

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZİK ANABİLİM DALI**

**ANTİKANSER AKTİVİTE POTANSİYELİNE SAHİP OLAN  
BAZI BENZOTİYAZOL SÜBSTİTÜE PİRAZOL-KALKON  
VE HİDRAZON TÜREVLERİNİN DFT YÖNTEMİ İLE  
İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DENİZ ASLAN**

**DENİZLİ, HAZİRAN - 2021**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZİK ANABİLİM DALI**



**ANTİKANSER AKTİVİTE POTANSİYELİNE SAHİP OLAN  
BAZI BENZOTİYAZOL SÜBSTİTÜE PİRAZOL-KALKON VE  
HİDRAZON TÜREVLERİNİN DFT YÖNTEMİ İLE  
İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DENİZ ASLAN**

**DENİZLİ, HAZİRAN - 2021**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

**Deniz Aslan** tarafından hazırlanan “**Antikanser Aktivite Potansiyeline Sahip Olan Bazı Benzotiyazol Sübstitüe Pirazol-Kalkon ve Hidrazon Türevlerinin DFT Yöntemi ile İncelenmesi**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 09.06.2021 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman  
Doç.Dr. Pınar Tunay TAŞLI

.....

Üye  
Prof. Dr. Sevgi Özdemir KART

.....

Üye  
Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

.....

Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun  
..... tarih ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Yusuf ÖNER

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğine beyan ederim.**

**DENİZ ASLAN**

**İMZA**

## ÖZET

### ANTIKANSER AKTIVITE POTANSİYELINE SAHIP OLAN BAZI BENZOTİYAZOL SÜBSTİTÜE PIRAZOL-KALKON VE HIDRAZON TÜREVLERİNİN DFT YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DENİZ ASLAN

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZİK ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI:DOÇ. DR. PINAR TUNAY TAŞLI)

DENİZLİ, HAZİRAN - 2021

Bu tez çalışmasında, M1 ve M2 moleküllerinin taban seviye denge geometrik yapıları, spektroskopik ve elektronik özellikleri, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) tabanlı *ab-initio* hesaplama yöntemi ve Becke-3-Lee-Yang-Parr (B3LYP) metodu ile 6-311G(d,p) temel baz seti kullanarak incelenmiştir. İlk olarak sentezlenen moleküller optimizasyon işlemiyle taban denge durumuna getirildi. Kararlı taban denge durumuna gelen moleküllerin yapısal özelliklerini karakterize edebilmek için FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanıldı. Daha sonrasında, moleküllerin elektronik yapısını incelemek amacıyla bize moleküler orbital enerjileri hakkında bilgi veren HOMO (En Yüksek Dolu Moleküler Orbital)-LUMO (En Düşük Boş Moleküler Orbital) hesaplamaları gerçekleştirildi. Bu enerjilerden iyonizasyon potansiyeli (I), elektron ilgisi (A), elektronegatifliği ( $\chi$ ), kimyasal sertliği ( $\eta$ ) ve kimyasal yumuşaklığı (s) parametreler kaydedilmiştir. Son olarak yapılan teorik çalışmalar ile deneysel veriler karşılaştırılmıştır. DFT/B3LYP metodu 6-311G(d,p) baz seti ile gerçekleştirilen hesaplamaların sonuçlarının başarılı olduğu gözlemlendi. Korelasyon grafikleri de sonuçları doğrulamaktadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Antikanser, Benzotiyazol, Pirazol-Kalkon, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi, Ab-initio

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF SOME BENZOTHIYAZOLE SUBSTITUTE PIRAZOL-SHIELD AND HYDRAZONE DERIVATIVES WITH ANTIQUARIATIVE ACTIVITY POTENTIAL BY THE DFT METHOD

MSC THESIS

DENİZ ASLAN

PAMUKKALE UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE

PHYSICS

(SUPERVISOR:ASSOC. PROF. PINAR TUNAY TAŞLI)

DENİZLİ, JUNE 2021

In this thesis, the ground state equilibrium geometric structures, spectroscopic and electronic properties of molecules M1 and M2 are studied via Density Functional Theory (DFT) based on *ab-initio* method and Becke-3-Lee-Yang-Parr (B3LYP) methods with the basis set of 6-311G (d,p). Firstly, the synthesized molecules are brought to the base equilibrium state by optimization process. FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR spectroscopic methods are used to characterize the structural properties of molecules at ground state. After, HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital)- LUMO (Lowest Occupied Molecular Orbital) energy levels which give information us about molecular orbital energy are calculated for obtaining electronic properties of molecules. Using these energies, ionization potential (I), electron affinity (A), electronegativity ( $\chi$ ), chemical hardness ( $\eta$ ) and chemical softness (s) parameters are calculated. Finally, theoretical studies are completed with experimental data. It is observed that the results of the studies which based on DFT/B3LYP calculation methods with the basis set of 6-311G (d,p) are successful to get the structural, electronic and spectroscopic properties of the molecules considered in this work. Moreover, the correlation plots between the theoretical and experimental data confirm these results.

**KEYWORDS:** Anticancer, Benzothiazole, Pyrazole-Chalcon, Density Functional Theory, *Ab-initio*

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ .....	vii
SEMBOL LİSTESİ.....	viii
ÖNSÖZ.....	ix
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. KİMYASAL BİLEŞİKLER .....</b>	<b>5</b>
2.1 Kullanılan Bileşikler.....	5
2.1.1 Benzotiyazol .....	5
2.1.1.1 Benzotiyazollerin Antikanser Etkileri.....	6
2.1.2 Hidrazon.....	10
2.1.2.1 Hidrazonun Antikanser Aktivitesi.....	11
<b>3.MOLEKÜLER SPEKTROSKOPİ.....</b>	<b>13</b>
3.1 Elektromanyetik Spektrum.....	13
3.2 Titreşim Spektrumları.....	16
3.3 Moleküler Titreşim Spektroskopisi .....	17
3.3.1 Gerilme titreşimleri (Stretching):.....	17
3.3.2 Açık bükülme (Bending) titreşimleri: .....	18
3.3.2.1 Makaslama (Scissoring):.....	18
3.3.2.2 Sallanma (Rocking):.....	19
3.3.2.3 Dalgalanma (Wagging):.....	19
3.3.2.4 Kıvrırma (Twisting): .....	20
3.3.3 Burulma (Torsion): .....	20
3.3.4 Düzlem dışı açı bükülmesi (out of plane bending):.....	21
3.4 Kızılötesi Spektroskopisi.....	22
3.5 Öncü Moleküler Yörünge Sistemi (FMOS) .....	23
3.6 Nükleer Manyetik Rezonans (NMR).....	24
<b>4. YÖNTEMLER .....</b>	<b>29</b>
4.1 Moleküler Mekanik Yöntemler .....	29
4.2 Elektronik Yapı Yöntemleri .....	30
4.2.1 Yarı Deneysel Yöntemler .....	31
4.2.2 Ab-initio Elektronik Yapı Yöntemleri.....	31
4.2.3 Çok Cisim Problemi .....	32
4.2.3.1 Slater Determinantı .....	33
4.2.3.2 Hartree Yaklaşımı .....	34
4.2.3.3 Hartree-Fock Eşitliği.....	38
4.2.3.4 Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) .....	39
4.2.3.5 Baz Setleri .....	42
4.2.3.6 Swiss Target Prediction Sanal Tarama Aracı .....	43
<b>5. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>45</b>
5.1 3-(1-(benzo[d]thiazol-2-yl)-3-(4-bromophenyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-1-( <i>p</i> -tolyl)pro	
5.2 2-(3-(4-bromophenyl)-4-((2-(3-nitrophenyl)hidrazono)methyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-y	
5.3 Deneysel Ölçüm Ekipmanları.....	47

5.4 Hesaplama Metodları .....	47
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>49</b>
6.1 Moleküllerin Yapısal Özellikleri.....	49
6.2 Titreşim Spektroskopi Analizi.....	51
6.3 HOMO-LUMO Moleküler Orbital Analizi .....	64
6.4 NMR Sonuçları.....	67
6.5 M1 ve M2 Moleküllerinin Biyolojik Aktivitelerinin Araştırılması.....	72
<b>7. SONUÇ, ÖNERİ VE TARTIŞMALAR.....</b>	<b>75</b>
<b>8. KAYNAKÇA .....</b>	<b>77</b>
<b>9. EKLER.....</b>	<b>95</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>110</b>



# ŞEKİL LİSTESİ

## Sayfa

Şekil 2.1: Benzotiyazol Halka Sistemi Yapısı .....	5
Şekil 2.2: Pirazol Yapısı.....	9
Şekil 3.1: Elektromanyetik Spektrum .....	14
Şekil 3.2: Simetrik ve Asimetrik Gerilme.....	18
Şekil 3.3: Açık bükülme titreşimi. ....	18
Şekil 3.4: Makaslama Titreşimi. ....	19
Şekil 3.5: Sallanma Titreşimi. ....	19
Şekil 3.6: Dalgalanma Titreşimi. ....	20
Şekil 3.7: Kıvrılma Titreşimi. ....	20
Şekil 3.8: Burulma titreşimi. ....	21
Şekil 3.9: Düzlem dışı açı bükülmesi titreşimi. ....	22
Şekil 3.10: NMR Spektrum şeması.....	25
Şekil 3.11: Zeeman seviyelerinin yarılmaması .....	28
Şekil 5.1: M1 Molekülünün Sentez Şeması .....	46
Şekil 5.2: M2 Molekülünün Sentez Şeması .....	47
Şekil 6.1: M1 için DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile dengeye gelmiş moleküler yapı.....	50
Şekil 6.2: M2 için DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile dengeye gelmiş moleküler yapı.....	50
Şekil 6.3: M1 Titreşim Spektroskopisi Analizi Sonuçları .....	52
Şekil 6.4: M2 Titreşim Spektroskopisi Analizi Sonuçları .....	53
Şekil 6.5: M1 molekülü için teorik DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış teorik dalga sayılarının deneysel değerleri ile korelasyon ilişkisi. ....	63
Şekil 6.6: M2 molekülü için teorik DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış teorik dalga sayılarının deneysel değerleri ile korelasyon ilişkisi. ....	64
Şekil 6.7: M1 Molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış HOMO-LUMO orbitalleri.....	65
Şekil 6.8: M2 Molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış HOMO-LUMO orbitalleri.....	66
Şekil 6.9: M1 molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış teorik kimyasal kayma değerleri ve deneysel kimyasal kayma değerlerinin grafiği ile korelasyon ilişkisi.....	70
Şekil 6.10: M1 molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış teorik kimyasal kayma değerleri ve deneysel kimyasal kayma değerlerinin grafiği ile korelasyon ilişkisi.....	70
Şekil 6.11: M2 molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış teorik kimyasal kayma değerleri ve deneysel kimyasal kayma değerlerinin grafiği ile korelasyon ilişkisi.....	71
Şekil 6.12: M2 molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış teorik kimyasal kayma değerleri ve deneysel kimyasal kayma değerlerinin grafiği ile korelasyon ilişkisi.....	71
Şekil 6.13: M1 molekülünün kimyasal yapısının canonical Smile formunda sanal taramaya hazırlanması.....	72

Şekil 6.14: M2 molekülünün kimyasal yapısının canonical Smile formunda sanal taramaya hazırlanması.....	72
Şekil 6.15: M1 molekülünün en yüksek bağlanmayı elde ettiği Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 için Swiss Target Prediction tarama raporu.....	73
Şekil 6.16: M2 molekülünün en yüksek bağlanmayı elde ettiği Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 için Swiss Target Prediction tarama raporu.....	73

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

Tablo 6.1: M1 Titreşim Spektroskopi Analizi Sonuçları.....	53
Tablo 6.2: M2 Titreşim Spektroskopi Analizi Sonuçları.....	57
Tablo 6.3: Deneysel ve DFT/B3LYP metodu ile hesaplanan FT-IR verileri. ....	62
Tablo 6.4: M1 ve M2 molekülleri için DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış HOMO-LUMO enerjileri, HOMO-LUMO mutlak enerji farkı $\Delta E$ , HOMO-LUMO enerjileri kullanılarak hesaplanan iyonizasyon potansiyeli ( $I$ ), elektron ilgisi ( $A$ ), elektronegatifliği ( $\chi$ ), kimyasal sertliği ( $\eta$ ), kimyasal yumuşaklığı ( $s$ ) ve kimyasal potansiyel ( $\mu$ ). ....	64
Tablo 6.5: M1 bileşiğinin B3LYP/6-311G(d,p) baz seti ile hesaplanan (TMS'ye göre) $^{13}C$ ve $^1H$ -NMR teorik kimyasal kayma değerlerinin deneysel değerler ile karşılaştırılması. ....	68
Tablo 6.6: M2 bileşiğinin B3LYP/6-311G(d,p) baz seti ile hesaplanan (TMS'ye göre) $^{13}C$ ve $^1H$ -NMR teorik kimyasal kayma değerlerinin deneysel değerler ile karşılaştırılması. ....	68
Ek A-1: DFT/B3LYP/6-311G(d,p) Metodu ile Hesaplanan M1 Molekülünün Bağ Açılımları.....	95
Ek A-2: DFT/B3LYP/6-311G(d,p) Metodu ile Hesaplanan M1 Molekülünün Dihedral Açılımları.....	97
Ek A-3: DFT/B3LYP/6-311G(d,p) ile Hesaplanan M1 Molekülünün Bağ Uzunluğu.....	101
Ek B-1: DFT/B3LYP/6-311G(d,p) ile Hesaplanan M2 Molekülünün Bağ Açılımları	102
Ek B-2: DFT/B3LYP/6-311G(d,p) ve HF Metodları ile Hesaplanan M2 Molekülünün Dihedral Açılımları.....	104
EK B-3: DFT/B3LYP/6-311G(d,p) ile Hesaplanan M2 Molekülünün Bağ Uzunlukları.....	107

## SEMBOL LİSTESİ

<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>MTT</b>	: Difeniltetrazoliumbromid
<b>IR</b>	: Kızılötesi Spektrum
<b>DFT</b>	: Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
<b>FMOS</b>	: Öncü Moleküler Orbital Sistem
<b>h</b>	: Planck sabiti (6.62607015x10 <sup>-34</sup> J.s)
<b><math>\nu</math></b>	: Gerilme
<b><math>\delta</math></b>	: Düzlem içi açı bükülme
<b><math>\gamma</math></b>	: Düzlem dışı açı bükülme
<b><math>\tau</math></b>	: Burulma
<b><math>\rho</math></b>	: Elektron Yoğunluğu
<b>H</b>	: Hamiltoniyen işlemcisi
<b><math>\Psi</math></b>	: Dalga fonksiyonu
<b><math>\Psi^*(x)</math></b>	: Dalga fonksiyonunun eşlenik kompleksi
<b><math>\Delta E</math></b>	: İki enerji seviyesi arasındaki fark
<b>N</b>	: Normalizasyon sabiti
<b><math>\hat{H}\psi = E\psi</math></b>	: Schrödinger Denklemi
<b>HF</b>	: Hartree-Fock
<b>B3LYP</b>	: Lee-Yang-Parr (LYP) korelasyon enerjili 3 parametrelili Becke karma modeli
<b>PED</b>	: Potential Energy Distribution (Potansiyel Enerji Dağılımı)
<b>MO</b>	: Moleküler Orbital
<b>AO</b>	: Atomik orbital
<b>E</b>	: Molekülün toplam enerjisi
<b><math>\hbar</math></b>	: Dalga sayısı
<b>NMR</b>	: Nükleer Manyetik Rezonans
<b>HOMO</b>	: Elektronlar tarafından doldurulmuş en üst orbital
<b>LUMO</b>	: Elektronlar tarafından doldurulmamış en alt orbital

## ÖNSÖZ

Bu yüksek linansa başlamam konusunda beni cesaretlendiren ve her konuda 7 gün 24 saat bilgi ve birikimini paylaşan çok değerli danışmanım Doç. Dr. Pınar Tunay TAŞLI'ya, hesaplamalar, teze katkıları ve yeni programları öğrenmemde bana yardımcı olup aynı zamanda manevi desteğini de esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Alpaslan BAYRAKDAR' a, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Sevgi ÖZDEMİR KART' a ve yardımlarından dolayı hocam Prof. Dr. H. Hüseyin KART' a, yüksek lisans mülakatında bana güvenip, bitirebileceğime inanıp onay veren değerli hocam Prof. Dr. Orhan KARABULUT'a, yüksek lisans fikrini aklıma düşüren ve yapabileceğim hususunda beni cesaretlendiren değerli hocam Prof. Dr. Muzaffer ADAK'a, numune ve ölçümlerde bizlere yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI' na ve çeviri konusunda bıkmadan usanmadan bana yardımcı olan değerli arkadaşım Fatih TOPRAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, varlıklarıyla bana güç veren anne ve babama teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

# 1. GİRİŞ

Dünyada insanoğlunun en çok karşılaştığı hastalıklardan biri kanser hastalığıdır. Kanser, bir dokudaki bulunan hücrelerin düzensiz olarak çoğalmasıyla oluşan kötü huylu urlara denmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Web Sitesi 2021).

Kanserin yüzden fazla çeşidi olmasına rağmen hepsinin temelinde hücrelerin düzensiz olarak artışı bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yayınladığı verilere göre sadece 2018 yılında 18,1 milyon insana kanser teşhisi koyulurken; 9,9 milyon kişi de kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Son yıllarda artan kanser oranlarının önüne geçmek veya tedavi etmek amacıyla birçok araştırmalar yapılmaktadır.

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik etkili ilaçlar ilk sıralarda yer almasına rağmen (İlaç ve İlaç Kimya Endüstrisi İşverenler Sendikası) mikroorganizmaların direnç kazanması veya istenilmeyen bazı yan etkilerinin bulunması bu ilaçların tercih edilmelerini engellemektedir. Bu durum, araştırmacıları daha etkili kemoterapötik ilaçların yapılmasına yönlendirmektedir. Yapılan araştırmalar kemoterapötik aktiviteleri yönünden benzoksazol türevlerinin daha etkin sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir (Cossey 1966; Cossey 1963; Cutting 1948; Elnima 1981; Haskell 1970; Michel 1984; Özden 1987; Şener 1987; Yalçın 1992; Yalçın 1993; Yalçın 1985; Yalçın 1987; Yalçın 1990).

Kanser tedavisinde kullanılan bileşiklerden birisi benzotiyazol olarak adlandırılan bileşiklerdir. Bu halka sistemi heterosiklik yapıda bulunan adenin ve guanin bazlarının yapısal olarak benzeri olduğu için, bu halka sistemi bulunan türevlerin mikrobiyolojik aktivitelerini nükleik asit sentezini inhibe ederek gösterebilecekleri düşünülmektedir. Bu nedenle son yıllarda bu türevler üzerindeki çalışmalar artırılmıştır. Ayrıca benzotiyazol türevleri, kanser tedavisi dışında antiviral, antibakteriyel ve fungusidal aktiviteye sahip oldukları için büyük ilgi alanına sahip bileşiklerdir. Bunların antialerjik, ateş düşürücü ve sakinleştirici, boyalar içerisinde ara reaktif olarak, bitki koruyucusu, histamin H<sub>2</sub> antagonisti ve fotoğrafik hassaslaştırıcı gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Pelindağ 2016)

Pirazol türevleri; önemli biyolojik aktiviteye sahip olmaları nedeniyle farmasötik kimyada, üzerinde en fazla araştırma yapılan bileşik grupları arasına girmektedir. Antiinflamatuvar, analjezik, antioksidan, herbisidal, antiviral ve antimikrobiyal gibi geniş bir aktiviteye sahip olan pirazol bileşikleri hem teşhis hem de tedaviye yönelik ilaçların yapımında kullanılmaktadırlar (Smith 2001; Ochi 2001; Maggio 2001; Umesha 2009; Abdel-Hafez 2009; Vicentini 1999; Storer 1999).

Kansere karşı etki gösteren (Stauffer, 2000; Park,2005) pirazollerin yanında koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılan pirazoller de literatürde yer almaktadır (Röder,2002; Singer,2006). Pirazoller çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktivite gösterdikleri için bu bileşiklerin farklı şekilde süstitue edilmiş türevlerinin sentezi de giderek daha fazla dikkat çekmektedir.

Hidrazonlar, hidrazinlerin aldehitler ya da ketonlar ile pH 4-5'te kondenzasyonu sonucu oluşan keskin erime noktasına sahip kristal yapılu bileşiklerdir. Fenilhidrazinler (ya da süstitue halleri), aldehit (ya da süstitue halleri) ve ketonlarla düzenli yoğunlaşarak fenilhidrazonları verir. Bu nedenle, bu bileşikler aldehitlerin ve ketonların hangi hidrazonlardan oluşturulduğunu belirlemek için kullanılabilir. Hidrazonlar, yüksek molekül ağırlıkları çoğu çözücü içerisinde düşük çözünürlüğe neden olduğundan ve bu şekilde daha kolay izole edilebildiklerinden ve tekrar kristallenebildiklerinden bu amaç için çoğu zaman oksimlerden daha uygundur. Hidrazonlar ve metal kompleksleri tıp, teknoloji ve analitik kimya alanlarında, örnek olarak aromatik hidrazon türevlerinin düşük molekül kütleli aldehit ve ketonlar derişimlerinin ölçülmesinde kullanılması, geniş çapta uygulamaları için özel ilgi kazanmıştır. Hidrazonlar, potansiyel uygulamaları ve antimikobakteriyel, antikanser, antiviral ve antifungal ajanlar olarak çok çeşitli biyolojik uygulamaları nedeniyle yoğun olarak incelenmiştir (Noma, 2004).

Bu çalışmada antikanser aktivite potansiyeline sahip olan bazı benzotiyazol süstitue pirazol-kalkon ve hidrazon türevleri incelenmiştir. Benzotiyazol süstitue pirazol-kalkon ve hidrazon türevleri ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte, biz bu çalışmada pirazol kalkon ve hidrazon türevlerinin yapısal, spektroskopik ve elektronik özelliklerini, ayrıca bu biyolojik moleküllerin hangi proteinlerle etkileşime girebileceğini belirleyebilmek için deneysel ve teorik yöntemler kullanılacaktır. Bu

çalışmanın sonucunda elde edilen bulgular, biyolojik aktivite gösteren bu moleküllerin ilaç sanayinde kullanımı konusunda yol gösterici olacaktır.

Teorik hesaplamalarda Kuantum Kimyasal Hesaplama Yöntemleri (Jensen, F., 2007; Lewars, E., 2016; Cramer, C. J., 2004; Ramachandran, K. I. ve diğ., 2008) kullanılmıştır. Kuantum Kimyasal Hesaplama Yöntemi ile araştırılan moleküllerin geometrik, yapısal, spektroskopik ve elektronik özellikleri belirlenebilir. Yapılan bu hesaplamalardan elde edilen teorik verilerin deneysel verilerle oldukça uyumlu olduğu birçok çalışmada da görülmektedir.

Bu tez çalışmasında yeniden sentezlenen 3-(1-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)1*H*-pirazol-4-il)-1-(*p*-tolil)prop-2-en-1-on ve 2-(3-(4-bromofenil)-4-((2-(3-nitrofenil)hidrazino) metil)1*H*-pirazol-1-il)benzo[*d*]tiyazol molekülleri sırasıyla M1 ve M2 olarak isimlendirilmiştir. M1 ve M2 moleküllerinin yapısal özellikleri (bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açıları), titreşim frekansları, Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FT-IR (Fourier Transform - Infrared) , <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) spektrumları ve elektronik özellikleri, Kuantum kimyasal hesaplama teknikleri kullanarak Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (Density Functional Theory) teorik hesaplamalara imkan sağlayan Gaussian 09 paket programı yardımıyla DFT bazlı ab-initio kuantum hesaplama yöntemleri ile teorik hesaplamalar yapılmıştır. Bu çalışmada, hesaplamalara başlamadan önce çalışılan biyolojik moleküllerin üç-boyutta çizim ve görüntüleme işlemleri GaussView 5.0 (Frisch ve diğ., 2009) moleküler görüntüleme programı ile gerçekleştirildi. Daha sonra, bu moleküllerin gaz fazındaki teoriksel hesaplamaları Gaussian 09 (Dennington ve diğ.,2009) paket programı yardımıyla ile yapıldı. Moleküllerin en kararlı olduğu minimum enerjiye sahip taban durumu geometrilerini elde etmek için moleküller optimize edildi ve optimize yapıya karşılık gelen taban durumu enerjileri hesaplandı. Moleküllerin optimize geometri parametrelerinden faydalanarak yapısal özellikleri belirlendi. Yine optimize yapılara ait parametrelerin kullanılmasıyla moleküllerin FT-IR, NMR, UV gibi spektroskopik ve elektronik özellikleri teorik olarak hesaplandı. Teorik hesaplamalar sonucunda elde edilen veriler deneysel veriler ile karşılaştırıldı. Ayrıca M1 ve M2 bileşiklerinin biyolojik olarak etkileşime girebilecekleri hedef proteinler Swiss Target Prediction sanal tarama programı ile taranmıştır.



Bu tez çalışmasında, Bölüm 2’de çalışılan benzotiyazol sübstitüe pirazol-kalkon ve hidrazon türevi moleküller anlatılmış ve moleküller hakkında yapılan çalışmalar ile ilgili literatür taramalarına yer verilmiştir. Bölüm 3’de M1 ve M2 moleküllerinin analizinde, teorik ve deneysel olarak kullanılan IR ve NMR gibi spektroskopik yöntemler açıklanmıştır. Bölüm 4’te Kuantum kimyasal hesaplama yöntemleri olan DFT ve Hartree Fock (HF) teoremleri hakkında teorik bilgi verilmiştir. Bölüm 5’de bu çalışmada kullanılan materyal ve hesaplama detayları hakkında detaylı bilgi verilmiştir. Bölüm 6’da elde edilen teorik hesaplama bulguları verilip, deneysel verilerle karşılaştırılmış ve yorumlanmıştır. Son olarak 7. Bölüm’de çalışmamız sonucu elde edilen değerlendirmelerden bahsedilmiştir.

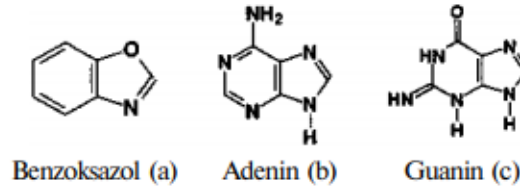
## 2. KİMYASAL BİLEŞİKLER

### 2.1 Kullanılan Bileşikler

Bu tez çalışmamızda araştırdığımız 3-(1-(benzo[d]thiazol-2-yl)-3-(4-bromophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1-(p-tolyl)prop-2-en-1-one ve 2-(3-(4-bromophenyl)-4-((2-(3-nitrophenyl)hydrazono)methyl)-1H-pyrazol-1-yl) benzo [d]thiazole moleküllerin yapısında bulunan benzotiyazol ve hidrazon özellikleri ve etkileri oldukça önemlidir.

#### 2.1.1 Benzotiyazol

Benzoksazol (a) halka sistemi, nükleik asitlerin yapısında yer alan pürin bazlarından adenin (b) ve guanin'in (c) halka eşdeğerleridir. Şekil 2.1'de benzotiyazol halka sisteminin yapısı verilmiştir.



Şekil 2.1: Benzotiyazol Halka Sistemi Yapısı

Benzoksazol, benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemleri üzerinde ilk antibakteriyal etki çalışmaları 1950'li yıllarda 2. konumda merkaptto yapısı taşıyan bileşikler ile başlamıştır. Daha sonraki çalışmalarda bu halka sistemlerinin 2. konumlarından kükürt köprüsü ile bağlı türevlerinde bazı Gram-pozitif ve Gram-negatif organizmalara karşı bakterisit etki gösterdikleri saptanmıştır (Cossey, 1966; Cossey, 1963; Brown, 1978; Heindl, 1975; Mahmoud, 1982).

Benzotiyazoller,  $C_7H_5NS$  moleküler formülüne sahip, benzen ve tiyazol halkalarının yoğunlaşmasıyla oluşmuş aromatik organik bileşiklerdir. Yapılarında

elektronca fazla olan kükürt ve azot atomlarını taşıyan antibakteriyel, antifungal ve antiviral özelliklerinin bulunması dolayısıyla kanser tedavisi için kullanılan ilaçlarda tercih edilmeye başlanmıştır. Benzotiyazol türevleri kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve çeşitli kimyasal reaktiviteye ve geniş biyolojik aktivite spektrumuna sahip oldukları bulunmuştur. Nottingham Üniversitesi'nde Cancer Research UK Group'tan Dr. Malcolm Stevens'ın yaptığı bir çalışma, antikanser ajanlar olarak benzotiyazol (NSC 674495) ve ilgili bileşiklerin potansiyelini göstermiştir.

Benzotiyazoller genellikle biyoaktif yapıların sentezi için bir başlangıç materyali olarak kullanılmaktadır. Aromatikliği onu nispeten stabil hale getirmektedir. Bir heterosiklik olarak, işlevselleşmeye izin veren reaktif bölgelere sahip olduğu görülmektedir. Benzotiazol, erime noktası 2 °C ve kaynama noktası 227-228 ° C olan renksiz, hafif viskoz bir sıvıdır. Yoğunluğu 1,24 g/ml'dir ve moleküler kütlesi 135,19 g mol<sup>-1</sup> olan benzotiazol, evde kullanılmamaktadır. Çok sayıda terapötik ajan, benzotiazol çekirdeği yardımıyla sentezlenir. Son yıllarda, benzotiazol türevlerinin biyolojik aktivitelerinde bazı ilginç gelişmeler olmuştur. Bu bileşikler, dikkate değer farmakolojik potansiyelleri nedeniyle tıbbi kimya alanında özel bir öneme sahiptir.

Benzotiazol çekirdeğinin antikanser, antimikrobiyal, antidiyabetik olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bu kısımda benzotiyazollerin antikanser üzerinde etkilerini inceleyen çalışmalar incelenmiştir.

### **2.1.1.1 Benzotiyazollerin Antikanser Etkileri**

Kanser, dünya çapında çok fazla sayıda insana zarar vermekte ve insanların hayatlarını kaybetmelerine neden olmaktadır. Tıp dünyası bu konuda birçok araştırma yapmaktadır. Aşağıda benzotiyazollerin antikanser hücreleri üzerinde etkilerini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar benzotiyazollerin kimyasal yapısı hakkında detaylı bilgiler vermekte, yapılan çalışmalar kimyasal reaksiyonların devam edeceğini göstermektedir. Bu çalışmalar incelenmiş ve çalışmalar sonucunda elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.

Yeni benzotiazol-2-tiol türevlerini kullanan Wang ve diğ. (2011), HepG<sub>2</sub> ve MCF-7 hücreleri üzerindeki çoğalmayı önleyici aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşiklerin çoğunun hücre büyümesi üzerinde engelleyici etkileri bulunmakta ve bazıları cisplatinden daha etkili olmaktadır.

Kumbhare ve diğ. (2012) katalitik miktarda 4-dimetilaminopiridin (DMAP) kullanılarak benzotiazoliltiokarbamidleri ve ardından bis-benzotiazol türevleri N- verecek şekilde 1,3-di-*n*-butilimidazolium tribromit [Br<sub>3</sub>] kullanarak sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, sitotoksik aktivite açısından değerlendirilmiştir.

Jin ve diğ. (2006) yüksek verim ve kısa reaksiyon süresi ile iyonik sıvı ortam içinde Mannich tipi ilave ile benzotiazol ve florin parçası ihtiva eden p-aminofosfonatlar (3) sentezlemişlerdir.

Benzotiazol kısmı taşıyan beş dizi tiyoüre türevi, Saeed ve diğ. (2010) antimikrobiyal ve antikanser aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir.

Havrylyuk ve diğ. (2010) benzotiazol kısmı olan birkaç yeni 4-tiazolidinonun antitümör taraması yapmışlardır. Sentezlenen bileşiklerin in vitro antikanser aktivitesi, Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından test edilmiş ve bunlardan ikisi, lösemi, melanom, akciğer, kolon, CNS, yumurtalık, böbrek, prostat ve meme kanseri hücre hatları üzerindeki antikanser aktivitesini ortaya çıkarmıştır.

Solomon ve diğ. (2009) izatin-benzotiazol analoglarını tasarlamak ve sentezlemek için hibrit bir farmakofor yaklaşımı kullanılmıştır. Bu bileşiklerin sitotoksitesi, insan meme tümör hücre dizileri ve kanser olmayan meme epitel hücre çizgileri, kullanılarak belirlenmiştir.

Kamal ve diğ. (2010) yaptıkları çalışmada antikanser aktiviteleri, DNA termal denatürasyon çalışmaları, restriksiyon endonükleaz sindirim deneyi ve insan melanoma hücre hattında akış sitometrik analizi incelenmiştir.

Prabhu ve diğ. (2012) çeşitli benzotiazol Schiff bazları tarafından yeni bir dizi asit ile reaksiyona sokularak ve in vitro antikanser aktivitelerini insan servikal kanser hücre dizisi (HeLa) üzerinde 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5 difeniltetrazoliumbromid (MTT) testi ile değerlendirilmiştir.

Caputo ve diğ. (2012) C-2'de bir arilamid veya bir arilüre yarımı taşıyan iki takım benzotiazol türevini sentezlemiş ve in vitro primaryanti kanser analizini 60 insan tümör hücre dizisinin bir paneline karşı değerlendirmiştir.

Chen ve diğ. (2008) DFT, moleküler mekanik (MM +) ve istatistiksel yaklaşımlar kullanarak bir tümörjenik hücre çizgisine karşı güçlü ve seçici bir sitotoksosite gösteren bir dizi benzotiazol türevi üzerinde bir niceliksel yapı reaktivite ilişkisi Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) yapmışlardır.

QSAR denklemi bir korelasyon analizi ve aşamalı regresyon analizi ile oluşturulmuştur. Bir dizi yeni benzotiazolün güçlü ve seçici in vitro antitümör özelliklerinin keşfine dayanarak Mortimer ve diğ. (2006) tarafından sentezlenmiştir. Çalışmada kullanılan diğer bileşik olan kalkonlar (1,3-difenil-2-propen-1-on), doğal olarak oluşan, iki aril halkasını birleştiren bir a , p grubu doymamış karbonil sisteminden oluşan aromatik ketonlardır (Goodarzi, 2014). Chalcone, Leguminosae, Compositae ve Moraceae (Sakirolla, 2012) familyalarında bol miktarda bulunan ve meyveler, sebzeler, tahıllar, kökler, çiçekler, çay ve şarap, insanlarda düzenli olarak kullanılan ürünlerde bulunan bir açık zincir flavonoid sınıfıdır (Mondal, 2011).

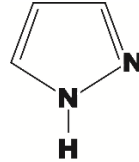
Son birkaç yıl içinde sadece bitkiler tarafından biyosentezlenen değil aynı zamanda sentetik olarak hazırlanan kalkonların araştırılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Gen ekspresyonu ve enzim aktivitesindeki etkinliği ile bilinen 2'-hidroksikolkonlar (Wang, 2005; Muthukumar, 2008), flavonoidler ve flavonların sentezinde en önemli ara maddelerdir (Schijlen, 2007; Qian, 2013). Bu grup aynı zamanda dikkat çekici antikanser (Echeverria, 2009) ve antioksidan (Bukhari, 2012) etkinlikleri, bir nöro-koruyucu ve analjezik madde, hem de bir idrak gücünü yükseltici olarak potansiyele sahip olduğu görülmektedir (Balsera, 2014). Şimdiye kadar, umut verici terapötik ajanlar elde etmek amacıyla çok çeşitli hidroksiklikon bileşikleri sentezlenmiş ve incelenmiştir.

Antikanser ilaçlar üzerine literatür, üç uçlu stratejinin istihdamını, yani her iki aril halkasının yapısal manipülasyonunu, aril halkalarının heteroaril iskele ile değiştirilmesi ve antikanser özelliklerinin güçlendirilmesi için diğer farmakolojik olarak ilginç iskele ile konjugasyon yoluyla moleküler hibridizasyonu vurgulamaktadır. Kalkollerin her iki aril halkası (A ve B) üzerinde, aril

halkalarındaki konumlarına bağlı olarak çeşitli ikamelerin, çeşitli biyolojik hedeflere müdahale ederek antikanser aktivitesini etkilediği görülmektedir. Benzer şekilde, heterosiklik halkalar ya A halkası olarak ya da kalkonlarda B halkası olarak da, bu bileşik sınıfı tarafından gösterilen antikanser aktivitesini etkiler. Kalkonların benzodiazepinler, benzotiazoller ve imidazolonlar gibi diğer önemli antikanser yapı iskelelerine kimyasal olarak bağlanmasıyla formüle edilen hibrit kalkinonlar da sinerjik veya katkı farmakolojik aktiviteleri göstermiştir. Kalkonlar üzerinde birçok literatür araştırması bulunmakla beraber, literatürde antikanser etkileri üzerinde de çok fazla çalışma bulunmaktadır.

