

Araştırma Makalesi / Research Article

2-Amino-1,3,4-Tiyadiazol Halkası İçeren Schiff Bazı Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Hakan Tahtacı

¹Karabük Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Polimer Mühendisliği Bölümü, Karabük.

e-posta: hakantahtaci@karabuk.edu.tr

Geliş Tarihi: 23.01.2017 ; Kabul Tarihi: 31.08.2017

Özet

Anahtar kelimeler

Nitril türevleri;
2-Amino-1,3,4-
tiyadiazol;
Schiff bazı.

Tiyadiazol ve schiff bazı içeren bileşikler heterosiklik kimyada önemli bir yere sahiptir. Bu bileşiklerin çeşitli biyolojik aktivite gösterdiği uzun yıllardır bilinmektedir. Schiff bazı ve bunların türevleri antienflammatuar, antidepresif, antibakteriyal özelliklerinin yanı sıra bazı türevlerinin herbisitlere ve fungusitlere karşıda etkin olduğu bilinmektedir. Bu özelliklerinden dolayı, günümüzde schiff bazlarını ve türevlerini içeren bileşikler üzerinde çokça çalışılmaktadır. Yapılan literatür araştırmaları ile elde ettiğimiz bu önemli veriler ışığında bu çalışmanın temel amacı, potansiyel biyolojik aktiviteye sahip tiyadiazol ve schiff bazlarını birlikte içeren çeşitli süstitüe grupları sentezlemek ve karakterize etmektir. Bu amaç için çeşitli nitril türevlerinden (**1a-c**) ve 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**5**)'den başlayarak öncelikle 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**2a-c**, **7a-c**) sentezlendi. Daha sonra bu bileşikler çeşitli aldehit türevleri (**3a-c**) ile reaksiyona sokularak hedef bileşikler olan schiff bazı türevleri (**4a-i**, **8a-i**) sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, kütle spektrometresi ve elemental analiz teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.

Synthesis and Characterization of Schiff Base Derivatives Containing 2-Amino-1,3,4-Thiadiazole Ring

Abstract

Keywords

Nitrile derivatives;
2-Amino-1,3,4-
thiadiazole;
Schiff base.

The compounds with thiadiazole and schiff base have an important place in heterocyclic chemistry. It is known for many years that these compounds show biological activities. It is also known that Schiff base and their derivatives have antienflammatuar, antidepressive, and antibacterial features besides that some derivatives are effective against herbicides and fungicides. Due to these features, compounds including Schiff bases and derivatives are highly studied in current researches. In the light of these significant data we obtained through the literature review, the main purpose of this study is to synthesize and characterize the various substituent groups including both thiadiazole and schiff bases with potential biological activities. Therefore, beginning from various nitrile derivatives (**1a-c**) and 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (**5**), primarily 2-amino-1,3,4-thiadiazol derivatives (**2a-c**, **7a-c**) have been synthesized. Then these compounds have been reacted with various aldehyde derivatives (**3a-c**) to synthesize schiff base derivatives (**4a-i**, **8a-i**). The structures of the synthesized compounds were elucidated using IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, mass spectrometry and elemental analysis techniques.

© Afyon Kocatepe Üniversitesi

1. Giriş

Son yıllarda çeşitli biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerin sayısında önemli artışlar olmasına rağmen, bu bileşiklere karşı ilaç direncinin ortaya çıkması ve çeşitli yan etkilerinden dolayı

kullanımları oldukça sınırlı kalmıştır. Bu yüzden kimyacılar, ilaç kimyasında kullanılacak biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin geliştirilmesi için büyük çaba harcamaktadır.

Tiyadiazol, molekül formülü $C_2H_2N_2S$ olan beş üyeli heterosiklik organik bir bileşiktir. Yapısında hem elektron çekici (-S) hem de elektron verici bir grup (-C=N) olmasından dolayı, kimyasal reaksiyonlara karşı oldukça reaktiftir (Anbazhagan and Sankaran 2015). Çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olan heterohalkalı sistemlerin başında gelen tiyadiazol ve türevleri, farmakolojik ve teknolojik açıdan son derece önem arz eden yapılar olarak özellikle son yıllarda ilgi odağı haline gelmiştir (Bondock *et al.* 2013, Nagesh and Mruthyunjayaswamy 2015).

Tiyadiazol ve onların heterosiklik türevlerinin, antifungal, antibakteriyel, antienflamatuar, antikonvülzan, antikanser, antihipertansif, anti-HIV, antitüberküloz vb. gibi çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı sentezleri yıllardır hızlı bir şekilde devam etmektedir (Kadi *et al.* 2007, Matysiak and Malinski 2007, Rostom *et al.* 2009, Güzeldemirci and Küçükbasmacı 2010, Kadi *et al.* 2010, Kumar *et al.* 2010, Siddiqui and Ahsan 2011). Schiff bazları, birincil aminlerin karbonil gruplarıyla kondenzasyonlarından elde edilen ürünler olarak bilinmektedir. Schiff bazları R ve R' (alkil, aril, sikloalkil, ya da heterosiklik gruplar) gibi çeşitli süstitüe gruplar ihtiva eden ve genel formülü $RHC=N-R'$ olan bir azometin grubudur (Bharti *et al.* 2010, Khedr *et al.* 2012). Schiff bazları fizyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı büyük önem taşımaktadır. Schiff bazları optik malzemeler, iletken polimerler ve boya yapımı gibi çeşitli endüstriyel proseslerde kullanılmaktadır (Zarei *et al.* 2015). Bunun yanında antifungal, antibakteriyel, antikanser ve antiviral aktiviteler gibi çeşitli farmakolojik özelliklerde sahiptir (Dhahagani *et al.* 2014).

