ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ İMİDAZOL, TİYAZOL VE BENZOFURAN TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE TEORİK OLARAK İNCELENMELERİ

Can KARADENİZ

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2019

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Can KARADENİZ tarafından hazırlanan "**Yeni İmidazol, Tiyazol ve Benzofuran Türevlerinin Sentezleri ve Teorik Olarak İncelenmeleri**" adlı tez çalışması 05/07/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Pervin Ünal CİVCİR

Ankara Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri

Başkan: Prof. Dr. Hülya ŞENÖZ

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Pervin Ünal CİVCİR

Ankara Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Melike KALKAN

Ankara Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum.

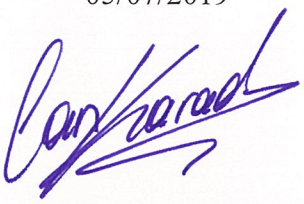
Prof. Dr. Özlem YILDIRIM

Enstitü Müdürü Vekili

ETİK

Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

05/07/2019



Can KARADENİZ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

YENİ İMİDAZOL, TİYAZOL VE BENZOFURAN TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE TEORİK OLARAK İNCELENMELERİ

Can KARADENİZ

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Pervin Ünal CİVCİR

Bu tez çalışmasında, imidazol, tiyazol ve benzofurana bağlı moleküller sentezlenmiştir. 2-Konumunda aldehit içeren imidazol, tiyazol ve benzofuran türevi çıkış maddeleri ve hidrazin, fenil hidrazin, 4-nitrofenilhidrazin, 2,4-dinitrofenilhidrazin, semikarbazit ve tiyosemikarbazit, 4-fenilsemikarbazit ve 4-feniltiyosemikarbazit ve 1-amino-4-metilpiperazin reaktifleri kullanılarak bir dizi molekül sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapısının belirlenmesi için çeşitli spektroskopik yöntemler (FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve UV-vis) kullanılmıştır. Ayrıca, sentezlenen tüm moleküllerin yapısal, fiziksel, spektral özellikleri ile enerjileri teorik olarak incelenmiştir. Bu teorik incelemelerde, moleküllerin gaz fazı ve seçilen çeşitli çözücü sistemlerinde yapısal özellikleri (bağ uzunlukları, dihedral açıları ve dipol momentleri), enerjileri (toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri), spektral özellikleri (IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, UV-vis) belirlenmiştir.

Temmuz 2019, 183 sayfa

Anahtar Kelimeler: İmidazol, tiyazol, benzofuran, DFT

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF NEW IMIDAZOLE, THIAZOLE AND BENZOFURAN DERIVATIVES AND THEORETICAL INVESTIGATIONS

Can KARADENİZ

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Pervin Ünal CİVCİR

In this thesis, molecules containing imidazole, thiazole and benzofuran ring were synthesized. In this synthesis, a series of molecules were obtained by using thiazole, imidazole and benzofuran derivatives which have an aldehyde in 2-position as starting materials and hydrazine, phenylhydrazine, 4-nitrophenylhydrazine, 2,4-dinitrophenylhydrazine, semicarbazide, thiosemicarbazide, 4-phenylsemicarbazide, 4-phenylthiosemicarbazide, 1-amino-4-methylpiperazine as reagents. Various spectroscopic methods (FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and UV-vis) were used to determine the structure of the synthesized compounds. In addition, all to molecules, structural, physical, spectral properties and energies of all synthesized molecules were analized theoretically. In this theoretical investigations, the structural properties of molecules (bond lengths, dihedral angles, and dipole moments), energies (total energy and HOMO-LUMO energies), spectral properties (IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C- NMR, UV-vis) were determined in the gas phase and the various solvent systems.

July 2019, 183 pages

Key Words: Imidazole, thiazole, benzofuran, DFT

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanması aşamasında her daim bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyen sevgili danışman hocam Prof. Dr. Pervin Ünal CİVCİR'e (Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı) Doç. Dr. Didem KAHYA'ya, çalışmalarım sırasında bana her daim yardımcı olmaya çalışan hocalarım Dr. Gülbin KURTAY'a, Dr. Duygu BAYRAMOĞLU'na, benim ricalarımı ellerinden geldiğince yapmaya çalışan laboratuvar (ekip) arkadaşlarım Ali Tolga ÜNALAN'a, Ezgi ÖZEN'e, Biyoloji Bölümü Histoloji Laboratuvarı'ndan her zora sıkıştığımda beni kırmayan arkadaşım doktora öğrencisi Hakan ESKİZENGİN'e hem lisans hem de yüksek lisansta bana yardımını hiç esirgemeyen arkadaşım Arda ÖZARSLAN'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışması kapsamında FT-IR analizlerinde yardımcı olan Prof. Dr. Orhan ATAKOL, (Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı) ve ekibine, UV-vis analizlerinde yardımcı olan Dr. Gülbin Kurtay'a (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü) ve bu tez çalışmasına olan katkılarından dolayı Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (Proje no: 18L0430001) teşekkür ederim.

Son olarak tezimi hazırlarken bana her türlü destekte bulunan canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

Can KARADENİZ

Ankara, 2019

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI
ETİK ..... **i**
ÖZET ..... **ii**
ABSTRACT ..... **iii**
TEŞEKKÜR ..... **iv**
İÇİNDEKİLER ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **xi**
1. GİRİŞ **1**
2. KURAMSAL TEMELLER **5**
2.1 İmidazoller Hakkında Genel Bilgiler **5**
2.1.1 İmidazollerin biyolojik önemi **6**
2.1.2 İmidazol halkasının ve türevlerinin sentezleri **10**
2.2 Tiyazoller Hakkında Genel Bilgiler **13**
2.2.1 Tiyazollerin biyolojik önemi **14**
2.2.2 Tiyazol ve türevlerinin sentezleri **20**
2.3 Benzofuranlar Hakkında Genel Bilgiler **23**
2.3.1 Benzofuranların biyolojik önemi **23**
2.3.2 Benzofuran ve türevlerinin sentezleri **26**
3. MATERYAL VE YÖNTEM **28**
3.1 Materyal **28**
3.1.1 Spektral analizler **28**
3.1.2 Kimyasal maddeler **29**
3.2 Yöntem **29**
3.2.1 Deneysel çalışmalar **29**
3.2.2 Teorik çalışmalar **32**
4. DENEYSEL ARAŞTIRMA BULGULARI **33**
5. TEORİK ARAŞTIRMA BULGULARI **56**
5.1 Konformasyon Analizi **56**

5.2 Yapısal Özellikler **69**
5.2.1 Bağ uzunlukları **69**
5.2.2 Dihedral açılar **75**
5.2.3 Dipol moment **76**
5.3 Enerjiler **77**
5.3.1 Toplam enerji **77**
5.3.2 HOMO ve LUMO enerjileri **78**
5.4 Spektroskopik Analizler **80**
5.4.1 Deneysel ve teorik IR analizi **81**
5.4.2 Deneysel ve teorik NMR analizi **84**
5.4.3 Deneysel ve teorik UV-vis analizi **93**
5.5 Biyolojik Aktiflik Çalışmaları **106**
5.5.1 Moleküllerdeki mutajenik etkinin hesaplanması **106**
5.5.2 Moleküllerin kanserojen etkilerinin hesaplanması **107**
5.5.3 Moleküllerdeki toksik etki ve cilt hassasiyetinin hesaplanması **109**
5.5.4 Moleküllerdeki LC_{50} değerinin hesaplanması **110**
5.5.5 Moleküllerdeki log P (dağılma katsayısı) değerinin hesaplanması **113**
6. SONUÇLAR VE TARTIŞMA **115**
KAYNAKLAR **118**
EKLER **125**
ÖZGEÇMİŞ **182**

KISALTMALAR DİZİNİ

B3LYP	Becke, üç parametreli, Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyonu
CPCM	İletken gibi polarize olabilen süreklilik modeli
ç	Çoklu
ç.ş	Çok şiddetli
DFT	Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi
IR	Infrared
i	İkili
NMR	Nükleer manyetik rezonans
o.ş	Orta şiddetli
ş	Şiddetli
t	Tekli
Teo	Teorik
UV-vis	Ultraviyole-görünür bölge ışıması
ü	Üçlü
z	Zayıf

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Hedeflenen imidazol türevleri ve IUPAC adları 3
Şekil 1.2 Hedeflenen tiyazol türevleri ve IUPAC adları 4
Şekil 1.3 Hedeflenen benzofuran türevleri ve IUPAC adları 4
Şekil 2.1 İmidazolün rezonans yapıları 5
Şekil 2.2 Histidinden histamin oluşumu 6
Şekil 2.3 Pürinlere ait örnekler 6
Şekil 2.4 Antifungal ve antibakteriyel etki gösteren imidazol türevi 7
Şekil 2.5 Antitüberküloz etki gösteren imidazol türevi 7
Şekil 2.6 Antidepresan etki gösteren imidazol türevi 8
Şekil 2.7 Göğüs kanserine karşı etkili imidazol türevi 8
Şekil 2.8 Antiviral etki gösteren imidazol türevi 8
Şekil 2.9 Midazolam molekülünün yapısı 9
Şekil 2.10 Nagstatin molekülünün yapısı 9
Şekil 2.11 Klinik amaçlı kullanılan imidazol halkalı ilaç aktif maddeleri 10
Şekil 2.12 Debus-Radzisewski sentezi 11
Şekil 2.13 İmidazol halkasının sentezi 11
Şekil 2.14 2-İmidazolkarboksaldehitin sentezi 11
Şekil 2.15 2. Molekülün sentezi 12
Şekil 2.16 7. Molekülün sentezi 12
Şekil 2.17 8. Molekülün sentezi 13
Şekil 2.18 10. Molekülün sentezi 13
Şekil 2.19 Tiyazolün rezonans yapıları 14
Şekil 2.20 Tiyaminin yapısı 14
Şekil 2.21 Epotilonların yapıları 15
Şekil 2.22 Azaepotilon B molekülünün yapısı 15
Şekil 2.23 Antifungal etki gösteren tiyazol türevi 16
Şekil 2.24 Antimikrobiyal etki gösteren tiyazol türevi 16
Şekil 2.25 Antitüberküloz ve antibakteriyel etki gösteren tiyazol türevi 17
Şekil 2.26 Antioksidan etki gösteren tiyazol türevi 17
Şekil 2.27 Prostat kanserine etki gösteren tiyazol türevi 18
Şekil 2.28 Famotidin molekülünün yapısı 18
Şekil 2.29 Meloksilam molekülünün yapısı 18
Şekil 2.30 Nitazoksanit molekülünün yapısı 19

Şekil 2.31 Tiyazol halkalı ilaç aktif maddeleri 19
Şekil 2.32 Hantzsch tiyazol sentezi..... 20
Şekil 2.33 Tiyazol halkasının sentezi..... 20
Şekil 2.34 2-Tiyazolkarboksaldehitin sentezi 21
Şekil 2.35 12. Molekülün sentezi..... 21
Şekil 2.36 14. Molekülün sentezi..... 21
Şekil 2.37 19. Molekülün sentezi..... 22
Şekil 2.38 21. Molekülün sentezi..... 22
Şekil 2.39 Benzofuranın yapısı 23
Şekil 2.40 Antifungal etki gösteren benzofuran türevi 24
Şekil 2.41 Antimikrobiyal etki gösteren benzofuran türevi 24
Şekil 2.42 Antibakteriyel etki gösteren benzofuran türevi..... 25
Şekil 2.43 Göğüs kanserine karşı etkili benzofuran türevi 25
Şekil 2.44 Benzbromaron molekülünün yapısı 26
Şekil 2.45 Saprisartan molekülünün yapısı..... 26
Şekil 2.46 Benzofuran halkasının ilk sentezi 26
Şekil 2.47 Benzofuran halkasının sentezi 27
Şekil 2.48 Benzofuran-2-karboksaldehitin sentezi 27
Şekil 3.1 Tez çalışmasında sentezlenen imidazol ve tiyazol türevlerinin genel sentezi 30
Şekil 3.2 Tez çalışmasındaki iki halkalı imidazol ve tiyazol türevlerinin sentezi 30
Şekil 3.3 Tez çalışmasındaki tek ve iki halkalı benzofuran türevlerinin sentezi 31
Şekil 3.4 Ürünlerin sentezine yönelik reaksiyonun genel mekanizması..... 31
Şekil 5.1 Dönme açılarının genel gösterimi..... 56
Şekil 5.2 1 Molekülünün dönme açısı, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 57
Şekil 5.3 2 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 57
Şekil 5.4 3 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 58
Şekil 5.5 4 Molekülünün dönme açısı, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 58
Şekil 5.6 5 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 59
Şekil 5.7 6 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 59
Şekil 5.8 7 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 60
Şekil 5.9 8 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 60
Şekil 5.10 9 Molekülünün dönme açıları, enerjisi potansiyel enerji grafiği 61
Şekil 5.11 10 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 61
Şekil 5.12 11 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 62
Şekil 5.13 12 Molekülünün dönme açısı, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 62

Şekil 5.14 13 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 63
Şekil 5.15 14 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 63
Şekil 5.16 15 Molekülünün dönme açısı, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 64
Şekil 5.17 16 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 64
Şekil 5.18 17 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 65
Şekil 5.19 18 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 65
Şekil 5.20 19 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 66
Şekil 5.21 20 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 66
Şekil 5.22 21 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 67
Şekil 5.23 22 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 67
Şekil 5.24 23 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 68
Şekil 5.25 24 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği 68
Şekil 5.26 8. Molekülün denel bağ uzunlukları 73
Şekil 5.27 İmidazol, tiyazol ve benzofuran halkasının denel bağ uzunlukları..... 74
Şekil 5.28 1 ve 2 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri 94
Şekil 5.29 3 ve 4 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri 95
Şekil 5.30 5 ve 6 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri 96
Şekil 5.31 7 ve 8 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri 97
Şekil 5.32 9 ve 10 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri 98
Şekil 5.33 11 ve 12 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri 99
Şekil 5.34 14 ve 15 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri 100
Şekil 5.35 15 ve 16 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri 101
Şekil 5.36 17 ve 18 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri 102
Şekil 5.37 19 ve 20 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri 103
Şekil 5.38 21 ve 22 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri 104
Şekil 5.39 23 ve 24 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri 105

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 5.1 1, 3, 4, 5, 6, 12, 14, 15, 16, 17 ve 23 Moleküllerinin bağ uzunlukları (Å) 70
Çizelge 5.2 2, 13 ve 23 Moleküllerinin bağ uzunlukları (Å) 71
Çizelge 5.3 7, 8, 9, 10, 18, 19, 20 ve 21 Moleküllerinin bağ uzunlukları (Å) 72
Çizelge 5.4 11 ve 22 Moleküllerinin bağ uzunlukları (Å) 73
Çizelge 5.5 Hedef moleküllerin B3LYP/6-31G(d,p) ile hesaplanan dihedral açıları (^{o})..... 75
Çizelge 5.6 Hedef moleküllerin hesaplanan dipol momentleri 76
Çizelge 5.7 Moleküllerin hesaplanan E_{ZPVE} ve E_T değerleri (kcal/mol)..... 78
Çizelge 5.8 İncelenen moleküllerin hesaplanan E_H, E_L ve ΔE değerleri (eV) 79
Çizelge 5.9 İmidazol moleküllerinin IR sonuçları 81
Çizelge 5.10 Tiyazol moleküllerinin IR sonuçları 82
Çizelge 5.11 Benzofuran moleküllerinin IR sonuçları..... 82
Çizelge 5.12 1, 12, 23 Moleküllerinin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR değerleri 85
Çizelge 5.13 2, 13, 24 Moleküllerinin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR değerleri 86
Çizelge 5.14 3, 4, 14, 15 Moleküllerinin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR değerleri 87
Çizelge 5.15 5, 6, 16, 17 Moleküllerinin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR değerleri 88
Çizelge 5.16 7, 8, 18, 19 Moleküllerinin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR değerleri 89
Çizelge 5.17 9, 10, 20, 21 Moleküllerinin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR değerleri 90
Çizelge 5.18 11 ve 22 Moleküllerinin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR değerleri..... 91
Çizelge 5.19 Moleküllerin mutajenik etkileri 107
Çizelge 5.20 Moleküllerin kanserojen etkileri 108
Çizelge 5.21 Moleküllerin toksik etki ve cilt hassasiyeti etkileri 109
Çizelge 5.22 Moleküllerin LC_{50} değerleri..... 111
Çizelge 5.23 Moleküllerin LC_{50} değerlerine bağlı çıkarılan sonuçlar..... 112
Çizelge 5.24 Moleküllerin logP değerleri 114
Çizelge 6.1 Sentezlenen moleküllerin verimleri 115

1. GİRİŞ

Heteroatomların oluşturdukları halkalı yapılara heterohalkalı bileşikler denir ve bu bileşikler aromatik karaktere sahip olabilirler. Bu tür aromatik halkalı yapılar başta ilaç olmak üzere birçok alanda kullanılabilmektedir ve biyolojik aktifliklerinin yüksek olması dolayısıyla literatürde bu konu üzerinden yürütülen pek çok çalışma mevcuttur. Tez kapsamında çalışılacak imidazol, tiyazol ve benzofuran halkasına sahip moleküller, kimya da çok bilinen ve kullanılan aromatik halkalı organik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin çok bilinmesi ve kullanımın sebebi, özellikle biyolojik aktiflik gösterebiliyor olmalarıdır.

İmidazol türevlerinin farmakoloji ve kimya alanlarında çok sayıda uygulamaları bulunmaktadır ve bu özellikleri nedeni ile çok çalışılan bileşikler sınıfındadır (Maxut vd. 2015). İmidazol, yarı-ekzojen bir amino asit olan histidin de, adenin ve guanin gibi pürin bazlarında, ürik asitte, hidantoin gibi ilaçlarda, B grubu vitaminler arasında yer alan biotinin yapısında bulunmaktadır. İmidazol ile ilgili ilaçların yüksek tedavi edici özellikleri nedeni ile çok sayıda yeni türevleri sentezlenmektedir. İmidazol bileşiklerinin biyolojik özellikleri arasında antikanser, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal ve antioksidan özellikleri sayılabilir (Abdel-Wahab vd. 2011).

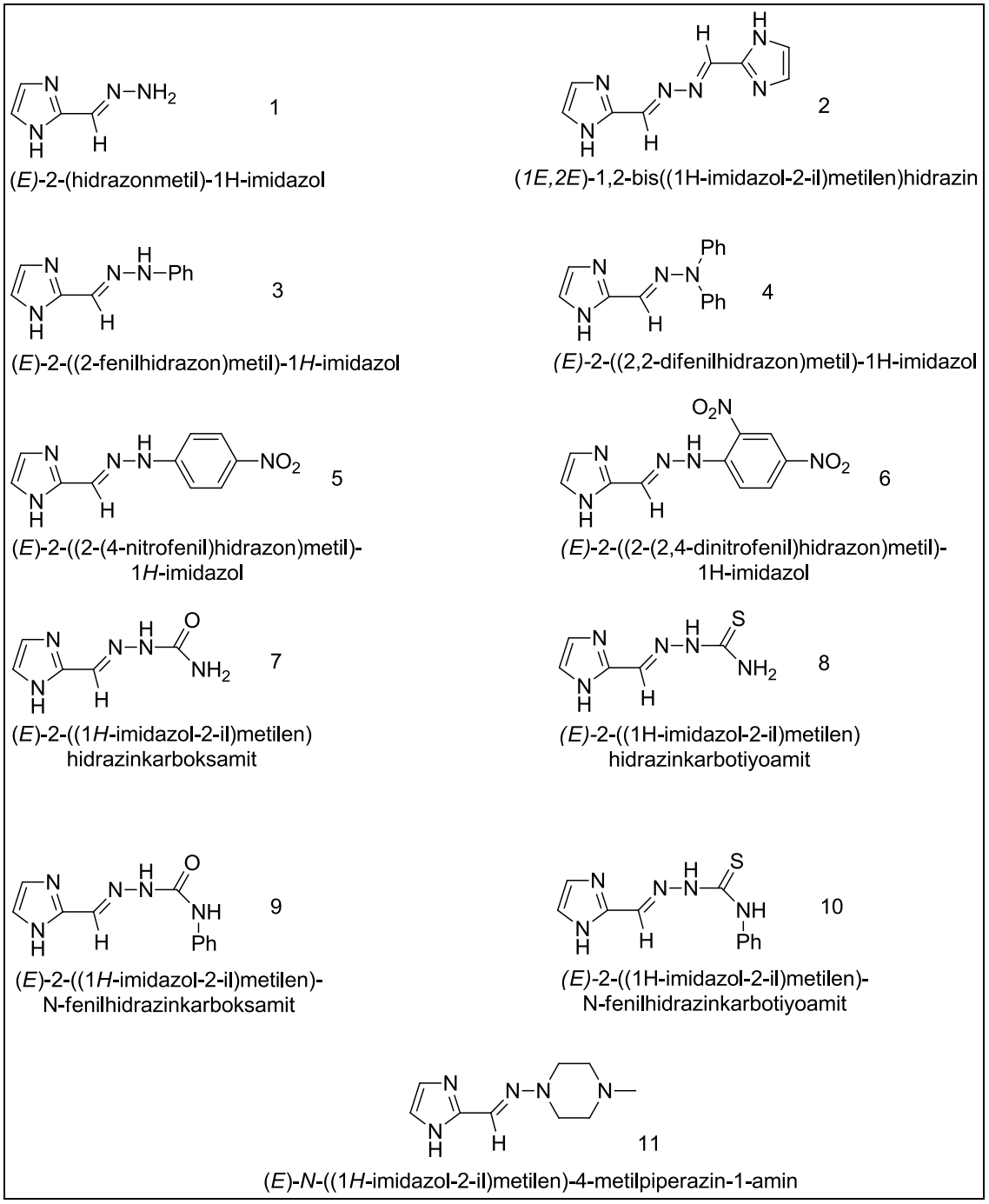
İmidazol türevlerinin glikosidaz enzimini inhibe etme özelliği nedeni ile diyabet, (HIV), ve lizozomal depolama hastalıkları gibi rahatsızlıkların tedavisinde de kullanılmaktadırlar (Balba vd. 2011).

Tiyazol türevleri de biyolojik aktiflikleri yüksek olan bileşiklerdir. Birçok tiyazol bileşiği, antimikrobiyal, antihistaminik, antiparazitik, antihelminitik, antipiretik ve antiviral farmakolojik etki gösterir. Sülfatiyazol, ftalilsülfatiyazol ve benzer bileşikler içeren ilaçlar medikal uygulamalarda oldukça fazla kullanılmaktadır. Tiyazol halkası B1 vitamini, penisilin ve karboksilaz enzimi gibi doğal bileşiklerin yapısal bileşenidir. Tiyazol türevleri antioksidan olarak, petrokimyasal ürünlerde, vulkanizasyon hızlandırıcılarda ve fotokromik maddelerde kullanılmaktadır (Gomes vd. 2010).

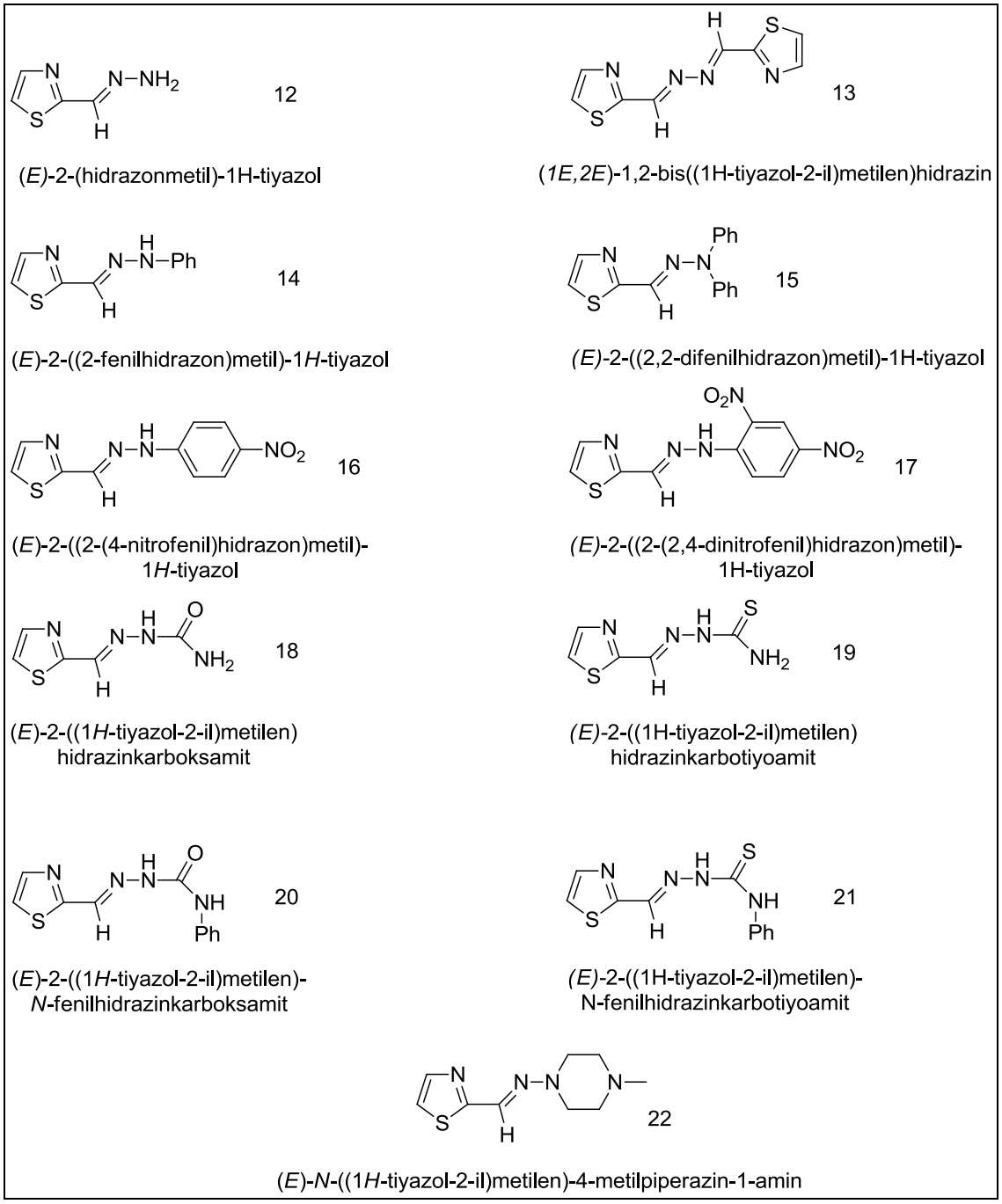
Benzofuran türevleri de benzer şekilde farmakoloji, kimya, optik ve elektronik alanlarında kullanılan heterohalkalı bileşiklerdir. Bu türevler, antidepresan, antikanser, antiviral, antifungal, antioksidan, antipsikotik gibi önemli biyolojik aktiflikleri olan bileşiklerdir. Ayrıca, substitüe benzofuranların, floresan sensör, antioksidan, oksidan, beyazlatma maddeleri olarak kimya ve tarım sektöründe uygulamaları bulunmaktadır (Wang vd. 2017). Benzofuranlar çeşitli doğal ürünlerin yapısında bulunurlar. Klinik olarak onaylanmış ilaçların birçoğu sentetik veya doğal substitüe benzofuran türevleridir, bunların bazıları diğer heterohalkalı birimlerle kaynaşmıştır. Gelişmekte olan ve artan bakteri direncine bağlı olarak, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi, halk sağlığı açısından çok önemlidir (Khodarahmi vd. 2015).

Bu tez çalışmasının ana amacı, biyolojik aktiflik göstermesi beklenen bileşiklerin sentezlenmesidir. İkinci amaç ise sentezlemeyi hedeflediğimiz moleküllerin teorik olarak incelenmesidir. Moleküllerin teorik olarak gaz fazı ve seçilen çeşitli çözücü sistemlerinde yapısal özellikleri (bağ uzunlukları, dihedral açıları ve dipol momentleri), enerjileri (toplam enerji, HOMO-LUMO enerjileri), spektral özellikleri (IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, UV-vis) seçilen hesapsal yöntem ile açıklanmıştır. Hesaplama yöntemi olarak daha önce grubumuzda yapılan çalışmalarda bu tür bileşiklerin çoğu için doğru sonuçlar verdiği bilinen B3LYP/6-31G(d,p) kullanılmıştır (Civcir vd. 2017). Ayrıca; teorik olarak biyolojik aktiflik özelliklerin belirlenmesinde VEGA 1.1.4 programı kullanılmıştır. Hedef bileşiklerin mutajenik, toksik, cildi tahriş etme özelliği, kanserojenik etkileri, LC_{50} (öldürücü Konsantrasyon-50) ve logP (1-oktanol/su dağılım katsayısı) değerleri, VEGA platformu içerisine entegre edilmiş olan farklı modeller (CAESAR, IRFMN, SarPy, EPA, DEMETRA gibi) kullanılarak belirlenmiştir.

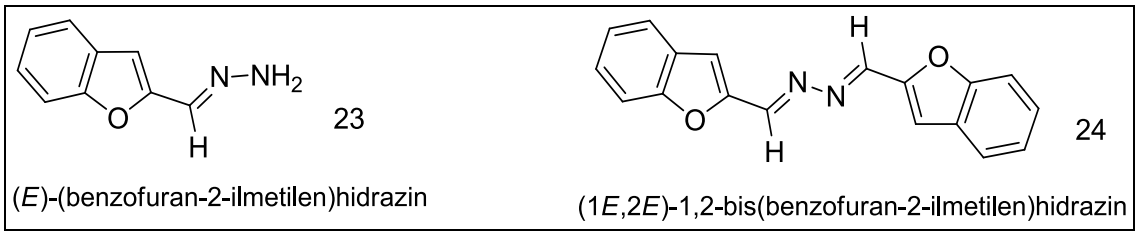
Bu tez çalışmasında incelenen moleküllerin yapıları, IUPAC adları ve numaraları ile şekil 1.1 ile şekil 1.3 arasında verilmiştir.



Şekil 1.1 Hedeflenen imidazol türevleri ve IUPAC adları



Şekil 1.2 Hedeflenen tiyazol türevleri ve IUPAC adları



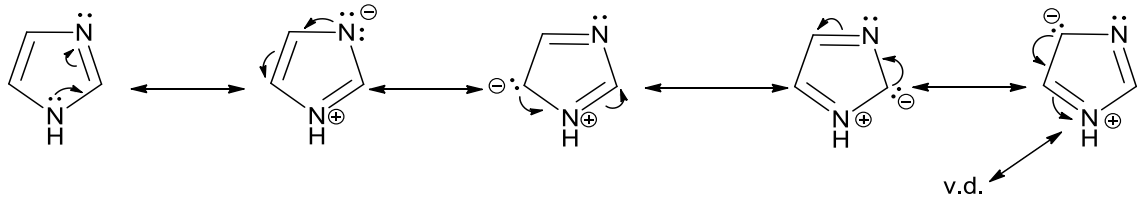
Şekil 1.3 Hedeflenen benzofuran türevleri ve IUPAC adları

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 İmidazoller Hakkında Genel Bilgiler

İmidazol halkası ve tez çalışmasındaki ilgili imidazol türevlerinin sentezlerine yönelik literatür taraması aşağıda verilmiş olup öncelikle imidazol molekülünün yapısına ait bilgiler verilmiştir.

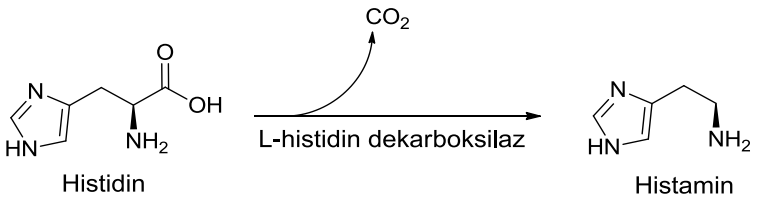
İmidazol halkası 5 üyeli bir aromatik halkalı yapı olup 1 ve 3 konumlarında azot atomu ve 2, 4 ve 5 konumunda karbon atomu vardır. Su veya diğer polar çözücülerde çözünebilen bir moleküldür. Halkadaki hidrojen bağlı azot atomunda bulunan elektron çiftinden ve diğer dört atomun (üç karbon, bir azot atomunun) π-elektronlarının delokalizasyonu nedeniyle aromatik bileşiklerdir. Amfoter özelliğe sahiptir. Bu yapının sentezine ilişkin literatüre giren ilk çalışma 1858 yılında Heinrich Debus'a aittir. İlk aşamada bu yapıya glioksalin adı verilmiştir. Ebel ve arkadaşlarının (2012) yayınladığı çalışmada "1887 yılında bu yapıya imidazol adı Arthur Rudolf Hantzsch tarafından verilmiştir" ifadesi kullanılmıştır. İmidazol, e.n. 89 ile 91°C arasında olan beyaz veya soluk sarı renkli katı maddedir. Kapalı formülü $C_3H_4N_2$ şeklindedir. Bu halkalı yapıdaki elektronların dekolizasyonu sonucunda çeşitli rezonans yapılar oluşabilir. Bu oluşan yapıların halka kararlılığına olan katkıları büyüktür. İmidazolün rezonans yapıları şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1 İmidazolün rezonans yapıları

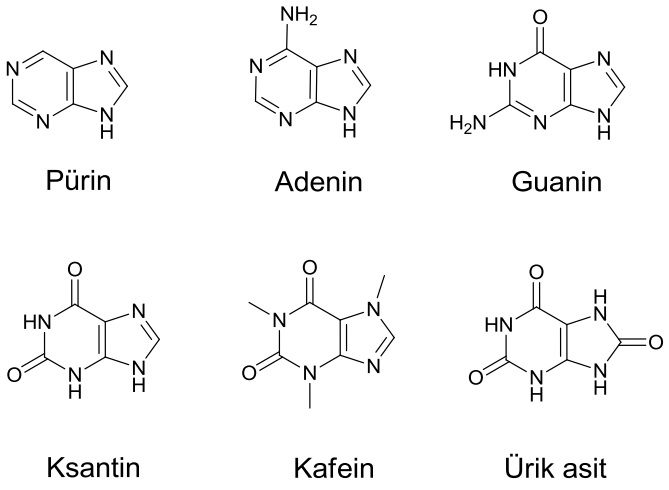
2.1.1 İmidazollerin biyolojik önemi

İmidazoller, yaşamsal faaliyetlerde hayati önem taşırlar. Örneğin, imidazol halkası içeren histidin ve histamin gibi önemli biyolojik görev alan yapılarda bulunur. Sinir iletiminde görev alan histamin, histidin molekülündeki karboksilik asit grubunun karbondioksit şeklinde ayrılması sonucu oluşur (Şekil 2.2) (Nieto-Alamilla vd. 2016).



Şekil 2.2 Histidinden histamin oluşumu

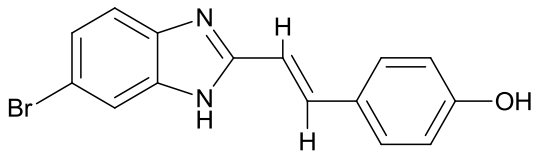
İmidazoller özellikle azot atomu içeren 6 üyeli hetero aromatik halkalı sistem (pirimidin) ile kaynaşarak bisiklo yapılar oluştururlar. Bu oluşan yapı pürin olarak adlandırılır. Pürin halkasına çeşitli substitüentlerin bağlanmasıyla oluşan farklı yapılara pürinler (pürin bazları) adı verilmektedir. Bu tür halkalar DNA'nın yapısında adenin ve guaninin yapısını oluşturması da dahil olmak üzere birçok biyolojik olayda önemli rol oynarlar. B12 vitaminin yapısında ve ürik asit, kafein, teobromolin gibi ksantin türevleri gibi birçok alkaloit yapıda bulunurlar (Alcıl, 2006). Bu tür yapılara örnekler şekil 2.3'te verilmiştir.



Şekil 2.3 Pürinlere ait örnekler

İmidazol türevlerinin, antifungal ve antibakteriyel, antitüberküloz, antidepresan, antikanser, antiviral gibi etkiler barındıran örnekler aşağıda verilmiştir (Shalini vd. 2010).

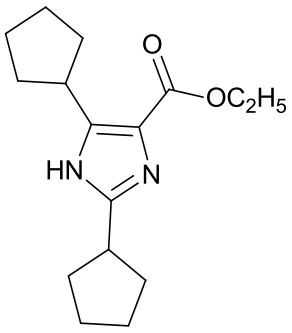
Antifungal ve antibakteriyel etkiye sahip imidazol türevine verilen örnek, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Enterococus faecalis ve Klebsiella pneumoniae bakterilerine karşı anti bakteriyel etki gösterirken, Candida albicans ve Aspergillus fumigates fungallarına karşı anti fungal etki göstermiştir. Bu molekülün yapısı şekil 2.4'te verilmiştir (Shalini vd. 2010).



(*E*)-4-(2-(6-Brom-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)vinil)fenol

Şekil 2.4 Antifungal ve antibakteriyel etki gösteren imidazol türevi

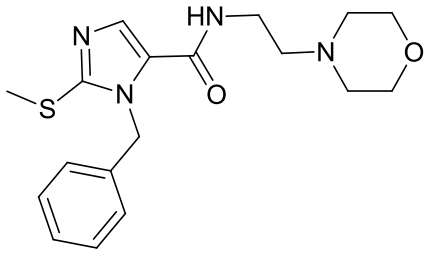
Antitüberküloz etkiye sahip imidazol türevine verilen örnek, Mycobacterium tuberculosis'e karşı antitüberküloz etki göstermiştir. Bu molekül örneği şekil 2.5'de verilmiştir (Shalini vd. 2010).



Etil 2,5-disiklopentil-1*H*-imidazol-4-karboksilat

Şekil 2.5 Antitüberküloz etki gösteren imidazol türevi

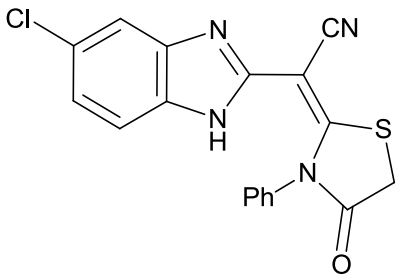
Antidepresan etki gösteren imidazol türevinin yapısı şekil 2.6'da verilmiştir (Shalini vd. 2010).



1-Benzil-2-(metiltiyo)-N-(2-morfolinetil)-1*H*-imidazol-5-karboksamit

Şekil 2.6 Antidepresan etki gösteren imidazol türevi

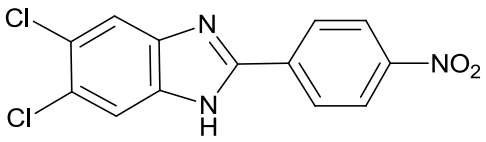
Yapılan araştırmalar sonucunda şekil 2.7'de verilen molekülün göğüs kanserine karşı anti kanser etkiyi gösterdiği görülmüştür (Shalini vd. 2010).



(*E*)-2-(5-Klor-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-iliden)asetonitril

Şekil 2.7 Göğüs kanserine karşı etkili imidazol türevi

2-Fenilbenzimidazol türevlerinin RNA ve DNA'ya etki eden virüslere karşı çok iyi bir antiviral etki gösterdiği görülmüştür. Bu türeve ait örnek şekil 2.8'de gösterilmiştir (Shalini vd. 2010).

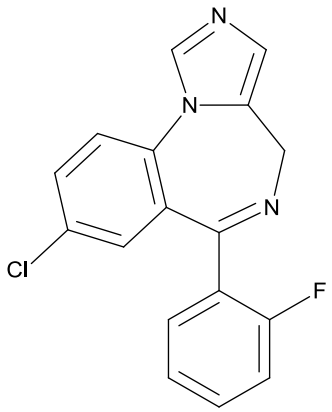


5,6-Diklor-2-(4-nitrofenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Şekil 2.8 Antiviral etki gösteren imidazol türevi

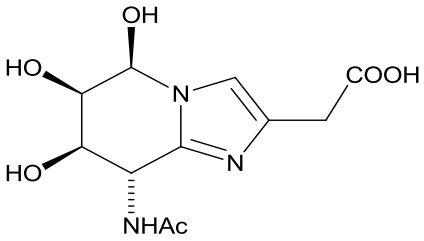
İmidazollerin ilaç sektöründe kullanımının önemli ölçüde arttığı görülmektedir. Uyku problemi yaşayan hastaların tedavisinde kullanılan midazolam molekülünün yapısında imidazol halkası mevcuttur.

Midazolam aynı zamanda şizofreni hastalığında kullanılan bir antipsikotik etkiye sahip bir ilaç aktif maddesidir (Huf vd. 2016). Midazolamın yapısı şekil 2.9'da gösterilmiştir.



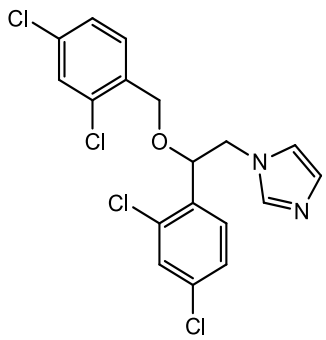
Şekil 2.9 Midazolam molekülünün yapısı

N-Asetil-β-glikozaminidaz (NAG-az), vücudun birçok dokusunda bulunan bir hidrolitik lizozomal enzimdir. Birçok dokuda yapısal bileşenler oluşturan glikozit ve amino şekerlerin kimyasal bağlarını kırar. Hücre zarı da dahil olmak üzere hücrenin çeşitli bölümlerinin bozulması ve bertaraf edilmesi için gereklidir. Diyabet, lösemi, karaciğer rahatsızlığı, bağışıklık sistemindeki bozukluk ve kanser gibi çeşitli hastalıklarda kan serumundaki NAG-az enzim seviyesinin arttığı görülür. Bu enzimi inhibe eden nagstatin inhibitörü (Şekil 2.10) ile bu tarz zorlu hastalıkların teşhisi ve tedavisi mümkündür (Nagarapu vd. 2008).

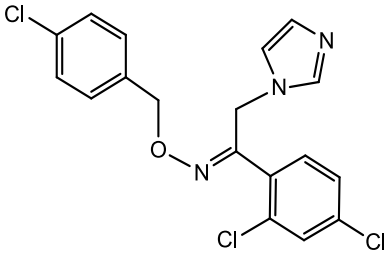


Şekil 2.10 Nagstatin molekülünün yapısı

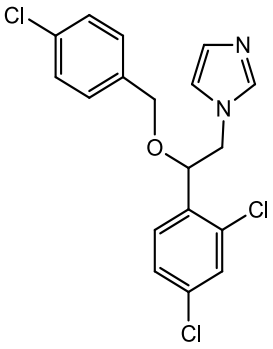
Ayrıca; ilaç aktif madde olarak kullanılan imidazol içeren yapılara ait literatürden bazı örnekler şekil 2.11'de verilmektedir (Rajkumar vd. 2014).



1-(2-((2,4-Diklorbenzil)oksi)-2-(2,4-diklorfenil)etil)-1*H*-imidazol



(*Z*)-1-(2,4-Diklorfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)etanon *O*-(4-klorbenzil) oksim

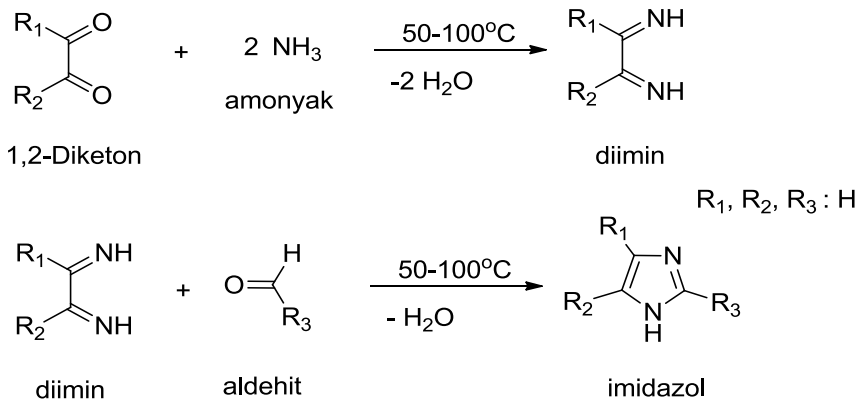


1-(2-((4-Klorbenzil)oksi)-2-(2,4-diklorfenil)etil)-1*H*-imidazol

Şekil 2.11 Klinik amaçlı kullanılan imidazol halkalı ilaç aktif maddeleri

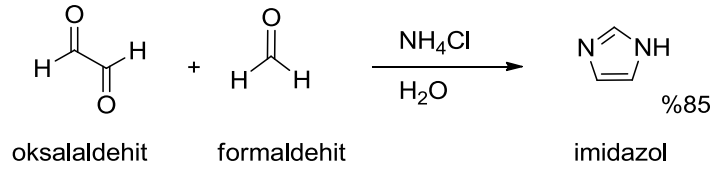
2.1.2 İmidazol halkasının ve türevlerinin sentezleri

Burada; imidazol ve türevlerin sentezlerine ait elde edilen bilgiler verilmiştir. Şekil 2.12'de imidazol halkasının literatürdeki sentezlerinden birine örnek verilmektedir. Bu sentez yöntemi Debus-Radzisewski sentezi olarak bilinmektedir. Burada 1,2-diketon türevinin amonyak ile kondenzasyon reaksiyonuna girmesi sonucu ortamda ilk önce diimin yapısı oluşur. Ardından oluşan diimin yapısına sahip molekülle bir aldehitin etkileşmesi ile imidazol halkası oluşmuştur (Ebel vd. 2012).



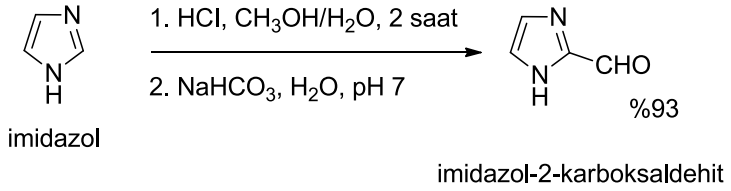
Şekil 2.12 Debus-Radzisewski sentezi

Bu sentez yönteminden esinlenilerek sulu ortamda oksalaldehit ve formaldehitin amonyum klorür tuzuyla vermiş olduğu reaksiyon ile imidazol halkası %85 verimle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Şekil 2.13) (Evjen, 2017).



Şekil 2.13 İmidazol halkasının sentezi

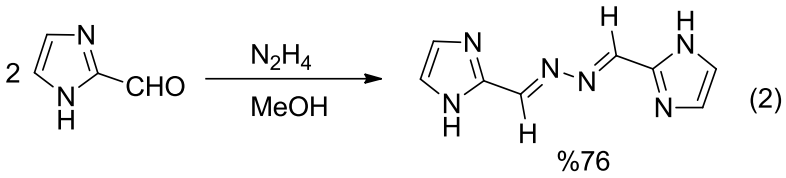
Bir diğer örnekte; imidazol halkasından şekil 2.14'te belirtilen koşullarda %93 verimle imidazol-2-karboksaldehitin sentezi gerçekleşmiştir (Ling vd. 2011).



Şekil 2.14 2-İmidazolkarboksaldehitin sentezi

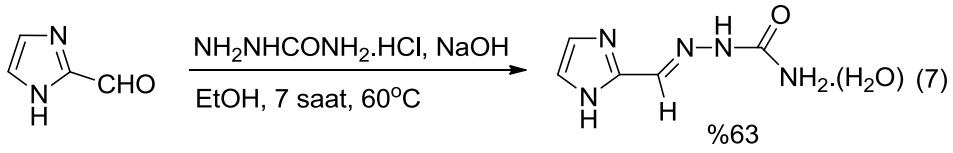
Tez kapsamında incelenen imidazol türevlerinin sentezleri ile ilgili literatür sonuçları aşağıda verilmiştir. Burada yer alan moleküllerin haricindeki diğer imidazol türevi literatürde bulunmamaktadır.

1,2-Bis[(1H-imidazolil)metilen]hidrazin molekülü (2) hidrazin hidrat ve 2-imidazolkarboksaldehitin kondenzasyon reaksiyonu ile %76 verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.15) (Pinto vd. 2013).



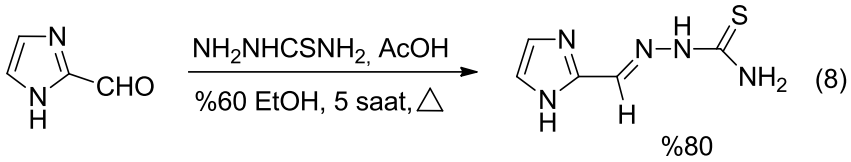
Şekil 2.15 2. Molekülün sentezi

(E)-2-((1H-imidazol-2-il)metilen)hidrazinkarboksamit (7) molekülünün sentezinde, semikarbazit ile 2-imidazolkarboksaldehit kullanılmış ve (Şekil 2.16) kondenzasyon reaksiyonu %63 verimle gerçekleştirilmiştir (Rodríguez-Argüelles vd. 2010).



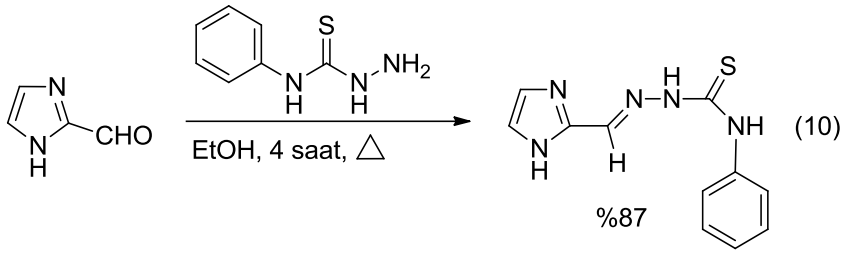
Şekil 2.16 7. Molekülün sentezi

(E)-2-((1H-imidazol-2-il)metilen)hidrazinkarbotiyoamit (8) molekülünün sentezinde de yukarıdakilerilere benzer şekilde, tiyosemikarbazit ve 2-imidazolkarboksaldehit kullanılmış (Şekil 2.17) ve kondenzasyon reaksiyonu sonucunda %80 verimle molekül sentezlenmiştir (Łączkowski vd. 2015).



Şekil 2.17 8. Molekülün sentezi

(E)-2-((1H-imidazol-2-il)metilen)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit (10) molekülü, 4-feniltiyosemikarbazit ve 2-imidazolkarboksaldehit kondenzasyon reaksiyonu ile %87 verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.18) (Kathiresan vd. 2017).



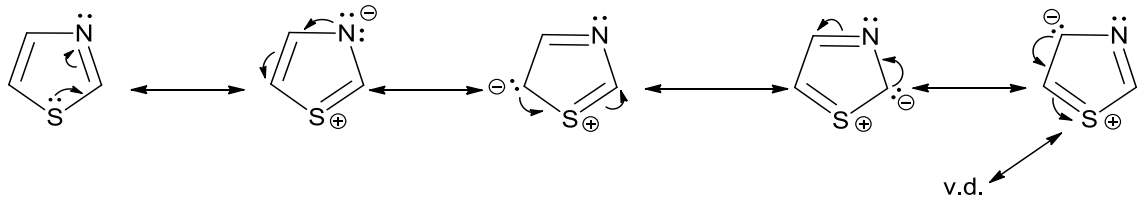
Şekil 2.18 10. Molekülün sentezi

2.2 Tiyazoller Hakkında Genel Bilgiler

Bu bölümde, tiyazol ve tez çalışmasında hedeflenen tiyazol türevleri ile ilgili araştırma sonuçları verilmiştir. Öncelikle tiyazol molekülünün yapısına ait bilgiler ile başlanmış, ardından türevleri ile ilgili bilgiler verilmiştir.

Tiyazol halkası 5 üyeli bir aromatik halkalı yapı olup 1 konumunda kükürt atomu, 3 konumunda azot atomu ve 2, 4, 5 konumlarında karbon atomu vardır. Tiyazol, yapısı bakımından imidazollere çok benzemektedir ve sadece –NH grubu yerine S atomu gelmiştir. Halkadaki kükürt atomunun elektron çiftinin ve diğer dört atomun (üç karbon, bir azot atomunun) π-elektronlarının delokalizasyonundan dolayı aromatiktir. Ayati ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada "bu molekülün sentezine ilişkin en eski çalışma 1889 yılında A. Hantzsch'a aittir" ifadesine yer verilmiştir. Tiyazol, k.n. 116 ile 118 ^{o}C arasında olan sarı renkli sıvı maddedir. Kapalı formülü C_3H_3NS şeklindedir. Şekil

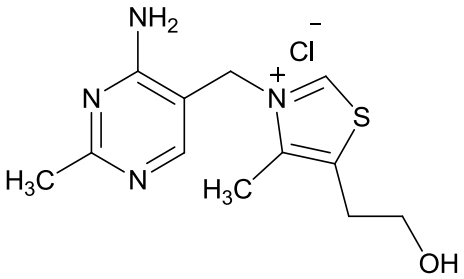
2.19’da tiyazolün elektron dekolizasyonu ile oluşan rezonans yapıları gösterilmiştir. Rezonans yapıların halka kararlılığına olan katkısı büyüktür.



Şekil 2.19 Tiyazolün rezonans yapıları

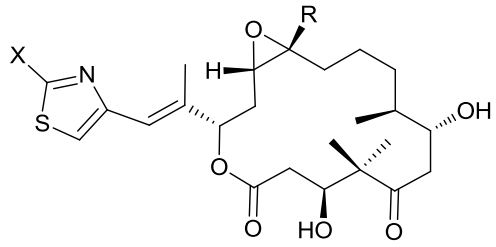
2.2.1 Tiyazollerin biyolojik önemi

Canlılarda, karbonhidrat metabolizmasında önemli rol oynayan tiyamin ya da diğer adıyla B1 vitamininin, yapısında tiyazol vardır (Şekil 2.20). B1 vitamini eksikliğinde ölüme neden olabilen beriberi (Dias vd. 2017) hastalığı oluşur. Ayrıca, alerji türü olan anafilaksi bulguları da görülebilir (Sampson vd. 2006 ve Rowe, 2011).

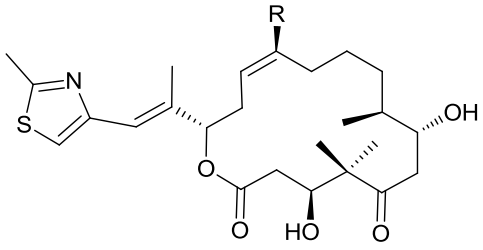


Şekil 2.20 Tiyaminin yapısı

Tiyazol halkası içeren epotilonlar, antikanser ilaç aktif maddelerdendir (Rosenberg, 2005). Toprakta yaşayan myxobacterium Sorangium cellulosum bakterisinin metabolizmasında doğal olarak üretilir. Epotilon A, B, C, D, E ve F molekülleri 2008 yılında belirlenmiş ve karakterize edilmiştir (Spreitzer, 2008). Epotilonların yapısı şekil 2.21’de gösterilmiştir.



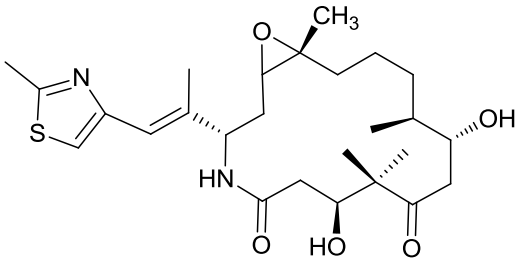
X: -CH_3		
Epotilon	R	Kimysal Formül
A	H	$C_{26}H_{39}NO_6S$
B	CH_3	$C_{27}H_{41}NO_6S$
X: -CH_2OH		
E	H	$C_{26}H_{39}NO_7S$
F	CH_3	$C_{27}H_{41}NO_7S$



Epotilon	R	Kimysal Formül
C	H	$C_{26}H_{39}NO_5S$
D	CH_3	$C_{27}H_{41}NO_5S$

Şekil 2.21 Epotilonların yapıları

Burada, özellikle epotilon B molekülü göğüs kanserine ve suda çözünen bir türevi olan iksabepilon (azaepotilon B) molekülü (Şekil 2.22) kolon, göğüs, pankreas ve kan kanserlerinin tedavisinde kullanılır (Goodin, 2008).

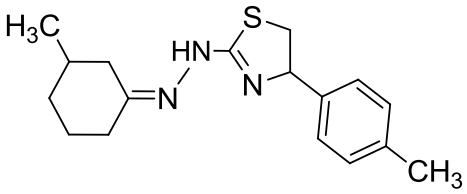


Azaepotilon B

Şekil 2.22 Azaepotilon B molekülünün yapısı

Tiyazol türevlerinden, antifungal, antimikrobiyal, antitüberküloz, antibakteriyel, antioksidan ve antikanser özelliğine sahip olanlara ait örnekler aşağıda yer almaktadır (Siddiqui vd. 2009).

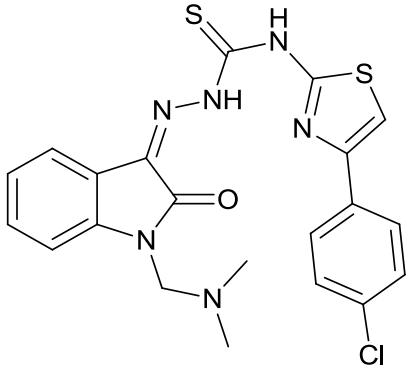
Molekülün yapısı şekil 2.23'te gösterilen antifungal etkiye sahip tiyazol türevi, Candida sp bakterilerine karşı etkilidir (Siddiqui vd. 2009).



(*Z*)-2-(2-(3-Metilsikloheksiliden)hidrazinil)-4-(*p*-tolil)-4,5-dihidrotiyazol

Şekil 2.23 Antifungal etki gösteren tiyazol türevi

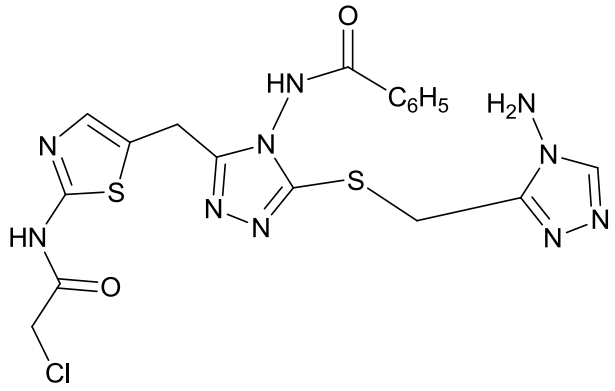
Antimikrobiyal etkiye sahip tiyazol türevi (Şekil 2.24), Candida sp bakterilerine karşı bu etkiyi göstermiştir (Siddiqui vd. 2009).



(*Z*)-N-(4-(4-Klorfenil)tiyazol-2-il)-2-(1-((dimetilamino)metil)-2-o-oksoindolin-3-iliden)hidrazinkarbotiyoamit

Şekil 2.24 Antimikrobiyal etki gösteren tiyazol türevi

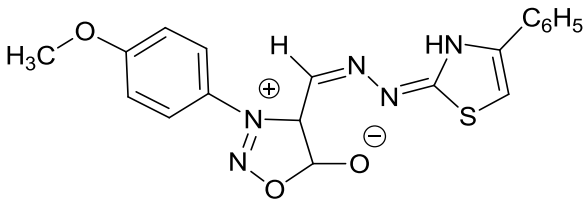
Molekül yapısı şekil 2.25'de verilen tiyazol türevi, Mycobacterium tuberculosis'e karşı antitüberküloz, S. aureus, E. coli, P. aeruginosa ve S. typhosa bakterilerine karşı antibakteriyel etkilidir (Siddiqui vd. 2009).



N-(3-(((4-Amino-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)tiyo)-5-((2-(2-klorasetamido)tiyazol-5-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzamit

Şekil 2.25 Antitüberküloz ve antibakteriyel etki gösteren tiyazol türevi

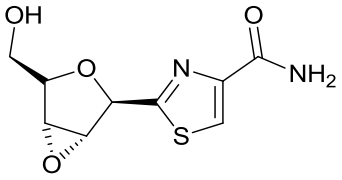
Antioksidan etkiye sahip tiyazol türevi, DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) radikaline karşı E vitaminine göre daha fazla antioksidan etkisi göstermiştir. Molekülün yapısı şekil 2.26'da gösterilmiştir (Siddiqui vd. 2009).



3-(4-Metoksifenil)-4-((*Z*)-((*E*)-(4-feniltiyazol-2(3*H*)-iliden)hidrazon)metil)-4,5-dihidro-1,2,3-oksadiazol-3-ium-5-olat

Şekil 2.26 Antioksidan etki gösteren tiyazol türevi

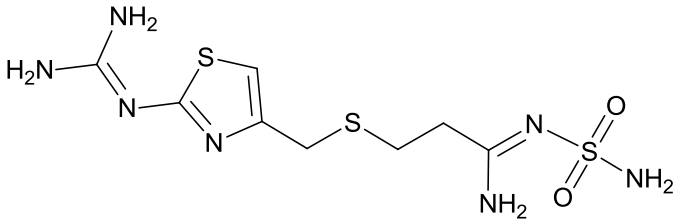
Yapılan araştırmalar sonucunda şekil 2.27'de verilen molekülün prostat kanserine karşı etkili olduğunu görülmüştür (Siddiqui vd. 2009).



2-((1*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(Hidroksimetil)-3,6-dioksabisiklo[3.1.0]heksan-2-il)tiyazol-4-karboksamit

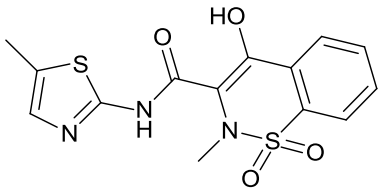
Şekil 2.27 Prostat kanserine etki gösteren tiyazol türevi

Tiyazollerin özellikle son yıllarda biyolojik aktifliğinin bilinmesiyle ilaç sektöründe kullanımının önemli ölçüde arttığı görülmektedir. İnsan vücudunda üretilen mide asidinin mide kapakçıklarından yukarıya doğru çıkması ile oluşan reflü hastalarının tedavisinde kullanılan famotidin molekülünde tiyazol vardır (Şekil 2.28). Famotidin, midede ülsere sebep olan helikobakterilerin tedavisinde, aynı zamanda histamin H_1 reseptör antagonisti olduğu için de alerjiden kaynaklı deride oluşan kızarıklıkları önlemek içinde kullanılır (Hu vd. 2003 ve Fogg vd. 2007).



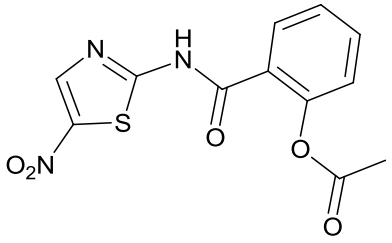
Şekil 2.28 Famotidin molekülünün yapısı

İnsan vücudunda oluşan ameliyat sonrası ağrı, bağışıklık sisteminin eklemlere saldırması şeklindeki bozukluk sonucu oluşan ağrı (romatoid artrit) ve eklemlerdeki kıkırdağın aşırı yıpranması sonucu oluşan ağrı (osteoartrit) gibi bulgulara karşı kullanılan meloksikam molekülü (Şekil 2.29) tiyazol içerir (Zaychenko vd. 2016).



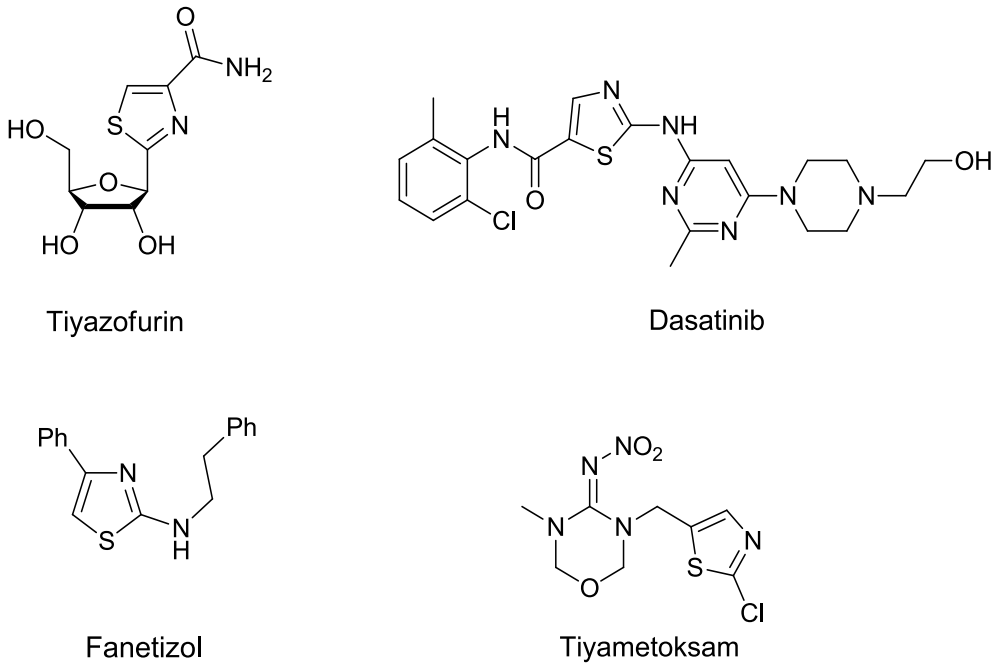
Şekil 2.29 Meloksilam molekülünün yapısı

Molekül yapısı şekil 2.30'da gösterilen nitazoksanit molekülü, Cryptosporidium parvum parazitleri tarafından enfekte olan ve bağışıklık yetmezliğine sahip çocuklarda, enfeksiyon tedavisinde (Rossignol, 2014) kullanılır.



Şekil 2.30 Nitazoksanit molekülünün yapısı

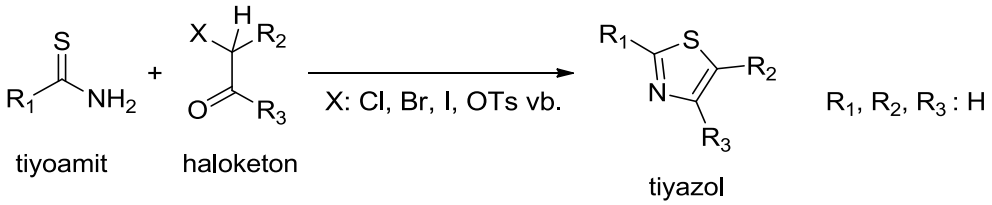
Tiyazol içeren ilaç aktif maddelerinin diğer literatür örnekleri şekil 2.31'de verilmektedir (Ayati vd. 2015).



Şekil 2.31 Tiyazol halkalı ilaç aktif maddeleri

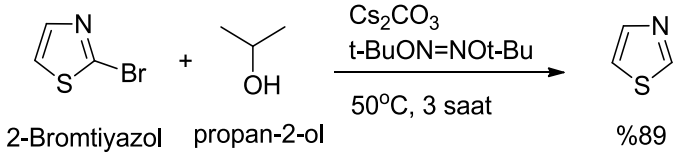
2.2.2 Tiyazol ve türevlerinin sentezleri

Tiyazol ve türevlerine ait sentezleri ile ilgili yapıların literatür araştırmasında elde edilen bilgiler şu şekildedir. İlk örneğimizde; tiyazol halkasının literatürdeki en eski ve en yaygın sentezinin genel gösterimi şekil 2.32'de verilmektedir. Bu sentez yöntemi Hantzsch tiyazol sentezi olarak bilinmektedir. Burada haloketonların ile tiyoamitlerin reaksiyona girmesiyle tiyazol oluşur (Ayati vd. 2015).



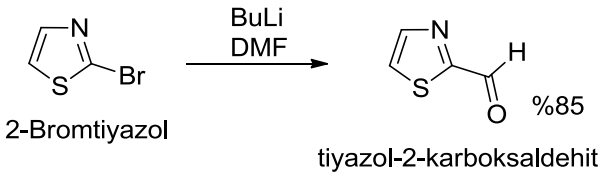
Şekil 2.32 Hantzsch tiyazol sentezi

Literatürden seçtiğimiz bir diğer yöntemde tiyazol, 2-bromtiyazol molekülü propan-2-ol ile uygun reaktifler ve koşullarda % 89 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.33) (Ueno vd. 2016).



Şekil 2.33 Tiyazol halkasının sentezi

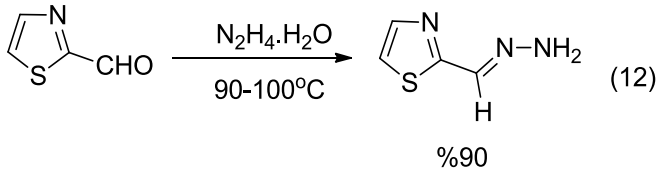
Literatürden seçtiğimiz üçüncü örnekte; şekil 2.34'te gösterildiği gibi 2-bromtiyazolün uygun koşullar altında Bouveault formillemesi ile %85 verimle, tiyazol-2-karboksaldehitin sentezidir (Meier vd. 2007).



Şekil 2.34 2-Tiyazolkarboksaldehitin sentezi

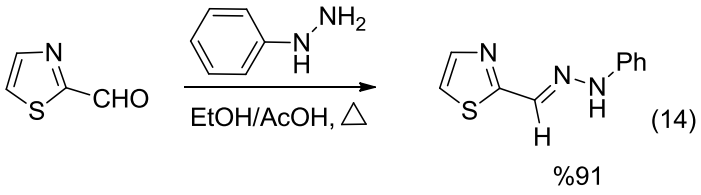
Tez kapsamında incelenen tiyazol türevlerinin sentezleri ile ilgili literatür araştırması sonuçları aşağıda verilmiştir. Adı geçen moleküllerin (12, 14, 19 ve 21) dışında diğer tiyazol türevleri literatürde bulunmamaktadır.

(E)-2-(Hidrazonmetil)-1H-tiyazol molekülü (12), hidrazin hidrat ve tiyazol-2-karboksaldehitin etkileşmesi sonucu gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonu ile %98 verimle sentezlenmiştir. Sentez yöntemi şekil 2.35'de gösterilmiştir (Jones ve Ollivierre, 1991).



Şekil 2.35 12. Molekülün sentezi

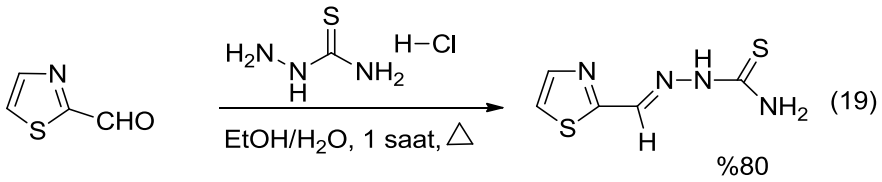
E-2-((2-fenilhidrazon)metil)-1H-tiyazol molekülü (14), şekil 2.36'da gösterildiği gibi fenilhidrazin ve 2-tiyazolkarboksaldehitin etkileşmesi sonucu gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonu ile %91 verimle sentezlenmiştir (Beyer vd. 1957).



Şekil 2.36 14. Molekülün sentezi

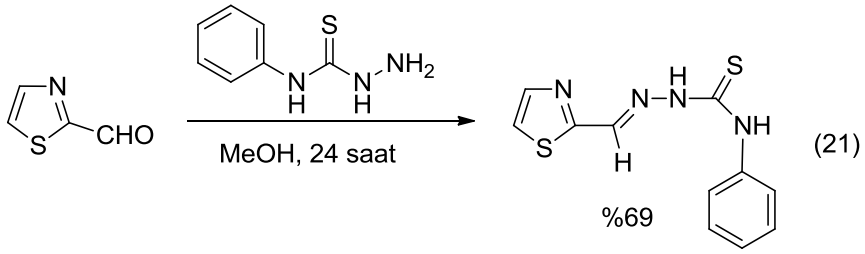
(E)-2-((2-(4-nitrofenil)hidrazon)metil)-1H-tiyazol (16) (Bamaung vd. 2001) ve (E)-2-((2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon)metil)-1H-tiyazol (17) (Kawamonzen vd. 1994) moleküllerine ait sentezler literatürde mevcuttur. Ancak patentli oldukları için ilgili sentez bilgilerine ulaşılamamıştır.

(E)-2-((1H-tiyazol-2-il)metilen)hidrazinkarbotiyoamit molekülü (19), tiyosemikarbazit ve 2-tiyazolkarboksaldehitin etkileşmesi ile gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonu ile %80 verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.37) (Beyer vd. 1957).



Şekil 2.37 19. Molekülün sentezi

(E)-2-((1H-tiyazol-2-il)metilen)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit molekülü (21), şekil 2.38'de gösterildiği gibi 4-feniltiyosemikarbazit ve 2-tiyazolkarboksaldehitin kondenzasyon reaksiyonu ile %87 verimle sentezlenmiştir (Laverick vd. 2017).

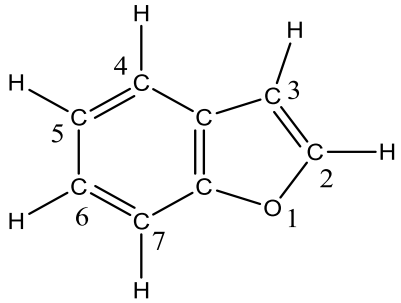


Şekil 2.38 21. Molekülün sentezi

2.3 Benzofuranlar Hakkında Genel Bilgiler

Bu bölümde, benzofuran ve türevlerinin sentezlerine yönelik literatürdeki bilgiler verilmekte olup ilk olarak benzofurana ait bilgiler verilmiştir.

Bir diğer adı kumaron olan benzofuran, furan halkasına bitişik benzen halkası içeren bir yapıdır. 1 Konumunda oksijen ve diğer konumlarında karbon atomun olan 9 üyeli aromatik halkadır. Halkada bulunan oksijen atomundaki elektron çiftlerinden birinin halkaya katılması ile Hückel kuralına uyar ve π-elektronlarının delokalizasyonu nedeni ile yapı aromatiktir. Collin ve arkadaşlarının (2007) yayınladığı çalışmada "benzofuran ilk kez 1882 yılında R. Fitting ile G. Ebert tarafından sentezlenmiştir" ifadesi belirtilmiştir. Yayınlanan çalışmada kireçle birlikte kumarilik asidin kumarin formunda kalsine edilmesi sonucu benzofuran elde edilmiştir. Benzofuran, k.n. 170 ile 172 ^{o}C arasında olan renksiz sıvı maddedir. Kapalı formülü C_8H_6O şeklindedir. Şekil 2.39'da benzofuranın yapısı gösterilmiştir.

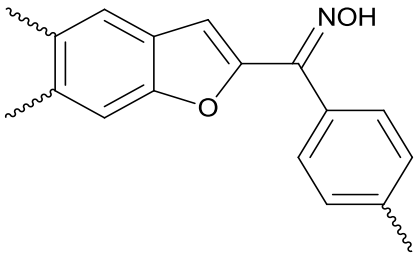


Şekil 2.39 Benzofuranın yapısı

2.3.1 Benzofuranların biyolojik önemi

Benzofuran türevlerinden, antifungal, antimikrobiyal, antibakteriyel ve kanser karşıtı gibi etkilere sahip literatür örnekleri aşağıda verilmiştir.

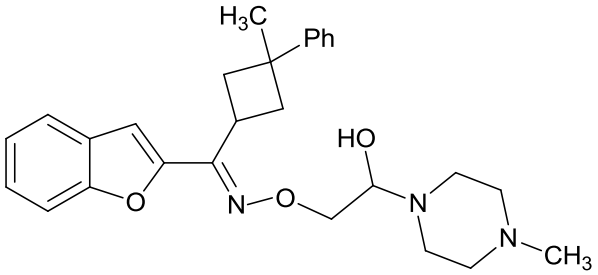
Molekülün yapısı şekil 2.40'da gösterilen tiyazol türevi, C. glabrata ve C. albicans'a karşı antifungal etkilidir (Khodarahmi vd. 2015).



