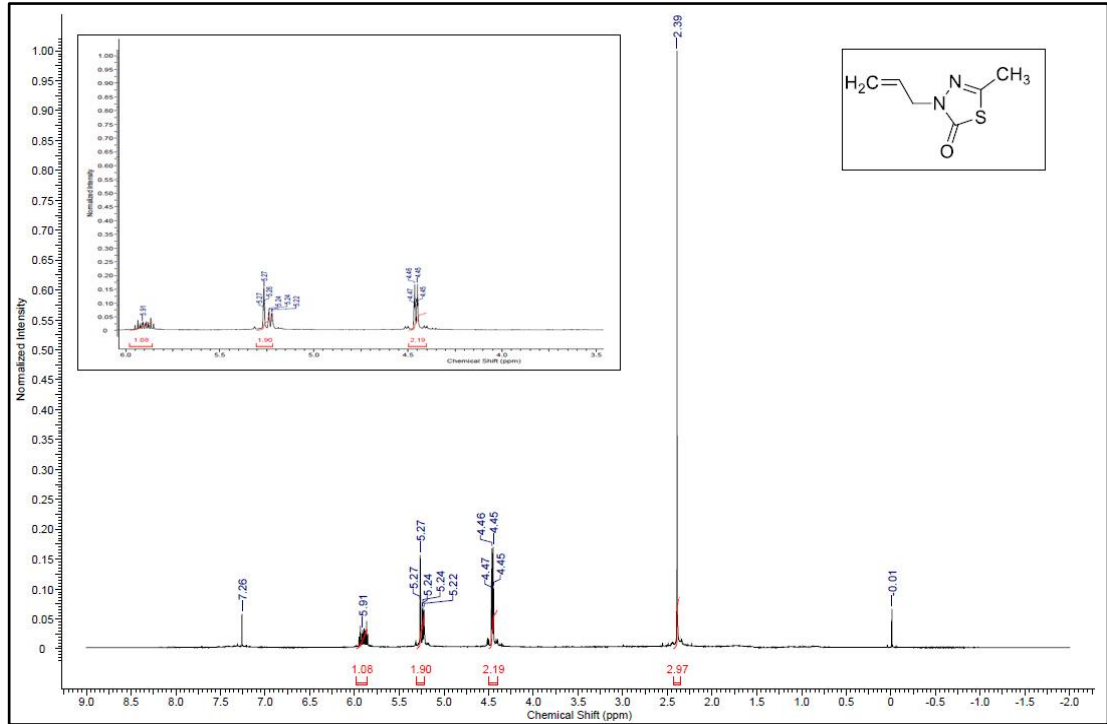
Şekil Ek A.16. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (18).



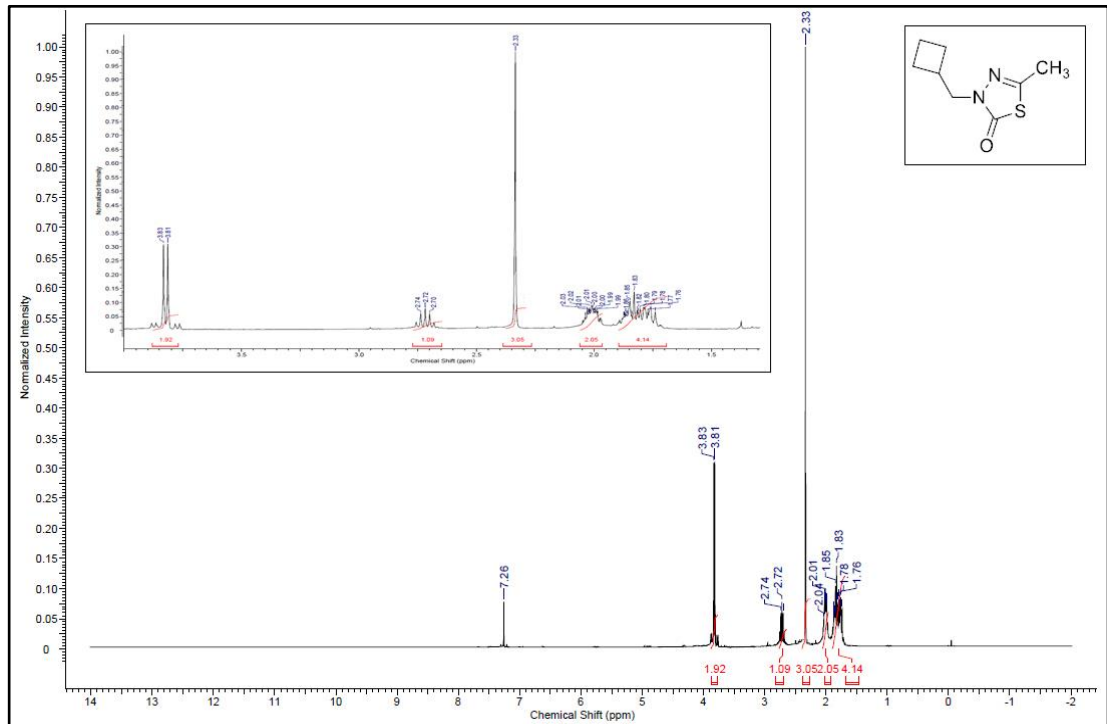
Şekil Ek A.17. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (**19**).



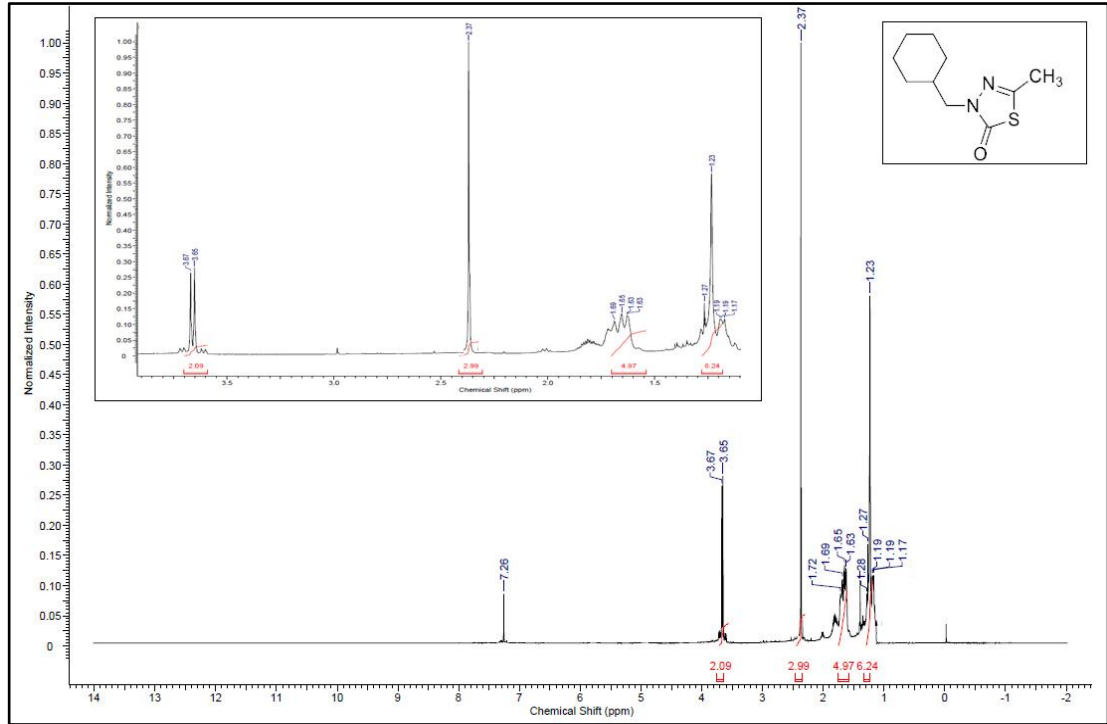
Şekil Ek A.18. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (**20**).



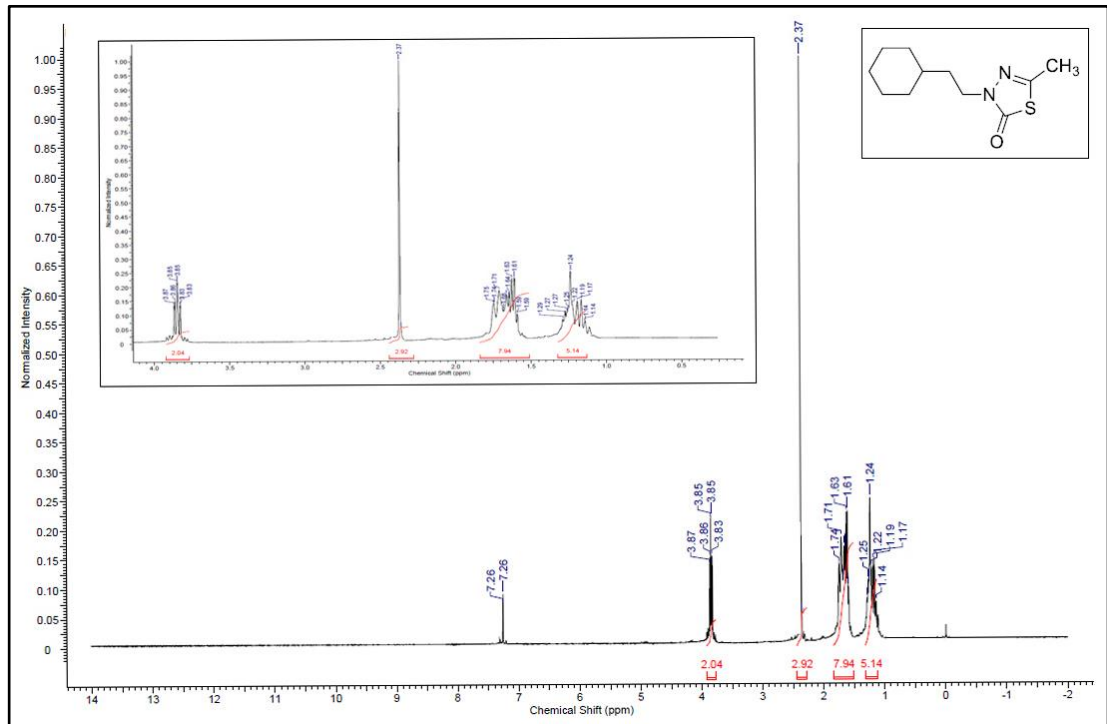
Şekil Ek A.19. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (21).



Şekil Ek A.20. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (22).



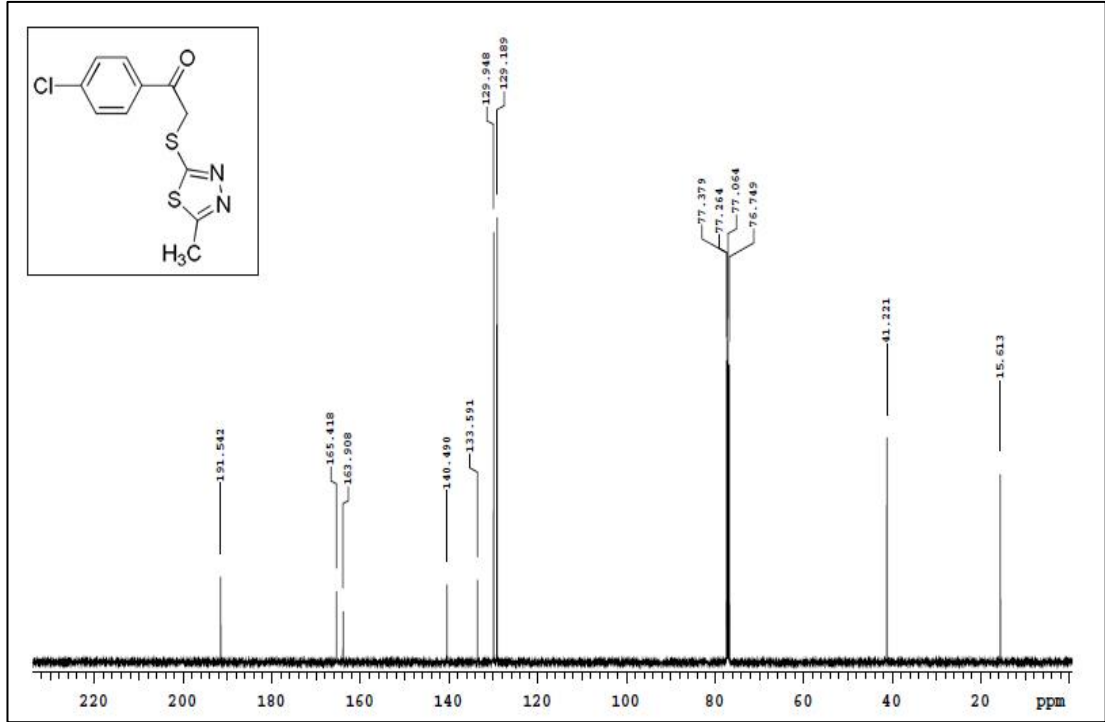
Şekil Ek A.21. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (23).



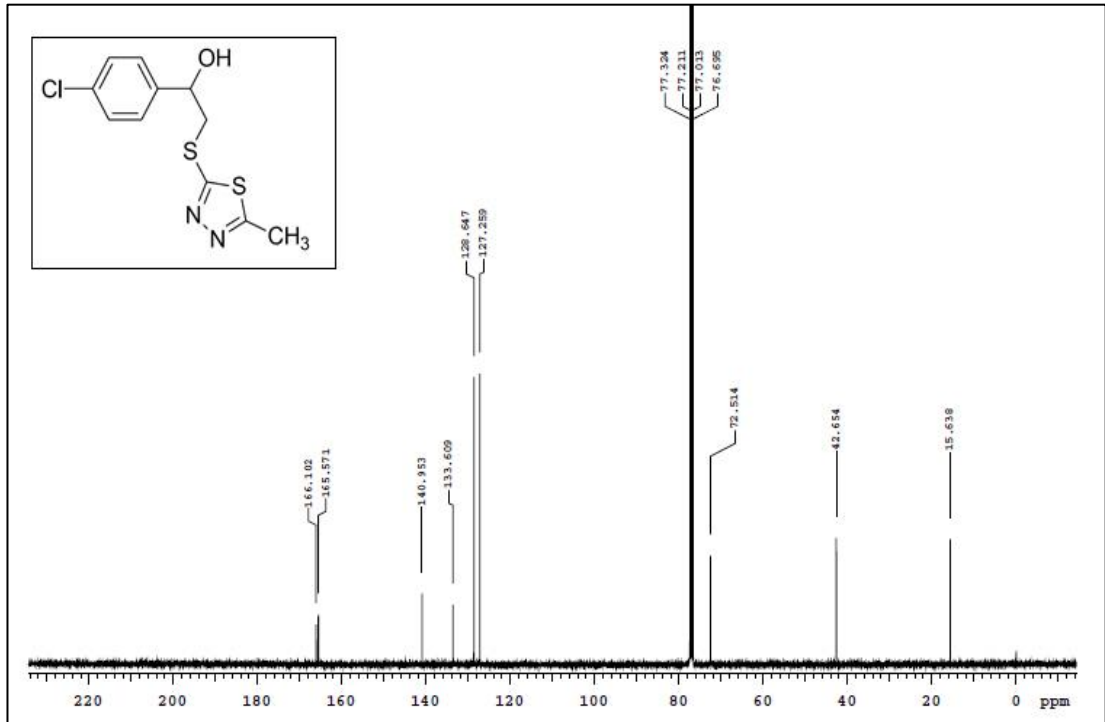
Şekil Ek A.22. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (24).

EK AÇIKLAMALAR B.

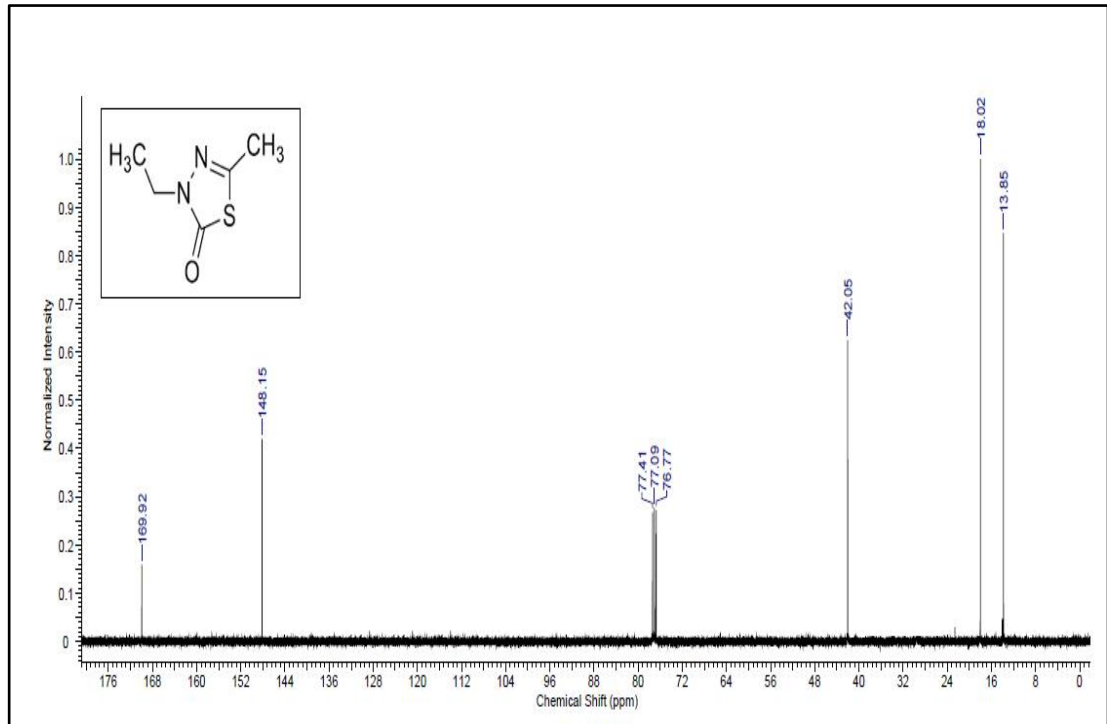
BİLEŞİKLERİN ¹³C NMR SPEKTRUMLARI



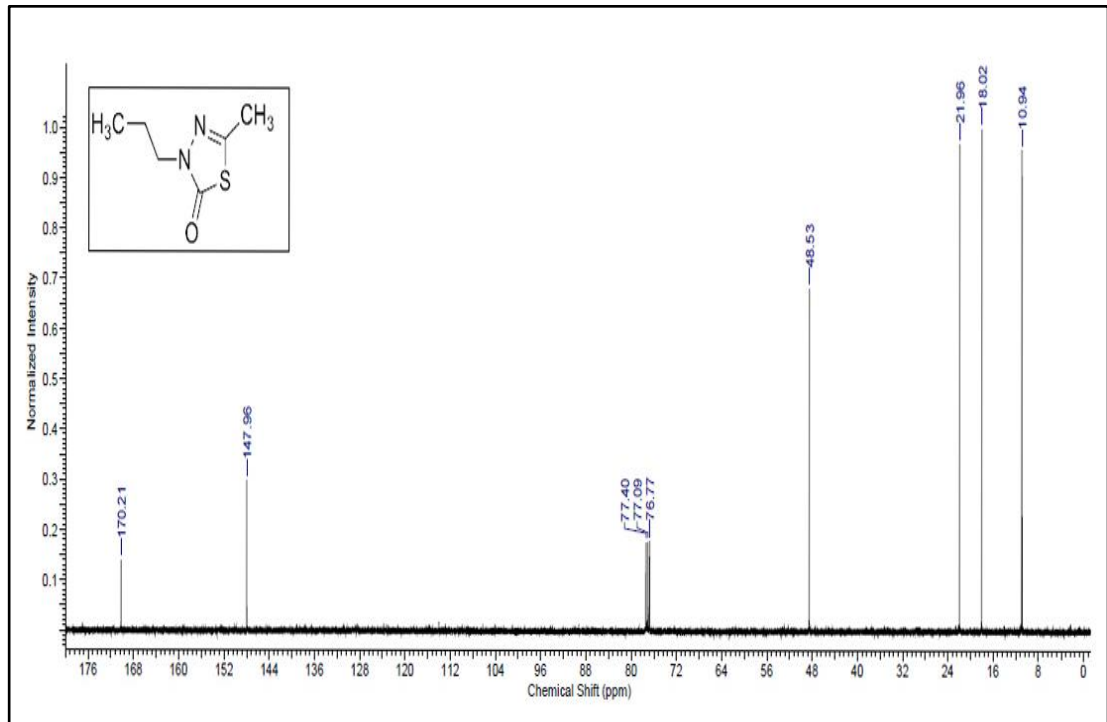
Şekil Ek B.1. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (3).



