

**T.C**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**4-ETİL-5-(2-HİDROKSİFENİL)-2H-1,2,4-TRİAZOL-3(4H)-TİYON'NUN YAPISAL  
VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Sultan POLAT**

**Anabilim Dalı: Kimya**

**Programı: Organik Kimya**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Metin KOPARIR**

**ŞUBAT–2015**

T.C  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**4-ETİL-5-(2-HİDROKSİFENİL)-2H-1,2,4-TRİAZOL-3(4H)-TİYON'NUN YAPISAL  
VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Sultan POLAT**

**(121117106)**


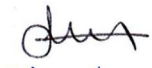

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih :12/02/2015**

**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

Moleküllerin biyolojik aktivitelerinin önceden öngörülebilmesi, geliştirilmesi ve daha etkili biyolojik aktif özellikler sergileyebilen yeni moleküler yapıların laboratuvar ortamlarında sentezlenmesi ilaç üretim endüstrisinin temel hedeflerinden birisini oluşturmaktadır. Bu çerçevede, literatürde “ilaç tasarımı” olarak adlandırılan ve içerisinde bilgisayar ortamında gerçekleştirilen çeşitli türden “teorik moleküler modelleme” tekniklerini barındıran çalışma alanı, günümüzde giderek hızla büyüyen bir popülerite kazanmış olup, ilaç olarak kullanılması amaçlanan moleküllerin biyolojik aktivitelerinin belirlenmesinde temel bir araç haline dönüşmüştür. Bu kapsamda sentezlemiş olduğumuz maddenin farklı disiplinlerde yeni araştırma konuları oluşturacağını düşünmekteyiz.

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. Metin KOPARIR' a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

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

Hayatımın her anında bana destek olan Annem, Babam ve tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Sultan POLAT

Şubat—2015

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLULARIN DİZİNİ.....	ix
SEMBOLLER DİZİNİ.....	x
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. 1,2,4-triazoller.....	2
1.2. 1,2,4-triazol-5-tiyonların elde edilişleri.....	5
1.2.1. Tiyosemikarbazit ve türevlerinden.....	5
1.2.2. Ditiyokarbazik Asit Tuzlarından.....	7
1.2.3. Diğer Yöntemler.....	8
1.3. Kimyasal Özellikler.....	10
1.4. Hesaplamalı Kimya.....	12
1.4.1. Moleküler Mekanik (MM).....	13
1.4.2. Quantum Mekanik (QM).....	15
1.4.2.1. Semi Empririk Yöntemler.....	16
1.4.2.2. <i>Ab-İnitio</i> Moleküler Orbital Teorisi.....	18
1.4.3. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT).....	20
1.4.3.1. Saf DFT Yöntemleri.....	20
1.4.3.2. Hibrit Fonksiyoneller.....	20
1.4.4. Hibrit Yöntemler (QM/MM).....	22
<b>2. MATERYAL METOD.....</b>	<b>23</b>
2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	23
2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	23
2.2.1. Reaktifler.....	23
2.2.2. Çözücüler.....	24
2.3. Deneysel Kısım.....	24
2.3.1. 4-etil-5-(2-hidroksifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon' un sentezi(I).....	24
2.4. Teorik Kısım.....	25
2.4.1. Gaussian 09W.....	25
2.4.2. Gauss View 5.0.....	25

2.4.3. Teorik Hesaplama Yöntemi .....	26
2.5. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi .....	27
2.5.1. DPPH Radikal Temizleme Antioksidan Aktivite Tayini .....	27
2.5.2. Antimikrobiyal özelliklerin incelenmesi .....	28
2.5.2.1. Deneyin yapılışı .....	28
<b>3. BULGULAR</b> .....	30
3.1. 4-etil-5-(2-hidroksifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon' un Karakterizasyonu.....	30
3.2. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin X-Işını Yapı Analizi .....	32
3.3. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin Konformasyon Analizi.....	36
3.4. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin IR Çalışması .....	38
3.5. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin NMR Çalışması .....	41
3.6. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin Yük Dağılımı.....	43
3.7. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) analizi.....	44
3.8. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin frontier molekül orbital (FMO) analizi.....	46
3.9. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin enerji ve dipol moment analizi.....	48
3.10. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin çizgisel olmayan optik özellikleri.....	49
3.11. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri .....	49
3.12. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin antioksidan aktivitesi .....	50
<b>4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA</b> .....	51
4.1. Sentezlenen C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) molekülünün analizi .....	51
4.2. FT-IR Analizi.....	53
4.3. NMR Analizi.....	53
4.4. Mulliken Yük Analizi, Moleküler Elektrostatik Potansiyel ve Dipol Moment Çalışmaları .....	54
4.5. Antifungal ve antibakteriyel aktivite.....	55
4.6. Antioksidan aktivite .....	56
<b>KAYNAKLAR</b> .....	57
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	62

## ÖZET

Bu çalışmada 4-etil-5-(2-hidroksifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon 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 metoduna göre B3LYP/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  $-180^\circ$  den  $+180^\circ$  ye  $10^\circ$  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 doğrusal olmayan optik özellikleri, yük dağılımları, dipol momentleri, 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:** 1,2,4- triazoller, yoğunluk fonksiyonel teori, biyolojik aktivite.

## SUMMARY

### Structural characterization and biological functions of 4-Ethyl-5-(2-hydroxyphenyl)-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione

This work presents the characterization of 4-Ethyl-5-(2-hydroxyphenyl)-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione (**I**) by quantum chemical calculations and spectral techniques. The molecular geometry, vibrational frequencies and gauge including atomic orbital (GIAO) <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR chemical shift values of **I** in the ground state have been calculated using the density functional method (B3LYP) with the 6-31G(d) basis set. The calculated results show that the optimized geometry can well reproduce the crystal structure, and the theoretical vibrational frequencies and chemical shift values show good agreement with experimental values. To determine conformational flexibility, the molecular energy profile of the title compound was obtained by DFT calculations with respect to the selected torsion angle, which was varied from -180° to +180° in steps of 10°. The energetic behavior of **I** 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 predicted non-linear optical properties of **I** are greater than ones of urea. In addition, DFT calculations of molecular electrostatic potentials and frontier molecular orbitals of **I** were carried out at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. The title compound was screened for antibacterial, antifungal and antioxidant activities.

**Keywords:** 1,2,4-triazoles, DFT, Biological effects

## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa No

Şekil 1.1. 1,2, 4-Triazollerin toutomerik şekilleri .....	3
Şekil 1.2. Urozolun elde reaksiyonu .....	4
Şekil 1.3. Bazı 1,2,4-triazol türevleri.....	4
Şekil 1.4. 1,2,4-Triazol-5-tiyon sentezi.....	5
Şekil 1.5. 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin eldesi.....	5
Şekil 1.6. 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon eldesi.....	6
Şekil 1.7. 4-amino-3-alkil-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi .....	7
Şekil 1.8. [(4-amino-5-fenil-4H-1,2,4,-triazol-3-il)tiyo]asetat türevleri.....	7
Şekil 1.9. 5-R-4-amino-3-merkaptto-(4H)-1,2,4-triazol eldesi .....	8
Şekil 2.1. 4-etil-5-(2-hidroksifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyonunoluşum reaksiyonu.....	24
Şekil 3.1. I' in FT-IR spektrumu .....	30
Şekil 3.2. I' in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	31
Şekil 3.3. I' in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	31
Şekil 3.4. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) molekülüne ait (a) deneysel (b) teorik geometrik yapı .....	32
Şekil 3.5. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) molekülüne ait ORTEP-3 gösterimi. Kesikli çizgiler molekül içi C-H...S hidrojen bağıny göstermektedir .....	33
Şekil 3.6. Bileşiğın moleküler arası etkileşimlerini gösteren paketleme diyagramı. Kesikli çizgiler moleküller arası etkileşimleri göstermektedir .....	34
Şekil 3.7. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin X-ışınları kırınımından elde edilen geometrisi (siyah) ile DFT yöntemi kullanılarak belirlenen optimize geometrilerin üst üste örtüşmesi.....	36
Şekil3.8. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin φ <sub>1</sub> (N3-C1-C3-C8) ve φ <sub>2</sub> (C10-C9-N3-C1) torsiyon açılarına bağılı enerji değışim grafiğı.....	37
Şekil3.9. (a) Bileşiğın deneysel FT-IR spektrumu (b) B3LYP/6-31G (d) ile seviyesinde hesaplanmış IR spektrumu.....	39
Şekil 3.10. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin IR titreşimleri için deneysel ve hesaplanan değerler arasındaki korelasyon grafiğı .....	39
Şekil 3.11. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin deneysel ve hesaplanan NMR değerleri arasındaki korelasyon grafiğı .....	42



Şekil 3.12. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristaline ait MEP haritası .....	45
Şekil 3.13. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin HOMO, HOMO-1, LUMO ve LUMO+1 orbitalleri....	47
Şekil 3.14. Gaz ve çözücü ortamında PCM ve Onsager metoduyla B3LYP/6-31G(d) teori seviyesinde hesaplanan enerji farkları.....	48
Şekil 4.1. Tiyosemikarbazitin oluşum mekanizması .....	51
Şekil 4.2. Tiyosemikarbazitin tautomerleri.....	52
Şekil 4.3. 4,5-disübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri oluşumuna ait genel mekanizma .....	52
Şekil 4.4. Fenolün rezonans sınır formülü .....	54
Şekil 4.5. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) molekülünde dipol moment vektörünün yönü.....	55

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1. Bazı yarı deneysel moleküler orbital yöntemleri.....	17
Tablo 3.1. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri .....	32
Tablo 3.2. Bileşikteki Hidrojen bağlarının geometrisi.....	33
Tablo3.3. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristaline ait deneysel ve teorik olarak elde edilmiş bazı geometrik parametreler .....	35
Tablo 3.4. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin titreşim modlarının işaretlenmesi .....	40
Tablo 3.5. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (I) Kristalinin deneysel ve hesaplanan NMR spektrum değerleri.....	42
Tablo 3.6. Gaz ve çözelti halinde bileşikteki mulliken atomik yük değişimleri.....	44
Tablo 3.7. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS bileşiğinin antibakteriyel aktivitesini gösteren minimum inhibisyon konsantrasyon değerleri.....	50
Tablo 3.8. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS bileşiğinin antifungal aktivitesini gösteren minimum inhibisyon konsantrasyon değerleri.....	50
Tablo 3.9. C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS bileşiğinin DPPH radikali yok etme aktivitesi.....	50

## 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
$\rho$	Elektron yoğunluk matrisi
$E$	Enerji, elektrik alan
$h$	Planck sabiti
$\mu$	Elektrik dipol momenti, indirgenmiş kütle
$\Psi$	Dalga fonksiyonu
$H$	Hamiltoniyen, Manyetik alan
$\lambda$	Dalga boyu
R	Raman
IR	Infrared
DMSO	Dimetil Sülfoksit
CDCl <sub>3</sub>	<i>d</i> -Kloroform
DMF	Dimetil Formamid
CCl <sub>4</sub>	Karbontetraklorür
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

## 1. GİRİŞ

Triazol bileşiklerinin, ilaç etken maddesi, tarım ilacı, yapay akseptörler, çok moleküllü ligand oluşturabilme vb.[1,2] gibi potansiyel uygulama alanlarına sahip olması bu maddeleri son derece cazip bir araştırma alanı haline getirmiştir. Triazol halkası, üç azot atomu ile aromatik özelliğe sahip oldukça önemli beş üyeli bir heterosiklik bileşik ve elektron açısından zengin bir sistemdir. Triazol türevlerinin koordinasyon bağı, iyon-dipol, kation- $\pi$ ,  $\pi$ - $\pi$ , van der-Waals kuvvetleri, hidrofobik etki gibi zayıf etkileşimler üzerinden biyolojik sistemdeki çeşitli enzim ve reseptörlerle kolayca bağ yapabilmesi bu bileşiklerin geniş bir alanda biyolojik etki göstermesini sağlamıştır [3-5]. Öte yandan triazol bileşiklerinin diğer spesifik bir özelliği de çok moleküllü yapılar oluşturabilmesidir [6,7]. Bu sayede özellikle çok moleküllü yeni ilaçların geliştirilmesi [8-11] bakımından triazol bileşiklerine özel bir önem verilmektedir. Ayrıca, triazol halkası çift fonksiyonlu ilaç molekülleri üretmek için farklı farmakofor parçalarını birleştirmek için de cazip bir bağlayıcı olarak da kullanılabilir. Böylece biyolojik olarak aktif ve işlevsel çeşitli moleküller geliştirmek için uygun ve verimli bir yol sağlamış olur. Triazol halkası aynı zamanda, çeşitli yeni ilaç moleküllerinin tasarımında imidazol oksazol, pirazol, tiyazol, vb. bileşiklerinin önemli izosterdir.

Yeni ilaçların araştırma ve geliştirmelerinde triazol-esaslı türevlerinin bir kısmı geniş ölçüde hazırlanmış ve biyolojik faaliyetleri için araştırılmıştır. Özellikle, antifungal ilaç olarak triazol bileşikleri klinik tedavide oldukça önemli bir rol oynamakta ve mantar enfeksiyonunun tedavisi için ilk seçenek ilaçlar olmuştur. Birçok triazol türevi güçlü farmakolojik aktivitesi, düşük toksisitesi, yan etkilerinin azlığı, yüksek biyo-ayarlanım, iyi farmakokinetik özellik, ilaç hedefleme, ilaç uygulama çeşitliliği, geniş spektrumu ve daha iyi iyileştirici gibi etkilerinden dolayı klinik ilaç kullanılmakta veya çeşitli hastalıkların tedavisi için aday haline gelmektedirler.

Moleküllerin biyolojik aktivitelerinin önceden öngörülebilmesi, geliştirilmesi ve daha etkili biyolojik aktif özellikler sergileyebilen yeni moleküler yapıların laboratuvar ortamlarında sentezlenmesi ilaç üretim endüstrisinin temel hedeflerinden birisini oluşturmaktadır. Bu çerçevede, literatürde “ilaç tasarımı” olarak adlandırılan ve içerisinde bilgisayar ortamında gerçekleştirilen çeşitli türden “teorik moleküler modelleme”

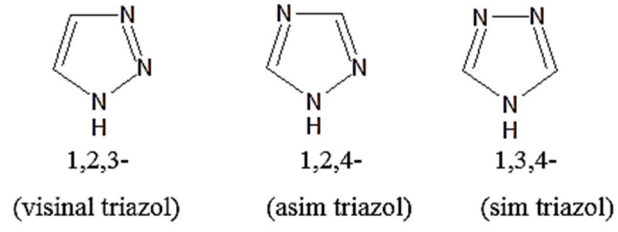
tekniklerini barındıran çalışma alanı, günümüzde giderek hızla büyüyen bir popülerite kazanmış olup, ilaç olarak kullanılması amaçlanan moleküllerin biyolojik aktivitelerinin belirlenmesinde temel bir araç haline dönüşmüştür.

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 ekonomik değerlere sahip olan bu moleküllerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin belirlenmesi üzerine olan ilgi büyük olup 4-Etil-5-(2-hidroksifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon' molekülünün yapı-fonksiyon ilişkilerinin saptandığı teorik hesaplamalara rastlanmamıştır. 1,2,4-tirazol halka sistemi deneysel ve teorik olarak incelenerek elde edilen bilgiler triazol bileşiklerinin sentetik ve etkili biyolojik önemlerinden dolayı daha aktif ilaç olarak geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Bu nedenle bu çalışma orijinal bir çalışmadır.

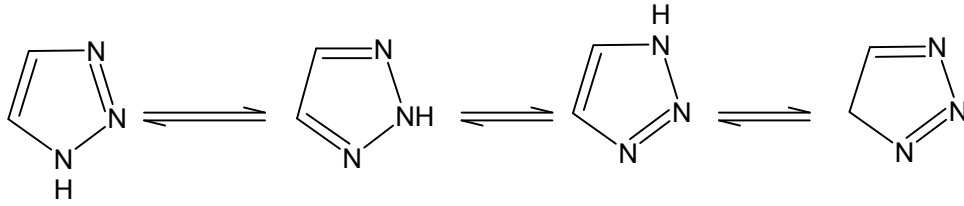
### **1.1. 1,2,4-Triazoller**

Beş üyeli bir halkada üç azot atomu içeren sistem “triazosiklopentadien” veya kısaca triazol olarak bilinir. Heteroatomların halkadaki durumlarına göre 1,2,3- (visinal triazol) 1,2,4- (asimetrik, asim-triazol) ve 1,3,4 (simetrik, sim-triazol) olmak üzere birbirine izomer üç triazol halkası vardır [12].



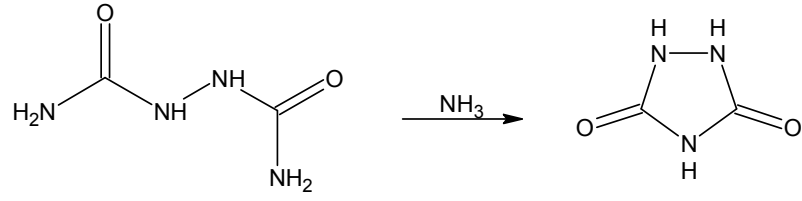
Aromatik karakterde olan bu halkalarda hidrojen taşıyan azot atomlarının elektronik durumu, piroldaki azot atomunun elektronik durumunun aynısıdır. Diğer azot atomlarının elektronik durumu ise diazollerdeki hidrojen taşımayan azot atomlarının durumu gibidir [13].

1,2,3-Triazol kaynama noktası 206 °C ve erime noktası 23 °C olan bir bileşiktir. 1,2,3-triazoller elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarını verebilen bileşiklerdir. 1,2,3-triazol halkası için aşağıdaki tautomerik şekiller mümkündür.



