

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZİK ANABİLİM DALI

BENZAZOL-2-KARBOKSAMİT TÜREVLERİ ÜZERİNE DFT HESAPLAMALARI
VE MOLEKÜLER YERLEŞTİRME ÇALIŞMALARI

Selçuk KILIÇ

Danışman: Prof. Dr. Çağrı ÇIRAK

TEZ JÜRİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Çağrı ÇIRAK

Prof. Dr. Öztekin ALGÜL

Prof. Dr. YUSUF SERT

Prof. Dr. Mehmet YILMAZ

Doç. Dr. Burçin TÜRK MENOĞLU

DOKTORA TEZİ

ERZİNCAN, 2025

© 2025 [Selçuk KILIÇ]. Tüm hakları saklıdır.

Kabul ve Onay Sayfası

Prof. Dr. Çağrı ÇIRAK danışmanlığında, Selçuk KILIÇ tarafından hazırlanan bu çalışma 28/11/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Fizik Anabilim Dalı Doktora Tezi olarak kabul oybirliği ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Çağrı ÇIRAK İmza:

Üye : Prof. Dr. Öztekin ALGÜL İmza:

Üye : Prof. Dr. Yusuf SERT İmza:

Üye : Prof. Dr. Mehmet YILMAZ İmza:

Üye : Doç.Dr. Burçin TÜRKMENOĞLU İmza:

Yukarıdaki sonuç Enstitü Yönetim Kurulunun / / 20.... tarih ve / sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Kemal Volkan ÖZDOKUR
Enstitü Müdür V.

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, şekil ve tabloların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

Bilimsel Etiğe Uygunluk Sayfası

“Benzazol-2-Karboksamit Türevleri Üzerine DFT Hesaplamaları ve Moleküler Yerleştirme Çalışmaları” isimli “ Doktora” tezim tarafımca intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiğı gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim 28/11/2025

(İmza)

Selçuk KILIÇ

ÖZET

BENZAZOL-2-KARBOKSAMİT TÜREVLERİ ÜZERİNE DFT HESAPLAMALARI VE MOLEKÜLER YERLEŞTİRME ÇALIŞMALARI

Selçuk KILIÇ

Doktora Tezi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,

Fizik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Çağrı ÇIRAK

2025, 169 sayfa

Yeni sentezlenen benzazol-2-karboksamit türevi moleküllerin (N-(benzo[d]tiyazol-2-il)benzamid, N-(benzo[d]tiyazol-2-il)-4-klorobenzamid, N-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)benzamid, N-(benzo[d]oksazol-2-il)benzamid, N-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-4-klorobenzamid, N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-klorobenzamid, N-(benzo[d]tiyazol-2-il)-4-metilbenzamid, N-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metilbenzamid, N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-metilbenzamid) deneysel ve mekanik kuantumsal hesaplamalarından elde edilen sonuçlarının karşılaştırmalı analizleri yapılarak, daha önce çalışılmış olan benzer yapıların kanser hücrelerine karşı potansiyel potent ve selektif sitotoksik aktiviteleri ile kıyaslanabilir bir performansa sahip yeni ilaç adayı moleküller elde edilmesi amaçlanmıştır.

Bileşiklerin X-ışını kırınım (XRD) desenleri, Cu K α radyasyonu ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$, 45 mV ve 40 mA) kullanılarak X-Işını kırınım ölçer ile toplanmıştır. Bileşiklerin optimizasyon işlemleri Gaussian 09W paket programı ve GaussView 5.0 arayüz programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hesaplamalarda moleküllerin gaz fazında oldukları kabul edilerek DFT/B3LYP teori/fonksiyonelleri ve 6-311++G(d,p) baz seti kullanılmıştır. Bileşiklere ait titreşimsel hesaplamalar yapılmış, titreşimsel atamaların doğruluğunu artırmak için (Potential Energy Distribution) VEDA4 programı kullanılmıştır.

Bileşiklerin FT-IR spektrumlarının elde edilebilmesi için Perkin Elmer 400 (USA) FTIR/FIR Spectrometer Frontier spektrofotometresi (32 scan, 4000–650 cm^{-1} dalga sayısı aralığı) kullanılmış ve spektrumlar dalga sayısı (cm^{-1}) baz alınarak değerlendirilmiştir. Spektrumlar

Spectrum v2.0 Software yazılımı ile yorumlanmıştır. Sonrasında teorik olarak hesaplanan IR spektrumları ile deneysel spektrumların karşılaştırmalı analizleri gerçekleştirilmiştir.

Moleküllerin NMR analizleri teorik olarak ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları üzerinden, IEFPCM yöntemi kullanılarak B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde DMSO çözücüsünde yeniden optimize edilerek yapılmıştır. ^1H ve ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri, standart GIAO/B3LYP/6-311++G(d,p) (Gauge-Independent Atomic Orbital) yaklaşımıyla DMSO çözücüsünde hesaplanmıştır. Üzerinde çalışılan moleküllere ait frontier orbitaller (HOMO-LUMO) ve moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyleri, optimize yapılar üzerinden oluşturulan *.chk dosyaları kullanılarak elde edilmiştir ve ilaç tasarımı öncü rol oynayabilecek bu dağılımlar ve yüzeyler araştırılmıştır.

İlaç tasarımı hem zaman hem maliyet açısından oldukça yüksek gereksinimlere sahip olduğundan, son yıllarda geliştirilen bilgisayarlı ilaç tasarımı yaklaşımları zaman ve maliyetin azaltılması açısından büyük önem kazanmıştır. Farmasötik ve organik kimyasal hesaplamalarla ilaç tasarımı yapabilmek için in silico yöntemler kullanılmaktadır.

Tezimiz kapsamında bileşiklerin etki mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla moleküler modelleme tekniklerinden biri olan moleküler docking yöntemi ile hesaplamalar gerçekleştirilmiştir. Enzimin aktif bölgesindeki amino asitlerle bileşiklerin nasıl kenetleneceğini ve yüksek inhibitör aktiviteye sahip bileşiklerin etkileşimlerini değerlendirmek için Schrödinger Maestro yazılımı kullanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Benzazol-2-karboksamit optimizasyon, XRD, HOMO-LUMO, MEP, moleküler docking

ABSTRACT

DFT CALCULATIONS AND MOLECULAR DOCKING STUDIES ON BENZAZOL-2-CARBOXAMIDE DERIVATIVES

Selçuk KILIÇ

Doctoral Thesis, Erzincan Binali Yıldırım University, Institute of Science and Technology,

Department of Physics

Advisor: Prof. Dr. Çağrı ÇIRAK

2025, 169 pages

The newly synthesized benzazole-2-carboxamide type molecules (N-(benzo[d]thiazole-2-yl)benzamide, N-(benzo[d]thiazole-2-yl)-4-chlorobenzamide, N-(1H-benzo[d]imidazole-2-yl)benzamide, N-(benzo[d]oxazole-2-yl)benzamide, N-(1H-benzo [d]imidazole-2-yl)benzamide, N-(1H-benzo [d]imidazole-2 -il)-4-chlorobenzamide, N-(benzo[d]oxazole-2-yl)-4-chlorobenzamide, N-(benzo[d]thiazole-2-yl)-4-methylbenzamide, N-(1H-benzo[d]imidazole-2-yl)-4-methylbenzamide, N-(benzo[d]oxazole-2-yl)-4-methylbenzamide) experimental and mechanical quantum by performing comparative analyses of the results obtained from their calculations, The aim was to obtain new drug candidate molecules with a performance comparable to the potential strong and selective cytotoxic effects of similar structures that have been previously studied against cancer cells.

X-ray diffraction (XRD) patterns of the compounds were collected with an X-ray diffractometer using Cu K α radiation ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$, 45 mV and 40 mA). Optimization processes of the compounds were carried out using the Gaussian 09W package program and the GaussView 5.0 interface program. In the calculations, the molecules were assumed to be in the gas phase and DFT/B3LYP theory/functionals and the 6-311++G(d,p) basis set were used. Vibrational calculations of the compounds were made, and the VEDA4 program (Potential Energy Distribution) was used to increase the accuracy of the vibrational assignments.

To obtain FT-IR spectra of the compounds, a Perkin Elmer 400 (USA) FTIR/FIR Spectrometer Frontier spectrophotometer (32 scans, 4000–650 cm^{-1} wavenumber range) was used, and the spectra were evaluated based on wavenumber (cm^{-1}). Spectra were interpreted using Spectrum

v2.0 Software. Subsequently, comparative analyses of the theoretically calculated IR spectra and the experimental spectra were performed.

NMR analyses of the molecules were theoretically performed using ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectra, which were re-optimized at the B3LYP/6-311++G(d,p) level in DMSO solvent using the IEFPCM method. ^1H and ^{13}C -NMR chemical shift values were calculated using the standard GIAO/B3LYP/6-311++G(d,p) (Gauge-Independent Atomic Orbital) approach in DMSO solvent. Frontier orbitals (HOMO-LUMO) and molecular electrostatic potential (MEP) surfaces of the studied molecules were obtained using *.chk files generated from the optimized structures, and these distributions and surfaces, which could play a leading role in drug design, were investigated.

Because drug design has high time and cost requirements, computational drug design approaches developed in recent years have gained significant importance in reducing both time and cost. In silico methods are used to design drugs using pharmaceutical and organic chemical calculations.

As part of our thesis, we used molecular docking, a molecular modeling technique, to elucidate the mechanisms of action of compounds. Schrödinger Maestro software was used to assess how compounds dock with amino acids in the enzyme's active site and to evaluate the interactions of compounds with high inhibitory activity.

Keywords: Benzazol-2 Carboxamide optimization, XRD, HOMO-LUMO, MEP, molecular docking

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenim boyunca her an yanımda olan bilgi ve birikimiyle destek olan kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Çağrı ÇIRAK'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince çok kıymetli yardımları ile her an yanımda olup bana destek olan ve değerli zamanlarını bize ayıran Prof. Dr. Öztekin ALGÜL, Prof. Dr. Yusuf SERT ve Doç.Dr. Burçin TÜRKMENOĞLU hocalarıma çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasına Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Kordinatörlüğü (BAP) FDK- 2024-1005 numaralı proje kapsamında destek verdikleri için teşekkür ederim.

Tez süresi boyunca manevi destekleri ile yanımda olan eşime, çocuklarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Selçuk KILIÇ

KASIM, 2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
1.GİRİŞ.....	1
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE VE İLGİLİ ÇALIŞMALAR	6
2.1. Molekül Spektroskopisi.....	6
2.1.1. Elektromanyetik dalgalar	6
2.1.1.1. Radyo dalgaları.....	7
2.1.1.2. Mikro dalgalar	8
2.1.1.3. İnfra-red (kızıl ötesi) dalgalar	8
2.1.1.4. Görünür ve Ultra-viole (Morötesi) dalgalar	9
2.1.1.5. X-ışınları	9
2.1.1.6. γ (Gamma) Işınları.....	9
2.2.Molekül Titreşim Spektroskopisi	10
2.2.1.İnfarared(kırmızı-altı) spektroskopisi.....	11
2.2.2.Raman spektroskopisi.....	12
2.2.3.Moleküler simetri	13
2.2.4.Simetri elemanları ve işlemleri.....	14
2.2.4.1. Özdeşlik işlemi (E)	14
2.2.4.2.Terslenme (inversion) işlemi (i)	14
2.2.4.3. Yansıma işlemi (σ).....	15
2.2.4.3. n Katlı dönme işlemi (C_n).....	15
2.2.5.Simetri nokta grupları	16
2.3.Çok Atomlu Moleküllerin Titreşimler.....	17
2.3.1.Gerilme titreşimi (Stretching).....	18
2.3.2. Açık bükülme hareketleri (Bending= δ).....	19
2.3.3. Burulma titreşimleri (Torsion= τ).....	19
2.3.4. Düzlem dışı açı bükülmeleri.....	20
2.4. Frekanslar	20

2.5. Bilgisayarlı Hesaplama Metotları	22
2.5.1. Yarı deneysel yöntemler	23
2.5.2. Ab-initio metotlar	24
2.5.3. Hartree-Fock yöntemi	24
2.5.4. Yoğunluk fonksiyon teorisi (DFT)	25
2.5.5. B3LYP karma yoğunluk fonksiyon teorisi	26
2.5.6. Baz setleri	27
2.6. İlaç Ve Tasarım Süreci	27
2.6.1. İn silico çalışmalar	28
2.6.2. İn Silico yaklaşımların kullanım alanları	29
2.6.3. İn Silico yaklaşımların avantajları	29
2.6.4. İn Silico yaklaşımların dezavantajları	30
2.7. İn Silico Yaklaşım Yöntemleri	31
2.7.1. Moleküler docking	31
2.7.2. Sanal yüksek akışlı tarama	33
2.7.3. Niceliksel yapı-aktivite ilişkisi (QSAR)	34
2.7.4. Farmakofor modelleme	34
2.8. ADME (emilim, dağılım, metabolizma ve atılım)	38
2.8.1. Molekül ağırlığı	38
2.8.2. Oktanol / su bölme katsayısı (ClogP)	39
2.8.3. Polar yüzey alanı (PSA)	39
2.8.4. Caco-2 hücre geçirgenliği ve MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) hücre Geçirgenliği	39
2.8.5. Cilt geçirgenliği	40
2.8.6. Kan-beyin bariyeri (BBB)	40
2.8.7. HSA (İnsan Serum Albumin) Serum Protein Bağlanması	40
2.9. İn Silico Yaklaşımların Önemi	41
2.10. İlacın etkisi ve reseptörler	41
2.11. Bağlanma yapıları	41
2.11.1. İyonik Bağlanma	41
2.11.2. Hidrojen Bağı	42
2.11.3. Van der Waals Bağı	42
2.11.4. Kovalent bağ	42
2.11.5. Güçlendirilmiş iyon Bağı	42

2.12. Bilgisayar Destekli ilaç Tasarımı (CADD)	43
2.12.1.Yapı aktivite ilişkileri	44
3. YÖNTEM	46
3.1. Genel Sentez Yöntemi	46
3.2. Biyoloji	47
3.2.1. Hücrelerinin kültüre edilmesi	47
3.2.2. Hücrelerin büyütülüp çoğaltılması	47
3.2.3. Hücre sayımı.....	47
3.2.4. Sitotoksik aktivitelerin belirlenmesi	48
3.3. Geometrik Optimizasyon.....	49
3.3.1. Spektroskopik çalışmalar.....	49
3.3.1.1. FT-IR spektrumları	49
3.3.1.2. ^1H -NMR ve ^{13}C NMR spektrumları	49
3.3.2. HOMO -LUMO dağılımları ve MEP yüzey çalışmaları	50
3.3.3. NLO çalışmaları	50
3.4. Molecular Docking Çalışmalar.....	51
3.5. Bileşiklerin XRD Çalışmaları.....	51
4. BULGULAR	52
4.1. Kimyasal Bulgular	52
4.2. Biyolojik Bulgular	52
4.3. Geometrik Optimizasyon	53
4.3.1. Hesaplanan geometrik değerler	58
4.4. Moleküllerin Titreşimsel Analizleri	73
4.4.1.Spektroskopik çalışmalar.....	75
4.5. Moleküllerin NMR Kimyasal Kayma Analizleri	95
4.5.1. ^1H -NMR ve ^{13}C NMR spektrumları	95
4.6. Moleküllerin HOMO-LUMO Dağılımları ve MEP Yüzeylerinin Belirlenmesi	110
4.7. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Analizi	117
4.8.Moleküllerin Doğrusal Olmayan Optik (NLO) Özellikleri.....	119
4.9. Moleküler Docking.....	126
4.9.1.Ligandların hazırlanması	126
4.9.2.Hedeflerin belirlenmesi ve hazırlanması	126
4.10. Moleküler Docking hesaplamaları.....	127
4.11. ADME Tahmini Hesaplamaları.....	148

5. SONUÇLAR, TARTIŞMA	150
KAYNAKÇA	153



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Tez çalışmasında yer alan bileşikler ve kimyasal yapıları	4
Tablo 2. C ve D Nokta gruları ve temel elemanlar.....	17
Tablo 3. Atom grup frekanslar	21
Tablo 4. Ligand bazlı ve yapı bazlı ilaç tasarımı yöntemlerinin özellikleri	35
Tablo 5. Sentezlenen bileşiklerin yapısı	46
Tablo 6. Bileşiklerinin MCF7 kanser hücre hattındaki IC ₅₀ değerleri	53
Tablo 7. 3a (N-(benzo[d]tiazol-2-il) benzamit) molekülünün hesaplanan değerleri.....	59
Tablo 8. 3b (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-klorobenzamit) molekülünün hesaplanan Değerleri	60
Tablo 9. 3c (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) benzamit) molekülünün hesaplanan Değerler	62
Tablo 10. 3d (N-(benzo[d]oksazol-2-il) benzamit) molekülünün hesaplanan Değerleri	63
Tablo 11. 3e (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-klorobenzamit) molekülünün hesaplanan değerleri.....	65
Tablo 12. 3f (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-klorobenzamit) molekülünün hesaplanan değerleri	67
Tablo 13. 3g (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-metilbenzamit) molekülünün hesaplanan değerleri	68
Tablo 14.3h (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metilbenzamit) hesaplanan değerleri.	70
Tablo 15.3k (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-metilbenzamit) molekülünün hesaplanan değerleri	72
Tablo 16. 3a (N-(benzo[d]tiazol-2-il) benzamit) Tablo.13. 3a:(N-(benzo[d]tiazol-2-il) benzamit) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri	75
Tablo 17. 3b (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-klorobenzamit) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri.....	77
Tablo 18. 3c (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) benzamit) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri.....	79
Tablo 19. 3d (N-(benzo[d]oksazol-2-il) benzamit) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri.....	81

Tablo 20. 3e (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-klorobenzamit) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri.....	82
Tablo 21. 3f (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-klorobenzamit) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri.....	84
Tablo 22. 3g (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-metilbenzamit) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri.....	86
Tablo 23. 3h (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metilbenzamit) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri.....	88
Tablo 24. 3k (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-metilbenzamit bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri.....	90
Tablo 25. 3a (N-(benzo[d]tiazol-2-il) benzamit) bileşğine ait NMR kimyasal kayma değerleri	106
Tablo 26. 3b (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-klorobenzamit) bileşğine ait NMR kimyasal kayma değerleri	106
Tablo 27. 3c (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) benzamit) bileşğine ait NMR kimyasal kayma değerleri	107
Tablo 28. 3d (N-(benzo[d]oksazol-2-il) benzamit) bileşğine ait NMR kimyasal kayma değerleri	107
Tablo 29. 3e (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-klorobenzamit) bileşğine ait NMR kimyasal kayma değerleri.....	108
Tablo 30. 3f (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-klorobenzamit) bileşğine ait NMR kimyasal kayma değerleri	108
Tablo 31. 3g (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-metilbenzamit) bileşğine ait NMR kimyasal kayma değerleri	109
Tablo 32. 3h (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metilbenzamit) bileşğine ait NMR kimyasal kayma değerleri.....	109
Tablo 33 . 3k (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-metilbenzamit) bileşğine ait NMR kimyasal kayma değerleri	110
Tablo 34. Başlıktaki bileşik için hesaplanan bazı global reaktivite tanımlayıcıları	116
Tablo 35. 3a molekülüne ait hesaplanan değerler	121
Tablo 36. 3b molekülüne ait hesaplanan değerler	122
Tablo 37. 3c molekülüne ait hesaplanan değerler	122
Tablo 38. 3d molekülüne ait hesaplanan değerler	123
Tablo 39. 3e molekülüne ait hesaplanan değerler	123

Tablo 40. 3f molekülüne ait hesaplanan değerler	124
Tablo 41. 3gmolekülüne ait hesaplanan değerler	124
Tablo 42. 3h molekülüne ait hesaplanan değerler	125
Tablo 43. 3k molekülüne ait hesaplanan değerler	125
Tablo 44. Farklı hedeflerle in silico yaklaşımlarla tanımlanan 3a,3b,3c,3d,3e,3f,3g,3h ve 3k bileşiklerimizin bağlanma parametreleri	128
Tablo 45. Ligandın fizikokimyasal ve lipofiliklik özellikleri.....	149



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Benzotiyazol yapısı içeren antitümör ilaç adayı 5F 203'ün ve ön ilacı Phortress'in yapıları.	2
Şekil 2. Kanser tedavisinde klinik çalışmalarda kullanılan karboksamit içeren bileşikler.....	2
Şekil 3. Kanser tedavisinde yeniden kullanılan antihelmintik benzimidazol-2-karboksamit türevi ilaçların yapıları.....	3
Şekil 4. Elektromanyetik dalga modeli.....	6
Şekil 5. Spektral bölgelerin frekans ve dalgaboyuna göre elektromanyetik spektrumda sınıflandırılması.....	7
Şekil 6. Rayleigh, stokes ve anti-stokes saçılmaları için enerji seviye diagramı	13
Şekil 7. Özdeşlik işlemi	14
Şekil 8. Terslenme (inversion) işlemi.....	15
Şekil 9. n-katlı dönme işlemi	16
Şekil 10. İki atomlu bir molekülün bağ gerilmesi titreşimleri.....	18
Şekil 11. Üç atomlu bir molekülün açı bükülmesi titreşimleri.....	19
Şekil 12 . Dört atomlu bir molekülün torsiyon titreşimi	20
Şekil 13. Düzlem dışı açı bükülme hareketi	20
Şekil 14. In Vivo, In Vitro ve In Silico Yaklaşımların Birbiri ile Olan diyagramı	29
Şekil 15. Ligand ile reseptör arasındaki kenetlenme işlemlerinin iki(A) ve üç(B) boyutlu görselleri	32
Şekil 16. Moleküler Yerleştirmenin Şeması.....	33
Şekil 17. Hedefe dayalı ilaç tasarımı (SBDD) yöntemleri	37
Şekil 18. Araştırmada kullanılan bileşiklerin genel yapıları	52
Şekil 19. 3a (N-(benzo[d]tiazol-2-il) benzamit)	54
Şekil 20. 3b (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-klorobenzamit).....	55
Şekil 21. 3c (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) benzamit).....	55
Şekil 22. 3d (N-(benzo[d]oksazol-2-il) benzamit)	56
Şekil 23. 3e (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-klorobenzamit).....	56
Şekil 24. 3f (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-klorobenzamit)	57
Şekil 25. 3g (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-metilbenzamit).....	57
Şekil 26. 3h (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metilbenzamit).....	58

Şekil 27. 3k (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-metilbenzamid).....	58
Şekil 28. Moleküllerden 3a ve 3b ‘nin teoriksel, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h ve 3k için hem teoriksel hemde deneysel olarak hesaplanan IR spektrumlarına ait grafikler.	94
Şekil 29. 3a molekülüne ait deneysel ^1H (A) ve ^{13}C -NMR(B) değerleri	97
Şekil 30. 3b molekülüne ait deneysel ^1H (A) ve ^{13}C -NMR(B) değerleri	98
Şekil 31. 3c molekülüne ait deneysel ^1H (A) ve ^{13}C -NMR(B) değerleri	99
Şekil 32. 3d molekülüne ait deneysel ^1H (A) ve ^{13}C -NMR(B) değerleri	100
Şekil 33. 3e molekülüne ait deneysel ^1H (A) ve ^{13}C -NMR(B) değerleri	101
Şekil 34. 3f molekülüne ait deneysel ^1H (A) ve ^{13}C -NMR(B) değerleri.....	102
Şekil 35. 3g molekülüne ait deneysel ^1H (A) ve ^{13}C -NMR(B) değerleri	103
Şekil 36. 3h molekülüne ait deneysel ^1H (A) ve ^{13}C -NMR(B) değerleri	104
Şekil 37. 3k molekülüne ait deneysel ^1H (A) ve ^{13}C -NMR(B) değerleri	105
Şekil 38. Moleküllere ait HOMO-LUMO dağılımları.....	114
Şekil 39. Moleküllerin (MEP) elektrostatik potansiyel yüzey dağılımları.....	119
Şekil 40. Bileşik 3a’ nın hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri	129
Şekil 41. Bileşik 3b’ nın hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri	130
Şekil 42. Bileşik 3c’ nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri	130
Şekil 43. Bileşik 3d’ nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri	131
Şekil 44. Bileşik 3e’ nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri	132
Şekil 45. Bileşik 3f’ nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	132
Şekil 46. Bileşik 3g’ nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	133
Şekil 47. Bileşik 3h’ nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri	134
Şekil 48. Bileşik 3k’ nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri	134
Şekil 49. Bileşik 3a’ nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri	135

Şekil 50. Bileşik 3b' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri	136
Şekil 51. Bileşik 3c' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri	136
Şekil 52. Bileşik 3d' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	137
Şekil 53. Bileşik 3e' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	138
Şekil 54. Bileşik 3f' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	139
Şekil 55. Bileşik 3g' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	139
Şekil 56. Bileşik 3h' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	140
Şekil 57. Bileşik 3k' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri	141
Şekil 58. Bileşik 3a' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	142
Şekil 59. Bileşik 3b' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	143
Şekil 60. Bileşik 3c' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	143
Şekil 61. Bileşik 3d' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	145
Şekil 62. Bileşik 3e' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	145
Şekil 63. Bileşik 3f' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	146
Şekil 64. Bileşik 3g' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	146
Şekil 65. Bileşik 3h' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri	147
Şekil 66. Bileşik 3k' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu Etkileşimleri	148

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

XRD	X Işını kırınım ölçer
G09	Gaussian 09 ana programı
G05	Gaussian 05 arayüz programı
DFT	Yoğunluk fonksiyon teorisi
B3/LYP	LYP korelasyon enerjili 3 parametreleri Becke-Lee Yang karma korelasyonu
FTIR	Fourier Transform Infrared
IR	Infrared
RAMAN	Raman
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MEP	Moleküler elektrostik potansiyel
NMR	Nükleer manyetik rezonans
ESR	Elektron Spin Rezonans
NLO	Doğrusal olmayan optik özellikler
ADME	Atılım, dağılım, metabolizma, emilim
PED	Potansiyel enerji dağılım
ν	Gerilme
γ	Düzlem dışı açı bükülme
δ	Düzlem içi açı bükülme
τ	Burulma
2D	İki boyut
3D	Üç boyut
MM	Moleküler mekanik metotlar
QSAR	Nicel yapı ilişkisi
SAR	Yapı Aktivite ilişkisi
Ab-initio	Temel ilkelere dayanan kuantum kimyasal hesaplamalar
Pha	Farmakofor (Pharmacophore)
L	Ligand
N	Atom sayısı
μ	Elektrik dipol moment

E	Özdeşlik işlemi
i	Terslenme işlemi
σ	Yansıma işlemi
Cn	n katlı dönme işlemi
E _{elek}	Elektronik enerjisi
E _{tit}	Titreşim enerjisini
E _{dön}	Dönme enerjisini vermektedir.
E _{top}	Toplam enerji
L-R	Ligand-Reseptör
CADD	Bilgisayar destekli ilaç tasarımı
h	Planck sabiti
λ	Dalga boyu
ν	Frekans
T	Periyot
E	Elektrik alanı
A	Genlik
ΔE	Enerji farkı
HF	Hartree-Fock
SBDD	Yapı temelli ilaç tasarımı
LBDD	Ligand temelli ilaç tasarımı
ClogP	Oktanol / Su Bölme Katsayısı
HSA	(İnsan Serum Albumin) Serum Protein Bağlanması

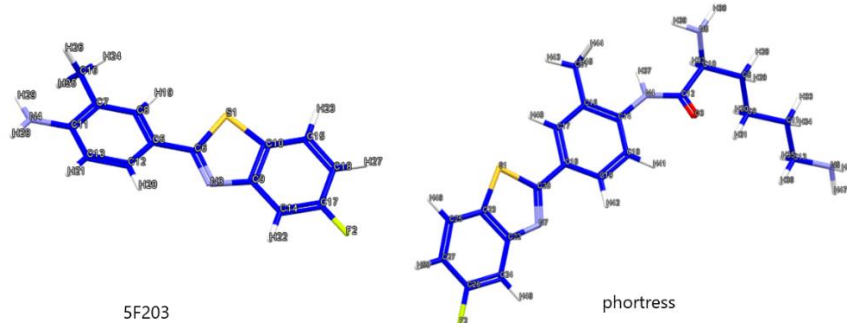
1.GİRİŞ

Kanser, vücuttaki bazı hücrelerin kontrolsüz biçimde büyümesi ve çevre dokulara yayılarak metastaz oluşturmasıyla karakterize edilen ciddi ve kompleks bir hastalık grubudur (Zhang vd., 2019). Dünya genelinde kadınlarda en sık karşılaşılan malignitelerden biri olan meme kanseri, önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Günümüzde kanser tedavisinde çeşitli kemoterapötik ilaçlar kullanılmakla birlikte, mevcut tedavilerin etkinliklerinin sınırlı olması, yan etkiler ve ilaç direnç mekanizmalarının gelişmesi yeni ve daha etkili antikanser ajanlarının keşfini zorunlu kılmaktadır (Caley & Jones, 2012; Yang vd., 2023).

Kemoterapi alanındaki ilk çalışmalar 1940'lı yıllarda azot hardalı türevleriyle başlamış ve sonraki yıllarda çok sayıda antikanser ajan geliştirilmiştir (Shewach & Kuchta, 2009). Günümüzde meme kanserinin tedavisi için geniş bir ilaç portföyü bulunmasına rağmen tedavi başarısının artırılmasına yönelik araştırmalar devam etmektedir.

Antikanser ilaç keşfinde farklı heterosiklik halkalara sahip çok sayıda yapı değerlendirilmiştir. Bu yapılardan benzimidazol, benzotiyazol ve benzoksazol, güçlü sitotoksik ve seçici antikanser aktiviteleriyle dikkat çekmektedir (Ghoshal & Patel, 2020; Irfan vd., 2020). Benzimidazol türevleri, ilaç keşfi ve geliştirme süreçlerinde sıklıkla kullanılan önemli farmakoforlardan biridir (Khalafi-Nezhad vd., 2005). Literatürde bu türevlerin antibakteriyel (Srivastava vd., 2018), antiviral (Singh vd., 2015), antikanser (Akhtar vd., 2018), anti-HIV, antioksidan (Kerimov vd., 2012), antiülser (Noor vd., 2017), antiastmatik (Vinodkumar vd., 2008), antihipertansif (Navarrete-Vázquez vd., 2010), antidiyabetik (Shingalapuri vd., 2010), antienflamatuvar (Sondhi vd., 2002) ve asetilkolinesteraz inhibitörü (Alpan vd., 2013) gibi çok çeşitli farmakolojik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Benzimidazol türevleri ayrıca antidepresan-benzeri (Tantray vd., 2016), antinosiseptif (Kamil vd., 2016) ve antikonvülsan (Jain vd., 2010) aktiviteler de sergileyebilmektedir. Bu geniş biyolojik aktivite yelpazesi, benzazol halka sistemlerinin ilaç geliştirmede ne kadar kritik bir konumda olduğunu göstermektedir.

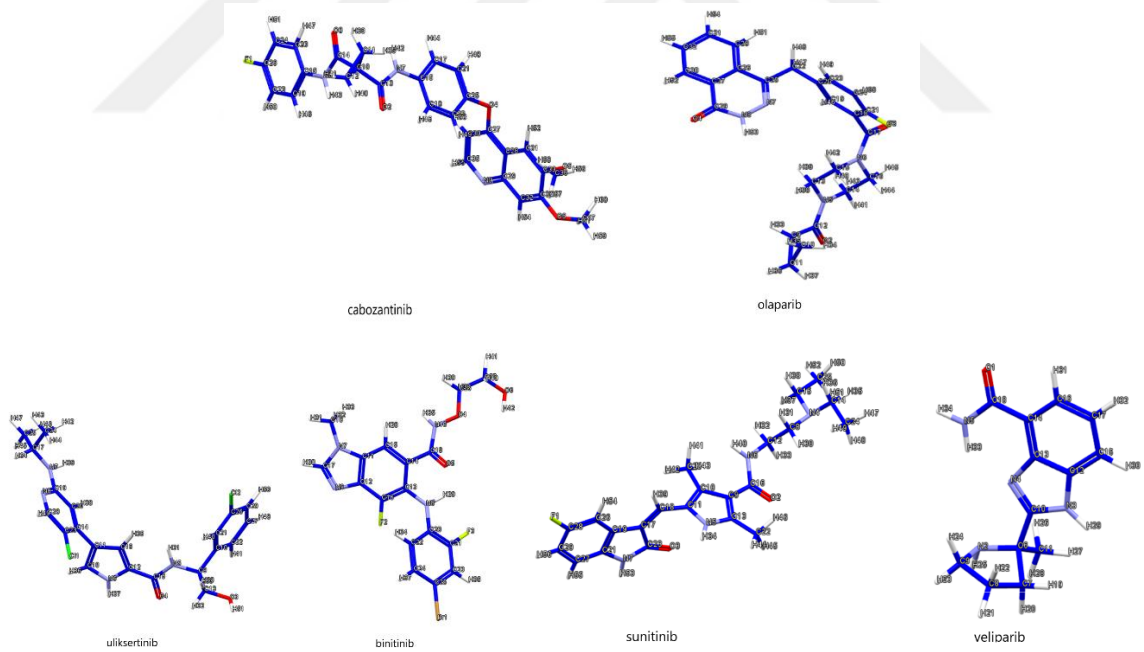
Benzimidazolün biyoizosterleri olan benzotiyazol ve benzoksazol halkaları da güçlü antikanser etki potansiyeli taşımaktadır. Örneğin aril hidrokarbon reseptörüne bağlanan ve antitümör etki gösteren 5F-203 (McLean vd., 2015) ve bunun ön ilacı Phortress (Bollikolla vd., 2025), meme, yumurtalık ve böbrek kanserlerine karşı yüksek selektivite sergilemektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Benzotiyazol yapısı içeren antitümör ilaç adayı 5F 203'ün ve ön ilacı Phortress'in yapıları.

Benzoksazol halkası ise nükleobazlara benzer yapısından dolayı nükleik asit sentezinin inhibisyonunda rol oynayabilmektedir (Wong & Yeong, 2021).

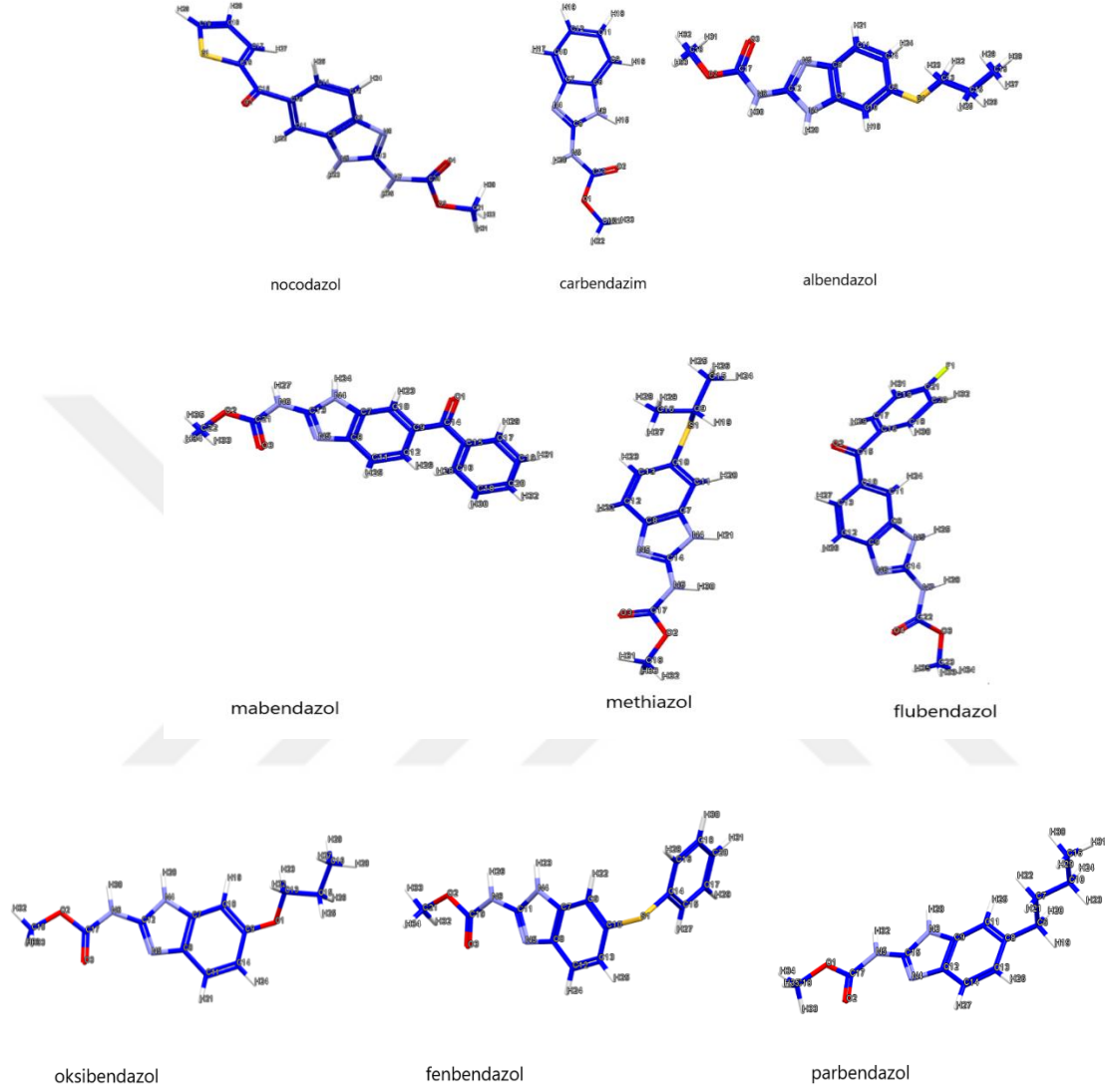
Diğer yandan karboksamit içeren yapılar, güçlü sitotoksik aktiviteleri nedeniyle antikanser ilaç tasarımında temel farmakoforlardan biri olarak değerlendirilmektedir (Şekil 2). (Rashid vd., 2012). Güncel antikanser ilaçlardan kabozantinib (Liang vd., 2025), olaparib (Kolvenbach vd., 2025) ile bunitinib, sunitinib, veliparib ve ulixsertinib bu gruba örnek verilebilir.



Şekil 2. Kanser tedavisinde klinik çalışmalarda kullanılan karboksamit içeren bileşikler

Benzer şekilde benzazol-karboksamit türevleri (nokodazol, albendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol vb.) çeşitli kanser türlerine karşı güçlü antitümör aktiviteler göstermektedir (Hou vd., 2015; Michaelis vd., 2015) (Şekil 3). Örneğin albendazolün MCF-7

meme kanseri hücrelerinde belirgin sitotoksite oluşturduğu; karbendazimin farelerde meme tümörlerini yaklaşık %70 oranında inhibe ettiği bildirilmiştir (Castro vd., 2016; Hao vd., 2002).



Şekil 3. Kanser tedavisinde yeniden kullanılan antihelmintik benzimidazol-2-karboksamit türevi ilaçların yapıları.

Yeni ilaç keşfi yüksek maliyetli ve uzun süreçler gerektirdiğinden, potansiyel ilaç adaylarının belirlenmesi için bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır (Danishuddin vd., 2015). Bu yaklaşımlar, hedef biyomoleküllerle uyumlu olabilecek moleküllerin sanal tarama ile belirlenmesine ve daha efektif tasarımların yapılmasına olanak sağlar (Shahlaei vd., 2013; Murgueitio vd., 2012). Bu doğrultuda

çalışmamızda benzazol-2-karboksamit türevleri sentezlenmiş olup, bileşiklerin kimyasal yapıları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Tez çalışmasında yer alan bileşikler ve kimyasal yapıları

Bileşik No	Bileşik adı	Kimyasal yapısı
3a	N-(benzo[d]tiazol-2-il) benzamit	
3b	N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-klorobenzamit	
3c	N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) benzamit	
3d	N-(benzo[d]oksazol-2-il) benzamit	
3e	N-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-klorobenzamit	
3f	N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-klorobenzamit	
3g	N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-metilbenzamit	
3h	N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metilbenzamit	
3k	N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4 metilbenzamit	

Sentezlenen türevlerin karakterizasyonu hem deneysel hem de teorik yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. DFT tabanlı kuantum kimyasal hesaplamalar ile HOMO–LUMO enerji boşlukları, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyleri, dipol momentler ve reaktivite

parametreleri hesaplanmış, bu veriler moleküllerin elektronik özellikleri ve potansiyel biyolojik etkileşim alanlarının anlaşılmasına katkı sağlamıştır.

XRD analizleri kristal yapı özelliklerinin belirlenmesinde; IR ve NMR teorik-hesaplamalı karşılaştırmaları ise fonksiyonel grup özelliklerinin doğrulanmasında kullanılmıştır. Ayrıca moleküler docking çalışmaları ile bileşiklerin biyolojik hedeflere bağlanma afiniteleri değerlendirilmiş, böylece deneysel ve hesaplamalı yöntemleri birleştiren entegre bir yaklaşım ortaya konmuştur.

Bu çalışma, sentezlenen benzazol-2-karboksamit türevlerinin yapısal, elektronik ve biyolojik özellikleri arasındaki ilişkinin ortaya konulmasını amaçlamaktadır. Bu kapsamda:

- a. DFT hesaplamaları ile elektronik özelliklerin belirlenmesi,
- b. XRD, IR ve NMR analizleriyle deneysel karakterizasyonun yapılması,
- c. Moleküler docking ile biyolojik hedeflere bağlanma potansiyelinin incelenmesi,
- d. Elde edilen sonuçlarla yapıya dayalı aktivite ilişkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

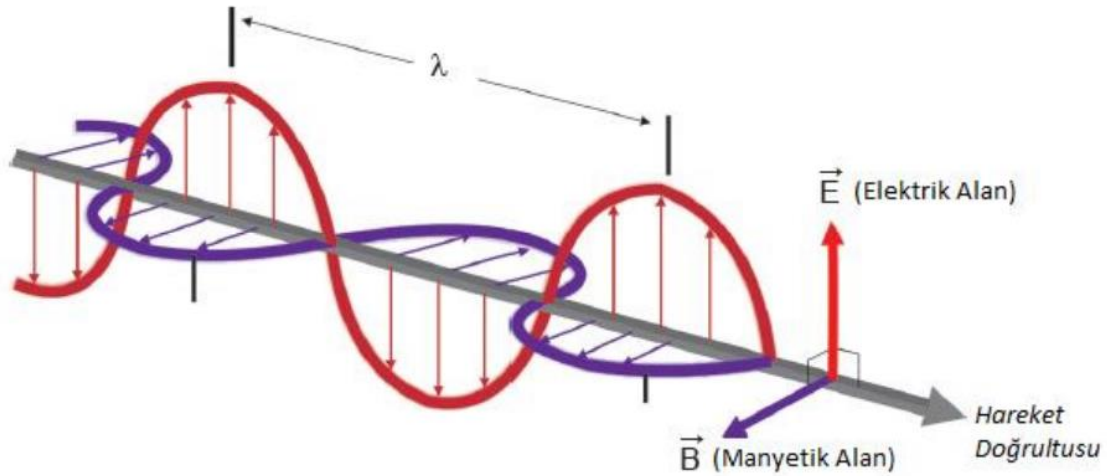
Sonuç olarak, benzazol-2-karboksamit türevlerinin kapsamlı karakterizasyonu moleküllerin antikanser potansiyellerinin anlaşılmasına katkı sağlamış olup, elde edilen verilerin gelecekte farmakolojik özellikleri geliştirilmiş yeni analogların tasarımında yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE VE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

2.1. Molekül Spektroskopisi

2.1.1. Elektromanyetik dalgalar

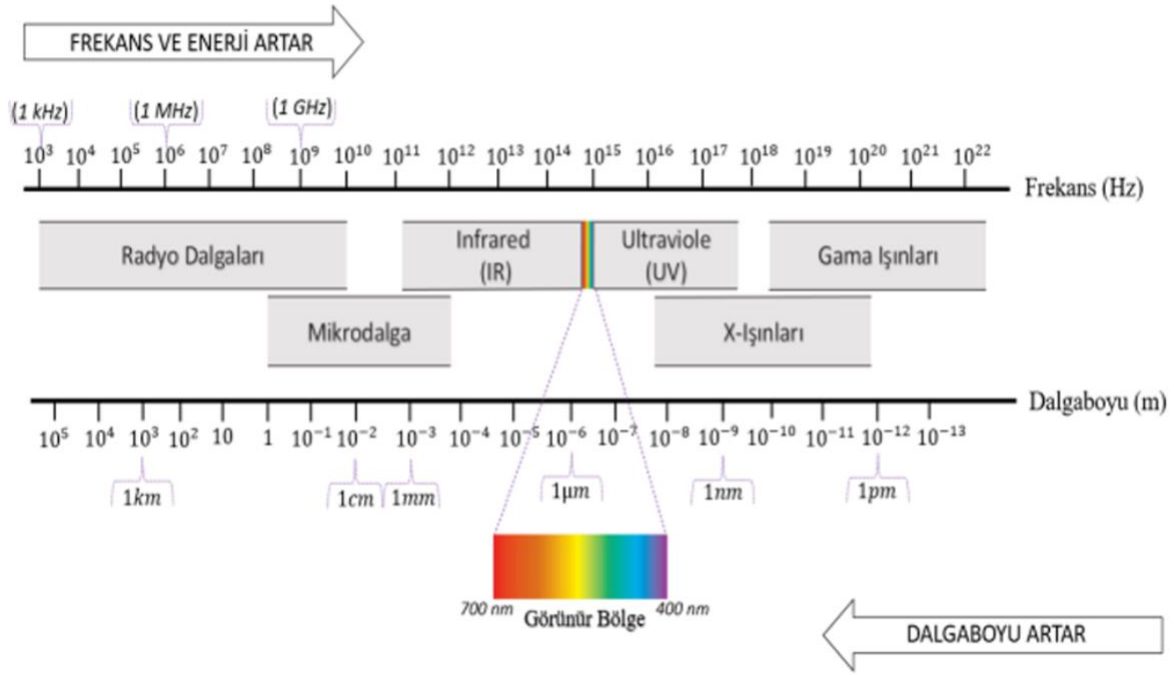
Dalga; bir ortama aktarılan enerjinin (uyarının) ortamdaki molekülleri titreştirmesi sonucu ortam boyunca yayılmasıdır. Uyarılan cisim bu uyarılmaya karşı bir tepki verir. Dalgalar titreşim doğrultularına göre ikiye ayrılır. Titreşim doğrultuları yayılma doğrultularına dik olan dalgalara ‘‘enine dalgalar’’ denir. Titreşim doğrultuları yayılma doğrultularına paralel olan dalgalara ise ‘‘boyuna dalgalar’’ denir. Yayılabilmesi için ortam gerekli olan dalgalara mekanik dalgalar, hem boşlukta hemde ortamlarda yayılabilen dalgalara ise elektromanyetik dalgalar denir. Elektromanyetik dalgalar birbirine dik titreşen elektrik ve manyetik alanların oluşturdukları düzleme dik doğrultuda hareket eden dalgalar olup şekil 4’de (Gören,2009) verilmiştir. Ayrıca Elektromanyetik dalgalar beraberinde enerji ve buna bağlı olarak momentum taşımaktadırlar. Boşlukta c ışık hızı ile yayılmaktadırlar (Brewer and Haken,1995).



Şekil 4. Elektromanyetik dalga modeli

Elektromanyetik dalgalar dalga modeli ve tanecik modeli olmak üzere iki özelliği sahiptir. Elektromanyetik dalgaların sinüs dalgası yöntemi ile dalga boyları (λ), frekansları (ν), periyotları (T), elektrik alanı (E) ve genlik (A) gibi bulunabilir. Burada dalga modeli ışıma enerjisinin nasıl ve nasıl yayımlandığı ile fiziksel olayları açıklayamamıştır. Bu nedenden dolayı yeni bir model olan tanecik modeli ortaya çıkmıştır. Tanecik modelinde elektromanyetik

dalga, foton adı verilen yoğunlaştırılmış enerji taşıyan paketçikler olarak tanımlanır. Fotonların enerjileri frekansları ile doğru dalga boyları ile ters orantılıdır. Işığın hem dalga hemde parçacık özelliğine sahip olması temel parçacıkların davranışlarını anlamamıza yardım eder (Skoog vd.,1998). Elektromanyetik dalgalar enerji, frekans ve dalga boylarına göre oluşturdukları spektrum şekil 5’ de (Serway, R. A.2013; Öktemir, T.S .2023) verilmiştir.



Şekil 5. Spektral bölgelerin frekans ve dalgaboyuna göre elektromanyetik spektrumda sınıflandırılması

2.1.1.1. Radyo dalgaları

Frekansları 3×10^6 ile 3×10^{10} Hz arasında değişen bu dalgalar, elektromanyetik spektrumun en uzun dalga boyuna ve en düşük enerjiye sahip kısmını oluşturur. Bir atom çekirdeğinin veya elektronun spin yönünün terslenmesi sonucu ortaya çıkan enerji değişimi 0,001–10 joule/mol aralığındadır. Bu enerji aralığı, Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) ve Elektron Spin Rezonans (ESR) spektroskopilerinde kullanılan elektromanyetik dalgaları kapsamaktadır. Radyo dalgaları, iletkenler üzerindeki elektrik yüklerinin ivmeli hareketi sonucu oluşur. Haberleşme, iletişim teknolojileri ve radar sistemlerinde önemli bir role sahiptir (Sert, 2008).

2.1.1.2. Mikro dalgalar

Mikrodalgalar, frekansları $3 \times 10^{10} - 3 \times 10^{12}$ Hz aralığında olan ve dalga boyları 1 mm ile 1 m arasında değişen elektromanyetik dalgalarlardır. Moleküllerdeki dönme enerji seviyeleri arasındaki geçişlerden kaynaklandığı için bu dalgaların incelendiği alan dönme spektroskopisi olarak adlandırılır. Mikrodalgalar, maddelerin atom ve moleküllerinin etkileşimi sonucu oluşan sürtünmeye bağlı olarak ısı enerjisi üretir. Bu nedenle mikrodalga fırınlar gibi teknolojilerde ısıtma amacıyla kullanılır. Ayrıca, mikrodalgalar atmosferik koşullardan çok az etkilendikleri için enerjiyi verimli şekilde iletebilirler. Bu özellikleri sayesinde iletişim, radar sistemleri ve uydu teknolojilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.1.1.3. İnfra-red (kızıl ötesi) dalgalar

Dalga boyları 10^{-3} m ile $7,8 \times 10^{-7}$ m arasında değişebilen ve frekansları 3×10^{11} Hz ile 4×10^{14} Hz'e aralığında değişen ışımalardır. Kendi içinde üçe kısma ayrışırlar. Birinci kısım 10^{-3} m'den 3×10^{-5} m aralığına sahip uzak bölge olarak adlandırılır. İkinci kısım, 3×10^{-5} m'den 3×10^{-6} m'dalga boyu aralığına sahip olup orta bölge olarak isimlendirilir. Üçüncü bölge ise 3×10^{-6} m'den $7,8 \times 10^{-7}$ m'ye kadar olan dalgaları kapsayan yakın bölge ismini alır. Bu dalgalar, moleküller ve sıcak cisimler tarafından yayımlanmaktadır. Günümüzde özellikle sanayi, askeri, tıp, astronomi v.b., birçok alanda yaygın olarak kullanılan ışımalardır. Aynı zamanda “İnfrared ışıınımları” olarak dabilinmektedirler. Uzak bölgede yer alan dalgalar ısısal özelliği ortya çıkarmaktadırlar (Sert, 2008; Küçük, 2009).

Frekansları $3 \times 10^{12} - 3 \times 10^{14}$ Hz ve dalga boyları 710 nm–1 μ m aralığında değişen dalgalarlardır. Moleküldeki titreşim ve dönme enerji seviyeleri arasındaki geçişler bu bölgede spektrum verir. Bir maddeye gönderilen Elektromanyetik dalganın madde tarafından absorbe edilmesi sonucu atomlar arasında titreşimler ortaya çıkar. Bu titreşim hareketleri molekülün dipol momentinde değişikliğe sebep olur ve infrared aralıkta spektrum elde edilir. Burada seviyeler arasındaki enerji farkı 104 joule/mol civarındadır. Endüstri, tıp, astronomi v.b. alanlarda çoklukla kullanılırlar (Sert, 2008; Küçük, 2008).

2.1.1.4. Görünür ve ultra-viole (Morötesi) dalgalar

Frekansları aralığı $3 \times 10^{14} - 3 \times 10^{16}$ Hz ve dalga boyları $1 \mu m - 10 nm$ arasında değişen dalgalardır. Bir atom veya molekülün dış kabuklarında bulunan elektronların farklı enerji düzeyleri arasındaki geçişleri görünür bölgede ışınım yapmasına neden olur. Bu sebeple bu spektroskopi türüne “elektron spektroskopisi” denir. Valans bandında bulunan elektronların enerjileri arasındaki farklılıklar, molekül başına 100 kJoule civarındadır. Mor renk ile başlayıp kırmızı renge kadar devam eden bir bölgeyi kapsar. İnsan gözünün görebildiği bölge 400 nm ile 700 nm aralığındaki elektromanyetik dalgaları kapsar. UV ışınimleri salınımları ile yıldızların uzaklığı, galaksiler üzerine astronomi çalışmalarında ve tıpta sterilize amaçlı işlemlerinde kullanılabilmektedirler.

2.1.1.5. X-ışınları

1895 yılında katot ışınlarının analizi esnasında W. Roentgen tarafından tesbit edilmiştir. X-ışınları tıpta yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Frekansları, $3 \times 10^{16} - 3 \times 10^{18}$ Hz ve dalga boyları $10 nm - 100 pm$ aralığında olan dalgalardır. Atomun veya molekülün iç kabuğundaki elektron geçişleri sonucu ortaya çıkan ışımlar bu bölgede ışınım verir. Bu ışınım bölgesini içeren spektroskopi türünde “X-ışınları spektroskopisi” adı verilir. X-ışınları, bir dalga etkisinden daha çok parçacık etkisi göstermektedir. 1895 yılında W. Roentgen tarafından, katot ışınların incelenmesi esnasında tesbit edilmiştir. X-ışınları tıpta yaygın bir kullanım alanına sahiptir.

2.1.1.6. γ (Gamma) ışınları

Frekansları aralığında $3 \times 10^{18} - 3 \times 10^{20}$ Hz ve dalga boyları $100 pm - 1 pm$ aralığında olan ışımlardır. Elektromanyetik spektrumun en büyük enerjili ve en küçük dalga boyuna sahip olan ışımlardır. Radyoaktif maddelerin çekirdeklerindeki bozunumları sonucu ortaya çıkan ışımlardır. Gram başına 109 – 1011 joule seviyesinde enerjili atomlara sahiptir. Giricilik özellikleri çok iyi olduğu için canlı dokular tarafından enerjileri soğrulduğunda büyük tehlike oluşturmaktadırlar. Kurşun bloklar yardımı ile durdurulabildikleri için koruyucu olarak kullanılabilirler. Canlı hücrelerle etkileştiklerinde hücrelerin ölümüne sebep oldukları için tıpta kanser tedavisinde kullanılmaktadırlar (Banwell and McCash ,1994).

2.2.Molekül Titreşim Spektroskopisi

Elektromanyetik dalganın madde ile etkileşmesi sonucu ortaya çıkan titreşimler, titreşim spektroskopisi ile analiz edilebilmektedir. Bir maddenin IR ışınlarını soğurması yada üzerine gelen bu ışınları saçması temelinde çalışan bir spektroskopi türüdür. Moleküllerin yapısı ve titreşim enerjileri ile ilgili birçok bilgi bu spektroskopi yardımıyla bulunabilmektedir. Ayrıca teorik olarak ab-initio ve yarı-deneyssel vb. metodlar kullanılarak kuantum mekaniksel hesaplamalar yapılabilmektedir. Bu spektroskopi çalışmaları ile Molekülün bağlar arası uzunlukları, bağlar arası açılar, bağlar arası kuvvetler, molekül simetrisi, moleküller arasında meydana gelen kuvvetler ile elektronik yüzey dağılımı gibi birçok özellik ortaya konulabilmektedir (Woodward,1972).

Serbest halde bulunan bir molekülün kuantum mekaniksel toplam enerjisi beş aşamada analiz edilmektedir. Bunlar sırası ile titreşim enerjisi, dönme enerjisi, elektronik enerji, öteleme ve nükleer dönme enerjileridir. Öteleme enerjisi devam eden aynı büyüklükteki enerji olduğu için hesaplamaya katılmaz ve Nükleer dönme enerjisinin değeri çok küçük olduğu için dikkate alınmaz. Bu toplam enerjiyi Schrödinger eşitliği ile açıklamak oldukça zor olduğu için burada Born-Oppenheimer yaklaşımı kullanılarak dönme, elektronik ve titreşim enerjilerinin toplamı ile hesaplanabilmektedir. Elektronik kütle ve çekirdek kütlelerinin (m/M) 5×10^{-4} katı olduğunda olduğunda Born-Oppenheimer yaklaşımı kullanılabilmektedir (Whiffen ,1971).

$$E_{Top} = E_{elek} + E_{tit} + E_{dön}$$

Burada E_{elek} elektronik enerjisini, E_{tit} titreşim enerjisini, $E_{dön}$ dönme enerjisini vermektedir.

Born–Oppenheimer teorisine göre molekülün sahip olabileceği enerjiler ayrı ayrıda analiz edilebilir. Işınlardan dalga boyları değil dalga sayıları dikkate alınarak spektroskopide hesaplamalar gerçekleştirilir. Titreşim enerji seviyeleri arasındaki fark 10^2cm^{-1} – 10^4cm^{-1} arasındadır. IR ve Raman spektroskopileriyle Günümüzde bu aralıklarda meydana gelen geçişler IR ve Raman spektroskopileriyle analiz edilebilmektedir. Raman spektrometreleri emisyon(yayılım) spektrumlarını incelerken, IR spektrometreleri absorpsiyon (soğurma)spektrumlarını analiz etmektedirler (Gören,2009).

2.2.1. İnfrared (kırmızı-altı) spektroskopisi

İnfrared spektroskopisi organik kimyada kimyasal bileşik sentezlerinde çok sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. IR spektroskopisi ile bileşiği oluşturan fonksiyonel grupların tesbiti ve

incelenmesini analiz edilebilmektedir. IR ışıması bileşiğe gönderildiğinde bileşikteki farklı gruplar farklı miktarlarda kendine özgü soğrulma yaparlar. Bu nedenden dolayı IR spektroskopisi katı, sıvı ve gaz ortamlarında bileşik yapıların analizlerinde önmeli bir rol oynar. Dalga boyları 0.7µm ile 500µm aralığında değişmektedir. 10 cm⁻¹ ile 10.000 cm⁻¹ aralığında değişen dalga sayıları ile karşımıza çıkarlar. İnfarered bölge dalga boyuna ve frekansına bağlı olarak üç kısma ayrılır (Kecel,2009).

Yakın için (10.000 cm⁻¹ — 4.000 cm⁻¹), Orta için (4.000 cm⁻¹ — 400 cm⁻¹) ve Uzak infrared için (400 cm⁻¹—10 cm⁻¹) aralığındaki IR ışınları yer almaktadır. IR spektroskopisinde genelde 4000cm⁻¹ ile 400cm⁻¹ aralığında bulunan orta IR ışınları kullanılır.

Hooke yasası atomları nokta yükler olarak kabul edebileceğimizi varsaymaktadır. Atomlar arası etkileşimlerden dolayı bu atomları içeren molekül bir dipol momentine sahip olur ve moleküle dışardan gönderilen bir elektromanyetik dalga molekülü polarize edebilir ve molekülün dipol momentinde değişiklik meydana getirir. Değişen bu dipol moment yeni bir elektrik alan oluşmasına neden olur. Bu elektrik alan değeri belirli frekanslara bağlı olarakda değişir. Değişen bu elektrik alan elektromanyetik dalganın kendi elektrik alanı ile etkileşir. Elektromanyetik dalganın frekansı, dipol momentinin değişmesine sebep olduğu molekülün elektriksel alan frekansına eşit olur ise, titreşim kuantum seviyesinde uyarılır ve ışımayı molekül soğurur. Eğer ışıma soğrulmaz ise dipol moment değişmez.

Literatürde yapılan çalışmalarda N₂, O₂, Cl₂ gibi homonükleer ve CCl₄ gibi simetrik moleküllerin IR ışınlarını soğurmadağı verilmiştir. Diğer tüm moleküller IR ışınlarını soğurabilmektedirler. Bu nedenden dolayı IR ışınını soğurabilen maddelere “IR aktif maddeler” denilmektedir (Kaya,2013).

2.2.2. Raman spektroskopisi

Raman spektroskopisi moleküllerin titreşimlerine bağlı olarak ortaya çıkan enerji seviyelerinin tesbit edilmesi ve dalga sayılarının bulunabilmesi için kullanılan yöntemlerdir. Görünür bölge içinde yer alan monokromatik bir elektromanyetik ışımının moleküle gönderilmesi sonucu ortaya çıkan saçılmaları analiz eder. Saçılmaların analiz edilmesi ile titreşim enerji mertebeleri arasındaki geçişler ile ilgili bilgiler elde edilmektedir. Bu metod, gelen ışığın dalga boyu ile madde ile etkileştikten sonra saçılan ışığın dalga boyları karşılaştırılarak aradaki farklar

hesaplanır. Bu farklardan kaynaklanan Raman kayma analizleri yapılarak titreşim frekansları tayin edilir.

Raman saçılmaları saçılan ışığın frekansı gelen ışığın frekansına eşit ise rayleigh saçılması. küçük ise stokes, büyük ise antistokes saçılmaları gözlenir. Kuantum kuramına göre molekül üzerine gelen elektromanyetik radyasyon ve molekül kuantum parçacıkları olarak nitelendirilir. ν frekansına sahip elektromanyetik dalga molekül üzerine düşürülerek, molekül ile nasıl bir çarpışma yapacağına dair bilgiler verir.

Bu çarpışmanın esnekmi yoksa esnek olmayan bir çarpışma olup olmadığını analiz eder. Çarpışma esnek ise, enerji korunumundan dolayı saçılan fotonun frekansı değişmez ve gelen fotonun enerjisine eşit olur. Esnek olmayan çarpışmada ise fotonlar kuantum ilkelerine uygun olarak iki titreşim seviyeleri arasındaki enerji farkını hesaplar ve bu fark kadarlık enerjiyi moleküle verir ya da molekülden alınır. (Brewer and Haken.1995)

Enerjinin korunumundan bağıntıları,

$h\nu + E = h\nu' + E'$ ile ifade edilir. Bu ifadede;

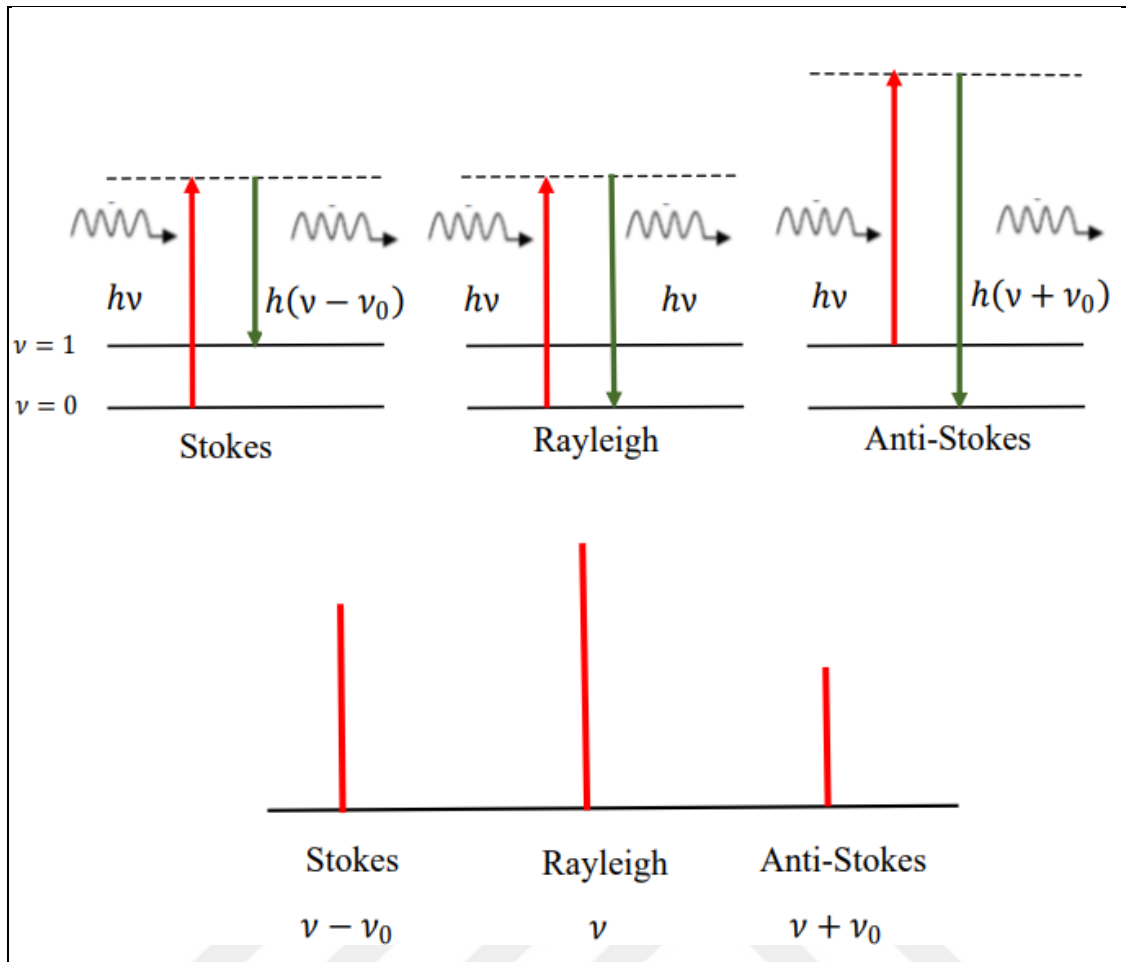
E : Molekülün çarpışma öncesi titreşim, dönü ve elektronik enerjisi,

$h\nu$: Gelen fotonun enerjisi,

E' : Molekülün çarpışma sonrası titreşim, dönü ve elektronik enerjisi,

$h\nu'$: Saçılan fotonun enerjisidir.

Eğer gelen ışığın frekansı saçılan ışığın frekansına eşit ise rayleigh saçılması, küçük ise stokes ve büyük ise antistokes saçılmaları gözlenir. Burada saçılma olayı klasik ve kuantum mekaniksel hesaplamalar yardımı ile analiz edilebilmektedir. Rayleigh, stokes ve anti-stokes saçılmaları için enerji seviye diagramı Şekil 6'da verilmiştir (Skoog vd.,2018).



Şekil 6. Rayleigh, stokes ve anti-stokes saçılmaları için enerji seviye diagramı

2.2.3.Moleküler simetri

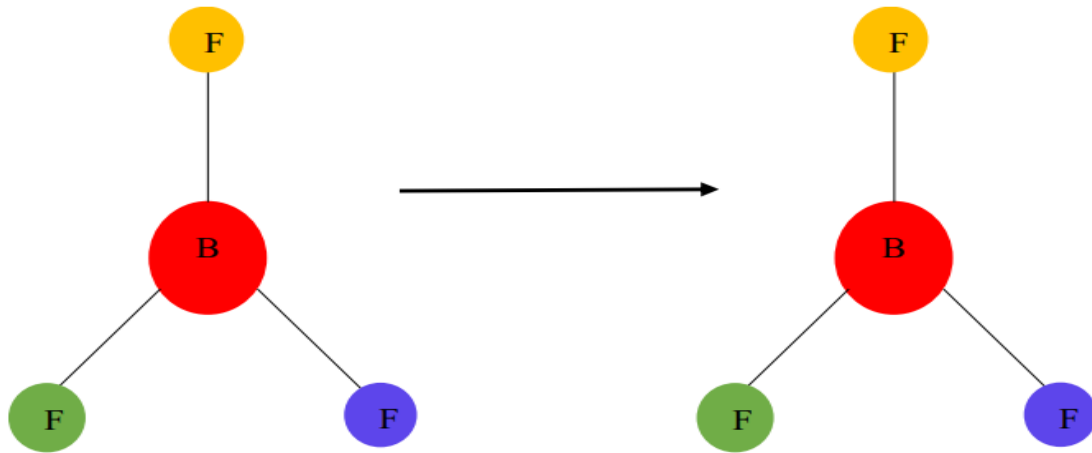
Atomların uzaydaki geometrik dizilişi o molekülün simetrisini vermektedir. Bir molekülün kararlı durumdaki simetrisi, bir nokta grubu ve simetri elemanlarının varlığı ile izah edilebilir. Moleküldeki nokta, eksen ve düzlem gibi simetri elemanları grup adı altında incelenebilir. Molekülde sabit olan noktalara grup noktalar denir. Grup noktalar yardımı ile simetri elemanlarının özellikliği ve sayılarına bağlı olarak birden fazla molekülü gruplar içinde ayırabiliriz. Moleküllerin simetri özelliklerinden yardım alarak ortak özelliklerini analiz edebiliriz. İndirgeme hesapları ve karakter diyagramları simetri türleri bulunabilmektedir. Bir molekülün sahip olduğu $3N-6$ tane titreşim modlarından kimlerin IR kimlerin Raman olduğu analiz edilebilmektedir (Brewer vd.,1995; Chang ,1971).

2.2.4. Simetri elemanları ve işlemleri

Doğru, düzlem ve nokta gibi ifadeler simetriyi açıklayan geometrik parametreleridir. Simetri ifadesi yansıma, döndürme ve terslenme gibi bir durumları inceler. Simetri elemanına aynı anda birçok işlem birlikte yapılabilir. Simetri işlemleri seçilen bir noktaya, bir eksen etrafında veya bir düzleme göre uygulanarak bulunabilir. Buda simetri elemanları olarak tanımlanır. Noktasal, çizgisel ve düzlemsel olmak üzere üç çeşit simetri elemanı mevcuttur.

