



**İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL
TÜREVLERİNİN MANNİCH BAZLARININ
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Sercan AŞKIN

**2020
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hakan TAHTACI**

**İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN MANNİCH
BAZLARININ SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Sercan AŞKIN

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

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hakan TAHTACI**

**KARABÜK
Ağustos 2020**

Sercan AŞKIN tarafından hazırlanan “İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN MANNİCH BAZLARININ 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. 06/08/2020

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan : Prof. Dr. Ziya Erdem KOÇ (SÜ)

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.”

Sercan AŞKIN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN MANNİCH BAZLARININ SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Sercan AŞKIN

Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Hakan TAHTACI

Ağustos 2020, 125 sayfa

Dünyada canlı ya da cansız her varlığın temel zerrelere hidrokarbon yapılarından meydana gelmektedir. İnsan vücudundaki tüm fonksiyonel olaylar organik bileşiklerin kimyasal reaksiyonları sonucu oluşmaktadır. Örneğin; gözlerimiz, bir organik bileşik olan retinayı kullanarak görünebilir ışığın verilerini birer sinir uyarısına dönüştürerek görme işlemini gerçekleştirmemizi sağlar. Veya bir kitabı kaldırmamız için gerekli olan enerji, kaslarımıza şekerin bir kimyasal reaksiyona uğramasıyla sağlanır. Daha da detaylandıracak olursak birer organik bileşik olan nörotransmitter aminler, beyin hücreleri arasındaki boşluklarda birbirleriyle köprü bağı oluşturarak sinirsel dürtülerin beynimizde dolaşmasını sağlarlar. Tüm bu örneklendirmeler ışığında organik bileşiklerin canlı hayatı için önemi ve anlamı gözler önüne serilmektedir.

Özellikle son dönemlerde terapötik ilaç etken maddelerine olan ilgi ve bu madde türlerinin sentez yöntemlerinin çeşitlendirilmesi üzerine yapılan çalışmalar giderek

artmaktadır. Bu tip ilaç etken maddeleri üzerine yapılan çalışmaların fazlalığının ve bu çalışmalara olan ilginin artışıdaki ana sebeplerini kısaca; artan viral hastalıklar ve sürekli mutasyona uğrayan virütikler, çevre kirliliğine bağlı faktörlerin insan bağışıklık sistemine olan kötü etkileri ve hali hazırda sentezlenmiş olan ilaç etken bileşiklerinin toksisitelerinin yüksek olması olarak nitelendirebiliriz. Bu sebeplerden dolayı bilim insanları kendini güncelleyen hastalıklara karşı ilaç etken bileşiklerini düşük maliyet, yüksek verim, minimum toksisite ve maksimum biyoyararlanım unsurlarına uygun şekilde modernize etme yolunda büyük çabalar göstermektedir.

İçeriğinde heteroatom bulunduran hidrokarbonik yapılardan oluşan heterosiklik bileşikler biyolojik etkinlikleri ile farmasötik kimya alanında yoğun ilgi görmektedir. Geçmişten günümüze yapılan bilimsel çalışmalarda imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol ve türevlerinin antikanser, antimikrobiyal, antitüberküloz, antifungal, antikonvülsan, antienflamatuar, antihiperlipidemik, aneljezik, diüretik ve anestetik gibi birçok biyolojik etkinliklere sahip olduğu görülmektedir. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol ve türevleri üzerinde farmasötik kimya alanında çok fazla çalışma gerçekleştirilmiş ve bu çalışmalar yeni tip ilaç etken bileşiklerinin keşfinde büyük ilgi odakları halini almışlardır.

Bu tez çalışmasının amacı; 12 adet yeni 2,6-disüstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerini (**9a-k**, **10a** ve **11a**) ve hedef bileşikler olan 15 adet yeni 2,5,6-trisüstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevli (**12a-c**, **13a**, **14a**, **15a-c**, **16a**, **17a**, **18a-c**, **19a** ve **20a**) Mannich bazlarını sentezlemek ve yapılarını aydınlatmaktır.

Sentezlenen bileşiklerin yapısal analizleri; FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, Kütle Spektrometresi, Elementel Analiz ve X-Işınları teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi.

Anahtar Sözcükler : 2,6-Disüstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol, 2,5,6-trisüstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol, Mannich reaksiyonu, Mannich bazı.

Bilim Kodu : 20114

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF MANNICH BASES OF IMIDAZO[2,1-*b*][1,3,4]THIADIAZOLE DERIVATIVES

Sercan AŞKIN

**Karabük University
Institute of Graduate Programs
Department of Chemistry**

**Thesis Advisor:
Assoc. Prof. Dr. Hakan TAHTACI
August 2020, 125 pages**

The molecules of all living or non-living beings consist of hydrocarbon structures. All functions of the human body result from the chemical reactions of the organic compounds. For example, our eyes, which are organic compounds, enable us to see by transforming the visible light data to neural impulses or the energy needed to lift a book is provided to our muscles by the chemical reaction of the sugar. If we were to elaborate further, neurotransmitter amines, which are organic compounds, enable the neural impulses to travel in our brains by connecting with each other in the gaps between the brain cells. In light of all these examples, the importance and meaning of the organic compounds for the life of the beings is demonstrated.

Especially recently, the studies on the active substances of therapeutic drugs and the diversification of the synthesis methods of these types of substances have been gradually increasing. The main reasons for the increase of the studies on these types of active substances and the interest in these studies are briefly as; increasing viral diseases and constantly mutating viruses, the negative effects of environmental pollution factors on the human immune system and the high toxicity of active drug compounds that have already been synthesized. Therefore, scientists make great efforts to modernize the active compounds of the drugs in accordance with low-cost, high-efficiency, minimum toxicity, and maximum bioavailability against the self-updating diseases.

Heterocyclic compounds, which are made up of hydrocarbon structures consisting heteroatoms, draw the attention with their biological effectiveness in the field of pharmaceutical chemistry. It is seen in scientific studies conducted from past to present that imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole and its derivatives have many biological effectiveness such as anticancer, antimicrobial, antituberculosis, antifungal, anticonvulsant, antiinflammatory, antihyperlipidemic, analgesics, diuretics and anesthetics. Many studies have been conducted in the field of pharmaceutical chemistry on imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole and its derivatives and these studies have drawn great attention in the discovery of the active substances of the drugs.

The aim of this thesis study is to synthesize and characterize the structures of 12 new 2,6-disubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives (**9a-k**, **10a** and **11a**) and 15 new Mannich bases 2,5,6-trisubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives (**12a-c**, **13a**, **14a**, **15a-c**, **16a**, **17a**, **18a-c**, **19a** and **20a**), which are target compounds.

The structural analyses of the synthesized compounds were carried out with FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, Mass Spectrometer, Elemental Analysis and X-Ray techniques.

Key Word : 2,6-Disubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole, 2,5,6-trisubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole, Mannich reaction, Mannich base.

Science Code : 20114

TEŞEKKÜR

Sevgili hocam, kaderde sizi kaybetmiş olmanın verdiği derin hüznün ve size olan sonsuz minnetimi aynı metin içerisinde belirtmekte varmış. Bu metine yazdığım hiçbir kelime sizi kaybetmiş olmanın verdiği acı ve şaşkınlığı, minnet ve sevgiyi betimlemeye yetmeyecek. Ancak bir öğretmenin, öğrencilerinin gözünde nasıl bir idole dönüşebildiğini anlatmamakta size karşı büyük bir haksızlık olurdu diye düşünüyorum. Siz benim için; yıkılmaz bir dağ, başım sıkıştığında imdadıma yetişen bir baba, bir abi, bir dost idiniz. Laboratuvarda çalışırken nur yüzünüzle gülümseyerek bize “Evlat!” deyişinizi asla unutmayacağım hocam. Bu sözünüz, Karabük’ün kara kışında yağın eritip yüreklerimizi ısıtır, bizleri daha istekli ve sevgi ile çalışmaya sevk ederdi. Siz benim için bir öğretmenden çok daha fazlası idiniz hocam. Bize dürüstlüğü, disiplinli çalışmayı ve iyi bir kimyagerin nasıl olması gerektiğini öğrettiniz. Allah, sizden razı olsun. Sizinle geçirdiğim her an için Rabbime müteşekkirim.

Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa ER hocama tezimde ve hayatımda yapmış olduğu her dokunuş için sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım. Mekanın, cennet bahçelerinin en güzel yerlerinden olsun hocam. Sizden bana emanet kalan tez çalışmamızı tamamlamış olmanın verdiği gurur ve sıziz bitirmiş olmanın burukluğu ile doluyum. Sizinle bu şekilde vedalaşacağımı hiç düşünmezdim. Hakkınızı helal edin hocam. Işıklar içinde uyuyun...

Bu tez çalışmasının sürdürülmesinde yardım ve desteklerini benden esirgemeyen, geçirdiğimiz zor zamanlarda arkamda durup tezimin devam etmesini sağlayan Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi, danışman hocam Doç. Dr. Hakan TAHTACI’ya sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım. Sevgili hocam, iyi ki varsın. İyi ki sizin gibi kaliteli bir insanla tanışmışım. İyi ki sizinle aynı laboratuvarda çalışma şansına nail olmuşum. Sevdiklerinizle birlikte ömür boyu mutlu olmanız dileğiyle...

X-Işını analizlerinin yorumlanmasında yardımcı olan Ahi Evran Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakóltesi Kimya ve Proses Mühendisliđi Bölümü'nde görev yapmakta olan Dr. Öğr. Üyesi Tuncay KARAKURT'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince benden desteklerini esirgemeyen, mesai süresi içerisinde bana gerekli izinleri veren Yeni Pharma Tıbbi Malzeme İlaç San. İç ve Dış. Tic. Ltd. Şti. Genel Müdürü Sn. Mustafa MİRZA, Organizasyon Müdürü Sn. Yusuf KOTANCI, Fabrika Müdürü Sn. Zihni Alp HANOĞLU ve Yeni Pharma firmasındaki tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca arkamda duran başta babam Sami AŞKIN ve annem Yıldız AŞKIN'a beni bugünlere getirdikleri için sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Allah, sizleri başımdan eksik etmesin.

Sevgili kardeşlerim Alican ve Ümran AŞKIN'a, manevi kardeşlerim Melih ERDOĞAN ile İlayda ŞAHİN'e ve ebedi dostum Farid AHMEDOV'a tüm destekleri için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Maddi desteklerinden dolayı Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonuna (Proje No: KBÜBAP-18-YL-165) teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xx
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM 2	3
GENEL BİLGİLER	3
2.1. MANNİCH REAKSİYONU	3
2.2. HETEROHALKALI BİLEŞİKLER.....	11
2.2.1. İmidazol ve Tiyadiazoller.....	11
2.2.2. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]Tiyadiazoller.....	12
2.2.2.1. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]Tiyadiazollerin Sentezleri.....	14
BÖLÜM 3	29
DENEYSEL ÇALIŞMALAR	29
3.1. 2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (5-7).....	29
3.1.1. 5-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (5).....	30
3.1.2. 5-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (6).....	30
3.1.3. 5-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (7)	30

3.2. İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (9a-k, 10a ve 11a).....	31
3.2.1. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (9a).....	31
3.2.2. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (9b).....	32
3.2.3. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (9c).....	32
3.2.4. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (9d).....	32
3.2.5. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (9e).....	33
3.2.6. 4-((2-(2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6- il)benzonitril (9f).....	33
3.2.7. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]- tiyadiazol (9g).....	34
3.2.8. 6-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((2-kloro-6-florobenzil)tiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol (9h).....	34
3.2.9. 2-(2-(2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (9i).....	34
3.2.10. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (9k).....	35
3.2.11. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (10a).....	35
3.2.12. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (11a).....	36
3.3. 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLE- RİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (12a-c, 13a, 14a, 15a-c, 16a, 17a, 18a-c, 19a ve 20a).....	36
3.3.1. 4-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-5- yl)metil)morfolin (12a).....	36
3.3.2. 4-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiya- diazol-5-il)metil)morfolin (12b).....	37
3.3.3. 4-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiya- diazol-5-il)metil)morfolin (12c).....	37
3.3.4. 4-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-5- il)metil)morfolin (13a).....	38
3.3.5. 4-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-5- il)metil)morfolin (14a).....	38

3.3.6. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (15a)	39
3.3.7. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)-5-(piperidin-1- ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (15b)	39
3.3.8. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)-5-(piperidin-1- ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (15c)	40
3.3.9. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (16a)	40
3.3.10. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)-imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (17a)	41
3.3.11. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)-imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (18a)	41
3.3.12. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)-5-(pirolidin-1-ilmetil) imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (18b)	41
3.3.13. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)-5-(pirolidin-1-ilmetil) imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (18c)	42
3.3.14. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (19a)	42
3.3.15. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)-imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol (20a)	43
BÖLÜM 4	44
BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR	44
4.1. İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN MANNİCH BAZLARININ SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU	44
KAYNAKLAR	57
EK AÇIKLAMALAR A. BİLEŞİKLERİN ¹ H NMR SPEKTRUMLAR	61
EK AÇIKLAMALAR B. BİLEŞİKLERİN ¹³ C NMR SPEKTRUMLARI	77
EK AÇIKLAMALAR C. BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI	93
EK AÇIKLAMALAR D. BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI	109
ÖZGEÇMİŞ	125

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Mannich reaksiyonu'nun genel gösterimi.....	3
Şekil 2.2. Mannich reaksiyonunun mekanistik gösterimi	4
Şekil 2.3. Eschenmoser tuzu oluşum reaksiyonu	5
Şekil 2.4. Elektrofilik iminyum tuzu ile enolün reaksiyonu	5
Şekil 2.5. Mannich bazının metil iyodür ile alkillenmesi	6
Şekil 2.6. Ekzometilen oluşum reaksiyonu	6
Şekil 2.7. Mannich reaksiyonu ile kararsız enon eldesi	7
Şekil 2.8. Mannich tuzunun eliminasyonu ve konjugat ile reaksiyonu.....	8
Şekil 2.9. Morfolin süstitüe Mannich tuzunun etil asetoasetat ile reaksiyonu.....	8
Şekil 2.10. 1,3-İltili aminlerin eldesi.....	8
Şekil 2.11. Klobütinol'ün retrosentetik analizi	9
Şekil 2.12. <i>N,N</i> -dimetilamid'in pirol ile reaksiyonu	9
Şekil 2.13. <i>N,N</i> -dimetilamid'in pirol ile reaksiyon mekanizmasının 1. basamağı.....	10
Şekil 2.14. <i>N,N</i> -dimetilamid'in pirol ile reaksiyon mekanizmasının 2. basamağı.....	10
Şekil 2.15. Tolmetin ve clopirac sentezi	11
Şekil 2.16. 1,3,4-Tiyadiazol'ün molekül formülü.....	12
Şekil 2.17. İmidazol'ün molekül yapısı	12
Şekil 2.18. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol'ün molekül yapısı	13
Şekil 2.19. Levamisol ve 5-formil-6-arilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol sülfonamid'in molekül yapısı	14
Şekil 2.20. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevinin sentezi için mekanistik gösterim	14
Şekil 2.21. 2-Benziltiyo-6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol'ün sentezi.....	15
Şekil 2.22. 2-Nonsüstitüe-6-arilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol'ün sentezi	15
Şekil 2.23. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il karbamik asit metal esterin sentezi.	16
Şekil 2.24. 2-Benzotiyazol-2-il-6-alkil/arilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol'ün sentezi	17

Şekil 2.25. 2-[(<i>p</i> -nitrofenil)sülfonil)]-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol'ün eldesi	17
Şekil 2.26. 2-Furil-6-(5-nitro-2-furil)imidazo[2-1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol'ün sentezi.....	17
Şekil 2.27. 6- Sübstitüe-imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol'ün HBr tuz formunun eldesi	18
Şekil 2.28. Patel vd. (2013) tarafından sentezlenen bileşikler	19
Şekil 2.29. Patel vd. (2014) tarafından sentezlenen bileşikler	20
Şekil 2.30. Ramprasad vd. (2015) tarafından sentezlenen bileşikler	21
Şekil 2.31. Atta vd. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler	23
Şekil 2.32. Taher vd. (2012) tarafından sentezlenen bazı bileşikler	25
Şekil 2.33. Kumar vd. (2014) tarafından sentezlenen bazı bileşikler	25
Şekil 2.34. Jadhav vd. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler	26
Şekil 2.35. Alagawadi vd. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.....	26
Şekil 2.36. Kolavi vd. (2006) tarafından sentezlenen bileşikler	27
Şekil 2.37. F-sübstitüe antrasiklin yapısı	27
Şekil 2.38. 2-(4-Florobenzil)-6-(4-metoksifenil)-5-morfolin-1-ilmetilimidazo[2-1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol Sentez Reaksiyonu.....	28
Şekil 4.1. İmidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin ve Mannich bazlarının sentez şeması	45
Şekil 4.2. 5-7 Nolu bileşiklerin sentezi için reaksiyon mekanizması	46
Şekil 4.3. 9a-k, 10a ve 11a Nolu bileşiklerin sentezi için reaksiyon mekanizması	47
Şekil 4.4. 12a-c, 13a ve 14a Nolu Mannich bazı bileşiklerinin morfolin üzerinden oluşum mekanizması	49
Şekil 4.5. 15a-c, 16a ve 17a Nolu Mannich bazı bileşiklerinin piperidin üzerinden oluşum mekanizması	49
Şekil 4.6. 18a-c, 19a ve 20a Nolu Mannich bazı bileşiklerinin pirolidin üzerinden oluşum mekanizması	50
Şekil 4.7. (9b) Kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.....	52
Şekil 4.8. (9b) Kristalinin c ekseni boyunca paketlenmesi	53
Şekil 4.9. (9c) Kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	53
Şekil 4.10. (9c) Kristalinin c ekseni boyunca paketlenmesi	54
Şekil 4.11. (9e) Kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	54
Şekil 4.12. (9e) Kristalinin c ekseni boyunca paketlenmesi.....	55
Şekil 4.13. (9g) Kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	55
Şekil 4.14. (9g) Kristalinin c ekseni boyunca paketlenmesi	56

Sayfa

Şekil Ek A.1. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (5)	62
Şekil Ek A.2. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (6)	62
Şekil Ek A.3. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (7)	63
Şekil Ek A.4. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (9a)	63
Şekil Ek A.5. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (9b)	64
Şekil Ek A.6. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (9c)	64
Şekil Ek A.7. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (9d)	65
Şekil Ek A.8. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (9e)	65
Şekil Ek A.9. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (9f)	66
Şekil Ek A.10. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (9g)	66
Şekil Ek A.11. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (9h)	67
Şekil Ek A.12. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (9i)	67
Şekil Ek A.13. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (9k)	68
Şekil Ek A.14. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (10a)	68
Şekil Ek A.15. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (11a)	69
Şekil Ek A.16. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (12a)	69
Şekil Ek A.17. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (12b)	70
Şekil Ek A.18. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (12c)	70
Şekil Ek A.19. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (13a)	71
Şekil Ek A.20. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (14a)	71
Şekil Ek A.21. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (15a)	72
Şekil Ek A.22. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (15b)	72
Şekil Ek A.23. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (15c)	73
Şekil Ek A.24. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (16a)	73
Şekil Ek A.25. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (17a)	74
Şekil Ek A.26. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (18a)	74
Şekil Ek A.27. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (18b)	75
Şekil Ek A.28. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (18c)	75
Şekil Ek A.29. ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (19a)	76
Şekil Ek A.30. ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (20a)	76
Şekil Ek B.1. ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (5)	78
Şekil Ek B.2. ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆) (6)	78

Sayfa

Şekil Ek B.3. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (7)	79
Şekil Ek B.4. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9a)	79
Şekil Ek B.5. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9b)	80
Şekil Ek B.6. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9c)	80
Şekil Ek B.7. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9d)	81
Şekil Ek B.8. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9e)	81
Şekil Ek B.9. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9f)	82
Şekil Ek B.10. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9g)	82
Şekil Ek B.11. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9h)	83
Şekil Ek B.12. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9i)	83
Şekil Ek B.13. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9k)	84
Şekil Ek B.14. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (10a)	84
Şekil Ek B.15. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (11a)	85
Şekil Ek B.16. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (12a)	85
Şekil Ek B.17. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (12b)	86
Şekil Ek B.18. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (12c)	86
Şekil Ek B.19. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (13a)	87
Şekil Ek B.20. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (14a)	87
Şekil Ek B.21. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (15a)	88
Şekil Ek B.22. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (15b)	88
Şekil Ek B.23. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (15c)	89
Şekil Ek B.24. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (16a)	89
Şekil Ek B.25. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (17a)	90
Şekil Ek B.26. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (18a)	90
Şekil Ek B.27. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (18b)	91
Şekil Ek B.28. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (18c)	91
Şekil Ek B.29. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (19a)	92
Şekil Ek B.30. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (20a)	92
Şekil Ek C.1. FT-IR spektrumu (5)	94
Şekil Ek C.2. FT-IR spektrumu (6)	94
Şekil Ek C.3. FT-IR spektrumu (7)	95
Şekil Ek C.4. FT-IR spektrumu (9a)	95

	<u>Sayfa</u>
Şekil Ek C.5. FT-IR spektrumu (9b).....	96
Şekil Ek C.6. FT-IR spektrumu (9c).....	96
Şekil Ek C.7. FT-IR spektrumu (9d).....	97
Şekil Ek C.8. FT-IR spektrumu (9e).....	97
Şekil Ek C.9. FT-IR spektrumu (9f).....	98
Şekil Ek C.10. FT-IR spektrumu (9g).....	98
Şekil Ek C.11. FT-IR spektrumu (9h).....	99
Şekil Ek C.12. FT-IR spektrumu (9i).....	99
Şekil Ek C.13. FT-IR spektrumu (9k).....	100
Şekil Ek C.14. FT-IR spektrumu (10a).....	100
Şekil Ek C.15. FT-IR spektrumu (11a).....	101
Şekil Ek C.16. FT-IR spektrumu (12a).....	101
Şekil Ek C.17. FT-IR spektrumu (12b).....	102
Şekil Ek C.18. FT-IR spektrumu (12c).....	102
Şekil Ek C.19. FT-IR spektrumu (13a).....	103
Şekil Ek C.20. FT-IR spektrumu (14a).....	103
Şekil Ek C.21. FT-IR spektrumu (15a).....	104
Şekil Ek C.22. FT-IR spektrumu (15b).....	104
Şekil Ek C.23. FT-IR spektrumu (15c).....	105
Şekil Ek C.24. FT-IR spektrumu (16a).....	105
Şekil Ek C.25. FT-IR spektrumu (17a).....	106
Şekil Ek C.26. FT-IR spektrumu (18a).....	106
Şekil Ek C.27. FT-IR spektrumu (18b).....	107
Şekil Ek C.28. FT-IR spektrumu (18c).....	107
Şekil Ek C.29. FT-IR spektrumu (19a).....	108
Şekil Ek C.30. FT-IR spektrumu (20a).....	108
Şekil Ek D.1. Kütle spektrumu (5).....	110
Şekil Ek D.2. Kütle spektrumu (6).....	110
Şekil Ek D.3. Kütle spektrumu (7).....	111
Şekil Ek D.4. Kütle spektrumu (9a).....	111
Şekil Ek D.5. Kütle spektrumu (9b).....	112
Şekil Ek D.6. Kütle spektrumu (9c).....	112

Sayfa

Şekil Ek D.7. Kütle spektrumu (9d).....	113
Şekil Ek D.8. Kütle spektrumu (9e).....	113
Şekil Ek D.9. Kütle spektrumu (9f).....	114
Şekil Ek D.10. Kütle spektrumu (9g).....	114
Şekil Ek D.11. Kütle spektrumu (9h).....	115
Şekil Ek D.12. Kütle spektrumu (9i).....	115
Şekil Ek D.13. Kütle spektrumu (9k).....	116
Şekil Ek D.14. Kütle spektrumu (10a).....	116
Şekil Ek D.15. Kütle spektrumu (11a).....	117
Şekil Ek D.16. Kütle spektrumu (12a).....	117
Şekil Ek D.17. Kütle spektrumu (12b).....	118
Şekil Ek D.18. Kütle spektrumu (12c).....	118
Şekil Ek D.19. Kütle spektrumu (13a).....	119
Şekil Ek D.20. Kütle spektrumu (14a).....	119
Şekil Ek D.21. Kütle spektrumu (15a).....	120
Şekil Ek D.22. Kütle spektrumu (15b).....	120
Şekil Ek D.23. Kütle spektrumu (15c).....	121
Şekil Ek D.24. Kütle spektrumu (16a).....	121
Şekil Ek D.25. Kütle spektrumu (17a).....	122
Şekil Ek D.26. Kütle spektrumu (18a).....	122
Şekil Ek D.27. Kütle spektrumu (18b).....	123
Şekil Ek D.28. Kütle spektrumu (18c).....	123
Şekil Ek D.29. Kütle spektrumu (19a).....	124
Şekil Ek D.30. Kütle spektrumu (20a).....	124

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. Ramprasad vd. (2015) tarafından sentezlenen bileşiklerin yapıları.....	22
Çizelge 2.2. Bileşiklerin agar difüzyon yöntemiyle antimikrobiyal aktivite sonuçları	24

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	: Santigrat
OH	: Hidroksil
O	: Oksijen
N	: Azot
H	: Hidrojen
S	: Kükürt
R	: Süstitüent
C	: Karbon
Ar	: Aromatik halka
Me	: Metil
Et	: Etil
H ₂ O	: Su
Ph	: Fenil
P ₂ S ₅	: Fosfor pentasülfür
H ₂ S	: Hidrojen sülfür
HNO ₂	: Nitröz asit
HNO ₃	: Nitrik asit
H ₂ SO ₄	: Sülfürik asit
CH ₃ OH	: Metil alkol
C ₂ H ₅ OH	: Etil alkol
NaOH	: Sodyum hidroksit
KOH	: Potasyum hidroksit
Na ₂ CO ₃	: Sodyum karbonat
TFA	: Trifloroasetik asit
DMF	: Dimetilformamid
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
DMSO	: Dimetil sülfoksit
SO ₂	: Kükürt dioksit
SOCl ₂	: Tiyonil klorür

POCl_3	: Fosforil klorür
CuCN	: Bakır(I)siyanür
KCN	: Potasyum siyanür
KBr	: Potasyum bromür
DMSO	: Dimetil sülfoksit
CDCl_3	: Dötero kloroform
TMS	: Tetrametilsilan
D_2O	: Döteryum oksit
CF_3COOH	: Trifloroasetik asit
g	: Gram
mL	: Mililitre
cm	: Santimetre
ppm	: Milyonda bir

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Bilim insanları geçtiğimiz yakın dönemde sübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol ve bu bileşiklerin Mannich bazlarının iyi derecede antimikrobiyal ve antitüberküler etkinliklerinin olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, bilimsel araştırmalar ve yapılan çalışmalarda Mannich tepkimesinin ve değişkenlerinin biyolojik aktivite barındıran halkalı yapı iskeletlerinin sentezindeki önemli rolünü ortaya koymaktadır. Aminoalkil Mannich yan grupları, aslında, topotekan, artemisinin, gatifloxacin, clioquinol,...vb. gibi halihazırdaki biyoaktif/terapötik yapıların çözünürlüklerini, biyolojik faydalanımlarını veya etkinliklerini daha çok arttırmak ve hipnotik, antienflamatuar, antikonvülzan ve antimalaryal etkisi bulunan ilaç etken maddelerin elde edilmesi için kullanılmaktadır [1]. Mannich yan grubunun bir molekül yapısının içerisindeki görece konumu, molekülün etkinliğinin saptanmasında çok mühim bir yere sahiptir (örn: Amodiaquine ve Isoquine). Mannich tepkimesinin ve onun benzeri formasyonlarının uygun şekilde kullanımı, bilinen ilaç etken maddelerinin daha değişik grubunun aktivitelerini yükseltmek için terapötik ilaç senteziyle uğraşan sentetik organik kimyacılar göze çarpan ve uygun bir alternatif yöntem sunmaktadır [2].

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevli bileşiklerin C-5 pozisyonunda bir aminoalkil grubunun bağlanmasını yüksek verimlerde gerçekleştirmek için çeşitli aminler ile bir Mannich reaksiyonu gerçekleştirilebilir [3].

Bu tez çalışmasının ana amacı, bir dizi yeni 2,6-disübstitüe ve 2,5,6-trisübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin sentezi ve yapılarının FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elementel analiz, X-ışınları ve MS teknikleri ile aydınlatılmasıdır. Bunun için imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin Mannich bazlarının sentezi ve karakterizasyonu konulu bu tez çalışmasında 12 adet yeni 2,6-disübstitüe

imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (**9a-k**, **10a** ve **11a**) ve 15 adet yeni 2,5,6-trisübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevli Mannich bazlarınının (**12a-c**, **13a**, **14a**, **15a-c**, **16a**, **17a**, **18a-c**, **19a** ve **20a**) sentezleri gerçekleştirilmiştir.

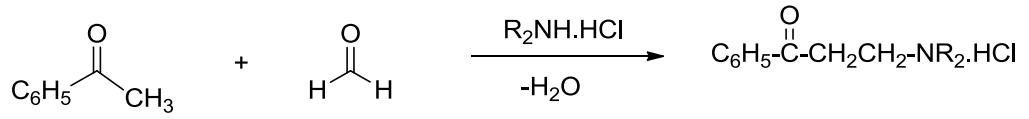
Bu tez çalışması; giriş, Mannich bazları, imidazol, tiyadiazol, 2,6-disübstitüe ve 2,5,6-trisübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller ile ilgili genel bilgiler ve literatür çalışması, deneysel çalışmalar ve son olarak da bulgular, tartışma ve sonuçlar olmak üzere dört ana bölümden oluşmaktadır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

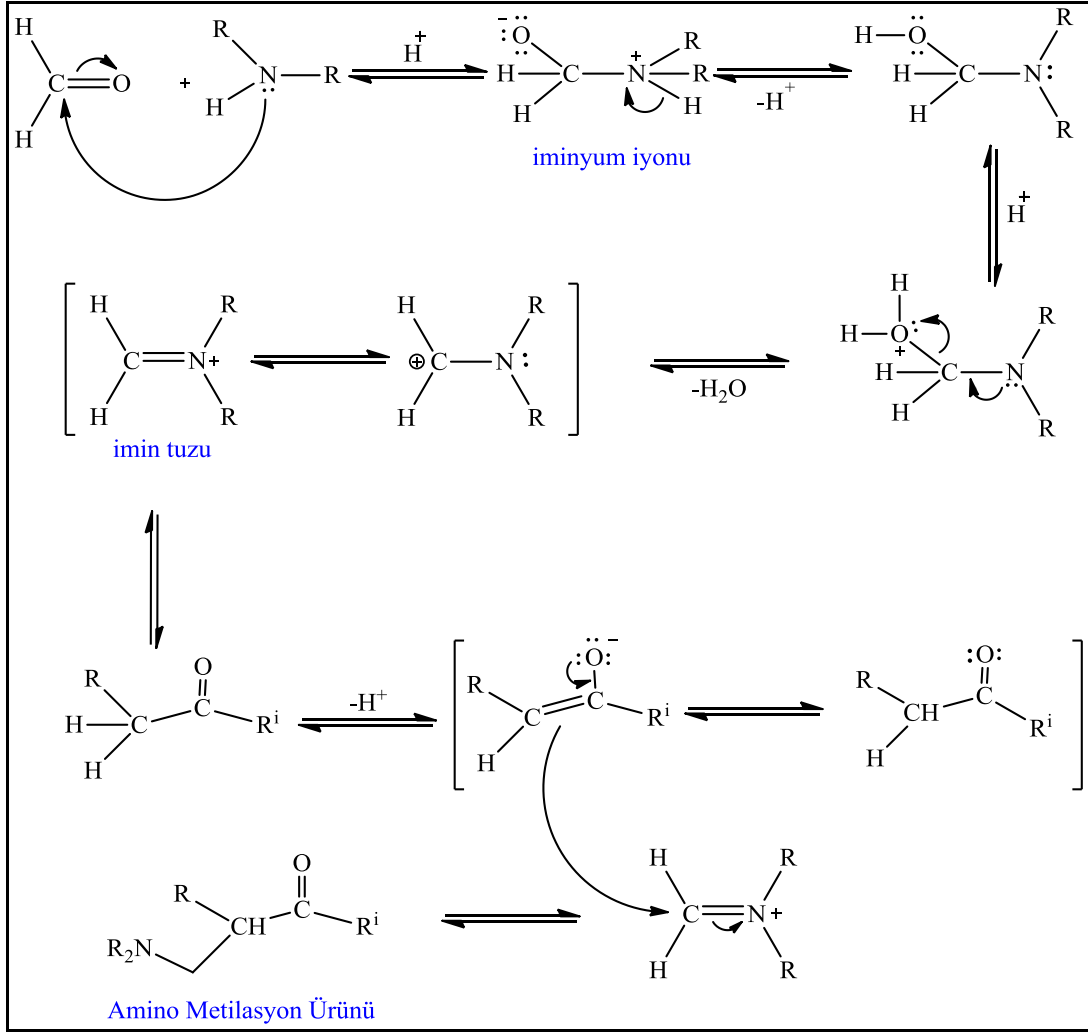
2.1. MANNİCH REAKSİYONU

Mannich reaksiyonu; amonyak, primer amin veya sekonder aminin formaldehit ve en az bir aktif H atomu içeren yapıların kondenzasyonları olarak nitelendirilebilir. Reaksiyonun temel spesifik özelliği bir aminometil ya da dallanmış aminometil ile aktif H atomunun yer değiştirmesi işlemidir. Şekil 2.1’de Mannich reaksiyonu’nun genel reaksiyonu gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Mannich reaksiyonu’nun genel gösterimi.

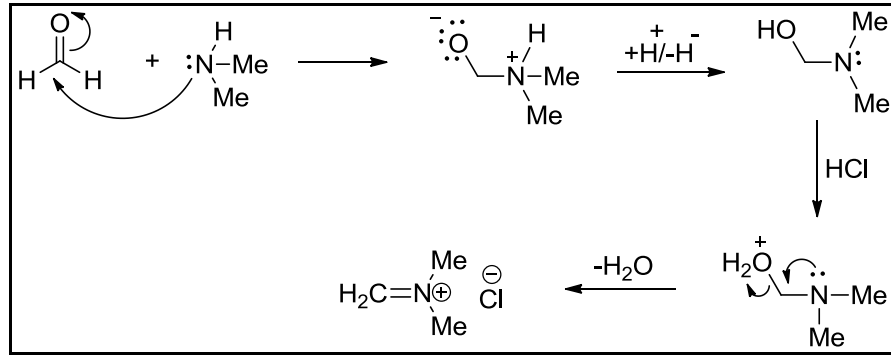
Mannich reaksiyonunun mekanistik gösterimi için çeşitli öneriler mevcuttur. Yapılan son araştırmalar ışığında genellikle reaktiflerin doğası gereği ve reaksiyonun ilerleyeceği yönü belirleyen reaksiyon şartlarıyla ilgili kompleks bir dengeler dizisinin sonucu olduğu öngörülmüştür. Mannich reaksiyonunun mekanistik gösterimi Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Mannich reaksiyonunun mekanistik gösterimi.

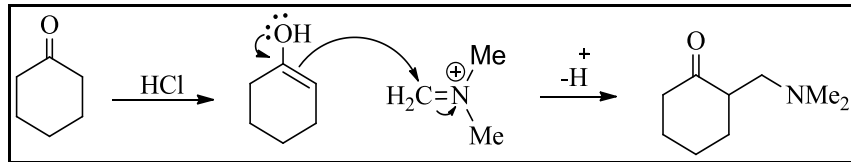
Mekanizmanın ilk adımı formaldehit ve amin bileşiklerinden meydana gelen bir imin tuzu oluşumuyla gerçekleşir. Amin bileşiği nükleofilik özellikte olduğundan ortamda en elektrofilik nitelikteki karbonil karbonuna atak yapar. Reaksiyon şartlarını göz önünde bulundurduğumuzda formaldehit kompleks bir aldol tepkimesinde elektrofilik yönünün kuvvetinden ötürü en kullanışlı aldehit yapısı olarak görülmektedir. Bunun yanı sıra aldehit bileşikleri keton bileşiklerine nazaran daha elektrofilik özelliğe sahiptir. Bunun nedeni ise; aldehitlerdeki karbonil karbonuna ketonlardaki gibi başka bir karbon yerine bir hidrojen bağlı olmasıdır. Formaldehitte ise iki adet hidrojen bulunur. Bu da onu süper-aldehit olarak tanımlamamızı sağlar. Formaldehit saf monomer formunda bulunmaz. Saf ortamda trimerler ve tetramerler halinde bulunur. %37'lik sulu çözeltisinin adı formalindir. Biyonomunelerin korunumunda ve özellikle Mannich reaksiyonlarında kullanılır. İmin tuzunun

oluştğu normal bir Mannich tepkimesinde asit gerekli olmaz. Fakat reaksiyon yan ürün olarak asit katalizli dehidrasyon ürünü olan imin tuzu olarak adlandırılan bileşiği verir. Standart koşullar altında Mannich tepkimesinde yalnızca ara ürün olan bu tuz kararlı bir yapıya sahip olmasından ötürü Mannich tepkimelerinde “Eschenmoser tuzu” olarak kullanılmaktadır [4]. Eschenmoser tuzu oluşum reaksiyonu Şekil 2.3’de gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Eschenmoser tuzu oluşum reaksiyonu.

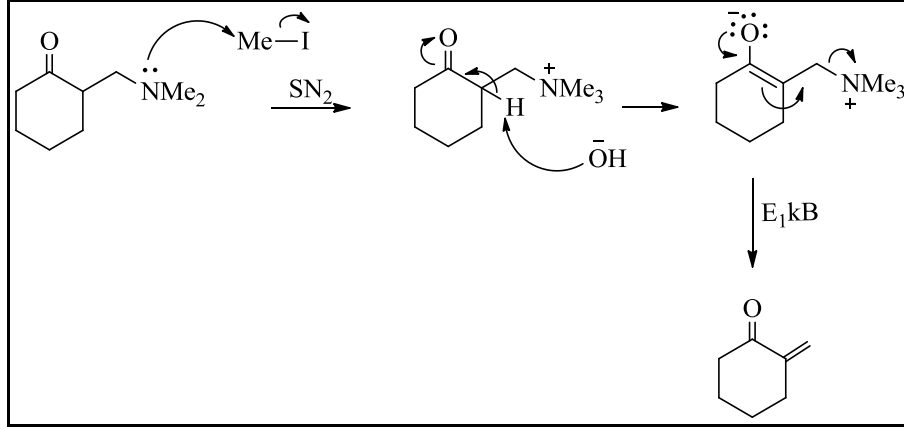
Asit çözeltisi içerisinde elektrofilik imin tuzu ketonun diğer tautomerik formu olan enol yapısına eklenerek amin bileşiğini yani diğer adıyla Mannich bazını ürün olarak verebilir [4]. Bu durum Şekil 2.4’de sunulmuştur.



Şekil 2.4. Elektrofilik iminyum tuzu ile enolün reaksiyonu.

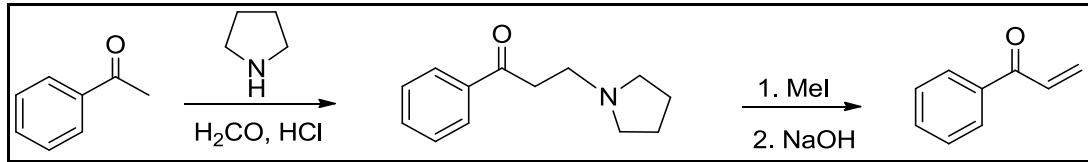
Bu tepkimeyi uygulayarak, yalnızca bir adet formaldehit grubunun karbonil yapısına eklenmesini sağlayabiliriz. Tabiki bu reaksiyon sonucunda elde edilen bileşiğin bir aldol tepkimesi ürünü olmadığını belirtebiliriz. Eğer istenilen bir aldol ürünü ise; Mannich tepkimesinin faydasız olacağı aşikardır. Yine de bu reaksiyon faydalı bir hal almaya devam etmektedir. Her şeyden evvel, amino-ketonları elde etmenin kolay bir metodudur ve birden fazla ilaç etken maddesi bu tür yapılardan oluşmaktadır. Ayrıca Mannich ürünleri enon yapılarına dönüştürülebilir. Bunun için en makul

yöntem Mannich bazını metil iyodür ile alkilemek ve ardından baz eşliğinde amonyum tuzu ile muamele etmektir [4]. Mannich bazının metil iyodür ile alkilenmesi Şekil 2.5’de verilmiştir.



Şekil 2.5. Mannich bazının metil iyodür ile alkilenmesi.

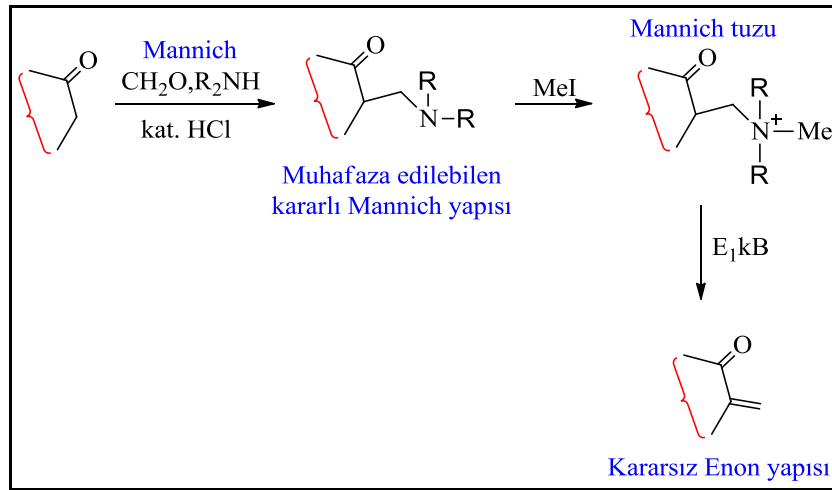
-C=CH₂- gibi bağın sonunda iki adet hidrojen atomu barındıran yapıları içeren enollere ekzo-metilen denir. Bu yapılar aşırı reaktif olmakla birlikte kolay üretilemedikleri gibi kolay bir şekilde saklanamayan yapılardır. Yalnızca formaldehitin bulunduğu ortamda bir aldol reaksiyonunun gerçekleşmesi mümkün değildir. Bu problemin çözümü ise; önce Mannich bazı elde etmek, elde edilen Mannich bazını muhafaza etmek ve enon elde edilmesi gerektiğinde alkilasyon işlemine tabi tutmak ve elimine etmektir [4]. Ekzometilen oluşum reaksiyonu Şekil 2.6’da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Ekzometilen oluşum reaksiyonu.

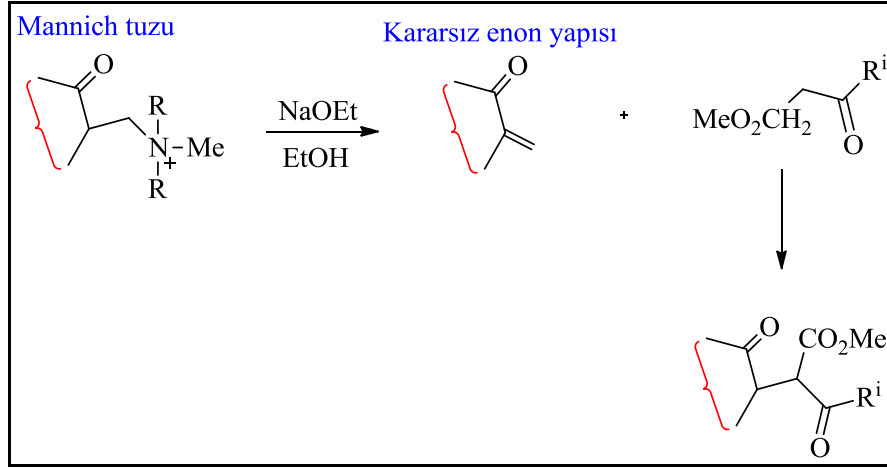
Konjugat eklenmesinin kilit substratları α - β doymamış karbonil yapılarıdır. -C=C- ikili bağı alifatik hidrokarbon zincirinin ya da aromatik bir siklik sistemin içerisinde konumlandığında, bu yapılar aldol-aldol kondenzasyonu dahil birçok metotla üretilen ve molekülün iradesi için uygulanan, muhafaza edilebilen kararlı ara-ürünlerdir.

İkili bağ, siklik yapıya veya alifatik zincire (ekzo-metilen yapıları) ekzo durumunda olduğunda, ikili bağın serbest doğasından ötürü onları özellikle nükleofilik ve radikalik yapıların ataklarına karşı hassas duruma getirir. Bu reaktivlik orantılı sübstütüentler için gereklidir. Fakat bu yapılar kararsız haldedir ve kolay şekilde polimerizasyona ya da eliminasyona uğrar (Şekil 2.7) [4].



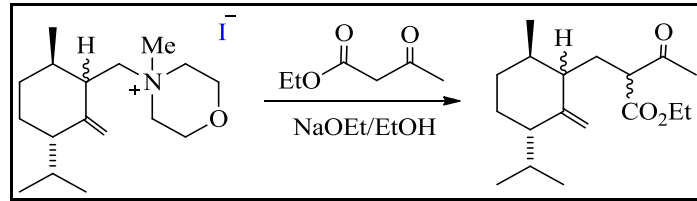
Şekil 2.7. Mannich reaksiyonu ile kararsız enon eldesi.

Mannich bazı olarak saklanan bileşik yumuşak bir baz ile eliminasyona uğratarak kararlı olmayan enon yapısı elde edilir. Aynı koşullar eşlenik-ekleme ve eliminasyon için de mevcuttur. Bu sayede ekzometilen yapıları bir balonda enol(at) nükleofil yapılarıyla tepkimeye girebilir hale getirilmiş olur. β -amino karbonilden 1,5-dikarbonil yapılarına kadar olan genel tepkime bir katılma işlemi görevi görmektedir. Fakat gerçek mekanizmanın eliminasyon işlemi ve konjugat oluşumu üzerinden gerçekleştiğini söyleyebiliriz [4]. Bu durum Şekil 2.8’de verilmiştir.



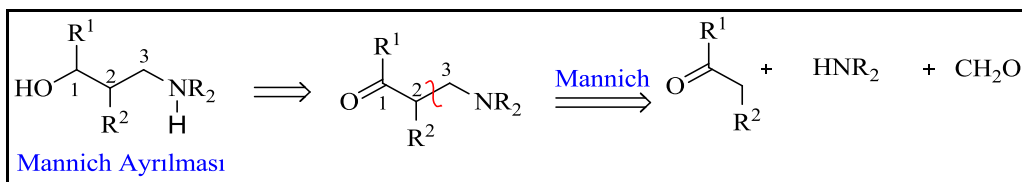
Şekil 2.8. Mannich tuzunun eliminasyonu ve konjugat ile reaksiyonu.

Morfolin bileşiği, çoğunlukla Mannich tepkimesinde sekonder amin biçiminde kullanılır ve meydana gelen amino-ketonlar, metillenip etil asetoasetat'tan elde edilenler gibi yapısal istikrarı sağlanmış enolatlar ile birlikte eliminasyon tepkimelerinde uygulanabilir (Şekil 2.9) [4].



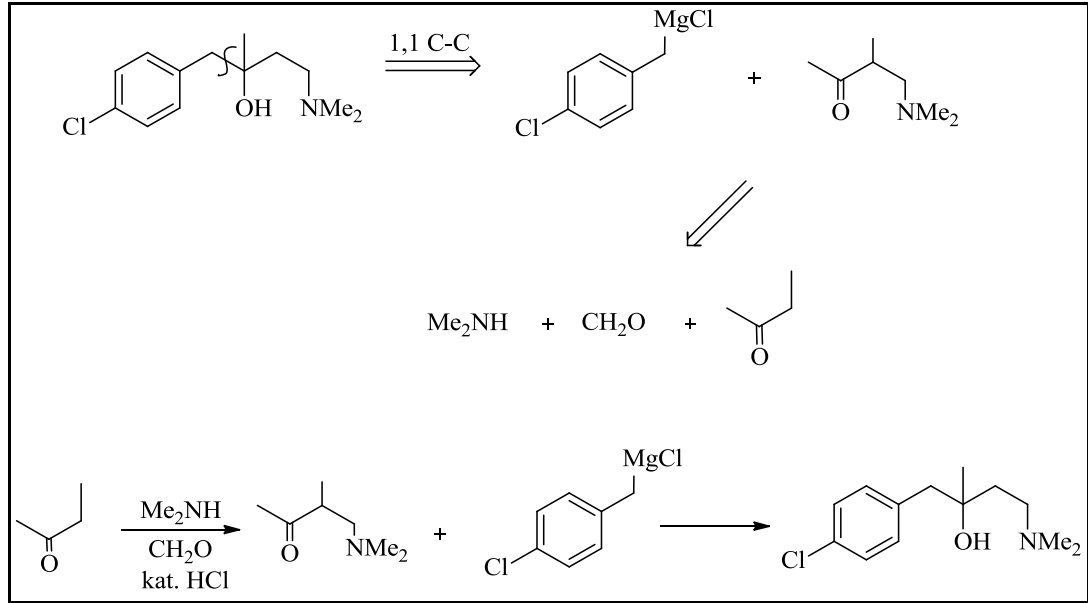
Şekil 2.9. Morfolin süstitüe Mannich tuzunun etil asetoasetat ile reaksiyonu.

Bir karbonil yapısıyla 1,3-ilintili olan aminlerin elde edilmesi için bir diğer önemli tepkime Mannich tepkimesidir. Amin yapısı direkt olarak bir nitril grubunun indirgenmesiyle elde edildiğinden, başlangıçtan bu yana iki alkil yapısını barındırabilir (Şekil 2.10) [4].



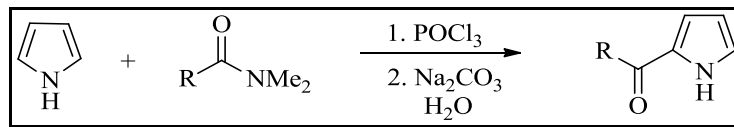
Şekil 2.10. 1,3-İlintili aminlerin eldesi.

Antitüssif aktiviteye sahip etkili bir öksürük ilacı olan Klobütinol örneğine bakacak olursak, Mannich tepkimesi ile sentezlenmektedir. Şekil 2.11’de Klobütinol’ün retrosentetik analizine yer verilmiştir [4].



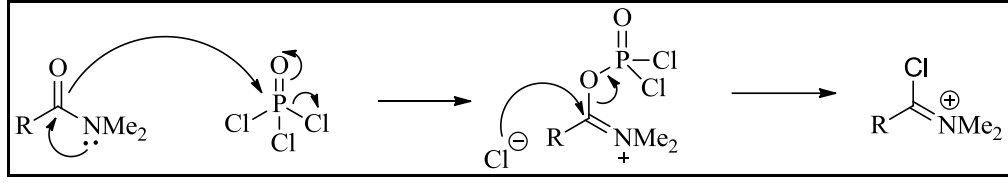
Şekil 2.11. Klobütinol’ün retrosentetik analizi.

Bir takım tepkimeler, tekli süstitüe ürünlerin yüksek verimlerde elde edilebilmeleri için kontrollü gerçekleştirilir. Önce fosforil klorür ile *N,N*-dimetilamid’in kuvvetli asit bulunmayan ortamda bir karbon elektrofilini oluşturmak için uygulanan tepkimeye “Vilsmeier tepkimesi” denir. Friedel-Crafts açillerinden farklı olarak uç kısımda daha reaktif bir yapı olan pirol’ü barındıran yapı aromatik yapılarla kuvvetli etkileşim vermektedir (Şekil 2.12) [4].



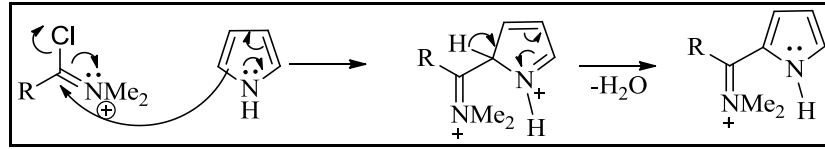
Şekil 2.12. *N,N*-dimetilamid’in pirol ile reaksiyonu.

İlk basamakta amid yapısı, amidin oksijeniyle meydana gelen ve yerine klor yerleştiren fosforil klorür ile tepkimeye girer. Bu reaksiyon oldukça düşük verimlerde gerçekleşse de kuvvetli P-O bağ oluşumu için gereklidir ve kloropiridin oluşumunun doğrudan benzeşmesidir (Şekil 2.13) [4].



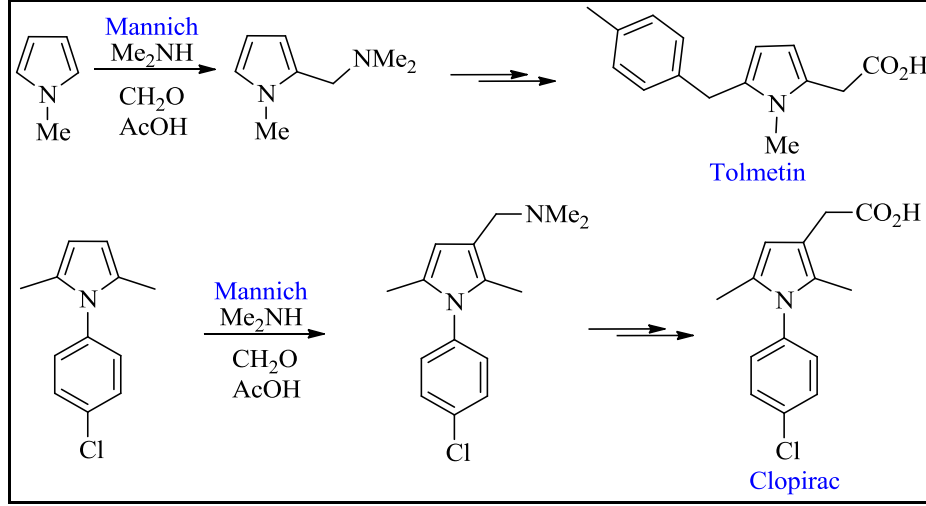
Şekil 2.13. *N,N*-dimetilamid'in pirol ile reaksiyon mekanizmasının 1. Basamağı.

İlk adımda elde edilen ürün, daha kararlı bir imin tuzu olacak şekilde pirol ile tepkimeye giren bir iminyum katyonudur. Sistemin daha kararlı olması azot, pirol ve imin yapıları arasındaki konjuge sistemden ileri gelmektedir (Şekil 2.14) [4].



Şekil 2.14. *N,N*-dimetilamid'in pirol ile reaksiyon mekanizmasının 2. basamağı.

Sulu sodyum karbonat çözeltisi ile birlikte uygulanan muamelelerde imin tuzu yapısı hidrolize uğrar ve meydana gelen asidik yapıları uzaklaştırır. Bu uygulama genelde faydalıdır çünkü CHO yapısını eklemek için DMF yapısıyla birlikte uygun ortamı oluşturur. Bu işlemi geleneksel Friedel-Crafts tepkimesiyle uygulamak aşırı zahmetlidir. Tepkime yalnızca pirol'ün 2-pozisyonundan gerçekleşir. Her bir konum brom gibi reaktif yapılarla tepkimeye girmesine karşın, daha seçici ajanlar genel olarak 2-ya da 5- konumuna saldırır ve 3-ya da 4- konumuna ancak 2- ve 5- konumları engellenmiş biçimdeyken atak yapar. Bu uygulamanın en iyi modeli Mannich tepkimeleridir. Aşağıdaki iki örnekten ilki olan tolmetin sentezinde, *N*-metilpirol 2-konumunda temiz bir biçimde tepkimeye girerken, ikinci örnek olan clopirac sentezinde ise; metil yapılarınca engellenen 2- ve 5- konumundan değil daha müsait olan 3- konumundan tepkimeye girmiştir. Bu tepkimeler, steroid etkisi bulunmayan antienflamatuar yapılardan clopirac ve tolmetin üretiminde kullanılır [4]. Tolmetin ve clopirac sentez reaksiyonu Şekil 2.15'de verilmiştir.



Şekil 2.15. Tolmetin ve clopirac sentezi.

2.2. HETEROHALKALI BİLEŞİKLER

2.2.1. İmidazol ve Tiyadiazoller

Heterohalkalı bileşikler doğal yaşamda zengin bir biçimde var olan ve çok çeşitli alanlarda kullanılan maddelerdir. Kükürt ve azot ihtiva eden çok fazla heterohalkalı bileşiklerin çeşitli biyolojik aktiviteler sergiledikleri bilinmektedir. Bu nedenle heterohalkalı yapılar yaşam için önemli bir role sahiptir. Heterohalkalı yapıların doğal yaşamda bulunmalarının yanı sıra sentetik olarak da elde edilebilmelerinden ötürü önemleri daha da artmaktadır. Boyar madde üretiminden tıbbi ilaç endüstrisine kadar yaygın bir kullanım alanına sahiptirler.

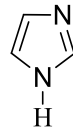
Tiyadiazol, beşli bir halka biçimindeki yapının iki azot ve bir kükürt atomu barındırdığı yapıdır. 1,3,4-Tiyadiazol yapılarının çok çeşitli metal tuzları ve kompleks yapıları üretilmiş, kristalizasyon işlemleri yapıp kristalleri elde edilmiş, birden fazla tipinin spektroskopik analiz verileri alınmış ve birçok hastalığa karşı etkileri ile ilgili çalışmalar çeyrek asırdan bu yana yapılmış ve hala da yapılmaktadır. 1,3,4-Tiyadiazol yapıları ve bunların türevleri, çeşitli biyolojik özelliklerinden dolayı heterohalkalı yapıların ve yapılan bilimsel çalışmaların baş rolü haline gelmiştir. Tiyadiazol'un doğada bulunan dört farklı izomerik yapısı mevcuttur. Bunlar; 1,2,3; 1,2,4; 1,2,5 ve 1,3,4-tiyadiazol yapılarıdır. Yapılan literatür araştırmaları sonucunda

en çok çalışılan ve en iyi biyolojik aktivitelere sahip olan izomer Şekil 2.16’da da gösterilen 1,3,4-tiyadiazol ihtiva eden bileşiklerdir [5-8].



Şekil 2.16. 1,3,4-Tiyadiazol’ün molekül formülü.

İmidazol, $C_3H_4N_2$ kapalı formüllü organik yapıdır ve iki türdeş tautomeri formunda bulunabilir. Bunun sebebi ise; hidrojen atomunun imidazolde bulunan iki azot atomunun herhangi birinde bulunabilmesidir. İmidazol, hidrojenin bağlı olduğu azottan bir elektron çifti ve siklik yapının geriye kalan her bir atomunun birbirinden meydana gelen bir p-elektronlar sınıfının varlığına esasen aromatik olarak nitelendirilmektedir. İmidazol ve türevleri ilaç kimyasında yoğun bir biçimde kullanılıp çeşitli uygulamaları yapılmaktadır. İmidazol ve türevleri yeni ilaç keşiflerinin yol göstericisi olmuştur. İmidazol bazlı ilaç dizaynlarının mühim terapötik nitelikleri, daha fazla yeni molekül sentezleyip bunları teste tabi tutmak için ilaç üzerine çalışan kimyagerleri bu işe heveslendirmiştir. İmidazol ve türevleri farmasötik kimya alanında bulunmaz cevher konumundadırlar. Bunun nedeni ise; çok yönlü olmaları ve çeşitli biyolojik aktivite içermelerinden ileri gelmektedir. Bu vesile ile imidazol ve türevleri bir asırdan fazladır bilim adamları için enteresan bir kaynak haline gelmiştir [9-11]. Şekil 2.17’de imidazol’ün molekül formülü gösterilmiştir.