Çalışmada kullanılan diğer ara bileşik olan Pirazol üç karbon atomundan ve yan yana iki azot atomundan oluşan beş-üyeli heterosiklik bir halka sistemidir (Can, 2016).

pKb 11,5 (25 °C' de konjüge asit 2,49' un pKa' sı) ile zayıf bir bazdır. Pirazol terimi ilk olarak 1883 yılında Ludwig Knorr tarafından üretilmiştir. Pirazol yapısı Şekil 2.2'de verilmiştir. Bileşimi ve insanlar üzerindeki benzersiz farmakolojik etkileri nedeniyle alkaloidler olarak sınıflandırılırlar. 1-pirazolil-alanin, 1959 yılında karpuz tohumlarından izole edilen ilk doğal pirazoldür (Walter Sneader, 2005)



Şekil 2.2: Pirazol Yapısı

Çok uzun bir süredir, pirazol çekirdeğinin yararlılığı ve büyük terapötik değeri tanınmış ve bu çekirdeğin en geniş aktivite aralığı değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, pirazolin-5-bir çekirdeğe sahip ilk sentetik organik bileşik olarak, önemli bir ilaç olarak kullanım alanı bulmak amaçlanmıştır. Pirazol çekirdeğinde birçok modifikasyon denenmiş ve iltihaplanma, ağrı, kanser, tüberküloz ve bakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisi için temel görevi gören çeşitli bileşikler sentezlenmiştir. Birçok pirazol türevi, uygulamalarını, klinik olarak anti-pirrin veya fenazon (analjezik ve antipiretik), metamizol veya dipiron (analjezik ve antipiretik), aminoprin veya aminofazon (anti-enflamatuar, antipiretik ve analjezik), fenilbutazon (anti-enflamatuar, antipiretik esas olarak osteoartrit, romatoid artrit,

spondilit, Reiter hastalığı), sülfonpirazon (kronik gut) ve oksifenebrite (antipiretik, analjezik, antienflamatuar, hafif ürikozürük) olarak kullanılmaktadır. Literatürde bulunan bazı çalışmalar bu pirazol türevlerinin kemoterapötik ilaçlara benzer bir farmakolojik etki potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir (Goodell 2006; Liu 2014; Oliviera, 2014; Zhao, 2015).

Pirazol bileşiğinin de antikanser hücreleri üzerinde etkilerini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda pirazol halkasının kimyasal ve fiziksel reaksiyonları incelenmiş ve antikanser hücreleri üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğu görülmüştür (Cankara 2014; Ali 2014; Sangani 2014; Dawood 2013; Puthiyapurayil 2012; Christodoulou 2010; Lv 2010; Niculescu 2010; Insuasty 2010; Zheng 2009; Bruno 2009; Xia 2007).

### **2.1.2 Hidrazon**

Biyolojik aktivitelerinden kaynaklanan oksim-hidrazon ve bunların koordinasyon bileşiklerine artan bir ilgi vardır (Dorr 2014; Li 2014). Klinik olarak başarılı birçok antikanser ilacı doğal olarak oluşan moleküllerdir veya sentetik analoglarından geliştirilmiştir. Metal kompleksleri, antitümör ajanlar olarak rollerini arttıran benzersiz özelliklere sahiptir. Önemli bir özellik, metallerin sulu yüklü bir çözeltide negatif yüklü biyolojik moleküllere bağlanabilen pozitif yüklü iyonlar oluşturma yeteneğidir (Sun 2007; Haas 2009). Metal iyonlarının yüksek elektron afinitesi, kendilerine koordine edilen grupları önemli ölçüde polarize edebilir ve bu da hidroliz reaksiyonlarının oluşumuna yol açmaktadır (Alswah 2017). Ayrıca, metal iyonları ligandları üç boyutlu bir konfigürasyonda koordine etme yeteneğine sahiptir, böylece tanımlanmış moleküler hedeflere göre uyarlanabilen grupların işlevselleştirilmesine izin vermektedir (Fricker 2007; Meggers 2009). Son zamanlarda fungusitler (Shchepin 2008; Chandra 2015), bakterisitler (Liang 2013), analjezik ve antienflamatuar (El-Gamal 2010), antioksidan (Nirmala 2011; Özyürek 2014), antitümör gibi biyolojik aktiviteleri nedeniyle oksimlere, hidrazonlara ve bunların koordine bileşiklerine büyük ilgi gösterilmiştir (Wang 2014; Dilman 1979; Ma 2014).

Bazı hidrazon türevlerinin ayrıca antitüberküloz, antiviral, antikonvülsan, antimalaryal, anti-inflamatuar ve antipiretik aktiviteler olduğu gösterilmiştir (Rollas 2007; Silva 2011; Przybylski 2011; Kaya 2016; Mandewale 2015; Verma 2014). Hidrazonlar organik tabaka fotokondüktörlerinde delik taşıma maddeleri olarak, özellikle metal iyonlarının kolorimetrik ve florometrik tayininde kantitatif analitik reaktifler olarak kullanılırlar (Nirmala, 2011; Özyürek 2014; Wang 2014). Ayrıca bazı hidrazonlar, herbisitler, böcek öldürücüler, nematositler, kemirgen öldürücüler ve bitki büyüme düzenleyicilerinin yanı sıra polimerler için plastikleştiriciler ve stabilizatörler olarak da kullanılmıştır

Bazı hidrazon türevlerinin, kanserli hücrelerde farklı mekanizmalar yoluyla hücre ilerlemesini önleme kabiliyetine sahip çoğalmaya-karşı etkinlik gösterdiği gösterilmiştir (Onnis 2009).

### **2.1.2.1 Hidrazonun Antikanser Aktivitesi**

Kanser, dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. 2007 yılında 7,9 milyon ölüme (tüm ölümlerin yaklaşık % 13' ü) ve 2030' da tahmini 12 milyon ölüme neden olacağı tahmin edilmektedir. Son 50 yılda, bu pandemik hastalığı bozmaya yönelik birçok ilaç geliştirilmiştir. Bununla birlikte, yüksek bir yüzde oranı, seçiciliğin olmaması ve olumsuz olayların sıklığı nedeniyle başarısız olmaktadır. Bunu göz önünde bulundurarak, yan etkiler olmadan hedefe yönelik gelişimi, tıbbi kimyagerler için birincil hedef haline gelmiştir.

Yukarıda belirtilen gerçekler ışığında Moorthy ve diğ. (2012) bir dizi hidrazon türevini sentezlemiş ve bunları bazı kanser hücre dizilerine karşı antikanser aktiviteleri açısından değerlendirmiştir.

Pavan ve diğ. (2010) tiyosemikarbazonlar, semikarbazonlar, ditiyokarbazatlar ve hidrazidc/hidrazonlara dayanan bir dizi bileşik sentezlemiş ve bunları J774 hücrelerine sitotoksik etkileri açısından test etmişlerdir.



El-Sabbagh ve diğ. (2009) özellikle siklik p-diketondan türetilen akrininler ve hidrazonlar, dimedon ve hepatoma hücre çizgisi (HepG2) üzerindeki sitotoksik aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir.

Horiuchi ve diğ. (2009) sentezledikleri bir dizi yeni bileşikler, insan kolon karsinomu hücre hattına karşı hücre ilerlemesini önleyebilecek yeterli sitotoksik aktiviteye sahiptir. Ayrıca, bileşikler, HCT116 hücrelerinin bir ksenograft modelinde yeterli etkinlik göstermiştir.

Onnis ve diğ. (2009) yaptıkları çalışmada hidrazidin en iyi antikanser aktivitesi sergilediğini göstermiştir

Iradyan ve diğ. (2008) ve Vogel ve diğ. (2008) yaptıkları çalışmalarda ise antitümör özellik gösteren hücrelerin üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmalar sonucunda hidrazidin en güçlü antitümör ajanları olduğu bulunmuştur. Tirosin kinazların (RTK) hücre büyümesi, hayatta kalması ve farklılaşmasının çeşitli yönlerinde rol oynadığı saptanmıştır. Bu kinazların sinyal iletimindeki bozulmanın antiproliferatif ve terapötik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen gerçekler ışığında Xu ve diğ. (2008), hidrazon türevleri sentezlemiş ve tirozin kinazın yanı sıra dört kanser hücre dizisi, meme tümörü, mide tümörü, meme karsinomu ve servikal adenokarsinom hücrelerini test etmişlerdir.

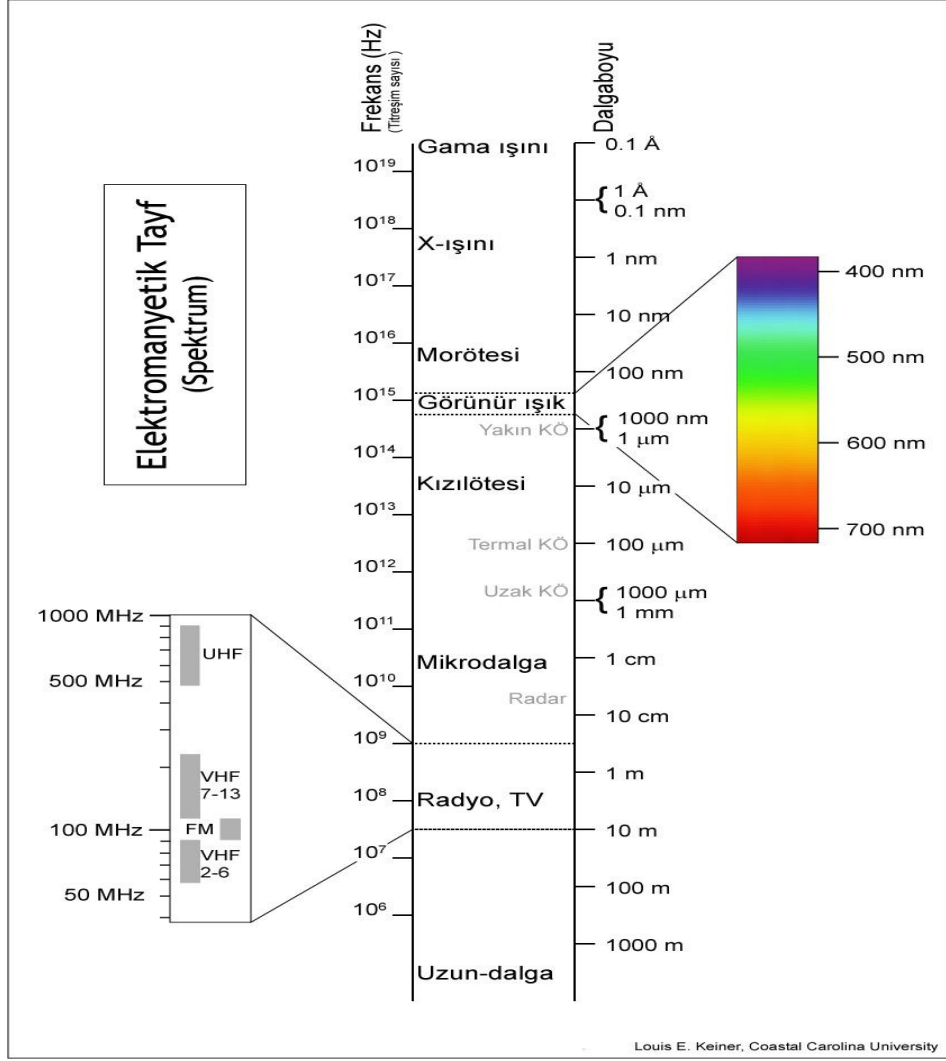
## 3. MOLEKÜLER SPEKTROSKOPİ

### 3.1 Elektromanyetik Spektrum

Elektromanyetik spektrum, bütün elektromanyetik dalgaları frekans veya dalga boylarına göre içinde barındıran bir ölçektir. Tüm elektromanyetik dalgalar vakumda ışık hızında hareket etseler de, bunu çok çeşitli frekanslarda, dalga boylarında ve foton enerjilerinde yapmaktadırlar.

Elektromanyetik spektrum, tüm elektromanyetik radyasyonun yayılımını içerir ve görünür ışık veya ultraviyole radyasyon gibi birçok alt aralıktan oluşur. Her bir bölüm, karşılık gelen dalgaların emisyonu, iletimi ve emilimindeki davranış farklılıklarına ve aynı zamanda farklı pratik uygulamalarına dayanarak farklı isimler taşımaktadır. Bu bitişik bölümlerin hiçbiri arasında kesin olarak kabul edilmiş sınırlar yoktur, bu nedenle aralıklar üst üste binme eğilimindedir. En düşükten en yüksek frekansa (en uzundan en kısa dalga boyuna) kadar tüm elektromanyetik spektrum, tüm radyo dalgalarını (örn. Ticari radyo ve televizyon, mikrodalgalar, radar), kızılötesi radyasyon, görünür ışık, ultraviyole radyasyon, X-ışınları ve Gama ışınlarını ihtiva eder. Elektromanyetik radyasyonun hemen hemen tüm frekansları ve dalga boyları spektroskopi çalışmalarında için kullanılabilir (Jeon 2016).

El telsizlerinden uzay haberleşme sistemlerine kadar pek çok platform tarafından kullanılmaktadır radyo dalgaları. Yaklaşık bir milimetreden binlerce kilometreye kadar dalga boyları mevcuttur ve sahip oldukları titreşime uygun antenler kullanılarak dijital ve analog veri aktarımı yapılabilmektedir. Cep telefonu, kablosuz bilgisayar ağları, televizyon ve benzeri cihazlar radyo dalgalarını kullanır.



Şekil 3.1: Elektromanyetik Spektrum.

Şekil 3.1’ de elektromanyetik spektrum aralık değerleri verilmiştir. Radyo dalgalarının veri taşıma özellikleri dalga yüksekliği, frekans ve faz belirli bir bant aralığında modüle edilerek belirlenir. Elektromanyetik spektrumun bu bölümünün kullanımı birçok ülkede çeşitli resmî kuruluşlar tarafından kısıtlanmakta ve denetlenmektedir. Elektromanyetik radyasyon bir iletkene empoze edildiğinde, iletkenin yüzeyindeki atomların elektronlarını daha enerjik kılarak iletken yüzeyinde küçük bir elektrik akımı oluşmasını sağlar. Radyo antenlerinin çalışma ilkesi bu etkiye dayanır.

Mikrodalgalar, tipik olarak uygun çap ve şekilde metal dalga kılavuzu tüpler kullanabilecek kadar kısıdırlar ve magnetron veya klistron tüpler kullanarak istenen faz ve frekansta üretilebilirler. Mikrodalga üretimi Transfer Elektron Device

(TED) ve IMPact ionization Avalanche Transit-Time diode (IMPATT) gibi katı yapılı diyotlar kullanılarak da yapılabilir. Çeşitli frekanslardaki mikrodalga enerjisi bazı materyaller tarafından emilebilir ve bu süreç sonucunda ısı açığa çıkar. Mikrodalga fırınlar su moleküllerinin bu özelliğini kullanır. Wi-Fi gibi kablosuz sinyal aktarımında da düşük yoğunluklu mikrodalga kullanılır. Mikrodalga fırınlar bu yüzden çalışır durumda ve yeterince yakın mesafede olduklarında cep telefonu ve diğer bazı elektronik cihazları etkileyebilirler.

Terahertz (THz) radyasyon, elektromanyetik tayfta uzak kızıl ötesi ile mikrodalgalar arasındaki frekans bandında bulunur. Yakın zamana kadar spektrumun bu bölgesi büyük oranda ihmal edilmişti ancak günümüzde bu milimetre altı bant özellikle haberleşme, doku gösterimi ve savunma teknolojilerinde kullanılmaktadır. Bu bandın askerî amaçlı uygulaması şimdilik düşman askerleri üzerine yansıtılan terahertz ışınımı suretiyle derilerinde yanma hissi yaratarak bu tehditleri etkisizleştirme uygulaması ile sınırlıdır. Aynı ışınım söz konusu hedeflerin elektronik ekipmanını da iş göremez hâle getirecektir.

Kızıl ötesi radyasyon yaklaşık olarak 300 GHz ile 400 THz frekansları ve 1 mm ile 750 nm arasındaki dalga boylarını kapsar. Üç ana kategoride incelenir: Uzak kızıl ötesi, 300 GHz ( $\lambda=1$  mm) ile 30 THz ( $\lambda=10$   $\mu\text{m}$ ) arasındadır. Bu bandın alt bölümleri için mikrodalga da denilebilir. Bu radyasyon tipik olarak spin yapan gaz molekülleri, sıvılarda moleküler akışkanlık ve katılarda fotonlar tarafından emilir. Dünyanın atmosferindeki yaklaşık %1 su buharı tarafından emilen uzak kızıl ötesi ışınım, atmosferin saydam olmasında büyük rol oynamaktadır. Astronomide 200  $\mu\text{m}$  ile birkaç mm arasındaki dalga boylarına genellikle milimetre altı denir ve "uzak kızıl ötesi" tanımı 200  $\mu\text{m}$ 'nin altındaki dalga boyları tarafından kullanılır. Orta kızıl ötesi, 30 THz ( $\lambda=10$   $\mu\text{m}$ ) ile 120 THz ( $\lambda=2,5$   $\mu\text{m}$ ) arasında bulunur. Sıcak cisimler bu sıklıkla bu aralıkta ışınım yayarlar. Orta kızıl ötesi ışınım normal moleküler titreşim tarafından emilebilir. Bu frekans aralığına bazen parmak izi bandı da denir. Yakın kızıl ötesi, 120 THz ( $\lambda=2500$  nm) ile 400 THz ( $\lambda=750$  nm) arasındadır. Görünür ışığa benzer fiziksel işlemler tarafından üretilir ve benzer optik kurallara tabidir.

Görünür ışık, insan gözünün ışık veya renk olarak algıladığı aralığa denk gelen elektromanyetik enerjidir. Beyaz ışık bir prizmadan geçirildiğinde bileşenleri

olan diğ er dalga boylarına ayrılabilir. Her dalgaboyu farklı bir frekansa sahiptir ve göz tarafından farklı bir renk olarak algılanır.

Mor ötesi bölgesindeki ışınların dalga boyu görünür ışıktan daha kısadır. Oldukça enerjik olduğu için mor ötesi (UV) ışınım kimyasal bağları bozup çeşitli molekülleri iyonize edebilir veya katalizör etkisi gösterebilir. Güneş yanıkları mor ötesi radyasyonun insan derisi üzerindeki yıkıcı etkisine örnek olarak verilebilir. Bazı durumlarda kanserojen etki yapabilir. UV ışınım ayrıca etkin bir mutajendir ve hücrelerin DNA yapısını bozarak kontrolsüz mutasyona sebep olabilir. Dünya'ya Güneş'ten gelen UV radyasyonunun büyük bir kısmı yüzeye ulaşmadan önce atmosferdeki ozon tabakası tarafından emilir.

X-ışınları, mor ötesi ışınlardan daha kısa dalga boyuna, dolayısıyla daha yüksek frekans ve enerjiye sahiptir. Çeşitli materyallerin içinden geçebildikleri için tıpta organ ve kemiklerin görüntülenmesinde sıkça kullanıldığı gibi, ayrıca yüksek-enerji fizik ve gökbilim uygulamalarında da kullanım alanı bulmuştur. X-ışınlarının bir başka adı Röntgen ışınlarıdır.

Gama ışınları 1900 yılında Villiard tarafından bulunmuştur. Bilinen en enerjik elektromanyetik radyasyon türü olan gama ışınları nükleer aktivite ve çeşitli kozmik kaynaklar tarafından üretilirler; (Elert Gleen 2003).

### **3.2 Titreşim Spektrumları**

Titreşim spektroskopisi, maddenin elektromagnetik dalgalarla karşılıklı olarak etkileşmesini incelemektedir. Bu incelemeler sonucunda moleküldeki bağlar arasındaki açılar, bağ uzunluğu, molekül simetrisi ve molekül yapısı ile ilgili bilgiler elde edilir. Ayrıca kızılötesi ve Raman spektroskopi yöntemleri kullanılarak moleküllerin fiziksel ve kimyasal özellikleri olan bağ kuvvetleri, molekül içi ve moleküller arasındaki kuvvetler ve elektronik dağılım ile ilgili bilgiler elde edilebilir. Molekül üzerine elektromagnetik dalga gönderildiğinde, elektromagnetik dalga ile molekül arasındaki etkileşme sonucunda molekülün enerji düzeyleri arasında geçişler meydana gelir (Kim 2013).

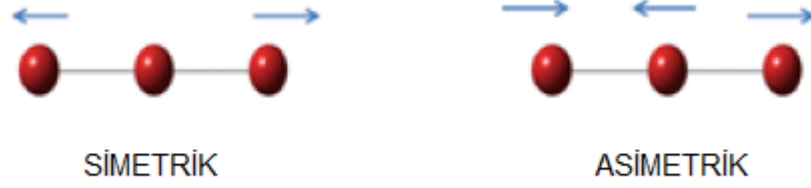
### 3.3 Moleküler Titreşim Spektroskopisi

N atomlu bir molekülün her atomunun uzaysal konumu x, y, z yer değiştirme koordinatları ile belirlenir. Çok atomlu moleküllerin titreşim hareketi karışık olmakla beraber hesaplanabilmektedir. Bir molekülün temel titreşim kipleri (normal mod), bütün atomların aynı fazda ve aynı frekansta yaptıkları titreşim hareketleridir; fakat genlikler (kütlelerle ters orantılı) farklıdır.

N atomlu bir molekülün  $3N$  tane serbestlik derecesi vardır. Lineer olmayan bir molekül için 3 eksen boyunca öteleme ve 3 eksen etrafında dönme titreşimleri serbestlik derecesinden çıkarılırsa,  $3N - 6$  tane (molekül lineer ise ) temel titreşim elde edilir. Kapalı halka oluşturmayan N atomlu bir molekülün bağ gerilmesi ve açılı bükülme (lineer ise  $3N - 5$  tane) titreşimi vardır (Yurdakul 2010). N atomlu bir molekül kapalı bir halka oluşturuyorsa, N-1 tane bağ oluşturur.  $3N-6$  titreşimden N-1 tanesi açılı gerilme (stretching) titreşimi, N-2 tanesi açılı bükülme (bending) titreşimi, geri kalan N-3 tanesi de burulma (torsion) titreşimidir (Jamroz, 2014).  $3N-5$  titreşime sahip olan moleküllerde ise  $2N-4$  tanesi açılı bükülme titreşimi, geriye kalan N-1 tanesi de bağ gerilme titreşimidir (Duru, 2017). Çok atomlu bir molekülün herhangi bir gözlenen bandına karşılık gelen titreşim hareketi temel titreşimden bir veya birkaçının üst üste binmesi şeklinde açıklanabilir. Çok atomlu moleküllerin titreşimini dört grupta incelenebilmektedir: Gerilme titreşimi, açılı bükülme titreşimleri, düzlem dışı açılı bükülmesi ve burulma

#### 3.3.1 Gerilme titreşimleri (Stretching):

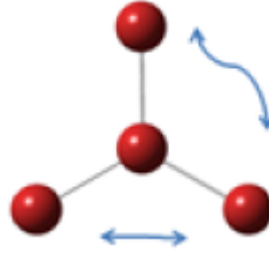
Bağın kendi eksenini doğrultusunda, periyodik uzama ve kısalma hareketine neden olan titreşimlerdir. Yer değiştirme vektörleri bağ uzunluğundaki değişmeyi verir. Bu tür titreşim hareketleri bağ açısını değiştirmez. Bağ simgesi “ $\nu$ ” ile gösterilir. Simetrik ve asimetrik (anti-simetrik) gerilme olarak ikiye ayrılır. Bu titreşime ait görsel Şekil 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2: Simetrik ve Asimetrik Gerilme

### 3.3.2 Açık bükülme (Bending) titreşimleri:

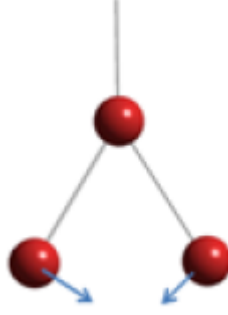
Şekil 3.3’de görüldüğü üzere, iki bağ arasındaki açının periyodik olarak değişerek deformasyona uğraması hareketidir. Yer değiştirme vektörleri bağ doğrultusuna diktir. “ $\delta$ ” ile gösterilir. Molekül grupları için açık bükülmesinin özel şekilleri Şekil 3.3’deki gibidir. Bu titreşimler de kendi içerisinde makaslama, sallanma, dalgalanma ve kıvrılma titreşim türlerine ayrılır.



Şekil 3.3: Açık bükülme titreşimi.

#### 3.3.2.1 Makaslama (Scissoring):

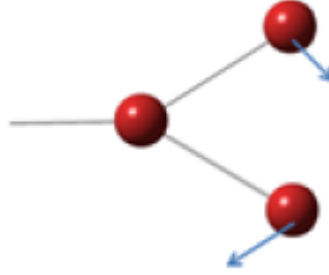
Yer değiştirme vektörlerinin bağa dik doğrultuda ve aynı noktaya doğru olduğu titreşim hareketidir. “ $\rho_s$ ” ile gösterilir. Şekil 3.4’de atomların hareket yönü gösterilmektedir.



Şekil 3.4: Makaslama Titreşimi.

### 3.3.2.2 Sallanma (Rocking):

Bir grup atomla (atomlar arasındaki açı yer değiştirmeden) bir bağ ya da iki bağ arasındaki açının bükülmesidir ve “ $\rho_r$ ” ile gösterilir. Şekil 3.5’de sallanma titreşiminin görseli yer almaktadır.

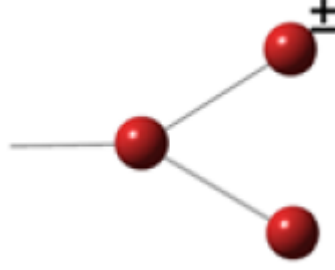


Şekil 3.5: Sallanma Titreşimi.

### 3.3.2.3 Dalgalanma (Wagging):

Bir bağ ile iki bağ tarafından tanımlanan bir düzlem arasındaki açının değişimine neden olan titreşim hareketidir. Molekülün tüm atomları denge konumunda düzlemsel iken, bir atomu bu düzleme dik hareket etmesidir ve “ $\rho_w$ ” ile gösterilir. Şekil 3.6’da dalgalanma titreşiminin görseli yer almaktadır.

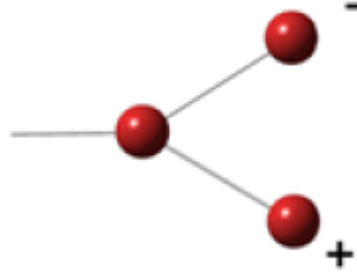




Şekil 3.6: Dalgalanma Titreşimi.

#### 3.3.2.4 Kıvrılma (Twisting):

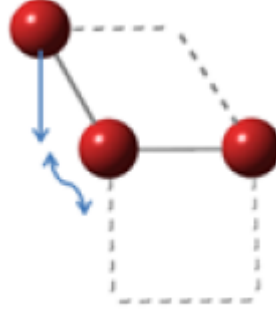
Bir bağ ile bağ düzlemi arasındaki açı değişimidir. “ $\delta t$ ” ile gösterilir. Lineer ve düzlemsel olmayan moleküllerde bağların atomlar tarafından bükülmesine neden olur. Yer değiştirme vektörleri bağ doğrultusuna dik ve zıt yöndedir. Şekil 3.7’de kıvrılma titreşiminin görseli yer almaktadır.



Şekil 3.7: Kıvrılma Titreşimi.

#### 3.3.3 Burulma (Torsion):

İki düzlem arasındaki açının bir bağ veya açıyı bozarak (deforme ederek) periyodik olarak değişim hareketidir ve “ $\tau$ ” ile gösterilir. Şekil 3.8’de burulma titreşiminin görseli yer almaktadır.



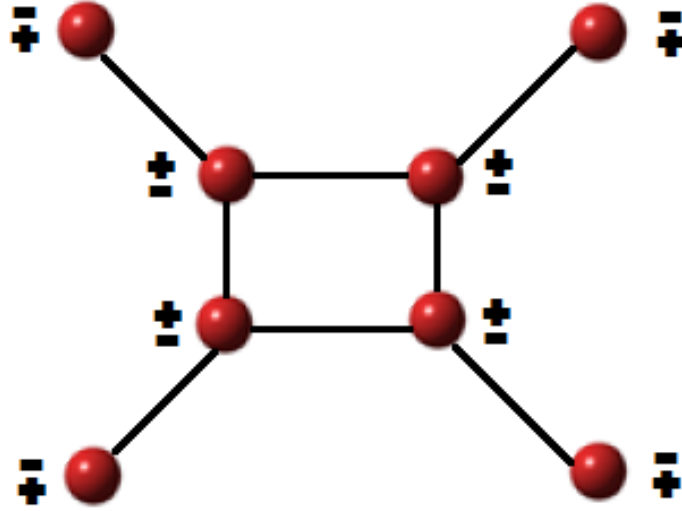
Şekil 3.8: Burulma titreşimi.

### 3.3.4 Düzlem dışı açılı bükülmesi (out of plane bending):

Bir düzleme (en yüksek simetriye sahip düzlem) dik doğrultudaki açılı değişimidir. Atomların hareketi ile bir düzlem yok edilmiş olur. Bu titreşim hareketi “ $\gamma$ ” ile gösterilir. Genelde kapalı bir halka oluşturan moleküllerde görülür ve hareketin biçiminden dolayı “şemsiye” (umbrella) titreşimi olarak bilinir. Şekildeki (+) ve (-), sırasıyla kağıt düzlemin üstüne ve altına olan hareketleri göstermektedir. Boltzman olasılık dağılımına göre moleküllerin çoğu oda sıcaklığında taban titreşim enerji düzeyinde, çok az bir kısmı da uyarılmış titreşim enerji düzeyinde bulunabilir. Bu sebeple bir molekülün kızılötesi spektrumunda şiddetli bantları birinci titreşim düzeylerinden kaynaklanan ( $\nu = 0 \rightarrow 1$ ) geçişlerinde gözlenir. Bu geçişlerde gözlenen titreşim frekanslarına temel titreşim frekansı denir. Temel titreşim bantları yanında, üst ton, birleşim ve fark bantları da bulunur.

Temel titreşim frekansının iki, üç veya daha fazla katlarında ( $2\nu$ ,  $3\nu$ ) üst ton geçişleri gözlenir. İki veya daha fazla temel titreşim frekansının toplamı ve farkı olarak ortaya çıkan frekanslarda da birleşim ve fark bantları oluşur. Bu bantların şiddeti, temel titreşim bantlarına göre zayıftır. Bu titreşimlerin gözlenebilir olması daha önce ifade ettiğimiz kızılötesi gözlenebilirlik şartı ile mümkündür. Rezonans şartı ise, aynı simetri türünde olan bir titreşim ile bir üst ton ve birleşim frekansı birbirine çok yakın olduğu durumlardaki etkileşmeler için olasıdır. Bu durumda spektrumda şiddetli bir temel titreşim bandı ile zayıf bir üst ton veya birleşim bandı gözleneceği yerde, temel titreşim bandı civarında gerçek değerlerden sapsmış farklı iki şiddetli band gözlenir. Bu olay Fermi rezonansı olarak adlandırılır. Moleküllerin

spektrumu çekildiğinde titreşim, frekans ve kip tayininde en çok yararlanılan grup frekanslarıdır. İzotropik yer değiştirmeden de yararlanılmaktadır. Şekil 3.9'da düzlem dışı açı bükülme titreşiminin görseli yer almaktadır.



Şekil 3.9: Düzlem dışı açı bükülmesi titreşimi.

### 3.4 Kızılötesi Spektroskopisi

Maddenin kızılötesi ışınlarını absorblaması üzerine kurulmuş spektroskopi dalına kızılötesi spektroskopisi denmektedir. Homonükler ( $N_2$ ,  $O_2$ ,  $Cl_2$ ) moleküller hariç bütün moleküller kızılötesi ışınlarını absorblarlar, yani kızılötesi (IR) spektrumu verirler. Kızılötesi spektroskopisi; dalga boyuna, frekansa veya dalga sayısına göre yakın, orta ve uzak kızılötesi bölge olmak üzere üç kısma ayrılır (Gaur, 2012).

- Yakın kızılötesi bölge: dalga sayısı  $12800\text{ cm}^{-1}$  ile  $4000\text{ cm}^{-1}$  olan bölgeye denir. Molekülün titreşim frekanslarının üstton ve harmoniklerinin gözlemlendiği bölgedir.
- Orta kızılötesi bölge: dalga sayısı  $4000\text{ cm}^{-1}$  ile  $200\text{ cm}^{-1}$  aralığında bulunan bölgeye denir. Moleküllerin bütün titreşimleri bu bölgede gözlenmektedir. Orta kızılötesi bölgesi parmak izi bölgesi ve grup frekansı bölgesi olarak iki gruba ayrılmaktadır.

- Uzak kızılötesi bölge: dalga sayısı  $200 \text{ cm}^{-1}$  ile  $10 \text{ cm}^{-1}$  aralığındaki bölgeye denmektedir. Moleküllerin iskeletlerini oluşturan ağır atomların titreşimleri ile çoğunlukla da örgü titreşimlerinin gözlemlendiği bölgedir.

Işıklar kızılötesi spektroskopisinde dalga boyları ile değil daha çok dalga sayıları ile belirlenir. Kızılötesi spektroskopisi, daha çok elektronik ve NMR spektroskopileri ile birlikte yapı analizinde kullanılır. Kızılötesi spektrumu her maddenin kendine özgüdür ve bir maddenin kızılötesi spektrumu ultraviyole spektrumuna göre daha karışıktır. Sebebi kızılötesi ışınları enerjilerinin moleküllerin titreşim enerjileri seviyelerinde ve molekülde birçok titreşim merkezlerinin olmasıdır. Molekül içindeki atomların titreşimleri sırasında atomlar arasındaki uzaklık, devamlı büyüyüp küçüldüğünden iki atom arasında titreşim halinde bir elektriksel alan meydana gelir. Bu titreşim, kızılötesi ışınının elektriksel alanının titreşimine uyunca ışın absorblanır ve ışını absorblayan molekülün elektriksel yük dağılımı daha da asimetrik olur, ayrıca dipol momentini büyür.

Bir molekülün rotasyon enerjisi titreşim enerjisinden daha düşüktür. Rotasyon enerjileri kuantumlu olduğundan gazların bu bölgedeki spektrumları birtakım çizgilerden oluşurlar. Gazlar sıvı ve katı hale getirilirse, moleküller arası çekim kuvvetleri ve çarpışmalar sonucu çizgilerin yerinde genişçe absorpsiyon pikleri görülür. Enerjisi moleküllerin rotasyon enerjileri büyüklüğünde olan alanlara uzak kızılötesi alanı denir ve burada spektrum almak zordur.

### 3.5 Öncü Moleküler Yörünge Sistemi (FMOS)

Kimyasal reaktiviteyi açıklamak için güçlü bir pratik modellerden birisi olan FMOS (Frontier Molecular Orbital System), 1950' lerde Kenichi Fukui tarafından geliştirilmiştir. Sınır elektron teorisinin önemli yönü, elektronlar tarafından doldurulmuş en yüksek ve elektronlar tarafından doldurulmamış olan en düşük boş moleküler orbitallere, yani sırasıyla HOMO ve LUMO olarak adlandırılan orbitallere odaklanmaktır. HOMO ve LUMO seviyelerinin yerleşimini C-H bağlarının yerleştirilmesine göre karşılaştırılmasında kullanılmaktadır.

Sınır yörünge teorisi, en düşük boş yörüngeyi lokalize olduğu bir bölgenin iyi bir elektrofilik bölge olduğunu öngörmektedir. FMO teorisi her ne kadar başlangıçta naftalindeki elektrofilik lokalizasyonunu açıklamak için kullanılmış olsa da daha sonra bu teorinin kapsamının çok daha geniş olduğu ve molekülün elektronik yapısıyla ilgili pek çok şeyi açıklayabileceği anlaşılmıştır.

FMO ayrıca bir reaksiyonun nerede meydana geleceği (rejiyokimya) ve yaklaşım yönü (stereokimya) hakkında tahmin yapılmasına da izin vermektedir. Bir karbonil bileşiği ile reaksiyonu ele alındığında FMO, düşük enerjili LUMO nedeniyle bir karbonilin bir elektrofil olarak reaksiyona girmesi gerektiğini öngörmektedir. Bölgesel ve stereokimya etkileşimli sınır yörüngesi (LUMO) dikkate alınarak da tahmin edilebilir.