2.2.4.1. Özdeşlik işlemi (E)

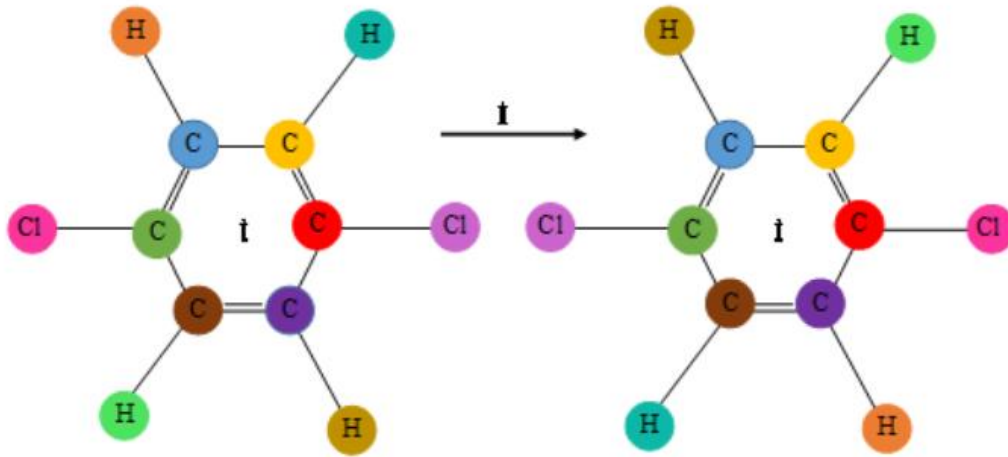
Moleküllerin sahip olduğu simetri işlemlerine özdeşlik adı verilir. Kütle merkezinden geçen bir eksen etrafında, molekül 360° döndürüldüğünde molekül atomları bulundukları konumu değiştirmeden kalması olarak açıklanır. Özdeşlik işlemi Şekil 7’ de (Sakarya,2015) verilmiştir.



Şekil 7. Özdeşlik işlemi

2.2.4.2. Terslenme (inversion) işlemi (i)

Bir molekülün referans merkezi olarak kütle merkezi kabul edildiğinde x,y,z koordinatlarının ters dönmesi yani -x,-y,-z olacak şekilde değiştiğinde, molekülün ilk durumunu almasına denir. Terslenme (inversion) işlemi Şekil 8’de (Sakarya,2015) verilmiştir.



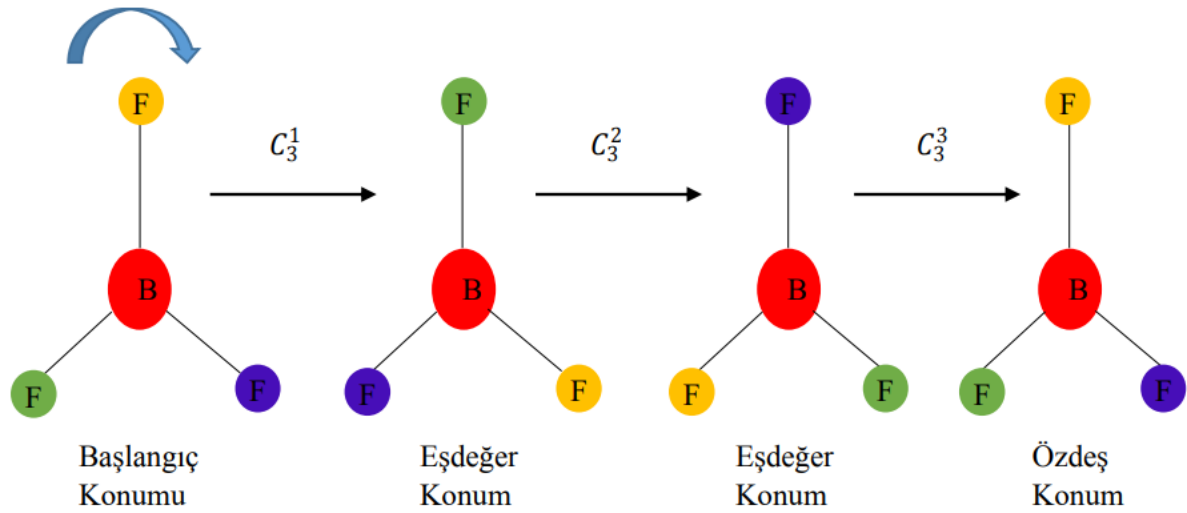
Şekil 8. Terslenme (inversion) işlemi

2.2.4.3. Yansıma işlemi (σ)

Bu işlemde, molekülün belirli bir noktası, bir yansıma düzlemine göre simetrik olacak şekilde diğer bir konuma taşınır. Bu durum, molekülün aynadaki görüntüsünün oluşmasına benzer. Yansıma düzlemi farklı şekillerde sınıflandırılır. Eğer yansıma düzlemi baş dönme eksenine dik ise σ_h (horizontal düzlem), Baş dönme eksenini içeriyorsa σ_v (vertical düzlem), hem baş dönme eksenini içeriyor hem de açıortay eksenlerinden geçiyorsa σ_d (dihedral düzlem) olarak adlandırılır. Yansıma işlemi sonucunda, bir noktanın (x, y, z) koordinatları, yansıma düzlemine bağlı olarak farklı şekilde dönüşüme uğrar.

2.2.4.4. n Katlı dönme işlemi (C_n)

Bir molekülün saatin dönme ya da tersi dönme yönünde kütle merkezinden geçen eksenler etrafında $2\pi/n$ radyan kadar n kez çevrildiğinde görünümünde bir değişim olmamış ise bu işleme n katlı dönme işlemi denir. n-katlı dönme işlemi Şekil 9'da (Sakarya,2015) verilmiştir.



Şekil 9. n-katlı dönme işlemi

2.2.5. Simetri nokta grupları

Moleküller kendilerine ait özel simetrilere sahiptir. Ve bu simetri özellikleri simetri işlemleri ile tanımlanabilir. Simetri işlemleri ile tanımlanan nokta grupları vardır. Grupların kendilerine has özellikleri matematiksel ifadelerle bulunabilmektedir. Bunlar molekül ve titreşimleri temsil eden yörüngeler ve diğer özellikleri içerir. Nokta grupları kendileri için onları temsil eden çizgilere sahiptir. Bu özellikleri sayesinde molekül titreşimleri ile ilgili analizler yapılabilir. Mesala bu çizgiler yardımı ile IR ve raman titreşim durumlarının hangilerinin aktif olup olmadıklarının analizi yapılabilir. Bir modun simetri türleri x, y, z östergerlerinden biri aynı ise bu durumda IR aktiftir. Normal modun simetri göstergeleri x², y², z², xy, yz, xz göstergelerinden biri ile uyuyorsa Raman aktif olur. Yani, karakter çizgilerini içeren bu çizelge diyagramları indirgenemez olan titreşimlerin olduğunu tesbitini yaparak aktif olanların bulunmasını sağlamaktadır (Willock,2009).

Molekülün simetri işlemleri yardımı ile moleküller gruplandırılabilirler. Bunun için listeleme yapılır. Nokta grupları C, D ve özel gruplar olarak sınıdlandırılır. Yüksek simetriye sahip olan tetrahedral *T_d*, Oktahedral *O_h*, İkozahedral *I_h*, nokta grupları da bu liste içinde yer bulur. Listeyi oluşturan temel ifadeler Tablo 2' de verilmiştir (Willock,2009)

Tablo 2. C ve D nokta grupları ve temel elemanlar

Nokta Grubu	Temel Elemanlar
C_1	E
C_s	E, Yansıma noktası
C_i	E, Terslenme
C_n	E, n-katlı dönme eksen
C_{nv}	E, n-katlı dönme eksen, n tane düşey düzlem
C_{nh}	E, n-katlı dönme eksen, yatay düzlem
$C_{\infty v}$	E, ∞ katlı dönme eksen, ∞ tane yatay düzlem (simetrik olmayan doğrusal moleküller)
Nokta Grubu	Temel Elemanlar
D_n	E, n-katlı dönme eksen, bu eksene dik n tane C_2 eksen
D_{nh}	E, n-katlı dönme eksen, bu eksene dik n tane C_2 eksen, yatay düzlem
D_n	E, n-katlı dönme eksen, bu eksene dik n tane C_2 eksen, bu eksenlerin açışortaylarından geçen σ_d düşey düzlem
$D_{\infty h}$	E, ∞ katlı dönme eksen, bu eksene dik ∞ tane C_2 eksen, σ_h yatay düzlem (doğrusal simetrik moleküller)

2.3. Çok Atomlu Moleküllerin Titreşimleri

Molekülleri oluşturan atomlar mutlak sıfırda bile titreşmektedir. Bu sıcaklık üzerindeki sıcaklıklarda molekülü oluşturan atomlar arasında titreşimleri sonucu etkileşimler olur. Az sayıda atoma sahip olan moleküllerin titreşimlerini analiz etmek ve herhengi bir soğurma yapıp papamayacaklarını anlamak kolaydır. Fakat çok atomlu moleküllerde durum karmaşıktır. Çünkü karmaşık moleküllerde farklı atomlar bulunur ve bunlar birbiriyle farklı bağlar kurarlar. Bundan dolayı karmaşık bir yapı ortaya çıkar. Bir molekülü oluşturan atomlar eğer aynı frekans ve aynı faza sahip ise yaptıkları bu titreşim hareketleri temel titreşim hareketi olarak kabul edilir. Karmaşık moleküllerin titreşim sayılarını hem atom sayısı hemde molekül yapısına göre analiz etmek mümkündür. Bir molekülde bulunan N tane atomun konumları atomik koordinatlar ile (x, y, z) uzayında bulunabilir. Her bir atomun bulunduğu yeri tesbit edebilmek için uzaydaki üç koordinat kullanılır. Ve dolayısıyla N atom için $3N$ tane koordinat bulunmalıdır. Burada tüm atomlar diğerlerinden bulundukları yer olarak farklı konumdadır. Bu nedenden dolayı molekül $3N$ tane serbestlik dercesine sahip olur. Buradan hareketle karmaşık moleküllerde titreşim sayılarını molekülün dönme, ötelenme atomların birbirine göre bağlı hareketi dikkate alınarak hesaplanır. Molekülün öteleme hareketini analiz edebilmek için kütle

merkezi baz alınır ve buna bağı olarak (x, y, z) koordinatları bulunur. Bu sebepten dolayı 3 serbestlik derecesi ortaya çıkar ve geriye kalan serbestlik derecesi $3N-3$ tane olur. Doğrusal olmayan moleküllerin üç eksen etrafındaki dönme hareketi yapmaları bu eksenlerde bileşenlere sahip olmalarına neden olur. Bu bileşenleri bulabilmek için bilinmesi için 3 koordinat noktası bulunmalıdır. Bundan dolayı 3 serbestlik derecesi daha ortaya çıkar. Son olarak toplam olarak $3N-6$ serbestlik derecesine sahip olur. Ve bu değer doğrusal olmayan moleküllerin titreşim sayılarını hesaplamak için kullanılır. Lineer moleküller analiz edildiğinde bağ eksenini etrafında herhangi bir dönme hareketi oluşmadığı için, bu moleküllerin üç boyutlu uzaydaki dönme hareketleri incelendiğinde iki serbestlik derecesiyle tanımlandıkları görülür. Bu sebepten ötürü lineer moleküller $3N-5$ tane farklı titreşim farklı hareketine sahiptirler. IR spektrumlarında sıklıkla görülen titreşimler temel ve üst seviye titreşimler, fermi seviyesi, sıcak titreşimler, uyumlu titreşim seviyeleri gözlemlenebilmektedir. Bunlar normal modlar olarak ifade edilir. Moleküllerin hangi hareketi hangi frekansta gerçekleştirebileceğini bulunabilmektedir ve bu analize işaretleme denilmektedir (Gans ,1971).

2.3.1. Gerilme titreşimleri (Stretching)

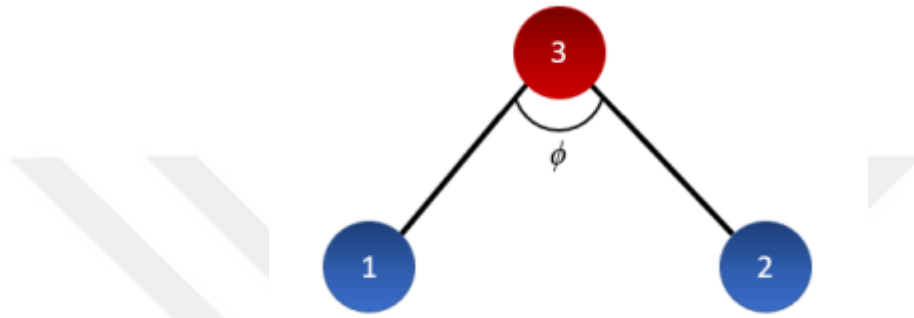
Molekülde bulunan atomlar arası uyumlu olarak aynı zamanda uzayıp kısılması ile ortaya çıkan hareketler simetrik gerilme olarak ifade edilir. Moleküldeki atomlar arası bağların biri uzama yaparken diğer bağın aynı anda kısılma hareketi yapmasına ise asimetrik gerilme hareketi denir. İki atomlu bir molekülün bağ gerilmesi titreşimleri şekil 10'da (Siebert and Hildebrandt ,2008; 20 Öktemir,2023) verilmiştir.



Şekil 10. İki atomlu bir molekülün bağ gerilmesi titreşimleri

2.3.2. Açı bükülme hareketleri (Bending= δ)

Molekülde bulunan atomlar arası bağ uzunluklarının sabit kalacak şekilde aralarındaki açının perodik olarak artması ya da azalmasına denir. Üç atomlu bir molekülün açı bükülmesi titreşimleri şekil 11’de (Siebert vd.,2008; Öktemir,2023) verilmiştir.

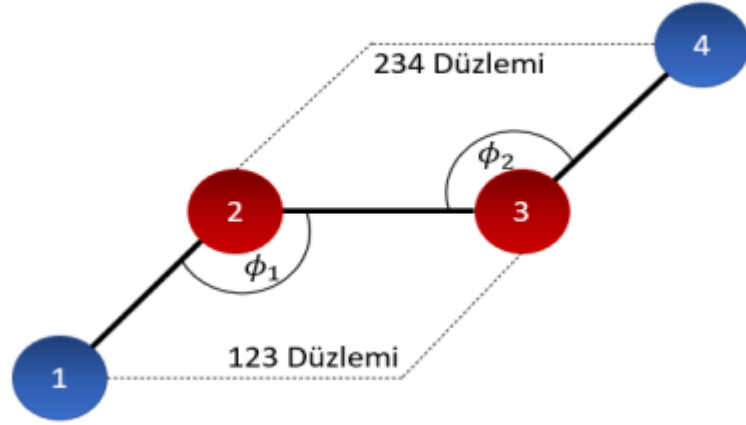


Şekil 11. Üç atomlu bir molekülün açı bükülmesi titreşimleri

Açı bükülme titreşimleri kendi arasında dört gruba ayrılır. Bunlar; Atomlar arası kurulan bağların zamanla küçülmesi ile ortaya çıkan titreşim hareketi makaslama (Scissoring) hareketi denir, Atomlar arası kurulan bağlar arasındaki açılar sabit kalacak şekilde atomların aynı yönde hareketi ile açı bükülmesine neden olan titreşimlerine ise Sallanma (Rocking) denir. Atomlar arası kurulan bağlar ile düzlemler arasında meydana gelen açı değişimlerine Dalgalanma (Wagging) denir. Doğrusal olmayan molekülde atomlar arası bağlar ile düzlemler arasındaki açı değişimini ifade eden titreşime Kıvrılma (Twisting) denir.

2.3.3. Burulma titreşimleri (Torsion= τ)

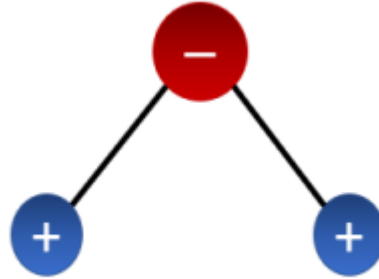
Molekülün ait farklı düzlemler arasında bulunan açılarının değişmesine neden olan hareketlere denir. Dört atomlu bir molekülün torsiyon titreşimi şekil 12’de (Öktemir,2023) verilmiştir.



Şekil 12. Dört atomlu bir molekülün torsiyon titreşimi

2.3.4. Düzlem dışı açılı bükülmeleri

Molekülde bulunan atomların bulundukları düzlemlere dik olmak koşulu ile aynı anda periyodik olarak birbirlerine zıt yönlerde yaptıkları titreşimler olarak tanımlanır (Gans, 1971; Alpert vd.,1964). Düzlem dışı açılı bükülme hareketi şekil 13’de (Skoog vd.,2018; Öktemir,2023) verilmiştir.



Şekil 13. Düzlem dışı açılı bükülme hareketi

2.4. Frekanslar

Çok atomlu moleküllerde bulunan atomların titreşim hareketleri, harmonik osilatör (salınım) modeli ile açıklanabilir. Bu modele göre molekülü oluşturan tüm atomlar belirli bir düzen içinde titreşir. Ancak yapılan deneysel çalışmalar, özellikle molekül üzerine kızılötesi (IR) ışınları gönderildiğinde, bazı atom veya atom gruplarının bu ışını farklı oranlarda soğurduğunu

göstermiştir. Bu durum, bu atom gruplarının titreşim frekanslarının molekülün genel titreşim frekansından farklı olduğunu ortaya koymuştur.

Normalde tüm atom gruplarının aynı şekilde titreşmesi beklenirken, bazı atom veya atom gruplarının farklı titreşim hareketleri sergilediği belirlenmiştir. Bunun temel nedeni, atomlar arasındaki bağ kuvvetlerinin (kuvvet sabitlerinin) ve atomların kütlelerinin farklı olmasıdır ve harmonik salınım frekansı aşağıda verilen formül ile hesaplanabilmektedir.

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

k: kuvvet sabiti, μ : kütleyi, ν titreşim frekansı olmak üzere, buradan hareketle frekansın kuvvet sabiti ile doğru kütle ile ters orantılı olduğu gözükmemektedir. İşte frekanslardaki bu değişikliklerin sebebi molekülde bulunabilecek hafif ya da ağır atomların kütleleri ve aralarındaki etkileşime bağlı kuvvet sabitleri değişmesidir. Buradan hareketle yapılan hesaplamalar yardımı ile atomların spektrum aralıkları tayin edilebilmektedir. Hesaplanmış olan bu aralıklar literatürde yer almıştır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar Spektrum aralığı dalga sayısı (3750-2700) cm^{-1} aralığında ise bu bölgeler hidrojenin atomunun bulunduğu bağlanma bölgelerini gösterdiğini verdiğini, Spektrum aralığı dalga sayısı (2500-2000) cm^{-1} aralığında ise üçlü bağların oluşturdukları gerilme spektrumunu ,Eğer spektrum aralığı dalga sayısı (2000-1500) cm^{-1} aralığında ise ikili bağların oluşturduğu gerilme spektrumu oluşturduğunu vermektedir. Ve son olarak spektrum aralığı dalga sayısı (1500-600) cm^{-1} aralığında ise buda parmak izi bölgesi olarak tarif edilen spektrumu vermektedir. Bu değerler aşağıdaki tabloda verilmiştir (Foresmen and Frisch, 1996).

Tablo 3. Atom grup frekanslar

GRUP	GÖSTERİM	TİTREŞİM DALGA SAYISI ARALIĞI (cm^{-1})
O–H gerilme	$\nu(\text{OH})$	3640–3600
N–H gerilme	$\nu(\text{NH})$	3500–3380
C–H gerilme (aromatik halkalar)	$\nu(\text{CH})$	3100–3000
C–H gerilme	$\nu(\text{CH})$	3000–2900
CH_3 gerilme	$\nu(\text{CH}_3)$	2962 ± 10 – 2872 ± 5
CH_2 gerilme	$\nu(\text{CH}_2)$	2926 ± 10 – 2853 ± 10
$\text{C} \equiv \text{C}$ gerilme	$\nu(\text{CC})$	2260–2100
$\text{C} \equiv \text{N}$ gerilme	$\nu(\text{CN})$	2200–2000

C=O gerilme	$\nu(\text{CO})$	1800–1600
NH ₂ bükülme	$\delta(\text{NH}_2)$	1600–1540
CH ₂ bükülme	$\delta(\text{CH}_2)$	1465–1450

Tablo 3 (devamı)

C–CH ₃ bükülme	$\rho_r(\text{CH}_3)$	1150–850
C–H düzlem dışı açılı bükülme	$\gamma(\text{CH})$	650–800
CH ₃ bükülme	$\delta(\text{CH}_3)$	1450–1375

Tablo 3(Devamı)

2.5.Bilgisayarlı Hesaplama Metotları

Moleküller, atomların birbirlerine bağlanması sonucunda oluşan kimyasal bileşiklerdir. Atomlar arasındaki elektronların ortaklaşa kullanımı (kovalent bağ) ya da elektron alışverişi (iyonik bağ) yoluyla moleküler yapılar meydana gelir. Moleküller, tek bir atomun incelenmesine kıyasla daha karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu nedenle moleküler yapıların anlaşılabilmesi için bilgisayar destekli hesaplamalı kimya yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerle moleküllerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, moleküler mekanik ve kuantum mekaniksel hesaplamalar ile teorik olarak belirlenebilmektedir. Bu teorik yöntemlerle hesaplanabilen başlıca özellikler şunlardır:

- Moleküllerin toplam enerjisi ve kararlı geometrik yapılarının belirlenmesi
- Geçiş durumlarının ve sınır moleküler orbitallerinin (HOMO-LUMO) enerji değerleri
- Bağ enerjileri ve reaksiyon enerjileri
- Moleküler orbitallerin analizi
- Çok kutuplu momentlerin (dipol, kuadrupol vb.) tayini
- Atomik yük dağılımlarının hesaplanması
- Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritalarının oluşturulması
- Kutuplanabilirlik (polarizabilite) analizleri
- UV-spektrumlarının teorik olarak elde edilmesi
- Titreşim frekanslarının ve IR/Raman spektrumlarının hesaplanması
- Manyetik perdeleme etkisi ve NMR kimyasal kaymalarının belirlenmesi

Bu yöntemler sayesinde moleküllerin yapısı, reaktivitesi ve spektroskopik özellikleri deney yapılmadan önce teorik olarak öngörülebilmektedir (Parlak, 2009). Moleküllerin yapıları “Moleküler mekaniksel yöntemler ve “Kuantum mekaniksel yöntemlerle” araştırılabilmektedir. Proteinler ve enzimler gibi büyük moleküllerde moleküler mekanik yöntemler kullanılarak bunların yapısal analizleri elde edilebilir. Molekül ebatına bağlı olarak hesaplamalar değişkenlik gösterebilmektedir. Fakat yapısal analizlerin tam alınabilmesi için elektronlar ve

bunların bulunduğu orbitallerinde işleme katılması gerekir. Bu yöntem bunları işleme almadan yapıldığı için yapısal analizleri sağlıklı sonuçlar vermemektedir. Bunun için deneysel olarak elde edilmiş bilgilere, yarı deneysel yaklaşımlara ve Ab –initio gibi Hesaplama yaklaşımlarından yardım alınır. Moleküler mekanik hesaplamalar kuantum mekaniksel yöntemlere göre daha daha hızlı hesaplama yapabilmektedir. Günümüzde Özellikle kuvvet alanı içeren OPL, MMX, HYPERCHEM, ALCEMY, QUANTA, SYBYL vb. bi çok program bu hesaplam metodunu kullanmaktadır (Kecel,2005).

Kuantum mekaniği, bir moleküldeki elektronların hareketlerinin analizini yaparak burdan hareketle atomun ve atomların oluşturduğu moleküllerin yapısal özellikleri hakkında bilgi verebilmektedir. Fakat kuantum mekaniksel hesaplamalar bir elektronlu yapılar için hesaplamalı yöntemidir. Bundan dolayı çoklu elektron sistemlerinin çözümü için farklı yaklaşımlar ve teorilere ihtiyaç duymaktadır. Bu yaklaşımlardan biride Ab –initio’dur. Bu yöntemi günümüzde GAUSSIAN vb. bazı programlar kullanmaktadırlar.

Kuantum mekanik hesaplamaların temelinde schördinger eşitliği vardır. Hesaplamalar sonucunda molekülün toplam enerjisi bulunabilmektedir.

$$H\Psi = E\Psi$$

H; Hamilton operatörü

E; Enerji

Ψ ; Dalga fonksiyonu

Yapının toplam enerjisi bulunurken kinetik ve potansiyel enerjilerini dikkate alarak hesaplamayı yapan burdaki Hamilton operatörüdür. Ve Hamilton operatörü;

$$H = - \sum_i^{\text{tanecik}} \frac{\nabla_i^2}{2m_i} + \sum_{i<j}^{\text{tanecik}} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

∇_i^2 : i taneciğini temsil eden Laplace operatörü

m_i : i taneciğinin kütlesi

q_i ve q_j : i ve j taneciklerinin yükleri

r_{ij} : i ve j tanecikleri arasındaki mesafeyi

Bu idenin ilk kısmı kinetik enerjiyi verirken ikinci kısmı coulomb etkisini vermektedir.

2.5.1. Yarı deneysel yöntemler

Yarı deneysel yöntemler hesaplaması zor olan büyük moleküllerin elektronik yapı özelliklerinin hesaplanmasına yardımcı olan bir yöntemdir. Burada daha önce deneysel olarak çalışılmış olan benzer yapıdaki moleküllerin verilerini referans alınır. Ve bu verileri schördinger denkleminde kullanılarak Kuantum mekaniksel hesaplamalar yapılabilir. Çok az bilgi ile işlemleri çok hızlı yapabildikleri için diğer yöntemlere göre avantajlı bir yöntemdir. Fakat karşılaştırma yapıldığında Ab-initio yöntemine göre daha net sonuçlar vermeyebilirler (Kecel ,2005).

2.5.2. Ab-initio metotlar

Pulay'ın 1969'da moleküldeki kuvvet alanı titreşim hesaplamaları üzerine yaptığı çalışmalar ile ortaya çıkan bir yöntemdir (Pulay,1969). Pulay yaptığı bu çalışmada moleküldeki atomlara etki eden kuvvetlere bağlı olarak enerjinin atomik koordinatlara göre birinci türevini hesaplamıştır. Buradan çıkan sonuç onu Öz uyumlu alan yaklaşımı olarak da kabul edilen hartree-fock yaklaşım yöntemine götürmüştür (Pulay,1987). Latince''ilk andan itibaren'' anlamı ile kullanılan hiçbir zaman deneysel veri parametrelerini hesaplama için kullanmaz. Elektron ve çekirdek ile ilgili bilinen sabit parametreleri kullanarak molekülün ve onu oluşturan atomların fiziksel ve kimyasal özelliklerinin teorik olarak hesaplanmasına yardımcı olan bir yöntemdir (Jensen,1999).

1970 'lerden sonra yapılan çalışmalarda sonucunda enerjinin atomik koordinatlara göre birinci türev ve ikinci türev hesaplamaları yapılarak yapının geometrik optimizasyonu ve titreşim frekansları Ab-initio yöntemlerden olan Hartree-Fock (HF) ve yoğunluk fonksiyonu (DFT) gibi teoriler kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Pulay,1969; Pulay,1987). Günümüzde GAUSSIAN, GAMESS, HYPERCHEM, HONDO, vb. programlar ab-initio yaklaşımlarını kullanmaktadır.

2.5.3. Hartree-Fock yöntemi

Bu yöntem çok elektronlu atomlar için geliştirilmiş olup molekülde herhangi bir yerde bulunan bir elektronun diğer elektronların oluşturduğu elektriksel potansiyel bölgesi içinde kalması durumunda bu potansiyel alandan nasıl etkileneceği ve buna bağlı olarak bu bölgedeki nasıl hareket edeceği üzerine geliştirilmiş bir yöntemdir. Bu alan içinde kalmış olan elektron için Schrödinger denklemi yardımı ile enerji değeri hesaplanır. Ayrı ayrı elektronlar için bu

hesaplama tekrarlandığında bir kombinasyon halinde dalga fonksiyonları elde edilir. Ve buradan hareketle oluşan ortalama elektriksel potansiyel bulunur. Bu işlem devam ettirilerek Minimum yani en kararlı durumda sahip olduğu enerji değeri hesaplanarak frekansları bulunur ve Vortak potansiyel enerji bulunur. Hartree-Fock tarafından geliştirilen bu yöntemle öz uyumlu alan yaklaşıklığı adıda verilen bu yöntem ab-initio yaklaşımlarının gelişmesine neden olmuştur (McQuarrie,1983; Levine, 2000 Küçük ,2008).

2.5.4.Yoğunluk fonksiyon teorisi (DFT)

Yoğunluk fonksiyon teorisi ile ilgili ilk ilk çalışmalar 1927’de Thomas ve Fermi tarafından yapılmıştır. Burada molekülün enerji tayini, kombinize edilmiş olan dalga fonksiyonlarına alternatif olarak elektron yoğunluğu referans alınarak hesaplanmıştır. Bu yaklaşımda elektron yoğunluğunun referans alınması sonucu çekirdekteki ve elektronlar arasındaki Coulomb etkileşimleri elektron yoğunluğunun bir sonucu olarak kabul edilmiştir. Fakat burada yapılan çalışmalarda elektron korelasyonu ve buna bağlı ve değiş tokuş ifadeleri hesaplamalara katılmadığı için hesaplamalar sonuç vermemiştir. Bu problemi gören Dirac bu ifadeleri hesaplamalara katarak çözmüştür. Bu çalışmaların devamında Hohenberg-Kohn molekülün temel haldeki elektronik enerjisini hesaplayabilen ifadeyi bulmuştur. Hartree-Fock (HF) yöntemi aslında Ab-initio yaklaşımlarının temelini oluşturur. Avantajları Hesaplamaları hızlı yapabilir ve hesaplama sonuçları oldukça hassastır. Fakat bunun yanında büyük molekül yapılarına uygulandığında sorunlar ortaya çıkabilmektedir.

Yoğunluk fonksiyonu teorisi (DFT) büyük molekül yapıların çözülmesinde alternatif bir yol olarak karşımıza çıkmaktadır. Hohenberg ve Kohn tarafından 1964 ‘de yapının en kararlı durumdaki enerjisini, elektron yoğunluğu temsil eden bir fonksiyon (ρ) olarak kabul etmeleri ile başlamıştır. Yani V hacmi olan bir küpte bulunan n tane elektronun ve bu elektronları nötr yapacak şekilde artı yükün bulunduğu varsayılan gaz modeli ile açıklanabilmektedir. Ve burada seçilen bir noktadaki elektron yoğunluğu ρ ile ifade edilir. Bu yöntemle çoklu atomların bulunduğu moleküler yapılar hesaplanabilmektedir. Elektron yoğunluğuna bağlı olarak $E(\rho)$ ile tanımlanan enerji değeri yapının var olan enerjisine ilave edilerek hesaplamalar gerçekleştirilir. Daha sonra Pierre Hohenberg ve Walter Kohn tarafından sırası ile taban dejenere durumda olmayan moleküllerdeki en kararlı durumdaki yapı enerjilerini, dalga fonksiyonları ve kararlı durumdaki elektron yoğunluklarını $\rho(x,y,z)$ ’yi referans alarak $f(\rho)$ ’e bağlı bir fonksiyon olarak

kabül edip analiz etmişlerdir (Hohenberg and Kohn,1964). Yoğunluk fonksiyon teorisinde elektronik enerji hesaplamaları aşağıda verilen ifade ile bulunabilmektedir.

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

Burada E^T ifadesi toplam kinetik enerjiyi verirken, E^V potansiyel enerjiyi, E^J elektron-elektron arasında oluşan itmeyi, E^{XC} korelasyon ve değiş tokuş ifadelerini vermektedir (Mueller, 2001). Yoğunluk fonksiyon teorisi; hesaplamaları hızlı ve kolay yapabilmesi, periyodik olmayan çok atomlu yapılar için kullanışlı olması diğer yaklaşımlardan daha avantajlı kılmaktadır.

2.5.5. B3LYP karma yoğunluk fonksiyon teorisi

Hartree-Fock yaklaşımı kinetik enerji değerlerini hesaplayabilirken değiş tokuş enerjilerini hesaplamada ve değişkenler arasındaki ilişkiyi bulmada yetersiz kalmış bir yöntemdir. Yoğunluk fonksiyon teorisi DFT ise değiş tokuş ve değişkenler arasındaki değişimi yani korelasyon enerjilerini hesaplayabilmektedir. Burdan hareketle bu iki yöntemin enerji bağıntılarından yararlanılarak yapını toplam elektronik enerjisi hesaplanabilmiştir. Hesaplanan bu enerjiler yardımı ile büyük moleküllerin bağ açıları, bağ uzunlukları, iyonlaşma enerjileri ve toplam enerjilerin hesaplamaları daha kolay yapılabilmektedir.

Becke değiş tokuş enerjisi ve korelasyon enerjileri üzerine çalışan Becke E^{XC} yeni bir model olan enerji ifadesini ortaya koymuş ve BLYP ve B3LYP karma modellerini öne sürmüştür. Ve karma modelin enerjisi (Becke Axel, 1993).

$$E_{\text{karma}}^{XC} = c_{\text{HF}} E_{\text{HF}}^X + c_{\text{DFT}} E_{\text{DFT}}^{XC}$$

Üretilen bu yeni yöntemler arasında en iyi korelasyonu sahip olan ise Stephens P. J. ve ekibi tarafından ortaya konulan LYP korelasyondur. Etkili ve tercih edilen bir yöntem olarak karşımıza çıkan Becke'nin Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyoneli-B3LYP ile üç parametrelili hibrit değişim fonksiyoneli kullanılarak hassas hesaplamalar yapılabilmektedir (Parr and Yang .1989; Palafox vd.,2003). Buradan hareketle B3LYP yöntemi kullanılarak bir molekülün toplam elektronik enerjisi aşağıdaki bağıntı ile bulunabilmektedir.

$$E_{\text{B3LYP}} = E^T + E^V + E^J + E_{\text{B3LYP}}^{XC}$$

c ifadesi burda sabiti temsil etmektedir (Becke Axel, 1993).

2.5.6. Baz setleri

Bir moleküldeki atomlar bütün olarak ele alındığında, atomlar arası etkileşimler sonucu yük dağılımında değişiklikler meydana gelir. Bu değişim, negatif ve pozitif yüklerin birbirine karşılıklı olarak yerleşmesiyle kutuplanma (polarizasyon) olarak adlandırılır.

Kutuplanma sonucunda moleküldeki atomların orbitallerinde şekil bozulmaları olabilir. Bu durum, atomik orbitallerin ideal yapısından sapmasına neden olur. Bu etkiyi hesaba katabilmek için, kutuplanmaya sebep olan polarizasyon fonksiyonları hesaplamalara dahil edilir. Polarizasyon fonksiyonları; Karbon gibi ikinci periyot atomları için: d fonksiyonları, Hidrojen atomları için: p fonksiyonları, Geçiş metalleri için: f fonksiyonları olarak adlandırılır ve temel baz setlerine eklenir. Bu fonksiyonlar, genellikle baz setlerinin sonuna eklenerek belirtilir (örneğin: 6-311G(d), 6-311G (d, p)). Böylece moleküler hesaplamalarda daha doğru sonuçlar elde edilir (Taşdemir, 2010). Difüzyon (dağılma) Fonksiyonu: Eğer bir atomda ve bunların oluşturduğu molekülde ortaklaşmamış elektron çiftleri var ise bu elektronlar çekirdeğe çok uzak yerlerde yer alırlar. Ve kendi aralarında etkileşirler. Elektronların bulunduğu atomlar ve orbitaller büyük bir alanı işgal ederler. Gaussiyen fonksiyonlarının biri ile türtilmiş bu fonksiyona, sıkıştırılmış baz fonksiyonu adı verilir. Aslında bu Baz fonksiyonları, Gaussiyen fonksiyonlarının birleşimiyle ortaya çıkan fonksiyonlardır (Sert vd., 2008). Dolayısı bu durumu çözebilmek için sıklaştırılmış baz fonksiyonlarının kullanılması zorunlu bir hale gelir. Gaussian fonksiyonları yardımı ile difüzyon sağlanarak hesaplamalar daha ayrıntılı yapılabilmektedir. Gaussian difüzyon fonksiyonları sete ilave edildiğinde hidrojen atomu hariç bunun dışında kalan diğer tüm ağır atomlar eklendiği zaman temel sete “+” işareti ilave edilir (6-311+G (d, p)) vb. Aynı hem hidrojen atomu hemde ağır atomlar sete ilave edilecek olur ise “++” yazılır (6-311++G (d, p)) vb. gibi yazılır.

2.6. İlaç ve Tasarım Süreci

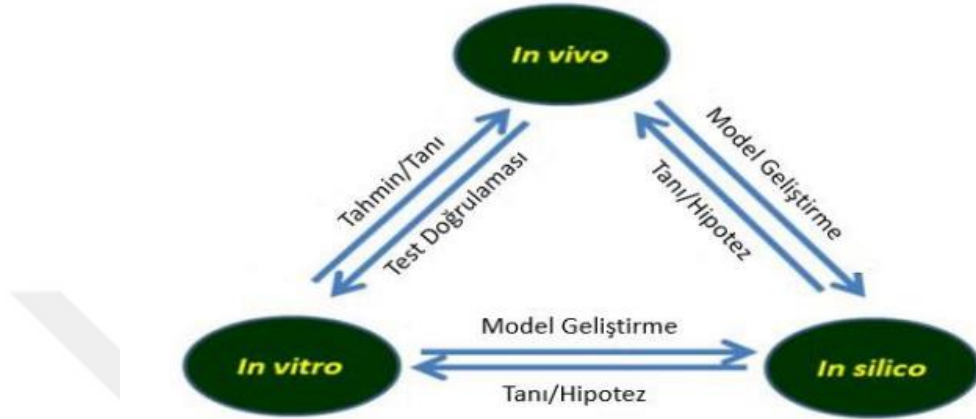
Türkçe kelime anlamı “ilaç” olan farmakofor kavramı, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1966 yılında, fizyolojik veya patolojik durumlarda hastaların sorunlarını gidermek amacıyla

tasarlanan maddeler olarak tanımlanmıştır (Kayaalp, 2000). IUPAC'ın yaptığı daha kapsamlı tanıma göre farmakofor; bir molekülün biyolojik hedef ile etkileşime girmesi için gerekli olan sterik (uzaysal) ve elektronik özelliklerin tamamını içeren yapısal düzen olarak ifade edilir. Bu tanım, moleküller ile biyolojik sistemler arasındaki etkileşimleri, moleküller arası bağları ve kimyasal birleşmeleri dikkate alarak, molekülün biyolojik tepkisini açıklamayı amaçlar (Wermuth vd., 1998). İlaç tasarlama ve tasarılan ilacı geliştirmek hem zaman açısından uzun süreler almakta hemde maliyeti çok fazla olduğu için ilaçla ilgili tüm safhaları hızlıca analiz edebilen bilgisayar destekli ilaç (Computer-Assisted Drug Design-CADD) tasarımları son yıllarda büyük avantajlar sağlamıştır (Tang vd.,2006). Bu manada CADD vasıtası ile yeni çözüm yöntemleri ortaya konulmuş ve moleküllerin yapı aktivite ilişkilerinden (Quantitative Structure Activity Relationship-QSAR) faydalanılarak ilaçlar hem kısa sürede hemde düşük maliyetlerle üretime hazır hale getirilmişlerdir (Cohen vd.,2005; Hajduk vd.,2005).

2.6.1.İn siliko çalışmalar

Özellikle son yıllarda ilaç tasarımı yapmak, ilaç geliştirmek, hastalık tanısı koymak ve tedavisini gerçekleştirmek gibi birçok bilimsel ve tıbbi uygulamada in vitro ve in vivo terimleri sıkça kullanılmaktadır. In vitro, Latince "camın içinde" anlamına gelir ve laboratuvar gibi yapay ortamlarda gerçekleştirilen deneyleri ifade eder (Tunev vd., 2011; Skaanild, 2011). Bu yöntem, canlı organizma dışında, kontrol edilebilen koşullar altında yapılan çalışmaları kapsar. Biyoloji ve biyokimya alanlarında, canlı ortamına benzer koşullar laboratuvar ortamında taklit edilerek hücre, doku veya biyomoleküller üzerinde deneyler gerçekleştirilir. Ancak, in vitro çalışmaların bir dezavantajı, yapay ortamların canlı organizmanın gerçek fizyolojik koşullarını her zaman tam olarak yansıtamamasıdır. In vivo ise Latince "canlının içinde" anlamına gelir ve deneylerin doğrudan canlı organizmalar üzerinde gerçekleştirildiği çalışmaları ifade eder. Örneğin, hayvanlar üzerinde yapılan farmakolojik veya toksikolojik araştırmalar in vivo çalışmalardır. Bu yöntemle elde edilen sonuçlar, in vitro sonuçlara kıyasla daha güvenilir ve gerçek biyolojik sistemi daha iyi yansıtır (Tunev vd., 2011; Arantes-Rodrigues vd., 2013). Her iki yöntem de bilimsel araştırmalarda geniş kullanım alanına sahip olsada, bazı durumlarda, özellikle ilaç tasarımı, kimyasal madde geliştirilmesi veya katkı maddeleri üretimi gibi alanlarda istenen sonuçları vermeyebilir. Bu nedenle, daha etkili ve hızlı sonuçlar elde edebilmek amacıyla in silico yöntemler geliştirilmiştir (Madden vd., 2020). In silico ifadesi ilk kez Pedro Miramontes tarafından kullanılmıştır. Miramontes, DNA ve RNA üzerine yaptığı çalışmalar sırasında bilgisayar ortamında gerçekleştirdiği modellemeleri tanımlamak için bu kavramı literatüre

kazandırmıştır (Gangrade vd., 2016). In silico "bilgisayarda programları ve bunların yardımı ile elde edilen similasyonlar sonucu analiz yapabilen anlamına gelmektedir. Aslında her iki yöntemde birbiri ile bağlantılıdır ve aynı anda her iki yöntemde kullanılabilir. In Vivo, In Vitro ve In Silico Yaklaşımların Birbiri ile Olan diyagramı şekil 14’de (Peng vd., 2015) verilmiştir.



Şekil 14. In Vivo, In Vitro ve In Silico Yaklaşımların Birbiri ile Olan diyagramı

2.6.2. In Silico yaklaşımların kullanım alanları

In silico çalışmalar bilgisayar simülasyonlarını ve modellemelerini esas alan bir yaklaşımdır. Deneysel olarak yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların bu deneylerde kullanılan kimyasal bileşiklerin canlıda ve çevreyi hangi ölçüde etkilediğini tesbit edebilmek adına kullanılan bir metottur. Örneğin kullanılan kimyasalda bulunan zehirin ölçüsü ya da toksisitesi canlılar üzerinde denemeden sonuçları bu model ile tahmin edilebilmektedir. Aynı zamanda yapay ortamlarda yapılan deneylerle kimyasalların tanımlamasını da yapabilmektedir. İlaç tasarımı ve ilaç geliştirme safhalarında hedef bileşiklerin optimizasyonunda, hedef bağlanma bölgelerinin tesbitinde, belirlenmiş aktif bağlanma bölgeleri için aday ilaç molekülünü tasarlamak ve oluşturmak ve hedef yapıları incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Valerio, 2012). İlaç endüstrisi, biyolojik özellikleri belirlenmesinde, invitro sonuç analizinde, verimli tarama sistemlerinde ve organ geliştirme gibi birçok alanda kullanılan önemli bir metottur (Madden, 2020).

2.6.3. In Silico yaklaşımların avantajlar

İn silico yaklaşımların en önemli avantajı diğer metodlara göre ekonomik açıdan küçük maliyetlerle daha kısa zamanlarda daha net sonuçlar vermesidir. Bir başka avantajı ise diğer metodlarda hayvanlar denek olarak kullanılırken burada deneylerde hayvanlar denek olarak kullanılmamıştır. Buda in silico yaklaşımlarda bunu daha da önemli kılmaktadır. Tabi burda in vivo ve in vitro daki bazı parametrelerinde değişkenlik sonuçların doğruluk payını etkileyebilmektedir (Benfenati vd.,2010; Valerio, 2012).

İn silico yaklaşımların temelini deneysel elde edilecek olan veriler oluşturmaktadır. Bundan dolayı verilerin sağlıklı bir şekilde alınması ve kontrolü önemlidir. in silico metodlar hesaplamalı metodlar olduğu için toksisitenin belirlenmesi esnasında ortaya çıkabilecek hatalı sonuçları görüp düzeltme yapabilme şansına sahiptirler (Benfenati vd.,2010). İn silico yaklaşımlar son zamanlarda gelişen bilgisayar teknolojisi ve buna bağlı yazılımlar sonucunda dünya genelinde kullanılmaktadırlar. Referans olarak kimyasal özellikleri bilimsel olarak belirlenmiş benzer yapılardan yola çıkarak hesaplama yaptıkları için deneyleri tekrar tekrar yapma şansına sahiptirler (Benfenati vd., 2010).

İn silico yaklaşımlar aynı zamanda kimyasal olarak ve biyolojik olarak herhangi bir tehdit veya tehlike oluşturmadıkları gibi in vivo ve in vitro yaklaşımlarına göre daha az kirliliğe sebep olurlar (Benfenati vd., 2010). Yapılan çalışmaların içeriğine göre kendi içinde maliyetleri ve hesaplama süreleri değişkenlik gösterebilmektedir. Dünya genelinde in silico yaklaşımları hesaplayabilen bazı programlar ücretsiz servis edilirken bazı programlar ise lisanslı olup ücretli olarak hizmet vermektedirler. Fakat son zamanlarda ücretsiz programlar belli bir yere kadar hesaplama olanakları sundukları için daha güvenilir sonuçlar alınamamaktadır. EPA, ekotoksolojide ağırlıklı olarak kullanılan ECOSAR VE DEMETRA gibi programlar ücretsiz kullanılabilen programlara örnek olarak verilebilirler. Bunun yanında gelişmiş lisanslı programları kullanabilme adına eğitimli ve deneyimli elemanlarada ihtiyaç duyulmaktadır (Benfenati vd.,2010; Valerio, 2012; Gangrade vd., 2016). İn silico yaklaşımın diğer bir avantajı ise çalışılacak olan kimyasal bileşiğin sentezine ihtiyaç duymadan öncesinde toksisite ölçümleri yapılabilmekte ve üretilecek olan kimyasal ile ilgili ön fikir verebilmektedirler (Benfenati vd., 2010).

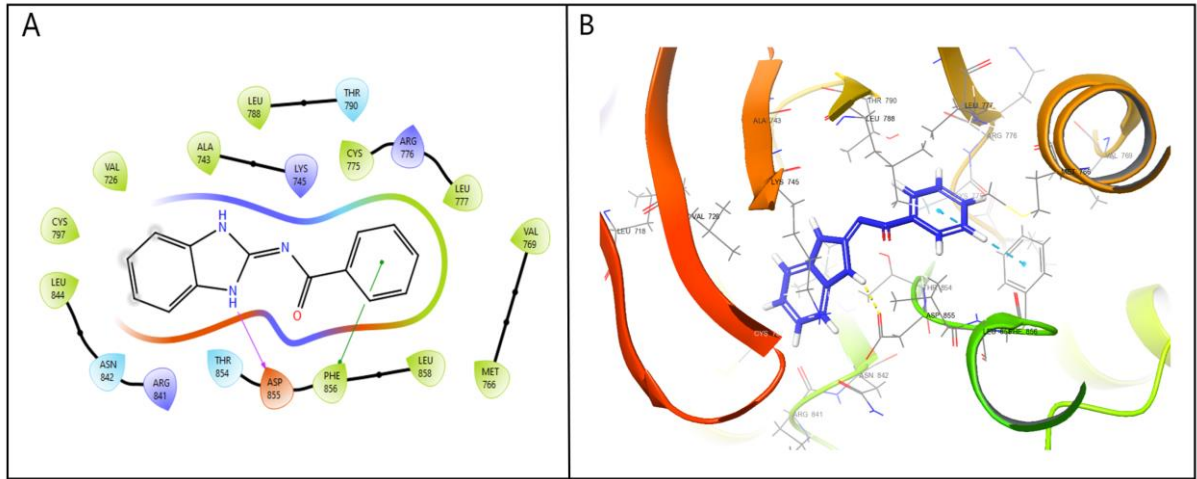
2.6.4.In Silico yaklaşımların dezavantajları

In silico yaklaşımlar in vivo ve in vitro yaklaşımları ile kıyaslandığında deneysel olarak çalışmalar yapan ve sonuçları ortaya koyan modeller değildir. Öngörü ve tahminlere dayalı olarak ortaya konulan bir çalışmayı bu deneysel sonuçlardan elde edilen değerleri kullanır. Bundan dolayı hesaplamalı değerleri referans alarak kullanır. Ve bunu için deneysel sonuçların doğruluğunu ortaya koyabilmek adına tekrar tekrar hesaplamalar yapılabilmektedir. In silico modellerin verdiği tahmin değerlerinin rastgele olmadığını kanıtlamak için doğrulama yapmak gerekmektedir. In silico yaklaşımlarda model oluşturabilmek için yeterli derecede deneysel çalışmalar mevcut olmadığında çalışmalar sınırlı kalabilmektedirler (Gangrade vd., 2016).

2.7.In Silico Yaklaşım Yöntemleri

2.7.1.Moleküler docking

Moleküler docking, 1980'li yılların başlarından beri geliştirilen yöntemlerle hızlıca gelişim gösteren bir araştırma alanına evrilmişve özellikle ilaç tasarımı ile geliştirme süreçlerinde kritik bir yer edinmiştir (López-Vallejo vd., 2011). Bu yöntem, moleküller arasında ortaya çıkabilecek bağlanma yatkınlıklarının yani afinitelerinin bilgisayar desteği ile tahmin edilmesini sağlayan hesaplamalı bir tekniktir. Moleküler docking çalışmalarında genellikle küçük molekül yapısındaki bir ligand ile literatürde deneysel ya da teorik verilerle belirlenmiş bir makromolekül, çoğunlukla protein ve aminoasit kalıntıları arasındaki etkileşimler analiz edilir. Bu analiz zaman zarfında ligandın hedef proteine nasıl ve hangi konumda bağlandığı, bağlanma bölgesine uyumu, moleküler etkileşimlerin türü (hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler, elektrostatik kuvvetler vb.) ve bu etkileşimlerden doğan bağlanma enerjileri hesaplanır (Gangrade vd., 2016). Moleküler yerleştirmede izlenilen yol, ligand-protein komplekslerinin üç boyutlu yapısal modellerini oluşturarak potansiyel terapötik ajanların seçimi ve optimizasyonu için kıymetli tahminler yapar. Bu nedenle, deneysel çalışmalarda burdaki çalışmalara entegre edildiğinde zaman ve maliyet açısından önemli avantajlar sağlar ve ilaç keşfi sürecinin çok etkin hale getirebilmektedir.



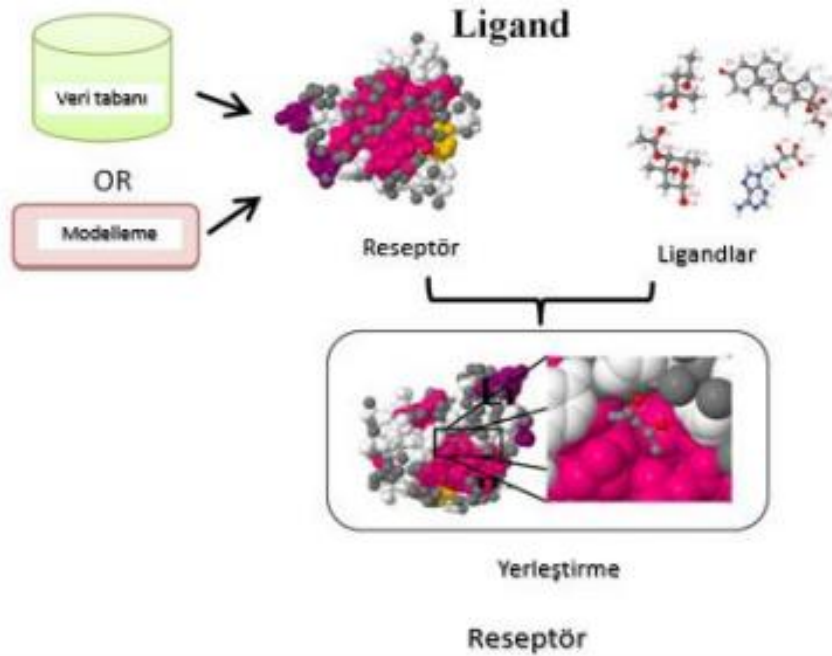
Şekil 15. Ligand ile reseptör arasındaki kenetlenme işlemlerinin iki(A) ve üç(B) boyutlu görselleri

Aynı zamanda ligand ile protein arasında atomik boyutta meydana gelebilecek etkileşimleri modellemek içinde kullanılmaktadır. Burada hedef olarak seçilen proteinlerin kavite yani çukur bölgelerinde bağlanmayı meydana getirebilecek küçük moleküllerin(ligandların) davranış şekillerini inceleyen ve aynı zamanda biyolojik ve kimyasal yapılarını analiz etmemize yardımcı olur. Docking işlemlerinde ligandın çok fazla sayıdaki farklı konformerleri arasından en uygun olan konformerleri seçimi ve bu bağlanma bölgelerindeki duruş şekilleri ile bağlanma yatkınlıkları yani afinitelerini hesaplamamıza yardımcı olur (Meng vd.,2011).

Reseptörler ve ligandlar ancak birbirine uygun konformasyonlarda bağlanabilirler. Konformasyon, , moleküller arası bağların sabit olarak kalması şartı ile tekli bağ etrafındaki dönüşler sonucu ortaya çıkan geometrik yapılara denir. Dolayısı ile molekülün duruş şekli yani konformasyonu değiştikçe bağlanma etkileşimleri yani bağlanma enerjisi değişir. Bu yapının kararlı durumdaki enerjisini değiştirmeye neden olur. Aynı ayrı her konformerin bağlanma analizleri yapılarak moleküllere ait bağlanma enerjileri hesaplanabilmektedir. Moleküler Mekanik ve Moleküler Dinamik yöntemler ligandın makro moleküle en iyi bağlanabileceği konformasyonu seçiminde ve bağlanma gerçekleştiğinde macro molekül olan proteininin bağlanmadan sonra ortaya çıkabilecek konformasyonel değişikliklerini incelerler (Eren and Yalçın ,2018).

Bağlanma afinitelerinden elde edilen skorlara bağlı olarak yapıda bulunan Protein ve nükleik asit gibi moleküllerin sinyal iletimlerinin açıklanmasında önemli bir rol oynar. Ve burda farklı konformerlerin farklı bağlanış biçimlerine bağlı olarak ortaya çıkan sinyaller ve taşınımlarıda

farklı olacağından bunların güçlerini belirlemek içinde kullanılır (Kitchen vd., 2004). İlaç tasarımı ve gelişimi süreçlerinde tercih edilen en önemli yöntemlerden biridir. İlaç adayı moleküllerin bağlanma durumlarına ait bilgilerin tesbiti ve en kararlı kompleks yapının nasıl ve ne şekilde hangi bağlarla bağlanabileceğini ortaya çıkarabilmektedir (Chikhale vd., 2020). Moleküler docking hesaplamalarında hedef olarak seçilen proteinlerin yapısına bağlı olarak "reseptör ve inhibitör temelinde yer alan metodlar kullanılmaktadır (Gangrade vd., 2016; Chikhale vd., 2020). Günümüzde bu yöntemleri kullanan DOCK, AutoDOCK, CHARMM ve SCHÖRDİNGER vb. birçok program mevcuttur. Moleküler Yerleştirmenin Şeması şekil 16'da (Eweas vd., 2014) verilmiştir.



Şekil 16. Moleküler Yerleştirmenin Şeması

2.7.2. Sanal yüksek akışlı tarama

Sanal tarama yöntemi ile literatürde çalışılmış ve sonuçları elde edilmiş çok sayıda büyük bileşiğin kayıtlı olduğu veri bankalarından seçilen makro moleküller ve bunlarla iyi eşleşme yapabilen bileşiklerin bağlanma bölgelerine nasıl bağlanabileceklerini hesaplayabilen bir yöntemdir. Burada hedeflene protein, enzim ya da amino asit gibi reseptörlere bilgisayar programları kullanılarak bağlanma ihtimali en iyi olan yapılar yani ligandların belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu yöntem ile çok sayıdaki bileşiğin kimyasal sentezi test edilebilen yönetilebilir. Ve bu yöntem ile gün geçtikçe bu verilerin kaydedildiği veri bankalarındaki

bileşiklerin sayısı artmaktadır. Bu yöntem klasik sanal tarama yöntemlerine daha kısa zamanda ve hızlı bir şekilde ilaç adaylarını belirlememize yardımcı olur (Mullaicharam and Amaresh,2014; Gangrade vd., 2016).

2.7.3. Kantitatif yapı-aktivite İlişkisi (QSAR)

QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship) modeli, moleküllerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini temel alarak bu özelliklerin biyolojik aktiviteler üzerindeki etkilerini inceleyen bir yöntemdir. Bu yaklaşım, hedef molekülün yapısına bağlı özellikleri in vitro veya in vivo deneylere gerek kalmadan tahmin etmeyi amaçlar. Böylece araştırma süreci kısalmış ve maliyetler azalır. QSAR analizlerinde moleküler ağırlık, dönebilen bağ sayısı ve logP gibi çeşitli parametreler dikkate alınır. Bu yöntem, matematiksel modeller yardımıyla moleküllerin yapısal özelliklerinden biyolojik aktivitelerini ve olası toksisitelerini tahmin etmeyi sağlar (Bohacek vd.,1996; Gangrade vd.,2016; Mullaicharam and Amaresh, 2014).

2.7.4. Farmakofor modelleme

Günümüzde tıbbi kimya alanında ilaç araştırma ve geliştirme süreçleri, moleküler modelleme tekniklerinin kullanımını zorunlu hale getirmiştir. Moleküler modelleme, teorik ve hesaplamalı yöntemleri kullanarak moleküllerin davranışlarını inceleyen, benzer yapıları tanımlayan ve farklı modellemelerin oluşturulmasına olanak sağlayan bir yaklaşımdır. Bu yöntemler, moleküllerin atomik düzeyde incelenmesini mümkün kılarak ilaç geliştirme süreçlerinde önemli bir rol oynar. Modelleme teknikleri sayesinde moleküllerin üç boyutlu yapıları oluşturulabilir ve bu yapıların özellikleri ayrıntılı biçimde analiz edilebilir. Bilgisayar destekli hesaplama yöntemleri, moleküllerin yapısal ve biyolojik özelliklerini değerlendirebilmek için deneysel ve teorik yöntemlerle birlikte kullanılmaktadır (Cohen, 1996). Bu sayede bir ilacın etkinliği, afinitesi, selektivitesi gibi temel özelliklerinin yanı sıra ADMET (emilim, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite) parametreleri de tahmin edilebilmektedir (Lipinski vd., 1997). Günümüzde moleküler modelleme yöntemleri, XRD (X-ray difraksiyon) ve NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) analizlerinden elde edilen kristal yapısal verilerle desteklenerek daha işlevsel hale gelmiştir. Bu teknikler sayesinde 100.000’den fazla üç boyutlu protein yapısı çözümlenmiş ve bu yapıların incelenmesi, potansiyel ilaç hedeflerinin belirlenmesine olanak sağlamıştır (Berman, 2000). Çok sayıda molekülle ilgili verinin toplanması, hesaplanması ve

düzenlenmesi için gelişmiş analiz yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada in silico ve deneysel yöntemler büyük önem taşımaktadır (Weigelt, 2010).

İlaç tasarımı süreçlerinde özellikle in silico yaklaşımlar oldukça etkili hale gelmiştir. Bu yöntemlerle daha kısa sürede ve daha düşük maliyetle ilaç keşifleri yapılabilmektedir. Son yıllarda bilgi teknolojilerindeki hızlı gelişmeler, özellikle bilgisayar yazılımları ve hesaplama gücündeki ilerlemeler, bu süreçlerin verimliliğini önemli ölçüde artırmıştır. In silico ilaç tasarımı temelde iki yaklaşıma ayrılır: hedefe dayalı (yapı bazlı) ilaç tasarımı (Structure-Based Drug Design, SBDD) ve ligand bazlı ilaç tasarımı (Ligand-Based Drug Design, LBDD) olmak üzere iki temel yöntemle gerçekleştirilir (Young, 2009).

Tablo.4. Ligand bazlı ve yapı bazlı ilaç tasarımı yöntemlerinin özellikleri

Özellik /Aşama	Hedefe Dayalı İlaç Tasarımı (SBDD)	Ligant Yapısına Dayalı İlaç Tasarımı (LBDD)
Temel Dayanak	Hedef proteinin 3B yapısı	Bilinen aktif ligantların yapısı
Kullanım Durumu	Hedef proteinin yapısı biliniyorsa	Hedefin yapısı bilinmiyorsa
Yöntem / Araçlar	- Docking - SBVS - Moleküler Dinamik Simülasyon	- Farmakofor Modellemesi - LBVS - QSAR
Amaç	Hedef proteinle bağlanabilecek yeni moleküller keşfetmek	Bilinen ligantlardan yola çıkarak yeni etkili bileşikler bulmak
Sonraki Aşama	Önder bileşik oluşturma ve optimizasyonu	Önder bileşik oluşturma ve optimizasyonu
Ortak Hedef	Potansiyel ilaç adaylarının belirlenmesi ve geliştirilmesi	Potansiyel ilaç adaylarının belirlenmesi ve geliştirilmesi

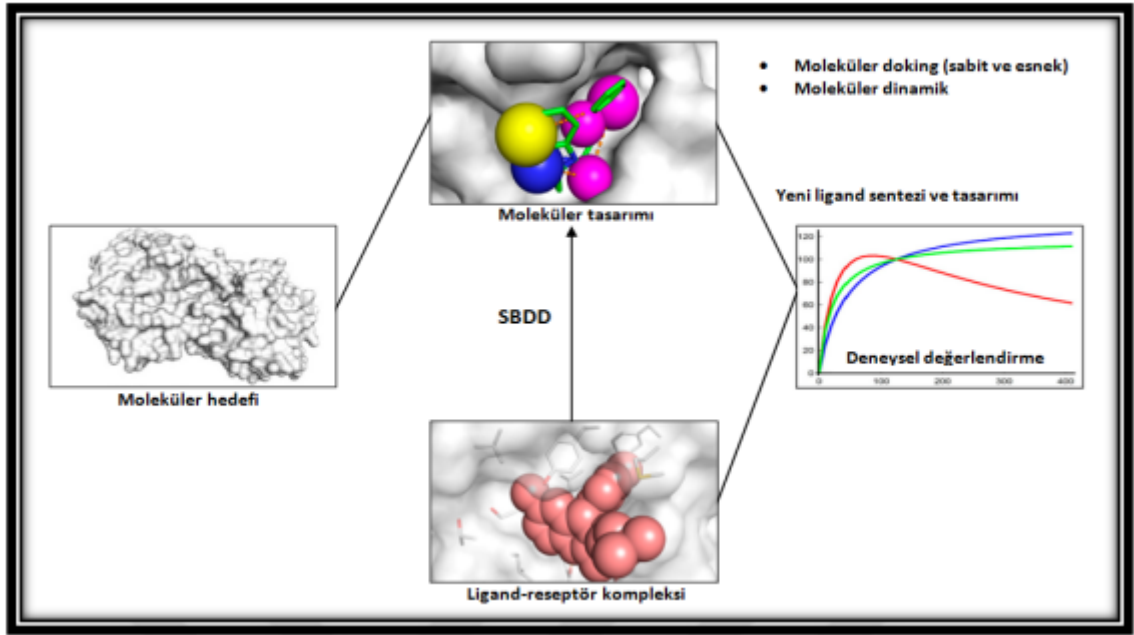
Yani kısaca özetlemek gerekirse, Farmakofor modellemede genellikle hedeflenen biyolojik etkiye sebep olan molekülleri tanımlamak için sanal taramanın yapılmasını içerir. Farmakofor modellemede ligan reseptör arasındaki bağlanma durumu ve yapının biyolojik tepkisini ortaya koyan özellikleri araştırılmasını sağlar. Moleküllerin geometrik olarak iki ve üç boyutta elde edilmesini sağlar. Farmakofor, hidrojen bağı vericileri /alıcıları, aromatik halkalar, hidrofobik alanlar ve pozitif ve negatif yüklü kutuplar gibi özelliklere sahiptir. Farmakoforlar

modellenecek, bir biyolojik hedefin aktive edilebilmesi ya da inhibe edebilmesini sağlayan molek  leri tesbit edebilmek yapılan sanal tarama yöntemidir.

Daha çok atomik boyuttaki özellikleri dikkate alır. Ligand bazlı olarak çalışan modellemeler ligandaların sahip oldukları ortak özellikleri dikkate alarak işlem yaparlar. Yapı bazlı olan modeller ise ligan –protein yapılarının özellikleri üzerinde durmaktadırlar. Her iki model de ligan ve protein arasındaki etkileşimin geometrik olarak 3D boyutunda elde edilmesini sağlar. Yani molek  de bulunan grupların kombinasyonlarını oluşturur (Mullaicharam and Amaresh, 2014; Gangrade vd., 2016). LBDD, Ligand bazlı sanal tarama (LBVS), QSAR ve farmakofor geliştirme gibi yöntemleri kullanan bir metoddur (Bacilieri and Moro .2006).

İlaç tasarımın süreçlerinde karşımıza çıkan diğer bir durum proteim, enzim ve aminoasitlerle etkileşime girebilecek köşk molekül olarak adlandırdığımız ligandların seçimidir. Bu tür seçimler ligandların depolandığı veri bankalarından alınabilmektedir (Acharya vd., 2011). LBDD, Ligand bazlı sanal tarama (LBVS), QSAR ve farmakofor geliştirme gibi yöntemleri kullanan bir metoddur (Bacilieri and Moro .2006). Her iki ilaç tasarım yöntemi teknolojik olarakda ilaç sanayisinde ve akademik çalışmalarda önemli bir yer teşkil etmektedir (Drwal and Griffith ,2013).

Çünkü bu metodlar sayesinde moleküllerin yapısı, kimyası ve biyolojik özelliklerinin birçoğu analiz edilerek ilaç tasarım süreçlerini daha avantajlı kılmaktadır (Trossini vd., 2013). Yapı bazlı ilaç tasarımı (SBDD) metodu ile ilaç tasarımı için moleküler kenetlenme, hedef-içerikli sanal tarama (SBVS) ve moleküler dinamik (MD) yöntemleri kullanarak makro moleküllerin yapısal analizlerini (bağlanma enerjileri, moleküler arası meydana gelen etkileşimler ve yapılarında meydana gelen değişiklikler) daha da hızlı gerçekleştirebilmektedir (Kalyaanamoorthy and Chen ,2011). Hedefe dayalı ilaç tasarım (SBDD) yöntemleri şekil 17’ de (Ferreira vd.,2015) verilmiştir.



Şekil 17. Hedefe dayalı ilaç tasarım (SBDD) yöntemleri

Küçük molekül olarak nitelendirdiğimiz ligandların büyük makro moleküller ile yani proteinler ile nasıl etkileşime girdiklerini anlamak ilaç geliştirmede çok önemli bir yer tutmaktadır. (SBDD) yapısal bazlı ilaç tasarımı deneysel ve teorik olarak hesaplanarak elde edilmiş olan değerleri düzenli olarak kullanır (Mandal vd., 2009).

Burada amaç küçük molekül olarak adlandırdığımız ligandımızın reseptör olarak bilinen büyük makro moleküller olarak adlandırılan protein ya da enzimlere nasıl bağlanabileceği yani diğer bir ifade ile bağlanma afinitelerinin bulunabilmesi için ligandların hangi elektrostatik ve üç boyutlu yapı özelliklerine sahip olması gerektiğini tesbit edebilmektir. Makromoleküllerin yapılarına bağlı olarak ligandların hangi çukur ya da kavite veya cep bölgelerinden bağlanabileceğinin tesbiti ve bağlanma bölgelerinin yapısal ve elektrostatik özelliklerinin bilinmesi ile açıklanabilir. Bu yöntem sayesinde olarak alına reseptör yapısına göre etkili ligandların tasarımınıda yapabilmektedir. Yüksek bağlanma skorlarına sahip olabilecek ligandların daha önce çalışılmış ve doğruluğu belirlenmiş ilaç adayları ile etkileşime girmeleri sağlayacak olan parametrelerde gerekli düzenlemeler yapılarak daha iyi farmokoljik sonuçlar ortaya koymaları sağlanabilmektedir (Urwylers, 2011).

Daha önce çalışılmış bir hedeften yola çıkılarak in silico analizleri ile ligandların belirlenebildiği ve devamında bileşik analizlerinin yapılabildiği bir süreçtir (Wilson and

Lill ,2011). Deneysel metodlarla ligandların bağlanma afiniteleri, bağlanma etkileşimleri ve elektrostatik ve biyolojik özellikleri değerlendirilebilmekte ve aktif bileşiklerin tesbit edilip dahil edilmesi ile yapısal analizleri, bağlanma etkinlikleri ve ortaya çıkan bağlanma şekilleri incelenebilmektedir. Sonuçta ligand –reseptör etkileşimlerinden yola çıkarak yapısal özelliklerinin biyolojik aktivitelerini nasıl etkilediği analiz edilebilmektedir (Shoichet and Kobilka ,2012).

2.8.ADME (emilim, dağılım, metabolizma ve atılım)

İlaç araştırma ve gelişim süreçlerinde, İlaç molekülünün insan vücuduna alınması sonucu ortaya çıkan ADME gibi farmakokinetik özelliklerin tesbit edilebilmesi önemli bir rol oynar. Oral yola alınan ilaçların faz II klinik aşamasına gelebilmiş olanların çoğunluğuna bağlı olarak Lipinski tarafından 4 fizikokimyasal parametre belirlenmiştir. Lipinskinin kuralları olarak bilinen bu parametreler potansiyel ilaç adayları hakkında bilgi vermektedirler (Lipinski ,1997; Lipinski ,2004).

- Hidrojen bağ donör sayısı en fazla 5 olabilir (yapıda bulunan OH'lerin ve NH'lerin bütünü ifade eder)
- Hidrojen bağ akseptör sayısının en fazla 10 olması gerektiğini ifade eder (O ve N atomlarının bütünü)
- Moleküler ağırlığın 500 Dalton'dan daha az olması gerektiğini ifade eder.
- Oktanol-su bölüm değerinin yani log P'nin 5' den büyük olmaması gerektiğini ifade eder.

2.8.1.Molekül ağırlığı

Bir molekülü meydana getiren atomların kütlelerinin toplamıdır Molekül ağırlığı, ilaç araştırma ve geliştirme süreçlerinde öneme sahiptir (Brown ,2015). Örneğin literatürde yapılan çalışmalarda hedef olarak seçilmiş peptid ilaç adayının molekül ağırlığının ilacın etkisini artırma ve toksisitesini azaltmada önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir (Xu vd., 2018). Yine literatür çalışmalarında başarılı olan ilaçların 500 dalton'dan az moleküler ağırlıklığa sahip olan ilaç adaylarının daha başarılı etkiler ortaya koyduğu gözlemlenmiştir (Hefti ,2008).

2.8.2. Oktanol / su bölme katsayısı (ClogP)

Kan-Beyin engeli analizleri için referans olarak seçilen bu katsayı aynı zamanda molekülün hidrolik ya da hidrofobik olup özelliklerinden hangisine sahip olduğunu vermektedir (Tihanyi and Vastag ,2011).

