

**4-BENZİL-3-(2-HİDROKSİFENİL)-1H-
1,2,4-TRİAZOL-5(4H)-TİYON' NUN
DENEYSEL, TEORİK KARAKTERİZASYONU
VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet Can ÖLÇÜCÜOĞLU

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Metin KOPARIR

AĞUSTOS- 2017

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

4-BENZİL-3-(2-HİDROKSİFENİL)-1H-1,2,4-TRİAZOL-5(4H)-TİYON' NUN
DENEYSEL, TEORİK KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Mehmet Can ÖLÇÜCÜOĞLU

Anabilim Dalı: Kimya
Programı: Organik Kimya

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Metin KOPARIR

AĞUSTOS—2017

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

4-BENZİL-3-(2-HİDROKSİFENİL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-5(4H)-TİYON' NUN
DENEYSEL, TEORİK KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet Can ÖLÇÜCÜOĞLU

(121117106)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih :09.08.2017

Tezin Savunulduğu Tarih : 08.09.2017

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Metin KOPARIR (F.Ü)

Diğer Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Ahmet CANSIZ(F.Ü)

Prof. Dr. Ahmet ÇETİN(B.Ü)

AĞUSTOS-2017

ÖNSÖZ

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.

Mehmet Can ÖLÇÜCÜOĞLU

AĞUSTOS-2017

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
SUMMARY.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLoların DİZİNİ.....	VII
SEMBOLLER DİZİNİ.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
1.1. 1,2,4-triazoller.....	2
1.2. 1,2,4-triazol-5-tiyonların elde edilişleri.....	4
1.2.1. Tiyosemikarbazit ve türevlerinden.....	4
1.2.2. Ditiyokarbazik Asit Tuzlarından.....	5
1.2.3. Diğer Yöntemler.....	6
1.3. Kimyasal Özellikler.....	7
1.4. Hesaplamalı Kimya.....	9
1.4.1. Schrödinger Denklemi.....	10
1.4.2. Varyasyon Teoremi.....	11
1.4.3. Atomik Orbitalerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO).....	11
1.4.4. Moleküler Mekanik (MM).....	12
1.4.5. Quantum Mekanik (QM).....	13
1.4.6. Semi Empirik Yöntemler.....	14
1.4.7. <i>Ab-Initio</i> Moleküler Orbital Teorisi.....	15
1.4.8. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT).....	16
1.4.8.1. Saf DFT Yöntemleri.....	16
1.4.8.2. Hibrit Fonksiyoneller.....	17
1.4.9. Hibrit Yöntemler(QM/MM).....	18
1.4.10. Temel Setler.....	18
1.5. Antimikrobiyal Aktivite Yöntemleri.....	20
2. MATERYAL METOD.....	25
2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	25
2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	25
2.2.1. Reaktifler.....	25
2.2.2. Çözücüler.....	25
2.3. Deneysel Kısım.....	26
2.3.1. 4-benzil-3-(2-hidroksifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon'un sentezi(I) ..	26
2.4. Teorik Kısım.....	26
2.4.1. Gaussian 09W.....	26
2.4.2. Gauss View 5.0.....	27
2.4.3. Teorik Hesaplama Yöntemi.....	27
2.5. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi.....	28
2.5.1. DPPH Radikal Temizleme Antioksidan Aktivite Tayini.....	28
2.5.2. Antimikrobiyal özelliklerin incelenmesi.....	28
2.5.2.1. Deneyin yapılışı.....	29
3. BULGULAR.....	30

3.1.	4-benzil-3-(2-hidroksifenil)-2H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon'un Karakterizasyonu	30
3.2.	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristalinin X-Işını Yapı Analizi	31
3.3.	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristalinin Konformasyon Analizi	32
3.4.	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristalinin IR Çalışması	36
3.5.	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristalinin NMR Çalışması	39
3.6.	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristalinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) analizi	41
3.7.	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristalinin frontier molekül orbital (FMO) analizi	42
3.8.	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristalinin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri	43
3.9.	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristalinin antioksidan aktivitesi	44
4.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA	45
4.1.	Sentezlenen C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) molekülünün analizi	45
4.2.	FT-IR Analizi	46
4.3.	NMR Analizi	46
4.4.	Mulliken Yük Analizi, Moleküler Elektrostatik Potansiyel ve Dipol Moment Çalışmaları	47
4.5.	Antifungal ve antibakteriyel aktivite	48
4.6.	Antioksidan aktivite	49
5.	KAYNAKLAR	50
	ÖZGEÇMİŞ	53

ÖZET

Bu çalışmada 4-benzil-3-(2-hidroksifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(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° den $+180^\circ$ ye 10° lik adımlar ile bir tarama gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalara ek olarak 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

Synthesis, Structure Investigation, Spectral Characteristics and Biological Activities of 4-benzyl-3- (2-hydroxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-5(4H)- thione

This work presents the characterization of 4-benzyl-3- (2-hydroxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-5(4H)- thione (**I**) by quantum chemical calculations and spectral techniques. The molecular geometry, vibrational frequencies and gauge including atomic orbital (GIAO) ¹H and ¹³C NMR chemical shift values of **I** in the ground state have been calculated using the density functional method (B3LYP) with the 6–31G(d,p) basis set. To determine conformational flexibility, the molecular energy profile of the title compound was obtained by using B3LYP/6–31G(d,p) method with respect to the selected torsion angle, which was varied from –180° to +180° in steps of 10°. 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. In addition, DFT calculations of molecular electrostatic potentials and frontier molecular orbitals of **I** were carried out at the B3LYP/6–31G(d,p) 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	3
Şekil 1.3.	Bazı 1,2,4-triazol türevleri.....	3
Şekil 1.4.	1,2,4-Triazol-5-tiyon sentezi	4
Şekil 1.5.	3-Süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin eldesi	4
Şekil 1.6.	3,4-disüstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon eldesi	5
Şekil 1.7.	4-amino-3-alkil-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi	5
Şekil 1.8.	[(4-amino-5-fenil-4H-1,2,4,-triazol-3-il)tiyo]asetat türevleri.....	6
Şekil 1.9.	5-R-4-amino-3-merkapto-(4H)-1,2,4-triazol eldesi.....	6
Şekil 2.1.	4-benzil-3-(2-hidroksifenil)-1H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyonun oluşum reaksiyonu	26
Şekil 3.1.	I' in FT-IR spektrumu	30
Şekil 3.2.	I' in ¹ H-NMR spektrumu.....	30
Şekil 3.3.	I' in ¹³ C-NMR spektrumu.....	31
Şekil 3.4.	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ OS (I) molekülüne ait (a) deneysel (b) teorik geometrik yapı ...	31
Şekil 3.5.	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ OS (I) molekülüne ait ORTEP-3 gösterimi.	33
Şekil 3.6.	Bileşiğin moleküler arası etkileşimlerini gösteren paketleme diyagramı..	33
Şekil 3.7.	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ OS (I) Kristalinin X-ışınları kırınımından elde edilen geometrisi (siyah) ile DFT yöntemi kullanılarak belirlenen optimize geometrilerin üst üste örtüşmesi	35
Şekil 3.8.	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristalinin ϕ_1 (N2-C7-C6-C5) ve ϕ_2 (N1-C9-C10-C11) torsiyon açılarına bağlı enerji değişim grafiği	35
Şekil 3.9.	(a) Bileşiğin deneysel FT-IR spektrumu (b) B3LYP/6-31G (d) ile seviyesinde hesaplanmış IR spektrumu	37
Şekil 3.10.	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristalinin IR titreşimleri için deneysel ve hesaplanan değerler arasındaki korelasyon grafiği	37
Şekil 3.11.	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristalinin deneysel ve hesaplanan NMR değerleri arasındaki korelasyon grafiği	40
Şekil 3.12.	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristaline ait MEP haritası	42
Şekil 3.13.	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristalinin HOMO, HOMO-1, LUMO ve LUMO+1 orbitalleri.	43
Şekil 4.1.	Tiyosemikarbazitin oluşum mekanizması	45
Şekil 4.2.	Tiyosemikarbazitin tautomerleri	45
Şekil 4.3.	4,5-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri oluşumuna ait genel mekanizma	46
Şekil 4.4.	Fenolün rezonans sınır formülü	47
Şekil 4.5.	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) molekülünde dipol moment vektörünün yönü.....	48

TABLÖLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.1. Bazı yarı deneysel moleküler orbital yöntemleri.....	15
Tablo 3.1. C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri	32
Tablo 3.2. Bileşikteki Hidrojen bağlarının geometrisi.....	32
Tablo 3.3. C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristaline ait deneysel ve teorik olarak elde edilmiş bazı geometrik parametreler	34
Tablo 3.4. C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristalinin titreşim modlarının işaretlenmesi	38
Tablo 3.5. C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (I) Kristalinin deneysel ve hesaplanan NMR spektrum değerleri.....	40
Tablo 3.6. C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS bileşiğinin antibakteriyel aktivitesini gösteren minimum inhibisyon konsantrasyon değerleri.....	44
Tablo 3.7. C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS bileşiğinin antifungal aktivitesini gösteren minimum inhibisyon konsantrasyon değerleri.....	44
Tablo 3.8. C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS bileşiğinin DPPH radikali yok etme aktivitesi.....	44

SEMBOLLER DİZİNİ

B3LYP	Becke tipi 3 parametrelili Lee Yang Parr modeli
HF	Hartre-Fock
DFT	Yoğunluk Fonksiyonu Kuramı
MP	Moller-Plesset
SCF	Öz Uyumlu Alan
ρ	Elektron yoğunluk matrisi
E	Enerji, elektrik alan
h	Planck sabiti
μ	Elektrik dipol momenti, indirgenmiş kütle
ψ	Dalga fonksiyonu
H	Hamiltoniyen, Manyetik alan
λ	Dalga boyu
R	Raman
IR	Infrared
DMSO	Dimetil Sülfoksit
CDCl ₃	<i>d</i> -Kloroform
DMF	Dimetil Formamid
CCl ₄	Karbontetraklorür
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

1. GİRİŞ

İlaçlara karşı mikroorganizmaların dirençlerinin artması dünya çapında endişe verici düzeye ulaşmış ve yeni anti-enfektif bileşiklerin sentezi, mikrobik enfeksiyonların tedavisi için acil bir ihtiyaç haline gelmiştir. Triazol tipi bileşik sınıflarının, ilaç aktif maddesi olarak, tarımda kullanılan ilaçlar, yapay akseptörler, çok moleküllü ligand oluşturabilme [1,2] gibi uygulama alanlarında kullanılır olması bu tip bileşiklerin son zamanlarda etkili bir araştırma alanı haline getirmiştir. Triazol halkası, üç azot atomunu içeren ile aromatik özelliğe sahip oldukça önemli beş üyeli olan bir heterosiklik bileşik ve elektron açısından zengin bir yapıdır. Triazol türevlerinin koordinasyon bağı, iyon-dipol, katyon- π , π - π , van der-Waals kuvvetleri, hidrofobik etki gibi zayıf etkileşimler üzerinden biyolojik yöntemdeki çeşitli enzim ve reseptörlerle basitçe bağ yapabilmesi bu bileşiklerin yaygın bir alanda biyolojik aktivite göstermesine sebep olmuştur[3-5]. Diğer yandan triazol sınıflarının diğer orjinal bir özelliği de makro molekül yapılarında oluşturabilmesidir [6,7]. Bu sebebdan dolayı özellikle çok moleküllü yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi [8-11] bakımından triazol bileşiklerine orjinal bir değer verilmektedir. Ayrıca, triazol halkası çift fonksiyonlu ilaç molekülleri meydana getirmek için farklı farmakofor parçalarını bir araya getirmek için de çok kullanılan bir bağlayıcıdır. Böylelikle biyolojik olarak aktif ve çok yönlü çeşitli moleküller geliştirmek için elverişli, verimli yöntemler bulunmuş olur. Triazol halkası aynı zamanda, çeşitli yeni ilaç moleküllerinin dizayininde oksazol, imidazol pirazol, tiyazol, vb. bileşiklerinin başarılı izosterdir.

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

Moleküllerin biyolojik aktivitelerinin önceden bilinmesi, geliştirilmesi ve daha aktif biyolojik etkili özellikleri ortaya koyabilen yeni moleküler bünyelerin laboratuvar

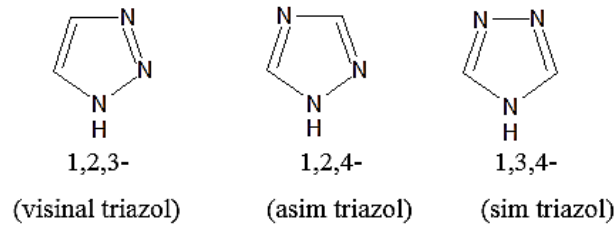
alanlarında sentezlenmesi ilaç üretim endüstrisinin temel hedeflerinden birisini oluşturmaktadır. Bu çerçevede, kaynaklarda “ilaç tasarımı” olarak isimlendirilen ve içerisinde bilgisayar ortamında gerçekleştirilen çeşitli türden “moleküler teorik modelleme” yöntemlerini barındıran çalışma alanı, günümüzde git gide hızla büyüyen bir popülerite kazanmış olup, ilaç olarak kullanılması amaçlanan moleküllerin biyolojik aktivitelerinin belirlenmesinde temel bir araç haline dönüşmüştür.

Moleküller oda sıcaklığında veya 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-triazol 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

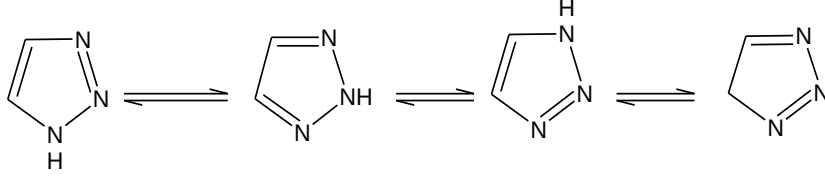
Beş üyeli halkada üç adet azot atomu içeren sistemler “triazosiklopentadien” veya triazol olarak bilinir. Azot atomlarının halkadaki konumuna göre 1,2,3- (visinal triazol) 1,2,4- (asimetrik, asim-triazol) ve 1,3,4 (simetrik, sim-triazol) olmak üzere toplamda birbirine izomer üç triazol halkası vardır [12].