Yapılan literatür araştırmaları ile elde ettiğimiz bu önemli veriler ışığında bu çalışmanın temel amacı, potansiyel biyolojik aktiviteye sahip tiyadiazol ve schiff bazlarını birlikte içeren çeşitli süstitüe grupları sentezlemek ve bu bileşiklerin yapılarını karakterize etmektir. Bu maddelerin sentezi için kullanılan sentetik yol Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Malzemeler

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi merkezi araştırma laboratuvarında Agilent Annual Refill (400 MHz) cihazında alınmıştır. Bileşiklerin kütle spektrumları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi merkezi araştırma laboratuvarında Thermo TSQ Quantum Access cihazında ESI (+) metodu kullanılarak alınmıştır. Bileşiklerin elementel analizleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi merkezi araştırma laboratuvarında LECO 932 CHNS (Leco-932, St. Joseph, MI, USA) cihazında yapılmıştır. Maddelerin erime noktaları Thermo Scientific IA9000 cihazında belirlenmiştir. Tüm kimyasallar, reaktifler ve çözücüler Sigma-Aldrich marka kullanılmıştır.

2.2. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin genel sentez yöntemleri (2a-c)

Bu bileşikler literatürde belirtilen yöntemlere göre sentezlenmiştir (Er vd. 2016). Yuvarlak dipli bir balona nitril türevleri (**1a-c**) (0,025 mol)'nin 20 ml trifloroasetik asitteki çözeltisine tiyosemikarbazit (0,0375 mol) ilave edilerek kurutma tüpü takılı geri soğutucu altında 60°C'de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Bu süre sonunda oluşan reaksiyon içeriği bir beherdeki 100 ml soğuk saf su içersine döküldü ve derişik amonyak ile nötrleştirildi. Çöken katı ürün süzöldü ve kurutuldu. Uygun bir çözücü/çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Elde edilen saf madde vakumlu etüvde oda sıcaklığında P_2O_5 yanında kurutuldu. Saf maddenin uygun spektroskopik yöntemlerle (IR, NMR, Kütle ve Elementel Analiz) yapısı aydınlatıldı.

2.2.1. 5-(4-Klorobenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2a)

Verim: 4.57 g (% 81), beyaz katı, E.N.: 181-182 °C (DMF-EtOH, 1:5). IR (ATR, cm^{-1}): 3263, 3118, 3100, 2971, 1648. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.30 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], 7.06 (s, 2H, NH₂). ^{13}C NMR

(100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 35.47, 128.53, 130.04, 132.87, 134.57, 156.01, 169.82. ESI (+) m/e 226.58 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₉H₈ClN₃S): C, 47.89; H, 3.57; N, 18.62. Bulunan: C, 47.71; H, 3.50; N, 18.51.

2.2.2. 5-(4-Nitrobenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2b)

Verim: 4.61 g (% 78), beyaz katı, E.N.: 181-182 °C (DMF-EtOH, 1:5). IR (ATR, cm⁻¹): 3271, 3112, 3067, 2954, 1602, 1506, 1347. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.32 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.54 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.0 Hz, 2H)], 7.14 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 35.59, 124.42, 130.67, 146.54, 147.08, 156.39, 169.78. ESI (+) m/e 237.48 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₉H₈N₄O₂S): C, 45.75; H, 3.41; N, 23.72. Bulunan: C, 45.62; H, 3.32; N, 23.70.

2.2.3. 5-(3-Florbenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2c)

Verim: 3.92 g (% 75), beyaz katı, E.N.: 201-203 °C (EtOH). IR (ATR, cm⁻¹): 3265, 3114, 3059, 2958, 1604. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.16 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.36 (q, J=3.2 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 3H)], 7.03 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 35.39, 114.21, 115.98, 125.27, 131.06, 141.29, 157.12, 169.33. ESI (+) m/e 209.21 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₉H₈FN₃S): C, 51.66; H, 3.85; N, 20.08. Bulunan: C, 51.57; H, 3.74; N, 19.98.

2.3. Tiyoeter köprülü 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin genel sentez yöntemleri (7a-c)

Bu bileşikler literatürde belirtilen yöntemle göre sentezlenmiştir (Liu vd. 2014). Yuvarlak dipli bir balonda 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**5**) (0.026 mol; 7.05 g) absöüt etil alkolde çözüldü. Üzerine alkolde çözülmüş benzil halojenürler (**6a-c**) (0.026 mol) bir damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. 4-6 saat reflux uygulandı. Bu süre sonunda içerik sinterli huni ile süzöldü ve süzöntü uygun çözücü/çözücü karışımı kristallendirilerek saflaştırıldı. Elde edilen saf madde vakumlu etüvde oda sıcaklığında P₂O₅ yanında kurutuldu. Saf maddenin uygun spektroskopik yöntemlerle (IR, NMR, Kütle ve Elementel Analiz) yapısı aydınlatıldı.

2.3.1. 5-((4-Florbenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (7a)

Verim: 4.95 g (% 79), sarı katı, E.N.: 144-146 °C (DMF-EtOH, 1:5). IR (ATR, cm⁻¹): 3258, 3123, 3057, 2923, 1601. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.27 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.13 (dd, J=5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.36 (dd, J=5.6, 3.2 Hz, 2H)], 7.28 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 38.02, 115.82, 131.48, 133.94, 160.78, 163.11, 170.38. ESI (+) m/e 242.28 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₉H₈FN₃S₂): C, 44.80; H, 3.34; N, 17.41. Bulunan: C, 44.68; H, 3.26; N, 17.37.