(5,6-Dimetilbenzofuran-2-il)(*p*-tolil)metanon oksim

Şekil 2.40 Antifungal etki gösteren benzofuran türevi

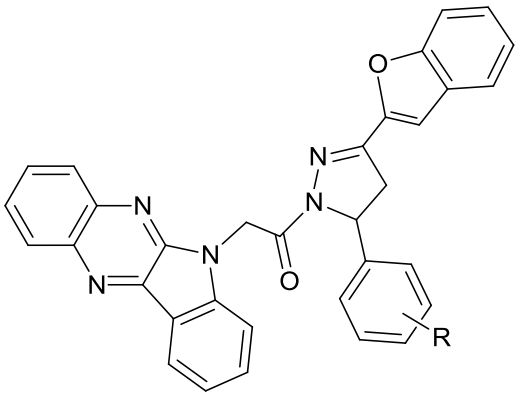
Molekülün yapısı şekil 2.41'de gösterilen tiyazol türevi, S. aureus'a karşı antimikrobiyal etkiye sahiptir (Khodarahmi vd. 2015).



(*Z*)-Benzofuran-2-il(3-metil-3-fenilsiklobütil)metanon *O*-(2-hidroksi-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil) oksim

Şekil 2.41 Antimikrobiyal etki gösteren benzofuran türevi

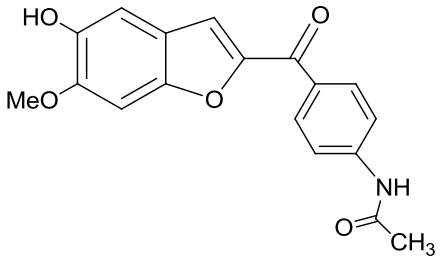
Şekil 2.42'de molekül yapısı verilen tiyazol türevi, E. coli, P. aeruginosa ve S. aureus bakterilerine karşı antibakteriyel etki göstermiştir (Khodarahmi vd. 2015).



1-(3-(Benzofuran-2-il)-5-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(6*H*-indolo[2,3-*b*]kuinoksalin-6-il)etanon

Şekil 2.42 Antibakteriyel etki gösteren benzofuran türevi

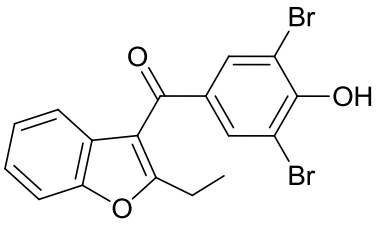
Şekil 2.43'te molekül yapısı gösterilen, göğüs kanserine karşı etkili tiyazol türevi üzerine yapılan QPLD (kuantum mekaniği polarize ligand yerleştirme) çalışması sonucunda, van der Waals ve hidrojen bağları ile kanser hücreleriyle etkileştiği ve bu etkileşimle birlikte kanser hücresinin yok olduğu görülmüştür (Khodarahmi vd. 2015).



N-(4-(5-Hidroksi-6-metoksibenzofuran-2-karbonil)fenil)asetamit

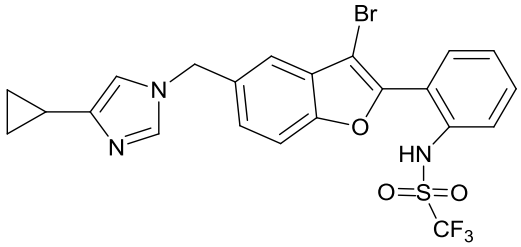
Şekil 2.43 Göğüs kanserine karşı etkili benzofuran türevi

Gut hastalarının tedavisinde kullanılan benzbromaron molekülü (Şekil 2.44) benzofuran içermektedir (Nevagi vd. 2014).



Şekil 2.44 Benzbromaron molekülünün yapısı

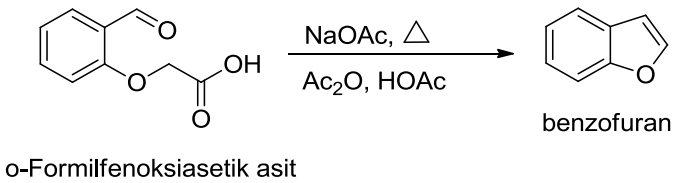
Günümüzde çok sık karşılaşılan hipertansiyon ve kalp yetmezliği hastalıklarına karşı kullanılan saprisartan molekülünde (Şekil 2.45) benzofurana sahiptir (Nevagi vd. 2014).



Şekil 2.45 Saprisartan molekülünün yapısı

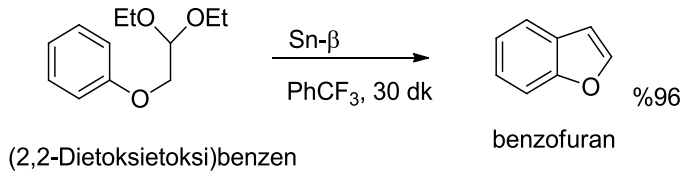
2.3.2 Benzofuran ve türevlerinin sentezleri

Benzofuran ve türevlerinin sentezlerine ilişkin literatür incelemesinden elde edilen bilgiler aşağıda verilmektedir. Seçtiğimiz ilk örnekte; benzofuran halkasının literatürdeki ilk sentezlerinden biri gösterilmiştir (Şekil 2.46). Burada o-formilfenoksiasetik asit, yüksek sıcaklıkta sodyum asetat (NaOAc) ile asetik anhidrit ve susuz asetik asit ile reaksiyona girmesi sonucu benzofuran sentezlenmiştir (Abu-Hashem vd. 2014).



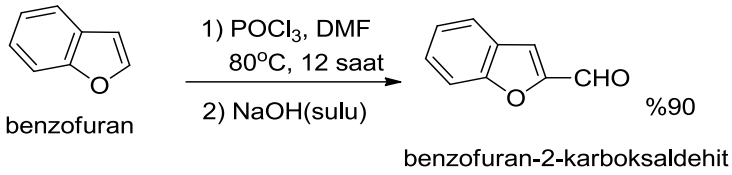
Şekil 2.46 Benzofuran halkasının ilk sentezi

Literatürde mevcut olan başka bir benzofuran sentez yönteminde (Şekil 2.47), (2,2-dietoksietoksi)benzen molekülünün kalay zeolit katalizörlüğündeki (Sn-β) ile reaksiyonundan benzofuran %96 verimle elde edilmiştir (Sun vd. 2015).



Şekil 2.47 Benzofuran halkasının sentezi

Şekil 2.48'de gösterildiği gibi benzofurandan %90 verimle benzofuran-2-karboksaldehit sentezlenmesi, literatürden seçilen bir başka örnektir (Shi vd. 2014).



Şekil 2.48 Benzofuran-2-karboksaldehitin sentezi

Tez kapsamında incelenen benzofuran türevlerinin (23 ve 24) literatürde yer almadığı görülmüştür.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu bölümde; tez çalışması için kullanılan cihazlar, kimyasal maddeler ve yöntemler hakkında bilgiler verilmiştir.

3.1 Materyal

3.1.1 Spektral analizler

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen hedeflenmiş ürünlerin kimyasal yapısının aydınlatılması için kullanılan FT-IR spektrumları; Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü) ile Shimadzu Infinity FT-IR Spectrometer (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü) spektrometre cihazlarının ATR kitleri kullanılarak incelenmiştir.

^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları, Yüksek Performanslı Varian Mercury 400 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrometresi kullanılarak DMSO-d6 içerisinde alınmıştır. Kimyasal kayma değerleri (δ) iç standart tetrametilsilana (TMS) (0.00 ppm) göre referans alınarak verilmiştir (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı).

UV-Vis spektrumu dalga boyu 250 ila 800 nm arasında 1 cm uzunluğundaki kuvars küvetler kullanılarak Shimadzu UV-2550 çift yollu spektrofotometresinde (Shimadzu Corporation, Tokyo) alınmış ve tüm ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

İnce tabaka kromatografisi (TLC), deneyleri gözlemlemede kullanılmıştır. Bu amaçla, alüminyum levha (Merck, 20x20, Silica Gel 60 F254) seçilmiştir.

3.1.2 Kimyasal maddeler

Tez çalışması boyunca yapılan deneylerde ve/veya saflaştırma yöntemlerinde kullanılan çözücüler sırasıyla etanol (mutlak, Sigma-Aldrich ve Merck), metanol (Merck), tetrahidrofuran (THF) (Sigma-Aldrich), etil asetat (Sigma-Aldrich), heksan (Merck), dietil eter (Sigma-Aldrich) firmadan temin edildiği şekilde doğrudan kullanılmıştır.

Deneylerde kullanılan reaktifler ve kimyasal maddeler, 2-imidazolkarboksaldehit (Alfa-Aesar), 2-tiyazolkarboksaldehit (Sigma-Aldrich), 2-benzofurankarboksaldehit (Sigma-Aldrich), hidrazin hidrat (Sigma-Aldrich), fenil hidrazin (Merck), 2,4-dinitrofenil hidrazin (Fluka), semikarbazit hidroklorür (Fluka), tiyosemikarbazit (Fluka), 4-fenilsemikarbazit (Fluka), 4-feniltiyosemikarbazit (Sigma-Aldrich), 1-amino-4-metilpiperazin (Sigma-Aldrich) hidroklorik asit (HCl %37) (Sigma-Aldrich) ve sodyum hidroksit (NaOH Sigma-Aldrich) firmadan temin edildiği şekilde doğrudan kullanılmıştır.

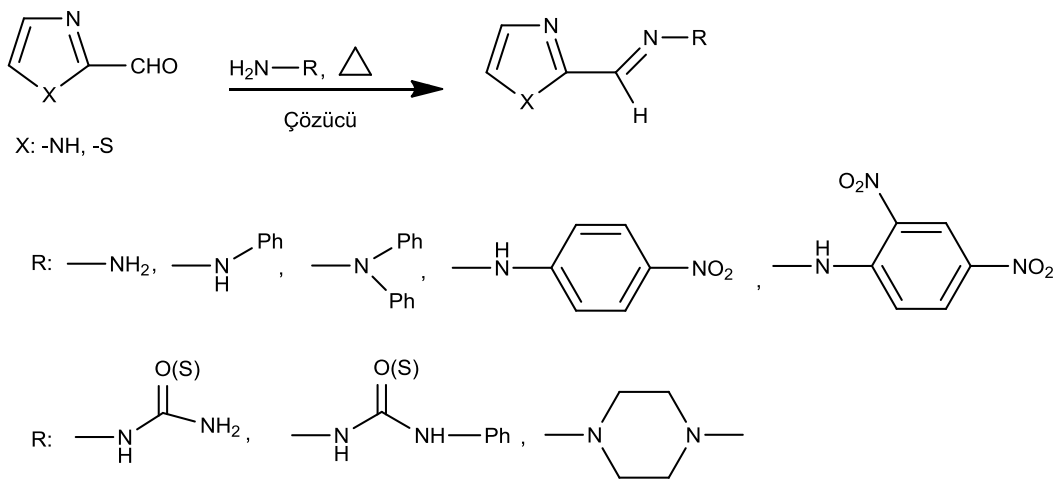
3.2 Yöntem

Tez kapsamında yürütülen çalışmalar, deneysel çalışmalar ve teorik çalışmalar olarak iki alt başlık altında verilmiştir.

3.2.1 Deneysel çalışmalar

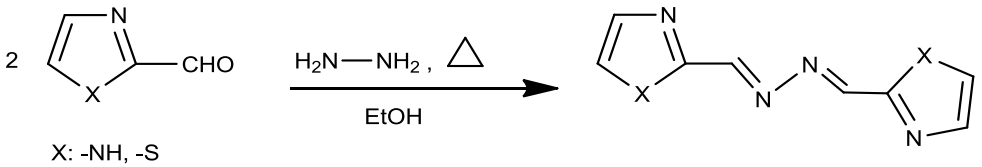
Tez çalışmasında imidazol, tiyazol ve benzofuran moleküllerinin türevlerinin sentezi incelenmiştir. Hedef moleküllerin sentezi, hidrazin türevlerinin aldehitin karbonil karbonuna nükleofilik katılması ve polar grubun yapıdan ayrılması prensibi ile yürür.

Deneysel çalışmalarda, ilk olarak tek imidazol ve tiyazol halkası içeren türevler sentezlenmiştir. 2-İmidazolkarboksaldehitin ve tiyazol-2-karboksaldehitin çeşitli çözücüler (EtOH, MeOH, THF gibi) ve uygun reaktiflerle sentezlerinin genel gösterimi şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1 Tez çalışmasında sentezlenen imidazol ve tiyazol türevlerinin genel sentezi

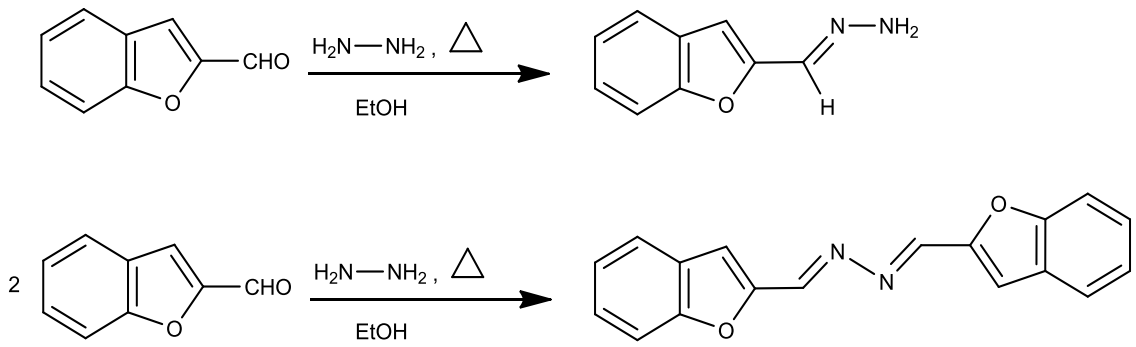
Daha sonra, iki tane imidazol ve tiyazol halkası içeren türevler sentezlenmiştir. İki tane imidazol ya da tiyazol içeren türevlerin sentezleri de tek halkalı sistemler için kullanılan yöntemin uyarlanması ve optimum koşulların belirlenmesi ile gerçekleştirilmiştir. 2-İmidazolkarboksaldehitin ve 2-tiyazolkarboksaldehitin hidrazin ile tepkimesi şekil 3.2'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2 Tez çalışmasındaki iki halkalı imidazol ve tiyazol türevlerinin sentezi

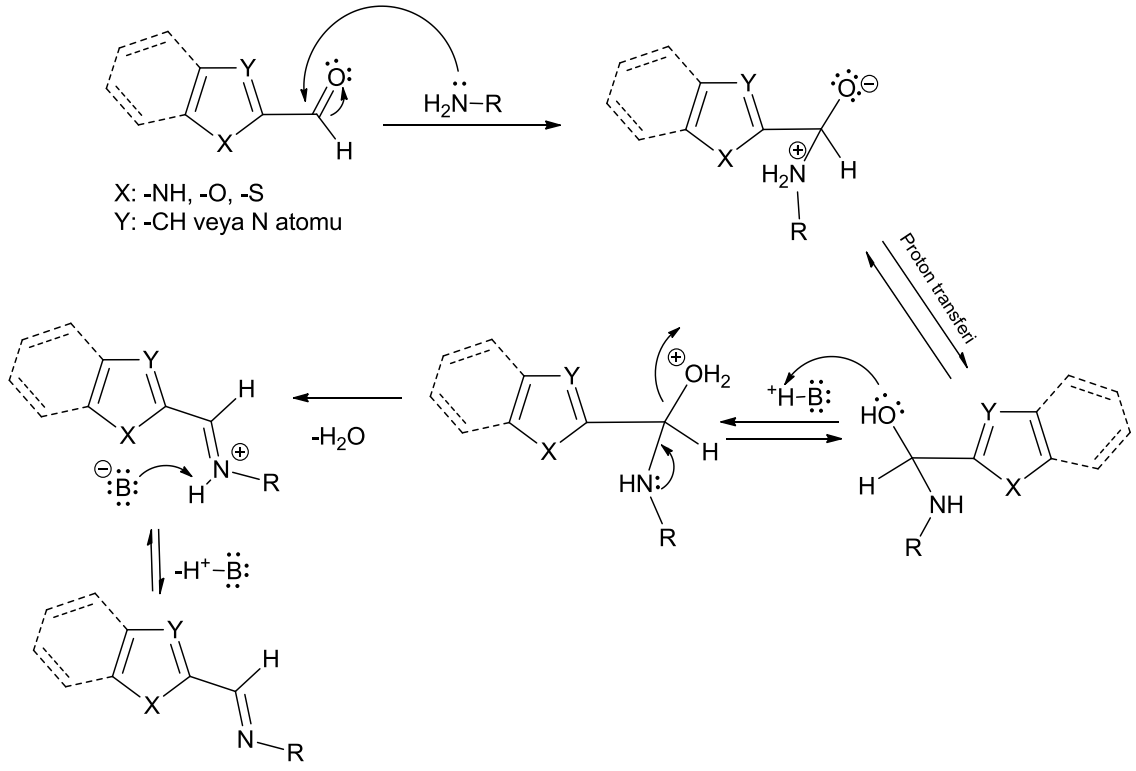
Deneysel çalışmalarda son olarak, tek ve iki benzofuran halkası içeren türevler sentezlenmiştir. 2-Benzofurankarboksaldehitin hidrazin ile tepkimesinin genel gösterimi şekil 3.3'te verilmiştir. Elde edilen ürünlerin çoğu literatürde bulunmayan maddeler

olduğu için erime veya kaynama noktaları, IR, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR ile yapıları tam olarak aydınlatılmıştır.



Şekil 3.3 Tez çalışmasındaki tek ve iki halkalı benzofuran türevlerinin sentezi

Bu tepkimelerin genel mekanizması şekil 3.4'te gösterilmiştir.



Şekil 3.4 Ürünlerin sentezine yönelik reaksiyonun genel mekanizması

3.2.2 Teorik çalışmalar

Bu çalışma süresince gerçekleştirilen deneysel çalışmaları desteklemek amacıyla hesapsal yöntemler ile moleküllerin yapısal, fiziksel ve spektral özellikleri belirlenmiştir.

İlk olarak tüm ürünlerin en düşük enerjili konformasyonları, konformasyon analizi ile belirlenmiştir. Konformasyon analizi ile moleküllerdeki tekli bağların serbest dönmesi sonucu oluşan konformasyonların enerjileri ile en kararlı yapılar belirlenmiştir. Tüm hesaplamalar Gaussian 09 Revision-A.02-SMP programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Frisch vd. 2009). Sözü edilen program için verilerin hazırlanması ve sonuçların görülebilmesi için GaussView 0.5 programı kullanılmıştır. Tüm hesaplamalarda, yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT) yönteminde (Kohn ve Sham, 1965) Becke, üç parametreli, Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyonu (B3LYP) (Becke, 1988 ve Lee vd. 1988) ve 6-31G(d,p) temel kümesi (Ditchfield vd. 1971) kullanılmıştır. Daha önceki çalışmamızda bu yöntem ve temel kümenin bu moleküllerde doğruluk ve hesaplama maliyeti açısından çok iyi sonuçlar vermesinden dolayı başlangıç hesaplamaları için uygun olduğu düşünülmüştür. Sıfır noktası titreşim enerjisi (zero point vibrational energy) kullanılarak yöntem ve temel küme için düzeltme faktörü ile düzeltilen rölatif enerjiler, sıfır noktası titreşim enerjilerini içeren şekilde belirlenmiştir. Tüm moleküller için yapılan hesaplama sonuçları, GaussView programında frekans analizi ile molekül yapısının doğru olup olmadığı araştırılmıştır. Bu hesaplamalar ile imidazol, tiyazol ve benzofuran türevlerinin bağ uzunlukları, dihedral açıları, dipol momenti, toplam enerji, HOMO-LUMO enerjileri ile IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve UV-vis değerleri hesaplanmıştır.

Hesaplamalı biyolojik aktiflik çalışmaları; BCF hesaplamalarında VEGA versiyon 1.1.4 in silico platformuna dahil edilen yedi farklı model hesaplama; CAESAR, DEMETRA, EPA, IRFMN, SarPy/IRFMN, Meylan, Meylan/Kowwin kullanılmıştır.

4. DENEYSEL ARAŞTIRMA BULGULARI

Burada; materyal ve yöntem kısmında sözü geçen imidazol, tiyazol ve benzofuran türevlerinin sentezi ile ilgili deneysel çalışmalara ait araştırma bulguları verilmiştir. Hedeflenen moleküllerin sentez yöntemleri genel başlıklar altında aşağıdaki şekilde açıklanmıştır. Açıklanan yöntemlere göre sentezlenen bütün moleküller FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve UV-vis analizleri ile karakterize edilmiştir.

Genel Yöntem A: Sentez için kullanılan etanol reaksiyon ortamına alınır. Ardından 3 mmol uygun aldehit etanole (25mL) konularak ısıtılıp (80°C) karıştırılır. 5-10 dk sonra çözelti berraklaştığında ortama 3 mmol reaktif (hidrazin hidrat, fenil hidrazin, 4-nitrofenilhidrazin, 4-feniltiyosemikarbazit) eklenir. Geri soğutucu altında ısıtma işlemi ile gerçekleşen reaksiyon İTK ile takip edilir. Etil asetat (2): n-heksan (1) çözücü sistemiyle İTK yapılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup buzdolabında 1 gece bekletilir ve çözücünün vakum altında uzaklaştırılmasından sonra elde edilen ham ürün kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

Genel Yöntem B: Sentez için kullanılan etanol reaksiyon ortamına alınır. Ardından 2 mmol uygun aldehit etanole (25mL) konularak ısıtılıp (80°C) karıştırılır. Bu sırada semikarbazit hidroklorür ayrı bir yerde sodyum hidroksit ile nötralleştirilir. Nötralleştirme işleminde sulu sodyum hidroksit çözeltisi içerisine konulan 2 mmol reaktif tamamen çözünene kadar hafifçe ısıtılarak karıştırılır. Berraklaşan reaktif çözücüsü aldehitin bulunduğu ortama konulur. Geri soğutucu altında ısıtma işlemi ile gerçekleşen reaksiyon İTK ile takip edilir. Etil asetat (2): n-heksan (1) çözücü sistemiyle İTK yapılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup buzdolabında 1 gece bekletilir ve çözücünün vakum altında uzaklaştırılmasından sonra elde edilen ham ürün kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

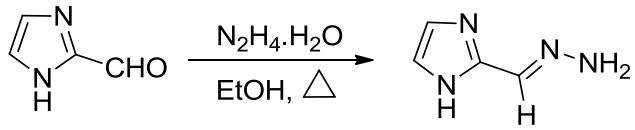
Genel Yöntem C: Sentez için kullanılan etanol (25mL) reaksiyon ortamına alınır. Ardından 3 mmol uygun aldehit etanole konularak ısıtılıp (80°C) karıştırılır. 5-10 dk sonra çözelti berraklaştığında ortama yavaş yavaş 5 ml hidroklorik asit eklenir. Ekleme işlemi bitiminde reaksiyon çözeltisi 10 dk karıştırılmaya devam edilir. Ardından 3

mmol reaktif (fenilhidrazin, 2,4-dinitrofenilhidrazin, tiyosemikarbazit, 1-amin-4-metilpiperazin) ortama yavaş yavaş ilave edilir. Geri soğutucu altında ısıtma işlemi ile gerçekleşen reaksiyon İTK ile takip edilir. Etil asetat (2): n-heksan (1) çözücü sistemiyle İTK yapılır. Karışım oda sıcaklığına soğutulur ve buzdolabında 1 gece bekletilir. Oluşan ürün kristallendirme ile saflaştırılır.

Genel Yöntem D: Sentez için kullanılan etanol (25mL) reaksiyon ortamına alınır. Ardından 2 mmol uygun aldehit etanole konularak ısıtılıp (80^oC) karıştırılır. 5-10 dk sonra çözelti berraklaştığında ortama 1 mmol hidrazin hidrat eklenir. Geri soğutucu altında ısıtma işlemi ile gerçekleşen reaksiyon İTK ile takip edilir. Etil asetat (1): n-heksan (2) çözücü sistemiyle İTK yapılır. Reaksiyon sonrası karışım buzdolabında 1 gece soğutulur. Oluşan ürün kristallendirme ile saflaştırılır.

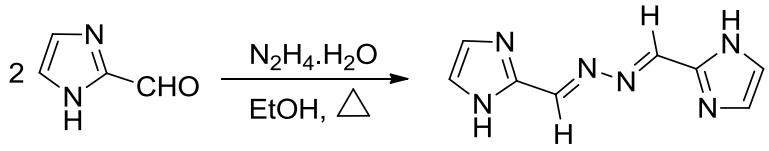
Yapılan sentez çalışmalarında 1 ile 11 arasındaki moleküller için imidazol-2-karboksaldehit, molekül 12 ile 22 arasındaki için tiyazol-2-karboksaldehit, molekül 23 ve 24 için benzofuran-2-karboksaldehit kullanılmıştır. Tez çalışması kapsamında hedeflenen 15 ve 16 numaralı moleküllerin sentezinde proje bütçesinin çok sınırlı olması ve tiyazol-2-karboksaldehitin fiyatının çok yüksek olması neden ile yeterli miktarda madde olmadığı için sentezleri yapılamamıştır.

4.1 (E)-2-(hidrazonmetil)-1H-imidazol (1) sentezi



Genel Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Tepkime süresi 2 saattir. Elde edilen ham ürünün İTK sında ürünün saf bir şekilde oluştuğu ancak ürünün FT-IR spektrumunda görülmesi beklenen pikler görülemediği için ürün başarılı bir şekilde sentezlenememiştir.

4.2 (1E,2E)-1,2-bis((1H-imidazol-2-il)metilen)hidrazin (2) sentezi



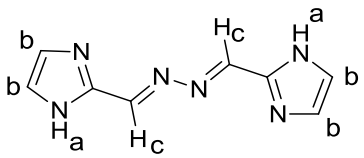
Genel Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Tepkime 2 saat sürmüştür. Koyu sarı renkli ham ürün dietil eter ve etanol üzerinden kristallendirilerek kum şeklinde sarı renkli saf ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,09 gramdır.

Verim: %45

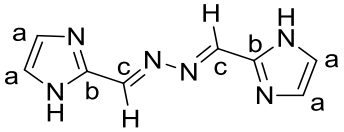
Erime noktası: 308 ^{o}C (Lit. 308-310 ^{o}C, Pinto 2013)

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3144,0 (z, N-H gerilmesi), 3003,2-3144,0 (z, aromatik C-H gerilmesi), 2970-2988 (z, alifatik =C-H gerilmesi), 1635,6 (o.ş, C=N gerilmesi), 1437,0 (ş, aromatik C=C eğilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_H/ppm: 7,26 (t, 2H, Hb), 8.42 (t, 1H, Hc), 13,05 (t, 1H, Ha) (Sayfa 126 da ayrıntılı spektrum verilmiştir).

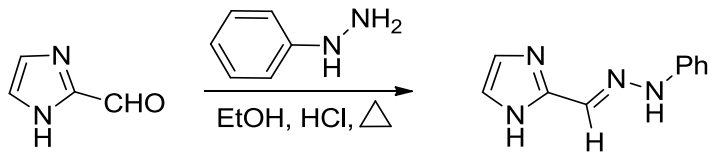


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_C/ppm: 153,0 (Cc), 151,8 (Cb), 141,9 (Ca) (Sayfa 127 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 275 ve 329 nm

4.3 (E)-2-((2-fenilhidrazon)metil)-1H-imidazol (3) sentezi

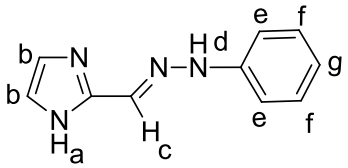


Genel yöntem C'ye göre yapılan deney 2 saat sürmüştür. Elde edilen koyu sarı renkli katı ham ürün etanol üzerinden kristallendirilerek altın sarısı katı ve kübik saf ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,28 gramdır.

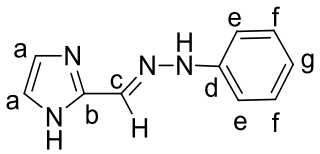
Verim: %50
Erime noktası: 237 ^{o}C

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3316,0 (z, N-H gerilmesi), 2978,0 (z, aromatik C-H gerilmesi), 2894,0 (o.ş, alifatik =C-H gerilmesi), 1592,0 (ş, C=N gerilmesi), 1452,0 (o.ş, aromatik C=C eğilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_H/ppm: 6,89 (t, 1H, Hd), 7,26 (ç, 5H, He, Hf, Hg), 7,62 (t, 2H, Hb), 7,89 (t, 1H, Hc), 11,65 (t, 1H, Ha) (Sayfa 128 ve 129 da ayrıntılı spektrum verilmiştir).

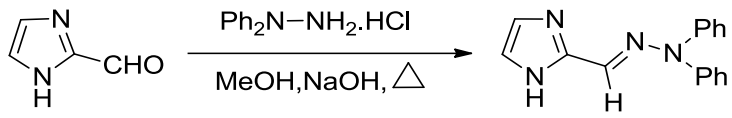


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_C/ppm: 113,3 (Ce), 118,1 (Ca) 119,3 (Cg), 121,1 (Cf), 129,2 (Cc), 142,1 (Cd), 143,6 (Cb) (Sayfa 130 da ayrıntılı spektrum verilmiştir).



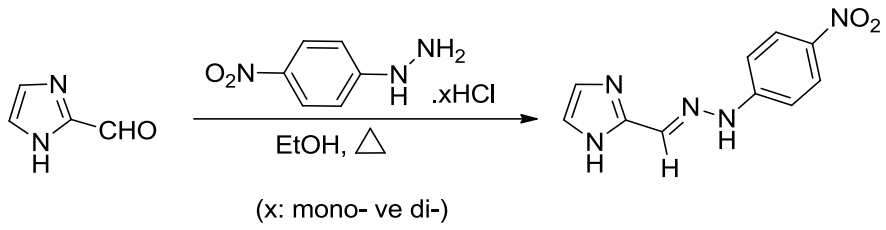
UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 365 nm

4.4 (E)-2-((2,2-difenilhidrazon)metil)-1H-imidazol (4) sentezi



Genel Yöntem C'ye göre sentezlenmiş ve çözücü olarak metanol kullanılmıştır. Tepkime 5 saat devam etmiştir. Ham ürünün İTK sında 6 farklı ürünün oluştuğu gözlemlenmiştir. Ürünleri ayırmak için kolon kromotografisinden yararlanılmıştır. Ancak ayrılma sağlıklı şekilde gerçekleştirilememiştir.

4.5 (E)-2-((2-(4-nitrofenil)hidrazon)metil)-1H-imidazol (5) sentezi

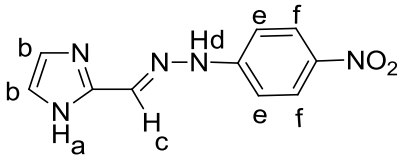


Genel yöntem A'ya göre yapılan deneyde, tüm kimyasal maddeler ortama eklendikten sonra ilk kırmızı katı oluşumu gözlemlenmiştir. On dakika sonrasında katının rengi kırmızıdan turuncuya dönmüştür. Bir saat süren tepkimeden elde edilen turuncu-sarı katı ham ürün etanol ile yıkandıktan sonra turuncu renkli katı saf ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,43 gramdır.

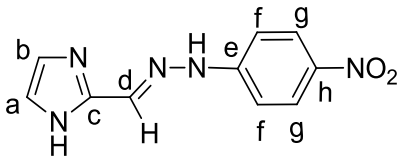
Verim: %88
Erime noktası: 260 ^{o}C

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3256,0 (o.ş, N-H gerilmesi), 3150 (z, aromatik C-H gerilmesi), 2912 (z, alifatik =C-H gerilmesi), 1660,0 (ş, C=N gerilmesi), 1580 (ş, N=O gerilmesi), 1543,0 (ş, aromatik C=C eğilmesi), 1400,0 (ş, N=O gerilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_H/ppm: 7,20 (t, 1H, Hd), 7,27 (i, J=8,8 Hz, 2H, He), 7,34 (t, 2H, Hb), 7,95 (t, 1H, Hc), 8,14 (i, J=8,8 Hz, 2H, Hf), 11,60 (t, 1H, Ha) (Sayfa 131 ve 132 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).

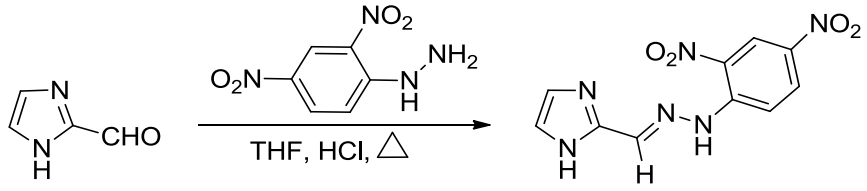


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_C/ppm: 111,9 (Cf), 122,8 (Cg), 124,9 (Ca), 125,9 (Cd), 129,9 (Cb), 139,1 (Ch), 142,5 (Ce), 150,0 (Cc) (Sayfa 133 te ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 400 nm

4.6 (E)-2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazon)metil)-1H-imidazol (6) sentezi



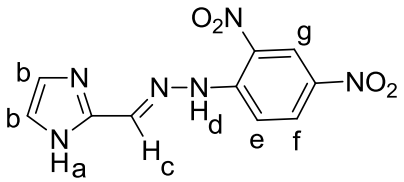
Genel Yöntem C'ye göre sentezlenmiş ve çözücü olarak tetrahidrofuran kullanılmıştır. Bir saat süren tepkimeden elde edilen turuncu kırmızı katı metanol ile kristallendirilmiş ve kırmızı parlak kristal elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,54 gramdır.

Verim: %64

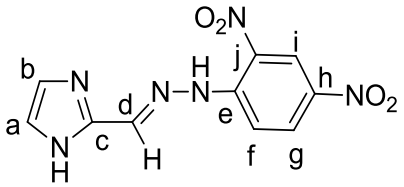
Erime noktası: 275 ^{o}C

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3273,2-3446,8 (z, N-H gerilmeleri), 3103,5-3180,6 (z, aromatik C-H gerilmeleri), 2920,2 (o.ş, alifatik =C-H gerilmesi), 1602,9 (o.ş, C=N gerilmesi), 1578 (ş, N=O gerilmesi), 1491,0 (ş, aromatik C=C eğilmeleri), 1350 (ş, N=O gerilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_H/ppm: 3,40 (t, 1H, Hd), 7,79 (t, 2H, Hb), 8,40 (i, J=2,4 Hz, 1H, Hf), 8,47 (i, J=9,2 Hz, 1H, He), 8,79 (t, 1H, Hc), 8,84 (i, J=2,0 Hz, 1H, Hg), 12,24 (t, 1H, Ha) (Sayfa 134 ve 135 te ayrıntılı spektrum verilmiştir).

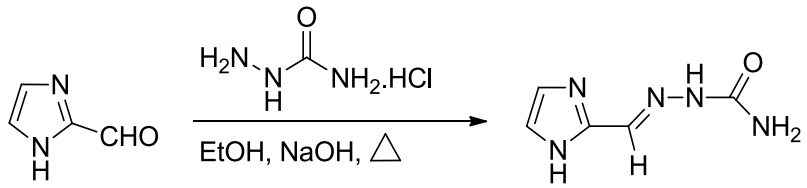


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_C/ppm: 118,3 (Cf), 121,0 (Ca), 122,4 (Ci), 124,9 (Cd), 129,3 (Cb), 130,8 (Cg), 131,0 (Cj), 138,7 (Ch), 139,8 (Ce), 143,2 (Cc) (Sayfa 136 da ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 275 ve 371 nm

4.7 (E)-2-((1H-imidazol-2-il)metilen)hidrazinkarboksamit (7) sentezi

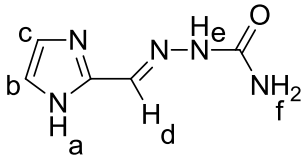


Genel Yöntem B'ye göre sentezlenmiş ve reaksiyon 4 saat sürmüştür. Elde edilen beyaz katı etanol ile kristallendirilmiş ve kar beyazı katı ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,04 gramdır.

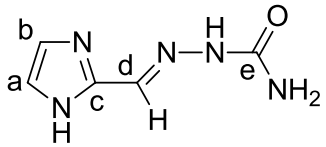
Verim: %14
Erime noktası: 240 ^{o}C (Lit. 240 ^{o}C, Rodríguez-Argüelles 2010)

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3374,0-3450,0 (z, N-H gerilmeleri), 3100,0 (z, aromatik C-H gerilmesi), 2988,0 (o.ş, alifatik =C-H gerilmesi), 1820,0 (z, C=O gerilmesi), 1680,0 (ş, C=N gerilmesi), 1450,0 (ş, aromatik C=C eğilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_H/ppm: 6,61 (t, 2H, Hf), 6,95 (t, 1H, Hc), 7,23 (t, 1H, Hb), 7,65 (t, 1H, Hd), 10,30 (t, 1H, He), 12,34 (t, 1H, Ha) (Sayfa 137 ve 138 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).

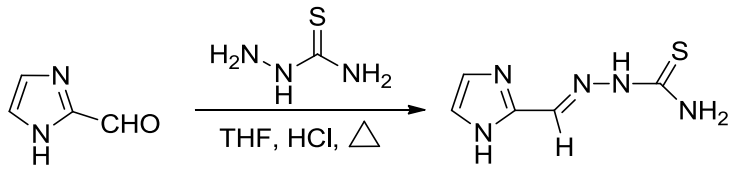


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_C/ppm: 117,8 (Ca), 129,1 (Cb), 129,7 (Cd), 143,8 (Cc), 156,6 (Ce) (Sayfa 139 da ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 298 nm

4.8 (E)-2-((1H-imidazol-2-il)metilen)hidrazinkarbotiyoamit (8) sentezi

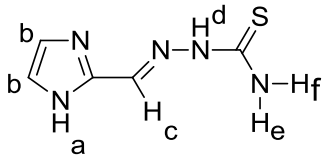


Genel Yöntem C'ye göre sentezlenmiş ve çözücü olarak tetrahidrofuran kullanılmıştır. Üç saat süren reaksiyondan elde edilen açık sarı beyaz katı sıcak etanol ile yıkanarak krem rengi katı ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,15 gramdır.

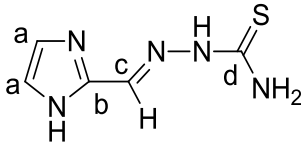
Verim: %30
Erime noktası: 254 (Lit. 224-226 ^{o}C, Casas 2000)

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3228,8-3369,6 (o.ş, N-H gerilmeleri), 3132,4-3149,8 (z, aromatik C-H gerilmeleri), 3012,8 (z, alifatik =C-H gerilmesi), 1614,4 (ç.ş, C=N gerilmesi), 1356,0 (ş, aromatik C=C eğilmesi), 1287 (o.ş, C=S gerilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_H/ppm: 3,42 (t, 1H, Hf), 7,72 (t, 2H, Hb), 8,00 (t, 1H, He), 8,51 (t, 1H, Hd), 8,68 (t, 1H, Hc), 12,13 (t, 1H, Ha) (Sayfa 140 ve 141 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).

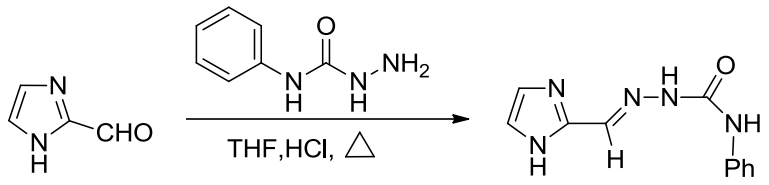


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_C/ppm: 120,4 (Ca), 123,7 (Cc), 141,0 (Cb), 179,0 (Cd) (Sayfa 142 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 277 nm

4.9 (E)-2-((1H-imidazol-2-il)metilen)-N-fenilhidrazinkarboksamit (9) sentezi



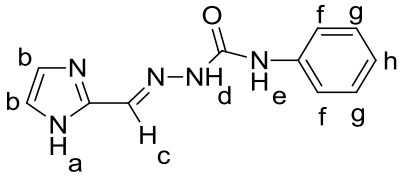
Genel Yöntem C'ye göre sentezlenmiş ve çözücü olarak tetrahidrofuran kullanılmıştır. Üç saat süren reaksiyondan elde edilen koyu kahverengi krem rengi ham ürün su ile yıkanmış ve krem kahverengi rengi katı ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,39 gramdır.

Verim: %57

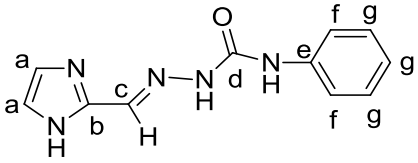
Erime noktası: 180 ^{o}C

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3273,2-3342,6 (z, N-H gerilmeleri), 3099,6 (z, aromatik C-H gerilmesi), 2873,9 (o.ş, alifatik =C-H gerilmesi), 1689,6 (ç.ş, C=O gerilmesi), 1626,0 (ş, C=N gerilmesi), 1444,7-1537,3 (ç.ş, aromatik C=C eğilmeleri)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_H/ppm: 3,40 (t, 1H, He), 7,03 (ü, J= 7,2; 7,6 Hz, 1H, Hh), 7,29 (ü, J= 7,6; 8,4 Hz, 2H, Hg), 7,73 (t, 2H, Hb), 7,78 (i, J= 8,4 Hz, 2H, Hf), 7,97 (t, 1H, Hc), 9,46 (t, 1H, Hd), 11,60 (t, 1H, Ha) (Sayfa 143 ve 144 te ayrıntılı spektrum verilmiştir).

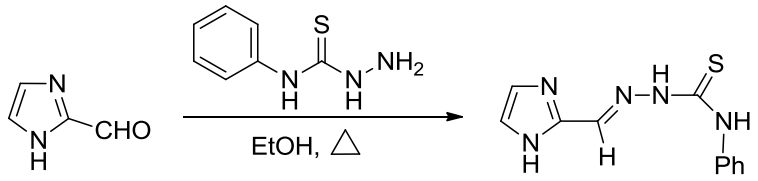


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_C/ppm: 113,3 (Cf), 118,1 (Ca), 119,3 (Cg), 121,1 (Cc), 129,2 (Ce), 142,1 (Cb), 143,6 (Cd) (Sayfa 145 te ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 316 nm

4.10 (E)-2-((1H-imidazol-2-il)metilen)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit (10) sentezi



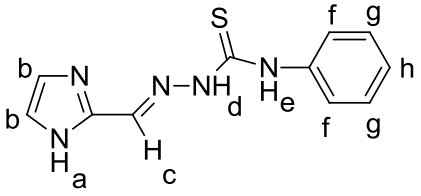
Genel Yöntem A'ya göre sentezlenmiş ve reaksiyon 4 saat sürmüştür. Elde edilen koyu sarı ham ürün soğuk etanol ile yıkanmış ve açık sarı renkli katı ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,57 gramdır.

Verim: %77

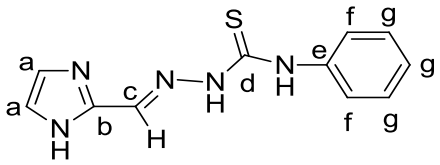
Erime noktası 178 ^{o}C (Lit. 178 ^{o}C, Kathiresan 2017)

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3296,0-3352,0 (z, N-H gerilmesi), 3110,0 (z, aromatik C-H gerilmesi), 2924,0 (z, alifatik C-H gerilmesi), 1592,0 (z, C=N gerilmesi), 1442, 1518 (ç.ş, aromatik C=C eğilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_H/ppm: 3,35 (t, 1H, He), 7,22 (ç, 1H, Hh), 7,24 (t, 2H, Hb), 7,40 (ü, J= 7,6; 8,0 Hz, 2H, Hg), 7,58 (i, J= 8,0 Hz, 2H, Hf), 7,98 (t, 1H, Hc), 10,14 (t, 1H, Hd), 11,97 (t, 1H, Ha) (Sayfa 146 ve 147 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).

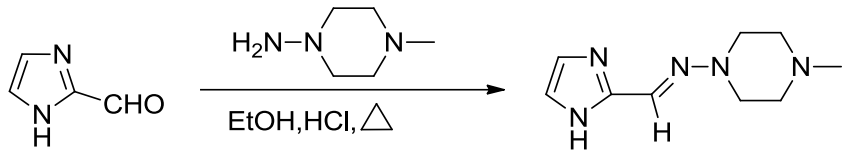


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_C/ppm: 125,4 (Cf), 125,5 (Ca), 128,3 (Cg), 132,5 (Cc) 138,6 (Ce), 143,1 (Cb), 175,7 (Cd) (Sayfa 148 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 284 ve 333 nm

4.11 (E)-N-((1H-imidazol-2-il)metilen)-4-metilpiperazin-1-amin (11) sentezi

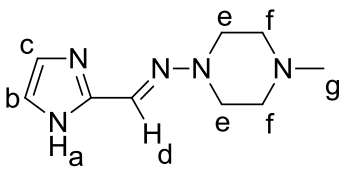


Genel Yöntem C'ye göre sentezlenmiş ve reaksiyon 2 saat sürmüştür. Reaksiyondan alınan karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra 15 ml %30'luk NaOH çözeltisine eklenmiştir. Sonrasında oluşturulan yeni karışım bir ayırma hunisine alınarak ve 15-20 ml dietil eter eklenerek ekstraksiyon işlemi yapılmıştır. Ayrılan organik fazın içine $CaCl_2$ konularak kurutulmuştur. Kalsiyum klorür ortamdan adi süzme ile uzaklaştırılmıştır. Elde edilen susuz organik faz 1 gece buzdolabında bekletildikten sonra dietil eter adi damıtma ile ortamdan uzaklaştırılmış ve renksiz katı ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,03 gramdır.

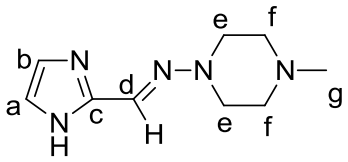
Verim: %5
Erime noktası: 83 ^{o}C

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3098,0 (ş, aromatik C-H gerilmesi), 2822,0-2950,0-3016,0 (ş, alifatik C-H gerilmeleri), 1598,0 (o.ş, C=N gerilmesi), 1534,0 (o.ş, aromatik C=C eğilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_H/ppm: 2,22 (t, 3H, Hg), 2,50 (ü, 4H, Hf), 3,09 (ü, J= 4,8; 5,2 Hz, 4H, He), 6,93 (t, 1H, Hb), 7,04 (t, 1H, Hc), 7,46 (t, 1H, Hd), 12,08 (t, 1H, Ha) (Sayfa 149 ve 150 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).

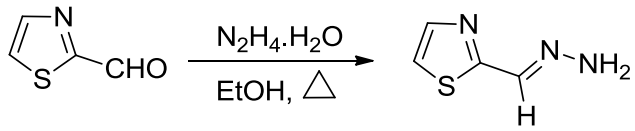


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_C/ppm: 45,5 (Cg), 50,4 (Cf), 53,8 (Ce), 117,2 (Cd), 127,4 (Ca), 128,7 (Cb), 144,6 (Cc) (Sayfa 151 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).



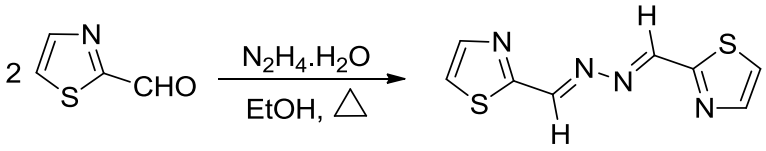
UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 302 nm

4.12 (E)-2-(hidrazonmetil)-1H-tiyazol (12)



Genel Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Reaksiyon 1 saat sürmüştür. Reaksiyon ortamından alınan numunenin ince tabaka kromatografisine bakıldığında tek bir ürünün oluştuğu görülmüştür. Elde edilen koyu sarı sıvı oda sıcaklığına getirildikten sonra 15 ml %30'luk NaOH çözeltisine eklendi. Sonrasında oluşturulan yeni karışım bir ayırma hunisine alındı ve 15-20 ml dietil eter eklenerek ekstraksiyon işlemi yapıldı. Ayrılan organik fazın içine kalsiyum klorür konuldu ve kurutulması sağlandı. Kalsiyum klorürün ortamdan uzaklaştırılması için adi süzme yapıldı. Susuz organik faz 1 gece buzdolabında bekletildi ve sonrasında dietil eter adi damıtma ile ortamdan uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı sıvının saflaştırılması için vakumlu damıtma yapıldı. Ancak, ürünün FT-IR spektrumunda görülmesi beklenen pikler görülememiştir. Ürün sentezlenememiştir.

4.13 (1E,2E)-1,2-bis((1H-tiyazol-2-il)metilen)hidrazin (13) sentezi



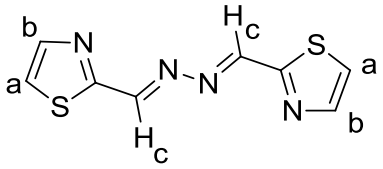
Genel Yöntem D'ye göre sentezlenmiş ve reaksiyon 1,5 saat sürmüştür. Elde edilen sarı katı ham ürün etanol üzerinden kristallendirildi ve açık parlak katı ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,05 gramdır.

Verim: %10

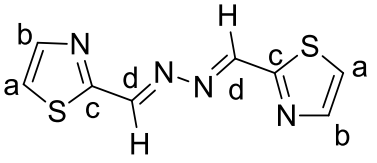
Erime noktası: 134 ^{o}C

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3110,0 (z, aromatik C-H gerilmesi), 3064,0 (z, alifatik =C-H gerilmesi), 1616,0 (o.ş, C=N gerilmesi), 1474,0 (o.ş, aromatik C=C eğilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_H/ppm: 8,06 (i, J=3,2 Hz, 1H, Ha), 8,14 (i, J=3,2 Hz, 1H, Hb), 8.84 (t, 1H, Hc) (Sayfa 152 ve 153 te ayrıntılı spektrum verilmiştir).

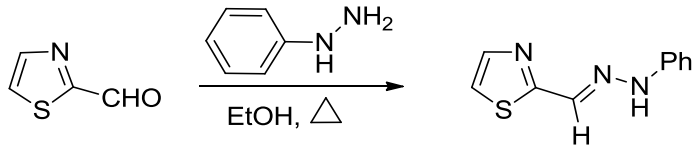


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_C/ppm: 124,5 (Ca), 145,1 (Cb), 156,5 (Cd), 162,6 (Cc) (Sayfa 154 te ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 280 ve 344 nm

4.14 (1E,2E)-1,2-bis((1H-tiyazol-2-il)metilen)hidrazin (14) sentezi

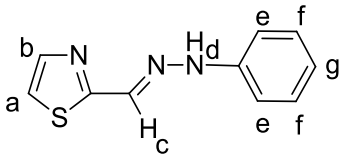


Genel Yöntem A'ya göre sentezlenmiş ve reaksiyon 1 saat sürmüştür. Elde edilen sarı katı ham ürün etanol üzerinden kristallendirilmiş ve iğne şeklinde turuncu kristal ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,22 gramdır.

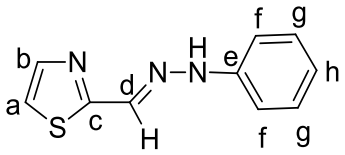
Verim: %35
Erime noktası: 120 ^{o}C
(Lit. 120 ^{o}C, Beyer 1957)

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3190,0 (z, N-H gerilmesi), 3114,0 (z, aromatik C-H gerilmesi), 2994,0 (z, alifatik =C-H gerilmesi), 1592,0 (o.ş, C=N gerilmesi), 1488,0 (ş, aromatik C=C eğilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_H/ppm: 6,92 (ü, J= 6,8; 7,2 Hz, 1H, Hg), 7,23 (i, 2H, J=7,6 Hz, He), 7,30 (ü, 2H, J=7,2; 8,8 Hz, Hf), 7,56 (t, 1H, Hc), 7,91 (i, 1H, J=2,8 Hz, Hb), 8,12 (i, 1H, J=2,8 Hz, Ha), 12,80 (t, 1H, Hd) (Sayfa 155 ve 156 da ayrıntılı spektrum verilmiştir).

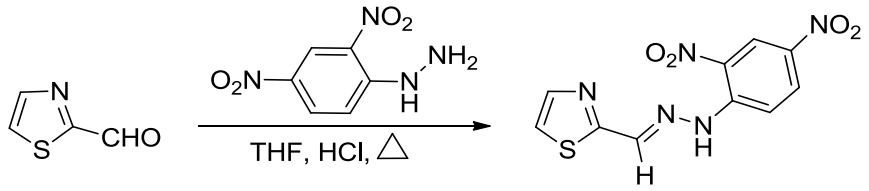


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_C/ppm: 113,0 (Cf), 121,0 (Ch), 121,1 (Cg), 122,1 (Ca), 129,4 (Cb), 143,3 (Ce), 143,7 (Cd), 161,0 (Cc) (Sayfa 157 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 376 nm

4.15 (E)-2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazon)metil)-1H-tiyazol (17) sentezi



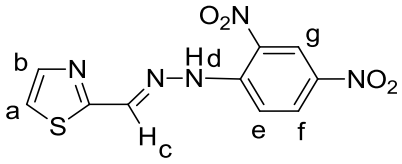
Genel Yöntem C'ye göre sentezlenmiş ve tetrahidrofuran çözücü olarak kullanılmıştır. Bir saat süren tepkimeden elde edilen turuncu kırmızı katı metanol ile kristallendirilmiş ve turuncu kırmızı katı ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,75 gramdır.

Verim %83

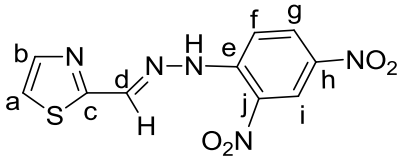
Erime noktası: 236 ^{o}C

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3190,3 (z, N-H gerilmesi), 3007,2-3059,0 (o.ş, aromatik C-H gerilmesi), 2920,2 (z, alifatik =C-H gerilmesi), 1606,7 (ş, C=N gerilmesi) 1559 (o.ş, N=O gerilmesi), 1496,8 (ç.ş, aromatik C=C eğilmesi), 1317,4 (o.ş, N=O gerilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_H/ppm: 7,91 (i, 1H, J= 3,2 Hz, Ha), 7,97 (t, 1H, Hc), 8,0 (i, 1H, J= 3,2 Hz, Hb), 8,49 (i, 1H, J= 2,8 Hz, He), 8,87 (i, 1H, J= 2,8 Hz, Hf), 8,98 (t, 1H, Hg), 11,95 (t, 1H, Hd) (Sayfa 158 ve 159 da ayrıntılı spektrum verilmiştir).

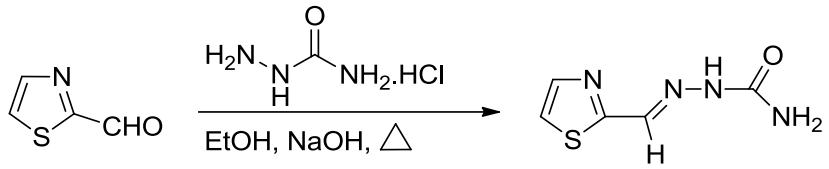


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_C/ppm: 116,8 (Cf), 122,4 (Ci), 124,6 (Ca), 129,9 (Cg), 130,4 (Cd), 131,7 (Cj), 142,8 (Ch) 143,7 (Ce), 144,3 (Cb), 163,7 (Cc) (Sayfa 160 ta ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 381 nm

4.16 (E)-2-((1H-tiyazol-2-il)metilen)hidrazinkarboksamit (18) sentezi



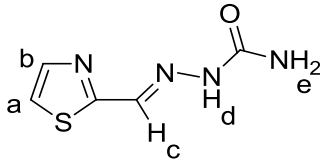
Genel Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Reaksiyon 2 saat sürmüştür. Elde edilen beyaz pembe katı ham ürün etanolle kristallendirilmiş ve toz şeker şeklinde beyaz pembe kristal ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,34 gramdır.

Verim: %20

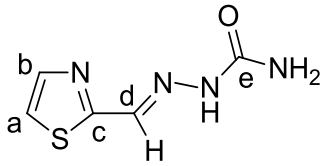
Erime noktası: 179 ^{o}C

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3370,0-3446,0 (z, N-H gerilmesi), 3148,0 (o.ş, aromatik C-H gerilmesi), 3078,0 (o.ş alifatik =C-H gerilmesi), 1668,0 (ç.ş, C=O gerilmesi), 1586,0 (ş, C=N gerilmesi), 1410,0 (ş, aromatik C=C eğilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_H/ppm: 6,49 (t, 2H, He), 7,74 (i, J= 2,8 Hz, 1H, Ha), 7,86 (i, J= 2,8 Hz, 1H, Hb), 8,08 (t, 1H, Hc), 10,63 (t, 1H, Hd) (Sayfa 161 ve 162 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).

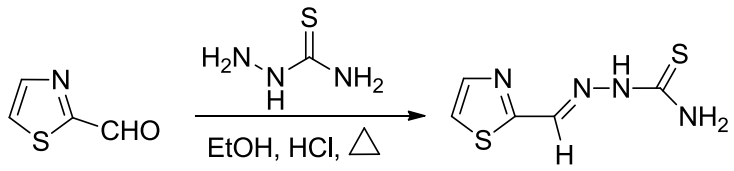


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_C/ppm: 120,9 (Ca), 134,3 (Cb), 143,5 (Cd), 155,9 (Cc), 164,5 (Ce) (Sayfa 163 te ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 312 nm

4.17 (E)-2-((1H-tiyazol-2-il)metilen)hidrazinkarbotiyoamit (19) sentezi



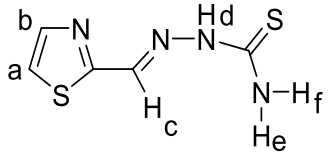
Genel Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Reaksiyon 2 saat sürmüş ve oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı 24 saat karıştırılmıştır. Etanolde yapılan kristallendirme işlemi sonucunda sarı renkli katı ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,35 gramdır.

Verim: %61

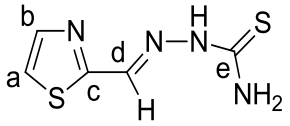
Erime noktası: 202-203 ^{o}C (Lit. 198 ^{o}C, Beyer 1957)

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3255,8-3356,1 (o.ş, N-H gerilmesi), 3070,7-3157,5 (o.ş, aromatik C-H gerilmesi), 2993,5 (z, alifatik =C-H gerilmesi), 1601,0 (o.ş, C=N gerilmesi), 1462,0-1503,0-1563,0 (ş, aromatik C=C eğilmesi), 1290,4 (ş, C=S gerilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_H/ppm: 7,83 (i, J= 3,2 Hz, 1H, Ha), 7,88 (t, 1H, Hf), 7,92 (i, J= 3,2 Hz, 1H, Hb), 8,28 (t, 1H, Hc), 8,44 (t, 1H, He), 11,74 (t, 1H, Hd) (Sayfa 164 ve 165 te ayrıntılı spektrum verilmiştir).

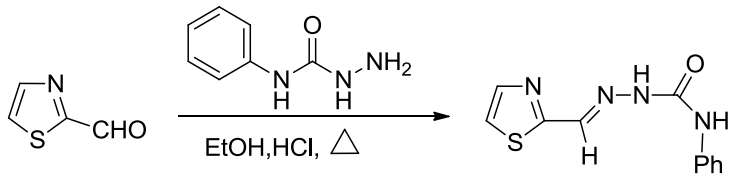


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_C/ppm: 127,6 (Ca), 132,0 (Cb), 137,4 (Cd), 152,2 (Cc), 161,6 (Ce) (Sayfa 166 da ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 276 ve 334 nm

4.18 (E)-2-((1H-tiyazol-2-il)metilen)-N-fenilhidrazinkarboksamit (20) sentezi



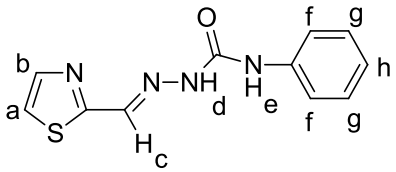
Genel Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Reaksiyon 2 saat sürmüş ve oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon içeriği 24 saat boyunca karıştırılmıştır. Etanolde yapılan kristallendirme işlemi sonucunda sarı renkli iğne şeklinde katı ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,24 gramdır.

Verim: %21

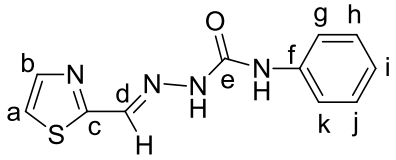
Erime noktası: 185 ^{o}C

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3200,0-3250,0 (z, N-H gerilmesi), 3059,1 (o.ş, aromatik C-H gerilmesi), 2920,2 (o.ş, alifatik =C-H gerilmesi), 1683,9 (ç.ş, C=O gerilmesi), 1640,0 (ş, C=N gerilmesi), 1437,0-1525,7 (ç.ş, aromatik C=C eğilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_H/ppm: 7,03 (ü, J= 7,2; 7,6 Hz, 1H, Hh), 7,32 (ü, J=7,6; 8,4 Hz, 2H, Hg), 7,60 (i, J= 8,0 Hz, 2H, Hf), 7,82 (i, J= 3,2 Hz, 1H, Ha), 7,93 (i, J= 3,2 Hz, 1H, Hb) 8,22 (t, 1H, Hc), 8,94 (t, 1H, Hd), 11,14 (t, 1H, He) (Sayfa 167 ve 168 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).

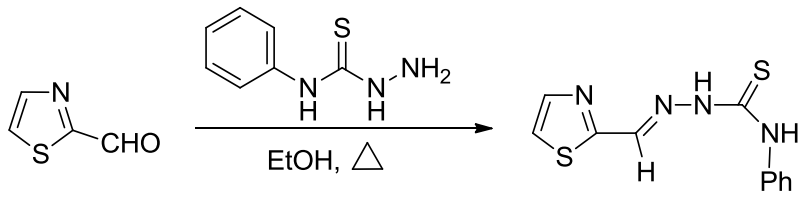


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_C/ppm: 118,4 (Cg), 119,8 (Ck), 121,4 (Ca), 122,7 (Ci), 128,5 (Ch), 128,9 (Cj), 135,6 (Cf), 138,8 (Cb), 143,5 (Cd), 152,3 (Cc), 164,0 (Ce) (Sayfa 169 da ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 277 ve 320 nm

4.19 (E)-2-((1H-tiyazol-2-il)metilen)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit (21) sentezi



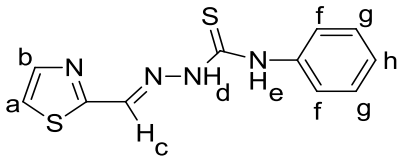
Genel Yöntem A'ya göre sentezlenmiş ve reaksiyon 1 saat sürmüştür. Elde edilen koyu sarı katı ham ürün etanolle kristallendirilerek açık parlak sarı katı ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,63 gramdır.

Verim: %80

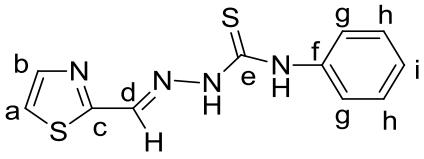
Erime noktası: 175 ^{o}C (Lit. 165-166 ^{o}C, Laverick 2017)

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3320,0 (z, N-H gerilmesi), 3132,0 (z, aromatik C-H gerilmesi), 2974,0 (z, alifatik =C-H gerilmesi), 1596,0 (z, C=N gerilmesi), 1370,0-1534,0 (ç.ş, aromatik C=C eğilmesi), 1262,0 (ç.ş, C=S gerilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_H/ppm: 7,22 (ü, J= 7,2; 7,6 Hz, 1H, Hh), 7,38 (ü, J= 7,2; 8,0 Hz, 2H, Hg), 7,55 (i, J=7,2 Hz, 2H, Hf), 7,86 (i, J= 3,2 Hz, 1H, Ha), 7,96 (i, J= 3,2 Hz, 1H, Hb), 8,38 (t, 1H, Hc), 10,09 (t, 1H, He), 12,09 (t, 1H, Hd) (Sayfa 170 ve 171 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).

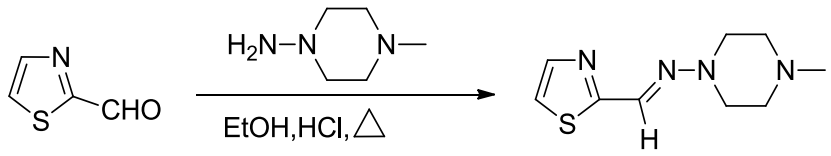


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_C/ppm: 122,3 (Ca), 125,6 (Ci), 125,8 (Cg) 128,1 (Ch), 137,3 (Cf) 138,9 (Cb), 144,0 (Cd), 163,6 (Cc), 176,3 (Ce) (Sayfa 172 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 345 nm

4.20 (E)-N-((1H-tiyazol-2-il)metilen)-4-metilpiperazin-1-amin (22) sentezi



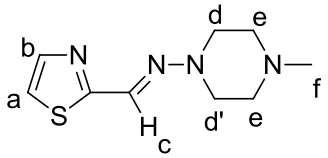
Genel Yöntem C'ye göre sentezlenmiş ve reaksiyon 2 saat sürmüştür. Elde edilen koyu sarı katı ham ürün propan-1-ol ile kristallendirilmiş ve iğne şeklinde koyu sarı renkli katı ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,38 gramdır.

Verim: %60

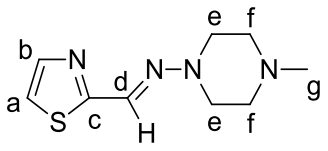
Erime noktası: 180 ^{o}C

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3104,0 (z, aromatik C-H gerilmesi), 2910,0-2974,0 (ş, alifatik =C-H gerilmesi), 1662,0 (o.ş, C=N gerilmesi), 1532,0 (ç.ş, aromatik C=C eğilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_H/ppm: 2,78 (t, 3H, Hf), 3,30 (ç, 4H, He), 3,48 (i, J= 11,6 Hz, 2H, Hd'), 3,91 (i, J= 12,8 Hz, 2H, Hd), 7,65 (i, J= 3,2 Hz, 1H, Ha), 7,86 (i, J= 3,2 Hz, 1H, Hb), 7,92 (t, 1H, Hc) (Sayfa 173 ve 174 te ayrıntılı spektrum verilmiştir).

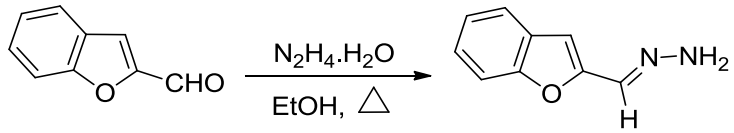


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_C/ppm: 41,7 (Cg), 47,1 (Cf), 50,9 (Ce), 119,8 (Ca), 131,4 (Cb), 142,6 (Cd), 166,4 (Cc) (Sayfa 175 te ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($HCCl_3$), λ/nm: 318 nm

4.21 (E)-(benzofuran-2-ilmetilen)hidrazin (23) sentezi

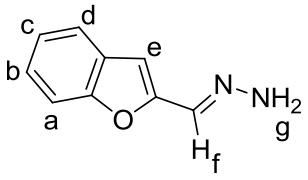


Genel Yöntem A'ya göre sentezlenmiş ve reaksiyon 1,5 saat sürmüştür. Elde edilen sarı katı ham ürün etanol ile kristallendirilmiş ve iğne şeklinde koyu sarı renkli katı ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,36 gramdır.

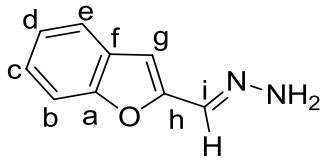
Verim: %36
Erime noktası: 99 ^{o}C

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3272,0-3406,0 (z, N-H gerilmeleri), 3076,0 (o.ş, aromatik C-H gerilmesi), 2950,0 (o.ş, alifatik =C-H gerilmesi), 1630,0 (ş, C=N gerilmesi), 1342,0-1442,0-1598,0 (o.ş, aromatik C=C eğilmeleri)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_H/ppm: 6,81 (t, 1H, He), 7,20 (ç, 2H, Hb, Hc) 7,22 (t, 1H, Hf), 7,47 (i, J= 8,4 Hz, 1H, Hd), 7,54 (i, J= 6,4 Hz, Ha), 7,67 (t, 2H, Hg) (Sayfa 176 ve 177 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).

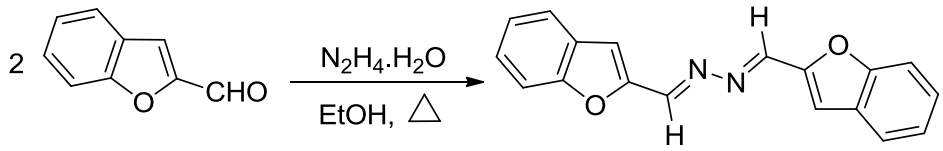


^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d_6), δ_C/ppm: 102,7 (Cg), 110,8 (Cb), 120,7 (Ce), 123,0 (Cd), 124,1 (Cc), 127,3 (Cf), 128,5 (Ci), 153,8 (Ca), 153,9 (Ch) (Sayfa 178 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).



UV-vis Spektrumu ($CHCl_3$), λ/nm: 306 ve 373 nm

4.22 (1E,2E)-1,2-bis(benzofuran-2-ilmetilen)hidrazin (24) sentezi



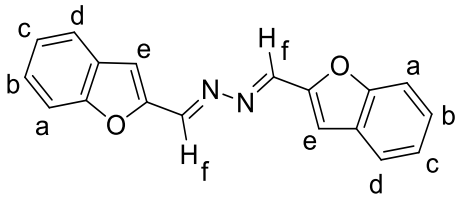
Genel Yöntem D'ye göre sentezlenmiş ve reaksiyon 1,5 saat sürmüştür. Elde edilen sarı katı ham ürün etanol üzerinden kristallendirilerek iğne şeklinde sarı renkli katı ürün elde edilmiştir. Ürün miktarı 0,70 gramdır.

Verim: %70

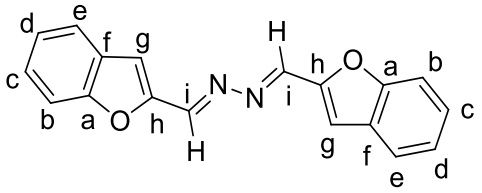
Erime noktası: 202 ^{o}C

IR Spektrumu (ATR) υ_{maks}/cm^{-1}: 3080,3-3117,0 (z, aromatik C-H gerilmesi), 2970,4 (o.ş, alifatik =C-H gerilmesi), 1635,6 (ç.ş, C=N gerilmesi), 1344,4-1422,5-1518,0 (ş, aromatik C=C eğilmesi)

^{1}H-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_H/ppm: 7,33 (ü, J= 8,0 Hz, 1H, Hc), 7,46 (ü, J= 8,0 Hz, 1H, Hb), 7,59 (t, 1H, He), 7,68 (i, J= 8,0 Hz, Ha), 7,83 (i, J= 8,0 Hz, 1H, Hd), 8,57 (t, 1H, Hf) (Sayfa 179 ve 180 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).



^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO-d$_6$), δ_C/ppm: 111,7 (Cg), 114,5 (Cb), 122,5 (Ce), 123,7 (Cd), 127,3 (Cc), 127,5 (Cf), 150,6 (Ci), 151,8 (Ca), 155,3 (Ch) (Sayfa 181 de ayrıntılı spektrum verilmiştir).



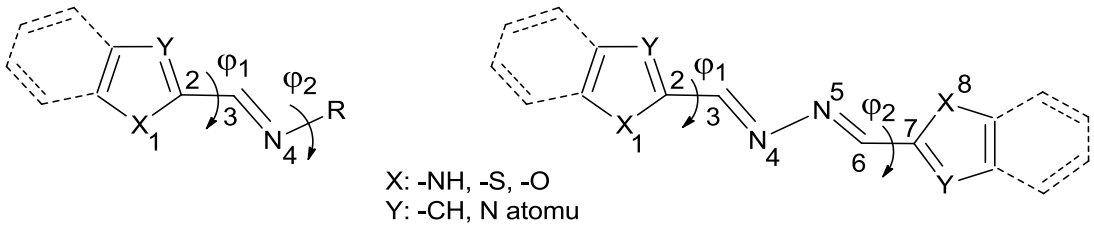
UV-vis Spektrumu (DMSO), λ/nm: 372 nm

5. TEORİK ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu bölümde; hedeflenen moleküllerin seçtiğimiz kuantum kimyasal yöntem ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen bulgulara yer verilmektedir.

5.1 Konformasyon Analizi

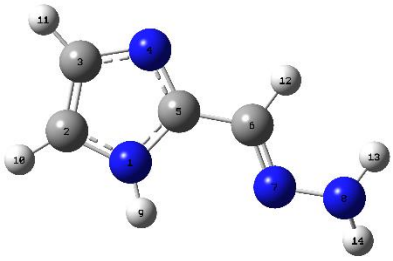
Konformasyon analizi ile esnek moleküllerde tekli bağların serbest dönmesi sonucu meydana gelen konformerlerin enerjileri ve geometrileri tespit edilerek en kararlı olan yapılar bulunmuştur. Konformasyon analizinde, DFT (density functional theory)-B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi kullanılmıştır. Analiz sonucunda her molekül için belirlenmiş en düşük enerjili konformer, enerjisi ve toplam enerjinin dihedral açı ile değişim grafiği ile birlikte aşağıda gösterilmiştir. Analiz için belirlenen dönme açılarının (φ_1, φ_2) genel gösterimi şekil 5.1'de verilmiştir.

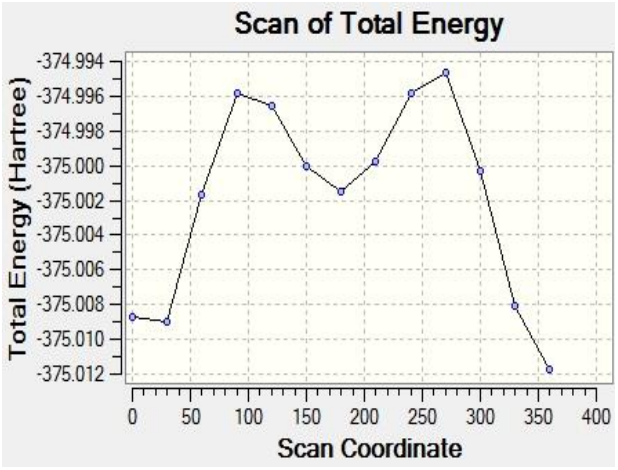


Şekil 5.1 Dönme açılarının genel gösterimi

Konformasyon analizi sonucu bulunan dönme açıları, 2 veya 3 boyutlu potansiyel enerji grafikleri ile bu grafiklerden alınan enerji değerleri her molekül için sırasıyla verilmiştir.