2.8.3.Polar yüzey alanı (PSA)

Polar yüzey alan ilaç moleküllerinin nasıl taşındığı ve nasıl emilim yapıldığı ile ilgili bilgileri vermektedir (Mannhold vd.,2008). Bir molekülde yer alan hidrojen atomları ve polar atom gruplarının oluşturdukları yüzeyin tamamı polar yüzey alanı olarak adlandırılır. Bu alan tesbit edildikten sonra, ilacın hücre içerisindeki geçirgenliğini etkileyen taşıyıcının ($<140 \text{ Å}^2$) küçük ve/veya kan beyin bariyerinde ise ($<90 \text{ Å}^2$) büyük olması sonucunda taşınma işleminin gerçekleşeceğini ifade eder (Pajouhesh and Lenz ,2005; Brown ,2015). Polar yüzey alanları molekülün sahip olabileceği en mükemmel konformasyon seçilerek belirlenmelidir. Fakat bu işlem çok büyük zamana gerektirdiğinden bu süreci kısaltmak için, Ertl ve ark. Tarafından yapılan çalışmalar sonucunda Topolojik Polar Yüzey Alanı (TPSA) metodunu öne sürmüşler ve zaman kaybını azaltmışlardır (Ertl vd., 2000).

2.8.4.Caco-2 hücre geçirgenliği ve MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) hücre geçirgenliği:

Hücre kültürü çalışmalarında kullanılan, En sık görülen kolon kanseri türlerinden biri olan adenokarsinomundan ortaya çıkan ve hücre kültürü analizlerinde kullanılan ve gastrointestinal sistemin hem ince hem de kalın bağırsağının (kolon) lümenal yüzeyini (astarını) oluşturan tek hücre tabakalarının sahip olduğu bariyerlerinin birçok özelliğini bulunduran Caco-2 bağırsak geçirgenliğinin durumunu incelemeye kullanılan bir metoddur (Tihanyi and Vastag ,2011). Literatürde çalışmalarında görülmüştürki, Caco-2 geçirgenlikleri $<1 \times 10^{-6}$ (%0-20 değerinden küçük ise zayıf olduğu, $1-10 \times 10^{-6}$ (%20-70) değerleri arasında ise orta segmentte iyi olduğu, $> 10 \times 10^{-6}$ (%70-100 değerinden büyük ise çok iyi olarak tarif edilmiştir (Yee ,1997).

2.8.5.Cilt geçirgenliği

Burda ele alınan $K_p(\text{cm/s})$ geçirgenlik katsayısı, cilt hastalıkları için uygulanan ilaç adaylarındaki geçirgenlikler hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. Cildin yapısına bağlı olarak geçirgenlik değişebilmektedir. Bunun için geçirgenlik ile ilgili cilde göre öngörölür ortaya koyarak çalışılır. Bunun için K_p katsayısının insan cildi çalışmalarında değer olarak 10^{-5} ile 10^{-3} cm / s arasında alınır (Ranade and Cannon,2011).

Potts-Guy yöntemi cilde göre geçirgenlik öngörülerini $\text{Log } K_p = -2.74 + (0.71 \times \text{Log } P_o/w) - (0.0061 \times \text{moleküler ağırlık})$ bağıntısı ile hesaplayabilen bir metoddur (Ranade and Cannon,2011).

2.8.6. Kan-beyin bariyeri (BBB)

Bu bariyer ya da engel kan yolu ile beyne taşınabilecek zararlı maddenin geçişine enegel olmakla birlikte sinir sistemi hastalıklarında sıkça kullanılan ilaçların beyne ulaşmasında engeller (Carpenter vd., 2014).

2.8.7.HSA (İnsan Serum Albumin) serum protein bağlanması

Serum albümini, insan ve diğer memelilerin kan plazmasında en fazla bulunan protein türüdür. Kandaki toplam proteinlerin yaklaşık %60'ını oluşturur (Simard vd., 2006; Lexa vd., 2014). Serum albümini, kan dolaşımı sırasında hormonlar ve yağ asitlerinin taşınmasında önemli rol oynayan bir taşıyıcı proteindir (He and Carter, 1992). Plazma proteinlerine bağlanma, ilaçların plazmadan dokulara dağılımını ve dağılım hacmini etkileyen önemli bir süreçtir. Serum albümini ile olan bu etkileşimler, ilaçların farmakokinetik özelliklerini belirlemede önemli rol oynar (Howard vd., 2010). Bu etkileşimlerin sonucu olarak, maddenin ADME (emilim, dağılım, metabolizma ve atılım) profili değişebilir (Benet vd., 1996).

2.9.In Siliko Yaklaşımların Önemi

in silico yaklaşımlar günümüzde yaygın bir şekilde ilaç tasarımı ve geliştirilmesinde, biyolojik sistemlerin kapsamlı incelenmesinde, tıpta ve biyomühendislik uygulamalarının büyük bir

bölümünde kullanılmaktadır. Ekonomik olarak uygun olması, çok kısa zamanlarda sonuç vermesi, tekrarlanabilen optimizasyonların yapılabilmesi, biyolojik ve kimyasal bakımdan risk oluşturmaması hayvanlar üzerinde tekrar tekrar yapılan deneyleri azaltması vb. birçok faydası vardır. Bütün bu avantajlarından dolayı son zamanlarda bilimsel çalışmalarda ve araştırmalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Raunio, 2011).

2.10. İlacın Etkisi ve Reseptörler

İlaçların etki durumu, hücre yapısında bulunan kimyasal gruplarla etkileşimleri sonucudur. Bu etkileşimler, ilaç moleküllerinin kendilerine özgü biyolojik reseptörlerin aktivitelerini düzenlemesiyle gerçekleşir. İlaç moleküllerinin hücre içinde bağlandıkları bölgeler reseptör olarak tanımlanır. Reseptörler genellikle büyük moleküllü protein yapılarından oluşur., Amino asitlerin halkalar biçiminde birbirine bağlanmasıyla ortaya çıkan yapılar proteinleri oluşturur ve proteinler küçük molekül olarak adlandırdığımız ligandlar etkileşime girerek çeşitli biyolojikaktiviteleri ortaya koyarlar. Sağlığın korunmasında önemli roller oynayan bu proteinler arasında hormon, hücre sinyal, hücre yüzey ve enzim reseptörleri gibi farklı türler bulunur. Küçük moleküller olarak tanımlanan ilaçlar, bu reseptörlerle etkileşerek onların aktivitelerini düzenler ve böylece biyolojik dengeyi sağlar (Bassani and Moro ,2023). Reseptörler genellikle hücre yüzeyinde bulunurlar dolayısıyla ilaçların etkileri daha iyi olarak gözlemlenir. Bir ilaç molekülleri hücre ile etkileştiğinde hücrenin çalışmasını hızlandırabilir veya düşürebilirler. Fakat yapısal değişiklik meydana getiremezler.

2.11. Bağlanma Yapıları

Yapı ve aktivite bilgilerinden faydalanarak bir ilaç molekülünün hedef moleküllerdeki hangi atomlar ya da gruplar ile nasıl etkileşeceği ve nasıl bağlar kurabileceği anlaşılabilir.

2.11.1. İyonik bağlanma

Zıt yüklü iyonlar arasındaki elektrostatik kuvvetlerle ortaya çıkan bir kimyasal bağ türüdür. İyonik bağ elektron transferi sonucu meydana gelir. Metal ve metal olmayan atomlar arasındaki elektron geçişleri sonucu zıt yüklerrin elektrostatik kuvvetlerin etkisiyle birbirlerini çekmeleri ile bunun sonucunda iyonik bağlar ortaya çıkar. Vücudumuzda bulunan pH 'da iyonlaşan amin

grupları vücudumuz ile ilgili sinyalleri vericiler olarak adlandırılır. Bu sinyallere sebepten ötürü ilacın reseptör ile temasında önemli bir yer teşkil eder.

2.11.2. Hidrojen bağı

İyonik bağlara göre zayıf bir bağ olarak karşımıza çıkan hidrojen bağları, bir elektronegatif atom ile başka elektronegatif atomda bulunan hidrojen atomu arasında kurulan bağlardır. İlaç-reseptör etkileşimlerinde önemlidir. Bağı kuran atomların elektronegatifliği bağın kuvvetli olup olmamasını etkiler.

2.11.3. Van der Waals bağı

Van der Waals bağları, atomlar ve atomların oluşturduğu moleküllerin arasındaki uzaklıklara bağlı olarak karşımıza çıkan ve zayıf olarak bilinen zayıf etkileşimlerdir. Bu bağları ilk defa çalışmaları esnasında ortaya çıkaran fizikçi Johannes Diderik van der Waals'den almıştır. Bu bağlar analiz edildiğinde, iyonik ve kovalent bağ sınıflarına göre daha zayıf oldukları görülmektedir. Moleküler kimya, yapısal biyoloji, nanoteknoloji, yüzey bilimi ve yoğun madde fiziği gibi birçok alanda önemli bir rol oynamaktadırlar. Özellikle organik bileşiklerin ve moleküler katı maddelerin kutuplanma veya kutuplanma olmayan ortamlardaki çözünürlüklerinin belirlenmesinde etkili oldukları görülmüştür. Fakat, ligand -reseptör etkileşimlerinde bu bağlar oldukça zayıf olduğundan genelde dikkate alınmazlar.

2.11.4. Kovalent bağ

Atomlar arasındaki elektronların ortaklaşa kullanılması sonucu oluşan bağlardır. Bu bağ tipi, En kuvvetli bağa sahip olan bağlardır. Bağlar arasında oluşan kuvvetin derecesi 40–100 kcal/mol olarak bulunmuştur (Kaymakçalan ,1970).

2.11.5. Güçlendirilmiş iyon bağı

Zıt yüklü iyonlar arasındaki etkileşim kuvvetleri ile ortaya çıkan bir kimyasal bağdır. Hidrojen bağından daha kuvvetli fakat kovalent bağ ile hemen hemen aynı kuvvettedir.

2.12. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (CADD)

Daha önce çalışılmış ve üretilmiş olan ilaçlardan yola yeni ilaçlar araştırabilmek, tasarlamak ve ilacın yapısal özelliklerini aydınlatmak için laboratuvar çalışmaları ile birleştirilerek ilaç geliştirmek için kullanılan önemli bir yöntemdir. CADD var olan için yapı aktivite ilişkilerinden faydalananarak hem kısa zamanda hemde ekonomik olarak kazanç sağlamaktadır (Schneider and Fechner ,2005; Yu vd., 2013). CADD ilaç adayı olabilecek moleküllerin optimizasyon işlemlerini hızlı bir şekilde yaparak yapısal analizleri hakkında bize bilgi vermektedir. Bilgisayar Destekli ilaç Tasarımı (CADD) teorik olarak hızlı hesaplamalar yapabildiği için ilaç tasarımı ve geliştirilmesini hızlandıran bir yöntemdir. Bu yöntemde genellikle ligand tabanlı (LBDD) ve yapı tabanlı (SBDD) ilaç tasarımı metodları kullanılır. Yapı tabanlı metotta protein ve büyük moleküllerin üç boyutlu yapılarını inceleyerek ve biyolojik olarak etkileşim yapılabilecek kritik noktaların tesbiti için kullanılır. Ligand tabanlı çalışmalarda ise, daha önce çalışılmış olan benzer ilaç moleküllerinin yapı aktivite ve optimizasyon analizlerinden yola çıkarak hedef ilaç oluşturulup geliştirilebilmesi için kullanılan bir metoddur (Yu vd., 2017). Burada farklı modelleme yöntemleri kullanılarak bu işlemler yapılabilmektedir. Bu modellerden bir tanesi moleküler modelleme yöntemi olup moleküllerin grafiksel çizimleri yapılarak klasik fizik ve kuantum mekaniği hesaplamaları ile geometrik optimizasyon işlemleri, enerji hesaplamaları, spektroskopik analizleri gibi birçok parametre hesaplanabilmektedir. Buradan hareketle hedef olarak tasarlanan molekülün farmakolojik özellikleri ile birlikte ve nasıl bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu bulunabilmektedir. Ve en iyi aktiviteye sahip olabileceği konformasyonlar belirlenebilmektedir ve bu konformer yapılar bunu deneysel olarak XRD sonuçları ile karşılaştırmalı olarak araştırılabilmektedir (Richon ,1994).

Diğer ikinci bir model ise kümeleme analizi yöntemidir. Yapıların Belli kriterlere göre (değişkenler ve ortak özellikler) gruplar halinde kümelendirme işlemi olarak adlandırılabilir. Bu yöntem kullanılarak hızlı bir şekilde var olan fazla sayıdaki ilaç adayı molekülleri içerisinde en uygun molekülü bulabilmek için hem bilgisayarlı hesaplamaları hemde daha önce çalışılmış olan hesaplamalardan elde edilen sayısal bilgileri kullanan bir metoddur (Wang ,2007).

Üçüncü bir metod ise reseptör tanımlama ve uyumu olarak adlandırılan reseptörlerin belirlenmesini sağlayan spektroskopik hesaplamalar yapan bir yöntemdir. İlaç molekülü ile reseptör arasındaki temasları inceleyen ve bu esnada ortaya çıkan etkileri araştırın

modellemedir. Bu modelleme ile reseptör ile en iyi bağlanma afinitasına sahip olan konformerin bilgileri kullanılarak hangi etkilerin daha fazla ve önemli olduğu araştırılabilmektedir (Wang ,1997).

2.12.1.Yapı aktivite ilişkileri

Yapı Aktivite ilişkileri incelencek olursa genellikle kalitatif ve kantitatif yapı olarak adlandırılan SAR ve QSAR ileizah edilebilmektedir. QSAR bileşiğin biyolojik aktivitesinin yapısal ve kimyasal özelliklerinden nasıl etkilendiğini araştıran bir yöntemdir. Bir molekül eğer Pha bulunduruyor ise aktif bileşik olarak, bulundurmuyor ise ise aktif olmayan bileşik adını alır. Yapı Aktivite ilişkisi (SAR) ile moleküllerin yapısal özelliklerinden yardım alarak ortaya çıkan aktiviteler arasındaki ilişkileri inceler. Yapı-aktivite ilişkisi ile bileşiğin elektronik özellikleri, reaktivitesi, moleküler yapının analizi ve şekline bağlı olarak ortaya çıkan fonksiyonel grupların analizi ve rezonans gibi olayları izah eder.

Fischer tarafından bulunup geliştirilen anahtar ve kilit modelinden sonra (Fischer ,1894) ve Hansch, Fujita, Free ve Wilson“nın yaptıkları çalışmalar sonucunda QSAR ilaç araştırılmasında önemli yer bulmuştur (Hansch and Fujita ,1964; Free and Wilson ,1964). QSAR modeli, genellikle büyük bir molekülü araştırarak analiz etmek veya beklenen biyolojik aktivite bakımından test edilerek istenilen sonucu veremeyen bileşiklerin ortadan kaldırmak için bir kullanılan bir analiz yöntemidir. QSAR ilaç adayı moleküllerin yapısal ve elektronik özelliklerinden yararlanarak molekülün bir protein veya enzime nasıl bağlanabileceğini araştırmak için kullanılır. Hansch-Fujita tarafından çalışılan benzer QSAR modelleri son dönemlerde geniş çapta kullanılmış ve üç boyutlu yapıları açıklayacak şekilde geliştirilmiştir (Lill, 2007).

Tahmini olarak bir bileşiğin farmakolojik, toksikolojik ve biyolojik aktivite çalışmaları QSAR ile yapılabilmektedir. Genellikle bu yöntemde daha önce çalışılmış olan benzer yapılar referans alınarak çıkan sonuçlar karşılaştırmalı analiz edilebilmektedir. (Kubinyi ,1998). Bu modelin temelinde potansiyel ilaç adayı bileşiğin yapının optimizasyonu ve temel özelliklerini dikkate alarak biyolojik durumunu belirlemek amacıyla kullanılır (Khan ,2016).

Daha sonraları ileri sürülen QSAR modeli ilaç keşiflerinde önemli bir yer bulmuştur. Birbirine oldukça benzer moleküllerin fizikokimyasal özelliklerinden yola çıkarak yapısal ve elektronik

özellikleri üzerinden çalışmaları yürüten ve belirlenen hedeflere bağalanma yatkınlıklarını inceleyen bir yöntemdir (Lill, 2007).

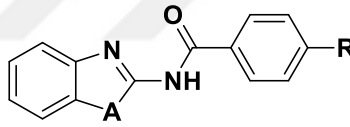


3.YÖNTEM

3.1.Genel Sentez Yöntemi

Aminobenzazoller (2-aminobenzimidazol/2-aminobenztiyazol/2-aminobezoksazol) (1.1 mmol), diklorometan/tetrahidrofuran (15 mL) içinde çözüldü. Benzoil klorür veya türevleri (1 mmol), 0 °C sıcaklığında 10 dakika süre boyunca ilk çözeltiye damla damla ilave edildi. Reaksiyon, aynı sıcaklıkta iki saat karıştırıldı. Daha sonra, oda sıcaklığında 5 damla trietilamin (TEA)/diizopropiletilamin (DIPEA) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat geri çeviren soğutucu altında refluks edildi. Reaksiyonun tamamlanması İTK yardımıyla kontrol edildikten sonra reaksiyon sonlandırıldı ve çözücü uçurulup DCM (25 mL) eklendi. Organik faz 1N HCl (3 x20 mL), daha sonra doymuş NaHCO₃ çözeltisi (2 x15 ml) ve 15 ml saf su ile yıkandı. Organik faz ayrılarak MgSO₄ ile muamele edilip süzüldü ve düşük vakumda çözücüsü buharlaştırıldı. Daha sonra uygun uygun n-hekzan/etil asetat mobil fazında kolon kromatografisi yardımıyla saflaştırıldı. Elde edilen ürünler uygun çözücü kullanılarak yeniden kristallendirildi. Sentezlenen bileşiklerin yapısı aşağıdaki Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Sentezlenen bileşiklerin yapısı



Bileşik No	A	R
3a	S	H
3b	S	Cl
3c	NH	H
3d	O	H
3e	NH	Cl
3f	O	Cl
3g	S	CH ₃
3h	NH	CH ₃
3k	O	CH ₃

3.2. Biyoloji

3.2.1. Hücrelerinin kültüre edilmesi

İnsan epitel meme adenokarsinom (MCF7) meme kanseri hücreleri ATCC'den (American Type Culture Collection, Rockville, MD, ABD) ve sağlıklı fare fibroblast (L929) (ATCC®CRL10317™) hücreleri ATCC'den ticari olarak temin edilmiştir. Meme kanseri hücrelerini kültüre etmek için RPMI 1640 besiyerine %10 fetal bovin serumu ve %1 penisilin-streptomisin eklenmiştir. Ardından hücreler 37 °C'de, %5 CO₂ içeren bir ortamda inkübe edilmiştir (Yildirim vd.,2022). Yaklaşık olarak %80–90 yoğunluğa vardığında, hücreler her üç günde bir %0,25'lik tripsin-EDTA çözeltisi ile elde edilmiştir. *In vitro* deneylerde 10 ile 30 arasındaki sıralı aralıklar kullanılmıştır (Guneydas vd., 2022).

3.2.2. Hücrelerin büyütülüp çoğaltılması

MCF7 ve L929 hücreleri 25cm²'lik flasklara ekildi. Hücre kültürü ortamı olarak %10 FBS, Penicilin-Streptomycin (%1), L-Glutamine ve NaHCO₃ içeren DMEM besiyeri kullanılmıştır. Hücreler 37 °C'de, %5 CO₂ ve %95 nem içeren ortamda inkübasyona bırakılıp çoğaltılmıştır. Burada hücreler %80–90 doluluk seviyesine ulaşıldığında farklı bir ortama aktarımları için pasajlama işlemleri yapıldı. Pasajlama işlemine başlandığında ilk olarak DMEM ortamdan uzaklaştırıldı ve bundan sonra FBS'nin ortamdan uzaklaştırılma işlemleri için hücreler PBS ile yıkanarak temizleme işlemiyapıldı. Daha sonrasında hücrelerin flask yüzeyinden ayrılmasını sağlamak için içine Tripsin-EDTA çözeltisi eklendi. Flask yaklaşık olarak 1 dakika CO₂ etüvünde bekletildi. Tripsin-EDTA'nın aktivitesini zayıflatarak tamamen etkizis hale gelmesini sağlamak için ile flask içerisine FBS içeren medyum ilave edildi. Hücreler Falkon tüplere konularak oda sıcaklığında 800 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Üst faz uzaklaştırıldıktan sonra oluşan pellet uygun medyumda süspanse edildi ve yapılacak deneylere göre hücre kültür plakalarına ekildi.

3.2.3.Hücre sayımı

Plakelere herhangi bir ekim olayı gerçekleşmeden önce kuyucukların her birine belirli sayılarda hücreleri ekleyebilmek için, pasajlamanın hemen ardından hücreler Tripan Mavisi ile boyandı ve Olympus R1 cihazında hücre sayımları gerçekleştirildi. Karışımlar oda sıcaklığında 5 dakika

kadar inkübe edildikten sonra, slayta 10 µL örnek numune eklenerek cihazda sayımlar gerçekleştirildi. Ölü hücrelerin metilen mavisi ile boyanması ve canlı hücrelerin boyayı içeri almaması temeline göre hücre sayıları belirlendi. Sadece boyanmamış hücreler dikkate alınarak canlı hücre sayısı belirlendi. Seyreltme faktörü göz önünde bulundurularak mL başına düşen hücre sayısı belirlendi ve bu değer doğrultusunda her bir kuyucuğa ekilecek hücre miktarı ayarlandı.

3.2.4. Sitotoksik aktivitelerin belirlenmesi

Bileşiklerin her birinden ayrı ayrı 2 mg alınarak seçilen uygun hacimlerdeki dimetil sülfoksit (DMSO) içinde bırakılarak çözünmeleri sağlanmış ve 10 mM değerine sahip stok çözeltiler hazırlanmıştır. Daha sonra bu stok çözeltiler tekrar seyreltilerek 100 µM ara stoklara ayrıştırılarak -80°C' sıcaklıklarda muhafaza edilmiştir. Ticari olarak elde edilen cis-platin (Sigma, St. Louis, MO) ürünü ise üretici protokollerine uygun bir şekilde DMSO içinde çözünmesi sağlanmış ve 20 mM büyüklüğüne sahip yeni stok çözeltiler hazırlanmıştır. Standart bilinen ilaç stok çözeltisi de seyreltilme işlemlerinin ardından 100 µM'lik ara stoklar hazırlanmış ve kadar -80°C'de muhafaza edilmesi sağlanmıştır.

Bileşiklerin farklı kanser hücre hatlarına karşı in vitro olarak sitotoksitelerini analiz edebilmek için MTT incelemeleri gerçekleştirilmiştir. MTT olarak bilinen bu analizler yardımı ile çözünür 3-(4,5-dimetil-2-tiyazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolyum bromürün (MTT), yaşamını sürdüren hücrelerdeki mitokondriyal redüktaz aktivitelerinden kaynaklı olarak ortaya çıkan mavi-mor renkli formazan kristallerine indirgenmesi esasına göre elde edilir.

Sitotoksikite deneylerinde genellikle kullanılan hücreler, %10 FBS ile desteklenerek DMEM ortamında kültürlenmiş olan hücre sınıflarıdır. Süspansiyon edilen hücreler (2×10^4 hücre/mL), 96 kuyucuklu kültür plakalarına ekilerek %5 CO₂ içeren inkübatörde 37°C'de inkübe edilmiştir. 12 saatlik ön inkübasyonun ardından, her kuyucuktaki hücrelere bileşikler farklı farklı dozlarda (2 µL) verilerek ardından hücreler 37°C'de 24 saat inkübe edilmeleri sağlanmıştır.

İnkübasyon sürecinin sonrasında, hücrelere 20 µL MTT çözeltisi eklenerek, plakalar 37°C'de 4 saat inkübe edilmiştir. Daha sonra süpernatant dikkatlice ortamdan uzaklaştırılarak, oluşan formazan kristallerini çözmek için her kuyucuğa 100 µL DMSO eklenmiştir. Absorbans değerleri 570 nm dalga boyuna sahip olan ELISA cihazı yardımı ile ölçülmüştür. Ortaya çıkan sonuçlar, kontrol hücreleri ile kıyas edildiğinde, hücre büyümesinin %50 inhibisyonuna karşılık gelen IC₅₀ (µM) değerleri şeklinde olduğu görülmüştür. Cihaz her bir kuyucuk için IC₅₀ değerini

hesaplamış ve ortalama sonuçları analiz edilmiştir. Bütün deneyler en az üç'er kez tekrar edilerek yapılmıştır.

3.3. Geometrik Optimizasyon

Bileşiklerin optimizasyon işlemleri Gaussian 09W (Frisch vd.,2009) paket programı ve GaussView 5.0 arayüz programı kullanılarak elde edilmiştir (Dennington vd., 2009). Hesaplamalarımızda moleküllerin gaz fazında oldukları kabul edilerek DFT/B3LYP teori/fonksiyonelleri ve 6-311++G (d, p) baz seti kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.3.1. Spektroskopik çalışmalar

Optimizasyon işlemleri gerçekleştirilmiş olan bileşiklere ait titreşimsel hesaplamaları yapılmış , titreşimsel atamaların doğruluğunu artırmak için (potential energy distribution) VEDA4 (Jamroz, 2004; Jamróz ,2013) programı yardımıyla ortaya konulmuştur.

3.3.1.1. FT-IR spektrumları

Bileşiklerin FT-IR spektrumlarının hesaplanabilmesi için, Perkin Elmer 400 (USA) FTIR/FIR Spectrometer Frontier Spektrofotometresi (32 scan, 4000-650 cm^{-1} dalga sayısı aralığı) sahip olan cihaz kullanıldı ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden dikkate alınarak değerlendirildi. Elde edilen spektrum değerleri, *Spectrum v2.0 Software* yazılımı aracılığı ile analiz edildi. Bundan sonra teoriksel olarak hesaplanan IR spektrum değerleri ile deneysel spektrumlardan elde edilen değerler karşılaştırılarak analizleri gerçekleştirilmiştir.

3.3.1.2. ^1H -NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

Bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, sırasıyla Bruker 400 NMR ve Bruker 100 NMR spektrofotometrelerinde CDCl_3 (Merck), MeOD (Merck) veya $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (Merck) çözeltileri kullanılarak kaydedildi. Kimyasal kayma değerleri δ ölçeğinde değerlendirildi. Kimyasal kayma değerleri, TMS (tetrametilsilan) iç standardına göre ppm (milyonda bir) skalasında değerlendirildi, elde edilen nmr piklerindeki etkileşimler, s (singlet), d (doublet), dd (doubletin doubleti), ddd (doubletin doubletin doubleti), t (triplet), m (multiplet) olarak Hertz (Hz)

cinsinden yorumlandı. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Mestrenova yazılımı kullanılarak kaydedildi. Moleküllerin NMR analizleri teoriksel olarak NMR- ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları IEFPCM yöntemi solventi kullanılarak, B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyde DMSO çözücüsünde yeniden optimize edilerek ayar değişmez atomik yörünge olarakta bilinen GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbital) yöntemi kullanılarak ^1H ve ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır (Ditchfield vd., 1974; Wolinski vd., 1990).

Literatürdeki çalışmalarda perdeleme için referans molekülü olarak bilinen tetra metil silan(TMS) göre bileşiğin deneysel ve hesaplanmış ^1H ve ^{13}C -NMR izotropik kimyasal kayma değerleri ppm biriminden bulunmuştur. ^1H ve ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri teorik olarak elde edilmiştir.

3.3.2. HOMO -LUMO dağılımları ve MEP yüzey çalışmaları

Moleküller Gaussian 09W(Frisch vd.,2009) paket programı , GaussView 5.0 (Dennington vd.,2009) arayüz programı yardımı ile DFT yoğunluk fonksiyon teorisi B3LYP fonksiyonları kullanılarak 6-311++G(d,p) temel baz setinde optimize edilerek buradan elde edilen hesaplamalar ile birlikte üretilen chk kontrol dosyaları kullanılarak Frontier orbitaller olan HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) - LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) dağılımları ve Moleküler Elektronik Potansiyel (MEP) dağılımları analiz edilmiştir. Frontier orbitaller (sınır orbitalleri) ve moleküler elektrostatik potansiyel yüzey (MEP) yüzey dağılımları analiz edilmiştir (Mei-Rong vd.,2014; Murray and Sen,1996).

3.3.3. NLO çalışmaları

Gaussian 09W(Frisch vd.,2009) paket programı , GaussView 5.0 (Dennington vd.,2009) arayüz programı yardımı ile DFT yoğunluk fonksiyon teorisi B3LYP fonksiyonları kullanılarak 6-311++G(d,p) temel baz setinde optimize edilen yapılar üzerinden teorik olarak hesaplanan NLO parametreleri ,Literatürde yapılan çalışmalarda Referans olarak alınan üre molekülünün B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde hesaplanan NLO parametreleri (α_{toplam} , $\Delta\alpha$ ve β_0) α_{toplam} (polarize edilebilirlik) , $\Delta\alpha$ (polarize edilebilirliğin anizotropisi) ve β_0 (birinci hiperpolarize edilebilirlik) değerleri sırasıyla $5,07643717 \times 10^{-24}$ esu , $2,13568262 \times 10^{-24}$ esu ve $7,2228469891 \times 10^{-31}$ esu (Raja vd.,2017).parametreleri ile kıyaslanarak analiz edilmiştir.

3.4. Molecular Docking Çalışmalar

Bileşiklerin etki mekanizmalarını aydınlatmak için moleküler modelleme tekniklerinden biri olan moleküler docking yöntemini ile hesaplamalar gerçekleştirildi. Enzimin aktif bölgesindeki amino asitlerle nasıl kenetleneyeceği ve yüksek inhibitör aktiviteye sahip bileşiklerin etkileşimleri araştırmak için Schrödinger maestro kullanılarak yazılımı kullanımıştır. ChemDraw yazılımı yardımı sentezlenen bileşiklerimizin kimyasal yapısı tesbit edildi. Elde edilen 3D yapıları sdf dosya formatına çevrildi. Ligprep modülü (Schrödinger Maestro 2024-3 Ligprep) ile birlikte OPLS4 kuvvet alanı (Schrödinger Maestro 12.2 LLC, New York, NY, 2024-3) seçilerek, pH $7,2 \pm 0,2$ 'de iyonizasyon aralığında sahip olabileceği en uygun optimizasyonu belirlendi ve yapıların optimize edilmiş en düşük enerjili durumu tesbit edildi. Silico çalışmalar için insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı bileşiklerimizin en iyi antikanser aktivitesini tesbit edebilmek açısından üç farklı hedef protein belirlendi. Hedef olarak belirlenen proteinlerimizin kristal yapıları PDB Kimlikleri: 3ERT (Shiau vd.,1998), 3POZ (Park vd.,2012) ve 4HJO (Aertgeerts vd.,2011) protein veri tabanından (<https://www.rcsb.org/structure>) kristal yapıları indirildi. Hedeflenen bölgelere ligand yerleştirme modülü kullanılarak hazırlanan ligandın yerleşmesi sağlanarak, bağlanma yapılarının iki ve üç boyutlu görselleri elde edildi. Sentezlenmiş olan bileşiklerimizin farmokinetik özelliklerinin tahmini hesaplamaları için Schrodinger Maestro 2024–3 programının Qikprop sihirbazı kullanıldı ve ADME çalışmaları gerçekleştirildi.

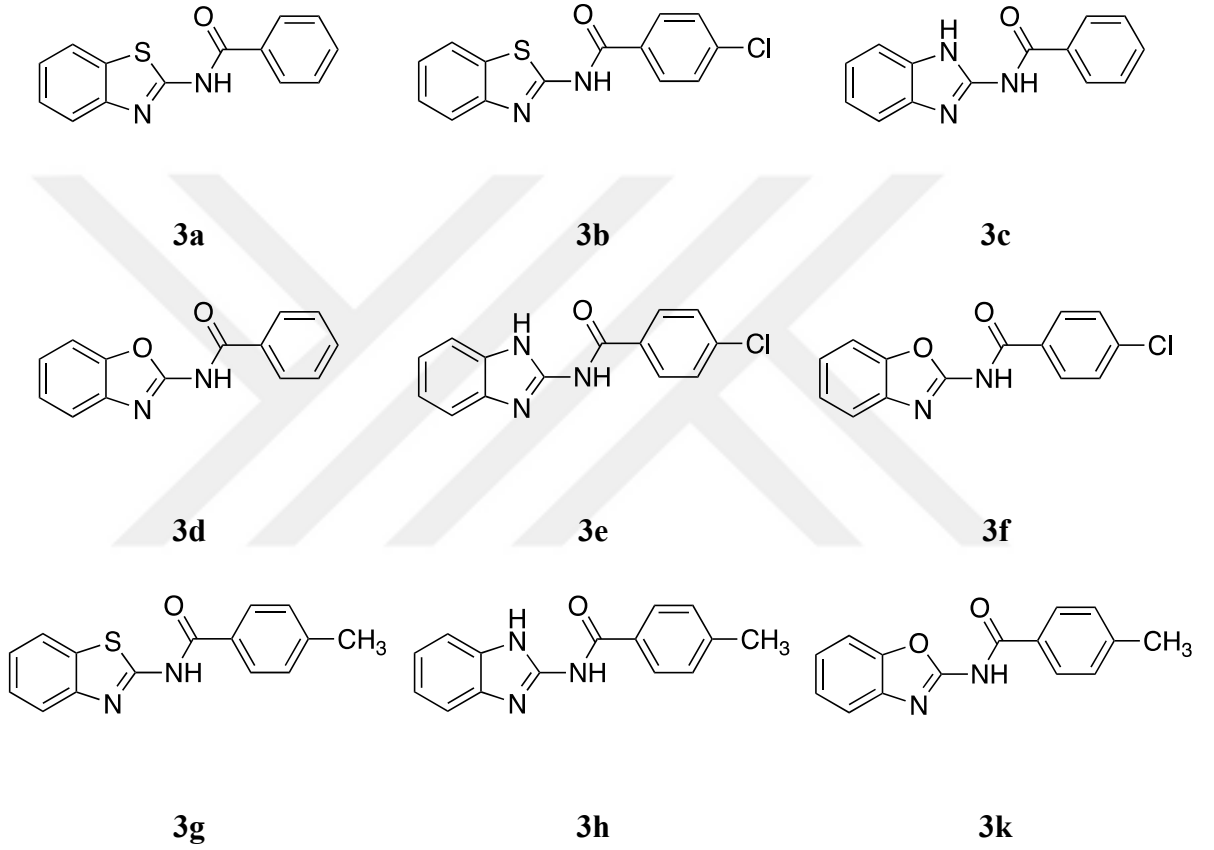
3.5. Bileşiklerin XRD Çalışmaları

Bileşiklerin X-ışını kırınımı (XRD) deseni, 293 K'de grafit-monokromatik Mo-Ka radyasyonu içeren bir D8-QUEST difraktometresi kullanılarak elde edildi. Çözeltisi, SHELXS-2013 (SHELX, 2008) yardımıyla doğrudan yöntemlerle gerçekleştirildi. Daha sonra, hesaplamalar, tam matris en küçük kareler yöntemiyle F2'de SHELXL-2013 (Sheldrick, 2015) yardımıyla gerçekleştirildi. H atomları farklı noktalara yerleştirildi ve ardından 0,93 Å C–H mesafeleri ve 0,86 Å N–H mesafeleri ile sürücü atomlar olarak kaydedildi. Analizimizde veri toplama: Bruker APEX2 (Bruker and Bruker, 1990); moleküler grafikleri belirlemek için MERCURY programları (Macrae vd.,2008) kullanıldı. Materyali hazırlamak için WinGX (Farrugia, 2012) yazılım programları sırasıyla kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1.Kimyasal Bulgular

Genel sentez yönteminde verilen reaksiyon yöntemi uygulanarak bileşikler sentez edilmiş ve yapıları kanıtlanmıştır.



Şekil 18. Araştırmada kullanılan bileşiklerin genel yapıları

4.2. Biyolojik Bulgular

Sentezlenen benzazol türevlerinin materyal ve yöntem bölümünde verilen bilgilere göre MCF7 meme kanseri hücre hattında antiproliferatif aktiviteleri belirlenmiştir. Hücre kültürü çalışmalarında, bileşiklerin MCF7 meme kanser hücre hatlarındaki hesaplanan IC_{50} değerleri Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6. Bileşiklerinin MCF7 kanser hücre hattındaki IC₅₀ değerleri

Bileşik No	IC ₅₀ (μM)	
	MCF7	L929
3a	12,39±0,97	26,90±0,97
3b	3,49 ±0,32	6,43 ±0,05
3c	3,67 ±0,21	8,52 ±0,23
3d	3,11 ±0,153	6,49 ±0,31
3e	3,87 ±0,12	6,99 ±0,42
3f	3,17 ±0,01	5,98 ±0,52
3g	4,69 ±0,05	6,44 ±0,05
3h	5,39 ±0,23	7,25 ±0,04
3k	11,16±0,37	22,22±0,24

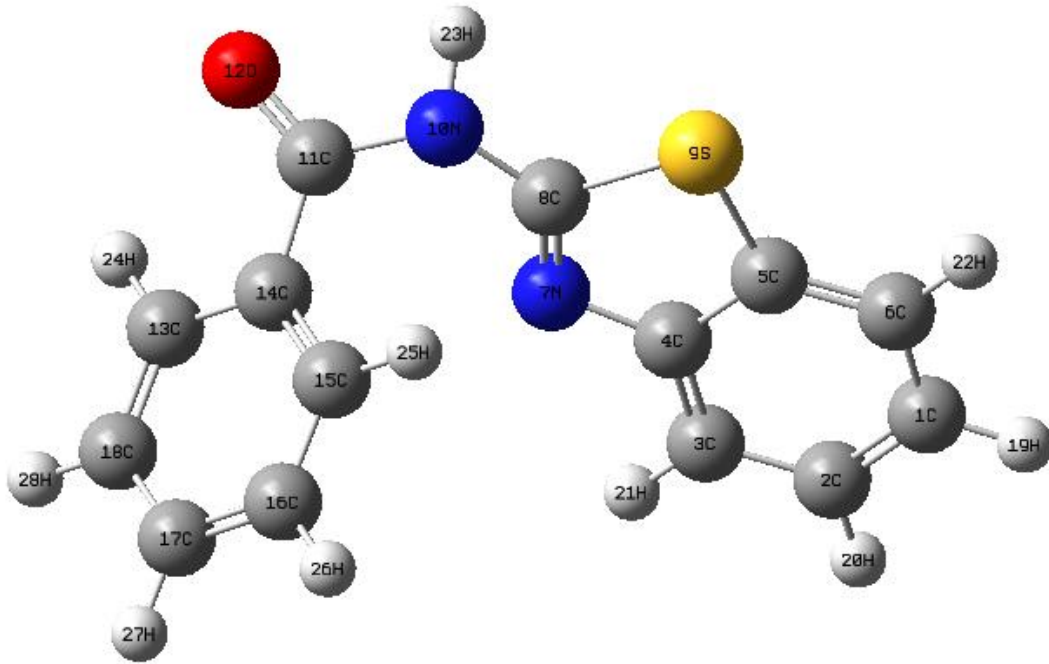
4.3.Geometrik optimizasyon

Geometri optimizasyonu, en kararlı durum olan yani başka bir ifadeyle en düşük enerjili moleküler yapının bulunmasıdır. Geometri optimizasyonu enerjinin atomik koordinatlara göre birinci türevinden yardım alınarak hesaplanabilmektedir. Tez dahilinde inceleyeceğimiz benzazol-2-karboksamit türevi bileşiklerin optimizasyon işlemleri için Gaussian 09W (Frisch vd.,2009) ana paket programı ve buna yardımcı GaussView 5.0 (Dennington vd.,2009) arayüz programı kullanılarak elde edilecektir (Dennington vd., 2009).

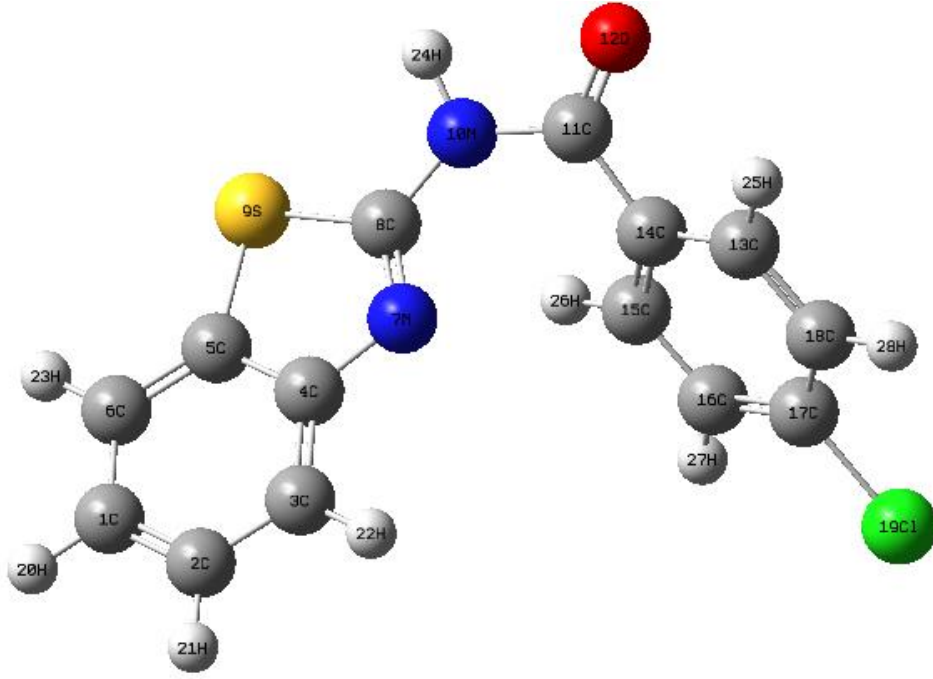
Moleküllerin gaz fazında oldukarı kabul edilerek hesaplamalar bu faz üzerinden yoğunluk fomkiyom teorisi DFT ve B3LYP karma fonksiyonları esas alınarak ve 6-311++G(d,p) temel baz setinde yapılmıştır. Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi (DFT) , hesaplamaları daha düşük maliyetlerle hesaplamaları gerçekleştirmesi ve daha güvenilir sonuçlar ortaya koymasından dolayı karmaşık olarak kabul edilen moleküllerin titreşim spektrumlarını analiz edebilmek için çok önemli bir hesaplama yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Büyük ve karmaşık moleküllerin titreşimsel hesaplamalarını yapabilmek için yoğunluk fonkiyon teorisi DFT yöntemi bir kuantum sisteminin elektronik yapısında yer alan elektronlar arası etkileşimleri dikkate alarak yani diğer bir ifade ile elektron korelasyonlarını dikkate alarak hesaplamaları gerçekleştirmektedir. DFT yönteminde kullanılan farklı değişim ve korelasyon fonksiyonları yer almaktadır. Bunlar arasında en çok kullanılanlardan bir tanesinde Becke'nin Lee-Yang-Parr

korelasyon fonksiyoneli olarak bilinen B3LYP karma fonksiyonudur. B3LYP ile üç parametreden oluşan hibrit değişim fonksiyoneli kullanılarak hassas hesaplamaları yapılabilmektedir (Parr vd., 1989; Lee vd., 1998; Palafox vd., 2006).

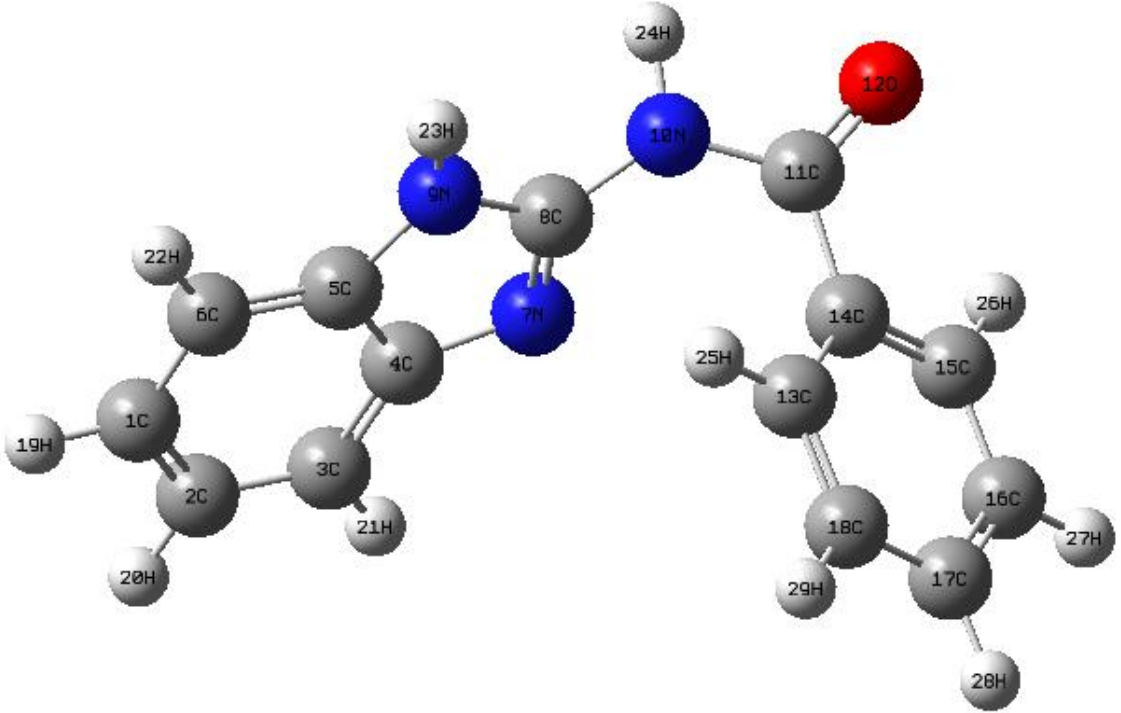
Bu sebeplerden dolayı literatürde birçok teorik çalışmada yer almıştır (Parr vd., 1989; Lee vd., 1998; Palafox vd., 2006; Jamróz vd., 2006; Sert vd., 2013). Bu çalışmada, tüm hesaplamalar (kararlı yapı bağ uzunlukları-bağ açıları ve frekansları için olası tüm konformerler, Gauss View 05 moleküler görselleştirme programı (Dennington vd., 2009) ve Gaussian 09 program paketi ile gerçekleştirilmiştir. Ağır atomlar üzerindeki 'd' polarizasyon fonksiyonları ve hidrojen atomları üzerindeki 'p' polarizasyon fonksiyonları daha güçlü hesaplamalar yapabilen 6-311++G (d, p) temel seti kullanılarak hesaplamalar yapılabilmektedir (Petersson vd., 1991; Petersson vd., 1988). Tez çalışmamızda 6-311++G (d, p) temel baz setini kullanarak hesaplamalarımızı gerçekleştirdik. Moleküllerim optimize edilmiş yapıları şekillerde verilmiştir.



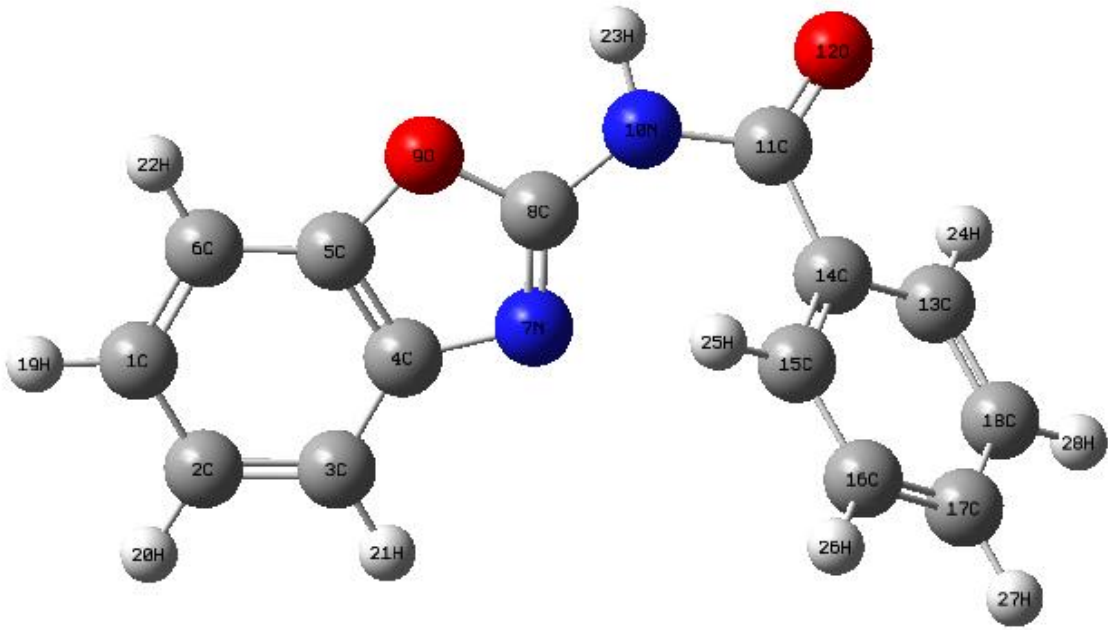
Şekil 19. 3a (N-(benzo[d]thiazol-2-il) benzamit)



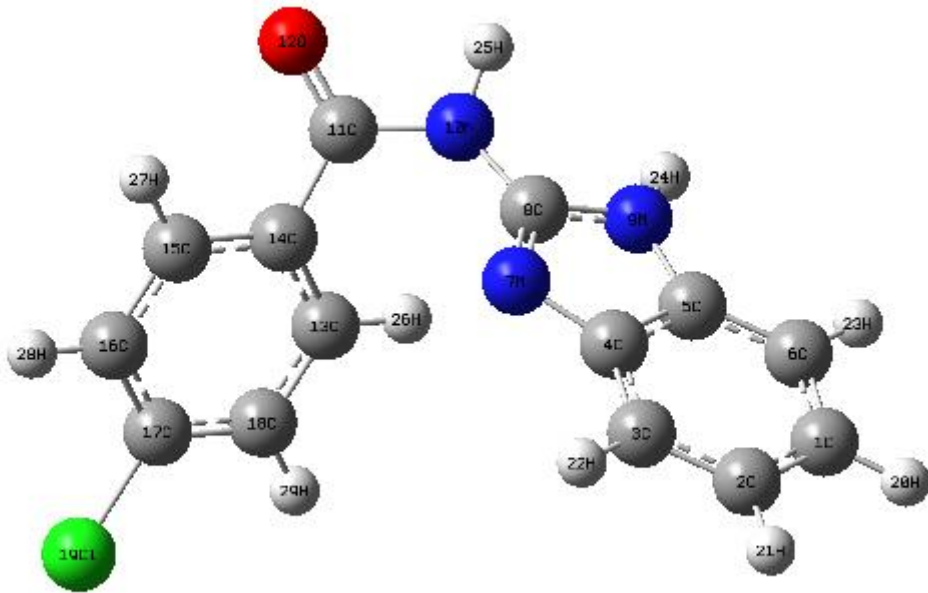
Şekil 20. 3b (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-klorobenzamit)



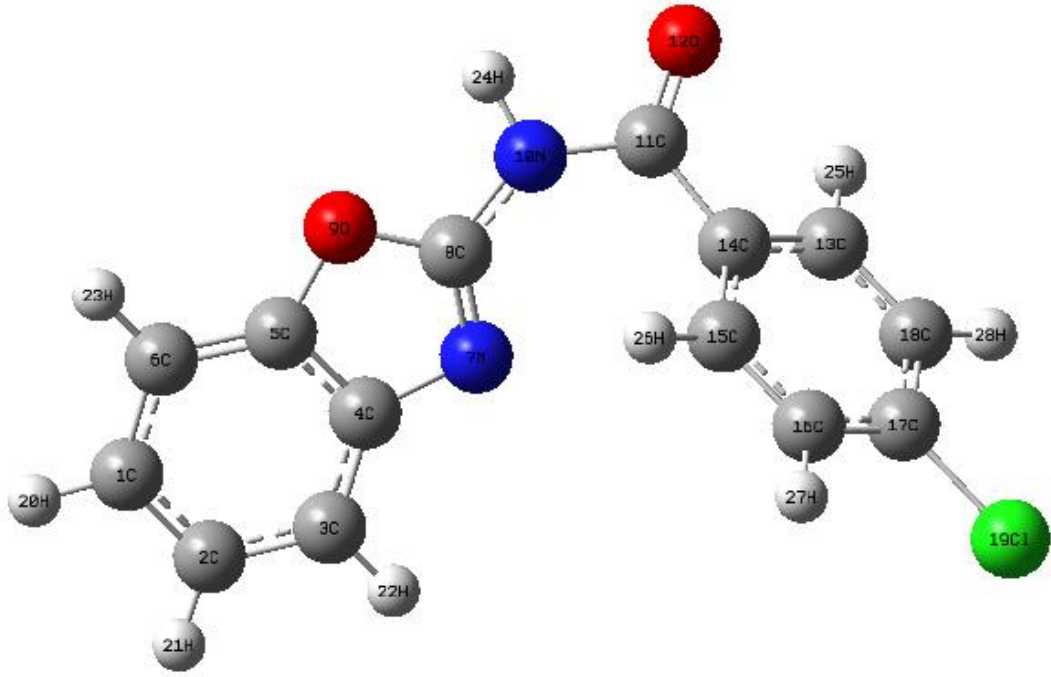
Şekil 21. 3c (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) benzamit)



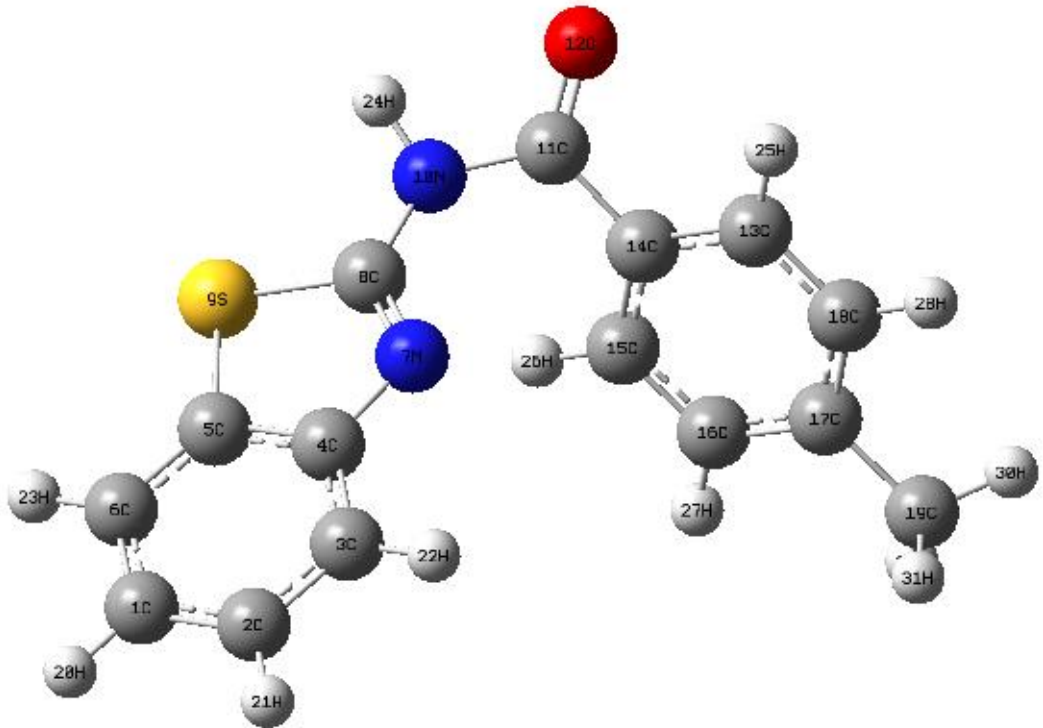
Şekil 22. 3d (N-(benzo[d]oksazol-2-il) benzamit)



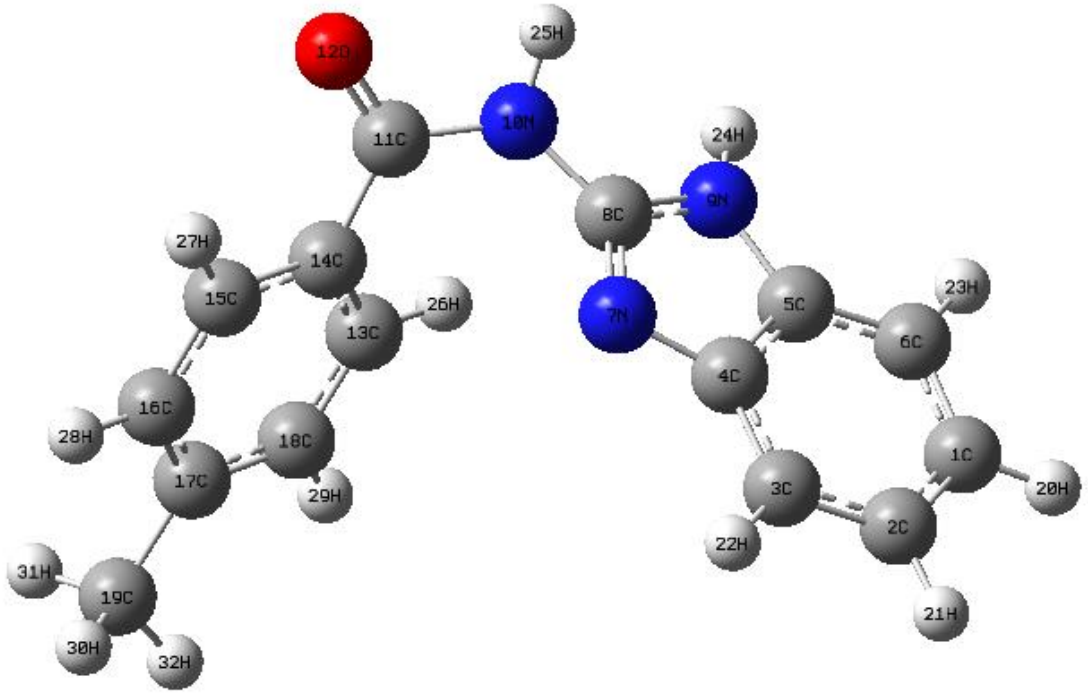
Şekil 23. 3e (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-klorobenzamit)



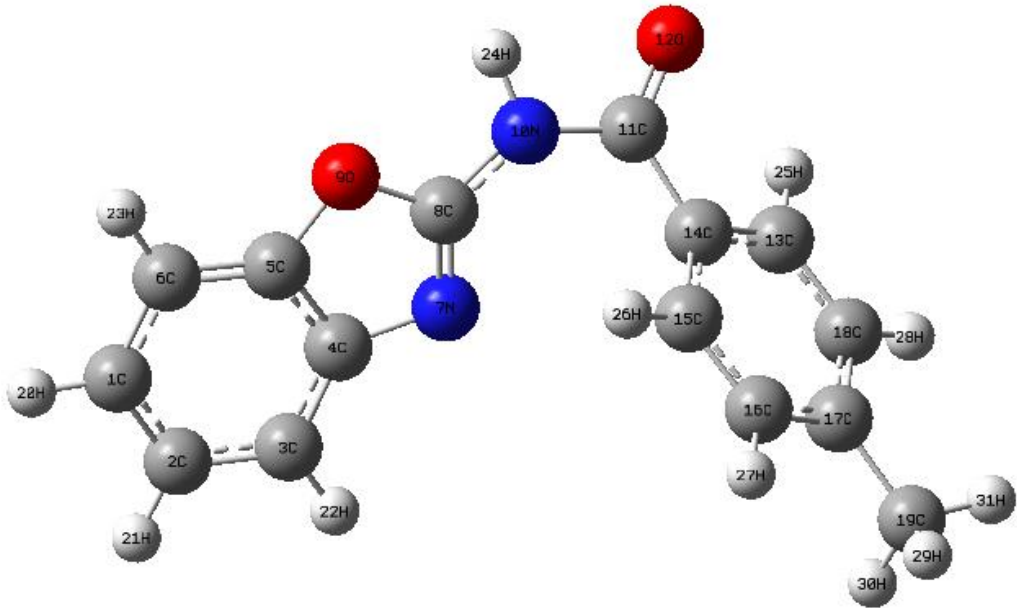
Şekil 24. 3f (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-klorobenzamit)



Şekil 25. 3g (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-metilbenzamid)



Şekil 26. 3h (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metilbenzamid)



Şekil 27. 3k (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-metilbenzamid)

4.3.1.Hesaplanan Geometrik Değerler

Moleküllerimiz hesaplanan geometrik optimizasyon değerleri değerleri Gaussian 09W (Frisch vd.,2009) paket programı ve GaussView 5.0 (Dennington vd.,2009) arayüz programı

kullanılarak ve moleküllerin gaz fazında oldukları kabul edilerek DFT/B3LYP teori/fonksiyonelleri ve 6-311++G(d,p) baz seti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ve hesaplanan geometrik optimizasyon değerleri aşağıdaki tablolarda sırası ile verilmiştir.

Tablo.7. 3a (N-(benzo[d]tiazol-2-il) benzamit) molekülünün hesaplanan değerleri

Yapısal parametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6- 311++G (d, p) HESAPL.	DENEYSEL	Yapısal parametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6- 311++G(d,p) HESAPL.	DENEYSEL
Cl-C2	1.402	1.392	N10-C11	1.408	1.373
Cl-C6	1.392	1.379	N10-H23	1.012	0.860
Cl-H19	1.083	0.930	C11-O12	1.215	1.218
C2-C3	1.389	1.383	C11-C14	1.490	1.492
C2-H20	1.083	0.930	C13-C14	1.398	1.392
C3-C4	1.398	1.395	C13-C18	1.390	1.385
C3-H21	1.083	0.930	C13-H24	1.083	0.930
C4-C5	1.413	1.402	C14-C15	1.398	1.394
C4-N7	1.386	1.399	C15-C16	1.391	1.388
C5-C6	1.392	1.395	C15-H25	1.082	0.930
C5-S9	1.757	1.741	C16-C17	1.394	1.384
C6-H22	1.083	0.930	C16-H26	1.083	0.930
N7-C8	1.286	1.300	C17-C18	1.394	1.386
C8-S9	1.788	1.751	C17-H27	1.084	0.930
C8-N10	1.386	1.382	C18-H28	1.084	0.930

Hesaplanan R² değeri= 0,9711

Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6- 311++G (d, p) HESAPL.	DENEYSEL	Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6- 311++G (d, p) HESAPL.	DENEYSEL
C2-C1-C6	120.8	120.9	C8-N10-H23	116.1	117.9
C2-C1-H19	119.7	119.5	C11-N10-H23	111.3	117.9
C6-C1-H19	119.3	119.5	N10-C11-O12	118.2	122.0
Cl-C2-C3	120.9	121.2	N10-C11-C14	119.1	115.5
Cl-C2-H20	119.4	119.4	O12-C11-C14	122.5	122.3
C3-C2-H20	119.5	119.4	C14-C13-C18	120.1	119.9
C2-C3-C4	119.0	118.6	C14-C13-H24	118.9	120.0
C2-C3-H21	121.6	120.7	C18-C13-H24	120.8	120.0
C4-C3-H21	119.3	120.7	C11-C14-C13	117.7	118.5
C3-C4-C5	119.3	119.5	C11-C14-C15	122.3	121.6
C3-C4-N7	125.0	125.4	C13-C14-C15	119.6	119.7
C5-C4-N7	115.5	115.0	C14-C15-C16	120.0	119.6
C4-C5-C6	121.7	121.4	C14-C15-H25	120.1	120.2
C4-C5-S9	109.1	110.0	C16-C15-H25	119.7	120.2
C6-C5-S9	129.0	128.5	C15-C16-C17	120.0	120.4
Cl-C6-C5	118.0	118.1	C15-C16-H26	119.7	119.8
Cl-C6-H22	120.7	120.9	C17-C16-H26	120.1	119.8
C5-C6-H22	121.2	120.9	C16-C17-C18	120.0	119.9
C4-N7-C8	111.1	109.6	C16-C17-H27	119.9	120.0
N7-C8-S9	116.1	117.2	C18-C17-H27	120.0	120.0
N7-C8-N10	126.1	120.8	C13-C18-C17	120.0	120.2
S9-C8-N10	117.6	121.8	C13-C18-H28	119.8	119.9
C5-S9-C8	87.91	88.10	C17-C18-H28	120.1	119.9
C8-N10-C11	128.5	124.2			

Hesaplanan R² değeri=0,9037

Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p) HESAPL.	Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p) HESAPL.
C6-C1-C2-C3	-0.001	S9-C8-N10-C11	-166.8
C6-C1-C2-H20	179.8	S9-C8-N10-H23	37.50
C19-C1-C2-C3	-179.9	C8-N10-C11-O12	-147.8
C19-C1-C2-H20	-0.068	C8-N10-C11-C14	36.62
C2-C1-C6-C5	0.3493	H23-N10-C11-O12	87.22
C2-C1-C6-H22	-179.9	H23-N10-C11-C14	-166.8
C19-C1-C6-C5	-179.6	N10-C11-C14-C13	-152.6
C19-C1-C6-H22	0.027	N10-C11-C14-C15	32.33
C1-C2-C3-C4	-0.132	O12-C11-C14-C13	31.95
C1-C2-C3-H21	179.7	O12-C11-C14C-C15	-143.0
H20-C2-C3-C4	179.9	C18-C13-C14-C11	-176.5
H20-C2-C3-H21	-0.194	C18-C13-C14-C15	-1.461
C2-C3-C4-C5	-0.084	H24-C13-C14-C11	3.361
C2-C3-C4-N7	178.5	H24-C13-C14-C15	178.4
H21-C3-C4-C5	-179.9	C14-C13-C18-C17	1.434
H21-C3-C4-N7	-1.308	C14-C13-C18-H28	-179.1
C3-C4-C5-C6	0.448	H24-C13-C18-C17	-178.5
C3-C4-C5-S9	-179.3	H24-C13-C18-H28	0.939
N7-C4-C5-C6	-178.2	C11-C14-C15-C16	175.1
N7-C4-C5-S9	1.891	C11-C14-C15-C25	-3.820
C3-C4-N7-C8	179.9	C13-C14-C15-C16	0.268
C5-C4-N7-C8	-1.395	C13-C14-C15-H25	-178.7
C4-C5-C6-C1	-0.574	C14-C15-C16-C17	0.948
C4-C5-C6-H22	179.7	C14-C15-C16-H26	-179.1
S9-C5-C6-C1	179.1	H25-C15-C16-C17	179.9
S9-C5-C6-H22	-0.514	H25-C15-C16-H26	-0.139
C4-C5-S9-C8	-1.377	C15-C16-C17-C18	-0.980
C6-C5-S9-C8	178.8	C15-C16-C17-H27	179.3
C4-N7-C8-S9	0.228	H26-C16-C17-C18	179.0
C4-N7-C8-N10	-179.2	H26-C16-C17-H27	-0.529
N7-C8-S9-C5	0.710	C16-C17-C18-C13	-0.213
N10-C8-S9-C5	-179.7	C16-C17-C18-H28	-179.6
N7-C8-N10-C11	12.54	H27-C17-C18-C13	179.4
N7-C8-N10-H23	-143.0	H27-C17-C18-H28	-0.043

Tablo7.(Devamı)

Tablo 8. 3b (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-klorobenzamit) molekülünün hesaplanan değerleri.

Yapısalparametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/ 6-311++G (d, p)	Deneyssel	Yapısalparametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/ 6-311++G (d, p)	Deneyssel
C1-C2	1.401	1.393	N10-C11	1.407	1.372
C1-C6	1.392	1.375	N10-H24	1.013	0.860
C1-H20	1.083	0.930	C11-O12	1.215	1.221
C2-C3	1.389	1.383	C11-C14	1.489	1.489
C2-H21	1.083	0.930	C13-C14	1.398	1.393
C3-C4	1.398	1.394	C13-C18	1.389	1.380
C3-H22	1.083	0.930	C13-H25	1.082	0.930
C4-C5	1.413	1.404	C14-C15	1.398	1.391
C4-N7	1.386	1.402	C15-C16	1.389	1.382
C5-C6	1.392	1.396	C15-H26	1.082	0.930
C5-S9	1.758	1.739	C16-C17	1.392	1.382
C6-H23	1.083	0.930	C16-H27	1.082	0.930
N7-C8	1.286	1.298	C17-C18	1.392	1.381
C8-S9	1.786	1.753	C17-C1(19)	1.755	1.738
C8-N10	1.387	1.382	C18-H28	1.082	0.930

Hesaplanan R² değeri=0.9708

Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Deneyssel	Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Deneyssel
C2-C1-C6	120.8	120.93	C4-C5-C6	121.7	121.2
C2-C1-H20	119.7	119.5	C4-C5-S9	109.2	110.4
C6-C1-H20	119.3	119.5	C6-C5-S9	129.0	128.2
C1-C2-C3	120.9	121.27	C1-C6-C5	117.9	118.2
C1-C2-H21	119.4	119.4	C1-C6-H23	120.7	120.9
C3-C2-H21	119.5	119.4	C5-C6-H23	121.2	120.9
C2-C3-C4	119.0	118.68	C4-N7-C8	111.0	109.5
C2-C3-H22	121.6	120.7	N7-C8-S9	116.2	117.5
C4-C3-H22	119.3	120.7	N7-C8-N10	126.1	121.3
C3-C4-C5	119.3	119.62	S9-C8-N10	117.5	121.1
C3-C4-N7	125.0	125.64	C5-S9-C8	87.89	87.81
C5-C4-N7	115.5	114.69	C8-N10-C11	128.7	123.9
C8-N10-H24	115.9	118.0	C14-C15-H26	120.4	119.9
C11-N10-H24	111.2	118.0	C16-C15-H26	119.0	119.9
N10-C11-O12	118.2	121.76	C15-C16-C17	119.1	119.1
N10-C11-C14	119.2	116.06	C15-C16-H27	120.7	120.4
O12-C11-C14	122.3	122.13	C17-C16-H27	120.1	120.4
C14-C13-C18	120.6	120.2	C16-C17-C18	121.3	121.5
C14-C13-H25	119.1	119.9	C16-C17-C19	119.2	118.7
C18-C13-H25	120.2	119.9	C18-C17-C19	119.3	119.6
C11-C14-C13	117.6	118.99	C13-C18-C17	118.9	119.1
C11-C14-C15	122.7	121.0	C13-C18-H28	120.8	120.4
C13-C14-C15	119.3	119.7	C17-C18-H28	120.1	120.4
C14-C15-C16	120.5	120.1			

Hesaplanan R^2 değeri=0.9044

Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
C6-C1-C2-H21	179.9	C3-C4-N7-C8	-179.9
H20-C1-C2-C3	-179.9	C5-C4-N7-C8	-1.280
H20-C1-C2-H21	-0.046	C4-C5-C6-C1	-0.513
C2-C1-C6-C5	0.295	C4-C5-C6-H23	179.7
C2-C1-C6-H23	-179.9	S9-C5-C6-C1	179.3
H20-C1-C6-C5	-179.7	S9-C5-C6-H23	-0.451
H20-C1-C6-H23	0.012	C4-C5-S9-C8	-1.342
C1-C2-C3-C4	-0.112	C6-C5-S9-C8	178.8
C1-C2-C3-H22	179.7	C4-N7-C8-S9	0.143
H21-C2-C3-C4	179.9	C4-N7-C8-N10	-179.4
H21-C2-C3-H22	-0.191	N7-C8-S9-C5	0.739
C2-C3-C4-C5	-0.098	N10-C8-S9-C5	-179.6
C2-C3-C4-N7	178.5	N7-C8-N10-C11	10.06
H22-C3-C4-C5	-179.9	N7-C8-N10-H24	-144.9
H22-C3-C4-N7	-1.277	S9-C8-N10-C11	-169.4
C3-C4-C5-C6	0.421	S9-C8-N10-H24	35.46
C3-C4-C5-S9	-179.4	C8-N10-C11-O12	-147.5
N7-C4-C5-C6	-178.3	C8-N10-C11-C14	36.73
N7-C4-C5-S9	1.799	C11-C14-C15-H26	-3.845
H24-N10-C11-O12	8.448	C13-C14-C15-C16	031.7
24-N10-C11-C14	-167.2	C13-C14-C15-H26	-178.6
N10-C11-C14-C13	-153.4	C14-C15-C16-C17	0.972
N10-C11-C14-C15	31.65	C14-C15-C16-H27	-179.1
O12-C11-C14-C13	31.03	H26-C15-C16-C17	179.9
O12-C11-C14-C15	-143.8	H26-C15-C16-H27	-0.1181
C18-C13-C14-C11	-176.6	C15-C16-C17-C18	-1.090
C18-C13-C14-C15	-1.533	C15-C16-C17-C19	179.2
H25-C13-C14-C11	3.325	H27-C16-C17-C18	179.0

H25-C13-C14-C15	178.4	H27-C16-C17-C19	-0.647
C14-C13-C18-H28	-179.0	C16-C17-C18-H28	-179.6
H25-C13-C18-C17	-178.5	C19-C17-C18-C13	179.5
H25-C13-C18-H28	0.960	C19-C17-C18-H28	0.058
C11-C14-C15-C16	175.1		

Tablo 8. (Devamı)

Tablo 9. 3c (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) benzamit) molekülünün hesaplanan değerler

Yapısal parametreler Bağ mesafeleri (Å) Emk5	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Yapısal parametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
Cl-C2	1.406	N10-C11	1.403
Cl-C6	1.392	N10-H24	1.014
Cl-H19	1.083	C11-O12	1.216
C2-C3	1.390	C11-C14	1.492
C2-H20	1.083	C13-C14	1.398
C3-C4	1.397	C13-C18	1.391
C3-H21	1.083	C13-H25	1.083
C4-C5	1.137	C14-C15	1.398
C4-N7	1.389	C15-C16	1.390
C5-C6	1.392	C15-H26	1.082
C5-N9	1.388	C1-C17	1.394
C6-H22	1.083	C16-H27	1.084
N7-C8	1.302	C17-C18	1.394
C8-N9	1.381	C17-H28	1.084
C8-N10	1.396	C18-H29	1.084

Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
C2-C1-C6	121.4	C8-N10-C11	126.3
C2-C1-H19	119.3	C8-N10-H24	115.8
C6-C1-H19	119.2	C11-N10-H24	110.9
Cl-C2-C3	121.4	N10-C11-O12	118.8
Cl-C2-H20	119.0	N10-C11-C14	118.6
C3-C2-H20	119.4	O12-C11-C14	122.3
C2-C3-C4	117.9	C14-C13-C18	120.1
C2-C3-H21	121.7	C14-C13-H25	120.2
C4-C3-H21	120.3	C18-C13-H25	119.5
C3-C4-C5	119.8	C11-C14-C13	122.6
C3-C4-N7	129.7	C11-C14-C15	117.6
C5-C4-N7	110.4	C13-C14-C15	119.5
C4-C5-C6	122.5	C14-C15-C16	120.1
C4-C5-N9	104.4	C14-C15-H26	118.8
C6-C5-N9	132.9	C16-C15-H26	120.9
Cl-C6-C5	116.7	C15-C16-C17	120.0
Cl-C6-H22	121.2	C15-C16-H27	119.8
C5-C6-H22	122.0	C17-C16-H27	120.1
C4-N7-C8	104.9	C16-C17-C18	119.9
N7-C8-N9	113.5	C1-C17-H28	120.0
N7-C8-N10	127.0	C18-C17-H28	119.9
N9-C8-N10	119.3	C13-C18-C17	120.7
C5-N9-C8	106.5	C13-C18-H29	119.8
C5-N9-H23	127.2	C17-C18-H29	120.1
C8-N9-H23	125.6		

Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
C6-C1-C2-C3	0.150	N7-C8-H10-C11	-27.11
C6-C1-C2-H20	179.7	N7-C8-N10-H24	121.0
H19-C1-C2-C3	179.9	N9-C8-N10-C11	153.9
H19-C1-C2-H20	0.171	N9-C8-N10-H24	-57.86
C2-C1-C6-C5	-0.353	C8-N10-C11-O12	147.08
C2-C1-C6-H22	179.7	C8-N10-C11-C14	-37.02
H19-C1-C6-C5	179.7	H24-N10-C11-O12	-2.398
H19-C1-C6-H22	-0.136	H24-N10-C11-C14	173.4
C1-C2-C3-C4	0.112	N10-C11-C14-C13	-30.59
C1-C2-C3-H21	179.8	N10-C11-C14-C15	153.7
H20-C2-C3-C4	179.9	O12-C11-C14-C13	145.1
H20-C2-C3-H21	0.084	O12-C11-C14-C15	-30.50
C2-C3-C4-C5	-0.155	C18-C13-C14-C11	175.8
C2-C3-C4-N7	178.9	C18-C13-C14-C15	-0.323
H21-C3-C4-C5	179.7	H25-C13-C14-C11	3.018
H21-C3-C4-N7	0.975	C25-C13-C14-C15	178.5
C3-C4-C5-C6	-0.059	C14-C13-C18-C17	-0.78
C3-C4-C5-N9	179.8	C14-C13-C18-H29	179.3
N7-C4-C5-C6	178.9	H25-C13-C18-C17	-179.6
N7-C4-C5-N9	-0.831	H25-C13-C18-H29	0.401
C3-C4-N7-C8	179.8	C11-C14-C15-C16	177.1
C5-C4-N7-C8	1.285	C11-C14-C15-H26	-2.894
C4-C5-C6-C1	0.310	C13-C14-C15-C16	1.344
C4-C5-C6-H22	179.8	C13-C14-C15-H26	-178.6
N9-C5-C6-C1	179.9	C14-C15-C16-C17	-1.261
N9-C5-C6-H22	-0.111	C14-C15-C16-H27	179.1
C4-C5-N9-C8	0.07	H26-C15-C16-C17	178.7
C4-C5-N9-H23	172.0	H26-C15-C16-H27	-0.867
C6-C5-N9-C8	179.6	C15-C16-C17-C18	0.152
C6-C5-N9-H23	8.195	C15-C16-C17-H28	-179.5
C4-N7-C8-N9	-1.268	H27-C16-C17-C18	179.7
C4-N7-C8-N10	179.7	H27-C16-C17-H28	0.067
N7-C8-N9-C5	0.78	C16-C17-C18-C13	0.868
N7-C8-N9-H23	173.0	C16-C17-C18-H29	-179.2
N10-C8-N9-C5	179.8	C28-C17-C18-C13	-179.4
N10-C8-N9-H23	-7.882	H28-C17-C18-H29	0.490

Tablo 9. (Devamı)

Tablo 10. 3d (N-(benzo[d]oksazol-2-il) benzamit) molekülünün hesaplanan değerleri.

Yapısal parametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Yapısal parametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
Cl-C2	1.402	N10-C11	1.411
Cl-C6	1.398	N10-H23	1.013
Cl-H19	1.083	C11-O12	1.215
C2-C3	1.395	C11-C14	1.488
C2-H20	1.083	C13-C14	1.399
C3-C4	1.392	C13-C18	1.390
C3-H21	1.082	C13-H24	1.083
C4-C5	1.398	C14-C15	1.398
C4-N7	1.399	C15-C16	1.390
C5-C6	1.380	C15-H25	1.082

C5-O9	1.382	C16-C17	1.394
C6-H22	1.082	C16-H26	1.083
N7-C8	1.288	C17-C18	1.395
C8-O9	1.374	C17-H27	1.084
C8-N10	1.374	C18-H28	1.083

Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
C2-C1-C6	121.4	C8-N10-H23	114.1
C2-C1-H19	119.4	C11-N10-H23	111.7
C6-C1-H19	119.1	N10-C11-O12	117.5
C1-C2-C3	121.7	N10-C11-C14	119.6
C1-C2-H20	119.0	O12-C11-C14	122.6
C3-C2-H20	119.2	C14-C13-C18	120.1
C2-C3-C4	117.3	C14-C13-H24	118.9
C2-C3-H21	121.7	C18-C13-H24	120.8
C4-C3-H21	120.8	C11-C14-C13	117.5
C3-C4-C5	119.6	C11-C14-C15	122.5
C3-C4-N7	131.3	C13-C14-C15	119.7
C5-C4-N7	108.9	C14-C15-C16	119.9
C4-C5-C6	124.2	C14-C15-H25	120.2
C4-C5-O9	107.2	C16-C15-H25	119.7
C6-C5-O9	128.5	C15-C16-C17	120.1
C1-C6-C5	115.5	C15-C16-H26	119.7
C1-C6-H22	122.1	C17-C16-H26	120.1
C5-C6-H22	122.2	C16-C17-C18	120.0
C4-N7-C8	103.8	C16-C17-H27	119.9
N7-C8-O9	116.3	C18-C17-H27	119.9
N7-C8-N10	130.8	C13-C18-C17	119.9
O9-C8-N10	112.7	C13-C18-H28	119.8
C5-O9-C8	103.4	C17-C18-H28	120.1
C8-N10-C11	130.1		

Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
C6-C1-C2-C3	0.028	O9-C8-N10-C11	-175.0
C6-C1-C2-H20	-179.9	O9-C8-N10-H23	-19.51
C19-C1-C2-C3	-179.9	C8-N10-C11-O12	148.1
H19-C1-C2-H20	0.072	C8-N10-C11-C14	-35.4
C2-C1-C6-C5	-0.133	H23-N10-C11-O12	-7.840
C2-C1-C6-H22	179.9	H23-N10-C11-C14	168.5
H19-C1-C6-C5	179.8	N10-C11-C14-C13	151.8
H19-C1-C6-H22	-0.0235	N10-C11-C14-C15	-33.28
C1-C2-C3-C4	0.0513	O12-C11-C14-C13	-31.91
C1-C2-C3-H21	-179.8	O12-C11-C14-C15	142.9
H20-C2-C3-C4	179.9	C18-C13-C14-C11	176.4
H20-C2-C3-H21	0.130	C18-C13-C14-C15	1.476
C2-C3-C4-C5	-0.021	H24-C13-C14-C11	-3.460
C2-C3-C4-N7	-179.4	H24-C13-C14-C15	-178.4
H21-C3-C4-C5	179.8	C14-C13-C18-C17	-1.525
H21-C3-C4-N7	0.449	C14-C13-C18-H28	179.0

C3-C4-C5-C6	-0.094	H24-C13-C18-C17	178.4
C3-C4-C5-O9	179.9	H24-C13-C18-H28	-1.067
N7-C4-C5-C6	179.4	C11-C14-C15-C16	-174.9
N7-C4-C5-O9	-0.537	C11-C14-C15-H25	4.272
C3-C4-N7-C8	-179.9	C13-C14-C15-C16	-0.184
C5-C4-N7-C8	0.575	C13-C14-C15-H25	179.0
C4-C5-C6-C1	0.168	C14-C15-C16-C17	-1.054
C4-C5-C6-H22	-179.9	C14-C15-C16-H26	179.1
O9-C5-C6-C1	-179.8	H25-C15-C16-C17	179.7
O9-C5-C6-H22	0.026	H25-C15-C16-H26	-0.015
C4-C5-O9-C8	0.275	C15-C16-C17-C18	1.010
C6-C5-O9-C8	-179.6	C15-C16-C17-H27	-179.3
C4-N7-C8-O9	-0.423	H26-C16-C17-C18	-179.2
C4-N7-C8-N10	-179.7	H26-C16-C17-H27	0.461
N7-C8-O9-C5	0.101	C16-C17-C18-C13	0.282
N10-C8-O9-C5	179.5	C16-C17-C18-H28	179.7
N7-C8-N10-C11	4.354	H27-C17-C18-C13	-179.3
N7-C8-N10-H23	159.8	H27-C17-C18-H28	0.068

Tablo 10. (Devamı)

Tablo 11.3e (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-klorobenzamit) molekülünün hesaplanan değerleri

Yapısal parametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6- -311++G (d, p)	DENEYSEL	Yapısal parametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6- -311++G (d, p)	DENEYSEL
C1-C2	1.409	1.388	N10-C11	1.401	1.354
C1-C6	1.395	1.385	N10-H25	1.015	0.860
C1-H20	1.085	0.930	C11-O12	1.224	1.239
C2-C3	1.393	1.384	C11-C14	1.492	1.496
C2-H21	1.085	0.930	C13-C14	1.401	1.397
C3-C4	1.400	1.387	C13-C18	1.393	1.374
C3-H22	1.085	0.930	C13-H26	1.084	1.374
C4-C5	1.416	1.395	C14-C15	1.401	1.379
C4-N7	1.391	1.403	C15-C16	1.392	1.385
C5-C6	1.395	1.382	C15-H27	1.084	0.930
C5-N9	1.389	1.387	C16-C17	1.396	1.385
C6-H23	1.085	0.930	C16-H28	1.084	0.930
N7-C8	1.307	1.350	C17-C18	1.395	1.376
C8-N9	1.381	1.349	C17-C19	1.755	1.738
C8-N10	1.397	1.344	C18-H29	1.084	0.930
N9-H24	1.008	0.860			

Hesaplanan R^2 değeri=0.8774

Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6- 311++G (d, p)	DENEYSEL	Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6- 311++G (d, p)	DENEYSEL
C2-C1-C6	121.4	121.4	C8-N10-C11	126.5	120.7
C2-C1-H20	119.3	119.3	C8-N10-H25	115.9	119.7
C6-C1-H20	119.1	119.3	C11-N10-H25	110.5	119.7
C1-C2-C3	121.4	121.8	N10-C11-O12	118.6	125.1
C1-C2-H21	119.0	119.1	N10-C11-C14	119.1	114.8
C3-C2-H21	119.4	119.1	O12-C11-C14	122.0	120.0
C2-C3-C4	117.9	117.1	C14-C13-C18	120.6	120.0
C2-C3-H22	121.7	121.4	C14-C13-H26	120.4	119.8
C4-C3-H22	120.3	121.4	C18-C13-H26	118.8	119.8

C3-C4-C5	119.8	120.8	C11-C14-C13	123.1	120.0
C3-C4-N7	129.6	131.9	C11-C14-C15	117.4	120.0
C5-C4-N7	110.4	107.3	C13-C14-C15	119.2	118.7
C4-C5-C6	122.6	122.0	C14-C15-C16	120.7	121.4
C4-C5-N9	104.4	106.5	C14-C15-H27	118.9	119.3
C6-C5-N9	132.8	131.5	C16-C15-H27	120.3	119.3
C1-C6-C5	116.2	116.9	C15-C16-C17	119.0	118.7
C4-N7-C8	104.7	107.6	C16-C17-C18	121.2	120.9
N7-C8-N9	113.6	109.7	C16-C17-C19	119.4	119.4
N7-C8-N10	126.9	122.4	C18-C17-C19	119.3	119.7
N9-C8-N10	119.3	127.8	C13-C18-C17	119.1	119.9
C5-N9-C8	106.5	108.9	C13-C18-H29	120.7	120.1
C5-C9-H24	127.2	125.6	C17-C18-H29	120.1	0.1
C8-N9-H24	125.7	125.6	C5-C6-H23	122.0	121.6
C1-C6-H23	121.2	121.6	C15-C16-H28	120.7	120.7
C17-C16-H28	120.1	120.7			

Hesaplanan R^2 değeri=0.521

Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
C6-C1-C2-C3	0.138	N7-C8-N10-C11	-26.16
C6-C1-C2-H21	-179.7	N7-C8-N10-H25	121.7
H20-C1-C2-C3	-179.9	N9-C8-N10-C11	154.8
C20-C1-C2-H21	0.164	N9-C8-N10-H25	-57.27
C2-C1-C6-C5	-0.323	C8-N10-C11-O12	147.2
C2-C1-C6-H23	179.8	C8-N10-C11-C14	-36.87
H20-C1-C6-C5	179.7	H25-N10-C11-O12	-2.015
H20-C1-C6-C23	-0.118	H25-N10-C11-C14	173.8
C1-C2-C3-C4	0.087	N10-C11-C14-C13	-28.26
C1-C2-C3-H22	-179.7	N10-C11-C14-C15	155.9
H21-C2-C3-C4	-179.9	O12-C11-C14-C13	147.4
H21-C2-C3-H22	0.127	O12-C11-C14-C15	-28.31
C2-C3-C4-C5	-0.111	C18-C13-C14-C11	-176.0
C2-C3-C4-N7	-178.8	C18-C13-C14-C15	-0.393
H22-C3-C4-C5	179.7	H26-C13-C14-C11	2.913
H22-C3-C4-N7	0.181	H26-C13-C14-C15	178.57
C3-C4-C5-C6	0.022	C14-C13-C18-C17	-0.682
C3-C4-C5-N9	-179.8	C14-C13-C18-H29	179.4
N7-C4-C5-C6	179.7	H26-C13-C18-C17	-179.6
N7-C4-C5-N9	-0.125	H26-C13-C18-H29	0.436
C3-C4-N7-C8	-179.8	C11-C14-C15-C16	177.2
C5-C4-N7-C8	0.463	C11-C14-C15-C27	-2.739
C4-C5-C6-C1	0.073	C13-C14-C15-C16	1.315
C4-C5-C6-H23	-179.8	C13-C14-C15-H27	-178.6
N9-C5-C6-C1	-179.9	C14-C15-C16-C17	-1.132
N9-C5-C6-H23	-0.101	C14-C15-C16-H28	179.1
C4-C5-N9-C8	0.226	H27-C15-C16-C17	178.8
C4-C5-N9-H24	-172.6	H27-C15-C16-H28	-0.834
C6-C5-N9-C8	179.5	C15-C16-C17-C18	0.027
C6-C5-N9-H24	7.518	C15-C16-C17-C19	-179.6
C4-N7-C8-N9	-1.178	H28-C16-C17-C18	179.7
C4-N7-C8-N10	179.7	H28-C16-C17-C19	0.015
N7-C8-N9-C5	0.618	C16-C17-C18-C13	0.873
N7-C8-N9-H24	173.6	C16-C17-C18-H29	-179.2
N10-C8-N9-C5	179.7	C19-C17-C18-C13	-179.4
N10-C8-N9-H24	-7.205	C19-C17-C18-H29	0.448

Tablo 11.(Devamı)

Tablo 12. 3f (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-klorobenzamit) molekülünün hesaplanan değerleri.

Yapısal parametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Yapısal parametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
C1-C2	1.4024	N10-C11	1.410
C1-C6	1.3981	N10-H24	1.0134
C1-H20	1.0835	C11-O12	1.215
C3-C3	1.3951	C11-C14	1.4876
C2-H21	1.0838	C13-C14	1.3993
C3-C4	1.3928	C13-C18	1.3891
C3-H22	1.0828	C13-H25	1.0828
C4-C5	1.3980	C14-C15	1.3979
C4-C7	1.3998	C15-C16	1.3896
C5-C6	1.3806	C15-H26	1.0817
C5-O9	1.3829	C16-C17	1.3922
C6-H23	1.0824	C16-H27	1.0821
N7-C8	1.2885	C17-C18	1.3926
C8-O9	1.3732	C17-C1	1.7549
C8- N10	1.3755	C18-H28	1.0822

Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
C2-C1-C6	121.4	C8-N10-C11	130.0
C2-C1-H20	119.4	C8-N10 -H24	114.0
C6-C1-H20	119.1	C11-N10-H24	111.7
C1-C2-C3	121.7	N10-C11-O12	117.7
C1-C2-H21	119.0	N10-C11-C14	119.7
C3-C2-H21	119.2	O12-C11-C14	122.4
C2-C3-C4	117.3	C14-C13-C18	120.6
C2-C3-H22	121.7	C14-C13-H25	119.1
C4-C3-H22	120.9	C18-C13-H25	120.2
C3-C4-C5	119.7	C11-C14-C13	117.5
C3-C4-N7	131.3	C11-C14-C15	122.8
C5-C4-N7	108.9	C13-C14-C15	119.4
C4-C5-C6	124.2	C14-C15-C16	120.4
C4-C5-O9	107.2	C14-C15-H26	120.4
C6-C5-O9	128.5	C16-C15-H26	119.0
C1-C6-C5	115.5	C15-C16-C17	119.1
C1-C6-H23	122.2	C15-C16-H27	120.7
C5-C6-H23	122.2	C17-C16-H27	120.1
C4-N7-C8	103.8	C16-C17-C18	121.3
N7-C8-O9	116.4	C16-C17-C1	119.2
N7-C8-N10	130.7	C18-C17-C1	119.3
O9-C8-N10	112.8	C13-C18-H28	120.8
C5-O9-C8	103.4	C17-C18-H28	120.2

Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G(d, p)	Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
C6-C1-C2-C3	0.018	O9-C8-N10-C11	-173.1
C15-C16-C17	-179.8	O9-C8-N10-H24	-18.1
H20-C1-C2-C3	179.9	C8-N10-C11-O12	147.9
H20-C1-C2-H21	0.080	C8-N10-C11-C14	-35.4
C2-C1-C6-C5	-0.106	H24-N10-C11-O12	-7.432
C2-C1-C6-H23	179.9	H24-N10-N11-C14	169.1

H20-C1-C6-C5	179.9	N10-N11-C14-C13	152.3
H20-C1-C6-H23	-0.01	N10-C11-C14-C15	-32.90
C1-C2-C3-C4	0.062	O12-C11-C14-C13	-31.30
C1-C2-C3-H22	-179.8	O12-C11-C14-C15	143.4
H21-C2-C3-C4	179.9775	C18-C13-C14-C11	176.4
H21-C2-C3-H22	0.106	C18-C13-C14-C15	1.531
C2-C3-C4-C5	-0.049	H25-C13-C14-C11	-3.437
C2-C3-C4-N7	-179.5	H25-C13-C14-C15	-178.3
H22-C3-C4-C5	179.8	C14-C13-C18-C17	-1.526
H22-C3-C4-N7	0.275	C14-C13-C18-H28	178.9
C3-C4-C5-C6	-0.044	H25-C13-C18-C17	178.4
C3-C4-C5-O9	179.9	H25-C13-C18-H28	-1.082
N7-C4-C5-C6	179.5	C11-C14-C15-C16	-174.8
N7-C4-C5-O9	-0.429	C11-C14-C15-H26	4.358
C3-C4-N7-C8	-179.9	C13-C14-C15-C16	-0.189
C5-C4-N7-C8	0.448	C13-C14-C15-H26	179.0
C4-C5-C6-C1	0.120	C14-C15-C16-C17	-1.114
C4-C5-C6-H23	-179.9	C14-C15-C16-H27	179.1
O9-C5-C6-C1	-179.8	H26-C15-C16-C17	179.6
O9-C5-C6-H23	0.078	H26-C15-C16-H27	-0.042
C4-C5-O9-C8	0.230	C15-C16-C17-C18	1.122
C6-C5-O9-C8	-179.7	C15-C16-C17-C1	-179.1
C4-N7-C8-O9	-0.319	H27-C16-C17-C18	-179.1
C4-N7-C8-N10	-179.7	H27-C16-C17-C1	0.525
N7-C8-O9-C5	0.061	C16-C17-C18-C13	0.191
N10-C8-O9-C5	179.6	C16-C17-C18-H28	179.6
N7-C8-N10-C11	6.389	C1-C17-C18-C13	-179.5
N7-C8-N10-H24	161.3262	C1-C17-C18-H28	-0.031

Tablo 12. (Devamı)

Tablo 13. 3g (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-metilbenzamid) molekülünün hesaplanan değerleri.

Yapısalparametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6- 311++G (d, p)	Deneyssel	Yapısalparametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6- 311++G (d, p)	Deneyssel
Cl-C2	1.4019	1.386	C11-O12	1.2159	1.219
Cl-C6	1.3922	1.379	C11-C14	1.4868	1.496
Cl-H20	1.0838	0.930	C13-C14	1.3988	1.374
C2-C3	1.3893	1.368	C13-C18	1.3889	1.372
C2-H21	1.0838	0.930	C13-H25	1.0831	0.930
C3-C4	1.3988	1.390	C14-C15	1.398	1.382
C3-H22	1.0831	0.930	C15-C16	1.3898	1.379
C4-C5	1.4137	1.401	C15-H26	1.083	0.930
C4-N7	1.3862	1.398	C16-C17	1.3998	1.387
C5-C6	1.3927	1.404	C16-H27	1.0851	0.930
C5-S9	1.7579	1.728	C17-C18	1.4004	1.368
C6-H23	1.0833	0.930	C17-C19	1.5081	1.517
N7-C8	1.2861	1.297	C18-H28	1.0852	0.930
C8-S9	1.7888	1.746	C19-H29	1.0921	0.960
C8-N10	1.386	1.385	C19-H30	1.0925	0.960
N10-C11	1.4117	1.347	C19-H31	1.0957	0.960
N10-H24	1.0129	0.860			

Hesaplanan R² değeri=0.97274

Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Deneyssel	Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Deneyssel
C2-C1-C6	120.8	120.6	N10-C11-O12	117.9	121.2
C2-C1-H20	119.7	119.7	N10-C11-C14	119.1	118.7
C6-C1-H20	119.3	119.7	O12-C11-C14	122.7	120.0
C1-C2-C3	120.9	121.1	C14-C13-C18	120.3	121.2
C1-C2-H21	124.4	119.5	C14-C13-H25	118.9	119.4
C3-C2-H21	119.5	119.5	C18-C13-H25	120.7	119.4
C2-C3-C4	120.6	119.5	C11-C14-C13	117.9	117.6
C2-C3-H22	121.6	120.2	C11-C14-C15	122.7	124.4
C4-C3-H22	119.2	120.2	C13-C14-C15	119.0	118.0
C3-C4-C5	119.3	119.9	C14-C15-C16	120.3	120.5
C3-C4-N7	125.0	125.9	C14-C15-H26	120.2	119.8
C5-C4-N7	115.6	114.1	C16-C15-H26	119.4	119.8
C4-C5-C6	117.2	119.9	C15-C16-C17	121.1	121.2
C4-C5-S9	109.1	110.8	C15-C16-H27	119.3	119.4
C6-C5-S9	129.1	129.3	C17-C16-H27	119.4	119.4
C1-C6-C5	118.0	118.9	C16-C17-C18	118.1	117.5
C1-C6-H23	120.7	120.5	C16-C17-C19	120.9	121.0
C5-C6-H23	121.2	120.5	C18-C17-C19	120.8	121.5
C4-N7-C8	111.1	111.6	C13-C18-C17	121.0	121.6
N7-C8-S9	116.1	117.3	C13-C18-H28	119.4	119.2
N7-C8-N10	126.2	121.4	C17-C18-H28	119.5	119.2
S9-C8-N10	117.5	121.2	C17-C19-H29	111.4	109.5
C5-S9-C8	87.92	92.20	C17-C19-H30	111.4	109.5
C8-N10-C11	128.6	124.5	C17-C19-H31	110.7	109.5
C8-N10-H24	115.8	116.3	H29-C19-H30	108.2	109.5
C11-N10-H24	111.1	112.1	H29-C19-H31	107.4	109.5
H30-C19-H31	107.3	109.5			

Hesaplanan R² değeri=0.9376

Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
C6-C1-C2-C3	0.008	C8-N10-C11-C14	38.11
C6-C1-C2-H21	179.8	H24-N10-C11-O12	9.025
H20-C1-C2-C3	-179.9	H24-N10-C11-C14	-166.5
H20-C1-C2-H21	-0.09	N10-C11-C14-C13	-154.8
C2-C1-C6-C5	0.299	N10-C11-C14-C15	30.39
C2-C1-C6-H23	-179.9	O12-C11-C14-C13	29.79
H20-C1-C6-C5	-179.7	O12-C11-C14-C15	-144.9
H20-C1-C6-H23	0.021	C18-C13-C14-C11	-176.5
C1-C2-C3-C4	-0.109	C18-C13-C14-C15	-1.551
C1-C2-C3-H22	179.6	H25-C13-C14-C11	3.306
H21-C2-C3-C4	-179.9	H25-C13-C14-C15	178.2
H21-C2-C3-H22	-0.226	C14-C13-C1-C,17	1.328
C2-C3-C4-C5	-0.098	C14-C13-C1-H28	-179.2
C2-C3-C4-N7	178.4	H25-C13-C18-C17	-178.4
H22-C3-C4-C5	-179.8	H25-C13-C18-H28	0.914
H22-C3-C4-N7	-1.330	C11-C14-C15-C16	175.0
C3-C4-C5-C6	0.420	C11-C14-C15-H26	-3.627
C3-C4-C5-S9	-179.4	C13-C14-C15-C16	0.366
N7-C4-C5-C6	-178.2	C13-C14-C15-H26	-178.3
N7-C4-C5-S9	1.866	C14-C15-C16-C17	1.071
C3-C4-N7-C8	-179.8	C14-C15-C16-H27	-178.8
C5-C4-N7-C8	-1.315	H26-C15-C16-C17	179.7
C4-C5-C6-C1	-0.514	H26-C15-C16-H27	-0.188
C4-C5-C6-H23	179.7	C15-C16-C17-C18	-1.295
S9-C5-C6-C1	179.3	C15-C16-C17-C19	177.8

S9-C5-C6-H23	-0.398	H27-C16-C17-C18	178.6
C4-C-S9-C8	-1.400	H27-C16-C17-C19	-2.204
C6-C5-S9-C8	178.7	C16-C17-C18-C13	0.096
C4-N7-C8-S9	0.129	C16-C17-C18-H28	-179.3
C4-N7-C8-N10	-179.4	C19-C17-C18-C13	-179.0
N7-C8-S9-C5	0.783	C19-C17-C18-H28	1.573
N10-C8-S9-C5	-179.9	C16-C17-C19-H29	26.65
N7-C8-N10-C11	10.75	C16-C17-C19-H30	147.7
N7-C8-N10-H24	-143.6	C16-C17-C19-H31	-92.88
S9-C8-N10-C11	-168.8	C18-C17-C19-H29	-154.2
S9-C8-N10-H24	36.81	C18-C17-C19-H30	-33.19
C8-N10-C11-O12	-146.3	C18-C17-C19-H31	86.21

Tablo 13. (Devamı)

Tablo 14. 3h (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metilbenzamid) hesaplanan değerleri.

Yapısalparametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6– 311++G (d, p)	Deneyssel	Yapısalparametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6– 311++G (d, p)	Deneyssel
C1-C2	1.406	1.385	N10-H25	1.014	0.860
C1-C6	1.392	1.378	C11-O12	1.217	1.237
C1-H20	1.083	0.930	C11-C14	1.489	1.490
C2-C3	1.390	1.384	C13-C14	1.397	1.386
C2-H21	1.083	0.930	C13-C18	1.390	1.382
C3-C4	1.397	1.386	C13-H26	1.083	0.930
C3-H22	1.083	0.930	C14-C15	1.398	1.386
C4-C5	1.413	1.393	C15-C16	1.388	1.376
C4-N7	1.389	1.407	C15-H27	1.083	0.930
C5-C6	1.392	1.377	C16-C17	1.400	1.383
C5-N9	1.388	1.386	C16-H28	1.085	0.930
C6-H23	1.084	0.930	C17-C18	1.399	1.390
N7-C8	1.303	1.344	C17-C19	1.508	1.517
C8-N9	1.381	1.349	C18-H29	1.085	0.930
C8-N10	1.395	1.348	C19-H30	1.092	0.960
N9-H24	1.007	0.860	C19-H31	1.095	0.960
N10-C11	1.404	1.355	C19-H32	1.092	0.960

Hesaplanan R² değeri=0.9840

Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6– 311++G (d, p)	Deneyssel	Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6– 311++G (d, p)	Deneyssel
C2-C1-C6	121.4	121.4	N10-C11-O12	118.6	124.0
C2-C1-H20	119.3	119.3	N10-C11-C14	118.7	115.4
C6-C1-H20	119.2	119.3	O12-C11-C14	122.4	120.5
C1-C2-C3	121.4	121.4	C14-C13-C18	120.3	120.6
C1-C2-H21	119.0	119.3	C14-C13-H26	120.3	119.7
C3-C2-H21	119.4	119.3	C18-C13-H26	119.3	119.7
C2-C3-C4	117.9	117.7	C11-C14-C13	12.31	121.0
C2-C3-H22	121.7	121.2	C11-C14-C15	117.8	120.3
C4-C3-H22	120.2	121.2	C13-C14-C15	118.9	118.6
C3-C4-C5	119.7	119.9	C14-C15-C16	120.3	120.3
C3-C4-N7	129.7	131.8	C14-C15-H27	118.8	119.8
C5-C4-N7	110.4	108.2	C16-C15-H27	120.7	119.8
C4-C5-C6	122.6	122.6	C15-C16-C17	121.0	121.7
C4-C5-N9	104.4	106.1	C15-C16-H28	119.4	119.2
C6-C5-N9	132.9	131.4	C17-C16-H28	119.4	119.2
C1-C6-C5	116.7	116.9	C16-C17-C18	118.1	117.8
C1-C6-H23	121.2	121.5	C16-C17-C19	120.8	121.1
C5-C6-H23	122.0	121.5	C18-C17-C19	121.0	121.2
C4-N7-C8	104.9	108.6	C13-C18-C17	121.1	120.9

N7-C8-N9	113.5	110.8	C13-C18-H29	119.3	119.5
N7-C8-N10	127.2	120.5	C17-C18-H29	119.4	119.5
N9-C8-N10	119.2	126.4	C17-C19-H30	111.3	109.5
C5-N9-C8	106.6	108.6	C17-C19-H31	110.7	109.5
C5-N9-H24	127.2	125.7	C17-C19-H32	111.4	109.5
C8-N9-H24	125.6	125.7	H30-C19-H31	107.3	109.5
C8-N10-C11	126.6	122.2	H30-C19-H32	108.2	109.5
C8-N10-H25	115.7	118.9	H31-C19-H32	107.5	109.5
C11-N10-H25	110.7	118.9			

Hesaplanan R^2 değeri=0.8276

Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d,p)	Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G(d,p)
C6-C1-C2-C3	0.160	N9-C8-N10-H25	-57.53
C6-C1-C2-C21	-179.7	C8-N10-C11-C12	146.6
H20-C1-C2-C3	-179.9	C8-N10-C11-C14	-37.43
H20-C1-C2-H21	0.191	H25-N10-C11-C12	-2.665
C2-C1-C6-C5	-0.364	H25-N10-C11-C14	173.2
C2-C1-C6-H23	179.7	N10-C11-C14-C13	-28.68
H20-C1-C6-C5	179.6	N10-C11-C14-C15	155.3
H20-C1-C6-H23	-0.164	O12-C11-C14-C13	147.0
C1-C2-C3-C4	0.121	O12-C11-C14-C15	-28.92
C1-C2-C3-H22	-179.7	C18-C13-C14-C11	-176.2
H2-C2-C3-C4	-179.9	C18-C13-C14-C15	-0.306
H21-C2-C3-H22	0.109	H26-C13-C14-C11	2.807
C2-C3-C4-C5	-0.180	H26-C13-C14-C15	178.7
C2-C3-C4-N7	-178.9	C14-C13-C18-C17	-0.661
H22-C3-C4-C5	179.7	C14-C13-C18-H29	179.5
H22-C3-C4-N7	0.923	H26-C13-C18-C17	-179.6
C3-C4-C5-C6	-0.035	H26-C13-C18-H29	0.522
C3-C4-C5-N9	-179.8	C11-C14-C15-C16	177.4
N7-C4-C5-C6	178.9	C11-C14-C15-H27	-2.839
N7-C4-C5-N9	-0.814	C13-C14-C15-C16	1.2909
C3-C4-N7-C8	-179.8	C13-C14-C15-H27	-178.9
C5-C4-N7-C8	1.286	C14-C15-C16-C17	-1.332
C4-C5-C6-C1	0.305	C14-C15-C16-H28	178.8
C4-C5-C6-H23	-179.8	H27-C15-C16-C17	178.9
N9-C5-C6-C1	-179.9	H27-C15-C16-H28	-0.869
N9-C5-C6-H23	-0.089	C15-C16-C17-C18	0.361
C4-C5-N9-C8	0.042	C15-C16-C17-C19	-178.2
C4-C5-N9-H24	-171.8	H28-C16-C17-C18	-179.8
C6-C5-N9-C8	-179.7	H28-C16-C17-C19	1.515
C6-C5-N9-H24	8.373	C16-C17-C18-C13	0.633
C4-N7-C8-N9	-1.288	C16-C17-C18-H29	-179.5
C4-N7-C8-N10	179.7	C19-C17-C18-C13	179.2
N7-C8-N9-C5	0.811	C19-C17-C18-H29	-0.940
N7-C8-N9-H24	172.8	C16-C17-C19-H30	-36.45
N10-C8-N9-C5	179.8	C16-C17-C19-H31	82.89
N10-C8-N9-H24	-8.105	C16-C17-C19-H32	-157.4
N7-C8-N10-C11	-26.70	C18-C17-C19-H30	144.9
N7-C8-N10-H25	121.3	C18-C17-C19-H31	-95.70
N9-C8-N10-C11	154.4	C18-C17-C19-H32	23.98

Tablo 14. (Devamı)

Tablo.15.3k (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-metilbenzamid) molekülünün hesaplanan değerleri.

Yapısal parametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Yapısal parametreler Bağ mesafeleri (Å)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
Cl-C2	1.4023	C11-O12	1.2156

Cl-C6	1.3983	C11-C14	1.4846
Cl-H20	1.0835	C13-C14	1.3996
C2-C3	1.3953	C13-C18	1.3885
C2-H21	1.0838	C13-H25	1.0831
C3-C4	1.3929	C14-C15	1.3982
C3-H22	1.0829	C15-C16	1.3894
C4-C5	1.3983	C15-H26	1.0821
C4-N7	1.3991	C16-C17	1.3998
C5-C6	1.3805	C16-H27	1.085
C5-O9	1.382	C17-C18	1.4004
C6-H23	1.0824	C17-C19	1.508
N7-C8	1.289	C18-H28	1.085
C8-O9	1.3749	C1-H,29	1.0923
C8-N10	1.3738	C19-H30	1.0957
N10-C11	1.4136	C19-H31	1.0922
N10-H24	1.0133		

Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Bağ açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
C2-C1-C6	121.4	N10-C11-C14	119.7
C2-C1-H20	119.4	O12-C11-C14	122.8
C6-C1-C2	119.1	C14-C13-C18	120.3
Cl-C2-C3	121.3	C14-C13-H25	119.0
Cl-C2-H21	119.0	C18-C13-H25	120.6
C3-C2-H21	119.2	C11-C14-C13	117.6
C2-C3-C4	117.3	C11-C14-C15	123.0
C2-C3-H22	121.7	C13-C14-C15	119.0
C4-C3-H22	120.8	C14-C15-C16	120.1
C3-C4-C5	119.6	C14-C15-H26	120.3
C3-C4-N7	131.3	C16-C15-H26	119.4
C5-C4-N7	109.0	C15-C16-C17	121.1
C4-C5-C6	124.2	C15-C16-H27	119.3
C4-C5-O9	107.2	C17-C16-H27	119.5
C6-C-O9	128.5	C16-C17-C18	118.1
Cl-C6-C5	115.6	C16-C17-C19	120.8
Cl-C6-H23	122.1	C18-C17-C19	120.9
C5-C6-H23	122.1	C13-C18-C17	120.9
C4-N7-C8	103.9	C13-C18-H28	119.4
N7-C8-O9	116.3	C17-C18-H28	119.5
N7-C8-N10	130.9	C17-C19-H29	111.4
O9-C8-N10	112.7	C17-C19-H30	110.6
C5-O9-C8	103.5	C17-C19-H31	111.4
C8-N10-C11	13.01	H29-C19-H30	107.3
C8-N10-H24	113.9	H29-C19-H31	108.2
C11-N10-H24	111.5	H30-C19-H31	107.4
N10-C11-O12	117.3		

Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)	Burulma açıları (°)	DFT/B3LYP/6-311++G (d, p)
C6-C1-C2-C3	0.037	C8-N10-C11-C14	-37.05

C6-C1-C2-C21	-179.8	H24-N10-C11-O12	-8.168
H20-C1-C2-C3	179.9	H24-N10-C11-C14	168.2
H20-C1-C2-H21	0.077	N10-C11-C14-C13	153.9
C2-C1-C6-C5	-0.119	N10-C11-C14-C15	-31.54
C2-C1-C6-H23	179.9	O12-C11-C14-C13	-29.87
H20-C1-C6-C5	179.9	O12-C11-C14-C15	144.6
H20-C1-C6-H23	-0.041	C18-C13-C14-C11	176.2
C1-C2-C3-C4	0.039	C18-C13-C14-C15	1.501
C1-C2-C3-H22	-179.7	H25-C13-C14-C11	-3.506
H21-C2-C3-C4	179.9	H25-C13-C14-C15	-178.2
H21-C2-C3-H22	0.123	C14-C13-C18-C17	-1.428
C2-C3-C4-C5	-0.026	C14-C13-C18-H28	179.2
C2-C3-C4-N7	-179.3	H25-C13-C18-C17	178.2
H22-C3-C4-C5	179.8	H25-C13-C18-H28	-1.037
H22-C3-C4-N7	0.467	C11-C14-C15-C16	-174.5
C3-C4-C5-C6	-0.065	C11-C14-C15-C26	4.351
C3-C4-C5-O9	-179.9	C13-C14-C15-C16	-0.163
N7-C4-C5-C6	179.4	C13-C14-C15-H26	178.7
N7-C4-C5-O9	-0.463	C14-C15-C16-C17	-1.278
C3-C4-N7-C8	179.8	C14-C15-C16-H27	178.9
C5-C4-N7-C8	0.465	H26-C15-C16-C17	179.7
C4-C5-C6-C1	0.136	H26-C15-C16-H27	-0.047
C4-C5-C6-H23	-179.9	C15-C16-C17-C18	1.352
O9-C5-C6-C1	179.98	C15-C16-C17-C19	-177.7
O9-C5-C6-H23	-0.053	H27-C16-C17-C18	-178.8
C4-C5-O9-C8	0.265	H27-C16-C17-C19	2.109
C6-C5-O9-C8	-179.6	C16-C17-C18-C13	0.001
C4-N7-C8-O9	-0.311	C16-C17-C18-H28	179.3
C4-N7-C8-N10	-179.6	C19-C17-C18-C13	179.0
N7-C8-O9-C5	0.033	C19-C17-C18-H28	-1.603
N10-C8-O9-C5	179.4	C16-C17-C19-H29	-31.18
N7-C8-N10-C11	6.033	C16-C17-C19-H30	88.24
N7-C8-N10-H24	160.2	C16-C17-C19-H31	-152.2
O9-C8-N10-C11	-173.3	C18-C17-C19-H29	149.7
O9-C8-N10-H24	-19.05	C18-C17-C19-H30	-90.78
C8-N10-C11-O12	146.5	C18-C17-C19-H31	28.68

Tablo 15.(Devamı)

4.4. Moleküllerin Titreşimsel Analizleri

Tez dahilinde incelediğimiz benzazol-2-karboksamit türevi bileşiklerimizin optimizasyon ve titreşimsel hesaplamalarını Gaussian 09W (Frisch vd.,2009) ana paket programı ile GaussView 5.0 (Dennington vd.,2009) arayüz programından yardım alarak yoğunluk fonksiyon teorisi DFT/B3LYP fonksiyonelleri 6-311++G (d, p) baz setinde gerçekleştirdikten sonra yapıların titreşimsel atamaları (potential energy distribution) VEDA4(Jamroz, 2004; Jamróz ,2013) programı yardımıyla gerçekleştirdik. Bir maddeye gönderilen elektromanyetik ışımanın madde

ile nasıl bir etkileşimde bulunduğunu anlamak için moleküle ait titreşim spektroskopisi analizlerine bakılır. Titreşim spektroskopisi, Molekülün yapısında bulunan bağ uzunlukları, bağ açıları, bağlar arası ortaya çıkan kuvvetler, moleküllerin simetrisi, molekül elektronik dağılım gibi fiziksel ve kimyasal özelliklerini spektroskopi hesaplamaları ile elde edilebilmektedir. (Woodward,1972).

Moleküllerin yapıları ile ilgili bilgileri elde etmemizi sağlayan titreşim enerji değerleri kuantum mekaniksel hesaplamalarla teorik olarak elde edilebilirken deneysel olarak titreşim spektroskopisi ile elde edilebilmektedir. Titreşim spektroskopisinde madde infrared ışınlarını absorbe etmesi veya saçması temelinde çalışan bir spektroskopi türüdür. Burada ışınlar dalga boylarıyla değil, dalga sayılarılabakılarak analiz edilir. Moleküllerin dönü geçişleri 1 cm^{-1} ile 10^2cm^{-1} dalga sayısı aralığında olup ve bu geçişler mikrodalga spektroskopisiyle analiz edilir. Enerji düzeyleri arasındaki farka bağlı yapılan geçişler ise 10^2cm^{-1} ile 10^4cm^{-1} dalga sayısı aralığında yer almaktadır. Bu geçiş bölgesi infrared (Kırmızı-Altı) ve Raman spektroskopileriyle incelenir. Raman spektrometreleri emisyon, IR spektrometreleri absorpsiyon spektrumlarının ortaya çıkmasına neden olur.

Çok atomdan oluşan moleküllerdeki atomların titreşim durumları kimyasal yapıya ve atom numaralarına göre değişkenlik göstermektedir. N atomdan oluşan bir yapının $3N-6$ titreşim hareketine sahip olduğu literatürde yer alan çalışmalarda bildirilmiştir (Katritzky,1959; Segneanu vd.,2012).

$3N-6$ farklı titreşim frekansına sahip olan moleküllerimizin frekansları teorik olarak hesaplanmıştır. Hesaplamalar yapılırken yoğunluk fonksiyon teorisi ve üçlü korelasyonları DFT/B3LYP temel titreşim modlarını ve titreşim frekanslarını deneysel olarak elde edilen değerlere yakın olarak tahmini hesaplamaları yapabildiği için teorik olarak hesaplanan değerlerle deneysel olarak elde edilen değerler kıyaslandığında iyi sonuçlar verebilmesi için 0,9614'lük ölçeklendirme katsayısı kullanılmaktadır (Foresman and Frish ,1996; Young, 2004).

Teorik olarak hesapladığımız değerleri 0,9614 katsayısı ile çarparak deneysel olarak elde edilen değerlerle kıyaslamaları gerçekleştirildi. Ve sırası ile moleküllerimiz için; 3a için 78 titreşim modu, 3b için 78 titreşim modu, 3c için 81 titreşim modu, 3d için 78 titreşim modu, 3e için 81 titreşim modu, 3f için 78 titreşim modu, 3g için 87 titreşim modu, 3h için 90 titreşim modu ve

3k için 87 titreşim moduna sahip olduğu görülmektedir. Her titreşim moduna karşılık gelen titreşim frekans değerleri hesaplanarak aşağıdaki tablolarda sırası ile verilmiştir.

4.4.1. Spektroskopik Çalışmalar

FT-IR Spektrumları

Bileşiklerin FT-IR spektrumlarının hesaplanabilmesi için, Perkin Elmer 400 (USA) FTIR/FIR Spectrometer Frontier Spektrofotometresi (32 scan, 4000-650 cm^{-1} dalga sayısı aralığı) sahip olan cihaz kullanıldı ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden dikkate alınarak değerlendirildi. Elde edilen spektrum değerleri, *Spectrum v2.0 Software* yazılımı aracılığı ile analiz edildi. Bundan sonra teoriksel olarak hesaplanan IR spektrum değerleri ile deneysel spektrumlardan elde edilen değerler karşılaştırılarak analizleri gerçekleştirilmiştir. Çıkan sonuçlara baktığımızda deneysel ve teoriksel olarak sonuçların çok iyi bir uyum sağladıkları görülmüştür. Buradaki bazı farklılıklar faz farkı kaynaklıdır. Molekülerimizin hesaplanan frekans değerleri ve karşılık gelen titreşim atamaları aşağıdaki tablolarda sırası ile verilmiştir. Teorik ve deneysel olarak hesaplanan IR spektrumlarına ait grafikler sırası ile verilmiştir.

Tablo.16. 3a (N-(benzo[d]tiazol-2-il) benzamit) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri

Atamalar	Frekans	IR (Şiddet)	Raman (Şiddet)
$\nu_{\text{NH}}(100)$	3436	54,76	170,6
$\nu_{\text{CH}}(99)$	3077	4,076	214,7
$\nu_{\text{CH}}(93)$	3076	6,089	220,6
$\nu_{\text{CH}}(98)$	3073	9,121	68,85
$\nu_{\text{CH}}(95)$	3070	13,32	138,9
$\nu_{\text{CH}}(90)$	3063	18,16	95,19
$\nu_{\text{CH}}(93)$	3059	6,236	123,0
$\nu_{\text{CH}}(91)$	3055	6,569	113,4
$\nu_{\text{CH}}(99)$	3048	1,041	49,35
$\nu_{\text{CH}}(94)$	3044	0,225	47,44
$\nu_{\text{OC}}(81)$	1676	477,9	167,7
$\nu_{\text{NC}}(24)+\nu_{\text{CC}}(16)$	1580	74,11	15,91
$\nu_{\text{CC}}(45)$	1578	9,885	73,77
$\nu_{\text{CC}}(50)+\delta_{\text{CCC}}(21)+\delta_{\text{HCC}}(13)$	1558	5,188	6,883
$\nu_{\text{CC}}(51)+\delta_{\text{HCC}}(11)+\delta_{\text{CCC}}(10)$	1536	2,144	51,17
$\nu_{\text{NC}}(50)+\nu_{\text{CC}}(11)$	1529	204,2	556,1
$\delta_{\text{HCC}}(51)+\delta_{\text{CCC}}(12)$	1465	3,618	1,718
$\delta_{\text{HNC}}(44)+\nu_{\text{NC}}(10)+\delta_{\text{HNC}}(44)$	1431	76,45	18,60
$\delta_{\text{HCC}}(31)+\delta_{\text{HCC}}(19)+\nu_{\text{CC}}(14)$	1429	92,51	78,30
$\delta_{\text{HCC}}(60)+\nu_{\text{CC}}(13)$	1420	3,467	1,790

$\delta\text{HCC}(56)+\delta\text{CCC}(15)$	1410	27,16	36,18
$\delta\text{HCC}(54)+\nu\text{CC}(13)$	1302	3,509	4,012
$\nu\text{CC}(56)+\delta\text{HCC}(12)$	1290	7,514	9,825
$\nu\text{CC}(43)+\delta\text{HCC}(22)$	1284	26,85	1,027
$\delta\text{HCC}(36)+\nu\text{NC}(21)+\nu\text{CC}(13)$	1260	21,34	89,39
$\nu\text{CC}(30)+\nu\text{NC}(19)$	1249	714,1	92,79
$\delta\text{HCC}(35)+\nu\text{NC}(26)+\nu\text{CC}(13)$	1220	6,152	95,44
$\delta\text{HCC}(59)$	1156	16,08	4,234
$\delta\text{HCC}(13)+\nu\text{NC}(12)$	1140	79,95	2,194
$\delta\text{HCC}(73)+\nu\text{CC}(13)$	1138	1,024	6,516
$\delta\text{HCC}(23)+\nu\text{NC}(16)$	1136	120,7	2,016
$\delta\text{HCC}(40)+\nu\text{CC}(35)$	1100	10,03	29,68
$\delta\text{HCC}(28)+\nu\text{CC}(23)$	1068	6,871	2,226
$\nu\text{NC}(19)+\delta\text{CCC}(15)$	1048	60,94	3,100
$\delta\text{CCC}(27)+\nu\text{SC}(20)+\delta\text{HCC}(10)$	1034	4,544	31,86
$\nu\text{CC}(39)+\delta\text{CCC}(17)$	1004	21,48	14,49
$\nu\text{CC}(69)$	997	6,784	45,38
$\delta\text{CCC}(52)+\nu\text{CC}(39)$	978	0,927	46,99
$\tau\text{HCCC}(61)+\tau\text{CCCC}(29)$	968	0,155	0,190
$\tau\text{HCCC}(31)+\tau\text{CCCC}(15)$	953	0,739	0,100
$\tau\text{HCCC}(71)+\tau\text{CCCC}(16)$	948	0,018	0,042
$\tau\text{HCCC}(42)$	915	12,09	2,214
$\tau\text{HCCC}(81)+\tau\text{CCCC}(14)$	912	1,520	0,124
$\tau\text{HCCC}(83)+\delta\text{CCC}(19)+\delta\text{CNC}(15)$	900	15,44	1,338
$\delta\text{NCN}(14)$			
$\tau\text{HCCC}(83)$	829	0,845	0,149
$\tau\text{HCCC}(79)$	824	1,528	1,325
$\delta\text{CCC}(13)+\nu\text{NC}(11)+\gamma\text{ONCC}(14)$	795	5,849	3,389
$\gamma\text{ONCC}(22)$	770	10,30	10,23
$\tau\text{HCCC}(53)+\tau\text{CCCC}(17)$	736	53,42	1,176
$\nu\text{CC}(14)+\delta\text{CCC}(11)$	729	13,31	8,553
$\tau\text{HCCC}(46)+\tau\text{CCCC}(34)$	701	18,24	0,060
$\gamma\text{ONCC}(37)+\tau\text{HCCC}(20)$	692	123,8	9,775
$\delta\text{CCC}(47)+\nu\text{SC}(24)$	685	7,555	12,28
$\tau\text{CCNC}(41)+\tau\text{HCCC}(27)+\tau\text{CCCC}(10)$	674	7,613	0,626
$\delta\text{CCC}(27)+\delta\text{CCN}(14)+\delta\text{OCN}(10)$	639	6,436	4,106
$\delta\text{CCC}(95)$	607	0,185	4,645
$\tau\text{CCNC}(21)+\tau\text{CNCN}(10)$	595	20,95	3,475
$\delta\text{OCN}(19)+\delta\text{CCC}(17)$	582	16,33	3,448
$\tau\text{HNCC}(34)$	569	30,80	6,558
$\tau\text{HNCC}(27)+\tau\text{CCCC}(21)$	534	46,63	15,88
$\tau\text{CCCC}(13)+\delta\text{CNC}(13)$	514	14,08	11,99
$\delta\text{CCC}(31)+\nu\text{SC}(27)+\delta\text{SCC}(21)$	488	0,667	11,60
$\delta\text{SCC}(11)+\tau\text{CCCC}(10)$	464	4,093	2,782
$\tau\text{CCCC}(48)+\gamma\text{SCCC}(20)+\tau\text{HCCC}(10)$	419	4,214	0,254
$\tau\text{CCCC}(40)+\tau\text{HCCC}(13)+\tau\text{CCNC}(10)$	398	1,594	2,395
$\tau\text{CCCC}(52)$	392	4,446	1,744
$\delta\text{SCC}(27)+\nu\text{SC}(13)$	367	3,403	1,569
$\delta\text{OCN}(22)+\nu\text{CC}(11)+\nu\text{NC}(10)$	338	0,755	0,798
$\tau\text{CNCN}(30)+\gamma\text{SCCC}(13)$	308	4,711	0,835

$\delta\text{CNC}(26)+\delta\text{CCN}(13)$	226	3,102	4,613
$\delta\text{CCC}(48)$	196	4,758	1,037
$\tau\text{CCCC}(50)+\gamma\text{SCCC}(26)$	185	2,934	1,124
$\gamma\text{SCCC}(15)+\tau\text{CCCC}(13)+\tau\text{CNCC}(10)$	157	3,472	4,625
$\gamma\text{CCCC}(13)+\tau\text{CCCC}(12)+\tau\text{CCNC}(11)$	109	1,384	1,391
$\delta\text{CNC}(22)+\tau\text{CNCC}(20)+\tau\text{NCNC}(14)+\gamma\text{CCCC}(13)+\delta\text{NCN}(12)$	83	1,611	2,170
$\tau\text{CNCC}(66)+\tau\text{CNCN}(13)$	43	0,285	7,676
$\tau\text{CNCC}(54)$	36	1,004	5,780
$\tau\text{NCNC}(66)+\delta\text{CNC}(17)$	20	0,645	5,802

Tablo 16. (Devamı)

Tablo 17. 3b (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-klorobenzamit) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri

Atamalar	Frekans	IR (Şiddet)	Raman (Şiddet)
$\nu\text{NH}(100)$	3435	57,96	173,1
$\nu\text{CH}(98)$	3085	0,493	220,7
$\nu\text{CH}(96)$	3083	2,803	21,71
$\nu\text{CH}(94)$	3076	6,702	229,6
$\nu\text{CH}(98)$	3071	0,042	60,17
$\nu\text{CH}(94)$	3070	12,51	132,6
$\nu\text{CH}(96)$	3069	3,116	23,84
$\nu\text{CH}(93)$	3060	5,727	122,0
$\nu\text{CH}(100)$	3049	0,960	48,47
$\nu\text{OC}(81)$	1675	491,9	225,8
$\nu\text{NC}(26)+\nu\text{CC}(33)$	1580	73,88	11,70
$\nu\text{CC}(49)+\delta\text{HCC}(19)$	1568	93,42	156,2
$\nu\text{CC}(53)+\delta\text{CCC}(23)$	1545	6,751	5,739
$\nu\text{CC}(51)+\delta\text{HCC}(11)+\delta\text{CCC}(10)$	1537	2,336	58,24
$\nu\text{NC}(50)+\nu\text{CC}(11)$	1529	193,7	579,1
$\delta\text{HCC}(60)+\delta\text{CCC}(11)$	1461	30,26	2,959
$\delta\text{HNC}(62)+\nu\text{NC}(12)$	1434	125,3	57,25
$\delta\text{HCC}(42)+\nu\text{CC}(22)$	1430	37,40	53,70
$\delta\text{HCC}(56)+\delta\text{CCC}(15)$	1410	37,74	39,83
$\delta\text{HCC}(37)+\nu\text{CC}(18)$	1373	18,84	5,423
$\nu\text{CC}(55)+\delta\text{HCC}(11)$	1290	7,403	11,76
$\delta\text{HCC}(40)+\nu\text{CC}(20)$	1279	47,34	5,594
$\delta\text{HCC}(49)+\nu\text{CC}(31)$	1271	27,41	3,258
$\delta\text{HCC}(37)+\nu\text{NC}(20)+\nu\text{CC}(11)$	1260	19,28	83,13
$\nu\text{CC}(28)+\nu\text{NC}(18)$	1251	722,4	134,1
$\delta\text{HCC}(35)+\nu\text{NC}(26)+\nu\text{CC}(13)$	1221	5,895	98,76
$\delta\text{HCC}(76)$	1154	21,29	10,79
$\nu\text{NC}(13)+\delta\text{HCC}(12)$	1140	91,49	3,787
$\delta\text{HCC}(37)+\nu\text{NC}(14)$	1136	108,9	2,779
$\delta\text{HCC}(38)+\nu\text{CC}(35)$	1100	9,079	29,73
$\delta\text{HCC}(59)$	1090	5,750	1,124

vCC(51)+δHCC(18)	1059	95,50	26,33
vCC(27)+ vNC(18)	1047	49,56	30,26
δCCC(26)+vSC(19)+ δHCC(10)	1034	2,806	41,79
vCC(69)	998	9,135	43,70
δCCC(66)	990	43,49	0,311
τHCCC(71)+τCCCC(15)	949	0,017	0,035
τHCCC(78)+τCCCC(16)	948	0,576	1,030
τHCCC(67)+τCCCC(14)	935	1,559	1,312
τHCCC(82)+ τCCCC(14)	913	1,463	0,130
δCNC(28)+δCCC(23)+δNCN(18)	905	26,25	3,657
τHCCC(83)	829	3,612	0,295
τHCCC(47)+γCCCC(13)	826	26,56	3,422
τHCCC(96)	803	2,045	1,669
δCCC(15)+vNC(13)	785	8,933	4,045
γONCC(15)+vCC(12)+δCCC(10)	756	45,02	8,664
τHCCC(55)+τCCCC(16)	736	58,86	0,993
γONCC(28)	731	48,13	24,05
τHCCC(45)+ τCCCC(35)	700	13,85	0,091
δCCC(41)+vSC(19)	685	15,24	7,265
τHCCC(11)+ τCCCC(10)+ τCCNC(33)+	683	16,42	10,88
δOCN(13)+δCCN(12)+δCNC(11)+δCCC(10)	651	3,855	3,802
δCCC(76)	617	2,267	4,249
δCCC(22)	603	15,50	2,921
τCCNC(18)	591	5,635	4,643
τHNCC(39)+τCCNC(11)	572	33,69	5,857
τHCCC(26)+δCCC(20)+τCCCC(11)	539	59,72	23,30
τCCCC(20)	525	8,533	3,153
vCC(10)	501	5,195	4,415
δCCC(31)+vSC(31)+δSCC(17)	488	0,370	11,00
γCCCC(26)+τCCCC(17)+ τHCCC(14)	461	22,33	0,244
τCCCC(41)+γSCCC(17)	419	4,860	0,949
τCCNC(14)+δCCC(11)	407	4,128	5,576
τCCCC(63)	400	2,025	0,895
δSCC(20)+vSC(12)+δCCC(12)+δCCN(12)	361	7,897	1,889
τCNCN(28)+γSCCC(13)	320	6,926	0,426
δCCC(59)	305	0,704	2,018
δOCN(12)+δCCC(10)+δCNC(10)	291	0,990	1,745
γCCCC(47)	257	2,333	4,066
δNCN(12)+δCCN(11)+δCNC(11)	196	1,633	2,423
τCCCC(54)+γSCCC(27)	185	2,934	0,670
δCCC(42)+ τCCCC(22)	164	7,350	0,869
τCCCC(23)+ τCNCC(12)+δCCC(11)	120	2,377	2,930
δCNC(25)+δNCN(18)+τNCNC(11)+τCCN(11)	91	0,366	2,200
γCCCC(19)+ τCCCC(12)	77	2,487	1,339
τCNCC(67)+ τCNCN(13)	42	0,179	7,809
τCNCC(45)+γCCCC(13)	26	0,135	5,052

$\tau\text{NCNC}(64)+\delta\text{CNC}(21)$	17	0,286	6,805
--	----	-------	-------

Tablo 17. (Devamı)

Tablo 18. 3c (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) benzamit) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri

Atamalar	Frekans	IR (Şiddet)	Raman (Şiddet)
$\nu\text{NH}(100)$	3512	68,69	109,1
$\nu\text{NH}(100)$	3413	42,06	214,9
$\nu\text{CH}(83)$	3078	4,191	175,7
$\nu\text{CH}(91)$	3075	8,102	208,4
$\nu\text{CH}(99)$	3072	10,18	118,1
$\nu\text{CH}(93)$	3066	17,00	160,1
$\nu\text{CH}(91)$	3063	20,87	80,38
$\nu\text{CH}(96)$	3054	10,10	119,7
$\nu\text{CH}(98)$	3054	5,920	115,4
$\nu\text{CH}(87)$	3045	0,041	46,85
$\nu\text{CH}(93)$	3043	0,206	46,39
$\nu\text{OC}(81)$	1676	454,6	117,9
$\nu\text{CC}(48)+\nu\text{NC}(10)$	1601	40,35	5,72
$\nu\text{CC}(54)+\delta\text{CCC}(12)$	1578	11,95	72,95
$\delta\text{CCC}(24)+\nu\text{CC}(19)+\delta\text{CCN}(15)+\delta\text{CNC}(10)+$	1561	0,411	50,43
$\nu\text{CC}(46)+\delta\text{CCC}(16)+\delta\text{HCC}(13)$	1558	5,344	7,955
$\nu\text{NC}(46)+\nu\text{CC}(13)$	1526	193,3	42,41
$\delta\text{HCC}(50)+\delta\text{CCC}(11)$	1465	4,024	2,419
$\nu\text{CC}(35)+\delta\text{HCC}(33)$	1460	6,510	4,628
$\delta\text{HNC}(43)$	1436	121,1	21,25
$\delta\text{HCC}(45)+\nu\text{CC}(17)$	1420	13,21	20,30
$\delta\text{HNC}(40)+\delta\text{CCN}(14)$	1418	54,77	81,57
$\delta\text{HNC}(22)+\nu\text{CC}(15)+\nu\text{NC}(10)$	1365	42,22	13,57
$\nu\text{CC}(32)+\delta\text{HNC}(13)$	1312	77,69	12,96
$\delta\text{HCC}(54)+\nu\text{CC}(15)$	1300	6,362	4,136
$\nu\text{CC}(45)+\delta\text{HCC}(10)$	1285	100,8	4,604
$\delta\text{HCC}(10)$	1276	175,3	13,47
$\delta\text{HCC}(14)+\nu\text{NC}(12)+\nu\text{CC}(10)$	1257	116,8	20,10
$\nu\text{NC}(34)+\nu\text{CC}(22)$	1233	200,1	245,1
$\delta\text{HCC}(23)+\nu\text{NC}(19)+\nu\text{CC}(11)$	1199	5,775	32,94
$\delta\text{HNC}(29)+\nu\text{NC}(16)$	1158	20,77	5,052
$\delta\text{HCC}(56)+\nu\text{CC}(17)$	1155	10,88	2,989
$\delta\text{HCC}(80)$	1138	0,190	5,205
$\delta\text{HCC}(52)$	1127	2,015	21,27
$\delta\text{HCC}(56)+\nu\text{CC}(26)$	1090	2,674	9,693
$\nu\text{NC}(11)+\nu\text{CC}(10)+\delta\text{CCC}(10)$	1078	46,95	7,936
$\delta\text{HCC}(29)+\nu\text{CC}(16)+\delta\text{CCC}(11)$	1059	37,22	1,182
$\nu\text{NC}(43)$	1015	2,897	28,90
$\nu\text{CC}(31)$	1005	19,02	9,753
$\delta\text{CCN}(20)+\nu\text{CC}(13)+\delta\text{CNC}(12)+\delta\text{HCC}(10)$	985	4,314	20,01

$\nu\text{CC}(57)+\delta\text{CCC}(36)$	978	0,860	45,39
$\tau\text{HCCC}(73)+\tau\text{CCCC}(15)$	968	0,237	0,160
$\tau\text{HCCC}(74)+\tau\text{CCCC}(13)$	953	0,586	0,181
$\tau\text{HCCC}(60)+\tau\text{CCCN}(21)$	939	0,056	0,152
$\tau\text{HCCC}(64)$	911	4,512	0,890
$\tau\text{HCCC}(82)$	903	1,791	0,175
$\delta\text{CCC}(37)+\nu\text{NC}(12)+\delta\text{NCN}(12)$	878	1,161	2,612
$\delta\text{NCN}(25)+\delta\text{CCC}(22)$	865	4,788	14,56
$\tau\text{HCCC}(84)$	824	1,064	1,454
$\tau\text{HCCC}(76)$	821	0,600	0,149
$\gamma\text{ONCC}(32)+\gamma\text{CCCC}(15)$	785	6,264	4,181
$\delta\text{CNC}(25)+\nu\text{CC}(16)+\nu\text{NC}(10)$	763	9,805	21,76
$\tau\text{CNCN}(27)+\tau\text{HCCC}(20)+\tau\text{CCCN}(10)$	736	18,95	1,291
$\delta\text{CCC}(29)+\gamma\text{NNNC}(13)+\nu\text{CC}(10)$	729	2,873	13,56
$\tau\text{HCCC}(58)+\gamma\text{CCNC}(10)$	718	60,23	0,994
$\gamma\text{ONCC}(38)+\tau\text{HCCC}(22)$	702	97,29	9,202
$\tau\text{CCCC}(27)+\tau\text{HCCC}(25)$	678	39,79	0,879
$\gamma\text{NNNC}(22)+\tau\text{CCCC}(13)$	667	14,00	7,535
$\delta\text{CCC}(11)+\delta\text{CNC}(10)$	608	8,702	4,625
$\delta\text{CCC}(46)$	607	7,027	6,689
$\delta\text{CNC}(29)+\nu\text{CC}(14)$	604	7,868	2,625
$\delta\text{CCC}(19)+\delta\text{OCN}(14)$	571	6,435	4,560
$\tau\text{CCCN}(33)+\gamma\text{CCNC}(28)+\tau\text{HCCC}(20)$	564	2,729	0,430
$\tau\text{HNCN}(39)+\delta\text{NCN}(12)$	534	37,96	32,46
$\tau\text{HNCN}(15)$	496	20,48	24,41
$\tau\text{HNCN}(18)+\delta\text{CCN}(16)$	449	13,08	0,857
$\gamma\text{CCNC}(46)+\tau\text{CCCN}(14)+\delta\text{CCN}(13)+\tau\text{HCC}(10)$	417	15,66	1,519
$\tau\text{CCCC}(32)+\nu\text{NC}(10)$	403	13,71	1,898
$\tau\text{CCCC}(73)+\tau\text{HCCC}(13)$	396	0,585	0,417
$\tau\text{HNCN}(51)$	391	60,79	0,686
$\delta\text{OCN}(19)+\nu\text{CC}(14)+\tau\text{CCCN}(13)$	351	4,397	1,319
$\tau\text{CCCN}(27)+\delta\text{OCN}(12)$	320	9,285	0,678
$\delta\text{NCN}(16)+\delta\text{CCN}(14)+\nu\text{NC}(14)+\delta\text{CNC}(12)$	250	1,459	1,613
$\gamma\text{CCNC}(33)+\tau\text{CCCN}(20)+\tau\text{CNCN}(19)$	244	2,561	1,252
$\delta\text{CCC}(55)$	200	10,35	2,290
$\gamma\text{CCCC}(20)+\tau\text{CCCC}(17)+\tau\text{CNCN}(13)$	167	4,915	6,597
$\tau\text{CCCC}(18)+\gamma\text{CCNC}(12)+\tau\text{CNCN}(10)$	112	1,030	0,828
$\tau\text{CNCN}(47)+\tau\text{CCCN}(47)+\delta\text{CNC}(15)+\tau\text{NCNC}(10)$	82	1,516	1,499
$\tau\text{CNCN}(54)$	3512	1,393	8,080
$\delta\text{CNC}(35)+\tau\text{CNCN}(33)+\tau\text{NCNC}(16)$	3413	0,705	4,828
$\tau\text{NCNC}(60)+\delta\text{CNC}(18)$	3078	1,553	7,687

Tablo 18. (Devamı)

Tablo 19. 3d (N-(benzo[d]oksazol-2-il) benzamit) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri

Atamalar	Frekans	IR (Şiddet)	Raman (Şiddet)
vNH(100)	3439	71,31	1596
vCH(88)	3081	4,704	2641
vCH(84)	3080	3,828	1723
vCH(91)	3077	8,845	8753
vCH(98)	3077	6,386	4592
vCH(91)	3065	16,68	1209
vCH(90)	3064	9,779	1502
vCH(100)	3056	7,701	1101
vCH(98)	3050	2,651	6232
vCH(94)	3045	0,325	51,43
vOC(81)	1678	412,1	220,3
vNC(28)+vCC(22)	1613	322,5	161,0
vCC(49)+δCCC(14)	1590	29,18	221,4
vCC(54)	1579	16,06	80,46
vCC(53)+ δHCC(17)+δCCC(10)	1558	8,509	6,781
vCC(34)+δCCC(10)	1554	215,0	266,8
δHCC(42)+δCCC(16)	1465	4,636	1,554
δHNC(50)+vNC(14)	1459	194,7	16,18
vCC(48)+δHCC(38)	1445	1,436	7,594
δHCC(48)	1424	60,51	57,58
δHCC(55)+vCC(24)	1421	11,11	6,150
vCC(62)	1325	10,85	65,99
δHCC(55)+vCC(17)	1303	3,981	3,150
vCC(49)+δHCC(10)	1284	23,06	0,861
vNC(18)+vCC(14)+ δHCC(11)	1262	373,5	20,59
δHCC(42)+vCC(10)	1258	282,5	31,72
vCC(27)+δHCC(14)+ vOC(11)+δNCO(10)	1214	169,1	26,25
δHNC(16)+δNCO(14)+ vOC(12)	1197	5,449	11,52
δHCC(57)+vCC(19)	1157	16,50	4,786
δHCC(22)+vOC(15)	1141	78,64	2,030
δHCC(75)+vCC(10)	1139	1,701	4,686
δHCC(49)	1126	20,32	31,80
δHCC(37)+δCCC(19)	1080	17,42	5,647
δHCC(14)	1074	15,32	4,336
δHCC(17)+vCC(12)+ δCCC(10)	1058	47,51	1,423
vCC(32)+δCCC(24)	1006	4,312	18,85
δCCN(19)+vOC(10)+δCCO(14)	988	62,52	19,56
vCC(50)+δCCC(41)	979	0,831	50,24
vOC(22)+vNC(10)	974	41,63	8,506
τHCCC(57)+τCCCC(24)	969	0,591	0,149
τHCCC(72)	952	0,712	0,058
τHCCC(71)+τCCCC(14)	938	0,008	0,162

τ HCCC(85)	912	2,211	0,728
τ HCCC(79)+ τ CCCC(13)	904	2,980	0,073
δ CCC(33)+ δ NCO(24)+ δ CCN(19)	875	1,971	3,344
δ CCC(16)+ δ NCO(12)+ δ COC(12)+ ν CC(11)	854	15,16	25,77
τ HCCC(82)	826	0,085	0,141
τ HCCC(79)	822	1,436	1,386
γ ONCC(28)+ τ CCCC(19)	783	10,03	8,619
UCC(26)+ δ COC(11)	762	18,68	8,694
τ HCCC(54)+ γ CCOC(11)	731	58,90	1,302
τ CCCC(37)+ τ HCCC(23)	720	8,898	4,175
δ CCC(22)+ γ CCNC(17)+ τ COCC(13)	720	35,70	0820
γ ONCC(33)	698	106,4	5,708
τ NCOC(24)+ γ NCOC(24)	691	28,59	1,695
τ CCCC(42)+ τ HCCC(28)	674	12,61	0,150
δ OCC(11)+ τ HNCC(10)+ δ CCN(10)	625	24,83	7,967
δ CCO(43)+ ν CC(36)	610	1,071	9,102
δ CCO(70)	607	2,256	3,492
τ HNCC(57)+ δ NCN(10)	585	51,02	12,45
γ CCNC(24)+ τ COCC(14)+ τ CCCC(12)+ δ CCC(10)	562	2,058	0,736
γ CCNC(15)+ δ CCC(15)	557	7,792	2,012
τ CCCC(12)+ δ CCN(16)	499	3,732	3,851
δ CCN(17)	422	7,839	0,728
τ CCCC(42)+ γ CCNC(48)	417	6,223	0,217
τ CCCC(44)	402	2,399	4,353
τ CCCC(60)+ τ HCCC(15)	395	0,541	0,730
ν CC(14)+ δ OCN(23)	350	0,889	0,632
τ NCOC(11)+ τ CCCC(21)+ γ CCNC(16)+ δ OCN(10)+ γ CCNC(16)	326	4,485	1,486
τ NCOC(12)+ τ CCCC(25)+ τ COCC(38)+ γ CCNC(16)	242	0,914	0,489
ν NC(12)+ δ CCC(22)	233	4,397	3,149
τ CCCN(11)+ δ CCN(17)+ δ CCC(24)	190	2,179	0,345
τ CCCN(17)+ τ CCNC(21)+ γ CCNC(24)	157	5,656	4,935
γ CCNC(13)+ δ NCN(17)+ δ CNC(11)	130	1,340	1,510
τ CCCN(52)+ δ CNC(14)+ τ CCNC(12)	86	0,654	1,659
τ CCNC(45)+ γ NONC(13)	48	1,356	6,954
τ CCCN(49)+ δ CNC(16)	38	0,700	5,932
τ CNCO(73)	19	0,653	4,315

Tablo 19. (Devamı)

Tablo 20. 3e : (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-klorobenzamit) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri

Atamalar	Frekans	IR (Şiddet)	Raman (Şiddet)
ν NH(100)	3523	69,37	114,2
ν NH(100)	3422	45,85	225,1
ν CH(99)	3102	1,054	190,6
ν CH(93)	3099	3,531	52,53

vCH(92)	3092	8,643	203,8
vCH(100)	3090	0,106	61,30
vCH(94)	3084	4,986	36,84
vCH(93)	3083	19,31	172,4
vCH(96)	3072	10,76	128,2
vCH(86)	3063	0,028	50,70
vOC(81)	1679	433,5	165,4
vCC(48)	1608	37,18	5,899
vCC(47)+ δ HCC(19)+ δ CCC(13)	1578	92,23	154,0
δ CCC(25)+vCC(19)+ δ CCN(15)+ δ CNC(10)	1568	0,612	50,76
vCC(62)+ δ CCC(14)	1552	6,035	7,360
UNC(49)+vCC(13)	1533	186,6	477,2
vCC(43)+ δ HCC(29)	1467	23,79	5,768
δ HCC(58)+ δ CCC(10)	1467	13,73	3,971
δ HNC(37)	1440	136,6	27,27
δ HCC(45)+ δ CCN(15)	1425	73,52	116,1
vCC(37)+ δ HCC(37)	1378	11,23	5,093
δ HNC(22)+vCC(17)+vNC(10)	1372	31,89	14,14
vCC(32)+ δ HNC(16)	1322	66,26	10,03
vCC(48)	1295	209,0	22,60
vCC(32)	1284	194,5	23,93
δ HCC(82)+vCC(10)	1273	4,319	3,372
vNC(25)+ δ HCC(17)	1265	61,79	20,68
vNC(37)+vCC(13)	1243	163,0	276,0
δ HCC(22)+vNC(17)+vCC(11)+ δ CCC(10)	1203	5,691	26,50
δ HNC(34)+vNC(17)	1163	13,65	5,370
δ HCC(30)+vCC(18)	1156	14,91	9,169
δ HCC(54)	1129	1,363	20,07
δ HCC(30)+vCC(11)	1093	4,518	8,395
δ HCC(33)+vCC(10)	1092	0,417	4,501
vNC(25)+ δ CCC(14)+ δ HCC(12)	1078	86,17	5,950
vCC(74)	1061	58,11	57,55
vNC(44)+ δ CNC(10)	1017	5,892	18,76
δ CCC(41)+ δ CCN(12)	989	31,62	15,44
δ CCN(13)+ δ CNC(12)+vCC(10)	986	14,13	8,808
τ HCCC(86)	949	0,694	0,845
τ HCCC(60)+ τ CCCN(22)	944	0,060	0,155
τ HCCC(74)+ τ CCCC(17)	932	0,766	0,587
τ HCCC(84)	905	1,639	0,268
δ CCC(35)+ δ NCN(14)+vNC(10)	877	3,435	4,065
δ CCC(25)+ δ NCN(23)	864	8,786	15,35
τ HCCC(75)	826	0,638	0,293
τ HCCC(50)+ γ CCCC(11)+ γ ONCC(10)	824	26,78	2,450
τ HCCC(91)	805	2,786	1,349
vCC(14)+ δ CNC(12)	766	13,83	11,74
δ CCC(11)+ δ NCN(10)	753	27,89	13,26

τ HCCC(26)+ τ CNCN(21)+ τ CCCN(10)	737	18,92	2,651
γ ONCC(37)+ τ HCCC(10)	733	63,07	33,22
τ HCCC(59)+ γ CCNC(12)	723	50,38	1,627
γ NNNC(16)	685	11,52	4,031
τ CCCC(21)+ γ NNNC(18)+ τ HCCC(12)	672	19,71	6,314
γ ONCC(41)+ τ HCCC(18)	621	4,648	2,776
δ CCC(44)	615	9,638	5,352
ν CC(36)+ δ CNC(34)	604	1,944	6,262
δ CCC(18)	582	5,872	3,755
τ CCCN(33) + γ CCNC(27)+ τ HCCC(20)	564	1,815	0,531
τ HNCN(43)+ δ NCN(11)	538	39,02	43,59
ν CC(26)+ δ CCC(11)	520	22,02	7,136
δ HNC(37)+ τ HNCN(19)+ δ CCN(18)+ ν CC(12)	479	29,66	9,414
τ CCCC(23)+ γ CCCC(21)+ τ HCCC(10)	455	11,14	0,733
γ CCNC(31)+ τ CCCN(11)	425	19,21	0,690
τ CCCC(10)	407	3,856	5,028
τ CCCC(60)	401	4,115	0,481
τ HNCN(42)	394	67,21	1,818
τ CCCN(35)+ τ CNCN(16)+ γ NNNC(11)	341	16,86	0,643
δ CCC(78)	305	0,901	2,829
δ OCN(13)+ ν NC(12)+ δ CCC(10)+ ν CC(10)	295	0,484	1,761
γ CCCC(38)	263	1,152	3,980
γ CCNC(32)+ τ CCCN(20)+ τ CNCN(16)	246	2,255	0,937
γ CCCC(21)+ δ NCN(16)	224	7,356	1,476
δ CCC(32)	169	9,364	2,343
τ CNCN(16)+ δ CCC(16)	125	1,842	3,590
τ CCCC(11)	87	0,208	1,232
τ CNCN(45)+ τ CCCC(15)	81	2,158	1,083
τ CNCN(74)	38	0,189	7,503
τ NCNC(26)+ τ CNCN(17)+ γ CCCC(13)	28	1,270	4,657
τ NCNC(45)	19	1,085	8,520

Tablo 20. (Devamı)

Tablo 21. 3f : (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-klorobenzamit) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri

Atamalar	Frekans	IR (Şiddet)	Raman (Şiddet)
ν NH(100)	3438	75,84	157,3
ν CH(97)	3089	1,874	138,9
ν CH(98)	3085	1,958	108,2
ν CH(90)	3081	5,055	279,3
ν CH(100)	3076	6,264	46,84
ν CH(98)	3075	1,468	57,87
ν CH(98)	3072	0,222	28,71
ν CH(92)	3065	8,710	15,19
ν CH(98)	3051	2,281	58,28
ν OC(81)	1677	430,8	285,5

vNC(28)+vCC(23)	1612	308,8	167,4
vCC(48)+δCCC(14)	1591	27,37	233,9
vCC(46)+δHCC(19)	1569	100,4	149,9
vNC(24)+vCC(23)+δCCC(10)	1554	213,3	294,3
vCC(49)+δCCC(25)	1545	9,603	14,00
δHCC(43)+δHNC(17)	1462	89,67	3,304
δHNC(39)+δHCC(18)+vNC(12)	1460	144,6	26,85
vCC(49)+δHCC(38)	1446	1,536	7,374
δHCC(48)	1424	59,68	62,83
vCC(39)+δHCC(38)	1373	18,88	4,748
vCC(50)	1325	10,24	67,88
δHCC(50)+vCC(27)	1279	19,12	2,132
vCC(42)+δHCC(39)	1272	68,61	5,207
vNC(17)+UCC(13)	1262	387,6	29,70
δHCC(45)	1259	250,7	45,41
vCC(27)+δHCC(14)+vOC(11)+δNCO(11)	1213	161,8	27,61
δHNC(16)+δNCO(16)+vOC(13)	1197	4,867	18,23
δHCC(75)+vCC(19)	1157	16,46	11,22
δHCC(23)+vOC(15)	1141	78,91	1,499
δHCC(49)	1126	21,36	34,98
δHCC(55)+vCC(33)	1092	2,219	1,884
δHCC(41)+δCCC(21)+vCC(10)	1080	13,70	5,007
vNC(25)+δHCC(15)+δCCC(12)	1068	92,15	0,652
vCC(75)	1056	58,80	63,68
δCCC(37)	993	9,738	1,881
δCCN(16)+δCCC(14)+δCCO(11)	987	78,85	25,12
vOC(22)+vNC(10)	975	53,55	8,197
τHCCC(75)+τCCCC(11)	949	1,152	0,886
τHCCC(69)+τCCCC(11)	940	0,006	0,175
τHCCC(63)+τCCCC(16)	934	0,342	0,703
τHCCC(79)+τCCCC(12)	905	2,860	0,082
δCCC(31)+δNCO(29)+vOC(11)	876	1,821	5,192
δCCC(18)+δCOC(13)	853	18,15	27,51
τHCCC(81)	827	0,092	0,099
τHCCC(52)+γONCC(14)+γCCCC(12)	825	21,79	4,185
τHCCC(96)	802	0,810	1,379
vCC(25)	765	20,37	3,344
γONCC(20)+τHCCC(11)	750	60,59	6,084
γONCC(21)	733	72,44	18,54
τHCCC(50)+γCCNC(10)	730	45,49	3,621
τCCCC(54)+γCNCC(19)+τHCCC(17)	720	20,22	0,107
γNNOC(61)+τHCCC(10)	694	1,137	2,583
τCCCC(37)+γONCC(15)+τHCCC(10)	685	32,18	1,521
δCNC(13)+δCCC(12)+δOCN(12)+τCCCC(11)	642	10,18	11,55
δCCC(72)	617	8,867	5,899
δCCO(45)+vCC(37)	610	0,830	6,380

τ HNCC(47)	592	29,92	6,955
δ CCC(16)+ τ HCCC(14)	571	15,31	6,644
γ CCNC(45)+ τ HCCC(13)	559	2,853	1,112
ν CC(12)+ δ CCC(11)	525	16,16	2,324
ν CC(19)+ γ CCCC(12)	470	14,93	0,291
γ CCCC(18)+ δ CNC(13)	445	8,317	2,852
τ CCCC(44)+ γ CCNC(24)+ τ HCCC(21)	418	5,250	0,063
τ CCCC(62)+ τ HCCC(14)	405	2,406	4,140
ν NC(16)+ δ OCN(15)+ τ CCCC(10)	396	15,29	1,367
τ CCCC(31)+ γ CCNC(14)+ τ CONC(14)	334	5,770	0,859
δ CCC(26)+ ν NC(10)	310	2,095	2,251
δ CCC(39)	304	0,036	1,287
γ CCCC(41)	257	2,126	3,137
τ CCCC(76)	242	0,362	0,589
δ OCN(15)+ δ CCC(11)	196	1,625	1,576
γ CCNC(29)+ τ COCN(26)+ δ CCC(15)	166	7,675	1,857
δ CCC(24)+ δ CNC(16)+ τ CNCC(12)+ γ CCNC(12)	130	2,346	2,461
δ OCN(19)+ δ CNC(16)+ τ CCCC(16)+ τ CNCC(12)	104	0,252	1,210
τ COCN(76)+ τ CNCC(30)+ γ CCCC(20)+ τ CCCC(10)	75	2,633	1,235
τ CNCC(46)+ τ COCN(21)	43	2,262	8,414
τ CNCC(42)+ δ CNC(13)+ γ CCCC(12)	28	0,228	4,212
τ COCC(53)+ δ CNC(24)	20	0,330	5,051

Tablo 21. (Devamı)

Tablo 22.3g: (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-metilbenzamid) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri

Atamalar	Frekans	IR (Şiddet)	Raman (Şiddet)
ν NH(100)	3435	55,41	173,8
ν CH(94)	3076	7,102	225,7
ν CH(97)	3074	2,453	115,2
ν CH(91)	3070	7,693	65,16
ν CH(94)	3069	14,34	145,0
ν CH(93)	3059	6,504	124,0
ν CH(99)	3048	0,912	49,35
ν CH(92)	3042	13,99	107,1
ν CH(94)	3041	10,30	71,31
ν CH(94)	2985	14,17	70,55
ν CH(95)	2959	18,61	91,06
ν CH(98)	2906	23,63	302,2
ν OC(81)	1673	480,3	201,6
ν UCC(45)+ δ HCC(19)+ δ CCC(10)	1587	68,46	155,0
ν CC(34)+ ν NC(26)	1580	67,30	14,56
ν CC(51)+ δ CCC(18)	1545	7,808	5,119
ν CC(50)	1537	2,164	61,16
ν NC(49)+ ν CC(11)	1529	207,3	545,4

$\delta\text{HCC}(63)$	1483	8,112	5,674
$\delta\text{HCC}(65)+\tau\text{HCCC}(12)$	1434	26,18	15,20
$\delta\text{HCH}(40)+\delta\text{HNC}(23)+\tau\text{HCCC}(11)$	1432	70,93	18,38
$\delta\text{HCH}(32)+\delta\text{HNC}(27)$	1431	24,76	19,41
$\delta\text{HCC}(37)+\nu\text{CC}(18)+\delta\text{HNC}(13)$	1429	63,81	68,63
$\delta\text{HCC}(54)$	1410	27,84	35,94
$\delta\text{HCC}(41)+\nu\text{CC}(11)$	1380	6,636	4,466
$\delta\text{HCC}(87)$	1359	1,764	22,97
$\nu\text{CC}(52)+\delta\text{HCC}(12)$	1291	6,922	11,64
$\delta\text{HCC}(82)$	1288	3,721	2,991
$\nu\text{CC}(49)$	1282	30,77	2,134
$\delta\text{HCC}(38)+\nu\text{NC}(20)+\nu\text{CC}(13)$	1260	14,41	94,49
$\nu\text{CC}(29)+\nu\text{NC}(18)$	1248	737,0	107,8
$\nu\text{NC}(26)+\nu\text{CC}(13)+\delta\text{HCC}(11)$	1220	6,248	93,71
$\nu\text{CC}(40)+\delta\text{HNC}(11)+\delta\text{CCC}(10)$	1184	10,24	21,88
$\delta\text{HNC}(74)$	1161	58,65	15,42
$\nu\text{NC}(16)$	1140	106,9	3,631
$\delta\text{HCC}(40)+\nu\text{NC}(13)$	1136	98,39	3,639
$\delta\text{HCC}(42)+\nu\text{CC}(25)$	1100	8,312	28,42
$\delta\text{HCC}(53)$	1099	9,827	1,569
$\nu\text{NC}(22)+\nu\text{CC}(22)$	1049	70,81	12,16
$\nu\text{SC}(20)+\delta\text{CCC}(16)$	1034	4,442	35,90
$\tau\text{HCCC}(64)+\delta\text{HCH}(13)$	1018	10,77	0,179
$\nu\text{CC}(66)+\delta\text{HCC}(11)$	998	12,80	38,46
$\delta\text{CCC}(44)$	995	11,34	4,424
$\tau\text{HCCC}(49)+\delta\text{HCH}(20)$	968	1,253	0,620
$\tau\text{HCCC}(78)$	950	0,997	0,953
$\tau\text{HCCC}(65)+\tau\text{CCCN}(21)$	947	0,023	0,058
$\tau\text{HCCC}(57)+\tau\text{CCCN}(17)$	936	2,208	1,020
$\tau\text{HCCC}(88)$	912	1,532	0,134
$\delta\text{CNC}(32)+\delta\text{NCN}(20)$	903	22,65	3,148
$\tau\text{HCCC}(84)$	828	0,834	0,147
$\tau\text{HCCC}(63)$	822	11,95	2,971
$\tau\text{HCCC}(74)$	814	7,181	1,223
$\nu\text{CC}(37)+\delta\text{CCC}(11)$	796	2,176	17,81
$\tau\text{HCCC}(44)+\delta\text{CCC}(13)+\nu\text{NC}(10)$	778	3,942	18,93
$\tau\text{HCCC}(44)+\tau\text{CCCC}(12)$	736	22,44	2,046
$\gamma\text{ONCC}(33)+\tau\text{HCCC}(25)$	734	114,5	15,45
$\tau\text{HCCC}(41)+\tau\text{CCCC}(33)$	700	14,35	0,078
$\tau\text{CCCC}(20)+\delta\text{CCC}(10)$	689	8,420	2,043
$\delta\text{CCC}(39)+\nu\text{SC}(18)+\tau\text{CCCC}(10)$	684	1,800	15,68
$\gamma\text{ONCC}(15)$	671	26,12	0,617
$\delta\text{CCC}(44)$	626	4,647	5,898
$\delta\text{CCC}(32)+\delta\text{CCN}(10)$	623	2,907	2,371
$\tau\text{CCCN}(14)$	593	14,42	4,767
$\tau\text{HNCC}(24)+\tau\text{CCCN}(15)$	571	22,38	1,245

$\delta\text{OCN}(18)+\delta\text{CCC}(16)+\tau\text{HNCC}(10)$	563	35,38	11,62
$\tau\text{HNCC}(25)+\tau\text{CCCC}(13)$	533	40,95	13,22
$\tau\text{CCCC}(14)+\delta\text{CNC}(12)$	512	14,84	11,96
$\nu\text{SC}(29)+\delta\text{CCC}(23)+\delta\text{SCC}(21)$	487	0,420	11,29
$\gamma\text{CCCC}(23)$	469	10,43	1,187
$\gamma\text{CCCC}(10)$	423	7,479	4,966
$\tau\text{CCCC}(16)+\gamma\text{SCCC}(12)+\tau\text{HCCC}(10)$	417	5,713	1,106
$\tau\text{CCCC}(59)+\tau\text{HCCC}(15)$	400	0,370	1,327
$\delta\text{SCC}(25)+\nu\text{SC}(13)+\delta\text{CCN}(11)$	364	3,880	1,890
$\delta\text{CCC}(65)$	338	4,044	1,269
$\delta\text{OCN}(16)+\tau\text{CNCN}(11)$	330	1,159	0,508
$\tau\text{CNCN}(21)+\delta\text{OCN}(12)+\gamma\text{SCCC}(10)$	303	2,870	1,343
$\gamma\text{CCCC}(41)$	264	3,885	4,597
$\delta\text{CCN}(12)+\delta\text{NCN}(11)$	205	1,185	3,355
$\tau\text{CCCC}(42)+\tau\text{SCCC}(24)+\tau\text{CCCN}(21)$	3435	3,674	0,690
$\delta\text{CCC}(36)+\tau\text{CCCN}(13)$	3076	6,454	0,561
$\tau\text{CCCN}(29)+\tau\text{CNCC}(13)$	3074	1,475	2,987
$\tau\text{CCCN}(14)+\delta\text{CNC}(13)+\delta\text{NCN}(13)$	3070	1,181	1,379
$\tau\text{CNCC}(22)+\gamma\text{CCCC}(21)+\delta\text{CNC}(15)+\tau\text{NCNC}(10)$	3069	1,527	1,850
$\tau\text{CNCC}(60)+\tau\text{CNCN}(11)$	3059	0,343	7,612
$\tau\text{HCCC}(65)$	3048	0,155	0,805
$\tau\text{CNCC}(47)+\gamma\text{CCCC}(11)$	3042	0,830	5,679
$\tau\text{NCNC}(65)+\delta\text{CNC}(19)$	3041	0,670	6,596

Tablo 22. (Devamı)

Tablo 23. 3h : (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metilbenzamid) bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri

Atamalar	Frekans	IR (Şiddet)	Raman (Şiddet)
$\nu\text{NH}(100)$	3511	68,37	110,4
$\nu\text{NH}(100)$	3414	42,79	218,9
$\nu\text{CH}(98)$	3075	2,476	117,1
$\nu\text{CH}(91)$	3074	8,236	199,9
$\nu\text{CH}(92)$	3066	10,56	82,42
$\nu\text{CH}(94)$	3065	18,18	165,7
$\nu\text{CH}(98)$	3054	10,24	122,4
$\nu\text{CH}(87)$	3045	0,034	47,04
$\nu\text{CH}(99)$	3041	14,54	85,87
$\nu\text{CH}(93)$	3040	10,35	86,69
$\nu\text{CH}(93)$	2985	14,20	59,29
$\nu\text{CH}(94)$	2958	15,48	94,85
$\nu\text{CH}(96)$	2906	26,36	345,6
$\nu\text{OC}(81)$	1673	460,7	144,7
$\nu\text{CC}(47)+\nu\text{NC}(10)$	1602	42,22	5,803
$\nu\text{CC}(55)+\delta\text{HCC}(47)$	1587	56,98	147,3
$\delta\text{CCC}(24)+\nu\text{CC}(20)+\delta\text{CCN}(15)+\delta\text{CNC}(10)$	1561	0,426	48,73
$\nu\text{CC}(53)+\delta\text{CCC}(29)$	1545	6,724	5,381

vNC(35)+vCC(25)	1526	197,3	428,8
δHCC(60)+δCCC(13)	1483	7,189	6,818
vCC(35)+δHCC(34)	1461	6,227	4,699
δHNC(27)+δHCH(23)	1436	114,4	26,79
δHCH(48)	1434	17,14	13,07
δHCH(71)+δHCC(17)	1432	7,406	12,29
δHCC(46)+δCCN(17)	1418	64,76	97,35
δHCC(42)+vCC(37)	1380	4,990	3,290
δHNC(22)+vCC(15)+vNC(10)	1366	43,37	13,71
δHCH(90)	1360	1,315	24,73
vCC(32)+δHNC(13)+δHCC(10)	1313	78,84	13,72
δHCC(83)	1287	11,97	4,825
vCC(61)	1284	124,9	6,3917
vCC(13)	1275	174,8	18,26
δHCC(14)+vNC(12)+vCC(12)	1257	120,8	25,52
vNC(33)+vCC(24)	1233	198,7	246,0
δHCC(23)+vNC(19)+vCC(10)	1199	5,396	35,79
vCC(54)+δHCC(13)+δCCC(10)	1184	7,509	22,98
δHCC(60)+vCC(15)	1161	43,99	11,39
δHNC(25)+δHCC(16)+vNC(12)	1157	11,51	5,499
δHCC(51)	1127	2,051	21,46
δHCC(87)	1098	4,809	1,294
δHCC(56)+vCC(35)	1090	2,403	10,01
vCC(32)+vNC(29)	1073	87,35	19,50
τHCCC(53)	1019	15,45	0,204
vNC(45)	1014	6,257	20,10
δCCC(63)+δHCC(12)	995	11,18	1,607
δCCN(20)+vCC(13)+δCNC(12)+δHCC(11)	985	4,335	19,71
δHCC(53)+δHCH(12)+vCC(10)	969	0,612	0,681
τHCCC(83)	953	0,623	0,932
τHCCC(72)+τCCCN(17)	940	0,102	0,147
τHCCC(55)+τCCCC(19)	936	2,048	0,568
τHCCC(75)	903	1,899	0,190
δCCC(35)+δNCN(13)+vNC(12)	878	1,773	3,639
δNCN(24)+δCCC(24)	866	5,790	17,48
τHCCC(70)	823	11,02	2,975
τHCCC(71)	822	0,907	0,233
τHCCC(73)	814	8,693	0,987
δCCC(46)+vCC(38)	794	2,007	21,14
δCNC(20)+vCC(16)	761	7,662	28,85
τHCCC(29)+τCCCN(13)+τCNCN(13)	740	6,424	2,141
γONCC(37)+τHCCC(30)	736	68,37	17,31
τHCCC(76)+γCCNC(12)	720	57,39	1,174
γNNNC(35)	697	31,33	3,755
τCCCC(43)+γCCCC(13)+γONCC(13)	688	12,80	1,799
γNNNC(21)+vCC(11)	643	11,78	4,732

$\delta\text{CCC}(64)+\delta\text{HCC}(19)$	626	2,320	5,175
$\nu\text{CC}(38)+\delta\text{CNC}(30)$	606	2,129	7,208
$\delta\text{CNC}(11)$	597	14,07	2,254
$\tau\text{CCCN}(32)+\gamma\text{CCNC}(26)+\tau\text{CNCN}(11)$	565	0,638	0,817
$\delta\text{OCN}(20)+\delta\text{CCC}(15)$	557	12,54	6,242
$\tau\text{HNCN}(37)+\delta\text{CNC}(11)$	533	33,26	31,80
$\tau\text{HNCN}(17)+\gamma\text{CCCC}(11)$	495	32,22	21,33
$\gamma\text{CCCC}(19)+\tau\text{CCCC}(13)+\delta\text{CCN}(12)$	458	8,002	0,511
$\gamma\text{CCNC}(15)+\tau\text{HNCN}(13)$	427	29,44	2,101
$\gamma\text{CCNC}(19)+\delta\text{CCN}(14)$	413	5,832	4,063
$\tau\text{CCCC}(73)+\tau\text{HCCC}(19)$	399	0,585	0,716
$\tau\text{HNCN}(60)$	396	61,59	0,789
$\tau\text{CCCN}(23)+\tau\text{CNCN}(15)$	346	13,22	1,266
$\delta\text{CCC}(62)$	337	1,303	1,604
$\delta\text{OCN}(18)+\tau\text{CCCN}(15)+\nu\text{CC}(12)+\delta\text{CCC}(10)$	311	4,473	1,531
$\gamma\text{CCCC}(33)+\tau\text{CCCC}(12)$	273	1,005	4,073
$\gamma\text{CCNC}(31)+\tau\text{CCCN}(21)+\tau\text{CNCN}(17)$	244	2,320	0,975
$\delta\text{NCN}(17)+\delta\text{CCN}(10)$	229	5,946	1,399
$\delta\text{CCC}(47)$	181	9,931	2,033
$\tau\text{CNCN}(17)+\tau\text{CCCN}(10)+\delta\text{CCC}(10)$	133	1,799	4,007
$\tau\text{CCCC}(20)+\gamma\text{CCCC}(17)+\tau\text{CNCN}(12)$	94	0,693	0,382
$\tau\text{CNCN}(46)+\delta\text{CNC}(16)+\tau\text{NCNC}(10)$	83	1,453	1,734
$\tau\text{CNCN}(73)$	43	0,367	7,089
$\tau\text{HCCC}(73)$	40	0,395	1,049
$\tau\text{CNCN}(29)+\tau\text{NCNC}(19)+\gamma\text{CCCC}(16)$	33	1,672	5,242
$\tau\text{NCNC}(51)+\delta\text{CNC}(22)$	22	1,447	7,989

Tablo 23. (Devamı)

Tablo 24.3k : (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-metilbenzamid bileşğine ait teorik ve deneysel IR ve Raman değerleri

Atamalar	Frekans	IR (Şiddet)	Raman (Şiddet)
$\nu\text{NH}(100)$	3439	71,93	157.0
$\nu\text{CH}(89)$	3081	5,044	272.9
$\nu\text{CH}(99)$	3079	5,910	96.54
$\nu\text{CH}(99)$	3076	7,027	48.45
$\nu\text{CH}(99)$	3074	3,765	94.34
$\nu\text{CH}(91)$	3064	9,830	15.68
$\nu\text{CH}(98)$	3050	2,546	59.88
$\nu\text{CH}(98)$	3042	11,65	89.11
$\nu\text{CH}(99)$	3042	12,43	95.85
$\nu\text{CH}(98)$	2986	14,27	72.19
$\nu\text{CH}(97)$	2959	17,48	91.10
$\nu\text{CH}(98)$	2906	22,72	313.2
$\nu\text{OC}(81)$	1674	415,7	256.7
$\nu\text{NC}(27)+\nu\text{CC}(23)$	1613	327,9	152.0
$\nu\text{CC}(46)+\delta\text{CCC}(15)$	1590	29,04	210.3

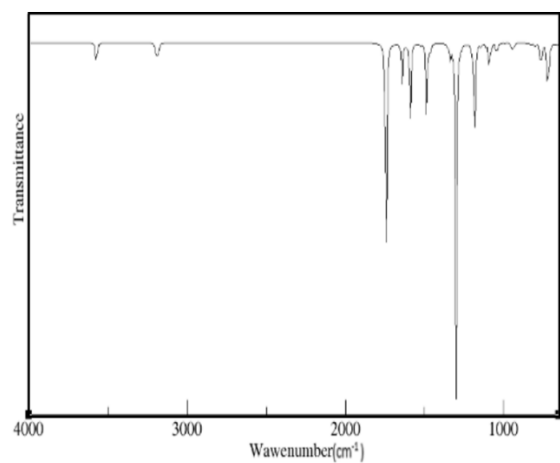
vCC(49)+δHCC(17)	1586	67,80	179.1
vCC(33)+vNC(23)+δCCC(11)	1554	225,1	270.9
vCC(54)+δCCC(11)	1545	6,374	11.55
δHCC(60)	1483	8,099	5.042
δHNC(54)+vNC(14)	1459	202,0	21.00
δHCC(50)+vCC(40)	1445	1,328	7.583
δHCH(72)+τHCCC(18)	1434	12,15	7.815
δHCH(73)+τHCCC(19)	1432	7,074	13.77
δHCC(45)+δCCN(10)	1424	63,23	59.94
δHCC(40)+vCC(31)	1381	8,648	4.614
δHCH(90)	1359	1,768	23.72
vCC(61)	1326	10,92	66.68
δHCC(82)	1287	4,235	3.636
vCC(63)	1282	25,55	2.084
vNC(15)+δHCC(13)+vCC(11)	1261	327,8	25,76
δHCC(28)+vCC(12)	1258	351,6	37,55
vCC(28)+vOC(13)+δHCC(11)+δNOC(10)	1214	172,0	263.6
δHNC(15)+δNCO(13)+vOC(10)	1197	8,506	9.188
vCC(52)+δCCC(12)+δHCC(10)	1185	6,237	29.08
δHCC(75)+UCC(18)	1161	51,19	18.46
δHCC(17)+vOC(15)+δCCC(11)	1141	80,15	1.926
δHCC(51)	1126	20,50	31.03
δHCC(54)+vCC(33)	1100	3,423	1.227
δHCC(46)+vCC(25)+δCCC(10)	1080	12,25	6.213
vCC(31)+vNC(28)	1064	69,10	14.77
τHCCC(66)	1018	11,85	0.171
δCCC(56)+δHCC(12)	997	0,600	1.002
δCCN(19)+δCCO(13)+δHCC(10)	987	60,78	24.41
vOC(23)+vNC(10)	973	46,71	8.787
τHCCC(50)+δHCH(21)+vCC(13)	970	2,440	0.542
τHCCC(81)	951	1,819	0.872
τHCCC(62)+τCCCC(20)	938	0,003	0.174
τHCCC(65)	935	1,327	0.625
τHCCC(87)	903	2,973	0.077
δCCC(35)+δNCO(22)+vOC(11)	875	2,502	4.023
δCCC(20)+δCOC(12)+δNCO(12)+vCC(10)	854	14,86	31.71
δHCC(74)	826	0,120	0.123
τHCCC(64)+γCCCC(10)	820	11,45	3.470
τHCCC(78)	813	4,153	1.947
vCC(35)+δCCC(33)	791	4,713	15.81
UCC(25)+δCOC(17)	758	20,84	14.43
γCNCC(42)+τHCCC(35)	735	77,10	15.45
τHCCC(50)+τCCCC(10)	730	79,06	1.779
τCCCC(28)+τHCCC(24)+τCOCC(19)	720	21,18	0.118
γNONC(44)+τNCOC(25)+τHCCC(12)	695	2,558	2.040
τCCCN(27)+γONCC(15)+γCCCC(14)	685	20,77	1.862

vCC(33)+δNCN(11)	671	20,71	3.367
δCCC(51)	627	4,782	5.591
δCCO(40)+vCC(26)	611	2,258	6.979
τHNCC(13)	606	9,359	2.645
τHNCC(49)	582	52,64	15.97
γCCNC(44)+τHCCC(18)+τCOCC(16)+τCCCC(10)	560	1,790	0.639
δCCC(22)+δOCN(19)	549	6,963	1.432
γCCCC(27)+δCCN(10))	493	7,153	2.441
γCCCC(40)	445	12,50	3.376
τCCCC(53)+γCCNC(22)+τHCCC(12)	418	5,203	0.033
vNC(16)+δCCN(16)	410	7,155	4.265
τCCCN(50)+τHCCC(22)	399	1,475	0.896
δCCC(20)+τCCCC(12)	343	2,002	0.457
δCCN(61)	338	1,219	1.072
τCCCC(17)+τCCNC(13)+δOCN(13)+γNONC(12)	323	2,291	1.954
τCCCN(25)+γCCCC(28)	265	4,961	3.629
τCOCC(41)+τCCCC(20)+τNCOC(11)	242	0,286	0.545
δNCN(13)+γCCCC(10)	209	1,598	1.922
γCCNC(25)+δCCN(13)	172	7,093	1,268
γCCNC(19)+γCCNC(19)	137	2,176	2.835
τCCCN(23)+ δCNC(20)+δNCN(16)	110	0,398	0.958
τCCCN(64) + τCCNC(10)	80	1,274	1.441
τCCNC(47) + γNONC(11)	44	0,936	8.203
τCCCN(39) + τCNCC(14)	33	0,787	4.755
τCCCN(45) + γCCNC(19)	23	0,063	1.605
τCNCO(57) + δCNC(10)	19	0,781	3.939

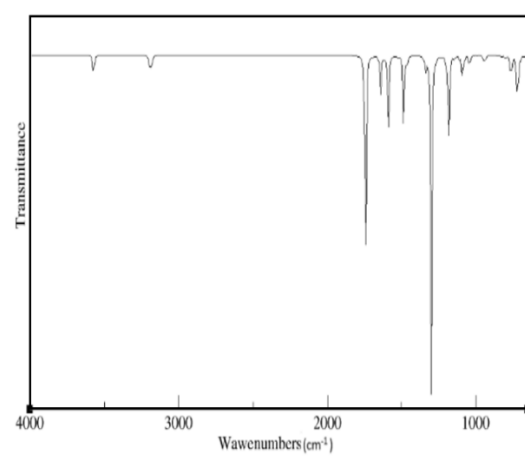
Tablo 24. (Devamı)

Atama B3LYP sonuçlarına göre yapılı ve potansiyel enerji dağılımı (PED) %10'dan az gösterilmez. v, germe; δ, düzlem içi bükülme; τ, burulma; γ, düzlem dışı bükülme.

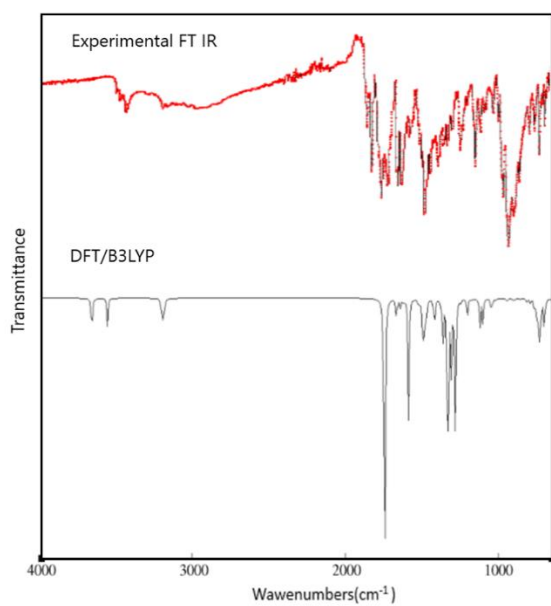
Moleleküllerden 3a ve 3b 'nin teoriksel, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h ve 3k için hem teoriksel hemde deneysel olarak hesaplanan IR spektrumlarına ait grafikler sırası ile verilmiştir.



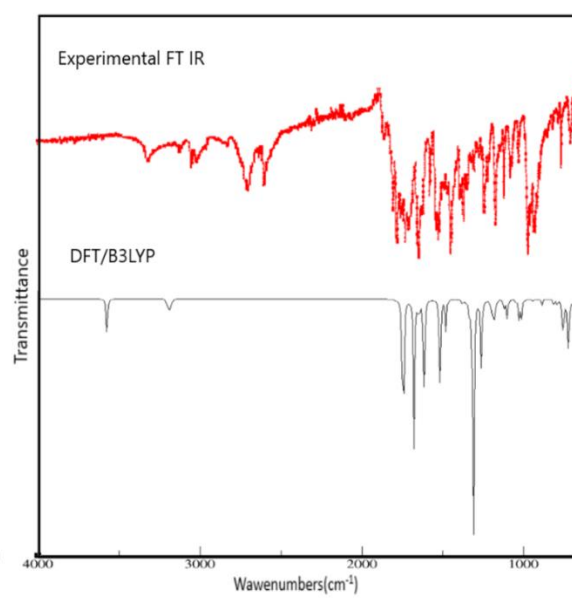
3a



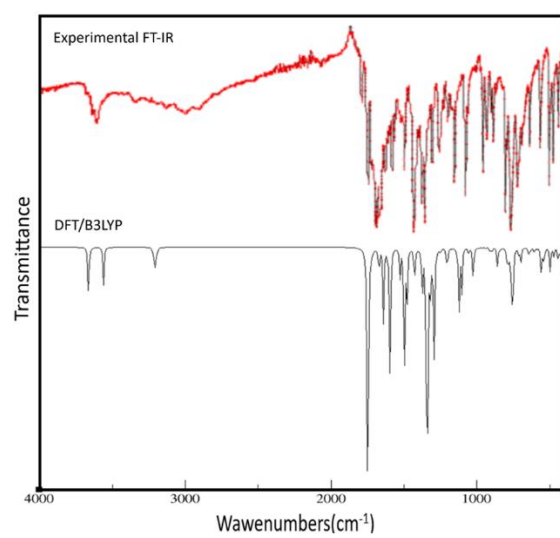
3b



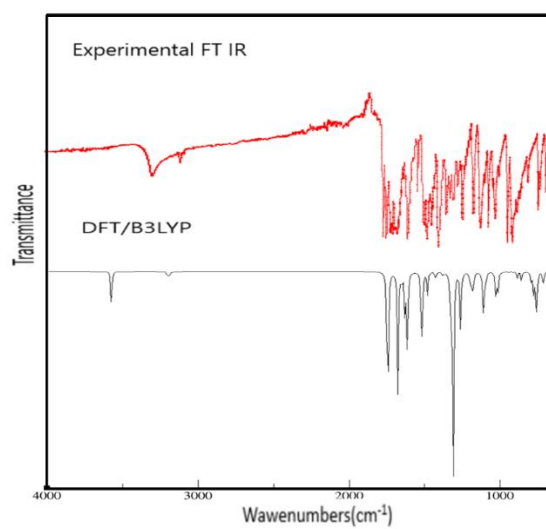
3c



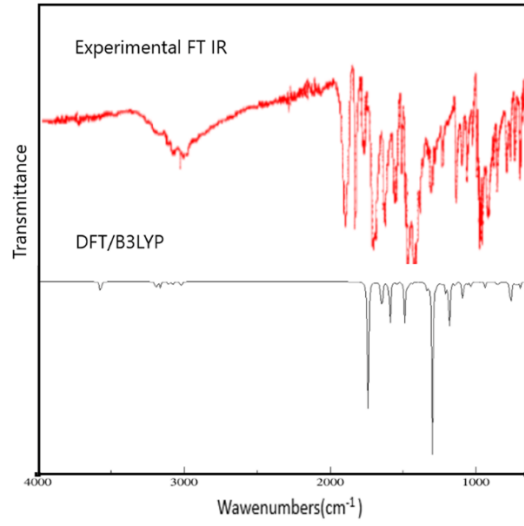
3d



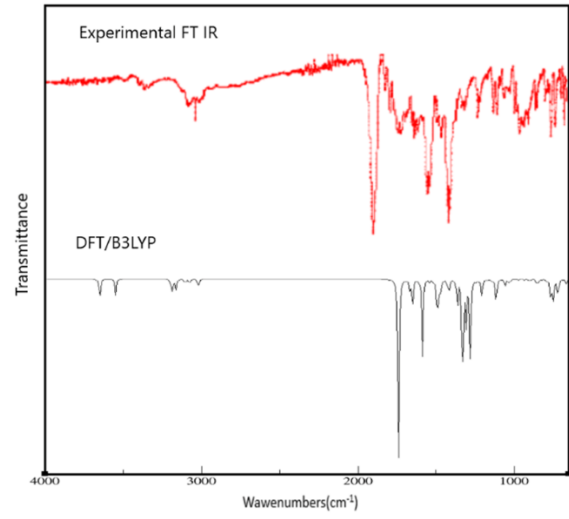
3e



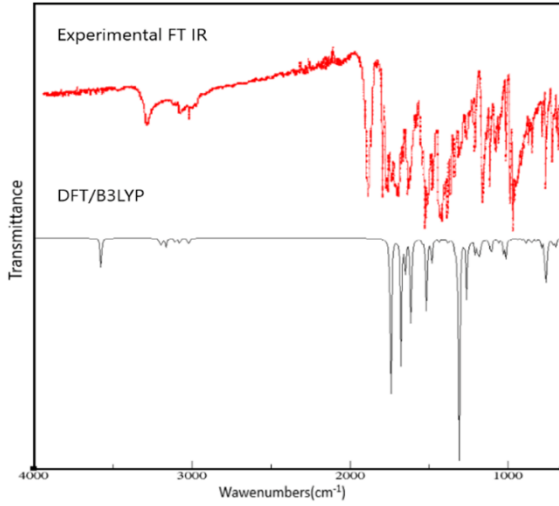
3f



3g



3h



3k

Şekil 28. Moleküllerden 3a ve 3b ‘nin teoriksel, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h ve 3k için hem teoriksel hemde deneysel olarak hesaplanan IR spektrumlarına ait grafikler sırası ile verilmiştir.

4.5. Moleküllerin NMR kimyasal kayma analizleri

Çekirdek spinleri sıfırdan farklı olan çekirdekler için NMR spektrometresi ile analizler yapılabilmektedir. Bir yapının NMR spektrumu öncelikli olarak farklı sıcaklıklarda kaydedilerek daha sonra değişimler dikkate alınarak incelenir. NMR spektrometresinde dalga boyları 1 mm-30 cm arasında değişen farklı büyüklükteki radyo dalgaları kullanılır. NMR spektroskopisinde Organik moleküllere gönderilen radyo dalgaları atom çekirdekleri ile

etkileşir ve çekirdeklerin oluşturduğu kuvvetli bir manyetik alan tarafından absorbe edilmesi esasına yaslanır.

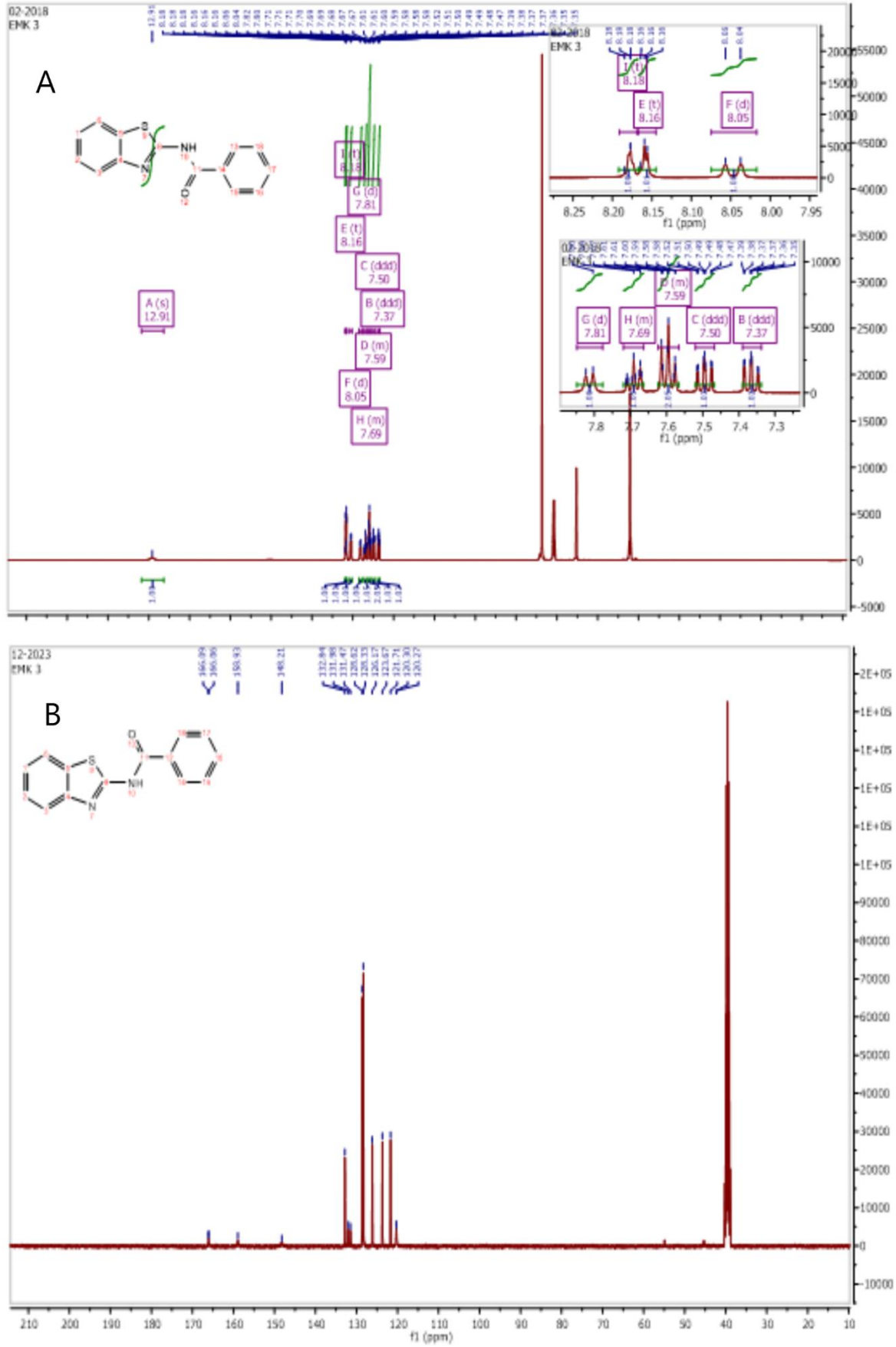
Bir NMR analizinde numune sabit bir şekilde tutularak homojen olarak kabul edilen düzgün bir magnetik alan bırakılır. Homojenliği daha üst seviyelere çıkarabilmek için numune sistem içerisinde döndürülmektedir. Oluşan manyetik alanda proton farklı enerji seviyelerine yayılmaktadır. Radyo frekans Verici tarafından gönderilen dalgalar burada sürekli olarak değişen manyetik alanda bulunan numune üzerine gönderilmesi sonucunda bu verici tarafından kaynaklı değişen frekans değerleri rezonans değerlerine ulaştığında ışıma enerjisi protonlar tarafından emilerek alınır ve protonlar alt enerji seviyelerinden üst enerji seviyelerine geçmeye başlar. Geçişle absorpsiyon sinyali olarak kaydedilirler. Bu sinyallerin sayısı bizim için çok önemlidir çünkü kaç farklı çeşit proton olduğunu anlamamıza yardımcı olur. Sinyallerin pozisyonu, orada bulunan protonun hangi ölçüde perdelendiğini yani kimyasal kaymaya uğradığını gösterirken aynı zamanda sinyallerin şiddeti ise o tip protonlardan kaç tane olduğunu tesbit edebilmemize sebep olur. Sinyallerde meydana gelen ayrışmalar yani diğer ifade ile yarılmalar ise o bölgede bulunan atomların üzerinde kaç adet proton olduğunu anlamamıza yardımcı olur.

4.5.1. ^1H -NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

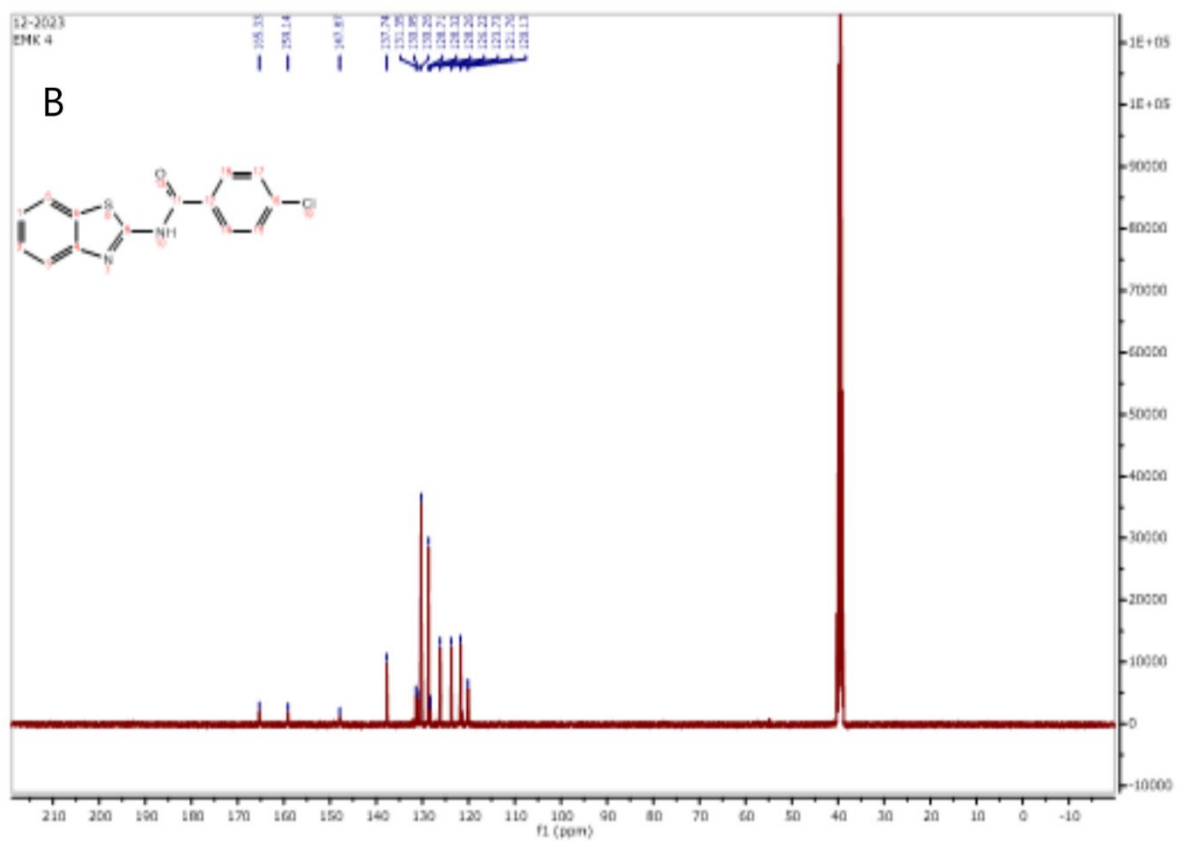
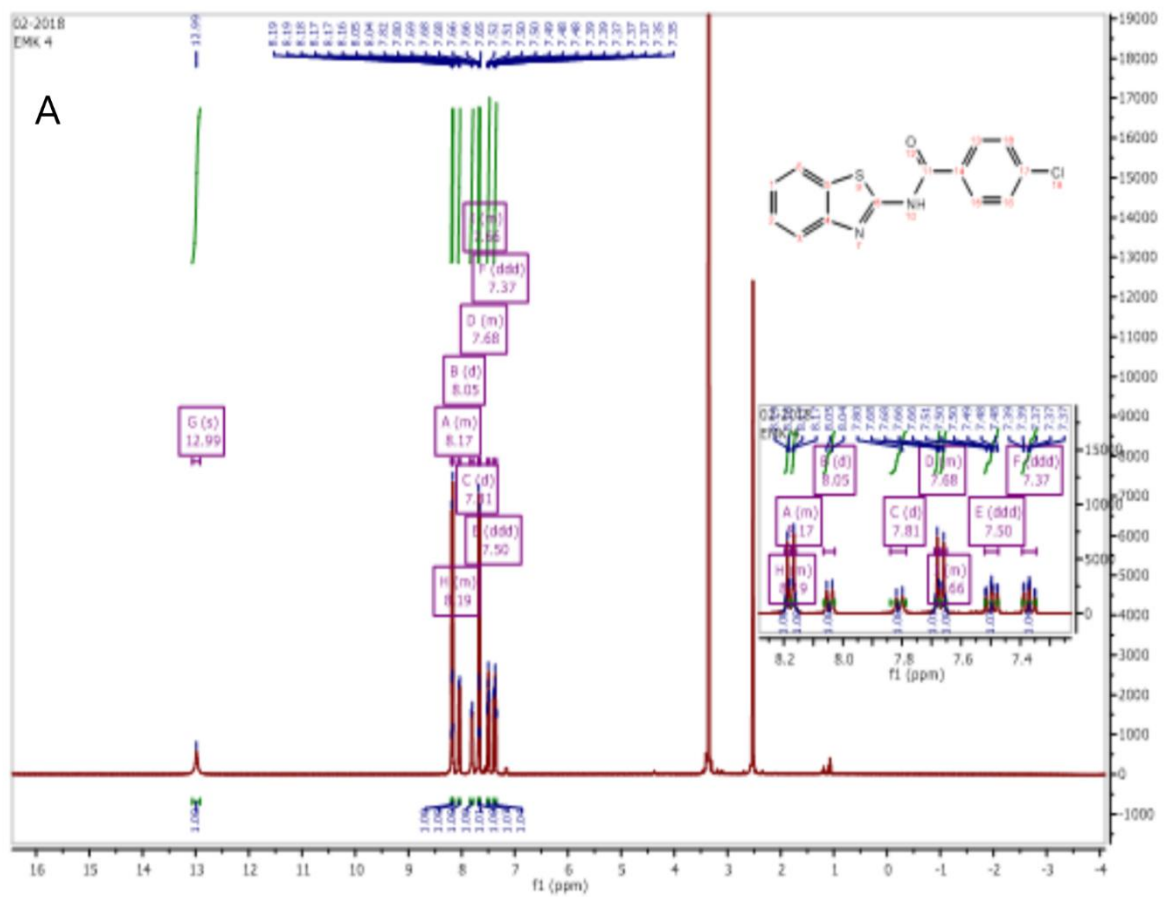
Daha önce Optimizasyonunu gerçekleştirdiğimiz benzazol-2-karboksamit türevi bileşiklerimizin tekrar Gaussian 09W(Frisch vd.,2009) paket programı ve GaussView 5.0 (Dennington vd.,2009) arayüz programlarından yardım alarak teorik olarak NMR- ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Bunun için için integral hesaplamalı formüllere dayanan polarize edilebilirliğin süreklilik modeli olarak adlandırılan IEFPCM yöntemi solventi kullanılarak, B3LYP/6-311++G(d,p) temel düzeyinde DMSO çözücüsünde tekrar yapılar optimize edilmiş ve ayar değişmez atomik yörünge olarakta bilinen GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbital) yöntemi kullanılarak ^1H ve ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır (Ditchfield vd., 1974; Wolinsk vd.,1990). Literatürdeki çalışmalarda perdeleme için referans molekülü olarak bilinen tetra metil silan (TMS) göre bileşiğin deneysel ve hesaplanmış ^1H ve ^{13}C -NMR izotropik kimyasal kayma değerleri ppm biriminden bulunmuştur. ^1H ve ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri teorik olarak denklemle hesaplanabilmektedir. $\delta_{iso} = \chi_{iso}TMS - \sigma_{iso}\chi$.

δ isoxizotropik kimyasal kaymayı temsil ederken, σ isox ise bileşiğin izotropik olarak mutlak koruması ve σ isoTMS ise Tetrametilsilanın (TMS) izotropik mutlak koruması olarak alınır. Teorik olarak hesapladığımız değerleri referans molekülümüz olan TMS ile kıyaslayabilmek için literatürde hidrojen ve karbon için kimyasal kayma sabitleri sırası ile $\delta_c=184,873$ ppm ve $\delta_H=31,996$ ppm 'dir.

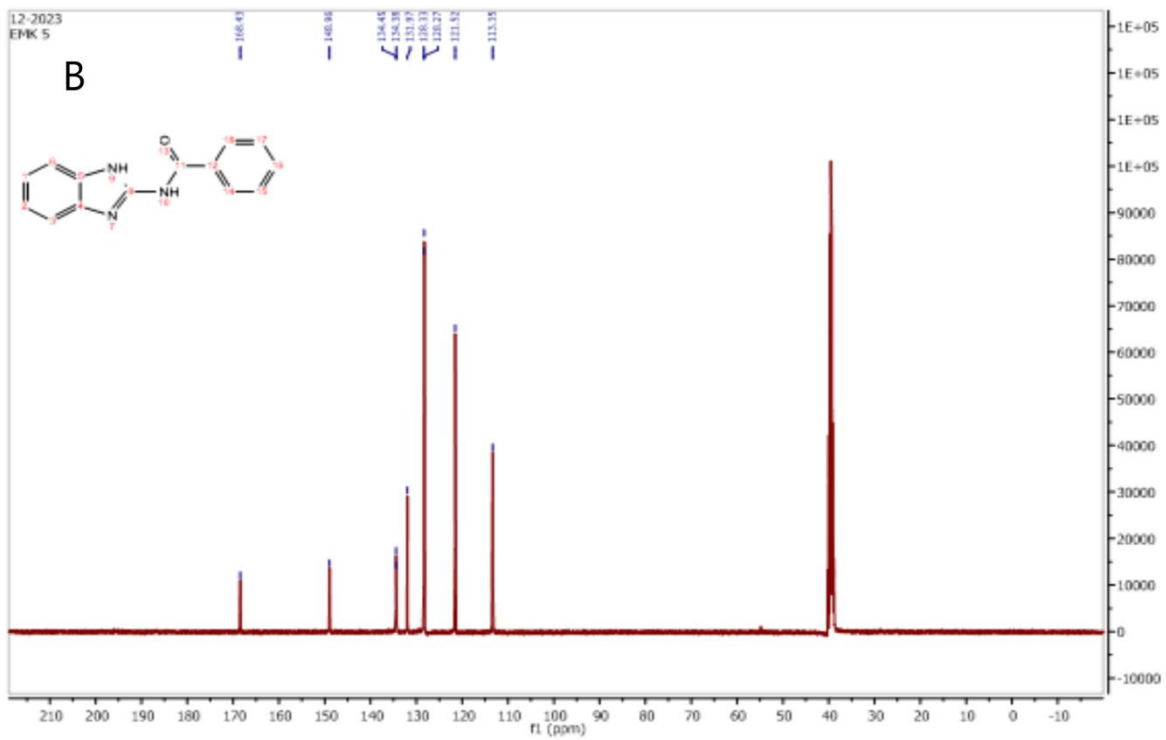
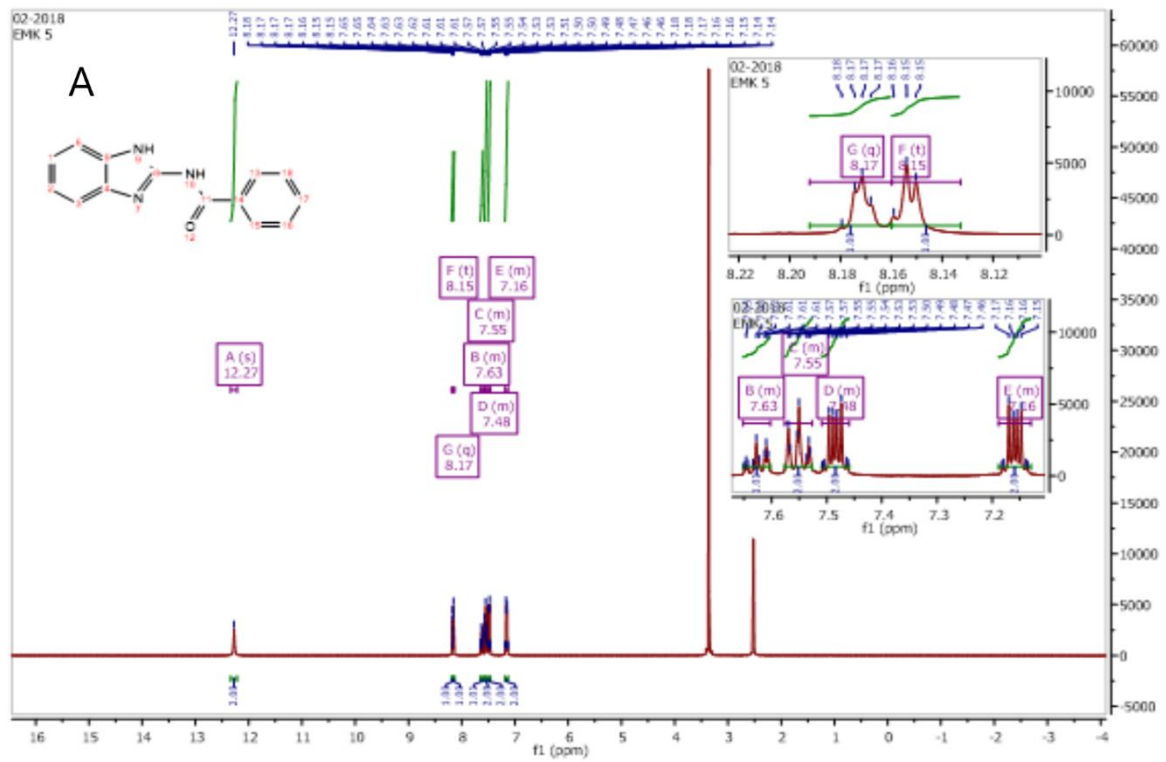
Bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, sırasıyla Bruker 400 NMR ve Bruker 100 NMR spektrofotometrelerinde CDCl_3 (Merck), MeOD (Merck) veya $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (Merck) çözeltileri kullanılarak kaydedildi. Kimyasal kayma değerleri δ ölçeğinde değerlendirildi. Kimyasal kayma değerleri, TMS (tetrametilsilan) iç standardına göre ppm (milyonda bir) skalasında değerlendirildi, elde edilen nmr piklerindeki etkileşimler, s (singlet), d (doublet), dd (doubletin doubleti), ddd (doubletin doubletin doubleti), t (triplet), m (multiplet) olarak Hertz (Hz) cinsinden yorumlandı. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Mestrenova yazılımı kullanılarak kaydedildi. Deneysel olarak elde edilen ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları aşağıdaki şekillerde sırası ile verilmiştir.