2.3.2. 5-((2,6-Diklorbenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (7b)

Verim: 6.38 g (% 84), açık sarı katı, E.N.: 175-177 °C (DMF-EtOH, 1:4). IR (ATR, cm⁻¹): 3251, 3138, 3031, 2947, 1611. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.42 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.46 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, J=6.8 Hz, 1H)], 7.40 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 35.99, 129.15, 130.73, 133.10, 135.40, 147.62, 171.76. ESI (+) m/e 293.36 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₉H₇Cl₂N₃S₂): C, 36.99; H, 2.41; N, 14.38. Bulunan: C, 36.87; H, 2.29; N, 14.33.

2.3.3. 5-((2,6-Diflorbenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (7c)

Verim: 5.79 g (% 86), beyaz katı, E.N.: 162-164 °C (EtOH). IR (ATR, cm⁻¹): 3274, 3125, 3023, 2971, 1605. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.21 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.36 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.08 (t, J=6.8 Hz, 1H)], 7.39 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 35.92, 112.16, 113.69, 130.70, 147.81, 159.81, 171.60. ESI (+) m/e 260.22 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₉H₇F₂N₃S₂): C, 41.69; H, 2.72; N, 16.21. Bulunan: C, 41.58; H, 2.69; N, 16.29.

2.4. Schiff bazlarının genel sentez yöntemleri (4a-i, 8a-i)

Yuvarlak dipli bir balona 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**2a-c**, **7a-c**) (4 mmol) ve aldehit türevleri

(3a-c) (4 mmol) koyuldu. Yağ banyosu altında 1-2 saat 140-160 °C arasında çözücüsüz olarak karıştırıldı. Bu sürede su çıkışı gözlemlendi ve reaksiyon içeriğinin sarı renge döndüğü gözlemlendi. Elde edilen karışım uygun çözücü/çözücü karışımı ile kristallendirildi. Elde edilen saf madde vakumlu etüvde oda sıcaklığında P₂O₅ yanında kurutulur. Saf madde uygun spektroskopik yöntemlerle (IR, NMR, MS ve Elementel Analiz) yapısı aydınlatılır.

2.4.1. (E)-4-(((5-(4-klorbenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)fenol (4a)

Verim: 0.89 g (% 68), sarı katı, E.N.: 231 °C (bozundu) (DMF-EtOH, 1:2). IR (ATR, cm⁻¹): 3321, 3258, 2973, 1614, 1541. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4.40 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.28 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], Fenil-4OH [6.90 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.85 (*J*=8.0 Hz, 2H)], 8.73 (s, 1H, CH=N), 10.60 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 35.08, 116.57, 126.19, 129.02, 130.99, 131.93, 132.99, 137.52, 157.34, 163.27, 168.99, 173.30. ESI (+) m/e 329.89 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₆H₁₂ClN₃O₃S): C, 58.27; H, 3.67; N, 12.74. Bulunan: C, 58.18; H, 3.58; N, 12.71.

2.4.2. (E)-4-(((5-(4-klorbenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)-2,6-dimetilfenol (4b)

Verim: 0.93 g (% 65), sarı katı, E.N.: 226-228 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm⁻¹): 3377, 3043, 2957, 1604, 1516. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.24 (s, 6H, 2-CH₃), 4.35 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.28 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)], Fenil-4OH [7.64 (s, 2H), 8.83 (s, 1H, CH=N), 9.49 (s, 1H, OH)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 17.07, 35.71, 125.40, 126.12, 128.69, 129.43, 130.75, 132.80, 137.45, 158.20, 159.51, 163.29, 173.11. ESI (+) m/e 358.85 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₈H₁₆ClN₃O₃S): C, 55.45; H, 4.14; N, 10.78. Bulunan: C, 55.36; H, 4.20; N, 10.71.

2.4.3. (E)-4-(((5-(4-klorbenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)-2,6-dimetoksifenol (4c)

Verim: 1.03 g (% 66), açık sarı katı, E.N.: 248 °C (bozundu) (DMF-EtOH, 1:4). IR (ATR, cm⁻¹): 3371,

3040, 2958, 1611, 1521. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.83 (s, 6H, 2-OCH₃), 4.37 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.27 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.2 Hz, 2H)], Fenil-4OH [7.38 (s, 2H), 8.86 (s, 1H, CH=N), 9.78 (s, 1H, OH)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 35.69, 56.45, 108.11, 128.72, 129.43, 132.81, 136.18, 137.42, 148.65, 158.13, 159.51, 163.33, 173.03. ESI (+) m/e 390.69 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₈H₁₆ClN₃O₅S): C, 60.41; H, 4.51; N, 11.74. Bulunan: C, 60.25; H, 4.45; N, 11.78.

2.4.4. (E)-4-(((5-(4-nitrobenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)fenol (4d)

Verim: 0.95 g (% 70), sarı katı, E.N.: 246 °C (bozundu) (DMF-EtOH, 1:1). IR (ATR, cm⁻¹): 3269, 3041, 2967, 1608, 1553, 1527, 1353. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4.35 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.53 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.20 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], Fenil-4OH [6.90 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], 8.69 (s, 1H, CH=N), 10.56 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 35.74, 116.62, 123.74, 126.31, 130.29, 131.85, 145.92, 146.89, 157.11, 163.39, 168.57, 172.63. ESI (+) m/e 341.26 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₈H₁₂N₄O₅S): C, 56.46; H, 3.55; N, 16.46. Bulunan: C, 56.38; H, 3.44; N, 16.35.