**Şekil 1.1.** 1,2,4-Triazollerin tautomerik şekilleri

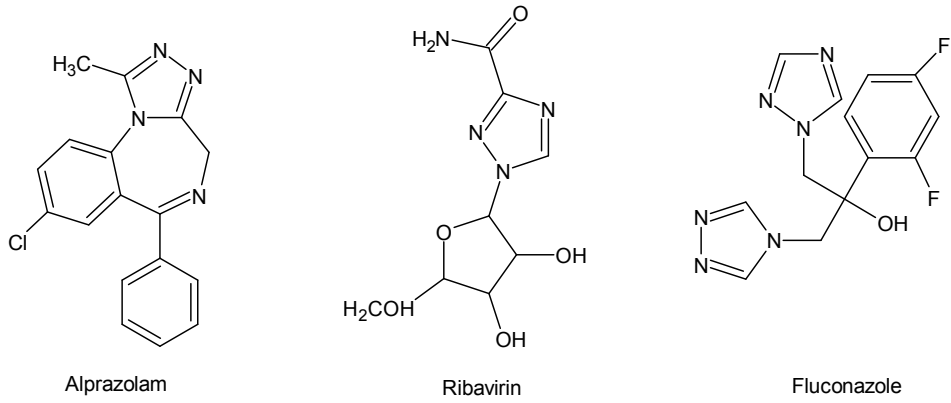
1,2,4-Triazolün önemli bir türevi "urazol"dür. Urazol, N,N'-dikarbonil hidrazinden elde edilir [14].



**Şekil 1.2.** Urozolun elde reaksiyonu

1,2,4-triazolün önemli bir türevi, nitratının güç çözünmesinden faydalanılarak nitrat tayininde kullanılan nitrondur. Nitron, trifenilaminoguanidinin formik asit ile ısıtılması suretiyle elde edilir. Kimyasal adı kısaca 1,4-difenil-dianilo-dihidro-triazol'dür. 189 °C'de eriyen sarı levhacıklar halinde kristallenir. Nitrat tayini asetik asitli çözeltide yapılır [15].

1,2,4-Triazol halkası birçok ilacın yapısında mevcuttur. Bunların en çok bilinenlerinden bazıları Alprazolam, Ribavirin ve Fluconazol'dur [16-18].

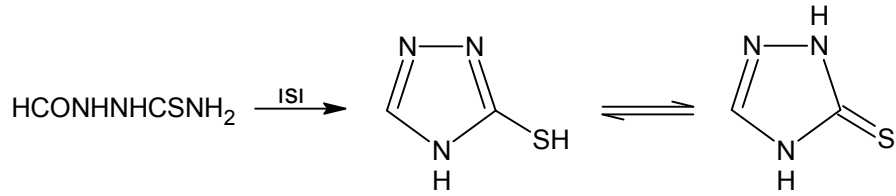


**Şekil 1.3.** Bazı 1,2,4-triazol türevleri

## 1.2. 1,2,4-Triazol-5-tiyonların Elde Edilişleri

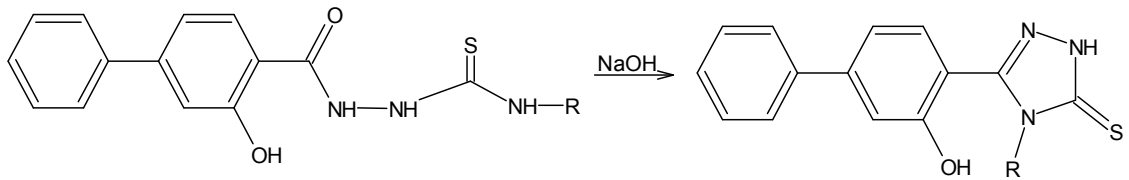
### 1.2.1. Tiyosemikarbazit ve türevlerinden

1,2,4-Triazol-5-tiyon ilk kez 1896'da Freund tarafından 1-formil-3-tiyosemikarbazidin 190 °C'de kuru kuruya ısıtılmasıyla elde edilmiştir [19].



Şekil 1.4. 1,2,4-Triazol-5-tiyon sentezi

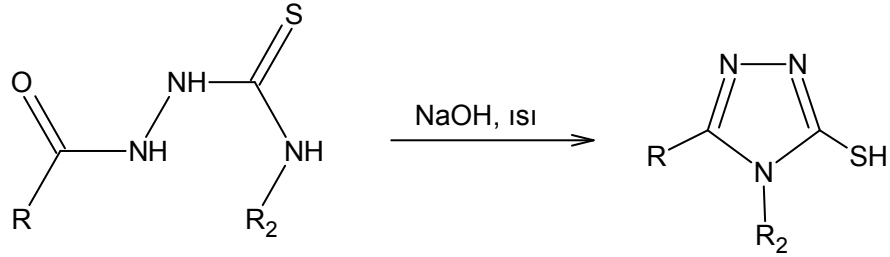
Biyolojik aktivite göstermesiyle ilginç bir bileşik sınıfını teşkil eden 1-aroil-4-sübstitüe tiyosemikarbazit, bazik ortamdaki halka kapanmasıyla 3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevini verir [16,19,20].



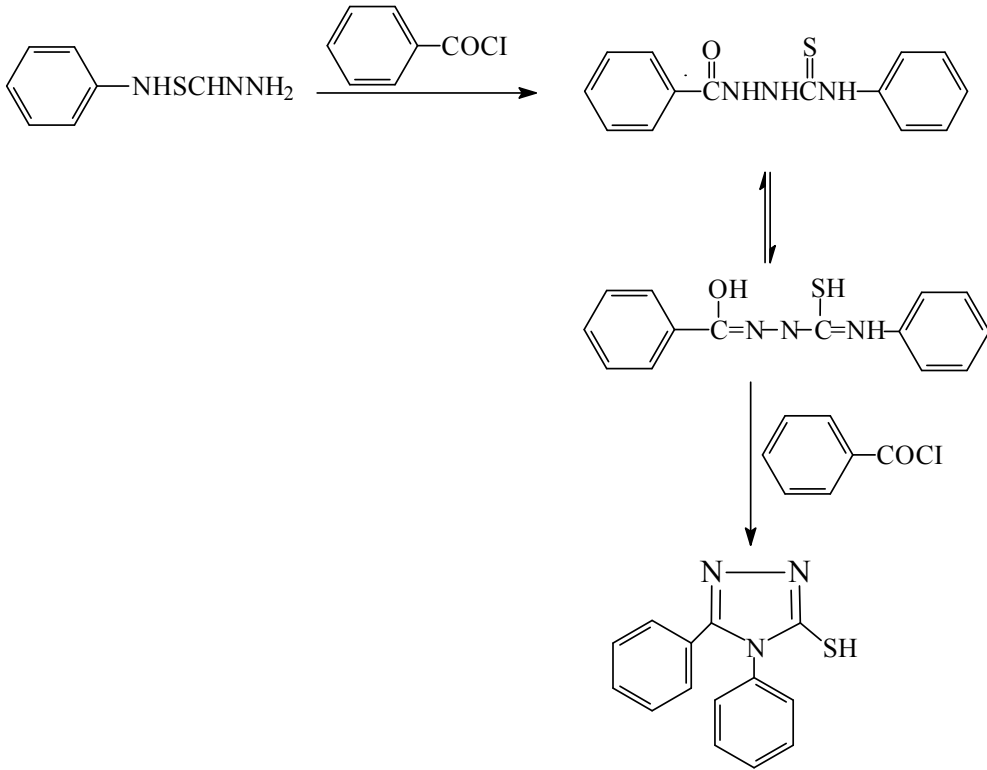
Şekil 1.5. 3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevinin eldesi



1,2,4-Triazol-5-tiyonların sentezi için en yaygın kullanılan yöntemlerin başında açilhidrazinlerin, süstitüe izosiyanatlar ile verdiği 1-açil-4-süstitüe-3-tiyosemikarbazitlerin alkali ortamda halkalaşması gelir [21,22].



4-Süstitüe-3-tiyosemikarbazit türevleri karboksilli asit klorürleri ile açillenmesi sonucu 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonlar elde edilir [23,24].



Şekil 1.6. . 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon eldesi

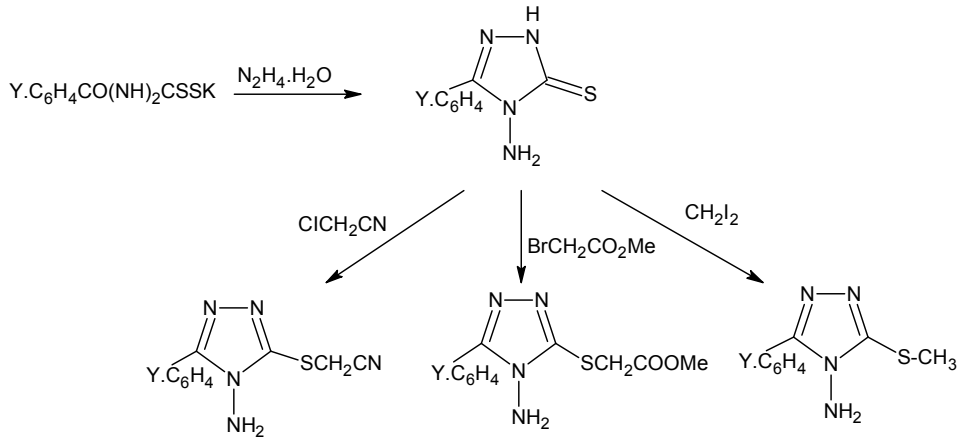
### 1.2.2. Ditiyokarbazik Asit Tuzlarından

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 [24].



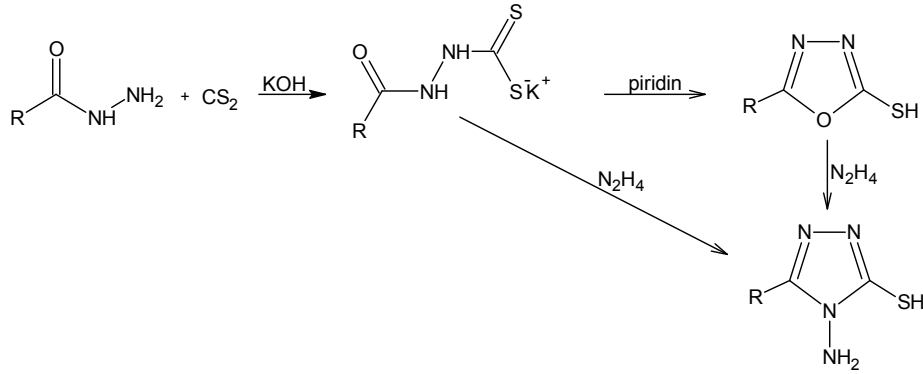
Şekil 1.7. 4-amino-3-alkil-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi

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 [20,25,26].



Şekil 1.8. [(4-amino-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetat türevleri

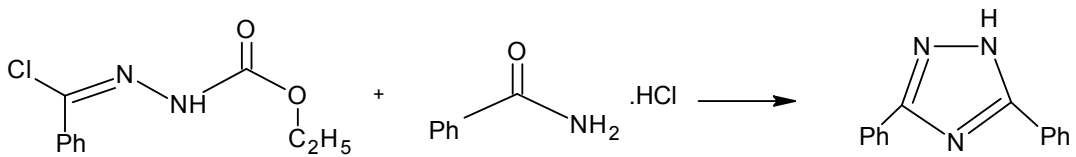
Karboksilik asit hidrazitler, etanolik KOH içerisinde CS<sub>2</sub> ile reaksiyona girerek iyi verimle potasyum 3-aroilditiyokarbazat tuzlarını verirler. Oluşan bu tuz, piridin veya susuz NaCl beraberinde halka kapanması gerçekleştirilerek 5-aril-2-merkapt-1,3,4-oksadiazol bileşiğini oluşturur. Oluşan bileşik aşırı NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ile etkileştirilerek 5-R-4-amino-3-merkapt--(4H)1,2,4-triazol elde edilmiştir [27].



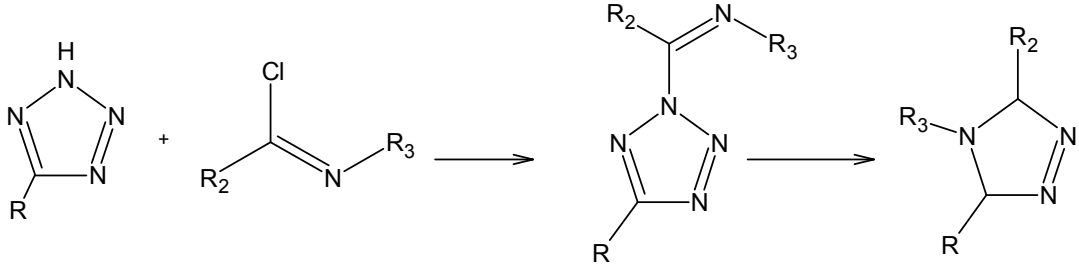
Şekil 1.9. 5-R-4-amino-3-merkapt--(4H)1,2,4-triazol eldesi

### 1.2.3. Diğer Yöntemler

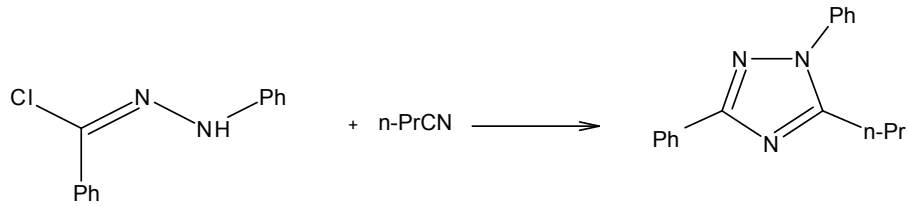
N-Etoksikarbonilbenzhidrazidoilklörürün, benzamid hidroklorür ile NaOH yanında reaksiyonu 3,5-difenil-1,2,4-triazolü verir [28].



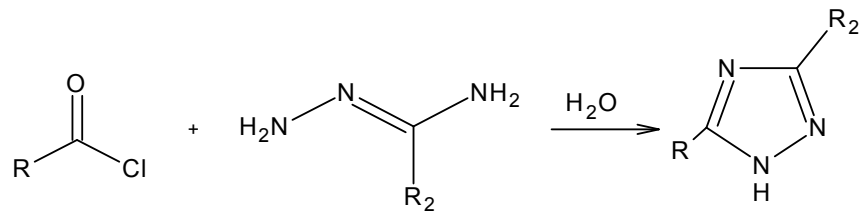
İmidol klorür türevlerinin 5-süstitüe tetrazollerle reaksiyonundan 3,4,5-trialkil-1,2,4-triazol oluşur [29].



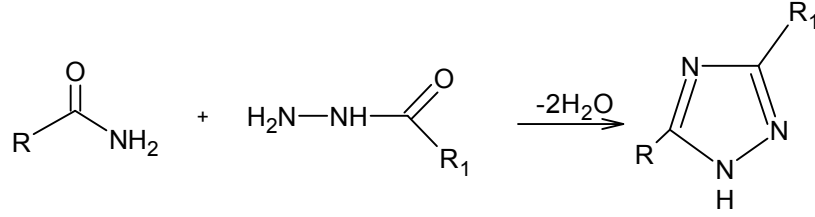
N-Fenil benzhidrazidoil klorür ve n-bütiro nitrilin, kuru o-diklorbenzen ve alüminyum klorür ortamındaki reaksiyonundan 1,3-difenil-5-n-propil-1H-1,2,4-triazol elde edilir [30].



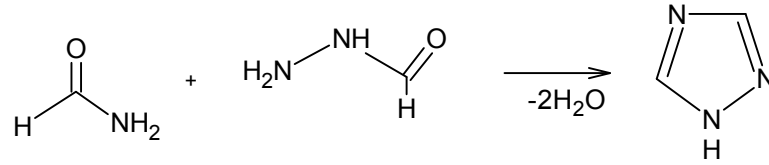
Amidrazonlardan; Amidhidrazon (amidrazon)'ların karboksilli asit klorürleri ya da anhidritleri ile reaksiyonundan 1,2,4-triazoller elde edilir [14].



Açilhidrazinler ile Amitlerden: Açilhidrazinler ile amitlerin ısıtılması bir halka kapanması ve bir 1,2,4-triazol oluşumu ile sonuçlanır.



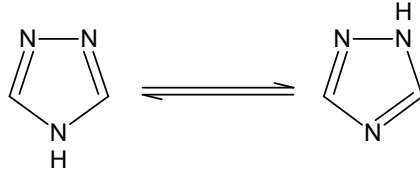
Pellizzari reaksiyonu olarak bilinen bu yöntemde formamit (R = H) ve formilhidrazin (R<sub>1</sub> = H) kullanılması halinde 1,2,4-triazol elde edilir [31,32].



### 1.3. Kimyasal Özellikleri

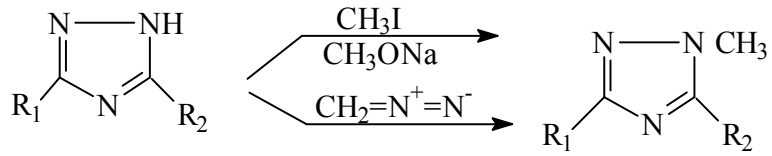
Simetrik triazol olarak da bilinen 1,2,4-triazol; renksiz, kokusuz, kristalli bir bileşiktir. 120 °C'de erir ve 260 °C'de kaynar.

Triazoller, zayıf bazik karakter gösteren bileşiklerdir. 1,2,4-triazoller, aromatik özelliklerinde, bazlıklarında ve stabilliklerinde 1,2,3-triazollere benzerler. Oksitleyiciler yan zinciri oksitler, halkayı parçalayamazlar. Triazoller, KMnO<sub>4</sub>, CrO<sub>3</sub>, vs. gibi oksidanlara karşı genellikle dayanıklı bileşiklerdir, ancak redükleyicilere karşı hassastır. Azot atomundaki hidrojen metaller ile yer değiştirir. 1,2,4-Triazol halkası için aşağıdaki tautomer şekilleri gösterilebilir [14].

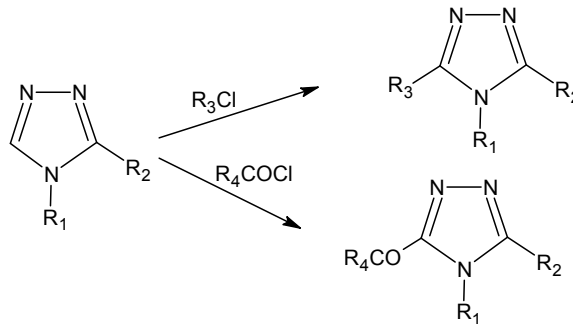


Aromatik karakterdeki 1,2,4-triazol halkasında hidrojen taşıyan azot atomunun elektronik durumu pirol halkasının azot durumuyla aynıdır. Halkadaki diğer azot atomlarının elektronik durumu ise diazollerdeki hidrojen taşımayan azot atomuna benzer [13].