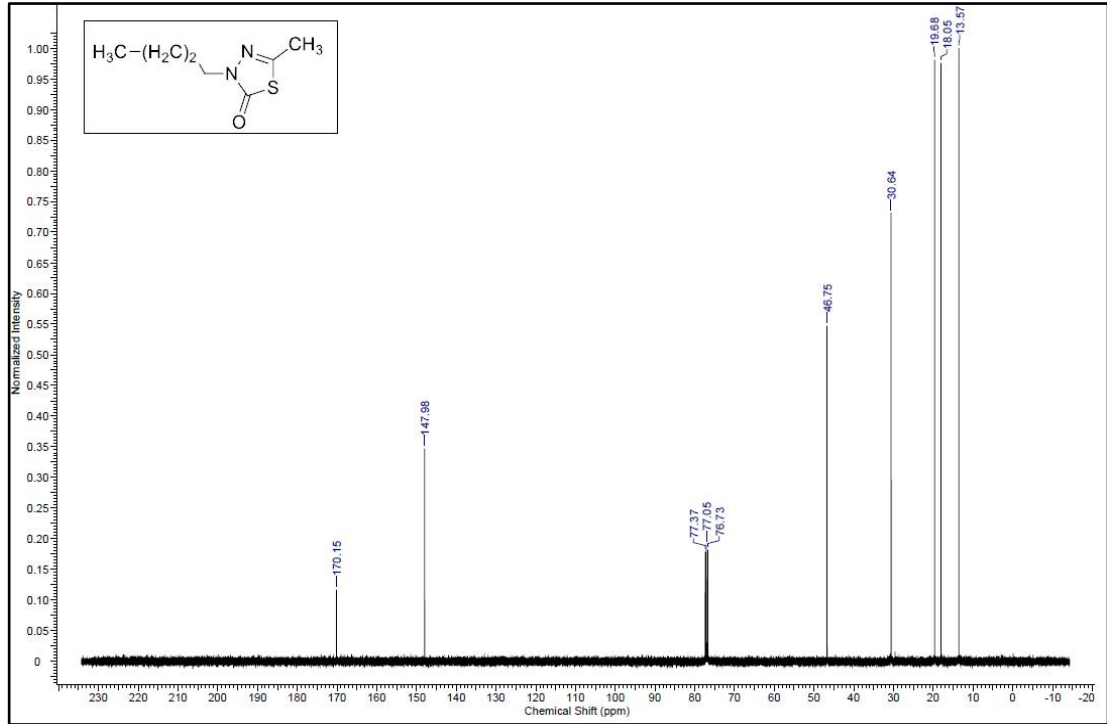
Şekil Ek B.2. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃) (4).



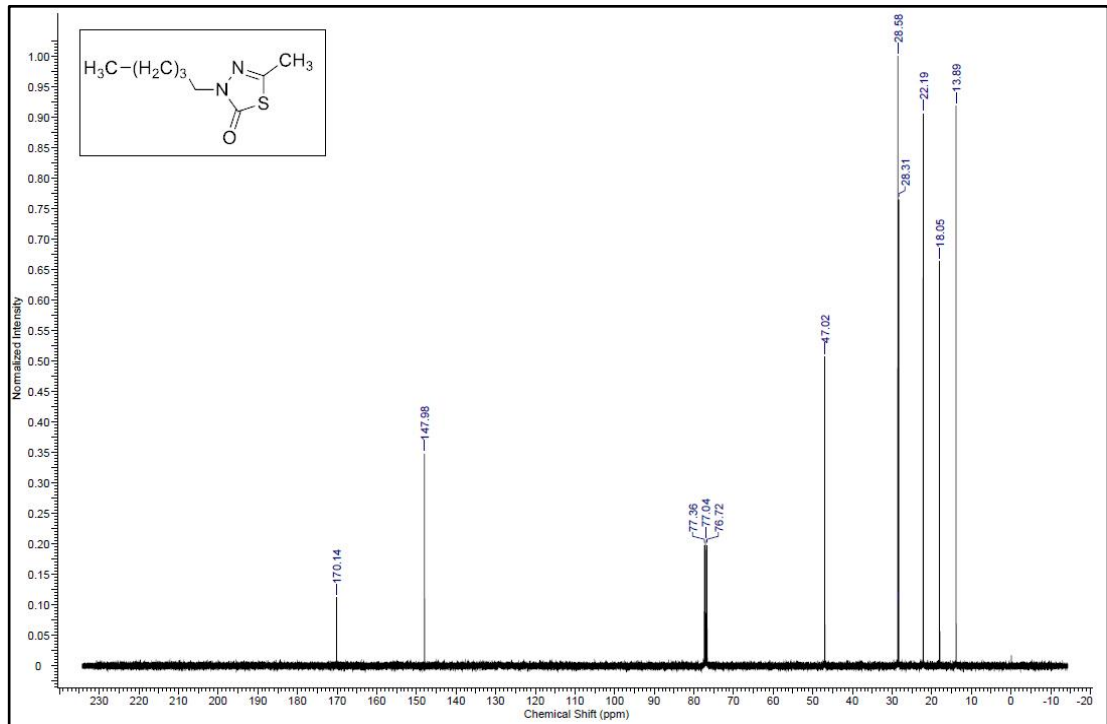
Şekil Ek B.3. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (6).



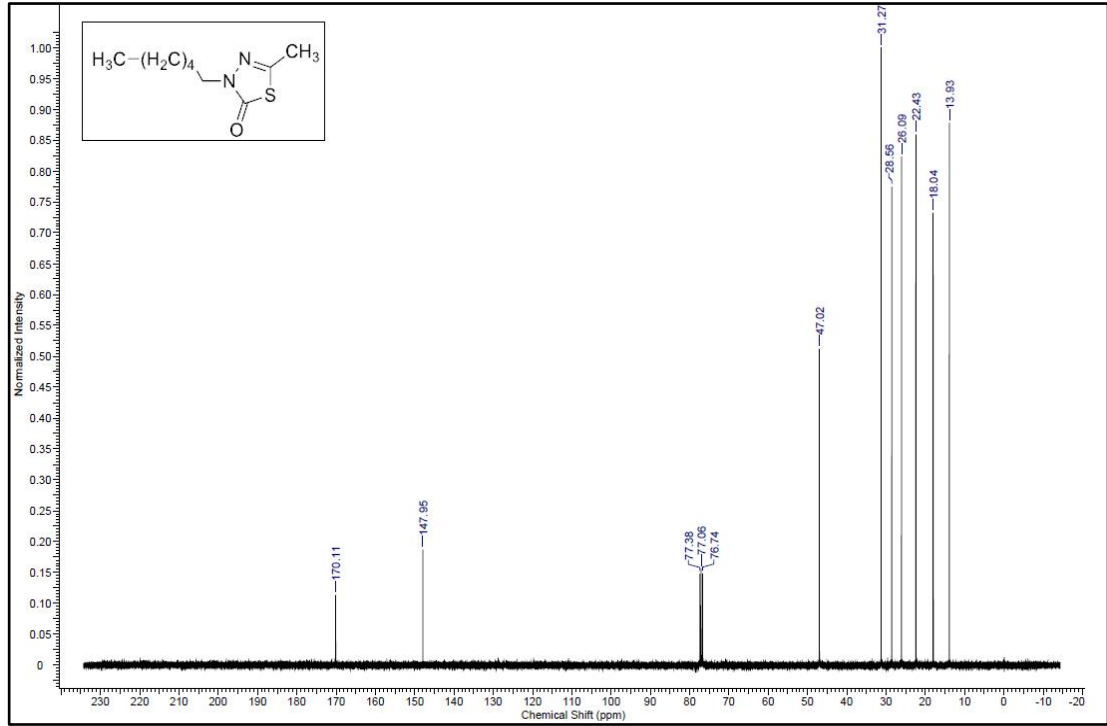
Şekil Ek B.4. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (7).



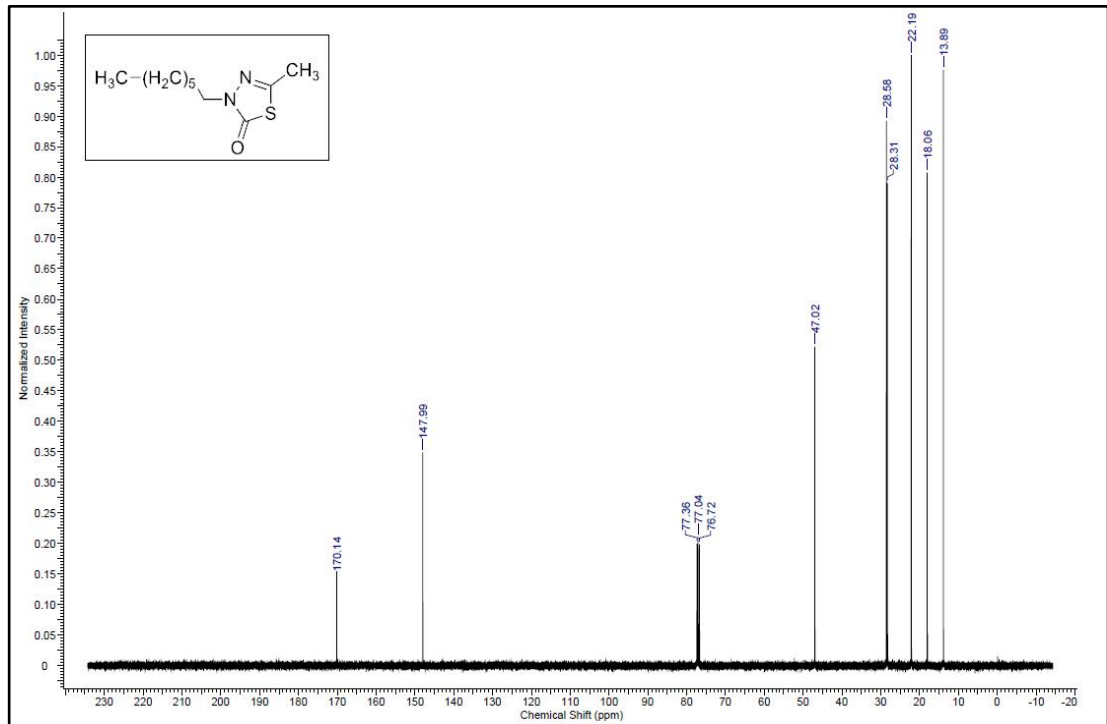
Şekil Ek B.5. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (8).



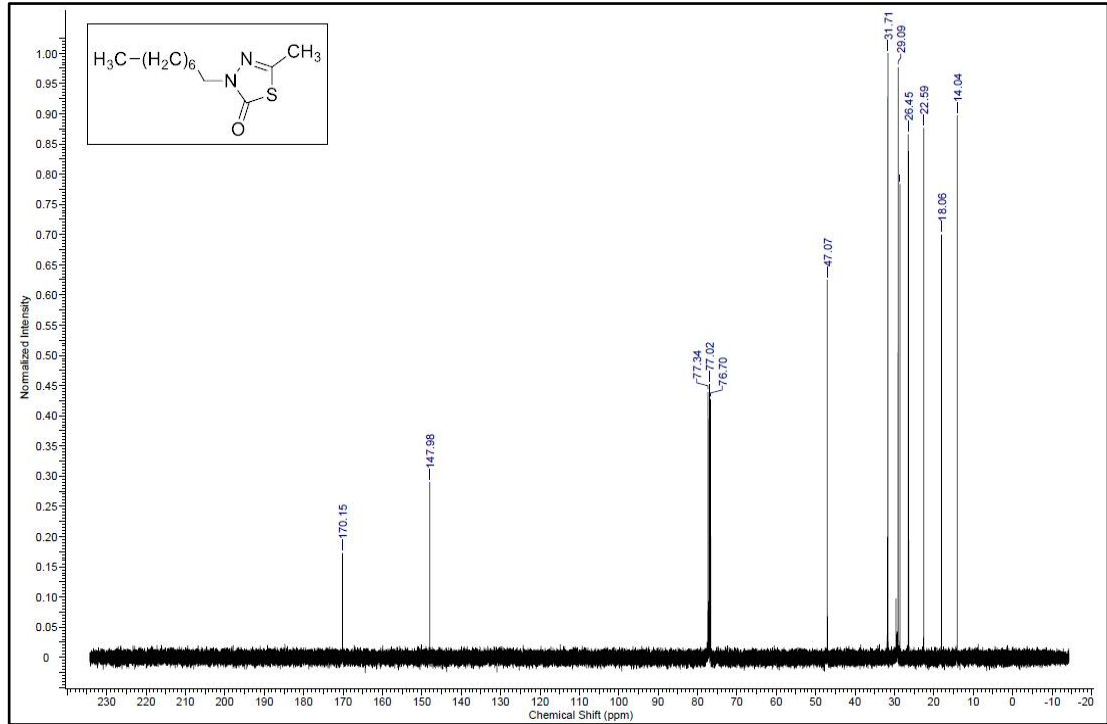
Şekil Ek B.6. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (9).



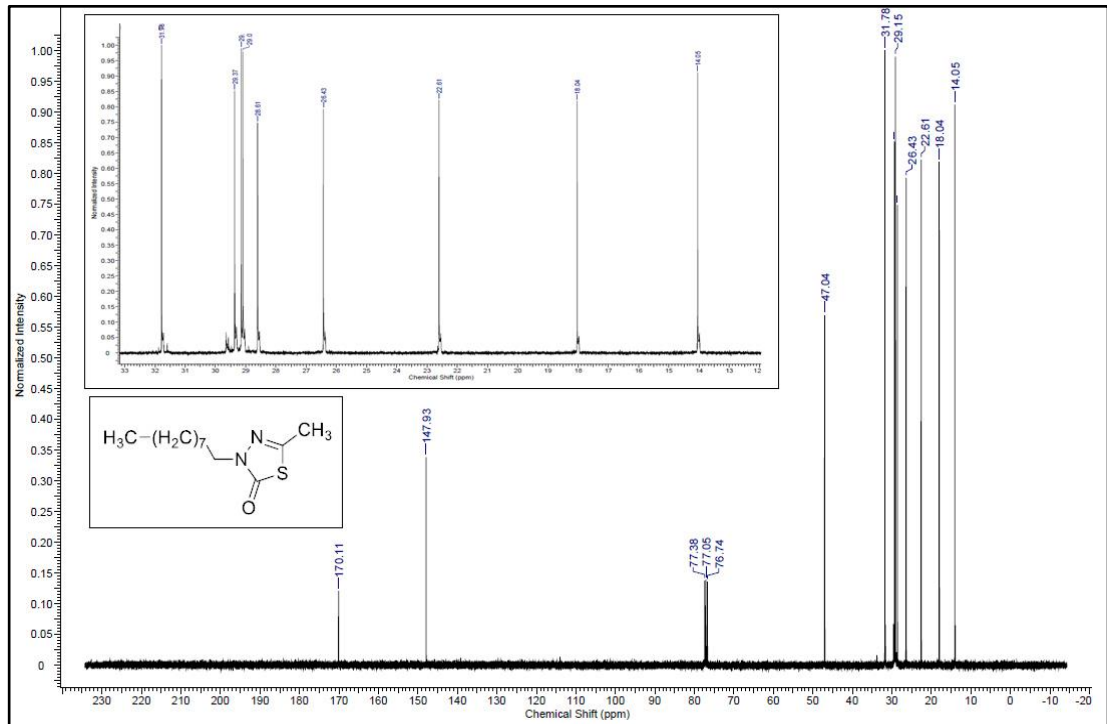
Şekil Ek B.7. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (10).



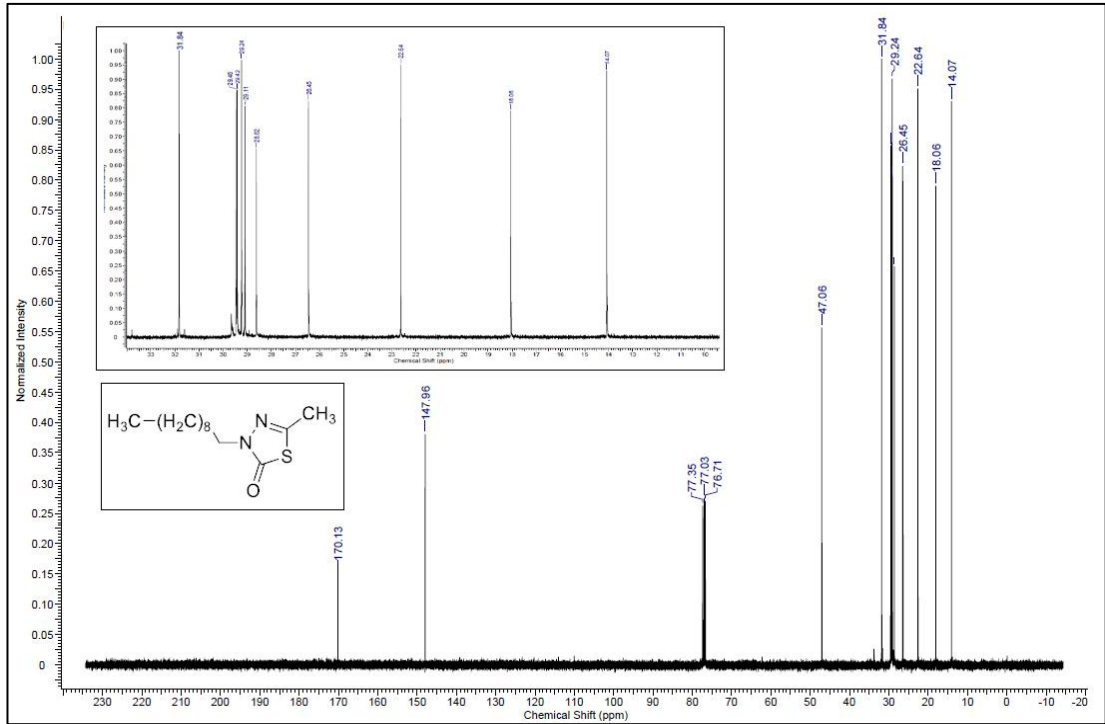
Şekil Ek B.8. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (11).



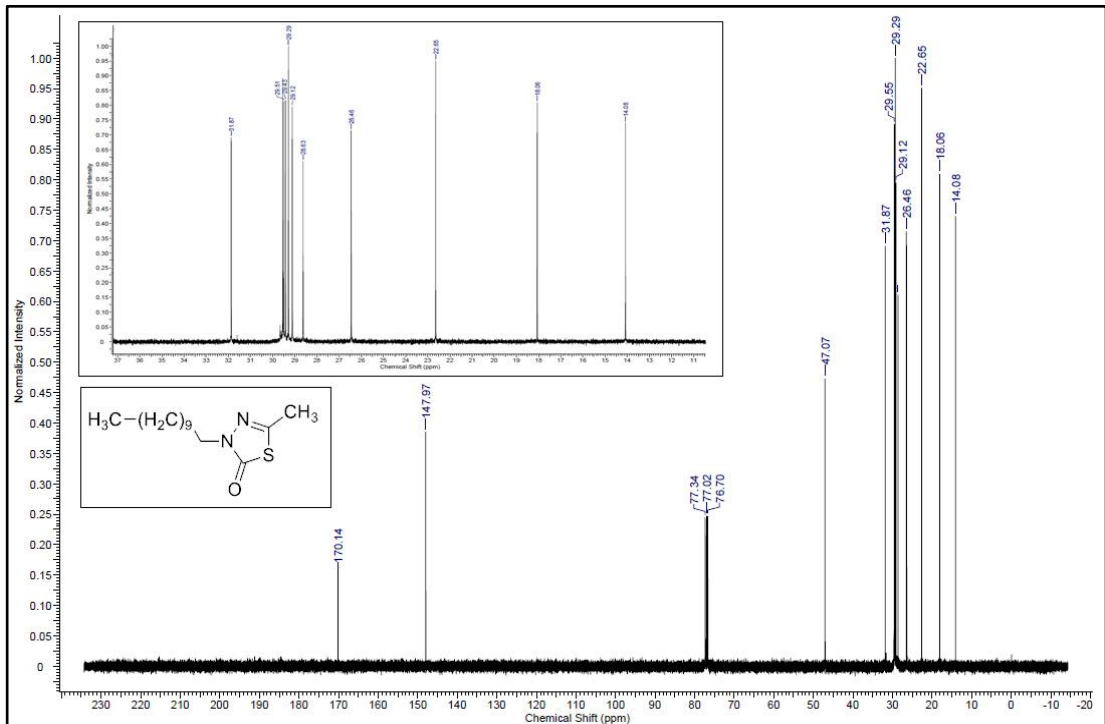
Şekil Ek B.9. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (12).



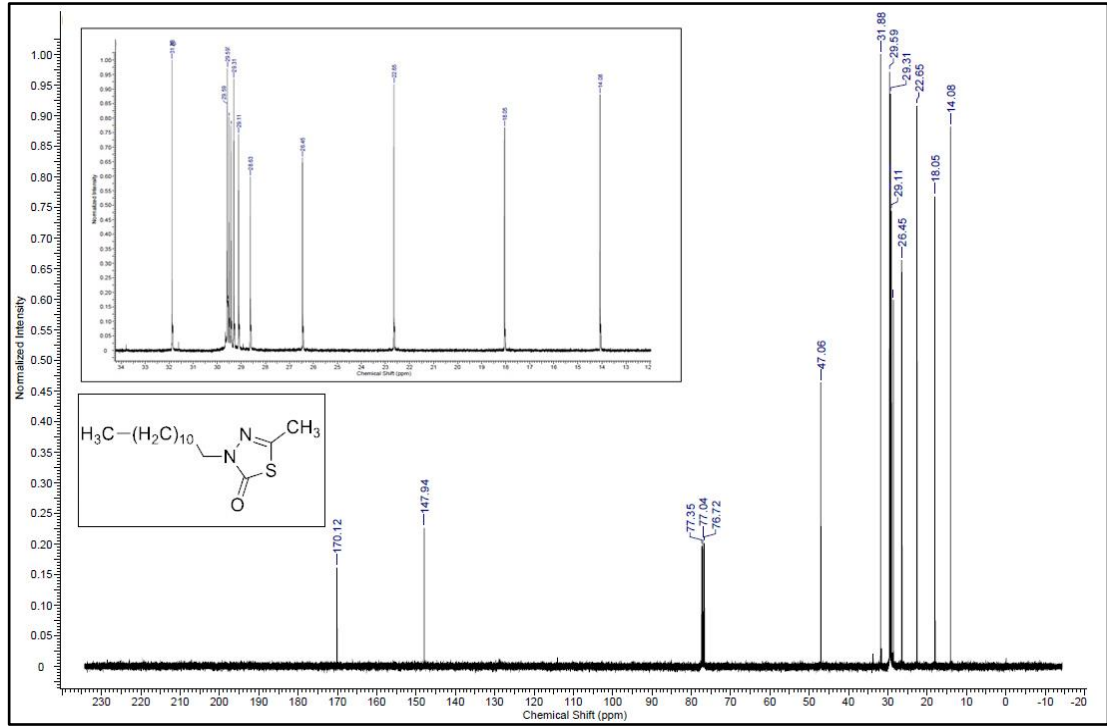
Şekil Ek B.10. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (13).



