

T.C.
BİNGÖL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

1,3,4-OKSADİAZOL TEMELLİ BİYOAKTİF MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MUSTAFA ÇİÇEK

KİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet ÇETİN

BİNGÖL 2024



T.C.
BİNGÖL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**1,3,4-OKSADİAZOL TEMELLİ BİYOAKTİF MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

Prof. Dr. Ahmet ÇETİN danışmanlığında, Mustafa ÇİÇEK tarafından hazırlanan bu çalışma 08/02/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Demet COŞKUN *İmza* :
Üye : Prof. Dr. Ahmet ÇETİN *İmza* :
Üye : Doç. Dr. Eray ÇALIŞKAN *İmza* :

Yukarıdaki sonuç;
Enstitü Yönetim Kurulunun// tarih ve/ nolu
kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zafer ŞİAR
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezimi planlayıp yöneten, bilgi ve tecrübesi ile çalışmalarına yön veren, tezimin her aşamasında anlayışı ile yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Çetin'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek Lisans eğitimim boyunca desteğini eksik etmeyen bölümümüzün değerli hocaları Doç. Dr. Sinan BAYINDIR ve Doç. Dr. Eray ÇALIŞKAN başta olmak üzere Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine, NMR spektrumlarının çekilmesinde yardımlarından dolayı Fırat Üniversitesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Kenen KORAN'a ve yine yaptığımız araştırmanın biyolojik aktivite kısmında her türlü desteği veren Bingöl Üniversitesi Moleküller Biyoloji ve Genetik bölümü öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Fethi Ahmet Özdemir'e teşekkürü bir borç bilirim.

Mustafa ÇİÇEK

Bingöl 2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	5
3.MATERYAL VE YÖNTEM.....	10
3.1. Materyal.....	10
3.2. Kullanılan Kimyasallar.....	10
3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler	10
3.4. DeneYler	11
3.4.1. Genel Sentez Yöntemi.....	11
3.4.1.1. 1,3,4-oksadiazol Türevlerinin Sentezi (2a-k)	11
3.5. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	11
3.6. Antikanser Aktivite Çalışmaları	12
3.7. İstatistiksel Analiz	13
3.8. 1,3,4-oksadiazol Türevlerinin Yapısal Analizleri (2a-k).....	13
3.8.1. 5-((1H-indol-3-il)metil)-1, 3, 4-oksadiazol-2-tiyol (2a).....	13
3.8.2. 5-(piridin-4-il)-1, 3, 4-oksadiazol-2-tiyol (2b)	16
3.8.3. 2-(5-merkaptol-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenol (2c)	18
3.8.4. 5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (2d).....	20
3.8.5. 5-(3-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (2e)	23
3.8.6. 5-(3-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (2f)	26
3.8.7. 5-(3-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (2g)	29

3.8.8. 5-(furan-2-il)-1,3,4- oksadiazol-2-tiyol (2h)	32
3.8.9. 5-(tiyofen-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (2i)	34
3.8.10. 3-(5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)naftalin-2-ol (2j)	36
3.8.11. 5-(1 <i>H</i> -indol-7-il)-1,3,4- oksadiazol-2-tiyol (2k)	39
3.9. Antimikrobiyal Resimler	47
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DCM	: Diklorometan
DMF	: Dimetilformamit
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
¹ H-NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C APT-NMR	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
SH-SY5Y	: İnsan nöroblastom hücre hattı farklılaşma
COX-2	: Siklooksijenaz-2 (prostaglandin endoperoksit sentez 2)
X-RAY	: X ışınları (Röntgen)
BCL-2	: B-hücreli lenfoma 2

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3. 1. 2a'nın FT-IR spektrumu	14
Şekil 3. 2. 2a'nın ^1H -NMR spektrumu.....	15
Şekil 3. 3: 2a'nın ^{13}C APT-NMR spektrumu	15
Şekil 3. 4. 2b'nin FT-IR spektrumu	16
Şekil 3. 5. 2b'nin ^1H -NMR spektrumu.....	17
Şekil 3. 6. 2b'nin ^{13}C APT-NMR spektrumu	17
Şekil 3. 7. 2c'nin FT-IR spektrumu	18
Şekil 3. 8. 2c'nin ^1H -NMR spektrumu.....	19
Şekil 3. 9. 2c'nin ^{13}C APT-NMR spektrumu	20
Şekil 3. 10. 2d'nin FT-IR spektrumu	21
Şekil 3. 11. 2d'nin ^1H -NMR spektrumu.....	22
Şekil 3. 12. 2d'nin ^{13}C APT-NMR spektrumu	23
Şekil 3. 13. 2e'nin FT-IR spektrumu	24
Şekil 3. 14. 2e'nin ^1H -NMR spektrumu.....	25
Şekil 3. 15. 2e'nin ^{13}C APT-NMR spektrumu	26
Şekil 3. 16. 2f'nin FT-IR spektrumu	27
Şekil 3. 17. 2f'nin ^1H -NMR spektrumu	28
Şekil 3. 18. 2f'nin ^{13}C APT-NMR spektrumu.....	29
Şekil 3. 19. 2g'nin FT-IR spektrumu	30
Şekil 3. 20. 2g'nin ^1H -NMR spektrumu.....	31
Şekil 3. 21. 2g'nin ^{13}C APT-NMR spektrumu	31
Şekil 3. 22. 2h'nin FT-IR spektrumu	32
Şekil 3. 23. 2h'nin ^1H -NMR spektrumu.....	33
Şekil 3. 24. 2h'nin ^{13}C APT-NMR spektrumu.....	33
Şekil 3. 25. 2i'nin FT-IR spektrumu	34
Şekil 3. 26. 2i'nin ^1H -NMR spektrumu	35
Şekil 3. 27. 2i'nin ^{13}C APT-NMR spektrumu.....	36

Şekil 3. 28. 2j'nin FT-IR spektrumu	37
Şekil 3. 29. 2j'nin ¹ H-NMR spektrumu	38
Şekil 3. 30. 2j'nin ¹³ C APT-NMR spektrumu	39
Şekil 3. 31. 2k'nin FT-IR spektrumu	40
Şekil 3. 32. 2k'nin ¹³ C APT-NMR spektrumu	41
Şekil 3. 33. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2a)	44
Şekil 3. 34. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2b)	44
Şekil 3. 35. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2c)	44
Şekil 3. 36. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2d)	45
Şekil 3. 37. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2e)	45
Şekil 3. 38. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2f)	45
Şekil 3. 39. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2g)	46
Şekil 3. 40. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2h)	46
Şekil 3. 41. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2i)	46
Şekil 3. 42. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2j)	47
Şekil 3. 43. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2k)	47

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1. Antimikrobiyal aktivite çalışmasında kullanılan mikroorganizmalar	12
Tablo 3. 2. Antimikrobiyal aktivite sonuçları	42

1,3,4-OKSADİAZOL TEMELLİ BİYOAKTİF MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

ÖZET

Bu tez çalışmasının ilk aşamasında, karboksilik asit ve ester başlangıç materyallerinden açıl hidrazit bileşikleri (**1a-k**) hazırlandı. Bu bileşiklerin karbondisülfür ile bazik ortamdaki reaksiyonu sonucunda 5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-thion türevleri (**2a-2k**) iyi verimle sentezlendi. Sentezlenen moleküllerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C APT-NMR gibi spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatıldı.

Bu çalışmanın ikinci aşamasında bu bileşiklerin disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Bu maddelerin Gr (-) bakterilere kıyasla Gr (+) bakteriler üzerinde daha etkili bir aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. SH-SY5Y nöroblastoma hücre hattı kullanılarak antikanser aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Hem antimikrobiyal hem de antikanser aktivite çalışmalarında indol halkası içeren **2a** ve **2k** moleküllerin etkin oldukları tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oksadiazol, hidrazit, indol, antimikrobial, antikanser.

SYNTHESIS and BIOLOGICAL ACTIVITY INVESTIGATIONS of 1,3,4-OXADIAZOLE BASE BIOACTIVE MOLECULES

ABSTRACT

In the first stage of this thesis study, acyl hydrazide compounds (**1a-k**) were prepared from carboxylic acid and ester starting materials. As a result of the reaction of these compounds with carbon disulfide in a basic environment, 5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-thion derivatives (**2a-2k**) were synthesized in good yield. The structures of the synthesized molecules were elucidated using spectroscopic techniques such as FT-IR, ¹H-NMR and ¹³C APT-NMR.

In the second stage of this study, the antimicrobial activities of these compounds were examined using the disk diffusion method. It has been determined that these substances show more effective activity on Gr (+) bacteria than on Gr (-) bacteria. Anticancer activity studies were performed using the SH-SY5Y neuroblastoma cell line. 2a and 2k molecules containing indole rings have been found to be effective in both antimicrobial and anticancer activity studies.

Keywords: Oxadiazole, hydrazide, indole, antimicrobial, anticancer.

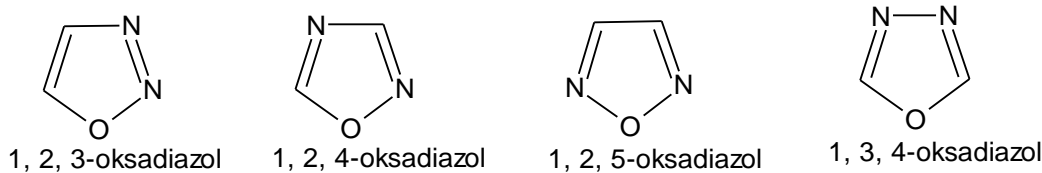
1. GİRİŞ

Heterosiklik halka sistemleri içeren bileşikler hem tıbbi hem de endüstriyel açıdan büyük öneme sahiptir. Organik sentezlerde geniş antimikrobiyal ve biyolojik aktiviteye sahip polifonksiyonel ve heteroatom ihtiva eden halkalı aromatik bileşikler, ilaç bilim alanında organik bileşik sınıfları içerisinde biyoaktif moleküller olarak literatürde önemli bir yer tutmaktadır.

Kanser, yüksek ölümcül özelliği nedeniyle gelişmiş ülkelerde başlıca halk sağlığı sorunudur. Kanser tedavisi dünyadaki tüm ülkelere büyük maliyetler getirir ve kanser kemoterapisinin yan etkileri kanser hastalarının genel refahını etkiler. Kanser tedavisi için birçok kemoterapötik molekül geliştirilmesine rağmen tümör hücrelerine karşı geliştirilen direnç hastalığın tamamen tedavisini zorlaştırmaktadır. Buna rağmen potansiyel biyolojik aktivite gösteren moleküllerin sentezi ve ilaç olarak kullanılma yöntemlerinin geliştirilmesi önemli çalışma alanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Heterohalkalı moleküler ilaç etken maddesi olarak kullanılan birçok biyoaktif bileşiğin temel iskeletini oluştururlar. Özellikle azot başta olmak üzere heteroatom içeren siklik sistemler literatürlerde yoğun olarak yer almaktadır ve halen bilim adamları için umut verici çalışma alanı olmaya devam etmektedir.

Karbohidrazitlerin halka kapanma reaksiyonları, literatürde genişçe yer almıştır. Bu reaksiyonlarla elde edilen 1,3,4-oksadiazol türevleri geniş araştırma konusu olmuşlardır. 1,3,4-oksadiazollerin biyolojik aktivitelerinin çeşitliliği ve uygulama alanlarının artması multidisipliner çalışmalara konu olmuştur ve son yıllarda bu alanda yeni türevlerinin sentezine ilgi giderek arttığı görülmektedir. Oksadiazol halka yapısı içeren bileşikler, tıbbi ve pestisit kimyasının yanı sıra polimer ve malzeme biliminin farklı alanlarında büyük ilgi görmektedir.

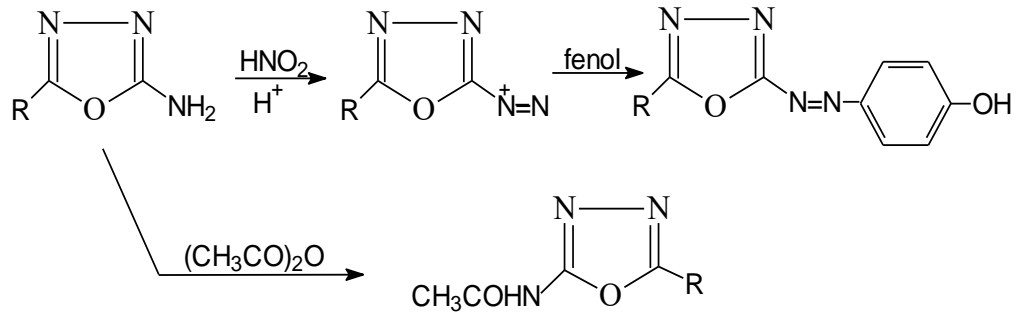
Oksadiazoller, ikikarbon, iki nitrojen ve bir oksijen atomu içeren beş üyeli heteroaromatik halkalardır dört farklı regioizomerik formlarda bulunurlar. Bu heteroaromatik halka sistemlerinin elektronik yapısı diğer aromatik halka sistemlerine benzer şekilde açıklanabilir.



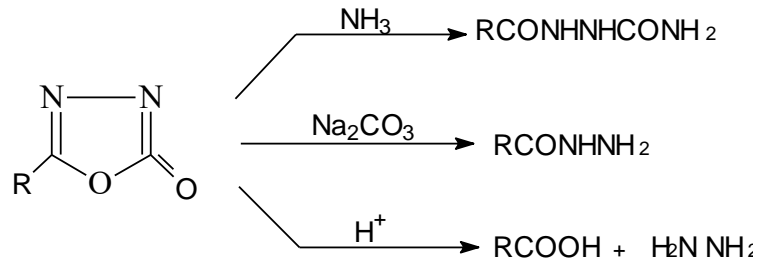
Oksadiazoller, ilaç benzeri moleküllerde sıklıkla oluşan motiflerdir ve sıklıkla ester ve amid işlevsellikleri için biyoizosterik ikameler olma amacıyla kullanılırlar. Mevcut çalışma, AstraZeneca bileşik koleksiyonundaki 1,2,4- ve 1,3,4-oksadiazol eşleştirilmiş çiftlerinin sistematik bir karşılaştırmasını sunmaktadır. Hemen hemen tüm durumlarda, 1,3,4-oksadiazol izomeri, izomerik ortağıyla karşılaştırıldığında bir kat daha düşük lipofiliklik (log D) gösterir. Metabolik stabilite, hERG inhibisyonu ve sulu çözünürlük açısından da 1,3,4-oksadiazol izomerleri lehine önemli farklılıklar gözlenir. 1,2,4 ve 1,3,4 rejiyoizomerleri arasındaki profil farkı, bunların doğası gereği farklı yük dağılımları (örneğin, dipol momentleri) ile rasyonelleştirilebilir. Bu heteroaromatik halkaların kullanımını kolaylaştırmak için, 1,3,4-oksadiazollerin geniş bir spektrumuna ılımlı koşullar altında kolayca erişilmesi için yeni sentetik yollar açıklanmaktadır.

1,3,4-oksadiazol halka sistemler sıcaklıklara karşı dayanıklı olmasına karşın kimyasal reaktiflere karşı oldukça etkin davranırlar. Bu halka sistemini oluşturan türevler hidrojenlenme, nitrolama ve sülfolama tepkimelerine karşın stabilite gösterir bundan dolayı bazı hidrojenlenmiş türevlerinin uygun reaktantlar kullanılarak farklı yöntemlerle oluşturmak gerekir. Halkada bulunan azot atomları halka sisteminin elektron yoğunluğunu artırdıklarından dolayı aromatik elektrofilik yerdeğiştirme tepkime etkinliklerini artırır. Asidik ortamdaki reaksiyon koşullarında halkadaki azot üzerinde bulunan elektronlar bloke olması elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarına girme etkinliklerini azaltmaktadır.

Aromatik aminlerde olduğu gibi 2-amino-1,3,4-oksadiazol halkası içeren moleküller diazolama ve sonrasında fenol türevleri ile kenetlenme tepkimelerine girebilirler.



1,3,4-Oksadiazollerin indirgenme tepkimeleri sonucunda amit türevleri meydana gelir. Bazik ortamda ısıtıldıklarında hidrazit türevlerine dönüşebilmektedir. 2-sübstitüe-1,3,4-oksadiazol-5-on bileşikleri etil alkol beraberinde amonyak çözeltisi ile ısıtılması sonucu semikarbazit; sodyum karbonat, anilin veya hidrazin hidrat ile ısıtılmasıyla hidrazit türevine, asitli ortamda aside dönüştüğü bilinmektedir.



Oksadiazol halkaları içeren patent başvurularının sayısının son 9 yılda önemli ölçüde artarak (%100) toplam 686'ya ulaştığı açıkça görülmektedir (Elagawany *vd.*, 2023).

Oksadiazol bileşiklerinin çeşitli metallerle vermiş olduğu kompleks yapıların manyetik ve elektronik özellikleri ile ilgili literatür çalışmaları mevcuttur (Bentiss *vd.*, 2002). Palaska, E. ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılan bir çalışmada 1,3,4-oksadiazol iskelet yapısında içeren farklı heteroaromatik halka yapılarının antienflamatür etkiye sahip oldukları ve ülser, gastrit gibi mide ağrılarını iyileştirici etkisi belirtilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerde herhangi bir yan etki saptanmamıştır (Palaska *vd.*, 2002).

İncelenen literatür ışığında 1,2,4-triazol, 1,3,4- tiyadiazol, 1,3,4-oksadiazol halkasına sahip moleküllerin önemli aktivitelere (analjezik, antiastimatik, diüretik, antifungal,

antibakteriyel ve antiviral v.b.) sahip moleküller olduğu anlaşılmaktadır (Holla *vd.*, 1996; Invidiata *vd.*, 1991; Kidwai *vd.*, 2001; Selvam *vd.*, 2001; Todoulou *vd.*, 1994)

Bu heterosiklik bileşiklerin önemi ve birçok alandaki uygulamaları ilginç literatür incelemesiyle vurgulanmıştır. Örneğin; Oksadiazollerin antitümoral aktivitesi, esas olarak 1,2,4- ve 1,3,4- izomerleriyle ilgili birçok örnekle sunulmuştur (Szcukowski *vd.*, 2020). Oksadiazoller yakın zamanda translasyonel okumayı indükleyen ilaçlar (TRID'ler) olarak tanımlanmış; Bu çığır açan keşif, saçma mutasyonların neden olduğu hastalıkların tedavisinde Ataluren'in kullanılmasından, kurşun bileşiğinin optimizasyonunun son örneklerine kadar çok sayıda veri rapor edilmiştir (Glomb *vd.*, 2020). Son olarak Salassa ve Terenzi, malzeme bilimi, antitümoral aktivite ve hücre görüntüleme için floresan probalar alanında ilginç uygulamalara sahip metal komplekslerinin yapımında oksadiazollerin ligand olarak kullanımını incelemiştir (Benassi *vd.*, 2020; Campofelice *vd.*, 2019; Hamdy *vd.*, 2020; Salassa *vd.*, 2019).

Literatürlerde yeşil kimya olarak adlandırılan mikrodalga altında molekül sentezi daha çevreci, ekonomik ve hızlı olmasından kaynaklanan pozitif bir ivme yakalanmıştır. 1,2,4-oksadiazoller ve 1,3,4- oksadiazollerini içeren halka sistemleri ile ilgili ışınım yoluyla sentez yöntemleri 1990 lı yıllardan itibaren hızla arttığı görülmektedir. OUSSAID, B ve arkadaşları 1995 yılında amidoksimler (1), mikrodalga ışınımı altında KSF varlığında izopropenil asetat ile reaksiyona sokarak 1,2,4-oksadiazoller elde etiler. Ayrıca, 1,2,4-Oksadiazoller alümina üzerinde adsorbe edilen O-asilamidoksimlerden mikrodalga ışınlanması yoluyla, 1,3,4-Oksadiazoller, bis(açıl)hidrazinlerin tiyonil klorür içerisinde ışınlanmasıyla elde edildiklerini rapor etmişler (Oussaid *vd.*, 1995).

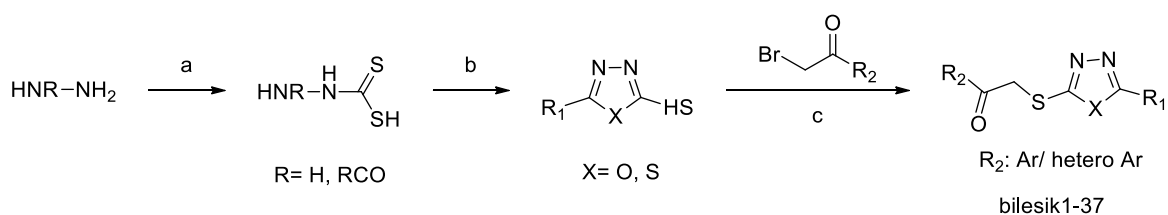
Bu açıdan bakıldığında sentezi gerçekleştirilen 2-sübbstitiüe-1,3,4-oksadiazol-5-tiyon türevlerinin, yapılan biyolojik aktivite test çalışmaları bu tez çalışmasının, hem hekimlere ve farmakologlara yeni çalışma alanları oluşturması hem de sonraki lisansüstü tez çalışmalarına ışık tutması yönü ile önem arzedecektir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2-Amino-5-p(3',4',5'-trimetoksibenzamido fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiği iyi aril sülfonil klorürler ve aroil klorürler ile tepkimeye sokulmuş iyi verimlerle oluşan ürünlerin antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri rapor edilmiştir (Joshi *vd.*, 1996).

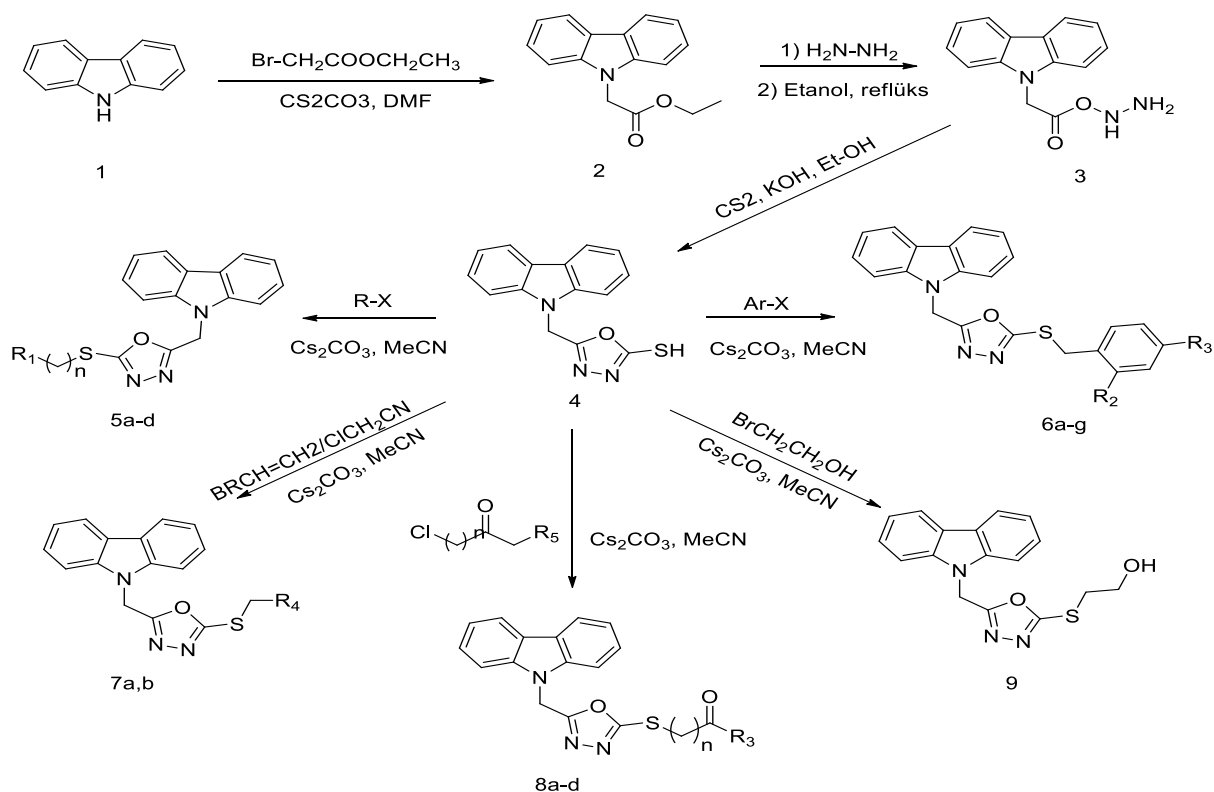
1,3,4-oksadiazol halka sistemi içeren, seçici COX-2 inhibisyonu sağlayan, antiinflamatuvar aktiviteye sahip iki yeni hibrit bileşik literatüre kazandırılmıştır (Benassi *ve diğ.*, 2020; Elagawany *ve diğ.*, 2023). İndol temelli 1,3,4-oksadiazol hibrit türevleri in vitro pro-apoptotik aktiviteye sahip Bcl-2'yi hedefleyebilen moleküller olduğu rapor edilmiştir (Campofelice *ve diğ.*, 2019). 1,3,4-oksadiazol halkası içeren sinamik asit türevlerinin, *Xanthomonas oryzae*'nin neden olduğu Rice hastalığına karşı ilginç bir bakterisidal aktiviteye sahip olduğu iddia edilmektedir (Glomb *ve diğ.*, 2020; Hamdy *ve diğ.*, 2020; Salassa *ve Terenzi*, 2019; Szczukowski *ve diğ.*, 2020; Wang *vd.*, 2019).