2.4.5. (E)-2,6-dimetil-4-(((5-(4-nitrobenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)fenol (4e)

Verim: 0.87 g (% 59), sarı katı, E.N.: 241-244 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm⁻¹): 3372, 3051, 2948, 1601, 1537, 1511, 1349. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.25 (s, 6H, 2-CH₃), 4.34 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.47 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 8.16 (d, *J*=5.2 Hz, 2H)], Fenil-4OH [7.68 (s, 2H), 8.73 (s, 1H, CH=N), 9.48 (s, 1H, OH)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 17.07, 34.87, 123.77, 125.45, 126.09, 129.42, 130.23, 146.11, 146.99, 157.25, 159.58, 163.21, 172.71. ESI (+) m/e 368.50 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₈H₁₆N₄O₃S): C, 58.68; H, 4.38; N, 15.21. Bulunan: C, 58.55; H, 4.32; N, 15.12.

2.4.6. (E)-2,6-dimetoksi-4-(((5-(4-nitrobenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)fenol (4f)

Verim: 0.97 g (% 61), açık sarı katı, E.N.: 219 °C (bozundu) (DMF-EtOH, 1:4). IR (ATR, cm⁻¹): 3379,

3045, 2962, 1611, 1547, 1531, 1357. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.76 (s, 6H, 2-OCH₃), 4.31 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.46 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J=7.0$ Hz, 2H)], Fenil-4OH [7.35 (s, 2H), 8.81 (s, 1H, CH=N), 9.71 (s, 1H, OH)]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 34.92, 56.26, 108.23, 123.81, 129.19, 130.24, 136.08, 146.05, 147.01, 148.71, 157.24, 163.18, 172.67. ESI (+) m/e 400.69 (M^+ , 88). Anal. Hesaplanan (C₁₈H₁₆N₄O₅S): C, 53.99; H, 4.03; N, 13.99. Bulunan: C, 53.86; H, 3.91; N, 13.86.

2.4.7. (E)-4-(((5-(3-florbenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)fenol (4g)

Verim: 0.71 g (% 57), açık sarı katı, E.N.: 226-228°C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm⁻¹): 3325, 3039, 2961, 1602, 1561. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.17 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.12-7.08 (m, 3H), 7.32 (m, 1H)], Fenil-4OH [6.92 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 8.78 (s, 1H, CH=N), 10.60 (s, 1H, OH)]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.23, 114.56, 116.18, 117.01, 125.13, 129.59, 130.83, 132.12, 140.47, 162.69, 162.91, 169.10, 172.52. ESI (+) m/e 313.59 (M^+ , 94). Anal. Hesaplanan (C₁₆H₁₂FN₃OS): C, 61.33; H, 3.86; N, 13.41. Bulunan: C, 61.18; H, 3.80; N, 13.32.

2.4.8. (E)-4-(((5-(3-florbenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)-2,6-dimetilfenol (4h)

Verim: 0.93 g (% 68), sarı katı, E.N.: 235°C (bozundu) (DMF-EtOH, 1:5). IR (ATR, cm⁻¹): 3365, 3022, 2959, 1602, 1512. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.25 (s, 6H, 2-CH₃), 4.31 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.12-7.09 (m, 3H), 7.35 (m, 1H)], Fenil-4OH [7.69 (s, 2H)], 8.81 (s, 1H, CH=N), 9.51 (s, 1H, OH)]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 17.03, 36.53, 114.23, 116.49, 125.39, 125.54, 126.11, 129.41, 140.55, 159.23, 159.57, 163.22, 173.11. ESI (+) m/e 342.26 ($\text{M}+1$, 98). Anal. Hesaplanan (C₁₈H₁₆FN₃OS): C, 63.32; H, 4.72; N, 12.31. Bulunan: C, 63.16; H, 4.66; N, 12.23.

2.4.9. (E)-4-(((5-(3-florbenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)-2,6-dimetoksifenol (4i)

Verim: 0.98 g (% 66), açık sarı katı, E.N.: 221-223 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm⁻¹): 3379, 3047, 2965, 1607, 1558. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):

3.81 (s, 6H, 2-OCH₃), 4.27 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.11-7.06 (m, 3H), 7.33 (m, 1H)], Fenil-4OH [7.35 (s, 2H)], 8.83 (s, 1H, CH=N), 9.88 (s, 1H, OH)]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.51, 56.42, 107.87, 114.21, 116.54, 125.47, 125.54, 129.14, 131.26, 136.25, 140.53, 149.21, 159.63, 161.39, 163.17, 173.28. ESI (+) m/e 373.56 (M^+ , 86). Anal. Hesaplanan (C₁₈H₁₆FN₃O₃S): C, 57.90; H, 4.32; N, 11.25. Bulunan: C, 57.82; H, 4.19; N, 11.23.