1 numaralı konumda hidrojen taşıyan triazoller, alkali ortamda alkil halojenürler veya diazometan ile alkillenirler.



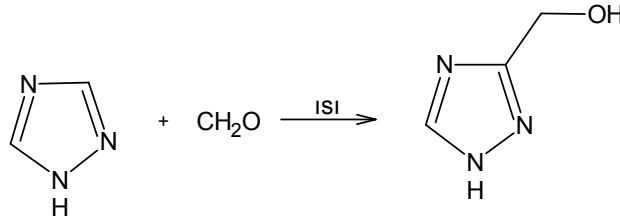
Diğer taraftan 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazoller alkil halojenürlerle beş numaralı konumlarından alkillenirken, açıl klorürle açillenirler.



3- ve 5-sübstitüe türevlerinin hazırlanması halkanın bu konumlarından sübstitüsyon ile de mümkündür.

Triazoller kolaylıkla halojenlenebilirler. Halojenlenmiş ürünlerden N-klor, N-brom ve N-iyot-1,2,4-triazol türevleri ilginçtir. Çünkü azot ile halojen arasındaki bağ kolaylıkla koparılabilir ve yer değiştirme reaksiyonu verebilir.

1,2,4-triazoller, nitrolama, sülfolama ve Friedel-Crafts alkilendirme ve açillendirmesi gibi asidik koşulları gerektiren elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarını vermezler. Ancak formaldehit ile 130 °C'de 3-hidroksimetil-1,2,4-triazoller oluştururlar.



#### 1.4. Hesaplamalı Kimya

Kuantum teorisinin geliştirilmesinden hemen sonra, kuantum mekanik kanunları atom ve moleküllere uygulanmaya başlanmıştır. Prensi olarak, kuantum teorisi ile bir molekülün bütün kimyasal özellikleri hesaplanabilir. Aslında bir bileşimin yapısı ve kimyası denel yöntemlerle belirlenebilir, ancak hesaplama yolu ile öngörünün yapılabilmesi çok yararlıdır ve pek çok uygulama alanı bulmuştur. Örneğin farmakolojide yeni ilaçların geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kimyacılar bilgisayar kullanarak sentezden önce ilaçların yapıları hakkında önbilgiye sahip olurlar, ilaçta istenen özellikleri belirlerler, sonra bu özelliklere uygun sentezleri gerçekleştirirler. Bu da para ve zaman kaybını önler.

Molekül Modelleme yazılımları, kimyacılar için çok yardımcıdır. Bu programlar vasıtasıyla moleküller bilgisayar ekranında döndürerek değişik açılardan görülebilir,

geometrileri ve izomerik yapıları belirlenebilir, enerjileri tayin edilebilir, IR, UV, NMR spektrumları çizilebilir, MO diyagramları elde edilebilir.

Teorik Kimya, kimyayı matematiksel yöntemlerle tanımlar. Kimyasal yapıları ve tepkimeleri temel fizik kanunlarına dayanarak açıklamaya çalışır. Hesaplamalı kimya ise teorik kimyacılar tarafından geliştirilmiş matematiksel yöntemleri uygular ve elde edilen sonuçları yorumlar, böylece deneysel kimya ile teorik kimya arasında bir köprü kurar. Hesaplamalı kimya ile sadece kararlı molekülleri değil, aynı zamanda kısa-ömürlü, kararsız ara ürünler ve geçiş hallerini de çalışmak mümkün olur. Bu şekilde, gözlem yolu ile elde edilmesi mümkün olmayan moleküller ve tepkimeler hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu hesaplamalar ile elde edilen nitel veya nicel sonuçlar, kimyacıların çok faydalı öngörülerde bulunmasını sağlar.

Deneysel çalışmalarını desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla hesaplamalı yöntemleri kullanacak olan araştırmacılar için üç farklı seçenek vardır. Moleküler mekanik yöntemi (MM), *ab initio* yöntemi ve yarı-denel (semiampirik) yöntem

Hesapsal yöntemler 3 ana başlık altında incelenebilmektedir.

1. Moleküler Mekanik (MM)
2. Kuantum Mekaniği (QM)
  - a) Semi-Empirik
  - b) *Ab Initio*
  - c) DFT
3. Hibrit Yöntemleri (QM-MM)

#### **1.4.1. Moleküler Mekanik (MM)**

Moleküler mekanik yönteminde, moleküllerin geometrileri hesaplanırken klasik mekanik yöntemleri kullanılır. Elektronların hareketleri ihmal edilir ve sistemin enerjisi



çekirdeklerin pozisyonlarına göre hesaplanır. Molekölü oluşturan her bir atomun çevresinde kuvvet alanları bulunur. Bu atomun diğer atomlarla olan ilişkisi doğrudan kuvvet alanları kullanılarak hesaplanır.

Sistemin enerjisi hesaplanırken bazı etkileşim enerjileri dikkate alınır. Bunlar;

1. Atomların bağlar etrafında dönme, gerilme ve bükülme enerjileri
2. Bağ yapmayan etkilerin enerjileri
3. Bazı deneysel parametreler

Bu etkileşimler, deneysel verilerle parametrize edilmiş olduğundan dolayı, çok sayıda atom içeren moleküllerin hesaplamaları çok kısa sürede yapılabilmektedir. Fakat, parametrelerle birlikte elektronik etkileri de hesaplamalara dahil etmesi, bağımsız etkileşimler gibi molekül geometrisinde oldukça belirleyici ve önemli etkileri hesaba katamamasına neden olmaktadır.

Moleküler mekanik yöntemleri oldukça hızlı yöntemler olup, enzimler gibi çok büyük moleküler sistemleri dahi kolaylıkla hesaplayabilirler. Fakat genellikle normal haldeki sistemlere ilişkin parametreleri kullanır ve sonuç olarak bağ oluşumu-bağ kırılması işlemlerine ilişkin geometrileri bulamazlar. Moleküler mekanik yöntemlerin fazlasıyla parametrize olması, parametrelerin önerilen sisteme uygun olmadığı durumlarda hata oranının yüksek olmasına sebep olur. Fakat son zamanlarda moleküler dinamik ve moleküler mekanik yöntemleri ileri kuantum mekanik yöntemlerle parametrize edilebilmektedir. Böylece bu yöntemle, protein ve çözücü sistemleri gibi büyük sistemler için ileri kuantum mekanik yöntemlere yakın sonuçlar elde edilebilmektedir. Fakat her sistemin özelliği farklı olduğundan dolayı, ayrı parametrisasyon gerektirir ve bu da oldukça zahmetlidir. Bu nedenle, tekniğin kullanımı henüz yaygın değildir.

Bir kimyasal sistemde atomlar arasındaki etkileşimleri klasik mekanik kuralları ile tanımlar. AMBER, CHARM ve HYPERCHEM moleküler mekanik programlarından bazılarıdır. Bu yöntemler oldukça hızlıdır ve temel haldeki sistemin enerjisini tam olarak hesaplayabilirler. Enzimler gibi büyük yapıları sistemler için bile tepkime ısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler hesaplanabilir. Ancak, bu yöntemle elektronik yapıya bağlı olan özellikler elde edilemez.

Bir molekül yarı deneysel metotlar kullanılmayacak kadar büyük ise çözüm için Moleküler Mekanik Yöntemi kullanılabilir. Bu metotta, bir bileşiğin toplam enerjisinin bulunması için, dalga fonksiyonunun bilgisayarla hesaplanmasına gerek kalmadan, basit cebirsel açılımlar kullanır [33]. Enerji açılımı, bağ gerilmesi, açı, dönü, hidrojen bağı gibi moleküller arası kuvvetlerle ilgili enerjiyi tanımlamak için harmonik osilatör denklemleri gibi klasik basit denklemlerden oluşur. Bu denklemlerdeki sabitlerin tümü deneysel verilerden veya ab initio hesaplamalarından elde edilmelidir.

Moleküler mekaniğin avantajı, çok büyük moleküllerin modelleştirilmesine olanak sağlayabilmesidir. Dezavantajı ise bazı kimyasal özellikleri örneğin uyarılmış elektronik durumlarla ilgili hesaplamaları içermemesidir.

#### 1.4.2. Quantum Mekanik (QM)

Bu yöntemde moleküler mekanik yöntemlerin aksine, hesaplamalar klasik fizik yerine kuantum fiziği yöntemleriyle yapılmaktadır ve moleküler orbital teorisi prensipleri geçerlidir. Moleküller, moleküler orbitaller ve bu orbitallere ait dalga fonksiyonları şeklinde ifade edilirler.

Kuantum fiziğinde, bir molekülün enerjisinin ve enerjisiyle ilişkili diğer özelliklerinin Schrödinger eşitliğinin çözülmesiyle elde edilebileceği ifade edilir. Doğru sonucun elde edilebilmesi için moleküler orbitallere ait dalga fonksiyonlarının doğru tanınması gerekmektedir.

$$H\Psi = E\Psi$$

H: Hamilton Operatörü

E: Enerji

$\Psi$ : Dalga fonksiyonu

Denklemden Hamilton operatörü, bir sistemdeki bütün elektron ve çekirdeklerin kinetik ve potansiyel enerjilerine ait terimleri içerir ve moleküler dalga fonksiyonuna uygulandığında sistemin enerjisi elde edilir. Schrödinger denklemi, yalnızca hidrojen atomu için çözülebilmektedir. Denklem için çok elektronlu sistemler için çözülebilmesi için Born Oppenheimer, Hartree-Fock ve LCAO (Lineer Combination of Atomic Orbital) yaklaşımları kullanılmaktadır.

#### 1.4.2.1. Semi-Empirik (Yarı Deneysel)Yöntemler

Yarı deneysel yöntemler, Hückel teorisi ve PMO ( Perturbation of Molecular Orbital) teorisini esas alan yöntemlerdir. Schrödinger denklemini tamamen çözebilen *Ab initio* yöntemlerinin büyük moleküllere uygulanması, çok fazla bilgisayar olanakları gerektirmektedir. Bu nedenle hem zamandan tasarruf edip hem de güvenilir sonuçlar elde etmek amacıyla yeni yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Böylece, Schrödinger denkleminde belli kısımların ihmal edilip bazı kısımların yerine de atomik spektra ve iyonlaşma enerjileri gibi deneysel parametrelerin kullanıldığı yarı deneysel yöntemler geliştirilmiştir. İlk olarak geliştirilen yarı deneysel yöntemler CNDO, INDO ve NDDO'dur. Bu yöntemler molekül geometrilerini doğru hesaplayabilmiş fakat bağlanma enerjileri tam olarak hesaplayamamışlardır. Böylece bu yöntemler modifiye edilerek MNDO, AM1 ve PM3 gibi yöntemler geliştirilmiştir. Bu üç yöntem arasında PM3 temel durum tespiti ve hidrojen bağı içeren sistemlerin tarifinde MNDO ve AM1' a göre daha başarılıdır. Ancak sistemde parametrizasyon iyi yapılmadığı takdirde, genel olarak 3 yöntemde başarısızdır. Tablo 1.1.'de bazı yarı deneysel moleküler orbital yöntemleri gösterilmektedir.

**Tablo 1.1.** Bazı yarı deneysel moleküler orbital yöntemleri

<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap. Özellikle singlet ve triplet yarılmalarda iyi sonuçlar verir
MINDO/3	Modified INDO. Oluşum ısılarında doğruya yakın sonuçlar verir
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap. Farklı atomlar üzerindeki orbitaller arasındaki örtüşmeyi ihmal eder.
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap. NDDO yaklaşımına benzer. Özellikle oluşum ısıları ve diğer moleküler özellikler hakkında iyi sonuçlar verir.
AM1	Austin Model 1 MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklikle oluşturulmuştur.
PM3	MNDO yönteminin üçüncü parametrizasyonudur. En son geliştirilen yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerindedir.
PM5	Parametre metodu 5. Yeni geliştirilen semi empirik yöntemdir.

İyi parametrize edildiğinde doğru sonuçlar vermesi ve hızlı olması, hesapsal çalışmaların yapılmaya başlandığı ilk zamanlarda yöntemin kabul görmesini ve çok tercih edilmesini sağlamıştır. Fakat parametrize edilmesi zor olan etkileşimleri (örneğin bağımsız etkileşimler) tespit edemedikleri için güvenilirlikleri oldukça düşüktür. Günümüzde de ileri hesaplamalar öncesinde, başlangıç geometrilerin tespitinde birçok araştırmacı tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır.

*Ab initio* ve MM yöntemleri arasında yer alır ve kuantum mekaniğini kullanır. Bu yöntemlerde, molekül özelliklerin deneysel değerlere yakın sonuçlar vereceği parametreler mevcuttur. Schrödinger eşitliğinin yaklaşık çözümünü elde etmek için o sisteme uygun parametrelerin kullanılması gerekir. Etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla hesaplama süresi *ab initio* yöntemlerinden çok daha kısadır. Yarıdeneysel bazı yöntemler şunlardır: CNDO, INDO, MINDO, ZINDO, AM1(Austin Model), PM3 (Parametric Method). Bu yöntemleri yapısında bulunduran paket programlarından bazıları MOPAC, AMPAC, HYPERCHEM vs. dir.

Yarı deneysel yöntemlerin, moleküler mekanik ve *ab initio* yöntemlerden belirgin farkları olduğu söylenebilir. Hesaplama süresi *ab initio* hesaplamalarıyla karşılaştırılmayacak kadar kısadır. Çok küçük sistemler için kullanılabilmesi gibi büyük moleküler sistemler için de kullanılabilir. Hesaplamalarda kuantum mekanik yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerde moleküler parametrelerin deneysel değerlerine yakın sonuçlar verecek parametreler mevcuttur. Hesaplamalar kolaylaştırmak için deneysel verilerden elde edilen parametreler programlarda girdi olarak kullanılmaktadır. Yarı deneysel ve *ab initio* yöntemleri ile elde edilen sonuçların doğruluğu ve hesaplama maliyeti açısından birbirinden farklılık gösterirler. Yarı deneysel yöntemlerle hesaplamalar zaman açısından oldukça kullanışlıdır ve iyi parametre setlerinin olduğu sistemlerde hem nitel hem de nicel açıdan yapılar hakkında doğru tahminler verir.

Yarı deneysel Moleküler Orbital (MO) yöntemlerinde *ab initio* yöntemlerden farklı olarak, Fock matriksini oluşturan iki elektron integrallerinin büyük bir kısmı ihmal edilir [34]. Hesaplamalarda sadece valans elektronları dikkate alınır ve temel fonksiyonlar Slater tipi orbitallerle tanımlanır. Bu metodlar çok büyük moleküllere uygulanır, genellikle büyük sistemlerde *ab initio* veya DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teori) optimizasyonları için başlangıç yapıyı oluşturmada kullanılır. Bir molekülün, moleküler orbitalleri, atomik yükleri ve titreşim modları gibi kalitatif bilgilerini elde etmekte ve ayrıca konformasyon ve süstitüent etkilerinde enerjinin öngörülmesinde kullanılabilir [35]. Kristal yapıların incelenmesinde deneysel X-Ray yapılarına uyumlu geometriler elde edilmesinde ve yapı-aktivite ilişkilerinin incelenmesinde kullanılabilir [36].

#### **1.4.2.2. *Ab-Initio* Moleküler Orbital Teorisi**

*Ab-initio* yöntemleri, Schrödinger denkleminde yarı deneysel yöntemlerin ihmal ettiği veya yerlerine deneysel veriler kullandığı fonksiyonları çözer ve yalnızca kuantum mekaniğinin temel yaklaşımlarını kullanırlar.

Diğer moleküler orbital yöntemlerine nazaran Moleküler orbital teorisi prensiplerinin hemen hemen tamamen uygulandığı ve en hassas hesapların yapılabildiği en güvenilir yöntemdir. Ancak, bu yöntemi çok büyük moleküllere uygulamak mümkün değildir.

Çünkü moleküldeki atom sayısı arttıkça hesapların yapılabilmesi için çok fazla bilgisayar zamanı gerekir ve hesaplar zorlaşır. Bu teoride kendi içerisinde seviyelere ayrılmıştır. Seviye arttıkça hesaplar daha hassas yapılır ve daha güvenilir hale gelir. Büyük moleküller sadece düşük seviyeli yöntemlerle çalışılabilir. Orta ve küçük boyutlu moleküller için ise yüksek seviyeli ab-initio yöntemleri ile daha doğru sonuçlar bulunabilmektedir.

*Ab initio* hesaplamaların en yaygın tipi, Hartree Fock hesaplamaları diye adlandırılan merkezi alan yaklaşıklığıdır. Bu yaklaşıtımda, Coulomb elektron-elektron itmesi başlangıçta hesaplamalara özellikle alınmaz. Bu itmenin net etkisi daha sonra düzeltme olarak hesaba katılmaktadır. *Ab initio* hesaplamaları varyasyonel bir hesaplama türüdür. Bu nedenle hesaplanan yaklaşık enerji değeri, gerçek enerji değerine eşit veya gerçek enerji değerinden daha büyüktür. HF hesaplamalarında ikinci yaklaşıtıma, dalga fonksiyonun, tek elektronlu sistemler için hesaplanmış fonksiyonlarla, tanımlama zorunluluğudur.

En sık kullanılan fonksiyonlar, Slater tipi orbitaller veya Gaussian tipi orbitallerin lineer kombinasyonudur (doğrusal toplamı). Dalga fonksiyonu, atomik orbitallerin lineer kombinasyonlarından (doğrusal toplamı) veya daha sık olarak kullanılan temel fonksiyonların lineer kombinasyonlarından (doğrusal toplamı) oluşturulmuştur. Bu yaklaşıtımlar nedeniyle çoğu HF hesaplamaları HF limitinden daha büyük bir enerji değeri verir. *Ab initio* hesaplamalarında kullanılan temel fonksiyonlar STO-3G veya 6-31G\*\* gibi kısaltmalarla gösterilir.

Birçok *ab initio* hesaplamaları, HF hesaplamalarıyla başlar, daha sonra korelasyon olarak adlandırılan elektron-elektron itmesini hesaba katan düzeltmelerle devam eder. Bu korelasyon metotlarının bazıları, Møller-Plesset Pertürbasyon Teori (MP<sub>n</sub>, n burada düzeltme derecesidir), Genelleştirilmiş Valans Bağ (GVB) metodu, Coupled Cluster Teorisi (CC) dir. Bu metotların hepsi düzeltme hesaplarını içerir.