Kashtoh, H. ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada oksadiazol ve tiyadiazol halkasını içeren 37 adet bileşik ilk kez sentezlendi. Bu moleküllerin alfa-glukosidaz inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirildi. Sonuç olarak enzimin güçlü inhibitörleri olarak tanımlanan bu bileşiklerin seçiciliği ve toksisitesi, karbonik anhidraz-II ve fosfodiesteraz-I gibi diğer enzimlere karşı potansiyelleri değerlendirilerek de incelenmiştir. Sitotoksikite, sıçan fibroblast 3T3 hücre hattına karşı değerlendirildi. İlginç bir şekilde, bu bileşiklerin diğer enzimlere karşı aktif olmadığı ve alfa-glukosidaza karşı seçicilik sergiledikleri bulundu. Alfa-glukosidazın inhibisyonu, diyabetik hastalarda yemek sonrası hipergliseminin kontrol edilmesi için etkili bir strateji ve alfa-Glukosidaz inhibitörleri aynı zamanda anti-obezite ve anti-viral ilaçlar olarak da kullanılabilir olduğu tanımlanmıştır (Kashtoh *vd.*, 2014).



a)CS₂, etanol, reflüks b)HCl/H₂SO₄ %10, buz banyosu c) (Et)₃N, etanol

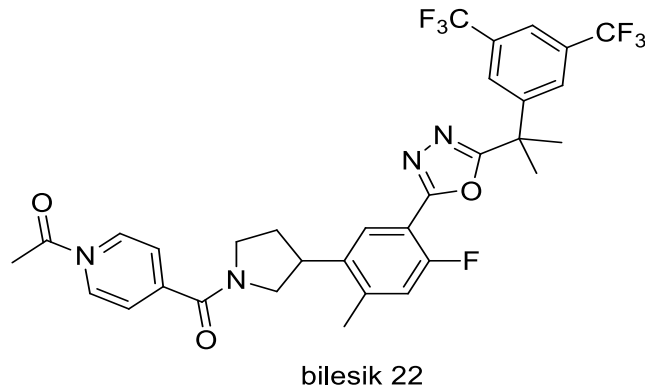
2021 yılında Xie, YP ve arkadaşları tarafından yapılan bir önemli tarımsal ihtiyaçları karşılamak için yeni bir seçenek sağlamak üzere yepyeni antibakteriyel moleküller üretmek üzere karbazol ve oksadiazolü hibritlediler. Karbazol-oksadiazollerin hayvancılık endüstrisindeki pratik potansiyellerini ortaya çıkarmak için bir dizi biyodeğerlendirmeler yapılmış ve aynı zamanda tarımsal olarak mevcut antibiyotiklerde önemli araştırma potansiyeline sahip, gelecek vaat eden öncü bileşikler olan, pazarlanan antimikrobiyal maddelerle çapraz direnci etkili bir şekilde önlediği rapor edilmiştir (Xie *vd.*, 2021).



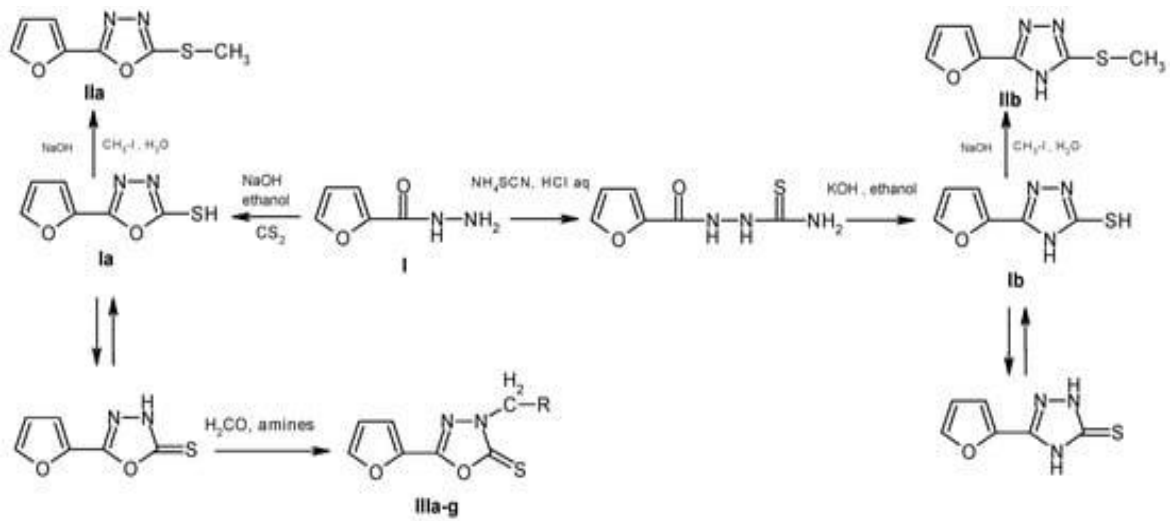
Oksadiazoller ile ilgili yapılan bir başka çalışmada; Yeni bir 5-(alfa-ariloksietil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyon serisi ve bunların Mannich türevleri literatüre kazandırıldı. Bu tür

reaksiyonların 3-aril aminometil-2-tiyonların bölge seçici oluşumuyla sonuçlandığı yeni bileşiklerin yapıları spektral ve analitik verilerle belirlenmiştir. Bileşikler antimikrobiyal aktivite testleri rapor edilmiştir (Venkatraman, 2012).

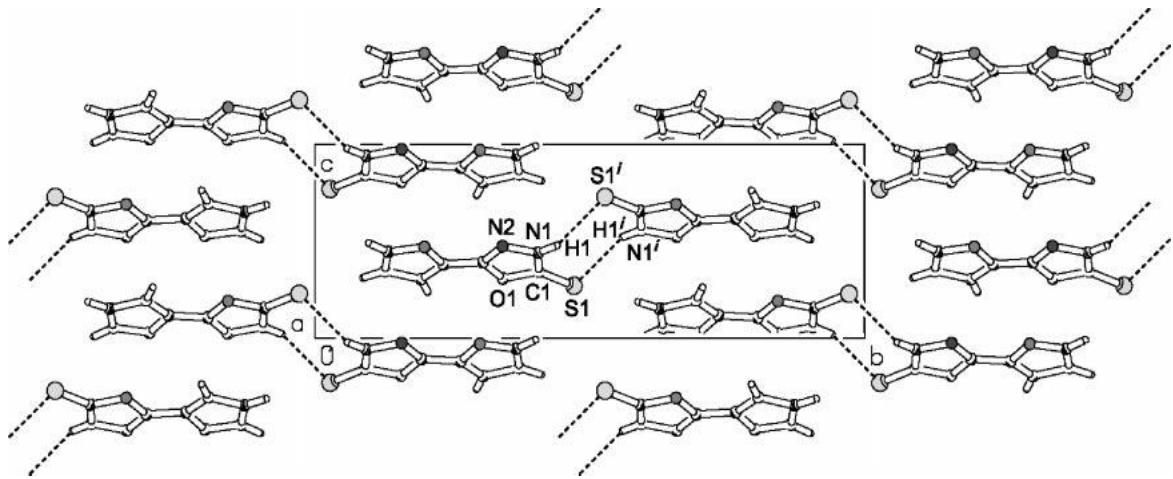
2007 yılında Young, JR ve arkadaşları yeni pirrolidin-karboksamidlerin ve oksadiazollerin hazırlanışı ve yapı-aktivite ilişkilerini incelediler. Bu serideki bileşiklerin in vitro güçlü hNK1 antagonistleri olduğu ve P450 karaciğer enzimleri ile minimum etkileşimle in vivo olarak etkili olduğu bulunmuştur. Oksadiazol analogu 22'nin mükemmel hNK1 bağlanma afinitesine, fonksiyonel aktiviteye ve in vivo olarak iyi bir PD tepkisine sahip olduğu rapor edilmiştir (Young *vd.*, 2007).



Cetin, A. ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan doktora tez çalışması kapsamında sentezlenen bir seri bileşiklerde tiyol-tiyon tautomerizm dengesi X-ray, NMR ve FT-IR spektroskopik yöntemlerle araştırıldı. Bu bileşiklerin kristal yapılarının tiyon formuna karşılık geldiği çözelti ortamında tiyol formunun daha baskın olduğu rapor edilmiştir (Koparır *vd.*, 2005).



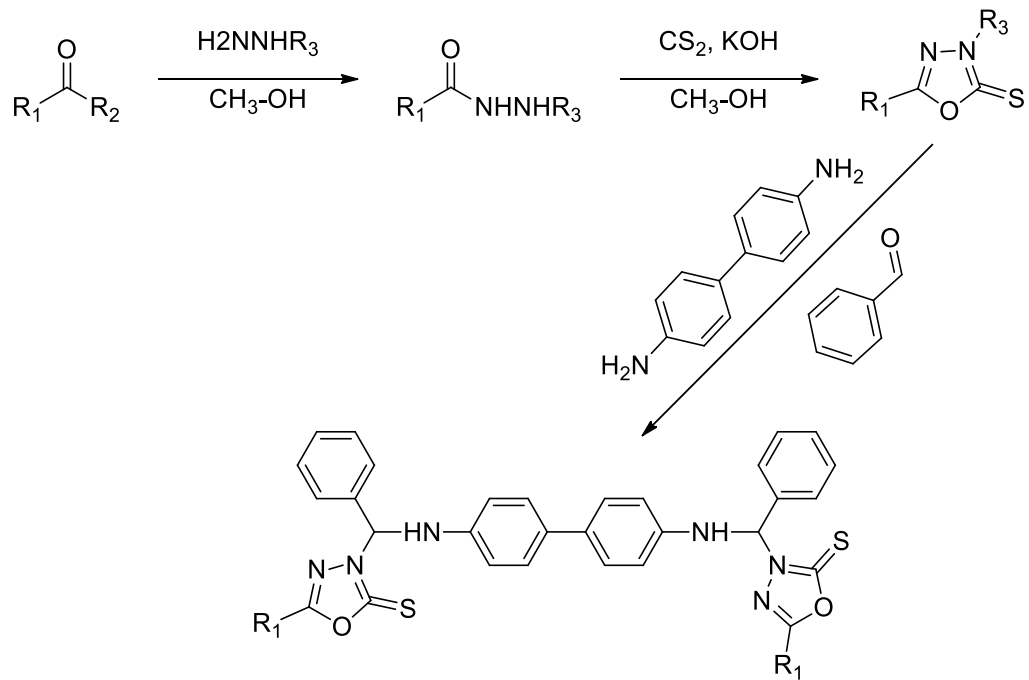
Cetin A. ve arkadaşları tarafından 2004 yapılan bir başka çalışmada 2-füril 1,3,4-oksadiazol-5 tiyon/tiyol bileşiğinin elektronik yapısı incelenmiştir. Molekülün yapılan X-ray alışmalarında düzlemsel yapıda ve tiyon formunda olduğu oksadiazol grubu ile komşu bir molekülün S atomu arasında moleküller arası bir N-H...S hidrojen bağı tuğu rapor edilmiştir (Öztürk *vd.*, 2004).



1,3,4-oksadiazoller içeren polimerlere çeşitli hazırlama yöntemleriyle erişilebilir ve organik ışık yayan diyotlarda (LED'ler) elektron taşıma katmanları olarak yararlı olduğu bilinmektedir. Bu malzemelerin ince katmanları aracılığıyla yük aktarımı, atlama mekanizması olarak adlandırılan bir mekanizma yoluyla gerçekleşir. Oldukça dallanmış yapıları nedeniyle, dendritik moleküller, elektronların birinden diğerine atlamak için enerji açısından tercih edilen bir yol bulma olasılığının artması nedeniyle daha da

avantajlı olabilir. 1,3,4-oksadiazollerin iyi bilinen elektron çekme kapasitesi bu reaksiyonu mümkün kılar. 2001 yılında yapılan bir başka çalışmada: Yayılım aşaması olarak nükleofilik aromatik ikame reaksiyonu kullanılarak 1,3,4-oksadiazol grubunu içeren dendrimerlerin hazırlanması üzerinde çalışıldı. Üç farklı oksadiazol katmanı içeren daha yüksek nesil dendrim oluşturmak için yakınsak bir strateji kullanılarak dendrimerler sentezlendi (Verheyde *vd.*, 2001).

2002 yılında Türkiye adresli yapılan bir diğer çalışmada, 5-alkil ve 3-(2,4-dimetilfenil) ikameli 1,3,4-oksadiazol-2-tiyon türevleri sentezlendi, 1,3,4-oksadiazol-2-tiyon ve tiyol formu arasındaki tautomerik denge üzerine yapılan çalışmada sulu ortamda tiyon formunun daha baskın olduğu rapor edildi. Ayrıca bu bileşiklerin mannich türevleri sentezlenerek antibakteriyel ve antitüberkülostatik aktivite testleri literatüre kazandırıldı (AYDOĞAN *vd.*, 2002).



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 . Materyal

Deneyleerde kullanılan çözücüler ve kimyasal maddeler literatüre uygun bir şekilde saflaştırıldı. [18 Tez Önerisi Ender Erdik].

3.2. Kullanılan Kimyasallar

Sodyum hidroksit, potasyum hidroksit, hidroklorik asit, karbondisülfür, kurşun asetat, indol-3-asetikasit hidrazit, 4-piridinkarboksilikasit hidrazit, salisilikasit hidrazit, benzohidrazit, 3-metoksibenzohidrazit, 2-klorobenzohidrazit, 2-florobenzohidrazit, furan-2-karbohidrazit, tiyofen-2-karbohidrazit, 3-hidroksi-2-naftohidrazit, 1*H*-indol-7-karbohidrazit, etanol, metanol, petrol eter, dioksan, dietileter, dimetilsülfoksit, aseton, n-heksan, kloroform

3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler

*¹H-NMR spektrumları için Bruker 400 Mhz ¹H-NMR spektrometre (Fırat Üniversitesi, Elazığ)

*¹³C-APT NMR spektrumları için Bruker 100 Mhz ¹³C-NMR spektrometre (Fırat Üniversitesi, Elazığ)

*FT-IR spektrumları için Thermo FT-IR spektrofotometresi (Fırat Üniversitesi, Elazığ) ve Perkin-Elmer FT-IR spektrofotometresi (Bingöl Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı)

*Erime noktası tayini için Stuart SMP50 (Bingöl Üniversitesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı)

*Tartım için, DenveSI-234 tartı cihazı

*Kurutma işlemi için Elektro-Mag M 50 model etüv

*Manyetik ve mekanik karıştırıcılar, Döner buharlaştırıcılar, tuz-buz banyoları, kriyostat, 100 ve 360 °C'lik termometreler, su banyoları, ısıtıcı mantolar, termostat, yağ banyosu..

*Cam malzeme olarak, çeşitli ebatlarda balonlar, soğutucular, damlatma hunileri, ayırma hunileri, huniler, erlenmayerler, beherler, büretler ve kılcal borular...

3.4. Deneyle

3.4.1. Genel Sentez Yöntemi

Karboksilik asit ve ester türevlerinden hidrazit moleküllerinin sentezi (**1a-k**) literatüre göre gerçekleşmiştir (Bulut *vd.*, 2018).

3.4.1.1. 1, 3, 4-oksadiazol Türevlerinin Sentezi (2a-k)

0.02 mol (1.12 g) KOH 50 mL etanol-su oda sıcaklığında çözülür. Bu çözelti karışımına 0.01 mol hidrazit türevi (**1a-k**) ve 0.02 mol (1.2 mL) CS₂ ortama ilave edilerek açığa çıkan H₂S tamamen ortamdaki uzaklaşmaya kadar (kurşun asetat belirteci ile gaz çıkışı takip edilir) reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatılır. Fazla çözücü düşük basınç altında reaksiyon ortamından uzaklaştırdıktan sonra oluşan katı soğuk suda çözülür. Süzüntü hidroklorik asit çözeltisi ile asitlendirildikten sonra oluşan katı süzülür ve su ile yıkanır. Kristallendirme yöntemi kullanılarak ürün saflaştırılır.

3.5. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Antimikrobiyal aktivite çalışmaları için öncelikle çalışmada kullanılan mikroorganizmalar LB Broth besiyerinde, bakteri yoğunluğu 0.5 McFarland olacak şekilde üretilmiştir. LB Broth hazırlanırken 20 gr LB 1000 ml distile su içerisinde eriyinceye kadar ısıtılıp karıştırılmıştır. 121 °C de 20 dakika otoklavda steril edildikten sonra 10 ml lik cam tüplere aktararak tüplerin ağızları steril pamuk ile kapatılmıştır. Mikroorganizma ekimleri gerçekleştirildikten sonra dansitometre ile McFarland değerleri (10⁸ bakteri) ayarlanmıştır. Antimikrobiyal aktivite çalışmaları için petriyer içerisinde

hazırlanan Mueller Hinton agar kullanılmıştır. 38 gr Mueller Hinton Agar 1000 ml distile su içerisinde ısıtıcı çalkalayıcıda iyice eritildikten sonra 121 °C de 20 dakika otoklavda sterilizasyonları gerçekleştirilmiştir. Besi yerleri soğuduktan sonra petrilere dökülerek çalışmada kullanılan bakterilerin ekimleri yapılmıştır. Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. LB besyerinde üretilen bakterilerden 25 µl alınarak petrilere ekimleri gerçekleştirilmiştir. Sentez edilmiş 11 madde çözüldükten sonra 10 µl alınarak disklere emdirilmiştir.

Ekimin ardından 37 °C’de 24 Saat inkübasyona tabi tutulmuş ve ardından disk etrafında oluşan zon çapları mm cinsinden kaydedilmiştir. Çalışmada kullanılan bakteriler tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2. 1. Antimikrobiyal aktivite çalışmasında kullanılan mikroorganizmalar

Bakteri	Gram (Pozitif/Negatif)
<i>Bacillus cereus</i> EMC 19	Pozitif
<i>Bacillus megaterium</i> DSM 32	Pozitif
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6337	Pozitif
<i>Enterobacter aerogenes</i> CCM 2531	Pozitif
<i>Listeria monocytogenes</i> NCTC 5348	Pozitif
<i>Staphylococcus aureus</i> 6358 P	Pozitif
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Negatif
<i>Klebsiella pneumoniae</i> EMCS	Negatif
<i>Proteus vulgaris</i> FMC II	Negatif
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSM 50070	Negatif
<i>Salmonella enterica</i> ATCC 13311	Negatif
<i>Salmonella typhimurium</i> NRRLE 4413	Negatif

3.6. Antikanser Aktivite Çalışmaları

Çalışmada nöroblastoma kanser hücreleri (SH-SY5Y) kullanılmıştır. Hücrelerin çoğalmasını sağlamak için %12 Fetal bovin serum (FBS) ile 0,5 antibiyotik (penicillin-streptomycin) içeren RPMI 1640 besi yeri kullanılmıştır. SH-SY5Y hücreleri besi yerine

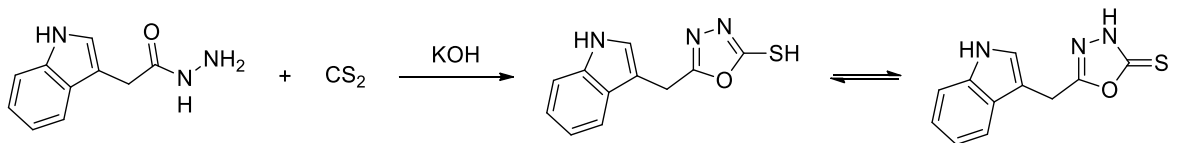
ekildikten sonra, %5 CO₂ ile nemlendirilmiş, 37 °C de inkübatörde çoğaltılmışlardır. 24 saatlik bir inkübasyondan sonra maddelerin 125, 250, 500, 1000 µg/mL' lik dozları hücrelere uygulanmıştır. İlaç etken maddeleri uygulandıktan sonra 24 saat beklenerek maddelerin hücreler üzerine etki etmeleri sağlanmıştır. 24 saatin sonunda 96'lık well plateelerde her bir kuyucuğa 4 µl WST-1 canlılık kiti ilave edilip 2 saat beklenmiştir. Bekleme süresinin ardından Elisa Reader cihazında, 450 nm dalga boyunda ölçüm alınmış ve kullanılan 11 maddenin anti kanser aktiviteleri tespit edilmiştir.

