KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

4-(4-ETİL-FENİL)-3-(4-METİL-FENİL)-1,2,4-OKSADİAZOL-5(4H)-ON VE 4-(4-ETİL-FENİL)-3-(4-METİL-FENİL)- 1,2,4-OKSADİAZOL-5(4H)-TİYON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE FT-IR SPEKTROSKOPİSİNDE SOLVENT ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

MUSTAFA ÜNSAL

KOCAELİ 2020

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

4-(4-ETİL-FENİL)-3-(4-METİL-FENİL)-1,2,4-OKSADİAZOL-5(4H)-ON VE 4-(4-ETİL-FENİL)-3-(4-METİL-FENİL)-1,2,4-OKSADİAZOL-5(4H)-TİYON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE FT-IR SPEKTROSKOPİSİNDE SOLVENT ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

MUSTAFA ÜNSAL

Doç.Dr. Yeşim Saniye KARA
Danışman, Kocaeli Üniversitesi **……....**

Doç.Dr. Selahaddin GÜNER
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi **……**

Dr.Öğr.Üyesi Baybars KÖKSOY
Jüri Üyesi, Bursa Teknik Üniversitesi **……**

Tezin Savunulduğu Tarih: 04.12.2020

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmada; 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on ve 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon bileşikleri ilk defa sentezlenmiştir. Sentezlenen 1,2,4-oksadiazol türevi bileşiklerin 13 farklı saf organik çözücüde FT-IR spektroskopisi ile C=O, C=N ve C=S fonksiyonel grupları üzerindeki çözücü etkisi incelenmiştir.

Bu çalışmanın planlanmasında ve laboratuar çalışmalarının yürütülmesinde desteğini esirgemeyen, deneyimlerini ve değerli bilgileri ile çalışmalarıma yön veren, bana güvenen ve yüreklendiren danışman hocam sayın Doç. Dr. Yeşim Saniye KARA'ya sonsuz teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans öğrenimim boyunca görüşleri ve destekleri ile çalışmalarıma katkıda bulunan, karşılaştığım her zorlukta desteğini ve zamanını esirgemeyen hocam sayın Prof. Dr. Nalan TEKİN'e teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmaları kapsamında değerli bilgilerini, görüşlerini paylaşarak yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Dr. Mehmet Onur ARICAN'a ve Kimya bölümü Öğretim Üyesi hocalarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Yüksek lisans öğrenimim boyunca gösterdiği anlayış ile yardımlarını ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen İzmit Sosyal Hizmet Merkezi Müdürü Erol UZUN'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana güç veren en büyük destekçilerim, gösterdikleri sabır ve anlayış ile her aşamada sıkıntılarımı ve mutluluklarımı paylaşan babam İsmet ÜNSAL, sevgili annem Sevil ÜNSAL ve sevgili eşim Tülin ÜNSAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aralık- 2020 Mustafa ÜNSAL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ŞEKİLLER DİZİNİ iii
TABLOLAR DİZİNİ v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vi
ÖZET viii
ABSTRACT ix
GİRİŞ 1
1. GENEL BİLGİLER 2
1.1. Oksadiazollerin Adlandırılması ve Genel Yapıları 2
1.2. Oksadiazol Bileşiklerinin Biyolojik Aktiviteleri 3
1.3. Oksadiazol Türevlerinin Sentez Yöntemleri 8
1.4. IR Spektroskopisi 15
1.5. Solvent Etkisi ve Solvent Parametreleri 19
2. MALZEME VE YÖNTEM 37
2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 37
2.2. Kullanılan Çözücüler 37
2.3. Kullanılan Cihazlar 37
2.3.1. Erime noktası 37
2.3.2. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FT-IR) 37
2.3.3. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) 37
2.3.4. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi (HRMS) 38
2.4. Yöntem 38
2.4.1. Z-4-metilbenzaldehit oksim sentezi 39
2.4.2. Z-4-metilbenzaldehit karboksimidoil klorür sentezi 39
2.4.3. *N*-(4-etil-fenil)-*N*′-(4-metil-fenil) amidoksim sentezi 40
2.4.4. 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on sentezi 40
2.4.5. 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon sentezi 41
2.4.6. FT-IR çözelti spektrumlarının ölçümü 42
3. BULGULAR VE TARTIŞMA 43
3.1. Bileşik (1d) ve Bileşik (1e)' nin Deneysel Titreşim Spektrumları Üzerindeki Çözücü Etkileri 43
3.2. Çözücü Parametrelerinin Bileşik (1d) ve Bileşik (1e)' nin Deneysel Titreşim Spektrumları Üzerindeki Etkileşimli Etkileri 55
3.3. Swain ve LSER için Doğrusal, İkinci Dereceden ve Etkileşim Etkilerini İçeren Modelin Doğrulanması 60
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 62
KAYNAKLAR 63
EKLER 71
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER 78
ÖZGEÇMİŞ 79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Oksadiazol yapısına sahip dört farklı izomerin gösterimi 2
Şekil 1.2. Doğal oluşan 1,2,4-oksadiazollerin molekül yapısı.....3
Şekil 1.3. 1,2,4-oksadiazol türevi içeren proksazolün molekül yapısı 3
Şekil 1.4. İndol kısmında 1,2,4-oksadiazol türevi içeren enzimin molekül yapısı.....3
Şekil 1.5. 1,2,4-oksadiazol türevi içeren bazı ilaçların molekül yapıları 4
Şekil 1.6. 5-aril-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin molekül yapısı.....4
Şekil 1.7. 1,2,4-oksadiazol türevi içeren psödopeptitin molekül yapısı.....5
Şekil 1.8. 3-aril-5-(n-propil)-4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin molekül yapısı 5
Şekil 1.9. 5-etil-3-(m-tolil)-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin molekül yapısı.....5
Şekil 1.10. 1,2,4-oksadiazol türevi içeren pleconarilin molekül yapısı 6
Şekil 1.11. 1,3,4-oksadiazol türevi olan raltegravirin molekül yapısı.....6
Şekil 1.12. Nesapidil, furamizol ve tiodazosin ilaçlarının molekül yapıları 7
Şekil 1.13. Glikojen Sentaz Kinaz-3β (GSK-3β) bileşiğinin molekül yapısı.....7
Şekil 1.14. 1997–2017 yılları arasında oksadiazoller ile ilgili yıllık yayın sayıları.....8
Şekil 1.15. Mandelamidoksim ve benzamidoksim bileşiklerinin sentezi 8
Şekil 1.16. Amidoksimin tautomerik gösterimi.....9
Şekil 1.17. Amidoksim bileşikleri ile 1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi.....9
Şekil 1.18. N-açilamidoksimler ile 1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi 9
Şekil 1.19. N-sübstitüe amidoksimler ile 1,2,4-oksadiazol türevi bileşiklerin sentezi 10
Şekil 1.20. N-sübstitüe amidoksimler ile 1,2,4-oksadiazol türevi bileşiğinin sentezi 10
Şekil 1.21. Arilamidoksim bileşikleri ile 1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi 10
Şekil 1.22. β-(3-aril-1,2,4-oksadiazol-5-il) propiyonik asit bileşiğinin sentezi.....11
Şekil 1.23. 5-aril-3-metil-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi.....11
Şekil 1.24. 1,2,4-oksadiazol türevi bileşiklerin sentez şeması 11
Şekil 1.25. 3,5-difenil-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi 12
Şekil 1.26. 3,5-di-(o-toulil)-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi 12
Şekil 1.27. 3,5-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi.....12
Şekil 1.28. 3,5-difenil-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi 13
Şekil 1.29. 3,5-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi.....13
Şekil 1.30. 3-fenil-5-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi.....13
Şekil 1.31. 1,2,4-oksadiazol türevi içeren bileşiğin sentezi.....14
Şekil 1.32. 3-asetil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi 14
Şekil 1.33. 1,3,4-oksadiazol türevi içeren bileşiğin sentezi.....14
Şekil 1.34. 1,3,4-oksadiazol türevi içeren bileşiğin sentezi.....15
Şekil 1.35. Molekül titreşim türleri.....18
Şekil 1.36. 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin molekül yapısı 22
Şekil 1.37. ν(C=O) ile KBM parametrelerine karşı grafiği.....22
Şekil 1.38. ν(C=O) ile AN parametrelerine karşı grafiği.....23

Şekil 1.39. 1,3-indandion' un simetrik ve asimetrik gerilme gösterimi 25
Şekil 1.40. Simetrik (a) ve asimetrik (b) ν(C=O) gerilme frekanslarının KBM parametrelerine karşı grafiği 27
Şekil 1.41. Simetrik (a) ve asimetrik (b) ν(C=O) gerilme frekanslarının AN parametresine karşı grafiği 27
Şekil 1.42. LSER parametrelerine göre hesaplanan simetrik (a) ve asimetrik (b) ν(C=O) gerilme frekanslarının deneysel ν(C=O) gerilme frekanslarına karşı grafiği 29
Şekil 1.43. Androsteron bileşiğinin molekül yapısı 31
Şekil 1.44. Etil Metakrilat bileşiğinin molekül yapısı 31
Şekil 1.45. 5-halojen-2-tiyofenkarboksaldehit bileşiğinin molekül yapısı 35
Şekil 2.1. 1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin genel sentez yöntemi 38
Şekil 3.1. Bileşik (1d)' nin ν(C=O) kaymaları ve değişimleri 44
Şekil 3.2. Bileşik (1e)' nin ν(C=S) kaymaları ve değişimleri 45
Şekil 3.3. 1,2,4-oksadiazol türevleri ile alkol çözücüler arasındaki etkileşimler 46
Şekil 3.4. Bileşik (1d) için (a) $\nu(C=O)_1$, (b) $\nu(C=N)_1$, (c) $\nu(C=N)_2$ ve bileşik (1e) için (d) $\nu(C=S)_1$, (e) $\nu(C=S)_2$, (f) $\nu(C=N)_1$, (g) $\nu(C=N)_2$ KBM denklemine karşı grafiği 48
Şekil 3.5. Bileşik (1d) için (a) $\nu(C=O)_1$, (b) $\nu(C=N)_1$, (c) $\nu(C=N)_2$ ve bileşik (1e) için (d) $\nu(C=S)_1$, (e) $\nu(C=S)_2$, (f) $\nu(C=N)_1$, (g) $\nu(C=N)_2$ AN denklemine karşı grafiği 50
Şekil 3.6. Bileşik (1d) için (a) $\nu(C=O)_1$, (b) $\nu(C=N)_1$, (c) $\nu(C=N)_2$ ve bileşik (1e) için (d) $\nu(C=S)_1$, (e) $\nu(C=S)_2$, (f) $\nu(C=N)_1$, (g) $\nu(C=N)_2$ Swain denklemine karşı grafiği 52
Şekil 3.7. Bileşik (1d) için (a) $\nu(C=O)_1$, (b) $\nu(C=N)_1$, (c) $\nu(C=N)_2$ ve bileşik (1e) için (d) $\nu(C=S)_1$, (e) $\nu(C=S)_2$, (f) $\nu(C=N)_1$, (g) $\nu(C=N)_2$ LSER denklemine karşı grafiği 54
Şekil 3.8. Bileşik (1d)' nin $\nu(C=O)_1$ için (a) π^* ile α, bileşik (1e)' nin $\nu(C=S)_1$ için (b) α ile β, $\nu(C=S)_2$ için (c) α ile π^* ve $\nu(C=N)_1$ için (d) α ile π^* etkileşimli etkilerine ait üç boyutlu yüzey grafiği 59
Şekil 3.9. Klorobenzende bileşik (1d) ve bileşik (1e)' nin FT-IR spektrumları 60

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. İnfrared spektrum bölgeleri 16
Tablo 1.2. İnfrared spektroskopisi fonksiyonel grupların absorpsiyon bantları 16
Tablo 1.3. 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğindeki ν(C=O) titreşim frekansları ve saf çözücülerdeki çözücü parametreleri 21
Tablo 1.4. 1,3-indandion bileşiğindeki ν(C=O) titreşim frekansları ve saf çözücülerdeki çözücü parametreleri 26
Tablo 1.5. Androsteronun ν(C=O) titreşim frekansları ve saf çözücülerdeki çözücü parametreleri 30
Tablo 1.6. Etil Metakrilat ν(C=O) titreşim frekansları ve saf çözücülerdeki çözücü parametreleri 32
Tablo 1.7. 5-halojen-2-tiyofenkarboksaldehit' in ν(C=O) titreşim frekansları için çözücü parametreleri 34
Tablo 3.1. Bileşik (1d) ve bileşik (1e)' nin farklı çözücülerdeki C=O/C=N/C=S fonksiyonel gruplarına ait titreşim frekansları ile çözücü parametreleri 43
Tablo 3.2. Bileşik (1d) için çözücü denklemleri 47
Tablo 3.3. Bileşik (1e) için çözücü denklemleri 47
Tablo 3.4. Swain denklemi için regresyon modeli sonuçları 56
Tablo 3.5. LSER denklemi için regresyon modeli sonuçları 58
Tablo 3.6. Klorobenzende bileşik (1d) ve bileşik (1d)' nin deneysel ve hesaplanan gerilme titreşim frekansları 61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

δ	:	Alifatik çözücüler için süreksiz polarizasyon düzeltme terimi
ε	:	Çözücünün dielektrik sabiti
ν^s	:	Çözücü fazındaki bir çözünmüş maddenin titreşim frekansı
ν	:	Çözücü içerisinde çözünen bir maddenin titreşim frekansı
Aj	:	Çözücünün hidrojen bağı verici asitliğinin ölçüsü
Bj	:	Çözücünün hidrojen bağı alıcı bazlığının ölçüsü
π^*	:	Çözücü dipolaritesi polarizasyonunun indeksi
α	:	Çözücü hidrojen bağı verici asitliğinin ölçüsü
β	:	Çözücü hidrojen bağı alıcı bazikliğinin ölçüsü
C	:	Çözünen dipolün elektriksel özelliklerine ve boyutlarına bağlı sabit
a	:	Çözünen maddenin hidrojen bağı verici asitliğine duyarlılığı
b	:	Çözünen maddenin hidrojen bağı alıcı bazlığına duyarlılığı
s	:	Çözünen maddenin çözücüye bağlı titreşim frekanslarının duyarlılığı
a	:	Çözünen maddenin çözücüye bağlı titreşim frekanslarının duyarlılığı
d	:	Çözünen maddenin çözücüye bağlı titreşim frekanslarının duyarlılığı
b	:	Çözünen maddenin çözücüye bağlı titreşim frekanslarının duyarlılığı
P	:	Doğrusal, etkileşim ve karesel etkiler için regresyon katsayısı
β_1	:	Doğrusal katsayısı
β_2	:	Doğrusal katsayısı
k_1	:	Doğrusal katsayısı
k_2	:	Doğrusal katsayısı
k_3	:	Doğrusal katsayısı
k_4	:	Doğrusal katsayısı
k_{12}	:	Etkileşim katsayısı
k_{13}	:	Etkileşim katsayısı
k_{14}	:	Etkileşim katsayısı
k_{23}	:	Etkileşim katsayısı
k_{24}	:	Etkileşim katsayısı
k_{34}	:	Etkileşim katsayısı
β_{12}	:	Etkileşim katsayısı
ν^o	:	Gaz fazındaki bir çözünmüş maddenin titreşim frekansı
β_{11}	:	İkinci dereceden katsayısı
β_{22}	:	İkinci dereceden katsayısı
k_{11}	:	İkinci dereceden katsayısı
k_{22}	:	İkinci dereceden katsayısı
k_{33}	:	İkinci dereceden katsayısı
k_{44}	:	İkinci dereceden katsayısı
R^2	:	Korelasyon katsayısı
F	:	Regresyon katsayısı
t	:	Regresyon katsayısı
ν_0	:	Sikloheksan içerisinde çözünen bir maddenin titreşim frekansı
K	:	Titreşim frekansının AN çözücüsüne karşı duyarlılığı

Kısaltmalar

^{13}C NMR	:	Carbon Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Karbon Nükleer Manyetik Rezonans)
FT-IR	:	Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi)
HRMS	:	High Resolution Mass Spectrometry (Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi)
IR	:	Infrared Spectroscopy (Kızılötesi Spektroskopisi)
KBM	:	Kirkwood-Bauer-Magat Equation (Kirkwood-Bauer-Magat Denklemi)
LSER	:	Linear Dissolution Energy Relationship (Doğrusal Çözünme Enerji İlişkisi)
AN	:	Solvent Receiver Number (Çözücü Alıcı Numarası)
^{1}H NMR	:	Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Proton Nükleer Manyetik Rezonans)

4-(4-ETİL-FENİL)-3-(4-METİL-FENİL)-1,2,4-OKSADİAZOL-5(4H)-ON VE 4-(4-ETİL-FENİL)-3-(4-METİL-FENİL)-1,2,4-OKSADİAZOL-5(4H)-TİYON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE FT-IR SPEKTROSKOPİSİNDE SOLVENT ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Bu çalışmada yeni 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (bileşik (1d)) ve 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (bileşik (1e)) sentezlendi. Bu oksadiazol halka türevleri IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS analizleri ile karakterize edildi. Sentezlenen bileşiklerin C=O, C=N ve C=S gerilme titreşim frekansları (ν(C=O), ν(C=N) ve ν(C=S)) üzerindeki çözücü etkileri, zayıflatılmış toplam yansıma (ATR) kızılötesi spektroskopi kullanılarak deneysel olarak araştırıldı. Ayrıca bileşik (1d) ve bileşik (1e)'nin ν(C=O), ν(C=N) ve ν(C=S) solvent alıcı numaraları, Swain denklemi, Kirkwood-Bauer-Magat denklemi ve doğrusal çözünme enerjisi ilişkileri gibi ampirik solvent parametreleri ile korele edildi. Benzer çalışmalarda araştırılan doğrusal etkilerin yanı sıra, çözücü kaynaklı titreşim kaymaları ikinci dereceden denklem kullanılarak incelenmiştir. Ampirik çözücü parametrelerinin tahmin yetenekleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Doğrusal çözünme enerjisi ilişkilerinin diğer ampirik çözücü parametrelerinden daha iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca ikinci dereceden denklem, titreşim frekans değerleri için Swain ve doğrusal çözünme enerjisi ilişkileri denklemlerinden daha doğru tahminler sağladı.

Anahtar Kelimeler: Ampirik Çözücü Parametreleri, Çözücü Etkileri, Etkileşim Etkileri, Kuadratik Denklem, Oksadiazol Halkası.

4-(4-ETHYL-PHENYL)-3-(4-METHYL-PHENYL)-1,2,4-OXADIAZOL-5(4H)-ONE AND 4-(4-ETHYL-PHENYL)-3-(4-METHYL-PHENYL)-1,2,4-OXADIAZOL-5(4H)-THION INVESTIGATION OF SOLVENT EFFECTS ON SYNTHESIS OF COMPOUNDS AND FT-IR SPECTROSCOPY

ABSTRACT

In the present study novel 4-(4-ethyl-phenyl)-3-(4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one (compound (1d)) and 4-(4-ethyl-phenyl)-3-(4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazole-5(4*H*)-thione (compound (1e)) were synthesized. These oxadiazole ring derivatives were characterized by IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and HRMS analyses. The solvent effects on C=O, C=N and C=S stretching vibrational frequencies (ν(C=O), ν(C=N) and ν(C=S)) of synthesized compounds were investigated experimentally using attenuated total reflection (ATR) infrared spectroscopy. Furthermore, the ν(C=O), ν(C=N) and ν(C=S) of compound (1d) and compound (1e) were correlated with empirical solvent parameters such as the solvent acceptor numbers, the Swain equation, the Kirkwood-Bauer-Magat equation, and the linear solvation energy relationships. Apart from the linear effects investigated in similar studies, solvent-induced vibrational shifts were investigated using the quadratic equation. The prediction capabilities of empirical solvent parameters were statistically compared. It was found that the linear solvation energy relationships show better correlation than the other empirical solvent parameters. Additionally, the quadratic equation provided more accurate predictions for the vibrational frequency locations than the Swain and the linear solvation energy relationships equations.

Keywords: Empirical Solvent Parameters, Solvent Effects, Interaction Effects, Quadratic Equation, Oxadiazole Ring.

GİRİŞ

Gün geçtikçe önemi artmakta olan heterohalkalı yapılar, başta organik kimya, biyokimya, farmasötik kimya olmak üzere birçok bilim dalında çalışmalara konu olmaktadır. Geniş spektrumlu aktivite gösteren bu organik yapıdaki heterohalkalı bileşikler heterosiklik yapılar olarak da adlandırılır. İlk başlarda heterohalkalı yapılar hakkında sadece sentez çalışmaları ile ilerleyen araştırmalar yapılmış ancak zaman geçtikçe bu maddelerin özelliklerinin belirlenmesine yönelik yapılan araştırmalar önem kazanmıştır. Bu tez kapsamında solvent etkileri incelenen 1,2,4-oksadiazol türevleride heterohalkalı bileşikler sınıfında yer almaktadır.

Oksadiazoller; $C_2H_2N_2O$ genel formülüne sahip heterohalkalı aromatik bileşiklerdir. 1884 yılında ilk defa Tiemann ve Krüger tarafından keşfedilmiştir. Aromatik halkadaki azot atomlarının konumuna bağlı olarak dört farklı izomerik yapıya sahiptirler [1].

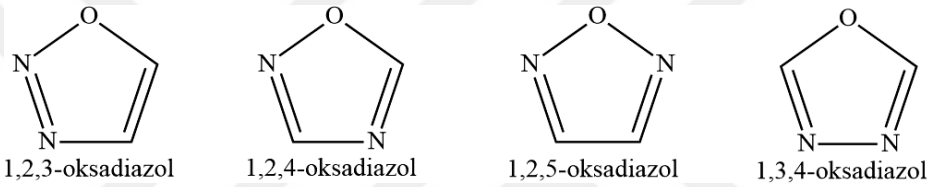
Beş üyeli halka içeren oksadiazol bileşikleri antikanser, antibakteriyal, antimikrobiyal, ağrı kesici (analjezik), iltihap önleyici (antiinflamatuvar), antifungal, anti-HIV, kas gevşetici, yüksek tansiyon düşürücü, anestetik, antiviral aktiviteler ve öksürük ilacı, alzheimer tedavisi ve kan damarı genişletici özellikler göstermelerine ilave olarak, lüminesant sıvı kristaller, optik cihazlar için uygun materyaller ve OLEDs (organic light - emitting diyodes) gibi tarım ve diğer uygulama alanlarınada sahiptirler.

Bu çalışmada, iki yeni 1,2,4-oksadiazol türevi sentezlenerek, bu bileşiklerdeki C=O/C=N/C=S fonksiyonel gruplarına ait titreşim frekansları üzerindeki solvent etki ATR-FTIR spektroskopisinde 13 farklı çözücü kullanılarak incelenmiştir.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Oksadiazollerin Adlandırılması ve Genel Yapıları

Oksadiazoller, beş üyeli bir halkada iki karbon atomu, iki azot atomu ve bir oksijen atomu içeren heterohalkalı aromatik bileşiklerdir. Oksadiazoller eski literatür kaynaklarında furadiazoller olarak da adlandırılırlar ve dört farklı izomere sahiptirler. Bunlar; 1,2,3-oksadiazol, 1,2,4-oksadiazol, 1,2,5-oksadiazol ve 1,3,4-oksadiazol olarak isimlendirilir (Şekil 1.1) [2].

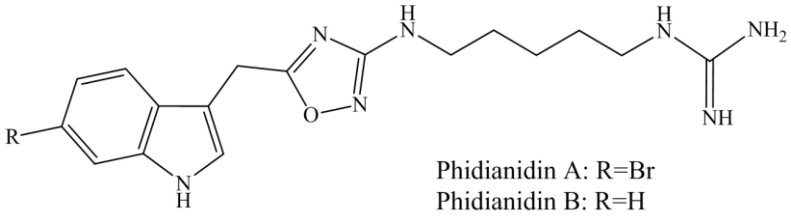


Şekil 1.1. Oksadiazol yapısına sahip dört farklı izomerin gösterimi

1,2,4-oksadiazol, 1,2,5-oksadiazol ve 1,3,4-oksadiazol izomerleri bilinen kararlı heterohalkalı bileşiklerdir. Ancak 1,2,3-oksadiazol izomeri kararsızdır ve diazoketon tautomerine dönüşür. Kararlı olan oksadiazol türevleri geniş kullanım alanlarına sahiptirler. Oksadiazol halkaları yapılarındaki heteroatomların indüktif etkileri nedeniyle çok zayıf bir bazdırlar. Furan halkasındaki iki metin (-CH=) grubu ile iki piridin tipi azotun (-N=) yer değiştirmesi sonucunda oluşan oksadiazol halkasının aromatikliği azaldığından dolayı oksadiazol yapısında konjuge dien karakteri baskın olmaktadır. Oksadiazol halkasındaki karbon atomuna elektrofilik sübstitüsyon, elektron çekici azot atomunun elektron yoğunluğunu azaltması nedeniyle çok zordur. Eğer oksadiazol halkası elektron verici gruplar ile sübstitüe edilirse elektrofilik sübstitüsyon ancak azot atomu üzerinde meydana gelir. Oksadiazol halkası genellikle nükleofilik saldırıyada uğramaz [3].

Uzun süre oksadiazolik halkalar sadece sentetik yollardan elde edilirken 2011 yılında doğal olarak meydana gelen iki 1,2,4-oksadiazol türevi bulunmuştur. Yapıları Şekil 1.2'de gösterilen phidianidinler (A ve B) Güney Hindistan'da yaşayan kabuksuz deniz yumuşakçalarından elde edilmekte olup tümör hücre

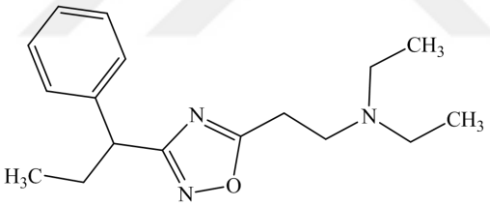
soylarına (C6, HeLa CaCo-2, 3T3-L1 ve H9c2) karşı güçlü ve seçici bir sitotoksik biyolojik aktivite sergiledikleri bildirilmektedir. Ayrıca μ-opioid reseptörü ve dopamin taşıyıcı gibi merkezi sinir sistemi bölgelerine seçici bağlanma özelliği ile phidianidinlerin kanser, ağrı tedavisi ve bazı merkezi sinir sistemi hastalıklarını hedefleyen yapısıyla kimyasal optimizasyon oldukları bildirilmiştir (Şekil 1.2) [1].



Şekil 1.2. Doğal oluşan 1,2,4-oksadiazollerin molekül yapısı

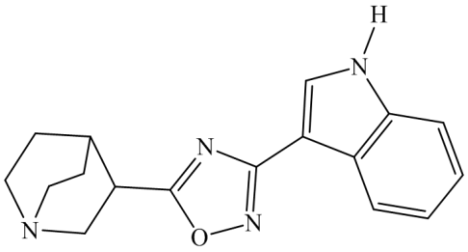
1.2. Oksadiazol Bileşiklerinin Biyolojik Aktiviteleri

Proksazol bir ağrı kesici (analjezik), iltihap önleyici (antiinflamatuvar), spazm çözücü (antispazmodik), öksürük ve kas gevşetici ilaçlar olarak pazarlanan bir 1,2,4-oksadiazol türevidir (Şekil 1.3) [4].



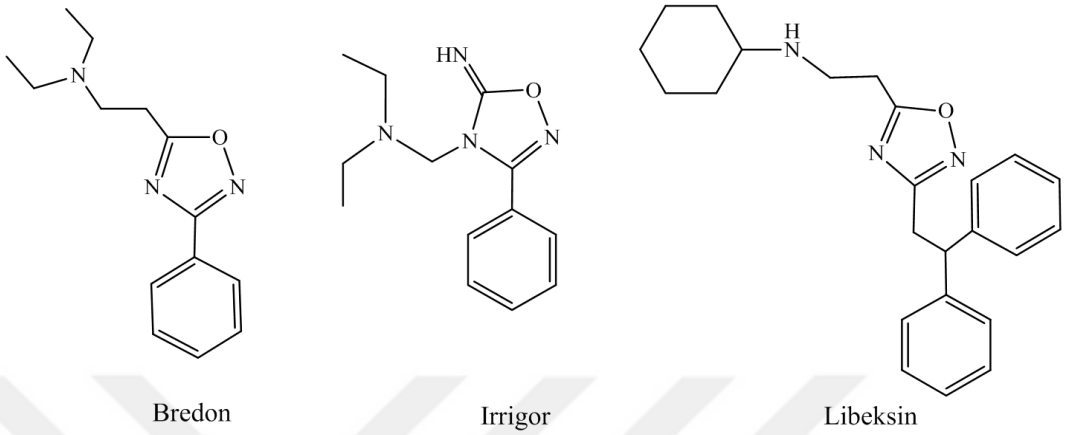
Şekil 1.3. 1,2,4-oksadiazol türevi içeren proksazolün molekül yapısı

Jochims ve diğer çalışma arkadaşları indol kısmında 1,2,4-oksadiazol halkası içeren serotoninerjik (5-HT3) antagonistleri olan enzimin sentezini bildirmişlerdir (Şekil 1.4) [5].



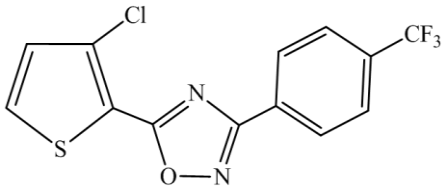
Şekil 1.4. İndol kısmında 1,2,4-oksadiazol türevi içeren enzimin molekül yapısı

Bredon iltihap önleyici, ırrigor anestetik ve damar genişletici, libeksin öksürük ilacı olarak kullanılan molekül yapılarında oksadiazol halka sistemi içeren bazı ilaçlara örnek olarak verilebilir (Şekil 1.5) [6].



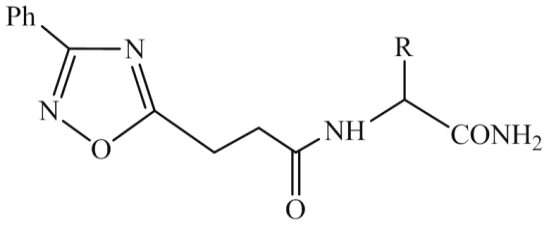
Şekil 1.5. 1,2,4-oksadiazol türevi içeren bazı ilaçların molekül yapıları

2005 yılında Amerika'da yapılan bir başka çalışmada 3-aril-5-aril-1,2,4-oksadiazol serisi bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenerek 5-(3-klorotiyofen-2-il)-3-(4-triflorometilfenil)-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin apoptaz tetikleyici, göğüs ve kolorektal kanser hücrelerine karşı anti kanser aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.6) [7].



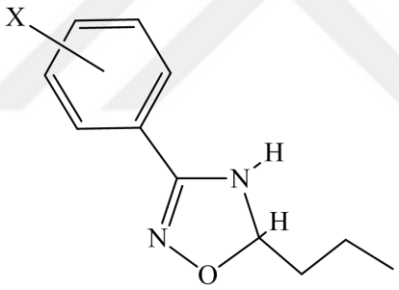
Şekil 1.6. 5-aril-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin molekül yapısı

2000 yılında Leite ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada peptit sentez yöntemi kullanılarak elde edilen bir dizi 1,2,4-oksadiazol türevleri bileşik antiinflamatuvar ve antimikrobiyal aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. İncelenen bileşiklerin bir kısmının kullanılan doza bağlı olarak sıçan pençe ödemini önemli derecede inhibe ettiği, diğer kısmının ise gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı önemli biyolojik aktiviteye sahip oldukları ifade edilmektedir (Şekil 1.7) [8].

