

T.C.
SİNOP ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
DİSİPLİNLERARASI KUANTUM SİSTEMLERİ MODELLEME
ANABİLİM DALI



BAZI HİDRAZON TÜREVİ BİLEŞİKLERİN YAPISAL
ÖZELLİKLERİNİN KURAMSAL YÖNTEMLERLE
İNCELENMESİ

SEFA ÖZTÜRK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. CEM CÜNEYT ERSANLI

SİNOP - 2023

TEZ KABUL

SEFA ÖZTÜRK tarafından hazırlanan “BAZI HİDRAZON TÜREVİ BİLEŞİKLERİN YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN KURAMSAL YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ” başlıklı bu çalışma, 13.07.2023 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak, jürimiz tarafından **YÜKSEK LİSANS tezi** olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Başak KOŞAR KIRCA
Sinop Üniversitesi / Eğitim Fakültesi

İmza

**Üye
(Danışman)**

Prof. Dr. Cem Cüneyt ERSANLI
Sinop Üniversitesi / Fen-Edebiyat Fakültesi

İmza

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Serap UZUN
Samsun Üniversitesi / Mühendislik Fakültesi

İmza

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Fadime DİRİK

.....

ETİK BEYANI

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.



Sefa ÖZTÜRK

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI HİDRAZON TÜREVİ BİLEŞİKLERİN YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN KURAMSAL YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

SEFA ÖZTÜRK

SİNOP ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
DİSİPLİNLERARASI KUANTUM SİSTEMLERİ MODELLEME ANABİLİM
DALI

DANIŞMAN: PROF. DR. CEM CÜNEYT ERSANLI

Bu tez, halojen içeren hidrazonlu etil 4-kloro-2-[(2-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat, etil 4-kloro-2-[(4-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat ve (Z)-etil 4-kloro-2-[(4-klorofenil)hidrazono]-3-oksobutanoat moleküllerinin teorik olarak moleküler modellemesini içermektedir. Bu çalışmada, Gaussian 03W ve GaussView 4.1.2 paket programları içeriğinde yer alan Yoğunluk Fonksiyonel Teori (YFK) metodu kullanılarak teorik hesaplamalar gerçekleştirilmiştir. Bu hesaplamalar, kristal yapıların moleküler geometrilerinin teorik olarak belirlenmesinde kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır. B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde yapılan hesaplamalarla moleküler yapıların Mulliken kısmi yük değerleri, doğrusal olmayan optik özellikleri (dipol momentleri, polarizasyon ve hiperpolarizasyon değerleri), elektronik yapı parametreleri (elektrofilik indeksi, kimyasal potansiyeli, elektronları çekme gücü, maksimum yük transfer parametresi, kimyasal sertlik, kimyasal yumuşaklık), sınır orbitalleri (HOMO ve LUMO), moleküler elektrostatik potansiyel haritaları, ile termodinamik özellikleri belirlenmiştir. Teorik hesaplamalar ile deneysel verilerin uyum içinde olduğu gözlemlenmiş ve bu sayede deneysel sonuçlara yeni bulgular eklenerek desteklenmiştir. X-ışını difraktometresinden elde edilen verilerin analizi sonucunda yapılan Hirshfeld yüzey analizleri için incelenen moleküllerin .cif uzantılı dosyaları kullanılmıştır. Ayrıca reseptör ve belirli ligantlar arasındaki etkileşim olasılığını incelemek amacıyla moleküler kenetleme yöntemi uygulanmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Hidrazon; Yoğunluk fonksiyonel teori; Hirshfeld yüzey analizi; Moleküler kenetleme; Elektronik ve fiziksel yapı parametreleri.

Haziran 2023, 87 Sayfa

ABSTRACT

MSC THESIS

INVESTIGATION OF THE STRUCTURAL PROPERTIES OF SOME HYDRAZON DERIVATIVE COMPOUNDS BY THEORETICAL METHODS

SEFA ÖZTÜRK

**SINOP UNIVERSITY INSTITUTE OF GRADUATE PROGRAMS
DEPARTMENT OF INTERDISCIPLINARY QUANTUM SYSTEMS
MODELING**

SUPERVISOR: PROF. DR. CEM CÜNEYT ERSANLI

This thesis involves the theoretical molecular modeling of halogen-containing hydrazono ethyl 4-chloro-2-[(2-nitrophenyl)hydrazono]-3-oxobutirate, ethyl 4-chloro-2-[(4-nitrophenyl)hydrazono]-3-oxobutirate, and (Z)-ethyl 4-chloro-2-[(4-chlorophenyl)hydrazono]-3-oxobutanoate molecules. The Density Functional Theory (DFT) method implemented in the Gaussian 03W and GaussView 4.1.2 software packages was employed for the theoretical calculations. These calculations were instrumental in determining the molecular geometries of the crystal structures theoretically. Computational studies were conducted at the B3LYP/6-311G(d,p) level to reveal various properties of the molecules, including Mulliken partial charges, non-linear optical properties (dipole moments, polarizability, and hyperpolarizability values), electronic structure parameters (electrophilic index, chemical potential, electron-attracting power, maximum charge transfer parameter, chemical hardness, and chemical softness), frontier orbitals (HOMO and LUMO), molecular electrostatic potential maps, and thermodynamic properties. The theoretical results were found to be in good agreement with experimental data, providing additional insights to complement the experimental findings. Furthermore, the crystal structures analyzed using the .cif extension files obtained from X-ray diffractometry data were subjected to Hirshfeld surface analysis. Additionally, the molecular docking method was applied to investigate the interaction probability between receptors and specific ligands.

KEYWORDS: Hydrazone; Density functional theory; Hirshfeld surface analysis; Molecular docking; Electronic and physical structure parameters.

June 2023, 87 Page

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi çalışmalarım süresince bana yakın ilgi gösteren, özveriyle bilgi birikimini ve tecrübelerini paylaşan, çalışmalarımın etkin ve planlı bir şekilde ilerlemesi için fedakârlıkta bulunan değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Cem Cüneyt ERSANLI'ya en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca, çalışmalarına önemli katkıları olan yapıcı yaklaşımları, tecrübeleri ve bilgileri sayesinde yanımda olduklarını hissettiğim Sayın Doç. Dr. Zeynep KELEŞOĞLU ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Tuğba AYCAN hocalarıma da teşekkürü bir borç bilirim.

Sefa ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL	ii
ETİK BEYANI.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Moleküler Modelleme.....	3
2.1.1. Yarı-deneysel metotlar.....	4
2.1.2. <i>ab-initio</i> metotlar	4
2.2. Yoğunluk Fonksiyonel Teori (YFT).....	4
2.3. B3LYP Karma Yoğunluk Fonksiyonel Teori.....	5
2.4. Slater ve Gaussian Tip Orbitaller.....	5
2.4.1. Slater tip orbitaller (STO).....	5
2.4.2. Gaussian tip orbitaller (GTO)	5
2.4.2.1. Minimal baz setleri	5
2.4.2.2. Kutuplanmış baz setleri (KBS)	6
2.4.2.3. Bölünmüş değerlik baz setleri.....	6
2.4.2.4. Yaygın baz setleri	6
2.5. Gaussian 03W	6
2.6. GaussView 4.1.2	7
2.7. Geometrik Optimizasyon.....	7
2.8. Mulliken Popülasyon Analizi	7
2.9. Doğrusal Olmayan Optik (NLO) Özellikler	8
2.10. HOMO ve LUMO.....	9
2.11. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP).....	11

2.12. Termodinamik Özellikler.....	11
2.13. Hirshfeld Yüzey Analizi	12
2.14. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı ve Geliştirilmesi	12
2.14.1. Teori.....	12
2.14.2. Protein yerleştirme	15
2.14.2.1. Protein-protein kenetlenmesi	15
2.14.2.2. Protein-ligand yerleştirme.....	16
2.14.2.3. Diğer biyomolekülleri içeren moleküler yerleştirme	16
2.14.3. Diğer ilaç tasarımı yöntemleri	16
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	17
3.1. Hidrazonlar	17
3.2. Etil 4-kloro-2-[(2-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] (1)'in Moleküler Yapısı	18
3.3. Etil 4-kloro-2-[(4-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] (2)'nin Moleküler Yapısı	20
3.4. (Z)-Etil 4-kloro-2-[(4-klorofenil)-hidrazono]-3-oksobutanoat [C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃] (3)'ün Moleküler Yapısı	22
3.5. Teorik Hesaplama Yöntemleri.....	25
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	26
4.1. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristali (1).....	26
4.1.1. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin teorik olarak incelenmesi	26
4.1.1.1. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin geometrik optimizasyonu.....	26
4.1.1.2. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin net yükleri	29
4.1.1.3. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin doğrusal olmayan optik (NLO) özelliği.....	31
4.1.1.4. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin elektronik yapı parametreleri	32
4.1.1.5. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası	33
4.1.1.6. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin termodinamik özellikleri.....	34
4.1.1.7. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin Hirshfeld yüzey analizi çalışmaları.....	36
4.2. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristali (2).....	39
4.2.1. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin teorik olarak incelenmesi	39
4.2.1.1. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin geometrik optimizasyonu.....	39
4.2.1.2. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin net yükleri	41
4.2.1.3. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin doğrusal olmayan optik (NLO) özelliği.....	42
4.2.1.4. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin elektronik yapı parametreleri	43

4.2.1.5. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası	44
4.2.1.6. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin termodinamik özellikleri	45
4.2.1.7. [C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅] Kristalinin Hirshfeld yüzey analizi çalışmaları	47
4.3. [C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃] Kristali (3)	49
4.3.1. [C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃] Kristalinin teorik olarak incelenmesi	49
4.3.1.1. [C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃] Kristalinin geometrik optimizasyonu	49
4.3.1.2. [C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃] Kristalinin net yükleri	51
4.3.1.3. [C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃] Kristalinin doğrusal olmayan optik (NLO) özelliği	53
4.3.1.4. [C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃] Kristalinin elektronik yapı parametreleri	54
4.3.1.5. [C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃] Kristalinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası	55
4.3.1.6. [C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃] Kristalinin termodinamik özellikleri	56
4.3.1.7. [C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃] Kristalinin Hirshfeld yüzey analizi çalışmaları	57
4.4. İncelenen 1, 2 ve 3 Nolu Yapıların Moleküler Kenetleme Çalışmaları	59
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
5.1. Moleküler Geometrilere Ait Çalışmalar	62
5.2. Kuramsal Çalışmalar	62
5.3. Öneriler	63
KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ	73

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 3.1. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Bileşiğinin deneysel verileri (Odabaşoğlu vd., 2005a).....	20
Tablo 3.2. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Bileşiğinin deneysel verileri (Odabaşoğlu vd., 2005b)	22
Tablo 3.3. $C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_3$ Bileşiğinin deneysel verileri (Alparslan vd., 2008)	24
Tablo 4.1. Odabaşoğlu ve arkadaşlarının çalışmış olduğu etil 4-kloro-2-[(2-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobütirat molekülüne ait YFK/B3LYP/6-311G(d,p) ve X-ışını kırınımı (Odabaşoğlu vd., 2005a) yöntemine ait geometrik parametre verileri.....	27
Tablo 4.2. Mulliken popülasyon (MP) yükleri (1).....	29
Tablo 4.3. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Bileşiğinin gaz fazındaki dipol moment (D), polarizebilite ve hiperpolarizebilite bileşenleri (a.u.)	31
Tablo 4.4. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Bileşiğinin gaz fazındaki toplam dipol moment, ortalama doğrusal polarizebilite ve hiperpolarizebilite değerleri	32
Tablo 4.5. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Molekülü için 100 ile 1000 K aralığındaki termodinamik parametreler	35
Tablo 4.6. Odabaşoğlu ve arkadaşlarının çalışmış olduğu etil 4-kloro-2-[(4-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobütirat (2) molekülüne ait YFK/B3LYP/6-311G(d,p) ve X-ışını kırınımı (Odabaşoğlu vd., 2005b) yöntemine ait geometrik parametre verileri.....	39
Tablo 4.7. Mulliken popülasyon (MP) yükleri (2).....	41
Tablo 4.8. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Bileşiğinin gaz fazındaki dipol moment (D), polarizebilite ve hiperpolarizebilite bileşenleri (a.u.)	43
Tablo 4.9. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Bileşiğinin gaz fazındaki toplam dipol moment, ortalama doğrusal polarizebilite ve hiperpolarizebilite değerleri	43
Tablo 4.10. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Molekülü için 100 ile 1000 K aralığındaki termodinamik parametreler	46
Tablo 4.11. Alparslan ve arkadaşlarının çalışmış olduğu (3) molekülüne ait YFK/B3LYP/6-311G(d,p) ve X-ışını kırınımı (Alparslan vd., 2008) yöntemine ait geometrik parametre verileri.....	50
Tablo 4.12. Mulliken popülasyon (MP) yükleri (3).....	52
Tablo 4.13. $C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_3$ Bileşiğinin gaz fazındaki dipol moment (D), polarizebilite	

ve hiperpolarizebilite bileşenleri (a.u.)	53
Tablo 4.14. $C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_3$ Bileşiğinin gaz fazındaki toplam dipol moment, ortalama doğrusal polarizebilite ve hiperpolarizebilite değerleri	54
Tablo 4.15. $C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_3$ Molekülü için 100 ile 1000 K aralığındaki termodinamik parametreler	56
Tablo 4.16. Ligand-protein etkileşimi için moleküler yerleştirme enerji değerleri.....	59
Tablo 4.17. En kararlı DNA (ID:1BNA) ile bileşiklerdeki etkileşimlerin ayrıntıları.....	61



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. HOMO ve LUMO	9
Şekil 3.1. <i>E-Z</i> izomer gösterimi	17
Şekil 3.2. Hidrazon genel yapısı	18
Şekil 3.3. Etil 4-kloro-2-[(2-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat'ın literatürden alınan diyagramı (Odabaşoğlu vd., 2005a).....	19
Şekil 3.4. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Bileşiğinin ORTEP-III gösterimi (Odabaşoğlu vd., 2005a)...	19
Şekil 3.5. Etil 4-kloro-2-[(4-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat'ın literatürden alınan diyagramı (Odabaşoğlu vd., 2005b).....	21
Şekil 3.6. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Bileşiğinin ORTEP-III gösterimi (Odabaşoğlu vd., 2005b)...	21
Şekil 3.7. (Z)-Etil 4-kloro-2-[(4-klorofenil)-hidrazono]-3-oksobutanoat'ın literatürden alınan diyagramı (Alpaslan vd., 2008).....	23
Şekil 3.8. $C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_3$ Bileşiğinin ORTEP-III diyagramı (Alpaslan vd., 2008)	23
Şekil 4.1. Bileşiğin (1) optimize edilmiş moleküler yapısının GaussView 4.1.2 programında görüntüsü	28
Şekil 4.2. (1) nolu kristalin X-ışını saçılmasından elde edilen geometrisi (mavi) ve YFT yöntemi kullanılarak belirlenen optimize geometrisinin (kırmızı) üst üste örtüşmesini gösteren çizimi (RMSE = 0,120 Å).....	28
Şekil 4.3. Optimize (1) yapının Mulliken yük renk dağılım görünümü	30
Şekil 4.4. Hidrojenler hariç (1) molekülü için Mulliken popülasyon yükleri (e)	30
Şekil 4.5. (1) Molekülüne ait HOMO LUMO yüzey görünümü	32
Şekil 4.6. İncelenen (1) molekülüne ait MEP ve MEP kontör görünümü	34
Şekil 4.7. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Molekülüne ait teorik olarak hesaplanan termodinamik özelliklerinin sıcaklıkla değişimi	36
Şekil 4.8. İncelenen moleküle ait sırasıyla d_{norm} , d_i , d_e , yüzey ve eğrilik indeksi Hirshfeld yüzey haritaları görünümü	37
Şekil 4.9. İncelenen molekülün d_{norm} Hirshfeld yüzeyine ait paket yapı görünümü	38
Şekil 4.10. İncelenen molekülün atomlar arası etkileşimlerini gösteren 2-boyutlu parmak izi görünümü	38
Şekil 4.11. Bileşiğin (2) optimize edilmiş moleküler yapısının GaussView 4.1.2 programında görüntüsü	40

Şekil 4.12. (2) nolu kristalin X-ışını saçılmasından elde edilen geometrisi (mavi) ve YFT yöntemi kullanılarak belirlenen optimize geometrisinin (kırmızı) üst üste örtüşmesini gösteren çizimi (RMSE = 0,200 Å)	40
Şekil 4.13. Optimize (2) yapının Mulliken yük renk dağılım görünümü	42
Şekil 4.14. Hidrojenler hariç (2) molekülü için Mulliken popülasyon yükleri (e)	42
Şekil 4.15. (2) Molekülüne ait HOMO LUMO yüzey görünümü	44
Şekil 4.16. İncelenen (2) molekülüne ait MEP ve MEP kontör görünümü	45
Şekil 4.17. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Molekülüne ait teorik olarak hesaplanan termodinamik özelliklerinin sıcaklıkla değişimi	47
Şekil 4.18. İncelenen (2) molekülüne ait sırasıyla d_{norm} , d_i , d_e , yüzey ve eğrilik indeksi Hirshfeld yüzey haritaları görünümü	48
Şekil 4.19. İncelenen molekülün atomlar arası etkileşimlerini gösteren 2-boyutlu parmak izi görünümü	49
Şekil 4.20. Bileşiğin (3) optimize edilmiş moleküler yapısının GaussView 4.1.2 programında görüntüsü	50
Şekil 4.21. (3) nolu kristalin X-ışını saçılmasından elde edilen geometrisi (mavi) ve YFT yöntemi kullanılarak belirlenen optimize geometrisinin (kırmızı) üst üste örtüşmesini gösteren çizimi (RMSE = 0,189 Å)	51
Şekil 4.22. Optimize yapının (3) Mulliken yük renk dağılım görünümü	52
Şekil 4.23. Hidrojenler hariç (3) molekülü için Mulliken popülasyon yükleri (e)	53
Şekil 4.24. (3) Molekülüne ait HOMO LUMO yüzey görünümü	54
Şekil 4.25. İncelenen (3) molekülüne ait MEP ve MEP kontör görünümü	55
Şekil 4.26. $C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_3$ Molekülüne ait teorik olarak hesaplanan termodinamik özelliklerinin sıcaklıkla değişimi	57
Şekil 4.27. İncelenen (3) molekülüne ait sırasıyla d_{norm} , d_i , d_e , yüzey ve eğrilik indeksi Hirshfeld yüzey haritaları görünümü	58
Şekil 4.28. İncelenen molekülün atomlar arası etkileşimlerini gösteren 2-boyutlu parmak izi görünümü	58
Şekil 4.29. Bileşiklerin protein boşluğuna en uygun bağlanmasının (a) 2D (b) 3D gösterimi	60

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

A	: Elektron İlgisi
α	: Ortalama Polarizebilitesi
β	: Hiperpolarizebilite
ΔE	: HOMO ve LUMO Arasındaki Enerji Farkı
$\Delta N_{mak.}$	: Maksimum Yük Transfer Parametresi
Ψ	: Dalga Fonksiyonu
I	: İyonizasyon Enerjisi
$\hat{H}$	: Hamiltonyen İşlemcisi
χ	: Elektronegatiflik
μ	: Kimyasal Potansiyel
μ_d	: Dipol Momenti
η	: Kimyasal Sertlik
S	: Kimyasal Yumuşaklık
W	: Elektrofilik İndeks

Kısaltmalar

B3LYP	: Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr
EY	: Elektronik Yapı
GTO	: Gaussian Tip Orbitaller
HOMO	: En Yüksek Enerji Düzeyinde İşgal Edilen Moleküler Orbital
İG	: İlkel Gaussian
KM	: Kuantum Mekaniği
LUMO	: En Düşük Enerji Düzeyinde İşgal Edilmemiş Moleküler Orbital
MEP	: Moleküler Elektrostatik Potansiyel
MM	: Moleküler Mekanik
MP	: Mulliken Popülasyon
NLO	: Doğrusal Olmayan Optik
PDB	: Protein Veri Bankası
RMSE	: Kare Ortalama Karekök Sapması
STO	: Slater Tip Orbitaller
YFK	: Yoğunluk Fonksiyonel Teori

1. GİRİŞ

Atomlar arasında elektronun ortak kullanılması veya paylaşımı sonucunda, benzer ya da farklı cins atomların bağ kurarak oluşturduğu en az iki atomdan oluşan, yapıya molekül denir. (Çelik, 2007; Akgün, 2013). Maddenin kimyasal davranışını tanıyabilmek için molekül yapısını iyi bilmek gerekir (Okay ve Yıldırım, 2009). Bunun yanı sıra her molekül, maddenin kimyasal ve karakteristik özelliklerini tanımlayacağından bir maddeyi oluşturan moleküllerin veya atomların değişimi maddenin sahip olduğu özellikleri de değiştirecektir (Çelik, 2007; Akgün, 2013). Doğal ya da laboratuvar ortamında sentezlenmiş maddeler ilaç tasarımı, boya sanayisi ve pek çok alanda kullanım alanı bulmuş ve bulmaya da devam etmektedir. Bu doğrultuda yeni sentezler, sentezlenen maddelerin moleküler ve spektroskopik özelliklerinin deneysel olarak incelenmesi ne kadar önemliyse bir molekülün kimyası ve yapısının teorik olarak hesaplanabilmesi de günümüzde o kadar çok öneme sahiptir. Araştırmacılar, sentez sonrasında olduğu gibi sentez öncesinde de paket programlarla incelenen numunenin moleküler yapısı ve özelliği ile ilgili ön bilgi edinerek madde içerisinde olması gereken özellikler belirlenebilir. Sonrasında ise belirlenen özelliklere ait analizler gerçekleştirilerek zaman ve para kaybı önlenmiş olur. Bu bağlamda; devreye kuramsal kimya girer. Deneysel ve kuramsal kimya arasında kurulan bir köprü ise hesaplamalı kimyadır.

Bir molekülün yapısının, özelliklerinin ve davranışlarının atomik düzeyde öngörülmesi, simülasyonu ve manipülasyonuna dayalı olarak çeşitli yazılım ve algoritmalar yardımıyla üç boyutlu görüntülenmesine moleküler modelleme denir. Moleküler modelleme, öncelikle farmakolojide yeni ilaçların geliştirilmesinde kullanıldığı gibi birçok alanda da kullanım alanı bulduğu literatürde görülmektedir.

Hesaplama yöntemine dayalı kimya alanında kullanılan yaklaşımlarından biri de elektronik yapı metotlarının üçüncü bir sınıfı olan yoğunluk fonksiyonel teori (YFT) dir. Çok farklı bakış açılarıyla, çok farklı alanlardaki problemleri hesapsal olarak incelemek amacıyla kullanılmıştır. Deneyler ile uyumlu sonuçlar üretebilmesi, deneylerden elde edilen bilgilerin yetersiz kaldığında veya deneyler yapılamadığında mevcut bilgiyi genişletebilmesi, farklı bir bakış açısı sunabilmesi YFT'yi güçlü bir yaklaşım haline getirmiştir (Sholl ve Steckel, 2009). Molekül geometrisi, doğrusal olmayan optik özellik, dipol moment, titreşim frekansı, atomik yük, UV-Vis, NMR ve

FT-IR spektrum hesaplamaları, termodinamik gibi birçok özelliğin teorik çalışmaları moleküler modelleme ile yapılabilmektedir.

Bu tez çalışmasında; hidrazon içeren kristallerin yapıları, X-ışını kırınımı yöntemiyle daha önceden incelenmiş (Odabaşoğlu vd., 2005a, 2005b; Alpaslan vd., 2008) olup mevcut moleküllerin teorik çalışmaları henüz yapılmamıştır. Böylelikle bu moleküllerin teorik çalışmaları yapılarak, daha önceden incelenmiş X-ışını yapı analizi sonuçlarının desteklenmesi sağlanacak ayrıca yeni teorik hesaplamalar da yapılarak (moleküler ve elektronik yapılarını aydınlatarak) literatüre kazandırılması sağlanacaktır. Teorik olarak incelenen kristal yapılar aşağıda verilmektedir.

i) Etil 4-kloro-2-[(2-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat $[C_{12}H_{12}ClN_3O_5]$ (1)
(Odabaşoğlu vd., 2005a),

ii) Etil 4-kloro-2-[(4-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat $[C_{12}H_{12}ClN_3O_5]$ (2)
(Odabaşoğlu vd., 2005b),

iii) (Z)-Etil 4-kloro-2-[(4-klorofenil)hidrazono]-3-oksobutanoat $[C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_3]$ (3)
(Alpaslan vd., 2008).

Kristal yapıların cif dosyaları giriş dosyası olarak kullanılarak moleküllerin şematik diyagramları Mercury 3.8 programı (Macrae, 2006) ile oluşturulmuştur. Deneysel X-ışını verileri olarak elde edilen sonuçları karşılaştırma yapmak ve desteklemek için Gaussian 03W (Frisch vd., 2004) ve ara yüz GaussView 4.1.2 (Dennington II vd., 2007) moleküler modelleme programı ile YFT/B3LYP yöntemi kullanılarak moleküllerin geometrileri belirlenmiştir. Yine incelenen moleküllerin dipol momentleri, Mulliken yükleri, moleküler enerjileri, sınır orbitalleri, moleküler elektrostatik potansiyel yüzeyleri, doğrusal olmayan optik ve termodinamik özellikleri elde edilmiştir. Tüm hesaplamalarda 6-311G(d,p) baz seti olarak seçilmiştir. Ayrıca incelenen moleküllerin Hirshfeld yüzey ve moleküler kenetleme çalışmaları da yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Moleküler Modelleme

Moleküler modelleme hesaplamalı kimya olarak da bilinir ve moleküllerin yapıları ve reaktivite özellikleri hakkında bilgi edinmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, Moleküler Mekanik (MM) ve Elektronik Yapı (EY) adı verilen iki temel araç kullanır. Hem MM hem de EY yöntemleri, temel hesaplama türlerini kullanarak moleküllerin yapılarını ve özelliklerini açıklarlar.

Bu hesaplamaları yaparken;

a) MM molekülün yapısını ve özelliğini tahmin etmek için klasik fizik yasalarını kullanarak moleküle simülasyon uygular ve yapının moleküler özelliklerini hesaplarlar. MM yöntemleri, MM3, HyperChem, Quanta, Sybyl ve Alchemy gibi birçok bilgisayar programında mevcuttur. MM hesaplamaları, moleküler bir sistemdeki elektronları açıkça ele almaz. Bunun yerine, çekirdekler arasındaki etkileşimlere dayalı hesaplamalar yaparlar. Bu yaklaşım, binlerce atom içeren çok büyük sistemler için kullanılmalarına izin verir. Bununla birlikte, aynı zamanda birkaç sınırlama da taşır. En önemlileri arasında şunlar yer alır: Her bir kuvvet alanı, parametreleştirildiği moleküllerle ilgili olarak yalnızca sınırlı bir molekül sınıfı için iyi sonuçlar verir. İlgili tüm moleküler sistemler için genel olarak hiçbir kuvvet alanı kullanılamaz. Elektronların ihmal edilmesi, MM yöntemlerinin elektronik etkilerin baskın olduğu kimyasal sorunları gideremez. Bağ oluşumunu veya bağ kırılmasını içeren süreçleri tanımlayamazlar (Sholl ve Steckel, 2009).

b) EY yöntemleri, klasik fizik yasaları yerine hesaplamalarında temel olarak kuantum mekaniği (KM) yasalarını kullanır. KM, bir molekülün enerjisinin ve diğer ilgili özelliklerinin Schrödinger denklemini çözerek yapılabileceğini belirtir:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2.1)$$

Bu eşitlikte; moleküler hamiltoniyen operatörü $\hat{H}$, taneciğin kuantumlanmış ya da izin verilmiş enerjisi E ve dalga fonksiyonunu (hal fonksiyonu) Ψ ile temsil edilmektedir. Elektronik yapı yöntemlerinin iki ana sınıfı vardır:

2.1.1. Yarı-deneysel metotlar

Deneysel verilerden türetilen parametreler kullanılarak, Schrödinger eşitliğinde yaklaşımı basitleştirmek için, yarı-deneysel metotlar karakterize edilir (Calais, 1994; Yarkony, 1995) ve çok büyük moleküllere pratik olarak uygulanabilir. MOPAC, AMPAC, HyperChem ve Gaussian gibi programlarda uygulanan AMI (Austin Model 1), MINDO/3 ve PM3 (Parametrized Model 3) gibi yarı-deneysel metotlar, deneysel verilerden türetilen parametreleri hesaplamayı basitleştirmek için kullanılır. Her ne kadar organik moleküller için geliştirilmiş olmasına rağmen titreşim modu, atomik yük, moleküler orbitaller gibi molekül hakkında kalitatif bilgi sahibi olmak için kullanılır. Ayrıca substituent etkisinden kaynaklanan enerji eğilimini yorumlamak ve alternatif konformasyon içinde kullanılır.