3.7. İstatistiksel Analiz

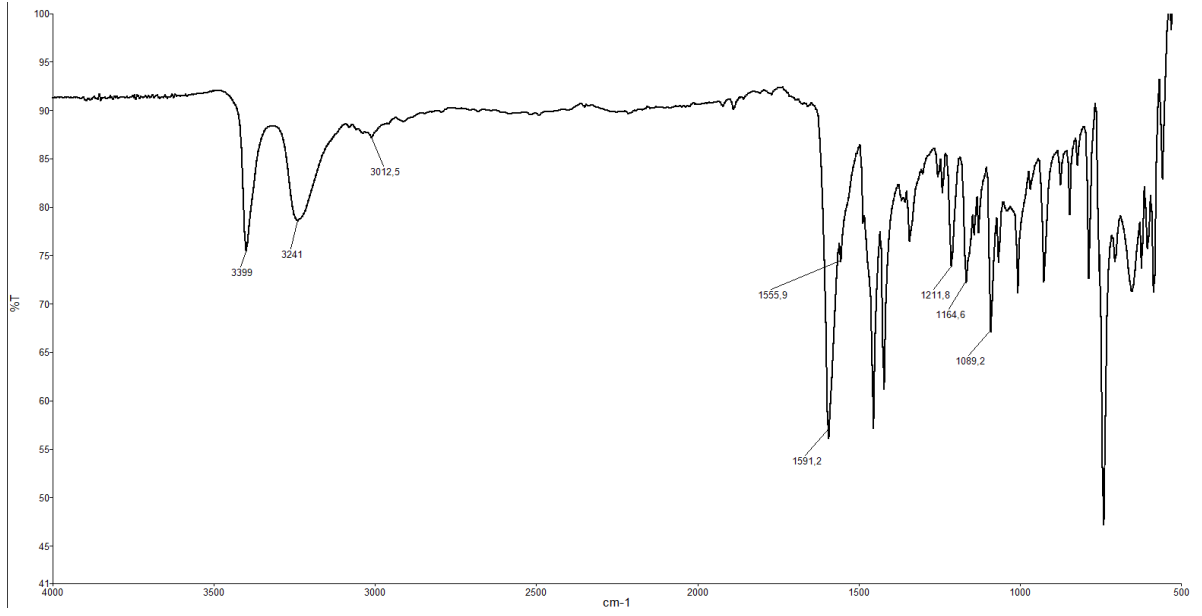
Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında denemeler üç tekerrür olacak şekilde gerçekleştirilmiş, elde edilen değerlerin ortalama ve standart sapma (ortalama ± standart sapma) değerleri hesaplanarak verilmiştir. Antikanser aktivite çalışmalarında Students't testi hücre canlılığını karşılaştırmak için kullanılmıştır. İstatistik analizleri GraphPad paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.8. 1,3,4-oksadiazol Türevlerinin Yapısal Analizleri (2a-k)

3.8.1. 5-((1H-indol-3-il)metil)-1, 3, 4-oksadiazol-2-tiyol (2a)

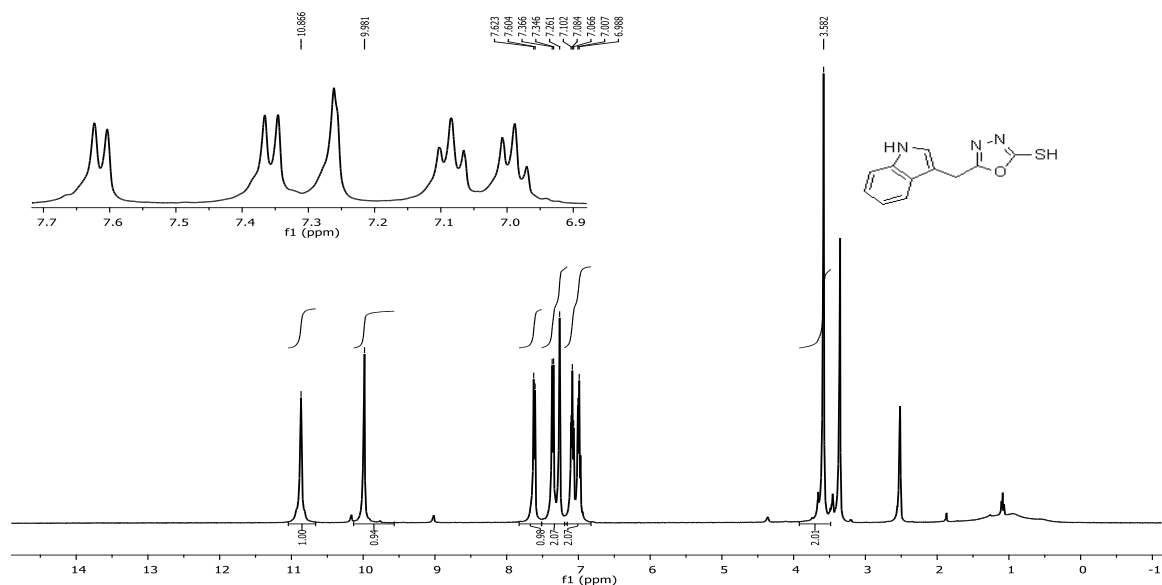


0,02 mol (1,12 g) KOH 50 mL etil alkol-su karışımında (4:1) oda sıcaklığında çözülür. Bu çözeltiye 0,01 mol indol-3-asetikasit hidrazit (1.89 gr) ve 0,02 mol (1,2 mL) CS₂ ortama ilave edilerek açığa çıkan H₂S gazı tamamen ortamdandan uzaklaşmaya kadar reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatılır. Fazla çözücü düşük basınç altında reaksiyon ortamından uzaklaştırdıktan sonra oluşan katı soğuk suda çözülür. Süzüntü hidroklorik asit çözeltisi ile asitlendirildikten sonra oluşan katı süzülür ve su ile yıkanır. Ürün etanol-heksan karışımında (3:1) kristallendirilir. Verim:%80, renk: açık kahve, e.n: 224-226 °C.



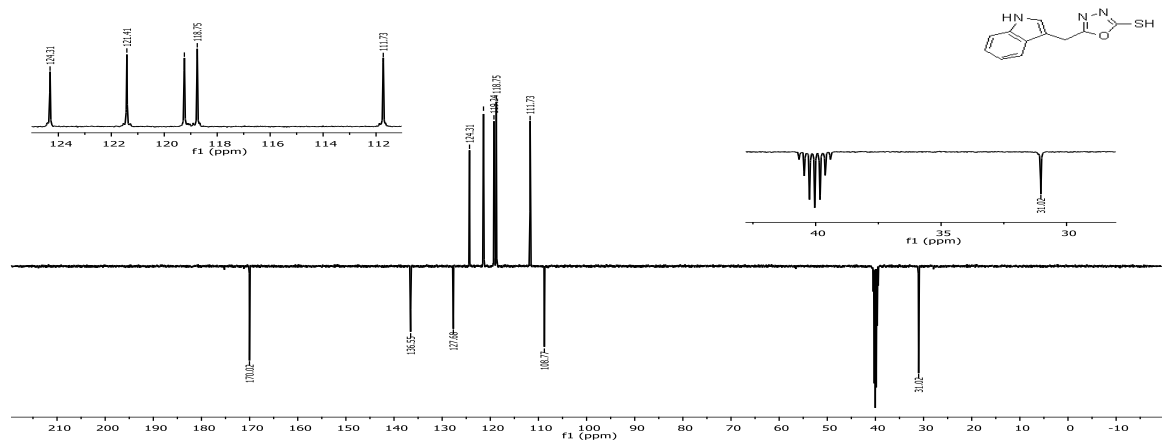
Şekil 3. 1. 2a'nın FT-IR spektrumu

FT-IR (ATR, cm⁻¹, ν): 3399 (indol N-H gerilme titreşimi), 3241 (oksadiazol N-H gerilme titreşimi), 3116–3012 (Aromatik C-H gerilme titreşimi), 1591 (C=N gerilme titreşimi), 1211 (C=S gerilme titreşimi).



Şekil 3. 2. 2a'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

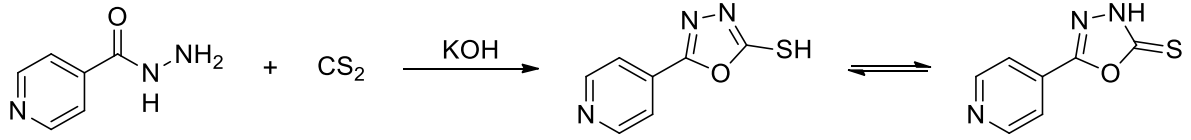
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.87 (s, indol-NH, 1H), 9.98 (s, SH/NH, 1H), 7.61 (d, $J=7.60$, indol H₄, 1H), 7.35 (d, $J=8.00$, indol H₇, 1H), 7.26 (s, indol H₂, 1H), 7.08 (t, $J=7.20$, indol H₅, 1H), 6.99 (t, $J=7.60$, indol H₆, 1H), 3.58 (s, -CH₂, 2H).



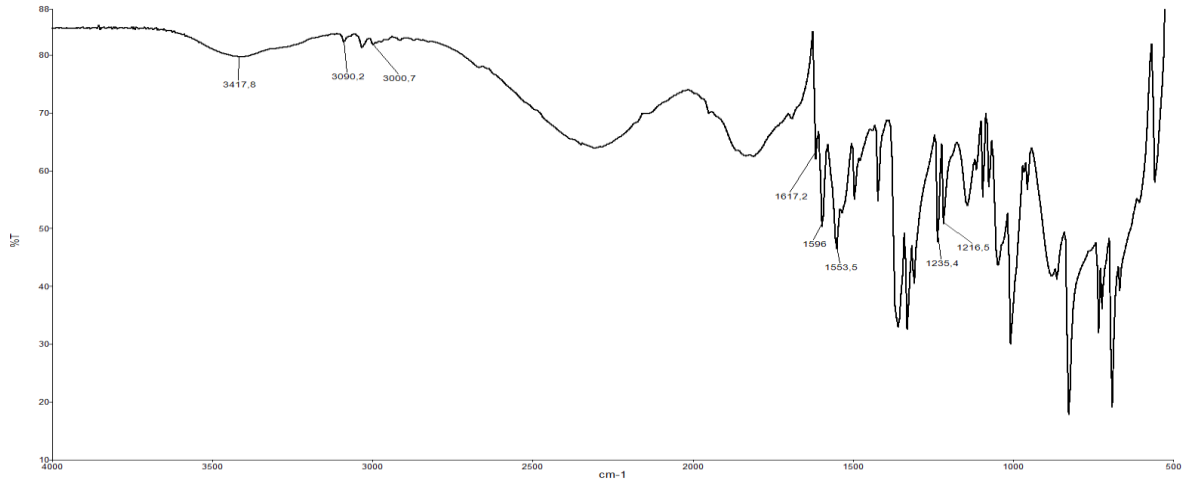
Şekil 3. 3: 2a'nın $^{13}\text{C APT-NMR}$ spektrumu

$^{13}\text{C APT-MR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.02, 136.55, 127.68, 124.31, 121.41, 119.24, 118.75, 111.73, 108.77, 31.02.

3.8.2. 5-(piridin-4-il)-1, 3, 4-oksadiazol-2-tiyol (2b)

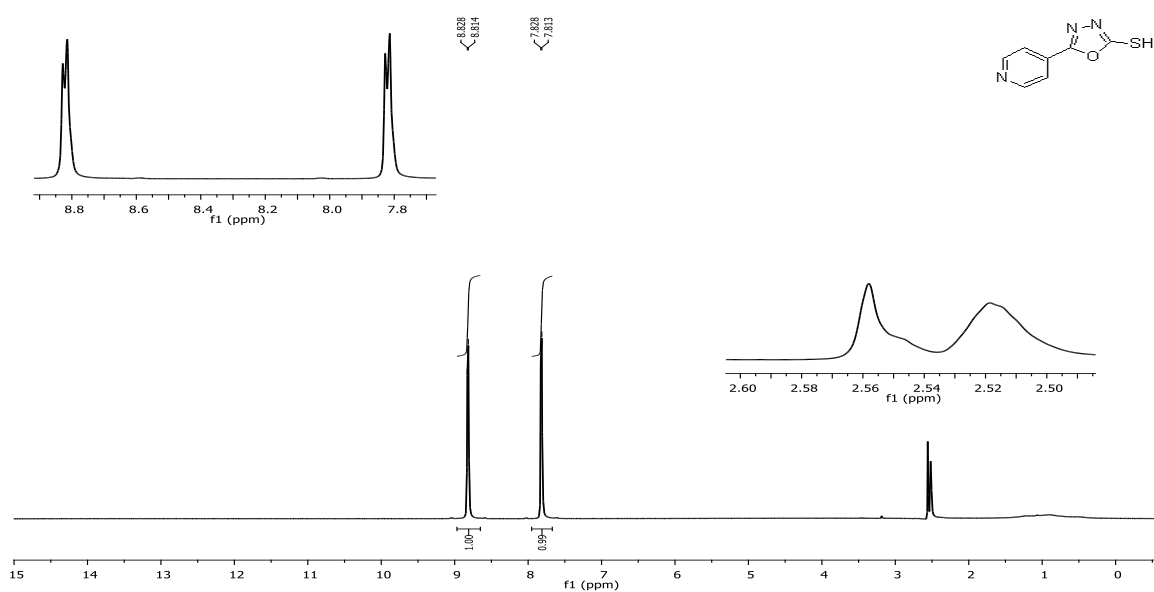


0.02 mol (1.12 g) KOH 50 mL etil alkol-su karışımında (4:1) oda sıcaklığında çözülür. Bu çözeltiliye 0.01 mol 4-piridinkarboksilikasit hidrazit (1.37 gr) ve 0.02 mol (1.2 mL) CS_2 ortama ilave edilerek açığa çıkan H_2S gazı tamamen ortamdaki uzaklaşmaya kadar reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatılır. Fazla çözücü düşük basınç altında reaksiyon ortamından uzaklaştırdıktan sonra oluşan katı soğuk suda çözülür. Süzüntü hidroklorik asit çözeltisi ile asitlendirildikten sonra oluşan katı süzülür ve su ile yıkanır. Ürün etanol-DMSO karışımında (3:1) kristallendirilir. Verim:%88, renk: sarı, e.n: 262-264 °C.



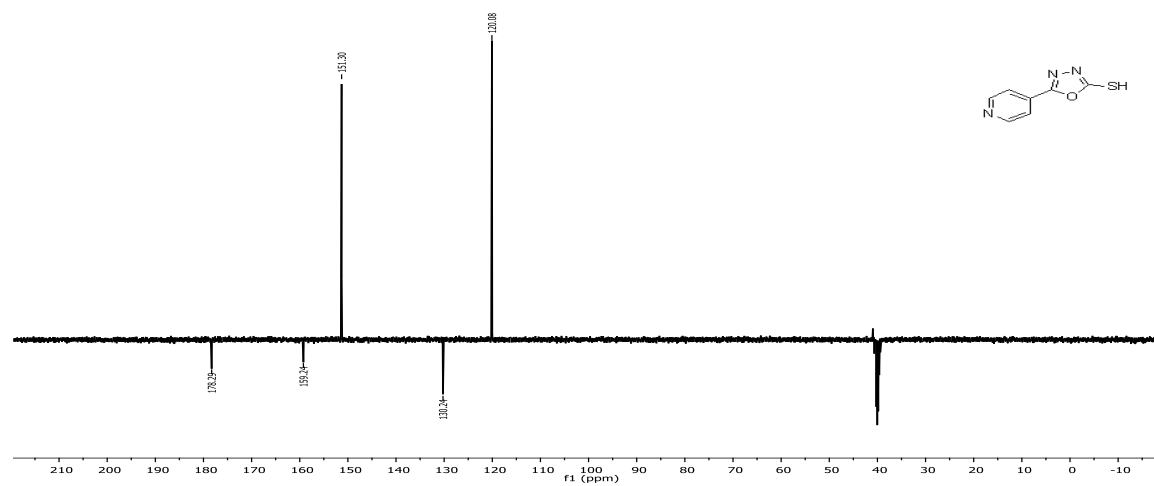
Şekil 3. 4. 2b'nin FT-IR spektrumu

FT-IR (ATR, cm^{-1} , ν): 3417 (N-H gerilme titreşimi), 3090–3000 (Aromatik C-H gerilme titreşimi), 1617 (C=N gerilme titreşimi), 1596 (N-H eğilme titreşimi), 1216 (C=S gerilme titreşimi).



Şekil 3. 5. 2b'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

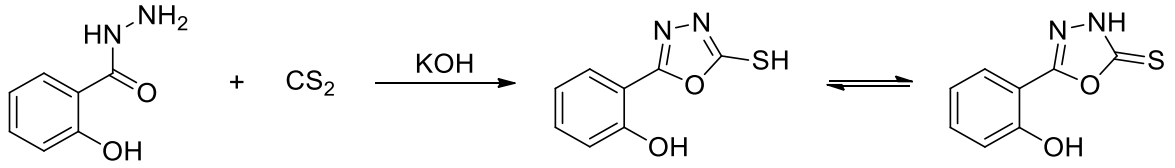
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.82 (d, $J=5.80$ N-CH, 2H), 8.82 (d, $J=5.80$ C-CH, 2H), 2.56 (y, SH/NH, 1H).



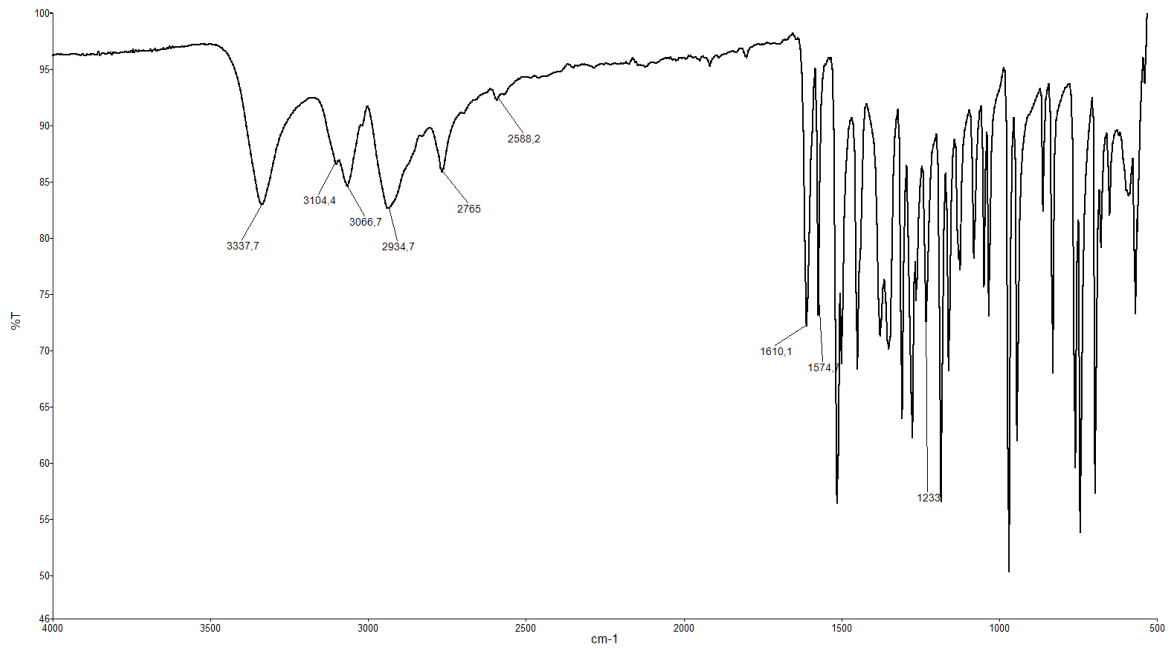
Şekil 3. 6. 2b'nin $^{13}\text{C APT-NMR}$ spektrumu

$^{13}\text{C APT-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 178.29, 159.24, 151.30, 130.24, 120.08.

3.8.3. 2-(5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenol (2c)

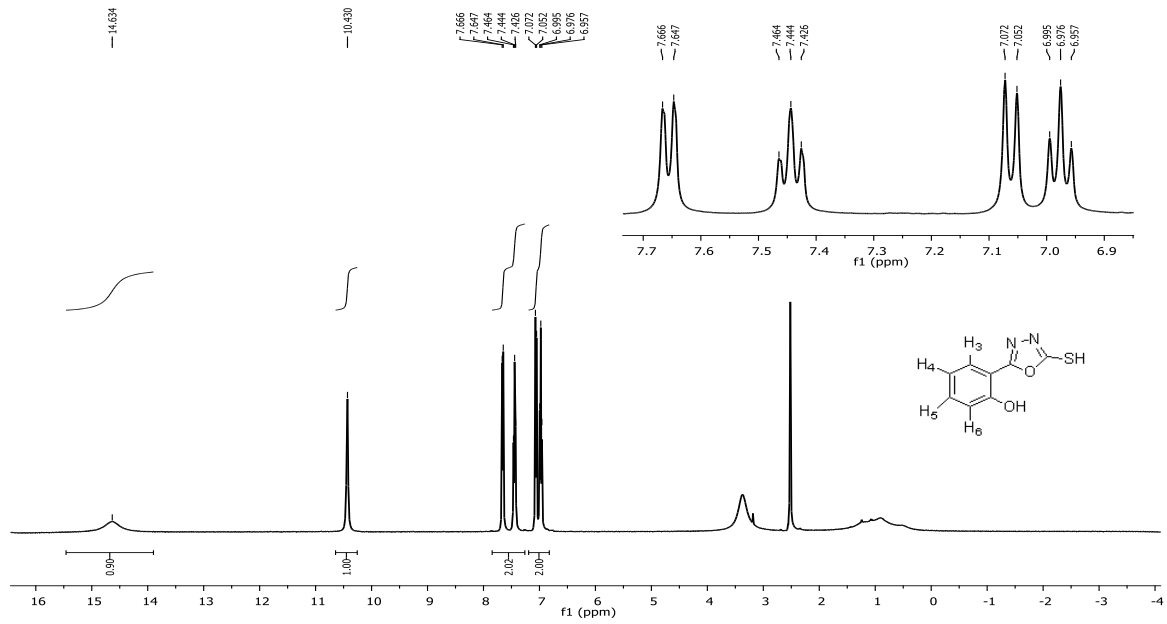


0.02 mol (1.12 g) KOH 30 mL etil alkolde oda sıcaklığında çözülür. Bu çözeltiliye 0.01 mol salisilikasit hidrazit (1.52 gr) ve 0.02 mol (1.2 mL) CS₂ ortama ilave edilerek açığa çıkan H₂S gazı tamamen ortamdandan uzaklaşınca kadar reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatılır. Fazla çözücü düşük basınç altında reaksiyon ortamından uzaklaştırdıktan sonra oluşan katı soğuk suda çözülür. Süzüntü hidroklorik asit çözeltisi ile asitlendirildikten sonra oluşan katı süzülür ve su ile yıkanır. Ürün mutlak etanolde kristallendirilir. Verim:%68, renk: beyaz, e.n: 204-205°C.



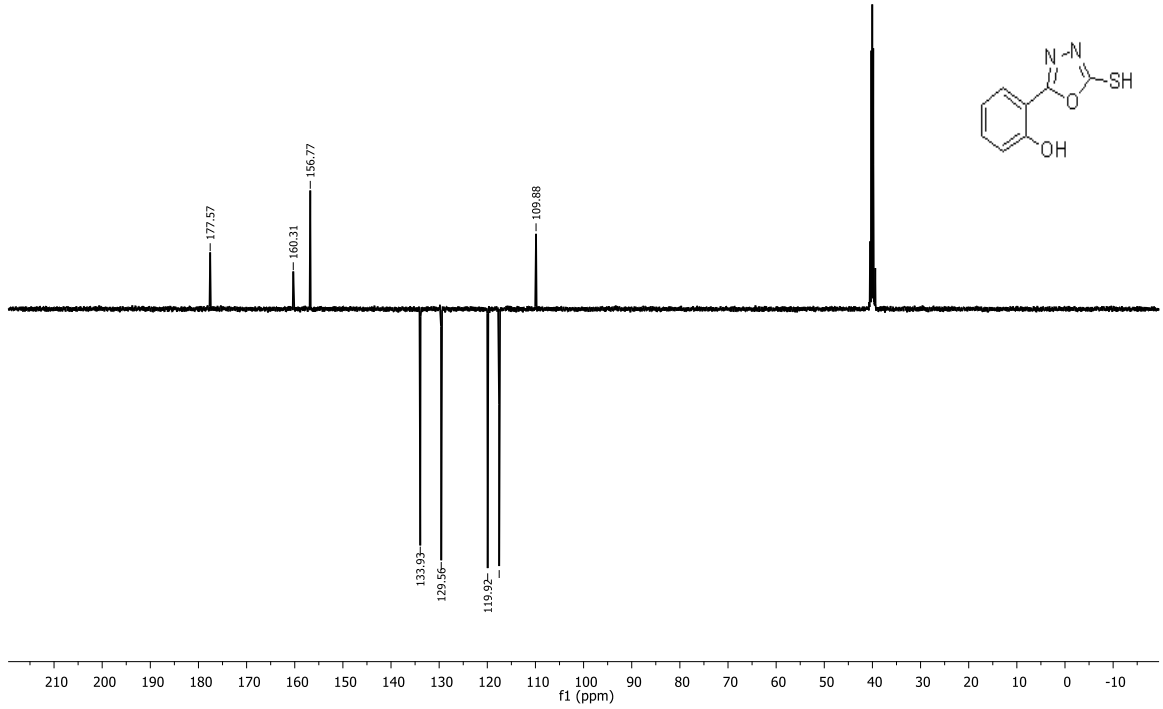
Şekil 3. 7. 2c'nin FT-IR spektrumu

FT-IR (ATR, cm⁻¹, ν): 3338 (O-H gerilme bandı), 3104–3067(Aromatik C-H gerilme titreşimi), 2935, 2765,2588 (SH gerilme titreşimi), 1610 (C=N gerilme titreşimi).