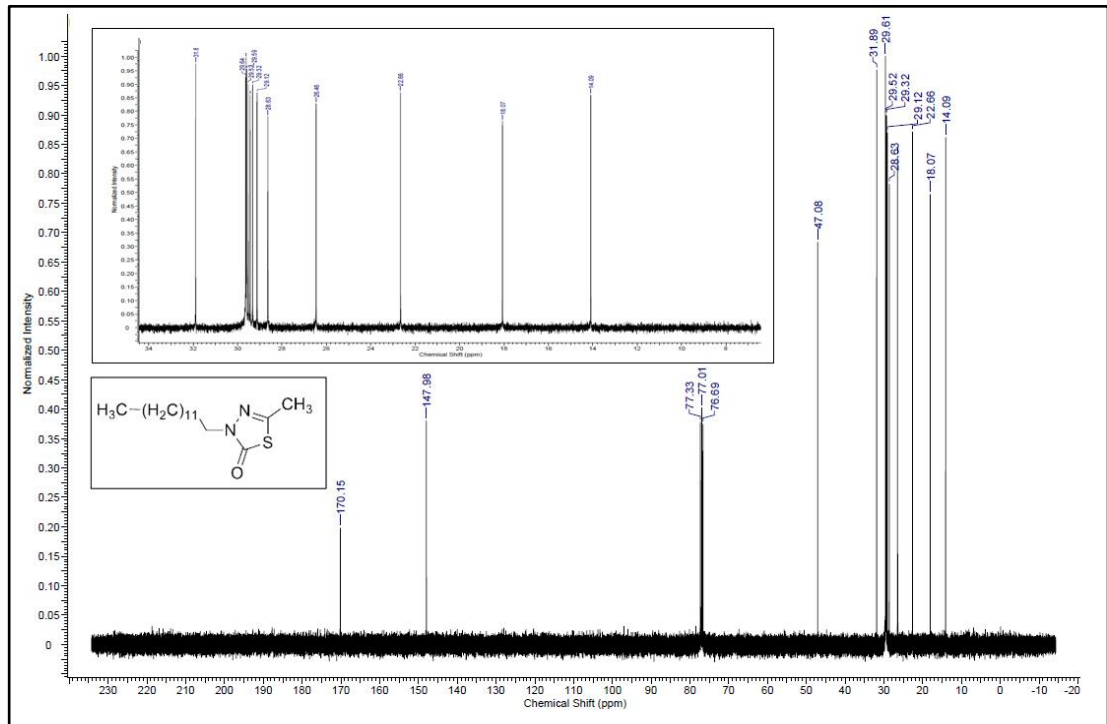
Şekil Ek B.11. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (14).



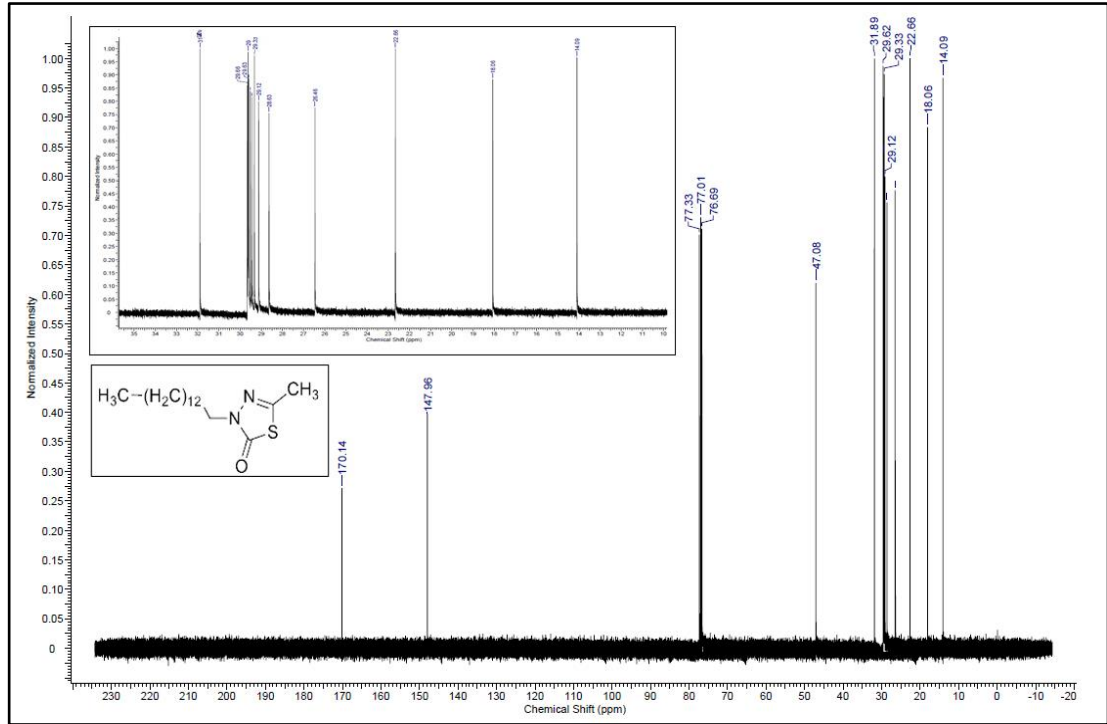
Şekil Ek B.12. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (15).



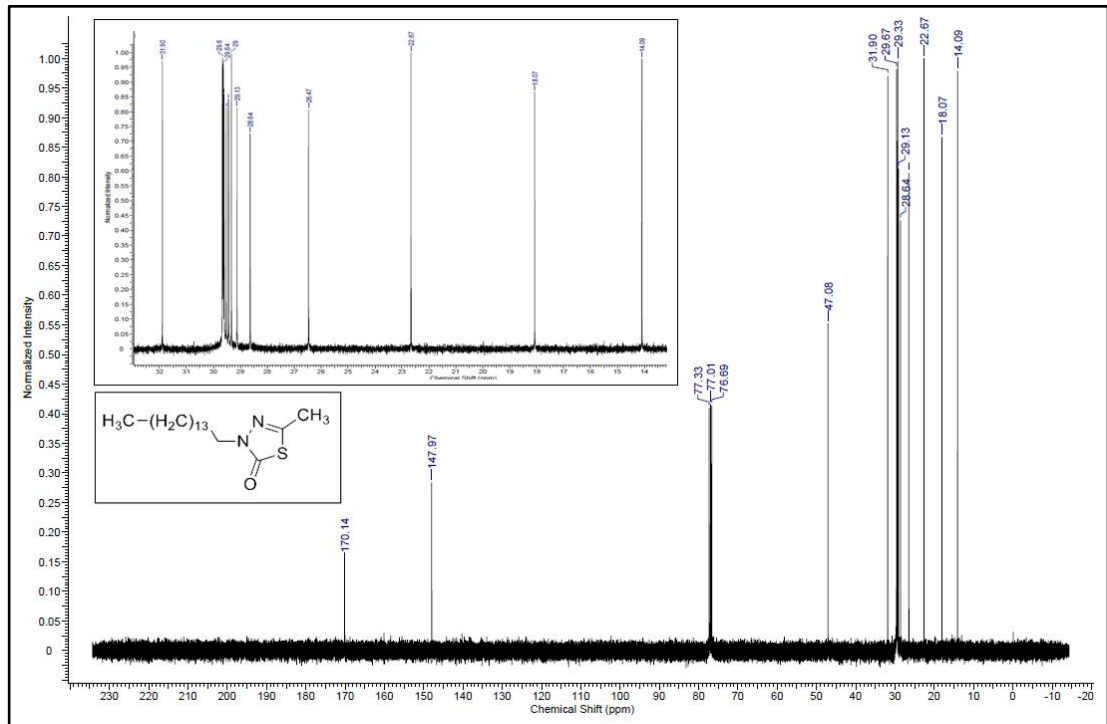
Şekil Ek B.13. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (16).



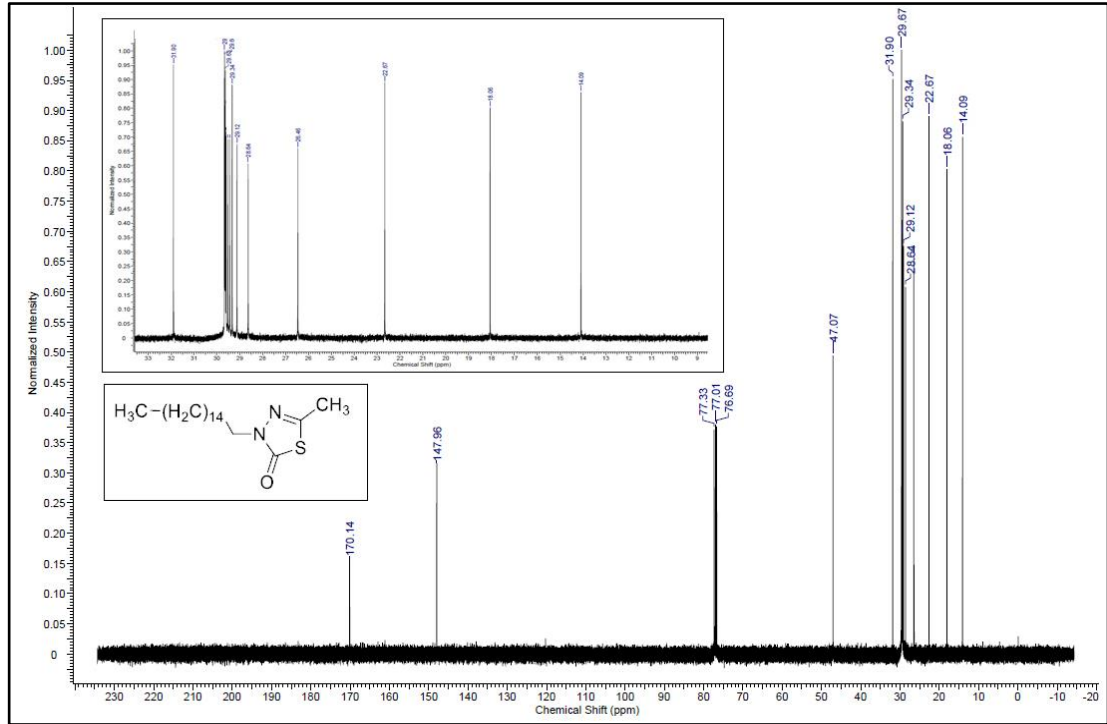
Şekil Ek B.14. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (17).



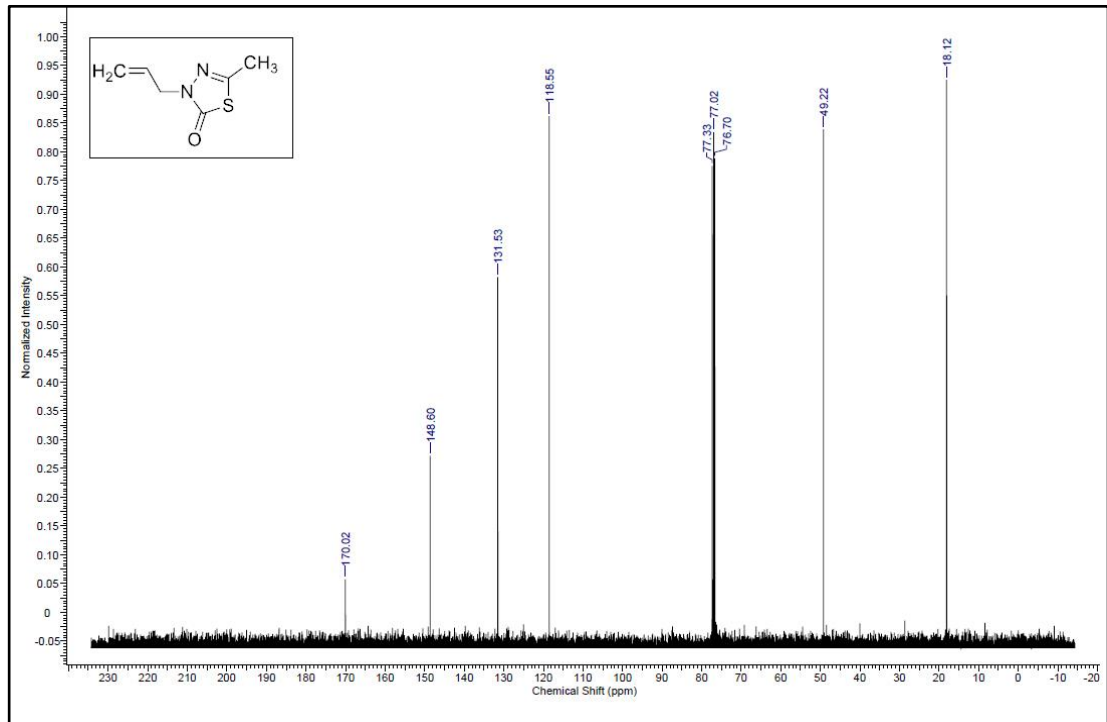
Şekil Ek B.15. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (18).



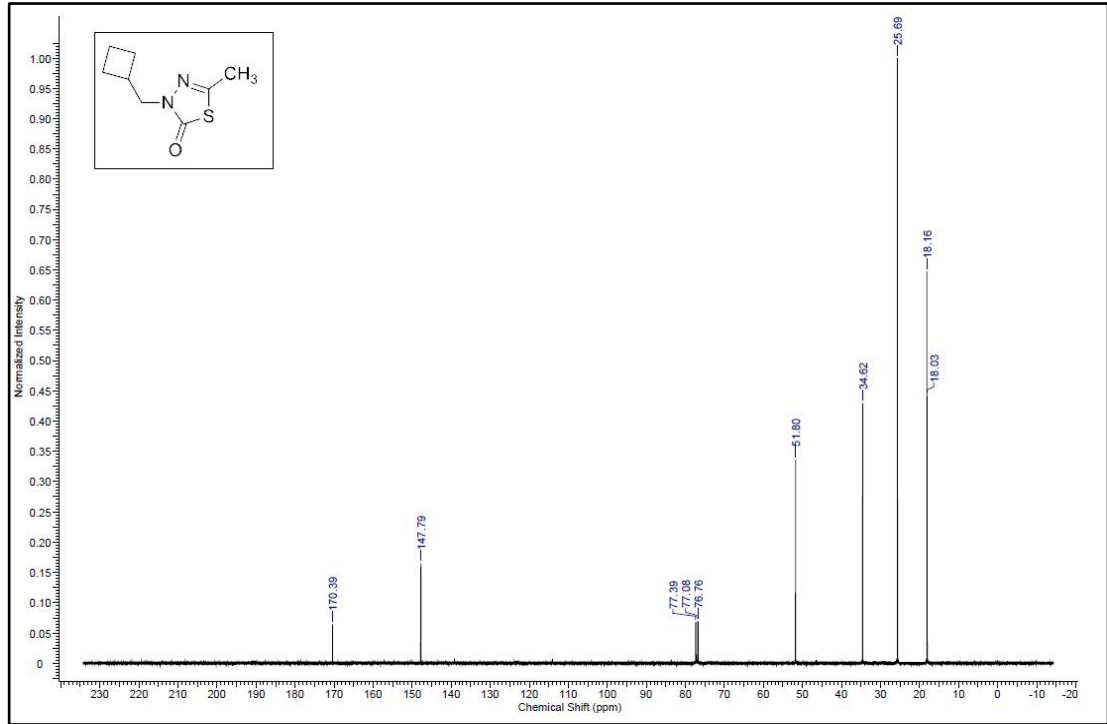
Şekil Ek B.16. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (19).



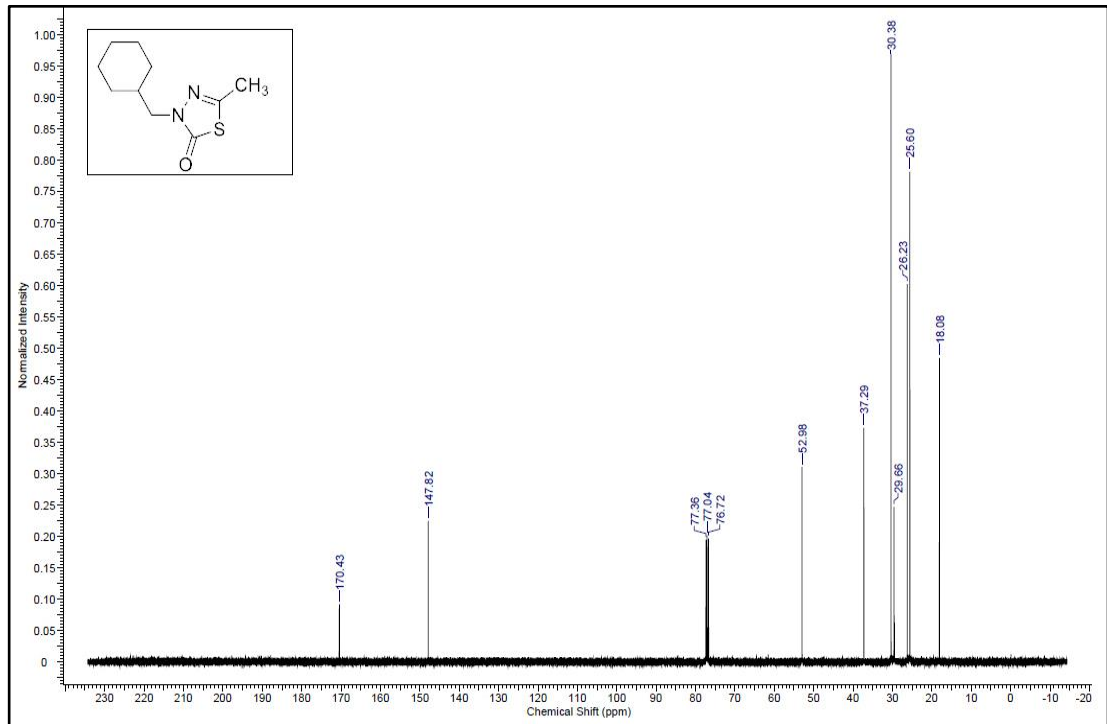
Şekil Ek B.17. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (20).



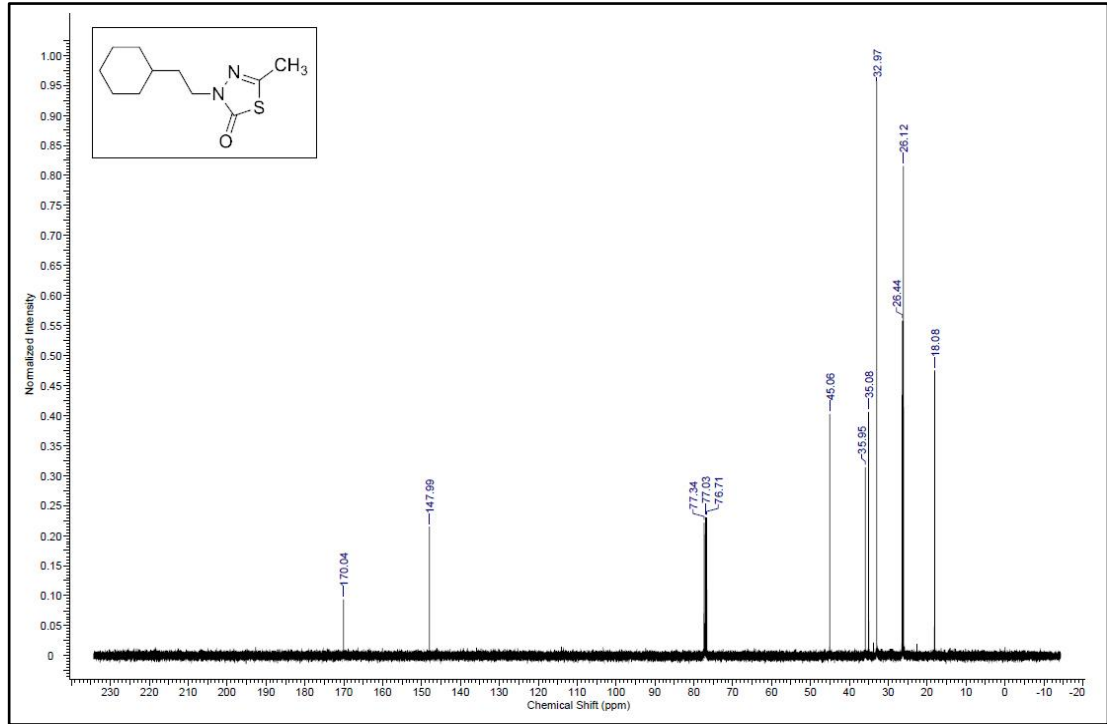
Şekil Ek B.18. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (21).



Şekil Ek B.19. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (**22**).