### **1.4.3. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT)**

#### **1.4.3.1. Saf DFT Yöntemleri**

DFT, toplam elektronik yoğunluk ile toplam elektronik enerji arasında bir ilişkinin var olduğu fikrinden yola çıkılarak ortaya çıkmış bir yöntemdir. Sistemin enerjisini elektron yoğunluğu olarak ifade eden bu yöntem, uzun zaman önce geliştirilmiştir.

DFT yöntemleri, lokal ve non-lokal düzeltilmiş yoğunluk fonksiyonelleri olarak ikiye ayrılır. Lokal fonksiyoneller, elektronik enerjiyi yalnızca elektron yoğunluğuna bağlı hesaplarırken, non-lokal fonksiyoneller hem elektron yoğunluğu hem de gradiente bağlı olarak hesaplar. Yani gradient ile düzeltilir.

Atomlara ait elektron yoğunluğu fonksiyonları, gerçek yoğunlukları tam olarak bilinen basit model sistemlerinin yoğunluğunu elde edebilecek şekilde uygun parametreler kullanılarak türetilir. Hesaplamalarında elektron yoğunluklarını kullanması, elektron korelasyonunu hesaplamalara kendiliğinden dahil etmesini sağlar ve bu şekilde elde edilen sonuçlar birçok durumda HF yöntemlerden çok daha iyidir.

#### **1.4.3.2. Hibrit Fonksiyoneller**

Son yıllarda Becke, HF ve DFT değişim terimlerinin karışımından yeni bir hibrit yöntem geliştirilmiştir. Hibrit fonksiyoneller, değişim fonksiyonellerinin HF ve non-lokal değişim terimlerinin lineer kombinasyonları olarak tanımlanır. Bu teknikle HF yöntemlerde kullanılan temel kümelerden elde edilen atomik orbitallere ait katsayılarla yoğunluk fonksiyonelleri karıştırılır ve bu şekilde çok daha hassas bir yöntem elde edilir. En yaygın kullanılan yöntemler B3LYP ve B3PW91'dir.

Hibrit DFT yöntemi, aynı temel kümeyi kullanan HF teorisi ile aynı bilgisayar zamanı gerektirirken, hesaplamalarına elektron korelasyonunu katmasıyla HF ötesi yöntemler

kadar hassas sonuçlar verebilmektedir. Günümüzde oldukça yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

Kuantum mekaniksel yöntemler kendi içerisinde karşılaştırıldığında, yarı deneysel yöntemlerin moleküllerin elektronik özelliklerini ve enerjilerini hesaplamada başarısız oldukları söylenebilir [37]. Ancak oldukça hızlı ve molekül geometrisini yeterince iyi tanımlayabilir oldukları için, ileri yöntemler kullanılmadan önce başlangıç yapısının elde edilmesinde kullanılmaktadırlar. Ayrıca bilgisayar olanaklarının sınırlı olduğu veya çalışılan molekülün fazla sayıda atom içerdiği durumlarda da, elde edilen sonuçların gerçeklikten saptığı bilindiği halde halen yaygın olarak kullanılırlar.

Elektronik ve yapısal özelliklerin hesaplanmasında en basit HF yöntemi bile, en ileri semi-empirik yöntemler olan PM3 ve AM1'dan daha hassas sonuçlar verebilir. Daha esnek temel kümeler kullanmak HF yöntemlerin moleküler orbitalleri daha iyi ifade etmesini sağlar. Fakat elektron korelasyonu eklemeyen temel kümenin esnekliğini arttırmak sonuçlarda hatalara sebep olabilir. MP2 gibi hesaplamalarına elektron korelasyonunu dahil eden HF ötesi yöntemler oldukça güvenilir sonuçlar ortaya koymaktadır. Hesaplama zamanı oldukça fazla olduğundan dolayı bu yöntemin uygulanabilmesi sistemde atom sayısının oldukça az olmasıyla mümkündür.

Elektron korelasyonu hesaplayabilen bir diğer yöntem olan hibrit DFT, aynı temel kümeyi kullanan HF yöntemler kadar kısa sürede, MP2 kadar hassas ve güvenilir sonuçlar verebilmektedir. MP2'den çok daha kısa sürede hesaplama yapabilmesi ve birçok durumda benzer sonuçlar vermesi DFT'nin günümüzün en yaygın yöntemi olmasını sağlamıştır.

Her yöntemin kendine göre yeterlilik ve eksiklikleri bulunduğundan, tüm sistemler için genel olarak iyi bir yöntemden bahsedilememektedir. Önemli olan yapılan çalışma için aranan özelliği yeterince hassas hesaplayabilen en uygun yöntemi belirleyebilmektir. Uygun yöntem arayışı farklı yöntemlerin avantajlarının bir araya getirildiği hibrit yöntemlerin doğmasına neden olmuştur.



#### 1.4.4. Hibrit Yöntemler (QM/MM)

Hesapsal çalışmalarda gerçek sistemin çok büyük olduğu durumlarda bilgisayar zamanından tasarruf edebilmek için yapılabilecek ilk şey sistemi en iyi tanımlayan model sistemi kullanmaktır. Ancak, model sistem kullanılması ile bu kısım haricindeki sistemin geri kalanının incelenen özelliğe etkisi tamamen ihmal edilmiş olur. QM/MM yöntemi özellikle enzimler gibi çok sayıda atomun sistem için önemli olduğu durumlarda kullanışlıdır. Bu yöntem ile iki temel yöntemin avantajları birleştirilmiş olur. Moleküler mekanik çok büyük molekülleri hızlı bir şekilde modelleyebilir, kuantum mekaniği ise birçok elektronik özelliği ve model kimyasal reaksiyonları modelleyebilir. Bu iki yöntem çok büyük sistemlerde aynı hesaplamada birleştirebilir. Molekülün büyük bir kısmı moleküler mekanik, küçük bir kısmı ise kuantum mekanikle hesaplanır. Böylece çok büyük sistemler kısa zamanda modellenebilir. Kuantum mekanik yöntemin kullanıldığı bölge genelde reaksiyonun meydana geldiği veya molekülün elektronik özelliklerini en fazla etkileyen bölgedir. Geri kalan kısım ise molekülün reaksiyona girmeyen çevre kısmı veya çözücü fazı olabilir. Yaygın olarak DFT ve moleküler mekanik yöntemler birlikte kullanılır.

## 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
- <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarının alınması için Bruker 400 MHz NMR spektrometre
- <sup>13</sup>C-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

2-Hidroksifenil karboksilikasit hidrazit, etilizotiyosiyanat, sodyum hidroksit, hidroklorik asit.

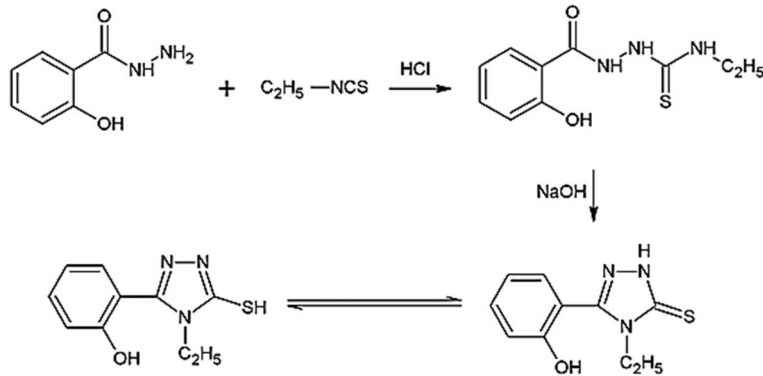
## 2.2.2. Çözücüler

Etil alkol, asetonitril, dietil eter, aseton, dioksan, metanol, DMF, DMSO, kloroform ve NMR spektrumları için DMSO-d<sub>6</sub>.

## 2.3. Deneysel Kısım

### 2.3.1. 4-etil-5-(2-hidroksifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon' un sentezi ( I )

Üç ağızlı 250 ml lik bir deney balonu, termometre, balık ve geri soğutucu ile donatılarak deneysel düzenek hazırlandı. Reaksiyon balonuna 70 mmol 2- hidroksifenil karboksilikasit hidrazit ve 100 ml etil alkol eklendi. Reflaks olduktan sonra üzerine 70 mmol etil izotiyosiyanat eklendi. Katı (tiyosemikarbazit) oluşmaya başladı. 4 saat sonra 4 g NaOH eklendi ve çözünme başladı. Birkaç saat sonra reaksiyon durdurularak HCl ile pH 3-4 arasına getirildi. Oluşan katı süzüldü soğuk suyla yıkandı ve alkol ile kristallendirildi. Elde edilen ürünün yapısı IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün genel elde reaksiyonu Şekil 2.1.' de verilmiştir. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS ( M.A = 221.280 gr/mol ), verim = %85, e.n: 254 °C, elementel analiz: C, 54.25; H, 5.05; N, 18.96.



Şekil 2.1. 4-etil-5-(2-hidroksifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon' un oluşum reaksiyonu

## 2.4. Teorik Kısım

### 2.4.1 Gaussian 09W

Bu çalışmada Gaussian 09W paket programı kullanılmıştır [38]. Gaussian 09W Moleküler mekanik, yarı-denel ve ab initio yöntemleri içeren oldukça kapsamlı bir programdır. Her üç yöntem için de çok sayıda teori ve temel set seçeneğine sahiptir. Gaussian 09W programı ile atom ve moleküllerin enerjileri hesaplanabilir, geometrik optimizasyonları yapılabilir ve enerjiye bağlı 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

Gauss View 5.0 Gaussian paket programları için giriş (input) dosyaları hazırlamak ve gaussian çıktılarını görselleştirmek için hazırlanmış bir grafik ara yüzüdür [39]. Gauss view molekülleri görsel hale getirir onları istediğimiz gibi döndürmemize, hareket ettirmemize ve moleküllerde değişiklik yapmamıza olanak sağlar. Ayrıca karmaşık hesaplamalar için dahi kolaylıkla giriş dosyaları hazırlamamızı sağlar. Gaussian programı tarafından hesaplanan 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 kristallerin teorik hesaplamaları, Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan DFT hesaplamalarında Becke' nin üçparametrelili değiş-tokuş fonksiyoneli [40] ve Lee, Yang ve Parr' ın korelasyon fonksiyoneli [41] 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, Mulliken yükleri, dipol momentler, IR, NMR spektrumları, moleküllere ait minimum enerjili şekillerinin araştırması, 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 olarak alınmıştır [42].

Moleküllerin NMR kimyasal kayma değerlerini belirlemek için GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbital) [43,44] yöntemi kullanılmış ve referans olarak TMS [tetrametilsilan, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] alınmıştır. Teorik hesaplamalarla bir moleküle ait <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>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 <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR kimyasal kayma değerleri, 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

Antioksidan aktivitenin belirlenmesi için diğerk bir yöntem olan DPPH radikal indirgeme metodu kullanıldı [45]. Metanolde 5 mg/L DPPH olacak şekilde hazırlanan çözeltiden 4 ml alınarak her madde için ayrı ayrı tüplere kondu. Derişimleri 4000µM olarak hazırlanan DMSO'da çözünmüş test maddelerinden her bir grup için son derişimleri 62.5, 125, 187.5, 250 ve 312.5 µM 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. Deneyle karşılaştırma maddeleri olarak kullanılan asorbik 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 incelenmesi

Sentezlemiş olan maddemizin invitro antimikrobiyal aktivitelerini Minimum İnhibisyon Konsantrasyonunu (MİC) değerlerini ölçmek amacıyla standart broth dilüsyon metodu kullanılmıştır.

Hem antibakteriyel hem de antifungal 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 µg ml<sup>-1</sup> 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 [46].

Kullanılan mikroorganizmalar bir gram pozitif bakteri, üç gram negatif bakteri ve dört maya özelliği gösteren fungus kullanıldı. Gram pozitif bakteri olarak *S. aureus*, Gram negatif bakteri olarak *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşları, maya olarak da *P. marneffeii*, *T. Mentagrophytes*, *A. Flavus* ve *A. fumigatus* suşları kullanıldı. Standart antibiyotik olarak Ciprofloxacın bakteri suşları için, Ciclopiroxolamine ise maya 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<sup>5</sup> CFU ml<sup>-1</sup> 'ye ayarlanmış oldu.

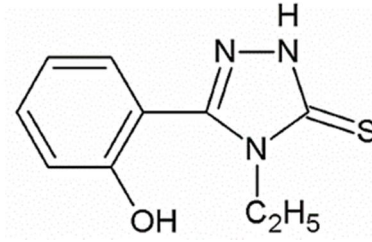
DMSO içerisinde çözülmüş test bileşikleri ilk olarak 1024 µg ml<sup>-1</sup> konsantrasyonunda hazırlanarak besiyeri eklenmek suretiyle 4 µg ml<sup>-1</sup> kadar azalan konsantrasyonlarda bir seri

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’ 48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası bulanıklık tayini yöntemiyle Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (MİC) değerleri hesaplandı. Deneyler iki paralel halinde yapıldı.

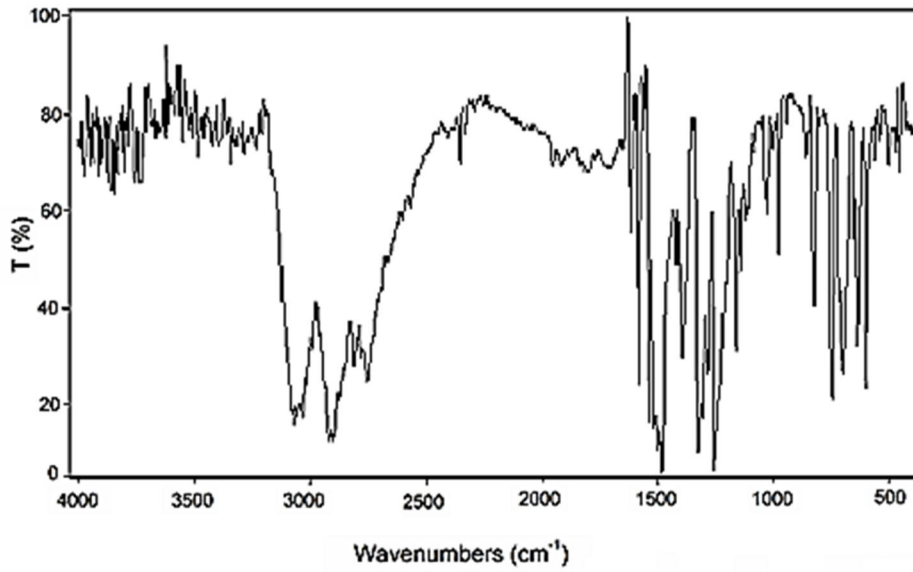


### 3. BULGULAR

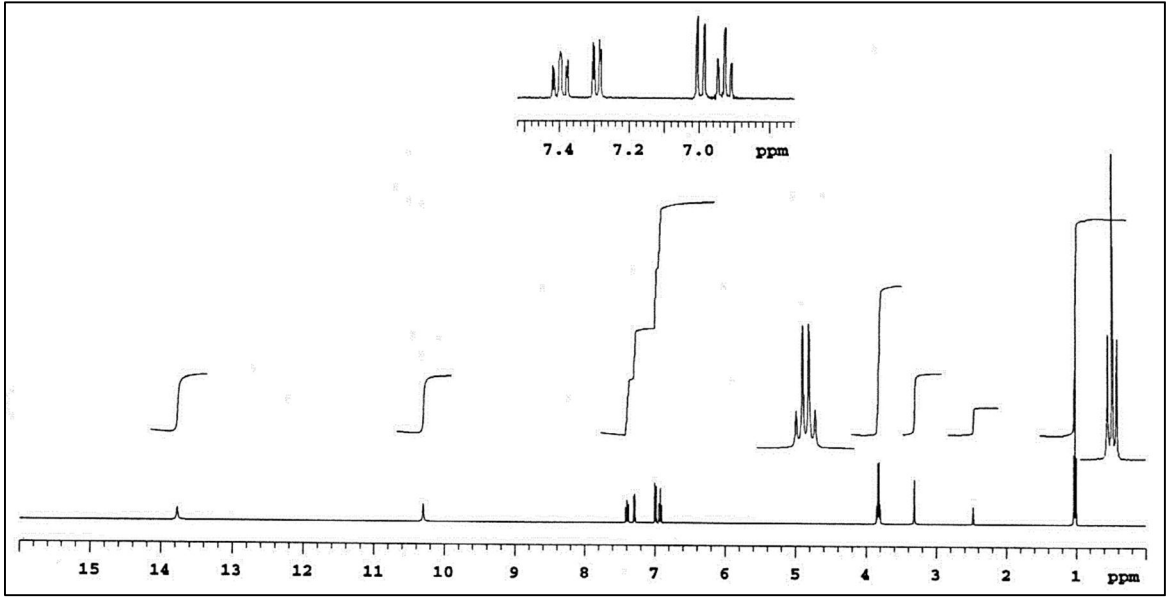
#### 3.1. 4-etil-5-(2-hidroksifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tanyon'un Karakterizasyonu ( I )



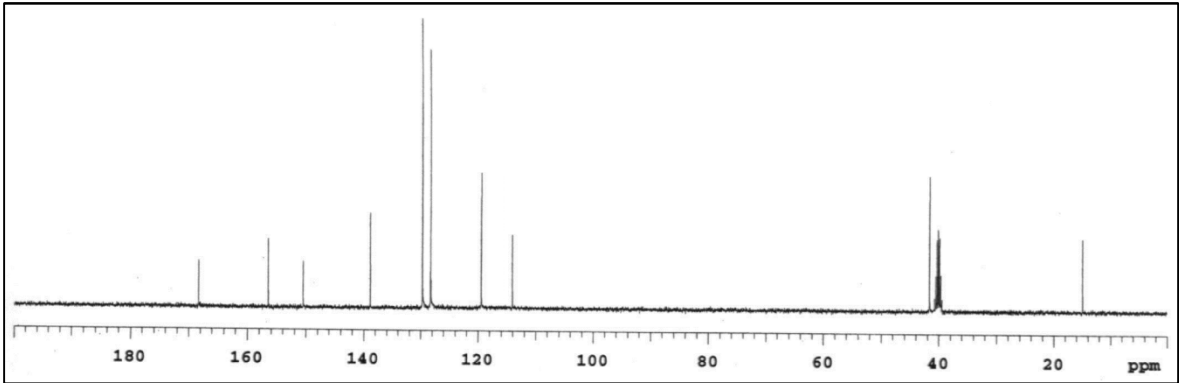
4-etil-5-(2-hidroksifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tanyon'un IR spektrumu Şekil 3.1. <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 3.2. ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumu Şekil 3.3.'de verildi.