### 3.6 Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)

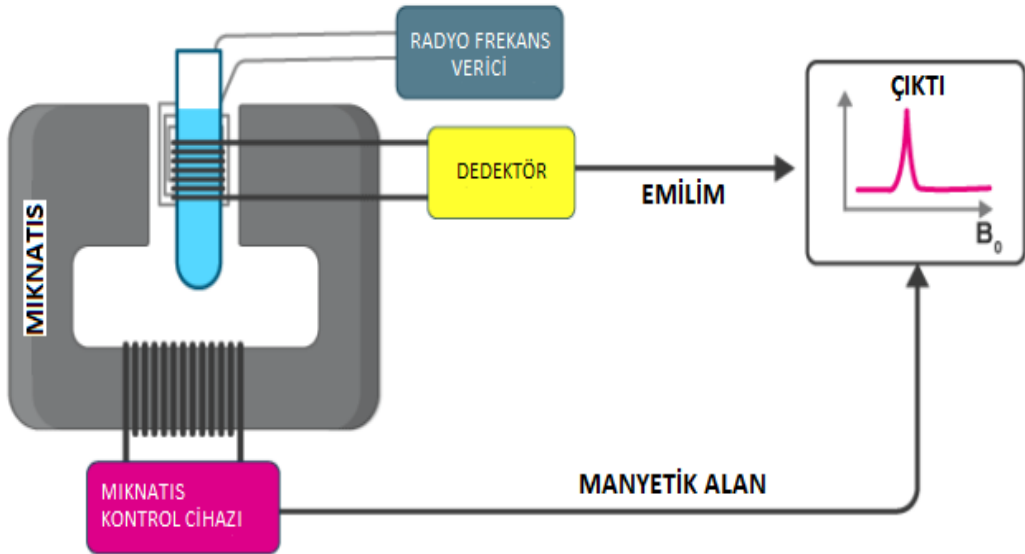
NMR spektroskopisi, bileşiklerin moleküler yapısını kesin olarak tanımlamak için kullanılan bir tekniktir. İki molekül aynı sayıda ve türde atomlara sahip olabilir, ancak özellikleri nasıl düzenlediklerine bağlı olarak değişir. Örnek olarak, etanol ve dimetil eter, bir oksijen, iki karbon ve altı hidrojen atomuna sahiptir. Ancak bu iki bileşiğin özellikleri ve yapıları birbirinden farklılık gösterir. Etanol, sıvı halde olmasına rağmen dimetil eter ise gaz halinde ve de zehirlidir. NMR tekniği özünde bilinmeyen bileşikler için, bilinen bileşiklerin veri kütüphanelerine göre tarama yapılarak kimliğini ortaya çıkarmaktır. Kuvvetli bir manyetik alan içerisine yerleştirilen bir molekülde bulunan bazı atom çekirdeklerinin radyo frekansı alanındaki elektromanyetik ışınları absorblaması üzerine kurulmuş bir yapı aydınlatma yöntemidir. NMR Spektroskopisinde absorpsiyon bantları "pik", absorpsiyon sonucu oluşan piklere karşı frekansların işaretlenmesi ile elde edilen grafik "NMR spektrumu" olarak adlandırılır ve şematik olarak sistemin işleyişi Şekil 3.10'da verilmiştir.

Teker teker incelendiğinde N, M, R harfleri ne anlama gelmektedir? N (Nükleer); NMR tekniği, bir atomun çekirdeğinin özellikleri etrafında yoğunlaşmıştır. Bir atomun daha yakından incelenmesi, proton ve nötronlardan oluşan yoğun bir çekirdeğe sahip olduğunu ortaya çıkarır. Bu çekirdeğe bir atomun

çekirdeği denir. Çekirdekdeki proton sayısı, atomun periyodik tablodaki tanımlanmış elementten hangi elementin dışında olduğunu belirlemek için kullanılır.

M (Manyetik); tek sayıda protona sahip bir çekirdek manyetik alan oluşturur.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  tek sayıda protona sahip oldukları için NMR tekniğinde sıklıkla kullanılır ve nötronu yoktur, dolayısıyla spin özelliğine sahiptir. Bu protonların bir tanesi manyetik alana yerleştirildiğinde, manyetik alanla (A spin durumu) veya ona karşı (B spin durumu) hizalanırlar. A spin durumun enerjisi B spin durumu enerjisinden daha düşüktür.

R (Rezonans); A spin durumundaki proton, harici radyo frekans enerjisi uygulanarak daha yüksek enerjili B spin durumuna dönüştürülebilir. Bu çekirdekler B spin durumundan A spin durumuna düşerse, aynı zamanda radyo frekans enerjisi yayar. Örneğin, bileşikteki belirli bir çekirdeği çevreleyen elektronlar, diyamanyetik kalkan olarak bilinen bir fenomeni yaratacaktır. Bu basitçe, elektronların çekirdeği NMR cihazı tarafından uygulanan manyetik alanın etkisinden koruyacağı anlamına gelir. Bu kalkanlama nedeniyle, farklı çekirdeklerin spin durumlarını A spin durumundan B spin durumuna değiştirmeleri için farklı miktarlarda radyofrekans enerjileri gerekli olacaktır. Tüm çekirdekler her iki durum arasında değiştiğinde rezonans durumuna geçerler.



Şekil 3.10: NMR Spektrum şeması.

Spinleri sıfırdan farklı olan çekirdekler manyetik alana yerleştirildiklerinde farklı enerji seviyelerine sahip olacak şekilde yönelirler. Manyetik moment ve açısal momentum arasındaki ilişki şu şekildedir. Manyetik moment ( $\mu$ ) etkisi 3.1 denklemi ile verilmiştir;

$$\mu = g_N \frac{e\hbar}{2m_p c} [l(l+1)]^{\frac{1}{2}} . \quad (3.1)$$

Denkleminde yer alan  $g_N$  nükleer çarpan,  $m_p$  proton kütlesi,  $e$  elektronun yükü,  $c$  ışık hızı,  $l$  spin kuantum sayısı ve  $\hbar[l(l+1)]^{\frac{1}{2}}$  ise çekirdeğin spin açısal momentum vektörünün büyüklüğüdür.

$H_0$  şiddetinde manyetik bir alana maruz kalan protonun, çekirdek manyetik dipolü, manyetik alan çevresinde eliptik bir yörünge (presesyon) çizer. Manyetik alan içerisinde bu presesyon hareketi sebebiyle, parçacık belirli bir potansiyel enerjiye sahip olur. E potansiyel enerjisi aşağıdaki gibi tanımlanır;

$$E = -\mu \cdot H . \quad (3.2)$$

Burada,  $\mu$  manyetik moment ve  $H$  ise uygulanan manyetik alan şiddetidir.  $E$  ise potansiyel enerjidir.  $w$  presesyon hareketinin açısal hızı (Larmor frekansı);

$$w = \gamma H_0 \quad (3.3)$$

olarak tanımlanır.  $\gamma$  ise jiromanyetik orandır ve aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$\gamma = \frac{\mu}{\hbar[l(l+1)]^{\frac{1}{2}}} . \quad (3.4)$$

Burada, çekirdek manyetik momentini, çekirdeğin  $\gamma$  jiromanyetik sabitine ve  $\mu$  manyetik kuantum sayısına bağlıdır;

$$\mu = \gamma \frac{\hbar m}{2\pi} . \quad (3.5)$$

(3.5) denkleminde yer alan  $\mu$  değeri, (3.2) denkleminde yerine yazıldığında bir çekirdeğin manyetik etki altında kaç farklı enerji düzeyinde olabileceği ve spin

kuantum sayısı belirlenir. 3.6 denkleminde yer alan  $E_{\zeta}$  çekirdek potansiyel enerjisi olarak tanımlanır;

$$E_{\zeta} = \frac{\gamma \hbar H_0 m}{2\pi} \quad . \quad (3.6)$$

Çekirdeğin  $m$  manyetik kuantum sayısı ile  $l$  spin kuantum sayısı arasında Denklem (3.7)'deki bir bağıntı vardır;

$$m = -l, (-l + 1), (-l + 2), \dots, 0, \dots, (l - 1), (l - 2), l \quad (3.7)$$

Nükleer Manyetik Rezonans spektroskopisinde her bir atomun vereceği pik sayısı  $(3l + 1)$  bağıntısı ile bulunur.  $1/2$  spin için  $\mu_l = -\frac{1}{2}$  ve  $\mu_l = +\frac{1}{2}$  olacak şekilde iki enerji seviyesi ( $E_1$  ve  $E_2$ ) bulunur:

$$E_1 = -\frac{1}{2} \frac{\gamma \hbar H_0}{2\pi} \quad (3.8)$$

ve

$$E_2 = +\frac{1}{2} \frac{\gamma \hbar H_0}{2\pi} \quad . \quad (3.9)$$

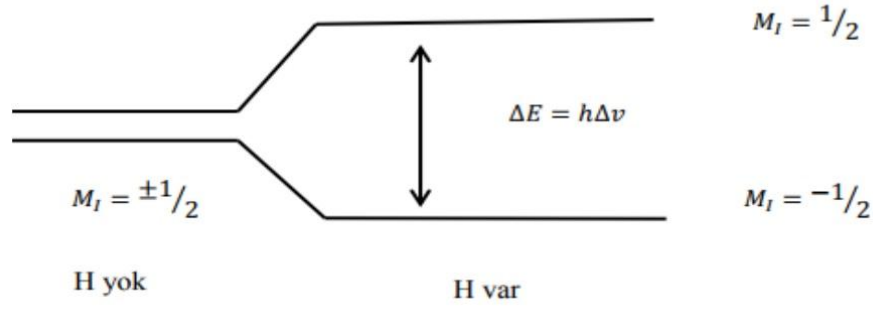
Enerji seviyesi arasındaki fark ise,

$$\Delta E = E_2 - E_1 = \gamma \frac{\hbar H_0}{2\pi} \quad (3.10)$$

olarak tanımlanır.

Çekirdekler ve elektronlar dış bir manyetik alan etkisi altında olmadıkları zaman bu enerji seviyeleri arasında herhangi bir fark yoktur, yani bu parçacıkların enerjileri katlı orana sahiptir. Enerjileri arasında herhangi bir fark olmayan bu parçacıklar herhangi bir manyetik alan ile etkileşime girdiğinde belirli enerji seviyelerine yarılabirler. Bu durumuma Zeeman Yarılmaması denir. Bu durum şematik olarak Şekil 3.11'de gösterildi.





Şekil 3.11: Zeeman seviyelerinin yarılması.

Özetlenecek olursa organik bileşiklerin yapı özelliklerinin belirlenmesi için kullanılan en etkili yöntem NMR spektroskopisidir. Bir manyetik alan içerisine yerleştirilen ve spin hareketi olan bir çekirdeğin uygun bir frekanstaki radyo dalgası ile titreşime girmesi ilkesine dayanır. Günümüzde bileşik yapıların özelliklerinin tayininde NMR tekniği  $^1H$  ve  $^{13}C$  – NMR analizleridir. Kimyasal kayma, çekirdeklerin farklı kimyasal çevreye sahip olmaları ve farklı radyo dalgalarının uygulanan manyetik alanlarda titreşime girmesi olayıdır.

NMR spektroskopisinde kimyasal kayma bir karşılaştırma maddesine göre ölçülür ve yaygın olarak kullanılan referans madde tetrametil/silon (TMS);  $(CH_3)_4Si$ 'dir. Kimyasal kaymaların  $\delta$  değeri, NMR cihazının manyetik kuvvetine bağımlı değildir (Apaydın 1991) ve (3.11) Denklemi ile bulunur;

$$\delta = \frac{(TMS)den\ gözlenen\ kayma,\ Hz \times 10^6}{Cihazın\ çalışma\ frekansı,\ Hz} \quad . \quad (3.11)$$

## 4. YÖNTEMLER

Moleküler spektroskopi problemlerinde çözüm yöntemleri benzer hesap işlemlerine dayansa da iki gruba ayrılmaktadır.

### 4.1 Moleküler Mekanik Yöntemler

Newton mekaniği yasaları kullanılarak protein ya da polimer gibi büyük ve asimetric kimyasal sistemlerin molekül yapılarını belirlemek için kullanılan yöntemlere moleküler mekanik yöntemler adı verilmektedir.

Moleküler mekanik yöntemlerde elektron etkileşimleri doğrudan olarak hesaba katılmamaktadır. Bunun yerine sistemde var olan çekirdekler arasında olan etkileşimler dikkate alınmaktadır. Elektronik etkilerin dolaylı olarak hesaplamaya dahil olması hesaplamada zaman ve hız olarak daha ekonomik bir duruma getirmektedir (Foresman ve Frisch 1996). Moleküler mekanik kuantum ve sürekli mekaniği arasında bağ kurarak, enerji materyallerindeki “mezoskopik” etkileri incelemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.

Moleküler mekanik yöntemlerde molekülün içerisinde bulunan atomların hareket potansiyel enerjileri,

$$V = V_{gerilme} + V_{\theta} + V_{vdw} + V_{es} + V_w \quad (4.1)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Denklem içerisinde bulunan  $V_{gerilme}$ , bağların esnemesi-gerilmesini;  $V_{\theta}$ , bağların bükülmesini;  $V_{vdw}$ , Van der Waals etkileşimlerini;  $V_{es}$ , elektrostatik etkileşimlerini ve  $V_w$ , moleküllerin içindeki tekli bağ dönmelerini ifade etmektedir. Bu eşitlikte Van der Walls etkileşimleri;

$$V_{vdw} = \sum_{i \neq j} \frac{A_i}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_i}{r_{ij}^6} \quad (4.2)$$

olarak tanımlanmaktadır.  $r_{ij}$  atomlar arasındaki mesafe,  $A_i$  itici ve  $B_i$  çekici terim olarak verilmektedir.

(4.1) denkleminde verilen elektrostatik etkileşim aşağıdaki gibi verilir;

$$V_{es} = \sum_{ij} \frac{1}{\epsilon} - \frac{Q_i Q_j}{r_{ij}} . \quad (4.3)$$

Burada,  $\epsilon$  dielektrik sabiti,  $Q_i$  ve  $Q_j$  etkileşimde olan atomların yüklerini ifade etmektedir.

Moleküler mekanik modellerini GAUSSIAN, AMBER, LAMMPS, MM1, MM2, MM+, CHARM, MMF gibi birçok paket programları kullanmaktadır (Smith 2001).

## 4.2 Elektronik Yapı Yöntemleri

Elektronik yapı yöntemleri, kuantum mekaniği yasalarını kullanmaktadır. Bu da klasik mekanik yasalarını kullanan moleküler mekanikten temel farkı olarak görülmektedir. Bu yöntem Schrödinger denklemi ile ilgili olan sistem davranışlarını çözmeyi amaçlamaktadır. Schrödinger denklemi,

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (4.4)$$

olarak bilinmektedir. Bu denklemde  $\hat{H}$  Hamiltonyen operatörü,  $E$  enerjiyi ve  $\Psi$  dalga operatörünü göstermektedir. Elektronik yapı yöntemleri son yıllarda da kullanılan yöntemlere bakılarak iki grupta incelenmektedir;

a. Yarı Deneysel Yöntemler

b. Ab-initio Yöntemler

Günümüz koşullarına bakıldığında parçacıklı sistemlerin çözümü için kesin çözüm bulunamadığından bu elektronik yapı yöntemlerinden bazı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Son yıllara bakıldığında ise ab-initio ve DFT yöntemleri ile oluşturulan hibrit yöntem sıklıkla tercih edilmektedir (Park 2005).

#### 4.2.1 Yarı Deneysel Yöntemler

Ab-initio yöntemleri ile moleküler mekanik yöntemler arasında kalan yarı deneysel yöntemler, kuantum mekaniksel yöntemlere dayanarak yapılmaktadır. Tüm orbitaller küresel simetrik olarak kullanılmaktadır. Oldukça basit ve hızlı işlemler ile Schrödinger denklemi çözülmektedir. Bu çözümün sağlanabilmesi için de parametrelerin doğru ve hassas bir biçimde elde edilmesi gerekmektedir. PM3, AM1 ve MINDO paket programları bu yöntemlerin çözümü için kullanılmaktadır.

#### 4.2.2 Ab-initio Elektronik Yapı Yöntemleri

Moleküler Hamiltonian ve ilgili Schrödinger denklemini çözmeye çalışan ab-initio yöntemleri, hesaplama yaparken çözülen denklemde bulunan deneysel ve yarı deneysel parametreleri kullanmaksızın doğrudan teorikteki prensiplerden parametreleri elde ederek çözüme ulaşmak amaçlanmaktadır. Ab-initio yöntemleri karmaşık olan problemleri basite indirgemeye yönelik matematiksel yaklaşımlardan faydalanmaktadır (Singer 2006).

Kuantum mekanik yasaları, elektron ve çekirdek kütle ve yükleri, ışık hızı ve Planck sabiti gibi değerleri kullanırken, çözümleri nitel olarak değerlendirilmektedir. En büyük avantajı olarak bütün problemler yeteri kadar küçük parçalardan başlarsa problemin kesin bir sonuca yaklaşma oranı artmakta olduğu gösterilmektedir. Hesaplanabilir sistemlerin boyutunun 100 atom civarında olması en önemli dezavantajı olarak görülmektedir. Çünkü atom sayısı arttıkça daha donanımlı bir bilgisayar ve zamana duyulan ihtiyacın artması daha maliyetli hale getirmektedir.

Ab-initio yöntemleri yarı deneysel yöntemlere göre daha hassas sonuçlar elde edilmesine rağmen daha maliyetli olduğu bilinmektedir. Yarı deneysel yöntemlerin sonuca daha hızlı bir şekilde ulaşması da ab-initio yöntemlerinden üstünlükleri arasında gösterilmektedir. GAUSSIAN, Q-CHEM, HYPERCHEM ve GAMES gibi birçok paket programı bu problemlerin çözümü için kullanılmaktadır.

### 4.2.3 Çok Cisim Problemi

Klasik mekaniğin kara cisim, kompton saçılması gibi birçok fiziksel olayların açıklanmasında eksik kaldığı görülmektedir. Klasik mekaniğin açıklayamadığı olaylar yirminci yüzyılın başlarında geliştirilen kuantum mekaniği ile geliştirilmeye başlanmıştır.

$r_j$  koordinatında bulunan bir elektronun toplam potansiyel enerjisi aşağıdaki gibidir;

$$V(r_j) = \sum_k V_k(r_j). \quad (4.5)$$

Bu denklemde  $j$  elektron ve  $k$  çekirdeği ifade etmektedir. Elektron ve çekirdek arasındaki Coulomb etkileşiminden oluşan enerji,

$$V_k(r_j) = -\frac{Z_k e^2}{4\pi\epsilon_0 |R_k - r_j|} \quad (4.6)$$

ile verilir.

Hamiltonyen denklemi, kinetik ve potansiyel enerjiden oluşmaktadır;

$$H(r_j) = H(j) = -\frac{\hbar^2}{2m_0} \nabla_j^2 + V(r_j). \quad (4.7)$$

İşlemlerin karmaşıklığını önlemek amacıyla spin-yörünge etkileşimleri ihmal edilmektedir.  $j$  ile  $l$  indisine sahip elektronlar arasında oluşan Coulomb etkileşmesinin potansiyeli aşağıdaki gibi tanımlanır;

$$W_{jl} = -\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 |r_j - r_l|}. \quad (4.8)$$

Bu denkleme göre elektron etkileşim enerjisi,

$$H_{iç} = \frac{1}{2} \sum_{j=1} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 |r_j - r_l|}. \quad (4.9)$$

Yukarıdaki denklemler dikkate alındığında Hamiltonyen aşağıdaki gibi olur;

$$H = \sum_{j=1}^n H(j) + H_{iç} \quad . \quad (4.10)$$

Hamiltonyen denklemini Schrödinger eşitliğinde yerine yazıldığında;

$$H\psi(r_1, \dots, r_N) = E\psi(r_1, \dots, r_N) \quad (4.11)$$

elde edilir.

Elektronların birbirleriyle olan etkileşimler dolayısıyla problemin çözümünde bazı zorluklar oluşmaktadır. Bu zorlukları giderebilmek amacıyla Slater determinanı yaklaşımı ortaya atılmıştır.

#### 4.2.3.1 Slater Determinanı

$\Psi$  dalga fonksiyonu elektronları tanımlamaktadır. Dalga fonksiyonuna sahip elektronlar aralarında  $q$  ile gösterilen kuantum sayısıyla ayrılmaktadır.  $j$  indisine sahip dolum ifadesi,

$$\psi_q(r_j)\alpha(j) \quad (4.12)$$

ve

$$\psi_q(r_j)\beta(j) \quad (4.13)$$

Burada  $\alpha$  spin yukarı,  $\beta$  spin aşağı durumlarını ifade etmektedir. Bunların dalga fonksiyonları,

$$s_{1/2} = \alpha \quad (4.14)$$

ve

$$s_{-1/2} = \beta \quad (4.15)$$

Burada,  $s=1/2$  indisi spin yukarı,  $s=-1/2$  indisi de spin aşağı olan elektronları temsil etmektedir. (4.12) ve (4.13) denklemleri için (4.14) ve (4.15) kullanıldığında genel bir ifade elde edilir;

Genel bir ifadeyle,

$$\chi_k(j) = \psi_q(r_j)S_m(j) \quad (4.16)$$

Sonucu elde edilir. Burada, k, q ve m kuantum sayılarını içeren bir kuantum sayısıdır:  $k = (q,m)$ . Burada k indisi 1, ..., N şeklinde ardışık değerler almaktadır.  $X_k$  dalga fonksiyonunu kullanarak Slater determinanı aşağıdaki denklem ile verilir;

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} X_1(1) & \cdots & X_N(1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ X_1(N) & \cdots & X_N(N) \end{vmatrix} \quad (4.17)$$

Determinant, elektronların arasında oluşan Coulomb etkileşimini tanımlamaktadır. Bu durumda determinanında işaretin değişmesi, Coulomb dalga fonksiyonunun antisimetrikliğini göstermektedir.

Uygun  $\Psi$  dalga fonksiyonlarının seçilmesiyle E enerjisi minimize edilmeye çalışılmıştır. Bu denemeler sonucunda, çekirdek ile atom hareketlerinden oluşan yaklaşımda, çekirdeğin kütesinin elektronun kütesinden çok büyük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Born-Oppenheimer yaklaşımı olarak tanımlanan yaklaşımda, elektron ile çekirdekte oluşan hareketler ayrılamadığında geçerliliğini yitirmektedir. Analitik çözümü olmayan karmaşık problemlerin çözümünü sağlamak için Born ve Oppenheimer tarafından 1927 yılında ortaya atılan yaklaşımda elektron ve iyonların hareketleri ayrı ayrı incelenmektedir.

Born-Oppenheimer yaklaşımında, iyonlar ile elektronlar karşılaştırıldığında 1836 defa daha ağır oldukları için iyonların hareketleriyle karşılaştırıldığında çok daha hızlı parçacık olduğu görülmektedir. Elektronlar iyonların anlık pozisyonlarını etkilememektedir. Fakat iyonlar elektronların ortalama hareketlerinden etkilenmektedir.

#### 4.2.3.2 Hartree Yaklaşımı

Hartree (1928), yukarıdaki haliyle bile çözülmesi mümkün olmayan elektronik Schrödinger denklemini basitleştirmek için bir metot ileri sürdü. Bu metotta öz-uyumlu alan (self-consistent field) olarak adlandırılan bir ortalama alan

tanımlanarak çok-elektron Schrödinger denklemi, tek-elektron Schrödinger denklemine dönüştürülerek daha da basitleştirilmiştir.

Hartree yaklaşımında her elektron, sabit bir çekirdek potansiyelinde ve birbirleriyle etkileşmelerinin ortalama etkisini hesaba katan bir etkin potansiyelde hareket eder. Bu durumda, çok elektronlu sistemdeki her elektron, kendi dalga fonksiyonu ile tanımlanır. Hartree, bireysel elektron dalga fonksiyonlarının denklemlerini yazmıştır. Yani, Hartree Schrödinger denklemini bireysel elektronların dalga fonksiyonları ile çözmeye çalışmıştır. Burada çözümlerin orbitallere bağlı olduğuna dikkat edilmelidir. Bundan dolayı bazı ilk orbitallerin tahmin edilmesi gerekir, sonrasında tahminler düzenlenir. Bu yüzden bu denklemler Hartree bir öz uyumlu alan yaklaşımı olarak bilinir (Akgün, 2013).

Merkezi alan yaklaşığında, Elektronlar sisteminden herhangi bir elektron seçelim. Bu elektron, diğer tüm elektronlar ve iyonlardan etkilenecektir (Akkuş, 2007). Herhangi bir zamanda, diğer tüm elektronların  $i$ . elektron üzerinde oluşturduğu alanla aynı alanı oluşturan bir dış kaynağın olduğunu düşünelim.  $i$ . elektronun potansiyeli sadece kendi koordinatlarına bağlı olup  $V_i$  ile gösterilsin. Eğer her elektron için böyle alanlar yarattıysak,  $\hat{V}_{ee}$ 'yi bu potansiyeller cinsinden tanımlayabiliriz.

$$\hat{V}_{ee} = \sum_i V_i(\vec{r}_i) \quad (4.18)$$

$$\hat{V}_{ee} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \quad (4.19)$$

$i$ . elektronun potansiyeli sadece diğer elektronların hareketinden etkilenmez, aynı zamanda kendi hareketinden de dolaylı olarak etkilenir. Çünkü kendi hareketi diğer elektronları etkileyeceği için, diğer elektronların yarattığı alanı da değiştirecektir. Bu alana öz uyumlu alan ( Self-Consistent Field (SCF) ) denir. Burada  $V_i$  öz uyumlu alandır. SCF metodu, atomik elektronların etkisini hesaba katan gerçekçi bir metot olup, atomik potansiyelin yanı sıra enerji öz değerlerini ve dalga fonksiyonunu da tayin etmektedir (Günay, 2014). Bu yöntemde moleküle ait her bir elektronun diğer elektronlarla çekirdeğin yükü yerine aynı etkiyi oluşturacak bir



pozitif yük çevresinde hareket ettiği varsayılır. Bütün bunlar dikkate alınarak elektronik Hamiltonyen tekrar yazıldığında:

$$\sum_i \hat{H}_i = \sum_i -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_i V_i(\vec{r}_i) + \frac{1}{2} \sum_i \sum_{\alpha} U_{i\alpha} \quad (4.20)$$

$i$ ' inci elektronun Hamiltonyeni:

$$\hat{H}_i = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_i(\vec{r}_i) + U_i(\vec{r}_i) \quad (4.21)$$

$\hat{H}_i$  terimi artık elektron-elektron etkileşim potansiyel enerjisi içermez. Bu denklemde;  $-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \rightarrow i$ . elektronun kinetik enerjisi,  $V_i(\vec{r}_i) \rightarrow i$ . elektronun, diğer tüm elektronların oluşturduğu alandaki potansiyel enerjisi,  $U_i(\vec{r}_i) \rightarrow i$ . elektronun tüm iyonların oluşturduğu alandaki potansiyel enerjisidir.

Hartree yaklaşımında (Hartree, 1928) çok elektronlu dalga fonksiyonu, tek elektron dalga fonksiyonlarının çarpımı olarak yazılır bu durumda dalga fonksiyonu,

$$\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) = \phi(\vec{r}_1) \phi(\vec{r}_2) \dots \phi(\vec{r}_N) = \prod_{i=1}^N \phi(\vec{r}_i) \quad (4.22)$$

Şeklinde yazılır. Bu sayede  $\psi$  çok-elektronlu dalga fonksiyonu tek elektron dalga fonksiyonlarının çarpımı olarak ifade edilmiştir. Schrödinger denklemi,  $\phi$  tek-elektron Schrödinger denkleminde indirgenildiğinde aşağıdaki formda yazılır;

$$\hat{H}_i \psi_i = E_i \psi_i \quad (4.23)$$

$i$ . elektronun dışındaki diğer tüm elektronlar, yük yoğunluğu  $\rho$  olan düzgün bir negatif yük yoğunluğu olarak alınır,  $i$ ' inci elektronun bu yük yoğunluğunun alanındaki potansiyel enerjisi aşağıdaki gibi tanımlanır;

$$V_i(\vec{r}_i) = \frac{1}{2} \sum_{j \neq i} \int |\psi_j(\vec{r}_j)|^2 \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} d\vec{r}_j \quad (4.24)$$

Burada,  $|\psi_j(\vec{r}_j)|^2 d\vec{r}_j$ , ( $i$ . elektrona etkileyen Hartree potansiyelindeki  $\rho$  yoğunluk terimidir.)

$V_i(\vec{r}_i)$  potansiyeli,  $\emptyset$  tek elektron Schrödinger denkleminde yerine konulduğunda Hartree denklemleri elde edilir.

$$\hat{H}_i \psi_i = E_i \psi_i \quad (4.25)$$

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_i(\vec{r}_i) + U_i(\vec{r}_i) \right] \psi_i(\vec{r}_i) = E_i \psi_i(\vec{r}_i) \quad (4.26)$$

$$\begin{aligned} -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \psi_i(\vec{r}_i) + \left[ \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \int |\psi_j(\vec{r}_j)|^2 \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} d\vec{r}_j \right] \psi_i(\vec{r}_i) + U_i(\vec{r}_i) \psi_i(\vec{r}_i) \\ = E_i \psi_i(\vec{r}_i). \end{aligned} \quad (4.27)$$

Hartree denklemlerin çözümü ardışık iterasyonlarla yapılmalıdır. Yani, atomdaki tüm elektronlar için tekrarlanır. Önce uygun bir başlangıç dalga fonksiyonları alınarak öz-uyumlu alanlar hesaplanır. Bulunan bu alanlar Hartree denkleminde yazılarak yeni dalga fonksiyonları elde edilir. Bu yeni dalga fonksiyonları ile tekrar öz-uyumlu alanlar hesaplanır. Hesaplamaların bir döngüsü sonucunda, geliştirilmiş dalga fonksiyonlarının bir takımına sahip oluruz. Bu geliştirilmiş dalga fonksiyonları da, ortalama küresel potansiyel hesabı için kullanılır ve bu çeşit hesaplamalar, tekrar tekrar yapılır. Bu döngü, en düşük enerjiyi verecek dalga fonksiyonunu bulana dek sürer (Talip, 2011).

Öz-uyumlu alan kullanılarak çok-elektron problemini tek-elektron problemine indirgemeyi başaran Hartree yönteminin bazı eksikleri vardır. Bunlardan ilki, Hartree denkleminde iki elektronun yer değiştirmesi sonucu açığa çıkan değiş-tokuş ve korelasyon enerjilerinin ihmal edilmesi, diğeri de elektronların birer fermiyon olduğunun göz ardı edilmesidir. Hartree'nin yazdığı dalga fonksiyonu denkleminde herhangi iki değişken yer değiştirdiğinde dalga fonksiyonu işaret değiştirmez, yani simetrik kalır ve bu durum Pauli dışarlama ilkesine uymaz. Çünkü Pauli dışarlama ilkesine göre bu durumda elektronik dalga fonksiyonu anti simetrik olmalıdır. Çünkü fermiyonlar aynı kuantum sayılarına sahip olamazlar (Eren, 2019). Bu eksikliklerinden dolayı Hartree yaklaşımı günümüzde pek kullanılmamaktadır.

### 4.2.3.3 Hartree-Fock Eşitliği

1930 yılında Fock, Hartree yaklaşımındaki eksiklikleri giderebilmek için ortaya attığı bu yaklaşımda sistemdeki elektronların hareketlerini ayırarak, bağı olmayan elektronların orbitallerine karşılık gelen dalga fonksiyonları üzerinde düzeltme yapmıştır. Bir moleküle ait elektronik enerjisi kuantum mekaniksel olarak,

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (4.28)$$

şeklinde ifade edilir. Burada,  $E^T$ ; elektronların hareketinden kaynaklanan kinetik enerji,  $E^V$ ; çekirdek-elektron çekimi ve çekirdek çiftleri arasındaki itme potansiyel enerjisi,  $E^J$ ; elektron-elektron itme terimi (elektron yoğunluğunun Coulomb özetkileşim olarak da tanımlanır),  $E^{XC}$  ise değiş-tokuş enerjisi ve korelasyon enerjisi terimlerine karşılık gelir Pauli dışarlama ilkesini probleme katarak dalga fonksiyonu,

(4.29)

$$\mathcal{X}(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_i, \dots, \vec{r}_j, \dots, \vec{r}_N) = -\mathcal{X}(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_i, \dots, \vec{r}_j, \dots, \vec{r}_N)$$

şeklinde yazılabilir.

Slater determinanı bu eşitliği sağlayan en basit dalga fonksiyonudur. Determinantta değiş-tokuşun tanımı

$$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(\vec{r}_1) & \chi_1(\vec{r}_2) & \cdots & \chi_1(\vec{r}_N) \\ \chi_2(\vec{r}_1) & \chi_2(\vec{r}_2) & \cdots & \chi_2(\vec{r}_N) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \chi_N(\vec{r}_1) & \chi_N(\vec{r}_2) & \cdots & \chi_N(\vec{r}_N) \end{vmatrix} \quad (4.30)$$

şeklinde ifade edilir.

Bu denklem de  $N$  parçacık sayısını,  $\chi$  atomik orbitalleri göstermektedir.  $\chi_i(\vec{r}_j)$  ise tek dalga fonksiyonlarını göstermektedir. Yeniden düzenlendiğinde Hartree Fock aşağıdaki eşitliği alır;

$$\begin{aligned}
& -\frac{1}{2}\nabla_i^2\psi_i(\vec{r}_i) + \left[ \frac{1}{2}\sum_{i\neq j}\int|\psi_j(\vec{r}_j)|^2\frac{1}{|\vec{r}_i-\vec{r}_j|}d\vec{r}_j \right] \psi_i(\vec{r}_i) + U_i(\vec{r}_i)\psi_i(\vec{r}_i) \\
& - \sum_j \delta_{\sigma_i,\sigma_j} \int \frac{d\vec{r}'}{|\vec{r}-\vec{r}'|} \psi_j^*(\vec{r}')\psi_i(\vec{r}') \psi_j(\vec{r}) = E_i\psi_i(\vec{r}_i) \quad . \quad (4.31)
\end{aligned}$$

Bu eşitlikte  $\sigma_i$  ve  $\sigma_j$  spin durumlarını göstermektedir. Hartree-Fock limiti ve taban enerjisi arasında korelasyon enerjisi oluşmaktadır. Hartree-Fock yaklaşımında korelasyon etkileşiminin dikkate alınmaması dezavantajları arasında görülmektedir. Hartree-Fock yaklaşımı elektronların ilişkilerini tanımlamakta zorluk çıkardığı için elektronların dalga enerjisinin gerçek değerine ulaşamamaktadır. Pauli ilkesine göre dalga fonksiyonunun iki elektron tarafından kontrol edilebilmesi dolayısıyla, 3N adet koordinatta bulunan dalga fonksiyonunun içerdiği bilgileri sağlamaktadır.

#### 4.2.3.4 Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT)

Adını, elektron yoğunluklarının kullanılmasından alan yoğunluk fonksiyonel teorisi bir kuantum mekanik modelleme yöntemlerindedir. Thomas-Fermi tarafından 1927 yılında ortaya atılan teoride, fizik ve kimya alanlarında çoğunlukla kullanılmaktadır.

Çok büyük yapıda olan sistemlerin çözümünde kullanılan DFT teorisi, sistemin elektronik özelliklerinin saptanmasını sağlamaktadır. Hartree-Fock teorisinde incelenen bir atomun diğerleriyle olan ilişkisinin incelenmesi yerine, bütün sistem dikkate alınmaktadır. Değiş-tokuş ile korelasyon potansiyellerinin kullanılması yaklaşımı daha hassas ve pratik hale getirmektedir.

Bir sistemin tabanında oluşan durum enerjisi;

$$\langle \psi | H | \psi \rangle \geq E[\rho] \geq E_0 \quad (4.32)$$

olarak tanımlanır.

Hohenberg ve Kohn yaklaşımına göre  $\Psi_i(r)$  elektron dalga fonksiyonları tercih edilmektedir. Enerji fonksiyonu,

$$E[\{\psi_i\}] = E_{bilinen}[\{\psi_i\}] + E_{XC}[\{\psi_i\}] \quad (4.33)$$

ile tanımlanır.

Burada,

$$\begin{aligned} E_{bilinen}[\{\psi_i\}] = & -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^N \int \Psi_i^* \nabla^2 \Psi_i d^3r \\ & + \int V(r) \rho(r) d^3r + \frac{e^2}{2} \iint \frac{\rho(r) \rho(r')}{|r-r'|} d^3r d^3r' + E_{iyon} \end{aligned} \quad (4.34)$$

Burada ilk terim  $\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^N \int \Psi_i^* \nabla^2 \Psi_i d^3r$  elektron kinetik enerjilerini, ikinci terim  $\int V(r) \rho(r) d^3r$  Coulomb etkileşimi, üçüncü terim  $\frac{e^2}{2} \iint \frac{\rho(r) \rho(r')}{|r-r'|} d^3r d^3r'$  elektron çiftleri arasında olan Coulomb etkileşimi ve  $E_{iyon}$  ise çekirdek çiftleri arasında olan Coulomb etkileşimini ifade etmektedir.