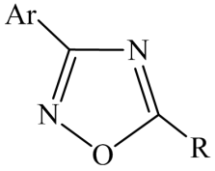


Şekil 1.7. 1,2,4-oksadiazol türevi içeren psödopeptitin molekül yapısı

2003 yılında Srivastava ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada 4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazol türevi bir seri bileşik sentezlenerek bunların antimikrobiyal ve antiinflamatuvar aktiviteleri incelenmiştir. İncelenen 3-aril-5-(n-propil)-4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazol (Şekil 1.8) serisinde aromatik halkada meta pozisyonunda metil ve para pozisyonunda metoksi grubu taşıyan bileşiğin staphylococus aureus, mycobacterium smegmatis ve candida albicans'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği, 5-etil-3-(m-tolil)-1,2,4-oksadiazol (Şekil 1.9) bileşiğinin ise farklı testlerle antiinflamatuar aktivite gösterdiği ve inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir [9].



Şekil 1.8. 3-aril-5-(n-propil)-4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin molekül yapısı

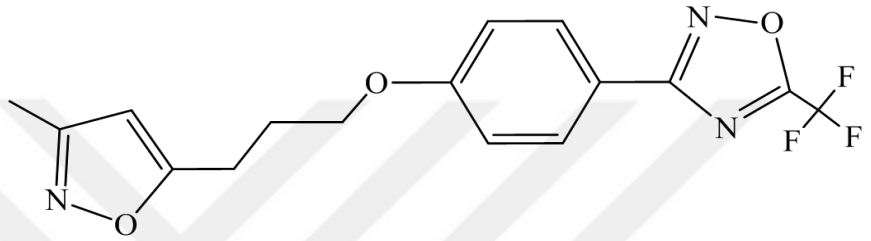


Ar
a: Ph
b: *o*-CH_3Ph
c: *m*-CH_3Ph

Şekil 1.9. 5-etil-3-(m-tolil)-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin molekül yapısı

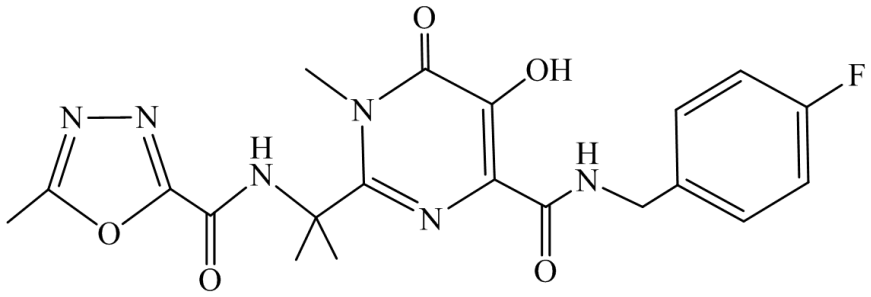
Picornavirüsler özellikle entrovirüs ve rinovirüs gruplar, insanların çoğu viral hastalığından sorumludur. Entrovirüsler her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini 10 milyon ile 15 milyon arasında semptomatik enfeksiyon göstermektedir.

Ayrıca entrovirüs enfeksiyonları sayısız hastalık sendromu ile sonuçlanır. 1999 yılında Daniel C. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada prototipik enterovirüs suşlarına ve en sık izole edilen enterovirüs serotiplerinin 215 klinik izolatına karşı pleconaril'in (Şekil 1.10) hücre kültüründeki biyolojik aktivitesi incelenmiştir. Yapılan inceleme sonucunda pleconaril 15 prototipik entrovirüsün stopatik etki deneyinde 0,001 M ile 1,05 M konsantrasyon aralığında 14'ünü inhibe ettiği, 0,002 M ile 3,4 M aralığında 215 klinik izolatın 214'üne (%99) pleconaril'in güçlü antiviral aktivite sergilediği gösterilmektedir [10].



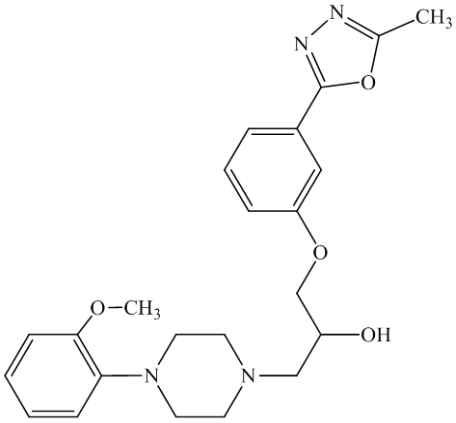
Şekil 1.10. 1,2,4-oksadiazol türevi içeren pleconarilin molekül yapısı

1,3,4-oksadiazol türevi olan Raltegravir (Şekil 1.11), HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan antiretroviral ilaçtır. 12 Ekim 2007'de ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından viral enzim entegrasyonunu engelleyen yeni bir HIV ilacı olarak onay aldığı bildirilmiştir [11].

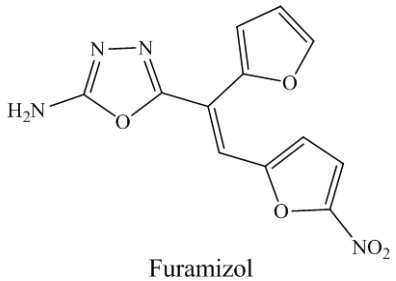


Şekil 1.11. 1,3,4-oksadiazol türevi olan raltegravirin molekül yapısı

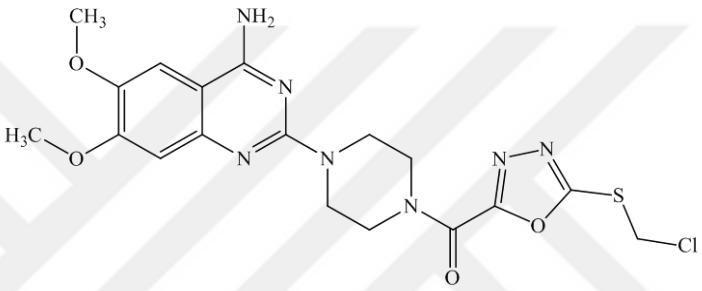
Antiaritmik ilaç olarak kullanılan nesapidil, güçlü antibakteriyel potansiyele sahip furamizol ve yüksek tansiyon tedavisi için kullanılan tiodazosin yapılarıda 1,3,4-oksadiazol halkası içeren ilaçlara verilebilecek diğer örneklerdir (Şekil 1.12) [12-14].



Nesapidil



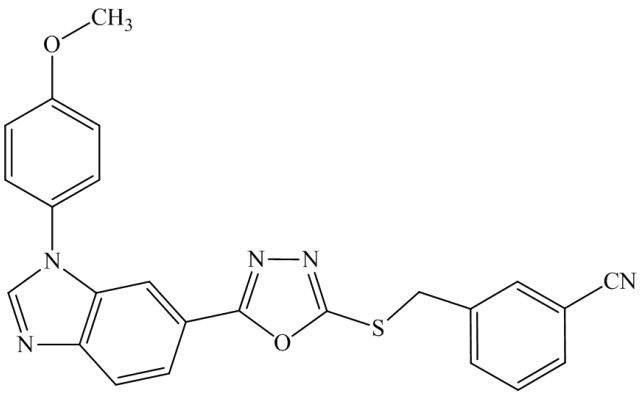
Furamizol



Tiodazosin

Şekil 1.12. Nesapidil, furamizol ve tiodazosin ilaçlarının molekül yapıları

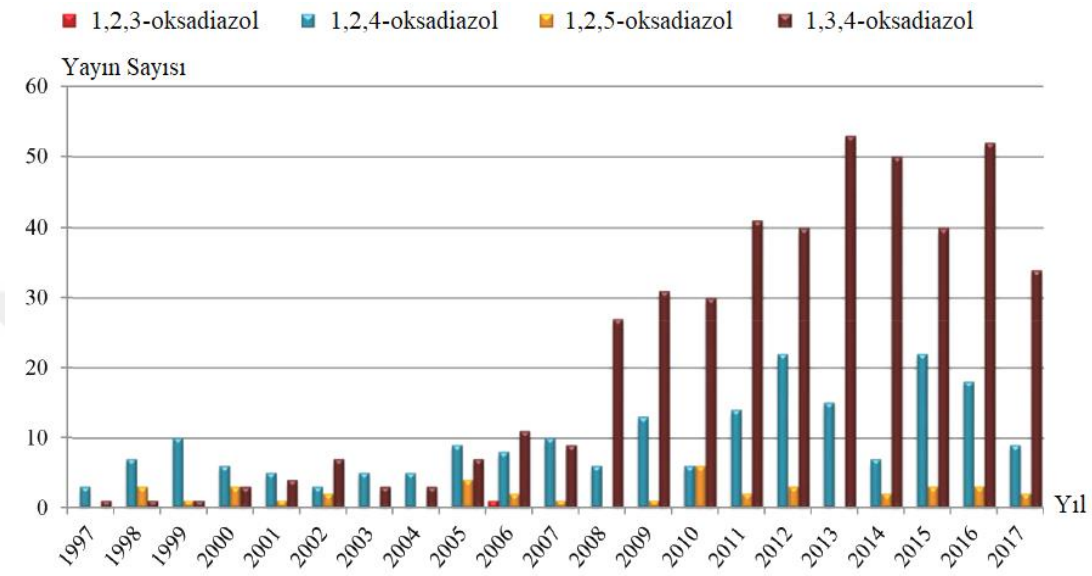
Saitoh ve arkadaşları, alzheimer hastalığının sebepleri arasında bulunan tau proteinin anormal hiperfosforilasyonunu engelleme yoluyla tedavisinde, yüksek seçicilik ve güçlü in vitro inhibitör aktivite gösteren, 1,3,4-oksadiazol türevi olan Glikojen Sentaz Kinaz-3β (Şekil 1.13) inhibitörünün kullanılabileceğini bildirilmiştir [15].



Şekil 1.13. Glikojen Sentaz Kinaz-3β (GSK-3β) bileşiğinin molekül yapısı

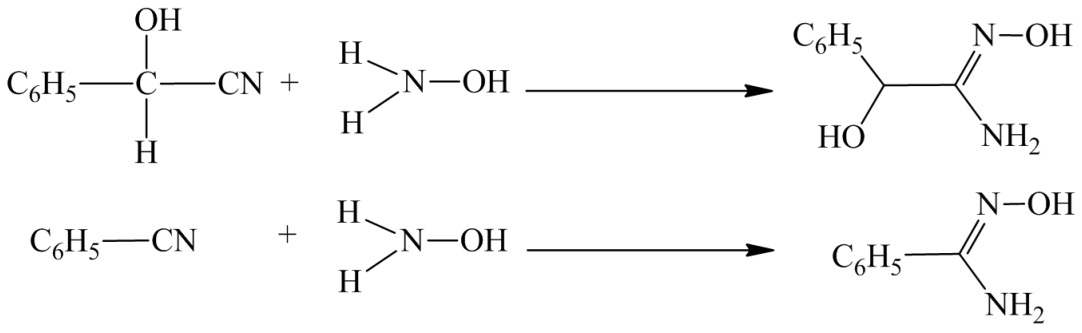
1.3. Oksadiazol Türevlerinin Sentez Yöntemleri

Oksadiazol halkası içeren biyoaktif moleküller son yıllarda daha fazla keşfedilmiş ve incelenmiştir (Şekil 1.14) [1]. Söz konusu oksadiazollerin sentezi, çoğunlukla amidoksim araürünü üzerinden gerçekleştirilir.



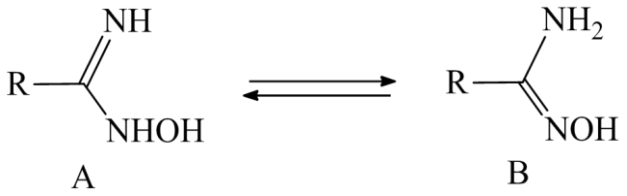
Şekil 1.14. 1997–2017 yılları arasında oksadiazoller ile ilgili yıllık yayın sayıları

Amidoksim adı ilk kez 1884 yılında bu sınıf bileşiklerin yapısını aydınlatan Tiemann tarafından kullanıldı. Hidroksilaminin, benzaldehit siyanohidrin ile reaksiyonundan mandelamidoksim, benzonitril ile reaksiyonundan benzamidoksimin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 1.15) [16].



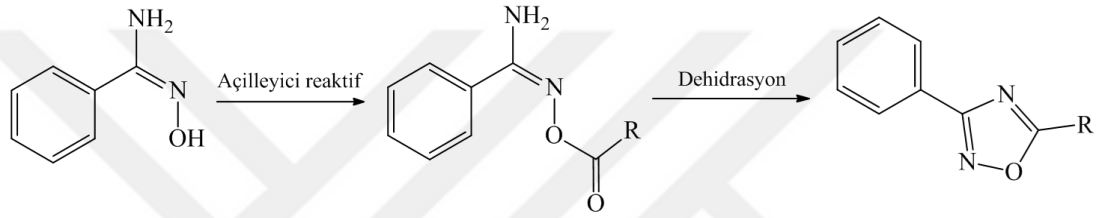
Şekil 1.15. Mandelamidoksim ve benzamidoksim bileşiklerinin sentezi

Tiemann, amidoksimlerin A ve B olmak üzere iki tautomerik formda olabileceğini, A yapısının daha fazla baskın olduğunu bildirmiştir (Şekil 1.16) [16].



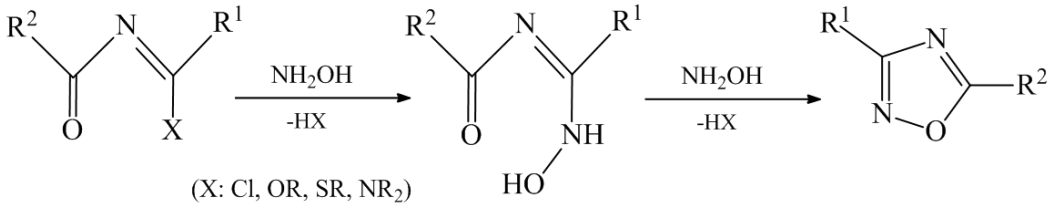
Şekil 1.16. Amidoksimin tautomerik gösterimi

O-Açilamidoksimlerin halkalaşma reaksiyonu, amidoksimlerin açilleyici (karboksilik asitler, esterler, anhidritler) bir bileşik ile o-açillenmesi ve ardından dehidrasyon reaksiyonuyla halka kapanmasına dayanmaktadır. 1,2,4-oksadiazollerin sentezi için kullanılan en yaygın yöntem olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.17) [17].



Şekil 1.17. Amidoksim bileşikleri ile 1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

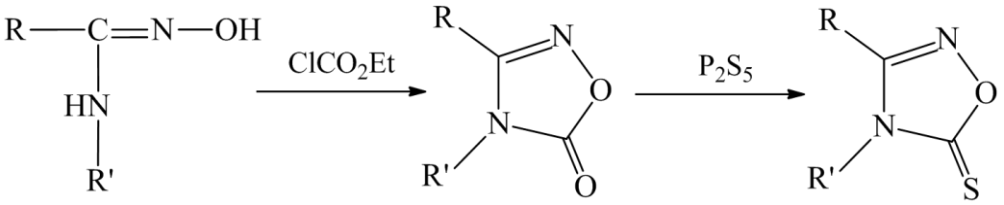
N-açilamidoksimlerin genellikle izole edilemeyen ara ürünler olduğu ve oda sıcaklığında doğrudan 1,2,4-oksadiazol'e dönüştükleri bildirilmektedir. O-açillenmenin çok daha hızlı gerçekleşmesinden dolayı N-açilamidoksimler amidoksimlerin açillenme reaksiyonu ile elde edilemezler. Ayrıca reaksiyon ortamında N-açilamidoksim oluşturabilecek N-açilimidik klorürler (X:Cl), açilamidinler (X:NR_2), N-açil(alkilsülfanil)imidler (X:SR), N-açil(alkoksi)imidler (X:OR) gibi başlangıç bileşiklerinin bulunması 1,2,4-oksadiazollerin eldesi için önemli bir avantaj olduğu ifade edilmiştir (Şekil 1.18) [18].



Şekil 1.18. N-açilamidoksimler ile 1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

N-sübstitüe amidoksimlerin etil kloroformat ile reaksiyonu sonucunda 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(*4H*)-on bileşiğinin elde edildiği, elde edilen bu

bileşiğin ise difosfor pentasülfür ile reaksiyonu sonucunda 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(*4H*)-tiyon bileşiğinin sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 1.19) [19-22].



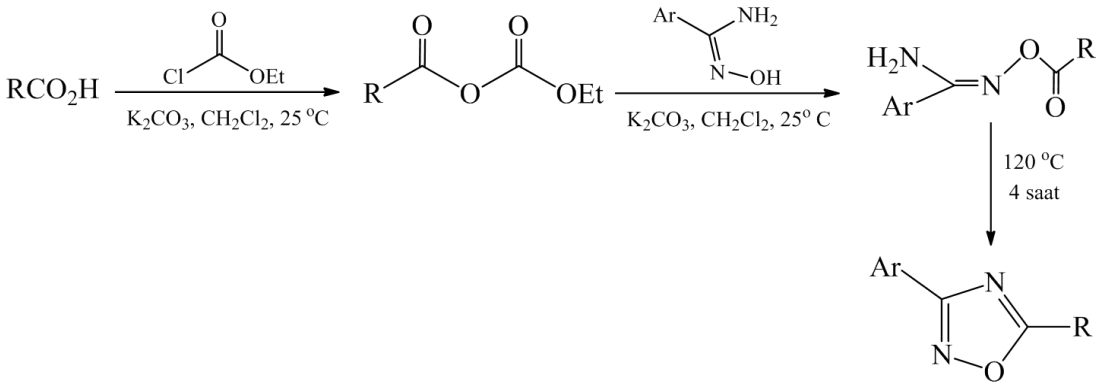
Şekil 1.19. N-sübstitüe amidoksimler ile 1,2,4-oksadiazol türevi bileşiklerin sentezi

N-sübstitüe amidoksimlerin tiyofosgenle reaksiyonu sonucunda 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(*4H*)-tiyon bileşiklerinin sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 1.20) [23].



Şekil 1.20. N-sübstitüe amidoksimler ile 1,2,4-oksadiazol türevi bileşiğinin sentezi

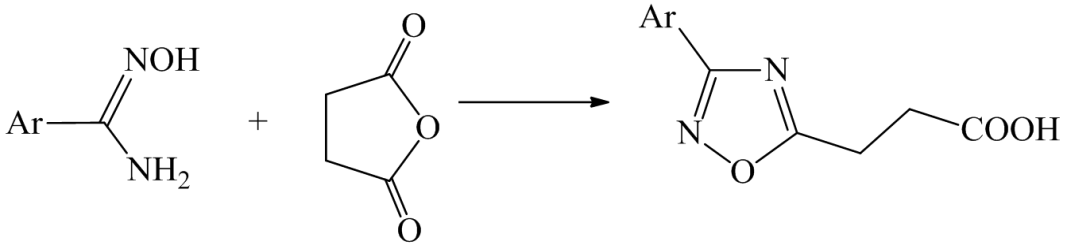
Halkalaşma reaktifi olarak etil kloroformatın kullanılmasıyla arilamidoksimler ve karboksilik asitlerden 1,2,4-oksadiazol türevleri sentezlenebilmektedir (Şekil 1.21) [24].



Şekil 1.21. Arilamidoksim bileşikleri ile 1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

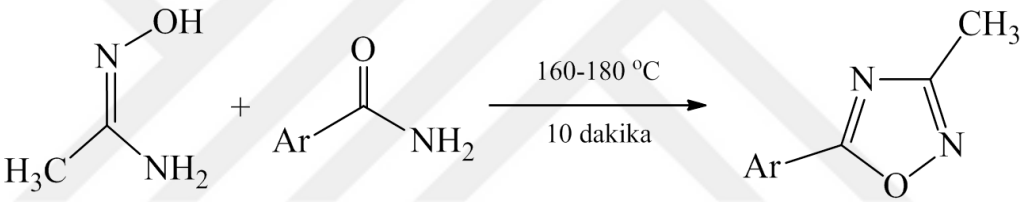
Benzamidoksim türevleri ile süksinik anhidrid reaksiyonu sonucunda β-(3-aril-1,2,4-oksadiazol-5-il) propiyonik asit elde edilebilmektedir (Şekil 1.22). Ayrıca asetik,

propiyonik veya bütirik anhidrit ile benzamidoksimin reaksiyonu sonucunda 3-fenil-5-alkil-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin oluştuğu bildirilmiştir [25].



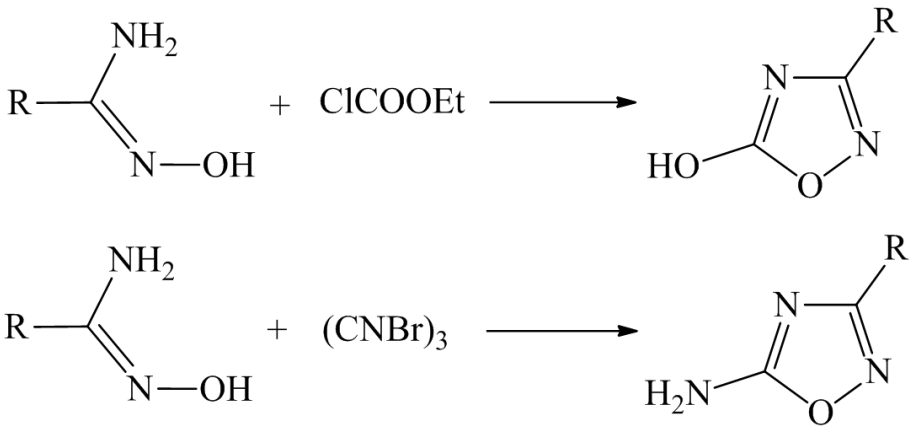
Şekil 1.22. β-(3-aril-1,2,4-oksadiazol-5-il) propiyonik asit bileşiğinin sentezi

Bir amid ve bir amidoksimin asidik ortamda ısıtılması sonucunda 5-aril-3-metil-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezlendiği ayrıca ayırma ve geri kazanımının basit olduğu bildirilmiştir. Bu yöntemin başarılı başka bir yeniliği ise oksadiazol türevinin % 81-95 verim ile oluştuğu gösterilmektedir (Şekil 1.23) [26].



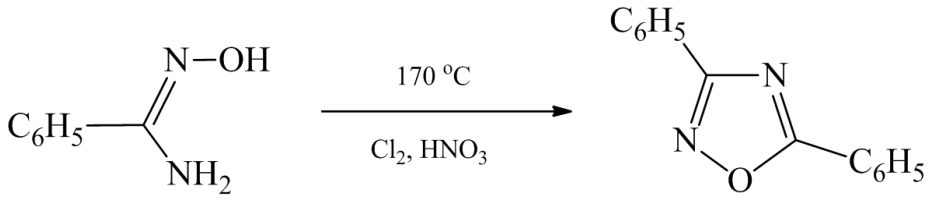
Şekil 1.23. 5-aril-3-metil-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

Amidoksimin etil kloroformat ile reaksiyonundan 5-hidroksi-1,2,4-oksadiazol, siyanojen bromür ile reaksiyonundan 5-amino-1,2,4-oksadiazol bileşikleri elde edilebilmektedir (Şekil 1.24) [27].



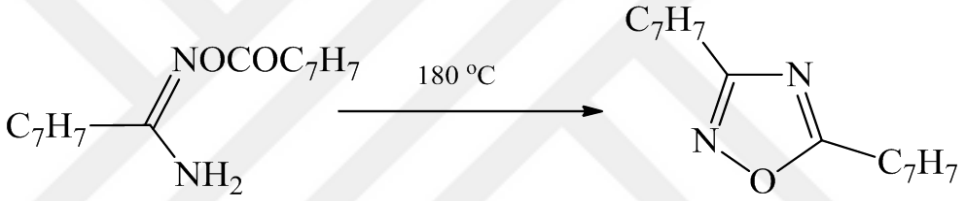
Şekil 1.24. 1,2,4-oksadiazol türevi bileşiklerin sentez şeması

Benzamidoksim, etanol içinde nitrik asit ve klor gazı ile yüksek sıcaklıktaki reaksiyonu sonucunda 3,5-difenil-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin oluştuğu bildirilmiştir. (Şekil 1.25) [28-30].



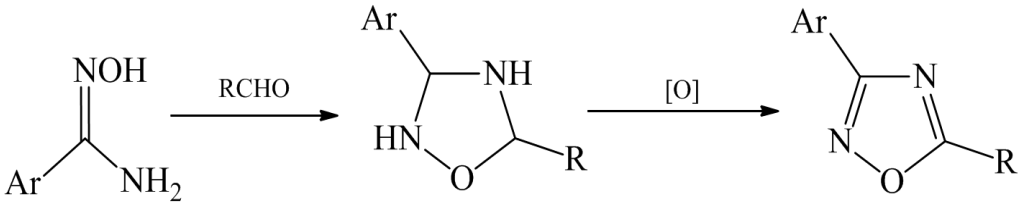
Şekil 1.25. 3,5-difenil-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

Sübstitüe o-açilamidoksimlerin pirolizi sonucunda 1,2,4-oksadiazol türevleri oluşmaktadır. Yapılan çalışmada o-tolil esterin 180 °C'de pirolizi sonucunda 3,5-di-(o-tolil)-1,2,4-oksadiazol'ün elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 1.26) [31].



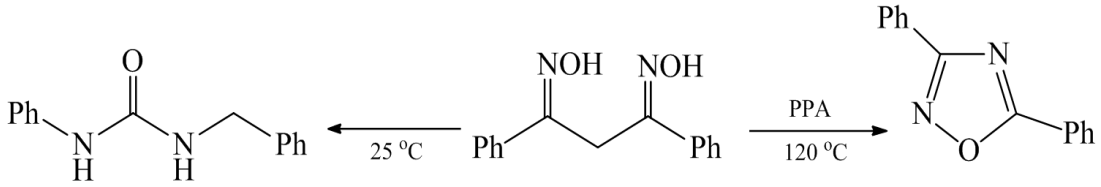
Şekil 1.26. 3,5-di-(o-toulil)-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

Aromatik amidoksimlerin asetaldehit, propiyonaldehit, izobütiraldehit, fenil asetaldehit veya salisilaldehit ile reaksiyonu sonucunda 3,5-dihidro-1,2,4-oksadiazollerin oluştuğu, oluşan 3,5-dihidro-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin permanganat ile yükseltgenmesi sonucunda 3,5-disübstitüe-1,2,4-oksadiazollerin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 1.27) [32-33].



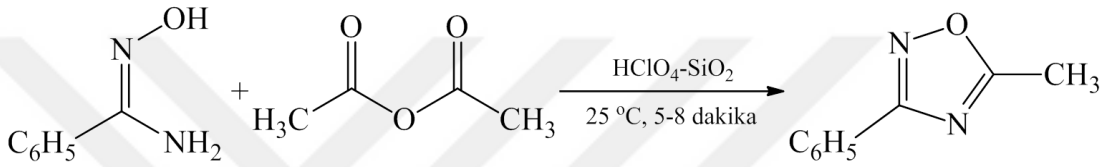
Şekil 1.27. 3,5-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

Polifosforik asit ile α-benzildioksim 120 °C'deki reaksiyonu sonucunda 3,5-difenil-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin oluştuğu, 25 °C'de ise düşük verimle N-fenil-N'-benzil üre bileşiğini verdiği gösterilmektedir (Şekil 1.28) [34].



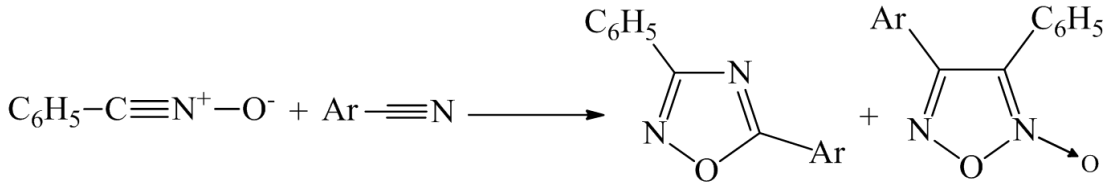
Şekil 1.28. 3,5-difenil-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

Benzamidoksimin asetik anhidrit ile $HClO_4$-SiO_2 katalizörü varlığında 80 ºC'deki reaksiyonu çok kısa bir süre içerisinde tamamlanmakta olduğu ve reaksiyon sonucunda yüksek verimle (% 93) 3,5-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 1.29) [35].



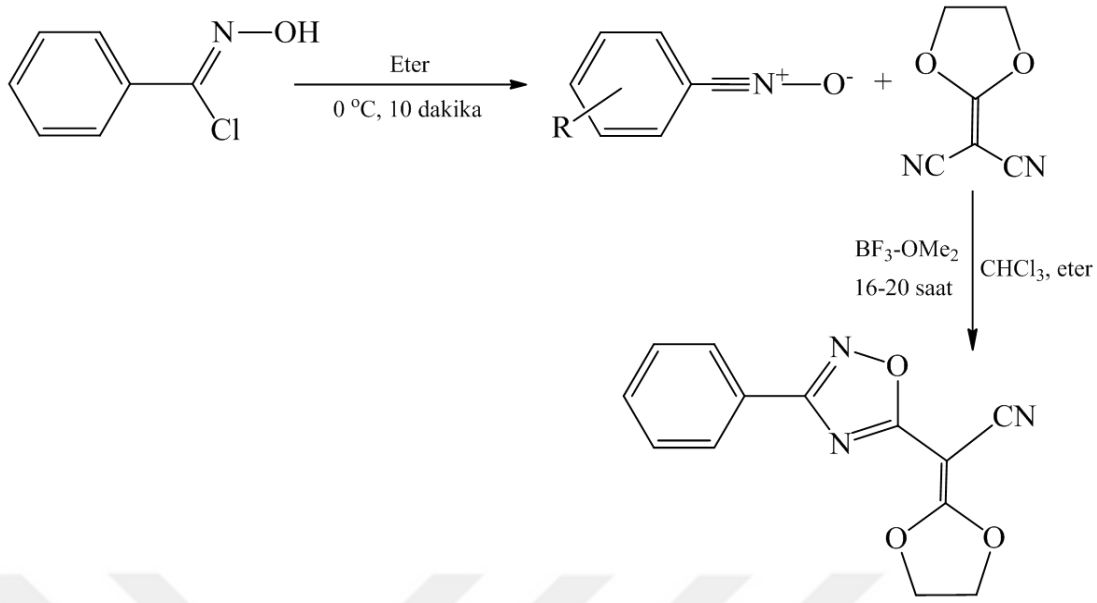
Şekil 1.29. 3,5-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

Oda sıcaklığında eter içinde benzonitril oksit ile aromatik nitrilin reaksiyonu 3-fenil-5-aril-1,2,4-oksadiazol ve difenil furoksanın oluşumuna yol açar (Şekil 1.30) [14]. Difenil furoksan bu reaksiyonda nitril oksidin yüksek reaktivitesi nedeniyle istenmeyen dimerleşme ürünüdür. Aromatik nitril içindeki elektron çekici halka sübstitüentlerin reaksiyonu kolaylaştırdığı elektron itici halka sübstitüentlerinin ise reaksiyonu engellediği bildirilmektedir [36].



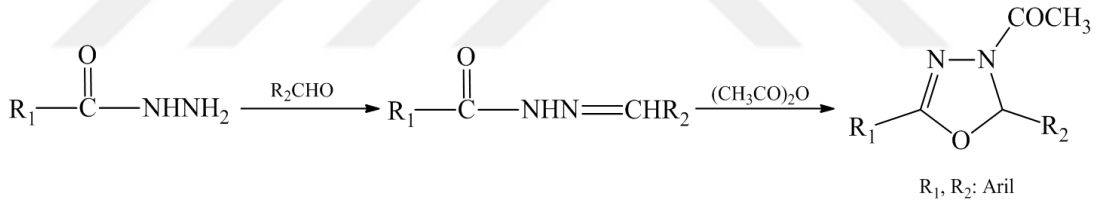
Şekil 1.30. 3-fenil-5-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonu kullanılarak, 1,2,4-oksadiazol halkası sentezlenmesi reaksiyonunda verimi artırmak için bor triflorür eterat katalizörü kullanıldığında, aromatik bir nitrille aromatik bir nitril oksidin reaksiyonu sonucu çok yüksek verimle 1,2,4-oksadiazol türevi bileşiğinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 1.31) [37-40].