Aromatik yapıda olan bu halkalarda hidrojen bulunduran azot atomlarının elektronik durumu, piroldeki azot atomunun elektronik durumuyla aynıdır. Diğer azot atomlarının

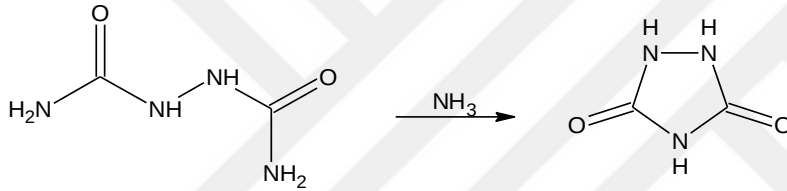
elektronik durumlar ise diazollerdeki hidrojen bulunduran azot atomlarının durumu gibidir [13].

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.



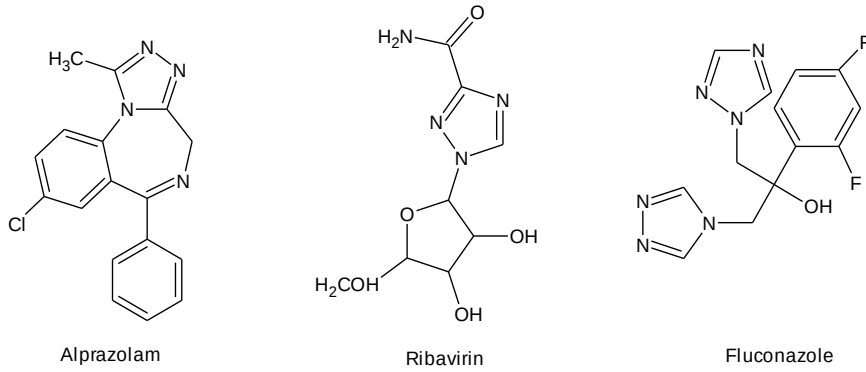
Şekil 1.1. 1,2,4-Triazollerin tautomerik şekilleri

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



Şekil 1.2. Urazolun elde reaksiyonu

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

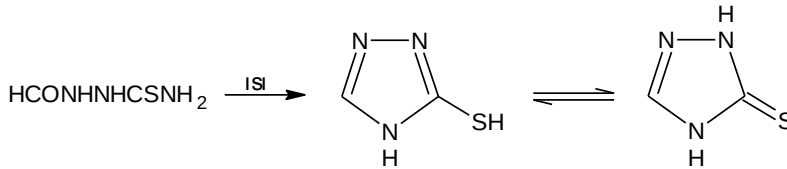


Şekil 1.3. Bazı 1,2,4-triazol türevleri

1.2. 1,2,4-triazol-5-tiyonların Elde Edilişleri

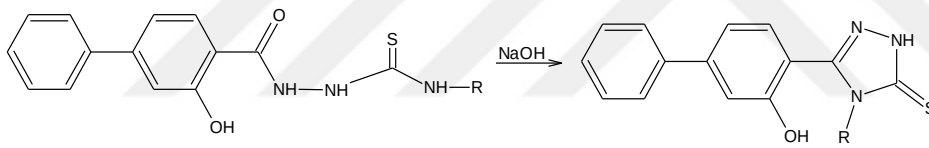
1.2.1. Tiyosemikarbazit ve türevlerinden

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].



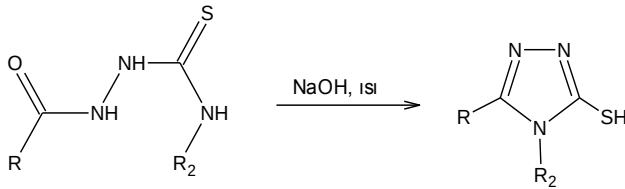
Şekil 1.4. 1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi

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

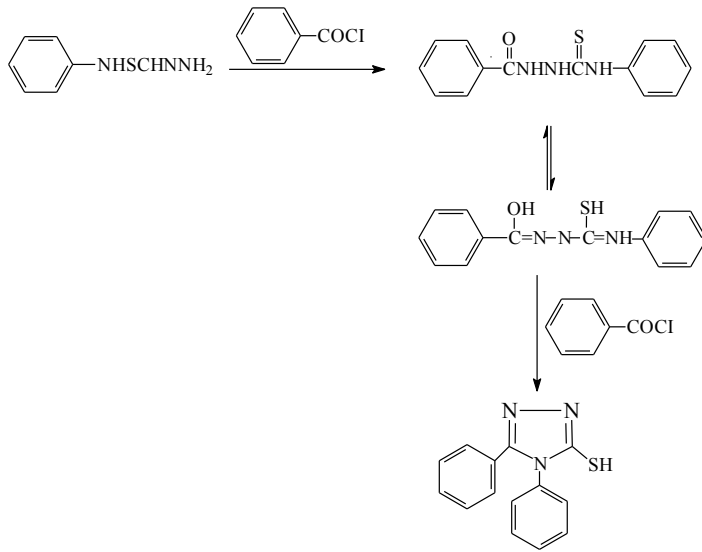


Şekil 1.5. 3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevinin eldesi

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



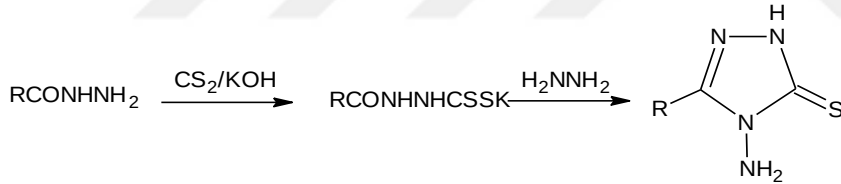
4-Sübstitüe-3-tiyosemikarbazit türevleri karboksilli asit klorürleri ile açılmesi sonucu 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonlar elde edilir [23,24].



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

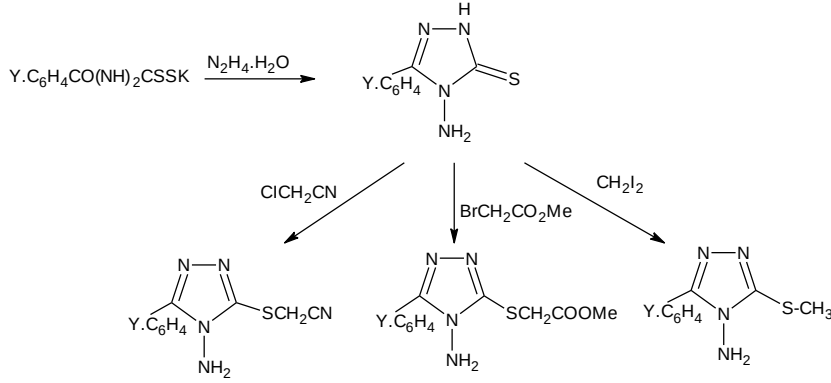
1.2.2. Ditiyokarbazik Asit Tuzlarından

Oda sıcaklığında açılhidrazinlerin, bazik ortamda alkol içerisinde karbon sülfür ile etkileşmesinden oluşan ditiyokarbazat tuzunun hidrazin ile reaksiyonu sonucu 4-amino-3-alkil-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezlenmiştir [24].



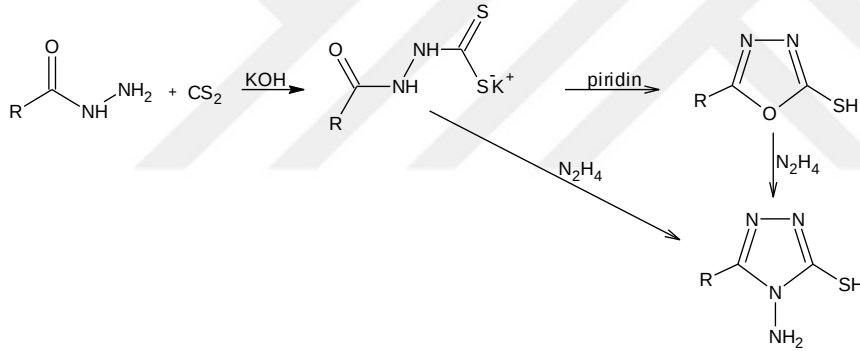
Şekil 1.7. 4-amino-3-alkil-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi

Eweiss ve ark., yapmış olduğu 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

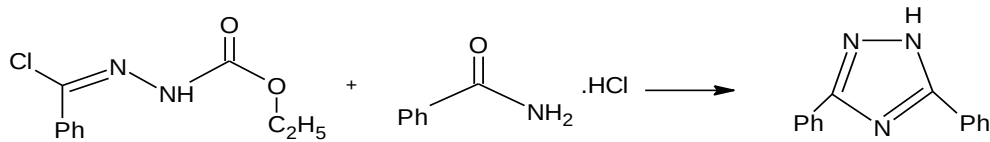
Karboksilik asit hidrazitler, etanolik KOH içerisinde CS₂ ile reaksiyona girerek iyi verimle potasyum 3-aroilditiyokarbazat tuzlarını verirler. Oluşan bu tuz, piridin veya susuz NaCl beraberinde halka kapanması gerçekleştirilerek 5-aril-2-merkapt-1,3,4-oksadiazol bileşiğini oluşturur. Oluşan bileşik aşırı NH₂NH₂ ile etkileştirilerek 5-(R)-4-amino-3-merkapt-4H-1,2,4-triazol elde edilmiştir [27].



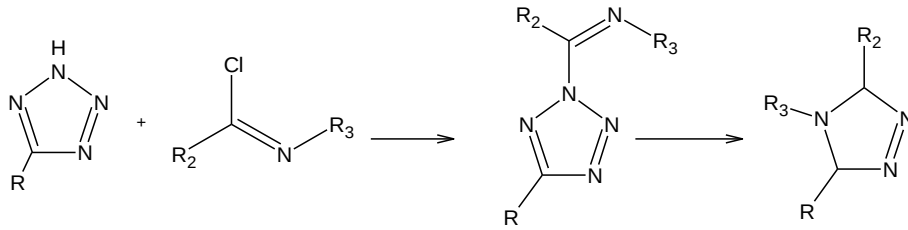
Şekil 1.9. 5-R-4-amino-3-merkapt-4H-1,2,4-triazol eldesi

1.2.3. Diğer Yöntemler

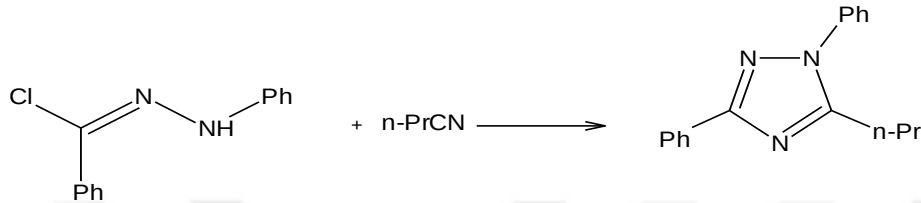
N-Etoksikarbonilbenzhidrazidoilklorürün, benzamid hidroklorür ile NaOH yanında reaksiyonu 3,5-difenil-1,2,4-triazolü verir [28].



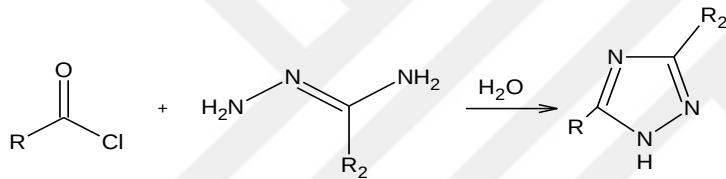
İmidol klorür türevlerinin 5-sübstitüe tetrazollerle reaksiyonundan 3,4,5-trialkil-1,2,4-triazol oluşur [29].



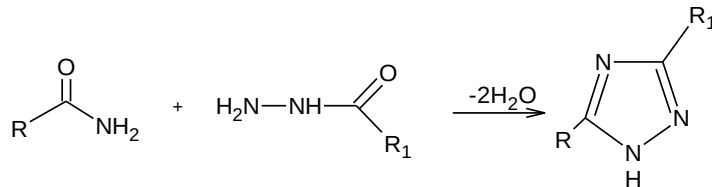
N-fenil benzhidrazidoil klorür ve n-bütiro nitrilin, kuru o-diklorbenzen ve alüminyum klorür ortamındaki reaksiyonundan 1,3-difenil-5-n-propil-1H-1,2,4-triazol elde edilir [30].



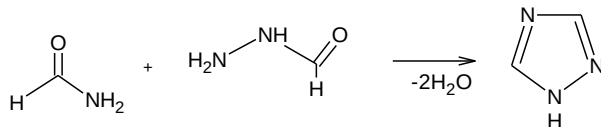
Amidrazonlardan; Amidhidrazon (amidrazon)'ların karboksilli asit klorürleri ya da anhidritleri ile reaksiyonundan 1,2,4-triazoller oluşmaktadır [14].



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



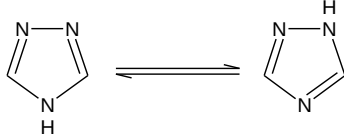
Pellizzari reaksiyonu olarak adlandırılan bu yöntemde formamit (R = H) ve formilhidrazin (R₁ = H) kullanılması halinde 1,2,4-triazol elde edilir [31,32].



1.3. Kimyasal Özellikleri

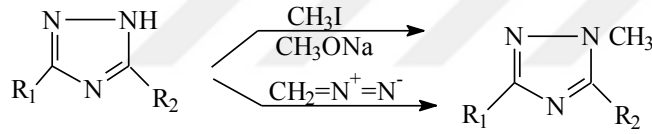
Simetrik triazol olarak da bilinen 1,2,4-triazol; renksiz, kokusuz, kristalli bir bileşiktir. 120 °C'de erir ve 260 °C'de kaynar.

Triazol sınıfları, zayıf bazik karakter gösteren bileşiklerdir. 1,2,4-triazoller, aromatik özelliklerinde, bazlıklarında ve stabiliteğinde 1,2,3-triazollere benzerler. Oksitleyiciler yan zinciri oksitler, halkayı parçalayamazlar. Triazoller, KMnO_4 , CrO_3 , vs. gibi oksidanlara karşı genellikle dayanıklı bileşiklerdir, ancak redükleyicilere karşı duyarlıdır. Azot atomundaki hidrojen metaller ile yer değiştirir. 1,2,4-triazol halkası için aşağıdaki tautomer şekilleri gösterilebilir [14].

