

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

6-FENİL-3-(4-PİRİDİL)-1,2,4-TRİAZOL-[3,4-b][1,3,4]TİYADİAZOL'ÜN SENTEZİ,
YAPISAL VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Alper KUŞ

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Organik Kimya

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet CANSIZ

ŞUBAT-2015

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

6-FENİL-3-(4-PİRİDİL)-1,2,4-TRİAZOL-[3,4-b][1,3,4]TİYADİAZOL'ÜN SENTEZİ,
YAPISAL VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Alper KUŞ

(101117121)


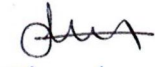

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih:12.02.2015

Tezin Savunulduğu Tarih: 26.02.2015

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet CANSIZ (F.Ü)

Diğer Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Metin KOPARIR

Doç. Dr. Ahmet ÇETİN

ŞUBAT—2015

ÖNSÖZ

Moleküller oda sıcaklığında ya da oda sıcaklığına çok yakın sıcaklıklarda biyolojik aktivitelerini en kararlı durumlarına karşılık gelen temel elektronik enerji düzeylerinde sergilerler. Bir molekülün ortamdaki diğer moleküller ile olan etkileşmelerinin doğru ve detaylı bir biçimde açıklanabilmesi ve böylece molekülün ortaya koyabileceği olası biyolojik aktivitelerin anlaşılabilmesi için, o molekülün serbest haldeki en kararlı olası konformasyonlarının belirlenmesi gereklidir. Bilimsel ve farmakolojik değerlere sahip olan bu tip moleküllerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin belirlenmesi üzerine olan ilgi büyük olup 1,2,4-triazol-[3,4-b][1,3,4] tiyadiazol gibi halkalı sistemlerin çalışılması önemlidir.

Bu çalışmanın seçimi, planlanması, yürütülmesi ve hazırlanmasında bana her konuda yardımcı olan, çalışmalarım süresince benden her türlü anlayış ve ilgiyi esirgemeyen, bilgi, tecrübe ve hoşgörülerinden yararlandığım, kendisiyle çalışma fırsatına sahip olduğum için kendimi şanslı hissettiğim, bilim adamı sıfatı ve kişiliğiyle her zaman kendime örnek alacağım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet CANSIZ a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince ilgi ve desteğini gördüğüm saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Metin KOPARIR ve Prof. Dr. Mustafa KARATEPE' ye teşekkür ederim.

Yüksek Lisans çalışmama FF.12.22 nolu proje ile mali destek sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine ayrıca teşekkür ederim

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, sabır göstererek en zor anlarımda bana destek olan, ilgisini benden esirgemeyen eşim Yaprak KUŞ' a ayrıca Annem, Babam ve tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Alper KUŞ

Şubat—2015

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLULARIN DİZİNİ.....	ix
SEMBOLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Triazoller.....	1
1.1.1. Triazollerin Genel Yapıları.....	1
1.1.2. Triazollerin Biyolojik Aktivitesi.....	5
1.1.3. 1,2,4-Triazollerin Kimyasal Özellikleri.....	7
1.1.4. 1,2,4-Triazol-5-tiyonların Elde Edilişleri.....	7
1.1.5.1. Tiyosemikarbazit ve Türevlerinden.....	7
1.1.5.2. Ditiyokarbazit Asit Tuzlarından.....	9
1.2. Tiyadiazoller.....	11
1.2.1. Elde Edilişleri.....	13
1.2.1.1. Açilhidrazinlerinden.....	13
1.2.1.2. Tiyosemikarbazit ve Türevlerinden.....	14
1.2.1.3. Ditiyokarbazik Asit Tuzları ve Esterlerinden.....	15
1.2.2. Tiyadiazollerin Önemi.....	15
1.3. Hesaplamalı Kimya.....	18
1.3.1. Moleküler Modellemenin Oluşumu.....	18
1.3.2. Moleküler Modellemenin Kullanım Alanları.....	19
1.3.3. Moleküler Mekanik Metodlar (Force Field Method).....	20
1.3.4. Ab Initio Moleküler Orbital Yöntemleri.....	22
1.3.5. Yarı Deneysel (Semiempirical) Moleküler Yöntemler.....	22
1.3.6. Çok Elektronlu Atomlar.....	26
1.3.7. Kuantum Mekaniksel Enerji İfadeleri ve Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT).....	26
2. MATERYAL METOD.....	28
2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	28
2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	28
2.2.1. Reaktifler.....	28

2.2.2. Çözücüler	29
2.3. Deneysel Kısım	29
2.3.1. 6-fenil-3-(4-pirirdil)-1,2,4-triazol-[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol'un sentezi(I).....	29
2.4. Teorik Kısım	30
2.4.1. Gaussian 09W	30
2.4.2. Gauss View 5.0	31
2.4.3. Teorik Hesaplama Yöntemi	31
2.5. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi	33
2.5.1. DPPH Radikal Temizleme Antioksidan Aktivite Tayini	33
2.5.2. Antimikrobiyal Özelliklerin İncelenmesi	34
2.5.2.1. Deneyin Yapılışı.....	34
3. BULGULAR	36
3.1. 6-fenil-3-(4-pirirdil)-1,2,4-triazol-[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol'un Karakterizasyonu(I)36	
3.2. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin X-Işını Yapı Analizi	38
3.3. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin Konformasyon Analizi.....	43
3.4. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin IR Çalışması	45
3.5. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin NMR Çalışması	48
3.6. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin Yük Dağılımı.....	50
3.7. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Analizi.....	51
3.8. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin Frontier Molekül Orbital (FMO) Analizi.....	53
3.9. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin Enerji ve Dipol Moment Analizi	55
3.10. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristaline Ait Termodinamik Parametrelerinin Saptanması	55
3.11. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin Antimikrobiyal Aktiviteleri.....	56
3.12. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin Antioksidan Aktivitesi	57
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	58
4.1. Sentezlenen C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Molekülünün Analizi.....	58
4.2. FT-IR Analizi.....	60
4.3. NMR Analizi.....	61
4.4. Mulliken Yük Analizi, MEP ve Dipol Moment Çalışmaları.....	62
4.5. Antifungal ve Antibakteriyel Aktivite.....	63
4.6. Antioksidan Aktivite	64
KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ	75

ÖZET

Bu çalışmada 6-Fenil-3-(4-piridil)-1,2,4-triazol-[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol molekülü kuantum kimyasal hesaplamalar ve spektral teknikler kullanılarak hem deneysel hemde teorik olarak karakterize edilmiştir. Molekülün titreşim frekansları, kimyasal kayma değerleri ve optimize edilmiş geometrisi, yoğunluk fonksiyoneli ve Hartree-Fock metotlarına göre 6-31G(d) temel seti kullanılarak hesaplanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen teorik değerlerin deneysel sonuçlar ile büyük uyum gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca molekülün potansiyel enerji yüzeyini belirlemek için, seçilen dihedral açılar ile -180° den $+180^\circ$ ye 10° lik adımlar ile bir tarama gerçekleştirilmiştir. Molekülün toplam enerjisi, gaz fazında ve çeşitli çözücü ortamlarında Onsager ve PCM metotlarından yararlanılarak hesaplanmıştır. Bu çalışmalara ek olarak molekülün yük dağılımları, dipol momentleri, termodinamik parametreleri, moleküler elektrostatik potansiyelleri ve sınır moleküler orbitalleri (HOMO ve LUMO) yoğunluk fonksiyoneli teorisi ve B3LYP/6-31G(d) baz seti kullanılarak hesaplanmıştır. Molekülün antibakteriyel, antifungal ve antioksidan aktiviteleri de araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 6-Fenil-3-(4-piridil)-1,2,4-triazol-[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol, DFT, HF, NMR, FT-IR, Biyolojik aktivite

SUMMARY

Structural characterization and biological functions of 6-Phenyl-3-(4-pyridyl)-1,2,4-triazolo-[3,4-b][1,3,4]thiadiazole

The molecular geometry, vibrational frequencies, and gauge including atomic orbital (GIAO) ^1H and ^{13}C NMR chemical shift values of the title compound in the ground state have been calculated using the Hartree-Fock (HF) and density functional theory (DFT) methods with 6-31G(d) basis sets, and compared with the experimental data. The calculated results show that the optimized geometries can well reproduce the crystal structural parameters and the theoretical vibrational frequencies, and ^1H and ^{13}C NMR chemical shift values show good agreement with experimental data. To determine conformational flexibility, molecular energy profile of the title compound was obtained by HF/6-31G(d) and (DFT/B3LYP) calculations with respect to selected degree of torsional freedom, which was varied from -180° to $+180^\circ$ in steps of 10° . The energetic behavior of the title compound in solvent media was examined using the B3LYP method with the 6-31G(d) basis set by applying the Onsager and the polarizable continuum model (PCM). The results obtained with these methods reveal that the PCM method provided more stable structure than Onsager's method. The title compound has been tested *in vitro* for biological effects.

Keywords: 6-Phenyl-3-(4-pyridyl)-1,2,4-triazolo-[3,4-b][1,3,4]thiadiazole, DFT, HF, NMR, FT-IR, Biological effects

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1. 1,2, 3-Triazol ve 1,2,4 Triazol	1
Şekil 1.2. 1,2,4-Triazol.....	2
Şekil 1.3. İmidazol ve 1,2,4-Triazol	2
Şekil 1.4. İmidazol ve 1,2,4-Triazol Halkası.....	3
Şekil 1.5. Flukonazol [5-amino -1- (β-D-ribofuranozil) imidazol-5-monofosfat (AIR) ..	3
Şekil 1.6. 3-Aminotriazol ve 5-Aminotriazol.....	4
Şekil 1.7. Ribavirin	5
Şekil 1.8. 1,2,4-Triazol türevi.....	6
Şekil 1.9. Alkil -1,2,4-Triazol Türevi	7
Şekil 2.1. 6-Fenil-3-(4-piridil)-1,2,4-triazol-[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol' un oluşum reaksiyonu ..	30
Şekil 3.1. I' in FT-IR spektrumu	36
Şekil 3.2. I' in ¹ H-NMR spektrumu	37
Şekil 3.3. I' in ¹³ C-NMR spektrumu	37
Şekil 3.4. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) molekülüne ait (a) deneysel (b) teorik geometrik yapı	38
Şekil 3.5. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) molekülüne ait ORTEP-3 gösterimi. Kesikli çizgiler molekül içi C-H...S hidrojen bağıny göstermektedir	40
Şekil 3.6. Bileşiğin moleküler arası etkileşimlerini gösteren paketleme diyagramı. Kesikli çizgiler moleküller arası etkileşimleri göstermektedir	41
Şekil 3.7. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin X-ışınları kırınımından elde edilen geometrisi (siyah) ile DFT ve HF yöntemleri kullanılarak belirlenen optimize geometrilerin üst üste örtüşmesi.....	43
Şekil3.8. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin φ ₁ (N1-C1-C4-C8) ve φ ₂ (C10-C9-C3-S1) torsiyon açılarına bağlı enerji değişim grafiği.....	44
Şekil3.9. (a) Bileşiğin deneysel FT-IR spektrumu (b) B3LYP/6-31G (c) HF/6-31G (d) ile seviyesinde hesaplanmış IR spektrumu	46
Şekil 3.10. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin IR titreşimleri için deneysel ve hesaplanan değerler arasındaki korelasyon grafiği	47
Şekil 3.11. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin deneysel ve hesaplanan NMR değerleri arasındaki korelasyon grafiği.....	49

Şekil 3.12. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristaline ait MEP haritası.....	52
Şekil 3.13. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin HOMO, HOMO-1, LUMO ve LUMO+1 orbitalleri.....	54
Şekil 3.14. Gaz ve çözücü ortamında PCM ve Onsager metoduyla B3LYP/6-31G(d) teori seviyesinde hesaplanan enerji farkları.....	55
Şekil 4.1. 5-aril-4-amino-1,2,4-triazol türevlerinin oluşum mekanizması	59
Şekil 4.2. 1,2,4-triazol[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin oluşum mekanizması.....	60
Şekil 4.3. Fenolün rezonans sınır formülü	61
Şekil 4.5. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) molekülünde dipol moment vektörünün yönü.....	63

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Enerjinin Türevlerinden Hesaplanabilen Moleküler Özellikler.....	17
Tablo 3.1. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri	39
Tablo 3.2. Bileşikteki Hidrojen bağlarının geometrisi.....	40
Tablo3.3. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristaline ait deneysel ve teorik olarak elde edilmiş bazı geometrik parametreler	42
Tablo 3.4. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin titreşim modlarının işaretlenmesi	47
Tablo 3.5. C ₁₄ H ₉ N ₅ S (I) Kristalinin deneysel ve hesaplanan NMR spektrum değerleri.....	49
Tablo 3.6. Gaz ve çözelti halinde bileşikteki mulliken atomik yük değişimleri.....	51
Tablo 3.7. C ₁₄ H ₉ N ₅ S bileşiğinin hesaplanmış enerji değerleri.....	56
Tablo 3.8. C ₁₄ H ₉ N ₅ S bileşiğinin antimikrobiyal aktiviteleri.....	57
Tablo 3.9. C ₁₄ H ₉ N ₅ S bileşiğinin DPPH radikali yok etme aktivitesini gösteren tablo.....	57

SEMBOLLER DİZİNİ

B3LYP	Becke tipi 3 parametrelili Lee Yang Parr modeli
HF	Hartre-Fock
DFT	Yoğunluk Fonksiyonu Kuramı
MP	Moller-Plesset
SCF	Öz Uyumlu Alan
ρ	Elektron yoğunluk matrisi
E	Enerji, elektrik alan
h	Planck sabiti
μ	Elektrik dipol momenti, indirgenmiş kütle
Ψ	Dalga fonksiyonu
H	Hamiltoniyen, Manyetik alan
λ	Dalga boyu
R	Raman
IR	Infrared
DMSO	Dimetil Sülfoksit
$CDCl_3$	<i>d</i> -Kloroform
DMF	Dimetil Formamid
CCl_4	Karbontetraklorür
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

1. GİRİŞ

1.1. Triazoller

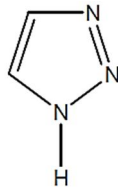
Triazoller 1880’li yıllarda Bladin [1] ve Andreocci [2] tarafından bilim dünyasına tanıtılmış ve bu konudaki çalışmalar günümüze dek yoğun bir şekilde devam etmiştir.

Triazoller, başta tautomerik özellikleri olmak üzere, değişik süstitüentlerin yapısı üzerinde yerleştirilmesine uygun kimyasal aktiflikleri ile işlek bir konuyu oluşturmaktadırlar.

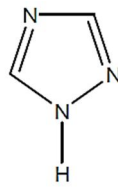
Konuyla ilgili olarak Potts [3] tarafından 1961 yılında bir “Review”, Temple [4] tarafından da 1981 yılında “Triazoles” adlı kitap yayınlanmıştır

1.1.2. Triazollerin Genel Yapıları

Beşli halkada üç azot atomu içeren bileşiklere ‘Triazoller’ adı verilir. Triazol bünyesinde üç azot atomu taşıyan beş üyeli bir heteroaromatiktir. Bu azot atomları, 1,2,3-triazol veya simetrik 1,2,4-triazolleri oluşturacak şekilde düzenlenebilirler. Triazoller H. Von Pechmann tarafından osazonlardan elde edilmiştir ve osotriazones veya osotriazoles olarak adlandırılmıştır [5].



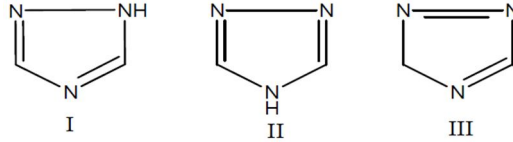
1,2,3- Triazol (1)



1,2,4- Triazol (2)

Şekil 1.1. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-Triazol

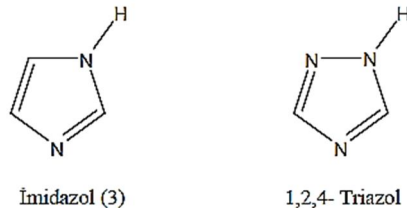
1,2,4 - Triazol için üç tatomerik formdan (I, II, III) söz etmek mümkünse de; halkanın en kararlı olduğu form I ve II numaralı yapılardır. 3-substitue- veya 3,5-disubstitüe-1,2,4-triazoller dördüncü konumda ki azot atomuna göre simetri gösterdikleri için “simetrik” kelimesinin baş harfinden dolayı s-triazol olarak adlandırılırlar [6].



Şekil 1.2. 1,2,4-Triazol

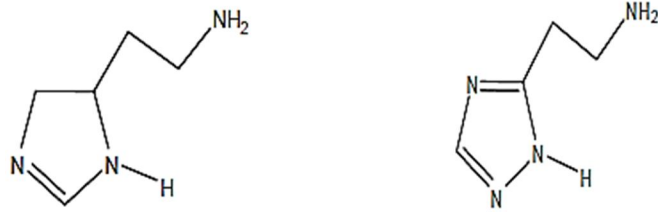
Her ikisi de aromatik karakterde olan bu halkalarda hidrojen taşıyan azot atomlarının elektronik durumu pirol'deki azot atomunun elektronik durumunun aynısıdır. Diğer azot atomlarının elektronik durumu ise diazollerdeki hidrojen taşımayan azot atomlarının durumu gibidir [7]. Triazoller, diazollerden daha zayıf bazik özellik gösteren bileşiklerdir [8].

Triazol çekirdeği içeren herhangi bir doğal bileşiğe rastlanamamıştır. Ancak triazol yapısı, pek çok bileşiğin yapısında yer alan ve bazı önemli fizyolojik olaylarda rol oynayan maddelerin (Histamin, Histedin, B₁₂ vitamini) yapısında bulunan İmidazol'un bir izosteri sayılabilir.



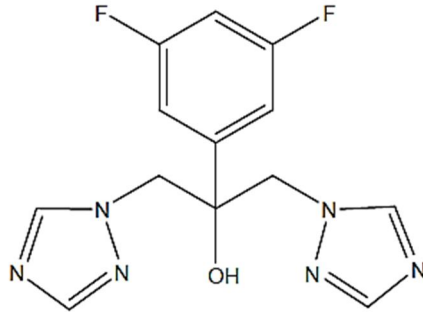
Şekil 1.3. İmidazol ve 1,2,4-Triazol

Buna en çarpıcı örnek, histamindeki İmidazol halkası yerine biyoizoster olarak triazol çekirdeğinin getirilmesiyle elde edilen bileşikte de histamine benzer etkilerin elde edilebilmesidir [9].



Şekil 1.4. İmidazol ve 1,2,4-Triazol Halkası

Diğer bir örnek de, önemli bir antifungal ilaç grubunu oluşturan 1-sübstitüe imidazol türevlerinde imidazol yerine triazolün getirilmesiyle yine etkili antifungal bileşiklerin elde edilebilmesidir [10]. Flukonazol, tedavide kullanılmakta olan önemli bir antifungal ilaçtır.



Sekil 1.5. Flukonazol [5-amino -1- (β -D-ribofuranozil) imidazol-5-monofosfat (AIR)]

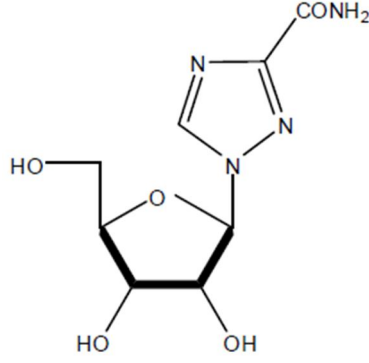
Pek çok bitkisel veya hayvansal canlı sistemde, 5-amino-1-(β -D-ribofuranozil)imidazol-5-monofosfat(AIR), purin ribonükleotidlerinin biosentezinde bir ara üründür [11]. 3–Aminotriazol, AIR’ın yapısında yer alan 5-aminoimidazolün bir biyoizosteri olarak düşünülürse, biyolojik olaylar sırasında bir antimetabolit olarak davranması beklenebilir.



Sekil 1.6. 3-aminotriazol ve 5-aminotriazol

3–Aminotriazol’ün kendisinin ve türevlerinin antiviral, sitostatik, herbisit, insektisit ve pestisit etkileri vermesi bu antimetabolit etkiye bağlanabilir.

Triazol çekirdeğinin aynı zamanda pirimidin nükleotidlerinde pirimidine izosterik açıdan analog olarak düşünülmesi ile pek çok antimetabolit aktiviteli bileşiğe ulaşılmıştır. Bunlardan Ribovirin, önemli bir antiviral ajan olarak tedaviye sokulmuştur.



Şekil 1.7. Ribavirin

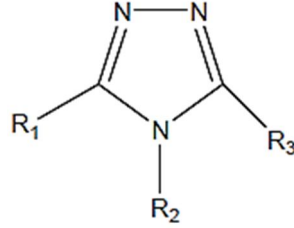
1.1.3. Triazollerin Biyolojik Aktivitesi

Triazoller başlıca fungusid ve herbisid olarak kullanılan ve ekonomik olarak önemli olan tarımsal kimyasallardandır [12, 13, 14]. Triadimefon ve triadimenolün, memelilerin merkezi sinir sistemleri (MSS) üzerinde biyolojik aktivitesi bulunduğundan sonra diğer triazollerin de benzer özellikleri gösterebileceği düşünülerek çalışmalar bu yöne kaydırılmıştır. O nedenle tarım kimyasalı olarak kullanımları bir ölçüde azalmıştır [15, 16].

1,2,4-triazol bileşiklerinin antibakteriyel ve antifungal etkilerinin yanı sıra antiviral, antiinflamatuvar, antitüberküloz ve antitümör antikonvüsan [17], diüretik [18], antitüberküler [19] ve platelet agregasyonunu inhibe edici [20] etkileri olduğu bilinmektedir. Triazol halkasının süstitüsüyonu ile biyolojik aktivitesi modifiye edilir. Amin, tiyon ve alkil süstitüe triazoller antiülser ve kan basıncını düşürücü aktiviteler gözlenmiştir [21].

1,2,4-Triazol halka sisteminin değişik halka sistemleri ile kondanse edildiği türevlerde de antiinflamatuvar [22, 23], antihelmintik [18], herbisid [24], sedatif ve kas gevşetici [25] etkiler gözlenmiştir.

1,2,4-Triazoller tütünde haşarat kontrolü olarak kullanılmaktadır. Bu tür bileşikler (I, $R^1 = SH, SMeNH_2, H, Me; R_2 = H, NH_2; R^4 = NH_2$) yeni haşaratın oluşmasını %98 oranında azaltmıştır [26].