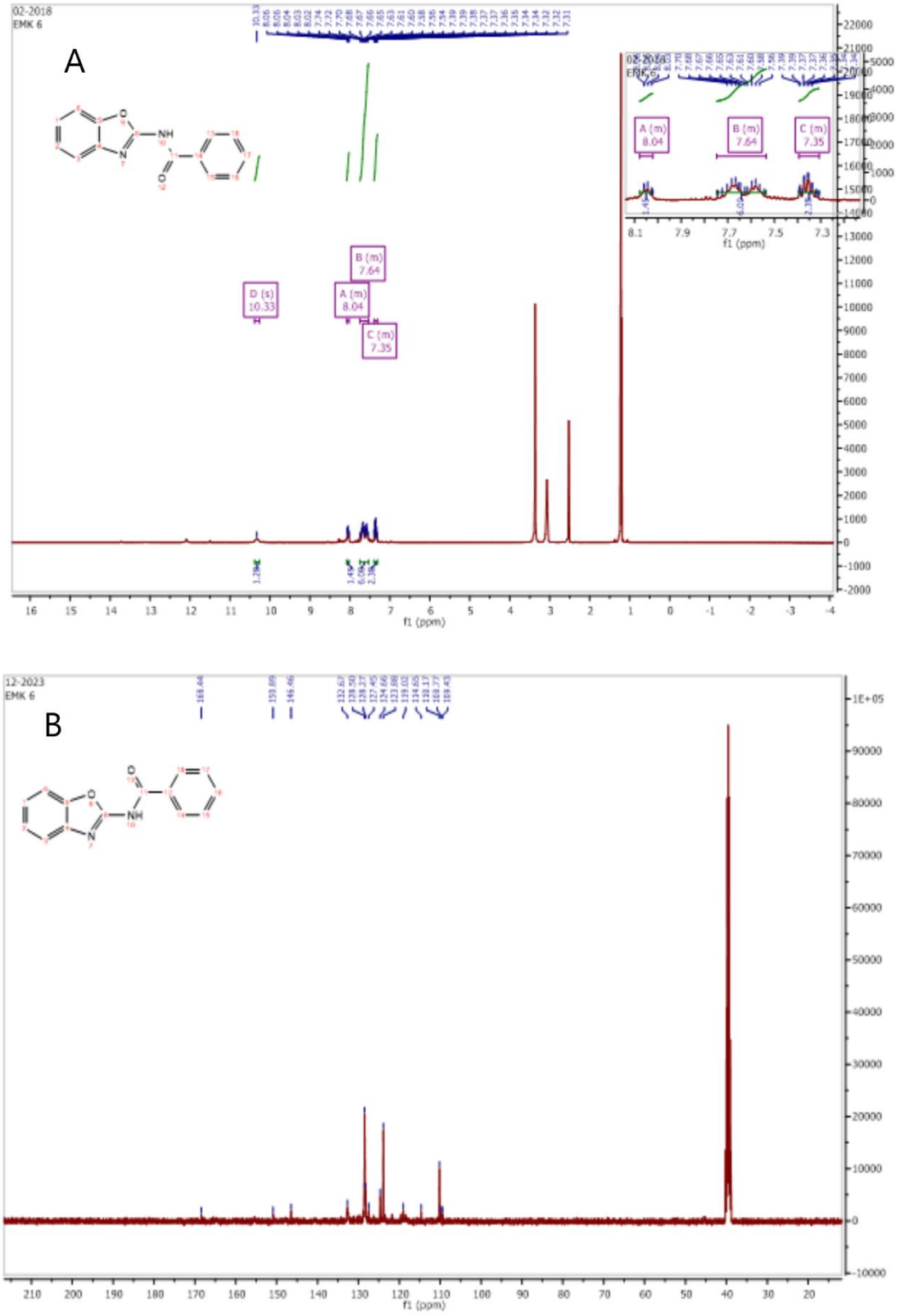
Şekil 29: 3a molekülüne ait deneysel ^1H (A) ve ^{13}C -NMR(B) değerleri



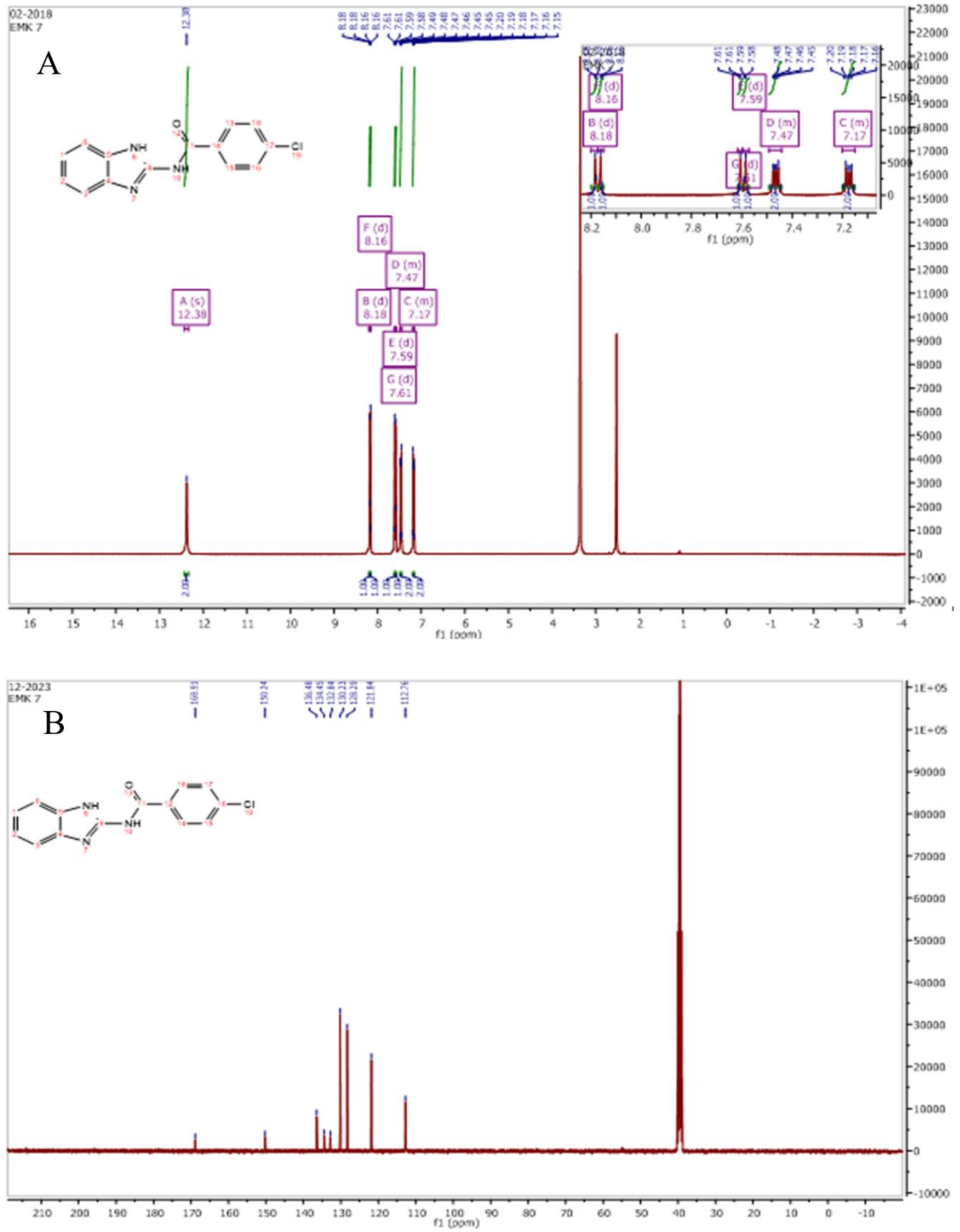
Şekil 30: 3b molekülüne ait deneysel ^1H (A) ve ^{13}C -NMR(B) değerleri



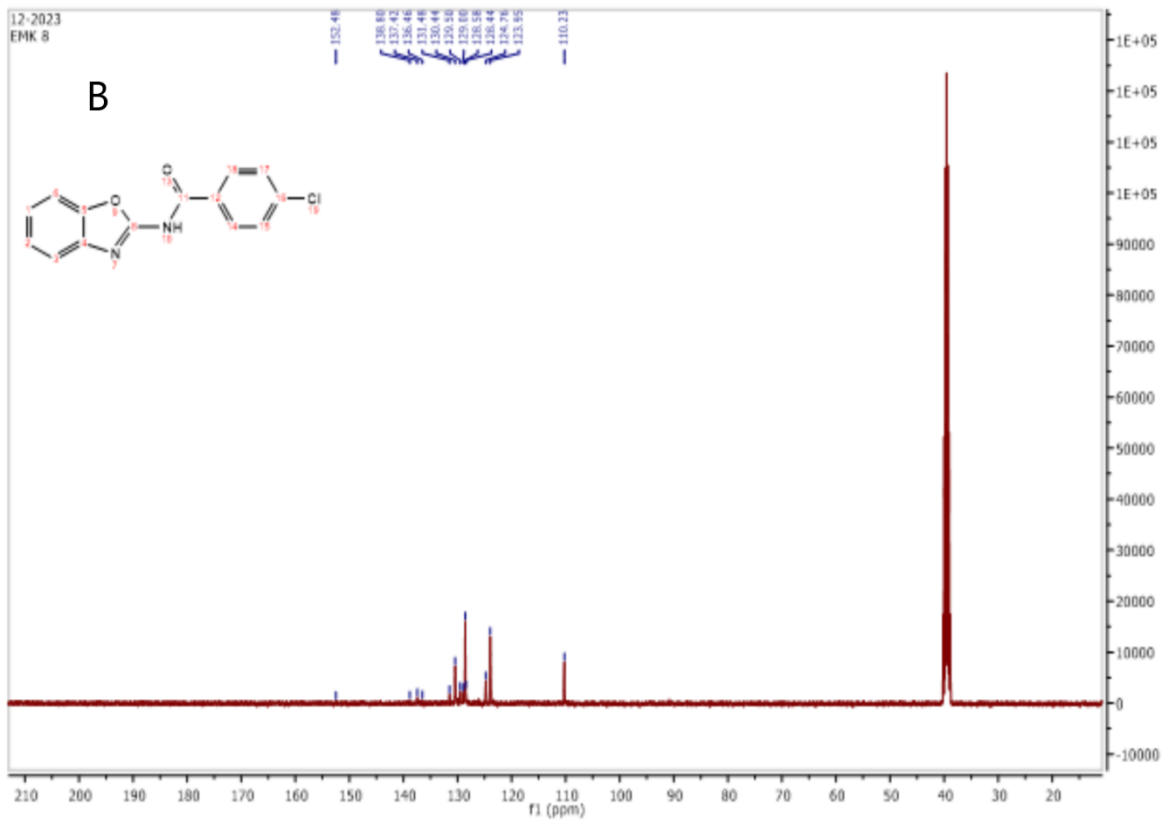
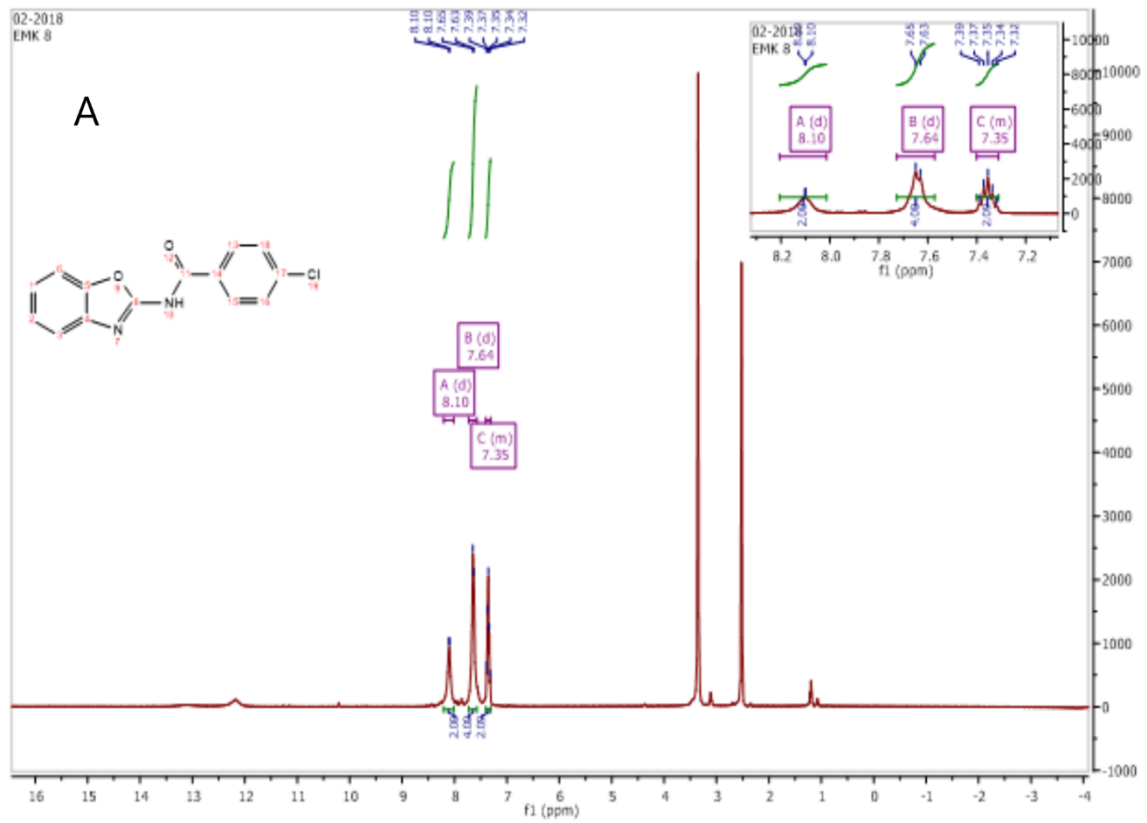
Şekil 31: 3c molekülüne ait deneysel ¹H(A) ve ¹³C-NMR(B) değerleri



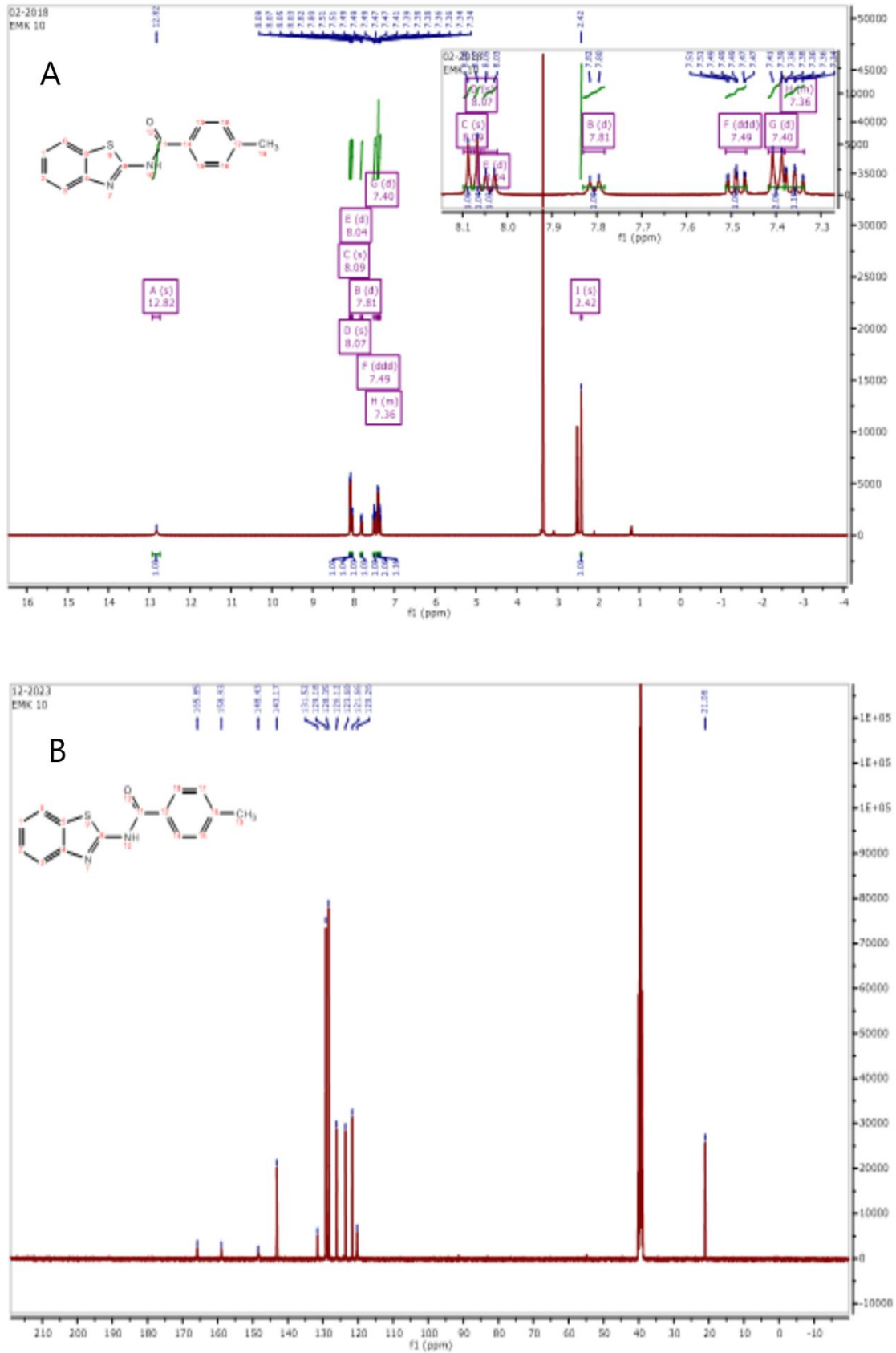
Şekil 32: 3d molekülüne ait deneysel ¹H(A) ve ¹³C-NMR(B) değerleri



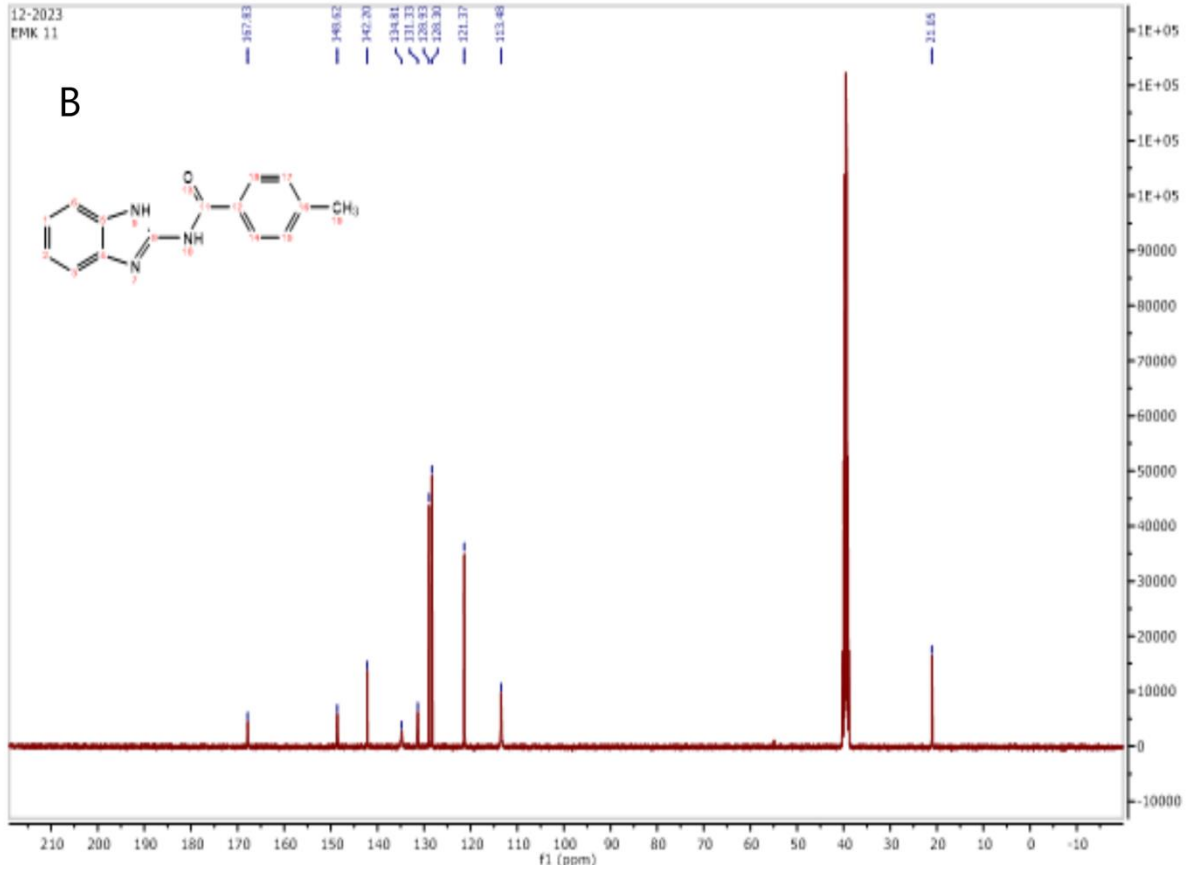
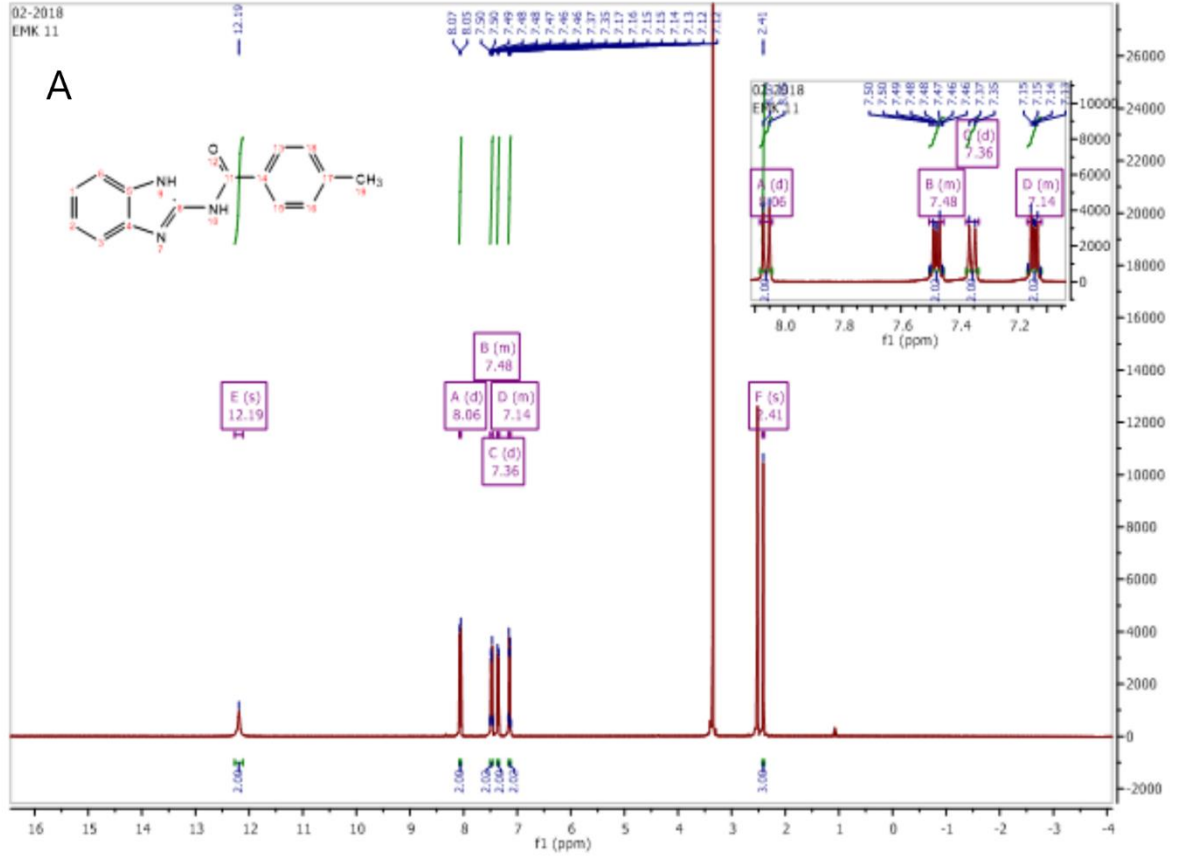
Şekil 33: 3e molekülüne ait deneysel ^1H (A) ve ^{13}C -NMR(B) değerleri



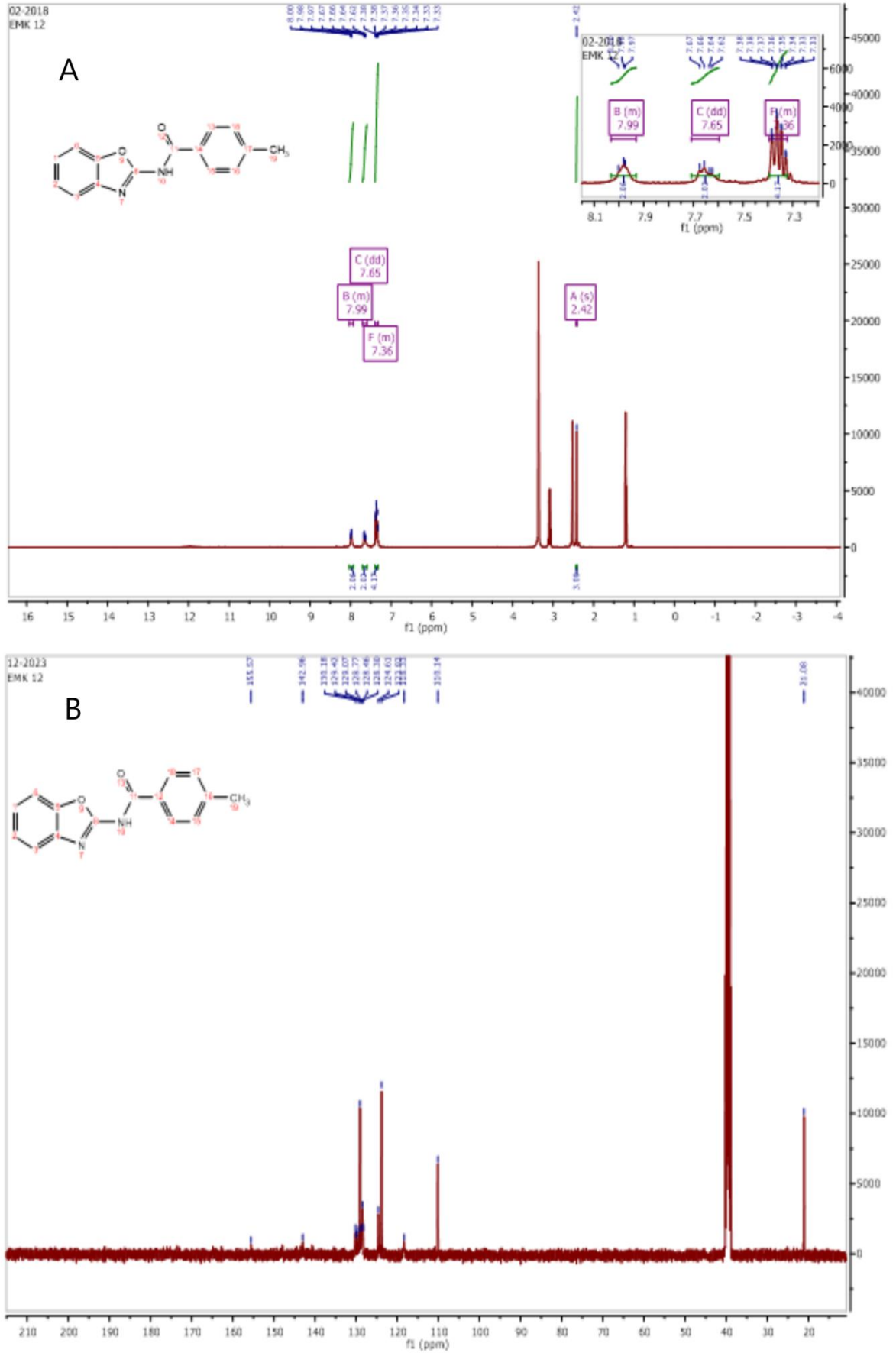
Şekil 34: 3f molekülüne ait deneysel ^1H (A) ve ^{13}C -NMR(B) değerleri



Şekil 35: 3g molekülüne ait deneysel ¹H(A) ve ¹³C-NMR(B) değerleri



Şekil 36: 3h molekülüne ait deneysel ^1H (A) ve ^{13}C -NMR(B) değerleri



Şekil 37. 3k molekülüne ait deneysel ¹H(A) ve ¹³C-NMR(B) değerleri

Teorik olarak hesapladığımız değerleri referans molekülümüz olan TMS ile kıyaslayabilmek için literatürde hidrojen ve karbon için kimyasal kayma sabitleri olarakta bilinen $\delta_c=184,873$ ppm değeriyle çarparak deneysel olarak elde edilen değerlerle kıyaslamalar gerçekleştirildi. Ve NMR kimyasal kayma değerleri sırası ile aşağıdaki tablolarda sırası ile verilmiştir.

Tablo.25. 3a (N-(benzo[d]tiazol-2-il) benzamit) bileşiğine ait NMR kimyasal kayma değerleri

Atomlar	Hesaplanan	Atomlar	Hesaplanan
C1	91,2316	H19	6,4266
C2	93,9996	H20	6,4333
C3	89,1276	H21	6,2504
C4	110,8721	H22	6,769
C5	96,2751	H23	4,5496
C6	89,2548	H24	7,1441
C8	130,8964	H25	6,2733
C11	138,3383	H26	6,1461
C13	97,8652	H27	6,6422
C14	95,5995	H28	6,5138
C15	97,2097		
C16	91,4614		
C17	99,9925		
C18	92,7018		

Tablo.26.3b (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-klorobenzamit) bileşiğine ait NMR kimyasal kayma değerleri

Atomlar emk4	Hesaplanan	Atomlar	Hesaplanan
C1	91,287	H20	6,4295
C2	94,08	H21	6,4434
C3	89,1286	H22	6,2586
C4	110,8029	H23	6,7646
C5	96,1447	H24	4,6089
C6	89,2494	H25	7,2224
C8	130,6832	H26	6,3638
C11	137,3747	H27	6,0347
C13	99,0249	H28	6,3836
C14	96,0943		
C15	98,3055		
C16	92,7783		
C17	106,7963		
C18	94,0426		

Tablo.27. 3c (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) benzamit) bileşigine ait NMR kimyasal kayma değerleri

Atomlar	Hesaplanan	Atomlar	Hesaplanan
C1	90,6779	H19	6,319
C2	87,8399	H20	6,1482
C3	87,3671	H21	6,2508
C4	102,8076	H22	6,3723
C5	97,1611	H23	6,0745
C6	78,892	H24	4,0844
C8	115,4312	H25	5,9575
C11	139,4677	H26	7,1856
C13	96,309	H27	6,4988
C14	95,5842	H28	6,5775
C15	97,8881	H29	6,0345
C16	92,8444		
C17	99,7415		
C18	91,5737		

Tablo 28. 3d (N-(benzo[d]oksazol-2-il) benzamit) bileşigine ait NMR kimyasal kayma değerleri

Atomlar emk6	Hesaplanan	Atomlar	Hesaplanan
C1	90,824	H19	6,4077
C2	91,9315	H20	6,373
C3	86,5286	H21	6,4022
C4	103,2725	H23	4,6701
C5	108,6564	H24	7,1763
C6	80,0433	H25	6,7387
C8	123,7764	H26	6,3758
C11	137,8024	H27	6,7949
C13	98,4201	H28	6,5539
C14	94,626		
C15	98,4651		
C16	91,1528		
C17	100,9244		
C18	92,3086		

Tablo 29. 3e (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-klorobenzamit) bileşigine ait NMR kimyasal kayma değerleri

Atomlar emk7	Hesaplanan	Atomlar	Hesaplanan
C1	91,6394	H20	6,4038
C2	88,8174	H21	6,2391
C3	88,2206	H22	6,3459
C4	103,4715	H23	6,4563
C5	97,7583	H24	6,1691
C6	79,7592	H25	4,2963
C8	116,0674	H26	6,0573
C11	140,7741	H27	7,3843
C13	98,2295	H28	6,4478
C14	96,4001	H29	5,9861
C15	100,1617		
C16	95,0664		
C17	107,5616		
C18	93,6958		

Tablo 30. 3f (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-klorobenzamit) bileşigine ait NMR kimyasal kayma değerleri

Atomlar emk8	Hesaplanan	Atomlar	Hesaplanan
C1	90,9294	H20	6,4119
C2	91,9909	H21	6,4557
C3	86,5748	H22	6,3841
C4	103,1259	H23	6,4015
C5	108,6506	H24	4,7327
C6	80,0736	H25	7,2446
C8	123,5978	H26	6,8478
C11	136,9704	H27	6,263
C13	99,5465	H28	6,4205
C14	95,1346		
C15	99,5749		
C16	92,5063		
C17	107,7034		
C18	93,6573		

Tablo 31. 3g (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-metilbenzamid) bileşğine ait NMR kimyasal kayma değerleri

Atomlar emk10	Hesaplanan	Atomlar	Hesaplanan
C1	91,134	H20	6,4236
C2	94,025	H21	6,4409
C3	89,0601	H22	6,268
C4	110,9739	H23	6,765
C5	96,1444	H24	4,4718
C6	89,2652	H25	7,0946
C8	131,0966	H26	6,2251
C11	138,2137	H27	6,2251
C13	98,4334	H28	6,313
C14	92,597	H29	0,9714
C15	97,9475	H30	1,1231
C16	91,6614	H31	1,3221
C17	109,7247		
C18	92,8348		

Tablo 32. 3h (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metilbenzamid) bileşğine ait NMR kimyasal kayma değerleri

Atomlar emk11	Hesaplanan	Atomlar	Hesaplanan
C1	90,6316	H20	6,3191
C2	87,8406	H21	6,1531
C3	87,3477	H22	6,2587
C4	102,8717	H23	6,3681
C5	97,1432	H24	6,0483
C6	78,8464	H25	4,0128
C8	115,5918	H26	5,8486
C11	139,263	H27	7,1307
C13	96,9335	H28	6,3093
C14	92,5058	H29	5,8086
C15	98,418	H30	1,1187
C16	93,0568	H31	1,2684
C17	109,3532	H32	0,8755
C18	91,7858		

Tablo 33. 3k (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-metilbenzamid) bileşiğine ait NMR kimyasal kayma değerleri

Atomlar emk12	Hesaplanan	Atomlar	Hesaplanan
C1	90,7635	H20	6,4047
C2	91,9175	H21	6,4536
C3	86,4831	H22	6,3878
C4	103,3385	H23	6,396
C5	108,6138	H24	4,6023
C6	80,0193	H25	7,1237
C8	123,9467	H26	6,7041
C11	137,6907	H27	6,1802
C13	99,0497	H28	6,3421
C14	91,7201	H29	1,1466
C15	99,0257	H30	1,4315
C16	91,3417	H31	1,1366
C17	110,7099		
C18	92,5337		

4.6.Moleküllerin HOMO-LUMO dağılımları ve MEP Yüzeylerinin Belirlenmesi

Benzazol-2-karboksamid türevi moleküllerin gaz fazında oldukları varsayılarak optimizasyon hesaplamaları Gaussian 09W (Frisch vd.,2009) paket programı, GaussView 5.0 (Dennington vd.,2009) arayüz programı yardımı ile DFT yoğunluk fonksiyon teorisi B3LYP fonksiyonları kullanılarak 6-311++G (d, p) temel baz seti seçilerek yapılmıştır. Tez çalışmasının bu aşamasında optimize hesaplamalar ile birlikte üretilen chk kontrol dosyaları kullanılarak ilaç tasarımı için çok önemli bir yere sahip moleküllerimize ait frontier orbitaller (sınır orbitalleri) ve moleküler elektrostatik potansiyel yüzey (MEP) yüzey dağılımları analiz edilmiştir.

Frontier orbitallerimiz olan HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital)- LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) dağılımları ve Moleküler Elektronik Potansiyel (MEP) analizleri, ilaç tasarımında ve gelişiminde çok önemli bir yere sahip olan özelliklerdir (Murray and Sen ,1996; Mei-Rong vd .,2014). Bu özellikler ilaç etkileşimlerini öngörülebilmesi, ilaç tasarımının yapılabilmesi, tasarlanan moleküllerin optimizasyonu gerçekleştirebilmesi, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin belirlenebilmesi için yardımcı olmaktadır. Bu hesaplamaların aslında neden bu kadar önemli bir yere sahip olduğunu şu şekilde açıklayabiliriz.

Elektron Dağılımları ve Reaktivite: HOMO-LUMO enerji seviyelerine bakılarak o molekülün elektron dağılımlarını ve reaktivitesi tesbit edilebilmektedir. Bir molekülün civarında bulunan diğer moleküllerle nasıl etkileşimde bulunabileceğini ve kimyasal reaksiyonları nasıl gerçekleştirebileceği hakkında bilgi vermektedir. İlaç tasarım sürecinde hedef olarak seçilen proteinle ilaç molekülümüzün ne şekilde etkileştiğini ve nasıl bağlandığını belirlemek açısından önemli bir yere sahiptir.

Elektron Hareketi ve Taşınması: HOMO-LUMO enerji seviyeleri, molekül yapısında bulunan elektronların hareketlerini inceleyebilmemize ve bu hareketlere bakılarak elektron taşınma kapasitesi ve molekülün iletkenliği ile ilgili özellikler bulunabilmektedir. Bu özellikler yardımı ile hedef etkileşim bölgelerine ilaç aday moleküllerin nasıl taşındığı ve orada nasıl bir etkileşim meydana getirdiği hakkında önemli bilgiler verebilmektedir.

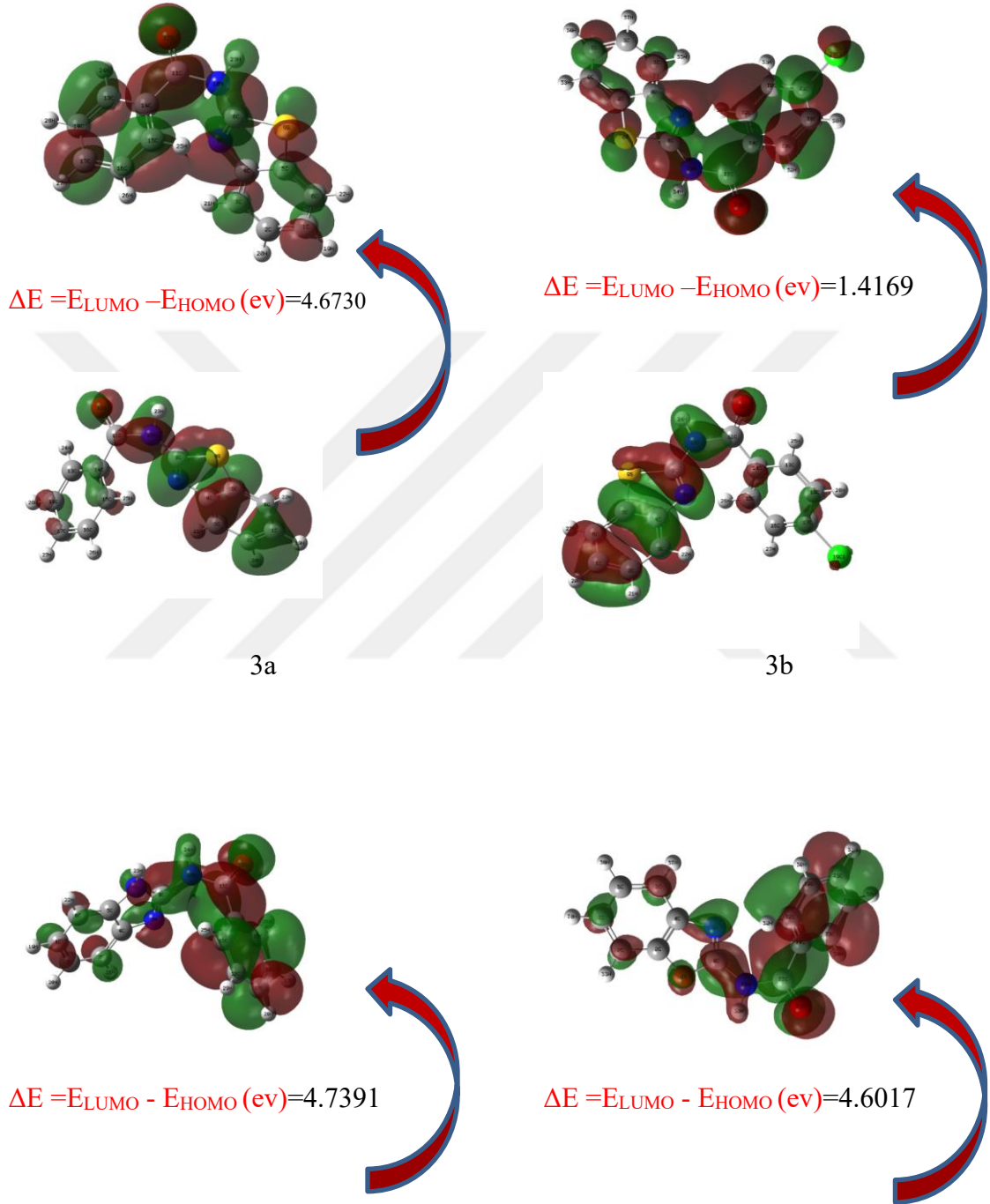
Elektronegatiflik ve Elektron Yük Dağılımı: Moleküler Elektronik Potansiyel (MEP) hesaplamaları, moleküldeki elektron yoğunluğunun nerelerde ve yük dağılımının nasıl olduğu hakkında bilgi vermektedir. İlaç tasarım süreçlerinde ilaç aday moleküllerimizin hedef olarak seçilen makro moleküllerle nasıl etkileşim yapabileceği ve bağlantı kurabileceği hakkında önemli bilgiler vermektedir.

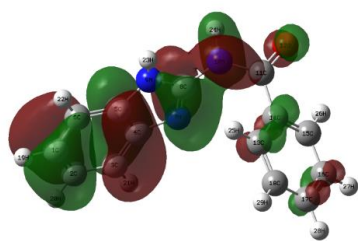
İlaç Taşıma ve Dağılımı: HOMO-LUMO enerji seviyeleri ve MEP hesaplamaları, ilacın vücut içindeki nasıl bir dağılıma sahip olduğu ve ilacın bu bölgelere nasıl taşındığına sebep olan etkenleri bulmamıza yardımcı olmaktadır. Buda ilaç tasarım ve geliştirme sürecinde çok önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.

Seçicilik ve Etkinlik: HOMO-LUMO ve MEP hesaplamaları, seçilen hedefe özgün olarak ilacın etkisini anlayabilmek adına çok önemli bir yer tutmaktadır. İlaç tasarım süreçlerinde en önemli amaçlardan biri olan yan etkileri en aza indirebilmek ve hedef olarak tesbit edilen bölgelerle etkileşimlerini sağlamak adına önemli bir yer işgal etmektedir.

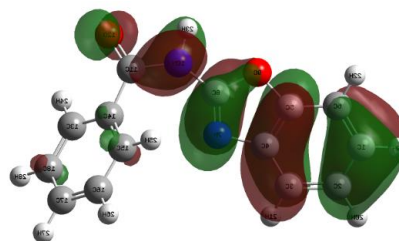
Bu amaçlar doğrultusunda yaptığımız teorik olarak HOMO-LUMO enerji seviyeleri ve bu seviyeler arasındaki enerji farkları elektronvolt (ev) cinsinden hesaplanmıştır. Ve en düşük enerji bant aralığına sahip olan molekülümüz 3b olarak belirlenmiştir. Sırası ile moleküllerimize ait bu değerler; $E_{LUMO} - E_{HOMO} = \Delta E$ enerji farkları elektronvolt (ev) olarak sırası ile; 3a için 4.6730 ev, 3b için 1.4169 ev, 3c için 4.7391 ev, 3d için 4.6017 ev; 3e için

6.4491 ev , 3f için 10.829 ev , 3g için 10.875 ev , 3h için 10.8699 ev ve 3k için 10.9099 ev olarak hesaplanmıştır. Burada yapılan hesaplamalar sonucunda HOMO-LUMO dağılımları şekil 38’de verilmiştir.

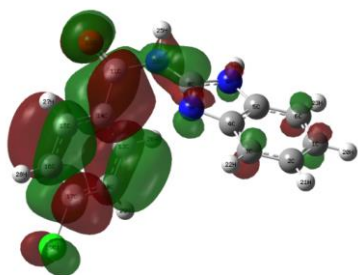




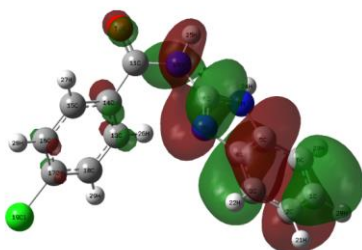
3c



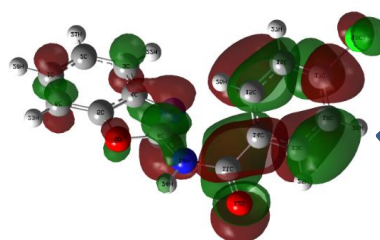
3d



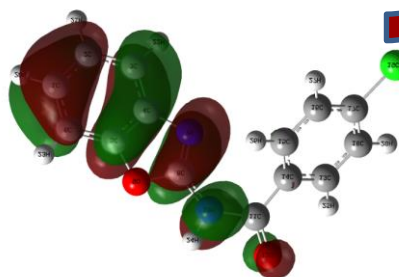
$$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} (\text{eV}) = 6.4491$$



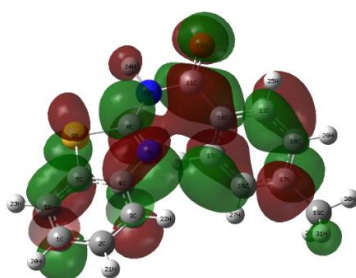
3e



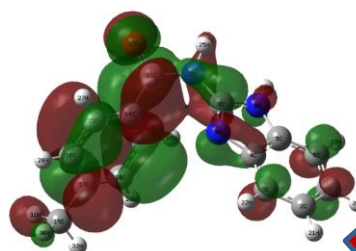
$$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} (\text{eV}) = 10.829$$



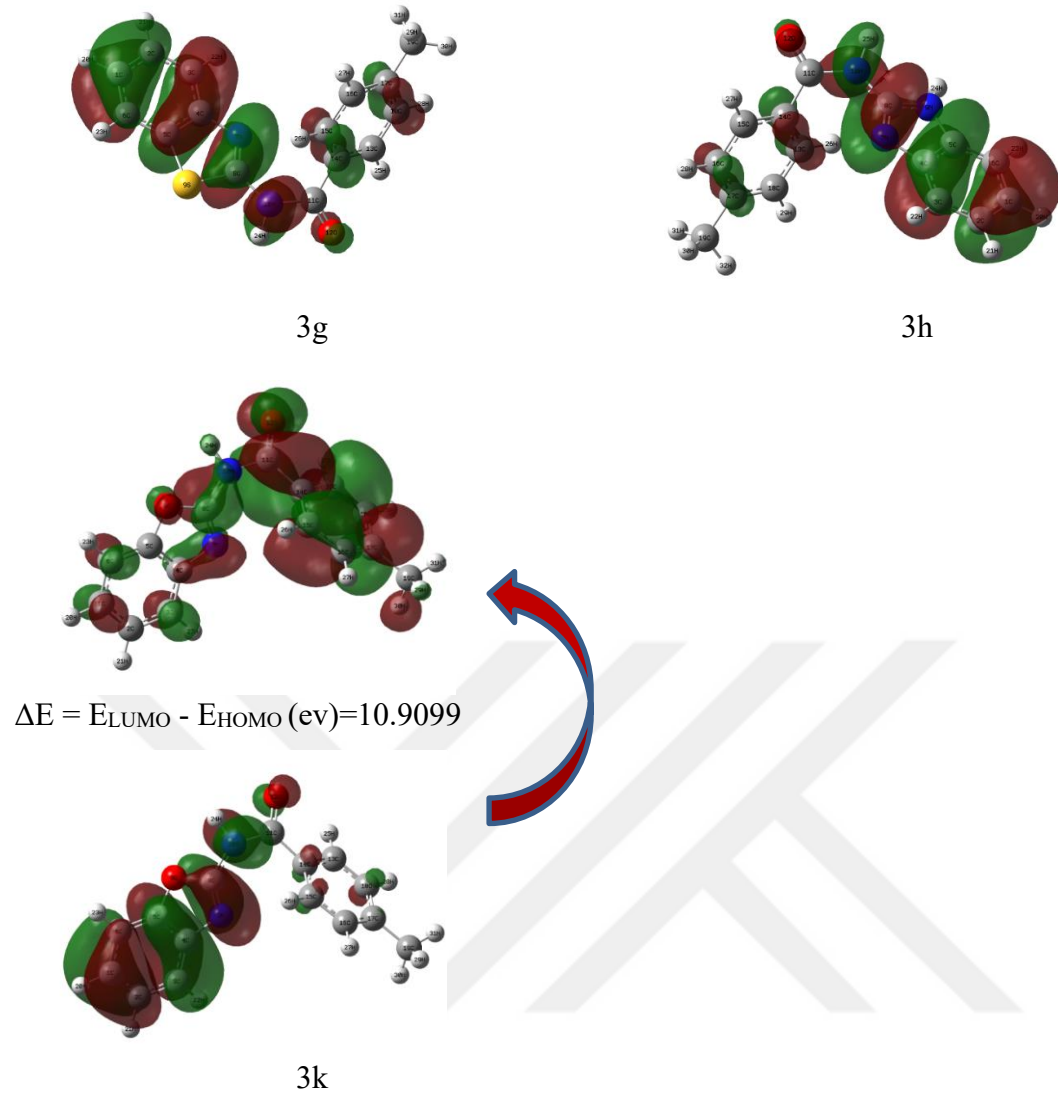
3f



$$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} (\text{eV}) = 10.8750$$



$$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} (\text{eV}) = 10.8699$$



Şekil 38. Moleküllere ait HOMO-LUMO dağılımları

En Yüksek Dolu Moleküler Orbital (HOMO) ve En Düşük Dolu Olmayan Moleküler Orbital (LUMO), kuantumsal hesaplamalarda kimyasal reaksiyonlarda çok önemli parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır. Moleküllerle arası etkileşimleri bu verileri ile belirlemek mümkündür. Bu orbitallere aynı zamanda birincil orbital adı verilmektedir. HOMO elektron verme, LUMO elektron alma yatkınlığına sahiptir. HOMO donör(verici) , LUMO ise akseptör (alıcı) olarak adlandırılır (Gökce vd., 2017; Fukui , 1982 ; Gece , 2008 ; Parr vd .,1978 ; Parr vd.,1983; Parr vd., 1999) Moleküler orbital bakımından analiz edildiğinde HOMO-LUMO arasındaki etkileşimler sebebi ile bazı geçiş bölgelerinde π - π geçişleri karşımıza çıkmaktadır (Fukui,2006).

Sırası ile iyonlaşma potansiyeli enerjisi ve hakkında bilgi verirken LUMO enerjisi ise elektron aktivasyon enerjisi hakkında bilgi edinebilmek için HOMO ve LUMO enerjilerine bakılır. Ayrıca, HOMO’larda enerji seviyesini gösteren değerler yükseldikçe molekülün inhibitör özelliğide artmaktadır. HOMO ve LUMO enerji seviyeleri arasındaki farka enerji bant aralığı ($\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$) denir. Bu enerji farkı moleküllerin kararlılığını tesbit edebilmek açısından çok önemlidir.

Teorik olarak elde edilen bu fark ne kadar küçük ise elektron alışverişi bakımından o kadar iyi performans sergiler. Yani, enerji bant aralığı fazla olan moleküller az olan moleküllere göre daha karardır. HOMO ve LUMO enerji değerlerini kullanarak moleküller için bazı önemli özellikleri tesbit edebilmek mümkündür. İyonlaşma potansiyeli $I = -E_{HOMO}$ ile gösterilir ve gaz fazında bulunun bir molekülden bir elektronu uzaklaştırabilmek için gereken en küçük enerji değeri olarak adlandırılır. Elektron ilgisi $A = -E_{LUMO}$ ile gösterilir ve gaz fazında buluna moleküle bir elektron ilave edildiğinde molekülde artan enerji değeri olarak adlandırılır. Kimyasal sertlik; $\eta = (I / A)/2$ ile gösterilir ve kimyasal sertliği yüksek olan moleküllerde yük transferinin daha az olduğunu , düşük olan moleküllerde ise yük transferinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Aslında yük transfereinin ne kadar inhibe edildiğini göstermektedir. Kimyasal sertliği büyük olan moleküller büyük bir enerji aralığına (ΔE) ve kimyasal sertliği düşük olan yani yumuşak olarak bilinen moleküller ise küçük bir enerji aralığına (ΔE) sahiptirler. Bunun için yumuşak olan moleküller sert olan moleküllere göre daha iyi polarize edilebilmektedirler (Vural vd., 2017).

Molekülün elektronik kimyasal potansiyel değeri ; $\mu = 1/2(E_{LUMO} + E_{HOMO})$ ile gösterilir ve iyonizasyon potansiyel enerjisi ve Elektron afinitesi parametrelerinden yardım alınarak hesaplanabilmektedir. Elektrofilitite indeksi ; $\psi = \mu^2/2\eta$ ve yumuşaklık, $\zeta = 1/\eta$ ile gösterilir ve verilebilir ve bunlar kimyada kuantum hesaplamlarda çok önemli yer işgal ederler.(Gökce vd., 2017; Parr vd .,1999; Govindarajan vd .,2012). Bu parametreler değerlendirilerek tabloda verilmiştir. Bu parametreler her molekül için ayrı ayrı hesaplanarak elde edilmiş ve aşağıdaki tablolarda sırası ile verilmiştir tabloda verilmiştir.

Tablo 34. Başlıktaki verilen bileşikler için hesaplanan bazı global reaktivite tanımlayıcıları.

Parametreler (eV)	3a	3b	3c	3d	3e
E_{LUMO}	-1.8795	-2.0702	-1.6343	-1.8841	-2.0332
E_{HOMO}	-6.5525	-0.6533	-6.3735	-6.4858	-8.4823
Energy bandgap $ E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}} $	4.6730	1.4169	4.7391	4.6017	6.4491
Ionization potential ($I = -E_{\text{HOMO}}$)	6.5525	0.6533	6.3735	6.4858	8.4823
Electron affinity ($A = -E_{\text{LUMO}}$)	1.8795	2.0702	1.6343	1.8841	2.0332
Chemical hardness ($\eta = (I-A)/2$)	2.3365	-0.7084	2.3696	2.3009	3.2246
Chemical softness ($\zeta = 1/2\eta$)	0.2140	-0.7058	0.2110	0.2173	0.1551
Electronegativity ($\chi = (I+A)/2$)	4.2160	1.3618	4.0039	4.1850	5.2578
Chemical potential ($\mu = -(I+A)/2$)	-4.2160	-1.3618	-4.0039	-4.1850	-5.2578
Electrophilicity index $\omega = \mu^2/2\eta$	3.8037	-1.3088	3.3827	3.8060	4.2865
Maximum charge transfer index ($\Delta N_{\text{max.}} = -\mu/\eta$)	1.8044	-1.9222	1.6897	1.8189	1.6305

Parameters (eV)	3f	3g	3h	3k
E_{LUMO}	2.0877	2.1649	2.4224	2.2297
E_{HOMO}	-8.7419	-8.7101	-8.4475	-8.6802
Energy bandgap $ E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}} $	10.829	10.8750	10.8699	10.9099
Ionization potential ($I = -E_{\text{HOMO}}$)	8.7419	8.7101	8.4475	8.6802
Electron affinity ($A = -E_{\text{LUMO}}$)	-2.0877	-2.1649	-2.4224	-2.2297
Chemical hardness ($\eta = (I-A)/2$)	5.4148	5.4375	5.4349	5.4549
Chemical softness ($\zeta = 1/2\eta$)	0.0923	0.0920	0.0920	0.0917
Electronegativity ($\chi = (I+A)/2$)	3.3271	3.2726	3.0126	3.2252
Chemical potential ($\mu = -(I+A)/2$)	-3.3271	-3.2726	-3.0126	-3.2252
Electrophilicity index $\omega = \mu^2/2\eta$	1.0222	0.9848	0.8349	0.9535
Maximum charge transfer index ($\Delta N_{\text{max.}} = -\mu/\eta$)	0.6145	0.6019	0.5543	0.5913

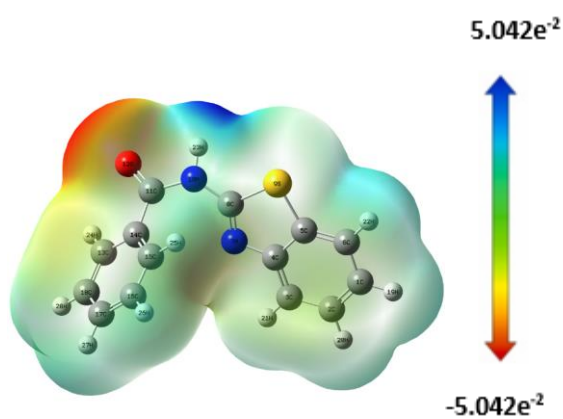
4.7. Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) analizi

Moleküler elektrostatik potansiyel analizi, bir molekülün uzayda kendisinden r (x, y, z) kadar uzakta bulunan bir noktasına yerleştirilmiş olan pozitif bir deneme yükü ile molekülün kendisi arasında meydana gelen etkileşim enerjisi olarak ifade edilir. Verilen bağıntı ile hesaplamalar gerçekleştirilmektedir.

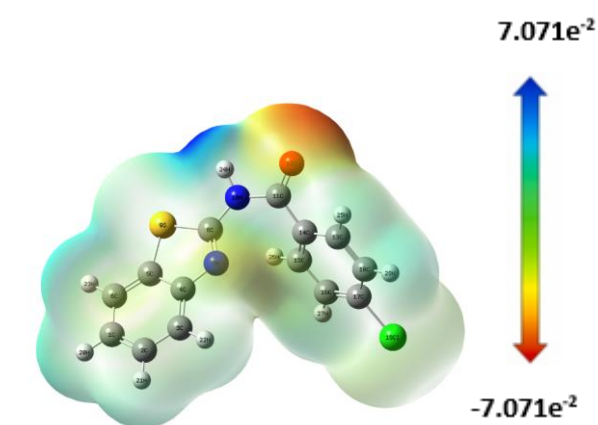
$$V(r) = \sum \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr'$$

Burada Z_A , A çekirdeğinin yükünü temsil etmektedir. R_A nokta; ρ (Γ)molekülün elektron yoğunluğunu gösteren integral değişkeni olarak ifade edilir. MEP analizleri elektron yoğunluğu belirleyebilmek için kullanılmakla birlikte hidrojen bağı etkileşimleri, nükleofilik reaksiyonları ve elektrofilik saldırı bölgelerini belirlemek için çok amaçlı kullanılan bir hesaplama yöntemidir (Politzer P,2002).

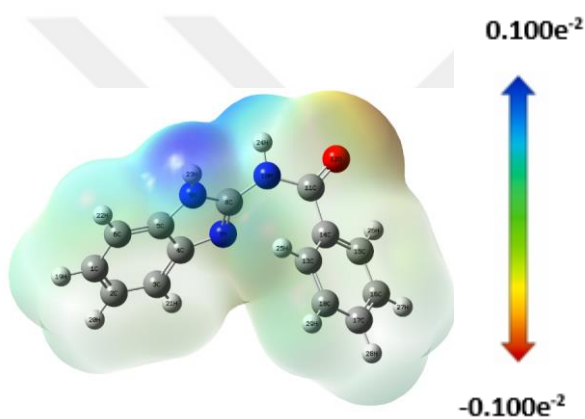
Moleküllerimizin (MEP) elektrostatik potansiyel yüzey dağılımları, optimize hesaplamaları yapılmış olan moleküller ile aynı anda elde edilen chk kontrol dosyaları yardımı belirlenmiştir. Moleküllerin çevresinde meydana gelen moleküler elektrostatik potansiyel yüzey analizleri bölgelerin aldıkları renkler üzerinden yapılabilmektedir. Burada; kırmızı renk ile gösterilen bölgeler (en yüksek elektro negatif elektrostatik potansiyel sahip bölgeleri), mavi bölgeler (en yüksek pozitif elektrostatik potansiyele sahip bölgeleri) ve yeşil bölgeler (sıfır potansiyele sahip bölgeleri) olarak bu renk dağılımları ile gösterilebilmektedir. Kırmızı renkteki en negatif potansiyele sahip olanlar elektrofilik etkileşime uygunken, mavi renkteki en pozitif potansiyele sahip olanlar nükleofilik etkileşime uygundur. Burada değerler atomic unit (au) cinsinden hesaplanmıştır. Sırası ile Emk 3 için $-5.042e^{-2}$ (kırmızı bölge) ile $5.042e^{-2}$ (mavi bölge) arasında, Emk 4 için $-7.071e^{-2}$ (kırmızı bölge) ile $7.071e^{-2}$ (mavi bölge) arasında, Emk 5 için $-0.100e^{-2}$ (kırmızı bölge) ile $0.100e^{-2}$ (mavi bölge) arasında, Emk 6 için $-7.695e^{-2}$ (kırmızı bölge) ile $7.695e^{-2}$ (mavi bölge) arasında, Emk 7 için $-0.105e^{-2}$ (kırmızı bölge) ile $0.105e^{-2}$ (mavi bölge) arasında, Emk 8 için $-6.619e^{-2}$ (kırmızı bölge) ile $6.619e^{-2}$ (mavi bölge) arasında, Emk 10 için $-7.743e^{-2}$ (kırmızı bölge) ile $7.743e^{-2}$ (mavi bölge) arasında, Emk 11 için $-9.837e^{-2}$ (kırmızı bölge) ile $9.837e^{-2}$ (mavi bölge) arasında, Emk 12 için $-7.860e^{-2}$ (kırmızı bölge) ile $7.860e^{-2}$ (mavi bölge) arasında değiştiği görülmektedir. Hesaplanan (MEP) elektrostatik potansiyel yüzey dağılımları şekil 39'da verilmiştir.



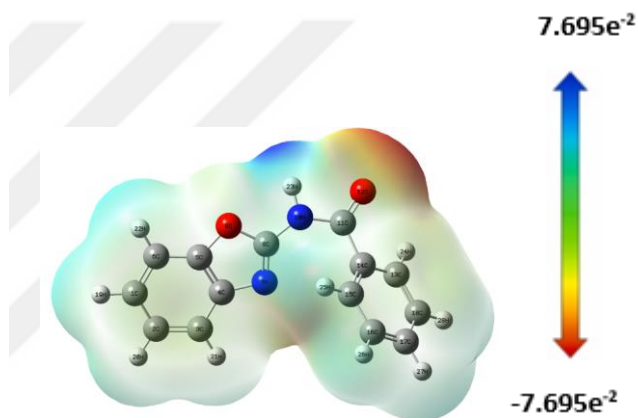
3a:(N-(benzo[d]thiazol-2-il) benzamit)



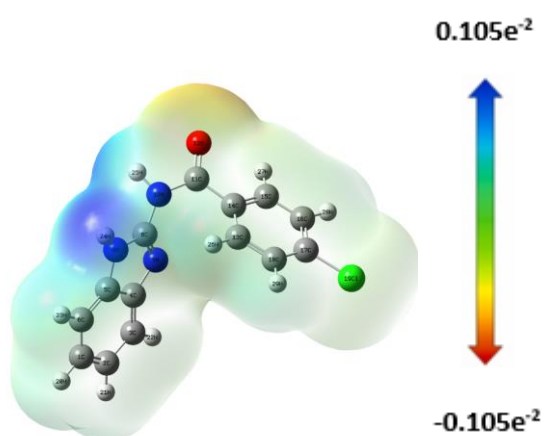
3b:(N-(benzo[d]thiazol-2-il)-4-klorobenzamit)



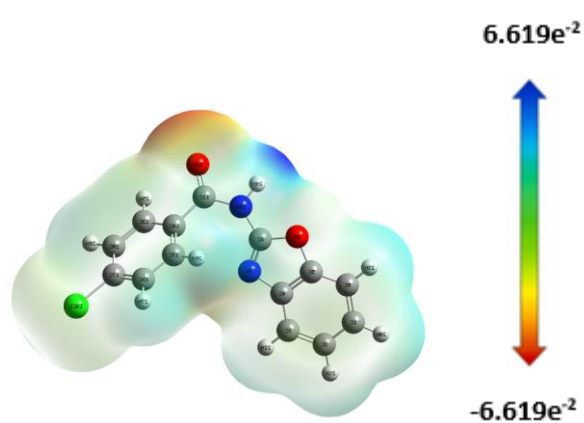
3c:(N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) benzamit)



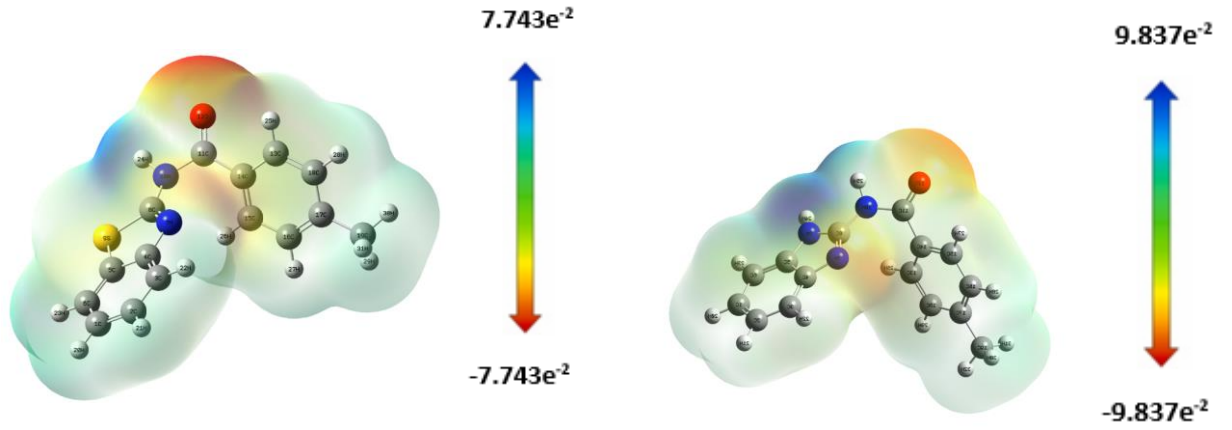
3d: (N-(benzo[d]oksazol-2-il) benzamit)



3e:(N-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-klorobenzamit)

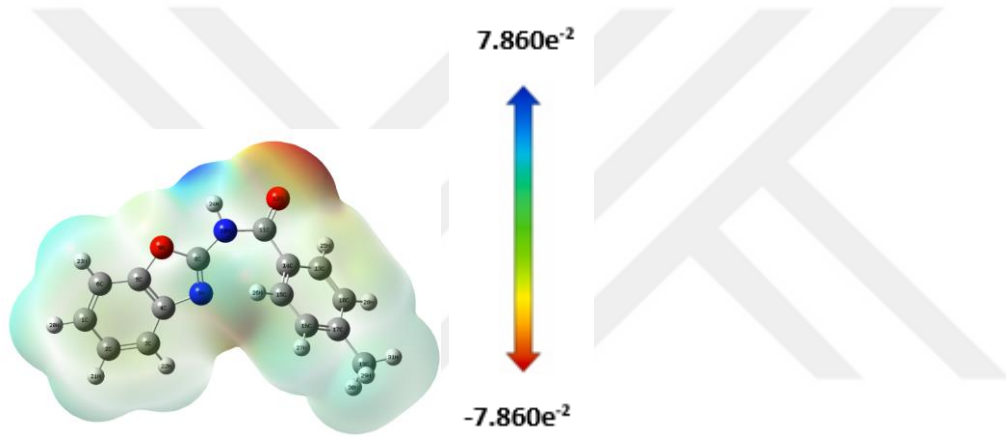


3f:(N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-klorobenzamit)



3g:(N-(benzo[d]thiazol-2-il)-4-metilbenzamidit)

3h:(N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metilbenzamidit)



3k:(N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-metilbenzamidit)

Şekil 39. Moleküllerin (MEP) elektrostatik potansiyel yüzey dağılımları

4.8.Moleküllerin Doğrusal Olmayan Optik (NLO) Özellikleri

NLO (Doğrusal Olmayan Optik Özellikler) analizleri organik bileşikler için çok önemli olup kuantum mekanik hesaplamalarda ve gelişen iletişim teknoloji araştırmalarında çok önemli bir yere sahiptir (Verbiest vd.,1997). Çünkü organik malzemeler ışık ile etkileşime girdiğinde çok iyi polarizasyona sahip oldukları için yüksek derecede NLO (Doğrusal Olmayan Optik Özellikler) sergilerler. Bu da organik malzemelerin optik performanslarının polarize edilebilirliklerinin ölçüsü ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu da bir atomda veya molekülde bulunan elektronların kararlı yapıyı ne kadar hızlı değiştirebildiğinin bir ölçüsü olarak adlandırılabilir. Bir molekülün Hiperpolarize edilebilirliği ve molekül içindeki yük

transferleri gösteren teorik hesaplamalar sonucunda elde edilen bilgiler yardımı ile o molekülün doğrusal olmayan optik özellikleri analiz edilebilir. Doğrusal olmayan optik (NLO) malzemelerin öncelikle mühendislik, kimya, fizik, gelişen iletişim teknolojisi gibi birçok alanda etkili uygulamalara sahip olduğunu görülmüştür (Prasad vd., 1991; Verbiest vd., 1997).

Özellikle haberleşme ve iletişim teknolojilerinde inorganik malzemelere göre özellikle optik hesaplamalarda, anahtarlama sistemlerinde, parametrik osilatörler verilerinde, veri depolama işlemlerinde, bilgi işleme ve sinyal işleme uygulamalarında, telekomünikasyon ve ara bağlantı sistemlerinde, modülasyon, sensör sistemlerinde, dinamik görüntü kaydetme, fotonik teknolojiler ve optik cihazların tasarımı gibi uygulamalarında çok etkili olduğunu göstermektedir (Nalwa vd., 1997). Günümüzde Yüksek derecede performansa sahip ve maliyeti daha az olan NLO malzemelerinin araştırılması yaygın bir hale gelmiştir. Bu sebepten dolayı birçok organik, inorganik ve metal malzemelerin NLO analizi oldukça önemlidir. NLO (Doğrusal Olmayan Optik Özellikler) analizlerinde yapısından dolayı genellikle referans olarak Üre materyali alınır ve bu meteryalin özellikleriyle karşılaştırma yapılarak sonuçlar analiz edilir. Literatürde yapılan çalışmalarda üre molekülünün B3LYP/6-311++G (d, p) seviyesinde hesaplanan NLO parametreleri (α_{toplam} , $\Delta\alpha$ ve β_0) α_{toplam} (polarize edilebilirlik), $\Delta\alpha$ (polarize edilebilirliğin anizotropisi) ve β_0 (birinci hiperpolarize edilebilirlik) değerleri sırasıyla $5,07643717 \times 10^{-24}$ esu, $2,13568262 \times 10^{-24}$ esu ve $7,2228469891 \times 10^{-31}$ esu olarak bulunmuştur (Raja vd., 2017). Ve bu parametrelerin Hesaplanmasında kullanılan denklemler sırası ile verilmiştir.

$$\alpha_{\text{total}} = (1/3) \times (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (1)$$

$$\Delta\alpha = (1/\sqrt{2}) \times [(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2 + 6\alpha_{xz}^2 + 6\alpha_{xy}^2 + 6\alpha_{yz}^2]^{1/2} \quad (2)$$

$$\beta_0 = [(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{yzz} + \beta_{yxx})^2 + (\beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})^2]^{1/2} \quad (3)$$

$$\mu_{\text{total}} = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (4)$$

Biz de burda yaptığımız çalışmada Benzazol-2-karboksamit türevi bileşiklerin dipol momentlerini, α_{toplam} (polarize edilebilirlik), $\Delta\alpha$ (polarize edilebilirliğin anizotropisi) ve β_0 (birinci hiperpolarize edilebilirlik) değerlerini DFT/B3LYP teori/fonksiyonelleri ve 6-311++G (d, p) baz seti ve polar = enonly eşitliğini kullanarak hesaplamalarımızı gerçekleştirdik.

Yapılan hesaplamalar sonucunda Benzazol-2-karboksamit türevi bileşiklerimize ait sırasıyla $\alpha_{\text{topl}} (polarize edilebilirlik)$, $\Delta\alpha (polarize edilebilirliğin anizotropisi)$ ve $\beta_0 (birinci hiperpolarize edilebilirlik)$ değerleri üre değerlerinden yaklaşık olarak;

3a (N-(benzo[d]tiazol-2-il) benzamit); $\alpha_{\text{topl}} 4,3$ kat, $\Delta\alpha 6,9$ kat ve $\beta_0 3,1$ kat

3b (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-klorobenzamit); $\alpha_{\text{topl}} 4,6$ kat, $\Delta\alpha 7,3$ kat ve $\beta_0 4$ kat

3c (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) benzamit) ; $\alpha_{\text{topl}} 4$ kat, $\Delta\alpha 6$ kat ve $\beta_0 1,6$ kat

3d (N-(benzo[d]oksazol-2-il) benzamit); $\alpha_{\text{topl}} 3,9$ kat, $\Delta\alpha 7,2$ kat ve $\beta_0 3,9$ kat

3e (N-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-klorobenzamit); $\alpha_{\text{topl}} 4,3$ kat, $\Delta\alpha 6,3$ kat ve $\beta_0 2,8$ kat

3f (N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-klorobenzamit); $\alpha_{\text{topl}} 4,2$ kat, $\Delta\alpha 7,9$ kat ve $\beta_0 1,6$ kat

3g (N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-metilbenzamit); $\alpha_{\text{topl}} 4,7$ kat, $\Delta\alpha 7$ kat ve $\beta_0 3,5$ kat

3h(N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metilbenzamit); $\alpha_{\text{topl}} 4,4$ kat , $\Delta\alpha 6$ kat ve $\beta_0 1,9$ kat

3k(N-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-metilbenzamit); $\alpha_{\text{topl}} 4,3$ kat , $\Delta\alpha 7,5$ kat ve $\beta_0 4,5$ kat daha büyük olarak hesaplanmıştır.

Literatür bilgilerinden alınan üre değerleri ile karşılaştırma yapıldığında bileşiklerimizin NLO parametrelerinin sahip olduğu değerlerin üreninkinden daha yüksek değerlere sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, Benzazol-2-karboksamit türevi bileşiklerin bir NLO özelliklerine sahip materyal olduklarını ortaya koymaktadır. Aşağıdaki tablolarda Benzazol-2-karboksamit türevi bileşiklerine ait hesaplanan elektrik dipol moment, polarize edilebilirlik, polarize edilebilirliğin anizotropisi ve birinci dereceden hiperpolarize edilebilirlik değerleri verilmiştir.