2.1.2. *ab-initio* metotlar

ab-initio yöntemleri, atomik ve moleküler sistemlerin özelliklerini incelemek ve moleküler orbital teorisinin yorumlanmasını sağlamak için kullanılır (Calais, 1994). Bu yöntemler, kuantum mekaniğinin temel yasalarına dayanır ve bu yasaların eşitliklerini çözmek için çeşitli yaklaşık teknikler ve matematiksel yaklaşımlar kullanır (Calais, 1994; Yarkony, 1995). Özetle, *ab-initio* metotları, atomik ve moleküler düzeydeki sistemlerin özelliklerini anlamak ve hesaplamak için güçlü bir araçtır. (Sholl ve Steckel, 2009).

2.2. Yoğunluk Fonksiyonel Teori (YFT)

Elektronik yapı metotlarının üçüncüsü olan YFT, Kohn ve Hohenberg tarafından 1964 yılında, atomun ve molekülün elektronik yapısını incelemek için geliştirilmiştir. Kullanım alanı çok geniştir. Çoğu durumda ise YFT *ab-initio* metoduna benzer. YFT, çok parçacıklı sistemlerde Schrödinger denkleminin yaklaşık bir çözümünün bulunmasında kullanılan bir yöntemdir (Ertaş, 2006).

Moleküler modelleme yapmak amacıyla en çok kullanılan SPARTAN, GAMESS, MOLPRO, CRYSTAL, GAUSSIAN 03W ve 09W gibi birçok paket program geliştirilmiştir (Foresman ve Frisch, 1996).

2.3. B3LYP Karma Yoğunluk Fonksiyonel Teori

Saf Hartree-Fock veya saf YFT modellerinin enerji ifadeleri, toplam elektronik enerji ifadesinde kullanılarak oluşturulan karma modellerdir. Bu karma modeller, saf modele kıyasla daha iyi hesaplanan toplam enerji, bağ uzunluğu ve iyonizasyon enerjisi gibi pek çok özelliğe sahiptir (Becke, 1993).

2.4. Slater ve Gaussian Tip Orbitaller

Moleküler orbitallerin matematiksel gösterimi temel set yardımıyla yapılır ve belirli bir yüzey bölgesinde, her bir elektronun sınırlaması olarak yorumlanabilir. Slater ve Gauss fonksiyonu olarak bilinen ve sık kullanılan iki tür temel fonksiyonu vardır.

2.4.1. Slater tip orbitaller (STO)

Küçük molekül yapılar için hesaplamalarda etkin olarak Slater Tip Orbitalleri kullanılmaktadır. Çok atomlu moleküllerin integral hesaplamalarında ortaya çıkan güçlükler sebebiyle STO, orbitalleri iyi tanımlamasına rağmen kullanımı zaman alıcı zordur (Cramer, 2004). Bu sebeple Slater Tip Orbitaller yerine Gaussian Tip Orbitaller daha çok tercih edilmektedir.

2.4.2. Gaussian tip orbitaller (GTO)

Kuantum mekaniği hesaplamalarında 1950 yılında GTO Boys tarafından tanımlanmıştır (Boys, 1950). GTO, çok merkezli integral hesaplamalarında büyük kolaylık sağlamakla birlikte, moleküler yapıyı yeterince tanımlayamama sorunuyla karşı karşıyadır. Hesaplamalarda STO kadar doğru ve GTO kadar da kolay netice almayı sağlayan baz setlerine gereksinim duyulması sebebiyle, GTO'nin lineer bileşimlerinden faydalanılarak STO kadar da iyi sonuçlar elde etmeye olanak sağlayan fonksiyonlar mevcuttur (Hinchliffe, 1987). Hesaplamalarda kullanılan baz setlerinden bazıları;

2.4.2.1. Minimal baz setleri

STO-NG ile minimal baz setleri gösterilmektedir. N harfi çizgisel bileşimde kullanılan Gaussian Tip Orbital sayı değerini ifade etmektedir. Bir STO üç ilkel Gaussian (İG) kullanılması ile oluşturulabilmektedir. STO-3G ve STO-6G kullanım alanı yaygın olan baz setleridir.

2.4.2.2. Kutuplanmış baz setleri (KBS)

Bağ oluşumu süreci sırasında, molekülde orbitallerin birbirine yakın atomlar ile kutuplaşması mümkündür. KBS'lerinden 6-31G(d) ve 6-31G(d,p) yaygın olarak kullanıma sahiptir. KBS'leri; karbon atomlarına “d” işlevini, hidrojen atomlarına “p” işlevini ve bazıları da geçiş metallerine “f” işlevini dahil edebilmektedir.

2.4.2.3. Bölünmüş değerlik baz setleri

Schrodinger denkleminde farklı yaklaşımları temsil eden model ve baz seti çiftleri mevcuttur (Foresman ve Frisch, 1996). Split Valance Double Zeta baz setleri (örneğin 3-21G ve 6-31G) bu tür setlere örnektir. Baz setleri “k-nlmG” formatında gösterilir. “k” değerlik kabuğundaki orbitallerin kaç fonksiyonla ifade edildiğini belirlerken, “nl” ikili bölünmüş değerlik için ve “nlm” üçlü bölünmüş değerlik için kullanılır. 6-31G baz setinde, iç kabuk orbitalleri 6 adet İG işlevini, değerlik orbitallerinin iç kısmı 3 adet İG işlevini, ve dış kısmı 1 adet İG baz işlevini temsil eder.

2.4.2.4. Yaygın baz setleri

Daha büyük hacme sahip “s” ve “p” tipi orbitalleri yaygın baz setlerinde seçilmektedir. “+” ve “++” sembolleri ile gösterilmektedir. “+” sembolü tüm ağır atomlara, “++” sembolü ise hidrojen atomlarına bu işlevin uygulandığını ifade etmektedir (Atkins ve Friedman, 2005). Kuantum mekaniği hesaplamaları yapılırken baz seti tercihinde elde edilmesi planlanan sonuçlar göz önünde tutulmak suretiyle karar verilmektedir. Schrödinger denkleminin net çözümü kusursuz baz seti seçimi ile sağlanabilmektedir. (Yüksektepe, 2009).

2.5. Gaussian 03W

Bu çalışmada; kuantum mekaniğinin temel yasalarını kullanarak hesap yapabilen Gaussian 03W paket programı kullanılmıştır. MM, *ab-initio* ve yarı-deneysel yöntemleri içeren oldukça kapsamlı bir programdır. Atom ve moleküllerin geometrik optimizasyonları program ile yapılabilir, enerjileri hesaplanabilir ve enerjiye bağlı olan titreşim frekansları, dipol momentleri ve kuvvet sabitleri hesaplanabilir. Ayrıca Gaussian 03W moleküler modelleme paket programı Raman ve IR spektrumları, bağ ve reaksiyon enerjileri, termo-kimyasal özellikleri, atom yükleri, reaksiyon yolları, çok kutuplu momentler, molekül orbitalleri, titreşimsel şiddetleri, NMR ekranlama ve

manyetik duyarlılık, polarize olabilirlik ve hiperpolarize olabilirlik, elektron ilgisi ve iyonlaşma enerjileri, elektron yoğunlukları ve elektrostatik potansiyeller gibi çoğu özelliğin hesaplanmasına olanak sağlar. Bu özelliklerin tümü gaz fazında ve çözücü içinde hesaplanabilir (Frisch vd., 2004).

2.6. GaussView 4.1.2

GaussView 4.1.2, Gaussian 03W için başlangıç dosyaları hazırlamak ve hesaplama sonucunda elde edilen çıktıyı grafiksel olarak incelememize yardımcı olarak tasarlanmış bir grafik ara yüzüdür. (Foresman ve Frisch, 1996).

2.7. Geometrik Optimizasyon

Kararlı durum enerjisi hesaplanması için yapılan işlemlerden biri, geometrik optimizasyondur. Moleküldeki atomların giriş yapısı koordinatları verilerek geometri optimizasyonuna başlanır. Ardından molekülde bulunan her bir atoma etki eden net kuvvetin hesabı yapılabilir. Geometri optimizasyonu her bir atoma etki eden bu net kuvvet sıfırlanana kadar devam eder. Geometri optimizasyonu için izlenen yol, Berny Hard Schlegel tarafından geliştirilmiştir. (Güventürk, 2006). Moleküler bir sistemdeki minimum enerjili yapının belirlenmesi için, bu çizelgede sistem toplam enerjisinin birinci ve ikinci türevleri kullanılır. Hesaplamalar genelde molekülün en düşük enerjiye sahip olan geometrisinin elde edilmesiyle başlamaktadır. Molekülün gaz fazındaki kararlı durum geometrisi optimize geometri olarak ifade edilmektedir (Jensen, 1999).

2.8. Mulliken Popülasyon Analizi

Atom türü ve elektronegatiflik gibi özellikler dikkate alınmadan iki atom arasında bulunan eşit orbitallerden elde edilen katkıların bir şekilde paylaştırılacağı varsayımına dayanır (Mulliken, 1955).

Kristaldeki bağların kovalent/iyonik karakterini belirlemek için Mulliken popülasyon analizi kullanılabilir (Guo vd., 2006). Pozitif değer bağlanmayı negatif değer ise böyle bir bağ oluşmadığını açıklar. Pozitif yönde popülasyon değerinin artması bağın kovalentlik değerini artırırken, popülasyon değerinin sıfıra doğru yaklaşması ise bağın iyoniklik değerini artırır.

Popülasyon analiz metotları, bir sistemdeki elektron yoğunluğunun çekirdekler arasında nasıl dağıldığını belirlemeye yönelik bir yaklaşımı ifade eder. Bu yöntem, her bir

çekirdekdeki atom yükünü hesaplamak için kullanılır. Atomik yükün hesaplanmasında kuantum mekanik işlemciler kullanılmadığından, yük dağılımı keyfi bir şekilde gerçekleştirilir. Net yük analizi sayesinde molekülün polarlığı, elektronik yapısı, atomik yapıların dipol momentleri, atomlar üzerindeki yük dağılımı, moleküldeki yük transferini sağlayan donör ve akseptör çiftleri ile moleküler yapıların farklı özellikleri hakkında geniş bir veri elde edebiliriz. Bir atomdaki yerleşik tüm atomik orbitallerin katkılarının toplamı, o atomdaki elektron sayısını verir. Bu nedenle, farklı atomlar üzerindeki baz fonksiyonlarının katkılarının nasıl paylaşılacağını belirleyen bir yaklaşım bulunması gerekmektedir. Mulliken popülasyon analizinde kullanılan ve bilinen en basit yöntem, katkıyı iki atom arasında eşit olarak paylaşmaktır. Ancak bu yaklaşım, bazı elementlerin daha elektronegatif olmasını göz ardı etmektedir (Mulliken, 1955). Bununla birlikte, Mulliken yük analizi, elektrofilik ve nükleofilik özelliklerin anlaşılması, elektron yoğunluğunun dağılımı ve kimyasal olarak aktif bölgelerin tespiti gibi konularda oldukça etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

2.9. Doğrusal Olmayan Optik (NLO) Özellikler

Doğrusal olmayan optik özelliğine sahip olan malzemeler lazer teknolojisi, telekomünikasyon, optik hesaplama, optiksel veri depolaması ve optik anahtarlama gibi özellikle teknolojinin optik üzerine çalışmalarını daha da arttığı günümüzde çok fazla uygulama alanı bulmaktadır.

Doğrusal olmayan optik parametreleri olan moleküllerin dipol momentleri (μ_d), ortalama polarizebilitesi (α) ve birim hacim başına düşen ikinci derece elektrik duyarlılığı anlamına gelen birinci dereceden statik toplam moleküler hiperpolarizebilitesi (β) gibi nicelikler sonlu alan yaklaşımında (Cohen ve Roothaan, 1965) kullanılan ifadeler aşağıda verilmiştir:

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (2.1)$$

$$\alpha = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (2.2)$$

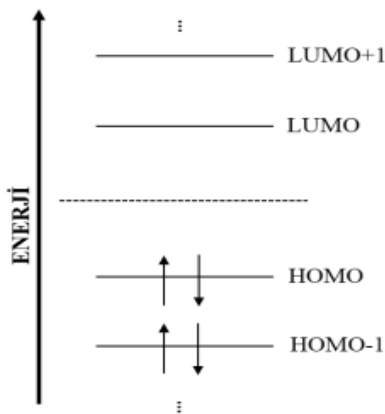
$$\beta = (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)^{1/2} \quad (2.3)$$

Burada $\beta_x = \beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz}$; $\beta_y = \beta_{yyy} + \beta_{yxx} + \beta_{yzz}$; $\beta_z = \beta_{zzz} + \beta_{zyy} + \beta_{zxx}$ olarak verilir (Altürk, 2019). Elde edilen sonuçlardan α değerleri 0.1482×10^{-24} e.s.u. ve β değerleri 8.6393×10^{-33} e.s.u. ile çarpılarak atomik birimden elektrostatik birime çevrilir. Doğrusal

olmayan optik özellikler moleküller arası yük transferinden kaynaklanır. Hidrojen bağları molekülün doğrusal olmayan optik özelliklerinin ayarlanmasında da önemli bir rol oynar (Babu vd., 2011).

2.10. HOMO ve LUMO

Atomlar moleküler sistemleri oluşturarak bir araya gelirler ve atomik orbitallerin doğrusal birleşimiyle moleküler orbitaller meydana gelir. HOMO (en yüksek enerji düzeyinde işgal edilen moleküler orbital) ve LUMO (en düşük enerji düzeyinde işgal edilmemiş moleküler orbital) terimleri, bir molekülün elektron verme ve elektron alma eğilimlerini belirlemesi, molekülün ışığı soğurması ve moleküler reaktivitenin belirlenmesi için kullanılan orbital kavramlardır. LUMO, elektron alma eğilimini gösterirken, HOMO bir molekülün elektron verme eğilimini gösterir. LUMO enerjisi düşük olduğunda elektronun alınması kolaylaşırken, HOMO enerjisi yüksek olduğunda elektron verme isteği de artar. Şekil 2.1’de gösterilen sınır orbitalleri olan HOMO ve LUMO, molekülün kimyasal kararlılığı için önemlidir. Molekülün HOMO enerjisi (E_{HOMO}) ve LUMO enerjisi (E_{LUMO}) arasındaki farka enerji aralığı (ΔE) denir ve molekülün kimyasal kararlılığı için belirleyici bir faktördür (Lewis vd., 1994). HOMO ve LUMO enerji seviyeleri baz alınarak molekülün kimyasal kararlılığı ile ilgili bilgiye ulaşılabilmekte ve enerji band aralığı ne kadar geniş ise molekülün kararlı bir yapıda olduğu ve uyarılması için yüksek enerjiye ihtiyaç duyulduğu anlamına gelir. Bu enerji band aralığı düşük ise yumuşak, yüksek ise sert bir molekül olduğu ifade edilmektedir.



Şekil 2.1. HOMO ve LUMO

Molekülün HOMO ve LUMO değerlerine bakılarak molekülün elektronik yapısal parametrelerinden bazılarının elde edilmesi mümkündür. Gaz fazındaki molekülden bir elektronu ayırştırmak için gereken minimum enerji iyonizasyon potansiyeli (I) ve gaz

fazında moleküle bir elektron eklendiğinde yükselen enerji miktarı olan elektron ilgisi (A) Koopmans'ın kuramına göre (Pearson, 1986);

$$I = -E_{HOMO} \quad (2.4)$$

$$A = -E_{LUMO} \quad (2.5)$$

eşitlikleri ile tanımlanmaktadır.

Moleküldeki bir atomun elektronları çekme gücünü ifade eden Mulliken elektronegatiflik parametresi;

$$\chi = (I + A)/2 \quad (2.6)$$

eşitliğiyle (Parr ve Pearson, 1983) ve molekül içerisindeki yük transferlerinin engellenebilmesinin ölçütü olan kimyasal sertlik (η) parametresi,

$$\eta = (I - A)/2 \quad (2.7)$$

eşitliğiyle tanımlanmaktadır (Pearson, 1986).

Sertliğin tersi kimyasal yumuşaklık (S) parametresi,

$$S = 1/2\eta \quad (2.8)$$

eşitliğiyle tanımlanmaktadır (Yang ve Parr, 1985). Kimyasal sertliği yüksek olan moleküllerin molekül içi yük transferi azdır veya hiç gerçekleşmemektedir.

Kimyasal potansiyel;

$$\mu = -(I + A)/2 \quad (2.9)$$

elektrofilik indeks;

$$W = \mu^2/2\eta \quad (2.10)$$

ve maksimum yük transfer parametresi;

$$\Delta N_{mak.} = (I + A)/2(I - A) \quad (2.11)$$

ile hesaplanır.

Yapının kararlılığı ile ilgili önemli bilgilere elektronik yapı parametre hesaplamaları neticesinde erişmek mümkündür. Böylelikle incelenen yapıya ait global kimyasal aktivite parametreleri belirlenmiş olur.

2.11. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP)

Moleküler sistemlerdeki kimyasal reaktivite ve hidrojen bağı etkileşimlerini anlamak için önemli bir tanımlayıcı, hidrojen bağı yerinin belirlenmesiyle üç boyutlu olarak gösterilen yük dağılımlarıdır. Bu, nükleofilik ve elektrofilik reaksiyonlar gibi birçok moleküler tepkime için geçerlidir ve biyomoleküller ve ilaçlar gibi çeşitli alanlarda kullanılır (Cramer, 2004). Fiziko-kimyasal özellik, moleküler yapı ilişkisinin araştırılmasında moleküler elektrostatik potansiyel haritasının moleküler şekil, boyut ve nötr-negatif-pozitif elektrostatik potansiyel bölgelerini bir bütün olarak gösterebilmesi oldukça önemlidir (Mishra vd., 1996). Ayrıca MEP, dipol moment, elektronegatiflik, kısmi yükler ve kimyasal reaktivite bölgesi ile ilişkilidir. Molekülün relatif polaritesini anlamak için moleküler elektrostatik potansiyel görsel bir yöntem sağlar. Moleküllerin elektrostatik özellikleri, elektrostatik potansiyel haritası kullanılarak gösterilebilir. Pozitif değerler düşük elektron yoğunluğunun olduğu bölgelerde protonun atom çekirdeği tarafından itilmesine karşılık gelirken, negatif değerler molekülün yüksek elektron yoğunluğu ile protonun çekilmesine karşılık gelir. Bu harita, elektrostatik potansiyel değerlerini farklı renklerle temsil ederek, moleküler yapıdaki elektrostatik farklılıkları görselleştirir. MEP haritasında negatif (kırmızı) bölgeler nükleofilik bölgeyi temsil ederken, pozitif bölgeler (mavi) ise elektrofilik bölgeyi temsil etmektedir. Bir başka ifade söylemle, MEP haritasında mavi renk elektronca fakir kırmızı renk ise elektronca zengin bölgeleri temsil etmektedir. Bu sayede yapının molekül içi ve moleküller arası etkileşim alanları belirlenmiş olur. Moleküler elektrostatik potansiyel haritasındaki elektrostatik potansiyeldeki azalışlar kırmızı>turuncu>sarı>yeşil>mavi renk skalasıyla sırasıyla tanımlanır (Cramer, 2004).

2.12. Termodinamik Özellikler

YFT, kimyasal reaksiyonların termodinamik özelliklerini tahmin etmek için kullanılan bir yöntemdir. Termodinamik özellikler arasında entalpi, entropi ve ısı kapasitesi gibi özellikler yer alır. Bu özellikler, kimyasal reaksiyonların oluşumu, termodinamik kararlılık ve reaksiyonun koşullara duyarlılığı hakkında önemli bilgiler sağlar. Bu değerlerin farklı sıcaklık aralıklarında incelenmesinin amacı ise, molekülün bu sıcaklık aralığında nasıl davrandığını anlamaktır. Daha spesifik olarak, düşük sıcaklıklarda molekülün hareketinin çevirme ve translasyona bağlı olduğu, yüksek sıcaklıklarda ise molekülün titreşimlerine bağlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, farklı sıcaklıklarda

molekölün termodinamik davranışını anlamak için ısı sığası, entalpi ve entropi değerlerinin sıcaklığa göre değişimlerinin incelenmesi önemlidir.

2.13. Hirshfeld Yüzey Analizi

Hirshfeld yüzey analizi, moleküller arasındaki etkileşimin yüzey üzerindeki etkisini görsel olarak temsil etmek için renk kodları kullanarak yüzey haritalarını (d_{norm} , d_i , d_e , yüzey indeksi ve eğrilik indeksi) oluşturur. Hirshfeld yüzey haritası, hidrojen bağlarının belirlenmesinde d_{norm} tayininde kullanılır ve renk kodlarıyla görselleştirilir. Hidrojen bağları, Hirshfeld yüzey haritasında kırmızı renk koduyla gösterilir (Samanta vd., 2014).

Hirshfeld yüzey analizi d_{norm} , d_i , d_e , şekil indeksi ve eğrilik indeksi haritalarını içerir. En temel yüzey haritası d_{norm} fonksiyonuyla görselleştirilir. d_i , Hirshfeld yüzeyine olan en yakın atomun yüzey içindeki uzaklığını temsil ederken, d_e , yüzeyden en yakın atomun yüzeyin dışındaki uzaklığını temsil eder.

2.14. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı ve Geliştirilmesi

Moleküler yerleştirme, makromoleküllerin veya daha sıklıkla bir makromolekölün (reseptör) ve küçük bir molekülün (ligand) kovalent olmayan bağlanmasını, bağlanmamış yapılarından, MD simülasyonlarından vb. elde edilen yapılardan veya homoloji modellemesinden başlayarak etkili bir şekilde tahmine dayalı çalışan bir hesaplama prosedürüdür. Bağlanma afinitesini ve bağlı konformasyonlarını tahmin etmeyi amaçlamaktadır. Küçük moleküllerin proteinlere bağlanmasının öngörülmesi özellikle pratik bir öneme sahiptir. İlaç benzeri moleküllerin sanal kitaplıklarını tarayarak daha fazla ilaç geliştirmeye yönelik ipuçları elde etmek için kullanılır. Yerleştirme, deneysel sanal yapılar mevcut olmadığında, bilinen bağlayıcıların bağlı konformasyonunu tahmin etmeye çalışmak için de kullanılabilir (Sousa vd., 2006).

2.14.1. Teori

Reseptör ligand bağlanmasının modellenmesine yönelik hesaplamalı yaklaşımlar yelpazesinde,

- Açık çözücü ile moleküler dinamikler,
- Örtülü çözücü ile moleküler dinamik ve moleküler mekanik ve

c) Moleküler kenetlenme mevcuttur.

Bu yaklaşımlar tarafından yapılan varsayımlar arasında, örneğin bağlı ve bağlı olmayan durumları arasında değişmeyen moleküllerdeki belirli bir protonasyon durumu ve yük dağılımı taahhüdü vardır. İlave olarak, yerleştirme genellikle reseptörün büyük bir kısmının veya tamamının katı olduğunu, kovalent uzunlukların ve açılarının sabit olduğunu varsayarken, seçilen bir dizi kovalent bağın serbestçe dönebileceğini (burada aktif dönebilir bağlar olarak anılır) dikkate alır. Daha da önemlisi, moleküler dinamik doğrudan enerjilerle (kimyada kuvvet alanları olarak adlandırılır) ilgilenir de, yerleştirme nihai olarak bağlı konformasyon tercihinin ve serbest bağlanma enerjisini belirleyen kimyasal potansiyellerin yeniden üretilmesiyle ilgilenir. Yalnızca enerji profilindeki minimumlar tarafından değil, aynı zamanda profilin şekli ve sıcaklık tarafından da yönetilen niteliksel olarak farklı bir kavramdır (Gilson vd., 1997; Chang vd., 2007).

Yerleştirme programları genellikle, sistemin standart kimyasal potansiyellerine yaklaşma girişimi olarak görülebilen bir puanlama işlevi kullanır. 6-12 van der Waals etkileşimleri ve Coulomb enerjileri gibi yüzeysel olarak fiziğe dayalı terimler puanlama işlevinde kullanıldığında, enerjiler ve serbest enerjiler arasındaki bu farkı açıklamak için kısmen ampirik olarak önemli ölçüde ağırlıklandırılmaları gerekir (Gilson vd., 1997; Chang vd., 2007).

İlaç keşfi ve geliştirme sürecinde hesaplama tekniklerinin kullanımı hızla popülerlik, uygulama ve takdir kazanıyor. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, hesaplamalı ilaç tasarımı, bilgisayar destekli moleküler tasarım, bilgisayar destekli moleküler modelleme, rasyonel ilaç tasarımı, *in silico* ilaç tasarımı, bilgisayar-destekli ilaç tasarımı gibi farklı terimler bu alana uygulanmaktadır. Tüm süreci kapsayacak şekilde alana ilişkin bu genel bakışta bilgisayar destekli ilaç keşfi ve geliştirme terimi kullanılacaktır. Hem hesaplamalı hem de deneysel teknikler, ilaç keşfi ve geliştirmede önemli rollere sahiptir ve tamamlayıcı yaklaşımları temsil eder. Bilgisayar destekli ilaç keşfi ve geliştirme şunları içerir:

- (1) İlaç keşfi ve geliştirme sürecini kolaylaştırmak için bilgi işlem gücünün kullanılması.
- (2) Yeni ilaçları belirlemek ve optimize etmek için ligandlar ve/veya hedefler hakkında kimyasal ve biyolojik bilgilerin kullanılması.

(3) İstenmeyen özelliklere (zayıf aktivite ve/veya zayıf absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite) sahip bileşikleri ortadan kaldırmak ve en umut verici adayları seçmek için *in silico* filtrelerin tasarımı (Kapetanovic, 2008).

Bu alandaki hızlı genişleme, yazılım ve donanım hesaplama gücü ve karmaşıklığındaki ilerlemeler, moleküler hedeflerin tanımlanması ve halka açık hedef protein yapılarının artan veri tabanı ile mümkün olmuştur. Bilgisayar destekli ilaç keşfi ve geliştirme, aktif ilaç adaylarını belirlemek, daha fazla değerlendirme için büyük olasılıkla adaylar seçmek ve daha fazla değerlendirme için büyük olasılıkla adaylarını optimize etmek, yani biyolojik olarak aktif bileşikleri fizikokimyasal, farmasötik, zayıf aktivite ve/veya zayıf absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite farmakokinetik özelliklerini geliştirerek uygun ilaçlara dönüştürmek için kullanılıyor. Ticari, halka açık veya özel üç boyutlu kimyasal yapı veritabanlarında arama yaparak farklı kimyasal iskelelerden yeni ilaç adaylarını keşfetmek için sanal tarama kullanılır. Amaç, istenen özelliklere sahip (aktif, ilaç benzeri, kurşun benzeri) molekül setini zenginleştirmek ve istenmeyen özelliklere sahip bileşikleri (aktif olmayan, reaktif, toksik, zayıf aktivite ve/veya zayıf absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite farmakokinetik) ortadan kaldırmaktır. Başka bir deyişle, *in silico* modelleme, kimyasal sentez ve biyolojik testlerin zaman ve kaynak gereksinimlerini önemli ölçüde en aza indirmek için kullanılır (Kapetanovic, 2008).

Şu anda, ilaç keşfinin iki yol izlediği gözlemlenmiştir: Bunlardan birincisi, geleneksel farmakolojik ilaç keşfi ve ikincisi ise ters farmakoloji tabanlı ilaç keşfidir. Birinci yol, otomatikleştirilmiş yüksek verimli tarama tekniğini içeren geleneksel farmakolojik ilaç keşif yöntemidir. Bu tahlil sayesinde milyonlarca biyokimyasal, genetik veya farmakolojik test çok hızlı bir şekilde yapılabilir. Geniş kimyasal bileşikler, çok sayıda varsayımsal hedefin yardımıyla hücre tabanlı tahlillerde taranmıştır. Bu süreçte, aktif bileşikler hızlı bir şekilde tanımlanabilir (Collins vd., 1998; Drews, 2000; Chakraborty vd., 2009; Natalie vd., 2009). Ancak bu girişimde pahalı olan florojenik substrat veya spesifik antikora ihtiyaç vardır. Bu durum, bu tahlilin dezavantajı olabilir. Bununla birlikte, biyoinformatiğin ilerlemesiyle birlikte, akılcı ilacın geliştirilmesi için başka bir ilaç keşfi yolu harekete geçirildi. Bu ilaç keşif rotasına ters farmakoloji ile ilgili ilaç tasarım stratejisi denir. Bu ilaç tasarım stratejisi yan etkileri azaltmaya çalışır (Broder ve Venter, 2000; Chanda ve Caldwell, 2003; Davidov vd., 2003). Bu genomik çağda, ilk adımın protein hedeflerinin tanımlanması olduğu, ilaç keşfine dayalı ters farmakoloji

kavramının ilgi odağı haline gelmesine sebep olmuştur.