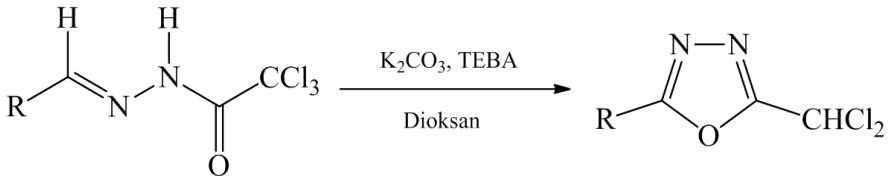
Şekil 1.31. 1,2,4-oksadiazol türevi içeren bileşiğin sentezi

Hidrazit türevleri ile sübstitüe aldehitlerin reaksiyonu sonucunda elde edilen semikarbazonlar, asetik anhidrit içinde ısıtıldıklarında 3-asetil-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin elde edildiği Şekil 1.32'de gösterilmektedir [41].



Şekil 1.32. 3-asetil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

Aldehit hidrazonlarının potasyum karbonat ile dioksan içindeki reaksiyonu sonucunda tek basamakta 1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 1.33) [42].



Şekil 1.33. 1,3,4-oksadiazol türevi içeren bileşiğin sentezi

Diaçilhidrazitlerin tiyonil klorür ile geri soğutucu altında piridin katalizörlüğünde ısıtılmasıyla 1,3,4-oksadiazol türevi bileşiklerin elde edildiği gösterilmektedir (Şekil 1.34) [42].



Şekil 1.34. 1,3,4-oksadiazol türevi içeren bileşiğin sentezi

1.4. IR Spektroskopisi

Spektroskopi, madde ile elektromanyetik dalganın etkileşmesini inceleyen bilim dalına denir [43]. Söz konusu madde; atom, molekül, elektron ya da iyon olabilir. Maddenin, elektromanyetik ışıma ile kendine özgü bir ilişkisi vardır. Bu ilişkideki temel amaç moleküler yapının geometrisine bağlı olarak molekülün titreşim modlarını bulmaktır. Bu tür incelemelerin sonucunda, molekülün yapısıyla ilgili olarak; simetri, bağ uzunluğu, bağlar arasındaki açılar hakkında bilgilerle birlikte, molekülün fiziksel ve kimyasal yapısı hakkında da bilgiler elde edilir.

İnfrared (IR) spektroskopisi, maddenin infrared ışınlarının absorplanması üzerine kurulmuş bir spektroskopi dalıdır. N_2, O_2, Cl_2 gibi iki atomdan oluşan ve simetrik moleküller hariç tüm moleküller infrared ışınını absorplar ve infrared spektrumu verirler. İki atomlu ve simetrik moleküller infrared ışınını absorplayamazlar çünkü bunlarda dipol moment değişimi olmamaktadır. İnfrared ışınlarını absorplayan maddelere infrared aktif maddeler denir [44]. Klasik teoriye göre bir maddenin infrared aktif madde olabilmesi için o molekülün elektriksel dipol momentindeki veya bileşenlerinden en az birindeki dipol moment değişiminin sıfırdan farklı olması gerekir.

Organik bileşiklerde bulunan işlevsel gruplar, farklı dalga boylarında ışık absorpsiyonu yaparlar. Moleküllerin titreşimlerinin veya dönme enerji seviyelerinin bir başka enerji seviyesine geçişindeki değişimleri IR spektroskopi yöntemi ile gözlemlenmektedir. Titreşimlerle organik bileşiklerin yapısındaki fonksiyonel gruplar belirlenir. Bu nedenle bileşiklerin infrared spektrumları molekül yapısının aydınlatılmasında önemli bir yöntemdir [45]. Ayrıca önemli avantajlarından birisi de molekülün her faz durumunda çalışılması için imkân sağlamasıdır [46].

Tablo 1.1'de infrared spektrum bölgeleri gösterilmektedir. Bu bölgeler dalga boyuna, frekansa veya dalga sayısına göre yakın, orta ve uzak infrared bölgesi olmak üzere üç kısma ayrılır [47].

Tablo 1.1. İnfrared spektrum bölgeleri

Bölge	Dalga Boyu Aralığı (μm)	Dalga Sayısı (cm^{-1})	Frekans Aralığı (υ, Hz)
Yakın	0,78 - 2,5	12800 - 400	$3,8x10^{14} – 1,2x10^{14}$
Orta	2,5 - 5	4000 - 200	$1,2x10^{14} – 6x10^{12}$
Uzak	50 - 1000	200 - 10	$6x10^{12} – 3x10^{11}$

Organik yapı analizinde en çok orta kızılötesi bölgesi kullanılır. Diğer bölgeler analiz için çok uygun değildir. FT-IR, matematiksel Fourier dönüşümü yöntemi ile ışığın infrared yoğunluğuna karşı dalga sayısını ölçen bir kimyasal analitik yöntemdir. Her kimyasal maddenin spektrumu kendine özgü özellikler taşıdığından onu yapısal olarak tanımlamada parmak izi görevi görmektedir [48].

Tablo 1.2'de infrared spektroskopisinde bazı fonksiyonel gruplarının absorpsiyon bantları gösterilmektedir [51].

Tablo 1.2. İnfrared spektroskopisi fonksiyonel grupların absorpsiyon bantları

Bağ	Bileşiğin Türü	Dalga Sayısı (cm^{-1})
C-H	Alkan	2850-2970
C-H	Alken	3010-3095
C-H	Alkin	3300
C-H	Aromatik Halka	3010-3100
O-H	Monomerik Alkol, Fenol	3590-3650
	H Bağlı Alkol, Fenol	3200-3600
	Monomerik Karboksilik Asit	3500-3650
	H Bağlı Karboksilik Asit	2500-2700
N-H	Amin, Amid	3300-3500
C=C	Alken	1610-1680
C=C	Aromatik Halka	1500-1600
C≡C	Alkin	2100-2260
C-N	Amin, Amid	1180-1360
C≡N	Nitril	2210-2280
C-O	Alkol, Eter, Karboksilik Asit, Ester	1050-1300
C=O	Aldehit, Keton, Karboksilik Asit, Ester	1690-1760

Bir organik maddenin orta kızılötesi bölgede 3600 cm^{-1} ile 1200 cm^{-1} aralığına fonksiyonel gruplar bölgesi, 1200 cm^{-1} ile 700 cm^{-1} aralığına parmak izi bölgesinden oluşur. Orta IR bölgesi genellikle moleküldeki küçük yapısal ve bileşim farklılıklarını araştırmakta kullanılmaktadır. Kimyasal molekülün yapısında ve bileşiminde ortaya çıkan küçük değişiklikler, bu bölgedeki absorpsiyon piklerinin önemli ölçüde yer değiştirmesine sebep olmaktadır [49]. Bunun yanı sıra madde miktarlarıyla orantılı olarak IR ışık dizisindeki bantların yoğunluğu değişmekte ve bu özellikten yararlanılarak kantitatif analiz yapmak mümkün olabilmektedir. Ayrıca FT-IR spektroskopisinin, gaz veya sıvı kromatografisi, kütle spektroskopisi gibi diğer analitik yöntemlere kıyasla daha başarılı olduğu ve endüstride çok iyi bir tanımlama aracı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [50].

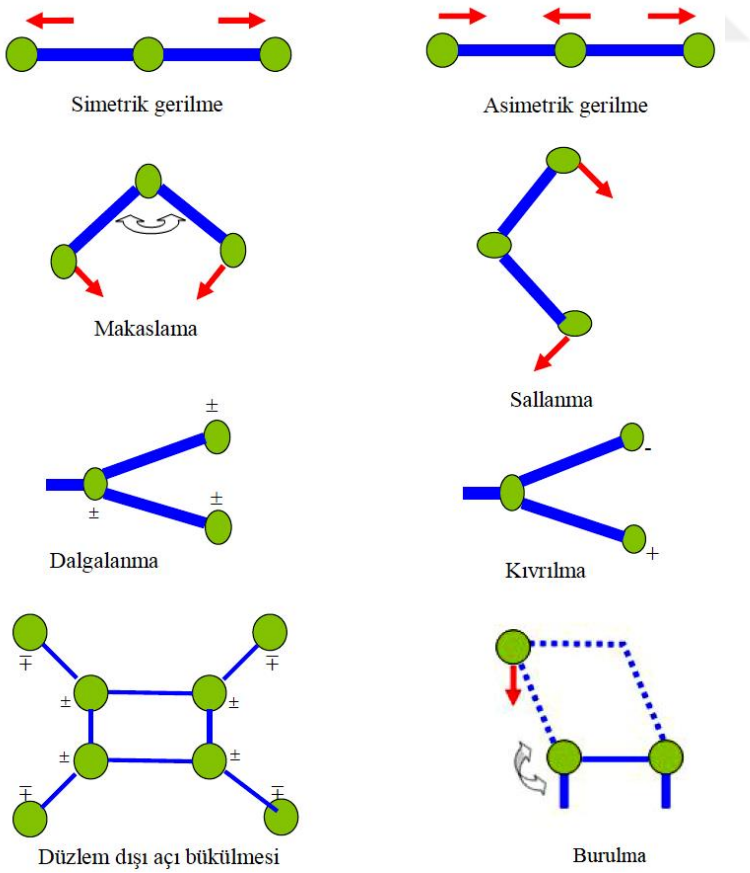
Serbest bir molekül için toplam enerji; öteleme, dönme, titreşim, elektronik ve nükleer dönme enerjileri olmak üzere beş kısımda ele alınır. Bunlardan öteleme enerjisi sürekli bir enerji olduğu için dikkate alınmaz. Nükleer dönme enerjisi ise diğerlerinin yanında çok küçük olduğundan ihmal edilebilir [52].

Born-Oppenheimer yaklaşımı, titreşim, dönme ve elektronik enerjilerinin birbirinden çok farklı olduğunu varsayar. Buna göre toplam enerji; titreşim, dönme ve elektronik enerjilerinin toplamı şeklinde yazılabilir [53].

Moleküler titreşimler, molekülde bağ uzunluklarının ve bağ açılarının değişmesine neden olur. Molekül titreşimleri infrared spektroskopisi yöntemi ile incelenir. Bir atomik bağın basit titreşimini tanımlamak için molekülü bir bütün olarak ele almak gerekir. Sonsuz sayıda titreşim tamamen yapısı bozulmuş bir modele sebep olur. Bunun yerine, molekülün bütün atomlarının aynı frekans ve aynı fazda basit harmonik hareket yaptıkları titreşimler sonucu oluşan temel titreşimler veya normal modlar olarak bilinen üç katlı koordinat eksenleri temel alan temel titreşimlerin minimum setine göre model tanımlanır. Uzayda herhangi bir nokta belirlemek için üç koordinat gerekir. N adet noktayı belirlemek için ise her biri için üç koordinatlı toplam 3N tane bir koordinat takımı gerekir. Her bir koordinat, çok atomlu bir moleküldeki atomların biri için bir serbestlik derecesine karşılık gelir. N sayıdaki atomdan oluşan bir molekül için serbestlik derecesi 3N olup 3 dönme ve 3 ötelenme dikkate alındığında molekülün toplam titreşim kipi 3N–6 tanedir. Eğer molekül

doğrusal ise moleküler eksen etrafındaki dönme dikkate alınmaz bu durumda molekülün 3N–5 tane titreşim kipi vardır [54-55].

Çok atomlu moleküllerin titreşim hareketi gerilme titreşimleri, açı bükülme titreşimleri, düzlem dışı açı bükülmesi ve burulma olarak dört grupta değerlendirilmektedir. Gerilme titreşimleri, bağ ekseni doğrultusundaki periyodik olarak uzama ya da kısalma hareketidir. Bu tür titreşim hareketleri, bağ açısını değiştirmez. Simetrik ve asimetrik gerilme olarak ikiye ayrılır. Açı bükülme titreşimleri ise iki bağ arasındaki açının, periyodik olarak değişim hareketidir. Yer değiştirme vektörleri, bağ ekseni doğrultusuna diktir ve makaslama, sallanma, dalgalanma, kıvrılma olarak dört grupta incelenmektedir. Düzlem dışı açı bükülmesi, atomların hareketi ile bir düzlemin (genellikle bir simetri düzlemi) yok edilmesi hareketi olan düzlem dışı açı bükülmesi, genelde kapalı bir halka oluşturan moleküllerde gözlemlenir. Burulma hareketi ise iki düzlem arasındaki açının bir bağ ya da açıyı deforme ederek periyodik olarak düzlem dışında değişme hareketidir Şekil (1.35) [56].



Şekil 1.35. Molekül titreşim türleri

1.5. Solvent Etkisi ve Solvent Parametreleri

Çözücü etkileri, farmasötik ilaç tasarımı için çok önemli araçlardır. Çünkü organizmada ilacın absorpsiyon, taşıma ve salım derecesini etkiler [57]. Çözücü etkisi, kızılötesi, NMR, UV-Vis, raman ve floresans spektroskopisi gibi çeşitli spektroskopi yöntemleriyle incelenebilir. Kullanılan yöntemler arasında kızılötesi spektroskopisi moleküler titreşimleri incelemek için kullanılan en eski, köklü ve ucuz deneysel tekniklerden biridir [58-62]. Çeşitli seyreltik çözeltilerde çözünen molekülden elde edilen kızılötesi frekans kaymaları, çözücü ile çözünen arasındaki etkileşimi gösterir [63]. Heterosiklik bileşiklerin çözücü etkilerinin araştırılması hem akademik hem de endüstriyel toplulukların dikkatini çekmeye devam etmektedir [64].

Ampirik çözücü parametreleri genellikle çözücünün spektral özellikler üzerindeki etkilerini tahmin etmek, ilişkilendirmek, karakterize etmek, çözücü ile çözünen arasındaki spesifik ve spesifik olmayan etkileşimleri tanımlamak ve ölçmek için kullanılır [65-68].

Söz konusu kızılötesi spektrumlar üzerindeki çözücü etkilerini araştırmak için yaygın olarak kullanılan tek ve çoklu parametreler arasında Kirkwood-Bauer-Magat tarafından sunulan Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) denklemi, Gutman tarafından önerilen çözücü alıcı numarası (AN), *Aj* ve *Bj* çözücü parametrelerini içeren Swain denklemi ve Kamlet-Taft çözücü parametrelerini içeren doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) denklemi kullanılmıştır [69-73].

Kirkwood tarafından sunulan Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) denklemi Denklem (1.1) gibi temsil edilmektedir;

$$\frac{\left(\nu^{0}-\nu^{s}\right)}{\nu^{0}}=\frac{\Delta\nu}{\nu^{0}}=\frac{C(\varepsilon-1)}{(2\varepsilon+1)} \tag{1.1}$$

Yukarıda belirtilen Kirkwood-Bauer-Magat eşitliğinde ε solvent çözücünün dielektrik sabitini, *C* çözünen dipolün elektriksel özelliklerine ve boyutlarına bağlı bir sabiti, ν^{o} gaz fazındaki bir çözünmüş maddenin titreşim frekansını ve ν^{s} çözücü fazındaki bir çözünmüş maddenin titreşim frekansını ifade etmektedir [74].

Gutman tarafından önerilen çözücü alıcı numarası (AN) denklemi Denklem (1.2) gibi gösterilmektedir;

$$\nu = \nu_0 + K(AN) \tag{1.2}$$

Çözücü alıcı numarası (AN) denkleminde *K* titreşim frekansının (ν) *AN* çözücüsüne duyarlılığını, ν_0 sikloheksan içerisinde çözünen bir maddenin titreşim frekansını ifade etmektedir [67].

Swain denklemi Denklem (1.3) gibi temsil edilmektedir;

$$\nu = \nu_0 + aA_j + bB_j \tag{1.3}$$

Yukarıda belirtilen Swain denkleminde ν_0 sikloheksan içindeki öngörülen titreşim frekansını, ν çözücü içerisinde çözünen bir maddenin titreşim frekansını, *Aj* çözücünün hidrojen bağı verici asitliğinin ölçüsünü, *Bj* çözücünün hidrojen bağı alıcı bazlığının ölçüsünü, *a* çözücü için çözünen maddenin hidrojen bağı verici asitliğine duyarlılığını ve *b* çözücü için çözünen maddenin hidrojen bağı alıcı bazlığına duyarlılığını ifade etmektedir [65].

Kamlet-Taft çözücü parametrelerini içeren doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) denklemi Denklem (1.4) gibi gösterilmektedir;

$$\nu = \nu_0 + \left(s\pi^* + d\delta\right) + a\alpha + b\beta \tag{1.4}$$

Çözücü parametrelerini içeren doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) denkleminde ν çözünen maddenin saf çözücüdeki titreşim frekansını, ν_0 çözünen maddenin bir referans çözücüdeki (sikloheksan) titreşim frekansını, π^* çözücü dipolaritesi polarizasyonunun indeksini, δ aromatik ve klor sübstitüentli alifatik çözücüler için süreksiz polarizasyon düzeltme terimini, α çözücü hidrojen bağı verici asitliğinin ölçüsünü, β çözücü hidrojen bağı alıcı bazikliğinin ölçüsünü ve s, a, d, b organik bileşiğin solvent parametrelerini belirtmek için regresyon katsayılarını veya çözünen maddenin çözücüye bağlı titreşim frekanslarının duyarlılığının sonuçlarını ifade etmek için kullanılır [65, 75].

5-metil-7-metoksi-izo-flavon (Şekil 1.36) bileşiğindeki karbonil grubuna ait titreşim frekansı üzerindeki çözünen-çözücü etkisi 20 farklı saf organik çözücüde kızılötesi spektroskopisi kullanılarak (Liu ve diğ., 2002) araştırıldığı bildirilmiştir.

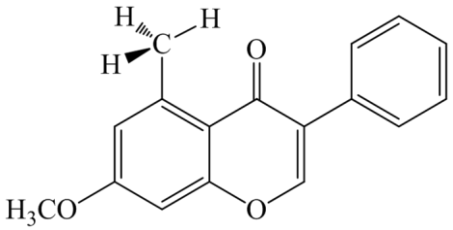
Yapılan çalışmada çözünen ve çözücü etkileşimlerini araştırmak için Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) denklemi, çözücü alıcı numarası (AN) denklemi ve doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) denklemleri ile kızılötesi bant kaymaları sonucu çözünen ve çözücü özellikleri ilişkilendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) ile daha iyi bir korelasyon verdiği görülmüştür.

20 farklı saf organik çözücüdeki 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin ν(C=O) titreşim frekansları ve çözücü parametreleri Tablo 1.3'te sunulmuştur.

Tablo 1.3. 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğindeki ν(C=O) titreşim frekansları ve saf çözücülerdeki çözücü parametreleri

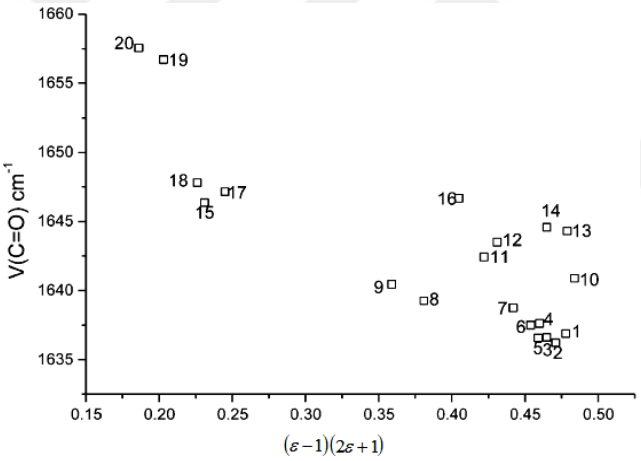
Sıra	Solvent	ν(C=O)	ε	$f(\varepsilon)$	AN	β	α	π^*	δ	$\nu(C=O)_{h.}$	$\Delta\nu$
1	Metanol	1636,88	33,62	0,478	41,3	0,62	0,93	0,6	0	1636,15	-0,73
2	Etanol	1636,2	25,07	0,471	37,1	0,77	0,83	0,54	0	1636,94	0,74
3	*n*-Propanol	1636,6	20,79	0,465	37,83	-	0,78	0,52	0	-	-
4	2-Propanol	1637,61	18,3	0,460	33,5	0,95	0,76	0,48	0	1637,24	-0,37
5	*n*-Bütanol	1636,56	17,8	0,459	36,8	0,88	0,79	0,47	0	1637,47	0,86
6	2-Bütanol	1637,48	15,8	0,454	32	0,95	0,76	0,48	0	1637,24	-0,24
7	*tert*-Bütanol	1638,74	12,5	0,442	27,1	1,01	0,68	0,41	0	1638,5	-0,24
8	2-Metil-2-bütanol	1639,25	5,82	0,381	-	-	-	-	0	-	-
9	Kloroform	1640,45	4,806	0,359	23,1	0,80	0,44	0,58	1.5	1640,33	-0,12
10	Dimetil sülfoksit	1640,88	46,5	0,484	19,3	0,76	0	1,00	0	1640,60	-0,28
11	Diklorometan	1642,42	9,08	0,422	20,4	0,28	0,3	0,82	0.5	1642,49	0,07
12	1,2-Dikloroetan	1643,5	10,36	0,431	16,7	0,64	0	0,81	1.2	1643,41	-0,09
13	Asetonitril	1644,3	35,9	0,479	18,9	0,31	0,19	0,75	0	1644,2	-0,10
14	Aseton	1644,57	21,19	0,465	12,5	0,48	0,08	0,71	0	1644,76	0,19
15	Benzen	1646,34	2,284	0,231	8,2	0,1	0,28	0,59	0.8	1646,61	0,27
16	Tetrahidrofuran	1646,66	7,4	0,405	8,8	0,55	0	0,58	0	1646,63	-0,03
17	Toluen	1647,14	2,446	0,245	-	0,11	0,22	0,54	0.7	1647,45	0,31
18	Tetraklorometan	1647,8	2,238	0,226	8,6	0,94	0	0,28	1.7	1647,68	-0,12
19	Siklohekzan	1656,7	2,023	0,203	0	0	0	0	0	1656,57	-0,13
20	*n*-Heksan	1657,55	1,89	0,186	0	0	0	0,08	0	1657,47	-0,1

$f(\varepsilon) = (\varepsilon-1)/(2\varepsilon+1)$
$\Delta\nu = \nu(C=O)_{h.}$(hesaplanan) - ν(C=O)
Gerilme titreşim frekanslarının birimi cm^{-1}



Şekil 1.36. 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin molekül yapısı

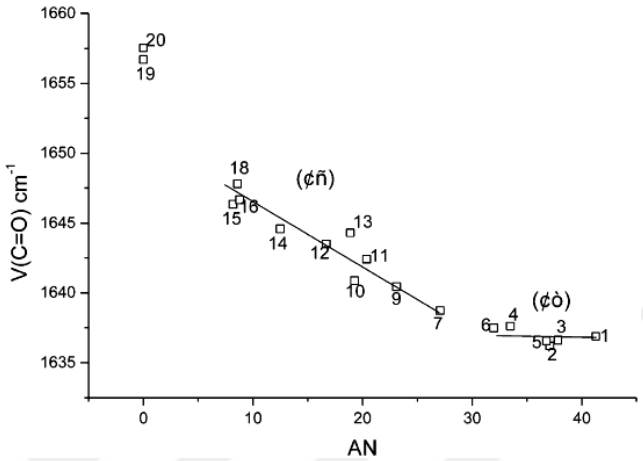
5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin titreşim frekansları IR spektroskopisinde 1630 cm^{-1} ile 1660 cm^{-1} bölgesinde gözlenmiştir. Çözücülerin neden olduğu frekans kaymaları ve çözücü parametreleri Denklem (1.1) Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) eşitliği ile hesaplama işlemleri yapılmış, Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) çözücü parametreleri ile 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin ν(C=O) titreşim frekanslarına karşı grafiği oluşturulmuştur (Şekil 1.37).



Şekil 1.37. ν(C=O) ile KBM parametrelerine karşı grafiği

Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) çözücü parametreleri ile 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin 20 farklı saf organik çözücüdeki ν(C=O) titreşim frekansları arasında doğrusal bir korelasyon olmadığı (Şekil 1.37), Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) denkleminin sadece dielektrik sabitine bağlı olduğu ancak 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin frekans değişimlerinde hidrojen bağı, sterik etki, çözünen ve çözücü özellikleri gibi etkileşimleri dikkate alınmadığından çözücü parametreleri ile 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin 20 farklı saf organik çözücüdeki ν(C=O) titreşim frekansları arasında zayıf bir korelasyon olduğu Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) denkleminde gözlemlenmiştir.

Tablo 1.3'te yer alan çözücü parametreleri ile 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin ν(C=O) titreşim frekansları Denklem (1.2) çözücü alıcı numarası (AN) eşitliği ile hesaplamaları yapılmış, 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin ν(C=O) titreşim frekanslarının AN parametrelerine karşı grafiği oluşturulmuştur (Şekil 1.38).



Şekil 1.38. ν(C=O) ile AN parametrelerine karşı grafiği

Şekil 1.38'de yer alan grafikte iki farklı eğim gözlenmektedir. Tablo 1.3'te bulunan 7-18 numaralı çözücülerin yer aldığı korelasyonun doğrusal olduğu ve 1-6 numaralı çözücülerin yer aldığı alkollere ait korelasyonda ise çözücüye karşı daha az duyarlılığın sonucu düşük eğim gözlenmektedir. Alkollerdeki ν(C=O) titreşim frekanslarındaki değişimin, C=O grubu ve alkol OH protonu arasındaki moleküller arası etkileşimin güçlü hidrojen bağından kaynaklandığı bilinmektedir. Moleküller arası hidrojen bağının gücü, çözünen moleküllerin polaritesine ve alkolik OH protonunun asitliğine bağlıdır. Ayrıca sterik faktörler, C=O grubu ve OH protonu arasındaki mesafede belirleyici bir faktör olduğundan, moleküller arası hidrojen bağının gücüne katkıda bulunur.

Çözelti içerisinde iki veya daha fazla alkol molekülü birleştiğinde moleküller arası hidrojen bağları oluşarak büyük bir molekül gibi davranan poli-alkol molekülleri meydana gelir. Poli-alkol molekülleri çözünen molekül yapısı ile etkileşime girmesi sırasında oluşan sterik engel, monomer alkol moleküllerinden daha fazladır. 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin karbonil fonksiyonel grubunun yakınında fenil ve metil olmak üzere iki sübstitüe grup vardır. Poli-alkol molekülleri ve iki sübstitüe grup arasında oluşan sterik etki nedeniyle, 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin

karbonil fonksiyonel grubu ile poli-alkol molekülleri arasındaki moleküller arası hidrojen bağının oluşmasının engellediğini bildirilmektedir. Ancak Tablo 1.3'te bulunan 7 numaralı çözücü tert-bütanol, sterik engelleme için kendi başına monomer alkol molekülü gibi davranarak 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin C=O grubu ile etkileşime girer. Bu nedenle diğer alkollere göre ν(C=O) titreşim frekans değeri biraz daha yüksektir. Ayrıca 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin siklohekzan ve n-hekzan içindeki ν(C=O) titreşim frekanslarının beklenenden daha yüksek olduğu ve etkileşime girdiklerinde sterik etkinin, inert çözücü ve inert olmayan çözücü arasındaki ayrıma yol açmasının en olası durum olduğu belirtilmiştir.

Çözücü parametrelerini içeren doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) çözücü etkilerini tanımlamak için Tablo 1.3'te yer alan parametreler ile 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin ν(C=O) titreşim frekansları Denklem (1.4) eşitliği ile hesaplamaları yapılmış, çözücü sistemi için mükemmel bir korelasyon sağladığı Eşitlik (1.5) ile gösterilmiştir;

$$\nu(C=O)= (1656{,}57 \pm 0{,}28) - [(11{,}24 \pm 0{,}43)\pi^{*} + (3{,}37 \pm 0{,}25)\delta] - (10{,}57 \pm 0{,}43)\alpha - (6{,}21 \pm 0{,}50)\beta \quad (1.5)$$

R= 0.996, SD= 0,44 cm^{-1}

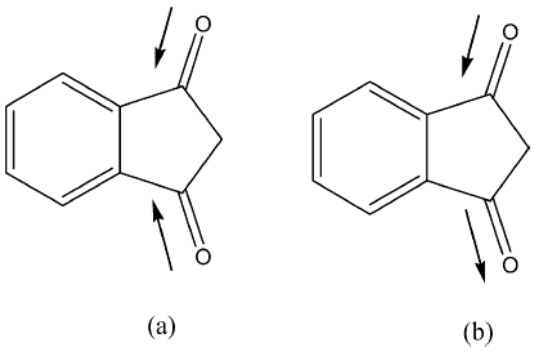
Dielektrik etkilerin yanı sıra doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) açısından değerlendirildiğinde lewis asidi gibi davranan çözücü molekülleri, C=O grubundaki oksijen atomu ile doğrudan etkileşime girerek bir hidrojen bağı oluşturmaktadır. Ayrıca lewis bazı gibi davranan ve yapılarında O, N, S ve X (F, Cl, Br, I) elektronegatif atomlar bulunan çözücü molekülleri nükleofilik saldırıları nedeniyle C=O grubundaki karbon atomu ile etkileşime girmektedir.

Çözücüdeki protonun dipolaritesi veya polarize edilebilirliği C=O fonksiyonel grubu ile arasındaki etkileşimde önemli bir rol oynar. Çözücünün C=O fonksiyonel grubu ile nasıl etkileşime girdiği Eşitlik (1.5)'teki katsayılardan elde edilebilir. Elde edilen katsayılar sonucunda ν(C=O) frekans kaymalarının çözücü asitliğine ve çözücü dipolaritesine olan duyarlılığını göstermektedir. Böylece çözücü ve C=O grubu arasındaki hidrojen bağının çözücü kaynaklı ν(C=O) frekans kaymalarında etkili olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle hidrojen bağından dolayı alkollerde ve kloroformda ν(C=O) gerilme frekansları daha düşüktür.

Ayrıca siklohekzan inert bir çözücü olduğundan çözünen ve çözücü arasındaki etkileşim ihmal edilebilir düzeyde olduğu için siklohekzanın a, b ve çözücü dipolaritesi veya polarize edilebilir değerleri sıfır olarak kabul edilmektedir.

Sonuç olarak 5-metil-7-metoksi-izo-flavon bileşiğinin 20 farklı saf organik çözücüdeki kızılötesi spektroskopi çalışmaları (Liu ve diğ., 2002) neticesinde Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) çözücü parametreleri arasında doğrusal bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir. Yalnızca dielektrik sabitlerini hesaba katan Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) denkleminin 5-metil-7-metoksi-izo-flavon gibi çözücü ile çok yönlü etkileşime girebilecek moleküller için uygun olmadığını göstermiştir. ν(C=O) titreşim frekansları ile çözücü alıcı numarası (AN) arasında iyi bir korelasyon olduğu ancak alkoller için çözücü alıcı numarası (AN), çözücü ve çözünen arasındaki moleküller arası hidrojen bağının etkisini ve sterik faktörlerin ilişkisini hesaba katmadığı gösterilmiştir. ν(C=O) titreşim frekansları ile doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) parametreleri arasında mükemmel bir korelasyon gözlendiği ve bu çözücülerin doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) parametreleri ile diğer çözücülerdeki 5-metil-7-metoksi-izo-flavon ν(C=O) titreşim frekansları tahminine izin verebileceği gösterilmiştir. Böylece doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER), çözücünün neden olduğu frekans kaymalarının niceliksel olarak doğru ve fiziksel olarak anlamlı bir açıklama sunduğu bildirilmiştir [76].

1,3-indandion (Şekil 1.39) bileşiğindeki karbonil grubuna ait titreşim frekansı üzerindeki çözünen-çözücü etkisi 16 farklı saf organik çözücüde kızılötesi spektroskopisi kullanılarak (Tekin ve diğ., 2005) araştırıldığı bildirilmiştir.