Şekil 3. 8. **2c**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

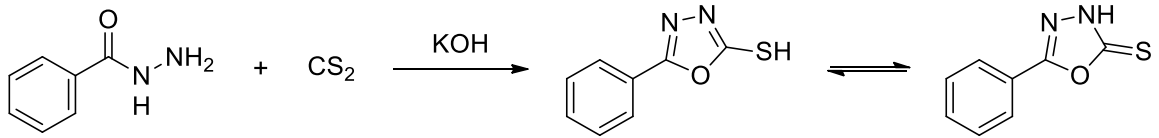
$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 14.63 (y, SH/NH, 1H), 10.43 (s, OH, 1H), 7.65 (d, $J=7.60$, fenol H_3 , 1H), 7.44 (t, $J=7.60$, fenol H_5 , 1H), 7.08 d, $J=7.60$, fenol H_6 , 1H), 6.98 (d, $J=7.60$, fenol H_4 , 1H),



Şekil 3. 9. 2c'nin ¹³C APT-NMR spektrumu

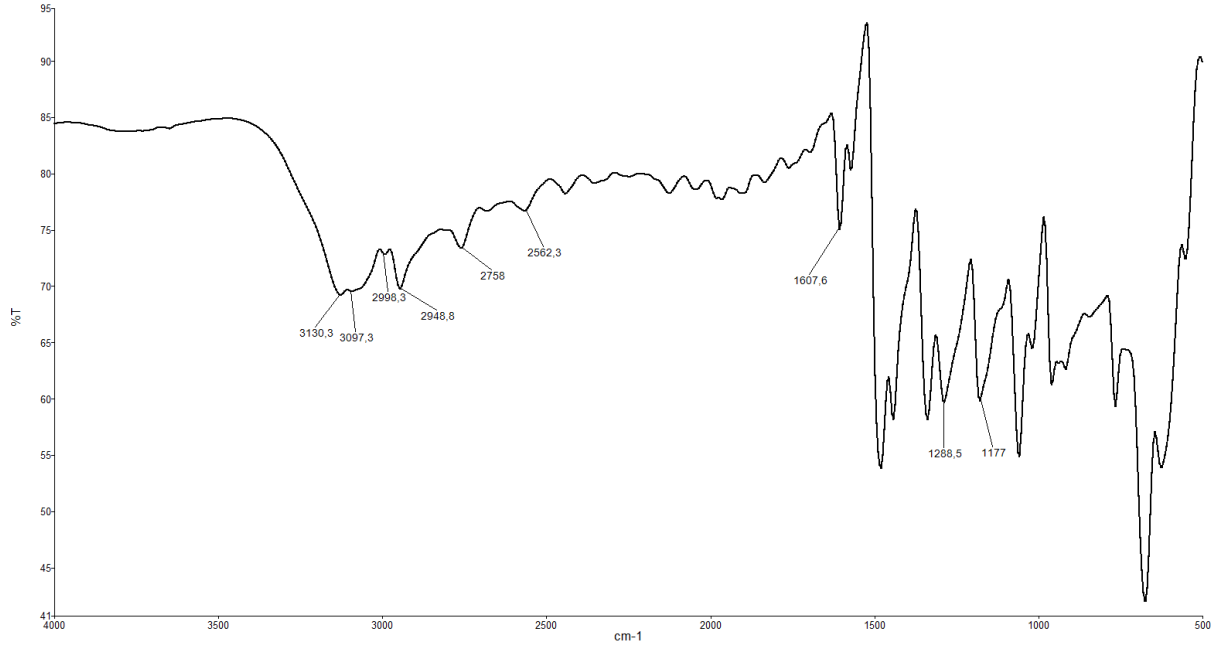
¹³C APT-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 177.57, 160.31, 156.77, 133.93, 129.56, 119.92, 117.53, 109.88.

3.8.4. 5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (2d)



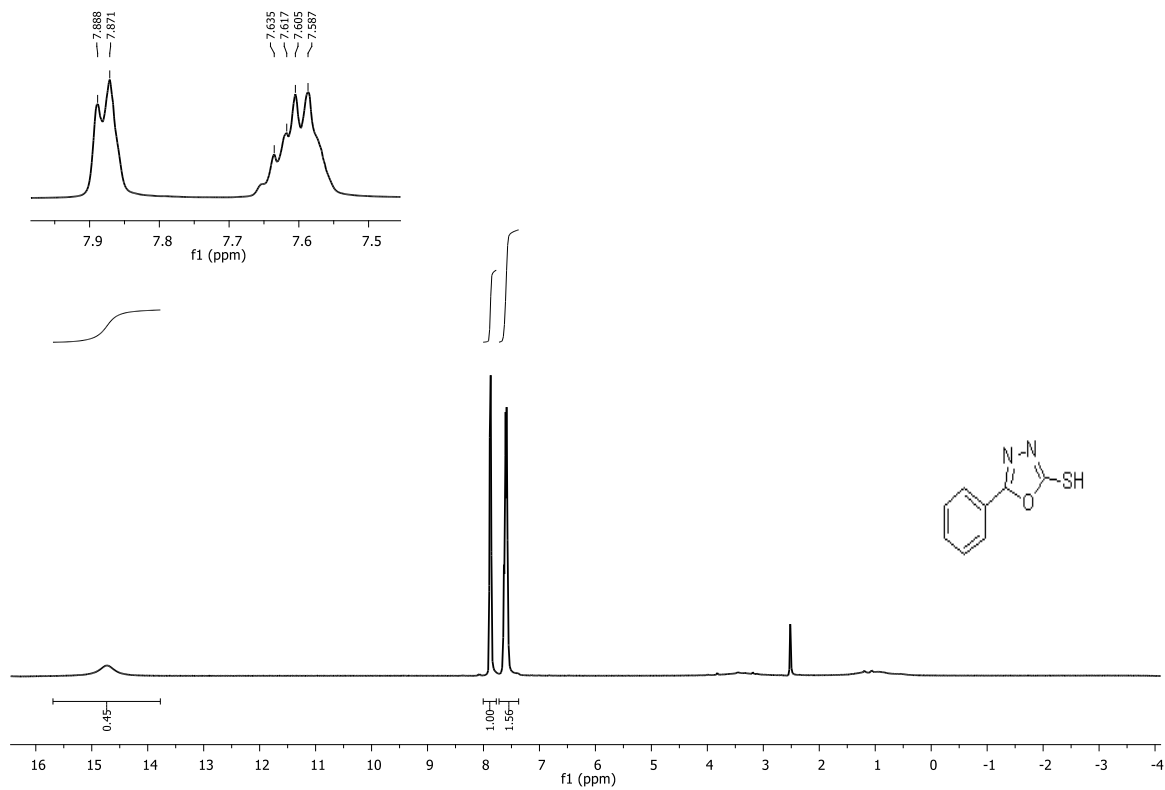
0.02 mol (1.12 g) KOH 50 mL etil alkol-su karışımında (4:1) oda sıcaklığında çözülür. Bu çözeltiliye 0.01 mol benzohidrazit (1.36 gr) ve 0.02 mol (1.2 mL) CS₂ ortama ilave edilerek açığa çıkan H₂S gazı tamamen ortamdan uzaklaşınca kadar reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatılır. Fazla çözücü düşük basınç altında reaksiyon ortamından uzaklaştırdıktan sonra oluşan katı soğuk suda çözülür. Süzüntü hidroklorik asit çözeltisi

ile asitlendirildikten sonra oluşan katı süzülür ve su ile yıkanır. Ürün petrol eterinde kristallendirilir. Verim:%82, renk: gülkurusu, e.n: 217-218°C.



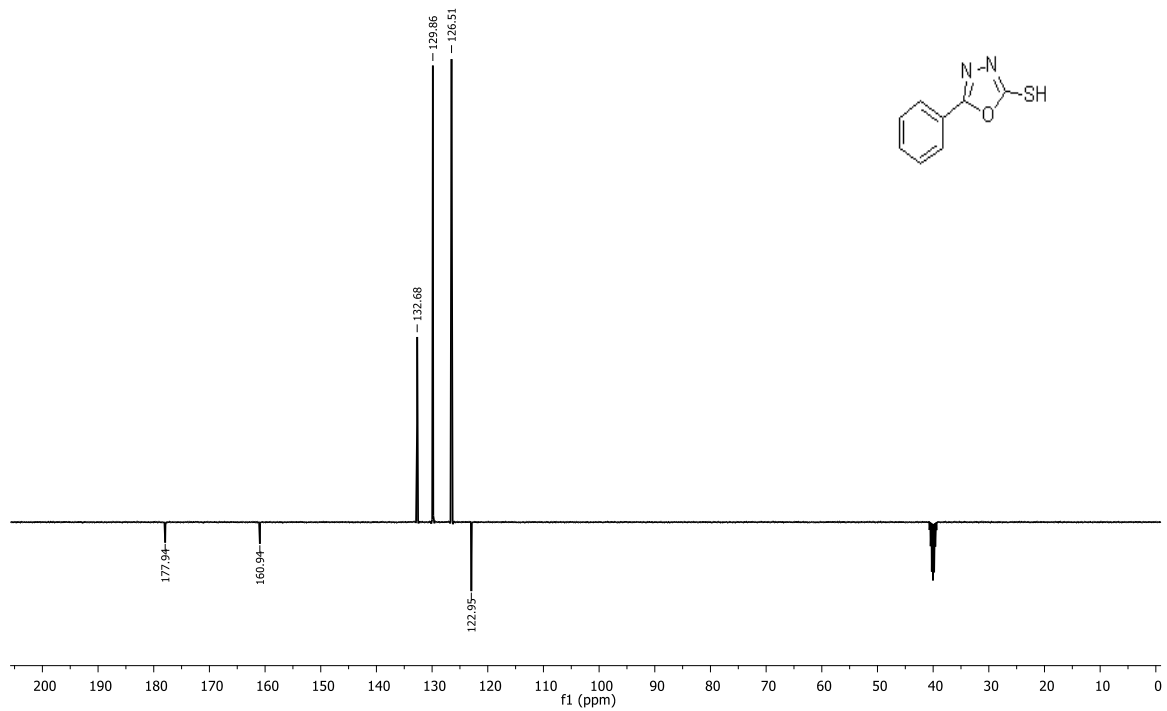
Şekil 3. 10. 2d'nin FT-IR spektrumu

FT-IR (ATR, cm^{-1} , ν): 3130–2998(Aromatik C-H gerilme titreşimi), 2949, 2758,2562 (SH gerilme titreşimi), 1608 (C=N gerilme titreşimi).



Şekil 3. 11. 2d'nn'n $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

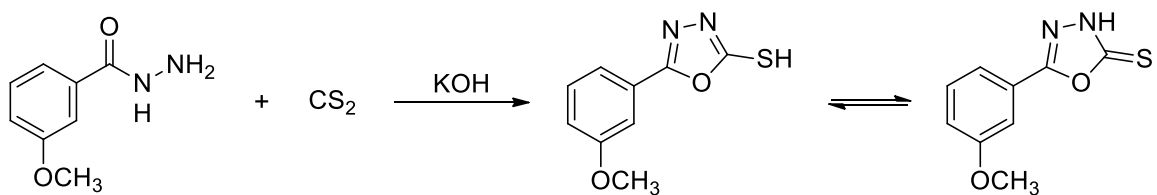
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 14.69 (y, SH/NH, 1H), 7.88 (d, $J=7.20$, o-ph, 2H), 7.60 (m, m,p-ph, 3H).



Şekil 3. 12. 2d'nin ^{13}C APT-NMR spektrumu

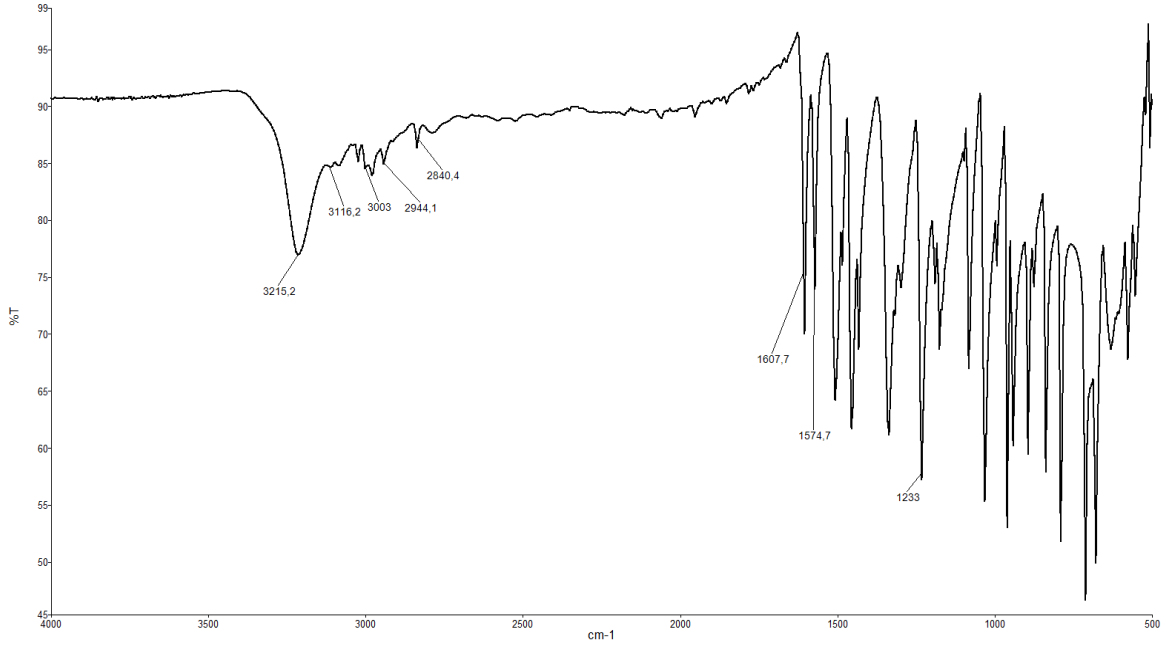
^{13}C APT-NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.94, 160.94, 132.68, 129.86, 126.51, 122.95.

3.8.5. 5-(3-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (2e)



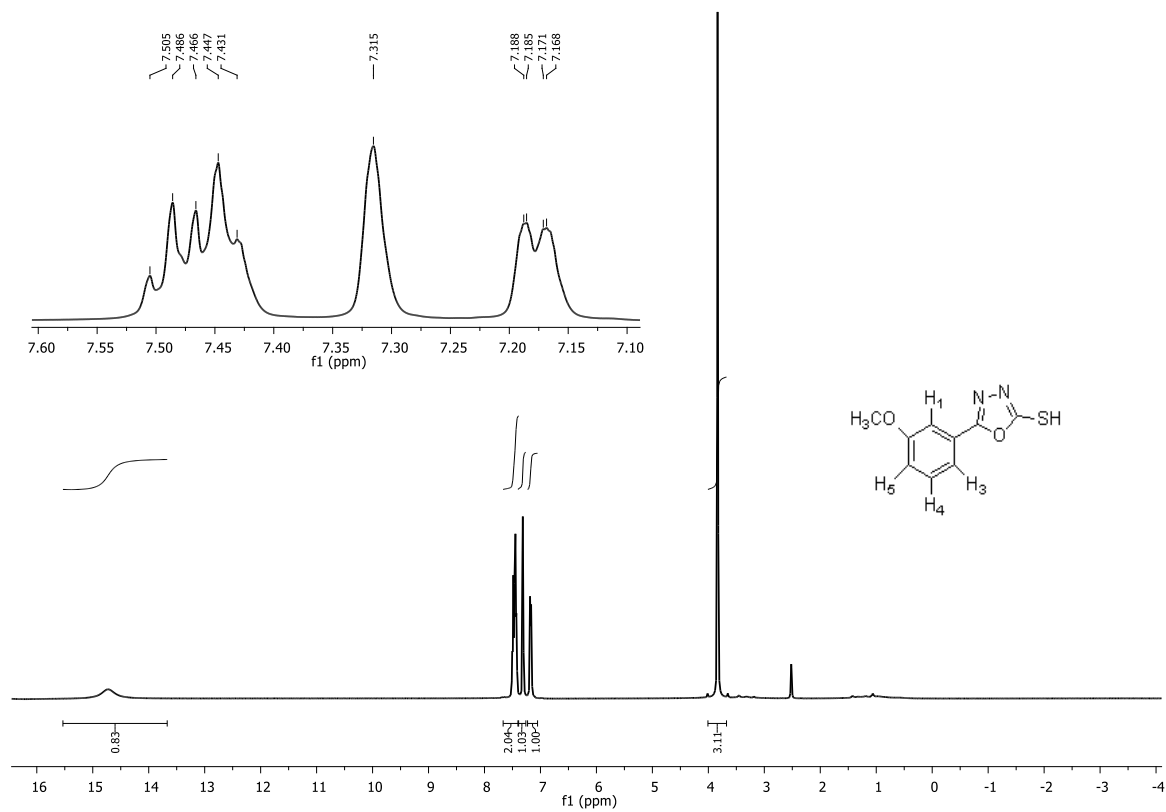
0.02 mol (1.12 g) KOH 50 mL etil alkol-su karışımında (4:1) oda sıcaklığında çözülür. Bu çözeltiliye 0.01 mol 3-metoksibenzohidrazit (1.66 gr) ve 0.02 mol (1.2 mL) CS_2 ortama ilave edilerek açığa çıkan H_2S gazı tamamen ortamdaki uzaklaşmaya kadar reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatılır. Fazla çözücü düşük basınç altında reaksiyon

ortamından uzaklaştırdıktan sonra oluşan katı soğuk suda çözülür. Süzüntü hidroklorik asit çözeltisi ile asitlendirildikten sonra oluşan katı süzülür ve su ile yıkanır. Ürün petrol eteri-su (2:1) karışımında kristallendirilir. Verim:%86, renk: kiremit, e.n: 159-162 °C.



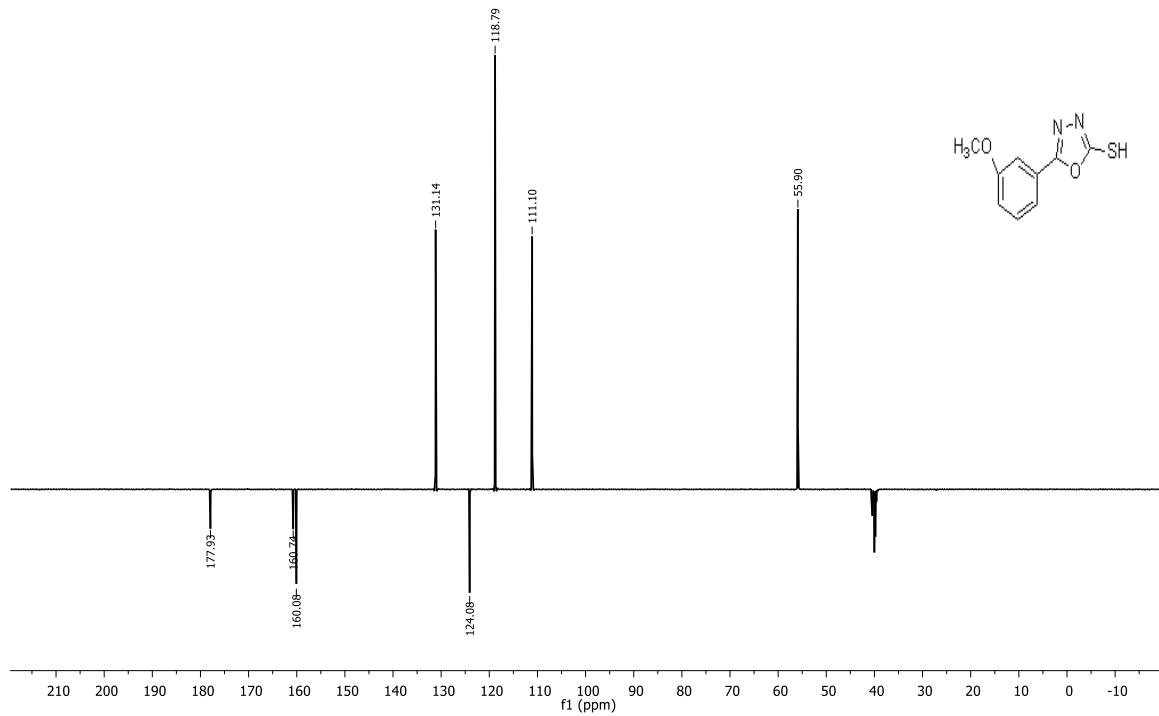
Şekil 3. 13. 2e'nin FT-IR spektrumu

FT-IR (ATR, cm^{-1} , ν): 3215 (N-H gerilme titreşimi), 3116–2998 (Aromatik C-H gerilme titreşimi), 2944-2840 (Ar-OCH₃ ait C-H asimetrik gerilme titreşimi), 1607(C=N gerilme titreşimi), 1233(C=S gerilme titreşimi).



Şekil 3. 14. $2e'$ 'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

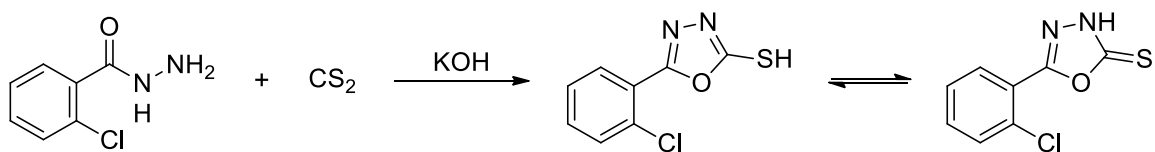
$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 14.69 (y, SH/NH, 1H), 7.47 (m, H_3 , H_4 , 2H), 7.32 (s, H_1 , 1H), 7.17 (dd, $J=7.60$, 1.20, H_5 , 1H), 3.84 (s, OCH_3 , 3H)



Şekil 3. 15. 2e'nin ^{13}C APT-NMR spektrumu

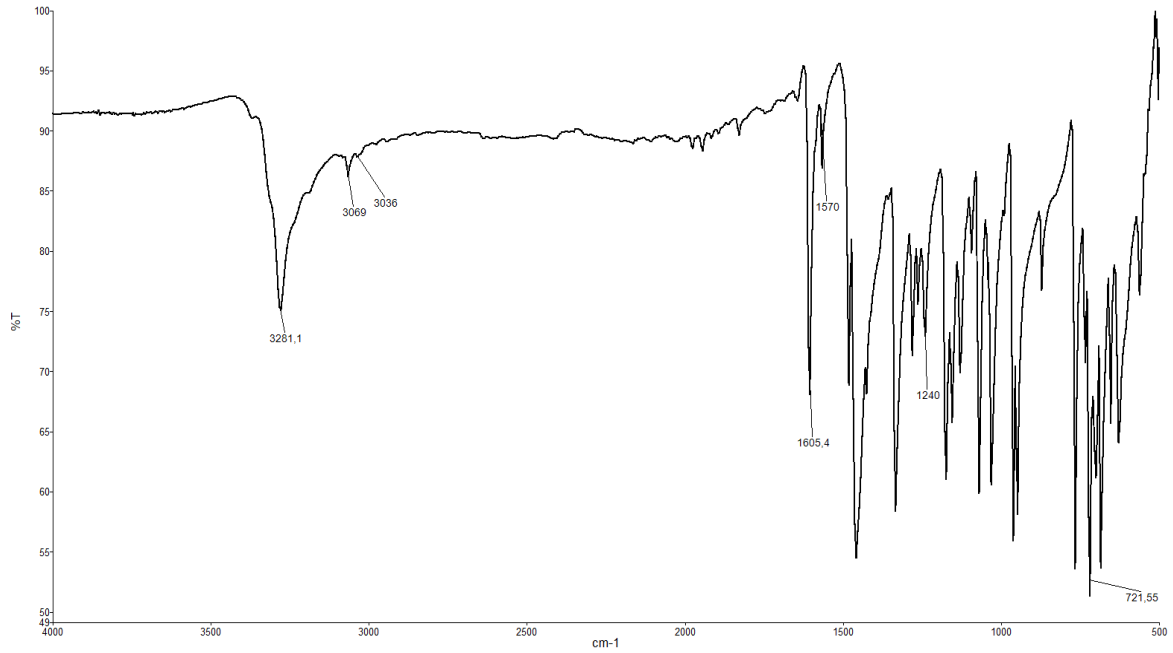
^{13}C APT-NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.93, 160.74, 160.08, 131.14, 124.08, 118.79, 111.10, 55.90.