“Proteinler ve enzimler” hedef sınıfı, farklı hastalıklar için potansiyel ilaç hedefini temsil eder (Chakraborty vd., 2009). Bir hastalığın biyolojik yolu ve ilaç hedefi ağının kapsamlı bir şekilde anlaşılması gerekir. Tam dizili genomların erişilebilirliği, toplam bilgileri ve ürünleri (proteinler ve enzimler), araştırmacıların biyolojik yollara dayalı ağları yeniden yapılandırmasına ve incelemesine olanak sağlamıştır (Teichmann vd., 2001). Bu çalışmalar, biyolojik yolla ilgili ağların önemli özelliklerini keşfetmiştir (Arita, 2004; Hatzimanikatis vd., 2004; Ma vd., 2004). Karşılık gelen biyolojik yol ağında, bu yolun bir potansiyel enzimi veya proteini etkili bir ilaç hedefi olabilir (Jeong vd., 2003). Hücreler, proteolitik aktivitelere sahip enzimler olan birkaç proteaz içerir. Bu potansiyel enzim veya proteinler, biyolojik yolun farklı konumlarında bulunur. Bu enzimler, hücredeki hemen hemen her işlemle ilgilidir. Proteolizdeki anormallikler, kanser, iltihaplanma, damar sertliği, nörodejenerasyon ve enfeksiyon gibi çeşitli hastalıklarla bağlantılıdır. Şu anda proteazlar, iyi tanımlanmış kimyaları nedeniyle ilaç geliştirme için önemli hedeflerdir (Neefjes ve Dantuma, 2004). Son zamanlarda, ilk proteazom inhibitörü geliştirildi (‘bortezomib’; marka adı ‘Velcade’) ve onaylandı. Proteazom inhibitörü Millennium tarafından geliştirilmiştir. Bu ilaç bir boronik asit inhibitörüdür (Paramore ve Frantz, 2003) ve multipl miyelom için endikedir (Aghajanian vd., 2002; Paramore ve Frantz, 2003). Hesaplamalı biyologlar, bu hedef sınıfı diğer bazı hastalıklar için de hedeflemektedir, çünkü bu sınıflar biyolojik yolun farklı konumlarında keşfedilmiştir.

2.14.2. Protein yerleştirme

Moleküler yerleştirme üzerine yapılan bilgisayar çalışmalarının çoğu, yerleştirme ortaklarından birinin bir protein olduğunu varsayar. Bunun nedeni kısmen proteinleri içeren etkileşimlerin özellikle ilginç olması ve kısmen de nispeten çok sayıda protein yapısının bilinmesidir. Proteinler DNA, RNA, diğer proteinler veya küçük organik veya metal-organik bileşiklere bağlanabilir. Proteinin moleküler ortağına bağlı olarak, yerleştirme problemini çözmek, farklı bilgisayar modelleri ve algoritmaları gerektirir.

2.14.2.1. Protein-protein kenetlenmesi

Protein-protein kenetlenmesine yönelik çoğu yaklaşım, ‘katı cisim’ varsayımına dayanmaktadır. En büyük soyutlamasında, bu son derece basit model, iki proteini iki

katı katı cisim olarak kabul eder. Makul bağlama modlarını bulmak için geometrik yüzey modelleri ve veri yapıları kullanılır ve aday kompleksleri sıralamak için çoğunlukla bazı geometrik uygunluk kavramlarını derecelendiren buluşsal maliyet fonksiyonları kullanılır.

2.14.2.2. Protein-ligand yerleştirme

Küçük, çoğunlukla organik bileşikler proteinlere yerleştirmek, hem biyolojik süreçleri anlamak hem de ilaç tasarlamak ile ilgilidir. Son 25 yılda, ligandların veritabanlarını taramak ve bireysel moleküler etkileşimleri doğru bir şekilde analiz etmek için çok sayıda farklı yöntem geliştirilmiştir.

2.14.2.3. Diğer biyomolekülleri içeren moleküler yerleştirme

Protein-DNA ve protein-RNA kenetlenmesinin bilgisayar temelli analizi üzerine çok daha az araştırma rapor edilmiştir. Prensip olarak, protein-DNA kenetlenmesi, protein-protein kenetlenmesine benzer. Bununla birlikte, protein-DNA kenetlenmesini belirleyen sterik özellikler daha da incelikli görünmektedir. Knetgel ve ark. (Knetgel vd., 1994a, 1994b), protein-DNA etkileşimlerinin tahmini için her iki kenetlenme ortamının sınırlı moleküler esnekliğini içeren bir Monte Carlo yaklaşımı geliştirmiştir. İlaç tasarımı amacıyla, küçük ligandların DNA'nın küçük ve büyük oluklarına kenetlenmesi ilgi çekicidir.

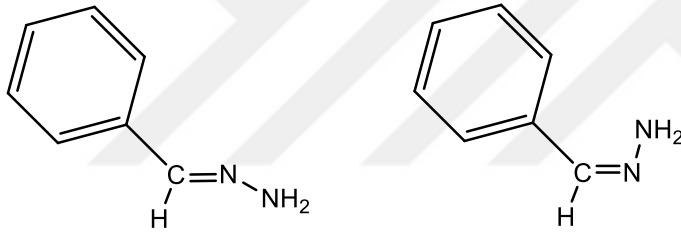
2.14.3. Diğer ilaç tasarımı yöntemleri

Biyomoleküler yerleştirme için bilgisayar modellerindeki ve algoritmalarındaki son gelişmeler, biyolojik süreçler hakkında bilgi edinmek ve yeni ilaçların tasarımı için fikirler elde etmek amacıyla bilgisayar yardımıyla biyomoleküler etkileşimleri analiz etmeyi mümkün kılmıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hidrazonlar

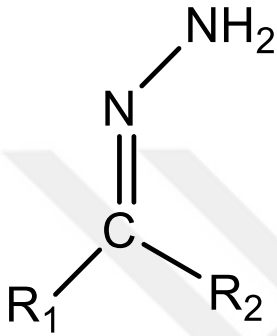
Hidrazonlar, sübstitüe hidrazinlerin etanol, metanol vb. solventlerde aldehit ve ketonlarla ısıtılmasıyla sentezlenen, genel yapısı $R-CH=N-NH_2$ olan önemli bir organik bileşik sınıfı olup (Solomon ve Fryhle, 2002) keton ve aldehitlerin, primer aminlerle verdiği adımlı büyüme (kondenzasyon) reaksiyonları sonucu oluşan ürünlerdir. Hidrazonlar, genellikle kesin bir erime noktasına sahip bileşiklerdir ve yapılarındaki azottan dolayı zayıf bazik özellik gösterirler. Yapılarındaki, imin oluşumu bazlık kuvvetini azaltır. Aromatik hidrazon içeren moleküllerde elektronegatif bulunması, onların bazik gücünü oldukça düşürür. Karbon-azot ($C=N$) çift bağı içeren hidrazonların *cis-trans* izomerlerini gösteren bileşikler olduğu saptanmıştır (Overberger vd., 1966). Yapılarında bulunan çift bağdan ($C=N$) dolayı hidrazonlar *E/Z* izomeri gösterirler.



Şekil 3.1. *E-Z* izomer gösterimi

İkili bağı etrafındaki birinci öncelikli gruplar düzlemin aynı kısmında bulunuyorlarsa *Z*, farklı tarafında bulunuyorlarsa *E* izomeri gösterirler (Şekil 3.1). Yapısında hidrazon türevi içeren moleküllerin biyolojik aktiviteleri üzerine literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Anti-konvülzan, anti-fungal, anti-helmintik, anti-bakteriyel, anti-oksidan, anti-enflamatuvar, anti-viral, anti-kanser, anti-protozoal, anti-depresan, anti-platelet ve analjezik aktiviteler hidrazonlar için bildirilmiştir (Vicini vd., 2006; Varache-Lembège vd., 2008; Mathew vd., 2015; Vasantha vd., 2015; Şenkardeş vd., 2016; Karaman vd., 2016; Pape vd., 2016; Kratky vd., 2017; Pinto vd., 2017; Popiołek, 2017; Shankar vd., 2017; Shah vd., 2018). Organik kimyada çok yönlü bir bileşik sınıfı olan hidrazon türevleri, birbirine bağlı iki nitrojen atomu ve bir terminal nitrojen atomunun yalnız elektron çiftiyle konjuge edilmiş bir $C=N$ çift bağı içerir. Hidrazonların karbon atomu, nükleofilik ve elektrofilik karaktere sahiptir ve bu yapılar çeşitli kimyasal reaksiyonlarda kullanılır.

Amino tipi azot daha reaktif olmasına rağmen her iki azot atomu da nükleofilik karaktere sahiptir. Bu özelliklerden yola çıkarak organik moleküllerin sentezlerinde hidrazonlar etkin olarak kullanım alanı bulmuştur. Hidrazonlar, sahip oldukları biyolojik ve farmakolojik özellikleri ile ilaç etkin madde araştırmalarında da ön plana çıkan bileşik grupları olma özelliği taşırlar. Sentetik süreçlerde bir ara ürün olarak kullanılan benzofenon hidrazon ve monoamin-oksidaz inhibitörü olan ve uzun yıllar antidepresan ilaç kategorisinde yer alan iproniazid, hidrazon bileşiklere örnek olarak verilebilir (Mesci, 2020).

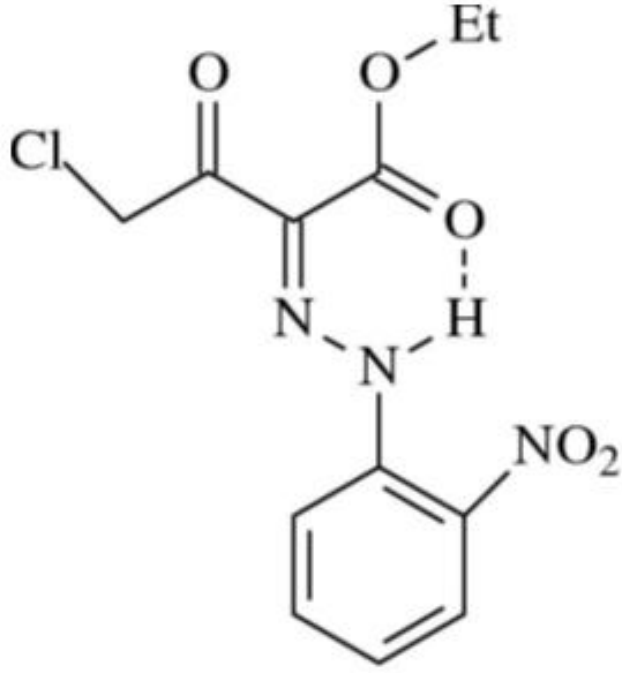


Şekil 3.2. Hidrazon genel yapısı

Bu çalışmada; kullanılan kristallerin teorik hesaplaması için giriş yapısı koordinatları Cambridge Kristalografik Veritabanından (CCDC)’nden temin edilmiş ve etil 4-kloro-2-[(2-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] (**1**) (Odabaşoğlu vd., 2005a), etil 4-kloro-2-[(4-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] (**2**) (Odabaşoğlu vd., 2005b) ve (Z)-etil 4-kloro-2-[(4-klorofenil)-hidrazono]-3-oksobutanoat [C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₃] (**3**) (Alpaslan vd., 2008)] yapılarıyla ilgili daha önceden deneysel çalışmaların dışında bir çalışma yapılmamıştır.

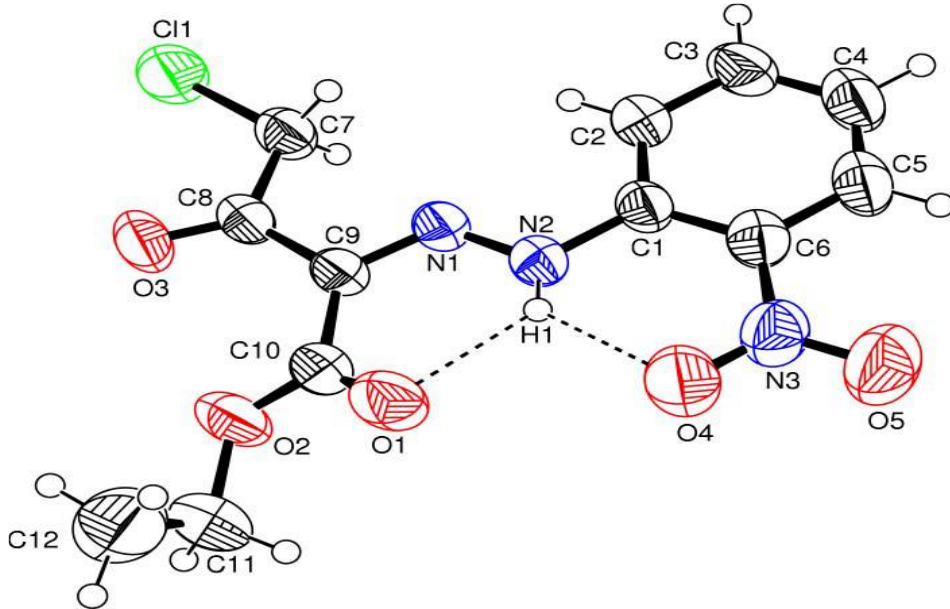
3.2. Etil 4-kloro-2-[(2-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] (1**)’in Moleküler Yapısı**

Yapının Şekil 3.3’de kimyasal diyagramı;



Şekil 3.3. Etil 4-kloro-2-[(2-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat'ın literatürden alınan diyagramı (Odabaşoğlu vd., 2005a)

Bileşiğin Şekil 3.4'de ORTEP-III diyagramı ve X-ışını kırınımı verileri ise Tablo 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.4. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Bileşiğinin ORTEP-III gösterimi (Odabaşoğlu vd., 2005a)

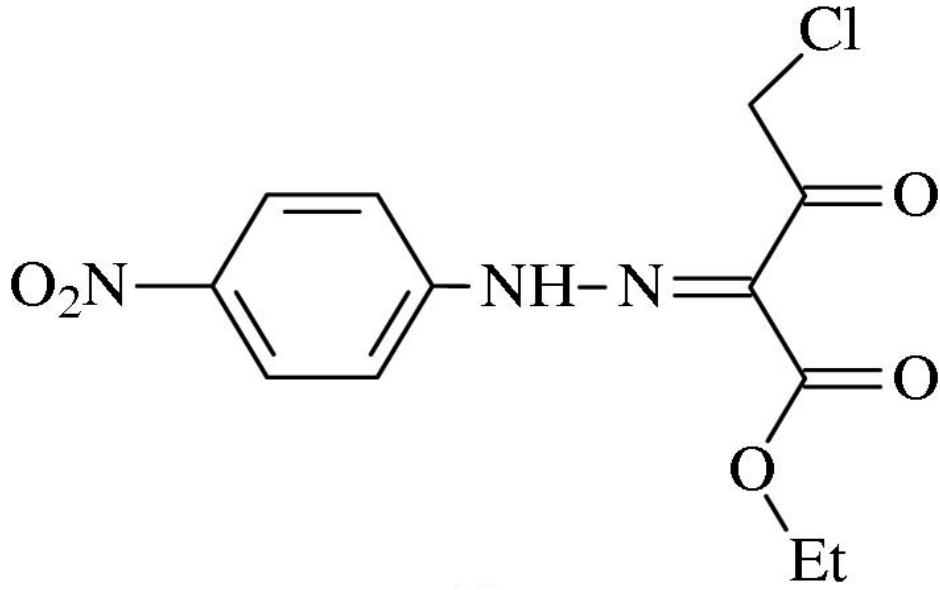
Uzay grubu $P\bar{1}$ ve birim hücrede ki molekül sayısı 2 ve yapı triklinik kristal sistemindedir.

Tablo 3.1. C₁₂H₁₂ClN₃O₅ Bileşiğinin deneysel verileri (Odabaşoğlu vd., 2005a)

Kimyasal Parametreleri	
Kimyasal Formül	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅
Formül Ağırlığı (a.k.b.)	313,73
Sıcaklık (K)	296 (2)
Kristal Sistemi	Triklinik
Uzay Grubu	<i>P</i> $\bar{1}$
Birim Hücre Parametreleri	
<i>a</i> ; <i>b</i> ; <i>c</i> (Å)	5,1656 (10); 7,9102 (16); 17,669 (3)
α ; β ; γ (°)	83,721 (15); 82,709 (15); 75,683 (15) ^o
Kristal Boyutları (mm)	0,24 x 0,20 x 0,14
Hacim, <i>V</i> (Å) ³	691,6 (2)
<i>Z</i>	2
Soğurma katsayısı, μ (mm ⁻¹)	0,30
Hesaplanan Yoğunluk (Mgm ⁻³)	1,506
Veri Toplama	
Kırınım Toplanan Cihaz	Stoe IPDS 2 difraktometre
Dalga Boyu (Å)	0,71073 (MoK α)
Veri Toplama Aralığı (°)	2,3-27,2
İndeks Aralığı	
<i>h</i> _{min} ; <i>h</i> _{mak}	-6; 6
<i>k</i> _{min} ; <i>k</i> _{mak}	-10; 10
<i>l</i> _{min} ; <i>l</i> _{mak}	-22; 22
Kırınım Toplama Yöntemi	w taraması
Ölçülen Yansım	11207
Bağımsız Yansım	3065
Gözlenen Yansım	1700
Soğurma Düzeltmesi	İntegrasyon (X-RED32; Stoe, 2002)
<i>T</i> _{min} ; <i>T</i> _{mak}	0,930; 0,959
<i>R</i> _{int}	0,099
Verilerin Arıtılması	
Yansım Sayısı	3065
Parametre Sayısı	195
<i>R</i>	0,061
<i>wR</i>	0,190
GooF (<i>S</i>)	1,03

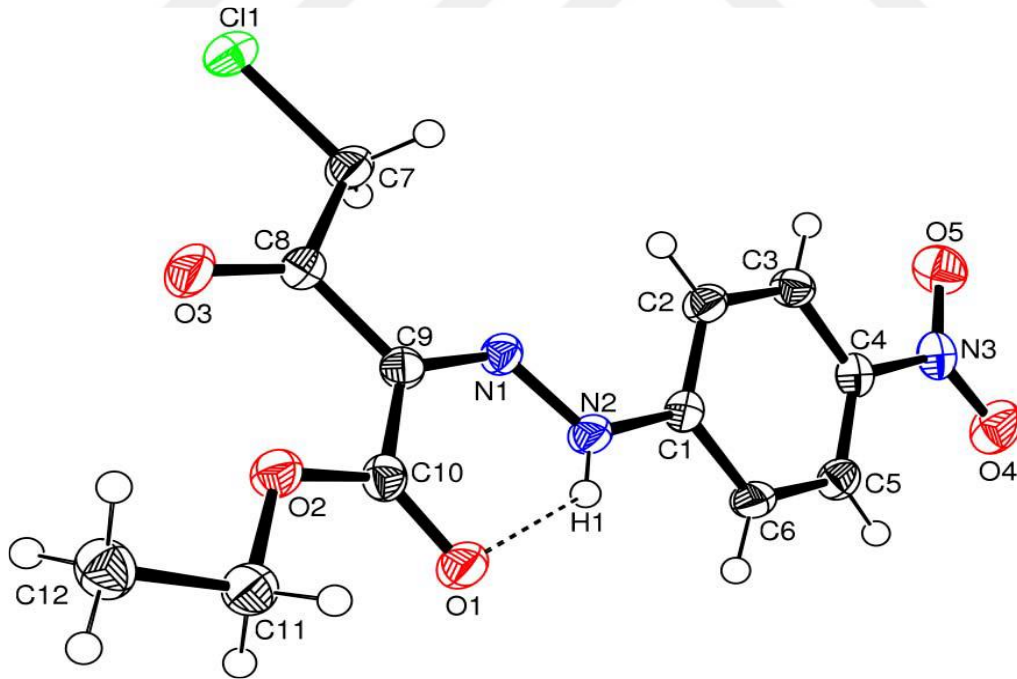
3.3. Etil 4-kloro-2-[(4-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] (2)'nin Moleküler Yapısı

Yapının Şekil 3.5'de kimyasal diyagramı;



Şekil 3.5. Etil 4-kloro-2-[(4-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat'ın literatürden alınan diyagramı (Odabaşoğlu vd., 2005b)

Bileşiğin Şekil 3.6'da ORTEP-III diyagramı, X-ışını kırınımı verileri ise Tablo 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.6. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Bileşiğinin ORTEP-III gösterimi (Odabaşoğlu vd., 2005b)

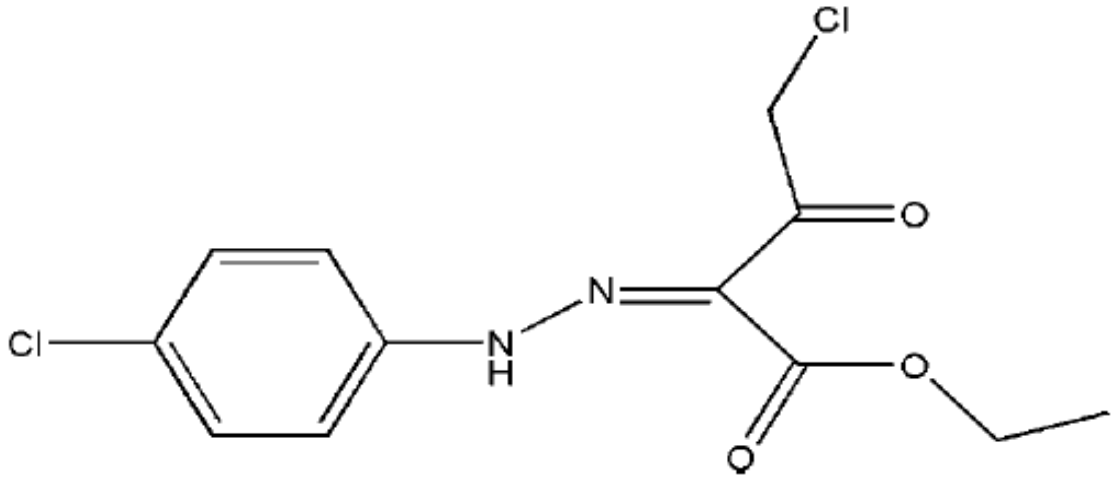
Uzay grubu $P\bar{1}$ ve birim hücrede ki molekül sayısı 2 ve yapı triklinik kristal sistemindedir.

Tablo 3.2. C₁₂H₁₂ClN₃O₅ Bileşiğinin deneysel verileri (Odabaşoğlu vd., 2005b)

Kimyasal Parametreleri	
Kimyasal Formül	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₅
Formül Ağırlığı (a.k.b.)	313,73
Sıcaklık (K)	296 (2)
Kristal Sistemi	Triklinik
Uzay Grubu	<i>P</i> $\bar{1}$
Birim Hücre Parametreleri	
<i>a</i> ; <i>b</i> ; <i>c</i> (Å)	9,0131 (8); 9,4161 (9); 9,89932 (9)
α ; β ; γ (°)	62,458 (7); 66,520 (7); 86,438 (7)°
Kristal Boyutları (mm)	0,24 x 0,20 x 0,14
Hacim, <i>V</i> (Å) ³	675,08 (13)
<i>Z</i>	2
Soğurma katsayısı, μ (mm ⁻¹)	0,31
Hesaplanan Yoğunluk (Mgm ⁻³)	1,543
Veri Toplama	
Kırınım Toplanan Cihaz	Stoe IPDS 2 difraktometre
Dalga Boyu (Å)	0,71073 (MoK α)
Veri Toplama Aralığı (°)	3,2-26,0
İndeks Aralığı	
<i>h</i> _{min} ; <i>h</i> _{mak}	-11; 11
<i>k</i> _{min} ; <i>k</i> _{mak}	-11; 11
<i>l</i> _{min} ; <i>l</i> _{mak}	-12; 12
Kırınım Toplama Yöntemi	<i>w</i> taraması
Ölçülen Yansıma	12102
Bağımsız Yansıma	2654
Gözlenen Yansıma	2336
Soğurma Düzeltmesi	İntegrasyon (X-RED32; Stoe, 2002)
<i>T</i> _{min} ; <i>T</i> _{mak}	0,884; 0,946
<i>R</i> _{int}	0,063
Verilerin Arıtılması	
Yansıma Sayısı	2654
Parametre Sayısı	238
<i>R</i>	0,032
<i>wR</i>	0,083
GooF (S)	1,04

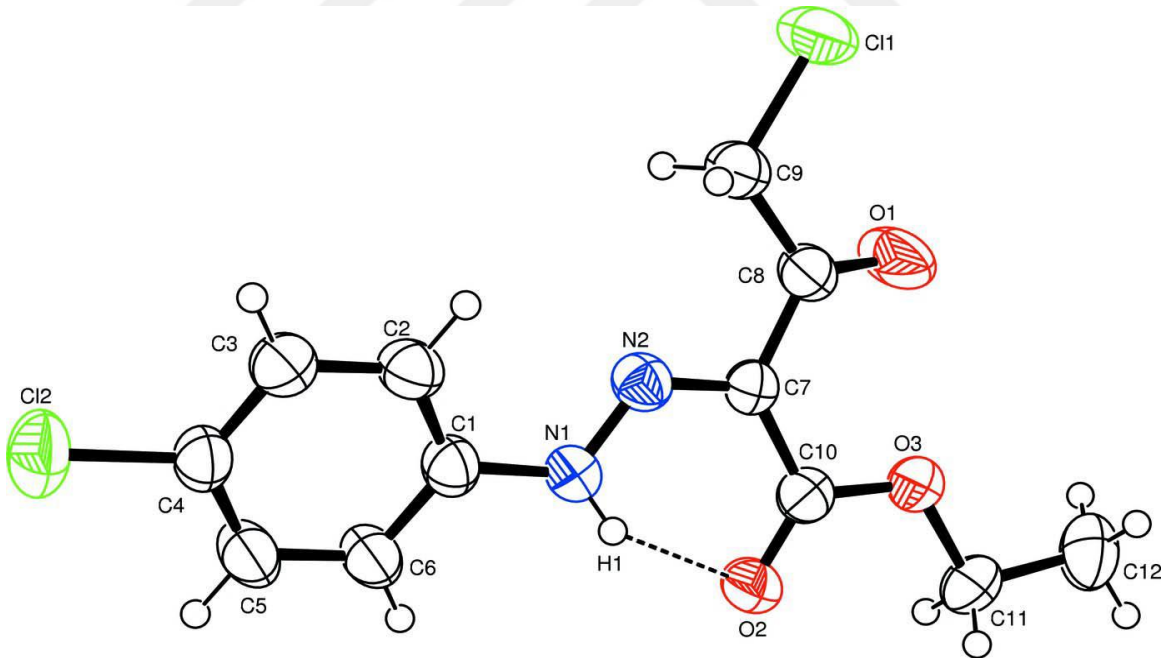
3.4. (Z)-Etil 4-kloro-2-[(4-klorofenil)-hidrazono]-3-oksobutanoat [C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₃] (3)'ün Moleküler Yapısı

Yapının Şekil 3.7'de kimyasal diyagramı;



Şekil 3.7. (Z)-Etil 4-kloro-2-[(4-klorofenil)-hidrazono]-3-oksobutanoat'ın literatürden alınan diyagramı (Alpaslan vd., 2008)

Bileşiğin Şekil 3.8'de ORTEP-III diyagramı, X-ışını kırınımı verileri ise Tablo 3.3'de verilmiştir.



Şekil 3.8. $C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_3$ Bileşiğinin ORTEP-III diyagramı (Alpaslan vd., 2008)

Uzay grubu $P\bar{1}$ ve birim hücrede ki molekül sayısı 2 ve yapı triklinik kristal sistemindedir.