(E)-2-(hidrazonmetil)-1H-imidazol (1)

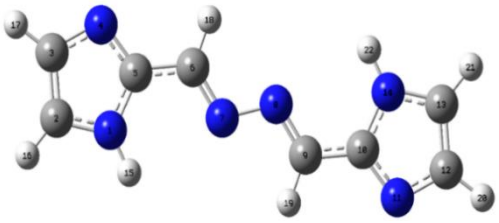


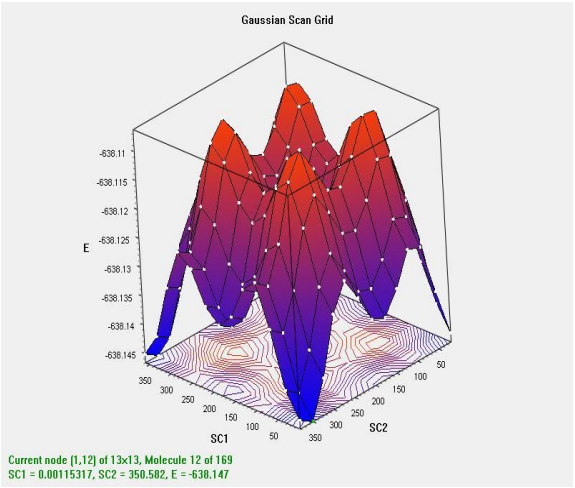


Enerji (Hartree): -375,0
Dönme Açısı (φ_1): 0,0^o

Şekil 5.2 1 Molekülünün dönme açısı, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(1E,2E)-1,2-bis((1H-imidazol-2-il)metilen)hidrazin (2)

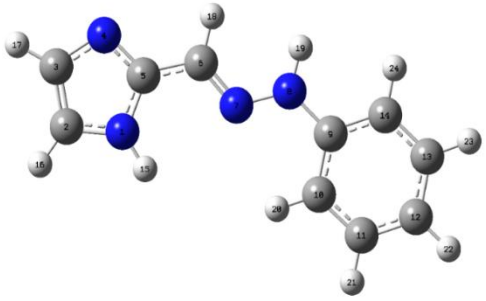




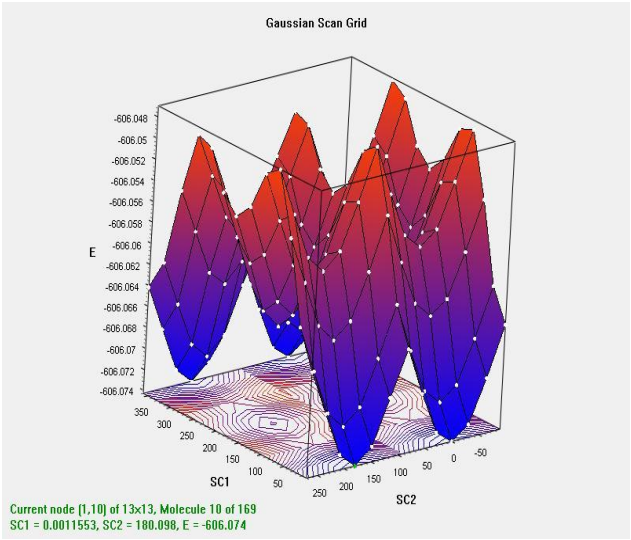
Enerji (Hartree): -638,2
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o
Dönme Açısı 2 (φ_2): 170,6 ^{o}

Şekil 5.3 2 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((2-fenilhidrazon)metil)-1H-imidazol (3)

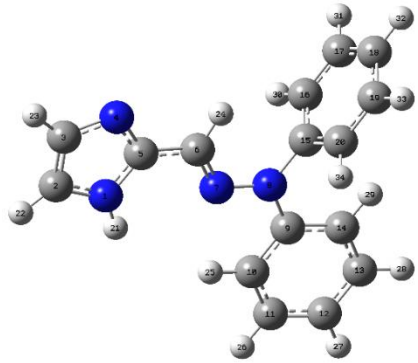


Enerji (Hartree): -606,1
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o Dönme Açısı 2 (φ_2): 180,0^o

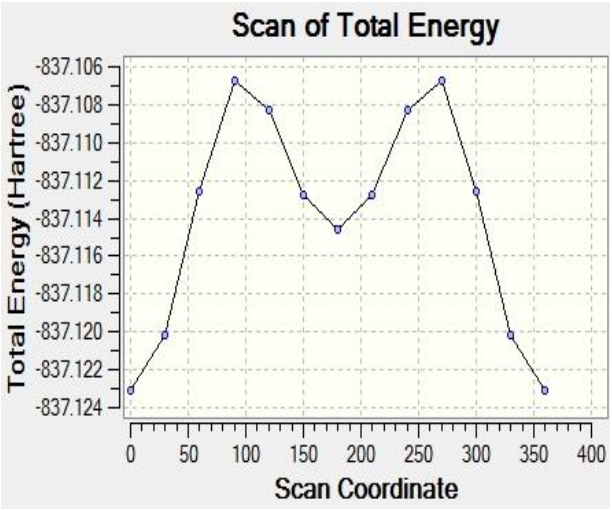


Şekil 5.4 3 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((2,2-difenilhidrazon)metil)-1H-imidazol (4)

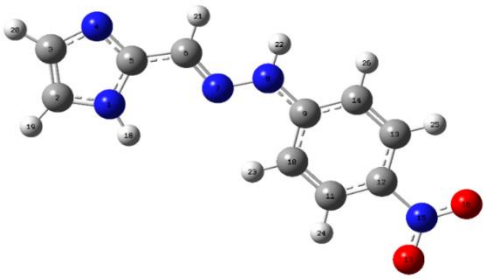


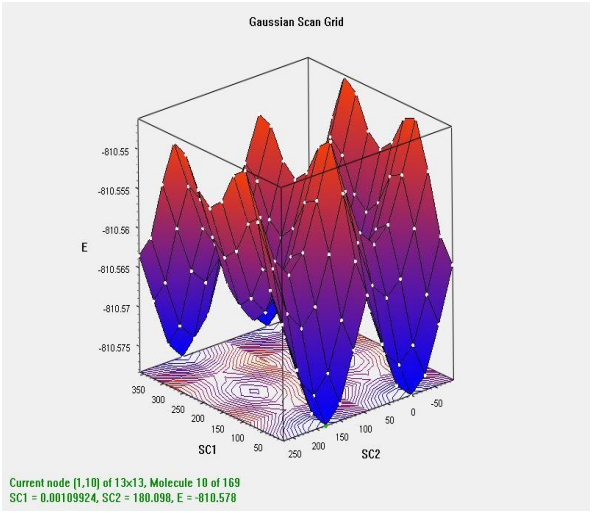
Enerji (Hartree): -837,1
Dönme Açısı (φ_1): 0,0^o



Şekil 5.5 4 Molekülünün dönme açısı, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((2-(4-nitrofenil)hidrazon)metil)-1H-imidazol (5)

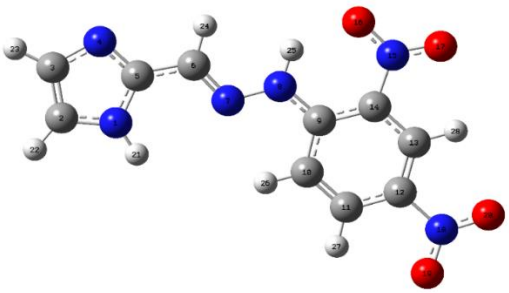


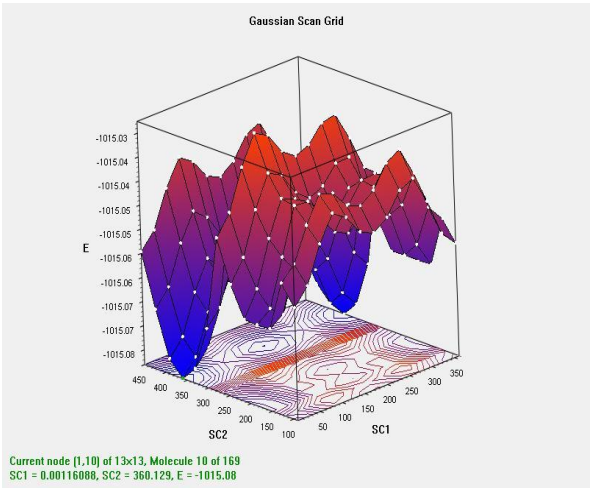


Enerji (Hartree): -810,6
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o Dönme Açısı 2 (φ_2): 180,0^o

Şekil 5.6 5 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazon)metil)-1H-imidazol (6)

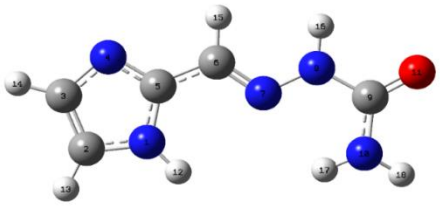


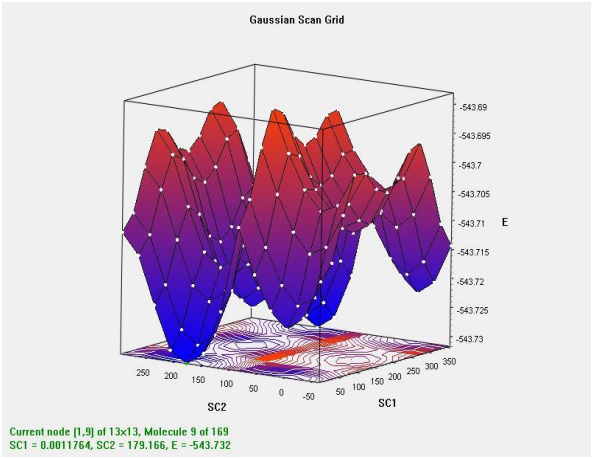


Enerji (Hartree): -1015,1
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o Dönme Açısı 2 (φ_2): 180,0^o

Şekil 5.7 6 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((1H-imidazol-2-il)metilen)hidrazinkarboksamit (7)

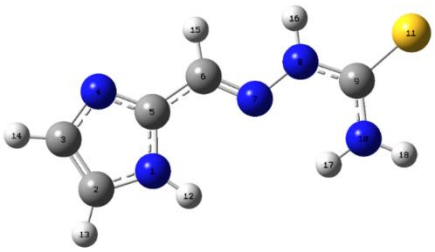


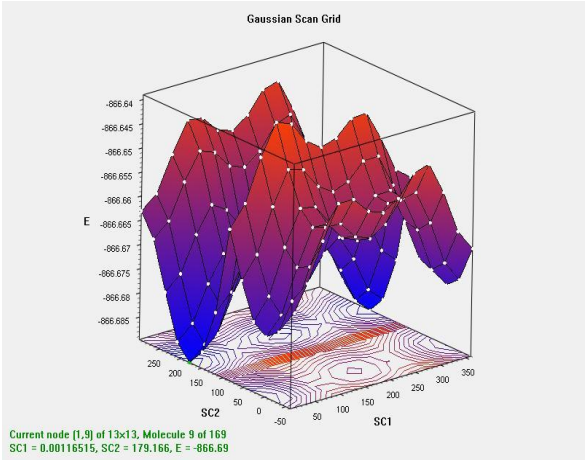


Enerji (Hartree): -543,8
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o
Dönme Açısı 2 (φ_2):179,6^o

Şekil 5.8 7 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((1H-imidazol-2-il)metilen)hidrazinkarbotiyoamit (8)

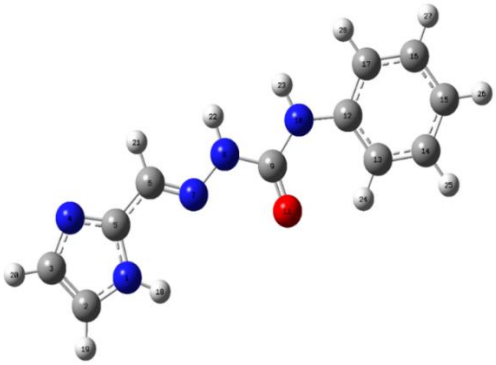




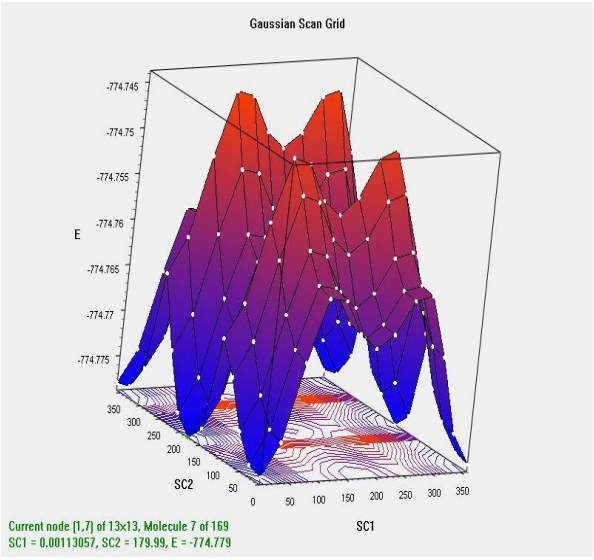
Enerji (Hartree): -866,7
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o
Dönme Açısı 2 (φ_2): 0,5^o

Şekil 5.9 8 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2- ((1H-imidazol-2-il)metilen)-N-fenilhidrazinkarboksamit (9)

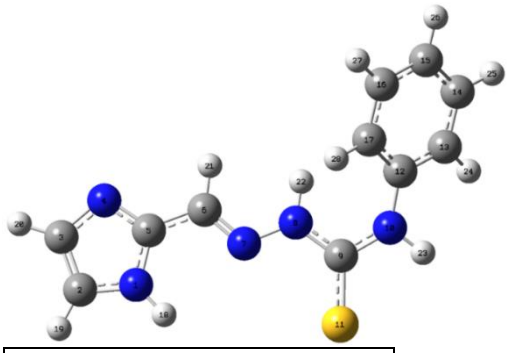


Enerji (Hartree): -774,8
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o Dönme Açısı 2 (φ_2): 180,0^o

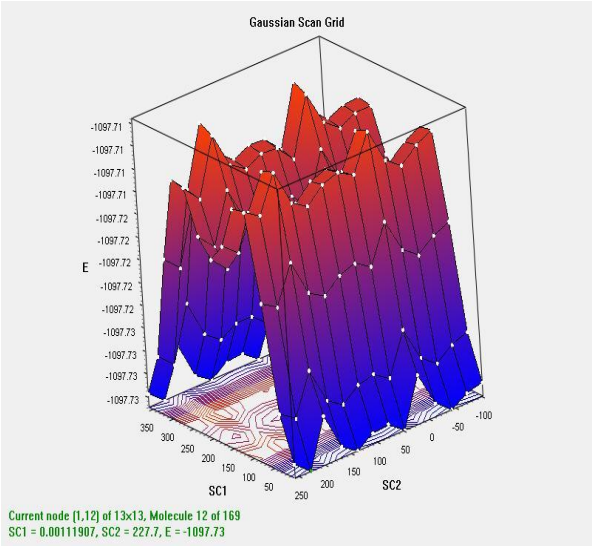


Şekil 5.10 9 Molekülünün dönme açıları, enerjisi potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((1H-imidazol-2-il)metilen)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit (10)

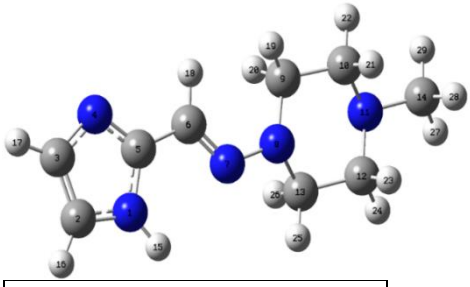


Enerji (Hartree): -1097,7
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o Dönme Açısı 2 (φ_2): 5,4^o

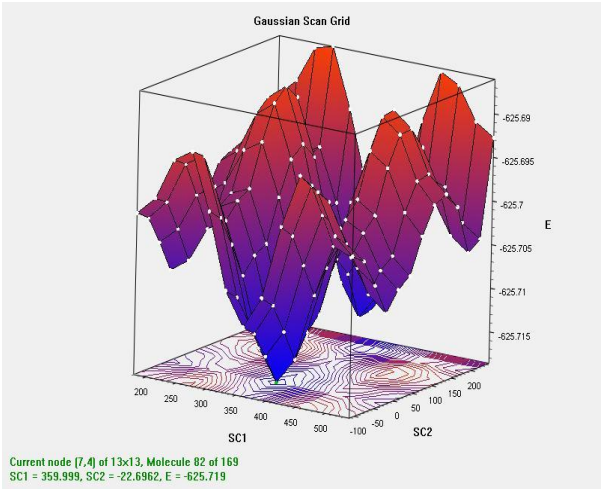


Şekil 5.11 10 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-N-((1H-imidazol-2-il)metilen)-4-metilpiperazin-1-amin (11)

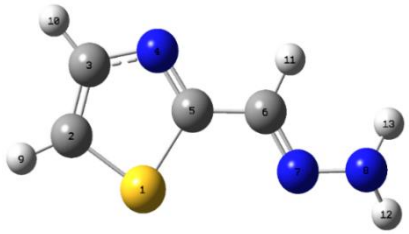


Enerji (Hartree): -625,7
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o Dönme Açısı 2 (φ_2): 22,6^o

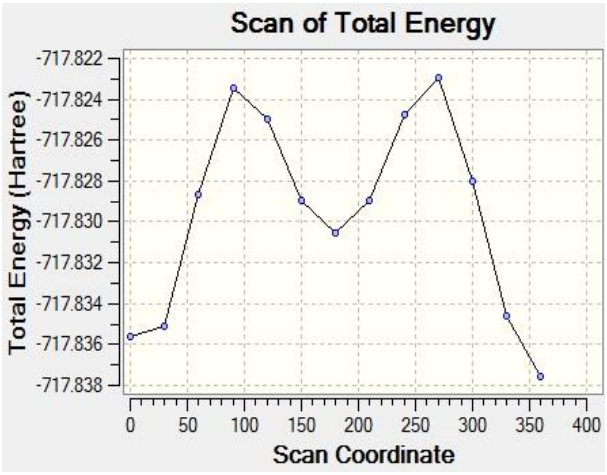


Şekil 5.12 11 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-(hidrazonmetil)-1H-tiyazol (12)

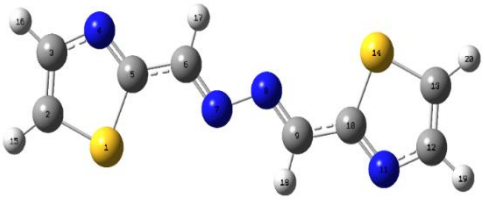


Enerji (Hartree): -717,8
Dönme Açısı (φ_1): 0,0^o

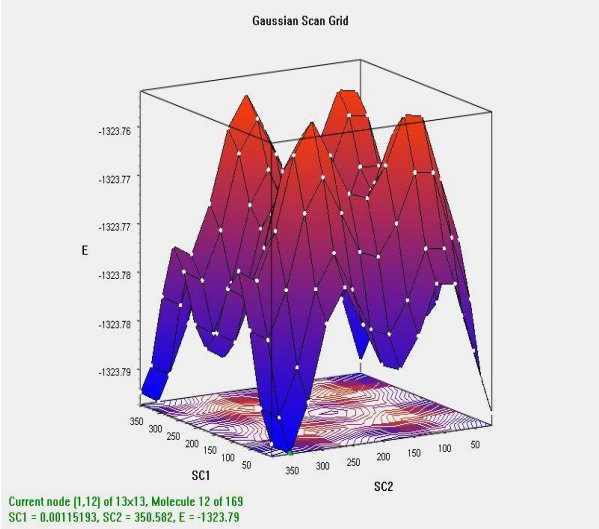


Şekil 5.13 12 Molekülünün dönme açısı, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(1E,2E)-1,2-bis((1H-tiyazol-2-il)metilen)hidrazin (13)

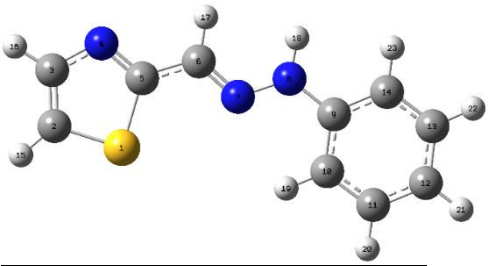


Enerji (Hartree): -1323,8
Dihedral Açısı 1 (φ_1): 0,0^o
Dihedral Açısı 2 (φ_2): 0,0^o

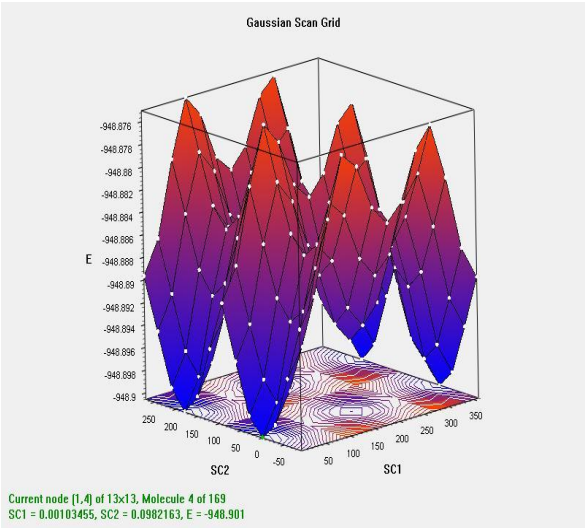


Şekil 5.14 13 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((2-fenilhidrazon)metil)-1H-tiyazol (14)

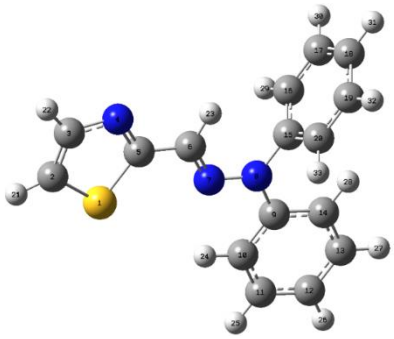


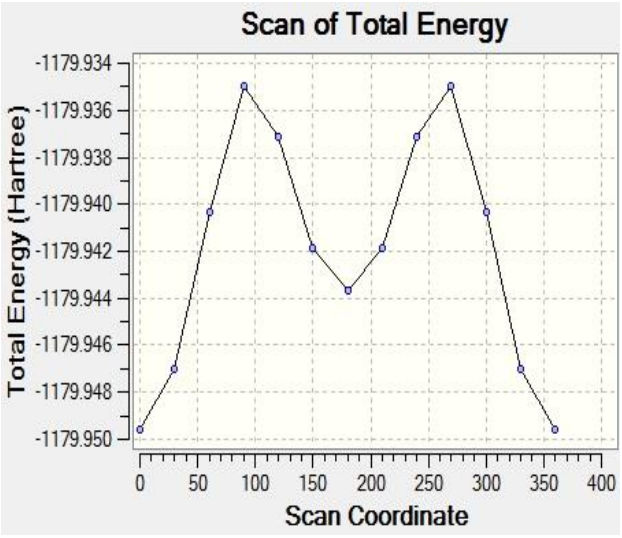
Enerji (Hartree): -948,9
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o
Dönme Açısı 2 ($\varphi_{2'}$): 180,0^o



Şekil 5.15 14 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((2,2-difenilhidrazon)metil)-1H-tiyazol (15)

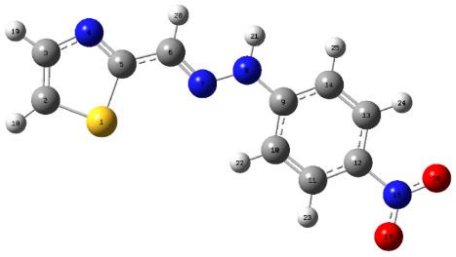


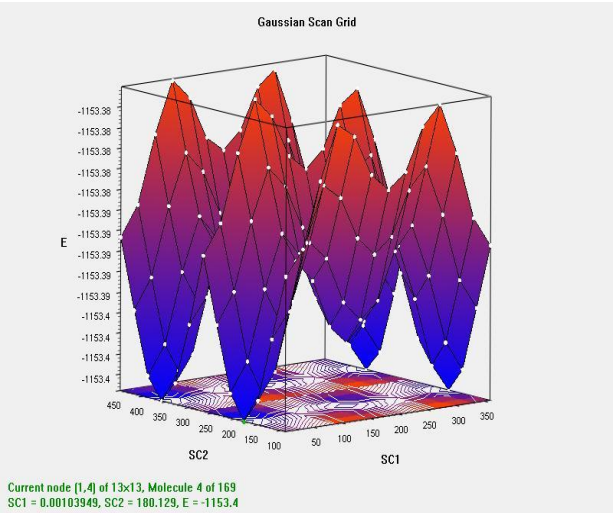


Enerji (Hartree): -1180,0
Dönme Açısı (φ_1): 0,0^o

Şekil 5.16 15 Molekülünün dönme açısı, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((2-(4-nitrofenil)hidrazon)metil)-1H-tiyazol (16)

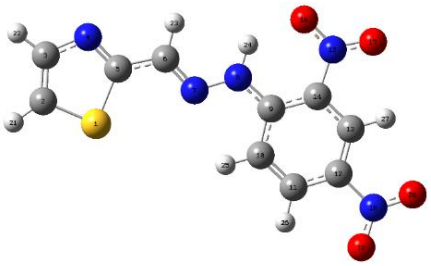




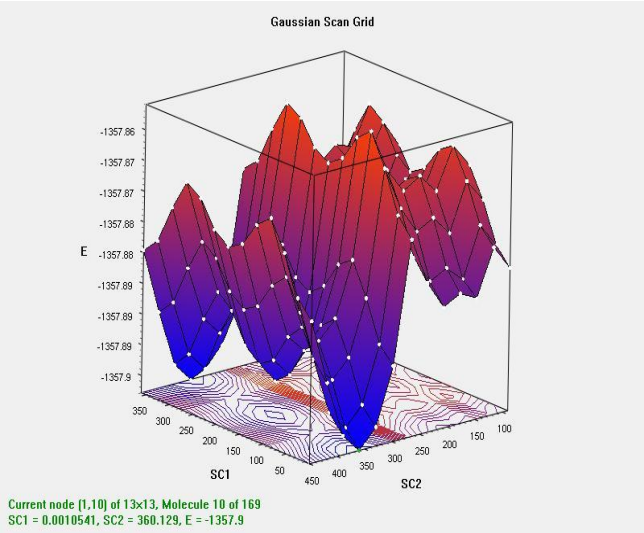
Enerji (Hartree): -1153,4
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o
Dönme Açısı 2 ($\varphi_{2'}$): 180,0^o

Şekil 5.17 16 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazon)metil)-1H-tiyazol (17)

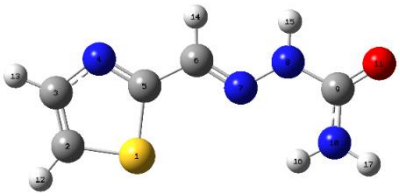


Enerji (Hartree): -1357,9
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o
Dönme Açısı 2 (φ_2): 180,0^o

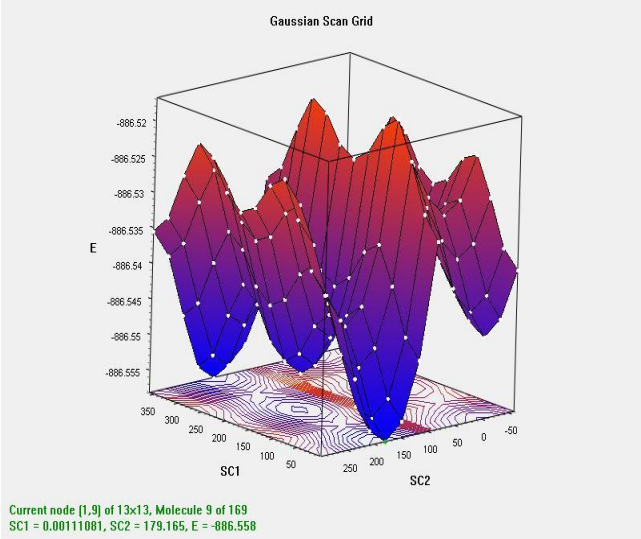


Şekil 5.18 17 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((1H-tiyazol-2-il)metilen)hidrazinkarboksamit (18)

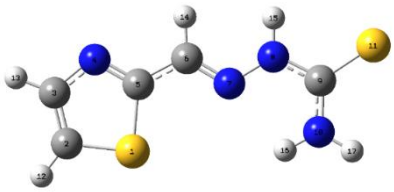


Enerji (Hartree): -886,6
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o
Dönme Açısı 2 (φ_2): 179,6^o

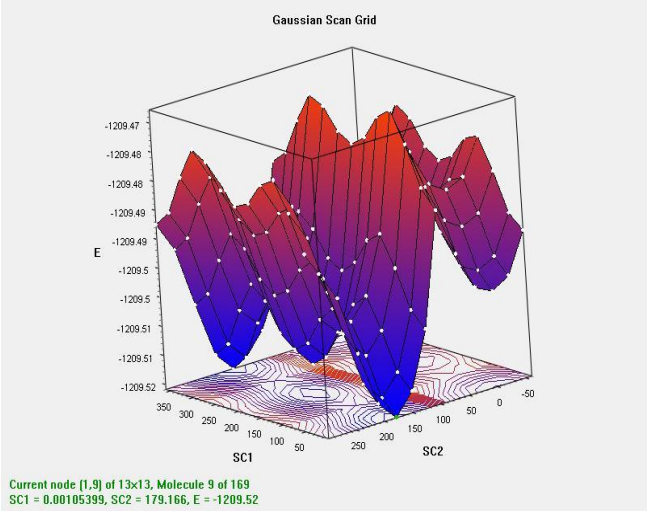


Şekil 5.19 18 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((1H-tiyazol-2-il)metilen)hidrazinkarbotiyoamit (19)

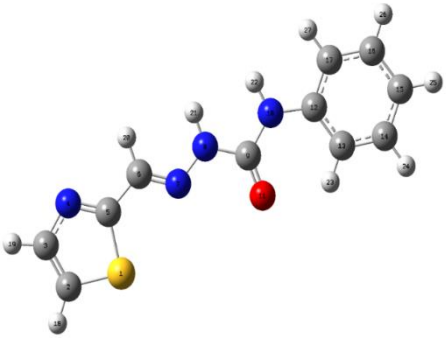


Enerji (Hartree): -1209,5
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o Dönme Açısı 2 (φ_2): 0,4^o

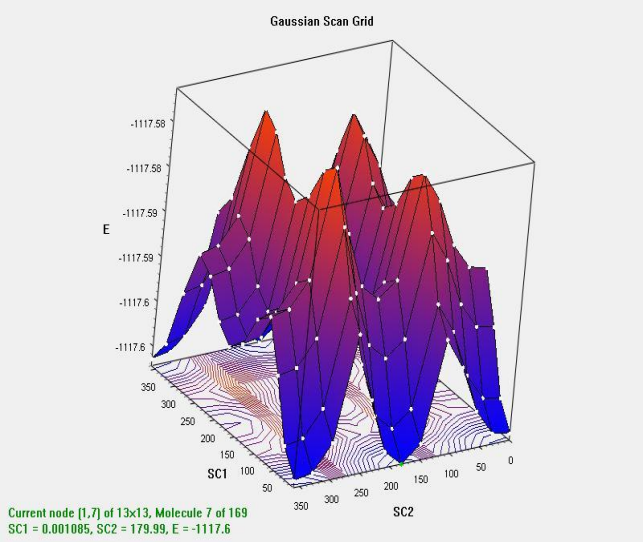


Şekil 5.20 19 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((1H-tiyazol-2-il)metilen)-N-fenilhidrazinkarboksamit (20)

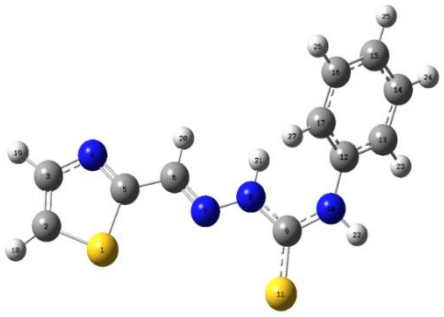


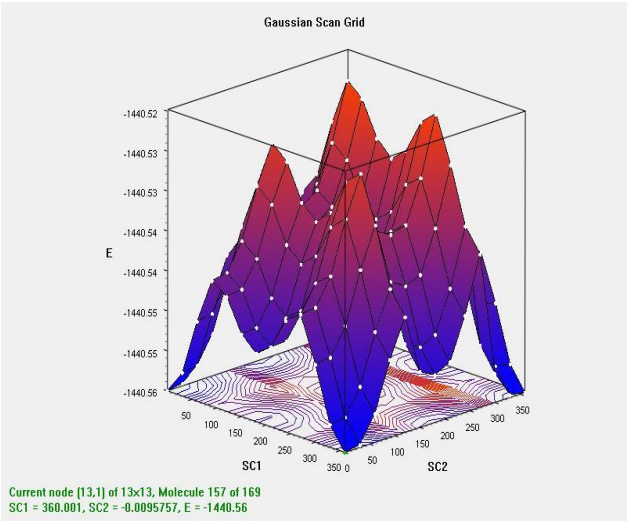
Enerji (Hartree): -1117,6
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o Dönme Açısı 2 (φ_2): 180,0^o



Şekil 5.21 20 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-2-((1H-tiyazol-2-il)metilen)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit (21)

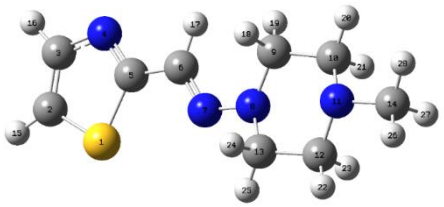


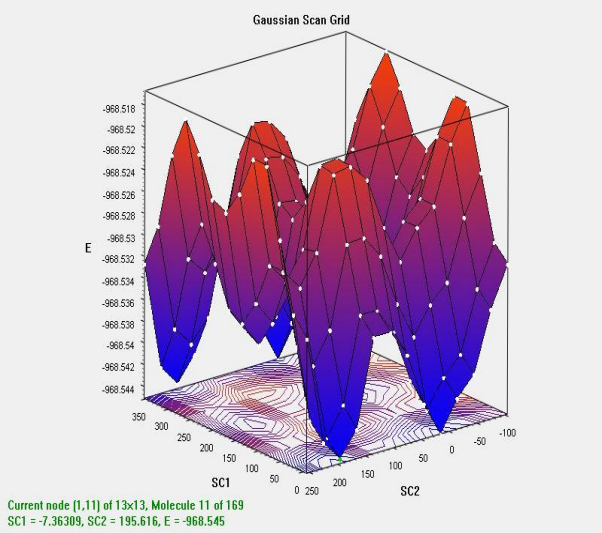


Enerji (Hartree): -1440,6
Dönme Açısı 1 (φ_1): 0,0^o
Dönme Açısı 2 (φ_2): 6,3^o

Şekil 5.22 21 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-N-((1H-tiyazol-2-il)metilen)-4-metilpiperazin-1-amin (22)

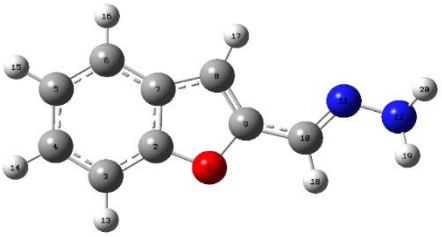


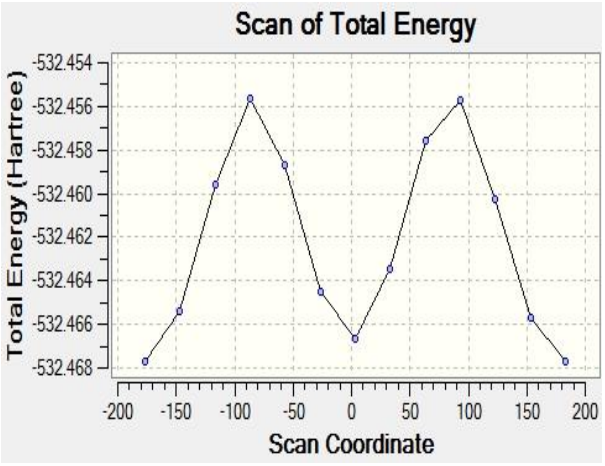


Enerji (Hartree): -968,6
Dönme Açısı 1 (φ_1): 172,6^o
Dönme Açısı 2 (φ_2): 15,6^o

Şekil 5.23 22 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(E)-(benzofuran-2-ilmetilen)hidrazin (23)

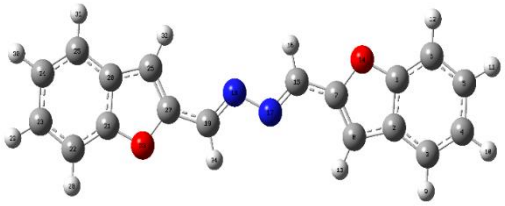


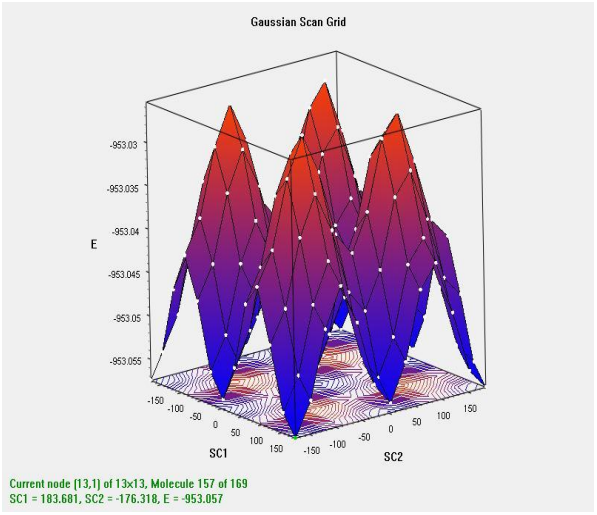


Enerji (Hartree): -532,5
Dönme Açısı (φ_1): 3,2^o

Şekil 5.24 23 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

(1E,2E)-1,2-bis(benzofuran-2-ilmetilen)hidrazin (24)





Enerji (Hartree): -953,1
Dönme Açısı 1 (φ_1): 3,7^o
Dönme Açısı 2 (φ_2): 3,7^o

Şekil 5.25 24 Molekülünün dönme açıları, enerjisi ve potansiyel enerji grafiği

Konformasyon analizi sonucunda; imidazol ve tiyazol halkasındaki azot ve kükürt atomlarının yapıdaki hidrazin grubunun birinci azot atomuyla aynı düzlemde olduğu gözlemlenmiştir. 11 ve 22 numaralı moleküller hariç tüm moleküllerin φ_1 ve φ_2 dihedral açıları yaklaşık 0 derecedir ve moleküller düzlemsel olarak kabul edilebilir. Benzofuran türevlerinde ise (23 ve 24) benzofuran halkasındaki oksijen atomunun hidrazinin birinci azot atomuyla ters konumlandığı ve 3 - 4 derecelik dönme açıları ile düzlemsellikten

çok çok az saptığı görülmüştür. Yapılan konformasyon analizinde, her molekül için belirlenmiş en kararlı konformer, bundan sonrasındaki hesaplamalarda başlangıç yapısı olarak alınmıştır.

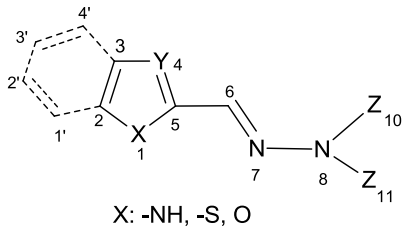
5.2 Yapısal Özellikler

Bu bölümde moleküllerin hesaplanan bağ uzunluğu, dihedral açıları ve dipol momentleri incelenmiş ve literatürden bulunabilen deneysel değerlerle karşılaştırılmıştır.

5.2.1 Bağ uzunlukları

Bu bölümde; tez kapsamında incelenen imidazol, tiyazol ve benzofuran türevlerinin, gaz fazında B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi hesaplanan bağ uzunlukları gösterilmiştir. Bu hesaplamalarda konformasyon analizinden elde edilen en kararlı konformerlerin geometri optimizasyonu yapılmış ve hesaplanan bağ uzunlukları çizelge 5.1 ile 5.4 arasında verilmiştir.

Çizelge 5.1 1, 3, 4, 5, 6, 12, 14, 15, 16, 17 ve 23 Moleküllerinin bağ uzunlukları (Å)



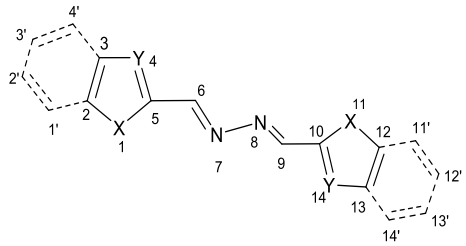
X: -NH, -S, O

Y: -CH veya N atomu

Z: H veya aril C atomu

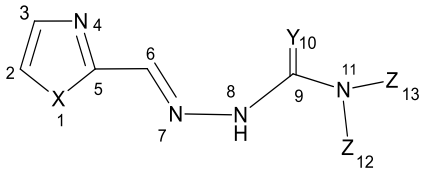
Bağ Türü	Molekül										
	1	**3**	**4**	**5**	**6**	**12**	**14**	**15**	**16**	**17**	**23**
X(1)-C(2)	1,377	1,375	1,375	1,369	1,371	1,375	1,735	1,735	1,732	1,730	1,368
C(2)-C(3)	1,377	1,377	1,377	1,379	1,381	1,366	1,366	1,366	1,368	1,369	1,410
C(3)-Y(4)	1,375	1,371	1,371	1,373	1,367	1,372	1,371	1,372	1,370	1,368	1,436
Y(4)-C(5)	1,326	1,327	1,328	1,328	1,328	1,310	1,312	1,312	1,312	1,312	1,367
C(5)-X(1)	1,369	1,370	1,370	1,370	1,371	1,765	1,766	1,767	1,763	1,762	1,384
C(2)-C(1’)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,389
C(1’)-C(2’)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,395
C(2’)-C(3’)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,408
C(3’)-C(4’)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,391
C(4’)-C(3)	-							-	-	-	1,405
C(5)-C(6)	1,449	1,445	1,448	1,443	1,441	1,451	1,446	1,449	1,447	1,447	1,466
C(6)-N(7)	1,285	1,291	1,291	1,290	1,291	1,285	1,291	1,291	1,289	1,289	1,287
N(7)-N(8)	1,371	1,344	1,361	1,351	1,360	1,359	1,335	1,350	1,343	1,353	1,363
N(8)-Z(10)	1,021	1,393	1,412	1,380	1,360	1,020	1,397	1,417	1,385	1,364	1,021
N(8)-Z(11)	1,012	1,016	1,437	1,016	1,021	1,011	1,017	1,439	1,017	1,021	1,011
X(1)-H(1)	1,009	1,009	1,008	1,009	1,009	-	-	-	-	-	-
C(2)-H(2)	1,079	1,079	1,079	1,079	1,079	1,081	1,081	1,081	1,081	1,081	-
C(3)-H(3)	1,081	1,081	1,081	1,081	1,081	1,084	1,084	1,084	1,084	1,083	-
C(6)-H(6)	1,095	1,094	1,089	1,094	1,093	1,096	1,095	1,090	1,095	1,094	1,097
C(1’)-H(1’)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,084
C(2’)-H(2’)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,086
C(3’)-H(3’)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,086
C(4’)-H(4’)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,086

Çizelge 5.2 2, 13 ve 23 Moleküllerinin bağ uzunlukları (Å)



Bağ Türü	Molekül			Bağ Türü	Molekül		
	2	**13**	**24**		**2**	**13**	**24**
X(1)-C(2)	1,368	1,728	1,384	C(12')-C(13')	-	-	1,410
C(2)-C(3)	1,382	1,371	1,406	C(13')-C(14')	-	-	1,389
C(3)-Y(4)	1,366	1,367	1,432	C(14')-C(13)	-	-	1,406
Y(4)-C(5)	1,329	1,313	1,370	X(1)-H(1)	1,010	-	-
C(5)-X(1)	1,371	1,762	1,384	C(2)-H(2)	1,079	1,081	-
C(2)-C(1')	-	-	1,364	C(3)-H(3)	1,081	1,084	-
C(1')-C(2')	-	-	1,390	C(6)-H(6)	1,091	1,092	1,093
C(2')-C(3')	-	-	1,393	C(9)-H(9)	1,091	1,092	1,093
C(3')-C(4')	-	-	1,410	X(11)-H(11)	1,010	-	-
C(4')-C(3)	-	-	1,389	C(12)-H(12)	1,079	1,081	-
C(5)-C(6)	1,442	1,447	1,439	C(13)-H(13)	1,081	1,084	-
C(6)-N(7)	1,292	1,290	1,293	C(1')-H(1')	-	-	1,084
N(7)-N(8)	1,388	1,387	1,387	C(2')-H(2')	-	-	1,086
N(8)-C(9)	1,292	1,290	1,293	C(3')-H(3')	-	-	1,086
C(9)-C(10)	1,442	1,447	1,439	C(4')-H(4')	-	-	1,086
C(10)-X(11)	1,371	1,762	1,384	Y(4)-H(4)	-	-	1,080
X(11)-C(12)	1,368	1,728	1,364	C(11')-H(11')	-	-	1,084
C(12)-C(13)	1,382	1,371	1,412	C(12')-H(12')	-	-	1,086
C(13)-Y(14)	1,366	1,367	1,432	C(13')-H(13')	-	-	1,086
Y(14)-C(10)	1,329	1,313	1,370	C(14')-H(14')	-	-	1,086
C(12)-C(11')	-	-	1,390	Y(14)-H(14)	-	-	1,080
C(11')-C(12')	-	-	1,393				

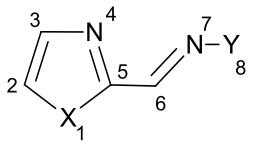
Çizelge 5.3 7, 8, 9, 10, 18, 19, 20 ve 21 Moleküllerinin bağ uzunlukları (Å)



X: -NH, -S, O
Y: O, S
Z: H veya Fenil C atomu

Bağ Türü	**Molekül**							
	7	**8**	**9**	**10**	**18**	**19**	**20**	**21**
X(1)-C(2)	1,374	1,373	1,373	1,371	1,733	1,732	1,732	1,731
C(2)-C(3)	1,377	1,379	1,378	1,380	1,367	1,368	1,368	1,368
C(3)-N(4)	1,370	1,368	1,371	1,369	1,371	1,370	1,371	1,370
N(4)-C(5)	1,327	1,328	1,327	1,327	1,311	1,311	1,311	1,312
C(5)-X(1)	1,370	1,371	1,369	1,369	1,764	1,763	1,761	1,760
C(5)-C(6)	1,445	1,443	1,446	1,445	1,449	1,447	1,450	1,449
C(6)-N(7)	1,289	1,290	1,286	1,287	1,288	1,289	1,285	1,286
N(7)-N(8)	1,354	1,358	1,352	1,354	1,344	1,349	1,346	1,349
N(8)-C(9)	1,396	1,373	1,401	1,372	1,403	1,378	1,406	1,377
C(9)-Y(10)	1,222	1,677	1,216	1,671	1,221	1,675	1,214	1,666
C(9)-N(11)	1,367	1,347	1,385	1,376	1,360	1,344	1,383	1,376
N(11)-Z(12)	1,008	1,009	1,411	1,417	1,008	1,010	1,412	1,418
N(11)-Z(13)	1,007	1,006	1,017	1,011	1,006	1,006	1,010	1,011
N(1)-H(1)	1,008	1,008	1,010	1,079	-	-	-	-
C(2)-H(2)	1,079	1,079	1,079	1,081	1,081	1,081	1,081	1,081
C(3)-H(3)	1,081	1,081	1,081	1,095	1,084	1,083	1,084	1,084
C(6)-H(6)	1,093	1,093	1,095	1,018	1,094	1,094	1,096	1,096
N(9)-H(9)	1,016	1,016	1,017	1,011	1,017	1,017	1,018	1,019

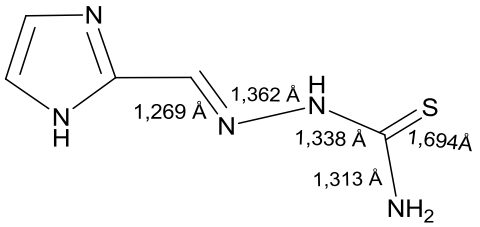
Çizelge 5.4 11 ve 22 Moleküllerinin bağ uzunlukları (Å)



X: -NH, -S
Y: N-Metilpiperazin

Bağ Türü	Molekül	
	11	**22**
X(1)-C(2)	1,375	1,736
C(2)-C(3)	1,376	1,366
C(3)-N(4)	1,373	1,373
N(4)-C(5)	1,327	1,311
C(5)-X(1)	1,369	1,767
C(5)-C(6)	1,450	1,451
C(6)-N(7)	1,291	1,291
N(7)-Y(8)	1,363	1,350
X(1)-H(1)	1,009	-
C(2)-H(2)	1,079	1,081
C(3)-H(3)	1,081	1,084
C(6)-H(6)	1,089	1,090

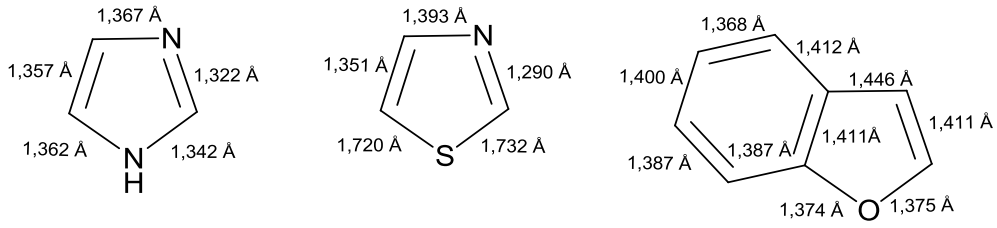
Bu çalışma kapsamında incelenen moleküllerden sadece 8 numaralı molekül için literatürden denel sonuç bulunmuştur. Literatürden bulunan bağ uzunluğu şekil 5.2'de verilmiştir (Casas vd. 2000).



Şekil 5.26 8. Molekülün denel bağ uzunlukları

B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi kullanılarak hesaplanan bağ uzunlukları, deneysel olarak ölçülmüş bağ uzunlukları ile karşılaştırılmıştır. Hesaplanan C=N bağ uzunluğu 1,290 Å, denel C=N bağ uzunluğu 1,269 Å değerindedir. Hesaplanan N-N bağ uzunluğu 1,358 Å, denel N-N bağ uzunluğu 1,362 Å değerindedir. Hesaplanan N-C bağ uzunlukları

sırasıyla 1,373 ve 1,347 Å, denel N-C bağ uzunlukları 1,338 ve 1,313 Å değerlerindedir. Hesaplanan C-S bağ uzunluğu 1,677 Å, denel olarak ölçülmüş C-S bağ uzunluğu 1,694 Å değerindedir. Bu değerlere bakıldığında C=N, N-N ve C-S bağ uzunlukları birbirine yakın değerlerde iken, C-N bağ uzunlukları arasında 0,034 – 0,035 Å fark mevcuttur. Bu küçük farklılıkların da deneysel ölçümlerin katı fazında teorik hesaplamaların gaz fazında ölçülmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu molekül için yapılan hesaplama sonuçlarının deneysel değerlerle örtüşmesi sonucunda hesaplamalara diğer moleküller için de aynı yöntem ve temel küme kullanılarak geometri optimizasyonuna devam edilmiştir. Bu moleküller için hesaplama sonuçlarının doğruluğu, substitüent içermeyen halkaların X-ray sonuçları ile karşılaştırılmıştır (Şekil 5.3)



Şekil 5.27 İmidazol, tiyazol ve benzofuran halkasının denel bağ uzunlukları

Çalışılan moleküllerden benzofuran için hesaplanan C-C bağ uzunluğu 1,44-1,46 Å iken, denel olarak C-C bağ uzunluğu 1,38-1,45 Å aralığındadır. Hesaplanan C-N bağ uzunluğu 1,369 ile 1,373 Å aralığındayken, deneysel C-N bağ uzunluğu 1,34 ile 1,36 Å aralığında değişmektedir. Hesaplanan C-O bağ uzunluğu 1,36 ile 1,38 Å aralığındayken, denel C-O bağ uzunluğu 1,37-1,38 Å değerlerindedir. Hesaplanan C-S bağ uzunluğu 1,728 ile 1,768 Å aralığındayken, denel olarak ölçülmüş C-S bağ uzunluğu 1,72 ila 1,73 Å aralığında değişmektedir. Hesaplanan C=C bağ uzunlukları 1,382-1,366 Å aralığındayken, denel C=C bağ uzunlukları ise 1,351-1,352 Å aralığında değer alır. Hesaplanan C=N bağ uzunlukları 1,310-1,328 Å aralığındayken, denel C=N bağ uzunlukları ise 1,29-1,32 Å aralığındadır.

5.2.2 Dihedral açılar

Burada; imidazol, tiyazol ve benzofuran türevlerinin, B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile gaz fazında dihedral açıları hesaplanmıştır. Çalışmalar sonucu bulunan değerler çizelge 5.5'de ve moleküllerin dihedral açıların gösterimi konformasyon analizi başlığında daha önce verilmiştir (Şekil 5.1).

Çizelge 5.5 Hedef moleküllerin B3LYP/6-31G(d,p) ile hesaplanan dihedral açıları (^{o})

Molekül	**Dihedral Açı**		**Molekül**	**Dihedral Açı**	
	φ_1	**φ_2**		**φ_1**	**φ_2**
1	2,3	-	**13**	0,0	0,0
2	0,0	0,0	**14**	0,0	180,0
3	0,0	180,0	**15**	0,0	180,0
4	0,0	180,0	**16**	0,0	180,0
5	0,0	180,0	**17**	0,0	180,0
6	0,0	180,0	**18**	0,0	179,6
7	1,3	180,3	**19**	0,0	180,0
8	0,1	180	**20**	0,0	180,0
9	0,0	180,0	**21**	0,0	6,2
10	179,0	5,9	**22**	179,0	14,8
11	1,3	27,0	**23**	2,7	-
12	1,5	-	**24**	180,0	180,0

Geometri optimizasyonu yapılan moleküllerin dihedral açıları, konformasyon analizi ile elde edilen sonuçları desteklemektedir. Sonuçlar karşılaştırıldığında, birçok molekülde φ_1 açısının 0 derece, φ_2 açısının 180 derece olması konformasyon analizinde ve geometri optimizasyonunda gözlemlenmiştir. Düzlemsellikten sapan moleküllerde, φ_1 için düzlemsellikten sapma değeri en fazla 2,7 derece iken, φ_2'nin düzlemsellikten sapma değeri 27° kadar çıkmaktadır.

5.2.3 Dipol moment

Dipol moment, iyonik bağ yapan iki atom veya kovalent bağ yapan atom grupları arasında oluşan (+) ve (-) yüklerin ayrılmasıyla oluşur. Bu durum bir molekül hakkında elektriksel özelliği ile ilgili bilgi verebilmektedir. Dipol moment elektronegatiflik farklılığından ortaya çıkar. Elektronegatiflik farkı arttıkça dipol moment artar. Dipol moment molekül polaritesinin ölçüsüdür. Bu doğrultuda bu bölümde, imidazol, tiyazol ve benzofuranın B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile gaz fazı ve üç farklı çözücü sisteminde (CCl_4, etanol ve DMSO) dipol momentleri CPCM'de (Conductor-like Polarizable Continuum Model), yani iletken gibi polarize olabilen süreklilik modeli ile hesaplanmıştır. Hedef moleküllerin hesaplanan dipol moment hesaplaması sonucu çizelge 5.6'da yer verilmiştir.

Çizelge 5.6 Hedef moleküllerin hesaplanan dipol momentleri

μ/Debye									
Molekül	**Gaz**	**CCl_4**	**EtOH**	**DMSO**	**Molekül**	**Gaz**	**CCl_4**	**EtOH**	**DMSO**
1	2,93	3,35	3,78	3,80	13	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	14	0,89	1,12	1,38	1,39
3	1,77	2,03	2,31	2,32	15	1,96	2,17	2,38	2,39
4	1,52	1,78	2,06	2,08	16	6,21	7,19	8,30	8,37
5	5,17	5,98	6,94	7,00	17	6,83	7,81	8,85	8,91
6	7,02	8,05	9,13	9,19	18	3,44	3,93	4,39	4,42
7	4,44	5,04	5,61	5,64	19	5,17	6,34	7,58	7,65
8	6,07	7,28	8,51	8,58	20	3,46	4,25	5,10	5,15
9	1,95	2,41	2,89	2,91	21	4,96	6,29	7,75	7,83
10	3,49	4,39	5,39	5,45	22	2,57	2,91	3,27	3,29
11	3,52	4,02	4,53	4,55	23	2,01	2,48	2,47	2,24
12	1,71	1,91	2,13	2,14	24	0,00	0,00	0,00	0,00

Burada gaz fazı ve üç farklı çözücü sisteminde hesaplanan dipol momentlerde, imidazol ve tiyazol türevlerinde çözücü polarlığı arttıkça dipol moment artmıştır. Benzofuran türevlerinde ise CCl_4 sisteminde dipol moment en yüksek değeri almış, sonrasında çözücülerin polarlıkları arttıkça dipol momentlerde azalma gözlemlenmiştir. Çalışılan bütün sistemlere bakıldığında, en düşük dipol momentlere sahip moleküller 2, 13 ve 24

numaralı iki halka sisteminden oluşan simetrik türevlerdir. En yüksek dipol momente sahip moleküller ise benzen halkasının iki tane nitro grubu içerdiği 6 ve 17 numaralı imidazol ve tiyazol türevleridir.

5.3 Enerjiler

Bu bölümde; ilk olarak toplam enerji ve sıfır noktası titreşim enerjisi ve HOMO-LUMO enerji değerlerine yer verilmiştir.

5.3.1 Toplam enerji

Çalışma kapsamındaki moleküllerin enerjileri B3LYP/6-31G(d,p) ile hesaplanmıştır. Bu yöntemle gaz fazı ile CPCM'de CCl_4, EtOH ve DMSO çözücü sistemlerinde geometrik optimizasyon yapılarak toplam enerjiler bulunmuştur. Her moleküle ait toplam enerjiyi bulmak için o molekülün sıfır noktası titreşim enerjisi [$E_{(ZPVE)}$] hesaplanmıştır. Toplam enerji, [E_T: E (Hesaplanan Enerji) + $E_{(ZPVE)}$] formülü ile bulunur. Sıfır noktası titreşim enerjisinin değeri deneysel verilerle karşılaştırmak adına B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi için bulunan 0,96 düzeltme faktörü ile çarpılmıştır. Bulunan $E_{(ZPVE)}$ değerleri ile E değerlerinin toplanması sonucunda elde edilen E_T değerleri çizelge 5.7'de verilmiştir.

Çizelge 5.7 Moleküllerin hesaplanan E_{ZPVE} ve E_T değerleri (kcal/mol)

Molekül	Gaz		CCl_4		EtOH		DMSO	
	E_{ZPVE}	E_T	E_{ZPVE}	E_T	E_{ZPVE}	E_T	E_{ZPVE}	E_T
1	66,3	-235257,1	66,3	-235261,1	66,3	-235264,5	66,3	-235264,7
2	100,4	-400361,7	80,8	-400367,4	100,3	-400352,0	100,3	-400352,2
3	114,7	-380202,6	114,8	-380206,8	114,8	-380210,3	114,8	-380210,5
4	163,3	-525139,4	163,3	-525143,3	163,3	-525146,7	163,3	-525146,9
5	116,4	-508529,1	116,4	-508535,1	116,4	-508540,6	116,4	-508540,9
6	118,1	-636853,0	118,1	-636859,1	118,0	-636864,5	118,0	-636864,4
7	82,4	-341114,3	82,4	-341120,2	82,4	-341125,3	82,4	-341125,6
8	81,1	-543774,9	81,2	-543781,5	81,2	-543787,6	81,2	-543787,9
9	130,9	-486050,1	131,0	-469114,2	131,1	-486062,9	131,1	-486063,2
10	129,9	-688707,9	130,0	-688714,6	130,0	-688720,8	130,1	-688721,1
11	149,9	-392494,6	149,8	-392498,4	149,8	-392501,6	149,8	-392501,7
12	56,6	-450393,3	56,6	-450396,5	56,6	-450399,2	56,5	-450399,3
13	80,8	-830612,5	80,8	-830615,3	80,7	-830617,8	80,7	-830617,9
14	105,0	-595339,1	105,1	-595342,2	105,1	-595344,9	105,1	-595345,0
15	153,5	-740276,0	153,5	-740278,9	153,5	-740281,3	153,5	-740281,5
16	106,7	-723665,0	106,7	-723669,9	106,7	-723674,3	106,7	-723674,5
17	108,3	-851988,6	108,3	-851993,4	108,2	-851997,5	108,2	-851997,7
18	72,6	-556251,0	72,6	-556255,5	72,5	-556259,3	72,5	-556259,5
19	71,5	-758911,2	71,5	-758916,3	71,5	-758920,9	71,5	-758921,1
20	121,2	-701184,8	121,3	-701191,0	121,4	-701196,7	121,4	-701197,0
21	120,1	-903842,0	120,2	-903848,1	120,2	-903854,0	120,2	-903854,3
22	140,1	-607631,2	140,1	-607634,1	140,0	-607636,5	140,0	-607636,7
23	93,8	-334034,7	93,8	-334037,6	93,8	-334040,1	93,8	-334040,2
24	155,3	-597897,3	155,3	-597899,9	155,2	-597902,1	155,2	-597902,2

Sonuçlar değerlendirildiğinde, bütün sistemlerde 2 numaralı bileşik hariç bütün moleküllerin DMSO da en kararlı yapıya sahip oldukları gözlemlenmiştir. Etanol için bulunan sonuçlar da DMSO için yapılan hesaplama sonuçlarına oldukça yakındır. Bu durum, çözücü polarlığının artmasıyla birlikte, moleküllerin ortamdaki çözücüyle daha kolay etkileşime girmesi ve çözücü- çözünen etkileşiminin artması nedeni ile daha kararlı yapıya dönüşmesi ile açıklanabilir.

5.3.2 HOMO ve LUMO enerjileri

En yüksek dolu moleküler orbitallere (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbitallere (LUMO) denir.

Koopman teorisinde, HOMO enerji doğrudan iyonlaşma potansiyeliyle LUMO enerjisi de elektron ilgisiyle ilintilidir (Stein vd. 2012). I, iyonlaşma potansiyelini ve A, elektron ilgisini sembolize etmektedir. $I \approx -E_H$ ve $A \approx -E_L$ şeklindedir.

HOMO-LUMO enerji farkı iletkenliğin bir ölçüsü olarak varsayıldığından iletkenliğin belirlenmesinde rol alır.

Tez kapsamında incelenen moleküllerin B3LYP/6,31G(d,p) ile gazı fazı ve CPCM'de seçilen çözücü sistemlerinde (CCl_4, EtOH ve DMSO) HOMO, LUMO enerjileri ve ΔE değerleri hesaplanmış ve sonuçlar çizelge 5.8'de yer verilmektedir.

Çizelge 5.8 İncelenen moleküllerin hesaplanan E_H, E_L ve ΔE değerleri (eV)

Molekül	Faz			Çözücü Sistemleri								
	Gaz			CCl_4			EtOH			DMSO		
	E_H	E_L	ΔE	E_H	E_L	ΔE	E_H	E_L	ΔE	E_H	E_L	ΔE
1	-5,44	-0,73	4,71	-5,51	-0,80	4,71	-5,57	-0,86	4,71	-5,57	-0,86	4,71
2	-5,71	-1,98	3,74	-5,76	-2,03	3,73	-5,79	-2,08	3,71	-5,80	-2,09	3,71
3	-5,09	-1,06	4,04	-5,12	-1,10	4,02	-5,15	-1,14	4,01	-5,15	-1,14	4,01
4	-5,00	-0,90	4,10	-5,09	-1,00	4,09	-5,17	-1,09	4,08	-5,17	-1,09	4,08
5	-5,72	-2,21	3,51	-5,64	-2,29	3,34	-5,55	-2,39	3,17	-5,55	-2,39	3,16
6	-6,15	-2,96	3,19	-6,01	-2,90	3,11	-5,88	-2,86	3,02	-5,87	-2,86	3,01
7	-5,81	-1,33	4,47	-5,79	-1,31	4,49	-5,77	-1,28	4,49	-5,77	-1,28	4,50
8	-5,68	-1,73	3,95	-5,77	-1,71	4,06	-5,83	-1,67	4,16	-5,83	-1,67	4,17
9	-5,62	-1,21	4,41	-5,65	-1,25	4,39	-5,67	-1,30	4,37	-5,67	-1,30	4,37
10	-5,58	-1,55	4,03	-5,77	-1,62	4,15	-5,89	-1,69	4,20	-5,90	-1,70	4,20
11	-5,17	-0,58	4,59	-5,26	-0,70	4,57	-5,34	-0,79	4,55	-5,35	-0,80	4,55
12	-5,80	-1,40	4,40	-5,85	-1,48	4,36	-5,89	-1,56	4,32	-5,89	-1,57	4,32
13	-6,22	-2,61	3,61	-6,26	-2,67	3,60	-6,31	-2,73	3,57	-6,31	-2,74	3,57
14	-5,31	-1,61	3,70	-5,34	-1,68	3,67	-5,37	-1,74	3,64	-5,38	-1,74	3,63
15	-5,20	-1,45	3,74	-5,29	-1,58	3,72	-5,39	-1,70	3,69	-5,39	-1,70	3,69
16	-5,95	-2,40	3,55	-5,87	-2,44	3,43	-5,80	-2,51	3,28	-5,79	-2,52	3,28
17	-6,39	-3,07	3,32	-6,26	-3,00	3,27	-6,15	-2,94	3,21	-6,14	-2,94	3,21
18	-6,14	-1,92	4,22	-6,13	-1,91	4,22	-6,12	-1,90	4,22	-6,12	-1,90	4,22
19	-5,88	-2,25	3,63	-5,98	-2,23	3,75	-6,07	-2,19	3,88	-6,08	-2,19	3,89
20	-5,85	-1,77	4,08	-5,87	-1,83	4,04	-5,89	-1,89	4,00	-5,89	-1,90	4,00
21	-5,60	-1,98	3,62	-5,82	-2,07	3,75	-6,09	-2,17	3,92	-6,10	-2,18	3,93
22	-5,45	-1,23	4,21	-5,53	-1,36	4,16	-5,60	-1,49	4,11	-5,60	-1,49	4,11
23	-5,34	-1,19	4,16	-5,42	-1,27	4,15	-5,49	-1,34	4,15	-5,49	-1,35	4,15
24	-5,55	-2,29	3,26	-5,63	-2,38	3,25	-5,70	-2,46	3,24	-5,70	-2,46	3,24

Tüm moleküller için bulunan bant aralığı değerleri 3,01 ile 4,71 eV arasında olup çözücü sistemlerine göre çok büyük farklılık göstermemiştir. Bütün moleküllere bakıldığında, en yüksek enerji aralığı (ΔE) değeri 4,7 eV ile 1 numaralı molekülde görülmüştür. Küçük band aralığı olan moleküller, çok iyi iletken maddelerdir. Örneğin, fotovoltaik malzemeler de, bant aralığının da 1,5 eV (1,2-1,8 eV) civarında olması istenir.

Çalışılan moleküllerin monomerlerinin bant aralıkları, 1,5 eV değerinden daha büyüktür ancak kesin yargıda bulunabilmek için bu moleküllerin polimerlerinin band aralığının da hesaplanması gerekmektedir. 8, 10, 19 ve 21 moleküllerinde ise çözücünün polarlığı arttıkça ΔE değerlerinin de arttığı gözlemlenmiştir. Diğer yapılarda ise gaz fazında ΔE değerlerinin en yüksek değerde olduğu gözlemlenmiştir. 5, 6, 7, 16, 17 ve 18 numaralı moleküllerde çözücü polarlığı arttıkça E_H azalır ve bununla ilintili olarak iyonlaşma enerjileri yani HOMO orbitalinden elektron koparmak için gerekli enerji miktarı azalmaktadır. 6, 7, 8, 17, 18 ve 19 numaralı moleküllerde polarlık arttıkça E_L azalır ve bağlantılı bir şekilde elektron ilgisi yani LUMO orbitaline elektron alınması için gerekli enerji miktarı azalmaktadır.

Diğer moleküllerde durumun tam tersi olduğu, yani çözücünün polarlığı arttıkça elektron koparmak ve almak için gerekli enerji miktarı arttığı görülmüştür.

5.4 Spektroskopik Analizler

Bu bölümde, çalışılan moleküllere ait spektroskopik analizlerin (IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve UV-vis) teorik ve deneysel sonuçları yer almaktadır. Burada 1, 4, 12, 15 ve 16 numaralı moleküllerin deneysel sonuçları bulunmadığından sadece teorik sonuçları gösterilmiştir.

5.4.1 Deneysel ve teorik IR analizi

Bu bölümde, çalışılan bileşiklerin deneysel FT-IR spektrum sonuçları ile teorik hesaplama sonucu elde edilen harmonik titreşim frekans değerleri arasında karşılaştırma yapılmıştır. Optimize edilmiş yapılardan, harmonik titreşimler ve şiddetleri DFT-B3LYP/6-31G(d,p) metodu ile gaz fazında hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar düzeltme faktörleriyle çarpılarak tablo halinde gösterilmiştir. B3LYP/6-31G(d,p) metodu ile elde edilen sonuçlar ve deneysel sonuçlar çizelge 5.9 ila 5.11 arasında yer almaktadır. Deneysel FT-IR spektrumları Ekler bölümünde verilmiştir.

Çizelge 5.9 İmidazol moleküllerinin IR sonuçları

IR Frekans (cm^{-1})	Molekül																			
	1	2		3		4	5		6		7		8		9		10		11	
	Teo	Teo	Den	Teo	Den	Teo	Teo	Den	Teo	Den	Teo	Den.	Teo	Den	Teo	Den	Teo	Den	Teo	Den
N-H gerilmesi	3305	3129	3144	3379	3316	3525	3378	3256	3306	3273	3403	3374 3379*	3400	3229	3362	3343	3160	3296	3521	-
	3477	3129	3144	3523			3522		3521	3447	3471	3450 3454*	3459	3370	3160	3273	3349	3352		
	3520																			
Aromatik =C-H gerilmesi	3126	3017	3003	3041	2978	3052	3160	3150	3113	3104	3129	3100 3189*	3131	3132	3081	3100	3087	3110	3124	3098
	3157	3019	3086						3161	3181			3160	3150						
Alifatik =C-H gerilmesi	2968	2968	2970	2975	2894	3035	2977	2912	2994	2920	2989	2988	2993	3013	2966	2874	2971	2924	3029	3016
			2988																	
Alifatik C-H gerilmesi																			2823	2822
																			2949	2950
C=O gerilmesi											1757	1820			1747	1690				
C=N gerilmesi	1634	1555	1553	1611	1592	1604	1615	1660	1611	1603	1620	1680 1615*	1614	1614	1628	1626	1621	1592	1605	1598
		1629	1636																	
N=O gerilmesi							1593	1580	1590	1578										
							1329	1400	1340	1350										
C=S gerilmesi													1282	1287			1225	1260		
Aromatik C=C eğilmesi	1449	1404	1437	1445	1452	1430	1499	1496	1496	1491	1457	1450 1467*	1367	1356	1438	1445	1437	1442	1520	1534
						1440	1549	1548	1537	1516					1533	1537	1502	1518		
C-N gerilmesi	1101	1036	995	1128	1100	1056	1062	1089	1153	1108	1129	1108	1152	1152	1118	1113	1132	1190	1103	1114
		1150	1153				1090												1290	1286
C-H eğilmesi	700	726	760	733	750	733	718	718	728	718	714	770	719	750	718	750	722	740	742	754

*: Literatürden alınmıştır (Rodríguez-Argüelles, 2010).

Çizelge 5.10 Tiyazol moleküllerinin IR sonuçları

IR Frekans (cm^{-1})	Molekül																			
	12	13		14		15	16	17		18		19		20		21		22	
	Teo	Teo	Den	Teo	Den	Teo	Teo	Teo	Den	Teo	Den.	Teo	Den	Teo	Den	Teo	Den	Teo	Den
N-H gerilmesi	3315	-	-	3367	3190	-	3369	3304	3190	3395	3370	3395	3370	3353	3200	3341	3320 3322*	-	-
	3496	-	-			-				3475	3446	3475	3446	3476	3250	3477	3297*		
Aromatik =C-H gerilmesi	3098	3102	3110	3098	3114	3054	3058	3105	3007	3145	3148	3145	3148	3058	3059	3143	3132	3095	3104
	3143			3107				3139	3059										
Alifatik =C-H gerilmesi	2960	3014	3064	2966	2994	3027	2968	2984	2920	2983	3078	2985	2994	2954	2920	2958	2974 3054*	2973	2974
			2988																
Alifatik C-H gerilmesi																		2876	2910
C=O gerilmesi										1762	1668			1754	1684				
C=N gerilmesi	1623	1541	-	1582	1592	1596	1604	1607	1607	1607	1586	1601	1601	1610	1640	1609	1596 1634*	1590	1662
		1624	1616																
N=O gerilmesi							1539	1539	1559										
							1337	1334	1317										
C=S gerilmesi												1283	1290			1228	1262 1279*		
Aromatik C=C eğilmesi	1449	1411	1394	1482	1486	1430	1521	1480	1497	1404	1410	1462	1462	1423	1437	1415	-	1495	1532
						1441	1551					1503	1503	1515	1526	1526	1534 1598*		
						1472	1588					1563	1563						
C-N gerilmesi	1044	1048	1048	1128	1076	1134	1046	1047	1063	1046	1078	1144	1138	1047	1036	1129	1086 1166*	1044	1042
C-S gerilmesi	888	894	930	877	878	886	885	894	903	888	910	889	907	890	903	892	916	888	862
C-H eğilmesi	703	718	738	699	692	685	713	713	703	706	716	709	714	710	718	712	740	700	764
		718		733	754	699								736	748				

*: Literatürden alınmıştır (Laverick, 2017).

Çizelge 5.11 Benzofuran moleküllerinin IR sonuçları

Mol.	IR Frekans (cm^{-1})													
	N-H Gerilmesi		Aromatik =C-H gerilmesi		Alifatik =C-H gerilmesi		C=N Gerilmesi		Aromatik C=C Eğilmesi		C-O gerilmesi		C-H eğilmesi	
	Teo	Den	Teo	Den	Teo	Den	Teo	Den	Teo	Den	Teo	Den	Teo	Den
23	3305	3272	3078	3076	2943	2950	1623	1630	1458	1442	1204	1210	730	744
	3488	3406							1598	1598				
24	-	-	3081	3080	2997	2970	1619	1636	1425	1423	1165	1163	732	733
			3093	3117					1519	1518	1172	1171		

IR analizlerinde, bir molekülde bulunan bir ya da daha fazla aromatik halka genellikle =C-H ya da C=C titreşimleriyle belirlenir. Aromatik halka bulunduran organik

bileşiklerdeki =C-H gerilmeleri 3000-3100 cm^{-1} aralığında zayıf şiddetli pikler olarak gözlenir. B3LYP/6-31G(d,p) yöntemiyle elde edilen sonuçlarına göre, aromatik =C-H gerilmesi 3040-3150 cm^{-1} aralığında, deneysel sonuçlar ise 3059-3146 cm^{-1} aralığındadır.

Alifatik C-H gerilmeleri 3000-2850 cm^{-1} de aralığında zayıf şiddetli pikler olarak gözlenir. Buna göre; çalışılan bütün moleküllerin teorik sonuçlarına göre alifatik C-H gerilmeleri 2942-3017 cm^{-1} aralığında, deneysel sonuçlarda 2873-3013 cm^{-1} aralığında zayıf bantlar olarak gözlemlenmiştir.

Organik bileşiklerde serbest N-H gerilmeleri, 3190-3500 cm^{-1} aralığında gözlenir. Teorik hesaplamalardan elde edilen N-H gerilmeleri 3304-3522 cm^{-1} aralığında iken, deneysel sonuçlar 3190-3352 cm^{-1} aralığındadır.

İncelediğimiz yapılarda C=N gerilmeleri ve azo grubunun asimetrik ve simetrik gerilme bantları (-N=N-), teorik hesaplamalar sonucu 1541-1635 cm^{-1} aralığında, deneysel sonuçlarda ise 1592-1640 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir.

Aromatik C=C eğilmeleri 1350-1590 cm^{-1} aralığında orta şiddetli pikler şeklinde kendisini gösterir. Teorik hesaplamalar sonucu elde edilen aromatik C=C eğilmeleri, 1366-1521 cm^{-1} aralığında, deneysel verileri ise 1356-1534 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir.

NO_2 grubunun N=O gerilmeleri, 1600-1500 ve 1400-1300 cm^{-1} de gözlenir. Teorik hesaplamalar sonucu elde edilen N=O gerilmeleri 1593-1329 cm^{-1} aralığında, deneysel veriler ile 1580-1317cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir.

Literatürde var olan moleküllerin (7 ve 21 numaralı molekül) deneysel IR değerleri aromatik =C-H gerilmesi ve alifatik =C-H gerilmesi olarak sadece 21 numaralı molekül için verilmiştir. Bu değerler sırasıyla; 3189 cm^{-1} ve 3054 cm^{-1} dir. Bizim deneysel olarak gözlemlediğimiz değerler ise aromatik =C-H gerilmesi 3100-3120 cm^{-1} aralığında, deneysel alifatik =C-H gerilmesi 2988-2974 cm^{-1} aralığındadır.

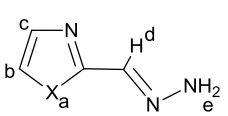
Literatürden alınan diğer gerilmelerin ve aromatik C=C eğilmelerinin denel değerleri ile deneysel değerleri karşılaştırıldığında; C=N gerilmelerine ait denel değerler 1615-1634 cm^{-1} aralığında, deneysel değerler 1598-1680 cm-^{1} aralığındadır. Literatürden alınan deneysel aromatik C=C eğilmeleri, 1467-1598 cm^{-1} aralığında, bizim deneysel değerlerimiz ise 1450-1534 cm^{-1} aralığındadır.

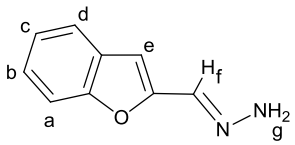
Çalışılan moleküllerin hesaplanan IR sonuçları, denel sonuçlarla büyük oranda uyumlu olduğu görülmüştür. Ancak deneysel ve hesaplanan değerler arasındaki küçük farklılıklar, teorik hesaplamalarda harmonik yaklaşımdan, deneysel sonuçlarda ise anharmonik yaklaşımın kullanılmasındandır. Deneysel ve hesapsal sonuçlar arasındaki farklılığın bir başka nedeni de deneysel sonuçların katı fazında ve hesapsal değerlerin ise gaz fazında belirlenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

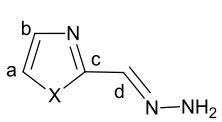
5.4.2 Deneysel ve teorik NMR analizi

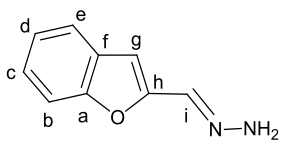
Nükleer manyetik rezonans (NMR), organik bileşiklerin yapı tayininde başvurulan önemli bir yöntemdir. Bir yapıda bulunan çekirdeklerin sayısının ve yerinin belirlenmesinde kullanılır. En çok kullanılan türleri ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR analizleridir. Yapıları aydınlatmak için yapılan NMR analizleri sonucunda alınan pik sayısı ve piklerin pozisyonu (kimyasal kayma) parametrelerinden yararlanılır. NMR analizlerinde molekülün yapısının belirlenmesinde bir referans madde kullanılır. Bu referans maddeler analiz türlerine göre değişmekle birlikte ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR için tetrametilsilan (TMS) kullanılır. Teorik çalışmada, B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile optimize edilmiş yapıların, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR kimyasal kayma değerleri de aynı metot kullanılarak GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbital) ile belirlenmiştir. Kimyasal kaymalar için isotropik kimyasal kaymalar kullanılmıştır. Teorik çalışmada referans madde olarak tetrametilsilan (TMS) kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlardan TMS'nin, aynı yöntem ile hesaplanan NMR değerleri çıkarılarak, çalışılan moleküllerin teorik NMR sonuçları bulunmuştur. Bu hesaplamalar sırasıyla gaz fazı ile CPCM'de dimetil sülfoksit (DMSO) çözücü sistemlerinde gerçekleştirilmiştir. Hesaplanan sonuçlar ile deneysel sonuçlar çizelge 5.12 ile 5.18 arasında verilmiştir. Deneysel ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları Ekler bölümünde verilmiştir.

Çizelge 5.12 1, 12, 23 Moleküllerinin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR değerleri





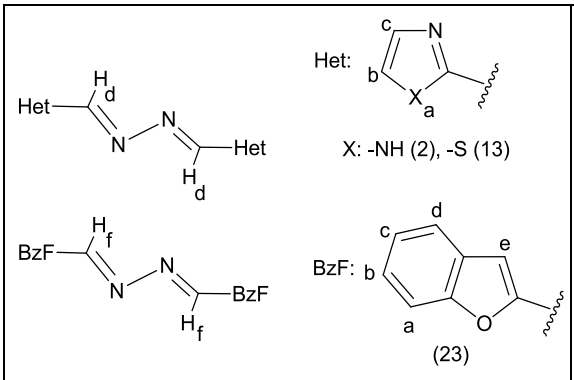


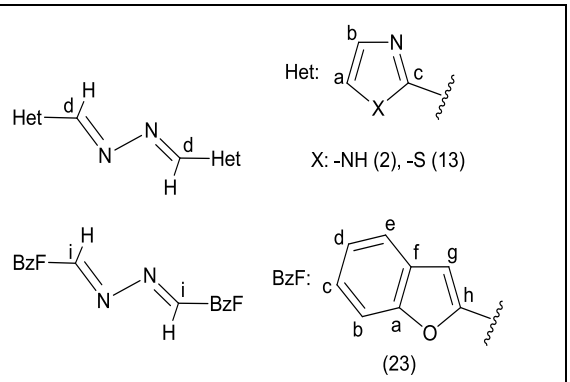


^{1}H-NMR (ppm)	**Molekül**				**^{13}C-NMR (ppm)**	**Molekül**			
	1	**12**	**23**			**1**	**12**	**23**	
a	8,8	-	7,3	Teo-a	a	109,7	118,9	148,5	Teo-a
	9,3	-	7,6	Teo-b		112,4	119,7	148,3	Teo-b
	-	-	7,5	Den.		-	-	153,8	Den.
	-	-	-	Lit.		-	-	-	Lit.
b	6,8	6,9	7,2	Teo-a	b	125,6	135,3	106,1	Teo-a
	7,1	7,2	7,6	Teo-b		123,7	135,3	106,2	Teo-b
	-	-	7,2	Den.		-	-	110,8	Den.
	-	7,1*	-	Lit.		-	-	-	Lit.
c	7,1	7,7	7,3	Teo-a	c	137,6	165,7	118,6	Teo-a
	7,0	7,8	7,4	Teo-b		138,3	166,7	118,8	Teo-b
	-	-	7,2	Den.		-	-	124,1	Den.
	-	7,7*	-	Lit.		-	-	-	Lit.
d	7,3	7,6	7,6	Teo-a	d	126,4	128,7	118,2	Teo-a
	7,4	7,8	7,7	Teo-b		125,7	128,6	118,6	Teo-b
	-	-	7,5	Den.		-	-	123,0	Den.
	-	7,9*	-	Lit.		-	-	-	Lit.
e	4,6- 4,9	5,0- 5,3	7,0	Teo-a	e	-	-	116,0	Teo-a
	5,2-5,4	5,6-5,7	7,1	Teo-b		-	-	116,0	Teo-b
	-	-	6,8	Den.		-	-	120,7	Den.
	-	5,9*	-	Lit.		-	-	-	Lit.
f	-	-	7,4	Teo-a	f	-	-	125,6	Teo-a
	-	-	7,6	Teo-b		-	-	125,3	Teo-b
	-	-	7,2	Den.		-	-	127,3	Den.
	-	-	-	Lit.		-	-	-	Lit.
g	-	-	4,9- 5,7	Teo-a	g	-	-	98,1	Teo-a
	-	-	5,5-5,7	Teo-b		-	-	96,6	Teo-b
	-	-	7,7	Den.		-	-	102,7	Den.
	-	-	-	Lit.		-	-	-	Lit.
h	-	-	-	Teo-a	h	-	-	149,9	Teo-a
	-	-	-	Teo-b		-	-	150,3	Teo-b
	-	-	-	Den.		-	-	153,9	Den.
	-	-	-	Lit.		-	-	-	Lit.
i	-	-	-	Teo-a	i	-	-	124,7	Teo-a
	-	-	-	Teo-b		-	-	124,8	Teo-b
	-	-	-	Den.		-	-	128,5	Den.
	-	-	-	Lit.		-	-	-	Lit.
R^2	-	-	0,324		R^2	-	-	0,996	

Teo-a : B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile bulunan değerler (Gaz fazı)
Teo-b : B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile bulunan değerler (DMSO çözücü sistemi)
Den : Deneysel değerler
*: Literatürden alınmıştır (Jones, 1991).

Çizelge 5.13 2, 13, 24 Moleküllerinin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR değerleri

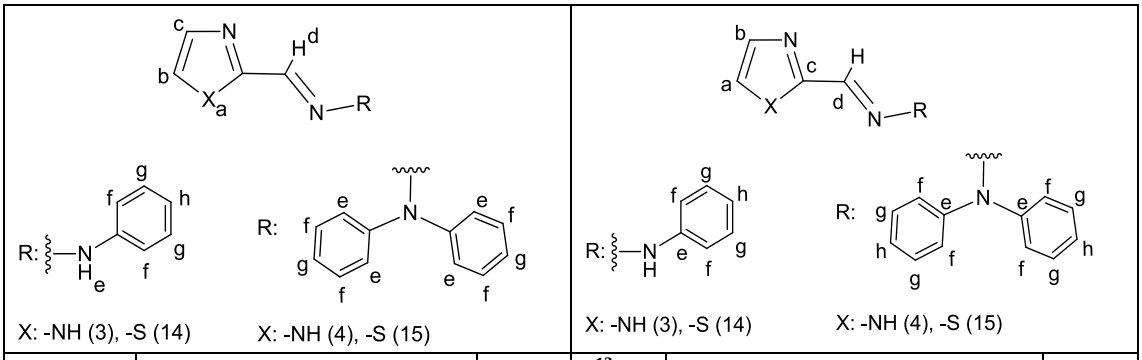




^{1}H-NMR (ppm)	Molekül				^{13}C-NMR (ppm)	Molekül			
	2	13	24			2	13	24	
a	9,6	-	7,4	Teo-a	a	112,3	124,0	150,7	Teo-a
	10,6	-	7,6	Teo-b		115,9	126,9	150,8	Teo-b
	13,1	-	7,7	Den.		141,9	124,5	151,8	Den.
	13,0*	-	-	Lit.		106,0*	-	-	Lit.
b	7,0	7,3	7,4	Teo-a	b	128,0	137,6	106,9	Teo-a
	7,4	7,8	7,6	Teo-b		127,1	138,0	107,1	Teo-b
	7,3	8,1	7,5	Den.		141,9	145,1	114,5	Den.
	7,2*	-	-	Lit.		133,6*	-	-	Lit.
c	7,0	8,1	7,4	Teo-a	c	138,1	165,2	121,2	Teo-a
	7,4	8,2	7,6	Teo-b		137,9	165,0	122,4	Teo-b
	7,3	8,1	7,3	Den.		151,8	162,6	127,3	Den.
	7,4*	-	-	Lit.		141,8*	-	-	Lit.
d	8,4	8,9	7,7	Teo-a	d	147,5	153,4	118,9	Teo-a
	8,4	8,9	8,0	Teo-b		147,4	153,7	119,5	Teo-b
	8,4	8,8	7,8	Den.		153,0	156,5	123,7	Den.
	8,4*	-	-	Lit.		152,0*	-	-	Lit.
e	-	-	7,7	Teo-a	e	-	-	117,5	Teo-a
	-	-	7,9	Teo-b		-	-	118,2	Teo-b
	-	-	7,6	Den.		-	-	122,5	Den.
f	-	-	8,7	Teo-a	f	-	-	125,1	Teo-a
	-	-	8,8	Teo-b		-	-	124,7	Teo-b
	-	-	8,6	Den.		-	-	127,5	Den.
g	-	-	-	Teo-a	g	-	-	105,3	Teo-a
	-	-	-	Teo-b		-	-	106,1	Teo-b
	-	-	-	Den.		-	-	111,7	Den.
h	-	-	-	Teo-a	h	-	-	148,8	Teo-a
	-	-	-	Teo-b		-	-	148,8	Teo-b
	-	-	-	Den.		-	-	155,3	Den.
i	-	-	-	Teo-a	i	-	-	149,6	Teo-a
	-	-	-	Teo-b		-	-	149,4	Teo-b
	-	-	-	Den.		-	-	150,6	Den.
R^2	0,880	0,826	0,905		R^2	0,785	0,946	0,988	

Teo-a : B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile bulunan değerler (Gaz fazı)
Teo-b : B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile bulunan değerler (DMSO çözücü sistemi)
Den : Deneysel değerler
*: Literatürden alınmıştır (Pinto, 2013).

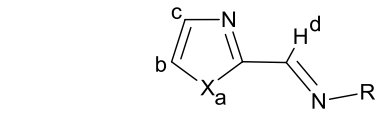
Çizelge 5.14 3, 4, 14, 15 Moleküllerinin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR değerleri

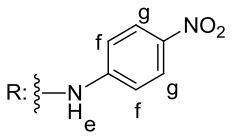


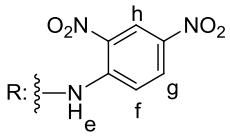
^{1}H-NMR (ppm)	Molekül					^{13}C-NMR (ppm)	Molekül				
	3	4	14	15			3	4	14	15	
a	8,9	9,0	-	-	Teo-a	a	110,1	109,5	118,7	118,1	Teo-a
	9,4	9,5	-	-	Teo-b		112,9	112,6	119,7	119,6	Teo-b
	11,7	-	-	-	Den.		118,1	-	122,1	-	Den.
b	6,8	6,8	7,0	6,9	Teo-a	b	126,0	125,8	135,6	135,6	Teo-a
	7,2	7,2	7,3	7,3	Teo-b		124,2	124,1	135,6	135,6	Teo-b
	7,6	-	8,1	-	Den.		118,1	-	129,4	-	Den.
c	7,1	7,1	7,7	7,6	Teo-a	c	137,5	138,5	165,0	166,5	Teo-a
	7,1	7,0	7,8	7,7	Teo-b		138,2	138,8	165,9	167,1	Teo-b
	7,6	-	7,9	-	Den.		143,6	-	161,6	-	Den.
d	7,1	6,5	7,5	6,9	Teo-a	d	120,8	121,2	123,9	124,0	Teo-a
	7,3	6,5	7,7	6,9	Teo-b		120,5	120,3	124,2	123,7	Teo-b
	7,9	-	7,6	-	Den.		129,2	-	143,7	-	Den.
e	6,8	7,9	7,0	7,2	Teo-a	e	136,8	137,9	136,5	140,7	Teo-a
	7,4	7,2	7,6	7,3	Teo-b		137,1	137,5	136,7	137,4	Teo-b
	6,9	-	12,8	-	Den.		142,1	-	143,3	-	Den.
f	6,4-7,4	7,1	6,4-7,7	7,4	Teo-a	f	106,2	117,1	106,8-107,6	107,4	Teo-a
	7,4-7,5	7,5	6,8-7,6	7,6	Teo-b		105,5-107,1	114,0	106,3-108,1	114,3	Teo-b
	7,3	-	7,2	-	Den.		113,3	-	113,0	-	Den.
g	7,2-7,3	7,4	7,2-7,4	7,3	Teo-a	g	123,6-124,5	124,7	123,4-124,8	122,8	Teo-a
	7,4	7,5	7,4-7,5	7,7	Teo-b		123,9-124,3	124,5	124,1-124,5	124,6	Teo-b
	7,3	-	7,3	-	Den.		121,1	-	121,1	-	Den.
h	6,8	-	6,9	-	Teo-a	h	114,4	119,3	115,7	121,9	Teo-a
	6,9	-	7,0	-	Teo-b		114,1	119,8	115,6	120,7	Teo-b
	7,3	-	6,9	-	Den.		119,3	-	121,0	-	Den.
R^2	0,798	-	0,015	-		R^2	0,755	-	0,802	-	

Teo-a : B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile bulunan değerler (Gaz fazı)
Teo-b : B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile bulunan değerler (DMSO çözücü sistemi)
Den : Deneysel değerler

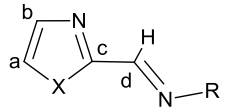
Çizelge 5.15 5, 6, 16, 17 Moleküllerinin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR değerleri

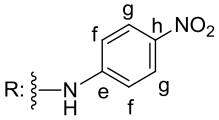


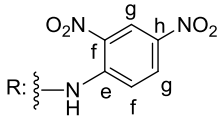




X: -NH (5), -S (16) X: -NH (6), -S (17)





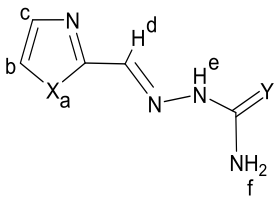


X: -NH (5), -S (16) X: -NH (6), -S (17)

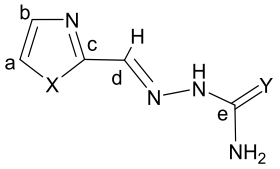
^{1}H-NMR (ppm)	Molekül 5	6	16	17		^{13}C-NMR (ppm)	Molekül 5	6	16	17	
a	9,0	9,1	-	-	Teo-a	a	111,7	113,0	121,0	122,9	Teo-a
	9,6	9,8	-	-	Teo-b		114,5	116,2	122,4	125,1	Teo-b
	11,6	12,2	-	-	Den.		124,9	121,0	-	124,6	Den.
b	7,0	7,0	7,2	7,3	Teo-a	b	127,0	128,1	136,4	137,2	Teo-a
	7,3	7,4	7,5	7,7	Teo-b		127,0	126,6	136,3	137,1	Teo-b
	7,3	7,8	-	7,9	Den.		129,9	129,3	-	144,3	Den.
c	7,3	7,4	7,8	8,0	Teo-a	c	136,5	136,3	163,6	163,1	Teo-a
	7,2	7,3	7,9	8,1	Teo-b		137,2	136,7	164,7	164,0	Teo-b
	7,3	7,8	-	8,0	Den.		150,0	143,2	-	163,7	Den.
d	7,3	7,7	7,6	8,0	Teo-a	d	125,5	132,1	128,4	135,0	Teo-a
	7,5	7,8	7,8	8,2	Teo-b		126,5	133,2	129,8	136,5	Teo-b
	8,0	8,8	-	8,0	Den.		125,9	124,9	-	130,4	Den.
e	6,9	12,0	7,1	12,1	Teo-a	e	140,9	138,3	140,7	139,0	Teo-a
	7,7	12,1	7,9	12,2	Teo-b		142,8	140,1	142,6	140,3	Teo-b
	7,2	3,4	-	12,0	Den.		142,5	139,8	-	143,7	Den.
f	6,3-7,4	7,8	6,4-7,7	8,0	Teo-a	f	106,0	110,7-127,5	106,5-107,4	111,8-127,9	Teo-a
	6,7-7,6	8,1	6,8-7,7	8,2	Teo-b		106,4-108,0	112,6-128,5	107,2-108,1	112,9-129,0	Teo-b
	7,3	8,5	-	8,5	Den.		111,9	118,3-131,0	-	116,8-131,7	Den.
g	8,3-8,4	8,4	8,3-8,4	8,5	Teo-a	g	122,2-122,6	121,5-126,7	121,7-122,8	121,2-126,4	Teo-a
	8,3	8,5	8,3-8,4	8,5	Teo-b		122,0-122,4	121,6-126,8	122,1-122,4	121,5-127,1	Teo-b
	8,1	8,4	-	8,9	Den.		122,8	122,4-130,8	-	122,4-129,9	Den.
h	-	9,4	-	9,0	Teo-a	h	137,2	135,2	138,0	136,0	Teo-a
	-	9,3	-	9,4	Teo-b		137,3	135,9	138,1	136,6	Teo-b
	-	8,8	-	9,0	Den.		139,1	138,7	-	142,8	Den.
R^2	0,625	0,248	-	0,954		R^2	0,845	0,777	-	0,938	

Teo-a : B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile bulunan değerler (Gaz fazı)
Teo-b : B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile bulunan değerler (DMSO çözücü sistemi)
Den : Deneysel değerler

Çizelge 5.16 7, 8, 18, 19 Moleküllerinin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR değerleri



Y: O; X: -NH (7), -S (18)
Y: S; X: -NH (8), -S (19)

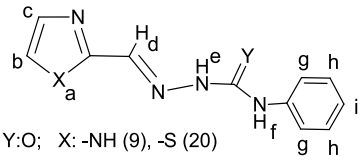


Y: O; X: -NH (7), -S (18)
Y: S; X: -NH (8), -S (19)

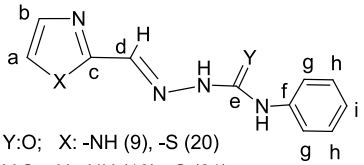
^{1}H-NMR (ppm)	Molekül					^{13}C-NMR (ppm)	Molekül				
	7	**8**	**18**	**19**			**7**	**8**	**18**	**19**	
a	8,7	8,8	-	-	Teo-a	a	110,8	111,7	120,0	121,0	Teo-a
	9,4	9,5	-	-	Teo-b		114,1	115,5	122,2	124,8	Teo-b
	12,3	12,1	-	-	Den.		117,8	120,4	120,9	127,6	Den.
	12,4[1]	12,5[2]	-	-	Lit.		117,9[1]	118,5[2]	-	-	Lit.
b	6,9	6,9	7,1	7,2	Teo-a	b	126,5	127,3	136,2	136,7	Teo-a
	7,2	7,3	7,4	7,6	Teo-b		124,8	125,9	135,9	136,6	Teo-b
	7,2	7,7	7,7	7,8	Den.		129,1	120,4	134,3	132,0	Den.
	7,0[1]	7,9[2]	-	-	Lit.		129,1[1]	129,7[2]	-	-	Lit.
c	7,2	7,3	7,8	7,8	Teo-a	c	136,6	136,0	164,1	163,3	Teo-a
	7,2	7,2	7,9	8,0	Teo-b		137,1	136,2	165,0	163,9	Teo-b
	7,0	7,7	7,9	7,9	Den.		143,8	141,0	155,9	152,2	Den.
	7,2[1]	7,3[2]	-	-	Lit.		143,7[1]	143,1[2]	-	-	Lit.
d	7,1	7,1	7,5	7,5	Teo-a	d	123,2	124,5	125,7	126,9	Teo-a
	7,3	7,3	7,6	7,7	Teo-b		124,2	127,4	127,2	130,3	Teo-b
	7,7	8,7	8,1	8,3	Den.		129,7	123,7	143,5	137,4	Den.
	7,7[1]	7,0[2]	-	-	Lit.		129,8[1]	132,2[2]	-	-	Lit.
e	6,6	7,8	6,7	7,8	Teo-a	e	142,7	172,6	142,1	173,2	Teo-a
	7,0	8,0	7,2	8,1	Teo-b		144,9	172,2	144,0	173,0	Teo-b
	10,3	8,5	10,6	11,7	Den.		156,6	179,0	164,5	161,6	Den.
	10,3[1]	11,5[2]	-	-	Lit.		156,7[1]	178,3[2]	-	-	Lit.
f	3,4-5,0	5,2-6,3	3,6-5,4	5,3-6,6	Teo-a	f	-	-	-	-	Teo-a
	3,8-5,5	5,2-6,9	4,0-5,8	5,8-7,1	Teo-b		-	-	-	-	Teo-b
	6,6	3,4-8,0	6,5	7,9-8,4	Den.		-	-	-	-	Den.
	6,6[1]	8,3[2]	-	-	Lit.		-	-	-	-	Lit.
R^2	0,437	0,864	0,289	0,190		R^2	0,949	0,939	0,497	0,914	

Teo-a : B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile bulunan değerler (Gaz fazı)
Teo-b : B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile bulunan değerler (DMSO çözücü sistemi)
Den : Deneysel değerler
[1]: Literatürden alınmıştır (Rodríguez-Argüelles, 2013).
[2]: Literatürden alınmıştır (Casas, 2000).

Çizelge 5.17 9, 10, 20, 21 Moleküllerinin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR değerleri



Y:O; X: -NH (9), -S (20)
Y:S; X: -NH (10), -S (21)

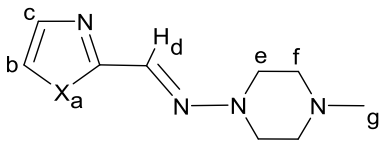


Y:O; X: -NH (9), -S (20)
Y:S; X: -NH (10), -S (21)

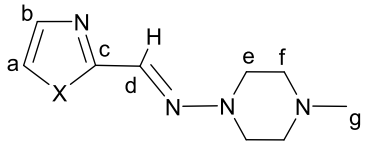
^{1}H-NMR (ppm)	Molekül 9	10	20	21		^{13}C-NMR (ppm)	Molekül 9	10	20	21	
a	9,3	9,4	-	-	Teo-a	a	111,3	112,1	121,2	122,3	Teo-a
	9,6	9,8	-	-	Teo-b		113,9	115,0	122,2	124,7	Teo-b
	11,6	12,0	-	-	Den.		118,1	125,5	121,4	122,3	Den.
	-	12,6[1]	-	-	Lit.		-	125,9[1]	-	122,3[2]	Lit.
b	6,9	6,9	7,2	7,2	Teo-a	b	126,2	126,7	135,7	136,0	Teo-a
	7,2	7,6	7,5	7,6	Teo-b		124,8	125,8	136,1	136,7	Teo-b
	7,7	7,2	7,8	7,9	Den.		118,1	125,5	138,8	138,9	Den.
	-	7,6[1]	-	7,9[2]	Lit.		-	125,9[1]	-	138,9[2]	Lit.
c	7,2	7,2	7,8	7,8	Teo-a	c	137,2	137,2	164,6	164,4	Teo-a
	7,2	7,2	7,9	8,0	Teo-b		137,8	137,4	165,4	164,6	Teo-b
	7,7	7,2	7,9	8,0	Den.		142,1	143,1	152,3	163,6	Den.
	-	7,6[1]	-	8,0[2]	Lit.		-	143,6[1]	-	163,6[2]	Lit.
d	7,2	7,3	7,6	7,6	Teo-a	d	124,6	128,2	128,1	131,9	Teo-a
	7,4	7,5	7,8	7,9	Teo-b		125,3	130,0	129,4	134,2	Teo-b
	8,0	8,0	8,2	8,4	Den.		121,1	132,5	143,5	144,0	Den.
	-	8,0[1]	-	8,4[2]	Lit.		-	133,2[1]	-	144,0[2]	Lit.
e	6,7	8,5	6,9	8,5	Teo-a	e	138,8	170,8	138,2	170,6	Teo-a
	7,6	9,0	7,8	9,1	Teo-b		141,1	171,4	140,7	171,7	Teo-b
	9,5	10,1	8,9	12,1	Den.		143,6	175,7	164,0	176,3	Den.
	-	10,1[1]	-	12,1[2]	Lit.		-	176,3[1]	-	176,3[2]	Lit.
f	5,0	7,0	5,0	7,1	Teo-a	f	134,4	131,6	134,2	131,7	Teo-a
	5,8	7,3	5,9	7,4	Teo-b		135,1	131,1	134,9	131,1	Teo-b
	3,4	3,4	11,1	10,1	Den.		129,2	138,6	135,6	137,3	Den.
	-	12,0[1]	-	10,1[2]	Lit.		-	139,2[1]	-	137,3[2]	Lit.
g	6,3-9,0	6,9-7,2	6,3-9,0	6,9-7,2	Teo-a	g	112,8-109,8	116,2-116,9	109,9-112,9	116,4-116,9	Teo-a
	6,8-8,8	7,2-7,4	6,8-8,8	7,2-7,4	Teo-b		111,1-111,4	116,8-117,9	111,3-111,5	117,0-118,0	Teo-b
	7,8	7,6	7,6	7,6	Den.		113,3	125,4	118,4-119,8	125,8	Den.
	-	7,4[1]	-	7,2-7,6[2]	Lit.		-	125,3-125,8[1]	-	125,9[2]	Lit.
h	7,2-7,4	7,5	7,2-7,4	7,5-7,7	Teo-a	h	122,6-124,8	124,6-125,7	124,9-122,6	124,6-125,7	Teo-a
	7,4-7,5	7,6-7,7	7,5	7,4-7,7	Teo-b		123,6-124,1	124,9-125,9	123,7-124,1	128,2	Teo-b
	7,3	7,4	7,3	7,4	Den.		119,3	128,3	128,5-128,9	128,1	Den.
	-	7,2[1]	-	7,4-7,5[2]	Lit.		-	128,5-128,7[1]	-	128,2[2]	Lit.
i	7,0	7,2	7,0	7,2	Teo-a	i	116,8	119,8	117,1	119,9	Teo-a
	7,1	7,5	7,2	7,5	Teo-b		116,6	121,3	116,9	121,5	Teo-b
	7,0	7,2	7,0	7,2	Den.		119,3	128,3	122,7	125,6	Den.
	-	7,1[1]	-	7,4[2]	Lit.		-	121,3[1]	-	125,6[2]	Lit.
R^2	0,552	0,686	0,443	0,419		R^2	0,776	0,941	0,636	0,953	

Teo-a : B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile bulunan değerler (Gaz fazı)
Teo-b : B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile bulunan değerler (DMSO çözücü sistemi)
Den : Deneysel değerler
[1]: Literatürden alınmıştır (Kathiresan, 2017).
[2]: Literatürden alınmıştır (Laverick, 2017).

Çizelge 5.18 11 ve 22 Moleküllerinin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR değerleri



X: -NH (11), -S (22)



X: -NH (11), -S (22)

^{1}H-NMR (ppm)	Molekül			^{13}C-NMR (ppm)	Molekül		
	11	22			11	22	
a	8,8	-	Teo-a	a	109,0	117,7	Teo-a
	9,3	-	Teo-b		111,8	118,6	Teo-b
	12,1	-	Den.		127,4	119,8	Den.
b	6,7	6,9	Teo-a	b	125,5	135,3	Teo-a
	7,1	7,2	Teo-b		123,7	135,3	Teo-b
	6,9	7,7	Den.		128,7	131,4	Den.
c	7,1	7,6	Teo-a	c	138,9	167,3	Teo-a
	7,0	7,7	Teo-b		139,4	168,1	Teo-b
	7,0	7,9	Den.		144,6	166,4	Den.
d	7,2	7,5	Teo-a	d	120,3	122,4	Teo-a
	7,2	7,6	Teo-b		119,4	122,1	Teo-b
	7,5	7,9	Den.		117,2	142,6	Den.
e	2,9-3,2	3,0- 3,3	Teo-a	e	45,7-54,5	45,3-54,4	Teo-a
	3,0-3,2	3,0-3,3	Teo-b		46,0-54,6	45,7-54,6	Teo-b
	3,1	3,5-3,9	Den.		53,8	50,9	Den.
f	2,4-2,5	2,5	Teo-a	f	52,8-54,2	54,1-54,4	Teo-a
	2,5	2,5-2,6	Teo-b		52,4-53,9	52,3-53,7	Teo-b
	2,5	3,3	Den.		50,4	47,1	Den.
g	2,3	2,3	Teo-a	g	45,0	41,7	Teo-a
	2,3	2,3	Teo-b		44,0	44,4	Teo-b
	2,2	2,8	Den.		45,4	41,7	Den.
R^2	0,937	0,994		R^2	0,974	0,974	

Teo-a : B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile bulunan değerler (Gaz fazı)
Teo-b : B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile bulunan değerler (DMSO çözücü sistemi)
Den : Deneysel değerler

Çalışılan moleküllerde, aromatik halka protonları, alifatik alken protonu ve azota bağlı protonlar olmak üzere üç tip proton bulunmaktadır. Deneysel sonuçlara göre; beş üyeli heteroatom içeren aromatik halkaya bağlı protonlar 7,0-9,0 ppm aralığında, benzen halkasındaki protonlar 6,9-9,5 ppm aralığında, yapılarda farklı konumlara sahip azota bağlı protonların kaymalarında değişiklikler görülse de genel olarak 3,4 ile 13,1 ppm aralığında ve alifatik alken protonları ise 7,3 ile 8,8 ppm aralığında gözlenmiştir.

Çalışılan moleküllerde, aromatik halkanın karbonları, alifatik alken karbon, yapılara göre semikarbazit ve tiyosemikarbazit karbonu, 4-fenilsemikarbazit ve 4-

feniltiyosemikarbazit karbonu ve 4-metil piperazin karbonları olmak üzere 7 tip karbon bulunur. Beş üyeli heteroaromatik halkadaki karbonların konumlarına göre 118-152 ppm aralığında, alifatik alken karbonu 117-157 ppm aralığında, benzen halkasındaki karbonlar 112-144 ppm aralığında, semikarbazit ve tiyosemikarbazit karbonu 156-179 ppm aralığında, 4-fenilsemikarbazit ve 4-feniltiyosemikarbazit karbonları 143-176 ppm aralığında ve 4-metilpiperazin karbonları 41-54 ppm aralığında değer almışlardır.

Bilinen moleküllerin literatürde denel değerleriyle, deneysel değerlerinin genellikle uyuştuğu görülmüştür. Teorik yöntemlerin deneysel sonuçlarla sağlıklı bir şekilde karşılaştırmasının yapılabilmesi ve doğruluğunun değerlendirilebilmesi için hesaplanan ve deneysel kimyasal kaymalar arasındaki ilişkiyi analizlemek gerekir. Bunun için deneysel ve hesapsal NMR değerleri arasında R^2 ile sembolize edilen korelasyon katsayısı kullanılır.

^{1}H-NMR için yapılan değerlendirmeler sonucunda yapılarında semikarbazit, 4-fenilsemikarbazit gruplarına sahip imidazol ve tiyazol türevleri ile tiyosemikarbazit grubuna sahip tiyazol türevinin deneysel ve teorik değerleri uyuşmamaktadır. Nitro grubu bulunduran 5 ve 6 numaralı moleküller ve fenil grubu bulunduran 14 ve 23 numaralı moleküllerde aynı durum söz konusudur. Bu durumun sebebi olarak bu -NH protonlarının yeri değişebileceği ve deneysel olarak spektrumları alınan moleküllerin diğer tautomerlerine dönüştüğü için iki değer (deneysel-hesaplanan) arasında farklılıklar olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, bu tür moleküllerde R^2 değerlerini düzeltmek için farklı yöntemlerle gaz fazında yapılan hesaplama sonuçlarında -NH protonları için aynı sonuçlar gözlemlenmiştir. Deneysel ^{1}H-NMR spektrumunda -NH protonlarının kimyasal kayma değerleri diğer atomlarla yaptıkları hidrojen bağları, kullanılan çözücü gibi etkenlerle değişebilmektedir.

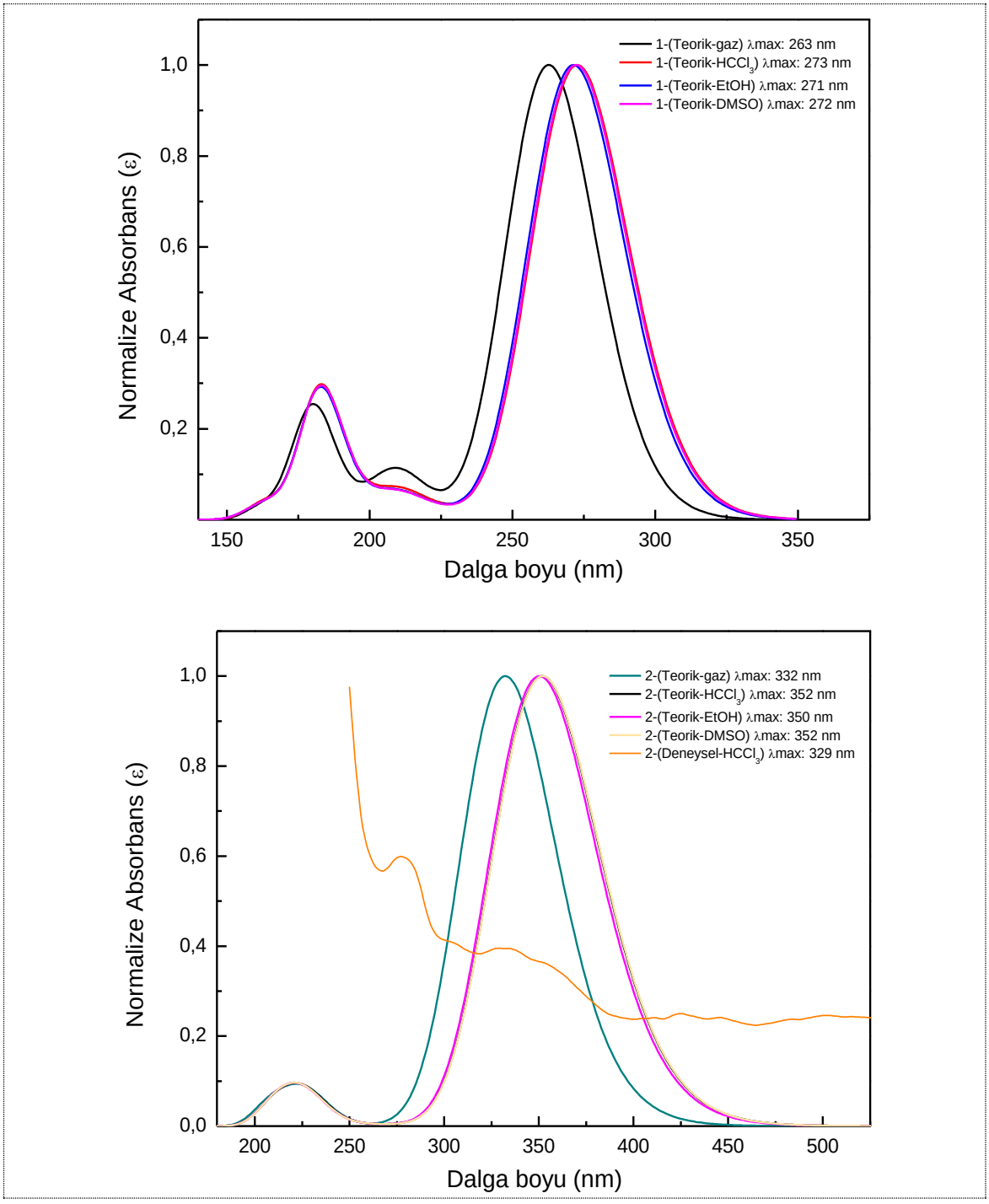
^{13}C-NMR sonuçlarında ise 18 numaralı molekül hariç R^2 değerleri 0,70-1,00 arasında gelmiştir. Bu sonuçta, deneysel ve teorik hesaplanan değerler arasındaki uyumun çok iyi olduğunu göstermektedir.

5.4.3 Deneysel ve teorik UV-vis analizi

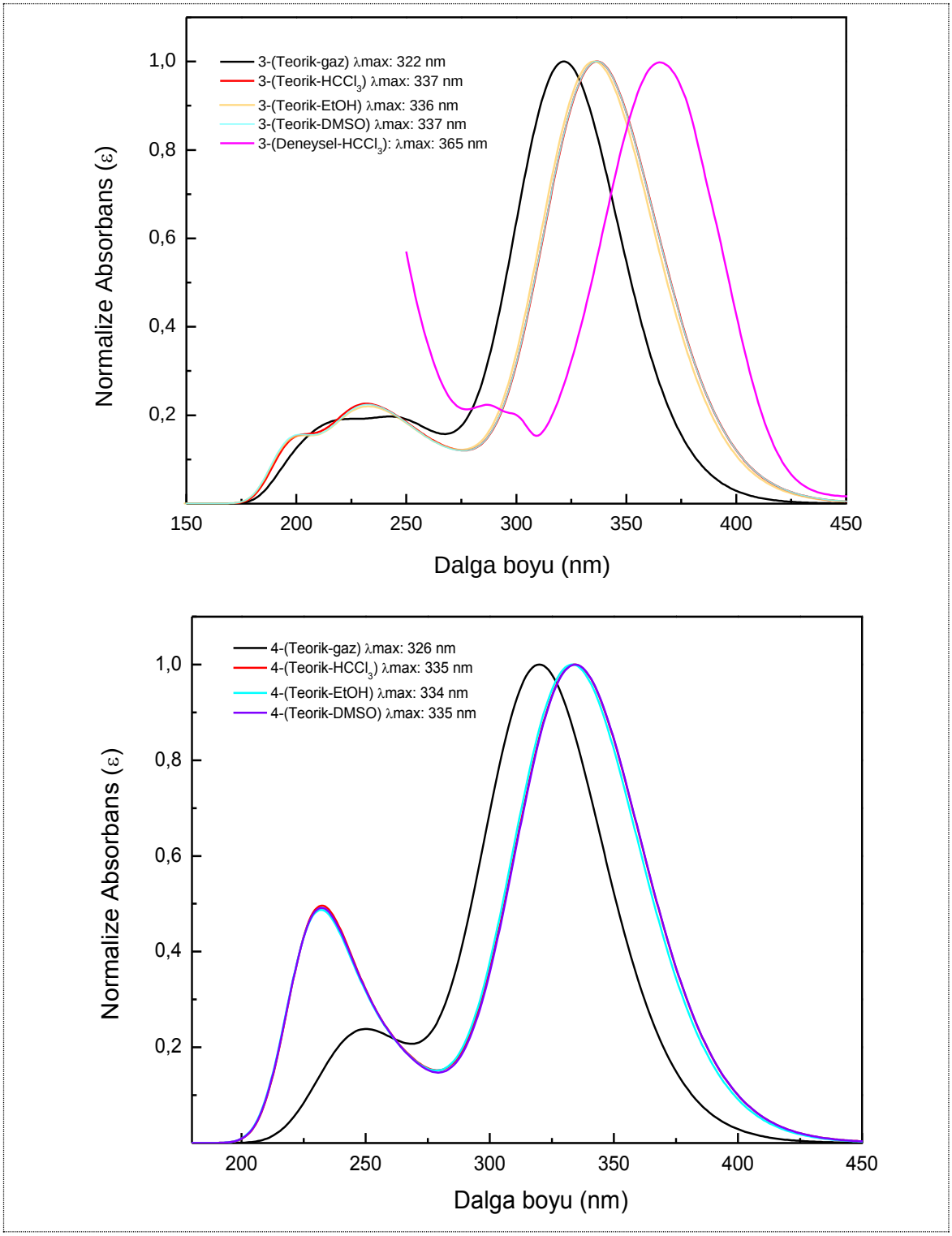
Ultraviyole ve görünür bölge (UV-vis) absorpsiyon spektroskopisi, moleküllerin yapısal özelliklerinin (özellikle yapıdaki C-C veya C-N, C-O, C-S arasında görülen çift bağlar ve/veya yapıdaki konjugasyon) tespitinde yararlanılan önemli analitik tekniklerden birisidir.

UV-vis analizinin teorik hesaplamalarında TD-DFT (zamana bağlı DFT) yönteminin kısa zamanda doğru sonuçlar vermesi sebebiyle hesaplamalı kimyada çok kullanılmaktadır. Hedef moleküllerin gaz fazı ve CPCM'de $HCCl_3$, EtOH ve DMSO çözücü sistemlerinde ultraviyole (mor ötesi) ve görünür bölgede maksimum absorbsiyon pikleri (λ_{maks}) TD-DFT/B3PW91/LanL2DZ metodu kullanılarak incelenmiştir. Deneysel çalışmada, bütün yapıların kloroformda ($HCCl_3$) UV-vis değerleri alınmıştır.

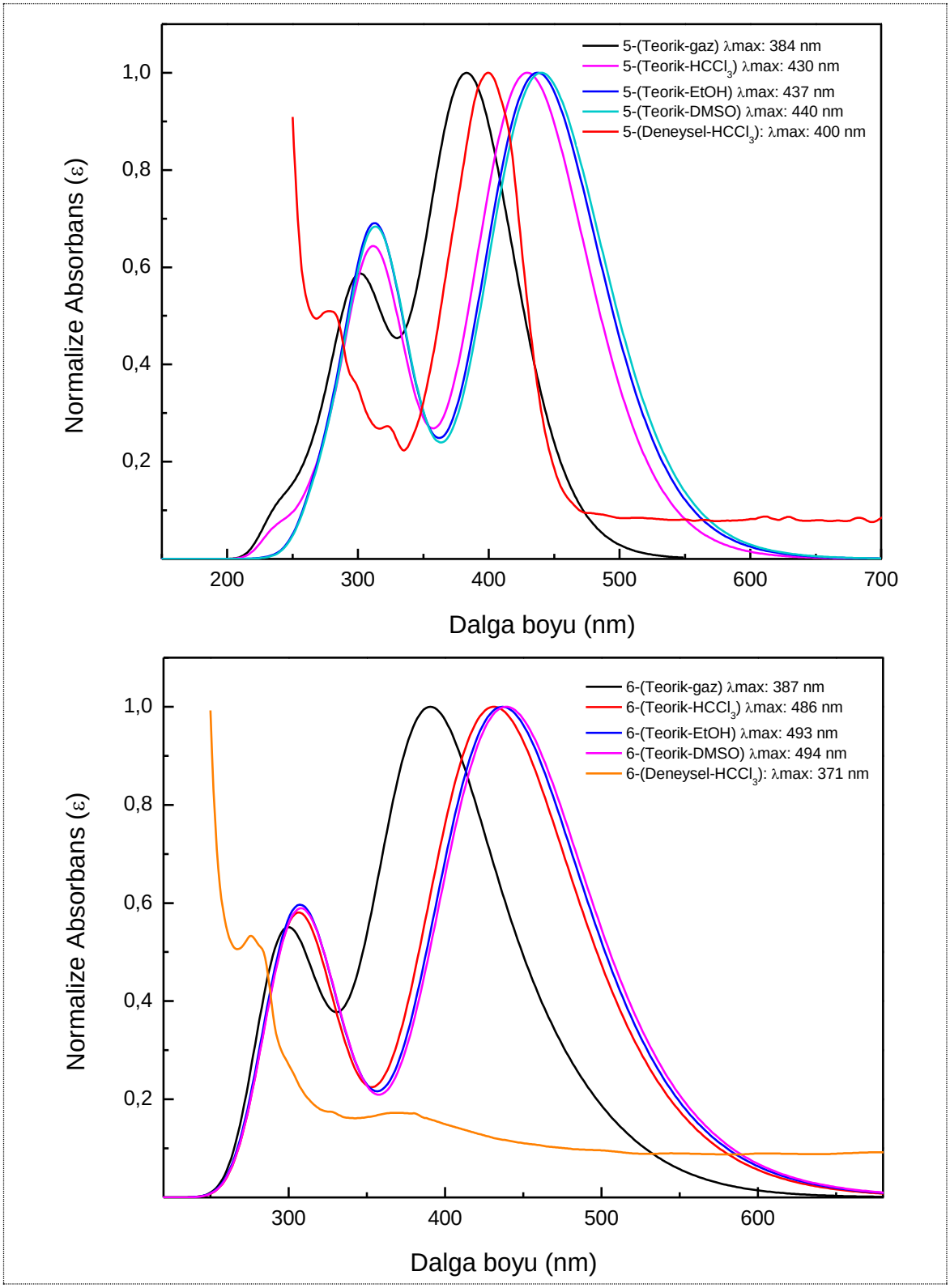
Elde edilen teorik sonuçlar ile deneysel sonuçlar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Hesapsal ve deneysel UV-vis değerlerinin bir arada olduğu grafikler şekil 5.4 ile 5.15 arasında yer almaktadır. Deneysel UV-vis spektrumları Ekler bölümünde verilmiştir.



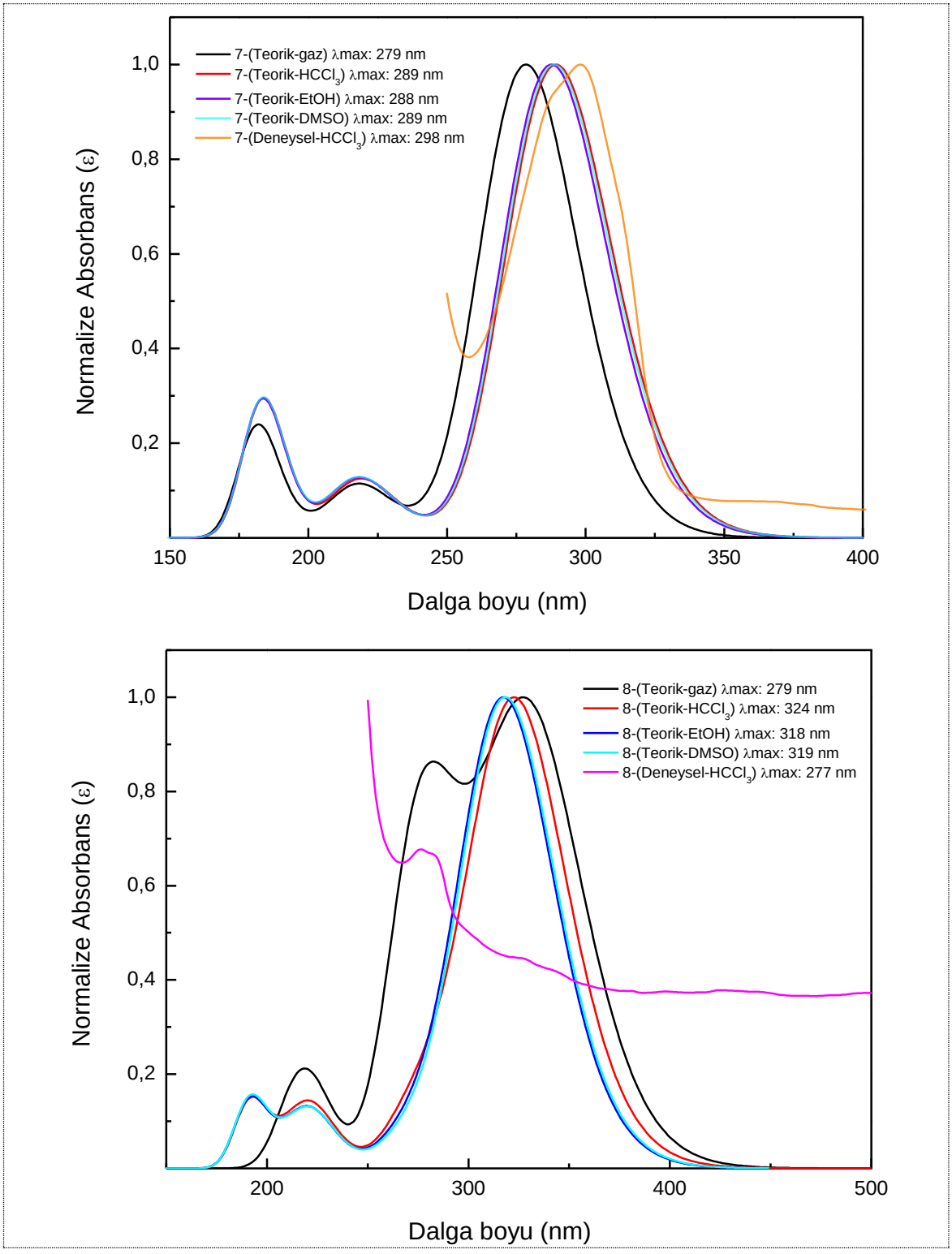
Şekil 5.28 1 ve 2 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri



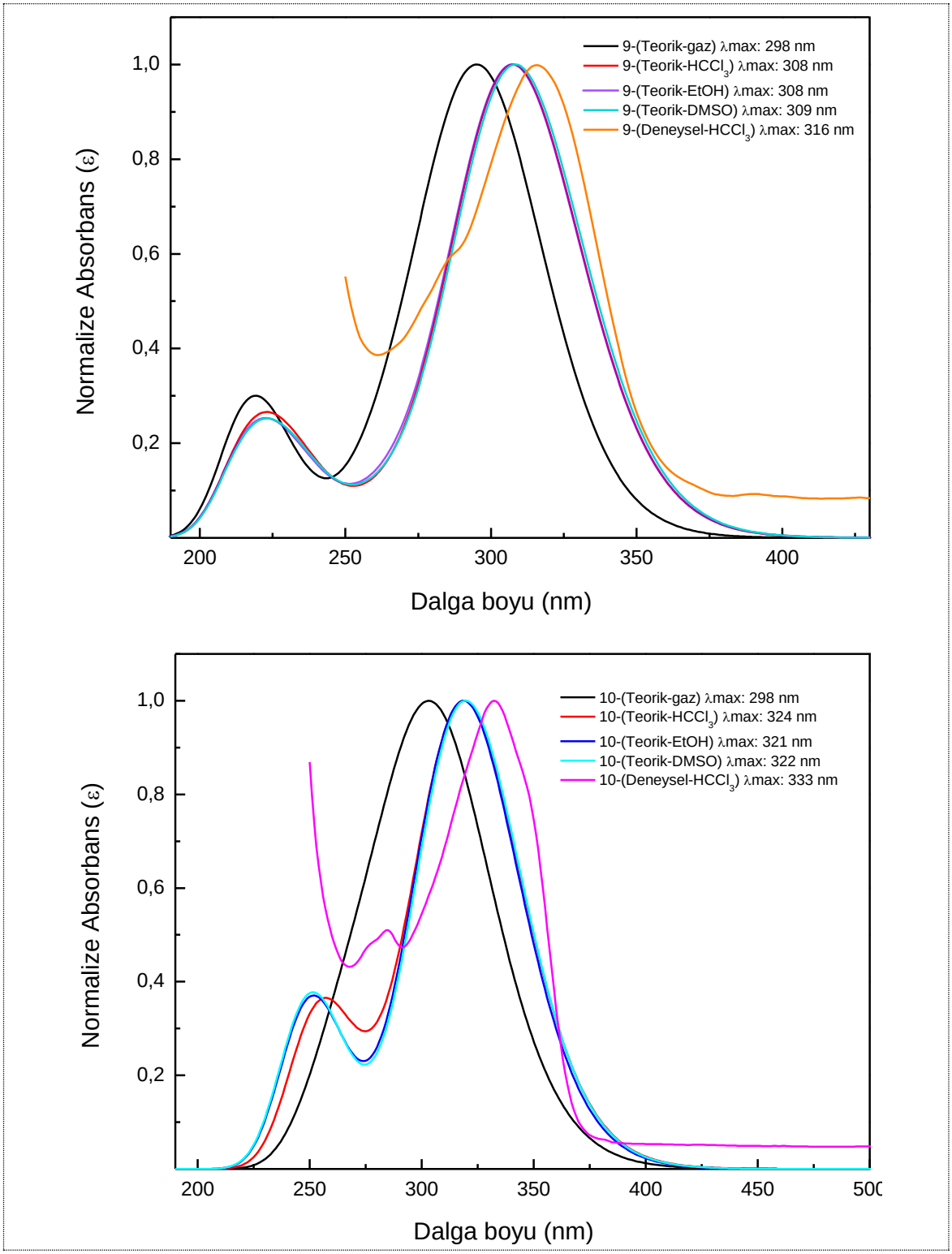
Şekil 5.29 3 ve 4 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri



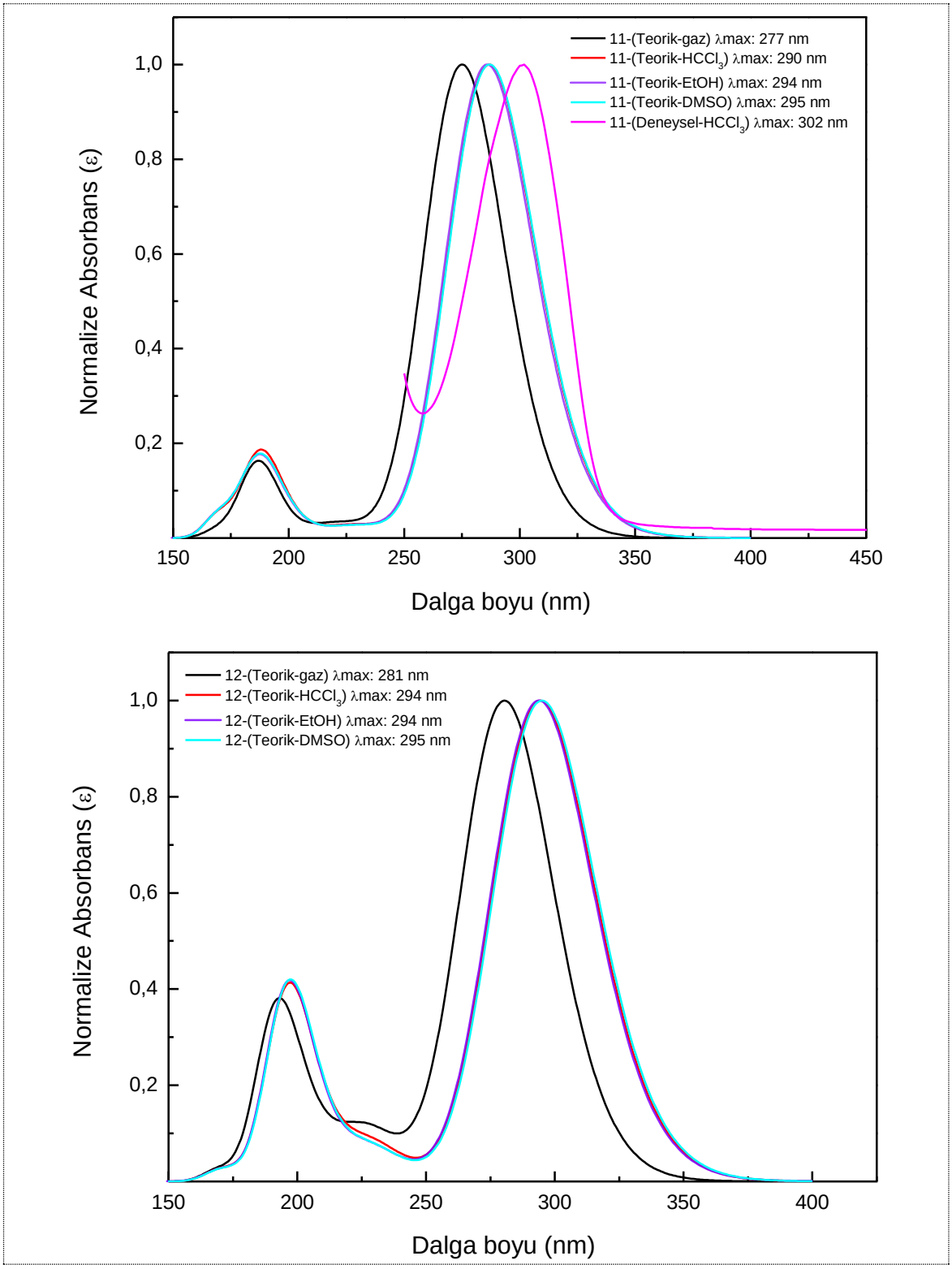
Şekil 5.30 5 ve 6 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri



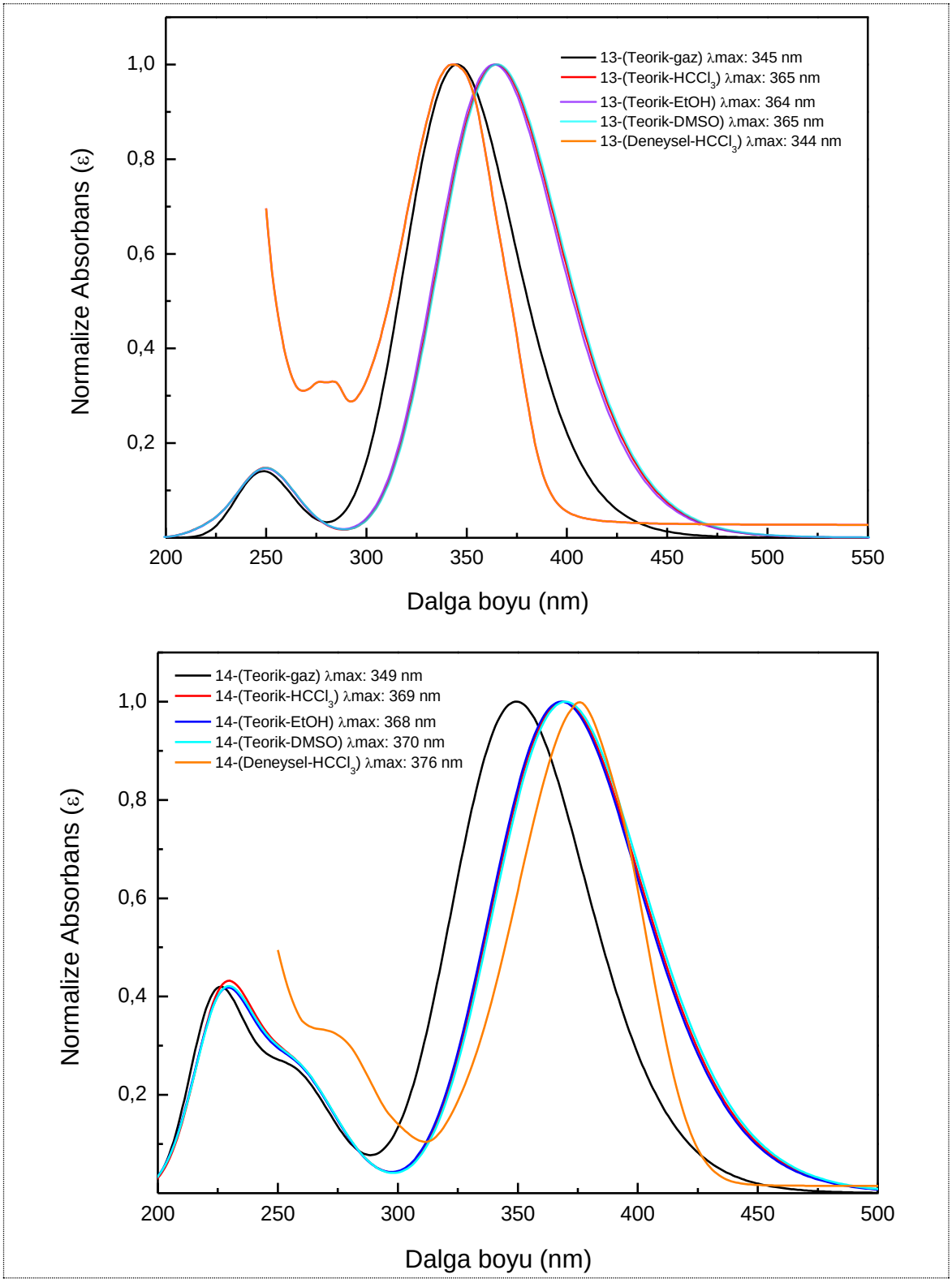
Şekil 5.31 7 ve 8 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri



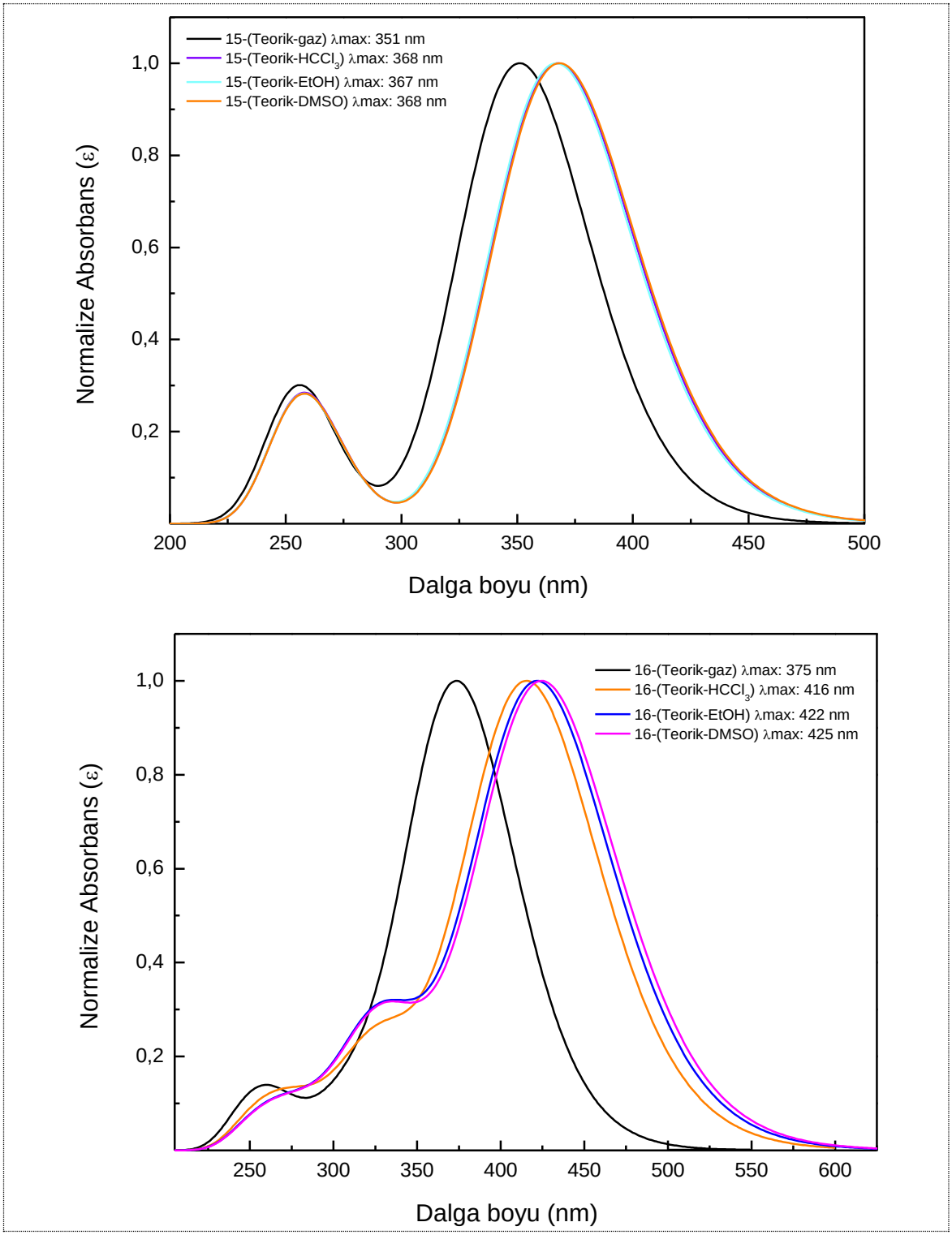
Şekil 5.32 9 ve 10 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri



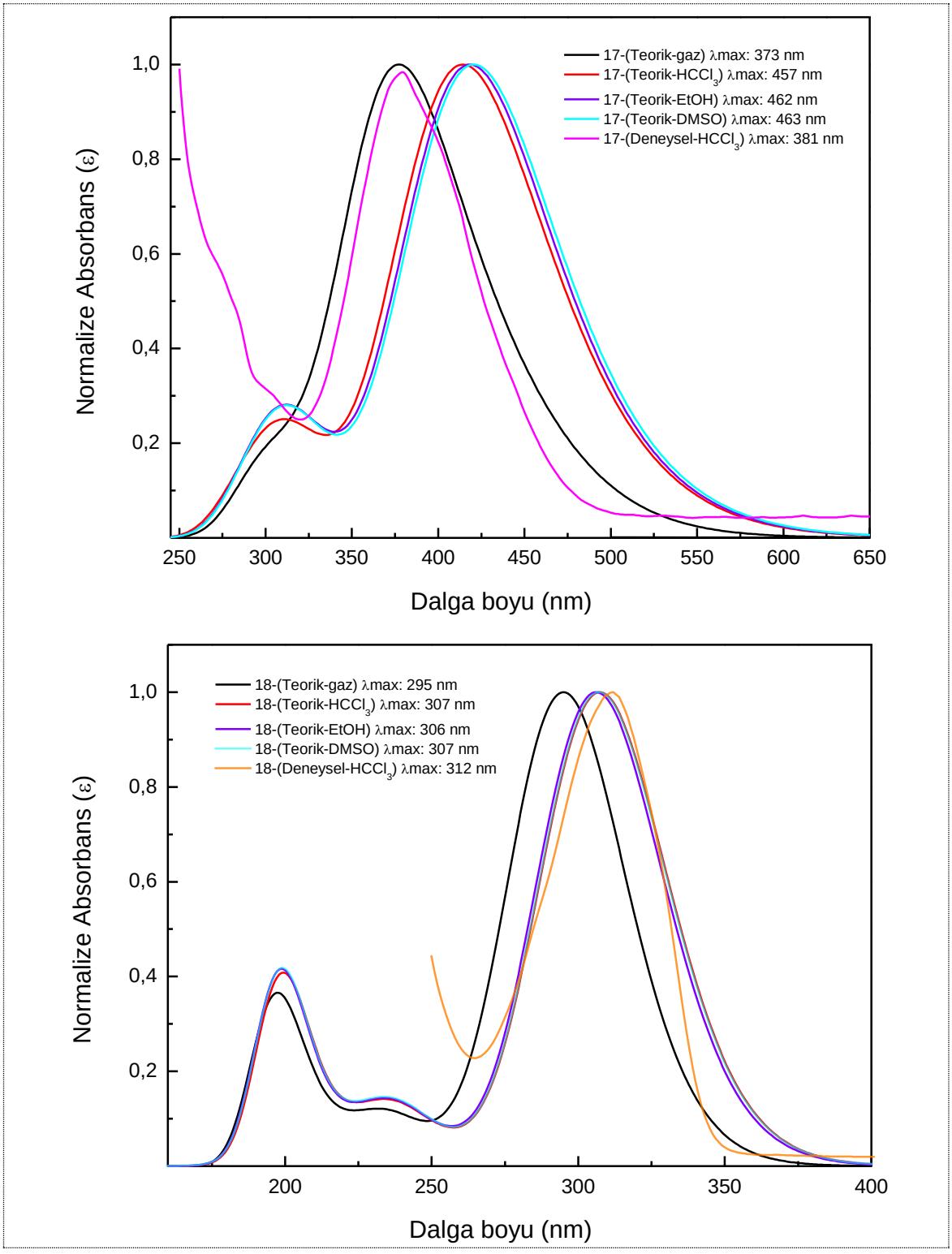
Şekil 5.33 11 ve 12 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri



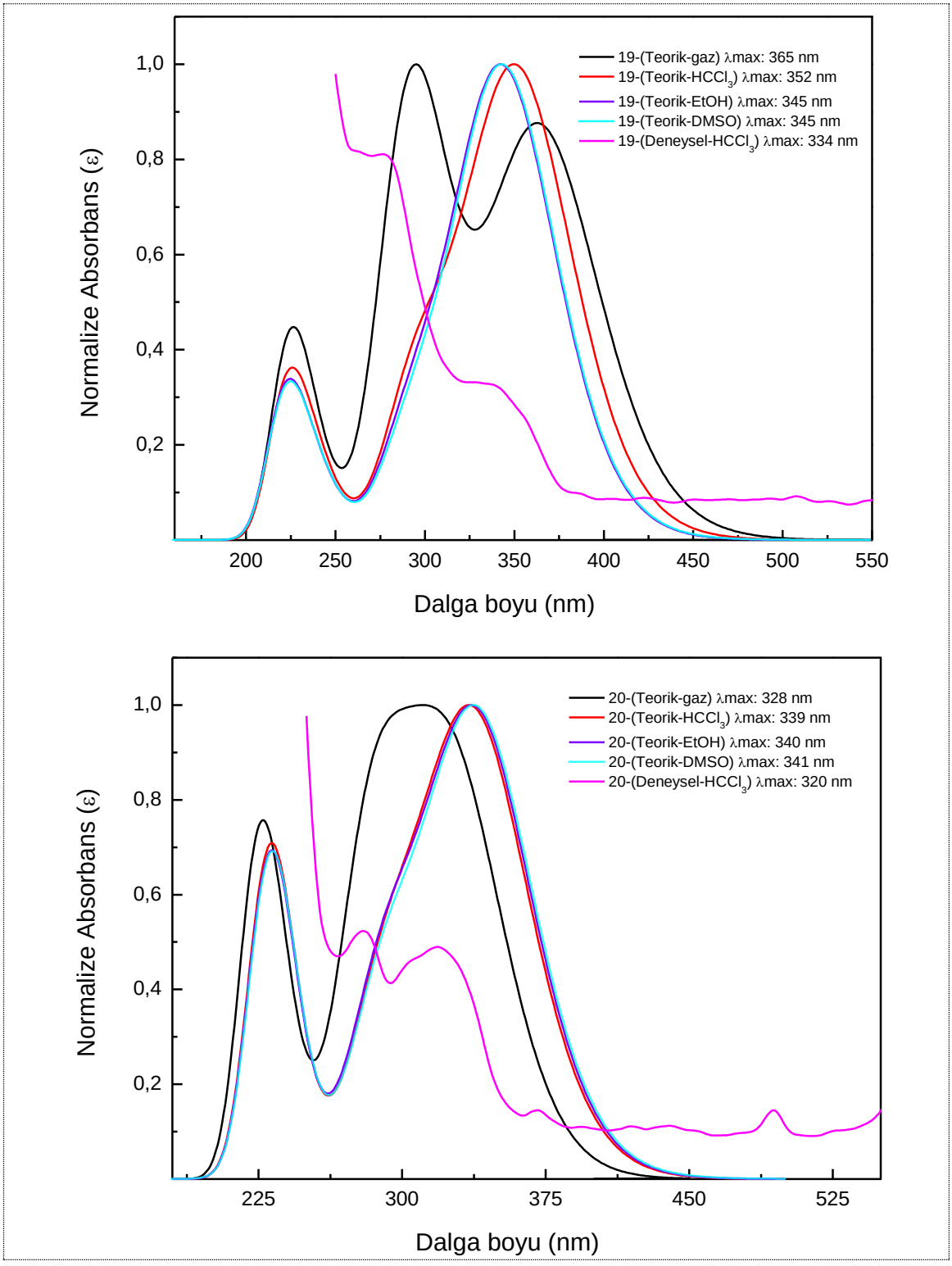
Şekil 5.34 14 ve 15 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri



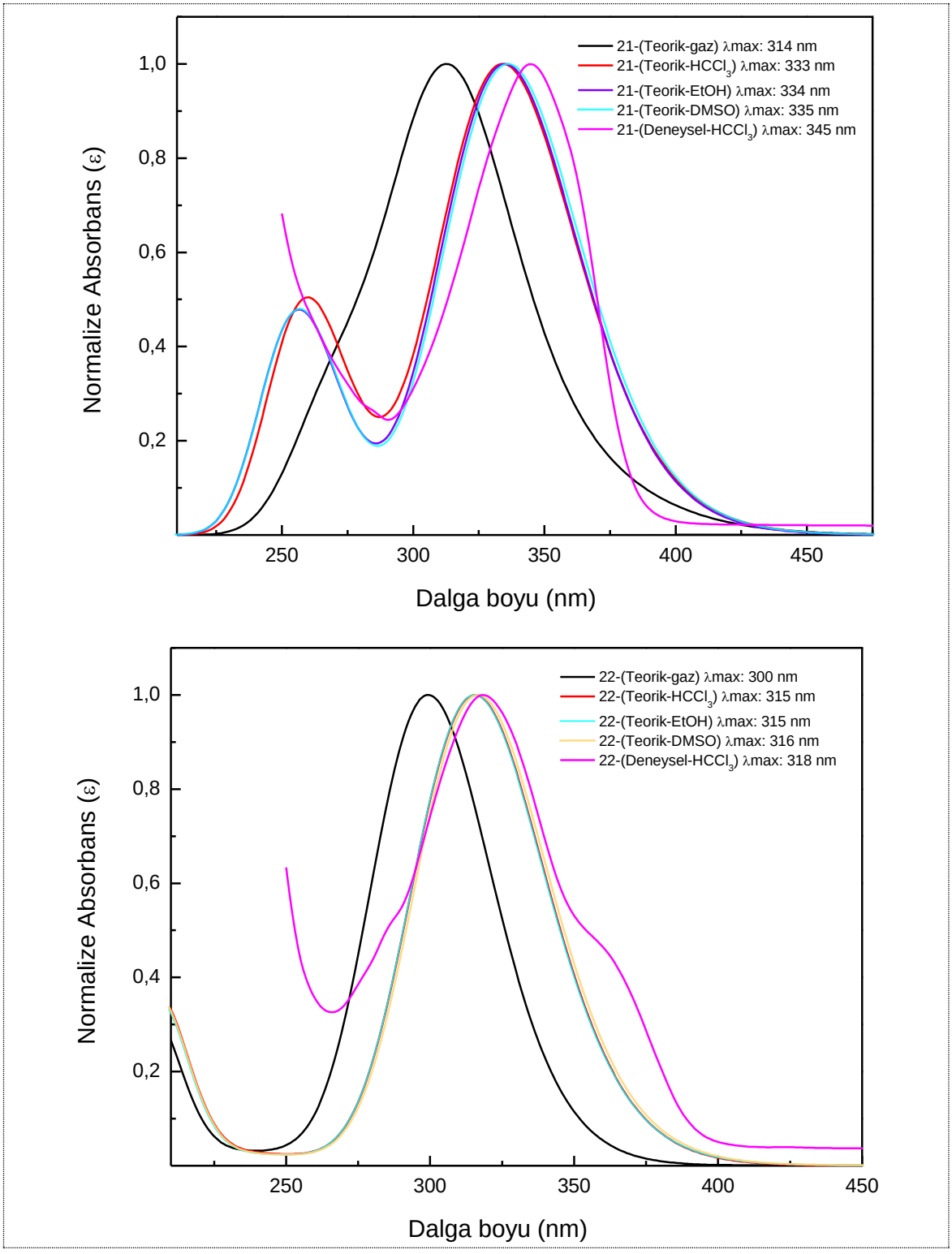
Şekil 5.35 15 ve 16 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri



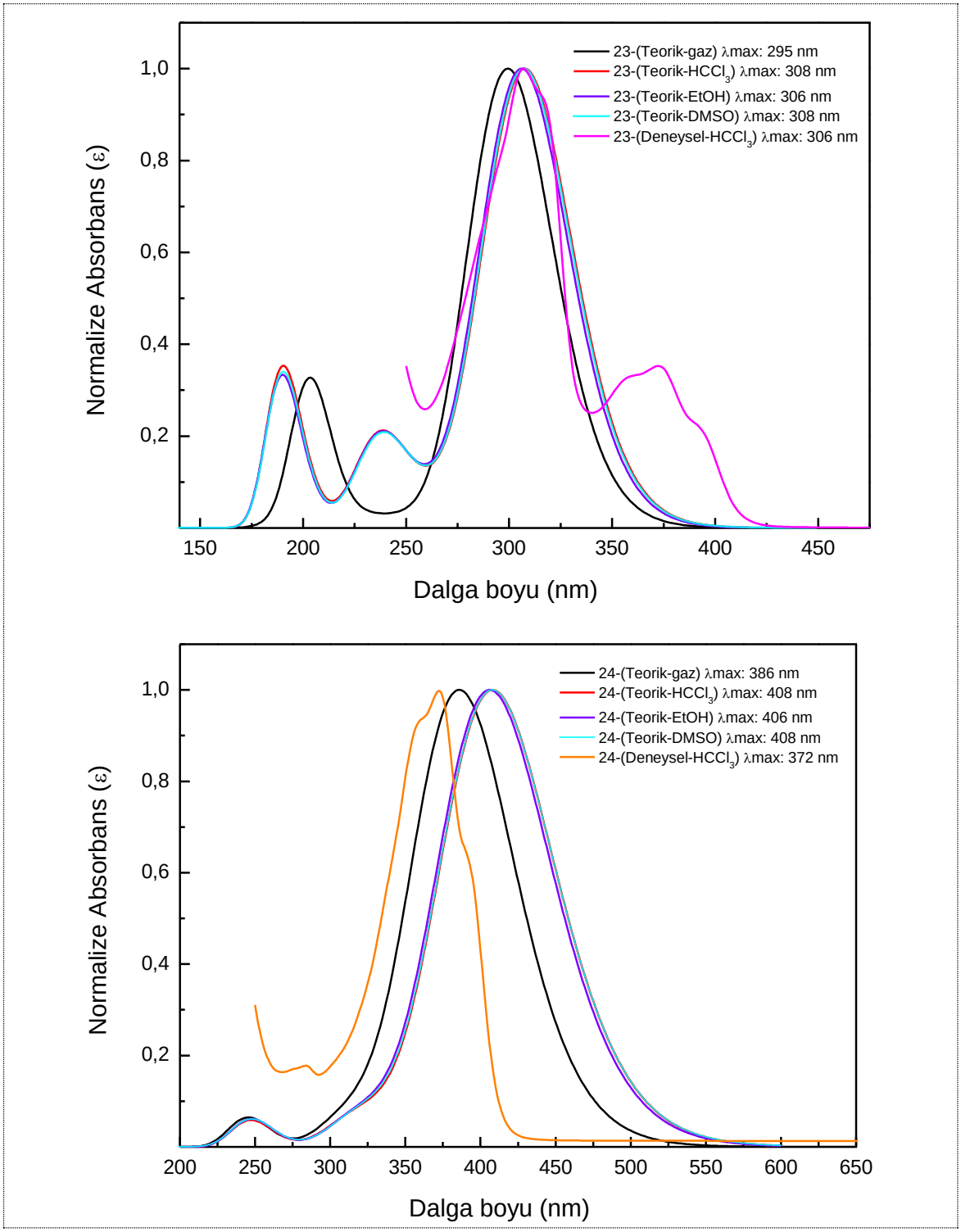
Şekil 5.36 17 ve 18 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri



Şekil 5.37 19 ve 20 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri



Şekil 5.38 21 ve 22 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri



Şekil 5.39 23 ve 24 Molekülünün UV-vis spektrumlarının grafikleri

İncelenen UV-vis analizi sonucu bütün moleküllerin deneysel λ_{maks} değerleri 277-400 nm aralığında ve teorik hesaplamalar sonucu elde edilen λ_{maks} değerleri 267-480 nm aralığındadır. Hesaplama sonuçlarına göre incelenen moleküllerin dalga boylarının çözücünün polarlığının artması ile arttığı görülmüştür. Bu artışın sebebi, yapılardaki kromofor grupların elektronik geçişlerinin çözücüde değişmesindendir. Molekülün rezonans, konjugatif ve indüktif etkisinin yanı sıra kimyasal çevresi de elektronik geçişleri etkiler. Bu etkiler ile değişen geçişler sonucu moleküllerin görünür bölge olan 400 nm'ye yaklaştığını ve 400 nm'in üzerindekilerde batokromik etkiye doğru kaydığı görülmektedir.