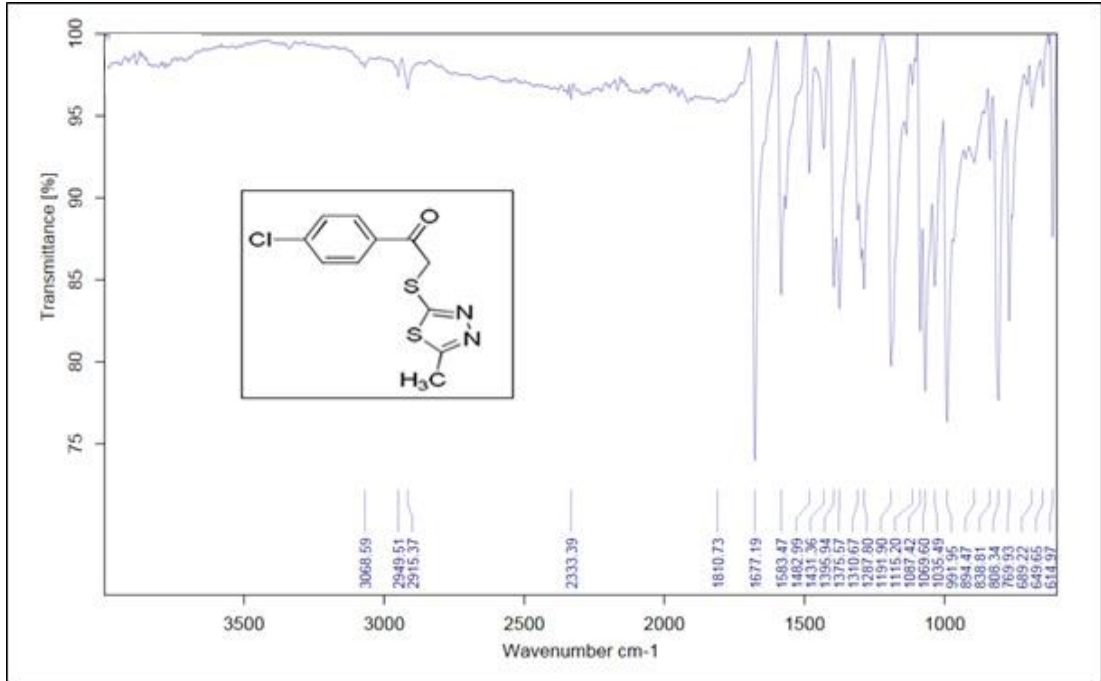
Şekil Ek B.20. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (**23**).



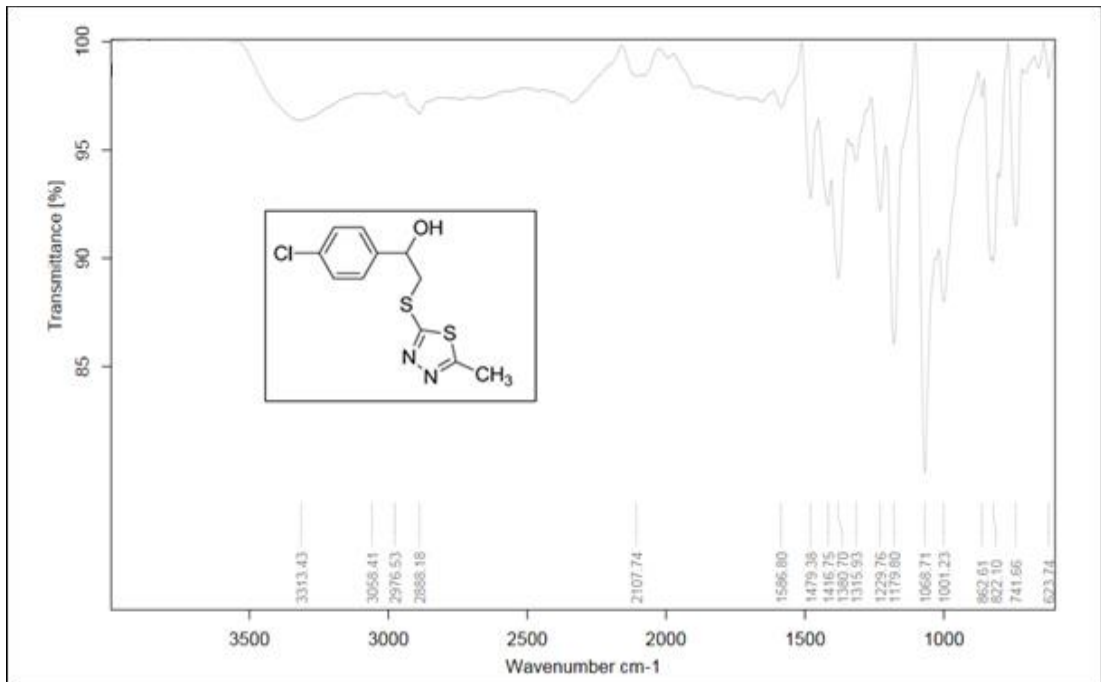
Şekil Ek B.21. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (24).

EK AÇIKLAMALAR C.

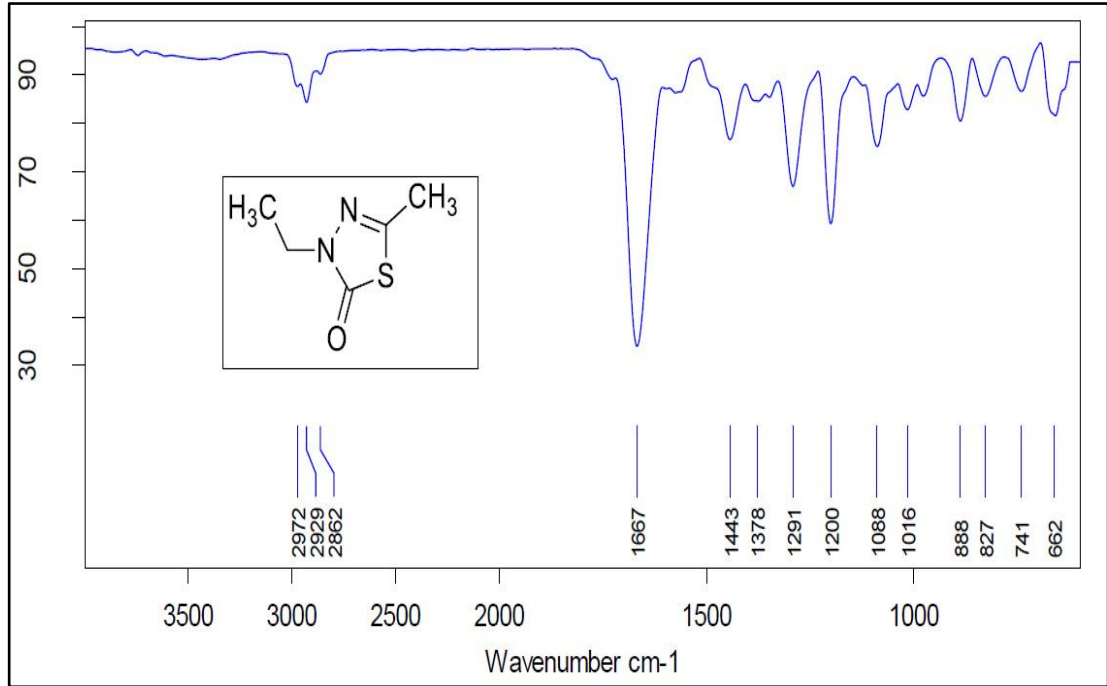
BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI



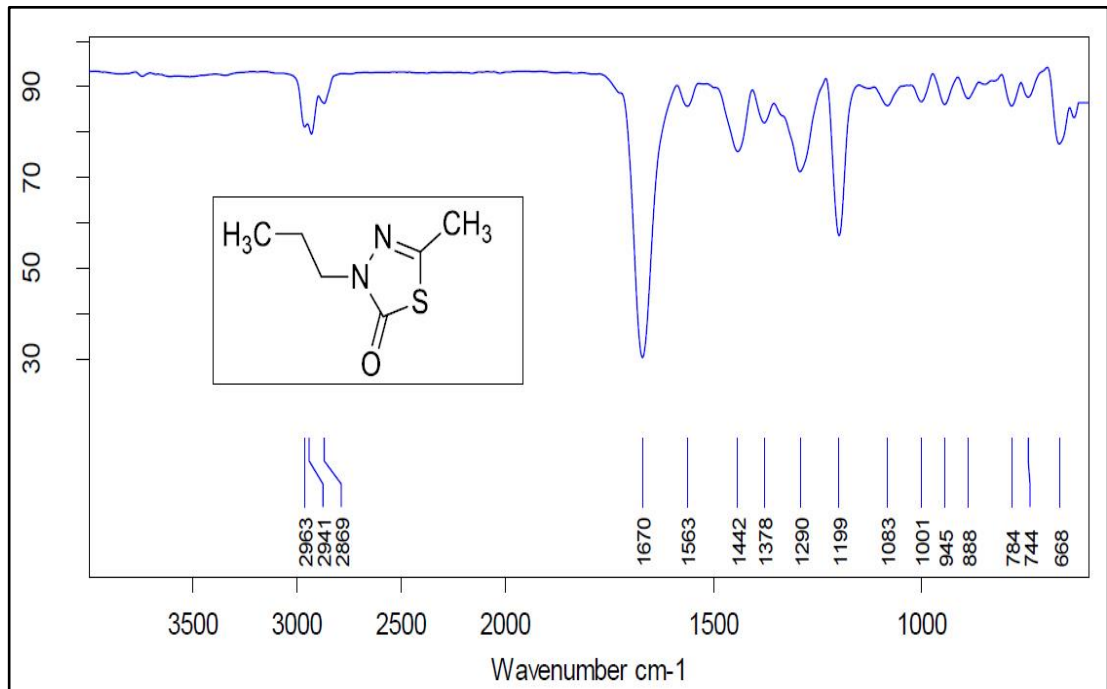
Şekil Ek C.1. FT-IR spektrumu (3).



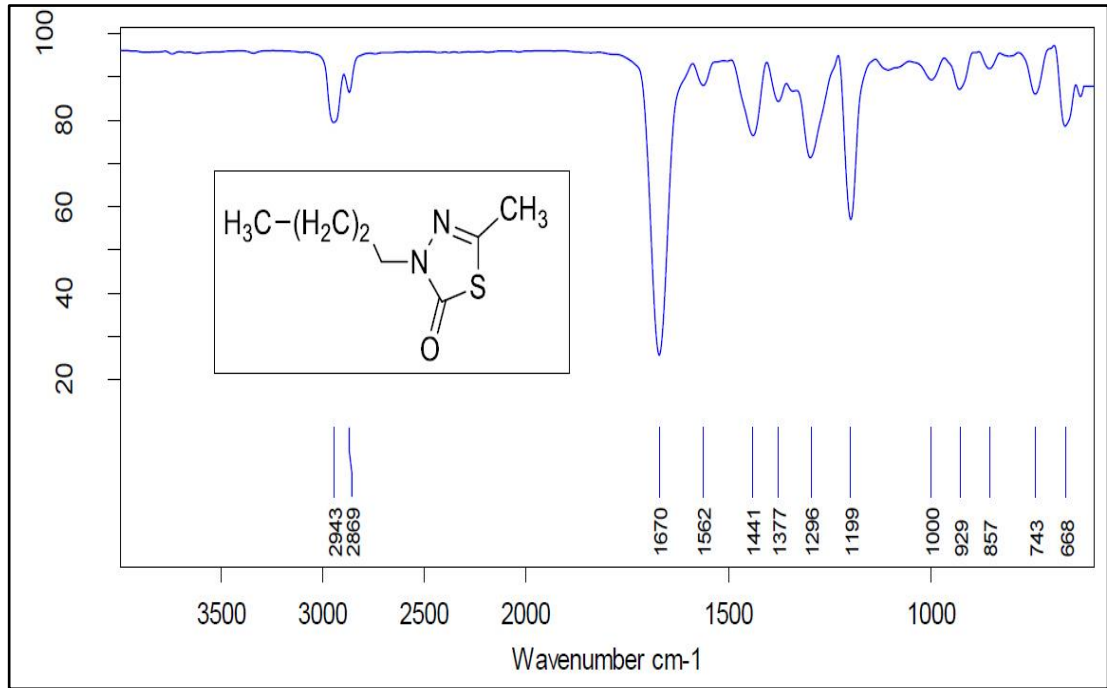
Şekil Ek C.2. FT-IR spektrumu (4).



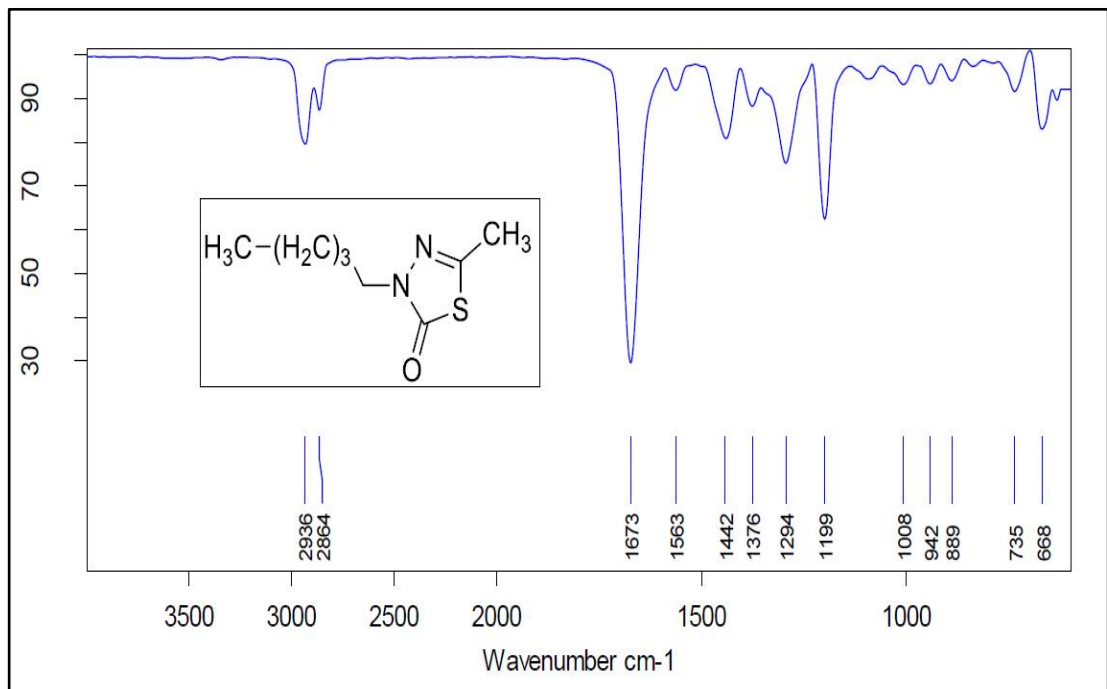
Şekil Ek C.3. FT-IR spektrumu (6).



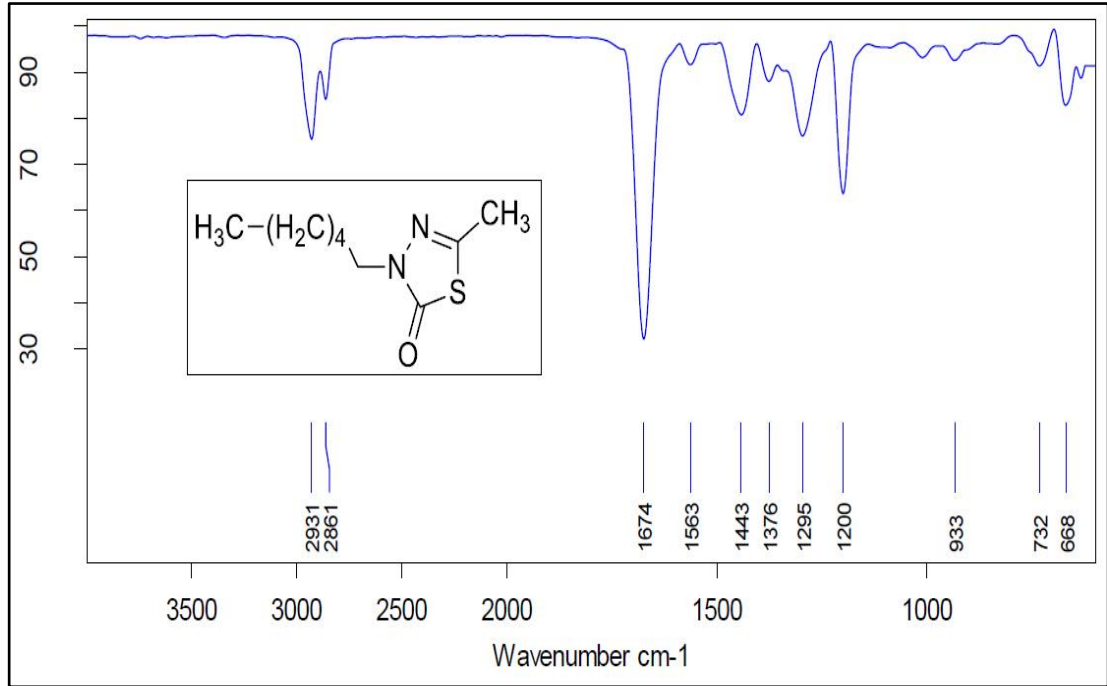
Şekil Ek C.4. FT-IR spektrumu (7).



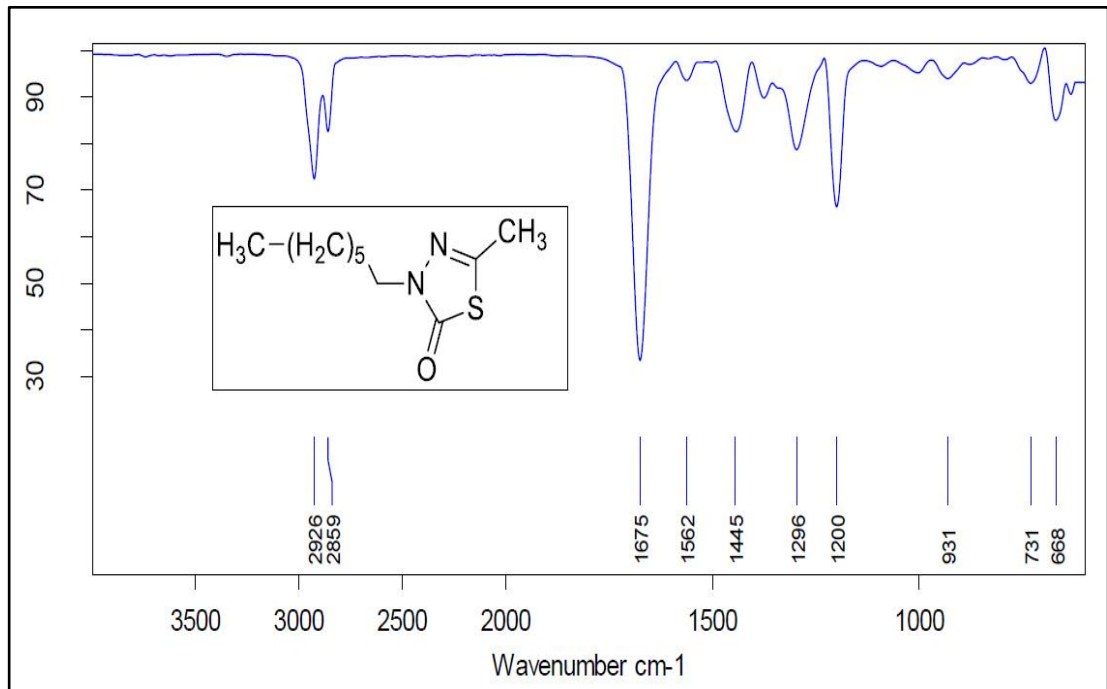
Şekil Ek C.5. FT-IR spektrumu (8).



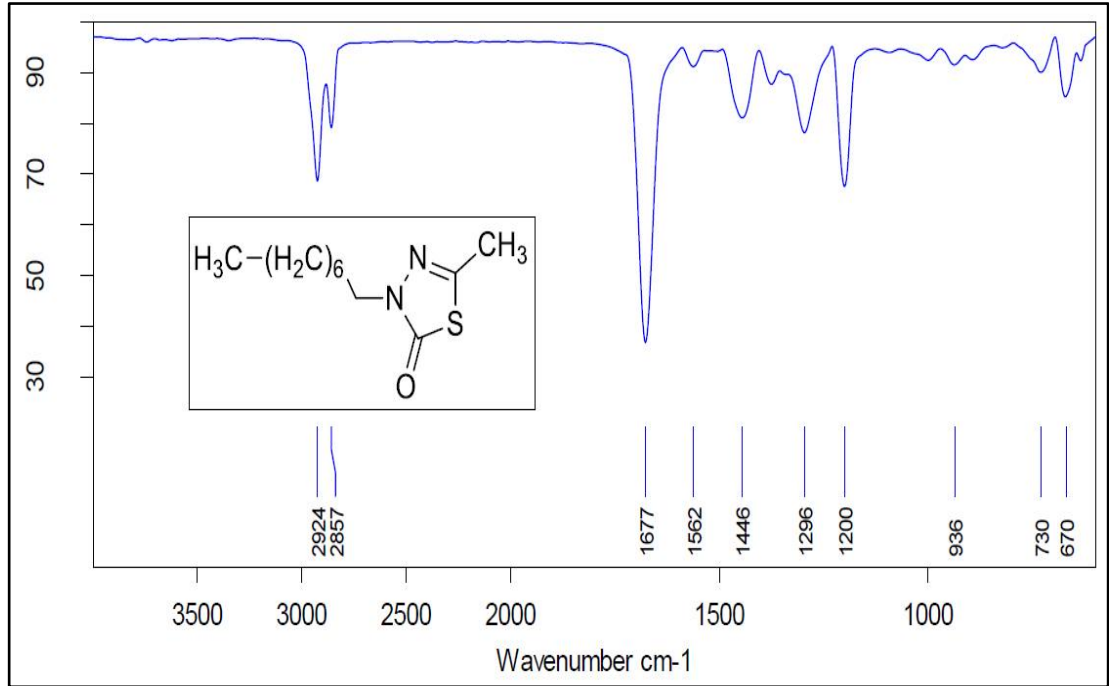
Şekil Ek C.6. FT-IR spektrumu (9).