Tablo 3.3. C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₃ Bileşiğinin deneysel verileri (Alpaslan vd., 2008)

Kimyasal Parametreleri	
Kimyasal Formül	C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃
Formül Ağırlığı (a.k.b.)	303,14
Sıcaklık (K)	296 (2)
Kristal Sistemi	Triklinik
Uzay Grubu	<i>P</i> $\bar{1}$
Birim Hücre Parametreleri	
<i>a</i> ; <i>b</i> ; <i>c</i> (Å)	8,6454 (10); 9,7251 (11); 9,9939 (11)
α ; β ; γ (°)	116,001 (8); 108,721 (8); 96,453 (9) ^o
Kristal Boyutları (mm)	0,68 x 0,49 x 0,18
Hacim, <i>V</i> (Å) ³	682,91 (16)
<i>Z</i>	2
Soğurma katsayısı, μ (mm ⁻¹)	0,48
Hesaplanan Yoğunluk (Mgm ⁻³)	1,474
Veri Toplama	
Kırınım Toplanan Cihaz	Stoe IPDS 2 difraktometre
Dalga Boyu (Å)	0,71073 (MoK α)
Veri Toplama Aralığı (°)	2,4-27,3
İndeks Aralığı	
<i>h</i> _{min} ; <i>h</i> _{mak}	-10; 10
<i>k</i> _{min} ; <i>k</i> _{mak}	-11; 11
<i>l</i> _{min} ; <i>l</i> _{mak}	-12; 12
Kırınım Toplama Yöntemi	<i>w</i> taraması
Ölçülen Yansıma	5532
Bağımsız Yansıma	1325
Gözlenen Yansıma	991
Soğurma Düzeltmesi	İntegrasyon (X-RED32; Stoe, 2002)
<i>T</i> _{min} ; <i>T</i> _{mak}	0,765; 0,916
<i>R</i> _{int}	0,068
Verilerin Arıtılması	
Yansıma Sayısı	1325
Parametre Sayısı	146
<i>R</i>	0,050
<i>wR</i>	0,138
GooF (<i>S</i>)	1,04

3.5. Teorik Hesaplama Yöntemleri

Bu çalışmadaki hesaplamaların tümü Gaussian 03W paket programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir (Frisch vd., 2004). İncelenen bileşiklerin moleküler modellemesi için kullanılan paket programda var olan YFT yöntemi kullanılmıştır. YFT hesaplamalarında, Becke'in üç parametrelili (B3) ve Lee-Yang-Parr (LYP) korelasyon fonksiyonu (B3LYP) teori seviyesinde 6-311G(d,p) baz setinde optimize edilmişlerdir (Lee vd., 1988; Becke, 1993, 1998). Teorik hesaplamalar için, bileşiklerin kesirli koordinatları X-ışını kırınım verilerinden elde edilerek kullanılmıştır. İncelenen bileşiklerin optimizasyonu neticesinde elde edilen geometrilerden yararlanılarak bileşiklerin bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açısı gibi özelliklerin hesaplanmasının yanı sıra kuramsal hesaplamalar sonucunda elde edilen geometriler ve ampirik olarak X-ışınları kırınımı ile elde edilen geometrilerin üst üste gelecek şekilde konumlandırılması, Mulliken yük değerleri, moleküllerin kümülatif enerji değerleri, NLO parametreleri olan dipol moment, polarizabilite, hiperpolarizabilite değerleri, sınır orbitalleri, MEP ve termodinamik özellikler gibi bileşiğe ait parametreler hesaplandı. Crystal Explorer 3.1 (Turner vd., 2017) paket programı kullanılarak, Hirshfeld yüzey analizi sonucunda elde edilen d_{norm} , d_i ve d_e haritaları görselleştirilmiş ve atomların etkileşim yüzdesi ile iki-boyutlu parmak izi tayini yapılmıştır. Bu görselleştirme yöntemi sayesinde, moleküllerin yüzey özellikleri hakkında ayrıntılı bilgi elde edilmiştir.

Reseptör ve belirli ligantlar arasındaki etkileşim olasılığını ayırt edebilmek amacıyla bu tez çalışması kapsamında moleküler kenetleme yöntemi uygulanmıştır. Reseptör olarak kullanılan DNA'nın kristal yapısı (PDB ID:1BNA), Protein Veri Bankasından (PDB) alınmıştır. Bileşikler, DTF hesaplaması ile optimize edilerek, bu optimize yapılar docking Autodock Vina, Autodock 4.2.6 ve Autodock Tool 1.5.6 (Sanner, 1999; Trott ve Olson, 2010) programları kullanılarak yapılmıştır. Hesaplamaların kolaylaştırılması için Autodock/Vina PyMOL eklentisi kullanılmıştır. Ayrıca, bu yardımcı program sayesinde, bağlayıcı alanların tanımlanması, reseptör ve ligant hazırlanması, grid dosyalarının oluşturulması, doking programının kurulması ve doking işlemine ait bağlayıcı davranışı BIOVIA Discovery studio Visualizer yazılımı 2019 (Biovia) görsel ortamı içerisinde doğrudan gösterilerek, moleküler kenetleme çalışmaları sistematik ve hızlı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde, üç farklı hidrazon türevi bileşiği incelenmiş ve YFK yöntemi kullanılarak moleküler geometrileri teorik olarak belirlenmiştir. Ayrıca, kristallerin teorik hesaplamalarla ve yapı analizi sonuçlarıyla elde edilen geometrileri karşılaştırılmıştır. Mulliken kısmi yük değerleri, NLO özellikleri, elektronik yapı parametreleri, MEP haritaları ve termodinamik özellikler de incelenerek moleküllerin özellikleri belirlenmiştir. Çalışmada, deneysel cif dosyaları kullanılarak Hirshfeld yüzey analizi yapılmıştır. Ayrıca moleküler doking yöntemi uygulanarak reseptör ve belirli ligantlar arasındaki etkileşim olasılığı incelenmiştir.

4.1. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristali (1)

4.1.1. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristalinin teorik olarak incelenmesi

4.1.1.1. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristalinin geometrik optimizasyonu

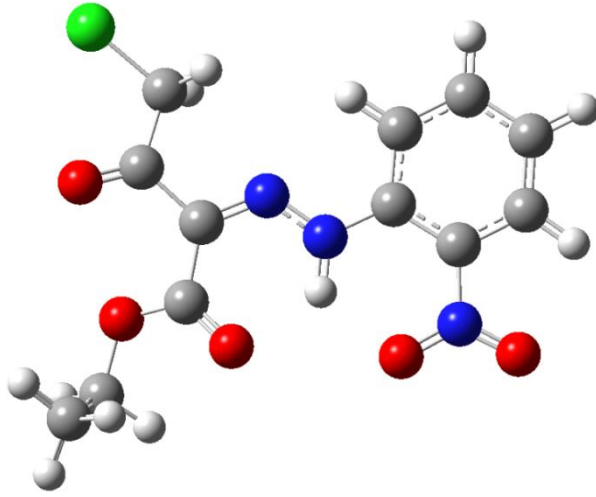
Etil 4-kloro-2-[(2-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat kristalinin sentez ve X-ışını kırınımı kullanılarak yapı tayini 2005 yılında Odabaşoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Odabaşoğlu vd., 2005a). İncelenen kristal triklinik kristal sisteminde $P\bar{1}$ uzay grubunda olup, birim hücresinde 2 moleküle sahiptir. C₁₂H₁₂ClN₃O₅ kristali N1-N2 ve C1-N2 bağ uzunluğu değerleriyle (Tablo 4.1) keto-hidrazo *B* formundadır. Bu yapıda imino grup, (Z) konfigürasyonunda olup, bağ uzunluğu değerleri C9-N1 1,302 (3) Å, C1-N2 1,396 (3) Å ve N1-N2 1,316 (3) Å olarak Odabaşoğlu ve arkadaşları tarafından X-ışınları yöntemi ile belirlenmiştir. Bu verilerin YFK ile optimize edilen geometrik parametrelerle oldukça iyi bir uyum içerisinde olduğu görülmektedir. Kristal yapıda molekül içi hidrojen bağları zayıftır. Kristalin paket yapısı zayıf C-H...O etkileşimleri ile meydana gelmiştir (Odabaşoğlu vd., 2005a).

Bir molekülün X-ışını kırınımı ve teorik hesaplamalar yoluyla elde edilen moleküler geometrilerin karşılaştırılması için iki yöntem mevcuttur. Bunlardan biri bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açılarının karşılaştırılmasıdır; diğeri ise X-ışını yapılarının teorik olarak hesaplanan geometrisinin üst üste bindirilmesidir. Deneysel çalışmalarda, katı durumda bulunan kristallerdeki moleküllerin başka moleküllerle etkileşim halinde olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, teorik hesaplamalar gaz fazındaki yalıtılmış bir molekülü temel alırken, deneysel veriler katı fazdaki moleküllerin etkileşimleriyle elde edilir. Moleküle ait X-ışını kırınımı (Odabaşoğlu vd., 2005a) ve YFK/B3LYP/6-311G(d,p) baz setine ait geometrik parametreler Tablo 4.1’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 4.1. Odabaşoğlu ve arkadaşlarının çalışmış olduğu etil 4-kloro-2-[(2-nitrofenil) hidrazono]-3-oksobutirat molekülüne ait YFK/B3LYP/6-311G(d,p) ve X-ışını kırınımı (Odabaşoğlu vd., 2005a) yöntemine ait geometrik parametre verileri

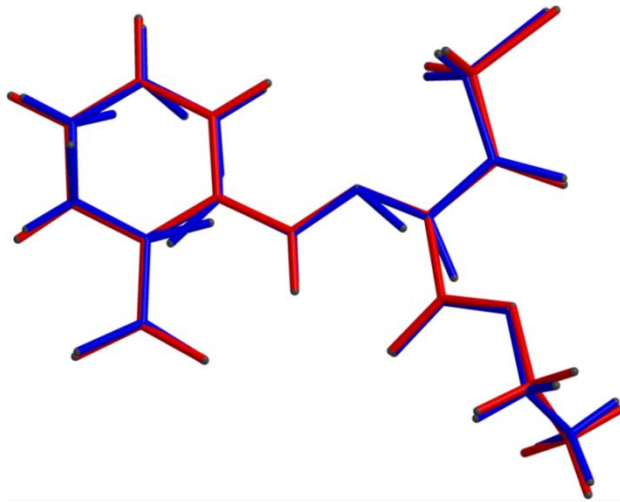
Bağ Uzunluğu (Å), Bağ Açısı (°)	X-ışını (Odabaşoğlu vd., 2005a)	YFK/B3LYP/6-311G(d,p)
C6-N3	1,453 (4)	1,4703
C1-N2	1,396 (3)	1,3943
C7-C11	1,764 (3)	1,7932
C8-O3	1,208 (3)	1,2044
C8-C9	1,468 (4)	1,5011
C9-N1	1,302 (3)	1,3029
C9-C10	1,491 (4)	1,4975
C10-O1	1,191 (4)	1,2173
N2-N1	1,316 (3)	1,319
O3-C8-C9	123,3 (3)	122,3551
C8-C9-C10	123,6 (2)	121,8464
O1-C10-C9	122,2 (3)	122,0409
N1-N2-C1	118,2 (2)	119,4166
C9-N1-N2	122,1 (2)	122,6857

İncelenen molekülün optimize yapı görünümü, Odabaşoğlu ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada (2005a) Şekil 4.1’de sunulmuştur. Kuramsal hesaplamaların sonuçları, geometrik parametrelerin ve X-ışını kırınım verilerinin uyumlu olduğunu göstermiştir. YFK hesaplamaları, moleküller arası etkileşimleri dikkate almadan, gaz fazında tek bir molekül üzerinden çeşitli özelliklerin hesaplanmasını sağlar. Bu nedenle, parametrelerde gözlenen küçük farklılıklar beklenen bir sonuç olarak kabul edilmelidir.



Şekil 4.1. Bileşiğin (1) optimize edilmiş moleküler yapısının GaussView 4.1.2 programında görüntüsü

Atomik teorik hesaplamalarla elde edilen ve X-ışını difraksiyonundan elde edilen moleküler iskeletleri birbirine üst üste getirerek global bir karşılaştırma yapıldığında (Şekil 4.2), YFT/B3LYP yöntemi ile 6-311G(d,p) baz seti için 0,120 Å kare ortalama karekök sapması (RMSE) değeri elde edilmiştir. Bu RMSE büyüklüğünü, komşu moleküllerin gaz fazında aralarında etkileşim olmadığını ancak deneysel sonuçların bizi kristal kafesinde etkileşen bir moleküle yönlendirdiği gerçeği kullanarak açıklanabilir. Şekil 4.2’den açıkça görüleceği üzere, teorik ve deneysel olarak hesaplanan yapıya ait geometriler arasında atomik pozisyonlar uyumlu olmasına rağmen küçük farklılıklar bulunmaktadır.



Şekil 4.2. (1) nolu kristalin X-ışını saçılmasından elde edilen geometrisi (mavi) ve YFT yöntemi kullanılarak belirlenen optimize geometrisinin (kırmızı) üst üste örtüşmesini gösteren çizimi (RMSE = 0,120 Å)

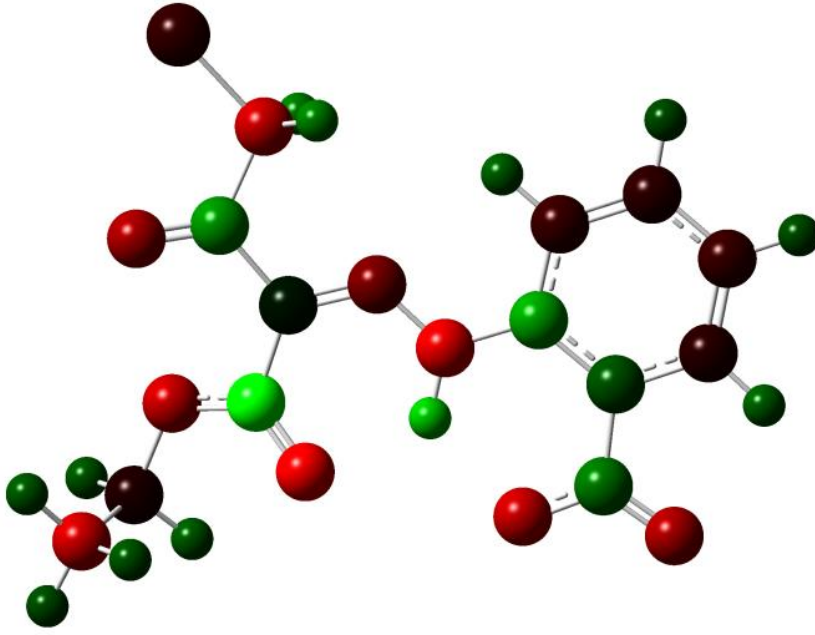
4.1.1.2. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristalinin net yükleri

İncelenen moleküle ait her bir atomun net yükleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Mulliken popülasyon (MP) yükleri (1)

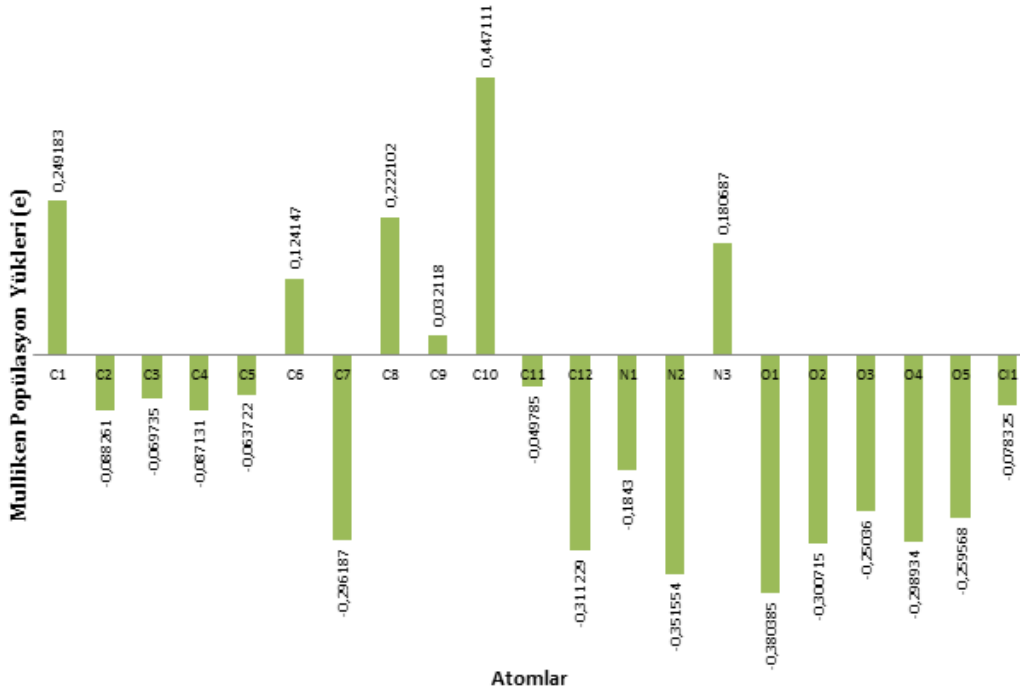
Atomlar	MP yükleri (e)	Atomlar	MP yükleri (e)
C1	0,249183	O3	-0,250360
C2	-0,088261	O4	-0,298934
C3	-0,069735	O5	-0,259568
C4	-0,087131	Cl1	-0,078325
C5	-0,063722	H1	0,276180
C6	0,124147	H2	0,126796
C7	-0,296187	H3	0,096453
C8	0,222102	H4	0,093861
C9	0,032118	H5	0,116699
C10	0,447111	H7A	0,174293
C11	-0,049785	H7B	0,175976
C12	-0,311229	C11A	0,114168
N1	-0,184300	C11B	0,122577
N2	-0,351554	C12A	0,104898
N3	0,180687	C12B	0,093982
O1	-0,380385	C12C	0,113696
O2	-0,300715		

Pozitif yükler C1, C6, C8, C9, C10, N3 ve tüm hidrojen atomları üzerinde, negatif yükler ise C2, C3, C4, C5, C7, C11, C12, Cl1, N1, N2, O1, O2, O3, O4 ve O5 atomları üzerinde yerleşmişlerdir. Elde edilen atomik yükler arasında, H1 atomunun diğer hidrojen atomlarından daha büyük bir pozitif atom yüküne sahip olduğu gözlenmektedir (0,276180e). Ayrıca, Tablo 4.2’deki sonuçlar, O1 ve C12’nin daha yüksek negatif değerlere sahip olduğunu ve hidrojen atomları dışında C1, C8 ve C10 atomlarının diğer atomlardan daha büyük bir pozitif yüke sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.3. Optimize (1) yapının Mulliken yük renk dağılım görünümü

Bu analiz sonuçlarına göre; çalışılan 1 molekülünün elektrofilik doğası, nükleofilik ve nötr doğaya karşı daha baskın olduğu görülmektedir. Atomların Mulliken yük renk dağılım görünümü Şekil 4.3, hidrojen atomları hariç diğer atomlara karşılık gelen Mülliken popülasyon yük değerleri grafiği ise Şekil 4.4’de verilmiştir.



Şekil 4.4. Hidrojenler hariç (1) molekülü için Mulliken popülasyon yükleri (e)

4.1.1.3. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristalinin doğrusal olmayan optik (NLO) özelliği

NLO (Nonlinear Optics) özelliklere sahip bileşiklerin, sinyal işleme, optik bağlantı malzemeleri ve telekomünikasyon gibi birçok alanda uygulama potansiyeline sahip olmaları nedeniyle, kuantum tabanlı araştırmalar büyük bir öneme sahiptir (Sajan vd., 2006). Polarizabilite ve hiperpolarizabilite tensörleri (α_{xx} , α_{xy} , α_{yy} , α_{xz} , α_{yz} , α_{zz} ve β_{xxx} , β_{xxy} , β_{xyy} , β_{yyy} , β_{xxz} , β_{xyz} , β_{yzz} , β_{xzz} , β_{yzz} , β_{zzz}), Gaussian'ın frekans işlemi çıktı dosyası ile elde edilebilir. Ancak, Gaussian çıktısındaki α ve β değerleri atomik birimlerde (a.u.) olduğundan, elektrostatik birimlere (e.s.u.) dönüştürülmüştür (α : 1 a.u. = 0,1482x10⁻²⁴ e.s.u., β : 1 a.u. = 8,6393x10⁻³³ e.s.u.). Bu bağlamda, C₁₂H₁₂ClN₃O₅'e ait NLO özelliklerin belirlenebilmesi amacıyla B3LYP/6-311G(d,p) düzeyinde elde edilmiş olan parametreler Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'te yer almaktadır.

Tablo 4.3. C₁₂H₁₂ClN₃O₅ Bileşiğinin gaz fazındaki dipol moment (D), polarizebilite ve hiperpolarizebilite bileşenleri (a.u.)

μ_x	-0,9076339	β_{xxx}	513,1110896
μ_y	0,576092	β_{xxy}	-2,7725454
μ_z	0,6308017	β_{xyy}	13,1317368
		β_{yyy}	-371,3243633
α_{xx}	314,9385183	β_{xxz}	-32,1309909
α_{xy}	-13,8980645	β_{xyz}	-3,7004415
α_{yy}	213,9554719	β_{yyz}	16,3031808
α_{xz}	-3,9173228	β_{xzz}	0,9356495
α_{yz}	-2,301236	β_{yzz}	4,10609
α_{zz}	92,2947755	β_{zzz}	48,8034322

Gaz fazında C₁₂H₁₂ClN₃O₅ molekülüne ait dipol moment, ortalama doğrusal polarizebilite ve hiperpolarizebilite değerleri sırasıyla 3,1682 D, 26,0100891 Å³ ve 5,58944 x 10⁻³⁰ cm⁵ e.s.u.⁻¹ olarak hesaplanmıştır. Üre, moleküler sistemlerin NLO özelliklerinin çalışılmasında kullanılan referans moleküldür. Bu nedenle, karşılaştırmalı amaçlar için yaygın olarak bir eşik değeri olarak kullanılır. Bu çalışmada; Sun ve arkadaşları (2009) tarafından B3LYP/6-31G(d) yöntemiyle elde edilen üre değerleri (μ_d = 1,3732 D, α = 3,8312 Å³ ve β = 3,7289 x 10⁻³¹ cm⁵ e.s.u.⁻¹) ile karşılaştırma

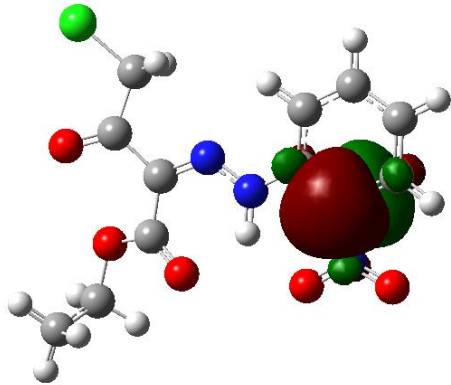
yapılmıştır. (1) molekülü için hesaplanan dipol moment, ortalama doğrusal polarizebilite ve hiperpolarizebilite değerleri üre değerlerinden sırasıyla 2,31, 6,79 ve 14,99 kat daha büyük olduğu bulunmuştur ve buda (1) molekülünün NLO malzemesi için etkili bir aday olduğunu öngörmektedir.

Tablo 4.4. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Bileşiğinin gaz fazındaki toplam dipol moment, ortalama doğrusal polarizebilite ve hiperpolarizebilite değerleri

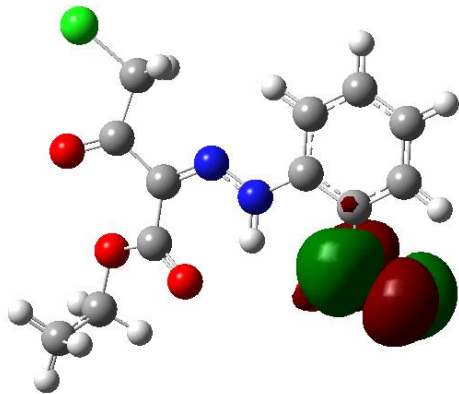
Toplam Dipol Moment (μ_{tot}), (D)	3,1682
Ortalama Doğrusal Polarizebilite (α), ($\text{\AA}^3$)	26,0100891
Hiperpolarizebilite (β), ($\text{cm}^5 \text{e. s. u.}^{-1}$)	$5,58944 \times 10^{-30}$

4.1.1.4. $[C_{12}H_{12}ClN_3O_5]$ Kristalinin elektronik yapı parametreleri

Optimize yapıya ait HOMO, LUMO enerjisi ve enerji aralığı sırasıyla -6,815 eV, -3,083 eV ve 3,732 eV olarak hesaplanmıştır. İncelenen molekülün HOMO ve LUMO orbitalleri Şekil 4.5’de verilmiştir.



a) Optimize yapının (1) HOMO görünümü



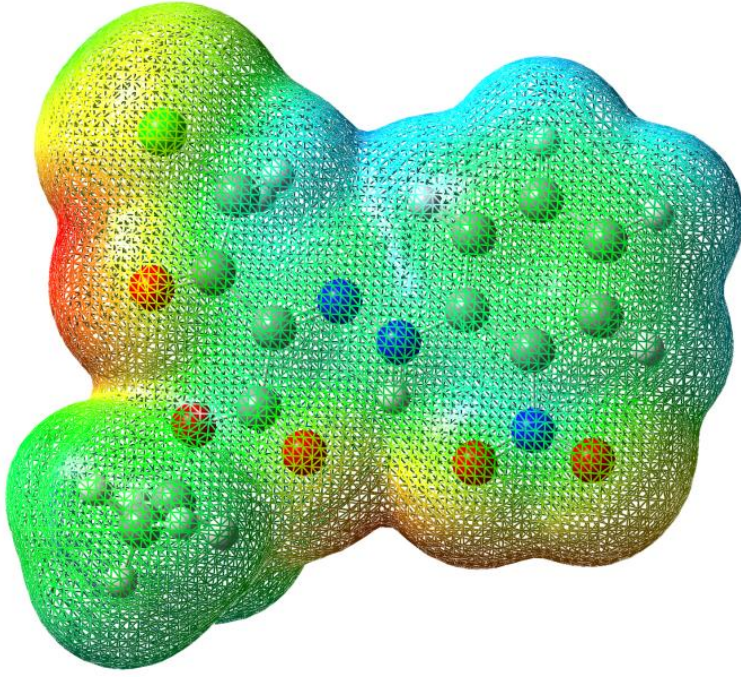
b) Optimize yapının (1) LUMO görünümü

Şekil 4.5. (1) Molekülüne ait HOMO LUMO yüzey görünümü

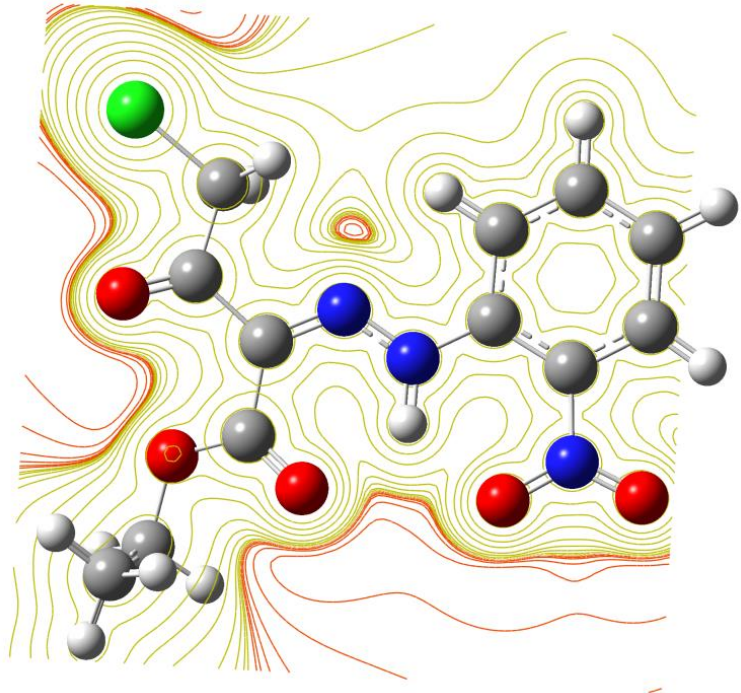
Elektrofilik indeksi 6,541 eV, kimyasal potansiyeli -4,949 eV, elektronları çekme gücü 4,949 eV iken maksimum yük transfer parametresi ise 1,326 olarak hesaplanmıştır. Yüksekçe yakın enerji aralığı yapının yüksek sertlik 1,866 eV ve düşük yumuşaklık 0,268 (eV)⁻¹ verilerine sahip olması ile düşük kimyasal aktivite ve yüksek kinetik kararlılık ile kimyasal aktiviteye yatkın olmayan ve sert olmaya yatkın bir formda olduğunu göstermektedir.