Şekil 3.1. I' in FT-IR spektrumu



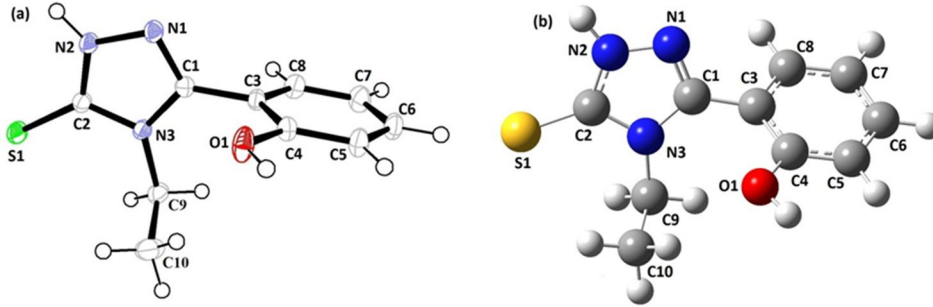
Şekil 3.2. I' in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



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

**IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3390, 3216(N-H, OH), 2900,2700,2550 (S-H), 1622 (C=N), 1535, 1260, 1050, 950 (N-C=S, amit I, II, III ve IV bantları)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm):** 1.03 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.47 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.93–7.40 (m, 4H, Ar-H), 10.00 (s, 1H, OH), 13.80 (s, 1H, SH).  **$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm):** 168.36, 156.54, 150.51, 138.89, 129.73, 128.28, 119.45, 114.08, 42.04, 14.58.

### 3.2. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristalinin X-Işını Yapı Analizi



Şekil 3.4. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) molekülüne ait (a) deneysel (b) teorik geometrik yapı

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) molekülüne ait kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım sürecindeki ayrıntılar Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Tablo 3.1. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri

Kimyasal formül	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS
Moleküler ağırlık	221.28
Sıcaklık (K)	293
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	P2 <sub>1</sub> /c
Kristale ait veri toplama ve arıtım değerleri	
a (Å)	9.7879(8)
b (Å)	7.9071(5)
c (Å)	13.8045(7)
β(°)	102.266(6)
Birim Hücrenin hacmi (Å <sup>3</sup> )	1043.99(13)
(Z) Birim Hücredeki Molekül Sayısı	4
Hesaplanan yoğunluk (g/cm <sup>3</sup> )	1.408
Kristal boyutları (mm)	0.60 × 0.49 × 0.40
Gözlenen yansıma [I > 2σ(I)]	2440
Veri/parametre	2825/181
R [F <sup>2</sup> > 2σ(F <sup>2</sup> )]	0.031
wR (F <sup>2</sup> )	0.086
S	1.01
Sönüm düzeltmesi	SHELX97
Arıtım	Full matrix
Δρ max, Δρ min (e/ Å <sup>3</sup> )	0.31, -0.26

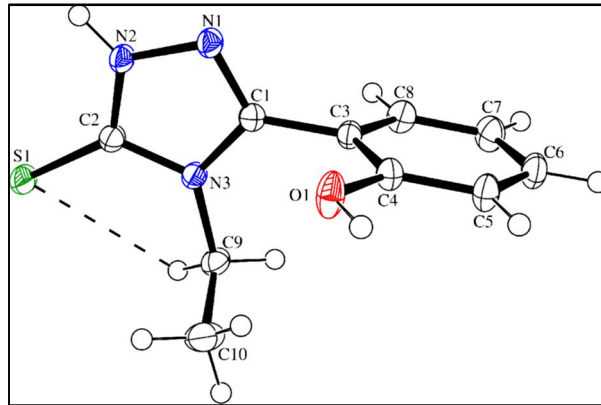
Benzen ve triazol halkaları arasındaki dihedral açının  $85.35^\circ$  olması bu iki halkanın birbirine göre yaklaşık olarak dik olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde etil kısmının da triazol halkası düzlemi üzerinden  $89.71^\circ$  lik bir açıyla büküldüğü görülmektedir. Moleküldeki bağ açı ve uzunlukları, benzer molekül olan 3-(2-hidroksifenil)-4-fenil-H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ile karşılaştırıldığında değerlerin birbirine çok yakın olduğu görülmüştür. Kristalde üç tane molekül arası  $N-H\cdots S$ ,  $O-H\cdots N$  ve  $C-H\cdots\pi$  hidrojen bağı bulunmaktadır. Ayrıca  $C-H\cdots S$  molekül içi hidrojen bağı mevcuttur. Molekül arası ve molekül içi hidrojen bağları Tablo 3.2.' de verilmiştir.

Çözüm işlemi sonunda bulunan yapıya ait ORTEP-3 [47] şekli ve moleküllerin birim hücre içerisindeki paketlenme çizimi sırasıyla Şekil 3.5. ve Şekil 3.6.' de, verilmiştir.

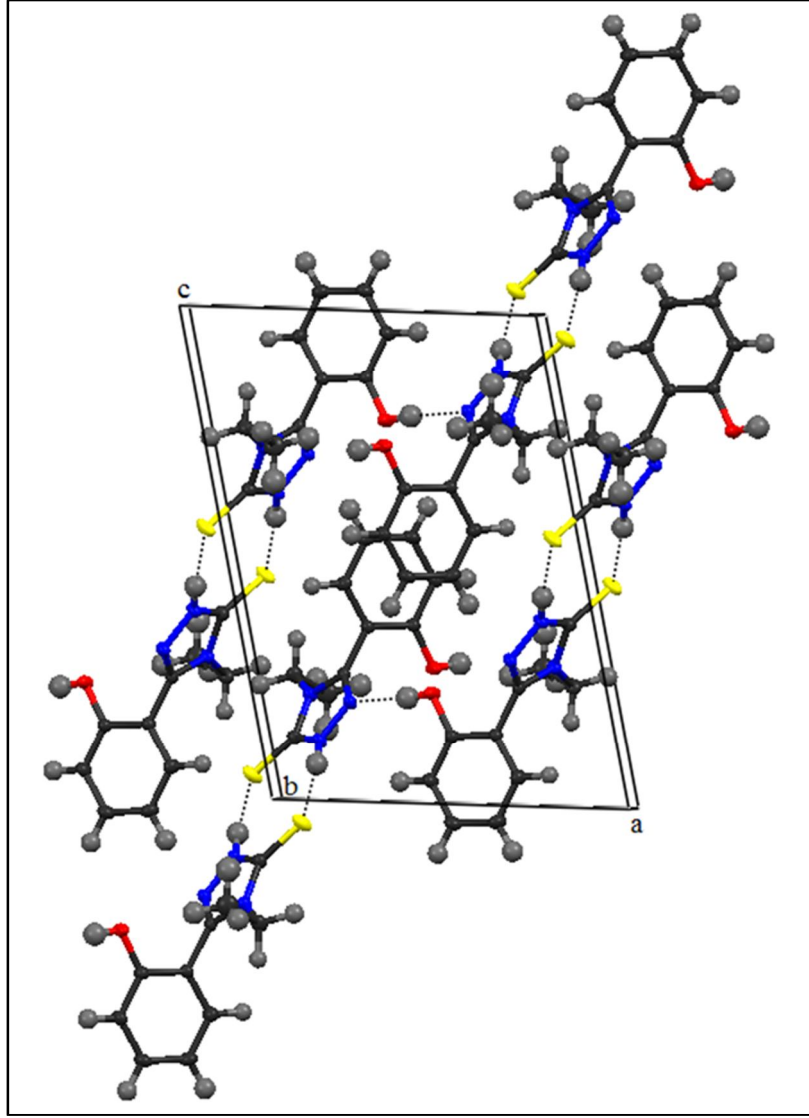
**Tablo 3.2.** Bileşikteki Hidrojen bağlarının geometrisi

D – H $\cdots$ A	D – H	H $\cdots$ A	D $\cdots$ A	D – H $\cdots$ A
C9 – H9B $\cdots$ S1	1.00 (2)	2.86 (2)	3.2386 (12)	104 (1)
O1 – H1 $\cdots$ N1 <sup>i</sup>	0.85 (2)	1.98 (2)	2.8227 (12)	175 (2)
N2 – H2 $\cdots$ S1 <sup>ii</sup>	0.90 (2)	2.38 (2)	2.2789 (10)	174 (2)
C9 – H9B $\cdots$ Cg1 <sup>iii</sup>	1.00 (2)	2.76 (2)	3.4652 (13)	128 (1)

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



**Şekil 3.5.**  $C_{10}H_{11}N_3OS$  (I) molekülüne ait ORTEP-3 gösterimi. Kesikli çizgiler molekül içi  $C-H\cdots S$  hidrojen bağını göstermektedir



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

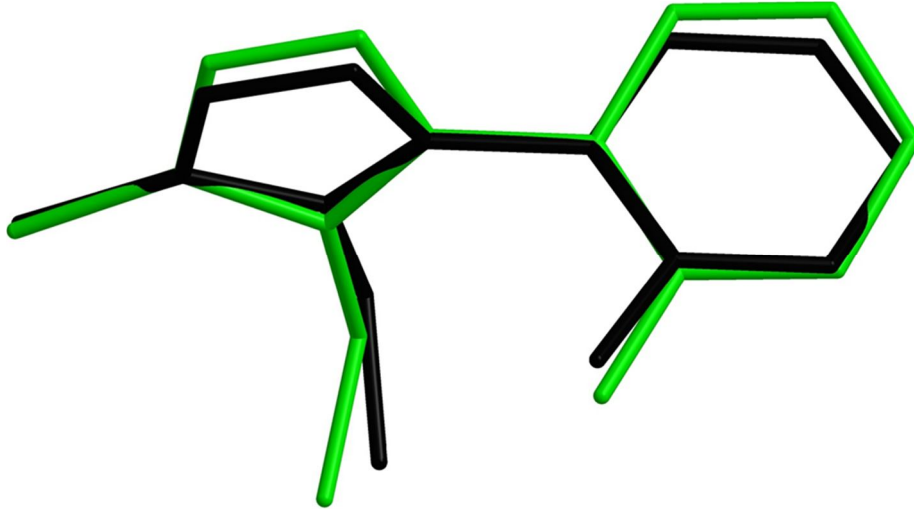
$C_{10}H_{11}N_3OS$  (I) molekülüne ait teorik hesaplamalarda başlangıç geometrisi olarak X-ışınları verilerinden elde edilen koordinatlar kullanıldı. Sisteme ait geometri optimizasyonu DFT/B3LYP yöntemleri 6-31G(d) baz seti kullanılarak elde edildi. Bağ uzunlukları, bağ açıları, titreşim frekansları, 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.** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristaline ait deneysel ve teorik olarak elde edilmiş bazı geometrik parametreler

<b>Parametreler</b>	<b>Deneysel</b>	<b>B3LYP/6-31G(d)</b>
<b>Bağ uzunlukları (Å)</b>		
N(1)-C(1)	1.3076 (13)	1.309
N(1)-N(2)	1.3737 (13)	1.366
N(2)-C(2)	1.3376 (14)	1.360
N(3)-C(2)	1.3688 (13)	1.385
N(3)-C(1)	1.3705 (13)	1.389
N(3)-C(9)	1.4694 (13)	1.467
RMSE <sup>a</sup>		0.013
<b>Bağ açıları (°)</b>		
C(1)-N(1)-N(2)	104.20 (9)	103.86
C(2)-N(2)-N(1)	113.06 (9)	114.57
C(2)-N(3)-C(1)	108.20 (8)	108.08
N(1)-C(1)-N(3)	110.71 (9)	111.18
N(2)-C(2)-N(3)	103.81 (9)	102.30
RMSE <sup>a</sup>		0.489
<b>Dihedral açıları (°)</b>		
N(3)-C(1)-C(3)-C(8)	83.54 (13)	118.45
C(1)-N(3)-C(9)-C(10)	88.49(13)	110.10

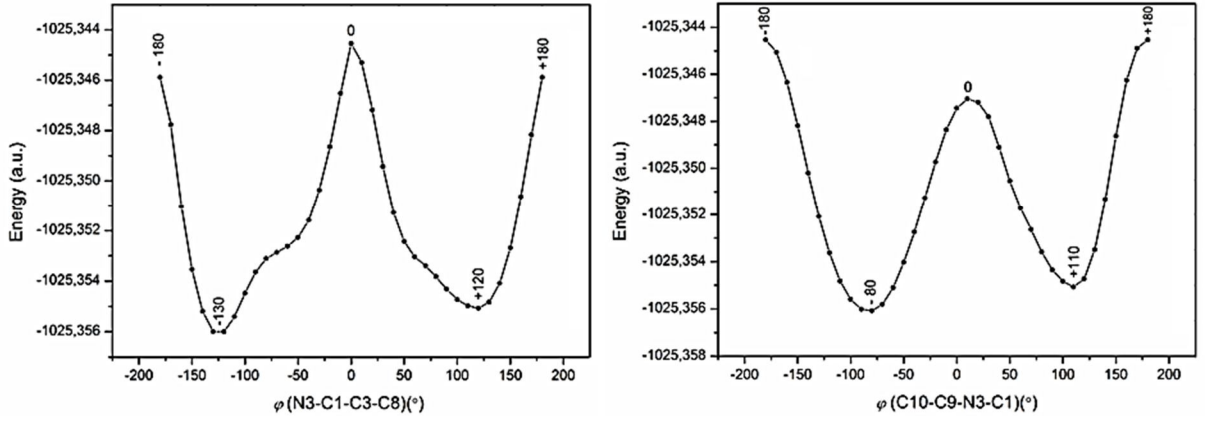
Deneysel ve teorik olarak elde edilen geometrik yapıları bir bütün olarak karşılaştırmada kullanılacak en iyi yol yapıları üst üste bindirmektir. Şekil 3.7.' de X-ışınları geometrisi ve hesaplanan geometrinin örtüşmesi görülmektedir. Deneysel ve teorik olarak elde edilen geometrik yapıların süperpozisyonundan ortaya çıkan RMS değeri B3LYP/6-31G(d) için 0.403 Å olarak elde edildi. Deneysel ve hesaplanan yapı arasındaki bu fark gaz fazında moleküller arası etkileşimin olmaması ile açıklanabilir. Öyleki deneysel olarak alınan yapı kristal haldedir ve moleküller arasında Coulombic kuvvetler mevcuttur.



**Şekil 3.7.**  $C_{10}H_{11}N_3OS$  (I) Kristalinin X-ışınları kırınımından elde edilen geometrisi (siyah) ile DFT yöntemi kullanılarak belirlenen optimize geometrilerin üst üste örtüşmesi

### 3.3. $C_{10}H_{11}N_3OS$ (I) Kristalinin Konformasyon Analizi

Moleküle ait teorik hesaplamalarda B3LYP/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  $C_{10}H_{11}N_3OS$  molekülüne ait olan en düşük enerjili konformasyonu etkileyebilecek torsiyon açıları olan  $\phi_1(N3-C1-C3-C8)$  ve  $\phi_2(C10-C9-N3-C1)$  olmak üzere  $-180/+180^\circ$  aralıklarında  $10^\circ$  adımlarla değiştirilerek ve diğer parametrelerin sabit tutulması kaydıyla tek nokta enerjileri hesaplanmıştır.  $\phi$  torsiyon açılarına karşı iki boyutlu enerji profili Şekil 3.8' de gösterilmiştir. Bu grafik yardımı ile global ve lokal minimumlar belirlendi.



**Şekil 3.8.**  $C_{10}H_{11}N_3OS$  (I) Kristalinin  $\phi_1(N3-C1-C3-C8)$  ve  $\phi_2(C10-C9-N3-C1)$  torsiyon açılarına bağlı enerji değişim grafiği

Şekil 3.8.' de görüldüğü gibi minimum enerjiye ait açı değerleri  $\phi_1(N3-C1-C3-C8)$  için  $-130$  ve  $+120^\circ$  ve bu değerlere denk düşen toplam enerji değerleri ise sırası ile  $-1025.356$  ve  $-1025.355$  a.u.,  $\phi_2(C10-C9-N3-C1)$  torsiyon açı için ise  $-80$  ve  $+110^\circ$  ve bu değerlere denk düşen toplam enerji değerleri ise sırası ile  $-1025.356$  ve  $-1025.355$  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  $\phi_1 = +120^\circ$  ve  $\phi_2 = +110^\circ$  olarak bulunmuştur.  $\phi = 0^\circ$  civarında görülen büyük enerji engeli moleküler yapı içerisinde sterik bir etkileşim olduğunun göstergesi olup, molekülün düzlemsel konformasyona sahip olamayacağını gösterir. Molekülün,  $\phi_1$  için  $-130$  ve  $+120^\circ$  ve  $\phi_2$  için  $-80$  ve  $+110^\circ$  ' 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.  $\phi_1(N3-C1-C3-C8)$  torsiyon açısının X-ışınları kırınımından elde edilen değer  $-118.449^\circ$  ve  $\phi_2(C10-C9-N3-C1)$  için ise  $-110.102^\circ$  ' 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 neredeyse birebir örtüştüğü görülmektedir.