Sekil 1.8. 1,2,4-Triazol Türevi

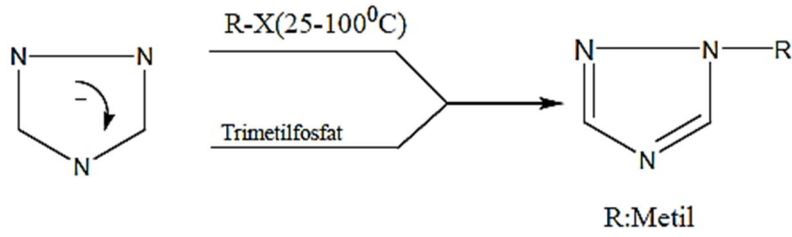
4-aril-3-(2-hidroksi-3,5-dibromofenil)-5-(4-aril allopanoiil metil tiyo)-1,2,4- triazol bileşiklerinin fare karaciğeri ve beyindeki mono amin oksidaz enzimlerini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu bileşik grubu üzerinde yapılan çalışmalar enzim inhibisyon aktivitesinin yapıya katılan sübstitüentlerin pozisyonundan etkilendiği, 1,2,4 - triazol yapısının inhibisyon arttırdığı ortaya çıkarılmıştır.

3-amino-1,2,4-triazol [27] bileşiği ve türevleri birçok biyolojik ve fizyolojik etki gösterdiğinden geniş bir kullanım alanına sahiptirler.

1,2,4-triazol türevlerinin antibakteriyel, antitümör, antikanser, antelmintik etkileri yanında herbisit, insektisit ve fungusit etkileri de bilinmektedir. Metal komplekslerinin, imin bileşiklerinin ve imin bileşiklerinin bazı metal komplekslerinin de antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri rapor edilmiştir [28, 29].

1.1.4. 1,2,4-Triazollerin Kimyasal Özellikleri

1,2,4-Triazoller üzerinde yapılan çalışmalar, halkanın elektrofilik substitüsyon reaksiyonlarına kolaylıkla girdiğini göstermektedir [30]. Halkanın, alkil halojenürler [31] ve alkil fosfatlar [32, 33] kullanılarak alkilasyonu mümkündür. Bu reaksiyonlar esnasında, 1-ve 4-alkil-1,2,4-triazol oluşmakla beraber, esas ürünün 1-alkil-1,2,4-triazol olduğu bildirilmektedir. Bu durum, birinci konumdaki azotun, dördüncü konumdaki azota göre nükleofil olmasına bağlanmaktadır [34].

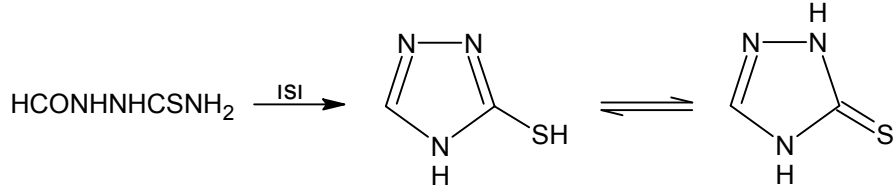


Şekil 1. 9. 1- Alkil -1,2,4-Triazol Türevi

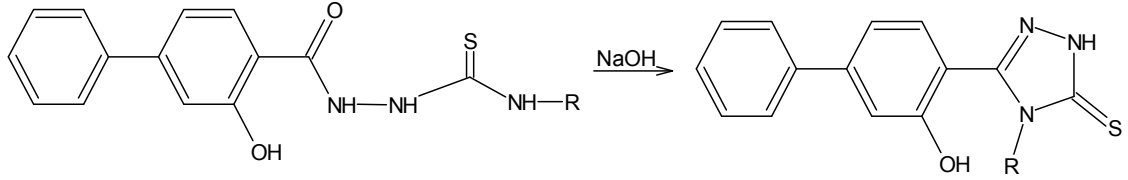
1.1.5. 1,2,4-Triazol-5-tiyonların Elde Edilişleri

1.1.5.1. Tiyosemikarbazit ve Türevlerinden

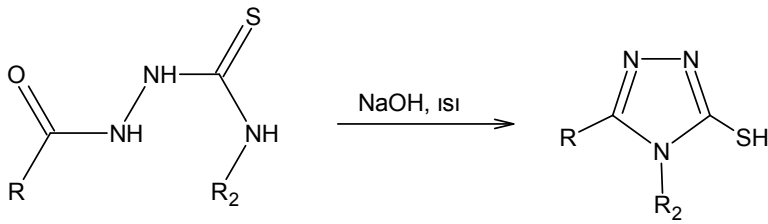
1,2,4-Triazol-5-tiyon ilk kez 1896'da Freund tarafından 1-formil-3-tiyosemikarbazidin 190 °C'de kuru kuruya ısıtılmasıyla elde edilmiştir [35].



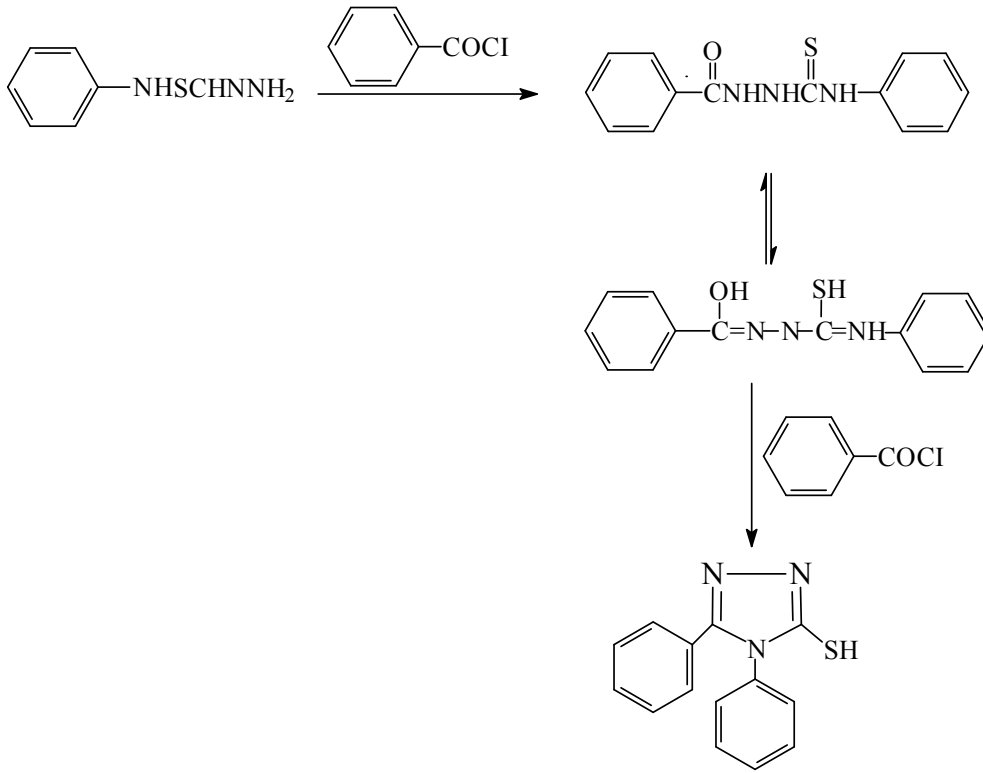
Biyolojik aktivite göstermesiyle ilginç bir bileşik sınıfını teşkil eden 1-aroil-4-sübstitüe tiyosemikarbazit, bazik ortamdaki halka kapanmasıyla 3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevini verir [36, 37, 38].



1,2,4-Triazol-5-tiyonların sentezi için en yaygın kullanılan yöntemlerin başında açilhidrazinlerin, sübstitüe izosiyanatlar ile verdiği 1-açil-4-sübstitüe-3-tiyosemikarbazitlerin alkali ortamda halkalaşması gelir [39, 40].



4-Sübstitüe-3-tiyosemikarbazit türevleri karboksilli asit klorürleri ile açılmesi sonucu 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonlar elde edilir [41, 42].



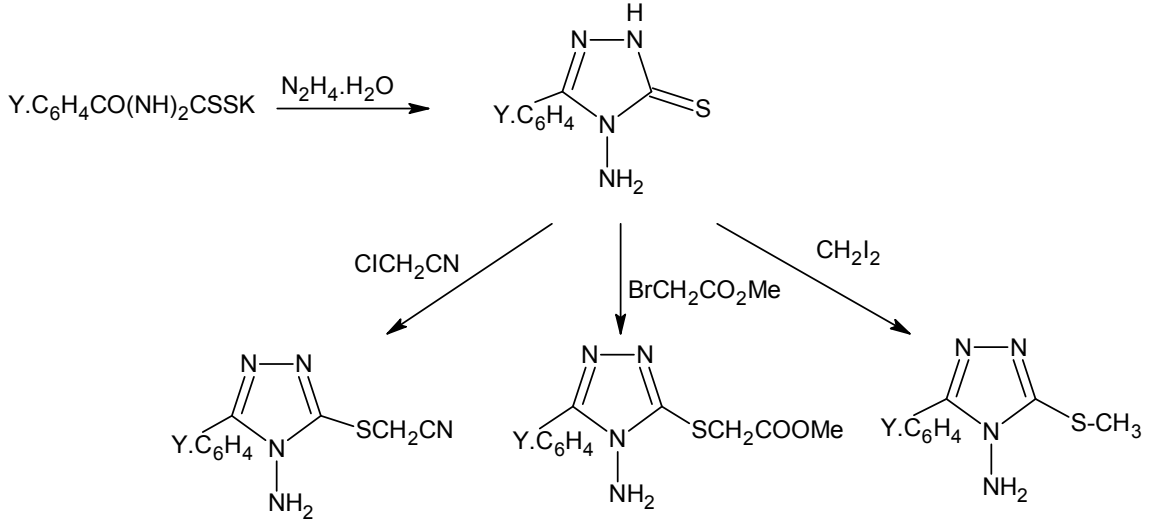
1.1.5.2. Ditiyokarbazik Asit Tuzlarından

Açilhidrazinlerin oda sıcaklığında, bazik ortamda alkol içerisinde karbon sülfür ile etkileşmesinden oluşan ditiyokarbazat tuzunun hidrazinle reaksiyonu sonucu 4-amino-3-alkil-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezlenmiştir [42].

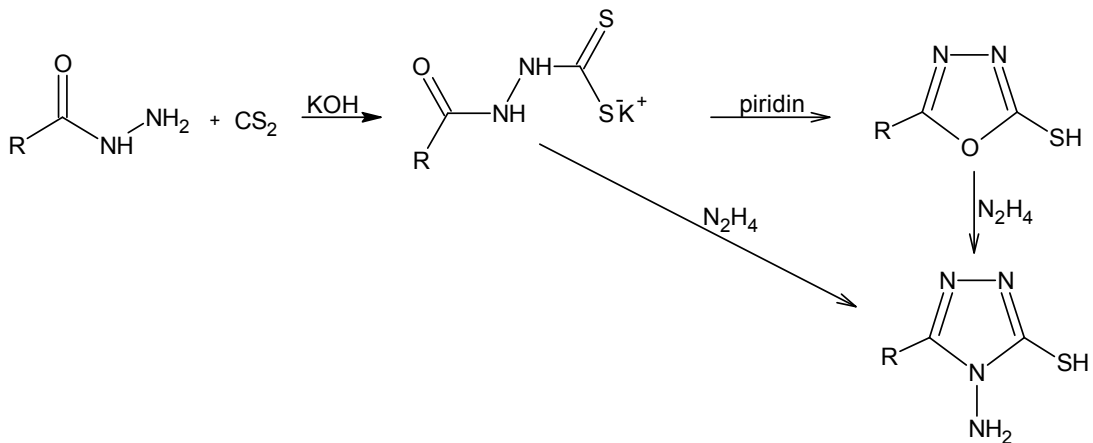


Eweiss ve ark., yaptığı bir çalışmada, ditiyokarbazat tuzunu hidrazin hidrat ile etkileştirip 4-amino-3-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-5-tiyon elde etmiş, bunu metil

bromasetat ile reaksiyona sokarak metil [(4-amino-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetat türevlerini %60-70 verimle sentezlemiştir [43, 44, 45].

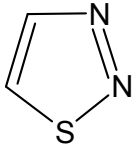


Karboksilik asit hidrazitler, etanolik KOH içerisinde CS₂ ile reaksiyona girerek iyi verimle potasyum 3-aroilditiyokarbazat tuzlarını verirler. Oluşan bu tuz, piridin veya susuz NaCl beraberinde halka kapanması gerçekleştirilerek 5-aril-2-merkpto-1,3,4-oksadiazol bileşiğini oluşturur. Oluşan bileşik aşırı NH₂NH₂ ile etkileştirilerek 5-R-4-amino-3-merkpto-(4H)1,2,4-triazol elde edilmiştir [46].

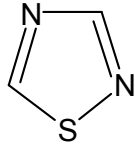


1.2. Tiyadiazoller

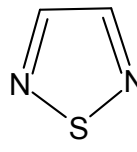
Bir kükürt ve iki azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik halkalar “tiyadiazol” olarak tanımlanırlar. Tiyadiazollerin, oksadiazollerde olduğu gibi 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, 1,3,4-tiyadiazol yapısında olmak üzere dört izomer şekli mevcuttur.



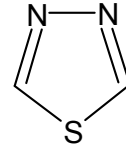
1,2,3-



1,2,4-

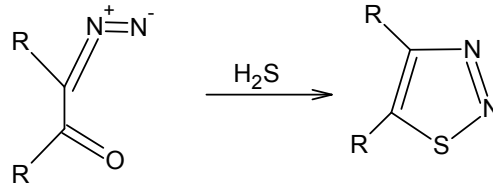


1,2,5-



1,3,4-

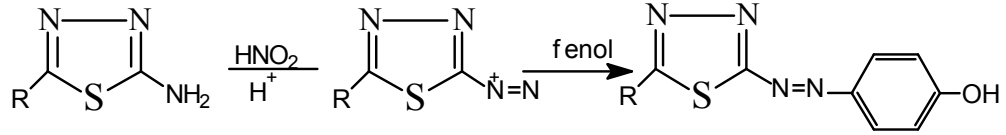
1,2,3-tiyadiazollerin sentezinde en çok kullanılan yöntem diazoketonların hidrojen sülfür ile reaksiyonudur.



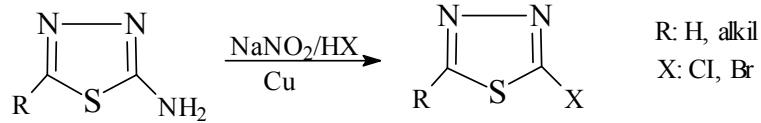
1,3,4-Tiyadiazol, aromatik karakterde, renksiz, erime noktası 45 °C, kaynama noktası 203 °C olan bir bileşiktir. Seyreltik alkali çinko, %30'luk hidrojen peroksit ile parçalanabilir. Asitlere karşı oldukça dayanıklıdır.

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin diazonyum tuzları yüksek kenetleme yeteneğine sahiptir ve nükleofillerle kolaylıkla yer değiştirebilirler.

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri diazolandıktan sonra fenollerle 2-(4-dihidroksifenilaza)-1,3,4-tiyadiazollere dönüşürler. Bu kenetlenme ürünü azo boyarmadde olarak kullanılabilir.

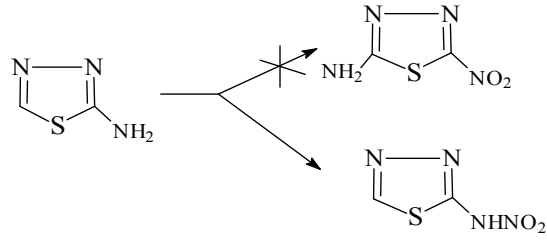


2-Amino-1,3,4-tiyadiazolün diazonyum tuzları bakır tuzları katalizörlüğünde Sandmeyer reaksiyonuna girerek 2-halojen-1,3,4-tiyadiazol türevlerini vermektedir.



1,3,4-Tiyadiazol halkasındaki iki azot atomundan dolayı karbon atomlarında elektron yoğunluğu düşüktür. Bu nedenle 2-halojen-1,3,4-tiyadiazollerin nükleofilik gruplarla reaksiyona girme etkinliği artacağından 2-halojen -1,3,4-tiyadiazoller yeni türevlerin sentezinde önemli ara ürün olarak kullanılırlar.

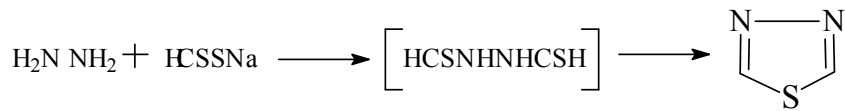
1,3,4-Tiyadiazol halkasının nitrolanması başılamamıştır. Diğer taraftan 2-amino-1,3,4-tiyadiazolün dumanlı nitrik asit ile $40\text{ }^\circ\text{C}$ 'de reaksiyonu ile 2-amino-5-nitro-1,3,4-tiyadiazol elde edildiği bildirilmekle beraber, elde edilen bileşiğin erime derecesi Konaka tarafından benzer şekilde elde edilmiş olan 2-nitroamino-1,3,4-tiyadiazolün erime noktası ile aynı olduğu saptanmıştır.



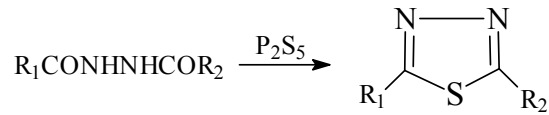
1.2.1. Elde Edilişleri

1.2.1.1. Açilhidrazinlerden

Hidrazinin sodyum ditiyoformat ile reaksiyonu sonucu 1,3,4-tiyadiazol elde edildiği bilinmektedir.

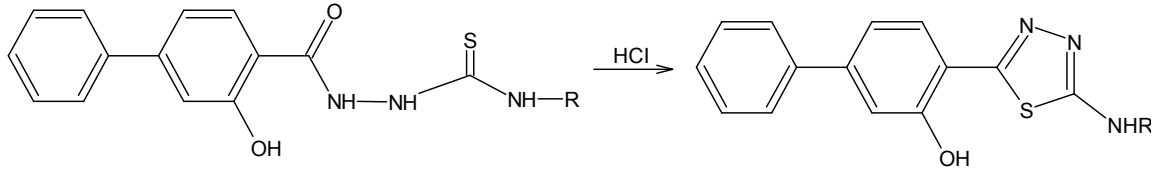


Diaçilhidrazinlerin dioksan içerisinde fosfor pentasülfürle reaksiyonu sonucu 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazoller elde edilir [47, 48].

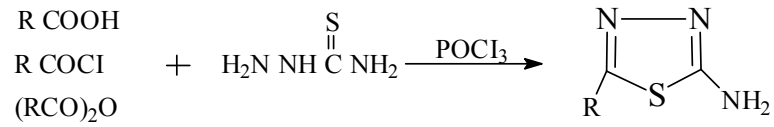


1.2.1.2. Tiyosemikarbazit ve Türevlerinden

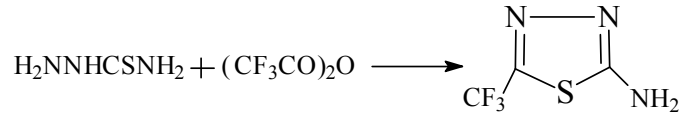
Biyolojik aktivite göstermesiyle ilginç bir bileşik sınıfını teşkil eden 1-aroil-4-süstitüe tiyosemikarbazit, asitli ortamdaki halka kapanmasıyla tiyadiazol türevini verir [49, 50].



Karboksilik asit ve türevlerinin, tiyosemikarbazit ile reaksiyonu ile 2-amino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazoller elde edilir [51, 52].

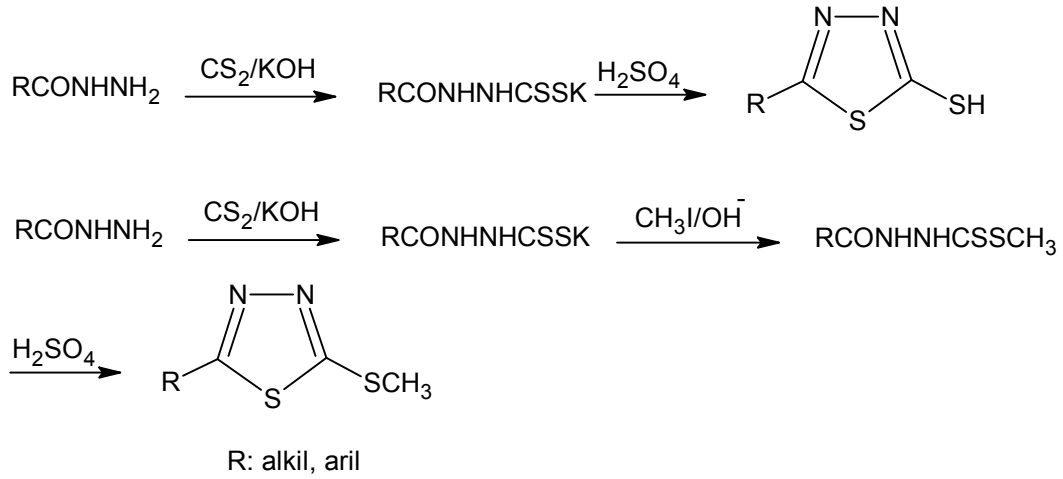


Lalazari ve Sharghi, tiyosemikarbazit ve trifluorasetik asit anhidridinin soğukta reaksiyonu ile 2-amino-5-trifluormetil-1,3,4-tiyadiazol bileşiğini elde etmişlerdir.



1.2.1.3. Ditiyokarbazik Asit Tuzları ve Esterlerinden

2-Merkapto/alkil merkapto-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazoller ditiyokarbazik asit tuzları ve esterlerinden hareketle elde edilirler. Açılhidrazinlerin metanol içerisinde karbon sülfür ve potasyum hidroksit ile verdikleri 3-açılditiyokarbazit türevleri veya bu bileşiğin alkali ortamda metil iyodürle reaksiyonundan elde edilen esterlerin oda sıcaklığında sülfürik asitle reaksiyonu sonucu 2-merkapto/alkil merkapto-5-aril-1,3,4-tiyadiazol türevleri elde edilmiştir [53].



1.2.2. Tiyadiazollerin Önemi

Azot ve kükürt içeren birçok hetero halkalı bileşiğin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir. 1,3,4-Tiyadiazoller de bu yönüyle teknolojik açıdan oldukça faydalı bileşikler olarak tanımlanmaktadır. 1960'tan beri 1,3,4-tiyadiazoller üzerine pek çok çalışma yapılmıştır.

Tiyadiazol halkası $-N=C-S$ bağından dolayı fungisidal özellik göstermektedir. 2,5-disübstitüeli 1,3,4-tiyadiazol türevleri herbisidal, radyoprotektif, diüretik ve bakteriyostatik özellik göstermektedir [31, 32].