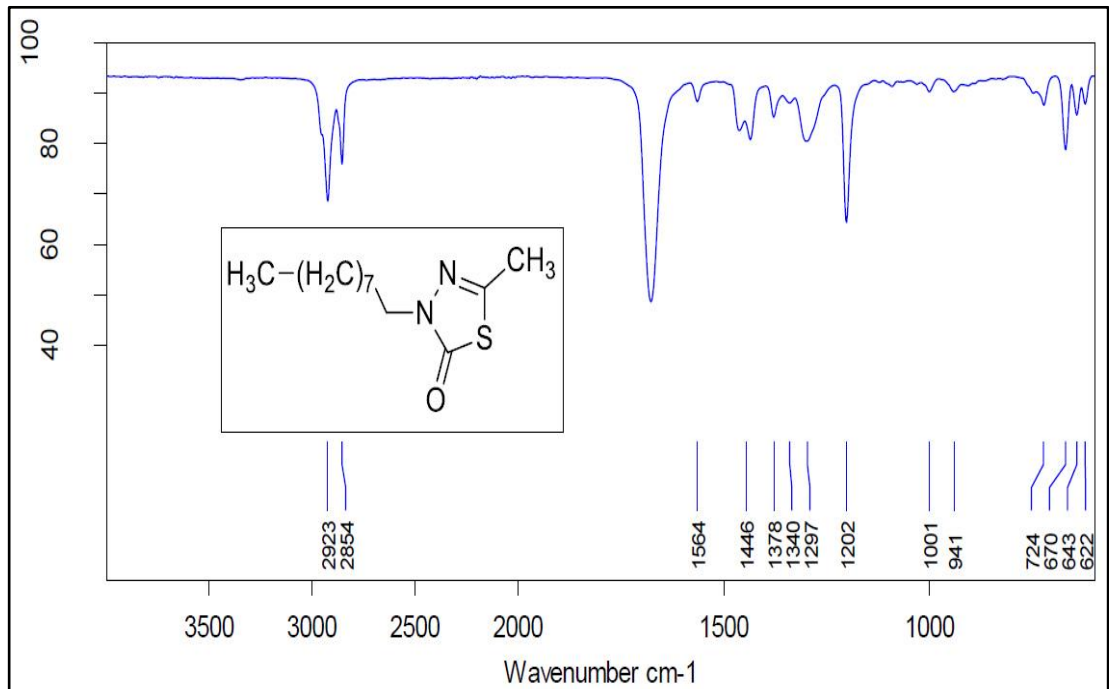
Şekil Ek C.7. FT-IR spektrumu (10).



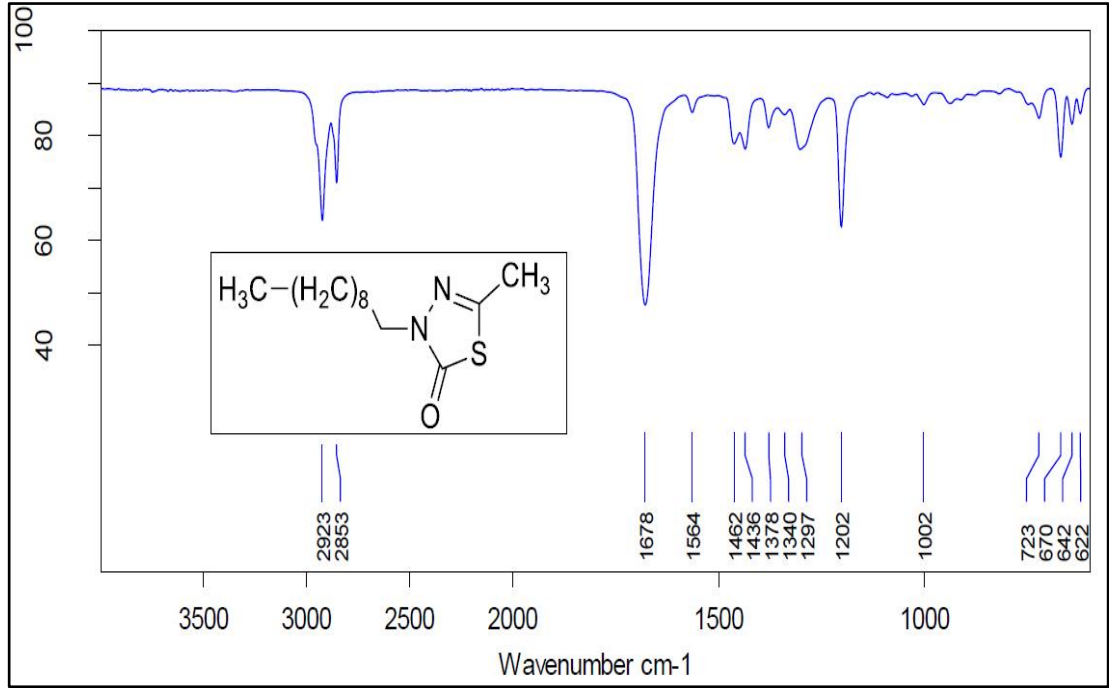
Şekil Ek C.8. FT-IR spektrumu (11).



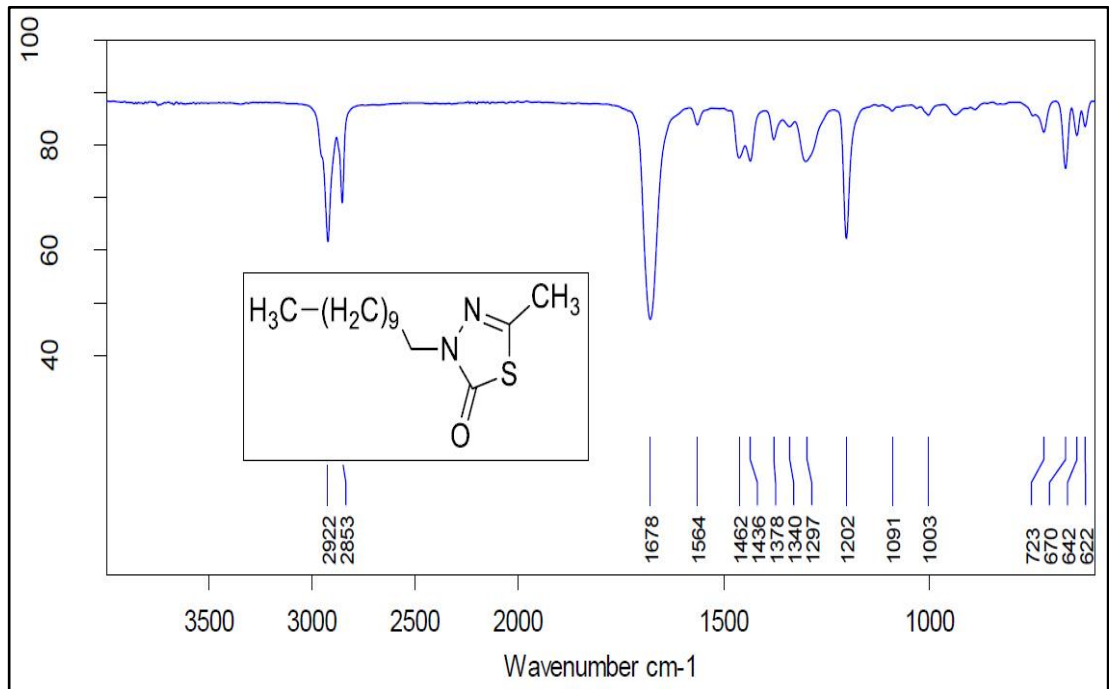
Şekil Ek C.9. FT-IR spektrumu (12).



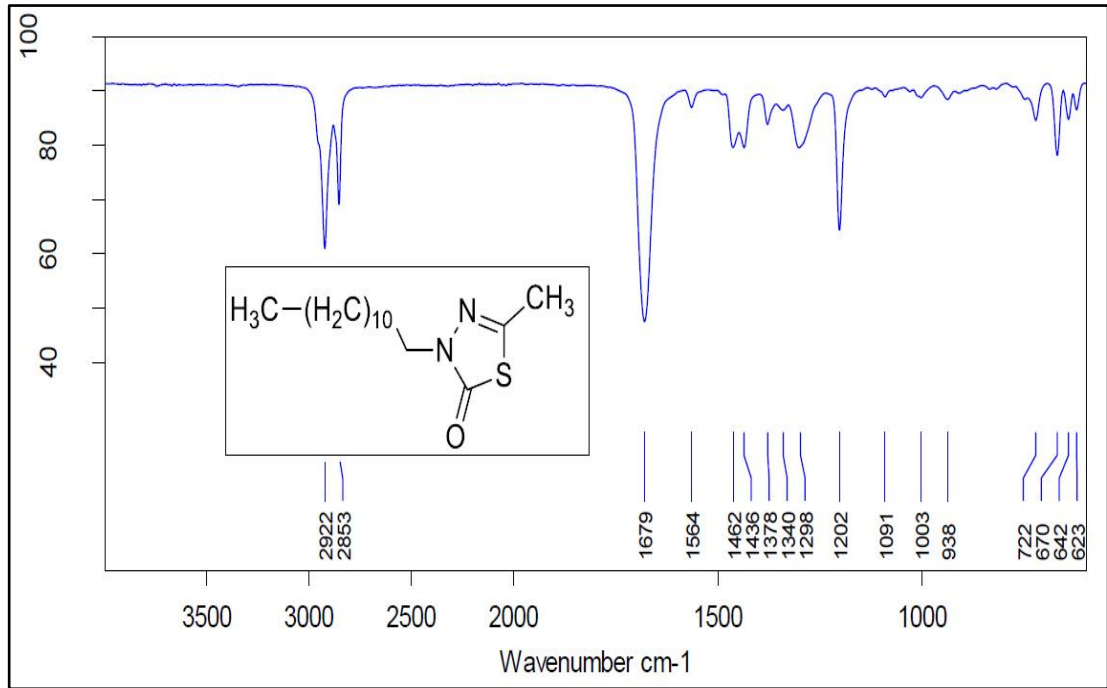
Şekil Ek C.10. FT-IR spektrumu (13).



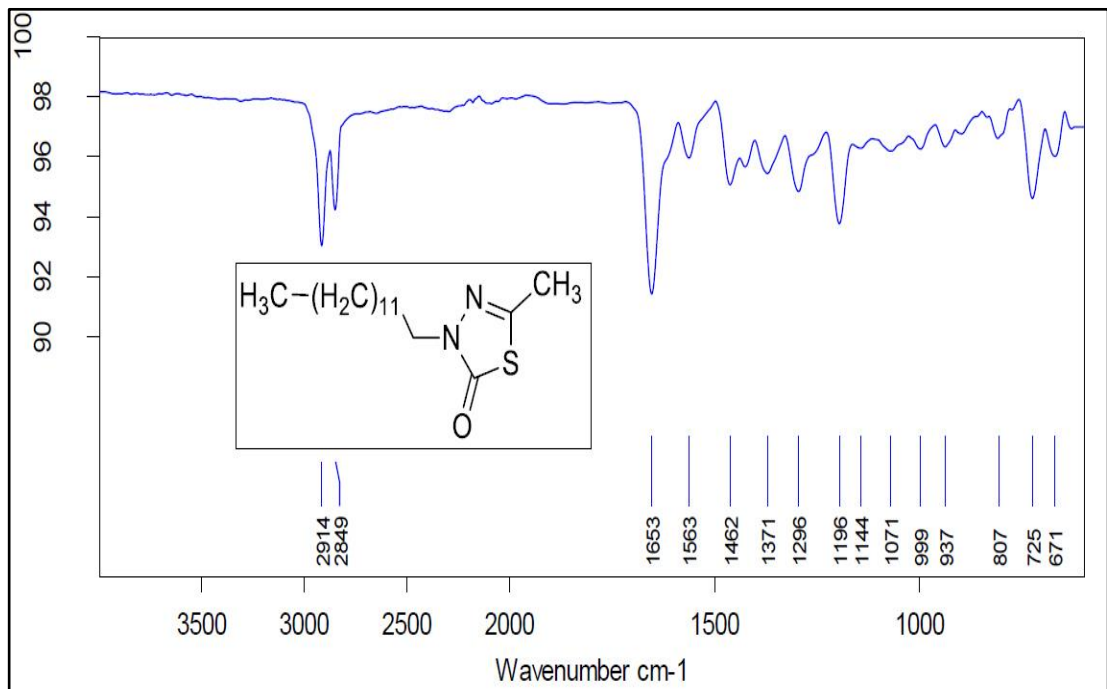
Şekil Ek C.11. FT-IR spektrumu (14).



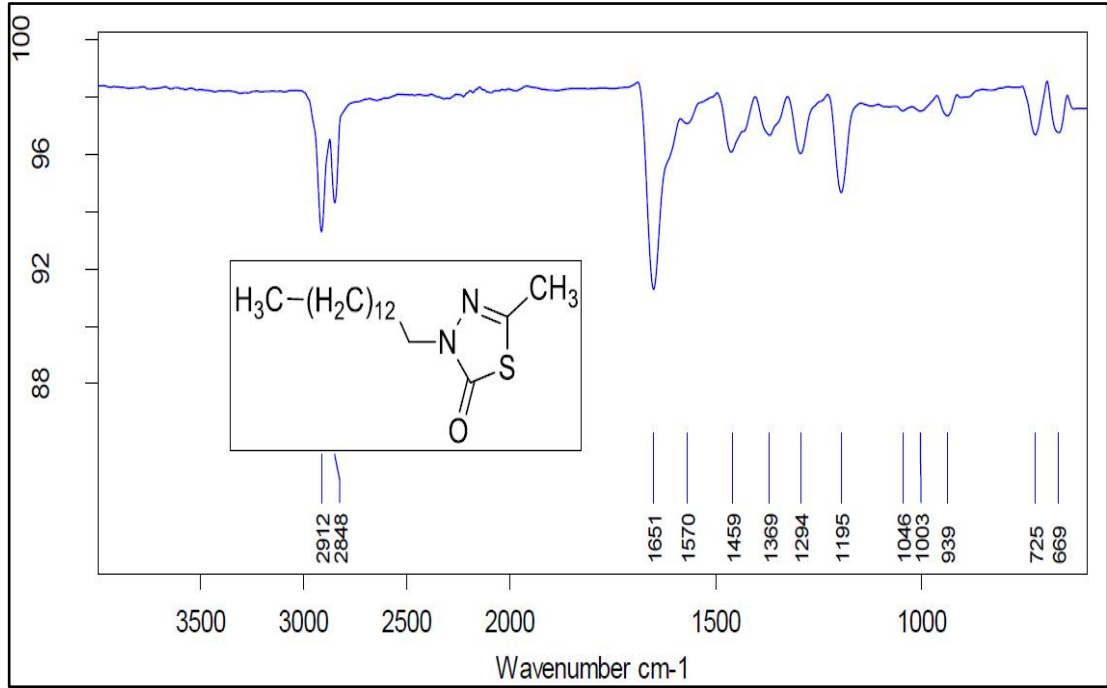
Şekil Ek C.12. FT-IR spektrumu (15).



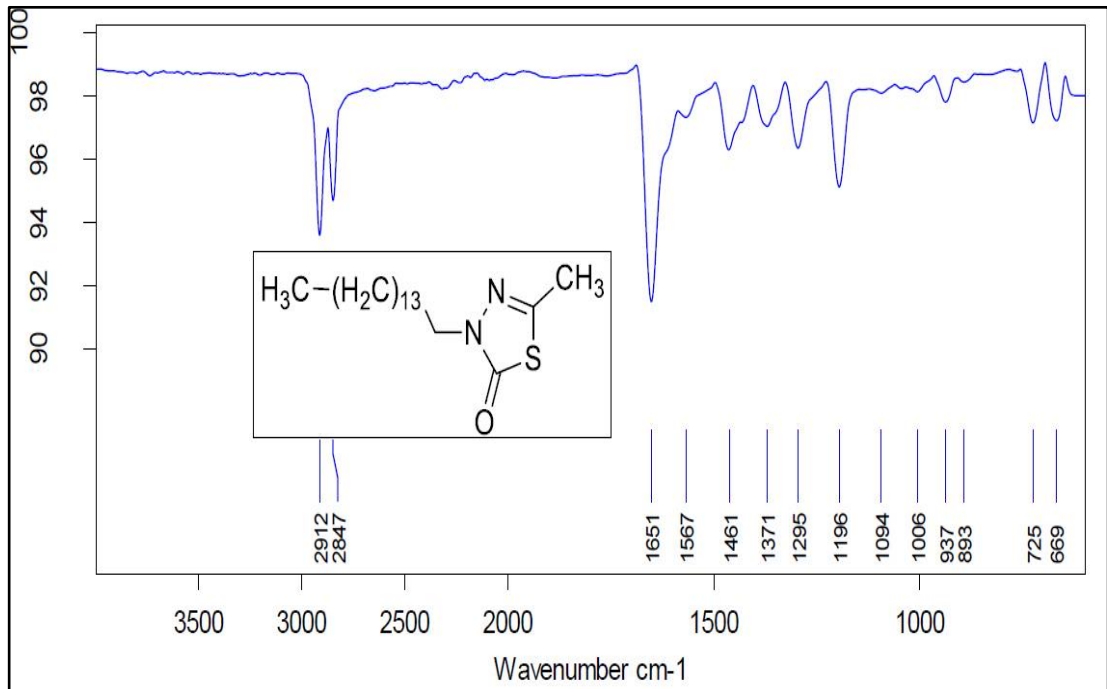
Şekil Ek C.13. FT-IR spektrumu (16).



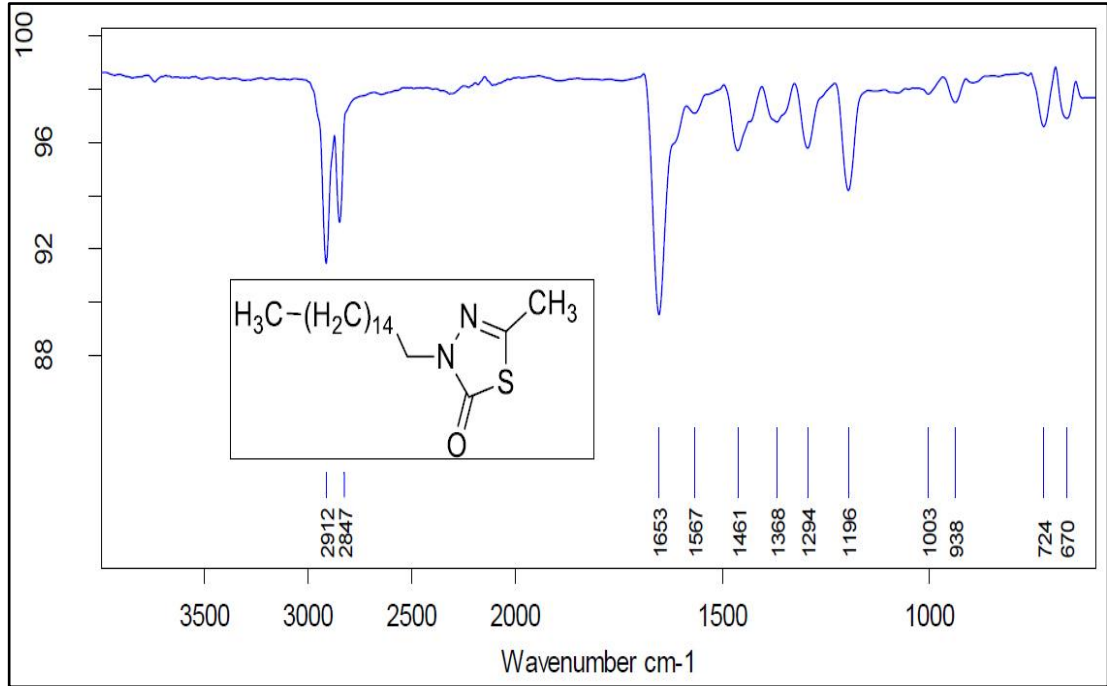
Şekil Ek C.14. FT-IR spektrumu (17).



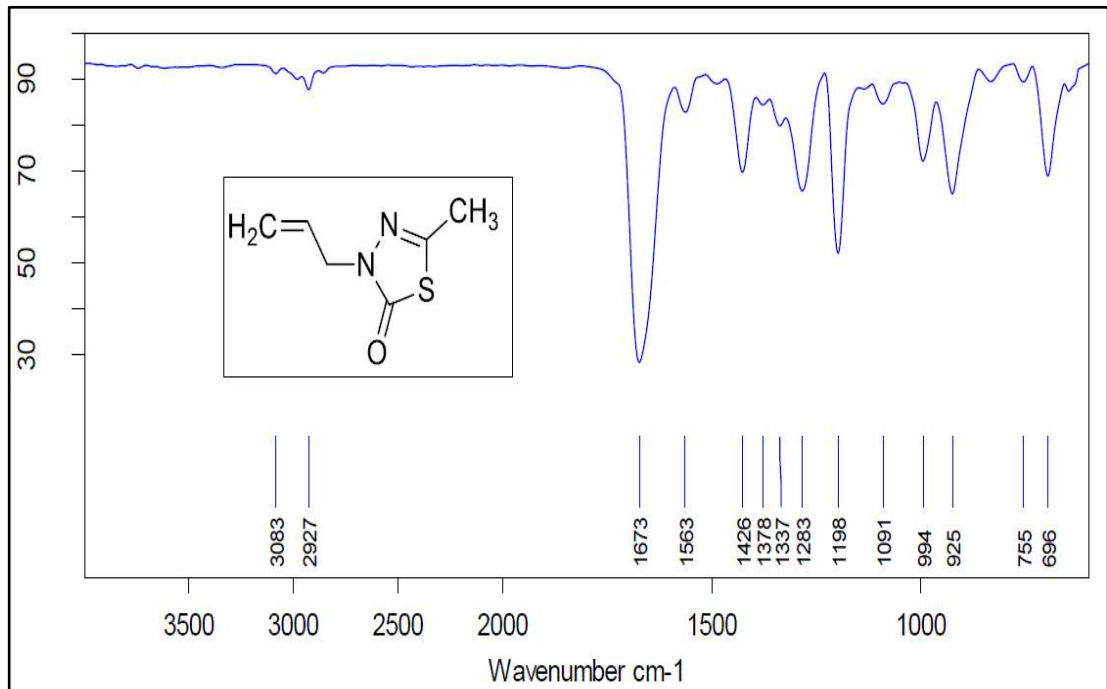
Şekil Ek C.15. FT-IR spektrumu (18).