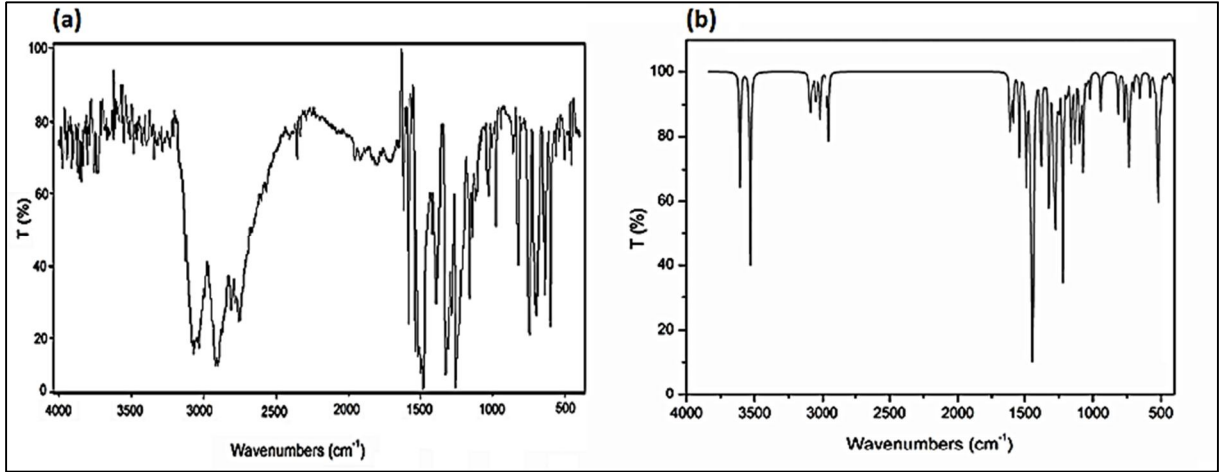


### 3.4. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristalinin IR Çalışması

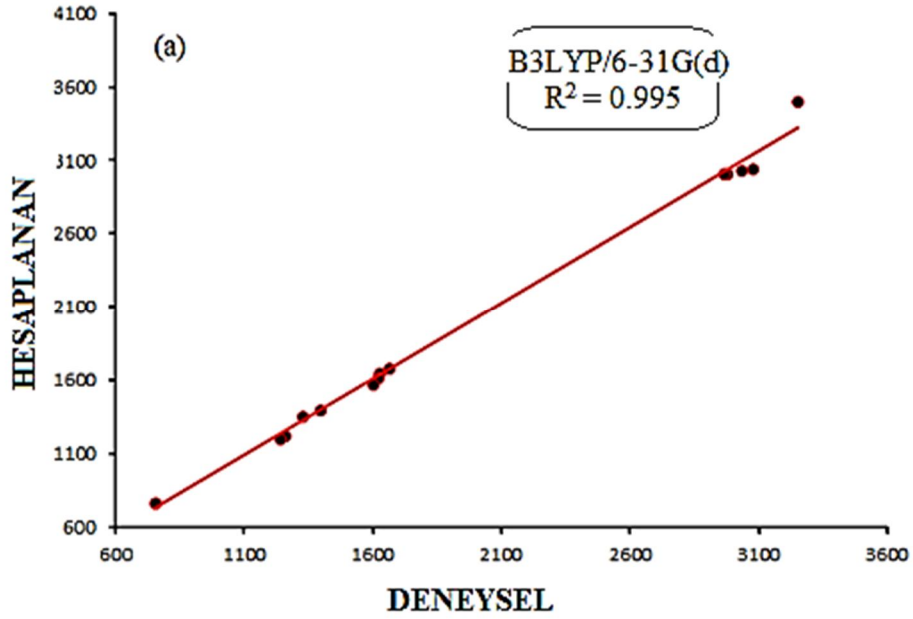
4000-400 cm<sup>-1</sup> aralığında ölçülen IR spektrumu Şekil 3.9.' da ve bu değerlerin teorik olarak hesaplanan IR titreşim frekans değerleri de Tablo 3.4.' de verilmiştir. Heteroaromatik yapılarda C-H simetrik ve asimetrik titreşim, 3100-3000 cm<sup>-1</sup> bölgesinde yer almaktadır [48,49]. Hidroksifenil halkasında bulunan C-H simetrik ve antisimetrik titreşimler, 3102 cm<sup>-1</sup> deneysel olarak gözlenmiş ve 3049-3099 cm<sup>-1</sup> olarak B3LYP/6-31G(d) yöntemi ile hesaplanmıştır. Hesaplanan bu değerler, literatür değerleri olan 3110-3003 cm<sup>-1</sup> [50] ile uyum içindedir.

Triazol halkasında bulunan C=N, N-H ve O-H gerilme titreşim modları sırasıyla, 1622, 3390 ve 3216 cm<sup>-1</sup> olarak deneysel olarak gözlenmiştir. Bu değerler literatürde sırasıyla, 1666-1535, 3260 ve 3330 cm<sup>-1</sup> olarak belirtilmiştir [50]. Teorik olarak yapılan hesaplamalarda C=N, N-H ve O-H modları sırasıyla DFT için 1541, 3531 ve 3606 cm<sup>-1</sup> olarak hesaplanmıştır. Görüldüğü gibi hesaplanan değerler ile deneysel değerler arasındaki en büyük fark N-H modu için 141 cm<sup>-1</sup>, O-H modu için ise 390 cm<sup>-1</sup> dir. Buda molekülde iki güçlü hidrojen bağı olduğunu göstermektedir. Teorik olarak yapılan hesaplamalar gaz fazında olduğundan moleküller arası etkileşimleri dikkate almaz. Bu iki mod serbest halde hesaplandığından titreşim frekansı daha büyük hesaplanmıştır. Diğer titreşim modları Tablo 3.4.' de verilmiştir.

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 3.10.' 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) ile seviyesinde hesaplanmış IR spektrumu



Şekil 3.10.  $C_{10}H_{11}N_3OS$  (I) Kristalinin IR titreşimleri için deneysel ve hesaplanan değerler arasındaki korelasyon grafiği

**Tablo 3.4.** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristalinin titreşim modlarının işaretlenmesi

İşaretlemeler	Deneysel FT-IR(cm <sup>-1</sup> )	B3LYP/6-31G(d)
<i>v</i> (O–H)	3216	3606
<i>v</i> (N–H)	3390	3531
<i>v<sub>s</sub></i> fenol (C–H)	3102	3099
<i>v<sub>as</sub></i> fenol (C–H)		3087
<i>v<sub>as</sub></i> fenol (C–H)		3076
<i>v<sub>as</sub></i> fenol (C–H) + <i>v<sub>as</sub></i> etil (C–H)		3050
<i>v<sub>as</sub></i> fenol (C–H) + <i>v<sub>as</sub></i> etil (C–H)	3040	3049
<i>v<sub>as</sub></i> etil (C–H)	2983	3021
<i>v<sub>as</sub></i> etil (C–H)		3013
<i>v<sub>s</sub></i> etil (C–H)	2950	2965
<i>v<sub>s</sub></i> etil (C–H)		2950
<i>v</i> (C=C)	1640	1606
<i>v</i> (C=C)		1586
<i>v</i> (C=N) + <i>v</i> (C=C)	1622	1541
$\alpha$ (C–H) etil	1490	1482
$\alpha$ (C–H) etil		1463
$\gamma$ (C–H) fenol	1480	1445
$\gamma$ (C–H) + $\alpha$ (C–H) + $\gamma$ (N–H)		1439
$\gamma$ (C–H) + $\omega$ (C–H) + $\gamma$ (N–H)	1390	1386
$\omega$ (C–H) etil + $\gamma$ (N–H)	1340	1353
$\gamma$ (C–H) fenol + $\gamma$ (O–H)		1323
$\delta$ (C–H) etil	1300	1318
$\gamma$ (C–H) fenol + <i>v</i> (C–O)	1230	1250
$\omega$ (C–H) of ethyl + <i>v</i> (C–N–C)	1150	1190
<i>v</i> (C=S)	1140	1130
$\delta$ (C–H) etil + <i>v</i> (N–N)		1071
<i>v</i> (C–C) fenol		1022
<i>v</i> (C–C) etil		946
<i>v</i> (C–C) etil + $\delta$ (C–H)		941
$\delta$ (C–H)	740	823
$\delta$ (C–C–C) fenol		726
$\delta$ (C–N–C) + $\delta$ (C–C–C)		703
$\delta$ (N–C–S)		657

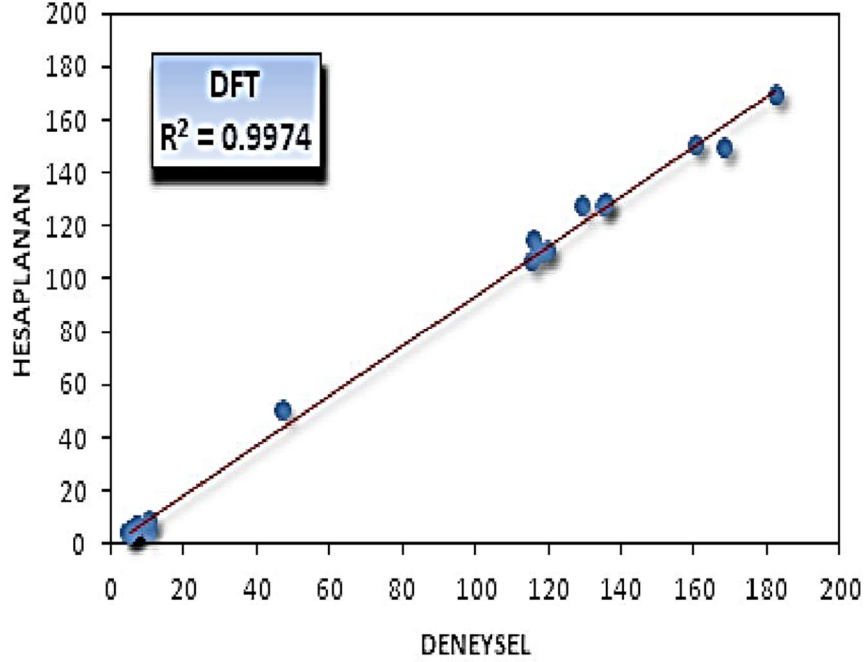
*v*, gerilme;  $\alpha$ , makaslama;  $\gamma$ , sallanma;  $\omega$ , dalgalanma; *s*, simetrik; *as*, asimetrik;  $\beta$ , burkulma;  $\delta$ , düzlem dışı burkulma

### 3.5. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristalinin NMR Çalışması

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS molekülü için deneysel ve optimize yapı kullanılarak teorik olarak elde edilen <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR kimyasal kayma değerleri Tablo 3.5.' de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Farklı süstitüe 1,2,4-triazol yapıları incelendiğinde N-H hidrojenine ait kimyasal kaymanın 11.33 - 13.56 ppm [51] aralığında olduğu görülmüştür. Molekülümüzdeki S-H protunun kimyasal kayması deneysel olarak 13.80 ppm olarak saptanmış ve bu kimyasal kayma teorik olarak 8.83 ppm hesaplanmıştır. Deneysel ve hesaplanan kimyasal kayma arasında ki 4.97 ppm lik fark kristal yapıda meydana gelen N-H...S hidrojen bağından meydana gelmektedir. Aynı şekilde <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, fenol halkasındaki 1-7.5 ppm arası gözlenmesi gereken fenolik hidrojen piki, O-H...N hidrojen bağ oluşumu sebebiyle 10.00 ppm değerinde tek protonluk pik olarak görülmüştür. Bu durum, yapıya fenil gurubu üzerinden bağlanan OH gurubunun ispatıdır. Bu pikin için teorik olarak yapılan hesapta kimyasal kaymanın 4.72 ppm olarak neredeyse deneysel sonucun yarısı olarak elde edilmiştir. Teorik hesap, molekülde O-H...N hidrojen bağı olmadığını varsayarak serbest halde hesaplama yapmasından kaynaklandığı sonucu çıkarılabilir. C2 atomu etrafında bulunan üç elektronegatif atomunun (N2, N3 ve S1), bu atom etrafında ki yük yoğunluğunu azaltması nedeniyle düşük alanda rezonansa geçmesi ve kimyasal kaymasının da 182.33 ppm olmasına sebep olmuştur. C1 atomunun ise iki N atomu ile beraber S atomuna göre daha az elektronegatif olan C3 atomuna komşu olmasından dolayı daha yüksek alanda rezonansa geçerek kimyasal kaymasının 160.13 ppm olmasına yol açmıştır. <sup>13</sup>C-NMR 168.1 ppm' de gözlenen pik -OH gurubunun bağlı olduğu C4 atomun ait piktir [52].Yine aynı şekilde elektronegatif bir atom olan O atomunun perdeleme azaltıcı etkisinden dolayı kimyasal kayma miktarı büyük olmuştur. Moleküle ait diğer pikler Tablo 3.5.' ve korelasyon grafiği de Şekil 3.11.' de verilmiştir.

**Tablo 3.5.** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristalinin deneysel ve hesaplanan NMR spektrum değerleri

Atom	Deneysel (ppm) (DMSO-d <sub>6</sub> )	Hesaplanan (ppm) B3LYP/6-31G(d)
C1	160.13	146.20
C2	182.33	164.32
C3	115.45	107.43
C4	168.1	148.92
C5	117.88	109.52
C6	135.51	127.56
C7	116.01	114.40
C8	134.77	127.63
C9	45.04	42.71
C10	15.10	13.37
3H (CH <sub>3</sub> )	1.03	0.84, 1.61 ve 1.77
2H (CH <sub>2</sub> )	3.47	3.33 ve 3.90
4H (Ar-CH)	6.93-7.40	6.72-7.48
1H (NH)	13.80	8.83
1H (O-H)	10.00	4.72



**Şekil 3.11.** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristalinin deneysel ve hesaplanan NMR değerleri arasındaki korelasyon grafiği

### 3.6. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (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 hidroksi grubundaki O1 atomu ve S1 atomu üzerinde toplandığı görülmektedir. Çözücü ortamında ise en fazla negatif yük N1, O1 ve S1 atomları üzerindedir. Çözücünün polaritesinin artmasıyla N1, O1 ve S1 atomları üzerindeki yük miktarı artmış ancak N2 ve N3 atomları 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 metallerle oluşturacağı komplekslerdeki geometrilerin anlaşılması açısından bir fikir verebilir.

**Tablo 3.6.** Gaz ve çözelti halinde bileşikteki mulliken atomik yük değişimleri

Atom	Gaz fazı B3LYP/6-31G(d)	Çözücü fazı B3LYP/6-31G(d)		
		Kloroform ( $\epsilon = 4.71$ )	Etanol ( $\epsilon = 24.85$ )	Su ( $\epsilon = 78.36$ )
C1	0.454171	0.458629	0.460416	0.460739
C2	0.360998	0.378689	0.384940	0.386069
C3	0.043559	0.024284	0.016114	0.014640
C4	0.615501	0.333545	0.335559	0.335918
C5	0.327989	-0.196551	-0.197111	-0.197197
C6	-0.124767	-0.132796	-0.135990	-0.136594
C7	-0.138444	-0.147997	-0.151482	-0.152107
C8	-0.154497	-0.161624	-0.163926	-0.164306
C9	-0.142016	-0.146958	-0.148479	-0.148719
C10	-0.458342	-0.461634	-0.462139	-0.462232
N1	-0.312778	-0.325058	-0.329260	-0.330084
N2	-0.435989	-0.429977	-0.427291	-0.426753
N3	-0.470525	-0.461243	-0.457634	-0.457041
O1	-0.639268	-0.649275	-0.653891	-0.654888
S1	-0.320312	-0.405391	-0.435247	-0.440675

### 3.7. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristalinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) analizi

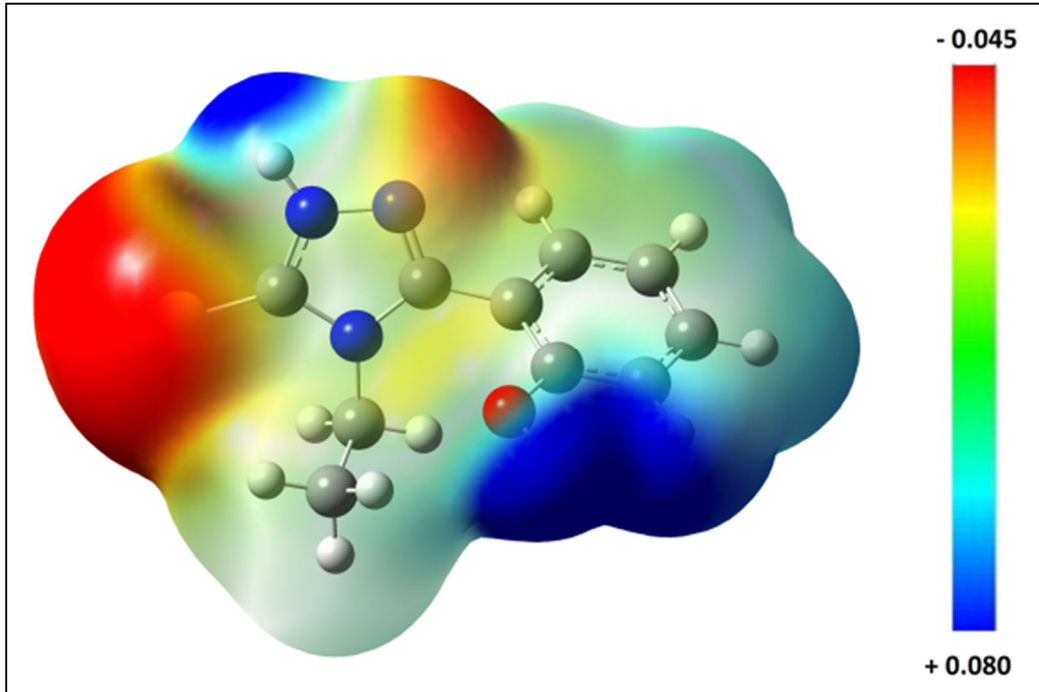
Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP)  $V(r)$ , bir molekülün etrafında bir  $r(x,y,z)$  noktaya yerleştirilmiş pozitif bir deneme yükü ile kendisi arasındaki etkileşim enerjisi ile tanımlanır. Herhangi sistem için  $V(r)$ ,

$$V(r) = \sum \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr'$$

bağıntısı ile hesaplanır [53]. Burada  $Z_A$ ,  $R_A$  noktaya yerleştirilmiş  $A$  çekirdeğinin yükü,  $\rho(r')$  molekülün elektron yoğunluk fonksiyonu ve keyfi integral değişkenidir. MEP elektron yoğunluğu ile ilgilidir ve hidrojen bağı etkileşimleri, nükleofilik reaksiyon ve

elektrofilik atak gibi etkilere karar vermek için çok kullanılan bir hesaplama tekniğidir [54-56].

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, N1 ve O1 atomları üzerine yerleşmiştir. N1 atomuna ait  $V(r)$  değeri - 0,045 a.u iken O1 atomuna ait  $V(r)$  değeri -0,038 a.u dur. Nükleofilik reaksiyonlar tanımlayan maksimum pozitif bölgeler hidrojen atomları üzerinde yoğunlaşmış ve en büyük değeri 0,080 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 [57].