Ariloksimetil tiyadiazoller ve türevlerinin geniş spektrumlu antidepresif ve antiinflammatuar (sakinleştirici) etkilere sahip oldukları, 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerden hazırlanan Schiff bazlarının da benzer aktivitelere sahip oldukları bulunmuştur. Bu bileşiklerde ilginç yapısal özelliklerin başında antialerjik özelliklere sahip bazı 1,3,4-tiyadiazollerde gözlemlendiği şekilde 1,3,4-tiyadiazol halkasının bir metoksi köprüsü taşımasıdır [30].

Yakın zamanda sentezlenen ve değişik süstitüe gruplar içeren 2- ve 4- süstitüe 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin geniş ölçüde antialerjik, antimikrobiyal, antitüberküloz ve antiinflammatory aktiviteler gibi ilginç biyolojik özelliklere sahip oldukları bildirilmektedir [33,34].

1,3,4-Tiyadiazol bileşikleri 2 ve 5 konumlarında farklı süstitüentlerin kullanılmasına izin verir. Son yıllarda özellikle 2 pozisyonunda $-SH$ (tiyol) ve $-SO_2NH_2$ (sülfoamido) içeren 1,3,4-tiyadiazol ligandlarının ve metal komplekslerinin eldesi ve spektroskopik çalışmaları laboratuvarlarda gerçekleştirilmektedir. Metal iyonlarının bu ligandlarla olan etkileşimlerine yaygın olarak çalışılmaktadır [59].

Katı haldeki geçiş metal komplekslerinin magnetik özelliklerini köprü atomları ve ligand koordinasyonu, metalin geometrisi ve metal-metal uzaklıkları etkilemektedir. Son zamanlarda tiyadiazollerin vermiş oldukları metal komplekslerin özellikleri ayrı bir inceleme konusu olmuştur [60].

Tiyadiazol ve tiyazol bileşikleri dört üyeli heteroksiklik halkaların biyolojik özelliklerinden dolayı mevcut protein artıklarındaki imidazol kısmıyla yapısal olarak benzerdir. Böyle ligandların $Cu(II)$, $Co(II)$, $Ni(II)$ ve $Zn(II)$ gibi çeşitli metal iyonları ile oluşturdukları kompleksler bağlanma şekillerine bağlı olarak çeşitli biyolojik roller oynarlar. Son yıllarda, biyolojik çalışmalarda metal iyonları üzerinde önemle durulmakta ve çalışılmaktadır. İnorganik farmakoloji; diagnostik tools, antibakteriyal, antiviral ve antikanser ilaç olarak kullanılan 25'den fazla inorganik bileşik ile önemli bir alan olmaya

başlamıştır. Kanser virüsleriyle ligand ve metal arasındaki etkileşim antikanser terapi için bir yol göstericidir. Önemli bir biyomolekül ve metal iyonunun koordinasyonu çalışması olan finger proteinindeki çinko kompleksi son zamanlarda HIV ve HPV enfeksiyonlarına karşı antiviral ajan olarak kullanılmaktadır.

Son 20 yıl boyunca özel bir yapı ve özelliğe sahip olan 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin pek çok türünün spektroskopik analiz, tıp ve pestiside gibi uygulama alanlarında sentezleri yaygın olarak rapor edilmektedir. Hatta pek çok metal tuzları ile kompleksleri sentezlenmiş ve kristal yapıları elde edilmiştir. Supramoleküler kimya ve kristal mühendisliğinin gelişmesiyle organik kristaller yüksek nonlinearity özellikleri ve inorganik liner olmayan optik materyallerdeki elektro-optik etkilerinden dolayı daha cazip hale gelmiştir. Böyle uygulamalar bu bileşiklerin teknolojik parametrelerin önemi üzerindeki bilgileri detaylandırmıştır. Örneğin katı halli kristal yapılar ve onların termal kararlılık özelliklerinden dolayı araştırılmaya değer görülmüştür. Şu ana kadar tiyadiazol türevlerinden elde edilen kristal yapıların termal davranışları üzerinde çok az şey bilinmektedir. Kristal yapı çalışmaları supramoleküller yapıların anlaşılması ve uygulanır hale getirilmesi için molekül içi etkileşimler hakkında bilgi verir [61].

Azot ve sülfür içeren heterosiklik bileşikler biyolojik aktivite gösteren metal komplekslerin sentezlenmesinde kullanılmaktadır. Biyolojik aktivite gösteren sülfü ilaçlar ve ligandlar uzun zamandan beri bilinmektedir. Sülfü ilaçların kondenzasyon ürünleri, aldehytler, ketonlar ve türevleri ile birlikte çok iyi biyolojik aktivite göstermelerinin yanı sıra çok iyi kompleks verme yeteneğine sahiptirler [62].

Aromatik sülfonamid ve türevlerini içeren bileşikler, 1,3,4-tiyadiazol halkasıyla karbonik anhidrat enzimlerine karşı iyi bir inhibitör olarak bilinir [63].

[4-Amino-N-(5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)sülfanilamid] N-sübstitüeli sülfanilamidler arasında en çok kullanılan antibakteriyel ilaçlar arasındadır. Sülfametizol üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır [64].

1,3,4-Tiyadiazolden elde edilen polimerik maddeler ve elektriksel iletken polimerlerin başarılı uygulamaları yıllardır araştırmaların ilgi odağı olmuştur. Koruyucu kaplamada, yarı iletkenlikte, katalitik ve analitik uygulamalarda yoğun araştırmaların yapılmasını

sağlamıştır. 2,5-dimerkapto-1,3,4-tiyadiazol (DMT) ve makro moleküllü metal kompleksleri uzun zamandan beri araştırmacıların üzerinde durduğu bir konu olmuştur. N ve S gibi donör atomlar termal davranışların ve elektriksel iletkenliğin artmasında büyük katkı sağlamaktadır [65].

1.4. Hesaplamalı Kimya

1.4.1 Moleküler Modellemenin Oluşumu

Gelişen teknoloji ve modern bilim, her alanda yeni gereksinimler, yeni çözümler aramakta, araştırma ve geliştirme hizmetlerine önemli miktarda mesai ve bütçeler ayırmaktadır. Artan ihtiyaçlar, zorunlu gereksinimlerin en kısa, kalıcı ve etkin şekilde sağlanması ve bazı teknik imkânsızlıkların başarı ile atlatılması planlı bir çalışma ile mümkün olmaktadır. Bu tip önemli ve maliyetli bilimsel gelişim süreçlerinde ne istediğini bilen ve ne elde etmek hedefini belirleyebilen bilim adamları için en önemli gereksinim uygun malzeme ve ekipmanların gerekli yerlerde kullanılmasının sağlanmasıdır. Bu sayede deneme – yanılma yöntemleri ile boşa zaman harcanmayacak, amaca uygun materyaller elde edilebilecektir. İşte bilim adamlarının uzun sürelerce ve herhangi bir sonuç garantisi olmadan laboratuvarlarda çalışarak ulaşabilecekleri fiziksel deneylerin sonuçlarını, teknolojik gelişmenin en büyük gücü olan bilgisayarlarca çok ucuz ve hızlı bir şekilde hesaplanması ihtiyaçları oluşmuştur. Bilgisayarlar kullanılarak yapılacak hesaplamalarda, fiziksel kuralların bilgisayarca bilinmesi, uygulanması ve hatta değerlendirilmesi gibi ihtiyaçlar doğmuştur. Moleküler modelleme; bir molekülün özelliklerinin fizik yasalarından hareketle bilgisayarla hesaplanması olarak tanımlanan fiziksel bir modellemedir.

1.4.2. Moleküler Modellemenin Kullanım Alanları

Bu alanda çalışanlar, ilk olarak mevcut modellerin bilgisayar ortamında tam ve eksiksiz olarak çalışmasını sağlamaktır. Çünkü bu sayede fizik, kimya ve ilgili bilimlerin temel hesap yöntemleri kolaylıkla uygulanabilir ve karşılaştırmalar yapılarak sonuçların doğruluk oranları tespit edilebilmektedir. Günümüzde moleküler modellemenin sanıldığından çok daha geniş bir uygulama alanı vardır; bunların en başında fizik, kimya, biyoloji, ilaç sanayisi, malzeme bilimi bulunmaktadır.

DeneySEL çalışmalarını desteklemek ya da deneySEL çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla hesaplamalı yöntemleri kullanacak olan araştırmacılar için genel olarak 2 farklı seçenek vardır. Bunlar;

Moleküler mekanik yöntemler

Moleküler mekanik metotlar, molekülü oluşturan atomlar arasındaki kimyasal bağı kütle–yay modeli gibi kabul ederek uygun hesaplama yöntemleri geliştirir. Bu nedenle elektronik yapıyı detaylı olarak göz önüne almaz.

Elektronik yapı metotları

Elektronik yapı metotlarında ise molekülü oluşturan atomların elektronik yapısını detaylı olarak göz önüne alarak hesaplama yapar. Moleküllerin özelliklerinin hesaplanmasında kullanılan metotlar ise iki ana gruba ayrılır.

Ab initio metotlar: Ab initio metotlar, çalışılan molekül için molekül ile ilgili veya molekülü oluşturan gruplar veya molekülü oluşturan atomlar ile ilgili olarak deneysel değer kullanmadan, fiziğin temel yasalarından hareket ile hesaplamalar yapmaktadır.

Semiempirical metotlar: Semiempirical metotlarda ise deneysel parametreler kullanılarak hesaplamalar yapılır. Bu nedenle deneysel olarak elde edilen sonuçların doğruluğuna göre, elde edilebilecek sonuçlarda değişiklik göstermektedir.

Bu yöntemlerin her birinin olumlu yönleri ve eksikleri vardır. Bu nedenle bilimsel çalışmalara başlanmadan önce, kullanılacak molekül yada moleküllerin geometrisi, atom (elektron) sayıları oldukça önemlidir. Moleküler modellemede kullanılan metodların en temel amacı, molekülün enerjisini analitik olarak yazabilmektir. Bir molekülün enerjisini bildiğimizde ise, moleküle ilgili birçok önemli özellikleri kolayca bulabiliriz.

1.4.3. Moleküler Mekanik Metodlar (Force Field Method)

Moleküler mekanik metodu (Kuvvet alanı metodu veya Force Field Method); bir molekülün enerjisini ve yapısını belirlemek için kullanılan hesaplama metodudur. Bu metotta, molekülün toplam potansiyel enerjisini minimum yapan molekül yapısı bulunur. Moleküler mekanik hesaplamalarında elektronlar dikkate alınmaz. Moleküler mekanik modellerde atomlar birer küre, bağlar ise yay olarak düşünülür, yani kütle-yay sistemi olarak kabul edilir. Atomların dikkate alınması ile atomlar arasındaki etkileşmeler önem kazanacaktır.

Atomlar arası etkileşmeler iki kısma ayrılır:

1- Kimyasal bağlarla bağlanmış atomlar arası etkileşmeler

a) Gerilme titreşimi,

b) Açık bükülme titreşimleri,

- c) Burulma titreşimi,
- d) Düzlem dışı açılı bükülmesi.

2- Kimyasal bağlarla birbirine bağlanmamış atomlar arası etkileşimler

- a) Van der Waals etkileşimleri
- b) Elektrostatik etkileşimler.

Bunların dışında moleküldeki bağlar ve açılar birbirinden bağımsız olmadıklarından verilen bir gerilme, bükülme veya burkulma hareketi komşu bağlara ve bağ açlarına da bağlıdır. Bu tür çiftleşme ile oluşan etkileşmelerin enerjisi genelde saf etkileşmelerden daha küçüktür. Bu etkileşimler burkulma-bükülme, gerilme-bükülme bükülme-bükülme gibi etkileşimlerdir.

Atomlar arası etkileşmelerin her biri potansiyel enerji ile tanımlanır. Molekülün toplam potansiyel enerjisi bu etkileşmelere karşılık gelen potansiyel enerjilerin toplamıdır. Moleküler mekanik veya Kuvvet alan yaklaşımında (Force Field Method) moleküler enerji;

$$E_{FF} = E_{str} + E_{bend} + E_{tors} + E_{vdw} + E_{el} + E_{cross}$$

ile verilir. Burada E_{str} gerilme enerjisi, E_{bend} bükülme enerjisi, E_{tors} torsiyon enerjisi, E_{vdw} : Van der Waals enerjisi, E_{el} : elektrostatik enerjisi, enerjisidir.

Moleküler mekanik yöntemlerin kodlandığı AMBER ve CHARM gibi paket programlar vardır. Bu programlar bir kimyasal sistemdeki atomlar arasındaki etkileşimleri klasik fizik kuralları ile tanımlar. Bu programlar oldukça hızlıdır ve temel haldeki bir

sistemin enerjisini tam olarak hesaplayabilirler. Bununla birlikte bu yöntemlerle elektronik yapıya bağlı olan özellikler ya da elektronik yapı hakkında bilgi edinilemez. Bir tepkime sistemi modellenerek bağ oluşumu ya da parçalanması içeren işlemler yapılamaz.

1.4.4. *Ab initio* Moleküler Orbital Yöntemleri

Ab initio moleküler orbital yöntemleri kuantum mekaniksel temellere dayanır ve bu yöntemler ile yapı ve buna bağlı özellikler hesaplanabilir. *Ab initio* metodlar moleküler mekanik ve yarı deneysel metodların tersine, ilgilenilen molekül için ışık hızı Planck sabiti, elektronların kütlesi gibi temel fiziksel sabitler hariç deneysel değerler kullanmaz [66].

Hesaplama süresi moleküler mekanik yöntemlere göre çok daha fazladır. Bu süreyi azaltmak için geometrilerde ve kullanılan parametrelerde bazı basitleştirmeler yapılabilir. Ancak bu kesin olmayan sonuçların elde edilmesine neden olur. Hesaplama süresi, molekülü veya moleküler sistemi içeren elektron sayısına bağlıdır.

1.4.5. Yarı Deneysel (Semiempirical) Moleküler Yöntemler

Yarı deneysel (semiempirical) moleküler yöntemler ise bu iki durum arasında yer alır. *Ab initio* moleküler orbital yöntemleri gibi yarı deneysel yöntemlerde kuantum mekaniksel esaslara dayanır. Bu yöntemlerde, moleküler özelliklerin deneysel değerlere yakın sonuçlar vereceği parametreler mevcuttur. Etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla hesaplama süresi *ab initio* yöntemlerin hesaplama süresi ile karşılaştırılamayacak kadar azdır. Çok küçük sistemler için kullanılabilen gibi büyük kimyasal sistemler için de kullanılabilir [66].

Ab initio ve semiempirical moleküler orbital yöntemlerin her ikisi de orbitalleri hidrojen benzeri orbitaller olarak tanımlar. Dalga fonksiyonlarında Slater ve Gaussian tipi orbitaller kullanılır.

Bir sistemin değişim yöntemi ile hesaplanması aşağıdaki basamakları içerir.

- a) Sistem için bir hamiltoniyen (H) yazılır,
- b) Değişken parametreler içeren bir dalga fonksiyonu (Ψ) seçilir,
- c) Enerji minimumlaştırılır.

Değişik yaklaşımları anlayabilmek için öz uyumlu alan (SCF, Self Consistent Field) yönteminin açıklanması gerekir. Moleküler orbitaller (Ψ), atomik orbitallerin (ϕ) doğrusal bileşimi olarak yazılır (LCAO yaklaşımı)

$$\Psi = \sum_v c_v \phi_v$$

$$H \Psi = E \Psi$$

Schrödinger denklemi çözülür. Burada H tek elektron işlemcisidir. SCF LCAO moleküler orbital yaklaşımına dayanan ilk, yarı deneysel moleküler orbital yöntemi Pople ve arkadaşları (1965) tarafından geliştirilen CNDO' dur. Austin Model I adı verilen AM1 yöntemi de Dewar ve arkadaşları (1985) tarafından, MNDO yönteminden geliştirilmiştir. Bu yöntem esas olarak moleküldeki büyük itmeleri ortadan kaldırmak için MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklik yapılmasıyla oluşturulmuştur. MNDO-PM olarak adlandırılan ve MNDO'nun üçüncü parametrizasyonu olduğunu göstermek için PM3 şeklinde gösterilen program ise en son geliştirilen yöntemlerden birisidir. Çok sayıda element için parametreleri aynı anda optimize edebilen bir yaklaşımdır.

Son yıllarda MOPAC ve AMPAC gibi çeşitli moleküler orbital yöntemlerini yapısında bulunduran paket programlar geliştirilmiştir. Bunlardan MOPAC, J.P. Stewart tarafından geliştirilen n paket programdır ve diğer iki paket programın önemli özelliklerini de içermektedir.

Moleküllerin kuvvet alanlarının ve titreşim spektrumlarının kuantum mekaniksel yöntemlerle hesaplanması P. Pulay'm 1969'daki klasik çalışmasına dayanır. Bu çalışmada Pulay "kuvvet" veya "gradyent" metodu denilen metodu önermiştir. Metod çok atomlu moleküllerin kuvvet alanlarının hesaplanmasında gerçekçi bir yaklaşımdır. Pulay'ın temel katkısı enerjinin nükleer koordinatlara göre birinci türevinin (atomlara etki eden kuvvetler, gradyent) ab initio metodlarda analitik olarak elde edilebileceğini göstermesi ve Hartree-Fock metodu için elde edilmiş olmasıdır. İkinci ve daha üst mertebeden analitik türevlerin elde edilmesi kuantum mekaniksel hesaplama yöntemleri için gerçek bir devrim olmuştur. Kuantum mekaniksel metodlardan Hartree-Fock (HF), yoğunluk fonksiyonu teorisi (DFT), Möller-Plesset teorisi (MP2) için 1970-1980'li yıllarda enerji ifadesinin 1. ve 2. analitik türevleri alınarak spektroskopik büyüklüklerin hesabı için kullanılmışlardır [67,68]. Birinci türevlerin hesaplanması sonucunda geometrik optimizasyon yapılır, ikinci türevler bize kuvvet sabitini dolayısı ile titreşim frekanslarını verir. IR şiddetleri ise dipol momentlerin türevinden bulunur. Günümüzde kuantum mekaniksel yöntemler ile hesaplama yapan GAUSSIAN 98W, GAMESS, HONDO, Q-CHEM, HYPERCHEM, TURBOMOL gibi paket programların tamamı değişik mertebelerden analitik türevler kullanır. Tablo 1.1'de enerjinin türevlerinden hangi büyüklüklerin hesaplanabileceği verilmektedir.

Tablo 1.1. Enerjinin türevlerinden hesaplanabilen moleküler özellikleri

Türev İfadesi	Hesaplanabilen büyüklükler
$\partial E_e / \partial R$	Atomlara etki eden kuvvetler, moleküllerin geometrisi, kararlı noktalar
$\partial^2 E_e / \partial R_i \partial R_j$	Kuvvet sabitlerini, temel titreşim frekanslarını, Infrared ve Raman spektrumları, titreşim genlikleri
$\partial^2 E_e / \partial R_j \partial \epsilon_\alpha$	Birincil hiperpolarizebilite, dipol moment türevleri, harmonik yaklaşımda infrared şiddeti
$\partial^3 E_e / \partial R_j \partial \epsilon_\alpha \partial \epsilon_\beta$	Polarizibilite (kutuplanabilirlik) türevleri, harmonik yaklaşımda Raman şiddeti

Tablo 2.1'de E_e toplam elektronik enerjiye, R atomik koordinatlara, ϵ elektrik alan bileşenine karşılık gelir [68] .

Kuantum mekaniksel metotlar ve yarı deneysel metotlar bir molekülün enerjisi ve fiziksel büyüklükleri Schrödinger denklemini çözerek elde eder

$$H\Psi = E\Psi$$

Schrödinger denkleminin yalnızca hidrojene benzer iyonlar için tam olarak çözümü yapılabilir. Fakat ikiden fazla elektrona sahip kuantum mekaniksel sistemler için Schrödinger denkleminin tam olarak çözümü mümkün değildir. Birden fazla elektrona sahip kuantum mekaniksel sistemler için Schrödinger denklemini çözmek için Ab inito metodları matematiksel yaklaşımlar kullanılır.

1.4.6. Çok Elektronlu Atomlar

Schrödinger denklemi iki elektronlu atomlar için tam çözüm veremediği için yaklaşık metotlar kullanılır. Çok elektronlu atomlar üzerindeki tüm hesaplamaların başlangıç noktası iki elektronlu atomlar için ele alınan merkezci alan yaklaşımıdır. Bu yaklaşıklıkta temel düşünce, atomik elektronların, çekirdek ve diğer tüm elektronların oluşturdukları etkin, küresel olarak simetrik $V(r)$ potansiyelinde hareket etmeleridir. Bu yaklaşıklık, her elektronun, çekirdeğin çekimi ve bir elektron ile diğer $(N-1)$ elektron arasındaki itme etkileşmelerinin ortalama etkisini gösteren, bir etkin potansiyelde hareket ettiği düşünülen bağımsız parçacık modelini temel alır. Bundan başka, $(N-1)$ elektronun toplam etkisi elektron ve çekirdek arasındaki merkezci Coulomb çekimini perdelemek $\sum_{i<j} 1/r_{ij}$ olduğundan elektronlar arasındaki itme terimini $S(r_i)$ olarak yazacağımız, büyük küresel simetrik bileşeni ihtiva ettiği görülmektedir. Bir elektronun etkin potansiyel enerjisine iyi bir yaklaşıklık

$$V_{(r)} = -\frac{Z}{r_{ij}} + S_{(r)}$$

küresel simetrik potansiyelle sağlanır. Büyük ve küçük uzaklıklarda $V(r)$ nin biçimini kolayca elde edebiliriz.

1.4.7. Kuantum Mekaniksel Enerji İfadeleri ve Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT)

DFT'nin temeli 1964 yılında Hohenberg ve Kohn'un elektron sisteminin taban durum elektronik enerjisi elektron yoğunluğunun (ρ) bir fonksiyoneli olarak yazmasına dayanır. Taban durum yoğunluk ve enerji fonksiyoneli bilgisiyyle sistemin taban durum özelliklerini

tanımlamak mümkündür. Bir molekülün enerjisi veya diğer fiziksel büyüklükleri (kuantum mekaniğinin dalga fonksiyonu gösteriminde) Schrödinger denkleminin çözülmesi ile elde edilir. Schrödinger denklemi,

$$H\Psi=E\Psi$$

ile verilir. Burada H moleküldeki etkileşmeleri tanımlayan bir operatör, ψ moleküler dalga fonksiyonu, E ise moleküler sistemin farklı kararlı durumlarına karşılık gelen enerjileridir.