Teorik değerleri, deneysel değerlerle karşılaştırdığımızda bazı moleküllerin (3, 5, 6, 8, 13, 17, 20, 24) gaz fazından elde edilen teorik değerleri ile deneysel sonuçlarının uyumlu olduğu görülmüştür. Diğer moleküller için deneysel sonuçlarla hesaplanmış çözücü sistemlerindeki sonuçların birbirine uyumlu olduğu anlaşılmıştır.

5.5 Biyolojik Aktiflik Çalışmaları

5.5.1 Moleküllerdeki mutajenik etkinin hesaplanması

İncelenen moleküllerin mutajenik özelliğinin belirlenmesi için yürütülen çalışmalar, Vega programında yer alan iki farklı modelde (CAESAR ve SarPy/IRFMN) yapılan hesaplamalar ile gerçekleştirilmiştir. Her iki modelde çalışılan moleküllerin Salmonella typhimurium üzerindeki mutajenik etkisi kalitatif olarak belirlenir (Glück vd. 2018). Bu hesaplamalardan elde edilen sonuçlar; mutajen, potansiyel mutajen ve mutajen değil şeklinde belirtilmiştir (Çizelge 5.19).

Çizelge 5.19 Moleküllerin mutajenik etkileri

Mutajenik Etki					
Molekül	**Model-1 CAESAR**	**Model-2 SarPy/IRFMN**	**Molekül**	**Model-1 CAESAR**	**Model-2 SarPy/IRFMN**
1	Mutajen	Mutajen değil	13	Mutajen	Mutajen değil
2	Mutajen	Mutajen değil	14	Mutajen	Mutajen
3	Mutajen	Mutajen	15	Mutajen	Mutajen
4	Mutajen	Mutajen	16	Mutajen	Mutajen
5	Mutajen	Mutajen	17	Mutajen	Mutajen
6	Mutajen	Mutajen	18	Mutajen	Mutajen değil
7	Mutajen	Mutajen değil	19	Mutajen	Mutajen değil
8	Mutajen	Mutajen değil	20	Mutajen	Mutajen değil
9	Mutajen	Mutajen değil	21	Mutajen	Mutajen değil
10	Mutajen	Mutajen değil	22	Mutajen	Mutajen
11	Mutajen	Mutajen	23	Mutajen	Mutajen değil
12	Mutajen	Mutajen değil	24	Mutajen	Mutajen değil

İki modellemeden (CAESAR ve SarPy/IRFMN) yararlanılarak gerçekleştirilen moleküllerin mutajenik etkisi ile ilgili hesaplamalar sonucunda, Caesar modeline göre bütün moleküllerde, SarPy modeline göre 3, 4, 5, 6, 11, 14, 15, 16, 17 ve 22 numaralı moleküllerinde mutajenik fonksiyonlu gruplara rastlanırken, SarPy metodunda diğer moleküllerde mutajenik fonksiyonlu gruplara rastlanmamıştır. Ancak mutajenik etkinin daha iyi değerlendirebilmesi için deneysel ve teorik çalışmaların ayrıntılı bir şekilde yapılması gerekir.

5.5.2 Moleküllerin kanserojen etkilerinin hesaplanması

İncelenen moleküllerin kanserojen özelliğinin belirlenmesi için yürütülen çalışmalar, Vega programında yer alan iki farklı modelde, (CAESAR ve IRFMN/ISSCAN-CGX) yapılan hesaplamalar ile gerçekleştirilmiştir. CAESAR ve IRFMN/ISSCAN-CGX modelinde, çalışılan moleküllerin sıçan ve fareler üzerindeki kanserojen potansiyeli kalitatif olarak belirlenir. Bu hesaplamadan elde edilen sonuçlar; kanserojen, potansiyel kanserojen ve kanserojen değil şeklinde belirtilmiştir (Çizelge 5.20).

Çizelge 5.20 Moleküllerin kanserojen etkileri

Kanserojenik Etki					
Molekül	**Model-1 CAESAR**	**Model-2 IRFMN/ISSCAN-CGX**	**Molekül**	**Model-1 CAESAR**	**Model-2 IRFMN/ISSCAN-CGX**
1	Kanserojen değil	Kanserojen değil	13	Kanserojen değil	Kanserojen
2	Kanserojen değil	Kanserojen değil	14	Kanserojen değil	Kanserojen
3	Kanserojen değil	Kanserojen	15	Kanserojen	Kanserojen
4	Kanserojen değil	Kanserojen	16	Kanserojen değil	Kanserojen
5	Kanserojen değil	Kanserojen	17	Kanserojen değil	Kanserojen
6	Kanserojen değil	Kanserojen	18	Kanserojen değil	Kanserojen
7	Kanserojen değil	Kanserojen	19	Kanserojen	Kanserojen
8	Kanserojen değil	Kanserojen değil	20	Kanserojen değil	Kanserojen
9	Kanserojen değil	Kanserojen	21	Kanserojen	Kanserojen
10	Kanserojen	Kanserojen	22	Kanserojen	Kanserojen
11	Kanserojen değil	Kanserojen	23	Kanserojen değil	Kanserojen
12	Kanserojen değil	Kanserojen	24	Kanserojen	Kanserojen

İki modellemeden (CAESAR ve IRFMN/ISSCAN-CGX) yararlanılarak gerçekleştirilen, moleküllerin kanserojen potansiyeli ile ilgili hesaplamalar sonucunda, Ceaser modelinde 10, 15, 19, 21, 22 ve 24 numaralı yapıların kanserojen potansiyeline sahip olduğu görülürken, diğer yapılarda bu durum görülmemiştir. IRFMN/ISSCAN-CGX modelinde ise 1, 2 ve 8 numaraları yapılarında kanserojen potansiyeline rastlanmamış ancak diğer yapıların kanserojen potansiyeli mevcuttur. Kanserojen potansiyelini daha iyi değerlendirebilmek için deneysel ve teorik çalışmaların ayrıntılı bir şekilde yapılması gerekir.

5.5.3 Moleküllerdeki toksik etki ve cilt hassasiyetinin hesaplanması

İncelenen moleküllerin gelişimsel toksik etkisi ve cildi tahriş etme özelliğinin belirlenmesi için yürütülen çalışmalar, Vega programında yer alan CAESAR modeli ile gerçekleştirilmiştir. Gelişimsel toksik etki (developmental toxicity) için seçilen modelde, gelişmekte olan embriyo ve fetüs üzerindeki toksik etki incelenir. Bu incelemede kullanılan CAESAR modeli, FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından sınıflandırılmış veri sistemlerinden oluşan 13 farklı tanımlayıcıdan yararlanır (Floris vd. 2016). Cilt hassasiyeti için seçilen modelde, çalışılan moleküllerin fare üzerinde cilt hassasiyeti kalitatif olarak belirlenir. Bu belirlemede lokal lenf düğümü tahlil yöntemi kullanılır. Bu hesaplamadan elde edilen sonuçlarda toksik etki; toksik, potansiyel toksik ve toksik değil şeklinde belirtilmiştir (Çizelge 5.21).

Çizelge 5.21 Moleküllerin toksik etki ve cilt hassasiyeti etkileri

CAESAR Modeli					
Molekül	**Gelişimsel Toksik Etki**	**Cilt Hassasiyeti**	**Molekül**	**Gelişimsel Toksik Etki**	**Cilt Hassasiyeti**
1	Toksik	Tahriş edici	13	Toksik	Tahriş edici
2	**Toksik değil**	Tahriş edici	14	Toksik	Tahriş edici
3	**Toksik değil**	Tahriş edici	15	Toksik	Tahriş edici
4	Toksik	Tahriş edici	16	Toksik	Tahriş edici
5	Toksik	**Tahriş edici değil**	17	Toksik	Tahriş edici
6	Toksik	Tahriş edici	18	**Toksik değil**	Tahriş edici
7	**Toksik değil**	Tahriş edici	19	**Toksik değil**	Tahriş edici
8	Toksik	Tahriş edici	20	**Toksik değil**	Tahriş edici
9	**Toksik değil**	**Tahriş edici değil**	21	Toksik	Tahriş edici
10	Toksik	**Tahriş edici değil**	22	**Toksik değil**	Tahriş edici
11	**Toksik değil**	Tahriş edici	23	**Toksik değil**	**Tahriş edici değil**
12	Toksik	Tahriş edici	24	**Toksik değil**	Tahriş edici

Toksik olma potansiyellerine göre incelenen moleküller arasında değerlendirme yapılacak olursa; 2, 3, 7, 9, 11, 18, 19, 20, 22, 23 ve 24 numaralı moleküller toksik etkiye sahip değilken, diğerleri toksik etki gösterir. Cildi tahriş etme potansiyeline göre değerlendirme yapılacak olursa; 5, 9, 10 ve 23 numaralı moleküllerin cildi tahriş edici etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Diğer bütün yapılar cildi tahriş etme özelliğine

sahiptir. Ancak bu iki özelliği daha iyi değerlendirebilmek için deneysel ve teorik çalışmaların ayrıntılı bir şekilde yapılması gerekir.

5.5.4 Moleküllerdeki LC_{50} değerinin hesaplanması

LC_{50} (Öldürücü Konsatrasyon-50; *Lethal Concentration-50*), toksik bir maddenin özel koşullarda belirli periyodik zamanlarda organizmalar üzerinde test edilen maddelerin %50'sinde öldürücü etki yapan derişimi anlatır. LC_{50} değerinin belirlenmesi için yapılan çalışmalarda, Vega programında yer alan EPA ve DEMETRA modelleriyle hesaplamalar gerçekleştirilmiştir. Bu modeller hesaplama yaparken, T.E.S.T veri setlerinden yararlanır. LC_{50} verilerinin değerlendirilmesi aşağıdaki gibidir. Elde edilen LC_{50} verileri ile ilgili sonuçlar, çizelge 5.22 ile 5.23'te yer almaktadır.

LC_{50} verilerinin değerlendirilmesi şu şekildedir:

- LC_{50} değeri > 100mg/L: toksik değil
- 10mg/L < LC_{50} değeri < 100mg/L: toksik
- 1mg/L < LC_{50} değeri < 10mg/L: çok toksik
- 1mg/L > LC_{50} değeri: aşırı toksik

Çizelge 5.22 Moleküllerin LC_{50} değerleri

Molekül	LC_{50} Değerleri [-log(mol/L)]		
	Model-1 Fathead Minnow LC_{50} EPA (96 saat)	**Model-2 Daphnia Magna LC_{50} EPA (48 saat)**	**Model-3 Daphnia Magna LC_{50} DEMETRA (48 saat)**
1	1821,59	33,86	9,94
2	356,21	271,22	5,21
3	71,65	14,64	3,33
4	9,58	3,73	0,59
5	21,73	17,03	5,59
6	7,31	20,05	9,46
7	32501,09	24,69	24,79
8	436,96	93,76	11,15
9	1624,33	7,05	5,83
10	35,18	79,71	1,80
11	1388,56	30,31	13,62
12	599,16	26,01	1,02
13	31,63	16,29	0,14
14	20,36	5,62	0,34
15	2,6	2,49	0,11
16	6,53	11,98	0,56
17	2,15	13,65	1,00
18	10443,75	3,83	6,85
19	137,65	52,14	1,30
20	512,22	1,17	0,59
21	10,07	26,56	0,33
22	452,84	5,67	3,76
23	26,55	0,98	0,43
24	0,10	0,19	0,02

Üç modellemeden (EPA (96 saat), EPA (48 saat) ve DEMETRA 48 saat) yararlanılarak gerçekleştirilen, moleküllerin LC_{50} değerleri hesaplama sonuçları çizelge 5.23'te verilmiştir.

Çizelge 5.23 Moleküllerin LC_{50} değerlerine bağlı çıkarılan sonuçlar

Molekül	LC_{50} Değerleri Yorumları		
	Model-1 Fathead Minnow LC50 EPA (96 saat)	**Model-2 Daphnia Magna LC50 EPA (48 saat)**	**Model-3 Daphnia Magna LC50 DEMETRA (48 saat)**
1	**Toksik değil**	Toksik	Çok toksik
2	**Toksik değil**	**Toksik değil**	Çok toksik
3	Toksik	Toksik	Çok toksik
4	Çok toksik	Çok toksik	Aşırı toksik
5	Toksik	Toksik	Çok toksik
6	Çok toksik	Toksik	Çok toksik
7	**Toksik değil**	Toksik	Toksik
8	**Toksik değil**	Toksik	Toksik
9	**Toksik değil**	Çok toksik	Çok toksik
10	Toksik	Toksik	Çok toksik
11	**Toksik değil**	Toksik	Toksik
12	**Toksik değil**	Toksik	Çok toksik
13	Toksik	Toksik	Aşırı toksik
14	Toksik	Çok toksik	Aşırı toksik
15	Çok toksik	Çok toksik	Aşırı toksik
16	Çok toksik	Toksik	Aşırı toksik
17	Çok toksik	Toksik	Çok toksik
18	**Toksik değil**	Çok toksik	Çok toksik
19	**Toksik değil**	Toksik	Çok toksik
20	**Toksik değil**	Çok toksik	Aşırı toksik
21	Toksik	Toksik	Aşırı toksik
22	**Toksik değil**	Çok toksik	Çok toksik
23	Toksik	Aşırı toksik	Aşırı toksik
24	Aşırı toksik	Aşırı toksik	Aşırı toksik

Bu çizelgeye göre moleküllerden sadece 2 numaralı yapının toksik olmaması ve 24 numaralı molekülünün aşırı toksik olduğu modellerde baskın gözükmektedir. Diğer yapılarda ise her modele göre farklılıklar görünse de derecesine göre toksik özelliği bulunmaktadır. Ancak bu özelliği daha iyi değerlendirebilmek için deneysel ve teorik çalışmaların ayrıntılı bir şekilde yapılması gerekir.

5.5.5 Moleküllerdeki log P (dağılma katsayısı) değerinin hesaplanması

Bir ilaç aktif maddesinin, vücudumuzda etki edeceği bölgeye ulaşana kadar, birden fazla su ve lipid bariyerini geçmesi için, bileşiğin hidrofilik özelliği önem arz etmektedir. Uygun optimal bir hidrofilik/hidrofobik dengeye (logP) sahip olan moleküller, yeterli zaman ve derişimde, etki edeceği bölgeye ulaşabilirler. Nicel yapı-etki ilişki analizlerinde, molekülün ideal logP değerini alana kadar, logP değeri ile biyolojik etkisini ifade eden log1/c değeri arasında doğrusal bir bağıntı görülür. Lipofilik (hidrofobik) özellik arttıkça, aktiflik de yükselmektedir. Fakat lipofilik özelliğin artması farmakokinetik etkinin azalmasına neden olabilir (Bull vd. 2016). LogP değerinin belirlenmesi için yapılan çalışmalarda, Vega programında yer alan Meylan/Kowwin, AlogP ve MlogP modelleri ile hesaplamalar gerçekleştirilmiştir.

Meylan/Kowwin modeli, ALogP ve MLogP, 1-oktanol/su dağılım katsayısını sembolize eden terimlerdir. Meylan/Kowwin modeli, Meylan ve arkadaşları tarafından geliştirilen, bir moleküldeki logP değerini bulmak için sterik etkilerin, H bağlarının ve yapıda bulunan polar kısımların etkisini hesaplayan çoklu regresyon denklemlerini barındıran, ortalama fragman kararlılığı (ACF) yöntemini kapsar (Guziałowska-Tic, 2017). ALogP (Ghose-Crippen-Viswanadhan LogP), Viswanadhan ve ekibi tarafından geliştirilen ve 120 atomun hidrofobik dağılımını baz alan regresyon denklemlerini kapsamaktadır. MLogP (Moriguchi LogP), Moriguchi ve ekibi tarafından geliştirilen ve 13 yapısal parametreyi baz alan regresyon denklemlerini kapsamaktadır. VEGA programı içerisinde yer alan EPI Suite veri setlerinden yararlanarak, 10.005 bileşik taraması ile yapının 1-oktanol/su dağılım katsayısı değerlerini öngörmektedir. Alınan sonuçlar, logP $< 3,0$ (düşük logP), $3,0 <$ logP $< 8,0$ (yüksek logP) ve logP $> 8,0$ (çok yüksek logP) parametreleri ile değerlendirilir. Moleküller için elde edilen logP değerleri çizelge 5.24'te yer almaktadır.

Çizelge 5.24 Moleküllerin logP değerleri

LogP							
Molekül	**Meylan/Kowwin**	**AlogP**	**MlogP**	**Molekül**	**Meylan/Kowwin**	**AlogP**	**MlogP**
1	-1,36	-0,69	-1,25	13	1,76	0,95	-0,52
2	-0,11	-0,19	-1,27	14	1,84	2,05	1,26
3	0,91	1,48	0,86	15	4,52	3,83	2,91
4	3,59	3,26	2,5	16	1,66	1,94	1,18
5	0,72	1,38	0,82	17	1,48	1,84	1,22
6	0,54	1,27	0,89	18	-0,87	-0,46	-0,90
7	-1,81	-1,03	-1,27	19	-0,63	0,44	-0,93
8	-1,56	-0,13	-1,31	20	1,39	1,32	1,09
9	0,45	0,75	0,73	21	1,63	2,22	1,07
10	0,70	1,65	0,69	22	-0,16	0,64	0,14
11	-1,09	0,07	-0,24	23	1,12	1,61	1,08
12	-0,42	-0,12	-0,85	24	4,85	4,42	2,22

Üç modellemeden (Meylan/Kowwin, AlogP ve MlogP) yararlanılarak gerçekleştirilen hesaplamalara göre, 4, 15 ve 24 numaralı moleküller hariç, diğer moleküllerin logP değerleri 3,0 değerinden düşüktür. Birden fazla benzen halkası içeren bu üç molekülün logP değerleri 3,0 ile 8,0 aralığında çıkmıştır. Bu durum, bu üç molekülün yüksek logP değerine sahip olduğu ve su fazından lipit fazına bir miktar geçiş yapabileceğini göstermektedir. Ancak logP özelliğini daha iyi değerlendirebilmek için deneysel ve teorik çalışmaların ayrıntılı bir şekilde yapılması gerekir.

6. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu tez kapsamında yürütülen çalışmalar, deneysel ve teorik olarak gerçekleştirilmiştir. Deneysel çalışmalarda, 2-imidazolkarboksialdehit ve 2-tiyazolkarboksialdehit moleküllerine, hidrazin, fenil hidrazin, 4-nitrofenilhidrazin, 2,4-dinitrofenilhidrazin, semikarbazit, tiyosemikarbazit, 4-fenilsemikarbazit, 4-feniltiyosemikarbazit ve 1-amino-4-metilpiperazin gruplarının eklenmesi denenmiş ve bir seri bileşik elde edilmiştir. Bütün moleküller tek basamakta sentezlenmiştir. Sentezlenen bütün bileşikler saflaştırıldıktan sonra IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve UV-vis ile yapıları ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Sentezlenen moleküllerin verimleri çizelge 6.1'de gösterilmiştir.

Hidrazinle yapılan sentezlerde herhangi bir katalizör kullanılmamıştır. Ancak; diğer reaktifler kullanılarak yapılan bütün reaksiyonlarda katalizör olarak asit veya reaktifleri nötralleştirmek için baz kullanılmıştır. Buna göre; 2-konumunda aldehit bulunduran imidazol ve tiyazol türevlerinde en yüksek verim ile (%88 verimle) 5 numaralı molekül sentezlenmiştir. En düşük verimle (%5 verimle) 11 numaralı molekül sentezlenmiştir.

Çizelge 6.1 Sentezlenen moleküllerin verimleri

Sentezlenen Bileşik	**Verim (%)**	**Sentezlenen Bileşik**	**Verim (%)**
2	45	14	35
3	50	17	83
5	88	18	20
6	64	19	61
7	14	20	21
8	30	21	80
9	57	22	60
10	77	23	36
11	5	24	70
13	10		

Teorik çalışmalarda; hedeflenen bütün bileşiklerin yapısal ve spektral özellikleri hesaplanmıştır. Bütün yapıların en düşük enerjili konformasyonları, konformasyon analizi ile belirlenmiştir. Sonraki hesaplamalarda, belirlenen en kararlı yapıların kuantum hesaplamalarından B3LYP/6-31G(d,p) yönteminde gaz fazı ile çeşitli çözücü

sistemleri seçilerek hesaplamalara devam edilmiştir. B3LYP/6-31G(d,p) yöntemiyle gaz fazında yapılan geometri optimizasyonu sonucu elde edilen sonuçların konformasyon analizi sonucunu desteklediği görülmüştür. Çalışmalar sonucunda hedef moleküllerin hemen hemen düzlemsel oldukları belirlenmiştir. Moleküllerin yapısında bulunan C=N deki azot atomu ile imidazol ve tiyazol halkalarındaki –NH grubu ve S atomları aynı yönde konumlanmıştır. Benzofuranda ise O atomu ile C=N grubu tam ters konumlanmıştır. İki halkalı sistemlerde halkaya ait heteroatomların birbirlerine göre ters konumda yer aldığı görülmüştür.

Bağ uzunluklarında beklenildiği gibi, tekli bağların çift bağlara göre daha uzun olduğu görülmüştür. Tekli bağlar arasında en uzun bağ tiyazol halkasındaki C-S olmuştur. İkili bağlarda ise; C=C bağı en uzun bağ olurken C=N bağ daha kısa olduğu görülmüştür. İmidazol halkasının C=N ve C=C bağ uzunlukları tiyazol halkasına göre daha büyüktür. Benzofuran halkasının C=C bağ uzunluğu ise diğer iki halka yapısına göre daha fazladır.

Gaz fazı ile CCl_4, EtOH ve DMSO çözücü sistemlerinde yapılan dipol moment hesaplanmasında, imidazol ve tiyazol türevlerinin çözücü sistemine bağlı olarak polarlığı arttıkça dipol moment artışı görülmüştür. Benzofuran türevleri için çözücü polarlığı arttıkça durumun tam tersi olduğu gözlemlenmiştir. Çalışılan yapılarda en çok dipol moment artışı imidazol türevlerinden (E)-2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazon)metil)-1H-imidazol (6) molekülünde görülmüştür. En düşük dipol momente sahip moleküller iki halkalı aza gruplarına sahip simetrik moleküllerdir.

HOMO-LUMO enerjileri değerleri incelendiğinde, bütün moleküller için HOMO-LUMO enerjileri arasındaki fark çözücü sistemleri arasındaki farklılıklara göre, 3,0-4,8 eV değerlerindedir. Çalışılan moleküllerin monomerlerinin bant aralıkları, yüksek olduğu için zayıf iletken malzemeler olarak kullanılabileceği düşünülmekle birlikte kesin yargıda bulunabilmek için çalışılan moleküllerin polimerlerinin teorik kimya yöntemleri ile veya deneysel olarak çalışılması gerektiği çok açıktır.

Spektral analiz çalışmalarında, optimize edilen bileşiklerin IR değerleri, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR kimyasal kayma değerleri ve UV-vis dalga boyları hesaplanmıştır. Çalışılan moleküllerden varsa literatürde yer alan değerleri ile deneysel sonuçlar ve teorik değerler karşılaştırılmıştır. Özellikle nitro grubu ve oksijen atomu bulunduran fonksiyonlu gruplar dışında B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile hesaplanan değerlerin deneysel değerlerle hata sınırlarında uyuştuğu görülmüştür.

Biyolojik aktiflik özelliklerinin belirlenmesinde, CEASER modeline göre fenil gruplarını, fenile bağlı nitro veya dinitro gruplarını ve piperazin içeren yapıların mutajenik etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Özellikle yapılarında fenil ve piperazin bulunduran moleküllerinin kanserojen etkiye sahip olduğu görülmüştür. LC_{50} değerinin teorik hesaplanmasında, bileşiklerden (1E,2E)-1,2-bis((1H-imidazol-2-il)metilen) hidrazin haricinde moleküllerin tamamının toksik olduğu görülmüştür.

Hesapsal çalışmalar sonucu hesaplanan logP değerleri incelendiğinde, özellikle yapıda birden fazla fenil grubu içeren bileşiklerde, logP değerini 3,0 ile 8,0 değerleri aralığında olması sonucu yüksek logP değerine ulaşmış ve su fazından lipit fazına geçişlerin diğer moleküllere göre bir miktar olabileceği görülmüştür. Ancak biyolojik aktiflik ile ilgili kesin yargılara varılması için detaylı deneysel çalışmaların yapılması gerekir.

Sonuç olarak tez aşamasında literatürde bulunmayan moleküllerin çok büyük bir kısmı çoğunlukla orta/iyi verimlerle sentezlenmiştir. Teorik çalışmaların, denel çalışmalarla desteklendiği tez çalışmasında sentezlenmesi hedeflenen moleküllerin yapısal, fiziksel, spektral özelliklerinin ve enerjilerinin nasıl değiştiği açıklanmıştır.

KAYNAKLAR

Abdel-Wahab, B. F., Awad, G. E. A., Badria, F. A. 2011. Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles. Eur. J. Medi. Chem, (46), 1505-1511.

Abu-Hashem, A. A., Hussein, A. R. H., Aly, A. S., Gouda, M. A. 2014. Synthesis of benzofuran derivatives via different methods. Synthetic Communication. Reviews, (44), 2285-2312.

Alcıl, P. 2006. Bazı 2-substitüe benzimidazol türevlerinin sentezi. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı, İzmir.

Ayati, A., Emami, S., Asadipour, A., Shafiee, A., Foroumadi, A. 2015. Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery. European Journal of Medicinal Chemistry,(97), 699-718.

Balba, M., El-Hady, N. A., Taha, N., El Ashry H. 2011. Inhibition of a-glucosidaseand α-amylase by diaryl derivatives of imidazole-thione and 1,2,4-triazole-thiol.Eur. J. Medi. Chem, (46), 2596-2601.

Bamaung, N. Y., Basha, A., Djuric, S. W., Gubbins, E. J., Luly J. R., Tu, N. P., Madar, D. J., Warrior U., Wiedeman P. E., Zhou X., Sciotti, R. J., Wagenaar F. L. 2001. Preparation of azole inhibitors of cytokine production. U.S. Pat. Appl. Publ, US 20010044445, A1 20011122.

Becke, A. D. 1988. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic-behavior. Phy. Rev. A, 38, 3098–3100.

Beyer, H., Hess, U., Liebenow, W. 1957. Eine Neue Synthese Von Thiazol-2-aldehyden.Über Thiazole, XXXV, (90), 2372-2378.

Bull, J. A., Croft, A. R., Davis, O. A., Doran, R., Morgan K. F. 2016. Oxetanes: Recent Advances in Synthesis, Reactivity, and Medicinal Chemistry. Chem. Rev, (116), 12150-12233. doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00274.

Casas, S. J., Castiñeiras, A., Argüelles, R., Sánchez, A., Sordo, J., Vázquez-López, A., Vázquez-López E. M. 2000. Diorganotin(IV) complexes of imidazole-2-carbaldehyde thiosemicarbazone (H_2ImTSC). The crystal and molecular structures of the "free" ligand and of [$SnMe_2$(ImTSC)]. J. Chem. Soc. Dalton Trans, 2267–2272.

Collin, G., Höke, H. 2007. Benzofurans. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, (5), 325-327. doi: 10.1002/14356007.l03_l01.

Civcir, P., Kurtay, G., Sarıkavak, K. 2017. Experimental and theoretical investigation of new furan and thiophene derivatives containing oxazole, isoxazole or isothiazole subunits. Struct. Chem, 28, 773-790.

Dias, F. M. V., Oliveria, A. S., Silva, D. J, Ribeiro, A. M. 2017. Thiamine Deficiency and Poverty. Springer Reference Live Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation, 1-22. doi: 10.1007/978-3-319-40007-5_83-1.

Ditchfield, R., Hehre W. J., Pople J. A. 1971. Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. J. Chem. Phys, 54, 724–728. doi:10.1063/1.1674902.

Ebel, K., Koehler, H., Gamer, A.O., Jäckh, R. 2012. Imidazole and Derivative. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, (18), 637-644.

Evjen, S., Fiksdahl, A. 2017. Syntheses of polyalkylated imidazoles. Synthetic Communications, (47), 1392–1399. doi.org/10.1080/00397911.2017.1330416.

Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., Bloino J., Zheng, G., Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J. A.Jr., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, M. J., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V.,

Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Dapprich, S., Daniels, A. D., Farkas, Ö., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., Fox, D. J. 2009. Gaussian 09, Revision D.01.

Floris, M., Albanese, F., Medda, R., Benfenati, E. 2016. Comprehensive Safety Evaluation of the Chemicals with Human and Environmental Relevance. Preprints, (1), 1-11.

Fogg, T. B., Semple, D. 2007. Combination therapy with H2 and H1 antihistamines in acute, non compromising allergic reactions. BestBets. Manchester, Manchester Royal Infirmary, İngiltere.

Gomes, P. A. T. M., Oliveira, A. R., Cardoso, M. V. O., Santiago, E. F., Barbosa, M.O., Pessoa de Siqueira, L.R., Moreira, D. R. M., Bastos T. M., Brayner, F. A., Soares, M.B.P. 2016. Phthalimido-thiazoles as building blocks and their effects on the growth and morphology of Trypanosoma cruzi. Eur. J. Med. Chem, (111), 46–57.

Goodin, S. 2008. Novel cytotoxic agents: Epothilones. Am J Health-Syst Pharm, (65), 10-15. doi: 10.2146/ajhp080089.

Glück, J., Buhrke, T., Frenzel, F., Braeuning, A., Lampen, A. 2018. In silico genotoxicity and carcinogenicity prediction for food-relevant secondary plant metabolites. Food and Chemical Toxicology, (116), 298-306. doi: 10.1016/j.fct.2018.04.024.

Guziaowska-Tic J. 2017. The use of QSAR methods for determination of n-octanol/water partition coefficient using the example of hydroxyester HE-1. E3S Web of Conferences, (19), 1-6. doi: 10.1051/e3sconf/20171902034.

Hu, F. L., Jia, J. C., Li, Y. L., Yang, G. B. 2003. Comparison of H_2-receptor: Antagonist and Proton-pump Inhibitor-based Triple Regimens for the Eradication of Helicobacter pylori in Chinese Patients with Gastritis or Peptic Ulcer. The Journal of International Medical Research, (31), 469-474.

Huf, G., Alexander, J., Gandhi, P., Allen, M. H. 2016. Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews, John Wiley & Sons, Ltd, (11), 1-86.

Jones, G., Ollivierre, H. 1991. 1,2,3-Triazolo[5,1-b]Thiazoles; Synthesis and Properties. Tetrahedron. (47), 2851-2860.

Kathiresan, S., Mugesh, S., Annaraj, J., Murugan M. 2017. Mixed-ligand copper(II) Schiff base complexes: the vital role of co-ligands in DNA/protein interactions and cytotoxicity. New J. Chem, (41), 1267.

Kawamonzen Y., Mori Y. 1994. Azomethyne or hydrazone derivative nonlinear optical material. Jpn. Kok. Tok. Koho, JP 06035014, A 19940210.

Khodarahmi, G., Asadi, P., Hassanzadeh, F., Khodarahmi, E. 2015. Benzofuran as a promising scaffold for the synthesis of antimicrobial and antibreast cancer agents: A review. J. R. in Medi. Sci, 20(11), 1094-1104.

Kohn, W., Sham, L. J. 1965. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. Phys. Rev, 140, A1133–A1A38.

Łączkowski, K. Z., Jachowicz, K., Misiura, K., Biernasiuk, A., Malm, A. 2015. Synthesis and biological evaluation of novel 2-(1H-imidazol-2-ylmethylidene) hydrazinyl-1,3-thiazoles as potential antimicrobial agents. Heterocycl. Commun, 21(2), 109-114.

Laverick, R. J., Carter, A. B., Klein, H. A., Fitzpatrick, A. J., Keene, T. D., Morgan, G. G., Kitchen J. A. 2017. Synthesis and characterisation of Fe(III) and Co(III) complexes of thiazole-containing thiosemicarbazone ligands. Inorganica Chimica Acta, (463), 126-133. doi: 10.1016/j.ica.2017.04.008.

Lee C, Yang W, Parr RG (1988) Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. Phys. Rev. B, 37, 785–789. doi:10.1103/PhysRevB.37.785.

Ling, Y., Xie, B., Xiao, Y., Li, Y., Huang, J., Wang, X. 2011. General synthesis of 2-substituted imidazoles. Jingxi Huangong Zhongjianti, 41, 6, 28-30,43.

Maxut, A., Nozie`re, B., Fenetb, B., Mechakra, H. 2015. Formation mechanisms and yields of small imidazoles from reactions of glyoxal with NH_4^+ in water at neutral pH. Phys. Chem, 17, 31, 20416-20424.

Meier, H., Niclas, F., Petermann, R. 2007. Conjugated Compounds Based on Vinylthiazole Units. A Journal of Chemical Sciences Zeitschrift für Naturforschung B, (62), 1525-1529. doi: 10.1515/znb-2007-1209.

Nagaparu, L., Satyender, A., Rajashaker, B., Srinivas, K., Rupa rani, P., Radhika, K., Subhashini, G. 2008. Synthesis and antimicrobial activity of novel C-linked imidazole glycoconjugates. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (18), 1167-1171.

Nevagi, R. J., Dighe, S. N., Dighe, S. N. 2014. Biological and medicinal significance of benzofuran. European Journal of Medicinal Chemistry, 97, 561-581.

Nieto-Alamilla, G., Márquez-Gómez, R., García-Gálvez, A. M., Morales-Figueroa, G. E., Arias-Montaño J. A. 2016. The Histamine H_3 Receptor: Structure, Pharmacology and Function. Mol. Pharmacol, 90, 649–673.

Pinto, J. P., Silva, V. L. M., Silva, A. M. S., Claramunt, R. M., Dionisa, S., Torralba, M. C.,Torres, M. R., Felipe, R., Alkorta, I., Elguero, J. 2013. The structure of azines derived from C-formyl-1H-imidazoles in solution and in the solid state: tautomerism, configurational and conformational studies. Magn. Reson. Chem, (51), 203-221.

Rodríguez-Argüelles, M. C., Mosquera-Vázquez, S., Sanmartín-Matalobos, J., García-Deibe, A. M., Pelizzi, C., Zani, F. 2010. Evaluation of the antimicrobial activity of some chloro complexes of imidazole-2-carbaldehyde semicarbazone: X-ray crystal structure of cis- $NiCl_2(H_2L)(H_2O)$. Polyhedron, (29), 864-870.

Rajkumar, R., Kamaraj, A., Krishnasamy, K. 2014. Synthesis, spectral characterization and biological evaluation of novel 1-(2-(4,5-dimethyl-2-phenyl- 1H-imidazol-1-yl)ethyl)piperazine derivatives. Journal of Saudi Chemical Society, (18), 735–743.

Rosenberg, S., DeVita, V.T., Hellman, S. 2005. Cancer: Principles & Practice of Oncology (7th ed.). Hagerstwon, MD. Lippincott Williams & Wilkins, ISBN 0-7817-4450- 4.

Rossignol, J. 2014. Review Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. Antiviral Research, 110, 94-103.

Rowe, B. H., Gaeta, T. J. 2011. Anaphylaxis, Acute Allergic Reactions and Angioedema. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide 7rd edition. McGraw-Hill Companies, New York, 177-182.

Sampson, H.A., Muñoz-Furlong, A., Campbell, R. L., Adkinson, N. F., Bock, S. A., Branum, A., Brown, S. G. A., Camargo, C. A., Cydulka, R., Galli, S. J., Gidudu, J., Gruchalla, R. S., Harlor, A. D., Hepner, D. L., Lewis, L. M., Lieberman, P.L., Metcalfe, D.D., O'Connor, R., Muraro, A., Rudman A., Schmitt, C., Scherrer, D., Simons, F. E. R., Thomas, S., Wood, J. P., Decker W. W. 2006. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J. Allergy Clin. Immunol, (117), 391-397.

Shalini, K., Sharina, P. K., Kumar, N. 2010. Imidazole and its biological activities:A review. Der Chemica Sinica, (3); 36-47.

Shi, Y., Yang, L., Chen, W., Sun, C., Xu, X., Zhou, S., Zhang, B.Z., Yang, X. 2014. Synthesis and Biological Activity of Novel 1-((benzofuran-2-yl)methyl)-1H-triazole Derivatives. Letters in Drug Design & Discovery, (11), 975-984.

Siddiqui, N., Arshad, M.F., Ahsan, W., Alam, M.S. 2009. Review Article Thiazoles: A Valuable Insight into the Recent Advances and Biological Activities. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research, (3), 136-143.

Spreitzer, H. 2008. Neue Wirkstoffe – Sagobepilon – eine synthetische Variation von Epothilon B als Hoffnungsträger gegen Krebs. Österreichische Apothekerzeitung (in German), 19, 978.

Stein, T., Autschbach, J., Govind, N., Kronik, L., Baer R. 2012. Curvature and Frontier Orbital Energies in Density Functional Theory. J. Phys. Chem. Lett, (3), 3740-3744.

Sun, N., Huang, P., Wang, Y., Mo, W., Hu, B., Shen, Z., Hu, X. 2015. Zeolite-catalyzed synthesis of 2,3-unsubstituted benzo[b]furans via the intramolecular cyclization of 2-aryloxyacetaldehyde acetals. Tetrahedron, (71), 4835-4841.

Ueno, R., Shimizu, T., Shirakawa, E. 2016. Reduction of Aryl Halides into Arenes with 2-Propanol Promoted by a Substoichiometric Amount of a tert-Butoxy Radical Source. Synlett, (27), 741–744.

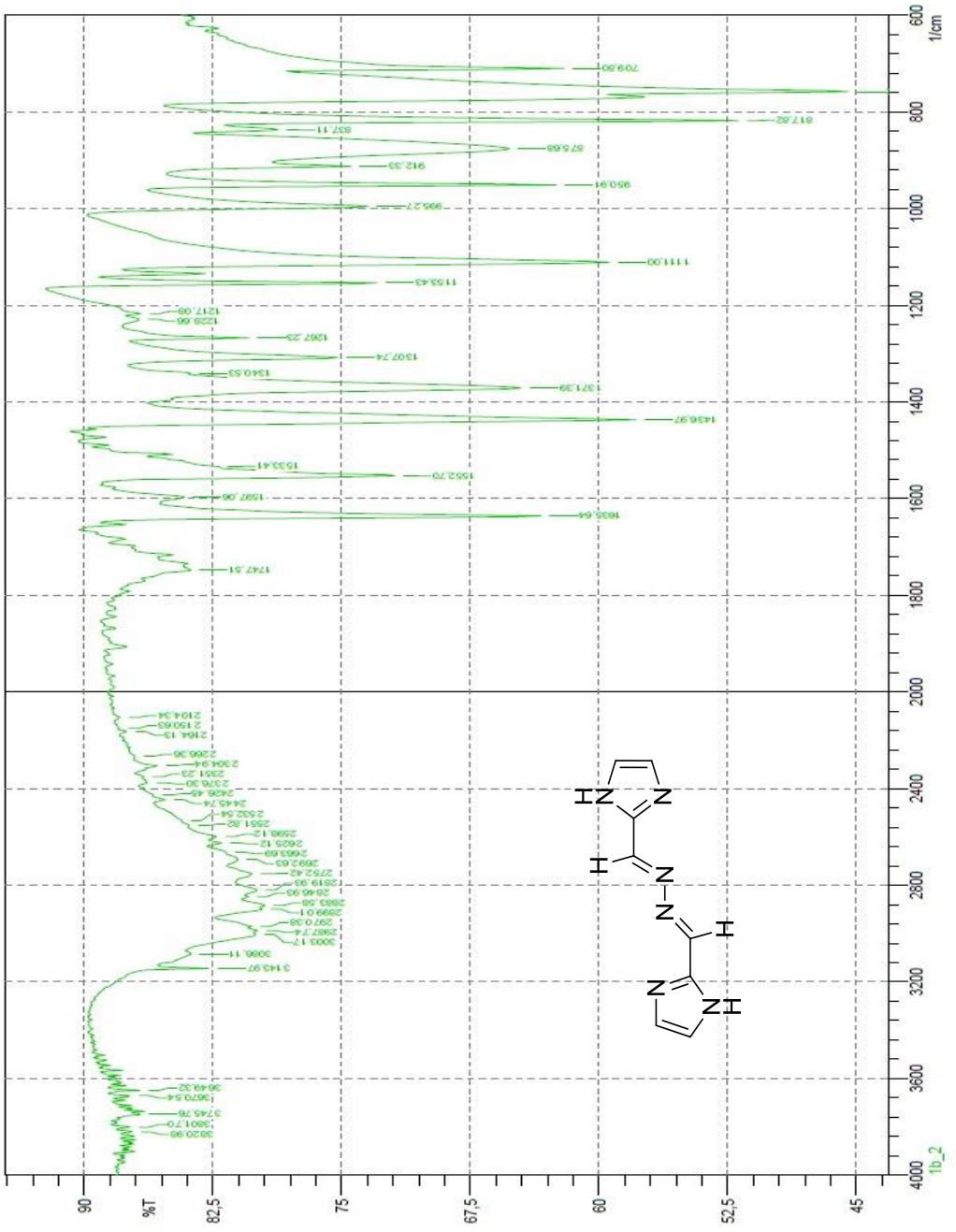
Wang, Y. N., Liu, M. F. Hou, W. Z., Xu R. M., Gao, J., Lu, A. Q., Xie, M. P., Li L., Zhang, J. J., Peng, Y., Ma L. L., Wang, X. L., Shi, J. G., Wang, S. J. 2017. Bioactive Benzofuran Derivatives from Cortex Mori Radicis, and Their Neuroprotective and Analgesic Activities Mediated by mGluR1. Mol, (2), 236/1 -236/12.

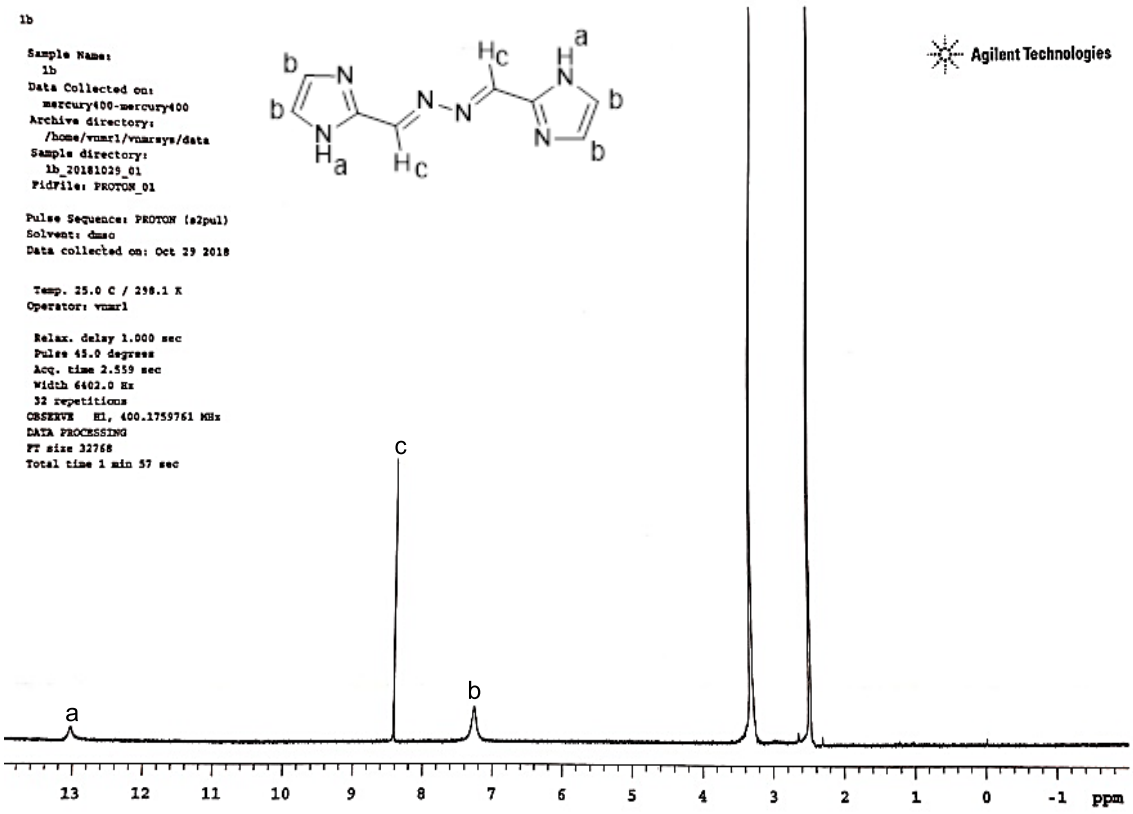
Zaychenko, G. V., Lyapunov, O. M., Bezugla, O. P. 2016. The Place of Meloxicam in The Series of Modern Non-Steroidal Antı-Inflammatory Drugs. News of Pharmacy, (86), 69-76.

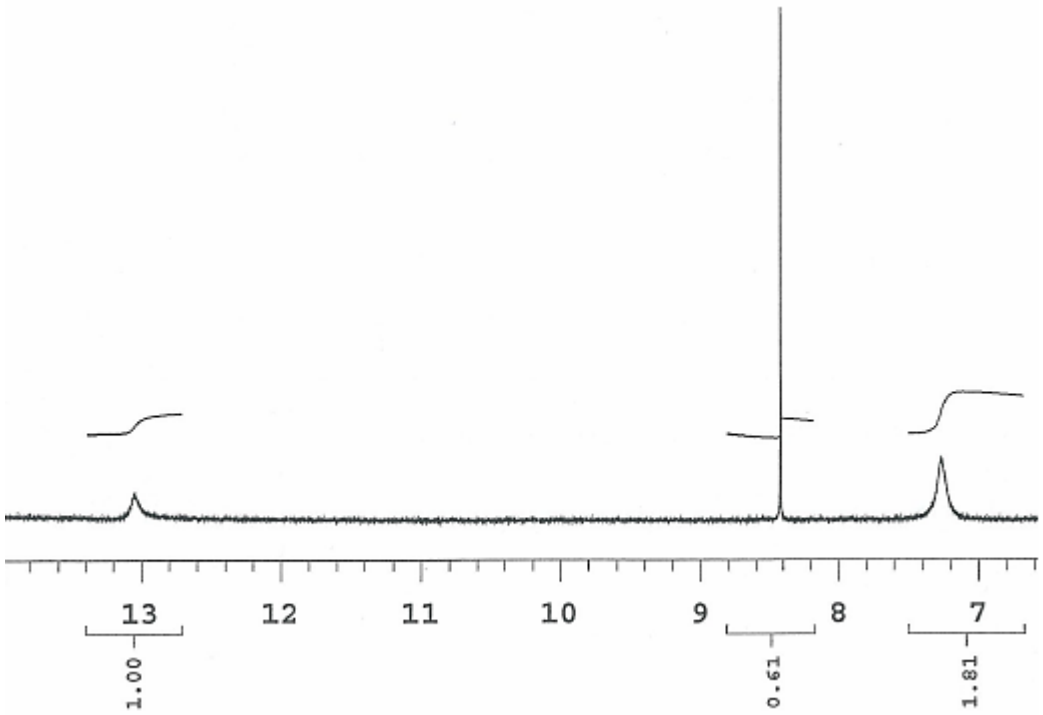
EKLER

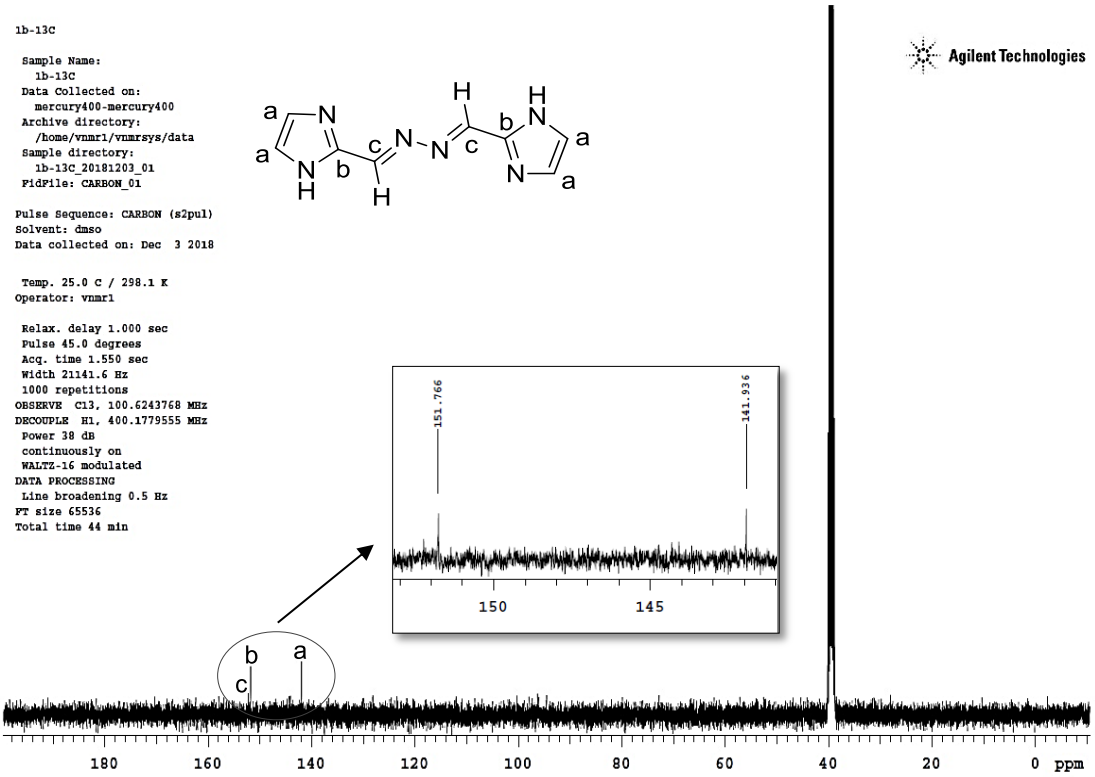
Bu bölümde sentezlenen moleküllerin her biri için sırasıyla FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve UV-vis spektrumları verilmiştir.

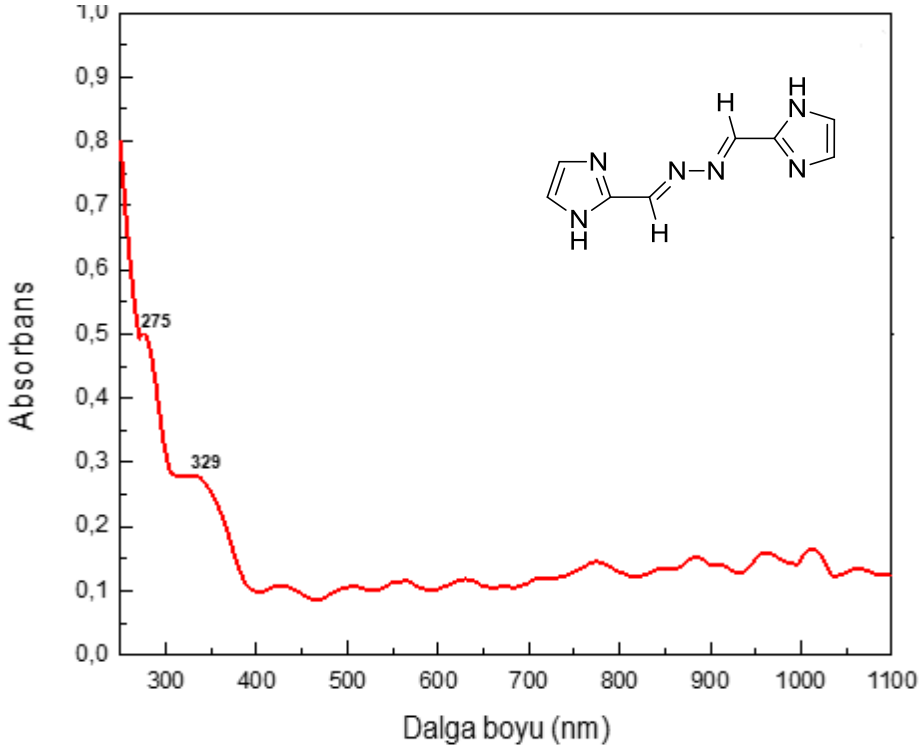
(1E,2E)-1,2-bis((1H-imidazol-2-il)metilen)hidrazin (2)



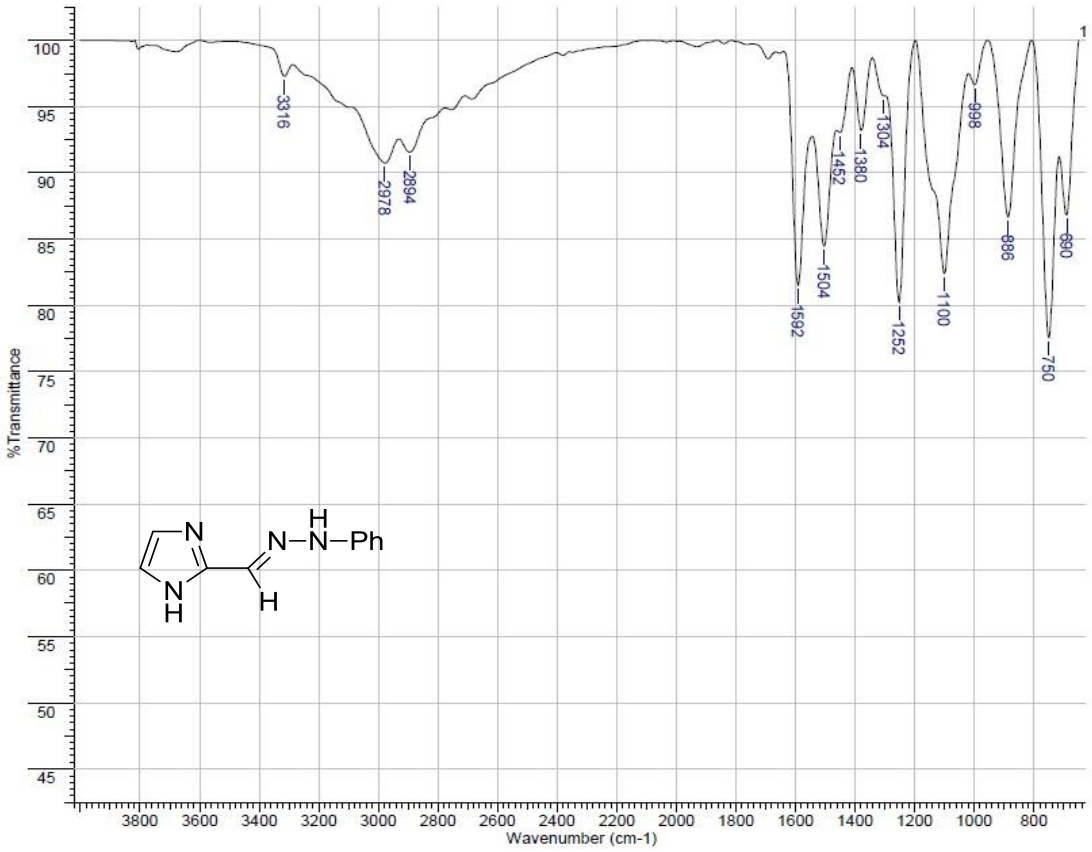

1b
Sample Name:
1b
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
1b_20181029_01
FidFile: PROTON_01
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Oct 29 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min 57 sec
Agilent Technologies
a
b
c
13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 -1 ppm

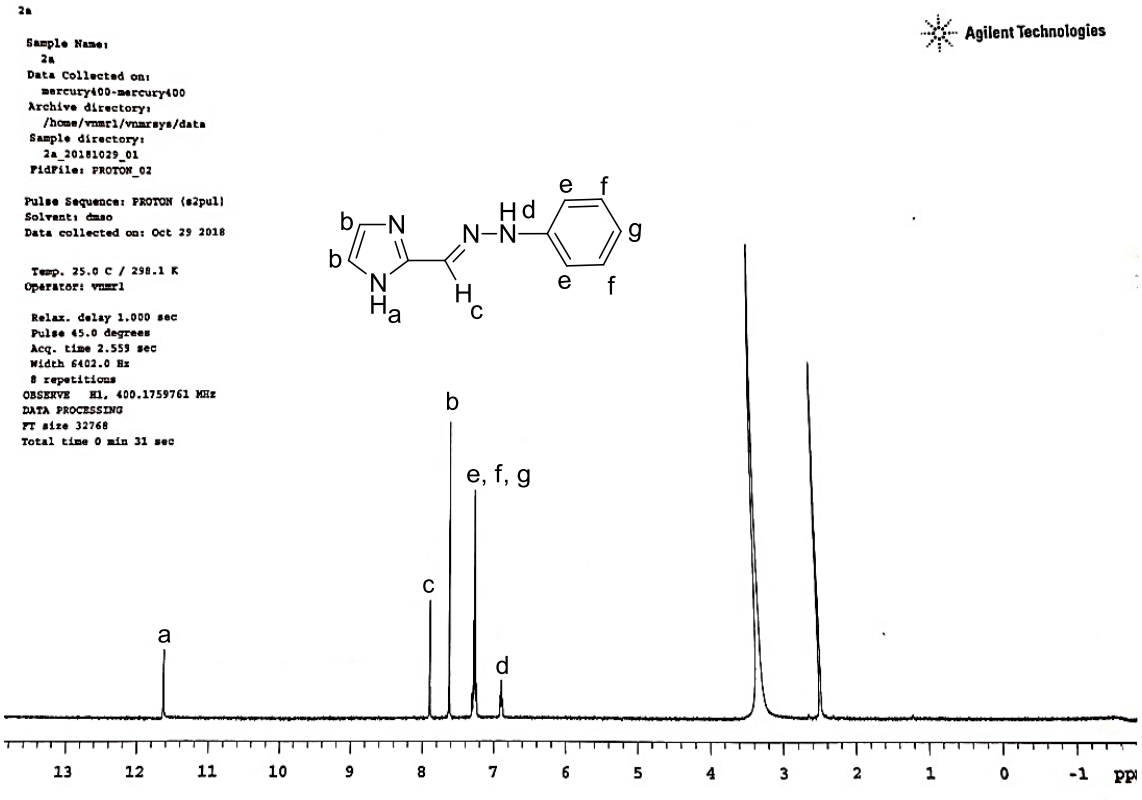

13 12 11 10 9 8 7
1.00
0.61
1.81

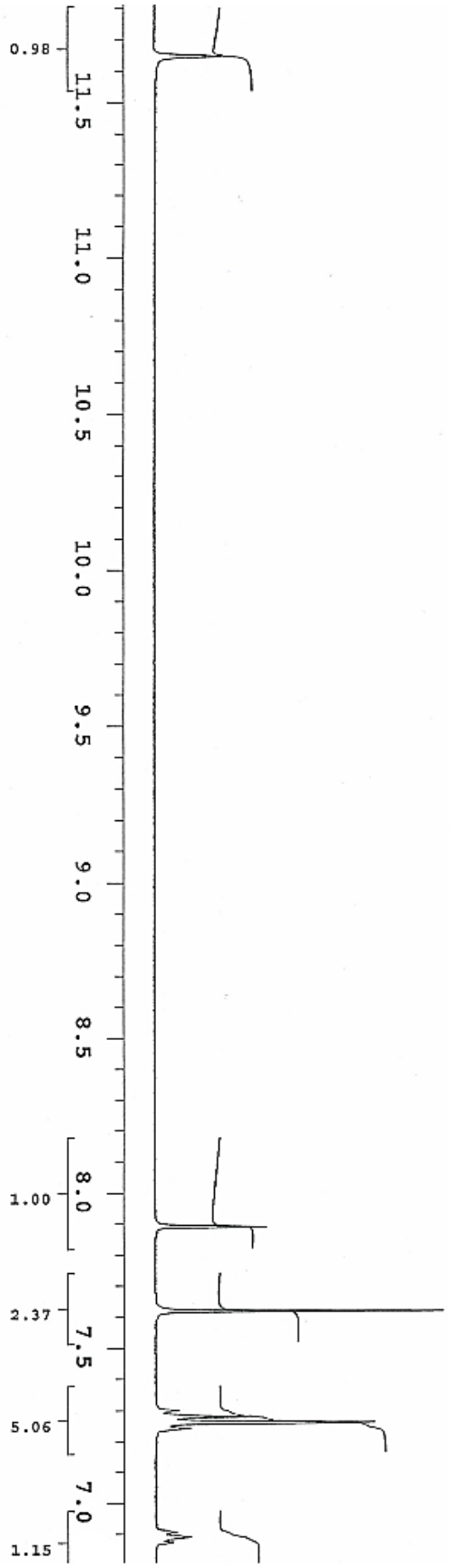

1b-13C
Sample Name:
1b-13C
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
1b-13C_20181203_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Dec 3 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243768 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min
Agilent Technologies
151.766
141.936
150
145
b
a
c
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm

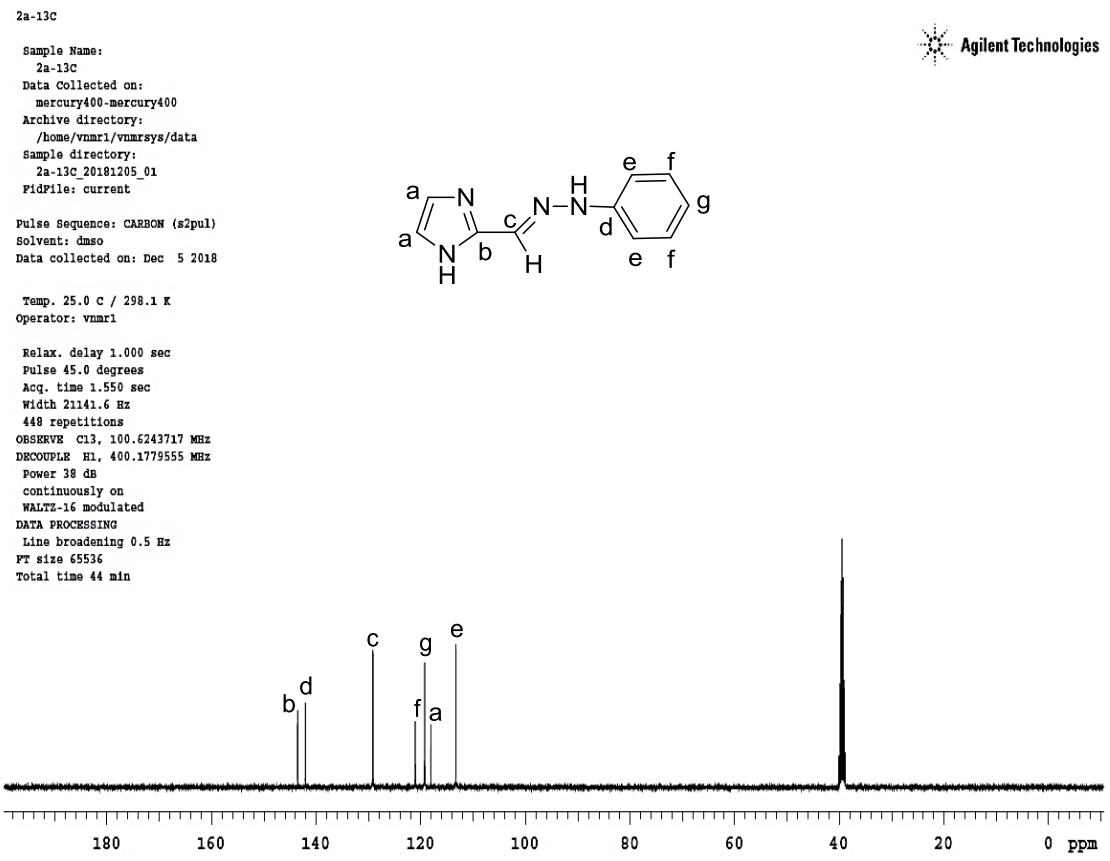

Absorbans
Dalga boyu (nm)
275
329
0,0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9
1,0
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100

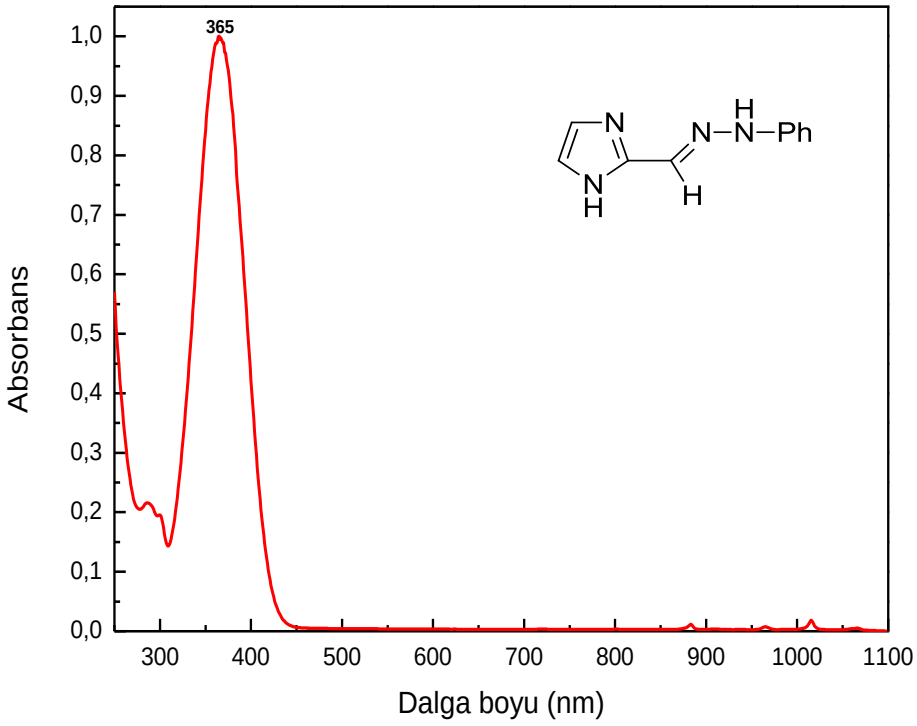
(E)-2-((2-fenilhidrazon)metil)-1H-imidazol (3)



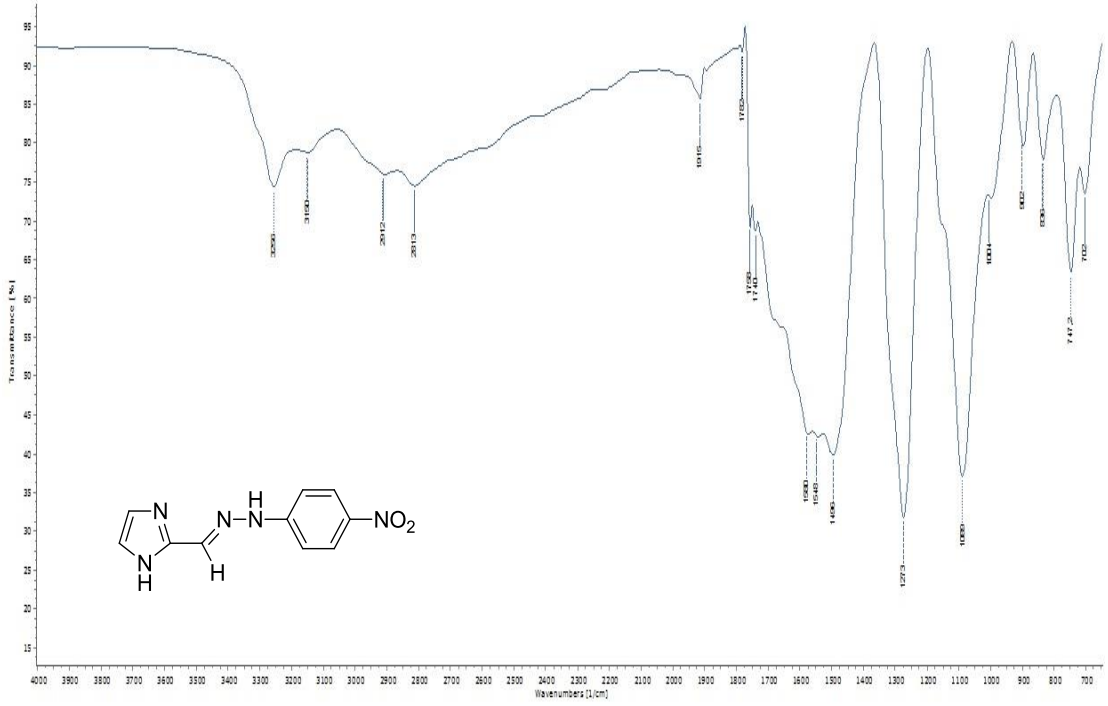


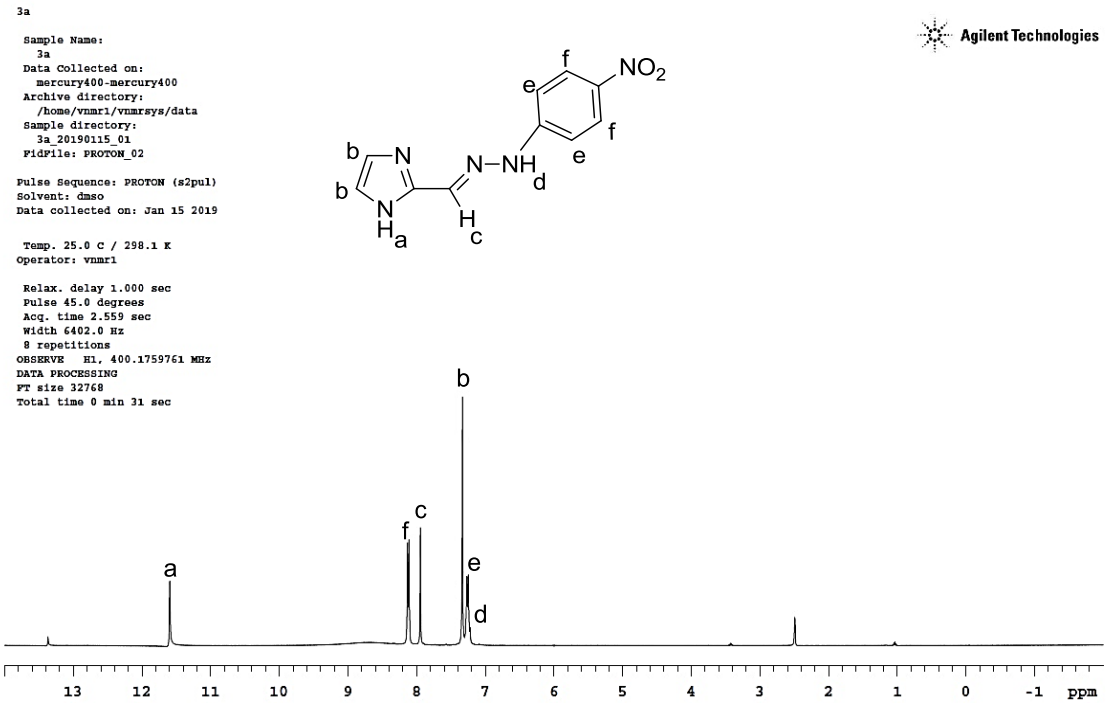

0.98
11.5
11.0
10.5
10.0
9.5
9.0
8.5
1.00
8.0
2.37
7.5
5.06
7.0
1.15

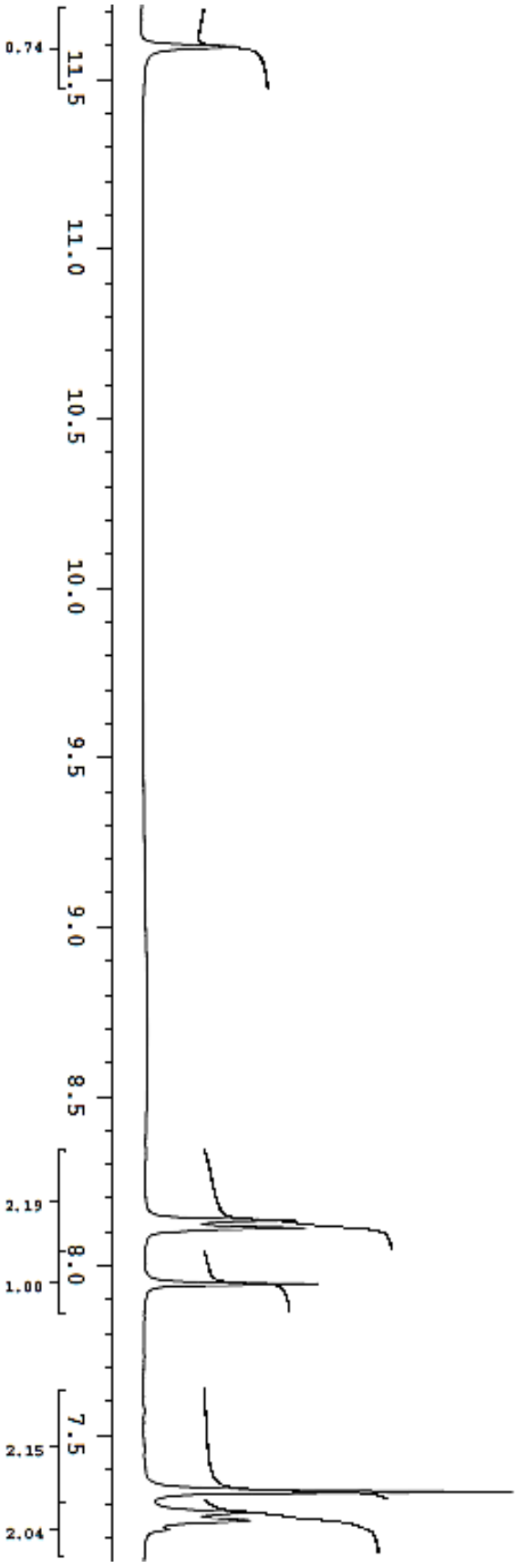

2a-13C
Sample Name:
2a-13C
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
2a-13C_20181205_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Dec 5 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
448 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243717 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min
Agilent Technologies
a
N
a
N
H
b
c
N
H
N
H
d
e
f
g
e
f
b
d
c
g
e
f
a
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm

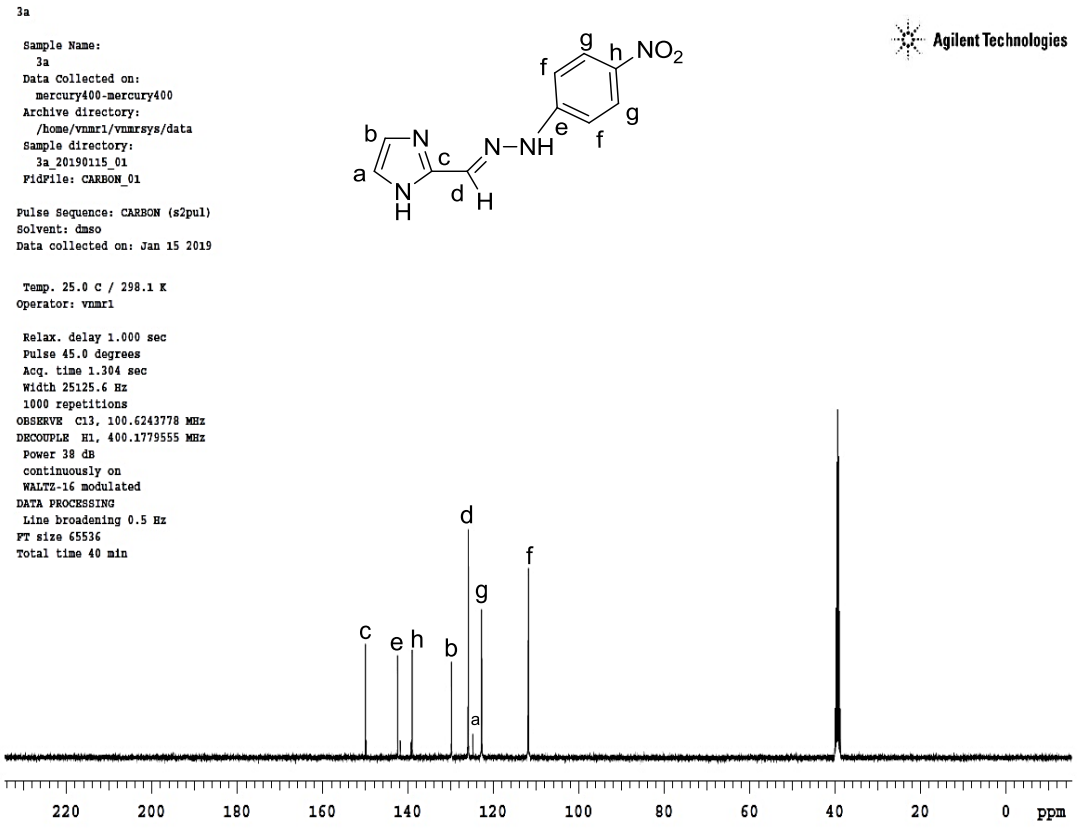

365
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
Absorbans
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
Dalga boyu (nm)
N
N
H
N
H
N
H
Ph

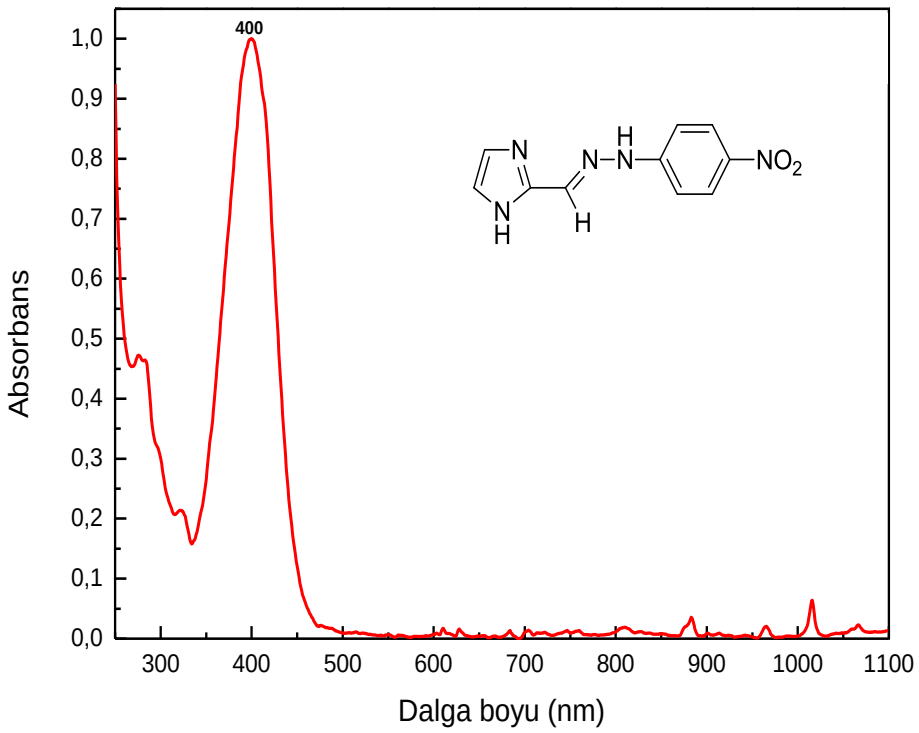
(E)-2-((2-(4-nitrofenil)hidrazon)metil)-1H-imidazol (5)



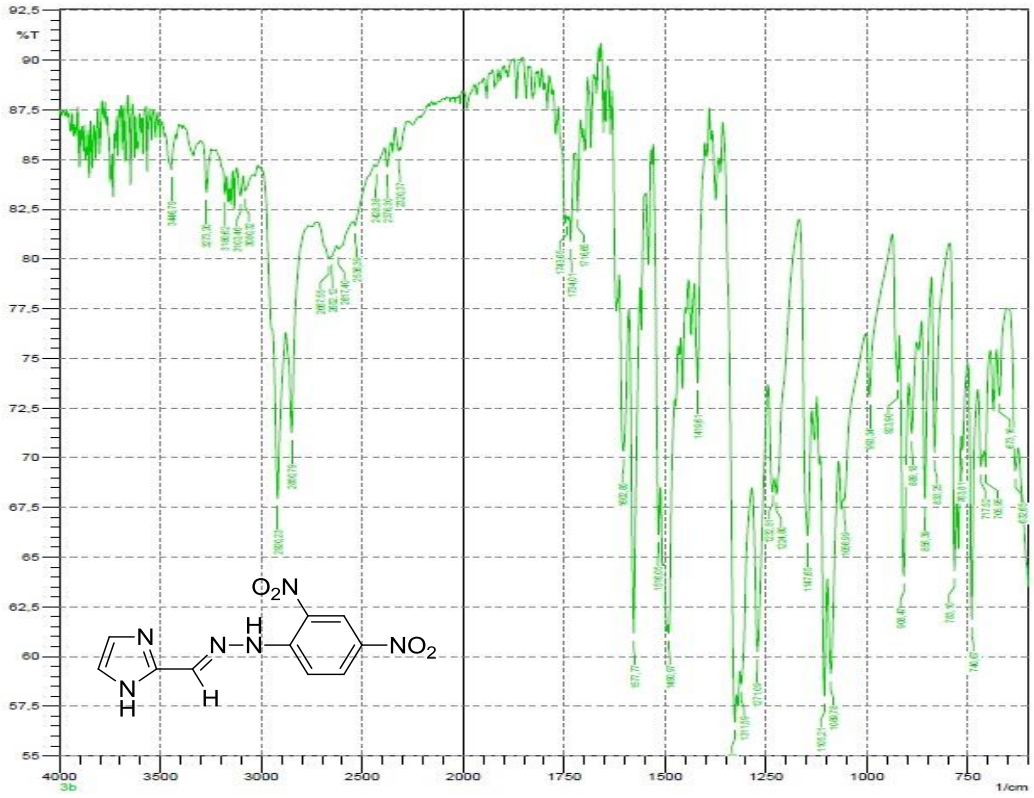


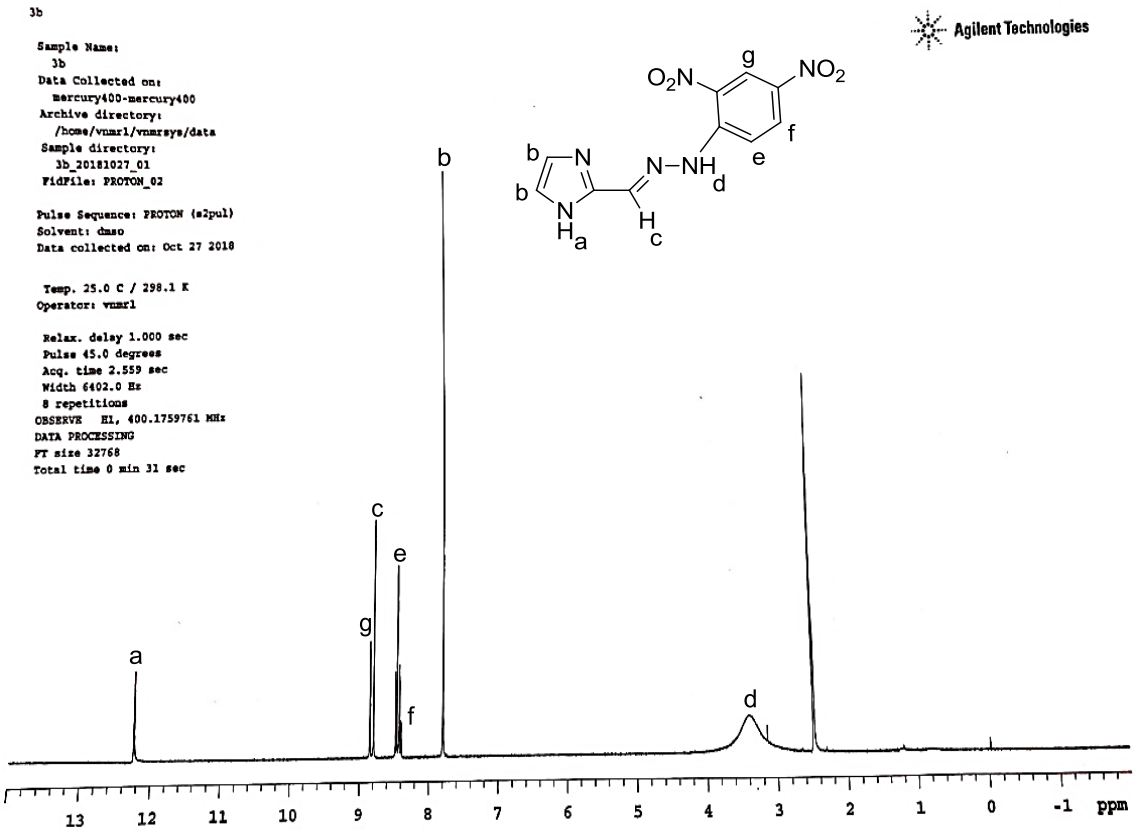

0.74
11.5
11.0
10.5
10.0
9.5
9.0
8.5
2.19
8.0
1.00
7.5
2.15
2.04

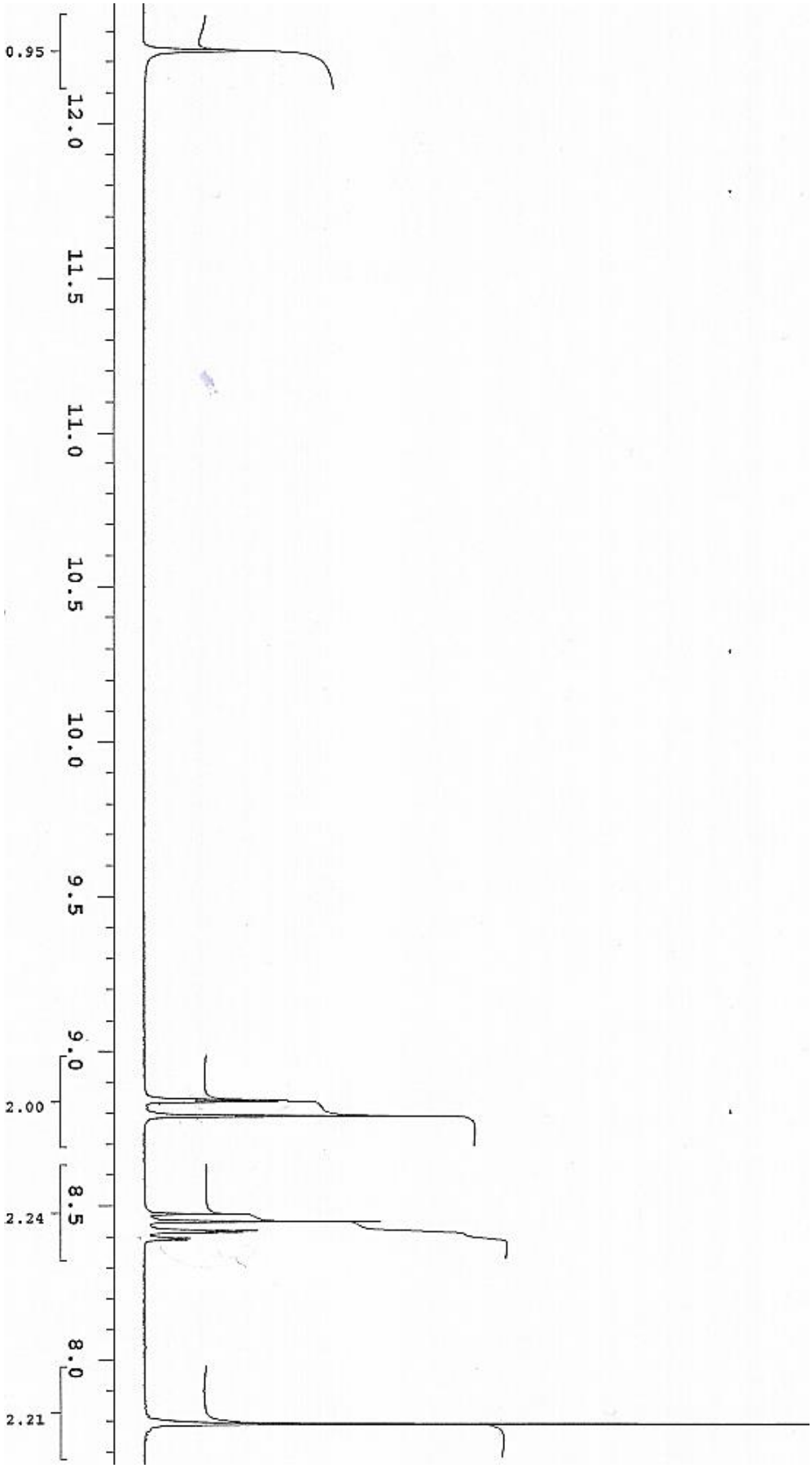

3a
Sample Name:
3a
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
3a_20190115_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Jan 15 2019
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243778 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 40 min
Agilent Technologies
NO2
N-NH
ppm

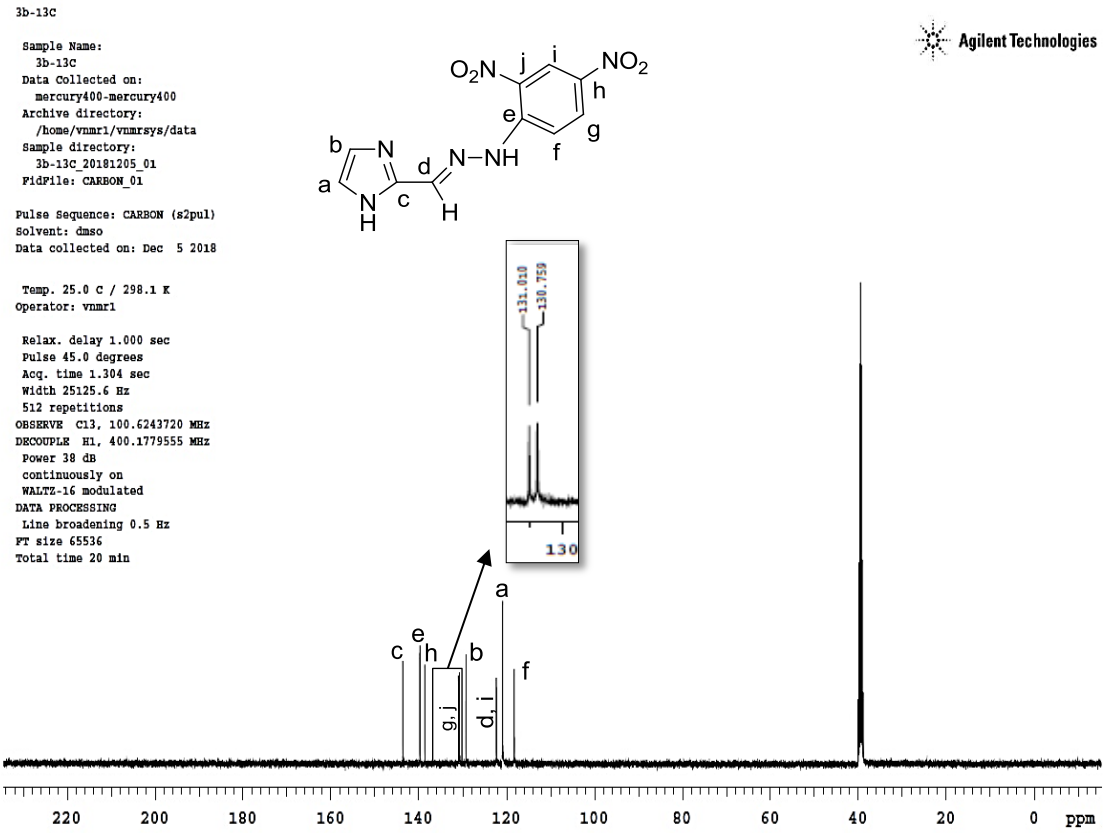

400
Absorbans
Dalga boyu (nm)
NO2

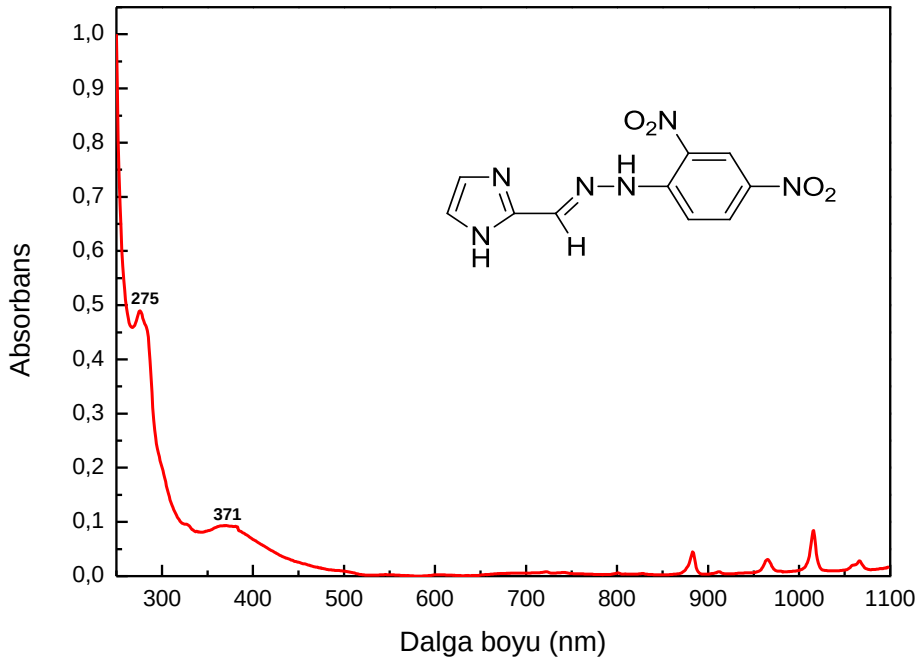
(E)-2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazon)metil)-1H-imidazol (6)



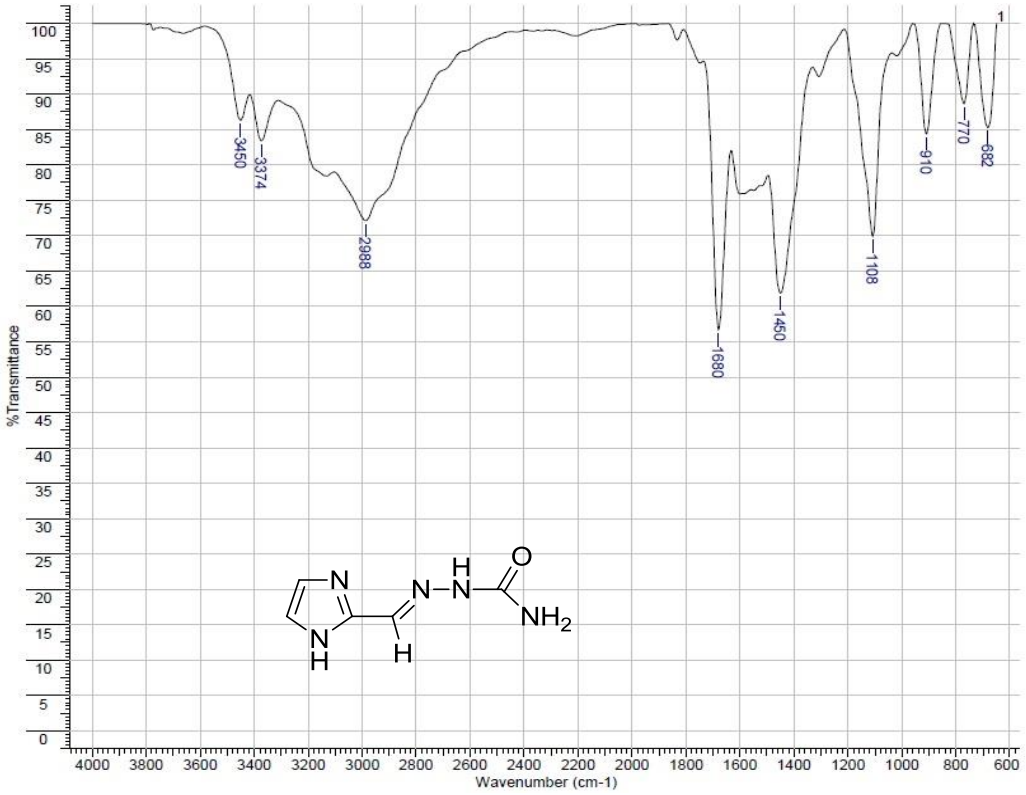


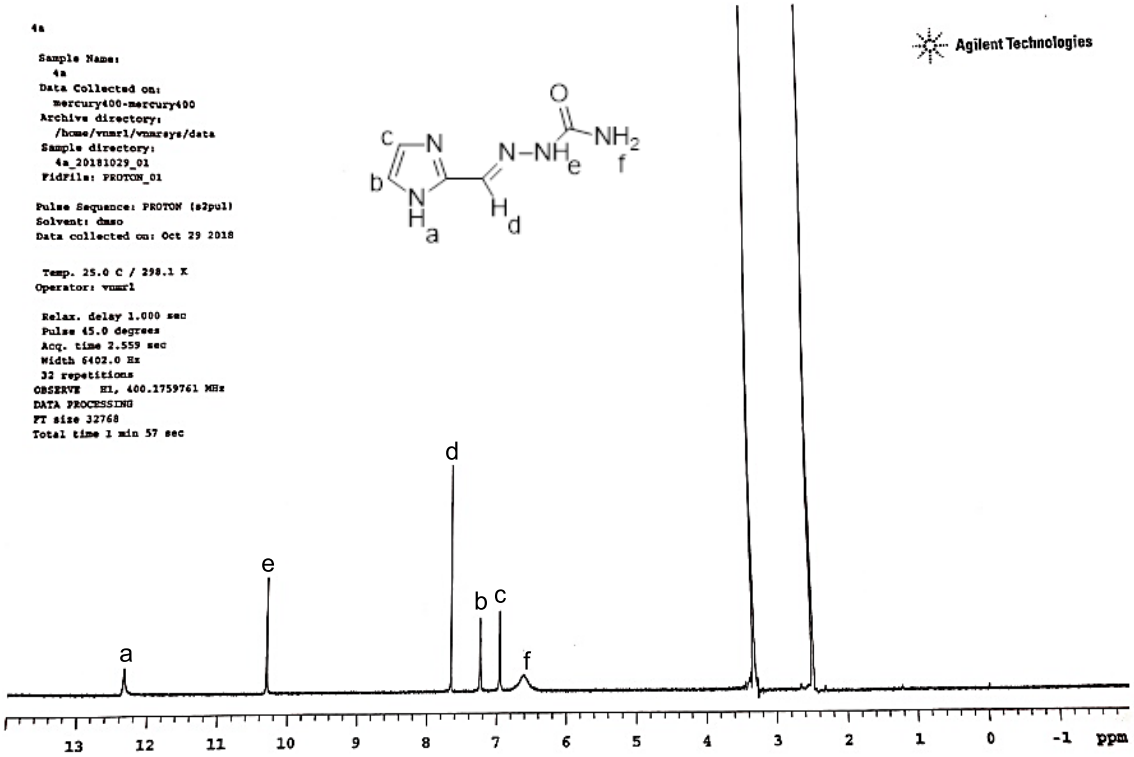

0.95
12.0
11.5
11.0
10.5
10.0
9.5
9.0
2.00
8.5
2.24
8.0
2.21

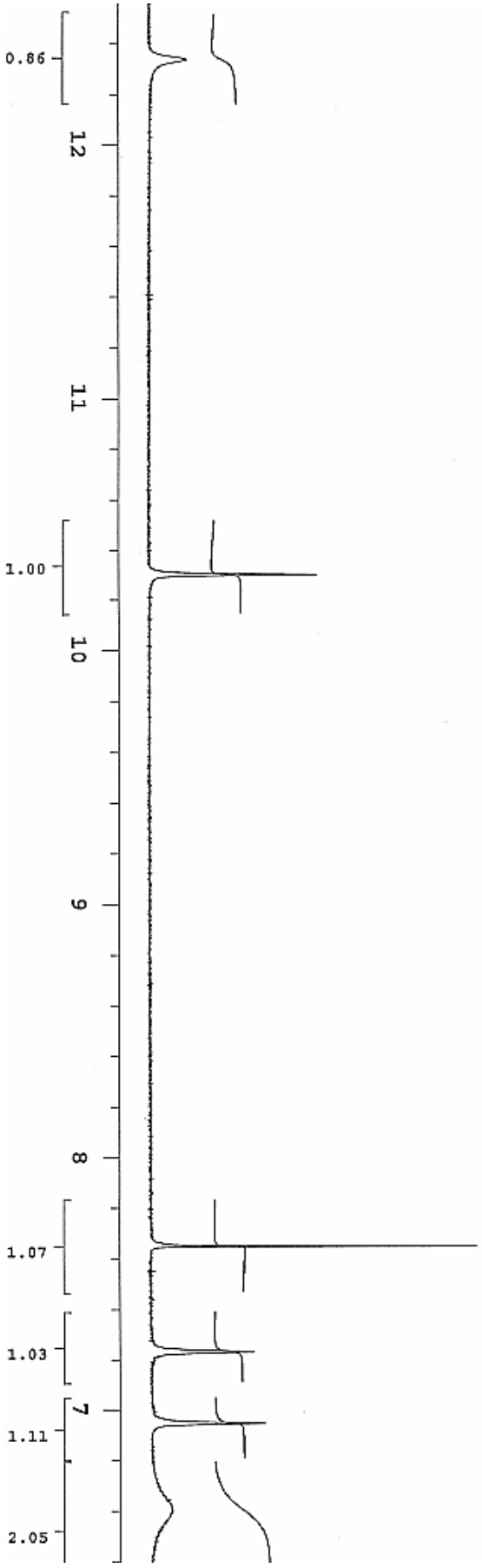

3b-13C
Sample Name:
3b-13C
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
3b-13C_20181205_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Dec 5 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243720 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 20 min
Agilent Technologies
130
c
e
h
b
a
f
g, j
d, i
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
ppm

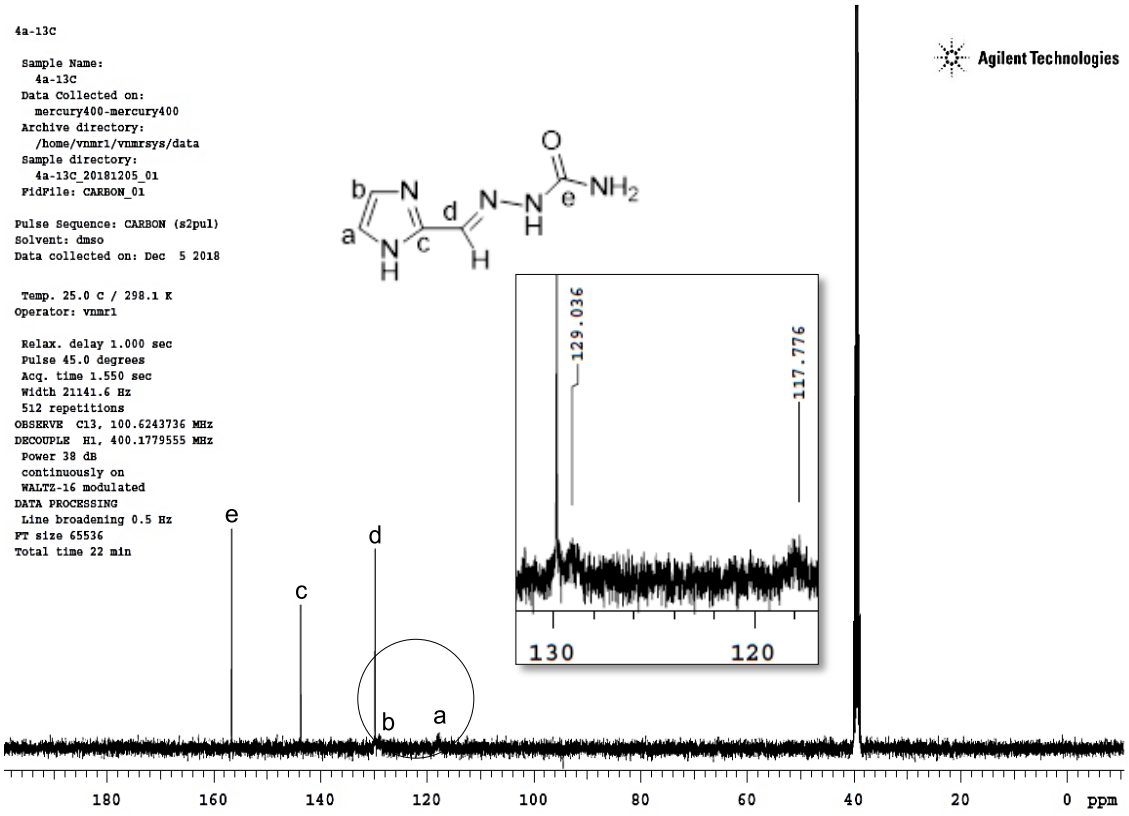

Absorbans
Dalga boyu (nm)
275
371
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100

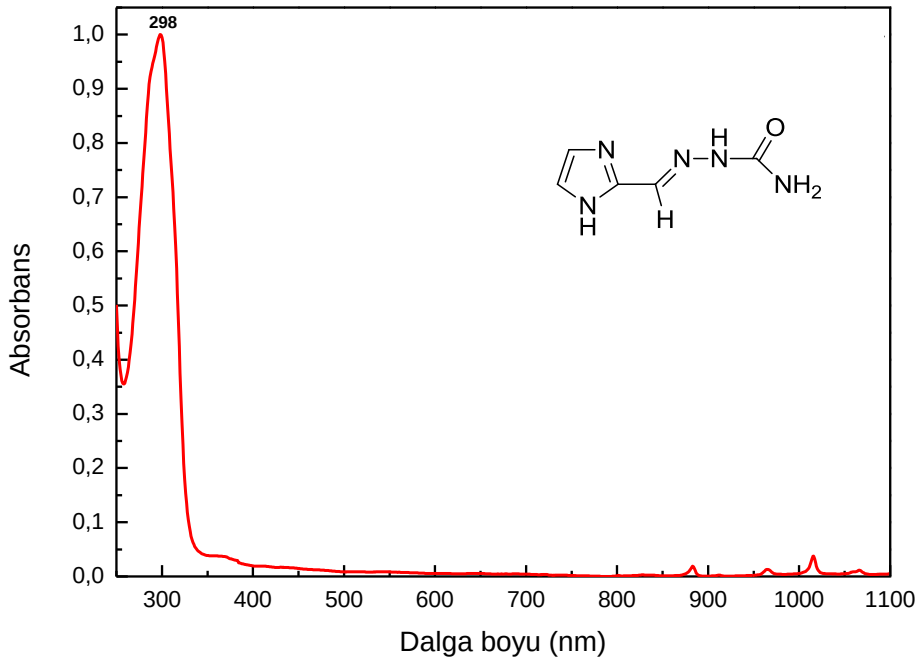
(E)-2-((1H-imidazol-2-il)metilen)hidrazinkarboksamit (7)



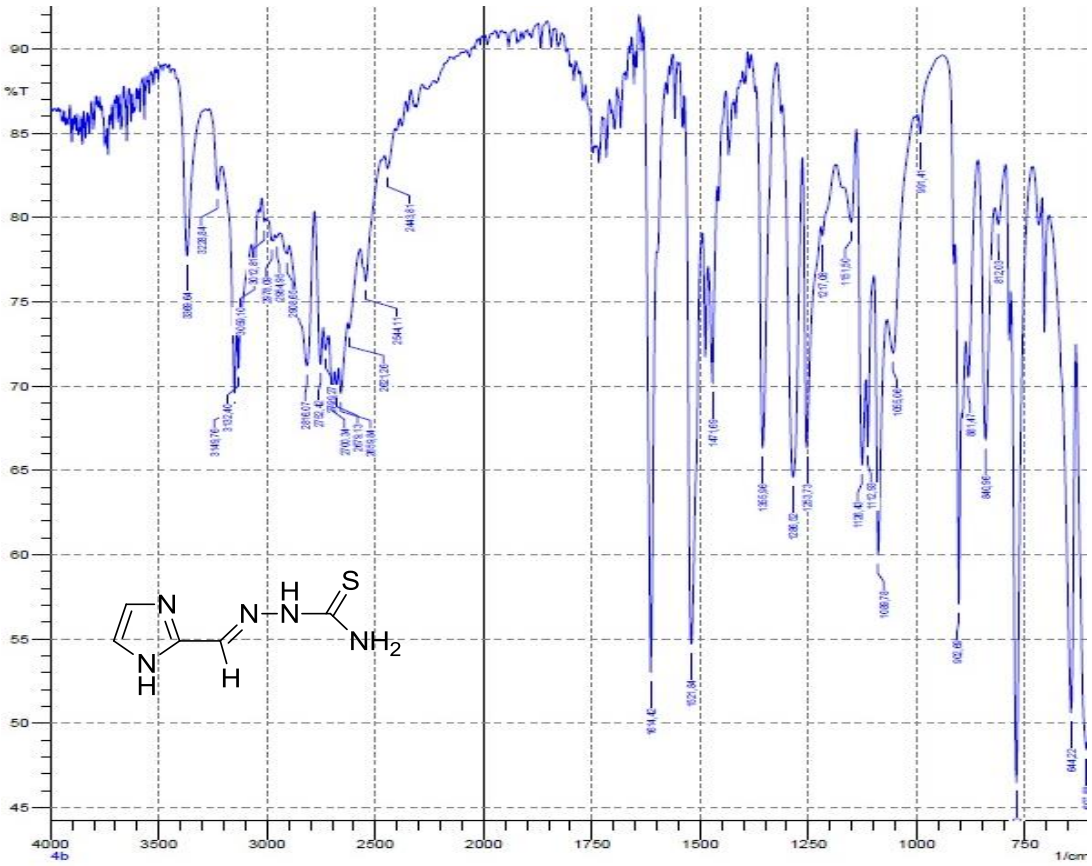


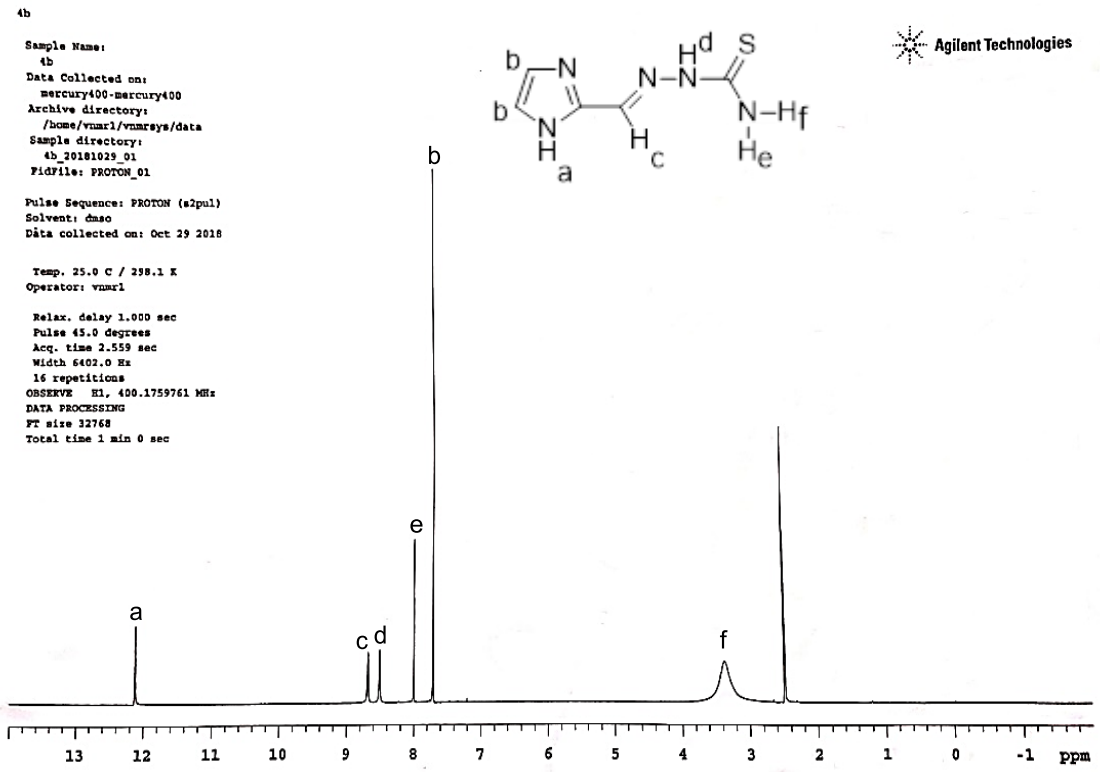

0.86
1.00
1.07
1.03
1.11
2.05
12
11
10
9
8
7

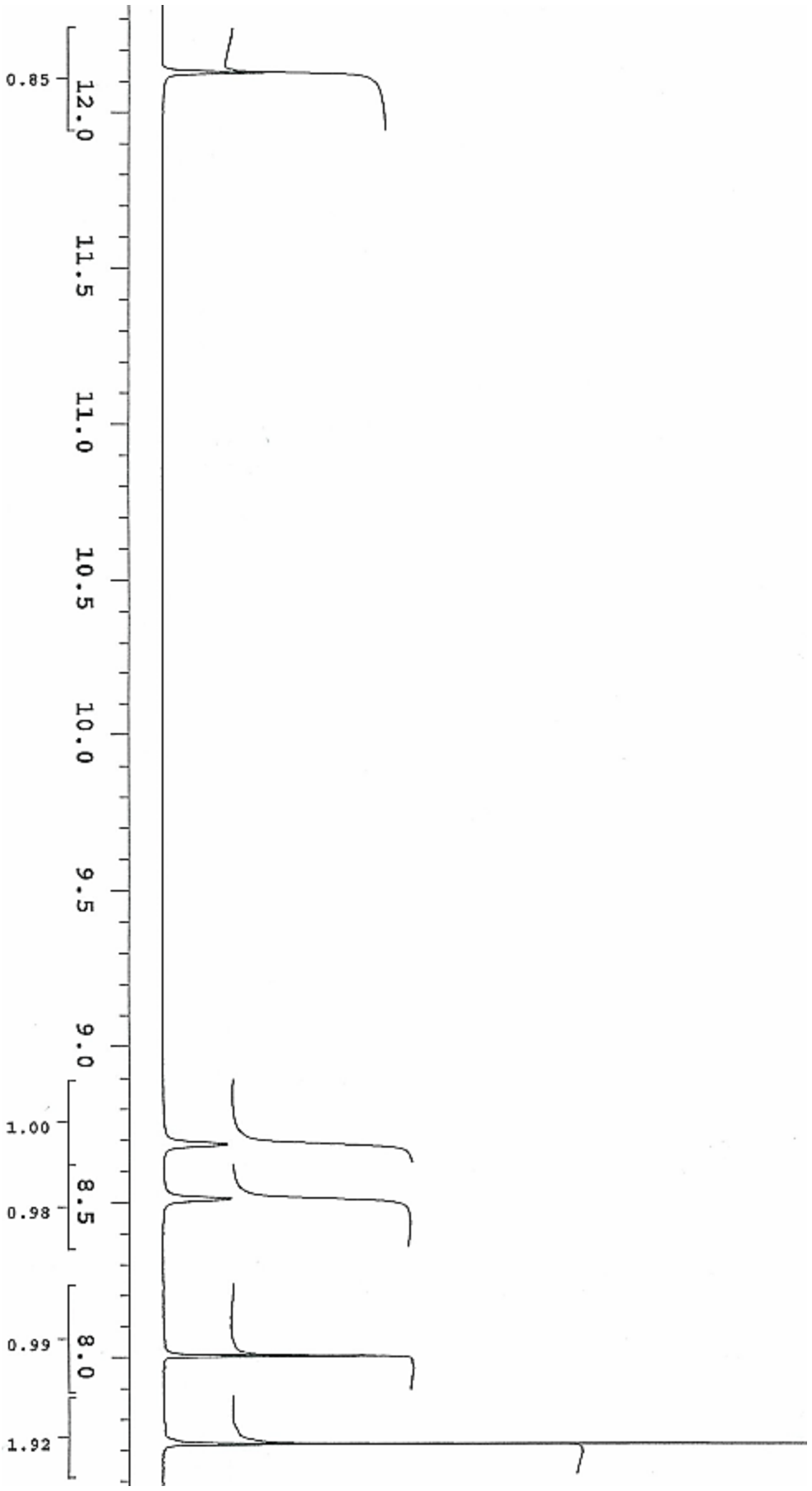

4a-13C
Sample Name:
4a-13C
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
4a-13C_20181205_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Dec 5 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243736 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 22 min
Agilent Technologies
129.036
117.776
130
120
e
c
d
b
a
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm

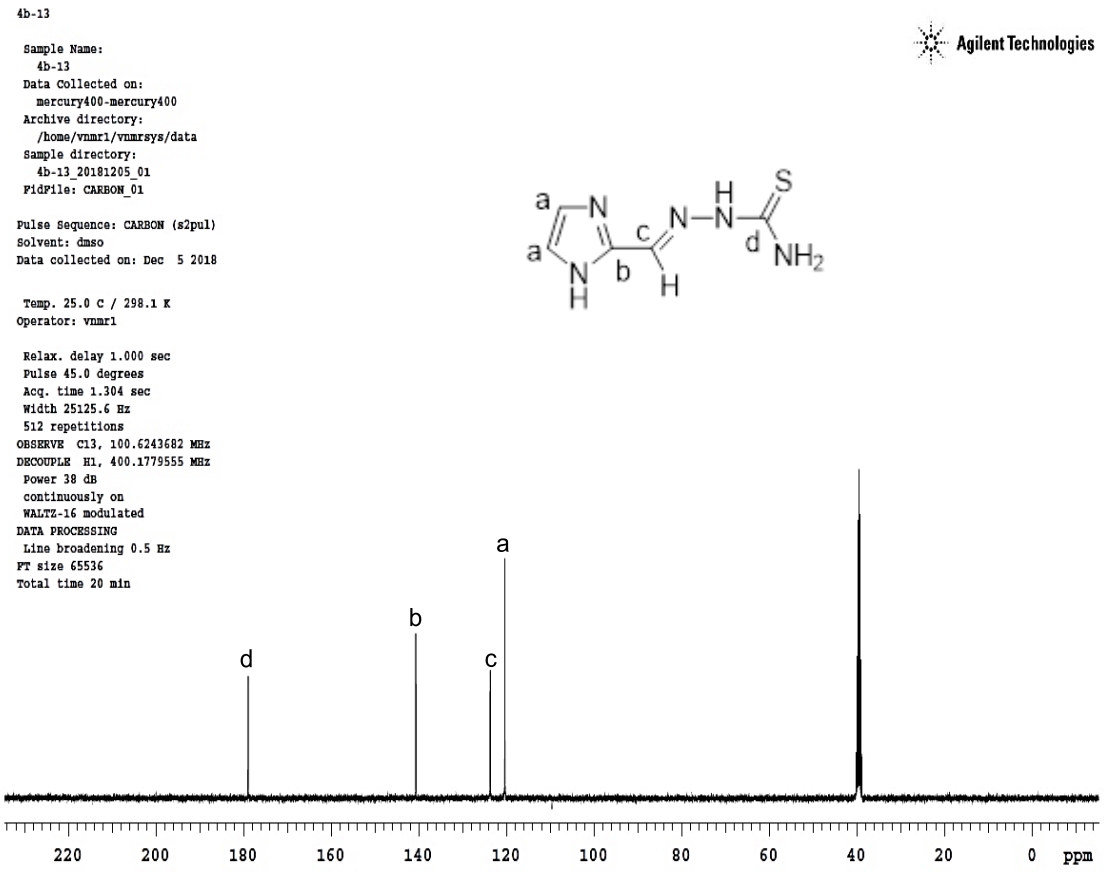

298
Absorbans
Dalga boyu (nm)
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100

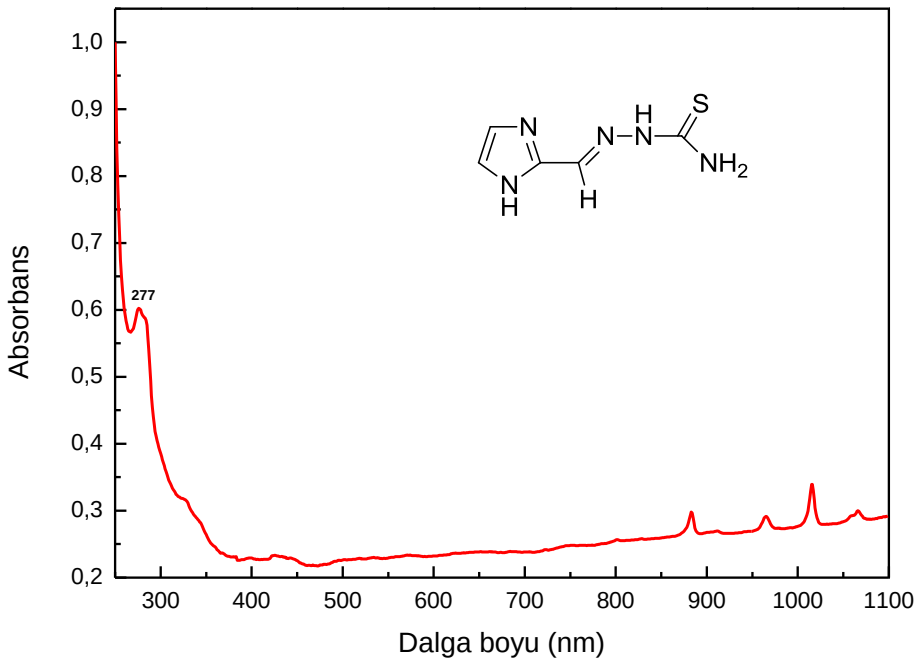
(E)-2-((1H-imidazol-2-il)metilen)hidrazinkarbotiyoamit (8)



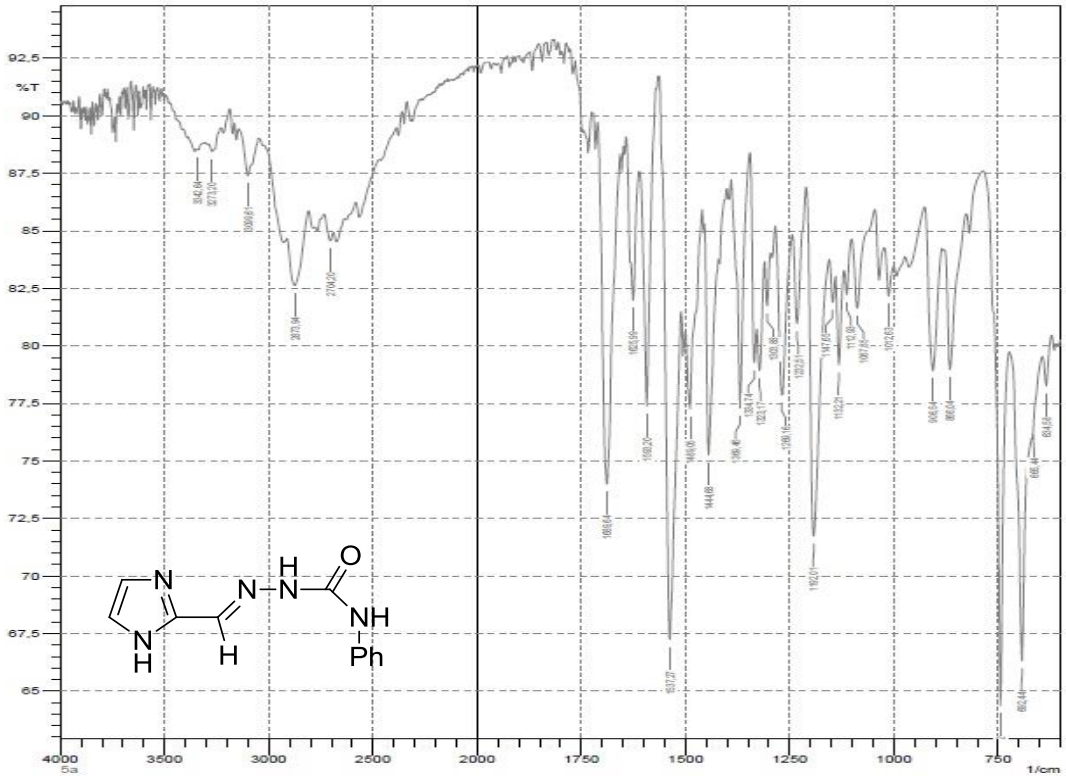


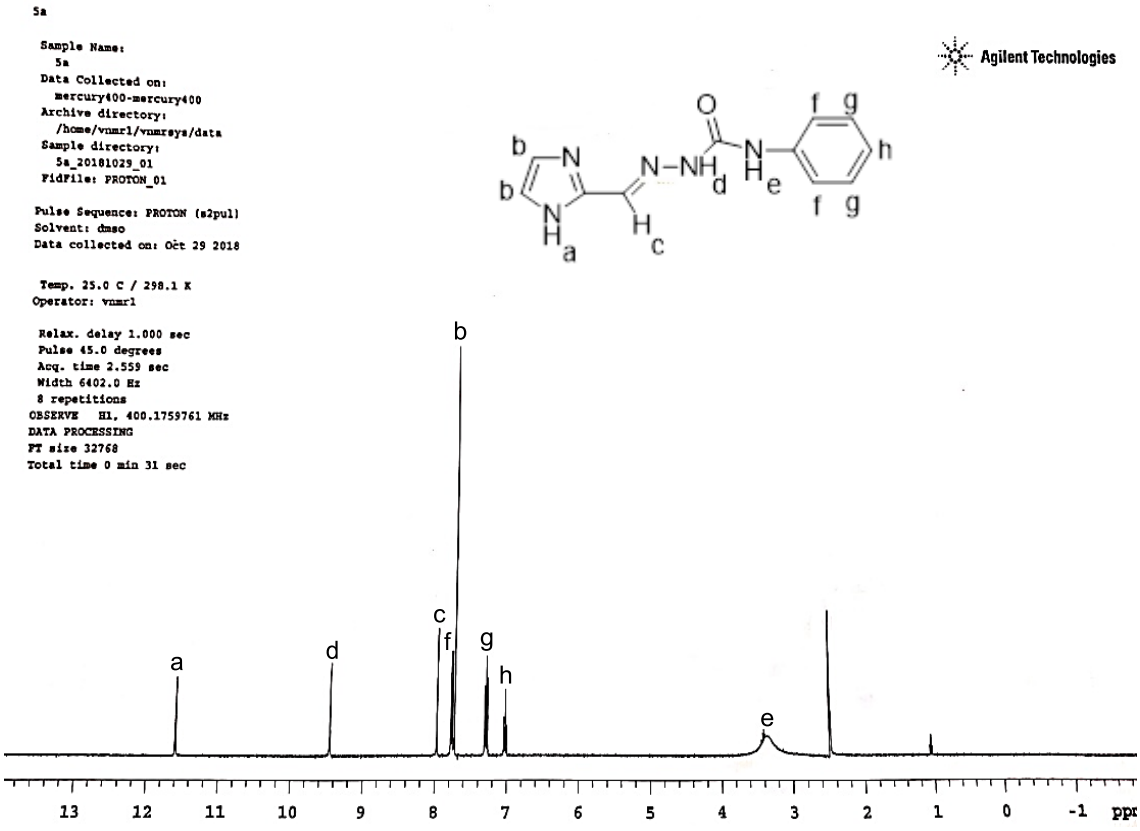

0.85
12.0
11.5
11.0
10.5
10.0
9.5
9.0
1.00
8.5
0.98
0.99
8.0
1.92

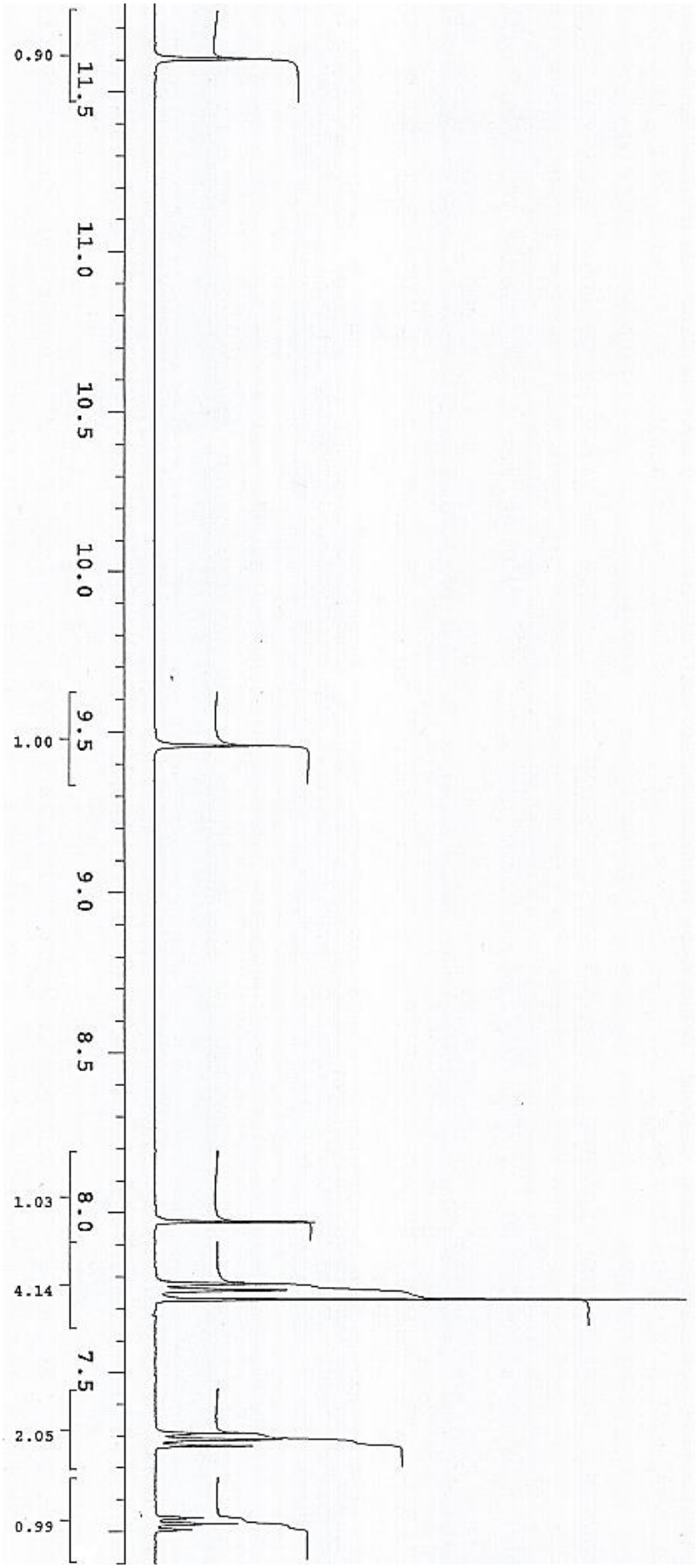

4b-13
Sample Name:
4b-13
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
4b-13_20181205_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Dec 5 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243682 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 20 min
Agilent Technologies
a
b
c
d
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
ppm

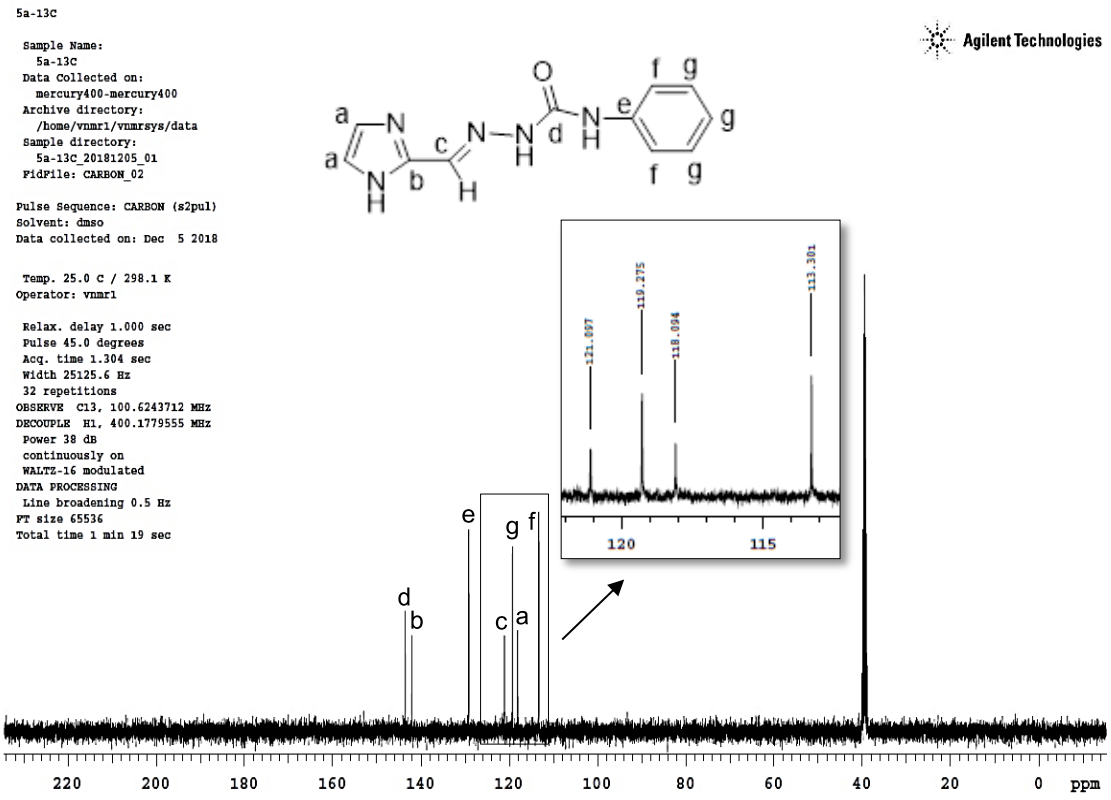

Absorbans
277
Dalga boyu (nm)
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100

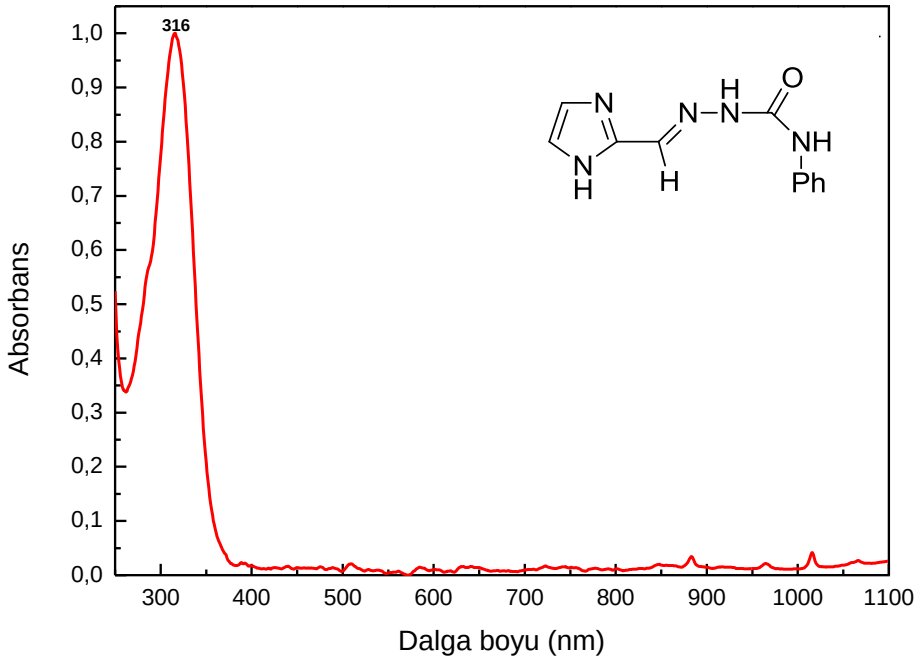
(E)-2-((1H-imidazol-2-il)metilen)-N-fenilhidrazinkarboksamit (9)



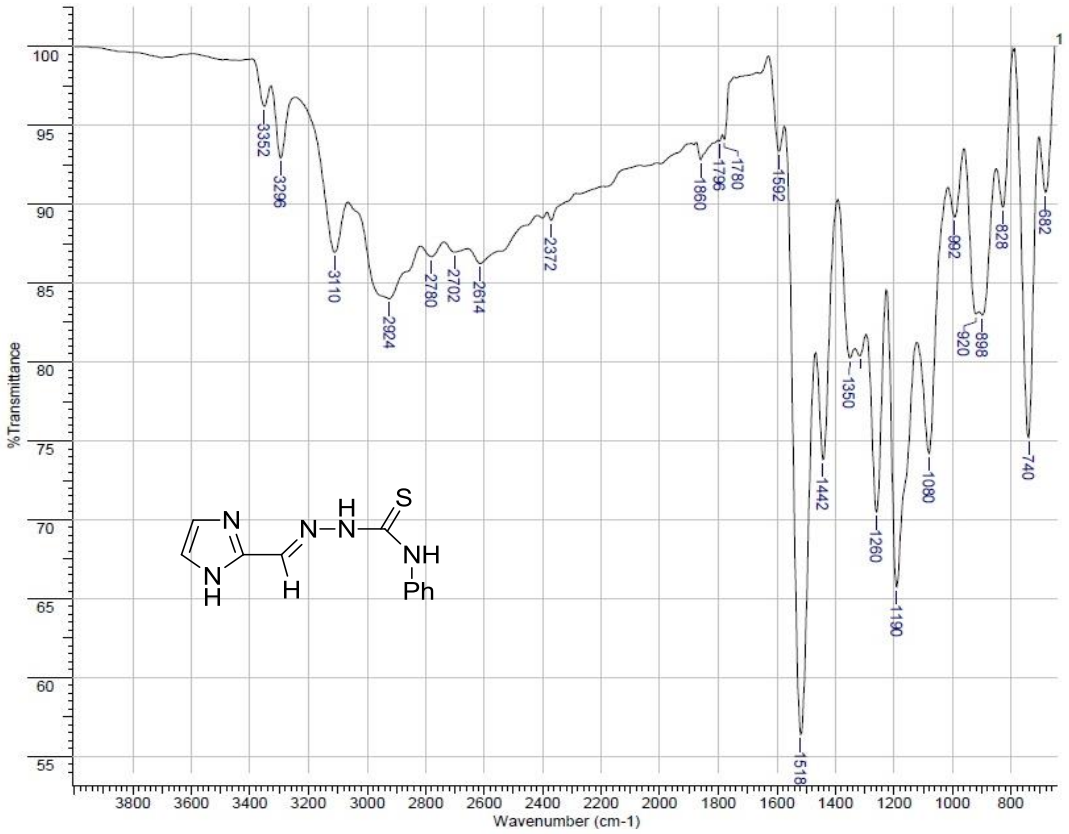


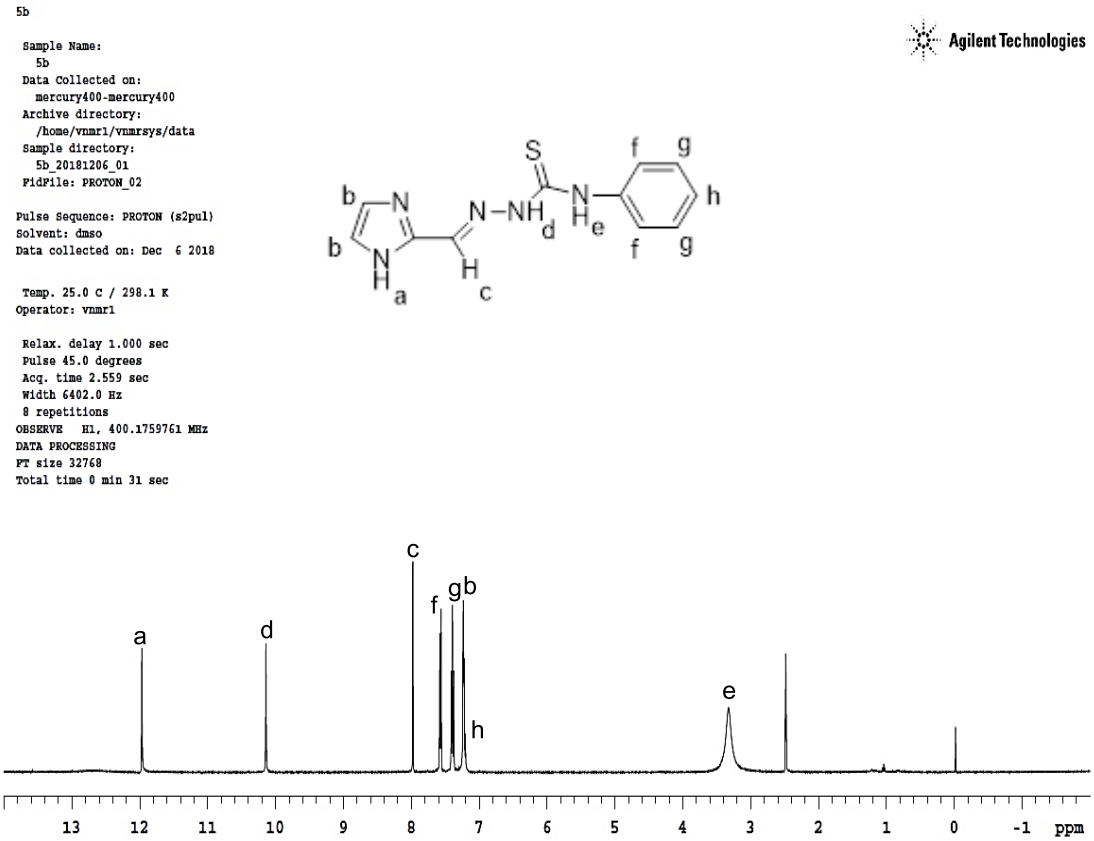

0.90
11.5
11.0
10.5
10.0
1.00
9.5
9.0
8.5
1.03
8.0
4.14
7.5
2.05
0.99

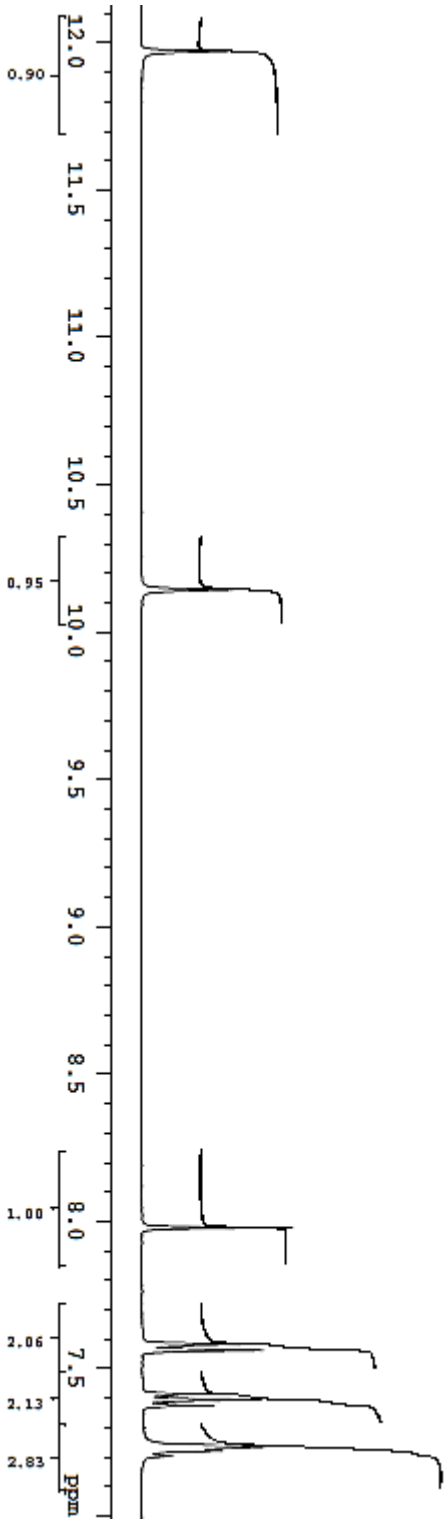

5a-13C
Sample Name:
5a-13C
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
5a-13C_20181205_01
PidFile: CARBON_02
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Dec 5 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
32 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243712 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 min 19 sec
Agilent Technologies
121.097
119.275
118.094
113.301
120
115
d
b
e
g
f
c
a
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
ppm

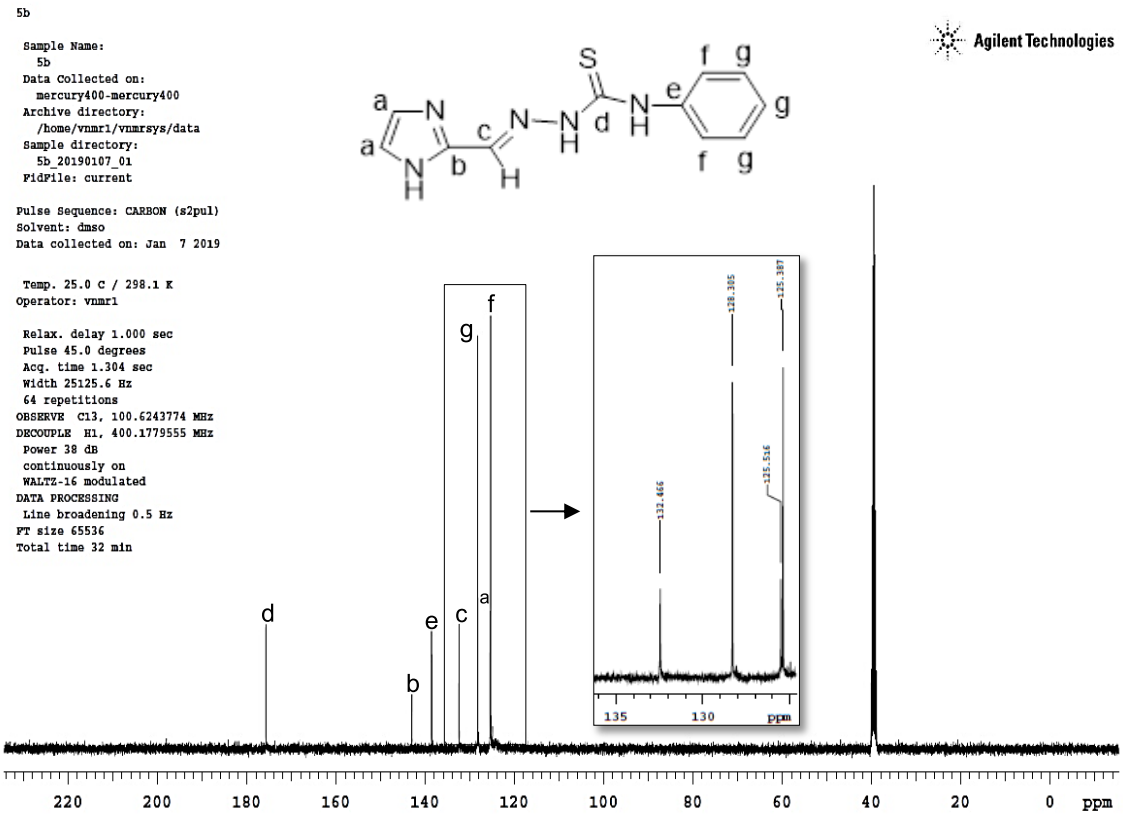

316
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
Absorbans
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
Dalga boyu (nm)