4.1.1.5. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristalinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası

En negatif bölgeler, kırmızı renkle kodlanmıştır ve en yoğun oksijen atomları etrafında yer alır. Bu bölgeler, hidrojen bağlarının oluşumunda etkin olan ve elektrofilik eğilimi yüksek olan bölgeleri temsil eder. Bu bölgeler, moleküler paketlenmede güçlü moleküller arası bağlarının olduğu bölgeleri göstermesi beklenir. En pozitif ve nükleofilik doğanın baskın olduğu bölgeler ise hidrojen atomlarının yoğun olduğu bölgelerde bulunur. Sarıya yakın renkteki bölgeler, benzen halkası ve Cl atomunun elektrofilik bölgeyi baskıladığı bir kaymayı gösterir. Moleküle ait MEP (Molecular Electrostatic Potential) ve MEP kontür yüzeyi Şekil 4.6'da gösterilmiştir. MEP kontür yüzeyi, elektron yoğunluğunun iki boyutlu yüzey eğrileri olarak görselleştirilir. MEP kontür haritaları, elektrostatik potansiyeller gibi sabit yoğunluk veya parlaklık çizgilerini göstermek için kullanılır ve molekül düzleminde çizilir. Elektron açısından zengin olan kırmızı çizgiler oksijen atomları etrafında yer alırken, zayıf molekül içi bağların olduğu azot atomları etrafında yerleşir. Elektron eksikliği olan bölgeler ise hidrojen atomlarının yoğun olduğu yeşilimsi sarı çizgilerle gösterilmiştir.



a) Optimize yapının (1) MEP görünümü



b) Optimize yapının (1) MEP kontör görünümü

Şekil 4.6. İncelenen (1) molekülüne ait MEP ve MEP kontör görünümü

4.1.1.6. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristalinin termodinamik özellikleri

(1) numaralı yapı için, titreşim analizi kullanılarak elde edilen teorik harmonik frekanslardan ısı sığası [Cv(T)], entropi [S(T)] ve entalpi değişimleri [H(T)] gibi statik

termodinamik fonksiyonlar hesaplanmış ve Tablo 4.5'te listelenmiştir. Tablodan açıkça görülmektedir ki, standart termodinamik fonksiyonlar, moleküler titreşim yoğunluğunun sıcaklık artışıyla birlikte artmasından dolayı, 100 ile 1000 K arasındaki herhangi bir sıcaklıkta artış göstermektedir.

Tablo 4.5. C₁₂H₁₂ClN₃O₅ Molekülü için 100 ile 1000 K aralığındaki termodinamik parametreler

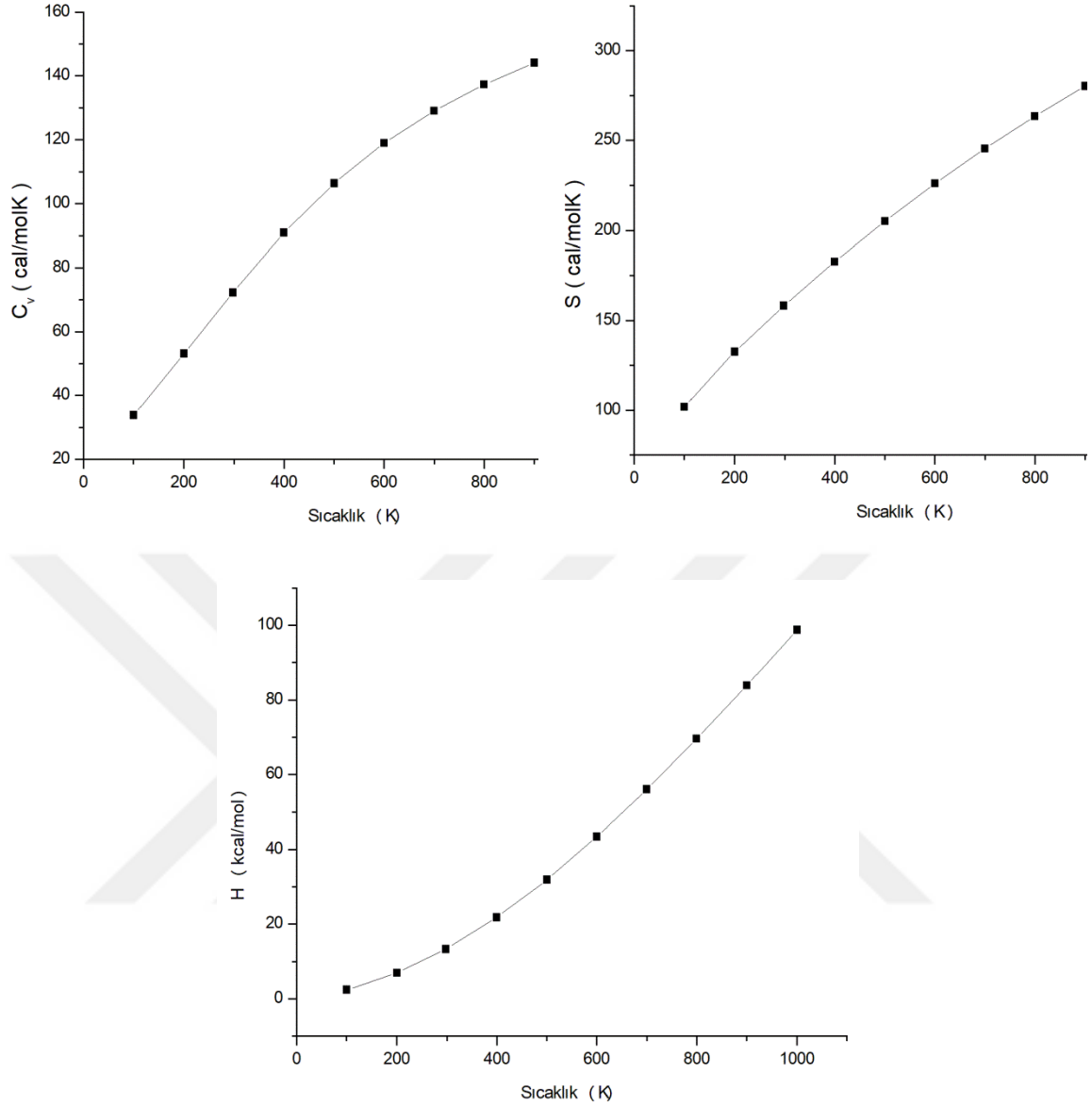
Sıcaklık (K)	C _v (cal/molK)	S (cal/molK)	H (kcal/mol)
100	33,861	101,799	2,397
200	53,113	132,570	6,946
298,15	72,266	158,141	13,295
400	90,891	182,623	21,827
500	106,374	205,068	31,914
600	118,926	225,975	43,400
700	129,043	245,401	56,015
800	137,285	263,454	69,544
900	144,088	280,263	83,822
1000	149,768	295,957	98,722

Isı sığası, entropi, entalpi ve sıcaklıklar arasındaki korelasyon denklemleri, kuadratik formüller kullanılarak tespit edildi ve bu termodinamik özellikler için sırasıyla 0,99965, 0,99981 ve 0,98878 olan ilgili uyum faktörleri (R^2) hesaplandı. Korelasyon grafikleri Şekil 4.7'de görsellenmiştir.

$$C_v(T) = 9,6845 + 0,2436T - 1,04072 \times 10^{-4}T^2 \quad R^2 = 0,99965 \quad (4.1)$$

$$S(T) = 73,84433 + 0,30387T - 8,25983 \times 10^{-5}T^2 \quad R^2 = 0,99981 \quad (4.2)$$

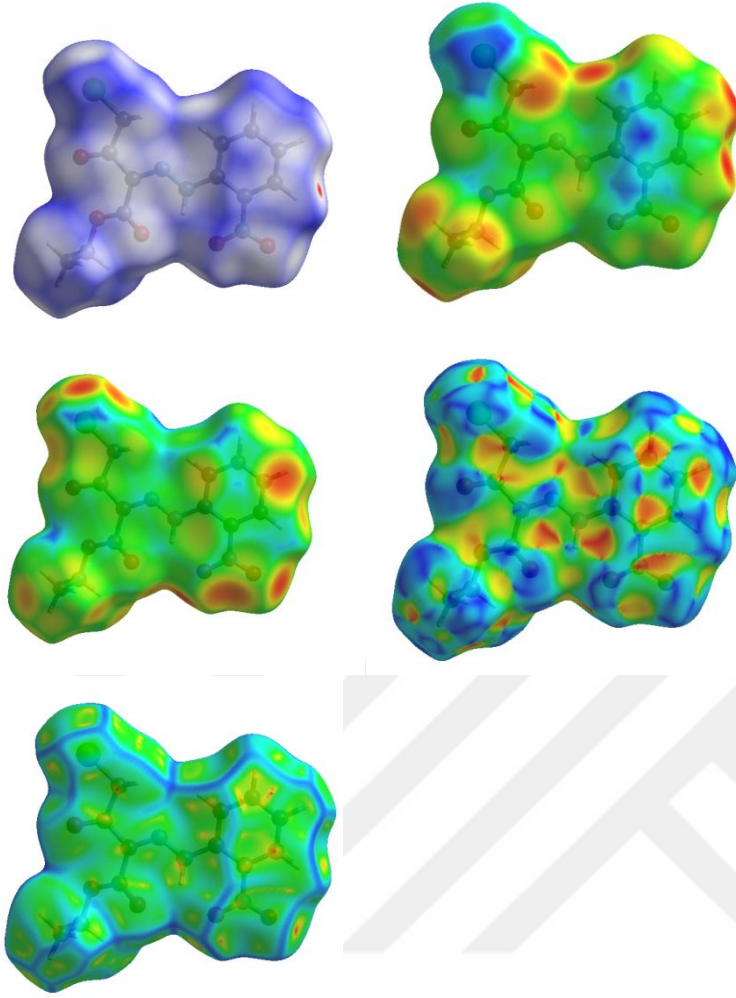
$$H(T) = -2,98256 + 0,03805T + 6,45643 \times 10^{-5}T^2 \quad R^2 = 0,98878 \quad (4.3)$$



Şekil 4.7. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Molekülüne ait teorik olarak hesaplanan termodinamik özelliklerinin sıcaklıkla değişimi

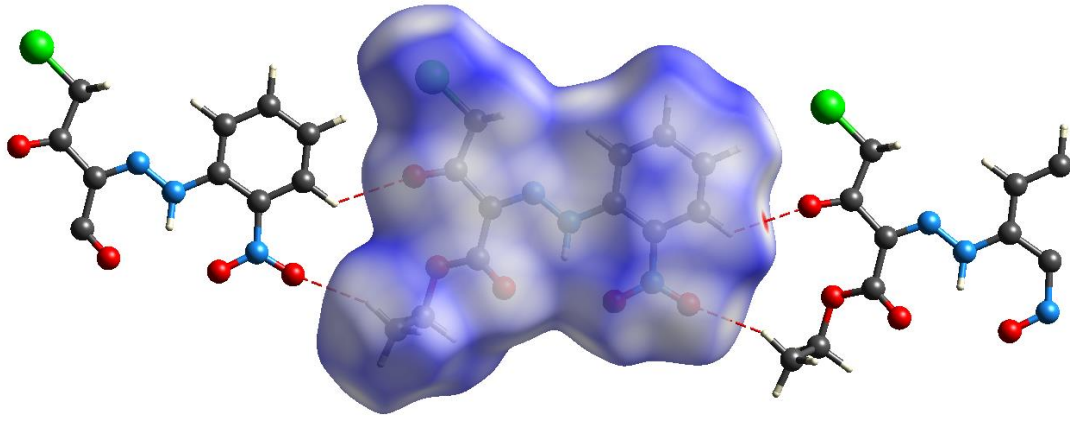
4.1.1.7. $[C_{12}H_{12}ClN_3O_5]$ Kristalinin Hirshfeld yüzey analizi çalışmaları

Çalışılan (1) molekülüne ait d_{norm} , d_i , d_e , yüzey indeks ve eğrilik indeksine ait haritalar Şekil 4.8’de verilmiştir.



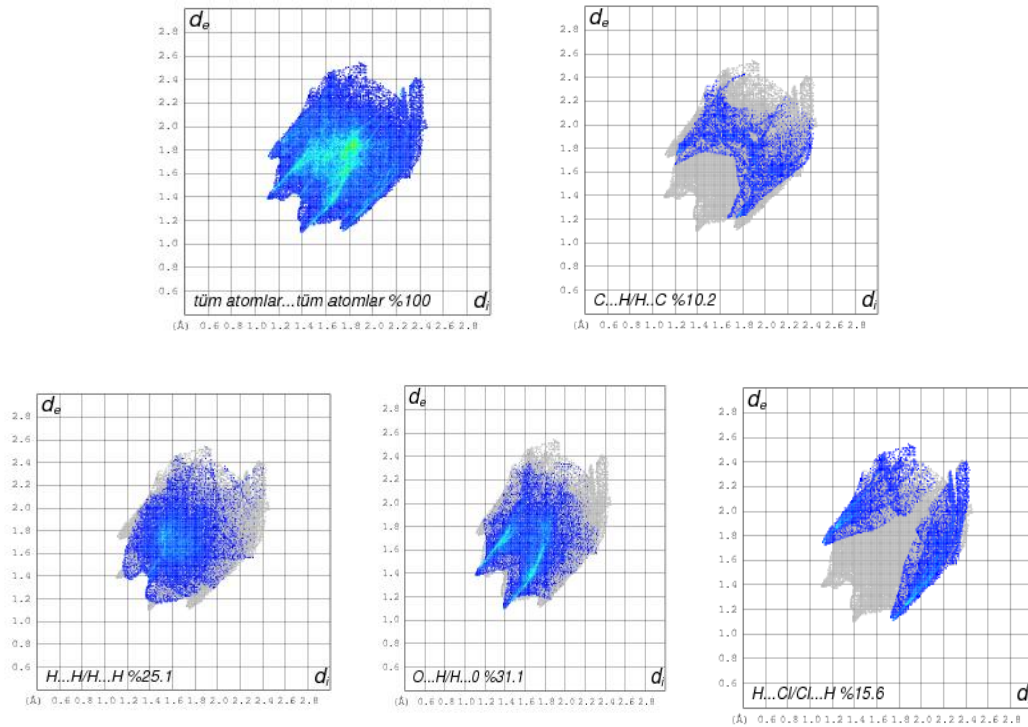
Şekil 4.8. İncelenen moleküle ait sırasıyla d_{norm} , d_i , d_e , yüzey ve eğrilik indeksi Hirshfeld yüzey haritaları görünümü

(1) nolu yapı için incelenen d_{norm} , d_i ve d_e yüzeylerine ait indisler sırasıyla -0,0822 ila 1,1370, 1,0981 ila 2,4757 ve 1,0978 ila 2,555 aralığında elde edilmiştir. Şekil indeksi ve eğrilik indeksi ise sırasıyla -1 ila 1 ve -4 ila 4 aralığında gözlenmiştir (Şekil 4.8). Şekil indeksi, moleküller arasında düzlemsel $\pi \dots \pi$ etkileşimlerini gösterir. Bu etkileşimler, Hirshfeld yüzeyinin şekil indeksinde kırmızı ve mavi renkli bitişik üçgenlerle temsil edilir. Hidrojen bağları ise Hirshfeld d_{norm} yüzeyinde Şekil 4.9’da gösterilmiştir. Kırmızı renkle vurgulanan bölgeler, hidrojen bağlarının varlığını açık bir şekilde göstermektedir.



Şekil 4.9. İncelenen molekülün d_{norm} Hirshfeld yüzeyine ait paket yapı görünümü

Şekil 4.9, incelenen molekülün d_{norm} Hirshfeld yüzeyindeki paket yapı görünümünü göstermektedir. Bu görüntü, moleküller arasındaki bağları açıkça ortaya koymaktadır. Ayrıca, atomlar arasındaki etkileşimlerin 2-boyutlu bir parmak izi analizi ile belirlendiği bir bölge haritası mevcuttur, bu harita Şekil 4.10'da görülebilir. Toplam Hirshfeld yüzeyinde, en büyük katkılar O...H/H...O (%31.1), H...H/H...H (%25.1), C...H/H...C (%10.2) ve Cl...H/H...Cl (%15.6) etkileşimlerine aittir.



Şekil 4.10. İncelenen molekülün atomlar arası etkileşimlerini gösteren 2-boyutlu parmak izi görünümü

4.2. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristali (2)

4.2.1. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristalinin teorik olarak incelenmesi

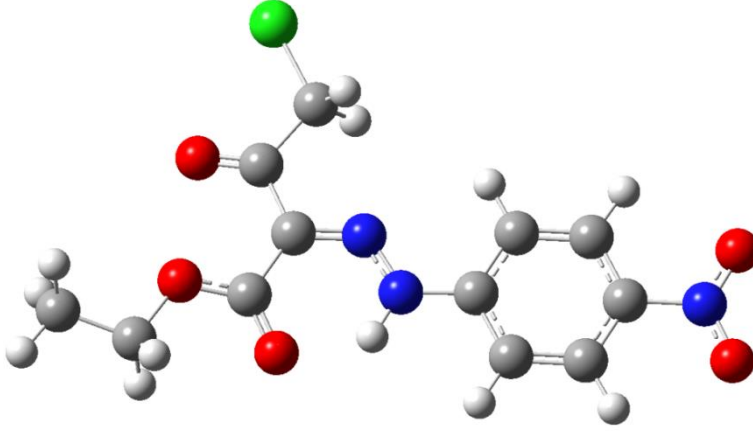
4.2.1.1. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristalinin geometrik optimizasyonu

Etil 4-kloro-2-[(4-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobütrat (2) kristalinin sentezi ve X-ışını kırınımı kullanılarak yapı tayini Odabaşoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Odabaşoğlu vd., 2005b). İncelenen kristal triklinik kristal sisteminde $P\bar{1}$ uzay grubunda olup, birim hücresinde 2 moleküle sahiptir. C₁₂H₁₂ClN₃O₅ kristali N1-N2 ve C1-N2 bağ uzunluğu değerleriyle (Tablo 4.6) keto-hidrazo formundadır. Bu yapıda imino grup, (Z) konfigürasyonunda olup, bağ uzunluğu değerleri C9-N1 1,306 (2) Å, C1-N2 1,396 (2) Å ve N1-N2 1,315 (2) Å olarak Odabaşoğlu ve arkadaşları tarafından X-ışınları yöntemi ile belirlenmiştir. Bu verilerin YFK ile optimize edilen geometrik parametrelerle oldukça iyi bir uyum içerisinde olduğu görülmektedir. Kristal yapıda N-H...O molekül içi hidrojen bağı mevcuttur. Kristalin paket yapısı C-H...O, C-H... π ve π ... π etkileşimleri ile meydana gelmiştir (Odabaşoğlu vd., 2005b). Moleküle ait X-ışını kırınımı (Odabaşoğlu vd., 2005b) ve YFK/B3LYP/6-311G(d,p) baz setine ait geometrik parametreler Tablo 4.6'da karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 4.6. Odabaşoğlu ve arkadaşlarının çalışmış olduğu etil 4-kloro-2-[(4-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobütrat (2) molekülüne ait YFK/B3LYP/6-311G(d,p) ve X-ışını kırınımı (Odabaşoğlu vd., 2005b) yöntemine ait geometrik parametre verileri

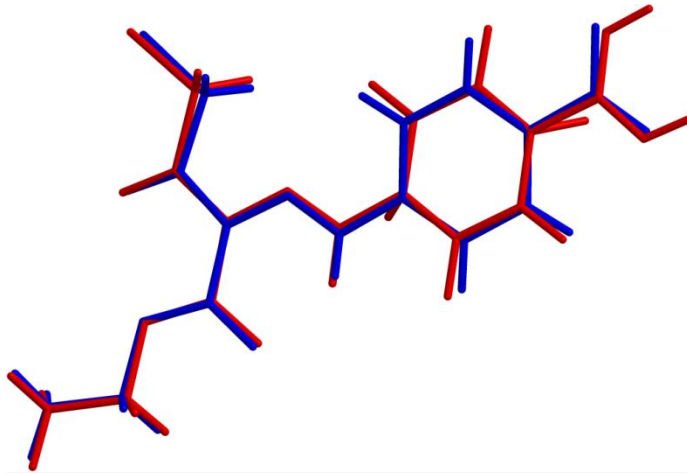
Bağ Uzunluğu (Å), Bağ açısı (°)	X-ışını (Odabaşoğlu vd., 2005b)	YFK/B3LYP/6-311G(d,p)
C1-N2	1,396 (2)	1,4017
C4-N3	1,460 (2)	1,4729
C7-C8	1,515 (2)	1,5385
C7-Cl1	1,773 (1)	1,7933
C8-O3	1,203 (2)	1,2044
C8-C9	1,491 (2)	1,4999
C9-N1	1,306 (2)	1,31
C9-C10	1,481 (2)	1,493
C10-O1	1,223 (2)	1,2259
N1-N2	1,315 (2)	1,31
O3-C8-C9	123,11 (13)	123,0995
C8-C9-C10	123,84 (12)	123,2001
O1-C10-C9	121,80 (13)	121,9012
N2-N1-C9	122,43 (13)	122,587
C1-N2-N1	118,68 (12)	121,4811

İncelenen molekülün optimize yapı görünümü, Odabaşoğlu ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada (2005b) Şekil 4.11’de sunulmuştur.



Şekil 4.11. Bileşiğin (2) optimize edilmiş moleküler yapısının GaussView 4.1.2 programında görüntüsü

Kuramsal hesaplamaların sonuçları, geometrik parametrelerin ve X-ışını kırınım verilerinin uyumlu olduğunu göstermiştir. YFK hesaplamaları, moleküller arası etkileşimleri dikkate almadan, gaz fazında tek bir molekül üzerinden çeşitli özelliklerin hesaplanmasını sağlar. Bu nedenle, parametrelerde gözlenen küçük farklılıklar beklenen bir sonuç olarak kabul edilmelidir. Atomik teorik hesaplamalarla elde edilen ve X-ışını difraksiyonundan elde edilen moleküler iskeletleri birbirine üst üste getirerek global bir karşılaştırma yapıldığında (Şekil 4.12), YFT/B3LYP yöntemi ile 6-311G(d,p) baz seti için 0,200 Å RMSE değeri elde edilmiştir.



Şekil 4.12. (2) nolu kristalin X-ışını saçılmasından elde edilen geometrisi (mavi) ve YFT yöntemi kullanılarak belirlenen optimize geometrisinin (kırmızı) üst üste örtüşmesini gösteren çizimi (RMSE = 0,200 Å)

RMSE'nin büyüklüğünü, komşu moleküllerin gaz fazında aralarında etkileşim olmadığını ancak deneysel sonuçların bizi kristal kafesinde etkileşen bir moleküle yönlendirdiği gerçeği kullanarak açıklanabilir. Şekil 4.12'den açıkça görüleceği üzere, teorik ve deneysel olarak hesaplanan yapıya ait geometriler arasında atomik pozisyonlar uyumlu olmasına rağmen küçük farklılıklar bulunmaktadır.

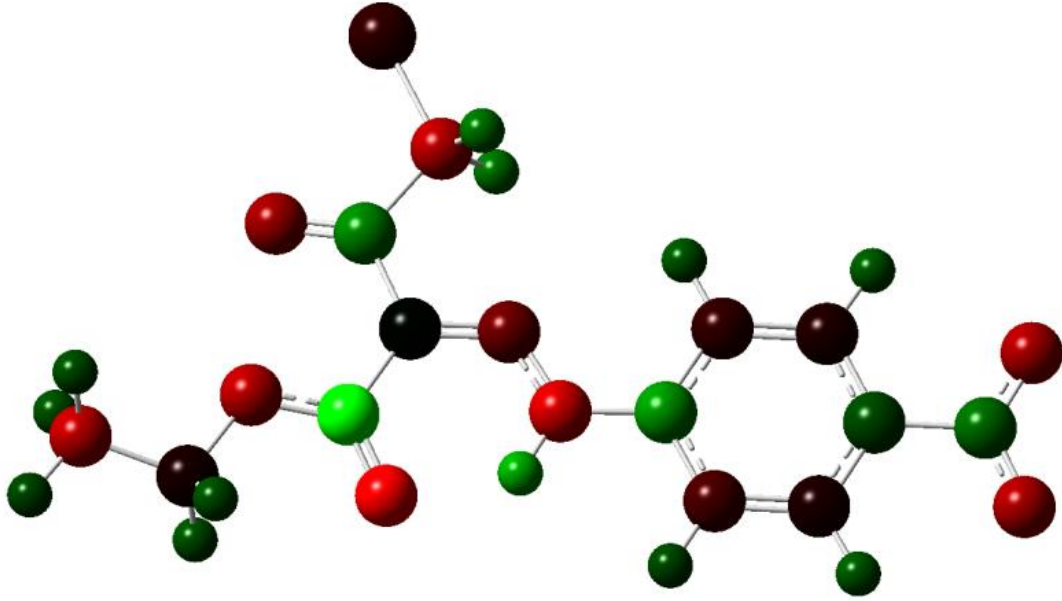
4.2.1.2. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristalinin net yükleri

İncelenen moleküle ait her bir atomun net yükleri Tablo 4.7'de verilmiştir. Pozitif yükler C1, C6, C8, C9, C10, N3 ve tüm hidrojen atomları üzerinde, negatif yükler ise C2, C3, C4, C5, C7, C11, C12, Cl1, N1, N2, O1, O2, O3, O4 ve O5 atomları üzerinde yerleşmişlerdir. Elde edilen atomik yükler arasında, H1 atomunun diğer hidrojen atomlarından daha büyük bir pozitif atom yüküne sahip olduğu gözlenmektedir (0,242014e). Ayrıca, Tablo 4.7'deki sonuçlar, O1'in daha yüksek negatif değerlere sahip olduğunu ve C10 atomunun diğer atomlardan daha büyük bir pozitif yüke sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.7. Mulliken popülasyon (MP) yükleri (2)

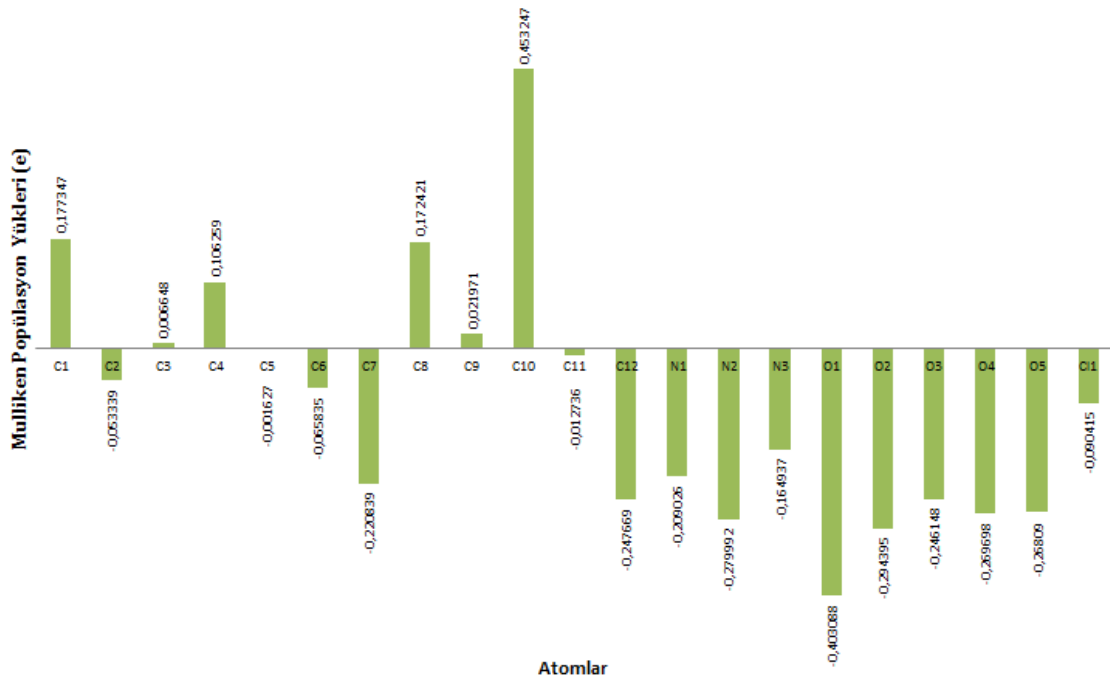
Atomlar	MP yükleri (e)	Atomlar	MP yükleri (e)
C1	0,249183	O3	-0,250360
C2	-0,088261	O4	-0,298934
C3	-0,069735	O5	-0,259568
C4	-0,087131	Cl1	-0,078325
C5	-0,063722	H1	0,242014
C6	0,124147	H2	0,112658
C7	-0,296187	H3	0,092597
C8	0,222102	H5	0,110485
C9	0,032118	H6	0,095528
C10	0,447111	H7A	0,172980
C11	-0,049785	H7B	0,172647
C12	-0,311229	H11A	0,118702
N1	-0,184300	H11B	0,122773
N2	-0,351554	H12A	0,108957
N3	0,180687	H12B	0,113287
O1	-0,380385	H12C	0,097437
O2	-0,300715		

Bu analiz sonuçlarına göre; çalışılan molekülün elektrofilik doğası, nükleofilik ve nötr doğaya karşı daha baskın olduğu görülmektedir. En negatif yükün O1 atomu üzerinde olması yapının N-H....O hidrojen bağı yaptığını öngörmektedir.



Şekil 4.13. Optimize (2) yapının Mulliken yük renk dağılım görünümü

Hidrojen atomları hariç diğer atomlara karşılık gelen Mülliken popülasyon yük değerleri grafiği Şekil 4.14’de verilmiştir.