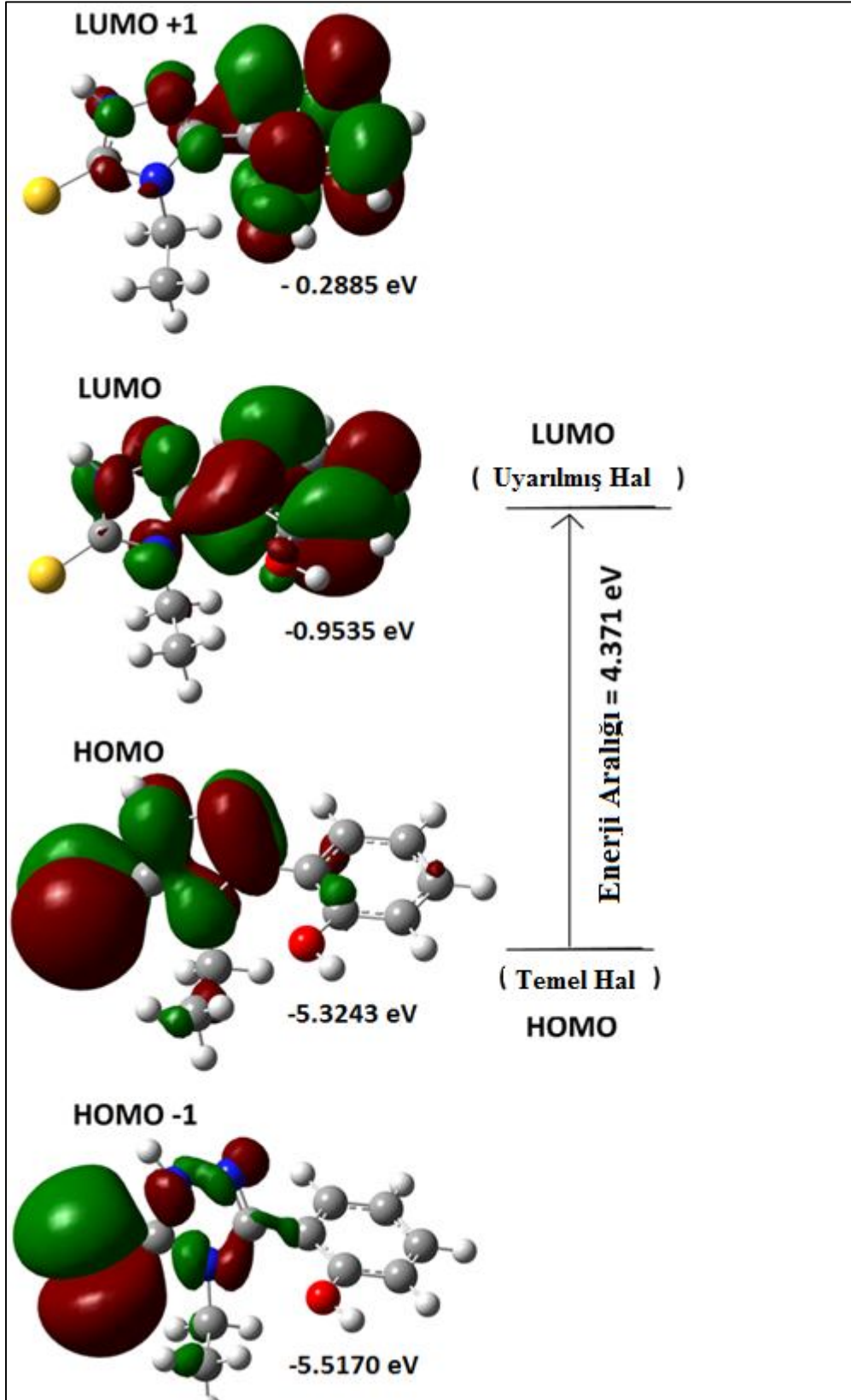
Şekil 3.12.  $C_{10}H_{11}N_3OS$  (I) Kristaline ait MEP haritası



### 3.8. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristalinin frontier molekül orbital (FMO) analizi

FMO, bir molekülün, moleküler reaktifliği, ışık soğurabilirliği, optik ve elektrik özelliklerin tanımlanmasında önemlidir [58] HOMO ve LUMO kimyasal tepkimelerde ana molekül orbitalleri olarak görev yaparlar. Bu yüzden Frontier Molekül Orbitaller olarak adlandırılırlar. Daha öncede tanımladığımız gibi HOMO, elektronlar tarafından işgal edilmiş en dış molekül orbitaldir ve bir elektron vericisi gibi davranır. LUMO ise elektronlar tarafından işgal edilmemiş ilk boş molekül orbitaldir ve bir elektron alıcısı gibi davranır. Bu nedenle 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. HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkı, molekülün kimyasal kararlılığının göstergesidir.

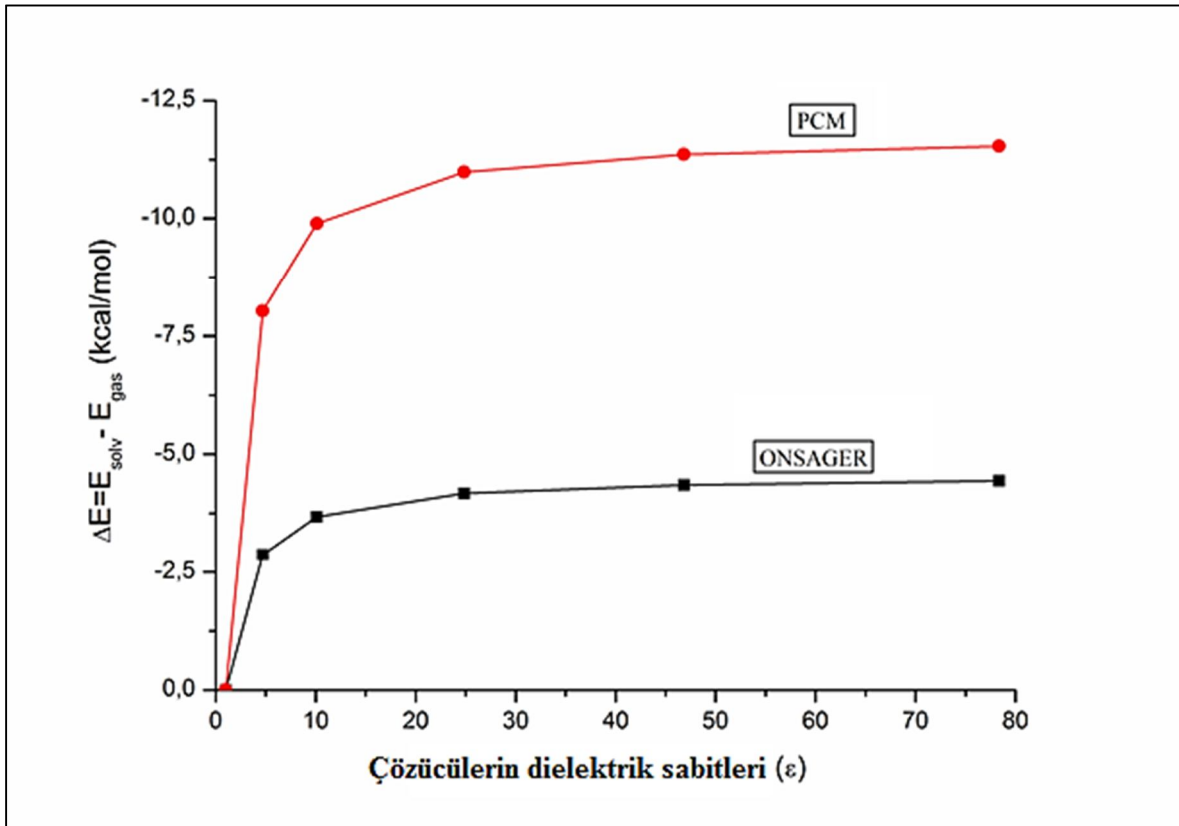
Molekülün DFT/B3LYP/6-31G(d) setinde hesaplanmış HOMO-1, HOMO, LUMO ve LUMO+1 orbitalleri Şek. 3.13' de verilmiştir. Şekilden anlaşıldığı üzere HOMO ve HOMO-1 orbitalleri triazol halkası ve S1 atomu üzerinde yerleşmiştir. LUMO ve LUMO+1 orbitali ise triazol ve fenol grubu üzerinde yerleşmiştir. HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkı 4,371 eV' tur. Bu büyük enerji aralığı, molekülün çok kararlı bir yapıda olduğunu gösterir. Molekülün HOMO-LUMO şekli ve enerji değerleri Şekil 3.13. ' da verilmiştir. Görüldüğü gibi molekül elektron vererek reaksiyona girecek orbitaller triazol halkası ve S atomu üzerinde, elektron alarak reaksiyona girecek orbitaller ise triazol ve fenol halkası üzerinde lokalleşmiştir.



Şekil 3.13.  $C_{10}H_{11}N_3OS$  (I) Kristalinin HOMO, HOMO-1, LUMO ve LUMO+1 orbitalleri

### 3.9. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristalinin enerji ve dipol moment analizi

Bileşğin enerji ve dipol moment davranışını değerlendirmek için, dimetilsülfoksit, etanol, 1,2-dikloretan, su ve kloroform çözücüleri içinde enerji hesapları yapıldı ( $\epsilon = 78.36$ , H<sub>2</sub>O;  $\epsilon = 46.83$ , DMSO;  $\epsilon = 24.85$ , C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH;  $\epsilon = 10.13$ , CH<sub>2</sub>ClCH<sub>2</sub>Cl;  $\epsilon = 4.71$ , CHCl<sub>3</sub>). 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 bileşğin 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 [59,60].



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

### 3.10. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristalinin çizgisel olmayan optik özellikleri

Bazı organik moleküllerin çizgisel olmayan optik özellik ve elektro-optik etkiye sahip olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Organik bileşiklerin birbirinden farklılık göstermesi C atomunun başka bir C atomu ve diğer elementlerle değişik şekillerde bağ yapabilmesinden kaynaklanır. Genellikle çizgisel olmayan optik özelliklere sahip organik moleküller  $\pi$  bağı yapan moleküllerdir. Moleküler kristallerde çizgisel olmayan optik etkiler,  $\pi$  bağı yapan orbitaldeki elektronların polarizebilitesine bağlıdır. Organik moleküllerin çizgisel olmayan optik özelliklerini artırmanın yolu konjuge  $\pi$  bağları ile molekülün uzunluğunu artırmak veya molekülün uçlarına donör-akseptör grubu bağlamaktır. Delokalizasyon nedeni ile  $\pi$  bağlarının elektron yoğunluğu bir  $\sigma$  bağının yoğunluğundan daha hareketlidir. Elektron dağılımı katkı atomları ile de değiştirilebilir. Yük dağılımı dipol momentle ölçülür (yükün yeniden dağılımının kolaylığı). Uygulanan bir dış alan etkisinde yük dağılımının yeniden düzenlenmesi (hiper)polarizebilite ile ölçülür [61].

Çizgisel olmayan optik özellikler son yıllarda oldukça önem kazanmıştır. Sentezlenmiş bazı yeni moleküller telekomünikasyon, dijital veri işleme, veri depolama ve modern iletişim teknolojileri gibi doğrusal olmayan optik özellikler göstermektedir. Üre molekülü, doğrusal olmayan optik özellik gösteren moleküler sistemlerin çalışmalarında kullanılan prototiplerden biridir. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) kristalinin hesaplanan  $\alpha_{\text{tot}}$  ve  $\beta_{\text{tot}}$  değerleri sırasıyla 21.264 Å<sup>3</sup> ve  $5.727 \times 10^{-30}$  cm<sup>5</sup>/esu dur. Ve bu değerler üre için olan  $\alpha_{\text{tot}}$  ve  $\beta_{\text{tot}}$  değerlerinden (3.831 Å<sup>3</sup> ve  $0.37 \times 10^{-30}$  cm<sup>5</sup>/esu) daha büyüktür. Hiperpolarizebilite değerlerinin bu büyüklüklerinden de anlaşılacağı üzere C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS kristali doğrusal olmayan optik materyallerin geliştirilmesinde potansiyel bir kaynak olabilir.

### 3.11. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristalinin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristalinin antibakteriyel ve antifungal Minimum İnhibisyon Konsantrasyon değerleri aşağıda sırasıyla Tablo 3.7. ve Tablo 3.8' de gösterilmiştir.

**Tablo 3.7.** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS bileşiğinin antibakteriyel aktivitesini gösteren minimum inhibisyon konsantrasyon değerleri

Bileşik	MIC ( µg/mL ) ve zon inhibisyon (mm)			
	<i>E.Coli</i>	<i>K. Pneumoniae</i>	<i>P. Aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	6.25 (16–20)	6.25 (16–20)	6.25 (16–20)	6.25 (16–20)
Ciprofloxacın	6.25 (16–20)	6.25 (16–20)	6.25 (16–20)	1.56 (22–30)

**Tablo 3.8.** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS bileşiğinin antifungal aktivitesini gösteren minimum inhibisyon konsantrasyon değerleri

Bileşik	MIC ( µg/mL ) ve zon inhibisyon (mm)			
	<i>P. marneffe</i>	<i>T. Mentagrophytes</i>	<i>A. Flavus</i>	<i>A. Fumigatus</i>
C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	6.25 (16–20)	6.25 (16–20)	6.25 (16–20)	6.25 (16–20)
Ciclopiroxolamine	6.25 (16–20)	3.125 (27–33)	3.125 (25–30)	6.25 (16–20)

### 3.12. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) Kristalinin antioksidan aktivitesi

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) molekülünün *in vitro* DPPH radikali yok etme aktivitesi Tablo 3.9’da verilmiştir.

**Tablo 3.9.** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS 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 <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	40.9 ± 0.4	55.2 ± 0.1	66.0 ± 0.3	75.5 ± 0.1	88.1 ± 0.1
Askorbik asit <sup>a</sup>	55.0 ± 0.2	65.0 ± 0.2	75.0 ± 0.2	85.0 ± 0.2	95.0 ± 0.2

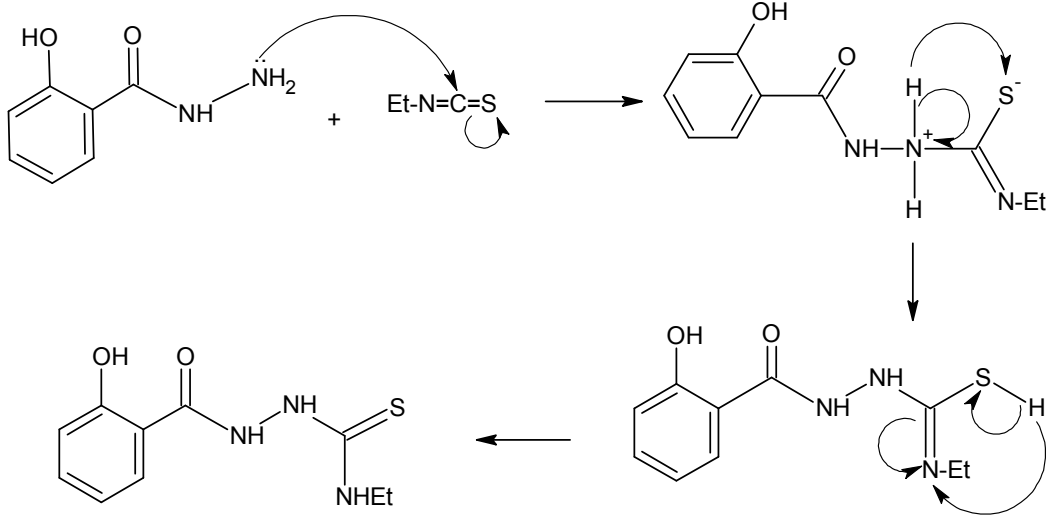
<sup>a</sup> Askorbik asit, standart olarak kullanılmıştır.

## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Sentezlenen C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (I) molekülünün analizi

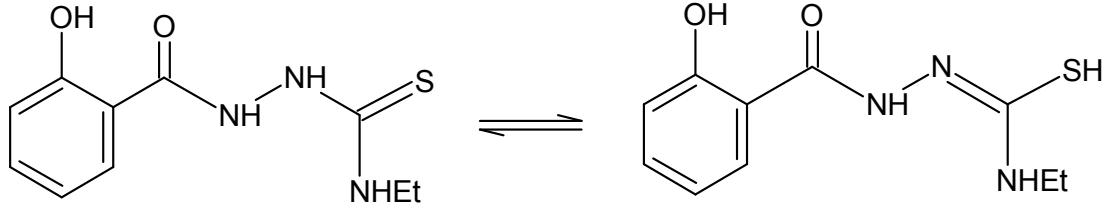
Çalışmanın ilk aşamasında, 2-hidroksi fenilkarboksilik asit hidrazit ile etilizotiyosiyanat etkileştirilerek tiyosemikarbezit elde edildi. Daha sonra reaksiyon ortamına KOH ilave edilerek 4-etil-5-(2-hidroksifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon elde edildi.

2-hidroksi fenilkarboksilik asit hidrazit, etilizotiyosiyanat ile nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu vererek, iyi bir verimle (%80-90) tiyosemikarbaziti oluşturur. Tiyosemikarbazit türevlerinin reaksiyon oluşum mekanizması Şekil.4.1.' de verilmiştir.