Şekil 1.39. 1,3-indandion' un simetrik ve asimetrik gerilme gösterimi

Yapılan çalışmada çözünen ve çözücü etkileşimlerini araştırmak için Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) denklemi, çözücü alıcı numarası (AN) denklemi ve doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) denklemleri ile kızılötesi simetrik ve asimetrik bant kaymaları sonucu çözünen ve çözücü özellikleri ilişkilendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) ile asimetrik (b) C=O gerilmesinin simetrik (a) C=O gerilmesine göre daha iyi bir korelasyon verdiği görülmüştür.

16 farklı saf organik çözücüdeki 1,3-indandion bileşiğinin ν(C=O) titreşim frekansları ve çözücü parametreleri Tablo 1.4'te sunulmuştur.

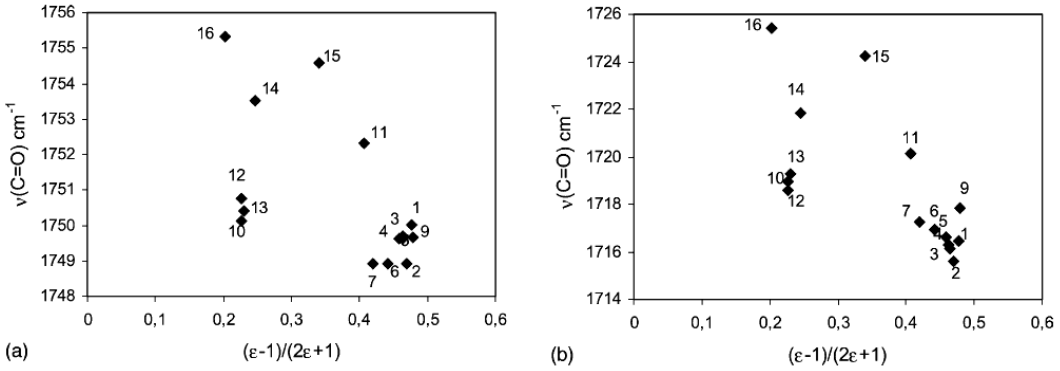
Tablo 1.4. 1,3-indandion bileşiğindeki ν(C=O) titreşim frekansları ve saf çözücülerdeki çözücü parametreleri

Sıra	Solvent	$\nu(C=O)_1$	$\nu(C=O)_2$	ε	$f(\varepsilon)$	*AN*	β	α	π^*	δ
1	Metanol	1750,01	1716,46	32,7	0,477	41,5	0,62	0,93	0,6	0
2	Etanol	1748,93	1715,62	24,55	0,470	37,9	0,77	0,83	0,54	0
3	*n*-Propanol	1749,69	1716,13	20,33	0,464	37,83	-	0,78	0,52	0
4	*i*-Propanol	1749,64	1716,27	19,92	0,463	33,6	0,95	0,76	0,48	0
5	*n*-Bütanol	1749,64	1716,62	17,8	0,459	36,8	0,88	0,79	0,47	0
6	*tert*-Bütanol	1748,93	1716,92	12,5	0,442	27,1	1,01	0,68	0,41	0
7	Diklorometan	1748,92	1717,23	8,9	0,420	20,4	0	0,3	0,82	0,5
8	Asetonitril	1749,67	1717,84	35,9	0,479	18,9	0,31	0,19	0,75	0
9	1,4-Dioksan	1749,68	1717,86	2,25	0,227	10,8	0,37	0	0,55	0
10	Tetrahidrofuran	1750,14	1718,94	7,6	0,407	8,8	0,55	0	0,58	0
11	Karbon tetraklorür	1752,32	1720,15	2,24	0,226	8,6	0	0	0,28	0,5
12	Benzen	1750,76	1718,61	2,28	0,230	8,2	0,1	0	0,59	0,8
13	Toluen	1751,34	1719,26	2,45	0,246	4,5	0,11	0	0,54	0,7
14	Dietileter	1753,53	1721,86	4,2	0,340	3,9	0,47	0	0,27	0
15	Sikloheksan	1754,60	1724,25	2,02	0,202	0	0	0	0	0
16	*n*-Heksan	1755,31	1725,40	1,9	0,187	0	0	0	-0,08	0

Deneysel ν(C=O) gerilme titreşim frekansı; (I) simetrik ve (II) asimetrik
AN : Çözücü alıcı numarası
$f(\varepsilon) = (\varepsilon-1)/(2\varepsilon+1)$

1,3-indandion'un ν(C=O) gerilme bantları 1715 cm^{-1} ile 1726 cm^{-1} (kuvvetli şiddette) aralığında ve 1748 cm^{-1} ile 1757 cm^{-1} (zayıf şiddette) aralığında gözlenmiştir.

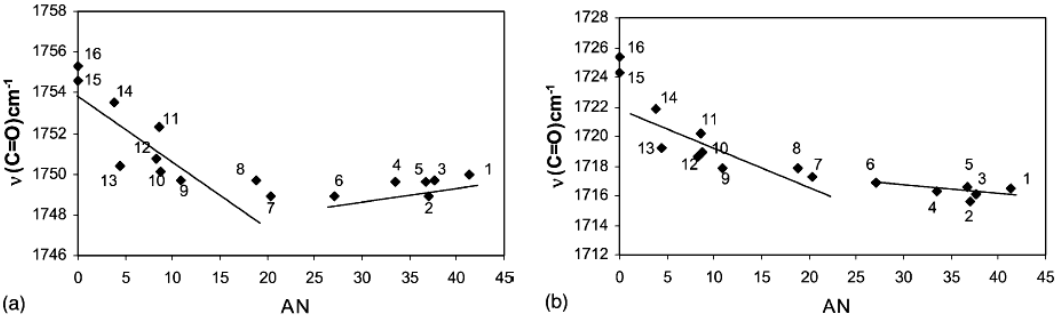
Çözücülerin neden olduğu gerilme frekans kaymalarının ilk teorik işlemi Denklem (1.1) Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) eşitliği ile hesaplanarak Şekil 1.39'da yer alan 1,3-indandion bileşiğinin simetrik (a) ve asimetrik (b) ν(C=O) gerilme frekanslarının Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) eşitliğine karşı grafiği oluşturulmuştur (Şekil 1.40).



Şekil 1.40. Simetrik (a) ve asimetrik (b) ν(C=O) gerilme frekanslarının KBM parametrelerine karşı grafiği

Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) denklemi yalnızca çözücü dielektrik sabitlerine bağlı olduğundan ν(C=O) gerilme frekansları ve Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) parametreleri arasındaki korelasyonun çok zayıf olduğu görülmektedir. Bu durum frekans kaymalarının yalnızca çözücü dielektrik sabitine bağlı olmadığını, aynı zamanda hidrojen bağı ve sterik etkiler gibi diğer çözücü ve çözünen etkileşimlerine de bağlı olduğunu gösterir.

Şekil 1.41'de yer alan 1,3-indandion bileşiğinin simetrik (a) ve asimetrik (b) ν(C=O) gerilme frekanslarının çözücü alıcı numarasına (AN) karşı grafiği oluşturulmuştur.



Şekil 1.41. Simetrik (a) ve asimetrik (b) ν(C=O) gerilme frekanslarının AN parametresine karşı grafiği

Simetrik (a) ve asimetrik (b) ν(C=O) frekans gerilmelerinde iki farklı eğim görülmektedir. Buradaki ikinci eğim alkollerin ikili etkileşimi ile açıklanabilir. OH protonlarının C=O grubuna moleküller arası hidrojen bağı ile bağlandığını ve alkolün oksijenine metilen hidrojenlerinin ν(C=O) asimetrik gerilme frekanslarında büyük bir kaymaya neden olduğunu, ν(C=O) simetrik gerilme frekanslarında ise nispeten

küçük bir kaymaya neden olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlara ek olarak sterik faktörler ve moleküller arası hidrojen bağının kuvvetide etkilidir. Çünkü sterik etkiler OH protonu ile temel C=O fonksiyonel grup bölgesi arasında belirleyici bir faktördür.

Çözeltide iki veya daha fazla alkol molekülü iç hidrojen bağı yaparak birleştiğinde oluşan poli-alkol molekülleri büyük bir molekül gibi davranarak çözünen madde ile hidrojen bağları oluşur. Farklı alkollerdeki 1,3-indandion'un ν(C=O) gerilme frekans değerleri beklenenden daha yüksek ve benzer olmasına rağmen AN parametresine karşı daha az duyarlı olduğu görülmektedir.

Şekil 1.41 (b)' de 1 ile 6 numaralı altı alkol çözücüsü çözücü alıcı numarası (AN) ve ν(C=O) gerilme frekansları arasında doğrusal bir ilişki sergilediği gösterilmiştir. Ayrıca Şekil 1.41'de ki alkollü çözücülerin yer aldığı bölgenin eğimi simetrik gerilme bandı için pozitif ve asimetrik gerilme bandı için negatiftir. Bunun nedeni olarak çözücülerin proton kabul edilebilirliği ve etkileşimi sonucu karbonillerin farklı kaymalara sahip olabileceği sunulmuştur.

Doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) için Tablo 1.4'te bulunan 16 farklı çözücü parametreleri kullanılarak simetrik ve asimetrik ν(C=O) gerilme bantları için LSER regresyon katsayıları bulunmuş, Eşitlik (1.6) ve Eşitlik (1.7) ile gösterilmiştir;

$$\nu(C=O)_{simetrik} = (1754{,}90 \pm 0{,}45) - [(6{,}46 \pm 0{,}79)\pi^* + (0{,}52 \pm 0{,}45)\delta] - (0{,}58 \pm 0{,}80)\alpha - (2{,}05 \pm 0{,}88)\beta \quad (1.6)$$

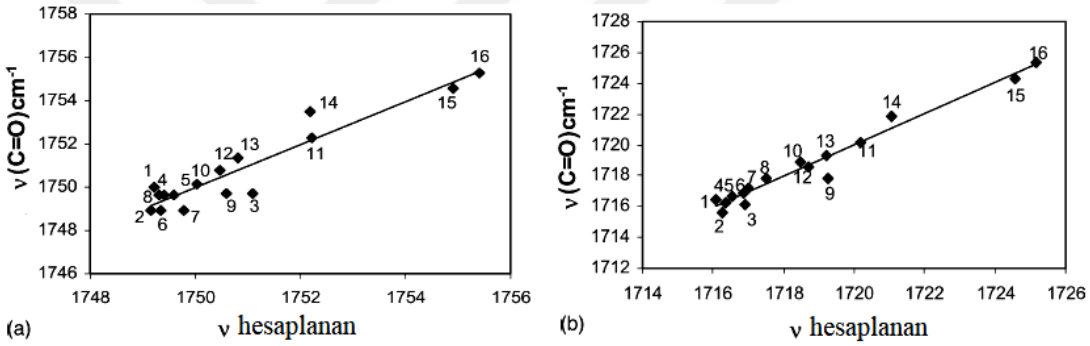
$$\nu(C=O)_{asimetrik} = (1724{,}58 \pm 0{,}40) - [(7{,}62 \pm 0{,}69)\pi^* + (1{,}33 \pm 0{,}40)\delta] - (2{,}21 \pm 0{,}71)\alpha - (3{,}06 \pm 0{,}78)\beta \quad (1.7)$$

1,3-indandion'un korelasyon katsayısı ve standart sapması $\nu(C=O)_{simetrik}$ bandı için 0.925, 0,692 cm^{-1} iken $\nu(C=O)_{asimetrik}$ bandı için korelasyon katsayısı ve standart sapması 0,972, 0,609 cm^{-1} olduğu, 1,3-indandion'un asimetrik gerilme bandının iyi bir korelasyon sergilediği gösterilmiştir.

Doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) denkleminde π^* çözücü dipolaritesi veya polarize edilebilirliği çözünen ve çözücü arasındaki etkileşimde önemli bir rol oynar. Çözücünün çözünen ile nasıl etkileşime girdiğide bu denklemdeki parametre

katsayılarından elde edilebilir. Eşitlik (1.6) ve Eşitlik (1.7) deki katsayılara bakıldığında π^* katsayısının en büyük olduğu, dolayısıyla gerilme frekans kaymalarında önemli bir rol oynadığı anlamına gelir.

Çözücü dipolaritesi (π^*) etkisinin yanı sıra, çözücü molekülleri 1,3-indandion'un C=O grubu ile iki farklı etkileşime daha girer. Bu etkileşimin nedenlerinden birincisi lewis asidi olarak hareket eden çözücü molekülü, C=O'nun oksijen atomu ile bir hidrojen bağı oluşturmasıdır. İkinci nedeni ise elektronegatif atomlar O, N, S veya X'e (F, Cl, Br, I) sahip çözücü moleküllerinin lewis bazı gibi davranarak çözünen maddenin kısmen pozitif hidrojen atomları ile etkileşime girmesidir. Şekil 1.42'de simetrik (a) ve asimetrik (b) ν(C=O) için hesaplanan gerilme frekansları ile deneysel frekanslar arasındaki yüksek uyum gösterilmiştir.



Şekil 1.42. LSER parametrelerine göre hesaplanan simetrik (a) ve asimetrik (b) ν(C=O) gerilme frekanslarının deneysel ν(C=O) gerilme frekanslarına karşı grafiği

Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) ve çözücü alıcı numarası (AN) yöntemleriyle doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) parametreleri arasında karşılaştırma yapıldığı zaman ν(C=O) gerilme frekansları ile çözücülerin doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) parametreleri arasında mükemmel bir korelasyon elde edilmiştir (Şekil 1.42). 1,3-indandion'un ν(C=O) gerilme frekansları ve parametreleri arasındaki mükemmel korelasyonlar, alkollerin yalnızca bir lewis asidi (hidroksil hidrojen ile) gibi değil, aynı zamanda ν(C=O) gerilme frekanslarında bir lewis bazı (hidroksil oksijen ile) olarak da davrandığı belirtilmiştir.

Sonuç olarak 1,3-indandion molekülünün çözücü etkileşimleri ile elde edilen gerilme frekanslarına ait korelasyonlar neticesinde Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) ve çözücü alıcı numarası (AN) yöntemlerinin basit etkileşimler için uygulanabileceği,

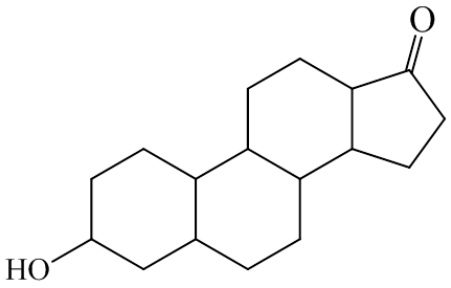
daha karmaşık etkileşimler ve çözücü kaynaklı anlamlı açıklamalar için doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) yönteminin kullanılması gerektiği gözlenmiştir. Böylece herhangi bir çözücüde doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) parametreleri elde edilirse diğer çözücülerdeki ν(C=O) gerilme frekanslarının tahminine izin verebileceği sunulmuştur [58].

Androsteronun (Şekil 1.43) 19 saf organik çözücüdeki etkileşimleri sonucunda elde edilen kızılötesi spektrumları yapılan bir çalışmada (Liu ve diğ., 2007) araştırılmıştır. Çözücüler içindeki Androsteronun gözlenen karbonil titreşim frekansları, Swain parametreleri ve doğrusal solvasyon enerji ilişkisi (LSER) ile ilişkilendirilerek farklı parametrelerin uygulanabilirliği, çözünen ve çözücü etkileşimleri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Elde edilen korelasyonlar doğrusal çözünme enerji ilişkisinin (LSER) çözünen ve çözücü etkileşimlerine ait anlamlı açıklamalar sunduğu gösterilmiştir. Tablo 1.5'te androsteronun karbonil grubunun titreşim frekansları 1728,9 cm^{-1} ile 1749,3 cm^{-1} arasında değişmektedir.

Tablo 1.5. Androsteronun ν(C=O) titreşim frekansları ve saf çözücülerdeki çözücü parametreleri

Sıra	Solvent	$\nu(C=O)_1$	$\nu(C=O)_2$	$\nu(C=O)_3$	*G*	A_j	B_j	*s*	*d*	*a*	*b*
1	*n*-Heksan	1749,3			44	-	-	-0,08	0	0	0
2	Sikloheksan	1748,5			49	0,02	0,06	0	0	0	0
3	Dietileter	1745,93			64	0,12	0,34	0,27	0	0	0,47
4	Toluen	1740,89			75	0,13	0,54	0,54	0,7	0	0,11
5	Tetrahidrofuran	1740,57			78	0,17	0,67	0,58	0	0	0,55
6	Benzen	1739,33			79	0,15	0,59	0,59	0,8	0	0,1
7	Tetraklorometan	1742,97			69	0,09	0,34	0,28	1,7	0	0
8	1,4-Dioksan	1738,91			86	0,19	0,67	0,55	0	0	0,37
9	1,2-Dikloroetan	1734,84			95	0,3	0,82	0,81	1,2	0	0
10	Asetonitril	1735,51			93	0,37	0,86	0,75	0	0,19	0,31
11	Diklorometan	1734,19			100	0,33	0,8	0,82	0,5	0,3	0
12	Kloroform	1731,53			106	0,42	0,73	0,58	1,5	0,44	0
13	*tert*-Bütanol		1746,98	1734,67	76	0,45	0,5	0,41	0	0,68	1,01
14	2-Bütanol		1746,26	1733,28	-	-	-	0,48	0	0,76	0,95
15	2-Propanol		1746,74	1733,78	84	0,59	0,44	0,48	0	0,76	0,95
16	*n*-Bütanol		1745,29	1731,31	86	-	-	0,47	0	0,79	0,88
17	*n*-Propanol		1743,84	1733,31	87	0,63	0,44	0,52	0	0,78	-
18	Etanol		1742,88	1731,26	90	0,66	0,45	0,54	0	0,83	0,77
19	Metanol		1740,47	1728,9	94	0,75	0,5	0,6	0	0,93	0,62

$\nu(C=O)_1$: Alkolsüz çözücülerdeki titreşim frekansları
$\nu(C=O)_2$: Alkollü çözücülerdeki yüksek titreşim frekansları
$\nu(C=O)_3$: Alkollü çözücülerdeki düşük titreşim frekansları

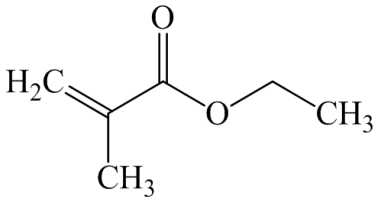


Şekil 1.43. Androsteron bileşiğinin molekül yapısı

Alkol dışındaki çözücülerde androsteronun karbonil grubu iyi bir bant sergilerken, alkollü çözücülerde iki karbonil bandı gözlenmiştir. İki karbonil bandı için, daha düşük frekansta ki bandın androsteron ile poli-alkollerin ve daha yüksek frekanstakinin ise androsteronun karbonili ile monomer alkol çözücüleri arasındaki hidrojen bağı etkileşimine ait olduğu ifade edilmiştir.

Sonuç olarak doğrusal solvasyon enerji ilişkisi (LSER) denkleminin gösterdiği korelasyonlar ile çözücü etkilerini tanımlayan spesifik ve spesifik olmayan parametreleri, polar ve polar olmayan çözücülerde çözünen ve çözücü etkileşimlerini araştırmak için uygun olduğu gösterilmektedir [65].

Etil Metakrilat (Şekil 1.44) bileşiğindeki karbonil grubuna ait titreşim frekansı üzerindeki çözünen-çözücü etkisinin üç farklı türde (19 farklı saf organik çözücüde, CCl_4/C_6H_{14} ve C_2H_5OH/C_6H_{14} ikili çözücüler içinde) kızılötesi spektroskopisi kullanılarak araştırıldığı bildirilmiştir [66].



Şekil 1.44. Etil Metakrilat bileşiğinin molekül yapısı

Yapılan çalışmada çözünen ve çözücü etkileşimlerini araştırmak için Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) denklemi, çözücü alıcı numarası (AN) denklemi ve doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) denklemleri ile kızılötesi bant kaymaları sonucu çözünen ve çözücü özellikleri ilişkilendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar Kirkwood-

Bauer-Magat (KBM) parametresiyle korelasyonun belirsiz olduğu, doğrusal çözünme enerji ilişkisinin (LSER) çözücü alıcı numarasına (AN) göre daha iyi bir korelasyon verdiği görülmüştür.

19 farklı saf organik çözücüdeki Etil Metakrilat bileşiğinin ν(C=O) titreşim frekansları ve çözücü parametreleri Tablo 1.6'da sunulmuştur.

Tablo 1.6. Etil Metakrilat ν(C=O) titreşim frekansları ve saf çözücülerdeki çözücü parametreleri

Sıra	Solvent	$\nu(C=O)_1$	$\nu(C=O)_2$	$f(\varepsilon)$	*AN*	π^*	δ	α	β
1	*n*-Heksan	1725,15		0,186	0	-0,08	0	0	0
2	Sikloheksan	1723,78		0,203	1,6	0	0	0	0
3	Dietileter	1722,17		0,345	3,9	0,27	0	0	0,47
4	Toluen	1718,83		0,245	6,8	0,54	1	0	0,11
5	Tetrahidrofuran	1719,03		0,405	8	0,58	0	0	0,55
6	Benzen	1717,87		0,231	8,2	0,59	1	0	0,10
7	Tetraklorometan	1719,38		0,226	8,6	0,28	0,5	0	0
8	1,4-Dioksan	1716,95		0,223	10,8	0,55	0	0	0,37
9	1,2-Dikloroetan	1713,86		0,431	16,7	0,81	0,5	0	0
10	Asetonitril	1714,64		0,479	18,9	0,75	0	0,19	0,31
11	Diklorometan	1712,39		0,422	20,4	0,82	0,5	0,30	0
12	Kloroform	1711,05		0,359	23,1	0,58	0,5	0,44	0
13	*tert*-Bütanol	1707,07	1722,59	0,442	27,1	0,41	0	0,68	1,01
14	2-Bütanol	1705,96	1722,26	0,454	32	0,48	0	0,76	0,95
15	2-Propanol	1705,37	1722,04	0,460	33,6	0,48	0	0,76	0,95
16	*n*-Bütanol	1705,37	1721,55	0,459	36,8	0,47	0	0,79	0,88
17	*n*-Propanol	1704,97	1721,37	0,465	37,3	0,52	0	0,78	0,90
18	Etanol	1704,46	1721,07	0,471	37,9	0,54	0	0,83	0,77
19	Metanol	1703,42	1719,34	0,478	41,5	0,60	0	0,93	0,62

AN : Çözücü alıcı numarası
$f(\varepsilon) = (\varepsilon-1)/(2\varepsilon+1)$

Etil Metakrilat bileşiğinin titreşim frekansları IR spektroskopisinde 1703 cm^{-1} ile 1725 cm^{-1} bölgesinde gözlenmiştir. Çözücülerin neden olduğu frekans kaymaları ve çözücü parametreleri Denklem (1.1) Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) eşitliği ile hesaplama işlemleri yapılmış, Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) çözücü parametreleri ile Etil Metakrilat bileşiğinin ν(C=O) titreşim frekanslarına karşı oluşturulan korelasyonun zayıf olduğu görülmüştür.

Tablo 1.6'da yer alan çözücü parametreleri ile Etil Metakrilat bileşiğinin Bant I ve Bant II ν(C=O) titreşim frekansları Denklem (1.2) çözücü alıcı numarası (AN)

eşitliği ile hesaplamaları yapılmış, elde edilen korelasyon katsayıları Eşitlik (1.8) ve Eşitlik (1.9) da gösterilmiştir;

Band I: ν(C=O)= 1723,58 – 0,54AN R^2 = 0,97, SD = 0,45 cm^{-1} (1.8)

Band II: ν(C=O)= 1729,00 – 0,22AN R^2 = 0,97, SD = 0,45 cm^{-1} (1.9)

Çözücü parametrelerini içeren doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) çözücü etkilerini tanımlamak için Tablo 1.6'da yer alan parametreler ile Etil Metakrilat bileşiğinin Bant I ve Bant II ν(C=O) titreşim frekansları Denklem (1.4) eşitliği ile hesaplamaları yapılmış, elde edilen korelasyon katsayıları Eşitlik (1.10) ve Eşitlik (1.11) da gösterilmiştir;

Band I: ν(C=O) = 1723,97 – 9,07 π^* – 1,01δ –16,15α – 1,45β (1.10)
R^2= 0,98, SD= 0,69 cm^{-1}

Band II: ν(C=O)= 1723,97 – 2,05 π^* – 2,54α – 5,61β (1.11)
R^2= 0,919, SD= 9,44 cm^{-1}

CCl_4/C_6H_{14} ikili çözücü sisteminde Etil Metakrilat bileşiğinin ν(C=O) titreşim frekansları IR spektroskopisinde 1719,47 cm^{-1} ile 1725,15 cm^{-1} bölgesinde tek bant olarak gözlenmiştir. Elde edilen korelasyon katsayıları Eşitlik (1.12) de gösterilmiştir;

ν(C=O)= 1725,41 – 5,53X_{CCl4} R^2= 0,985, SD= 0,14 cm^{-1} (1.12)

C_2H_5OH/ C_6H_{14} ikili çözücü sisteminde Etil Metakrilat bileşiğinin ν(C=O) titreşim frekansları IR spektroskopisinde 1709.05 cm^{-1} ile 1725.15 cm^{-1} bölgesinde iki bant olarak gözlenmiştir. Elde edilen korelasyon katsayıları Eşitlik (1.13) ve Eşitlik (1.14)' te gösterilmiştir;

Band I: ν(C=O)= 1709,89 – 5,33X_{C2H5OH} R^2= 0,973, SD= 0,21 cm^{-1} (1.13)

Band II: ν(C=O)= 1725,11 – 4,00X_{C2H5OH} R^2= 0,930, SD= 0,24 cm^{-1} (1.14)

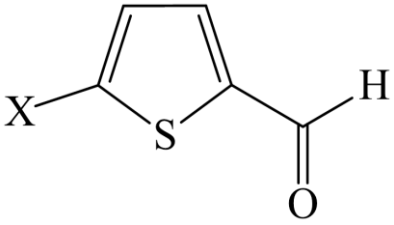
Sonuç olarak tek çözücülü sistemlerde Etil Metakrilat bileşiğinin ν(C=O) titreşim frekansları ile doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) parametreleri arasında

mükemmel bir korelasyon gözlenmektedir. CCl_4/C_6H_{14} ikili çözücü sisteminde Etil Metakrilat bileşiğinin ν(C=O) titreşim frekanslarının belirlenmesinde çözücülerin dipolarite etkisinin olduğu, C_2H_5OH/C_6H_{14} ikili çözücü sisteminde ise Etil Metakrilat bileşiğinin ν(C=O) titreşim frekanslarının belirlenmesinde çözücü alkol molekülleri arasındaki etkileşimin ve ikili çözücünün dipol-dipol etkileşimlerinin neden olduğu bildirilmiştir.

5-halojen-2-tiyofenkarboksaldehit'in (C_5H_3XOS; X=F, Cl veya Br) (Şekil 1.45) konformasyonel yapısı ve karbonil titreşim frekansları üzerindeki çözücü ve halojen etkileri yapılan bir çalışmada (Parlak ve Alver, 2016) araştırıldı. Hesaplamalar 18 farklı çözücü içinde molekülün cis ve trans konformasyonları ele alınarak çözücü içindeki karbonil grubunun titreşim frekansları Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) denklemi, çözücü akseptör sayısı (AN), Swain denklemi ve doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) çözücü parametreleri ile ilişkilendirildi. 5-halojen-2-tiyofenkarboksaldehit' in halojen grubu için X: F (5F-2TC), X: Cl (5C-2TC) ve X: Br (5B-2TC) olarak belirlenmiştir. Tablo 1.7'de KBM denklemi için 5-halojen-2-tiyofenkarboksaldehit' in 18 farklı çözücü içindeki ν(C=O) titreşim frekansları ile çözücü dielektrik sabitleri arasında ters orantı olduğu, negatif eğimli doğrusal bir korelasyon elde edildiği ve dielektirik sabitinin artışı ile birlikte 5-halojen-2-tiyofenkarboksaldehit' in ν(C=O) titreşim frekanslarının kırmızıya kaydığı bildirilmiştir.

Tablo 1.7. 5-halojen-2-tiyofenkarboksaldehit'in ν(C=O) titreşim frekansları için çözücü parametreleri

Bileşik	Denklem	R^2
	KBM	
5F-2TC	1697,17 – 114,21 $f(\varepsilon)$	0,99796
5C-2TC	1698,04 – 112,68 $f(\varepsilon)$	0,99719
5B-2TC	1698,61 – 112,79 $f(\varepsilon)$	0,99642
	AN	
5F-2TC	1669,89 – 0,80 AN	0,58468
5C-2TC	1671,08 – 0,79 AN	0,58076
5B-2TC	1671,69 – 0,80 AN	0,58665
	Swain	
5F-2TC	1677,07 – 38,27 A_j -17,25 B_j	0,73173
5C-2TC	1678,30 – 37,56 A_j – 17,35 B_j	0,73307
5B-2TC	1678,69 – 37,98 A_j – 16,81 B_j	0,72974
	LSER	
5F-2TC	$1674{,}49 - 30{,}40\,\pi^* + 12{,}68\,\delta - 10{,}68\,\alpha - 9{,}16\,\beta$	0,83364
5C-2TC	$1675{,}85 - 30{,}67\,\pi^* + 12{,}53\,\delta - 10{,}15\alpha - 8{,}98\,\beta$	0,83371
5B-2TC	$1676{,}18 - 29{,}72\,\pi^* + 12{,}34\,\delta - 10{,}95\alpha - 8{,}94\,\beta$	0,83512



Şekil 1.45. 5-halojen-2-tiyofenkarboksaldehit bileşiğinin molekül yapısı

Swain denklemi için Denklem (1.3)'te belirtilen *Aj* ve *Bj* katsayılarının Tablo 1.7'ye göre çözücünün hidrojen bağı verici asitliğinin, hidrojen bağı alıcı bazlığına göre iki kat daha fazla olduğu ve çözücü asitliğinin etkili olmasından dolayı 5-halojen-2-tiyofenkarboksaldehit'in ν(C=O) titreşim frekanslarının kırmızıya kaydığı bildirilmiştir. Bu durum LSER denkleminde yer alan α çözücü hidrojen bağı verici asitliği ile β çözücü hidrojen bağı alıcı bazikliğinin negatif etki göstererek aynı sonuçların elde edildiği ve 5-halojen-2-tiyofenkarboksaldehit' in ν(C=O) titreşim frekanslarının zayıf korelasyon verdiği gösterilmektedir.

Yapılan çalışma sonucunda çözücü akseptör sayısı (AN) ile 5-halojen-2-tiyofenkarboksaldehit bileşiğinin karbonil titreşim frekansları arasında doğrusal bir ilişkinin gözlenmediği, Swain ve doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) parametreleri ile zayıf korelasyon gösterdiği ve Kirkwood-Bauer-Magat (KBM) parametreleri ile iyi bir korelasyon elde edildiği bulunmuştur. Çözücüyle indüklenen 5-halojen-2-tiyofenkarboksaldehit bileşiğinin karbonil titreşim frekansları dipol moment, bağ uzunluğu ve dielektrik sabiti ile ters orantılı olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca bileşiklerde oluşan dipol momentin ilaç reseptör etkileşimi için temel kriterlerden birisi olabileceği bildirilmiştir [77].

Literatür taramamız sırasında titreşim frekansı değişimlerini ve çözünen-çözücü etkileşimlerini fiziksel ve kantitatif olarak inceleyen bir dizi çalışmanın sunulduğu görülmüştür [76, 78]. Ancak birçok türevinin biyolojik aktivite gösterdiği, diğer bir grup türevinin ise ilaç olarak kullanıldığı oksadiazol heterohalkalı bileşikleri sınıfına ait literatürde titreşim frekansı değişimleri ile çözünen-çözücü etkileşimlerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Oysaki ilaç olarak kullanılan bileşiklerin çözünen-çözücü etkileşimlerinin bilinmesi, hem sentez hemde tedavi aşamalarında

önem kazanmaktadır. Literatürdeki bu açık nedeniyle, tezin amacı 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on ve 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon bileşiklerini sentezleyip, bunlara ait çözünen-çözücü etkileşimlerinin ATR-FTIR spektroskopisi vasıtasıyla deneysel olarak incelemesi şeklinde belirlenmiştir.