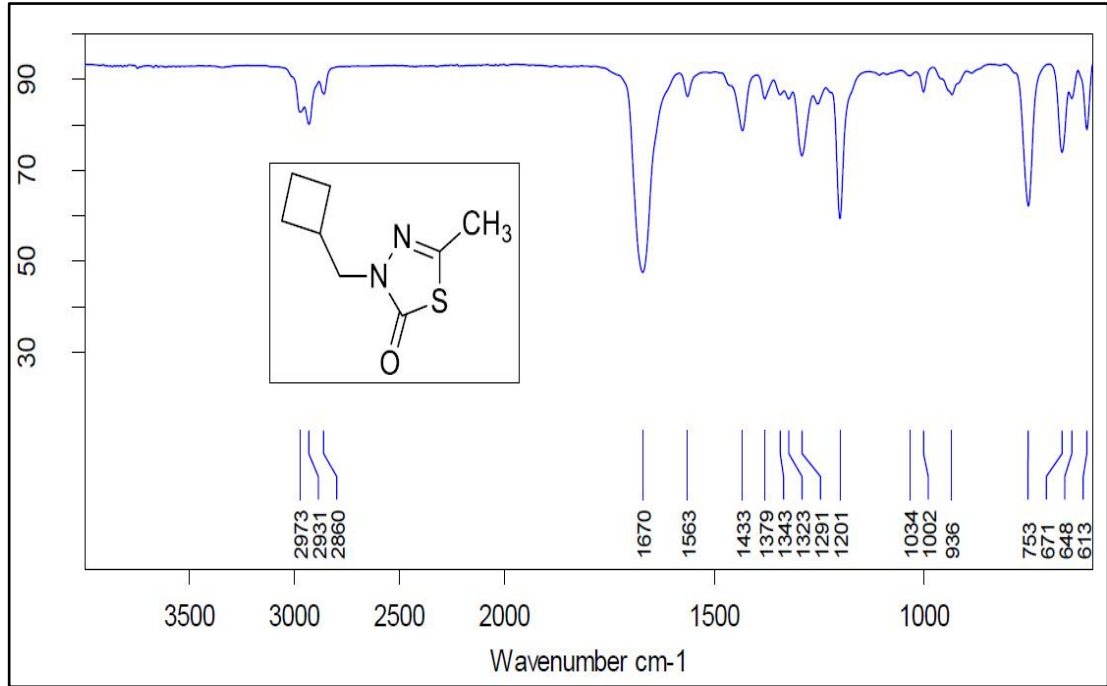
Şekil Ek C.16. FT-IR spektrumu (19).



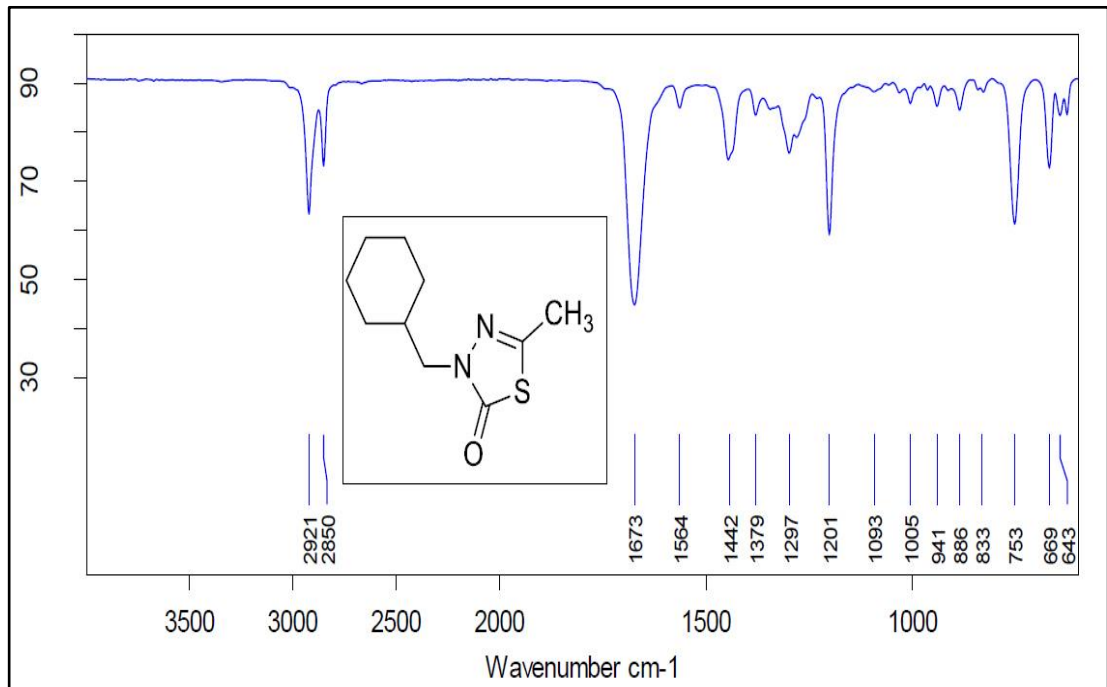
Şekil Ek C.17. FT-IR spektrumu (20).



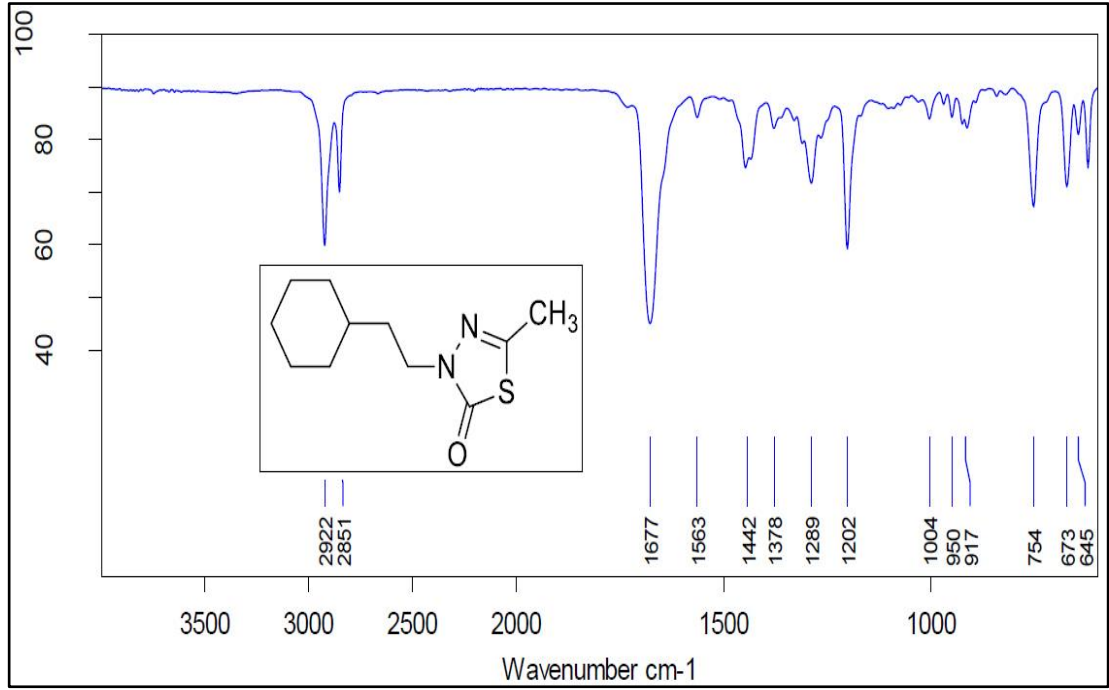
Şekil Ek C.18. FT-IR spektrumu (21).



Şekil Ek C.19. FT-IR spektrumu (22).



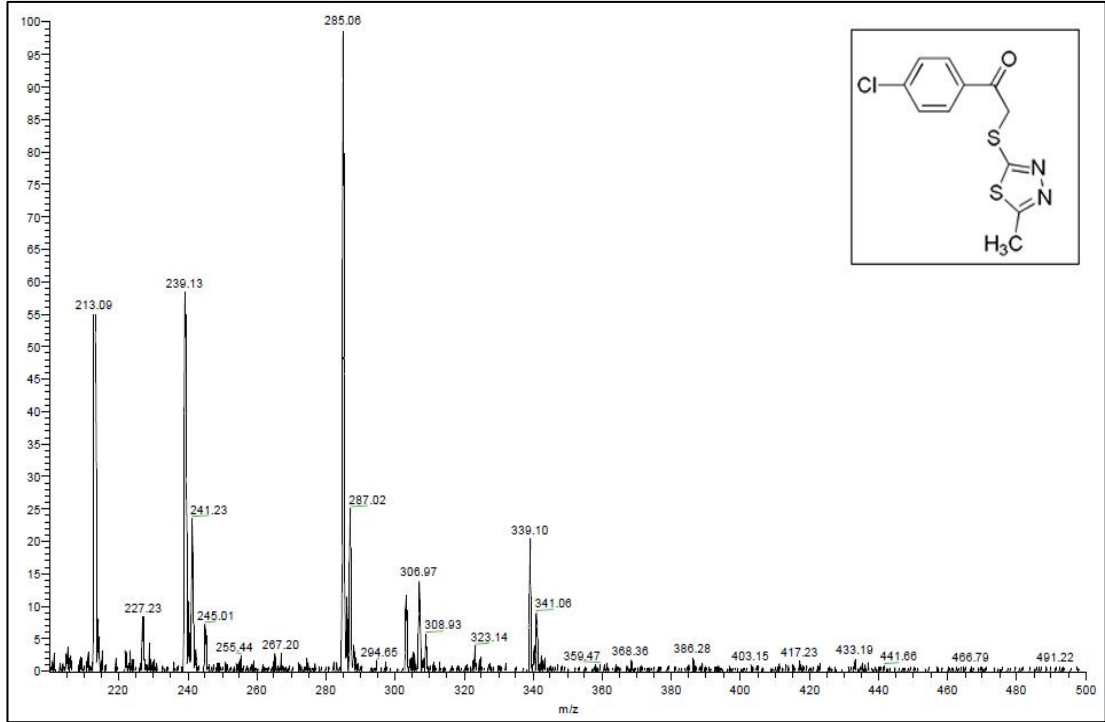
Şekil Ek C.20. FT-IR spektrumu (23).



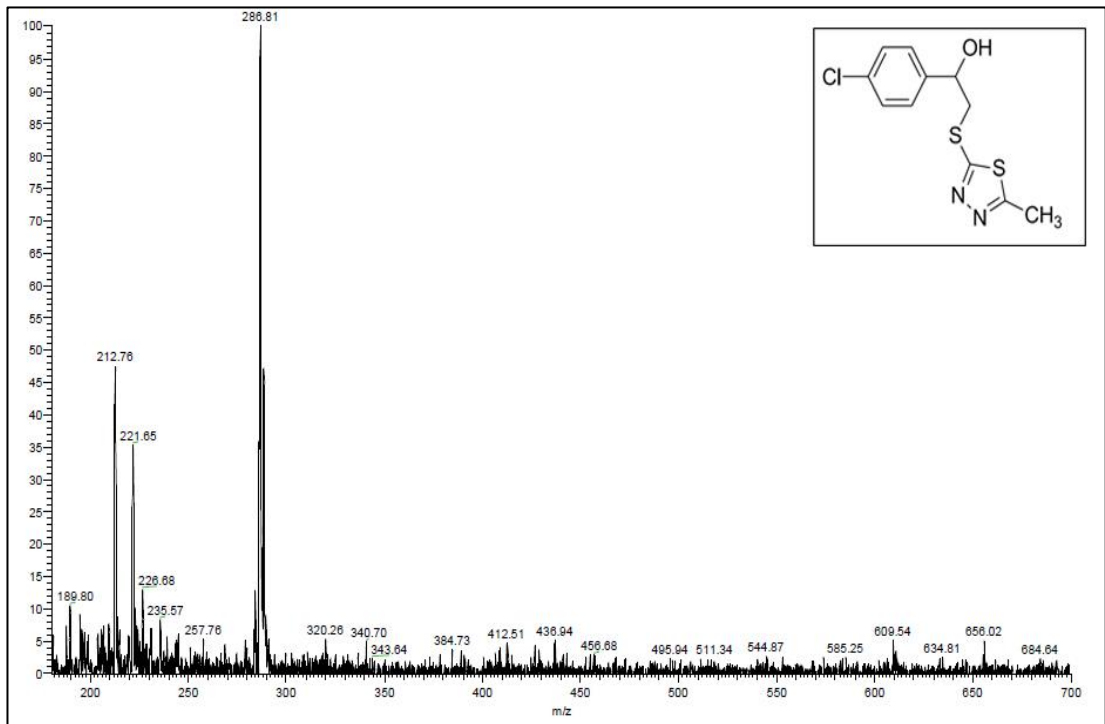
Şekil Ek C.21. FT-IR spektrumu (24).

EK AÇIKLAMALAR D.

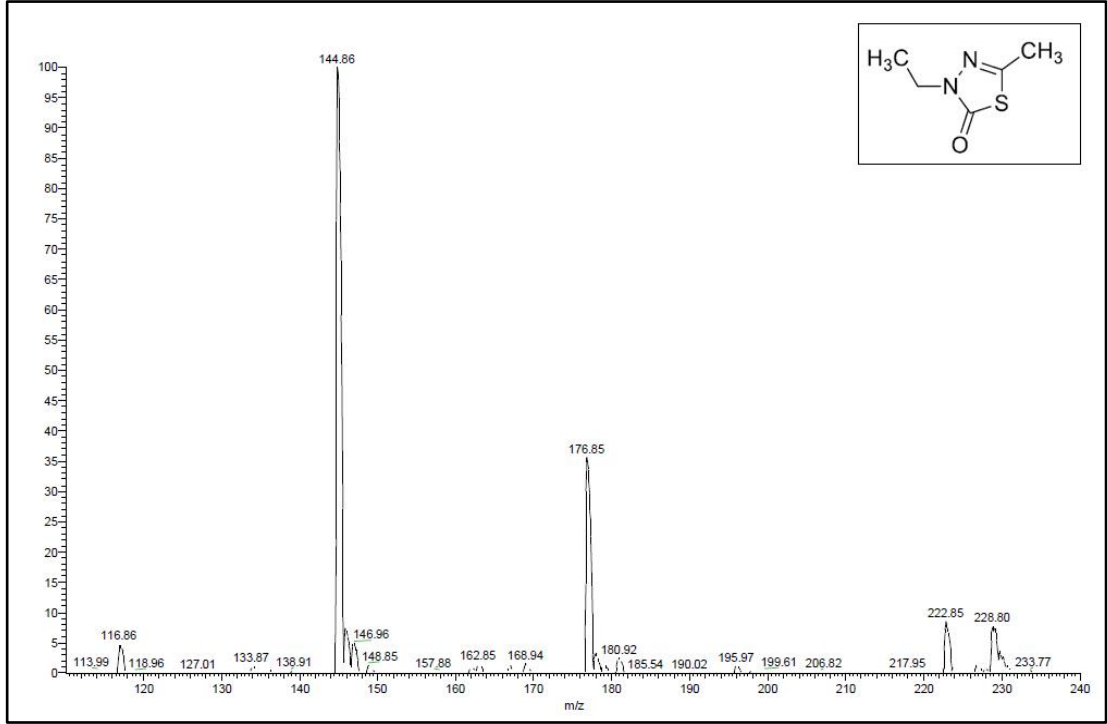
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI



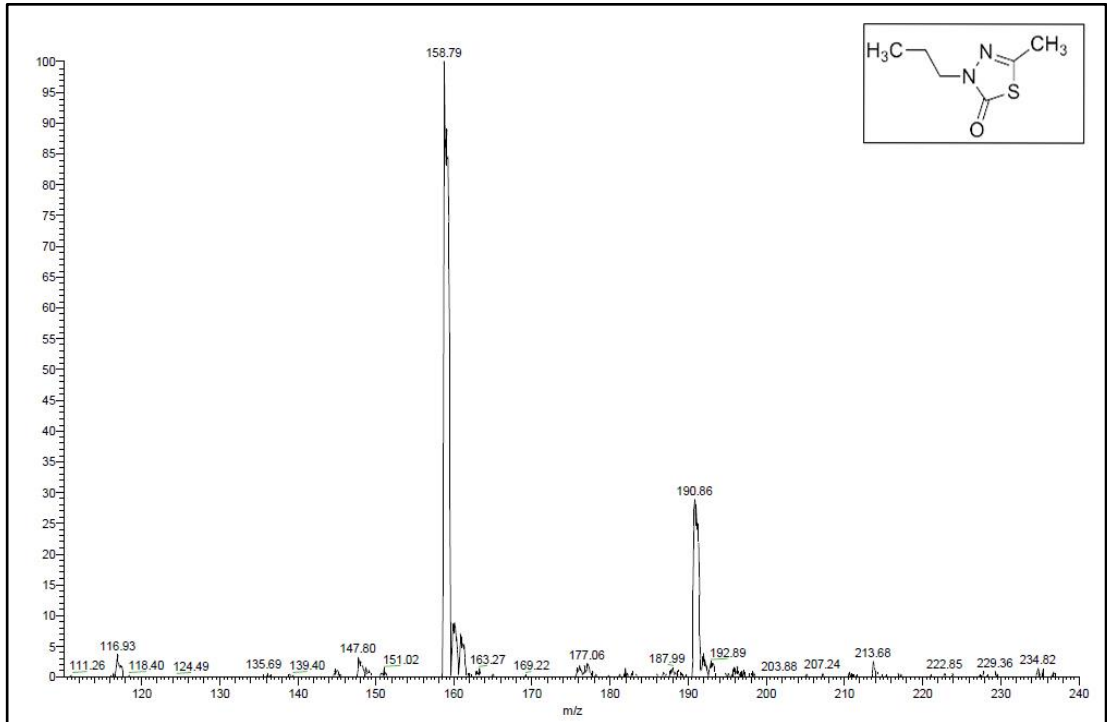
Şekil Ek D.1. Kütle spektrumu (3).



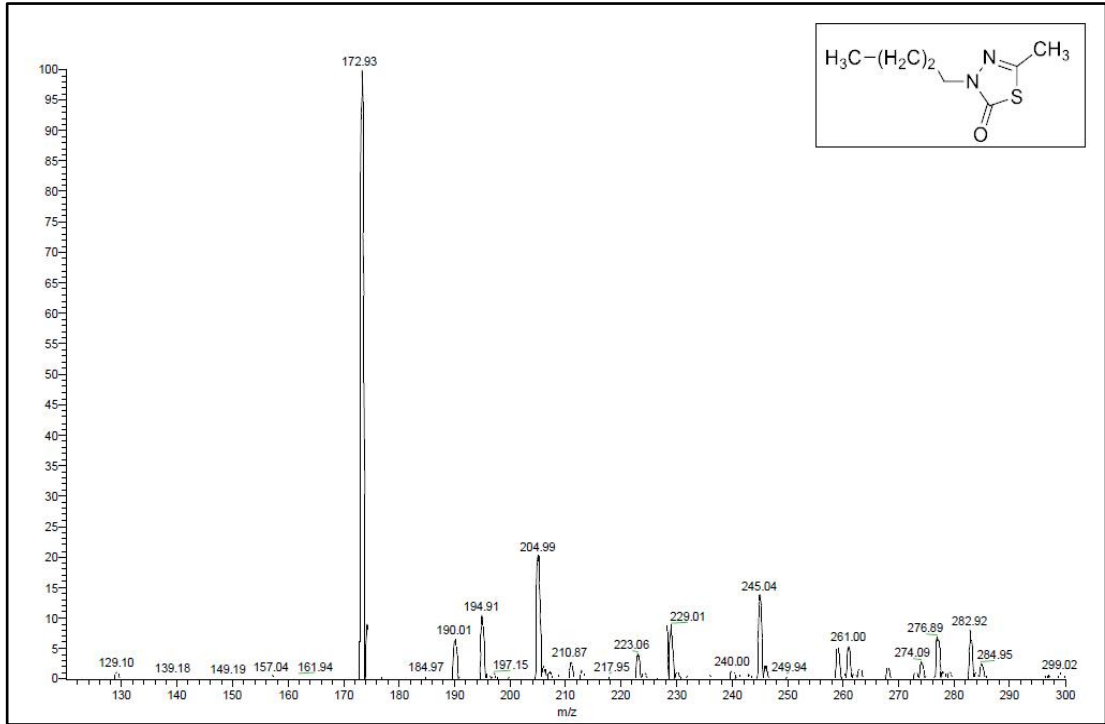
Şekil Ek D.2. Kütle spektrumu (4).