Şekil 4.14. Hidrojenler hariç (2) molekülü için Mulliken popülasyon yükleri (e)

4.2.1.3. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristalinin doğrusal olmayan optik (NLO) özelliği

C₁₂H₁₂ClN₃O₅’e ait NLO özelliklerin belirlenebilmesi amacıyla B3LYP/6-311G(d,p) düzeyinde elde edilmiş olan parametreler Tablo 4.8 ve Tablo 4.9’de yer almaktadır.

Tablo 4.8. C₁₂H₁₂ClN₃O₅ Bileşiğinin gaz fazındaki dipol moment (D), polarizebilite ve hiperpolarizebilite bileşenleri (a.u.)

μ_x	-1,1717702	β_{xxx}	1885,1599596
μ_y	-1,659038	β_{xxy}	440,5445522
μ_z	0,4773463	β_{xyy}	-453,8806217
		β_{yyy}	-46,696185
α_{xx}	362,2451541	β_{xxz}	28,0864525
α_{xy}	-5,6438095	β_{xyz}	12,6825027
α_{yy}	195,6667178	β_{yyz}	-9,3290855
α_{xz}	5,3916331	β_{xzz}	-21,3247955
α_{yz}	3,7419512	β_{yzz}	-13,655867
α_{zz}	90,1549421	β_{zzz}	44,0132908

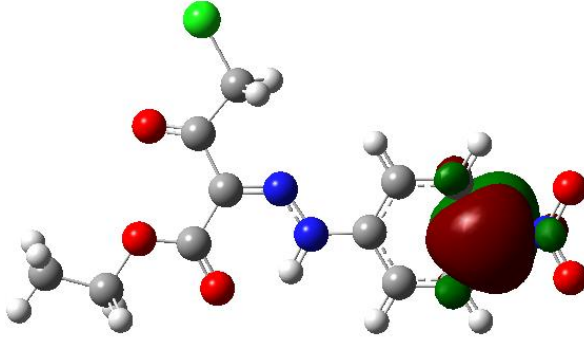
Gaz fazında C₁₂H₁₂ClN₃O₅ molekülüne ait dipol moment, ortalama doğrusal polarizebilite ve hiperpolarizebilite değerleri sırasıyla 5,3026 D, 27,7425066 Å³ ve 12,62270 x 10⁻³⁰ cm⁵ e.s.u.⁻¹ olarak hesaplanmıştır. Dipol moment, ortalama doğrusal polarizebilite ve hiperpolarizebilite değerleri üre değerlerinden sırasıyla 3,86, 7,24 ve 33,85 kat daha büyük olduğu bulunmuştur ve buda (2) molekülünün NLO malzemesi için etkili bir aday olduğunu öngörmektedir.

Tablo 4.9. C₁₂H₁₂ClN₃O₅ Bileşiğinin gaz fazındaki toplam dipol moment, ortalama doğrusal polarizebilite ve hiperpolarizebilite değerleri

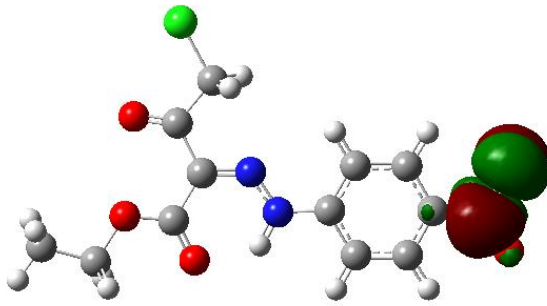
Toplam Dipol Moment (μ_{tot}), (D)	5,3026
Ortalama Doğrusal Polarizebilite (α), (Å ³)	27,7425066
Hiperpolarizebilite (β), (cm ⁵ e. s. u. ⁻¹)	12,62270 x 10 ⁻³⁰

4.2.1.4. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristalinin elektronik yapı parametreleri

Optimize yapıya ait HOMO, LUMO enerjisi ve enerji aralığı sırasıyla -6,991 eV, -3,158 eV ve 3,833 eV olarak hesaplanmıştır. İncelenen molekülün HOMO ve LUMO orbitalleri Şekil 4.15'de verilmiştir. Elektrofilik indeksi 6,718 eV, kimyasal potansiyeli -5,075 eV, elektronları çekme gücü 5,075 eV iken maksimum yük transfer parametresi ise 1,324 olarak hesaplanmıştır. Yüksekçe yakın enerji aralığı yapının çok yüksek sertlik 1,917 eV ve düşük yumuşaklık 0,261 (eV)⁻¹ verilerine sahip olması ile düşük kimyasal aktivite ve yüksek kinetik kararlılık ile kimyasal aktiviteye yatkın olmayan ve kararlı olduğunu öngörmektedir.



a) Optimize yapının (2) HOMO görünümü



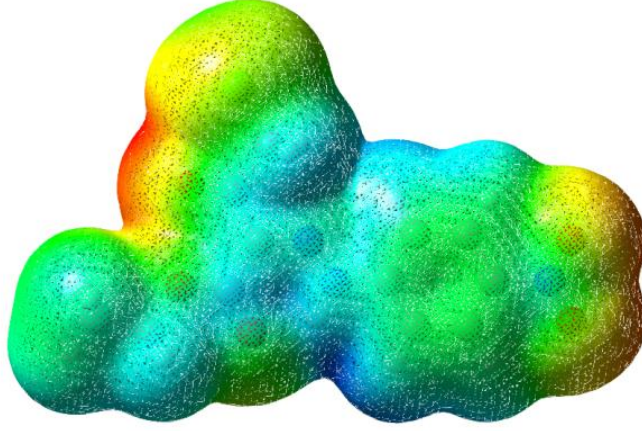
b) Optimize yapının (2) LUMO görünümü

Şekil 4.15. (2) Molekülüne ait HOMO LUMO yüzey görünümü

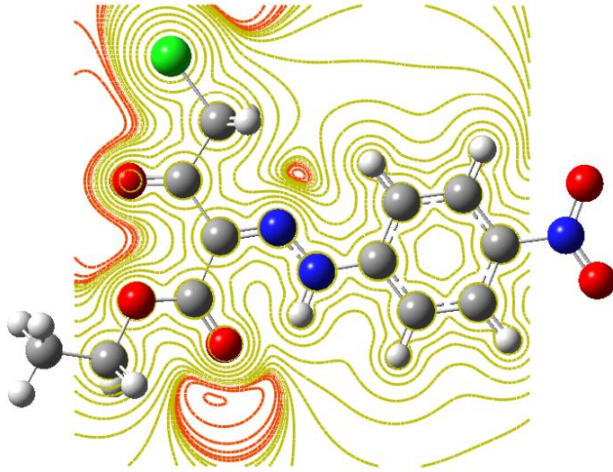
4.2.1.5. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristalinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası

Gözlemlediğimizde, en negatif bölgeler kırmızı renkle kodlanmıştır ve genellikle yoğun oksijen atomlarının çevresinde yer alır. Bu bölgeler, hidrojen bağlarının oluşumunda etkin olan ve elektrofilik eğilimi yüksek olan bölgeleri temsil eder. Bu bölgelerin, moleküler paketlenmede güçlü moleküler bağların olduğu bölgeleri göstermesi beklenir. En pozitif bölgeler ise nükleofilik doğanın baskın olduğu hidrojen atomlarının yoğun olduğu bölgelerde yer alır. Sarıya yakın renkteki bölgelerde ise benzen halkası ve klor (Cl) atomu tarafından elektrofilik bölgelerin bastırılması sonucu bir kayma olduğu gözlenir. Şekil 4.16'da, moleküle ait MEP ve MEP kontör yüzeyi gösterilmektedir. MEP kontör yüzeyi, elektron yoğunluğunu iki boyutlu yüzey eğrileri şeklinde gösteren bir haritadır. Bu haritalar, elektronik yoğunluk veya parlaklık çizgileri gibi sabit yoğunluk değerlerini göstermek için kullanılır ve moleküler düzlemde çizilir. Elektron açısından zengin bölgeler genellikle kırmızı çizgilerle temsil edilirken, oksijen atomları etrafında ve zayıf molekül içi bağların olduğu azot atomları çevresinde lokalize olurlar.

Elektron eksikliği olan bölgeler ise hidrojen atomlarının yoğun olduğu bölgelerde yeşilimsi sarı çizgilerle gösterilir.



a) Optimize yapının (2) MEP görünümü



b) Optimize yapının (2) MEP kontör görünümü

Şekil 4.16. İncelenen (2) molekülüne ait MEP ve MEP kontör görünümü

4.2.1.6. [C₁₂H₁₂ClN₃O₅] Kristalinin termodinamik özellikleri

(2) numaralı yapı için, titreşim analizi kullanılarak elde edilen teorik harmonik frekanslardan ısı sığası [Cv(T)], entropi [S(T)] ve entalpi değişimleri [H(T)] gibi statik termodinamik fonksiyonlar hesaplanmış ve Tablo 4.10’da listelenmiştir. Tablodan açıkça görülmektedir ki, standart termodinamik fonksiyonlar, moleküler titreşim yoğunluğunun sıcaklık artışıyla birlikte artmasından dolayı, 100 ile 1000 K arasındaki herhangi bir sıcaklıkta artış göstermektedir.

Tablo 4.10. C₁₂H₁₂ClN₃O₅ Molekülü için 100 ile 1000 K aralığındaki termodinamik parametreler

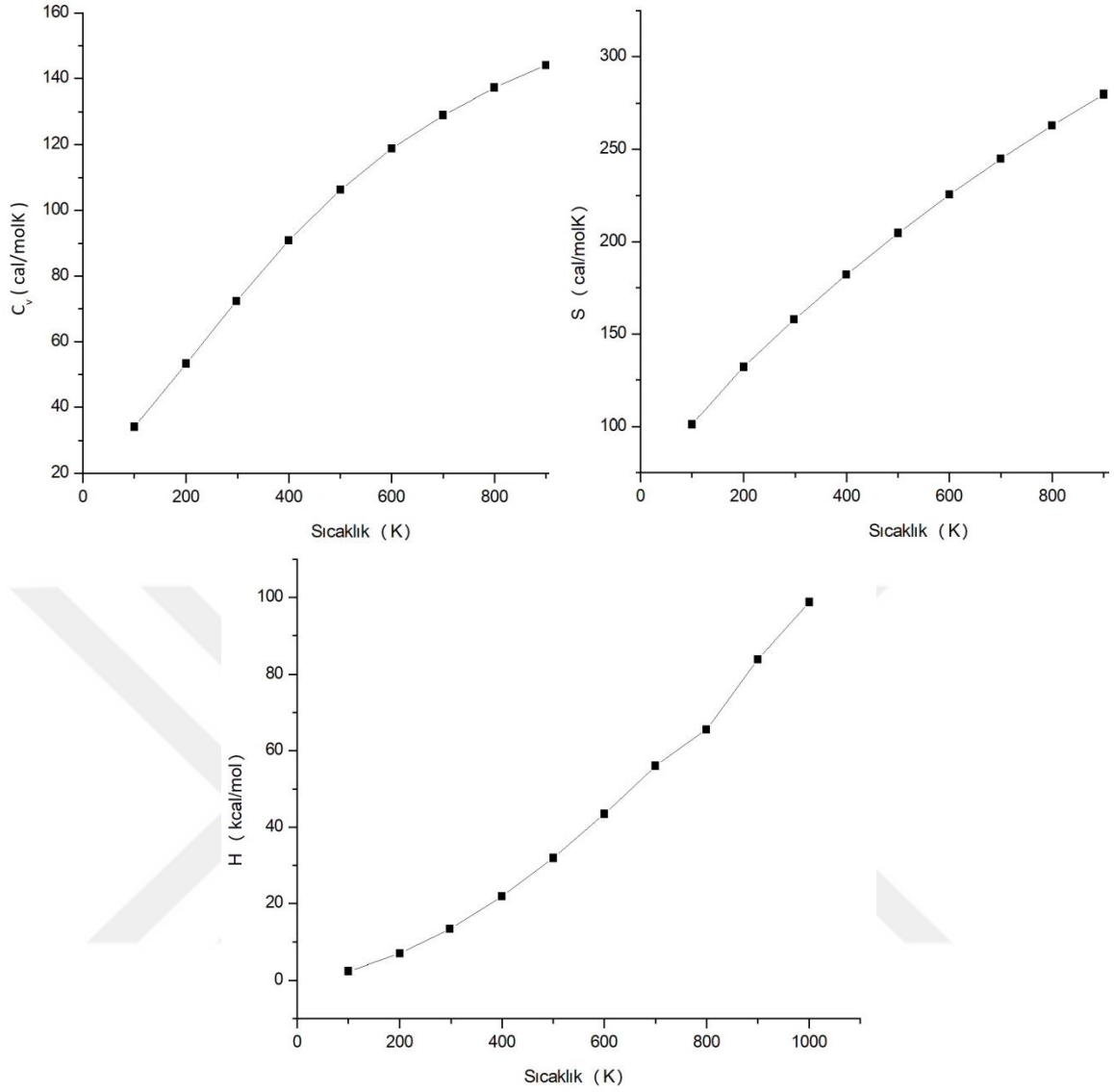
Sıcaklık (K)	C _v (cal/molK)	S (cal/molK)	H (kcal/mol)
100	34,170	101,110	2,394
200	53,312	132,076	6,971
298,15	72,305	157,696	13,330
400	90,837	182,174	21,861
500	106,285	204,603	31,940
600	118,831	225,493	43,418
700	128,957	244,905	56,024
800	137,211	262,947	65,545
900	144,027	279,748	83,815
1000	149,7720	295,436	98,710

Isı sığası, entropi, entalpi ve sıcaklıklar arasındaki korelasyon denklemleri, kuadratik formüller kullanılarak tespit edildi ve bu termodinamik özellikler için 0,99966, 0,99979 ve 0,99886 olan ilgili uyum faktörleri (R^2) hesaplandı. Korelasyon grafikleri Şekil 4.17’de görsellenmiştir.

$$C_v(T) = 10,13078 + 0,24199T - 1,02923 \times 10^{-4}T^2 \quad R^2 = 0,99966 \quad (4.4)$$

$$S(T) = 73,16666 + 0,30463T - 8,32425 \times 10^{-5}T^2 \quad R^2 = 0,99979 \quad (4.5)$$

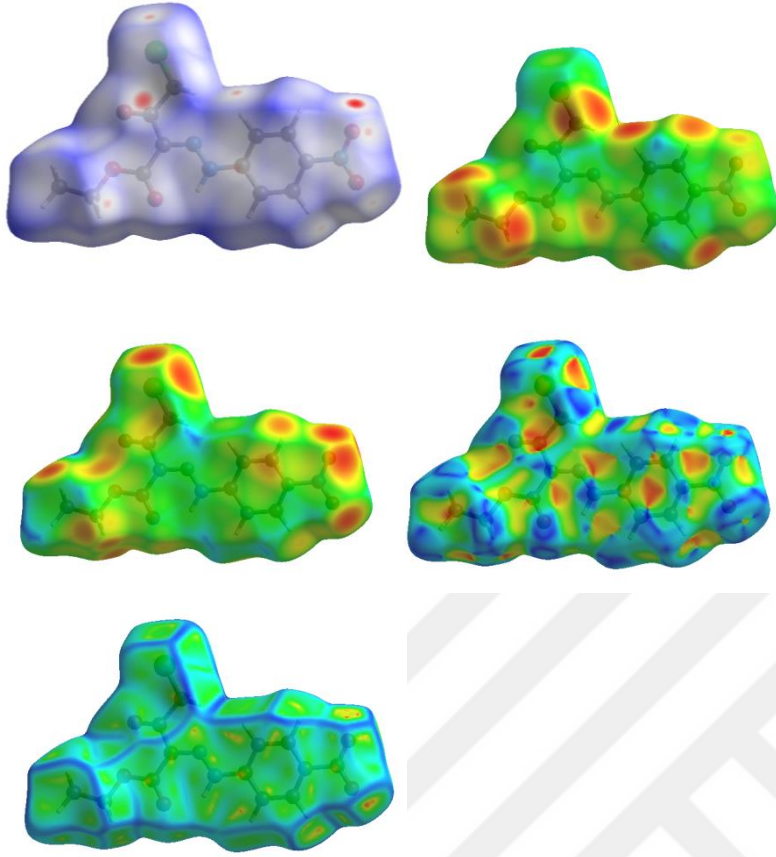
$$H(T) = -2,38424 + 0,0353T + 6,59336 \times 10^{-5}T^2 \quad R^2 = 0,99886 \quad (4.6)$$



Şekil 4.17. $C_{12}H_{12}ClN_3O_5$ Molekülüne ait teorik olarak hesaplanan termodinamik özelliklerinin sıcaklıkla değişimi

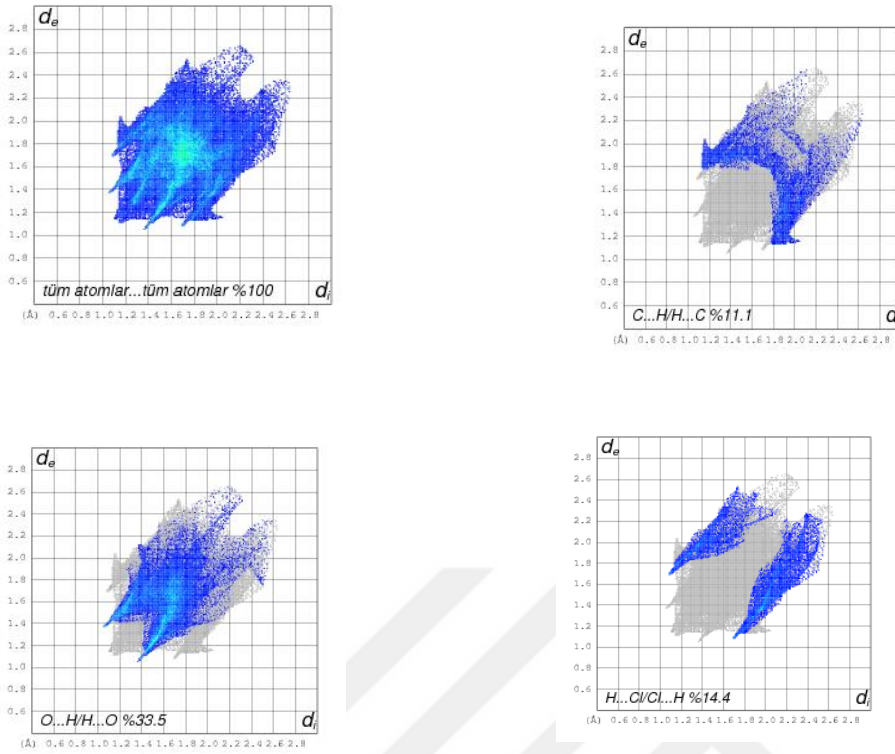
4.2.1.7. [$C_{12}H_{12}ClN_3O_5$] Kristalinin Hirshfeld yüzey analizi çalışmaları

(2) molekülü için d_{norm} , d_i , d_e , yüzey indeksi ve eğrilik indeksine ait haritalar Şekil 4.18'de sunulmuştur. Molekülün d_{norm} , d_i ve d_e yüzeylerine ait indisler sırasıyla -0,1302 ile 1,4650, 1,0551 ile 2,6395 ve 1,0582 ile 2,6584 arasında bulunmaktadır. Şekil indeksi ve eğrilik indeksi ise sırasıyla -1 ile 1 ve -4 ile 4 aralığında gözlenmektedir (Şekil 4.18). Şekil indeksi, moleküller arasında düzlemsel olarak meydana gelen $\pi \dots \pi$ etkileşimlerini tanımlar. Bu etkileşimler, Hirshfeld yüzeyinde şekil indeksi olarak gösterilen kırmızı ve mavi renkli birbirine bitişik üçgenlerle temsil edilir.



Şekil 4.18. İncelenen (2) molekülüne ait sırasıyla d_{norm} , d_i , d_e , yüzey ve eğrilik indeksi Hirshfeld yüzey haritaları görünümü

Ayrıca, atomlar arasındaki etkileşimlerin yüzdeye dayalı analizi, 2-boyutlu parmak izi yöntemiyle belirlenir. İncelenen yapıya ait 2-boyutlu parmak izi bölgesi haritası Şekil 4.19’da gösterilmektedir. Toplam Hirshfeld yüzeyine en büyük katkılar O...H/H...O (%33,5), C...H/H...C (%11,1) ve Cl...H/H...Cl (%14,4) etkileşimlerine aittir.



Şekil 4.19. İncelenen molekülün atomlar arası etkileşimlerini gösteren 2-boyutlu parmak izi görünümü

4.3. [C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₃] Kristali (3)

4.3.1. [C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₃] Kristalinin teorik olarak incelenmesi

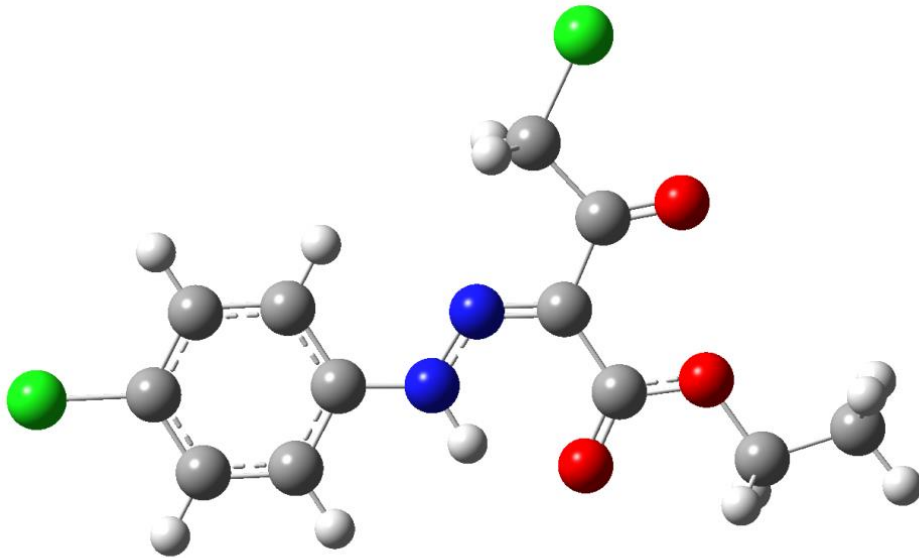
4.3.1.1. [C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₃] Kristalinin geometrik optimizasyonu

(Z)-Etil 4-kloro-2-[(4-klorofenil)-hidrazono]-3-oksobutanoat (**3**) kristalinin sentezi ve X-ışını kırınımı kullanılarak yapı tayini Alparslan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Alparslan vd., 2008). İncelenen kristal triklinik kristal sisteminde $P\bar{1}$ uzay grubunda olup, birim hücresinde 2 moleküle sahiptir. C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₃ kristali N1-N2 ve C7-N2 bağ uzunluğu değerleriyle (Tablo 4.11) keto-hidrazo formundadır. Kristal yapıda zayıf N-H...O molekül içi hidrojen bağı mevcuttur. Kristal yapı 0.51:0.49 twin oranı ile nonmerohedraltwin yapıdır. Moleküle ait X-ışını kırınımı (Alparslan vd., 2008) ve YFK/B3LYP/6-311G(d,p) baz setine ait geometrik parametreleri Tablo 4.11’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 4.11. Alparslan ve arkadaşlarının (2008) çalışmış olduğu (3) molekülüne ait YFK/B3LYP/6-311G(d,p) ve X-ışını kırınımı (Alparslan vd., 2008) yöntemine ait geometrik parametre verileri

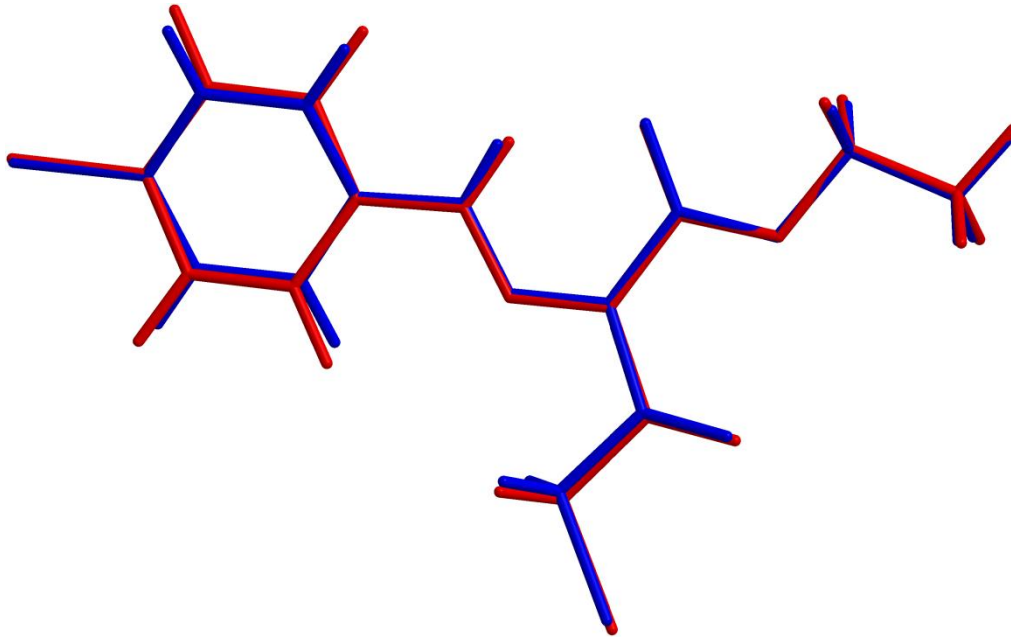
Bağ Uzunluğu (Å), Bağ açısı (°)	X-ışını (Alparslan vd., 2008)	YFK/B3LYP/6-311G(d,p)
N1-N2	1,302 (5)	1,3065
N2-C7	1,312 (5)	1,3142
N1-C1	1,410 (5)	1,4119
C4-C12	1,744 (4)	1,7587
C9-C11	1,774 (4)	1,7798
C8-O1	1,194 (5)	1,2012
C10-O2	1,204 (5)	1,2178
C10-O3	1,322 (5)	1,3432
C11-O3	1,451 (5)	1,4598
C1-N1-N2	120,4 (4)	121,0743
N1-N2-C7	122,4 (4)	123,2720
C11-C9-C8	111,7 (3)	111,9823
C7-C10-O3	113,1 (4)	114,5870
C9-C8-C7	114,0 (3)	114,3290

İncelenen molekülün optimize yapı görünümü Şekil 4.20’de sunulmuştur. Kuramsal hesaplamalar sonucunda elde edilen geometrik parametrelerin ve X-ışını kırınımına ait verilerin uyumlu olduğu gözlenmektedir. YFK hesaplamaları, moleküller arası etkileşimleri dikkate almaz ve gaz fazında tek bir molekül üzerinden çeşitli özellikleri hesaplar. Bu nedenle, parametrelerdeki küçük farklılıklar beklenen bir sonuçtur.



Şekil 4.20. Bileşiğin (3) optimize edilmiş moleküler yapısının GaussView 4.1.2 programında görüntüsü

Atomik teorik hesaplamalarla elde edilen ve X-ışını difraksiyonundan elde edilen moleküler iskeletleri birbirine üst üste getirerek global bir karşılaştırma yapıldığında (Şekil 4.21), YFT/B3LYP yöntemi ile 6-311G(d,p) baz seti için 0,189 Å RMSE değeri elde edilmiştir. Bu RMSE büyüklüğünü, komşu moleküllerin gaz fazında aralarında etkileşim olmadığını ancak deneysel sonuçların bizi kristal kafesinde etkileşen bir moleküle yönlendirdiği gerçeği kullanarak açıklanabilir. Şekil 4.21'den açıkça görüleceği üzere, teorik ve deneysel olarak hesaplanan yapıya ait geometriler arasında atomik pozisyonlar uyumlu olmasına rağmen küçük farklılıklar bulunmaktadır.