2. MALZEME VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

4-metilbenzaldehit, hidroksilamin hidroklorür, sodyum karbonat, N-klorosüksinimid, 4-etilanilin, trietilamin, etil kloroformat, difosfor pentasülfür, Silika Jel HF_{254} tabaka ve silika jel sentez işlemlerinde kullanıldı.

2.2. Kullanılan Çözücüler

Etil asetat, petrol eteri, kloroform, ksilen çözücüleri sentez ve saflaştırma işlemlerinde, asetonitril, nitrobenzen, etanol, n-propanol, n-bütanol, diklorometan, tetrahidrofuran, kloroform, dietil eter, ksilen, toluen, benzen, klorobenzen ve karbon tetraklorür çözücüleri sentezlenen bileşiklerin FT-IR spektroskopisinde titreşim frekanslarını ölçmek ve çözücü etkilerini incelemek için kullanıldı.

2.3. Kullanılan Cihazlar

2.3.1. Erime noktası

Stuart SMP30 Erime Noktası Tayin Cihazı sentezi yapılan 1,2,4-oksadiazol türevi bileşiklerin erime noktalarının belirlenmesinde kullanıldı.

2.3.2. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FT-IR)

FT-IR spektrumlarının ölçümü Bruker Alpha II spektrometresi ile 4000-400 cm^{-1} bölgesinde gerçekleştirildi.

2.3.3. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR)

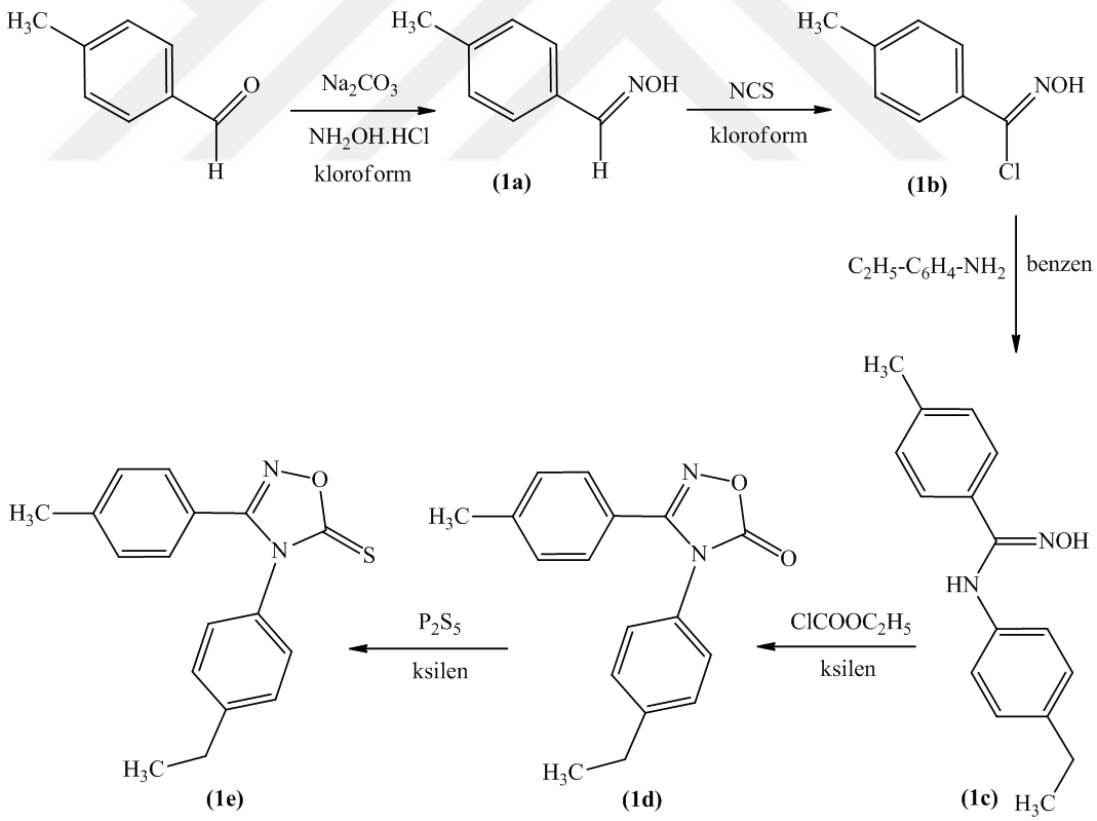
Sentezlenen 1,2,4-oksadiazol türevi bileşiklerinin yapısal analizi ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrumları kullanılarak yapıldı. Söz konusu spektrumlar Bruker Avance III 400 MHz cihazı ile gerçekleştirildi.

2.3.4. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi (HRMS)

Sentezlenen 1,2,4-oksadiazol türevi bileşiklerinin tam kütlelerinin tayininde Waters SYNAPT G1 kütle spektrometresi cihazı kullanıldı.

2.4. Yöntem

Deneysel çalışmalar sentez ve çözücü etkisi şeklinde iki basamakta gerçekleştirilmiştir. Sentez reaksiyonları için öncelikle birinci basamakta 4-metilbenzaldehit'ten başlanarak 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on ve 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon bileşikleri sentezlenmiştir. 1,2,4-oksadiazol türevleri içeren bileşikler için uygulanan sentez yöntemi Şekil 2.1'de gösterilmektedir. Sentezlenen iki yeni 1,2,4-oksadiazol türevleri ATR-FTIR, ^{1}H ve ^{13}C NMR ile yapı tayini, HRMS analizi ile bileşiklerin tam kütleleri belirlendi.



Şekil 2.1 1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin genel sentez yöntemi

İkinci basamakta ise sentezlenen 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on ve 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon bileşikleri

13 farklı saf organik çözücüde FT-IR spektroskopisinde titreşim frekansları ölçüldü. Ölçülen titreşim frekansları çözücü parametreleri ile ilişkilendirilerek çözücü etkisi araştırıldı.

2.4.1. Z-4-metilbenzaldehit oksim sentezi (1a)

Hidroksilamin hidroklorür ($NH_2OH.HCl$) (166,6 mmol, 11,56 g) 50 ml sudaki çözeltisi ile susuz sodyum karbonatın (Na_2CO_3) (83,3 mmol, 8,82 g) 50 ml sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine 50 ml kloroformda çözülen 4-metilbenzaldehit (166,6 mmol, 20 g) yavaş yavaş eklendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Reaksiyon yürütücü olarak etil asetat-petrol eterinden (1:3) oluşan ince tabaka kromatografisi sistemi ile kontrol edildi. Karışım her seferinde 25 ml kloroform ile 3 defa ekstrakte edilerek kloroform fazı toplandı. Toplanan kloroform fazı içerisine kalsiyum klorür ($CaCl_2$) eklenerek bir gece boyunca bekletildi. Karışım süzülerek kalsiyum klorürden ayrıldı ve süzüntüdeki kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntı etil asetat-petrol eteri (1:3) ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek Z-4-metilbenzaldehit oksim (1a) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 16,88 g (verim: % 75)

Erime noktası: 72 - 74 ^oC (literatür [79]: 71,2 - 73 ^oC)

ATR-FTIR $\nu(cm^{-1})$: 3013,65-3305,32 (N-OH), 1607,30 (C=N) (Şekil A.1.)

2.4.2. Z-4-metilbenzaldehit karboksimidoil klorür sentezi (1b)

Z-4-metilbenzaldehit oksim (1a) (103,6 mmol, 14 g) 100 ml kuru kloroformdaki çözeltisi ile *N*-klorosüksinimid (NCS) (103,6 mmol, 13,83g) oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırılarak klorlama işlemine tabi tutuldu. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından oda sıcaklığında ve vakum altında kloroform uçuruldu. Kalıntı saflaştırma işlemine tabi tutulmadan amidoksim sentezinde kullanıldı.

Madde miktarı: 11,41 g (verim: % 65)

2.4.3. *N*-(4-etil-fenil)-*N*′-(4-metil-fenil) amidoksim sentezi (1c)

Z-4-metilbenzaldehit karboksimidoil klorür (1b) (67,3 mmol, 11,41 g) 30 ml benzene çözeltisi içinde 4-etilanilin (134,6 mmol, 17,96 g) ile oda sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Reaksiyon yürütücü olarak etil asetat-petrol eterinden (1:3) oluşan ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Bu reaksiyonun ürünü Z formdaki *N*-(4-etil-fenil)-*N*'-(4-metil-fenil) amidoksim ve yan ürünleri olan bir reaksiyondur. Bu aşamada kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri (1:3) sisteminde saflaştırılarak amidoksim türevi yan ürünlerden ayrıldı. Kalıntı etil asetat-petrol eterinden (1:3) oluşan ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Saflaştırılan kalıntı etil asetat-petrol eteri (1:4) ile kristallendirildi. Kristallendirmenin ardından *N*-(4-etil-fenil)-*N*'-(4-metil-fenil) amidoksim (1c) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 11,28 g (verim: % 66)

Erime noktası: 137 - 138 ^{o}C

ATR-FTIR ν(cm^{-1}): 3001,09-3240,14 (N-OH), 3373,24 (N-H), 1632,25 (C=N) (Şekil A.2.)

2.4.4. 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on sentezi (1d)

N-(4-etil-fenil)-*N*'-(4-metil-fenil) amidoksim (1c) (27,60 mmol, 7 g) 25 ml ksilende çözüldü. Çözeltiye trietilamin (Et_3N) (27,60 mmol, 2,79 g) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılırken etil kloroformatın ($C_3H_5ClO_2$) (27,60 mmol, 2,99 g) 10 ml ksilendeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Önce bir bulanıklık oldu. Daha sonra yağımsı kısım ayrıldı. Reaksiyon karışımı ısıtılırken geri soğutucu altında 12 saat karıştırıldı. Benzen çözücü sisteminde ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Reaksiyon bittikten sonra soğutulan balon içindeki süzüntü süzülerek tuzundan ayrıldı. Süzüntü 80 ^{o}C de düşük basınç altında uçuruldu. Geriye kalan kısım etil asetat-petrol eter (1:4) karışımı içinde kristallendirilmesi ile 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (1d) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 5,2 g (verim: % 67)

Erime noktası: 123,5 - 125 ^{o}C

HRMS m/z (%100) Deneysel M_A: 281,1290 g/mol $[M+H]^+$ (Şekil C.1.)

Hesaplanan M_A: 281,1290 g/mol

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1766,73 (C=O), 1613,56 (C=N) (Şekil A.3.)

^{1}H NMR, (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7,30-7,30 (dd, aromatik, 4H), 7,19-7,16 (dd, aromatik, 4H), 2,74-2,68 (q, -CH_2, 2H), 2,38 (s, -CH_3, 3H), 1,29-1,25 (t, -CH_3, 3H) (Şekil B.1.)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 158,64 (C=O), 157,61 (C=N), 145,94-120,20 (aromatik C), 28,53 (-CH_2), 21,55 (-CH_3), 15,21 (-CH_3) (Şekil B.2.)

2.4.5. 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon sentezi (1e)

4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (1d) (11,38 mmol, 3,2 g) bileşiği ksilende çözüldü ve üzerine ksilende (10 ml) çözünmüş difosfor pentasülfür (P_2S_5) (5,69 mmol, 1,26 g) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 35 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Reaksiyon, yürütücü olarak benzen çözücüsü içinde ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Ksilen 80 ^{o}C de düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri (1:4) sisteminde saflaştırılarak benzen çözücüsü içinde ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Kalan kısım etil asetat-petrol eteri (1:4) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülerek 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (1e) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 1,59 g (verim: % 47)

Erime noktası: 172 - 173,3 ^{o}C

HRMS m/z (%100) Deneysel M_A: 297,1060 g/mol $[M+H]^+$ (Şekil C.2.)

Hesaplanan M_A: 297,1062 g/mol

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1609,74 (C=N), 1346,72 (C=S) (Şekil A.4.)

^{1}H NMR, (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7,36-7,34 (d, aromatik, 2H), 7,25-7,16 (m, aromatik, 6H), 2,77-2,72 (q, -CH_2, 2H), 2,37 (s, -CH_3, 3H), 1,32-1,28 (t, -CH_3, 3H) (Şekil B.3.)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 187,47 (C=S), 158,85 (C=N), 146,72-118,81 (aromatik C), 28,56 (-CH_2), 21,56 (-CH_3), 14,99 (-CH_3) (Şekil B.4.)

2.4.6. FT-IR çözelti spektrumlarının ölçümü

FT-IR çözelti spektrumlarının ölçümleri için, bileşik 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (1d) 0.06 M (0.0505g/3ml) konsantrasyonunda 13 çözelti ve bileşik 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (1e) için 0.06 M (0.0535g/3ml) konsantrasyonunda 13 çözelti hazırlandı. Çözelti spekturumlarının ölçümleri oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada; 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on ve 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon bileşikleri sentezlenerek, bu bileşiklerdeki C=O/C=N/C=S fonksiyonel gruplarına ait titreşim frekansları ATR-FT-IR spektroskopisinde 13 farklı çözücü kullanılarak belirlenmiş ve KBM denklemi, çözücü alıcı sayısı (AN), Swain denklemi ve doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) gibi çözücü parametreleri ile ilişkilendirilerek solvent etkisi incelenmiştir.

3.1. Bileşik (1d) ve Bileşik (1e)'nin Deneysel Titreşim Spektrumları Üzerindeki Çözücü Etkileri

Bileşik (1d)'nin deneysel ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin deneysel ν(C=S)/ν(C=N) ile çözücü parametreleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir. Bileşik (1d) ve bileşik (1e) için deneysel gerilme titreşim frekansları daha az polar veya apolar çözücülerde yüksek frekanslarda belirlenirken, polar çözücülerde ise daha düşük frekanslarda gözlenmiştir.

Tablo 3.1. Bileşik (1d) ve bileşik (1e)'nin farklı çözücülerdeki C=O/C=N/C=S fonksiyonel gruplarına ait titreşim frekansları ile çözücü parametreleri

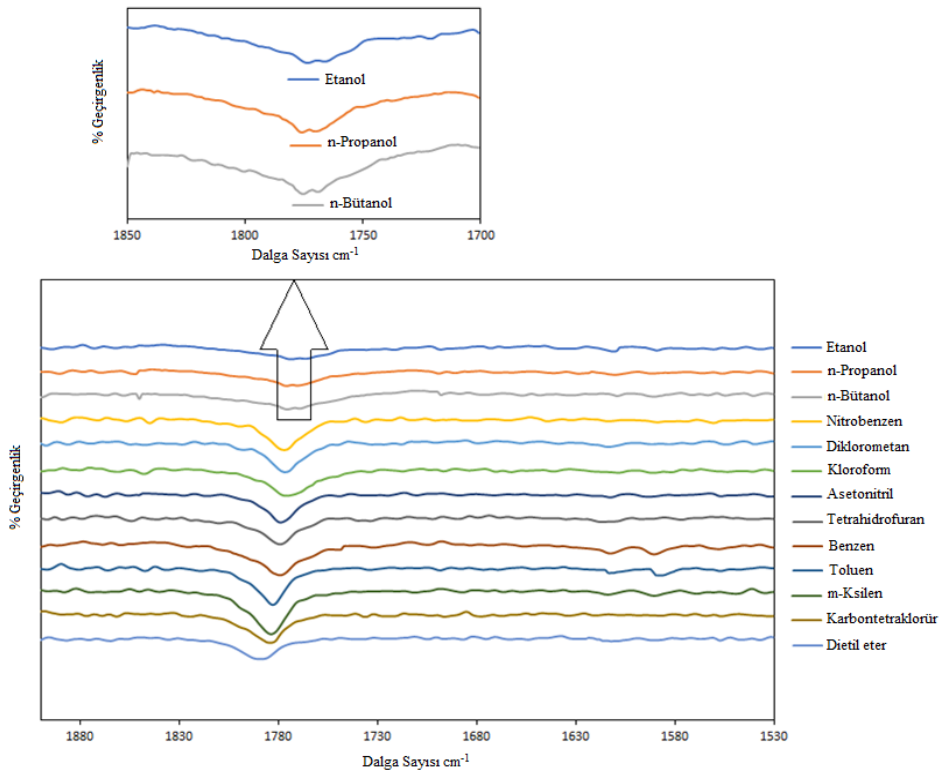
Solvent	Bileşik (1d)				Bileşik (1e)			
	$\nu(C=O)_1$	$\nu(C=O)_2$	$\nu(C=N)_1$	$\nu(C=N)_2$	$\nu(C=S)_1$	$\nu(C=S)_2$	$\nu(C=N)_1$	$\nu(C=N)_2$
Asetonitril	1779,02		1613,51	1592,52	1334,14	1310,50	1612,88	1601,82
Nitrobenzen	1777,07		1612,78	1591,80	1336,22	1311,65	1614,59	1602,67
Etanol	1769,54	1774,52	1607,67	1586,09	1330,79	1304,55	1608,76	1592,45
n-Propanol	1771,72	1777,80	1609,26	1587,24	1331,14	1306,17	1610,51	1594,46
n-Bütanol	1770,96	1785,39	1610,02	1589,52	1332,99	1307,86	1611,49	1596,31
Diklorometan	1777,07		1612,78	1590,35	1333,62	1310,22	1613,01	1599,54
Tetrahidrofuran	1782,03		1614,09	1592,10	1336,15	1310,83	1614,12	1601,22
Kloroform	1779,02		1613,34	1593,15	1337,17	1311,64	1615,85	1603,09
Dietil eter	1789,01		1615,09	1595,21	1338,59	1313,77	1615,14	1604,50
m-Ksilen	1784,52		1616,84	1596,05	1341,26	1313,20	1616,90	1604,42
Toluen	1784,48		1614,32	1595,07	1342,83	1314,18	1617,46	1605,04
Benzen	1783,65		1616,81	1596,05	1343,16	1315,52	1617,35	1605,61
Karbontetraklorür	1785,50		1617,64	1597,71	1345,68	1316,31	1618,69	1608,76

Tablo 3.1.(Devam) Bileşik (1d) ve bileşik (1e)'nin farklı çözücülerdeki C=O/C=N/C=S fonksiyonel gruplarına ait titreşim frekansları ile çözücü parametreleri

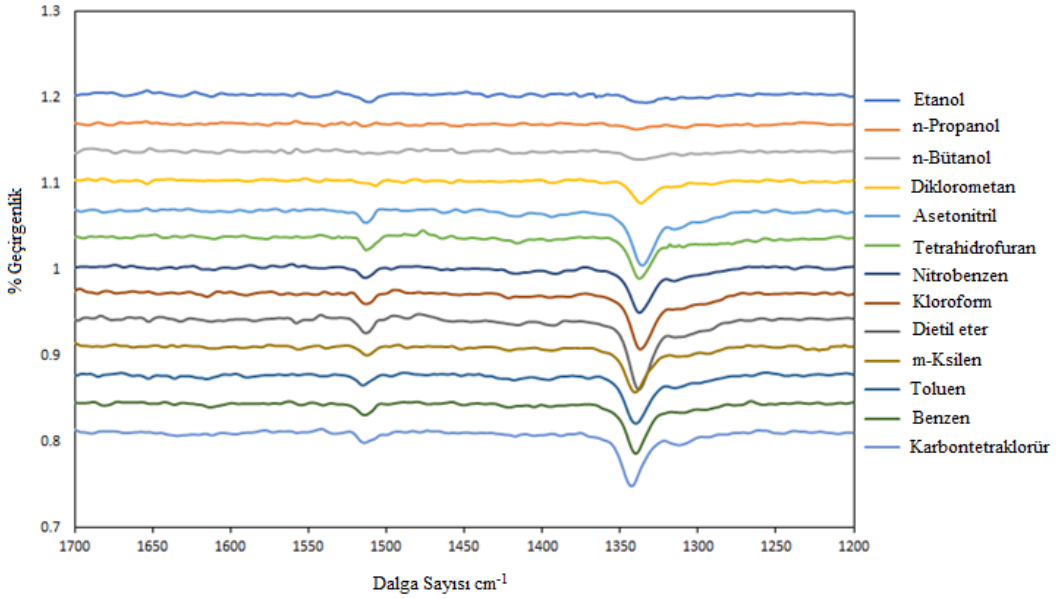
Solvent	Solvent Parametreleri							
	ε	$f(\varepsilon)^a$	AN	β	α	π^*	A_j	B_j
Asetonitril	35,94	0,479	18,9	0,40	0,19	0,66	0,37	0,86
Nitrobenzen	34,78	0,478	14,8	0,30	0	0,86	0,29	0,86
Etanol	24,55	0,470	37,1	0,75	0,86	0,54	0,66	0,45
n-Propanol	20,45	0,464	33,7	0,90	0,84	0,52	0,63	0,44
n-Bütanol	17,51	0,458	32,2	0,84	0,84	0,47	0,61	0,43
Diklorometan	8,93	0,420	20,4	0,10	0,13	0,82	0,33	0,80
Tetrahidrofuran	7,58	0,407	8,0	0,55	0	0,55	0,17	0,67
Kloroform	4,89	0,361	23,1	0,10	0,20	0,58	0,42	0,73
Dietil eter	4,20	0,340	3,9	0,47	0	0,24	0,12	0,34
m-Ksilen	2,37	0,239	2,4	0,12	0	0,47	0,06	0,50
Toluen	2,38	0,240	6,8	0,11	0	0,49	0,13	0,54
Benzen	2,27	0,229	8,2	0,10	0	0,55	0,15	0,59
Karbontetraklorür	2,24	0,226	8,6	0,10	0	0,21	0,09	0,34

$f(\varepsilon)^a = (\varepsilon-1)/(2\varepsilon+1)$
Gerilme titreşim frekanslarının birimi cm^{-1}

Şekil 3.1'de bileşik (1d)'nin ve Şekil 3.2'de bileşik (1e)'nin 13 farklı polar ve apolar çözücü içerisindeki deneysel FT-IR spektrumlarına ait titreşim frekans kaymaları ve değişimleri gösterilmektedir.



Şekil 3.1. Bileşik (1d)'nin ν(C=O) kaymaları ve değişimleri



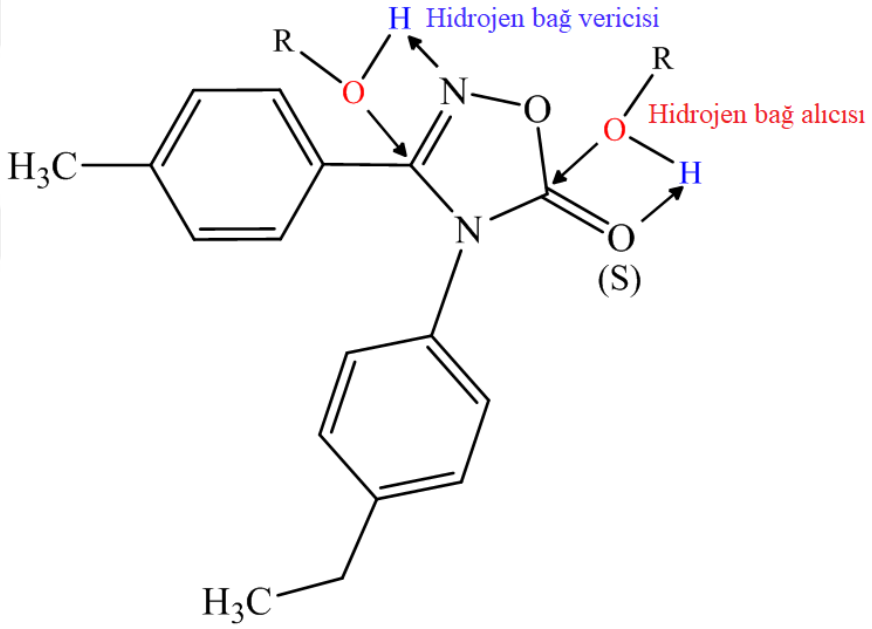
Şekil 3.2. Bileşik (1e)'nin ν(C=S) kaymaları ve değişimleri

Bileşik (1d)'nin FT-IR spektrumunda ve Tablo 3.1'de yer alan alkol olmayan çözücüler içindeki C=O fonksiyonel grubuna ait bir absorpsiyon bandı gözlenirken etanol, n-propanol ve n-bütanol içinde C=O fonksiyonel grubuna ait iki absorpsiyon bandı belirlendi. Alkol çözücülerde bileşik (1d)'nin infrared spektrumunda C=O fonksiyonel grubuna ait iki absorpsiyon bandı vermesini alkol moleküllerinin hem monomer alkol hem de alkol moleküllerinin H-bağı vericisi ve H-bağı alıcısı olarak hareket etmesinin sonucu olarak oluşan poli-alkol molekülü ile ayrı ayrı etkileşiminin sonucu şeklinde açıklanabilir. Bileşik (1d)'deki C=O fonksiyonel grubu hem monomer alkolle hem de poli-alkolle H-bağları oluşabilir. Bu nedenle, bileşik (1d)'de C=O fonksiyonel grubunun elektron yoğunluğu iki farklı etkileşimle azalır ve iki C=O absorpsiyon bandı gözlenir. Literatürde benzer gözlemler bildirilmiştir [74].

Chen Y. ve arkadaşları karbonil fonksiyonel grubunun alkolle üç farklı şekilde hidrojen bağı yapabileceğini açıklamışlardır. Üç farklı hidrojen bağının karbonil grubunun, monomer alkol ve poli-alkolle etkileşebileceği gibi bir diğer etkileşim şeklinin de karbonil grubundaki her bir eşleşmemiş elektron çiftinin monomer alkolle ayrı ayrı etkileşebileceği şeklinde açıklamışlardır. Bunlara ilave yapılan çalışmada ikili absorpsiyon bandından birisinin hidrojen bağlarının etkisi ile olabileceğini ve diğer bandın ise araştırılan molekül ve alkol çözücüler arasındaki spesifik olmayan

etkileşimler (Van der Waals kuvvetleri) nedeniyle bulunulabileceğini ileri sürmüşlerdir [74].

Şekil 3.3'te tez çalışmamızda incelenen 1,2,4-oksadiazol türevleri ve alkol moleküllerindeki hidrojen bağ vericisi ile hidrojen bağ alıcısı kısımları arasındaki beklenen etkileşimler gösterilmektedir. İncelenen moleküllerde α hidrojen olmadığı için C=X (X: O, N, S) bağında kısmen pozitif yüklü karbonun hidrojen bağ vericisi gibi, alkolün oksijeninin ise hidrojen bağ alıcısı gibi davrandığı düşünülmektedir. İncelenen oksadiazol türevlerinin moleküler yapısı nedeniyle, C=N grubu, C=O ve C=S gruplarına kıyasla sterik etki altındadır. Çünkü C=N grubu halkanın içinde kalmakta ve bu nedenle alkol ile etkileşimi sınırlıdır. Bu sonuç, *Aj* ve α'nın korelasyon katsayılarından görülebilir.



Şekil 3.3. 1,2,4-oksadiazol türevleri ile alkol çözücüler arasındaki etkileşimler

Bileşik (1d) ve bileşik (1e)'nin C=O, C=N ve C=S fonksiyonel gruplarına ait çözücü kaynaklı deneysel titreşim frekansları, çözücü parametreleri ile KBM, çözücü alıcı sayısı (AN), Swain ve doğrusal çözünme enerji ilişkisi (LSER) gibi denklemler kullanılarak ilişkilendirildi. Bileşik (1d) ve bileşik (1e) için elde edilen doğrusal denklem parametreleri ve korelasyon katsayıları sırasıyla Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'te gösterilmektedir.

Tablo 3.2. Bileşik (1d) için çözücü denklemleri

Titreşimsel Fonksiyonel Grup	Denklem	R^2
	KBM Denklemi	
$\nu(C=O)_1$	1796,20 – 45,05 *f(ε)*	0,5934
$\nu(C=N)_1$	1622,03 – 23,32 *f(ε)*	0,6562
$\nu(C=N)_2$	1603,20 – 28,70 *f(ε)*	0,7161
	AN Denklemi	
$\nu(C=O)_1$	1787,70 – 0,49 AN	0,9060
$\nu(C=N)_1$	1617,30 – 0,23 AN	0,8365
$\nu(C=N)_2$	1597,00 – 0,27 AN	0,7967
	Swain Denklemi	
$\nu(C=O)_1$	1790,20 – 26,77 A_j – 3,81 B_j	0,9128
$\nu(C=N)_1$	1617,43 – 13,07 A_j + 0,03 B_j	0,8809
$\nu(C=N)_2$	1598,14 – 14,90 A_j – 1,71 B_j	0,8363
	LSER Denklemi	
$\nu(C=O)_1$	$1790{,}72 - 14{,}71\,\pi^* - 15{,}51\,\alpha + 0{,}85\,\beta$	0,9695
$\nu(C=N)_1$	$1618{,}76 - 5{,}70\,\pi^* - 5{,}45\,\alpha - 2{,}75\,\beta$	0,9076
$\nu(C=N)_2$	$1600{,}05 - 8{,}78\,\pi^* - 5{,}29\,\alpha - 4{,}23\,\beta$	0,9247

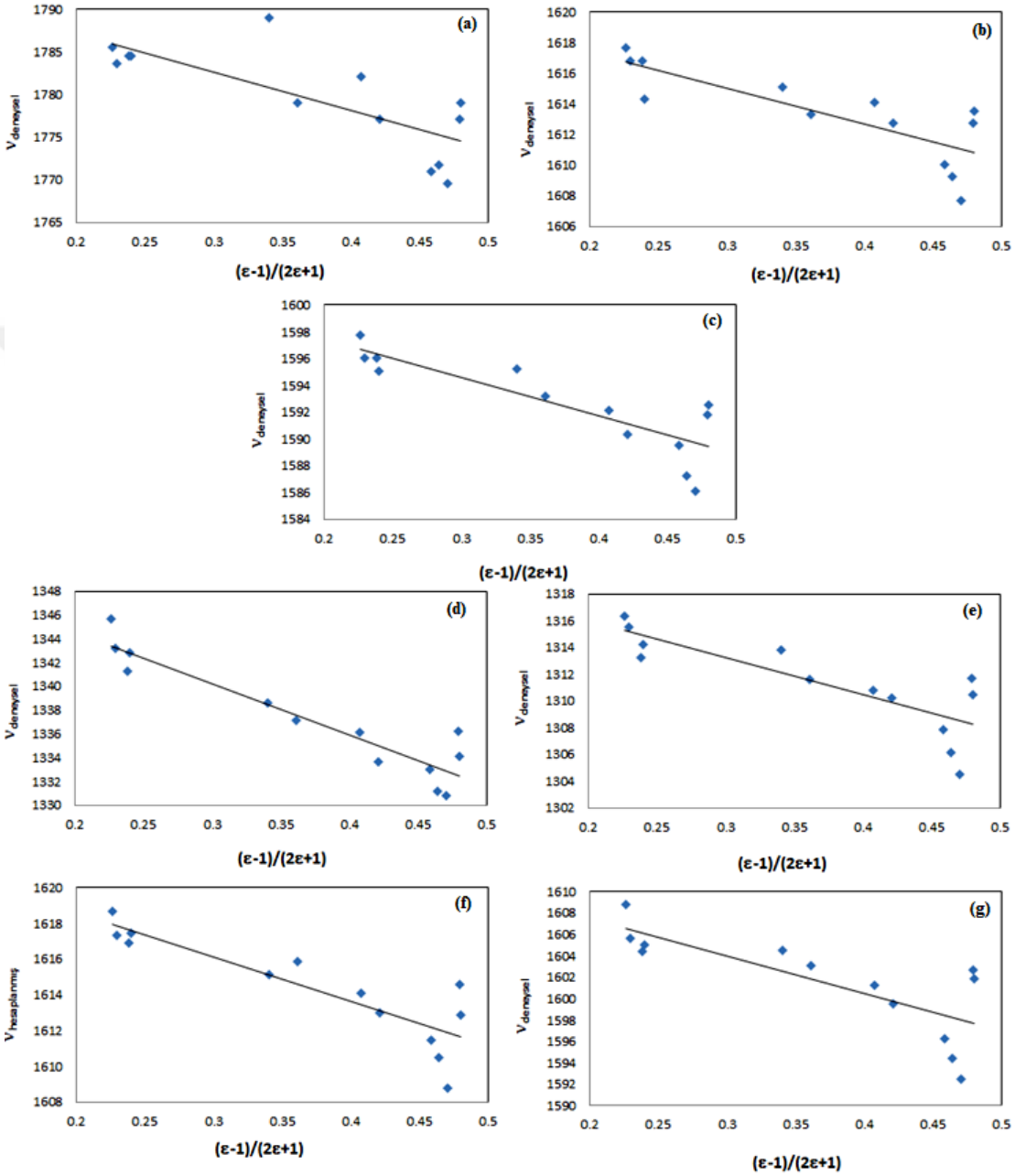
Gerilme titreşim frekanslarının birimi cm^{-1}

Tablo 3.3. Bileşik (1e) için çözücü denklemleri

Titreşimsel Fonksiyonel Grup	Denklem	R^2
	KBM Denklemi	
$\nu(C=S)_1$	1353,20 – 43,13 *f(ε)*	0,8727
$\nu(C=S)_2$	1321,50 – 27,67 *f(ε)*	0,6780
$\nu(C=N)_1$	1623,50 – 24,66 *f(ε)*	0,7526
$\nu(C=N)_2$	1614,50 – 34,93 *f(ε)*	0,5969
	AN Denklemi	
$\nu(C=S)_1$	1342,80 – 0,33 AN	0,6678
$\nu(C=S)_2$	1315,70 – 0,26 AN	0,7882
$\nu(C=N)_1$	1617,90 – 0,21 AN	0,7251
$\nu(C=N)_2$	1607,40 – 0,35 AN	0,7749
	Swain Denklemi	
$\nu(C=S)_1$	1346,47 – 19,07 A_j – 5,76 B_j	0,7855
$\nu(C=S)_2$	1316,06 – 14,83 A_j – 0,34 B_j	0,8337
$\nu(C=N)_1$	1618,36 – 12,13 A_j – 0,41 B_j	0,7798
$\nu(C=N)_2$	1606,97 – 19,80 A_j + 1,21 B_j	0,8203
	LSER Denklemi	
$\nu(C=S)_1$	$1348{,}65 - 13{,}52\,\pi^* - 3{,}56\,\alpha - 9{,}03\,\beta$	0,8660
$\nu(C=S)_2$	$1317{,}78 - 6{,}81\,\pi^* - 5{,}65\,\alpha - 4{,}15\,\beta$	0,9142
$\nu(C=N)_1$	$1620{,}24 - 5{,}89\,\pi^* - 3{,}26\,\alpha - 5{,}23\,\beta$	0,8965
$\nu(C=N)_2$	$1609{,}94 - 8{,}50\,\pi^* - 8{,}10\,\alpha - 5{,}24\,\beta$	0,9281

Gerilme titreşim frekanslarının birimi cm^{-1}

Şekil 3.4'te bileşik (1d)'nin C=O/C=N fonksiyonel gruplarına ve bileşik (1e)'nin C=S/C=N fonksiyonel gruplarına ait titreşim frekanslarının, KBM denklemindeki $\frac{(\varepsilon-1)}{2\varepsilon+1}$ karşı grafikleri verilmiştir.