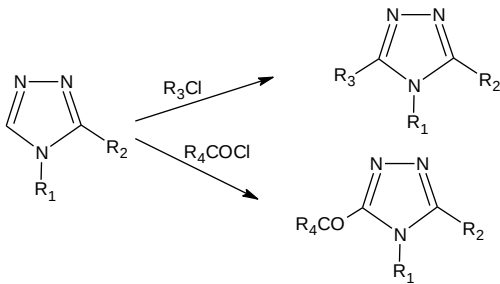


Aromatik karakterdeki 1,2,4-triazol halkasında hidrojen taşıyan azot atomunun elektronik durumu pirol halkasının azot durumuyla aynıdır. Halkadaki diğer azot atomlarının elektronik durumu ise diazollerdeki hidrojen taşımayan azot atomuna benzer [13].

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



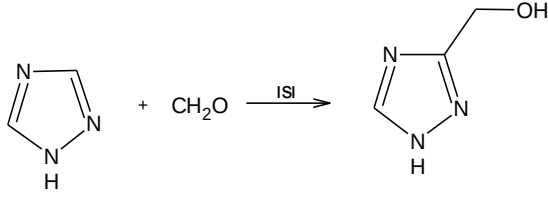
Diğer taraftan 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazoller alkil halojenürlerle beş numaralı konumlarından alkillenirken, açıl klorürle açilleniirler.



3- ve 5-süstitüe türevlerinin hazırlanması halkanın bu konumlarından süstitüsyon 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 köprü kolaylıkla koparılabilir ve yer değiştirme reaksiyonu verebilir.

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



1.4. Hesaplamalı Kimya

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

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

1.4.1. Schrödinger Denklemi

Kuantum mekaniksel hesaplamalarda, sistemlerin konumları dalga fonksiyonu ile gösterilir. Dalga fonksiyonu; sistemin koordinatlarına ve zamana bağlı olan bir fonksiyondur. Potansiyel enerji zamana göre değişmediğinden dalga fonksiyonu koordinatlara ve zamana bağlı olan iki ayrı fonksiyonun çarpımı olarak yazılabilir. Bunun sonucunda Schrödinger denklemi iki ayrı parçaya ayrılmış olur. Kimyasal hesaplamalarda odak nokta, zamandan bağımsız olan olaylardır ve bu nedenle zamandan bağımsız Schrödinger denklemi kullanılır. Schrödinger denkleminin özdeğerleri değişik durağan haller karşılık gelir. Kuantum mekaniğinin temeli olan Schrödinger denklemi;

$$H\psi = E\psi \quad (1.1)$$

şeklinde yazılabilir. Bu eşitlikte; H, Hamilton operatörü; E, sistemin toplam enerjisi; ψ , dalga fonksiyonunu göstermektedir (Hanna,1981). Hamilton operatörü sistemin toplam enerji operatörüdür. E, sabit bir değer olup Hamilton operatörünün özdeğeridir. Dalga fonksiyonu ise Hamilton operatörünün öz fonksiyonudur. Moleküler sistemin Hamilton operatörü, elektronların ve çekirdeklerin kinetik enerji operatörleri, molekülde yer alan tüm yüklü tanecikler arasındaki elektrostatik etkileşimler, çekirdeklerin ve elektronların spin ve orbital hareketlerinden kaynaklanan manyetik momentler arasındaki etkileşimleri içerir. Bu nedenle, moleküler orbital hesaplamaları yapılırken moleküle ait olan Hamilton operatörünün tamamı kullanılmaz. İleride açıklanacak olan bazı yaklaşımların kullanımı ile çekirdeklere ait olan kinetik enerji operatörleri ihmal edilir ve manyetik etkileşimlerin olmadığı kabul edilir. Sonuçta, molekülün elektronik enerjisi E'ye karşılık gelen Hamilton operatörü;

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla^2 - \sum_{\mu=1}^N \sum_{i=1}^n \left(Z_{\mu} / r_{\mu i} \right) + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n 1/r_{ij} \quad (1.2)$$

şeklini alır. Bu eşitlikte i ve j altlıkları n tane elektron için, μ ise N tane çekirdek için kullanılmıştır. Eşitlik (1.2)'deki birinci terim elektronların kinetik enerjisini, ikinci terim çekirdekler ile elektronlar arasındaki Coulomb çekme enerjisini, üçüncü terim ise elektronlar arasındaki itme enerjisini göstermektedir. Diğer taraftan çekirdekler arasındaki itme enerjisi bu eşitliğe konulmamıştır. Çekirdekler arasında itme enerjisi;

$$V_{nn} = \sum_{\mu=1}^{N-1} \sum_{\gamma=\mu+1}^N (Z_{\mu} Z_{\gamma} / r_{\mu\gamma}) \quad (1.3)$$

dir. Bu eşitlikte;

V_{nn} : Çekirdek - çekirdek itme enerjisini,

Z: Çekirdeklerin atom numarasını,

r: Çekirdekler arası uzaklığı

göstermektedir. Moleküldeki toplam çekirdek sayısı N'dir. μ , γ altıkları çekirdekler için kullanılmıştır.

1.4.2. Varyasyon Teoremi

Bu teorem molekülün gerçek dalga fonksiyonu yerine uygun olan yaklaşık bir fonksiyonun kullanılmasını sağlar. Schrödinger denkleminin özelliğinden dolayı, Eşitlik (1.6)'da ψ yerine yaklaşık bir dalga fonksiyonu kullanılır ise (1.7) eşitliğindeki integralin değeri molekülün normal halindeki enerjisinden daima daha büyük olur.

$$\int \Phi^* H \Phi d\tau > E_0 \text{ 'dır.} \quad (1.4)$$

Burada,

Φ : Elektronların hareketini gösteren yaklaşık dalga fonksiyonu,

E_0 : Molekülün temel halindeki mümkün olan en düşük enerjisi

dir. Bu eşitlik “Varyasyon Teoremi” olarak bilinir. Varyasyon teoremi ile molekülün dalga fonksiyonu ve molekülün enerjisi kolaylıkla hesaplanabilir. İntegralin minimum değeri molekülün enerjisinden biraz daha yüksektir, fakat gerçek değerine oldukça yakın bir değerdir. Varyasyon teoremi ile moleküler orbital dalga fonksiyonu ve molekülün enerjisi hesaplanır. Bu teorem ile moleküler orbital hesaplamalarında molekül bir bütün olarak düşünülür ve atomik orbitallerin kullanılması ile moleküler orbital ve moleküler enerji seviyeleri hesaplanır .

1.4.3. Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO)

LCAO "Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu" yöntemi; moleküllerin gerçek dalga fonksiyonları yerine kullanılabilecek uygun bir dalga fonksiyonu yazmak için

kullanılan en yaygın yöntemdir. Buna göre, bir molekülde bulunan çekirdekler birbirlerinden çok uzak mesafelerde iseler kovalent bağları oluşturan elektronların atomik orbitallerde bulundukları kabul edilir. Bu nedenle, LCAO metodunda molekülün dalga fonksiyonu, kendisini oluşturan atomların dalga fonksiyonlarının toplamı olarak yazılabilir.

$$\psi = C_1\chi_1 + C_2\chi_2 + C_3\chi_3 + \dots + C_n\chi_n \quad (1.5)$$

Bu eşitlikte;

ψ : Moleküler dalga fonksiyonu

$\chi_1, \chi_2, \chi_3, \dots, \chi_n$: Atomik orbital dalga fonksiyonları

$C_1, C_2, C_3, \dots, C_n$: Dalga fonksiyonunun katsayıları

Bu eşitlikte gerçek dalga fonksiyonuna en yakın dalga fonksiyonunun bulunması için $C_1, C_2, \dots, C_n$, katsayılarının uygun şekilde belirlenmesi gerekir. Molekülün temel haldeki enerjisi minimum yapacak şekilde belirlenir. Bunun için de önce molekülün enerjisi hesaplanır. m değerindedir. Bu nedenle, dalga fonksiyonunun katsayıları enerjisi Molekülün Schrödinger denklemi (1.2) eşitliğinde olduğu gibidir. Bu eşitliğin her iki tarafı ψ ile çarpılır, $-\infty, +\infty$ arasında integral alınır ve enerji, E çözülür ise;

$$E = \frac{\int \psi^* H \psi d\tau}{\int \psi^* \psi d\tau} \quad (1.6)$$

olduğu bulunur. Moleküler orbital dalga fonksiyonu ψ 'nin (1.6) eşitliğindeki karşılığı yerine konulup gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra, elde edilen denklemler homojen bir denklem sistemi oluştururlar. Bu denklemleri sağlayan E değeri, katsayı determinantı sıfıra eşitlenerek bulunur.

1.4.4. Moleküler Mekanik (MM)

Moleküler mekanik yönteminde, moleküllerin geometrileri hesaplanırken klasik mekanik yöntemleri kullanılır. Elektronların hareketleri ihmal edilir ve sistemin enerjisi çekirdeklerin pozisyonlarına göre hesaplanır. Molekülü oluşturan her bir atomun çevresinde kuvvet alanları bulunur. Bu atomun diğer atomlarla olan ilişkisi doğrudan kuvvet alanların değerleri 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, fazla sayıda atom içeren moleküllerin hesaplamaları en kısa sürede yapılabilmektedir. Ama, parametrelerle birlikte elektronik etkileri de hesaplamalara dahil etmesi, bağırsız etkileşimler gibi moleköl geometrisinde olabildiğince belirleyici ve önemli etkileri hesaba katamamasına sebep olmaktadır.

Moleküler mekanik yöntemleri oldukça hızlı yöntemler olup, enzimler gibi çok büyük moleküler sistemleri dahi basitce 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 yıllarda moleküler dinamik ve moleküler mekanik yöntemleri ileri kuantum mekanik yöntemlerle parametrize edilebilmektedir. Böylelikle bu metotla, protein ve çözücü sistemleri gibi büyük sistemler için ileri kuantum mekanik yöntemlere yakın sonuçlar elde edilebilmektedir. Fakat her sistemin özelliğı farklı olduğundan dolayı, ayrı parametrizasyon gerektirir ve bu da oldukça zahmetlidir. Bu sebeble, tekniğın kullanımı daha yaygın değildir.

Bir moleköl yarı deneysel metotlar kullanılamayacak kadar büyük ise çözüm için Moleküler Mekanik Yöntemi kullanılabilir. Bu metotta, bir bileşiğın toplam enerjisinin bulunması için, dalga fonksiyonunun bilgisayarla hesaplanmasına gerek kalmadan, basit cebirsel açılımlar kullanır [33]. Enerji açılımı, bağ gerilmesi, açi, 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.

1.4.5. Quantum Mekanik (QM)

Bu yöntemde moleküler mekanik yöntemlerin aksine, hesaplamalar klasik fizik yerine kuantum fiziğı yöntemleri tercih edilmektedir ve moleküler orbital teorisi prensipleri geçerlidir. Moleküller, moleküler orbitaller ve bu orbitallere ait dalga fonksiyonları şeklinde ifade edilir.

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

$$H\Psi = E\Psi$$

H: Hamilton Operatörü

E: Enerji

Ψ : 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. Denklemin çok elektronlu sistemler içinde çözülebilmesi için Born Oppenheimer, Hartree-Fock ve LCAO (Linear Combination of Atomic Orbital) yaklaşımları kullanılmaktadır.

1.4.6. Semi-Empirik (Yarı Deneysel)Yöntemler

Yarı deneysel yöntemler, Hückel teorisi ve PMO (Perturbation of Molecular Orbital) teorisini esas alan metotlardır. Schrödinger denklemini tamamen çözebilen *Ab initio* yöntemlerinin büyük moleküllere uygulanması, çok fazla bilgisayar olanakları gerektirmektedir. Bu sebeple hem zamandan tasarruf edip hem de güvenilir sonuçlar elde etmek amacıyla yeni yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Böylelikle, 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 metot arasında PM3 temel durum tespiti ve hidrojen bağı içeren sistemlerin tarifinde MNDO ve AM1' a göre daha başarılıdır. Fakat sistemde parametrizasyon iyi yapılmadığı takdirde, genel olarak 3 metotda başarısızdır. Tablo 1.1.'de bazı yarı deneysel moleküler orbital yöntemleri gösterilmektedir.

Tablo 1.1. Bazı yarı deneysel moleküler orbital yöntemleri

Kısaltma	Tanım
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 değişiklik ile oluşturulmuştur.
PM3	Üçüncü parametrizasyonu MNDO yöntemidir. En son geliştirilen yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerindendir.
PM5	Yeni geliştirilen semi empirik yöntem” Parametre metodu 5”dir.

Yarı deneysel Moleküler Orbital (MO) yöntemlerinde *ab initio* yöntemlerden farklı olarak, Fock matriksini oluşturan iki elektron integrallerinin büyük bir kısmı ihmal edilir [34]. Hesaplamalarda yalnızca 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].

1.4.7. *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 kıyasla moleküler orbital teorisi prensiplerinin büyük oranda uygulandığı ve hassas hesapların yapılabilirdiği en güvenilir metottur. Fakat, bu metodu çok fazla atom içeren moleküllere uygulamak mümkün değildir. Çünkü moleküldeki atom sayısı git gide arttıkça hesapların yapılabilmesi için çok fazla bilgisayar

zamanı gerekir ve hesaplar zorlaşır. Bu teoride kendi içerisinde seviyelere ayrılmıştır. Seviye arttıkça hesaplar daha duyarlı 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 isimlendirilen merkezi alan yaklaşıklığıdır. Bu yaklaşıtırmada, 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 sebeple hesaplanan yaklaşık enerji değeri, gerçek enerji değerine eşit veya gerçek enerji değerinden daha büyüktür. HF hesaplamalarında ikinci yaklaşıtırma, dalga fonksiyonun, tek elektronlu sistemler için hesaplanmış fonksiyonlarla, tanımlama zorunluluğudur.