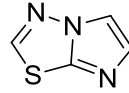


Şekil 2.17. İmidazol’ün molekül yapısı.

2.2.2. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]Tiyadiazoller

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol ve türevleri, 19. yüzyılın ortalarında keşfedilen başka bir dikkat çekici kaynaşık heterohalkalı çekirdek bileşiktir. Bu heterohalkalı yapı, 3-CH tiyazol halkalı yapısının 3-N atomuyla yerleştirildiği imidazotiyazol’ün benzer

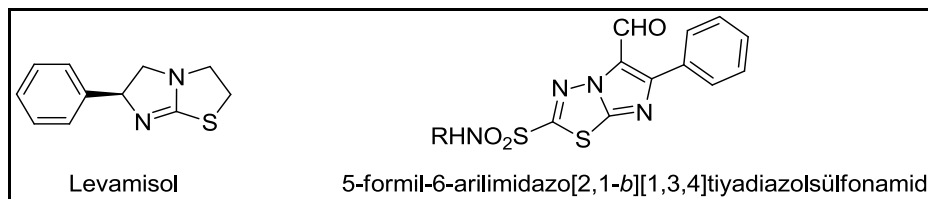
elektronik düzenlemelerine sahip formudur. İmidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol ve imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol diğer heterohalkalı yapılar gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Bu aktiviteler; antikonvülsan, antibakteriyel, antikanser, antifungal, antienflamatuar, antitümör, antimikrobiyal, antitüberküloz, antihipertansif, antipiretik, antiamerik, antelmintik, antihiperlipidemik, analjezik, antileishmanial'dir [12-21]. Bu kaynaşık heterohalkalı yapıya olan ilginin büyüklüğü yapılan çalışmalar ve yazılan bilimsel makalelerin oldukça fazla olmasından rahatlıkla anlaşılabilir. Daha etkili antimikrobiyal ilaç etken maddelerinin geliştirilmesinde her ne kadar yoğun çaba gösterilmiş ve yeni prototip ilaç etken maddeleri tasarlanmaya çalışılmışsa da imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol çekirdek bileşiği ve türevleri günümüz koşullarında en çok ilgi gören sentetik bileşik olarak farmasötik kimya alanında yerini korumuştur [15]. Şekil 2.18'de imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'ün molekül yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.18. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'ün molekül yapısı.

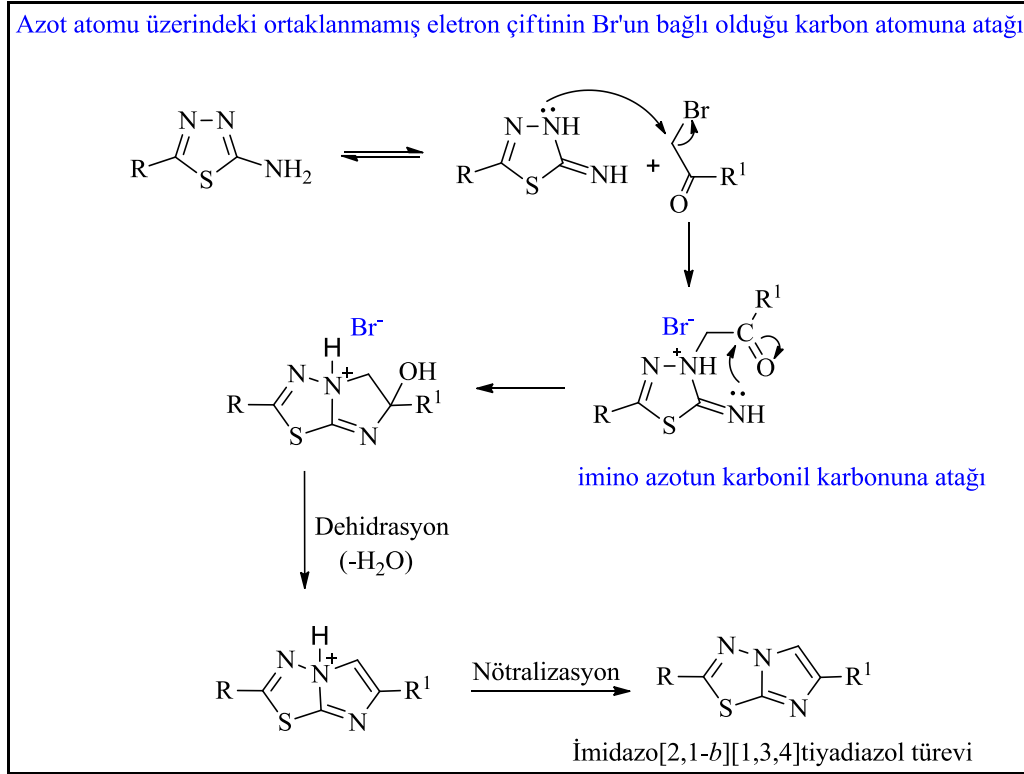
Bunun sebeplerinden biri olarak imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol'ün, iyi bir bağışıklık sistemi efektörü olan Levamisol benzeri bir yapıda olmasıdır. Küçük hücreli tümör tipi bulunduran hastalarda bağışıklığı güçlendirici olarak kullanılan en efektif madde Levamisol'dür. Levamisol'ün, lenfositlerin tümör antijenlerine olan hassasiyetini harekete geçirdiği sonucuna deneysel gözlemlerden varılmıştır [22].

5-Formil-6-arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol sülfonamidlerin antitümör aktivitesinin olduğunu ve bu heterohalkalı yapının Levamisol benzeri bir yapı olduğu rapor edilmiştir [12, 15, 22-24]. Şekil 2.19'da bu bileşiklerin molekül yapıları gösterilmiştir.



Şekil 2.19. Levamisol ve 5-formil-6-arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol sülfonamid'in molekül yapısı.

Şekil 2.20'de de imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin sentezi için mekanistik gösterim verilmiştir.

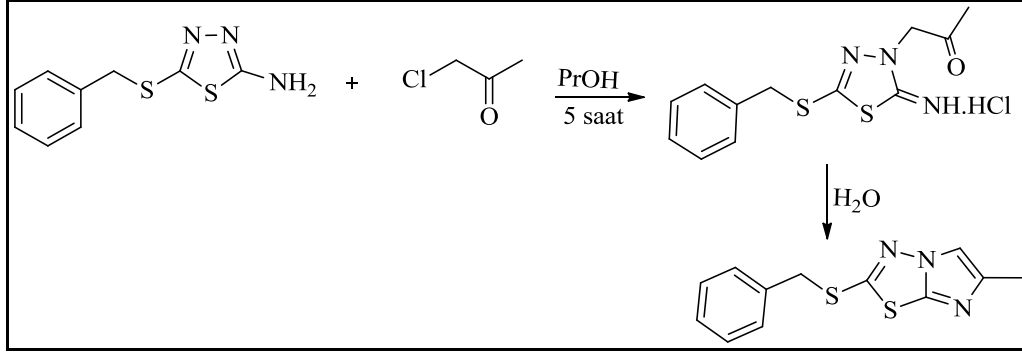


Şekil 2.20. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevinin sentezi için mekanistik gösterim.

2.2.2.1. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]Tiyadiazollerin Sentezleri

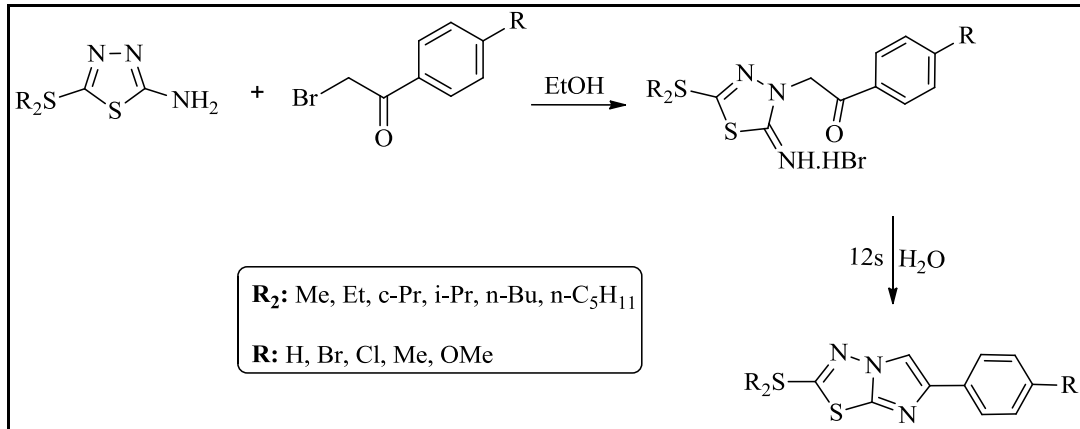
2,6-Disübstitüe İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]Tiyadiazoller

2-Amino-5-benziltiyo[1,3,4]tiyadiazol, kloroaseton ile birlikte propanol çözücüsü içerisinde geri soğutucu altında 5 saat boyunca muamele edilerek hidroklorür tuzu ara ürünü elde edilebilir. Bu ara ürünü ortamdaki uzaklaştırmak için sıcak su ile muamele ederek ortam nötrleştirilebilir ve 2-benziltiyo-6-metilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiği sentezlenebilir (Şekil 2.21) [25].



Şekil 2.21. 2-Benziltiyo-6-metilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'ün sentezi.

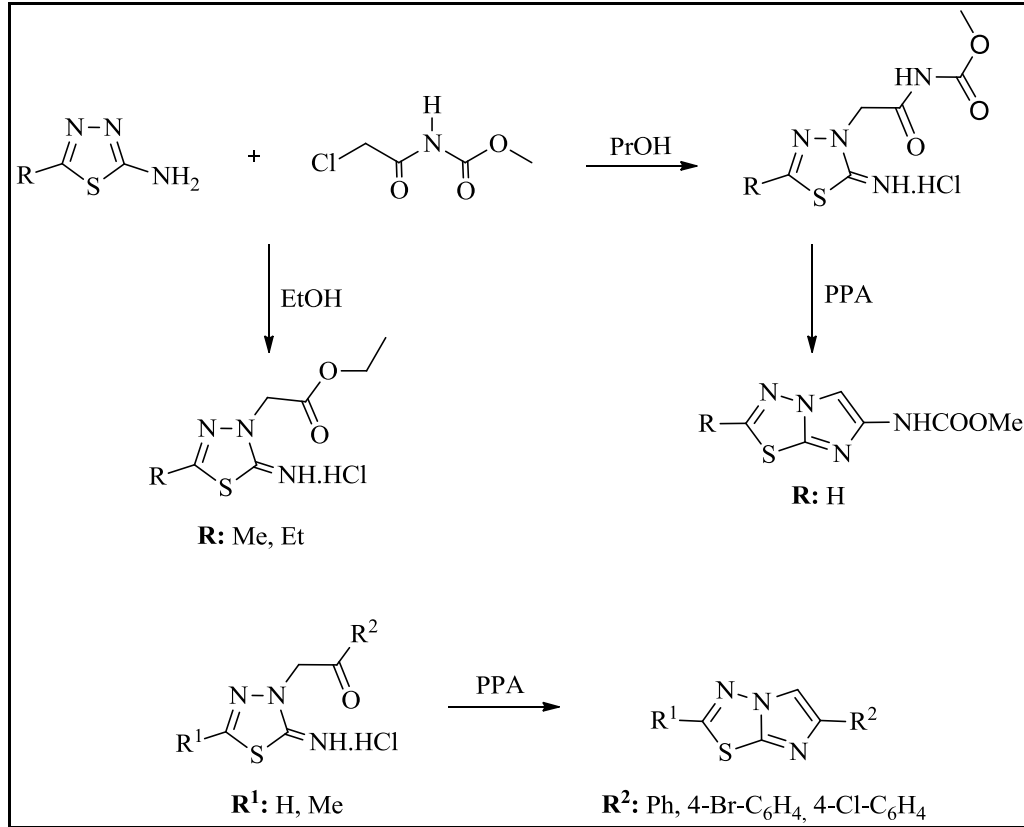
6-Arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller ve türevlerinin eldesi ilk olarak, 2-amino-1,3,4-tiyadiazollerin halojen süstitüe ketonlarla tepkimesini ifade eden çalışma olarak Matsukawa ve Ban tarafından 1952 yılında bildirilmiştir. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol ve halojen süstitüe ketonun 1:2 mol oranında geri soğutucu altındaki tepkimesi yaklaşık 30 dakika-1 saat sürdükten sonra ürün olarak 2-amino-3-fenasil-5-nonsüstitüe-2,3-dihidro[1,3,4]tiyadiazol hidrobromür tuzunu verecek şekilde gerçekleşir. Bir sonraki adımda bu ara ürün sıcak suda muamele edilerek intra-moleküler halkalaşma meydana gelir ve sodyum hidroksitle birlikte nötralizasyon işleminden sonra 2-nonsüstitüe-6-arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşikleri sentezlenebilir (Şekil 2.22) [25].



Şekil 2.22. 2-Nonsüstitüe-6-arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'ün sentezi.

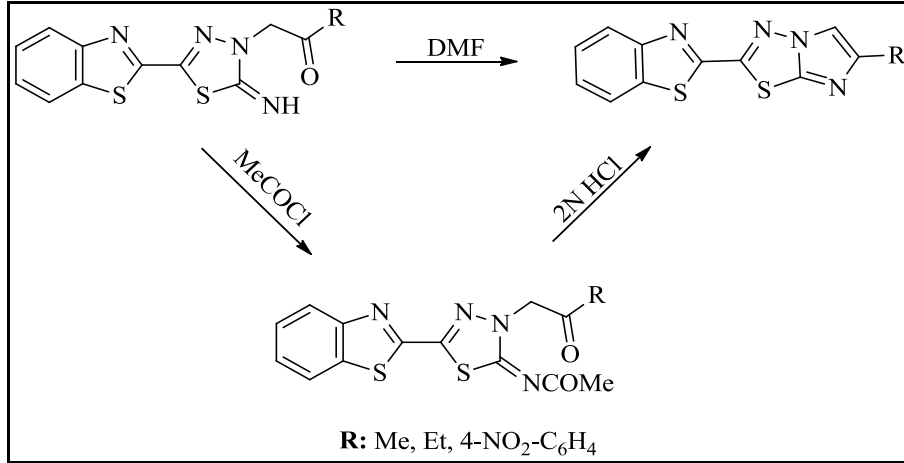
2-Amino-5-metil/etil[1,3,4]tiyadiazol türevleri geri soğutucu altında karbamik asit metil esteriyile etanol çözücüsü içerisinde muamele edilerek (2-imino-5-metil/etil-[1,3,4]tiyadiazol-3-il)asetikasit etil ester hidroklorür tuzu bileşiği meydana

gelmektedir. Çözücü olarak propanol kullanıldığında [2-(2-imino-[1,3,4]tiyadiazol-3-il)-asetil] karbamik asit metil ester hidroklorür tuzu meydana gelmektedir. Elde edilen hidroklorür tuzu bileşiği polifosforik asit (PPA) ile muamele edilerek imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il karbamikasit metil ester bileşiğini verecek şekilde reaksiyon gerçekleştirilebilir (Şekil 2.23) [25].



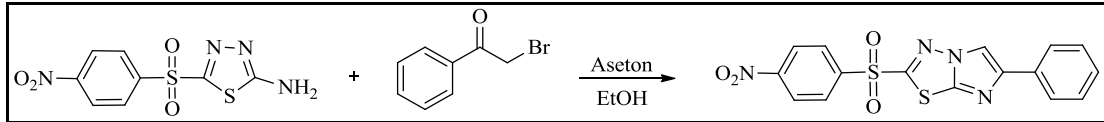
Şekil 2.23. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il karbamik asit metil esterinin sentezi.

5-Benzotiyazol-2-il[1,3,4]tiyadiazol-2-ilamin'in uygun halojen süstitüe ketonlarla birlikte DMF çözücüsü içerisinde tepkimeye girerek 5-benzotiyazol-2-il-2-imino-3-süstitüe-[1,3,4]tiyadiazol ara ürünleri elde edilebilir ve buradan da 2-benzotiyazol-2-il-6-alkil/arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller sentezlenebilir. Buna alternatif bir durum olarak ara bileşik olacak şekilde 5-asetil imino grubunu barından ara ürün elde etmek için açil klorür grupları reaksiyonda kullanılabilir (Şekil 2.24) [25].



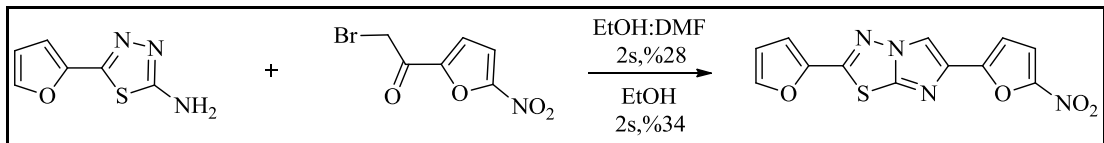
Şekil 2.24. 2-Benzotiyazol-2-il-6-alkil/arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'ün sentezi.

2-Amino-5-*p*-nitrofenilsülfonil[1,3,4]tiyadiazol ile fenasil bromür bileşiği geri soğutucu sistemi altında yaklaşık 19 saatlik bir süre ile muamele edilip ardından aseton çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılır ve kalan tortumsu ara ürün etanol çözücüsü içerisinde yaklaşık 7 saat geri soğutucu sisteminde muamele edilerek sırasıyla filtrasyon ve DMF içerisinde tekrar kristallendirme işlemiyle birlikte 2-[(*p*-nitrofenil)sülfonil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşikleri elde edilebilir (Şekil 2.25) [26].



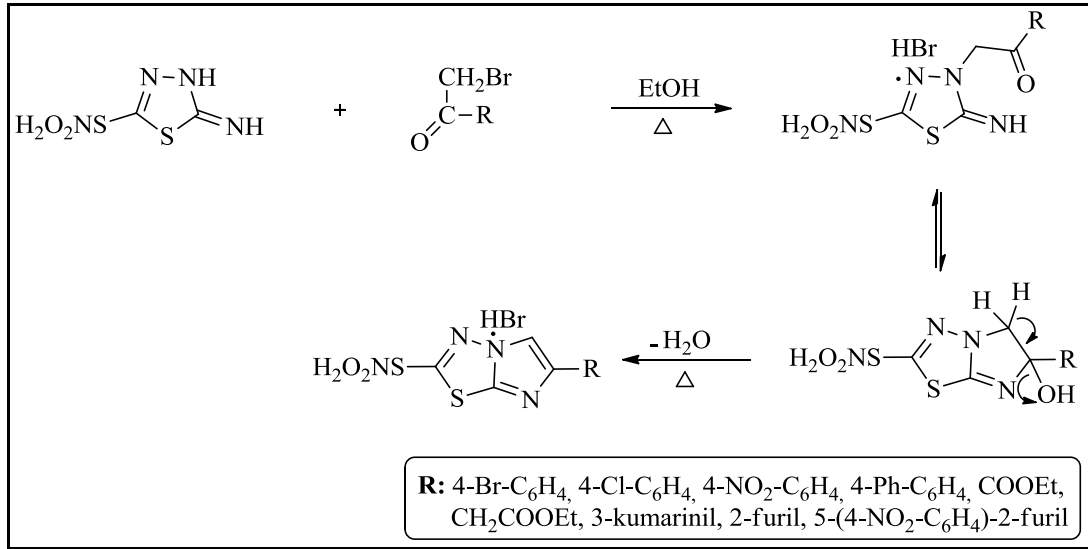
Şekil 2.25. 2-[(*p*-nitrofenil)sülfonil]-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'ün eldesi.

2-Amino-5-furil-[1,3,4]tiyadiazol'ün geri soğutucu sistemi altında 2-bromoasetil-5-nitrofuranla etanol/DMF çözücüsü içerisinde muamele edilmesi ile 2-furil-6-(5-nitro-2-furil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiği elde edilebilir (Şekil 2.26) [25].



Şekil 2.26. 2-Furil-6-(5-nitro-2-furil)imidazo[2-1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'ün sentezi.

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol-5-sülfonamid'in daha bazik ve endo karakteristik azot atomu (C-3 N) tarafından halojen süstitüe ketonlara elektrofilik saldırısı sonucu bir ara ürün oluşur. Bu ara ürünün oluşum basamağının hızı endo azotun bazik karakterine ve elektrofil yapının elektrofilik gücüne bağlıdır. İkinci basamak ise çok hızlı bir şekilde gerçekleşir. Ortamdan sıcaklıkla birlikte su molekülünün çıkışı ile 6-süstitüe-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiğinin hidrobromür tuzu formu elde edilebilir (Şekil 2.27) [25].



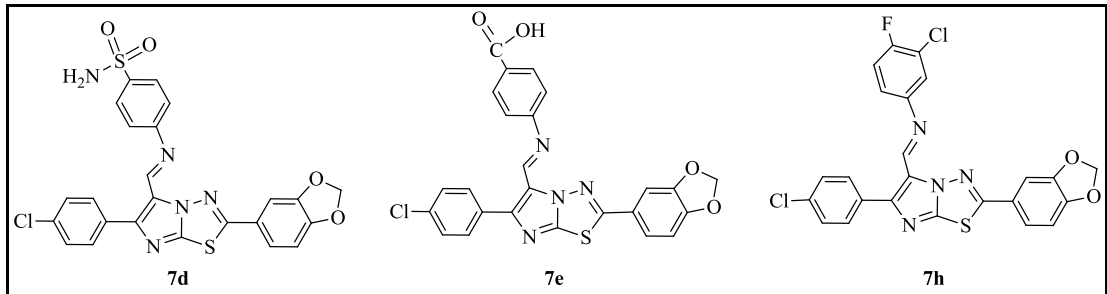
Şekil 2.27. 6-Süstitüe-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol'ün HBr tuz formunun eldesi.

2,5,6-Trisüstitüe İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller

Hiperlipidemi, ateroskleroz ve ateroskleroza bağlı olarak iskemik-serebrovasküler rahatsızlık ve periferik-vasküler rahatsızlığın temel sebeplerinden biridir. Yüksek plazma lipitleriyle aterosklerotik plakların büyümesi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Bilindiği üzere hiperlipidemi, kan dolaşım sistemindeki lipit yoğunluğunun artmasıdır ve bu lipitler; yağları, kolesterol-esterlerini, fosfolipitleri, kolesterolü ve trigliseritleri ihtiva etmektedir. Bu sebepten dolayı, kan içerisindeki HDL kolesterol yoğunluğunu yükselten ve böylelikle HDL kolesterolün totaldeki kolesterole (H/C) oranını yükselten aktifler, anti-hiperlipidemik ajanlar olarak

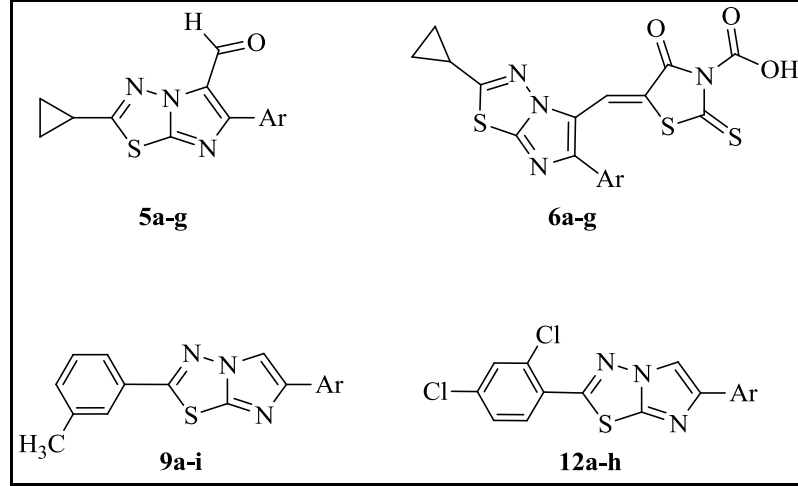
gelecek vadeden ilaç etken bileşikleri şeklinde ifade edilmektedir. Farmasötik ilaç etken bileşiği geliştirmedeki mühim gelişmelere rağmen koroner-arter rahatsızlığı ve felç sebebiyle gerçekleşen ölümler diğer sebepsel rahatsızlıklardan kaynaklanan ölümlere nazaran büyük bir paya sahiptir. Bununla birlikte; kolesterol düzeyini azaltıcı diğer tür ilaçlar ya da farmasötik kökenli olmayan tedavi yöntemleri koroner kalp rahatsızlıklarından ötürü meydana gelen morbiditeyi (tanı koyulmuş hasta oranı) önemli derecede azaltabilir [27].

Patel vd. tarafından yapılan bir çalışmada bir dizi 2,5,6-trisübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerini sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerden **7d**, **7e** ve **7h** referans ilaç etkeni Fenofibratla kıyaslandığında serum HDL düzeylerinde yükselme ile beraber serum TCH, TG-LDL ve VLDL değerlerinde mühim bir azalma gözlenmiştir. Tedavisi gerçekleştirilen sınıflar ayrı olarak, aterojenik index, LDL'nin HDL'ye karşı risk oranları ve kolesterol sebepli hiperlipidemik kontrol grubuna nazaran SGOT, SGPT ve ALP aktifliklerinde de gözle görülür etkisi olduğu gözlenmiş ve bu maddeler Şekil 2.28'de verilmiştir [20].



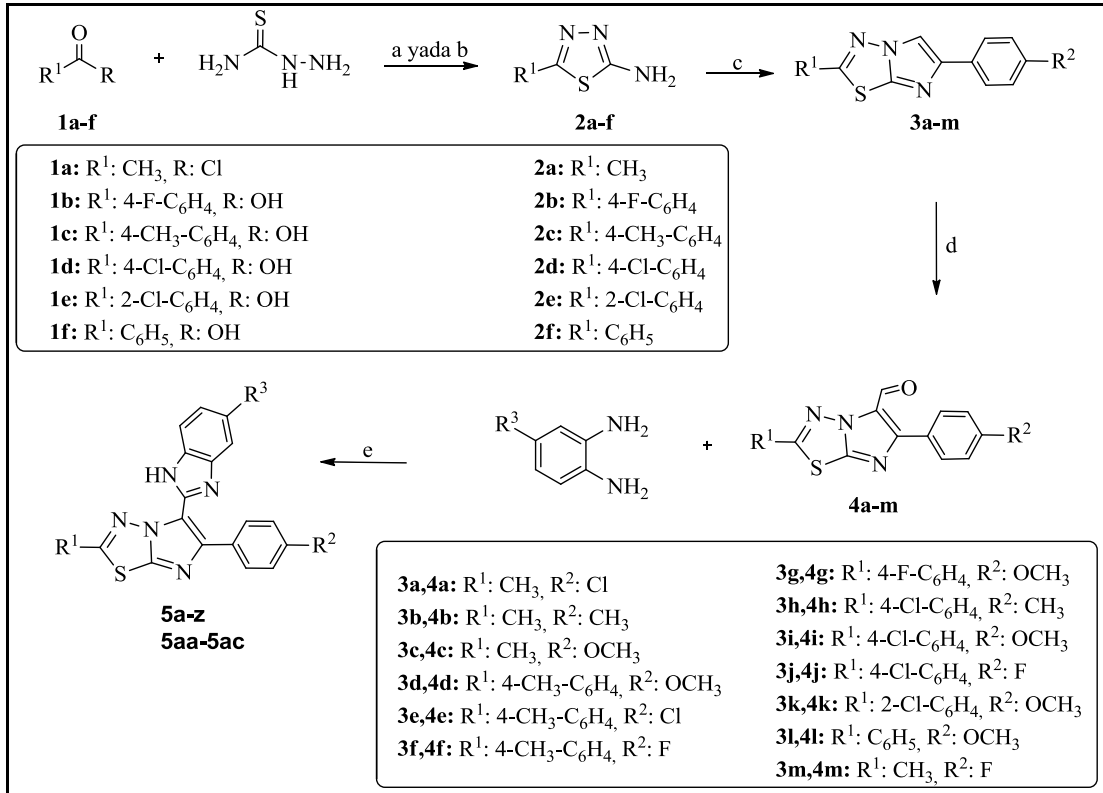
Şekil 2.28. Patel vd. (2013) tarafından sentezlenen bileşikler.

Patel vd. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise yeni tip antikanser ilaç etken maddesi elde etmek üzere bir dizi imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden **5a-g**, **6a-g**, **9a-i** ve **12a-h** ALK5 inhibitör aktivasyonu için değerlendirilmiş ve TGF- β reseptörlerine bağlı olarak Smad2/3 fosforilasyonunu inhibe edici özelliğe sahip olduğu görülmüştür (Şekil 2.29) [28].



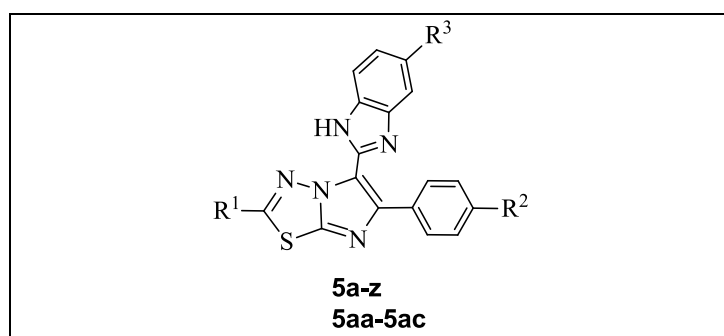
Şekil 2.29. Patel vd. (2014) tarafından sentezlenen bileşikler.

Ramprasad vd. tarafından yapılan bir çalışmada bir dizi yeni 2-(imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-il)-1*H*-benzimidazol türevinin sentezi gerçekleştirilmiş ve sentezlenen tüm hedef bileşiklerin antitüberküloz aktivitesi için gerekli taramalar yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden **5c**, **5d**, **5l**, **5p**, **5r**, **5z** ve **5aa** kuvvetli bir antitüberküloz aktivite göstermiştir. **5i**, **5w** ve **5ac** bileşikleri ise; umut vaat eden biçimde antibakteriyel etki göstermiştir. Ayrıca bu bileşiklerin antioksidan aktivitesi de incelenmiş olup antitüberküloz aktiviteye sahip olanlar minimal sitotoksiteler sergilemiştir (Şekil 2.30 ve Çizelge 2.1) [19].



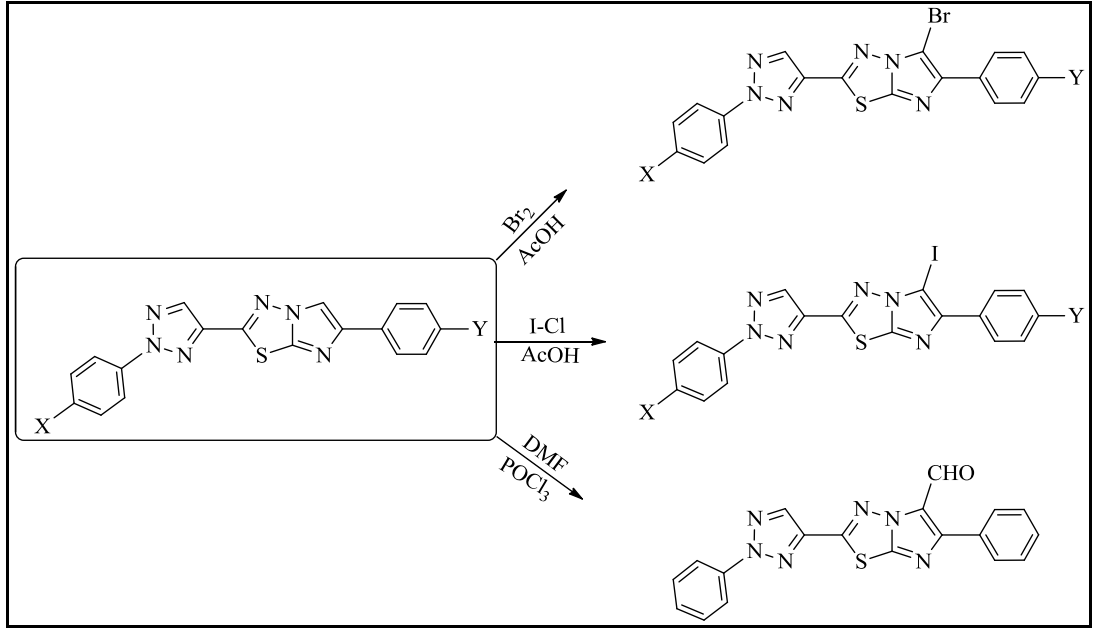
Şekil 2.30. Ramprasad vd. (2015) tarafından sentezlenen bileşikler.

Çizelge 2.1. Ramprasad vd. (2015) tarafından sentezlenen bileşiklerin yapıları.



No	Ürün	R ¹	R ²	R ³
1	5a	4-CH ₃ .C ₆ H ₄	OCH ₃	H
2	5b	4-CH ₃ .C ₆ H ₄	OCH ₃	NO ₂
3	5c	4-CH ₃ .C ₆ H ₄	OCH ₃	Cl
4	5d	4-Cl.C ₆ H ₄	CH ₃	H
5	5e	4-Cl.C ₆ H ₄	CH ₃	NO ₂
6	5f	4-Cl.C ₆ H ₄	CH ₃	Cl
7	5g	2-Cl.C ₆ H ₄	OCH ₃	NO ₂
8	5h	C ₆ H ₅	OCH ₃	NO ₂
9	5i	4-CH ₃ .C ₆ H ₄	F	H
10	5j	4-CH ₃ .C ₆ H ₄	F	NO ₂
11	5k	4-Cl.C ₆ H ₄	OCH ₃	H
12	5l	4-Cl.C ₆ H ₄	F	H
13	5m	4-F.C ₆ H ₄	OCH ₃	H
14	5n	4-F.C ₆ H ₄	OCH ₃	NO ₂
15	5o	4-F.C ₆ H ₄	OCH ₃	Cl
16	5p	4-CH ₃ .C ₆ H ₄	Cl	H
17	5q	4-CH ₃ .C ₆ H ₄	Cl	NO ₂
18	5r	4-CH ₃ .C ₆ H ₄	Cl	Cl
19	5s	CH ₃	OCH ₃	H
20	5t	CH ₃	OCH ₃	NO ₂
21	5u	CH ₃	F	H
22	5v	CH ₃	F	NO ₂
23	5w	CH ₃	F	Cl
24	5x	CH ₃	Cl	H
25	5y	CH ₃	Cl	NO ₂
26	5z	CH ₃	Cl	Cl
27	5aa	CH ₃	CH ₃	H
28	5ab	CH ₃	CH ₃	NO ₂
29	5ac	CH ₃	CH ₃	Cl

Atta vd. tarafından yapılan bir çalışmada bir dizi 6-aryl-2-(2-aryl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazoller sentezlemiştir. Elde edilen bu bileşiklerden bazılarının *Staphylococcus aureus*, *C. albicans*, *P. aeruginosa* ile *E. coli* mikroorganizmalarına karşı hafif ile orta derecede antimikrobiyal aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir. Referans bileşik olarak ampicillin, clotrimazol ve imepenam kullanılmıştır (Şekil 2.31 ve Çizelge 2.2) [29].



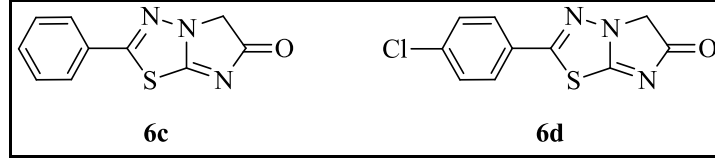
Şekil 2.31. Atta vd. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.

Çizelge 2.2. Bileşiklerin agar difüzyon yöntemiyle antimikrobiyal aktivite sonuçları.

Test Edilen Mikroorganizmalar	S	C	Ps	E
Test Bileşikleri	MMS Cinsinden Ortalama Alan İnhibisyonu (mm)			
İmepenam	30		30	26
Ampicillin	30	-	-	-
Clotrimazole	-	-	-	-
5a	-	18	22	17
5b	-	18	22	18
5c	-	18	22	16
5d	-	18	22	20
5e	-	18	22	16
5f	-	18	22	18
5g	-	18	22	16
5h	-	19	22	18
5i	-	18	23	16
6a	-	19	22	17
6b	-	18	23	16
6c	-	18	22	17
6d	-	18	23	17
6e	-	18	22	16
6f	-	18	22	17
6g	-	18	22	17
6h	-	18	22	20
6i	-	18	22	16
7a	-	18	22	19
7b	-	18	26	19
7c	-	18	22	16
7d	-	18	22	16
7e	-	19	22	17
7f	-	19	22	17
7g	-	19	22	16
7h	-	18	22	17
7i	-	18	22	16
DMF	-	18	22	16
<p>S: Staphylococcus aureus C: Candida albicans Ps: Pseudomonas aeruginosa E: Escherichia coli</p>				

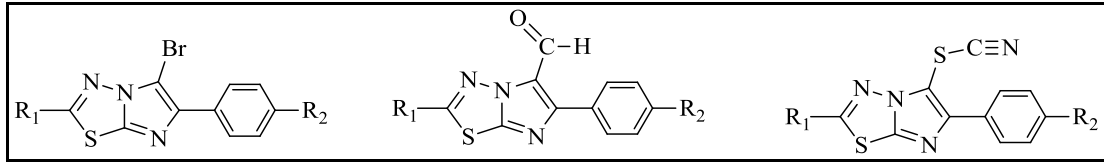
Taher vd. tarafından yapılan bir çalışmada **6c**: 2-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6(5*H*)-on ve **6d**: 2-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6(5*H*)-on bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler; lösemi hastalığına karşı hatrı sayılır, kolon, melanom ve meme kanseri hücrelerine karşı orta-iyi derecede antikanser aktivite sergilemiştir. Ayrıca **6c** bileşiğinin, iyi derecede antitümör

aktivitesi olan 5-fluorouracil'den 4 kat kadar daha fazla etkili biçimde olan olağanüstü geniş hatlı antitümör aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.32) [30].



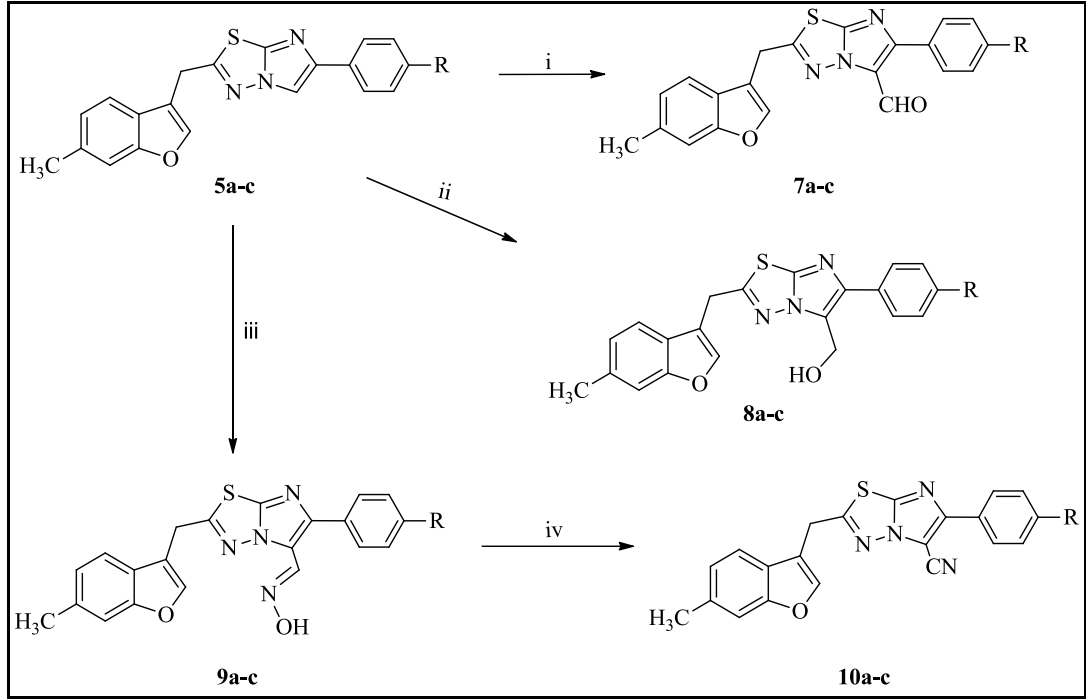
Şekil 2.32. Taher vd. (2012) tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

Kumar vd. tarafından yapılan bir çalışmada 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlemiş ve bu bileşikler, NCI (Ulusal Kanser Enstitüsü) tarafından kanserli hücreler üzerinde antiproliferatif etkileri için teste tabi tutulmuştur. Bu denemeler sonucu 2-benzil sübstitüe yapıya 5-formil grubunun girmesiyle elde edilen bileşiğin biyolojik aktivitesi üzerinde artış görülmüştür (Şekil 2.33) [31].



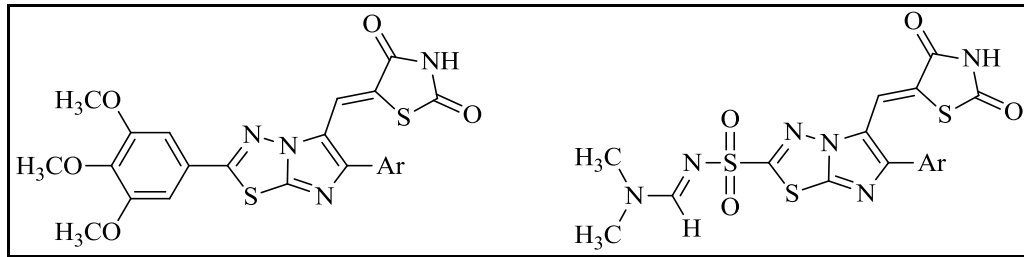
Şekil 2.33. Kumar vd. (2014) tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

Jadhav vd. tarafından yapılan bir çalışmada bir dizi 2,5,6-trisübstitüe 2-(6-metil-benzofuran-3-ilmetil)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazoller sentezlenmiştir. Elde ettiği bileşikler *in vivo* analjezik, antienflamatuar aktiviteleri için testlere tabi tutulmuştur. Yapılan SAR testleri neticesinde imidazol siklik yapısına klor grubunun ve formil yapısının 5-pozisyonundaki C atomuna dahil edilmesinin antienflamatuar aktifliğini kuvvetlendirdiği gözlenmiştir (Şekil 2.34) [32].



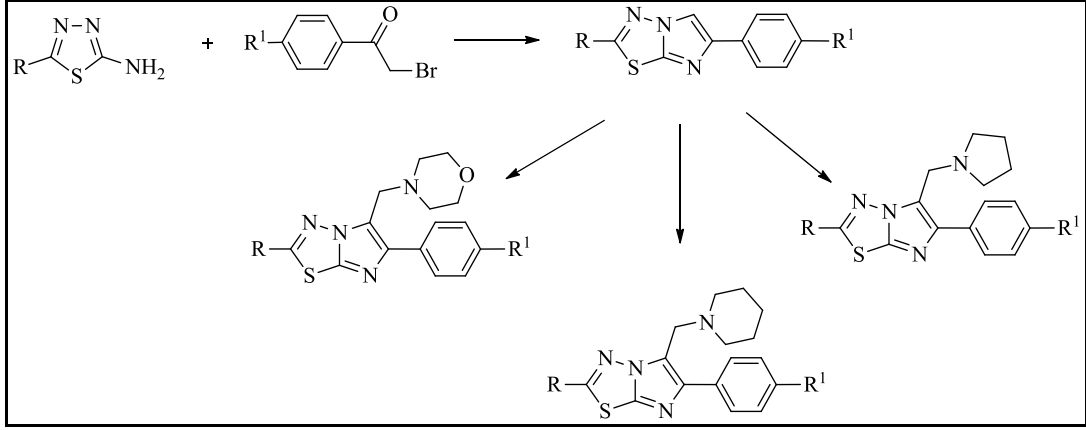
Şekil 2.34. Jadhav vd. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler.

Alagawadi vd. tarafından yapılan bir çalışmada 2,4-tiyazolidindion türevleri olan **5a-g** ve **6a-g** bileşiklerini sentezlemiş ve ön *in vitro* aktiviteleri incelendiğinde bileşiklerin teste tabi tutulan mikroorganizmalara karşı yüksek veya orta derecede antibakteriyel ve antifungal etkinliğinin olduğu saptanmıştır (Şekil 2.35) [33].



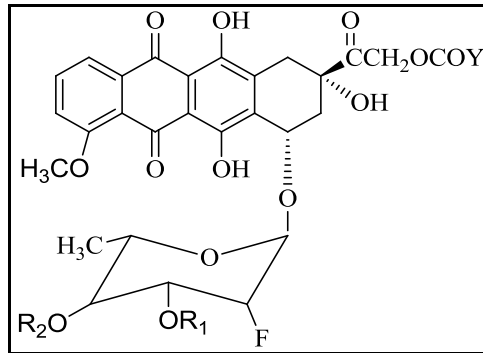
Şekil 2.35. Alagawadi vd. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.

Kolavi vd. tarafından yapılan bir çalışmada bir dizi 2,5,6-trisüstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin MB tüberküloza karşı olan biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çok iyi derecede biyolojik aktivite sergiledikleri rapor edilmiştir (Şekil 2.36) [21].



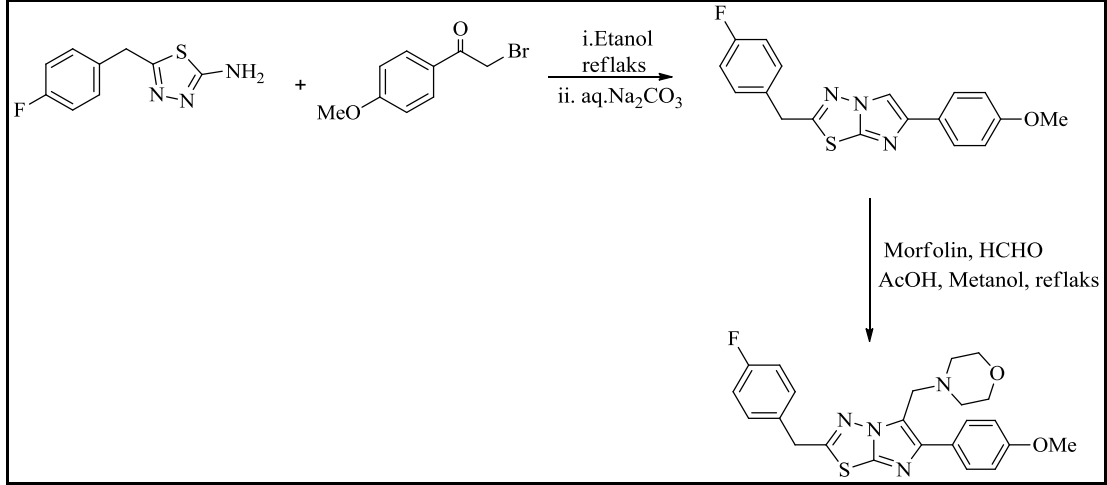
Şekil 2.36. Kolavi vd. (2006) tarafından sentezlenen bileşikler.

Flor süstitüe yapılar ve/veya flor süstitüe heterohalkalı yapılar, çağdaş farmasötik kimya dalının odak noktasıdır. Bir diğer antitümör yapı gruplarından olan antrasiklin antibiyotiklerinde, tetrasiklik bir halka grubundaki flor atomunun bir hidrojen atomuna göre daha iyi antitümör etkide bulunduğu gözlenmiştir. Şekil 2.37’de F-süstitüe Antrasiklin yapısının molekül şekli gösterilmiştir. Son dönemlerde, flor’un heterohalkalı yapılarda bulunmasının reaksiyonların gidişatını farklılaştırabileceği ve biyoaktiviteyi de arttırabileceği bildirilmiştir. Karbon atomu üzerindeki flor artımı, gittikçe çoğalan oksidatif ve termal stabiliteye neden olur. Bu sebepten ötürü, metabolik olarak bozunmayan flor süstitüe ilaçlar, faydalı terapötikler olarak adlandırılır. Hatta bu tip ilaçlar, çoğalan emilim ve nakil oranına neden olan lipit çözünürlüğünü arttırmıştır [34].



Şekil 2.37. F-süstitüe antrasiklin yapısı.

Banu vd. tarafından yapılan bir çalışmada 2-(4-florobenzil)-6-(4-metoksifenil)-5-morfolin-1-ilmetilimidazo[2,1-*b*] [1,3,4]tiyadiazol bileşimini F-sübstitüe antrasiklin antibiyotiklerine bir alternatif oluşturması gayesiyle sentezlemiştir (Şekil 2.38) [34].



Şekil 2.38. 2-(4-Florobenzil)-6-(4-metoksifenil)-5-morfolin-1-ilmetilimidazo[2-1-*b*] [1,3,4]tiyadiazol sentez reaksiyonu.

BÖLÜM 3

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin NMR analizleri (^1H NMR ve ^{13}C NMR), kütle spektrum analizleri, elementel analizleri R.T.E Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir. NMR analizleri Agilent Annual Refill (400 MHz) cihazında TMS standart alınarak gerçekleştirilmiştir. Kimyasal kayma değerleri ppm (parts per million) olarak verilmiştir. Sinyaller; s: singlet; dublet; t: triplet; q: quartet; m: multiplet olarak belirtilmiştir. Thermo TSQ Quantum Access cihazı ile ESI (+) metodu kullanılarak kütle spektrumları alınmıştır. Elementel analizler LECO 932 CHNS cihazında gerçekleştirilmiştir. X-ışınları analizleri Bruker / D8 QUEST cihazında yapılmıştır. Bileşiklerin FT-IR spektrumları Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Araştırma Laboratuvarında Thermo Scientific Nicolet iS5 cihazı ile ATR'de 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.

3.1. 2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (5-7)

Çift boyunlu bir balon içerisinde, 4 nolu bileşik (13,32 g; 0,10 mol) susuz etil alkol içerisinde çözüldü. Üzerine KOH (5,61 g, 0,10 mol) eklendi. Yarım saat hafif ısıtılarak karıştırıldı. Bu karışıma etil alkol içerisinde çözülmüş sübstitüe benzil

klorür türevleri (**1-3**) (0,10 mol) bir damlatma hunisi yardımıyla yavaş bir şekilde ilave edildi. Karışım 5 saat ısıtılarak karıştırıldı. Bu süre sonunda elde edilen madde sinterli huniyle süzüldü ve uygun bir çözücünden kristallendirildi. Elde edilen saf madde desikatörde CaCl₂ yanında kurutuldu. Son aşamada da sentezlenen bileşiklerin çeşitli analiz yöntemleri kullanılarak yapıları aydınlatıldı. Elde edilen ürünlerin fiziksel özellikleri ve spektral verileri aşağıda listelenmiştir.

3.1.1. 5-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**5**)

Açık sarı kristal, verim: 24.54 g (% 89), E.N.: 152-154 °C (DMF-ACN, 1:3). IR (ATR, cm⁻¹): 3272-3067 (-NH₂), 3076 (Ar-CH), 2971 (Alifatik CH), 1648 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.29 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.38-7.34 (m, 1H), 7.08 (t, *J*=8.6 Hz, 1H)], 7.40 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 31.40 (-CH₂), Ar-C [115.16 (CH), 123.59 (CH), 126.12 (C), 130.90 (CH), 134.88 (C), 162.39 (C)], Tiyadiazol-C [147.68 (C), 171.71 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₉H₇ClFN₃S₂ (MA: 275.75) C: 39.20/39.1; H: 2.56/2.49.; N: 15.24/15.18. MS (ESI-*m/z*): 275.67 (M⁺, 100).

3.1.2. 5-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**6**)

Beyaz katı, verim: 22.04 g (% 85), E.N.: 162-164 °C (DMF-EtOH, 1:4). IR (ATR, cm⁻¹): 3271-3081 (-NH₂), 3065 (Ar-CH), 2949 (Alifatik CH), 1626 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.21 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.37-7.34 (m, 1H), 7.19 (t, *J*=7.6 Hz, 2H)], 7.39 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 27.36 (-CH₂), Ar-C [112.16 (CH), 113.67 (C), 130.50 (CH), 162.20 (C)], Tiyadiazol-C [147.81 (C), 171.60 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₉H₇F₂N₃S₂ (MA: 259.30) C: 41.69/41.58; H: 2.72/2.67; N: 16.21/16.17. MS (ESI-*m/z*): 259.92 (M⁺, 64).

3.1.3. 5-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**7**)

Beyaz katı, verim: 25.43 g (% 87), E.N.: 175-177°C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm⁻¹): 3302-3104 (-NH₂), 3051 (Ar-CH), 2944 (Alifatik CH), 1616 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.42 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.46 (d, *J*=7.6 Hz, 2H),

7.33 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)], 7.40 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 35.99 (-CH₂), Ar-C [129.15 (CH), 130.73 (CH), 133.13 (C), 135.40 (C)], Tiyadiazol-C [147.62 (C), 171.76 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₉H₇Cl₂N₃S₂ (MA: 292.21) C: 36.99/37.04; H: 2.41/2.37; N: 14.38/14.29. MS (ESI- m/z): 291.70 (M-1, 72).

3.2. İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (9a-k, 10a ve 11a)

250 ml'lik yuvarlak dipli iki boyunlu bir balona başlangıç bileşikleri (5-7) 5 mmol koyuldu ve 50 ml absolüt etil alkol ile çözüldü. Sonra başka bir yerde 2-bromoasetofenon türevleri (0,005 mol) absolüt etil alkolde (25 ml) çözüldü ve ilk çözeltiye bir damlatma hunisi ile yavaş bir şekilde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süre ile ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi TLC (ince tabaka kromatografisi) ile kontrol edildi. Ardından çözücü evaporatörde kuruluğa yakın buharlaştırıldı. Daha sonra madde seyreltik Na₂CO₃ çözeltisi alkali hale getirildi. Karışım süzülme ve saf su ile bolca yıkandı. Madde aseton ile kristallendirildi ve elde edilen saf madde desikatörde CaCl₂ yanında kurutuldu. Saf maddelerin çeşitli spektroskopik yöntemlerle yapıları aydınlatıldı. Elde edilen ürünlerin fiziksel özellikleri ve spektral verileri aşağıda listelenmiştir.

3.2.1. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (9a)

Beyaz katı, verim: 1.33 g (% 71), E.N.: 136-138 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3116 (Ar-CH), 2879 (Alif. CH), 1579 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.62 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.84 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.44-7.23 (m, 6H)], İmidazol-H [8.70 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 31.08 (-CH₂), Ar-C [115.34 (CH), 125.13 (CH), 126.65 (CH), 127.91 (C), 128.39 (CH), 129.13 (CH), 131.51 (CH), 133.01 (C), 134.95 (C), 162.47 (C)], İmidazol-C [111.14 (CH), 145.68 (C)], Tiyadiazol-C [144.98 (C), 159.44 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₇H₁₁ClFN₃S₂ (MA: 375.87) C: 54.32/54.21; H: 2.95/2.82; N: 11.18/11.10. MS (ESI- m/z): 375.91 (M⁺, 100).

3.2.2. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (9b)

Parlak beyaz kristaller, verim: 1.30 g (% 66), E.N.: 129-131 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3082 (Ar-CH), 2913 (Alif. CH), 1607 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.58 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.87 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.24 (t, $J=8.8$ Hz, 3H)], İmidazol-H [8.67 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 31.10 (-CH₂), Ar-C [115.34 (CH), 116.13 (CH), 122.47 (CH), 126.30 (C), 127.12 (C), 130.58 (CH), 131.51 (C), 134.99 (C), 160.84 (C), 163.25 (C)], İmidazol-C [110.97 (CH), 145.73 (C)], Tiyadiazol-C [144.72 (C), 157.78 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₇H₁₀ClF₂N₃S₂ (MA: 393.86) C: 51.84/51.72; H: 2.56/2.49; N:10.67/10.58. MS (ESI- m/z): 393.69 (M⁺, 100).

3.2.3. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (9c)

Açık parlak kristal, verim: 1.29 g (% 63), E.N.: 136-137 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3047 (Ar-CH), 2969 (Alif. CH), 1588 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.58 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.85 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.25 (t, $J=7.6$ Hz, 1H)], İmidazol-H [8.72 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 31.01 (-CH₂), Ar-C [115.35 (CH), 122.24 (CH), 126.67 (C), 128.18 (CH), 129.14 (CH), 131.42 (CH), 132.27 (C), 132.93 (C), 135.00 (C), 162.48 (C)], İmidazol-C [111.55 (CH), 145.85 (C)], Tiyadiazol-C [144.37 (C), 159.83 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₇H₁₀Cl₂FN₃S₂ (MA: 410.32) C: 49.76/49.71; H: 2.46/2.42; N:10.24/10.18. MS (ESI- m/z): 409.60 (M-1, 100).

3.2.4. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (9d)

Sarı katı, verim: 1.39 g (% 61), E.N.: 212-213 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3090 (Ar-CH), 2954 (Alif. CH), 1579 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm):

4.51 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.95 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.84 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.25 (t, *J*=8.2 Hz, 1H)], İmidazol-H [8.75 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 31.13 (-CH₂), Ar-C [111.57 (CH), 127.10 (C), 128.14 (CH), 129.65 (C), 132.08 (CH), 133.27 (CH), 133.29 (C), 133.38 (CH), 134.07 (C), 161.85 (C)], İmidazol-C [120.72 (CH), 145.81 (C)], Tiyadiazol-C [144.72 (C), 159.12 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₇H₁₀BrClFN₃S₂ (MA: 454.77) C: 44.90/44.86; H: 2.22/2.16; N: 9.24/9.16. MS (ESI-*m/z*): 473.72 (M+H₂O+1, 100).

3.2.5. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (9e)

Parlak gri kristal, verim: 1.38 g (% 68), E.N.: 149-150 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3061 (Ar-CH), 2979 (Alif. CH), 1586 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.78 (s, 3H, -OCH₃), 4.57 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.76 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.26 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=7.2 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.56 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 31.25 (-CH₂), 55.58 (-OCH₃), Ar-C [114.57 (CH), 115.34 (CH), 122.56 (CH), 126.27 (C), 126.51 (C), 126.59 (CH), 131.39 (CH), 134.99 (C), 157.03 (C), 162.48 (C)], İmidazol-C [110.01 (CH), 145.69 (C)], Tiyadiazol-C [145.47 (C), 159.27 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₈H₁₃ClFN₃OS₂ (MA: 405.90) C: 53.26/53.21; H: 3.23/3.15; N:10.35/10.28. MS (ESI-*m/z*): 406.13 (M+1, 100).

3.2.6. 4-((2-(2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzo-nitril (9f)

Beyaz katı, verim: 1.38 g (% 69), E.N.: 208-210 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3010 (Ar-CH), 2980 (Alif. CH), 1591 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.58 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.98 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.23 (t, *J*=8.8 Hz, 1H)], İmidazol-H [8.84 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 31.14 (-CH₂), Ar-C [113.24 (C), 115.38 (CH), 125.59 (CH), 129.50 (CH), 131.97 (C), 133.42 (CH), 135.03 (CH), 137.16 (C), 138.56 (C), 162.48 (C)], İmidazol-C [109.89 (CH), 146.39 (C)], Tiyadiazol-C [143.60 (C), 159.19 (C)],

119.44 (CN); Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₈H₁₀ClFN₄S₂ (MA: 400.88) C: 53.93/53.89; H: 2.51/2.41; N:13.98/13.89. MS (ESI-*m/z*): 401.02 (M+1, 100).