Bir molekülün elektronik enerjisi kuantum mekaniksel olarak kapalı formda,

$$E_e = E^T + E^V + E^J + E^{XC}$$

yazılabilir. Burada E^T elektronların hareketinden kaynaklanan kinetik enerji, E^V çekirdek-elektron çekim ve çekirdek çiftleri arasındaki itme potansiyel enerjisidir, E^J elektron-elektron itme terimi (elektron yoğunluğunun Coulomb öz-etkileşimi olarak da tanımlanır), $E^{XC} = E^X + E^C$ ise değiş tokuş (E^X) ve korelasyon (E^C) terimidir ve elektron-elektron etkileşmelerinin geri kalan kısmını kapsar. Daha doğrusu-değiş tokuş enerjisi aynı spinli elektronlar arasındaki etkileşim enerjisidir. Kuantum mekaniksel dalga fonksiyonunun antisimetrikliğinden dolayı ortaya çıkar. Korelasyon enerjisi ise farklı spinli elektronlar arasındaki etkileşme enerjisidir.

Eğer enerjinin açık ifadesi moleküler dalga fonksiyonu ψ' ye bağımlı ise bu Hartree-Fock metodu olarak bilinir. HF modeli korelasyon yani etkileşim enerjisini dikkate almaz. Eğer enerji ifadesi elektron yoğunluğu ρ 'ya bağımlı ise bu yoğunluk fonksiyonu modeli DFT olarak bilinir. Yani yoğunluk fonksiyonu teorisi (DFT)'nin temel dayanak noktası; Elektronik sistemin enerjisini elektron yoğunluğuna bağımlı olarak ifade etmesidir.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Cam malzeme olarak; çeşitli ebatlarda balonlar, soğutucular, damlatma hunileri, ayırma hunileri, huniler, beherler, erlenmayerler, büretler, kılcal borular ve deney tüpleri
- Tartımlar için elektronik terazi: Denver Instrument
- IR spektrumları için Perkin Elmer Spectrum One FT-IR spektrofotometre
- ¹H-NMR spektrumlarının alınması için Bruker 400 MHz NMR spektrometre
- ¹³C-NMR spektrumlarının alınması için Bruker 400 MHz NMR spektrometre
- TGA ölçümleri için SHIMADZU marka TGA-50 termobalans
- Kurutma işlemi için Memmert model etüv
- Erime noktası tayin cihazı Schorpp Geratetechnik
- Magnetik ve mekanik karıştırıcılar
- 100 ve 360 °C' lik termometreler
- Otomatik pipetler
- Desikatör

2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2.2.1. Reaktifler

4-amino-5-(4-piridil)-4H-1,2,4-triazol-3-thiol, benzoik asit, fosfor oksiklorür, sodyum hidroksit, hidroklorik asit.

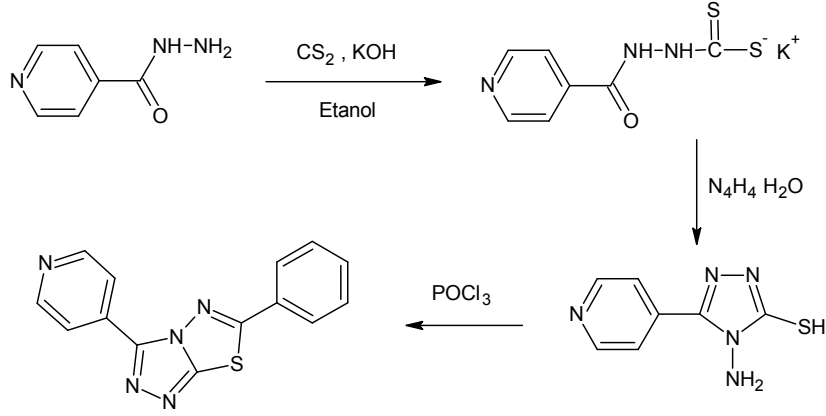
2.2.2. Çözücüler

Etil alkol, asetonitril, dietil eter, aseton, dioksan, metanol, DMF, DMSO, CCl₄, kloroform ve NMR spektrumları için DMSO-d₆.

2.3. Deneysel Kısım

2.3.1. 6-Fenil-3-(4-piridil)-1,2,4-triazol-[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol' un sentezi (I)

Bir reaksiyon balonuna (0.015 mol) KOH çözeltisi 100 ml mutlak etanol ve (0.01 mol) izonikotonikhidrazit konularak oda şartlarında yarım saat karıştırıldı. (0.015 mol) CS₂ eklendi. 14 saat magnetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra oluşan tuz 200 ml kuru eter ile çöktürüp kurutulularak yeni bir reaksiyon balonuna alındı. Üzerine (0.03 mol) hidrazin hidrat 2 ml sudaki çözeltisi eklendi. 1 saat reflaks edilerek renk dönüşümü yeşil olunca çözelti soğutulup, pH 5 oluncaya kadar HCl damla damla ilave edildi. Çöken katı süzülüp suyla yıkandıktan sonra kurutulup alkolde kristallendirildi. Elde edilen 4-amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinden 5 mmol ve benzoik asitten 1 mmol tartılarak 100 ml'lik deney balonuna alındı. Karışımın üzerine 27 mmol POCl₃ eklendi. Reaksiyon geri soğutucu altında 8 saat reflaks yapıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığında soğutuldu. Çözelti yeteri kadar buz eşliğinde NaHCO₃ ile nötürleştirilerek çöktürüldü. Çökelek süzüldü soğuk suyla yıkandı, kurutuldu ve etil alkolde kristallendirildi yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün genel elde reaksiyonu Şekil 2.1.' de verilmiştir. C₁₄H₉N₅S (M.A = 279.319 gr/mol), verim = %70, e.n: 222-224 °C, elementel analiz: C, 60.25; H, 3.35; N, 25.00.



Şekil 2.1. 6-Fenil-3-(4-piridil)-1,2,4-triazol-[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol' un oluşum reaksiyonu

2.4. Teorik Kısım

2.4.1 Gaussian 09W

Bu çalışmada moleküler mekanik, yarı-deneysel ve *ab-initio* yöntemlerini içeren, çok sayıda teori ve temel set seçeneğine sahip olan oldukça kapsamlı bir program olan Gaussian 09W [69] paket programı kullanılmıştır. Program kullanılırken öncelikle bir teori düzeyi belirlemek gerekmektedir. Gaussian programında en çok kullanılan teori düzeylerinin kısaltmaları şöyledir: HF (Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan Teorisi), B3LYP (Becke tipi 3-parametrelili Yoğunluk Fonksiyon Teorisi (Lee-Yang-Parr korelasyon modelini kullanır.), MP2 (2. derece Moller-Plesset Pertürbasyon Teorisi), MP4 (4. derece Moller-Plesset Pertürbasyon Teorisi), QCISD(T) (2. derece Konfigurasyon Etkileşmesi (tekli, ikili, üçlü).

Bir sonraki adım ise bir temel set kümesi belirlemektir. Temel set fonksiyonları ve teori düzeyleri ile ilgili bilgiler önceki kısımlarda geniş olarak ele alınmıştır. Gaussian programı ile atom ve moleküllerin enerjileri hesaplanabilir, geometrik optimizasyonları yapılabilir ve

enerjiye bağı olan titreşim frekansları, kuvvet sabitleri ve dipol momentleri hesaplanabilir. Program potansiyel enerji yüzeyinde dolaşarak minimumlar, geçiş halleri ve tepkime güzergâhını tarayabilir, molekül dalga fonksiyonunun kararlılığını test edebilir. Ayrıca IR ve Raman spektrumları, termokimyasal özellikleri, bağ ve tepkime enerjileri, molekül orbitalleri, atom yükleri, çok kutuplu momentler, NMR ve manyetik duyarlılık titreşimsel şiddetleri, elektron ilgisi ve iyonlaşma enerjileri, kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanma, elektrostatik potansiyel ve elektron yoğunluğu gibi pek çok özelliğin atomlar ve moleküller için hesaplanmasına olanak tanır. Tüm bu özellikler gaz fazında, çözelti içinde ve kristal yapılarında hesaplanabilir. Hesaplamalarda atom veya molekülün temel hali ya da uyarılmış hali kullanılabilir.

2.4.2. Gauss View 5.0

GaussView programı, bir molekülün üç boyutlu tasarımını yaparak molekülün özelliklerinin görsel olarak tanımlanmasına, bu değerler üzerinde değişiklik yapılabilmesine ve giriş (input) dataları oluşturarak hesaplamaların başlatılmasına imkan veren, Gaussian paket programlarına dahil edilmiş olan bir grafik ara yüzüdür [70]. Bu program molekülleri görsel hale getirip onları istediğimiz gibi döndürmemize, hareket ettirmemize, moleküllerde değişiklik yapmamıza ve Gaussian programında çalışılmış bir molekül için hesaplanmış olan sonuçları grafiksel olarak incelememize olanak sağlar. Bu sonuçlar; optimize edilmiş moleküler yapılar, moleküler orbitaller, elektrostatik potansiyel yüzeyi, atomik yükler, IR, Raman, NMR, VCD spektrumları, titreşim frekanslarına bağlı normal mod animasyonları gibi sıralanabilir.

2.4.3. Teorik Hesaplama Yöntemi

Bu tez çalışmasında incelenen kristalin teorik hesaplamaları, Hartree Fock öz uyumlu alan teorisi (HF-SCF) ve Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT) yöntemi kullanılarak

gerçekleştirilmiştir. Yapılan HF ve DFT hesaplamalarında Becke'nin üçparametrelili değiş-tokuş fonksiyoneli [71] ve Lee, Yang ve Parr'ın korelasyon fonksiyoneli [72] içeren ve en yaygın kullanıma sahip değiş-tokuş-korelasyon fonksiyonellerinden biri olan B3LYP karma fonksiyoneli kullanılmıştır. Hesaplamaların başlangıcında baz seti olarak 6-31G(d) kullanılarak sisteme ait geometrik parametreler ve enerji değerleri elde edildi. Hesaplamalarda başlangıç geometrisi olarak X-ışını kırınım verilerinden elde edilen geometri kullanıldı. Moleküllere ait geometri optimizasyonları, IR, NMR spektrumları, moleküllere ait minimum enerjili şekillerinin araştırması hem HF hem de DFT yöntemi ile yapılırken Mulliken yükleri, dipol momentler, moleküler elektrostatik potansiyel yüzeyleri, sınır orbitalleri ise DFT yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Teorik yöntemlerden elde edilen IR titreşim frekansları sonuçlarını deneysel sonuçlara yakınlaştırmak için literatürlerde yer alan düzeltme çarpanı değerleri ile çarpılması gerekmektedir. Bu düzeltme çarpanı değeri B3LYP/6-31G(d) için 0,9613, HF/6-31G(d) için 0.8929 olarak alınmıştır [73].

Moleküllerin NMR kimyasal kayma değerlerini belirlemek için GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbital) [74,75] yöntemi kullanılmış ve referans olarak TMS [tetrametilsilan, $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$] alınmıştır. Teorik hesaplamalarla bir moleküle ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri belirlenirken öncelikle optimize edilmiş geometri kullanılarak molekülün kimyasal kayma değerleri belirlenir. Daha sonra aynı yöntem ve baz seti kullanmak şartıyla optimize edilmiş referans molekülün (TMS) kimyasal kayma değerleri belirlenir. Referans molekülün (TMS) kimyasal kayma değerlerinden, incelenen moleküle ait kimyasal kayma değerleri çıkartılarak, araştırılan moleküle ait kimyasal kayma değerleri belirlenmiş olur. TMS için dimetil sülfoksit (DMSO) çözücüsü seçilerek hesaplanan ^1H - ve ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri, HF/6-31G(d) için sırasıyla 32.52 ve 199.79 ppm, DFT/B3LYP/6-31G(d) için sırasıyla 32.10 ve 189,40 ppm'dir.

2.5. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

2.5.1. DPPH Radikal Temizleme Antioksidan Aktivite Tayini

$C_{14}H_9N_5S$ kristalinin antioksidan aktivitesinin belirlenmesi için diğer bir yöntem olan DPPH radikal indirgeme metodu kullanıldı [76]. Metanolde 5 mg/L DPPH olacak şekilde hazırlanan çözeltiden 4 ml alınarak her madde için ayrı ayrı tüplere kondu. Derişimleri 4000 μ M olarak hazırlanan DMSO'da çözülmüş test maddelerinden her bir grup için son derişimleri 62.5, 125, 187.5, 250 ve 312.5 μ M olacak şekilde ilaveler yapıldı. Reaksiyonun oluşması için bu karışım oda sıcaklığında karanlık ortamda 30 dk bekletildi. Renk açılımına bakılarak 517 nm'de spektrofotometrede okutulup okutulmayacağına karar verildi. Renk açılımı olduğundan spektrofotometrede okutma yapıldı. Deneyler karşılaştırma maddeleri olarak kullanılan aksorbik asit kullanılarak tekrar edildi. Elde edilen absorbans değerlerinin ortalamasından körlerin ortalaması çıkarıldı. Bu değerlerden % temizleme (% I) değerleri

$$\% \text{ Temizleme} = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100$$

eşitliği kullanılarak hesaplandı. Burada A_0 , kontrol tüplerinin (sadece DPPH çözeltisi içeren) absorbans ortalamalarını, A_1 , numune tüplerinin (numune ve DPPH çözeltisi içeren) absorbans ortalamalarını ifade etmektedir.

2.5.2. Antimikrobiyal Özelliklerin İncelenmesi

6-Fenil-3-(4-piridil)-1,2,4-triazol-[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol bileşiğinin invitro antimikrobiyal aktivitelerini Minimum İnhibisyon Konsantrasyonunu (MİC) değerlerini ölçmek amacıyla standart broth dilüsyon metodu kullanılmıştır.

Antimikrobiyal aktiviteleri incelemek için sentezlenmiş olan bileşik ve kontrol grubu DMSO (dimetilsülfoksit) içerisinde çözüldü. Dahası, belirtilen konsantrasyonlarda mikroorganizmalar için 1024, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4 $\mu\text{g ml}^{-1}$ gittikçe azalan yoğunlukta dilüsyon serileri hazırlandı. DMSO içinde stok solüsyonlar hazırlandı ve DMSO'nun konsantrasyondaki mikroorganizmalara herhangi bir etkisinin olmadığı saptandı. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri Ulusal Klinik Laboratuar Standartları Komitesi (CLSI) tarafından öngörülen broth dilüsyon metoduna göre belirlenmiştir [77].

Kullanılan mikroorganizmalar bir gram pozitif bakteri, altı gram negatif bakteri kullanıldı. Gram pozitif bakteri olarak *S. aureus*, Gram negatif bakteri olarak *E. coli*, *Klebsiella* ve *P. Aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Shigella dysenteriae*, *Serratia* suşları kullanıldı. Standart antibiyotik olarak Cephalexin ve Cephradine bakteri suşları için kullanıldı.

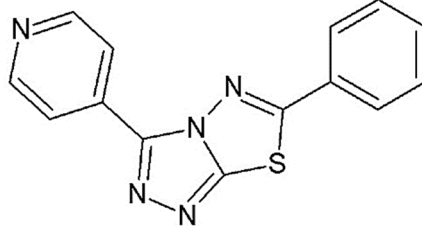
2.5.2.1. Deneyin Yapılışı

Bir gece önceden stokta bulunan her bir bakteri suşu Nütrient broth (PH: 7,4) sıvı besiyerine steril koşullarda öze ile ekim yapıldı ve 37 °C' de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Maya suşları ise Nütrient Broth (PH: 7,4) sıvı besi yerine öze ile ekim yapıldı 25 °C' de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Böylece bakteri ve maya suşlarının besi yerlerindeki yoğunluğu 10^5 CFU ml^{-1} 'ye ayarlanmış oldu.

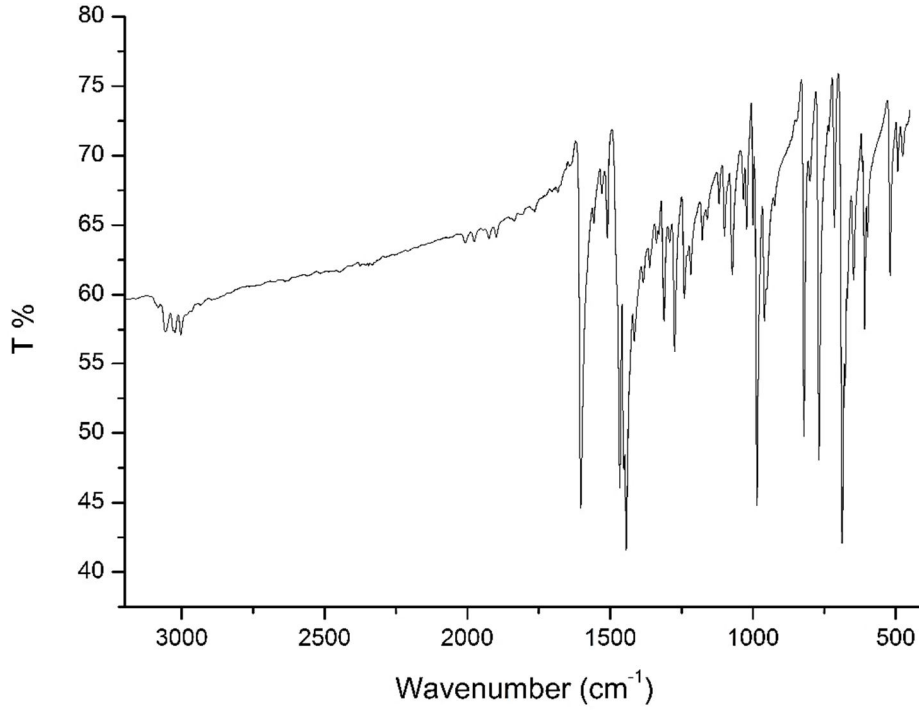
DMSO içerisinde çözülmüş test bileşikleri ilk olarak $1024 \mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonunda hazırlanarak besiyeri eklenmek suretiyle $4 \mu\text{g ml}^{-1}$ kadar azalan konsantrasyonlarda bir seri dilüsyonları hazırlandı. Bunun yanında da bir seri kontrol gurubu hazırlandı. Hazırlanmış olan dilüsyon tüplerine bir gün önceden hazırlanan bakteri kültürleri inoküle edildi ve 37°C 'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Bir gün önceden hazırlanmış olduğumuz maya özelliği gösteren fungus kültürleri dilüsyon tüplerine inoküle edildikten sonra 25°C 'de 48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası bulanıklık tayini yöntemiyle Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (MİC) değerleri hesaplandı. Deneyler iki paralel halinde yapıldı.

3. BULGULAR

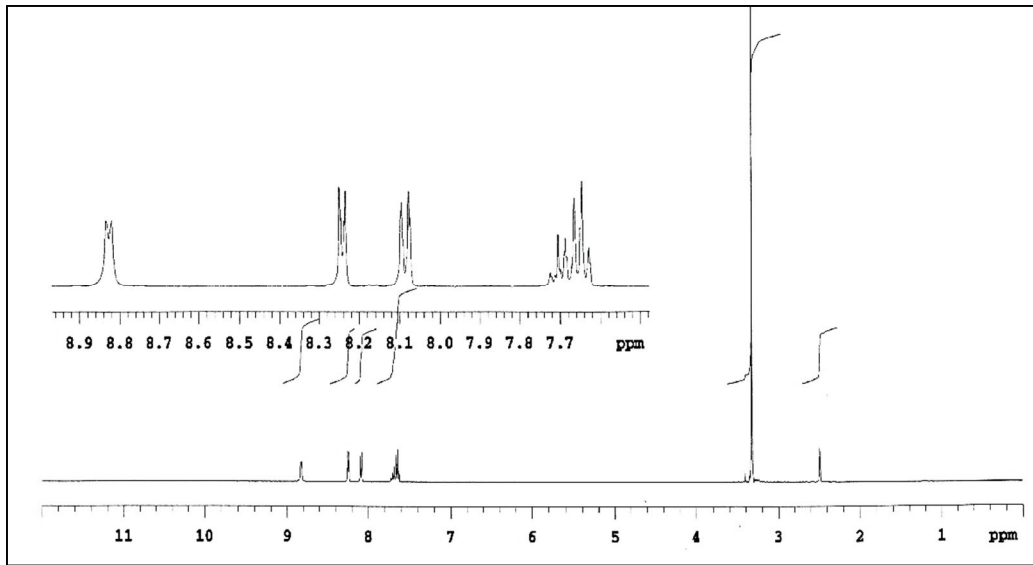
3.1. 6-Fenil-3-(4-ridil)-1,2,4-triazolo-[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol' un Karakterizasyonu (I)



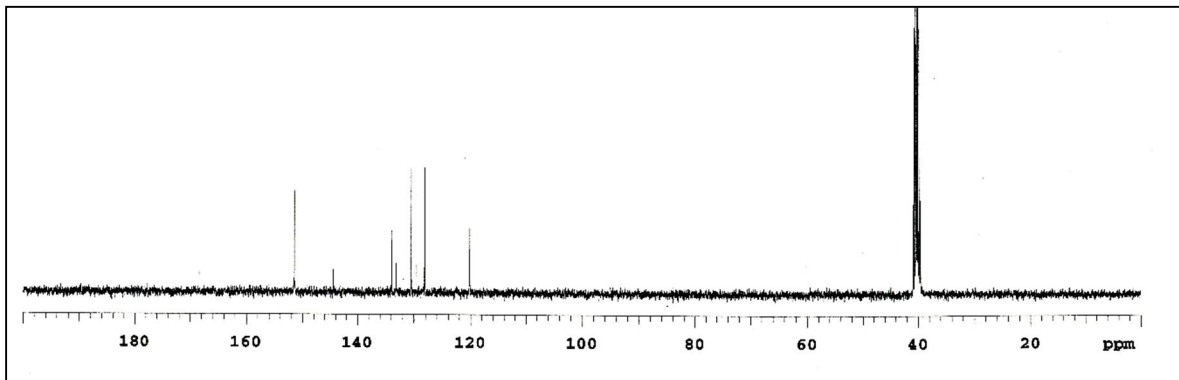
6-Fenil-3-(4-ridil)-1,2,4-triazolo-[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol' un IR spektrumu Şekil 3.1. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 3.2. ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu Şekil 3.3.'de verildi.