En sık kullanılan fonksiyonlar, Slater tipi orbitaller ya da Gaussian tipi orbitallerin lineer kombinasyonudur (doğrusal toplamı). Dalga fonksiyonu, atomik orbitallerin lineer kombinasyonlarından (doğrusal toplamı) ya da daha sık olarak kullanılan temel fonksiyonların lineer kombinasyonlarından (doğrusal toplamı) oluşturulmuştur. Bu yaklaşıtırmalar sebebiyle 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 (MPn, n burada düzeltme derecesidir), Genelleştirilmiş Valans Bağ (GVB) metodu, Coupled Cluster Teorisi (CC) dir. Bu metotların hepsi düzeltme hesaplarını içerir.

1.4.8. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT)

1.4.8.1. 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 tanımlanan bu yöntem, yıllar önce geliştirilmiştir.

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

kullanması, elektron korelasyonunu hesaplamalara kendiliğinden dahil etmesini sağlar ve bu şekilde elde edilen sonuçlar birçok durumda HF yöntemlerden çok daha iyidir.

1.4.8.2. 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 ifade edilir. 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. B3LYP ve B3PW91 en yaygın kullanılan yöntemlerdir.

Hibrit DFT yöntemi, aynı temel kümeyi kullanan HF teorisi ile aynı bilgisayar zamanı gerektirirken, hesaplamalarına elektron korelasyonunu katmasıyla HF ötesi yöntemler kadar duyarlı sonuçlar verebilmektedir. Bu zamanda 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]. Fakat oldukça hızlı ve molekül geometrisini yeterince iyi ifade edilebilir oldukları için, ileri yöntemler kullanılmadan önce başlangıç yapısının elde edilmesinde kullanılmaktadırlar. Ayrıca bilgisayar olanaklarının sınırlı olduğu ya da çalışılan molekülün fazla sayıda atom içerdiği durumlarda da, elde edilen sonuçların gerçeklikten saptığı bilinmesine rağmen yaygın olarak kullanılırlar.

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

Elektron korelasyonu hesaplayabilen bir diğer metot olan hibrit DFT, aynı temel kümeyi kullanan HF yöntemler kadar kısa sürede, MP2 kadar hassas ve güvenilir sonuçlar

vereabilmektedir. MP2'den çok daha kısa sürede hesaplama yapabilməsi ve birçok durumda benzer sonuçlar vermesi DFT' nin günümüzde bu yöntemin yaygın olmasını sağlamıştır.

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

1.4.9. Hibrit Yöntemler (QM/MM)

Hesapsal çalışmalarda gerçek sistemin çok büyük olduğu durumlarda bilgisayar zamanından tasarruf edebilmek için yapılabilecek ilk şey sistemi en iyi ifade eden model sistemi kullanmaktır. Fakat model sistem kullanılması ile bu kısmın haricindeki sistemin geri kalanının incelenen özelliğe etkisi tamamıyla ihmal edilmiş olur. QM/MM yöntemi özellikle enzimler gibi çok sayıda atomun sistem için mühim olduğu durumlarda kullanışlıdır. Bu yöntem ile iki temel yöntemin kazanımları 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. Böylelikle çok büyük sistemler kısa sürede modellenenebilir. Kuantum mekanik yöntemin kullanıldığı bölge genelde reaksiyonun meydana geldiği ya da 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.

1.4.10. Temel Setler

Ab initio hesaplamalarda Slater tipi orbitaller Gauss tipi fonksiyonlarla değiştirilir. Bir Gauss tipi fonksiyon $e^{-\alpha r^2}$ şeklindedir. ab initio hesaplamalarda ise kullanılan temel setler; x, y ve z koordinatlarının belli üstleri ile $e^{-\alpha r^2}$ çarpılmasından oluşurlar.

$$x^a y^b z^c \exp(-\alpha r^2) \quad (1.8)$$

α Gauss fonksiyonunun yayılımını gösterir. α büyük ise yayılım çok fazla değildir. Küçük bir α değeri ise fonksiyonun büyük ölçüde yayıldığını gösterir.

Kuantum mekaniğinde Gauss fonksiyonlarının kullanılma nedeni iki Gauss fonksiyonu çarpımı yerine iki fonksiyonun merkezlerini birleştiren doğru üzerinde bulunan bir tane Gauss fonksiyonu ile gösterilmesindendir.

Bir minimum temel set, her atomdaki dolu olan tüm orbitalleri göstermek için gerekli olan sayıda fonksiyonu içeren bir settir. Genelde minimum temel set, kabuktaki tüm atomik orbitalleri içerir. Örneğin H ve He için bir tane s tipi fonksiyon yeterlidir. Li'dan Ne'a kadar 1s, 2s ve 2p fonksiyonlarının kullanılması gerekir.

STO-3G minimum bir temel settir ve her orbital n tane Gauss fonksiyonu içerir. Her Slater orbitalini göstermek için en az 3 Gauss fonksiyonuna ihtiyaç olduğu bulunmuştur. STO-3G temel seti mutlak minimumdur. Gerçekte STO-3G temel seti ile daha yüksek minimum settler kullanılarak yapılan hesap sonuçları arasında daha küçük farklar vardır. Fakat H bağı içeren moleküllerde STO-3G'nin kullanılması çok daha iyi sonuçlar verir.

Minimum temel set kullanmanın doğuracağı ilk eksiklik, bir periyodun sonunda bulunan atomlar için problemlili olmasından kaynaklanır. Bu atomlar periyodun başında bulunan atomlar ile aynı sayıda temel fonksiyon içerirler. Halbuki, periyodun sonunda bulunan atomların çok daha fazla sayıda elektronları vardır.

İkinci problem; her atomik orbital için tek bir temel setin kullanılmasıdır. Bundan dolayı tüm hesaplama boyunca radyal üstler değişmeden aynı kalır. Bu da moleküler çevreye bağlı olarak molekülün genişlemesi veya küçülmesine engel olur. Molekülün çevre ile etkileşimi belirsizdir.

Üçüncü eksiklik ise; minimum temel setin elektronik dağılımın küresel olmayışını tanımlayamayışdır. Minimum temel setlerin kullanımında ortaya çıkan bu problemler, valens elektronlarını tanımlayan fonksiyon sayısının iki katını almakla ortadan kaldırılabilir. İç kabuklar için tek bir fonksiyon tanımlanır. Bunun ardındaki gerçek çekirdek orbitallerinin valens orbitallerinden farklı olarak kimyasal özellikleri etkilememesidir. Bu tür temel setler için kullanılan sembol 3-21G'dir ve ayrılmış (split) valens çift zeta temel seti olarak adlandırılır. Bu temel sette çekirdek orbitalleri üç Gauss orbitali ile tanımlanır. Valens elektronları için de yine üç Gauss fonksiyonu kullanılır. Bunlardan bir tanesi yayılmış (difüz) kısım için, iki tanesi de geriye kalan kısım içindir. Temel fonksiyonların sayısını arttırmak bu modeli çok fazla geliştirmemiştir. Şimdiye kadar kullanılan temel setlerin tamamında, atom çekirdek merkezlerinin etrafında olan fonksiyonlar kullanılmıştır. Ayrılmış valens temel setlerinin kullanımı ise yük dağılımlarını

büyük ölçüde düzeltmiştir. Molekülde bulunan bir atomun yük dağılımı izole atomdan farklıdır. Örneğin izole bir H atomundaki elektron bulutu simetriktir.

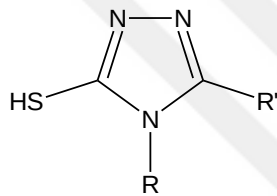
Fakat H başka bir molekülde bulunduğunda elektronlar diğer çekirdekler tarafından çekilirler. Bu bozulma p tipi karakterin izole atomun 1s tipi orbitali ile karışması şeklinde düşünülür. Bunun sonucunda da sp hibridi meydana gelir. Aynı şekilde boş olan d orbitalleri de p orbitallerinin simetrisini bozar. Bu problemi çözmek için temel setlere polarizasyon fonksiyonları eklenir. Polarizasyon fonksiyonları yüksek açısız kuantum sayılarına sahiptir. Bu nedenle bunlar H için p orbitallerine birinci ve ikinci satır elementleri için de d orbitallerine karşılık gelirler. Polarizasyon temel fonksiyonları * ile gösterilir. 6-31 G*, 6-31 G temel setinin ağır atomlara ait polarizasyon fonksiyonları için kullanılacağını gösterir. İki yıldız (G**)’ın kullanılması H ve He için de p fonksiyonlarının kullanılacağını gösterir. 6-31 G** Hidrojenin köprü vazifesi yaptığı durumlar için çok gereklidir. Ayrıca kısmi polarizasyonu olan temel setler de geliştirilmiştir. 3-21G* temel seti, 3-21 G temel setindeki Gauss fonksiyonları ile aynı fonksiyonlara sahiptir (iç kabuk üç fonksiyon, valens elektronları için iki tane sıkıştırılmış fonksiyon ve bir tane de yayılmış sıkıştırılmış fonksiyon). Bu Temel set bu nedenle ikinci satır elementlerini içeren moleküllerdeki d orbital etkilerini hesaba katar. Birinci satır elementleri için belirli bir polarizasyon fonksiyonu yoktur. Şu ana kadar kullanılmakta olan temel setlerin en büyük problemi anyon gibi veya ortaklanmamış elektron çifti içeren moleküllerde görülmektedir. Bu taneciklerde çekirdeklerden uzakta, oldukça yüksek bir elektron yoğunluğu vardır. Bu eksikliği gidermek için oldukça yüksek yayılmış fonksiyonlar temel sete eklenebilir. Bunlarda bir + işaretinin konulması ile belirlenir. Bu durumda 3-21+G temel seti ilave bir tek yayılmış s ve p tipi Gauss fonksiyonu içerdiğini göstermektedir. İki tane ++ ağır atomlar için olduğu gibi H için de yayılmış fonksiyonların hesaba katılmasını sağlar. 6-311 + G (3df, 3pd) temel seti tek bir çekirdek ve üç tane de valens elektronları için fonksiyon kullanır. Ayrıca tüm atomlar için yayılmış fonksiyonlara sahiptir. 3df ve 3pd üç seri d fonksiyonu ve bir seri f fonksiyonunu göstermektedir. Sonra gelen sembol 3 seri p fonksiyonu ve bir seri H için d fonksiyonu demektir.

1.5. Antimikrobiyal Aktivite Yöntemleri

1960’lı yıllara dek mikroorganizmaların ilaç, özellikle antibiyotik duyarlılık testleri için birçok yöntem veya bu yöntemlerin değişik birçok modifikasyonları bildirilmiştir. Her yöntemin üstünlüğü ve kullanım alanları sınırlıdır. Sonuçları en yüksek düzeyde

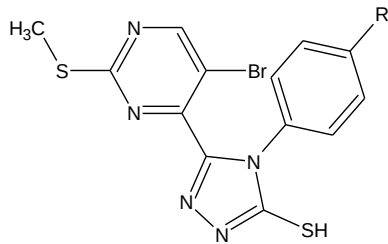
yorumlamak için yöntemin tüm özellikleri iyi kavranmalıdır. Bakterilerin antibiyotik duyarlılığını tayin etmede kullanılan başlıca temel iki yöntem vardır. Bu yöntemler, antibiyotiklerin seri halde dilüe edildikten sonra mikroorganizmalarla etkileştirildiği “Titrasyon (dilüsyon veya sulandırma) yöntemleri” ve besiyerine test edilecek kültürün ekilmesinden sonra besiyeri yüzeyine test maddesi emdirilmiş kâğıt disk yerleştirmek suretiyle yapılan “disk difüzyon yöntemleri”dir [54].

Yapılan bir çalışmada alifatik sübstitüentler taşıyan 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazit türevlerinin alkali siklizasyonu ile elde edilen 3-merkaptotriazol türevlerinin, *C. albicans*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* türü patojenik funguslar üzerinde antifungal aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir [55].



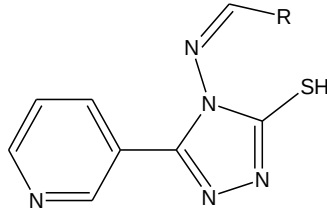
R = H, C₂H₅, C₃H₇, izo-C₃H₇, alil, siklohegzil, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅
R' = m-(NO₂)C₆H₄, p-(NO₂)C₆H₄, 2,5-(Br)C₆H₄, 2,5(OH)C₆H₄

Diğer bir çalışmada merkaptotriazoller 5. konumda sübstitüent olarak kullanılmıştır. Primidin-4-karboksilik asidin hidrazin ile reaksiyonundan oluşan hidrazitleri fenilizotiyosiyanat türevleri ile reaksiyona sokularak 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazit türevleri elde edilmiştir. Bu tiyosemi karbazitlerin alkali siklizasyonu ile 5-primidin-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevlerine ulaşılmıştır. Bu bileşikler üzerinde yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda antibakteriyel ve antifungal aktivite gözlenmiştir [56].



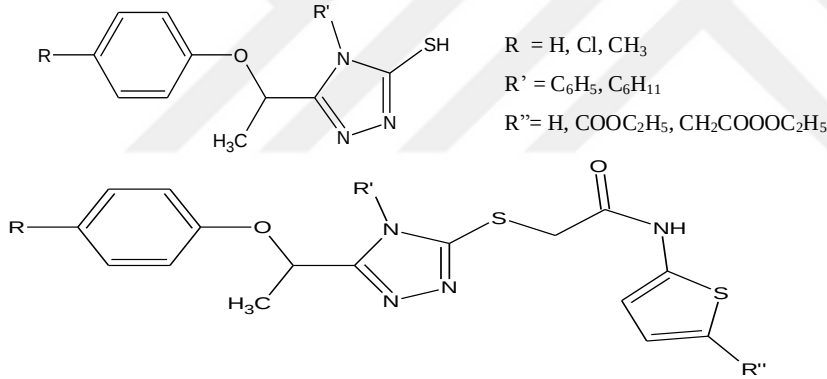
R: H, Br, Cl, CH₃, OCH₃, OC₂H₅

4-amino-5-(3-piridil)-3-merkaptotriazol sentezlenmiş ve amino grubunu aromatik aldehitlerle reaksiyona sokarak bileşikler türevlendirilmiştir. Yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmalarında *C. albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*, *Pseudomonas aeruginosa* türü mikroorganizmalara karşı aktivite saptanmıştır [57].