2.4.10. (E)-4-(((5-((4-florbenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)fenol (8a)

Verim: 0.86 g (% 62), sarı katı, E.N.: 244 °C (bozundu) (DMF-EtOH, 1:4). IR (ATR, cm⁻¹): 3365, 3043, 2932, 1599, 1546. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.31 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.15 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=7.0$ Hz, 2H)], Fenil-4OH [6.91 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=6.8$ Hz, 2H)], 8.79 (s, 1H, CH=N), 10.63 (s, 1H, OH)]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 38.15, 114.91, 116.95, 126.48, 130.88, 132.36, 134.26, 158.97, 163.38, 163.35, 169.24, 174.02. ESI (+) m/e 345.48 (M^+ , 96). Anal. Hesaplanan (C₁₆H₁₂FN₃OS₂): C, 55.63; H, 3.50; N, 12.17. Bulunan: C, 55.54; H, 3.40; N, 12.26.

2.4.11. (E)-4-(((5-((4-florbenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)-2,6-dimetilfenol (8b)

Verim: 0.97 g (% 65), parlak sarı katı, E.N.: 251 °C (bozundu) (DMF-EtOH, 1:4). IR (ATR, cm⁻¹): 3369, 3033, 2967, 1602, 1518. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.25 (s, 6H, 2-CH₃), 4.32 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [7.15 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=7.0$ Hz, 2H)], Fenil-4OH [7.67 (s, 2H)], 8.85 (s, 1H, CH=N), 9.52 (s, 1H, OH)]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 17.04, 37.73, 115.17, 125.42, 126.09, 129.41, 130.97, 134.55, 158.85, 159.57, 163.33, 163.43, 173.41. ESI (+) m/e 374.40 ($\text{M}+1$, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₈H₁₆FN₃OS₂): C, 57.89; H, 4.32; N, 11.25. Bulunan: C, 57.76; H, 4.21; N, 11.20.

2.4.12. (E)-4-(((5-((4-florbenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)-2,6-dimetoksifenol (8c)

Verim: 0.96 g (% 59), sarı katı, E.N.: 244-246 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm⁻¹): 3365, 3029, 2954, 1602, 1541. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.84 (s, 6H, 2-OCH₃), 4.34 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H

[7.13 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=7.0$ Hz, 2H)], Fenil-4OH [7.36 (s, 2H)], 8.84 (s, 1H, CH=N), 9.81 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 37.84, 56.46, 108.17, 115.15, 129.53, 131.03, 134.53, 136.25, 148.71, 158.83, 163.31, 163.42, 173.39. ESI (+) m/e 406.55 ($M+1$, 90). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$): C, 53.32; H, 3.98; N, 10.36. Bulunan: C, 55.21; H, 3.87; N, 10.28.

2.4.13. (E)-4-(((5-((2,6-diklorbenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)fenol (8d)

Verim: 1.08 g (% 68), açık sarı katı, E.N.: 229 °C (bozundu) (DMF-EtOH, 1:5). IR (ATR, cm^{-1}): 3358, 3040, 2928, 1601, 1551. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.47 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Fenil-H [7.45 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=6.8$ Hz, 1H)], Fenil-4OH [6.95 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)], 8.87 (s, 1H, CH=N), 10.64 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 34.52, 115.86, 126.13, 128.37, 131.47, 131.92, 132.79, 135.93, 149.69, 163.38, 163.82, 168.81, 174.24. ESI (+) m/e 397.35 ($M+1$, 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}_2$): C, 48.49; H, 2.80; N, 10.60. Bulunan: C, 48.36; H, 2.68; N, 10.56.

2.4.14. (E)-4-(((5-((2,6-diklorbenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)-2,6-dimetilfenol (8e)

Verim: 1.19 g (% 70), sarı katı, E.N.: 211-213 °C (DMF-EtOH, 1:4). IR (ATR, cm^{-1}): 3379, 3042, 2971, 1601, 1523. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.26 (s, 6H, 2- CH_3), 4.24 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Fenil-H [7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=5.2$ Hz, 1H)], Fenil-4OH [7.70 (s, 2H),] 8.83 (s, 1H, CH=N), 9.53 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 17.03, 35.20, 125.43, 126.12, 127.81, 129.44, 131.52, 132.79, 136.11, 150.15, 159.56, 163.59, 173.92. ESI (+) m/e 424.58 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}_2$): C, 50.94; H, 3.56; N, 9.90. Bulunan: C, 50.86; H, 3.52; N, 9.79.

2.4.15. (E)-4-(((5-((2,6-diklorbenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)-2,6-dimetoksifenol (8f)

Verim: 1.19 g (% 65), parlak sarı katı, E.N.: 241 °C (bozundu) (DMF-EtOH, 1:4). IR (ATR, cm^{-1}): 3371, 3035, 2968, 1603, 1557. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.87 (s, 6H, 2- OCH_3), 4.26 (s, 2H, $-\text{CH}_2$),

Fenil-H [7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J=7.2$ Hz, 1H)], Fenil-4OH [7.37 (s, 2H),] 8.86 (s, 1H, CH=N), 9.76 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 35.16, 56.42, 108.23, 127.83, 129.51, 131.52, 132.77, 135.93, 136.02, 148.65, 150.16, 163.57, 173.96. ESI (+) m/e 456.68 (M^+ , 89). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$): C, 47.37; H, 3.31; N, 9.21. Bulunan: C, 47.29; H, 3.23; N, 9.18.

2.4.16. (E)-4-(((5-((2,6-diflorbenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)fenol (8g)

Verim: 0.99 g (% 69), sarı katı, E.N.: 233 °C (bozundu) (DMF-EtOH, 1:5). IR (ATR, cm^{-1}): 3358, 3035, 2969, 1608, 1553. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.25 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Fenil-H [7.37 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J=5.6$ Hz, 1H)], Fenil-4OH [6.92 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=7.0$ Hz, 2H)], 8.81 (s, 1H, CH=N), 10.56 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 35.37, 113.71, 116.39, 126.45, 131.49, 132.73, 150.38, 161.53, 163.61, 169.47, 173.58. ESI (+) m/e 365.46 ($M+2$, 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}_2$): C, 52.88; H, 3.05; N, 11.56. Bulunan: C, 52.76; H, 2.98; N, 11.50.