Şekil 3.1. I' in FT-IR spektrumu



Şekil 3.2. I' in ^1H -NMR spektrumu

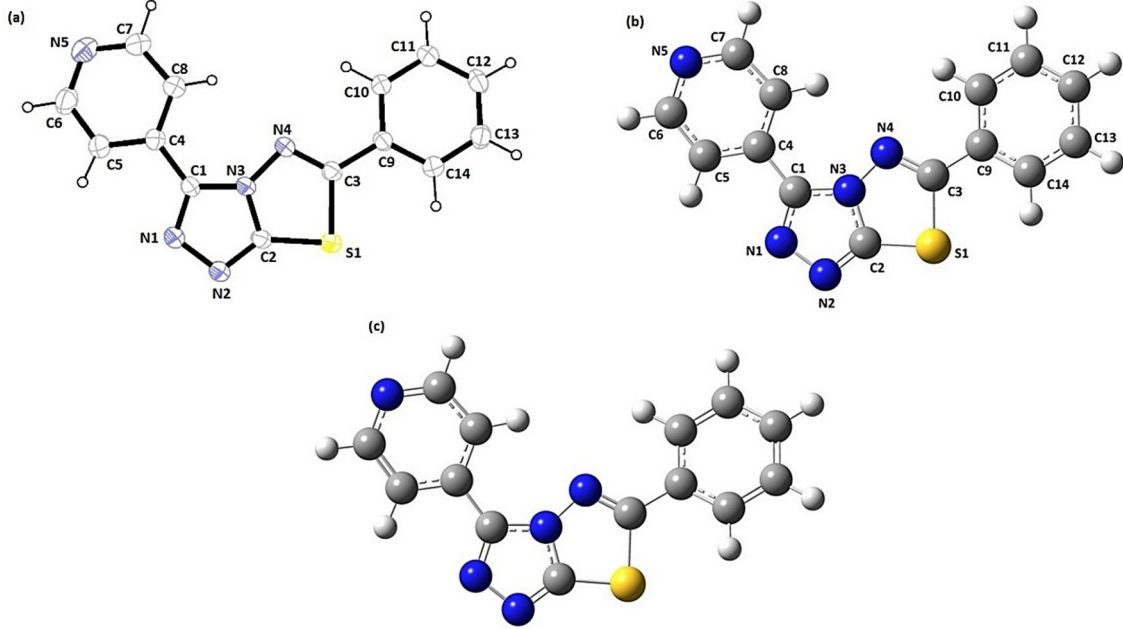


Şekil 3.3. I' nin ^{13}C -NMR spektrumu

IR ν (cm^{-1}): 3102-3011 (Ar-CH), 1601-1592 (C=C, C=N), 665 (C-S-C). **^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6 , ppm):** δ 8.07 (d, $J = 7.03$, 2H, o -Ar-CH), 7.62-7.69 (m, 3H, m , p -Ar-CH), 8.24 (dd, 2H, $J = 6.23, 1.47$, pridin C-CH), 8.82 (d, $J = 5.87$, 2H, pridin N-CH). **^{13}C**

NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): 168.36, 151.46, 144.39, 133.69, 133.07, 130.43, 130.20, 129.50, 128.08, 120.16.

3.2. C₁₄H₉N₅S (I) Kristalinin X-Işını Yapı Analizi



Şekil 3.4. C₁₄H₉N₅S (I) molekülüne ait (a) deneysel (b) B3LYP/6-31G(d) metodu ile hesaplanmış teorik geometrik yapı (c) HF/6-31G(d) metodu ile hesaplanmış teorik geometrik yapı

C₁₄H₉N₅S (I) molekülüne ait kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım sürecindeki ayrıntılar Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Tablo 3.1. C₁₄H₉N₅S (I) Kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri

Kimyasal formül	C ₁₄ H ₉ N ₅ S
Moleküler ağırlık	279.32
Sıcaklık (K)	296
Kristal sistemi	Monoclinic
Uzay grubu	P2 ₁ /n
Kristale ait veri toplama ve arıtım değerleri	
a (Å)	11.3331(9)
b (Å)	5.4092(3)
c (Å)	20.3509(18)
β(°)	90.653(7)
Birim Hücrenin hacmi (Å ³)	1247.49(16)
(Z) Birim Hücredeki Molekül Sayısı	4
Hesaplanan yoğunluk (g/cm ³)	1.487
Kristal Boyutları	0.80 × 0.36 × 0.03 mm
Gözlenen yansımalar [Iσ ₂ ≥ 2 I]	1642
Veri/parametre	2426/217
R [F ² > 2σ(F ²)]	0.037
wR (F ²)	0.077
S	1.02
Sönüm Düzeltmesi	SHELX97
Arıtım	Full matrix
(Δσ) _{max} , (Δσ) _{min} (e/ Å ³)	0.16, -0.21

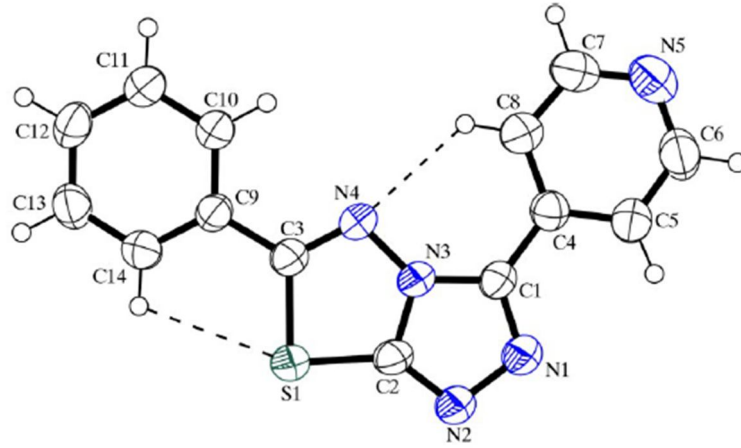
6-Fenil-3-(4-*pridil*)-1,2,4-triazolo-[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol yapısına ait veriler incelendiğinde dört halkanın da neredeyse aynı düzlemde olduğu görülmüştür. 1,2,4-triazol ve *piridin* halkasındaki elektronların delokalizasyonu, beklenildiği gibi bu iki halkanın düzlemsel olmasını sağlamıştır. Triazol-tiyadiazol halka sistemi, *pridin* halkasıyla 1.53°, fenil halkasıyla ise 7.55° lik bir dihedral açı yapmıştır. Bu açılar teorik olarak HF/6-31G(d) metoduyla sırasıyla -5.34 ve -23.81° olarak, B3LYP/6-31G(d) metoduyla ise -0.96, -8.62° olarak hesaplanmıştır. Bu deneysel ve teorik sonuçlardan da anlaşılacağı üzere C₁₄H₉N₅S kristal sistemi düzlemseldir. Kristalde bir adet moleküller arası C–H···N hidrojen bağı bulunmaktadır. Ayrıca iki adet C–H···S ve C–H···N molekül içi hidrojen bağları mevcuttur. Molekül arası ve molekül içi hidrojen bağları Tablo 3.2.'de verilmiştir.

Çözüm işlemi sonunda bulunan yapıya ait ORTEP-3 [78] şekli ve moleküllerin birim hücre içerisindeki paketlenme çizimi sırasıyla Şekil 3.2. ve Şekil 3.3.'de, verilmiştir.

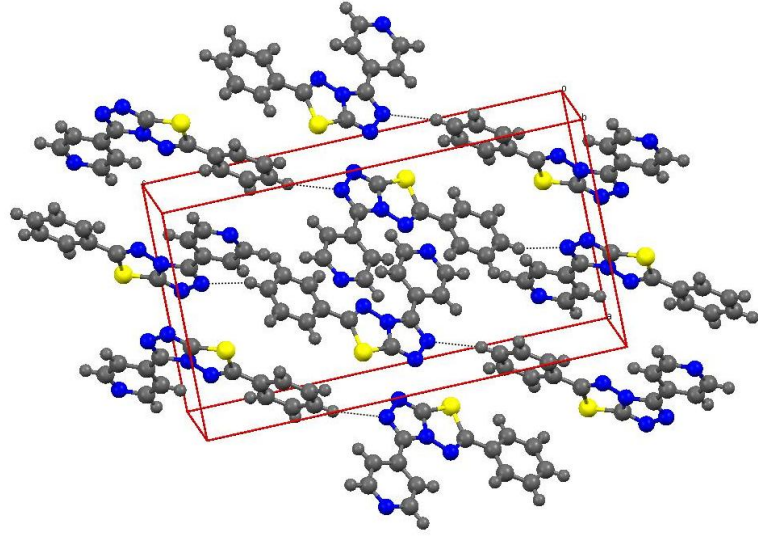
Tablo 3.2. Bileşikteki Hidrojen bağlarının geometrisi

D – H···A	D – H	H···A	D···A	D – H···A
C8 – H8···N4	0.95 (2)	2.44 (2)	3.112 (3)	128 (2)
C14 – H14···S1	0.97 (2)	2.73 (2)	3.140 (2)	106 (2)
C12 – H12···N1 ¹	0.94 (2)	2.56 (2)	3.452 (3)	160 (2)

Simetri kodu: (i) $x-1/2, -y + 1/2, z+1/2$



Şekil 3.5. $C_{14}H_9N_5S$ (I) molekülüne ait ORTEP-3 gösterimi. Kesikli çizgiler molekül içi C–H···S ve C–H···N hidrojen bağlarını göstermektedir



Şekil 3.6. Bileşiğin moleküler arası etkileşimlerini gösteren paketleme diyagramı. Kesikli çizgiler moleküller arası etkileşimleri göstermektedir

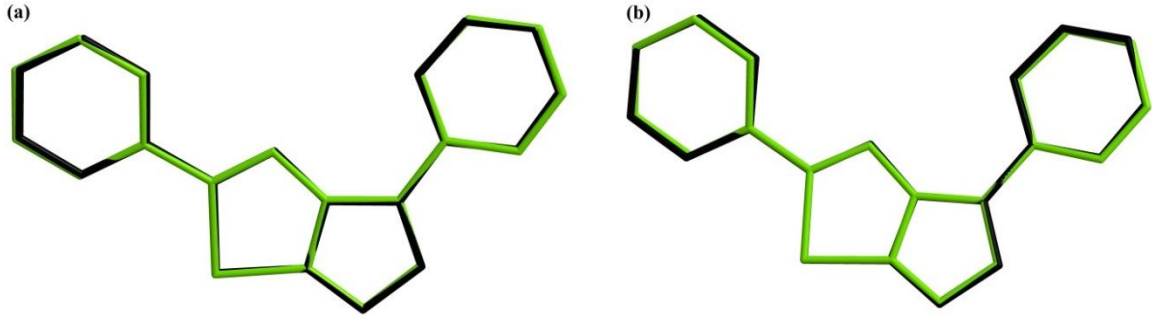
$C_{14}H_9N_5S$ (I) molekülüne ait teorik hesaplamalarda başlangıç geometrisi olarak X-ışınları verilerinden elde edilen koordinatlar kullanıldı. Sisteme ait geometri optimizasyonu DFT/B3LYP ve HF yöntemleri 6-31G(d) baz seti kullanılarak elde edildi. Bağ uzunlukları, bağ açıları, titreşim frekansları, NMR, Mulliken yük dağılımları, Dipol moment, HOMO, LUMO enerjileri hesaplanmıştır. Deneysel ve teorik çalışmalardan elde edilen bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açıları karşılaştırmalı olarak Tablo 3.3’de listelenmiştir. Hesaplanan geometrik parametrelerin deneysel verilerle uyum karşılaştırması için Kare Ortalama Karekökü (Root mean square =RMS) yöntemi kullanıldı.

Tablo 3.3. C₁₄H₉N₅S (I) Kristaline ait deneysel ve teorik olarak elde edilmiş bazı geometrik parametreler

Parametreler	Deneysel	Hesaplanan	
		HF 6-31G(d)	B3LYP
Bağ uzunlukları (Å)			
C(1)-N(1)	1.318(2)	1.292	1.325
C(1)-N(3)	1.368(2)	1.365	1.382
C(2)-N(2)	1.312(2)	1.280	1.309
C(2)-N(3)	1.359(2)	1.347	1.374
N(3)-N(4)	1.374(3)	1.358	1.364
C(6)-N(5)	1.327(2)	1.323	1.342
C(7)-N(5)	1.318(2)	1.318	1.338
C(9)-C(10)	1.390(2)	1.393	1.407
C(10)-C(11)	1.374(2)	1.381	1.391
C(11)-C(12)	1.379(4)	1.388	1.398
C(12)-C(13)	1.370(2)	1.384	1.396
RMSE ^a		0.016	0.012
Bağ açıları (°)			
C(2)-N(2)-N(1)	105.47(2)	105.56	105.38
N(1)-C(1)-C(4)	125.56(2)	125.03	125.18
N(2)-C(2)-N(3)	111.14(2)	111.79	111.78
N(2)-C(2)-S(1)	139.24(2)	139.28	139.12
C(10)-C(11)-C(12)	120.40(2)	120.17	120.31
C(10)-C(9)-C(3)	119.54(2)	119.43	119.53
C(4)-C(5)-C(6)	118.99(2)	118.43	118.67
C(8)-C(4)-C(1)	123.05(1)	123.01	123.19
RMSE ^a		0.38	0.33
Dihedral açılar (°)			
C(3)-S(1)-C(2)-N(2)	-179.5(2)	-179.93	-179.83
N(1)-C(1)-C(4)-C(8)	-178.8(2)	174.71	179.04
S(1)-C(3)-C(9)-C(10)	171.9(1)	154.97	170.74

Deneysel ve teorik olarak elde edilen geometrik yapıları bir bütün olarak karşılaştırmada kullanılacak en iyi yol yapıları üst üste bindirmektir. Şekil 3.4.'de X-ışınları geometrisi ve hesaplanan geometrinin örtüşmesi görülmektedir. Deneysel ve teorik olarak elde edilen geometrik yapıların süperpozisyonundan ortaya çıkan RMS değeri DFT/B3LYP için 0.062 Å, HF için 0.170 Å olarak elde edildi. Bu sonuçlara göre,

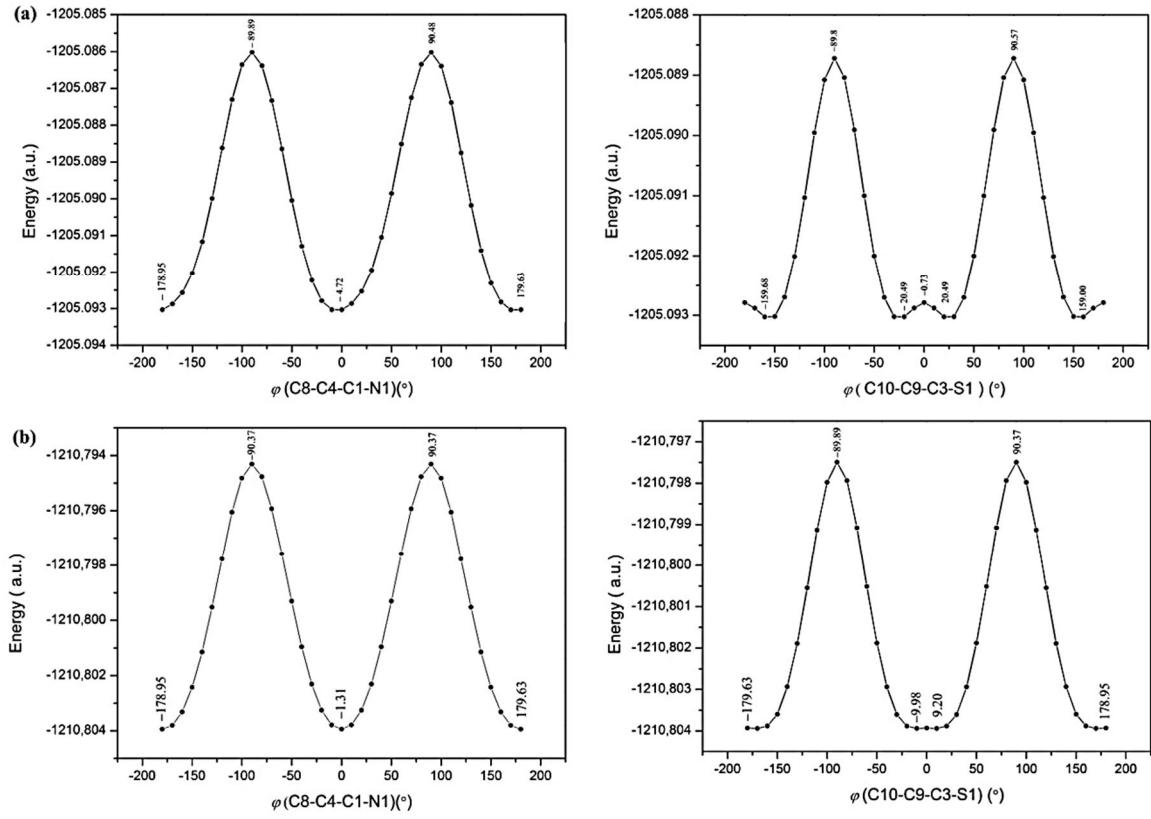
DFT/B3LYP yöntemi daha az hata payına sahiptir ve moleküler geometrinin üç boyutlu yapısını HF yönteminden biraz daha iyi karakterize etmektedir.



Şekil 3.7. C₁₀H₁₁N₃OS (I) Kristalinin X-ışınları kırınımından elde edilen geometrisi (siyah) ile DFT/B3LYP yöntemi (a) ve HF yöntemi kullanılarak belirlenen optimize geometrilerin üst üste örtüşmesi

3.3. C₁₄H₉N₅S (I) Kristalinin Konformasyon Analizi

Moleküle ait teorik hesaplamalarda DFT/B3LYP/6-31G(d) ve HF/6-31G(d) yöntemi ile konformasyon analizi ile geometrik optimizasyon aynı anda yapılmak suretiyle, gaz fazındaki kararlı yapının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda yapılan hesaplamalar sonucu C₁₄H₉N₅S (I) molekülüne ait olan en düşük enerjili konformasyonu etkileyebilecek torsiyon açıları olan ϕ_1 (C8–C4–C1–N1) ve ϕ_2 (C10–C9–C3–S1) olmak üzere -180/+180° aralıklarında 10° adımlarla değiştirilerek ve diğer parametrelerin sabit tutulması kaydıyla tek nokta enerjileri hesaplanmıştır. ϕ torsiyon açılarına karşı iki boyutlu enerji profili Şekil 3.8’ de gösterilmiştir. Bu grafik yardımı ile global ve lokal minimumlar belirlendi.



Şekil 3.8. $C_{14}H_9N_5S$ (I) Kristalinin $\phi_1(C8-C4-C1-N1)$ ve $\phi_2(C10-C9-C3-S1)$ torsiyon açılarına bağlı (a) HF/6-31G(d) ve (b) B3LYP/6-31G(d) metotları ile hesaplanmış enerji değişim grafikleri.

Şekil 3.8.'de görüldüğü gibi minimum enerjiye ait açı değerleri $\phi_1(C8-C4-C1-N1)$ torsiyon açısı için HF/6-31G(d) yöntemi ile -178.95° , -4.72° ve 179.63° , DFT/B3LYP yöntemi ile -178.95° , -1.31° ve 176.63° olarak bulunmuştur. Bu değerlere denk düşen toplam enerji değerleri ise sırası ile HF/6-31G(d) için -1205.093 ve DFT/B3LYP için -1210.804 a.u., olarak bulunmuştur. $\phi_2(C10-C9-C3-S1)$ torsiyon açısı için HF metodu ile -159.68° , -20.49° , 20.49° ve 159.63° , DFT metodu ile -179.63° , -9.98° , 9.20° ve 178.95° olarak hesaplanmıştır. Bu değerlere denk düşen toplam enerji değerleri ise sırası ile -1205.093 and -1210.804 a.u., minimum enerji değerleri olarak tespit edilmiştir. Bu açı değerlerinin alabileceği torsiyon değerlerine bağlı olarak molekül için birçok

konformasyon olduğu söylenebilir. Enerji değerlerinden yola çıkarak minimum enerjiye karşılık global değer olarak $\varphi_1 = 178.95^\circ$ ve $\varphi_2 = 179.63^\circ$ olarak bulunmuştur. $\varphi = 90^\circ$ civarında görülen büyük enerji engeli moleküler yapı içerisinde sterik bir etkileşim olduğunun göstergesi olup, molekülün dik konformasyona sahip olamayacağını gösterir. Molekülün, φ_1 ve φ_2 için 90.37 ve 89.89° 'ye karşılık gelen konformasyonları arasındaki geçişi sırasında bir potansiyel enerji engeliyle karşılaşacağını göstermektedir. Ayrıca minimum enerji durumu hesaplanan açı içinde bulunan bağların en kolay bu enerji değerinde kopacağını da göstermektedir. $\varphi_1(\text{C8-C4-C1-N1})$ torsiyon açısının X-ışınları kırınımından elde edilen değer -178.8° ve $\varphi_2(\text{C10-C9-C3-S1})$ için ise -171.9° 'dir. Seçilen torsiyon açıları için elde edilen optimize geometriler potansiyel enerji yüzeyi üzerinde global enerji minimumuna karşılık gelmektedir. X-ışınları ve teorik yöntemlerle elde edilen açı değerleri karşılaştırıldığında ise optimize açı değerlerinin deneysel değerlerle örtüşüğü görülmektedir.

3.4. C₁₄H₉N₅S (I) Kristalinin IR Çalışması

Pulay'ın geliştirmiş olduğu kuvvet veya gradyent metodu; çok atomlu moleküllerin kuvvet alanlarının, ab initio modeller ile hesaplanması anlamına gelir. Bu metot, alanda çok önemli bir gelişmedir. Bu metotta enerjinin koordinata göre birinci türevinin sıfır olduğu noktada molekülün denge durum geometrisi bulunur. Hartree-Fock modeli için birinci analitik türev Pulay tarafından formüle edilmiştir. Enerjinin koordinata göre ikinci türevi ise kuvvet sabitini verir. Kuvvet sabitinden ise molekülün titreşim frekansları hesaplanabilir.

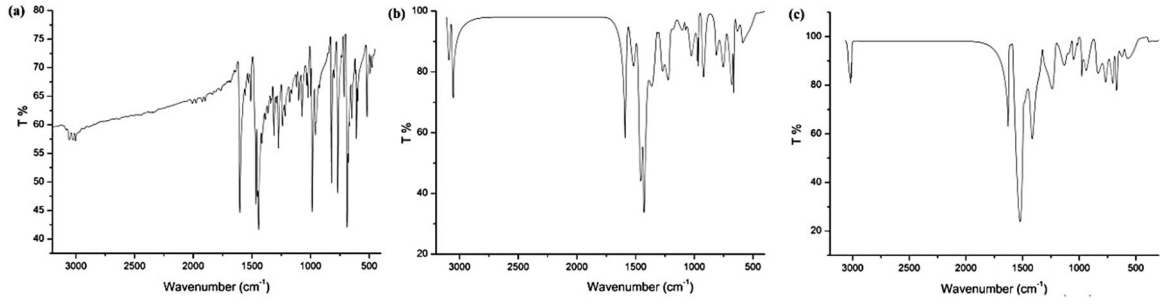
C₁₄H₉N₅S (I) bileşiğinin harmonik vibrasyonel frekansları hem HF hem de DFT (B3LYP) metodu ile 6-31G(d) temel seti kullanılarak hesaplanmıştır. Deneysel ve teorik titreşim frekansları birbirine en iyi biçimde yaklaştırmak için skala edilmiş kuantum mekanik kuvvet alanı (SQM FF) kullanıldı. Bu şekilde elde edilen skala faktörleri HF için 0.8929 ve DFT için 0.9613 olarak bulunmuştur. $4000-400 \text{ cm}^{-1}$ aralığında ölçülen IR

spektrumu Şekil 3.9.'da ve bu değerlerin teorik olarak hesaplanan IR titreşim frekans değerleri de Tablo 3.4.'de verilmiştir.