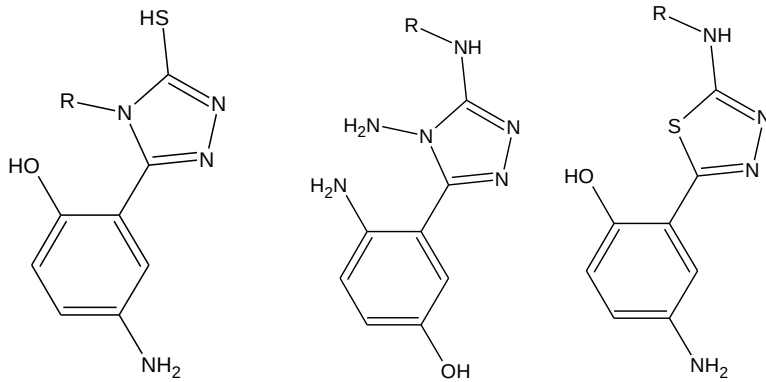


R: C₆H₅, C₆H₅=CH, p-(Cl)C₆H₄, p-(OH)C₆H₄, o-(OH)C₆H₄, o-(Cl)C₆H₄, p-(OCH₃)C₆H₄, p-(N(CH₃)₂)C₆H₄, p-(NO₂)C₆H₄, m-(NO₂)C₆H₄.

Bir başka çalışmada propiyonik asit hidrazidlerin farklı aril/alkil izotiyosiyanatlarla reaksiyonu ile tiyosemikarbazidleri ve tiyosemikarbazidlerin alkali siklizasyonu ile merkaptotriazoller elde edilmiştir. Merkaptotriazollerin 2-kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid ile reaksiyonu 4-fenil/sikloheksil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerini vermiştir. Bu bileşiklerin *C. albicans*, *C. glabrata*, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* türü mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Bazı bileşikler çok güçlü antifungal etki göstermişlerdir [58].

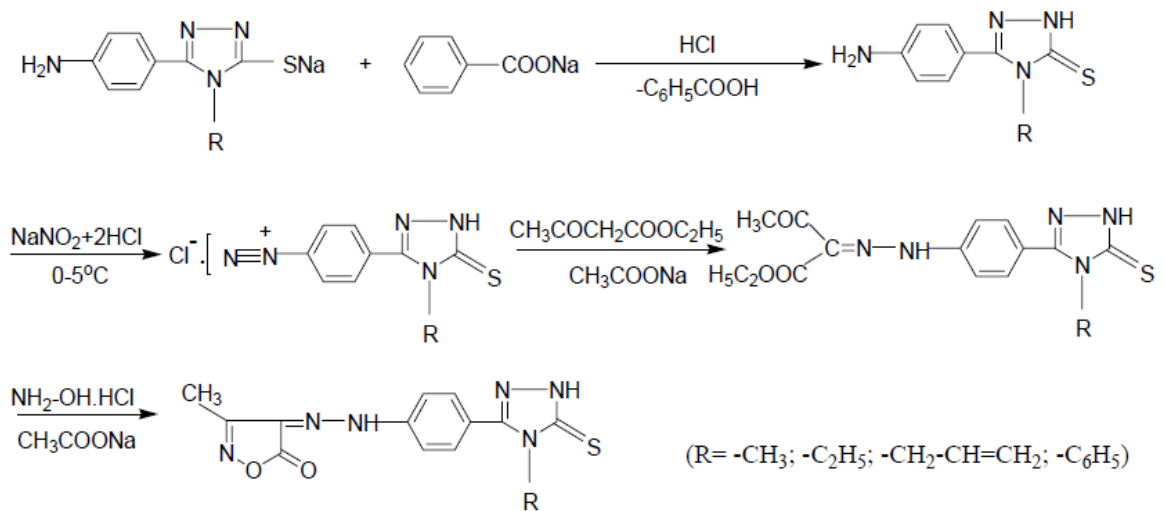


Yine bir çalışmada değişik 4-amino-2-[4-(4-sübstüefenil)-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol, 4-amino-2-[4-amino-5-[(4-sübstüefenil)amino-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol ve 4-amino-2-[5-[(4-sübstüefenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenol sentezlemişler ve bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmışlardır. Yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda, sentezlenen bileşikler *S. aureus*, *E. coli* ve *A. niger* türü mikroorganizmalara karşı önemli derecede antimikrobiyal aktivite göstermişlerdir [59].

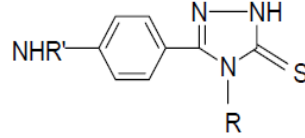
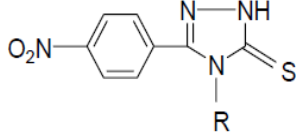


R: 4-metoksifenil, 4-klorofenil, 2,6-dimetilfenil, 3-kloro-4-florofenil, 4-florofenil, 4-bromofenil, 4-metilfenil

Yapılmış olan bir çalışmada 3-metil-4-[(2,4-dihidro-4-etil-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşik Ampisilin ve Flukonazol standartları kullanılarak antimikrobiyal aktivite çalışılmıştır. Antimikrobiyal aktivite çalışmasında kullanılan *Pseudomonas mirabilis* ATCC 14153, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC1539, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida krusei* KUEN 1001, *Candida tropicalis* KUEN 1021, *Candida pseudotropicalis* KUEN 1012, *Candida utilis* KUEN 1031 ve *Candida albicans* ATCC 10231 suşlarına karşı önemli bir etkiye sahip olduğunu ve 4-arilhidrazono-5-izoksazolon türevlerinin, başlangıç maddelerine göre etkilerinin daha fazla olduğunu saptamıştır [60].



Benzer bir çalışmada çeşitli 5-(4-nitro/aminofenil)-1,2,4-triazolin-3-tiyon türevi bileşikler sentezlenmiş ve bileşiklerin antibakteriyel, antifungal, antimikrobiyal aktivitelere sahip oldukları bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, amin türevlerinin, nitro türevlerine oranla daha aktif oldukları belirtilmiştir [61].



R = -CH₂-CH=CH₂; -CH₂-CH₂-C₆H₅;
-C₆H₅; -H

R' = -H,

R = -CH₂-CH=CH₂; -CH₂-CH₂-C₆H₅;
-C₆H₅; -H

R' = -COCH₃, R = -CH₂-CH=CH₂

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Cam malzeme olarak; çeşitli ebatlarda balonlar, soğutucular, damlatma hunileri, ayırma hunileri, huniler, beherler, erlenmayerler, büretler, kılcal borular ve deney tüpleri
- Tartımlar için elektronik terazi: Denver Instrument
- IR spektrumları için Perkin Elmer Spectrum One FT-IR spektrofotometre
- ^1H -NMR spektrumlarının alınması için Bruker 400 MHz NMR spektrometre
- ^{13}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, benzilizotiyosiyanat, sodyum hidroksit, hidroklorik asit.

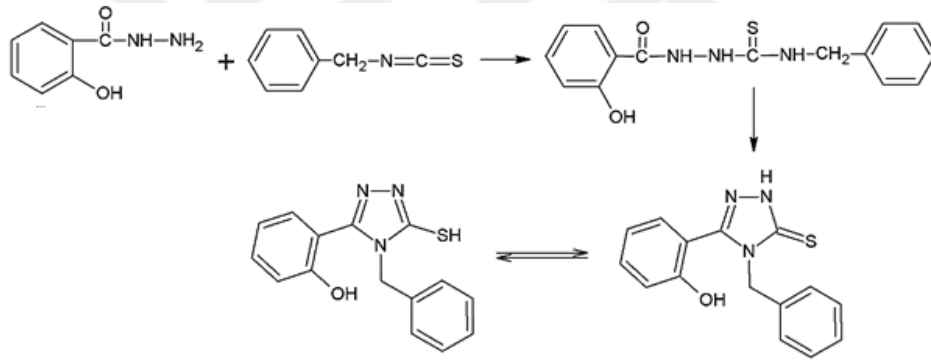
2.2.2. Çözücüler

Etil alkol, asetonitril, dietil eter, aseton, dioksan, metanol, DMF, DMSO, kloroform ve NMR spektrumları için DMSO- d_6 .

2.3. Deneysel Kısım

2.3.1. 4-benzil-3-(2-hidroksifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(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 benzil 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 süzülde soğuk suyla yıkandı ve alkol ile kristallendirildi. Elde edilen ürünün yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün genel elde reaksiyonu Şekil 2.1.' de verilmiştir. C₁₅H₁₃N₃OS (M.A = 283.340 gr/mol), verim = %80, e.n: 204 °C, elementel analiz: C, 63.55; H, 4.60; N, 14.85.



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

2.4. Teorik Kısım

2.4.1 Gaussian 09W

Bu çalışmada Gaussian 09W paket programı kullanılmıştır. Gaussian 09W programı sayesinde atom ve moleküllerin enerjilerini, yapı parametrelerini, enerjiye bağlı titreşim frekanslarını, kuvvet sabitlerini, dipol momentlerini, termokimyasal özelliklerini, elektron ilgisi ve iyonlaşma enerjilerini hesaplayabiliriz. Bu özellikleri gaz fazında, çözelti içinde ve kristal yapılarında bulabiliriz. Bu çalışma gaz fazında gerçekleşmiştir. GaussView, Gaussian 09'e göndereceğimiz inputları hazırlamamıza yardımcı olan ve Gaussian çıktılarını grafiksel olarak incelemek için tasarlanmış bir programdır.

2.4.2. Gauss View 5.0

GaussView 5.0, molekülleri dahi hızlı bir biçimde tasarlamamızı ve bu moleküller üzerinde döndürme, çevirme ve yaklaştırma işlemlerini yapmamıza imkân sağlar. Bunun yanında GaussView 5.0, Gaussian hesaplamalarının birçoğunun oluşturulmasını oldukça kolaylaştırır. Optimizasyonlar, geçiş hesaplamaları, periyodik sınır hesaplamaları ve bir çok ileri metotların karmaşık giriş dosyalarının hazırlamasında büyük kolaylık sağlar. Bunlara ek olarak GaussView grafik tekniklerinin birçok türevini kullanan Gaussian hesap sonuçlarını gözden geçirmemize yardımcı olur. Bu sonuçlardan bazıları aşağıdaki gibi sıralanabilir.

- ✓ Moleküler yapının optimize edilmesi.
- ✓ Moleküler orbitaller, atomik yükler.
- ✓ Elektrostatik potansiyel enerjisi.
- ✓ Titresim frekanslarına karşılık gelen normal modların gösterimi.
- ✓ IR, Raman, NMR ve diğer Spektrumlar.

2.4.3. Teorik Hesaplama Yöntemi

Bu çalışmada incelenen molekülün teorik hesaplamaları, Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT) metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan teorik hesaplamalarda Becke'nin üçparametrelili değiş-tokuş fonksiyonu [71] ve Lee, Yang ve Parr'ın korelasyon fonksiyonunu [72] içeren ve yaygın olarak kullanılan değiş-tokuş-korelasyon fonksiyonellerinden olan B3LYP fonksiyonu kullanılmıştır. Teorik hesaplamalarda temel set olarak 6-31G(d,p) kullanılmış ve sisteme ait geometrik parametreler ile enerji değerleri elde edildi. Yapılan tüm hesaplamalarda başlangıç yapısı olarak XRD verilerinden elde edilen geometri kullanılmıştır. Moleküllere ait geometri optimizasyonları, FTIR, NMR spektrumları ve kristale ait minimum enerjili yapıların araştırması DFT yöntemi ile yapılırken Mulliken yükleri, dipol momentler, moleküler elektrostatik potansiyel yüzeyleri (MEP), sınır orbitalleri (FMO) DFT yöntemi ve B3LYP fonksiyoneli kullanılarak elde edilmiştir.

2.5. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

2.5.1. DPPH Radikal Temizleme Antioksidan Aktivite Tayini

Antioksidan aktivitenin belirlenmesi için diğer 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 çözülmüş 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. Deneyler karşılaştırma maddeleri olarak kullanılan aksorbik asit kullanılarak tekrar edildi. Elde edilen absorbans değerlerinin ortalamasından körlerin ortalaması çıkarıldı. Bu değerlerden % temizleme (% I) değerleri

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

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

2.5.2. Antimikrobiyal özelliklerin 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⁻¹ gittikçe azalan yoğunlukta dilüsyon serileri hazırlandı. DMSO içinde stok solüsyonlar hazırlandı ve DMSO'nun konsantrasyondaki mikroorganizmalara herhangi bir etkisinin olmadığı saptandı. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri Ulusal Klinik Laboratuar Standartları Komitesi (CLSI) tarafından öngörülen broth dilüsyon metoduna göre belirlenmiştir [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. marneffe*, *T. Mentagrophytes*, *A. Flavus* ve *A. fumigatus* suşları kullanıldı. Standart antibiyotik olarak Ciprofloxacın bakteri suşları için, Ciclopiroxolamine ise maya suşları için kullanıldı.

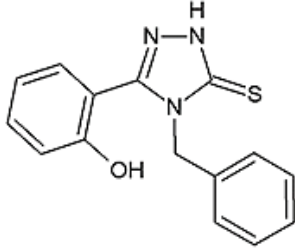
2.5.2.1. Deneyin yapılışı

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 10⁵ CFU ml⁻¹ ‘ye ayarlanmış oldu.