3.8.6. 5-(3-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (2f)



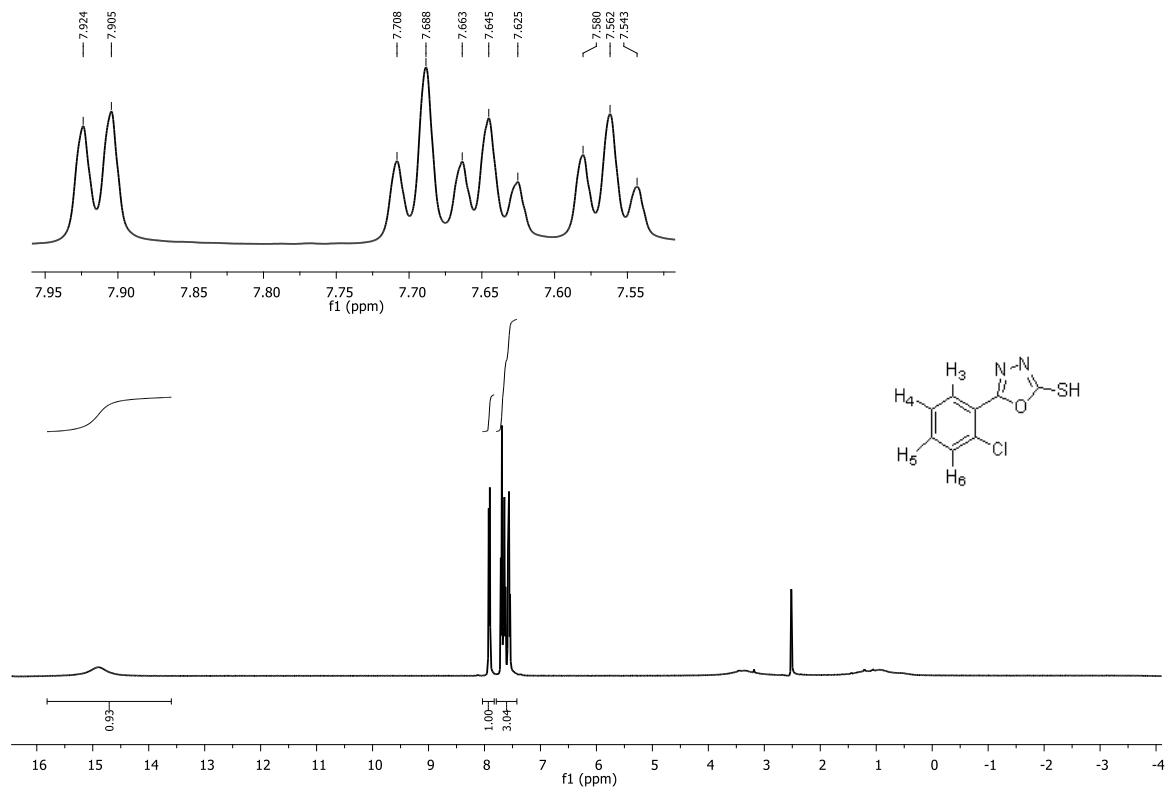
0.02 mol (1.12 g) KOH 50 mL etil alkol-su karışımında (4:1) oda sıcaklığında çözülür. Bu çözeltiye 0.01 mol 2-klorobenzohidrazit (1.70 gr) ve 0.02 mol (1.2 mL) CS_2 ortama ilave edilerek açığa çıkan H_2S gazı tamamen ortamdaki uzaklaşmaya kadar reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatılır. Fazla çözücü düşük basınç altında reaksiyon ortamından uzaklaştırdıktan sonra oluşan katı soğuk suda çözülür. Süzüntü hidroklorik

asit çözeltisi ile asitlendirildikten sonra oluşan katı süzülür ve su ile yıkanır. Etanol-su (2:1) karışımında kristallendirilir. Verim:%90, renk: gülkurusu, e.n: 174-176 °C.



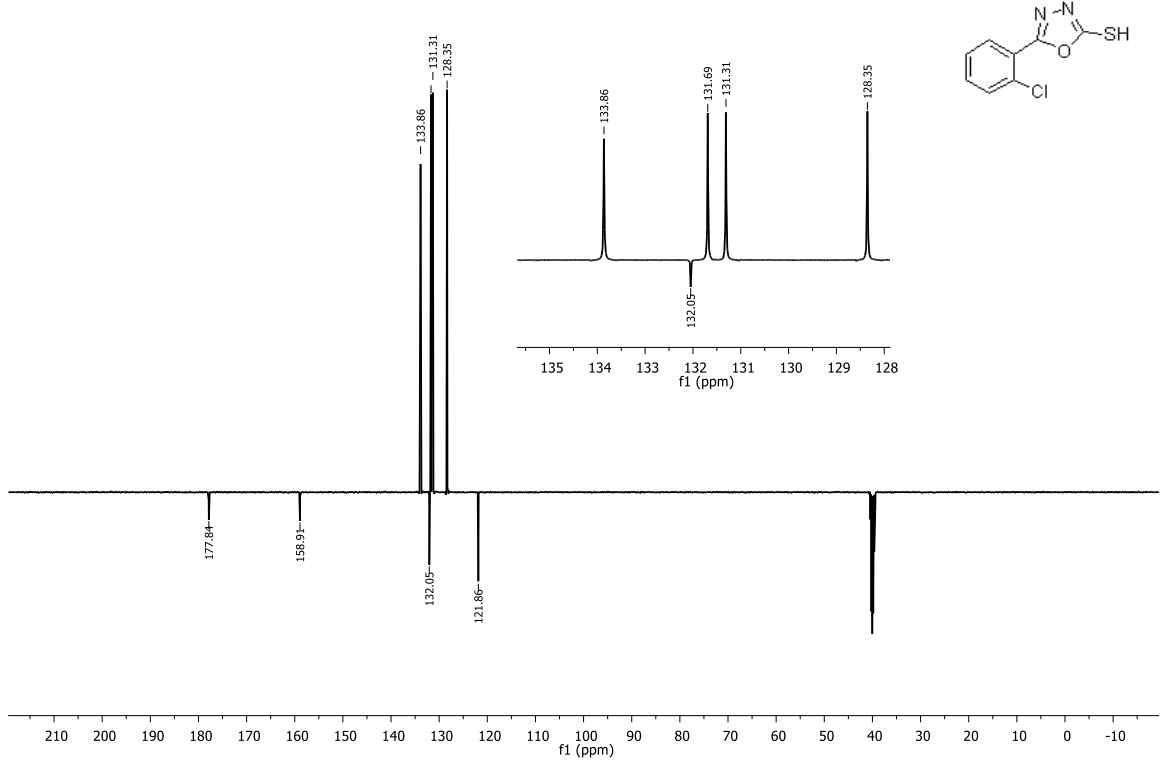
Şekil 3. 16. 2f'nin FT-IR spektrumu

FT-IR (ATR, cm⁻¹, ν): 3281 (N-H gerilme titreşimi), 3069–3036 (Aromatik C-H gerilme titreşimi), 1605(C=N gerilme titreşimi), 1240(C=S gerilme titreşimi), 722 (C-Cl titreşim bandı).



Şekil 3. 17. **2f**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

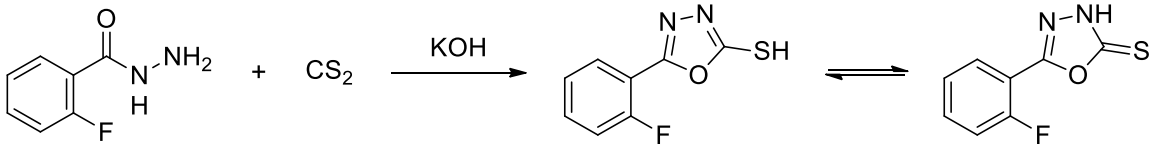
$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 14.89 (y, SH/NH, 1H), 7.91 (d, $J=7.60$, H_3 , 1H), 7.70 (d, $J=7.80$, H_6 , 1H), 7.60 (t, $J=7.60$, H_4 , 1H), 7.56 (t, $J=7.80$, H_5 , 1H).



Şekil 3. 18. 2f'nin ¹³C APT-NMR spektrumu

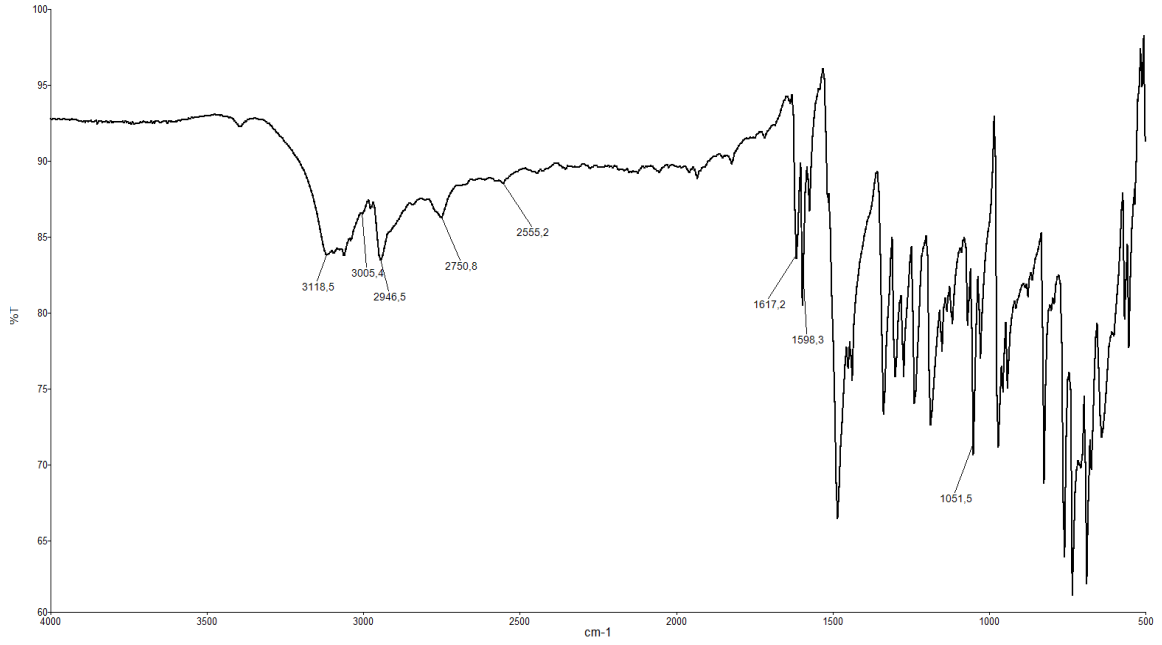
¹³C APT-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 177.84, 158.91, 133.86, 132.05, 131.69, 131.31, 128.35, 121.86.

3.8.7.5-(3-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (2g)



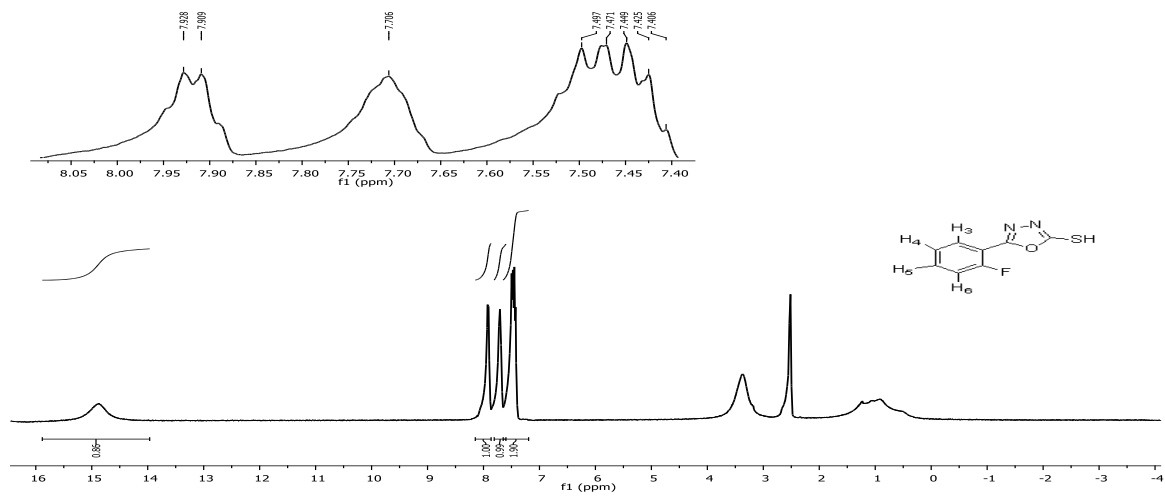
0.02 mol (1.12 g) KOH 50 mL etil alkol-su karışımında (4:1) oda sıcaklığında çözülür. Bu çözeltiliye 0.01 mol 2-florobenzohidrazit (1.35gr) ve 0.02 mol (1.2 mL) CS₂ ortama ilave edilerek açığa çıkan H₂S gazı tamamen ortamdan uzaklaşınca kadar reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatılır. Fazla çözücü düşük basınç altında reaksiyon ortamından uzaklaştırdıktan sonra oluşan katı soğuk suda çözülür. Süzüntü hidroklorik

asit çözeltisi ile asitlendirildikten sonra oluşan katı süzülür ve su ile yıkanır. Etanol-su (2:1) karışımında kristallendirilir. Verim:%87, renk: açık mor, e.n: 177-179 °C.



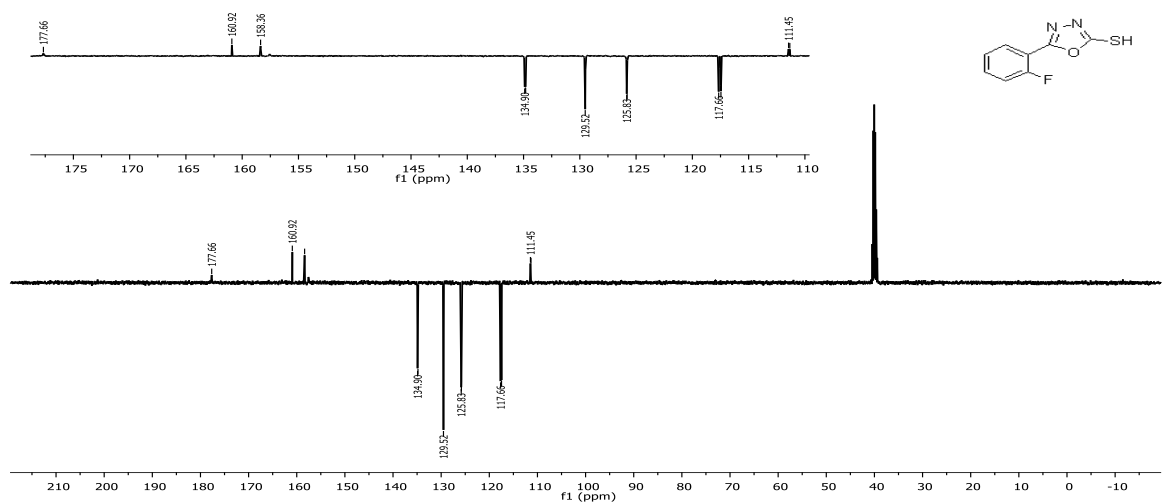
Şekil 3. 19. 2g'nın FT-IR spektrumu

FT-IR (ATR, cm⁻¹, ν): 3118–3005 (Aromatik C-H gerilme titreşimi), 2947, 2751,2555 (SH gerilme titreşimi), 1617(C=N gerilme titreşimi), 1052 (C-F titreşim bandı)



Şekil 3. 20. 2g'nin ^1H -NMR spektrumu

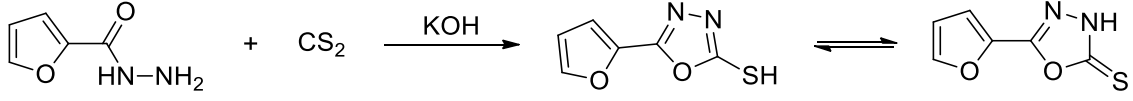
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 14.93 (y, SH/NH, 1H), 7.92 (d, $J=7.60$, H_3 , 1H), 7.71 (m, H_5 , 1H), 7.48 (d, $J=7.80$, H_6 , 1H), 7.42 (t, $J=7.60$, H_4 , 1H).



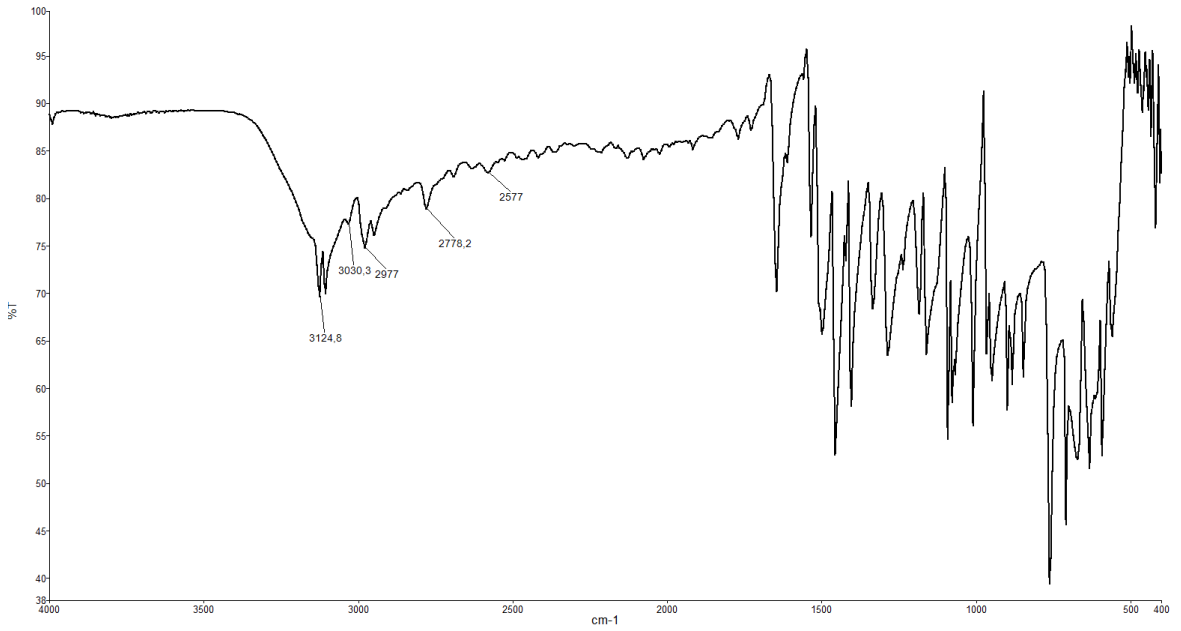
Şekil 3. 21. 2g'nin ^{13}C APT-NMR spektrumu

^{13}C APT-NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.66, 160.92, 158.36, 134.90, 129.52, 125.83, 125.80, 117.66, 111.45

3.8.8. 5-(furan-2-il)-1,3,4- oksadiazol-2-tiyol (2h)

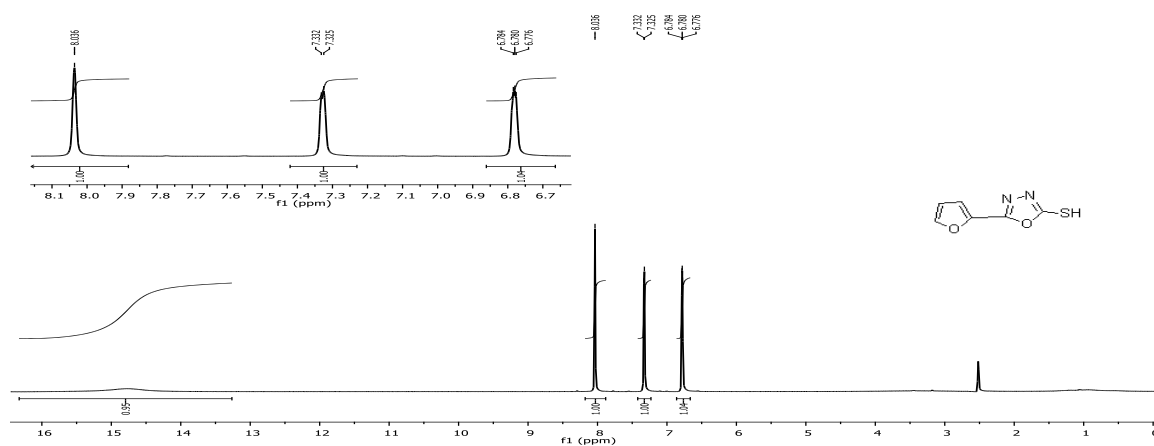


0.02 mol (1.12 g) KOH 50 mL etil alkol-su karışımında (4:1) oda sıcaklığında çözülür. Bu çözeltiliye 0.01 mol 2-furoikasithidrazit (1.26 gr) ve 0.02 mol (1.2 mL) CS₂ ortama ilave edilerek açığa çıkan H₂S gazı tamamen ortamdaki uzaklaşmaya kadar reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatılır. Fazla çözücü düşük basınç altında reaksiyon ortamından uzaklaştırdıktan sonra oluşan katı soğuk suda çözülür. Süzüntü hidroklorik asit çözeltisi ile asitlendirildikten sonra oluşan katı süzülür ve su ile yıkanır. Etanol-su (3:1) karışımında kristallendirilir. Verim:%86, renk: pembe, e.n: 176-178 °C.

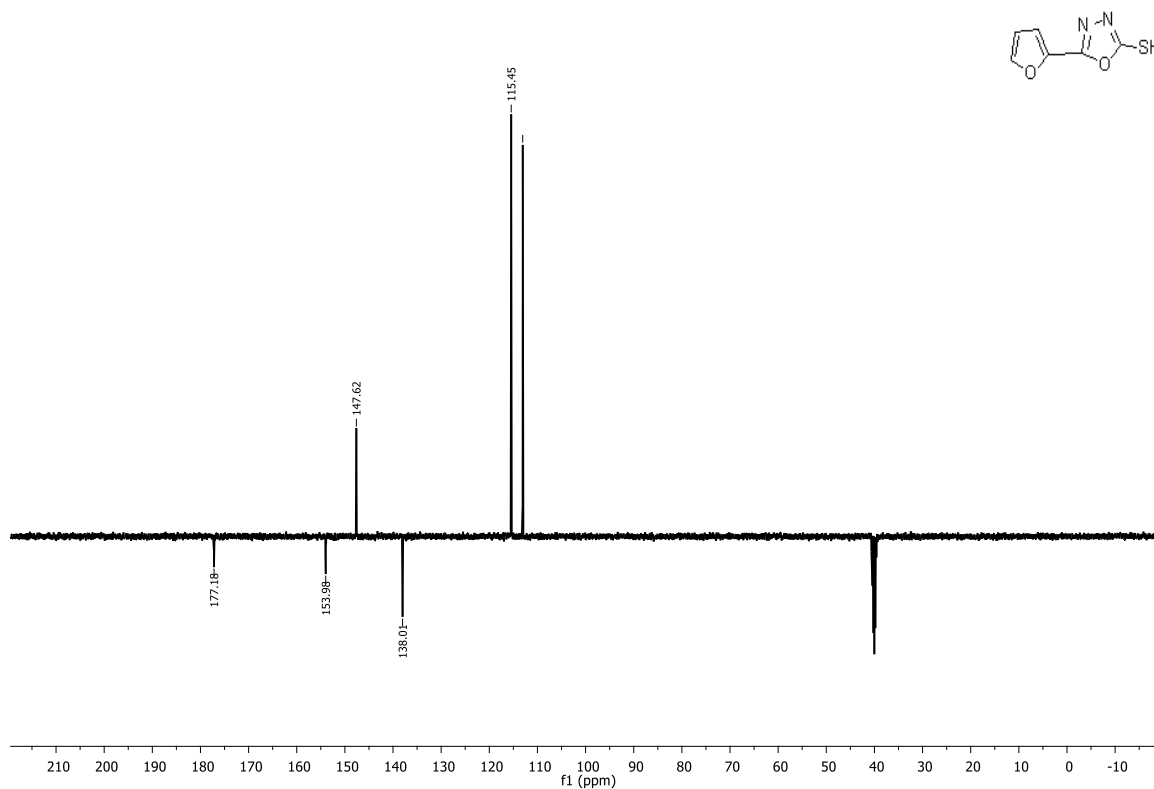


Şekil 3. 22. 2h'nin FT-IR spektrumu

FT-IR (ATR, cm⁻¹, ν): 3124–3030 (Aromatik C-H gerilme titreşimi), 2977, 2776,2577 (SH gerilme titreşimi), 1611(C=N gerilme titreşimi).