Tablo 35. 3a molekülüne ait hesaplanan değerler

3a			
Parametreler	Değer (esu)	Parametreler	Değer (esu)
α_{xx}	$2.70930695 \times 10^{-23}$	β_{xxx}	$9.5333847941 \times 10^{-31}$
α_{xy}	$-1.04807691 \times 10^{-24}$	β_{xyy}	$1.0598752307 \times 10^{-30}$
α_{xz}	$4.41679043 \times 10^{-24}$	β_{xzz}	$-8.8489602603 \times 10^{-33}$
α_{yy}	$2.45505005 \times 10^{-23}$	β_{yyy}	$2.6846091792 \times 10^{-31}$
α_{yz}	$1.30271853 \times 10^{-24}$	β_{yxx}	$-1.0938965505 \times 10^{-30}$
α_{zz}	$1.38911963 \times 10^{-23}$	β_{yzz}	$-1.2522130923 \times 10^{-31}$
α_{total}	$21.8449221 \times 10^{-24}$	β_{zzz}	$1.9833504509 \times 10^{-31}$
$\Delta\alpha$	$14.6320940 \times 10^{-24}$	β_{zxx}	$-2.6357266807 \times 10^{-31}$
μ_x	0.9978677	β_{zyy}	$-1.1764434335 \times 10^{-31}$

μ_y	-0.9037049	β_0	$22.259093614 \times 10^{-31}$
μ_z	0.5304342		
μ_{total}	1.4469910		

Tablo 35.(Devamı)

Tablo 36. 3b molekülüne ait hesaplanan değerler

3b			
Parametreler	Değer (esu)	Parametreler	Değer (esu)
α_{xx}	$2.80633529 \times 10^{-23}$	β_{xxx}	$-7.9694222935 \times 10^{-31}$
α_{xy}	$1.99958731 \times 10^{-25}$	β_{xyy}	$-2.1320810362 \times 10^{-30}$
α_{xz}	$4.71619628 \times 10^{-25}$	β_{xzz}	$8.4038382111 \times 10^{-32}$
α_{yy}	$2.74498454 \times 10^{-23}$	β_{yyy}	$-9.6017234628 \times 10^{-32}$
α_{yz}	$-6.80594080 \times 10^{-25}$	β_{yxx}	$3.0194661923 \times 10^{-31}$
α_{zz}	$1.44791774 \times 10^{-23}$	β_{yzz}	$-1.1032587655 \times 10^{-31}$
α_{total}	$23.3307919 \times 10^{-24}$	β_{zzz}	$-1.3605804110 \times 10^{-31}$
$\Delta\alpha$	$15.6463836 \times 10^{-24}$	β_{zxx}	$4.9705420153 \times 10^{-31}$
μ_x	-1.3700648	β_{zyy}	$1.2868054888 \times 10^{-31}$
μ_y	-0.487495	β_0	$28.884013394 \times 10^{-31}$
μ_z	-0.3266262		
μ_{total}	1.4904407		

Tablo 37. 3c molekülüne ait hesaplanan değerler

3c			
Parametreler	Değer (esu)	Parametreler	Değer (esu)
α_{xx}	$2.50903013 \times 10^{-23}$	β_{xxx}	$-1.3158629277 \times 10^{-32}$
α_{xy}	$1.82887268 \times 10^{-24}$	β_{xyy}	$-9.4641383511 \times 10^{-31}$
α_{xz}	$-4.69651240 \times 10^{-24}$	β_{xzz}	$-2.7690480473 \times 10^{-32}$
α_{yy}	$2.07402049 \times 10^{-23}$	β_{yyy}	$5.0015689382 \times 10^{-31}$
α_{yz}	$1.66250400 \times 10^{-24}$	β_{yxx}	$-9.3086955039 \times 10^{-31}$
α_{zz}	$1.48459518 \times 10^{-23}$	β_{yzz}	$-1.1510604098 \times 10^{-31}$
α_{total}	$20.2254860 \times 10^{-24}$	β_{zzz}	$2.4435137200 \times 10^{-31}$
$\Delta\alpha$	$12.7985897 \times 10^{-24}$	β_{zxx}	$-2.6534255913 \times 10^{-31}$
μ_x	-1.0188489	β_{zyy}	$-9.6408920619 \times 10^{-33}$
μ_y	-0.2350484	β_0	$11.285142875 \times 10^{-31}$
μ_z	1.2510998		
μ_{total}	1.6305065		

Tablo 38. 3d molekülüne ait hesaplanan değerler

3d			
Parametreler	Değer (esu)	Parametreler	Değer (esu)
α_{xx}	$2.65627880 \times 10^{-23}$	β_{xxx}	$-1.4420647681 \times 10^{-30}$
α_{xy}	$1.57187337 \times 10^{-25}$	β_{xyy}	$-1.2509474849 \times 10^{-30}$
α_{xz}	$-3.59526813 \times 10^{-24}$	β_{xzz}	$8.2473871404 \times 10^{-32}$
α_{yy}	$2.22518143 \times 10^{-23}$	β_{yyy}	$2.3318592945 \times 10^{-32}$
α_{yz}	$3.68628012 \times 10^{-25}$	β_{yxx}	$-8.0598991252 \times 10^{-31}$
α_{zz}	$1.09171642 \times 10^{-23}$	β_{yzz}	$-1.3667885861 \times 10^{-31}$
α_{total}	$19.9105888 \times 10^{-24}$	β_{zzz}	$1.1735360498 \times 10^{-31}$
$\Delta\alpha$	$15.3356384 \times 10^{-24}$	β_{zxx}	$-4.8752352534 \times 10^{-31}$
μ_x	-0.8371145	β_{zyy}	$-2.1826051926 \times 10^{-32}$
μ_y	-0.8629204	β_0	$27.953132623 \times 10^{-31}$
μ_z	0.3161486		
μ_{total}	1.2431180		

Tablo 39. 3e molekülüne ait hesaplanan değerler

3e			
Parametreler	Değer (esu)	Parametreler	Değer (esu)
α_{xx}	$2.57753215 \times 10^{-23}$	β_{xxx}	$-1.7546815103 \times 10^{-31}$
α_{xy}	$-1.46615786 \times 10^{-24}$	β_{xyy}	$1.9977458374 \times 10^{-30}$
α_{xz}	$-4.95088659 \times 10^{-24}$	β_{xzz}	$-1.9095622760 \times 10^{-32}$
α_{yy}	$2.44817141 \times 10^{-23}$	β_{yyy}	$3.3622862038 \times 10^{-31}$
α_{yz}	$-6.23395001 \times 10^{-25}$	β_{yxx}	$6.0680951538 \times 10^{-31}$
α_{zz}	$1.52815371 \times 10^{-23}$	β_{yzz}	$-1.0731038418 \times 10^{-31}$
α_{total}	$21.8461909 \times 10^{-24}$	β_{zzz}	$-2.0467588524 \times 10^{-31}$
$\Delta\alpha$	$13.3927834 \times 10^{-24}$	β_{zxx}	$3.5781362460 \times 10^{-31}$
μ_x	1.5393961	β_{zyy}	$3.1984927907 \times 10^{-32}$
μ_y	0.1140111	β_0	$19.960402880 \times 10^{-31}$
μ_z	-1.1690533		
μ_{total}	1.9363431		

Tablo 40. 3f molekülüne ait hesaplanan değerler

3f			
Parametreler	Değer (esu)	Parametreler	Değer (esu)
α_{xx}	$2.83660578 \times 10^{-23}$	β_{xxx}	$-1.6391734404 \times 10^{-30}$
α_{xy}	$-5.95933600 \times 10^{-25}$	β_{xyy}	$-2.0915121681 \times 10^{-30}$
α_{xz}	$-3.59922166 \times 10^{-24}$	β_{xzz}	$1.2346791923 \times 10^{-31}$
α_{yy}	$2.46617826 \times 10^{-23}$	β_{yyy}	$-2.9102409738 \times 10^{-31}$
α_{yz}	$-1.72038815 \times 10^{-23}$	β_{yxx}	$4.3183487054 \times 10^{-31}$
α_{zz}	$1.11454114 \times 10^{-23}$	β_{yzz}	$-1.0620223499 \times 10^{-31}$
α_{total}	$21.3910839 \times 10^{-24}$	β_{zzz}	$9.1614418406 \times 10^{-32}$
$\Delta\alpha$	$16.9263019 \times 10^{-24}$	β_{zxx}	$-4.7329693344 \times 10^{-31}$
μ_x	-1.3368255	β_{zyy}	$-1.1646720675 \times 10^{-31}$
μ_y	-0.3811381	β_0	$36.416164479 \times 10^{-31}$
μ_z	0.2316499		
μ_{total}	1.4092659		

Tablo 41. 3g molekülüne ait hesaplanan değerler

3g			
Parametreler	Değer (esu)	Parametreler	Değer (esu)
α_{xx}	$2.85314120 \times 10^{-23}$	β_{xxx}	$-5.8360656206 \times 10^{-31}$
α_{xy}	$-9.35838036 \times 10^{-25}$	β_{xyy}	$-1.9623991548 \times 10^{-30}$
α_{xz}	$-4.52463476 \times 10^{-24}$	β_{xzz}	$1.0438588350 \times 10^{-31}$
α_{yy}	$2.70639270 \times 10^{-23}$	β_{yyy}	$-1.0101479149 \times 10^{-31}$
α_{yz}	$-1.16935793 \times 10^{-23}$	β_{yxx}	$4.4635953643 \times 10^{-31}$
α_{zz}	$1.53304286 \times 10^{-23}$	β_{yzz}	$2.9935242578 \times 10^{-31}$
α_{total}	$23.6419225 \times 10^{-24}$	β_{zzz}	$3.4965678977 \times 10^{-31}$
$\Delta\alpha$	$15.0064573 \times 10^{-24}$	β_{zxx}	$-5.3570129799 \times 10^{-31}$
μ_x	-0.6791829	β_{zyy}	$-1.8998391931 \times 10^{-31}$
μ_y	1.2406119	β_0	$25.531430103 \times 10^{-31}$
μ_z	0.5007922		
μ_{total}	1.5004000		

Tablo 42. 3h molekülüne ait hesaplanan değerler

3h			
Parametreler	Değer (esu)	Parametreler	Değer (esu)
α_{xx}	$2.63069541 \times 10^{-23}$	β_{xxx}	$-3.0052890837 \times 10^{-31}$
α_{xy}	$-1.98976552 \times 10^{-24}$	β_{xyy}	$1.7881214467 \times 10^{-30}$
α_{xz}	$-4.66915516 \times 10^{-24}$	β_{xzz}	$-1.5979469237 \times 10^{-31}$
α_{yy}	$2.35211166 \times 10^{-23}$	β_{yyy}	$4.1832948655 \times 10^{-31}$
α_{yz}	$-1.17683336 \times 10^{-24}$	β_{yxx}	$-2.5453404407 \times 10^{-31}$
α_{zz}	$1.62178091 \times 10^{-23}$	β_{yzz}	$-2.5497637018 \times 10^{-31}$
α_{total}	$22.0152933 \times 10^{-24}$	β_{zzz}	$-1.5879227179 \times 10^{-31}$
$\Delta\alpha$	$12.7624590 \times 10^{-24}$	β_{zxx}	$2.6784559846 \times 10^{-31}$
μ_x	0.7902131	β_{zyy}	$1.4701794866 \times 10^{-32}$
μ_y	-0.6302732	β_0	$13.366661555 \times 10^{-31}$
μ_z	-1.2719547		
μ_{total}	1.6246691		

Tablo 43. 3k molekülüne ait hesaplanan değerler

3k			
Parametreler	Değer (esu)	Parametreler	Değer (esu)
α_{xx}	$2.85516491 \times 10^{-23}$	β_{xxx}	$-1.3668548098 \times 10^{-30}$
α_{xy}	$-3.53147558 \times 10^{-26}$	β_{xyy}	$-1.9912989818 \times 10^{-31}$
α_{xz}	$-3.50887480 \times 10^{-24}$	β_{xzz}	$1.8486465371 \times 10^{-31}$
α_{yy}	$2.45406865 \times 10^{-23}$	β_{yyy}	$-1.6584172202 \times 10^{-31}$
α_{yz}	$2.19737074 \times 10^{-25}$	β_{yxx}	$-1.3791099989 \times 10^{-31}$
α_{zz}	$1.20689856 \times 10^{-23}$	β_{yzz}	$-3.2458692259 \times 10^{-31}$
α_{total}	$21.7204404 \times 10^{-24}$	β_{zzz}	$2.3939391618 \times 10^{-31}$
$\Delta\alpha$	$16.0853931 \times 10^{-24}$	β_{zxx}	$-5.9924385748 \times 10^{-31}$
μ_x	-0.5507078	β_{zyy}	$-1.2371259890 \times 10^{-31}$
μ_y	-1.1308578	β_0	$32.708420004 \times 10^{-31}$
μ_z	0.2992296		
μ_{total}	1.2929257		

4.9. Moleküler Docking Çalışmaları

4.9.1. Ligandların hazırlanması

ChemDraw yazılımı yardımı sentezlenen bileşiklerimizin kimyasal yapısı tesbit edildi. Elde edilen 3D yapıları sdf dosya formatına çevrildi. Ligprep modülü (Schrödinger Maestro 2024-3 Ligprep) ile birlikte OPLS4 kuvvet alanı (Schrödinger Maestro 12.2 LLC, New York, NY, 2024-3) seçilerek Molekülümüzün pH $7,2 \pm 0,2$ 'de iyonizasyon aralığında sahip olabileceği en uygun optimizasyonu belirlendi ve yapının optimize edilmiş en düşük enerjili durumu tesbit edildi. Hedeflenen bölgelere ligand yerleştirme modülü kullanılarak hazırlanan ligandın yerleşmesi sağlandı.

4.9.2. Hedeflerin belirlenmesi ve hazırlanması

Silico çalışmalar için insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı bileşiklerimizin en iyi antikanser aktivitesini tesbit edebilmek açısından literatürde yapılan çalışmalardan yola çıkarak dört farklı hedef protein belirlendi. Hedef olarak belirlenen proteinlerimizin kristal yapıları PDB Kimlikleri: 3ERT, 3POZ ve 4HJO protein veri tabanından (<https://www.rcsb.org/structure>) kristal yapıları indirildi. Hedef proteinlerden elde edilen X-ışını kristalografik yapı koordinatları üç boyutlu yapı bilgileri protein hazırlama sihirbazından yardım alınarak hazırlandı (Meng vd., 2011).

Protein hazırlama arayüzüne sahip Schrödinger Maestro 2024-3 (S. Schrödinger Yayın 2024-3: Glide, LLC, New York, NY, 2024) ile yapıların optimizasyon ve minimizasyon işlemleri gerçekleştirilerek ve var olan su moleküllerinin ortamdan ayrılması sağlandı.

Daha sonra proteinlerde ortaya çıkan hidrojen atomlarının eksikliğinden kaynaklanan sorunları çözmek için proteinlerin kristal yapılarında eksik olan hidrojen atomları Schrödinger Maestro 2024-3 Prime özelliği yardımı ile giderildi. Aktif olan bölge için Schrödinger Maestro 2024-3'ün reseptör ızgara oluşturma modülünden yardım alarak ızgara kafesi, boyutları 10x10x10 Å'ye ayarlanarak oluşturuldu.

Daha sonra molekülümüzün bağlanacağı aktif bölge bölge Maestro Schrödinger Glide Receptor Grid Generation modülü yardımı ile hazırlandı. Bağlanmanın yapılabileceği aktif bölgenin alanı tesbit edilebilmesi için, Receptor Grid Generation sihirbazı kullanılarak hedef yapısında bulunan bağlı ligandların merkezleri bulunarak bağlanmanın yapılabileceği aktif bölgelerin

alanları tesbit edildi. Ligprep ile optimize edilmiş olan bileşiğimiz için moleküler yerleştirme çalışması gerçekleştirildi. Schrödinger Maestro 2024–3 Glide'ın yerleştirme Ekstra Hassasiyet modu (XP) kullanılarak, sentezlenmiş olan bileşiğimizin kristal yapıların aktif bölgelerine kenetlenme çalışmaları yapıldı.

4.10. Moleküler Docking Hesaplamaları

Potansiyel ilaç adaylarının tasarımı ve gelişim süreçlerinde son yıllarda moleküler docking yöntemleri moleküller ile hedef yapılar arasındaki etkileşimleri inceleme açısından çok önemli bir yere sahip olmuştur. Burada yapılan in vitro çalışmalarda antikanser hedefler seçilerek, in silico yöntemlerle ile bileşiğimizin hedef olarak seçilen yapılar ile etkileşime girmeleri sağlanarak hesaplamaları yapılmıştır.

Ligandımızın belirlenen hedeflerle nasıl etkileşim yaptığı ve bağlanma modları moleküler docking yöntemi ile incelenmiştir. Ligand ile hedef protein arasındaki bağlanma yatkınlığı yani afinitesi Bağlanma serbest enerjisine bağlı olarak değişim göstermektedir. Bağlanma enerjisi ne kadar küçük ise bağlanma afinitesi o kadar kuvvetli olur.

Moleküler kenetlenme yöntemi ile yapılan antikanser çalışmalarından çıkan sonuçlar analiz edildiğinde istenilen sonuçlar elde edilmiştir. Bileşiklerimiz 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h ve 3k'nın MCF7 kanser hücre hattına karşı etkilerini araştırabilmek literatürdeki insan meme kanseri üzerine yapılan çalışmalarından yararlanarak antikanser hedef olarak belirlediğimiz 3ERT, 3POZ ve 4HJO proteinleri ile etkileşime girmesi sağlandı. Bağlanma parametresi değerleri moleküler kenetlenme yöntemi ile hesaplandı. Bileşiklerimizin her kenetlenme için ayrı ayrı yerleştirme puanları, Kayma enerjileri, Kayma Emodel ve RMSD sonuçları elde edildi. Ve bu sonuçlar Tablo 44'de verilmiştir. İn silico verilere göre, bileşiklerimizin MCF7 kanser hücre hattına karşı etkilerini göstermektedir.

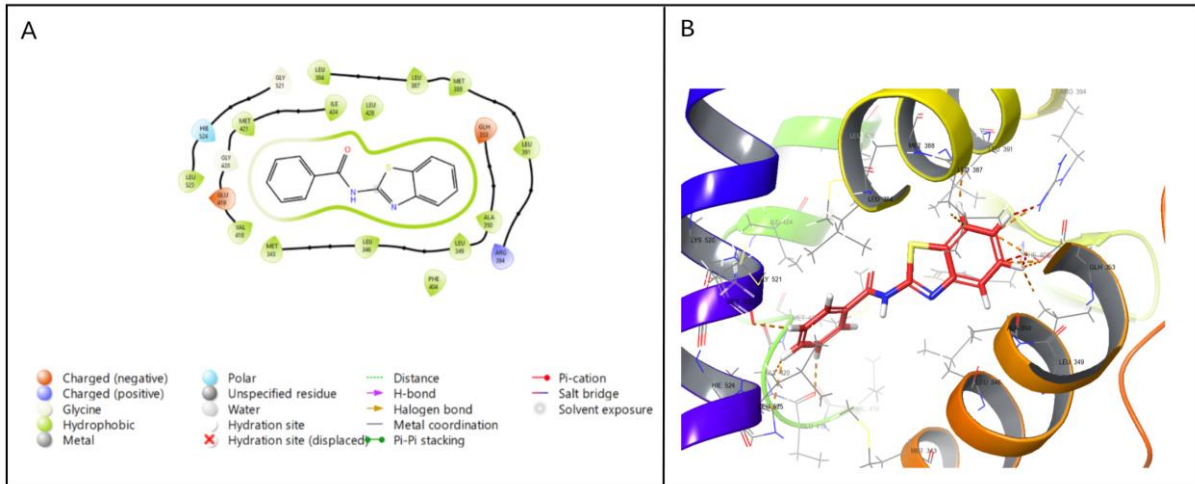
Tablo 44. Farklı hedeflerle in silico yaklaşımlarla tanımlanan 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h ve 3k bileşiklerimizin bağlanma parametreleri

PDB	Bileşik	Docking score (kcal/mol)	Glide emodel (kcal/mol)	Glide energy (kcal/mol)	RMS Derivative
3ERT	3a	-5.810	-49.439	-35.452	0.129
	3b	-5.774	-46.120	-33.631	
	3c	-6.124	-47.241	-35.646	
	3d	-5.121	-33.832	-21.178	
	3e	-6.669	-55.923	-41.242	
	3f	-5.595	-46.677	-32.939	
	3g	-6.383	-49.348	-38.810	
	3k	-6.145	-42.761	-31.851	
PDB ID	Bileşik	Docking score (kcal/mol)	Glide emodel (kcal/mol)	Glide energy (kcal/mol)	RMS Derivative
3POZ	3a	-5.051	-62.711	-41.366	0.103
	3b	-4.083	-54.705	-42.398	
	3c	-5.505	-60.226	-43.139	
	3d	-4.924	-57.749	-38.303	
	3e	-6.067	-53.443	-41.490	
	3f	-6.099	-54.734	-38.296	
	3g	-3.861	-59.306	-40.538	
	3h	-5.857	-53.292	-38.856	
	3k	-2.590	-60.579	-40.104	
PDB ID	Compound	Docking score (kcal/mol)	Glide emodel (kcal/mol)	Glide energy (kcal/mol)	RMS Derivative
4HJO	3a	-5.790	-54.851	-39.339	0.116
	3b	-6.491	-54.159	-39.370	
	3c	-6.790	-56.836	-40.826	
	3d	-6.743	-47.933	-34.993	
	3e	-6.275	-62.393	-42.148	
	3f	-6.863	-48.368	-36.287	
	3g	-6.308	-55.297	-39.303	
	3h	-6.454	-64.652	-46.820	
	3k	-6.461	-48.574	-40.623	

Hesaplama sonuçlara göre; bağlanma skoru sırası ile en iyi olan üç kompleks yapı 3f ile 4HJO, 3c ile 4HJO ve 3d ile 4HJO olarak bulunmuştur. 3f molekülü ile 4HJO proteininden oluşan kompleks yapı insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı en iyi bağlanma afinitesine sahip olduğunu gösterdi. PDB ID: 4HJO kristal yapısıyla bağlanan 3f bileşiminin yerleştirme planı

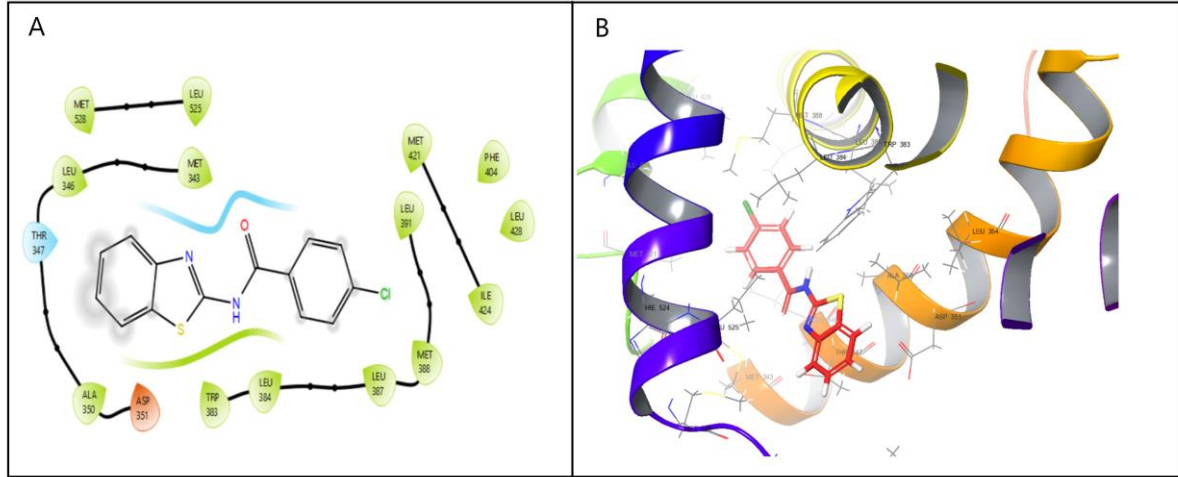
değeri -6,863 kcal/mol, Glide emodel değeri -48,368 kcal/mol ve Glide enerji değeri ise -36,287 kcal/mol olarak bulundu. PDB ID: 4HJO kristal yapısıyla bağlanan 3c bileşiğinin yerleştirme puanı değeri -6,790 kcal/mol, Glide emodel değeri -56,836 kcal/mol ve Glide enerji değeri ise -40,826 kcal/mol olarak bulundu. PDB ID: 4HJO kristal yapısıyla bağlanan 3d bileşiğinin yerleştirme puanı değeri -6,743 kcal/mol, Glide emodel değeri -47,933 kcal/mol ve Glide enerji değeri ise -34.993 kcal/mol olarak bulundu.

Bileşiklerimizin hedef yapılar olarak seçilen 3ERT, 3POZ 4HJO ile *in silico* etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modları 2D ve 3D görselleri elde edilmiştir. Antikanser hedef olarak belirlenen kristal yapı 3ERT ile etkileşime giren komplekslerinin bağlanma parametresi değerleri Tablo 44’de sunulmaktadır. Hesaplama sonuçlarına göre, dokuz kompleks arasında en iyi bağlanma parametresi değerine 3e sahiptir. Bu değerler sırasıyla yerleştirme skoru, Kayma emodeli ve Kayma enerjisi için -6,669 kcal/mol, -55,923 kcal/mol, -41,242 kcal/mol ve RMSD değeri ise 0.129Å olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan sonuçlara göre; 3a ile 3ERT kompleks yapısı insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı iyi bir bağlanmaya sahip olabileceğini gösterdi. PDB ID: 3ERT kristal yapısıyla bağlanan 3a ‘nın yerleştirme puanı değeri -5180 kcal/mol, Glide emodel değeri -49,439 kcal/mol ve Glide enerji değeri ise -35,452 kcal/mol olarak bulundu. 3ERT’nin ile 3a bileşği ile *in silico* etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 40’da gösterilmiştir.



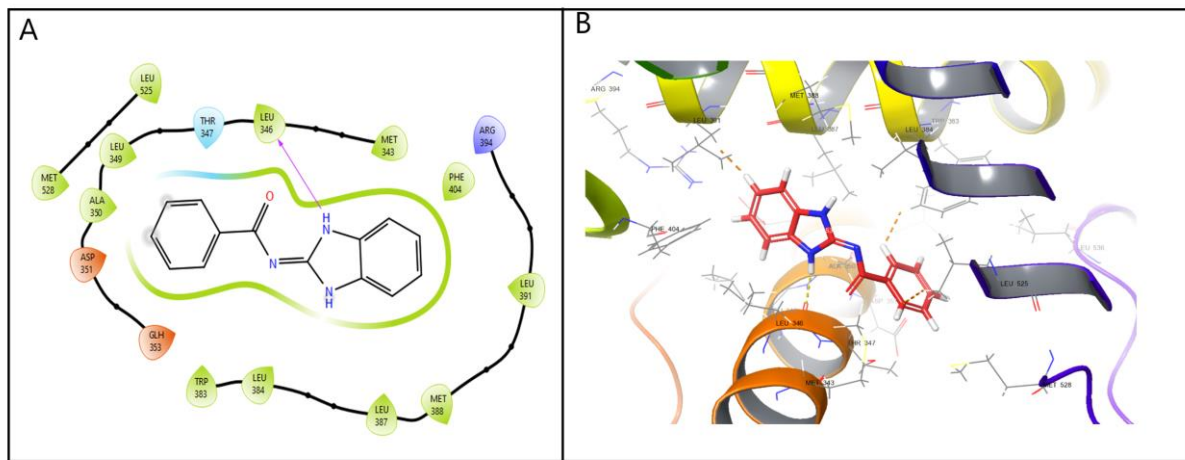
Şekil 40. Bileşik 3a’ nın hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Hedefin kristal yapısı (PDB ID: 3ERT) ile 3b 'nin bağlanma skorları bu kompleks yapının kanser hücreleri üzerinde etkin olabileceğini gösterdi. Yerleştirme puanı değeri -5,774 kcal/mol, Glide emodel değeri -46,120 kcal/mol ve Glide enerji değeri ise -33,631 kcal/mol olarak bulundu. 3ERT'nin ile 3b bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 41 'de gösterilmiştir.



Şekil 41. Bileşik 3b' nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

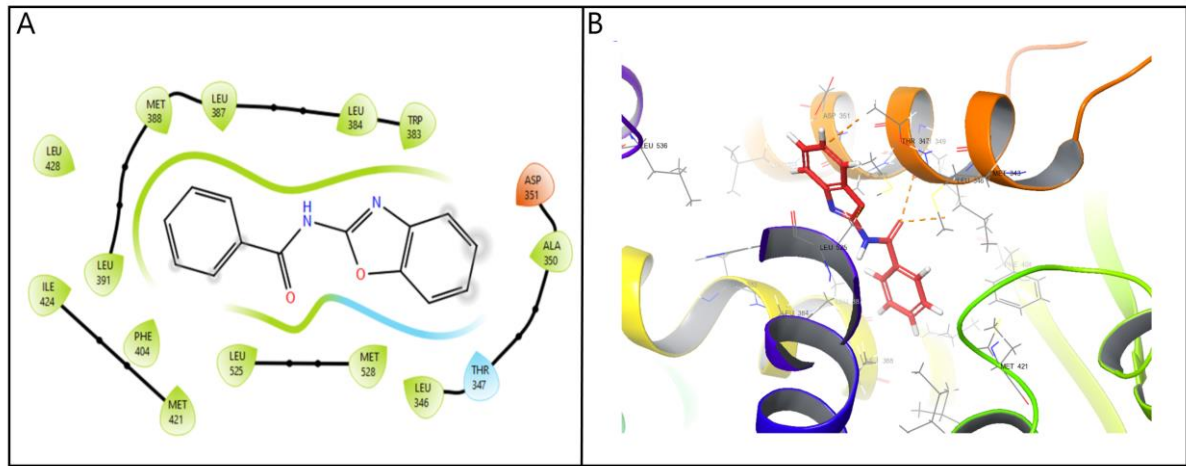
PDB ID: 3ERT kristal yapısıyla 3c 'nin bağlanma skorları kompleks yapının kanser hücreleri üzerinde etkin olabileceğini gösterdi ve bu değerler Tablo 44'de verilmiştir. Hesaplamalar sonucu yerleştirme puanı değeri -6,124 kcal/mol, Glide emodel değeri -47,241 kcal/mol ve Glide enerji değeri ise -35,646 kcal/mol olarak bulundu. 3ERT'nin ile 3c bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan aktif amino asit kalıntılarıyla Etkileşimlerini verilmiştir.



Şekil 42. Bileşik 3c' nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 42A 'da verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramındanda görüldüğü üzere 3c bileşiğinde bulunan -NH grubunun Leu 346 aminoasidi ile hidrojen bağı oluşturduğu görülmektedir. Şekil 42B'de ise 3c bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

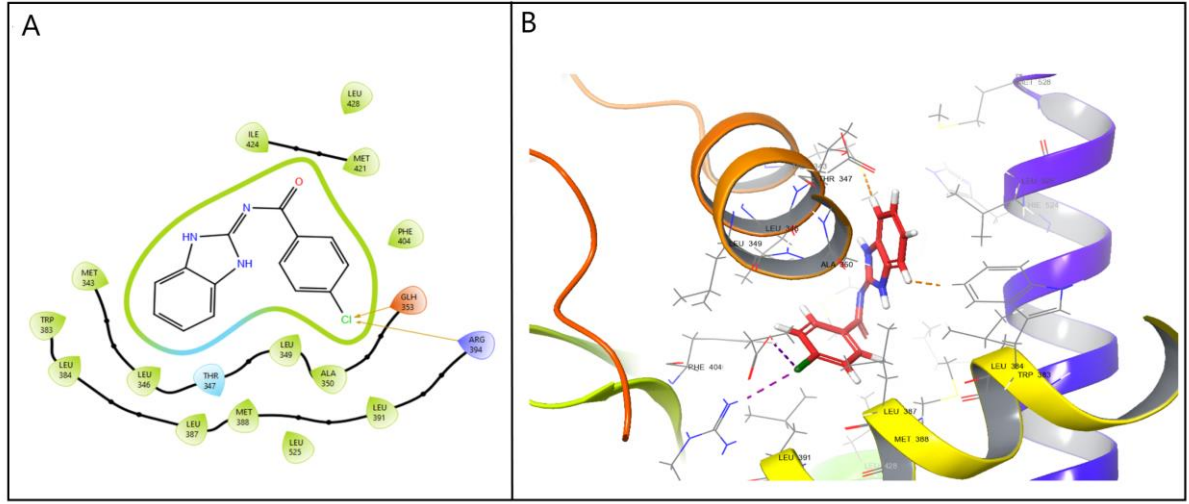
Diğer bir bileşiğimiz 3d 'nin PDB ID: 3ERT kristal yapısı ile yaptığı etkileşme sonucu ortaya çıkan bağlanma skorları Tablo 44'de verilmiştir. Buradan çıkan sonuçlara göre kompleks yapının kompleks yapısı insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı iyi bir bağlanmaya sahip olabileceğini gösterdi. Hesaplamalar sonucu yerleştirme puanı değeri -5,121kcal/mol, Glide emodel değeri -33,832 kcal/mol ve Glide enerji değeri ise -21,178 kcal/mol olarak bulundu. 3ERT'nin ile 3d bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 43'de gösterilmiştir.



Şekil 43. Bileşik 3d' nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 43A 'da meme kanserinin hedef yapısına (PDB ID: 3ERT) bileşik 3d'nin tam olarak yerleştiği ve kristal yapının aktif cep bölgesindeki etkileşimleri Şekil 43B'de sunulmuştur.

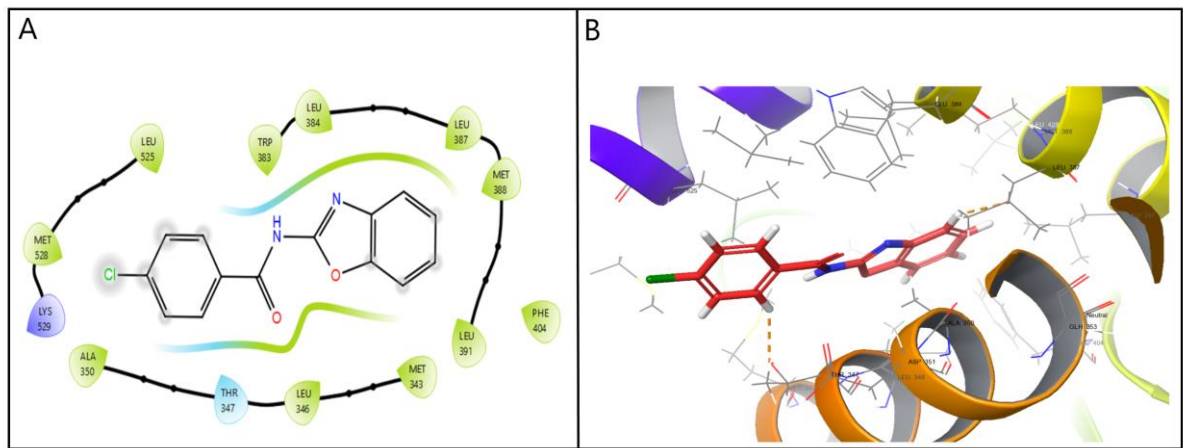
Bileşiğimiz 3e 'nin hedef 3ERT proteini etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarına ait hesaplamalar Tablo 44'de verilmiştir. Hesaplama sonuçları bu kompleks yapının insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı iyi bir bağlanmaya sahip olduğunu gösterdi. Hesaplama sonuçlarına göre yerleştirme puanı değeri -6,669 kcal/mol, Glide emodel değeri -55,923 kcal/mol ve Glide enerji değeri ise -41,242 kcal/mol olarak bulundu. 3ERT'nin ile 3e bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 44'de gösterilmiştir.



Şekil 44. Bileşik 3e' nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 44A 'de verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramındanda görüldüğü üzere 3e bileşiğinde bulunan -Cl atomunun GLH 353 ve ARG 394 amino asidi ile halojen bağları oluşturduğu görülmektedir. Şekil 44B'de ise 3e bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

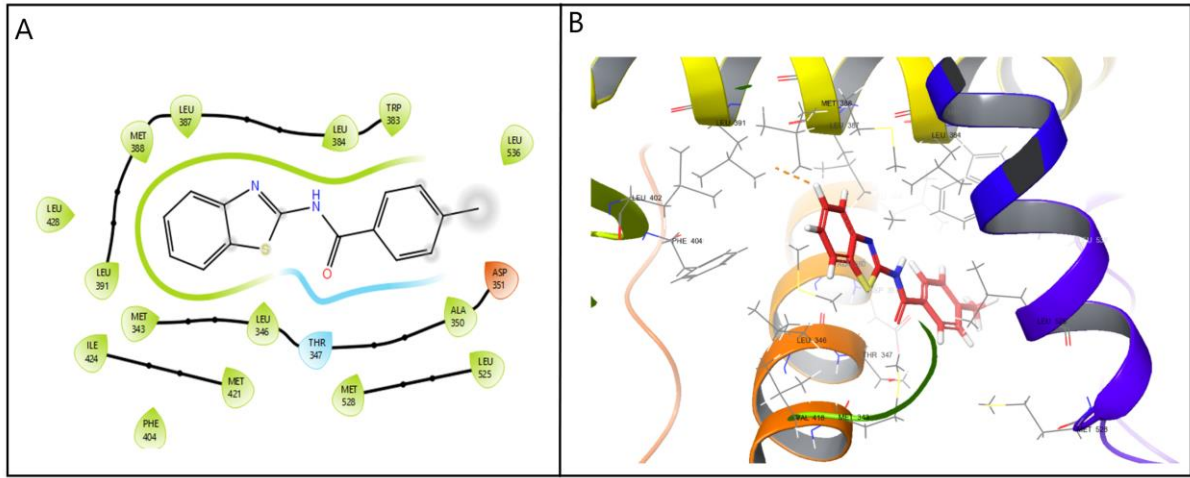
PDB ID: 3ERT kristal yapısıyla 3f 'nin bağlanma skorları bu kompleks yapının kanser hücreleri üzerinde etkin olabileceğini gösterdi ve bu değerle Tablo 44'de verilmiştir. Hesaplamalar sonucu yerleştirme puanı değeri -5,595 kcal/mol, Glide emodel değeri -46,677 kcal/mol, Glide enerji değeri ise -32,939 kcal/mol olarak bulundu. 3ERT'nin ile 3f bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 45'da gösterilmiştir.



Şekil 45. Bileşik 3f' nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 45A 'da meme kanserinin hedef yapısına (PDB ID: 3ERT) bileşik 3f'in tam olarak yerleştiği ve kristal yapının aktif cep bölgesindeki etkileşimleri Şekil 45B'de sunulmuştur.

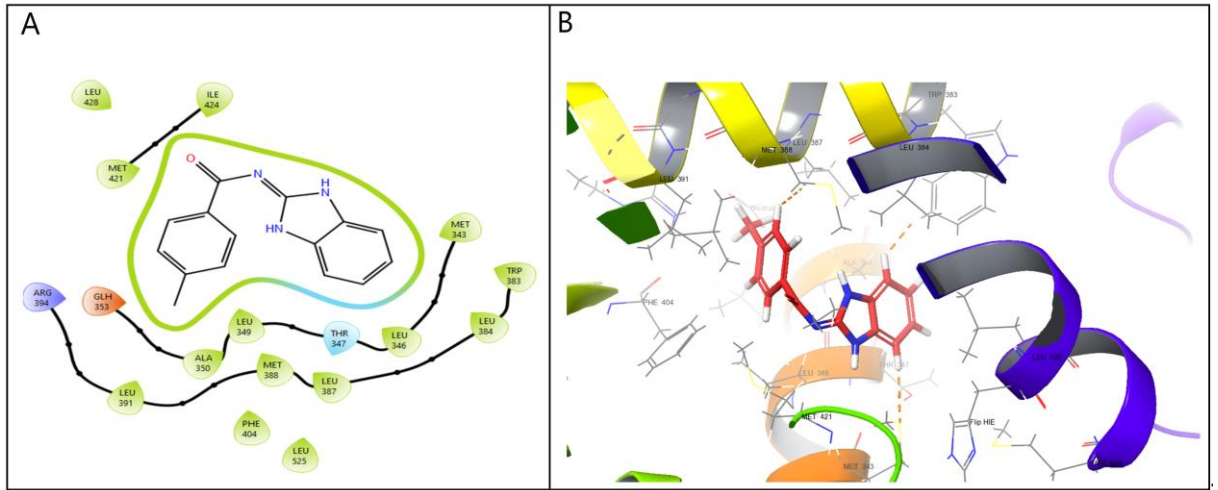
Bileşigimiz 3g 'nin hedef 3ERT proteini etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarına ait hesaplamalar Tablo 44'de verilmiştir. Hesaplama sonuçları bu kompleks yapının insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı iyi bir bağlanmaya sahip olduğunu gösterdi. Hesaplama sonuçlarına göre yerleştirme puanı değeri -5,812 kcal/mol, Glide emodel değeri -42,411 kcal/mol, Glide enerji değeri ise -33,043 kcal/mol olarak bulundu. 3ERT'nin ile 3g bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 46'da gösterilmiştir.



Şekil 46. Bileşik 3g' nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 46A 'da meme kanserinin hedef yapısına (PDB ID: 3ERT) bileşik 3g nın tam olarak yerleştiği ve kristal yapının aktif alana yerleşimi Şekil 46B'de sunulmuştur.

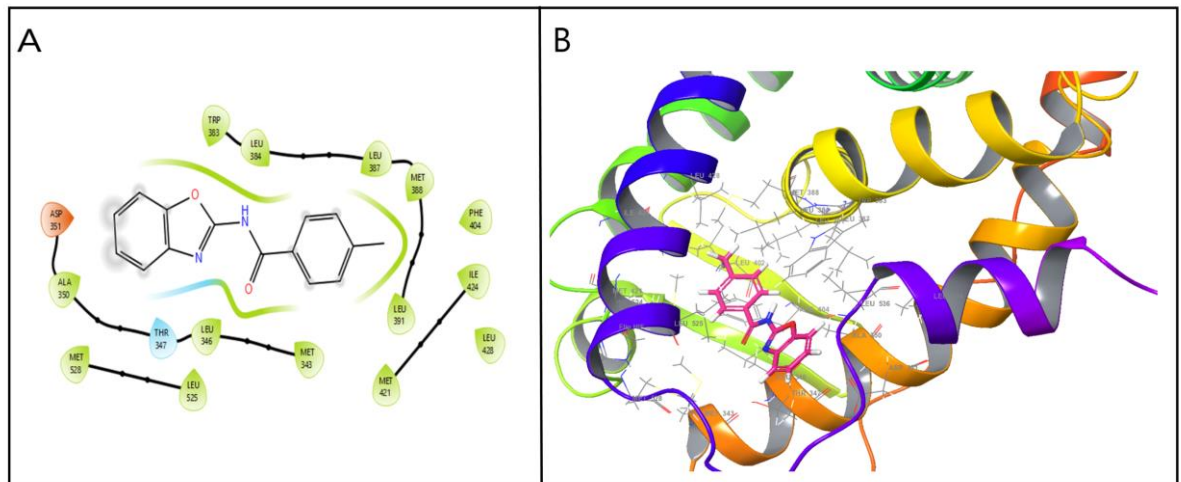
Bileşigimiz 3h 'ın hedef 3ERT proteini etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarına ait hesaplamalar Tablo 44'de verilmiştir. Bağlanma skorları bu kompleks yapının kanser hücreleri üzerinde etkin olabileceğini gösterdi. Hesaplama sonuçlarına göre yerleştirme puanı değeri -6,383 kcal/mol, Glide emodel değeri -49,348 kcal/mol ve Glide enerji değeri ise -38,810 kcal/mol olarak bulundu. 3ERT'nin ile 3h bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 47'de gösterilmiştir.



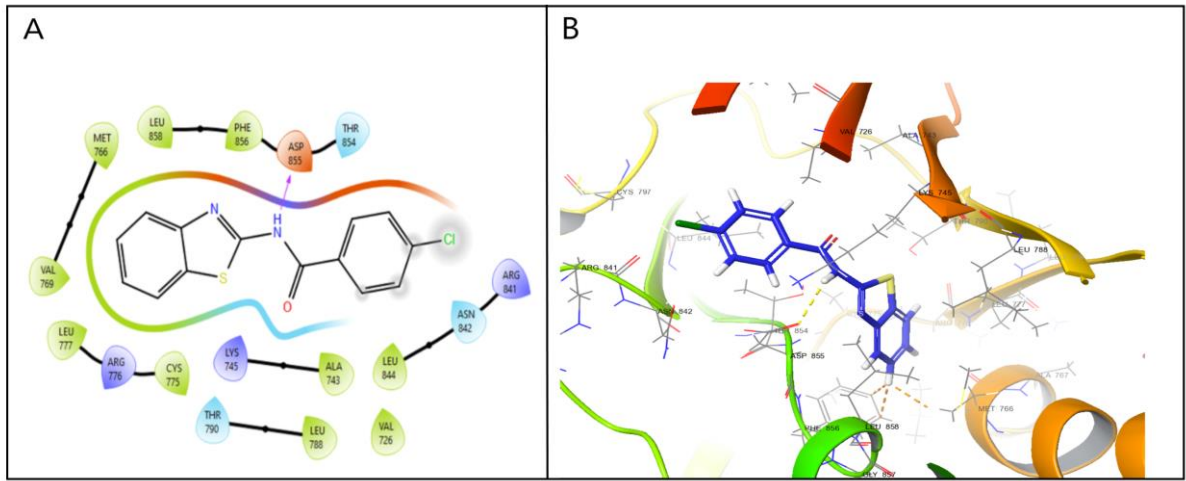
Şekil 47. Bileşik 3h' nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 47A 'da meme kanserinin hedef yapısına (PDB ID: 3ERT) bileşik 3f nın tam olarak yerleştiği ve kristal yapının aktif cep bölgesindeki etkileşimleri Şekil 47B'de verilmiştir.

PDB ID: 3ERT kristal yapısıyla 3k 'nin bağlanma skorları bu kompleks yapının kanser hücre hatlarında etkin olduğu gözlemlendi ve bu hesaplanan değerler Tablo 44'de verilmiştir. Hesaplamalar sonucu Yerleştirme puanı değeri -6,145 kcal/mol, Glide emodel değeri -42,761 kcal/mol ve Glide enerji değeri -31,851 kcal/mol olarak bulundu. 3ERT'nin ile 3k bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 48'da gösterilmiştir.



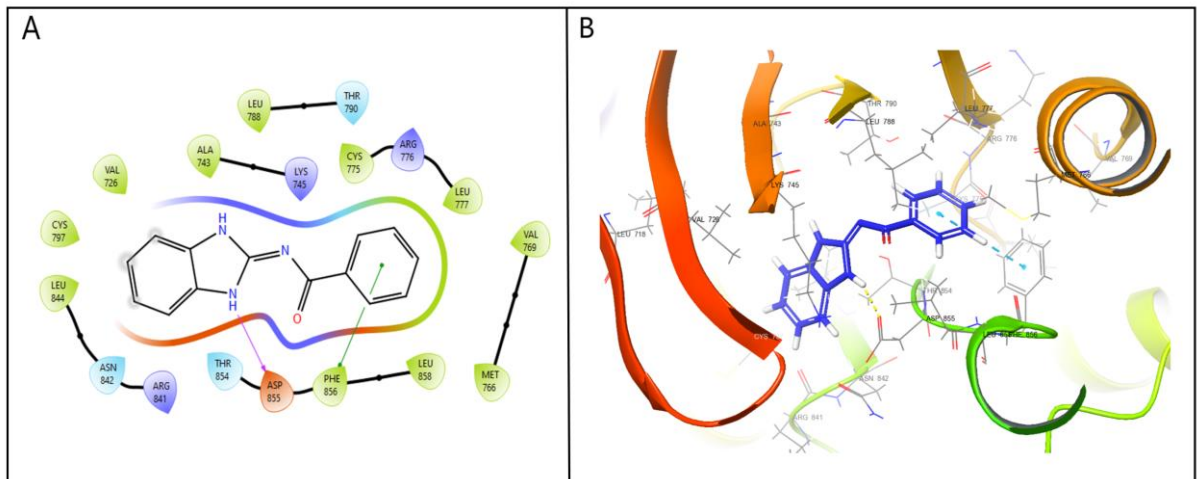
Şekil 48. Bileşik 3k' nin hedef (PDB ID: 3ERT) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri



Şekil 50. Bileşik 3b' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 50A 'da verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramındanda görüldüğü üzere 3b bileşiğinde bulunan -NH grubunun Asp855 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimine sahip olduğu görüldü. Şekil 50B'de ise 3b bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

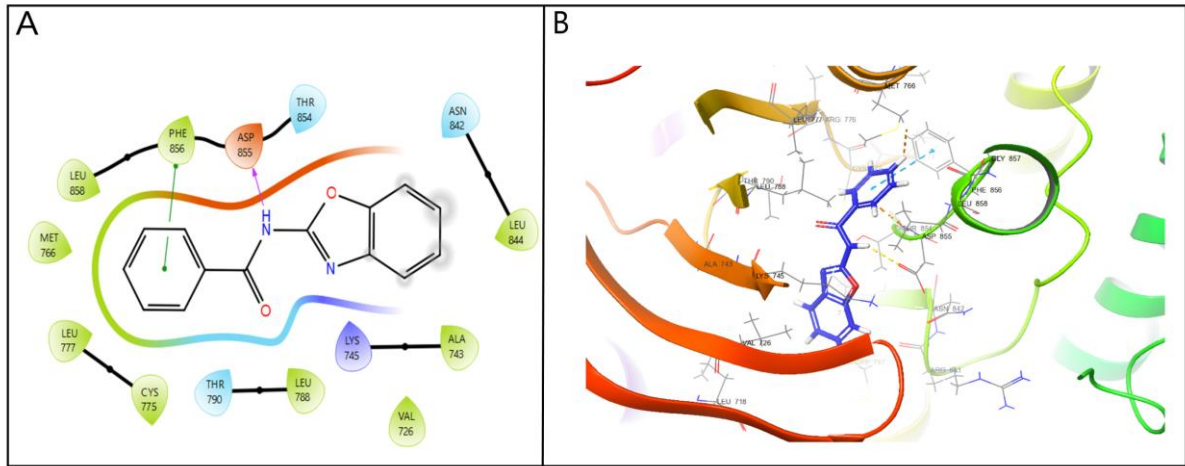
PDB ID: 3POZ kristal yapısıyla 3c bileşiğinin bağlanma skorları bu kompleks yapının kanser hücreleri üzerinde etkin olduğunu gösterdi ve bu değerle Tablo 44'de verilmiştir. Hesaplamalar sonucu yerleştirme puanı değeri -5,505 kcal/mol, Glide emodel değeri -60,226 kcal/mol, Glide enerji değeri ise -43,139 kcal/mol olarak bulundu. 3POZ'nin ile 3c bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 51'de gösterilmiştir.



Şekil 51. Bileşik 3c' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 51A 'da verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramındanda görüldüğü üzere 3c bileşiğindeki fenil halkası ile Phe856 amino asidi arasında π - π bağı oluşturduğu ve -NH grubunun ise Asp855 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Şekil 51B'de ise 3c bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

Bileşiğimiz 3d 'nin hedef 3POZ kristal yapısı ile etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarına ait hesaplamalar Tablo 44'de verilmiştir. Hesaplama sonuçları bu kompleks yapının kanser hücreleri üzerinde etkin olduğunu gösterdi. Hesaplama sonuçlarına göre yerleştirme puanı değeri -4,924 kcal/mol, Glide emodel değeri -57,749 kcal/mol, Glide enerji değeri -38,303 kcal/mol olarak bulundu. 3POZ'nin ile 3d bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 52'de gösterilmiştir.

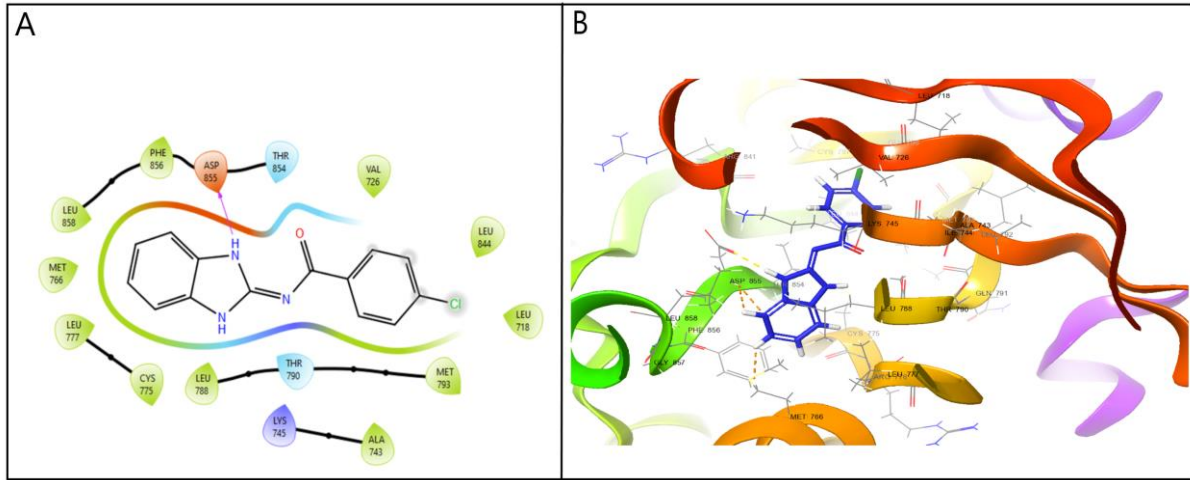


Şekil 52. Bileşik 3d' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 52A 'da verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramındanda görüldüğü üzere 3d bileşiğindeki fenil halkası ile Phe856 amino asidi arasında π - π bağı oluşturduğu ve -NH grubunun ise Asp855 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Şekil 52B'de ise 3d bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

Diğer bir bileşiğimiz olan 3e 'nin hedef 3POZ kristal yapısı ile etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarına ait hesaplamalar Tablo 44'de verilmiştir. Hesaplama sonuçları bu kompleks yapının kanser hücreleri üzerinde etkin olduğunu gösterdi. Hesaplama sonuçlarına göre yerleştirme puanı değeri -6,067 kcal/mol, Glide emodel değeri -53,443 kcal/mol, Glide

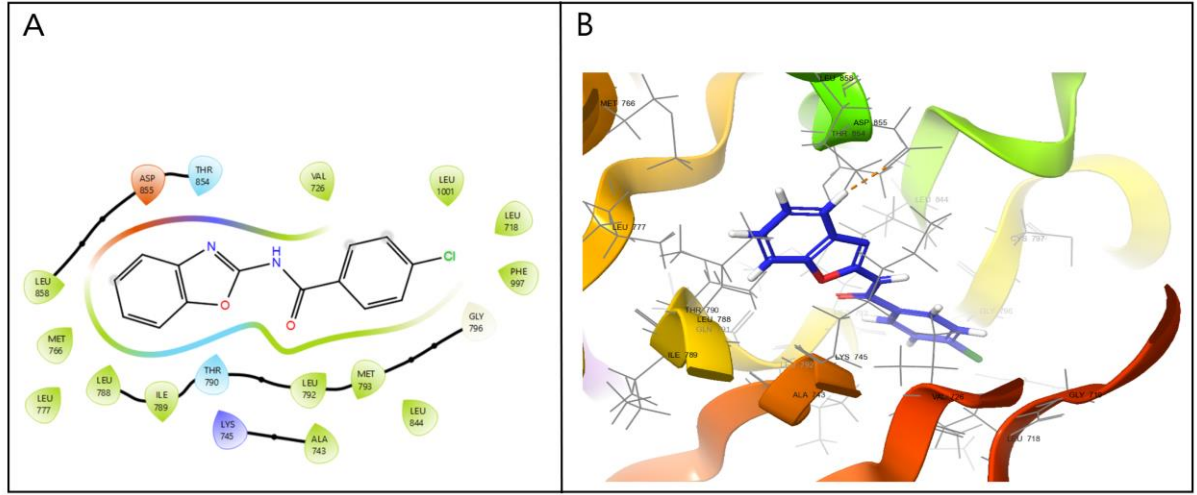
enerji değeri -41,490 kcal/mol olarak hesaplandı. 3POZ'nin ile 3e bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 53'de gösterilmiştir.



Şekil 53. Bileşik 3e' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 53A 'da verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramındanda görüldüğü üzere 3e bileşiğindeki -NH grubunun Asp855 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Şekil 53B'de ise 3e bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

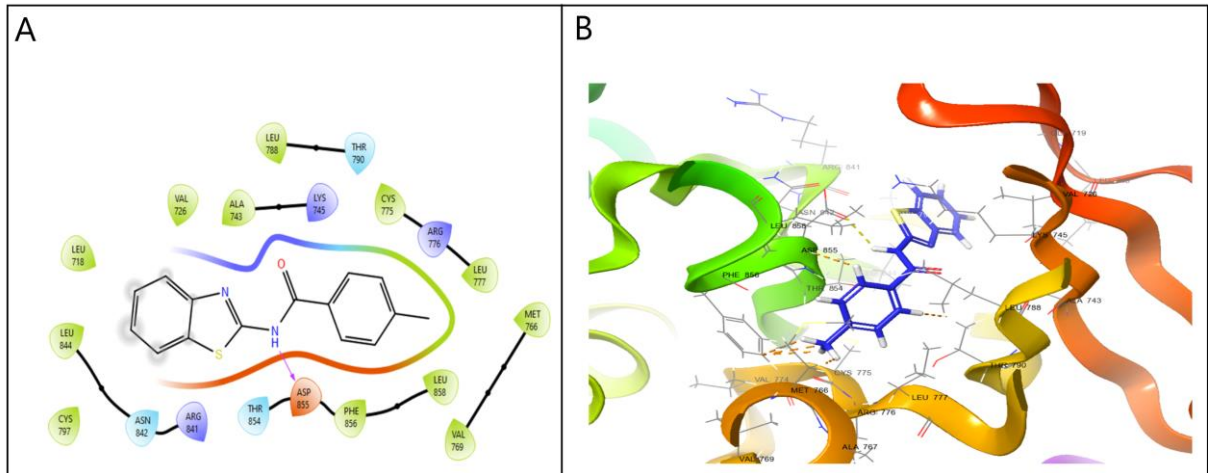
Bileşiğimiz olan 3f 'nin hedef 3POZ kristal yapısı ile etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarına ait hesaplamalar Tablo 44'de verilmiştir. Hesaplama sonuçları bu kompleks yapının insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı iyi bir bağlanmaya sahip olabileceğini gösterdi. Hesaplama sonuçlarına göre Yerleştirme puanı değeri -6,099 kcal/mol, Glide emodel değeri -54,734kcal/mol, Glide enerji değeri -38,296 kcal/mol olarak bulundu. 3POZ'nin ile 3f bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 54'de gösterilmiştir.



Şekil 54. Bileşik 3f' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 54A 'da meme kanserinin hedef yapısına verilen (PDB ID: 3POZ) bileşik 3f'nin tam olarak yerleştiği ve Şekil 54B'de ise 3f bileşiğinin aktif alandaki etkileşimleri gösterilmiştir.

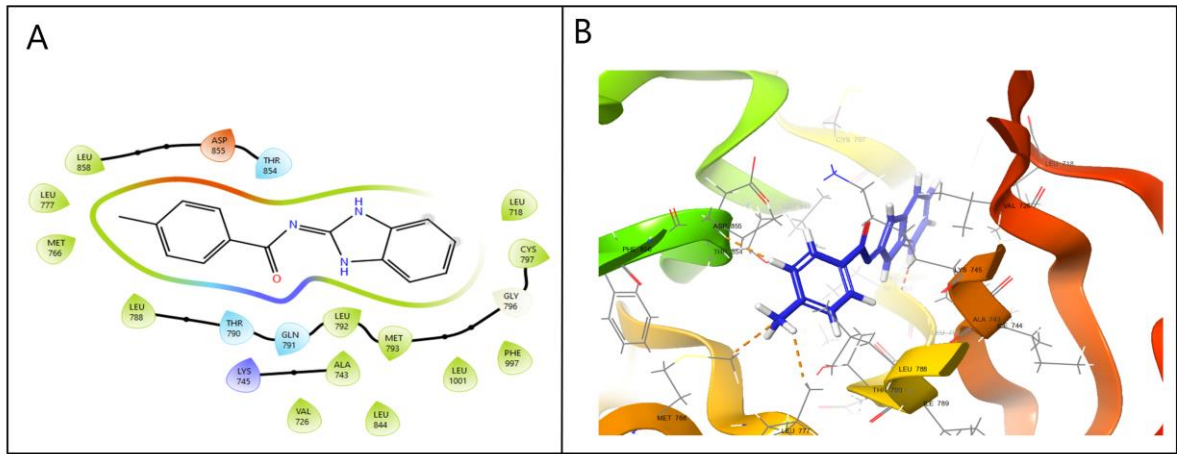
PDB ID: 3POZ kristal yapısıyla 3g bileşiğinin bağlanma skorları insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı iyi bir bağlanmaya sahip olabileceğini gösterdi ve bu değerle Tablo 44'de verilmiştir. Hesaplamalar sonucu yerleştirme puanı değeri -3,861 kcal/mol, Glide emodel değeri -59,306 kcal/mol , Glide enerji değeri ise -40,538 kcal/mol olarak bulundu. 3POZ'nin ile 3g bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 55'de gösterilmiştir.



Şekil 55. Bileşik 3g' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 55A 'da verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramındanda görüldüğü üzere 3g bileşiğindeki -NH grubunun Asp855 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Şekil 55B'de ise 3g bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

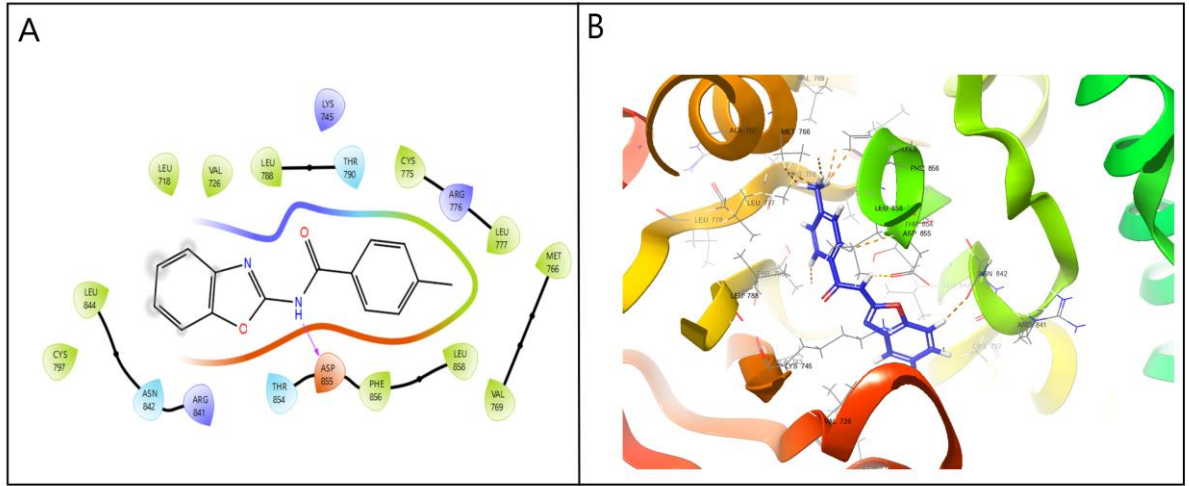
PDB ID: 3POZ kristal yapısıyla 3h bileşiğinin bağlanma skorları insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı iyi bir bağlanmaya sahip olabileceğini gösterdi ve bu değerle Tablo 44'de verilmiştir. Hesaplamalar sonucu yerleştirme puanı değeri -5,857 kcal/mol, Glide emodel değeri -53,292 kcal/mol, Glide enerji değeri -38,856 kcal/mol olarak bulundu. 3POZ'nin ile 3h bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 56'da gösterilmiştir.



Şekil 56. Bileşik 3h' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 56A 'da meme kanserinin hedef yapısına verilen (PDB ID: 3POZ) bileşik 3h'nin tam olarak yerleştiği ve Şekil 56B'de ise 3f bileşiğinin aktif alandaki etkileşimleri gösterilmiştir.

Bileşiğimiz olan 3k 'nin hedef 3POZ kristal yapısı ile etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarına ait hesaplamalar Tablo 44'de verilmiştir. Bağlanma skorları insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı iyi bir bağlanmaya sahip olabileceğini gösterdi. Hesaplama sonuçlarına göre yerleştirme puanı değeri -2,590 kcal/mol, Glide emodel değeri -60,579 kcal/mol, Glide enerji değeri ise -40,104 kcal/mol olarak bulundu. 3POZ' nin ile 3k bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 57'de gösterilmiştir.



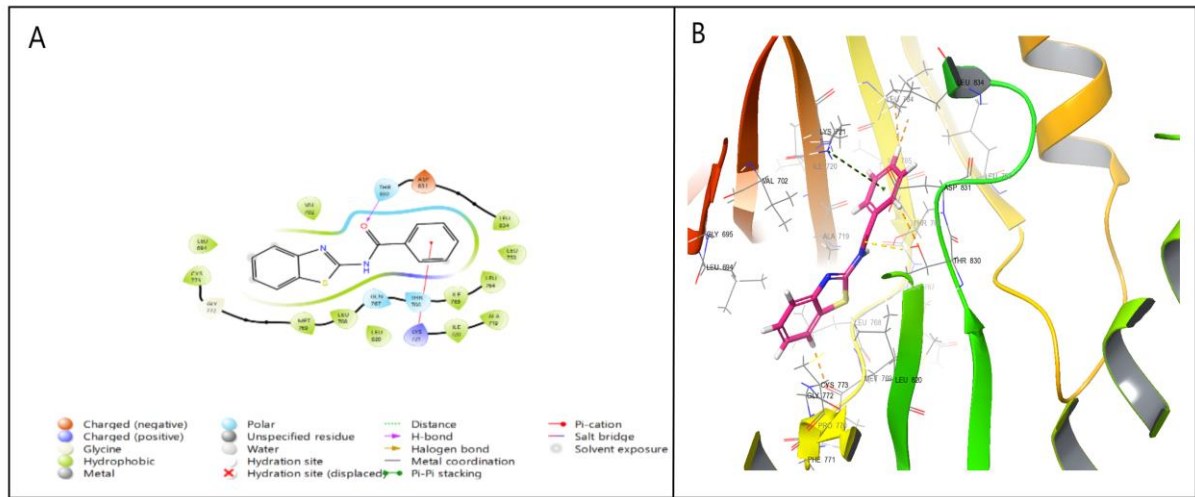
Şekil 57. Bileşik 3k' nin hedef (PDB ID: 3POZ) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 57A 'da verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramındanda görüldüğü üzere 3k bileşiğindeki -NH grubunun Asp855 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimine sahip olduğu gözlenmiştir. Şekil 57B'de ise 3k bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

Başka bir Antikanser hedef olarak belirlenen diğer bir kristal yapı olan 4HJO ile etkileşime giren komplekslerinin bağlanma parametresi değerleri Tablo 44'de sunulmaktadır. Hesaplama sonuçlarına göre, dokuz kompleks arasında en iyi bağlanma parametresi değerine 3f sahiptir. Bu değerler sırasıyla yerleştirme skoru, Kayma emodeli ve Kayma enerjisi için -6,863 kcal/mol, -48,368 kcal/mol, -36,287 kcal/mol olarak hesaplanmıştır.

Literatürdeki insan meme kanseri üzerine yapılan çalışmalarından yararlanarak antikanser hedef olarak belirlediğimiz diğer bir kristal yapı olan 4HJO ile etkileşime giren 3a bileşiğimizin bağlanma parametrelerine ait değerler Tablo 44'de verilmiştir. Bu hesaplamalar sonucunda kompleks yapının insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı iyi bir bağlanmaya sahip olduğu görüldü. Tabloda verilen hesaplama sonuçlarına göre yerleştirme skoru-5,790 kcal/mol, Glide emodel değeri -54,851 kcal/mol, Glide enerji değeri -39,339 kcal/mol olarak bulundu.

Şekil 58 'de ise 3a bileşiğinin aktif amino asit kalıntılarıyla Etkileşimleri 2D ve 3D görsel yapıları verilmiştir.

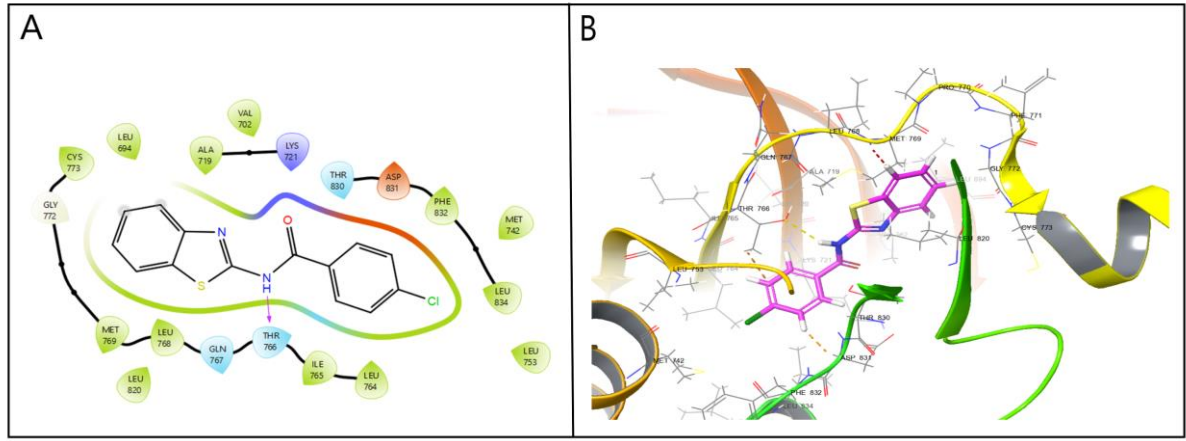


Şekil 58. Bileşik 3a' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 58A 'da verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramından da görüldüğü üzere 3a bileşiğindeki –O atomu grubunun Thr 830 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimine sahip olduğu ve fenil halkasının Lys721 aminoasidi ile π - katyon etkileşimleri gözlenmiştir. Şekil 58B'de ise 3a bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

Antikanser hedef olarak belirlediğimiz diğer bir kristal yapı olan 4HJO ile etkileşime giren 3b bileşiğimizin bağlanma parametrelerine ait değerler Tablo 44'de verilmiştir. Bu hesaplamalar sonucunda kompleks yapının insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı etkin bir bağlanmaya sahip olduğu görüldü. Tablodada verilen hesaplama sonuçlarına göre yerleştirme skoru $-6,491$ kcal/mol, Glide emodel değeri $-54,159$ kcal/mol , Glide enerji değeri $-39,370$ kcal/mol olarak bulundu.