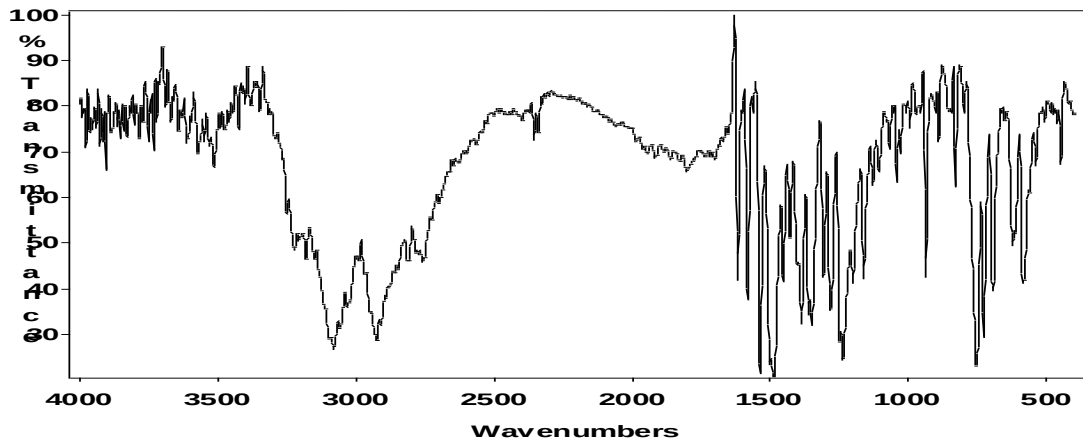
DMSO içerisinde çözülmüş test bileşikleri ilk olarak 1024 µg ml⁻¹ konsantrasyonunda hazırlanarak besiyeri eklenmek suretiyle 4 µg ml⁻¹ kadar azalan konsantrasyonlarda bir seri dilüsyonları hazırlandı. Bunun yanında da bir seri kontrol gurubu hazırlandı. Hazırlanmış olan dilüsyon tüplerine bir gün önceden hazırlanan bakteri kültürleri inoküle edildi ve 37 °C’de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Bir gün önceden hazırlamış 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

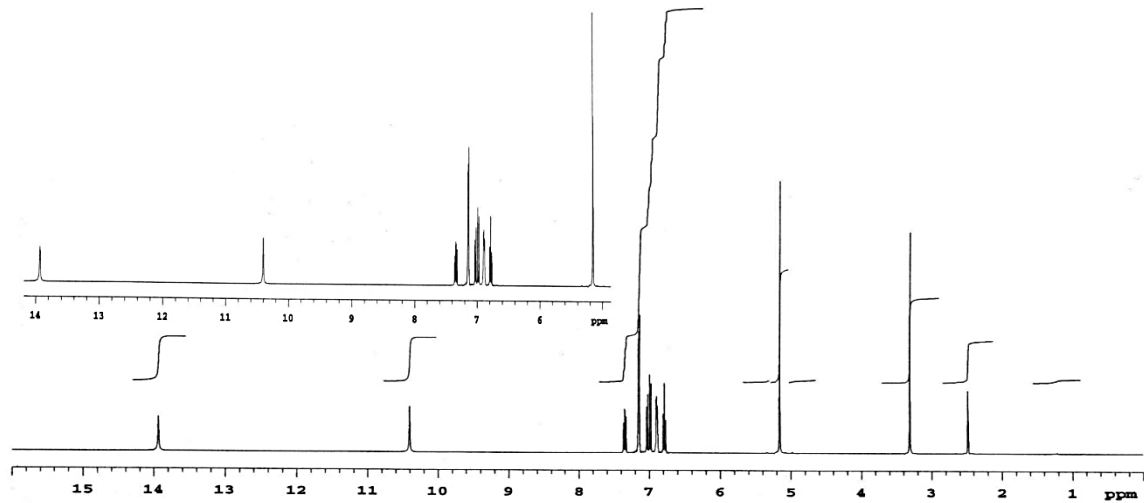
3.1. 4-benzil-3-(2-hidroksifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon' un karakterizasyonu (I)



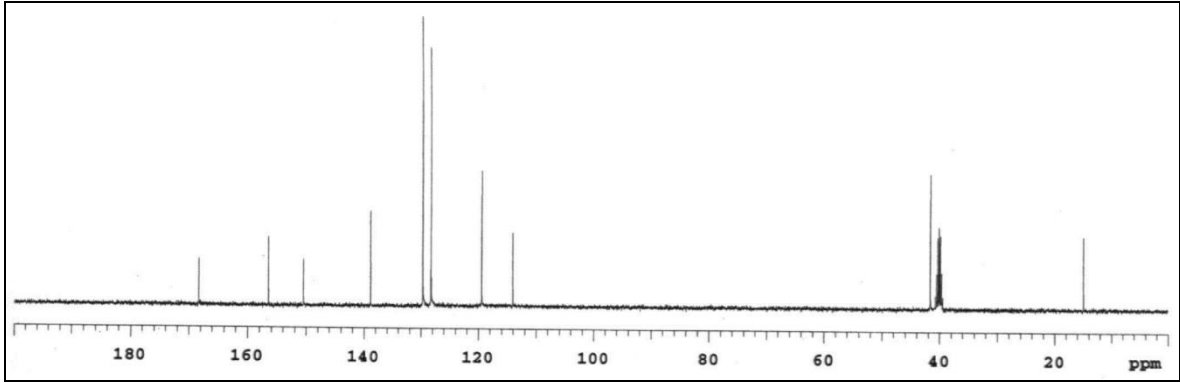
4-benzil-3-(2-hidroksifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon' un IR spektrumu Şekil 3.1. ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.2. ve ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 3.3.'de verildi.



Şekil 3.1. I' in FT-IR spektrumu



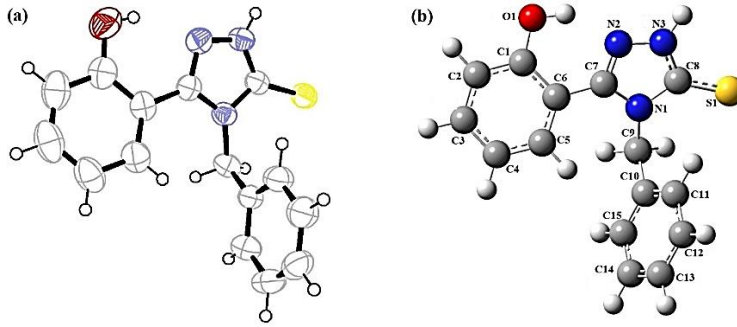
Şekil 3.2. I' in ^1H -NMR spektrumu



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

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3298, 3216 (N–H, OH), 2900, 2700, 2550 (S–H), 1628 (C=N), 1530, 1255, 1053, 960 (N–C=S, amit I, II, III ve IV bantları) cm^{-1} . **^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm):** 5.16 (s, 2H, N-CH $_2$), 6.79–7.34 (m, 9H, Ar-H), 10.40 (s, 1H, OH), 13.94 (s, 1H, SH). **^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm):** 166.43, 153.21, 145.04, 131.36, 124.75, 123.30, 122.05, 120.87, 120.05, 117.29, 110.87, 109.10, 102.14, 45.27.

3.2. C $_{15}$ H $_{13}$ N $_3$ OS (I) Kristalinin X-Işını Yapı Analizi



Şekil 3.4. C $_{15}$ H $_{13}$ N $_3$ OS (I) molekülüne ait (a) deneysel (b) teorik geometrik yapı

C $_{15}$ H $_{13}$ N $_3$ OS (I) molekülüne ait kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım sürecindeki ayrıntılar Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Tablo 3.1. C₁₅H₁₃N₃OS (I) Kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri

Kimyasal Formül	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS
Moleküler ağırlık	283.34
Sıcaklık (K)	296
Kristal sistemi	Monoclinic
Uzay grubu	P2 _{1/n}
Veri toplama ve arıtım değerleri	
a (Å)	5.7387(5)
b (Å)	23.842(3)
c (Å)	10.3045(9)
β (°)	104.655(6)
Birim hücrenin hacmi (Å ³)	1364.0(2)
Z	4
Yoğunluk (g/cm ³)	1.380
Kristal boyutları (mm)	0.74 × 0.43 × 0.05
Gözlenen yansıma [I > 2 σ (I)]	1737
Veri/parametre	2673/181
R [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	0.044
wR (F^2)	0.109
Sönüm düzeltmesi	SHELX97
Arıtım	Full matrix
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e/Å ³)	0.16, -0.26

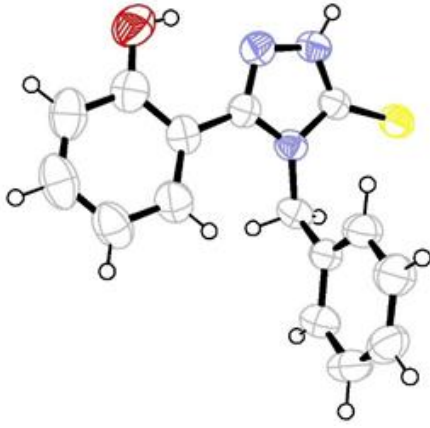
Hidroksifenol ve triazol halkaları arasındaki dihedral açının 19.8 ° olması bu iki halkanın birbirine göre düzlemsel olmadığını göstermektedir. Benzer şekilde benzil kısmının da triazol halkası düzlemi üzerinden 98.6° lik bir açıyla büküldüğü görülmektedir. Moleküldeki bağ açısı ve uzunlukları, benzer molekül olan 3-(2-hidroksifenil)-4-fenil-H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ile karşılaştırıldığında değerlerin birbirine çok yakın olduğu görülmüştür. Kristalde bir adet moleküller arası N–H $\cdots$ S hidrojen bağı bulunmaktadır. Ayrıca O–H $\cdots$ N 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.

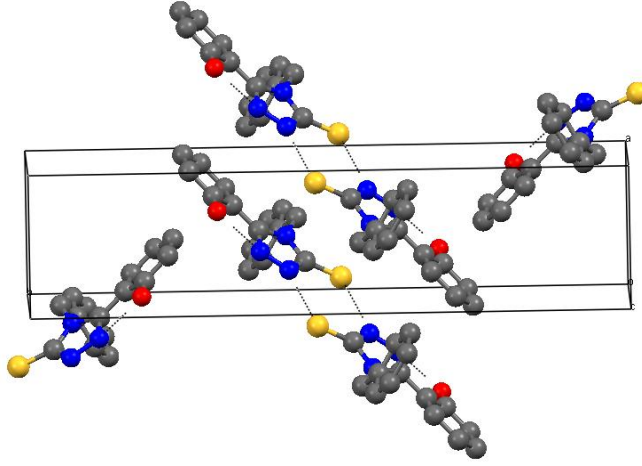
Tablo 3.2. Bileşikteki Hidrojen bağlarının geometrisi

D – H $\cdots$ A	D – H	H $\cdots$ A	D $\cdots$ A	D – H $\cdots$ A
N3 – H3 $\cdots$ S1 ⁱ	0.86	2.43	3.287 (2)	175
O1 – H1 $\cdots$ N2	0.82	1.91	2.631 (3)	146

Simetri kodu: (i) 3 – x, –y, –z .



Şekil 3.5. $C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) molekülüne ait ORTEP-3 gösterimi.



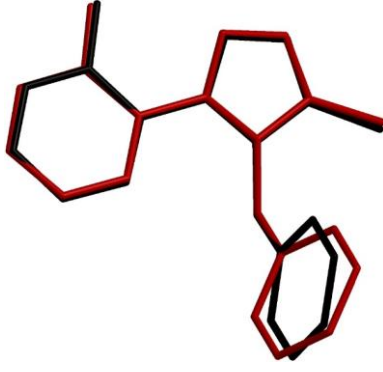
Şekil 3.6. Bileşiğin moleküler arası etkileşimlerini gösteren paketleme diyagramı. Kesikli çizgiler moleküller arası etkileşimleri göstermektedir

$C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) molekülüne ait teorik hesaplamalarda başlangıç geometrisi olarak XRD verilerinden elde edilen Kartezyen koordinatlar kullanıldı. Yapıya ait geometri optimizasyonu DFT/B3LYP yöntemleri 6-31G(d,p) temel 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 geometrik parametreler karşılaştırmalı olarak Tablo 3.3’de listelenmiştir. Teorik olarak elde edilen geometrik parametrelerin deneysel bulgularla olan uyumunu karşılaştırmak için Kare Ortalama Karekökü (Root mean square =RMS) yöntemi kullanıldı.

Tablo 3.3. C₁₅H₁₃N₃OS (I) Kristaline ait deneysel ve hesapsal olarak elde edilmiş geometrik değerler.

Parametreler	Deneysel	B3LYP/6-31G(d,p)
Bağ uzunlukları (Å)		
S(1)-C(8)	1.673 (2)	1.671
O(1)-C(1)	1.355 (3)	1.348
N(1)-C(8)	1.379 (2)	1.395
N(1)-C(7)	1.385 (2)	1.392
N(1)-C(9)	1.461 (2)	1.467
N(2)-C(7)	1.308 (2)	1.317
N(2)-N(3)	1.368 (2)	1.364
N(3)-C(8)	1.334 (2)	1.355
C(6)-C(7)	1.458 (3)	1.465
C(9)-C(10)	1.500 (3)	1.518
RMSE ^a		0.001
Bağ açıları (°)		
C(8)-N(1)-C(9)	121.40 (16)	121.62
C(7)-N(1)-C(9)	130.44 (16)	129.43
C(1)-C(6)-C(7)	119.48 (19)	118.90
C(5)-C(6)-C(7)	123.20 (20)	122.68
N(1)-C(9)-C(10)	114.47 (16)	115.55
RMSE ^a		0.516
Dihedral açıları (°)		
C(1)-C(6)-C(7)-N(2)	17.1 (3)	22.1
C(5)-C(6)-C(7)-N(1)	19.8 (3)	25.9
C(8)-N(1)-C(9)-C(10)	98.6 (2)	99.0
C(7)-N(1)-C(9)-C(10)	-86.2(3)	-91.5

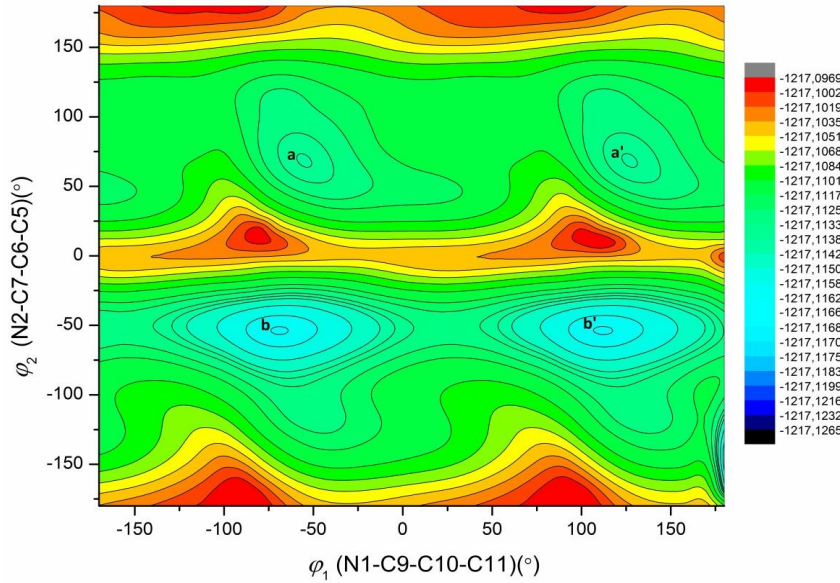
Deneysel ve hesapsal olarak elde edilen yapıları bire bir olarak karşılaştırmada kullanılacak en iyi yol yapıları üst üste çıkartmaktır. Şekil 3.7.'de X- şınları geometrisi ve hesaplanan geometrinin örtüşmesi görülmektedir. Deneysel ve hesapsal olarak elde edilen geometrik yapıların üst üste bindirilmesiyle 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. $C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) Kristalinin X-ışınları kırınımından elde edilen geometrisi (siyah) ile DFT yöntemi kullanılarak belirlenen optimize geometrilerin üst üste örtüşmesi

3.3. $C_{15}H_{13}N_3OS$ (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 $C_{15}H_{13}N_3OS$ molekülüne ait olan en düşük enerjili konformasyonu etkileyebilecek torsiyon açıları olan $\phi_1(N1-C9-C8-C11)$ ve $\phi_2(N2-C7-C6-C5)$ olmak üzere $-180/+180^\circ$ aralıklarında 10° adımlarla değiştirilerek ve diğer parametrelerin sabit tutulması kaydıyla tek nokta enerjileri hesaplanmıştır. ϕ torsiyon açılarına karşı iki boyutlu enerji profili Şekil 3.8’ de gösterilmiştir. Bu grafik yardımı ile global ve lokal minimumlar belirlendi.