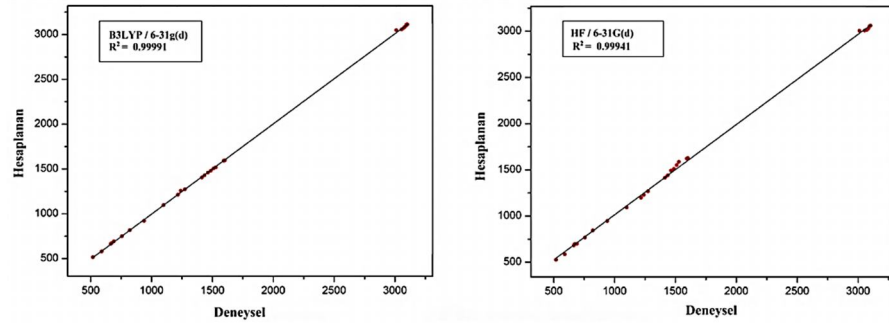
4000 – 400 cm^{-1} bölgesinde hesaplanan bandlar Ar-H, C=C, C=N, N-C-S gruplarının gerilme ve salınım titreşimlerinden ileri gelmektedir. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{S}$ (I) bileşiğin kızılötesi spektrumunda gözlemlenen çoğu band aromatik gruba ait modlardır, Bu modlardan sadece C-H ve C-C gerilme (simetrik-asimetrik) titreşimleri deneysel olarak 3102-3011 ve 1601-1510 aralığında gözlemlenmiş ve daha önce rapor edilen değerler ile karşılaştırıldığında uyum içerisinde olduğu gözlemlenmiştir. (3111-3059, 1601-1494 cm^{-1}) [79].

Triazolo-thiadiazole sisteminde C=N ve C-S-C gerilim modları deneysel olarak 1592, 665-590 cm^{-1} olarak gözlemlenmiş ve daha önce rapor edilen değerler ile karşılaştırılmıştır [1625, 687 cm^{-1}] [69]. Bu modlar HF/6-31G(d) için 1586 ve 682-586 cm^{-1} ve B3LYP/6-31G(d) seviyesi için 1518 ve 682-586 cm^{-1} olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan bu değerler daha önce rapor edilen değerler ile karşılaştırılmıştır. HF/6-31G(d) için bu değerler 1650 ve 581 cm^{-1} , B3LYP/6-31G(d) için ise 1590 ve 587 cm^{-1} olarak rapor edilmiştir. [80,81]. Gözlemlenen ve hesaplanan frekanslar arasındaki farklılıklar başlıca iki noktadan kaynaklanabilir. Birincisi, deneysel sonuçların katı fazda, teorik sonuçların ise gaz fazda alınmasıdır. İkinci olarak ise deneysel ölçümlerde moleküller arası etkileşimlerin mevcut olmasına karşın yapılan hesaplamaların tek bir molekül üzerinden yapılmasıdır.

Teorik olarak elde edilen değerlerin deneysel değerlerle ne kadar uyum içerisinde olduğunu anlamak ve kullanılan yöntemlerin kendi aralarında karşılaştırmak amacıyla, teorik ve deneysel değerler arasında korelasyon grafiği oluşturulmuştur. Şekil 3.11.'de verilen korelasyon grafikleri incelendiğinde deneysel ve teorik değerlerin büyük bir uyum içinde olduğu görülmektedir.



Şekil 3.9.(a) Bileşiğin deneysel FT-IR spektrumu (b) B3LYP/6-31G (d) seviyesinde hesaplanmış IR spektrumu c) HF/6-31G (d) seviyesinde hesaplanmış IR spektrumu



Şekil 3.10. C₁₄H₉N₅S (I) Kristalinin IR titreşimleri için deneysel ve hesaplanan değerler arasındaki korelasyon grafiği

Tablo 3.4. C₁₄H₉N₅S (I) Kristalinin titreşim modlarının işaretlenmesi

İşaretlemeler	Deneysel FT-IR (cm ⁻¹) Değerleri	Hesaplanan Değerler			
		B3LYP	I _{IR}	HF	I _{IR}
ν pridin C-H as.	3102	3112	0.01	3062	0.01
ν pyridine C-H s.	3094	3111	0.01	3056	0.01
ν benzen C-H s.	-	3107	0.02	3044	0.02
ν benzen C-H s.	3086	3093	0.09	3033	0.07
ν benzen C-H as.	3078	3083	0.07	3023	0.07
ν benzen C-H as.	3070	3073	0.01	3014	0.11
ν benzen C-H as.	-	3066	0.03	3013	0.02
ν pridin C-H s.	3054	3057	0.16	3008	0.12
ν pridin C-H as.	3011	3050	0.14	3006	0.00
α benzen C=C	1601	1596	0.22	1627	0.34
α pyridin C=C	1593	1592	0.42	1622	0.01
γ benzen C=C	-	1576	0.00	1612	0.02
ν pridin N-C + γ C-H	-	1550	0.03	1587	0.01
ν N=C	1592	1518	0.10	1586	0.02
γ C-H + ν C-C	1510	1506	0.07	1551	0.42
ν N-C + γ C-H	1487	1481	0.02	1512	1.00
ν N=C + γ C-H	1463	1459	0.61	1492	0.10
ν N-C + γ C-H	1436	1430	1.00	1440	0.06
ν N-C + α C-C	1414	1405	0.05	1416	0.35
γ C-H	-	1321	0.02	1347	0.08
ν N-C	1274	1273	0.12	1268	0.07
ν N-C + ν C-C + γ C-H	1240	1258	0.08	1229	0.14
ν N-N + ν C-C + γ C-H	1217	1213	0.13	1198	0.01
α pridin C-H	-	1208	0.01	1168	0.02
α benzen C-H	-	1173	0.04	1128	0.07
ν N-N + ν C-C	1099	1097	0.04	1093	0.04
α benzen C-H	-	1077	0.4	1062	0.01
ν N-N + γ C-H	-	1029	0.08	1049	0.05
ν N-C-S	939	922	0.17	947	0.05
ω pridin C-H	821	818	0.10	845	0.10
ω benzen C-H	756	750	0.14	768	0.13
ν hetero-halka N-C-S	690	693	0.09	700	0.12
ω benzen C-H	672	673	0.15	698	0.06
ν C-S-C	665	665	0.20	682	0.05
ν C-S-C	590	580	0.04	586	0.05
ω pridin C-H	518	516	0.03	526	0.03

ν, gerilme; α, makaslanma; γ, sallanma; ω, dalgalanma; s, simetrik; as, asimetric

3.5. C₁₄H₉N₅S (I) Kristalinin NMR Çalışması

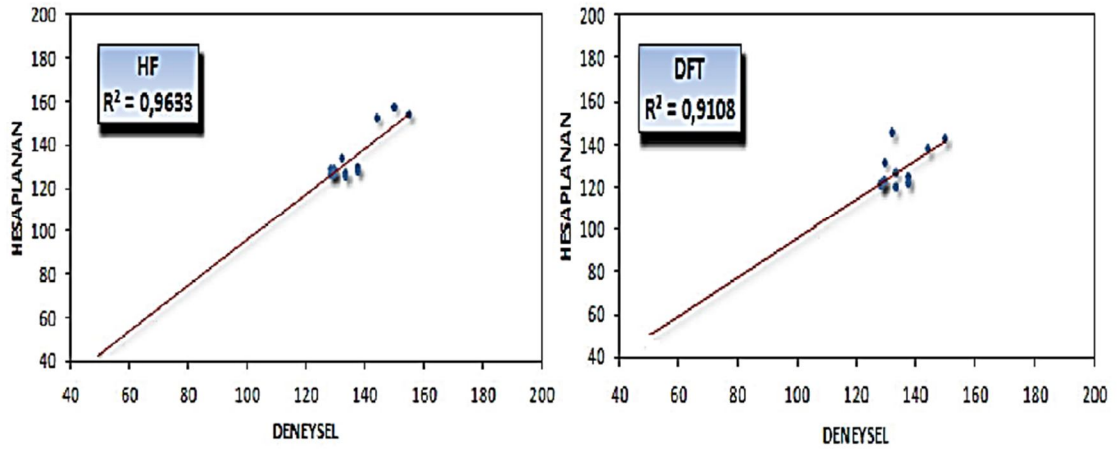
Hesaplamalar 6-31G(d) temel seti ve GIAO (gauge including atomic orbital) yaklaşımıyla DFT/B3LYP ve HF metodu kullanılarak yapılmıştır. Molekül için teorik olarak hesaplanan NMR kimyasal kaymaları, TMS referans alınarak yapılmıştır. Teorik olarak elde edilen kimyasal kaymalar, aynı temel sette DFT ve HF metotları ile tetrametilsilan (TMS) molekülü için hesaplanan ¹H ve ¹³C kimyasal kayma değerlerinden çıkartılarak verilmiştir. C₁₄H₉N₅S molekülü için deneysel ve optimize yapı kullanılarak teorik olarak elde edilen ¹H- ve ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri Tablo 3.5.'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

¹H kimyasal kayma değerleri (TMS' referans alınarak) HF seviyesi ile 9.25–8.01 ppm ve DFT/B3LY seviyesi ile 8.80–7.59 ppm aralığında hesaplanmıştır. Bununla birlikte deneysel sonuçlar 8.82–7.62 ppm aralığında gözlemlenmiştir. ¹³C kimyasal kayma değerleri 120.60-168.36 ppm aralığında deneysel olarak saptanmıştır. Karbonlara ait kimyasal kayma değerleri HF/6-31G(d) seviyesinde 118.08-170.40 olarak DFT/B3LYP/6-31G(d) seviyesinde ise 114.3-160.0 olarak hesaplanmış ve bu sonuçlar Tablo 3.5'te verilmiştir. Korelasyon grafiği ise Şekil 3.7.'de verilmiştir.

Tablo 3.5 den de görülebileceği gibi C₁₄H₉N₅S bileşiğinin hesaplanan kimyasal kayma değerleri deneysel olarak saptanan kimyasal kayma değerleri ile uyum içindedir. HF ve DFT metotları ile hesaplanan kimyasal kayma değerleri deneysel sonuçlar ile karşılaştırıldıklarında HF yöntemi ile bulunan değerlerin deneysel sonuçlara DFT yöntemine göre daha yakın olduğu görülmektedir.

Tablo 3.5. C₁₄H₉N₅S (I) Kristalinin deneysel ve hesaplanan NMR spektrum değerleri

Atom	Deneysel değerler (ppm) (DMSO-d ₆)	Hesaplanan Kimyasal Kayma Değerleri (ppm)	
		HF	B3LYP
C1	133.87	144.38	140.38
C2	151.48	154.71	154.40
C3	168.36	170.40	160.00
C4	133.07	136.42	127.83
C5	120.60	118.05	114.57
C6	144.39	149.42	144.27
C7	144.39	150.05	144.86
C8	120.60	118.08	114.3
C9	129.50	126.02	123.48
C10	128.09	128.22	121.15
C11	130.49	127.26	123.48
C12	133.07	134.22	128.11
C13	130.49	127.14	123.79
C14	128.09	129.29	123.20
2H (o-Ar-CH)	8.07	8.18 ve 8.79	7.68 ve 8.37
3H (m,p-Ar-CH)	7.62 - 7.69	8.01, 8.04 ve 8.21	7.59, 7.62 ve 7.66
2H (pridin C-CH)	8.24	8.66 ve 8.73	8.24 ve 8.32
2H (pridin N-CH)	8.82	9.21 ve 9.25	8.76 ve 8.80



Şekil 3.11. C₁₄H₉N₅S (I) Kristalinin deneysel ve hesaplanan NMR değerleri arasındaki korelasyon grafiği

3.6. C₁₄H₉N₅S (I) Kristalinin Yük Dağılımı

Mulliken atomik yük dağılımı, moleküler sistemdeki kuantum kimyasal hesapların uygulama alanı içerisinde önemli bir role sahiptir. Moleküler sistemdeki dipol moment, kutuplanabilirlik, elektronik yapı gibi birçok özellik atomik yük dağılımı ile ilişkilidir. Yine atomik yük dağılımına bakılarak yük transferi sırasında molekülün donör ve akseptör kısımları tahmin edilebilir.

Moleküle ait Mulliken yük dağılımları DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemi kullanılarak gaz fazında hesaplandı ve Tablo 3.6.'da verildi. Atomik yük dağılımına olan çözücü etkisinin incelenmesi için DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemi ve PCM metodu kullanılarak molekülün, farklı dielektrik sabitlerine sahip olan kloroform, etanol ve su içerisindeki atomik yük dağılımı da hesaplanmış ve Tablo 3.6.'da verilmiştir.

Çizelgede verilen yük dağılımları incelendiğinde gaz fazından negatif yüklerin triazol halkası üzerindeki elektronegatif N1, N2 ve N3 atomları ile pridin grubundaki N5 atomu üzerinde toplandığı görülmektedir. Çözücü ortamında ise en fazla negatif yük N1, N3 ve N5 atomları üzerindedir. Çözücünün polaritesinin artmasıyla N1, N2,N4 ve N5 atomları üzerindeki yük miktarı artmış ancak N3 atomu üzerindeki negatif yük miktarı ise azalmıştır. Atomlar arasındaki yük dağılımının farklılık göstermesi molekülün kutuplanmasına yol açmaktadır.

Bu sonuçlar doğrultusunda bu atomların eşlenmemiş elektron çifti içerdiği ve reaksiyon mekanizmasının bu atomlar üzerinden işleyebileceği düşünülebilir. Farklı çözücülerdeki atomik yük dağılımı, molekülün farklı metallere oluşturacağı komplekslerdeki geometrilerin anlaşılması açısından bir fikir verebilir.

Tablo 3.6. Gaz ve çözelti halinde bileşikteki Mulliken atomik yük değişimleri

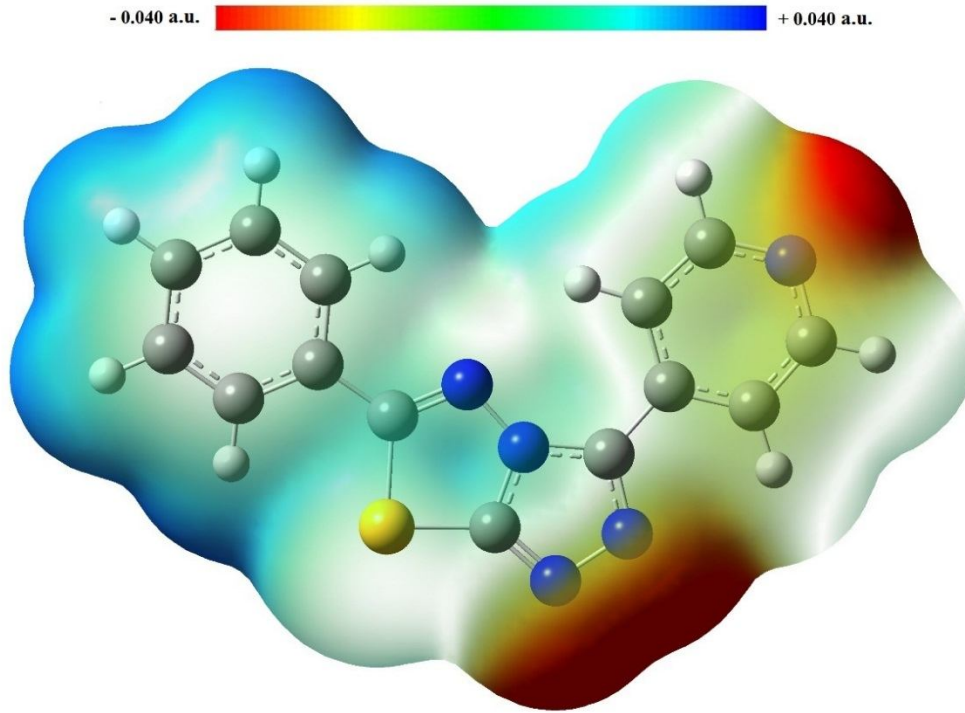
Atom	Gaz fazı	Çözücü fazı B3LYP/6-31G(d)		
	B3LYP/6-31G(d)	Kloroform ($\epsilon = 4.71$)	Etanol ($\epsilon = 24.85$)	Su ($\epsilon = 78.36$)
C1	0.47747	0.47500	0.47384	0.47360
C2	0.30176	0.30075	0.30025	0.30015
C3	0.06154	0.06258	0.06288	0.06292
C4	0.15638	0.15617	0.15606	0.15604
C5	-0.17647	-0.17717	-0.17742	-0.17746
C6	0.03303	0.03209	-0.03172	0.03165
C7	0.03687	0.03529	0.03455	0.03440
C8	-0.20185	-0.20060	-0.19999	-0.19987
C9	0.13365	0.13322	0.13312	0.13310
C10	-0.14749	-0.14736	-0.14728	-0.14726
C11	-0.13337	-0.13284	-0.13257	-0.13251
C12	-0.11595	-0.11362	-0.11245	-0.11221
C13	-0.13588	-0.13536	-0.13505	-0.13499
C14	-0.18967	-0.19039	-0.19071	-0.19077
S1	0.29156	0.30014	0.30433	0.30517
N1	-0.36506	-0.37576	-0.38055	-0.38149
N2	-0.35319	-0.36032	-0.36375	-0.36435
N3	-0.36648	-0.36482	-0.36399	-0.36383
N4	-0.30176	-0.30624	-0.30837	-0.30879
N5	-0.40665	-0.41285	-0.41579	-0.41638

3.7. C₁₄H₉N₅S (I) Kristalinin Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Analizi

Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) elektron yoğunluğu ile alakalıdır ve elektrofilik saldırı, nükleofilik reaksiyonlar ve hidrojen bağ etkileşimleri için çok yararlı bir tanımlayıcıdır. Elektrostatik Potansiyel $V(r)$ bir molekülün diğer bir molekül tarafından tanınmasına dayalı olan ilaç-reseptör ve enzim-enzim gibi reaksiyona giren madde etkileşimlerinde süreçlerin analizi için çok uygun bir parametrelerdir. Çünkü iki tür birbirini ilk defa kendi potansiyelleri vasıtasıyla görürler. Molekülün DFT/B3LYP/6-31G(d) temel setinde optimize edilmiş molekül geometrisi için MEP yüzey haritası Şekil 3.12' de verilmiştir.

MEP' in negatif bölgeleri (kırmızı) elektrofilik reaksiyonlarla ilgiliyken, MEP' in pozitif (mavi ve yeşil) bölgeleri nükleofilik reaksiyon bölgeleriyle ilgilidir. Şekil 3.12.'den görüleceği gibi molekül üzerinde iki tane elektrofilik reaksiyon bölgesi mevcuttur. Bu

bölgeler triazol halkası üzerindeki N1, N2 atomları ve pridin halkası üzerindeki N5 atomu üzerine yerleşmiştir. N1 ve N2 atomlarının bulunduğu bölge N5 atomunun bulunduğu bölgeden daha negatiftir. N1 atomuna ait $V(r)$ değeri - 0,040 a.u iken N5 atomuna ait $V(r)$ değeri -0,035 a.u dur. Nükleofilik reaksiyonlar tanımlayan maksimum pozitif bölgeler fenil halkası üzerindeki hidrojen atomları üzerinde yoğunlaşmış ve en büyük değeri 0,040 a.u.’dur. MEP haritasındaki bu sonuçlara göre, negatif potansiyel bölgesi elektro negatif atomlar üzerindeyken pozitif potansiyel bölgesi, hidrojen ve hidrojen atomlarının etrafındadır. Bu yerler bileşiğin kovalent olmayan etkileşimlere sahip olabileceği bölgeler hakkında bilgi verir. MEP ayrıca molekül içi ve moleküller arası etkileşimler ile tanımlanan bölgeler için oldukça tatmin edici sonuçlar verir [82].

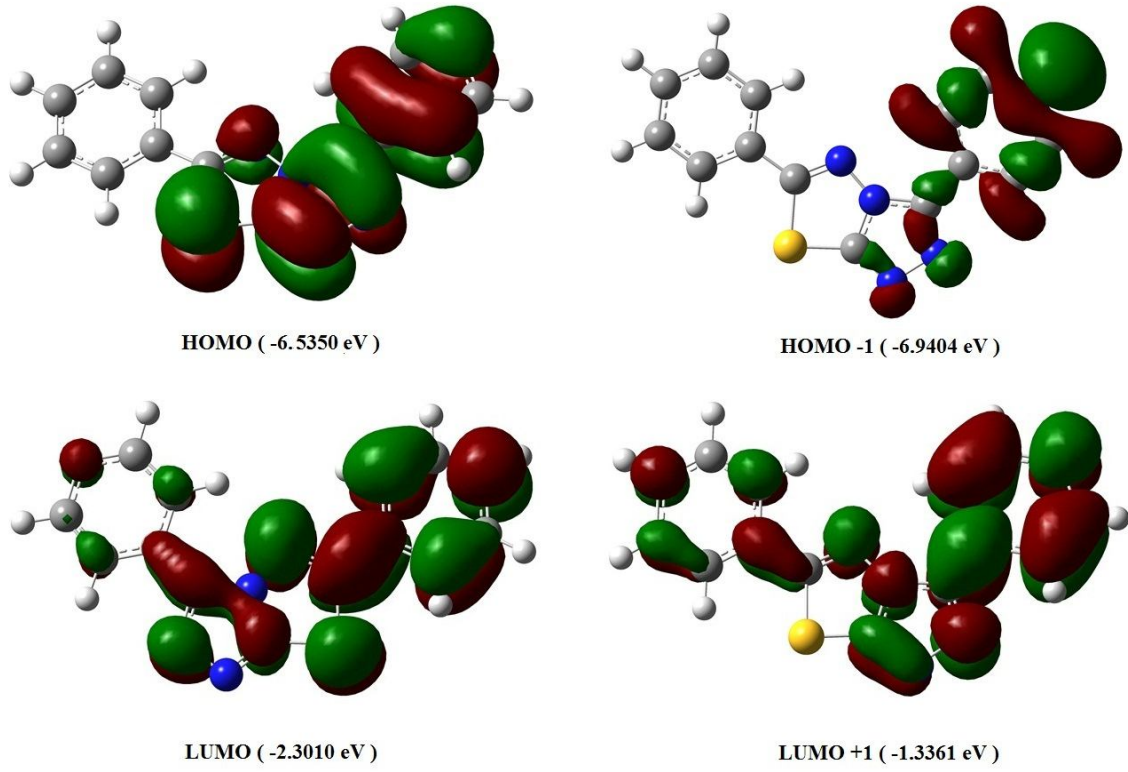


Şekil 3.12 $C_{14}H_9N_5S$ (I) Kristaline ait MEP haritası

3.8. C₁₄H₉N₅S (I) Kristalinin frontier molekül orbital (FMO) analizi

Frontier Molekül Orbitaller (FMO), moleküler reaktivite ve molekülün ışığı absorbe yeteneğini belirlemede önemlidir. Ayrıca optik ve elektriksel özellikler için de önemli yere sahiptir [83]. En yüksek dolu molekül orbital (HOMO) ve en düşük boş molekül orbital (LUMO), kimyasal reaksiyona katılan temel orbitallerdir. HOMO enerjisi elektron verme, LUMO enerjisi elektron kabul etme ve HOMO, LUMO arasındaki fark ise moleküler kimyasal kararlılığı tanımlar [84]. Bununla beraber HOMO enerjisi doğrudan iyonlaşma potansiyeli ile ilgilidir ve molekülün elektron verme yeteneğini temsil eder. LUMO enerjisi ise doğrudan elektron ilgisi ile ilgilidir ve molekülün elektron alma yeteneğini temsil eder.