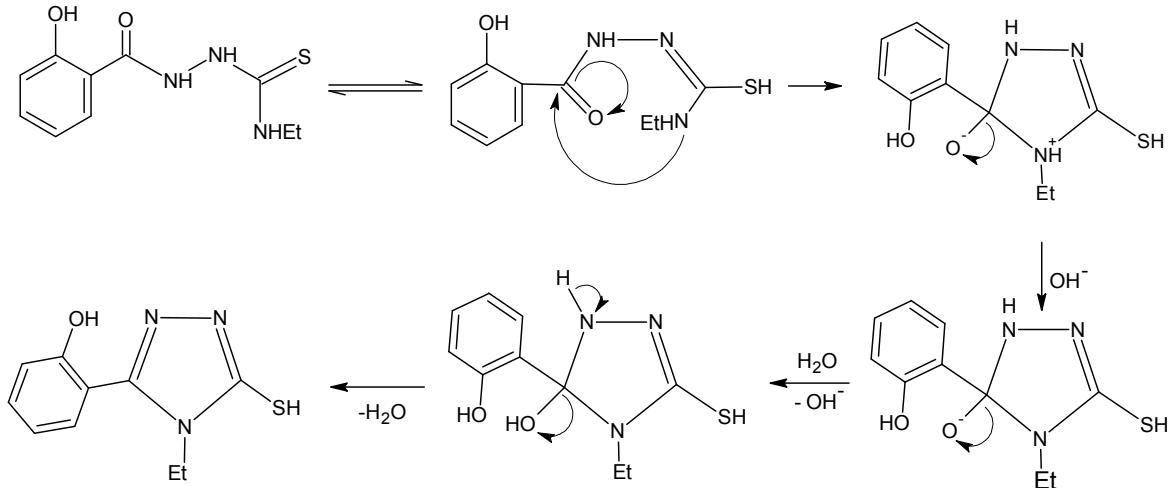
Şekil 4.1 Tiyosemikarbazitin oluşum mekanizması

Oluşan tiyosemikarbezitin tautomerleri Şekil 4.2. de verilmiştir.



Şekil 4.2. Tiyosemikarbazitin tautomerleri

Bazık ortamda bulunan tiyosemikarbazitin 4 numaralı konumda bulunan azot atomunun ortaklanmamış elektronlarının, tiyosemikarbazitin 1 numaralı konumunda bulunan açıl karboniline atağı sonucunda halkalaşma olmakta ve molekülden bir mol su açığa çıkarak 4,5-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri elde edilmektedir. Reaksiyon mekanizması Şekil.4.3.' de verilmiştir.



Şekil 4.3. 4,5-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri oluşumuna ait genel mekanizma

## 4.2. FT-IR Analizi

$C_{10}H_{11}N_3OS$  (I) molekülünün deneysel değerleri ve DFT/B3LYP/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. 2-hidroksifenil karboksilikasithidrazit gelen ve tiyosemikarbazit türevlerinin IR spektrumlarında;  $1648-1688\text{ cm}^{-1}$  arasında C=O gerilimine ait pikler varken, reaksiyon sonucunda oluşan  $C_{10}H_{11}N_3OS$  (I) molekülünde bu bantlar kaybolmakta ve bunların yerine  $1628\text{ cm}^{-1}$  de C=N gerilim pikleri görülmektedir.

Ayrıca sentezlenen  $C_{10}H_{11}N_3OS$  (I) bileşiğinde;  $3040-3102\text{ cm}^{-1}$  aralığında aromatik pikler gözlemlenmiştir. Ayrıca, C=S' ye ait pikleri  $1140\text{ cm}^{-1}$  de, C-S-C bağına ait piklerde  $713\text{ cm}^{-1}$  de gözlemlenmiştir. Öte taraftan etil süstitüentinden gelen  $2983\text{ cm}^{-1}$  de alifatik gerilme pikleri ve  $740-941\text{ cm}^{-1}$  de C-H düzlem içi ve düzlem dışı burkulma pikleri gözlemlenmiştir.

## 4.3. NMR Analizi

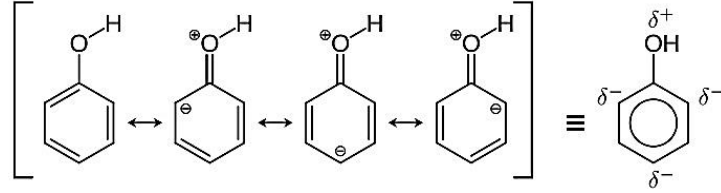
Sentezlenen  $C_{10}H_{11}N_3OS$  (I) molekülünün  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR deneysel kimyasal kayma değerleri belirlenmiş ve teorik hesaplama sonucu elde edilen değerlerle uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Triazol halkasına ait ve elektronegatif atomlara komşu olan C atomlarının  $^{13}\text{C}$ -NMR kimyasal kayma değerleri incelendiğinde bu atomlar üzerindeki elektron yoğunluğunun azalması nedeniyle düşük alanda rezonansa geçerek, kimyasal kayma değerlerinin büyük olduğu görülmüştür.

Sentezlenen 4-etil-5-(2-hidroksifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinde en karakteristik pik olan -SH piki  $13.77\text{ ppm}$  de singlet olarak gözlemlenmiştir. Etil süstitüentinde - $\text{CH}_3$ ' e ait protonlar  $1.03\text{ ppm}$  de triplet olarak, - $\text{CH}_2$ ' ye ait protonlar ise  $3.47\text{ ppm}$  de kvartet olarak gözlemlenmiştir.

Yapıda bulunan -OH grubunun rezonansla halkaya elektron salması (Şekil 4.4.) sonucu *orto* ve *para* konumundaki hidrojenlerin yüksek alanda rezonans olmasına sebep olmuştur. *Orto* ve *para* konumundaki hidrojenler sırasıyla  $6.99\text{ ppm}$  de dublet ve  $6.93\text{ ppm}$  de triplet



şeklinde rezonans olurken *meta* konumundaki hidrojenlerden biri 7.29 ppm de dublet şeklinde diğeri de 7.40 ppm civarında triplet olarak rezonans olduğu görülmüştür.



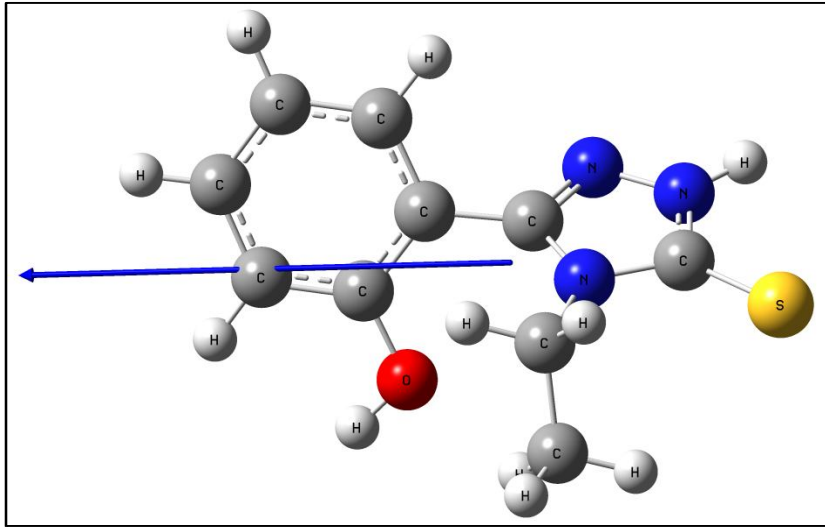
Şekil 4.4. Fenolün rezonans sınır formülü

<sup>1</sup>H-NMR kimyasal kayma değerleri karşılaştırıldığında, elektronegatif atomlara bağlı ve hidrojen bağına katılmış H atomlarına ait kimyasal kayma piklerinin büyük olduğu görülmüştür. Kristallerin deneysel olarak gözlenen NMR spektrumları, DFT yöntemi 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

Molekülün toplam enerjisi çözücünün polaritesi arttıkça azalmıştır. Yani, molekülün kararlılığı, gaz fazından çözücü faza doğru gidildikçe artmaktadır. 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.

Molekülle ait dipol moment 6.8064 Debye olarak hesaplanmıştır. Molekülde elektron çekme gücü yüksek olan azot, oksijen ve kükürt atomlarının varlığı molekülde yük yoğunluğunun büyük ölçüde kutuplanmasına yol açmaktadır. Genel olarak dipol moment vektörlerinin yönü, elektronegatif atomlardan elektropozitif atomlara doğrudur Molekülle ait dipol moment vektörünün yönü Şekil 4.5. de gösterilmiştir.



Şekil 4.5.  $C_{10}H_{11}N_3OS$  (I) molekülünde dipol moment vektörünün yönü

Molekülün HOMO ve LUMO orbitalleri arasındaki büyük enerji değeri, molekül kararlılığı hakkında önemli bilgiler vermektedir. Molekülle ait HOMO ve LUMO sınır orbitalleri arasındaki enerji farkı 4.371 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 [62]. Tiyazol, triazol ve tiyadiazol türevleri bu sınıftaki bileşikler olup, sahip oldukları birçok biyolojik ve farmakolojik aktivitelerinden dolayı geniş bir şekilde araştırılmaktadır.

Antibakteriyel ve antifungal veriler incelendiğinde  $C_{10}H_{11}N_3OS$  molekülünün 1.56–12.50 mg/mL aralığında iyi derecede inhibisyon gösterdiği görülmüştür. Elde edilen sonuçlar referans ilaç ile karşılaştırıldığında molekülümüzün önemli derecede antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği saptanmıştır.  $C_{10}H_{11}N_3OS$  molekülünün özellikle *E. coli*. bakterisine karşı referans ilaç olan ciprofloksacin kadar etkili olduğu tespit edilmiştir. Mevcut literatür bilgilerine göre yapı ve aktivite arasındaki ilişki incelenirse triazol halkasına bağlı bulunan fenil grubu üzerindeki hidroksi grubunun antimikrobiyal aktiviteden sorumlu olduğu söylenebilir [63]. 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 çözeltisinin, içinde belirli miktarda DPPH bulunan çözelti ile karıştırılması ve DPPH radikalinden elektron transferinin inhibisyonunun ölçülmesi ile gerçekleştirilir.

Geçmiş literatür bilgileri incelendiğinde fenolik bileşiklerin antioksidan aktivitesinin, bu moleküllerin hidrojen verme yeteneğine bağlı olarak oluşan fenoksi radikalın kararlılığıyla doğru orantılı olduğu görülmüştür [64] Tablo 3.9 incelendiğinde  $C_{10}H_{11}N_3OS$  molekülünün 40.9% ve 88.1% konsantrasyon aralığında antioksidan aktivite gösterdiği görülmüştür. Aynı şekilde numune içerisindeki örnek konsantrasyonun artmasıyla bu aktivitenin de arttığı saptanmıştır. Gözlenen bu antioksidan aktivite yapıda bulunan fenolik hidroksi grubunun DPPH radikaline hidrojen sağlaması ile açıklanabilir.

## KAYNAKLAR

- [1] Palacios, F., Alonso, C. and de los Santos, J.M., 2004. *Curr. Org. Chem*, 8, 1481-1487.
- [2] Baylis, E.K., Campbell, C.D. and Dingwall, J.G., 1984. *J.Chem. Soc*, 1, 2445-2450.
- [3] Atherton, F.R., Hassal, C.H. and Lambert, R.W., 1987. *J.Med. Chem*, 30, 1603-1608.
- [4] Allen, M.C., Fuhrer, W., Tuck, B., Wade, R. and Wood, J.M., 1989. *J.Med. Chem*, 32, 1652-1657
- [5] Hassal, C.H. and Hahn, F.E., 1983. *In Antibiotics, Vol VI*, pp. 1-11, Springer Verlag, Berlin.
- [6] Kukhar, V.P. and Hudson, H.R., 2000. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids*, Wiley, Chichester.
- [7] Schiff, H., 1864. *Ann. Chem. Pharm. Suppl.*, 3, 343-370
- [8] Pfeiffer C. 1932. *Ann. Chem.*, 492, 81-127.
- [9] Bukhari, I.H., 2002. Preparation, Characterization and biological evaluation of Schiff-base metal complexes of some drug substances, *Doktora Tezi*, Bahauddin Zakeriya Üniv., Pakistan.
- [10] Lehn, J.-M., 1932. *Chem. Eur. J.*, 12, 5910-5915.
- [11] Wade, L.G., 1999. *Organic Chemistry*, pp. 818-819.
- [12] Shawmi, A.S. ve Parhangi, C., 1980, *J. Heterocyclic Chem.*, 17833.
- [13] Fessenden, R.J. and Fessenden, J.S., 1992, *Organik Chem.*, Çev. Edt. Tahsin Uyar, 4. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara.
- [14] İkizler, A., 1996, *Heterohalkalı Bileşikler*, K.T.Ü. Fen Fakültesi Yayınları No: 38, Trabzon, 236-241.
- [15] Moderhak, D., 1996, *Liebigs Annalen*, 5, 777-779.
- [16] Dogan, H. N., Rollas, S., Erdeniz, H., 1998, *Il farmaco*, 53, 462-467.
- [17] Sing, H. H., Nagar, S., Chauchari, A., Parmar, S. S., 1973, *J. Pharm. Sci.*, 62 (3), 504. 59588k
- [18] Buu-Hoi, N. P., Xuong, N. D., Nam. N. H., 1954, *Compt. Rend.*, 238, 295..

- [19] Vicentini, C. B., Manfrini, M., Veronese, A. C., Guarneri, M., 1998, *J. Heterocyclic Chem.*, 35, 29.
- [20] Habib, N. S., Soliman, R., Ashour, F. A., Taibei, M. E., 1997, *Pharmazie* 52, 11-12
- [21] Palaska, E., Şahin, G, Kelicen, P., Durlu, N.T., Altınok, G, 2002, *Il Farmaco* 57, 101-107.
- [22] Cansız, A., Koparır, M., Demirdağ, A., 2004, *Molecules*, 9, 204-212.
- [23] Marcwald, W., Bott, A., 1896, Ueber das 1-Benzoil-4-feniltiyosemikarbazit, 29,2914.
- [24] 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.
- [25] Habib, N. S., Soliman, R., Ashour, F. A., Taibei, M. E., 1997, *Pharmazie* 52, 11.
- [26] Eweiss, N. F., Bahajaj, A. A., Elsherbini, E. A., 1986, *J. Heterocyclic Chem.*, 23, 1451.
- [27] Reid, J. R. ve Heindel, N. D., 1976, *J. Heterocyclic Chem.*, 13, 925.
- [28] Fusco, R. ve Musante, C., 1938, *Gazz. Chim. Italy*, 68, 147.
- [29] Scott, F.Z., O'Mahony, T.A.F., Qivain, P., 1972, *Tetrahedron Letters*, 3943.
- [30] Conde, S., Corral, C, and Madroero, R., 1974, *Synthesis*, 28
- [31] Goswami, B. N., Katakya, J. C. S., Baruah, J. N., 1986, *J. Heterocyclic Chem.*, 23, 1439.
- [32] Fülöp, F., Semega, E., Donbi, G and Bernath, G, 1990, *J. Heterocyclic Chem.*, 27, 951.
- [33] T. Helgaker, M. Jaszunski, K. Ruud, *Chem. Rev.* 99 (1999) 293–352.
- [34] G. Fitzgerald, J. Andzelm, *J. Phys. Chem.* 95 (1991) 10531–10534.
- [35] J. Andzelm, E. Wimmer, *J. Chem. Phys.* 96 (1992) 1280–1303.
- [36] R. Ditchfield, *J. Chem. Phys.* 56 (1972) 5688–5691
- [37] L. Rufisek, Z. Havlas, *Int. J. Quantum Chem.* 91 (2003) 5028. 4–510.
- [38] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N.

- Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009
- [39] R. Dennington II, T. Keith, J. Millam, GaussView, Version 4.1.2, Semichem, Inc., Shawnee Mission, KS, 2007
- [40] A. D., 1988. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behaviour. *Phys. Rev. A*, 38(6):3098-3100.
- [41] A.D., 1993a. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J Chem. Phys.*, 98(2):372-1377.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 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
- [47] Farrugia, L.J., 1999. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. *J. Appl. Cryst.*, 32:837-838.
- [48] Farrugia, L.J., 1997. ORTEP-3 for Windows a version of ORTEP-3 with a Graphical User Interface (GUI). *J. Appl. Cryst.*, 30:565.

- [49] Rastogi, K., Palafox, M.A., Tanwar, R.P., Mittal, L., 2002. 3,5-Difluorobenzonitrile: abinitio calculations, FTIR and Raman spectra. *Spectrochim Acta A*, 1987-2004
- [50] Silverstein, M., Basseler, G.C., Morill, C., 1981. *Spectrometric Identification of Organic compounds*, Wiley, New York.
- [51] Avcı, D., Atalay, Y., Şekerci, M., Dinçer, M., 2009. Molecular structure and vibrational and chemical shift assignments of 3-(2-Hydroxyphenyl)-4- phenyl- H-1,2 4-triazole-5- (4H)-thione by DFT and ab initio HF calculations. *Spectrochim Acta A*, 73:212-217
- [52] Erdik, E., 2007. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 4. Baskı, Gazi Kitabevi Tic. Ltd. Şti., 531 s, Ankara, TR.
- [53] Politzer, P.& Murray, J.S., 2002. The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules. *Theor. Chem. Acc.* 108:134
- [54] Luque, F.J., Lopez, J.M., Orozco, M., 2000. Perspective on “electrostatic interactions of a solute with a continuum. a direct utilization of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects” *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)*. 103, 343-345.
- [55] Scrocco, E., Tomasi, J., 1978. Electronic molecular structure, reactivity and intermolecular forces: an euristic interpretation by means of electrostatic molecular potentials. *Advances in Quantum Chemistry*, 11, 115-193.
- [56] Okulik, N., Jubert, A.H., 2005. Theoretical analysis of the reactive sites of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Internet Electronic Journal of Molecular Design*, 4, 17-30
- [57] 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.
- [58] Fleming, I., 1976. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. Wiley, 249 p. London.
- [59] 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.
- [60] Le, Y., Chen, J.F., Pu, M., 2008. Electronic structure and uv spectrum of fenofibrate in solutions. *International Journal of Pharmaceutics*, 58, 214-218

- [61] C. Qin, Y. Si, G. Yang, Z. Su, *Comput. Theor. Chem.* 966 (2011) 14-19.
- [62] Bakhtiar, R. and Ochiai, E, 1999. Pharmacological application of inorganic complexes, *General Pharm.*, 32, 525-540.
- [63] Q. Ding, L. Zhang, H. Zhang, *Phosphorus Sulfur* 185 (2010) 567-572.
- [64] F. Borges, F.A.M. Silva, C. Guimaraes, J.L.F.C. Lima, C. Matos, S. Reis, *J. Agric. Food Chem.* 48 (2000) 2122-2126.



## ÖZGEÇMİŞ

1 Aralık 1989 tarihinde Maden’de doğdum. İlköğrenimimi, liseyi ve üniversiteyi Elazığ’da okudum. 15 Haziran 2012 yılında Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldum. 2012 yılı güz döneminde Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde tezli yüksek lisans programına başladım.