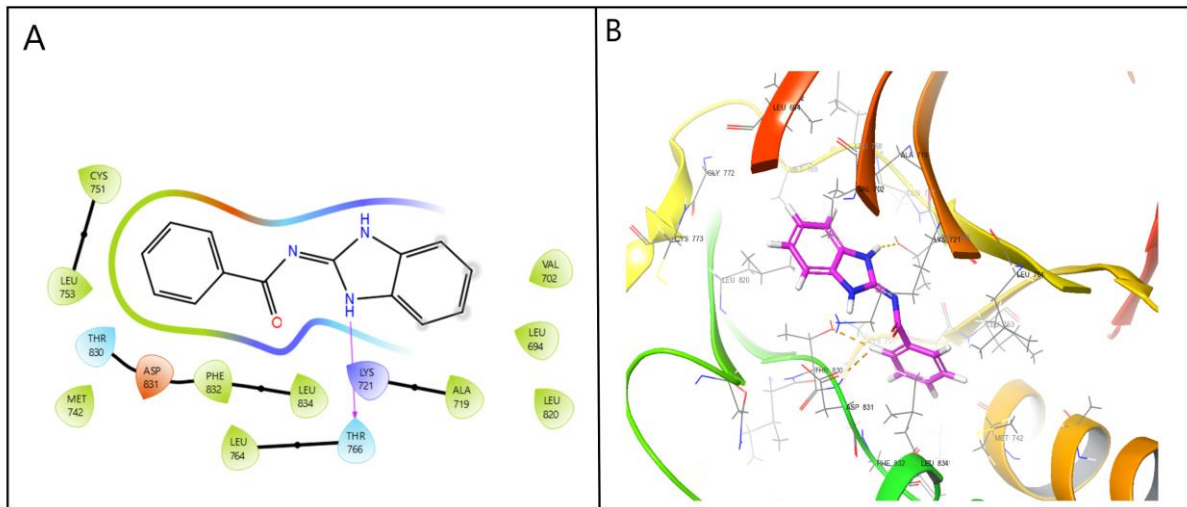
Şekil 59 'da ise 3b bileşiğinin aktif amino asit kalıntılarıyla Etkileşimleri 2D ve 3D görsel yapıları verilmiştir.



Şekil 59. Bileşik 3b' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 59A 'da verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramından da görüldüğü üzere 3b bileşiğindeki -NH grubunun Thr766 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimine sahip olduğu gözlenmiştir. Şekil 59B'de ise 3b bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

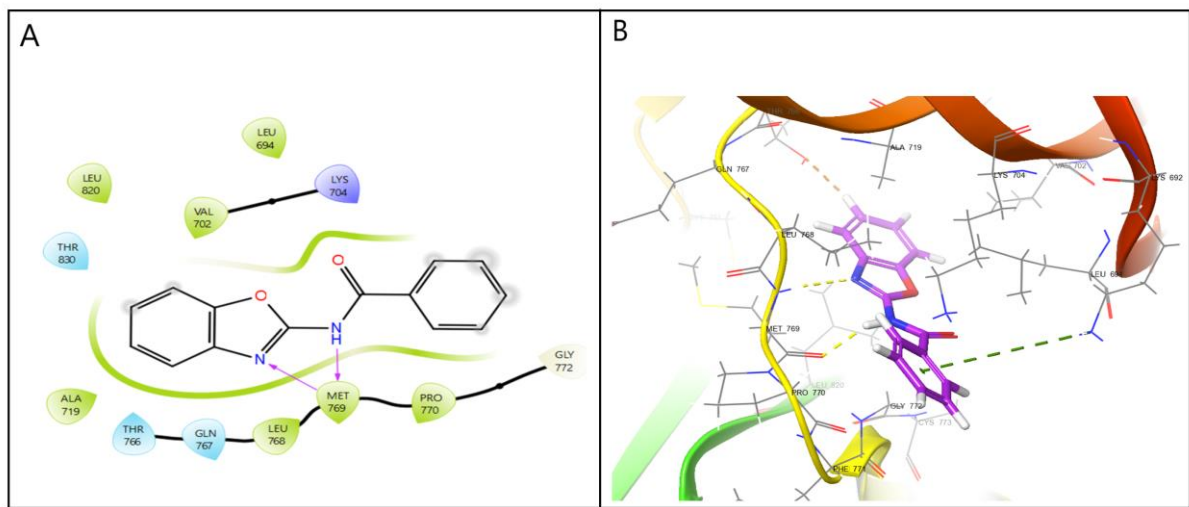
Antikanser hedef olarak belirlediğimiz diğer bir kristal yapı olan 4HJO ile etkileşime giren 3c bileşiğimizin bağlanma parametrelerine ait değerler Tablo 44'de verilmiştir. Bu hesaplamalar sonucunda kompleks yapının insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı bir bağlanmaya sahip olduğu görüldü. Tablodada verilen hesaplama sonuçlarına göre yerleştirme skoru $-6,790$ kcal/mol, Glide emodel değeri $-56,836$ kcal/mol, Glide enerji değeri $-40,826$ kcal/mol olarak bulundu. Şekil 60 'da ise 3c bileşiğinin aktif amino asit kalıntılarıyla Etkileşimleri 2D ve 3D görsel yapıları verilmiştir.



Şekil 60. Bileşik 3c' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 60A 'de verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramındanda görüldüğü üzere 3c bileşiğindeki -NH grubunun Thr766 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimine sahip olduğu gözlenmiştir. Şekil 60B'de ise 3c bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

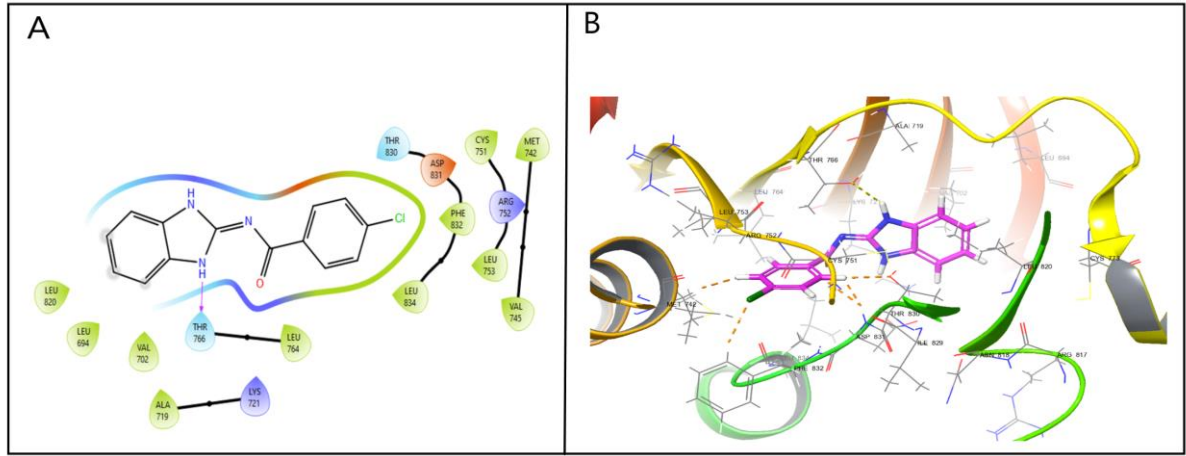
PDB ID: 4HJO kristal yapısıyla 3d bileşiğinin bağlanma skorları bu kompleks yapının kanser hücreleri üzerinde etkin olduğu görüldü ve bu değerle Tablo 44'de verilmiştir. Hesaplamalar sonucu yerleştirme puanı değeri -5,857 kcal/mol, Glide emodel değeri -53,292 kcal/mol, Glide enerji değeri ise -38,856 kcal/mol olarak bulundu. 4HJO 'nin ile 3d bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 61'de gösterilmiştir.



Şekil 61. Bileşik 3d' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 61A 'da verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramındanda görüldüğü üzere 3d bileşiğindeki -NH grubunun Met769 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimine sahip olduğu ve -N atomunun yine Met769 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimi gözlenmiştir. Şekil 61B'de ise 3d bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

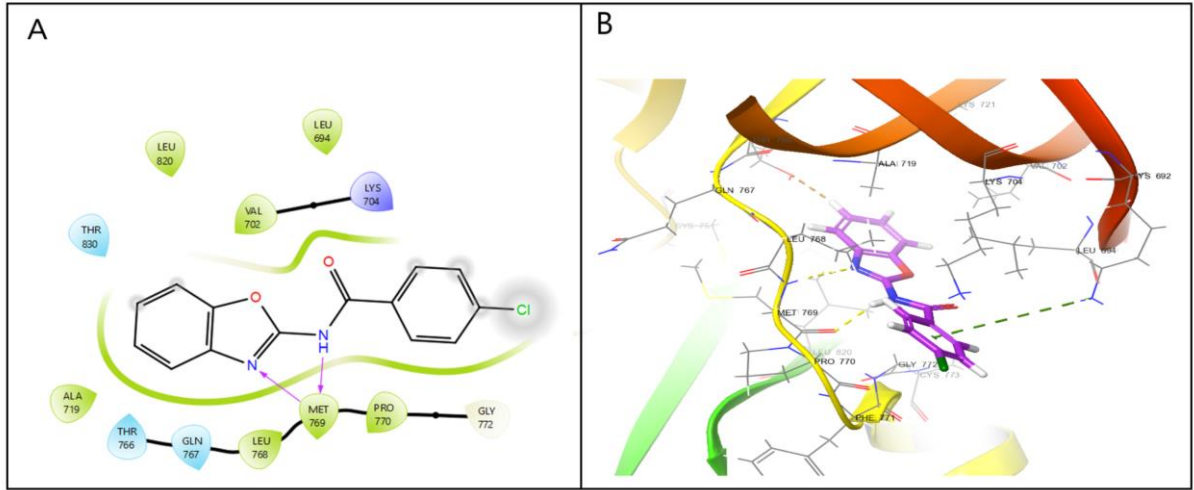
PDB ID: 4HJO kristal yapısıyla 3e bileşiğinin bağlanma skorları bu kompleks yapının kanser hücreleri üzerinde etkin bir bağlanma gösterdi ve bu değerle Tablo 44'de verilmiştir. Hesaplamalar sonucu yerleştirme puanı değeri -6,275 kcal/mol, Glide emodel değeri -62,393 kcal/mol, Glide enerji değeri ise -42,148 kcal/mol olarak bulundu. 4HJO 'nin ile 3e bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 62'de gösterilmiştir.



Şekil 62. Bileşik 3e' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 62A 'da verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramındanda görüldüğü üzere 3e bileşiğindeki -NH grubunun Thr766 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimine sahip olduğu gözlenmiştir. Şekil 62B'de ise 3e bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

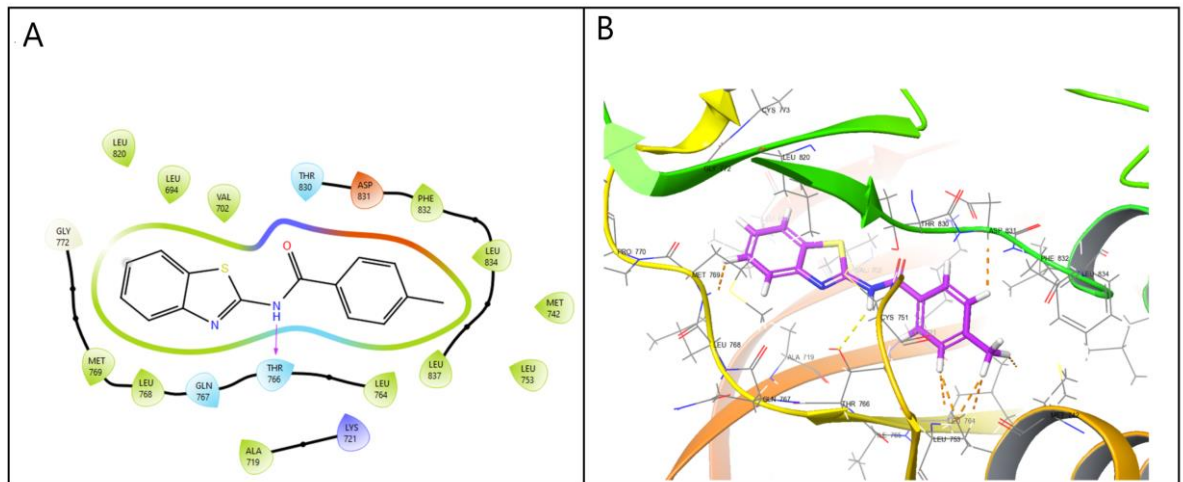
Antikanser hedef olarak belirlediğimiz diğer bir kristal yapı olan 4HJO ile etkileşime giren 3f bileşiğimizin bağlanma parametrelerine ait değerler Tablo 44'de verilmiştir. Bu hesaplamalar sonucunda bileşiklerimiz ile hedef olarak belirlenen kristal yapılar arasında meydana gelen etkileşim kombinasyonları incelendiğinde 4HJO ile etkileşime giren 3f bileşiğinin oluşturduğu kompleks yapının insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı en iyi bağlanmaya sahip olduğunu gösterdi. Tablodada verilen hesaplama sonuçlarına göre yerleştirme skoru -6,863kcal/mol, Glide emodel değeri-48,368 kcal/mol, Glide enerji değeri ise -36,287 kcal/mol olarak bulundu. Şekil 63'de ise 3f bileşiğinin aktif amino asit kalıntılarıyla Etkileşimleri 2D ve 3D görsel yapıları verilmiştir.



Şekil 63. Bileşik 3f' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 63A 'da verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramındanda görüldüğü üzere 3f bileşiğindeki -NH grubunun Met769 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimine sahip olduğu ve -N atomunun yine Met769 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimi gözlenmiştir. Şekil 63B'de ise 3f bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

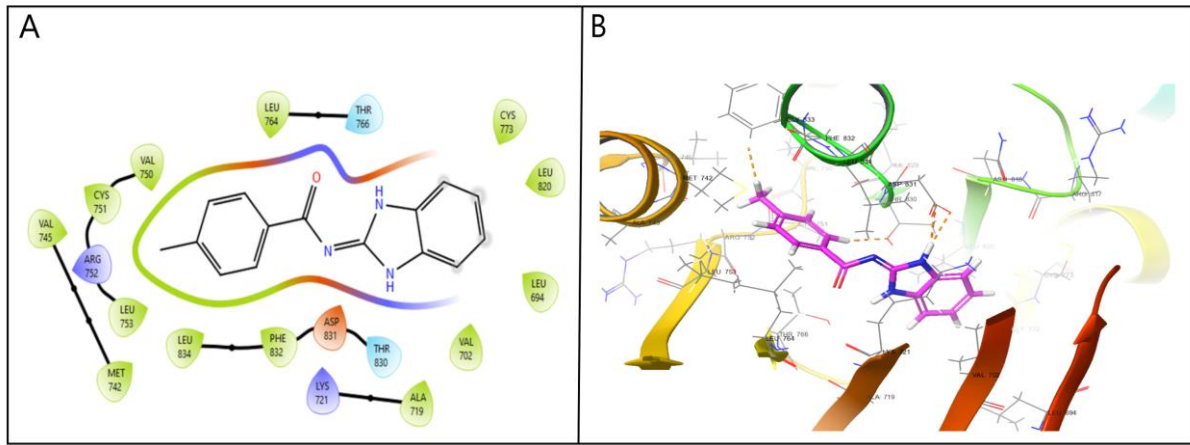
Bileşimimiz olan 3g 'nin hedef 4HJO kristal yapısı ile etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarına ait hesaplamalar Tablo 44'de verilmiştir. Bağlanma skorlarına göre bu kompleks yapının kanser hücreleri üzerinde etkin olduğu görüldü. Hesaplama sonuçlarına göre Yerleştirme puanı değeri -6,308 kcal/mol, Glide emodel değeri -55,297 kcal/mol, Glide enerji değeri ise -39,303 kcal/mol olarak bulundu. 4HJO 'nin ile 3g bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 64'de gösterilmiştir.



Şekil 64. Bileşik 3g' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 64A 'da verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramındanda görüldüğü üzere 3g bileşiğindeki NH grubunun Thr766 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimi gözlenmiştir. Şekil 64B'de ise 3g bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

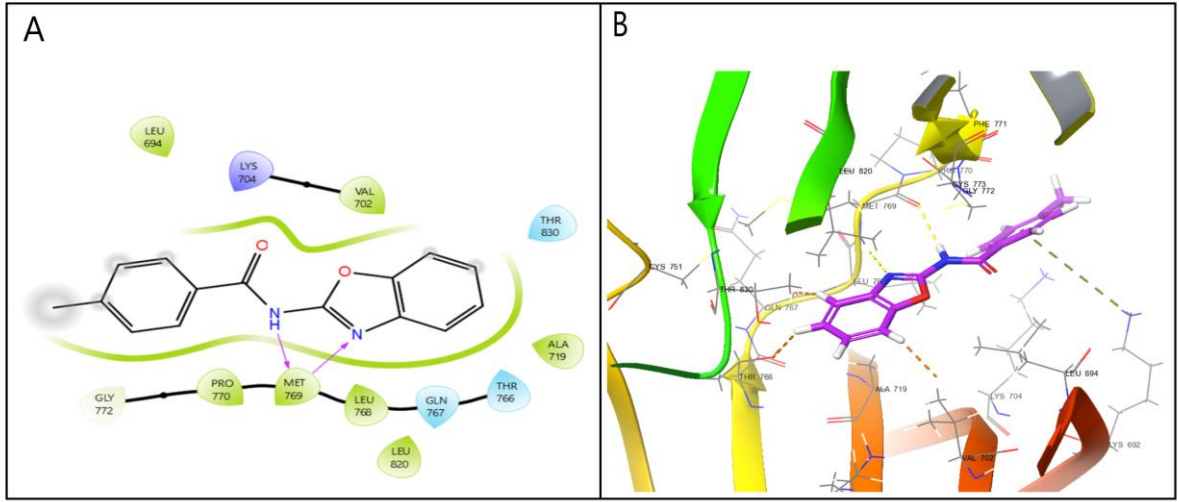
Bileşiğimiz olan 3h 'nin hedef 4HJO kristal yapısı ile etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarına ait hesaplamalar Tablo 44'de verilmiştir. Bağlanma skorlarına göre bu kompleks yapının kanser hücreleri üzerinde etkin olduğu görüldü. Hesaplama sonuçlarına göre Yerleştirme puanı değeri -6,454 kcal/mol, Glide emodel değeri -64,652 kcal/mol, Glide enerji değeri ise -46,820 kcal/mol olarak bulundu. 4HJO 'nin ile 3h bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 65'de gösterilmiştir.



Şekil 65. Bileşik 3h' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 65A 'da meme kanserinin hedef yapısına (PDB ID: 4HJO) bileşik 3h nın tam olarak yerleştiği ve kristal yapının aktif cep bölgesindeki etkileşimleri Şekil 65B'de sunulmuştur.

Ve son olarak 3k bileşiğimiz ile PDB ID: 4HJO kristal yapısıyla etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarına ait hesaplamalar Tablo 44'de verilmiştir. Bağlanma skorları kompleks yapının insan meme MCF7 kanser hücre hattına karşı iyi bir bağlanmaya sahip olabileceğini gösterdi. Bağlanma skorlarına göre bu kompleks yapının kanser hücreleri üzerinde etkin olduğu görüldü. Hesaplama sonuçlarına göre Yerleştirme puanı değeri -6,461 kcal/mol, Glide emodel değeri -48,574 kcal/mol, Glide enerji değeri ise -40,623 kcal/mol olarak bulundu. 4HJO 'nin ile 3k bileşiği ile silico etkileşmesi sonucu ortaya çıkan bağlanma modlarının 2D ve 3D görsel hali şekil 66'da gösterilmiştir.



Şekil 66. Bileşik 3k' nin hedef (PDB ID: 4HJO) ile 2D (A) ve 3D (B) boyutlu etkileşimleri

Şekil 66A 'de verilen 2 boyutlu etkileşim diyagramından da görüldüğü üzere 3k bileşiğindeki -NH grubunun Met769 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimine sahip olduğu ve -N atomunun yine Met769 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimi gözlenmiştir. Şekil 66B'de ise 3k bileşiğinin aktif alana yerleşimi gösterilmiştir.

4.11.ADME tahmin hesaplamaları

Kimyasal olarak üretilen bir ilacın, ilaç olarak kullanılabilmesi için farmakolojik, toksikolojik ve farmakokinetik özellikler barındırması gerekmektedir. İlaç çalışmaları ve geliştirme süreçlerinde ilaç adayı bileşiğin (ADME) olarak adlandırılan emilim, dağıtım, metabolizma ve atılım özellikleri ile birlikte Lipinski'nin tesbit ettiği kurallara uygun olup olmaması hassas bir şekilde incelenmelidir. Lipinski'nin 5 Kuralı; moleküler ağırlığı <500 olmalı, hidrojen bağı donoru ≤ 5 olmalı, LogP değeri ≤ 5 olmalı, hidrojen bağı alıcısı ≤ 10 olmalı ve (TPSA) topolojik kutup yüzey alanı $<140 \text{ Å}^2$ az olmalıdır (Lipinski vd., 1997).

Bir ilaç adayı bileşiğin lipinski kurallarını belirli oranlarda karşılamalıdır. Özellikle son yıllarda ADME tahmin hesaplamaları inslico çalışmalarda ilaç adayı olabilecek bileşiklerin ilaca benzerliği ve ilaç olabilirliğini analiz edebilmek açısından çok kullanılan önemli bir yöntemdir. Bu çalışmada sentezlenmiş olan bileşiklerimizin farmokinetik özelliklerinin tahmini hesaplamaları için Schrodinger Maestro 2024-3 programının Qikprop sihirbazı kullanıldı ve ADME çalışmaları gerçekleştirildi. Tablo 45'de moleküllerimizin bazı farmakokinetik ve fizikokimyasal parametreleri verilmiştir.

Tablo 45. Ligandın fizikokimyasal ve lipofiliklik özellikleri.

Compound	TPSA(Å ²)	LogS	Based on Lipinski rule				Lipinski's violation (nLV)
			HBA (≤10)	HBD (≤5)	MW (≤500)	cLogP (≤5)	
3a	46.081	-3.697	4,0	1,0	254,306	2,514	0
3b	43.574	-4.383	4,0	1,0	288,751	3,021	0
3c	59.807	-3.723	3,0	1,0	237,260	2,516	0
3d	54.736	-3.202	4,5	1,0	238,245	1,966	0
3e	59.791	-4.415	3,0	1,0	271,705	3,003	0
3f	54.703	-3.875	4,5	1,0	272,690	2,444	0
3g	46.108	-3.975	4,0	1,0	268,333	2,804	0
3h	59.822	-4.004	3,0	1,0	251,287	2,831	0
3k	54.745	-3.474	4,5	1,0	252,272	2,298	0

Buradaki hesaplanmış değerler ile karşılaştırma yaptığımızda moleküllerimizin Lipinski'nin beş kriterine uygun olduğu ve herhangi bir kriterde ihlal olmadığı görülmektedir. Oral yol ile alınan bir ilacın, ilaç benzerliği kurallarından yardım alınarak suda çözünürlük ve bağırsak geçirgenliklerine bakılarak biyoyaralanımı tesbit edilebilir. Sonuç olarak bileşiklerimizin oral yolla alınabilir biyoaktif ilaçlar olabileceği gelecekteki çalışmalar açısından ümit vericidir.

5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında sentezlenen benzazol-2-karboksamit türevi bileşiklerin yapısal, elektronik ve biyolojik özellikleri çok yönlü analiz edilerek meme kanseri tedavisine yönelik potansiyelleri değerlendirilmiştir. Araştırmanın temel amacı, bu yeni türevlerin yapısal karakterizasyonunu gerçekleştirmenin yanı sıra, moleküler düzeydeki davranışlarını anlamak ve kanser hücre hatlarıyla olası etkileşimlerini ortaya koymaktır.

Öncelikle bileşiklerin kristal yapısının doğrulanması amacıyla seçili türevler (3a, 3b, 3e, 3g ve 3h) için XRD kırınım desenleri elde edilmiştir. Bu veriler, moleküllerin kristal düzeni ve atomik yerleşimleri hakkında güvenilir sonuçlar sunmuştur. Ardından teorik açıdan en kararlı yapıların belirlenmesi için yapılan DFT tabanlı optimizasyon hesaplamaları (B3LYP/6-311++G (d, p)), deneysel bağ uzunlukları ve bağ açıları ile karşılaştırılmıştır. Regresyon analizinin yüksek korelasyon göstermesi hem kullanılan teorik yöntemlerin doğruluğunu hem de sentezlenen bileşiklerin yapısal bütünlüğünü desteklemiştir.

Spektroskopik karakterizasyon kapsamında moleküllerin FT-IR, Raman ve NMR spektrumları hem deneysel hem de teorik düzeyde değerlendirilmiştir. Titreşim frekanslarının VEDA4 programı kullanılarak ayrıntılı biçimde atanması, fonksiyonel grupların tanımlanmasını kolaylaştırmış ve teorik verilerle deneysel veriler arasında güçlü bir uyum olduğu gösterilmiştir. Ayrıca TMS referansı alınarak elde edilen ^1H ve ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerlerinin hesaplanan izotropik kaymalarla büyük ölçüde örtüşmesi, yapı doğrulama sürecinin güvenilirliğini artırmıştır.

Elektronik özelliklerin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen HOMO-LUMO enerji seviyesi hesaplamaları, moleküllerin reaktivitesi, elektron transfer potansiyeli ve olası moleküler etkileşim noktaları hakkında önemli ipuçları sunmuştur. Enerji bant aralığının düşük olduğu bileşiklerin (özellikle 3b, 3d ve 3a) nükleofilik ve elektrofilik ataklara daha yatkın olduğu ve reseptörlerle etkileşim kapasitesinin daha yüksek olabileceği değerlendirilmiştir. Bu durum docking skorlarıyla da uyumludur ve elektronik parametrelerin ligand tasarımında kritik bir belirleyici olduğunu göstermektedir.

MEP (Moleküler Elektrostatik Potansiyel) haritaları incelendiğinde moleküller üzerinde yoğun negatif ve pozitif yük bölgeleri açıkça belirlenmiş; bu alanların protein bağlanma ceplerindeki

potansiyel etkileşim türlerini yönlendirebileceği anlaşılmıştır. Bu bulgular özellikle hidrojen bağı, elektrostatik çekim ve hidrofobik etkileşimlere ilişkin tahminlerin yapılmasına olanak tanımıştır.

Teorik doğrusal olmayan optik (NLO) özelliklerin hesaplanması ise bu bileşiklerin yalnızca biyolojik değil, aynı zamanda optoelektronik uygulamalarda da değerlendirilebilir olduğunu göstermiştir. Tüm türevlerin üre molekülüne kıyasla daha yüksek NLO tepkileri vermesi, bu yeni molekül sınıfının çok yönlü kullanılabilirliğine işaret etmektedir.

Moleküler docking çalışmaları üç farklı meme kanseriyle ilişkili reseptör üzerinde gerçekleştirilmiş (PDB: 3ERT, 3POZ ve 4HJO) ve her biri için ligand-bağlanma ilişkileri detaylı olarak analiz edilmiştir. Toplam 27 docking sonucunun karşılaştırılması, özellikle 4HJO reseptörünün bağlanma açısından daha seçici bir ortam sunduğunu göstermiştir. En iyi bağlanma skorunun 3f bileşiğinde gözlenmesi (-6.863 kcal/mol), bu molekülün reseptör ceplerine uygun sterik ve elektronik özellikler taşıdığını ortaya koymuştur. Aynı şekilde 3c ve 3d bileşiklerinin de yüksek bağlanma skorları elde etmesi, substitüent diziliminin reseptör afinitesini önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. HOMO-LUMO bant aralığı düşük olan bileşiklerin daha iyi docking skorları göstermesi ise elektronik stabilite ile biyolojik bağlanma davranışı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu desteklemektedir.

ADME değerlendirmeleri Lipinski kuralları çerçevesinde analiz edilmiş ve bileşiklerin tamamının bu kuralları ihlal etmediği görülmüştür. Bu durum, sentezlenen tüm türevlerin yapısal olarak ilaç niteliği taşıyabilecek uygunlukta olduğunu göstermektedir. Farmasötik açıdan kabul edilebilir iyonizasyon kapasitesi, lipofilité, moleküler ağırlık ve hidrojen bağı özellikleri, bu bileşiklerin biyoyararlanım açısından avantaj sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Tüm bulgular bir arada değerlendirildiğinde, benzazol-2-karboksamit türevlerinin meme kanseri ile ilişkili hedef proteinlerle anlamlı düzeyde etkileşime girebildiği, güçlü elektronik ve yapısal özellikler taşıdığı ve potansiyel ilaç adayı olabilecek nitelikleri bünyesinde barındırdığı sonucuna varılmaktadır. Bu çalışma, hem kimyasal hem biyolojik düzlemde ortaya koyduğu çok yönlü verilerle, benzazol türevlerinin antikanser ilaç geliştirme süreçlerinde dikkate değer bir moleküler iskelet sunduğunu göstermektedir. Özellikle seçili bileşikler için ileri düzey biyolojik testler, in vitro/in vivo farmakolojik doğrulamalar ve yapı-aktivite ilişkisi odaklı

Çalışmaların yapılması, bu molekül sınıfının klinik açıdan değeriendirilmesine katkı sağlayacaktır.



KAYNAKÇA

- Acharya, C., Coop, A., E Polli, J., & D MacKerell, A. (2011). Recent advances in ligand-based drug design: relevance and utility of the conformationally sampled pharmacophore approach. *Current computer-aided drug design*, (1), 10-22.
- Aertgeerts, K., Skene, R., Yano, J., Sang, B. C., Zou, H., Snell, G., ... & Sogabe, S. (2011). Structural analysis of the mechanism of inhibition and allosteric activation of the kinase domain of HER2 protein. *Journal of Biological Chemistry*, 286(21), 18756-18765.
- Akhtar, M.J., Khan, A.A., Ali, Z., Dewangan, R.P., Rafi, M., Hassan, M.Q., Akhtar, M.S., Siddiqui, A.A., Partap, S., Pasha, S., Yar, M.S. (2018). Synthesis of stable benzimidazole derivatives bearing pyrazole as anticancer and EGFR receptor inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 78, 158-169.
- Alpert, N. L., Keiser, W. E., & Szymanski, H. A. (2012). *IR: theory and practice of infrared spectroscopy*. Springer Science & Business Media.
- Arantes-Rodrigues, R., Colaco, A., Pinto-Leite, R., & Oliveira, P. A. (2013). In vitro and in vivo experimental models as tools to investigate the efficacy of antineoplastic drugs on urinary bladder cancer. *Anticancer research*, 33(4), 1273-1296.
- Bacilieri, M., & Moro, S. (2006). Ligand-based drug design methodologies in drug discovery process: an overview. *Current drug discovery technologies*, 3(3), 155-165.
- Banwell, C. N., & Mc Cash, E. M. (1994). *Fundamentals of Molecular Spectroscopy*, Tata McGraw Hill. New Delhi.
- Bassani, D., & Moro, S. (2023). Past, present, and future perspectives on computer-aided drug design methodologies. *Molecules*, 28(9), 3906.
- Battistini, L., Curti, C., Rassu, G., Sartori, A., & Zanardi, F. (2017). Enolizable alkylidene heterocyclic and carbocyclic carbonyl systems: valuable vinylogous donor substrates in synthesis. *Synthesis*, 49(11), 2297-2336.
- Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of chemical physics*, 98(7), 5648-5652.
- Benet, L. Z., Kroetz, D., Sheiner, L., Hardman, J., & Limbird, L. (1996). Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, metabolism, and elimination. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 3, e27.
- Benfenati, E., Gini, G., Hoffmann, S., & Luttk, R. (2010). Comparing in vivo, in vitro and in silico methods and integrated strategies for chemical assessment: problems and prospects. *Alternatives to laboratory animals*, 38(2), 153-166.

- Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., ... & Bourne, P. E. (2000). The protein data bank. *Nucleic acids research*, 28(1), 235-242.
- Bodhinayake, I., Symons, M., & Boockvar, J. A. (2015). Repurposing mebendazole for the treatment of medulloblastoma. *Neurosurgery*, 76(2), N15-N16.
- Bollikolla, H. B., Mannem, G. R., Navudu, R., Khandapu, B. M. K., Mutchu, B. R., & Varala, R. (2025). Design and synthesis of some new benzothiazole-oxazole derived arylethynylbenzenesulfonamides for possible anticancer agents. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 1-7.
- Bohacek, R. S., McMartin, C., & Guida, W. C. (1996). The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective. *Medicinal research reviews*, 16(1), 3-50.
- Brewer, W. D., Haken, H., & Wolf, H. C. (1995). *Molecular Physics and Elements of Quantum Chemistry: Introduction to Experiments and Theory*. Springer Berlin/Heidelberg.
- Brown, N. (2015). *In silico medicinal chemistry: computational methods to support drug design* (Vol. 8). Royal Society of Chemistry.
- Bruker, A. S., & Bruker, A. (1990). Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2004;(b) GM Sheldrick. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr*, 46, 467-473.
- C. Meganathan, S. Sebastian, M. Kurt, K. W. Lee, N. Sundaraganesan, Molecular structure, spectroscopic (FTIR, FTIR gas phase, FT-Raman) first-order hyperpolarizability and HOMO–LUMO analysis of 4-methoxy-2-methyl benzoic acid, *J. Raman Spectrosc.* 2010, 41(10) 1369–1378. <https://doi.org/10.1002/jrs.2562>.
- Cao, Z., Wang, Q., Han, Y., Lin, J., Wu, Q., Xu, C., ... & Jiang, D. (2025). Integrated single-cell and bulk RNA sequencing analysis establishes a cancer associated fibroblast-related signature for predicting prognosis and therapeutic responses in neuroblastoma. *Discover Oncology*, 16, 1235.
- Caley, A., & Jones, R. (2012). The principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery (Oxford)*, 30(4), 186-190.
- Carpenter, T. S., Kirshner, D. A., Lau, E. Y., Wong, S. E., Nilmeier, J. P., & Lightstone, F. C. (2014). A method to predict blood-brain barrier permeability of drug-like compounds using molecular dynamics simulations. *Biophysical journal*, 107(3), 630-641.
- Castro, L. S. E. P. W., Kwiecinski, M. R., Ourique, F., Parisotto, E. B., Grinevicius, V. M. A. S., Correia, J. F. G., ... & Pedrosa, R. C. (2016). Albendazole as a promising molecule for tumor control. *Redox biology*, 10, 90-99.
- Chang, R.,(1971). *Basic Principles of Spectroscopy*, McGraw-Hill Kogakusha Ltd.,Japan , ISBN:0882756133.

- Charles, S., Deuster, K., Wang, X., Wiseman, S., Reinemeyer, C. R., van der Mescht, L., ... & Young, L. (2025). Efficacy of a novel chewable tablet (Credelio Quattro™) containing lotilaner, moxidectin, praziquantel, and pyrantel for the treatment and control of hookworm infections in dogs. *Parasites & vectors*, 18(1), 1-9.
- Chikhale, H., & Nerkar, A. (2020). Review on In-silico techniques An approach to Drug discovery. *Current Trends in Pharmacy and Pharmaceutical Chemistry*, 2(1), 24-32.
- Cohen, M. S., Zhang, C., Shokat, K. M., & Taunton, J. (2005). Structural bioinformatics-based design of selective, irreversible kinase inhibitors. *Science*, 308(5726), 1318-1321.
- Cohen, N. C. (1996). The molecular modeling perspective in drug design. In *Guidebook on molecular modeling in drug design* (pp. 1-17). Academic Press.
- Danishuddin, M., & Khan, A. U. (2015). Structure based virtual screening to discover putative drug candidates: Necessary considerations and successful case studies. *Methods*, 71, 135-147.
- De Brabander, M., Van de Veire, R., Aerts, F., Geuens, G., Desplenter, L., De Cree, J., ... & Janssen, P. A. J. (1976). R 17934: a new synthetic anti-cancer drug interfering with microtubules. In *Chemotherapy: Cancer Chemotherapy II* (pp. 121-128). Boston, MA: Springer US.
- De Witt, M., Gamble, A., Hanson, D., Markowitz, D., Powell, C., Al Dimassi, S., ... & Symons, M. (2017). Repurposing mebendazole as a replacement for vincristine for the treatment of brain tumors. *Molecular Medicine*, 23(1), 50-56.
- Dennington, R., Keith, T., Millam, J., & GaussView, V. (2009). Semichem Inc. *Shawnee Mission KS, GaussView, Version*, 5(8).
- Ditchfield, R. (1974). Self-consistent perturbation theory of diamagnetism: I. A gauge-invariant LCAO method for NMR chemical shifts. *Molecular Physics*, 27(4), 789-807.
- Drwal, M. N., & Griffith, R. (2013). Combination of ligand-and structure-based methods in virtual screening. *Drug Discovery Today: Technologies*, 10(3), e395-e401.
- Eren, D., & Yalçın, İ. (2020). Rasyonel ilaç tasariminda moleküler mekanik ve moleküler dinamik yöntemlerin kullanilma amaci. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(2), 334-355
- Ertl, P., Rohde, B., & Selzer, P. (2000). Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *Journal of medicinal chemistry*, 43(20), 3714-3717.
- Eweas, A. F., Maghrabi, I. A., & Namarneh, A. I. (2014). Advances in molecular modeling and docking as a tool for modern drug discovery. *Der Pharma Chemica*, 6(6), 211-228.

- Farrugia, L. J. (2012). WinGX and ORTEP for Windows: an update. *Applied Crystallography*, 45(4), 849-854.
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*, 20(7), 13384-13421.
- Fischer, E. (1894). Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 27(3), 2985-2993.
- Foresman, J. B., & Frisch, A. (1996). Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods (Gaussian, Pittsburgh) p 64.
- Free, S. M., & Wilson, J. W. (1964). A mathematical contribution to structure-activity studies. *Journal of medicinal chemistry*, 7(4), 395-399.
- Frisch, A. E., & Foresman, J. B. (1996). Exploring chemistry with electronic structure methods. *Pittsburgh PA: Gaussian Inc*, 302(1).
- Frisch, M. J. E. A. (2009). gaussian 09, Revision d. 01, Gaussian. Inc, Wallingford CT, 201.
- Fukui, K. (2006). Theory of orientation and stereoselection. In *Orientation and Stereoselection* (pp. 1-85). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg
- G. Guneydas, M.R. Topcul , Antiproliferative effects of curcumin different types of breast cancer Asian Pac. *J. Cancer Prev*, APJCP, 23 (3) (2022), pp. 911-917,
- Gangrade, D., Sawant, G., & Mehta, A. (2016). Re-thinking drug discovery: in silico method. *J Chem Pharmaceutical Res*, 8(8), 1092-1099
- Gans, P. (1971). Vibrating molecules: an introduction to the interpretation of infrared and Raman spectra. (No Title).
- Garcia-Sampedro, A., Gaggia, G., Ney, A., Mahamed, I., & Acedo, P. (2021). The state-of-the-art of phase II/III clinical trials for targeted pancreatic cancer therapies. *Journal of Clinical Medicine*, 10(4), 566.
- Ghoshal, T., & Patel, T. M. (2020). Anticancer activity of benzoxazole derivative (2015 onwards): a review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6, 1-24.
- Govindarajan, M., Karabacak, M., Suvitha, A., & Perianthy, S. (2012). FT-IR, FT-Raman, ab initio, HF and DFT studies, NBO, HOMO–LUMO and electronic structure calculations on 4-chloro-3-nitrotoluene. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 89, 137-148.
- Gökce, H., Öztürk, N., Kazıcı, M., Göreci, Ç. Y., & Güneş, S. (2017). Structural, spectroscopic, electronic, nonlinear optical and thermodynamic properties of a synthesized Schiff base compound: A combined experimental and theoretical approach. *Journal of Molecular Structure*, 1136, 288-302.

- Gören, Y.(2009) *Fenazopridin Molekülünün Konformasyon Analizi ve AB INITIO DFT Yöntemleri ile Titreşim Frekans ve Kiplerinin İncelenmesi*. (Yüksek lisans tezi), Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi'nden edinilmiştir. (Tez No.252814)
- Guo, J. N., Zhu, L., Meng, T. G., Zhang, Y. N., Sun, S. M., Yang, X. M., ... & Wang, Z. B. (2025). Proteome of oocyte spindle identifies Ccdc69 regulates spindle assembly like “band-tightening spell”. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 82(1), 292.
- Hansch, C., & Fujita, T. (1964). p- σ - π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure. *Journal of the American Chemical Society*, 86(8), 1616-1626.
- Hao, D., Rizzo, J. D., Stringer, S., Moore, R. V., Marty, J., Dexter, D. L., ... & Weitman, S. D. (2002). Preclinical antitumor activity and pharmacokinetics of methyl-2-benzimidazolecarbamate (FB642). *Investigational new drugs*, 20(3), 261-270.
- He, X. M., & Carter, D. C. (1992). Atomic structure and chemistry of human serum albumin. *Nature*, 358(6383), 209-215.
- Hefti, F. F. (2008). Requirements for a lead compound to become a clinical candidate. *BMC neuroscience*, 9 (Suppl 3), S7.
- Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, 136(3B), B864.
- Hou, Z. J., Luo, X., Zhang, W., Peng, F., Cui, B., Wu, S. J., ... & Liu, Q. (2015). Flubendazole, FDA-approved anthelmintic, targets breast cancer stem-like cells. *Oncotarget*, 6 (8), 6326.
- Howard, M. L., Hill, J. J., Galluppi, G. R., & McLean, M. A. (2010). Plasma protein binding in drug discovery and development. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 13(2), 170-187.
- Hughes, J. P., Rees, S., Kalindjian, S. B., & Philpott, K. L. (2011). Principles of early drug discovery. *British journal of pharmacology*, 162(6), 1239-1249.
- Irfan, A., Batool, F., Zahra Naqvi, S. A., Islam, A., Osman, S. M., Nocentini, A., ... & Supuran, C. T. (2020). Benzothiazole derivatives as anticancer agents. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 35(1), 265-279.
- Irfan, A., Batool, F., Zahra Naqvi, S. A., Islam, A., Osman, S. M., Nocentini, A., ... & Supuran, C. T. (2020). Benzothiazole derivatives as anticancer agents. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 35(1), 265-279.

- Jain, P., Sharma, P.K., Rajak, H., Pawar, R.S., Patil, U.K., Singour, P.K. (2010). Design, synthesis and biological evaluation of some novel benzimidazole derivatives for their potential anticonvulsant activity. *Arch. Pharm. Res.*, 33, 971-980.
- Jamróz, M. H. (2013). Vibrational energy distribution analysis (VEDA): scopes and limitations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 114, 220-230.
- Jamróz, M. H., Dobrowolski, J. C., & Brzozowski, R. (2006). Vibrational modes of 2, 6-, 2, 7-, and 2, 3-diisopropyl-naphthalene. A DFT study. *Journal of molecular structure*, 787(1-3), 172-183.
- Jensen, F. (1999). Density Functional Theory. *Introduction to Computational Chemistry*, 1.
- Kalyaanamoorthy, S., & Chen, Y. P. P. (2011). Structure-based drug design to augment hit discovery. *Drug discovery today*, 16(17-18), 831-839.
- Ji, F., Chen, X., Yang, C., Zhang, L., Yang, M., Li, J., ... & Wang, K. (2025). Multi-omic-based classification for identifying optimal neoadjuvant treatment strategies for high-risk early-stage breast cancer. *Science China Life Sciences*, 68(10), 2934-2949.
- Kamil, A., Akhtar, S., Khan, A., Farooq, E., Nishan, U., Uddin, R., Farooq, U. (2016). Synthesis, structure–activity relationship and antinociceptive activities of some 2- (2'-pyridyl) benzimidazole derivatives. *Med. Chem. Res.*, 25, 1216-1228.
- Katritzky, A. R. (1959). The infrared spectra of heteroaromatic compounds. *Quarterly Reviews, Chemical Society*, 13(4), 353-373.
- Kaya, M. F. (2013). *Bazı Prolidin Türevlerinin Titreşim Spektroskopisi ile Deneysel ve Teorik Olarak İncelenmesi*, (Yüksek Lisans Tezi), Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi'nden edinilmiştir. (Tez No.337867)
- Kayaalp, O., 2000. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 1, 1-199.
- Kaymakçalan, Ş. (1970). A. U. Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsü. *Mecmuası: The Journal of the Faculty of Medicine, University of Ankara*, 23, 1241.
- Kecel, S.(2005). *Kinaldin (quinaldine) molekülünün titreşimsel spektrumunun, kuantum kimyasal hesaplama yöntemleriyle yorumlanması*. (Yüksek Lisans Tezi), Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi'nden edinilmiştir. (Tez No.198491).
- Kecel, S.(2009). *PRO-TYR, GLU-ASN ve ALA-GLN Dipeptitlerinin Konformasyon Analizi ve AB INITIO DFT Yöntemleri ile Titreşim Frekans ve Kiplerinin İncelenmesi*, (Doktora Tezi), Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi'nden edinilmiştir. (Tez No.282653)
- Keramida, K., Kariki, O., Angelopoulou, E., Kalafatis, I., Lafaras, C., Letsas, K. P., ... & Andrikopoulos, G. (2025). Arrhythmias, conduction disorders and sudden cardiac death

- in cancer patients and survivors: expert opinion of the working groups on cardio-oncology and on electrophysiology of the hellenic cardiac society. *Cardio-Oncology*, 11(1), 71.
- Kerimov, İ., Ayhan Kilcigil, G., Özdamar, E.D., Can Eke, B., Çoban, T., Özbey, S., Kazak, C. (2012). Design and one-pot and microwave-assisted synthesis of 2- amino/5-aryl-1,3,4-oxadiazoles bearing a benzimidazole moiety as antioxidants. *Arch. Pharm. (Weinheim)*., 345, 549-556.
- Khalafi-Nezhad, A., Soltani Rad, M.N., Mohabatkar, H., Asrari, Z., Hemmateenejad, B. (2005). Design, synthesis, antibacterial and QSAR studies of benzimidazole and imidazole chloroaryloxyalkyl derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 1931-1938.
- Khan, A. U. (2016). Descriptors and their selection methods in QSAR analysis: paradigm for drug design. *Drug discovery today*, 21(8), 1291-1302.
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature reviews Drug discovery*, 3(11), 935-949.
- Kolvenbach, A., Palumbieri, M. D., Colby, T., Nadarajan, D., Bode, R., & Matić, I. (2025). Serine ADPr on histones and PARP1 is a cellular target of ester-linked ubiquitylation. *Nature Chemical Biology*, 21(11), 1762-1772.
- Kralova, V., Hanusova, V., Rudolf, E., Canova, K., & Skalova, L. (2016). Flubendazole induces mitotic catastrophe and senescence in colon cancer cells in vitro, *J. Pharmacy and Pharmacol*, 68 , 208-218.
- Kubinyi, H. (1998). Comparative molecular field analysis (CoMFA). *The encyclopedia of computational chemistry*, 1, 448-460.
- Kumar, D., Jacob, M. R., Reynolds, M. B., & Kerwin, S. M. (2002). Synthesis and evaluation of anticancer benzoxazoles and benzimidazoles related to UK-1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10(12), 3997–4004.
- Kurulu Ulusal Tez Merkezi'nden edinilmiştir. (Tez No.198491) .
- Kuzu, B., Hepokur, C., Alagoz, M. A., Burmaoglu, S., & Algul, O. (2022). Synthesis, biological evaluation and in silico studies of some 2-substituted benzoxazole derivatives as potential anticancer agents to breast cancer. *ChemistrySelect*, 7(1), e202103559.
- Küçük V.(2008). *Kantin ve metil türevleri, pridin ve aldehit türevleri, hidroksi nitropiridin ve hidroksimetil nitropiridin moleküllerinin Hartree-Fock (HF) ve Yoğunluk Fonksiyon Teori (DFT) metotlarıyla titreşim analizleri ve moleküler yapıları*. (Doktora tezi), Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi'nden edinilmiştir. (Tez No.237330)

- Larsen, A. R., Bai, R. Y., Chung, J. H., Borodovsky, A., Rudin, C. M., Riggins, G. J., & Bunz, F. (2015). Repurposing the antihelmintic mebendazole as a hedgehog inhibitor. *Molecular cancer therapeutics*, 14(1), 3-13.
- 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.
- Lengauer, T., & Rarey, M. (1996). Computational methods for biomolecular docking. *Current opinion in structural biology*, 6(3), 402-406.
- Lexa, K. W., Dolgih, E., & Jacobson, M. P. (2014). A structure-based model for predicting serum albumin binding. *PloS one*, 9(4), e93323.
- Liang, B., Ma, J., Wang, L., Zhang, J., Shang, Y., Li, Y., ... & Fan, H. (2025). Investigating the 'RT-PK' phenomenon: Effects of X-ray radiation on cabozantinib metabolism. *European Journal of Pharmacology*, 1002, 177862.
- Lill, M. A. (2007). Multi-dimensional QSAR in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 12(23-24), 1013-1017.
- Lipinski, C. A. (2004). Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug discovery today: Technologies*, 1(4), 337-341.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1-3), 3-25.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 4-17.
- Liu, G. H., Chen, T., Zhang, X., Ma, X. L., & Shi, H. S. (2022). Small molecule inhibitors targeting the cancers. *MedComm*, 3(4), e181.
- López-Vallejo, F., Caulfield, T., Martínez-Mayorga, K., A Giulianotti, M., Nefzi, A., A Houghten, R., & L Medina-Franco, J. (2011). Integrating virtual screening and combinatorial chemistry for accelerated drug discovery. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 14(6), 475-487.
- M. Raja, R. Muhamed, S. Muthu, M. Suresh, Synthesis, spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, NMR, UV-Visible), first order hyperpolarizability, NBO, and molecular docking study of (E)-1-(4-bromobenzylidene) semicarbazide, *J. Mol. Struct.* 2017, 1128, 481-492.
- M. Yildirim, Z.N. Unal, M. Ersatir, D. Yetkin, U. Degirmenci, E.S. Giray, Anti-inflammatory effects of coumarin-selenophene derivatives on LPS-stimulated RAW 264.7 macrophage cells. *Russ. J. Bioorg. Chem*, 48 (2022), pp. 1209-1214,

- McLean, L. S., Watkins, C. N., Campbell, P., Zylstra, D., Rowland, L., Amis, L. H., ... & Brantley, E. (2015). Aryl hydrocarbon receptor ligand 5F 203 induces oxidative stress that triggers DNA damage in human breast cancer cells. *Chemical research in toxicology*, 28(5), 855-871.
- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., & Wood, P. A. (2008). Mercury CSD 2.0—new features for the visualization and investigation of crystal structures. *Applied Crystallography*, 41(2), 466-470.
- McCracken, R. O., & Lipkowitz, K. B. (1990). Experimental and theoretical studies of albendazole, oxibendazole, and tioxidazole. *The Journal of parasitology*, 180-185.
- Madden, J. C., Enoch, S. J., Pains, A., & Cronin, M. T. (2020). A review of in silico tools as alternatives to animal testing: principles, resources and applications. *Alternatives to Laboratory Animals*, 48(4), 146-172.
- Mandal, S., Moudgil, M. N., & Mandal, S. K. (2009). Rational drug design. *European journal of pharmacology*, 625(1-3), 90-100.
- Mannhold, R. (2008). Molecular drug properties: Measurement and prediction.
- Martarelli, D., Pompei, P., Baldi, C., & Mazzoni, G. (2008). Mebendazole inhibits growth of human adrenocortical carcinoma cell lines implanted in nude mice. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 61(5), 809-817.
- McQuarrie, D. A. (2008). *Quantum chemistry*. University Science Books
- Mei-Rong, Y., Yu, S., & Yong-Jin, X. (2014). Vibrational spectroscopic, NMR parameters and electronic properties of three 3-phenylthiophene derivatives via density functional theory. *SpringerPlus*, 3(1), 701.
- Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design*, 7(2), 146-157.
- Meng, XY, Zhang, HX, Mezei, M. ve Cui, M. (2011). Moleküler yerleştirme: yapı tabanlı ilaç keşfi için güçlü bir yaklaşım. *Güncel bilgisayar destekli ilaç tasarımı*, 7(2), 146-157
- Michaelis, M., Agha, B., Rothweiler, F., Löschmann, N., Voges, Y., Mittelbronn, M., ... & Cinatl Jr, J. (2015). Identification of flubendazole as potential anti-neuroblastoma compound in a large cell line screen. *Scientific reports*, 5(1), 8202.
- Mueller, M. R. (2001). *Fundamentals of quantum chemistry: molecular spectroscopy and modern electronic structure computations* (Vol. 265). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

- Mukhopadhyay, T., Sasaki, J. I., Ramesh, R., & Roth, J. A. (2002). Mebendazole elicits a potent antitumor effect on human cancer cell lines both in vitro and in vivo. *Clinical cancer research*, 8(9), 2963-2969.
- Mullaicharam, A. R., & Amaresh, N. Research and Reviews: Journal of Pharmaceutical Analysis
- Murgueitio, M. S., Bermudez, M., Mortier, J., & Wolber, G. (2012). In silico virtual screening approaches for anti-viral drug discovery. *Drug Discovery Today: Technologies*, 9(3), e219-e225.
- Murgueitio, M. S., Bermudez, M., Mortier, J., & Wolber, G. (2012). In silico virtual screening approaches for anti-viral drug discovery. *Drug Discovery Today: Technologies*, 9(3), e219-e225.
- Murray, J. S., & Sen, K. (Eds.). (1996). Molecular electrostatic potentials: concepts and applications.
- Nalwa, H. S., & Miyata, S. (1996). *Nonlinear optics of organic molecules and polymers*. CRC press.
- Navarrete-Vázquez, G., Hidalgo-Figueroa, S., Torres-Piedra, M., Vergara-Galicia, J., Rivera-Leyva, J.C., Estrada-Soto, S., León-Rivera, I., Aguilar-Guardarrama, B., Rios-Gómez, Y., Villalobos-Molina, R., Ibarra-Barajas, M. (2010). Synthesis, vasorelaxant activity and antihypertensive effect of benzo[d]imidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 3985-3991.
- Noor, A., Qazi, N.G., Nadeem, H., Khan, A.U., Paracha, R.Z., Ali, F., Saeed, A. (2017). Synthesis, characterization, anti-ulcer action and molecular docking evaluation of novel benzimidazole-pyrazole hybrids. *Chem. Cent. J.*, 11, 85.
- Öktemir .T.S .(2023).*Antikanser aktiviteye sahip cyclo (phe-pro) dipeptidinin konformasyonel yapısı, spektral analizi ve moleküler kenetlenme çalışmaları*. (Yüksek lisans tezi), Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi'nden edinilmiştir. (Tez No. 797614)
- Pajouhesh, H., & Lenz, G. R. (2005). Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx*, 2(4), 541-553.
- Palafox, M. A., Rastogi, V. K., Tanwar, R. P., & Mittal, L. (2003). Vibrational frequencies and structure of 2-thiouracil by Hartree–Fock, post-Hartree–Fock and density functional methods. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 59(11), 2473-2486.
- Palafox, M. A., Rastogi, V. K., Tanwar, R. P., & Mittal, L. (2003). Vibrational frequencies and structure of 2-thiouracil by Hartree–Fock, post-Hartree–Fock and density functional

- methods. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 59(11), 2473-2486.
- Park, J. H., Liu, Y., Lemmon, M. A., & Radhakrishnan, R. (2012). Erlotinib binds both inactive and active conformations of the EGFR tyrosine kinase domain. *Biochemical Journal*, 448(Pt 3), 417.
- Parlak C.(2009).*1-Fenilpiperazin molekülünün titreşim bandlarının kuantum kimyasal hesaplamalarla belirlenmesi ve bu moleküle ait Hofmann tipi kompleks ve klatratların titreşim spektroskopisiyle incelenmesi*, (Doktora tezi), Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi'nden edinilmiştir. (Tez No.246870).
- Parr, R. G., & Yang, W. (1995). Density-functional theory of the electronic structure of molecules. *Annual review of physical chemistry*, 46(1), 701-728.
- Parr, R. G., & Yang, W. (1995). Density-functional theory of the electronic structure of molecules. *Annual review of physical chemistry*, 46(1), 701-728.
- Parr, R. G., Szentpály, L. V., & Liu, S. (1999). Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922-1924.
- Peng, W., Liu, Y. J., Zhao, C. B., Huang, X. S., Wu, N., Hu, M. B., ... & Wu, C. J. (2015). In silico assessment of drug-like properties of alkaloids from Areca catechu L nut. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(4), 635-639.
- Petersson, A., Bennett, A., Tensfeldt, T. G., Al-Laham, M. A., Shirley, W. A., & Mantzaris, J. (1988). A complete basis set model chemistry. I. The total energies of closed-shell atoms and hydrides of the first-row elements. *The Journal of chemical physics*, 89(4), 2193-2218.
- Petersson, G. A., & Al-Laham, M. A. (1991). A complete basis set model chemistry. II. Open-shell systems and the total energies of the first-row atoms. *The Journal of chemical physics*, 94(9), 6081-6090.
- Politzer, P., & Murray, J. S. (2002). The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules. *Theoretical Chemistry Accounts*, 108(3), 134-142.
- Prasad, P. N., & Williams, D. J. (1991). *Introduction to nonlinear optical effects in molecules and polymers* (Vol. 1). New York: Wiley.
- Prasad, P. N., & Williams, D. J. (1991). *Introduction to nonlinear optical effects in molecules and polymers* (Vol. 1). New York: Wiley.
- Pulay, P. (1969). Ab initio calculation of force constants and equilibrium geometries in polyatomic molecules: I. Theory. *Molecular Physics*, 17(2), 197-204.

- Pulay, P. (1987). Analytical derivative methods in quantum chemistry. *Advances in Chemical Physics: Ab Initio Methods in Quantum Chemistry Part 2*, 69, 241-286.
- Raja, M., Muhamed, R. R., Muthu, S., & Suresh, M. (2017). Synthesis, spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, NMR, UV-Visible), first order hyperpolarizability, NBO and molecular docking study of (E)-1-(4-bromobenzylidene) semicarbazide. *Journal of Molecular Structure*, 1128, 481-492.
- Ranade, V. V., & Cannon, J. B. (2011). Implants in drug delivery. *Drug Delivery Systems*.
- Rashid, M., Husain, A., & Mishra, R. (2012). Synthesis of benzimidazoles bearing oxadiazole nucleus as anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.* 54 ,855–866.
- Raunio, H. (2011). In silico toxicology–non-testing methods. *Frontiers in pharmacology*, 2, 33.
- Richon, A. B. (1994). An introduction to molecular modeling. *Mathematech*, 1, 83.
- Sakarya, H. (2015). *Yoğunluk fonksiyon teorisi yardımı ile 2, 2'-ethylenedianiline molekülünün FT-IR FT-Raman ve NMR hesaplamalarının deneysel ve teorik çalışmaları*. (Yüksek lisans tezi), Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi'nden edinilmiştir. (Tez No.423780).
- Schneider, G., & Fechner, U. (2005). Computer-based de novo design of drug-like molecules. *Nature reviews Drug discovery*, 4(8), 649-663
- Schrödinger Maestro 12.2 LLC , New York, NY, 2024-3
- Schrödinger Yayını 2024-3: Protein Hazırlama Sihirbazı; Epik, LLC, New York, NY, 2024; Impact, Schrödinger, LLC, New York, NY; Prime, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2024.
- Segneanu, A. E., Gozescu, I., Dabici, A., Sfirloaga, P., & Szabadai, Z. (2012). *Organic compounds FT-IR spectroscopy* (Vol. 145). Rijeka, Croatia: InTech.
- Sert, Y. (2008). *Hartree-Fock (HF) ve Yoğunluk Fonksiyon Teori (DFT) metotlarıyla 2-, 3-, ve 4- triflorometilbenzaldehit moleküllerinin titreşimsel analizleri ve moleküler yapıları*. (Yüksek lisans tezi), Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi'nden edinilmiştir. (Tez No.179765)
- Sert, Y., Çırak, Ç., & Uzun, F. (2013). Vibrational analysis of 4-chloro-3-nitrobenzonitrile by quantum chemical calculations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 107, 248-255.
- Serway, R. A., Jewett, J. W., 2013, *PHYSICS for Scientists and Engineers with Modern Physics*, Ninth Edition, Cengage Learning, United States of America.

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286023006105>Shahlaei, M. (2013). Descriptor selection methods in quantitative structure–activity relationship studies: a review study. *Chemical reviews*, 113(10), 8093-8103.
- Sheldrick, G. M. (2015). SHELXT–Integrated space-group and crystal-structure determination. *Foundations of Crystallography*, 71(1), 3-8.
- SHELX, G. (2008). Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A*, 64, 112-122.
- Shewach, D. S., & Kuchta, R. D. (2009). Introduction to cancer chemotherapeutics. *Chemical reviews*, 109(7), 2859-2861.
- Shiau, A. K., Barstad, D., Loria, P. M., Cheng, L., Kushner, P. J., Agard, D. A., & Greene, G. L. (1998). The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell*, 95(7), 927-937.
- Shoichet, B. K., & Kobilka, B. K. (2012). Structure-based drug screening for G-protein-coupled receptors. *Trends in pharmacological sciences*, 33(5), 268-272.
- Siebert, F., & Hildebrandt, P. (2008). *Vibrational spectroscopy in life science*. John Wiley & Sons.
- Singh, A., Yadav, D., Yadav, M., Dhamanage, A., Kulkarni, S., Singh, R.K. (2015). Molecular modeling, synthesis and biological evaluation of N-heteroaryl compounds as reverse transcriptase inhibitors against HIV-1. *Chem. Biol. Drug Des.*, 85, 336-347.
- Skoog, D. A., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2019). Textbook “principles of instrumental analysis”. *Cengage learning*, 6.
- Skoog, D. A., Holler, F. J., & Nieman, T. A. (1998). Raman spectroscopy. *Principles of instrumental analysis*, 5, 429-444.
- Spagnuolo, P. A., Hu, J., Hurren, R., Wang, X., Gronda, M., Sukhai, M. A., ... & Schimmer, A. D. (2010). The antihelminthic flubendazole inhibits microtubule function through a mechanism distinct from Vinca alkaloids and displays preclinical activity in leukemia and myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 115(23), 4824-4833.
- Spielmann, H., & Goldberg, A. M. (1999). In vitro methods. In *Toxicology* (pp. 1131-1138). Academic press.
- Stone, E. L., Citossi, F., Singh, R., Kaur, B., Gaskell, M., Farmer, P. B., ... & Bradshaw, T. D. (2015). Antitumour benzothiazoles. Part 32: DNA adducts and double strand breaks correlate with activity; synthesis of 5F203 hydrogels for local delivery. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 23(21), 6891-6899

- Sungpradit, S., Leesombun, A., Chanakarn, C., Nakthong, C., & Boonmasawai, S. (2025). Anthelmintic effects of *Areca catechu* L.(Arecaceae) and *Piper betle* L.(Piperaceae) combination on adult *Haemonchus* spp.: a scanning electron microscopy study. *BMC Veterinary Research*, 21(1), 491.
- Tang, Y., Zhu, W., Chen, K., & Jiang, H. (2006). New technologies in computer-aided drug design: Toward target identification and new chemical entity discovery. *Drug discovery today: technologies*, 3(3), 307-313.
- Tantray, M.A., Khan, I., Hamid, H., Alam, M.S., Dhulap, A., Kalam, A. (2016). Synthesis of benzimidazole-based 1,3,4- oxadiazole-1,2,3-triazole conjugates as glycogen synthase kinase-3b inhibitors with antidepressant activity in in vivo models. *RSC. Adv.*, 6, 1-33.
- Tarin, M., Oryani, M. A., Attarian, F., Sajjadi, S. S., Mehri, A., & Karimi-Shahri, M. (2025). Innovative horizons: harnessing drug repositioning for targeted therapeutics in colorectal cancer. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1-24.
- Taşdemir, H.U.(2010). *Bazı Moleküllerin NMR Parametrelerinin HF POST HF ve DFT*
- Tihanyi, K., & Vastag, M. (2011). *Solubility, delivery and ADME problems of drugs and drug-candidates*. Bentham Science Publishers.
- Tihanyi, K., & Vastag, M. (2011). *Solubility, delivery and ADME problems of drugs and drug-candidates*. Bentham Science Publishers.
- Trossini, G. H., Guido, R. V., Oliva, G., Ferreira, E. I., & Andricopulo, A. D. (2009). Quantitative structure–activity relationships for a series of inhibitors of cruzain from *Trypanosoma cruzi*: Molecular modeling, CoMFA and CoMSIA studies. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 28(1), 3-11.
- Tunev, S. S., Hastey, C. J., Hodzic, E., Feng, S., Barthold, S. W., & Baumgarth, N. (2011). Lymphadenopathy during lyme borreliosis is caused by spirochete migration-induced specific B cell activation. *PLoS pathogens*, 7(5), e1002066.
- Urwyler, S. (2011). Allosteric modulation of family C G-protein-coupled receptors: from molecular insights to therapeutic perspectives. *Pharmacological reviews*, 63(1), 59-126.
- Valerio Jr, L. G. (2012). Application of advanced in silico methods for predictive modeling and information integration. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 8(4), 395-398.
- Verbiest, T., Houbrechts, S., Kauranen, M., Clays, K., & Persoons, A. (1997). Second-order nonlinear optical materials: recent advances in chromophore design. *Journal of Materials Chemistry*, 7(11), 2175-2189.

- Verbiest, T., Houbrechts, S., Kauranen, M., Clays, K., & Persoons, A. (1997). Second-order nonlinear optical materials: recent advances in chromophore design. *Journal of Materials Chemistry*, 7(11), 2175-2189.
- Verbiest, T., Houbrechts, S., Kauranen, M., Clays, K., & Persoons, A. (1997). Second-order nonlinear optical materials: recent advances in chromophore design. *Journal of Materials Chemistry*, 7(11), 2175-2189.
- Vinodkumar, R., Vaidya, S.D., Siva Kumar, B.V., Bhise, U.N., Bhirud, S.B., Mashelkar, U.C. (2008). Synthesis, anti-bacterial, anti-asthmatic and anti-diabetic activities of novel N substituted-2-(4-phenylethynyl-phenyl)-1H-benzimidazoles and Nsubstituted 2[4-(4,4-dimethyl-thiochroman-6-yl-ethynyl)-phenyl]-1Hbenzimidazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 986-995.
- Vural, H., & Orbay, M. (2017). Synthesis, crystal structure, spectroscopic investigations and DFT calculations of the copper (II) complex of 4-(Trifluoromethyl) pyridine-2-carboxylic acid. *Journal of Molecular Structure*, 1146, 669-676.
- Wang, S., He, C., Hashemi, T., & Bayne, M. (1997). Cloning and expressional characterization of a novel galanin receptor: identification of different pharmacophores within galanin for the three galanin receptor subtypes. *Journal of Biological Chemistry*, 272(51), 31949-31952.
- Wang, S., Lu, H., Zhao, Y., Mostofi, R., Kim, H. Y., & Yin, L. (2007). Numerical study of coal particle cluster combustion under quiescent conditions. *Chemical engineering science*, 62(16), 4336-4347.
- Weigelt, J. (2010). Structural genomics—impact on biomedicine and drug discovery. *Experimental cell research*, 316(8), 1332-1338.
- Wermuth, C. G., Ganellin, C. R., Lindberg, P., & Mitscher, L. A. (1998). Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure and applied Chemistry*, 70(5), 1129-1143.
- Whiffen, D.H. (1971), *Spectroscopy*, Second Edition, Longman, London, 3-61.
- Willock, D. J. (2009). *Molecular symmetry*. John Wiley & Sons.
- Wilson, G. L., & Lill, M. A. (2011). Integrating structure-based and ligand-based approaches for computational drug design. *Future medicinal chemistry*, 3(6), 735-750.
- Wolinski, K., Hinton, J. F., & Pulay, P. (1990). Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations. *Journal of the American Chemical Society*, 112(23), 8251-8260.

- Wong, X. K., & Yeong, K. Y. (2021). A Patent Review on the Current Developments of Benzoxazoles in Drug Discovery. *ChemMedChem*, 16(21), 3237–3262.
- Woodward, L. A. (1972). Introduction to the Theory and Molecular Vibration Spec.
- Woodward, L. A. (1972). Introduction to the theory of molecular vibrations and vibrational spectroscopy.
- Xu, P., Zhang, H., Dang, R., & Jiang, P. (2018). Peptide and low molecular weight proteins based kidney targeted drug delivery systems. *Protein and peptide letters*, 25(6), 522-527.
- Yang, F., He, Q., Dai, X., Zhang, X., & Song, D. (2023). The potential role of nanomedicine in the treatment of breast cancer to overcome the obstacles of current therapies. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1143102.
- Yee, S. (1997). In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man—fact or myth. *Pharmaceutical research*, 14(6), 763-766.
- Young, D. (2004). *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems*. John Wiley & Sons.
- Young, D. C. (2009). *Computational drug design: a guide for computational and medicinal chemists*. John Wiley & Sons.
- Yu, W., & MacKerell Jr, A. D. (2016). Computer-aided drug design methods. In *Antibiotics: methods and protocols* (pp. 85-106). New York, NY: Springer New York.
- Yu, W., Guvench, O., & MacKerell, A. D. (2013). Computational approaches for the design of protein–protein interaction inhibitors. Future Science Ltd.
- Zepeda, A. T., Ortiz Nesme, F. J., Méndez-Franco, J., Otero-Siliceo, E., & Pérez de la Mora, M. (1995). Free-GABA levels in the cerebrospinal fluid of patients suffering from several neurological diseases Its potential use for the diagnosis of diseases which course with inflammation and tissular necrosis. *Amino Acids*, 9(3), 207-216.
- Zhang, H., Xiong, F., Qian, K., Liu, Y., Liang, B., Xiong, B., .. & Zheng, C. (2019). Transcatheter arterial embolization combined with hypoxia-replicative oncolytic adenovirus perfusion enhances the therapeutic effect of hepatic carcinoma. *Cancer Management and Research*, 981-996.
- Zhang, S. M., Paulin, C. B., Shu, H., Yagüe-Capilla, M., Michel, M., Marttila, P., ... & Rudd, S. G. (2024). Identification and evaluation of small-molecule inhibitors against the dNTPase SAMHD1 via a comprehensive screening funnel. *Iscience*, 27(2).
- Zhou, B., Li, X., Zheng, X., Liang, M., Yang, Z., Liu, A., & Chen, L. (2025). A self-reporting electrochemical sensor for carbendazim in food based on magnetic molecularly imprinted MOFs. *Food Chemistry*, 144789.

- Zhou, Z., Niu, H., Xu, S., Zhang, J., Liu, Y., Lei, C., ... & Zhao, Y. (2025). Angiogenesis-related genes and immune microenvironment in moyamoya disease: a transcriptomic and functional analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 20(1), 385.
- Zoatier, B., Yildirim, M., Alagoz, M. A., Yetkin, D., Turkmenoglu, B., Burmaoglu, S., & Algul, O. (2023). N-(benzazol-2-yl)-2-substituted phenylacetamide derivatives: Design, synthesis and biological evaluation against MCF7 breast cancer cell line. *Journal of Molecular Structure*, 1285, 135513.