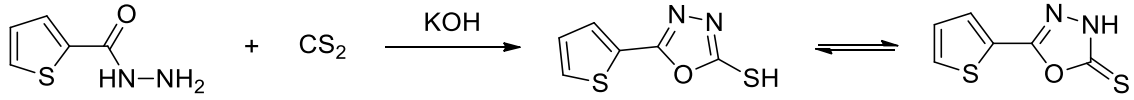
Şekil 3. 23. 2h'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 14.91 (y, SH/NH, 1H), 8.04 (s, furan- H_5 , 1H), 7.33 (d, $J=2.80$ Hz, furan- H_3 , 1H), 6.78 (t, $J=1.60$ Hz, furan- H_4 , 1H)

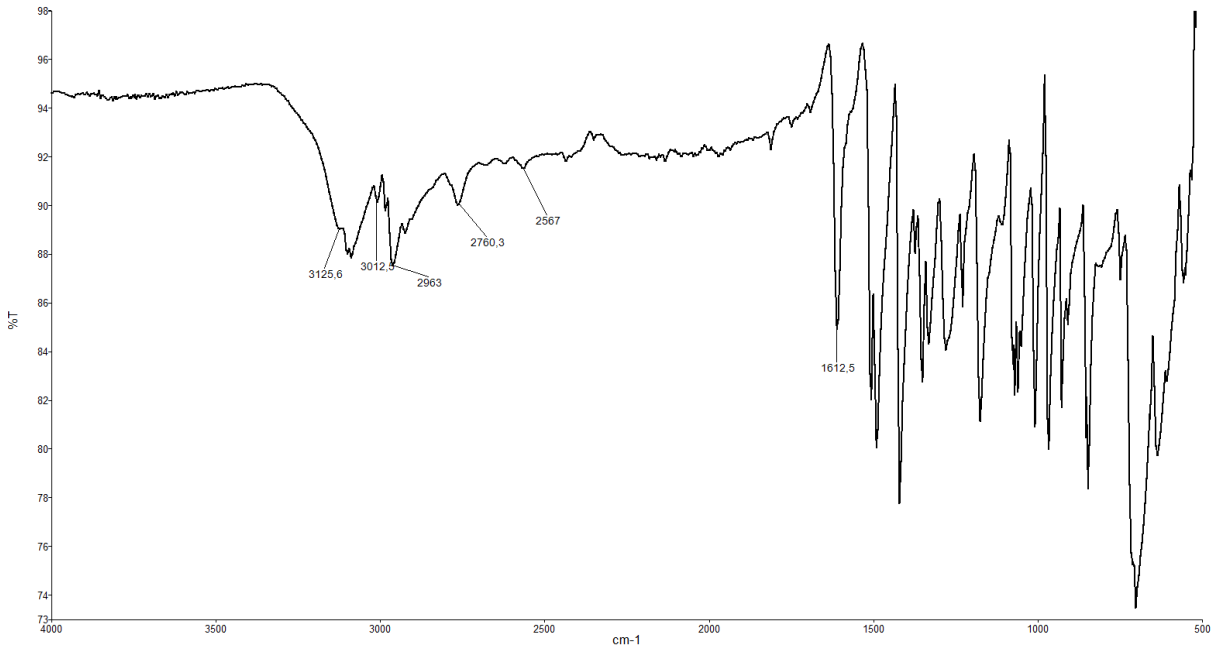
Şekil 3. 24. 2h'nin $^{13}\text{C APT-NMR}$ spektrumu

^{13}C APT-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 177.18, 153.98, 147.62, 138.01, 115.45, 113.05.

3.8.9. 5-(tiyofen-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (2i)

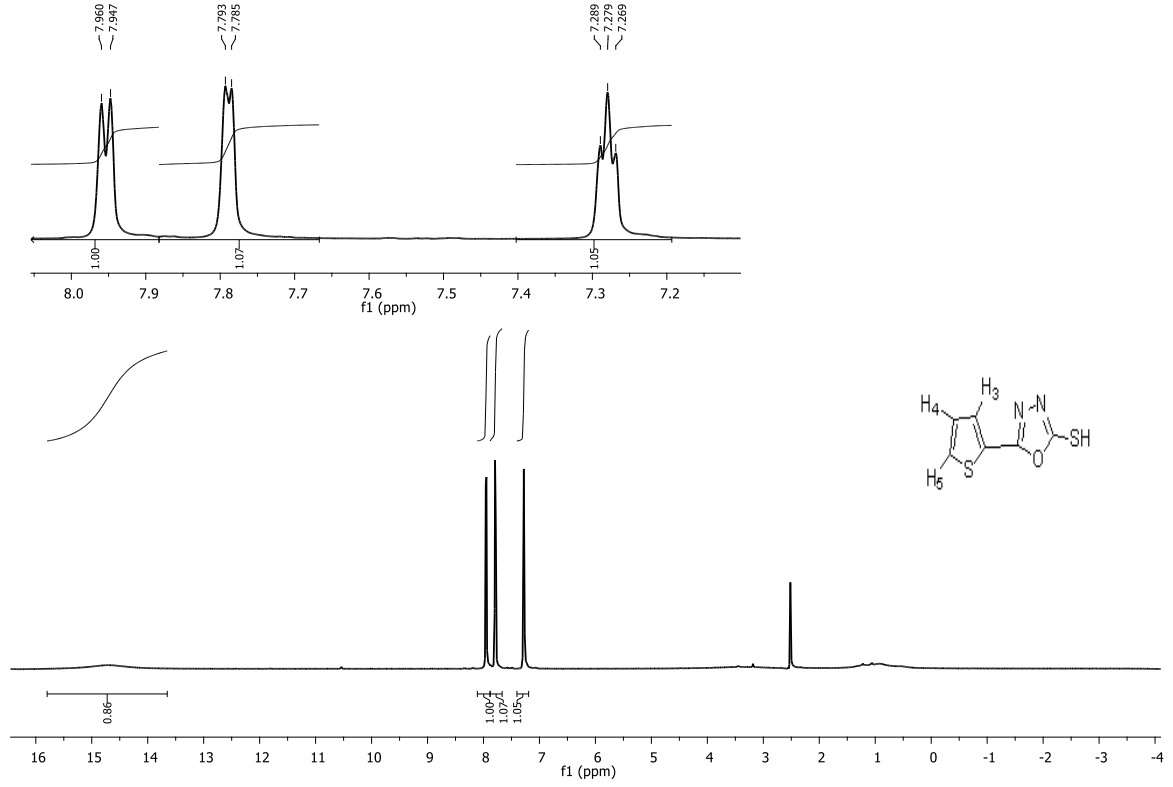


0.02 mol (1.12 g) KOH 50 mL etil alkol-su karışımında (4:1) oda sıcaklığında çözülür. Bu çözeltiliye 0.01 mol tiyofen-2-karbohidrazit (1.42gr) ve 0.02 mol (1.2 mL) CS₂ ortama ilave edilerek açığa çıkan H₂S gazı tamamen ortamdan uzaklaşınca kadar reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatılır. Fazla çözücü düşük basınç altında reaksiyon ortamından uzaklaştırdıktan sonra oluşan katı soğuk suda çözülür. Süzüntü hidroklorik asit çözeltisi ile asitlendirildikten sonra oluşan katı süzülür ve su ile yıkanır. Etanol-su (3:1) karışımında kristallendirilir. Verim:%82, renk: açık sarı, e.n: 199-201 °C.



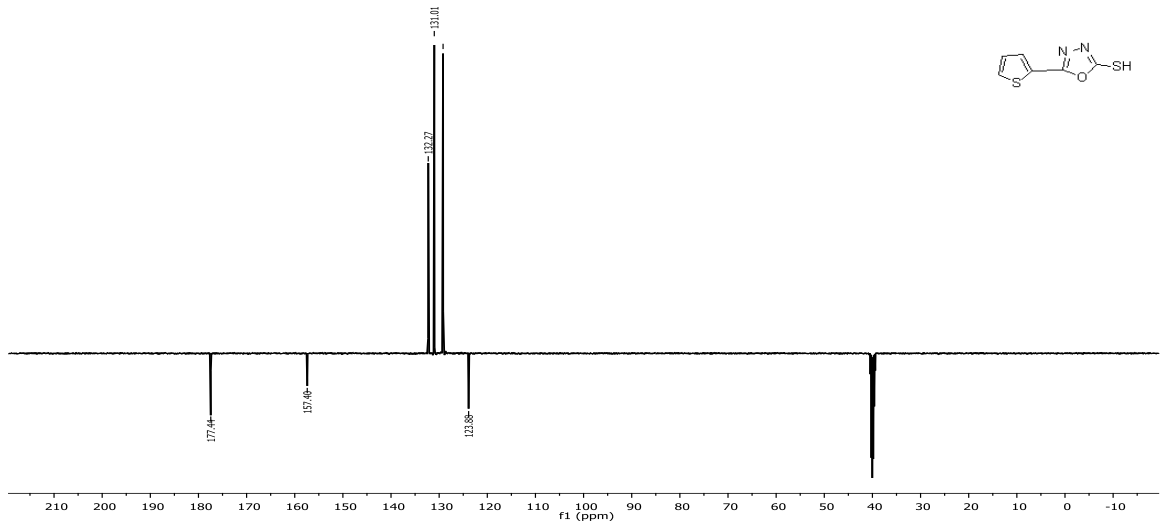
Şekil 3. 25. 2i'nin FT-IR spektrumu

FT-IR (ATR, cm^{-1} , ν): 3126–3012 (Aromatik C-H gerilme titreşimi), 2963, 2760, 2567 (SH gerilme titreşimi), 1612 (C=N gerilme titreşimi).



Şekil 3. 26. 2i'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 14.87 (y, SH/NH, 1H), 7.95 (d, $J= 5.20$ Hz, tiyofen- H_5 , 1H), 7.33 (d, $J= 3.20$ Hz, tiyofen- H_3 , 1H), 7.28 (t, $J=4.00$ Hz, tiyofen- H_4 , 1H)

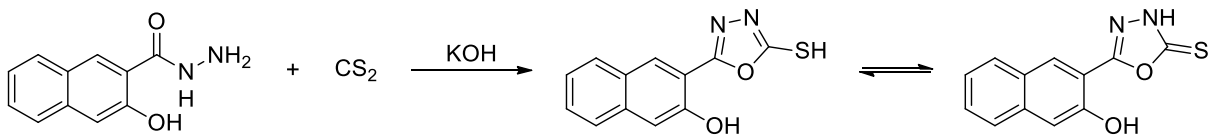


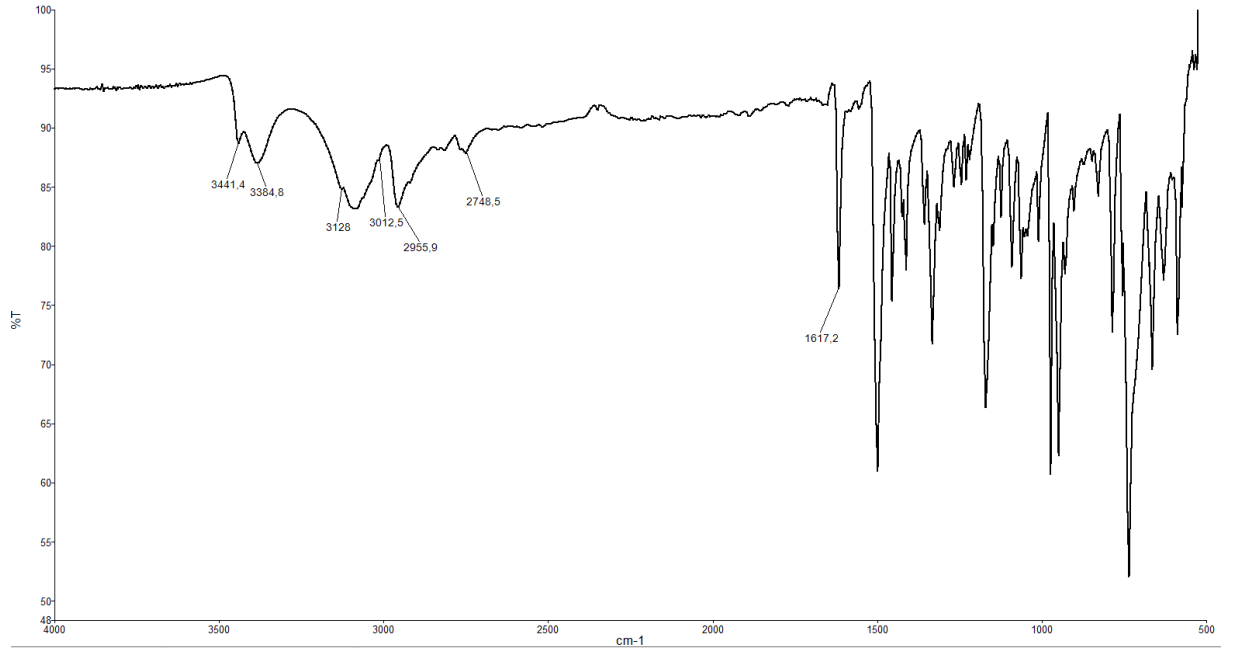
Şekil 3. 27. 2i'nin ^{13}C APT-NMR spektrumu

^{13}C APT-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 177.44, 157.40, 132.27, 131.01, 129.19, 123.88.

3.8.10. 3-(5-merkпто-1,3,4-oksadiazol-2-il)naftalin-2-ol (2j)

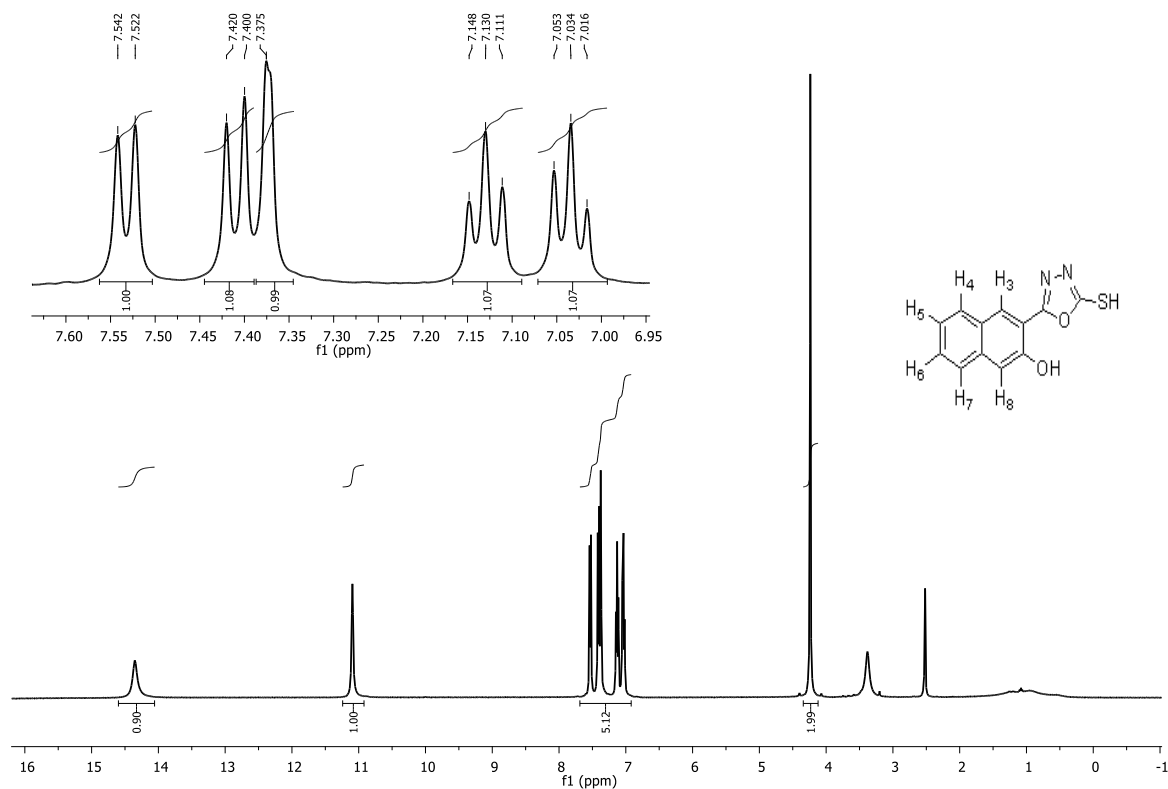
0.02 mol (1.12 g) KOH 50 mL etil alkolde oda sıcaklığında çözülür. Bu çözeltiye 0.01 mol 1-hidroksi-2-naftohidrazit (2.02 gr) ve 0.02 mol (1.2 mL) CS₂ ortama ilave edilerek açığa çıkan H₂S gazı tamamen ortamdan uzaklaşınca kadar reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatılır. Fazla çözücü düşük basınç altında reaksiyon ortamından uzaklaştırdıktan sonra oluşan katı soğuk suda çözülür. Süzüntü hidroklorik asit çözeltisi ile asitlendirildikten sonra oluşan katı süzülür ve su ile yıkanır. Etanol-heksan (1:3) karışımında kristallendirilir. Verim:%76, renk: turuncu, e.n: 161-162 °C.





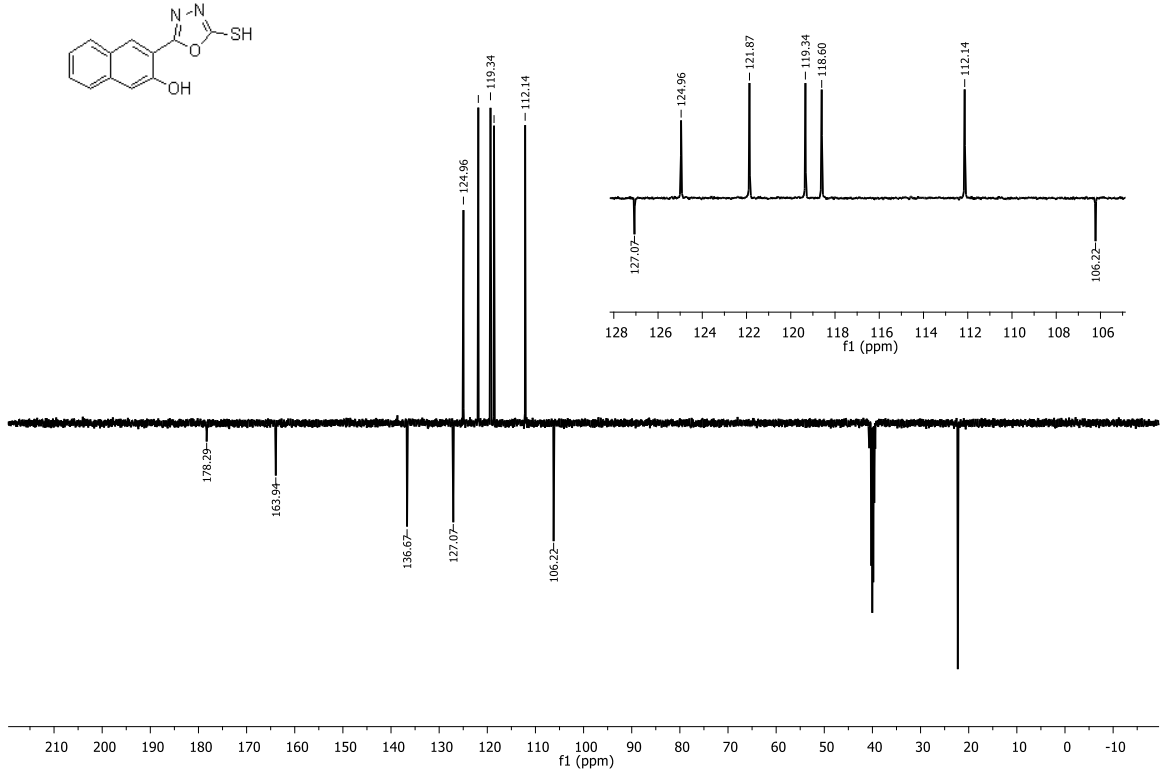
Şekil 3. 28. 2j'nin FT-IR spektrumu

FT-IR (ATR, cm⁻¹, ν): 3441 (assosiye olmamış O-H gerilme bandı), 3389 (assosiye O-H gerilme bandı), 3128–3013(Aromatik C-H gerilme titreşimi), 2956, 2749 (SH gerilme titreşimi), 1617 (C=N gerilme titreşimi).



Şekil 3. 29. 2j'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 14.41 (y, SH/NH, 1H), 11.18 (s, OH, 1H), 8.44 (s, naftil- H_3 , 1H), 7.53 (d, $J=8.00$, naftil- H_4 , 1H), 7.41 (d, $J=8.00$, naftil- H_7 , 1H), 7.38 (s, naftil- H_8 , 1H), 7.13 (t, $J=7.60$, naftil- H_6 , 1H), 7.03 (t, $J=7.60$, naftil- H_5 , 1H).

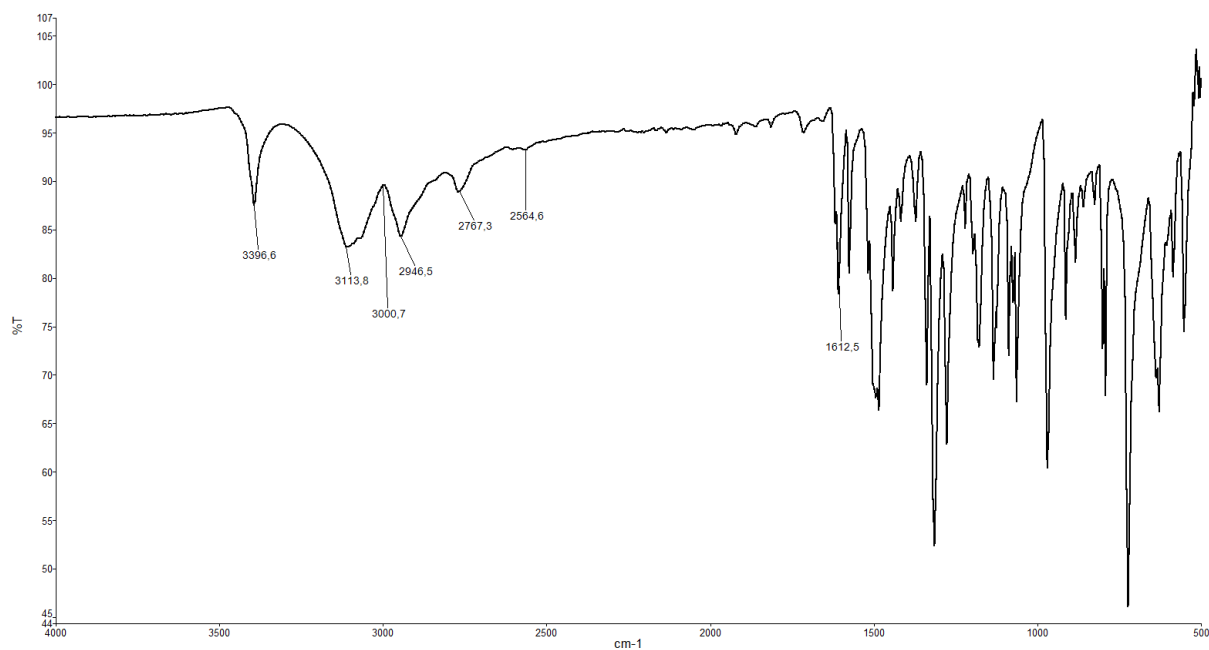
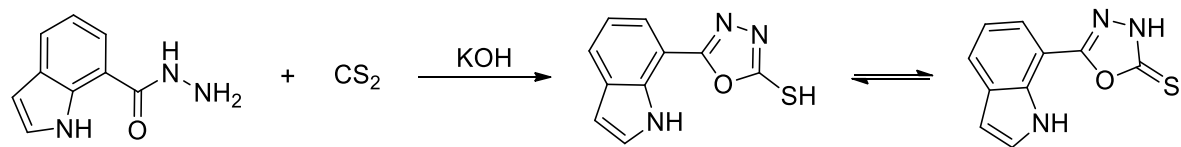


Şekil 3. 30. 2j'nin ¹³C APT-NMR spektrumu

¹³C APT-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 178.29, 163.94, 136.67, 127.07, 124.96, 121.87, 119.34, 118.60, 112.14, 106.22.

3.8.11. 5-(1H-indol-7-il)-1,3,4- oksadiazol-2-tiyol (2k)

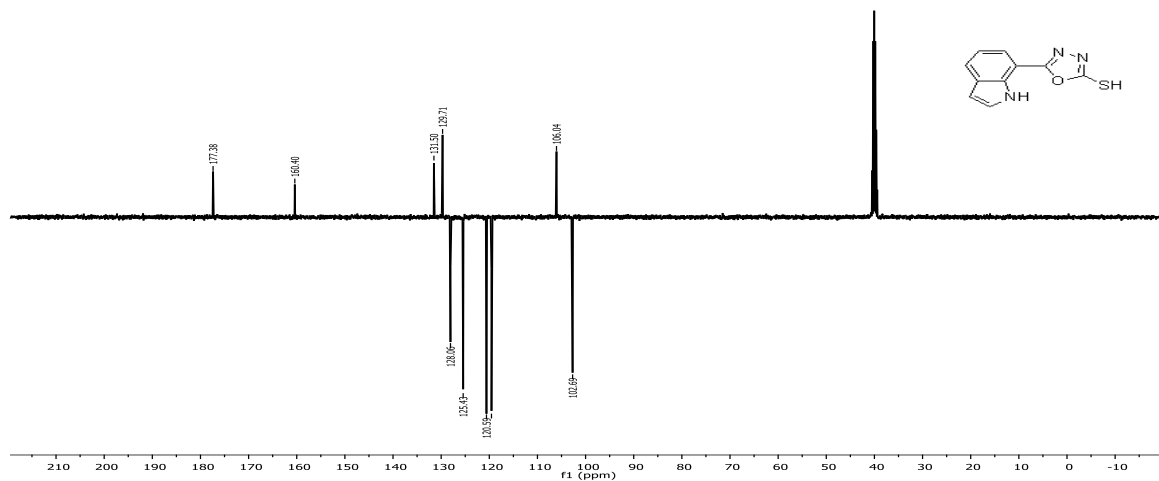
0.02 mol (1.12 g) KOH 50 mL etil alkolde oda sıcaklığında çözülür. Bu çözeltiliye 0.01 mol 1H-indol-7-karbohidrazit (1.75 gr) ve 0.02 mol (1.2 mL) CS₂ ortama ilave edilerek açığa çıkan H₂S gazı tamamen ortamdan uzaklaşınca kadar reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatılır. Fazla çözücü düşük basınç altında reaksiyon ortamından uzaklaştırdıktan sonra oluşan katı soğuk suda çözülür. Süzüntü hidroklorik asit çözeltisi ile asitlendirildikten sonra oluşan katı süzülür ve su ile yıkanır. Etanol-heksan (1:2) karışımında kristallendirilir. Verim:%80, renk: açık turuncu, e.n: 202-203 °C.



Şekil 3. 31. 2k'nın FT-IR spektrumu

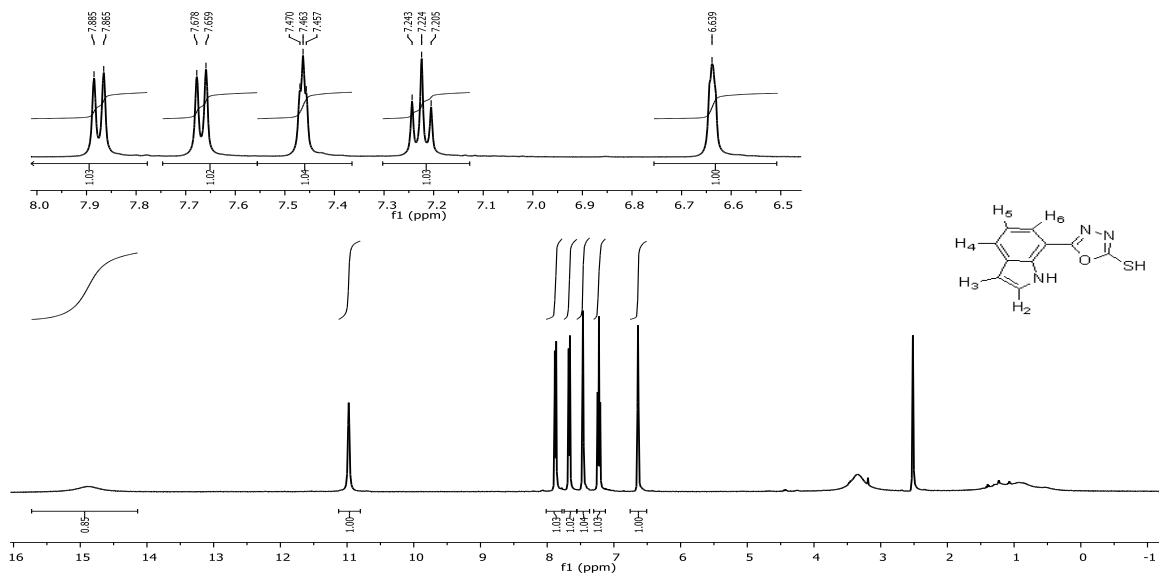
FT-IR (ATR, cm⁻¹, ν): 3397 (N-H gerilme bandı), 3114–3000 (Aromatik C-H gerilme titreşimi), 2947, 2767, 1565 (SH gerilme titreşimi), 1613 (C=N gerilme titreşimi).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 14.92 (y, SH/NH, 1H), 11.00 (s, indol-NH, 1H), 8.88 (d, $J = 7.80$ Hz, indol H₄, 1H), 7.67 (d, $J = 7.60$ Hz, indol H₆, 1H), 7.46 (t, $J = 3.40$ Hz, indol H₂, 1H), 7.22 (t, $J = 7.80$ Hz, indol H₅, 1H), 6.63 (s, indol-H₃, 1H).



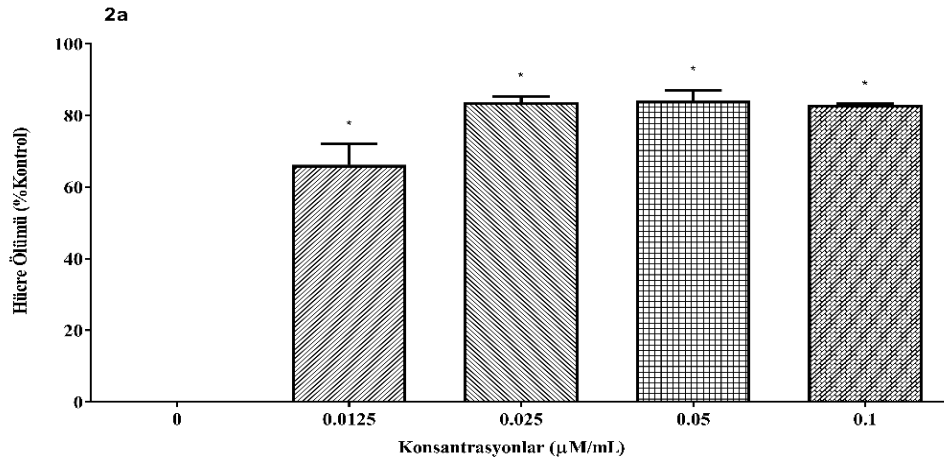
Şekil 3. 32. 2k'nın ^{13}C APT-NMR spektrumu

^{13}C APT-NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.38, 160.40, 131.50, 129.71, 128.06, 125.43, 120.59, 119.55, 106.04, 102.69.

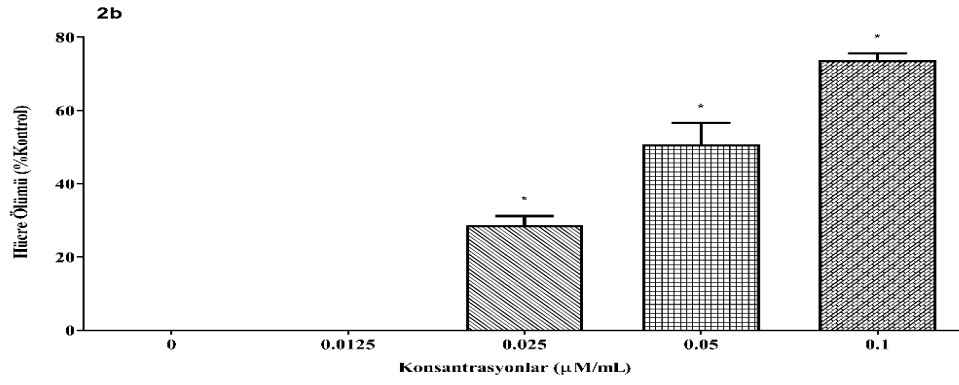


Tablo 3.2. Antimikrobiyal aktivite sonuçları

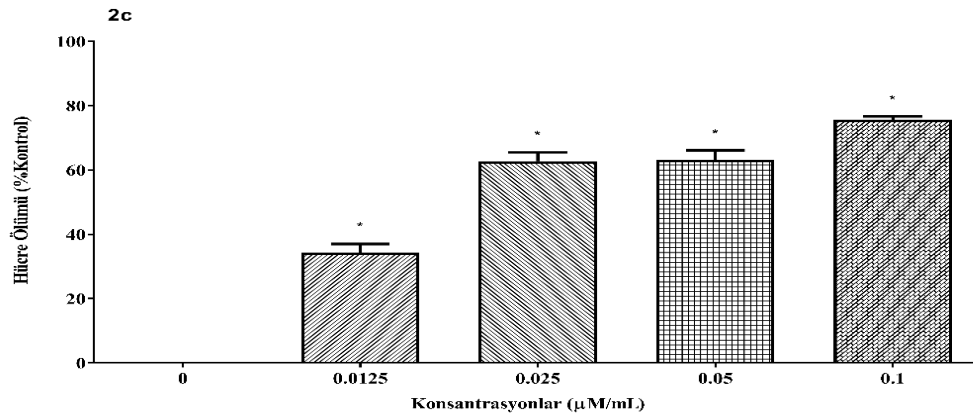
	Gr (Pz t/n gt)	Zon çapı (mm)												
		Control (Penicillin- Streptomyci n)	DM SO	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i	2j	2k
<i>Bacillus cereus</i> EMC 19	(+)	27,5±0,5	0±0	11±0, 82	7.5±0,4 1	10±0	7±0	9,5±0 ,41	8,0±0	8,0±0,82	8,5±1,22	7,5±0,4 1	8,5±0,41	10,5±0,5
<i>Bacillus megaterium</i> DSM 32	(+)	25,75±0,8	0±0	14±0	7±0	9,5±0 ,41	9±0, 82	9,5±0 ,41	8,5±0,4 1	7,5±0,41	7,5±0,41	8±0	7,5±0,41	9±0
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6337	(+)	26,75±0,38	0±0	11±0	5.5±0,4 1	10±0	5.5± 0,41	9±0	8,5±0,4 1	8,5±0,41	8,5±0,41	8±0	8±0	10,5±0,4 1
<i>Enterobacter aerogenes</i> CCM 2531	(+)	26,5±0,5	0±0	10.5± 0,41	8±0,82	9±0,8 2	8±0, 82	8±0,8 2	8±0,82	8±0	8±0,82	9,5±0.4 1	8,5±0,41	11,5±0,4 1
<i>Listeria monocytogenes</i> NCTC 5348	(+)	23,75±0,69	0±0	8.5±0 ,41	6.5±0,4 1	7±0	7±0	9±0,8 2	4,5±3,6 7	8±0,82	8,5±0,41	7,5±0,4 1	8±0	10,5±0,4 1
<i>Staphylococcus aureus</i> 6538P	(+)	27,5±0,5	0±0	12±0	7±1	10,5± 0.5	7,5± 0.5	10±0	9,5±0,5	8±0	7,5±0,5	7,5±.0, 5	8±0	11,5±1,5
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	(-)	26,5±0,96	0±0	11±0, 82	8±0	10,5± 0,41	8,5± 0,41	9±0	8,5±0,4 1	8±0	8,5±0,41	8±0	8±0	11±0,82
<i>Klebsiella pneumoniae</i> EMCS	(-)	27,25±0,69	0±0	12±0, 82	6±0,82	10,5± 0,41	8±0	9,5±0 ,41	10±0	9±0	7,5±0,41	8±0	7,5±0,41	11,5±0,4 1
<i>Proteus vulgaris</i> FMC II	(-)	26,5±0,69	0±0	13±0, 82	6.5±0,4 1	9±0,8 2	8,5± 0,41	8,5±0 ,41	10±0,8 2	7±0,82	8,5±0,41	9±0,82	8,5±0,41	13,5±1,2 2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSM	(-)	25,5±0,5	0±0	5±0	0.5±0,4 1	3±0	2±0, 82	4±0	4±0	3,5±0,41	3±0	2,5±0,4 1	3±0	4,5±0,41
<i>Salmonella enterica</i> ATCC 13311	(-)	24,25±0,38	0±0	10±0	6,5±0,4 1	7,5±0 ,41	8±0, 82	8±0	9±0	9±0,82	8.5±0,41	9±0	8,5±0,41	9,5±0,41
<i>Salmonella typhimurium</i> NRRLE 4413	(-)	17,5±0,41	0±0	11.5± 0,41	7±0	11,5± 0,41	7,5± 0,41	10,5± 0,41	9,5±0,4 1	9.5±0,41	9±0	8.5±0.4 1	11±0,82	12.5±0,4 1



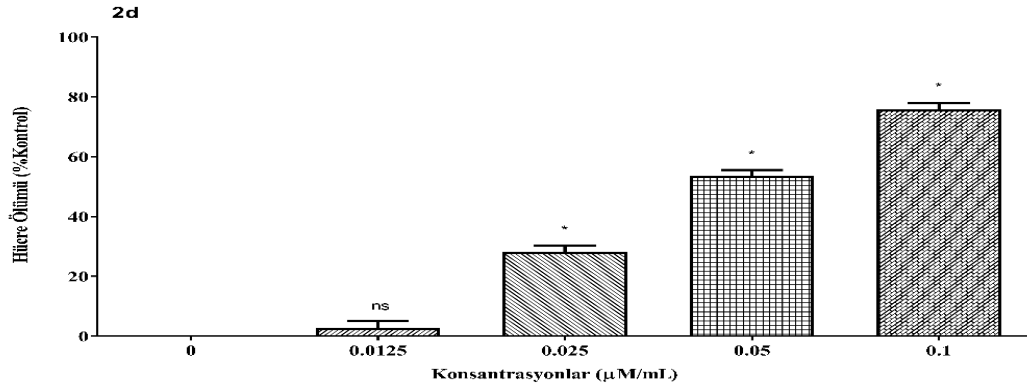
Şekil 3. 33. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2a)



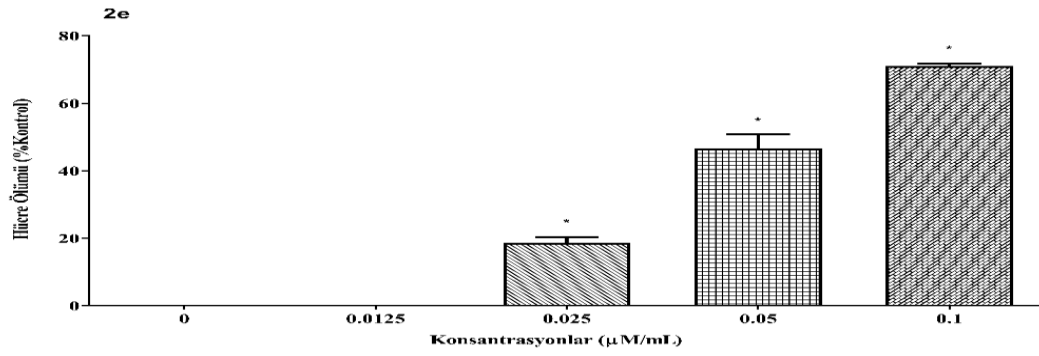
Şekil 3. 34. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2b)



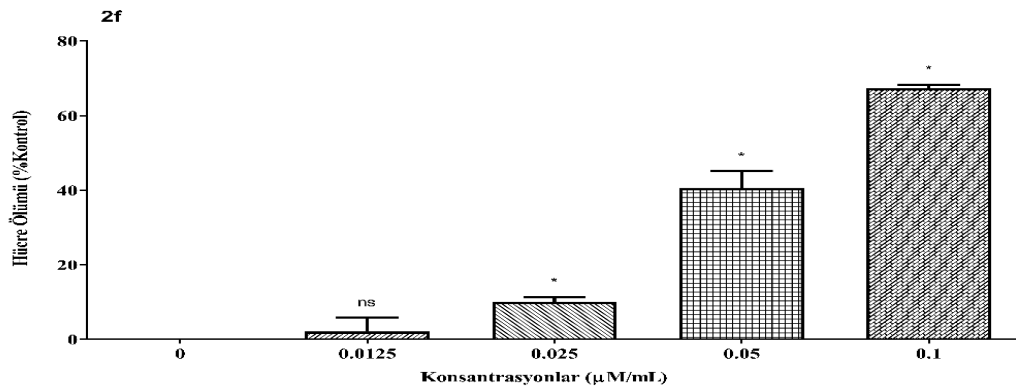
Şekil 3. 35. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2c)



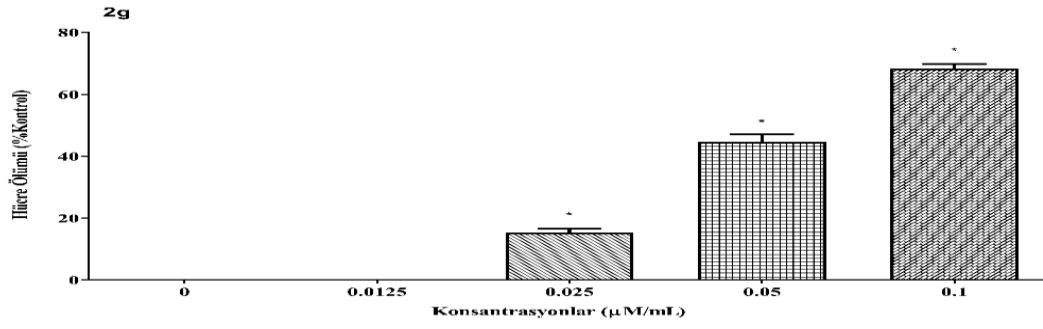
Şekil 3. 36. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2d)



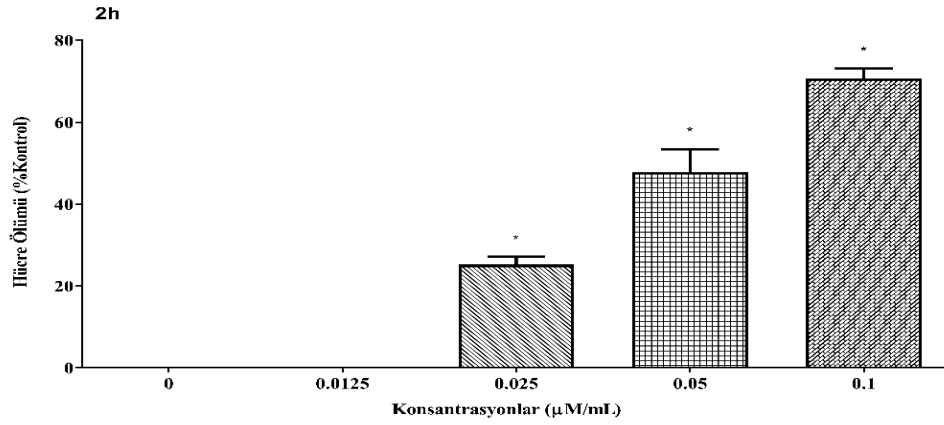
Şekil 3. 37. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2e)



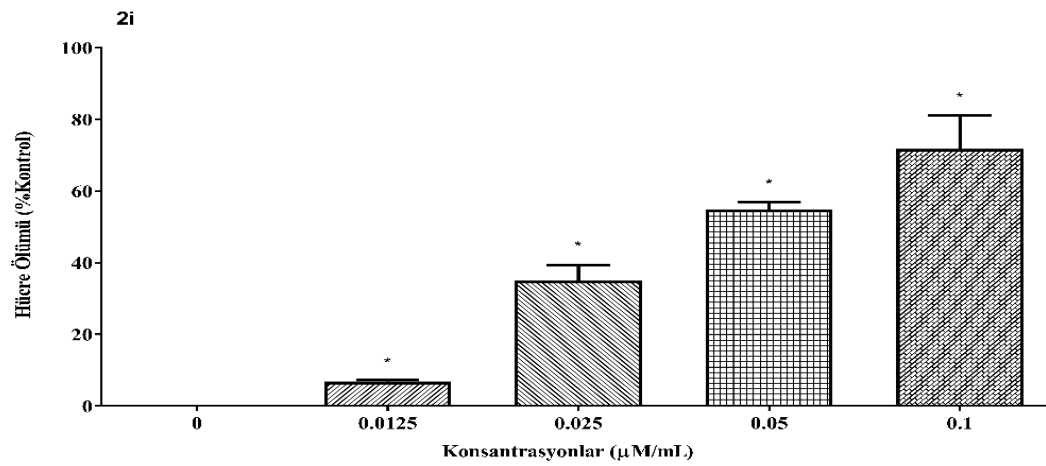
Şekil 3. 38. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2f)



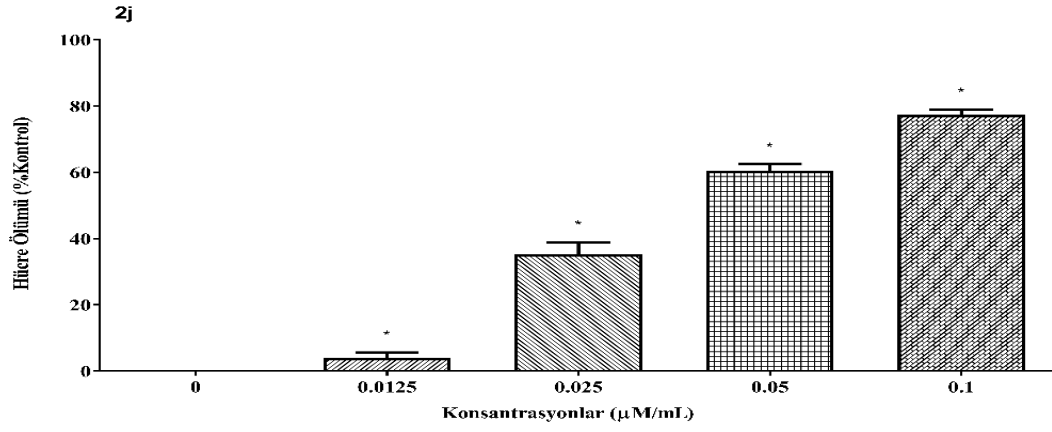
Şekil 3. 39. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2g)



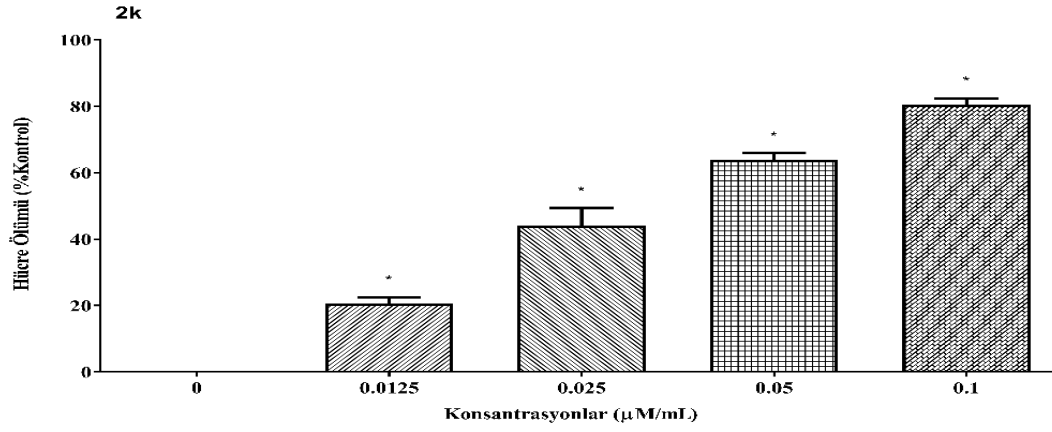
Şekil 3. 40. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2h)



Şekil 3. 41. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2i)

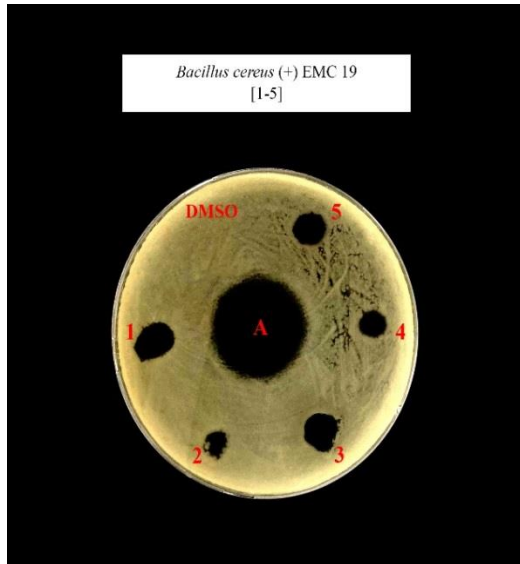


Şekil 3. 42. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2j)

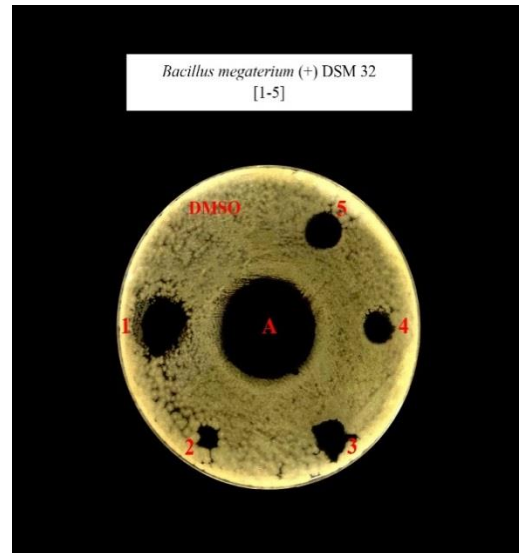


Şekil 3. 43. Konsantrasyon ve Hücre Ölümü (2k)

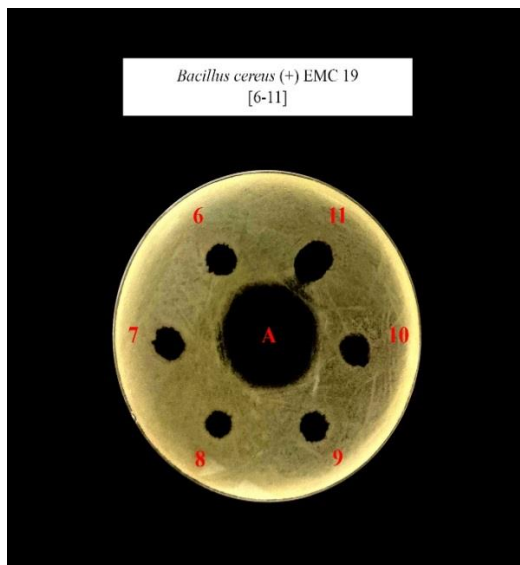
3.9. Antimikrobiyal Resimler



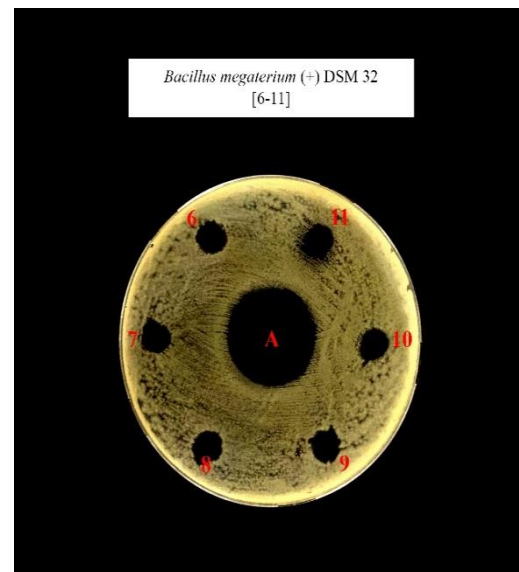
1a



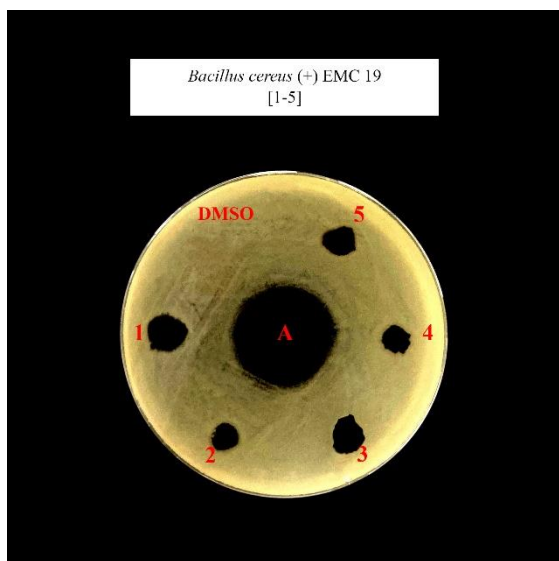
1A



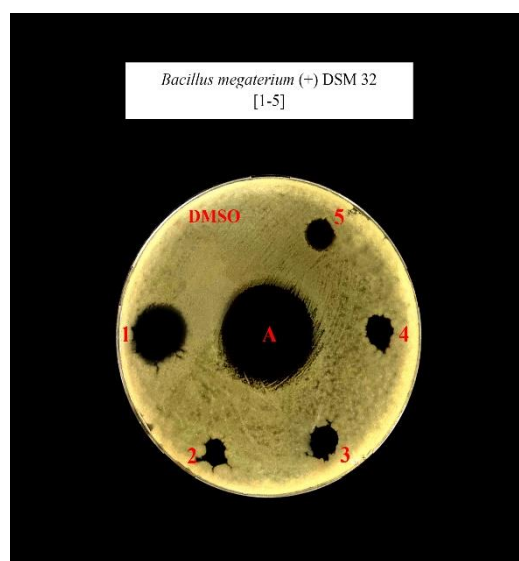
1b



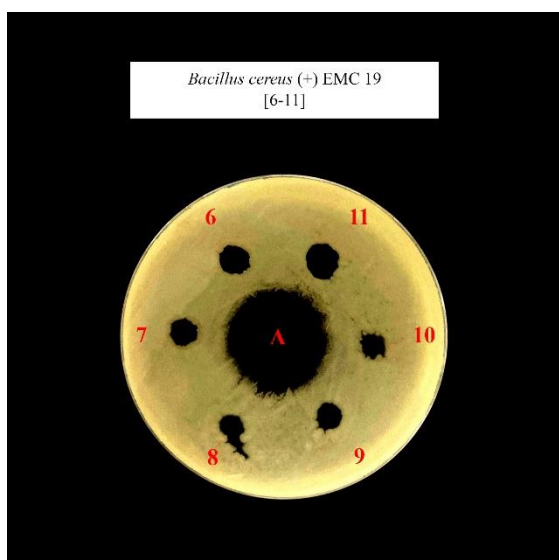
1B



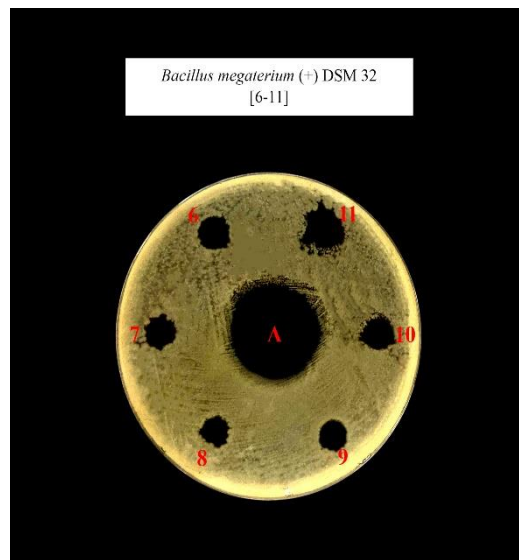
2a



2A



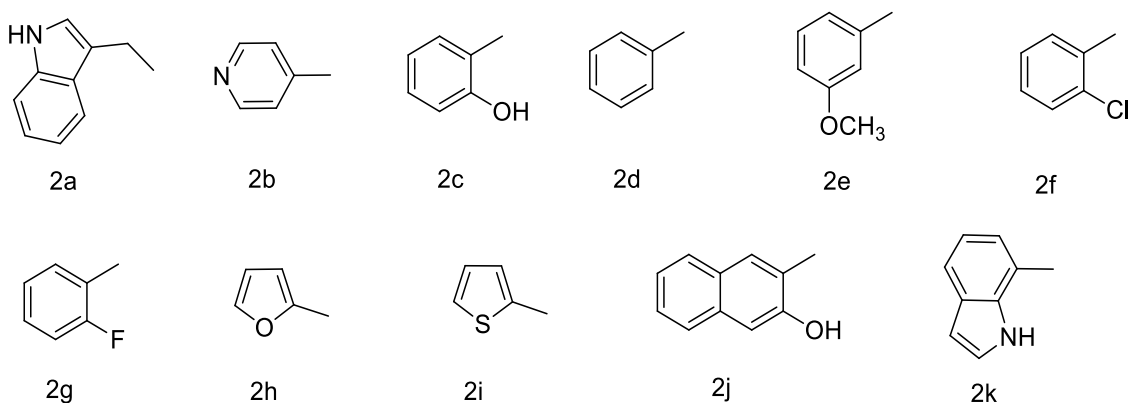
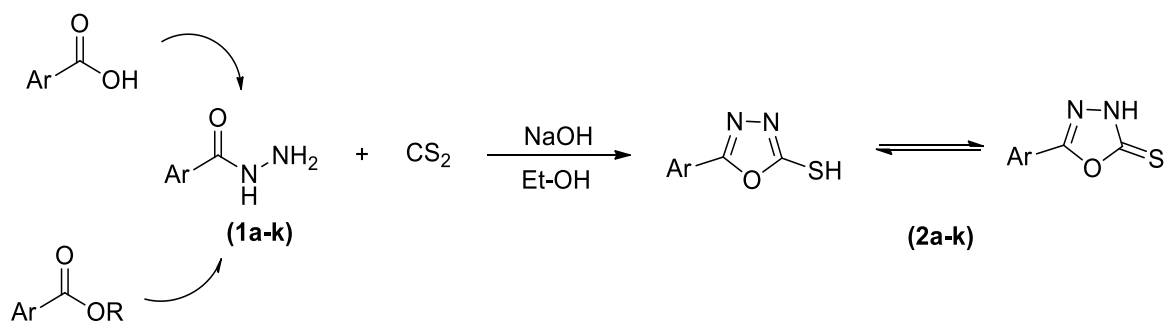
2b



2B

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

SENTEZ ŞEMASI:



Bu tez çalışmasında, karboksilik asit ve karboksilik asit ester türevleri literatür ışığında en en iyi bilinen yöntemler kullanılarak açilhidrazit türevlerine dönüştürüldü. Açilhidrazitlerin bazik ortamda karbondisülür ile tepkimesi sonucu iyi verimle 11 adet 5-sübtitüe-1,3,4-oksadiazl-2 tiyon türevleri sentezlendi. Tez kapsamında elde edilen bileşikler uygun çözücü veya çözücü karışımında kristalize edilip erime noktaları tayin edildi. Kristalize edilerek saflaştırılan sonuç maddelerin spektral yapılarının aydınlatılması FT-IR, ¹H-NMR, ve ¹³C-APT NMR spektroskopik yöntemler kullanılarak gerçekleştirildi. Antimikrobiyal ve anti kanser testleri gerçekleştirildi.

Sentezlenen 1,3,4-oksadiazol-2-tiyon (**2a-k**) türevlerinin yapılan FT-IR spektrumları değerlendirilmesinde başlangıç reaktifleri (**1a,k**) moleküllerine ait olan 1635-1650 cm^{-1} bölgesinde kuvetli soğurma veren açilhidrazide ait karbonil grubuna ait bant ile 3200-3350 cm^{-1} bölgesinde omuz şeklinde ikili soğurma bandı veren NH_2 ye ait piklerin ortadan kaybolmuştur. Oksadiazol-2-tiyon/tiyol halkasına ait 1600-1614 cm^{-1} frekans aralığında C=N gerilme titreşimlerinin oluşumunun yanında **2a**, **2b**, **2e** ve **2f** moleküllerinde 3215-3410 cm^{-1} frekans aralıklarında NH soğurmaları **2c**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i**, **2j** ve **2k** bileşikleri için de 2970, 2760, 2570 cm^{-1} bölgesinde yapılan üçlü soğurmalar SH varlığına işaret ediyor. Sonuç olarak ATR FT-IR spektrumları incelendiğinde **2a**, **2b**, **2e** ve **2f** moleküllerinin katı halde tiyon formda oldukları **2c**, **2d**, **2g**, **2h**, **2i**, **2j** ve **2k** moleküllerinin ise katı halde tiyol tautomerik formu tercih ettikleri değerlendirilmiştir.

Tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklerin elde edilen $^1\text{H-NMR}$ verileri incelendiğine, açil hidrazite münhasır NH ve NH_2 belirleyici protonlara ait piklerin kaybolması önemli veridir. Halkalaşma ürünü olan 1,3,4-oksadiazol-2-tiyon (**2c-k**) türevlerinin SH/NH bandı karakteristiktir. SH piki 13.90-14.90 ppm aralığında tek protona eşdeğer yayvan olarak ortaya çıkmıştır. **2a,b** bileşiklerinde NH tautomerik form baskın olduğundan bu pik daha yüksek alana doğru kaymıştır. Yine aynı şekilde $^{13}\text{C-APT}$ NMR spektrumları incelediğinde, hidrazit türevlerine (**1a-k**) ait 168-178 ppm bant aralığına karşılık gelen karbonil grubunun varlığına ait pikin kaybolmasına karşılık **2a-k** bileşiklerindeki oksadiazol halkasını tanımlayan 172-174 ppm aralığındaki C=S piki ve 161-167 ppm aralığındaki 2 numaralı pozisyondaki diğer oksadiazol halka karbonuna ait piklerin görülmesi yapısal formülün spektrumla uyu içerisinde olduğunu gösterir.

İlaç etken maddesi olabilme potansiyeli bulunduran 11 madde çalışmada kullanılan hem gram pozitif hem de gram negatif bakteriler üzerinde anti mikrobiyal aktivite göstermiştir. Gram pozitif bakterilerde zon çaplarının 14 mm ile 5.5 mm arasında olduğu, gram pozitif bakteriler üzerinde en fazla etkinin *Bacillus megaterium* DSM 32 üzerinde olduğu en zayıf etkinin ise *Bacillus subtilis* ATCC 6337 üzerinde gözlemlendiği tespit edilmiştir. Gram pozitif bakteriler üzerinde en etkili maddenin 2a olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde çalışmada kullanılan 11 maddenin Gram negatif bakteriler üzerinde de

antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Gram negatif bakterilerde zon çapının 13 mm ile 0.5 mm arasında olduğu, en fazla etkinin *Proteus vulgaris FMC II* üzerinde olduğu, en zayıf etkinin ise *Pseudomonas aeruginosa DSM 50070* üzerinde gözlendiği belirlenmiştir. Gram negatif bakteriler üzerinde de en etkili maddenin yine indol temelli **2a** ve **2k** moleküllerinin olduğu gözlenmiştir. Çalışmada kullanılan 11 maddenin Gram pozitif bakterilere kıyasla Gram negatif bakteriler üzerinde daha fazla etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Çalışmada kullanılan 11 maddenin, SH-SY5Y kanser hücre hattı üzerinde antikanser aktivite gösterdiği, 2b, 2e, 2f, 2g ve 2h maddelerinin 0.0125 µM/mL dozunun kullanılan hücre hattı üzerinde etkisinin olmadığı diğer bütün maddelerin kullanılan bütün dozlarının antikanser etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Doz artışına bağlı olarak antikanser aktivitenin arttığı, en fazla antikanser aktiviteye indol halkasını ihtiva eden 2a ve 2k maddelerinin sahip olduğu belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

Aydoğan, F., Turgut, Z., Öcal, N. and Erdem, S. S. (2002). Synthesis and electronic structure of new aryl-and alkyl-substituted 1, 3, 4-oxadiazole-2-thione derivatives. *Turkish journal of chemistry*, 26(2), 159-170.

Benassi, A., Doria, F. and Pirota, V. (2020). Groundbreaking anticancer activity of highly diversified oxadiazole scaffolds. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8692.

Bentiss, F., Lagrenée, M., Wignacourt, J. and Holt, E. (2002). Complexes of cobalt (II), nickel (II) and copper (II) with a thia ligand; 2, 5-bis (2-pyridyl)-1, 3, 4-thiadiazole: structural identification. *Polyhedron*, 21(4), 403-408.

Bulut, N., Kocyigit, U. M., Gecibesler, I. H., Dastan, T., Karci, H., Taslimi, P., Durna Dastan, S., Gulcin, I. and Cetin, A (2018). Synthesis of some novel pyridine compounds containing bis-1, 2, 4-triazole/thiosemicarbazide moiety and investigation of their antioxidant properties, carbonic anhydrase, and acetylcholinesterase enzymes inhibition profiles. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 32(1), e22006.

Campofelice, A., Lentini, L., Di Leonardo, A., Melfi, R., Tutone, M., Pace, A. and Pibiri, I. (2019). Strategies against nonsense: oxadiazoles as translational readthrough-inducing drugs (TRIDs). *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3329.

Elagawany, M., Maram, L. and Elgendy, B. (2023). Synthesis of 3-Aminoquinazolinones via a SnCl₂-Mediated ANRORC-like Reductive Rearrangement of 1, 3, 4-Oxadiazoles. *The Journal of Organic Chemistry*.

Glomb, T., Wiatrak, B., Gębczak, K., Gębarowski, T., Bodetko, D., Czyżnikowska, Ź. and Świątek, P. (2020). New 1, 3, 4-Oxadiazole Derivatives of Pyridothiazine-1, 1-Dioxide with Anti-Inflammatory Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9122.

Hamdy, R., Elseginy, S. A., Ziedan, N. I., El-Sadek, M., Lashin, E., Jones, A. T. and Westwell, A. D. (2020). Design, synthesis and evaluation of new bioactive oxadiazole derivatives as anticancer agents targeting bcl-2. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 8980.

Holla, B., Poojary, K., Kalluraya, B. and Gowda, P. (1996). Synthesis, characterisation and antifungal activity of some N-bridged heterocycles derived from 3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-amino-5-mercapto-1, 2, 4-triazole. *Farmaco (Societa chimica italiana: 1989)*, 51(12), 793-799.

Invidiata, F., Grimaudo, S., Giammanco, P. and Giammanco, L. (1991). Synthesis and pharmacological properties of 6-substituted 3-(pyridine-4-yl)-1, 2, 4-triazole [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazoles. *Farmaco (Societa chimica italiana: 1989)*, 46(12), 1489-1495.

Joshi, N., Korgaokar, S. ve Parekh, H. (1996). 1, 3, 4-oxadiazoles. 16. Synthesis and antimicrobial activity of substituted 1, 3, 4-oxadiazoles. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 5(3), 241-242.

Kashtoh, H., Hussain, S., Khan, A., Saad, S. M., Khan, J. A., Khan, K. M., Perveen, S. and Choudhary, M. I. (2014). Oxadiazoles and thiadiazoles: Novel α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 22(19), 5454-5465.

Kidwai, M., Sapra, P., Misra, P., Saxena, R. ve Singh, M. (2001). Microwave assisted solid support synthesis of novel 1, 2, 4-triazolo [3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazepines as potent antimicrobial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 9(2), 217-220.

Koparı, M., Çetin, A. and Cansız, A. (2005). 5-Furan-2yl [1, 3, 4] oxadiazole-2-thiol, 5-furan-2yl-4H [1, 2, 4] triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism. *Molecules*, 10(2), 475-480.

Oussaid, B., Moeini, L., Martin, B., Villemin, D. ve Garrigues, B. (1995). Improved Synthesis of Oxadiazoles Under Microwave Irradiation. *Synthetic communications*, 25, 1451-1459.

Öztürk, S., Akkurt, M., Cansız, A., Çetin, A., Şekerci, M. and Heinemann, F. W. (2004). 5-(Furan-2-yl)-1, 3, 4-oxadiazole-2 (3H)-thione. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 60(3), o322-o323.

Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N. T. ve Altınok, G. (2002). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1, 3, 4-oxadiazoles, 1, 3, 4-thiadiazoles and 1, 2, 4-triazole-3-thiones. *Il Farmaco*, 57(2), 101-107.

Salassa, G. and Terenzi, A. (2019). Metal complexes of oxadiazole ligands: An overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14), 3483.

Selvam, P., Chandramohan, M., De Clercq, E., Witvrouw, M. and Pannecouque, C. (2001). Synthesis and anti-HIV activity of 4-[(1, 2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)

amino]-N (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-benzene sulfonamide and its derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(4), 313-316.

Szczukowski, Ł., Krzyżak, E., Zborowska, A., Zając, P., Potyrak, K., Peregrym, K., Wiatrak, B., Marciniak, A. and Świątek, P. (2020). Design, synthesis and comprehensive investigations of pyrrolo [3, 4-d] pyridazinone-based 1, 3, 4-oxadiazole as new class of selective cox-2 inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9623.

Todoulou, O., Papadaki-Valiraki, A., Filippatos, E., Ikeda, S. and De Clercq, E. (1994). Synthesis and anti-myxovirus activity of some novel N, N'-disubstituted thioureas. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 29(2), 127-131.

Venkatraman, S. (2012). *Synthesis, Antiinflammatory and Antimicrobial Activities of Newer Series of 1, 3, 4-Oxadiazoles*. Adhiparasakthi College of Pharmacy, Melmaruvathur,

Verheyde, B. and Dehaen, W. (2001). Synthesis of dendrimers containing 1, 3, 4-oxadiazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 11(66), 4062-4064.

Wang, S., Gan, X., Wang, Y., Li, S., Yi, C., Chen, J., He, F., Yang, Y., Hu, D. and Song, B. (2019). Novel 1, 3, 4-oxadiazole derivatives containing a cinnamic acid moiety as potential bactericide for rice bacterial diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1020.

Xie, Y.-P., Ansari, M. F., Zhang, S.-L. and Zhou, C.-H. (2021). Novel carbazole-oxadiazoles as potential *Staphylococcus aureus* germicides. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 175, 104849.

Young, J. R., Eid, R., Turner, C., DeVita, R. J., Kurtz, M. M., Tsao, K.-L. C., Chicchi, G. G., Wheeldon, A., Carlson, E. and Mills, S. G. (2007). Pyrrolidine-carboxamides and oxadiazoles as potent hNK1 antagonists. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(19), 5310-5315.