Schrödinger denkleminin benzeri olarak Kohn ve Sham denkleminin;

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{KS}(r) \right] \Psi_i(r) = \varepsilon_i(x) \Psi_i(r) \quad (4.35)$$

ile verilir. Burada  $V_{KS}$  aşağıdaki gibidir;

$$V_{KS}(r) = V(r) + V_H(r) + V_{XC}(r) . \quad (4.36)$$

Bu denklemler birleştirildiğinde;

$$\left[ -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2 + V(r) + V_H(r) + V_{XC}(r) \right] \Psi_i(r) = \varepsilon_i(x) \Psi_i(r) \quad (4.37)$$

ifadesi bulunur.

Sistemin Hamiltoniyeni,

$$H = \sum_i \left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 \right] + \sum_i V_d(r_i) + \sum_{i \neq j}^N \frac{e^2}{|r_i - r_j|} \quad (4.38)$$

olarak ifade edilir.

$N$  parçacık için olan Schrödinger,  $N$  adet tek elektron Schrödinger denkleminin dönüşürüldüğünde,

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla^2 + V(r) \right] = \epsilon \Psi_i(r) \quad (4.39)$$

olarak gösterilmektedir. Bu denkleminde  $V(r)$  aşağıdaki gibidir;

$$V(r) = V_d(r) + V_H(r) + V_{XC}(r) . \quad (4.40)$$

4.30 Denklemindeki  $V_d(r)$  terimi iyonlarla etkileşimi,  $V_H(r)$  terimi elektronlarla etkileşimini ve  $V_{XC}(r)$  terimi değiş-tokuş ve korelasyon etkileşimini göstermektedir.

DFT metodunda, elektron yoğunluğu  $\rho$ 'ya bağlı değiş-tokuş ve korelasyon enerjisi  $E_{XC}$  terimini içeren Schrödinger denkleminin çözümlenebilmesi için Thomas-Fermi-Dirac, Hohenberg-Kohn ve Kohn-Sham yaklaşımlarından faydalanılmıştır.

DFT modeli, HF modelinin aksine çok büyük moleküllerin enerji değerlerinin ve moleküllerin geometrik parametrelerinin hesaplanmasında daha kullanışlıdır. DFT yöntemler HF yöntemleri ile hemen hemen aynı sürede ve elektron korelasyonunu da hesaba katan sonuçlar verdiği için geleneksel *ab-initio* yöntemlerinden daha üstündür. Ayrıca daha uygun maliyetlidir. Günümüzde DFT metodu en çok tercih edilen yöntemlerden biridir.

Hartree-Fock teorisi ile kıyaslandığında yoğunluk fonksiyon teorisi, düşük maliyetli olması, anti-simetrikliği hesaba katması, varyasyonel olması ve toplam enerjiyi minimize eden bir deneme fonksiyonu kullanması ile göze çarpmaktadır.

#### 4.2.3.5 Baz Setleri

Temel set genel olarak, kısmi bir diferansiyel denklemin çözümünde kullanılan matematiksel fonksiyonun sınıflandırılması şeklinde ifade edilir. Sistemin istenilen kimyasal özelliklerinin oluşturulabilmesi için optimize edilen atomik orbitaller daraltılmış Gaussian tipi toplamıyla temsil edilir. Molekül orbital, atomik orbitallerin lineer kombinasyonu şeklinde ifade edilir. Diğer bir deyişle, temel set (baz seti), moleküler orbitallerin elde edilmesinde kullanılan atomik orbitallerden oluşan fonksiyon setidir (Dorsett ve White 2000). Bir molekül için kullanılan setlerde Slater tipi orbital (STO) ya da Gaussian tipi orbital (GTO) kullanılır. Atomik orbitallerde kullanılmak üzere bazı temel setler 40 uygun görülür. Örneğin, minimal temel setler, split valans temel setleri ve polarize baz setleri ve difüz baz setleri. Bunlardan minimal temel setler, her bir atomu tanımlamak için gerekli minimum sayıda atomik orbital baz fonksiyonu barındırır. STO-3G bir minimal set örneğidir. Bu temel sette, Slater tipi orbitallere benzemek için her temel fonksiyon için üç tane Gaussian tipi orbital kullanılır. Minimal temel setler moleküler enerjiler için tutarlı sonuçlar vermemelerine rağmen, kimyasal bağların nitel yönlerini daha iyi açıkladığı için çok kullanılır. Split valans temel setinde, her valans orbitali farklı büyüklükte temel fonksiyon içerir. Split valans temel setlerine örnek olarak ise 3-21G, 4-31G ve 6-31G setleri verilebilir. Split valans baz seti orbitalin şeklini değiştiremez sadece büyüklüğünü değiştirebilir. Polarize baz setleri ise atom çekirdeğinden düzensiz yük değişmelerinin uzaklaşmasına ve böylece kimyasal bağın türünün düzeltilmesini sağlayan polarizasyon fonksiyonları eklenmesiyle oluşan baz setidir. Örnek olarak, 4-21G\* (4- 21G(d)), 6-31G\* (6-31G(d)) polarize baz setleri karbon atomları için d fonksiyonlarını dikkate alır. 6-31G(d) temel setinde ise iç kabuk temel fonksiyonlar altı GTO'dan oluşmuş olup, iç valans orbitali üç tane GTO ve dış valans orbitali ise bir tane GTO içerir. Son olarak difüz baz seti ise, proton ve elektron ilgileri ve anyonlardaki bağ açıları hesaplamalarında kullanılır. Bu baz seti en ayrıntılı baz setidir. Difüz baz setine örnek olarak, 3-21+G verilebilir.

#### 4.2.3.6 Swiss Target Prediction Sanal Tarama Aracı

Yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren araştırmacılar, yeni ilaç etken maddesi bileşiklere ulaşabilmek amacıyla kimyasal bileşiklerin moleküler yapıları ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkileri tanımlama çalışmalarına yoğunlaşmışlardır. Bu yeni teknikler, yeni ilaç etken maddesi niteliğindeki kimyasal bileşiklerin geliştirilmesi, daha ideal etkili bileşiklere ulaşılması, etki mekanizmalarının tanımlanabilmesi etkinliklerinin yürütülmesinde giderek önemli rol kazanmışlardır.

Sentezlenen yeni bir molekülün bir ilaca dönüşmesinde ilk ve en önemli adım, ilgili molekülün etkileşebilme potansiyelinin en yüksek olduğu hedef proteinin doğru seçimidir. (Ekins S ve diğ. (2007)). Sanal tarama metodu bu konuda oldukça etkili yöntemlerden biridir. Son zamanlarda özellikle yeni ilaç çalışmalarında kullanılmak amacıyla sentezlenen moleküllerin etkileşebilme olasılıklarını ortaya koyan en önemli yöntemlerden biri olan sanal tarama metodu, ilgili moleküllerin potansiyel hedeflerini belirlemek için büyük veri tabanlarını veya bileşik kütüphanelerini analiz eden bir dizi hesaplama yöntemi olarak tanımlanabilir (Wermuth C. ve diğ. (2015)). Bu bağlamda, Swiss Target Prediction sanal tarama aracı son zamanlarda yüksek verimli tarama sunarak geniş bir potansiyel bağlama hedefleri paneli için önde gelen arama motoru haline gelmiştir (Gfeller D ve diğ. (2014)). Bu özelliklerinde dolayı, web sitesi birçok araştırmacı tarafından sıkça ziyaret edilerek sanal tarama için kullanılmaktadır.

Swiss Target Prediction sanal tarama aracı, biyoaktif küçük moleküller için ligand tabanlı en olası protein hedeflerini tahmin etmeyi amaçlayan ve 2014' ten beri çevrimiçi olarak hizmet veren oldukça kullanışlı bir web aracıdır. Swiss Target Prediction' in tahminleri, ters tarama yöntemiyle benzerlik ilkesine dayanmaktadır.

Son olarak yapılan değişiklikler ile 2019 sürümünde arka-uç ve web arayüzü ile ilgili biyoaktivite verileri, test model eğitimleri ve benzerlik eşikleri yeniden güncellenmiştir. Bunun yanında yenilenen kullanıcı dostu grafik ara yüzü sayesinde, uzman olmayan kullanıcıların metodolojik ve zorlu teknik çabalardan kurtularak kolayca önceden özenle hazırlanmış kimyasal veri kütüphanelerine erişim sağlayıp daha isabetli ve hızlı sonuçlar elde etmeyi mümkün kılmıştır. Yeni sürümünde iki ve üç boyutta benzer moleküller için tahminler, 3068 makromoleküler hedef kümesi



üzerinde deneysel olarak aktif olduğu bilinen 376.342 bileşikten oluşan daha geniş bir Protein listesi içinde sanal olarak taranarak gerçekleştirilmektedir (Swiss Target Prediction web sitesi (2021)).

Yukarda da belirtildiği gibi küçük moleküllerin en olası potansiyel hedeflerinin tahmini oldukça önemlidir ve bu konuda biyo-kimyasal informatik yaklaşımlar oldukça etkili destek sağlamaktadır (Byrne,R. and Schneider (2019)), Chaudhari R. Ve diğ. (2017).

Bu hedef tahmin yöntemleri, bilgisayar destekli moleküler tasarımın iki geleneksel kategorisi olan proteinin üç boyutlu yapısının kullanılması (yani yapı bazlı) veya proteinin üç boyutlu yapısının kullanılmadığı (yani ligand bazlı) kategorilerinden biri olarak sınıflandırılabilir (Lavecchia ve diğ. 2016). Ligand tabanlı hedef tahminleri, ilaç çalışmalarında bileşiklerin doğru protein hedeflerini tahmin etmesinde daha yüksek performanslı ve hızlıdır (Cereto-Massagu' e,A. Ve diğ. (2014).

Bileşikler arasındaki benzerliğin farklı yollarla nicelleştirilmesi, benzer moleküller tarafından hedeflenen ortak proteinleri öneren sezgisel 'moleküler benzerlik hipotezinin' doğrulanmasını sağlamıştır (Willett,P. and Winterman,V. (1986), Johnson,M. Ve diğ. (1989).

Swiss Target Prediction'ın arkasındaki benzersiz motor, kullanıcının sorgu bileşikleri ile iyi tanımlanmış deneysel bağlanma deneylerinde bilinen aktiflerin derlenenler ile arasındaki benzerliği hesaplar. SwissTargetPrediction, "kombine skor" olarak adlandırılan 2D ve 3D benzerlik parametrelerini çoğaltmak için bilinen aktiflerin çeşitli boyutlardaki alt kümeleri üzerinde çoklu lojistik regresyon uygulayarak eğitilmiştir. Bu modele göre 0.5 'den yüksek bir kombine skor, moleküllerin ortak bir protein hedefini paylaşma olasılığının yüksek olduğunu öngörür. Ters taramada (in reverse screening), kombine puan, biyoaktif olduğu varsayılan herhangi bir sorgu molekülü için belirli bir proteini hedefleme olasılığını hesaplamaya izin verir. Moleküllerin 2D ve 3D tanımları birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğundan, bu çift skorlu ligand tabanlı ters tarama, çeşitli test setlerinde makromoleküler hedefleri tahmin etmede yüksek performans gösterirler (Gfeller,D. ve diğ. (2015).

## 5. MATERYAL VE METOD

Bu tez çalışmasında araştırılan M1 ve M2 biyolojik molekülleri Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Kimya Bölümü Araştırma Laboratuvarlarında sentezlenmiş, IR spektrumları Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Fizik Laboratuvarında, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle spektrumları Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi' nde alınarak deneysel spektroskopik veriler elde edilmiştir. Daha sonra Pamukkale Üniversitesi-Fizik Bölümü Malzeme Fiziği simülasyon laboratuvarında da teorik hesaplamaları gerçekleştirilmiştir.

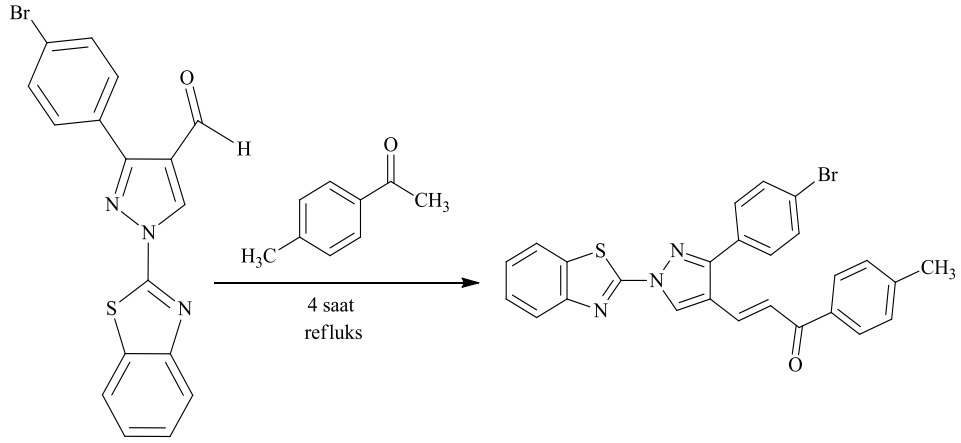
### 5.1 3-(1-(benzo[d]thiazol-2-yl)-3-(4-bromophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1-(p-tolyl)prop-2-en-1-one molekülünün (M1) Sentezlenmesi

0,133 ml (1 mmol) 4-metilasetofenon ve 0,04 g (1 mmol) sodyum hidroksit 20 mL etanol içerisine alındı. Üzerine 0,384 g (1 mmol) 1-(benzo[d]thiazol-2-yl)-3-(4-bromophenyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde bileşiği ilave edildi. Geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Ardından oda koşullarında 15-16 saat bekletilerek çöken açık sarı renkli katı trompta süzülerek ayrıldı ve sıcak etanolde yıkandı. Ham ürün toluenden kristallendirilerek saflaştırıldı. M1 bileşiğin reaksiyon şeması, Şekil 5.1' deki gibidir. M1 bileşiğinin kapalı formülü: C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>OS, molekül ağırlığı: 500,41 g/mol, erime noktası: 207-209 °C ve verimi : % 66' dır.

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3058 cm<sup>-1</sup> (aromatik CH gerilme), 2913 cm<sup>-1</sup> (alifatik CH gerilme), 1660 cm<sup>-1</sup> (keton C=O gerilme), 1596-1443 cm<sup>-1</sup> (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N)

#### **Kütle (MASS):**

(C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>OS); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]<sup>+</sup> Hesaplanan: 500.41; Bulunan: 500.03).



Şekil 5.1: M1 Molekülünün Sentez Şeması.

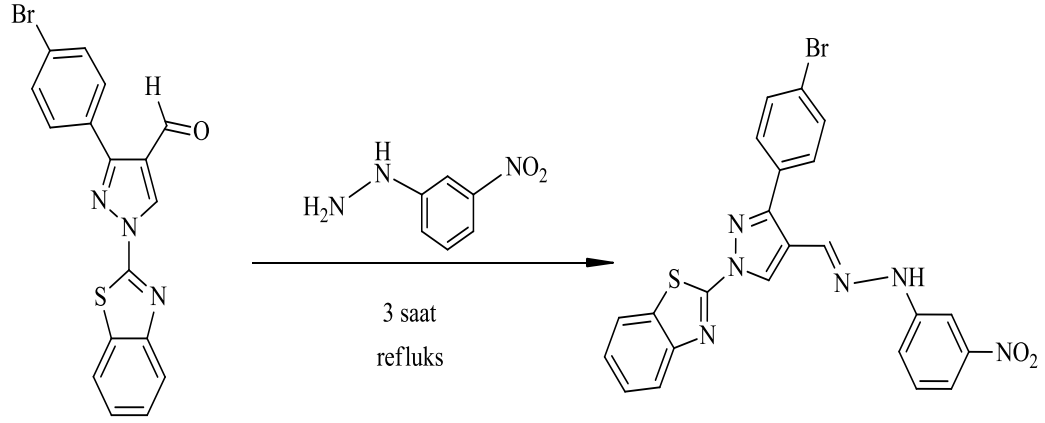
## 5.2 2-(3-(4-bromophenyl)-4-((2-(3-nitrophenyl)hydrazono)methyl)-1H-pyrazol-1-yl) benzo [d]thiazole molekülünün (M2) Sentezlenmesi

0,19 g (1 mmol) 3-nitrofenilhidrazin 20 mL etanol-metanol (1:1) karışımında çözüldü. Üzerine 0,384 g (1 mmol) 1-(benzo[d]thiazol-2-yl)-3-(4-bromophenyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde bileşiği ilave edildi. Etanol-metanol karışımında geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Oluşan turuncu renkli ham ürün trompta süzülerek ayrıldı ve sıcak alkol ile yıkandı. Etil asetat-DMF (5:1) karışımında kristallendirildi. M2 bileşiğinin reaksiyon şeması, Şekil 5.2' deki gibidir. M2 bileşiğinin kapalı formülü:  $C_{23}H_{15}BrN_6O_2S$ , molekül ağırlığı: 519.37 g/mol, erime noktası: 265-267 °C ve verim: % 62' dir.

**IR(v,  $cm^{-1}$ ):** 3309 ve 3159  $cm^{-1}$  (NH gerilme), 3062  $cm^{-1}$  (aromatik CH gerilme), 2913  $cm^{-1}$  (alifatik CH gerilme), 1597-1442  $cm^{-1}$  (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1529 ve 1337  $cm^{-1}$  ( $NO_2$  gerilmeleri).

### Kütle (MASS):

( $C_{23}H_{15}BrN_6O_2S$ ); (LC-MS-TOF (m/z)  $[M+H]^+$  Hesaplanan: 519.37; Bulunan: 520.02).



Şekil 5.2: M2 Molekülün Sentez Şeması.

### 5.3 Deneysel Ölçüm Ekipmanları

M1 ve M2 bileşiklerinin deneysel verilerini elde etmek için kullanılan araç ve cihazlar aşağıda verilmiştir. Bu cihazlar gereken ölçümlerde kullanılmıştır.

UV lambası:	Camag
Rotary Evaporatör:	Heidolph Laborota 4003
Erime noktası tayin cihazı:	Barnstead Electrothermal 9200
Etüv:	Binder (0-300 °C)
TLC levhaları	
Magnetik karıştırıcı ve ısıtıcılar:	Heidolph MR 3001
Vakumlu etüv:	Labart
Hassas terazi:	Ohaus Adventurer
IR:	Bruker Vertex 70 Sample Compartment

### 5.4 Hesaplama Metodları

Yapılan tez çalışmasında, sentezlenen biyolojik moleküllerin (M1 ve M2) yapısal, titreşim ve elektronik özellikleri DFT bazlı ab-initio kuantum kimyasal hesaplama yöntemi ile gerçekleştirildi. Araştırılan moleküllerin üç boyutta görüntüleme işlemleri GaussView 5.0 yazılım ile kuantum kimyasal hesaplamalar ise Gaussian 0.9 paket programı kullanılarak yapıldı. M1 ve M2 bileşikleri öncelikli

olarak DFT/B3LYP metodu 6-311G(d,p) baz seti (Foresman ve Frisch 1996) ile optimize edildi ve taban durum kararlı yapıları elde edildi. M1 ve M2 bileşikleri için elde edilen optimize yapılar kullanılarak titreşim frekansları teorik olarak elde edildi ve FT-IR spektrumları oluşturuldu. Moleküllerin titreşim frekanslarının işaretleme işlemi VEDA4 (Jamróz (2004)) programı ve Potansiyel Enerji Dağılımı (PED) analizi ile yapıldı. Moleküllerdeki her bir modun ne çeşit bir titreşim hareketi yaptığı belirlendi. Deneysel ve teorik titreşim frekansları arasında görülen farklılıklardan dolayı, teorik olarak elde edilen titreşim frekansları DFT/B3LYP/6-311G(d,p) baz seti için 0,967 düzeltme faktörü ile çarpıldı (Scott ve diğ. 1996). Bunun sebebi; teorik hesaplamaların gaz fazında olması, elektron korelasyon etkilerinin tam olarak dahil edilmemesi ve anharmonik etkilerin gözardı edilmesinden kaynaklanmaktadır. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR kimyasal kaymaları GIAO (gauge-including atomic orbital) yöntemini içeren DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile Gaussian 09 paket programı kullanılarak hesaplanmıştır. Hem teorik hem de deneysel olarak NMR kimyasal kaymaları DMSO çözelti içinde elde edilmiştir. Tetrametilsilan (TMS) referans alınarak <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR kimyasal kayma verileri kaydedilmiştir. Yapılan tez çalışmasında kullanılan biyolojik moleküllerin (M1 ve M2) UV-vis hesaplamaları, Zamana Bağlı Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (TD-DFT) ile B3LYP seviyesinde 6-311G(d) baz seti kullanılarak hesaplandı. Ayrıca moleküllerin optimize yapıları kullanılarak elektronik özellikleri hesaplandı. Diğer taraftan M1 ve M2 moleküllerinin kimyasal yapısı kanonikal formunda, Pubchem veritabanına (The National Center for Biotechnology Information (NCBI). sunularak, etkileşmeye girebilecekleri hedef proteinler Swiss Target Prediction (Artimo P. ve diğ. (2012)) tarama aracı yardımıyla belirlenmiştir.

## 6. BULGULAR

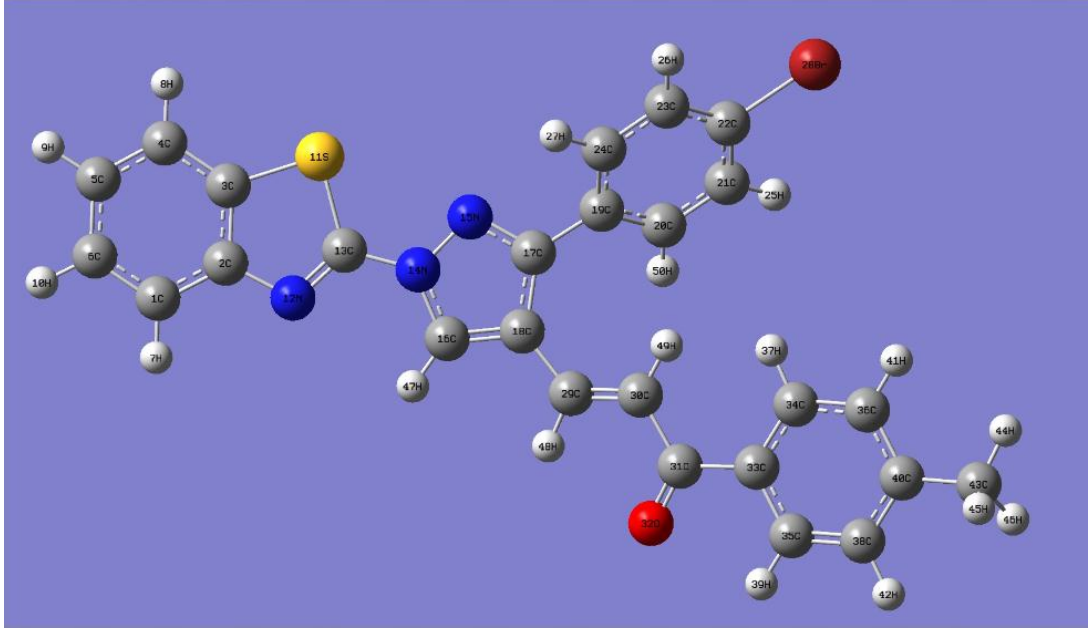
Bu bölümde çalışma boyunca incelenen maddelerin antikanser hücrelerine etkisi deneysel ve teorik olarak incelemesi yapılmaktadır. Gaussian 09 paket programı ile elde edilen teorik sonuçlar ve deneysel veriler bölüm içinde verilmiştir.

### 6.1 Moleküllerin Yapısal Özellikleri

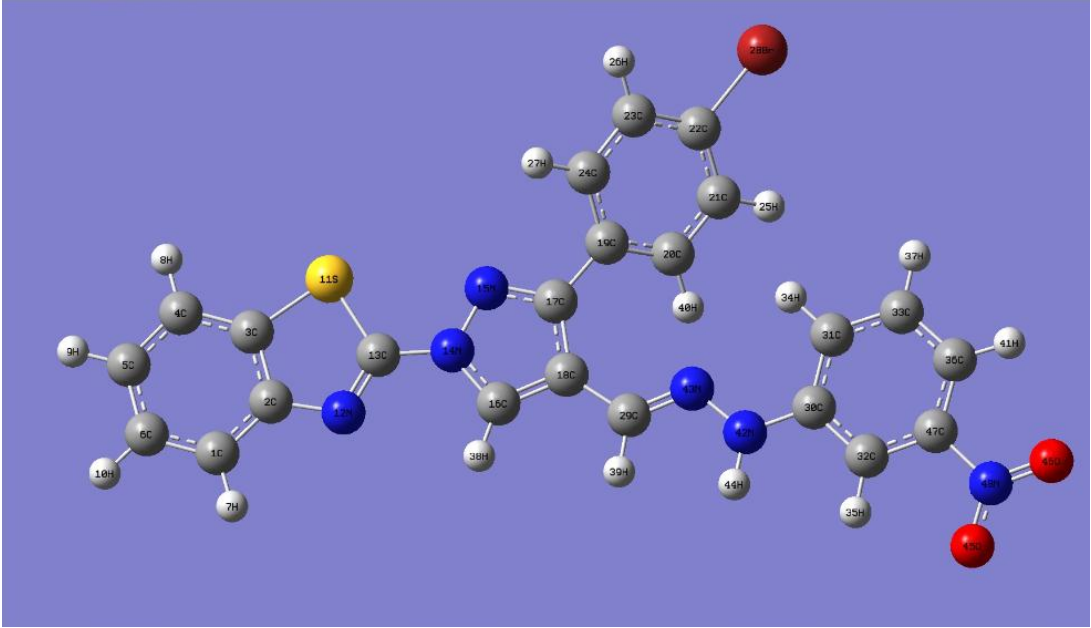
Yapıları Gaussian View 0.5 görüntüleme programı ile oluşturulan M1 ve M2 moleküllerinin sentezlenmesi Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Kimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. 6-311G(d,p) baz seti kullanılarak M1 ve M2 molekülünün kararlı denge taban durumlarını oluşturmak için DFT'nin B3LYP yöntemi ile Gaussian 09 programından yararlanılmıştır. İlk olarak M1 ve M2 molekülleri öz uyumlu alan prensibi altında serbest bırakılarak ve optimize edilmesi sağlandı. Bu tayin yöntemi ile M1 ve M2 moleküllerinin taban durumlarına karşılık gelen bağ açıları, bağ uzunlukları ve dihedral açıları gibi yapısal parametreler belirlenerek bu iki molekülün optimize edilmiş geometrik yapıları belirlendi. Böylelikle Gaussian View 0.5 programı sayesinde M1 ve M2 moleküllerinin atomları arasındaki bağlar ve yapısal şekilleri ayrıntılı bir şekilde gözlemlendi. M1 ve M2 moleküllerinin atomları numaralandırılmış haliyle denge durumundaki moleküler yapıları sırasıyla Şekil 6.1 ve 6.2'de verilmiştir.

M1 molekülü, 50 atom ve 144 temel titreşim moduna sahiptir. Bu atomların 26 tanesi C atomu, 18 tanesi H atomu, 3 tanesi N atomu, 1 tanesi O atomu, 1 tanesi S ve 1 tanesi Br atomudur. Molekülün geometrisi C1 nokta grup simetrisine sahiptir.

M2 molekülü, 48 atom ve 138 temel titreşim moduna sahiptir. Bu atomların 23 tanesi C atomu, 15 tanesi H atomu, 6 tanesi N atomu, 2 tanesi O atomu, 1 tanesi S ve 1 tanesi Br atomudur. Molekülün geometrisi C1 nokta grup simetrisine sahiptir.



Şekil 6.1: M1 için DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile dengeye gelmiş moleküler yapı.



Şekil 6.2: M2 için DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile dengeye gelmiş moleküler yapı.

DFT yöntemi ile optimize edilmiş M1 ve M2 molekülünün bağ uzunlukları, bağ açısı ve dihedral açı gibi yapısal parametreleri tezin EKLER bölümünde verildi.

M1 molekülünde; 54 bağ uzunluğu, 87 bağ açısı ve 126 dihedral açı; M2 molekülünde 53 bağ uzunluğu, 82 bağ açısı ve 120 dihedral açı belirlendi.

## 6.2 Titreşim Spektroskopisi Analizi

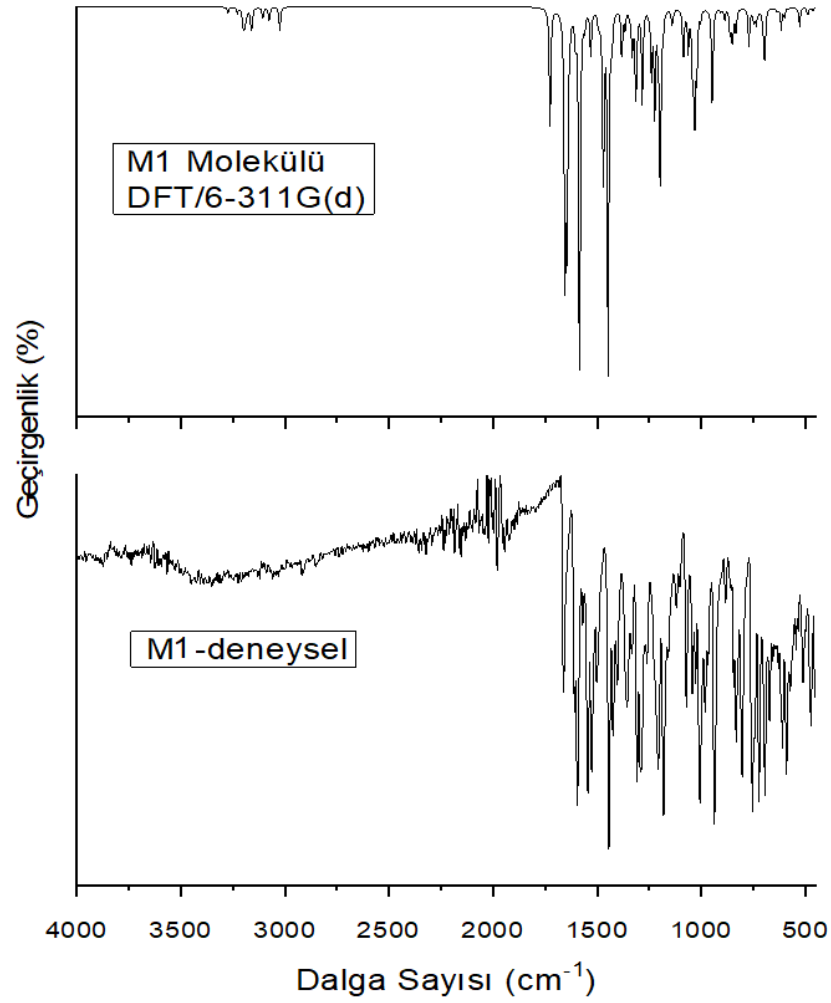
IR spektroskopisi M1 ve M2 moleküllerinin spektrumlarının incelenmesi ve tanımlanmasında çok önemli bir yere sahiptir ve maddelerin kendi aralarında kıyaslanmasını sağlamak için absorpsiyon bantları içeren spektrumlar kullanılır (Ahmadova, 2019). Bu çalışmada, frekans hesaplama analizi yapılarak M1 ve M2 moleküllerinin spektroskopik özellikleri belirlendi. M1 ve M2 molekülleri için DFT/B3LYP metodu ve 6-311G(d,p) baz seti kullanılarak hesaplanan teorik ve deneysel FT-IR spektrumları sırasıyla Şekil 6.3 ve Şekil 6.4'te gösterildi. Hesaplanan teorik FT-IR değerleri deneysel değerleri ile kıyaslandı. Her bir molekül için titreşim tipleri, titreşim modları ve temel titreşim modlarının PED ile işaretlemeleri yapıldı. Tablolarda,  $\nu$ ; gerilme,  $\delta$ ; düzlem içi bükülme,  $\gamma$ ; düzlem dışı bükülme,  $\tau$ ; burulma titreşimleri parametrik olarak gösterilmiştir. Moleküllere ait deneysel ve DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metoduyla hesaplanmış teorik FT-IR verileri ve titreşim dalga sayılarının ( $\text{cm}^{-1}$ ) PED ile işaretlemeleri Tablo 6.1 ve 6.2'de verilmiştir. M1 ve M2 molekülleri için titreşim dalga sayılarının atamaları Titreşimsel Enerji Dağılımları Analiz programı (Vibrational Energy Distribution Analysis / VEDA 4) (Jamroz 2004) kullanılarak potansiyel enerji dağılım analiziyle yapıldı.

Gaussian 09 programı DFT/B3LYP/6-311G(d,p) baz seti kullanılarak yapılan hesaplamalarda elde edilen frekans değerleri, deneysel yollarla bulunan değerlerden büyüktür. Bu farkın nedeni ab-initio hesaplamalarında sonlu baz setlerinin kullanılması, potansiyel enerji yüzeyi anharmonik iken, teorik çalışmalarda harmonikmiş gibi hesaplamalar yapılması ve elektron korelasyonunun tam olarak dahil edilememesidir. Bunların dışında deneysel çalışmalar katı fazda gerçekleştirilirken simülasyon yöntemlerinde gaz fazında çalışılmış, teorik frekansın deneysel frekanstan büyük olmasına sebep olmuştur. Deneysel sonuçların teorik değerler ile uyumlu olması amacıyla teorik elde edilen titreşim frekansları 0,967 (NIST 2013) ölçeklendirme faktörü ile çarpıldı.

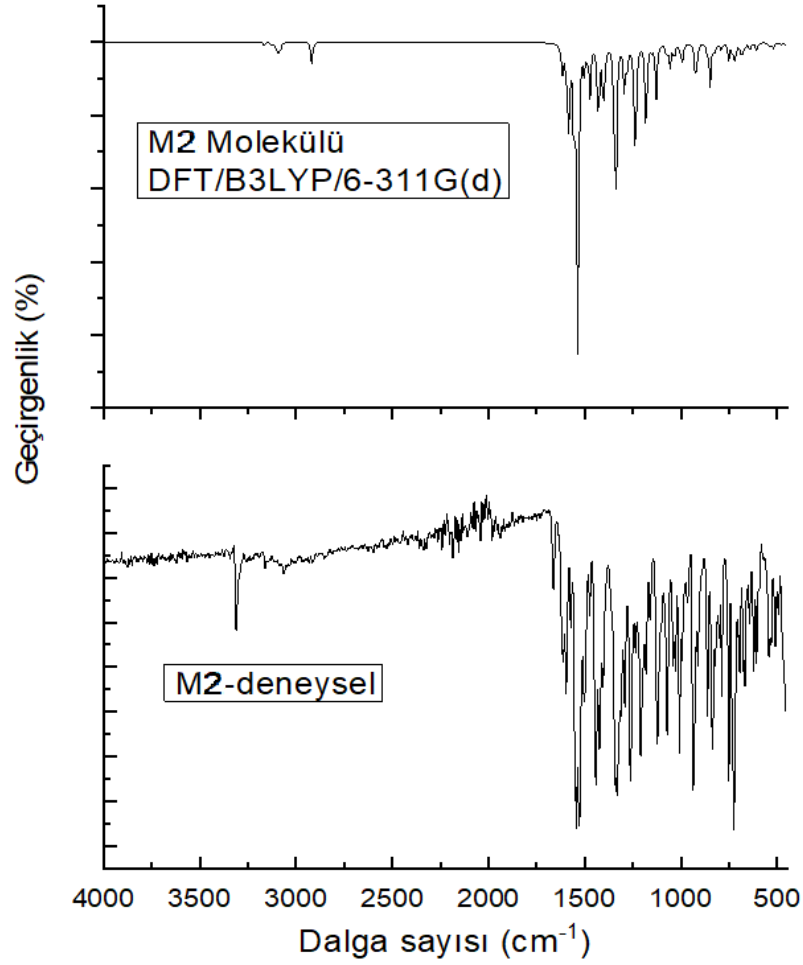


50 atomlu M1 molekülü için 144 temel titreşim moduna sahiptir. Bu temel titreşim modlarından 49 tanesi gerilme (stretching) titreşimi, 48 tanesi aç bükülme (bending) titreşimi ve 47 tanesi de burulma (torsion) titreşimidir.