Molekülün DFT/B3LYP/6-31G(d) setinde hesaplanmış HOMO-1, HOMO, LUMO ve LUMO+1 orbitalleri Şek. 3.13' de verilmiştir. Şekilden anlaşıldığı üzere HOMO ve HOMO-1 orbitalleri triazol halkası ve pridin halkası üzerine yerleşmiştir. LUMO ve LUMO+1 orbitali ise fenil ve tiyadiazol halkası üzerine yerleşmiştir. HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkı 4,2339 eV' tur Bu büyük enerji aralığı, molekülün çok kararlı bir yapıda olduğunu gösterir. Elektron geçişlerinin enerjisi $n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ elektron geçişi aralığına uygun düşmektedir. Molekülün HOMO-LUMO şekli ve enerji değerleri Şekil 3.13.'da verilmiştir. Görüldüğü gibi molekül elektron vererek reaksiyona girecek orbitaller triazol ve pridin halkası üzerinde, elektron alarak reaksiyona girecek orbitaller ise tiyadiazol ve fenil halkası üzerinde lokalleşmiştir.

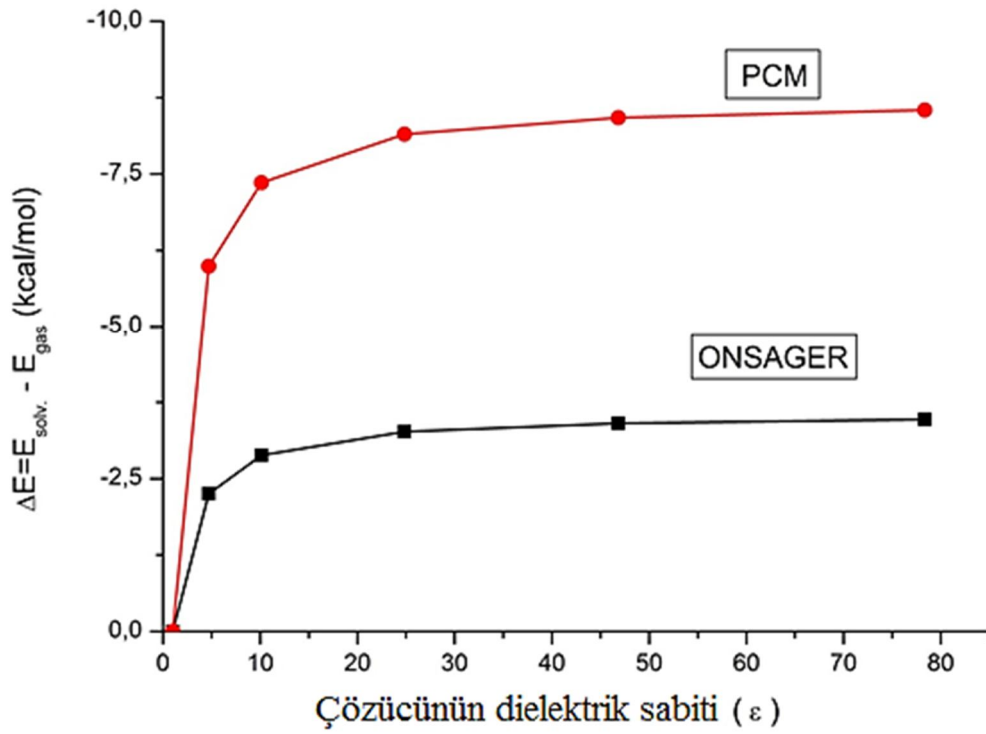


Şekil 3.13. $C_{14}H_9N_5S$ (I) Kristalinin HOMO, HOMO-1, LUMO ve LUMO+1 orbitalleri

3.9. $C_{14}H_9N_5S$ (I) Kristalinin Enerji Ve Dipol Moment Analizi

Van der Waals tipi dipol–dipol kuvvetleri içeren intermoleküler etkileşimleri incelemek için kullanılan ve moleküldeki çeşitli atomlar üzerinde homojen olmayan dağılımlardan kaynaklanan bir molekülün, elektronik özellikleri için “dipol moment”, önemli bir araçtır. Yani büyük dipol momentte, daha güçlü intermoleküler etkileşim olacaktır. Bileşiğin enerji ve dipol moment davranışını değerlendirmek için, dimetilsülfoksit, etanol, 1,2-dikloreten, su ve kloroform çözücüleri içinde enerji hesapları yapıldı ($\epsilon = 78.36$, H_2O ; $\epsilon = 46.83$, DMSO; $\epsilon = 24.85$, C_2H_5OH ; $\epsilon = 10.13$, CH_2ClCH_2Cl ; $\epsilon = 4.71$, $CHCl_3$). Bunun için B3LYP/6-31G(d) seti kullanılarak PCM ve ONSAGER çözücü modeli kullanıldı. Elde edilen sonuçlar Şekil 3.14.’da verilmiştir. Şekilden de anlaşılacağı gibi PCM ve ONSAGER modeli kullanılarak hesaplanan bileşiğin toplam enerjisi, çözücünün polaritesi

ile azalmış yani çözücü için gaz fazdan sıvı faza gidildikçe molekülün kararlılığı artmıştır. İlave olarak, PCM modelinin Onsager metoduna göre daha stabil olduğu görülmüştür. Çözücünün polaritesi molekül içindeki yük delokalizasyonunu artırır ki bu da dipol momentlerinin artmasına sebep olur. Güçlü çözücü kutuplanabilirliği büyük bir taban durum dipol momentini etkisine sebep olur [85,86].



Şekil 3.14. Gaz ve çözücü ortamında PCM ve Onsager metoduyla B3LYP/6-31G(d) teori seviyesinde hesaplanan enerji farkları

3.10. C₁₄H₉N₅S (I) Kristaline Ait Termodinamik Parametrelerinin Saptanması

Molekülün termodinamik parametreleri, 6-31G(d) temel seti HF ve B3LYP metotları kullanılarak hesaplanmış ve Tablo 3.7.'de listelenmiştir. Ayrıca, molekülün oda

sıcaklığında toplam enerjileri ve entropi değişimleri de çizelgede verilmiştir. Sıfır nokta titreşim enerjisi (ZPTE) ve entropi [Svib(T)] verileri skala etmeyi gerektirir [87]. 1,2,3- ve 1,2,4- Triazol içeren bazı bileşiklerin önceki çalışmalarında ZPTE ve dipol moment değerleri sırasıyla ~140, 0-476,0 kJ mol⁻¹ ve ~3,0 - 8,0 D olarak bulunmuştur [88,89]. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde edilen sonuçları desteklemektedir. Bu yüzden, molekül için ZPTE, entropi, dipol moment ve enerjinin sonuçları 1,2,4-triazol grubunu içeren bazı moleküller için kullanılabilir.

Tablo 4.7. Molekülün hesaplanmış enerjileri (a.u.), sıfır nokta titreşim enerjileri (kcal.mol⁻¹), entropileri (kcal.mol⁻¹.K⁻¹) ve dipol momentleri

Parametreler	HF	B3LYP 6-31G(d)
Dipol moment (D)	7.3684	7.1985
Sıfır nokta titreşim enerjisi (kcal mol ⁻¹)	143.044	132.404
Toplam enerji (a.u.)	-1205.0931	-1210.80394
Dönme sabitleri	0.61352 0.18179 0.14139	0.60769 0.17944 0.13868
Entropi (cal mol ⁻¹ K ⁻¹)		
Dönme	34.277	34.318
Ötelenme	42.777	42.777
Titreşim	46.293	50.605
Toplam	123.347	127.701

3.11. C₁₄H₉N₅S (I) Kristalinin Antimikrobiyal Aktiviteleri

C₁₄H₉N₅S (I) Kristalinin antimikrobiyal Minimum İnhibisyon Konsantrasyon değerleri aşağıda Tablo 3.8' de gösterilmiştir.

Tablo 3.8. C₁₄H₉N₅S bileşiğinin antimikrobiyal aktivitesini gösteren minimum inhibisyon konsantrasyon değerleri

Test Bileşikleri	Gram (-) bakteri						Gram (+) bakteri
	<i>Sd</i>	<i>Ps</i>	<i>Pv</i>	<i>E.coli</i>	<i>Serratia</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Sa</i>
C ₁₄ H ₉ N ₅ S	N	62.5	N	62.5	N	N	N
Cephalexin	7.8	125	125	15.6	125	7.8	7.8
Cephadrine	15.6	125	125	15.6	125	15.6	7.8

Sa - *Staphylococcus aureus*, *Ps* - *Pseudomonas aeruginosa*, *E. Coli* - *Escherichia coli*, *Sd* - *Shigella dysenteriae*, *Pv* - *Proteus vulgaris*.

Cephalexin ve *Cephadrine* standart antibiyotiklerdir.

N. Tespit edilemedi

3.12. C₁₄H₉N₅S (I) Kristalinin Antioksidan Aktivitesi

C₁₄H₉N₅S (I) molekülünün *in vitro* DPPH radikali yok etme aktivitesi Tablo 3.9'da verilmiştir.

Tablo 3.9. C₁₄H₉N₅S bileşiğinin DPPH radikali yok etme aktivitesini gösteren tablo

Test Bileşikleri	DPPH yok etme aktivitesi (%)				
	62.5 µM	125 µM	187.5 µM	250 µM	312.5 µM
C ₁₄ H ₉ N ₅ S	40.7 ± 0.4	55.6 ± 0.1	66.8 ± 0.3	75.1 ± 0.1	88.4 ± 0.1
Askorbik asit ^a	55.0 ± 0.2	65.0 ± 0.2	75.0 ± 0.2	85.0 ± 0.2	95.0 ± 0.2

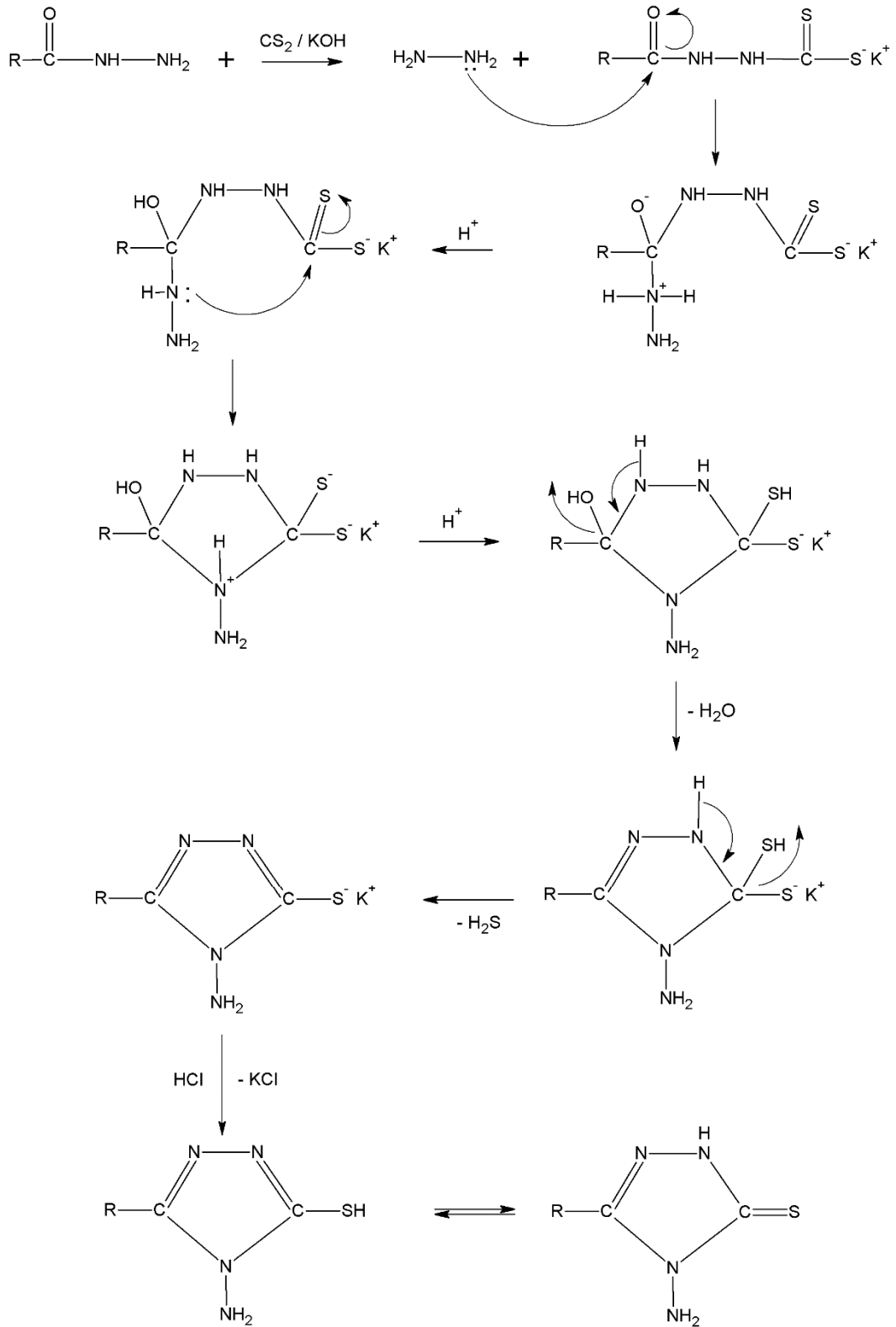
^a Askorbik asit, standart olarak kullanılmıştır.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

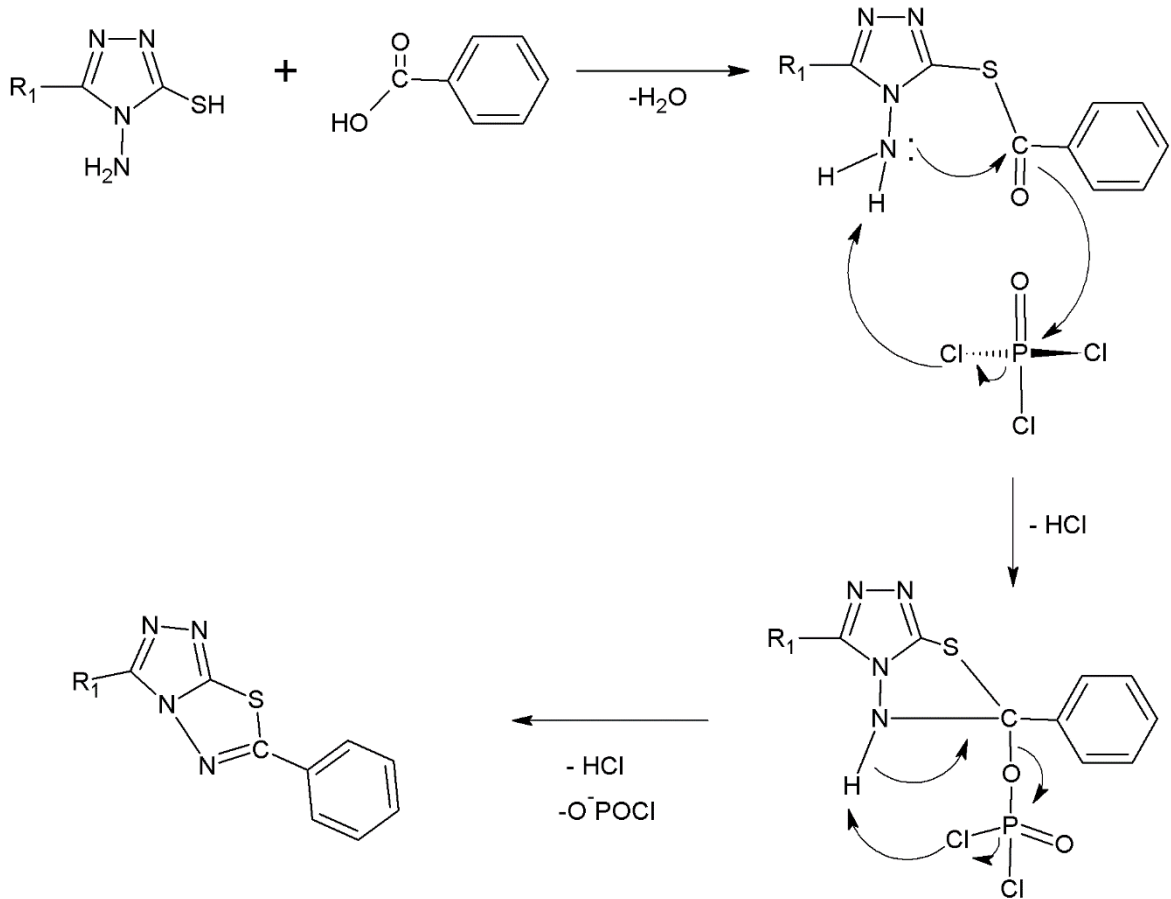
4.1. Sentezlenen C₁₄H₉N₅S (I) Molekülünün Analizi

Çalışmada ilk olarak izonikotonikhidrazit oda sıcaklığında, bazik ortamda alkol içerisinde karbon disülfür ile etkileştirilerek ditiyokarbazat tuzu elde edilmiştir. Daha sonra oluşan tuz hidrazinle reaksiyona sokularak 4-amino-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon sentezlenmiştir. 5-aril-4-amino-1,2,4-triazol türevlerinin reaksiyon oluşum mekanizması Şekil.4.1.' de verilmiştir.

4-amino-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiği POCl₃ benzoik asit ile reaksiyona sokularak 6-Fenil-3-(4-piridil)-1,2,4-triazol-[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiği sentezlenmiştir. 1,2,4-triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin reaksiyon oluşum mekanizması Şekil.4.2.' de verilmiştir.



Şekil 4.1 5-aryl-4-amino-1,2,4-triazol türevlerinin oluşum mekanizması



Şekil 4.2 1,2,4-triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin oluşum mekanizması

4.2. FT-IR Analizi

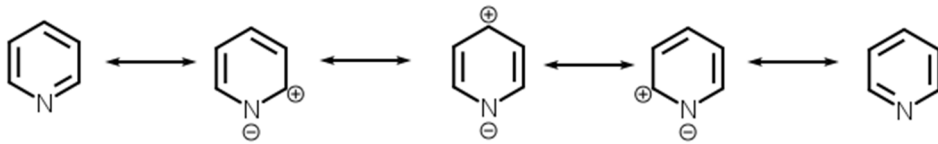
C₁₄H₉N₅S (I) molekülünün deneysel değerleri ve DFT/B3LYP/6-31G(d) ve HF/6-31G(d) baz seti kullanarak hesaplanan IR spektrum sonuçlarından bazı karakteristik piklere ait titreşim türlerinin hem literatür değerleri ile hem de kendi aralarında uyumlu olduğu gözlemlendi. Elde edilen 6-Fenil-3-(4-piridil)-1,2,4-triazol-[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiğinde IR spektrumlarında 1,2,4-triazol bileşiklerinden gelen 2650-2550 cm⁻¹ arasında gözlenen S-H bandı kaybolduğu gözlenmiştir. Ayrıca 1,2,4-triazol bileşiğine bağlı amino -NH₂ grubundan gelen ve 3460-3435 cm⁻¹ arasındaki -N-H bandının kaybolduğu gözlenmiştir. Sentezlenen C₁₄H₉N₅S (I) molekülünün IR spektrumunda 1,3,4-tiyadiazol halkasındaki C-

S–C grubuna ait 601-605 cm⁻¹ aralığında C–S bandı gözlemlenmiştir. İzonikotonikhidrazit molekülünde C=O gerilimine ait pikler varken, reaksiyon sonucunda oluşan C₁₄H₉N₅S (I) molekülünde bu bantlar kaybolmakta ve bunların yerine 1601 cm⁻¹ de C=N gerilim pikleri görülmektedir. Ayrıca sentezlenen C₁₀H₁₁N₃OS (I) bileşiğinde; 3102-3011 cm⁻¹ aralığında aromatik pikler gözlenmiştir.

4.3. NMR Analizi

Sentezlenen C₁₄H₉N₅S (I) molekülünün ¹H- ve ¹³C-NMR deneysel kimyasal kayma değerleri belirlenmiş ve teorik hesaplama sonucu elde edilen değerlerle uyumlu olduğu gözlenmiştir. Triazol halkasına ait ve elektronegatif atomlara komşu olan C atomlarının ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri incelendiğinde bu atomlar üzerindeki elektron yoğunluğunun azalması nedeniyle düşük alanda rezonansa geçerek, kimyasal kayma değerlerinin büyük olduğu görülmüştür.

Pridin halkasının rezonansla halkadan elektron çekmesi (Şekil 4.3.) sonucu *orto* ve *meta* konumundaki hidrojenlerin benzen halkasına göre daha yüksek alanda rezonans olmasına sebep olmuştur. *Orto* konumundaki hidrojenler 8.82 ppm de dublet şeklinde rezonans olurken *meta* konumundaki hidrojenler 8.24 ppm de dubletin dubleti şeklinde rezonans olduğu görülmüştür.