2.4.17. (E)-4-(((5-((2,6-diflorbenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)-2,6-dimetilfenol (8h)

Verim: 0.91 g (% 58), açık sarı katı, E.N.: 248-250 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm^{-1}): 3371, 3047, 2967, 1595, 1514. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.25 (s, 6H, 2- CH_3), 4.26 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Fenil-H [7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J=7.2$ Hz, 1H)], Fenil-4OH [7.67 (s, 2H),] 8.80 (s, 1H, CH=N), 9.51 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 17.02, 35.51, 113.65, 114.32, 125.41, 126.09, 129.42, 131.53, 150.498, 159.55, 161.46, 163.41, 173.37. ESI (+) m/e 391.56 (M^+ , 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}_2$): C, 55.23; H, 3.86; N, 10.73. Bulunan: C, 55.36; H, 3.74; N, 10.69.

2.4.18. (E)-4-(((5-((2,6-diflorbenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)metil)-2,6-dimetoksifenol (8i)

Verim: 1.18 g (% 66), sarı katı, E.N.: 246 °C (bozundu) (DMF-EtOH, 1:2). IR (ATR, cm^{-1}): 3363, 3029, 2977, 1609, 1549. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.85 (s, 6H, 2- OCH_3), 4.25 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Fenil-H [7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J=7.6$ Hz,

1H)], Fenil-4OH [7.34 (s, 2H),] 8.83 (s, 1H, CH=N), 9.71 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 35.53, 56.43, 107.95, 113.63, 114.31, 129.23, 131.52, 136.27, 148.69, 150.49, 161.47, 163.42, 173.39. ESI (+) m/e 424.38 (M+1, 98). Anal. Hesaplanan (C₁₈H₁₅F₂N₃O₃S₂): C, 51.05; H, 3.57; N, 9.92. Bulunan: C, 50.98; H, 3.48; N, 9.79.

3. Bulgular ve Tartışma

Çalışmanın ilk kısmında 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**2a-c**), nitril bileşiklerinin (**1a-c**) 60°C'de trifloroasetik asit (TFA) içerisinde tiyosemikarbazit ile olan reaksiyonundan yüksek verimlerle (%75-81) sentezlendi. Başlangıç bileşiği olarak kullanılan nitril türevleri (**1a-c**) satın alma ile 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**2a-c**) ise literatürde belirtilen şekilde elde edildi (Er *et al.* 2016). (Şekil 1). Çalışmanın ikinci aşamasında tiyoeter köprülü 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**7a-c**), 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**5**)'ün absolüt alkol içerisinde KOH varlığında oluşturulan tuzunun çeşitli sübstitüe benzil bromür türevleri (**6a-c**) ile olan reaksiyonundan elde edildi Şekil 2).

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**2a-c**, **7a-c**) IR spektrumlarında, nitril türevlerinde 2200-2250 cm⁻¹ civarlarında gözlenen -C≡N grubuna ait keskin absorpsiyon bantlarının kaybolması ve buna karşılık -NH₂ grubuna karşılık gelen simetrik ve asimetrik absorpsiyon bantlarının 3251-3274 ve 3083-3138 cm⁻¹ aralığında iki ayrı bant olarak ortaya çıkması 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**2a-c**, **7a-c**) oluştuğunu göstermektedir.

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**2a-c**, **7a-c**) yapıları ¹H NMR spektroskopisi yardımıyla da doğrulandı. Bu bileşiklerinin ¹H NMR spektrumlarında 1,3,4-tiyadiazol halkasına C-2 pozisyonundan bağlı olan -NH₂ grubu proton sinyalleri 7.02-7.40 ppm aralığında 2 protona karşılık gelen bir singlet olarak kaydedildi. Bu bileşiklerin -NH₂ grubuna ait proton pikleri D₂O ile yapılan proton döteryum değişimi (exchange) sonucu kayboldu. Yine tiyadiazol halkasının 5-pozisyonundan fenil gruplarını halkaya bağlayan **2a-c** bileşiklerindeki metilen (-CH₂) protonları 4.04-4.32 ppm'de, **7a-c** bileşiklerindeki tiyometilen (-SCH₂) protonları 4.21-4.42 ppm'de, 2 protona

karşılık gelen bir singlet olarak gözlemlendi. Bu bileşiklere ait diğer ¹H NMR spektrum verileri deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir.