3.2.7. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (9g)

Açık kahverengimsi kristal, verim: 1.37 g (% 65), E.N.: 208-209 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3089 (Ar-CH), 2947 (Alif. CH), 1601 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.62 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [8.25 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 8.09 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.26 (t, *J*=9.6 Hz, 1H)], İmidazol-H [8.96 (s, 1H)]; ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 36.23 (-CH₂), Ar-C [115.39 (CH), 124.68 (CH), 125.76 (CH), 126.31 (CH), 131.49 (C), 131.59 (CH), 134.99 (C), 135.04 (C), 140.62 (C), 162.49 (C)], İmidazol-C [113.78 (CH), 146.64 (C)], Tiyadiazol-C [143.32 (C), 159.55 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₇H₁₀ClFN₄O₂S₂ (MA: 420.87) C: 48.51/48.47; H: 2.39/2.28; N:13.31/13.25. MS (ESI-*m/z*): 452.79 (M + S, 100).

3.2.8. 6-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((2-kloro-6-florobenzil)tiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (9h)

Sarı katı, verim: 1.49 g (% 66), E.N.: 176-178 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3088 (Ar-CH), 2966 (Alif. CH), 1590 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.58 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.92 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.70 (d, *J*=5.6 Hz, 4H), 7.38-7.33 (m, 6H)], İmidazol-H [8.74 (s, 1H)]; ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 31.12 (-CH₂), Ar-C [115.42 (CH), 124.75 (CH), 125.69 (CH), 126.31 (CH), 126.90 (CH), 127.37 (CH), 129.39 (CH), 131.42 (C), 132.89 (CH), 133.44 (C), 133.66 (CH), 139.56 (C), 140.11 (C), 162.23 (C)], İmidazol-C [111.31 (CH), 145.68 (C)], Tiyadiazol-C [143.22 (C), 159.10 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₁₅ClFN₃S₂ (MA: 451.97) C: 61.12/61.04; H: 3.35/3.25; N:9.30/9.22. MS (ESI-*m/z*): 452.05 (M⁺, 92).

3.2.9. 2-(2(-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (9i)

Sarı katı, verim: 1.36 g (% 61), E.N.: 132-134 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3046 (Ar-CH), 2969 (Alif. CH), 1589 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.59 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Ar-H [8.04 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.25 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)], İmidazol-H [8.79 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 30.93 ($-\text{CH}_2$), Ar-C [115.34 (CH), 122.37 (CH), 125.09 (CH), 126.28 (C), 129.95 (CH), 131.39 (C), 131.54 (CH), 132.04 (C), 134.79 (C), 134.99 (C), 135.03 (C), 162.48 (C)], İmidazol-C [112.34 (CH), 146.06 (C)], Tiyadiazol-C [143.06 (C), 158.79 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{S}_2$ (MA: 444.76) C: 45.91/45.82; H: 2.04/2.00; N:9.45/9.38. MS (ESI- m/z): 445.51 ($\text{M}+1$, 65).

3.2.10. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (9k)

Gri katı, verim: 1.36 g (% 64), E.N.: 142-144 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3090 (Ar-CH), 2966 (Alif. CH), 1589 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.59 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Ar-H [8.39 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 3H), 7.45-7.37 (m, 4H), 7.26 (t, $J=9.2$ Hz, 1H)], İmidazol-H [8.81 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 31.12 ($-\text{CH}_2$), Ar-C [115.36 (CH), 122.31 (CH), 123.34 (CH), 123.83 (CH), 126.20 (CH), 126.93 (CH), 128.09 (C), 128.67 (CH), 131.41 (C), 131.51 (C), 132.90 (C), 133.65 (CH), 135.02 (C), 162.50 (C)], İmidazol-C [111.67 (CH), 145.97 (C)], Tiyadiazol-C [145.62 (C), 158.83 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClFN}_3\text{S}_2$ (MA: 425.93) C: 59.22/59.14; H: 3.08/3.01; N: 9.87/9.79. MS (ESI- m/z): 425.80 (M^+ , 100).

3.2.11. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (10a)

Beyaz katı, verim: 1.33 g (% 74), E.N.: 182-184 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3083 (Ar-CH), 2965 (Alif. CH), 1601 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.53 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Ar-H [7.84 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.27 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J=8.0$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.69 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 27.06 ($-\text{CH}_2$), Ar-C [112.85 (CH), 125.14 (CH), 126.66 (CH),

127.93 (CH), 129.14 (C), 131.21 (C), 133.96 (C), 162.32 (C)], İmidazol-C [111.15 (CH), 145.60 (C)], Tiyadiazol-C [144.91 (C), 159.85 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₇H₁₁F₂N₃S₂ (MA: 359.42) C: 56.81/56.74; H: 3.08/3.02; N: 11.69/11.58. MS (ESI-*m/z*): 359.60 (M⁺, 64).

3.2.12. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (11a)

Sarımsı katı, verim: 1.41 g (% 72), E.N.: 217-219 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3010 (Ar-CH), 2952 (Alif. CH), 1576 (C=N), 1167-1097 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.70 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.85 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 7.27 (t, *J*=7.2 Hz, 1H),], İmidazol-H [8.70 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 35.78 (-CH₂), Ar-C [125.14 (CH), 127.91 (CH), 129.14 (CH), 129.35 (CH), 131.33 (CH), 132.01 (C), 134.03 (C), 135.57 (C)], İmidazol-C [111.17 (CH), 145.78 (C)], Tiyadiazol-C [145.66 (C), 157.60 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₇H₁₁Cl₂N₃S₂ (MA: 392.33) C: 52.04/51.99; H: 2.83/2.77; N: 10.71/10.59. MS (ESI-*m/z*): 393.90 (M+1, 70).

3.3. 2,5,6-TRİSÜBSTİTÜE İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (12a-c, 13a, 14a, 15a-c, 16a, 17a, 18a-c, 19a ve 20a)

Yuvarlak dipli bir balona 2.5 mmol **9a-k**, **10a** ve **11a**, 3 mmol morfolin/piperidin/pirolidin, formalin (0.5 mL) ve glasiyal asetik asit (0.5 mL) koyuldu ve üzerine yaklaşık 20 mL metanol eklendi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılmaya başlandı. Karışım 10 saat reflaks edildi. Bu sürenin sonunda sarı renkli çözelti su ile seyreltildi. Kloformla (3x30 mL) ekstrakte edildi. Alınan kloroform ekstraktı su ile (3x30 mL) yıkandı ve kloroform fazı kuru bir erlene alındı ve MgSO₄ ile kurutuldu. Kloroform buharlaştırıldı. Elde edilen madde kloroform kullanarak bir silikajel üzerinde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Elde edilen saf madde desikatörde CaCl₂ yanında kurutuldu. Saf maddelerin çeşitli spektroskopik yöntemlerle yapıları aydınlatıldı. Elde edilen ürünlerin fiziksel özellikleri ve spektral verileri aşağıda listelenmiştir.

3.3.1. 4-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (12a)

Sarı katı, verim: 0.72 g (% 61), E.N.: 133-135 °C (kloroform); IR (ATR, cm^{-1}): 3104 (Ar-CH), 2980 (Alif. CH), 1588 (C=N), 1119 (C-O-C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.80 (s, 2H, -NCH₂), 4.59 (s, 2H, -SCH₂), Morfolin-H [2.39 (s, 4H), 3.54 (s, 4H)], Ar-H [7.92, (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 4H), 7.30 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=8.8$ Hz, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 31.14 (-SCH₂), 51.22 (-NCH₂), Morfolin-C [53.16 (CH), 66.60 (CH)], Ar-C [115.33 (CH), 122.84 (CH), 126.27 (CH), 127.46 (C), 127.72 (CH), 128.95 (CH), 131.33 (CH), 134.56 (C), 134.96 (C), 162.43 (C)], İmidazol-C [120.63 (C), 144.07 (C)], Tiyadiazol-C [143.65 (C), 157.58 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₂₀ClF₂N₄OS₂ (MA: 475.00) C: 55.63/55.58; H: 4.24/4.15; N: 11.80/11.71. MS (ESI- m/z): 475.10 (M⁺, 100).

3.3.2. 4-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (12b)

Beyaz katı, verim: 0.76 g (% 62), E.N.: 131-132 °C (kloroform); IR (ATR, cm^{-1}): 3100 (Ar-CH), 2973 (Alif. CH), 1589 (C=N), 1118 (C-O-C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.78 (s, 2H, -NCH₂), 4.59 (s, 2H, -SCH₂), Morfolin-H [2.38 (s, 4H), 3.54 (s, 4H)], Ar-H [7.95, (dd, $J=5.2, 5.6$ Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.25 (t, $J=8.6$ Hz, 3H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 31.12 (-SCH₂), 51.11 (-NCH₂), Morfolin-C [53.10 (CH), 66.58 (CH)], Ar-C [115.32 (CH), 115.95 (CH), 122.65 (CH), 126.27 (C), 129.39 (C), 131.04 (CH), 131.33 (C), 134.91 (C), 160.75 (C), 163.19 (C)], İmidazol-C [120.44 (C), 144.06 (C)], Tiyadiazol-C [142.76 (C), 157.70 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₁₉ClF₂N₄OS₂ (MA: 492.99) C: 53.60/53.51; H: 3.88/3.78; N: 11.36/11.29. MS (ESI- m/z): 494.14 (M+1, 100).

3.3.3. 4-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (12c)

Sarı katı, verim: 0.74 g (% 58), E.N.: 154-156 °C (kloroform); IR (ATR, cm^{-1}): 3037 (Ar-CH), 2986 (Alif. CH), 1589 (C=N), 1120 (C-O-C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.87 (s, 2H, -NCH₂), 4.60 (s, 2H, -SCH₂), Morfolin-H [2.53 (s, 4H), 3.70 (s, 4H)], Ar-H [7.93, (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.01 (t, $J=7.6$ Hz, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 30.46 (-SCH₂), 51.23 (-NCH₂), Morfolin-C [52.94 (CH), 66.95 (CH)], Ar-C [114.51 (CH), 122.21 (CH), 125.70 (C), 128.67 (CH), 128.78 (CH), 130.19 (CH), 132.91 (C), 133.27 (C), 135.66 (C), 162.49 (C)], İmidazol-C [120.40 (C), 143.45 (C)], Tiyadiazol-C [144.09 (C), 158.07 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₁₉Cl₂FN₄OS₂ (MA: 509.45) C: 51.87/51.78; H: 3.76/3.71; N: 11.00/10.92. MS (ESI- m/z): 509.12 (M⁺, 64).

3.3.4. 4-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (13a)

Sarı katı, verim: 0.65 g (% 57), E.N.: 139-140 °C (kloroform); IR (ATR, cm^{-1}): 3083 (Ar-CH), 2983 (Alif. CH), 1600 (C=N), 1120 (C-O-C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.79 (s, 2H, -NCH₂), 4.53 (s, 2H, -SCH₂), Morfolin-H [2.38 (s, 4H), 3.54 (s, 4H)], Ar-H [7.92, (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 7.29 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=8.0$ Hz, 2H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 27.05 (-SCH₂), 51.20 (-NCH₂), Morfolin-C [53.14 (CH), 66.61 (CH)], Ar-C [112.16 (CH), 120.62 (C), 127.43 (CH), 127.67 (CH), 128.93 (CH), 130.98 (CH), 134.57 (C), 162.31 (C)], İmidazol-C [113.02 (CH), 143.87 (C)], Tiyadiazol-C [143.56 (C), 159.83 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₂₀F₂N₄OS₂ (MA: 458.55) C: 57.62/57.57; H: 4.40/4.31; N: 12.22/12.13. MS (ESI- m/z): 458.98 (M⁺, 48).

3.3.5. 4-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-il)metil)morfolin (14a)

Turuncu katı, verim: 0.76 g (% 62), E.N.: 125-126 °C (kloroform); IR (ATR, cm^{-1}): 3051 (Ar-CH), 2970 (Alif. CH), 1592 (C=N), 1120 (C-O-C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.89 (s, 2H, -NCH₂), 4.53 (s, 2H, -SCH₂), Morfolin-H [2.53 (s, 4H), 3.71 (s, 4H)], Ar-H [7.94, (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 4H), 7.32 (s, 1H),

7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 35.68 (-SCH₂), 51.44 (-NCH₂), Morfolin-C [53.14 (CH), 66.99 (CH)], Ar-C [127.37 (CH), 127.54 (CH), 128.52 (CH), 129.82 (CH), 131.79 (CH), 132.11 (C), 134.83 (C), 135.11 (C)], İmidazol-C [120.24 (CH), 144.49 (C)], Tiyadiazol-C [143.48 (C), 158.24 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₂₀Cl₂N₄OS₂ (MA: 491.46) C: 53.77/53.71; H: 4.10/4.02; N: 11.40/11.29. MS (ESI- m/z): 490.94 (M-1, 68).

3.3.6. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (15a)

Kahverengimsi katı, verim: 0.69 g (% 58), E.N.: 103-105 °C (kloroform); IR (ATR, cm^{-1}): 3062 (Ar-CH), 2945 (Alif. CH), 1589 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.88 (s, 2H, -NCH₂), 4.60 (s, 2H, -SCH₂), Piperidin-H [1.42 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 1.58 (t, $J=5.4$ Hz, 4H), 2.47 (s, 4H), Ar-H [7.99 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.01 (t, $J=7.6$ Hz, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 30.61(-SCH₂), 51.48 (-NCH₂), Piperidin-C [24.10 (CH), 25.93 (CH), 53.86 (CH)], Ar-C [114.48 (CH), 122.31 (CH), 126.63 (CH), 127.25 (C), 127.67 (CH), 128.66 (CH), 130.09 (CH), 134.64 (C), 135.66 (C), 162.53 (C)], İmidazol-C [122.14 (C), 144.35 (C)], Tiyadiazol-C [143.81 (C), 157.21 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₂ClFN₄S₂ (MA: 473.03) C: 58.40/58.32; H: 4.69/4.59; N: 11.84/11.80. MS (ESI- m/z): 472.98 (M⁺, 100).

3.3.7. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (15b)

Sarı katı, verim: 0.68 g (% 55), E.N.: 116-118 °C (kloroform); IR (ATR, cm^{-1}): 3073 (Ar-CH), 2963 (Alif. CH), 1591 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.82 (s, 2H, -NCH₂), 4.59 (s, 2H, -SCH₂), Piperidin-H [1.43 (s, 2H), 1.57 (s, 4H), 2.46 (s, 4H)], Ar-H [7.98 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.10 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J=9.2$ Hz, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 30.58 (-SCH₂), 51.45 (-NCH₂), Piperidin-C [24.17 (CH), 25.92 (CH), 53.83 (CH)], Ar-C [114.47 (CH), 115.41 (CH), 122.10 (CH), 125.66 (C), 129.33 (C), 130.10 (CH), 130.79 (C), 135.64 (C), 161.03 (C), 163.48 (C)], İmidazol-C [120.90 (C), 143.76 (C)], Tiyadiazol-C

[143.58 (C), 157.34 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₁ClF₂N₄S₂ (MA: 491.02) C: 56.26/56.18; H: 4.31/4.24; N: 11.41/11.32. MS (ESI-*m/z*): 490.99 (M⁺, 100).

3.3.8. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (15c)

Sarı katı, verim: 0.67 g (% 53), E.N.: 148-150 °C (kloroform); IR (ATR, cm⁻¹): 3031 (Ar-CH), 2959 (Alif. CH), 1590 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.73 (s, 2H, -NCH₂), 4.58 (s, 2H, -SCH₂), Piperidin-H [1.37 (s, 2H), 1.46 (s, 4H), 2.34 (s, 4H)], Ar-H [7.96 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.24 (t, *J*=8.6 Hz, 1H)]; ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 31.10 (-SCH₂), 51.42 (-NCH₂), Piperidin-C [24.19 (CH), 25.93 (CH), 53.82 (CH)], Ar-C [115.10 (CH), 122.64 (CH), 126.25 (C), 128.92 (CH), 129.10 (CH), 131.20 (CH), 131.31 (C), 132.25 (C), 133.54 (C), 162.40 (C)], İmidazol-C [115.32 (C), 134.87 (C)], Tiyadiazol-C [134.93 (C), 159.92 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₁Cl₂FN₄S₂ (MA: 507.47) C: 54.44/54.38; H: 4.17/4.12; N: 11.04/10.97. MS (ESI-*m/z*): 507.00 (M⁺, 93), 508.82 (M+1, 78).

3.3.9. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (16a)

Sarı katı, verim: 0.68 g (% 60), E.N.: 113-114 °C (kloroform); IR (ATR, cm⁻¹): 3068 (Ar-CH), 2981 (Alif. CH), 1601 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.73 (s, 2H, -NCH₂), 4.52 (s, 2H, -SCH₂), Piperidin-H [1.26 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 1.45 (d, *J*=4.8 Hz, 4H), 2.34 (s, 4H)], Ar-H [7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.41 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 7.28 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, *J*=8.2 Hz, 2H)]; ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 29.86 (-SCH₂), 51.21 (-NCH₂), Piperidin-C [25.82 (CH), 27.04 (CH), 53.76 (CH)], Ar-C [112.36 (CH), 112.98 (C), 127.50 (CH), 127.69 (CH), 128.91

(CH), 130.98 (CH), 131.19 (C), 162.29 (C)], İmidazol-C [112.11 (C), 143.85 (C)], Tiyadiazol-C [134.61 (C), 159.82 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₂F₂N₄S₂ (MA: 456.57) C: 60.50/60.41; H: 4.86/4.77; N: 12.27/12.21. MS (ESI-*m/z*): 457.02 (M+1, 100).

3.3.10. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(piperidin-1-ilmetil)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (17a)

Sarı katı, verim: 0.72 g (% 59), E.N.: 140-142 °C (kloroform); IR (ATR, cm⁻¹): 3050 (Ar-CH), 2933 (Alif. CH), 1585 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.84 (s, 2H, -NCH₂), 4.52 (s, 2H, -SCH₂), Piperidin-H [1.45 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 1.58 (q, *J*=5.6 Hz, 4H), 2.46 (s, 4H)], Ar-H [7.96 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.47-7.43 (m, 4H), 7.31 (t, *J*=7.2, Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.0 Hz, 1H)]; ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 35.70 (-SCH₂), 51.74 (-NCH₂), Piperidin-C [24.23 (CH), 26.02 (CH), 54.09 (CH)], Ar-C [127.24 (CH), 127.64 (CH), 128.43 (CH), 129.76 (CH), 131.90 (C), 132.32 (C), 134.73 (C), 135.08 (C)], İmidazol-C [121.26 (C), 144.21 (C)], Tiyadiazol-C [143.23 (C), 157.82 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₃H₂₂Cl₂N₄S₂ (MA: 489.48) C: 56.44/56.36; H: 4.53/4.45; N: 11.45/11.37. MS (ESI-*m/z*): 489.01 (M⁺, 100).

3.3.11. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (18a)

Sarı katı, verim: 0.73 g (% 64), E.N.: 108-109 °C (kloroform); IR (ATR, cm⁻¹): 3073 (Ar-CH), 2943 (Alif. CH), 1584 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.92 (s, 2H, -NCH₂), 4.57 (s, 2H, -SCH₂), Pirolidin-H [1.67 (s, 4H), 2.48 (s, 4H)], Ar-H [7.89, (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.42-7.29 (m, 5H), 7.22 (t, *J*=8.0 Hz, 1H)]; ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 31.26 (-SCH₂), 47.95 (-NCH₂), Pirolidin-C [23.54 (CH), 53.66 (CH)], Ar-C [115.34 (CH), 122.83 (CH), 126.20 (CH), 127.43 (C), 127.74 (CH), 128.99 (CH), 131.21 (CH), 134.54 (C), 134.94 (C), 162.43 (C)], İmidazol-C [122.65 (C), 144.21 (C)], Tiyadiazol-C [143.76 (C), 157.46 (C)]; Analiz (%

hesaplanan/bulunan) C₂₂H₂₀ClFN₄S₂ (MA: 459.00) C: 57.57/57.48; H: 4.39/4.30; N: 12.21/12.11. MS (ESI-*m/z*): 458.98 (M⁺, 100).

3.3.12. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-florofenil)-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo [2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (18b)

Sarı katı, verim: 0.64 g (% 54), E.N.: 121-122 °C (kloroform); IR (ATR, cm⁻¹): 3076 (Ar-CH), 2983 (Alif. CH), 1585 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.89 (s, 2H, -NCH₂), 4.56 (s, 2H, -SCH₂), Pirolidin-H [1.67 (s, 4H), 2.48 (s, 4H)], Ar-H [7.92-7.90, (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.24 (q, *J*=4 Hz, 3H)]; ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 31.26 (-SCH₂), 47.99 (-NCH₂), Pirolidin-C [23.60 (CH), 53.61 (CH)], Ar-C [115.10 (CH), 115.96 (CH), 122.84 (CH), 126.23 (C), 129.37 (C), 131.11 (CH), 131.28 (C), 134.92 (C), 160.72 (C), 163.15 (C)], İmidazol-C [121.64 (C), 143.36 (C)], Tiyadiazol-C [142.11 (C), 157.39 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₁₉ClF₂N₄S₂ (MA: 476.99) C: 55.40/55.31; H: 4.01/3.95; N: 11.75/11.67. MS (ESI-*m/z*): 477.06 (M⁺, 100).

3.3.13. 2-((2-Kloro-6-florobenzil)tiyo)-6-(4-klorofenil)-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (18c)

Sarı katı, verim: 0.67 g (% 54), E.N.: 138-140 °C (kloroform); IR (ATR, cm⁻¹): 3066 (Ar-CH), 2989 (Alif. CH), 1588 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 3.90 (s, 2H, -NCH₂), 4.57 (s, 2H, -SCH₂), Pirolidin-H [1.67 (s, 4H), 2.48 (s, 4H)], Ar-H [7.90, (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.23 (t, *J*=8.0 Hz, 1H)]; ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 31.23 (-SCH₂), 47.94 (-NCH₂), Pirolidin-C [23.59 (CH), 53.62 (CH)], Ar-C [115.12 (CH), 126.24 (CH), 129.02(C), 131.20 (CH), 131.30 (CH), 132.30 (CH), 133.44 (C), 134.88 (C), 134.92 (C), 162.41 (C)], İmidazol-C [122.63 (C), 144.23 (C)], Tiyadiazol-C [141.89 (C), 159.93 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₁₉Cl₂FN₄S₂ (MA: 493.45) C: 53.55/53.48; H: 3.88/3.80; N: 11.35/11.25. MS (ESI-*m/z*): 495.17 (M+2, 100).

3.3.14. 2-((2,6-Diflorobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (19a)

Sarı katı, verim: 0.69 g (% 62), E.N.: 129-130 °C (kloroform); IR (ATR, cm^{-1}): 3047 (Ar-CH), 2985 (Alif. CH), 1598 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.90 (s, 2H, -NCH₂), 4.51 (s, 2H, -SCH₂), Piroolidin-H [1.66 (s, 4H), 2.44 (s, 4H)], Ar-H [7.88, (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 7.28 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=8.0$ Hz, 2H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 27.18 (-SCH₂), 47.98 (-NCH₂), Piroolidin-C [23.57 (CH), 53.63 (CH)], Ar-C [112.12 (CH), 113.01 (C), 127.37 (CH), 127.67 (CH), 128.96 (CH), 131.07 (CH), 134.59 (C), 162.30 (C)], İmidazol-C [112.36 (C), 143.778 (C)], Tiyadiazol-C [142.95 (C), 159.82 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₂₀F₂N₄S₂ (MA: 442.55) C: 59.71/59.62; H: 4.56/4.49; N: 12.66/12.54. MS (ESI- m/z): 442.95 (M⁺, 100).

3.3.15. 2-((2,6-Diklorobenzil)tiyo)-6-fenil-5-(pirolidin-1-ilmetil)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (20a)

Gri katı, verim: 0.65 g (% 55), E.N.: 99-100 °C (kloroform); IR (ATR, cm^{-1}): 3076 (Ar-CH), 2978 (Alif. CH), 1592 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.02 (s, 2H, -NCH₂), 4.50 (s, 2H, -SCH₂), Piroolidin-H [1.79 (s, 4H), 2.58 (s, 4H)], Ar-H [7.90, (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 7.31 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)]; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 35.84 (-SCH₂), 48.19 (-NCH₂), Piroolidin-C [23.66 (CH), 53.88 (CH)], Ar-C [127.26 (CH), 127.54 (CH), 128.48 (CH), 129.75 (CH), 131.87 (CH), 132.22 (C), 134.73 (C), 135.08 (C)], İmidazol-C [121.94 (C), 143.64 (C)], Tiyadiazol-C [143.31 (C), 157.74 (C)]; Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₂₂H₂₀Cl₂N₄S₂ (MA: 475.46) C: 55.58/55.44; H: 4.24/4.18; N: 11.78/11.70. MS (ESI- m/z): 474.48 (M-1, 87), 476.87 (M+1, 68).

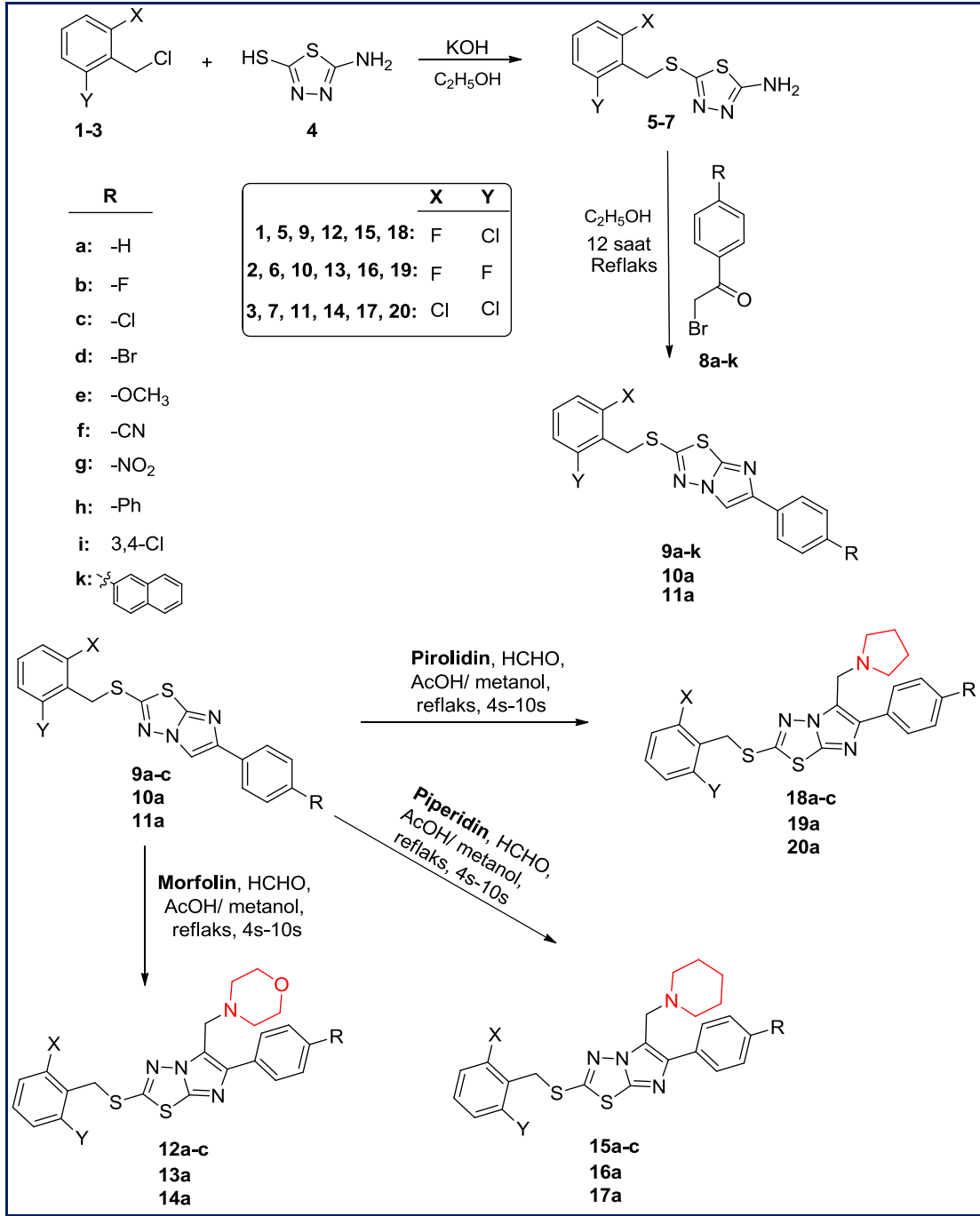
BÖLÜM 4

BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR

4.1. İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN MANNİCH BAZLARININ SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin Mannich bazlarının sentezi ve yapılarının aydınlatılması konulu bu çalışmada 12 adet yeni 2,6-disüstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri (**9a-k**, **10a** ve **11a**) ve hedef bileşikler olarak 15 adet yeni 2,5,6-trisüstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevli Mannich bazları (**12a-c**, **13a**, **14a**, **15a-c**, **16a**, **17a**, **18a-c**, **19a** ve **20a**) Şekil 4.1’de verilen sentez yolları üzerinden elde edilmiştir.

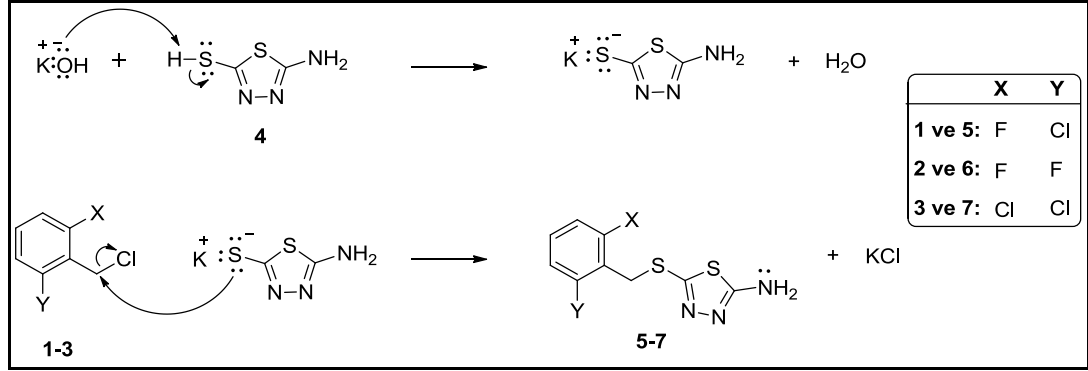
Sentezlenen bileşiklerin; yapılarındaki fonksiyonel grupları belirlemek için FT-IR spektrumu, yapılarındaki proton sayılarını, etkileşimlerini ve kimyasal kaymalarını belirlemek için ¹H NMR spektrumu, yapılarındaki karbonları belirlemek için ¹³C NMR spektrumu, yapılarındaki C, H ve N yüzdelelerini belirlemek için elementel analiz, molekül ağırlıklarını belirlemek için kütle spektroskopisi teknikleri kullanılmış ve son olarak da tekli kristallerini elde ettiğimiz bazı bileşiklerin (**9b**, **9c**, **9e** ve **9g**) X ışını analiz tekniği sayesinde yapıları kanıtlanmıştır. Elde edilen analiz sonuçları deneysel kısımda (Bölüm 3) ve ilgili spektrumlar da Ek Açıklamalar kısmında ayrıntılı olarak verilmiştir.



Şekil 4.1 İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin ve Mannich bazlarının sentez şeması.

Çalışmanın ilk bölümünde **5-7** nolu başlangıç bileşikleri olan 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlendi. Bu bileşikler (**5-7**), **4** nolu bileşiğin KOH ile susuz etanol içerisinde sırasıyla 2-kloro-6-florobenzilchlorür (**1**), 2,6-diflorobenzilchlorür (**2**) ve 2,6-diklorobenzilchlorür (**3**) ile olan SN₂ tipi nükleofilik yer değiştirme

reaksiyonlarından literatürde belirtilen şekilde ve yüksek verimlerle (% 85 - % 89) elde edildi [36,37]. **5-7** Nolu bileşiklerin oluşumuna ait önerilen reaksiyon mekanizması Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. **5-7** Nolu bileşiklerin sentezi için reaksiyon mekanizması.

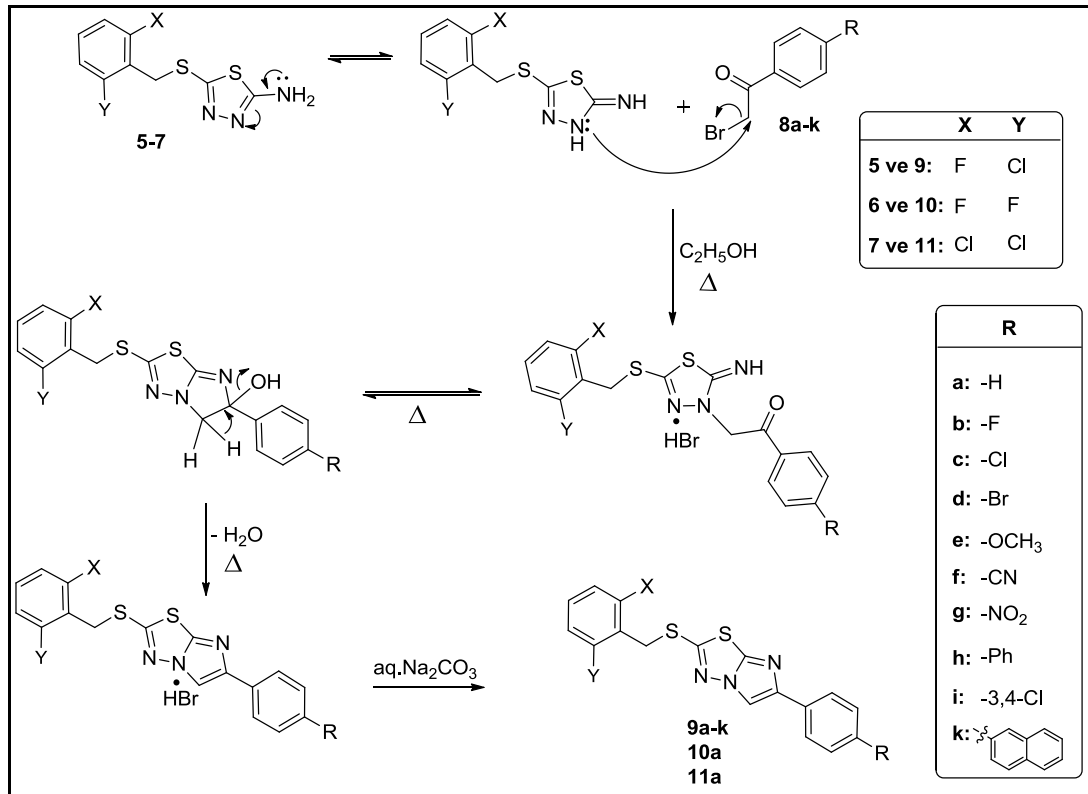
(**5-7**) Nolu bileşiklerinin FT-IR spektrumlarında 1,3,4-tiyadiazol halkasının 2- pozisyonundaki -NH₂ grubuna karşılık gelen iki ayrı band (simetrik ve asimetrik gerilme bantları) 3272-3067 cm⁻¹’de görüldü. Yine **5-7** nolu bileşiklerde 1,3,4-tiyadiazol halkasındaki -C=N- grubu gerilme bantları 1648-1616 cm⁻¹’de gözlemlendi.

5-7 Nolu bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarında ise -NH₂ grubu proton sinyalleri 7.40 ve 7.39 ppm’de 2 protona karşılık bir singlet olarak belirlendi. Yapılan proton-döteryum değişimi sonucu bu bileşiklerin (**5-7**) 7.40 ve 7.39 ppm’de bulunan piklerin kaybolması, bu piklerin -NH₂ grubuna ait proton piklerinin olduğunu desteklemektedir. Yine 1,3,4-tiyadiazol halkasının 5-pozisyonundaki fenil gruplarından halkaya bağlanan metilen (-CH₂) protonları, kükürt atomunun elektronegatifliği sayesinde 4.42-4.21 ppm aralığında 2 protona karşılık bir singlet olarak gözlemlendi.

¹³C NMR spektrumu ile de bu bileşiklerin (**5-7**) yapıları desteklendi. Bu bileşiklerdeki 1,3,4-tiyadiazol halkasının C-2 karbon sinyalleri sırasıyla 147.68, 147.81 ve 147.62 ppm’ de gözlenirken, C-5 karbonuna ait sinyaller ise sırasıyla 171.71, 171.60 ve 171.76 ppm’de görüldü. ¹³C NMR spektrumlarındaki bu rezonans değerleri literatürdeki benzer çalışmalar ile büyük bir uyum içerisinde olduğu

görülmektedir [35,36]. Bu bileşiklerin ^{13}C NMR datalarına ait diğer spektral veriler önerilen bileşikleri bütünüyle desteklemektedir [38].

Sentez çalışmamızın ikinci kısmında ise hedef bileşiklerin ilki olan, imidazol ve tiyadiazol halkalarını birlikte içeren **9a-k**, **10a** ve **11a** nolu 2,6-disüstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşikleri, **5-7** nolu başlangıç bileşiklerin susuz etanol içerisinde 2-bromoasetofenon türevleriyle (**8a-k**) olan reaksiyonlarından % 61 ile % 74 arası değişen verimlerle elde edildi. Bu bileşiklerin oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizması Şekil 4.3' de verilmiştir.



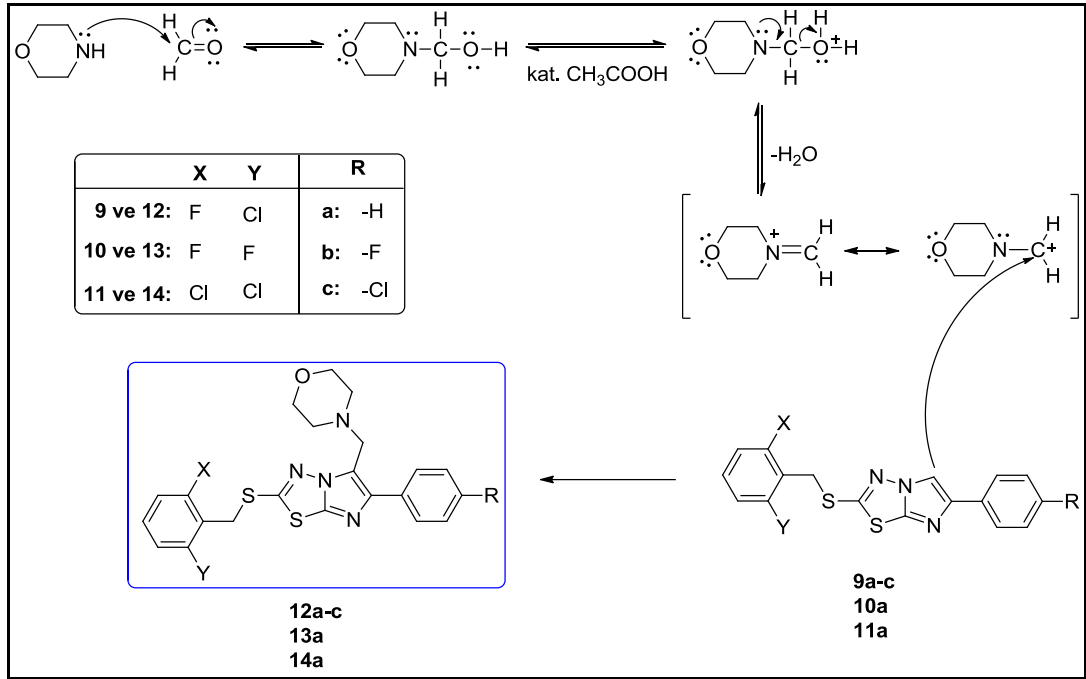
Şekil 4.3. **9a-k**, **10a** ve **11a** Nolu bileşiklerin sentezi için reaksiyon mekanizması.

Çalışmanın ilk hedef bileşiklerinin (**9a-k**, **10a** ve **11a**) FT-IR spektrumları incelediğinde, bu bileşiklerin sentezinde kullanılan başlangıç bileşiklerindeki (**5-7**) $3272\text{-}3067\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen $-\text{NH}_2$ grubu simetrik ve asimetrik absorpsiyon bantlarının kaybolması hedef bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıtı göstermektedir.

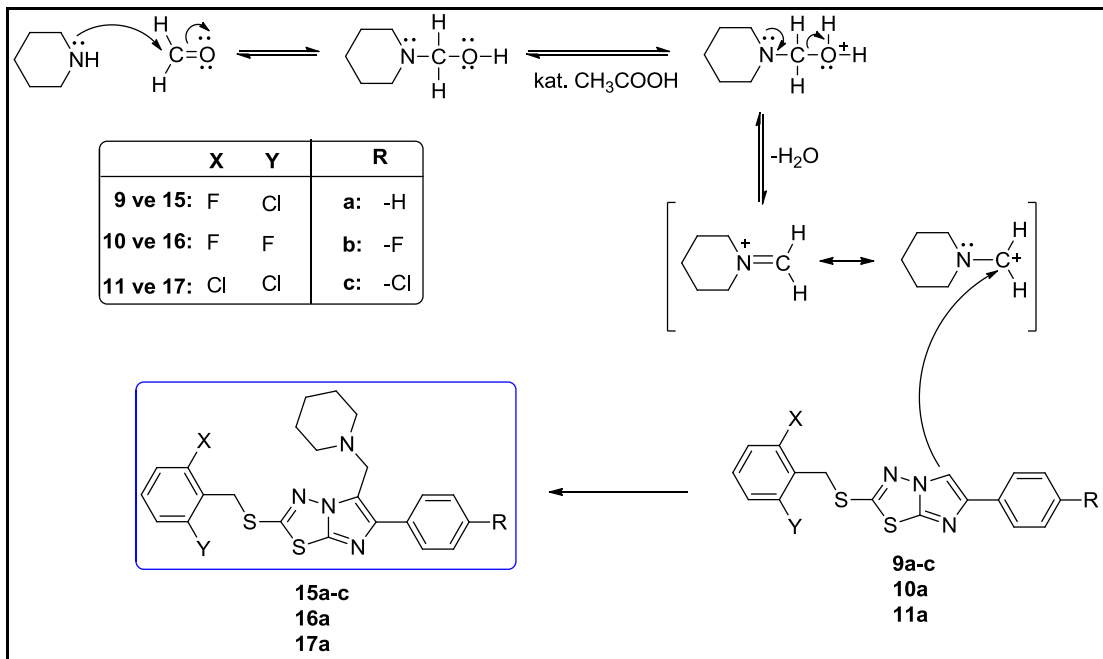
Ayrıca bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında, başlangıç bileşiklerinde (**5-7**) 7.40 ve 7.39 ppm aralığında bulunan 2 protonluk $-\text{NH}_2$ grubuna ait sinyaller kayboldu. Bunun yerine bu bileşiklerde (**9a-k**, **10a** ve **11a**) C5-H sinyallerini ifade eden ve 8.96-8.56 ppm aralığındaki 1 protonluk bir singletin gözlenmesi, ilk hedef bileşiklerinin oluştuğuna dair ^1H NMR spektrumlarında en önemli kanıt sağlamaktadır. Bu durum literatürdeki verilerle paralellik göstermektedir [35-38]. Bileşiklerin tüm ^1H NMR spektrum verileri 3. Bölüm olan deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Yine bu bileşiklerin (**9a-k**, **10a** ve **11a**) ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde; imidazol halkasının oluştuğunu gösteren ve imidazoldeki C5 ve C6 karbonlarını temsil eden önemli bir kanıt ise sırasıyla 120.72-109.89 ppm ve 146.64-145.68 ppm aralığında ortaya çıkan sinyallerdir. İlk hedef bileşiklere ait diğer tüm spektral veriler deneysel kısımda (Bölüm 3) ayrıntılı olarak sunulmuştur.

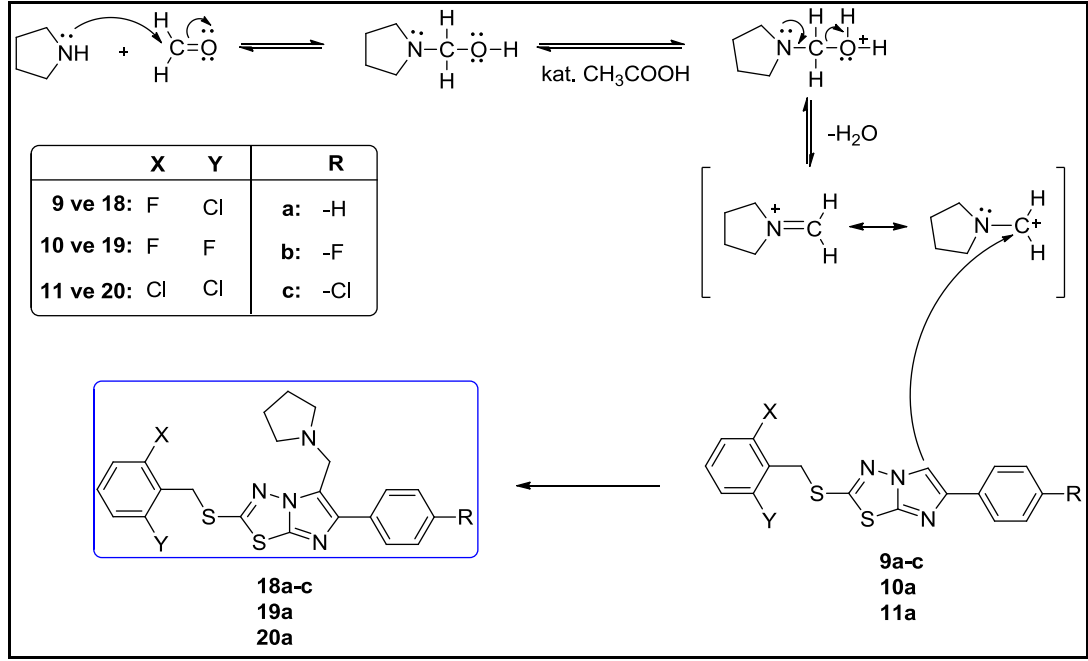
Çalışmanın üçüncü bölümünde ise diğer hedef bileşikler olan 2,5,6-trisüstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (**12a-c**, **13a**, **14a**, **15a-c**, **16a**, **17a**, **18a-c**, **19a** ve **20a**) sentezi gerçekleştirildi. Bir Mannich bazı tepkimesi olan bu reaksiyon; **9a-c**, **10a** ve **11a** nolu bileşiklerin, metanol içerisindeki formalin ve glasiyal asetik asit eşliğinde sırasıyla morfolin, piperidin ve pirolidin ile olan reaksiyonlarından orta-iyi verimlerle (% 53 - % 64) gerçekleştirildi. Morfolin, piperidin ve pirolidin halkaları içeren bu hedef bileşiklerin oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizmaları sırasıyla Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'de verilmiştir.



Şekil 4.4. **12a-c**, **13a** ve **14a** Nolu Mannich bazı bileşiklerinin morfolin üzerinden oluşum mekanizması.



Şekil 4.5. **15a-c**, **16a** ve **17a** Nolu Mannich bazı bileşiklerinin piperidin üzerinden oluşum mekanizması.



Şekil 4.6. **18a-c**, **19a** ve **20a** nolu Mannich bazı bileşiklerinin pirolidin üzerinden oluşum mekanizması.

Çalışmanın üçüncü ve son aşamasında sentezlenen bu Mannich bazlarının (**12a-c**, **13a**, **14a**, **15a-c**, **16a**, **17a**, **18a-c**, **19a** ve **20a**) FT-IR spektrumları incelendiğinde, bu bileşiklerin sentezinde kullanılan başlangıç bileşiklerinin (**9a-c**, **10a** ve **11a**) FT-IR spektrumlarına beklendiği gibi benzer aromatik ve alifatik absorpsiyon pikleri (-CH, -C=C- ve -C=N-) gözlemlendi. Elde edilen tüm spektral veriler deneysel kısımda (Bölüm 3) ayrıntılı olarak verilmiştir.

Yine bu Mannich bazı bileşiklerinin (**12a-c**, **13a**, **14a**, **15a-c**, **16a**, **17a**, **18a-c**, **19a** ve **20a**) ¹H NMR spektrumlarında, başlangıç bileşikleri olan 2,6-disübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (**9a-c**, **10a** ve **11a**) C5-H sinyallerini ifade eden ve 8.72-8.67 ppm aralığında 1 protonluk bir singlet kayboldu. Bunun yerine 4.02-3.73 ppm aralığında morfolin, piperidin ve pirolidin halkasını imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerindeki C-5 karbonuna bağlayan 2-protonluk -NCH₂- proton piklerinin bir singlet olarak gözlemlenmesi, son hedef bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıtı oluşturmaktadır.

Ayrıca bu bileşiklerde (**12a-c**, **13a** ve **14a**), başlangıç bileşiklerinden farklı olarak halkaya imidazol üzerindeki C-5 karbonundan bağlanan morfolin halkasının

protonları; 2.53-2.38 ppm aralığında 4 protona ve 3.70-3.54 ppm aralığında yine 4 protona karşılık gelen birer singlet olarak gözlenmiştir.

Aynı şekilde **15a-c**, **16a** ve **17a** nolu bileşiklerde imidazol üzerindeki C-5 karbonuna bağlanan piperidin halkasının protonları; 1.45-1.26 ppm aralığında 2 protona karşılık gelen birer dublet, 1.58-1.45 ppm aralığında 4 protona karşılık gelen birer pik ve 2.47-2.34 ppm aralığında 4 protona karşılık gelen birer singlet olarak belirlenmiştir.

Son olarak da **18a-c**, **19a** ve **20a** nolu bileşiklerdeki imidazol üzerindeki C-5 karbonuna bağlanan pirolidin halkasının protonları ise; 1.79-1.66 ppm ve 2.58-2.44 ppm aralığında 4'er protonluk bir singlet olarak gözlenmiştir. Bu durum literatürdeki verilerle paralellik göstermektedir [14,20]. Hedef bileşiklerin tüm ¹H NMR spektrum verileri deneysel kısımda (Bölüm 3) ayrıntılı olarak verilmiştir.

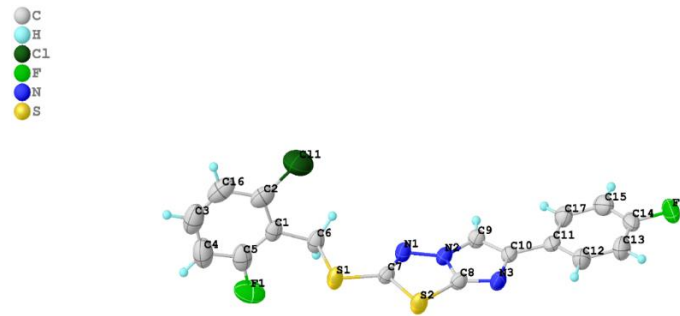
(**12a-c**, **13a**, **14a**, **15a-c**, **16a**, **17a**, **18a-c**, **19a** ve **20a**) Nolu Mannich bazı bileşiklerinin ¹³C NMR spektrumlarına bakıldığında; önemli bir kanıt niteliği taşıyan ve halka oluşumunu gösteren imidazol halkasındaki C-5 ve C-6 karbonları 120.72-109.89 ppm ve 146.64-145.68 ppm aralığında görüldü. Ayrıca bu bileşiklerdeki morfolin, piperidin ve pirolidin halkasını imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerindeki C-5 karbonuna bağlayan -NCH₂- karbon sinyalleri 51.74-47.95 ppm aralığında belirlenmiştir. Mannich bazı türevlerinde (**12a-c**, **13a**, **14a**, **15a-c**, **16a**, **17a**, **18a-c**, **19a** ve **20a**) imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerini 2 pozisyonundan fenil grubuna bağlayan -SCH₂- metilen karbon sinyalleri 35.84-27.05 ppm aralığında belirlendi. Bu bileşiklerde (**12a-c**, **13a** ve **14a**) halkaya C-5 karbonundan bağlanan morfolin halkasındaki azota bağlı metilen karbon (-NCH₂CH₂O-) pikleri 53.16-52.94 ppm aralığında, oksijene bağlı metilen karbon (-NCH₂CH₂O-) pikleri 66.99-66.58 ppm aralığında gözlenmiştir. Aynı şekilde **15a-c**, **16a** ve **17a** nolu bileşiklerdeki piperidin halkasındaki -NCH₂CH₂CH₂- azota bağlı metilen karbon pikleri azotun elektronegatif özelliğinden dolayı 54.09-53.76 ppm aralığında, -NCH₂CH₂CH₂- metilen karbon pikleri 27.04-25.92 ppm aralığında ve NCH₂CH₂CH₂- metilen karbon pikleri 24.19-23.82 ppm aralığında gözlenmiştir. **18a-c**, **19a** ve **20a** Nolu bileşiklerde imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerindeki C-5 karbonuna bağlanan pirolidin halkasında ise azota bağlı metilen karbonu (-NCH₂CH₂-) pikleri 53.88-53.61

ppm aralığında ve $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-}$ karbon pikleri 23.66-23.54 ppm aralığında belirlenmiştir. Bileşiklere ait diğer ^{13}C NMR dataları Bölüm 3’de detaylı bir şekilde sunulmuştur.

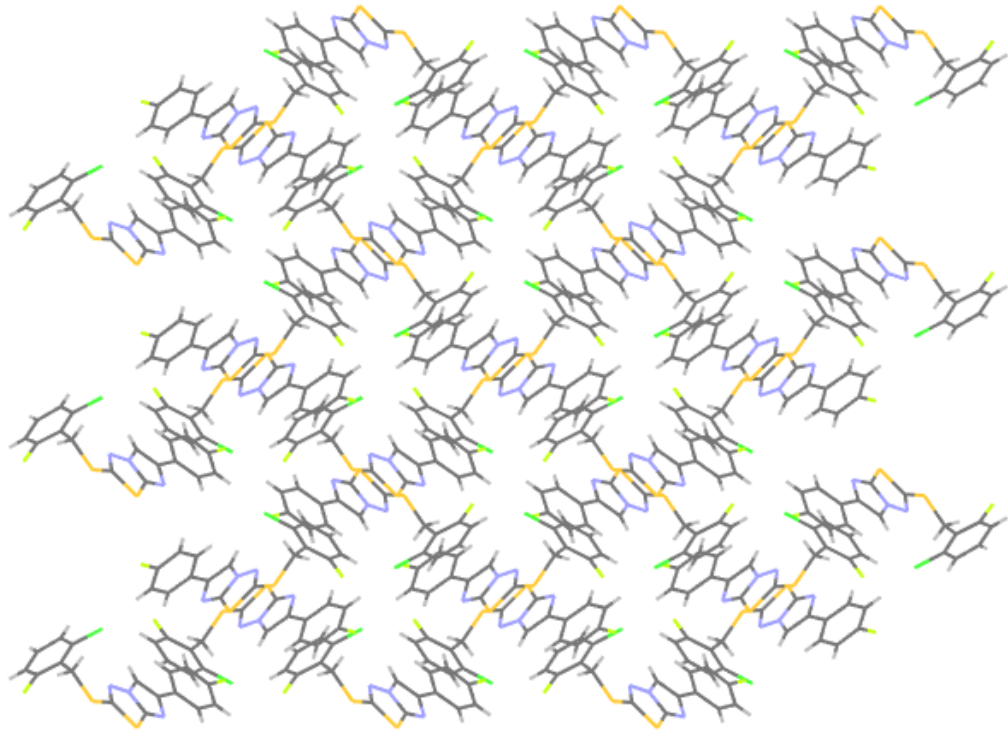
Sentezlenen tüm maddeler katı formda elde edilmiştir. Bu orijinal bileşiklerin FT-IR spektrumları ATR ile alınmıştır. Elde edilen bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarının bir bölümü DMSO-d_6 ’da diğer bir bölümü ise CDCl_3 ’de çekilmiştir. ^1H NMR spektrumlarında, DMSO-d_6 ’dan kaynaklanan metil pikleri 2.50-2.60 ppm’de, su pikleri ise 3.20-3.40 ppm aralığında gözlenmiştir. Yine CDCl_3 ’dan ileri gelen proton pikleri 7.30-7.20 ppm civarında, su pikleri ise 1.70-1.60 ppm aralığında gözlenmiştir.

Ayrıca sentezlenen tüm bileşiklerin kütle spektrumları da moleküler iyon pikleri ile desteklendi ve beklenen şekilde gözlendi. Kütle spektrumu sonuçları deneysel kısımda (Bölüm 3) ayrıntılı olarak verilmiştir. Ek açıklamalar kısmında ise elde edilen bileşiklere ait tüm spektrumlar verilmiştir.

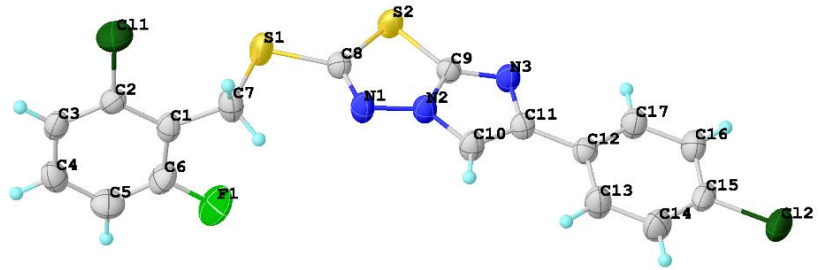
Son olarak da sentezlenen bileşiklerden **9b**, **9c**, **9e** ve **9g** nolu bileşiklerinin tekli (single) kristalleri elde edilmiş ve yapıları X ışını analizi ile tespit edilmiştir. Bileşiklerin (**9b**, **9c**, **9e** ve **9g**) kristal yapıları Şekil 4.7-4.14’de gösterilmektedir [39-41].



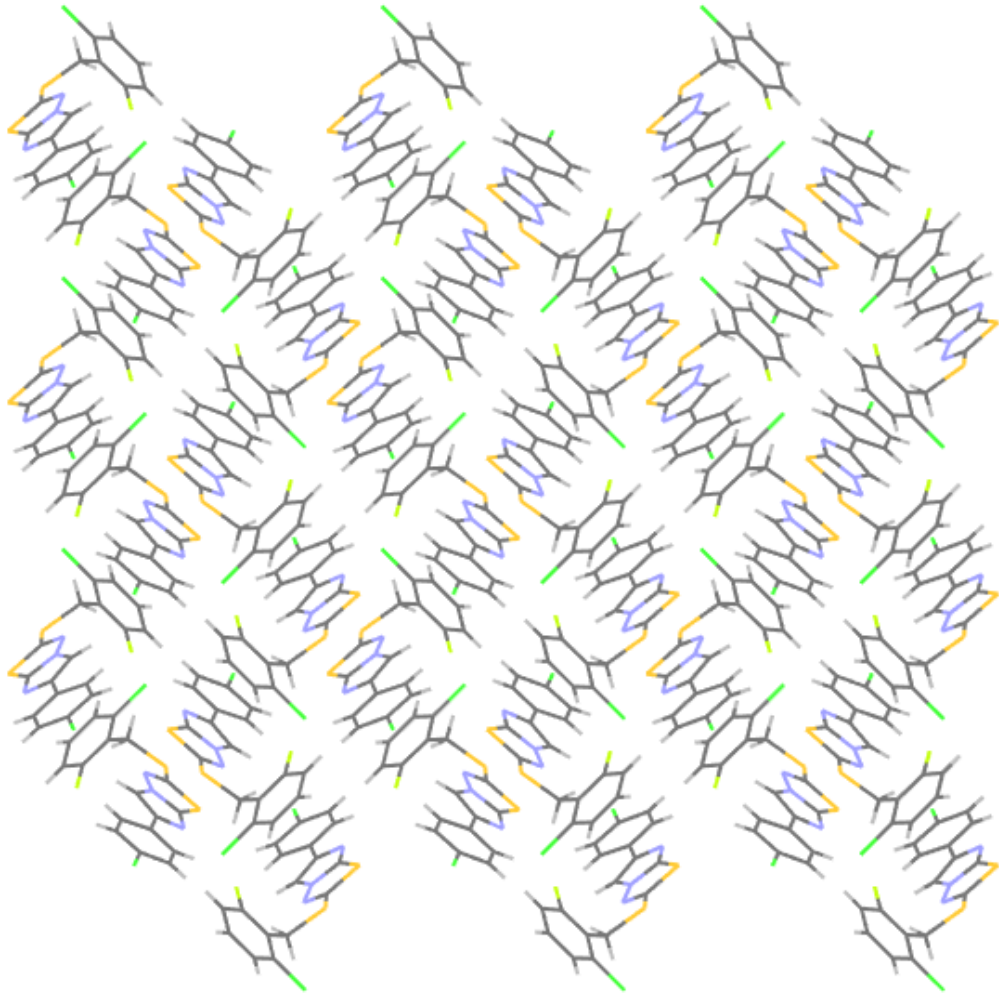
Şekil 4.7 (**9b**) Kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.