Şekil 3.4. Bileşik (1d) için (a) $\nu(C=O)_1$, (b) $\nu(C=N)_1$, (c) $\nu(C=N)_2$ ve bileşik (1e) için (d) $\nu(C=S)_1$, (e) $\nu(C=S)_2$, (f) $\nu(C=N)_1$, (g) $\nu(C=N)_2$ KBM denklemine karşı grafiği

Grafiklerin negatif eğimleri Denklem (1.1)'de yer alan çözücü dielektrik sabitlerinin artması nedeniyle (1d) bileşiğinin C=O/C=N ve (1e) bileşiğinin C=S/C=N fonksiyonel gruplarına ait titreşim frekansı değerlerinin kırmızıya kaydığını gösterir.

Bileşik (1d) ve bileşik (1e) için doğrusal denklem parametreleri ve korelasyon katsayıları sırasıyla Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'te gösterilmektedir. Ayrıca KBM parametreleri ile bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) arasında zayıf bir ilişkinin olduğu Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'te görülmektedir. Çünkü frekans kaymaları yalnızca çözücünün dielektrik sabitine bağlı değildir. Bu durum KBM denkleminde bileşik (1d) ve bileşik (1e) ile çözücüler arasındaki etkileşimde sadece dielektrik sabitlerinin dikkate alınmasıyla açıklanabilir [80].

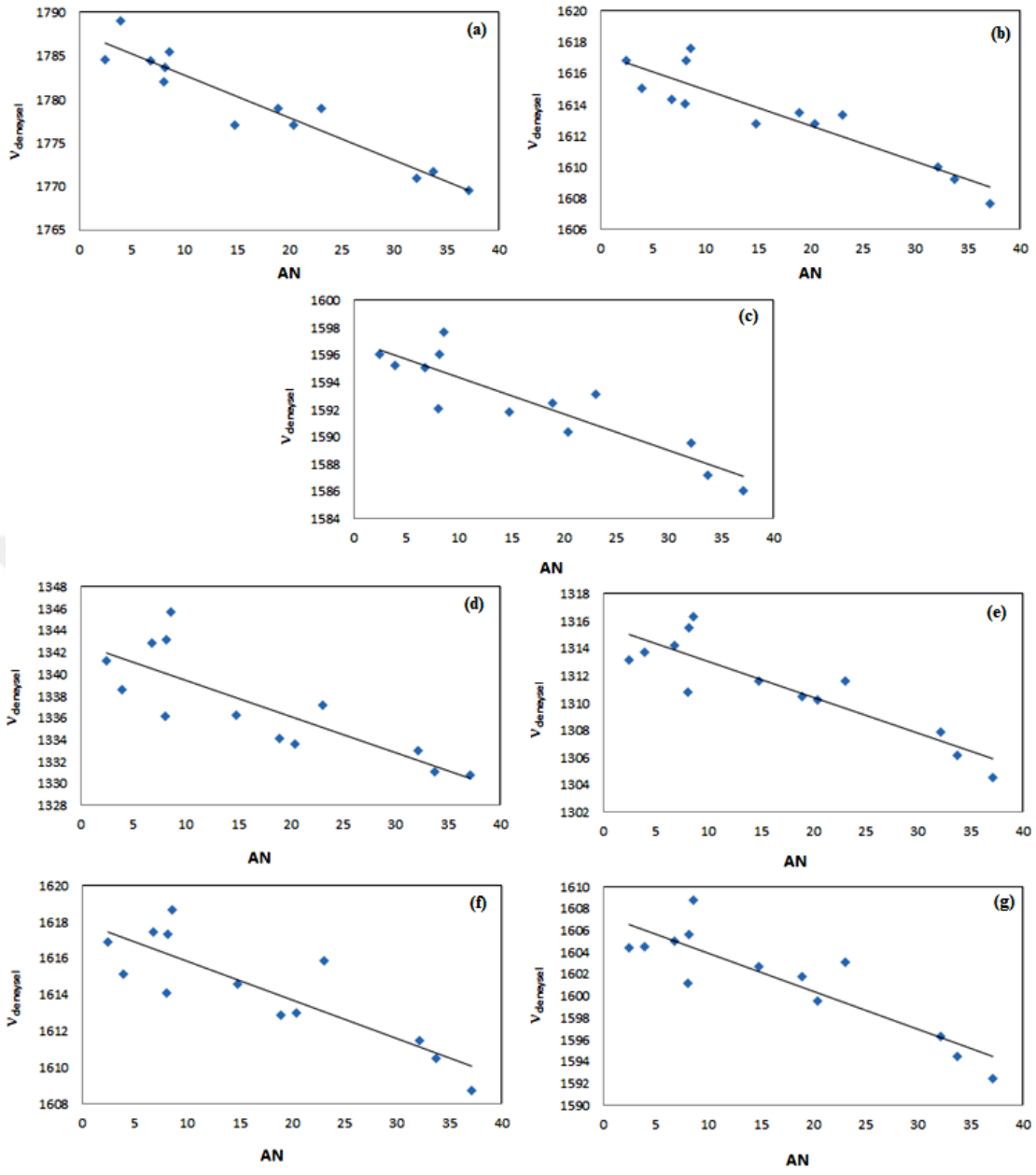
Bu sonuca göre farklı çözücülerdeki ν(C=O)/ν(C=N) ve ν(C=S)/ν(C=N) değişimlerini açıklamak için hidrojen bağı, spesifik olmayan etkileşimler ve sterik etkiler gibi daha fazla parametre dikkate alınmalıdır. Bu nedenle tek parametreyi içeren KBM denklemi, bileşik (1d)'nin C=O/C=N ve bileşik (1e)'nin C=S/C=N fonksiyonel gruplarına ait deneysel gerilme titreşim frekansları üzerinde çözücü etkilerini açıklamak için yetersizdir. KBM denklemi ile deneysel titreşim frekanslarının korelasyonu için benzer sonuçlar bildirilmiştir [74, 81].

Şekil 3.5'te bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) AN denklemine karşı grafiği verilmiştir.

Bileşik (1d) ve bileşik (1e) için doğrusal parametreler ve korelasyon katsayıları sırasıyla Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'te görülmektedir. Ancak bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) ile AN arasında zayıf bir korelasyon olduğu görülmüştür.

Tablo 3.1'de çözücünün elektrofilisitesini gösteren çözücü AN'leri arttığında, bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) daha düşük frekanslara kaydığı görülmektedir. Ancak bu durum polar çözücüler ile bileşik (1d) ve bileşik (1e) arasında belirli bir etkileşimin varlığını göstermektedir [80].

Elde edilen sonuçlara göre, çözücü AN'ler bu çalışmada çözücünün neden olduğu titreşim kaymalarının belirlenmesinde önemli bir rol oynamamaktadır. Bu nedenle polarizasyon etkilerinin katkısı da dikkate alınmalıdır.



Şekil 3.5. Bileşik (1d) için (a) $\nu(C=O)_1$, (b) $\nu(C=N)_1$, (c) $\nu(C=N)_2$ ve bileşik (1e) için (d) $\nu(C=S)_1$, (e) $\nu(C=S)_2$, (f) $\nu(C=N)_1$, (g) $\nu(C=N)_2$ AN denklemine karşı grafiği

Çözücünün neden olduğu frekans kaymalarının araştırılmasında, H-bağı ve elektron çifti transferi gibi özel çözücü etkileri, Swain denklemleri kullanılarak tanımlanmıştır [82]. Bileşik (1d)'nin $\nu(C=O)/\nu(C=N)$ ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=S)/\nu(C=N)$ Swain denklemine göre korelasyon sonuçları Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'te verilmiştir.

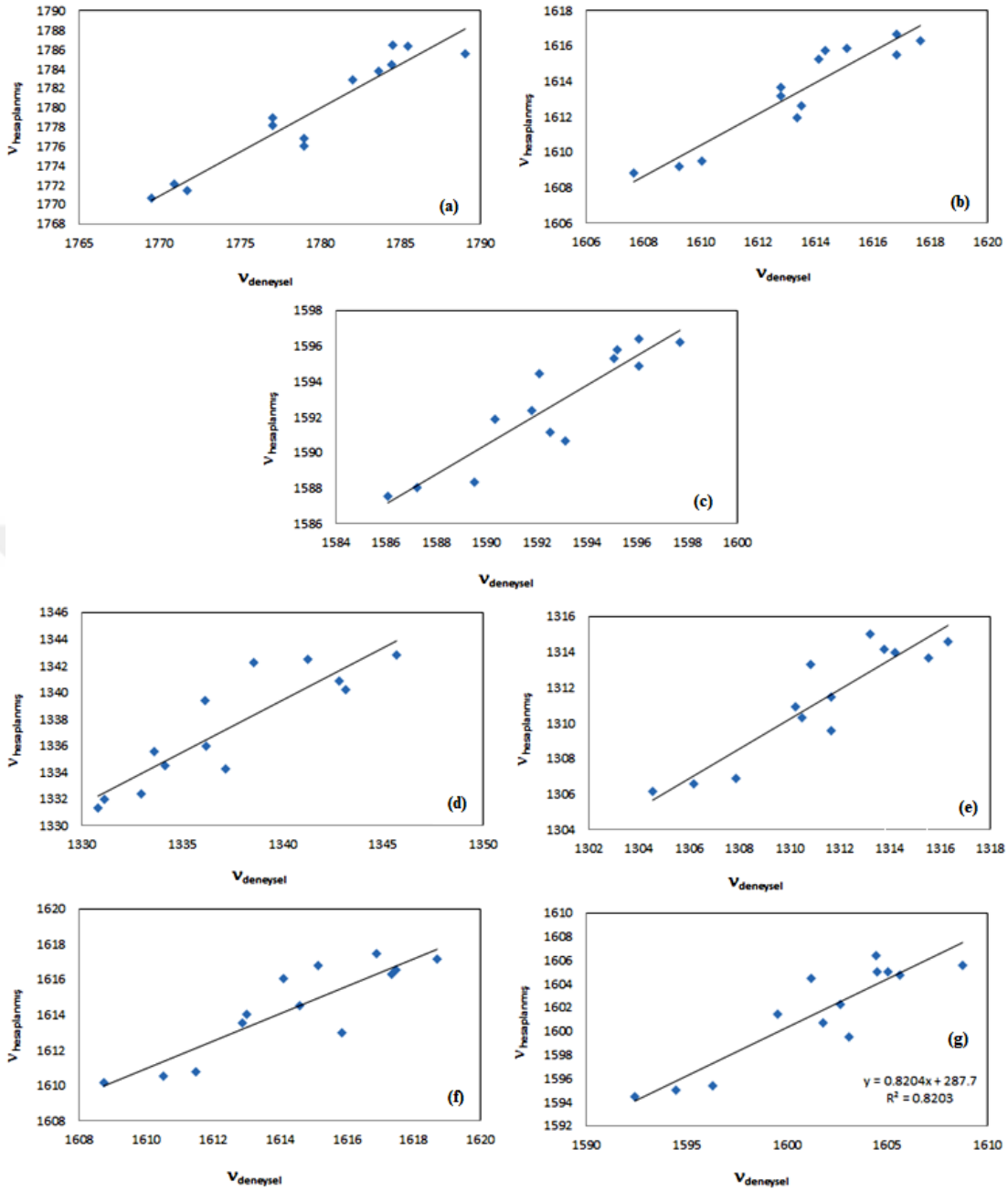
Bileşik (1d)'nin $\nu(C=O)/\nu(C=N)$ ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=S)/\nu(C=N)$ çözücüler için hem Lewis asitliği hem de Lewis bazikliğini dikkate alan Swain denklemi ile olan korelasyon sonuçlarının, çözücülerin AN'lerine göre olan korelasyonlardan daha iyi

olduğu gözlenmiştir. Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'te ki *Aj* ve *Bj* katsayıları için belirlenen negatif işaretler, çözücünün hidrojen bağı verici asitliği ve hidrojen bağı alıcı bazikliğinin artmasının bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) değerlerinin kırmızıya kaymasına yol açtığını göstermektedir. Ayrıca bununla birlikte *Bj* katsayıları, bileşik (1d)'nin $\nu(C=N)_1$'i ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=N)_2$'si için pozitif olarak belirlendi. Bu durum bileşik (1d)'nin ve bileşik (1e)'nin fonksiyonel gruplarında çözücü hidrojen bağı alıcı bazikliğinin artmasının elektron yoğunluğunda bir artışa neden olması ve ölçülen titreşim frekanslarının maviye kayması ile açıklanabilir.

Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'te görüldüğü üzere bileşik (1d)'nin $\nu(C=N)_1$'i ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=N)_2$'sine ait *Bj* katsayıları pozitif yönde arttıkça korelasyon katsayılarının da artma eğiliminde olduğu gözlendi. Sonuç olarak titreşim frekanslarının maviye kayma eğiliminin kırmızıya kayma kadar güçlü olmadığı söylenebilir.

Şekil 3.6'da bileşik (1d)'nin deneysel ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin deneysel ν(C=S)/ν(C=N) Swain denklemi ile korelasyon sonuçlarının grafikleri verilmiştir. Bileşik (1d) ve bileşik (1e)'deki C=O, C=N ve C=S fonksiyonel grupları bir hidrojen bağı alıcısıdır. Çözücüler, çözücü hidrojen bağı verici asitliğinin artmasıyla bileşik (1d) ve bileşik (1e)'deki C=O, C=N ve C=S fonksiyonel grupları ile proton bağışlama ve H-bağı oluşturma eğilimindedir. Sonuç olarak, oluşan hidrojen bağı C=O, C=N ve C=S fonksiyonel gruplarının elektron yoğunluğunda azalmaya neden olmuştur ve (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) kırmızıya kaymıştır. *Aj*'nin katsayıları *Bj*'nin katsayılarından çok daha büyük olduğu için çözücünün hidrojen bağı verici asitliği, çözücünün hidrojen bağı alıcı bazikliğinden daha büyük olduğu ve bu durumun bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) kırmızıya kaydırdığı görülmüştür.

Sonuç olarak C=O/C=N ve C=S/C=N fonksiyonel gruplarının gerilme titreşim frekansları, sahip oldukları eşleşmemiş elektronlar nedeniyle çözücü hidrojen bağı alıcı bazlığına göre çözücü hidrojen bağı verici asitliğine daha duyarlıdır.



Şekil 3.6. Bileşik (1d) için (a) $\nu(C=O)_1$, (b) $\nu(C=N)_1$, (c) $\nu(C=N)_2$ ve bileşik (1e) için (d) $\nu(C=S)_1$, (e) $\nu(C=S)_2$, (f) $\nu(C=N)_1$, (g) $\nu(C=N)_2$ Swain denklemine karşı grafiği

Belirlenen LSER parametreleri Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'te sırasıyla bileşik (1d) ve bileşik (1e) için verilmiştir. LSER denklemi kullanılarak elde edilen sonuçlar KBM denklemi, AN ve Swain eşitlikleri ile elde edilen sonuçlardan daha iyi korelasyonlar sergilemişlerdir. Çünkü C=O/C=N ve C=S/C=N fonksiyonel grupların bant kaymalarını açıklamak için LSER modeli yalnızca α ve β gibi belirli etkileşim

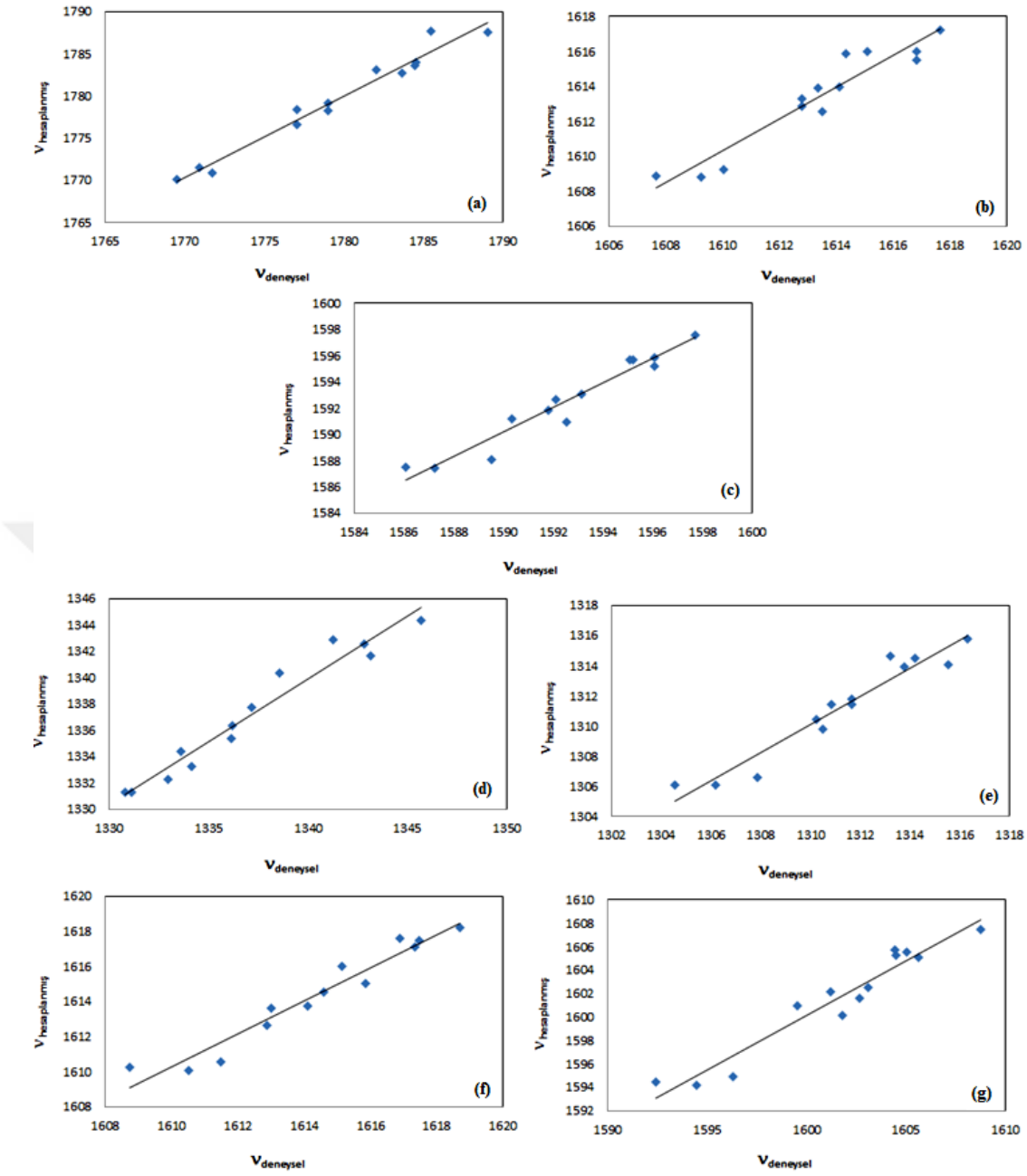
parametrelerini değil, aynı zamanda π^* gibi spesifik olmayan etkileşim parametrelerini de hesaba katar [81, 82].

π^* negatif katsayıları, ν(C=O)/ν(C=N) ve ν(C=S) /ν(C=N)'nin kırmızıya kaymasının spesifik olmayan çözücü etkilerinden kaynaklandığını gösterir. Bu durum azalan elektron yoğunluğundan kaynaklanabilir. Diğer parametrelere göre en büyük mutlak değerlere sahip olan LSER denkleminden belirlenen π^* katsayıları, çözünen/çözücü etkileşimlerinde spesifik olmayan çözücü etkilerinin baskın olduğunu kanıtlamaktadır.

Swain'deki *Aj* ve *Bj* parametrelerinin katsayılarının sonuçlarına benzer LSER denkleminde ki α ve β katsayıları da negatiftir. Bu durum çözücünün hidrojen bağı alıcı bazikliği ve hidrojen bağı verici asitliği ile ν(C=O)/ν(C=N) ve ν(C=S)/ν(C=N)'nin kırmızıya kaymasıyla ilgili aynı etkiyi belirtir. Ancak α katsayısı π^* katsayısından biraz daha büyük olduğu, β katsayısı ise bileşik (1d)'nin $\nu(C=O)_1$ için pozitif olarak belirlenmiştir. Bu durum C=O fonksiyonel grubunun oksijen atomu üzerindeki eşleşmemiş dört elektronun hidrojen bağları oluşturduğundan, çözünen/çözücü etkisine katkısı çözücünün dipolarite/polarize edilebilirlik etkisinden daha baskın olduğu ile açıklanabilir.

Bileşik (1e) için $\nu(C=S)_1$ ve $\nu(C=N)_1$ dışında α katsayıları β katsayılarından daha büyüktür. 1,2,4-oksadiazol türevleri incelendiğinde, bu moleküllerin hidrojen bağı alıcı grup özelliklerinin eşleşmemiş elektronlardan dolayı baskın olduğu kolayca görülebilir. Ayrıca 1,2,4-oksadiazol türevi moleküllerin hidrojen bağı verici grup özellikleri polarize 'H' atomları içermediğinden çok zayıftır. Bu nedenle bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) çözücü hidrojen bağı verici asitliğinin, hidrojen bağı alıcı bazlığına göre daha duyarlıdır. Bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) LSER denklemlerinin parametreleri ile çok iyi korelasyonlar elde edildiği görülmüştür.

FT-IR spektroskopisinde deneysel olarak elde edilen bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N)'larının LSER denklemine korelasyon grafikleri Şekil 3.7'de gösterilmektedir.



Şekil 3.7. Bileşik (1d) için (a) $\nu(C=O)_1$, (b) $\nu(C=N)_1$, (c) $\nu(C=N)_2$ ve bileşik (1e) için (d) $\nu(C=S)_1$, (e) $\nu(C=S)_2$, (f) $\nu(C=N)_1$, (g) $\nu(C=N)_2$ LSER denklemine karşı grafiği

Bileşik (1d) ve bileşik (1e) ile çözücüler arasındaki spesifik olmayan π^* çözücü etkilerinin, en büyük katsayı değeri olması nedeniyle önemli bir rol oynadığı önerilmektedir. LSER denklemi, KBM, AN ve Swain denklemleriyle karşılaştırıldığında, hem polar hem de polar olmayan çözücülerdeki çözünen ve çözücü etkileşimlerinin neden olduğu titreşim frekansı kaymalarının fiziksel olarak anlamlı ve niceliksel olarak daha doğru bir açıklamasını sağlar.

3.2 Çözücü Parametrelerinin Bileşik (1d) ve Bileşik (1e)'nin Deneysel Titreşim Spektrumları Üzerindeki Etkileşimli Etkileri

Swain ve LSER denklemleri, çözücünün organik moleküllerin titreşim spektrumları üzerindeki etkilerini tanımlamak için yaygın olarak kullanılır. Swain ve LSER denklemleri çok parametreli denklemler olup A_j, B_j, π^*, α ve β gibi çözücü parametrelerinin organik moleküllerin titreşim spektrumları üzerindeki ana etkilerini içermektedir. Bu çalışmada ve benzer çalışmalarda araştırılan doğrusal etkiler dışında, çözücü parametrelerinin doğrusal, etkileşimli ve ikinci dereceden etkileri de incelenmiştir. Çözücü parametrelerinin ikinci dereceden ve etkileşimli etkileri, Minitab-19 ile çok parametreli regresyon kullanılarak belirlendi.

Swain denklemi için bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) üzerindeki çözücü parametrelerinin ikinci dereceden ve etkileşimli çözücü etkileri Denklem (3.1) gibi temsil edilmektedir;

$$\nu = \nu_0 + \beta_1 A_j + \beta_2 B_j + \beta_{11} A_j^2 + \beta_{22} B_j^2 + \beta_{12} A_j B_j \qquad (3.1.)$$

Denklemde (3.1)'de tahmin edilen frekans (ν), kesişim (ν_0), doğrusal (β_1, β_2), ikinci dereceden (β_{11}, β_{22}) ve etkileşim (β_{12}) katsayıları ile ilişkilendirilmiştir. İlgili etkilerin katsayıları β ile temsil edildi ve Student's t-testi uygulanarak belirlendi. Minitab-19 ile grafik analizi, bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N)'nin çoklu doğrusal regresyonu için kullanıldı. Verilerin analizi sonucunda Swain denklemi için belirlenen parametrelerin tüm doğrusal, etkileşim ve karesel etkileri için regresyon katsayısı, her katsayının standart sapması, P değerleri ve t değerleri Tablo 3.4'te gösterilmektedir. Tablo 3.4'te görüldüğü üzere bileşik (1d)'nin $\nu(C=O)_1$ ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=N)_2$'si çözücü parametresinin kuadratik ve etkileşim etkilerine yanıt vermiştir.

İkinci dereceden ve etkileşim etkilerini içeren modelden elde edilen korelasyon katsayıları bileşik (1d)'nin $\nu(C=O)_1$ için 0,9488 ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=N)_2$ için 0,8887 olup, doğrusal modelden elde edilen korelasyon katsayılarından büyük olduğu Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'te görülmektedir (bileşik (1d)'nin $\nu(C=O)_1$ için 0,9128 ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=N)_2$ için 0,8203).

Tablo 3.4. Swain denklemi için regresyon modeli sonuçları

	Katsayı	Standart Sapma	t	F	P	R^2
Bileşik (1d)						
$\nu(C=O)_1$						0,9488
Sabit	1798,50	3,75	479,93	55,55	0,000	
A_j	-54,30	11,20	-4,86	23,66	0,001	
B_j	-22,23	7,74	-2,87	8,26	0,018	
A_jB_j	59,50	23,70	2,51	6,32	0,033	
Bileşik (1e)						
$\nu(C=N)_2$						0,8887
Sabit	1616,01	4,27	378,45	23,95	0,000	
A_j	-49,20	12,70	-3,86	14,93	0,004	
B_j	-18,43	8,81	-2,09	4,37	0,066	
A_jB_j	63,50	27,00	2,35	5,53	0,043	

Gerilme titreşim frekanslarının birimi cm^{-1}

Bu sonuca göre ikinci dereceden ve etkileşim etkilerini içeren modelin bileşik (1d)'nin $\nu(C=O)_1$ ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=N)_2$'si için en uygun model olduğu, doğrusal modele kıyasla daha iyi korelasyonlar elde edildiği görülmüştür.

Bileşik (1d)'nin $\nu(C=O)_1$ ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=N)_2$'si için regresyon denklemleri sırasıyla Denklem (3.2) ve Denklem (3.3)'te verilmiştir;

$$\nu_{(C=O)_1} = 1798{,}50 - 54{,}30\,A_j - 22{,}23\,B_j + 59{,}50\,A_jB_j \quad (3.2)$$

$$\nu_{(C=N)_2} = 1616{,}01 - 49{,}20\,A_j - 18{,}43\,B_j + 63{,}50\,A_jB_j \quad (3.3)$$

Tablo 3.4'teki P değeri ne kadar küçük, t ve F değerleri ne kadar büyük ise ikinci dereceden ve etkileşim etkilerini içeren modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterir (%95 güven seviyesinde) [83]. *Aj* (P = 0,001) ve *Bj* (P = 0,018)'in bileşik (1d)'nin $\nu(C=O)_1$'i üzerindeki doğrusal etkilerinin oldukça önemli olduğu bulunmuştur. *Aj* (P = 0,004)'ün bileşik (1e)'nin $\nu(C=N)_2$ üzerindeki doğrusal etkisi oldukça önemli olduğu ancak *Bj* (P = 0,066)'nın anlamlı olmadığı görülmektedir.

Ayrıca *Aj* ile *Bj*'nin etkileşim etkisinin bileşik (1d)'nin $\nu(C=O)_1$'i için (P = 0,033) ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=N)_2$'si için (P = 0,043) değerlerinin de kısmen anlamlı olduğu gözlendi. Sonuç olarak *Aj* ile *Bj*'nin etkileşim etkisi (1d)'nin $\nu(C=O)_1$'i ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=N)_2$'si için biraz önemli faktör olarak kabul edilir.

LSER denklemi için bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) üzerindeki çözücü parametrelerinin ikinci dereceden ve etkileşimli çözücü etkileri Denklem (3.4) gibi temsil edilmektedir;

$$\nu = \nu_0 + k_1\pi^* + k_2\delta + k_3\alpha + k_4\beta + k_{11}\pi^{*^2} + k_{22}\delta^2 + k_{33}\alpha^2 + k_{44}\beta^2 + k_{12}\pi^*\delta + k_{13}\pi^*\alpha + k_{14}\pi^*\beta + k_{23}\delta\alpha + k_{24}\delta\beta + k_{34}\alpha\beta \quad (3.4)$$

Denklemde (3.4)'te tahmin edilen frekans (ν), kesişim (ν_0), doğrusal (k_1, k_2, k_3, k_4), ikinci dereceden (k_{11}, k_{22}, k_{33}, k_{44}) ve etkileşim (k_{12}, k_{13}, k_{14}, k_{23}, k_{24}, k_{34})katsayıları ile ilişkilendirilmiştir. İlgili etkilerin katsayıları k ile temsil edildi ve Student's t-testi uygulanarak belirlendi. Bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N)' nin grafik analizleri ile çoklu doğrusal regresyonları için Minitab-19 kullanıldı.