Şekil 4.21. (3) nolu kristalin X-ışını saçılmasından elde edilen geometrisi (mavi) ve YFT yöntemi kullanılarak belirlenen optimize geometrisinin (kırmızı) üst üste örtüşmesini gösteren çizimi (RMSE = 0,189 Å)

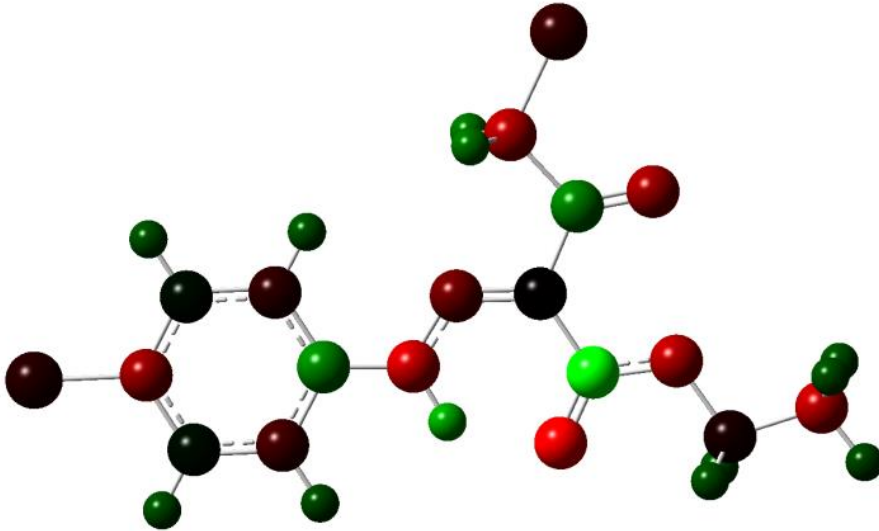
4.3.1.2. [C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₃] Kristalinin net yükleri

İncelenen moleküle ait her bir atomun net yükleri Tablo 4.12’de verilmiştir. İncelenen moleküle ait her bir atomun net yükleri Tablo 4.12’de verilmiştir. Pozitif yükler C1, C3, C5, C8, C10 ve tüm hidrojen atomları üzerinde, negatif yükler ise C2, C4, C6, C7, C9, C11, C12, Cl1, Cl2, N1, N2, O1, O2 ve O3 atomları üzerinde yerleşmişlerdir. En negatif yükün O2 ve N1 atomları üzerinde, hidrojen atomları içerisinde ise en pozitif yüke H1 atomunun sahip olması moleküldeki molekül içi hidrojen bağlarının varlığını öngörmektedir. Bu analiz sonuçlarına göre çalışılan molekülün elektrofilik doğası, nükleofilik ve nötr doğaya karşı daha baskın olduğu görülmektedir.

Tablo 4.12. Mulliken popülasyon (MP) yükleri (3)

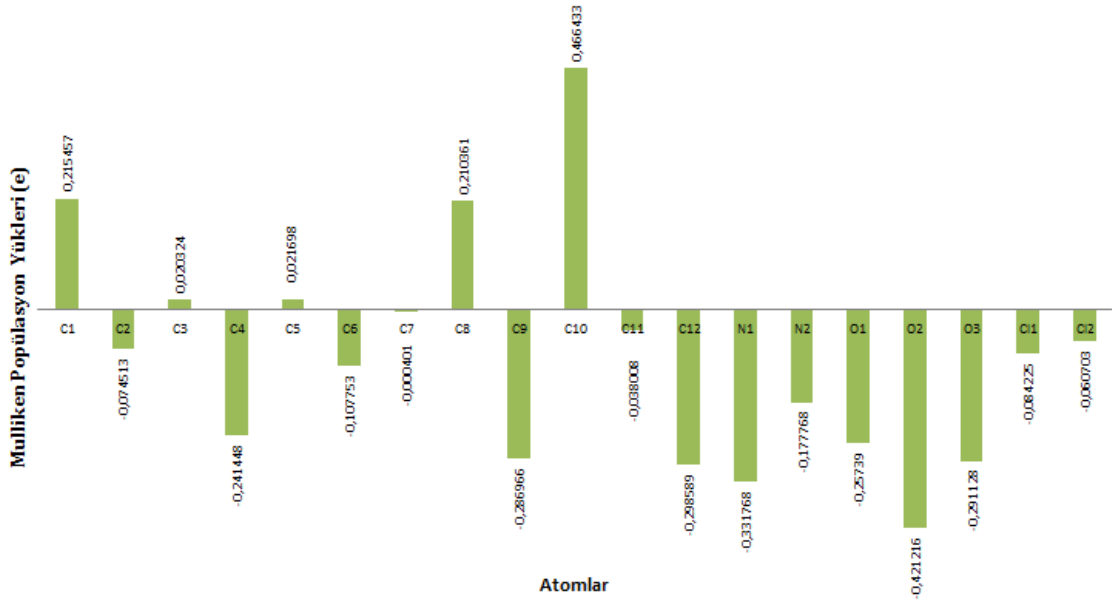
Atomlar	MP yükleri (e)	Atomlar	MP yükleri (e)
C1	0,215457	O3	-0,291128
C2	-0,074513	Cl1	-0,084225
C3	0,020324	Cl2	-0,060703
C4	-0,241448	H1	0,267338
C5	0,021698	H2	0,131237
C6	-0,107753	H3	0,125112
C7	-0,000401	H5	0,124776
C8	0,210361	H6	0,113476
C9	-0,286966	H9A	0,178450
C10	0,466433	H9B	0,183568
C11	-0,038008	H11A	0,127459
C12	-0,298589	H11B	0,124319
N1	-0,331768	H12A	0,109413
N2	-0,177768	H12B	0,122297
O1	-0,257390	H12C	0,130158
O2	-0,421216		

Atomların Mulliken yük renk dağılım görünümü Şekil 4.22’de verilmiştir.



Şekil 4.22. Optimize yapının (3) Mulliken yük renk dağılım görünümü

Hidrojen atomları hariç diğer atomlara karşılık gelen Mülliken popülasyon yük değerleri grafiği Şekil 4.23’de verilmiştir.



Şekil 4.23. Hidrojenler hariç (3) molekülü için Mulliken popülasyon yükleri (e)

4.3.1.3. [C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₃] Kristalinin doğrusal olmayan optik (NLO) özelliği

C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₃’e ait NLO özelliklerin belirlenebilmesi amacıyla B3LYP/6-311G(d,p) düzeyinde elde edilmiş olan parametreler Tablo 4.13 ve Tablo 4.14’de yer almaktadır.

Tablo 4.13. C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₃ Bileşiğinin gaz fazındaki dipol moment (D), polarizebilite ve hiperpolarizebilite bileşenleri (a.u.)

μ_x	-0,5468097	β_{xxx}	2607,7969836
μ_y	-1,5831939	β_{xxy}	207,8717259
μ_z	0,2604257	β_{xyy}	423,2477753
		β_{yyy}	-13,5624357
α_{xx}	351,9442968	β_{xxz}	-67,7941606
α_{xy}	5,6284117	β_{xyz}	-1,2552425
α_{yy}	186,7515303	β_{yyz}	-4,1215321
α_{xz}	-3,3790593	β_{xzz}	-4,1215321
α_{yz}	3,0413487	β_{yzz}	-8,2016416
α_{zz}	87,4036403	β_{zzz}	23,2721108

Gaz fazında C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₃ molekülüne ait dipol moment, ortalama doğrusal polarizebilite ve hiperpolarizebilite değerleri sırasıyla 4,3080 D, 26,7587375 Å³ ve 26,35870 x 10⁻³⁰ cm⁵ e.s.u.⁻¹ olarak hesaplanmıştır. Dipol moment, ortalama doğrusal

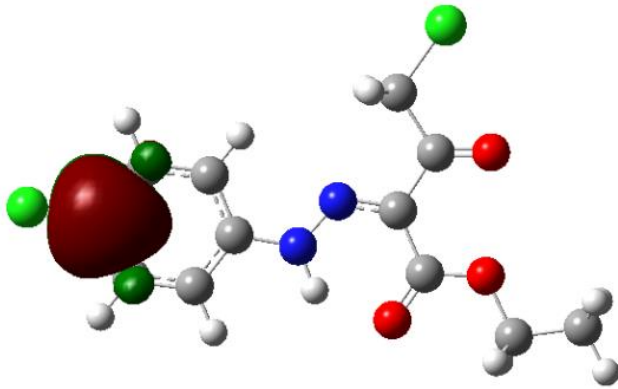
polarizebilite ve hiperpolarizebilite değerleri üre değerlerinden sırasıyla 3,14, 6,98 ve 70,69 kat daha büyük olduğu bulunmuştur ve buda (3) molekülünün NLO malzemesi için etkili bir aday olduğunu öngörmektedir.

Tablo 4.14. $C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_3$ Bileşiğinin gaz fazındaki toplam dipol moment, ortalama doğrusal polarizebilite ve hiperpolarizebilite değerleri

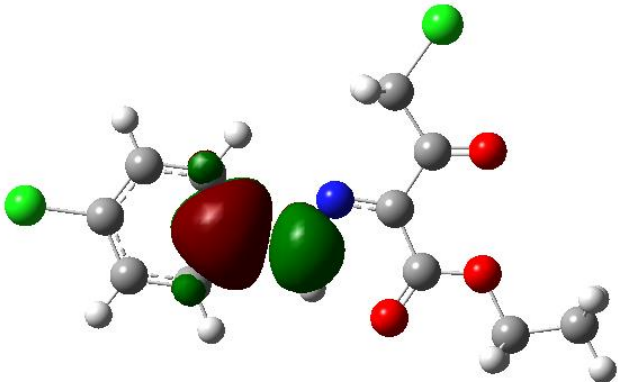
Toplam Dipol Moment (μ_{tot}), (D)	4,3080
Ortalama Doğrusal Polarizebilite (α), ($\text{\AA}^3$)	26,7587375
Hiperpolarizebilite (β), ($\text{cm}^5 \text{e. s. u.}^{-1}$)	$26,35870 \times 10^{-30}$

4.3.1.4. [$C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_3$] Kristalinin elektronik yapı parametreleri

Optimize yapıya ait HOMO, LUMO enerjisi ve enerji aralığı sırasıyla -6,507 eV, -2,686 eV ve 3,821 eV olarak hesaplanmıştır. İncelenen molekülün HOMO ve LUMO orbitalleri Şekil 4.24’de verilmiştir.



a) Optimize yapının (3) HOMO görünümü



b) Optimize yapının (3) LUMO görünümü

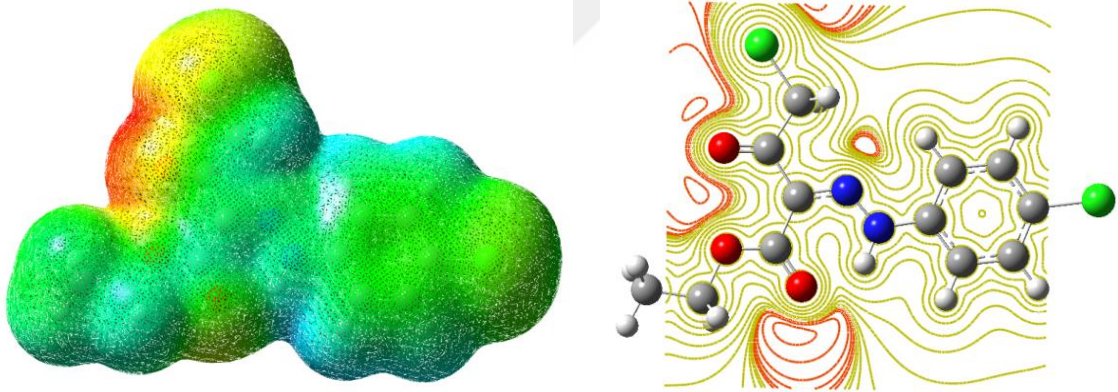
Şekil 4.24. (3) Molekülüne ait HOMO LUMO yüzey görünümü

Elektrofilik indeksi 5,532 eV, kimyasal potansiyeli -4,597 eV, elektronları çekme gücü

4,597 eV iken maksimum yük transfer parametresi ise 1,203 olarak hesaplanmıştır. Yüksekçe oldukça yakın enerji aralığı yapının yüksek sertlik 1,910 eV ve düşük yumuşaklık $0,262 \text{ (eV)}^{-1}$ verilerine sahip olması ile düşük kimyasal aktivite ve yüksek kinetik kararlılık ile kimyasal aktiviteye yatkın olmayan kararlı ve sert bir yapı olduğunu göstermektedir.

4.3.1.5. $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3]$ Kristalinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası

En negatif bölgeler kırmızı renkle vurgulanmıştır ve genellikle oksijen atomlarının yakınında yoğunlaşmıştır. Bu bölgeler, hidrojen bağlarının oluşumu için aktif olan ve elektrofilik özelliklere sahip bölgeleri temsil etmektedir. Bu bölgelerin, moleküller arasındaki güçlü bağlanmalarda etkin olduğu düşünülmektedir. En pozitif bölgeler ise nükleofilik doğanın baskın olduğu bölgelerde, özellikle hidrojen atomlarının yoğun olduğu bölgelerde yer almaktadır. Sarıya yakın renkteki bölgelerde ise benzen halkası ve klor atomunun elektrofilik bölgeleri baskıladığı bir kayma gözlenmektedir. Moleküle ait MEP ve MEP kontör yüzeyi Şekil 4.25'te sunulmuştur.



a) Optimize yapısının (3) MEP görünümü

b) Optimize yapısının (3) MEP kontör görünümü

Şekil 4.25. İncelenen (3) molekülüne ait MEP ve MEP kontör görünümü

MEP kontör yüzeyinde, elektron yoğunluğu iki boyutlu yüzey eğrileri şeklinde gösterilir. MEP kontör haritaları, elektron yoğunluğunu sabit yoğunluk veya parlaklık çizgileriyle temsil etmek için kullanılır ve moleküler düzlemde çizilir. Elektron açısından zengin kırmızı çizgiler genellikle oksijen atomları etrafında ve zayıf molekül içi bağların olduğu azot atomları çevresinde yer alırken, elektron eksikliği olan bölgeler ise hidrojen atomlarının yoğun olduğu bölgelerde yeşilimsi sarı çizgilerle gösterilmiştir.

4.3.1.6. [C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₃] Kristalinin termodinamik özellikleri

(3) numaralı yapı için, titreşim analizi kullanılarak elde edilen teorik harmonik frekanslardan ısı sığası [C_v(T)], entropi [S(T)] ve entalpi değişimleri [H(T)] gibi statik termodinamik fonksiyonlar hesaplanmış ve Tablo 4.15’de listelenmiştir. Tablodan açıkça görülmektedir ki, standart termodinamik fonksiyonlar, moleküler titreşim yoğunluğunun sıcaklık artışıyla birlikte artmasından dolayı, 100 ile 1000 K arasındaki herhangi bir sıcaklıkta artış göstermektedir.

Tablo 4.15. C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₃ Molekülü için 100 ile 1000 K aralığındaki termodinamik parametreler

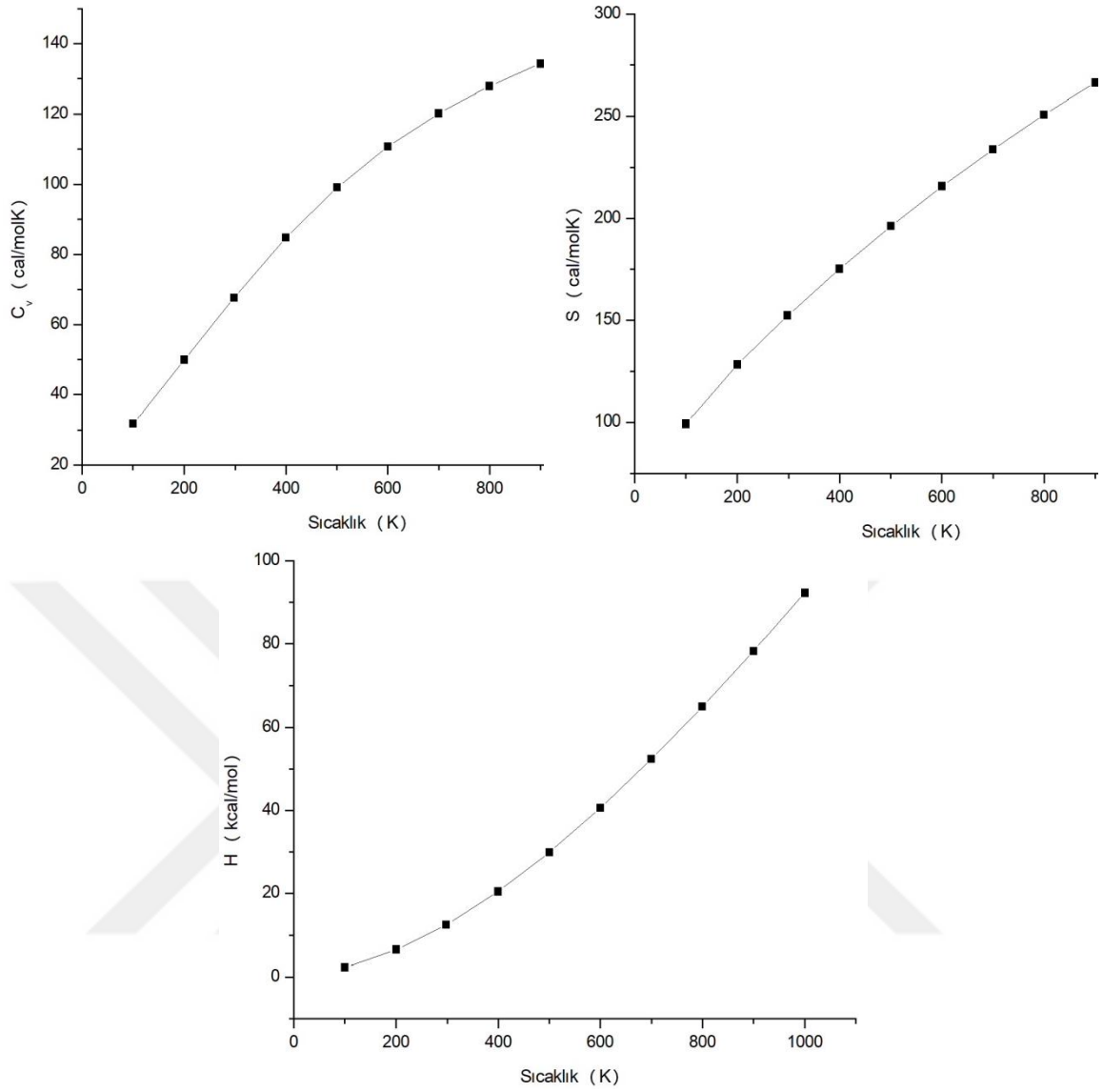
Sıcaklık (K)	C _v (cal/molK)	S (cal/molK)	H (kcal/mol)
100	31,768	99,286	2,254
200	49,929	128,321	6,547
298,15	67,588	152,344	12,510
400	84,788	175,246	20,490
500	99,121	196,202	29,908
600	110,769	215,703	40,621
700	120,192	233,817	52,385
800	127,899	250,652	65,000
900	134,288	266,330	78,318
1000	139,644	280,974	92,221

Isı sığası, entropi, entalpi ve sıcaklıklar arasındaki korelasyon denklemleri, kuadratik formüller kullanılarak tespit edildi ve bu termodinamik özellikler için 0,99971, 0,99978 ve 0,99959 olan ilgili uyum faktörleri (R^2) hesaplandı. Korelasyon grafikleri Şekil 4.26’da görsellenmiştir.

$$C_v(T) = 9,59935 + 0,22555T - 9,59935 \times 10^{-5} T^2 \quad R^2 = 0,99971 \quad (4.7)$$

$$S(T) = 73,1283 + 0,28553T - 7,85359 \times 10^{-5} T^2 \quad R^2 = 0,99978 \quad (4.8)$$

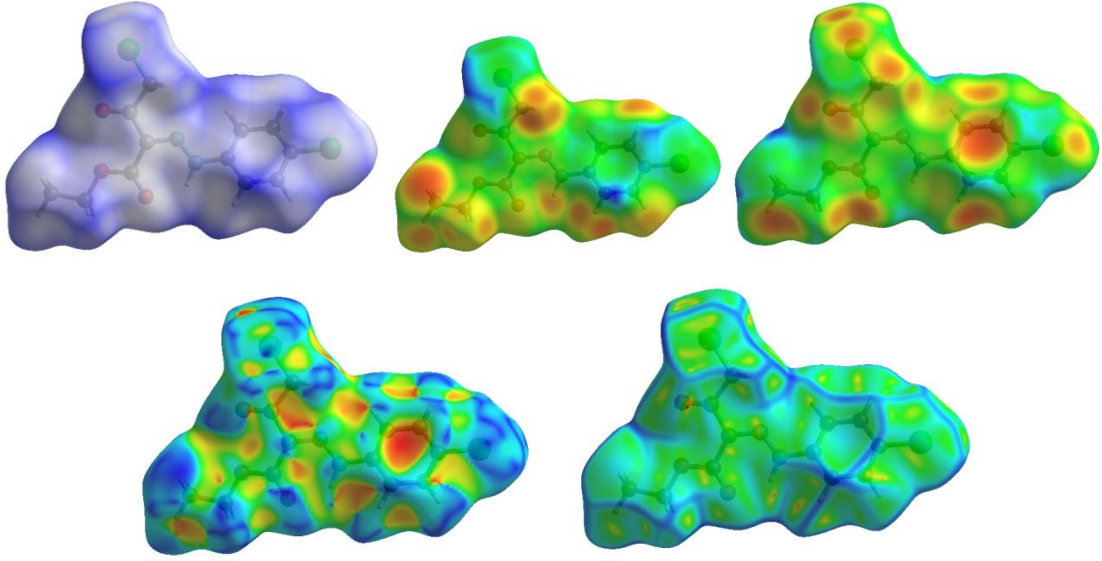
$$H(T) = -2,79154 + 0,03594T + 5,99098 \times 10^{-5} T^2 \quad R^2 = 0,99959 \quad (4.9)$$



Şekil 4.26. $C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_3$ Molekülüne ait teorik olarak hesaplanan termodinamik özelliklerinin sıcaklıkla değişimi

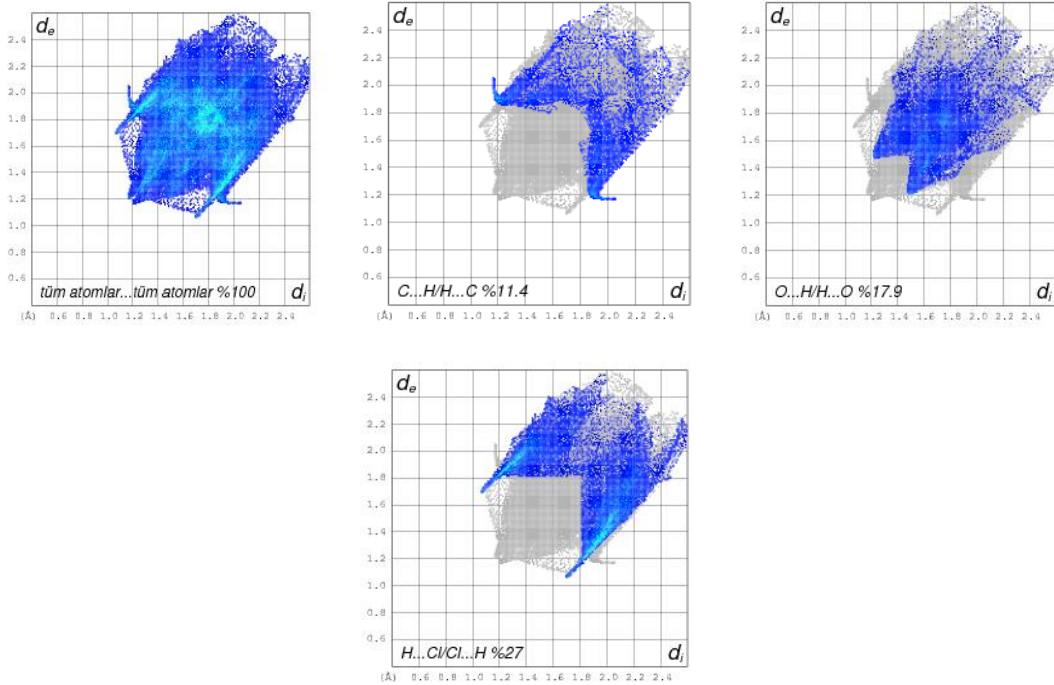
4.3.1.7. [$C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_3$] Kristalinin Hirshfeld yüzey analizi çalışmaları

Çalışılan (3) molekülüne ait d_{norm} , d_i , d_e , yüzey indeks ve eğrilik indeksine ait haritalar Şekil 4.27’de verilmiştir. Bunlara ek olarak, atomların birbiriyle olan yüzde etkileşimleri 2-boyutlu parmak izi tayini ile belirlenir. İncelenen yapıya ait 2-boyutlu parmak izi bölgesi haritası Şekil 4.28’de görülmektedir.



Şekil 4.27. İncelenen (3) molekülüne ait sırasıyla d_{norm} , d_i , d_e , yüzey ve eğrilik indeksi Hirshfeld yüzey haritaları görünümü

Toplam Hirshfeld yüzeyine ait en büyük katkılar O...H/H...O (%17,9), C...H/H...C (%11,4) ve Cl...H/H...Cl (%27) etkileşimlerine aittir.



Şekil 4.28. İncelenen molekülün atomlar arası etkileşimlerini gösteren 2-boyutlu-parmak izi görünümü

4.4. İncelenen 1, 2 ve 3 Nolu Yapıların Moleküler Kenetleme Çalışmaları

DNA ve bileşiklerin serbest bağlanma enerjileri hesaplanmış ve sonuçlar Tablo 4. 16’da verilmiştir.

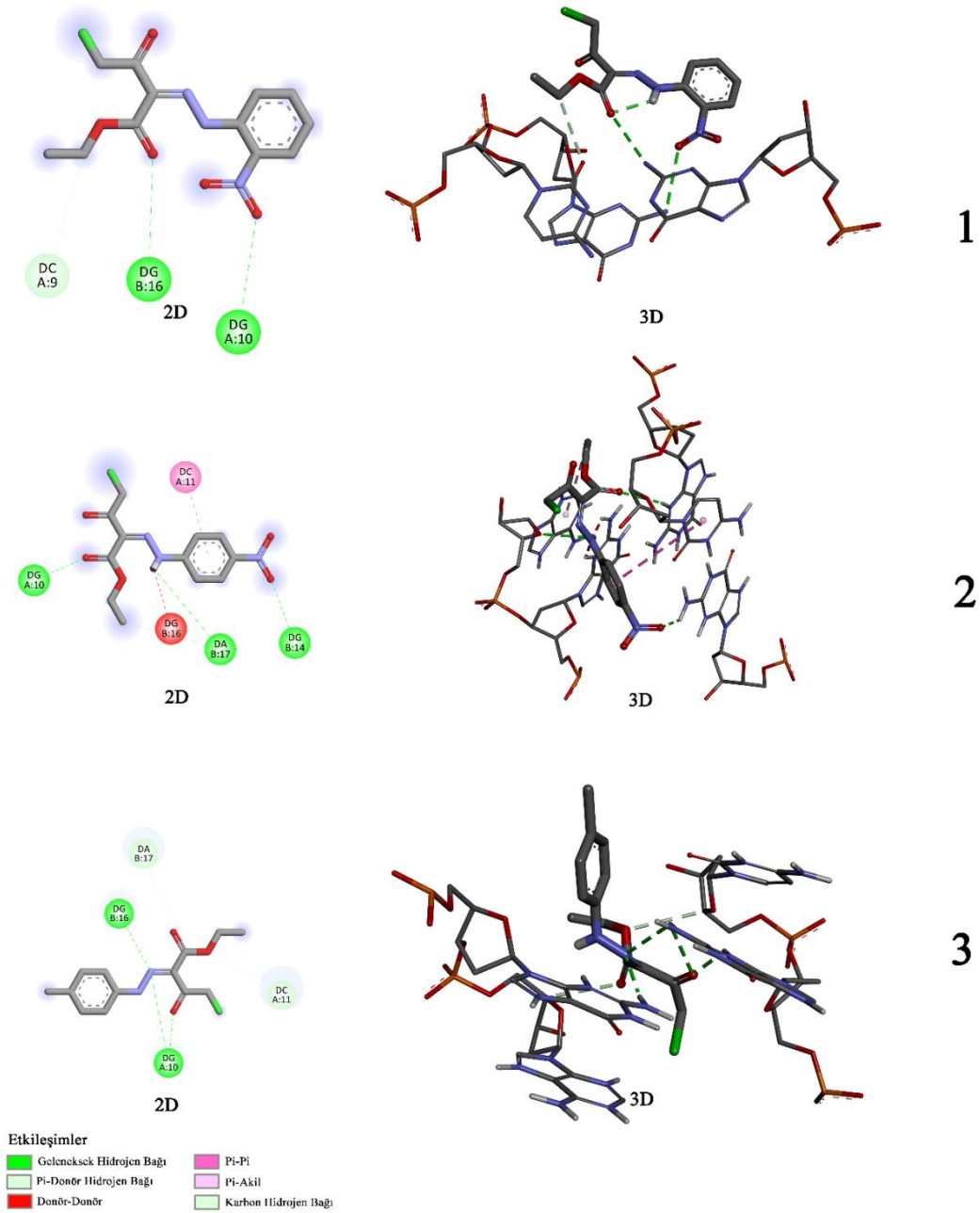
Tablo 4.16. Ligand-protein etkileşimi için moleküler yerleştirme enerji değerleri

Ligant ID	Afinite (kcal/mol)	Tahmini serbest bağlanma enerjisi (kcal/mol)	Tahmini inhibisyon sabiti, K _i (mM)	vdW+ Hbağ+ çözülmüş enerji (kcal/mol)	Elektrostatik enerji (kcal/mol)	Final Toplam İç Enerji (kcal/mol)	Burulma Serbest Enerjisi (kcal/mol)	Bağlanmamış Sistemin Enerjisi (kcal/mol)
1	-5.80	-3.69	1.98	-5.22	-0.85	-1.24	+2.39	-1.24
2	-6.90	-4.01	1.15	-6.01	-0.39	-0.99	+2.39	-0.99
3	-6.60	-4.15	0.90	-6.23	-0.01	-0.79	+2.09	-0.79

DNA ile **3.** bileşik arasında tahmin edilen serbest bağlanma enerjisinin en büyük olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, tahmini serbest bağlanma enerjisinin DNA ile **1.** bileşik arasında en küçük olduğu bulunmuştur. İnhibisyon sabiti, **3.** bileşikte (0.90 mM) en düşük olarak hesaplandı. İnhibisyon sabiti, bir bileşiğin bir enzimi nasıl inhibe edeceğini ve enzim için bir substrat ile nasıl etkileşime girebileceğini öngördüğü için çok önemlidir. İnhibisyon sabiti ne kadar düşükse, iyon ile reseptör antijeni arasında bir kimyasal reaksiyon olasılığı o kadar yüksektir. Bu nedenle enzim aktivitesini inhibe etmek için daha az ilaca ihtiyaç duyulur (Aycan vd., 2020).