48 atomlu M2 molekülü için 138 temel titreşim moduna sahiptir. Bu temel titreşim modlarından 47 tanesi gerilme (stretching) titreşimi, 46 tanesi aç bükülme (bending) titreşimi ve 45 tanesi de burulma (torsion) titreşimidir.



Şekil 6.3: M1 Titreşim spektroskopi analizi sonuçları.



Şekil 6.4: M2 Titreşim spektroskopi analizi sonuçları.

M1 molekülüne ait titreşim spektroskopi analiz sonuçları Tablo 6.1’de verilmiştir.

Tablo 6.1: M1 Titreşim spektroskopi analizi sonuçları.

Mod	DFT /B3LYP/ 6-311G(d,p)			Deneysel	İşaretleme[PED] <sup>a</sup> >10%
	Ölçeklenmemiş	Ölçeklenmiş	I <sup>IR</sup>		
1	3274,401	3166,345767	7,7865		νCH(99)
2	3227,8612	3121,34178	7,4567		νCH(90)
3	3207,8124	3101,954591	0,5324		νCH(97)
4	3205,4201	3099,641237	2,9063		νCH(87)
5	3201,4084	3095,761923	5,3292		νCH(96)
6	3200,5335	3094,915895	15,5547		νCH(94)
7	3195,0482	3089,611609	5,3958		νCH(83)
8	3193,1707	3087,796067	17,4969		νCH(99)
9	3192,8858	3087,520569	1,1081		νCH(98)
10	3187,6333	3082,441401	2,172		νCH(99)
11	3182,8881	3077,852793	6,1162	3058	νCH(100)
12	3171,7466	3067,078962	1,2685		νCH(96)
13	3163,9553	3059,544775	16,0643		νCH(92)

**Tablo 6.1: (Devamı)**

14	3159,0138	3054,766345	21,3568		vCH(96)
15	3143,134	3039,410578	0,7666		vCH(99)
16	3106,6701	3004,149987	15,4148		vCH(96)
17	3075,8247	2974,322485	17,6427		vCH(95)
18	3024,7758	2924,958199	29,8503	2913	vCH(100)
19	1726,7998	1669,815407	160,0549	1660	vCC(18)+ vOC(57)
20	1654,6136	1600,011351	363,1164		vCC(36)+ vOC(10)
21	1645,7529	1591,443054	117,6032		vCC(22)+ vNC(10)
22	1643,4762	1589,241485	174,2066		vCC(13)+ vOC(12)
23	1633,0441	1579,153645	23,9395		vCC(29)
24	1605,0487	1552,082093	20,3818	1596	vCC(62)
25	1604,7464	1551,789769	9,8645		vCC(60)
26	1600,7503	1547,92554	1,7929		vCC(59)
27	1585,6005	1533,275684	517,2997		vNC(53)
28	1560,6598	1509,158027	19,6452		vCC(35)+ vNC(27)
29	1539,5154	1488,711392	0,449		$\delta$ CCC(10)+ $\delta$ HCC(58)
30	1531,1312	1480,60387	58,451		$\delta$ HCC(26)+ vCC(13)
31	1494,9377	1445,604756	14,9502		$\delta$ HCH(69)+ $\tau$ HCCC(23)
32	1490,8018	1441,605341	1,3672		$\delta$ HCC(45)+ vCC(34)
33	1487,9047	1438,803845	7,2539		$\delta$ HCH(78)+ $\tau$ HCCC(13)
34	1476,9432	1428,204074	14,9951		vCC(10)+ vNC(25)
35	1470,4892	1421,963056	233,4749	1443	vNC(53)
36	1447,6497	1399,87726	451,3675		$\delta$ HCC(49)
37	1438,5513	1391,079107	3,5187		$\delta$ HCC(13)+ vCC(34)
38	1429,5063	1382,332592	43,3916		$\delta$ HCC(11)+ vCC(31)
39	1415,2633	1368,559611	0,275		$\delta$ HCH(94)
40	1382,4161	1336,796369	65,3612		$\delta$ CCN(11)+ $\delta$ NNC(11)+ NC(26)
41	1366,5868	1321,489436	26,0891		$\delta$ HCC(52)+ vCC(13)
42	1345,4141	1301,015435	6,745		$\delta$ HCC(11)+ vCC(68)
43	1337,866	1293,716422	6,1983		vCC(59)
44	1332,2875	1288,322013	49,8054		$\delta$ HCC(38)
45	1327,9274	1284,105796	0,2519		$\delta$ HCC(71)
46	1323,6763	1279,994982	7,3374		$\delta$ HCC(22)+ vCC(12)
47	1314,4346	1271,058258	123,4116		vCC(10)+ vNC(15)
48	1305,207	1262,135169	11,8739		vCC(76)
49	1283,8537	1241,486528	103,0294		vCC(31)
50	1281,138	1238,860446	21,5278		$\delta$ HCC(31)
51	1251,9961	1210,680229	2,1906		vNC(27)+ vNN(15)
52	1240,2373	1199,309469	81,3388		vCC(31)
53	1224,3807	1183,976137	129,6824		vCC(62)
54	1208,4996	1168,619113	36,2516		$\delta$ HCC(36)
55	1206,7196	1166,897853	2,6658		$\delta$ HCC(74)
56	1197,7913	1158,264187	255,8451		$\delta$ HCC(26)
57	1183,9962	1144,924325	23,0114		$\delta$ HCC(69)+ vCC(21)

**Tablo 6.1: (Devamı)**

58	1145,085	1107,297195	2,6812		$\delta\text{HCC}(43)+ \upsilon\text{CC}(34)$
59	1140,5775	1102,938443	18,8986		$\delta\text{HCC}(51)+ \upsilon\text{CC}(28)$
60	1132,5701	1095,195287	4,079		$\delta\text{HCC}(61)+ \upsilon\text{CC}(29)$
61	1087,1513	1051,275307	13,0888		$\delta\text{HCC}(13)+ \upsilon\text{SC}(10)$
62	1085,6844	1049,856815	58,3914		$\upsilon\text{CC}(33)$
63	1063,6734	1028,572178	43,1739		$\delta\text{HCC}(11)+ \delta\text{NNC}(12)$
64	1061,8283	1026,787966	10,5596		$\delta\text{HCH}(13)+ \tau\text{HCCC}(55)$
65	1044,0924	1009,637351	50,1046		$\upsilon\text{CC}(17)$
66	1039,8867	1005,570439	40,2203		$\upsilon\text{CC}(15)$
67	1036,4824	1002,278481	0,699		$\upsilon\text{CC}(17)$
68	1033,5171	999,4110357	28,5907		$\tau\text{HCCC}(90)$
69	1032,5261	998,4527387	103,0304		$\delta\text{CCC}(33)+ \upsilon\text{CC}(13)$
70	1022,2799	988,5446633	84,5889		$\delta\text{CCC}(73)$
71	1010,3472	977,0057424	0,3044		$\tau\text{HCCC}(84)$
72	1003,1034	970,0009878	13,5808		$\delta\text{HCH}(10)+\upsilon\text{CC}(12)+\tau\text{HCCC}(51)$
73	991,7305	959,0033935	0,0198		$\tau\text{HCCC}(80)$
74	983,1355	950,6920285	0,5377		$\tau\text{HCCC}(85)$
75	971,4297	939,3725199	1,5514		$\tau\text{HCCC}(80)$
76	963,1153	931,3324951	0,5193		$\tau\text{HCCC}(80)$
77	952,2119	920,7889073	1,5356		$\tau\text{HCCC}(80)$
78	946,8287	915,5833529	128,1249		$\delta\text{CNC}(18)+\delta\text{CNN}(27)+ \upsilon\text{NN}(14)$
79	907,5231	877,5748377	5,4695		$\gamma\text{OCCC}(13)+ \tau\text{HCCC}(54)$
80	888,4532	859,1342444	15,1431		$\delta\text{CCC}(23)+ \delta\text{OCC}(13)$
81	867,6561	839,0234487	0,9827		$\tau\text{HCCC}(86)$
82	864,2288	835,7092496	3,8365		$\tau\text{HCCC}(67)$
83	861,6806	833,2451402	30,8944		$\delta\text{CCC}(34)+ \upsilon\text{NC}(13)$
84	852,0701	823,9517867	32,2826		$\tau\text{HCCC}(28)$
85	846,9393	818,9903031	17,0359		$\tau\text{HCCC}(55)$
86	842,1992	814,4066264	1,6528		$\tau\text{HCCC}(84)$
87	833,8482	806,3312094	34,5277		$\tau\text{HCCC}(60)$
88	814,0812	787,2165204	1,5041		$\upsilon\text{CC}(55)$
89	771,4894	746,0302498	47,5602		$\tau\text{CCCC}(12)+ \tau\text{HCCC}(63)$
90	766,7262	741,4242354	3,0888		$\gamma\text{OCCC}(11)+ \tau\text{CNNC}(21)$
91	754,2322	729,3425374	5,5061		$\delta\text{CCC}(13)$
92	746,3199	721,6913433	17,5919		$\tau\text{CCCC}(19)$
93	735,8781	711,5941227	19,9659		$\tau\text{CCCC}(30)+ \tau\text{HCCC}(42)$
94	725,2168	701,2846456	6,0555		$\delta\text{CCC}(15)$
95	716,9834	693,3229478	0,3037		$\delta\text{CCC}(15)+ \tau\text{CCCC}(12)$
96	709,7702	686,3477834	7,4207		$\upsilon\text{SC}(15)+ \tau\text{CCCC}(10)$
97	698,3642	675,3181814	67,3437		$\delta\text{CCC}(10)$
98	693,3402	670,4599734	21,6435		$\gamma\text{OCCC}(21)+ \tau\text{CCCC}(20)$
99	653,183	631,627961	1,5854		$\delta\text{CCC}(76)$
100	641,3307	620,1667869	1,3024		$\delta\text{CCC}(72)$
101	634,06	613,13602	5,0908		$\tau\text{CCNN}(38)+ \tau\text{CNNC}(21)$
102	616,551	596,204817	27,7433		$\delta\text{CCC}(27)$

**Tablo 6.1: (Devamı)**

103	606,1607	586,1573969	0,2998	$\tau$ CCCC(47)+ $\tau$ CCCN(17)+ $\tau$ CCNC(19)
104	600,9387	581,1077229	12,8798	$\delta$ CCC(12)+ $\delta$ OCC(24)+ $\upsilon$ CC(10)
105	582,3492	563,1316764	1,4309	$\delta$ CCC(28)+ $\delta$ NCC(10)
106	544,7227	526,7468509	0,8017	$\gamma$ SCCC(13)+ $\tau$ CCCC(44)+ $\tau$ CCNC(12)
107	528,6426	511,1973942	24,4662	$\gamma$ BrCCC(10)+ $\gamma$ CCCC(17)
108	511,3699	494,4946933	0,4184	$\delta$ CCC(29)+ $\delta$ SCC(22)+ $\upsilon$ SC(24)
109	489,8402	473,6754734	10,0887	$\gamma$ CCCC(32)+ $\tau$ CCCC(36)
110	476,6061	460,8780987	2,4843	
111	464,6173	449,2849291	3,7261	$\delta$ CCC(33)
112	440,7759	426,2302953	2,4411	$\gamma$ SCCC(19)+ $\tau$ CCCC(12)
113	433,9379	419,6179493	5,5552	$\delta$ CCC(13)
114	418,5073	404,6965591	0,1517	$\tau$ CCCC(70)
115	414,1842	400,5161214	0,2586	$\tau$ CCCC(56)+ $\tau$ HCCC(14)
116	401,246	388,004882	0,953	$\gamma$ BrCCC(11)+ $\tau$ CCCC(10)
117	392,8009	379,8384703	4,1247	$\delta$ SCC(14)+ $\upsilon$ BrC(16)
118	359,6009	347,7340703	5,6329	$\delta$ CCC(58)
119	335,1757	324,1149019	3,4591	$\tau$ CNCN(12)
120	328,0145	317,1900215	0,1194	$\gamma$ CCCC(11)+ $\tau$ CCNN(12)+ $\tau$ CNCN(16)
121	315,3308	304,9248836	5,1398	$\gamma$ CCCC(11)+ $\tau$ CCNN(12)+ $\tau$ CNCN(16)
122	301,8569	291,8956223	0,8323	$\gamma$ BrCCC(10)+ $\upsilon$ BrC(13)
123	283,1779	273,8330293	1,9731	$\gamma$ CCCC(28)+ $\tau$ CCCC(30)
124	274,6555	265,5918685	4,2	$\delta$ BrCC(13)+ $\delta$ CCC(26)
125	240,3099	232,3796733	1,401	$\delta$ BrCC(44)+ $\tau$ NNCC(11)
126	210,0532	203,1214444	8,239	$\delta$ CCC(15)
127	195,3524	188,9057708	1,2956	$\gamma$ SCCC(24)+ $\tau$ CCCC(47)
128	176,4207	170,5988169	1,1917	$\gamma$ CCNN(13)+ $\tau$ CCCN(10)
129	163,4932	158,0979244	1,0176	$\gamma$ CCNN(13)+ $\tau$ CCCN(10)
130	156,1649	151,0114583	1,0577	$\delta$ NCN(11)
131	154,2063	149,1174921	1,8572	$\delta$ NCN(11)
132	125,1912	121,0598904	0,7479	$\delta$ CCC(12)
133	111,6526	107,9680642	3,3024	$\delta$ CCC(11)+ $\tau$ CCCC(17)
134	96,5797	93,3925699	0,5768	$\tau$ CCCC(50)
135	78,6137	76,0194479	1,3458	$\tau$ CCCC(10)+ $\tau$ CNCN(11)
136	68,1655	65,9160385	0,3077	$\delta$ CNN(14)+ $\delta$ NCN(10)
137	50,6192	48,9487664	0,3265	$\tau$ NCCC(61)
138	33,8986	32,7799462	0,0665	$\gamma$ CCNN(10)+ $\tau$ CCCC(12)+ $\tau$ CNCN(15) + $\tau$ NCNC(28)
139	30,6703	29,6581801	0,0888	$\delta$ CNN(22)+ $\delta$ NCC(13)+ $\delta$ NCN(11)
140	25,8599	25,0065233	0,075	$\gamma$ CCNN(20)+ $\tau$ NCNC(35)+ $\tau$ NNCC(15)
141	22,0614	21,3333738	0,1383	$\tau$ CCCC(26)+ $\tau$ HCCC(52)
142	17,7777	17,1910359	0,2137	$\delta$ CCC(24)+ $\tau$ CCCC(46)
143	16,6975	16,1464825	0,03	$\delta$ CCC(24)+ $\tau$ CCCC(46)
144	12,9522	12,5247774	0,8419	$\tau$ CCCC(77)

**PED:** Potansiyel Enerji Dağılımı,  $\upsilon$ ;gerilme,  $\delta$ ;düzlem içi bükülme,  $\gamma$ ;düzlem dışı bükülme,  $\tau$ ;burulma

IR yoğunlukları ( $K. Mol^{-1}$ ) ve parantez içindeki PED (DFT / B3LYP / 6-311G (d,p)) yüzdesi ile elde edilmiştir. M2 molekülüne ait titreşim spektroskopi analiz sonuçları Tablo 6.2’de verilmiştir.

**Tablo 6.2:** M2 Titreşim spektroskopi analizi sonuçları.

Mod	DFT /B3LYP/ 6-311G(d,p)			Deneysel	İşaretleme [PED] <sup>a</sup> >10%
	Ölçeklenmemiş	Ölçeklenmiş	I <sup>R</sup>		
1	3495,3333	3379,987301	1,5616	3309	νNH(100)
2	3272,6559	3164,658255	9,9174	3159	νCH(100)
3	3235,256	3128,492552	6,4684		νCH(97)
4	3221,3959	3115,089835	0,8092		νCH(99)
5	3215,8775	3109,753543	2,4986		νCH(84)
6	3206,946	3101,116782	2,2728		νCH(100)
7	3206,2556	3100,449165	8,2359	3062	νCH(100)
8	3200,2008	3094,594174	17,0497		νCH(96)
9	3196,5115	3091,026621	0,807		νCH(85)
10	3193,0896	3087,717643	16,6944		νCH(94)
11	3192,4258	3087,075749	1,3775		νCH(88)
12	3184,546	3079,455982	8,5314		νCH(98)
13	3183,0489	3078,008286	5,7038		νCH(93)
14	3171,9588	3067,28416	1,2168		νCH(98)
15	3016,6812	2917,13072	61,0668	2913	νCH(100)
16	1676,7052	1621,373928	13,8185		δHCN(12)+ νNC(59)
17	1664,8694	1609,92871	78,5015		νCC(45)+ νON(14)
18	1644,4874	1590,219316	98,9217		νCC(29)
19	1633,6502	1579,739743	14,7073		δHCC(12)+ νCC(37)
20	1631,243	1577,411981	218,5414		δHNN(11)+ νCC(40)
21	1607,1789	1554,141996	28,1962	1597	νCC(49)
22	1604,2499	1551,309653	290,0544	1529	νON(60)
23	1600,9041	1548,074265	1,0391		νCC(43)
24	1583,7529	1531,489054	764,8936		νNC(47)
25	1579,0369	1526,928682	113,4706		δHNN(20)
26	1549,3944	1498,264385	65,7014		δHNN(21)+ νNC(12)
27	1531,7617	1481,213564	31,5824		δHCC(35)+ νCC(14)
28	1517,0096	1466,948283	137,3078		δCCC(17)+ δHCC(42)
29	1490,8101	1441,613367	2,6605		δHCC(45)+ νCC(17)
30	1477,6705	1428,907374	45,5159		δHCC(25)+ νCC(15)+ νNC(16)
31	1471,7383	1423,170936	206,1326		δCCC(13)+ δHCC(35)
32	1462,3096	1414,053383	7,1694		νCC(12)
33	1445,9108	1398,195744	207,0113	1442	νNC(29)
34	1431,0272	1383,803302	23,393		δHCC(10)+ νCC(13)
35	1389,6649	1343,805958	92,8731		δHCN(37)+ νCC(11)
36	1379,8942	1334,357691	390,4132	1337	δONO(11)+ νON(73)
37	1376,6034	1331,175488	131,986		νNC(12)
38	1350,1179	1305,564009	0,7962		δHCC(15)+ δHCN(12)+ νCC(47)
39	1345,1545	1300,764402	4,1478		δHCC(10)+ νCC(42)
40	1332,8266	1288,843322	134,0033		δHCC(12)+ νNC(15)
41	1327,5165	1283,708456	0,7741		δHCC(76)
42	1319,0342	1275,506071	59,6361		νNC(18)

**Tablo 6.2: (Devamı)**

43	1307,9561	1264,793549	15,7423		υCC(56)
44	1289,3316	1246,783657	6,5554		υCC(27)
45	1285,0062	1242,600995	20,2101		δHCC(34)
46	1273,3393	1231,319103	375,5266		δHCC(28)
47	1255,84	1214,39728	6,2998		δHCC(12)+ υNC(20)
48	1215,6776	1175,560239	280,9437		δHCC(29)+ υNC(12)
49	1206,5923	1166,774754	5,7772		δHCC(63)+ υCC(12)
50	1186,704	1147,542768	0,0739		δHCC(72)+ υCC(21)
51	1184,371	1145,286757	13,2207		δHCC(71)+ υCC(13)
52	1161,9125	1123,569388	162,1087		υNN(54)
53	1144,9464	1107,163169	3,7233		δHCC(45)+ υCC(22)
54	1133,3252	1095,925468	3,6678		δHCC(60)
55	1106,9015	1070,373751	32,8968		δHCC(36)+ υCC(31)+ υNC(11)
56	1100,3174	1064,006926	6,697		δHCC(25)+ υCC(34)
57	1088,317	1052,402539	14,8711		δHCC(23)
58	1086,9188	1051,05048	55,0768		δCCC(10)
59	1065,1274	1029,978196	48,1623		δCCC(10)+ υCC(14)
60	1041,4329	1007,065614	3,4836		υCC(14)
61	1037,0242	1002,802401	6,7984		υCC(29)
62	1022,5494	988,8052698	66,6975		δCCC(56)
63	1008,9171	975,6228357	6,1626		δCCC(58)+ υCC(33)
64	1002,1711	969,0994537	0,4182		τHCCC(22)+ τHCCN(55)
65	992,5267	959,7733189	0,0144		τCCCC(11)+ τHCCC(65)
66	979,9285	947,5908595	0,4614		τHCCC(73)
67	966,6084	934,7103228	0,2714		τHCCC(77)
68	953,0277	921,5777859	65,0975		δCCC(13)
69	952,3384	920,9112328	1,742		τHCCC(93)
70	944,7854	913,6074818	56,2113		δCNC(13)+ δCNN(10)
71	937,4331	906,4978077	12,1833		τHCNN(90)
72	931,9492	901,1948764	1,146		τHCCC(31)+ τHCCN(48)
73	887,5512	858,2620104	24,2726		τHCCN(71)
74	870,9446	842,2034282	117,0361		δONO(29)
75	867,8178	839,1798126	1,0632		τHCCC(77)
76	860,1401	831,7554767	1,6565		δCCC(20)+ υCC(12)+ υNC(14)
77	848,9434	820,9282678	30,6209		γCCCC(10)+ τHCCC(56)
78	837,0977	809,4734759	2,7951		τHCCC(87)
79	832,4191	804,9492697	6,1662		τHCCC(67)
80	811,4355	784,6581285	17,3218		τHCCN(69)
81	802,4963	776,0139221	2,6803		δONO(15)
82	771,784	746,315128	47,9289		τHCCC(67)
83	752,4577	727,6265959	20,5302		γCCCC(14)+ τCNNC(31)+ τHCCC(24)
84	741,4509	716,9830203	31,2236		γNCCC(11)+ γOCON(68)
85	737,045	712,722515	8,4245		δCCC(28)
86	735,9753	711,6881151	18,8453		τCCNC(20)+ τHCCC(41)
87	727,5239	703,5156113	10,176		δCCC(18)+ υSC(10)+ τCCCC(10)+ τCCNC(10)
88	715,0059	691,4107053	0,5272		δCCC(18)+ υSC(10)+ τCCCC(10)+ τCCNC(10)
89	709,5901	686,1736267	7,6578		δCCC(12)+ υSC(10)
90	700,3699	677,2576933	41,5911		δCCC(11)+ δCCN(13)
91	684,5713	661,9804471	15,0384		τCCCC(66)

**Tablo 6.2: (Devamı)**

92	658,1278	636,4095826	24,2489		$\delta\text{CCC}(38)$
93	642,9255	621,7089585	0,9782		$\delta\text{CCC}(61)$
94	633,3172	612,4177324	2,8786		$\tau\text{CCNN}(23)+\tau\text{CNCN}(10)+\tau\text{CNNC}(26)$
95	619,3246	598,8868882	25,311		$\delta\text{CCC}(41)$
96	606,0716	586,0712372	0,1462		$\tau\text{CCCC}(66)$
97	567,7974	549,0600858	2,6292		$\delta\text{CCC}(18)+\delta\text{ONC}(18)$
98	553,7094	535,4369898	4,7012		$\delta\text{ONC}(12)$
99	546,9533	528,9038411	7,6612		$\gamma\text{NCCC}(13)+\gamma\text{OCON}(10)+\tau\text{CCCC}(63)$
100	545,3825	527,3848775	1,3888		$\gamma\text{SCCC}(14)+\tau\text{CCCC}(40)+\tau\text{CCNC}(13)$
101	531,3464	513,8119688	16,1266		$\delta\text{ONC}(20)$
102	511,2679	494,3960593	0,7367		$\delta\text{SCC}(18)+\upsilon\text{SC}(20)$
103	490,8239	474,6267113	6,8956		$\gamma\text{CCCC}(11)$
104	456,8071	441,7324657	7,7995		$\delta\text{NNC}(11)+\upsilon\text{BrC}(14)$
105	446,7413	431,9988371	39,7073		$\tau\text{HNNC}(69)$
106	444,1871	429,5289257	2,471		$\tau\text{NNCC}(12)$
107	436,3696	421,9694032	9,4045		$\tau\text{CCNC}(14)+\tau\text{HCCC}(13)$
108	430,9455	416,7242985	3,5679		$\gamma\text{NCCC}(11)+\tau\text{CCCC}(49)+\tau\text{HNNC}(15)$
109	416,9649	403,2050583	0,0735		$\tau\text{CCCC}(12)+\tau\text{CCNC}(52)+\tau\text{HCCC}(12)$
110	409,1103	395,6096601	8,1482		$\delta\text{SCC}(13)$
111	395,0169	381,9813423	5,1587		$\delta\text{SCC}(11)+\upsilon\text{BrC}(13)+\upsilon\text{NC}(19)$
112	362,2429	350,2888843	10,5157		$\delta\text{CCN}(14)$
113	341,569	330,297223	3,6838		$\gamma\text{BrCCC}(10)+\tau\text{NNCC}(17)$
114	327,7139	316,8993413	5,2523		$\delta\text{CNN}(15)$
115	324,5648	313,8541616	0,3072		$\gamma\text{SCCC}(18)+\tau\text{CNCN}(32)$
116	302,8545	292,8603015	1,7222		$\gamma\text{BrCCC}(10)+\upsilon\text{BrC}(10)$
117	265,4848	256,7238016	1,7168		$\delta\text{BrCC}(12)+\delta\text{NCC}(32)+\delta\text{ONC}(12)$
118	242,0285	234,0415595	0,9184		$\delta\text{BrCC}(27)$
119	232,0238	224,3670146	0,5863		$\delta\text{BrCC}(11)+\tau\text{CCCC}(35)$
120	208,8068	201,9161756	10,5777		$\tau\text{CCCC}(10)+\tau\text{CCNN}(12)+\tau\text{CNNC}(12)$
121	203,7488	197,0250896	0,5		$\gamma\text{BrCCC}(10)$
122	194,101	187,695667	1,1344		$\tau\text{CCCC}(16)+\tau\text{CCNC}(40)$
123	172,8603	167,1559101	1,1272		$\gamma\text{NCCC}(32)+\tau\text{CCCC}(18)$
124	165,9869	160,5093323	8,8782		$\gamma\text{NCCC}(32)+\tau\text{CCCC}(18)$
125	155,834	150,691478	3,395		$\delta\text{NCN}(11)$
126	142,6665	137,9585055	0,4908		$\delta\text{NCN}(11)$
127	118,141	114,242347	2,6728		$\delta\text{CCC}(14)$
128	106,0899	102,5889333	6,6424		$\tau\text{NCNC}(23)$
129	90,5826	87,5933742	1,1864		$\delta\text{CCC}(14)$
130	69,8667	67,5610989	2,1583		$\delta\text{CNN}(14)+\delta\text{NCN}(13)+\tau\text{CCCC}(10)$
131	56,506	54,641302	0,5894		$\tau\text{NCNC}(31)+\tau\text{ONCC}(10)$
132	48,5886	46,9851762	0,0775		$\tau\text{NCNC}(19)+\tau\text{ONCC}(64)$
133	35,903	34,718201	0,6121		$\gamma\text{CCNN}(12)+\tau\text{CCNN}(10)+\tau\text{CNCN}(16)+\tau\text{NCNC}(29)+\tau\text{ONCC}(13)$
134	30,7281	29,7140727	0,1233		$\delta\text{CCC}(10)+\delta\text{CNN}(16)+\delta\text{NCC}(16)+\delta\text{NCN}(10)$
135	25,885	25,030795	0,03		$\gamma\text{CCNN}(19)+\tau\text{NCNC}(25)+\tau\text{NNCC}(10)$
136	18,1005	17,5031835	0,574		$\gamma\text{CCCC}(10)+\tau\text{CCNN}(25)+\tau\text{NNCC}(19)$
137	13,71	13,25757	0,0666		$\delta\text{CCC}(21)+\delta\text{NCC}(26)+\delta\text{NNC}(12)$
138	9,8664	9,5408088	0,0554		$\tau\text{CCNN}(26)+\tau\text{CNNC}(16)+\tau\text{NCNC}(36)$



IR yoğunlukları ( $\text{Km. Mol}^{-1}$ ) ve parantez içindeki PED (DFT / B3LYP / 6-311G (d,p)) yüzdesi ile elde edilmiştir.

C-H titreşimleri literatürde  $3000 - 3100 \text{ cm}^{-1}$  aralığındadır (Beşergil, 2015). M1 molekülü iki farklı modda C-H titreşimleri göstermektedir. M1 molekülünün C-H titreşim frekansları, DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ve 6-311G(dp) baz seti ile yapılan teorik hesaplamaları sonucunda aromatik hidrojen için  $3078 \text{ cm}^{-1}$ , alifatik hidrojenler için  $2925 \text{ cm}^{-1}$  olarak bulunmuştur. Bunlara karşılık gelen deneysel veriler ise aromatik hidrojen için  $3058 \text{ cm}^{-1}$ , alifatik hidrojenler için  $2913 \text{ cm}^{-1}$  olarak ölçülmüştür.

M1 molekülüne ait olan keton yani C=O titreşimleri DFT/B3LYP metodu ve 6-311G(d,p) baz seti ile yapılan teorik hesaplamalar sonucunda  $1670 \text{ cm}^{-1}$  olarak hesaplanırken, deneysel olarak yapılan çalışmada C=O titreşimi  $1660 \text{ cm}^{-1}$  olarak işaretlenmiştir.

M2 molekülü iki farklı modda C-H titreşimleri göstermektedir. M2 molekülünün C-H titreşim frekansları, DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ve 6-311G(d,p) teorik hesaplamaları sonucunda aromatik hidrojen için  $3100 \text{ cm}^{-1}$ , alifatik hidrojenler için  $2917 \text{ cm}^{-1}$  olarak bulunmuştur. Bunlara karşılık gelen deneysel veriler ise aromatik hidrojen için  $3062 \text{ cm}^{-1}$ , alifatik hidrojenler için  $2913 \text{ cm}^{-1}$  olarak ölçülmüştür.

Sırasıyla, M1 ve M2 molekülleri için DFT/B3LYP metodu ve 6-311G(d,p) baz seti ile yapılan teorik hesaplamada aromatik C=C titreşim frekansları  $1552 \text{ cm}^{-1}$  ve  $1554 \text{ cm}^{-1}$  olarak elde edilmiştir. Diğer taraftan bu iki molekül için deneysel olarak yapılan çalışmada aromatik C=C titreşim frekanslarının ise  $1596 \text{ cm}^{-1}$  ve  $1597 \text{ cm}^{-1}$  olduğu gözlenmiştir.

M1 ve M2 moleküllerine ait heteroaromik C=N grubuna ait gerilme titreşimleri DFT/B3LYP metodu ve 6-311G(d,p) baz seti ile yapılan teorik hesaplamada sırasıyla  $1422 \text{ cm}^{-1}$  ve  $1398 \text{ cm}^{-1}$  olarak hesaplandı. Diğer taraftan heteroaromik C=N grubuna ait gerilme titreşimleri deneysel olarak M1 ve M2 molekülleri için sırasıyla  $1443 \text{ cm}^{-1}$  ve  $1442 \text{ cm}^{-1}$  olarak gözlenmiştir..

Literatürde N-H titreşimleri 3380-3500  $\text{cm}^{-1}$  aralığındadır. M2 molekülünün N-H gerilme titreşim frekansları DFT/B3LYP metodu ve 6-311G(d,p) baz seti ile yapılan teorik hesaplamada 3380  $\text{cm}^{-1}$  ve 3165  $\text{cm}^{-1}$  olarak hesaplandı. Deneysel olarak ise M2 molekülünün heteroaromik N-H gerilme titreşim frekansları ise 3309  $\text{cm}^{-1}$  ve 3159  $\text{cm}^{-1}$  olarak gözlenmiştir.

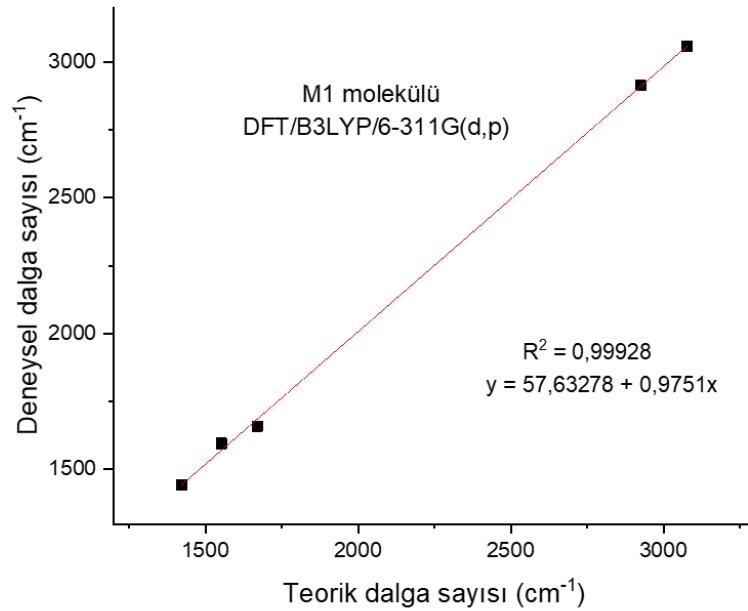
Tablo 6.3'de M1 ve M2 moleküllerinin deneysel ve teorik FT-IR verileri verilmiştir. Bu değerlerin birbirleriyle hemen hemen uyumlu olduğu görülmektedir.

**Tablo 6.3:** Deneysel ve DFT/B3LYP metodu ile hesaplanan FT-IR verileri.

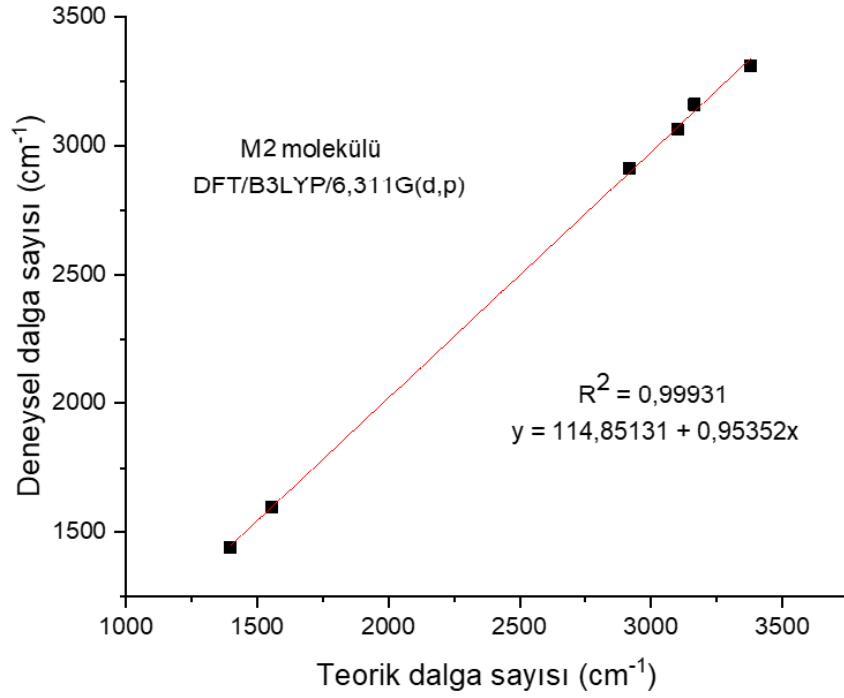
FT-IR DALGA SAYISI (cm <sup>-1</sup> )														
Molekül	Ar-H		Alifatik-H		C=O		C=C		C=N		NH		NO <sub>2</sub>	
	deneysel	teorik	deneysel	teorik	deneysel	teorik	deneysel	teorik	deneysel	teorik	deneysel	teorik	deneysel	teorik
M1	3058	3078	2913	2925	1660	1670	1596	1552	1443	1422	-	-	-	-
M2	3062	3100	2913	2917	-	-	1597	1554	1442	1398	3309-3159	3380-3165	1529-1337	1551-1334

Bu tez çalışmasında araştırılan M1 ve M2 moleküllerinin DFT/B3LYP metodu ve 6-311G(d,p) baz seti ile hesaplanmış titreşim frekansları, deneysel olarak elde edilen frekanslar arasındaki korelasyonu bulmak için teorik ve deneysel veriler birbiriyle karşılaştırıldı. Korelasyonlar  $y = a + bx$  lineer denklemi altında oluşturuldu. Burada a ve b fit sabitleridir. M1 ve M2 molekülleri için korelasyon ilişkileri sırasıyla Şekil 6.5 ve Şekil 6.6' da verildi. Şekillerde görüldüğü üzere teorik olarak hesaplanan titreşim frekansları ile deneysel olarak elde edilen titreşim frekansları doğrusal korelasyon içerisinde olduğu görülmektedir.