Şekil 3.8. $C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) Kristalinin $\phi_1(N2-C7-C6-C5)$ ve $\phi_2(N1-C9-C10-C11)$ torsiyon açılarına bağlı enerji değişim grafiği

Şekil 3.8.'de görüldüğü gibi minimum enerjiye ait açı değerleri ϕ_1 (N2-C7-C6-C5) için -55° ve $+70^\circ$ ve bu değerlere denk düşen toplam enerji değerleri ise sırası ile -1217.11372 ve -1217.11621 a.u., ϕ_2 (N2-C7-C6-C5) torsiyon açı için ise -70° ve $+112^\circ$ ve bu değerlere denk düşen toplam enerji değerleri ise sırası ile -1217.11621 ve -1217.11623 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 $\phi_1 = -55^\circ$ ve $\phi_2 = -70^\circ$ 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, ϕ_1 için -55° ve $+70^\circ$ ve ϕ_2 için -70° ve $+112^\circ$ '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. ϕ_1 (N2-C7-C6-C5) torsiyon açısının X-ışınları kırınımından elde edilen değer -35.538° ve ϕ_2 (N2-C7-C6-C5) için ise -157.400° 'dir. Seçilen torsiyon açıları için elde edilen optimize geometriler potansiyel enerji yüzeyi üzerinde global enerji minimumuna karşılık gelmektedir. X-ışınları ve teorik metotlar ile elde edilen geometrik değerleri karşılaştırıldığında ise optimize verilerinin deneysel değerlerle örtüştüğü görülmektedir.

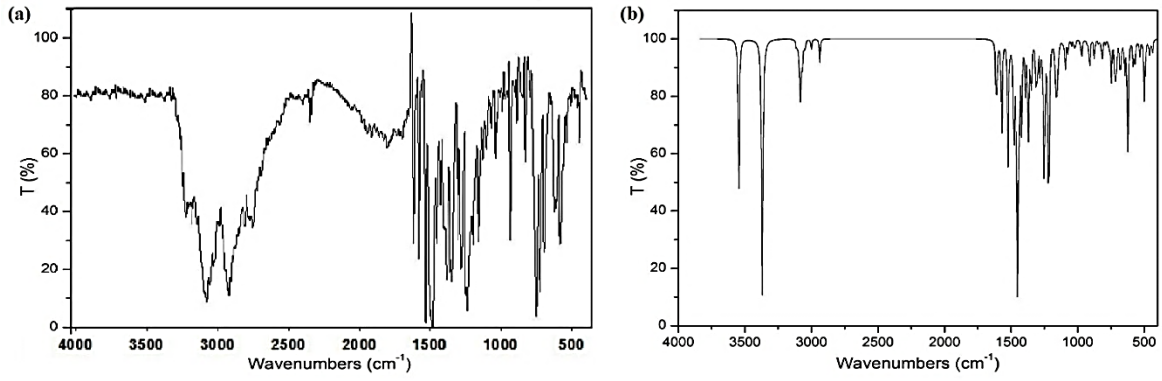
3.4. C₁₅H₁₃N₃OS (I) Kristalinin IR Çalışması

4000-400 cm⁻¹ aralığında ölçülen IR spektrumu Şekil 3.9.'da ve bu değerlerin teorik olarak hesaplanan IR titreşim frekans değerleri de Tablo 3.4.'de verilmiştir. Heteroaromatik yapılarda C-H simetrik ve asimetrik titreşim, 3100-3000 cm⁻¹ bölgesinde yer almaktadır [48,49]. Hidroksifenil halkasında bulunan C-H simetrik ve antisimetrik titreşimler, 3035-3080 cm⁻¹ deneysel olarak gözlenmiş ve 3049-3110 cm⁻¹ olarak B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile hesaplanmıştır. Hesaplanan bu değerler, literatür değerleri olan 3110-3003 cm⁻¹ [50] ile uyum içindedir.

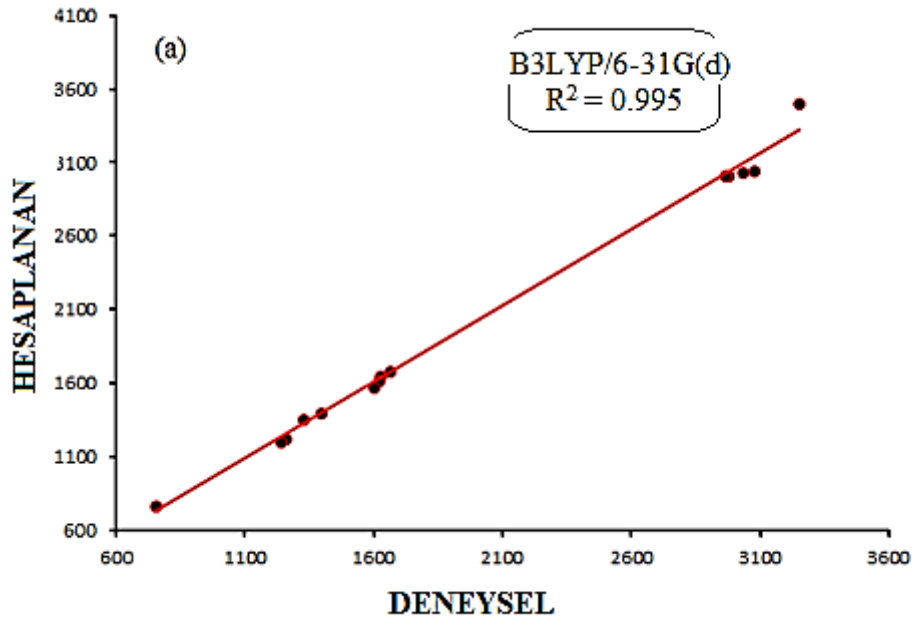
Triazol halkasında bulunan C=N, N-H ve O-H gerilme titreşim modları sırasıyla, 1536, 3216 ve 3547 cm⁻¹ olarak deneysel olarak gözlenmiştir. Bu değerler literatürde sırasıyla, 1666-1535, 3260 ve 3330 cm⁻¹ olarak belirtilmiştir [50]. Teorik olarak yapılan hesaplamalarda C=N, N-H ve O-H modları sırasıyla DFT için 1522, 3368 ve 3547 cm⁻¹ olarak hesaplanmıştır. Görüldüğü gibi hesaplanan değerler ile deneysel değerler arasındaki en büyük fark N-H modu için 108 cm⁻¹, O-H modu için ise 217 cm⁻¹ 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 hesaplanan değerlerin deneysel olarak elde edilen değerlerle nasıl bir uyum içerisinde olduğunu öğrenmek ve kullanılan metotların kendi aralarında karşılaştırmak için, hesaplanan ve deneysel değerler arasında korelasyon grafiği çizilmiştir. Şekil 3.10.'de verilen korelasyon grafiği incelendiğinde deneysel ve hesaplanan değerlerin uyum içinde olduğu görülebilir.



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



Şekil 3.10. $C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) Kristalinin IR titreşimleri için deneysel ve hesaplanan değerler arasındaki korelasyon grafiği

Tablo 3.4. C₁₅H₁₃N₃OS (I) Kristalinin titreşim modlarının işaretlenmesi

İşaretlemeler	Deneysel FT-IR	B3LYP/6-31G(d,p)
ν (N–H)	3216	3547
ν (O–H)	3298	3368
ν_s fenol (C–H)	3080	3110
ν_s fenol (C–H)		3093
ν_s fenil (C–H)		3091
ν_{as} fenol (C–H)		3083
ν_{as} fenil (C–H)		3071
ν_{as} fenil (C–H)		3061
ν_{as} fenil (C–H)	3035	3049
ν_{as} (C–H)	2995	3000
ν_s (C–H)	2935	2938
ν fenol (C=C)	1620	1610
ν fenil (C=C)		1598
ν fenil (C=C)		1578
ν fenol (C=C)	1582	1570
ν (C=N) + ν (C=C)	1536	1522
γ (C–H) fenil	1490	1481
γ (C–H) fenol		1478
γ (C–H) + α (C–H) + γ (N–H)		1453
γ (C–H) + ω (C–H) + γ (N–H)		1445
α (C–H)	1392	1421
ω (C–H)	1375	1370
δ (C–H) + ν (N–N) + ν (C–N)		1256
γ (C–H) fenol + ν (C–O)	1230	1250
ν (C–N–C)	1150	1220
α fenil (C–H)	1140	1166
α fenol (C–H)		1144
ν (N–N) + α fenol (C–H)		1092
δ fenol (C–H)		962
ν (C–C) etil + δ (C–H)		941
δ (C–H)	740	823
δ (C–C–C) fenil		726
δ (C–N–C) + δ (C–C–C)		703
δ (N–C–S)		657

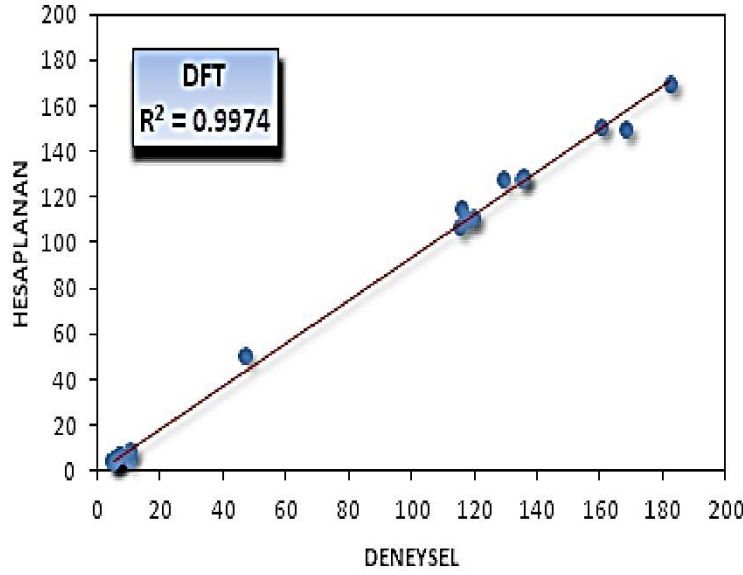
ν , gerilme; α , makaslama; γ , sallanma; ω , dalgalanma; s , simetrik; as , asimetrik;
 β , burkulma; δ , düzlem dışı burkulma

3.5. C₁₅H₁₃N₃OS (I) Kristalinin NMR Çalışması

C₁₅H₁₃N₃OS molekülü için deneysel ve optimize yapı kullanılarak teorik olarak elde edilen ¹H- ve ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri Tablo 3.5.'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. 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 13.94 ppm olarak saptanmış ve bu kimyasal kayma teorik olarak 9.13 ppm hesaplanmıştır. Deneysel ve hesaplanan kimyasal kayma arasında ki 4.81 ppm lik fark kristal yapıda meydana gelen N–H...S hidrojen bağından meydana gelmektedir. Aynı şekilde ¹H-NMR spektrumunda, fenol halkasındaki 1-7.5 ppm arası gözlenmesi gereken fenolik hidrojen piki, O-H...N hidrojen bağ oluşumu sebebiyle 10.40 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 10.32 ppm olarak elde edilmiştir. Teorik hesap, molekülde O-H...N hidrojen bağ olmadığını varsayarak serbest halde hesaplama yapmasından kaynaklandığı sonucu çıkarılabilir. C8 atomu etrafında bulunan üç elektronegatif atomunun (N1, N3 ve S1), bu atom etrafında ki yük yoğunluğunu azaltması nedeniyle düşük alanda rezonansa geçmesi ve kimyasal kaymasının da 166.43 ppm olmasına sebep olmuştur. C7 atomunun ise iki N atomu ile beraber S atomuna göre daha az elektronegatif olan C6 atomuna komşu olmasından dolayı daha yüksek alanda rezonansa geçerek kimyasal kaymasının 145.04 ppm olmasına yol açmıştır. ¹³C-NMR 153.21 ppm'de gözlenen pik -OH gurubunun bağlı olduğu C1 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. C₁₅H₁₃N₃OS (I) Kristalinin deneysel ve hesaplanan NMR spektrum değerleri