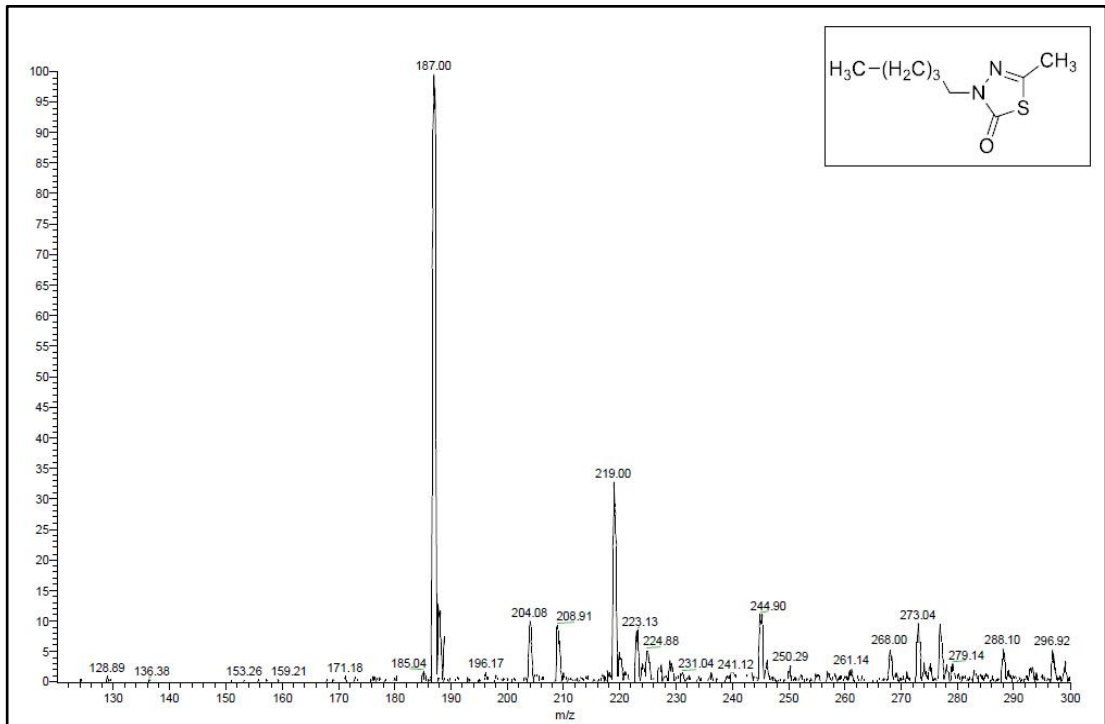
Şekil Ek D.3. Kütle spektrumu (6).



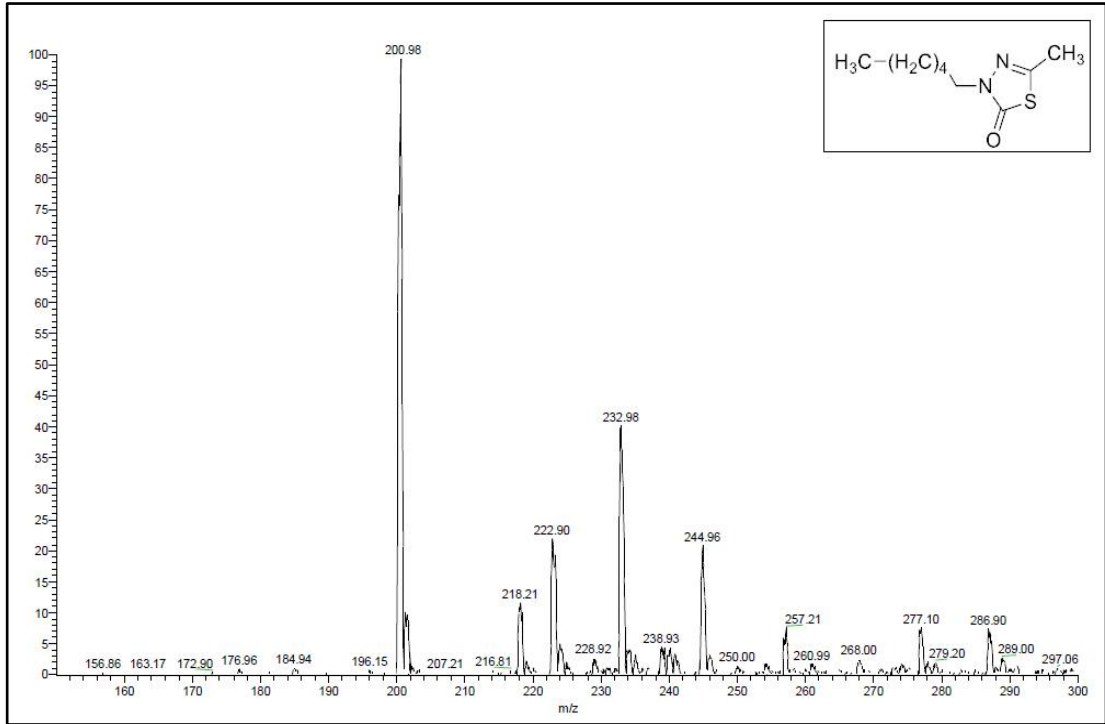
Şekil Ek D.4. Kütle spektrumu (7).



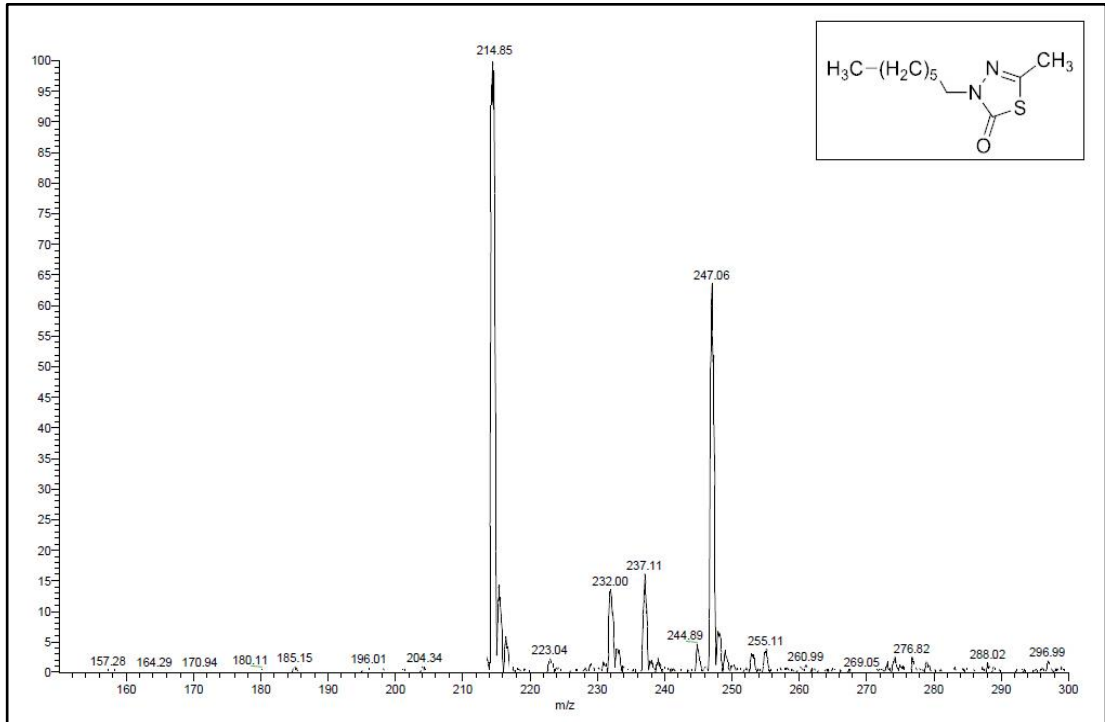
Şekil Ek D.5. Kütle spektrumu (8).



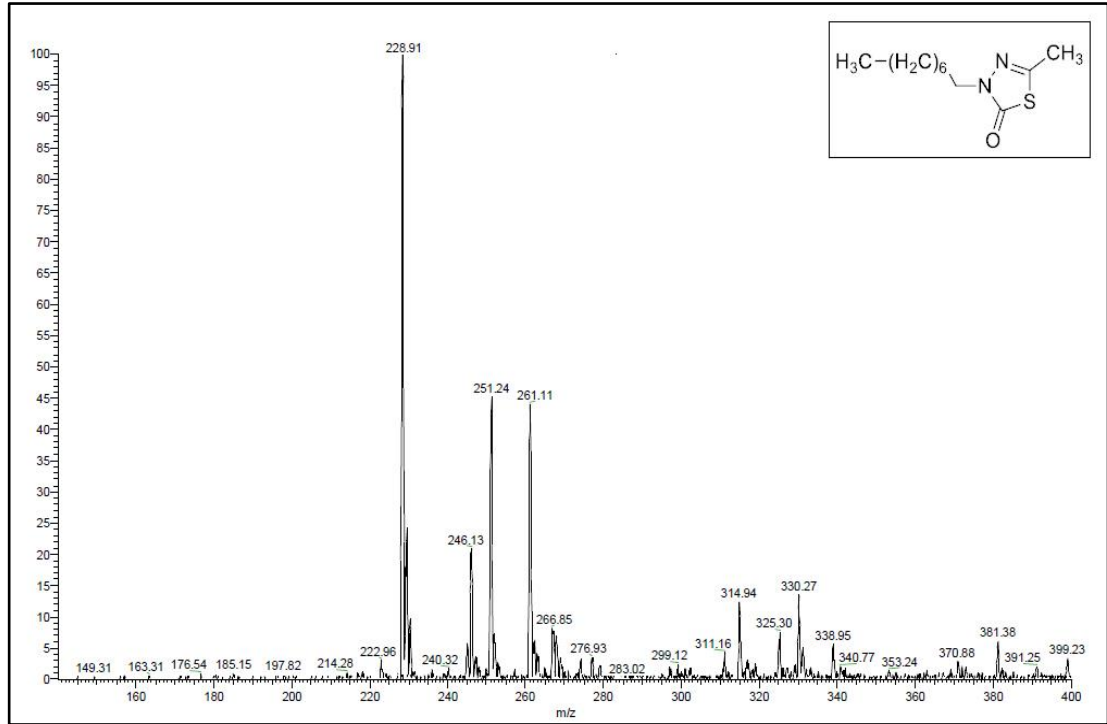
Şekil Ek D.6. Kütle spektrumu (9).



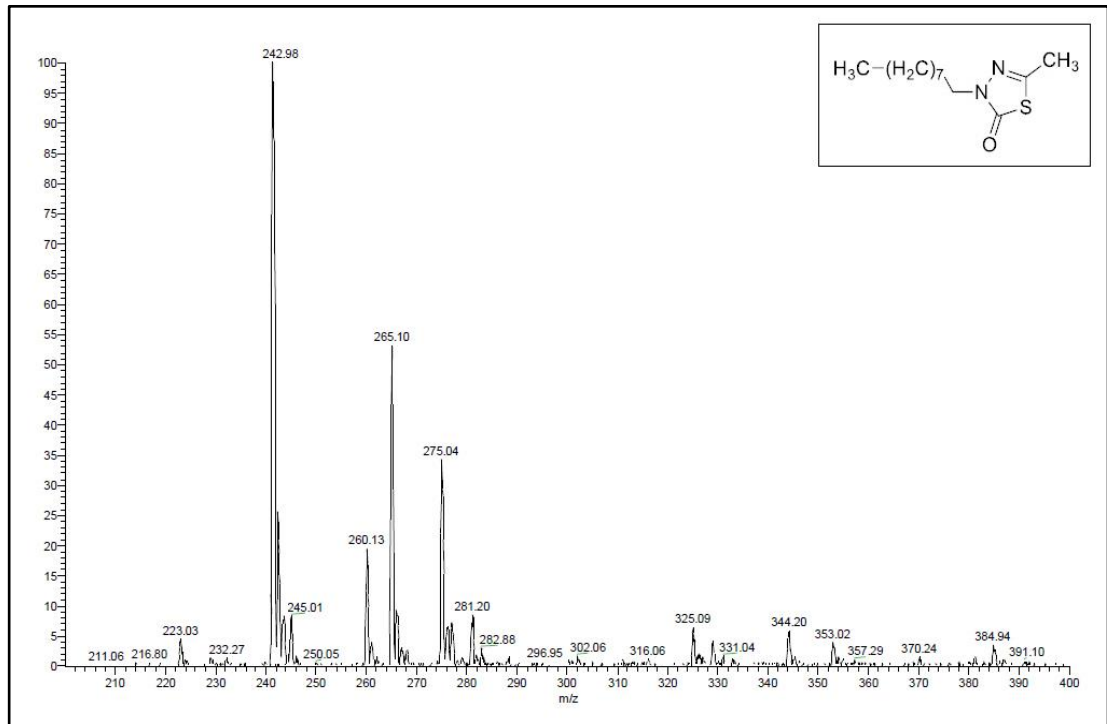
Şekil Ek D.7. Kütle spektrumu (10).



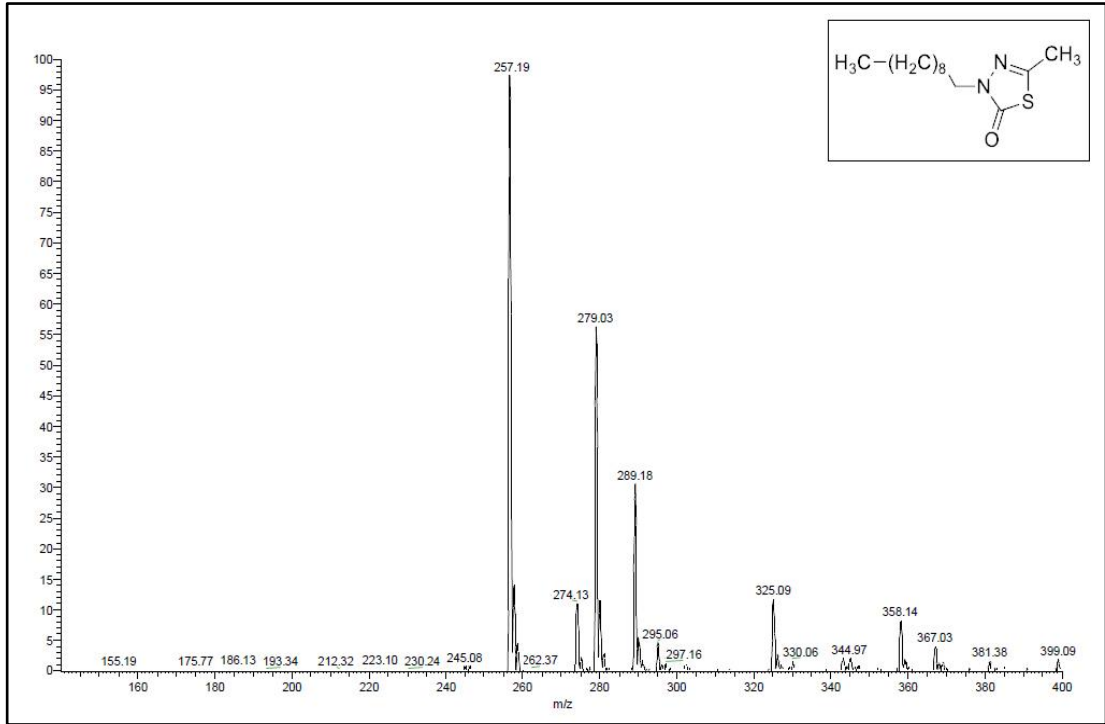
Şekil Ek D.8. Kütle spektrumu (11).



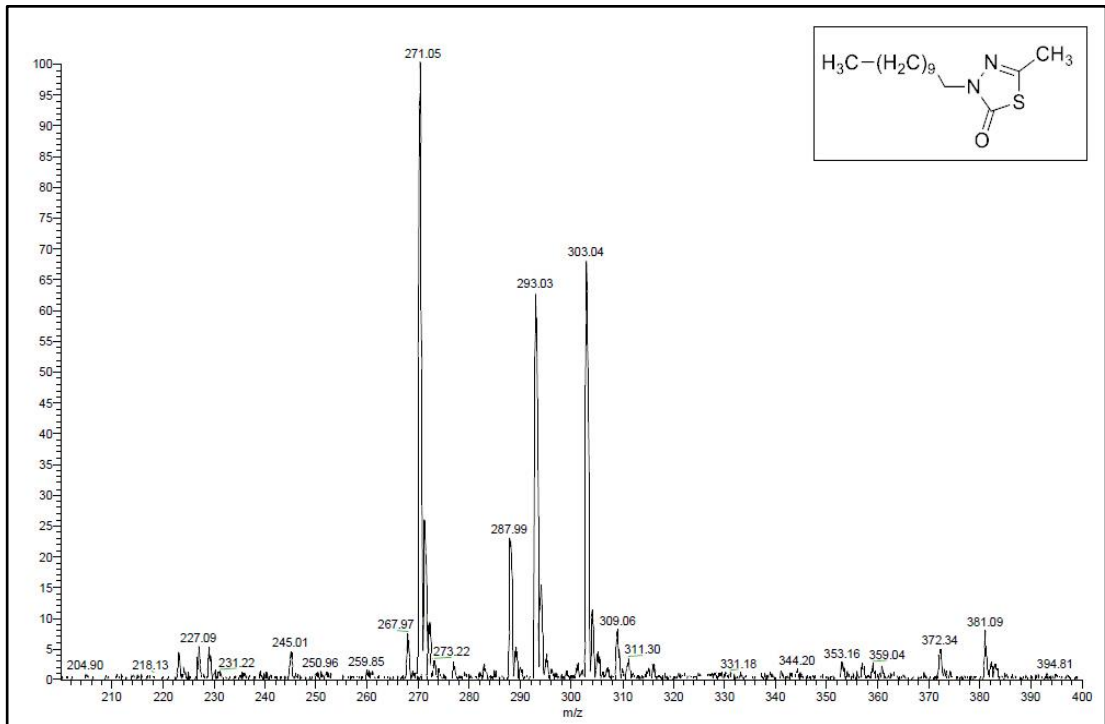
Şekil Ek D.9. Kütle spektrumu (12).



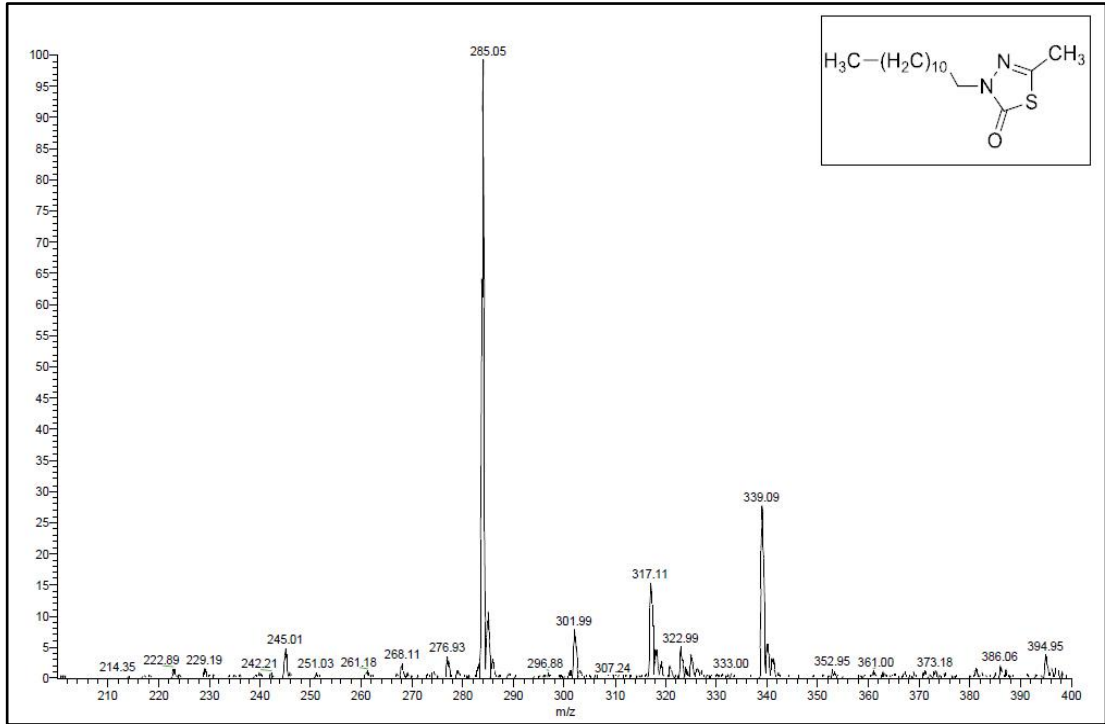
Şekil Ek D.10. Kütle spektrumu (13).