Şekil 4.3. Pridinin rezonans sınır formülü

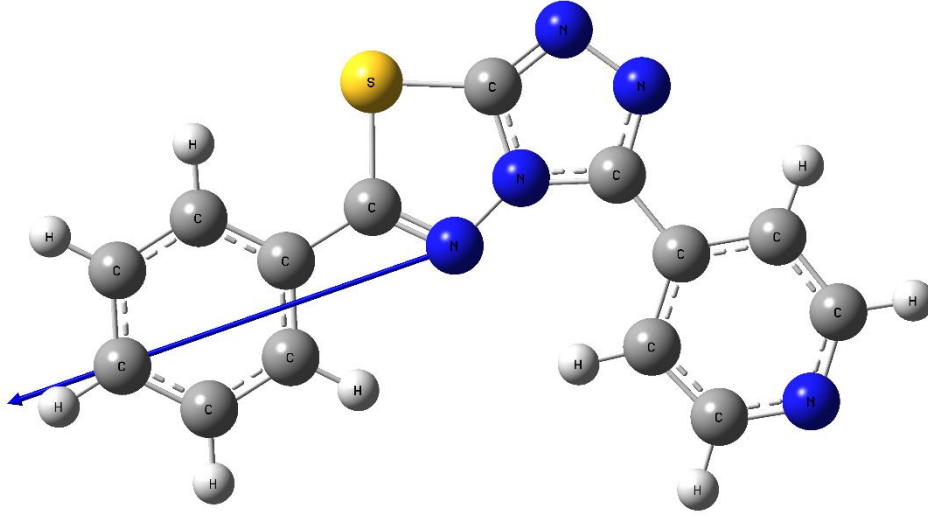
¹H-NMR kimyasal kayma değerleri karşılaştırıldığında, elektronegatif bir atom olan azota yakın H atomlarına ait kimyasal kayma piklerinin büyük olduğu görülmüştür. Kristallerin deneysel olarak gözlenen NMR spektrumları, DFT ve HF yöntemleri

kullanılarak belirlenen NMR spektrumları ile kıyaslandığında deneysel ve teorik veriler arasında yeterli bir uyum olduğu gözlenmiştir.

4.4. Mulliken Yük Analizi, Moleküler Elektrostatik Potansiyel ve Dipol Moment Çalışmaları

Moleküler elektrostatik potansiyel haritalarında, kırmızı bölgeler elektrostatik potansiyel enerjinin en negatif değer aldığı ve molekülün tamamı üzerinden çekirdeğe göre elektron yoğunluğunun fazla olduğu bölgeleri temsil etmektedir. Mavi bölgeler ise elektrostatik potansiyel enerjinin en pozitif değer aldığı ve kısmi pozitif yüklerin bulunduğu bölgeleri temsil etmektedir. MEP yüzey haritası, negatif potansiyele sahip yerlerin elektronegatif atomlar üzerinde, pozitif potansiyele sahip yerlerin ise hidrojen ve hidrojen atomlarının etrafında olduğunu göstermiştir. Bu yerler, bileşiğin kovalent olmayan etkileşimlere sahip olabileceği bölgeler hakkında bilgi verir. Molekülün toplam enerjisi çözücünün polaritesi arttıkça azalmıştır. Yani, molekülün kararlılığı, gaz fazından çözücü faza doğru gidildikçe artmaktadır.

Molekülle ait dipol moment 6.7867 Debye olarak hesaplanmıştır. Molekülde elektron çekme gücü yüksek olan azot, oksijen ve kükürt atomlarının varlığı molekülde yük yoğunluğunun büyük ölçüde kutuplanmasına yol açmaktadır. Moleküle ait dipol moment vektörünün yönü Şekil 4.4. de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. $C_{14}H_9N_5S$ (I) molekülünde dipol moment vektörünün yönü

Molekülün HOMO ve LUMO orbitalleri arasındaki büyük enerji değeri, molekül kararlılığı hakkında önemli bilgiler vermektedir. Moleküle ait HOMO ve LUMO sınır orbitalleri arasındaki enerji farkı 4.2339 eV olarak hesaplanmıştır. Bu büyük enerji aralığı, molekülün çok kararlı bir yapıda olduğunu gösterir.

4.5. Antifungal ve Antibakteriyel Aktivite

Heteroatom içeren beş üyeli, halkalı bileşikler farmakolojik özelliklerinin ve etki mekanizmalarının kimyasal temellerinin incelenmesi, birçok ilaç araştırmalarının ilk aşamaları için çok önemlidir [90]. Tiyazol, triazol ve tiyadiazol türevleri bu sınıftaki bileşikler olup, sahip oldukları birçok biyolojik ve farmakolojik aktivitelerinden dolayı geniş bir şekilde araştırılmaktadır.

$C_{14}H_9N_5S$ (I) molekülünün özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve *E. coli*. bakterisine karşı etkili olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak sentezlemiş olduğumuz molekül gerekli modifikasyonlar ve türetme işlemleri ile daha etkili ve seçici antimikrobiyal ilaçların geliştirilmesinde bir öncül olarak kullanılabilir.

4.6. Antioksidan Aktivite

DPPH radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) doğal olmayan kararlı bir radikal olup antioksidan aktivite tayinlerinde standart olarak kullanılmaktadır. Deney, belli derişimde hazırlanan antioksidan çözeltilisinin, içinde belirli miktarda DPPH bulunan çözeltili ile karıştırılması ve DPPH radikalinden elektron transferinin inhibisyonunun ölçülmesi ile gerçekleştirilir.

Tablo 3.9 incelendiğinde $C_{14}H_9N_5S$ molekülünün 40.7% ve 88.4% konsantrasyon aralığında antioksidan aktivite gösterdiği görülmüştür. Aynı şekilde numune içerisindeki örnek konsantrasyonun artmasıyla bu aktivitenin de arttığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- [1] Bladin, J.A., Ber., 18, 1544 (1885).
- [2] Andreocci, A., Ber., 22 737 (1889).
- [3] Potts, K., T., Chem. Rews., 60, 87 (1960).
- [4] Temple, C., Montgomery, J.A.: "The Chemist of Heterocyclic Compounds, Triazoles-1,2,4-" John Wiley and Sons, New York (1981).
- [5] Briggs, P.R.; Parker, W.L. and Shannon, T.W. Chem. Comm., (1968), 727.
- [6] Temple, C.; The Chemistry of Heterocyclic Compounds; v.37 Triazoles 1,2,4, John Wiley and Sons Inc., New York (1981).
- [7] Fessenden and Fessenden (1992). Heterocyclic Chem., 17, 1993 (1980).
- [8] İkizler, A., (1996), Heterohalkalı Bileşikler, K.A.T.Ü. Fen Fakültesi Yayınları No:38, 236-241, Trabzon
- [9] Inaba, M., Mizuno, Y., Ozaki, M., Horii, T., [9091,062] (1988) (C.A. 113:97612p).
- [10] Karyotikis, N.C., Anaissie, E.J., Hachem, R., Digmai, M.C., Samonis, G., J. Infect. Dis., 168, 131 (1993)
- [11] El-Dawy, M.A.; mohsen, A., Omar, M.E., Ismail, M.A., Hazza, A.A.B., J. Pharm-Sci-72, 45 (1983).
- [12] Hayashi, M., Yamauchi, K., Kinoshita, M.: Esters of Phosphorus Oxy Acids as Alkylating Agents. IV. N-Alkylation of Imidazole and Its Analogs with Alkyl Esters of Phosphonic and Phosphinic Acids; Bull. Chem. Soc. Jpn. 49(1), 283 (1976).
- [13] Temple, C.; The Chemistry of Heterocyclic Compounds; v.37 Triazoles 1,2,4, John Wiley and Sons Inc., New York (1981).
- [14] Kane, J.M.; Baron, B.M., Dudley, M.W., Sorensen, S.M., Staeger, M.A., Miller, F.P.; 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-ones as Anticonvulsant Agents; İbid. 33, 2772 (1990).
- [15] Roblin, R.O., Clapp, J.M.; The Preparation of Heterocyclic Sulfonamides; j. Amec. Chem. Soc. 72, 4890 (1950).
- [16] Mir, I., Sıdıqui, M.T., Comrie, A.: Antituberculosis Agents I. A-[5-(2-Furyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetohydrazide and Related Compounds; Tetrahedron 26 (22), 5235 (1970).
- [17] Lagorce, J.F., Moulard, T., Raby, C.: Synthesis and Inhibitory Effect of 1,2,4-Triazole Derivatives on Platelet Aggregation; Arzneim, Forsch/Drug Res. 42 (1), 314 (1992).
- [18] Hakaan, E. (1989) Syn. And Antihypertensive of 5-subst. 4-amino-3-hydrazino-4H-1,2,4-triazoles Acta Pharm. Nordica 2 (1) 67-74
- [19] Cavallito, C.J., Gray, A.P.: Antiinflammatory s-Triazolo[3,4-a] isoquinolines; U.S. 2, 135, 297 (Cl. A 61k, C 07d), 19 Jan 1973, Ref: C. A. 79, 96989; (1973).
- [20] Prasad, A.R., Ramalingam, T., Rao, A.B., Diwan, P.V., Sattur, P.B.: Synthesis and Biological Evaluation of 3-Aryloxyalkyl-6-Aryl-7H-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines; Eur. J. Med. Chem. 24, 199 (1989)
- [21] Gates, Stuart, P.: Preparation of Thiazolo[3,2-b][1,2,4]-triazolo-2-sulfonamides as Herbicides; Eur. Pat. 244, 098 (Cl. CO7D513/04), 4 Nov. 1987, Ref: C.A. 108, 75405t; (1988).
- [22] Meguro, K., Kuwada, Y.: s-Triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepines or their 5-N-oxides useful as Sedatives, Analgesics, Muscle Relaxants, Hypnotics and Tranquilizers; Japan. 7427, 880 (Cl. C 07d, A61k), 22 Jul 1974. Ref: C.A.83, 28290g (1975).

- [23] Dittrich, B.; Michel, H.J.; Schulze, F.; Lang, S.; Wozniak, h.; Dittrich, G.; Klepel, M., "1,2,4-triazoles for sucker control in Tobacco." (C1.A01N43/653), 29 Nov., (1989), Appl. 317,696,08 Jul. (1988); 4pp.
- [24] Lunazzi, L., Paris, F., Macciantelli, D., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2,1025 (1984).
- [25] Atkinson, M.R. ve Poyla, J.B., N-Substitution of some 1,2,4-Triazoles, J. Chem. Soc., 12 (1954) 141-145.
- [26] Ayşe Demirdağ. "The Chemist of Heterocyclic Compounds, Triazoles-1,2,4-"John Wiley and Sons, Newyork (1981).
- [27] George, K., Longevity of Guard Cell Chloroplasts Under Toxic Action, Curr. Sci., 53 (1984) 149-150.
- [28] İkizler A.; İkizler, A.; Yüksek, H.; Serdar, M. (1997) Syn. And antitumor activities of some 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones-Acta Pol Pharm. 54; 363-70
- [29] Ayşe Demirdağ "The Chemist of Heterocyclic Compounds, Triazoles-1,2,4-"John Wiley and Sons, Newyork (1981).
- [30] Böhm, R., Karow, C., Pharmazie, 36,243, (1981).
- [31] Ainsworth, C., Jones, R.G., J. Am. Chem. Soc., 75,4915 (1954).
- [32] Laus, G., Klötzer, W.: 1-Amino-1H-1,2,4-triazole Derivatives; Synthesis (8), 707 (1990).
- [33] Ainsworth, C., Jones, R.G.: Isomeric and Nuclear-substituted β -Aminoethyl-1,2,4-triazoles; J. Am. Chem. Soc. 77 , 621 (1955).Yamauchi, K., Kinoshita, M.; Esters of Phosphorus Oxy-acids as Alkylating Agents. II.
- [34] N-Alkylation of Imidazole and Related Heterocyclic Compounds with Trialkyl Phosphates; J. Chem. Soc., Perkin Trans. I (21), 2506 (1973)
- [35] Manfrini, C. B., Vicentini, M., Veronese, A. C., Guarneri, M., 1998, J. Heterocyclic Chem., 35, 29.
- [36] Dogan, H. N., Rollas, S., Erdeniz, H., 1998, Il farmaco, 53, 462-467
- [37] Vicentini, C. B., Manfrini, M., Veronese, A. C., Guarneri, M., 1998, J. Heterocyclic Chem., 35, 29.
- [38] Habib, N. S., Soliman, R., Ashour, F. A., Taibei, M. E., 1997, Pharmazie 52, 11.
- [39] Palaska, E., Şahin, G, Kelicen, P., Durlu, N.T., Altınok, G, 2002, Il Farmaco 57, 101-107.
- [40] Cansız, A., Koparır, M., Demirdağ, A., 2004, Molecules, 9, 204-212
- [41] Marcwald, W., Bott, A., 1896, Ueber das 1-Benzoil-4-feniltiyosemikarbazit, 29, 2914
- [42] Mullican, M. D., Wilson, M. W., Connor, D. T., Kostlan, C. R., Schrier, D. J., Dyner, R. D., 1993, J. Med. Chem., 36, 1090-1099
- [43] Holla, B. S., Kalluraya, B., 1998, Indian Journal of Chemistry, 27B, 683-685
- [44] Habib, N. S., Soliman, R., Ashour, F. A., Taibei, M. E., 1997, Pharmazie 52, 11.
- [45] Eweiss, N. F., Bahajaj, A. A., Elsherbini, E. A., 1986, J. Heterocyclic Chem., 23, 1451.
- [46] Reid, J. R. ve Heindel, N. D., 1976, J. Heterocyclic Chem., 13, 925.
- [47] Shafiee, A., Naimi, E., Mansobi, P., Foroumadi, A. ve Shekari, M., 1995, J. Heterocyclic Chem., 32, 1235.
- [48] Sawhney, S. N., Gupta, A., 1991, Indian Journal of Chemistry, 30B, 407-412
- [49] Dogan, H. N., Rollas, S., Erdeniz, H., 1998, Il farmaco, 53, 462-467.
- [50] Kress, T. J., Costantino, S. M., 1980, J. Heterocyclic Chem., 17, 607.
- [51] Holla, B. S., Sarojini, B. K., Gonsalves, R., 1998, Il Farmaco, 53, 395-398.
- [52] Holla, B. S., Gonsalves, R., Shenoy, S., 1998, Il Farmaco, 53, 574-578.

- [53] Ambrogi, V., Bloch, K., Daturi, S., Logemann, W., Parenti, M. A., 1972, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61 (9), 1483
- [54] Nath, M., Kumar, A. and Vashistha, S., 1998, Synthesis, spectral and thermal studies of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes of Schiff bases derived from 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazole, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 28(6), 893-906.
- [55] Srivasvata, A. K., Pandey, O. P. and Sengupta, S. K., 2005, Synthesis, spectral and antimicrobial studies of bis(cyclopentadienyl)titanium(IV) derivatives with Schiff bases derived from 2-amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, Vol. 3, Nos. 3-4.
- [56] Foroumadi, A., Kargar, Z., Sakhteman, A., Sharifzadeh, Z., Feyzmohammadi, R., Kazemi, M. and Shafiee, A., 2006, Synthesis and antimycobacterial activity of alkyl[5-(nitroaryl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]propionates, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16, 1164-1167.
- [57] Spalinska, K., Foks, H., Kedzia, A., Wierzbowska, M., Kwapisz, E., Gebaska, A. And Zilkolwska-Klinkosz, M., 2006, Synthesis and antibacterial activity of substituted thiosemicarbazides and of 1,3,4-thiadiazole or 1,3,4-triazole derivatives, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 181: 609-625.
- [58] Shen, X-O., Zhong, H-J., Zheng, H., Zhang, H-Y., Zhao, G-H., Wu, Q-A., Mao, H-Y., Wang, E-B. and Zhang, Y., 2004, Crystal structure, thermal decomposition kinetics and antimicrobial activities of [Zn(eatz)2(OAc)2] (eatz = 5-ethyl-2-amino-amino-1,3,4-thiadiazole), *Polyhedron* 23, 1851-1857
- [59] Cami, G. E., Liu Gonzalaz, M. Sanz Ruiz, F. and Pedregosa, J. C., 2005, Structural, vibrational, thermal and magnetic investigation of novel Co(II), Cu(II), Zn(II) and Hg(II) crystalline metal complexes with 2-amino-5-benzylmercapto-1,3,4-thiadiazole: a low weight model of protonated copolymer resin, *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 66, 936-945
- [60] Bentiss, F., Lagrenee, M., Wignacourt, J. P. and Holt, E. M., 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, 403-408.
- [61] Shen, X-Q., Li, Z-J., Zhang, H-Y., Qiao, H-B., Wu, Q-A., Wang, H-Y. and Zu, Y., 2005, Structure and thermal behaviors of organic crystals based on substituted 1,3,4- thiadiazoles, *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 66, 1755-1760.
- [62] Mohamed, G. G. and Sharaby, M. C., 2007, Metal complexes of Schiff base derived from sulphametrole and o-vanilin synthesis, spectral, thermal characterization and biological activity, *Spectrochimica Acta Part A* 66, 949-958.
- [63] Chufan, E. E., Pedregosa, J. C. and Borrás, J., 1997, Spectroscopic behaviour of metaldrug complexes. Infrared spectra of Cu(II) complexes with 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (Hatm), *Vibrational Spectroscopy* 15, 191-199.
- [64] Borrás, E., Alzuet, G., Borrás, J., Serevr-Carrio, J., Castineiras, A., Liu-Gonzalez, M., Sanz-Ruiz, F., 2000, Coordination chemistry of sulfamethizole: crystal structures of [Cu(sulfamethizolate)2(py)2(OH2)] H2O, [M(sulfamethizolate)2(py)2(OH2)2] [M = Co and Ni] and {Cu(sulfamethizolate)2(dmf)2}, *Polhedron* 19, 1859-1866.
- [65] El-Shekeil, A. G., and Al-Shuja'a, O. M., 2007, Synthesis, spectral characterization, thermal studies and DC electrical conductivity of poly[di(2,5-

- dimercapto-1,3,4-thiadiazole)-platinum(IV)] complex, Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry, 44, 445-451.
- [66] Çelik, İ, Akkurt, M., İde, S., Tutar, A. And Çakmak, O., "C₇H₈Br₄ Molekülünün Konformasyon Analizi ve Kuantum Mekanik Yöntemle Optimizasyonu, Elde Edilen Elektronik ve Yapısal Parametrelerin X- ışınlan Yapı Analiz Sonuçları ile Karşılaştırılması", Gazi University Journal Science. , 16 (1):27-35, (2003).
- [67] Pople, J.A., Krishnan, R., Schlegel, H.B., Binkley, J.S., *John Wiley & Sons Ltd.*, New York, 26-38 (1999)
- [68] Pulay, P., " Analytical derivative methods in quantum chemistry, Ab initio Methods in Quantum Chemistry- 11", Ed. By K.P. Lawley, *John Wiley & Sons Ltd.*, New York, 43-78 (1987).
- [69] M.J. Frisch et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009
- [70] R. Dennington II, T. Keith, J. Millam, GaussView, Version 4.1.2, Semichem, Inc., Shawnee Mission, KS, 2007
- [71] A. D., 1988. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behaviour. Phys. Rev. A, 38(6):3098-3100.
- [72] A.D., 1993a. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. J Chem. Phys., 98(2):372-1377.
- [73] Lee, C., Yang, W., Parr, R.G., 1988. Development of the Colle-Salvetti correlation energy formula into a functional of the electron density. Phys. Rev. B, 37(2) :785-789
- [74] Merrick, J.P., Moran, D., Radom, L., 2007. An Evaluation of Harmonic Vibrational Frequency Scale Factors. J. Phys. Chem. A, 111:11683-11700 Anonymous, 1997.
- [75] Dodds, J.L., McWeeny, R., Sadlej, A.J., 1977. Self-consistent perturbation theory. Generalization for perturbation-dependent nonorthogonal basis set. Mol. Phys. 34(6), 1779-1791.
- [76] Wolinski, K., Hinton, J.F., Pulay, P., 1990. Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations. J. Am. Chem. Soc., 112(23):8251-8260.
- [77] Liyana-Patrihana, C. and Shahidi, F., 2005. Optimization of extraction of phenolic compounds from wheat using a response surface methodology, Food Chemistry., 93(1), 47-56
- [78] M. Dincer, N. Ozdemir, A. Cetin, A. Cansiz, O. Buyukgungor, Acta Cryst. C 60 (2004) o820-o821.
- [79] Cansiz, A., Cetin, A., Orek, C., Karatepe, M., Sarac, K., Kus, A., & Koparir, P. (2012). 6-phenyl-3-(4-pyridyl)-1,2,4-triazolo-[3,4-b][1,3,4]thiadiazole: Synthesis, experimental, theoretical characterization and biological activities. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 97, 606-615.
- [80] Y. Atalay, F. Yakuphanoglu, M. Sekerci, D. Avci, A. Basoglu, Spectrochim. Acta A 64 (2006) 68-72.
- [81] A. Cansiz, C. Orek, M. Koparir, P. Koparir, A. Cetin, Spectrochim. Acta A 91 (2012) 136-145.
- [82] Politzer, P, Concha, M.C., Murray, J.S., 2000. Density functional study of dimers of dimethylnitramine. International Journal of Quantum Chemistry, 80 (2), 184-192.
- [83] Fleming, I., 2009. Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions, John Wiley & Sons Ltd., 113p., United Kingdom

- [84] Fukui, K., 1982. Role of frontier orbitals in chemical reactions. *Science*, 218, 747-54
- [85] Masternak, A., Wenska, G., Milecki, J., Skalski, B., Franzen, S., 2005. Solvatochromism of a novel betaine dye derived from purine. *Journal of Physical Chemistry*, 109 (5), 759-766.
- [86] Le, Y., Chen, J.F., Pu, M., 2008. Electronic structure and uv spectrum of fenofibrate in solutions. *International Journal of Pharmaceutics*, 58, 214-218
- [87] Scott, A.P., Radom, L., 1996. Harmonic vibrational frequencies: an evaluation of hartree-fock, møller-plesset, quadratic configuration interaction, density functional theory, and semiempirical scale factors. *Journal of Physical Chemistry*, 100 (41), 16502-16513.
- [88] Abboud, J-L.M., Foces-Foces, C., Notario, R., Trifonov, R.E., Volovodenko, A.P., Ostrovskii, V.A., Alkorta, I., Elguero, J., 2001. Basicity of *N*-H- and *N*-methyl-1,2,3-triazoles in the gas phase, in solution, and in the solid state—an experimental and theoretical study. *European Journal of Organic Chemistry*, 2001(16) 3013-3024.
- [89] Palmer, M.H., Christen, D., 2004. An ab initio study of the structure, tautomerism and molecular properties of the C- and N-amino-1,2,4-triazoles. *Journal of Molecular Structure*, 705, 177-187
- [90] Bakhtiar, R. and Ochiai, E., 1999. Pharmacological application of inorganic complexes, *General Pharm.*, 32, 525-540.

ÖZGEÇMİŞ

1 Haziran 1984 tarihinde Elazığ'da doğmuşum. 01 Temmuz 2006 yılında İnönü Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümünden mezun oldum. 2010 yılı güz döneminde Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde tezli yüksek lisans programına başladım.