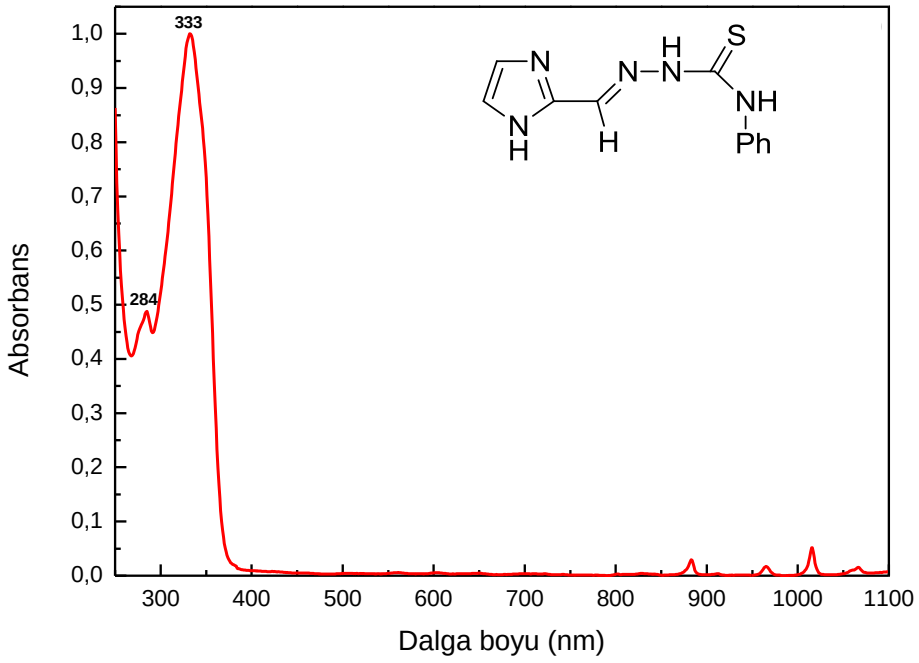
(E)-2-((1H-imidazol-2-il)metilen)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit (10)



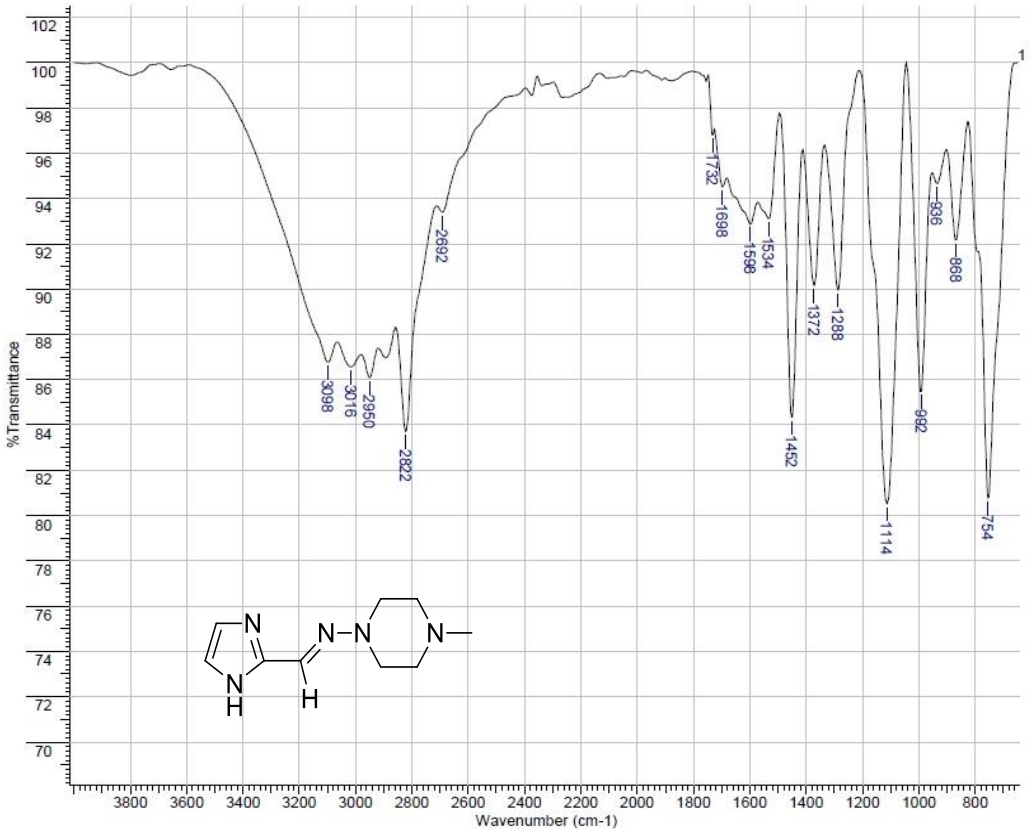


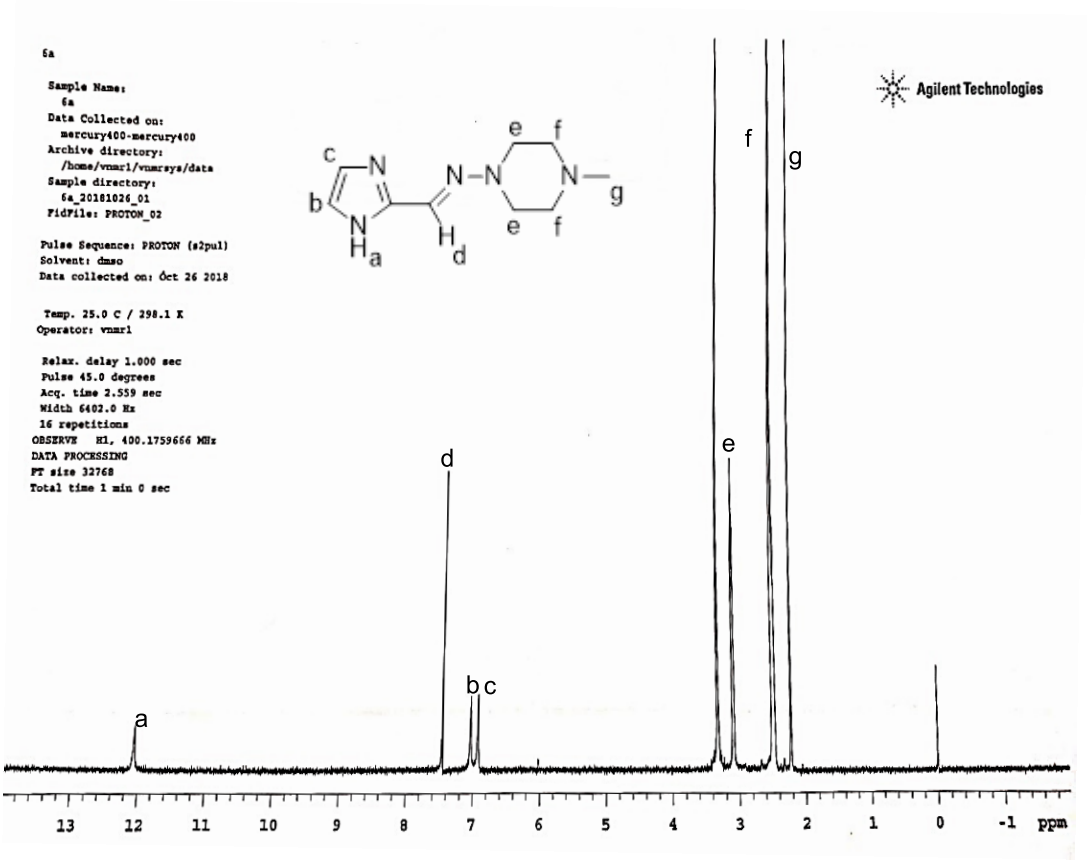

12.0
11.5
11.0
10.5
10.0
9.5
9.0
8.5
8.0
7.5
ppm
0.90
0.95
1.00
2.06
2.13
2.83

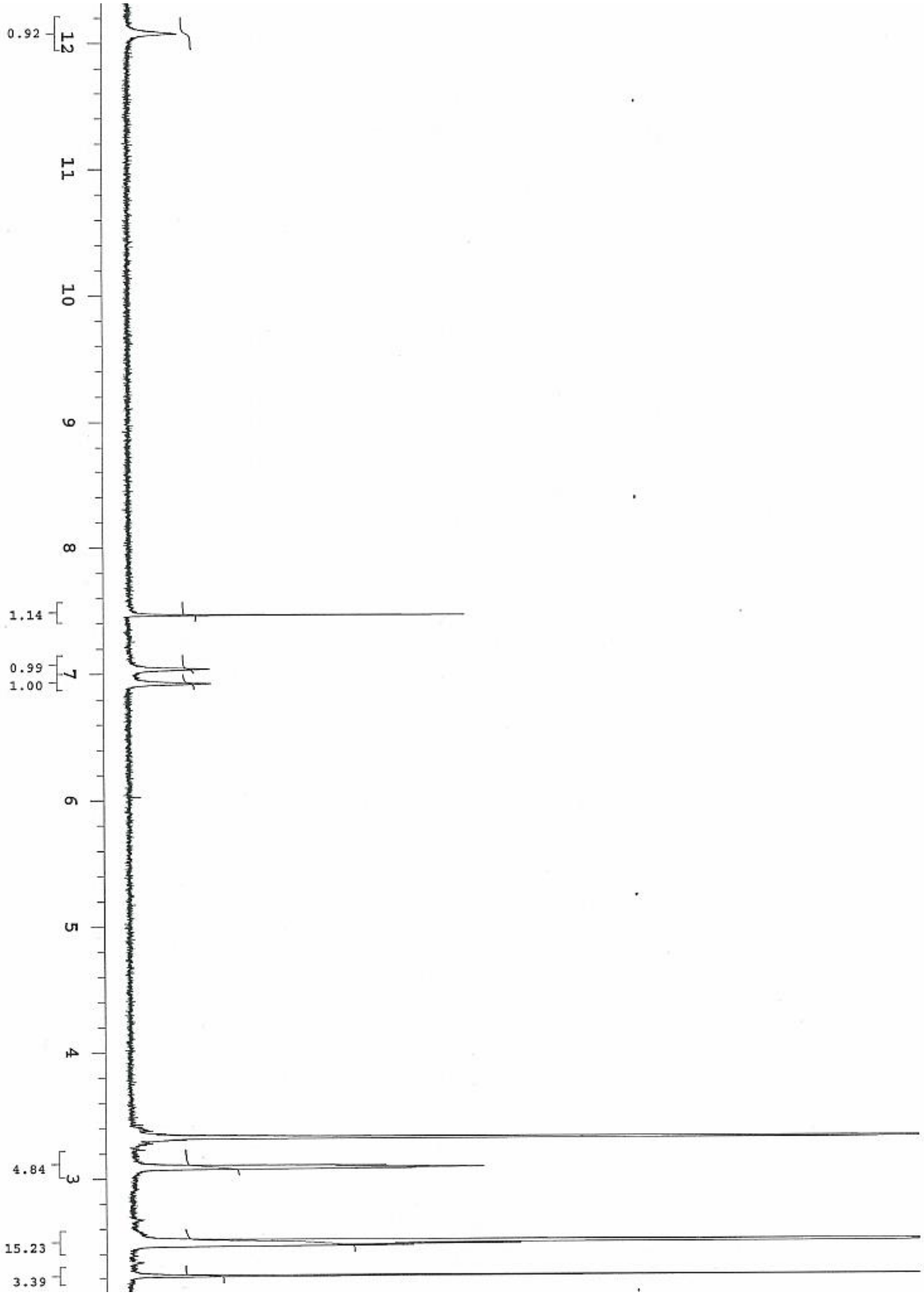

5b
Sample Name:
5b
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
5b_20190107_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Jan 7 2019
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
64 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243774 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 32 min
Agilent Technologies
a
b
c
d
e
f
g
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
ppm
135
130
ppm

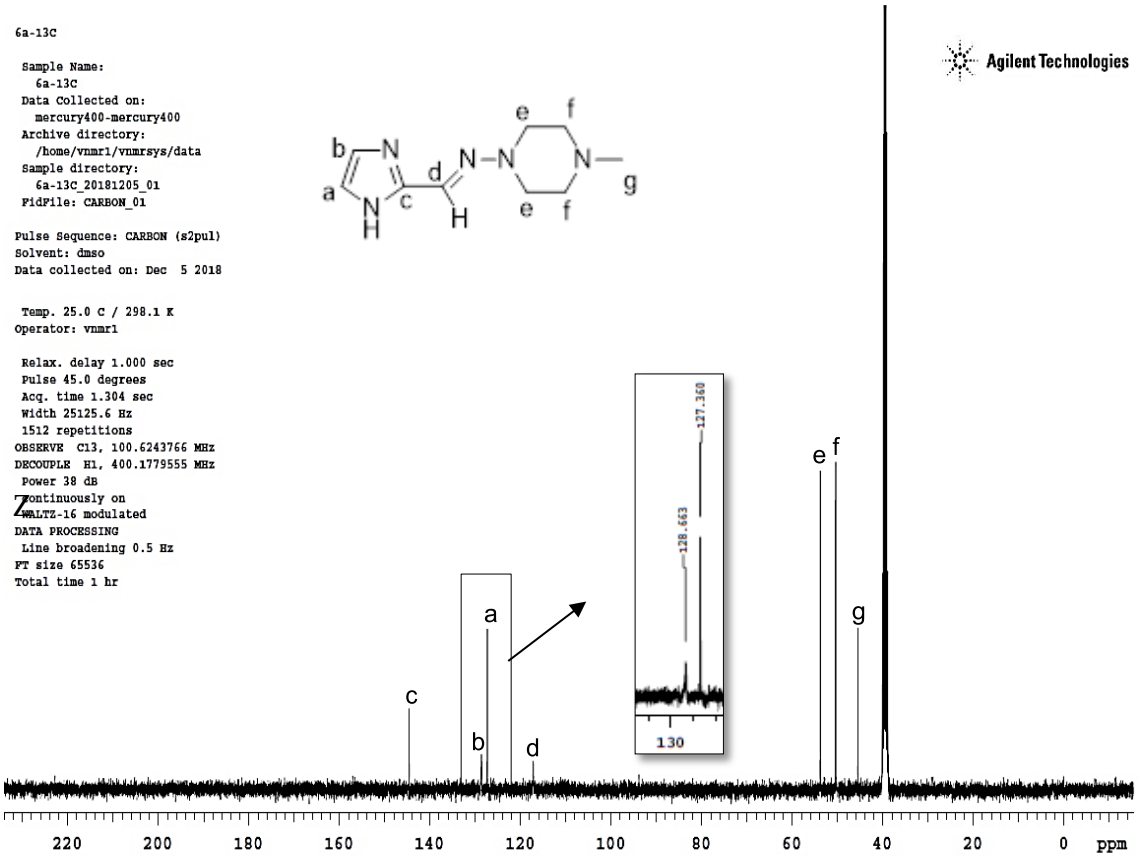

333
284
Absorbans
Dalga boyu (nm)
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100

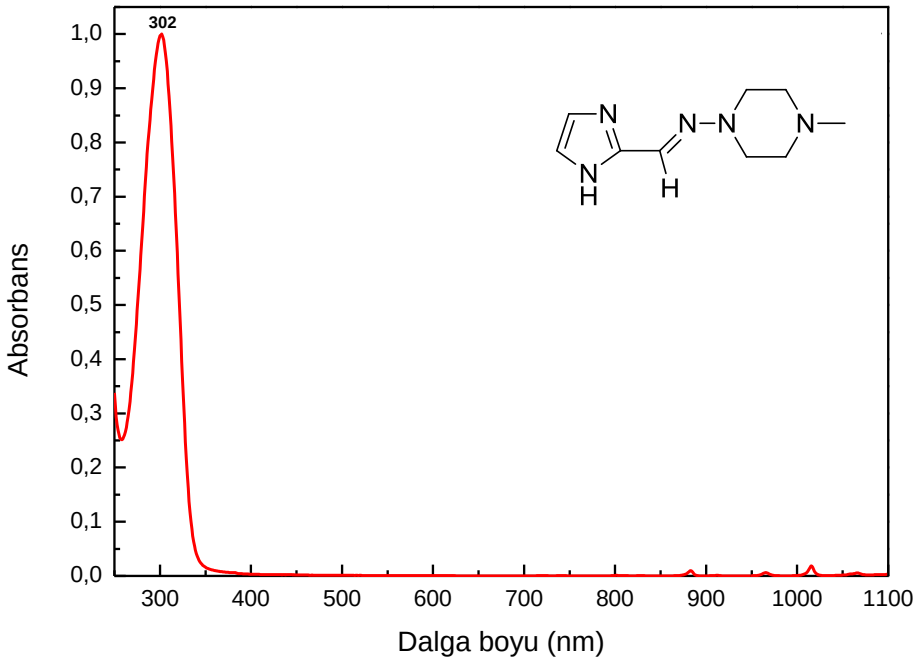
(E)-N-((1H-imidazol-2-il)metilen)-4-metilpiperazin-1-amin (11)



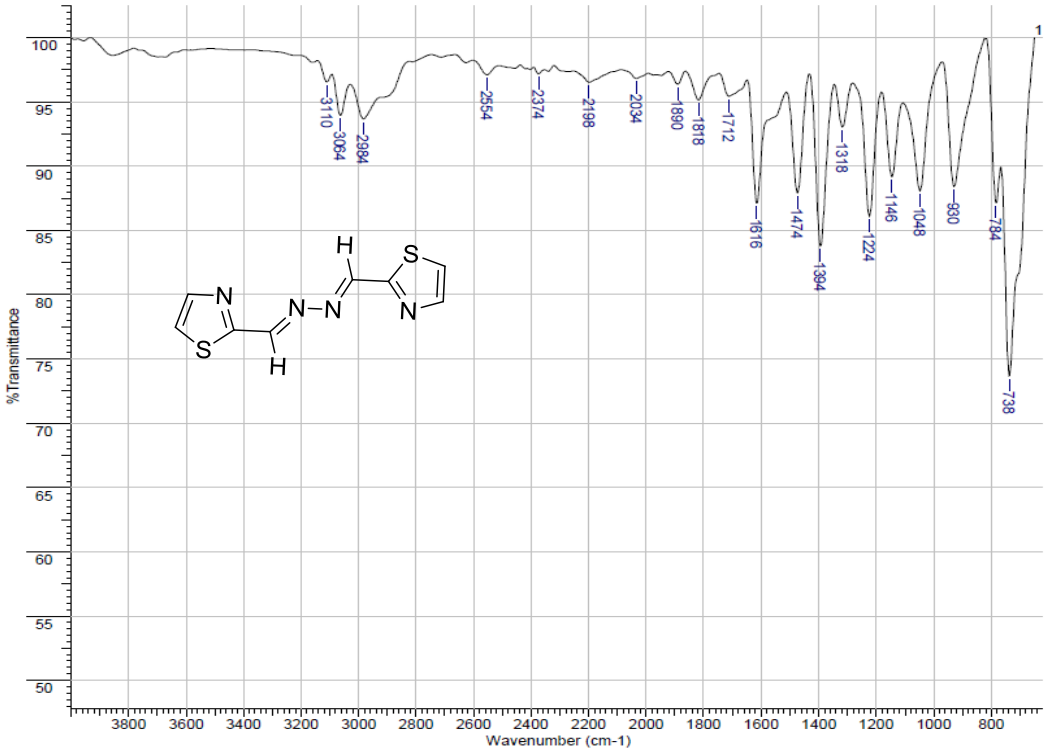


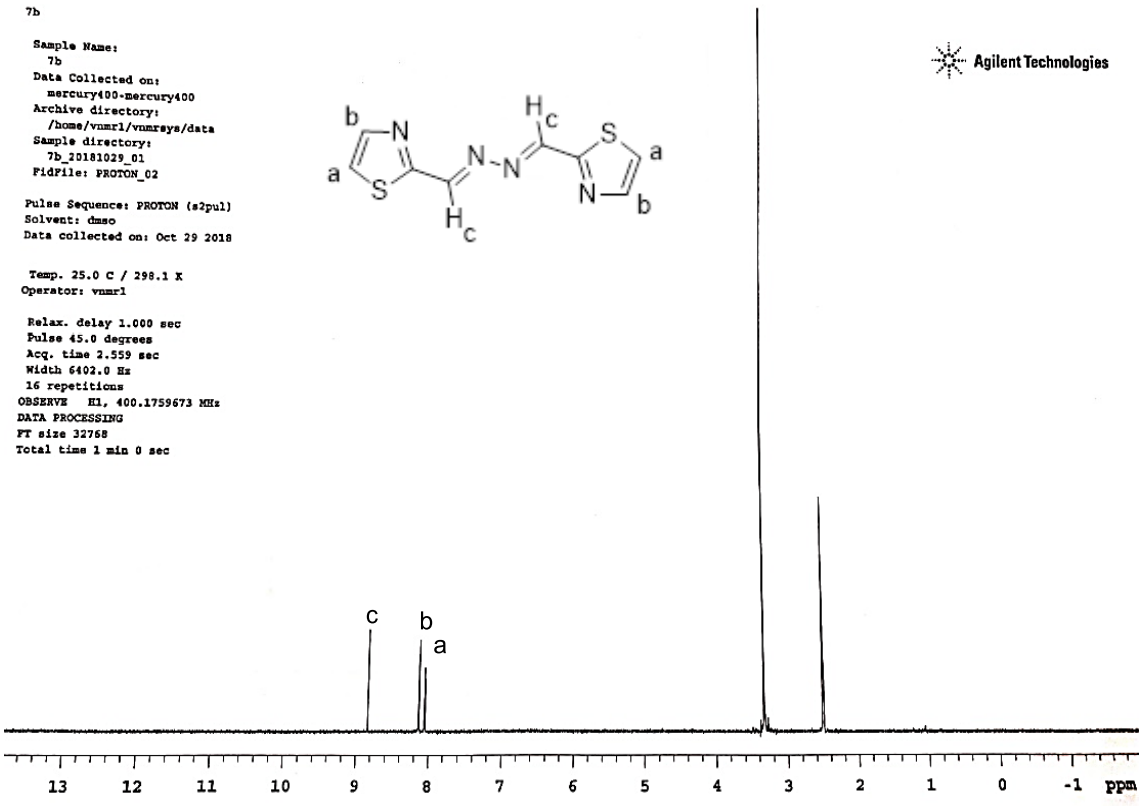

0.92
12
11
10
9
8
1.14
0.99
1.00
7
6
5
4
4.84
3
15.23
3.39

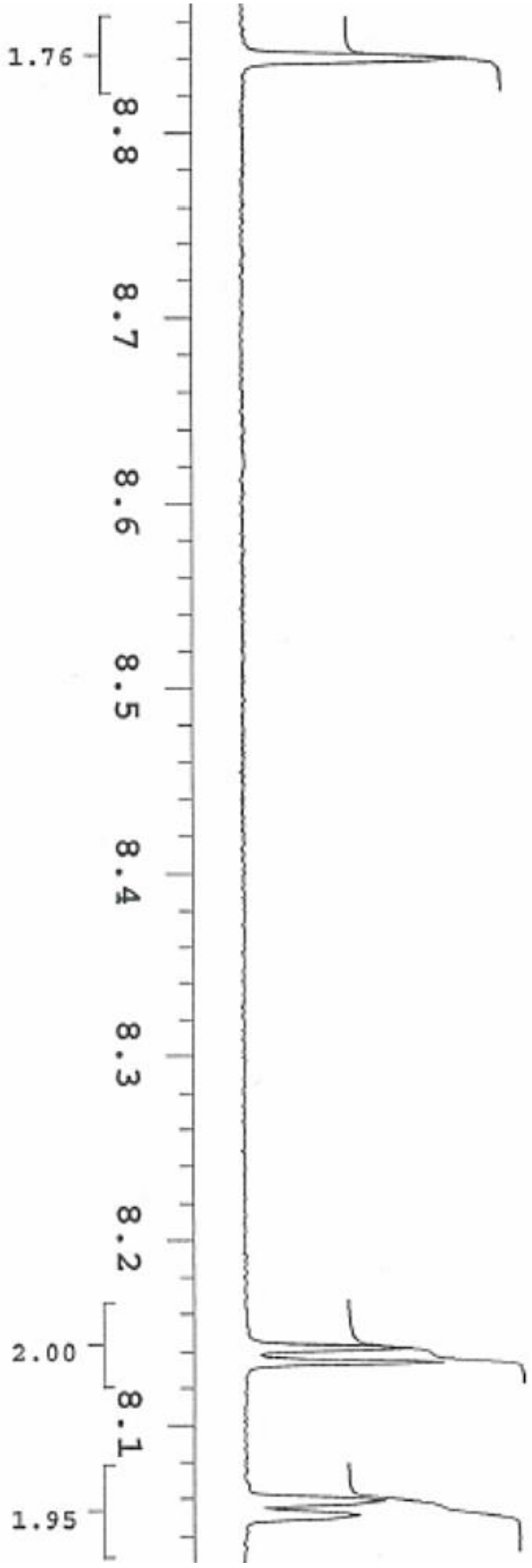

6a-13C
Sample Name:
6a-13C
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
6a-13C_20181205_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Dec 5 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
1512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243766 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr
Agilent Technologies
a
b
c
d
e
f
g
127.360
128.663
130
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
ppm

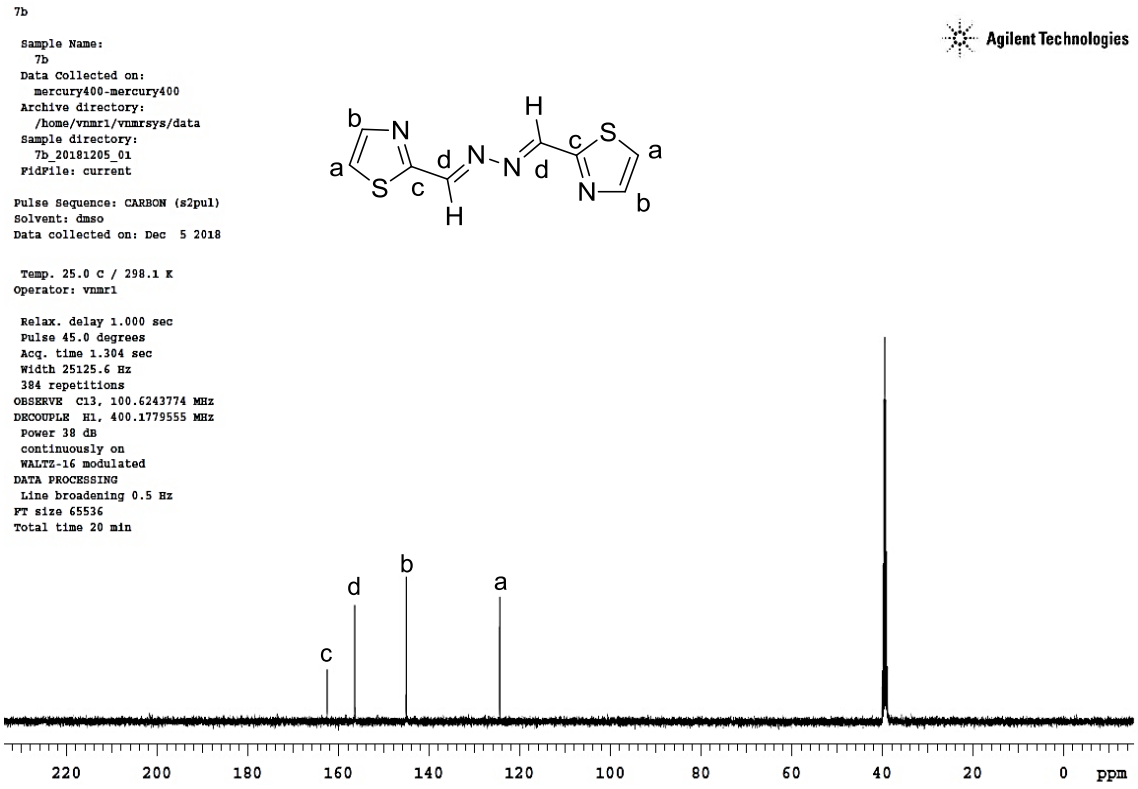

302
Absorbans
Dalga boyu (nm)
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100

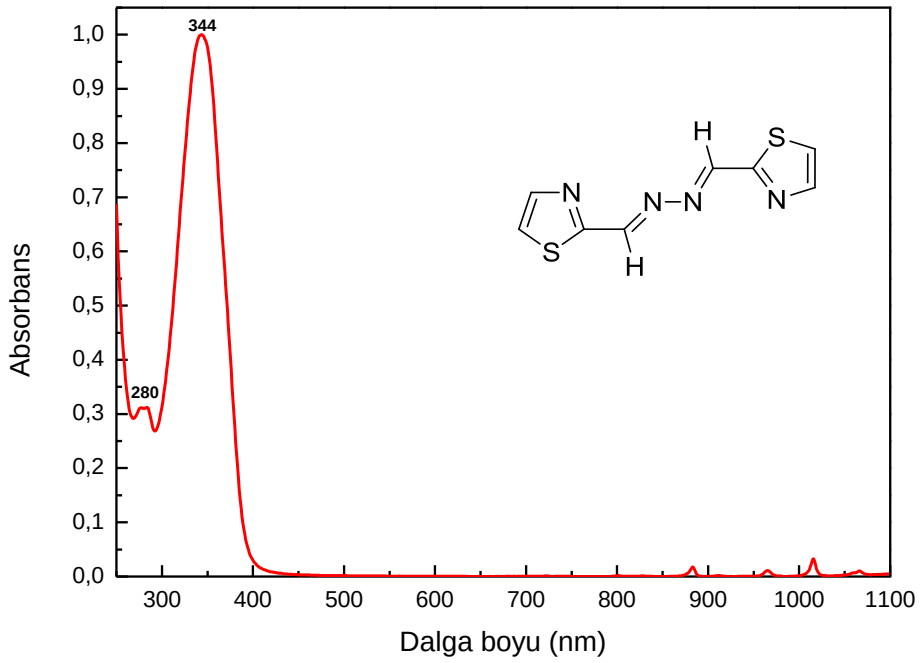
(1E,2E)-1,2-bis((1H-tiyazol-2-il)metilen)hidrazin (13)



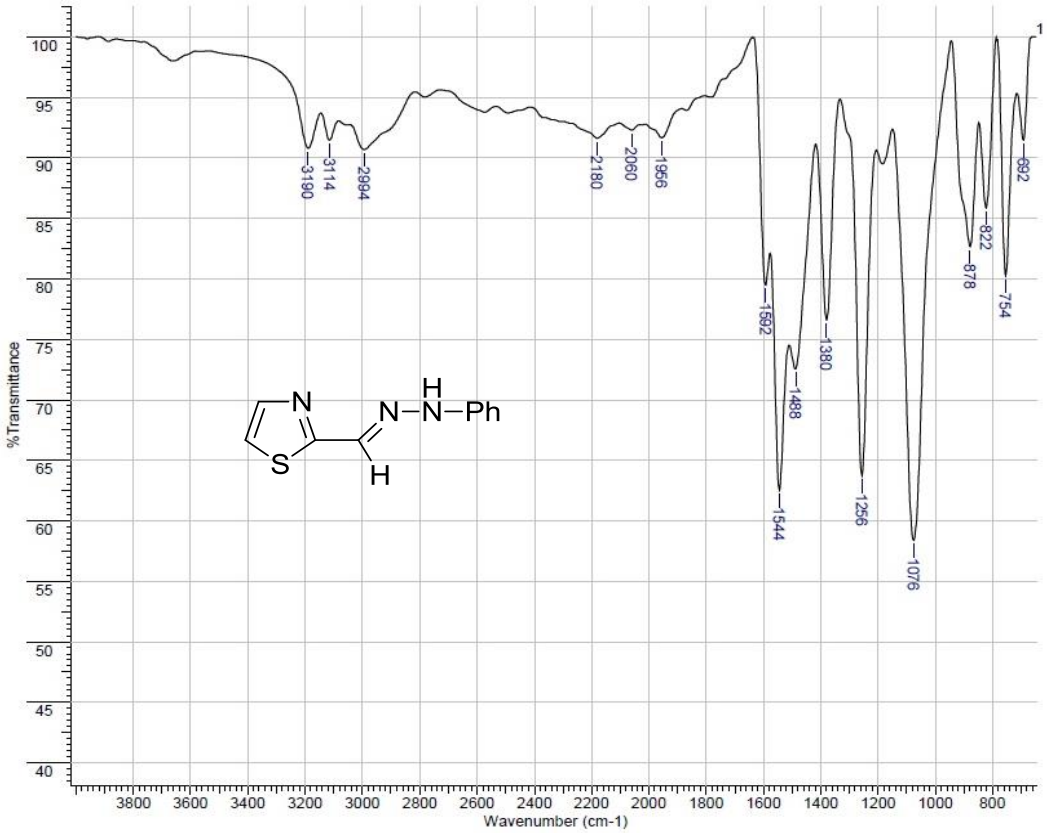


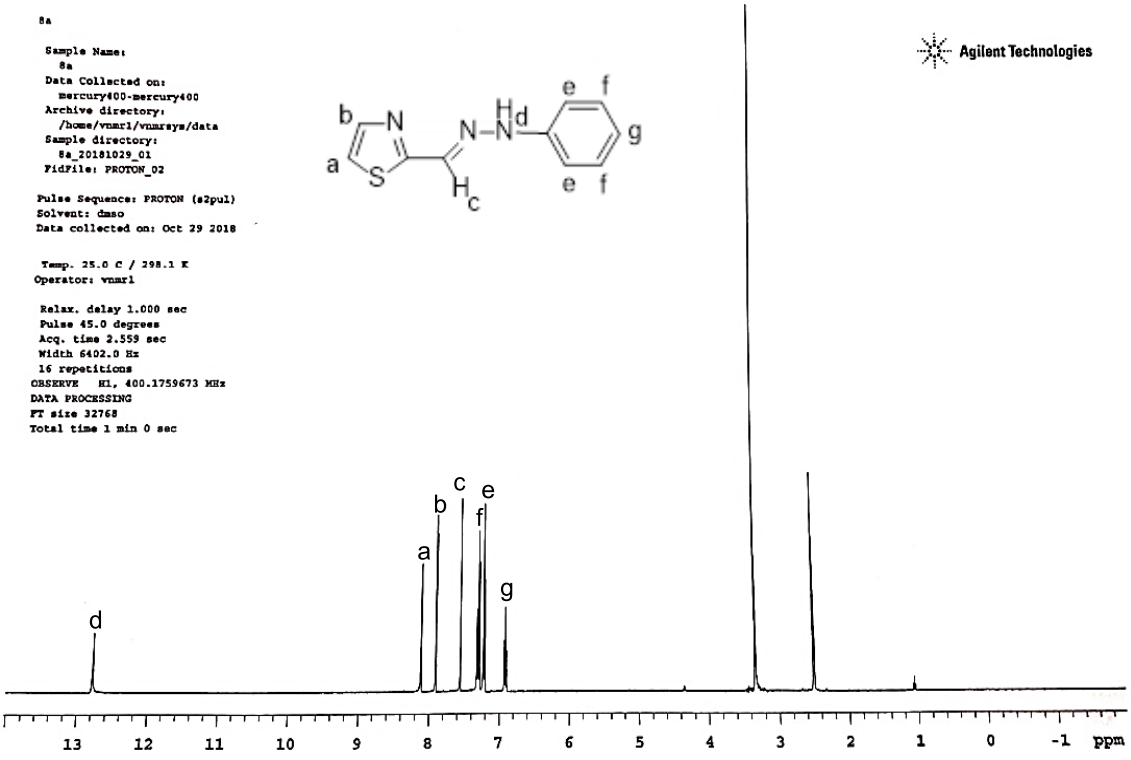

1.76
8.8
8.7
8.6
8.5
8.4
8.3
8.2
2.00
8.1
1.95

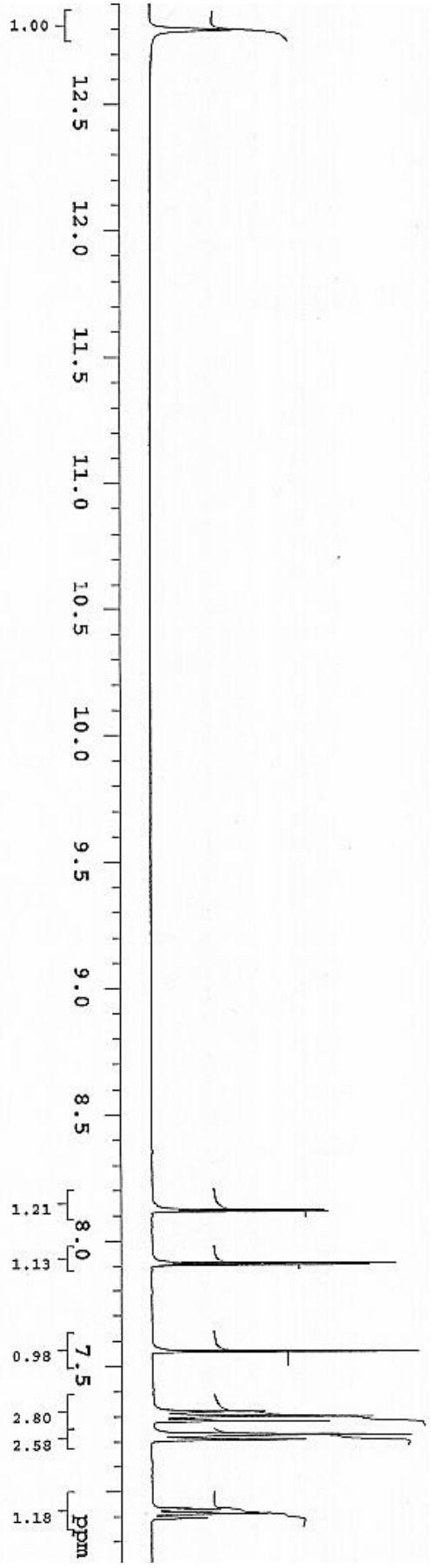

7b
Sample Name:
7b
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
7b_20181205_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Dec 5 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
384 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243774 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 20 min
Agilent Technologies
a
b
c
d
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
ppm

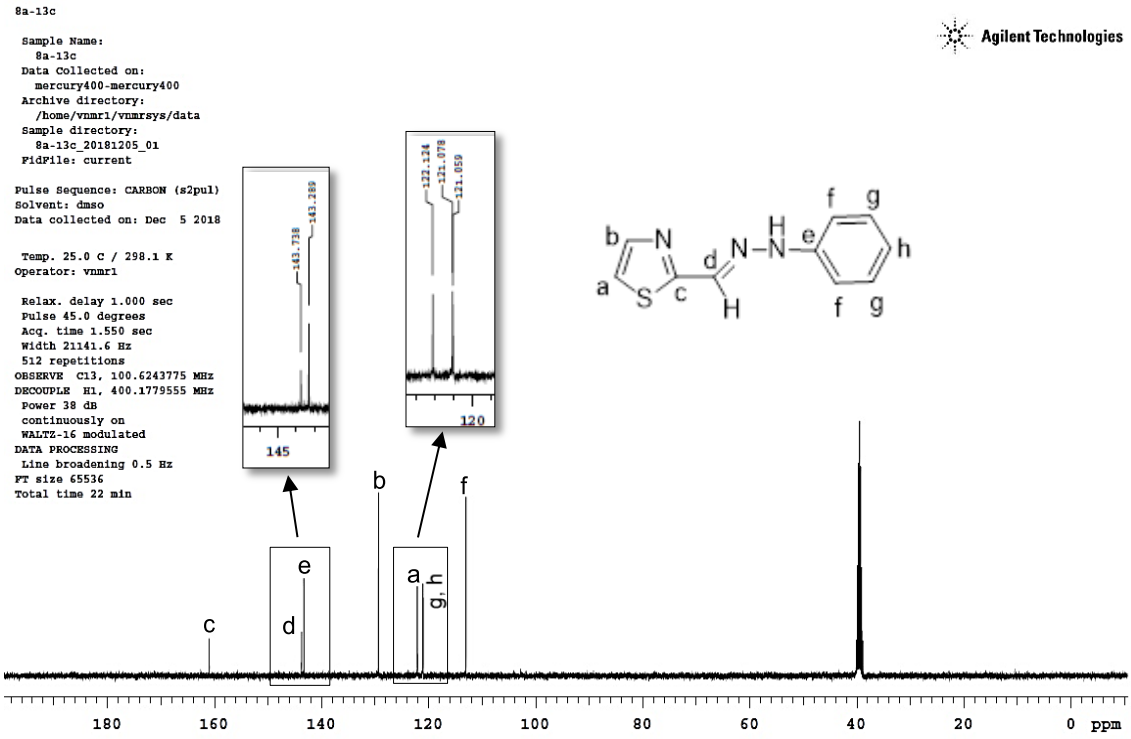

344
280
Absorbans
Dalga boyu (nm)
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100

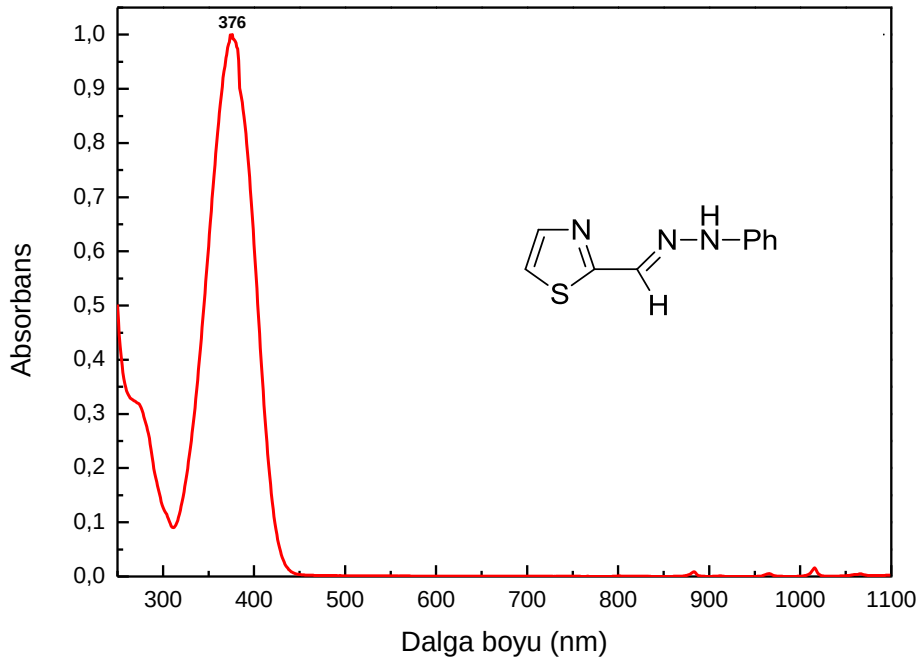
(E)-2-((2-fenilhidrazon)metil)-1H-tiyazol (14)



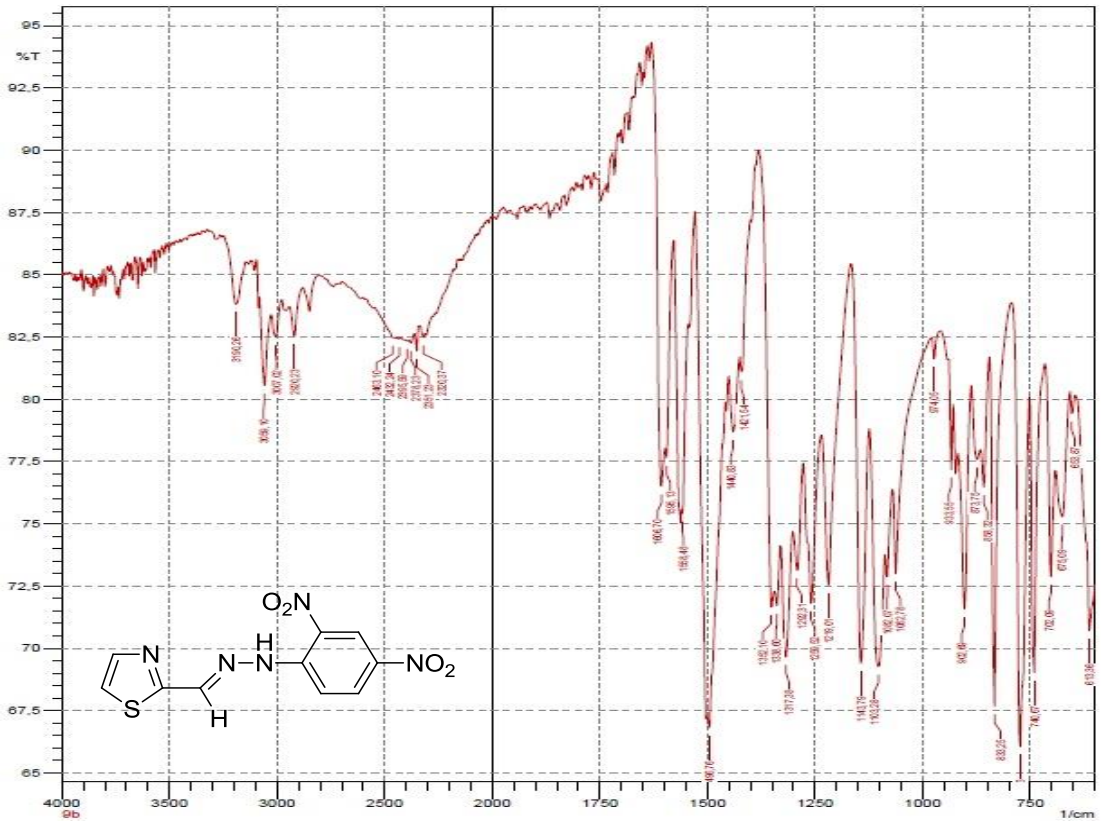


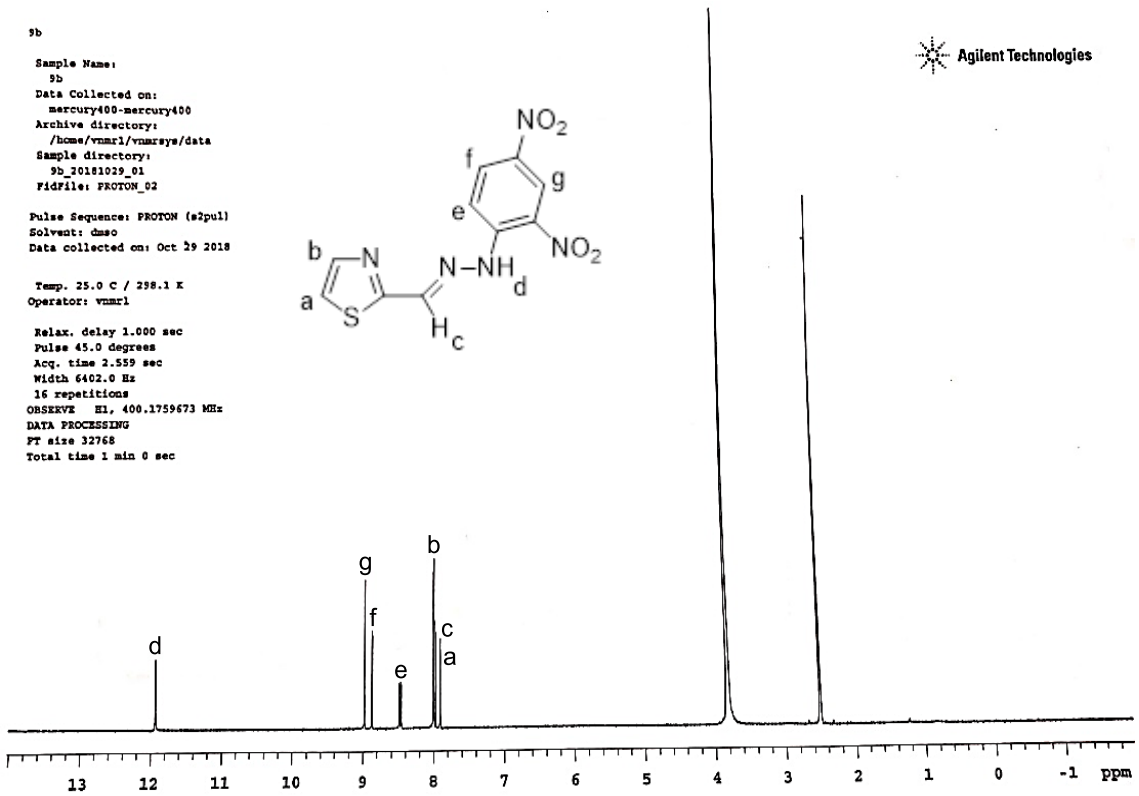

1.00
12.5
12.0
11.5
11.0
10.5
10.0
9.5
9.0
8.5
1.21
1.13
8.0
0.98
7.5
2.80
2.58
1.18
ppm

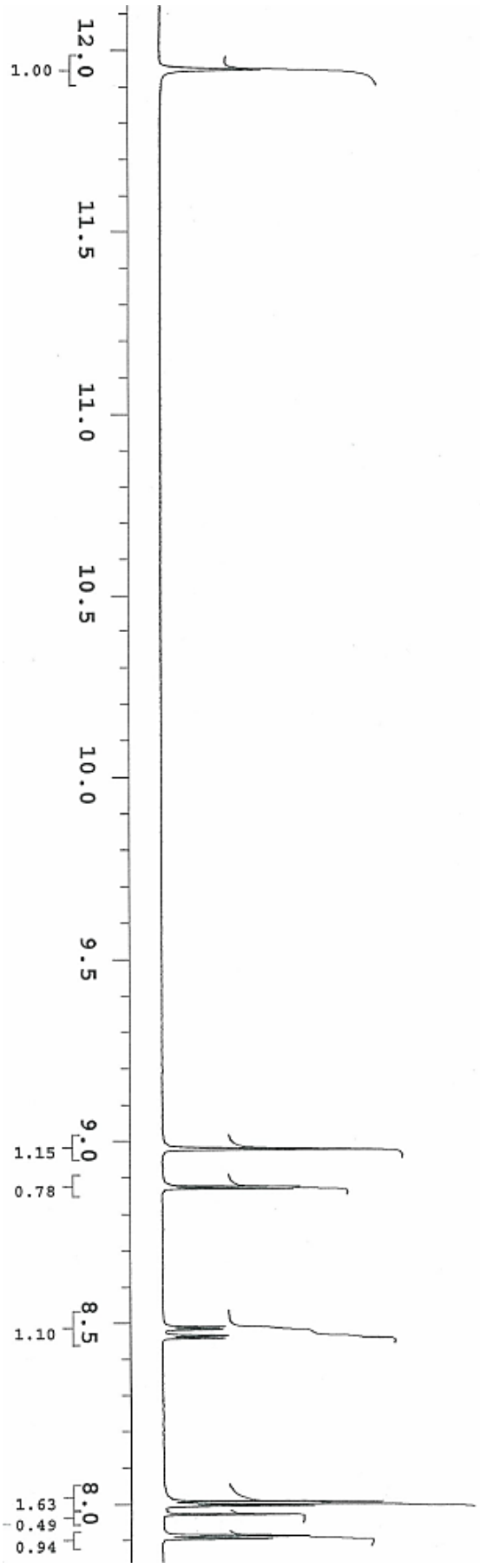

8a-13c
Sample Name:
8a-13c
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
8a-13c_20181205_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Dec 5 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243775 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 22 min
Agilent Technologies
145
120
a
b
c
d
e
f
g
h
g,h
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm

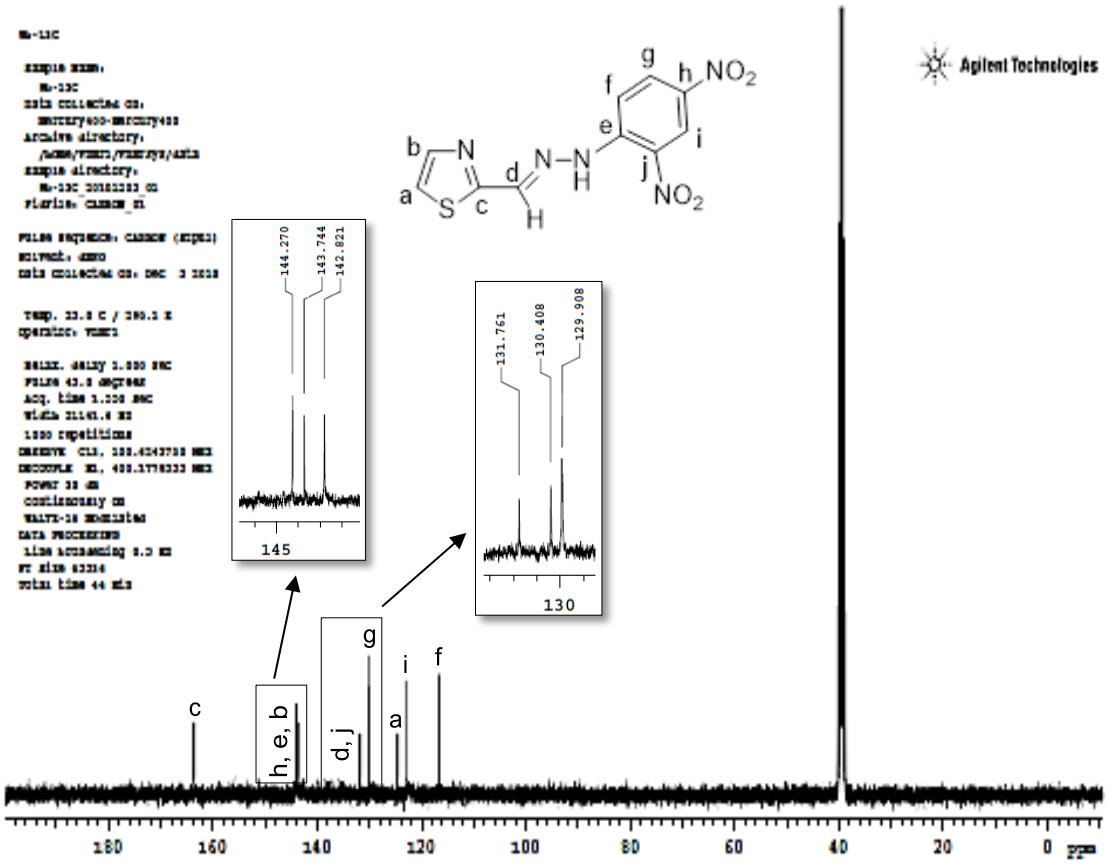

376
Absorbans
Dalga boyu (nm)
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
N
S
H
N–N–Ph

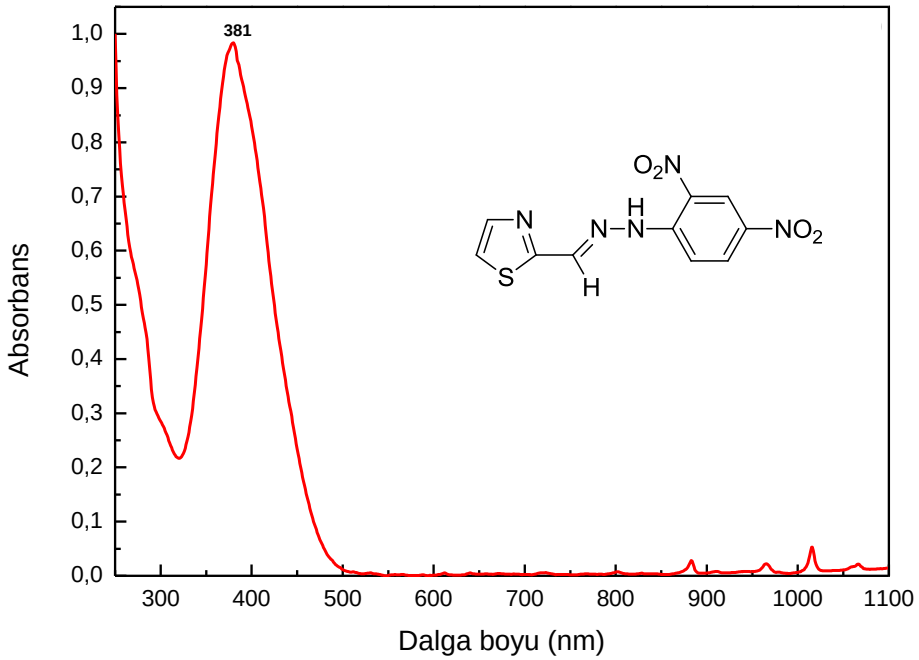
(E)-2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazon)metil)-1H-tiyazol (17)



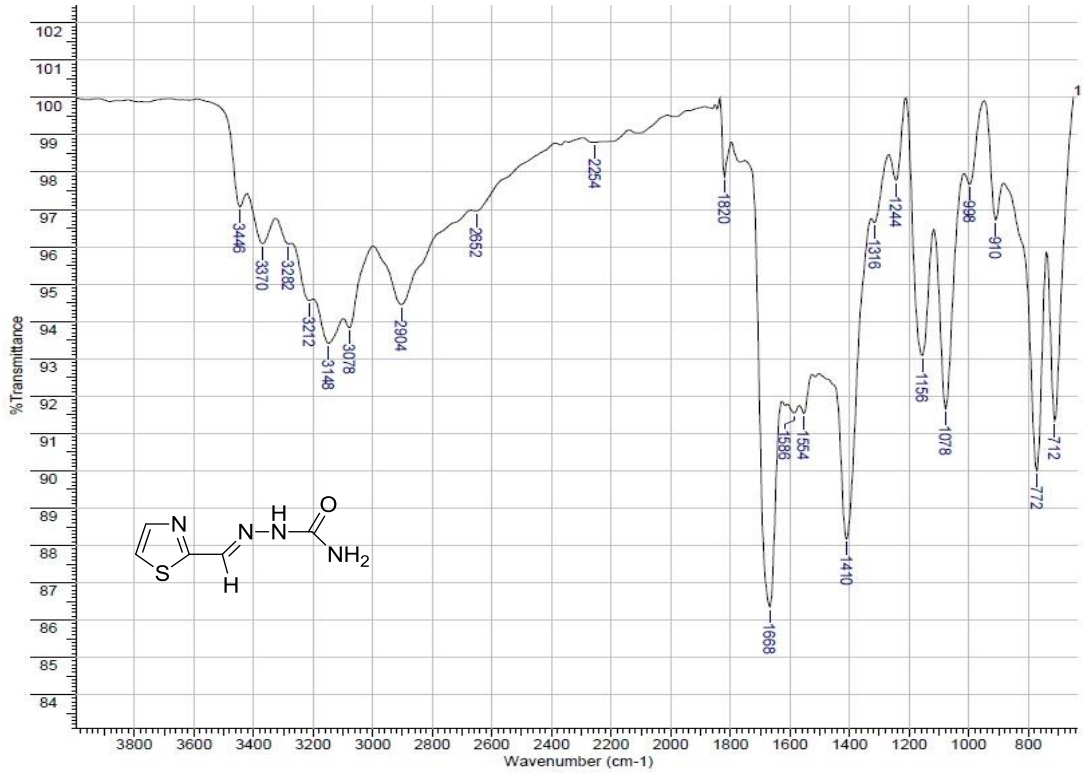


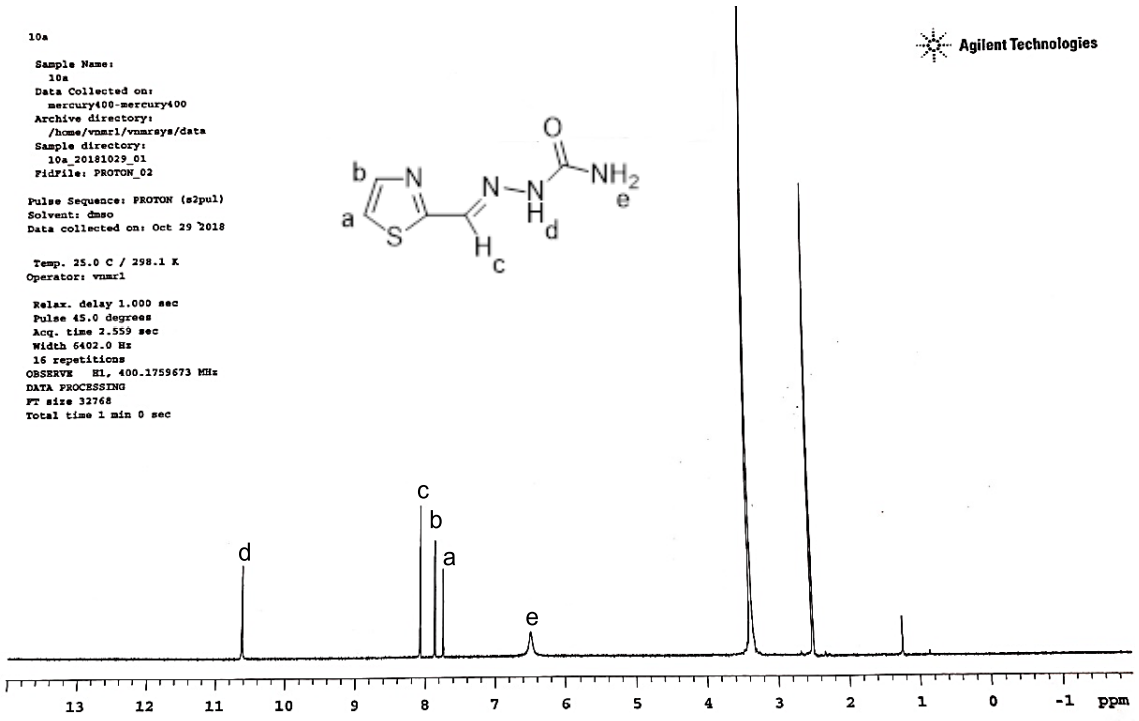

12.0
11.5
11.0
10.5
10.0
9.5
9.0
8.5
8.0
1.00
1.15
0.78
1.10
1.63
0.49
0.94

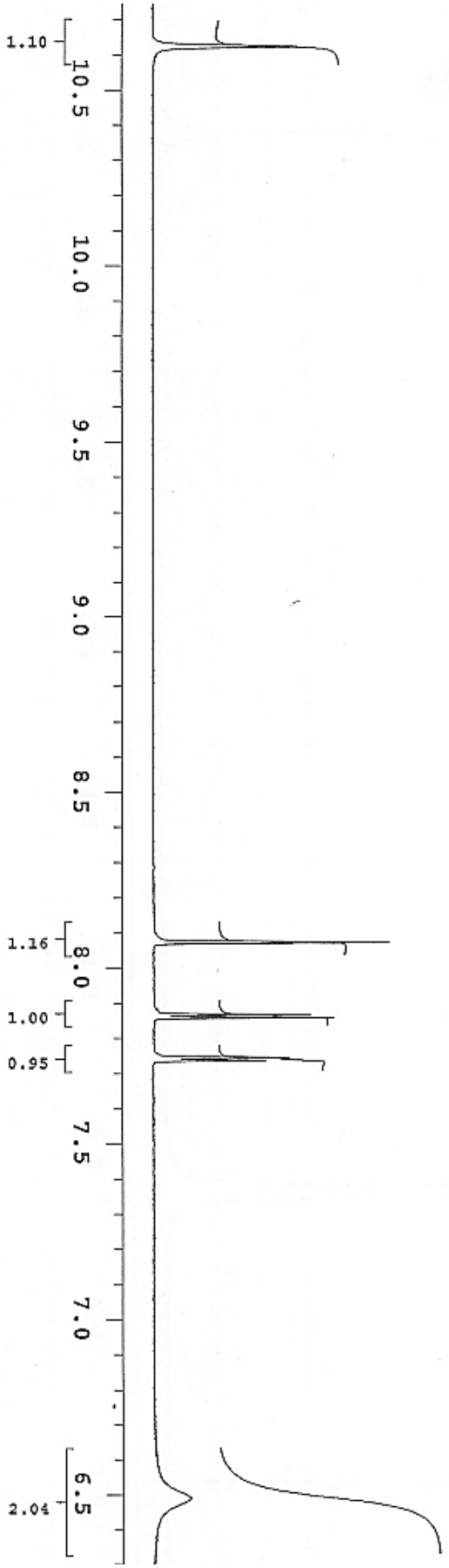

Agilent Technologies
144.270
143.744
142.821
145
131.761
130.408
129.908
130
c
h, e, b
d, j
g
a
i
f
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm

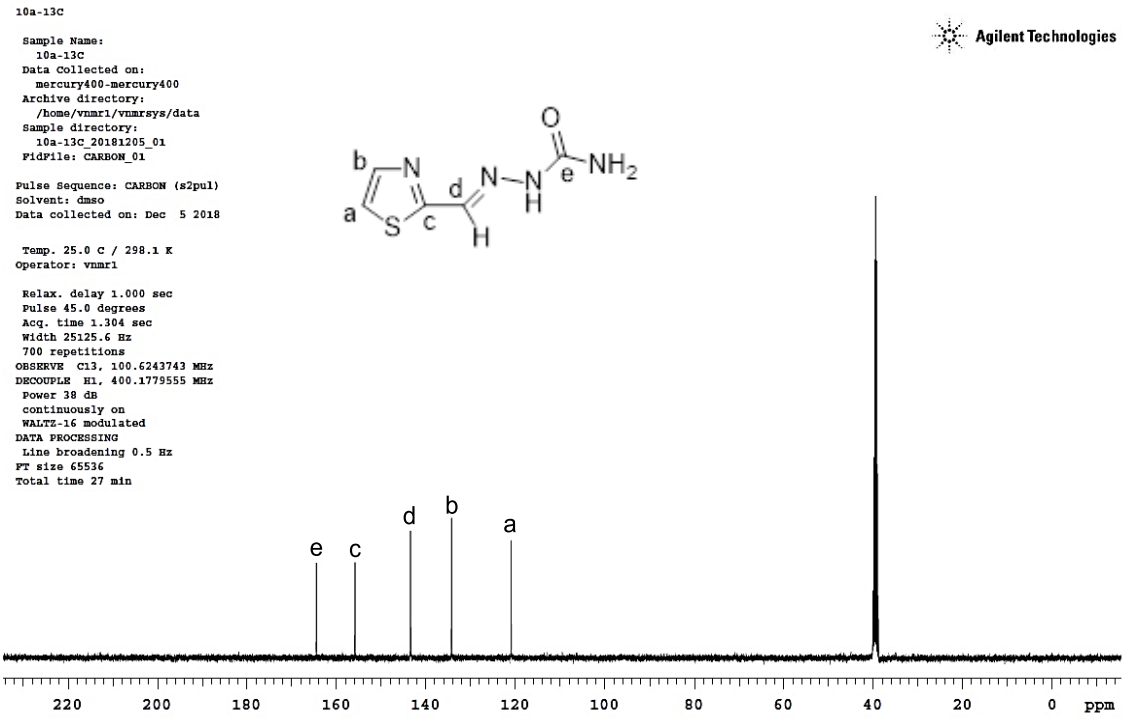

381
Absorbans
Dalga boyu (nm)
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100

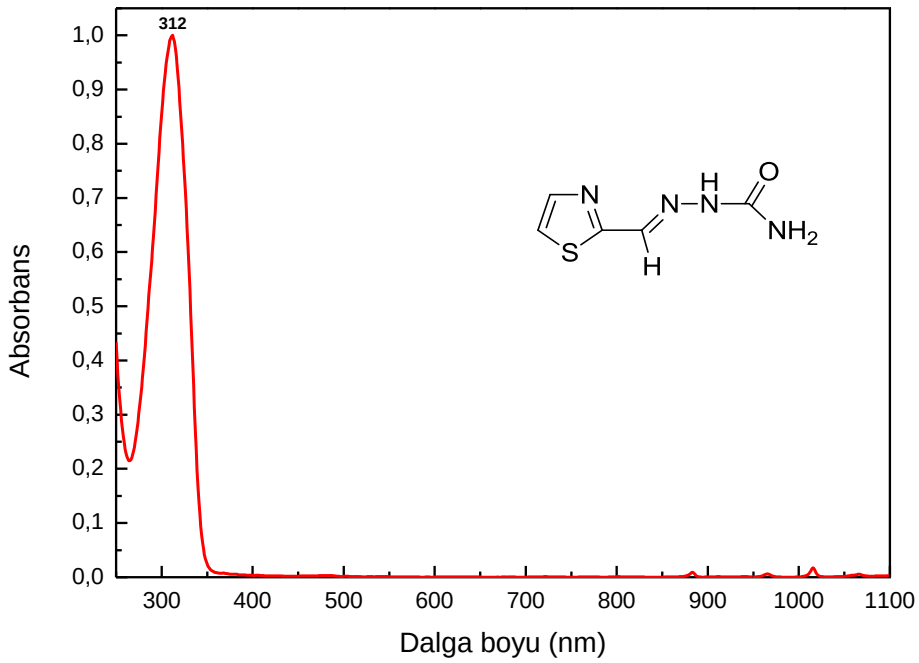
(E)-2-((1H-tiyazol-2-il)metilen)hidrazinkarboksamit (18)



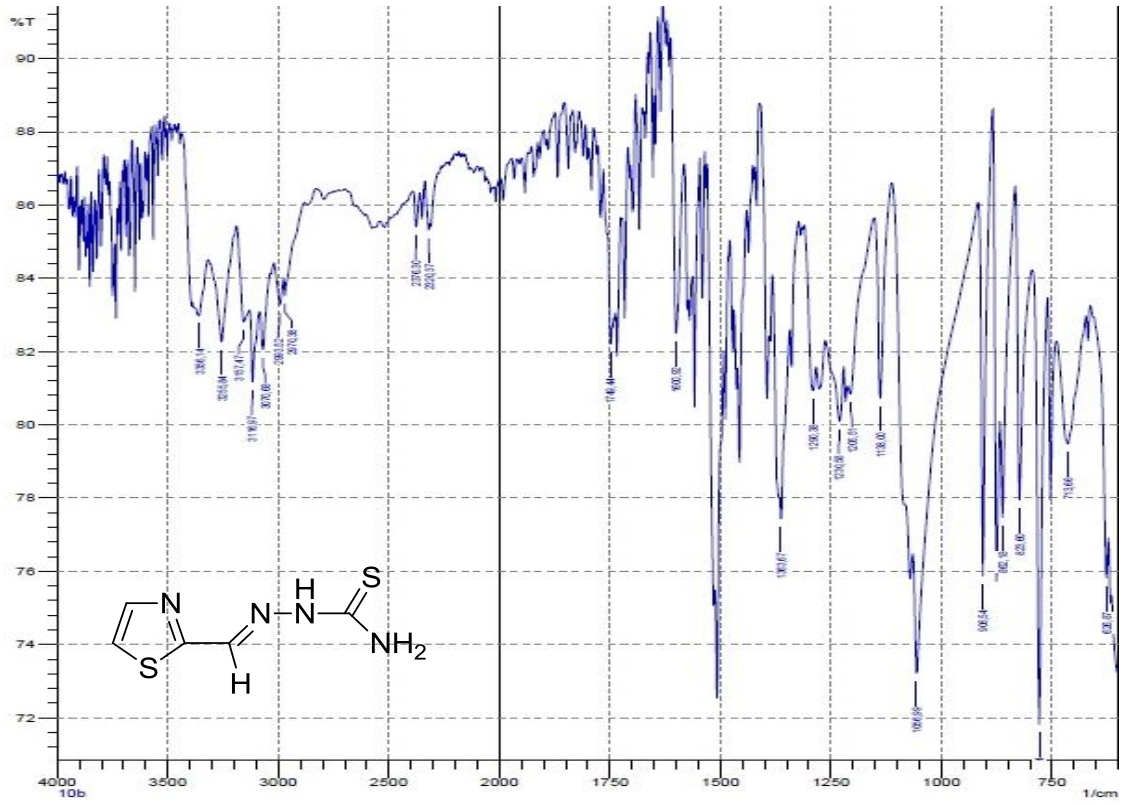


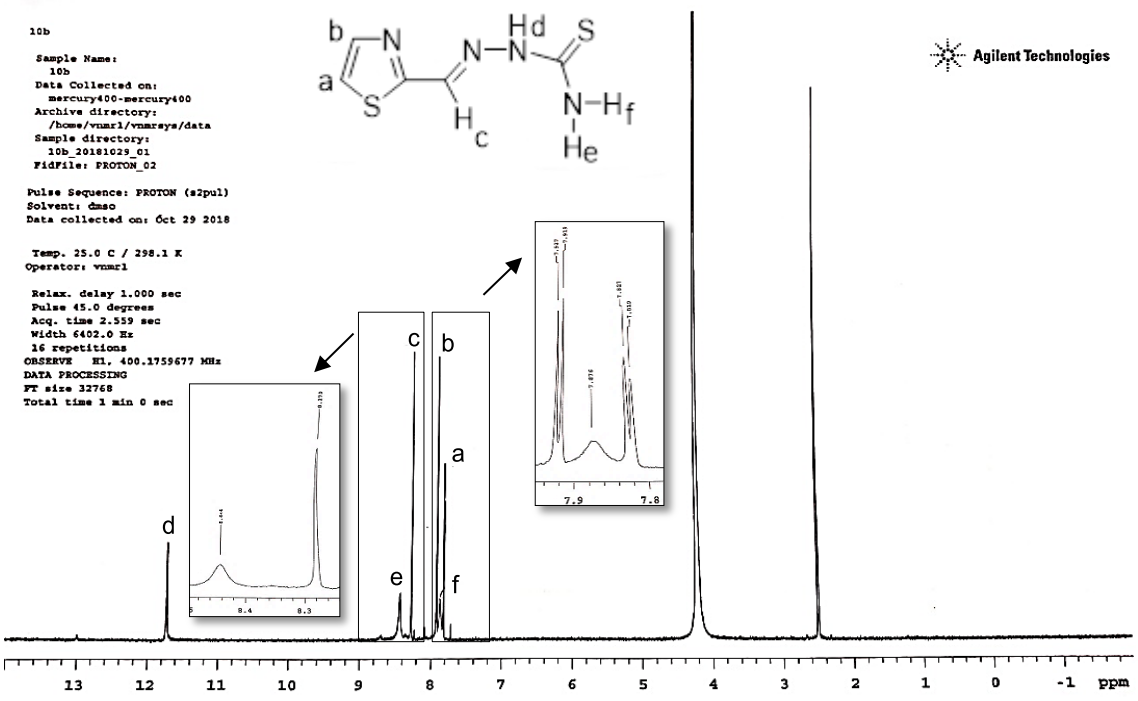

1.10
1.16
1.00
0.95
2.04
10.5
10.0
9.5
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5

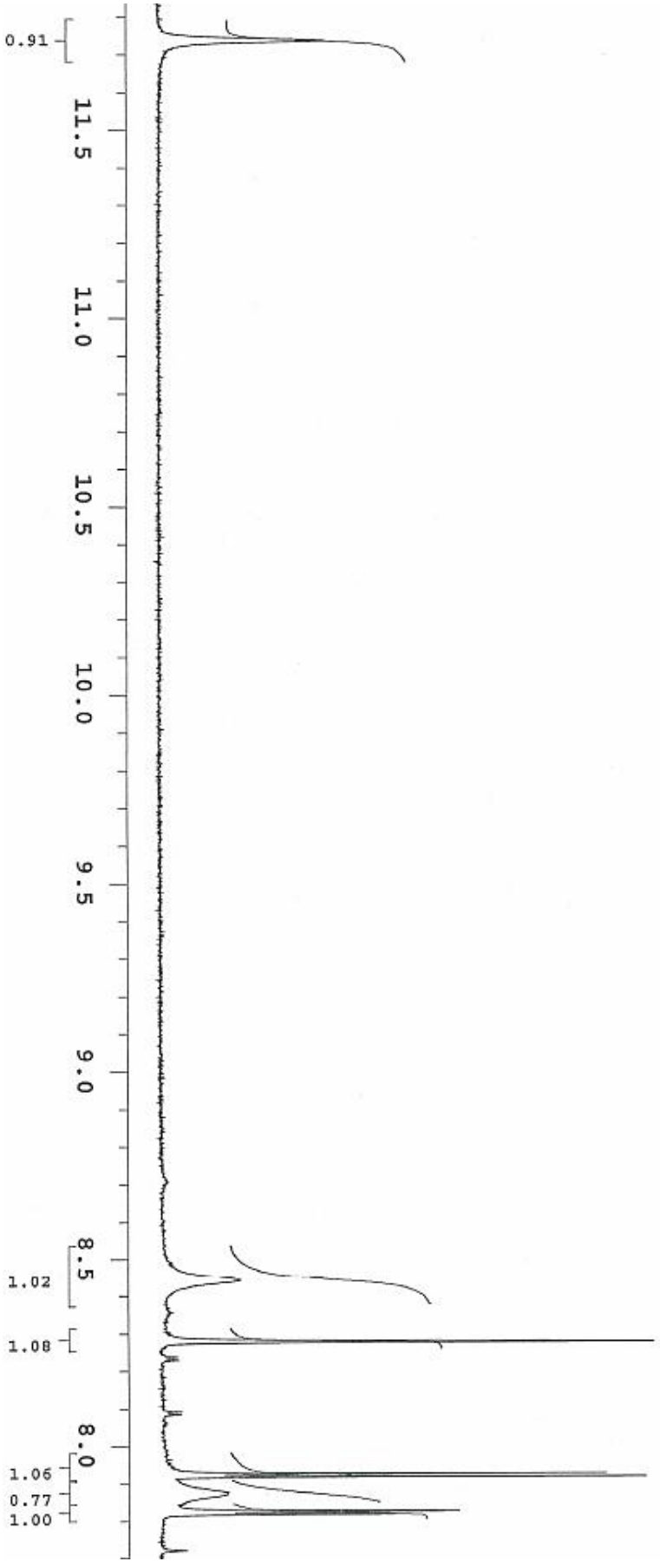

10a-13C
Sample Name:
10a-13C
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
10a-13C_20181205_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Dec 5 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
700 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243743 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 27 min
Agilent Technologies
a
b
c
d
e
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
ppm