M1 molekülü için B3LYP metodu ve 6-311G(d,p) baz seti ile elde edilen teorik ve deneysel veriler arasındaki FT-IR korelasyon eşitlikleri  $y = 57,63278 + 0,9751x$  ( $R^2 = 0,99928$ ) olarak bulundu. Aynı şekilde M2 molekülü için B3LYP metodu ve 6-311G(d,p) baz seti ile elde edilen teorik ve deneysel veriler arasındaki FT-IR korelasyon eşitlikleri  $y = 114,85131 + 0,95352x$  ( $R^2 = 0,99931$ ) olarak bulundu. M1 ve M2 moleküllerinde deneysel ve teorik sonuçlar için yapılan korelasyon çalışması sonucunda  $R^2$  değerlerinin her iki molekül içinde 1'e yakın çıkmıştır.  $R^2 \approx 1$  olduğu için teorik olarak elde edilen FT-IR spektrumlarının oldukça başarılı olduğu görülmüştür.



**Şekil 6.5:** M1 molekülü için teorik DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış teorik dalga sayılarının deneysel değerleri ile korelasyon ilişkisi.



**Şekil 6.6:** M2 molekülü için teorik DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış teorik dalga sayılarının deneysel değerleri ile korelasyon ilişkisi.

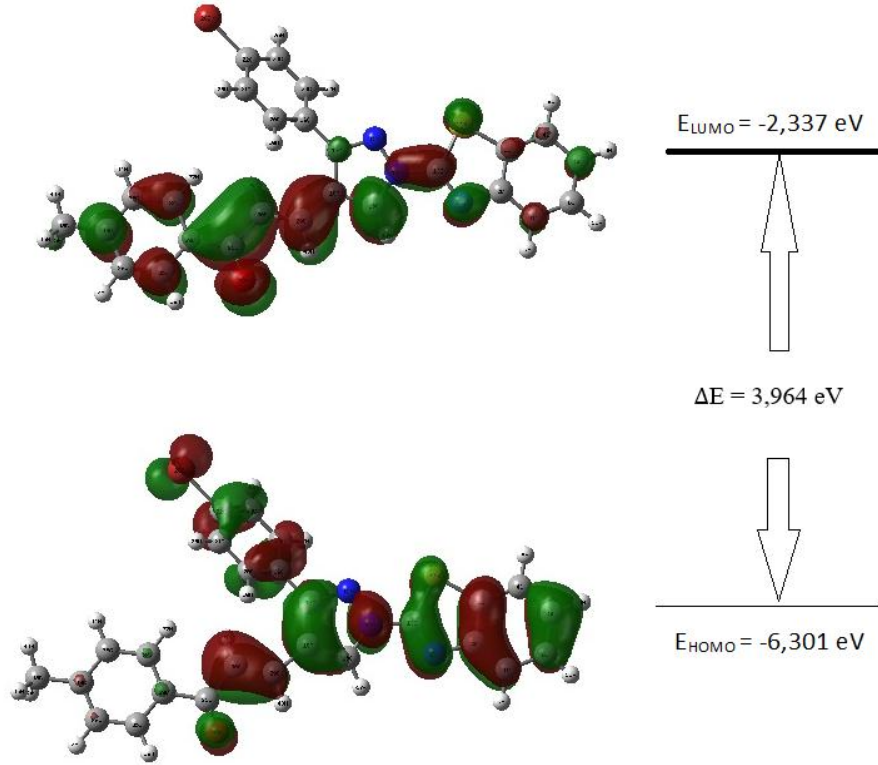
### 6.3 HOMO-LUMO Moleküler Orbital Analizi

M1 ve M2 molekülleri için yapılan HOMO-LUMO orbital analizlerinden elde edilen elektronik özellikler ile ilgili veriler Tablo 6.4'de toplanmıştır.

**Tablo 6.4:** M1 ve M2 molekülleri için DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış HOMO-LUMO enerjileri, HOMO-LUMO mutlak enerji farkı  $\Delta E$ , HOMO-LUMO enerjileri kullanılarak hesaplanan iyonizasyon potansiyeli ( $I$ ), elektron ilgisi ( $A$ ), elektronegatifliği ( $\chi$ ), kimyasal sertliği ( $\eta$ ), kimyasal yumuşaklığı ( $s$ ) ve kimyasal potansiyel ( $\mu$ ).

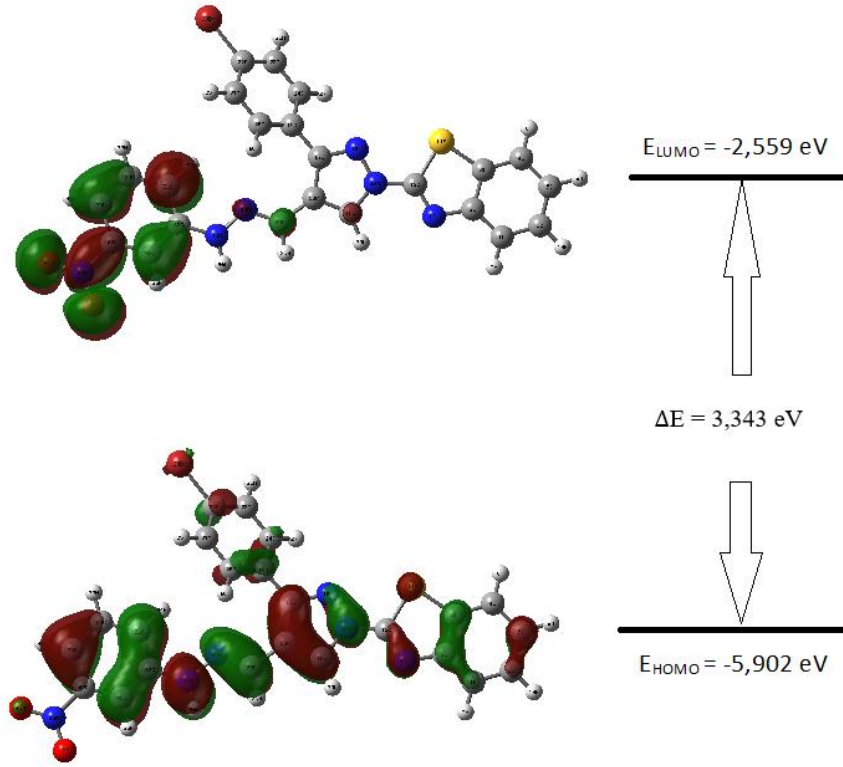
	M1 Molekülü	M2 Molekülü
$E_{\text{HOMO}}(\text{eV})$	-6,301	-5,902
$E_{\text{LUMO}}(\text{eV})$	-2,337	-2,559
$\Delta E$ (eV)	3,963	3,343
$I$ (eV)	6,301	5,902
$A$ (eV)	2,337	2,559
$\chi$ (eV)	4,319	4,231
$\eta$ (eV)	1,982	1,671
$S$ (eV)	0,252	0,299
$\mu$ (eV)	-4,319	-4,231

M1 ve M2 molekülleri Gaussian 09 programı yardımıyla DFT/B3LYP/6-311G(d,p) baz seti ile optimize edildikten sonra, moleküllerin elektronik özellikleri belirlenmiştir. Moleküllerin elektronik özelliklerini belirlemek için HOMO-LUMO Moleküler Orbital Analizi yapılmıştır. Şekil 6.7 ve Şekil 6.8’de M1 ve M2 moleküllerinin hesaplanan HOMO-LUMO diyagramları verilmiştir.



**Şekil 6.7:** M1 Molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış HOMO-LUMO orbitalleri.

Tablo 6.4’te M1 ve M2 molekülleri için HOMO-LUMO enerjileri, HOMO-LUMO mutlak enerji farkı  $\Delta E$ , HOMO-LUMO enerjileri kullanılarak hesaplanan iyonizasyon potansiyeli ( $I$ ), elektron ilgisi ( $A$ ), elektronegatifliği ( $\chi$ ), kimyasal sertliği ( $\eta$ ), kimyasal potansiyel ( $\mu$ ) ve kimyasal yumuşaklık ( $s$ ) gibi elektronik özellikler hesaplanmıştır.



**Şekil 6.8:** M2 Molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış HOMO-LUMO orbitalleri.

Teorik olarak M1 ve M2 moleküllerinin HOMO (elektron verme) enerjisi, LUMO (elektron alma) enerjisi ve molekülün kimyasal kararlılığının ve elektron iletkenliğinin bir ölçüsü olan iki bu orbital arasındaki mutlak enerji farkı parametreleri hesaplanmıştır. M1 ve M2 molekülleri için DFT/B3LYP metodu ve 6-311G(d,p) baz seti kullanılarak hesaplanan HOMO enerjileri sırasıyla; -6,301 eV, -5,902 eV olarak bulunurken, bunlara karşılık LUMO enerjileri sırasıyla; -2,337 eV, -2,559 eV olarak bulundu. Bu verilerden yola çıkarak şöyle bir yorum yapabiliriz: HOMO enerjisi en yüksek olan molekül, M2 molekülüdür ( $E_{\text{HOMO}} = -5,902$  eV). Bu yüzden M2 molekülü M1 molekülüne göre daha iyi bir elektron donörüdür. LUMO enerjisi en düşük olan molekül M2 molekülüdür ( $E_{\text{LUMO}} = -2,559$  eV). Bu yüzden M2 molekülü M1 molekülüne göre daha iyi bir elektron alıcısıdır.

Mutlak enerji farkı  $\Delta E$  ise M1 molekülü için 3,963 eV, M2 molekülü için 3,343 eV olarak hesaplandı. Mutlak enerji farkı ( $\Delta E$ ) en yüksek olan M1 molekülünün M2 molekülüne göre elektron akışı daha zor gerçekleşir ve kutuplanma düşük olur. Bu durumda M1 molekülünün diğer dört molekülden daha serttir ve reaktivitesi azdır diyebiliriz. Mutlak enerji farkı ( $\Delta E$ ) küçük olan M2 molekülünün

M1 molekülüne göre elektron akışı kolayca yönlendirilebilir ve kutuplanma büyük olur. Bu durumda M1 molekülü M2 molekülünden daha yumuşaktır ve reaktivitesi fazladır diyebiliriz. Bilimsel olarak,  $\Delta E > 3,2$  eV ise reaksiyon daha zordur denir (Tunay Taşlı ve diğ.;2020). İyonizasyon potansiyeli en düşük olan molekül, M2 (I= 5,902 eV) molekülüdür.

Elektron ilgisi en yüksek olan molekül M2 ( $A=2,559$  eV) molekülüdür. Bu yüzden M2 molekülü M1 molekülüne göre en iyi elektron alıcısıdır. İyonizasyon potansiyeli ve elektron ilgisi parametrelerini kullanarak elektronegatifliklerini ( $\chi$ ), kimyasal sertliklerini ( $\eta$ ) ve kimyasal yumuşaklıklarını ( $s$ ) hesapladık. Elektronegatifliği en yüksek olan molekül M1 molekülüdür ( $\chi= 4,319$ eV). Kimyasal sertliği en büyük olan molekül M1 molekülüdür ( $\eta =1,982$ eV) ve kimyasal yumuşaklığı ( $s= 0,252$ eV) da en küçüktür. M2 molekülünün kimyasal sertliği en düşüktür ( $\eta=1,671$ eV). DFT/B3LYP metodu 6-311G(d,p) baz seti kullanılarak yapılan HOMO-LUMO enerji hesaplamaları sonucunda M1 ve M2 moleküllerinin elektronik yapıları detaylı olarak incelendi. Tablo 6.4'de görüldüğü üzere M2 molekülünün enerji bant aralığı ( $\Delta E$ ) en küçük olduğu için, M2 molekülünün reaktivitesi diğer molekülden daha fazladır. Ayrıca, M1 molekülüne göre daha kolay kutuplandırılabilir (Ergan ve Akbaş 2019). Sonuç olarak, DFT/B3LYP/6-311G(d,p) yöntemi ile M1 ve M2 moleküllerinin elektronik ve optik özellikleri başarılı bir şekilde hesaplanmıştır.

#### 6.4 NMR Sonuçları

Bu bölümde, M1 ve M2 moleküllerinin  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları, Gaussian 09 programında DFT/B3LYP metodu ve 6-311G(d,p) baz seti kullanılarak GIAO (Gauge-Including Atomic Orbital) metodu ile elde edildi. Hem teorik hem de deneysel NMR spektrumlarında,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  kimyasal kayma sabitlerini elde edebilmek için, dimetilsülfoksit (DMSO) çözücüsü kullanıldı.  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  manyetik kayma hesaplamalarında her iki analiz yönteminde de sıfır noktasında sinyal veren TMS referans olarak kullanıldı.



**Tablo 6.5:** M1 bileşiminin B3LYP/6-311G(d,p) baz seti ile hesaplanan (TMS'ye göre)  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$ -NMR teorik kimyasal kayma değerlerinin deneysel değerler ile karşılaştırılması.

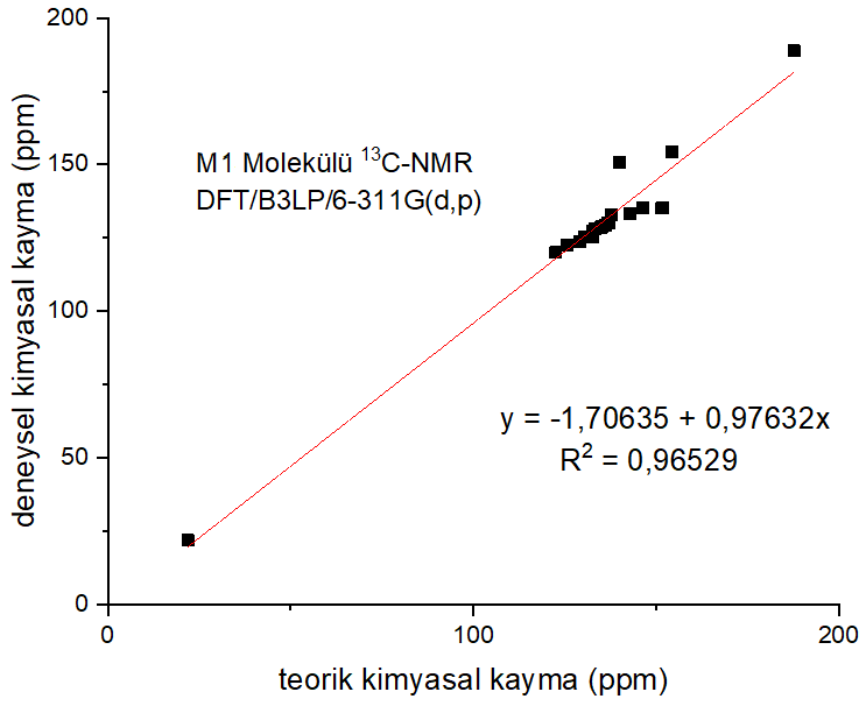
	C-NMR (d, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> )			H-NMR (d, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> )	
	B3LYP(Teorik)	Deneysel		B3LYP(Teorik)	Deneysel
2-C	154,2955	154,13	7-H	8,0515	7,92
3-C	142,8502	133,33	8-H	8,0503	7,85
4-C	125,5602	122,52	9-H	7,5667	7,38
5-C	129,2434	123,78	41-H	7,3649	7,30
6-C	130,4626	125,25	42-H	7,562	7,30
20-C	135,3868	129,02	44-H	2,0915	2,44
21-C	136,2361	129,43	45-H	2,5494	2,44
22-C	146,5109	135,19	46-H	2,4569	2,44
23-C	136,9997	130,07	47-H	8,7948	8,87
24-C	134,9374	128,56	48-H	8,1761	7,77
29-C	139,9933	150,77	49-H	7,552	7,47
30-C	122,5737	120,00	50-H	7,8962	7,64
31-C	187,7173	188,80			
33-C	137,8977	132,87			
34-C	132,5293	12528			
35-C	132,6552	127,08			
36-C	132,6225	126,85			
38-C	133,3487	128,21			
40-C	151,6405	135,19			
43-C	21,8911	21,77			

**Tablo 6.6:** M2 bileşiminin B3LYP/6-311G(d,p) baz seti ile hesaplanan (TMS'ye göre)  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$ -NMR teorik kimyasal kayma değerlerinin deneysel değerler ile karşılaştırılması.

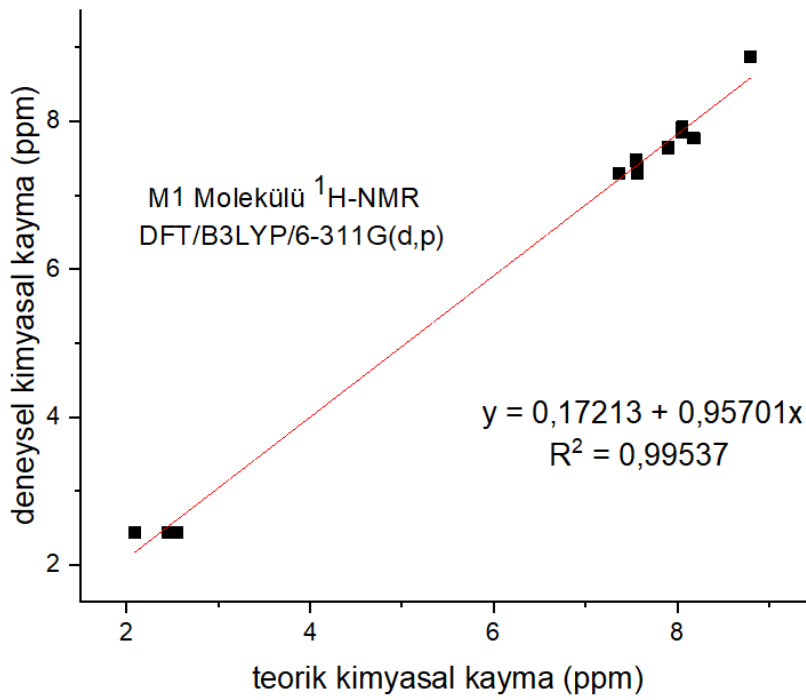
	C-NMR (d, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> )			H-NMR (d, ppm, DMSO-d <sub>6</sub> )	
	B3LYP(Teorik)	Deneysel		B3LYP(Teorik)	Deneysel
1-C	126,0946	122,58	7-H	8,013	8,08
2-C	154,3258	152,10	8-H	8,0477	7,94
3-C	142,5241	133,20	9-H	7,544	7,58
4-C	125,4248	120,27	10-H	7,6447	7,58
5-C	128,9061	123,03	25-H	7,6219	7,70
6-C	130,4966	123,13	26-H	7,6845	7,70
13-C	165,2737	159,70	27-H	7,9709	7,76
16-C	134,2932	127,44	34-H	7,4802	7,52
17-C	157,1988	146,60	35-H	7,5771	7,38
18-C	125,0111	118,62	37-H	7,4382	7,30
19-C	137,2028	132,00	38-H	8,6207	7,97
20-C	136,8965	131,90	39-H	7,8143	9,05
21-C	134,9641	130,75	40-H	8,3146	7,76
22-C	145,7863	128,31	41-H	7,6759	7,52
23-C	135,8649	130,75	44-H	7,4004	10,82
24-C	134,6007	131,90			
29-C	131,5726	150,80			
30-C	149,0319	130,83			
31-C	121,7993	113,35			
32-C	109,1698	105,88			
33-C	134,1944	125,69			
36-C	116,67	109,98			
47-C	155,9131	149,30			

M1 ve M2 moleküllerinin DFT/B3LYP metodu ve 6-311G(d,p) baz seti vasıtasıyla hesaplanmış teorik  $^{13}\text{C}$ -NMR ve  $^1\text{H}$ -NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel  $^{13}\text{C}$ -NMR ve  $^1\text{H}$ -NMR kimyasal kayma değerleri ile karşılaştırıldı. Korelasyonlar  $y = a + bx$  lineer denklemi altında oluşturuldu. Burada a ve b fit sabitleridir. M1 ve M2 molekülleri için korelasyon ilişkileri sırasıyla Şekil 6.9, Şekil 6.10, Şekil 6.11 ve Şekil 6.12' de verilmiştir.

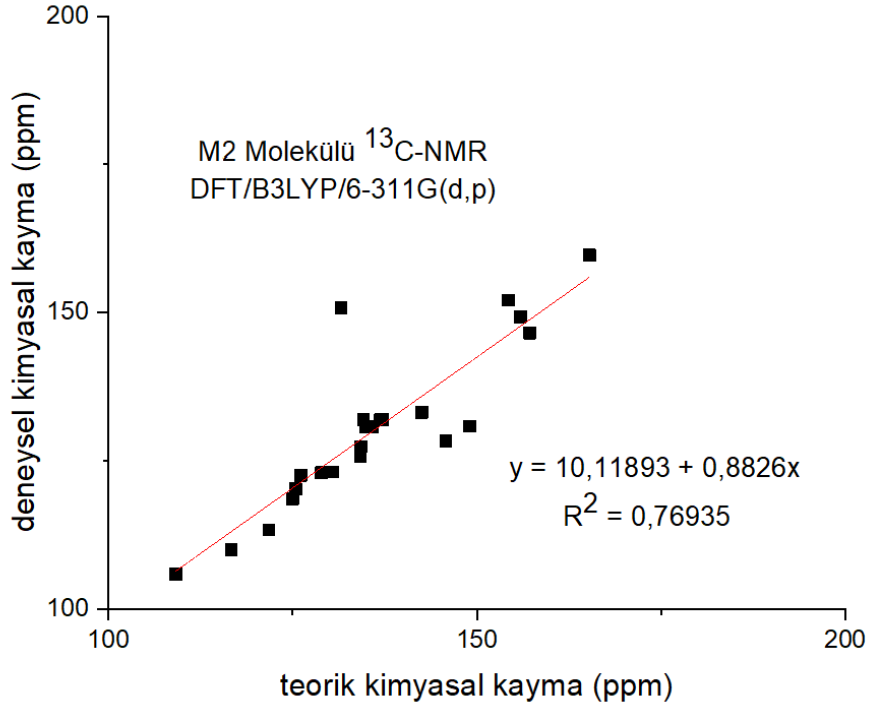
Teorik veriler ile deneysel veriler arasındaki uyumu bulmak için yapılan korelasyon çalışmasından M1 molekülü için  $^{13}\text{C}$ -NMR ve  $^1\text{H}$ -NMR kimyasal kayma korelasyon eşitlikleri sırasıyla  $y = -1,70635 + 0,97632x$  ( $R^2 = 0,96529$ ) ve  $y = 0,17213 + 0,95701x$  ( $R^2 = 0,99537$ ) olarak bulundu. Aynı şekilde M2 molekülü için yapılan korelasyon çalışmasında  $^{13}\text{C}$ -NMR ve  $^1\text{H}$ -NMR kimyasal kayma korelasyon eşitlikleri sırasıyla  $y = 10,11893 + 0,8826x$  ( $R^2 = 0,76935$ ) ve  $y = 0,12761 + 0,97643x$  ( $R^2 = 0,72732$ ) olarak bulundu. M1 ve M2 moleküllerinin  $R^2$  korelasyonlarına baktığımızda sırasıyla 0,96529, 0,99537, 0,76935 ve 0,72732 olarak bulunduğunu görüyoruz. Yine bu korelasyon değerlerine dikkat ettiğimizde  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları içinde teorik yöntemlerin, deneysel olarak gözlenen değerlere yaklaşık sonuçlar verdiğini söyleyebiliriz. DFT metodunun NMR hesaplamalarında da başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür.



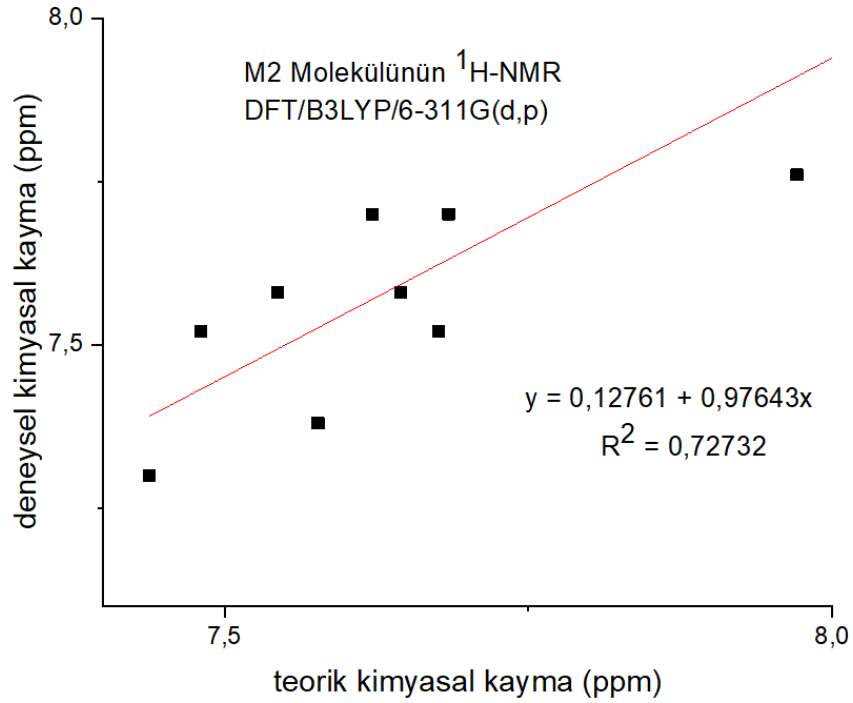
Şekil 6.9: M1 molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış teorik kimyasal kayma değerleri ve deneysel kimyasal kayma değerlerinin grafiği ile korelasyon ilişkisi.



Şekil 6.10: M1 molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış teorik kimyasal kayma değerleri ve deneysel kimyasal kayma değerlerinin grafiği ile korelasyon ilişkisi.



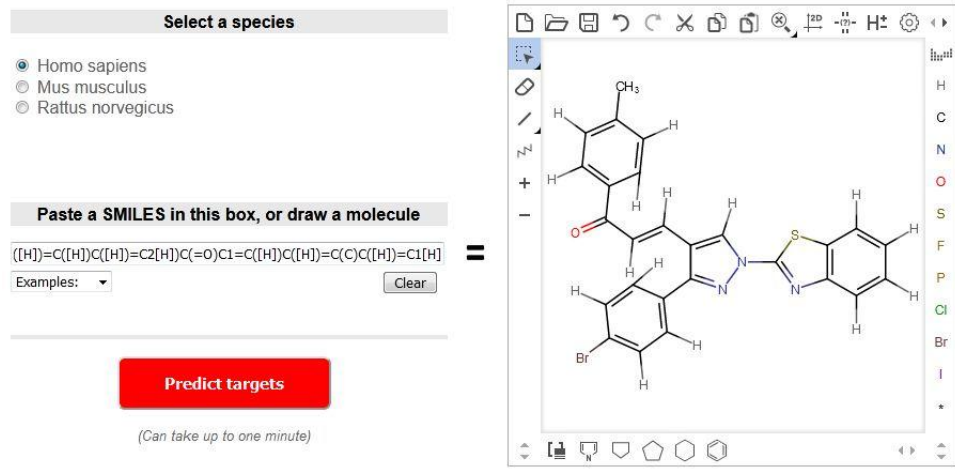
**Şekil 6.11:** M2 molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış teorik kimyasal kayma değerleri ve deneysel kimyasal kayma değerlerinin grafiği ile korelasyon ilişkisi.



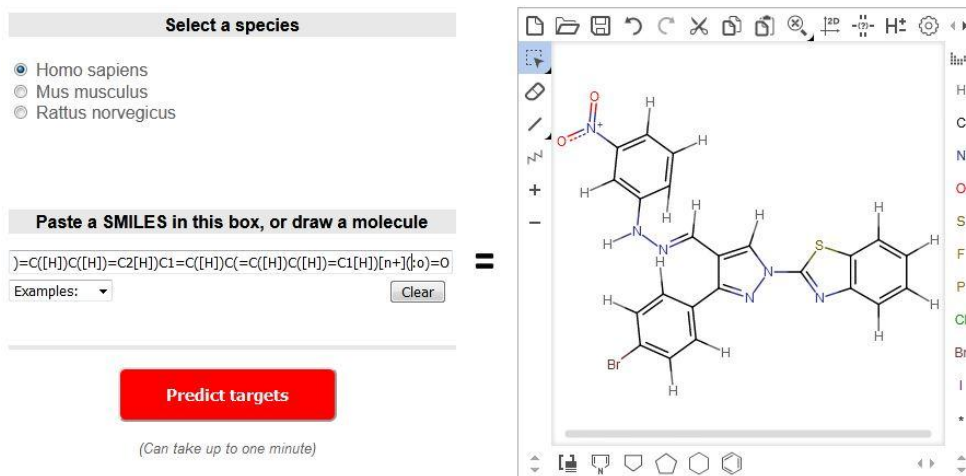
**Şekil 6.12:** M2 molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanmış teorik kimyasal kayma değerleri ve deneysel kimyasal kayma değerlerinin grafiği ile korelasyon ilişkisi.

## 6.5 M1 ve M2 Moleküllerinin Biyolojik Aktivitelerinin Araştırılması

Antikanser aktivite potansiyeline sahip olan bazı benzotiyazol süstitüe pirazol-kalkon ve hidrazon türevleri olan M1 ve M2 olarak isimlendirdiğimiz moleküllerin biyoaktivitelerini incelemek için Swiss Target Prediction sanal tarama yöntemiyle yapılan incelemede M1 ve M2 moleküllerimiz Şekil 6.13 ve Şekil 6.14' deki gibi kanonikal formunda hazırlanarak potansiyel hedef moleküllerin tesbit edilmesi için sanal taramaya sunulmuştur.



Şekil 6.13: M1 molekülünün kimyasal yapısının canonical Smile formunda sanal taramaya hazırlanması.



Şekil 6.14: M2 molekülünün kimyasal yapısının canonical Smile formunda sanal taramaya hazırlanması.

Yapılan sanal tarama sonucunda hem M1 ve hemde M2 molekülleri için bağlanma olasılıkları en yüksek olan hedef proteinler olarak Swiss Target Tahmin raporlarında her iki molekül için de hedef proteinler başta Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1) protein ailesi olmak üzere sırasıyla Şekil 6.15 ve Şekil 6.16’ da verildiği gibi sıralanmıştır.

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		31 / 4	Enzyme
Microtubule-associated protein tau	MAPT	P10636	CHEMBL1293224		360 / 10	Unclassified
FAD-linked sulfhydryl oxidase ALR	GFER	P55789	CHEMBL1741189		14 / 1	Enzyme
3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase	HMGCR	P04035	CHEMBL402		0 / 5	Enzyme
NADPH oxidase 4	NOX4	Q9NPH5	CHEMBL1250375		2 / 4	Enzyme
NAD(P)H dehydrogenase [quinone] 1	NQO1	P15559	CHEMBL3623		1 / 7	Enzyme
Ribosylidihyronicotinamide dehydrogenase [quinone]	NQO2	P16083	CHEMBL3959		1 / 7	Enzyme
Natural resistance-associated macrophage protein 2	SLC11A2	P49281	CHEMBL1932895		0 / 10	Unclassified

Şekil 6.15: M1 molekülünün en yüksek bağlanmayı elde ettiği Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 için Swiss Target Prediction tarama raporu.

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		11 / 4	Enzyme
Microtubule-associated protein tau	MAPT	P10636	CHEMBL1293224		24 / 9	Unclassified
Natural resistance-associated macrophage protein 2	SLC11A2	P49281	CHEMBL1932895		0 / 10	Unclassified
Natural resistance-associated macrophage protein 1 (by homology)	SLC11A1	P49279	CHEMBL2052040		0 / 10	Unclassified
NAD(P)H dehydrogenase [quinone] 1	NQO1	P15559	CHEMBL3623		2 / 2	Enzyme
Ribosylidihyronicotinamide dehydrogenase [quinone]	NQO2	P16083	CHEMBL3959		2 / 2	Enzyme
FAD-linked sulfhydryl oxidase ALR	GFER	P55789	CHEMBL1741189		0 / 2	Enzyme
3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase	HMGCR	P04035	CHEMBL402		0 / 1	Enzyme

Şekil 6.16: M2 molekülünün en yüksek bağlanmayı elde ettiği Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 için Swiss Target Prediction tarama raporu.

Her iki molekül içinde yapılan sanal taramada en olası hedef olarak belirlenen Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1) inhibitörü, geri dönüşü olmayan bir DNA hasarı ürettiği için hücrelerin hayatta kalması için son derece tehlikeli olan topoizomeraz IB-DNA kovalent kompleksini çözen ve DNA onarımında rol oynayan önemli enzimlerdendir(Cardamone, F. ve diğ. (2017). Çünkü Kanser genellikle endojen DNA hasarının varlığı ile karakterizedir (Dexheimer, T. ve diğ. (2008).

Bunun yanında, çeşitli DNA lezyonlarını onarma kabiliyeti nedeniyle de radyasyon ve topoizomeraz zehirleri de dahil olmak üzere çeşitli antikanser maddelere karşı in vitro dirençle ilişkilendirilmiştir (Al-Keilani ve diğ. (2013).

Topoizomeraz I (Top1) inhibitörleri, Top1 bölünme komplekslerinin (Top1cc) durmasına neden olur ve kansere karşı yaygın olarak kullanılır. DNA onarım inhibitörleri ile kombinasyon kemoterapisi, yaygın olarak kullanılan bu kemoterapilere yanıtı potansiyel olarak artırabilir.

## 7. SONUÇ, ÖNERİ VE TARTIŞMALAR

Bu tez çalışmasında, iki farklı molekül sentezlendi ve literatüre kazandırıldı. Sentezlenen bu moleküller; M1 ve M2 molekülüdür (3-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)1H-pirazol-4-il)-1-(p-tolil)prop-2-en-1-on) ve M2 (2-(3-(4-bromofenil)-4-((2-(3-nitrofenil)hidrazino) metil)1H-pirazol-1-il)benzo[d]tiyazol).

Bu tez çalışmasında, M1 ve M2 moleküllerinin yapısal, elektronik ve spektroskopik özellikleri hesaplamalı kimyasal yöntemlerden olan DFT tabanlı ab-initio yöntemi ile incelenmiştir.

Bu moleküllerin yapısal özellikleri FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR gibi spektroskopik yöntemler ile tayin edildi. M1 ve M2 moleküllerinin NMR analizleri gerçekleştirildi. Diğer taraftan HOMO-LUMO orbital analizi yapılarak, yapıya ait elektronik ve optik özellikler karakterize edildi.

Bu iki molekülün, hem deneysel hem de teorik verileri bu tez çalışmasında incelenmiştir. M1 ve M2 moleküllerinin geometrileri, B3LYP karma modeli ve 6-311G(d,p) baz seti kullanılarak DFT tabanlı ab-initio hesaplama yöntemi ile optimize edildi. Bu işlem sonrasında moleküllerin bağ açıları, bağ uzunlukları ve dihedral açıları gibi yapısal özellikleri belirlendi. Bu işlemin ardından moleküllerin titreşim frekansları DFT metodu ile hesaplandı. Titreşim frekanslarının hesaplanmasından sonra, deneysel değerleri ile karşılaştırıldığında benzer özellikler gösterdiği gözlemlenmiştir.

M1 ve M2 molekülleri için DFT/B3LYP/6-311G(d,p) ile yapılan teorik titreşim frekansı hesaplamaları ile elde edilen titreşim frekans değerleri, kullanılan metoda özel olan literatürde verilen ölçeklendirme faktörü 0,967 ile ölçeklendirildi. Deneysel ve teorik veriler ile yapılan kıyaslama sonucu çizilen korelasyon grafiklerinde, R<sup>2</sup> ler sırasıyla 0,99928 ve 0,99931 olarak bulunmuştur. Bu korelasyon değerleri hemen hemen bire yakındır ve teorik olarak yapılan FT-IR spektrum hesaplamalarının başarılı olduğunun bir göstergesidir.



Ayrıca M1 ve M2 moleküllerinin VEDA 4 programı yardımı ile PED işaretlemeleri yapılmıştır. Bu işaretlemeler sonucunda moleküllerin hangi frekans aralığında hangi titreşimleri yaptığı analiz edilmiştir.

M1 ve M2 moleküllerinin yapısındaki C ve H atomlarının konumlarını belirlemek için NMR kimyasal kayma spektrumu ile karakterizasyonu yapılmıştır. Bu iki molekül için sırasıyla  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  kimyasal kaymaları DFT/B3LYP/6-311G(d,p) yöntemi ile hesaplanmıştır. Bu hesap sonuçlarına göre teorik yöntemlerin, deneysel olarak gözlenen değerlere yakın sonuçlar elde edildiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda incelediğimiz moleküllerin yapısında bulunan Benzotiyazol ve süstitüe pirazol gruplarından dolayı antikanser özelliği gösterdiği düşünülen M1 ve M2 molekülleri için ileride yapılacak olan ilaç etken madde tasarımlarına yön veren moleküler yerleştirme (molecular docking) çalışmalarında, moleküllerimizin etkileşime girebileceği hedef moleküller Swiss Target Prediction tarama aracının bir önceki sürümü vasıtasıyla incelenmiş ve çok yüksek bir skorla radyasyon ve topoizomeraz zehirleri de dahil olmak üzere çeşitli antikanser maddelere karşı in vitro dirençle ilişkilendirilen Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1) protein ailesiyle etkileşime girebileceği öngörülmüştür.