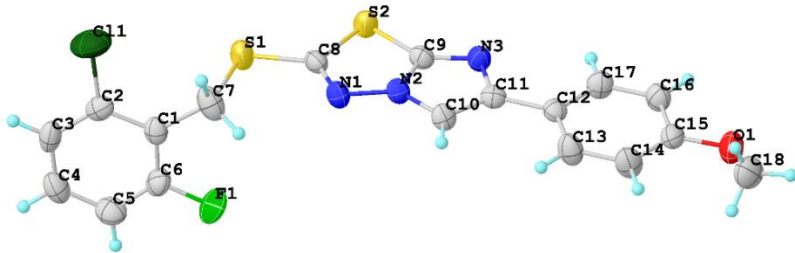
Şekil 4.8 (9b) Kristalinin c eksenini boyunca paketlenmesi.



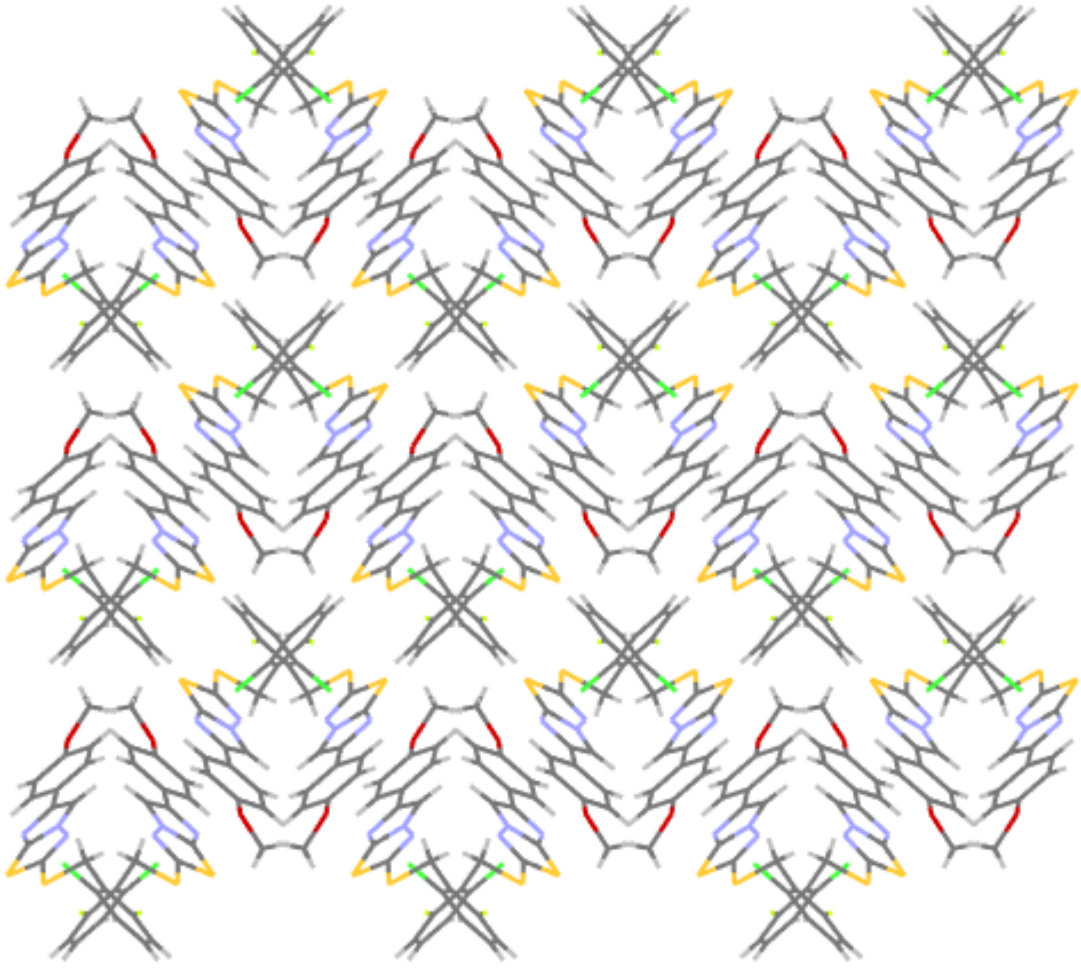
Şekil 4.9 (9c) Kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.



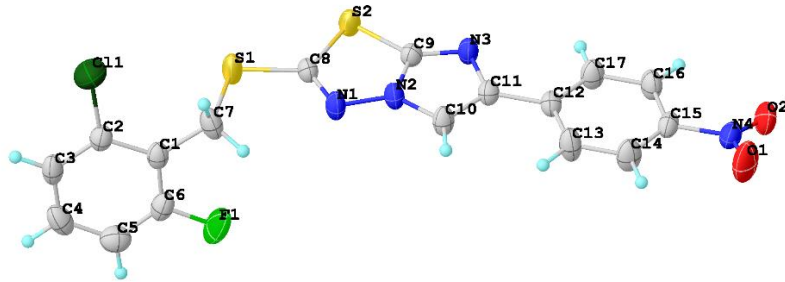
Şekil 4.10 (9c) Kristalinin c eksenini boyunca paketlenmesi.



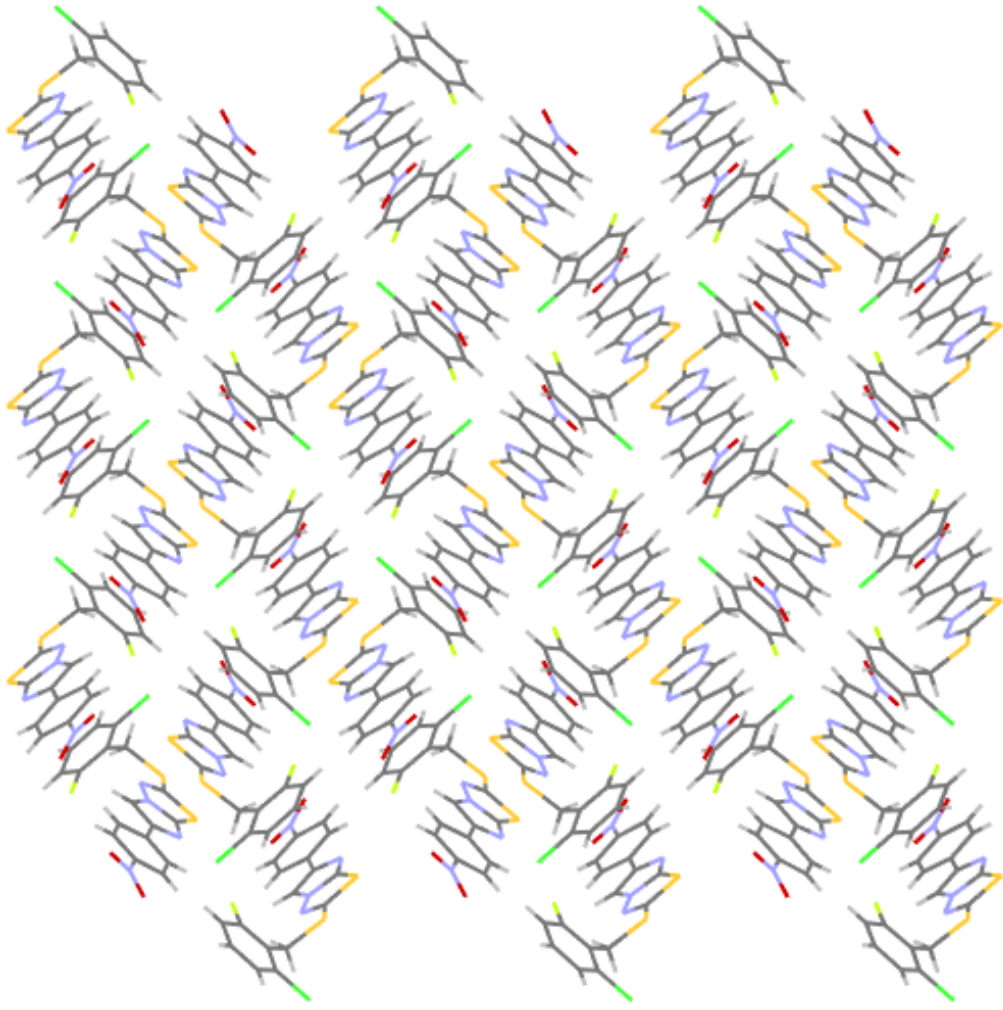
Şekil 4.11 (9e) Kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.



Şekil 4.12 (9e) Kristalinin c eksenine boyunca paketlenmesi.



Şekil 4.13 (9g) Kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.



Şekil 4.14 (9g) Kristalinin c eksenine boyunca paketlenmesi.

KAYNAKLAR

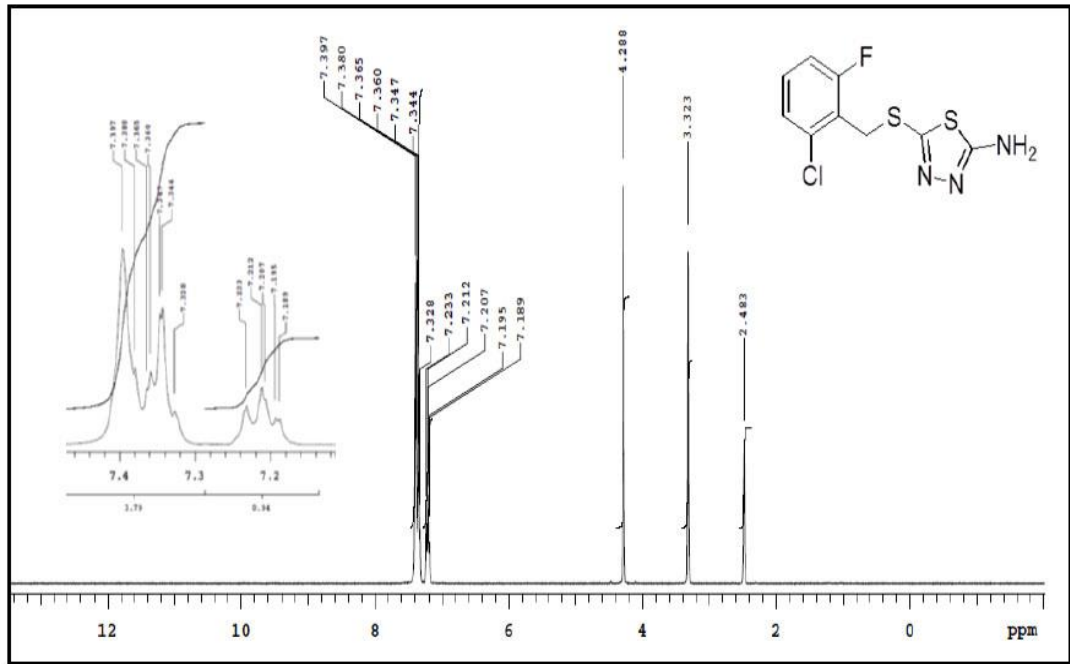
1. O'Neill, P. M., Miller, A., Bishop, L. P. D., Hindley, S., Maggs, J. L., Ward, S. A. and Park, B. K., "Synthesis, Antimalarial Activity, Biomimetic Iron(II) Chemistry, and *in Vivo* Metabolism of Novel, Potent C-10-Phenoxy Derivatives of Dihydroartemisinin", *J. Med. Chem.*, 44(1): 58-68 (2001).
2. Subramaniapillai, S. G., "Mannich reaction: A versatile and convenient approach to bioactive skeletons", *J. Chem. Sci.*, 125: 467-482. (2013).
3. Buron, F., Hiebel, M.-A., Mérour, J.-Y., Plé, K. and Routier, S., "The Chemistry of Sulfur-Containing [5,5]-Fused Ring Systems With a Bridgehead Nitrogen", *Adv. Heterocycl. Chem.*, 125: 301-356 (2018).
4. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. and Wothers, P., "Organic Chemistry", Oxford, NY: *Oxford University Press Inc.*, (pp.3298) (2012).
5. Seelam, N. and Shrivastava, S. P., "Synthesis and *in vitro* study of [1,3,4]thiadiazol-2-yl-3,3a,5,6-tetrahydro-2H-pyrazolo[3,4-d]thiazoles as antimicrobial agents", *J. Saudi Chem. Soc.*, 20(1): 33-39 (2016).
6. Abdelriheem, N. A., Mohamed, A. A. M. and Abdelhamid, A. O., "Synthesis of Some New 1,3,4-Thiadiazole, Thiazole and Pyridine Derivatives Containing 1,2,3-Triazole Moiety", *Molecules*, 22(2): 268-283 (2017).
7. Dawood, K. M. and Gomha, S. M., "Synthesis and Anti-cancer Activity of 1,3,4-Thiadiazole and 1,3-Thiazole Derivatives Having 1,3,4-Oxadiazole Moiety", *J. Heterocycl. Chem.*, 52(5): 1400-1405 (2014).
8. Serban, G., Stanasel, O., Serban, E. and Bota, S., "2-Amino-1,3,4-thiadiazole as a potential scaffold for promising antimicrobial agents", *Drug Des. Dev. Ther.*, 12: 1545-1566 (2018).
9. Romero, D. H., Heredia, V. E. T., García-Barradas, O., López, M. E. M. and Pavón, E. S., "Synthesis of Imidazole Derivatives and Their Biological Activities", *J. Chem. Biochem.*, 2(2): 45-83 (2014).
10. Verma, A., Joshi, S. and Singh, D., "Imidazole: Having Versatile Biological Activities" *J. Chem. Ny*, 2013: 1-12 (2013).
11. Kumar, M., Kumar, D. and Raj, V., "Studies on Imidazole and Its Derivatives with Particular Emphasis on Their Chemical/biological Applications as Bioactive Molecules/Intermediated to Bioactive Molecule", *Curr. Synthetic Sys. Biol.*, 5(1): 1000135 (2017).

12. Fascio, M. L., Errea, M. I. and D'Accorso, N. B., "Imidazothiazole and related heterocyclic systems. Synthesis, chemical and biological properties", *Eur. J. Med. Chem.*, 90: 666-683 (2015).
13. Campaniço, A., Moreira, R. and Lopes, F., "Drug discovery in tuberculosis. New drug targets and antimycobacterial agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 150: 525-545 (2018).
14. Ulusoy Güzeldemirci, N. and Küçükbasmacı, Ö., "Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety", *Eur. J. Med. Chem.*, 45: 63-68 (2010).
15. Karki, S. S., Panjamurthy, K., Kumar, S., Nambiar, S., Ramareddy, S. A., Chiruvella, K. K. and Raghavan, S. C., "Synthesis and biological evaluation of novel 2-aryl-5-substituted-6-(4-fluorophenyl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as potent anticancer agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 46: 2109-2116 (2011).
16. Bhongade, B. A., Talath, S., Gadad, R. A. and Gadad, A. K., "Biological activities of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]-thiadiazole derivatives: A review", *J. Saudi Chem. Soc.*, 20: 463-475 (2016).
17. Chandrakantha, B., Isloor, A. M., Shetty, P., Fun, H. K. and Hegde, G., "Synthesis and biological evaluation of novel substituted 1,3,4-thiadiazole and 2,6-di aryl substituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4] thiadiazole derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 71: 136-323 (2014).
18. Alwan, W. S., Karpoormath, R., Palkar, M. B., Patel, H. M., Rane, R. A., Shaikh, M. S., Kajee, A. and Mlisana, K. P., "Novel imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazoles as promising antifungal agents against clinical isolate of *Cryptococcus neoformans*", *Eur. J. Med. Chem.*, 95: 514-525 (2015).
19. Ramprasad, J., Nayak, N., Dalimba, U., Yageeswari, P., Sriram, D., Peethambar, S. K., Achur, R. and Kumar, H. S. S., "Synthesis and biological evaluation of new imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-benzimidazole derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 95: 49-63 (2015).
20. Patel, H. M., Noolvi, M. N., Goyal, A. and Thippeswamy, B. S., "2,5,6-Trisubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles: Search for antihyperlipidemic agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 65: 119-133 (2013).
21. Kolavi, G., Hegde, V., Khazi, I. A. and Gadad, P., "Synthesis and evaluation of antitubercular activity of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives", *Bioorg. Med. Chem.*, 14: 3069-3080 (2006).

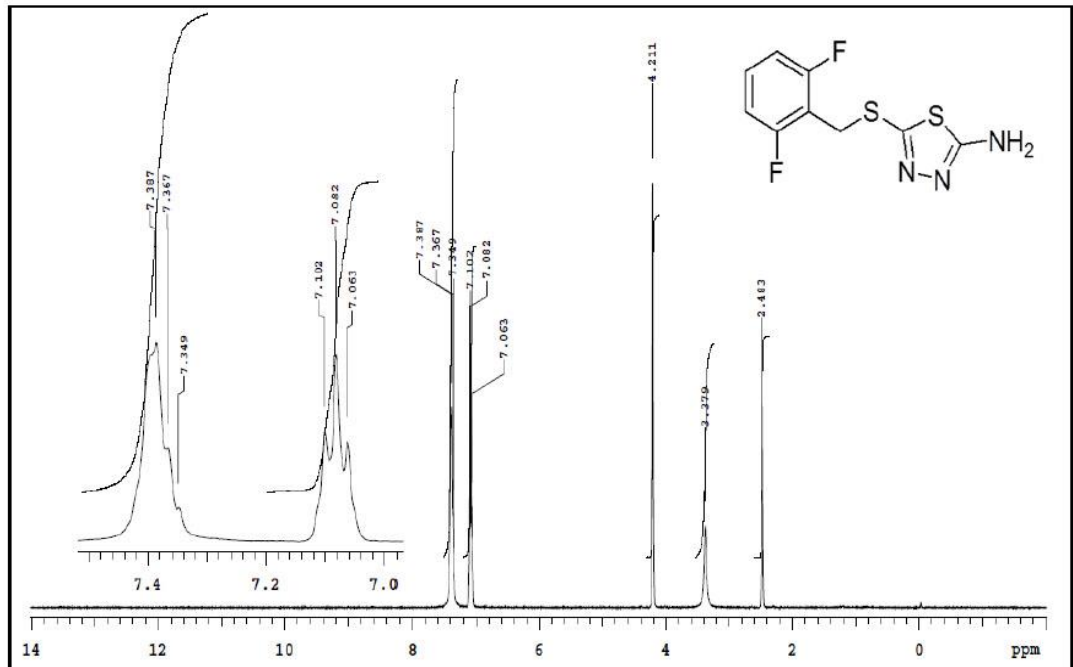
22. Karki, S. S., Panjamurthy, K., Kumar, S., Nambiar, S., Ramareddy, S. A., Chiruvella, K. K. and Raghavan, S. C., "Synthesis and biological evaluation of novel 2-aralkyl-5-substituted-6-(40-fluorophenyl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as potent anticancer agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 46: 2109-2116 (2011).
23. Terzioğlu, N., and Gürsoy, A., "Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide", *Eur. J. Med. Chem.*, 38: 781-786 (2003).
24. Patel, H. M., Noolvi, M. N., Sethi, N. S., Gadad, A. K. and Cameotra, S. S., "Synthesis and antitubercular evaluation of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives", *Arab. J. Chem.*, 10: 996-1002 (2017).
25. Khazi, I. A. M., Gadad, A. K., Lamani, R. S. and Bhongade, B. A., "Chemistry of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles", *Tetrahedron*, 67(19): 3289-3316 (2011).
26. Werbel, L. M. and Zamora, M. L., "Synthesis of fused imidazo-heterocyclic systems", *J. Heterocycl. Chem.*, 2(3): 287-290 (1965).
27. Banu, A., Vasundhara, D. E., Ravani, R. S., Khazi, I. A. M. and Begum, N. S., "Synthesis, spectroscopic and crystal structure analysis of 2-(4-fluorobenzyl)-6-(4-methoxyphenyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole and its morpholinomethyl derivative", *J. Saudi. Chem. Soc.*, 17: 211-217 (2013).
28. Patel, H. M., Sing, B., Bhardwaj, V., Palkar, M., Shaikh, M. S., Rane, R. and Karpoomath, R., "Design, synthesis and evaluation of small molecule imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles as inhibitors of transforming growth factor- β type-I receptor kinase (ALK5)", *Eur. J. Med. Chem.*, 93: 599-613 (2015).
29. Atta, K. F. M., Farahat, O. O. M., Ahmed, A. Z. A. and Marei, M. G., "Synthesis and Antibacterial Activities of Novel Imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazoles", *Molecules*, 16(7): 5496-5506 (2011).
30. Taher, A. T., Georgey, H. H. and El-Subbagh, H. I., "Novel 1,3,4-heterodiazole analogues: Synthesis and in-vitro antitumor activity", *Eur. J. Med. Chem.*, 47: 445-451 (2012).
31. Kumar, S., Gopalakrishnan, V., Hedge, M., Rana, V., Dhepe, S. S., Ramareddy, S. A., Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M., Srivastava, M., Raghavan, S. C. and Karki, S. S., "Synthesis and antiproliferative activity of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives", *Bioorg. Med. Chem., Lett.*, 24: 4682-4688 (2014).
32. Jadhav, V. B., Kulkarni, M. V., Rasal, V. P., Biradar, S. S. and Vinay, M. D., "Synthesis and anti-inflammatory evaluation of methylene bridged benzofuranyl imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles", *Eur. J. Med. Chem.*, 43: 1721-1729 (2008).

33. Alagawadi, K. R. and Alegaon, S. G., "Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation of new 2,4-Thiazolidinediones bearing imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole moiety", *Arab. J. Chem.*, 4(4): 465-472 (2011).
34. Banu, A., Vasundhara, D. E., Ravani, R. S., Khazi, I. A. M. and Begum, N. S., "Synthesis, spectroscopic and crystal structure analysis of 2-(4-fluorobenzyl)-6-(4-methoxyphenyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole and its morpholinomethyl derivative", *J. Saudi Chem. Soc.*, 17: 211-217 (2013).
35. Er, M., Ergüven, B., Tahtaci, H., Onaran, A., Karakurt, T. and Ece, A., "Synthesis, characterization, preliminary SAR and molecular docking study of some novel substituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4] thiadiazole derivatives as antifungal agents", *Med. Chem. Res.*, 26: 615-630 (2017).
36. Er, M., Özer, A., Direkel, Ş., Karakurt, T. and Tahtaci, H., "Novel substituted benzothiazole and Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]Thiadiazole derivatives: Synthesis, characterization, molecular docking study, and investigation of their in vitro antileishmanial and antibacterial activities", *J. Mol. Struct.* 1194: 284-296 (2019).
37. Tahtaci, H., Karacık, H., Ece, A., Er, M. and Şeker, M. G., "Design, Synthesis, SAR and Molecular Modeling Studies of Novel Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]Thiadiazole Derivatives as Highly Potent Antimicrobial Agents", *Mol. Inform.* 37(3): 1700083 (2018).
38. Er, M., Isildak, G., Tahtaci, H. and Karakurt, T., "Novel 2-amino-1,3,4-thiadiazoles and their acyl derivatives: Synthesis, structural characterization, molecular docking studies and comparison of experimental and computational results", *J. Mol. Struct.*, 1110: 102-113 (2016).
39. Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.* A71: 3-8 (2015).
40. Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.* C71: 3-8 (2015).
41. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J, Howard, J.A.K. & Puschmann, H. "OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program", *J. Appl. Cryst.*, 42: 339-341(2009).

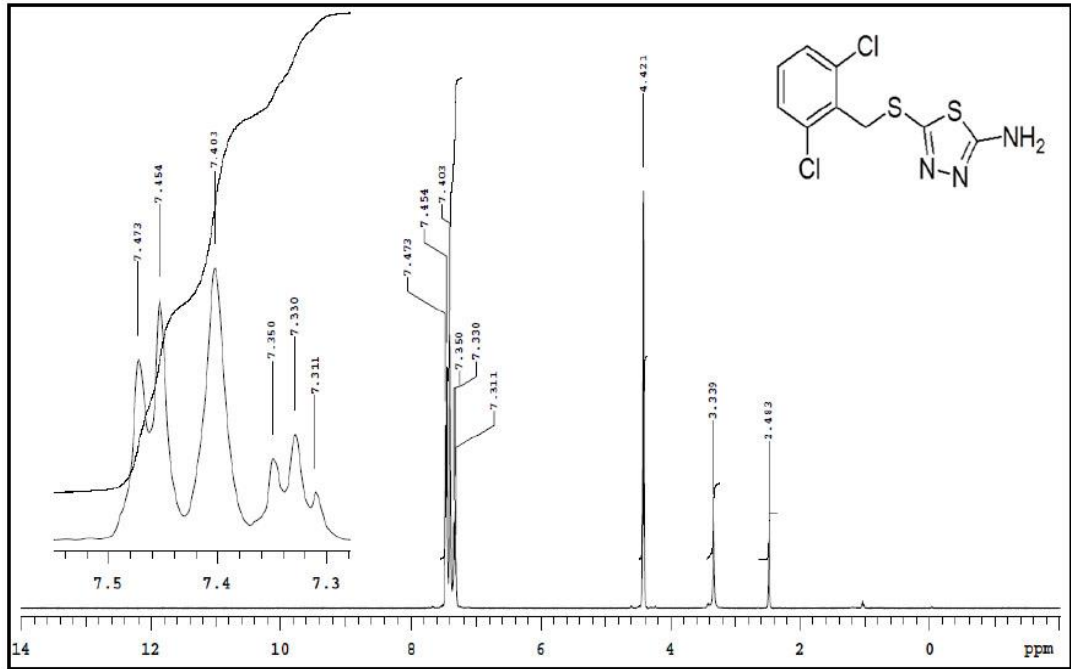
EK AÇIKLAMALAR A.
BİLEŞİKLERİN ¹H NMR SPEKTRUMLARI



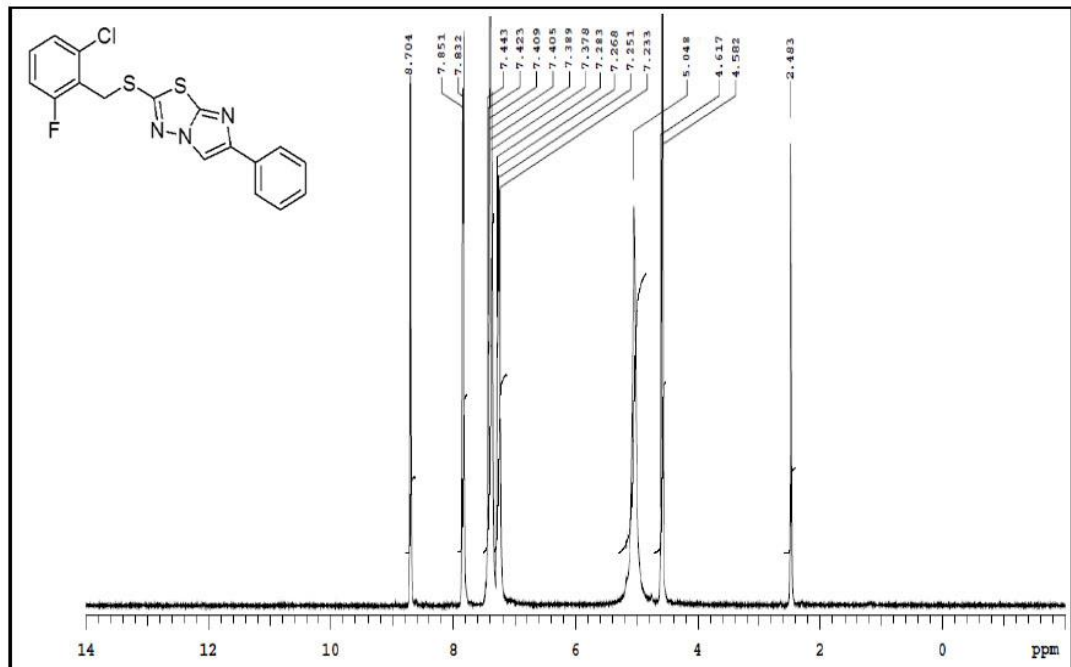
Şekil Ek A.1. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (5).



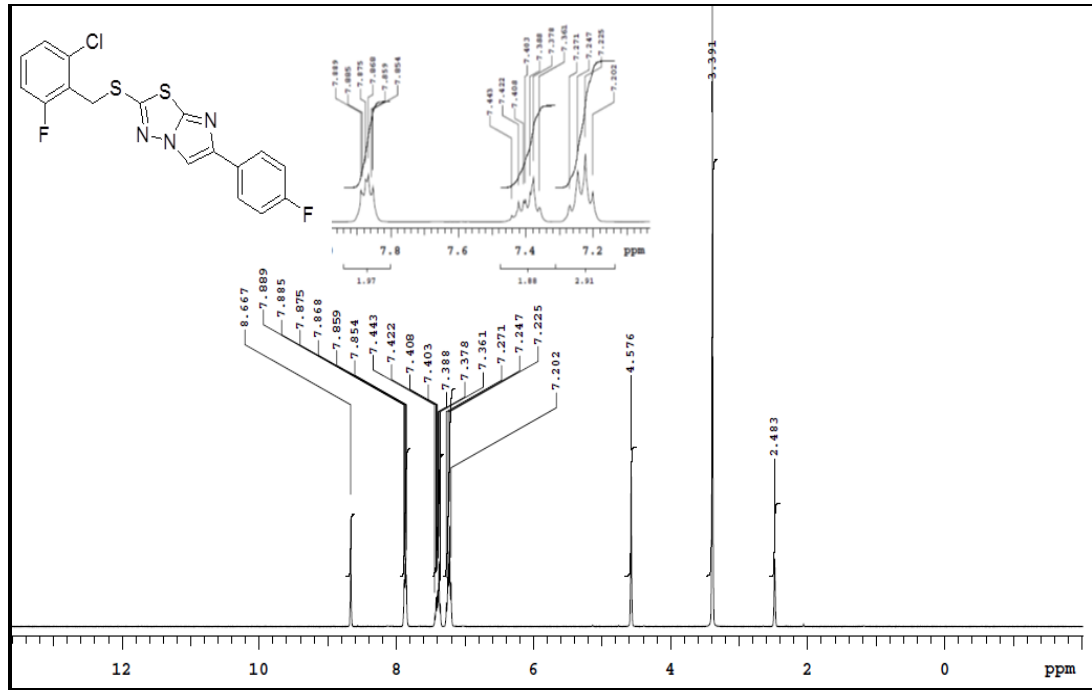
Şekil Ek A.2. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (6).



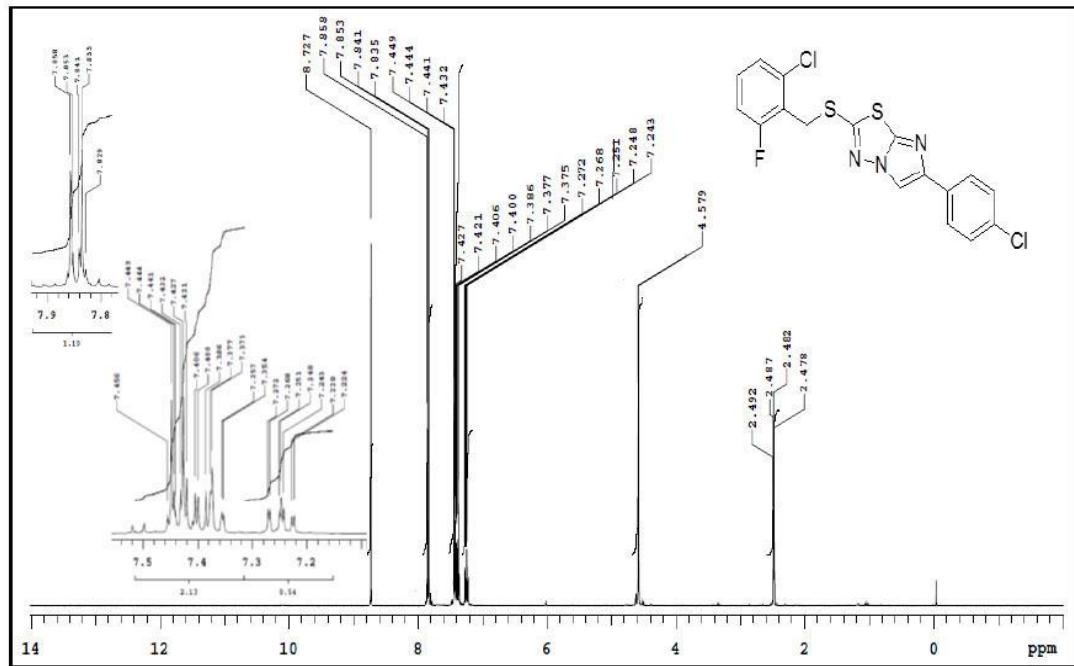
Şekil Ek A.3. $^1\text{H NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) (7).



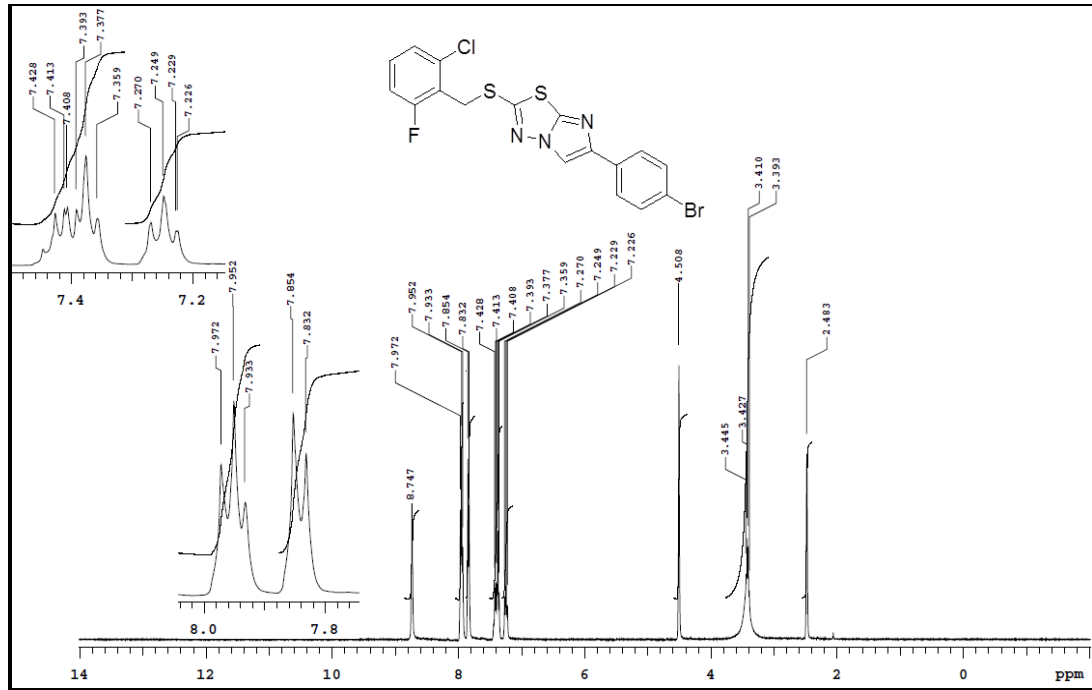
Şekil Ek A.4. $^1\text{H NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) (9a).



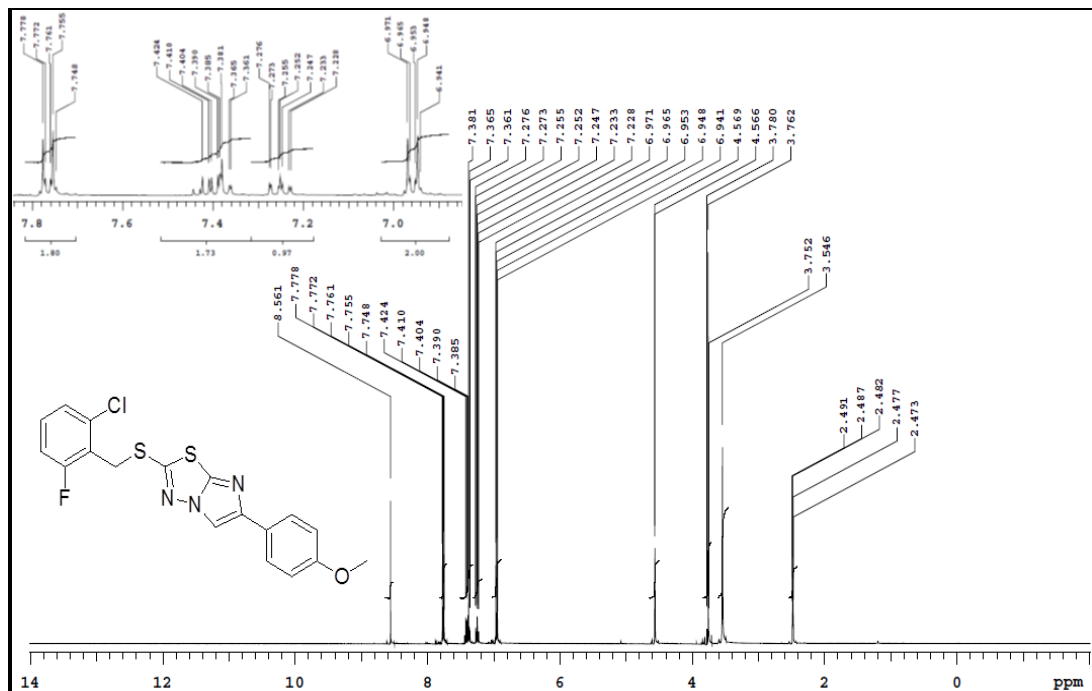
Şekil Ek A.5. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**9b**).



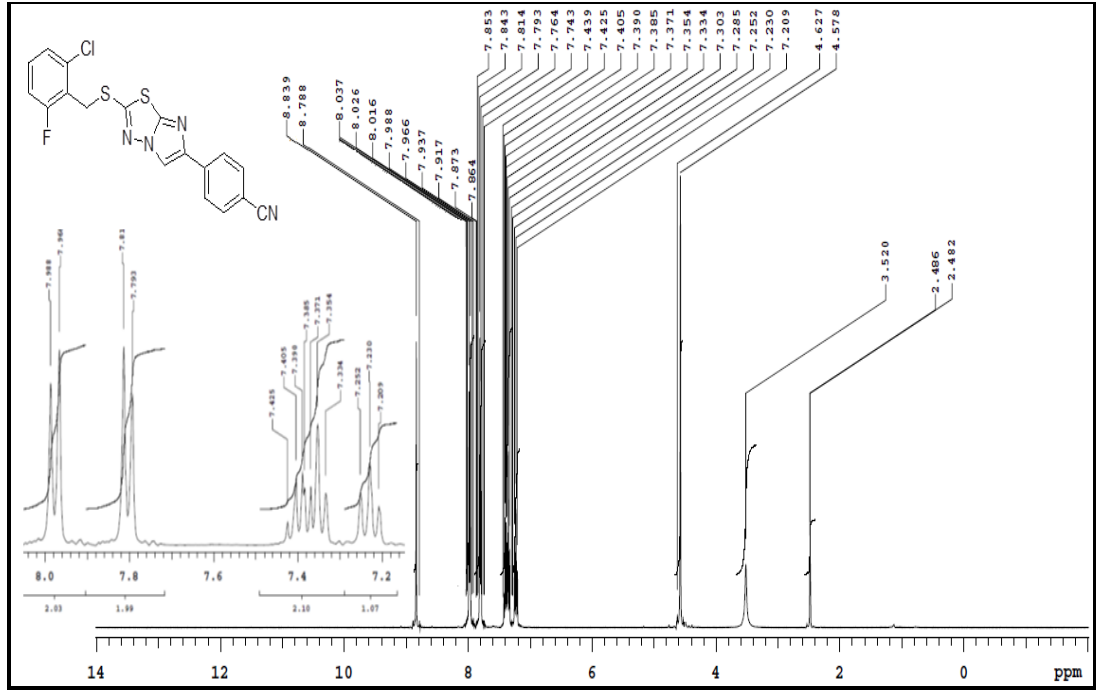
Şekil Ek A.6. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**9c**).



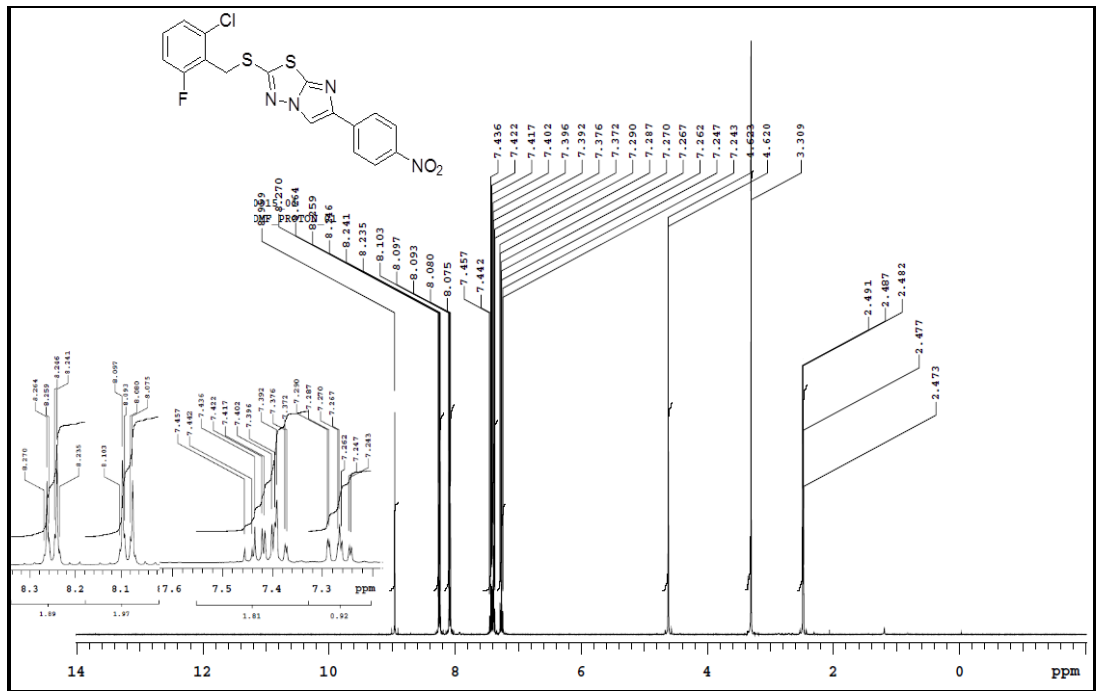
Şekil Ek A.7. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**9d**).



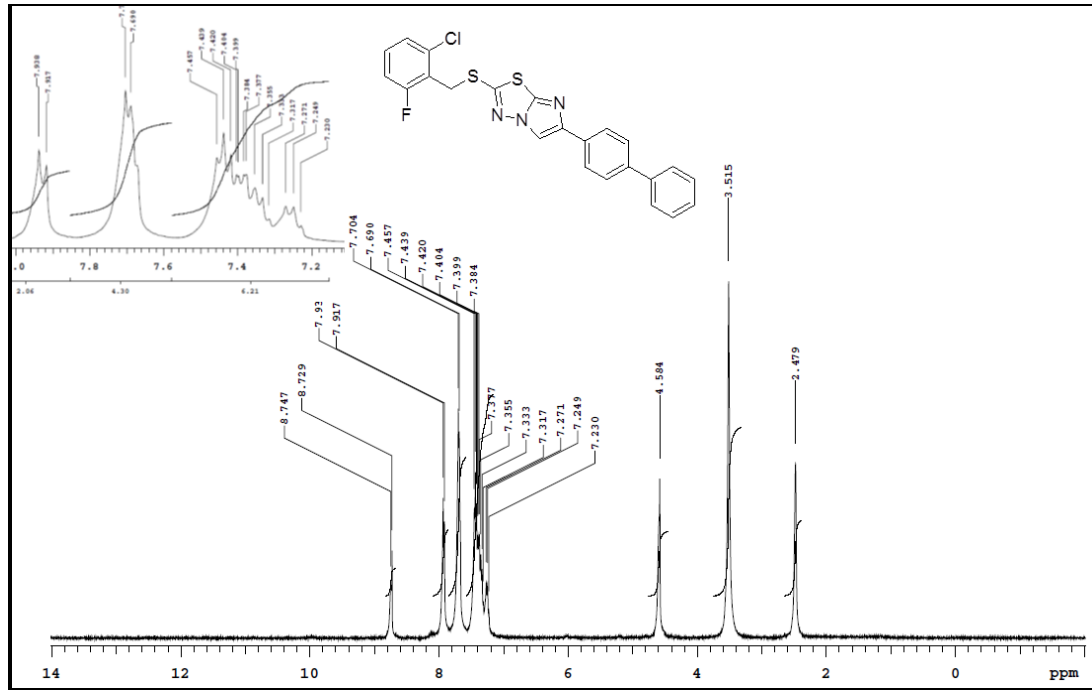
Şekil Ek A.8. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**9e**).



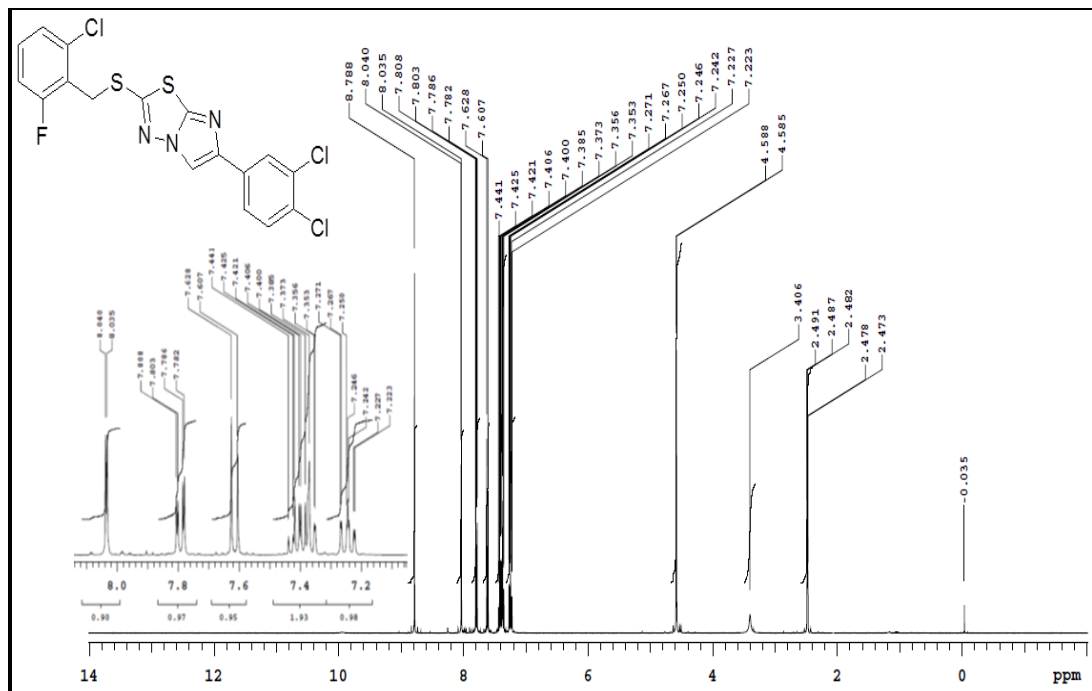
Şekil Ek A.9. ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆) (9f).



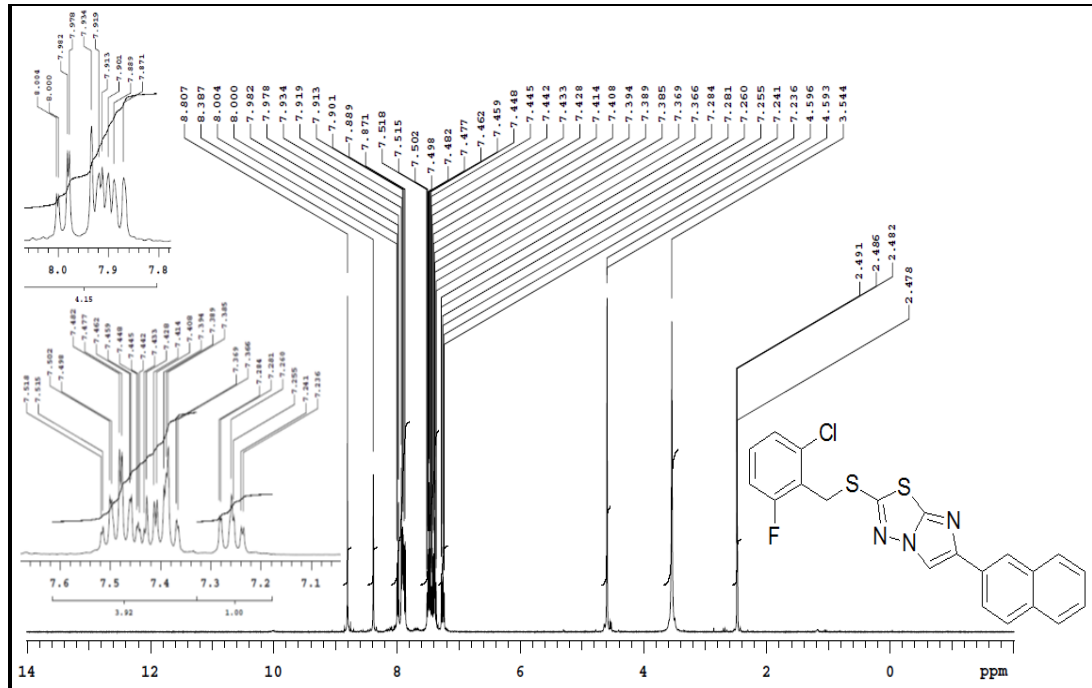
Şekil Ek A.10. ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆) (9g).



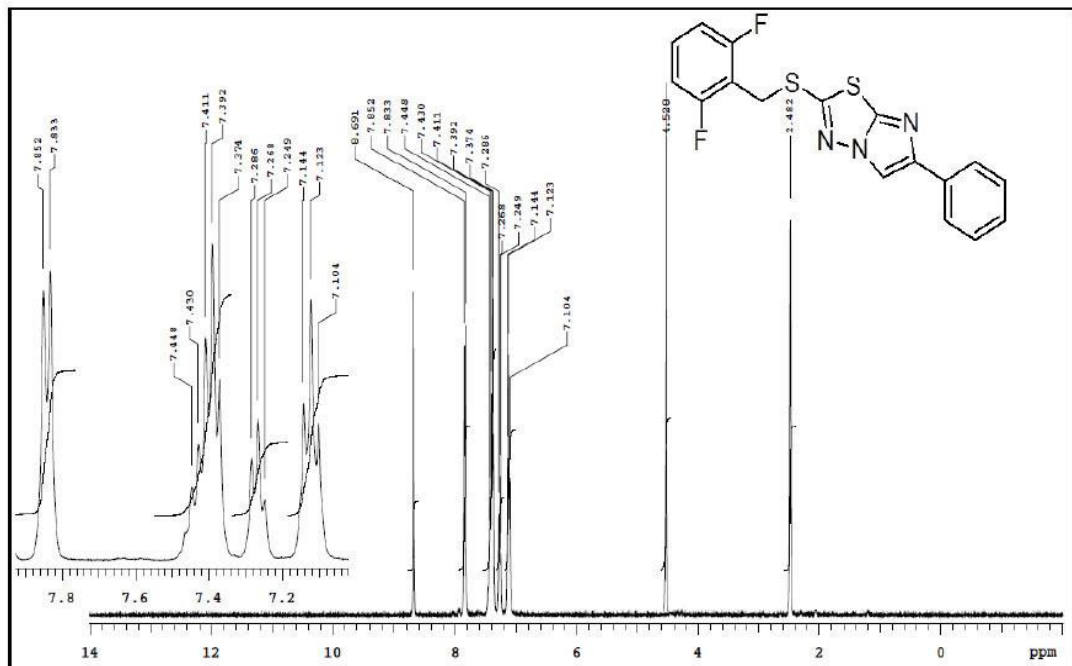
Şekil Ek A.11. ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆) (**9h**).



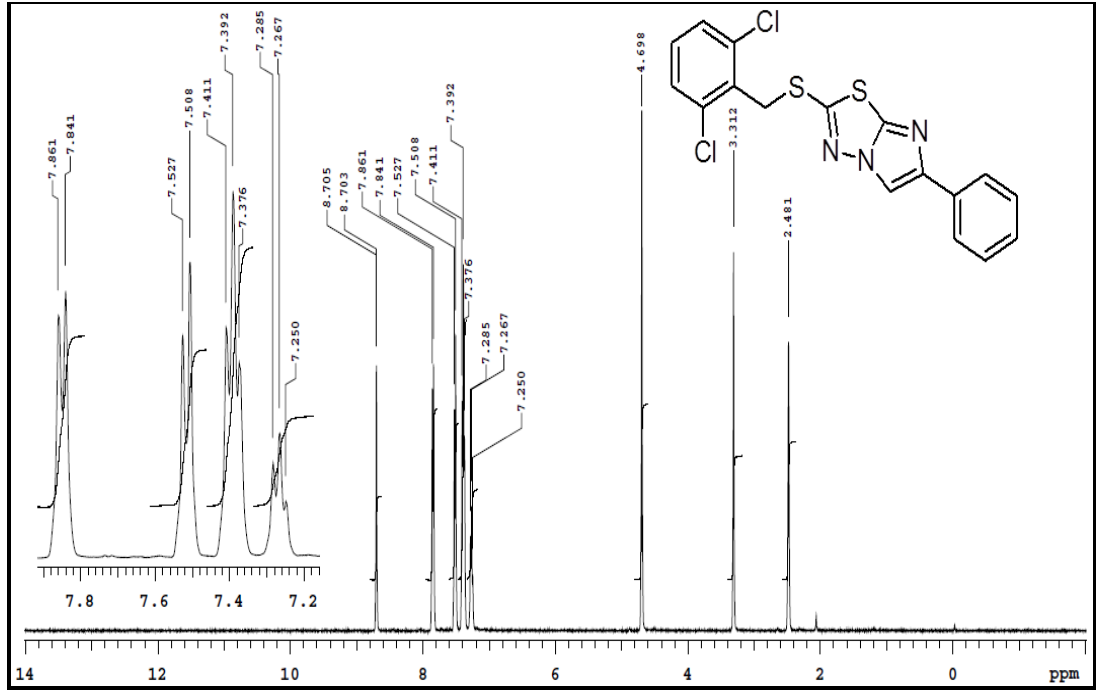
Şekil Ek A.12. ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆) (**9i**).



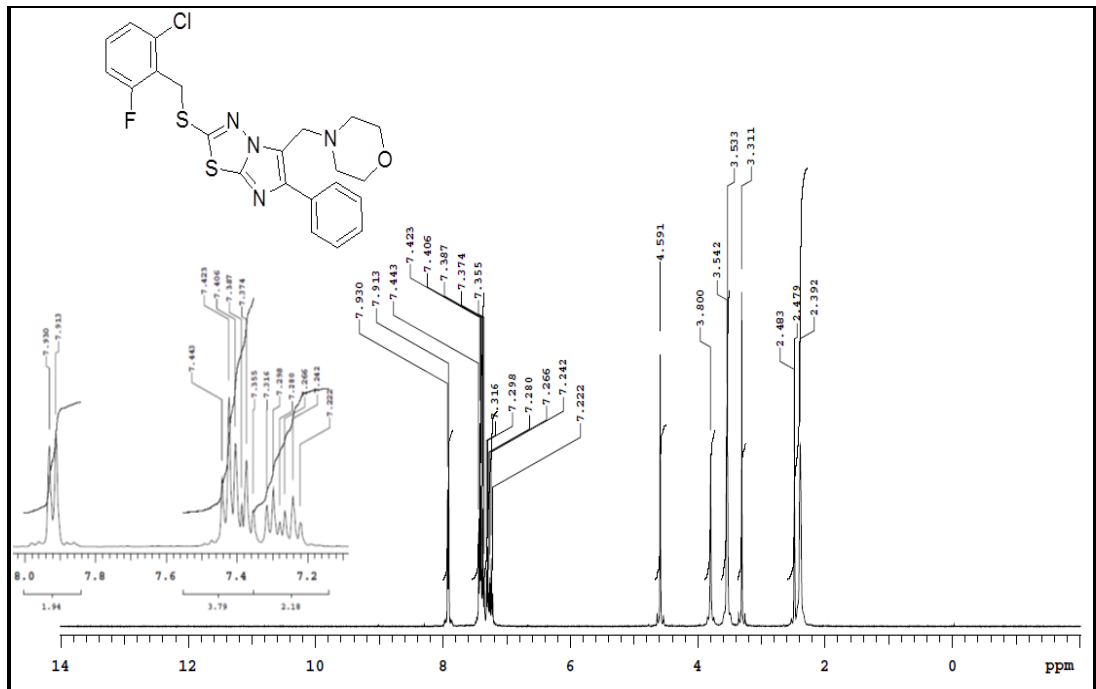
Şekil Ek A.13. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**9k**).