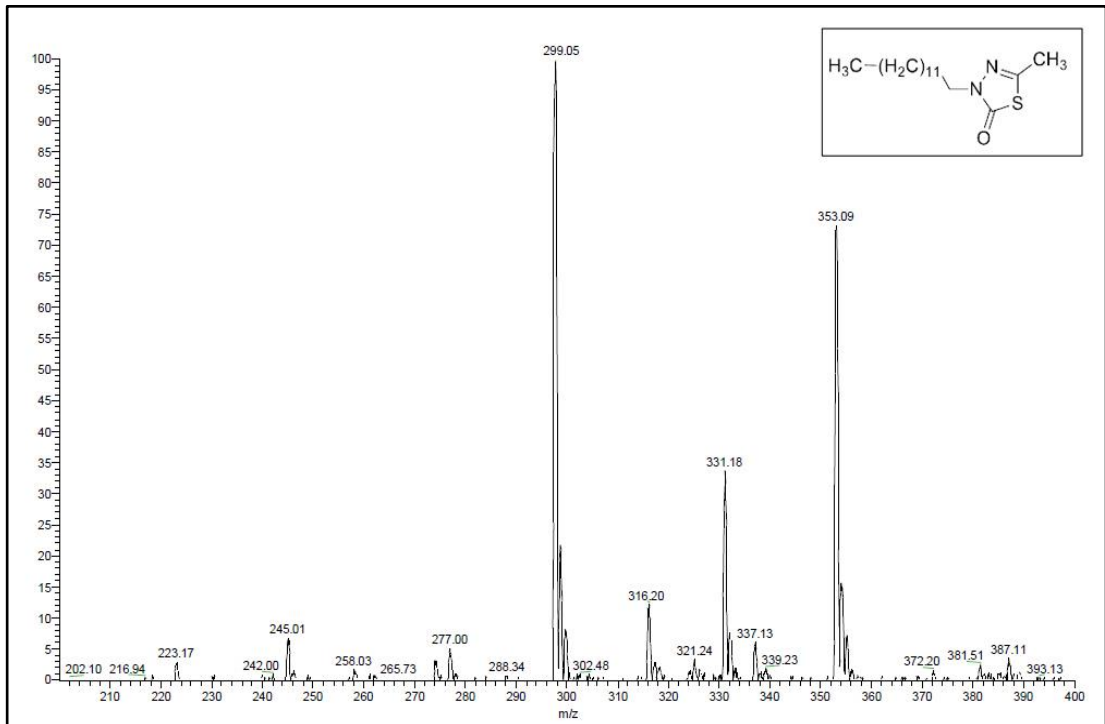
Şekil Ek D.11. Kütle spektrumu (**14**).



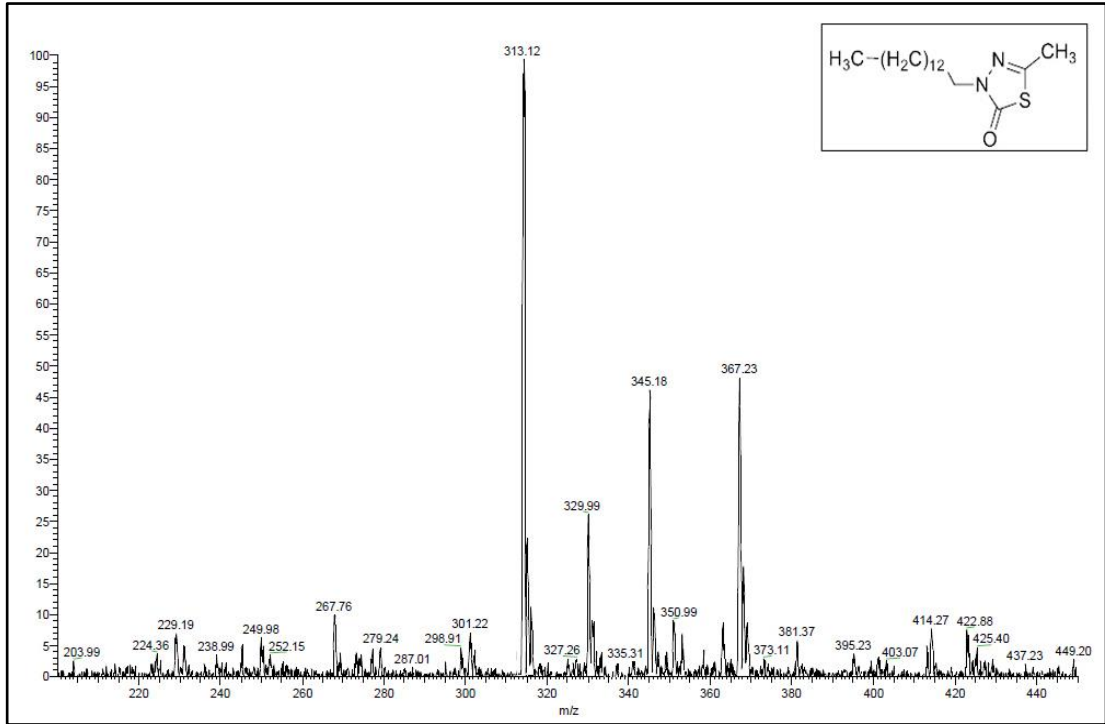
Şekil Ek D.12. Kütle spektrumu (**15**).



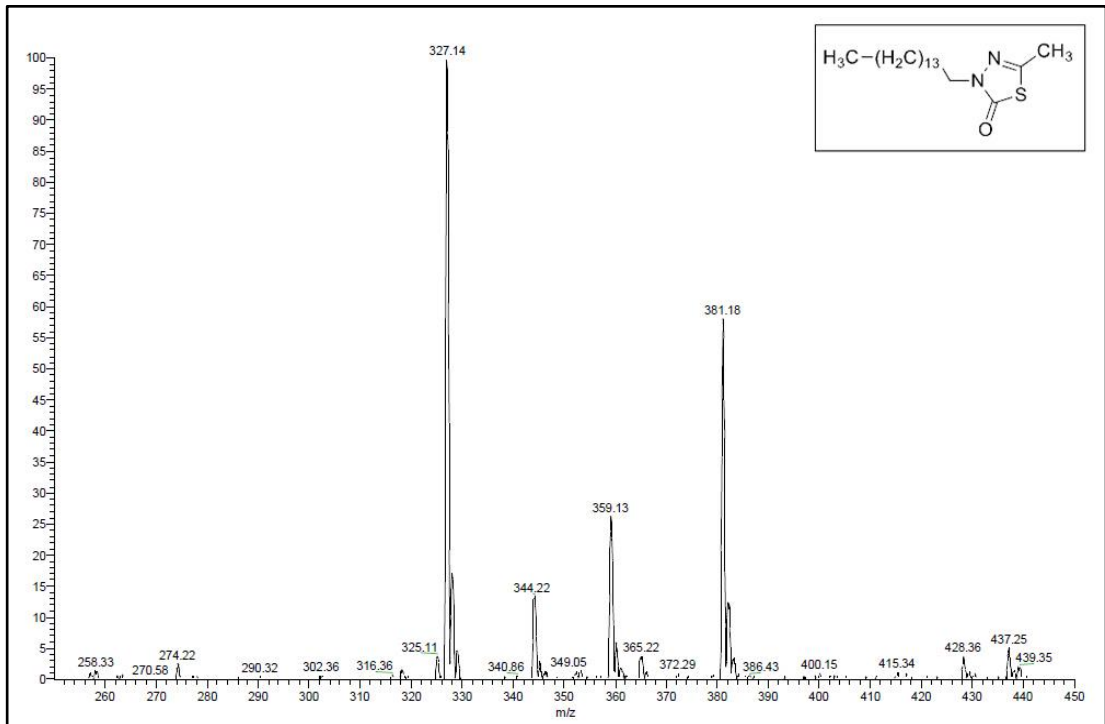
Şekil Ek D.13. Kütle spektrumu (16).



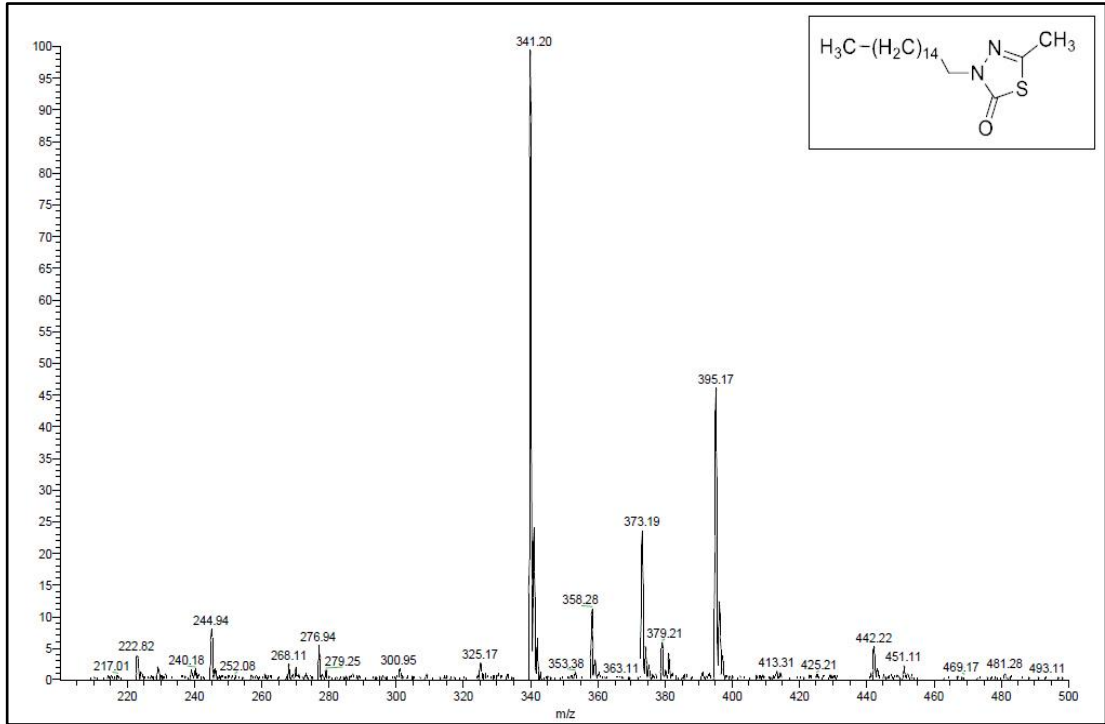
Şekil Ek D.14. Kütle spektrumu (17).



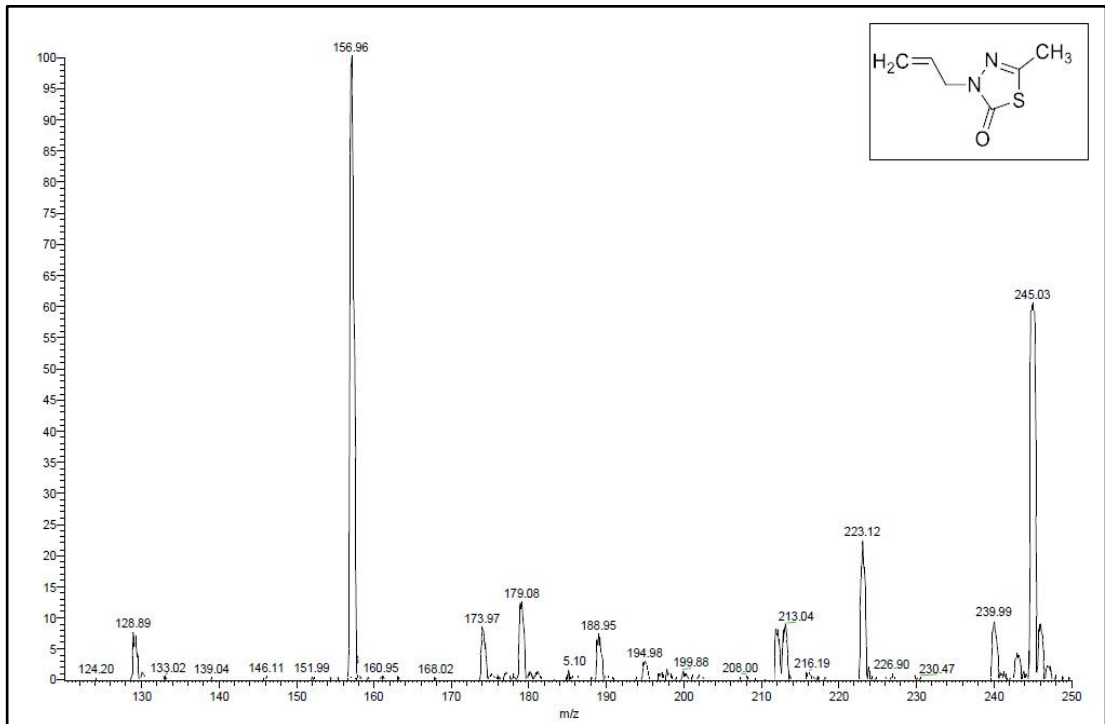
Şekil Ek D.15. Kütle spektrumu (18).



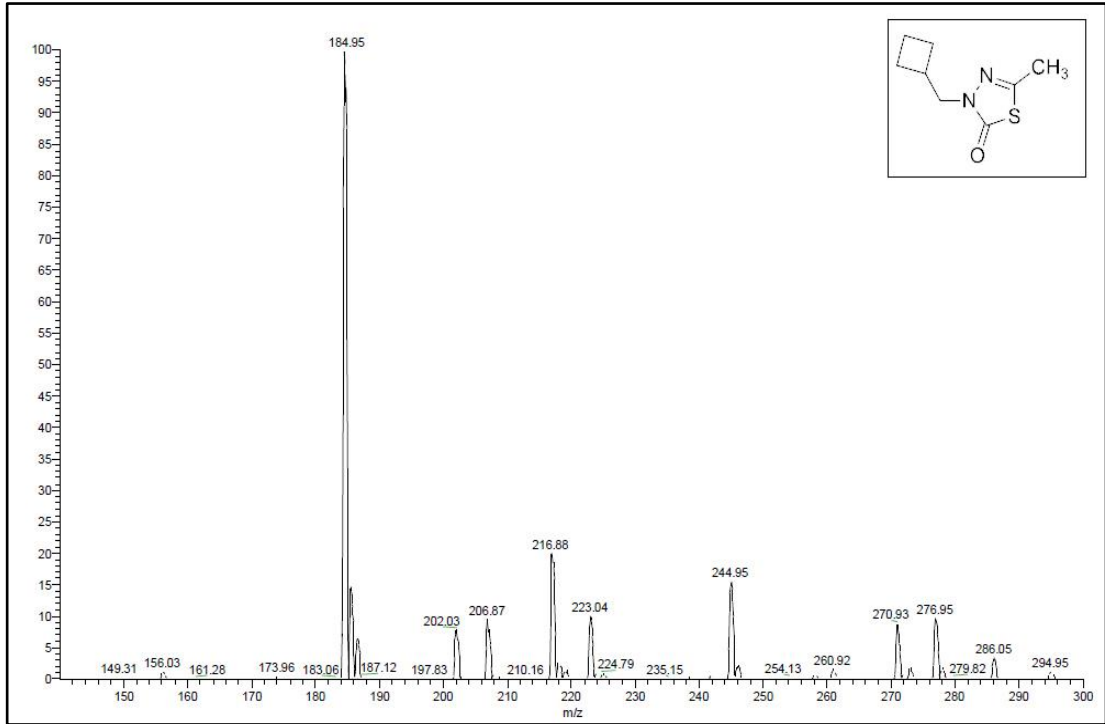
Şekil Ek D.16. Kütle spektrumu (19).



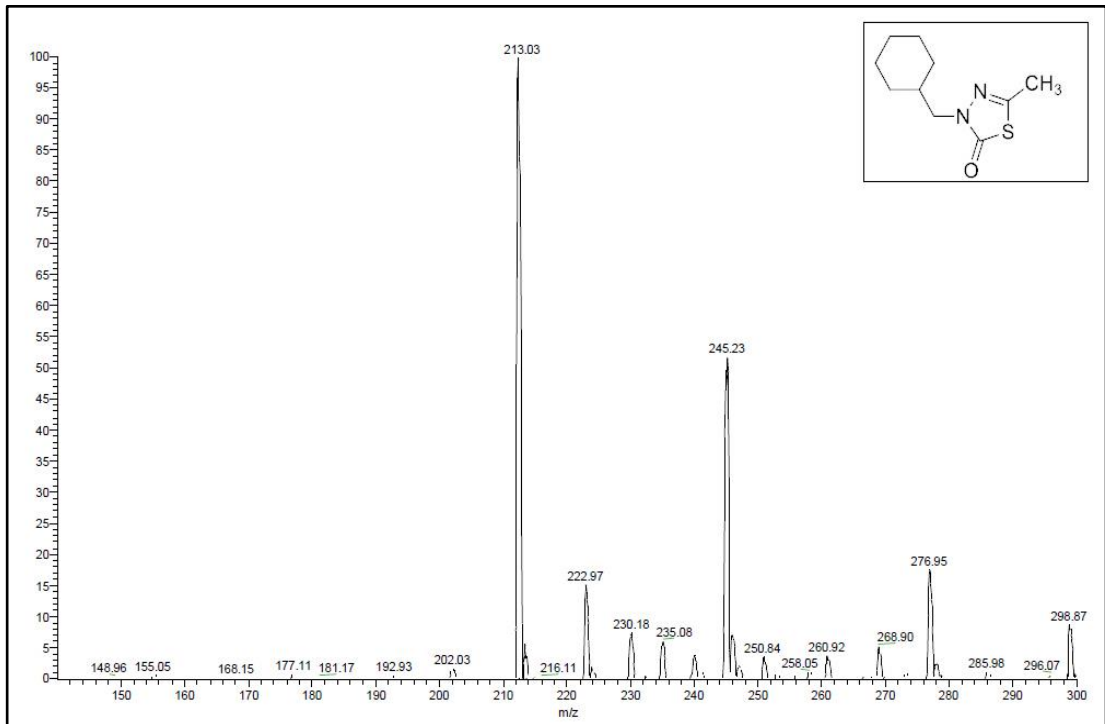
Şekil Ek D.17. Kütle spektrumu (20).



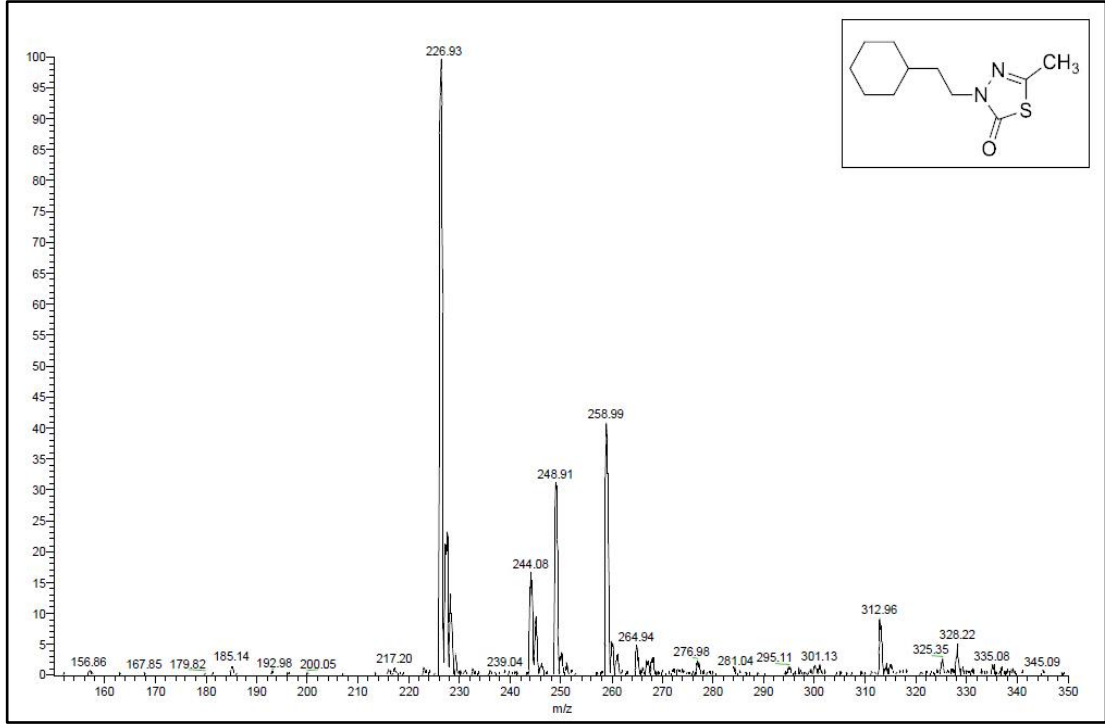
Şekil Ek D.18. Kütle spektrumu (21).



Şekil Ek D.19. Kütle spektrumu (22).



Şekil Ek D.20. Kütle spektrumu (23).



Şekil Ek D.21. Kütle spektrumu (24).

ÖZGEÇMİŞ

Gözde AYDIN 1990 yılında İstanbul'un Gaziosmanpaşa ilçesinde doğdu; ilk ve orta öğrenimini Karabük Yunus Emre İlköğretim Okulunda, lise öğrenimini ise Karabük Demir Çelik Lisesi Fen Bilimleri alanında tamamladı. 2010 yılında Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde yüksek öğrenimine başlayıp, 2016 yılında mezun oldu. Aynı okulda 2017 yılı Şubat ayında yüksek lisans öğrenimine başladı. 2015 yılında lisans öğrenimine devam ederken Karabük Üniversitesi Edebiyat Fakültesi'nde Pedagojik Formasyon eğitimi alarak başarıyla tamamladı. Lisans mezuniyet sonrası 2016-2017 eğitim öğretim yılında Karabük Özel Akıllı Okul Özel Sağlık Kolejinde Kimya Öğretmeni olarak görev yaptı. Aynı eğitim öğretim yılı içerisinde Karabük Halk Eğitim Merkezi ve Akşam Sanat Okulunda Kimya Öğretmeni olarak Destekleme ve Yetiştirme programı dahilinde görev aldı. 2018 yılı Mart ayı itibariyle Bahar Su Sanayi ve Ticaret A.Ş.'de Üretim ve Kalite Güvence Mühendisi olarak işe başladı ve şu anda da devam etmektedir.

ADRES VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

Adres : Üniveriste Mahallesi 301. Sokak Demirpark Konutları B Blok Daire :30

KARABÜK

Tel : (552) 939 15 69

E-posta : chemist_gozde@hotmail.com