Sonuç olarak; DFT metodu M1 ve M2 moleküllerinin yapısal, titreşim, spektroskopik ve elektronik özelliklerini belirlemede oldukça etkili bir yöntem olduğu görülmüştür. Ayrıca M1 ve M2 moleküllerinin Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1) protein ailesiyle etkileşime girebileceği saptanmıştır.

## 8. KAYNAKÇA

Abbas E.M.H, Farghaly, T.A., Synthesis, reactions, and biological activity of 1,4-benzothiazine derivatives. *Monatsh Chem.* 141, 661-667, (2010).

Abdel-Hafez, E.S.M.N., Abuo-Rahma, G.E.D.A.A., Abdel-Aziz, M., Radwan, M.F., Farag, H.H. Design, synthesis and biological investigation of certain pyrazole-3-carboxylic acid derivatives as novel carriers for nitric oxide, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17 (11), 3829–3837, (2009).

Akgün, M., “Aminoprimidin Moleküllerinin Dimerik Yapılarının *Ab-initio* DFT Yöntemi ile İncelenerek Titreşim Frekanslarının Hesaplanması”, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Kültür Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı, İstanbul (2013).

Akkuş, H., “ SbSI Kristalinin Elektronik ve Optik Özellikleri: Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisinin Uygulaması”, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı, Adana (2007).

Al-Keilani, M. S. A. A. Role of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I (TDP1) as a Prognostic and Predictive Factor in Malignant Glioma, (2013).

Ali AR, El-Bendary ER, Ghaly MA, Shehata IA. Synthesis, in vitro anticancer evaluation and silico studies of novel imidazo [2,1-b] thiazole derivatives bearing pyrazole moieties. *Eur J Med Chem.*; 75: 492-500, (2014).

Alswah M., Bayoumi A.H., Elgamal K., Elmorsy A., Ihmaid S., Ahmed H.E. Design, Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Novel Chalcone Derivatives Bearing Triazolo [4,3-a]-quinoxaline Moieties as Potent Anticancer Agents with Dual EGFR Kinase and Tubulin Polymerization Inhibitory Effects. *Molecules* ;23:48. doi: 10.3390/molecules23010048, (2017).

Andreani, A., Leoni. A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M., Recanatinia, M., Garaliene, V., Potential antitumor agents. Part 29 Synthesis and potential

coanthracyclinic activity of imidazo[2,1-b]thiazole guanylhydrazones. *Bioorgan. Med. Chem.* 8, 2359-2366, (2000).

Apaydın, F., *Magnetik Rezonans*, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Ders Kitapları, (1991).

Artimo P, Jonnalagedda M, Arnold K, Baratin D, Csardi G, de Castro E, Duvaud S, Flegel V, Fortier A, Gasteiger E, Grosdidier A, Hernandez C, Ioannidis V, Kuznetsov D, Liechti R, Moretti S, Mostaguir K, Redaschi N, Rossier G, Xenarios I, Stockinger H. ExPASy: SIB bioinformatics resource portal. *Nucleic Acids Res*, 40(W1):W597-W603, (2012).

Balsera B, Mulet J, Fernández-Carvajal A, Torre-Martínez R, Ferrer-Montiel A, Hernández-Jiménez JG, et al. A7 A new target for a privileged structure: chalcones as positive allosteric modulators of nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Med Chem.* 2014; 86: 724-739. 10.1016 / j.ejmech .09.039, (2014).

Beşergil, B., “IR Spektrumlar; Organik Fonksiyonel Grupların Tanımlanması (Online) ” , [http://bilsenbesergil.blogspot.com/p/blog-page\\_586.html](http://bilsenbesergil.blogspot.com/p/blog-page_586.html), (2020).

Brown, D.J.; Dunlap, W.C.; Grigg, G.W. and Danckwerts, L. "Purine analogues as amplifiers of phleomycin. III. Some 2-alkylthio derivatives of imidazole, benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole" *Aust. J. Chem.*, 31: 447 – 450, (1978).

Bruno O, Brullo C, Bondavalli F, Schenone S, Spisani S, Falzarano MS, et al. 1-Methyl and ethyl esters of 1- (2-hydroxyalkyl) -5- (3-alkyl / cycloalkyl / phenyl / naphthylureido) -1H-pyrazole-4-carboxylic acid as potent human neutrophil chemotaxis inhibitors. *Bioorg Med Chem*; 17: 3379-87, (2009).

Bukhari SNA, Jasamai M, Jantan I. Synthesis and biological evaluation of chalcone derivatives. *Mini Rev Med Chem.* 12: 1394-1403, (2012).

Byrne,R. and Schneider,G. In silico target prediction for small molecules. *Methods Mol. Biol.*, 1888, 273–309, (2019).

Can, Ö.D., Turan, N. ve Alyu, F., "1,3,5-triazil-4,5-dihidro-1h-pirazol türevi bazı bileşiklerin benzodiazepin reseptörleri aracılıklı anksiyolitik-benzeri etkileri" *Cukurova Medical Journal*; 41(2):304-315, (2016).

Cankara Pirol S, Caliskan B, Durmaz I, Atalay R, Banoglu E. activity against proliferation on human cancer cell lines. *Eur J Med Chem.* 2014; 87: 140–9, (2014).

Caputo, R. M. L. Calabro, N. Micale et al., "Synthesis of benzothiazole derivatives and their biological evaluation as anticancer agents," *Medicinal Chemistry Research*, vol. 21, pp. 2644–2651, (2012).

Cardamone, F., Pizzi, S., Iacovelli, F., Falconi, M., & Desideri, A. Virtual screening for the development of dual-inhibitors targeting topoisomerase IB and tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1. *Current drug targets*, 18(5), 544-555, (2017).

Cereto-Massagué, A., Ojeda, M.J., Valls, C., Mulero, M., Pujadas, G. and Garcia-Vallvé, S. Tools for in silico target fishing. *Methods*, 71, 98–103, (2015).

Chandra, S. Vandana, and S. Kumar, "Synthesis, spectroscopic, anticancer, antibacterial and antifungal studies of Ni(II) and Cu(II) complexes with hydrazine carboxamide, 2-[3-methyl-2-thienyl methylene]," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 135, pp. 356–363, (2015).

Chaudhari, R., Tan, Z., Huang, B. and Zhang, S. Computational polypharmacology: a new paradigm for drug discovery. *Expert Opin*, (2017).

Chen, J. L. Qian, Y. Shen, L. Chen, and K. Zheng, "A QSAR study and molecular design of benzothiazole derivatives as potent anticancer agents," *Science in China B*, vol. 51, no. 2, pp. 111–119, (2008).

Christodoulou MS, Liekens S, Kasiotis KM, Haroutounian SA. New pyrazole derivatives: Synthesis and evaluation of anti-angiogenic activity. *Bioorg Med Chem.* ; 18: 4338-50, (2010).

Cossey, H.D.; Gardside, R.N. and Stephens, F.F. "The antimicrobial activity of benzothiazole basic ethers and related compounds" *Arzneimittel Forsch.*, 16(1) : 33 – 40, (1966).

Cossey, H.D.; Sharpe, C.J. and Stephens, F.F. "Some antimicrobial compounds in the heterocyclic series. Part III. Basic ethers of the benzothiazole and benzoxazole series" *J. Chem. Soc*, 4322-4330, (1963).

Cramer, C. J.; *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, New Jersey: John Wiley & Sons Ltd., (2004).

Cutting, W.C., Robert, M.D., Dreisbach, M.D. and Neff, B.J. "Antiviral chemotherapy, Further Trials" *Stanford Bed. Bull.*, 6 : 481 – 487, (1948).

Dawood KM, Eldebss TM, El-Zahabi HS, Yousef MH, Metz P. Synthesis of some novel pyrazole-based 1,3-thiazoles and 1,3,4-thiadiazoles as anticancer agents. *Eur J Med Chem.*; 70: 740-9, (2013).

Dennington, R ve diğ., GaussView. Version 5.. Semichem Inc. . Shawnee Mission. KS., (2009).

Dexheimer, T. S., Antony, S., Marchand, C., & Pommier, Y. Tyrosyl-DNA phosphodiesterase as a target for anticancer therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 8(4), 381-389, (2008).

Dilman V. M. and V. N. Anisimov, "Potentiation of antitumor effect of cyclophosphamide and hydrazine sulfate by treatment with the antidiabetic agent, 1-phenylethylbiguanide (phenformin)," *Cancer Letters*, vol. 7, no. 6, pp. 357–361, (1979).

Ding, H., Takigawa, I., Mamitsuka, H. and Zhu, S. Similarity-based machine learning methods for predicting drug-target interactions: a brief review. *Brief. Bioinformatics*, 15, 734–747, (2014).

Dorr M. and E. Meggers, "Metal complexes as structural templates for targeting proteins," *Current Opinion in Chemical Biology*, vol. 19, no. 1, pp. 76–81, (2014).

Dorsett, H., White, A., Overview of Molecular Modelling and Ab initio Molecular Orbital Methods Suitable for Use with Energetic Materials, Australia: Defence Science and Technology Organisation, 36p, (2000).

Drug Discov., 279–291, (2012).

Duru, G., “ Bazı İsoindolin Bileşiklerin Fiziksel ve Kimyasal Özelliklerinin Deneysel ve Kuramsal Yöntemler ile İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı, Amasya, (2017).

Echeverria C, Santibañez JF, Donoso-Tauda O, Escobar CA, Ramirez-Tagle R. Structural antitumoral activity relationships of synthetic chalcones. *Int J Mol Sci.*; 10: 221-231. 10.3390 / ijms10010221, (2009).

Ekins S, Mestres J, Testa B. In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. *Br J Pharmacol*; 152(1): 9-20, (2007).

El-Gamal, M. I., S. M. Bayomi, S. M. El-Ashry, S. A. Said, A. A.-M. Abdel-Aziz, and N. I. Abdel-Aziz, “Synthesis and antiinflammatory activity of novel (substituted)benzylidene acetone oxime ether derivatives: molecular modeling study,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, no. 4, pp. 1403– 1414, (2010).

Elnima, E.I.; Zubair, M.U. and Al-Badr, A.A. "Antibacterial and antifungal activities of benzimidazole and benzoxazole derivative" *Antimicrobial. Agents. Chemother.* 19:29-32, 1981; Ref:CA:94 : 133032z, (1981).

El-Sabbagh, O.I., Rady, H.M. Synthesis of new acridines and hydrazones derived from cyclic P-diketone for cytotoxic and antiviral evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 44, 3680-3686, (2009).

Fricker, S. P. “Metal based drugs: from serendipity to design,” *Dalton Transactions*, no. 43, pp. 4903–4917, (2007).

Frisch, M.J. ve diğ., Gaussian 09, Revision A. 1, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009).

Gaur R., Mishra L. Synthesis and characterization of Ru (II)–DMSO–Cl–chalcone complexes: DNA binding, nuclease, and topoisomerase II inhibitory activity. *Inorg. Chem.*;51:3059–3070. doi: 10.1021/ic202440r, (2012).

Gfeller D, Grosdidier A, Wirth M, Daina A, Michielin O, Zoete V, Swiss Target Prediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Research*; 1-7, (2014).

Gfeller,D., Michielin,O. and Zoete,V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*, 29, 3073–3079, (2013).

Gfeller,D., Grosdidier,A., Wirth,M., Daina,A., Michielin,O. and Zoete,V. Swiss Target Prediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Res.*, 42, W32–W38, (2014).

Gfeller,D. and Zoete,V. Protein homology reveals new targets for bioactive small molecules. *Bioinformatics*, 31, 2721–2727, (2015).

Goodarzi M, Saeys W, Araujo MCU, Galvão RKH, Heyden YV. Binary classification of chalcone derivatives with LDA or KNN according to antileishmanial activities and molecular descriptors selected using Sequential Projections Algorithm feature selection technique. *Eur J Pharm Sci.*, (2014).

Goodell JR, Puig-Basagoiti F, Forshey BM, Shi PY, Ferguson DM. Identification of compounds with anti-West Nile virus activity. *J Med Chem.*;49:2127-37, (2006).

Günay, N., “ Oksindol İçeren Bazı Moleküllerin Geometrik, Elektronik ve Spektroskopik Özelliklerinin Teorik Olarak İncelenmesi”, Doktora Tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı, Sakarya (2014).

Havrylyuk, D. L. Mosula, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, A. Gzella, and R. Lesyk, “Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, no. 11, pp.5012–5021, (2010).

Haas K. L. Ve K. J. Franz, "Application of metal coordination chemistry to explore and manipulate cell biology," *Chemical Reviews*, vol. 109, no. 10, pp. 4921–4960, (2009).

Haskell, T.H.; Peterson, F.E.; Watson, D.; Plessas, N.R. and Culbertson, T. "Neuraminidase inhibition and viral chemotherapy" *J. Med. Chem.*, 13 : 697 – 704, (1970).

Hayakawa, M., Kawaguchi, K., Kaizawa, H., Koizumi, T., Ohishi, T., Yamano, M., Okada, M., Ohta, M., Tsukamoto, S., Raynaud, F.I., Parker, P., Workman, P., Waterfield, M.D. Synthesis and biological evaluation of sulfonylhydrazone substituted imidazo[1,2-a]pyridines as novel PI3 kinase pi 10a inhibitors. *Bioorgan. Med. Chem.* 15, 5837-5844, (2007).

Heindl, J.; Schroeder, E. and Kelm, H.W. "Chemotherapeutic nitro-heterocycles. XX. Substituted 2-nitro-1,3,4-thiadiazole" *Chem.-Chim. Ther.*10(2), 121-4, Ref : CA: 83 : 164088z, (1975).

Horiuchi, T., Chiba, J., Uoto, K., Soga, T. Discovery of novel thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl hydrazone-based inhibitors of Cyclin D1-CDK4: Synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, 305-308, (2009).

Insuasty B, Tigreros A, Orozco F, Quiroga J, Abonia R, Nogueras M, et al. Synthesis of novel pyrazolic analogs of chalks and their derivatives as 3-aryl-4-(3-aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl) -1-phenyl-1H-pyrazole as potential antitumor agents. *Bioorg Med Chem.*; 18: 4965-74, (2010).

Iradyan, M.A., Aroyan, R.A., Stepanyan, G.M., Arsenyan, F.G., Garibdzhanyan, B.T. Imidazole derivatives. XXX. Synthesis and antitumor activity of 4-amyloxy- 3-nitroacetophenone 2-imidazoliny-2-hydrazone and related compounds. *Pharm. Chem. J.* 42(7), 384-386, (2008).

Jamróz, M. H., "Vibrational Energy Distribution Analysis, VEDA 4.0 Program: Warsaw", (2004).



Jandial D.D., Blair C.A., Zhang S., Krill L.S., Zhang Y.-B., Zi X. Molecular Targeted Approaches to Cancer Therapy and Prevention Using Chalcones. *Curr. Cancer Drug Targets.*;14:181–200. doi: 10.2174/1568009614666140122160515, (2014).

Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry*, 2. Edition, England: John Wiley & Sons Ltd., (2007).

Jeon K.-H., Yu H.-B., Kwak S.Y., Kwon Y., Na Y. Synthesis and topoisomerases inhibitory activity of heteroaromatic chalcones. *Bioorg. Med. Chem.*;24:5921–5928. Doi:j.bmc.2016.09.051, (2016).

Jin, L. Song, B. G. Zhang et al., “Synthesis, X-ray crystallographic analysis, and antitumor activity of N-(benzothiazole2-yl)-1-(fluorophenyl)-O,O-dialkyl- $\alpha$ -aminophosphonates,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 16, no. 6, pp. 1537–1543, (2006).

Johnson, M., Lajiness, M. and Maggiora, G. Molecular similarity: a basis for designing drug screening programs. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 291, 167–171, (1989).

Kamal, A. K. S. Reddy, M. N. Khan et al., “Synthesis, DNA binding ability and anticancer activity of benzothiazole/benzoxazole-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine conjugates,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 18, no. 13, pp. 4747–4761, (2010).

Kim S.-H., Lee E., Baek K.H., Kwon H.B., Woo H., Lee E.-S., Kwon Y., Na Y. Chalcones, inhibitors for topoisomerase I and cathepsin B and L, as potential anti-cancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*;23:3320–3324. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.03.106, (2013).

Kok, S. H. L. R. Gambari, CH. H. Chui et al., “Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 16, no. 7, pp. 3626–3631, (2008).

Kumbhare, R. M. T. Dadmal, U. Kosurkar, V. Sridhar, and J. V. Rao, “Synthesis and cytotoxic evaluation of thiourea and N-bis-benzothiazole derivatives:

a novel class of cytotoxic agents,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 22, no. 1, pp. 453–455, (2012).

Lavecchia, A. and Cerchia, C. In silico methods to address polypharmacology: current status, applications and future perspectives. *Drug Discov. Today*, 21, 288–298, (2016).

Lewars, E. G., *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, 3. Edition, Netherlands: Springer, (2016).

Li, G.-Y. R.-L. Guan, L.-N. Ji, and H. Chao, “DNA condensation induced by metal complexes,” *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 281, pp. 100–113, (2014).

Liang, J.-H. W. Lv, X.-L. Li et al., “Synthesis and antibacterial activity of 9-oxime ether non-ketolides, and novel binding mode of alkylides with bacterial rRNA,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 23, no. 5, pp. 1387–1393, (2013).

Liu JJ, Sun J, Fang YB, Yang YA, Jiao RH, Zhu HL. Synthesis, and antibacterial activity of novel 4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives as DNA gyrase inhibitors. *Org Biomol Chem.*;12:998-1008, (2014).

Lv PC, Li HQ, Sun J, Zhou Y, Zhu HL. Synthesis and biological evaluation of pyrazole derivatives containing thiourea skeleton as anticancer agents. *Bioorg Med Chem.*; 18: 4606-14, (2010).

Ma, J. D. Chen, K. Lu et al., “Design, synthesis, and structure– activity relationships of novel benzothiazole derivatives bearing the ortho-hydroxy N-carbamoylhydrazone moiety as potent antitumor agents,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 86, pp. 257–269, (2014).

Maggio, B., Daidone, G., Raffa, D., Plescia, S., Mantione, L., Cutuli, V.M.C., Mangano, N.G., Caruso, A. Synthesis and pharmacological study of ethyl 1-methyl-5- (substituted 3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-3-yl)-1H-pyrazole-4-acetates, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (9), 737–742, (2001).

Mahapatra D.K., Bharti S.K., Asati V. Anti-cancer chalcones: Structural and molecular target perspectives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2015;98:69–114. doi: 10.1016/j.ejmech., (2015).

Mahmoud, A.M.; El-Ezbawy, S.R.; Abdelwahap, A.A. and El-Sherief, H.A. "Synthesis of some new aryl- and aralkylmercaptobenzoxazoles, -benzimidazoles and benzothiazoles of biological interest" *Acta Pharm. Jugosl*, 32: 45-51, Ref: CA : 97 : 6219c, (1982).

Mandewale, M. C. B. Orat, D. Shelke, and R. Yamgar, "Synthesis and biological evaluation of new hydrazone derivatives of Quinoline and their Cu(II) and Zn(II) complexes against *Mycobacterium tuberculosis*," *Bioinorganic Chemistry and Applications*, vol. 2015, Article ID 153015, 14 pages, (2015).

Meggers, E. "Targeting proteins with metal complexes," *Chemical Communications*, no. 9, pp. 1001–1010, (2009).

Meyers, F.H.; Jawetz, E. and Goldfien, A., Part VII. Chemotherapeutic Agents., *Review of Medical Pharmacology*, 5 th ed. s: 470-522, (1976).

Michel, K.H.; Boeck, L.D. and Hoehn, M.M. "The discovery, fermentation, isolation and structure of antibiotic A 33853 and its tetraacetyl derivative" *J. Antibiot.*, 37(5): 441-445, 1984, Ref: CA : 101 : 108873e, (1984).

Mohamed M.F., Hassaneen H.M., Abdelhamid I.A. Cytotoxicity, molecular modeling, cell cycle arrest, and apoptotic induction induced by novel tetrahydro-[1,2,4]triazolo[3,4-a]isoquinoline chalcones. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;143:532–541. doi: 10.1016/j.ejmech, (2017).

Mondal R, Gupta AD, Mallik AK. Synthesis of flavanones using anhydrous potassium carbonate as an inexpensive, safe and efficient basic catalyst. *Tetrahedron Lett.*; 52: 5020-5024, (2011).

Moorthy, N.S.H.N., Cerqueira, N.S., Ramos, M.J., Fernandes, P.A., QSAR analysis of 2-benzoxazolyl hydrazone derivatives for anticancer activity and its possible target prediction. *Med. Chem. Res.* 21(2), 133-144, (2012).

Mortimer, C. G. G. Wells, J. Crochard et al., “Antitumor benzothiazoles. 26.1 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5- fluorobenzothiazole (GW 610, NSC 721648), a simple fluorinated 2-arylbenzothiazole, shows potent and selective inhibitory activity against lung, colon, and breast cancer cell lines,” *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 49, no. 1, pp. 179–185, (2006).

Muthukumar M, Viswanathamurthi P, Natarajan K. Synthesis and spectral characterization of 2'-hydroxy chalconate complexes of Ruthenium (II) and their catalytic and biological applications. *Spectrochimica Acta Part A: Mol Biomol Spectrosc.*; 70: 1222–1226, (2008).

Niculescu-Duvaz D, Niculescu-Duvaz I, Suijkerbuijk BM, Menard D, Zambon A, Nourry A, et al. New tricyclic pyrazole BRAF inhibitors with imidazole or furan central scaffolds. *Bioorg Med Chem.*; 18: 6934-52, (2010).

Nirmala P. and M. Ramanathan, “Effect of kaempferol on lipid peroxidation and antioxidant status in 1,2-dimethyl hydrazine induced colorectal carcinoma in rats,” *European Journal of Pharmacology*, vol. 654, no. 1, pp. 75–79, (2011).

Nist site: <http://cccbdb.nist.gov/vibscalejust.asp>, The National Institute of Standards and Technology, USA, (2013).

Noma S.A., “Yeni Hidrazon Türevlerinin Sentezlenmesi, Radikal Giderme Aktivitelerinin ve İnsan Serumundan Safılaştırılan Paraoksonaz-1 Enzimi Üzerine İn Vitro İnhibisyon Etkilerinin Araştırılması” Yüksek Lisans Tezi Mcmurry, *Organic Chemistry*. Missouri, Usa, (2004).

Oanh, D. T H. V. Hai, S. Park et al., “Benzothiazole-containing hydroxamic acids as histone deacetylase inhibitors and antitumor agents,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 21, no. 24, pp. 7509–7512, (2011).

Ochi, T., Yamane-Sugiyama, A., Ohkubo, Y., Sakane, K., Tanaka, H. The anti-inflammatory effect of FR188582, a highly selective inhibitor of cyclooxygenase-2, with an ulcerogenic sparing effect in rats, *Japanese Journal of Pharmacology*, 85 (2), 175–182, (2001).

Oliveira S, Pizzuti L, Quina F, Flores A, Lund R, Lencina C et al. Anticandida, anti-enzyme activity and cytotoxicity of 3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboximidamides. *Molecules*;19:5806-20, (2014).

Onnis, V. M. T. Cocco, R. Fadda, and C. Congiu, "Synthesis and evaluation of anticancer activity of 2-arylamino-6-trifluoromethyl-3-(hydrazonocarbonyl)pyridines," *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 17, no. 17, pp. 6158–6165, (2009).

Özden, T.; Özden, S.; Şener, E.; Yalçın, İ.; Akın, A. ve Yıldız, S. "5-Nitro-2-(p-süstitüefenil)- benzoksazol türevlerinin sentez, yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkileri- III." *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 12 : 39 – 47, (1987).

Özyürek, M., D. Akpınar, M. Bener, B. T. Örkkan, K. G. Öcalı, and R. Apak, "Novel oxime based flavanone, naringin-oxime: Synthesis, characterization and screening for antioxidant activity," *Chemico-Biological Interactions*, vol. 212, no. 1, pp. 40–46, (2014).

Qian H, Wang Y, Liu D. Ultrasound-accelerated synthesis of 2β-hydroxycholycones substituted with reusable ionic liquids. *Ind Eng Chem Res.*; 52: 13272-13275, (2013).

Park, H., Lee, K., Park, S. J., Ahn, B., Lee, J.C., Cho, H. Y. ve Lee, K. I., Identification of antitumor activity of pyrazole oxime ethers, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* , 15, 3307–3312, (2005).

Pavan, F.R., Maia, P.I.D.S., Leite S.R.A., Deflon, V.M., Batista, A.A., Sato, D.N., Franzblau, S.G., Leite, C.F.Q., 2010. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti - *Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity. *Eur. J. Med. Chem.* 45, (1898-1905).

Pelindağ, Ö., "Benzoksazol ve Benzotiyozol Türevi Bileşiklerin Sentezi Ve Özelliklerinin İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı, (2011).

Przybylski, P. A. Huczynski, K. Pyta, B. Brzezinski, and F. Bartl, "Biological properties of Schiff bases and azo derivatives of phenols," *Current Organic*

Chemistry, vol. 13, no. 2, pp. 124–148, 2009. [16] M. Singh and N. Raghav, “Biological activities of hydrazones: a review,” *International Journal Pharmacy and Pharmaceutical Science*, vol. 3, pp. 26–32, (2011).

Prabhu, P. T. Panneerselvam, C. S. Shastry, A. Sivakumar, and S. Pande, “Synthesis and anticancer evaluation of 2-phenyl thiaolidinone substituted 2-phenyl benzothiazole-6-carboxylic acid derivatives,” *Journal of Saudi Chemical Society*, (2012).

Puthiyapurayil P, Poojary B, Chikkanna C, Buridipad SK. Design, synthesis and biological evaluation of a new series of 1,3,4-oxadiazole containing N-methyl-4-(trifluoromethyl) phenyl pyrazole moieties as cytotoxic agents. *Eur J Med Chem*. 2012; 53: 203-10, (2012).

Ramachandran, K. I., Deepa, G., Namboori, K., *Computational Chemistry and Molecular Modelling, Principles and Applications*, Berlin: Heidelberg Springer-Verlag, 134-142, (2008).

Rollas S. and S. K“u“ç“uk“uzel, “Biological activities of hydrazone derivatives,” *Molecules*, vol. 12, no. 8, pp. 1910–1939, (2007).

Röder, J. C., Meyer, F. ve Pritzkow, H. Z. —A Homoleptic Zirconium Complex with Four Bulky η<sup>2</sup>-Pyrazolato Ligands, *Naturforsch*, 57b, 773- 776, (2002).

Saeed, S. N. Rashid, P. G. Jones, M. Ali, and R. Hussain, “Synthesis, characterization and biological evaluation of some thiourea derivatives bearing benzothiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, no. 4, pp. 1323–1331, (2010).

Sakirolla R, Yaeghoobi M, Rahman NA. The synthesis of flavanones azaflavanones and thioflavanones catalyzed by PMA-SiO<sub>2</sub> as a mild, effective and re-catalyst. *Monatsh Chem.*; 143: 797-800, (2012).

Sangani CB, Makawana JA, Zhang X, Teraiya SB, Lin L, Zhu HL. Design, synthesis and molecular modeling of pyrazole-quinoline-pyridine hybrids as a novel class of antimicrobial and anticancer agents. *Eur J Med Chem.*; 76: 549-57, (2014).

Scott, A. P., Radon, L., “Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree–Fock, Møller–Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and Semiempirical Scale Factors”, *J. Phys. Chem.*, 100, 41, 16502-16513, (1996).

Schijlen EGWM, Vos CHR, Martens S, Jonker HH, Rosin FM, Molthoff JW, et al. Silencing the RNA interference of chalcone synthase, the first step in the flavonoid biosynthesis, leads to parthenocarpic tomato fruits. *Plant Physiol.*; 144: 1520–1530. 10.1104 / pp.107.100305, (2007).

Shchepin, R. D. H. M. L. P. Navarathna, R. Dumitru, S. Lippold, K. W. Nickerson, and P. H. Dussault, “Influence of heterocyclic and oxime-containing farnesol analogs on quorum sensing and pathogenicity in *Candida albicans*,” *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 16, no. 4, pp. 1842–1848, (2008).

Silva, C. M. , D. L. da Silva, L. V. Modolo et al., “Schiff bases: a short review of their antimicrobial activities,” *Journal of Advanced Research*, vol. 2, no. 1, pp. 1–8, (2011).

Singer, R. A., Doré, M., Sieser, J. E. ve Berliner, M. A., —Development of nonproprietary phosphine ligands for the Pd-catalyzed amination reaction, *Tetrahedron Letters*, 47 (22), 3727-3731, (2006).

Smith, S.R., Denhardt, G., Terminelli, C. The anti-inflammatory activities of cannabinoid receptor ligands in mouse peritonitis models, *European Journal of Pharmacology*, 432 (1), 107–119, (2001).

Solomon, V. R. C. Hu, and H. Lee, “Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin-benzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 17, no. 21, pp. 7585–7592, (2009).

Stauffer, S. R., Coletta, C. J., Tedesco, R., Nishiguchi, G., Carlson, K., Sun, J., Katzenellenbogen, B. S. ve Katzenellenbogen, J. A., —Pyrazole Ligands: Structure-Affinity/Activity Relationships and Estrogen Receptor- -Selective Agonists, *J. Med. Chem.*, 43 (26), 4934 -4947, (2000).

Storer, R., Ashton, C.J., Baxter, A.D., Hann, M.M., Marr, C.L.P., Mason, A.M., Mo, C.L., Myers, P.L., Noble, S.A., Penn, C.R., Weir, N.G., Woods, J.M., Coe, P.L. The synthesis and antiviral activity of 4-fluoro-1-beta-D-ribofuranosyl-1H-pyrazole-3-carboxamide, *Nucleosides & Nucleotides*, 18 (2), 203–216, (1999).

Sun, R. W.- D.-L. Ma, E. L.-M. Wong, and C.-M. Che, “Some uses of transition metal complexes as anti-cancer and anti-HIV agents,” *Dalton Transactions*, no. 43, pp. 4884–4892, (2007).

Syam S., Abdelwahab S.I., Al-Mamary M.A., Mohan S. Synthesis of chalcones with anticancer activities. *Molecules*;17:6179–6195. doi: 10.3390/molecules17066179, (2012).

Şener, E.; Özden, S.; Yalçın, İ.; Özden, S.; Özden, T.; Akın, A. ve Yıldız, S. "2-(pSüstitüefenil)-benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatması ve mikrobiyolojik etkileri-I" *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 11:190-202, (1986).

Şener, E.; Yalçın, İ.; Özden, S. and Özden, T. "Synthesis and antimicrobial activities of 5- ammo-2-(p-substituted-phenyl)benzoxazole derivatives" *Doğa Bil. Der.* 11(3): 391 – 395, (1987).

Tunay Taşlı, P., Karabacak Atay, Ç., Demirtürk, T., Tilki, T., “Experimental and computational studies of newly synthesized azo dyes based materials”, *Journal of Molecular Structure*, 1201, 127098, (2020).

Umesha, K.B., Rai, K.M.L., Nayaka, M.A.H. Antioxidant and Antimicrobial Activity of 5-methyl-2-(5- methyl-1,3-diphenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-one, *International Journal of Biomedical Science*, 5 (4), 359–368, (2009).



Verma, G. A. Marella, M. Shaquiquzzaman, M. Akhtar, M. R. Ali, and M. M. Alam, "A review exploring biological activities of hydrazones," *Journal Pharmacy and Bioallied Science*, vol. 6, no. 2, pp. 69–80, (2014).

Vicentini, C.B., Manfrini, M., Mazzanti, M., Scatturin, A., Romagnoli, C., Mares, D. Synthesis of a novel series of imidazo[4,5-c]pyrazole derivatives and their evaluation as herbicidal agents, *Archiv der Pharmazie*, 332 (10), 337–342, (1999).

Vogel, S., Kaufmann, D., Pojarova, M., Muller, C., Pfaller, T., Kuhne, S., Bednarski, P.J., Angerer, E.V. Aroyl hydrazones of 2-phenylindole-3-carbaldehydes as novel antimitotic agents. *Bioorgan. Med. Chem.* 16, 6436-6447, (2008).

Xia Y, Dong ZW, Zhao BX, Ge X, Meng N, Shin DS, et al. Synthesis and structure-activity relationships of novel 1-arylmethyl-3-aryl-1H-pyrazole-5-carbohydrazide derivatives as potential agents against A549 lung cancer cells. *Bioorg Med Chem.*; 15: 6893-9, (2007).

Xu, G., Abad, M.C., Connolly, P.J., Neeper, M.P., Struble, G.T., Springer, B.A., Emanuel S.L., Pandey, N., Gruninger, R.H., Adams, M., Moreno-Mazza, S., Fuentes-Pesquera, A.R., Middleton, S.A. 4-Amino-6-arylamino-pyrimidine- 5-carbaldehyde hydrazones as potent ErbB-2/EGFR dual kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18,4615-4619, (2008).

Wang H, Wang Y, Chen ZY, Chan FL, Leung LK. Hydroxycorkones have different effects on XRE transactivation. *Toxicology*. 2005; 207: 303-313. 10.1016 / j.tox., (2004).

Wang, X. Shi, J. Wang et al., "Synthesis, structure-activity relationships and preliminary antitumor evaluation of benzothiazole-2-thiol derivatives as novel apoptosis inducers," *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 21, no. 4, pp. 1097–1101, (2011).

Wang, R. X. Zhang, H. Song, S. Zhou, and S. Li, "Synthesis and evaluation of novel alkannin and shikonin oxime derivatives as potent antitumor agents," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 24, no. 17, pp. 4304–4307, (2014).

Walter Sneader. "Plant Product Analogues and Compounds derived from Them". Drug discovery: a history. Chichester: Wiley. pp. 125–126. ISBN 978-0-471-89979-2, (2005)

Wermuth, C. G., Villoutreix, B., Grisoni, S., Olivier, A., & Rocher, J. P. Strategies in the search for new lead compounds or original working hypotheses. In The practice of medicinal chemistry (pp. 73-99). Academic Press., (2015).

Willett, P. and Winterman, V. (1986) A comparison of some measures for the determination of inter-molecular structural similarity measures of inter-molecular Structural Similarity. Quant. Struct.-Act. Relat., 5, 18–25, (1986).

Yalçın, İ.; Ören, İ.; Şener, E.; Akın, A. and Uçartürk, N. "The synthesis and the structureactivity relationships of some substituted benzoxazoles, oxazolo(4,5-b)pyridines, benzothiazoles and benzimidazoles as antimicrobial agents" Eur. J. Med. Chem., 27 : 568 – 573, (1992).

Yalçın, İ. and Şener, E. "QSARs of some novel antibacterial benzimidazoles, benzoxazoles, and oxazolopyridines against an enteric gram-negative rod; K. pneumoniae" Int. J. Pharm., 98 : 1 – 8, (1993).

Yalçın, İ.; Şener, E. ve Özden, T. "2-(p- Süstitüefenil)oksazolo(4,5-b)piridin türevlerinin sentez ve yapı açıklamaları" Ank. Ecz. Fak Der. , 15 : 69 – 78, (1985).

Yalçın, İ.; Şener, E.; Özden, S.; Akın, A. ve Yıldız, S. "2-(p-Süstitüefenil)-oksazolo(4,5- b)piridin türevlerinin Streptococcus feacalis ve Staphylococcus aureus'a karşı antibakteriyal etkileri ve kantitatif yapı-etki ilişkileri" FABAD, Farm. Bil. Der., 12 : 213 – 221, (1987).

Yalçın, İ.; Şener, E.; Özden, T.; Özden, S. and Akın, A. "Synthesis and microbiological activity of 5-methyl-2-[p-substituted phenyl]benzoxazoles" Eur. J. Med. Chem., 25 : 705 – 708, (1990).

Yurdakul, Ş., Spektroskopi ve Grup Teorisinin Temelleri, Ankara: Gazi Kitabevi, (2010).

Zhao MY, Yin Y, Yu XW, Sangani CB, Wang SF, Lu AM et al. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR study of novel 4,5-dihydro-1H-pyrazole thiazole derivatives as BRAF(V<sup>600</sup>E) inhibitors. *Bioorg Med Chem.*;23:46-5, (2015).

Zheng LW, Wu LL, Zhao BX, Dong WL, Miao JY. Synthesis of novel substituted pyrazole-5-carbohydrazide hydrazone derivatives and the discovery of a potent apoptosis inducer in A549 lung cancer cells. *Bioorg Med Chem.* 2009; 17: 1957-62. 60, (2009).

## 9. EKLER

Ek A1, A2 A3'de M1 molekülünün, Ek B1, B2, B3'de M2 molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) yöntemiyle elde edilen bağ uzunlukları, bağ açısı ve dihedral açı gibi yapısal parametreleri verildi. M1 molekülünün yapısında; 54 bağ uzunluğu, 87 bağ açısı ve 126 dihedral açı belirlendi. M2 molekülünün yapısında; 53 bağ uzunluğu, 82 bağ açısı ve 120 dihedral açı belirlendi. Bu tez çalışmasını konu alan M1 ve M2 molekülleri Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Kimya Laboratuvarlarında sentezlenmiştir.

**Ek A-1:** DFT/B3LYP/6-311G(d,p) Metodu ile Hesaplanan M1 Molekülünün Bağ Açıları

	<b>BAĞ AÇILARI (°)</b>	<b>SEMBOLİK BAĞ AÇISI GÖSTERİMİ</b>	<b>DFT/B3LYP/6-311G(d,p)</b>
1	A(2,1,6)	C2-C1-C6	118,9325
2	A(2,1,7)	C2-C1-H7	119,2841
3	A(6,1,7)	C6-C1-H7	121,7835
4	A(1,2,3)	C1-C2-C3	119,5671
5	A(1,2,12)	C1-C2-N12	125,3051
6	A(3,2,12)	C3-C2-N12	115,1278
7	A(2,3,4)	C2-C3-C4	121,511
8	A(2,3,11)	C2-C3-S11	109,7429
9	A(4,3,11)	C4-C3-S11	128,746
10	A(3,4,5)	C3-C4-C5	118,0479
11	A(3,4,8)	C3-C4-H8	121,2072
12	A(5,4,8)	C5-C4-H8	120,7449
13	A(4,5,6)	C4-C5-C6	120,9883
14	A(4,5,9)	C4-C5-H9	119,3604
15	A(6,5,9)	C6-C5-H9	119,6513
16	A(1,6,5)	C1-C6-5C	120,9533
17	A(1,6,10)	C1-C6-10H	119,6042
18	A(5,6,10)	C5-C6-H10	119,4425
19	A(3,11,13)	C3-S11-C13	87,0759
20	A(2,12,13)	C2-N12-C13	110,0598
21	A(11,13,12)	S11-C13-N12	117,9936
22	A(11,13,14)	S11-C13-N14	119,2981
23	A(12,13,14)	N12-C13-N14	122,7083
24	A(13,14,15)	C13-N14-N15	120,1896

**Ek A-1: (Devam)**

25	A(13,14,16)	C13-N14-C16	127,54
26	A(15,14,16)	N15-N14-C16	112,2632
27	A(14,15,17)	N14-N15-C17	105,6311
28	A(14,16,18)	N14-C16-C18	107,1229
29	A(14,16,47)	N14-C16-47H	121,0827
30	A(18,16,47)	C18-C16-47H	131,7726
31	A(15,17,18)	N15-C17-C18	110,9098
32	A(15,17,19)	N15-C17-C19	118,5232
33	A(18,17,19)	C18-C17-C19	130,5522
34	A(16,18,17)	C16-C18-C17	104,0604
35	A(16,18,29)	C16-C18-C29	122,8356
36	A(17,18,29)	C17-C18-C29	132,9889
37	A(17,19,20)	C17-C19-C20	121,3184
38	A(17,19,24)	C17-C19-C24	119,9138
39	A(20,19,24)	C20-C19-C24	118,699
40	A(19,20,21)	C19-C20-C21	120,9102
41	A(19,20,50)	C19-C20-H50	119,8933
42	A(21,20,50)	C21-C20-H50	119,1905
43	A(20,21,22)	C20-C21-C22	119,17
44	A(20,21,25)	C20-C21-H25	120,3943
45	A(22,21,25)	C22-C21-H25	120,4332
46	A(21,22,23)	C21-C22-C23	121,1017
47	A(21,22,28)	C21-C22-Br28	119,4073
48	A(23,22,28)	C23-C22-Br28	119,4908
49	A(22,23,24)	C22-C23-C24	119,1504
50	A(22,23,26)	C22-C23-H26	120,3959
51	A(24,23,26)	C24-C23-H26	120,4536
52	A(19,24,23)	C19-C24-C23	120,9628
53	A(19,24,27)	C19-C24-H27	119,2582
54	A(23,24,27)	C23-C24-H27	119,779
55	A(18,29,30)	C18-C29-C30	128,7162
56	A(18,29,48)	C18-C29-H48	115,4917
57	A(30,29,48)	C30-C29-H48	115,7427
58	A(29,30,31)	C29-C30-C31	119,6709
59	A(29,30,49)	C29-C30-H49	120,8787
60	A(31,30,49)	C31-C30-H49	119,435
61	A(30,31,32)	C30-C31-O32	120,8473
62	A(30,31,33)	C30-C31-C33	119,0513
63	A(32,31,33)	O32-C31-C33	120,1014
64	A(31,33,34)	C31-C33-C34	124,1426

**Ek A-1: (Devamı)**

65	A(31,33,35)	C31-C33-C35	117,6485
66	A(34,33,35)	C34-C33-C35	118,2065
67	A(33,34,36)	C33-C34-C36	120,6621
68	A(33,34,37)	C33-C34-H37	120,9991
69	A(36,34,37)	C36-C34-H37	118,3372
70	A(33,35,38)	C33-C35-C38	120,8879
71	A(33,35,39)	C33-C35-H39	117,9754
72	A(38,35,39)	C38-C35-H39	121,1365
73	A(34,36,40)	C34-C36-C40	121,1695
74	A(34,36,41)	C34-C36-H41	119,34
75	A(40,36,41)	C40-C36-H41	119,4904
76	A(35,38,40)	C35-C38-C40	121,0521
77	A(35,38,42)	C35-C38-H42	119,5487
78	A(40,38,42)	C40-C38-H42	119,3991
79	A(36,40,38)	C36-C40-C38	118,0214
80	A(36,40,43)	C36-C40-C43	121,2999
81	A(38,40,43)	C38-C40-C43	120,6761
82	A(40,43,44)	C40-C43-H44	111,5145
83	A(40,43,45)	C40-C43-H45	110,9005
84	A(40,43,46)	C40-C43-H46	111,2279
85	A(44,43,45)	H44-C43-H45	107,7275
86	A(44,43,46)	H44-C43-H46	108,1335
87	A(45,43,46)	H45-C43-H46	107,1523

**Ek A-2: DFT/B3LYP/6-311G(d,p) Metodu ile Hesaplanan M1 Molekülünün Dihedral Açılı**

	<b>DİHEDRAL AÇILAR(°)</b>	<b>SEMBOLİK DİHEDRAL AÇI GÖSTERİMİ (°)</b>	<b>DFT/B3LYP/6-311G(d,p)</b>
1	D(6,1,2,3)	C6-C1-C2-C3	0,0263
2	D(6,1,2,12)	C6-C1-C2-N12	-179,9926
3	D(7,1,2,3)	H7-C1-C2-C3	179,977
4	D(7,1,2,12)	H7-C1-C2-N12	0,0041
5	D(2,1,6,5)	C2-C1-C6-5C	-0,0184
6	D(2,1,6,10)	C2-C1-C6-H10	179,9883
7	D(7,1,6,5)	H7-C1-C6-C5	179,9849
8	D(7,1,6,10)	H7-C1-C6-H10	-0,0083
9	D(1,2,3,4)	C1-C2-C3-C4	-0,0216
10	D(1,2,3,11)	C1-C2-C3-S11	-179,9273
11	D(12,2,3,4)	N12-C2-C3-C4	179,9955
12	D(12,2,3,11)	N12-C2-C3-S11	0,0898

**Ek A-2: (Devamı)**

13	D(1,2,12,13)	C1-C2-N12-C13	179,9926
14	D(3,2,12,13)	C3-C2-N12-C13	-0,0256
15	D(2,3,4,5)	C2-C3-C4-C5	0,0079
16	D(2,3,4,8)	C2-C3-C4-H8	-179,9741
17	D(11,3,4,5)	S11-C3-C4-C5	179,8942
18	D(11,3,4,8)	S11-C3-C4-H8	-0,0879
19	D(2,3,11,13)	C2-C3-S11-C13	-0,0928
20	D(4,3,11,13)	C4-C3-S11-C13	-179,9898
21	D(3,4,5,6)	C3-C4-C5-C6	0,0004
22	D(3,4,5,9)	C3-C4-C5-H9	-179,9909
23	D(8,4,5,6)	H8-C4-C5-C6	179,9826
24	D(8,4,5,9)	H8-C4-C5-H9	-0,0087
25	D(4,5,6,1)	C4-C5-C6-C1	0,005
26	D(4,5,6,10)	C4-C5-C6-H10	179,9983
27	D(9,5,6,1)	H9-C5-C6-C1	179,9963
28	D(9,5,6,10)	H9-C5-C6-H10	-0,0104
29	D(3,11,13,12)	C3-S11-C13-N12	0,0895
30	D(3,11,13,14)	C3-S11-C13-N14	-179,9557
31	D(2,12,13,11)	C2-N12-C13-S11	-0,0541
32	D(2,12,13,14)	C2-N12-C13-N14	179,9927
33	D(11,13,14,15)	S11-C13-N14-N15	-0,1119
34	D(11,13,14,16)	S11-C13-N14-C16	-179,0529
35	D(12,13,14,15)	N12-C13-N14-N15	179,8407
36	D(12,13,14,16)	N12-C13-N14-C16	0,8997
37	D(13,14,15,17)	C13-N14-N15-C17	-179,3986
38	D(16,14,15,17)	C16-N14-N15-C17	-0,3059
39	D(13,14,16,18)	C13-N14-C16-C18	179,9477
40	D(13,14,16,47)	C13-N14-C16-H47	-1,5607
41	D(15,14,16,18)	N15-N14-C16-C18	0,9368
42	D(15,14,16,47)	N15-N14-C16-H47	179,4284
43	D(14,15,17,18)	N14-N15-C17-C18	-0,4326
44	D(14,15,17,19)	N14-N15-C17-C19	178,3173
45	D(14,16,18,17)	N14-C16-C18-C17	-1,1045
46	D(14,16,18,29)	N14-C16-C18-C29	175,4571
47	D(47,16,18,17)	H47-C16-C18-C17	-179,3723
48	D(47,16,18,29)	H47-C16-C18-C29	-2,8107
49	D(15,17,18,16)	N15-C17-C18-C16	0,9784
50	D(15,17,18,29)	N15-C17-C18-C29	-175,0713
51	D(19,17,18,16)	C19-C17-C18-C16	-177,5759
52	D(19,17,18,29)	C19-C17-C18-C29	6,3743

**Ek A-2: (Devamı)**

53	D(15,17,19,20)	N15-C17-C19-C20	-133,6339
54	D(15,17,19,24)	15C-C17-C19-C24	43,3103
55	D(18,17,19,20)	C18-C17-C19-C20	44,829
56	D(18,17,19,24)	C18-C17-C19-C24	-138,2268
57	D(16,18,29,30)	C16-C18-C29-C30	-162,3655
58	D(16,18,29,48)	C16-C18-C29-H48	14,9454
59	D(17,18,29,30)	C17-C18-C29-C30	13,0727
60	D(17,18,29,48)	C17-C18-C29-H48	-169,6164
61	D(17,19,20,21)	C17-C19-C20-C21	177,624
62	D(17,19,20,50)	C17-C19-C20-H50	-1,479
63	D(24,19,20,21)	C24-C19-C20-C21	0,6436
64	D(24,19,20,50)	C24-C19-C20-H50	-178,4593
65	D(17,19,24,23)	C17-C19-C24-C23	-177,8657
66	D(17,19,24,27)	C17-C19-C24-H27	2,174
67	D(20,19,24,23)	C20-C19-C24-C23	-0,8418
68	D(20,19,24,27)	C20-C19-C24-H27	179,1979
69	D(19,20,21,22)	C19-C20-C21-C22	0,021
70	D(19,20,21,25)	C19-C20-C21-H25	-179,4038
71	D(50,20,21,22)	H50-C20-C21-C22	179,1301
72	D(50,20,21,25)	H50-C20-C21-H25	-0,2946
73	D(20,21,22,23)	C20-C21-C22-C23	-0,512
74	D(20,21,22,28)	C20-C21-C22-Br28	179,636
75	D(25,21,22,23)	H25-C21-C22-C23	178,9125
76	D(25,21,22,28)	H25-C21-C22-Br28	-0,9394
77	D(21,22,23,24)	C21-C22-C23-C24	0,3188
78	D(21,22,23,26)	C21-C22-C23-H26	-179,7484
79	D(28,22,23,24)	Br28-C22-C23-C24	-179,8294
80	D(28,22,23,26)	Br28-C22-C23-H26	0,1034
81	D(22,23,24,19)	C22-C23-C24-C19	0,3697
82	D(22,23,24,27)	C22-C23-C24-H27	-179,6701
83	D(26,23,24,19)	H26-C23-C24-C19	-179,563
84	D(26,23,24,27)	H26-C23-C24-H27	0,3972
85	D(18,29,30,31)	C18-C29-C30-C31	178,1155
86	D(18,29,30,49)	C18-C29-C30-H49	-0,45
87	D(48,29,30,31)	H48-C29-C30-C31	0,8103
88	D(48,29,30,49)	H48-C29-C30-H49	-177,7553
89	D(29,30,31,32)	C29-C30-C31-O32	0,2475
90	D(29,30,31,33)	C29-C30-C31-C33	-179,7094
91	D(49,30,31,32)	H49-C30-C31-O32	178,8339
92	D(49,30,31,33)	H49-C30-C31-C33	-1,123



**Ek A-2: (Devamı)**

93	D(30,31,33,34)	C30-C31-C33-C34	-3,2672
94	D(30,31,33,35)	C30-C31-C33-C35	177,3036
95	D(32,31,33,34)	O32-C31-C33-C34	176,7756
96	D(32,31,33,35)	O32-C31-C33-C35	-2,6536
97	D(31,33,34,36)	C31-C33-C34-C36	-179,5044
98	D(31,33,34,37)	C31-C33-C34-H37	0,0102
99	D(35,33,34,36)	C35-C33-C34-C36	-0,0782
100	D(35,33,34,37)	C35-C33-C34-H37	179,4364
101	D(31,33,35,38)	C31-C33-C35-C38	179,639
102	D(31,33,35,39)	C31-C33-C35-H39	-0,1859
103	D(34,33,35,38)	C34-C33-C35-C38	0,1751
104	D(34,33,35,39)	C34-C33-C35-H39	-179,6498
105	D(33,34,36,40)	C33-C34-C36-C40	-0,136
106	D(33,34,36,41)	C33-C34-C36-H41	179,76
107	D(37,34,36,40)	H37-C34-C36-C40	-179,6633
108	D(37,34,36,41)	H37-C34-C36-H41	0,2327
109	D(33,35,38,40)	C33-C35-C38-C40	-0,0602
110	D(33,35,38,42)	C33-C35-C38-H42	-179,9498
111	D(39,35,38,40)	H39-C35-C38-C40	179,759
112	D(39,35,38,42)	H39-H35-C38-H42	-0,1305
113	D(34,36,40,38)	C34-C36-C40-C38	0,2486
114	D(34,36,40,43)	C34-C36-C40-C43	-179,1668
115	D(41,36,40,38)	H41-C36-C40-C38	-179,6472
116	D(41,36,40,43)	H41-C36-C40-C43	0,9373
117	D(35,38,40,36)	C35-C38-C40-C36	-0,1512
118	D(35,38,40,43)	C35-C38-C40-C43	179,2681
119	D(42,38,40,36)	H42-C38-C40-C36	179,7385
120	D(42,38,40,43)	H42-C38-C40-C43	-0,8422
121	D(36,40,43,44)	C36-C40-C43-H44	-11,3959
122	D(36,40,43,45)	C36-C40-C43-H45	108,6626
123	D(36,40,43,46)	C36-C40-C43-H46	-132,1941
124	D(38,40,43,44)	C38-C40-C43-H44	169,2041
125	D(38,40,43,45)	C38-C40-C43-H45	-70,7375
126	D(38,40,43,46)	C38-C40-C43-H46	48,4059

**Ek A-3:** DFT/B3LYP/6-311G(d,p) ile Hesaplanan M1 Molekülünün Bağ Uzunluğu

	<b>BAĞ UZUNLUĞU (Å)</b>	<b>SEMBOLİK BAĞ UZUNLUĞU GÖSTERİMİ</b>	<b>DFT/B3LYP/6-311G(d,p)</b>
1	R(1,2)	C1-C2	1,3992
2	R(1,6)	C1-C6	1,3873
3	R(1,7)	C1-H7	1,083
4	R(2,3)	C2-C3	1,4134
5	R(2,12)	C2-N12	1,3856
6	R(3,4)	C3-C4	1,3931
7	R(3,11)	C3-S11	1,7598
8	R(4,5)	C4-C5	1,3904
9	R(4,8)	C4-H8	1,0832
10	R(5,6)	C5-C6	1,4026
11	R(5,9)	C5-H9	1,0837
12	R(6,10)	C6-H10	1,0837
13	R(11,13)	S11-C13	1,765
14	R(12,13)	N12-C13	1,2865
15	R(13,14)	C13-N14	1,3931
16	R(14,15)	N14-N15	1,3577
17	R(14,16)	N14-C16	1,3605
18	R(15,17)	N15-C17	1,3247
19	R(16,18)	C16-C18	1,3828
20	R(16,47)	C16-47H	1,0773
21	R(17,18)	C17-C18	1,4458
22	R(17,19)	C17-C19	1,4763
23	R(18,29)	C18-C29	1,4495
24	R(19,20)	C19-C20	1,4003
25	R(19,24)	C19-C24	1,4003
26	R(20,21)	C20-C21	1,3915
27	R(20,50)	C20-H50	1,0831
28	R(21,22)	C21-C22	1,3918
29	R(21,25)	C21-H25	1,0822
30	R(22,23)	C22-C23	1,3911
31	R(22,28)	C22-Br28	1,9171
32	R(23,24)	C23-C24	1,3911
33	R(23,26)	C23-H26	1,0821
34	R(24,27)	C24-H27	1,0828
35	R(29,30)	C29-C30	1,3446
36	R(29,48)	C29-H48	1,0879
37	R(30,31)	C30-C31	1,4866

**Ek-A-3: (Devamı)**

38	R(30,49)	C30-H49	1,0797
39	R(31,32)	C31-O32	1,2239
40	R(31,33)	C31-C33	1,4994
41	R(33,34)	C33-C34	1,3999
42	R(33,35)	C33-C35	1,4036
43	R(34,36)	C34-C36	1,3924
44	R(34,37)	C34-H37	1,0823
45	R(35,38)	C35-C38	1,385
46	R(35,39)	C35-H39	1,0828
47	R(36,40)	C36-C40	1,3965
48	R(36,41)	C36-H41	1,085
49	R(38,40)	C38-C40	1,4028
50	R(38,42)	C38-H42	1,0855
51	R(40,43)	C40-C43	1,508
52	R(43,44)	C43-H44	1,0915
53	R(43,45)	C43-H45	1,0952
54	R(43,46)	C43-H46	1,0935

**Ek B-1: DFT/B3LYP/6-311G(d,p) ile Hesaplanan M2 Molekülünün Bağ Açılı**

	<b>BAĞ AÇILARI (°)</b>	<b>SEMBOİK BAĞ AÇISI GÖSTERİMİ</b>	<b>DFT/B3LYP/6-311G(d,p)</b>
1	A(2,1,6)	C2-C1-C6	118,9496
2	A(2,1,7)	C2-C1-H7	119,2955
3	A(6,1,7)	C6-C1-H7	121,755
4	A(1,2,3)	C1-C2-C3	119,5503
5	A(1,2,12)	C1-C2-N12	125,318
6	A(3,2,12)	C3-C2-N12	115,1317
7	A(2,3,4)	C2-C3-C4	121,5158
8	A(2,3,11)	C2-C3-S11	109,7441
9	A(4,3,11)	C4-C3-S11	128,74
10	A(3,4,5)	C3-C4-C5	118,0559
11	A(3,4,8)	C3-C4-H8	121,2058
12	A(5,4,8)	C5-C4-H8	120,7384
13	A(4,5,6)	C4-C5-C6	120,9823
14	A(4,5,9)	C4-C5-H9	119,3608
15	A(6,5,9)	C6-C5-H9	119,6569
16	A(1,6,5)	C1-C6-C5	120,9462
17	A(1,6,10)	C1-C6-H10	119,6112

**Ek B-1: (Devam)**

18	A(5,6,10)	C5-C6-H10	119,4426
19	A(3,11,13)	C3-S11-C13	87,0822
20	A(2,12,13)	C2-N12-C13	11458
21	A(11,13,12)	S11-C13-N12	117,9961
22	A(11,13,14)	S11-C13-N14	119,3754
23	A(12,13,14)	N12-C13-N14	122,6285
24	A(13,14,15)	C13-N14-N15	120,4284
25	A(13,14,16)	C13-N14-C16	127,3361
26	A(15,14,16)	N15-N14-C16	112,2295
27	A(14,15,17)	N14-N15-C17	105,9627
28	A(14,16,18)	N14-C16-C18	106,987
29	A(14,16,38)	N14-C16-H38	120,8782
30	A(18,16,38)	C18-C16-H38	132,1256
31	A(15,17,18)	N15-C17-C18	110,4317
32	A(15,17,19)	N15-C17-C19	118,2
33	A(18,17,19)	C18-C17-C19	131,3681
34	A(16,18,17)	C16-C18-C17	104,3866
35	A(16,18,29)	C16-C18-C29	122,128
36	A(17,18,29)	C17-C18-C29	133,3733
37	A(17,19,20)	C17-C19-C20	121,9579
38	A(17,19,24)	C17-C19-C24	119,3591
39	A(20,19,24)	C20-C19-C24	118,6003
40	A(19,20,21)	C19-C20-C21	120,9072
41	A(19,20,40)	C19-C20-H40	119,9488
42	A(21,20,40)	C21-C20-H40	119,1437
43	A(20,21,22)	C20-C21-C22	119,2627
44	A(20,21,25)	C20-C21-H25	120,3409
45	A(22,21,25)	C22-C21-H25	120,3952
46	A(21,22,23)	C21-C22-C23	121,0585
47	A(21,22,28)	C21-C22-Br28	119,442
48	A(23,22,28)	C23-C22-Br28	119,4995
49	A(22,23,24)	C22-C23-C24	119,0888
50	A(22,23,26)	C22-C23-H26	120,457
51	A(24,23,26)	C24-C23-H26	120,4542
52	A(19,24,23)	C19-C24-C23	121,0777
53	A(19,24,27)	C19-C24-H27	119,2342
54	A(23,24,27)	C23-C24-H27	119,6879
55	A(18,29,39)	C18-C29-H39	115,2071
56	A(18,29,43)	C18-C29-N43	124,2838
57	A(39,29,43)	H39-C29-N43	120,4867

**Ek B-1: (Devamı)**

58	A(31,30,32)	C32-C30-C32	119,4318
59	A(31,30,42)	C31-C30-N42	121,8896
60	A(32,30,42)	C32-C30-N42	118,6787
61	A(30,31,33)	C30-C31-C33	119,9535
62	A(30,31,34)	C30-C31-H34	119,0797
63	A(33,31,34)	C33-C31-H34	120,9659
64	A(30,32,35)	C30-C32-H35	121,9926
65	A(30,32,47)	C30-C32-C47	118,8254
66	A(35,32,47)	H35-C32-C47	119,1819
67	A(31,33,36)	C31-C33-C36	121,4102
68	A(31,33,37)	C31-C33-H37	119,0779
69	A(36,33,37)	C36-C33-H37	119,5114
70	A(33,36,41)	C33-C36-H41	122,5259
71	A(33,36,47)	C33-C36-C47	117,4633
72	A(41,36,47)	H41-C36-C47	12107
73	A(30,42,43)	C30-N42-N43	121,8265
74	A(30,42,44)	C30-N42-H44	118,3952
75	A(43,42,44)	N43-N42-H44	119,6222
76	A(29,43,42)	C29-N43-N42	117,9643
77	A(32,47,36)	C32-C47-C36	122,9154
78	A(32,47,48)	C32-C47-N48	118,0459
79	A(36,47,48)	C36-C47-N48	119,0387
80	A(45,48,46)	O45-N48-O46	124,7099
81	A(45,48,47)	O45-N48-C47	117,6819
82	A(46,48,47)	O46-N48-C47	117,6082

**Ek B-2: DFT/B3LYP/6-311G(d,p) ve HF Metodları ile Hesaplanan M2 Molekülünün Dihedral Açılı**

	<b>DİHEDRAL AÇILAR (°)</b>	<b>SEMBOİLİK DİHEDRAL AÇI GÖSTERİMİ (°)</b>	<b>DFT/B3LYP/6-311G(d,p)</b>
1	D(6,1,2,3)	C6-C1-C2-C3	572
2	D(6,1,2,12)	C6-C1-C2-N12	-179,9428
3	D(7,1,2,3)	H7-C1-C2-C3	-179,9697
4	D(7,1,2,12)	H7-C1-C2-N12	303
5	D(2,1,6,5)	C2-C1-C6-C5	-61
6	D(2,1,6,10)	C2-C1-C6-H10	179,9824
7	D(7,1,6,5)	H7-C1-C6-C5	-179,9786
8	D(7,1,6,10)	H7-C1-C6-H10	99

**Ek B-2: (Devam)**

9	D(1,2,3,4)	C1-C2-C3-C4	-688
10	D(1,2,3,11)	C1-C2-C3-S11	-179,9531
11	D(12,2,3,4)	N12-C2-C3-C4	179,9312
12	D(12,2,3,11)	N12-C2-C3-S11	469
13	D(1,2,12,13)	C1-C2-N12-C13	-179,9864
14	D(3,2,12,13)	C3-C2-N12-C13	136
15	D(2,3,4,5)	C2-C3-C4-C5	267
16	D(2,3,4,8)	C2-C3-C4-H8	-179,9609
17	D(11,3,4,5)	S11-C3-C4-C5	179,887
18	D(11,3,4,8)	S11-C3-C4-H8	-0,1005
19	D(2,3,11,13)	C2-C3-S11-C13	-671
20	D(4,3,11,13)	C4-C3-S11-C13	-179,9406
21	D(3,4,5,6)	C3-C4-C5-C6	257
22	D(3,4,5,9)	C3-C4-C5-H9	-179,9856
23	D(8,4,5,6)	H8-C4-C5-C6	-179,9867
24	D(8,4,5,9)	H8-C4-C5-H9	2
25	D(4,5,6,1)	C4-C5-C6-C1	-365
26	D(4,5,6,10)	C4-C5-C6-H10	179,975
27	D(9,5,6,1)	H9-C5-C6-C1	179,9748
28	D(9,5,6,10)	H9-C5-C6-H10	-137
29	D(3,11,13,12)	C3-S11-C13-N12	844
30	D(3,11,13,14)	C3-S11-C13-N14	-179,9951
31	D(2,12,13,11)	C2-N12-C13-S11	-719
32	D(2,12,13,14)	C2-N12-C13-N14	-179,9897
33	D(11,13,14,15)	S11-C13-N14-N15	0,3118
34	D(11,13,14,16)	S11-C13-N14-C16	-178,7236
35	D(12,13,14,15)	N12-C13-N14-N15	-179,7715
36	D(12,13,14,16)	N12-C13-N14-C16	1,1931
37	D(13,14,15,17)	C13-N14-N15-C17	-179,1845
38	D(16,14,15,17)	C16-N14-N15-C17	-13
39	D(13,14,16,18)	C13-N14-C16-C18	179,4269
40	D(13,14,16,38)	C13-N14-C16-H38	-1,5434
41	D(15,14,16,18)	N15-N14-C16-C18	0,3254
42	D(15,14,16,38)	N15-N14-C16-H38	179,3551
43	D(14,15,17,18)	N14-N15-C17-C18	-0,2966
44	D(14,15,17,19)	N14-N15-C17-C19	179,8277
45	D(14,16,18,17)	N14-C16-C18-C17	-0,4698
46	D(14,16,18,29)	N14-C16-C18-C29	176,1567
47	D(38,16,18,17)	H38-C16-C18-C17	-179,347
48	D(38,16,18,29)	H38-C16-C18-C29	-2,7204
49	D(15,17,18,16)	N15-C17-C18-C16	0,4876
50	D(15,17,18,29)	N15-C17-C18-C29	-175,5814

**Ek B-2: (Devamı)**

51	D(19,17,18,16)	C19-C17-C18-C16	-179,6583
52	D(19,17,18,29)	C19-C17-C18-C29	4,2727
53	D(15,17,19,20)	N15-C17-C19-C20	-139,6423
54	D(15,17,19,24)	N15-C17-C19-C24	37,0046
55	D(18,17,19,20)	C18-C17-C19-C20	40,5129
56	D(18,17,19,24)	C18-C17-C19-C24	-142,8402
57	D(16,18,29,39)	C16-C18-C29-H39	5,6942
58	D(16,18,29,43)	C16-C18-C29-N43	-172,5851
59	D(17,18,29,39)	C17-C18-C29-H39	-178,8032
60	D(17,18,29,43)	C17-C18-C29-N43	2,9175
61	D(17,19,20,21)	C17-C19-C20-C21	177,0135
62	D(17,19,20,40)	C17-C19-C20-H40	-2,7584
63	D(24,19,20,21)	C24-C19-C20-C21	0,342
64	D(24,19,20,40)	C24-C19-C20-H40	-179,4299
65	D(17,19,24,23)	C17-C19-C24-C23	-177,4945
66	D(17,19,24,27)	C17-C19-C24-H27	2,6539
67	D(20,19,24,23)	C20-C19-C24-C23	-0,7347
68	D(20,19,24,27)	C20-C19-C24-H27	179,4138
69	D(19,20,21,22)	C19-C20-C21-C22	0,2765
70	D(19,20,21,25)	C19-C20-C21-H25	-179,3398
71	D(40,20,21,22)	H40-C20-C21-C22	-179,9498
72	D(40,20,21,25)	H40-C20-C21-H25	0,4339
73	D(20,21,22,23)	C20-C21-C22-C23	-0,5255
74	D(20,21,22,28)	C20-C21-C22-Br28	179,4935
75	D(25,21,22,23)	H25-C21-C22-C23	179,0906
76	D(25,21,22,28)	H25-C21-C22-Br28	-0,8904
77	D(21,22,23,24)	C21-C22-C23-C24	0,1426
78	D(21,22,23,26)	C21-C22-C23-H26	-179,9418
79	D(28,22,23,24)	Br28-C22-C23-C24	-179,8764
80	D(28,22,23,26)	Br28-C22-C23-H26	392
81	D(22,23,24,19)	C22-C23-C24-C19	0,4975
82	D(22,23,24,27)	C22-C23-C24-H27	-179,6517
83	D(26,23,24,19)	H26-C23-C24-C19	-179,4181
84	D(26,23,24,27)	H26-C23-C24-H27	0,4328
85	D(18,29,43,42)	C18-C29-N43-N42	178,9764
86	D(39,29,43,42)	H39-C29-N43-N42	0,783
87	D(32,30,31,33)	C32-C30-C31-C33	0,2203
88	D(32,30,31,34)	C32-C30-C31-H34	-179,449
89	D(42,30,31,33)	N42-C30-C31-C33	-179,798
90	D(42,30,31,34)	N42-C30-C31-H34	0,5327
91	D(31,30,32,35)	C31-C30-C32-H35	-179,9904
92	D(31,30,32,47)	C31-C30-C32-C47	-996

**Ek B-2: (Devamı)**

93	D(42,30,32,35)	N42-C30-C32-H35	273
94	D(42,30,32,47)	N42-C30-C32-C47	179,9181
95	D(31,30,42,43)	C31-C30-N42-N43	1,1496
96	D(31,30,42,44)	C31-C30-N42-H44	-174,2901
97	D(32,30,42,43)	C32-C30-N42-N43	-178,8685
98	D(32,30,42,44)	C32-C30-N42-H44	5,6918
99	D(30,31,33,36)	C30-C31-C33-C36	-0,1617
100	D(30,31,33,37)	C30-C31-C33-H37	-179,9056
101	D(34,31,33,36)	H34-C31-C33-C36	179,5012
102	D(34,31,33,37)	H34-C31-C33-H37	-0,2426
103	D(30,32,47,36)	C30-C32-C47-C36	-853
104	D(30,32,47,48)	C30-C32-C47-N48	-179,9946
105	D(35,32,47,36)	H35-C32-C47-C36	179,8086
106	D(35,32,47,48)	H35-C32-C47-N48	-0,1007
107	D(31,33,36,41)	C31-C33-C36-H41	-179,8947
108	D(31,33,36,47)	C31-C33-C36-C47	-185
109	D(37,33,36,41)	H37-C33-C36-H41	-0,1519
110	D(37,33,36,47)	H37-C33-C36-C47	179,7243
111	D(33,36,47,32)	C33-C36-C47-C32	0,1444
112	D(33,36,47,48)	C33-C36-C47-N48	-179,9472
113	D(41,36,47,32)	H41-C36-C47-C32	-179,9761
114	D(41,36,47,48)	H41-C36-C47-N48	-677
115	D(30,42,43,29)	C30-N42-N43-C29	-176,1044
116	D(44,42,43,29)	H44-N42-N43-C29	-0,7193
117	D(32,47,48,45)	C32-C47-N48-O45	-0,2472
118	D(32,47,48,46)	C32-C47-N48-O46	179,7493
119	D(36,47,48,45)	C36-C47-N48-O45	179,8399
120	D(36,47,48,46)	C36-C47-N48-O46	-0,1636

**EK B-3: DFT/B3LYP/6-311G(d,p) ile Hesaplanan M2 Molekülünün Bağ Uzunlukları**

	<b>BAĞ UZUNLUĞU (Å)</b>	<b>SEMBOLİK BAĞ UZUNLUĞU GÖSTERİMİ</b>	<b>DFT/B3LYP/6-311G(d,p)</b>
1	R(1,2)	C1-C2	1,3992
2	R(1,6)	C1-C6	1,3874
3	R(1,7)	C1-H7	1,083
4	R(2,3)	C2-C3	1,4134
5	R(2,12)	C2-N12	1,3856
6	R(3,4)	C3-C4	1,3931
7	R(3,11)	C3-S11	1,7601



**Ek B-3: (Devam)**

8	R(4,5)	C4-C5	1,3905
9	R(4,8)	C3-H8	1,0832
10	R(5,6)	C5-C6	1,4025
11	R(5,9)	C5-H9	1,0837
12	R(6,10)	C6-H10	1,0837
13	R(11,13)	S11-C13	1,7647
14	R(12,13)	N12-C13	1,2871
15	R(13,14)	C13-N14	1,3922
16	R(14,15)	N14-N15	1,3547
17	R(14,16)	N14-C16	1,3618
18	R(15,17)	N15-17N	1,3266
19	R(16,18)	C16-C18	1,3813
20	R(16,38)	C16-H38	1,0772
21	R(17,18)	C17-C18	1,4468
22	R(17,19)	C17-C19	1,4753
23	R(18,29)	C18-C29	1,45
24	R(19,20)	C19-C20	1,3993
25	R(19,24)	C19-C24	1,4013
26	R(20,21)	C20-C21	1,3912
27	R(20,40)	C20-H40	1,0811
28	R(21,22)	C21-C22	1,3914
29	R(21,25)	C21-H25	1,0823
30	R(22,23)	C22-C23	1,391
31	R(22,28)	C22-Br28	1,9173
32	R(23,24)	C23-C24	1,3905
33	R(23,26)	C23-H26	1,0821
34	R(24,27)	C24-H27	1,0826
35	R(29,39)	C29-H39	1,0975
36	R(29,43)	C29-N43	1,2837
37	R(30,31)	C30-C31	1,4048
38	R(30,32)	C30-C32	1,3994
39	R(30,42)	C30-N42	1,3891
40	R(31,33)	C31-C33	1,3899
41	R(31,34)	C31-H34	1,0809
42	R(32,35)	C32-H35	1,082
43	R(32,47)	C32-C47	1,387
44	R(33,36)	C33-C36	1,3929
45	R(33,37)	C33-H37	1,0836
46	R(36,41)	C36-H41	1,0798
47	R(36,47)	C36-C47	1,3895

**Ek B-3: (Devamı)**

48	R(40,43)	H40-N43	2,5942
49	R(42,43)	N42-N43	1,3446
50	R(42,44)	N42-H44	1,016
51	R(45,48)	O45-N48	1,2247
52	R(46,48)	O46-N48	1,2227
53	R(47,48)	C47-N48	1,4817

## 10. ÖZGEÇMİŞ