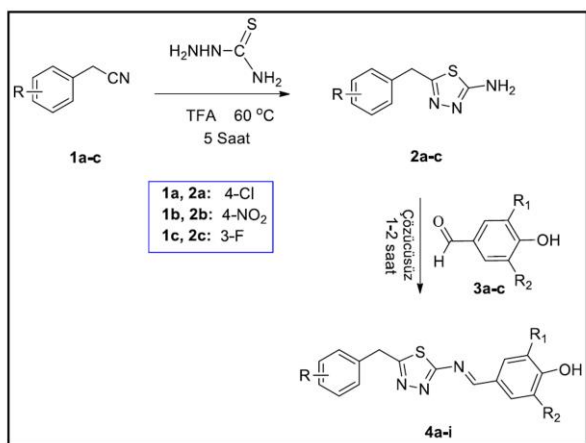
2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**2a-c**, **7a-c**) yapıları ¹³C NMR spektrumu sayesinde de doğrulandı. Bu bileşiklerdeki 2-amino-1,3,4-tiyadiazol halkasına ait C-2 karbon sinyalleri 147.62-160.78 ppm aralığında ortaya çıkarken, C-5 karbon sinyalleri ise 169.33-171.76 ppm aralığında kaydedildi. ¹³C NMR spektrumlarında, 2-amino-1,3,4-tiyadiazol halkasının C-2 ve C-5 pozisyonundaki karbonlara ait rezonans değerlerinin, literatürdeki bu tip bileşiklerle büyük bir uyum içerisinde olduğu görüldü (Sancak *et al.* 2007). Molekülün karbon iskeletine ait diğer spektral veriler önerdiğimiz yapıları tamamıyla doğrular niteliktedir.

Çalışmanın son kısmında hedef bileşikler rolündeki schiff bazı türevleri (**4a-i**, **8a-i**), **2a-c** ve **7a-c** bileşiklerinin çeşitli sübstitüe aldehit türevleriyle (**3a-c**) olan kondenzasyon reaksiyonları sonucu orta-iyi verimlerle sentezlendi (Şekil 1 ve 2).

Bu bileşiklerinin IR spektral verileri incelendiğinde, bu bileşiklerin sentezinde kullanılan NH₂ grubuna ait absorpsiyon bandlarının tamamen kaybolduğu ve bunun yerine azometin grubuna (C=N) ait bandların 1601-1614 cm⁻¹ aralığında ortaya çıktığı belirlendi. (**4a-i**, **8a-i**) bileşikleri için verilen IR spektral verileri literatürdeki bu tip bileşiklere ait verilerle uyumlu sonuçlar göstermiştir. Schiff bazı türevlerinin (**4a-i**, **8a-i**) yapıları ¹H NMR spektrumu sayesinde de doğrulandı. Bu bileşiklere ait ¹H NMR spektrumlarında, schiff bazı türevlerinin sentezinde kullanılan 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinde (**2a-c**, **7a-c**) yaklaşık 7.02-7.40 ppm'de ortaya çıkan amin (-NH₂) protonlarının yerini, 8.87-8.69 ppm aralığında ortaya çıkan azometin grubundaki (CH=N) proton piklerine bıraktığı gözlemlendi. Diğer yandan bu bileşiklerdeki fenolik OH'lar asidik bir proton niteliği taşıdığı için 9.48-10.64 ppm aralığında bir singlet olarak ortaya çıktı. Schiff bazı türevlerinin (**4a-i**, **8a-i**) ¹³C NMR spektrumlarında, moleküllere ait karbon pikleri daha önce **2a-c** ve **7a-c** bileşiklerinde verilen spektral verilerle büyük benzerlik gösterdiği görüldü. Ancak schiff bazı türevleri olan **4a-i** ve **8a-i** bileşiklerinde farklı olarak en önemli spektral veri azometin grubuna (CH=N)

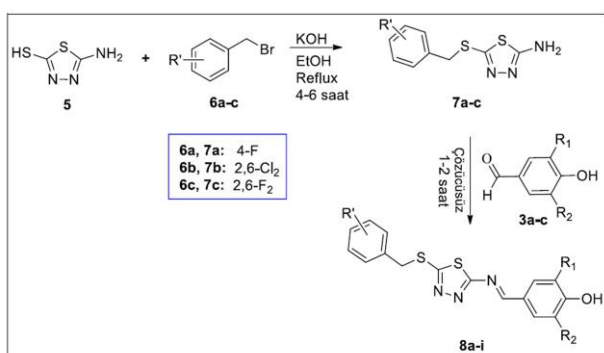
ait yaklaşık 162.69-163.82 ppm aralığında ortaya çıkan piklerdir. Bu spektral veriler schiff bazı türevleri için oldukça spesifik değerlerdir. Molekülün karbon iskeletine ait diğer spektral veriler önerdiğimiz moleküler yapıları tamamiyle doğrular niteliktedir.

Diğer taraftan sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin kütle spektrumları da beklendiği şekilde gözlemlendi ve moleküler iyon pikleri ile desteklendi.



Bileşikler	R	R ₁	R ₂
4a	4-Cl	-H	-H
4b	4-Cl	-CH ₃	-CH ₃
4c	4-Cl	-OCH ₃	-OCH ₃
4d	4-NO ₂	-H	-H
4e	4-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
4f	4-NO ₂	-OCH ₃	-OCH ₃
4g	3-F	-H	-H
4h	3-F	-CH ₃	-CH ₃
4i	3-F	-OCH ₃	-OCH ₃

Şekil 1. 4a-i nolu bileşiklerin sentezi için kullanılan sentetik yol.



Bileşikler	R'	R ₁	R ₂
8a	4-F	-H	-H
8b	4-F	-CH ₃	-CH ₃
8c	4-F	-OCH ₃	-OCH ₃
8d	-2,6-Cl ₂	-H	-H
8e	-2,6-Cl ₂	-CH ₃	-CH ₃
8f	-2,6-Cl ₂	-OCH ₃	-OCH ₃
8g	-2,6-F ₂	-H	-H
8h	-2,6-F ₂	-CH ₃	-CH ₃
8i	-2,6-F ₂	-OCH ₃	-OCH ₃

Şekil 2. 8a-i nolu bileşiklerin sentezi için kullanılan sentetik yol.

4. Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmada, ilaç kimyasında, malzeme biliminde ve organik sentezlerde geniş bir yer tutan schiff bazı türevleri basit, uygulanabilir ve iyi verimlerle sentezlenmiş ve yapıları çeşitli spektroskopik metotlarla aydınlatılmıştır. İlerleyen zamanlarda yapacağımız çalışmalarda; bu maddelerin kullanım alanlarının araştırılması ve uygulamaya konulması en büyük beklentimiz olacaktır.

Teşekkür

Bu çalışma bilimsel araştırma projesi (Proje No: BAP-15/1-DS-022) ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Al-Abdullah, E. S., Al-Tuwaijri, H. M., Hassan, H. M., Al-Alshaikh, M. A., Habib, E. E., El-Emam, A. A., 2015. Synthesis, Antimicrobial and Hypoglycemic Activities of Novel N-(1-Adamantyl) carbothioamide Derivatives. *Molecules*, **20(5)**, 8125-8143.
- Anbazhagan, R., Sankaran, K., 2013. Syntheses, spectral characterization, single crystal X-ray diffraction and DFT computational studies of novel thiazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*, **1050**, 73-80.
- Bharti, S. K., Nath, G., Tilak, R., Singh, S., 2010. Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2, 4-disubstituted thiazole ring. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45(2)**, 651-660.
- Bondock, S., El-Azab, H., Kandeel, E. E. M., Metwally, M. A. 2013. Efficient synthesis of new functionalized 2-(hetaryl) thiazoles. *Synthetic Communications*, **43(1)**, 59-71.
- Dhahagani, K., Kumar, S. M., Chakkaravarthi, G., Anitha, K., Rajesh, J., Ramu, A., Rajagopal, G., 2014. Synthesis and spectral characterization of Schiff base complexes of Cu (II), Co (II), Zn (II) and VO (IV) containing 4-(4-aminophenyl) morpholine derivatives: Antimicrobial evaluation and anticancer studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **117**, 87-94.
- Er, M., Isildak, G., Tahtacı, H., Karakurt, T., 2016. Novel 2-amino-1, 3, 4-thiadiazoles and their acyl derivatives: Synthesis, structural characterization, molecular docking studies and comparison of experimental and computational results. *Journal of Molecular Structure*, **1110**, 102-113.
- Güzeldemirci, N. U., Küçükbasmacı, Ö., 2010. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1, 2, 4-triazoles and 1, 3, 4-thiadiazoles bearing imidazo [2,1-b] thiazole moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45(1)**, 63-68.

- Kadi, A. A., El-Brollosy, N. R., Al-Deeb, O. A., Habib, E. E., Ibrahim, T. M., El-Emam A. A., 2007. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **42(2)**, 235-242.
- Kadi, A. A., Al-Abdullah, E. S., Shehata, I. A., Habib, E. E., Ibrahim, T. M., El-Emam A. A., 2010. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45(11)**, 5006-5011.
- Khedr, A. M., Marwani, H. M., 2012. Synthesis, spectral, thermal analyses and molecular modeling of bioactive Cu (II)-complexes with 1, 3, 4-thiadiazole Schiff base derivatives. Their catalytic effect on the cathodic reduction of oxygen, *International Journal of Electrochemical Science*, **7**, 10074-10093.
- Kumar, G. S., Prasad, Y. R., Mallikarjuna, B., Chandrashekar, S., 2010. Synthesis and pharmacological evaluation of clubbed isopropylthiazole derived triazolothiadiazoles, triazolothiadiazines and mannich bases as potential antimicrobial and antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45(11)**, 5120-5129.
- Liu, H., Wu, R., Sun, Y., Ye, Y., Chen, J., Luo, X., Shen, X., Liu, H., 2014. Identification of novel thiadiazoloacrylamide analogues as inhibitors of dengue-2 virus NS2B/NS3 protease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **22(22)**, 6344-6352.
- Matysiak, J., Malinski, Z., 2007. 2-(2, 4-dihydroxyphenyl)-1, 3, 4-thiadiazole analogues: Antifungal activity in vitro against *Candida* species. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, **33(6)**, 594-601.
- Nagesh, G., Mruthyunjayaswamy, B., 2015. Synthesis, characterization and biological relevance of some metal (II) complexes with oxygen, nitrogen and oxygen (ONO) donor Schiff base ligand derived from thiazole and 2-hydroxy-1-naphthaldehyde. *Journal of Molecular Structure*, **1085**, 198-206.
- Rostom, S. A., El-Ashmawy, I. M., El Razik, H. A. A., Badr, M. H., Ashour, H. M., 2009. Design and synthesis of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of antipyrine as potential non-acidic anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **17(2)**, 882-895.
- Sancak, K., Ünver, Y., Er, M., 2007. Synthesis of 2-Acylamino, 2-Aroylamino and ethoxycarbonyl imino-1,3,4-thiadiazoles as antitumor agents. *Turkish Journal of Chemistry*, **31**, 125-134.
- Siddiqui, N., Ahsan, W., 2011. Synthesis, anticonvulsant and toxicity screening of thiazolyl-thiadiazole derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **20(2)**, 261-268.
- Zarei, S. A., Piltan, M., Hassanzadeh, K., Akhtari, K., Cinčić, D., 2015. Synthesis, characterization, crystal structure and predicting the second-order optical nonlinearity of a new dicobalt (III) complex with Schiff base ligand. *Journal of Molecular Structure*, **1083**, 82-87.