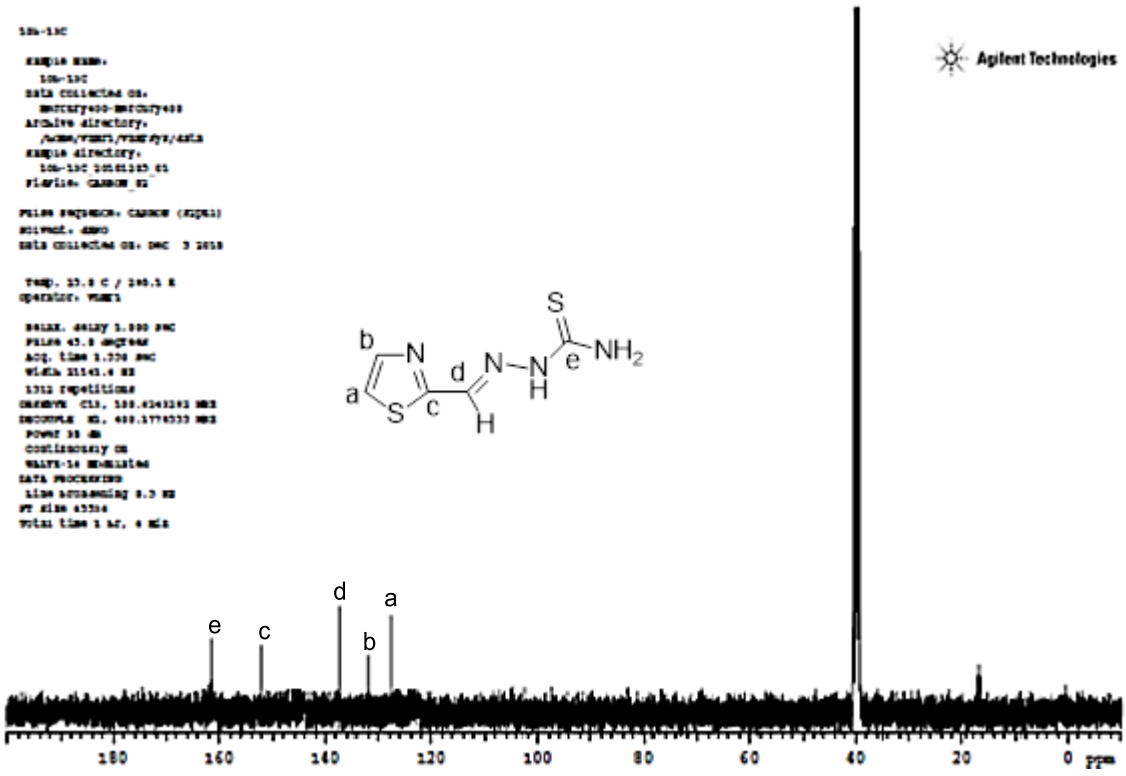

312
Absorbans
Dalga boyu (nm)
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100

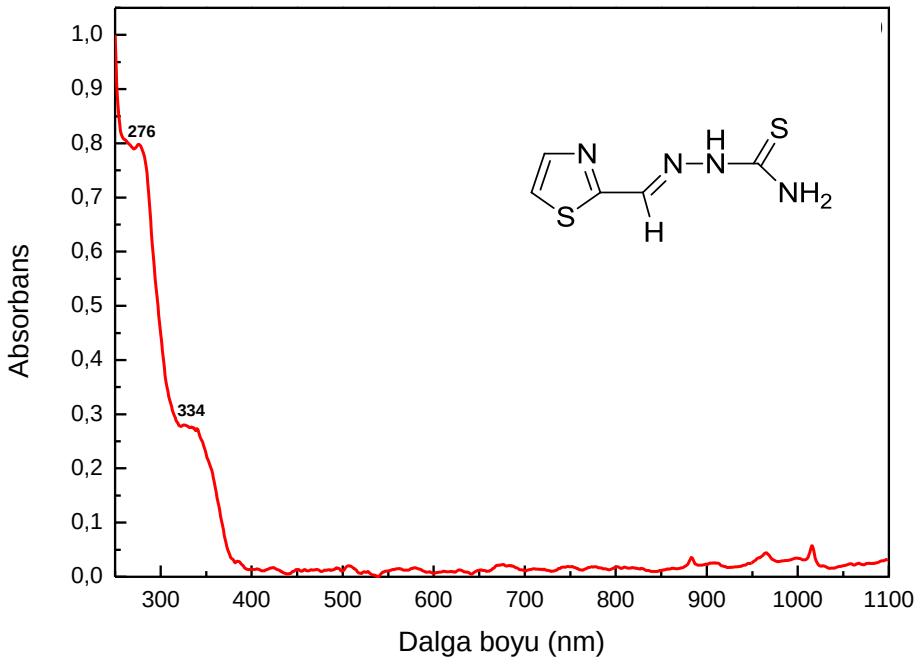
(E)-2-((1H-tiyazol-2-il)metilen)hidrazinkarbotiyoamit (19)



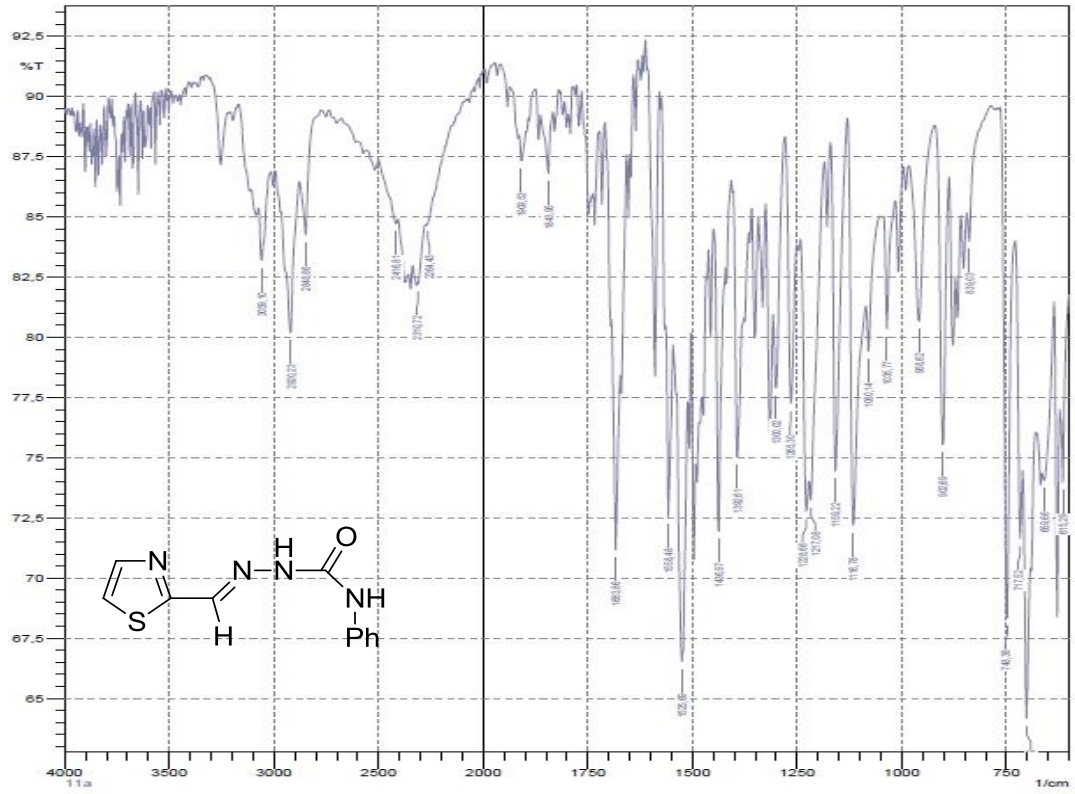


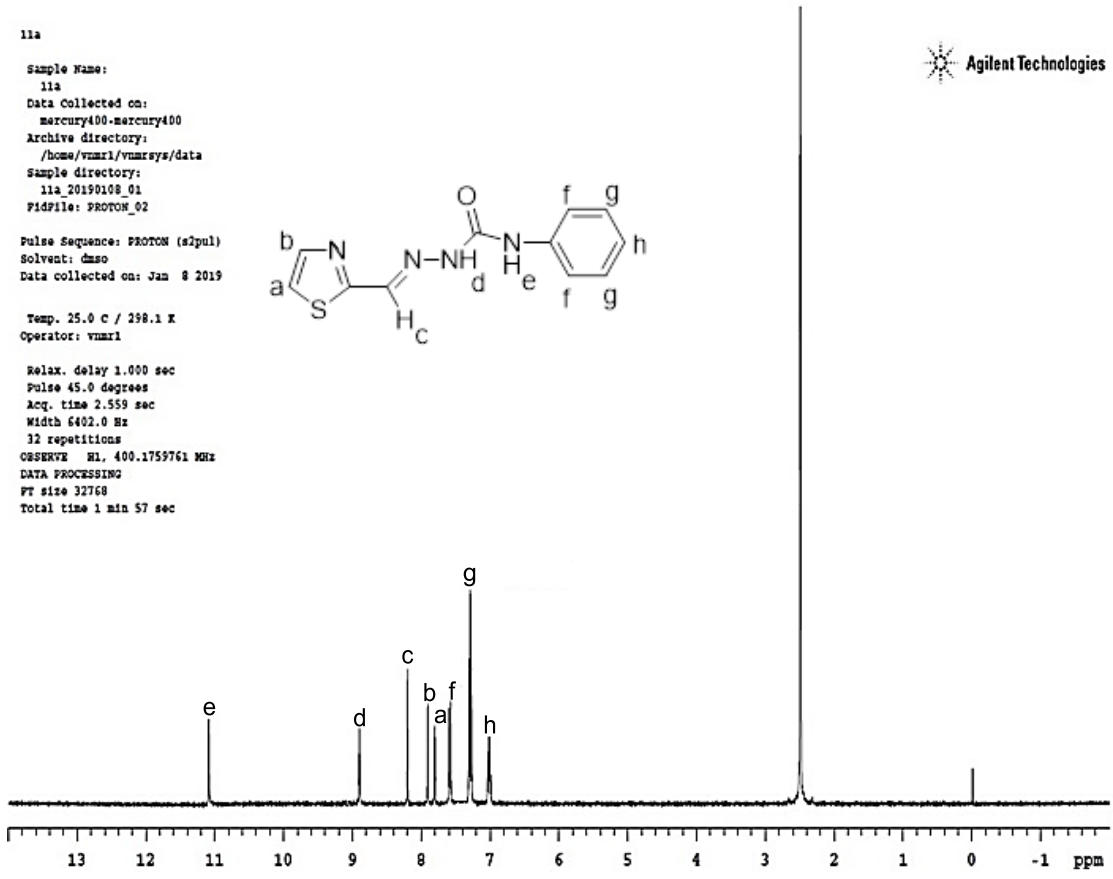

0.91
11.5
11.0
10.5
10.0
9.5
9.0
8.5
1.02
1.08
8.0
1.06
0.77
1.00

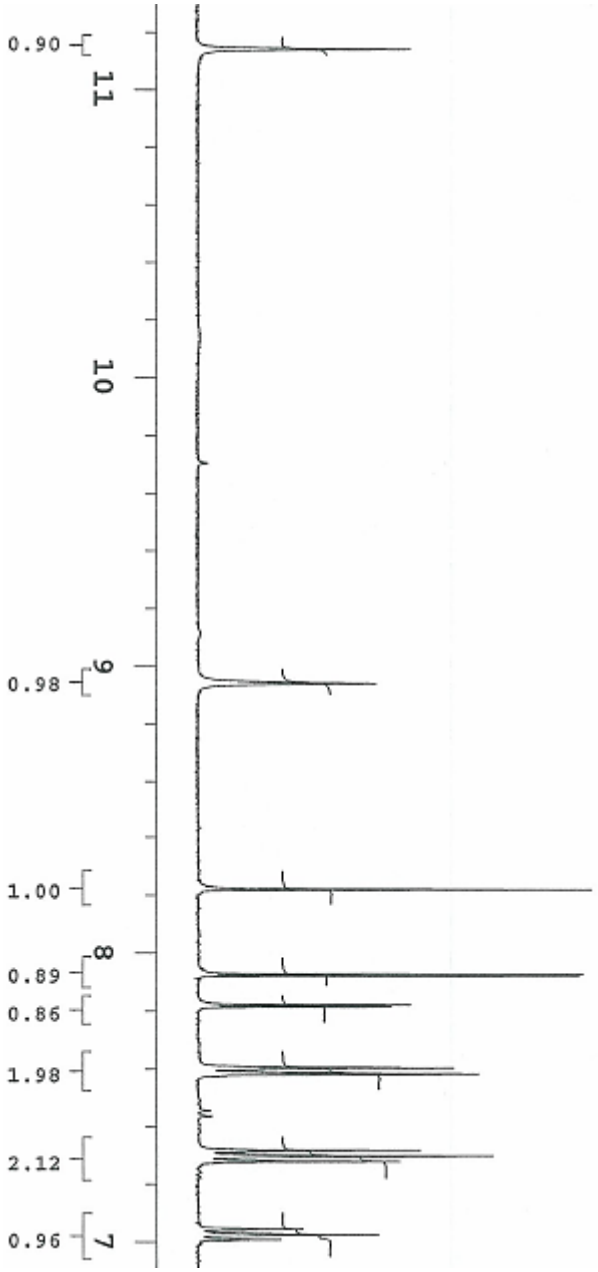

Agilent Technologies
e
c
d
b
a
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm

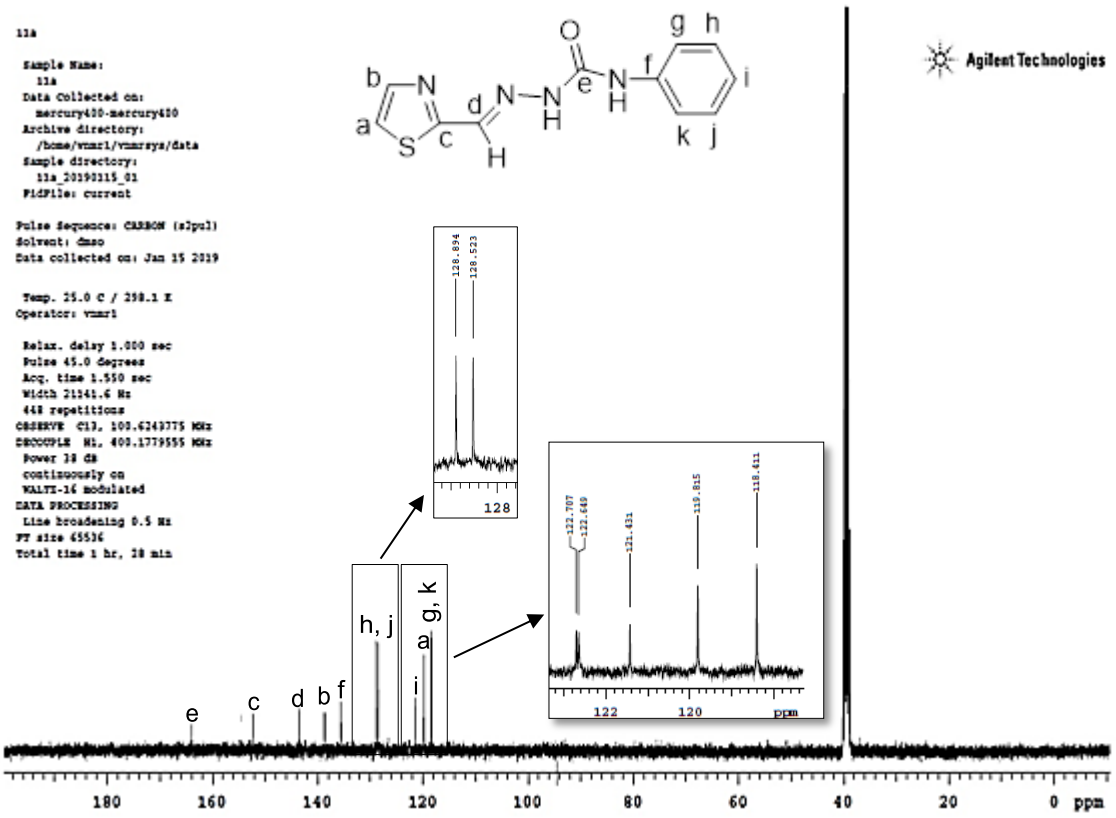

Absorbans
Dalga boyu (nm)
276
334
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100

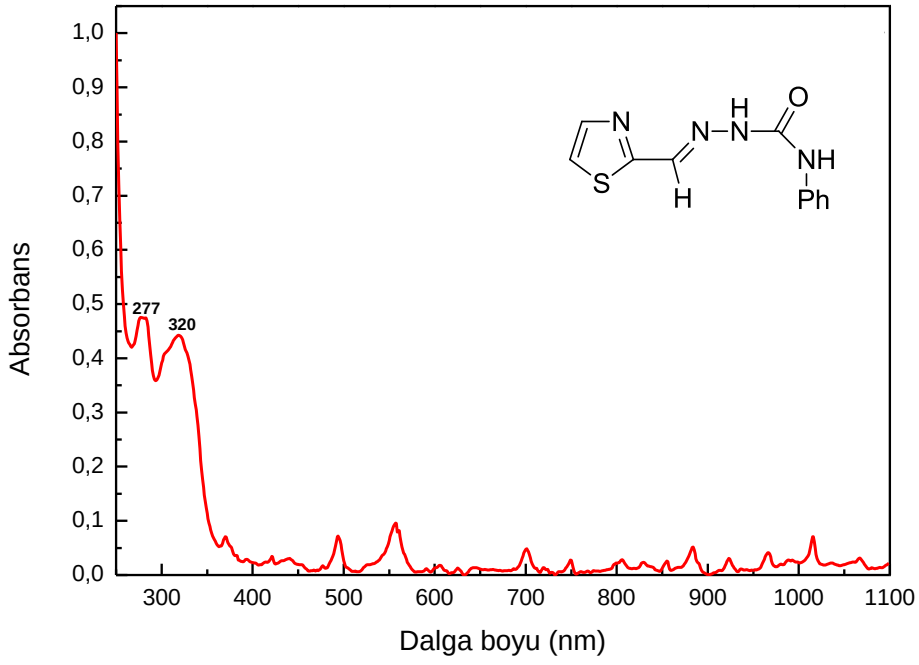
(E)-2-((1H-tiyazol-2-il)metilen)-N-fenilhidrazinkarboksamit (20)



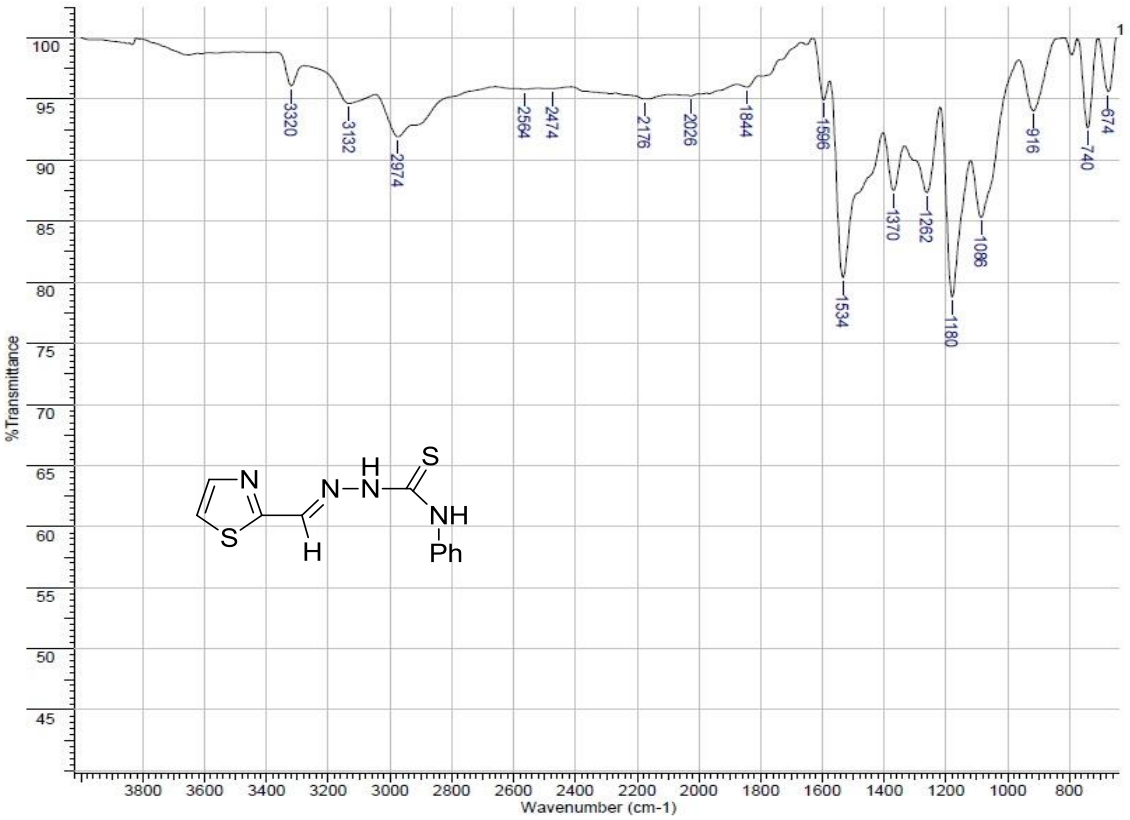


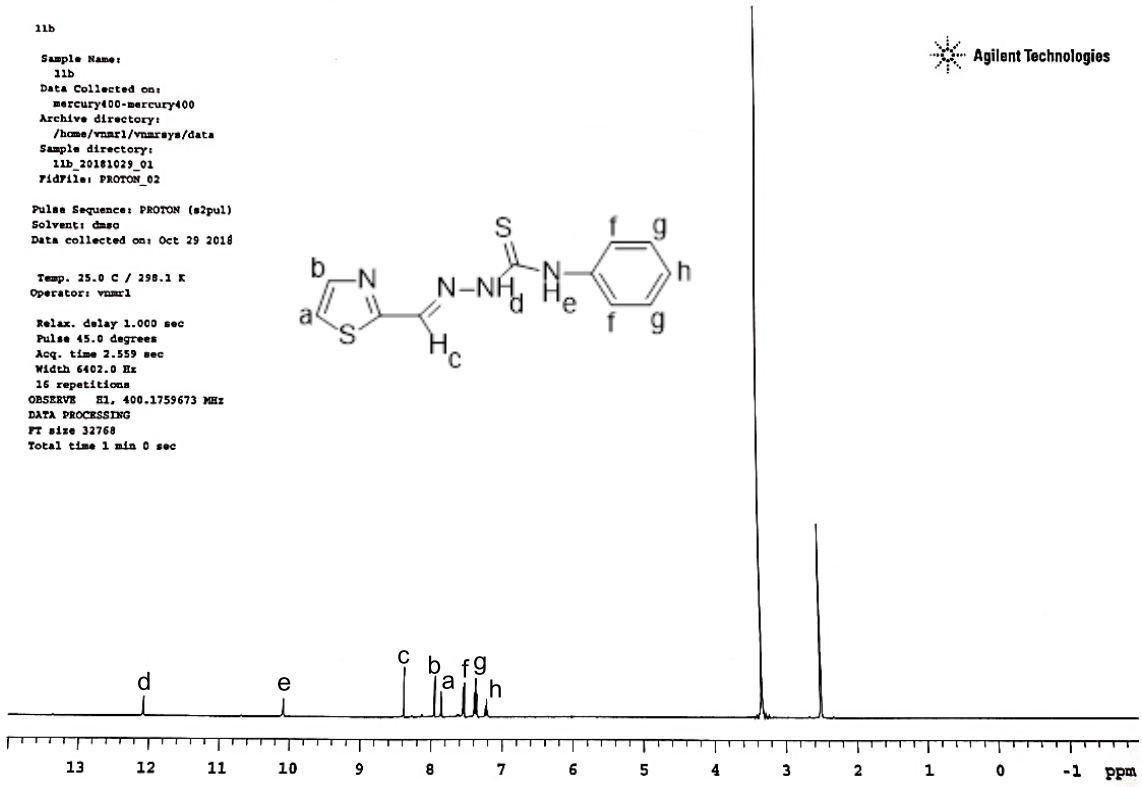

0.90
11
10
0.98
9
1.00
8
0.89
0.86
1.98
2.12
0.96
7

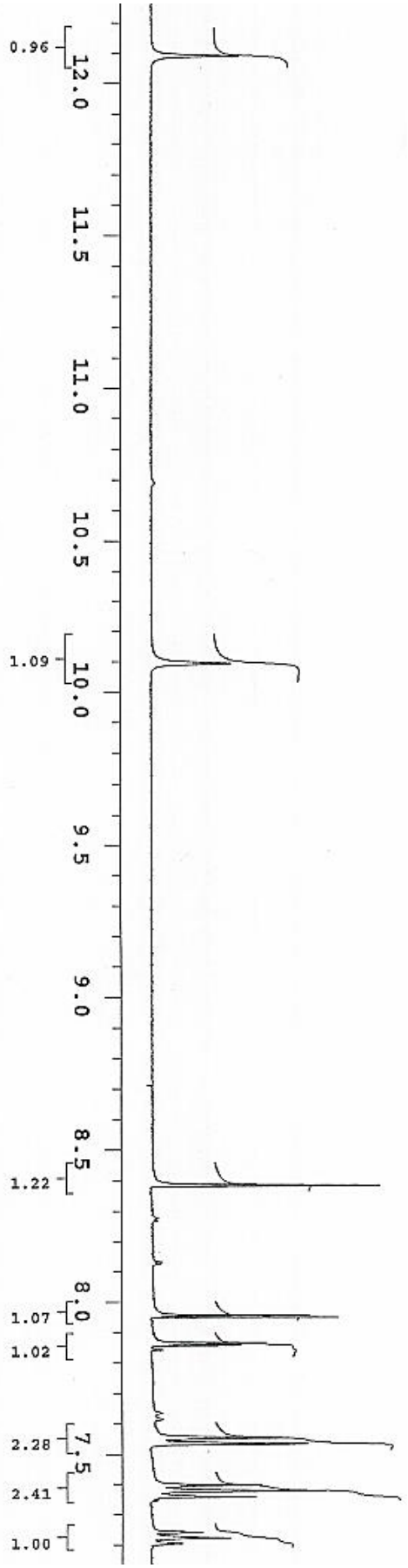

11a
Sample Name:
11a
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
11a_20190115_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Jan 15 2019
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
448 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243775 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 28 min
Agilent Technologies
a
b
c
d
e
f
g
h
i
j
k
h, j
g, k
128.894
128.523
128
122.707
122.649
121.431
119.815
118.611
122
120
ppm
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm

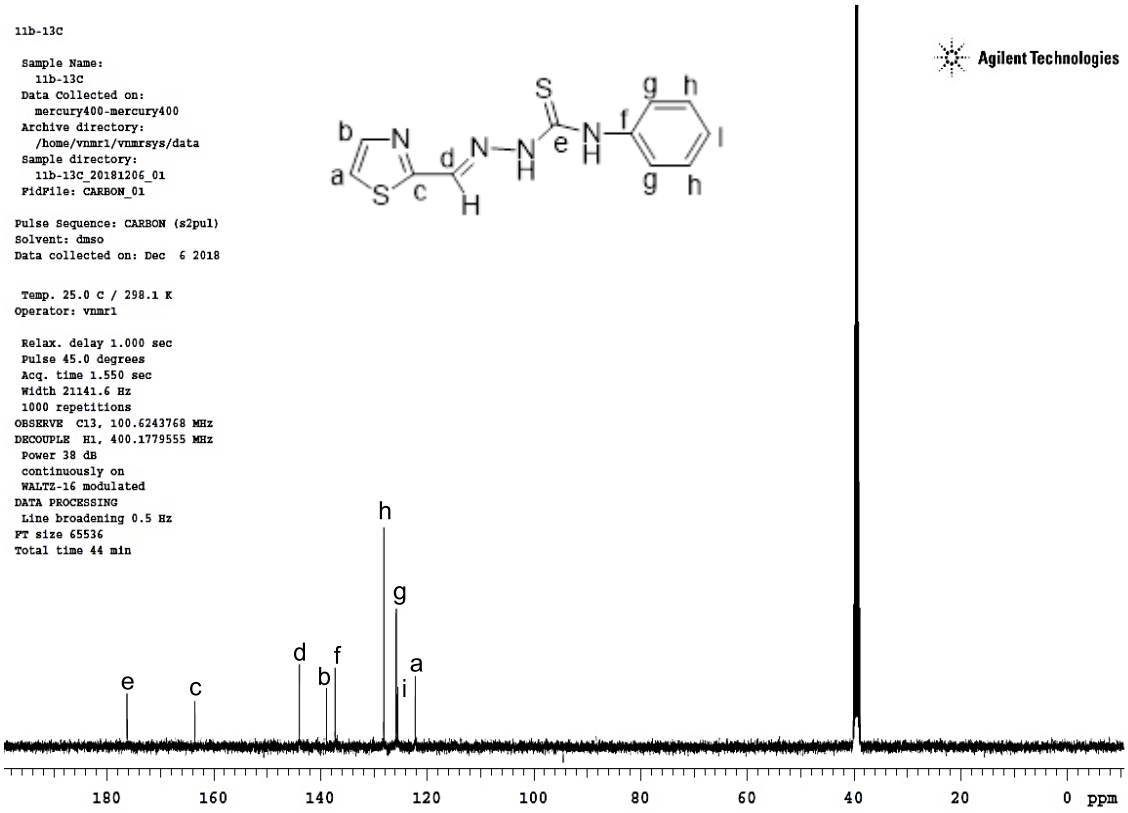

Absorbans
Dalga boyu (nm)
277
320
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
NH
Ph

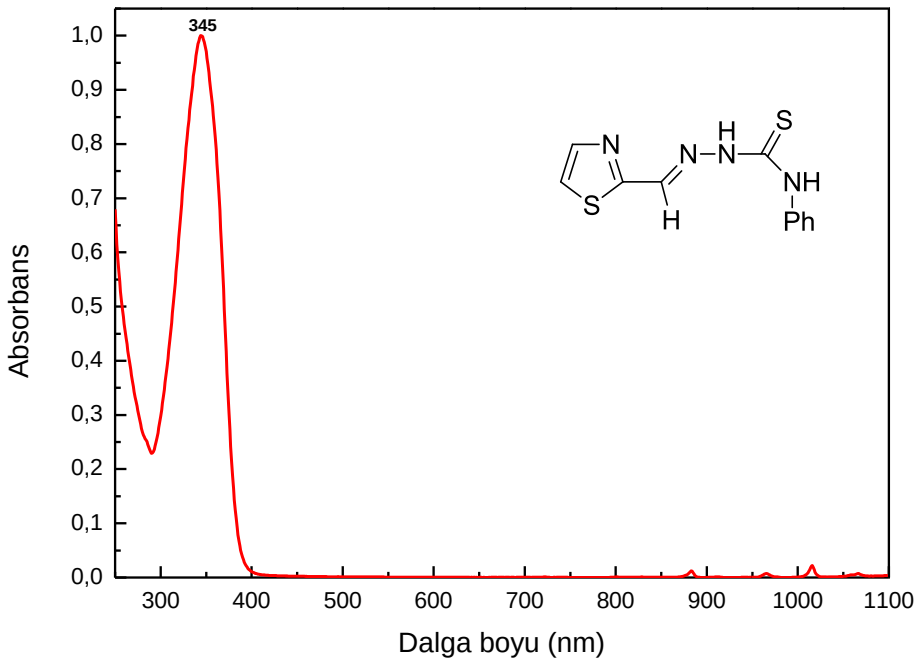
(E)-2-((1H-tiyazol-2-il)metilen)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit (21)



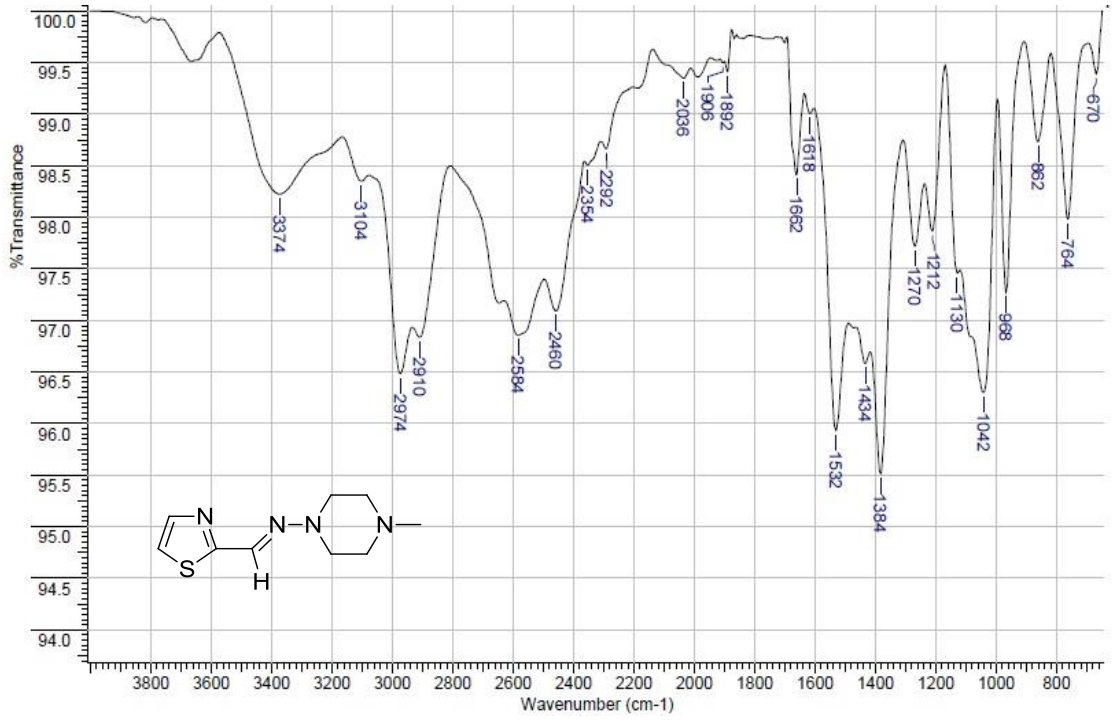


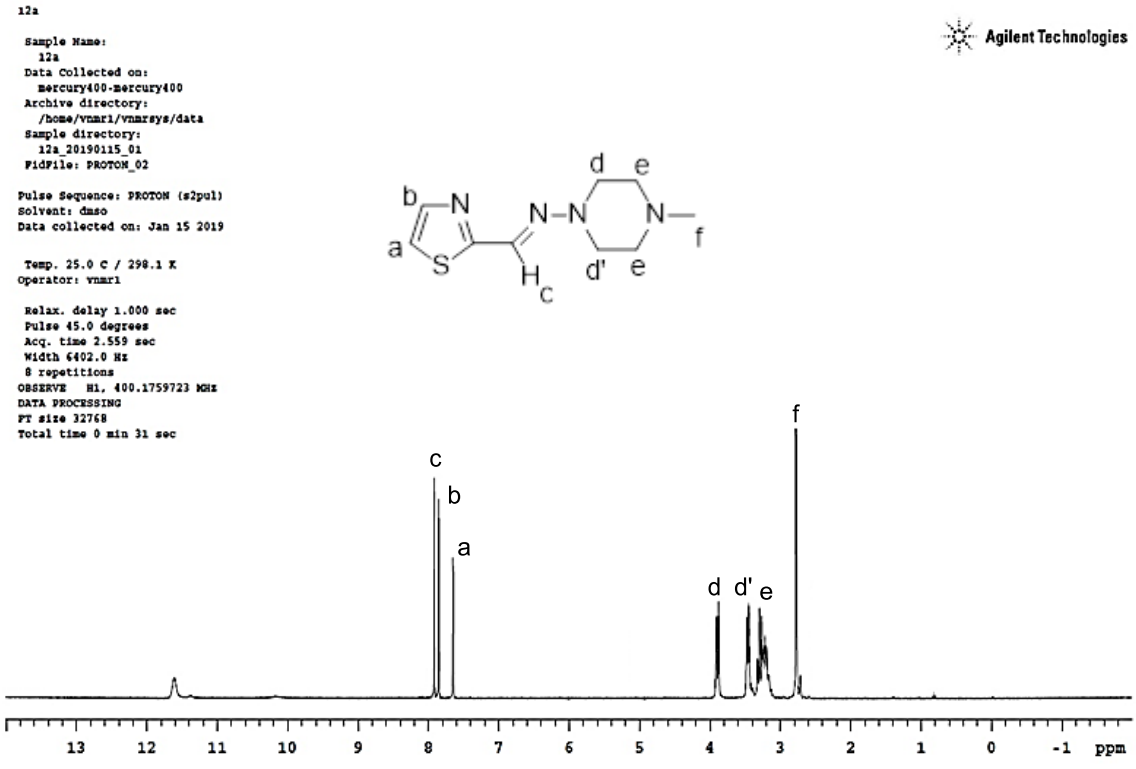

0.96
12.0
11.5
11.0
10.5
1.09
10.0
9.5
9.0
8.5
1.22
8.0
1.07
1.02
7.5
2.28
2.41
1.00

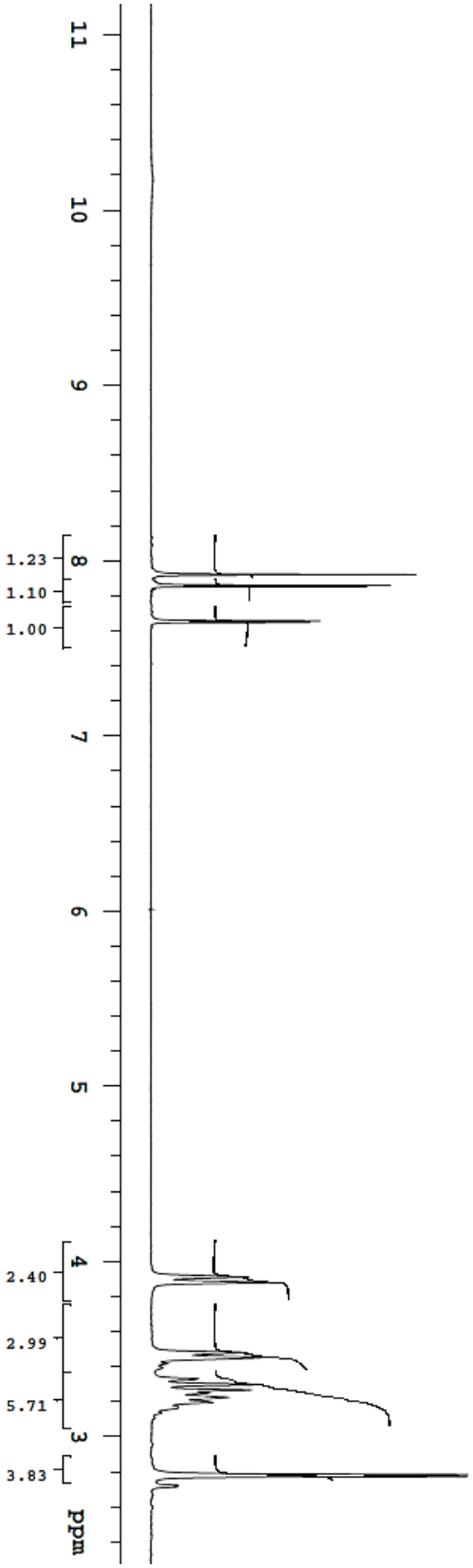

11b-13C
Sample Name:
11b-13C
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
11b-13C_20181206_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Dec 6 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243768 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min
Agilent Technologies
a
b
c
d
e
f
g
h
i
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm

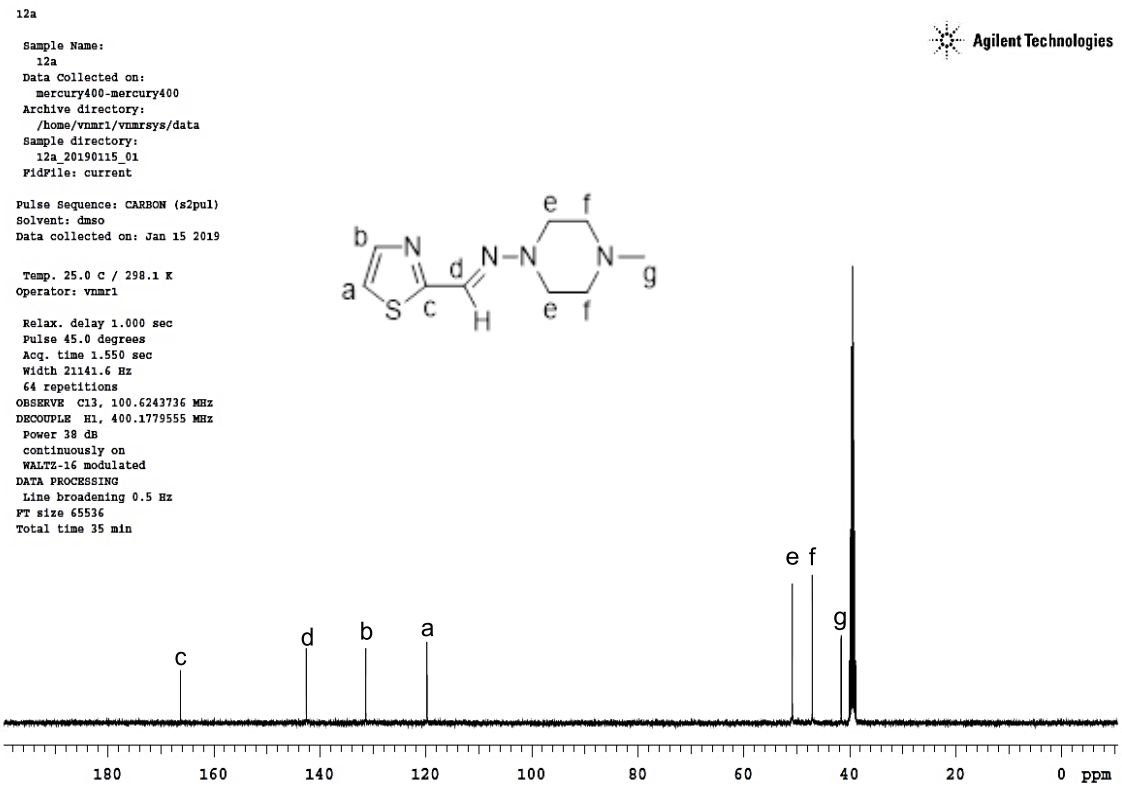

345
Absorbans
Dalga boyu (nm)
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100

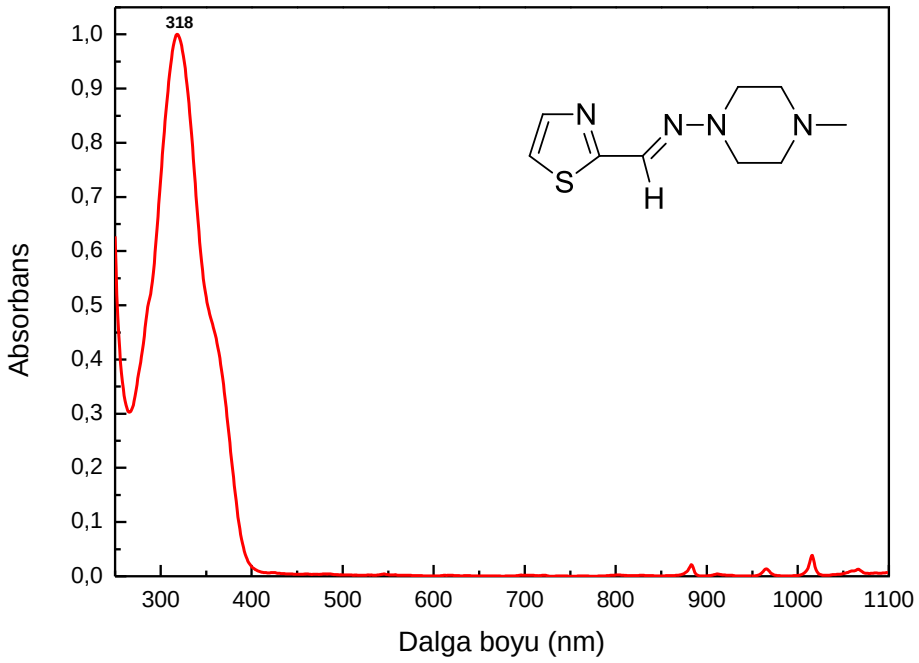
(E)-N-((1H-tiyazol-2-il)metilen)-4-metilpiperazin-1-amin (22)



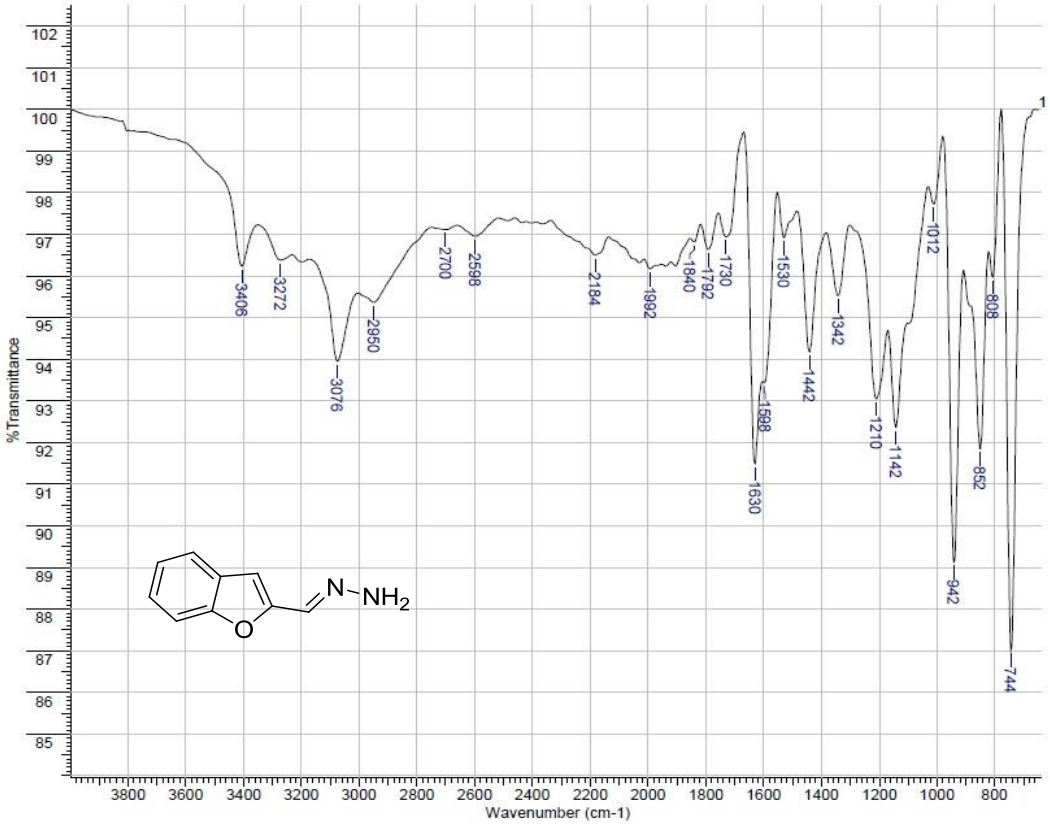


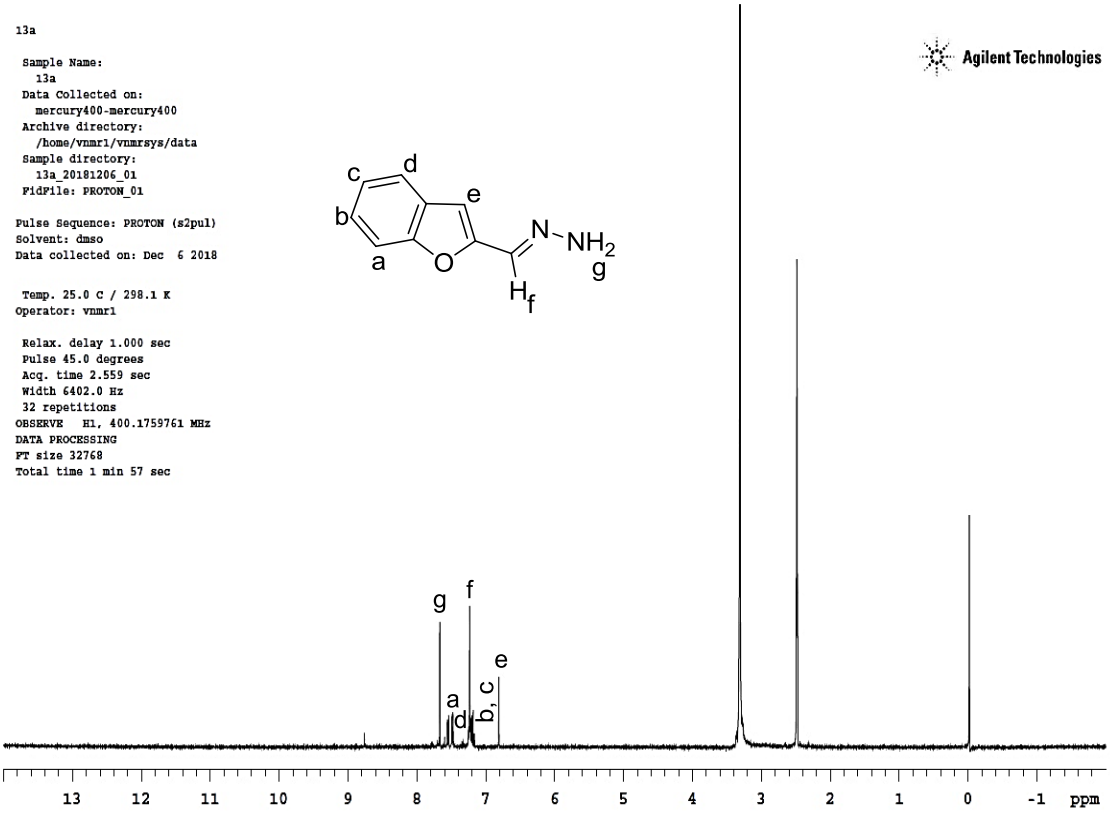

11
10
9
8
7
6
5
4
3
ppm
1.23
1.10
1.00
2.40
2.99
5.71
3.83

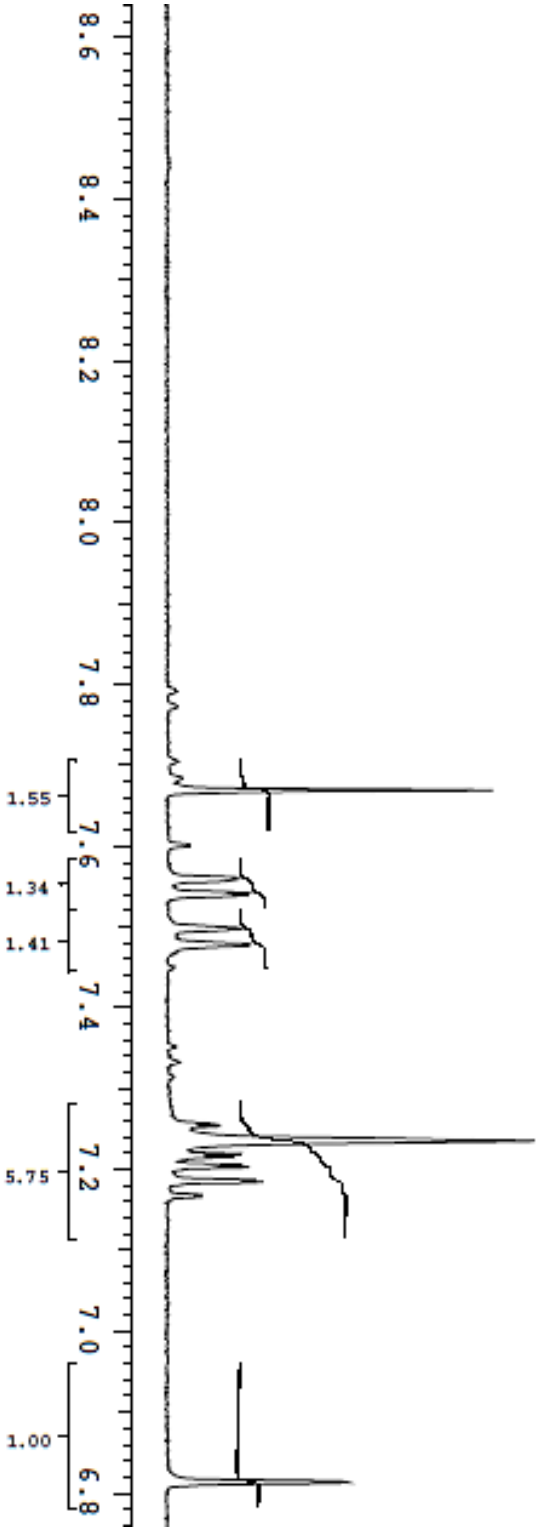

12a
Sample Name:
12a
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
12a_20190115_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Jan 15 2019
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
64 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243736 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 35 min
Agilent Technologies
a
b
c
d
e f
g
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm

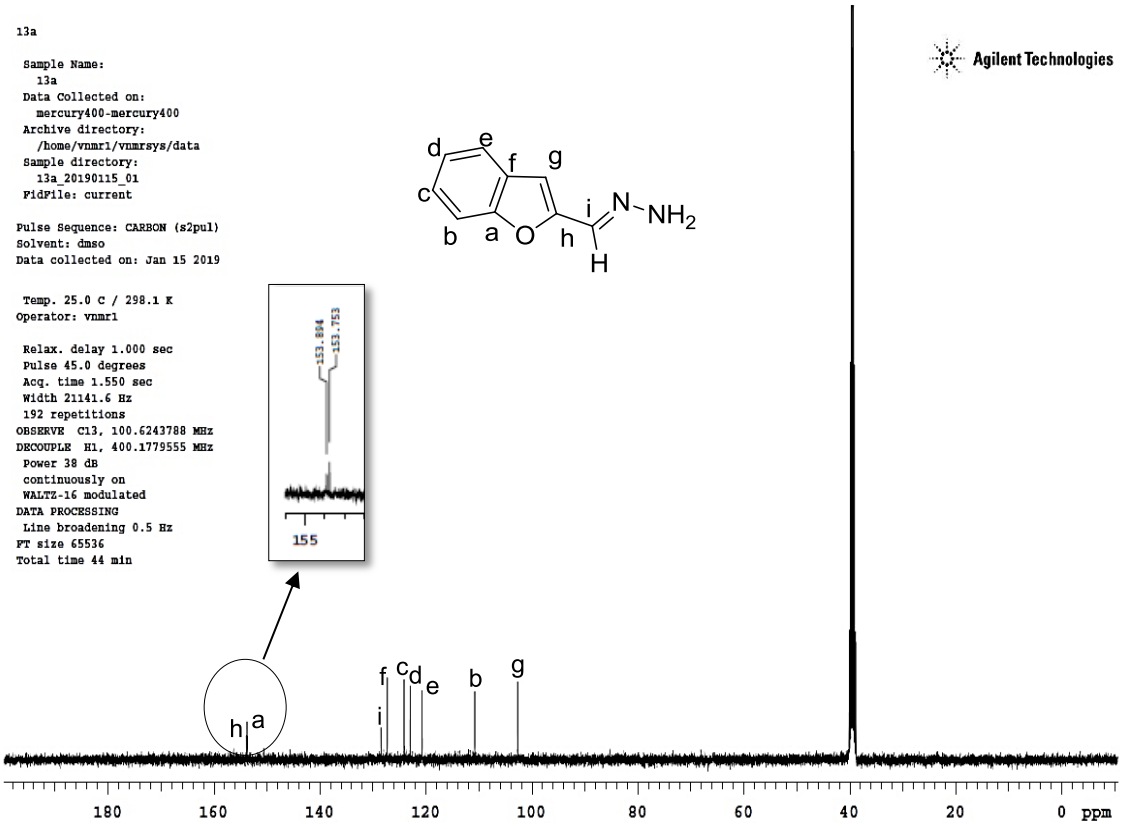

318
Absorbans
Dalga boyu (nm)
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100

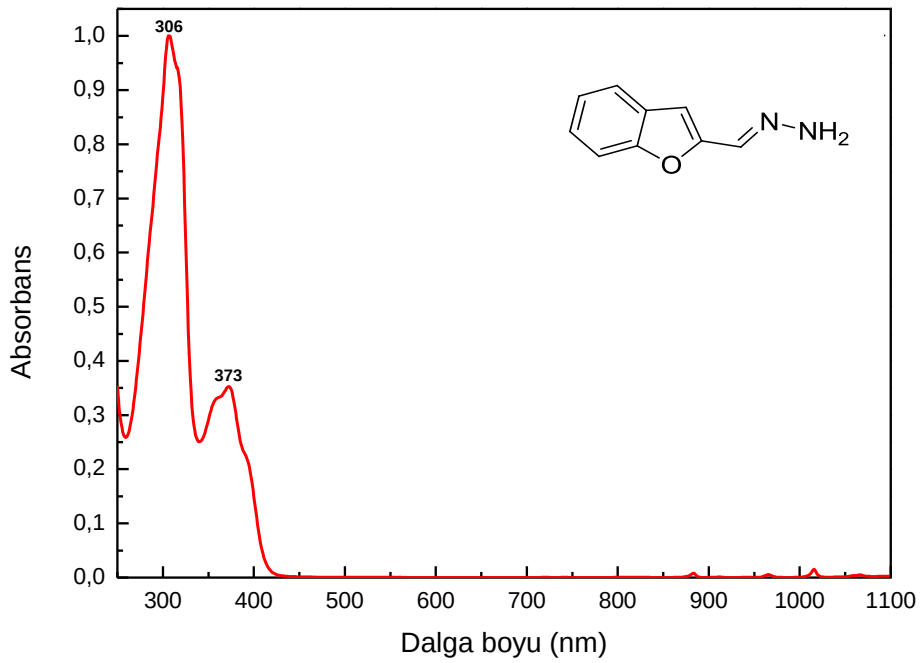
(E)-(benzofuran-2-ilmetilen)hidrazin (23)



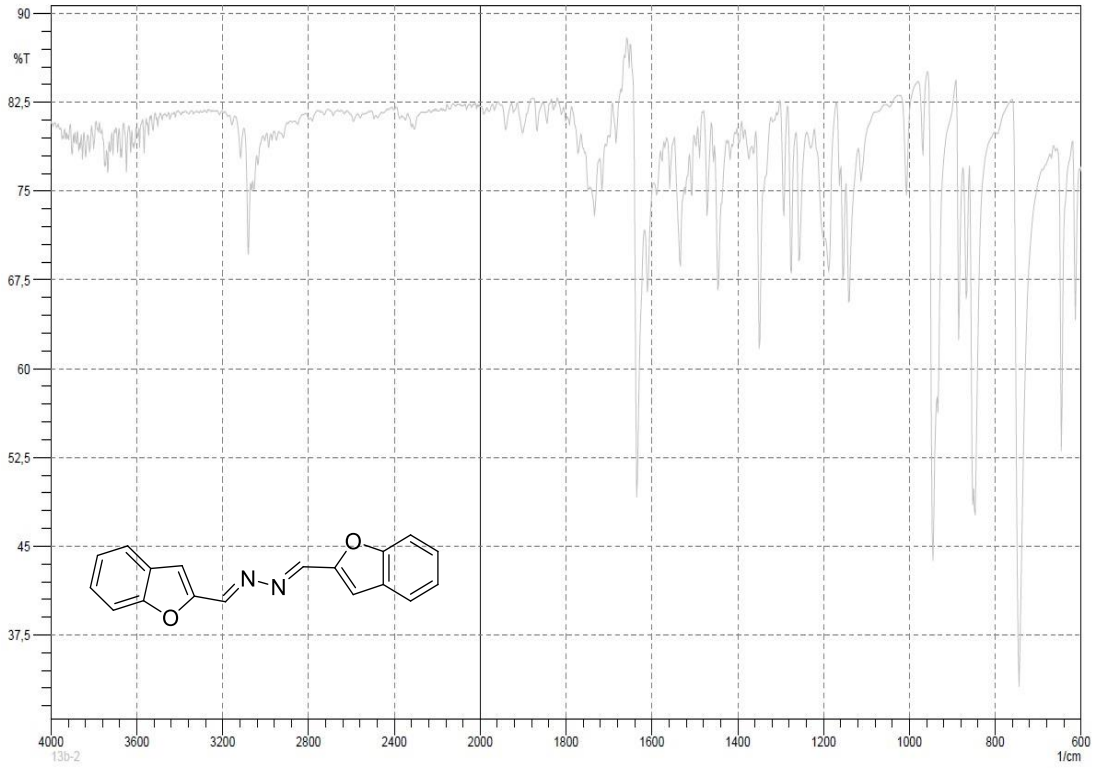


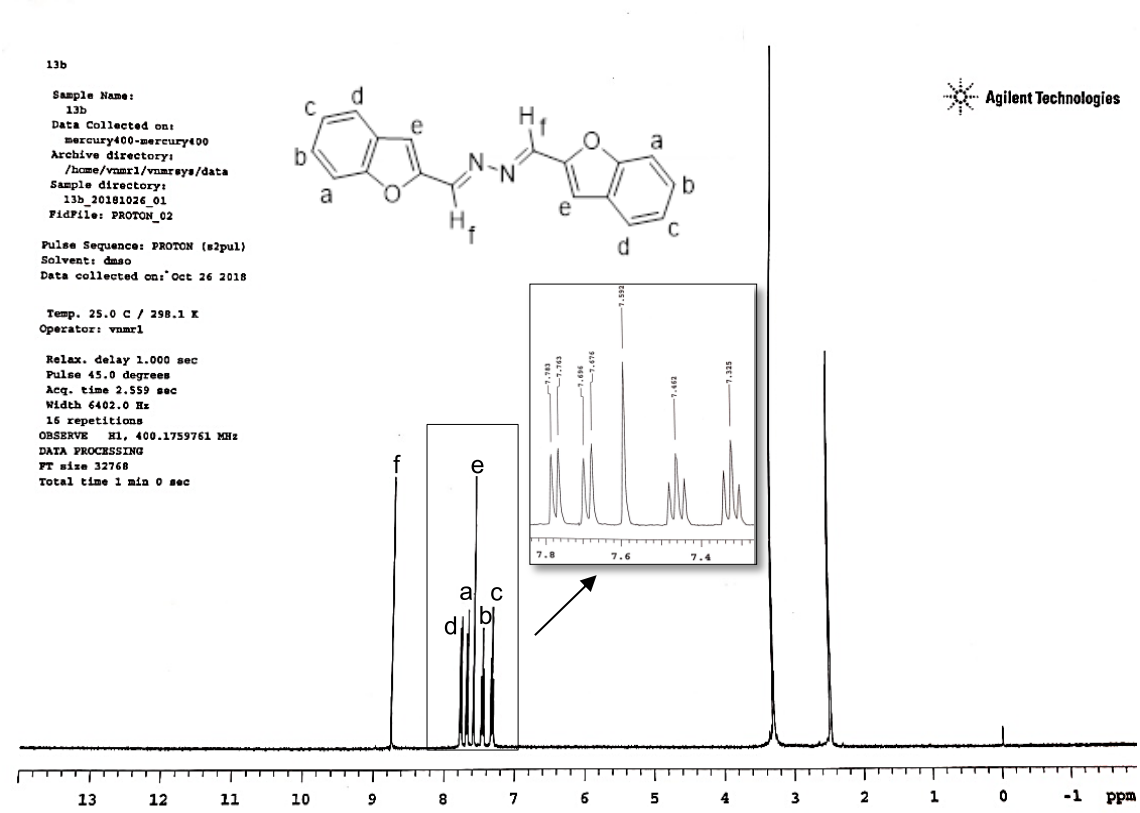

8.6
8.4
8.2
8.0
7.8
7.6
7.4
7.2
7.0
6.8
1.55
1.34
1.41
5.75
1.00

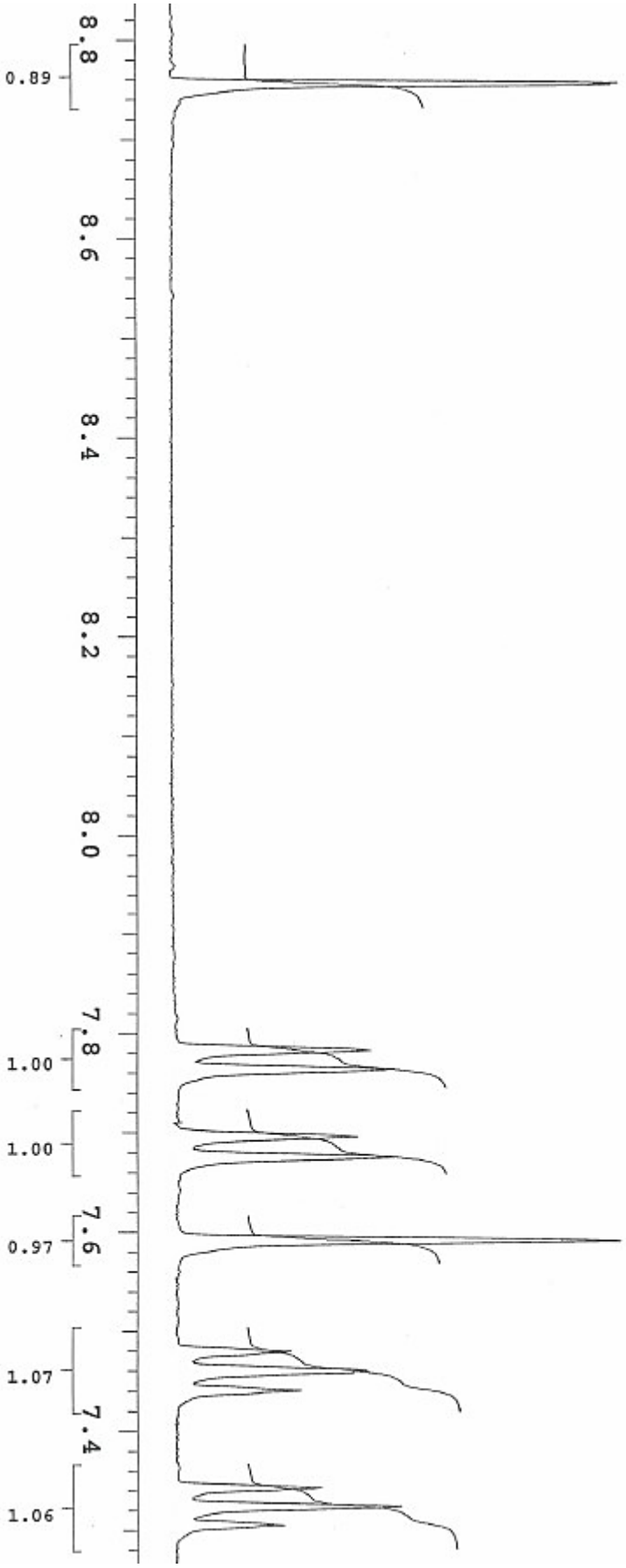

13a
Sample Name:
13a
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
13a_20190115_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Jan 15 2019
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
192 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243788 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min
Agilent Technologies
NH2
155
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm

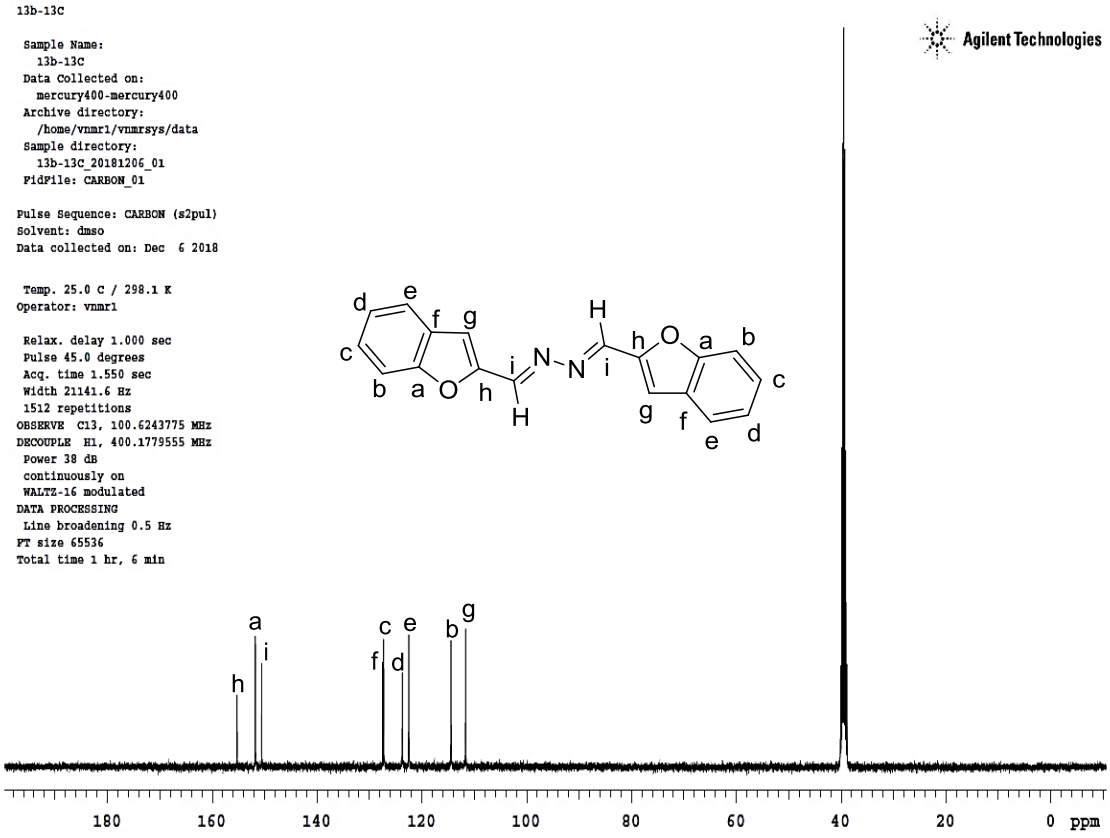

306
373
Absorbans
Dalga boyu (nm)
NH2

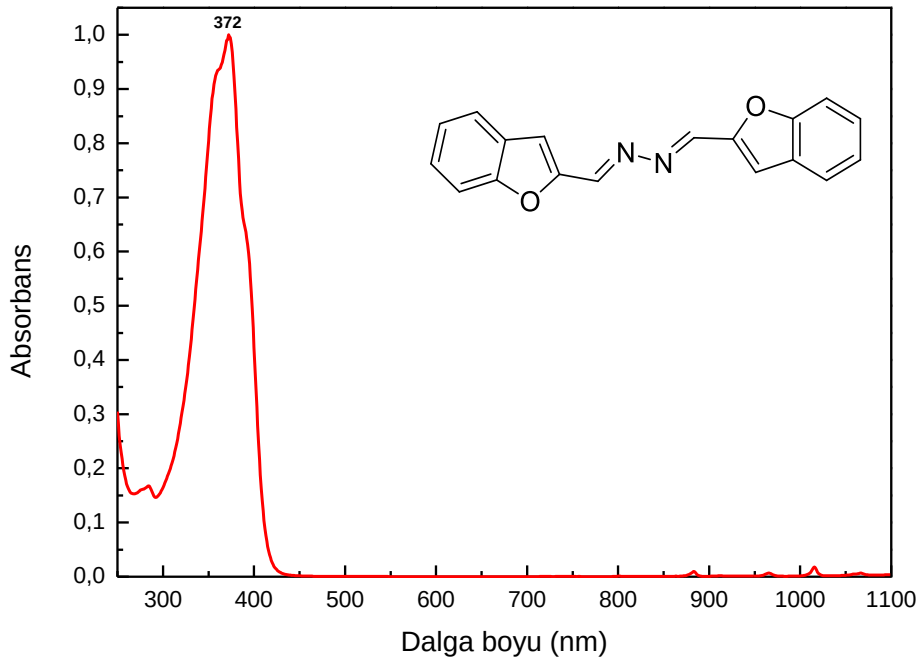
(1E,2E)-1,2-bis((1H-tiyazol-2-il)metilen)hidrazin (24)






8.8
0.89
8.6
8.4
8.2
8.0
7.8
1.00
1.00
7.6
0.97
1.07
7.4
1.06


13b-13C
Sample Name:
13b-13C
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
13b-13C_20181206_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Dec 6 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
1512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243775 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 6 min
Agilent Technologies
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0 ppm


372
Absorbans
Dalga boyu (nm)
0,0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9
1,0
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Can KARADENİZ

Doğum Yeri : Kadıköy/ İSTANBUL

Doğum Tarihi : 11/04/1994

Medeni Hali : Bekâr

Yabancı Dil : İngilizce

Öğrenim Durumu:

Lise : Dr. Nureddin Erk Perihan Erk Anadolu Teknik Lisesi (2008-2012)

Lisans : Ankara Üniversitesi Kimya Bölümü (2012-2016)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalı (Eylül 2016-)

Bilgisayar Bilgisi:

MS Office Programları

Gaussian ve Gaussview Programları

Origin 8.5 Pro

ChemBioDraw Ultra 12.0

ChemCraft 1.8

Veda 4 Software (Vibration Energy Distribution Analysis)

QSAR Toolbox 4 Desktop Client & Server

Vega-QSAR in silico platform- version 1.1.4

Projeler

Yeni İmidazol, Tiyazol ve Benzofuran Türevlerinin Sentezleri ve Teorik olarak İncelenmeleri. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeleri Koordinatörlüğü (18L0430001).

Katılınan Bilimsel Toplantılar:

The 3rd International Turkish Congress on Molecular Spectroscopy, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Nasuhoğlu Kültür Merkezi, Bodrum-MUĞLA/TÜRKİYE, Ağustos 26-29,2017.

Uluslararası Kongrelerde Sunulan Bildiriler:

1. **Can Karadeniz,** Kübra Uludağ, **Gülbin Kurtay**, **Pervin Ünal Civcir,** " Study of Furan and Benzofuran Derivatives Combined with DFT Calculations", The 3rd International Turkish Congress on Molecular Spectroscopy, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Nasuhoğlu Kültür Merkezi, Bodrum-MUĞLA/TÜRKİYE, Ağustos 26-29, 2017.

2. Kübra Uludağ, **Can Karadeniz,** Tolga Ortakçı, **Pervin Ünal Civcir**, "Optoelectronic Properties of Donor-Acceptor Type Conjugated Polymers", The 3rd International Turkish Congress on Molecular Spectroscopy, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Nasuhoğlu Kültür Merkezi, Bodrum-MUĞLA/TÜRKİYE, Ağustos 26-29, 2017.