Şekil 4.29’da gösterildiği gibi, **1.** bileşiğin DNA ile üç tane H-bağı ile kenetlenmiştir. DNA da bulunan A:DG10:N2 ve B:DG16:N2 bölgelerindeki N₂, H-bağı etkileşimi yoluyla bileşikteki farklı karboksil gruplarının O atomu ile etkileşime girer (Şekil 4.29). Ayrıca, DNA’daki A:DC9:O2 rezidüsündeki O₂, karbon hidrojen bağı yoluyla **1.** bileşikteki C atomu ile etkileşime girer.

2. bileşiğindeki karbonil ve nitrik oksit gruplarının O atomları, H-bağı etkileşimi yoluyla sırasıyla DNA’daki A:DG10 ve B:DG14 nükleotitleri ile etkileşime girer (Şekil 4.29). Ayrıca **2.** bileşik ile DNA arasında π -alkil ve π - π gibi kovalent olmayan etkileşimler vardır.



Şekil 4.29. Bileşiklerin protein boşluğuna en uygun bağlanmasının (a) 2D (b) 3D gösterimi

3. bileşik ise DNA ile sadece hidrojen bağı ile etkileşir (Şekil 4.29). DNA'daki A:DG10 nükleotitindeki H21 ve H3 atomları 3. bileşikteki karboksil grubu ile etkileşime girerken, 3. bileşikte bulunan azot atomu hem A:DG10 hem de B:DG16 nükleotitleri ile etkileşmektedir (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. En kararlı DNA (ID:1BNA) ile bileşiklerdeki etkileşimlerin ayrıntıları

Alıcı	Uzaklık (Å)	Bağlanma Tipi	Alıcı bağlanma bölgesi	Bileşiğin bağlanma bölgesi	Bağlanma modu
1	3,26155	H-Bağı	A:DG10:N2	:UNK0:O	H-Verici→ H-Alıcı
	3,38562	H-Bağı	B:DG16:N2	:UNK0:O	H-Verici→ H-Alıcı
	3,40943	H-Bağı	A:DC9:O2	:UNK0:C	H-Verici→ H-Alıcı
2	2,47412	H-Bağı	A:DG10:H3	:UNK0:O	H-Verici→ H-Alıcı
	2,45780	H-Bağı	B:DG14:H22	:UNK0:O	H-Verici→ H-Alıcı
	3,02046	H-Bağı	B:DA17:O4'	:UNK0:HN	H-Verici→ H-Alıcı
	5,82812	Pi-Pi T-şekilli	A:DC11	:UNK0	π -Orbitalleri→ π -Orbitalleri
	5,33310	Pi-Akil	B:DA17	:UNK0:C	π -Orbitalleri→ π -Akil
3	2,99275	H-Bağı	A:DG10:H21	:UNK0:N	H-Verici→ H-Alıcı
	2,94508	H-Bağı	A:DG10:H21	:UNK0:O	H-Verici→ H-Alıcı
	2,04223	H-Bağı	A:DG10:H3	:UNK0:O	H-Verici→ H-Alıcı
	2,17620	H-Bağı	B:DG16:H22	:UNK0:N	H-Verici→ H-Alıcı
	3,34658	H-Bağı	A:DC11:C4'	:UNK0:O	H-Verici→ H-Alıcı
	3,43436	H-Bağı	B:DA17:C4'	:UNK0:O	H-Verici→ H-Alıcı

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, üç farklı hidrazon türevi teorik olarak incelenmiştir. Bu türevler: etil 4-kloro-2-[(2-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat (**1**), etil 4-kloro-2-[(4-nitrofenil)hidrazono]-3-oksobutirat (**2**) ve (Z)-etil 4-kloro-2-[(4-klorofenil)hidrazono]-3-oksobutanoat (**3**). Teorik hesaplamalar için X-ışınları kırınım deneyinden elde edilen veriler kullanılmıştır. Geometri optimizasyonu yapılarak, molekülün minimum enerjili ve kararlı yapısı bulunulmuştur. Mulliken kısmi yük değerleri, NLO özellikleri, elektronik yapı parametreleri, MEP haritaları ve termodinamik özellikler incelenerek moleküllerin özellikleri belirlenmiştir. Ayrıca, deneysel .cif dosyaları kullanılarak Hirshfeld yüzey analizi gerçekleştirilmiştir. Moleküler kenetleme yöntemi uygulanarak, reseptör ve belirli ligantlar arasındaki etkileşim olasılığı da tez çalışması kapsamında incelenmiştir.

5.1. Moleküler Geometrilere Ait Çalışmalar

Halojen içeren hidrazonlu bileşiklerin moleküler yapılarının X-ışını kırınım yöntemiyle incelenmiş ve teorik hesaplamalarla deneysel geometrileri karşılaştırılmıştır. Önemli bir nokta, deneysel sonuçların katı fazda elde edildiği, teorik hesaplamaların ise gaz fazında yapıldığıdır. Katı fazdaki kristal yapının moleküller arası etkileşimlerle birlikte varlığı, molekülleri bir arada tutar ve bu da bağ parametreleri için teorik ve deneysel değerler arasında farklılıklara yol açar. Geometrik parametrelerdeki farklılıklara rağmen, genel uyumun iyi olduğu ve teorik hesaplamaların katı faz yapısını doğru bir şekilde desteklediği gözlenmiştir. Ayrıca, bir başka değerlendirme yöntemi olarak, kuramsal hesaplamalar ve deneysel veriler kullanılarak RMSE değerleri hesaplanmış ve birbirleriyle uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, incelenen üç halojen içeren hidrazonlu bileşiğin moleküler geometrilerinin B3LYP/6-311G(d,p) temel düzeyinde başarılı bir şekilde karakterize edildiği sonucuna ulaşılmıştır.

5.2. Kuramsal Çalışmalar

Bu çalışma kapsamında, kristal yapılarına ait bileşiklerin Mulliken yükleri analiz edilmiştir. Mulliken yük analizi sonuçları, hidrojen bağlarının moleküler yapılardaki doğruluğunu doğrulamakta ve deneysel verilere destek oluşturmaktadır.

NLO özelliklere sahip olan bu bileşikler, sinyal işleme, optik bağlantı malzemeleri ve

telekomünikasyon gibi birçok alanda uygulama potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, bu tez çalışmasında incelenen üç kristal için dipol moment, polarizabilite ve hiperpolarizabilite değerleri hesaplanmış ve bu değerler, yüksek optik özelliğe sahip bir referans madde olan üre ile karşılaştırılmıştır. Gaz fazında incelenen üç molekülün hiperpolarizabilite değerleri, üre ile karşılaştırıldığında sırasıyla 14,99, 33,85 ve 70,69 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Bileşiklerin enerji değerlerinden yola çıkarak iyonizasyon potansiyeli, elektron ilgisi, kimyasal yumuşaklık, kimyasal sertlik, elektrofilik indeksi, kimyasal potansiyel, elektronları çekme gücü ve maksimum yük transfer parametresi gibi elektronik yapı parametreleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar, incelenen yapıların ileride başka çalışmalarda materyal olarak kullanılabilirliği konusunda fikir oluşturmayı amaçlamaktadır.

Termodinamik parametreler, kimyasal süreçleri anlamada büyük öneme sahiptir. Bu çalışma kapsamında, üç farklı bileşik için 100 ila 1000 K arasındaki sıcaklıklarda ısı kapasitesi, entropi ve entalpi korelasyon denklemleri elde edilmiştir. Termodinamik parametre sonuçları, sıcaklığın artmasıyla birlikte moleküler titreşimlerin yoğunluğundan kaynaklanan bir artış gösterdiğini göstermektedir.

Ayrıca, incelenen moleküller için Hirshfeld yüzey analizleri yapılmış ve moleküllerin iki boyutlu parmak izi grafikleri çizilerek, moleküllerarası temaslar arasındaki nispi katkılar arasındaki farklar ortaya konmuştur. Hirshfeld yüzey analizi sonuçlarına göre, (1) numaralı yapı için en büyük katkı oranları O...H/H...O (%31.1), H...H/H...H (%25.1), C...H/H...C (%10.2) ve Cl...H/H...Cl (%15.6) arasındadır. (2) numaralı yapı için en büyük katkı oranları O...H/H...O (%33.5), C...H/H...C (%11.1) ve Cl...H/H...Cl (%14.4) olarak belirlenmiştir. (3) numaralı yapı için ise en büyük katkı oranları O...H/H...O (%17.9), C...H/H...C (%11.4) ve Cl...H/H...Cl (%27) arasında değişmektedir.

Son olarak, bu tez çalışmasında incelenen yapıların DNA ile etkileşimleri ve bileşiklerin serbest bağlanma enerjileri hesaplanmış ve en kararlı DNA yapısı (ID:1BNA) ile bileşikler arasındaki etkileşim detayları sunulmuştur.

5.3. Öneriler

Bu tez çalışması, bileşiklerin yapısının kuramsal hesaplamalarla aydınlatıldığı ve

gelecekteki deneysel ve kuramsal çalışmalarda Raman ve UV-Vis spektrumları ile teorik olarak doğal bağ orbitallerinin hesaplanabileceği bir temel oluşturmaktadır. İncelenen üç bileşiğin yüksek polarizebiliteye sahip olması, NLO materyallerinin tasarımında kullanılabileceklerini öngörmektedir. Ayrıca, bu tez çalışması kapsamındaki bileşiklerin geniş bir uygulama alanına sahip olmaları, biyomedikal uygulamalardan organik sentezlere, metal kovalent bağlı organik yapılardan supramoleküler kimyaya, dinamik kombinasyon kimyasına ve ilaç salınım sistemlerine kadar çeşitli alanlarda kullanılabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, incelenen üç bileşikten elde edilen sonuçların, ileriki çalışmalarda araştırmacılara yeni materyal tasarımı ve sentezleme aşamalarında rehberlik edeceği öngörülmektedir.



KAYNAKLAR

- Aghajanian, C., Soignet, S., Dizon D. S., Pien, C. S., Adams, J., Elliott, P. J., Sabbatini, P., Miller, V., Hensley, M. L., Pezzulli, S., Canales, C., Daud, A. & Spriggs, D. R. (2002). A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies. *Clinical Cancer Research*, 8(8), 2505-2511
- Akgün, M. (2013). *Aminoprimidin moleküllerinin dimerik yapılarının ab initio DFT yöntemi ile incelenerek titreşim frekanslarının hesaplanması*. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi), İstanbul Kültür Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul
- Alpaslan, G., Özdamar, Ö., Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O. & Erdönmez, A. (2008). (Z)-Ethyl 4-chloro-2-[(4-chlorophenyl)hydrazono]-3-oxobutanoate, *Acta Crystallographica Section E*, 64(2), o428. <https://doi.org/10.1107/S1600536807065300>
- Altürk, S. (2019). *6-Metilpiridin-2-karboksilik asit içeren bazı geçiş metal komplekslerinin sentezi, yapı analizleri ve α -glukozidaz enzimi üzerine etkilerinin incelenmesi*. (Yayımlanmamış doktora tezi), Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
- Arita, M. (2004). The metabolic world of *Escherichia coli* is not small. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(6): 1543-1547. <https://doi.org/10.1073/pnas.0306458101>
- Atkins, P. & Friedman, R. (2005). *Molecular Quantum Mechanics*. Oxford University Press.
- Aycan, T., Öztürk, F., Doruk, T., Demir, S., Fidan, M. & Paşaoğlu, H. (2020). Synthesis, structural, spectral and antimicrobial activity studies of copper-nalidixic acid complex with 1,10-phenanthroline: DFT and molecular docking. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 241(118639), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118639>
- Babu, G. A., Chandramohan, A., Ramasamy, P., Bhagavan, N. G. & Varghese, B. (2011). Synthesis, structure, growth and physical properties of a novel organic NLO crystal: 1, 3-dimethylurea dimethylammonium picrate, *Materials Research Bulletin*, 46(3), 464-468. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2010.11.018>
- Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal Chemical Physics*, 98, 5648-5652. <http://dx.doi.org/10.1063/1.464913>
- Becke, A. D. (1998). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A*, 38(6), 3098-3100. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>

- Boys, S. F. (1950). Electronic wave functions: I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences*, 200(1063), 542-554. <http://dx.doi.org/10.1098/rspa.1950.0036>
- Broder, S. & Venter, J. C. (2000). Sequencing the entire genomes of free-living organisms: the foundation of pharmacology in the new millennium. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 40, 97-132. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.40.1.97>
- Calais, J. L. (1994). *Quantum chemistry workbook: Basic concepts and procedures in the theory of electronic structure of matter edition*, John Wiley and Sons
- Chakraborty, C., Hsu, C. H., Wen, Z. H. & Lin, C. S. (2009). Recent advances of fluorescent technologies for drug discovery and development. *Current Pharmaceutical Design*, 15(30): 3552-70. <https://doi.org/10.2174/138161209789207006>
- Chanda, S. K. & Caldwell, J. S. (2003). Fulfilling the promise: drug discovery in the postgenomic era. *Drug Discovery Today*, 8(4): 168-74. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(02\)02595-3](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(02)02595-3)
- Chang, C. E. A., Chen, W. & Gilson, M. K. (2007). Ligand configurational entropy and protein binding, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(5), 1534-1539. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0610494104
- Cohen, H. D. & Roothaan, C. C. (1965). Electric dipole polarizability of atoms by the Hartree-Fock method. I. Theory for closed-shell Systems. *The Journal of Chemical Physics*, 43(10), S34-S39. <https://doi.org/10.1063/1.1701512>
- Collins, L. A., Torrero, M. N. & Franzblau, S. G. (1998). A green fluorescent protein (GFP) microplate assay (GFPMA) for the high throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* was developed. *Antimicrob Agents Chemother*, 42(2), 344-347. <https://doi.org/10.1128/aac.42.2.344>
- Cramer, J. C. (2004). *Essentials of computational chemistry: Theories and models*. (2nd ed.). John Wiley & Sons Ltd., Minnesota
- Çelik, S. (2007). Serbest Yapıdaki 3-,5-,6-,8- Aminokinolin Moleküllerinin Titreşim Frekansı ve Kiplerinin Kuantum Kimyasal Yöntem ve Kırmızı-Altı Spektroskopisi İle İncelenmesi. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul

- Davidov, E., Holland, J., Marple, E. & Naylor, S. (2003). Advancing drug discovery through systems biology. *Drug Discovery Today*, 8(4): 175-183. [https://doi.org/10.1016/s1359-6446\(03\)02600-x](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(03)02600-x)
- Dennington II, R., Keith, T. & Millam, J. (2007). *GaussView, Version 4.1.2*, Semichem, Inc., Shawnee Mission, KS
- Drews, J. (2000). Drug discovery: a historical perspective. *Science*, 287(5460): 1960-1964. <https://doi.org/10.1126/science.287.5460.1960>
- Ertas, M. F. (2006). Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (YFT) ve Uygulamaları. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş
- Foresman, J. B. & Frisch, A. (1996). *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, (2nd ed.), Gaussian Inc., Pittsburgh, PA
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Montgomery, J. A. Jr., Vreven, T., Kudin, K. N., Burant, J. C., Millam, J. M., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J. E., Hratchian, H. P., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Ayala, P. Y., Morokuma, K., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Zakrzewski, V. G., Dapprich, S., Daniels, A. D., Strain, M. C., Farkas, O., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cui, Q., Baboul, A. G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., Gonzalez, C. & Pople, J. A. (2004). *Gaussian 03W*, Revision E. 01. Gaussian, Inc, Wallingford CT
- Gilson, M., Given, J., Bush, B. & McCammon, J. (1997). The statistical-thermodynamic basis for computation of binding affinities: a critical review. *Biophysical Journal*, 72(3), 1047-1069. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(97\)78756-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(97)78756-3)
- Guo, X., He, J., Liu, Z. & Tian, Y. (2006). Bond ionicities and hardness of B₁₃C₂-like structured B_yX crystals (X= C, N, O, P, As), *Physical Review B*, 73: 104115, <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.73.104115>

- Güventürk, U. (2006). 3-Feniltiyofen molekülü ve florlu türevlerinin yapısal parametreleri, elektronik ve lineer olmayan optik özelliklerinin teorik olarak incelenmesi. (Yayımlanmamış doktora tezi). Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara
- Hatzimanikatis, V., Li, C., Ionita, J. A. & Broadbelt, L. J. (2004). Metabolic networks: enzyme function and metabolite structure. *Current Opinion in Structural Biology*, 14(3), 300-306. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2004.04.004>
- Hinchliffe, A. (1987). *Ab-initio Determination of Molecular Properties*. CRC Press, Bristol
- Jensen, F. (1999). *Introduction to computational chemistry*, John Wiley & Sons Inc., NewYork
- Jeong, H., Oltvai, Z. N. & Barabasiv, A. L. (2003). Prediction of protein essentiality based on genomic data. *ComplexUs*, 1, 19-28. <https://doi.org/10.1159/000067640>
- Kapetanovic, I. (2008). Computer-aided drug discovery and development (CADD): in silico-chemico-biological approach. *Chemico-biological interactions*, 171(2), 165-176. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.12.006>
- Karaman, N., Sicak, Y., Taskin-Tok, T., Ozturk, M., Karakucuk-Iyidogan, A., Dikmen, M., Kocyigit-Kaymakcioglu, B. & Oruc-Emre, E. E. (2016). New piperidinehydrazone derivatives: Synthesis, biological evaluations and molecular docking studies as AChE and BChE inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 270-283. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.037>
- Knetgel, R. M. A., Antoon, J., Rullmann, C., Boelens, R. & Kaptein, R. (1994a). MONTY: a Monte Carlo approach to protein-DNA recognition. *Journal of Molecular Biology*, 235(1), 318-324. [https://doi.org/10.1016/s0022-2836\(05\)80035-x](https://doi.org/10.1016/s0022-2836(05)80035-x)
- Knetgel, R. M. A, Boelens, R. & Kaptein, R. (1994b). Monte Carlo docking of protein-DNA complexes: incorporation of DNA flexibility and experimental data. *Protein Engineering, Design and Selection*, 7(6), 761-767. <https://doi.org/10.1093/protein/7.6.761>
- Kratky, M., Bosze, S., Baranyai, Z., Stolarikova, J. & Vinsova, J. (2017). Synthesis and biological evolution of hydrazones derived from 4-(trifluoromethyl)benzohydrazide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(23), 5185-5189. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.10.050>
- Lee, C., Yang, W. & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37(2), 785-789. <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
- Lewis, D. F. V., Ioannides, C. & Parke, D. V. (1994). Interaction of a series of nitriles with the

- alcoholinducible isoform of P450: Computer analysis of structure-activity relationships. *Xenobiotica*, 24(5), 401-408. <http://dx.doi.org/10.3109/00498259409043243>
- Ma, H. W., Zhao, X. M., Yuan, Y. J. & Zeng, A. P. (2004). Decomposition of metabolic network into functional modules based on the global connectivity structure of reaction graph. *Bioinformatics*, 20(12), 1870-1876. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bth167>
- Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & Van de Streek, J. (2006). Mercury: Visualization and analysis of crystal structures. *Journal of Applied Crystallography*, 39, 453-457. <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>
- Mathew, B., Suresh, J., Ahsan, M. J., Mathew, G. E., Usman, D., Subramanyan, P. N., Safna, K. F. & Maddela, S. (2015). Hydrazones as a privileged structural linker in antitubercular agents: a review. *Infectious Disorders Drug Targets*, 15(2), 76-88. <https://doi.org/10.2174/1871526515666150724104411>
- Mesci, K. (2020). Bazı izoksazol ve hidrazon türevlerinin spektroskopik ve kuramsal yöntemlerle incelenmesi. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Amasya
- Mishra, P. C., Kumar, A., Murray, J. S. & Sen, K. D. (1996). *Theoretical and Computational Chemistry Book Series. In: Mol. Electrostatic Potentials Concepts Appl.* Elsevier, Amsterdam
- Mulliken, R. S. (1955). Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. I. *The Journal of Chemical Physics*, 23(10), 1833-1840. <https://doi.org/10.1063/1.1740588>
- Natalie, M., Margino, S., Erik, H., Annelieke, P., Geert, V., Philippe, V. (2009). A 96-well flow cytometric screening assay for detecting in vitro phospholipidosis-induction in the drug discovery phase. *Toxicology In Vitro*, 23(2): 217-226. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2008.11.010>
- Neefjes, J. & Dantuma, N. P. (2004). Fluorescent probes for proteolysis: Tools for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(1), 58-69. <https://doi.org/10.1038/nrd1282>
- Odabaşoğlu, M., Özdamar, Ö. & Büyükgüngör, O. (2005a). Ethyl 4-chloro-2-[(2-nitrophenyl)hydrazono]-3-oxobutyrate, *Acta Crystallographica Section E* 61, o2065-o2067. <https://doi.org/10.1107/S1600536805017617>

- Odabaşoğlu, M., Özdamar, Ö. & Büyükgüngör, O. (2005b). Ethyl 4-chloro-2-[(4-nitrophenyl)hydrazono]-3-oxobutyrate, *Acta Crystallographica Section E* 61, o2068-o2070. <https://doi.org/10.1107/S1600536805017629>
- Okay, G. & Yıldırım, Y. (2009). *Organik Kimya Kısa ve Öz*, Bilim Yayınevi, Ankara
- Overberger, C. G., Anselme, J. T. & Lonbardino, J. G. (1966). *Organic compounds with nitrogen-nitrogen double bonds*, Ronald Press Company, New York
- Pape, V. F., Toth, S., Furedi, A., Szebenyi, K., Lovrics, A., Szabo, P., Wiese, M. & Szakacs, G. (2016). Design, synthesis and biological evaluation of thiosemicarbazones, hydrazinobenzothiazoles and arylhydrazones as anticancer agents with a potential to overcome multidrug resistance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 117, 335-354. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.078>
- Paramore, A. & Frantz, S. (2003). Bortezomib. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(8), 611-612. <https://doi.org/10.1038/nrd1159>
- Parr, R. G. & Pearson, R. G. (1983). Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, 105(26), 7512-7516. <https://doi.org/10.1021/ja00364a005>
- Pearson, R. G. (1986). Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(22), 8440-8441. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.22.8440>
- Pinto, L. S., Souza, M. V. N. & Kaiser, C. R. (2017). Synthesis and evaluation of antituberculosis and anti-cancer activities of hydrazones and N-acylhydrazones by using sonochemistry, a new general procedure. *Lett. Drug Des. Discov.*, 14(6), 678-685. <https://doi.org/10.2174/1570180814666161121120414>
- Popiołek, Ł. (2017). Hydrazide-hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010. *Medicinal Chemistry Research*, 26(2), 287-301. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1756-y>
- Sajan, D., Joe, H., Jayakumar, V. S. & Zaleski, J. (2006). Structural and electronic contributions to hyperpolarizability in methyl p-hydroxy benzoate. *Journal of Molecular Structure*, 785(1-3), 43-53. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2005.09.041>
- Samanta, T., Dey, L., Dinda, J., Chattopadhyay, S. K. & Seth, S.K. (2014). Cooperativity of anionp and pp interactions regulates the self-assembly of a series of carbene proligands: Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surface. *Journal of Molecular Structure*, 1068, 58-70.

- Sanner, M. F. (1999). Python: A Programming language for software integration and development. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 17, 57-61
- Shah, P., Abadi, L. F., Gaikwad, S., Chaudhari, D., Kushwah, V., Jain, S., Bhutani, K. K., Kulkarni, S. & Singh, I. P. (2018). Synthesis and biological evaluation of 8-hydroxyquinoline-hydrazones for anti-HIV-1 and anticancer potential. *ChemistrySelect*, 3(38), 10727-10731. <https://doi.org/10.1002/slct.201802283>
- Shankar, R., Rawal, R. K., Singh, U. S., Chaudhary, P., Konwar, R. & Hajela, K. (2017). Design, synthesis and biological evaluation of hydrazone derivatives as antiproliferative agents. *Medicinal Chemistry Research*, 26(7), 1459-1468. <https://doi.org/10.1007/s00044-017-1866-1>
- Sholl, D. S. & Steckel, J. A. (2009). *Density Functional Theory: A Practical Introduction*, Wiley Online Library
- Solomon, T. W. G. & Fryhle, C. (2002). *Organik Kimya*, (7. Baskıdan Çeviri, Editörler: Okay, G., Yıldırım, Y.), *Literatür Yayınevi*, İstanbul
- Sousa, S. F., Fernandes, P. A. & Ramos, M. J. (2006). Protein-ligand docking: current status and future challenges. *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics*, 65(1), 15-26. <https://doi.org/10.1002/prot.21082>
- Stoe, C. (2002). X-Area (Version 1.18) and X-RED32 (Version 1.04) Stoe & Cie, Darmstadt
- Sun, Y. X., Hao, Q. L., Wei, W. X., Yu, Z. X., Lu, L. D., Wang, X. & Wang, Y. S. (2009). Experimental and density functional studies on 4-(3,4-dihydroxybenzylideneamino) antipyrine, and 4-(2,3,4-trihydroxybenzylideneamino)antipyrine. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 904, 74-82. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2009.02.036>
- Şenkardeş, S., Kaushik-Basu, N., Durmaz, İ., Manvar, D., Basu, A., Atalay, R. & Küçükgül, Ş. G. (2016). Synthesis of novel diflunisal hydrazide-hydrazones as anti-hepatitis C virus agents and hepatocellular carcinoma inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 108, 301-308. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.10.041>
- Teichmann, S. A., Rison, S. C., Thornton, J. M., Riley, M., Gough, J. & Chothia, C. (2001). The evolution and structural anatomy of the small molecule metabolic pathways in *Escherichia coli*. *Journal of Molecular Biology*, 311(4), 693-708. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.4912>

- Trott, O. & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31, 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- Turner, M. J., MacKinnon, J. J., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., Spackman, P. R., Jayatilaka, D. & Spackma, M. A. (2017). *Crystal Explorer Ver. 17.5*, University of Western Avustralia, Pert
- Varache-Lembège, M., Moreau, S., Larrouture, S., Montaudon, D., Robert, J. & Nuhrich, A. (2008). Synthesis and antiproliferative activity of aryl- and heteroarylhydrazones derived from xanthone carbaldehydes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (6), 1336-1343
- Vasanth, K., Basavarajaswamy, G., Vaishali Rai, M., Boja, P., Pai, V. R., Shruthi, N. & Bhat, M. (2015). Rapid 'one-pot' synthesis of a novel benzimidazole-5-carboxylate and its hydrazone derivatives as potential anti-inflammatory and antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(7), 1420-1426. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.02.043>
- Vicini, P., Incerti, M., Doytchinova, I.A., La Colla, P., Busonera, B. & Loddo, R. (2006). Synthesis and antiproliferative activity of benzo[d]isothiazole hydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41(5), 624-632. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.01.010>
- Yang, W. & Parr, R. G. (1985). Hardness, softness, and the fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(20), 6723-6726. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.20.6723>
- Yarkony, D. R. (1995). *Modern Electronic Structure Theory*, World Scientific
- Yüksektepe, Ç. (2009). Bazı imidazol, tiyazol ve Schiff bazlı bileşiklerin kristal yapılarının x-ışını ve hesaplamalı yöntemlerle belirlenmesi. (Yayımlanmamış doktora tezi). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sefa ÖZTÜRK

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu

Lise : Aktepe Anadolu Lisesi, 2014

Lisans : Aksaray Üniversitesi, 2019

Mesleki Deneyim

İş Yeri : Keçiören Belediyesi (Ankara), 2022-Devam Ediyor