Atom	Deneysel (ppm) (DMSO-d ₆)	Hesaplanan (ppm) B3LYP/6-31G(d,p)
C1	153.21	151.88
C2	110.87	111.78
C3	123.30	125.54
C4	109.10	111.15
C5	124.56	121.94
C6	102.14	104.8
C7	145.04	145.99
C8	166.43	167.89
C9	45.27	49.82
C10	131.36	130.54
C11	120.87	121.07
C12	122.05	122.55
C13	124.75	120.89
C14	120.05	121.51
C15	117.29	119.79
2H (N-CH ₂)	5.16	4.74 and 6.41
9H (Ar-CH)	6.79–7.34	7.13–8.11
1H (NH)	13.94	9.13
1H (O-H)	10.40	10.32



Şekil 3.11. C₁₅H₁₃N₃OS (I) Kristalinin deneysel ve hesaplanan NMR değerleri arasındaki korelasyon grafiği

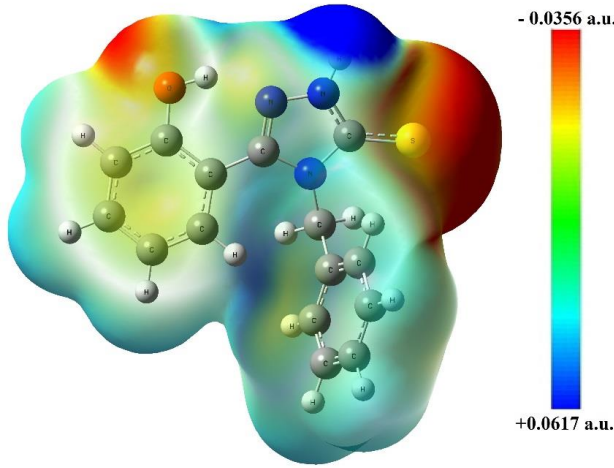
3.6. C₁₅H₁₃N₃OS (I) Kristalinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) analizi

Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) $V(r)$, bir molekülün etrafında bir $r(x,y,z)$ noktasına yerleştirilmiş pozitif bir deneme yükü ile kendisi arasındaki etkileşim enerjisi ile tanımlanır. Herhangi bir 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 noktasına 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,p) 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, S1 ve O1 atomları üzerine yerleşmiştir. S1 atomuna ait $V(r)$ değeri - 0,035 a.u iken O1 atomuna ait $V(r)$ değeri -0,033 a.u dur. Nükleofilik reaksiyonlar tanımlayan maksimum pozitif bölgeler hidrojen atomları üzerinde yoğunlaşmış ve en büyük değeri 0,061 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].

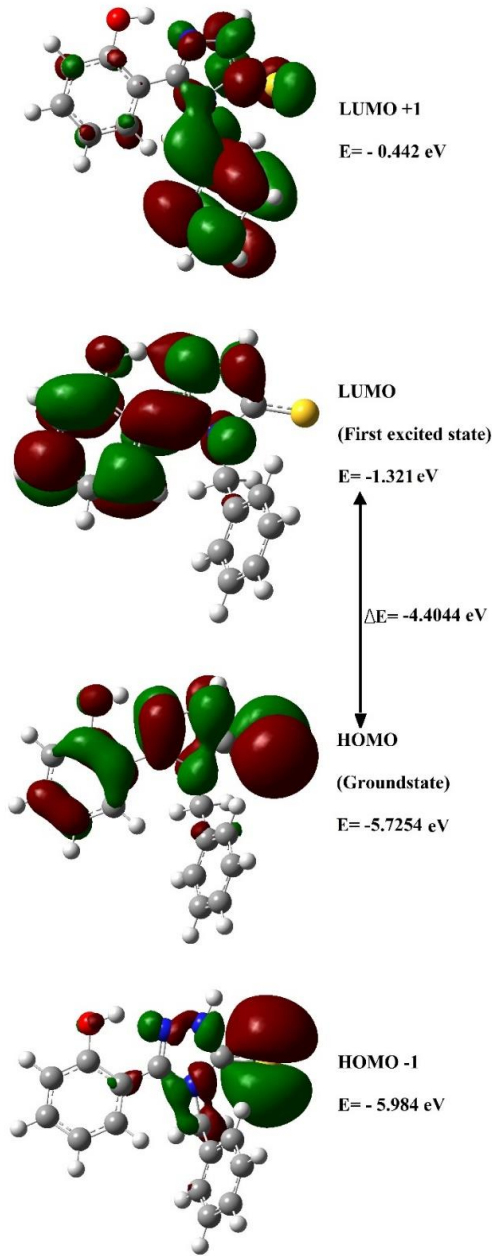


Şekil 3.12. $C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) Kristaline ait MEP haritası

3.7. $C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) Kristalinin frontier molekül orbital (FMO) analizi

FMO, bir molekülün, moleküler reaktivliği, 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,p) 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 4,404 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. $C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) Kristalinin HOMO, HOMO-1, LUMO ve LUMO+1 orbitalleri

3.8. $C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) Kristalinin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri

$C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) Kristalinin antibakteriyel ve antifungal Minimum İnhibisyon Konsantrasyon değerleri aşağıda sırasıyla Tablo 3.7. ve Tablo 3.8' de gösterilmiştir.

Tablo 3.7. C₁₅H₁₃N₃OS 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 ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS	12.50 (11–15)	12.50 (11–15)	6.25 (16-20)	6.25 (16-20)
Ciprofloxacin	6.25 (16-20)	6.25 (16-20)	6.25 (16-20)	1.56 (22-30)

Tablo 3.8. C₁₅H₁₃N₃OS 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 ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS	12.50 (11-15)	6.25 (16-20)	12.50 (11-15)	12.50 (11-15)
Ciclopiroxolamine	6.25 (16-20)	3.125 (27-33)	3.125 (25-30)	6.25 (16-20)

3.9. C₁₅H₁₃N₃OS (I) Kristalinin antioksidan aktivitesi

C₁₅H₁₃N₃OS (I) molekülünün *in vitro* DPPH radikali yok etme aktivitesi Tablo 3.9’da verilmiştir.

Tablo 3.9. C₁₅H₁₃N₃OS 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 ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS	45.5 ± 0.2	57.4 ± 0.3	70.9 ± 0.3	78.2 ± 0.1	85.3 ± 0.1
Askorbic asid ^a	55.0 ± 0.2	65.0 ± 0.2	75.0 ± 0.2	85.0 ± 0.2	95.0 ± 0.2

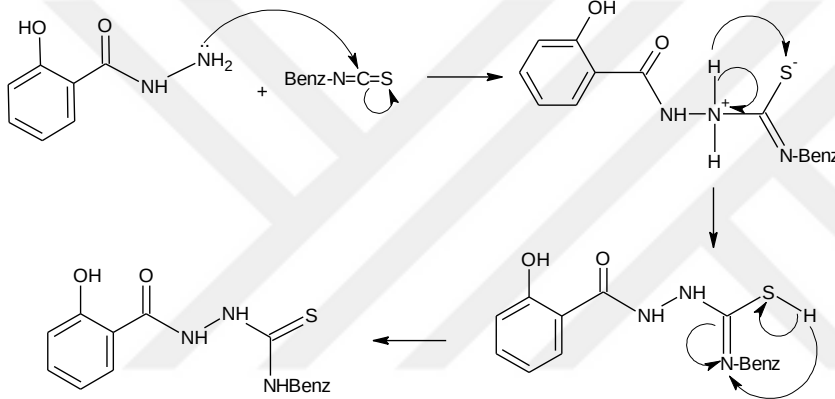
^a Askorbik asit standart olarak kullanılmıştır.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen $C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) molekülünün analizi

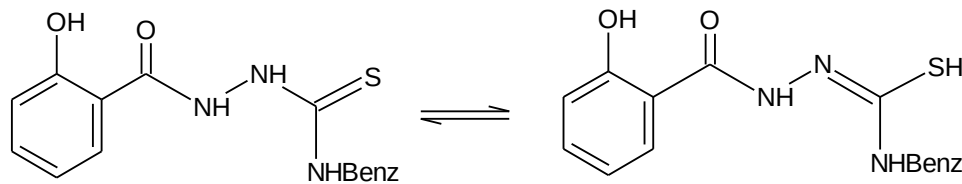
Çalışmanın ilk aşamasında, 2-hidroksi fenilkarboksilik asit hidrazit ile benzilzotiyosiyanat etkileştirilerek tiyosemikarbezit elde edildi. Daha sonra reaksiyon ortamına KOH ilave edilerek 4-benzil-3-(2-hidroksifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon elde edildi.

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



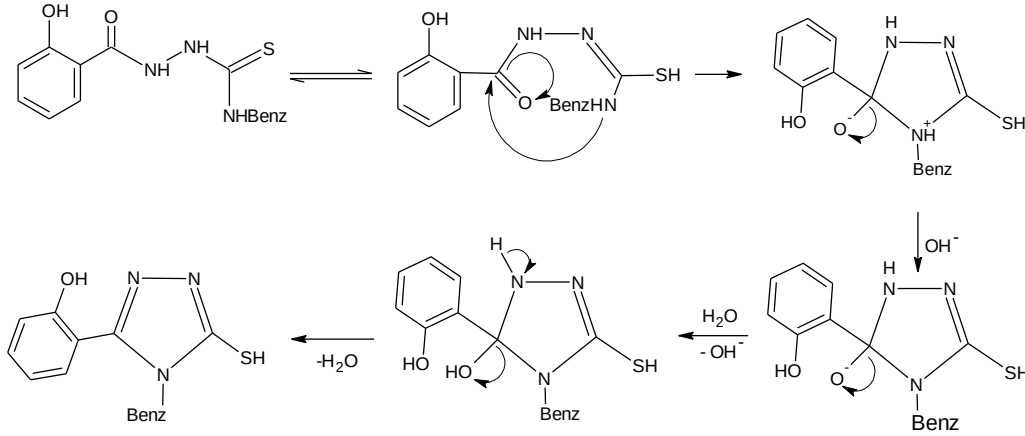
Şekil 4.1 Tiyosemikarbazitin oluşum mekanizması

Oluşan tiyosemikarbezitin tautomerleri Şekil 4.2. de verilmiştir.



Şekil 4.2. Tiyosemikarbazitin tautomerleri

Bazik 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

$C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) molekülünün deneysel değerleri ve DFT/B3LYP/6-31G(d,p) 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 $C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) molekülünde bu bantlar kaybolmakta ve bunların yerine 1536 cm^{-1} de $C=N$ gerilim pikleri görülmektedir.

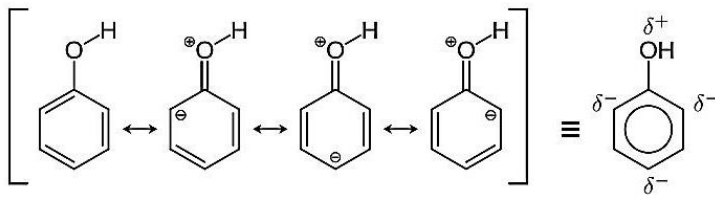
Ayrıca sentezlenen $C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) bileşiğinde; $3035-3080\text{ cm}^{-1}$ aralığında aromatik pikler gözlenmiştir. Ayrıca, $C=S'$ ye ait pikleri 1145 cm^{-1} de, $N-C-S$ bağına ait piklerde 657 cm^{-1} de gözlenmiştir. Öte taraftan etil süstitüentinden gelen 2983 cm^{-1} de alifatik gerilme pikleri ve $740-941\text{ cm}^{-1}$ de $C-H$ düzlem içi ve düzlem dışı burkulma pikleri gözlenmiştir.

4.3. NMR Analizi

Sentezlenen $C_{15}H_{13}N_3OS$ (I) molekülünün 1H - ve ^{13}C -NMR deneysel kimyasal kayma değerleri belirlenmiş ve teorik hesaplama sonucu elde edilen değerlerle uyumlu olduğu gözlenmiştir. Triazol halkasına ait ve elektronegatif atomlara komşu olan C atomlarının ^{13}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-benzil-3-(2-hidroksifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiğinde en karakteristik pik olan –SH piki 13.77 ppm de singlet olarak gözlenmiştir. Benzil sübstitüentinde –CH’ e ait protonlar 6.79-7.34 ppm aralığında gözlenmiştir.

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 ppm de dublet ve 6.93 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.



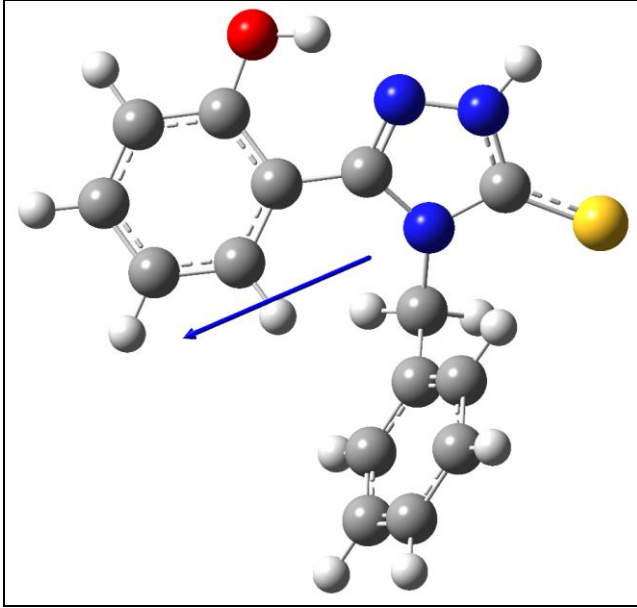
Şekil 4.4. Fenolün rezonans sınır formülü

¹H-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 3.3262 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. $C_{15}H_{13}N_3OS$ (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 4.404 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 $C_{15}H_{13}N_3OS$ molekülünün 6.25–12.50 mg/mL aralığında iyi derecede inhibisyon gösterdiği görülmüştür. Elde edilen sonuçlar referans ilaç ile karşılaştırıldığında molekülümüzün orta derecede antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği saptanmıştır. $C_{15}H_{13}N_3OS$ molekülünün özellikle *P. aeruginosa* 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 $C_{15}H_{13}N_3OS$ molekülünün 45.5% ve 85.3% 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.

5. 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

1984 tarihinde Elazığ/Palu’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi ve üniversiteyi Elazığ’da okudum. 2010 yılında Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü’nden mezun oldum. 2012 yılında Bingöl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde tezli yüksek lisans programına başladım ve 2013 Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde tezli yüksek lisans programına yatay geçiş yaptım.

Mehmet Can ÖLÇÜCÜOĞLU