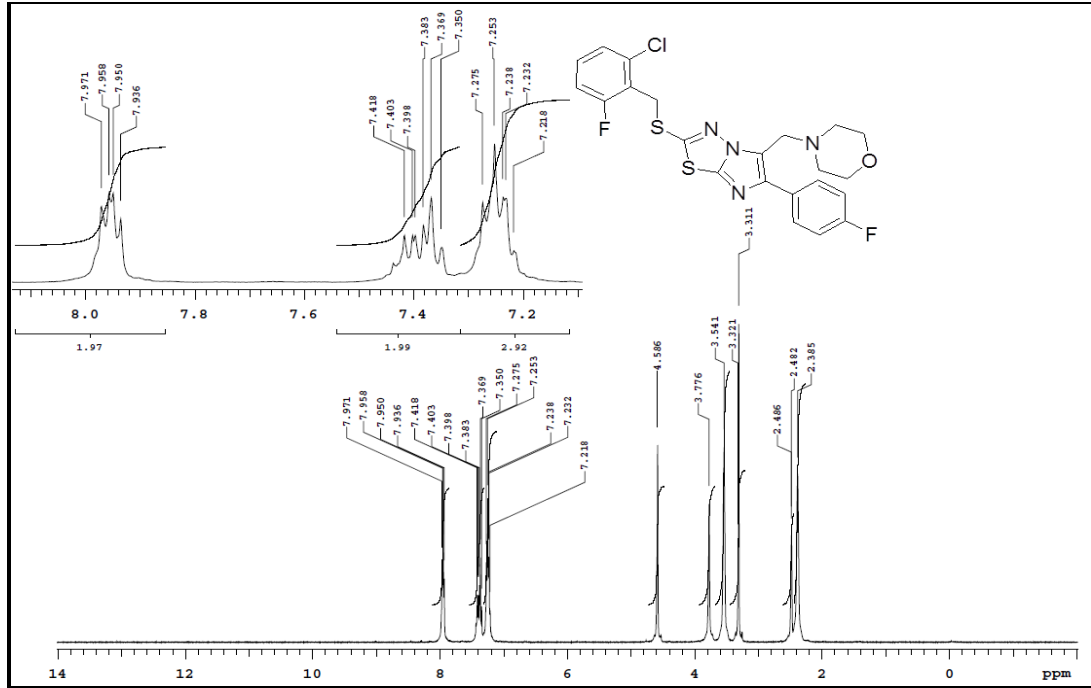
Şekil Ek A.14. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**10a**).



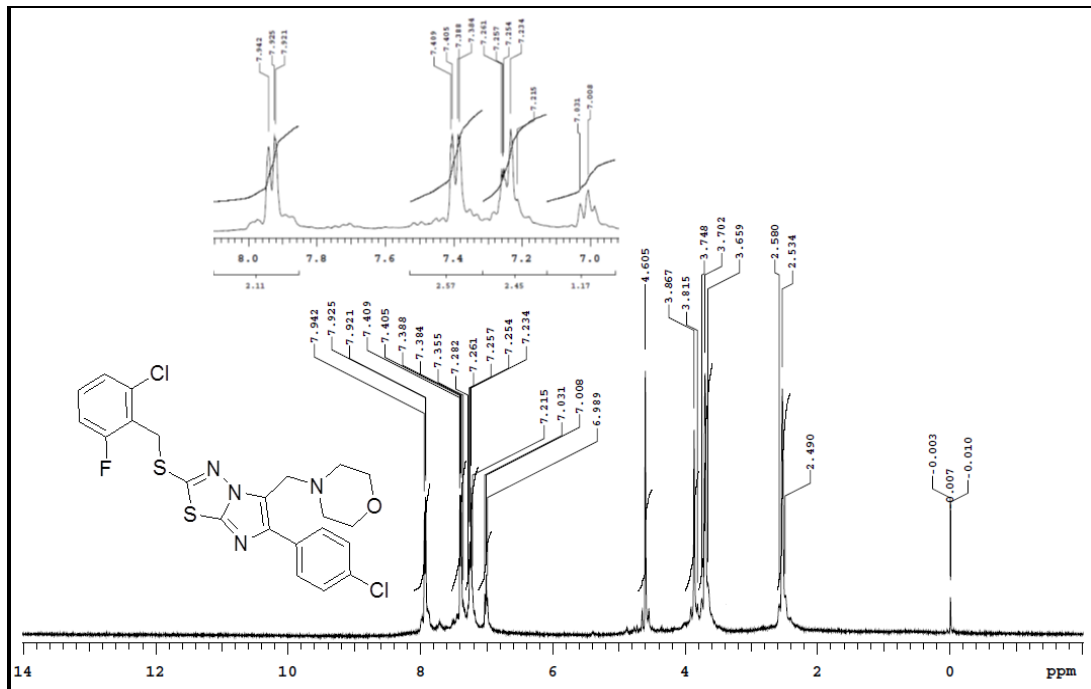
Şekil Ek A.15. ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆) (11a).



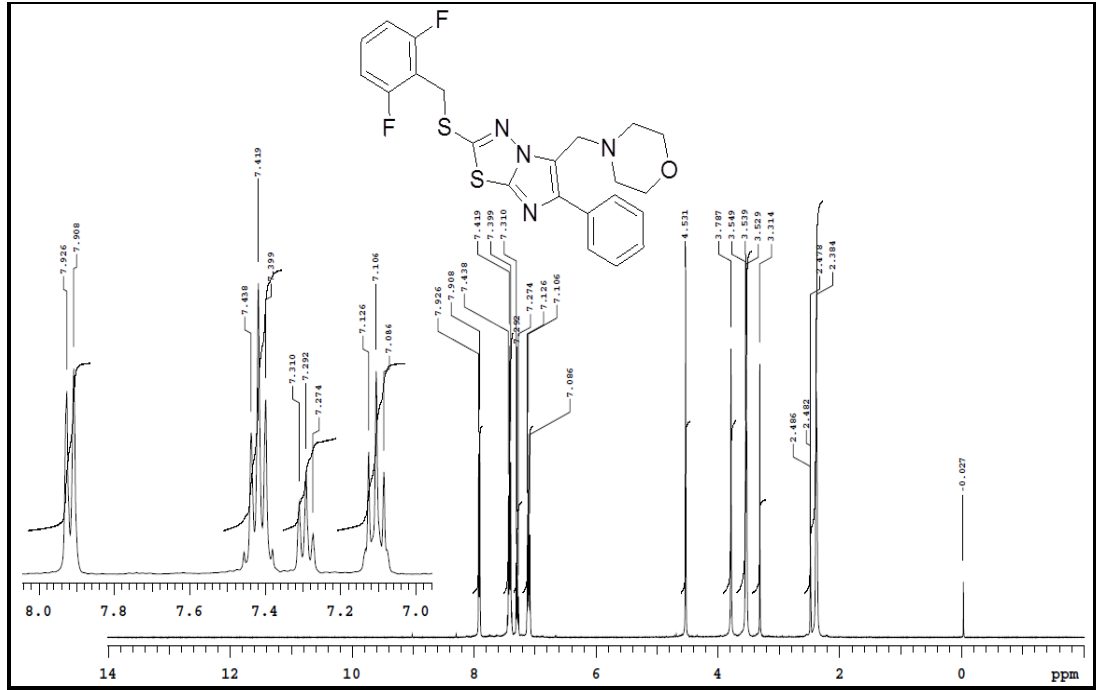
Şekil Ek A.16. ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆) (12a).



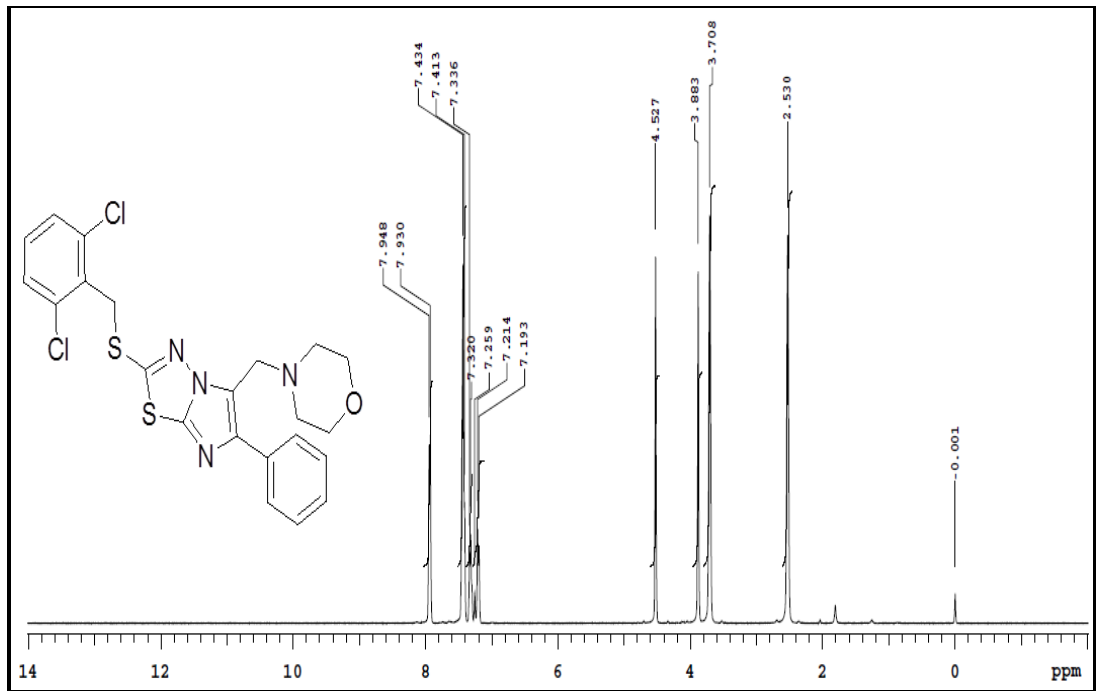
Şekil Ek A.17. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (12b).



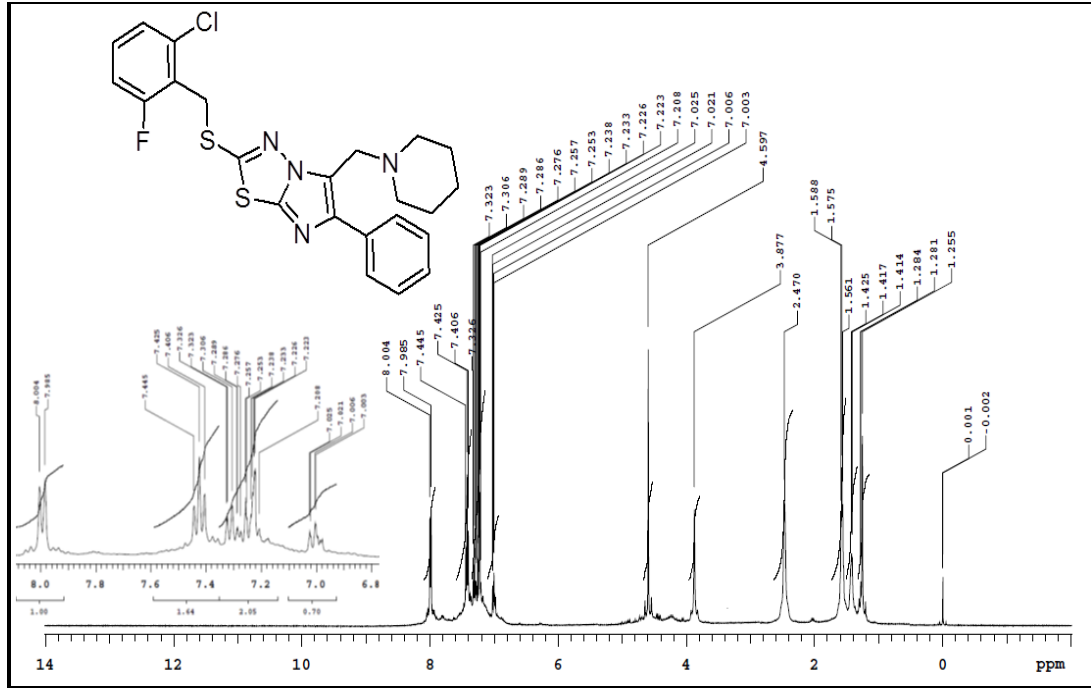
Şekil Ek A.18. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (12c).



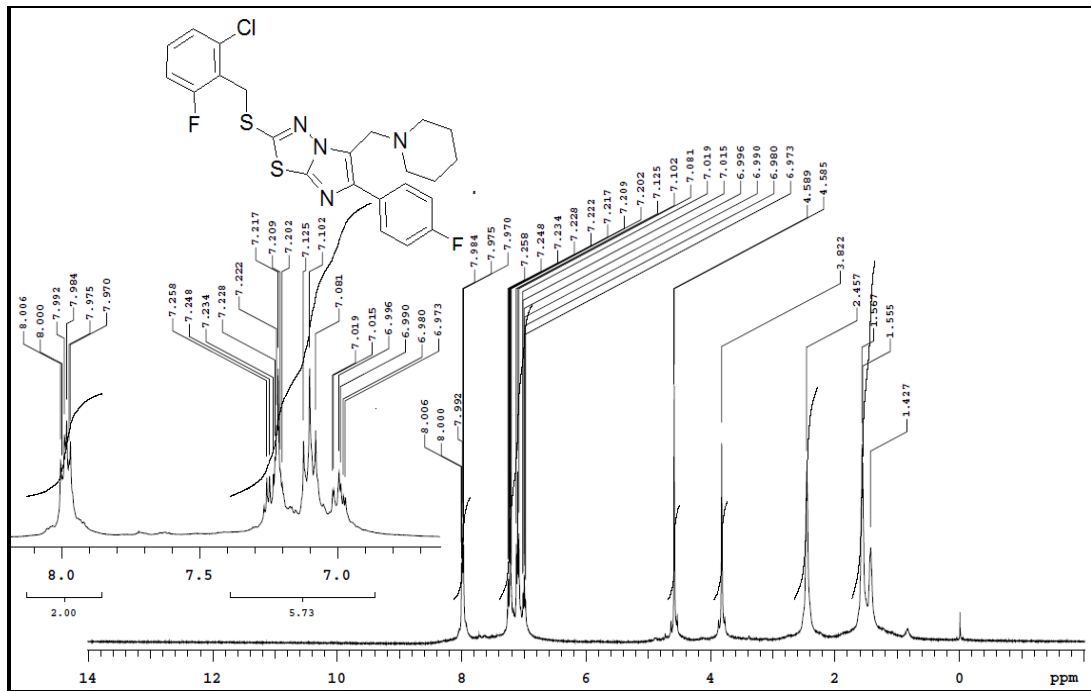
Şekil Ek A.19. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (13a).



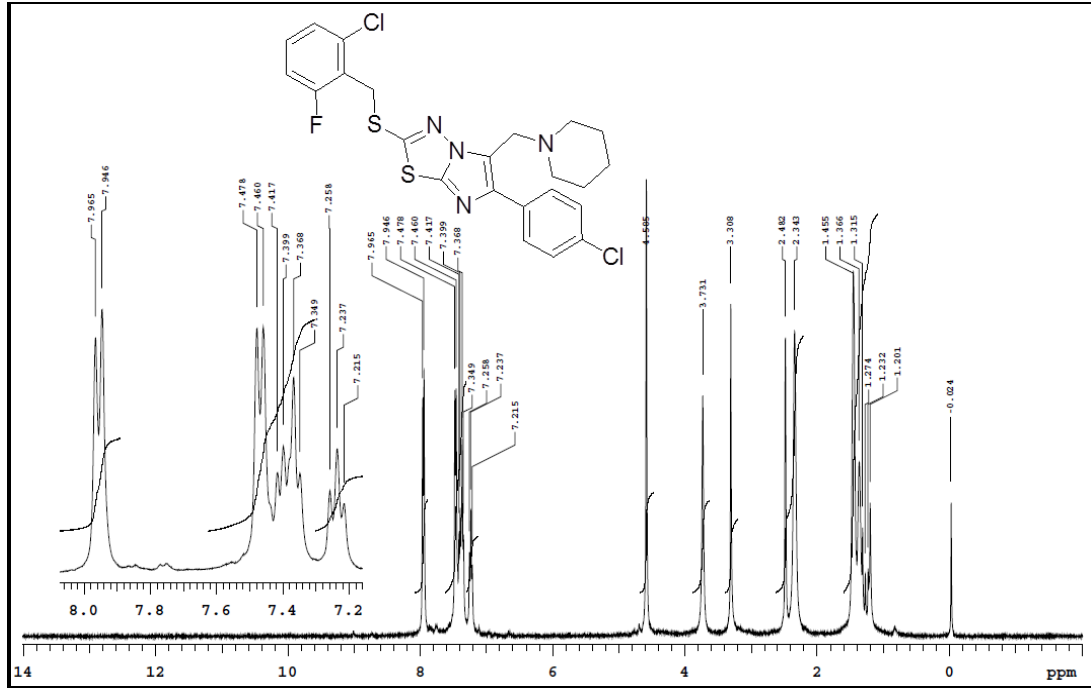
Şekil Ek A.20. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (14a).



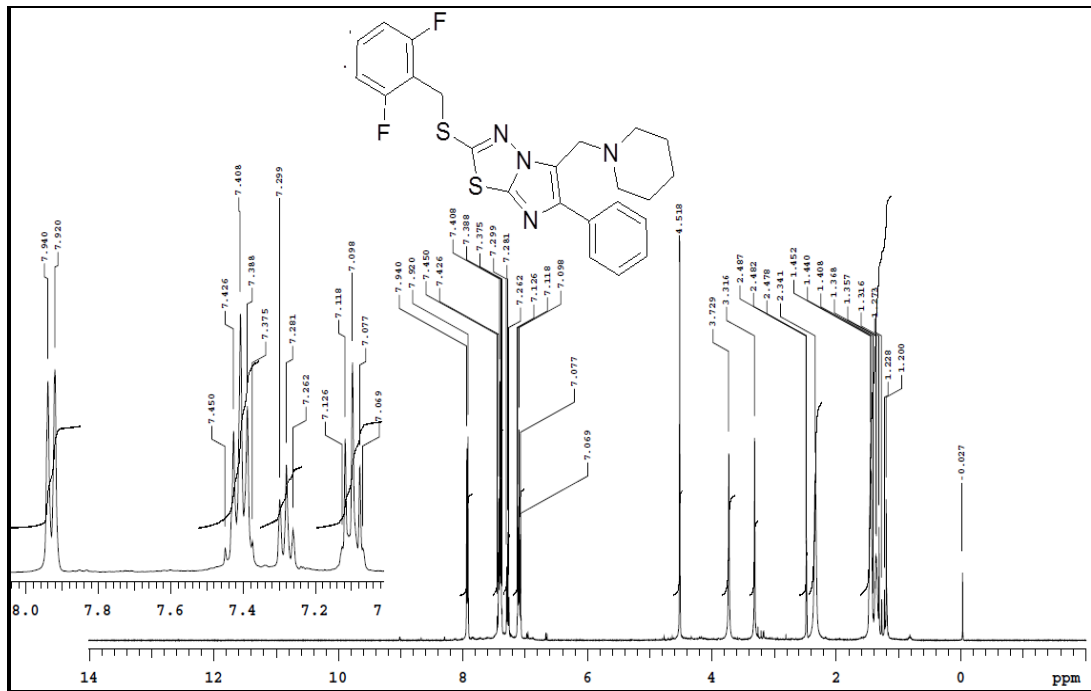
Şekil Ek A.21. ^1H NMR spektrumu (CDCl₃) (15a).



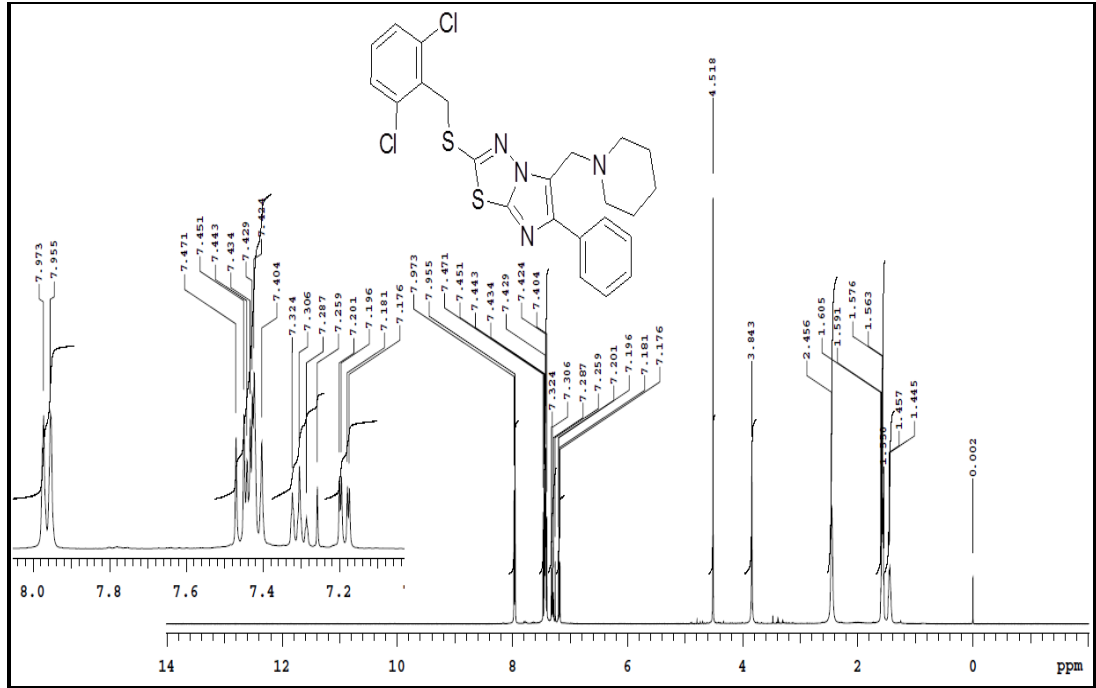
Şekil Ek A.22. ^1H NMR spektrumu (CDCl₃) (15b).



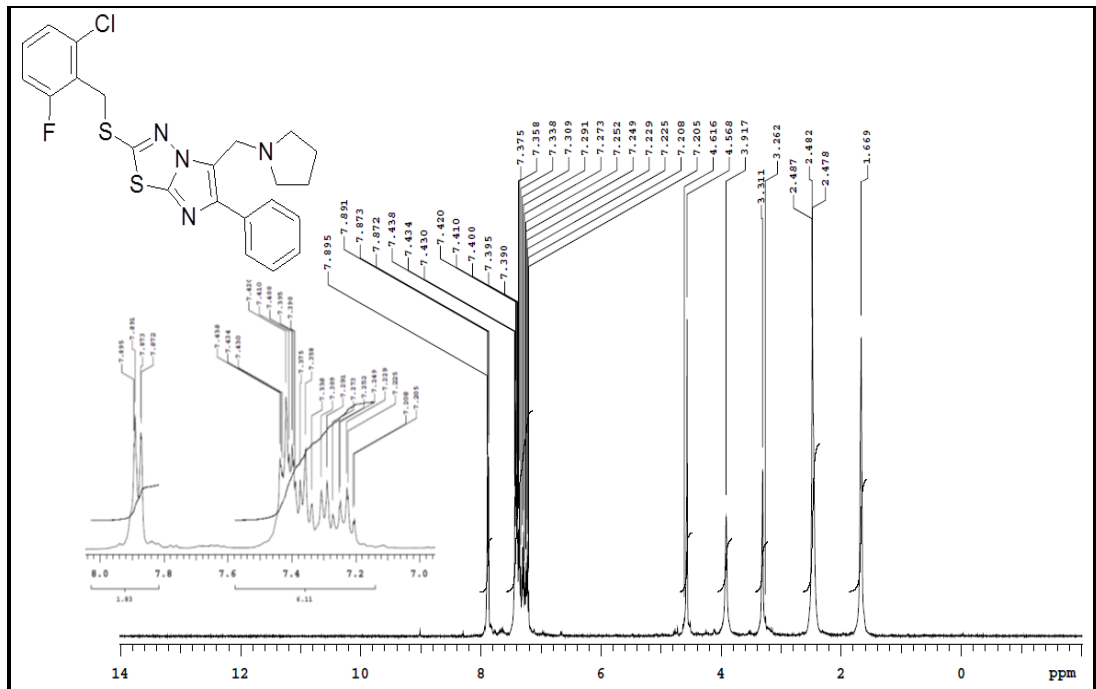
Şekil Ek A.23. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**15c**).



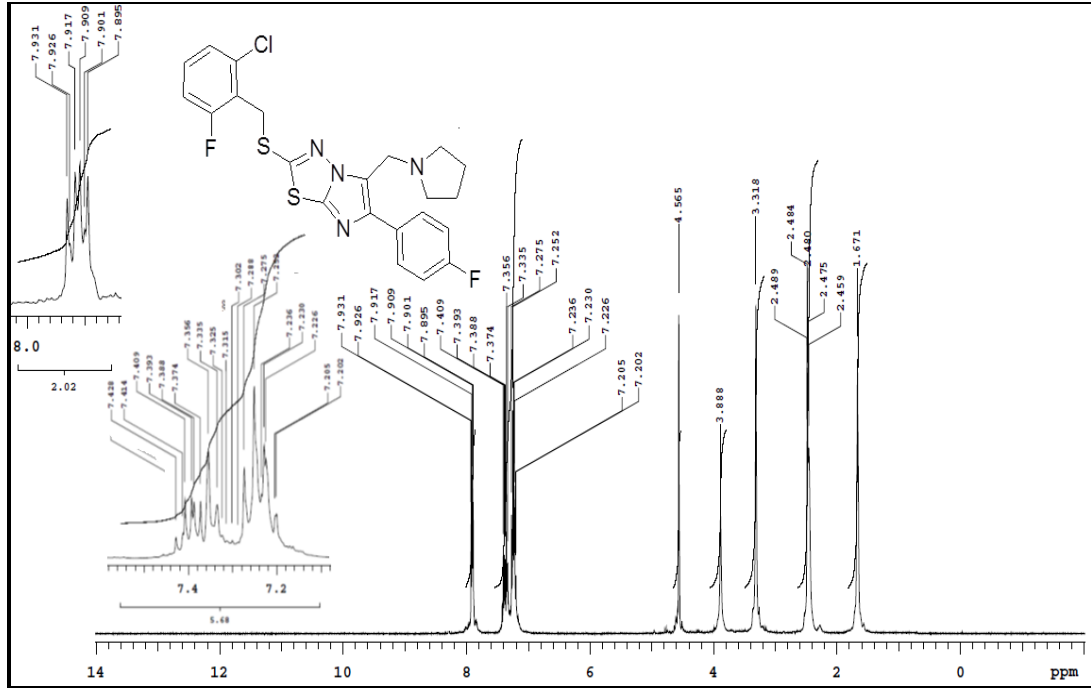
Şekil Ek A.24. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**16a**).



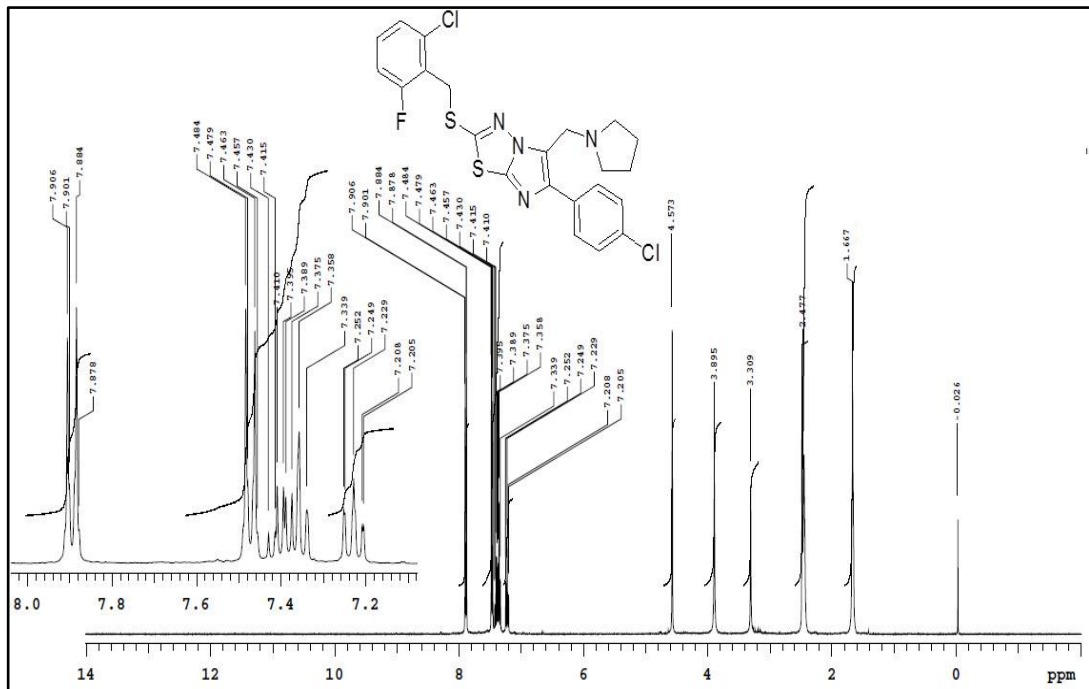
Şekil Ek A.25. ^1H NMR spektrumu (CDCl₃) (17a).



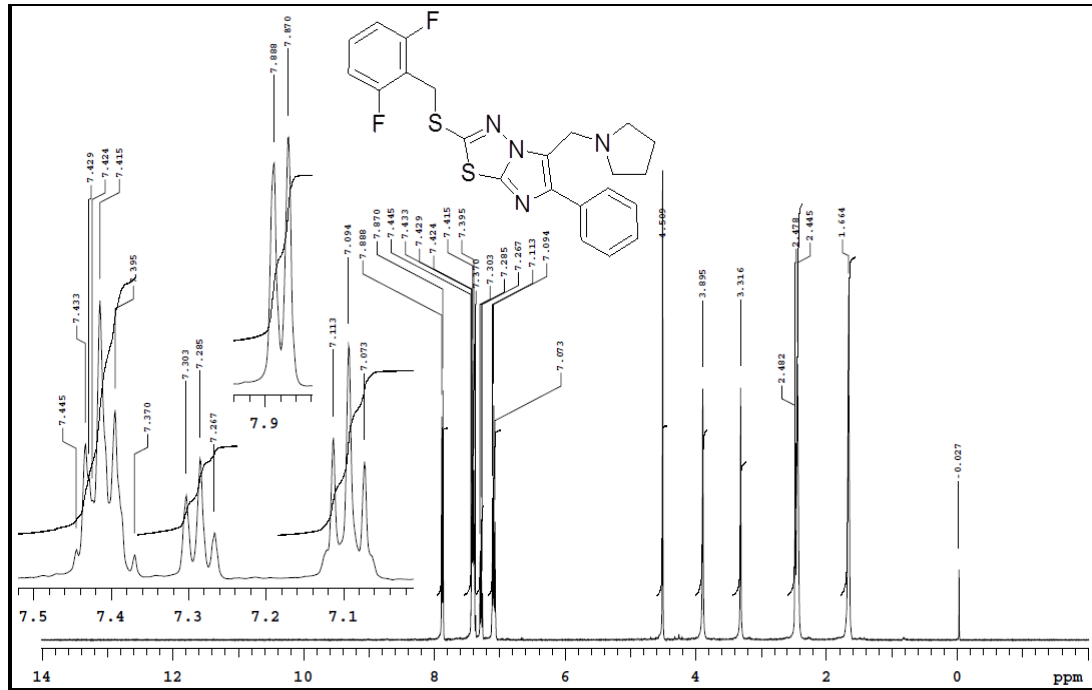
Şekil Ek A.26. ^1H NMR spektrumu (DMSO-d₆) (18a).



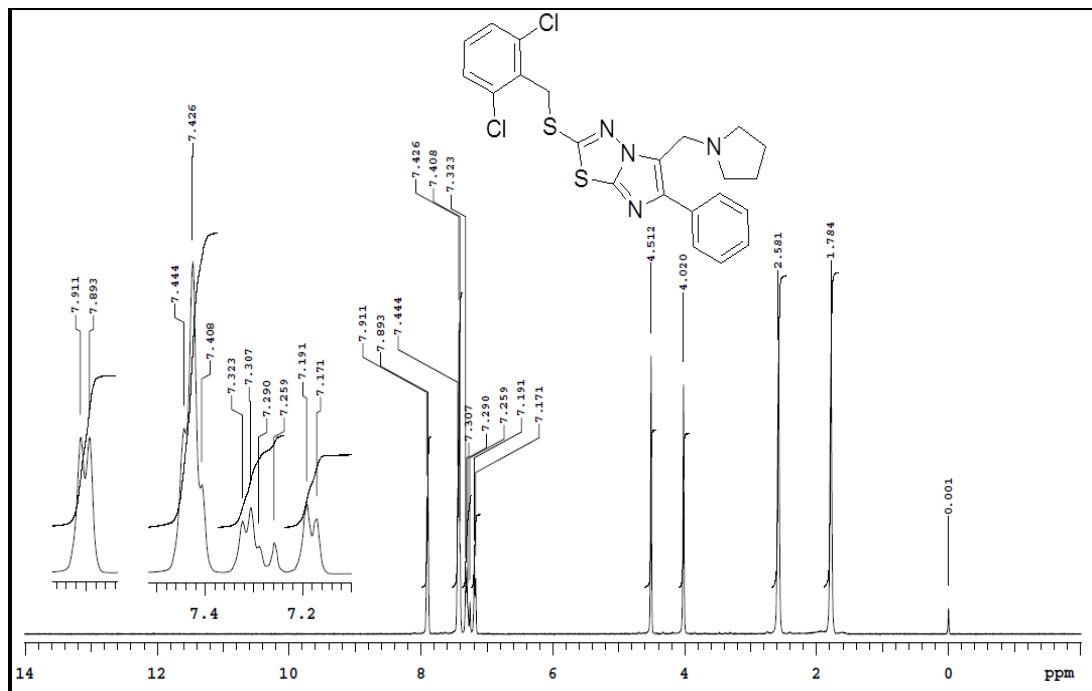
Şekil Ek A.27. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**18b**).



Şekil Ek A.28. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**18c**).



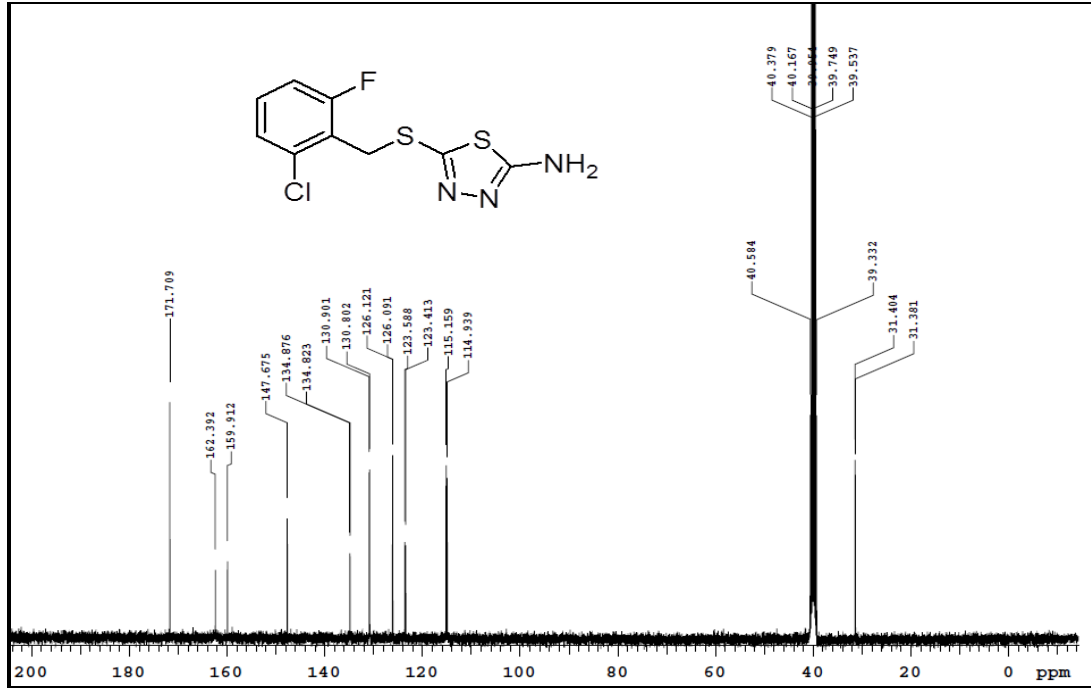
Şekil Ek A.29. ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**19a**).



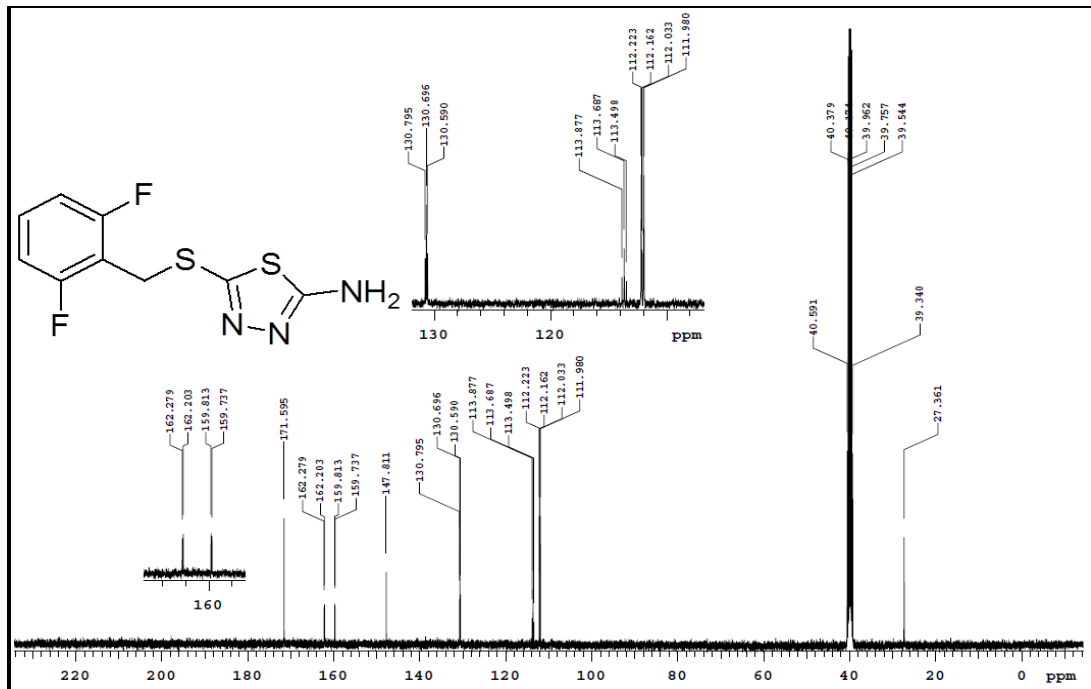
Şekil Ek A.30. ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (**20a**).

EK AÇIKLAMALAR B.

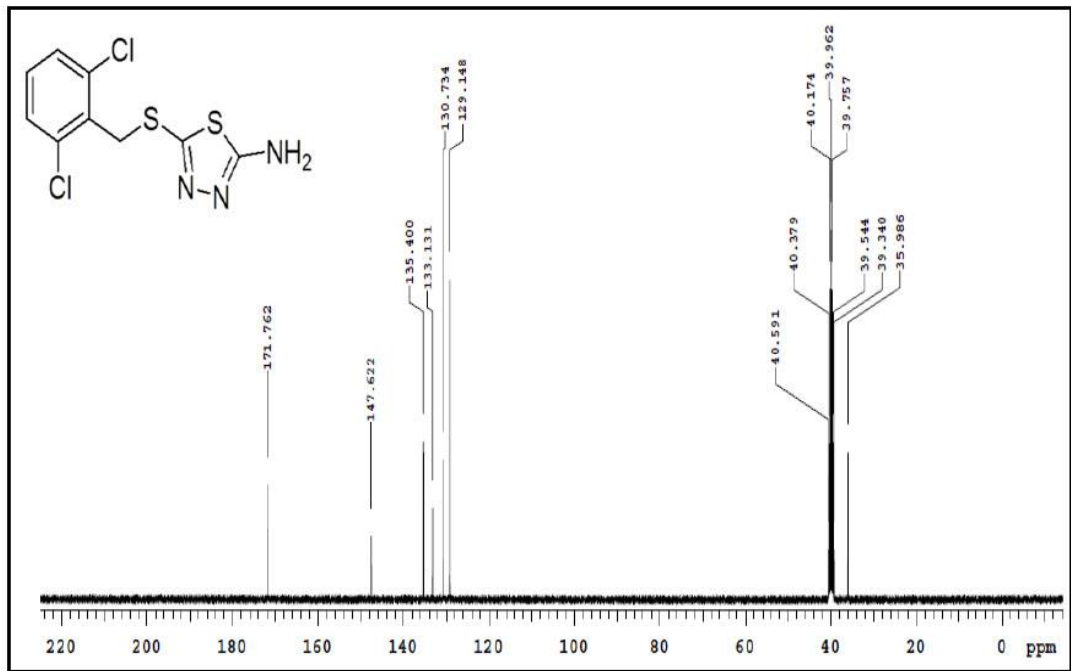
BİLEŞİKLERİN ¹³C NMR SPEKTRUMLARI



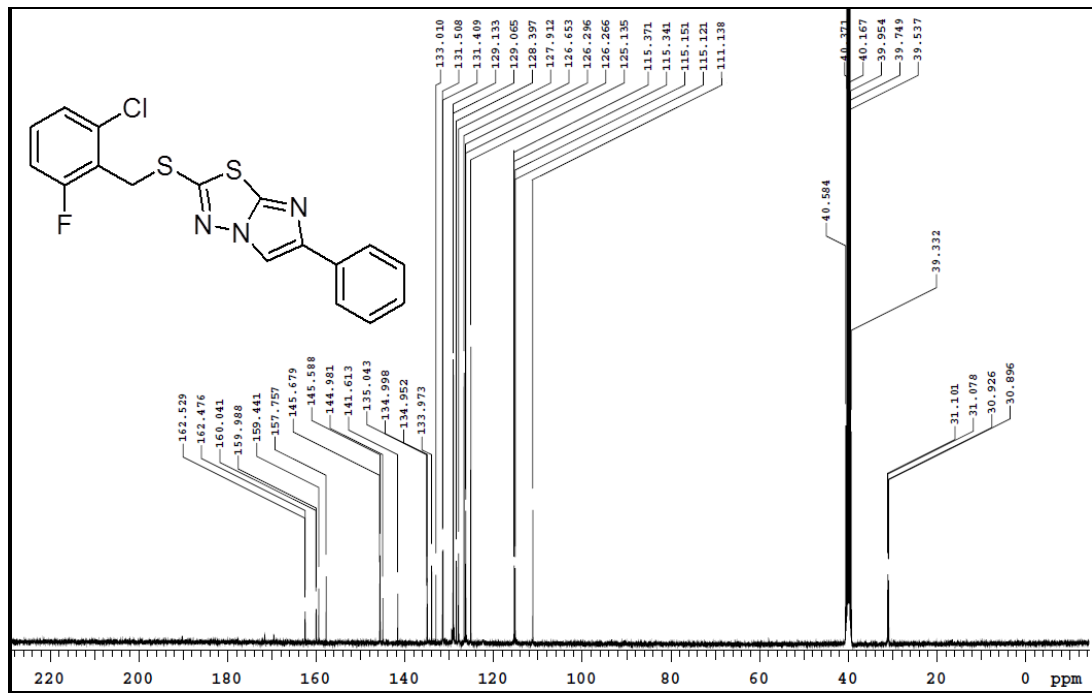
Şekil Ek B.1. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (5).



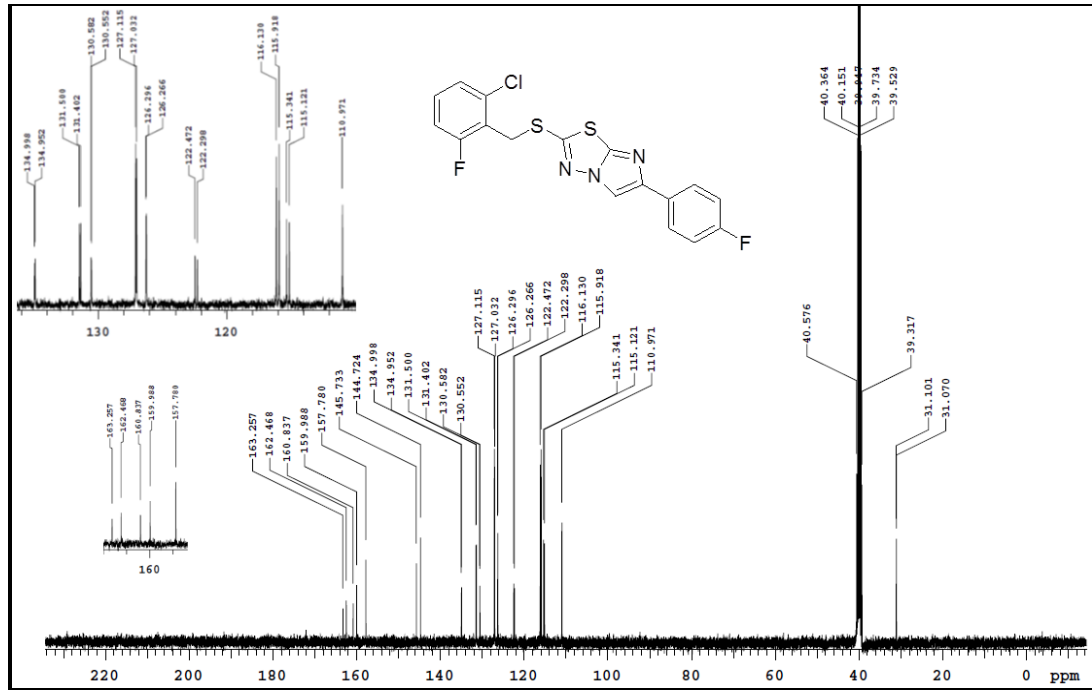
Şekil Ek B.2. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (6).



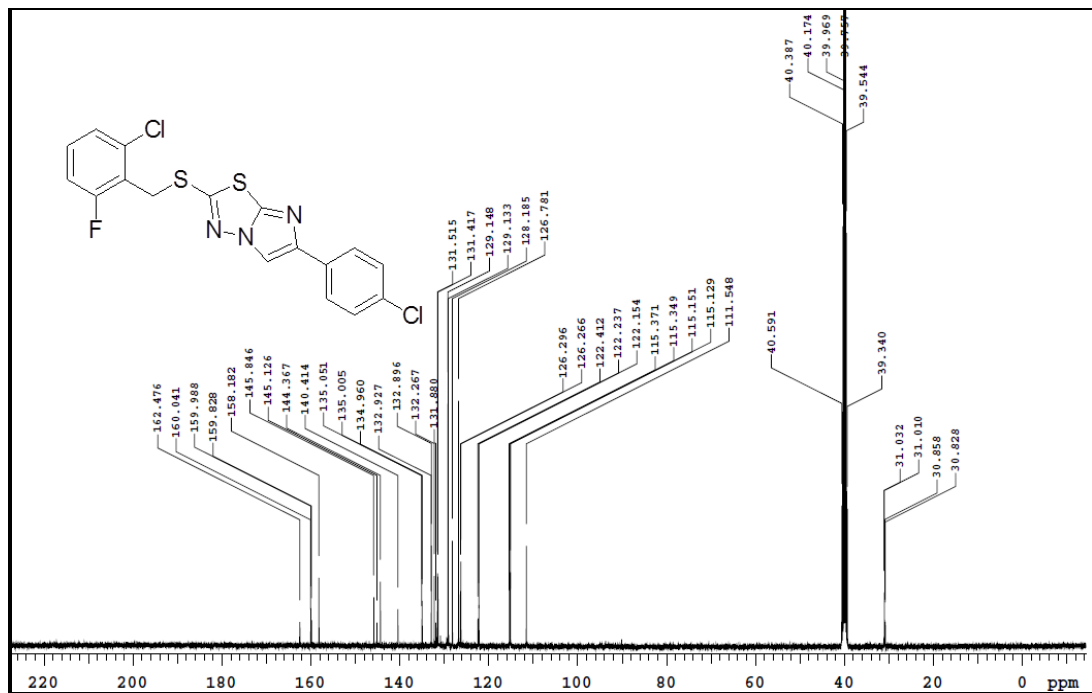
Şekil Ek B.3. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (7).



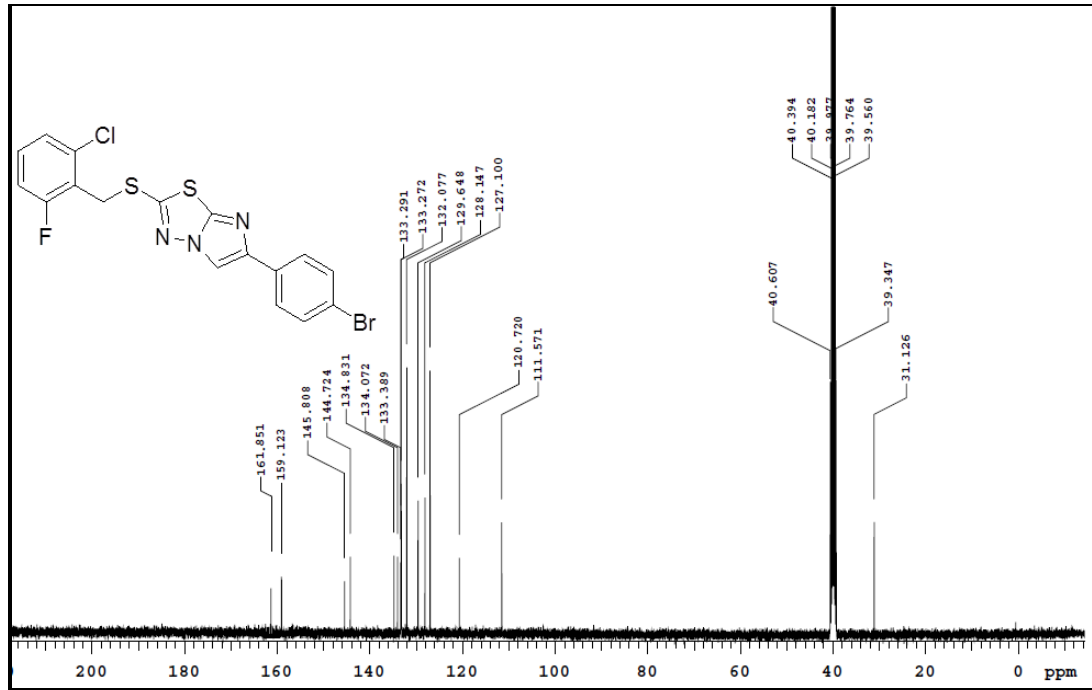
Şekil Ek B.4. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9a).



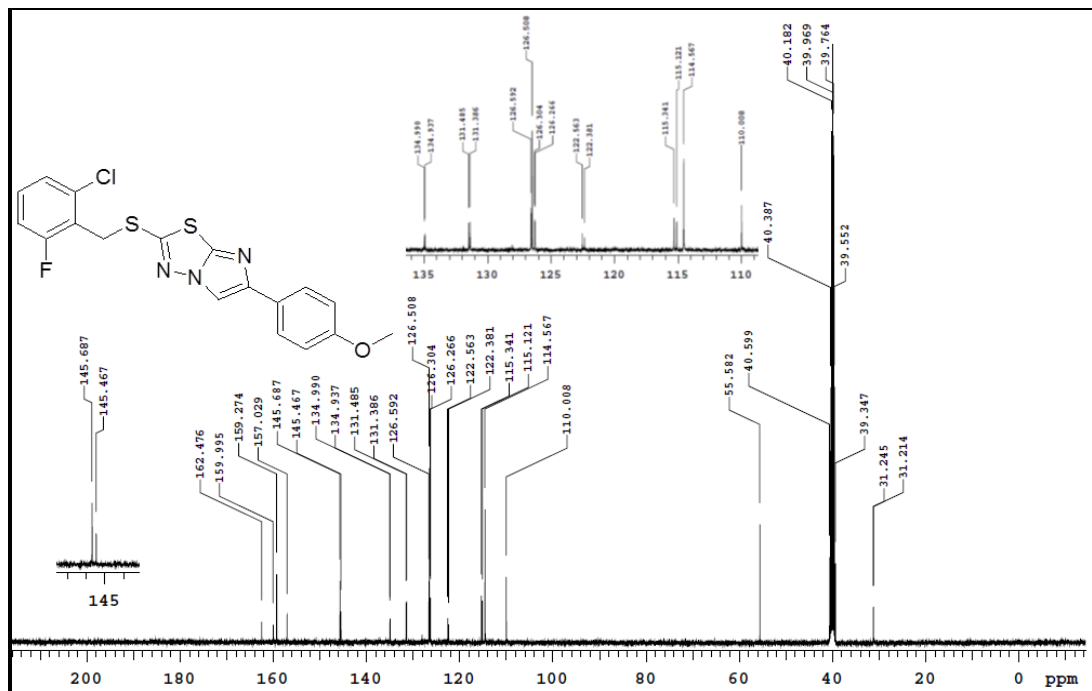
Şekil Ek B.5. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9b).



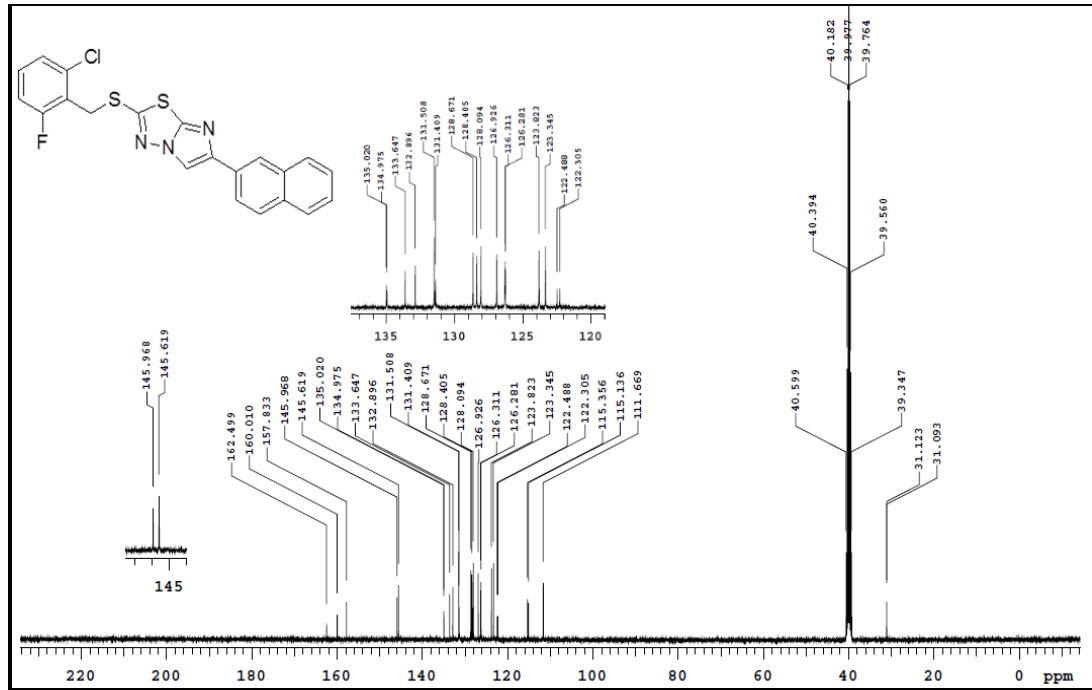
Şekil Ek B.6. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9c).



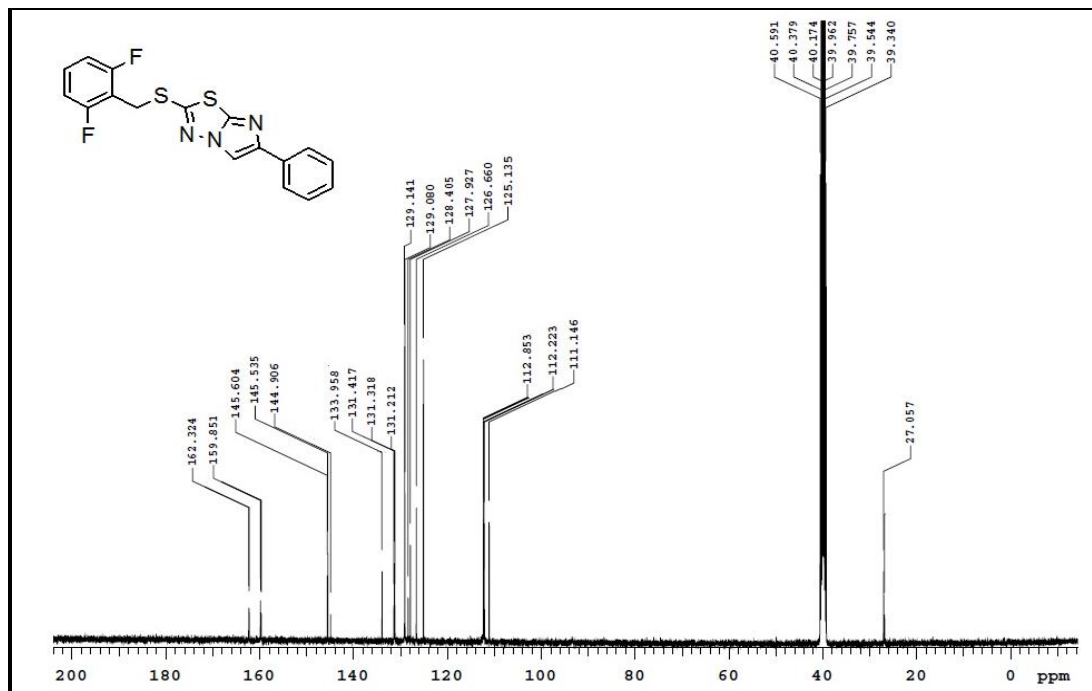
Şekil Ek B.7. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9d).



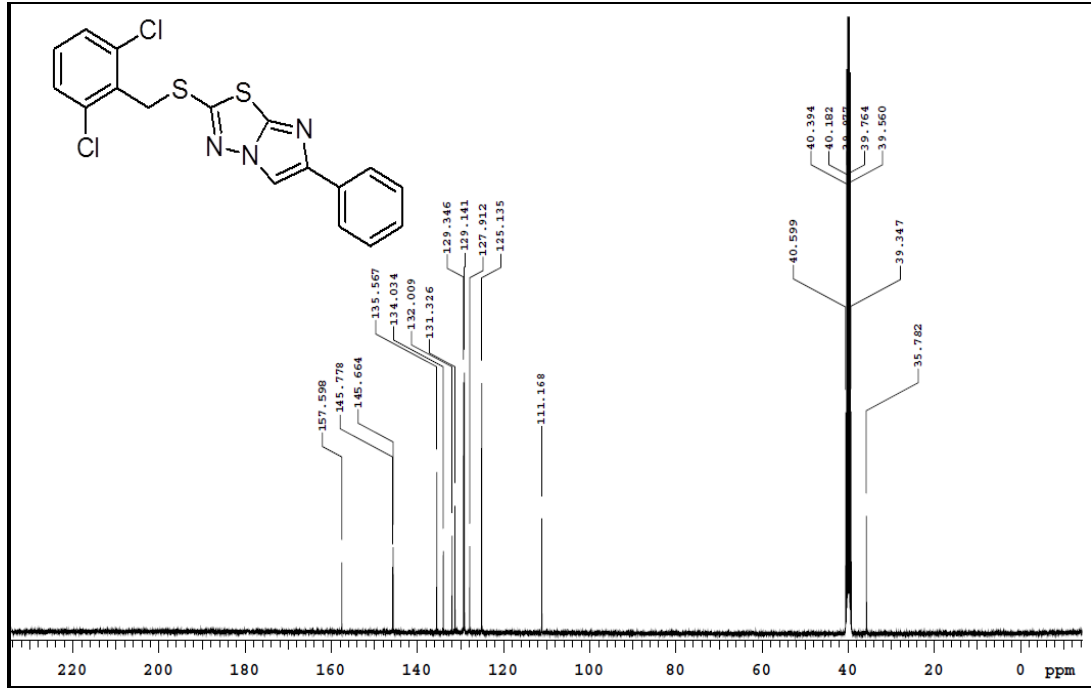
Şekil Ek B.8. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9e).