Verilerin analizinden belirlenen parametrelerin tüm doğrusal, etkileşim ve ikinci dereceden etkileri için regresyon katsayısı, her katsayının standart sapması, P değerleri ve t değerleri LSER denklemi için Tablo 3.5'te gösterilmektedir.

Tablo 3.5'te bileşik (1d)'nin $\nu(C=N)_2$ ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=S)_1$, $\nu(C=S)_2$, $\nu(C=N)_1$ çözücü parametresinin ikinci dereceden ve etkileşim etkilerine yanıt vermiştir. İkinci dereceden ve etkileşim etkilerini içeren modelde elde edilen korelasyon katsayıları Tablo 3.5'te bileşik (1d)'nin $\nu(C=N)_2$ için 0,9605 ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=S)_1$ için 0,9501, $\nu(C=S)_2$ için 0,9548, $\nu(C=N)_1$ için 0,9692 olduğu, doğrusal modelde elde edilen korelasyon katsayıları ise Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'te bileşik (1d)'nin $\nu(C=N)_2$ için 0,9247 ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=S)_1$ için 0,8660, $\nu(C=S)_2$ için 0,9142, $\nu(C=N)_1$ için 0,8965 olduğu görülmüştür.

Bu durum ikinci dereceden ve etkileşim etkilerini içeren modelden elde edilen korelasyon katsayılarının doğrusal modele göre daha büyük ve daha iyi korelasyon sonuçları verdiği, LSER için ikinci dereceden ve etkileşim etkilerini içeren modelin bileşik (1d)'nin $\nu(C=N)_2$ ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=S)_1$, $\nu(C=S)_2$, $\nu(C=N)_1$ için en uygun model olduğu gösterilmektedir.

Tablo 3.5. LSER denklemi için regresyon modeli sonuçları

	Katsayı	Standart Sapma	t	F	P	R^2
Bileşik (1d)						
$\nu(C=N)_2$						0,9605
Sabit	1599,68	0,89	1790,07	48,65	0,000	
π^*	-7,08	1,50	-4,71	22,2	0,002	
α	17,20	8,44	2,04	4,16	0,076	
β	-5,36	1,52	-3,53	12,44	0,008	
$\alpha\pi^*$	-42,80	15,90	-2,07	7,27	0,027	
Bileşik (1e)						
$\nu(C=S)_1$						0,9504
Sabit	1349,05	1,35	997,9	38,31	0,000	
π^*	-10,77	2,21	-4,87	23,73	0,001	
α	-26,6	6,53	-4,08	16,61	0,004	
β	-13,09	2,59	-5,36	28,75	0,001	
$\alpha\beta$	31,48	8,53	3,69	13,61	0,006	
$\nu(C=S)_2$						0,9548
Sabit	1317,40	0,95	1391,5	42,27	0,000	
π^*	-5,02	1,59	-3,15	9,95	0,013	
α	18,06	8,94	2,02	4,08	0,078	
β	-5,34	1,61	-3,31	10,97	0,011	
$\alpha\pi^*$	-45,20	16,80	-2,68	7,19	0,028	
$\nu(C=N)_1$						0,9692
Sabit	1619,08	0,66	2449,1	62,93	0,000	
π^*	-3,87	1,11	-3,48	12,11	0,008	
α	23,59	6,25	3,78	14,26	0,005	
β	-6,58	1,13	-5,84	34,16	0,000	
$\alpha\pi^*$	-51,10	11,80	-4,35	18,89	0,002	

Gerilme titreşim frekanslarının birimi cm^{-1}

Bileşik (1d)'nin $\nu(C=N)_2$ ve bileşik (1e)'nin $\nu(C=S)_1$, $\nu(C=S)_2$, $\nu(C=N)_1$'si için regresyon denklemleri sırasıyla Denklem (3.5), Denklem (3.6), Denklem (3.7) ve Denklem (3.8)' de verilmiştir;

$$\nu_{(C=N)_2} = 1599{,}68 - 7{,}08\,\pi^* + 17{,}20\,\alpha - 5{,}36\,\beta - 42{,}80\,\alpha\pi^* \quad (3.5)$$

$$\nu_{(C=S)_1} = 1349{,}05 - 10{,}77\,\pi^* - 26{,}60\,\alpha - 13{,}90\,\beta + 31{,}48\,\alpha\beta \quad (3.6)$$

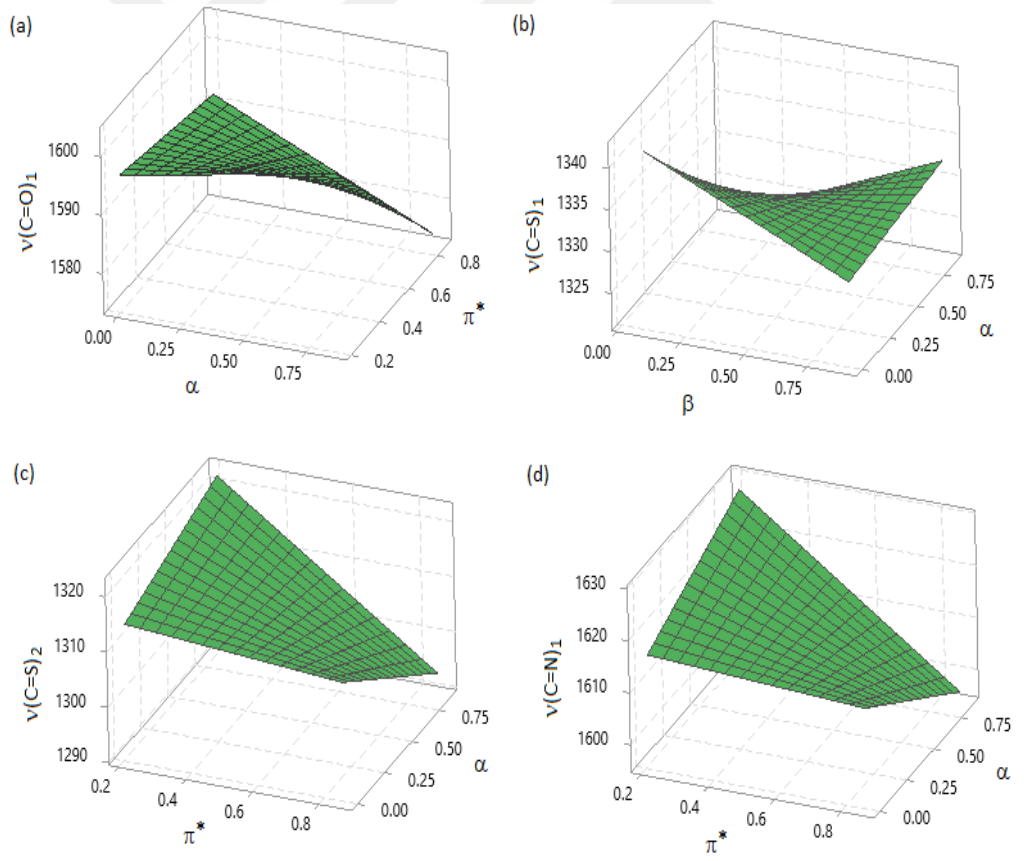
$$\nu_{(C=S)_2} = 1317{,}40 - 5{,}02\,\pi^* + 18{,}06\,\alpha - 5{,}34\,\beta - 45{,}20\,\alpha\pi^* \quad (3.7)$$

$$\nu_{(C=N)_1} = 1619{,}80 - 3{,}87\,\pi^* + 23{,}59\,\alpha - 6{,}58\,\beta - 51{,}10\,\alpha\pi^* \quad (3.8)$$

Bileşik (1d)'nin $\nu(C=N)_2$ ait doğrusal etkileşimin sonucu olan π^* (P=0,002), β (P=0,008) [α (P=0,076) hariç] ve etkileşim etkisinin ifadesi olan $\alpha\pi^*$(P=0,027) değerleri oldukça önemlidir. Ayrıca bileşik (1d) ve bileşik (1e)'nin π^* ($\nu(C=S)_1$ için

P=0,001, ν(C=S)$_2$ için P=0,013, ν(C=N)$_1$ için P=0,008), β (ν(C=S)$_1$ için P=0,001, ν(C=S)$_2$ için P=0,011, ν(C=N)$_1$ için P=0,000) ve α (ν(C=S)$_1$ için P=0,004, ν(C=N)$_1$ için P=0,005) değerleri de anlamlı ve önemlidir. Etkileşim etkilerinden $\alpha\beta$ (P=0,006) [(1e)'nin ν(C=S)$_1$], $\alpha\pi^*$(P=0,028) [(1e)'nin ν(C=S)$_2$] ve $\alpha\pi^*$(P=0,02)[(1e)'nin ν(C=N)$_1$] önemli sonuçlardır.

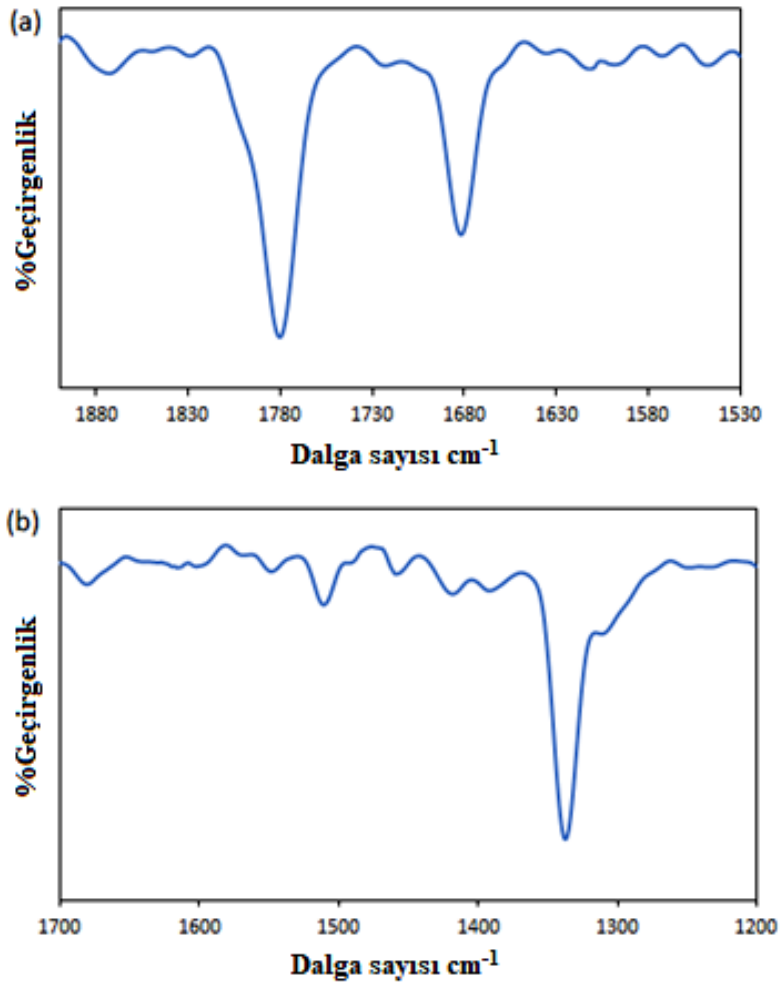
LSER denklemi için $\alpha\beta$ ve $\alpha\pi^*$etkileşimli etkilerine ait üç boyutlu yüzey çizimleri Şekil 3.8'de gösterilmektedir. Etkileşimli etkilerden $\alpha\beta$ ve $\alpha\pi^*$'nın bileşik (1d)'nin ν(C=N)$_2$ ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)$_1$, ν(C=S)$_2$, ν(C=N)$_1$ üzerindeki etkisi, doğrusal etkiyi ifade eden LSER denklemine göre çok daha anlamlıdır. Bu nedenle parametrelerin doğrusal, etkileşim ve ikinci dereceden etkilerini içeren modelin bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) üzerindeki çözücü etkilerini araştırmak için etkili bir şekilde kullanılabilir.



Şekil 3.8. Bileşik (1d)'nin ν(C=O)$_1$ için **(a)** π^* ile α, bileşik (1e)'nin ν(C=S)$_1$ için **(b)** α ile β, ν(C=S)$_2$ için **(c)** α ile π^* ve ν(C=N)$_1$ için **(d)** α ile π^* etkileşimli etkilerine ait üç boyutlu yüzey grafiği

3.3 Swain ve LSER için Doğrusal, İkinci Dereceden ve Etkileşim Etkilerini İçeren Modelin Doğrulanması

Klorobenzende bileşik (1d) ve bileşik (1e)'nin C=O, C=N ve C=S fonksiyonel gruplarına ait gerilme titreşim frekanslarının Swain ve LSER denklemleri için doğrusal, ikinci dereceden ve etkileşim etkileri içeren modelin geçerliliği araştırıldı. Şekil 3.9 (a) ve Şekil 3.9 (b)'de sırasıyla klorobenzende bileşik (1a) ve bileşik (1b)'nin deneysel FT-IR spektrumlarını göstermektedir. Çözücü parametreleri ve bileşiklerin deneysel/hesaplanan gerilme titreşim frekansları Tablo 3.6'da verilmiştir. Swain ve LSER için doğrusal, ikinci dereceden ve etkileşim etkilerini içeren modellerin, Swain ve LSER için doğrusal modele göre daha iyi bir korelasyon verdiği gözlenmiştir.



Şekil 3.9. Klorobenzende bileşik (1d) ve bileşik (1e)'nin FT-IR spektrumları

Tablo 3.6. Klorobenzende bileşik (1d) ve bileşik (1d)'nin deneysel ve hesaplanan gerilme titreşim frekansları

Bileşik Fonksiyonel Grup	Bileşik (1d) ve Bileşik (1e)' nin Gerilme Titreşim Frekansları					β	α	π^*	A_j	B_j
	Deneysel	Swain (doğrusal etki)	LSER (doğrusal etki)	Swain (doğrusal-ikinci dereceden-etkileşim etkileri)	LSER (doğrusal-ikinci dereceden-etkileşim etkileri)					
Klorobenzen						0,07	0,00	0,68	0,20	0,65
Bileşik (1d)										
$\nu(C=O)_1$	1780,94	1782,37	1780,78	1780,93						
$\nu(C=N)_1$	1612,14	1614,84	1614,69							
$\nu(C=N)_2$	1594,49	1594,05	1593,78		1594,49					
Bileşik (1e)										
$\nu(C=S)_1$	1341,05	1338,91	1339,17		1340,75					
$\nu(C=S)_2$	1313,94	1312,87	1312,86		1313,61					
$\nu(C=N)_1$	1616,11	1615,67	1615,87		1616,71					
$\nu(C=N)_2$	1602,79	1603,79	1603,79	1602,45						

Gerilme titreşim frekanslarının birimi cm^{-1}

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on ve 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon bileşikleri ilk defa sentezlendi. Sentezlenen iki yeni 1,2,4-oksadiazol türevleri ATR-FTIR, ^{1}H ve ^{13}C NMR ile yapı tayini, HRMS analizi ile bileşiklerin tam kütleleri belirlendi. 13 farklı saf organik çözücüde FT-IR spektroskopisi ile 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on ve 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon bileşiklerine ait C=O, C=N ve C=S fonksiyonel grupları üzerindeki çözücü etkisi KBM denklemi, AN denklemi, Swain denklemi ve LSER denklemlerine ait çözücü parametreleri ile ilişkilendirilerek incelenmiştir. Ayrıca çözücü etkisi ile ilgili literatür taramamızda doğrusal çözücü etkisi üzerine çalışmalar yapıldığı görülmüştür. Ancak Swain ve LSER parametreleri arasında ikinci dereceden ve etkileşim etkilerine ait bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada parametreler arasındaki etkileşimler de incelenmiştir.

Bileşik (1d) ve bileşik (1e)'ye ait titreşim frekansları ile çözücülerin KBM ve çözücü AN'leri arasında zayıf korelasyonlar gösterdiği, bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) Swain ile doğrusal korelasyonlar gösterdiği, LSER ile tüm çözücülerde bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) için mükemmel korelasyon sonuçları elde edilmiştir. Swain ve LSER için bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) üzerindeki çözücü etkileri, ikinci dereceden ve etkileşim etkilerini içeren modelin doğrusal modele kıyasla daha iyi korelasyonlar elde edildiği görülmüştür. Böylece çözücü etkisini araştırmak için bu çözücülerin LSER parametreleri biliniyorsa bileşik (1d)'nin ν(C=O)/ν(C=N) ve bileşik (1e)'nin ν(C=S)/ν(C=N) için çözücü etkisi hakkında tahminler sağlanabilir.

KAYNAKLAR

[1] Pitasse-Santos P., Sueth-Santiago V., Lima M., 1,2,4 and 1,3,4-Oxadiazoles as Scaffolds in the Development of Antiparasitic Agents, *J. Braz. Chem. Soc.*, DOI: 10.21577/0103-5053.20170208.

[2] Rajak H., Agarawal A., Parmar P., Singh-Thakur B., Veerasamy R., Chander-Sharma P., Dhar-Kharya M., 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles/thiadiazole as Surface Recognition Moiety: Design and Synthesis of Novel Hydroxamic Acid Based Histone Deacetylase İnhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.08.022.

[3] Nagaraj, Chaluvaraju K.C., Nıranjan M.S., Kıran S., 1,3,4 Oxadiazole: A Potent Drug Candidate With Various Pharmacological Activities, *International J. of Pharm. and Pharmaceutical Sciences*, 2011, **3**, 9-16.

[4] Kleeman A., Engels J., Kutscher B., Reichert D., *Pharmaceutical Substances Syntheses*, 5rd ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001.

[5] Katritzky A. R., A Review of the Literature 1982-1995, Editors: Rees C. W., Scriven E. V. F., *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, 2nd ed., Pergamon, London, 4-179, 1996.

[6] Maftei C. V., Fodor E., Jones P. G., Danılıuc C. G., Franz M. H., Kelter G., Fıebıg H., Tamm M., Neda I., Novel Bıoactıve 1,2,4-oxadıazole Natural Product Analogs: Synthesıs, Structural Analysıs and Potentıal Antıtumor Actıvıty, *Rev. Roum. Chim.*, 2015, **60**(1), 75-83.

[7] Zhang H., Kasibhatla S., Kuemmerle J., Kemnitzer W., Ollis-Mason K., Qiu L., Crogan-Grundy C., Tseng B., Drewe J., Cai S.X., Discovery and Structure-Activity Relationship of 3-Aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a New Series of Apoptosis Inducers and Potential Anticancer Agents, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 5215-5223.

[8] Leite A.C.L., Vieira R.F., De Faria A.R., Wanderley A.G., Afiatpour P., Ximenes E.C.P.A., Srivastava R.M., De Oliveira C.F., Medeiros M.V., Antunes E., Brondani D.J., Synthesis, Anti-inflammatory and Antimicrobial Activities of New 1,2,4-oxadiazoles Peptidomimetics, *Il Farmaco*, 2000, **55**, 719–724.

[9] Srivastava R.M., De Almeida Lima A., Viana O.S., Da Costa Silva M.J., Catanho M.T.J.A., De Morais J.O.F., Antiinflammatory Propertyof 3-Aryl-5-(n-propyl)-1,2,4-oxadiazoles and Antimicrobial Propertyof 3-Aryl-5-(n-propyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles: Their Syntheses and Spectroscopic Studies. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, DOI: 10.1016/S0968-0896(03)00035-X.

[10] Pevear D. C., Tull T. M., Seipel M. E., Groarke J. M., Activity of Pleconaril Against Enteroviruses, *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, DOI: 10.1128/AAC.43.9.2109.

[11] Savarino A., A Historical Sketch of the Discovery and Development of HIV-1 İntegrase İnhibitors, *Expert Opin. Investig. Drugs*, DOI: 10.1517/13543784.15.12.1507.

[12] Bozdağ-Dündar O., Özgen O., Menteşe A., Altanlar N., Atlı O., Kendi E., Ertan R., Synthesis and Antimicrobial Activity of some New Thiazolyl Thiazolidine-2,4-dione Derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, DOI: 10.1016/j.bmc.2007.06.049.

[13] Hossain S. U., Bhattacharya S., Synthesis of O-prenylated and O-geranylated Derivatives of 5-benzylidene2,4-thiazolidinediones and Evaluation of their Free Radical Scavenging Activity as well as Effect on some Phase II Antioxidant/Detoxifying Enzymes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.12.040.

[14] Boyer J. H., Five-Membered Heterocycles Containing Two Hetero Atoms and Benzo Derivatives, Editors: Elderfield R. C., Wiley J., *Heterocyclic Compounds*, 5nd ed., Inc., New York, 463-522, 1961.

[15] Saitoh M., Kunitomo J., Kimura E., Hayase Y., Kobayashi H., Uchiyama N., Kawamoto T., Tanaka T., Mol C. D., Dougan D. R., Textor G. S., Snell G. P., Itoh F., Design Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1,3,4-oxadiazole Derivatives as Novel İnhibitors of Glycogen Synthase Kinase-3beta, *Bioorg. Med. Chem.*, DOI: 10.1016/j.bmc.2009.01.019.

[16] Tiemann F., Effect of Hydroxylamine on Nitriles, *Chem. Ber*., 1884, **17**, 126-129.

[17] Belenkii L.I., Brokhovetskii D.B., Krayushkin M.M., Synthesis of 3,5-diaryl-1,2,4-oxadiazoles from Trichloromethylarenes and Areneamidozimes, *Tetrahedron*, DOI: 10.1016/S0040-4020(01)81973-6.

[18] Jochims J.C., 1,2,4-Oxadiazoles: Five-Membered Rings with Morethan Two Heteroatoms and Fused Carbocyclic Derivatives, Editors: Katritzky A.R., Rees C.W., Scriven E.F.V., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, 1nd ed., Elsevier Science Ltd. Universitat Konstanz, Germany, 179-228, 1996.

[19] Sümengen D., Petler A., The Preparation and Rearrangement of 3,4-Disubstituted 1,2,4-Oxadiazolines-5-thiones, *Chem. Soc. Perkin Trans*, 1983, 687-691.

[20] Kara Y. S., ^{13}C NMR Substituent-Induced Chemical Shifts in 4-(substituted phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ones (thiones), *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, DOI: 10.1016/j.saa.2015.04.081.

[21] Ağırbaş H., Sümengen D., Mass Spectra 1,2,4-oxadiazoles-5-thiones and 1,2,4-thiadiazoles-5-ones, *Spectroscopy Letters*, 1992, **25**(7), 1079-1088.

[22] Dürüst Y., Altuğ C., Kılıç F., Thiophene-Substituted 1,2,4-oxadiazoles and Oxadiazines, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, DOI: 10.1080/10426500600919124.

[23] Ağırbaş H., Kaya A., Aydoğdu M., Reaction of Substituted Benzamide Oximes with Chloroacetyl Chloride and Thiophosgene, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 1998, **149**, 39-48.

[24] KARAKUŞ H., Synthesis and Cycloaddition Reactions of Some Novel Azides Bearing 1,2,4-oxadiazole Ring, Yüksek Lisans Tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bolu, 2010, 259392.

[25] Korzhavina O. B., Ryabukhin Y. I., Garnovskii A. D., Shavel I. I., Synthesis of 4-oxo-1,3-benzothiazines and Their Salts. *Chem. Heter. Comp*., 1985, **21**, 472-473.

[26] Lin Y. I., Lang S. A., Lovell Jr. M. F., Perkinson N. A., New Synthesis of 1,2,4-triazoles and 1,2,4-oxadiazoles, *J. Org. Chem*., 1979, 44, 4160-4163.

[27] Tilley J. W., Ramuz H., The Synthesis of 3,5-Diamino-1,2,4-oxadiazoles, *Hel. Chim. Acta*., 1980, **63**, 832-840.

[28] Demetrios N. N., Konstantinos E. L., Ioannis V., Konstantina C. F., Thermal Transformation of Arylamidoximes in the Presence of Phosphorus Ylides. Unexpected Formation of 3-aryl-5-arylamino-1,2,4-oxadiazoles, *J. Heter. Chem.*, DOI: 10.1002/jhet.5570410404.

[29] Mitchell W. R., Paton M. R., Thermal Fragmentation of 1,2,5- and 1,2,4-oxadiazoles, *Arkıvoc*, DOI: 10.3998/ark.5550190.0010.e19.

[30] Shahid H., Tashfeen A., Recent Advances in the Synthesis of Five-Membered Heterocycles, *Curr. Org. Chem*., 2011, **15**, 694-711.

[31] Seeliger W., Aufderhaar E., Diepers W., Feinauer R., Nehring R., Thier W., Hellmann H., Recent Syntheses and Reactions of Cyclic Imidic Esters, *Angew. Chem*., DOI: 10.1002/anie.196608751.

[32] Sharma G. V. M., Rakesh B. A., Krishna P.R., Zirconium (IV) Chloride Mediated Cyclodehydration of 1,2-diacylhydrazines: A Convenient Synthesis of 2,5-diaryl 1,3,4-oxadiazoles, *Synth. Commun*., 2004, **34**, 2387-2391.

[33] Nagendra G., Lamani R.S., Narendra N., Sureshbabu V.V., A Convenient Synthesis of 1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole Based Peptidomimetics Employing Diacylhydrazines Derived from Amino Acids, *Tetrahedron Lett*., DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.09.122.

[34] Conley T., Mikulski F.A., Abnormal Beckmann Rearrangements in Polyphosphoric Acid I. Benzil Monoxime and Related Oximes, *J. Org. Chem*., 1959, **24**, 97-100.

[35] Tadikonda R., Nakka M., Gajula M. B., Rayavarapu S., Gollamudi P. R., Efficient and Convenient Protocol for the Synthesis of 3,5-Disubstituted 1,2,4-Oxadiazoles Using $HClO_4$-SiO_2 as a Heterogeneous Recyclable Catalyst, *Synthetic Communications*, DOI: 10.1080/00397911.2014.883633.

[36] Kaboudin B., Saadati F., Novel Method for the Synthesis of 1,2,4-oxadiazoles Using Alumina Supported Ammonium Fluoride Under Solvent-Free Condition, *J. Heter. Chem*., 2005, **42**(4), 699-701.

[37] Grundmann C., Grunanger P., *The Nitrile Oxides*, 1rd ed., Springer, Verlag Berlin Heidelberg, 1971.

[38] Corsaro A., Chiacchio U., Compagnini A., Purrello G., The Reaction of *para*-substituted β-aminocinnamonitriles with Benzonitrile Oxides, *J. Chem. Soc*. *Perkin-Trans*., 1980, **1**, 1635-1637.

[39] Guan M., Bian Z.Q., Zhou Y.F., Li F.Y., Li Z.J., Huang C.H., High Performance Blue Electroluminescent Devices Based on 2-(4-biphenylyl)-5-(4-carbazole-9-yl)phenyl-1,3,4-oxadiazole, *Chem. Commun.*, DOI: 10.1039/B307571K.

[40] Neidlein R., Li S., Syntheses of 1,2,4-oxadiazole Substituted Pyrazole, İsoxazole and Pyrimidine Heterocycles, *J. Heterocycl. Chem.*, DOI: 10.1002/jhet.5570330663.

[41] Mazzone G., Bonina F., Puglisi G., Panico A. M., Reina R. A., 2,5-diaryl-Substituted 1,3,4-oxadiazoles: Synthesis and Preliminary Pharmacological Investigation, *Il Farmaco*, 1984, **39**(5), 414-420.

[42] Kaim L.E., Menestrel, I.L., Morgentin R., Trichloroacetic Acid Hydrazones I. New Formation of 1,3,4-oxadiazoles From Aldehydes, *Tetrahedron Letters*, 1998, **39**, 6885-6888.

[43] Woodward L. A., *Introduction to the Theory and Molecular Vibration Spectrocopy*, 1rd ed., Clarendon Press, Oxford, 1972.

[44] Gündüz T., *İnstrümental Analiz*, 6rd ed., Gazi Kitapevi, Ankara, 2002.

[45] Erdik E., *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, 5rd ed., Gazi Büro Kitapevi, Ankara, 2008.

[46] Stuart B. H., *Infrared Spectroscopy*, 1rd ed., John Wiley & Sons Fundamentals and Applications University of Technology, England, 2004.

[47] Akkaya F., İnfrared Spektroskopi Yöntemi İle Metal Komplekslerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, 2006, 181400.

[48] Koca N., Rodriguez-Saona L.E., Harper W.J., Alvarez V.B., Application of Fourier Transform Infrared Spectroscopy for Monitoring Short-Chain Free Fatty Acids In Swiss Cheese, *Journal Dairy Science*, DOI: 10.3168/jds.2007-0063.

[49] Skoog D. A., Holler F. J., Nieman T. A., *Principles of Instrumental Analysis*, 5rd ed., Brooks Cole, 1998.

[50] Curk M. C., Peladan F., Hubert J. C., Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy for Identifying Lactobacillus Species, *Fems Microbiol Lett*, DOI: 10.1111/j.1574-6968.1994.tb07231.x.

[51] Rao C., *Chemical Application of lnfrared Spectroscopy*, 1rd ed., Academic Press, New York, 1963.

[52] Whiffen D. H., *Spectroscopy*, 2rd ed., Longman, London, 1971.

[53] Bransden B. H., Joachim C. J., *Physics of Atom and Molecules*, 1rd ed., Longman, London, 1983.

[54] Pir H., Flurbiprofen Molekülü ve Metal Komplekslerinin Deneysel ve Teorik İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 2008, 232757.

[55] Smith L. A., *Applied Infrared Spectroscopy*, 1rd ed., John Wiley&Sons., United States of America, 1979.

[56] Öztürk N., Kafes Yapılı Sistemlerde Çeşitli Organik Sıvıların Kırmızıaltı Spectroskopisi İle İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Ensitüsü, Isparta, 2006, 185551.

[57] Yurdakul Ş., Tanrıbuyurdu S., Theoretical and Experimental Study of Solvent Effects on the Structure, Vibrational Spectra and Tautomerism of 3-amino-1,2,4-triazine. *Journal of Molecular Structure*, 2013, **1052**, 57-66.

[58] Tekin N., Namlı H., Turhan O., Solvents Effect on Infrared Spectra of 1,3-Indanedione in Organic Solvents, *Vibrational Spectroscopy*, DOI: 10.1016/j.vibspec.2005.03.006.

[59] Kricheldorf H. R., ^{15}N NMR Spectroscopy 19^{+}-Spectroscopic Characterization of Cyclodipeptides (2,5-dioxopiperazines), *Organıc Magnetıc Resonance*, DOI: 10.1002/mrc.1270130111.

[60] Almandoz M.C., Sancho M. I., Duchowicz P. R., Blanco S. E., UV–Vis Spectroscopic Study and DFT Calculation on the Solvent Effect of Trimethoprim in Neat Solvents and Aqueous Mixtures, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, DOI: 10.1016/j.saa.2014.02.191.

[61] Beyere L., Yarasi S., Loppnow G. R., Solvent Effects on Sunscreen Active İngredients Using Raman Spectroscopy, *J. Raman Spectrosc.*, DOI: 10.1002/jrs.1042.

[62] Khopde S. M., Priyadarsini K. I., Palit D. K., Mukherjee T., Effect of Solvent on the Excited-State Photophysical Properties of Curcumin, *Photochemistry and Photobiology*, DOI: 10.1562/0031-8655(2000)0720625EOSOTE2.0.CO2

[63] Li Y., Zhang H., Liu Q., FT-IR Spectroscopy and DFT Calculation Study on the Solvent Effects of Benzaldehyde in Organic Solvents, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, DOI: 10.1016/j.saa.2011.09.056.

[64] Rajanarendar E., Raju S., Nagi Reddy M., Rama Murthy K., An Elegant One-Pot Synthesis of İsoxazolo(2,3-*a*)pyrimidines, *Indian Journal of Chemistry*, 2010, **49B**, 1422-1427.

[65] Liu Q., Cong C., Zhang H., Investigation on İnfrared Spectra of Androsterone in Single Solvents, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, DOI: 10.1016/j.saa.2007.02.003.