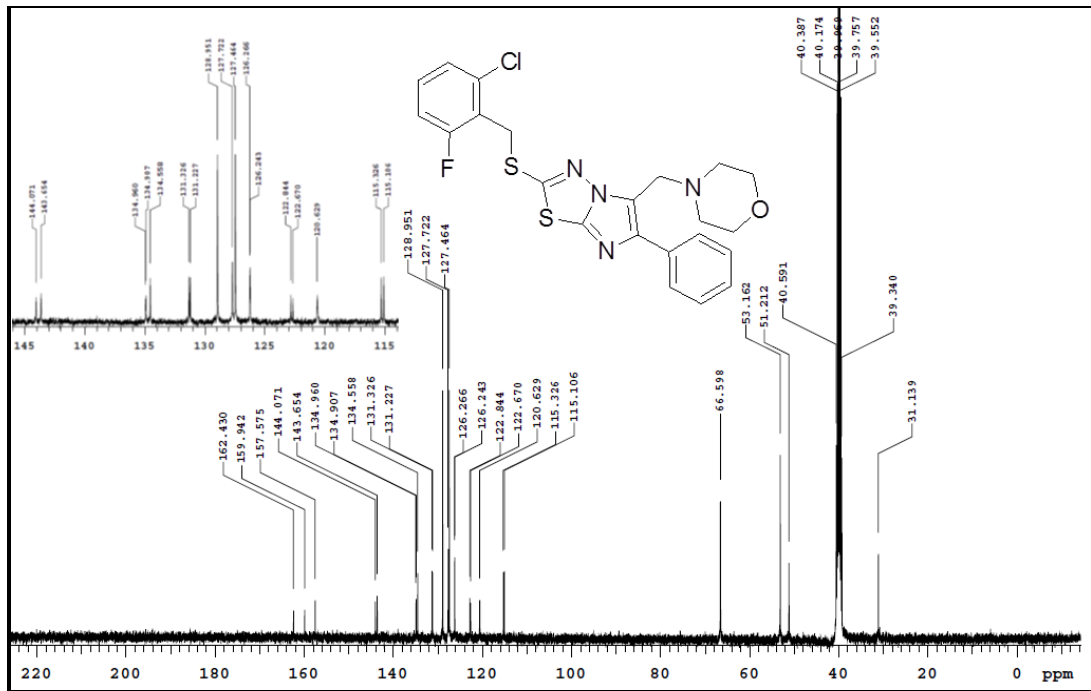
Şekil Ek B.13. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (9k).



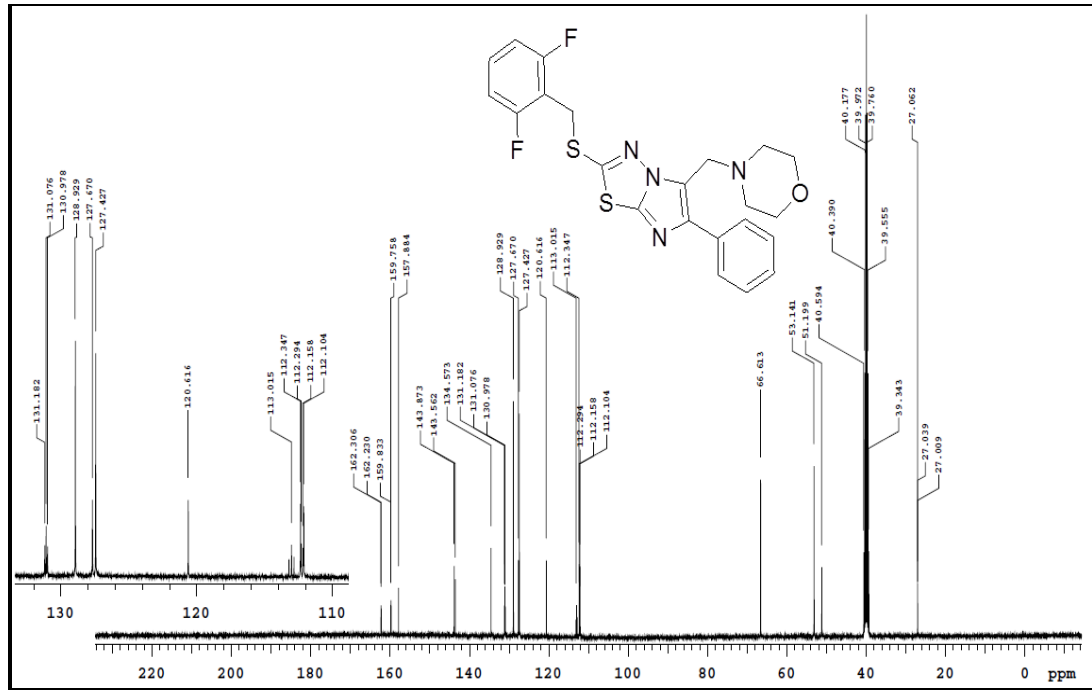
Şekil Ek B.14. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (10a).



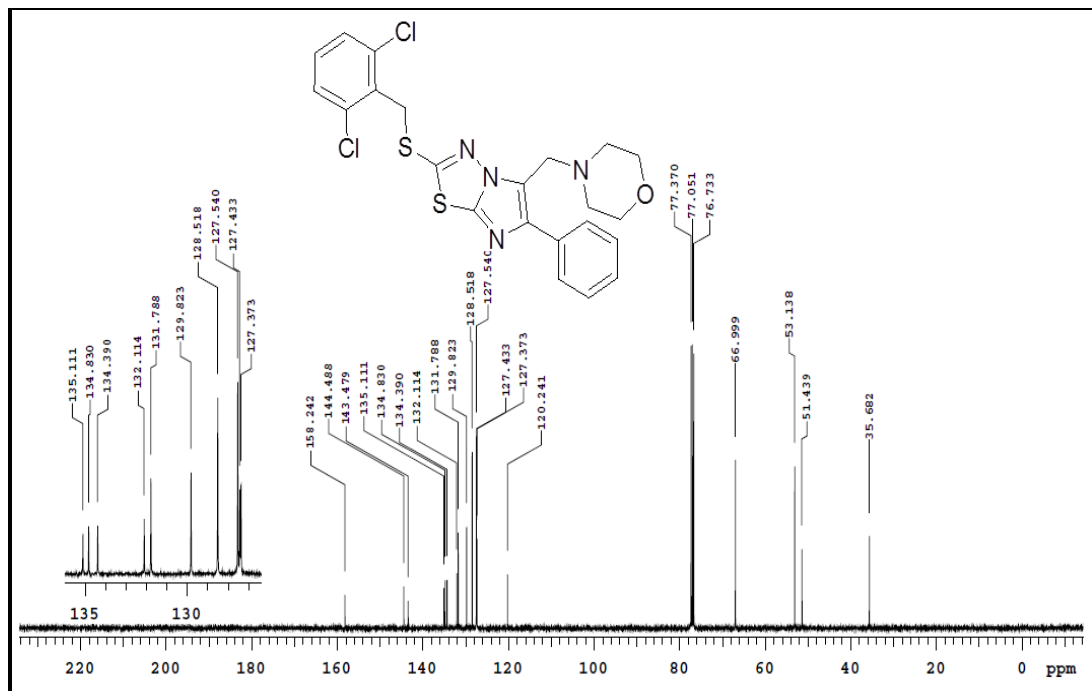
Şekil Ek B.15. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (11a).



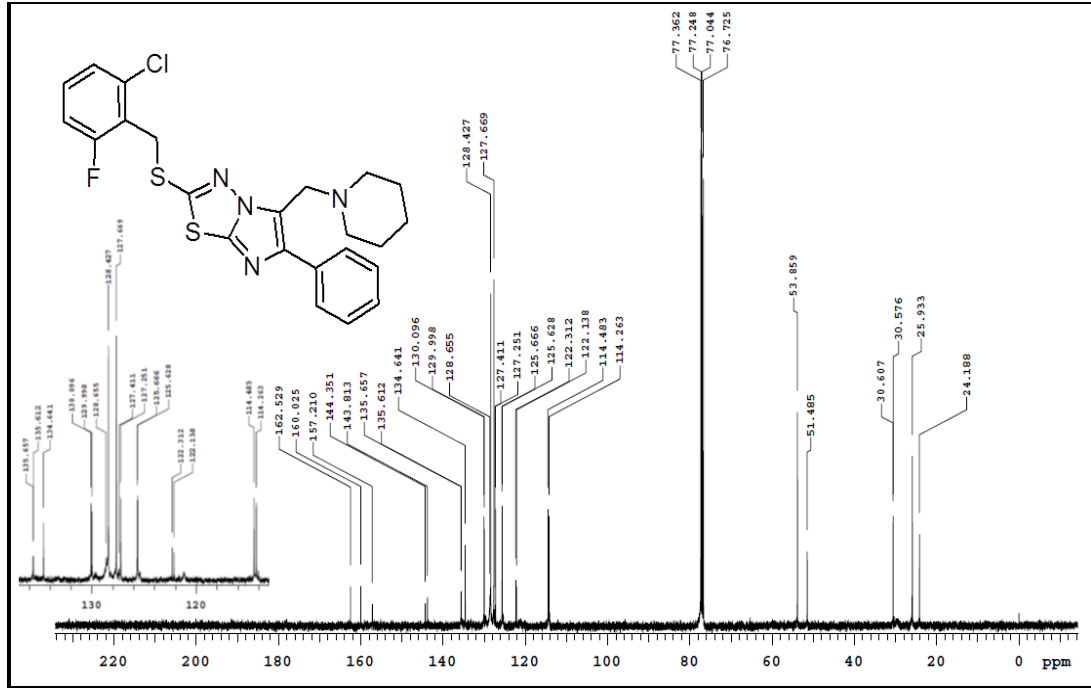
Şekil Ek B.16. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (12a).



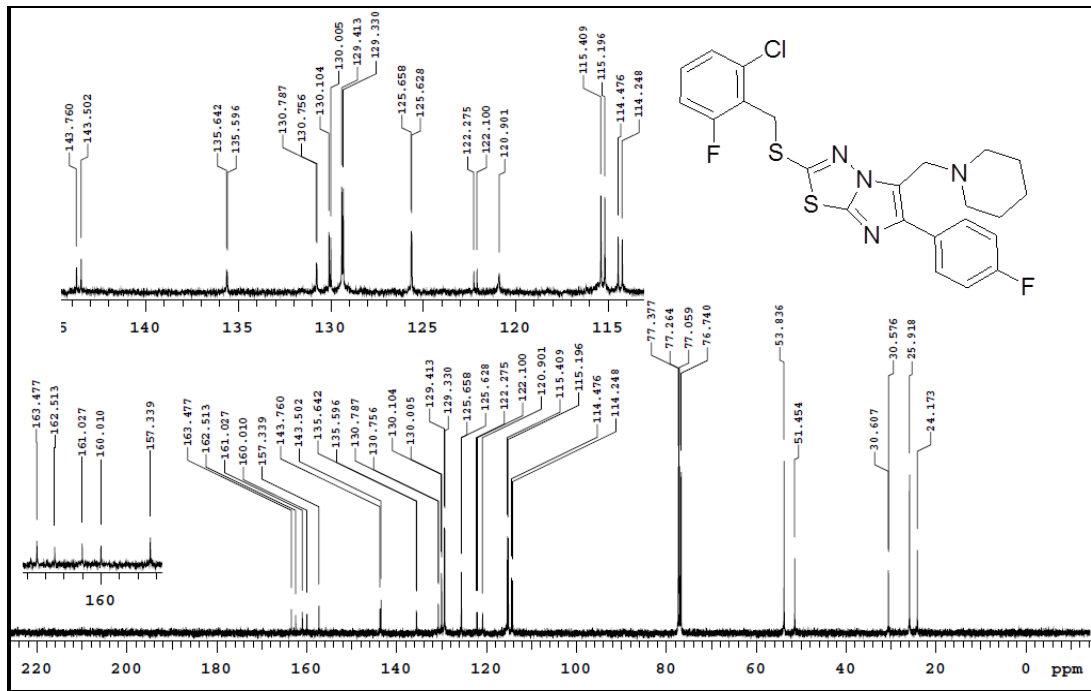
Şekil Ek B.19. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (**13a**).



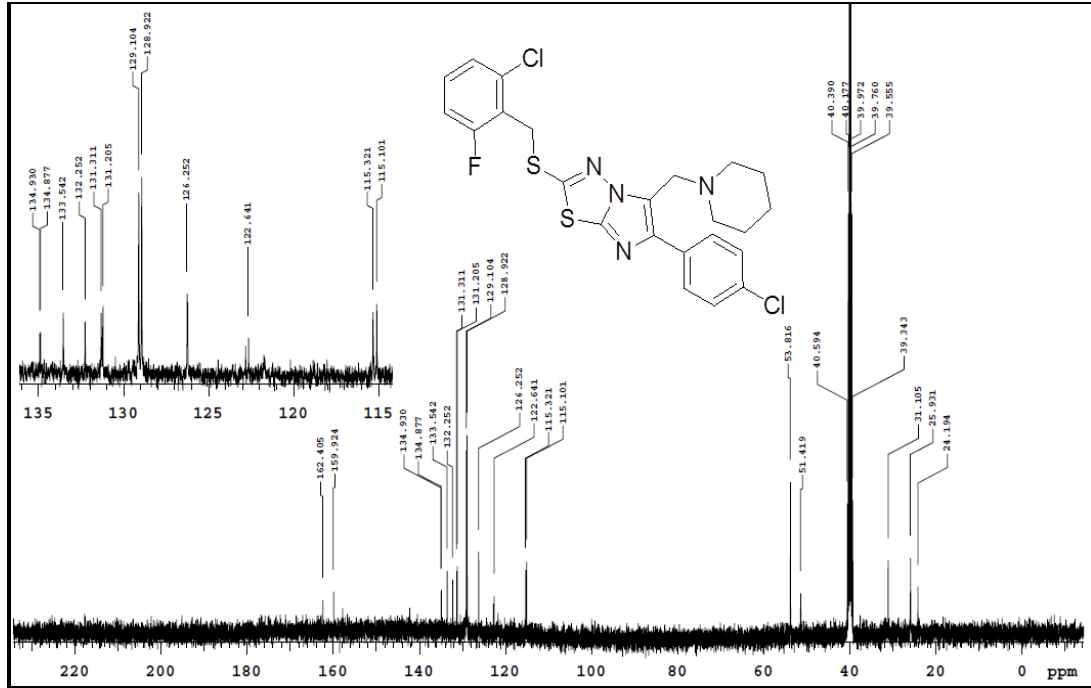
Şekil Ek B.20. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (**14a**).



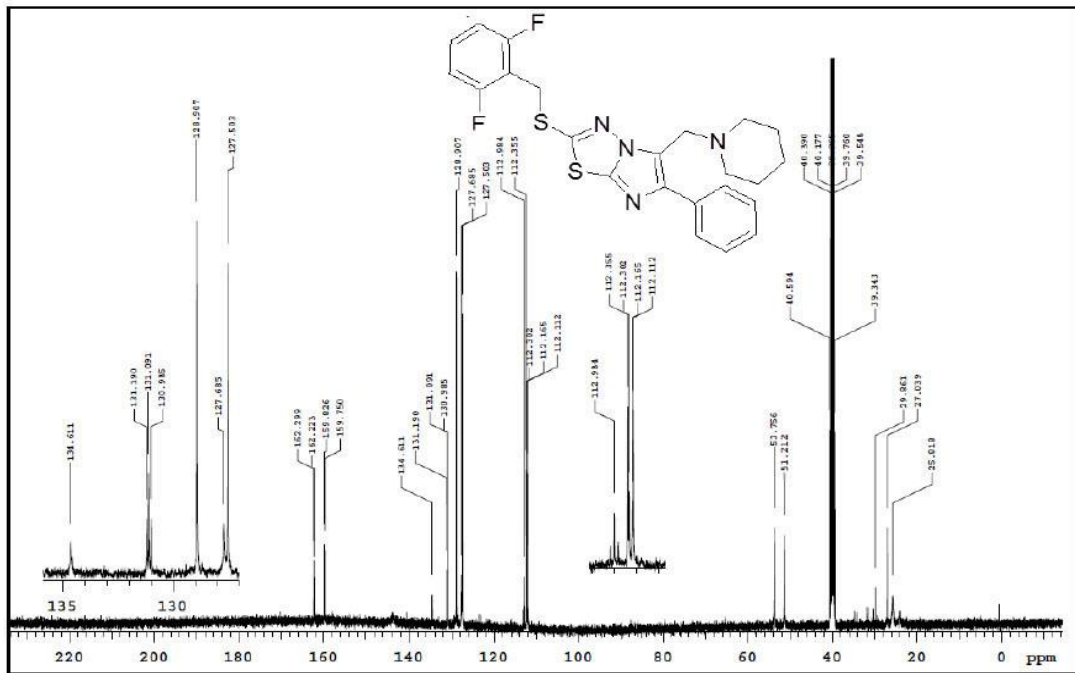
Şekil Ek B.21. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (15a).



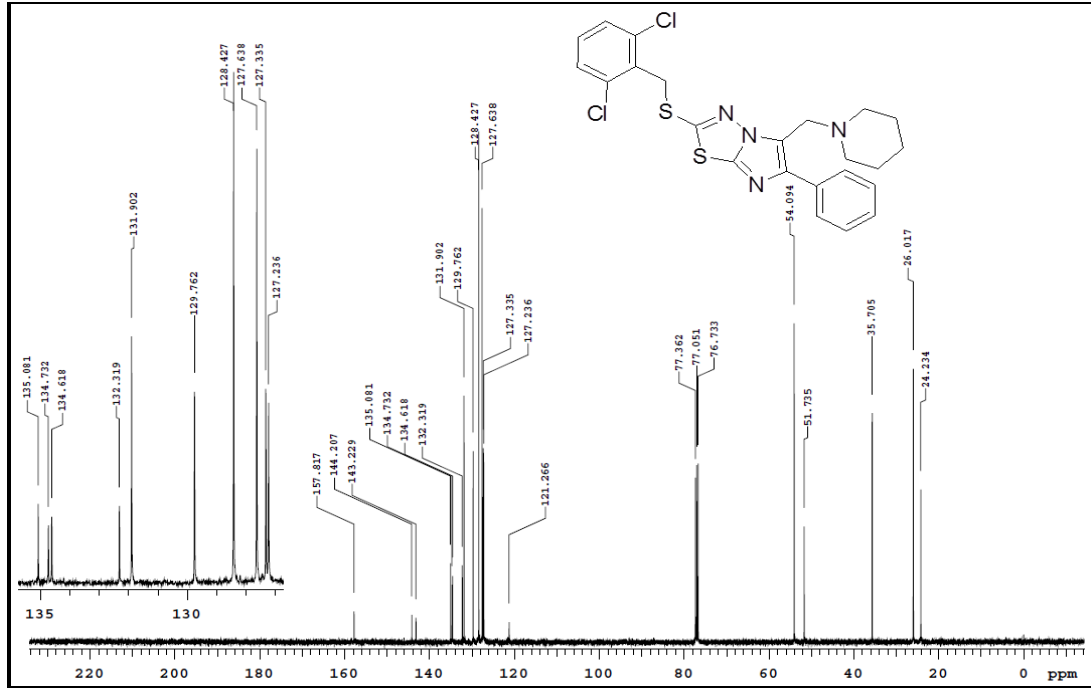
Şekil Ek B.22. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (15b).



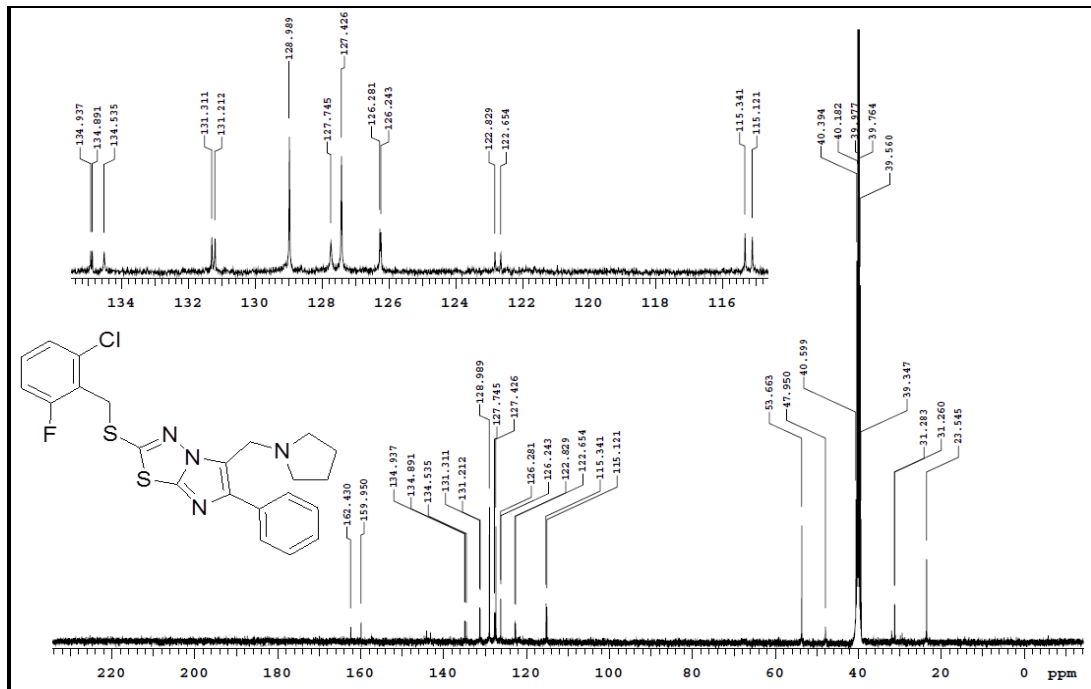
Şekil Ek B.23. ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆) (**15c**).



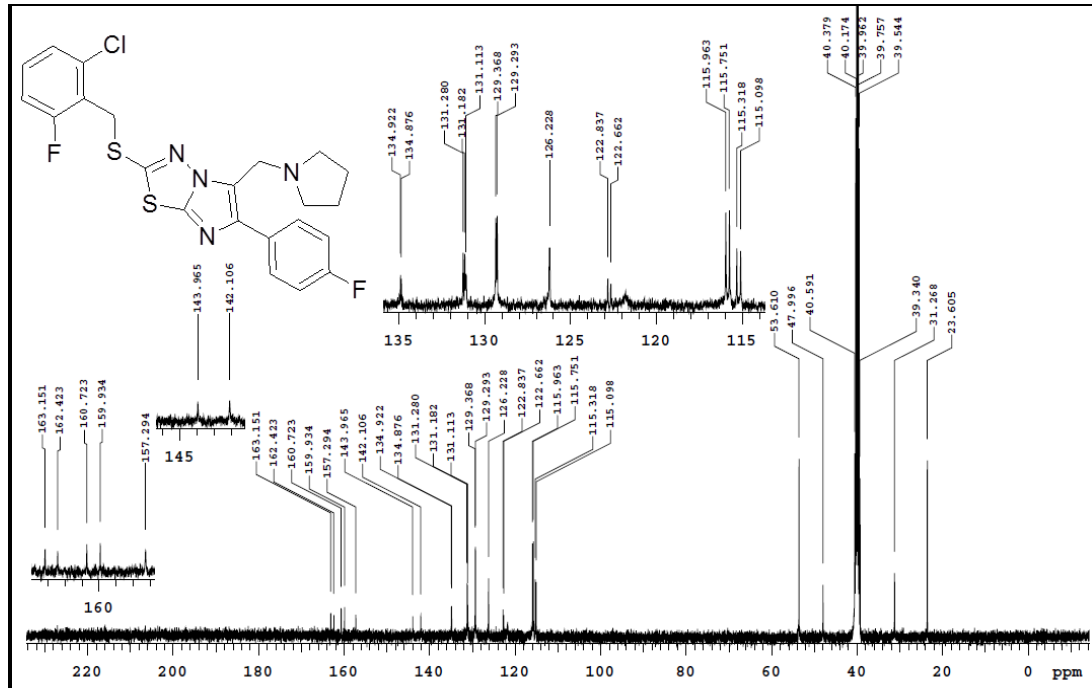
Şekil Ek B.24. ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆) (**16a**).



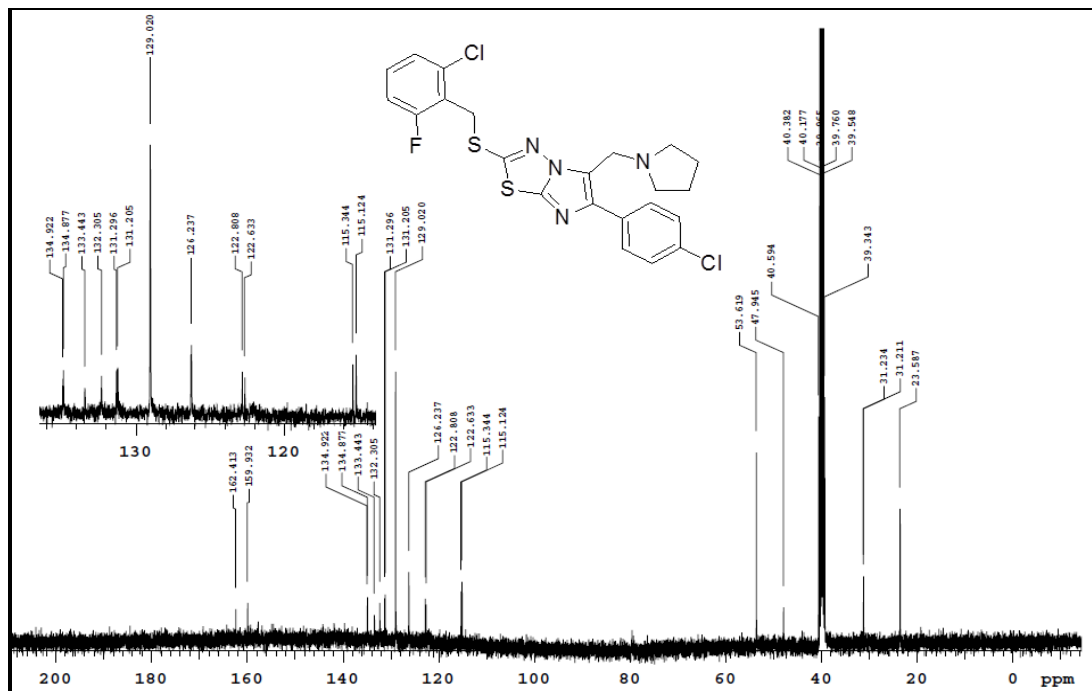
Şekil Ek B.25. ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (17a).



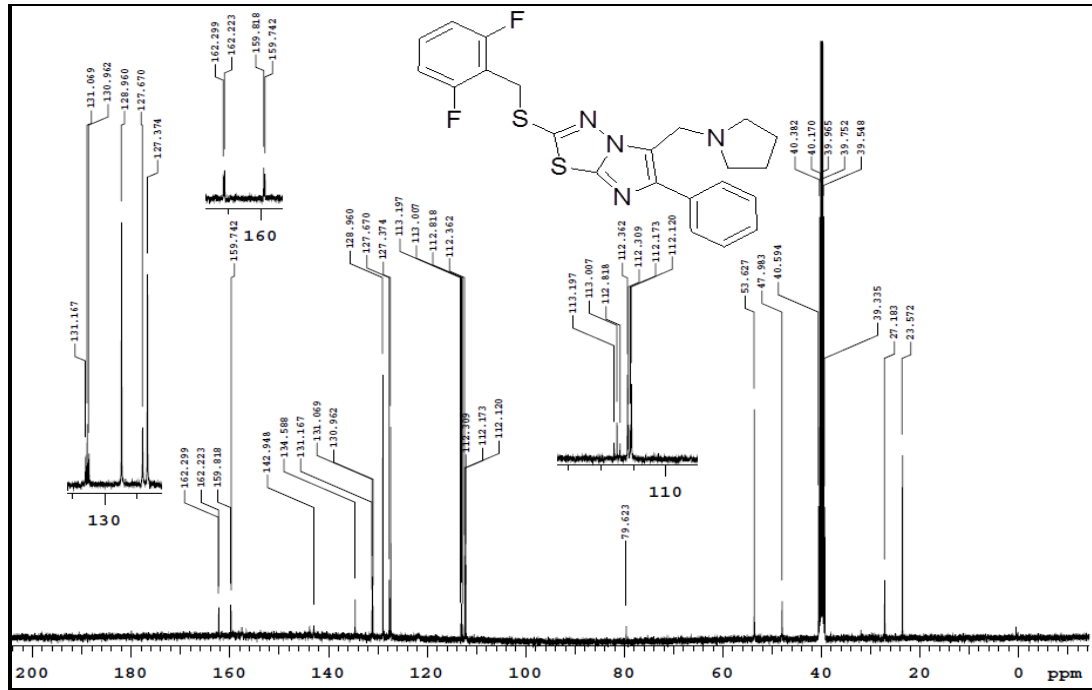
Şekil Ek B.26. ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆) (18a).



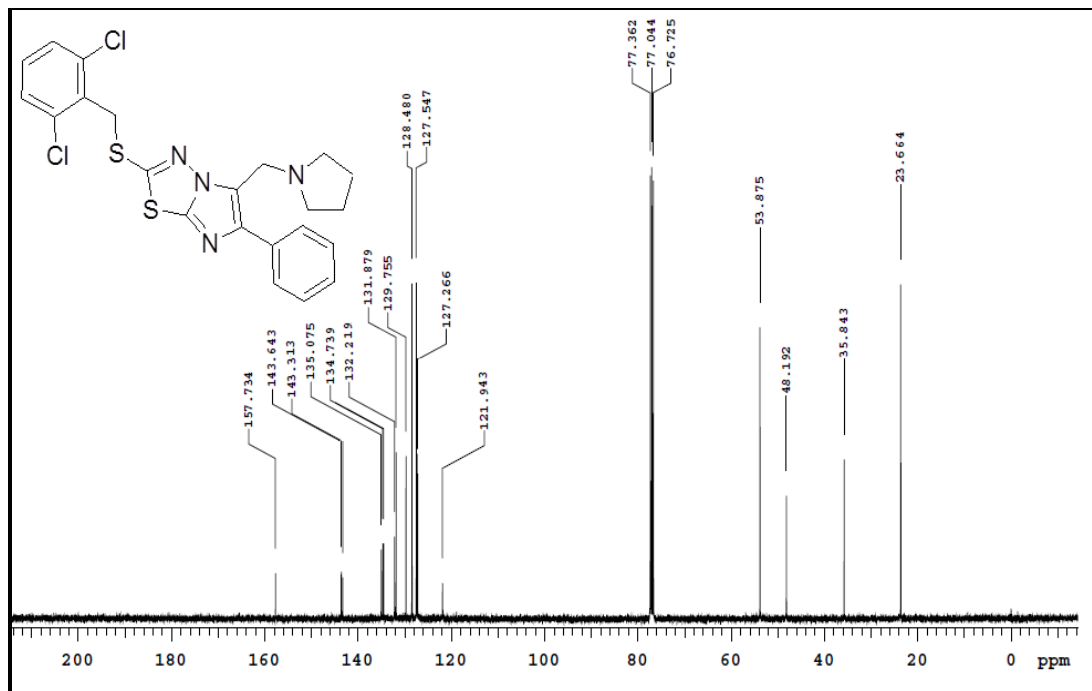
Şekil Ek B.27. ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆) (18b).



Şekil Ek B.28. ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆) (18c).



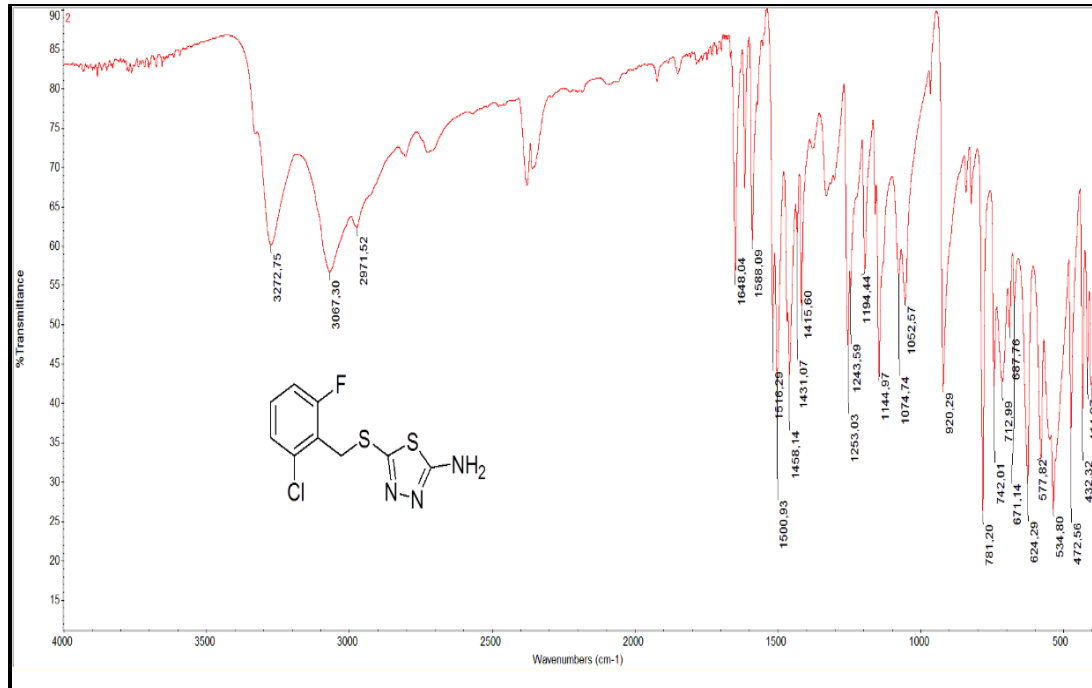
Şekil Ek B.29. ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6) (19a).



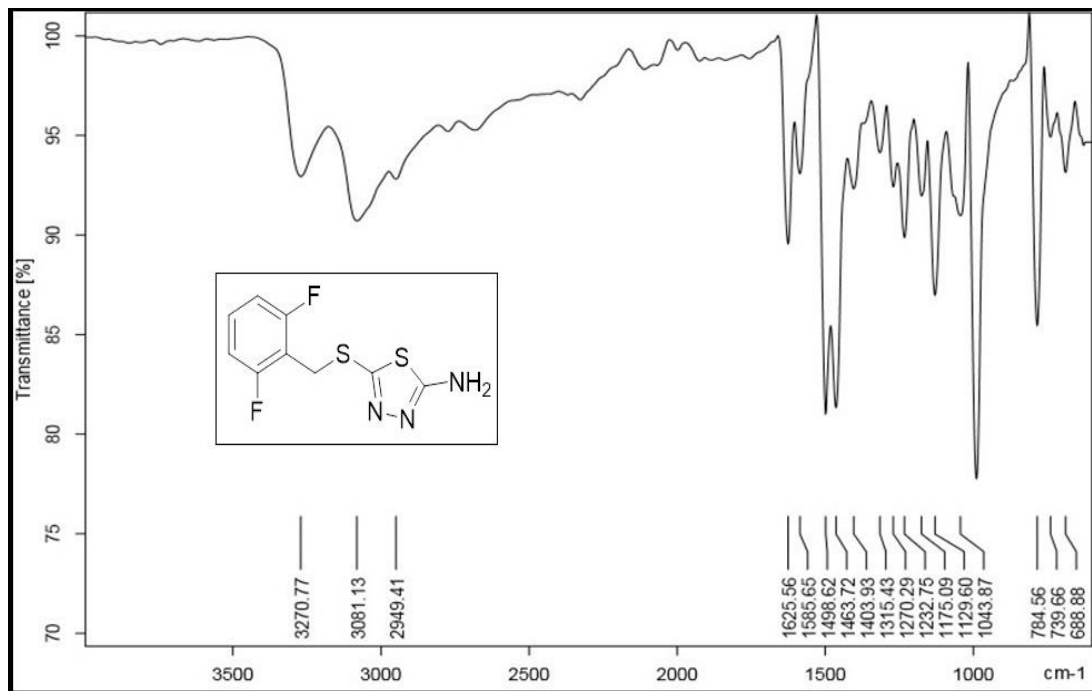
Şekil Ek B.30. ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (20a).

EK AÇIKLAMALAR C.

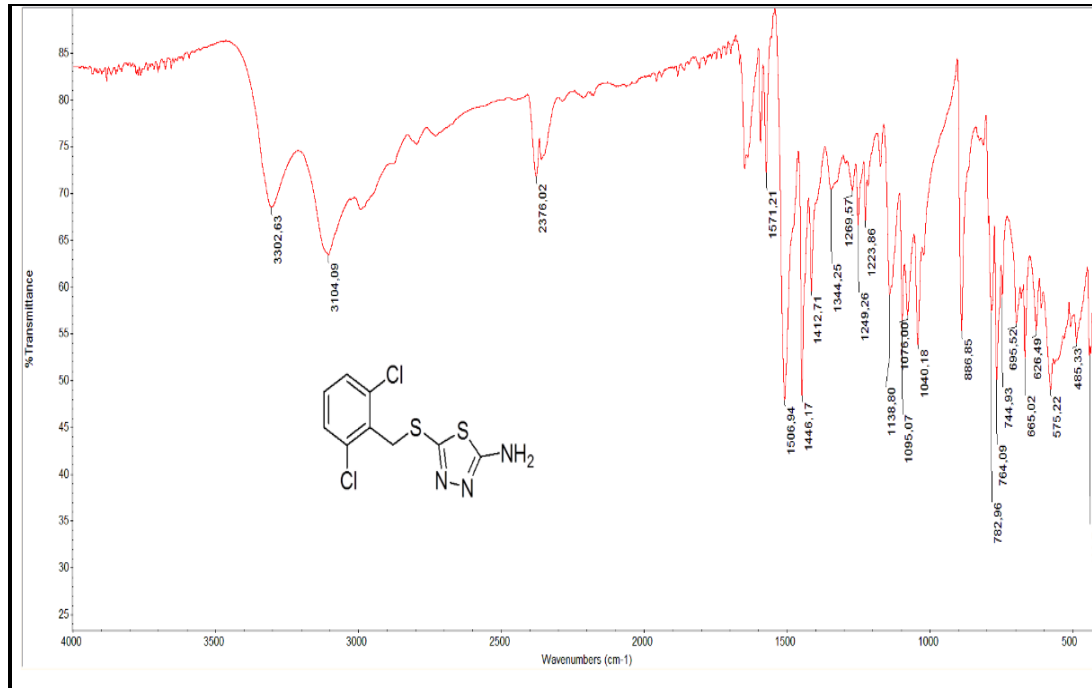
BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI



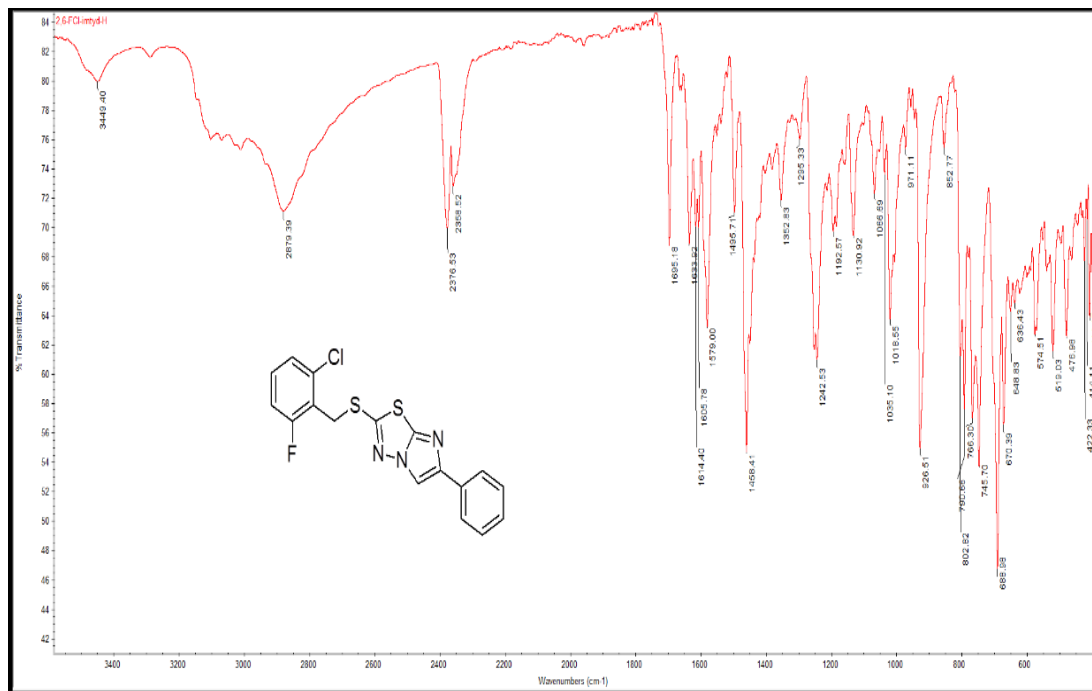
Şekil Ek C.1. FT-IR spektrumu (5).



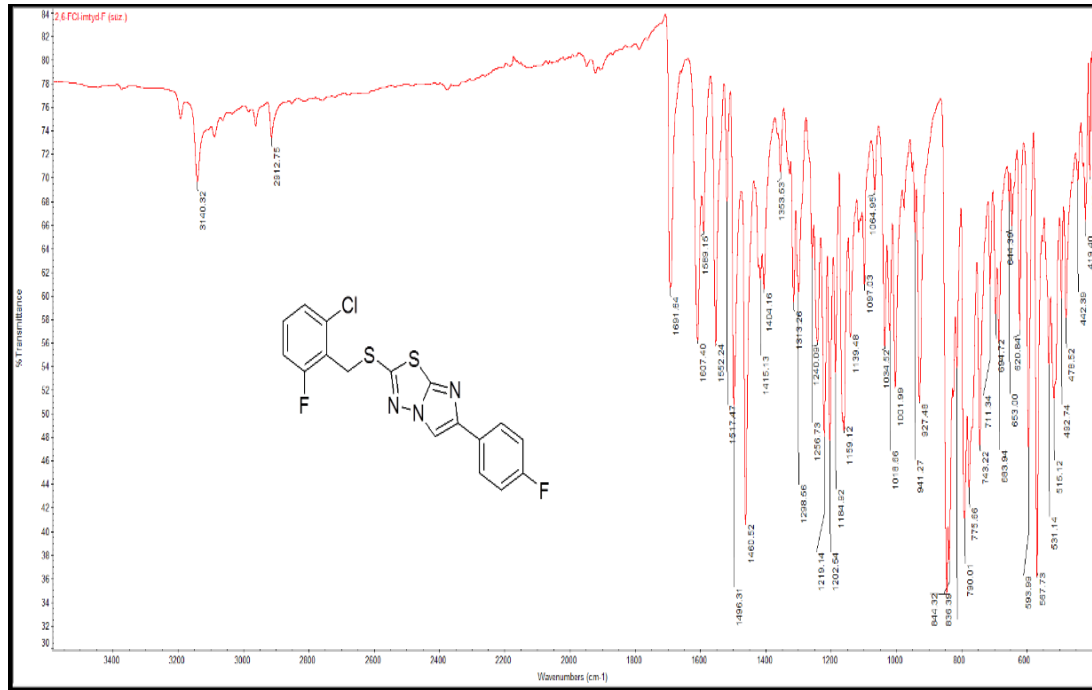
Şekil Ek C.2. FT-IR spektrumu (6).



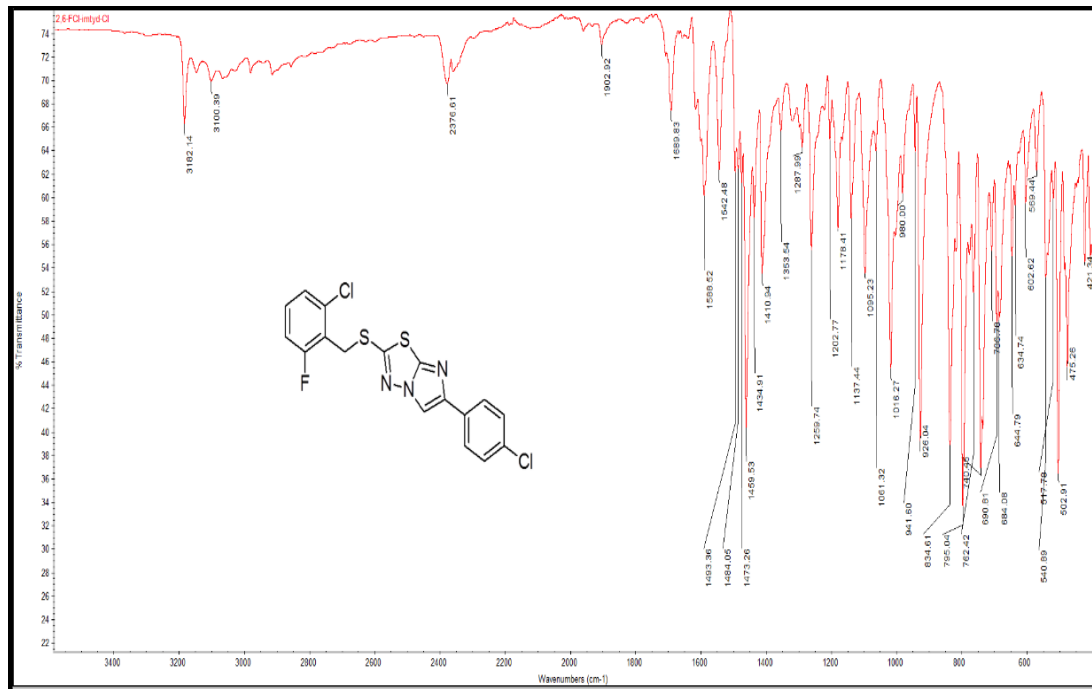
Şekil Ek C.3. FT-IR spektrumu (7).



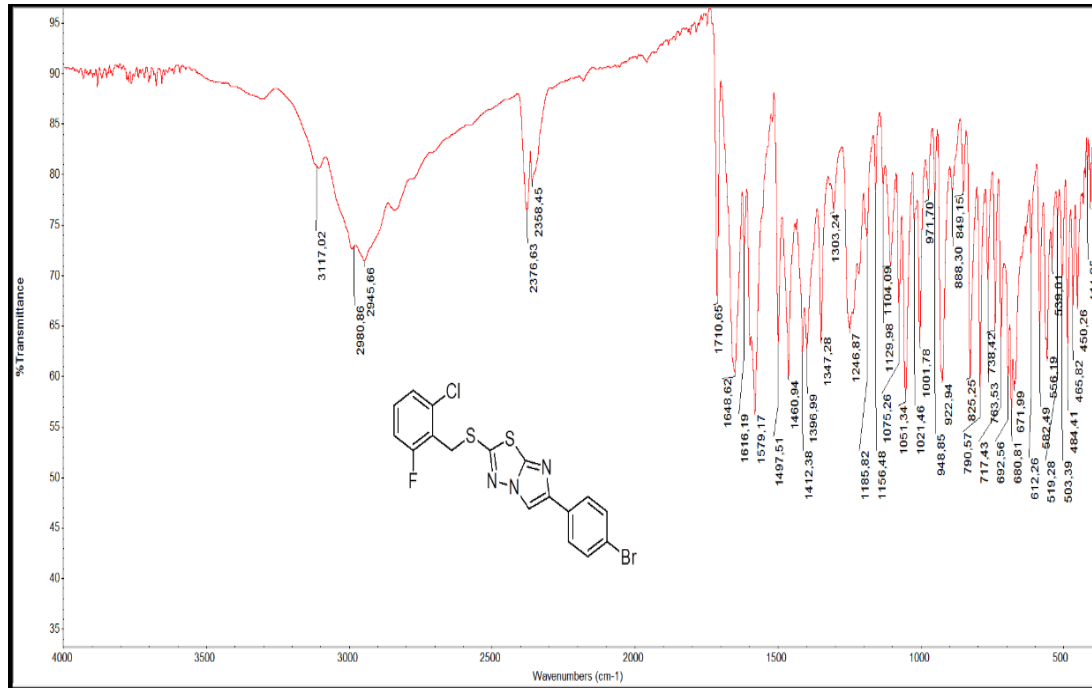
Şekil Ek C.4. FT-IR spektrumu (9a).



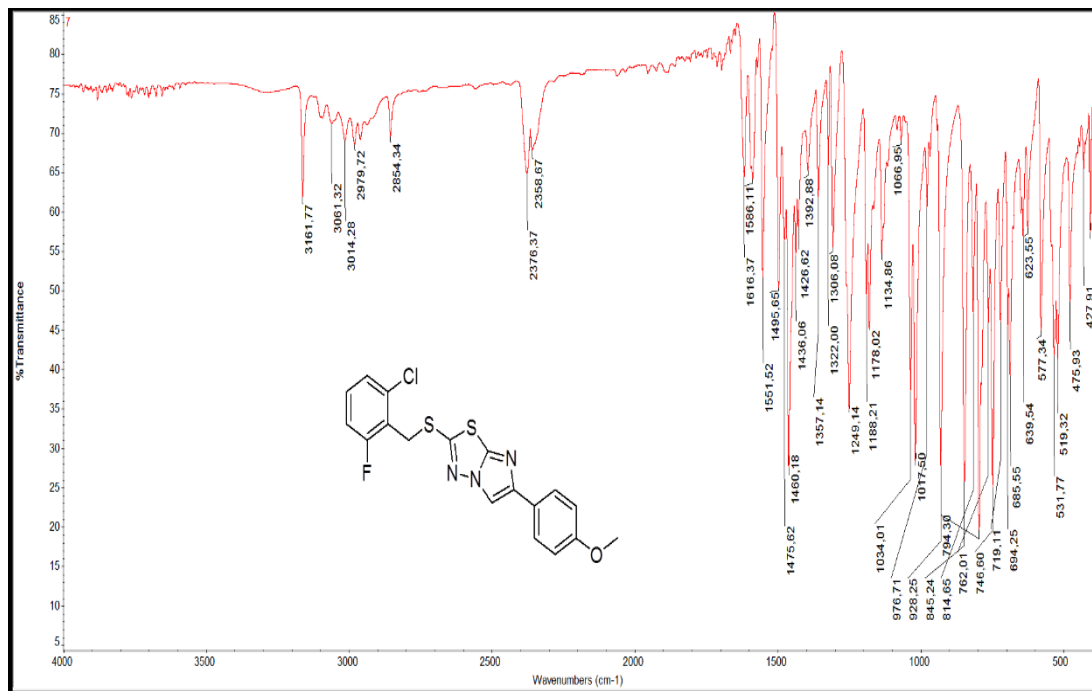
Şekil Ek C.5. FT-IR spektrumu (9b).



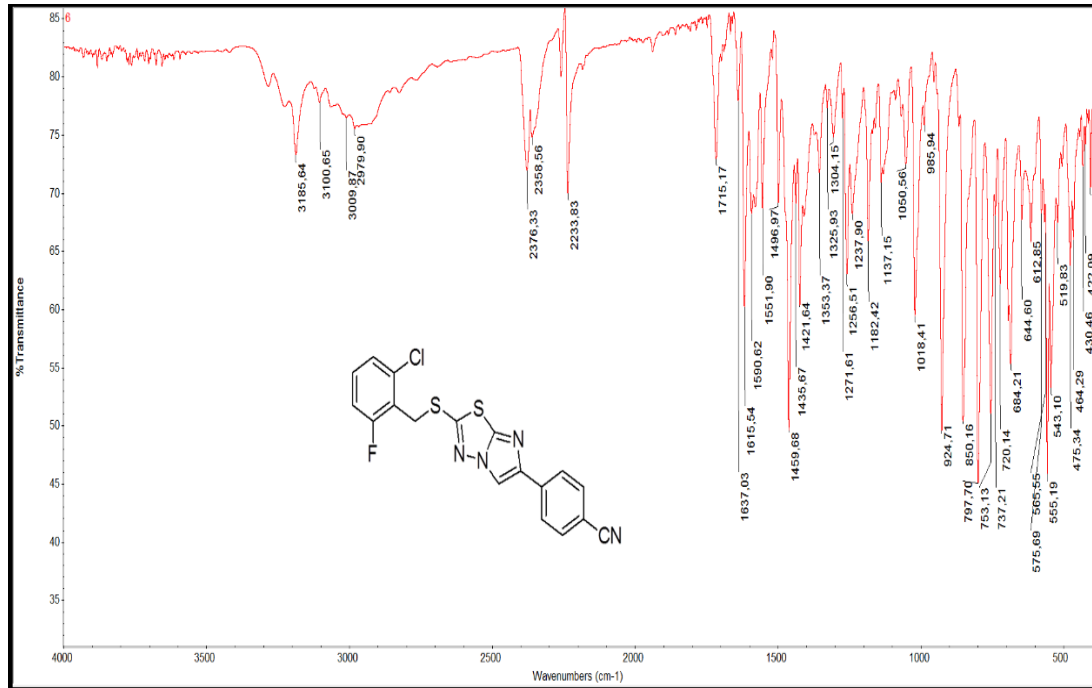
Şekil Ek C.6. FT-IR spektrumu (9c).



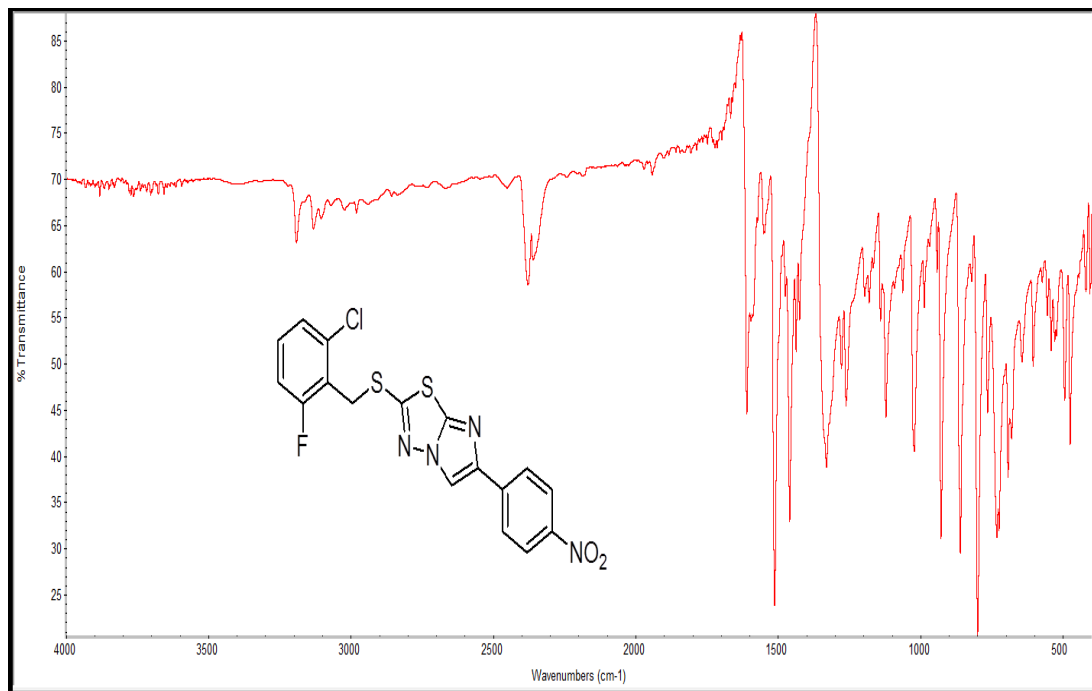
Şekil Ek C.7. FT-IR spektrumu (**9d**).



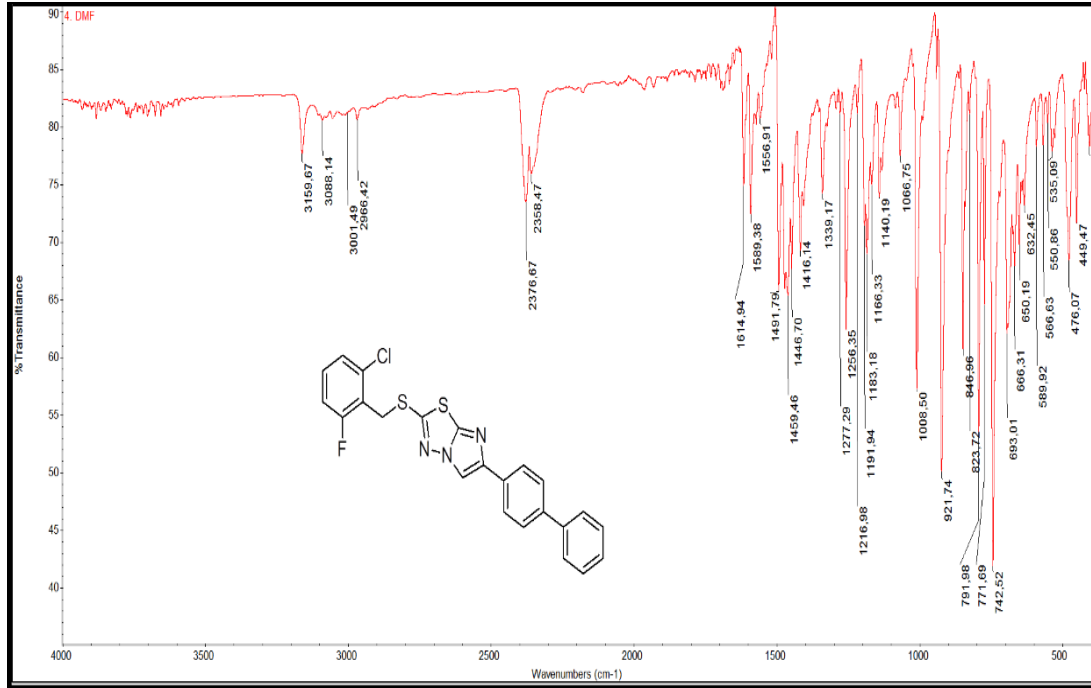
Şekil Ek C.8. FT-IR spektrumu (**9e**).



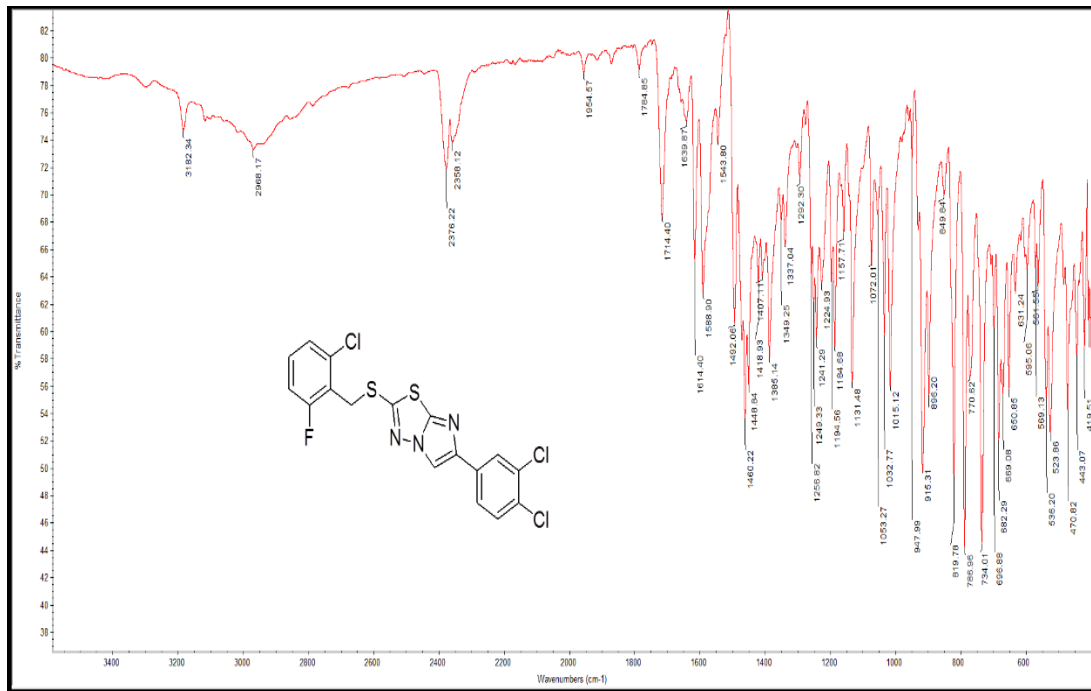
Şekil Ek C.9. FT-IR spektrumu (9f).



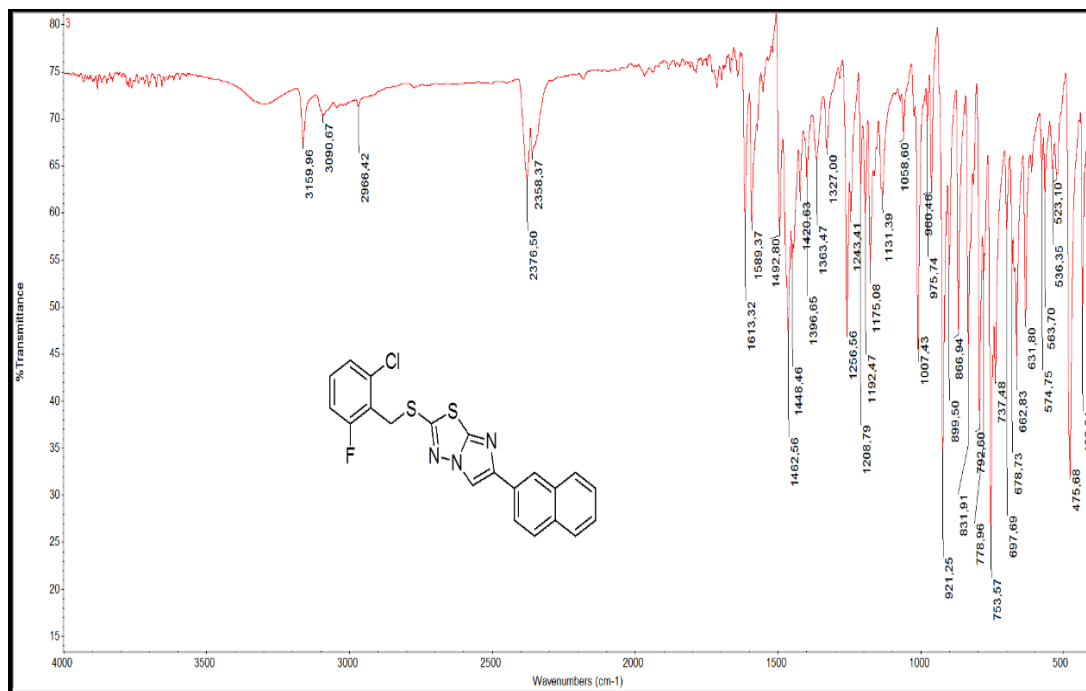
Şekil Ek C.10. FT-IR spektrumu (9g).



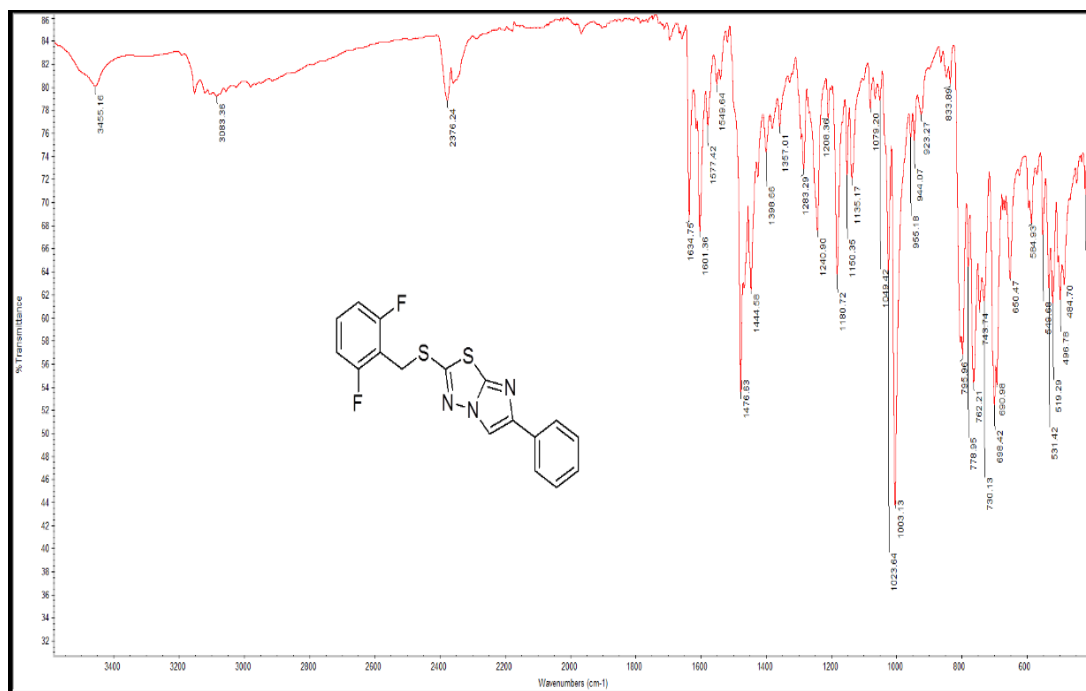
Şekil Ek C.11. FT-IR spektrumu (9h).



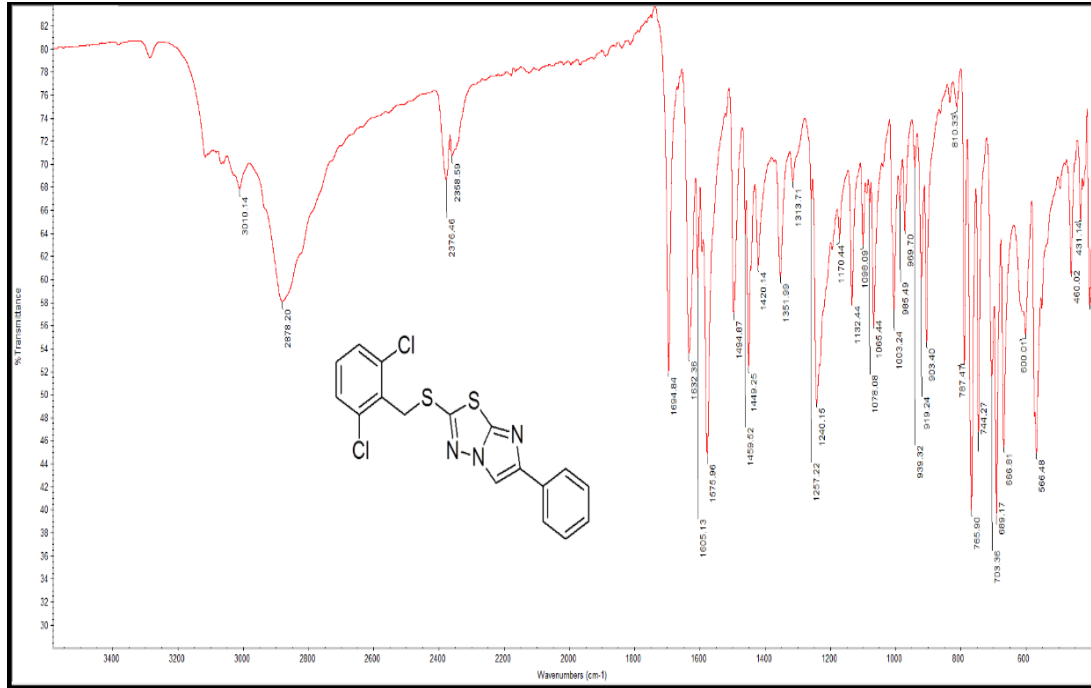
Şekil Ek C.12. FT-IR spektrumu (9i).



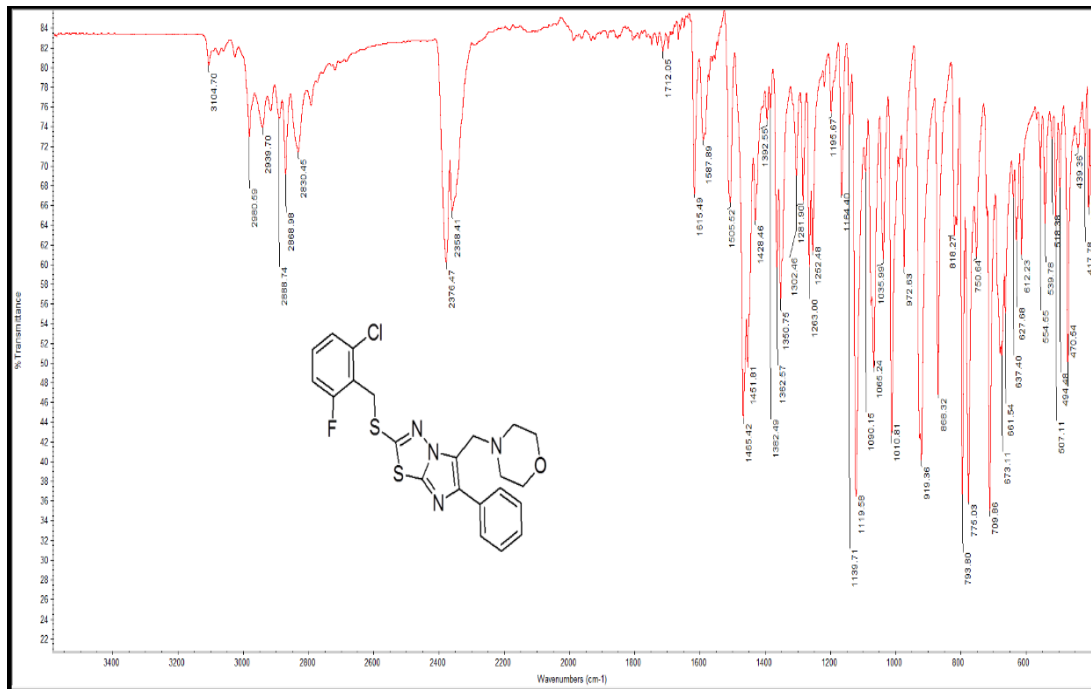
Şekil Ek C.13. FT-IR spektrumu (9k).



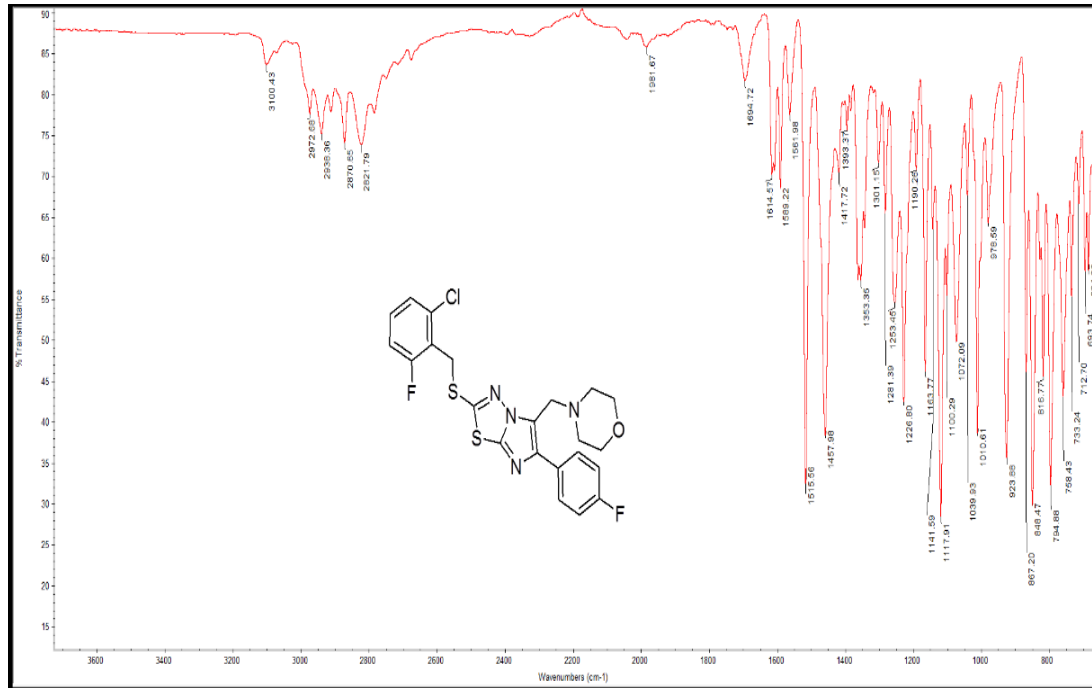
Şekil Ek C.14. FT-IR spektrumu (10a).



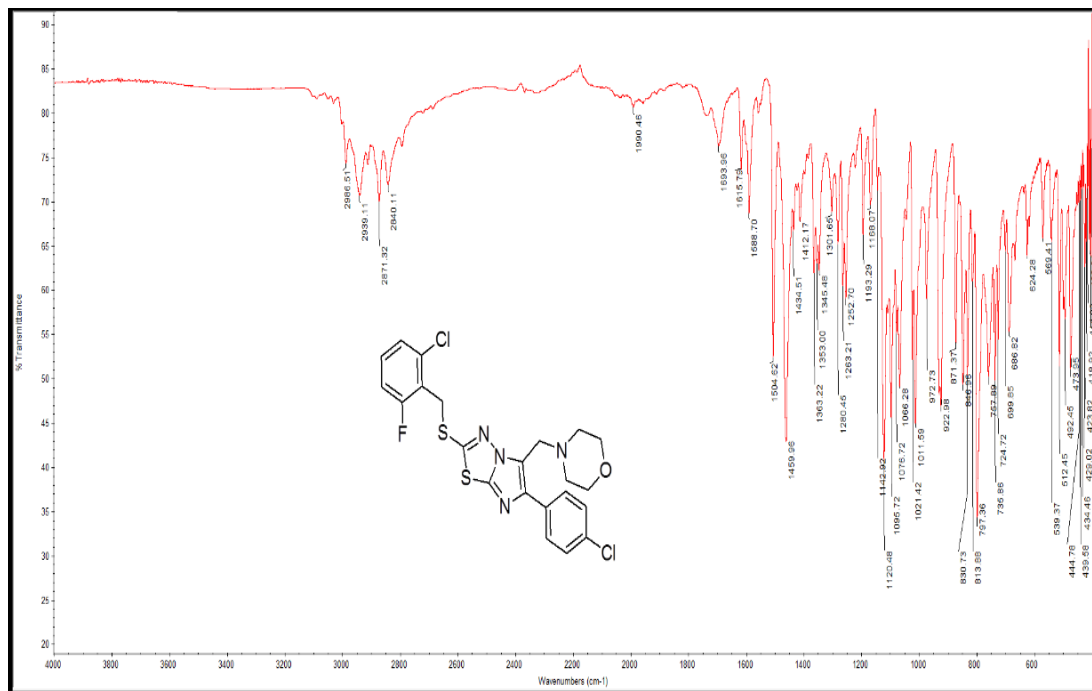
Şekil Ek C.15. FT-IR spektrumu (11a).



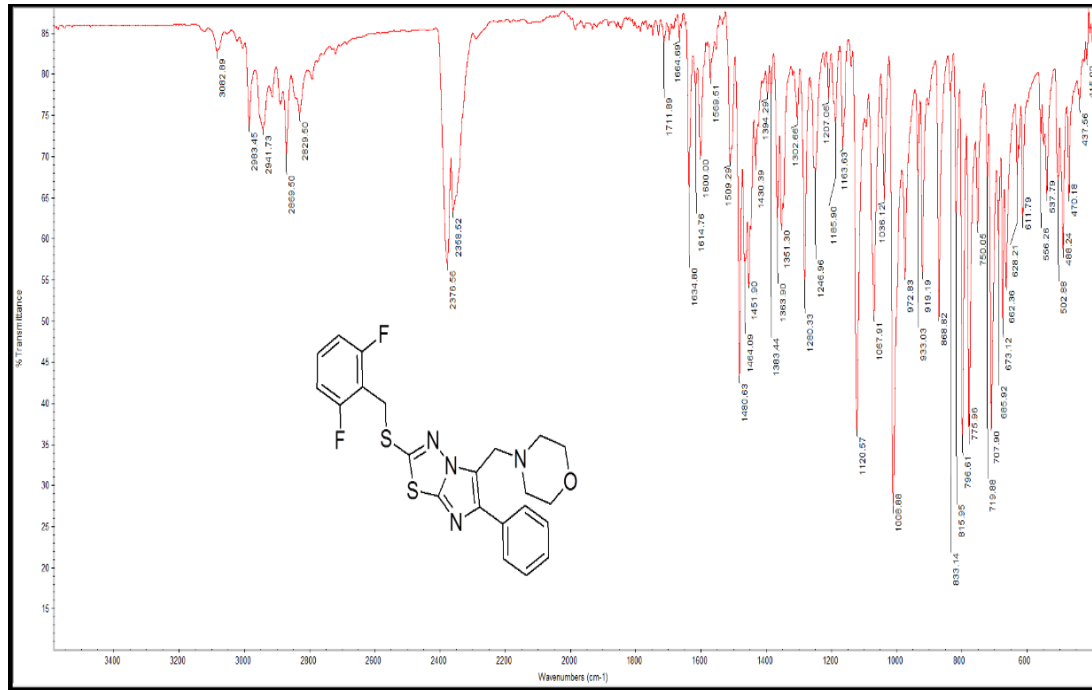
Şekil Ek C.16. FT-IR spektrumu (12a).



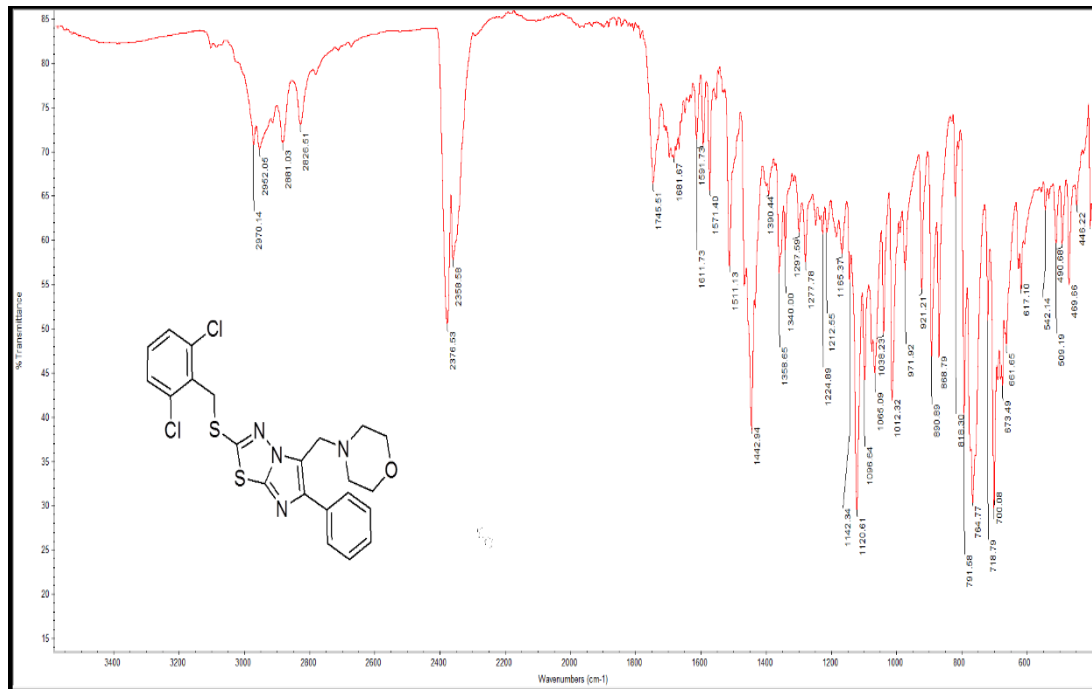
Şekil Ek C.17. FT-IR spektrumu (**12b**).



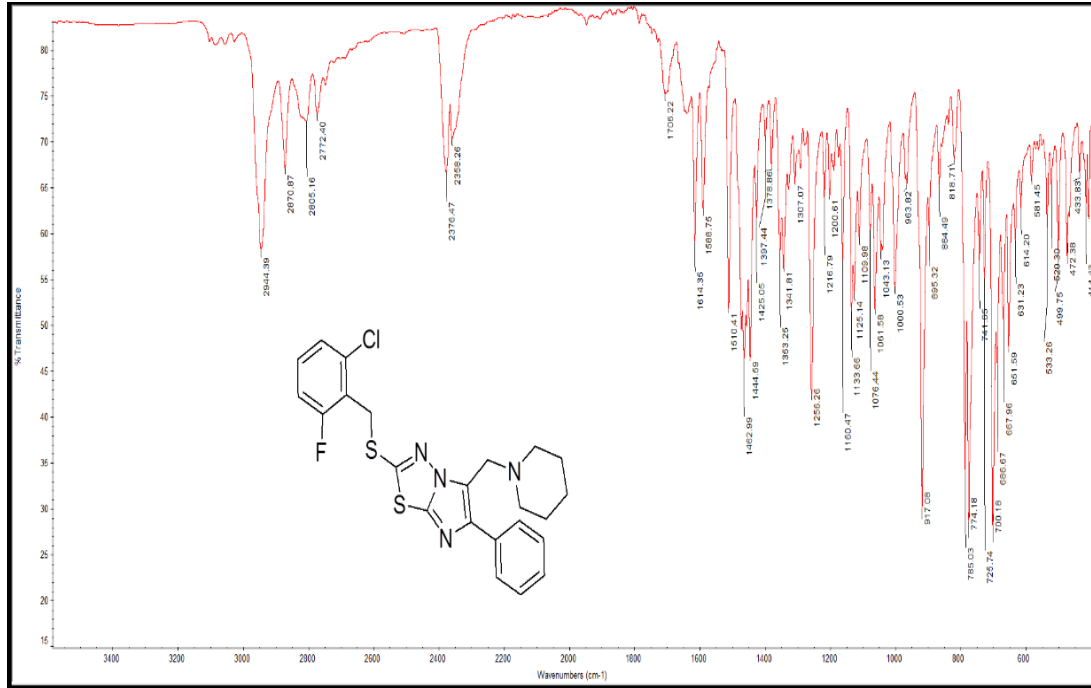
Şekil Ek C.18. FT-IR spektrumu (**12c**).



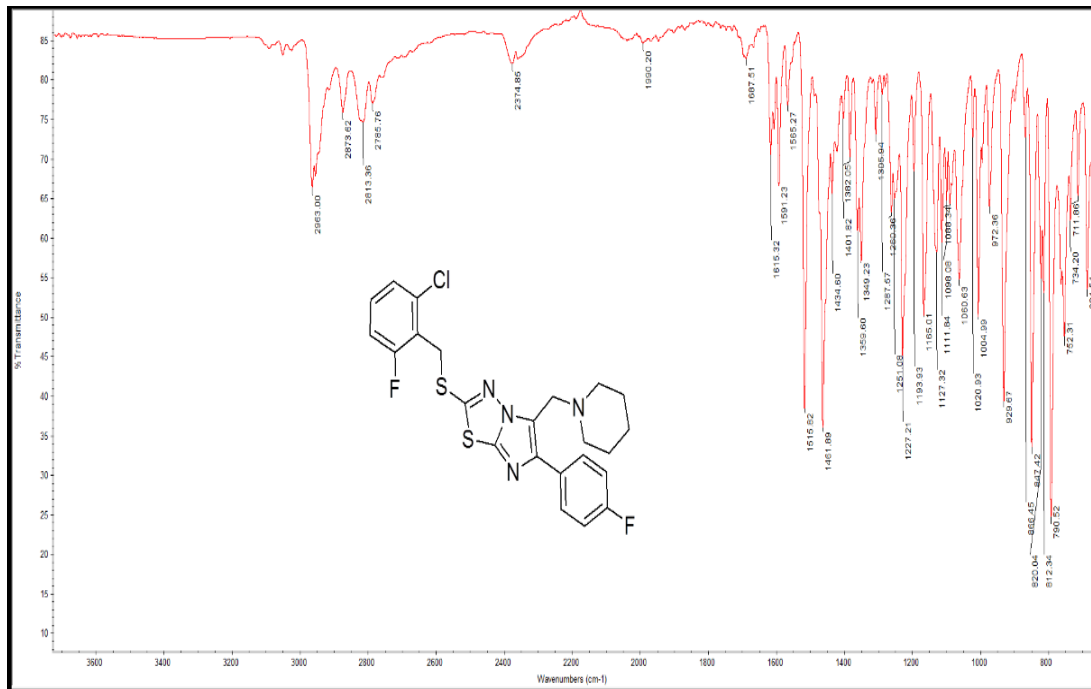
Şekil Ek C.19. FT-IR spektrumu (13a).



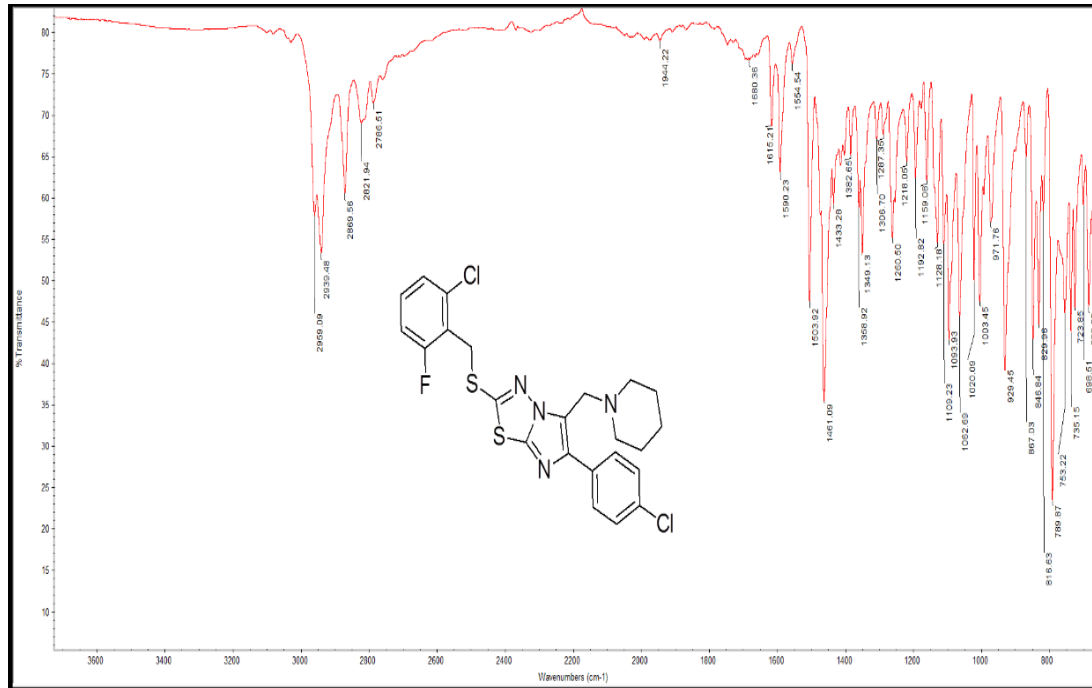
Şekil Ek C.20. FT-IR spektrumu (14a).



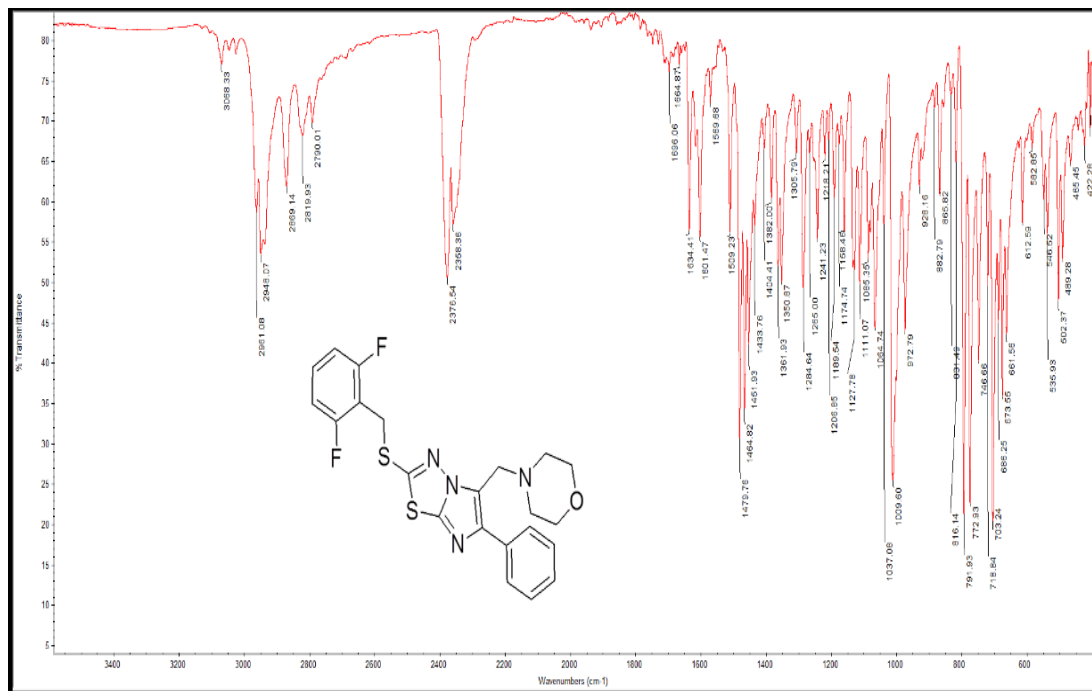
Şekil Ek C.21. FT-IR spektrumu (**15a**).



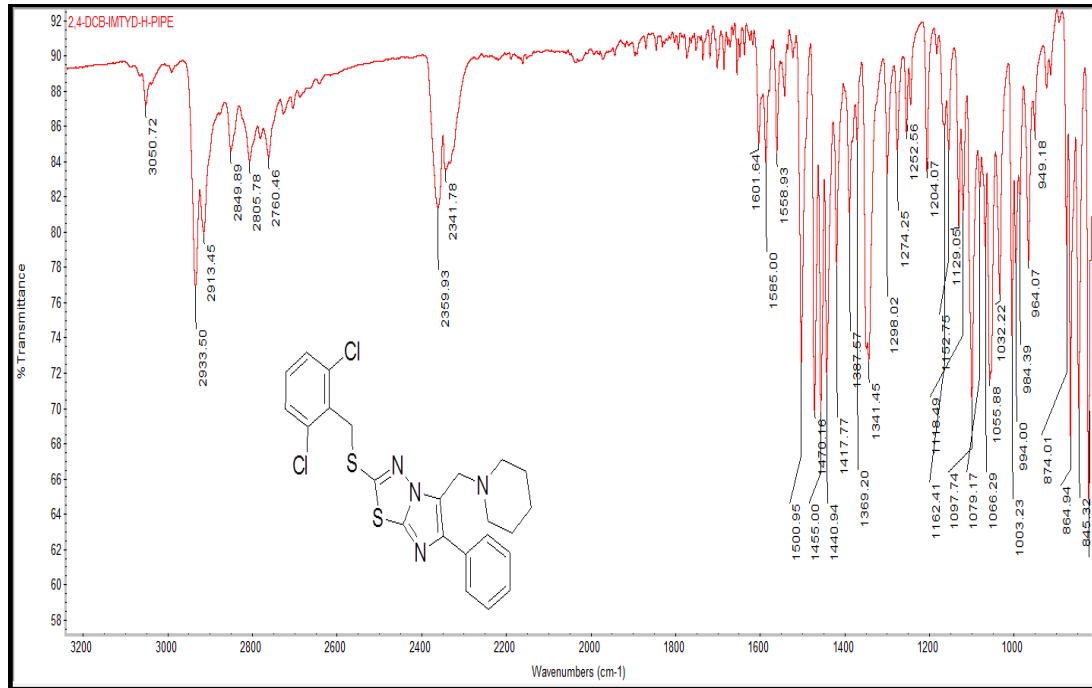
Şekil Ek C.22. FT-IR spektrumu (**15b**).



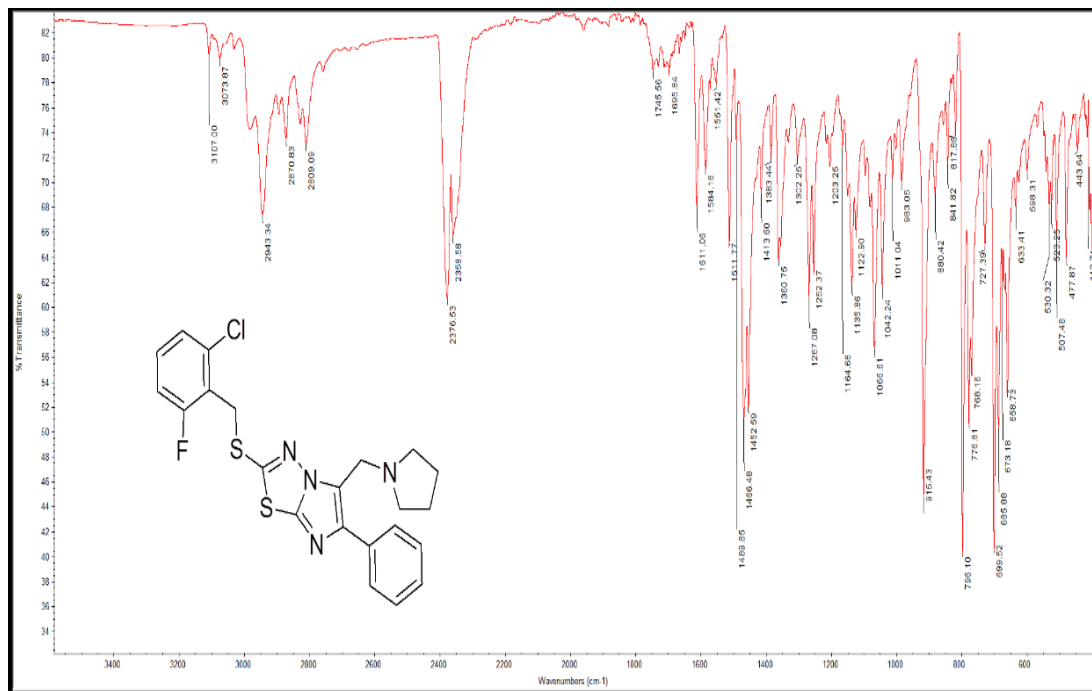
Şekil Ek C.23. FT-IR spektrumu (15c).



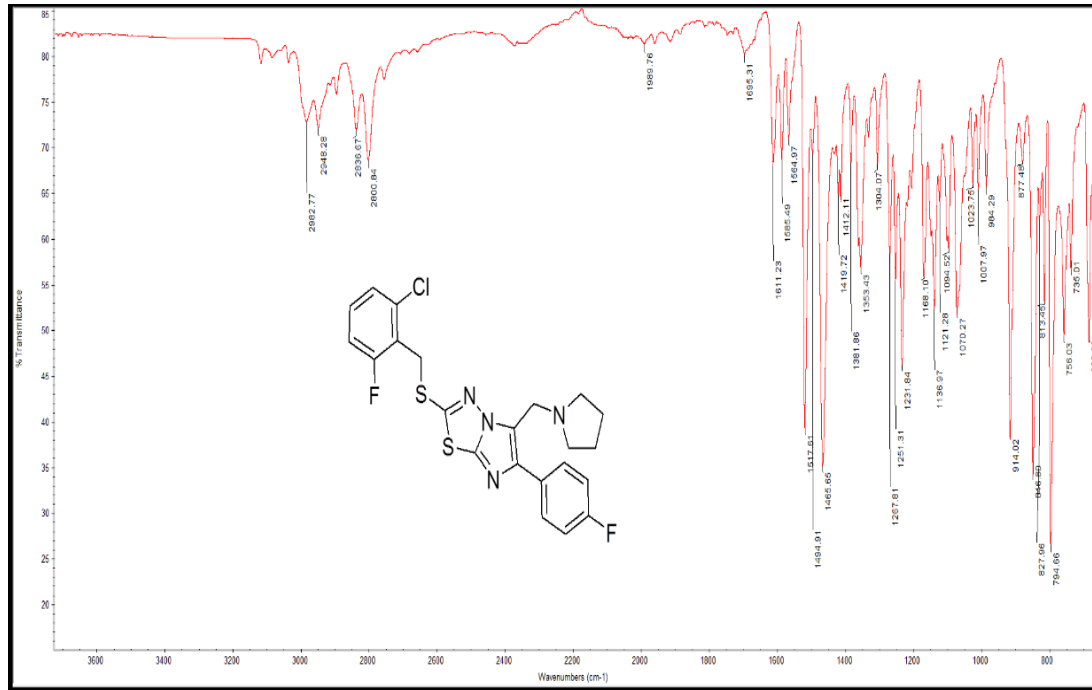
Şekil Ek C.24. FT-IR spektrumu (16a).



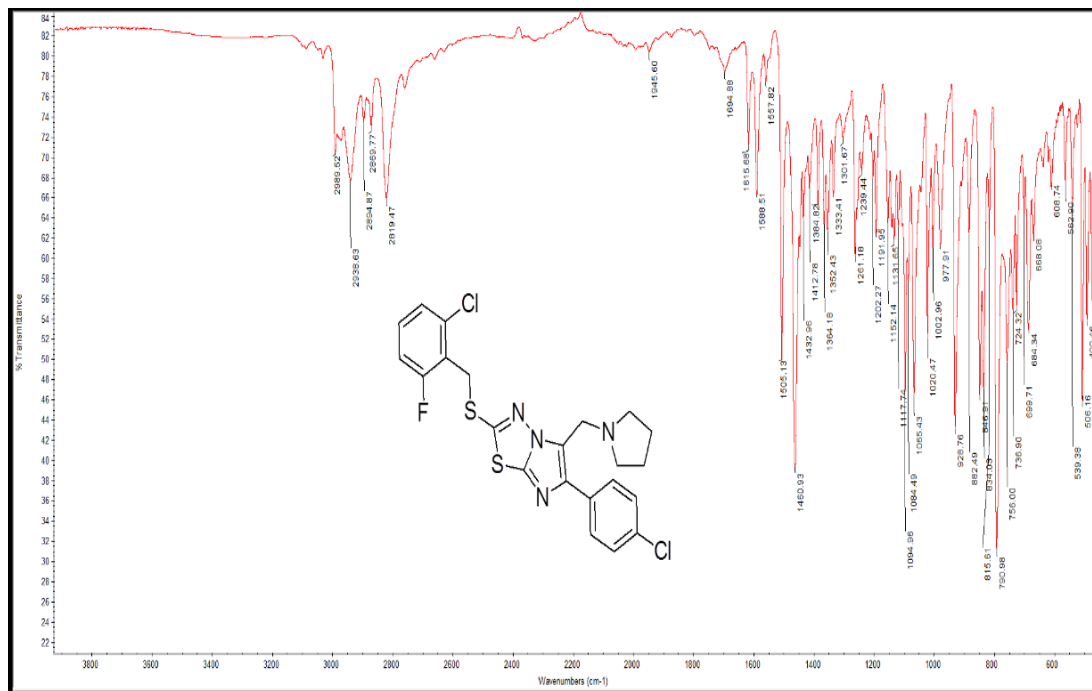
Şekil Ek C.25. FT-IR spektrumu (17a).



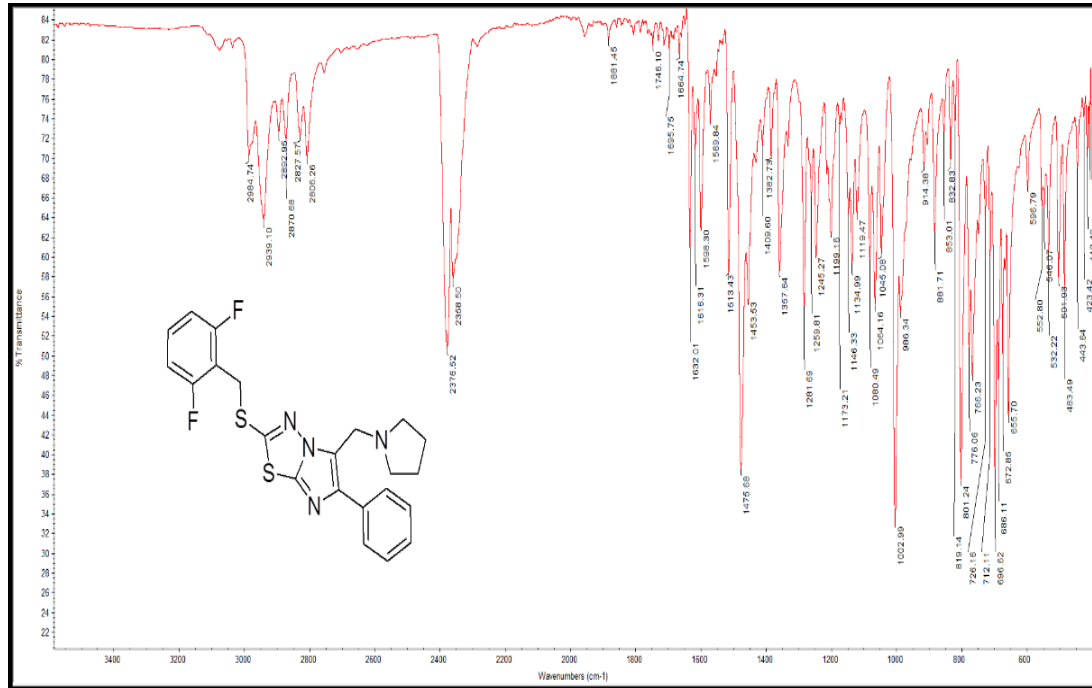
Şekil Ek C.26. FT-IR spektrumu (18a).



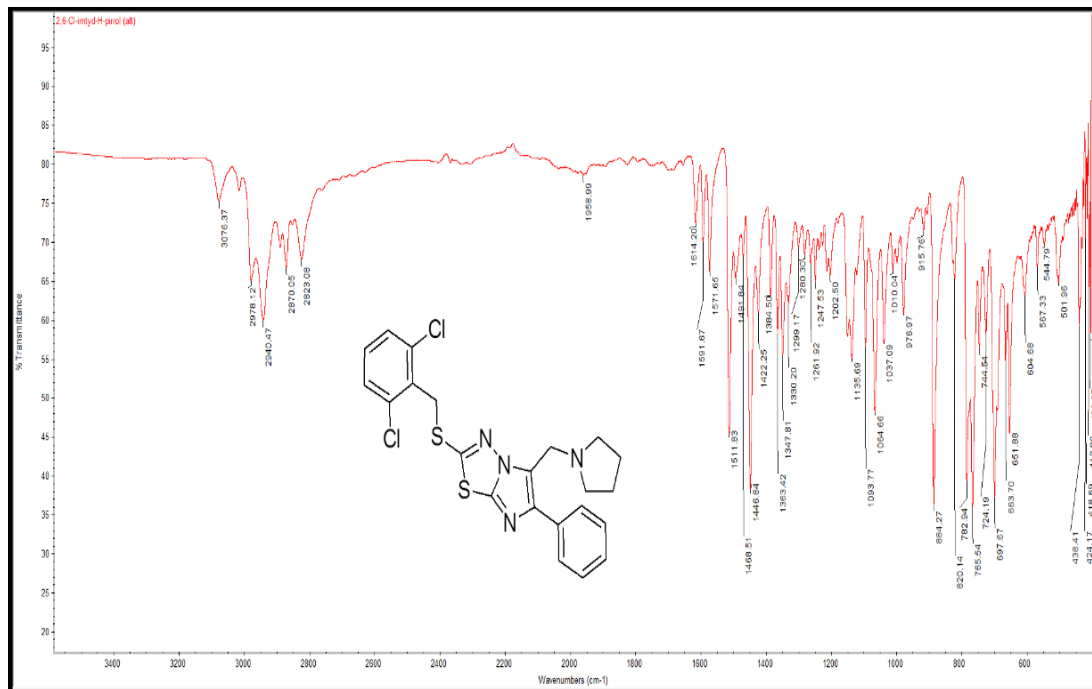
Şekil Ek C.27. FT-IR spektrumu (**18b**).



Şekil Ek C.28. FT-IR spektrumu (**18c**).



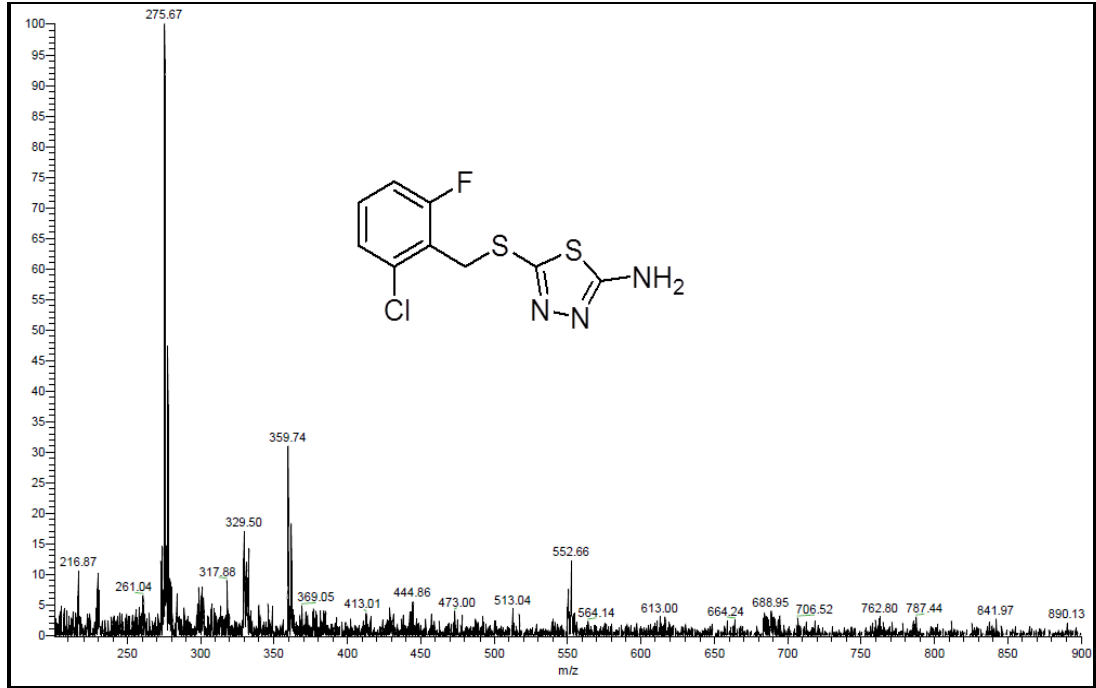
Şekil Ek C.29. FT-IR spektrumu (19a).



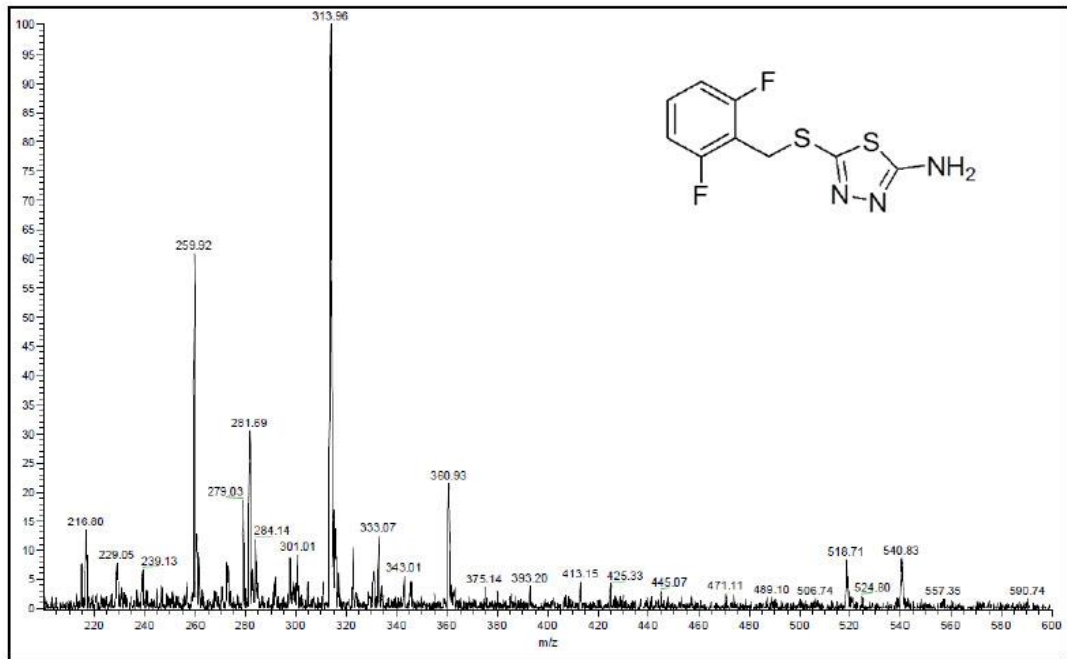
Şekil Ek C.30. FT-IR spektrumu (20a).

EK AÇIKLAMALAR D.

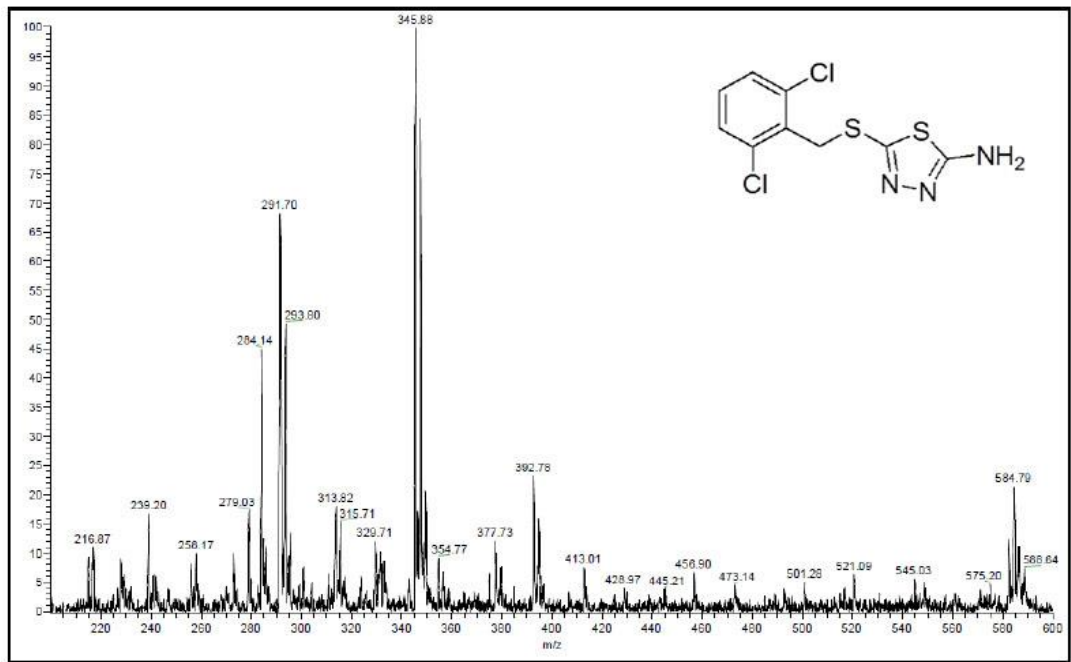
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI



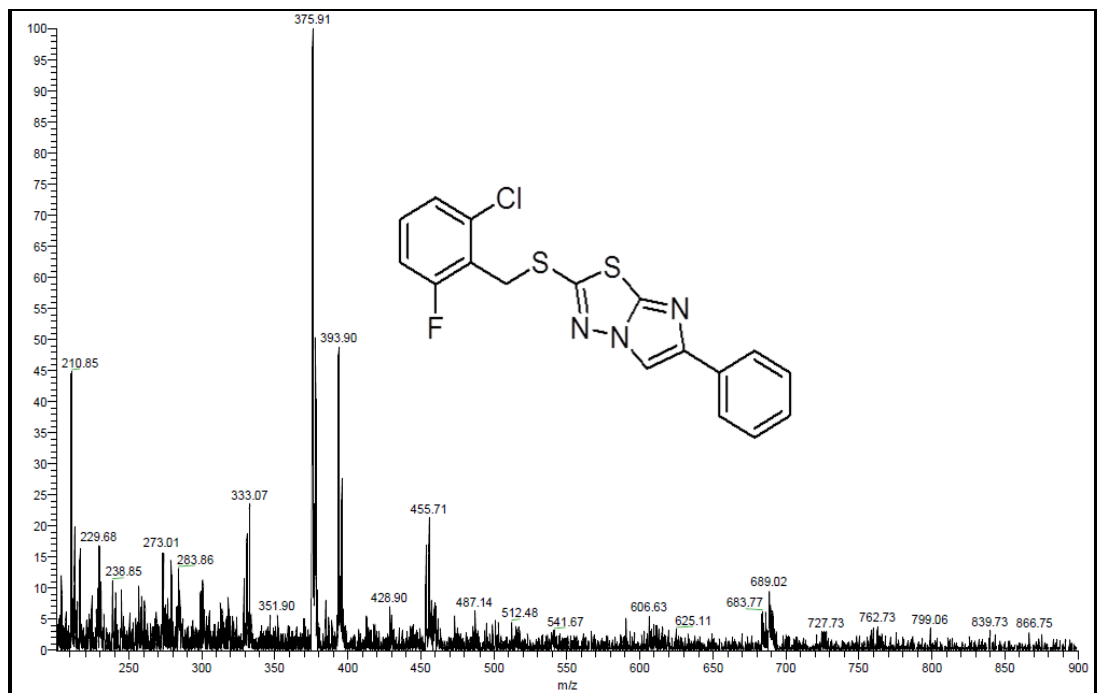
Şekil Ek D.1. Kütle spektrumu (5).



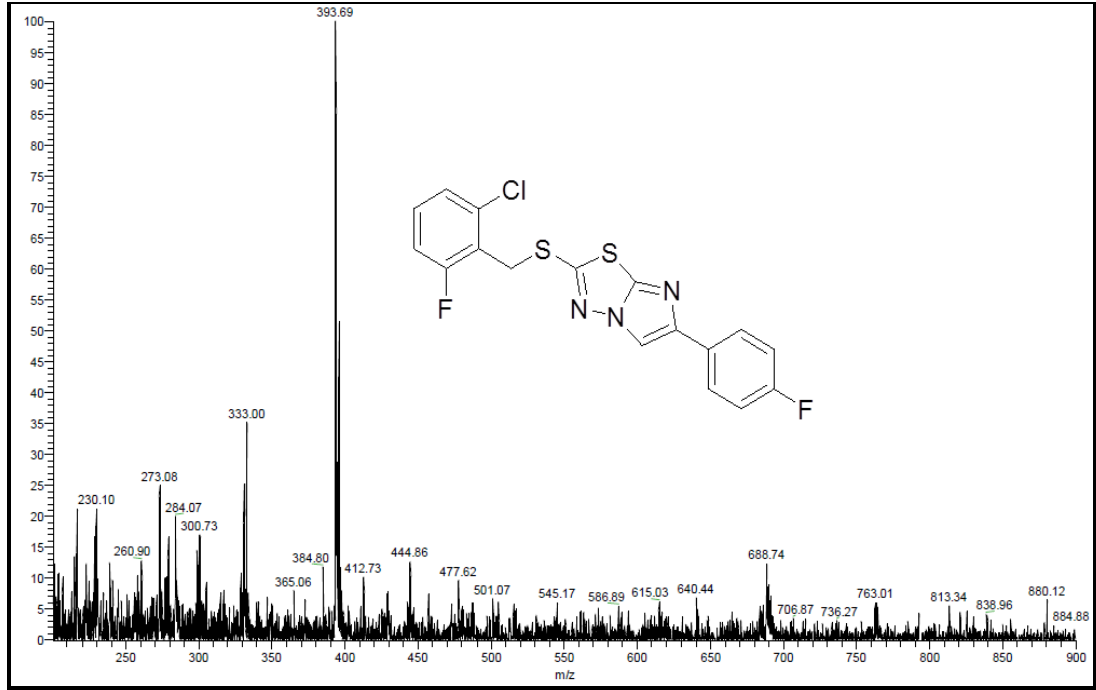
Şekil Ek D.2. Kütle spektrumu (6).



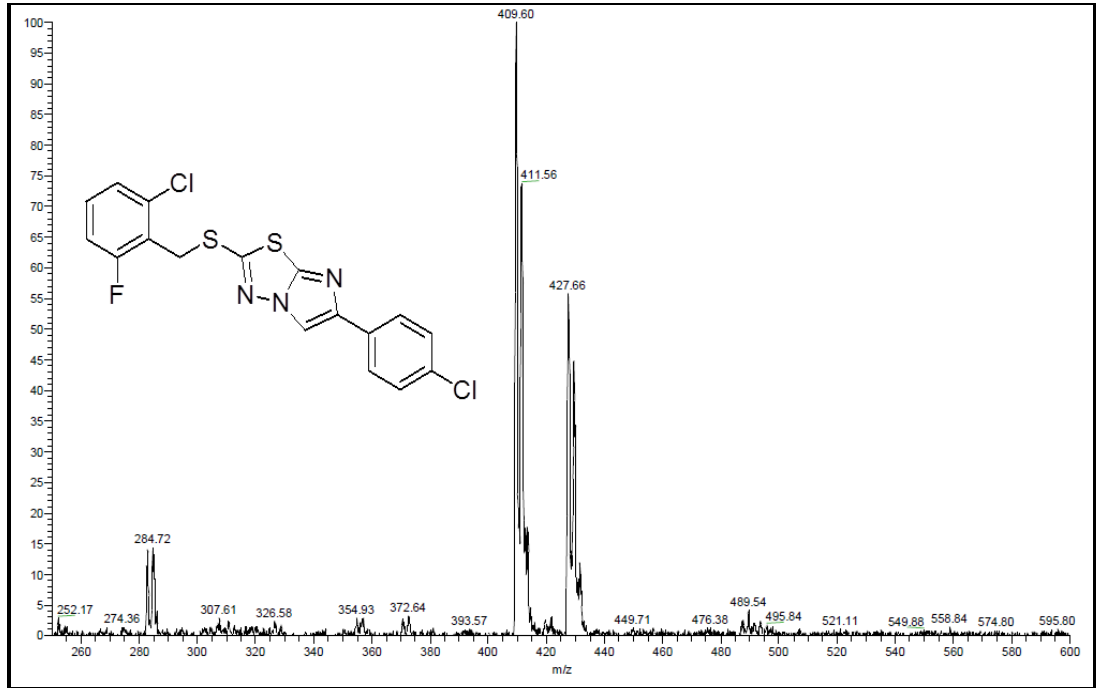
Şekil Ek D.3. Kütle spektrumu (7).



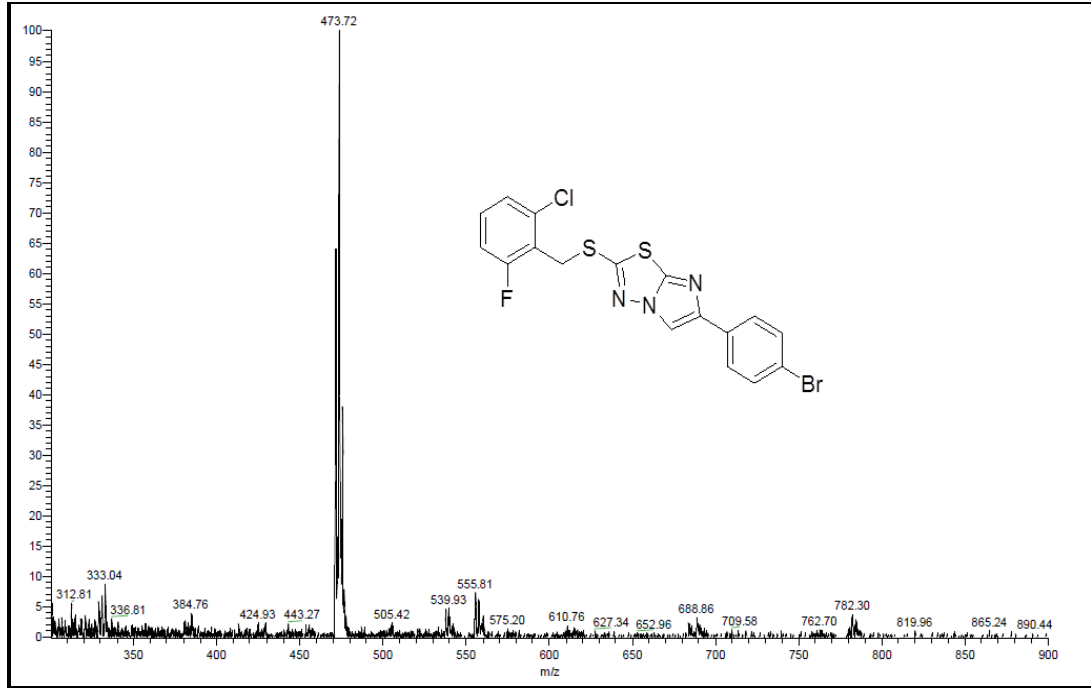
Şekil Ek D.4. Kütle spektrumu (9a).



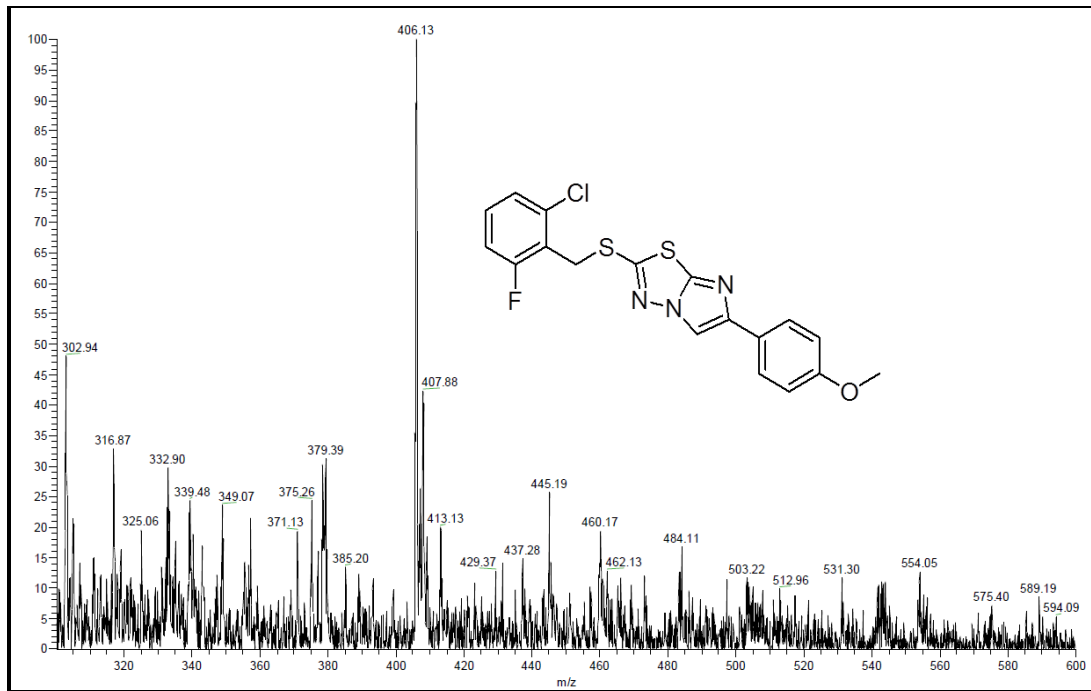
Şekil Ek D.5. Kütle spektrumu (**9b**).



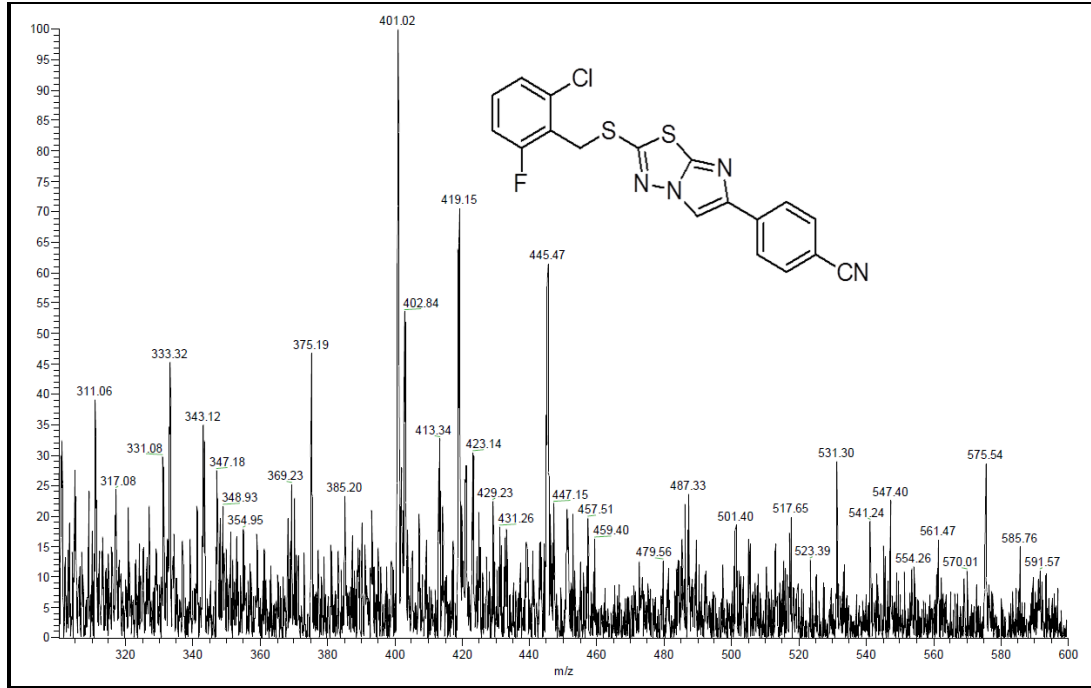
Şekil Ek D.6. Kütle spektrumu (**9c**).



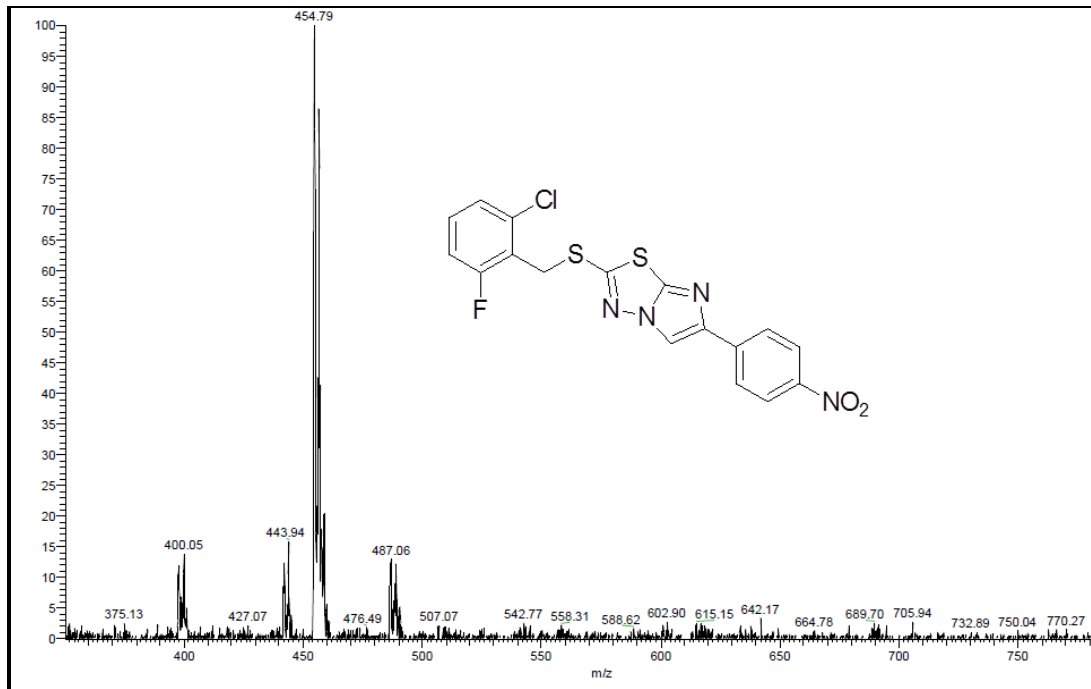
Şekil Ek D.7. Kütle spektrumu (**9d**).



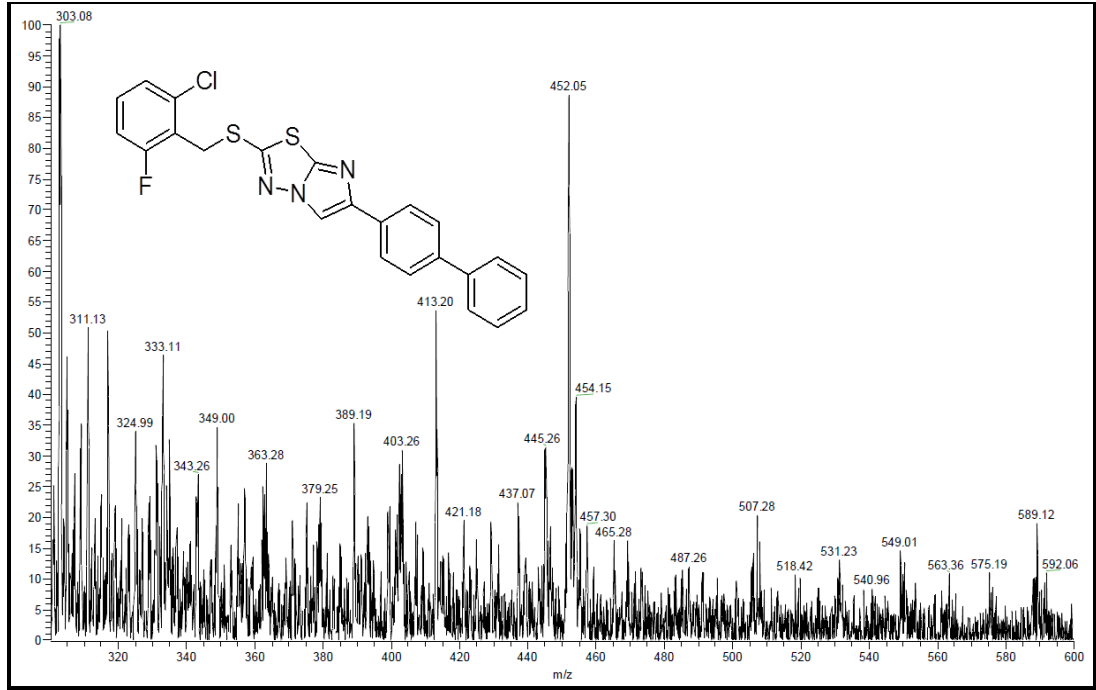
Şekil Ek D.8. Kütle spektrumu (**9e**).



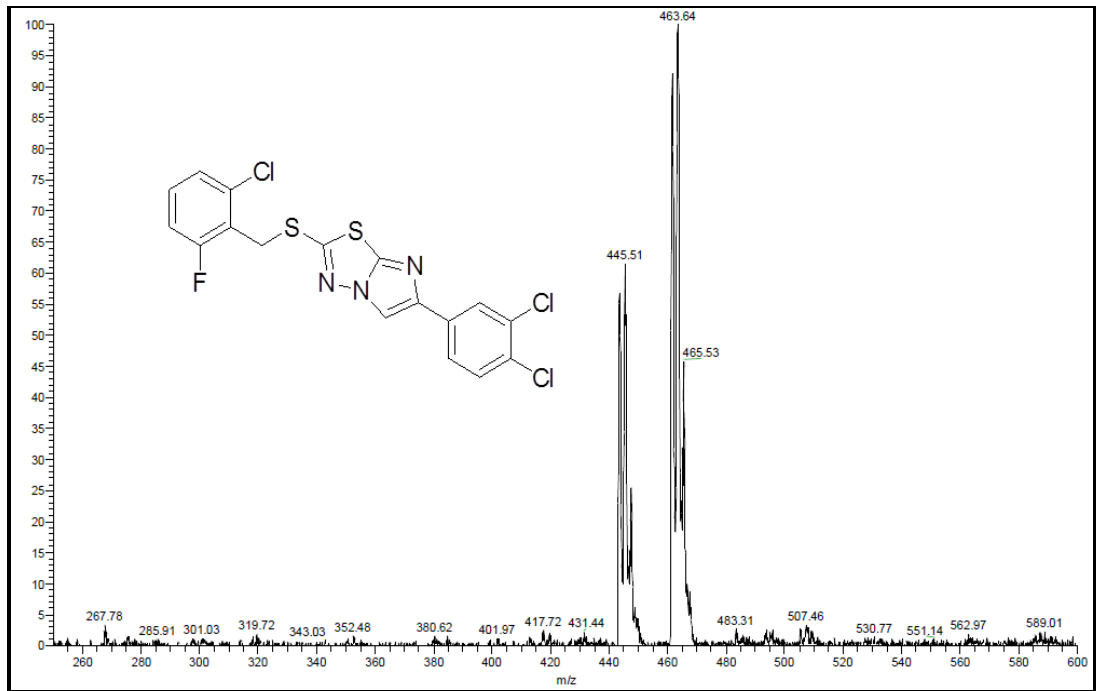
Şekil Ek D.9. Kütle spektrumu (**9f**).



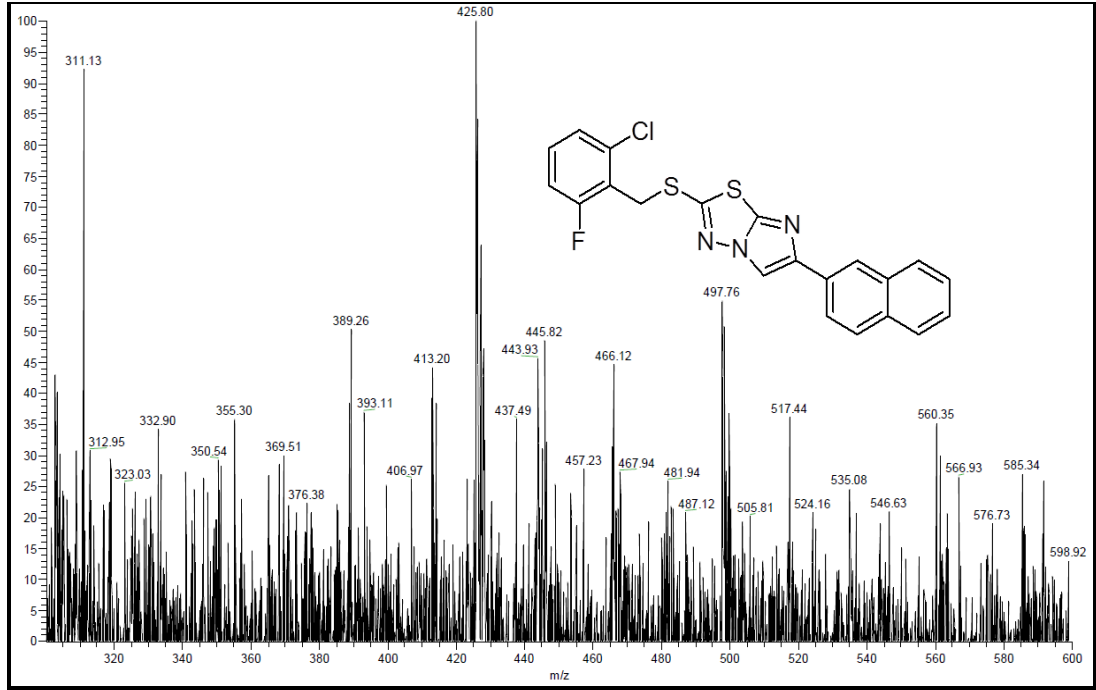
Şekil Ek D.10. Kütle spektrumu (**9g**).



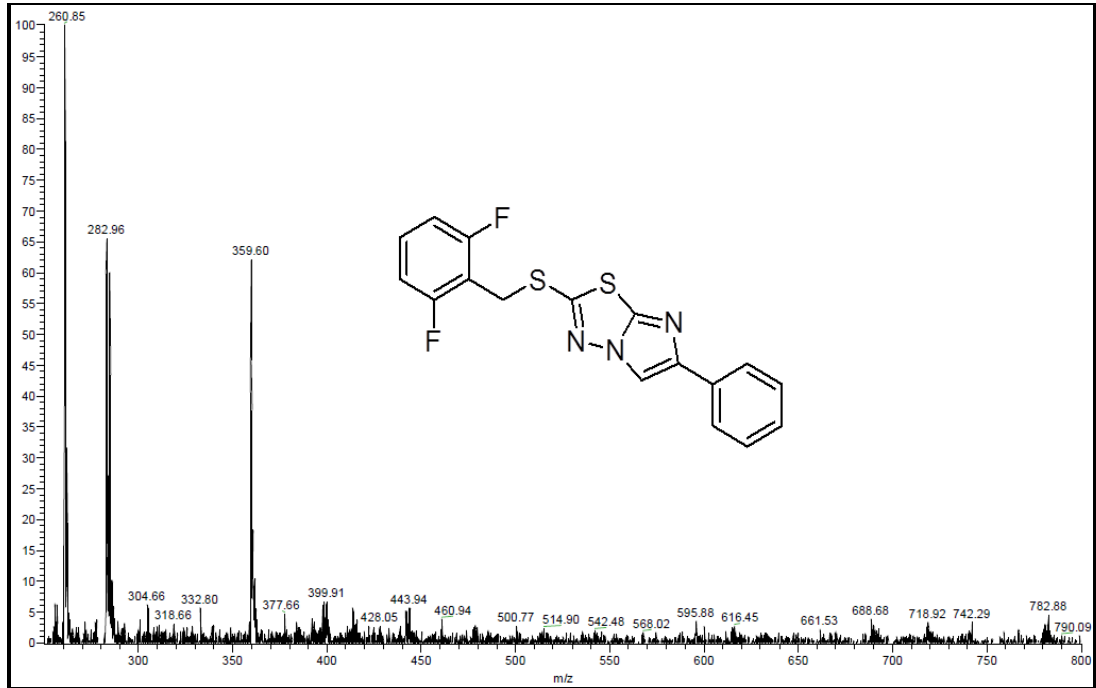
Şekil Ek D.11. Kütle spektrumu (9h).



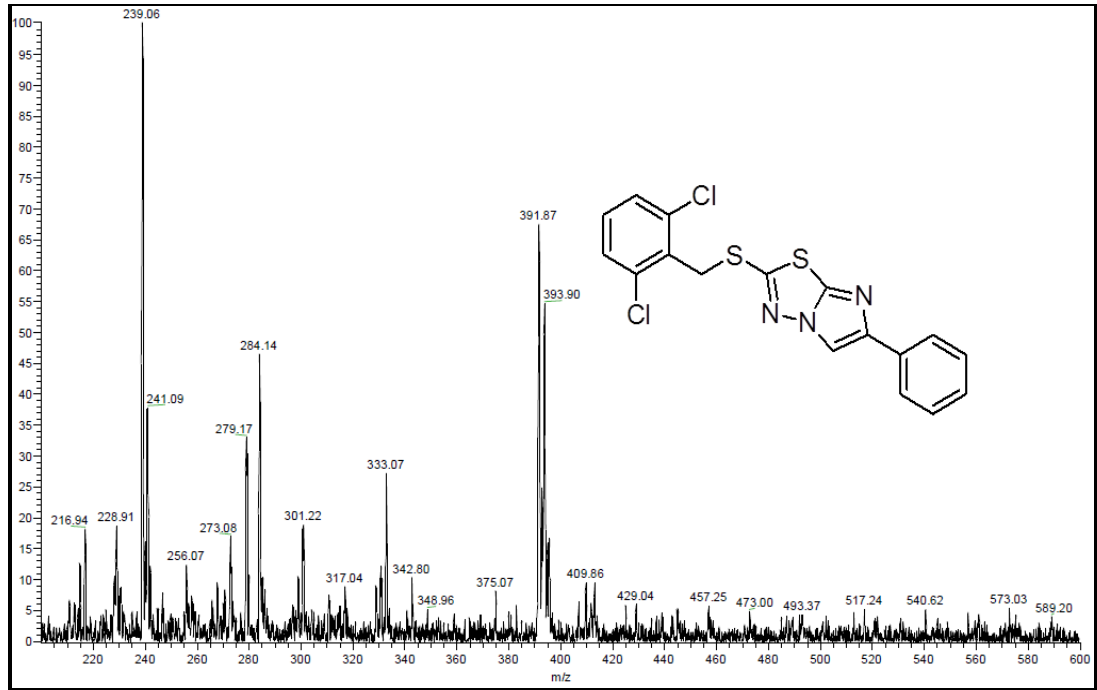
Şekil Ek D.12. Kütle spektrumu (9i).



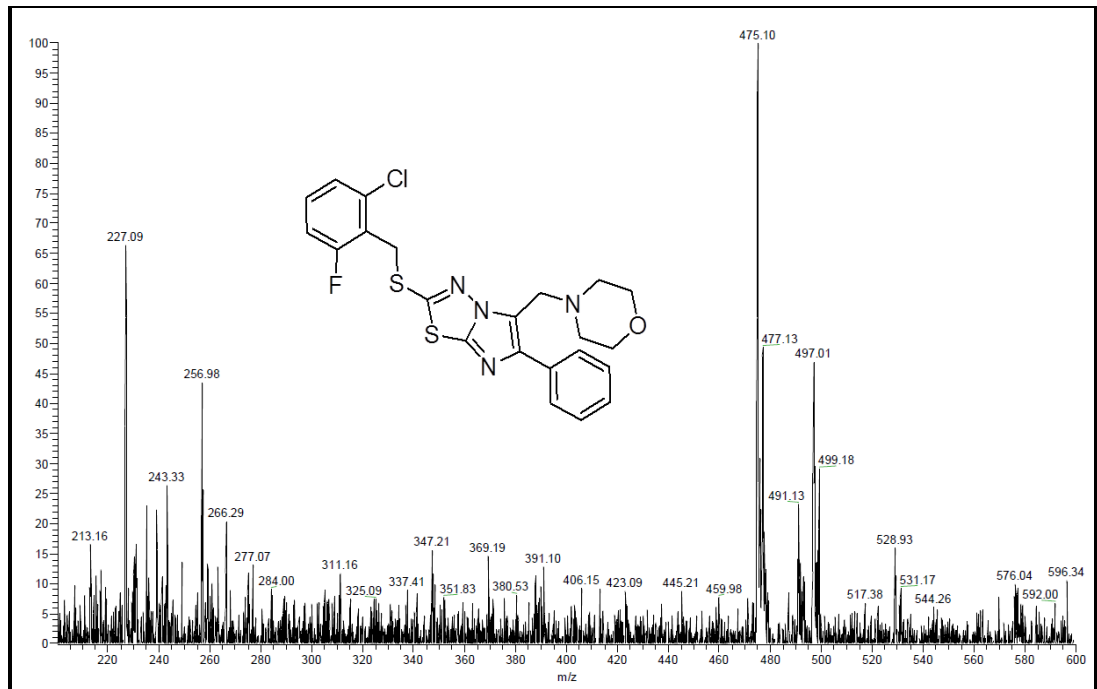
Şekil Ek D.13. Kütle spektrumu (**9k**).



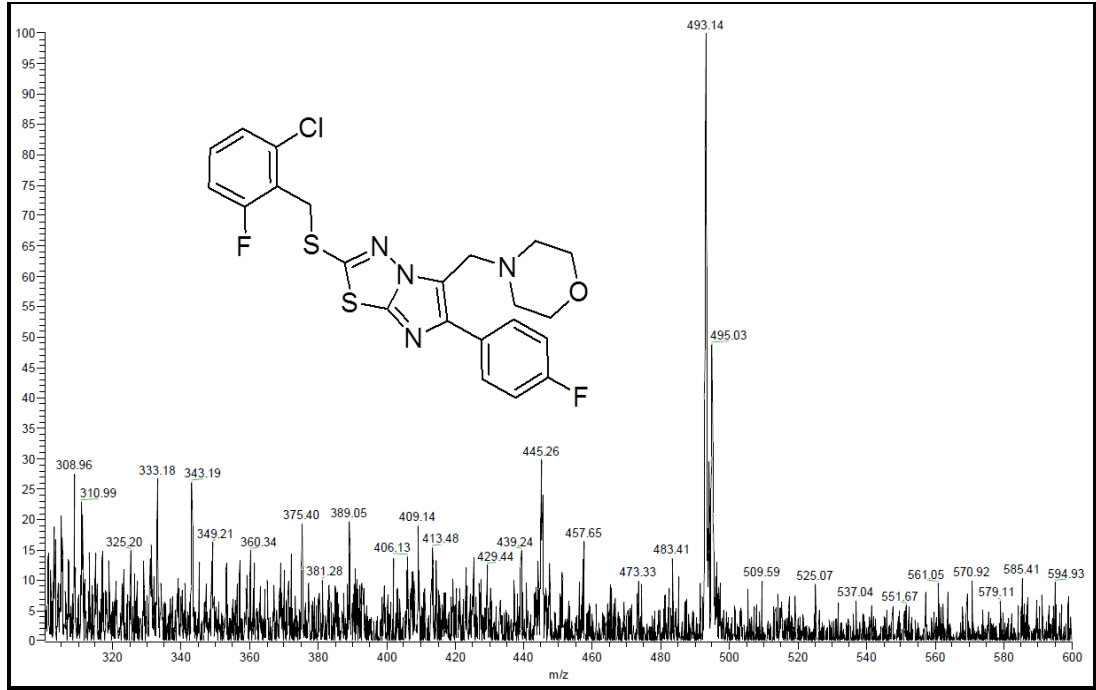
Şekil Ek D.14. Kütle spektrumu (**10a**).



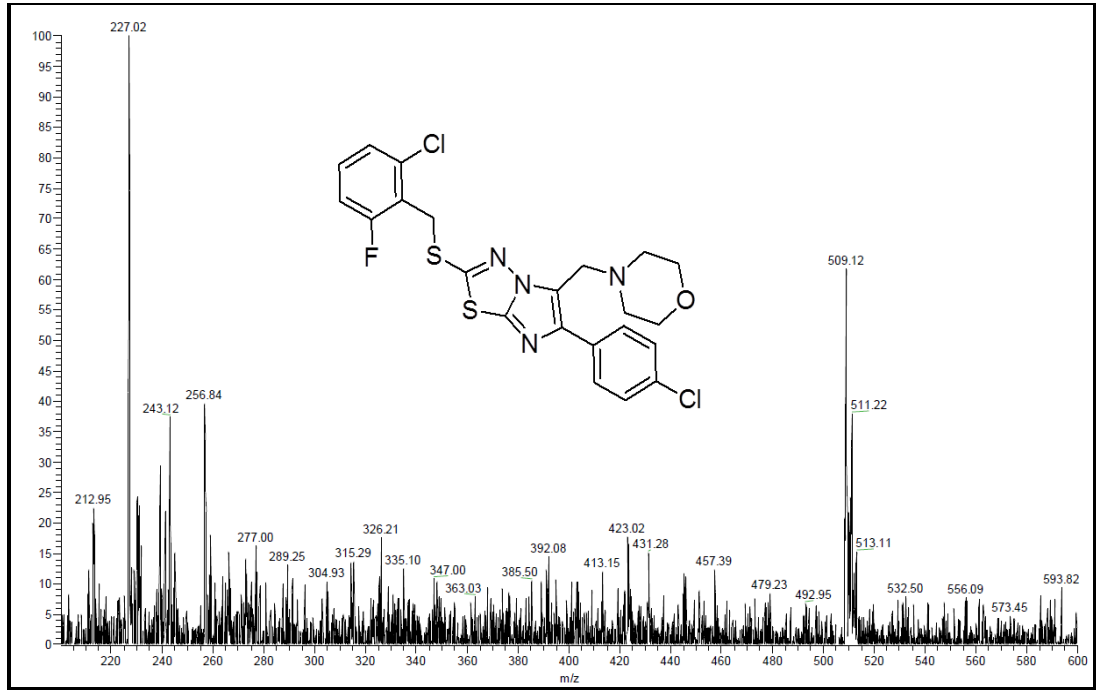
Şekil Ek D.15. Kütle spektrumu (**11a**).



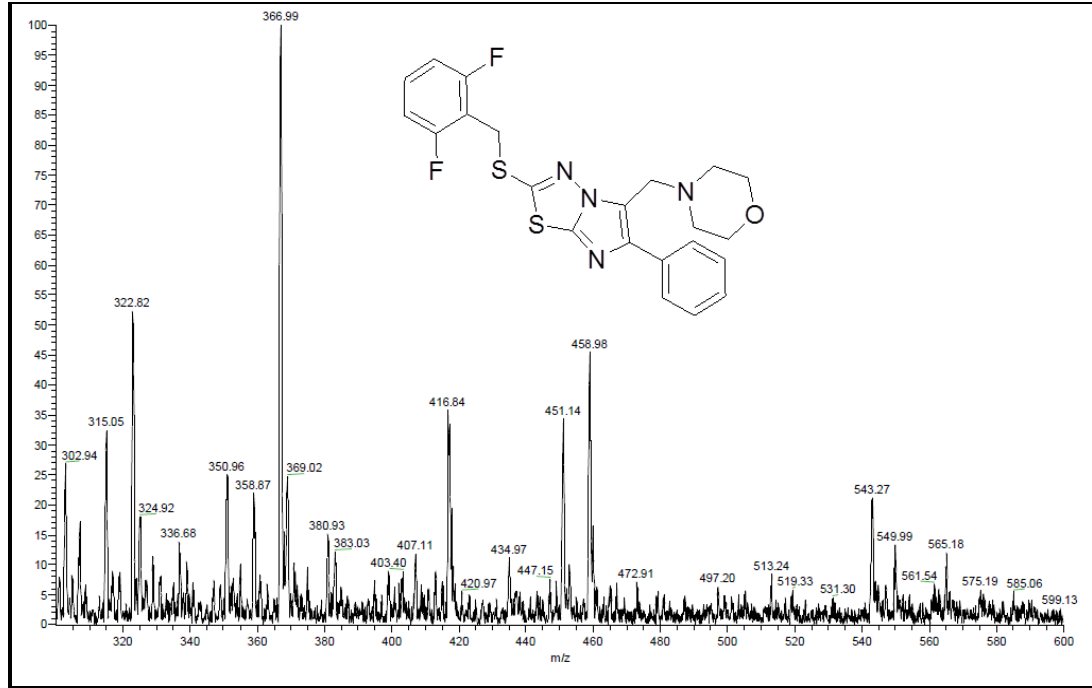
Şekil Ek D.16. Kütle spektrumu (**12a**).



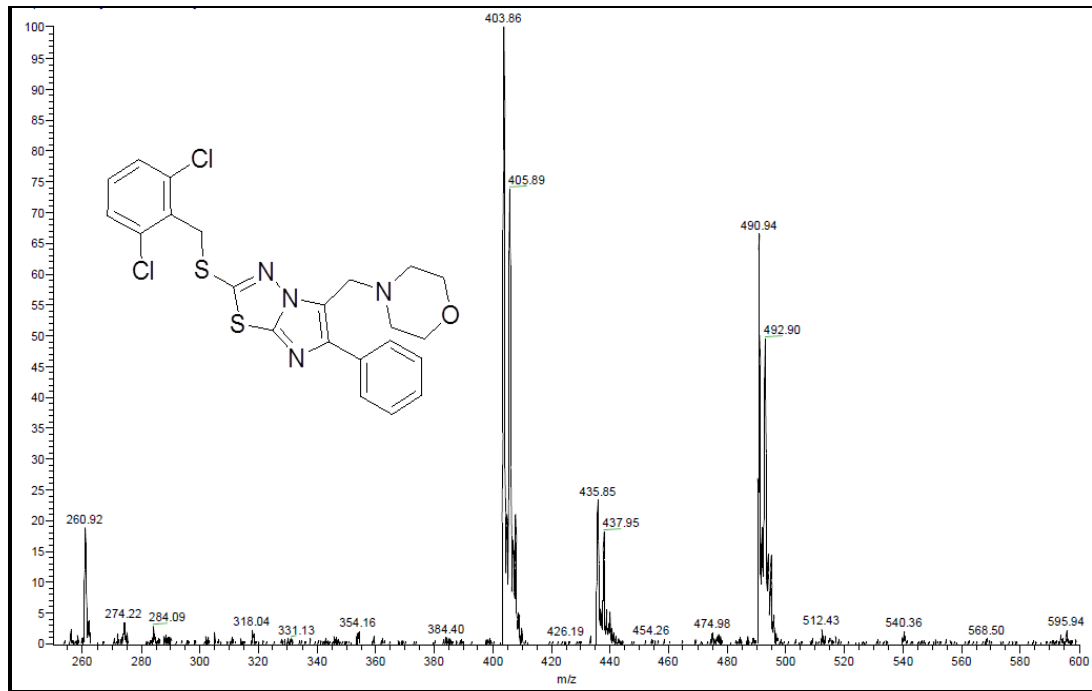
Şekil Ek D.17. Kütle spektrumu (**12b**).



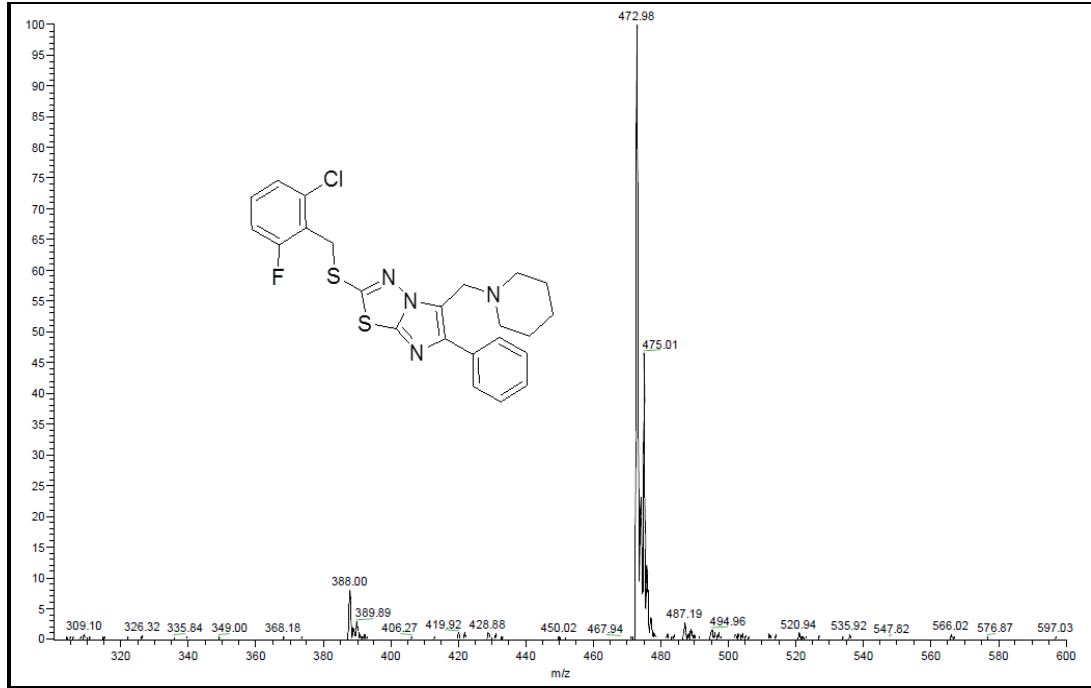
Şekil Ek D.18. Kütle spektrumu (**12c**).



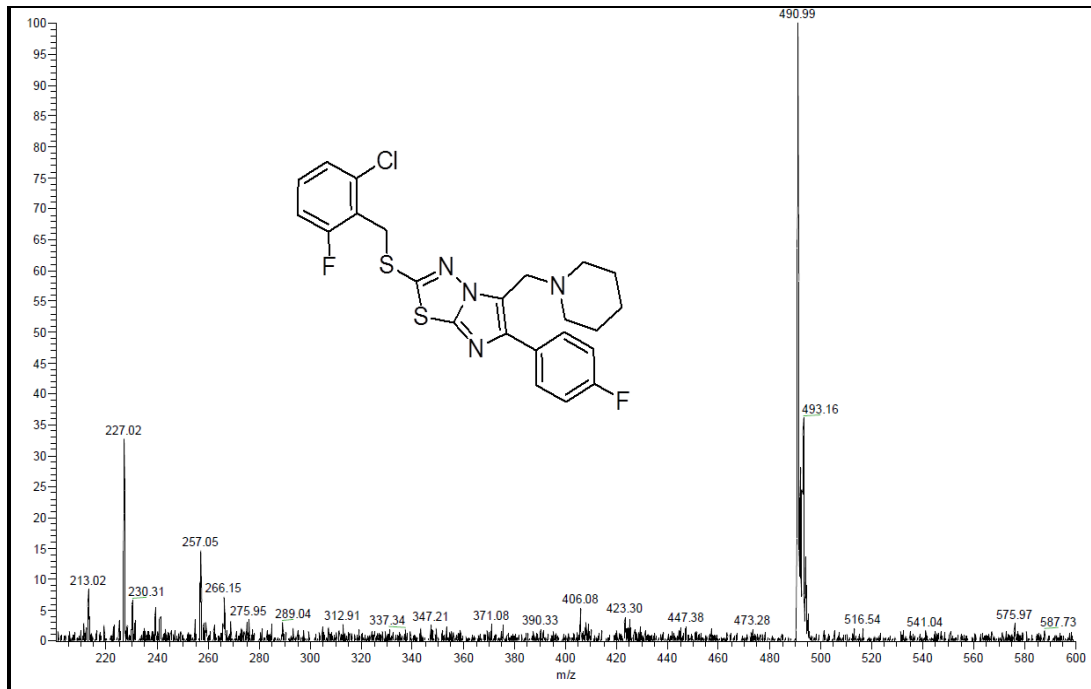
Şekil Ek D.19. Kütle spektrumu (**13a**).



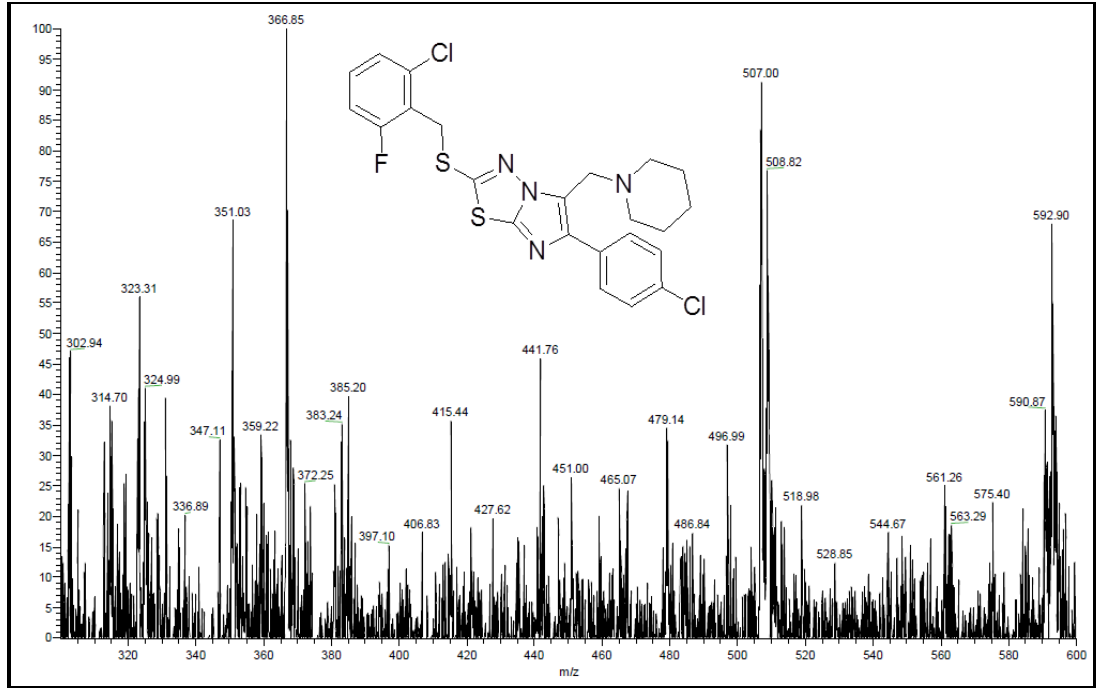
Şekil Ek D.20. Kütle spektrumu (**14a**).



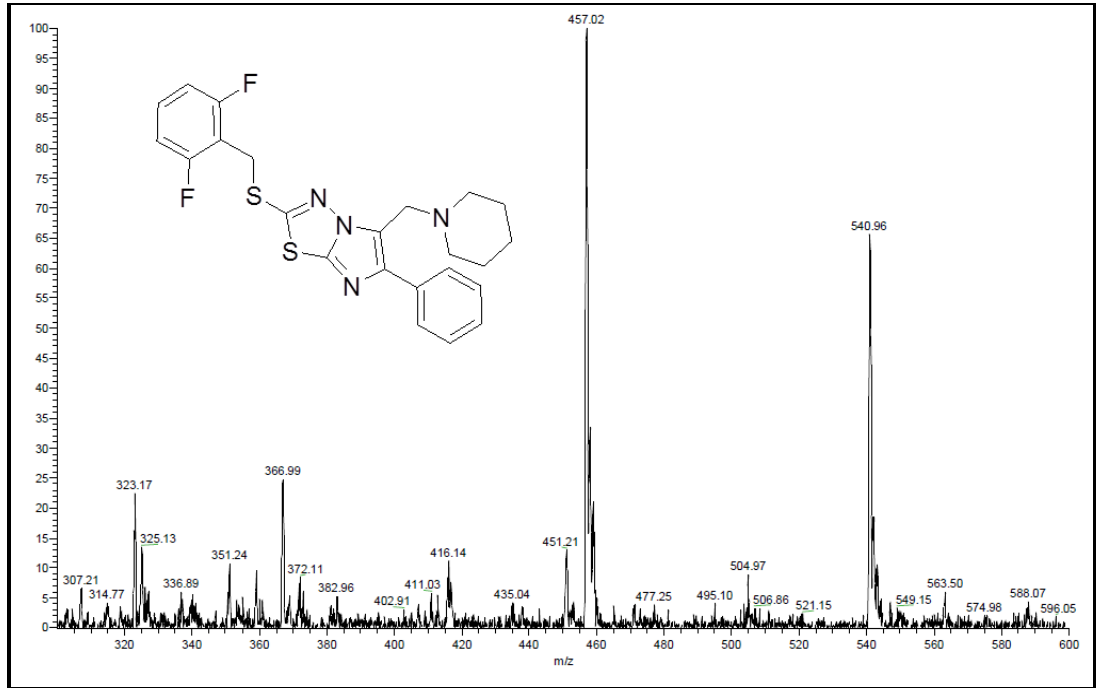
Şekil Ek D.21. Kütle spektrumu (**15a**).



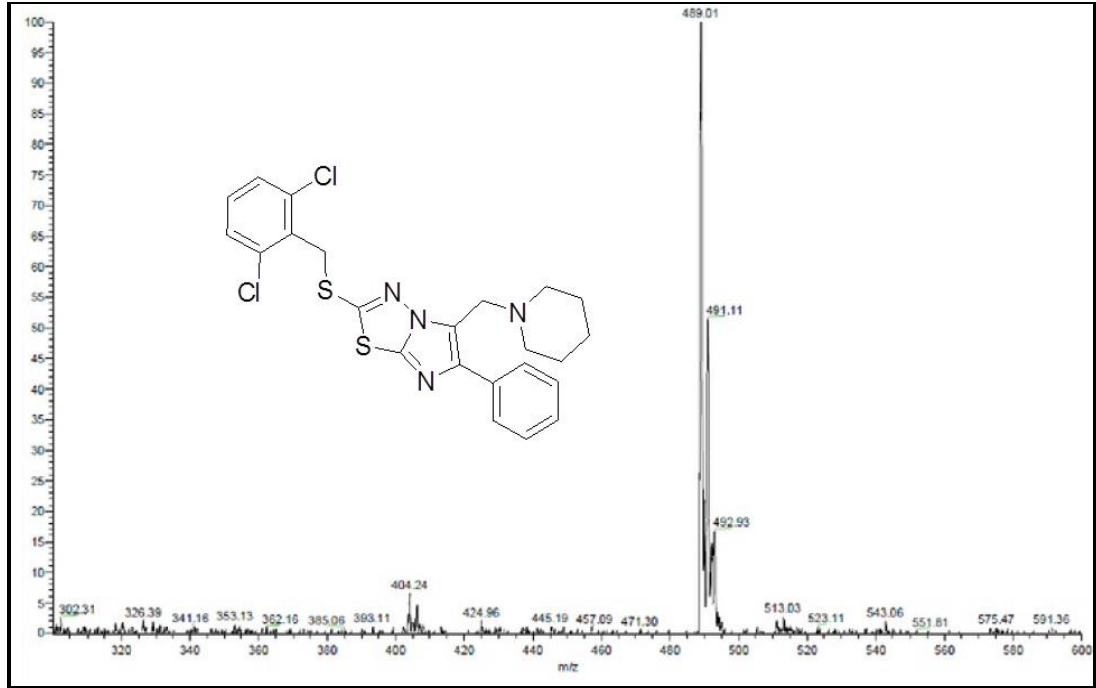
Şekil Ek D.22. Kütle spektrumu (**15b**).



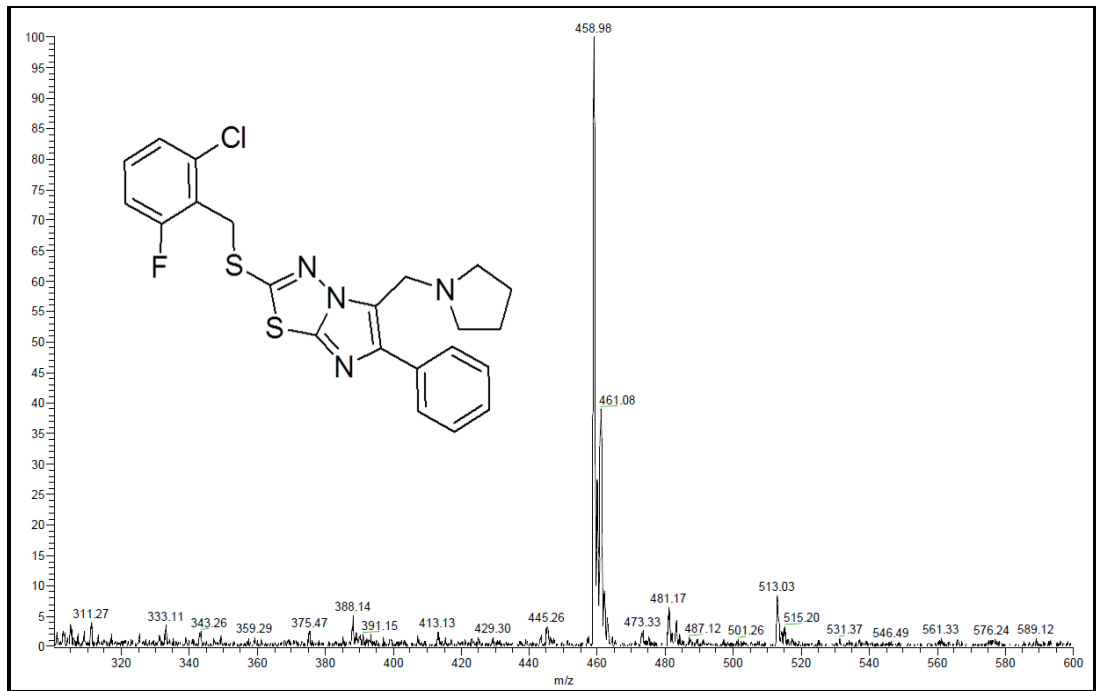
Şekil Ek D.23. Kütle spektrumu (**15c**).



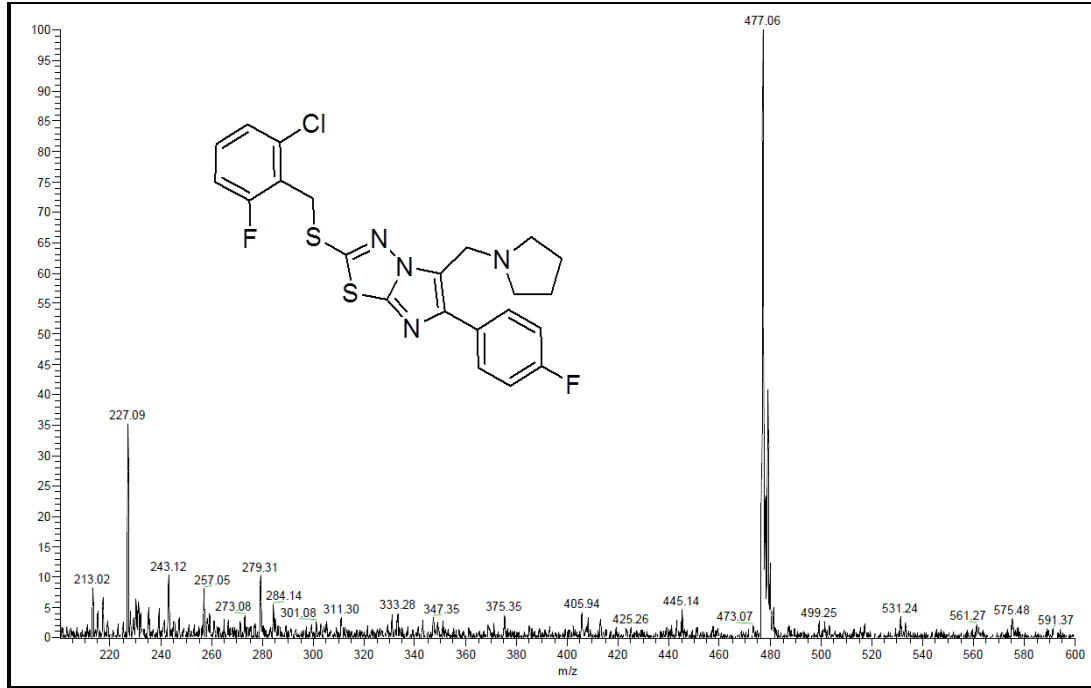
Şekil Ek D.24. Kütle spektrumu (**16a**).



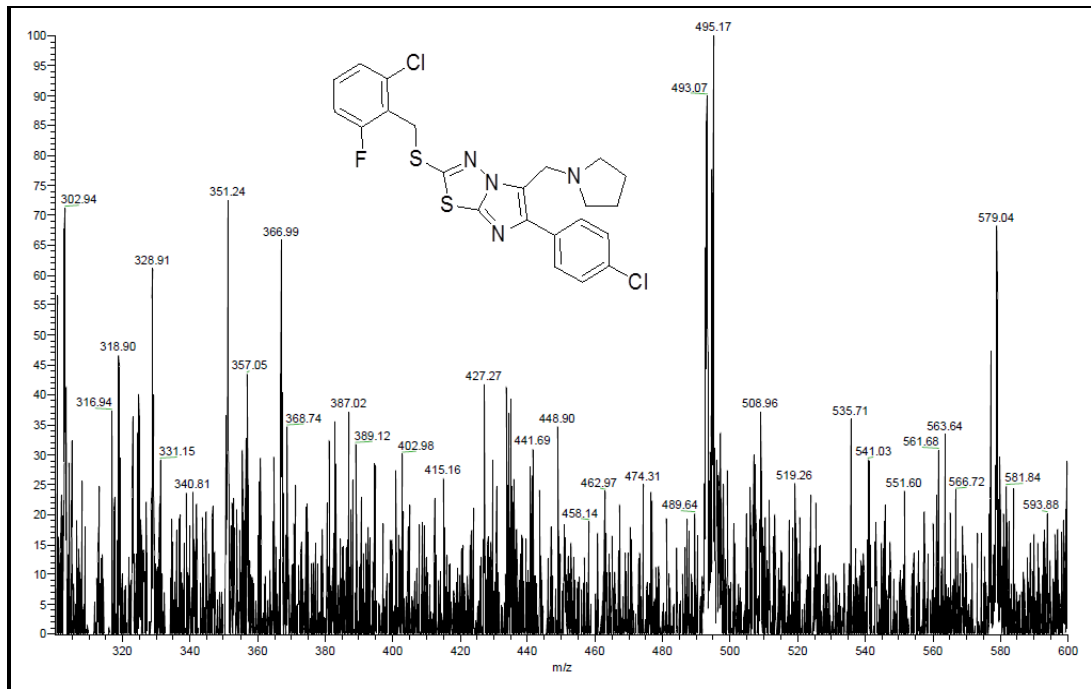
Şekil Ek D.25. Kütle spektrumu (**17a**).



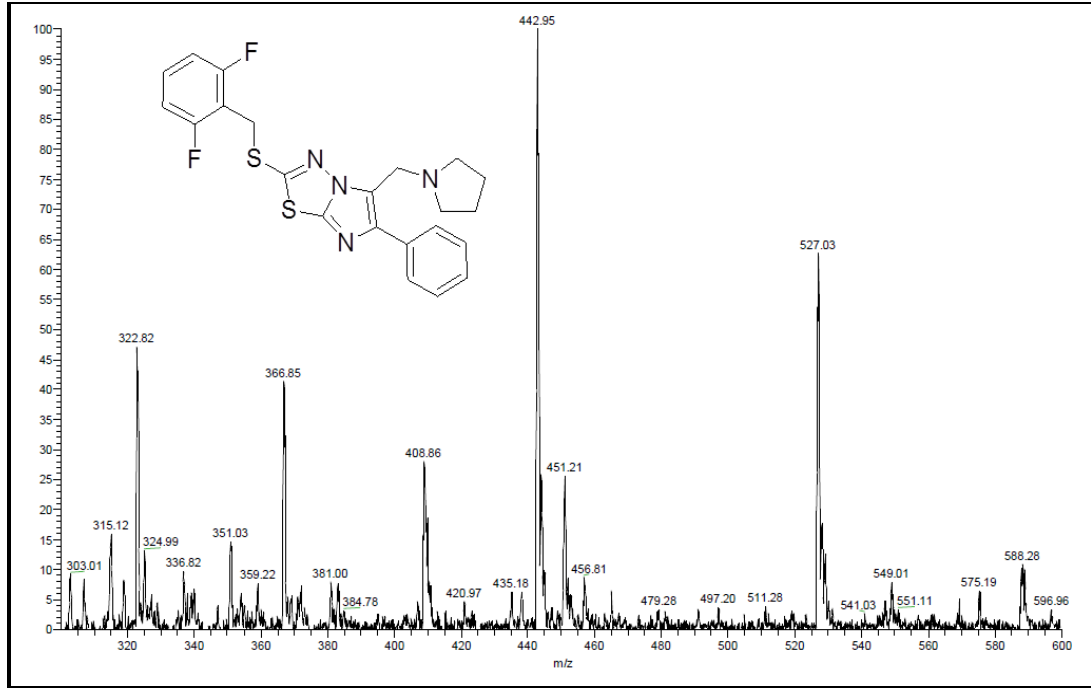
Şekil Ek D.26. Kütle spektrumu (**18a**).



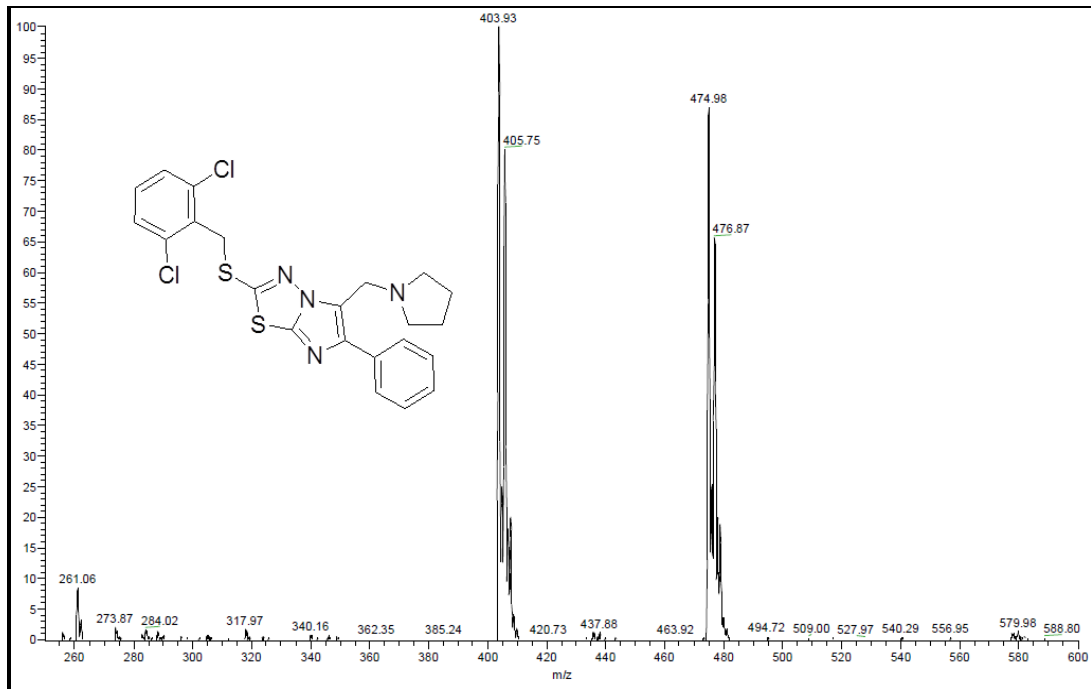
Şekil Ek D.27. Kütle spektrumu (**18b**).



Şekil Ek D.28. Kütle spektrumu (**18c**).



Şekil Ek D.29. Kütle spektrumu (**19a**).



Şekil Ek D.30. Kütle spektrumu (**20a**).

ÖZGEÇMİŞ

Sercan AŞKIN, 19 Mart 1991’de Karabük ilinin Safranbolu ilçesinde dünyaya geldi. 1993 yılında İstanbul’a taşındı, ilk ve orta öğrenimini burada tamamladı. 2009 yılında Zeytinburnu Anadolu Teknik Lisesi’nden mezun oldu. 2011 yılında Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü’nde lisans eğitimine başladı ve 2017 yılında bölümünden mezun oldu. Aynı yıl Karabük Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı. Şu an İstanbul’da Yeni PHARMA firmasında üretim sorumlusu olarak çalışmaktadır.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : Mehmet Akif Mahallesi 2. Yasemin Sokak No: 28 Daire : 7
İstanbul/Küçükçekmece
Tel : +90 542 400 55 74
E-posta : sercanaskin91@gmail.com