[66] Ji X., Li Y., Zheng J., Liu Q., Solvent Effects of Ethyl Methacrylate Characterized by FTIR, *Mater. Chem. and Phys.*, DOI: 10.1016/j.matchemphys.2011.08.046.

[67] Song H., Zhang H., Yang H., Liu Q., FTIR Spectral Studies of Methyltestorone in Single and Binary Solvent Systems, *Spectrochimica Acta Part A*, DOI: 10.1016/j.saa.2008.11.007.

[68] Chen Y., Zhang H., Zhou W., Deng C., Liao J., The Solvent Effects on Dimethyl Phthalate İnvestigated by FTIR Characterization, Solvent Parameter Correlation and DFT Computation, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, DOI: 10.1016/j.saa.2018.03.051.

[69] Gutmann V., Resch G., *The Donor–Acceptor Interactions*, 1rd ed., Plenum Press, New York, 1978.

[70] *Kirkwood J. G.*, Theory of Solutions of Molecules Containing Widely Separated Charges with Special Application to Zwitterions, *J. Chem. Phys.*, DOI: 10.1063/1.1749489.

[71] E. Bauer, M. Magat, Deformation of Molecules in Condensed Phases and the Hydrogen Bond, *J. Physique Radium*, 1938, **9**, 319-330.

[72] Swain C. G., Swain M. S., Powell A. L., Alunni S., Solvent Effects on Chemical Reactivity, Evaluation of Anion and Cation Solvation Components, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 502–513.

[73] Kamlet M. J., Abboud J. L. M., Abraham M. H., Taft R. W., Linear Solvation Energy Relationships. 23. A Comprehensive Collection of Solvatochromic Parameters π*, α, and β, and some Methods for Simplifying the Generalized Solvatochromic Equation, *J. Org. Chem.*, DOI: 10.1021/jo00165a018.

[74] Chen Y., Zhang H., Liu Q., FT-IR Spectroscopy Combined with DFT Calculation to Explore Solvent Effects of Vinyl Acetate, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, DOI: 10.1016/j.saa.2014.01.105.

[75] Ajaj I., Markovski J., Rančić M., Mijin D., Milčić M., Jovanović M., Marinković A., Solvent and Structural Effects in Tautomeric 2(6)-hydroxy-4-methyl-6(2)-oxo-1-(substituted-phenyl)-1,2(1,6)-dihydropyridine-3-carbonitriles: UV, NMR and Quantum Chemical Study, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, DOI: 10.1016/j.saa.2015.05.055.

[76] Lui Q., Sang W., Xu X., Solvent Effects on Infrared Spectra of 5-methyl-7-methoxy-iso-flavone in Single Solvent Systems, *Journal of Molecular Structure*, DOI: 10.1016/S0022-2860(01)00965-6.

[77] Parlak C., Alver Ö., Carbonyl Stretching Vibrations of 5-halogen-2-thiophenecarboxaldehydes: KBM, AN, SWAIN and LSER Parameters, *Pamukkale University Journal of Engineering Sciences*, DOI: 10.5505/pajes.2016.88155.

[78] Nyquist R. A., Fouchea H. A., Hoffman G. A., Hasha D. L., Infrared Study of β-Propiolactone in Various Solvent Systems and Other Lactones, *Appl. Spectrosc.*, DOI: 10.1366/0003702914336462.

[79] Yalduz S., Nitril Oksitin 4,7-dihidro-2H-1,3-dioksepin Bileşiğine 1,3-dipolar Siklokatılma Reaksiyonunun İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 2019, 544953.

[80] Jović B., Nikolić A., Petrović S., Kordić B., Đaković-Sekulić T., Stojanović N., FTIR Investigation of Solvent Effects of N-methyl and N-tert-butyl Benzamide, *J. Struct. Chem*., 2014, **55**(8), 1616–1622.

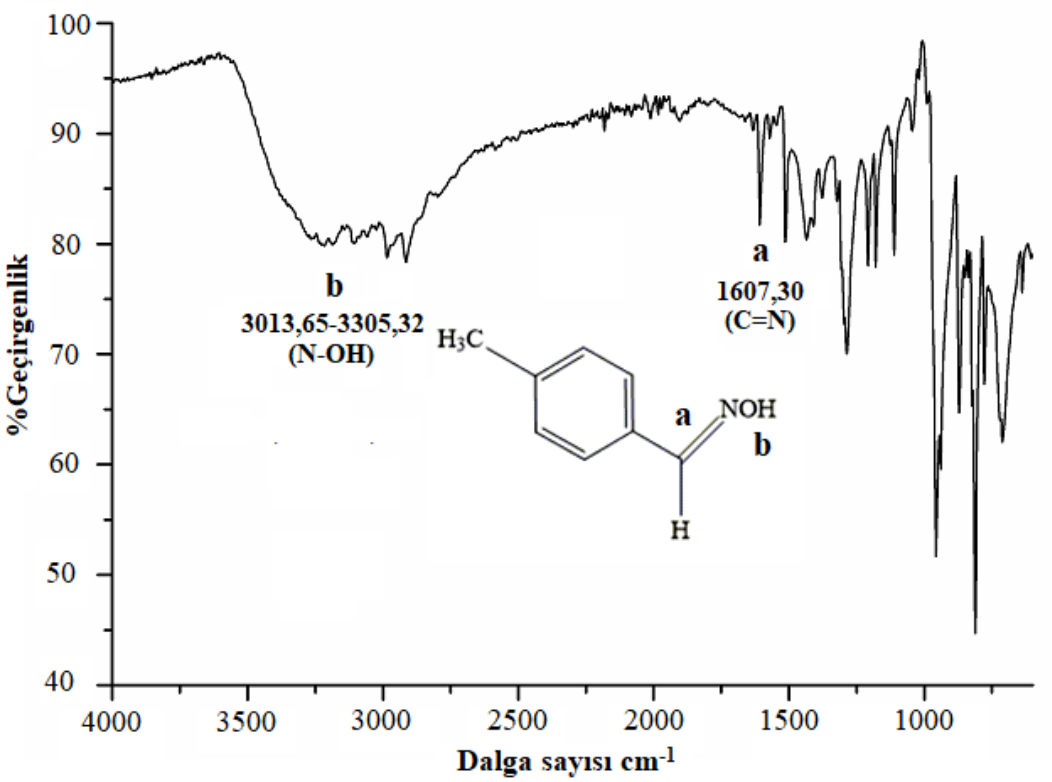
[81] Parlak C., Tursun M., Kumar C.S.C., Bilge D., Kazanci N., Rhyman L., Ramasami P., Halogen and Solvent Effects on the Conformational, Cibrational and Electronic Properties of 1,4-diformylpiperazine: A Combined Experimental and DFT Study, *J. Theor. Comput. Chem*., DOI: 10.1142/S0219633615500509.

[82] Tursun M., Parlak C., Conformation Stability, Halogen and Solvent Effects on C=O Stretching of 4-chloro-3-halogenobenzaldehydes, *Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, DOI: 10.1016/j.saa.2015.01.023.

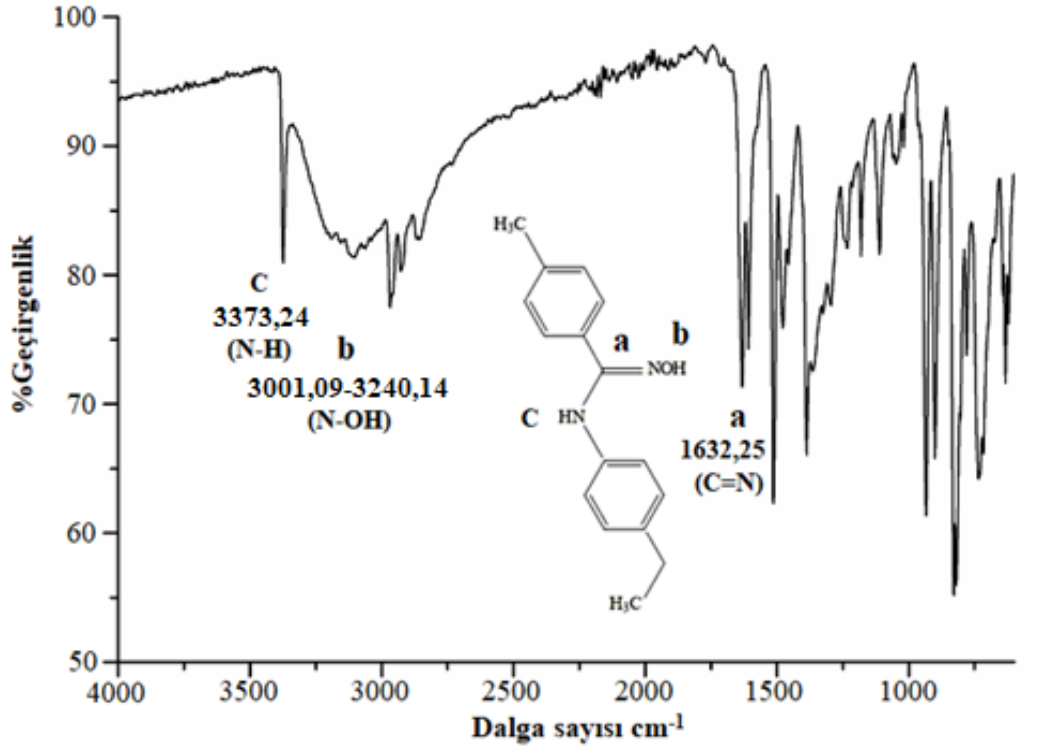
[83] Rafigha S. M., Yazdi A. V., Vossoughi M., Safekordi A. A., Ardjmand M., Optimization of Culture Medium and Modeling of Curdlan Production from Paenibacillus Polymyxa by RSM and ANN, *Int. J. Biol. Macromol*., DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.07.034.

EKLER

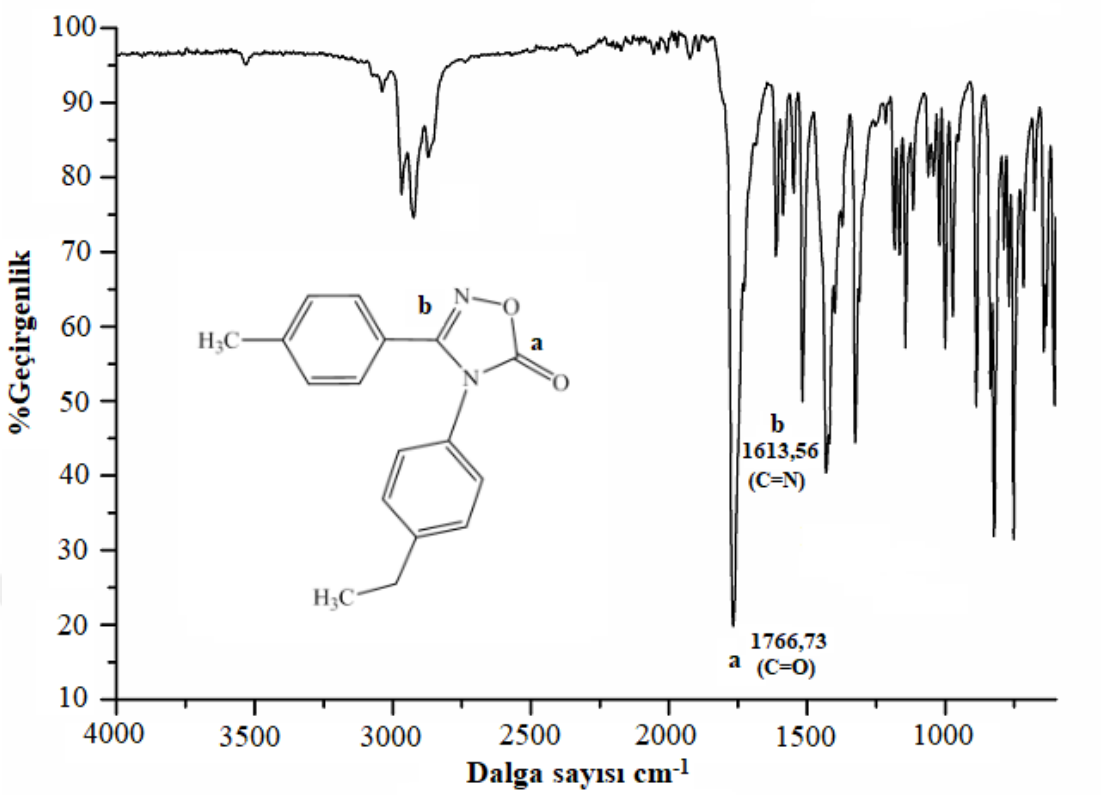
EK-A. ATR- FTIR Spektrumları



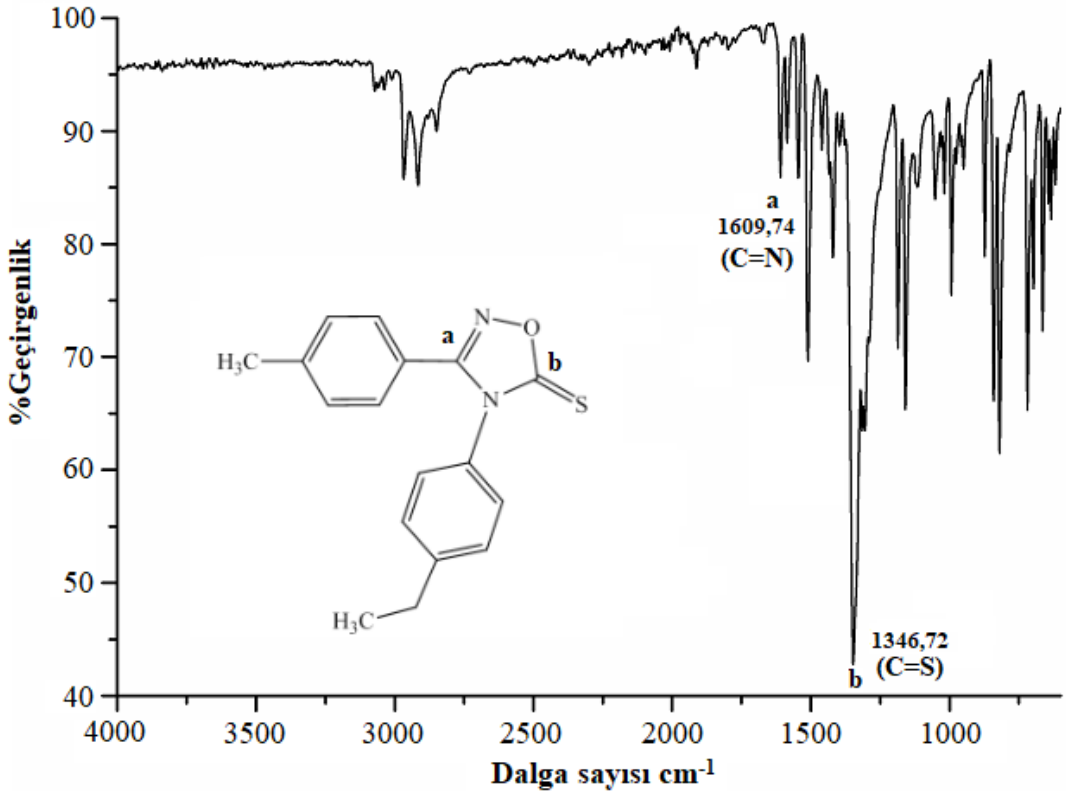
Şekil A.1. 1a bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil A.2. 1c bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

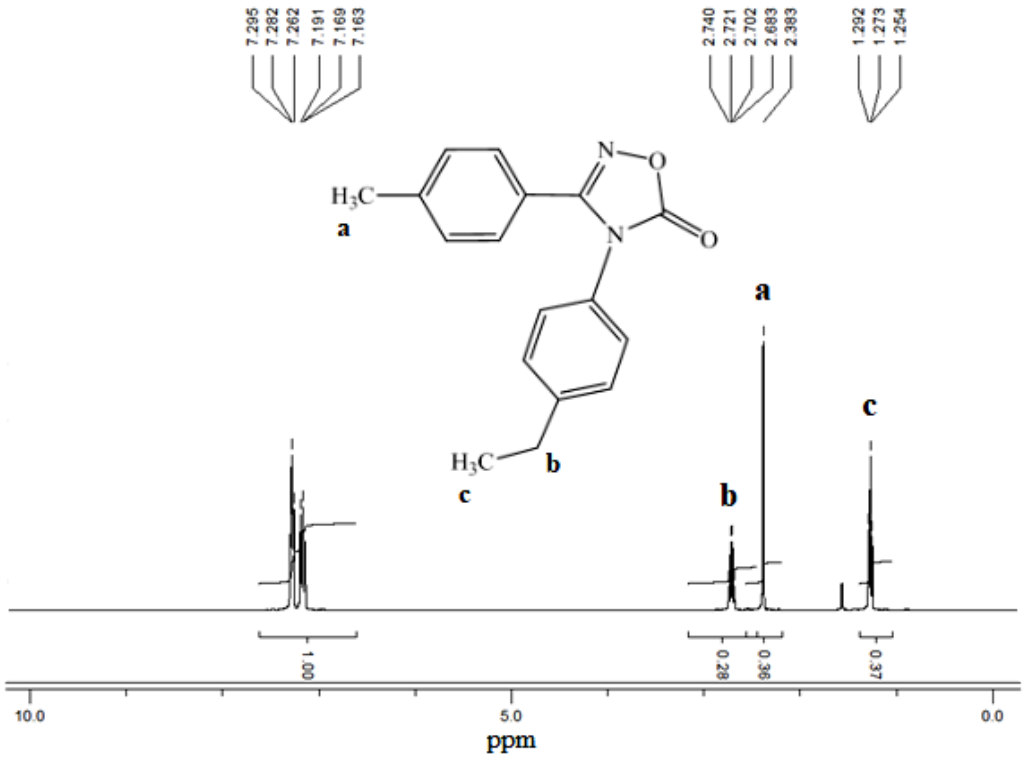


Şekil A.3. 1d bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

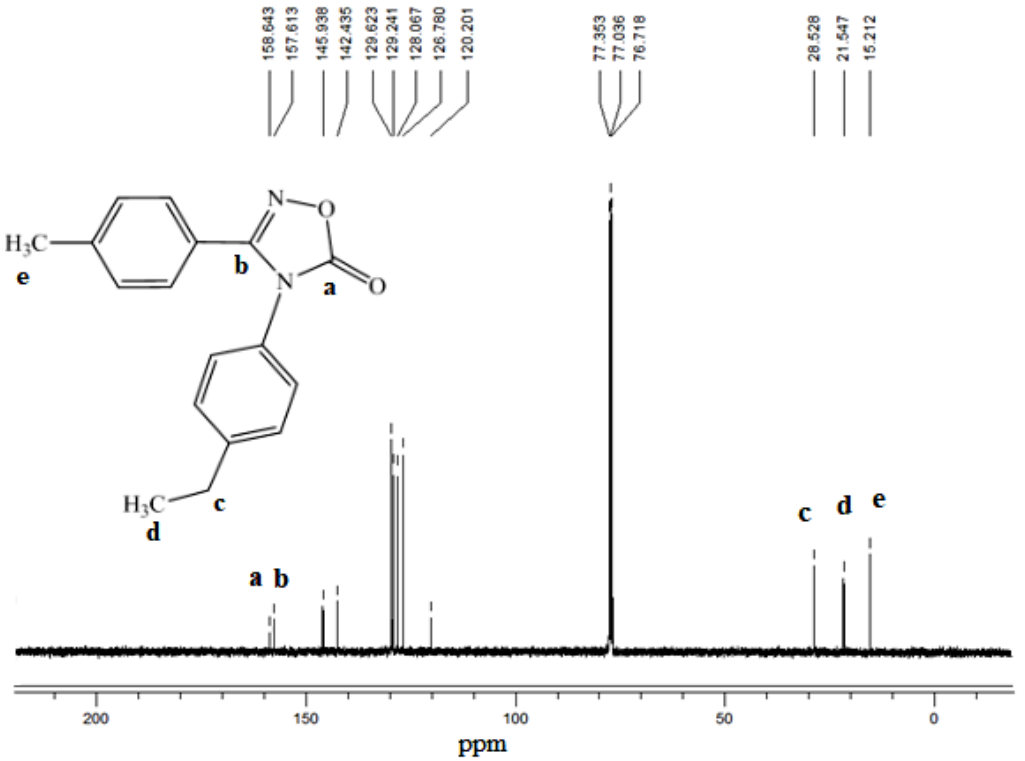


Şekil A.4. 1e bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

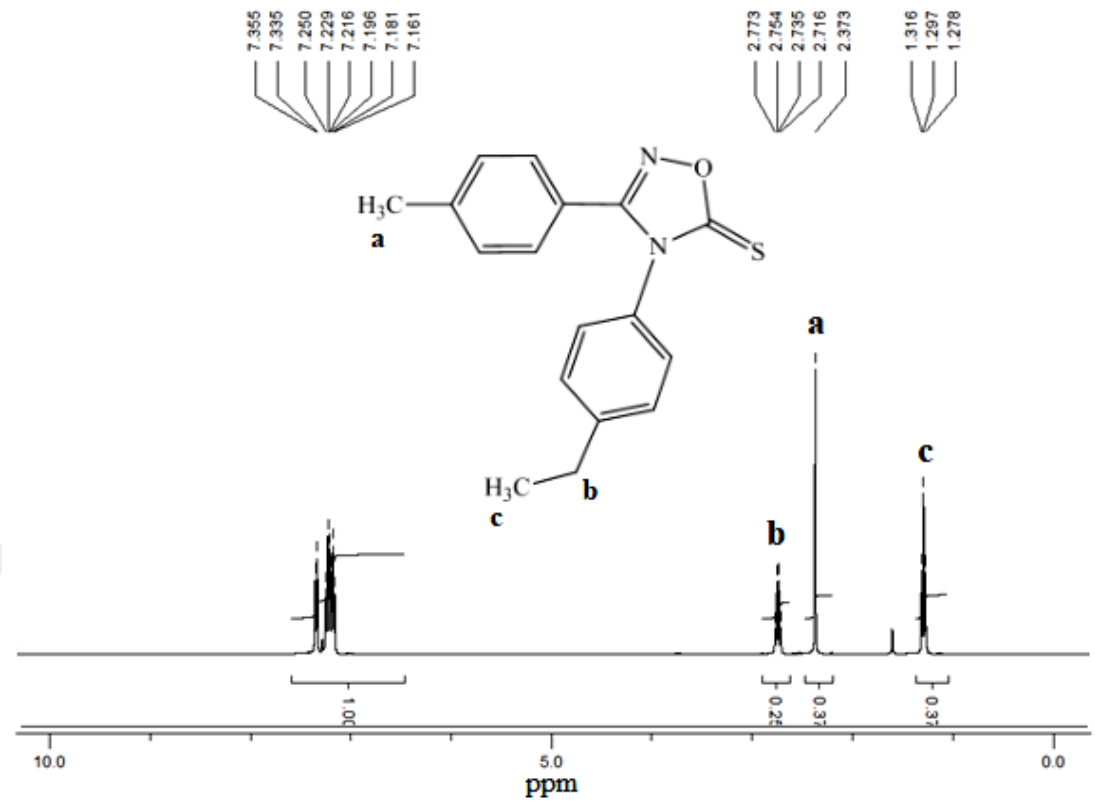
EK-B. NMR Spektrumları



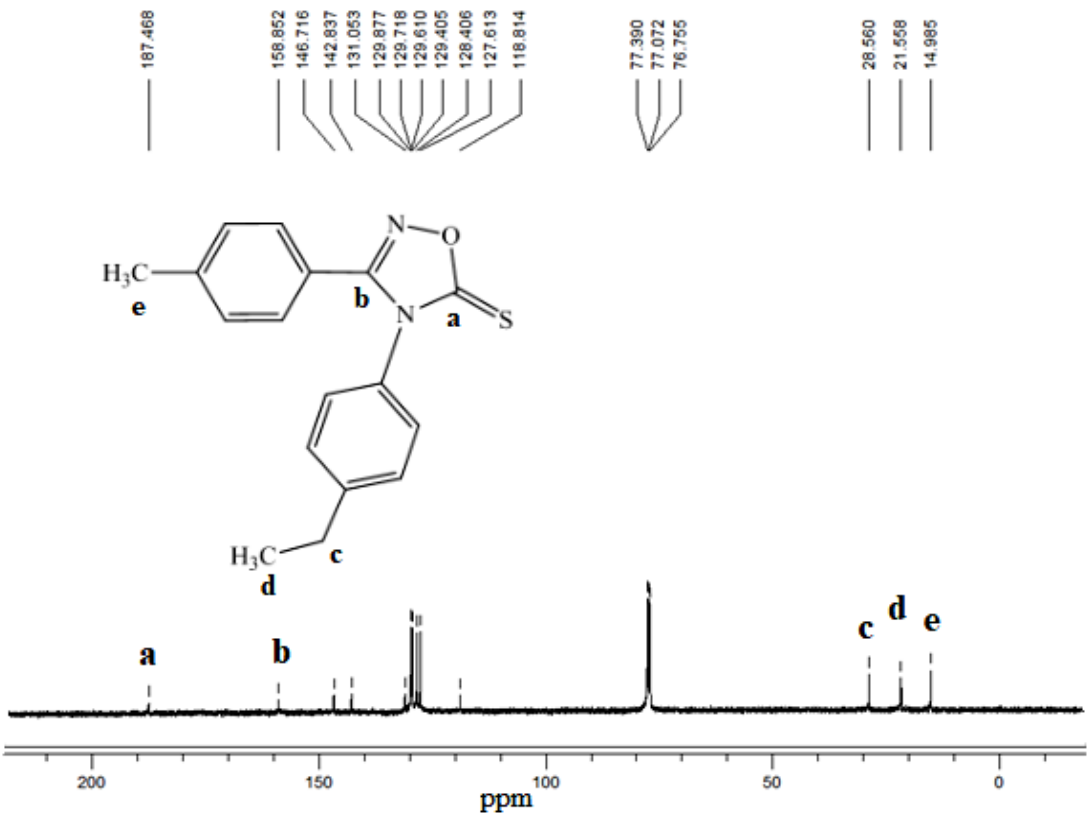
Şekil B.1. 1d bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil B.2. 1d bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

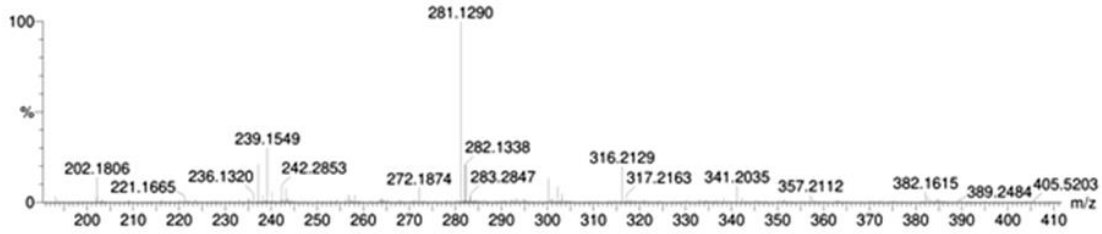


Şekil B.3. 1e bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

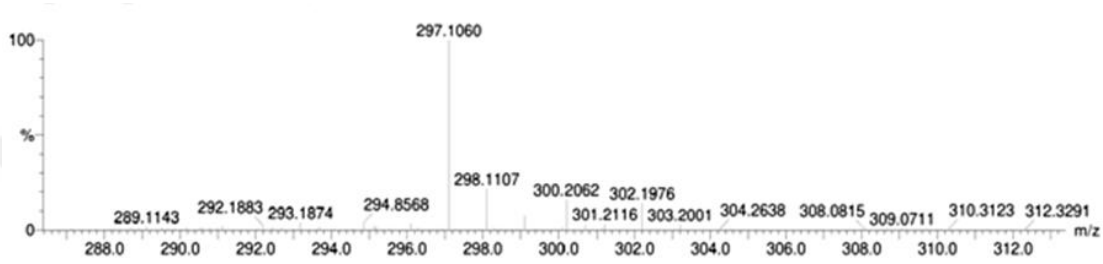


Şekil B.4. 1e bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

EK-C. Kütle Spektrumları (HRMS)

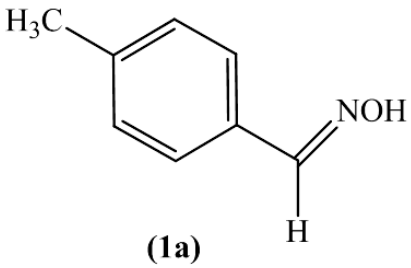


Şekil C.1. 1d bileşiğinin kütle spektrumu

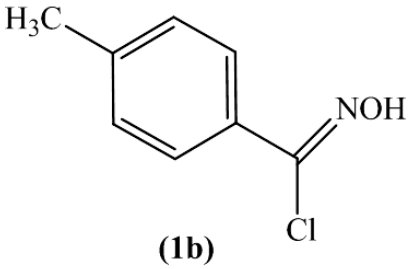


Şekil C.2. 1e bileşiğinin kütle spektrumu

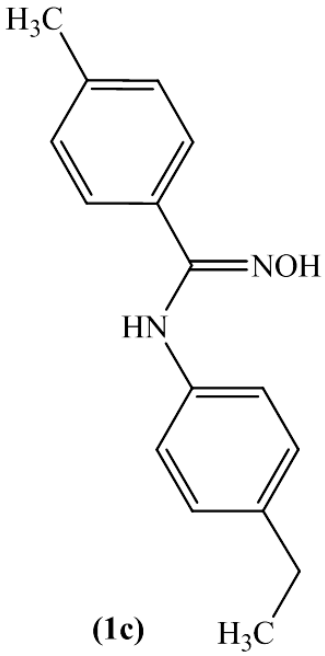
EK-D. Formül Tablosu



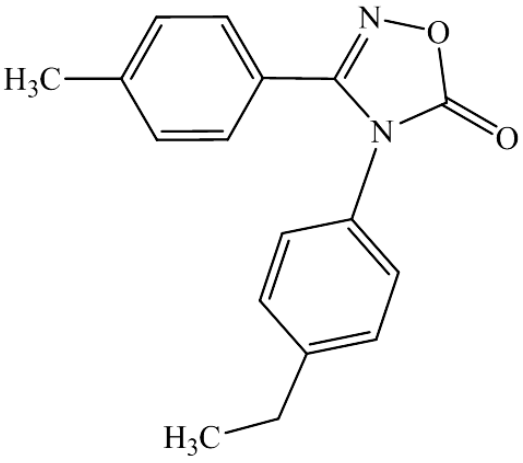
(1a)



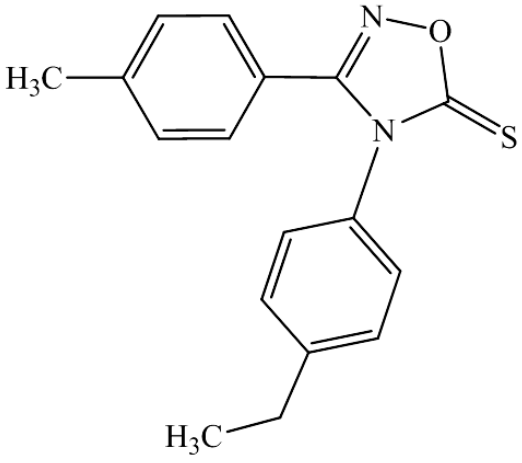
(1b)



(1c)



(1d)



(1e)

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

[1] **Ünsal M.**, Kara Y.S., Tekin N., 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on ve 4-(4-etil-fenil)-3-(4-metil-fenil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon' un C=O/C=N ve C=N/C=S Gerilme Titreşimlerine Çözücü Etkilerinin Araştırılması, *International Marmara Sciences Congress (Spring)*, Kocaeli, Turkey, 19-20 June 2020.

ÖZGEÇMİŞ

Mustafa ÜNSAL, ilköğretim ve lise öğrenimini Kocaeli' de tamamladı. 2007 yılında başladığı Erzurum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü' nden 2011 yılında mezun oldu. 2018 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı.