**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# BAZI METAL BARBİTÜRAT KOMPLEKSLERİNİN YAPISAL KARAKTERİZASYONU, KUANTUM MEKANİKSEL YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE TAHMİNLERİ

**Merve İZMİRLİ**

**Aralık, 2023**
**İZMİR**

# BAZI METAL BARBİTÜRAT KOMPLEKSLERİNİN YAPISAL KARAKTERİZASYONU, KUANTUM MEKANİKSEL YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE TAHMİNLERİ

**Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Doktora Tezi**

**Fizik Anabilim Dalı**

**Merve İZMİRLİ**

**Aralık, 2023**

**İZMİR**

**DOKTORA TEZİ SINAV SONUÇ FORMU**

**MERVE İZMİRLİ** tarafından **DOÇ.DR. MUHİTTİN AYGÜN** yönetiminde hazırlanan **"BAZI METAL BARBİTÜRAT KOMPLEKSLERİNİN YAPISAL KARAKTERİZASYONU, KUANTUM MEKANİKSEL YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE TAHMİNLERİ"** başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Muhittin AYGÜN
Danışman

Prof.Dr. Hasan KARABIYIK
Tez İzleme Komitesi Üyesi

Prof.Dr. Lütfi ÖZYÜZER
Tez İzleme Komitesi Üyesi

Prof.Dr. Metin YAVUZ
Jüri Üyesi

Prof.Dr. Yasemin ACAR
Jüri Üyesi

Prof. Dr. Okan FISTIKOĞLU
Müdür
Fen Bilimleri Enstitüsü

## TEŞEKKÜR

Tez kapsamında yürüttüğüm çalışmalarımda yol gösterici olan, lisans, yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince bilimsel desteğini esirgemeyen ve her zaman öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli danışmanım Doç. Dr. Muhittin AYGÜN'e içten teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışmasını 2019.KB.FEN.036 numaralı proje ile destekleyen Dokuz Eylül Üniversitesi BAP Birimi'ne teşekkür ederim.,

Bu tez çalışmasına konu olan bileşiklere ait tek kristal örneklerini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi'nde sentezleyen Doç. Dr. Erkan Fırıncı ve Doç. Dr. Rukiye Fırıncı'ya,

Yakın dostluğunu ve yardımlarını her daim hissettiğim, bilgi birikimiyle çalışmalarıma katkı sağlayan, olumlu tavırları ile beni cesaretlendiren Doç. Dr. Gül Yakalı ile bilimsel destek ve dostluklarını esirgemeyen Prof. Dr. Hasan Karabıyık, Prof. Dr. Aytaç Gürhan Gökçe, Doç. Dr. Resul Sevinçek ve Doç. Dr. Duygu Barut Celepci'ye,

Son olarak hayatımın her aşamasında yanımda olan, her anımda olduğu gibi, eğitim hayatım boyunca da desteğini her zaman hissettiren ve bana verdikleri moral ile motivasyon kaynağım olan sevgili aileme,

İçten teşekkürlerimi sunarım.

Merve İZMİRLİ

# BAZI METAL BARBİTÜRAT KOMPLEKSLERİNİN YAPISAL KARAKTERİZASYONU, KUANTUM MEKANİKSEL YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE TAHMİNLERİ

## ÖZ


Bu tez çalışmasında, barbitürik asit türevi olan 1,3-dimetil-2,4,6-triokso-hekzahidro-pirimidin-5-(2,6-dimetilfenilamino)metilen ($HL^1$) ve 1,3-dimetil-2,4,6-triokso-hekzahidro-pirimidin-5-(8-kinolilamino)metilen ($HL^2$) ligandlarının, $HL^1$ ligandı ile sentezlenen üç adet yeni bakır(II) kompleksinin ve $HL^2$ ligandı ile sentezlenen üç adet yeni bakır(II) ve nikel(II) kompleksinin moleküler ve kristal yapıları, tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT/B3LYP/6-311G(d,p)) ile gerçekleştirilen hesaplamalarla karşılaştırılmıştır. Ayrıca, bileşiklerin biyolojik aktivitelerine yönelik tahmine dayalı bir çalışma, PASS (biyolojik olarak aktif maddeler için aktivite spektrumlarının tahmini) çevrimiçi yazılımı kullanılarak yapılmıştır.

SC-XRD çalışmaları, $HL^1$ komplekslerinin moleküler yapısında; Cu merkezinin $2[Cu(L^1)_2]$ (1)'de *bozulmuş kare düzlemsel*, $2[Cu(L^1)_2(4,4'bpy)]$ (2) ve $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3)'de ise sırasıyla ilave edilen ajan (4,4' bipiridin) ve çözücü (DMSO) koşullarına bağlı olarak *bozulmuş kare-piramidal* durumda bulunduğunu ortaya koymaktadır. $[M(L^2)_2]$'nin (M= Cu (4 ve 5), Ni (6)) moleküler yapılarında, metal iyonları *bozulmuş oktahedral* çevreye sahiptir. Komplekslerin kristal yapıları C–H···O, C–H···π and π···π etkileşimleri oluşturma eğilimi göstermektedir. Kovalent olmayan etkileşimlerin araştırılması, yapılarda benzer etkileşimlerin gözlenmesine rağmen, moleküler yapıya bağlanan ek ajan veya çözücü molekülüne, kristal örgüdeki kristallendirme çözücüsüne, molekül iskeletindeki metal iyonunun cinsine bağlı olarak komplekslerin paketlenme yapılarındaki farklılığa dikkati çekmektedir.

Molekülün optimize edilmiş geometrisinden hesaplanan geometrik parametreler deneysel olarak elde edilenlerle uyumludur.

PASS çevrimiçi yazılımı kullanılarak biyolojik aktivitelere yönelik tahmine dayalı çalışma, CYP2H substratı, hücre yapışma molekülü inhibitörü ve reseptör antagonisti olarak ligandlar ve kompleksleri için iyimser aktiviteler göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Kristal yapı, barbitürat, kovalent olmayan etkileşim, çözücü etkileri, ajan etkisi, supramoleküler yapı, biyolojik aktivite, PASS online

# STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF SOME METAL BARBITURATE COMPLEXES, INVESTIGATIONS BY QUANTUM MECHANICAL METHODS AND BIOLOGICAL ACTIVITY PREDICTIONS

## ABSTRACT

In this thesis, molecular and crystal structures of two barbituric acid ligands, 1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidine-5-(2,6-dimethylphenylamino)methylene ($HL^1$) and 1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidine-5-(8-quinolylamino) methylene ($HL^2$), three novel Cu(II) complexes synthesized by ligand $HL^1$, and three novel Cu(II) and Ni(II) complexes synthesized by $HL^2$ were determined by single crystal X–ray diffraction technique. The results obtained were compared to computations, performed by Density Functional Theory (DFT/B3LYP/6-311G(d,p)). Additionally, a predictive study for the biological activities of the compounds was done using PASS (prediction of activity spectra for biologically active substances) online software.

SC-XRD studies revealed that in the molecular structure of complexes of $HL^1$, Cu center is distorted square-planar in $2[Cu(L^1)_2]$ (1), while it is found in distorted square-pyramidal in relation to additional agent (4,4' bpyridine) and solvent (DMSO) conditions in $2[Cu(L^1)_2(4,4'bpy)]$ (2) and $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3), respectively. In the molecular structure of $[M(L^2)_2]$ (M= Cu (4 and 5), Ni (6)), metal ions possess a distorted octahedral environment. Crystal structures of all complexes reveal a tendency to form C–H···O, C–H···π and π···π interactions. Exploring noncovalent interactions in complexes, despite observed similar interactions in structures, indicates the difference in packing due to the additional agent or solvent molecule fused in molecular structure, solvent of crystallization in lattice and different metal ion in molecular backbone.

The geometric parameters calculated from the optimized geometry of the molecule are in agreement with those obtained experimentally.

Predictive study for the biological activities using PASS online software showed optimistic activities for all compounds as a CYP2H substrate, cell adhesion molecule inhibitor and nicotinic receptor antagonist.

**Keywords:** Crystal structure, barbiturate, non-covalent interaction, solvent effects, agent effects, supramolecular structure, biological activity, PASS online

**İÇİNDEKİLER**

**Sayfa**

DOKTORA TEZİ SINAV SONUÇ FORMU ..... ii
TEŞEKKÜR ..... iii
ÖZ ..... iv
ABSTRACT ..... vi
İÇİNDEKİLER ..... viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... xiv
TABLOLAR LİSTESİ ..... xx

**BÖLÜM BİR - GİRİŞ ..... 1**

1.1 Tez Çalışmasının Amacı ..... 1
1.2 Barbitüratlar ..... 2
1.2.1 Barbitüratların Kullanım Alanları ..... 4
1.2.1.1 Barbitüratların Medikal Uygulamaları ..... 5
1.2.1.2 Barbitüratların Endüstriyel Uygulamaları ..... 6

**BÖLÜM İKİ - X-IŞINI KRİSTALOGRAFİSİ ..... 8**

2.1 X-Işını Kırınımı ve Bragg Yasası ..... 8
2.2 Veri Toplama Süreci ..... 8
2.2.1 Kristal Seçimi ..... 8
2.2.2 Xcalibur Eos Difraktometresi ..... 9
2.2.2.1 Tek Dalgaboylu X–Işını Kaynağı ..... 10
2.2.2.2 4-Eksenli Kappa Gonyometresi ..... 10
2.2.2.3 Eos CCD Detektörü ..... 11
2.2.2.3.1 Hız ..... 11
2.2.2.3.2 Duyarlılık ..... 12
2.2.2.3.3 Verim ..... 12
2.2.2.3.4 Hassaslık ..... 12
2.2.2.3.5 Dinamik Alan ..... 12

2.2.2.4 Crysalis Pro Yazılımı ..... 12
2.2.3 Veri Toplanması ..... 13
2.2.3.1 Yansıma Arama ..... 13
2.2.3.2 İndisleme, Yönelim Matrisi ve Birim Hücre Belirlenmesi ..... 13
2.3 Kırınım Şiddetini Etkileyen Faktörler: Veri İndirgeme ..... 14
2.3.1 Lorentz Çarpanı (L) ..... 14
2.3.2 Kutuplanma Çarpanı (P) ..... 15
2.3.3 Soğurma Düzeltmesi (A) ..... 15
2.3.4 Sönüm Düzeltmesi (E) ..... 16
2.3.5 Sıcaklık Çarpanı (T) ..... 16
2.3.6 Ölçek Çarpanı (K) ..... 17
2.4 Yapı Faktörü ve Elektron Yoğunluğu İlişkisi ..... 17
2.5 Doğrudan Yöntemler ..... 18
2.6 Yapı Arıtımı ..... 21
2.6.1 Fark-Fourier Sentezi ..... 21
2.6.2 En Küçük Kareler Yöntemi ..... 22

**BÖLÜM ÜÇ - MOLEKÜLER MODELLEME ..... 24**

3.1 Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT) ..... 25
3.1.1 Hohenberg – Kohn Teoremi ..... 25
3.1.2 Kohn – Sham Enerjisi ve Denklemleri ..... 26
3.1.3 Değiş Tokuş – Korelasyon Enerjisi Fonksiyoneli ..... 30
3.2 Geometri Optimizasyonu ve Tek Nokta Enerjisi ..... 32
3.3 Baz Seti ..... 33
3.3.1 Minimal baz seti ..... 34
3.3.2 Bölünmüş (değerlik) baz seti ..... 34
3.3.3 Kutuplanmış baz setleri: ..... 35

**BÖLÜM DÖRT - KİMYASAL MADDELER İÇİN BİYOLOJİK AKTİVİTE SPEKTRALARININ BİLGİSAYARLI TAHMİNİ ..... 36**
4.1 PASS Programı ve Yıllar İçerisindeki Gelişimi ..... 37

4.2 PASS Programının Çalışma Metodu ..... 38
4.3 PASS Online Programı Adımları ..... 41
4.3.1 Adım I: PASS Online Web Sayfasında Gezinme ..... 41
4.3.2 Adım II: Molekül Yapısının Çizilmesi ..... 41
4.3.3 Adım III: Çıktı Tahmini ..... 41
4.4 PASS Programının Faydaları ve Uygulama Alanları ..... 42
4.4.1 Faydaları ..... 42
4.4.1.1 Hızlı tahminleme ..... 42
4.4.1.2 İlaç maddelerinin daha yeni etkilerinin ortaya çıkarılması ..... 42
4.4.1.3 İlaç moleküllerinin yeni potansiyel yollarının aranması ..... 42
4.4.1.4 En uygun ekranların belirlenmesi ..... 42
4.4.2 Uygulama Alanları ..... 43
4.4.2.1 Farmasötik Ar-Ge süreci için yeni öncülerin belirlenmesi ..... 43
4.4.2.2 Eski ilaçlar için yeni endikasyonlar ..... 43
4.4.2.3 Klinik araştırmalardan ve piyasadan çekilen ilaçlar ..... 43
4.5 Sınırlamalar ..... 44
4.6 Bilgisayar Destekli Tahminde Kullanılan Diğer Araçlar ..... 45
4.7 Güvenilirlik ..... 46

**BÖLÜM BEŞ - DENEYSEL ÇALIŞMALAR ..... 47**

5.1 Ligand 1 ($HL^1$, $C_{15}H_{17}N_3O_3$) ..... 47
5.1.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri ..... 47
5.1.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı ..... 48
5.1.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamaları ..... 50
5.1.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları ..... 50
5.2 Ligand 2 ($HL^2$, $C_{16}H_{14}N_4O_3$) ..... 51
5.2.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri ..... 51
5.2.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı ..... 52
5.2.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar ..... 54
5.2.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları ..... 54
5.3 Kompleks 1 ($2[Cu(L^1)_2]$ (1), $2(C_15H_{16}Cu_{0.5}N_3O_3)$ ..... 55

5.3.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri ..... 55
5.3.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı ..... 56
5.3.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar ..... 58
5.3.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları ..... 58
5.4 Kompleks 2 (2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2), $C_{70}H_{72}Cu_2N_{14}O_{12}\cdot 4(CH_2Cl_2)$ ..... 59
5.4.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri ..... 59
5.4.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı ..... 60
5.4.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar ..... 62
5.4.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları ..... 63
5.5 Kompleks 3 (Cu($L^1$)$_2$($CH_3$)$_2$SO (3), $C_{32}H_{38}CuN_6O_7S$) ..... 63
5.5.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri ..... 63
5.5.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı ..... 64
5.5.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar ..... 66
5.5.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları ..... 66
5.6 Kompleks 4 (Cu($L^2$)$_2$ (4), $C_{32}H_{26}CuN_8O_6$) ..... 67
5.6.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri ..... 67
5.6.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı ..... 68
5.6.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar ..... 70
5.6.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları ..... 70
5.7 Kompleks 5 (Cu($L^2$)$_2$ (5), $C_{32}H_{26}CuN_8O_6\cdot CH_2Cl_2$) ..... 71
5.7.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri ..... 71
5.7.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı ..... 71
5.7.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar ..... 73
5.7.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları ..... 74
5.8 Kompleks 6 (Ni($L^2$)$_2$ (6), $C_{32}H_{26}NiN_8O_6$) ..... 74
5.8.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri ..... 74
5.8.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı ..... 75
5.8.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar ..... 77
5.8.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları ..... 78

**BÖLÜM ALTI - SONUÇLAR VE TARTIŞMA ..... 79**

6.1 Ligand 1 ..... 79
6.1.1 Moleküler ve Kristal Yapısı ..... 79
6.1.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar ..... 82
6.1.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları ..... 83
6.2 Ligand 2 ..... 84
6.2.1 Moleküler ve Kristal yapısı ..... 84
6.2.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar ..... 88
6.2.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları ..... 89
6.3 Kompleks 1 ..... 90
6.3.1 Moleküler ve Kristal yapısı ..... 90
6.3.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar ..... 94
6.3.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları ..... 95
6.4 Kompleks 2 ..... 96
6.4.1 Moleküler ve Kristal yapısı ..... 96
6.4.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar ..... 102
6.4.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları ..... 103
6.5 Kompleks 3 ..... 105
6.5.1 Moleküler ve Kristal yapısı ..... 105
6.5.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar ..... 108
6.5.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları ..... 110
6.6 Kompleks 4 ..... 110
6.6.1 Moleküler ve Kristal yapısı ..... 110
6.6.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar ..... 115
6.6.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları ..... 117
6.7 Kompleks 5 ..... 118
6.7.1 Moleküler ve Kristal yapısı ..... 118
6.7.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar ..... 124
6.7.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları ..... 125
6.8 Kompleks 6 ..... 127
6.8.1 Moleküler ve Kristal yapısı ..... 127
6.8.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar ..... 130
6.8.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları ..... 131

**KAYNAKLAR ..... 135**

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Sayfa**

Şekil 1.1 Barbitürik asidin moleküler yapısı (PerkinElmer Informatics, 2012) ..... 2
Şekil 1.2 Barbitürik asidin ($H_3BA$) moleküler yapısı ve proton ayrılmış yapısının rezonans formları (PerkinElmer Informatics, 2012) ..... 2
Şekil 2.1 Xcalibur EOS Difraktometresinin bileşenleri: (1) Molibden X-ışını tüpü, (2) Kolimatör, (3) Dört eksenli Kappa gonyometresi, (4) Işın durdurucu, (5) EOS CCD Dedektör, (6) 120x büyüteçli video kamera ve kamera monitörü, (7) Sıvı azot tankına bağlı düşük sıcaklık Cryojet sistemi (Barut Celebci, 2016) ..... 10
Şekil 2.2 Dört eksenli Kappa geometrisinin gösterimi (Barut Celebci, 2016)..... 11
Şekil 4.1 PASS geliştirme süreci ..... 38
Şekil 4.2 Birincil Bayesian tahminlerinin bir fonksiyonu olarak antitümör aktivitesi için Pa ve Pi (ordinat boyunca) değerlerinin değerlendirilmesi (apsis boyunca) B istatistikleri (Varnek ve Tropsha, 2008) ..... 40
Şekil 5.1 $HL^1$ bileşiğine ait sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012) ..... 47
Şekil 5.2 $HL^1$'in Passonline programı kullanılarak oluşturulan molekül yapısı (Way2Drug, 2023) ..... 50
Şekil 5.3 $HL^2$ bileşiğine ait sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012) ..... 51
Şekil 5.4 $HL^2$'in Passonline programı kullanılarak oluşturulan molekül yapısı (Way2Drug, 2023) ..... 55
Şekil 5.5 2[$Cu(L^1)_2$] (1) kompleksinin sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012) ..... 55
Şekil 5.6 [$Cu(L^1)_2$] (1)'in Passonline programı kullanılarak oluşturulan molekül yapısı (Way2Drug, 2023) ..... 59
Şekil 5.7 2[$Cu(L^1)_2$(4,4'bpy)] (2) kompleksinin sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012) ..... 59
Şekil 5.8 [$Cu(L^1)_2$(4,4'bpy)] (2)'nin Passonline programı kullanılarak görüntülenen molekül yapısı (Way2Drug, 2023) ..... 63
Şekil 5.9 $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3) kompleksinin sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012) ..... 63

Şekil 5.10 $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3)'ün Passonline programı kullanılarak görüntülenen molekül yapısı (Way2Drug, 2023) ..... 67
Şekil 5.11 $Cu(L^2)_2$ (4) kompleksinin sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012) ..... 67
Şekil 5.12 $Cu(L^2)_2$ (4)'ün Passonline programı kullanılarak görüntülenen molekül yapısı (Way2Drug, 2023) ..... 70
Şekil 5.13 $Cu(L^2)_2$ (5) kompleksinin sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012) ..... 71
Şekil 5.14 $Cu(L^2)_2$ (5)'in Passonline programı kullanılarak görüntülenen molekül yapısı (Way2Drug, 2023) ..... 74
Şekil 5.15 $Ni(L^2)_2$ (6) kompleksinin sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012) ..... 75
Şekil 5.16 $Ni(L^2)_2$ (6)'in Passonline programı kullanılarak görüntülenen molekül yapısı (Way2Drug, 2023) ..... 78
Şekil 6.1 $HL^1$ bileşiğinin %50 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü (Dolomanov vd., 2009) ..... 79
Şekil 6.2 (a) $HL^1$ bileşiğinin molekül içi ve moleküller arası etkileşimleri. (b) $HL^1$'in birim hücre içerisinde oluşan moleküler paketlenme düzeninin a ekseni boyunca görünümü (Etkileşmeye dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009) ..... 81
Şekil 6.3 $HL^1$ molekülünün öncül moleküler orbitalleri (Frisch, 2010) ..... 83
Şekil 6.4 $HL^2$ bileşiğinin %50 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü (Dolomanov vd., 2009) ..... 84
Şekil 6.5 $HL^2$'nin C–H···O etkileşimleri sonucu oluşan moleküler paketlenme düzenlerinin görünümü (a) C13–H13···O3$^{v}$ etkileşimi ile oluşan b ekseni boyunca uzanan sonsuz zincir (b) C14–H14···O2$^{vi}$ etkileşimi ile oluşan [120] yönü boyunca uzanan sonsuz zincir (c) İki etkileşimin birlikte oluşturdukları b ekseni boyunca uzanan sonsuz zincir (Etkileşmeye dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009) .... 86

Şekil 6.6 (a) $HL^2$ bileşiğinin molekül içi ve moleküller arası etkileşimleri. (b) $HL^2$'in birim hücre içerisinde oluşan moleküler paketlenme düzeninin b ekseni boyunca görünümü (Etkileşmeye dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009) ..... 87
Şekil 6.7 $HL^2$ molekülünün öncül moleküler orbitalleri (Frisch, 2010) ..... 89
Şekil 6.8 2[Cu($L^1$)$_2$] (1) bileşiğinin %50 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü (Dolomanov vd., 2009)..... 91
Şekil 6.9 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in moleküller arası C–H···O ve molekül içi H···O kısa etkileşimleri ile oluşan moleküler düzenlemesinin b ekseni boyunca görünümü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009)..... 92
Şekil 6.10 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in moleküller arası C–H···O ve molekül içi H···O kısa etkileşimleri ile oluşan 1 boyutlu sonsuz zincir yapısının b ekseni boyunca görünümü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009)..... 93
Şekil 6.11 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in molekül içi H···O ve moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile oluşan dimerik kafes yapısının 3 boyutlu görüntüsü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009) ..... 93
Şekil 6.12 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in birim hücre içerisinde oluşan moleküler paketlenme düzeninin görünümleri [(a) b ekseni boyunca (b) a ekseni boyunca] (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009) ..... 94
Şekil 6.13 [Cu($L^1$)$_2$] (1) kompleksinin öncül moleküler orbitalleri (Frisch, 2010) ... 95
Şekil 6.14 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2) bileşiğinin %50 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü (Dolomanov, 2019)..... 98
Şekil 6.15 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile oluşan (001) düzlemine paralel olan 2 boyutlu tabaka yapısının görünümü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları ve çözücü molekülleri gösterilmemiştir) (Dolomanov, 2019)..... 100

Şekil 6.16 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile oluşan (010) düzlemine paralel olan 2 boyutlu tabaka yapısının görünümü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları ve çözücü molekülleri gösterilmemiştir) (Dolomanov, 2019) ..... 101
Şekil 6.17 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile oluşan (110) düzlemine paralel olan 2 boyutlu tabaka yapısının görünümü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları ve çözücü molekülleri gösterilmemiştir) (Dolomanov, 2019) ..... 101
Şekil 6.18 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin moleküller arası C–H···O ve π···π etkileşimleri ile 3 boyutlu moleküler düzenleniminin (111) yönü boyunca görünümü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov, 2019) ..... 102
Şekil 6.19 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2) kompleksinin öncül moleküler orbitalleri (Frisch, 2010) ..... 103
Şekil 6.20 (a) S ve O atomlarının statik dönü düzensizliğini (static rotational disorder) sergilediği DMSO çözüneni içeren Cu($L^1$)$_2$($CH_3$)$_2$SO (3) bileşiğinin asimetrik birimi (O4 ve S1 atomları, 0,5:0,5 oranında iki konum etrafında düzensiz olarak modellenmiştir) (b) Cu($L^1$)$_2$($CH_3$)$_2$SO (3) bileşiğinin moleküler yapısı (Termal elipsoidler %50 olasılık düzeyinde çizdirilmiştir) (Dolomanov, 2019) ..... 105
Şekil 6.21 Cu($L^1$)$_2$($CH_3$)$_2$SO (3)'ün, moleküller arası C–H···π etkileşimleri de dahil olmak üzere, π···π istifleme etkileşimleri aracılığıyla oluşturulan 1 boyutlu zincirinin [111] yönü boyunca gösterimi. (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov, 2019) ..... 108
Şekil 6.22 Cu($L^1$)$_2$($CH_3$)$_2$SO (3) kompleksinin öncül moleküler orbitalleri (Frisch, 2010) ..... 109
Şekil 6.23 Cu($L^2$)$_2$ (4) bileşiğinin %50 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü (Dolomanov vd.,2009) ..... 112
Şekil 6.24 Cu($L^2$)$_2$ (4)'ün moleküller arası dimerik C–H···O etkileşimleri ile oluşturulan dimerik zincir yapısı (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009) ..... 114

Şekil 6.25 $Cu(L^2)_2$ (4)'ün, moleküller arası moleküller arası π···π etkileşimleri de dahil olmak üzere, C–H···O etkileşimleri yoluyla oluşturulan 1 boyutlu dimerik zincir yapısının b ekseni boyunca gösterimi (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov, 2019) ..... 114
Şekil 6.26 $Cu(L^2)_2$ (4)'ün dimerik C–H···O etkileşimleri yoluyla oluşturulan 1 boyutlu çift zincir yapısının [011] boyunca gösterimi (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009) ..... 115
Şekil 6.27 $Cu(L^2)_2$ (4) kompleksinin öncül moleküler orbitalleri (Frisch, 2010) .... 116
Şekil 6.28 $Cu(L^2)_2$ (5) bileşiğinin %50 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü (Dolomanov vd., 2009) ..... 119
Şekil 6.29 $Cu(L^2)_2$ (5)'in moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile oluşan, (101) düzleminde parallel iki boyutlu örgüsel yapısının görünümü (Çözücü molekülleri ve etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009) ..... 122
Şekil 6.30 $Cu(L^2)_2$ (5)'in moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile oluşan, (001) düzleminde parallel iki boyutlu örgüsel yapısının görünümü (Çözücü molekülleri ve etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009) ..... 122
Şekil 6.31 $Cu(L^2)_2$ (5)'in moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile oluşan çift zincir yapısının görünümü (Çözücü molekülleri ve etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2019) ..... 123
Şekil 6.32 $Cu(L^2)_2$ (5)'in moleküller arası π···π etkileşimleri de dahil olmak üzere, molekül içi H···Cl ve C–H···O etkileşimleri ile oluşan üç boyutlu kafes yapısının görünümü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009) ..... 123
Şekil 6.33 $Cu(L^2)_2$ (5)'in birim hücre içerisinde oluşan moleküler paketlenme düzeninin görünümü ..... 124
Şekil 6.34 $Cu(L^2)_2$ (5) kompleksinin öncül moleküler orbitalleri ..... 125
Şekil 6.35 $Ni(L^2)_2$ (6) bileşiğinin %50 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü (Dolomanov vd., 2009). ..... 128

Şekil 6.36 $Ni(L^2)_2$ (6)'nın moleküller arası C–H···O ve H···O etkileşimleri yoluyla oluşan $(01\bar{1})$ düzlemine paralel olan iki boyutlu tabaka yapısı (Dolomanov vd., 2009) ..... 129
Şekil 6.37 $Ni(L^2)_2$ (6) kompleksinin öncül moleküler orbitalleri (Frisch, 2010)..... 131

## TABLOLAR LİSTESİ

**Sayfa**

Tablo 4.1 Eski ilaç için yeni endikasyonlar listesi ..... 43
Tablo 4.2 Klinik araştırmalardan ve piyasadan çekilen ilaçlar listesi ..... 44
Tablo 5.1 $HL^1$ bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar ..... 49
Tablo 5.2 $HL^2$ bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar ..... 53
Tablo 5.3 $2[Cu(L^1)_2]$ (1) bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar ..... 57
Tablo 5.4 $2[Cu(L^1)_2(4,4'bpy)]$ (2) bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar ..... 61
Tablo 5.5 $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3) bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar ..... 65
Tablo 5.6 Cu(L2)2 (4) bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar ..... 69
Tablo 5.7 $Cu(L^2)_2$ (5) bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar ..... 72
Tablo 5.8 $Ni(L^2)_2$ (6) bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar ..... 76
Tablo 6.1 $HL^1$'in hidrojen bağ geometrisi (Å, º) ..... 81
Tablo 6.2 $HL^1$'in etkileşme geometrileri (Å, º) ..... 82
Tablo 6.3 $HL^1$'in deneysel ve hesaplanan geometrik parametreleri ..... 82
Tablo 6.4 Moleküllerin HOMO-LUMO ve Enerji Aralığı değerleri. ..... 83
Tablo 6.5 $HL^1$'in Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi ..... 84
Tablo 6.6 $HL^2$'nin hidrojen bağ geometrisi (Å, º) ..... 87
Tablo 6.7 $HL^2$'nin etkileşme geometrileri (Å, º) ..... 88
Tablo 6.8 $HL^2$'in deneysel ve hesaplanan geometrik parametreleri ..... 88
Tablo 6.9 $HL^2$'in Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi ..... 90

Tablo 6.10 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in hidrojen bağ geometrisi (Å, º). ..... 92
Tablo 6.11 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in etkileşme geometrileri (Å, º)..... 92
Tablo 6.12 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in deneysel ve hesaplanan geometrik parametrelerinin karşılaştırılması. ..... 94
Tablo 6.13 [Cu($L^1$)$_2$] (1)'in Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi ..... 96
Tablo 6.14 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin hidrojen bağ geometrisi (Å, º). ..... 99
Tablo 6.15 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin etkileşme geometrileri (Å, º) ..... 99
Tablo 6.16 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin deneysel ve hesaplanan geometrik parametrelerinin karşılaştırılması..... 102
Tablo 6.17 [Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi..... 104
Tablo 6.18. Cu($L^1$)$_2$($CH_3$)$_2$SO (3)'ün etkileşme geometrileri (Å, º) ..... 107
Tablo 6.19 Cu($L^1$)$_2$($CH_3$)$_2$SO (3)'ün deneysel ve hesaplanan geometrik parametrelerinin karşılaştırılması..... 109
Tablo 6.20 Cu($L^1$)$_2$($CH_3$)$_2$SO (3)'ün Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi ..... 110
Tablo 6.21 Cu($L^2$)$_2$ (4)'ün hidrojen bağ geometrisi (Å, º) ..... 113
Tablo 6.22 Cu($L^2$)$_2$ (4)'ün etkileşme geometrileri (Å, º) ..... 113
Tablo 6.23 Cu($L^2$)$_2$ (4)'ün deneysel ve hesaplanan geometrik parametrelerinin karşılaştırılması ..... 115
Tablo 6.24 Cu($L^2$)$_2$ (4)'ün Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi..... 117
Tablo 6.25 Cu($L^2$)$_2$ (5)'in hidrojen bağ geometrisi (Å, º)..... 121
Tablo 6.26 Cu($L^2$)$_2$ (5)'in etkileşme geometrileri (Å, º) ..... 121
Tablo 6.27 Cu($L^2$)$_2$ (5)'in deneysel ve hesaplanan geometrik parametrelerinin karşılaştırılması ..... 124
Tablo 6.28 Cu($L^2$)$_2$ (5)'in Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi ..... 126
Tablo 6.29 Ni($L^2$)$_2$ (6)'nın hidrojen bağ geometrisi (Å, º)..... 129
Tablo 6.30 Ni($L^2$)$_2$ (6)'nın etkileşme geometrileri (Å, º)..... 129

Tablo 6.31 $Ni(L^2)_2$ (6)'nın deneysel ve hesaplanan geometrik parametrelerinin karşılaştırılması ..... 130
Tablo 6.32 $Ni(L^2)_2$ (6)'nın Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi ..... 132

# BÖLÜM BİR
# GİRİŞ

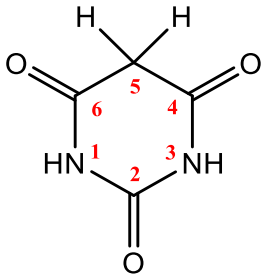
## 1.1 Tez Çalışmasının Amacı

Bu tez çalışması kapsamında barbitürik asit türevleri 1,3-Dimetil-2,4,6-triokso-hekzahidro-pirimidin-5-(2,6-dimetilfenilamino)metilen ($HL^1$) ve 1,3-Dimetil-2,4,6-triokso-hekzahidro-pirimidin-5-(8-kinolilamino)metilen ($HL^2$) ile ligand olarak $HL^1$ ve $HL^2$ kullanılarak sentezlenen altı adet organik komplekslerinin (2[$Cu(L^1)_2$] (1), 2[$Cu(L^1)_2$(4,4'bpy)] (2), $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3), $Cu(L^2)_2$ (4), $Cu(L^2)_2$ (5) ve $Ni(L^2)_2$ (6)) moleküler ve kristal yapısı tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle belirlenmiştir. Ligandlar ve komplekslerin sentezi Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya bölümünde gerçekleştirilmiştir. İncelenen bileşiklerin, X-ışını kırınımı deneyinden elde edilen verileri ile kuantum mekaniksel modelleme çalışmalarıyla elde edilen yapıları karşılaştırılmıştır ve biyolojik aktivite tahminleri yapılmıştır.

Tek kristal örneklerin moleküler ve kristal yapılarının belirlenmesine yönelik X-ışını kırınım verileri, Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü, X-ışını Kristalografi Laboratuarında bulunan Agilent Xcalibur Difraktometresinde Eos-CCD detektörü kullanılarak toplanmıştır [50 kV, 40mA, MoKα (λ= 0,71073 Å)]. Veri toplama ve veri indirgeme CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction, 2022b) programı ile yapılmıştır. Bileşiklerin yapıları, Olex2 (Dolomanov, Bourhis, Gildea, Howard ve Puschmann, 2009) paket programı içerisinde SHELXT (Sheldrick, 2015b) kullanılarak Direkt Yöntemler ile çözülmüştür. Kristal yapıların arıtımı ise SHELXL (Sheldrick, 2015a) programı kullanılarak yapılmıştır. Bileşiklerin kristalografik verilerine, www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/ cif web sayfasındaki form doldurularak ya da data_request@ccdc.cam.ac.uk adresine e-posta aracılığıyla başvurularak ulaşılabilir. Bileşiklerin CCDC kayıt numaraları; $HL^1$: 2288975, $HL^2$: 2288976, 2[$Cu(L^1)_2$] (1): 2289949, 2[$Cu(L^1)_2$(4,4'bpy)] (2): 2289950, $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3): 1834400, $Cu(L^2)_2$ (4): 2289946, $Cu(L^2)_2$ (5): 2279840, $Ni(L^2)_2$ (6): 2289947 (İzmirli vd., 2023).

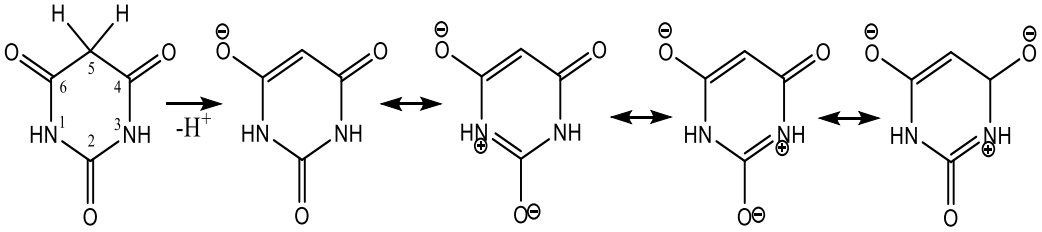
## 1.2 Barbitüratlar

Pirimidin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion olarak da bilinen barbitürik asit ($H_3BA$), 1 ve 3 konumlarında azot atomları, 2, 4 ve 6 konumlarında karbonil grupları içeren doymamış karakterde 6 üyeli heterohalka iskeletine sahip bir moleküldür (Şekil 1.1).




Şekil 1.1 Barbitürik asidin moleküler yapısı (PerkinElmer Informatics, 2012)

$H_3BA$, beş (üç O ve iki N) potansiyel metal bağlama (verici-alıcı) bölgesi içerir, bu da onları çok yönlü ligand yapar. Aktif metilen grubunun protonlarından birini kaybetme yeteneğinden dolayı, pirimidin halkası ek olarak rezonans delokalizasyonu (Şekil 1.2) ile kararlı kılınırken, heteroatomların verici-alıcı özellikleri molekül boyunca değişiklik gösterir (Muthiah, Hemamalini, Bocelli ve Cantoni, 2007). Dolayısıyla, $H_3BA$'daki en asidik proton 4.03 pKa değerine sahip metilen hidrojen atomlarından biridir (Braga, Cadoni, Grepioni, Maini ve Rubini, 2006). Bu bölgedeki proton ayrılması olayı, düzlemsel bir karboanyon oluşumuna izin verir. Ayrıca, $H_3BA$'nın pirimidin halkası 5 konumunda kolaylıkla türevlendirilebilir. Örneğin, bu pozisyonda bir diazo kısmının eklenmesi, ilginç solvatokromik ve koordinasyon özellikleri sağlayan barbitürik asit türevlerinin (BA'lar) arilhidrazonlarının (AHBA'lar) elde edilmesine yol açar (Colacio vd., 1992).




Şekil 1.2 Barbitürik asidin ($H_3BA$) moleküler yapısı ve proton ayrılmış yapısının rezonans formları (PerkinElmer Informatics, 2012)

Metal komplekslerinde, BA'lar genellikle metal iyonlarına koordine edilmiş hidroksil grubunun O veya pirimidin halkasının N vericileri ile proton kaybetmiş yapıda bulunur ve mono, di veya polinükleer kompleksler oluşturur (Chu, Liu, Zhao ve Yang, 2010; Mahmudov vd., 2014). Barbitüratların geçiş metal iyonlarıyla koordinasyon sağlama yetenekleri ve ayrıca tıpta yaygın kullanımları nedeniyle ligand olarak barbitürik asit içeren çeşitli geçiş metali kompleksleri sentezlenmiştir (Abbas ve Al-Hassani, 2018; Bucovicean, Tudose ve Costisor, 2005). Komplekslerin koordinasyon kimyası, aktivitelerinden dolayı çoğu bilim adamının dikkatini çekmiştir (Chu vd., 2010). Bununla birlikte, esas olarak barbitüratların geçiş metal iyonları içeren kristal yapılarına odaklanan araştırmalar nispeten yenidir (Mahmudov vd., 2014).

BA'lar metal bağlama özelliklerinin yanı sıra aynı zamanda karbonil ve imido grupları tarafından sağlanan birden fazla hidrojen bağ alıcı (acceptor) ve verici (donör) bölgeleri içermektedir, bu nedenle istenen hidrojen bağlama örgüsüne sahip düzenli organik supramoleküler yapılar oluşturmak için bir yapı taşı olarak da kullanılabilmektedir (Chu vd., 2010; Mahmudov vd., 2014; Palmucci vd., 2015). Supramoleküler yapıların oluşturulması, özellikle yeni fizikokimyasal özelliklere sahip malzemelere bir yaklaşım olarak günümüzde büyük ilgi görmektedir (Thakurta, Chakraborty, Rosair, Butcher ve Mitra, 2009; Braga, Grepioni ve Desiraju, 1998). Bu amaçla doğrusal olmayan optik (NLO) (Zhang, Li, Y., Li, K. C., Song ve Li, Q. S., 2007), katalitik (Li, Zhai, Hu ve Jiang, 2009), moleküler tanıma, manyetizma ve elektriksel iletkenlik (Du, Zhang, Guo ve Fu, 2009) gibi özellikler gösteren çeşitli bileşikler oluşturulur (Garcia, Diniz, Yoshida ve De Oliveira, 2010). İlginç supramoleküler hidrojen bağlarına sahip çeşitli kompleks tuzlar, organik kristaller ve çeşitli ikili ve üçlü kokristaller barbitürik asitler kullanılarak elde edilmiştir (Lewis, Tocher ve Price, 2004; Nichol ve Clegg, 2005; Nichol ve Clegg, 2006).

Supramoleküler yapılar, kovalent bağ yerine ikincil kimyasal etkileşimlerin bir kombinasyonunu kullanarak oluşturulan molekül düzenekleridir (assemblies of molecules) ve oluşturulmalarında kullanılan moleküller, kendiliğinden bir araya gelmeye (self-assemble) ve daha sonra hidrojen bağları, metal-ligand koordinasyon

etkileşimleri ve p-p istiflenmesi gibi kovalent olmayan etkileşimler yoluyla bir arada kalmaya yönlendirilir (Etaiw, El-Aziz ve El-din, 2009). Bu kovalent olmayan etkileşimler, özellikle hidrojen bağları, genetik bilginin ifadesi ve aktarımı gibi temel biyolojik süreçlerde çok önemli bir rol oynar ve moleküllerin kendiliğinden bir araya gelerek supramoleküler yapıların oluşturulmasının yanı sıra reseptörler ve substratlar arasındaki moleküler tanıma için de gereklidir (Garcia vd., 2010).

Kendiliğinden birleşme sürecinde solvent, metal iyonunun doğası ve karşıt iyonu, reaksiyon sıcaklığı veya süresi, metal-ligand oranı, pH gibi farklı parametreler oluşan bileşiğin doğası üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir (Farger vd., 2019).

İtme-çekme sistemlerinde barbitürik asit türevlerinin NLO kromoforlar olarak potansiyel uygulaması için önemli olan yapısal özellikler, Ikeda ve arkadaşlarının kısa bir makalesinde özetlenmiştir (Ikeda, Kawabe, Sakai ve Kawasaki, 1989). İtme-çekme sistemlerinin temel özelliklerinden bazıları, absorpsiyon spektrumlarında düşük enerjili molekül içi yük aktarım (ICT) bandı, düşük HOMO-LUMO aralığı ve birinci moleküler yüksek hiperpolarizasyon değerleridir. Üç temel element (donör, π-bağlayıcı ve akseptör) değiştirilerek, bileşiğin HOMO-LUMO enerji aralığı hassas bir şekilde ayarlanabilir ve optoelektronik özelliklerini etkileyebilecek karşılık gelen yük transfer etkileşimleri kontrol edilebilir (Bures, 2014). Barbitürik asit grubunun yapısı ve özellikleri, psödoaromatik pirimidin-2,4,6-trion halkasının, itme-çekme sistemlerinde elektron veren veya elektron kabul eden sübstitüent olarak görev yapabileceğini göstermektedir (Stojiljkovic, Rancic, Marinkovic, Cvijetic ve Milcic, 2021) (Klonis, Quazi, Deady, Hughes ve Tilley, 2003). BA'ların donör-akseptör özellikleri, farmasötiklerin kristal tasarımı, moleküler tanıma ve katalitik aktivite açısından önemlidir (Collinson, Gelbrich, Hursthouse ve Tucker, 2001; Fuchigami, Hirata, Sawada, Fujimura ve Hanasaki, 2011).

### *1.2.1 Barbitüratların Kullanım Alanları*

Adolf von Baeyer, başlangıç malzemesi olarak üre ve dietil malonatı kullanarak ilk kez 1864 yılında barbitürik asiti üretmiştir (Roth, Bargon, Spiess ve Koch, 2008). Barbitürik asit ve yaygın olarak barbitüratlar (BA'lar) olarak bilinen barbitürik asit

türevleri, benzersiz yapısal özellikleri ve önemli farmasötik ve teknolojik uygulamaları nedeniyle araştırmacıların büyük ilgisini çekmektedir (Bolz, Bauer, Rollberg ve Spange, 2010; Stojiljkovic vd.,2021).

#### *1.2.1.1 Barbitüratların Medikal Uygulamaları*

Barbitürik asit ve türevlerinin kimyası, başlangıç noktası olarak bu sınıfın ana bileşiğinin von Baeyer tarafından hazırlandığı yıl olan 1864 dikkate alındığında yüz yılı aşkın süredir çalışılmaktadır. 1903'te 5,5-dietilbarbitürik asidin (barbital) hipnotik bir ajan olarak tedavi edici değeri Fisher ve von Mering tarafından rapor edildiğinden bu yana barbitüratlar üzerindeki kimyasal ve farmakolojik çalışmalarda sürekli olarak ilerleme gözlemlenmiş ve rapor edilmiştir (Bojarski, Mokrosz, Barton ve Paluchowska, 1985; Lopez-Munoz, Ucha-Udabe ve Alamo, 2005).

Son yıllarda çok büyük bir grup potansiyel farmasötik ve tıbbi uygulama, BA'ların yapısıyla ilişkilendirilmiştir. BA'lar, nükleik asitlerin bir bileşeni olan urasilin 6-okso türevleridir. Bu benzerlik önemli olabilir çünkü barbitüratların, nükleik asitlerdeki urasil-adenin bağlanmasına benzer yollarla, tercihen adenin ile birleştiği bulunmuştur. Barbitüratlar ve adenin arasında gözlemlenen güçlü etkileşim, barbitüratların biyolojik aktivitelerini, koenzimler ve adenozin 5'-trifosfat dahil olmak üzere adenin içeren çeşitli molekülleri spesifik olarak bağlayarak ve etkisiz hale getirerek sergiledikleri önerisine yol açmıştır (Laxmi, Janardhan ve Rajhida 2012). $H_3BA$, diğer birçok bileşiğin yanı sıra Nembutal ve Fenobarbital üretiminde kullanılan barbitürat ilaçların ana bileşiği olarak endüstriyel açıdan önemlidir (Chao, Albert ve Fusari, 1978). $H_3BA$'nın kendisi biyolojik olarak aktif değildir ve BA'ların farmakolojik özellikleri temel olarak pirimidin halkasının C5 atomuna bağlı yan gruplara bağlıdır (Mahmudov vd., 2014).

Barbitüratların ana terapötik değeri, merkezi sinir sistemindeki (CNS) sedatif etkileridir (Rezaei Tehrani, Sheikhhosseini, Ghazanfari ve Akhgar, 2022; Taylor ve Lee, 1994). Bununla birlikte, BA'lar aynı zamanda enzim (matris metaloproteinazlar (MMP'ler) (Foley, Palermo, Dunten ve Wang, 2001), üreaz (Sokmen, S. Ugras, Sarikaya, H. I. Ugras ve Yanardag, 2013), tirozinaz (Ranjbar vd., 2020), α-glukosidaz

(Badria vd., 2019), α-amilaz (Shahidpour vd., 2015), ksantin oksidaz (XO) (Serrano vd., 2021), lizine-özgü demetilaz 1 (LSD1) (Xu vd., 2018), hepatit C virüsü NS3 (Marecki vd., 2019)) inhibitör, antibakteriyel (Khan, Karim, Ali, Ahmad ve Amyn, 2013), antiinflamatuar (Xu vd., 2016), antihipertansif (Gary, Rea, Gaylan ve Rockswold, 1983), antiviral (Andres ve Marhold, 1996), anti-glikasyon (Badria vd., 2019) kardiyoprotektif (Shi vd., 2022), anti-AIDS (Elinson, Vereshchagin, Anisina, Leonova ve Egorov, 2020) ve antioksidan (Altowyan vd., 2019) etkiler gibi başka önemli biyolojik aktiviteler de sergiler.

Son zamanlarda barbitüratların karaciğer hastalıklarını (Liao vd., 2020) ve karaciğer fibrozunu (Wang vd., 2020) tedavi etme potansiyeline sahip olduğu da rapor edilmiştir. Bu türevler geniş bir uygulama alanına sahiptir ve ikinci en ölümcül hastalık olan insan kanser hücre dizilerine (T47D) (Zonouzi, Rezaei, Mirzazadeh ve Arjomand, 2020), HeLa hücrelerine (Aremu, P. Singh, M. Singh, Mocktar ve Koorbanally, 2019) ve sikline bağımlı kinaz 2 (CDK2) hücrelerine (Bakhotmah, 2019), COLO 205 kolon kanseri hücrelerine, HL-60 (TB) lösemi hücrelerine ve A498 böbrek kanserine (Penthala vd., 2015), vahşi tip ve BRAF mutasyona uğramış melanom hücrelerine (Ramisetti vd., 2018), meme kanseri hücre dizilerine (MCF7), prostat kanseri hücre dizilerine (DU145) ve 6wivedi kanser hücre dizilerine (DWD) (Laxmi, G. Rajitha, B. Rajitha ve Rao, 2016) karşı kanser tedavisinde kullanılabilir (Madhvi, Utreja ve Sharma, 2021).

Sentezlenen 2500'den fazla barbitürik asit türevinin 50'den fazlası piyasada mevcuttur ve günümüzde tüm dünyada tıbbi olarak yaklaşık 12 barbitürat ilaç kullanılmaktadır (Dasgupta, 2017).

#### *1.2.1.2 Barbitüratların Endüstriyel Uygulamaları*

Biyolojik önemlerinin yanı sıra $H_3BA$ ve türevleri, kimyasal yapısı ve keto-enol formu oluşturma kabiliyeti nedeniyle çeşitli organik reaksiyonlarda değerli bir yapı taşı olarak kullanılma potansiyeli açısından eşsizdir (Mohammadi Ziarani, Aleali ve Lashgari, 2016). Analitik kimyada barbitürik asitler, asidimetrik titrasyonda son derece hassas göstergeler olarak ve Ag, Hg, Cu, Pd, Pt, Ir, In, Au gibi çeşitli

elementlerin yanı sıra klorür ve siyanür iyonlarının küçük miktarlarını tespit etmek için reaktifler olarak kullanılabilir (Khimii, 1960). Ayrıca $H_3BA$, mürekkepleri, boyaları ve plastikleri renklendirmek için kullanılan Pigment Sarı 139, 150 ve 185 gibi bazı izoindolinon ve azo pigmentlerinde etkili bir şekilde kullanılmıştır (Thetford, Chorlton ve Hardman, 2003). BA'lar, yumuşak çelik için korozyon önleyici olarak (Hadi, Abduljalil ve Kareem, 2018) ve ayrıca plastik, tekstil ve polimer üretiminde de kullanılmıştır (Dehghanzadeh, Shahrokhabadi ve Anary-Abbasinejad, 2019).

Son zamanlarda $H_3BA$ ve türevleri, umut verici elektronik ve optik özelliklere sahip organik malzemeler olarak da büyük ilgi görmüştür. Floresan özelliklere sahip bazı BA'ların, NLO özelliklerinden dolayı biyosensörler (Andina, Mirochnik ve Andin, 2017), boyalar (Daneshvar vd., 2018; Goyal, Utreja, Garg ve Kumar, 2018), protein amiloid fibril dedektörleri (Ding, Yao, Schobben ve Hong, 2019), patlayıcı dedektörleri olarak (Zhang vd., 2019), canlı hücrelerin biyo-görüntülenmesi için floresan problar (Zhang vd., 2019) ve beyindeki Aβ agregatlarını ve dolayısıyla amiloid plaklarını tespit etmek için kullanılabilen yakın kızılötesi (NIR) problar olarak (Zhou vd., 2015), kullanıldığı rapor edilmiştir. Ayrıca barbitürik asit ve türevlerinin, boyaya duyarlı güneş pilleri için bir bağlantı ünitesi olarak uygulanabileceği literatürde yer almaktadır (Irgashev, Kim, Rusinov ve Charushin, 2014) (Hosseinzadeh, Salimi Beni, Najafi Chermahini, Ghahary ve Teimouri, 2015).

# BÖLÜM İKİ
# X-IŞINI KRİSTALOGRAFİSİ

Temelleri 1912-1913 yıllarında M. von Laue ve W. L. Bragg liderliğinde gerçekleştirilen kırınım deneyleriyle atılan kristalografi bilimi, kristal yapıların atomik ölçekte aydınlatılması olarak düşünülebilir. Günümüzde kristalografi, fizik, kimya, biyoloji, farmakoloji, mineraloji ve malzeme bilimleri gibi disiplinler arası bir bilim haline gelmiştir. Kristalografinin bu disiplinler arası karakteri, moleküler ve kristal yapıları atomik ölçekte yüksek doğrulukta belirleyebilme yeteneğinden kaynaklanır ve bu da diğer bilim alanları için vazgeçilmez bir öneme sahiptir.

## 2.1 X-Işını Kırınımı ve Bragg Yasası

Kristale yönlendirilen X-ışınları, kristaldeki tüm atomların elektronları tarafından saçılmaya uğratılır. Kristal yapılardaki kırınım koşulu, Bragg yasası ile belirlenir.

$$2d\sin\theta = n\lambda \qquad (2.1)$$

Kristaldeki atom düzlemlerine gelen X-ışınlarının kırınıma uğrayabilmesi için $\lambda \leq 2d$ ($n=1$ için) şartı sağlanmalıdır. Bu kırınım şartı, kristallerin yapısal analizinde neden X-ışınlarının kullanıldığı konusuna açıklık getirir. Kristal yapılardaki atomik tabakalar arasındaki mesafe yaklaşık olarak kırınım deneyinde kullanılan X-ışınlarının dalgaboyları mertebesinde olduğu için, kristaller X-ışınları için bir kırınım ağı olarak kullanılabilir.

## 2.2 Veri Toplama Süreci

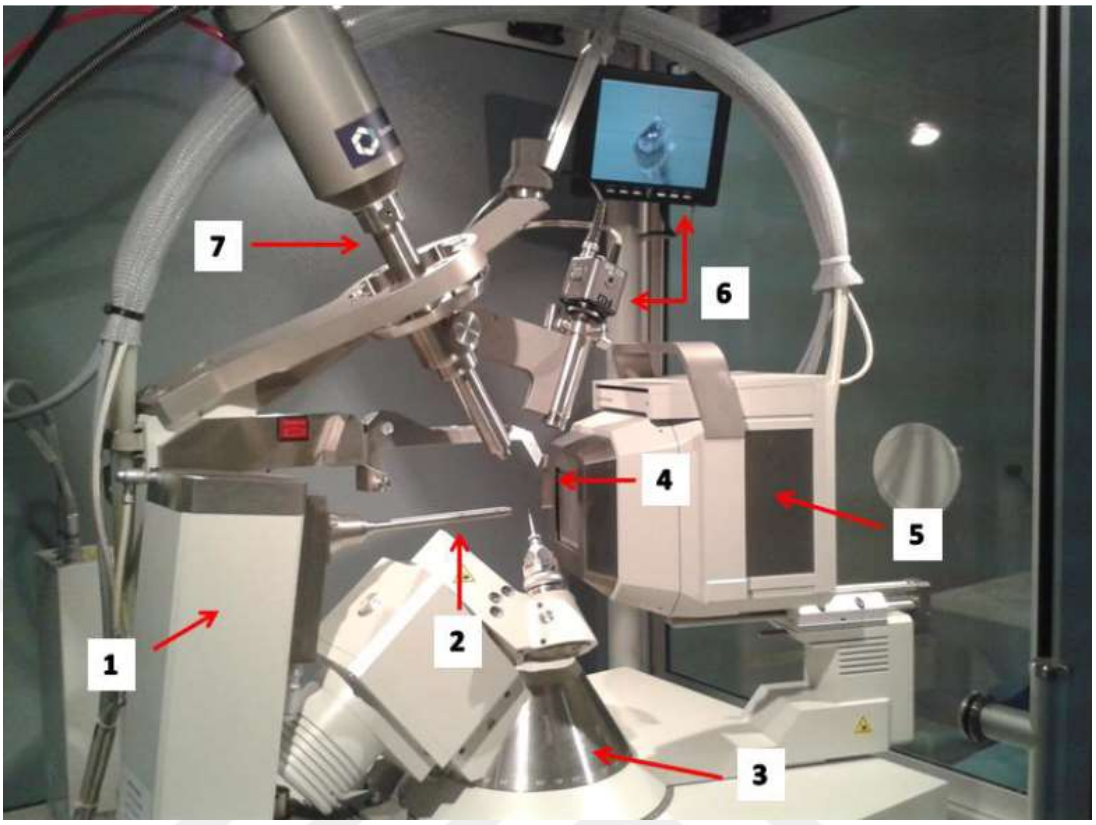
### *2.2.1 Kristal Seçimi*

Tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle kristal yapı analizi uygun tek kristal numunelerinin elde edilmesiyle başlar. Numunelerin tek kristal olup olmadıklarını çıplak gözle anlamak mümkün değildir. Bu nedenle ışığı kutuplayabilen bir mikroskop yardımıyla seçilen kristalin ışığı hangi açıyla kutupladığına bakılır. Kristal üzerine

kutuplanmış ışık düşürülüp döndürüldüğünde 90° aralıklarla karanlık oluşuyorsa seçilen numune tek kristaldir (Sevinçek, 2012). Olabildiğince düzgün (çizik, çatlak gibi deformasyonları olmayan, birbirine yapışmamış ve simetrik şekle sahip) tek kristal bir numune seçilir. Tek kristal numune boyutlarının büyük olması durumunda çizgisel soğurmadan dolayı kırınıma uğrayan X-ışını şiddetindeki azalmaya bağlı olarak kırınım verileri belirlenemeyebilir. Kristalin boyutlarının X-ışını demetinin çapından büyük olması durumunda ise deneyde kullanılan X-ışını demetinin tamamı kristal üzerine düşmeyeceği ve buna bağlı olarak eksik kırınım verileri elde edileceği için kırınım verilerinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi mümkün olmayacaktır. Bu gibi durumlarda kristaller uygun şekillerde kesilerek istenilen boyutlara getirilebilir. Uygun boyutlardaki tek kristal numune gonyometre başlığına takılıp gonyometreye yerleştirilerek, merkezleme yapıldıktan sonra kırınım verilerinin toplanması aşamasına geçilir.

### *2.2.2 Xcalibur Eos Difraktometresi*

Xcalibur Eos difraktometresi, küçük moleküllerin (organik, inorganik, organometalik) kristal yapısının belirlenmesinde ve yüksek çözünürlüklü elektron yoğunluğu çalışmalarında kullanılan bir sistemdir (Şekil 2.1). İyi odaklanmış tek dalgaboylu X-ışını kaynağı, 4-eksenli κ gonyometresi ve Eos CCD detektöründen oluşan ana bileşenlere ve kolay kullanıma sahip arayüze sahiptir. Ayrıca, X-ışını tüpünü ve dedektörü sabit sıcaklıkta tutan soğutucu sistemler ile düşük sıcaklıklarda (80 K) deney yapılmasını sağlayan sıvı azot tankına bağlı Cryojet sistem de difraktometrenin diğer parçalarını oluşturmaktadır.




Şekil 2.1 Xcalibur EOS Difraktometresinin bileşenleri: (1) Molibden X-ışını tüpü, (2) Kolimatör, (3) Dört eksenli Kappa gonyometresi, (4) Işın durdurucu, (5) EOS CCD Dedektör, (6) 120x büyüteçli video kamera ve kamera monitörü, (7) Sıvı azot tankına bağlı düşük sıcaklık Cryojet sistemi (Barut Celebci, 2016)

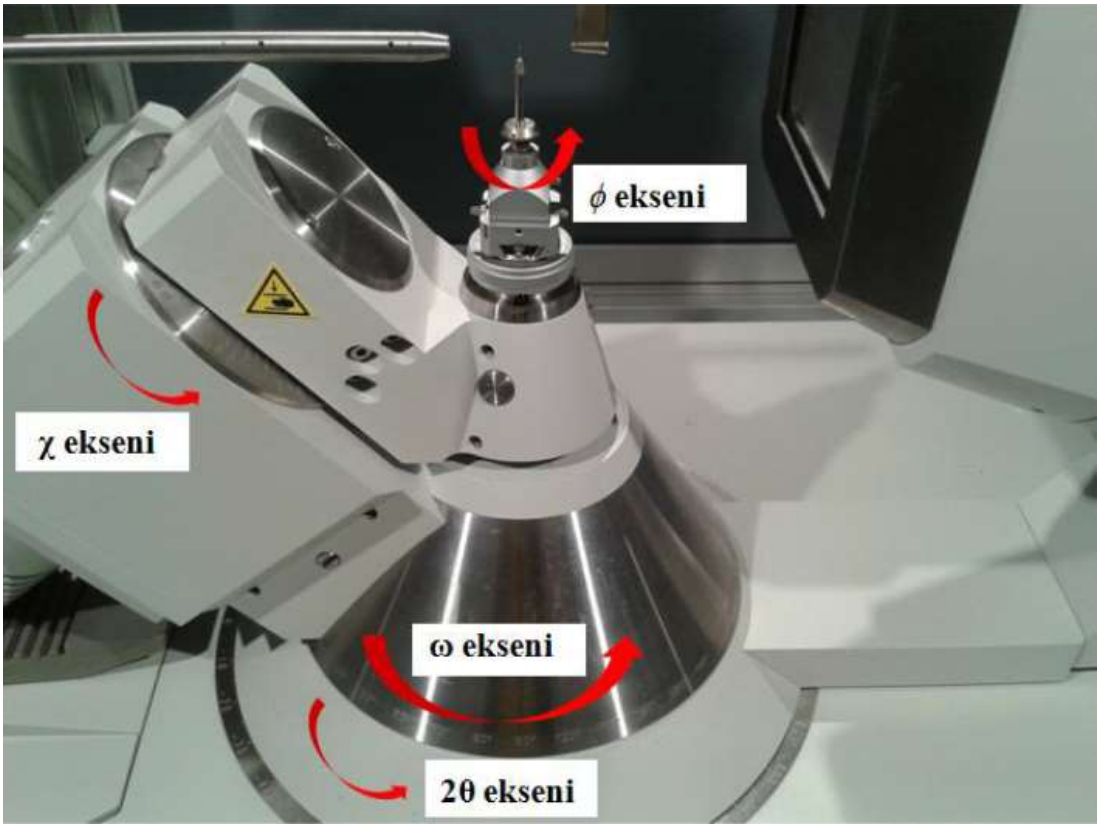
#### *2.2.2.1 Tek Dalgaboylu X–Işını Kaynağı*

İstenildiği takdirde yüksek yoğunluklu bir X-ışını arttırıcı kaynağı eklenerek çift dalga boylu sisteme [Molibden (Mo) ve Bakır (Cu)] dönüştürülebilir. Maksimum şiddet verecek şekilde dizayn edilmiştir. Uzun ince seramik X–ışını tüpü (Cu: 2,2 kW, Mo: 3kW), hızlı veri toplamayı sağlayan X–ışını kesme kapağı (shutter) ve X-ışını demetinin ıraksamasını engelleyen tek kılcal kolimatörlerden oluşur (0,3-1 mm).

#### *2.2.2.2 4-Eksenli Kappa Gonyometresi*

Dört eksenli (2θ, χ, ω ve ϕ eksenleri) geometriye sahiptir (Şekil 2.2). Merkezinde kristal örneği tutan gonyometre başlığını taşır. Kristal örneğin istenildiği gibi yönlendirilmesi ve numunenin merkezlenmesi işlemini kolaylaştıran LCD monitörü ile bağlantı kuran 120x büyüteçli video mikroskobu ve kristalin içinden geçen X-

ışınları demetinin dedektöre gitmesini engelleyen döndürülebilir demet durdurucusu içerir. Uygun kristal örnek, gonyometre başlığına yerleştirilip merkezleme yapıldıktan sonra ω taraması ile veri toplanır. ω taraması sırasında ω açısı sistematik olarak değiştirilip, her ω açısı için ϕ açısının 0–180° veya 0–360° değerlerinin taranması sağlanır (Sevinçek, 2012).




Şekil 2.2 Dört eksenli Kappa geometrisinin gösterimi (Barut Celebci, 2016)

*2.2.2.3 Eos CCD Detektörü*

Modern CCD dedektörler tasarlanırken hız, duyarlık, verim, hassaslık ve dinamik alan gibi birçok faktör göz önünde bulundurulur.

*2.2.2.3.1 Hız.* Dedektörün verileri işleme hızı olarak nitelendirilen görev zamanı (duty cycle), CCD çiplerinin çıktısının alınması, verilerin sayısallaştırılması ve kayıt ortamına yazılması için geçen süredir. Eos detektörleri için görev zamanı 512x512 piksel alan içinde 0,28 saniyedir.

*2.2.2.3.2 Duyarlılık.* X-ışını şiddetlerinin dijital sinyal olarak dönüşümü ile ilgili bir özelliktir. Yansıma şiddetlerini ölçme yeteneği (Detective Quantum Efficiency) (DQE) olarak adlandırılır. CCD detektörleri yansımanın gücüne bağlı olarak 0,6-0,85 aralığında yüksek bir ölçme yeteneğine sahiptir.

*2.2.2.3.3 Verim.* Elektronların X–ışını fotonlarına dönüşme oranıdır. Eos, 330e/X–ışını molibden kazanımı sağlar.

*2.2.2.3.4 Hassaslık.* Her bir X–ışını şiddetinin dijital sinyal olarak dönüşümüyle ilişkilidir. Eos, 18 bit iletim kablosuna sahiptir.

*2.2.2.3.5 Dinamik Alan.* Çözünürlüğün bir ölçüsüdür. Aynı alan üzerinde zayıf ve güçlü yansımaları aynı anda ölçebilme yeteneğidir. Eos'un dinamik alanı en az %50'dir. Eos detektördeki aktif alan diyagonal 92 mm'dir.

EOS CCD dedektörleri günümüz mevcut dedektörleri arasında güvenilir ve duyarlı sonuçlar elde edilmesini sağlayan dedektörlerden biridir.

*2.2.2.4 Crysalis Pro Yazılımı*

Bu yazılım sayesinde, deney öncesinde kısa bir ön deney verisi alarak kristal yapı hakkında bilgi edinmek mümkündür. Bu süre içinde kristalin kalitesi değerlendirilir, ikiz kristal olup olmadığı, birim hücre parametreleri ve uzay grubu belirlenir. Böylece, birim hücresi belirlenen kristalin deneyi, kristal simetrisine bağlı olarak uygun strateji kullanılarak yapılır ve zaman kazancı sağlanabilir. Deney sırasında veri indirgeme işlemleri eş zamanlı ve otomatik olarak gerçekleştirilir. Crysalis Pro yazılımı, AutoChem yazılımı ile entegre bir şekilde çalışarak mevcut verilerden yola çıkarak deney tamamlanmadan önce yapının kısmi veri ile çözülmesine olanak tanır. Crysalis Pro yazılımı, kırınım verilerini OLEX2 (Dolomanov vd., 2009), SHELX (Sheldrick, 1997) gibi kristal yapı çözüm programları ile MOSFLM (Leslie ve Powell, 2007) ve XDS (Kabsch, 2010) gibi veri indirgeme programları için kullanılabilecek biçimde HKLF formatında sunar.

### *2.2.3 Veri Toplanması*

#### *2.2.3.1 Yansıma Arama*

Kristalin yönelim matrisinin ve birim hücresinin belirlenmesinde kullanılacak olan yansımalar (en fazla 25 yansıma) şiddetli, birbirinden bağımsız ve farklı bölgelere ait olmalarına dikkat edilerek toplanır.

Bu aşamada iki temel yöntem vardır. İlk yöntemde 2θ, ω, χ eksenleri rastgele değerler alır ve ϕ ekseni 180° veya 360° döndürülerek kırınımın gözlendiği değerler kaydedilir. Yansıma arama işlemi burada sistematik olarak yapılabildiği gibi rastgele konumlarda denenerek de yapılabilmektedir. Bir diğer yöntem ise, sabit film üzerine dönme veya titreşim fotoğrafı çekilmesiyle yansıma veren konumların belirlenmesidir.

#### *2.2.3.2 İndisleme, Yönelim Matrisi ve Birim Hücre Belirlenmesi*

Elde edilen yansımalara ait 2θ, ω, κ, ϕ açıları arıtılır. Bu yansımalardan birim hücre parametreleri standart sapmalarıyla beraber hesaplanır. Böylece kristal sistemi tayin edilmiş olur. Seçilen eksene göre birim hücrenin dönüşümü yapılarak elde edilen yansımalar yeniden indislenir. Bu yansımalara ait ω taraması yapılarak yansıma şiddetlerinin profili belirlenir, yansıma piklerinin merkezlenmesinin ve simetrisinin iyi olup olmadığı incelenir. Bu aşamadan sonra veri toplama işlemine başlanır.

Kırınım verisi toplama aşamasının hızı ve bu aşamada elde edilecek verilerin doğruluğu, birim hücre ve yönelim matrisinin hassas bir şekilde belirlenebilmesine bağlıdır. Birim hücre ve yönelim matrisi, ters örgü uzayında elde edilen yansımalar kullanılarak en küçük kareler yöntemi ile arıtılır. Veri toplama aşamasında ölçülen yansımaların indisleri, yansıma arama işlemi sonucunda elde edilen yansımalar ile belirlenen birim hücre kullanılarak belirlenir (Sevinçek, 2012).

## 2.3 Kırınım Şiddetini Etkileyen Faktörler: Veri İndirgeme

Birim hücre içerisinde atomların konumlarının belirlenmesi için, X-ışını kırınım deneyi sonucunda elde edilen kristale ait birim hücre parametreleri (a, b, c; α, β, γ), uzay grubu ve belirli θ açılarında kırınıma uğratılan X-ışınlarının şiddet verileri kullanılır (Gökçe, 2008).

X–ışını kırınım deneyi sonucunda elde edilen Bragg yansıma şiddetleri, kristalin boyutlarına, fiziksel ve kimyasal özelliklerine, şiddet verilerinin toplandığı deneysel yöntemlerle ilgili geometrik ve fiziksel faktörlere bağlı olarak çok sayıda parametre içerir. Ölçülen bu kırınım şiddetleri, yapı çözümü ve arıtımı işlemlerinde kullanılacak olan yapı faktörü ($F(\mathbf{h})$) genliklerinin karesiyle orantılıdır (Bragg, 1929). Kristal yapı faktörünün genliği $|F(\mathbf{h})|$, kristalin birim hücresindeki elektron yoğunluğu tarafından saçılan X-ışınının genliğinin, bir tek elektrondan saçılan X-ışınının genliğine oranı olarak tanımlanır (Wallwork, 1980). Kristalin (hkl) düzleminden kırınıma uğrayan X-ışınlarının şiddeti ($I(\mathbf{h})$) ile $|F(\mathbf{h})|$ arasındaki ilişki, şiddet verilerinin indirgenmesi sırasında bu parametreler göz önünde bulundurularak

$$I(hkl) = K.L.p.E.A.T.|F(hkl)|^2 \qquad (2.2)$$

ile ifade edilir. Bu parametrelerden L geometrik düzeltme faktörü olup diğerleri ise fiziksel düzeltme faktörleridir.

### *2.3.1 Lorentz Çarpanı (L)*

Kristalin hkl düzlemlerine ait şiddet değerlerinin ölçüldüğü veri toplama aşamasında, farklı hkl düzlemlerinden yansıyan ışınların $2\theta_{\mathbf{h}}$ açısına bağlı olarak kaydedilme süreleri farklı olacaktır. Böylece elde edilen şiddet değerleri de farklı olacağı için düzeltmeye ihtiyaç duyulur. Söz konusu bu düzeltme dört eksenli difraktometrelerde $L = (\sin 2\theta)^{-1}$ olarak tanımlanır.

### *2.3.2 Kutuplanma Çarpanı (P)*

Örnek üzerine gönderilen kutuplanmamış X-ışınları, kırınıma uğradıktan sonra yansıma açısına bağlı olarak kutuplanırlar. Buna bağlı olarak Bragg yansıma şiddetlerinde azalma meydana gelir. Bu durum, veri toplama sırasında $p = (1 + \cos^2 2\theta)/(1 + g)$ çarpanıyla düzeltilir. Kırınım deneyinde monokromatör kullanılıp kullanılmamasına bağlı olarak g için sırasıyla $g = 1$ ve $g \neq 1$ kabul edilir (McLachlan ve Christ, 1949).

### *2.3.3 Soğurma Düzeltmesi (A)*

Kristal içinden geçen X–ışınlarının bir kısmı, ışın demetinin kristal içinde aldığı yola (t) ve kristalin çizgisel soğurma katsayısına (μ) bağlı olarak soğrulur. Soğrulma miktarı, Lambert Beer yasası,

$$I = I_0 \exp(-\mu t) \tag{2.3}$$

ile verilir (Beer, 1852; Pfeiffer ve Liebhafsky, 1951). Burada $I_0$, kristale gelen X-ışını demetinin şiddetini, I ise geçen ışının şiddetini temsil eder. Çizgisel soğurma katsayısı μ, kristalin kimyasal bileşimine bağlı olup

$$\mu = \rho_k \sum_i w_i \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_i \tag{2.4}$$

ile ifade edilebilir. Burada, $(\mu/\rho)_i$, moleküldeki atomların kütle soğurma katsayısı, ρ, kristalin yoğunluğu ve $w_i$, her bir atomun moleküldeki ağırlık yüzdesidir. Organik kristaller hafif elementler içerdikleri için, soğurma katsayıları oldukça küçüktür. Fakat ağır atom içeren veya plaka, iğne şeklindeki kristallerde veri kalitesi sağlamak için soğurma düzeltmesi yapmak gerebilir (Sevinçek, 2012).

### *2.3.4 Sönüm Düzeltmesi (E)*

Kristal numuneleri mozaik kristal bloklarından oluşmuştur. Sönüm düzeltmesi, kristalin mozaik yapısına bağlı olarak kırınım şiddetlerindeki azalmayı düzeltmek için uygulanır. Deneysel olarak birbirinden ayırmak mümkün olmamakla birlikte birincil ve ikincil olmak üzere iki tür sönümden söz edilebilir. Birincil sönümlenme, her bir mozaik bloğun içindeki dinamik etkilerden kaynaklanır (Gökçe, 2008). Temelde ele alınan ikincil sönümdür. Bu sönüm, kristale gelen X-ışını demetinin kristalin ilk düzleminden yansımasından sonra alttaki düzlemlere daha az ışın düşmesinden dolayı iç düzlemlerden yansıyan ışın şiddetlerinde meydana gelen azalmadır. Bu durum, özellikle mükemmel yapıdaki kristallerde ve sinθ/λ'nın küçük değerlerinde daha belirgindir. Kristal mükemmellikten uzaklaştıkça, her blok için birbirine yakın ama farklı açılarda kırınım gözlenir ve ikincil sönümden kaynaklanan şiddet azalması doğrusal soğurma katsayısına dönüşür (Sevinçek, 2012).

### *2.3.5 Sıcaklık Çarpanı (T)*

Kristal yapı faktörü ifadesi oluşturulurken, atomların birim hücre içinde sabit olduğu varsayılır. Ancak, kristali oluşturan atomlar, mutlak sıfır sıcaklığının üstündeki tüm durumlarda termal enerjiye sahip olduklarından, denge konumları etrafında titreşim hareketi yaparlar ve atomların titreşim genlikleri sıcaklıkla doğru orantılı olarak artar. Bu durumda, titreşen atomların bağıl koordinatları değiştiğinden, kırınım deseni de etkilenir. Bu etki Debye–Waller Sıcaklık Çarpanı ile düzeltilir. Sıcaklık çarpanı

$$\mathrm{T} = \exp\left(-\mathrm{B}\frac{\sin^2\theta}{\lambda^2}\right) \tag{2.5}$$

ifadesi ile verilir (Wilson, 1949). Burada B, izotropik (yön–bağsız) sıcaklık faktörüdür. $\langle u^2 \rangle$, atomun denge konumundan yer değiştirmesinin karesinin ortalaması olmak üzere

$$B = 8\pi^2\langle u^2\rangle \tag{2.6}$$

ilişkisi mevcuttur.

### *2.3.6 Ölçek Çarpanı (K)*

Kristalin hkl düzlemlerinden elde edilen şiddet değerleriyle, hesaplanan şiddet değerleri birbirinden farklıdır. Bu fark ölçek çarpanı ile giderilir. Ölçek çarpanı,

$$|F_{\text{ölç}}|^2 = K|F_{hes}|^2 \tag{2.7}$$

şeklinde ifade edilebilir.

## 2.4 Yapı Faktörü ve Elektron Yoğunluğu İlişkisi

X-ışınları kırınımı ile yapı analizindeki öncelikli amaç, elde edilen verilere bağlı olarak birim hücre içerisindeki atomların konumlarını yani elektron yoğunluğunu elde etmektir. Kristallerde elektron dağılımı üç boyutlu periyodik bir yapıya sahip olduğundan, elektron yoğunluğu fonksiyonunun da periyodik olması gerekir. Elektron yoğunluğu fonksiyonu, periyodik bir fonksiyon olan Fourier serileriyle ifade edilir. Birim hücredeki elektron yoğunluğunun Fourier dönüşümü kristal yapı faktörü olarak tanımlanır. Yapı faktörü kristale gelen ışınımın nasıl saçıldığını matematiksel olarak ifadesidir. $f_j$, j. atomdan saçılan dalganın genliğinin bir elektrondan saçılan dalganın genliğine oranı olmak üzere

$$\mathrm{F}_{\mathbf{h}} = \sum_{\mathrm{j}=1}^{\mathrm{N}} \mathrm{f}_{\mathrm{j}} \exp\left(2\pi \mathrm{i}\mathbf{r}_{\mathrm{j}}.\mathbf{h}\right) \tag{2.8}$$

ile ifade edilir. Burada $\mathbf{r} = \mathrm{x}\mathbf{a} + \mathrm{y}\mathbf{b} + \mathrm{z}\mathbf{c}$ kristal örgü vektörü, $\mathbf{h} = \mathrm{h}\mathbf{a}^* + \mathrm{k}\mathbf{b}^* + \mathrm{l}\mathbf{c}^*$ ise ters örgü vektörüdür.

Kristal yapı faktörü kompleks bir niceliktir olup reel ve sanal bileşenleri cinsinden yazılabilir.

$\mathrm{F}_{\mathbf{h}} = A_{\mathbf{h}} + \mathrm{i}B_{\mathbf{h}}$ olmak üzere,

$A_{\mathbf{h}} = \sum_{i=1}^{N} f_j \cos(2\pi i \mathbf{r}_j . \mathbf{h})$ ve $B_{\mathbf{h}} = \sum_{i=1}^{N} f_j \sin(2\pi i \mathbf{r}_j . \mathbf{h})$ şeklinde yazılabilir.

Kristal yapı faktörünün faz açısı

$$\phi_{\mathbf{h}} = \tan^{-1} \frac{A_{\mathbf{h}}}{B_{\mathbf{h}}} \tag{2.9}$$

ile verilebileceğinden kristal yapı faktörü,

$$F_{\mathbf{h}} = |F_{\mathbf{h}}|(\cos \phi_{\mathbf{h}} + i \sin \phi_{\mathbf{h}}) = |F_{\mathbf{h}}| e^{i\phi_{\mathbf{h}}} \tag{2.10}$$

şeklinde yazılabilir. Kristal yapı faktörünün Fourier dönüşümü olarak elektron yoğunluğu fonksiyonu aşağıdaki şekliyle ifade edilebilir:

$$\rho(\boldsymbol{r}) = \frac{1}{V} F_{\mathbf{h}} \exp(2\pi i \mathbf{r}_j . \mathbf{h}) \tag{2.11}$$

Kristal yapının belirlenmesi için yapı faktörünün tam olarak bilinmesi gerekir. Ancak, deneysel olarak kırınım verileri ve veri indirgeme yöntemleri kullanılarak yapı faktörünün sadece mutlak değeri elde edilebilir. Faz açıları doğrudan hesaplanamaz. Bu sorun, kristalografide "faz problemi" olarak bilinir. Faz bilgisi, matematiksel yaklaşımlarla elde edilebilir (Stout ve Jensen, 1989).

## 2.5 Doğrudan Yöntemler

Doğrudan yöntemler, yapı faktörlerinin fazını, gözlenen yapı faktörü genliklerinden matematiksel bağıntılar yolu ile doğrudan bulmaya çalışan yöntemlerdir. Bu aşamada güçlü yansımalar kullanılarak elde edilen bazı faz bağıntıları yardımıyla elde edilen şiddet verilerinden direkt olarak matematiksel yollarla $F_{\mathbf{h}}$ fazlarını hesaplanmaya çalışılır.

Doğrudan yöntemlerin temelini oluşturan çalışmalar, Harker ve Kasper (1948) tarafından yapılmıştır. Cauchy-Schwarz eşitsizliklerinin {Cauchy-Schwarz eşitsizliği:

$|x.y| \leq |x|.|y|\}$ yapı faktörü ifadesine uygulanmasıyla yapı faktörü genlikleri ile fazlar ilişkilendirilmiştir. Elde edilen genel eşitsizlik ifadeleri kristal yapılardaki simetri işlemleri göz önüne alınarak yeniden düzenlenmiştir.

$$|\mathrm{U_h}|^2 \leq \frac{1}{2}[1 + \mathrm{U_{2h}}] \tag{2.12}$$

burada U, birimsel yapı faktörüdür. $\mathrm{F_{000}}$ birim hücredeki toplam elektron sayısını veren yapı değişmezi olup $\mathrm{U} = \mathrm{F}/\mathrm{F_{000}}$ olarak tanımlanır. (2.12) eşitsizliği $U_{\boldsymbol{h}}$'nin genliği ile $U_{\boldsymbol{2h}}$'nin işaretinin ilişkisini gösterir. **h** yansımasının genliğinin yeterince büyük olduğu durumlarda, Harker-Kasper eşitsizliği $U_{\boldsymbol{2h}}$ 'nin pozitif olduğunu gösterir.

Bu eşitsizlikler **h** ve **2h**, yansıma düzlemleri arasında karşılaştırma yapmaya ve bu düzlemlerin faz bilgilerini yorumlamamıza olanak sağlar. Ancak, Harper-Kasper eşitsizlikleri ile faz bilgisine ulaşılması simetri merkezli kristaller için geçerli olması faz sorununa kısmi bir çözüm getirmiştir.

Karle ve Hauptman (1950) geliştirdikleri kuramda yapı faktörü genlik ve faz ilişkisini farklı bir şekilde ele alarak Harker-Kasper eşitsizliklerinden daha genel bir ifade elde etmişlerdir. Karle–Hauptman eşitsizlikleri simetri koşulları temel alınmaksızın sadece kristalin birim hücresindeki elektron yoğunluğunun pozitif olması varsayımından (*pozitiflik*) yola çıkılarak determinantlar aracılığıyla ifade edilen eşitsizlikler tanımlanmıştır.

Buna göre, n bir tam sayı olmak üzere (n+1). mertebeden böyle bir eşitsizlik,

$$\begin{vmatrix} \mathrm{F_0} & \mathrm{F_{-h_1}} & \cdots & \mathrm{F_{-h_n}} \\ \mathrm{F_{h_1}} & \mathrm{F_0} & \cdots & \mathrm{F_{h_1-h_n}} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \mathrm{F_{h_n}} & \mathrm{F_{h_n-h_1}} & \cdots & \mathrm{F_0} \end{vmatrix} \geq 0 \tag{2.13}$$

ile ifade edilir. Bu eşitsizlik basit yer değiştirmeleri ile faz probleminin olasılıksal uygulamalarına yönelik eşitsizliklerin üretilebileceğini gösterir.

Doğrudan Yöntemlerin dayandığı ikinci varsayım *atomikliktir*. Bu varsayıma göre kristal yapıdaki atomlar birbirinden ayrık halde bulunurlar. Sayre (1952), atomiklik varsayımından yararlanarak yapı faktörlerinin faz işaretleri arasında önemli bir ilişki gözlemiştir. Hemen hemen eşit atomlardan oluşmuş bir kristal yapı için özdeş ve yüksek çözünürlüklü piklerden oluşan tek boyutlu elektron yoğunluğu haritalarında $\rho(\mathbf{r})$ ve $\rho^2(\mathbf{r})$ fonksiyonları birbirine çok benzer olup aynı konumlarda maksimuma sahiptirler. $\rho(\mathbf{r})$ ve $\rho^2(\mathbf{r})$ için yapı faktörleri $F_{\mathbf{h}}$ ve $G_{\mathbf{h}}$, atomik saçılma faktörleri $f_{\mathbf{h}}$ ve $g_{\mathbf{h}}$ olarak ele alındığında, tüm atomların aynı olduğu durum için

$$F_{\mathbf{h}} = \frac{f_{\boldsymbol{h}}}{g_{\boldsymbol{h}}} \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{K}} F_{\mathbf{h}} F_{\mathbf{h-k}} \tag{2.14}$$

şeklinde $F_{\mathbf{h}}$ ve $F_{\mathbf{h-k}}$ arasında ilişki kurulur. Hem simetri merkezli hem de simetri merkezli olmayan kristal yapılar için geçerli olan bu ilişki *Sayre denklemi* olarak bilinir.

2.15 denkleminin gerçel ve sanal kısımları birbirine oranlanması ile

$$\tan(\phi_{\mathbf{h}}) = \frac{\sum_{\mathbf{K}} |F_{\mathbf{k}} F_{\mathbf{h-k}}| \sin(\phi_{\mathbf{k}} + \phi_{\mathbf{h-k}})}{\sum_{\mathbf{K}} |F_{\mathbf{k}} F_{\mathbf{h-k}}| \cos(\phi_{\mathbf{k}} + \phi_{\mathbf{h-k}})} \tag{2.15}$$

eşitliği elde edilir. $F_{\mathbf{h}}$ yapı faktörü yerine $E_{\mathbf{h}}$ normalize yapı faktörü {Normalize yapı faktörü (Karle ve Hauptman, 1956) kullanılması, yapı faktöründeki saçılma açısına olan bağımlılığı ortadan kaldırır. Yapı faktörünün açıdan bağımsız olarak normlanmış şeklidir. $|E_{\mathbf{h}}|^2 = \frac{|F_{\mathbf{h}}|^2}{\langle |F_{\mathbf{h}}|^2 \rangle}$ olarak tanımlanır (Sevinçek, 2012).} cinsinden 2.16 denklemi tekrar yazılarak

$$\tan(\phi_{\mathbf{h}}) = \frac{\sum_{\mathbf{K}} |F_{\mathbf{k}} F_{\mathbf{h-k}}| \sin(\phi_{\mathbf{k}} + \phi_{\mathbf{h-k}})}{\sum_{\mathbf{K}} |F_{\mathbf{k}} F_{\mathbf{h-k}}| \cos(\phi_{\mathbf{k}} + \phi_{\mathbf{h-k}})} \tag{2.16}$$

simetri merkezi olmayan kristallere ait kırınım şiddetlerinin fazlarının belirlenmesinde kullanılan *Tanjant eşitliği* elde edilir. Bilinen faz çiftleri $\phi_{\mathbf{k}}$ ve $\phi_{\mathbf{h-k}}$ olmak üzere bilinmeyen $\phi_{\mathbf{h}}$ faz açıları, 2.16 eşitliği kullanılarak hesaplanabilir.

## 2.6 Yapı Arıtımı

Kristal yapı çözümünün ardından, başka bir deyişle asimetrik birimdeki atomik konumlar ve atom türlerinin yaklaşık olarak belirlenmesinden sonra, önerilen modelin kırınım verilerini ne ölçüde doğru yansıttığını belirlemek amacıyla kristal yapı arıtımı olarak bilinen işleme geçilir. Önerilen modele ait atomik parametrelerden hesaplanan yapı faktörleri ile deneysel olarak elde edilen (ölçülen) yapı faktörleri arasındaki farkı en aza indirgeyecek şekilde model yapıdaki atomik parametrelerin değiştirilmesi işlemi yapı arıtımı olarak bilinir. Bu aşamada model yapı ile gerçek yapı arasında uyum sağlanmasına çalışılır (Petek, 2010).

Yapı arıtımında kullanılan en yaygın yötemler, "*Fark-Fourier Sentezi*" ve "*En Küçük Kareler Yöntemidir*".

### *2.6.1 Fark-Fourier Sentezi*

Fark-Fourier sentezi, yapı arıtımında ölçülen ve hesaplanan elektron yoğunlukları arasındaki farkı belirlemek amacıyla gerçekleştirilir. Ölçülen yapı faktörleri ile yapılan Fourier sentezinde elektron yoğunluğu,

$$\rho_{\text{ölç.}}(\mathbf{r}) = \frac{1}{V}\sum_{\mathbf{h}} F_{\mathbf{h}}^{\text{ölç.}} \exp(-2\pi i\,\mathbf{h}\cdot\mathbf{r}) + R \qquad (2.17)$$

ile tanımlanırken, hesaplanan yapı faktörü ile yapılan Fourier sentezinde elektron yoğunluğu,

$$\rho_{\text{hes.}}(\mathbf{r}) = \frac{1}{V}\sum_{\mathbf{h}} F_{\mathbf{h}}^{\text{hes.}} \exp(-2\pi i\,\mathbf{h}\cdot\mathbf{r}) + R' \qquad (2.18)$$

ile tanımlanır. Bu eşitliklerdeki R ve R' terimleri Fourier serilerinde ihmal edilen artık terimleri temsil etmektedir. Artık terimlerin birbirlerine yaklaşık eşit olduğu kabul edilerek bu iki elektron yoğunluğu arasındaki fark,

$$\Delta\rho(\mathbf{r}) = \rho_{\text{ölç.}}(\mathbf{r}) - \rho_{\text{hes.}}(\mathbf{r}) = \frac{1}{V}\sum_{\mathbf{h}}\left(F_{\mathbf{h}}^{\text{ölç.}} - F_{\mathbf{h}}^{\text{hes.}}\right)\exp\left(-2\pi i\,\mathbf{h}\cdot\mathbf{r}\right) \qquad (2.18)$$

biçiminde yazılabilir. Son eşitlik yapı faktörlerinin genlik ve fazı cinsinden yazılacak olursa,

$$\Delta\rho(\mathbf{r}) = \frac{1}{V}\sum_{\mathbf{h}}\left(\left|F_{\mathbf{h}}^{\text{ölç.}}\right| - \left|F_{\mathbf{h}}^{\text{hes.}}\right|\right)\exp\left(-2\pi i\,\mathbf{h}\cdot\mathbf{r} + i\phi_{\mathbf{h}}^{\text{hes.}}\right) \qquad (2.19)$$

eşitliği elde edilir. Bu eşitlikteki $\phi_{\mathbf{h}}^{\text{hes.}}$ teriminin, hesaplanan faz açısının gerçek yapıya ait faz açısına en yakın değer olduğu varsayılır (Petek, 2010). Bu eşitlik dikkate alınarak yapılan işlemlere "Fark Fourier Sentezi Yöntemi" denir. Bu yöntemle elde edilecek elektron yoğunluğu haritası incelenerek yapı çözümü aşamasında belirlenemeyen atomların konumları belirlenir, atomların ısıl titreşim parametreleri düzenlenir. Böylece bağ uzunlukları, bağ açıları gibi kristalografik parametrelerdeki hassasiyetler artırılır (Şen, 2015).

### *2.6.2 En Küçük Kareler Yöntemi*

Ünlü matematikçi C. F. Gauss tarafından 1795 yılında ortaya konulan yöntem, Hughes tarafından kristal yapılar için ilk kez 1941'de ele alınmıştır.

Çok sayıda ölçümü yapılmış fiziksel bir büyüklüğün ölçülen büyüklüklerin en olası değerleri, büyüklüklerdeki hataların kareleri toplamını minimum yapan değerdir. Bu ifadenin kristal yapı analizindeki karşılığı, atomik parametrelerin duyarlılığını arttırmak amacıyla deneysel ve hesaplanan yapı faktörleri arasındaki farkın karesinin minimum olması şeklindedir. Yapı arıtımı sırasında parametrelerde küçük değişiklikler yapılarak hesaplanan kristal yapı faktörleri gözlenen yapı faktörleri

değerlerine yaklaştırmaya çalışılır. Gözlenen ve hesaplanan yapı faktörleri arasındaki fark $\Delta|\mathrm{F_h}| = \left|\mathrm{F_h^{ölç.}}\right| - \left|\mathrm{F_h^{hes.}}\right|$ olmak üzere yapının en iyi parametreleri

$$\mathrm{Q} = \sum_{\boldsymbol{h}} w_{\boldsymbol{h}}[\Delta|\mathrm{F_h}|]^2 \tag{2.20}$$

ile tanımlanan fonksiyonun minimum olduğu değere karşılık gelir. Burada w ağırlık faktörüdür. Yansıma şiddetlerinin tümü aynı hassaslıkta toplanamadığı için ölçülen şiddetler, veri işleme sırasında her yansıma için hassaslık derecesine göre belirlenen $w_{\boldsymbol{h}}$ ağırlık faktörü ile çarpılır (Şen, 2015). Q' nun minimize edilmesinde kullanılan değişken parametrelerin sayısı genellikle anizotropik atomlar için (9N+1), izotropik atomlar için (4N+1)' dir (N asimetrik birimdeki atom sayısını temsil etmektedir). Bu parametreler; her bir atom için bu parametrelerden üç tanesi kesirsel atomik koordinatlar ($x_1, x_2, x_3$), anizotropik sıcaklık parametre tensörünün köşegen ve çapraz elemanları ($u_{11}, u_{22}, u_{33}, u_{12}, u_{13}, u_{23}$) ve ölçek faktörüdür (T). İzotropik atomlar için, sözü edilen atomlar her doğrultuda aynı ölçüde titreştiğinden sıcaklık parametre tensörünün çapraz elemanları atomik parametrelere dahil edilmez. Bu parametrelere ek olarak, ilgilenilen moleküler ve kristal yapıya özgü bazı ek parametrelerinde arıtılması gerekebilir (Karabıyık, 2008).

# BÖLÜM ÜÇ
# MOLEKÜLER MODELLEME

*Moleküler modelleme*, klasik mekanik veya kuantum mekaniği prensiplerini kullanarak, bilgisayar hesaplamaları ile moleküler sistemlerin tüm fiziksel ve kimyasal özelliklerini belirleme sürecidir. Yeni moleküller tasarlamak ve deneysel sonuçları yorumlamak için kullanılan bir disiplindir. Bu alandaki teknikler, kimyasal ve biyolojik sistemlerin davranışlarını anlamak, yeni ilaçlar, malzemeler veya katalizörler tasarlamak gibi birçok uygulama alanına sahiptir.

Hesapsal yöntemlerden; moleküler mekanik, klasik mekanik yasalarına dayanan bir yöntem olup; yarı deneysel, *ab initio* ve yoğunluk fonksiyoneli teorisi (YFT) kuantum mekaniği yasalarına dayanan yöntemlerdir.

Kuantum mekaniğine dayalı yöntemler, moleküler özellikleri belirlemek için bir sistemdeki elektronların davranışını tanımlayan temel bir kuantum mekanik denklemi olan Schrödinger denklemini bazı yaklaşımlar önererek çözmeyi amaçlar. *Ab initio* hesaplamalarda sistemlerin özelliklerini belirlemek için hiçbir deneysel parametre kullanılmaz. Diğer taraftan, yarı-deneysel yöntemlerde, *ab initio* hesaplamalarının matematiksel zorluklarından kaçınmak için belirli matematiksel ifadeler ihmal edilerek hesaplamalarda deneysel verilerden elde edilen parametreler kullanılır. Her iki yöntemde de yapılan hesaplamalar, N elektronlu bir sistem için 4N (her elektron için üç uzaysal ve bir spin koordinatı) parametreye sahip dalga fonksiyonu temel alınarak gerçekleştirilir. Ayrıca, dalga fonksiyonu gözlenebilir bir fiziksel nicelik değildir.

YFT hesaplamaları, sadece üç uzaysal koordinata bağlı ve deneysel olarak gözlenebilir bir nicelik olan elektron yoğunluğu kullanılarak gerçekleştirilir. YFT'nin temel ilkesi, taban durumundaki bir sistemin özelliklerinin (enerji gibi) elektron yoğunluğu cinsinden bir fonksiyonel ile ifade edilebileceğidir. YFT yöntemlerinin amacı fonksiyonelleri elde etmektir (Gökçe, 2008).

## 3.1 Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT)

YFT, çok parçacıklı sistemlerin taban durumu yapısını belirlemek için kullanılır. Bu alandaki ilk çalışmalar Thomas (1927) ve Fermi (1927) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar, atomik ve moleküler sistemlerin *etkileşimsiz düzgün elektron gazı* olarak kabul edildiği bir kuantum istatistiksel yaklaşıma dayanmaktadır. Bununla birlikte, ilgilenilen sistemler gerçekte düzgün bir elektron gazı olmadığı için bu kabul hesaplamalarda büyük hatalara sebep olmuş ve farklı yaklaşımlara duyulan ihtiyaç ortaya çıkmıştır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan YFT, temelde Hohenberg-Kohn teoremleri ve Kohn-Sham Öz-Uyumlu Alan (ÖUA) yaklaşımına dayanmaktadır (Şen, 2015).

### *3.1.1 Hohenberg – Kohn Teoremi*

Günümüzdeki YFT hesaplamaları, Hohenberg ve Kohn'un 1964 yılında ortaya koyduğu, kuantum mekaniğinde elektronik sistemlerin taban durumlarını açıklayan iki temel teoreme dayanır.

"Varlık" (*existance*) teoremi olarak bilinen ilk teorem, taban durumundaki çok parçacıklı bir sistemin özelliklerinin (örn. enerji), taban durumu elektron yoğunluğunun bir fonksiyoneli olduğunu ifade eder. Bu teorem, moleküler özelliklerin elektronik yoğunluk fonksiyonu kullanılarak hesaplanabilmesinin mümkün olduğunu gösterir.

"Teklik" (*uniqueness*) teoremi olarak bilinen ikinci teorem ise, herhangi bir deneme elektron yoğunluğunun, gerçek taban durumu enerjisinden daha yüksek (veya eşit ise ona eşit) bir enerji değeri vereceğini söyler. Sistemin gerçek temel durum enerjisinin, elektron yoğunluğunu kullanarak hesaplanan enerjiler içinde en düşük olanı temsil ettiğini belirtir. Bu teorem, sistemin temel durum enerjisini minimuma indiren elektron yoğunluğunu bulmanın, sistemin gerçek temel durum enerjisini bulmanın bir yolu olduğunu söyler.

### *3.1.2 Kohn – Sham Enerjisi ve Denklemleri*

Hohenberg-Kohn'un ikinci teoremi, Kohn ve Sham'ın 1965'te geliştirdiği Kohn-Sham (KS) yaklaşımını ve Öz-Uyumlu Alan (*Self-Consistent Field - SCF*) denklemlerinin türetilmesini mümkün kılar. KS yaklaşımının temelinde şu düşünceler yatar:

- Moleküler enerji, terimlerin toplamı şeklinde yazılabilir. Bu terimlerden sadece bir tanesi diğerlerine göre küçük olup, bilinmeyen bir fonksiyoneli içerir. Bu şekilde, bu terimdeki büyük hataların toplam enerjiye büyük hatalar getirmesi önlenir.

- KS orbitallerinin ilk tahmini değeri, KS denkleminde bir başlangıç elektron yoğunluğu ρ seçilerek hesaplanır. Bu orbitallerin öz uyumlu hale getirilmesinin ardından elde edilen KS orbitalleri, enerjiyi hesaplamak için kullanılan elektron yoğunluğunu belirlemek amacıyla kullanılır.

Çok parçacıklı bir sistemin taban durum elektronik enerjisi; Born-Oppenheimer yaklasımı (Born ve Oppenheimer, 1927) altında, herbiri taban durumu elektron yoğunluğunun fonksiyonelinin beklenen değeri olan elektronların kinetik enerjileri, çekirdek–elektron çekim enerjisi, elektron–elektron itici potansiyel enerjisi toplamıdır.

$$\mathrm{E_0} = \langle \mathrm{T}[\rho_0] \rangle + \langle \mathrm{V_{Ne}}[\rho_0] \rangle + \langle \mathrm{V_{ee}}[\rho_0] \rangle \tag{3.1}$$

Çekirdek–elektron etkileşim potansiyel enerjisi, bir elektronun A ile etiketlenen çekirdekler ile etkileşerek oluşturduğu potansiyelin, tüm 2n elektronları (çift sayıda elektronu olan kapalı kabuk modeli için) üzerinden toplamı olup

$$\langle \mathrm{V_{Ne}} \rangle = \sum_{\mathrm{i}=1}^{2\mathrm{n}} \sum_{\mathrm{A}} -\frac{\mathrm{Z_A}}{\boldsymbol{r}_{iA}} = \sum_{\mathrm{i}=1}^{2\mathrm{n}} \vartheta(\mathbf{r}_\mathrm{i}) \tag{3.2}$$

$\vartheta(\mathbf{r}_i)$ dış potansiyeli cinsinden yazılabilir. Daha açık olarak, $\langle V_{Ne}\rangle = \int \rho_0(\mathbf{r})\vartheta(\mathbf{r}_i)$ şeklinde elektron yoğunluğu cinsinden ifade edilebilir. Bu durumda 3.1 eşitliği yeniden düzenlendiğinde taban durum enerjisi için

$$E_0 = \int \rho_0(\mathbf{r})\vartheta(\mathbf{r}_i) + \langle T[\rho_0]\rangle + \langle V_{ee}[\rho_0]\rangle \tag{3.3}$$

yazılabilir. $\langle T[\rho_0]\rangle$ *ve* $\langle V_{ee}[\rho_0]\rangle$ terimlerindeki fonksiyoneller bilinmediği sürece hesaplama yapılamayacağı için Kohn ve Sham, etkileşimsiz elektronlardan oluşan bir referans sistemini tanımlamışlardır. Referans sistemi ile gerçek sistem arasındaki kinetik enerji farkı olan $\langle T[\rho_0]\rangle$ niceliği

$$\Delta\langle T[\rho_0]\rangle = \langle T[\rho_0]\rangle - \langle T[\rho_r]\rangle \tag{3.4}$$

olarak tanımlanır. Benzer şekilde, gerçek sistemin elektron-elektron itme enerjisi ile klasik Coulomb itme enerjisi arasındaki fark olan $\Delta\langle V_{ee}[\rho_0]\rangle$ niceliği

$$\Delta\langle V_{ee}[\rho_0]\rangle = \langle V_{ee}[\rho_0]\rangle - \frac{1}{2}\iint \frac{\rho_0(\mathbf{r}_1)\rho_0(\mathbf{r}_2)}{r_{12}}\,d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \tag{3.5}$$

ile tanımlanabilir. Klasik yük-bulutu itme etkileşimi, elektron bulutunun kendi iç etkileşimini göz ardı ettiği için sistemdeki fiziksel etkileşimleri eksik ele alır. Bu eksikliği telafi etmek için uygun bir değiş-tokuş korelasyon fonksiyoneli kullanılmalıdır.

(3.4) ve (3.5) denklemleri (3.3) denkleminde yerine yazıldığında, taban durum enerjisi için

$$E_0 = \int \rho_0(\mathbf{r})\vartheta(\mathbf{r}) + \langle T[\rho_r]\rangle + \frac{1}{2}\iint \frac{\rho_0(\mathbf{r}_1)\rho_0(\mathbf{r}_2)}{r_{12}}\,d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + \Delta\langle T[\rho_0]\rangle + \Delta\langle V_{ee}[\rho_0]\rangle \tag{3.6}$$

elde edilir. Burada $\Delta\langle T[\rho_0]\rangle$ terimi elektronların kinetik korelasyon enerjisini, $\Delta\langle V_{ee}[\rho_0]\rangle$ terimi ise potansiyel korelasyon ve değiş-tokuş enerjilerini temsil etmektedir. Bu terimlerin toplamı değiş-tokuş-korelasyon enerji fonksiyoneli adlandırılır:

$$E_{XC}[\rho_0] = \Delta\langle T[\rho_0]\rangle + \Delta\langle V_{ee}[\rho_0]\rangle \tag{3.7}$$

Son olarak moleküler enerji,

$$E_0 = \int \rho_0(\mathbf{r})\vartheta(\mathbf{r}) + \langle T[\rho_r]\rangle + \tfrac{1}{2}\iint \frac{\rho_0(\mathbf{r_1})\rho_0(\mathbf{r_2})}{r_{12}} d\mathbf{r_1} d\mathbf{r_2} + E_{XC}[\rho_0] \tag{3.8}$$

ifadesi ile verilir. Denklemdeki birinci ve üçüncü terim, $\rho_0$ bilindiği sürece hesaplanabilir.

İlk terim,

$$\int \rho_0(\mathbf{r})\vartheta(\mathbf{r})\, dr = \int \left[\rho_0(\mathbf{r_1}) \sum_A -\frac{Z_A}{\mathbf{r}_{1A}}\right] d\mathbf{r_1} = -\sum_A Z_A \int \frac{\rho_0(\mathbf{r_1})}{\mathbf{r}_{1A}} d\mathbf{r_1} \tag{3.9}$$

ile verilir.

İkinci terim, etkileşimsiz elektronlardan oluşan referans sisteminin elektronik kinetik enerjisini temsil eder. Tek-elektron kinetik enerjilerinin, referans sisteminin çok-elektron taban durumu dalga fonksiyonu üzerinden toplamının beklenen değerine eşittir. $\rho_0$ kullanılarak KS orbitallerinin türetilmesinin ardından KS orbitalleri cinsinden yazılabilir:

$$\langle T[\rho_r]\rangle = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^{2n} \left\langle \Psi_i^{KS}(1) \middle| \nabla_1^2 \middle| \Psi_i^{KS}(1) \right\rangle \tag{3.10}$$

Son terim için uygun hesaplama yöntemlerine başvurulmalıdır. Taban durum enerji ifadesi daha açık bir biçimde yazıldığında;

$$E_0 = -\sum_A Z_A \int \frac{\rho_0(\mathbf{r}_1)}{\mathbf{r}_{1A}} d\mathbf{r}_1 - \frac{1}{2}\sum_{i=1}^{2n} \langle \Psi_i^{KS}(1) | \nabla_1^2 | \Psi_i^{KS}(1) \rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho_0(\mathbf{r}_1)\rho_0(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + E_{XC}[\rho_0] \quad (3.11)$$

elde edilir. Denklemde hatalara en çok maruz kalan terim diğerlerinden daha küçük değerlere sahip olan $E_{XC}[\rho_0]$ terimidir. Bu terim, bilinmeyen fonksiyoneli içerir.

KS denklemleri, varyasyon ilkesi kullanılarak türetilmiştir. Gerçek sisteme karşılık gelen referans sistemin elektron yoğunluğu

$$\rho_0 = \rho_r = \sum_{i=1}^{2n} |\Psi_i^{KS}(1)|^2 \quad (3.12)$$

ile ifade edilebilir. Bu ifadenin 3.11'de yerine yazılması ile KS denklemleri elde edilir.

$$\left[ -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_A \frac{Z_A}{r_{1A}} + \int \frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{\mathbf{r}_{12}} d\boldsymbol{r}_2 + \vartheta_{xc}(1) \right] \Psi_i^{KS}(1) = \epsilon_i^{KS} \Psi_i^{KS}(1) \quad (3.13)$$

Burada $\epsilon_i^{KS}$'ler, KS enerji düzeylerini, $\vartheta_{xc}(1)$, 1 numaralı elektron için değiş-tokuş korelasyon potansiyelini göstermektedir. KS denklemleri, i=1'den i=n' ye kadar olan tek-elektron denklemlerinin bir kümesidir, bu nedenle sistemdeki 2n elektron için ayrı ayrı ifade edilir. Değiş-tokuş korelasyon potansiyeli olan $E_{XC}$, $\rho$'ya göre fonksiyonel bir türev olarak yazılabilir.

$$\vartheta_{XC}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (3.14)$$

(3.13) denklemi yeniden

$$\hat{h}^{KS}(1)\Psi_i^{KS}(1) = \epsilon_i^{KS}\Psi_i^{KS}(1) \quad (3.15)$$

şeklinde ifade edilebilir. $\hat{h}^{KS}$, KS hamiltoniyeni olup denklem 3.13'te tanımlanmıştır. YFT formalizminde, dalga fonksiyonu yerine elektronik yoğunluk bulunmaktadır; ancak, Kohn-Sham denklemlerini çözmek için $\Psi^{KS}$ dalga fonksiyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

KS özdeğer denklemlerini çözmenin standart yolu KS orbitallerini $\phi_i$ baz fonksiyonları cinsinden genişletmektir:

$$\psi_i^{KS} = \sum_{s=1}^{m} c_{si} c_{si} \tag{3.16}$$

(3.16) denklemi (3.13) KS denkleminde yerine yazılarak tek bir matris denklemine dönüştürülebilen, her kümenin m tane denklemden oluştuğu m tane denklem takımı elde edilir. YFT hesaplarında $\hat{h}^{KS}$ KS Hamiltoniyeninin (3.13, 3.14, 3.15) açık bir şekilde ifade edilmesi gerekmektedir. Bu sebeple, YFT hesapları, $\rho_r$'nin tahmin edilmesi ile başlar. Bu tahmin genellikle, moleküldeki her bir atomun elektron yoğunluklarının toplamı ile elde edilen moleküler geometride atomların etkileşmediği bir tahmindir. (3.16) baz seti ifadesinde c değerlerinin ilk tahmini vermesi için KS matris elemanları $\left(h_{rs} = \langle \phi_r \left| \hat{h}^{KS} \right| \phi_s \rangle\right)$ hesaplanarak, KS matrisi ortogonalleştirilir ve köşegenleştirilir. Elde edilen c değerleri (3.13) denkleminde daha iyi bir yoğunluk fonksiyonu hesaplamak için kullanılır. Yeni yoğunluk fonksiyonu yeni matris elemanlarının ($h_{rs}$) hesaplanması için kullanılır. Bu işlemi yeni c değerlerinin ve yeni yoğunluk fonksiyonunun hesaplanması takip eder. Bu iteratif süreç ardışık iki iterasyon arasındaki elektron yoğunlukları farkı neredeyse sıfıra yakınsayana, başka deyişle öz-uyum sağlanana kadar devam eder. Elde edilen son yoğunluk değeri ve KS orbitalleri (3.11) denkleminden enerjinin hesaplanması için kullanılır (Gökçe, 2008).

### *3.1.3 Değiş Tokuş – Korelasyon Enerjisi Fonksiyoneli*

3.14 denklemindeki değiş-tokuş korelasyon potansiyeli $\vartheta_{XC}$ 'nin eksik bilgisi nedeniyle, çok parçacıklı bir sistemin toplam enerjisini belirlemek için YFT'de çeşitli

yaklaşımlar benimsenerek potansiyel önerilerinde bulunulabilir. Bu yaklaşımlar aşağıda detaylandırılmıştır:

*Yerel Yoğunluk Yaklaşımı (LDA):* Bu yaklaşım, elektronik yoğunluğun sadece konumla çok yavaş değiştiği sistemler için geliştirilmiştir. "Yerel" ifadesi, elektronik yoğunluğun sadece konuma bağlı olarak hesaplandığı anlamına gelir.

*Yerel Spin Yoğunluk Yaklaşımı (LSDA): LSDA, LDA* ile benzer bir potansiyel yaklaşımını kullanır, ancak burada parçacıkların spin durumları da dikkate alınır. Yukarı ve aşağı spinlere sahip olan Kohn-Sham orbitalleri, farklı uzaysal orbitallermiş gibi ele alınarak elektron yoğunlukları hesaplanır. *LSDA* yöntemi, bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektronlu sistemlere uygulanabilir.

*Genelleştirilmiş Gradyent Yaklaşımı (GGA):* Atom veya moleküldeki elektron yoğunluğu, konuma bağlı olarak değişir. Bu yaklaşım, elektronik yoğunluğun sadece belirli bir noktadaki değil, aynı zamanda o noktadaki gradyanı da hesaba katarak değerlendirilmesini sağlar. Elektron yoğunluğu, genelleştirilmiş gradyent yaklaşımında nokta komşuluğundaki değişikliklerle birlikte değerlendirilir.

*Hibrid (Harman) Fonksiyoneller:* Değiş-tokuş korelasyon enerji fonksiyonellerinin farklı yaklaşımlarla tanımlandığı ve belirli ağırlık faktörleriyle çarpılarak bütünleşik bir şekilde kullanıldığı fonksiyonellerdir. Bu tür fonksiyoneller, 1993 yılından sonra Hartree-Fock değiş-tokuş teriminin fonksiyonellere dahil edilmesiyle ortaya çıkmıştır. Literatürde sıkça ele alınan bir hibrid fonksiyonel, Thomas 'nin üç parametreli *B3* fonksiyonelinden türetilen *B3LYP* fonksiyonelidir. Becke'nin üç parametreli B3 fonksiyonelinden türetilmiştir. Becke'nin üç parametreli değiş-tokuş korelasyon fonksiyoneli (Becke, 1993),

$$E_{XC}^{B3} = aE_x^{HF} + (1-a)E_x^{LDA} + b\nabla E_x^{B88} + cE_c^{GGA} + (1-c)E_c^{LDA} \qquad (3.17)$$

Burada a, b ve c moleküler atomizasyon enerjileri için hesaplanan değerlerle uyumlu deneysel parametrelerdir. LYP (Lee, Yang ve Parr, 1988; Miehlich, Savin, Stoll ve

Preuss, 1989) ve VWN (Vosko, Wilk ve Nusair, 1980) korelasyon fonksiyonelleri ile B3LYP harman fonksiyoneli elde edilmiştir (Şen, 2015).

### 3.2 Geometri Optimizasyonu ve Tek Nokta Enerjisi

Hartree-Fock ve Yoğunluk Fonksiyoneli teorilerinde, moleküler sistemlerin enerjileri, Born-Oppenheimer yaklaşımıyla çekirdek konumlarını sabit kabul ederek hesaplanmaktadır. Bu sebeple, moleküler bir sistemin enerjisinin, moleküldeki atom çekirdeklerinin konumlarına bağlı olduğunu söylemek mümkündür. Molekül içindeki çekirdek konumlarındaki değişikliklerin, moleküldeki bağ uzunlukları, bağ açıları gibi geometrik parametrelerdeki değişimlere neden olacağı düşünüldüğünde, moleküler bir sistemin enerjisinin molekülün geometrik parametrelerine bağlı olduğu da düşünülebilir.

Molekülün enerjisini, moleküldeki atomların konumlarına bağlayan çok değişkenli bir fonksiyon, Potansiyel Enerji Yüzeyi (PEY) olarak adlandırılır. Moleküler modellemede hesaplamalar genellikle molekülün en düşük enerjili geometrisinin elde edilmesi olarak kabul edilebilecek geometri optimizasyonu süreci ile başlar. Optimize edilmiş moleküler geometrinin, göz önüne alınan bileşiğin serbest haldeki (gaz fazındaki) kararlı denge durumu geometrisine karşılık geldiği düşünülür.

PEY, N tane atomdan oluşan bir sistem için içsel koordinatlar kullanıldığında 3N-6, kartezyen koordinatlar kullanıldığında ise 3N boyutlu bir fonksiyonudur. Dolayısıyla, geometri optimizasyonunun gerçekleştirilmesi seçilen koordinat takımına bağlıdır. Geometri optimizasyonu sürecinde genellikle içsel koordinatlar tercih edilir.

Moleküldeki atomların konumları değiştirilerek elde edilen PES'teki minimum noktalar, molekülün minimum enerjili konumdaki çekirdeklerin düzenlenimini gösterir. Minimumlara karşılık gelen koordinatların aranması işlemi geometri optimizasyonu olarak adlandırılır ve optimizasyon, kuvvetin sıfır olduğu noktaya yaklaştığında tamamlanmış olur.

Geometri optimizasyonları, PES'teki minimumları araştırırken temel olarak gradiyent ve Hessian matrisi niceliklerini kullanır. Geometri optimizasyonu ve optimizasyon algoritmaları Jensen (2007) ve Leach (2001) tarafından detaylı olarak incelenmiştir.

### 3.3 Baz Seti

Baz seti, doğrusal kombinasyonlarının moleküler orbitalleri oluşturduğu atomik orbitalleri temsil etmek amacıyla oluşturulmuş matematiksel fonksiyon setleridir. Atomik orbitaller, Slater tipi orbitaller (STO) ve Gaussian tipi orbitaller (GTO) olmak üzere ikiye ayrılır.

STO: $X_{\zeta,n,l,m}(r,\Theta,\phi) = NY_{l,m}(\Theta,\phi)r^{n-1}e^{-\zeta r}$

GTO: $X_{\zeta,n,l,m}(r,\Theta,\phi) = NY_{l,m}(\Theta,\phi)r^{2n-2-l}e^{-\zeta r^2}$

burada N normalizasyon sabiti, $Y_{l,m}(\Theta,\phi)$ küresel harmonikler, r elektron ile çekirdek arasındaki uzaklıktır.

Baz setleri oluşturulurken atomik orbitaller sadece tek bir Slater tipi orbital (STO) veya Gaussian tipi orbital (GTO) ile gösterilmek yerine bu orbitallerin doğrusal kombinasyonları şeklinde ifade edildiğinde, deneysel verilerle daha uyumlu sonuçlar elde edilir. Atomik orbitallerin nasıl bir doğrusal kombinasyon ile oluşturulacağı konusunda yapılan çalışmalar sonucu birçok baz seti elde edilmiştir. Baz setleri ile ilgili ayrıntılı çalışmalar Hehre, Radom, Schleyer ve Pople (1986) ve Hehre (2000) tarafından yapılmıştır (Hehre, 2000; Hehre vd., 1986).

Bu baz setleri genellikle minimal, bölünmüş (değerlik) ve kutuplanmış baz setleri olarak üç ana grupta sınıflandırılır.

### *3.3.1 Minimal baz seti*

Her atomik orbital için bir baz fonksiyonunu seçilir ve bu fonksiyon serbest atomda tanımlanır. Örneğin, hidrojen atomu için minimal baz seti sadece 1s orbitalidir. Karbon atomu için bir 1s, bir 2s ve üç tam dolu 2p orbitalidir. En çok kullanılan baz seti olan STO-3G baz setinde her Slater tipi orbital 3 tane GTO'nun doğrusal kombinasyonu şeklinde yazılır (Collins, Schleyer, Binkley ve Pople, 1976; Hehre vd., 1969).

### *3.3.2 Bölünmüş (değerlik) baz seti*

Atomlar bağ yaparken, değerlik orbitalleri üzerinden bağ yaparlar ve iç kısımlardaki kor orbitallerin bağlanmaya katkıda bulunmadığı kabul edilir. Bu kabul göz önünde bulundurularak baz setleri oluşturulurken, atomların orbitalleri kor (iç tabaka) ve değerlik orbitalleri şeklinde ayrılıp kor için ayrı değerlik için ayrı formda doğrusal kombinasyonlar yazılır. Kor ve değerlik şeklinde orbitallerin ayrı ayrı ele alındığı baz setleri bölünmüş baz setleri olarak adlandırılır. Bu baz setinde her kor orbitaline bir fonksiyon karşılık gelirken, değerlik orbitallerine karşılık gelen fonksiyon sayısı baz setine göre değişmektedir. En genel değerlik baz setleri 3-21G (Binkley, Popre ve Hehre, 1980; Binning ve Curtiss, 1990; Ditchfield, Hehre ve Pople, 1971; Gordon, Binkley, Popre, Pietro ve Hehre, 1982) ve 6-31G'dir.

3-21G: Atomik orbitaller kor ve değerlik olarak ikiye ayrılır. Değerlik orbitalleri de iç kabuk ve dış kabuk olarak ikiye ayrılır. İç kabuk iki gaussian, dış kabuk bir gausssian fonksiyondan oluşmuştur. İsimlendirmeki '21', bu şekilde bir bölünmeyi ifade eder. Örneğin, H atomu sadece 1s değerlik orbitaline sahiptir ve bu orbital 1s, 1s' olmak üzere iki baz fonksiyonundan oluşur. C atomunda 1s orbitali 3 gaussian fonksiyonundan oluşur. 2s, $2p_x$, $2p_y$ ve $2p_z$ değerlik orbitalleri iç ve dış değerlik kabuğu olarak ikiye ayrılır; iç kabuk için her bir orbital (2s', $2p_x$', $2p_y$' ve $2p_z$') 2 gaussian, dış kabuk için her bir orbital (2s", $2p_x$", $2p_y$" ve $2p_z$") 1 gaussian fonksiyonu ile tanımlanır. C atomu için bir tek 1s fonksiyonu, iki 2s ve altı tane 2p fonksiyonu olmak üzere toplam 9 baz fonksiyonu kullanılır.

6-31G: Atomik orbitaller kor ve değerlik olarak ikiye ayrılır. Değerlik orbitalleri de iç kabuk ve dış kabuk olarak ikiye ayrılır. Kor orbitalleri 6 gaussian fonksiyonundan, iç kabuk orbitalleri 6 gaussian fonksiyonundan ve dış kabuk orbitalleri de 1 gaussian fonksiyonundan oluşturulur.

### *3.3.3 Kutuplanmış baz setleri:*

Değerlik baz setlerine ek olarak her atomun taban durumu için gerekli açısal momentum orbitallerini de içerir. Böylece orbital şeklinin büyüklüğü ve formu, kutuplanma etkisi ile değişebilir. Kutuplanma etkisi, baz setinin yanına '*' işareti koyularak veya baz setinin sonuna hangi orbitale kutuplanma etkisinin ekleneceği belirtilerek gösterilir (örneğin, 3-21G*, 6-31G(d, p) gibi).

Bağ yapmış valans elektronları ve iç elektronlar, çekirdek etrafında daha yüksek elektron yoğunluğu kaplar, bağ yapmamış valans elektronları ise daha büyük bir elektron bulutu oluşturur. Bu düşünceden yola çıkarak, baz setlerinin oluşturulmasında valans orbitalleri için nüfuz etme etkisi de hesaba katılır. Nüfuz etme etkisi '+' işareti ile gösterilir. Bu şekilde, fonksiyon sayısı valans orbitalleri sayısı kadar artar. Örneğin, karbon atomu için 6-31+G* baz setinde 1s, 2s', 2p', 2p', 2p', 2s'', 2p'', 2p'', 2p'', 3d, 3d, 3d, 3d, 3d, 3d, 2s+, 2p+, 2p+, 2p+ olmak üzere toplamda 19 baz fonksiyonu bulunur (Lewars, 2016, Sevinçek, 2012).

# BÖLÜM DÖRT
# KİMYASAL MADDELER İÇİN BİYOLOJİK AKTİVİTE SPEKTRALARININ BİLGİSAYARLI TAHMİNİ

Kimyasal bileşiğin biyolojik aktivitesi, bileşiğin farmasötik olarak uygulanabilirliğini veya canlı organizmalarda neden olabileceği yan/toksik etkileri açıklayabilir. Biyolojik olarak aktif bileşiklerin seçimi sınırlı olduğundan, incelenen moleküllerin genel biyolojik potansiyeli ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Mevcut olan binlerce biyolojik aktiviteden anlamlı olanlarını tespit etmek için tamamını test etmek mümkün değildir. Bu nedenle bilgisayar tahmini "seçim yöntemi" olarak kullanılmaktadır.

Farmasötik Ar-Ge sürecinin en önemli görevi, yeni öncü bileşiklerin bulunması ve optimizasyonudur.

SAR/QSAR/QSPR/Moleküler Modelleme yöntemleri bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tür analiz yöntemlerinin çoğu, aynı kimyasal serideki bir veya birkaç biyolojik aktivite tipini tahmin etmek için çok etkilidir, ancak incelenen bir molekülün genel biyolojik "potansiyelini" açıklayamaz (Stepanchikova, Lagunin, Filimonov ve Poroikov, 2012)

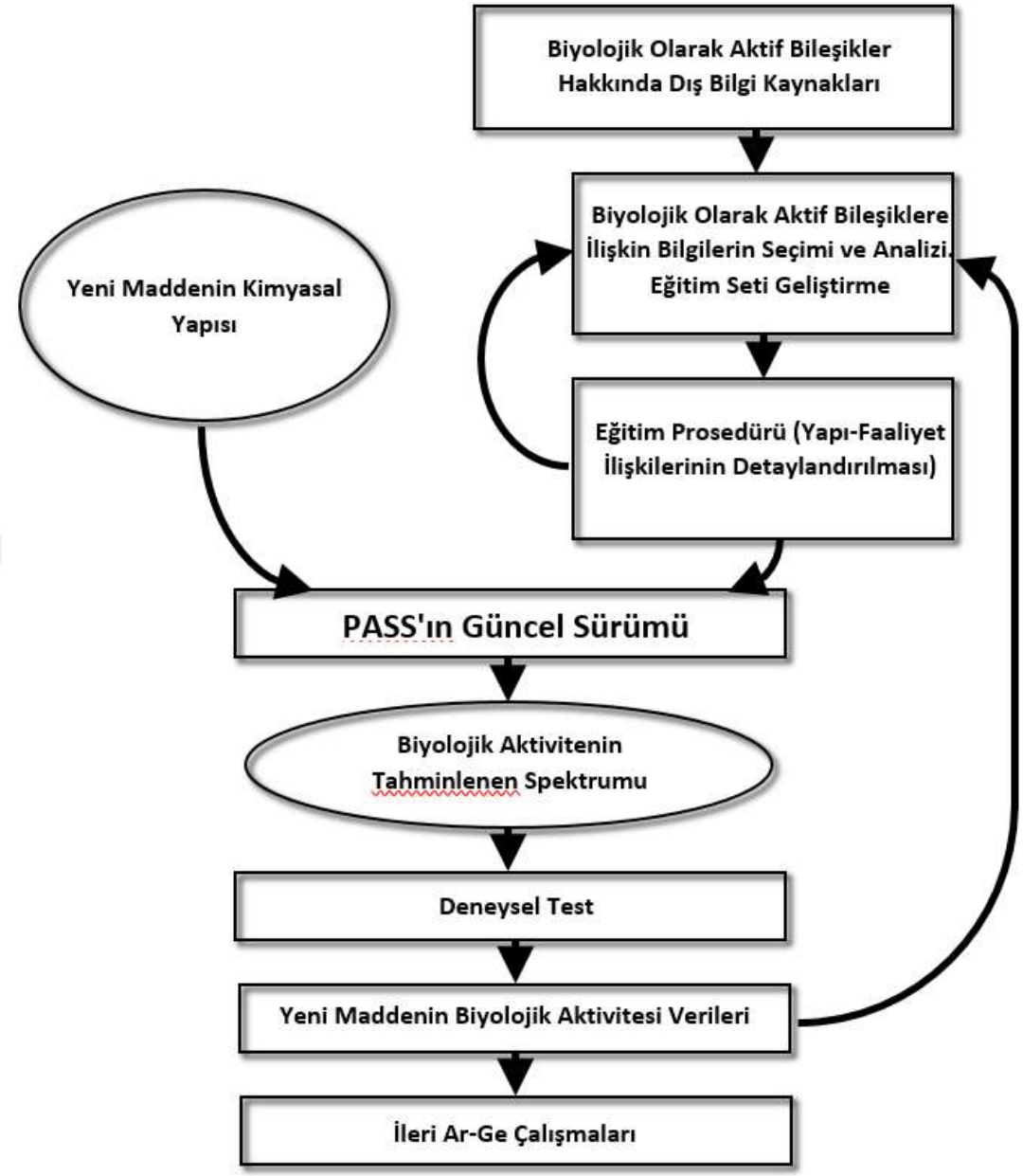
Aynı kimyasal seri içinde tek bir biyolojik aktivite tipini tahmin etmeye odaklanan mevcut diğer birçok SAR/QSAR/QSPR analizi yönteminin aksine, PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*), incelenen bir molekülün tüm biyolojik aktivite spektrumunu tahmin eder (Sadym, Lagunin, Filimonov ve Poroikov, 2003)

PASS yazılımı, maddeler aynı kimyasal sınıflara ait olmasalar bile, bu maddelerin olası birçok farklı biyolojik aktivitesini açıklayabilmektedir. PASS, yalnızca bir maddenin yapısal formülüne dayalı olarak farmakolojik etkileri, etki mekanizmalarını, mutajeniteyi, kanserojenliği, teratojenisiteyi ve embriyotoksisiteyi aynı anda tahmin eder (Stepanchikova vd., 2012).

## 4.1 PASS Programı ve Yıllar İçerisindeki Gelişimi

Başlangıçta, PASS programını geliştirmenin amacı, Devlet Kayıt Sistemine sunulan kimyasal bileşiklerin biyolojik aktivitesini tahmin etmek ve biyolojik testler için en umut verici bileşikleri seçmekti (Burov, Poroikov ve Korolichenko, 1990). PASS Online programı, Rusya Temel Araştırma Vakfı'nın yönetimi altında, V.N. Orechovich Biyomedikal Kimya Enstitüsü tarafından kuruldu. 1990'ların başında, PASS programı, 9314 maddeyi içeren eğitim seti için yapı-aktivite ilişkilerinin analizine dayalı olarak ortalama %75 doğrulukla 114 biyolojik aktiviteyi tahminlemekteydi (Filimonov vd., 1995) (Druzhilovskiy vd., 2017). PASS Online kullanımının ilk aylarında, 60'tan fazla ülkeden yaklaşık 1000 araştırma için, 23.000 civarında farklı kimyasal maddenin tahmininde PASS Online programı kullanıldı (Azeez Basha, Yunoos, Ahmed, 2018).

Günümüzde, PASS programının temel veri tabanı içeriği, biyolojik olarak benzer 180.000'den fazla bileşiği depolamakta ve sürekli olarak güncellenerek yeniden depolamaktadır. Girdi molekülünün, 2D yapısına dayanarak, 780'den fazla farmakolojik etkinin ve ilaç mekanizmasının eşzamanlı tahminini sağlar. PASS çevrimiçi programının tahmin için yeteneği 3678'den fazla farmakolojik etki, toksisite ve ilaç mekanizmasına kadar uzanır. Kimyasal maddenin girdi formu yapısal formülü olup, ortaya çıkan çıktı, maddenin Pa'sının (aktif olma olasılığı) azalan sırasına göre potansiyel biyolojik aktiviteleridir. PASS tarafından verilen tahmin sonuçlarının ortalama doğruluğu, LOO CV (*leave one out cross validation*) baz alınarak %95 olarak bulunmuştur ve bu durum, araştırma ve sentez aşamalarını başlatmadan önce PASS Programının (Filimonov vd., 2014) kullanılmasının başlıca tercih nedenidir. PASS Online programının gelişim sürecine Şekil 4.1'de yer verilmiştir.




Şekil 4.1 PASS geliştirme süreci

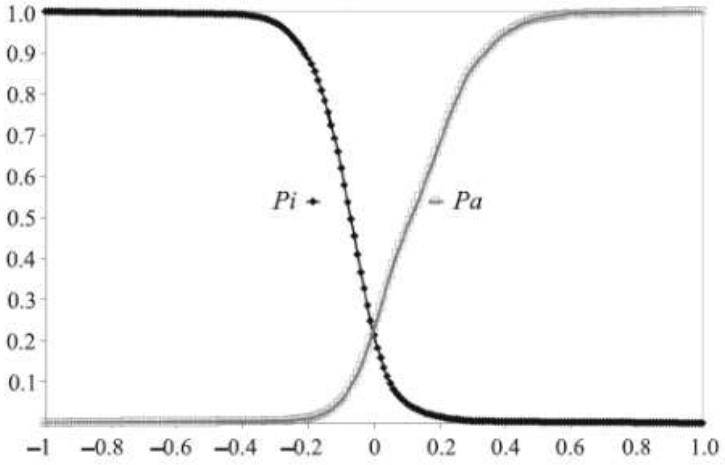
## 4.2 PASS Programının Çalışma Metodu

PASS'ın amacı, herhangi bir maddenin biyolojik aktiviteleri hakkında tam bilgi sağlamaktır. Kimyasal madde gösteriminin seçimi ve sağlanan algoritmanın dayandığı matematiksel yöntemler bu amaca uygun belirlenir. (Lagunin, Stepanchikova, Filimonov ve Poroikov, 2000).

PASS yazılımı (Filimonov vd., 2014), ilaç benzeri bir organik bileşiğin yapısal formülüne dayalı olarak biyolojik aktivitenin olasılık profilini tahmin etmeye yöneliktir. Tahmin, bilinen biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerin eğitim seti için yapı-aktivite ilişkilerinin (SAR'lar) analizine dayanmaktadır. Biyolojik aktivite, PASS programında niteliksel olarak aktif veya pasif olarak değerlendirilir. PASS'ta uygulanan makine öğrenimi yöntemi, Bayesian algoritmasına ve MNA (*Multilevel Neighbourhoods of Atoms*) tanımlayıcılarına dayanmaktadır. İncelenen bileşiğin yapısal formülünü bu web hizmetine girmek için üç seçenek vardır: SMILES veya MOL dosyalarını yüklemek veya Marvin JS kimyasal editörünü kullanarak yapıyı çizmek. Çıktı olarak, kullanıcı, Pa-Pi farkına göre azalan şekilde düzenlenmiş, tahmini Pa ve Pi değerleri ile olası aktivitelerin listesini elde eder (Druzhilovskiy, Goel, Sastry ve Poroikov, 2017).

Tahminin doğruluğu, PASS'ta LOO CV ve IAP (*Invariant Accuracy of Prediction*) kriteri kullanılarak 20 kat çapraz doğrulama prosedürleri ile tahmin edilir (Filimonov, Poroikov, Borodina ve Gloriozova, 1999). IAP, bağımsız bir test kümesinden rastgele seçilen pozitif ve negatif örneklerin doğru bir şekilde sınıflandırılması olasılığının örnekleme tahmin yöntemidir. (Dmitriev vd., 2019; Filimonov ve Poroikov, 2008). PASS doğrulaması, yaklaşık %95'lik bir ortalama tahmin doğruluğu verir (Murtazalieva, Druzhilovskiy, Goel, Sastry ve Poroikov, 2017).

Pa ve Pi terimleri, tahmin edilen bileşiğin iç içe geçmiş aktif ve inaktif bileşik sınıflarının olasılıklarını gösteren indeksler olarak görülebilir (Şekil 4.2). Bu olasılıklar kullanılarak, belirli pratik problemlerin çözümüne karşılık gelen, tahmin sonuçlarını analiz etmek için oldukça farklı kriterler oluşturulabilir. Pa'nın artan değeri ve Pi'nin azalan değeri ile, belirli bir aktiviteyi deneysel olarak bulma şansı artar. Pa = Pi eşiğinin, olası aktivite türlerinin tahmininde "cut-off" noktası olduğu varsayılır.




Şekil 4.2 Birincil Bayesian tahminlerinin bir fonksiyonu olarak antitümör aktivitesi için Pa ve Pi (ordinat boyunca) değerlerinin değerlendirilmesi (apsis boyunca) B istatistikleri (Varnek ve Tropsha, 2008)

Pa olasılığı, girdi molekülü yapısının eğitim setindeki en tipik aktif bileşiklerin moleküllerinin yapılarına benzerliğini yansıtır. Dolayısıyla, kural olarak, nicel aktivite özellikleri ile Pa değerleri arasında doğrudan bir korelasyon yoktur. Eğitim seti için atipik moleküler yapıya sahip gerçekten aktif bir molekül, tahminde düşük bir Pa değerine, hatta belki Pa < Pi'ye sahip olabilir. Bu, Pa(B) ve Pi(B) fonksiyonlarını oluşturma yönteminden ileri gelmektedir. Bu yöntemde, eğitim setinde aktif bileşikler için Pa ve aktif olmayan bileşikler için Pi değerleri katı homojenlikle dağıtılır.

Tahmin sonuçlarını yorumlamanın en önemli yönlerinden biri, analiz edilen bileşiğin yeniliği ile ilgilidir. Kendimizi sadece en yüksek Pa değerleri ile tahmin edilen aktivite tipleriyle sınırlandırırsak, seçilen bileşiklerin bilinen farmakolojik ajanların analogları olma ihtimali yükselir. Örneğin, Pa > 0.7 olduğunda, deneysel aktivite bulma şansı oldukça yüksektir ancak bulunan bileşikler, bilinen ilaçların yakın yapısal analogları olabilir. 0.5 < Pa < 0.7 aralığında seçersek, deneysel aktiviteyi saptama şansı daha düşük olacaktır ancak bileşikler bilinen farmasötik maddelere daha az benzer olacaktır. Pi < Pa < 0,5 için, deneysel aktiviteyi tespit etme şansı daha da düşük olacaktır, ancak tahmin doğrulanırsa, bulunan bileşik, incelenen biyolojik aktivite için yeni bir kimyasal sınıf altında bir ana bileşiğe isabet edebilir. Tahmin edilen aktivite spektrumu genişse, bu bileşiğin moleküler yapısı oldukça basittir ve

biyolojik etkisinin yüksek seçiciliğini sağlayan herhangi bir özellik içermez. Bazı durumlarda, bir bileşik için, örneğin bir agonist ve antagonist, stimülatör ve bloker ve spesifik bir reseptörün aktivatörü ve inhibitörü olarak aktiviteler gibi, birbirini dışlayan iki aktivite aynı anda tahmin edilir. Bu durumda, PASS program tahmini, bileşiğin olası "iç" aktivitelerinin farklılaşmasına izin vermez ve yalnızca belirli bir reseptör, enzim veya taşıyıcıya göre olası afiniteyi gösterir (Filimonov vd., 2014).

## 4.3 PASS Online Programı Adımları

### *4.3.1 Adım I: PASS Online Web Sayfasında Gezinme*

"http://www.way2drug.com/PASSOnline/" web sitesine doğrudan erişime izin vardır. Ücretsiz bir kayıt yapılabilir ve giriş yaptıktan sonra, ilgilenilen bileşiklerin olası biyolojik aktivite tahminleri için PASS Online programın tahmin sayfasını kullanılabilir.

### *4.3.2 Adım II: Molekül Yapısının Çizilmesi*

PASS Online tahmin aracı, girdi olarak tahminin temelini oluşturan bileşiklerin 2D yapısını kullanır, dolayısıyla yapı Chemsketch kullanılarak çizilebilir ve PASS web sitesine bir ( *.mol ) dosyası olarak yüklenebilir veya Marvin JS programı kullanılarak doğrudan web sitesinde çizilebilir (Marvin JS, 2023).

### *4.3.3 Adım III: Çıktı Tahmini*

İkinci adımda etkinlikleri çizilen girdi yapısı, bu aşamada programın veri tabanında bulunan bilinen etkinlikleri olan yapılarla karşılaştırılır. Çıktı, olasılık oranlarının farkına (Pa-Pi) göre azalan sırada farklı biyolojik aktiviteler şeklinde verilir (Azeez Basha vd., 2018).

## 4.4 PASS Programının Faydaları ve Uygulama Alanları

### *4.4.1 Faydaları*

#### *4.4.1.1 Hızlı tahminleme*

Çok sayıda bileşiğin aktivite spektrumunun, hızlı bir işlemci kullanılarak kısa bir süre içerisinde tahmin edilebilmektedir. Bu fayda, bileşiklerin sentezinin yıllar sürmesi ve buna ilave olarak geliştirme sürecinin aylar veya yıllar alması gerçeğine karşı bir avantaj oluşturur. Dolayısıyla, tahminleme ilaçların geliştirme sürecini hızlandıracaktır.

#### *4.4.1.2 İlaç maddelerinin daha yeni etkilerinin ortaya çıkarılması*

Bazı ilaç moleküllerinin PASS tahmin aracı kullanılarak kolayca bulunabilen daha yeni ve bilinmeyen etkileri ortaya çıkmaktadır. Cavinton (vincopetin) örneğini alırsak; ilacın iyi bilinen aktiviteleri vazodilatör ve spazmolitik etkileridir. PASS tahmini kullanılarak, cavinton için bulunan yeni aktiviteler ile ilacın antihipoksik, lipid peroksit inhibitörü, bilişsel bozuklukların tedavisi, antikemik, akut nörolojik bozukluklar vb. durumlarda kullanılabilir olduğu tespit edilmiştir.

#### *4.4.1.3 İlaç moleküllerinin yeni potansiyel yollarının aranması*

Belirli bir ilacın istenen ve istenmeyen aktivitelerinin listesi biliniyorsa, programın veri tabanında halihazırda mevcut olan bilgilerden bu tür yapılar kolaylıkla seçilebilir. Veri tabanında aynı ikili etkiye sahip bileşikler de kolaylıkla bilinebilir ve daha ileri çalışmalar yapılabilir.

#### *4.4.1.4 En uygun ekranların belirlenmesi*

Bileşikler tarama için seçildikten sonra, azalan farklılık sırasına (Pa-Pi) göre diğerleri arasında daha uygun taranan çıktıya sahip ilaç molekülleri belirlenebilir (Azeez Basha vd., 2018).

### *4.4.2 Uygulama Alanları*

#### *4.4.2.1 Farmasötik Ar-Ge süreci için yeni öncülerin belirlenmesi*

Bir ilacın tasarlanıp piyasaya sürülmesi, yıllar alabilen çok maliyetli ve emek gerektiren bir süreçtir. Başarısız molekülleri incelemek için harcanacak emek, kaynakların ve zamanın boşa gitmesine neden olabileceğinden; ilaç tasarımı için hesaplamalı metotlar geliştirme alanı özellikle son yirmi yıldır üzerinde yoğun bir şekilde çalışılan konulardan biri olmuştur. Bu çalışmaların temel amacı, hem daha fazla ilaç adayı oluşturabilmek, hem de başarısız olacak adayları önceden belirleyip elemektir.

#### *4.4.2.2 Eski ilaçlar için yeni endikasyonlar*

Eski ilaçlar veya sürekli olarak aynı amaç için kullanılan ilaçlar yeni endikasyonlara sahip olabilir. Eski ilaçlar için yeni endikasyonlar bulmak, yeni ilaçları keşfetmekten daha basittir, bu gerçek son yıllarda araştırma ve bilim alanında odak noktası olmuştur. PASS online programı, eski ilaçlar için yeni endikasyonları beklenmedik veya faydalı yan etkilerle daha kolay tahmin etmek için en uygun araçlardan biridir. Eski ilaçlar için yeni endikasyon örneklerinden bazılarına Tablo 4.1' de yer verilmiştir.

Tablo 4.1 Eski ilaç için yeni endikasyonlar listesi

| **İlaç** | **Başlangıç Endikasyonu** | **Yeni Endikasyon** |
|---|---|---|
| Asetilsalisilik asit | Analjezik | Antiplatelet |
| Allopurinol | Kanser | Gut |
| Amantadin | Antiviral | Parkinson hastalığı |
| Arsenik | Frengi | Lösemi |
| Atomoksetin | Antidepresan | Hiperaktivite bozukluğu |

#### *4.4.2.3 Klinik araştırmalardan ve piyasadan çekilen ilaçlar*

Çeşitli ilaçlar, klinik araştırmaların farklı aşamalarından ve ayrıca hastalar için çeşitli riskler ve ciddi yan etkiler nedeniyle piyasadan çekilmektedir. Bu, ilacın geliştirme süresinin uzamasının yanı sıra yüksek ekonomik kayıplara neden olur. PASS aracı, ilaç maddelerinin aktivitesini sentezlenmeden ve kimyasal olarak analiz

edilmeden önce bile tahmin etmesi açısından burada oldukça faydalıdır. Bazı piyasadan çekme örnekleri Tablo 4.2'de listelenmiştir (Charles vd., 2019).

Tablo 4.2 Klinik araştırmalardan ve piyasadan çekilen ilaçlar listesi

| **Piyasadan çekilen ilaç** | **Piyasadan çekildiği yıl** | **Sebebi** |
|---|---|---|
| Astemizole | 1999 | Kardiyotoksisite, ilaç etkileşimleri |
| Clormezanone | 1996 | Toksik epidermal nekroz |
| Drotrecogin alfa | 2011 | Fayda gösterememe |
| Fenfluramine | 1997 | Kardiyovasküler, pulmoner |
| Laropiprant | 2013 | Artan ciddi, ancak ölümcül olmayan yan etkiler |
| Nebacumab | 1993 | Ani ölümler |
| Nikethamide | 1988 | Nörotoksisite |
| Rofecoxib | 2004 | Artan kalp krizi riski |
| Suprofen | 1986 | Nefrotoksisite |
| Terodiline | 1992 | Kardiyak aritmiler |
| Thioridazine | 2005 | Kardiyak aritmiler, QT uzaması |

## 4.5 Sınırlamalar

PASS programı, dahil edilen bileşiklerin üç boyutlu yapısını dikkate alarak temsili eğitim seti oluşturmak imkansız olduğundan, stereoizomerizmin biyolojik aktivitenin gösterilmesi üzerindeki etkisini değerlendirmemize izin vermez. Elbette, PASS programı tarafından tahmin edilen biyolojik aktivite spektrumlarını analiz ederken deneysel testlerin gerçek olasılıklarını hesaba katmak gerekir. Bu durumda, genel tavsiye, en olasıdan en az olasıya kadar farklı tahmin edilen biyolojik aktivite türlerinin ardışık bir çalışmasının yürütülmesidir.

PASS programı ile belirli bir bileşiğin ilaç olup olmayacağı tahmin edilememektedir. Çünkü bu bir dizi faktöre bağlıdır. Ancak tahmin, hangi biyolojik aktivitelerin başlangıçta test edilmesi gerektiğini ve hangi bileşiklerin gerekli aktivite türlerini sergileme olasılığının en yüksek olduğunu belirlemeye yardımcı olabilir (Filimonov vd., 2014).

Yöntemin limitlerini aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Biyolojik aktivite spektrumunun tahmini, bir molekülün 2D yapısına dayanır ve bir molekülün aktivitesi ile ilgili hesaplama kesin değildir.
- Tahmin, moleküler enerji seviyelerini hesaplamaz.
- Bazen tahmin edilen biyolojik aktivite, molekülün klinik öncesi değerlendirmesi sırasında geçersiz hale gelebilir (Parasuraman, 2011).

### 4.6 Bilgisayar Destekli Tahminde Kullanılan Diğer Araçlar

İlaç benzeri bileşiklerin çok yönlü profillerini tahmin eden, internet üzerinden ücretsiz olarak ulaşılabilen, kimyasal benzerlik değerlendirmesine (ChemProt, SuperPred, SEA, SwissTargetPrediction ve TargetHunter) veya makine öğrenme yöntemlerine (ChemProt ve PASS) dayanan birçok hesaplama aracı mevcuttur.

Hiçbir ilaç bilinen biyolojik aktivite türlerinin tamamına karşı test edilmemiştir. Dolayısıyla, test setine dahil edilen farmasötiklerin biyolojik aktivite profilleri hakkındaki bilgiler eksiktir. Buna bağlı olarak, farklı web servislerinin tahmin performansının değerlendirilmesinde kullanılabilecek tek özellik, duyarlılık (S) değerleridir. Duyarlılık değeri, doğru tahmin edilen biyolojik aktivitelerin sayısının, bilinen biyolojik aktivitelerin toplam sayısına oranı olarak hesaplanır.

Hesaplama araçlarının performanslarını karşılaştırmak için 2017 yılında Murtazalieva ve grubu, (1) 50 iyi bilinen yeniden yapılandırılmış ilaç ve (2) yeni endikasyonlar için yakın zamanda patentlenmiş 12 ilaçtan oluşan iki değerlendirme seti oluşturmuştur. İlk sette, duyarlılık değerleri, başlangıç endikasyonları için 0.64 (TarPred) ile 1.00 (PASS Online) arasında ve tekrar amaçlı endikasyonlar için 0.64 (TarPred) ile 0.98 (PASS Online) arasında değişmiştir. İkinci sette, duyarlılık değerleri, başlangıç endikasyonları için 0,08 (SuperPred) ile 1,00 (PASS Online) arasında ve yeniden amaçlanan endikasyonlar için 0,00 (SuperPred) ile 1.00 (PASS Online) arasında değişmiştir. Bu nedenle, bu analiz, makine öğrenimi yöntemlerinin performansının, özellikle yeni amaca yönelik yeni endikasyonlar söz konusu olduğunda, kimyasal benzerlik değerlendirmelerinin performansını aştığını

göstermiştir. Makine öğrenme yöntemlerine dayanan hesaplama araçları ChemProt ve PASS arasında PASS'in en yüksek duyarlılık değerine sahip olduğu görülmüştür (Murtazalieva vd., 2017).

### 4.7 Güvenilirlik

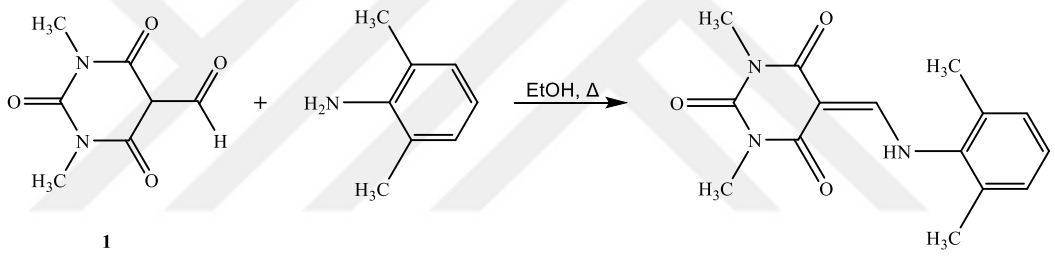
PASS Online tahmin aracı, biyolojik olarak aktif bileşiklerin 2B yapılarına dayalı maddelerin aktivite spektrumlarının tahmininde başarıyla kullanılmaktadır. Bileşiğin aktivite spektrumunun yapısına eşit olduğu ilkesine göre, sadece bileşiğin yapısını kullanarak ilaç maddelerinin biyolojik aktivitesini sentezden önce tahmin etmeye izin verir. PASS ile biyolojik aktivitenin bilgisayar tahminine dayalı olarak, tıbbi alanlarda farklı bileşiklerin umut verici aktiviteleri tespit edilmektedir. Birkaç basit adımda 4000'den fazla farklı biyolojik aktiviteyi tahmin edebilen pass kullanılarak eski ilaçların yeni endikasyonları tahmin edilebilir. Tahmin alanında kullanımı kolay, zaman kazandıran ve ekonomi dostu bir araçtır. İlaç araştırma ve geliştirmede kimyasal bileşiklerin test edilmesinde, ciddi yan etkiler ve toksisitenin çok geç keşfedilmesi ve mevcut birçok ileriye dönük aktivitenin çalışılmaması nedeniyle birçok proje başarısız olmaktadır. Bu problem daha kısa sürede çok daha iyi sonuçlar sunabilen PASS online tahmin aracı kullanılarak çözülebilir. Yaklaşık %95 ortalama doğruluk ile tahminleme yapmaktadır. PASS, kullanıcıları tarafından kabul görmüştür ve şu anda hem akademik kuruluşlar hem de ilaç şirketleri tarafından tıbbi kimya alanında aktif olarak kullanılmaktadır.

# BÖLÜM BEŞ
# DENEYSEL ÇALIŞMALAR

## 5.1 Ligand 1 ($HL^1$, $C_{15}H_{17}N_3O_3$)

### *5.1.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri*

1,3-dimetil-2,4,6-trioksoheksahidropirimidin-5-karbaldehit (1) (185 mg, 1,0 mmol) ve 2,6- dimetilanilin (122 mg, 1,0 mmol), katalizör olarak bir damla asetik asit ile 10 mL metanolde çözülmüştür. Çözelti dört saat geri soğutucu altında kaynatılmıştır. $HL^1$, karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra süzme yoluyla çözeltiden şefaf kristal katı olarak izole edilmiştir (Şekil 5.1). $HL^1$'in uygun kristalleri $CH_2CI_2$ çözücüsü içinde elde edilmiştir.




**1** **$HL^1$**

**(b)**

Şekil 5.1 $HL^1$ bileşiğine ait sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012)

Şeffaf kristal, 245 mg (%85.3% verim), erime noktası: 210-212 °C, IR (ν $cm^{-1}$): 3216, 2911, 1721, 1619, 1585. Anal. hesap. $C_{15}H_{17}N_3O_3$ için: C, 62.71; H, 5.96; N, 14.63; deneysel: C, 62.68; H, 6.03; N, 14.68. .$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 2.27 (s, 6H, $C_6H_3(CH_3)_2$-*o*-C*H*$_3$), 3.25 (s, 3H, NC*H*$_3$), 3.26 (s, 3H, NC*H*$_3$), 7.06-7.13 (m, 3H, $C_6H_3$), 8.19-8.22 (d, 1H, NHC*H*=C, *J*: 14.3 Hz), 11.49-11.53 (d, 1H, N*H*CH=C, *J*: 14.3 Hz). $^{13}$C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 18.2 ($C_6H_3$(*C*$H_3$)$_2$), 27.0 (N*C*$H_3$), 27.7 (N*C*$H_3$), 91.8 (NHCH=*C*), 127.8 (*C*$_6$H$_3$), 128.9 (*C*$_6$H$_3$), 132.4 (*C*$_6$H$_3$), 136.7 (*C*$_6$H$_3$), 151.8 (NH*C*H=C), 159.0 (*C*=O), 162.6 (*C*=O), 165.0 (*C*=O).

### *5.1.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı*

1,3-Dimetil-2,4,6-triokso-hekzahidro-pirimidin-5-(2,6-dimetilfenilamino)metilen ($HL^1$, $C_{15}H_{17}N_3O_3$) bileşiğine ait 0,55 × 0,46 × 0,25 $mm^3$ boyutlarında uygun bir kristal örnek seçilip difraktometrenin gonyometre başlığına yerleştirilmiştir. Kırınım deneyi Eos CCD alan dedektörlü Agilent Kırınım Xcalibur difraktometrisi ve tek dalgaboylu X-ışını kaynağından çıkan MoKα (λ=0,71073 Å) radyasyonu kullanılarak ω-tarama tekniği ile 305 K'de gerçekleştirilmiştir. Veri toplama ve veri indirgeme CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction, 2018) programı ile yapılmıştır. Kırınım desenindeki sistematik sönümler ve şiddet simetrileri değerlendirilerek bileşiğin monoklinik $P2_1/n$ uzay grubunda kristallendiği belirlenmiştir. Birim hücre parametreleri $3{,}09° < \theta < 26{,}4°$ kırınım aralığında toplanan 1140 yansımayla CrysAlisPro yazılımı kullanılarak belirlenmiştir. Kristal yapıyı belirlemek amacıyla $3{,}94° < \theta < 28{,}0°$ aralığında 2274'ü bağımsız yansıma olmak üzere toplam 3804 yansıma $h_{min}= -8$, $h_{max}= 5$, $k_{min}= -24$, $k_{max}= 28$, $l_{min}= -5$, $l_{max}=10$ Miller indisleri değerleri arasında toplanmıştır. Toplanan veriler üzerinde çok yüzeyli (*multifaceted*) bir kristal modeli kullanılarak analitik sayısal absorpsiyon düzeltmesi (Clark ve Reid, 1995) ve çoklu taramalara dayalı küresel harmonikler kullanılarak ampirik absorpsiyon düzeltmesi CrysAlisPro yazılımı ile yapılmıştır (Rigaku Oxford Diffraction, 2018). Yapı çözümünde, arıtımında ve yapının analizinde OLEX2 paket programı (Dolomanov vd., 2009) kullanılmıştır. Yapı, SHELXT (Sheldrick, 2015b) programı ile direkt yöntemler kullanılarak çözülmüştür. Yapı arıtımı asimetrik birimdeki atomik kompozisyondaki hidrojen dışındaki atomlara ait konumsal ve yön-bağlı ısıl yer değiştirme parametrelerini içeren 258 kristalografik parametre üzerinden tam matris en küçük kareler yöntemi ve SHELXL (Sheldrick, 2015a) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Hidrojen atomlarının konumları fark Fourier haritasından belirlenmiştir. Metil C6 ve C7 atomları C–H bağ uzunlukları, 0.01 Å etkin bir standart belirsizliğe sahip `SADI` komutu uyarınca benzer olmaya sınırlandırılarak arıtılmıştır. Yapı arıtım sürecine ilişkin diğer ayrıntılar Tablo 5.1'de verilmiştir.

Tablo 5.1 $HL^1$ bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar

| *Kristal Verileri* | |
|---|---|
| Kapalı Formül | $C_{15}H_{17}N_3O_3$ |
| Renk/Şekil | Renksiz / Blok |
| Formül Ağırlığı | 287,32 $gmol^{-1}$ |
| Birim Hücre | Monoklinik |
| Uzay Grubu | *P* $2_1/n$ |
| Birim hücre parametreleri | *a* = 7,5580 (13) Å |
| | *b* = 23,668 (3) Å |
| | *c* = 8,6034 (11) Å |
| | $\beta$ = 115,168 (18)° |
| Birim Hücre Hacmi | 1392,9 (4) $Å^3$ |
| Z | 4 |
| Yoğunluk (hes.) | 1,370 $Mgm^{-3}$ |
| Soğurma katsayısı (μ) | 0,097 $mm^{-1}$ |
| *Veri Toplama* | |
| Difraktometre / ölçüm yöntemi | Rigaku-Oxford EOS / ω-tarama |
| $T_{min}$ / $T_{max}$ | 0,981 / 0,991 |
| F(000) | 608 |
| *Arıtım* | |
| Arıtım yöntemi | $F^2$ tam matris en küçük kareler |
| Bağımsız yansıma sayısı | 2274 |
| Gözlenen yansıma sayısı | 1622 |
| Veri / parametre / / sınırlandırma | 2274 / 258 / 6 |
| S ($F^2$) | 1,088 |
| *R* indisleri [$I>2\sigma(I)$] | $R_1$ = 0,0580 / $wR_2$ = 0,1439 |
| *R* indisleri (tüm veriler) | $R_1$ = 0,0829 / $wR_2$ = 0,1643 |
| Ağırlık Çarpanı | $w = 1 / [\ \sigma^2 (F_0^2)+( 0,0638P)^2+0,4425P]$ |
| | burada $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ |
| $\Delta\rho_{\mu\iota\nu}$ / $\Delta\rho_{\mu\alpha\xi}$ | -0,187 / 0,246 *e*$Å^{-3}$ |

1,3-Dimetil-2,4,6-triokso-hekzahidro-pirimidin-5-(2,6-dimetilfenilamino) metilen bileşiğinin diğer kristalografik verileri CCDC 2288975 kayıt numarası altında saklanan kristalografik enformasyon dosyasında (cif) bulunabilir. Dosyaya internet üzerinden www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif sayfasındaki formu doldurarak ya da data_request@ccdc.cam.ac.uk adresine e-posta ile başvurarak ulaşılabilir.

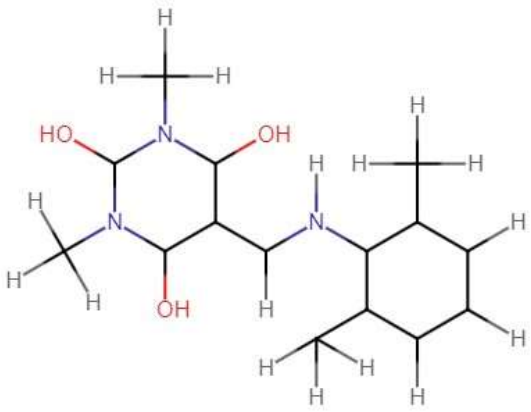
### *5.1.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamaları*

Molekülünün X-ışını kırınımı sonucu elde edilen geometrisini başlangıç geometrisi olarak kabul eden optimizasyon süreci Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi kullanılarak Gaussian09W (Frisch vd., 2010) yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Moleküllerin optimizasyonunda Becke' nin üç parametreli hibrit değiş-tokuş korelâsyon fonksiyoneli B3LYP ve baz seti olarak 6- 311G(d, p) kullanılmıştır (Becke, 1993, 1998; Lee vd., 1988).

Kararlı durumdaki moleküllerin öncül orbitalleri incelenerek HOMO–LUMO orbitalleri hesaplanmıştır. B3LYP/6-311G(d, p) baz seti ile yapılan hesaplama sonucunda moleküllerin dolu olan en yüksek enerjili orbitalin enerjisi $E_{HOMO}$ ve en düşük enerjili orbitalin enerjisi $E_{LUMO}$, sırasıyla -6.34 eV ve -1.82 eV olarak hesaplanmıştır.

### *5.1.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları*

$HL^1$'in X-ışını kırınımı şiddet verileri kullanılarak oluşturulan (.mol) dosyası PASS web sitesinde bulunan Marvin JS programına (Marvin JS, 2023) yüklendikten sonra bileşiğin Sekil 5.2'de gösterilen yapısal formülü kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı (Way2Drug, 2023) ile teorik olarak elde edilmiştir.

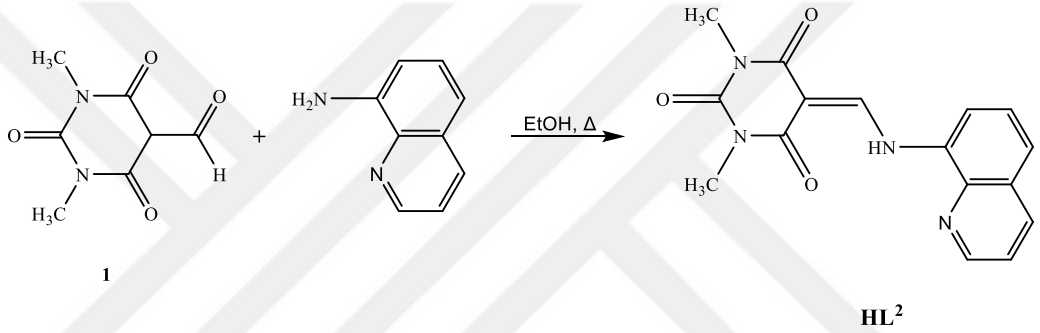



Şekil 5.2 $HL^1$'in Passonline programı kullanılarak oluşturulan molekül yapısı (Way2Drug, 2023)

## 5.2 Ligand 2 ($HL^2$, $C_{16}H_{14}N_4O_3$)

### *5.2.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri*

1,3-dimetil-2,4,6-trioksoheksahidropirimidin-5-karbaldehit (1) (185 mg, 1,0 mmol) ve 2,6-dimetilanilin (144 mg, 1,0 mmol), katalizör olarak bir damla asetik asit ile 10 mL metanolde çözülmüştür. Çözelti dört saat geri soğutucu altında kaynatılmıştır. $HL^2$, karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra süzme yoluyla çözeltiden toz halinde izole edilmiştir (Şekil 5.3). $HL^2$'nin uygun kristalleri $CH_2CI_2$ çözücüsü içinde elde edilmiştir.




Şekil 5.3 $HL^2$ bileşiğine ait sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012)

Sarı toz, 201 mg (%65.0 verim), erime noktası: 298-300 °C, IR (ν $cm^{-1}$): 3168, 2907, 1713, 1634, 1583. Anal. hesap. $C_{16}H_{14}N_4O_3$ için: C, 61.93; H, 4.55; N, 18.06; deneysel: C, 61.99; H, 4.50; N, 18.12. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.39 (s, 3H, NC*H*$_3$), 3.44 (s, 3H, NC*H*$_3$), 7.52-7.55 (dd, 1H, C$_9$*H*$_6$N, *J1*: 8.2 Hz, *J2*: 4.3 Hz), 7.58-7.62 (t, 1H, C$_9$*H*$_6$N, *J*: 7.8 Hz), 7.68-7.70 (d, 1H, C$_9$*H*$_6$N, *J*: 7.4 Hz), 7.73-7.75 (d, 1H, C$_9$*H*$_6$N, *J*: 7.8 Hz), 8.20-8.22 (d, 1H, C$_9$*H*$_6$N, *J*: 9.8 Hz), 8.95-8.99 (d, 1H, NHC*H*=C, *J*: 14.9 Hz), 9.04-9.05 (d, 1H, C$_9$*H*$_6$N, *J*: 4.3 Hz), 13.46-13.50 (d, 1H, N*H*CH=C, *J*: 14.8 Hz). $^{13}$C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 27.5 (N*C*H$_3$), 28.1 (N*C*H$_3$), 94.1 (NHCH=*C*), 112.1 (*C*$_9$H$_6$N), 122.5 (*C*$_9$H$_6$N), 124.7 (*C*$_9$H$_6$N), 126.6 (*C*$_9$H$_6$N), 128.7 (*C*$_9$H$_6$N), 134.8 (*C*$_9$H$_6$N), 136.1 (*C*$_9$H$_6$N), 138.9 (*C*$_9$H$_6$N), 149.6 (*C*$_9$H$_6$N), 150.2 (NH*C*H=C), 152.0 (*C*=O), 163.0 (*C*=O), 164.6 (*C*=O).

### *5.2.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı*

1,3-Dimetil-2,4,6-triokso-hekzahidro-pirimidin-5-(8-kinolilamino)metilen ($HL^2$, $C_{16}H_{14}N_4O_3$) bileşiğine ait 0,31 × 0,24 × 0,18 $mm^3$ boyutlarında uygun bir kristal örnek seçilip difraktometrenin gonyometre başlığına yerleştirilmiştir. Kırınım deneyi Eos CCD alan dedektörlü Agilent Xcalibur difraktometrisi ve tek dalgaboylu X-ışını kaynağından çıkan MoKα (λ=0,71073 Å) radyasyonu kullanılarak ω-tarama tekniği ile 295 K'de gerçekleştirilmiştir. Veri toplama ve veri indirgeme CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction, 2022a) programı ile yapılmıştır. Kırınım desenindeki sistematik sönümler ve şiddet simetrileri değerlendirilerek bileşiğin monoklinik $P2_1/c$ uzay grubunda kristallendiği belirlenmiştir. Birim hücre parametreleri 2,49° < θ < 27,1° kırınım aralığında toplanan 1848 yansımayla CrysAlisPro yazılımı kullanılarak belirlenmiştir. Kristal yapıyı belirlemek amacıyla 3,49° < θ < 25,7° aralığında 2631'i bağımsız yansıma olmak üzere toplam 6093 yansıma $h_{min}$= –8, $h_{max}$= 10, $k_{min}$= –7, $k_{max}$= 5, $l_{min}$= –35, $l_{max}$= 33 Miller indisleri değerleri arasında toplanmıştır. Toplanan veriler üzerinde çok yüzeyli (*multifaceted*) bir kristal modeli kullanılarak analitik sayısal absorpsiyon düzeltmesi (Clark ve Reid, 1995) ve çoklu taramalara dayalı küresel harmonikler kullanılarak ampirik absorpsiyon düzeltmesi CrysAlisPro yazılımı ile yapılmıştır (Rigaku Oxford Diffraction, 2022a). Yapı çözümünde, arıtımında ve yapının analizinde OLEX2 paket programı (Dolomanov vd., 2009) kullanılmıştır. Yapı, SHELXT (Sheldrick, 2015b) programı ile direkt yöntemler kullanılarak çözülmüştür. Yapı arıtımı asimetrik birimdeki atomik kompozisyondaki hidrojen dışındaki atomlara ait konumsal ve yön-bağlı ısıl yer değiştirme parametrelerini içeren 214 kristalografik parametre üzerinden tam matris en küçük kareler yöntemi ve SHELXL (Sheldrick, 2015a) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. N1 atomuna bağlı hidrojen atomunun konumu fark Fourier haritasından belirlenmiş olup, diğer tüm hidrojen atomlarının konumları uygun binici (riding) modelleri kullanılarak belirlenmiştir. Aromatik gruplar için C–H bağ uzunlukları 0,93 Å olacak şekilde $U_{iso}$=1,2$U_{eş}$(C) titreşim parametreli binici (*riding*) model kullanılırken, metil grupları için C–H bağ uzunlukları 0,96 Å olacak ve H atomlarının bağlı olduğu C atomlarının C–H bağı etrafında dönmesine izin verilecek

şekilde $U_{iso}$=1,5$U_{eş}$(C) titreşim parametreli binici model kullanılmıştır. Yapı arıtım sürecine ilişkin diğer ayrıntılar Tablo 5.2'de verilmiştir.

Tablo 5.2 $HL^2$ bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar

| *Kristal Verileri* | |
|---|---|
| Kapalı Formül | $C_{16}H_{14}N_4O_3$ |
| Renk/Şekil | Kahverengi / Prizma |
| Formül Ağırlığı | 310,31 $gmol^{-1}$ |
| Birim Hücre | Monoklinik |
| Uzay Grubu | $P2_1/c$ |
| Birim hücre parametreleri | $a$ = 8,3017(5) Å |
| | $b$ = 5,7783(4) Å |
| | $c$ = 29.2925(16) Å |
| | $\beta$ = 97,434(6)° |
| Birim Hücre Hacmi | 1393.34(15) $Å^3$ |
| Z | 4 |
| Yoğunluk (hes.) | 1,479 $Mgm^{-3}$ |
| Soğurma katsayısı (μ) | 0,106 $mm^{-1}$ |
| *Veri Toplama* | |
| Difraktometre / ölçüm yöntemi | Rigaku-Oxford EOS / ω-tarama |
| $T_{min}$ / $T_{max}$ | 0,977 / 0,985 |
| F(000) | 648 |
| *Arıtım* | |
| Arıtım yöntemi | $F^2$ tam matris en küçük kareler |
| Bağımsız yansıma sayısı | 2631 |
| Gözlenen yansıma sayısı | 1736 |
| Veri / parametre / sınırlandırma | 6093 / 214 / 0 |
| S ($F^2$) | 1,036 |
| $R$ indisleri [$I>2\sigma(I)$] | $R_1$ = 0,0515 / $wR_2$ = 0,1175 |
| $R$ indisleri (tüm veriler) | $R_1$ = 0,0838 / $wR_2$ = 0,1401 |
| Ağırlık Çarpanı | $w = 1 / [\ \sigma^2 (F_0^2)+( 0,0562P)^2+0,2359P]$ |
| | burada $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ |
| $\Delta\rho_{\mu\iota\nu}$ / $\Delta\rho_{\mu\alpha\xi}$ | -0,184 / 0,225 $eÅ^{-3}$ |

1,3-Dimetil-2,4,6-triokso-hekzahidro-pirimidin-5-(8-kinolilamino)metilen bileşiğinin diğer kristalografik verileri CCDC 2288975 kayıt numarası altında saklanan kristalografik enformasyon dosyasında (cif) bulunabilir. Dosyaya internet üzerinden www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif sayfasındaki formu doldurarak ya da data_request@ccdc.cam.ac.uk adresine e-posta ile başvurarak ulaşılabilir.

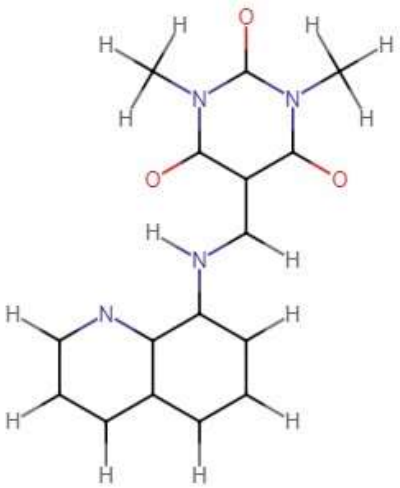
### *5.2.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar*

Molekülünün X-ışını kırınımı sonucu elde edilen geometrisini başlangıç geometrisi olarak kabul eden optimizasyon süreci Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi kullanılarak Gaussian09W (Frisch vd., 2010) yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Moleküllerin optimizasyonunda Becke' nin üç parametreli hibrit değiş-tokuş korelâsyon fonksiyoneli B3LYP ve baz seti olarak 6- 311G(d, p) kullanılmıştır (Becke, 1993, 1998; Lee vd., 1988).

Kararlı durumdaki moleküllerin öncül orbitalleri incelenerek HOMO–LUMO orbitalleri hesaplanmıştır. B3LYP/6-311G(d, p) baz seti ile yapılan hesaplama sonucunda moleküllerin dolu olan en yüksek enerjili orbitalin enerjisi $E_{HOMO}$ ve en düşük enerjili orbitalin enerjisi $E_{LUMO}$, sırasıyla -6.10 eV ve -2.33 eV olarak hesaplanmıştır.

### *5.2.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları*

$HL^2$'in X-ışını kırınımı şiddet verileri kullanılarak oluşturulan (.mol) dosyası PASS web sitesinde bulunan Marvin JS programına (Marvin JS, 2023) yüklendikten sonra bileşiğin Sekil 5.4'de gösterilen yapısal formülü kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı (Way2Drug, 2023) ile teorik olarak elde edilmiştir.

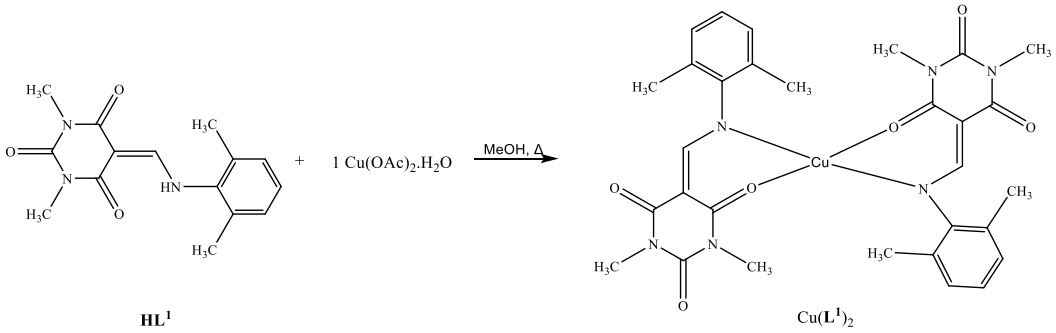


Şekil 5.4 $HL^{2}$'in Passonline programı kullanılarak oluşturulan molekül yapısı (Way2Drug, 2023)

## 5.3 Kompleks 1 ($2[Cu(L^1)_2]$ (1), $2(C_{15}H_{16}Cu_{0.5}N_3O_3)$)

### *5.3.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri*

50 mL'lik balonda, $Cu(OAc)_2.H_2O$ (100 mg, 0.5 mmol), $HL^1$ (287 mg, 1.0 mmol) ve 4,4' - bipiridin (40 mg, 0.25 mmol), 10 mL metanol içinde çözülmüştür. Çözelti dört saat geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Kompleks ($2[Cu(L^1)_2]$ (1)), karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra izole edilmiştir (Şekil 5.5). Kompleksin kırınıma uygun kristalleri $CH_2CI_2$ çözücüsü içinde elde edilmiştir.




Şekil 5.5 $2[Cu(L^1)_2]$ (1) kompleksinin sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012)

Koyu yeşil kristal, 281 mg (%65.0 verim), erime noktası: 314-316 °C, IR (ν $cm^{-1}$): 3008, 1707, 1639, 1602. Anal. hesap. $C_{30}H_{32}CuN_6O_6$ için: C, 56.64; H, 5.07; N, 13.21; deneysel: C, 56.68; H, 5.11; N, 13.19.

### *5.3.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı*

2[Cu($L^1$)$_2$] (1), 2($C_{15}H_{16}Cu_{0.5}N_3O_3$) bileşiğine ait 0.41 × 0.33 × 0.13 $mm^3$ boyutlarında uygun bir kristal örnek seçilip difraktometrenin gonyometre başlığına yerleştirilmiştir. Kırınım deneyi Eos CCD alan dedektörlü Agilent Kırınım Xcalibur difraktometrisi ve tek dalgaboylu X-ışını kaynağından çıkan MoKα (λ=0,71073 Å) radyasyonu kullanılarak ω-tarama tekniği ile 150 K'de gerçekleştirilmiştir. Veri toplama ve veri indirgeme CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction, 2019) programı ile yapılmıştır. Kırınım desenindeki sistematik sönümler ve şiddet simetrileri değerlendirilerek bileşiğin monoklinik *P*2/*n* uzay grubunda kristallendiği belirlenmiştir. Birim hücre parametreleri 3,72° < θ < 27,1° kırınım aralığında toplanan 1013 yansımayla CrysAlisPro yazılımı kullanılarak belirlenmiştir. Kristal yapıyı belirlemek amacıyla 3,11° < θ < 26,4° aralığında 6076'sı bağımsız yansıma olmak üzere toplam 6076 yansıma $h_{min}$= –20, $h_{max}$= 20, $k_{min}$= –8, $k_{max}$= 8, $l_{min}$= –30, $l_{max}$= 17 Miller indisleri değerleri arasında toplanmıştır. Toplanan veriler üzerinde çok yüzeyli (*multifaceted*) bir kristal modeli kullanılarak analitik sayısal absorpsiyon düzeltmesi (Clark ve Reid, 1995) ve çoklu taramalara dayalı küresel harmonikler kullanılarak ampirik absorpsiyon düzeltmesi CrysAlisPro yazılımı ile yapılmıştır (Rigaku Oxford Diffraction, 2019). Yapı çözümünde, arıtımında ve yapının analizinde OLEX2 paket programı (Dolomanov vd., 2009) kullanılmıştır. Yapı, SHELXT (Sheldrick, 2015b) programı ile direkt yöntemler kullanılarak çözülmüştür. Yapı arıtımı asimetrik birimdeki atomik kompozisyondaki hidrojen dışındaki atomlara ait konumsal ve yön-bağlı ısıl yer değiştirme parametrelerini içeren 362 kristalografik parametre üzerinden tam matris en küçük kareler yöntemi ve SHELXL (Sheldrick, 2015a) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Kristal yapı ters örgü uzayında [001] ekseni etrafında 180° dönüş ile ilişkili iki bileşenli non-merohedral ikiz (twin) yapı olarak karakterize edilmiştir. Non-merohedral twin yapı hem veri indirgeme hem de arıtım sürecinde dikkate alınarak analizler yapılmıştır. Yapı arıtımında her iki ikiz bileşenin örtüşen ve örtüşmeyen yansımalarından oluşan bir veri seti (HKLF 5) kullanılmış ve ikiz oranı 0,5508(12): 0,4492(12) olarak arıtılmıştır. Tüm hidrojen atomlarının konumları uygun binici (riding) modelleri kullanılarak belirlenmiştir. Aromatik gruplar için C–H bağ uzunlukları 0,93 Å olacak şekilde $U_{iso}$=1,2$U_{eş}$(C) titreşim parametreli binici (*riding*) model kullanılırken, metil grupları için C–H bağ uzunlukları 0,96 Å olacak ve H

atomlarının bağlı olduğu C atomlarının C–H bağı etrafında dönmesine izin verilecek şekilde $U_{iso}$=1,5$U_{eş}$(C) titreşim parametreli binici model kullanılmıştır. Ayrıca, barbitürat halkalarındaki bazı C atomlarının (C16/C17/C18/C20 ve C1/C2/C3/C5) aynı doğrultularda hareket etmeleri amacıyla bu atomların yön-bağlı ısıl titreşim parametrelerinin aynı olacak şekilde kısıtlandırılması EADP komutuyla gerçekleştirilmiştir. Yapı arıtım sürecine ilişkin diğer ayrıntılar Tablo 5.3'te verilmiştir.

Tablo 5.3 2[Cu($L^1$)$_2$] (1) bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar

| *Kristal Verileri* | |
|---|---|
| Kapalı Formül | $2(C_{15}H_{16}Cu_{0.5}N_3O_3)$ |
| Renk/Şekil | Koyu yeşil / Prizma |
| Formül Ağırlığı | 636,15 $gmol^{-1}$ |
| Birim Hücre | Monoklinik |
| Uzay Grubu | *P2/n* |
| Birim hücre parametreleri | *a* = 16,4366 (15) Å |
| | *b* = 7,2149 (7) Å |
| | *c* = 24,526 (3) Å |
| | $\beta$ = 106,544 (11)° |
| Birim Hücre Hacmi | 2788,0 (5) $Å^3$ |
| Z | 4 |
| Yoğunluk (hes.) | 1,516 $Mgm^{-3}$ |
| Soğurma katsayısı (μ) | 0,840 $mm^{-1}$ |
| *Veri Toplama* | |
| Difraktometre / ölçüm yöntemi | Rigaku-Oxford EOS / ω-tarama |
| $T_{min}$ / $T_{max}$ | 0,646 / 0,844 |
| F(000) | 1324 |
| *Arıtım* | |
| Arıtım yöntemi | $F^2$ tam matris en küçük kareler |
| Bağımsız yansıma sayısı | 6076 |
| Gözlenen yansıma sayısı | 3700 |
| Veri / parametre / sınırlandırma | 6076 / 362 / 0 |
| S ($F^2$) | 0,936 |
| *R* indisleri [$I>2\sigma(I)$] | $R_1$ = 0,0537 / $wR_2$ = 0,1108 |
| *R* indisleri (tüm veriler) | $R_1$ = 0,0580 / $wR_2$ = 0,1188 |

Tablo 5.3 (devamı)

| | |
|---|---|
| Ağırlık Çarpanı | $w = 1 / [ \sigma^2 (F_0^2)+( 0,0571P)^2]$ |
| | burada $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ |
| $\Delta\rho_{min}$ / $\Delta\rho_{max}$ | *0,574 / 0,592 $e$Å$^{-3}$ |

2[Cu($L^1$)$_2$] (1) bileşiğinin diğer kristalografik verileri CCDC 2289949 kayıt numarası altında saklanan kristalografik enformasyon dosyasında (cif) bulunabilir. Dosyaya internet üzerinden www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif sayfasındaki formu doldurarak ya da data_request@ccdc.cam.ac.uk adresine e-posta ile başvurarak ulaşılabilir.

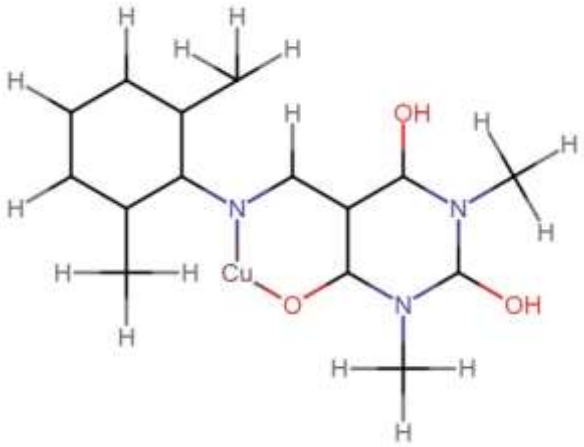
### *5.3.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar*

Molekülün X-ışını kırınımı sonucu elde edilen geometrisini başlangıç geometrisi olarak kabul eden optimizasyon süreci Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi kullanılarak Gaussian09W (Frisch vd., 2010) yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Moleküllerin optimizasyonunda Becke' nin üç parametreli hibrit değiş-tokuş korelâsyon fonksiyoneli B3LYP ve baz seti olarak 6- 311G(d, p) kullanılmıştır (Becke, 1993, 1998; Lee vd., 1988).

Kararlı durumdaki moleküllerin öncül orbitalleri incelenerek HOMO–LUMO orbitalleri hesaplanmıştır. B3LYP/6-311G(d, p) baz seti ile yapılan hesaplama sonucunda moleküllerin dolu olan en yüksek enerjili orbitalin enerjisi $E_{HOMO}$ ve en düşük enerjili orbitalin enerjisi $E_{LUMO}$, sırasıyla -6.20 eV ve -1.63 eV olarak hesaplanmıştır.

### *5.3.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları*

[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in X-ışını kırınımı şiddet verileri kullanılarak oluşturulan (.mol) dosyası PASS web sitesinde bulunan Marvin JS programına (Marvin JS, 2023) yüklendikten sonra bileşiğin Sekil 5.6'da gösterilen yapısal formülü kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı (Way2Drug, 2023) ile teorik olarak elde edilmiştir.

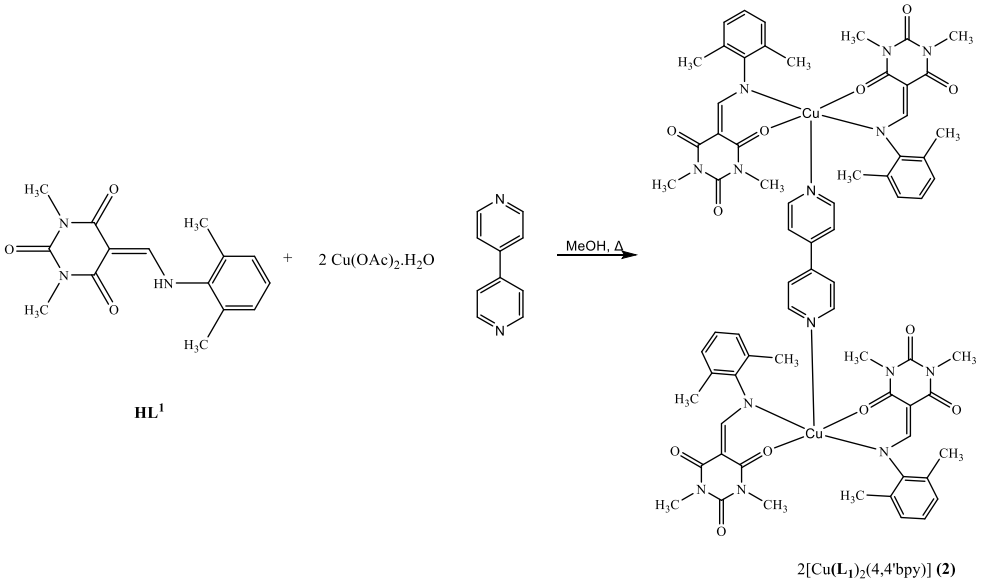



Şekil 5.6 $[Cu(L^1)_2]$ (1)'in Passonline programı kullanılarak oluşturulan molekül yapısı (Way2Drug, 2023)

## 5.4 Kompleks 2 ($2[Cu(L^1)_2(4,4'bpy)]$ (2), $C_{70}H_{72}Cu_2N_{14}O_{12}\cdot 4(CH_2Cl_2)$)

### *5.4.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri*

50 mL'lik balonda, $Cu(OAc)_2.H_2O$ (100 mg, 0.5 mmol), $HL^1$ (287 mg, 1.0 mmol) ve 4,4ˈ- bipiridin (40 mg, 0.25 mmol), 10 mL metanol içinde çözülmüştür. Çözelti dört saat geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Kompleks ($2[Cu(L^1)_2(4,4'bpy)]$ (2)), karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra izole edilmiştir (Şekil 5.7). Kompleksin kırınıma uygun kristalleri $CH_2CI_2$ çözücüsü içinde elde edilmiştir.




Şekil 5.7 $2[Cu(L^1)_2(4,4'bpy)]$ (2) kompleksinin sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012)

Koyu yeşil toz, 360 mg (%50.4 verim), erime noktası: 375-377 °C, IR (ν $cm^{-1}$): 3060, 3016, 1705, 1655, 1610. Anal. hesap. $C_{70}H_{72}Cu_2N_{14}O_{12}$ için: C, 58.86; H, 5.08; N, 13.73; deneysel: C, 58.88; H, 5.01; N, 13.59.

### *5.4.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı*

2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2) ($C_{70}H_{72}Cu_2N_{14}O_{12}\cdot4(CH_2Cl_2)$) bileşiğine ait 0,58 × 0,38 × 0,31 $mm^3$ boyutlarında uygun bir kristal örnek seçilip difraktometrenin gonyometre başlığına yerleştirilmiştir. Kırınım deneyi Eos CCD alan dedektörlü Agilent Kırınım Xcalibur difraktometrisi ve tek dalgaboylu X-ışını kaynağından çıkan MoKα (λ=0,71073 Å) radyasyonu kullanılarak ω-tarama tekniği ile 150 K'de gerçekleştirilmiştir. Veri toplama ve veri indirgeme CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction, 2020) programı ile yapılmıştır. Kırınım desenindeki sistematik sönümler ve şiddet simetrileri değerlendirilerek bileşiğin triklinik *P*-1 uzay grubunda kristallendiği belirlenmiştir. Birim hücre parametreleri 3,93° < θ < 26,7° kırınım aralığında toplanan 1694 yansımayla CrysAlisPro yazılımı kullanılarak belirlenmiştir. Kristal yapıyı belirlemek amacıyla 3,30° < θ < 25,7° aralığında 7218'i bağımsız yansıma olmak üzere toplam 7218 yansıma $h_{min}$= –12, $h_{max}$= 11, $k_{min}$= –12, $k_{max}$= 14, $l_{min}$= –20, $l_{max}$=19 Miller indisleri değerleri arasında toplanmıştır. Toplanan veriler üzerinde çok yüzeyli (*multifaceted*) bir kristal modeli kullanılarak analitik sayısal absorpsiyon düzeltmesi (Clark ve Reid, 1995) ve çoklu taramalara dayalı küresel harmonikler kullanılarak ampirik absorpsiyon düzeltmesi CrysAlisPro yazılımı ile yapılmıştır (Rigaku Oxford Diffraction, 2020). Yapı çözümünde, arıtımında ve yapının analizinde OLEX2 paket programı (Dolomanov vd., 2009) kullanılmıştır. Yapı, SHELXT (Sheldrick, 2015b) programı ile direkt yöntemler kullanılarak çözülmüştür. Yapı arıtımı asimetrik birimdeki atomik kompozisyondaki hidrojen dışındaki atomlara ait konumsal ve yön-bağlı ısıl yer değiştirme parametrelerini içeren 505 kristalografik parametre üzerinden tam matris en küçük kareler yöntemi ve SHELXL (Sheldrick, 2015a) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Kristal yapı ters örgü uzayında [-0,50 0,34 0,80] ekseni etrafında 1,08° dönüş ile ilişkili iki bileşenli non-merohedral ikiz (twin) yapı olarak karakterize edilmiştir. Non-merohedral twin yapı hem veri indirgeme hem de arıtım sürecinde dikkate alınarak analizler yapılmıştır. Yapı arıtımında her iki ikiz bileşenin örtüşen ve örtüşmeyen yansımalarından oluşan

bir veri seti (HKLF 5) kullanılmış ve ikiz oranı 0,623(7): 0,377(7) olarak arıtılmıştır. Tüm hidrojen atomlarının konumları uygun binici (riding) modelleri kullanılarak belirlenmiştir. Aromatik ve metilen grupları için C–H bağ uzunlukları sırasıyla 0,93 Å ve 0,97 Å olacak şekilde $U_{iso}$=1,2$U_{eş}$(C) titreşim parametreli binici (*riding*) model kullanılırken, metil grupları için C–H bağ uzunlukları 0,96 Å olacak ve H atomlarının bağlı olduğu C atomlarının C–H bağı etrafında dönmesine izin verilecek şekilde $U_{iso}$=1,5$U_{eş}$(C) titreşim parametreli binici model kullanılmıştır. Ayrıca, arıtım sürecinde bazı bağlı atom çiftleri (N2–N3 ve C33–C34) için fiziksel olarak anlamlı yerdeğiştirme parametrelerini sağlamak amacıyla bir bağ sınırlandırması olan RIGU (Thorn, Dittrich ve Sheldrick, 2012) komutu kullanılmıştır. Yapı arıtım sürecine ilişkin diğer ayrıntılar Tablo 5.4'te verilmiştir.

Tablo 5.4 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2) bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar

| *Kristal Verileri* | |
|---|---|
| Kapalı Formül | $C_{70}H_{72}Cu_2N_{14}O_{12}\cdot 4(CH_2Cl_2)$ |
| Renk/Şekil | Yeşil / Prizma |
| Formül Ağırlığı | 1768,20 $gmol^{-1}$ |
| Birim Hücre | Triklinik |
| Uzay Grubu | *P-1* |
| Birim hücre parametreleri | *a* = 9,9674(8) Å |
| | *b* = 11,7175(8) Å |
| | *c* = 16,7703(10) Å |
| | $\alpha$ = 86,465(5)° |
| | $\beta$ = 80,930(5)° |
| | $\gamma$ = 85,466(6)° |
| Birim Hücre Hacmi | 1925,7(2) $Å^3$ |
| Z | 1 |
| Yoğunluk (hes.) | 1,525 $Mgm^{-3}$ |
| Soğurma katsayısı ($\mu$) | 0,901 $mm^{-1}$ |
| *Veri Toplama* | |
| Difraktometre / ölçüm yöntemi | Rigaku-Oxford EOS / ω-tarama |
| $T_{min}$ / $T_{max}$ | 0,720 / 0,813 |
| F(000) | 912 |

Tablo 5.4 (devamı)

| *Arıtım* | |
|---|---|
| Arıtım yöntemi | $F^2$ tam matris en küçük kareler |
| Bağımsız yansıma sayısı | 7218 |
| Gözlenen yansıma sayısı | 3247 |
| Veri / parametre / sınırlandırma | 7218 / 505 / 6 |
| S ($F^2$) | 0,868 |
| *R* indisleri [$I>2\sigma(I)$] | $R_1$ = 0,0589 / $wR_2$ = 0,1200 |
| *R* indisleri (tüm veriler) | $R_1$ = 0,1413 / $wR_2$ = 0,1367 |
| Ağırlık Çarpanı | $w = 1 / [\ \sigma^2 (F_0^2)+( 0{,}0566P)^2]$ |
| | burada $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ |
| $\Delta\rho_{min}$ / $\Delta\rho_{max}$ | *0,380 / 0,679 $e$Å$^{-3}$ |

2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2) bileşiğinin diğer kristalografik verileri CCDC 2289950 kayıt numarası altında saklanan kristalografik enformasyon dosyasında (cif) bulunabilir. Dosyaya internet üzerinden www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif sayfasındaki formu doldurarak ya da data_request@ccdc.cam.ac.uk adresine e-posta ile başvurarak ulaşılabilir.

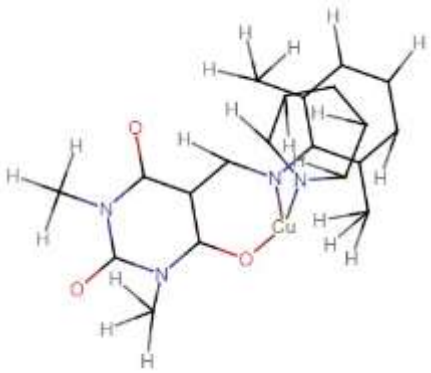
### *5.4.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar*

Molekülünün X-ışını kırınımı sonucu elde edilen geometrisini başlangıç geometrisi olarak kabul eden optimizasyon süreci Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi kullanılarak Gaussian09W (Frisch vd., 2010) yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Moleküllerin optimizasyonunda Becke' nin üç parametreli hibrit değiş-tokuş korelâsyon fonksiyoneli B3LYP ve baz seti olarak 6- 311G(d, p) kullanılmıştır (Becke, 1993, 1998; Lee vd., 1988).

Kararlı durumdaki moleküllerin öncül orbitalleri incelenerek HOMO–LUMO orbitalleri hesaplanmıştır. B3LYP/6-311G(d, p) baz seti ile yapılan hesaplama sonucunda moleküllerin dolu olan en yüksek enerjili orbitalin enerjisi $E_{HOMO}$ ve en düşük enerjili orbitalin enerjisi $E_{LUMO}$, sırasıyla 5.16 eV ve -1.45 eV olarak hesaplanmıştır.

### *5.4.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları*

[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin X-ışını kırınımı şiddet verileri kullanılarak oluşturulan (.mol) dosyası PASS web sitesinde bulunan Marvin JS programına (Marvin JS, 2023) yüklendikten sonra bileşiğin Sekil 5.8'da gösterilen yapısal formülü kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı (Way2Drug, 2023) ile teorik olarak elde edilmiştir.

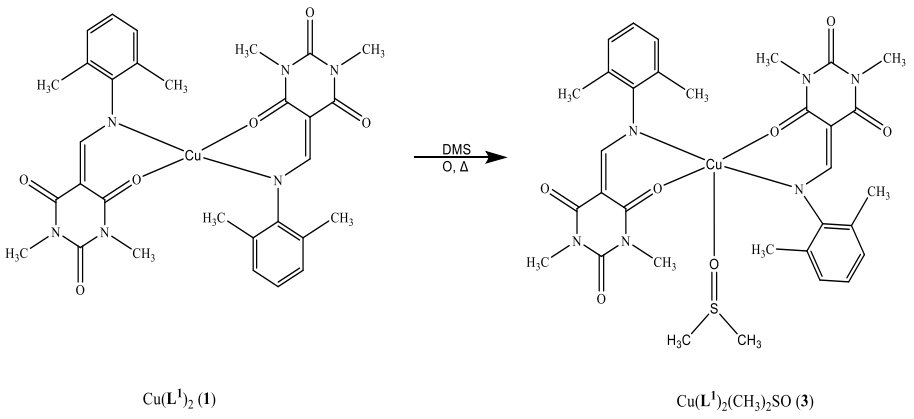


Şekil 5.8 [Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin Passonline programı kullanılarak görüntülenen molekül yapısı (Way2Drug, 2023)

## 5.5 Kompleks 3 (Cu($L^1$)$_2$($CH_3$)$_2$SO (3), $C_{32}H_{38}CuN_6O_7S$)

### *5.5.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri*

50 mg 2[Cu($L^1$)$_2$] (1), 10 mL DMSO içerisinde çözündürüldü ve ardından 100°C'de 2 saat ısıtıldı. 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2), çözelti oda sıcaklığına soğutulduğunda koyu yeşil katı olarak kristallenmiştir (Şekil 5.9).




Şekil 5.9 Cu($L^1$)$_2$($CH_3$)$_2$SO (3) kompleksinin sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012)

Koyu yeşil kristal, 28 mg (%50.3 verim), erime noktası: 339-341 °C, IR (ν cm-1): 3016, 1687, 1639, 1606, 1088. Anal. hesap. $C_{32}H_{38}CuN_6O_7S$: C, 53.81; H, 5.36; N, 11.77; deneysel: C, 53.83; H, 5.21; N, 11.69.

### *5.5.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı*

$Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3) ($C_{32}H_{38}CuN_6O_7S$) bileşiğine ait 0,29 × 0,19 × 0,16 $mm^3$ boyutlarında uygun bir kristal örnek seçilip difraktometrenin gonyometre başlığına yerleştirilmiştir. Kırınım deneyi Eos CCD alan dedektörlü Agilent Kırınım Xcalibur difraktometrisi ve tek dalgaboylu X-ışını kaynağından çıkan MoKα (λ=0,71073 Å) radyasyonu kullanılarak ω-tarama tekniği ile 292 K'de gerçekleştirilmiştir. Veri toplama ve veri indirgeme CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction, 2015) programı ile yapılmıştır. Kırınım desenindeki sistematik sönümler ve şiddet simetrileri değerlendirilerek bileşiğin monoklinik *C*2/*c* uzay grubunda kristallendiği belirlenmiştir. Birim hücre parametreleri $3,59° < \theta < 26,1°$ kırınım aralığında toplanan 1479 yansımayla CrysAlisPro yazılımı kullanılarak belirlenmiştir. Kristal yapıyı belirlemek amacıyla $3,94° < \theta < 28,03°$ aralığında 2907'si bağımsız yansıma olmak üzere toplam 4872 yansıma $h_{min}= -12$, $h_{max}= 14$, $k_{min}= -15$, $k_{max}= 17$, $l_{min}= -23$, $l_{max}= 22$ Miller indisleri değerleri arasında toplanmıştır. Toplanan veriler üzerinde çok yüzeyli (*multifaceted*) bir kristal modeli kullanılarak analitik sayısal absorpsiyon düzeltmesi (Clark ve Reid, 1995) ve çoklu taramalara dayalı küresel harmonikler kullanılarak ampirik absorpsiyon düzeltmesi CrysAlisPro yazılımı ile yapılmıştır (Rigaku Oxford Diffraction, 2015). Yapı çözümünde, arıtımında ve yapının analizinde OLEX2 paket programı (Dolomanov vd., 2009) kullanılmıştır. Yapı, SHELXT (Sheldrick, 2015b) programı ile direkt yöntemler kullanılarak çözülmüştür. Yapı arıtımı asimetrik birimdeki atomik kompozisyondaki hidrojen dışındaki atomlara ait konumsal ve yön-bağlı ısıl yer değiştirme parametrelerini içeren 238 kristalografik parametre üzerinden tam matris en küçük kareler yöntemi ve SHELXL (Sheldrick, 2015a) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Tüm hidrojen atomlarının konumları uygun binici (riding) modelleri kullanılarak belirlenmiştir. Aromatik gruplar için C–H bağ uzunlukları 0,93 Å olacak şekilde $U_{iso}=1,2U_{eş}(C)$ titreşim parametreli binici (*riding*) model kullanılırken, C16 metil grubu H atomları hariç metil grupları için C–H bağ uzunlukları 0,96 Å olacak ve H atomlarının bağlı olduğu C atomlarının C–H

bağı etrafında dönmesine izin verilecek şekilde $U_{iso}$=1,5$U_{eş}$(C) titreşim parametreli binici model kullanılmıştır. C16 metil grubu H atomları, DFIX ve DANG komutları ile bağ uzunlukları ve bağ açıları C–H = 0.96 (2) Å ve H···H = 1.57 Å değerlerine sınırlandırılarak arıtılmıştır. Ayrıca, Dimetilsülfoksit fragmanı, iki katlı eksen tarafından oluşturulan iki alternatif yönelim üzerinde S ve O atomlarının statik dönü düzensizliğini (*static rotational disorder*) sergilediği için S ve O atomlarındaki düzensizlik bileşen atomlarını her iki atom için de 0,5 doluluk faktörü ile iki pozisyona bölünerek modellenmiştir. Yapı arıtım sürecine ilişkin diğer ayrıntılar Tablo 5.5'te verilmiştir.

Tablo 5.5 $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3) bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar

| *Kristal Verileri* | |
|---|---|
| Kapalı Formül | $C_{32}H_{38}CuN_6O_7S$ |
| Renk/Şekil | Yeşil / Prizma |
| Formül Ağırlığı | 714,28 $gmol^{-1}$ |
| Birim Hücre | Monoklinik |
| Uzay Grubu | *C2/c* |
| Birim hücre parametreleri | *a* = 12,0379(9) Å |
| | *b* = 14,5578(11) Å |
| | c = 19,4025(11) Å |
| | $\beta$ = 103,047(6) ° |
| Birim Hücre Hacmi | 3312,4(4) $Å^3$ |
| Z | 4 |
| Yoğunluk (hes.) | 1,432 $Mgm^{-3}$ |
| Soğurma katsayısı (μ) | 0,779 $mm^{-1}$ |
| *Veri Toplama* | |
| Difraktometre / ölçüm yöntemi | Rigaku-Oxford EOS / ω-tarama |
| $T_{min}$ / $T_{max}$ | 0,861 / 0,907 |
| F(000) | 1492 |
| *Arıtım* | |
| Arıtım yöntemi | $F^2$ tam matris en küçük kareler |
| Bağımsız yansıma sayısı | 2907 |
| Gözlenen yansıma sayısı | 2132 |
| Veri / parametre / sınırlandırma | 4872 / 238 / 6 |
| S ($F^2$) | 1,026 |
| *R* indisleri [$I>2\sigma(I)$] | $R_1$ = 0,0513 / $wR_2$ = 0,1091 |

Tablo 5.5 (devamı)

| | |
|---|---|
| *R* indisleri (tüm veriler) | $R_1$ = 0,0768 / $wR_2$ = 0,1234 |
| Ağırlık Çarpanı | $w = 1 / [\ \sigma^2\ (F_0^2)+(\ 0{,}0531P)^2+2{,}6370P]$ |
| | burada $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ |
| $\Delta\rho_{min}$ / $\Delta\rho_{max}$ | *0.252 / 0.291 $e$Å$^{-3}$ |

$Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3) bileşiğinin diğer kristalografik verileri CCDC 1834400 kayıt numarası altında saklanan kristalografik enformasyon dosyasında (cif) bulunabilir. Dosyaya internet üzerinden www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif sayfasındaki formu doldurarak ya da data_request@ccdc.cam.ac.uk adresine e-posta ile başvurarak ulaşılabilir.

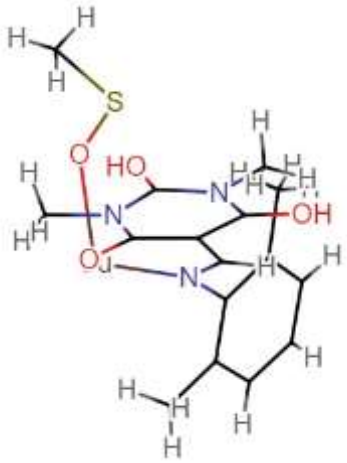
### *5.5.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar*

Molekülünün X-ışını kırınımı sonucu elde edilen geometrisini başlangıç geometrisi olarak kabul eden optimizasyon süreci Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi kullanılarak Gaussian09W (Frisch vd., 2010) yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Moleküllerin optimizasyonunda Becke' nin üç parametreli hibrit değiş-tokuş korelâsyon fonksiyoneli B3LYP ve baz seti olarak 6- 311G(d, p) kullanılmıştır (Becke, 1993, 1998; Lee vd., 1988).

Kararlı durumdaki moleküllerin öncül orbitalleri incelenerek HOMO–LUMO orbitalleri hesaplanmıştır. B3LYP/6-311G(d, p) baz seti ile yapılan hesaplama sonucunda moleküllerin dolu olan en yüksek enerjili orbitalin enerjisi $E_{HOMO}$ ve en düşük enerjili orbitalin enerjisi $E_{LUMO}$, sırasıyla -5.43 ve -2.29 olarak hesaplanmıştır.

### *5.5.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları*

$Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3)'ün X-ışını kırınımı şiddet verileri kullanılarak oluşturulan (.mol) dosyası PASS web sitesinde bulunan Marvin JS programına (Marvin JS, 2023) yüklendikten sonra bileşiğin Sekil 5.10'da gösterilen yapısal formülü kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı (Way2Drug, 2023) ile teorik olarak elde edilmiştir.

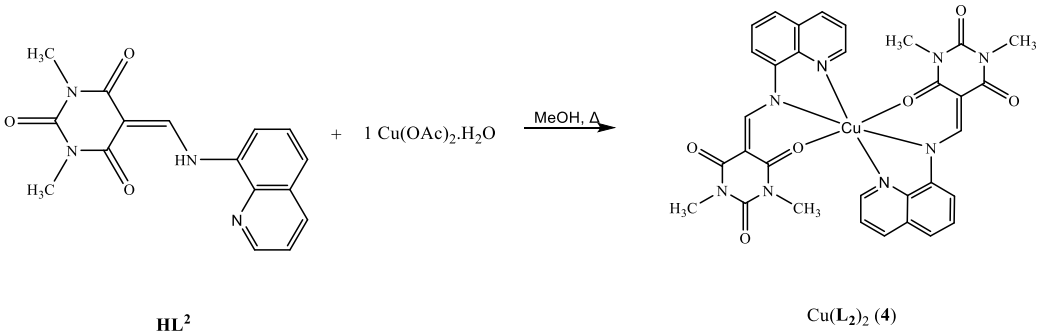


Şekil 5.10 $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3)'ün Passonline programı kullanılarak görüntülenen molekül yapısı (Way2Drug, 2023)

## 5.6 Kompleks 4 ($Cu(L^2)_2$ (4), $C_{32}H_{26}CuN_8O_6$)

### *5.6.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri*

50 mL'lik balonda, $Cu(OAc)_2.H_20$ (100 mg, 0.5 mmol) ve $HL^2$ (310 mg, 1.0 mmol), 10 mL 67 ethanol içinde çözülmüştür. Çözelti dört saat geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Kompleks ($Cu(L^2)_2$ (4)), karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra izole edilmiştir (Şekil 5.11). Kompleksin kırınıma uygun kristalleri $CH_2CI_2$ çözücüsü içinde elde edilmiştir.




Şekil 5.11 $Cu(L^2)_2$ (4) kompleksinin sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012)

Yeşil kristal, 177 mg (%52.1 verim), erime noktası: 338-340 °C, IR (ν cm-1): 2918, 1710, 1633, 1590. Anal. Hesap. C32H26CuN8O6 için: C, 56.34; H, 3.84; N, 16.43; deneysel: C, 56.38; H, 3.88; N, 16.41.

### *5.6.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı*

$Cu(L^2)_2$ (4) ($C_{32}H_{26}CuN_8O_6$) bileşiğine ait 0,34 × 0,24 × 0,14 $mm^3$ boyutlarında uygun bir kristal örnek seçilip difraktometrenin gonyometre başlığına yerleştirilmiştir. Kırınım deneyi Eos CCD alan dedektörlü Agilent Kırınım Xcalibur difraktometrisi ve tek dalgaboylu X-ışını kaynağından çıkan MoKα (λ=0,71073 Å) radyasyonu kullanılarak ω-tarama tekniği ile 293 K'de gerçekleştirilmiştir. Veri toplama ve veri indirgeme CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction, 2022b) programı ile yapılmıştır. Kırınım desenindeki sistematik sönümler ve şiddet simetrileri değerlendirilerek bileşiğin triklinik *P*-1 uzay grubunda kristallendiği belirlenmiştir. Birim hücre parametreleri 3,76° < θ < 26,1° kırınım aralığında toplanan 811 yansımayla CrysAlisPro yazılımı kullanılarak belirlenmiştir. Kristal yapıyı belirlemek amacıyla 3,07° < θ < 25,3° aralığında 5276'sı bağımsız yansıma olmak üzere toplam 8910 yansıma $h_{min}$= –11, $h_{max}$= 11, $k_{min}$= –14, $k_{max}$= 10, $l_{min}$= –17, $l_{max}$=17 Miller indisleri değerleri arasında toplanmıştır. Toplanan veriler üzerinde çok yüzeyli (*multifaceted*) bir kristal modeli kullanılarak analitik sayısal absorpsiyon düzeltmesi (Clark ve Reid, 1995) CrysAlisPro yazılımı ile yapılmıştır (Rigaku Oxford Diffraction, 2022b). Yapı çözümünde, arıtımında ve yapının analizinde OLEX2 paket programı (Dolomanov vd., 2009) kullanılmıştır. Yapı, SHELXT (Sheldrick, 2015b) programı ile direkt yöntemler kullanılarak çözülmüştür. Yapı arıtımı asimetrik birimdeki atomik kompozisyondaki hidrojen dışındaki atomlara ait konumsal ve yön-bağlı ısıl yer değiştirme parametrelerini içeren 428 kristalografik parametre üzerinden tam matris en küçük kareler yöntemi ve SHELXL (Sheldrick, 2015a) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Aromatik gruplar için C–H bağ uzunlukları 0,93 Å olacak şekilde $U_{iso}$=1,2$U_{eş}$© titreşim parametreli binici (*riding*) model kullanılırken, C16 metil grubu H atomları hariç metil grupları için C–H bağ uzunlukları 0,96 Å olacak ve H atomlarının bağlı olduğu C atomlarının C–H bağı etrafında dönmesine izin verilecek şekilde $U_{iso}$=1,5$U_{eş}$© titreşim parametreli binici model kullanılmıştır. Ayrıca, arıtım sürecinde bazı bağlı atom çiftleri (N8–C32, C30–C26, C28–C29, C17–C18, C26–C27, C10–C11, C1–C2, C12–C13 ve C10–C9) için fiziksel olarak anlamlı yerdeğiştirme parametrelerini sağlamak amacıyla bir bağ sınırlandırması olan RIGU (Thorn, Dittrich ve Sheldrick, 2012) komutu kullanılmıştır. Yapı arıtım sürecine ilişkin diğer ayrıntılar Tablo 5.6'da verilmiştir.

Tablo 5.6 Cu(L2)2 (4) bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar

| *Kristal Verileri* | |
|---|---|
| Kapalı Formül | $C_{32}H_{26}CuN_8O_6$ |
| Renk/Şekil | Koyu yeşil / Prizma |
| Formül Ağırlığı | 682,15 $gmol^{-1}$ |
| Birim Hücre | Triklinik |
| Uzay Grubu | *P*-1 |
| Birim hücre parametreleri | a = 9,582(2) Å |
| | *b* = 11,716(3) Å |
| | *c* = 14,905(4) Å |
| | $\alpha$ = 67,66(2)° |
| | $\beta$ = 71,83(2)° |
| | $\gamma$ = 83,639(17)° |
| Birim Hücre Hacmi | 1470,4(6) $Å^3$ |
| Z | 2 |
| Yoğunluk (hes.) | 1,541 $Mgm^{-3}$ |
| Soğurma katsayısı (μ) | 0,805 $mm^{-1}$ |
| *Veri Toplama* | |
| Difraktometre / ölçüm yöntemi | Rigaku-Oxford EOS / ω-tarama |
| $T_{min}$ / $T_{max}$ | 0,832 / 0,913 |
| F(000) | 702 |
| *Arıtım* | |
| Arıtım yöntemi | $F^2$ tam matris en küçük kareler |
| Bağımsız yansıma sayısı | 5276 |
| Gözlenen yansıma sayısı | 1670 |
| Veri / parametre / sınırlandırma | 8910 / 428 /27 |
| S ($F^2$) | 0,97 |
| *R* indisleri [$I>2\sigma(I)$] | $R_1$ = 0,0912 / $wR_2$ = 0,1326 |
| *R* indisleri (tüm veriler) | $R_1$ = 0,2795 / $wR_2$ = 0,2051 |
| Ağırlık Çarpanı | $w = 1 / [\sigma^2 (F_0^2)+( 0,0275P)^2]$ |
| | burada $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ |
| $\Delta\rho_{\mu\iota\nu}$ / $\Delta\rho_{\mu\alpha\xi}$ | -0,486 / 0,507 $eÅ^{-3}$ |

$Cu(L^2)_2$ (4) bileşiğinin diğer kristalografik verileri CCDC 2289946 kayıt numarası altında saklanan kristalografik enformasyon dosyasında (cif) bulunabilir. Dosyaya internet üzerinden www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif sayfasındaki formu

doldurarak ya da data_request@ccdc.cam.ac.uk adresine e-posta ile başvurarak ulaşılabilir.

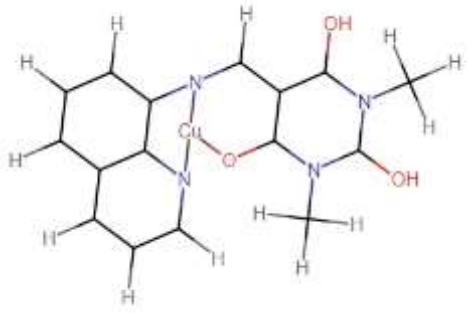
### *5.6.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar*

Molekülünün X-ışını kırınımı sonucu elde edilen geometrisini başlangıç geometrisi olarak kabul eden optimizasyon süreci Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi kullanılarak Gaussian09W (Frisch vd., 2010) yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Moleküllerin optimizasyonunda Becke' nin üç parametreli hibrit değiş-tokuş korelâsyon fonksiyoneli B3LYP ve baz seti olarak 6- 311G(d, p) kullanılmıştır (Becke, 1993, 1998; Lee vd., 1988).

Kararlı durumdaki moleküllerin öncül orbitalleri incelenerek HOMO–LUMO orbitalleri hesaplanmıştır. B3LYP/6-311G(d, p) baz seti ile yapılan hesaplama sonucunda moleküllerin dolu olan en yüksek enerjili orbitalin enerjisi $E_{HOMO}$ ve en düşük enerjili orbitalin enerjisi $E_{LUMO}$, sırasıyla 5.82 eV ve -1.28 eV olarak hesaplanmıştır.

### *5.6.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları*

$Cu(L^2)_2$ (4)'ün X-ışını kırınımı şiddet verileri kullanılarak oluşturulan (.mol) dosyası PASS web sitesinde bulunan Marvin JS programına (Marvin JS, 2023) yüklendikten sonra bileşiğin Sekil 5.12'de gösterilen yapısal formülü kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı (Way2Drug, 2023) ile teorik olarak elde edilmiştir.

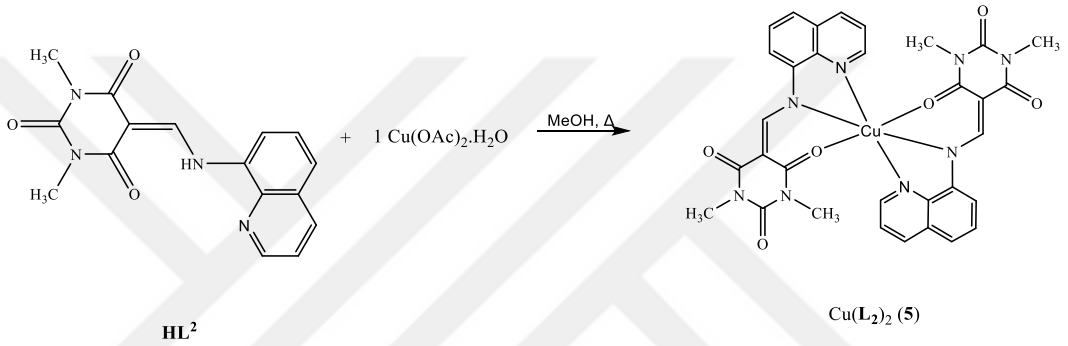



Şekil 5.12 $Cu(L^2)_2$ (4)'ün Passonline programı kullanılarak görüntülenen molekül yapısı (Way2Drug, 2023)

## 5.7 Kompleks 5 ($Cu(L^2)_2$ (5), $C_{32}H_{26}CuN_8O_6 \cdot CH_2Cl_2$)

### *5.7.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri*

50 mL'lik balonda, $Cu(OAc)_2.H_20$ (100 mg, 0.5 mmol) ve $HL^2$ (310 mg, 1.0 mmol), 10 mL metanol içinde çözülmüştür. Çözelti dört saat geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Kompleks ($Cu(L^2)_2$ (5)), karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra izole edilmiştir (Şekil 5.13). Kompleksin kırınıma uygun kristalleri $CH_2CI_2$ çözücüsü içinde elde edilmiştir.




Şekil 5.13 $Cu(L^2)_2$ (5) kompleksinin sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012)

Yeşil kristal, 177 mg (%52.1 verim), erime noktası: 338-340 °C, IR (ν cm-1): 2918, 1710, 1633, 1590. Anal. Hesap. C32H26CuN8O6 için: C, 56.34; H, 3.84; N, 16.43; deneysel: C, 56.38; H, 3.88; N, 16.41.

### *5.7.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı*

$Cu(L^2)_2$ (5) ($C_{32}H_{26}CuN_8O_6 \cdot CH_2Cl_2$) bileşiğine ait 0,35 × 0,24 × 0,14 $mm^3$ boyutlarında uygun bir kristal örnek seçilip difraktometrenin gonyometre başlığına yerleştirilmiştir. Kırınım deneyi Eos CCD alan dedektörlü Agilent Kırınım Xcalibur difraktometrisi ve tek dalgaboylu X-ışını kaynağından çıkan MoKα (λ=0,71073 Å) radyasyonu kullanılarak ω-tarama tekniği ile 295 K'de gerçekleştirilmiştir. Veri toplama ve veri indirgeme CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction, 2022a) programı ile yapılmıştır. Kırınım desenindeki sistematik sönümler ve şiddet simetrileri değerlendirilerek bileşiğin triklinik *P*-1 uzay grubunda kristallendiği belirlenmiştir. Birim hücre parametreleri 3,39° < θ < 26,4° kırınım aralığında toplanan 1056

yansımayla CrysAlisPro yazılımı kullanılarak belirlenmiştir. Kristal yapıyı belirlemek amacıyla 3,15° < θ < 26,4° aralığında 7183'ü bağımsız yansıma olmak üzere toplam 11035 yansıma $h_{min}$= –11, $h_{max}$= 11, $k_{min}$= –16, $k_{max}$= 17, $l_{min}$= –17, $l_{max}$=18 Miller indisleri değerleri arasında toplanmıştır. Toplanan veriler üzerinde çok yüzeyli (*multifaceted*) bir kristal modeli kullanılarak analitik sayısal absorpsiyon düzeltmesi (Clark ve Reid, 1995) ve çoklu taramalara dayalı küresel harmonikler kullanılarak ampirik absorpsiyon düzeltmesi CrysAlisPro yazılımı ile yapılmıştır (Rigaku Oxford Diffraction, 2022a). Yapı çözümünde, arıtımında ve yapının analizinde OLEX2 paket programı (Dolomanov vd., 2009) kullanılmıştır. Yapı, SHELXT (Sheldrick, 2015b) programı ile direkt yöntemler kullanılarak çözülmüştür. Yapı arıtımı asimetrik birimdeki atomik kompozisyondaki hidrojen dışındaki atomlara ait konumsal ve yön-bağlı ısıl yer değiştirme parametrelerini içeren 455 kristalografik parametre üzerinden tam matris en küçük kareler yöntemi ve SHELXL (Sheldrick, 2015a) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Aromatik ve metilen grupları için C–H bağ uzunlukları sırasıyla 0,93 Å ve 0,97 Å olacak şekilde $U_{iso}$=1,2$U_{eş}$ titreşim parametreli binici (*riding*) model kullanılırken, metil grupları için C–H bağ uzunlukları 0,96 Å olacak ve H atomlarının bağlı olduğu C atomlarının C–H bağı etrafında dönmesine izin verilecek şekilde $U_{iso}$=1,5$U_{eş}$ titreşim parametreli binici model kullanılmıştır. Yapı arıtım sürecine ilişkin diğer ayrıntılar Tablo 5.7'de verilmiştir.

Tablo 5.7 $Cu(L^2)_2$ (5) bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar

| *Kristal verileri* | |
|---|---|
| Kapalı Formül | $C_{32}H_{26}CuN_8O_6 \cdot CH_2Cl_2$ |
| Renk/Şekil | Koyu yeşil, prizma |
| Formül Ağırlığı | 767,07 $gmol^{-1}$ |
| Birim Hücre | Triklinik |
| Uzay Grubu | *P-1* |
| Birim hücre parametreleri | *a* = 9,4392 (10) Å |
| | *b* = 13,6443 (17) Å |
| | *c* = 14,9919 (14) Å |
| | *α* = 87,919 (9)° |
| | *β* = 78,555 (8)° |
| | *γ* = 70,635 (10)° |

Tablo 5.7 (devamı)

| | |
|---|---|
| Birim Hücre Hacmi | 1784,5 (4) $Å^3$ |
| Z | 2 |
| Yoğunluk (hes.) | 1,428 $Mgm^{-3}$ |
| Soğurma katsayısı (μ) | 0,816 $mm^{-1}$ |
| *Veri Toplama* | |
| Difraktometre / ölçüm yöntemi | Rigaku-Oxford EOS / ω-tarama |
| $T_{min}$ / $T_{max}$ | 0,828 / 0,915 |
| F(000) | 786 |
| *Arıtım* | |
| Arıtım yöntemi | $F^2$ tam matris en küçük kareler |
| Bağımsız yansıma sayısı | 7183 |
| Gözlenen yansıma sayısı | 4367 |
| Veri / parametre / / sınırlandırma | 11035 / 455 / 0 |
| S ($F^2$) | 1,02 |
| *R* indisleri [$I>2\sigma(I)$] | $R_1$ = 0,0730 / $wR_2$ = 0,1583 |
| *R* indisleri (tüm veriler) | $R_1$ = 0,1227 / $wR_2$ = 0,1889 |
| Ağırlık Çarpanı | $w = 1 / [\ \sigma^2 (F_0^2)+( 0,0771P)^2+0,4885P]$ |
| | burada $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ |
| $\Delta\rho_{\mu\iota\nu}$ / $\Delta\rho_{\mu\alpha\xi}$ | -0,903 / 0,703 $eÅ^{-3}$ |

$Cu(L^2)_2$ (5) bileşiğinin diğer kristalografik verileri CCDC 2279840 kayıt numarası altında saklanan kristalografik enformasyon dosyasında (cif) bulunabilir. Dosyaya internet üzerinden www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif sayfasındaki formu doldurarak ya da data_request@ccdc.cam.ac.uk adresine e-posta ile başvurarak ulaşılabilir.

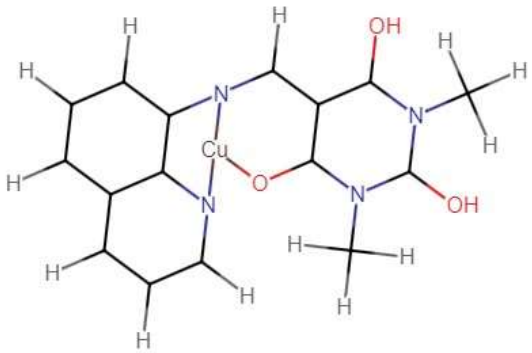
### *5.7.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar*

Molekülünün X-ışını kırınımı sonucu elde edilen geometrisini başlangıç geometrisi olarak kabul eden optimizasyon süreci Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi kullanılarak Gaussian09W (Frisch vd., 2010) yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Moleküllerin optimizasyonunda Becke' nin üç parametreli hibrit değiş-tokuş korelâsyon fonksiyoneli B3LYP ve baz seti olarak 6- 311G(d, p) kullanılmıştır (Becke, 1993, 1998; Lee vd., 1988).

Kararlı durumdaki moleküllerin öncül orbitalleri incelenerek HOMO–LUMO orbitalleri hesaplanmıştır. B3LYP/6-311G(d, p) baz seti ile yapılan hesaplama sonucunda moleküllerin dolu olan en yüksek enerjili orbitalin enerjisi $E_{HOMO}$ ve en düşük enerjili orbitalin enerjisi $E_{LUMO}$, sırasıyla -5.54 eV ve -2.32 eV olarak hesaplanmıştır.

### *5.7.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları*

$Cu(L^2)_2$ (5)'ün X-ışını kırınımı şiddet verileri kullanılarak oluşturulan (.mol) dosyası PASS web sitesinde bulunan Marvin JS programına (Marvin JS, 2023) yüklendikten sonra bileşiğin Sekil 5.14'te gösterilen yapısal formülü kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı (Way2Drug, 2023) ile teorik olarak elde edilmiştir.

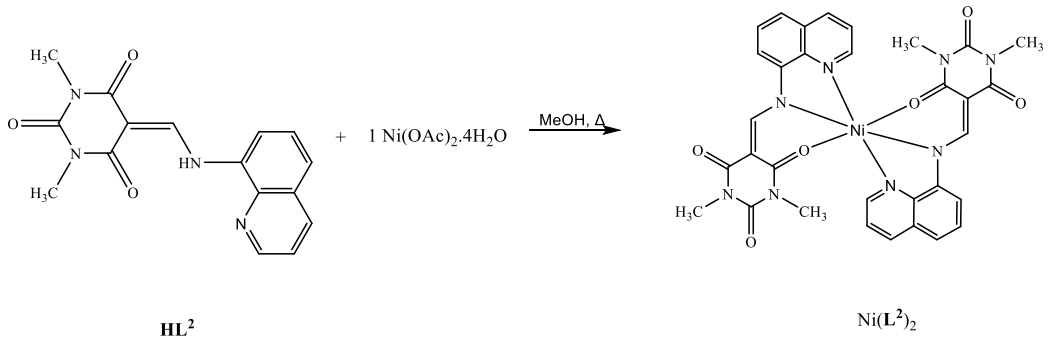



Şekil 5.14 $Cu(L^2)_2$ (5)'in Passonline programı kullanılarak görüntülenen molekül yapısı (Way2Drug, 2023)

## 5.8 Kompleks 6 ($Ni(L^2)_2$ (6), $C_{32}H_{26}NiN_8O_6$)

### *5.8.1 Sentezi ve Spektroskopik Verileri*

50 mL'lik balonda, $Ni(OAc)_2.4H_2O$ (124 mg, 0.5 mmol) ve $HL^2$ (310 mg, 1.0 mmol), 10 mL metanol içinde çözülmüştür. Çözelti dört saat geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Kompleks ($Ni(L^2)_2$ (6)), karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra izole edilmiştir (Şekil 5.15). Kompleksin uygun kristalleri $CH_2CI_2$ çözücüsü içinde elde edilmiştir.




Şekil 5.15 $Ni(L^2)_2$ (6) kompleksinin sentez şeması (PerkinElmer Informatics, 2012)

Kahverengi toz, 240 mg, (%71.1 verim), erime noktası: 332-334 °C, IR (ν $cm^{-1}$): 3059, 3038, 2947, 1702, 1623, 1599. Anal. Hesap.$C_{32}H_{26}NiN_8O_6$ için: C, 56.75; H, 3.87; N, 16.54; deneysel: C, 56.71; H, 3.81; N, 16.57.

### *5.8.2 Yapı Çözümü ve Arıtımı*

$Ni(L^2)_2$ (6) ($C_{32}H_{26}N_8NiO_6$) bileşiğine ait 0,37 × 0,30 × 0,1 $mm^3$ boyutlarında uygun bir kristal örnek seçilip difraktometrenin gonyometre başlığına yerleştirilmiştir. Kırınım deneyi Eos CCD alan dedektörlü Agilent Kırınım Xcalibur difraktometrisi ve tek dalgaboylu X-ışını kaynağından çıkan MoKα (λ=0,71073 Å) radyasyonu kullanılarak ω-tarama tekniği ile 293 K'de gerçekleştirilmiştir. Veri toplama ve veri indirgeme CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction, 2022a) programı ile yapılmıştır. Kırınım desenindeki sistematik sönümler ve şiddet simetrileri değerlendirilerek bileşiğin triklinik *P*-1 uzay grubunda kristallendiği belirlenmiştir. Birim hücre parametreleri 3,38° < θ < 20,8° kırınım aralığında toplanan 1694 yansımayla CrysAlisPro yazılımı kullanılarak belirlenmiştir. Kristal yapıyı belirlemek amacıyla 2,99° < θ < 25,0° aralığında 5082'si bağımsız yansıma olmak üzere toplam 10096 yansıma $h_{min}$= –10, $h_{max}$ = 9, $k_{min}$ = –14, $k_{max}$ = 14, $l_{min}$= –17, $l_{max}$= 17 Miller indisleri değerleri arasında toplanmıştır. Toplanan veriler üzerinde çok yüzeyli (*multifaceted*) bir kristal modeli kullanılarak analitik sayısal absorpsiyon düzeltmesi (Clark ve Reid, 1995) ve çoklu taramalara dayalı küresel harmonikler kullanılarak ampirik absorpsiyon düzeltmesi CrysAlisPro yazılımı ile yapılmıştır (Rigaku Oxford Diffraction, 2022a). Yapı çözümünde, arıtımında ve yapının analizinde OLEX2 paket programı (Dolomanov vd., 2009) kullanılmıştır. Yapı, SHELXT (Sheldrick, 2015b)

programı ile direkt yöntemler kullanılarak çözülmüştür. Yapı arıtımı asimetrik birimdeki atomik kompozisyondaki hidrojen dışındaki atomlara ait konumsal ve yön-bağlı ısıl yer değiştirme parametrelerini içeren 428 kristalografik parametre üzerinden tam matris en küçük kareler yöntemi ve SHELXL (Sheldrick, 2015a) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Aromatik gruplar için C–H bağ uzunlukları 0,93 Å olacak şekilde $U_{iso}$=1,2$U_{eş}$(C) titreşim parametreli binici (*riding*) model kullanılırken, C16 metil grubu H atomları hariç metil grupları için C–H bağ uzunlukları 0,96 Å olacak ve H atomlarının bağlı olduğu C atomlarının C–H bağı etrafında dönmesine izin verilecek şekilde $U_{iso}$=1,5$U_{eş}$(C) titreşim parametreli binici model kullanılmıştır. Ayrıca, arıtım sürecinde bazı bağlı atom çiftleri (N1–C1 ve C2–C5) için fiziksel olarak anlamlı yerdeğiştirme parametrelerini sağlamak amacıyla bir bağ sınırlandırması olan RIGU (Thorn, Dittrich ve Sheldrick, 2012) komutu kullanılmıştır. Yapı arıtım sürecine ilişkin diğer ayrıntılar Tablo 5.8'de verilmiştir.

Tablo 5.8 $Ni(L^2)_2$ (6) bileşiğine ait kristal yapı, veri toplama ve arıtım sürecine ilişkin ayrıntılar

| *Kristal verileri* | |
|---|---|
| Kapalı Formül | $C_{32}H_{26}N_8NiO_6$ |
| Renk/Şekil | Kahverengi / Prizma |
| Formül Ağırlığı | 677,32gmol$^{-1}$ |
| Uzay Grubu | *P*-1 |
| Birim Hücre | Triklinik |
| Birim hücre parametreleri | *a* = 8,9832 (10) Å |
| | *b* = 12,5951 (16) Å |
| | *c* = 14,6048 (14)Å |
| | α = 107,73 (1)° |
| | *β* = 107,881 (9)° |
| | γ = 98,064 (10)° |
| Birim Hücre Hacmi | 1447,3 (3) Å$^3$ |
| Z | 2 |
| Yoğunluk (hes.) | 1,554 Mgm$^{-3}$ |
| Soğurma katsayısı (μ) | 0,733 mm$^{-1}$ |
| *Veri Toplama* | |
| Difraktometre / ölçüm yöntemi | Rigaku-Oxford EOS / ω-tarama |
| $T_{min}$ / $T_{max}$ | 0,827 / 0,942 |

Tablo 5.8 (devamı)

| | |
|---|---|
| F(000) | 700 |
| *Arıtım* | |
| Arıtım yöntemi | $F^2$ tam matris en küçük kareler |
| Bağımsız yansıma sayısı | 5082 |
| Gözlenen yansıma sayısı | 2469 |
| Veri / parametre / / sınırlandırma | 10096 / 428 / 6 |
| S ($F^2$) | 1,067 |
| *R* indisleri [$I>2\sigma(I)$] | $R_1$ = 0,0976 / $wR_2$ = 0,1769 |
| *R* indisleri (tüm veriler) | $R_1$ = 0,1951 / $wR_2$ = 0,2252 |
| Ağırlık Çarpanı | $w = 1 / [\sigma^2 (F_0^2)+( 0,0450P)^2+3,7966P]$ |
| | burada $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ |
| $\Delta\rho_{min}$ / $\Delta\rho_{max}$ | *0,670 / 0,945 $e$Å$^{-3}$ |

$Ni(L^2)_2$ (6) bileşiğinin diğer kristalografik verileri CCDC 2289947 kayıt numarası altında saklanan kristalografik enformasyon dosyasında (cif) bulunabilir. Dosyaya internet üzerinden www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif sayfasındaki formu doldurarak ya da data_request@ccdc.cam.ac.uk adresine e-posta ile başvurarak ulaşılabilir.

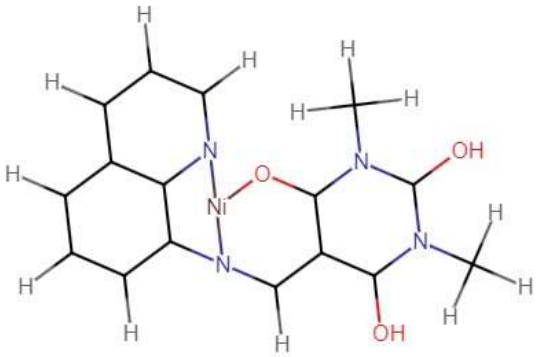
### *5.8.3 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar*

Molekülünün X-ışını kırınımı sonucu elde edilen geometrisini başlangıç geometrisi olarak kabul eden optimizasyon süreci Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi kullanılarak Gaussian09W (Frisch vd., 2010) yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Moleküllerin optimizasyonunda Becke' nin üç parametreli hibrit değiş-tokuş korelâsyon fonksiyoneli B3LYP ve baz seti olarak 6- 311G(d, p) kullanılmıştır (Becke, 1993, 1998; Lee vd., 1988).

Kararlı durumdaki moleküllerin öncül orbitalleri incelenerek HOMO–LUMO orbitalleri hesaplanmıştır. B3LYP/6-311G(d, p) baz seti ile yapılan hesaplama sonucunda moleküllerin dolu olan en yüksek enerjili orbitalin enerjisi $E_{HOMO}$ ve en düşük enerjili orbitalin enerjisi $E_{LUMO}$, sırasıyla -4.95 eV ve -2.50 eV olarak hesaplanmıştır.

### *5.8.4 Biyolojik Aktivite Spektrumları*

$Cu(L^2)_2$ (5)'ün X-ışını kırınımı şiddet verileri kullanılarak oluşturulan (.mol) dosyası PASS web sitesinde bulunan Marvin JS programına (Marvin JS, 2023) yüklendikten sonra bileşiğin Sekil 5.16'da gösterilen yapısal formülü kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı (Way2Drug, 2023) ile teorik olarak elde edilmiştir.



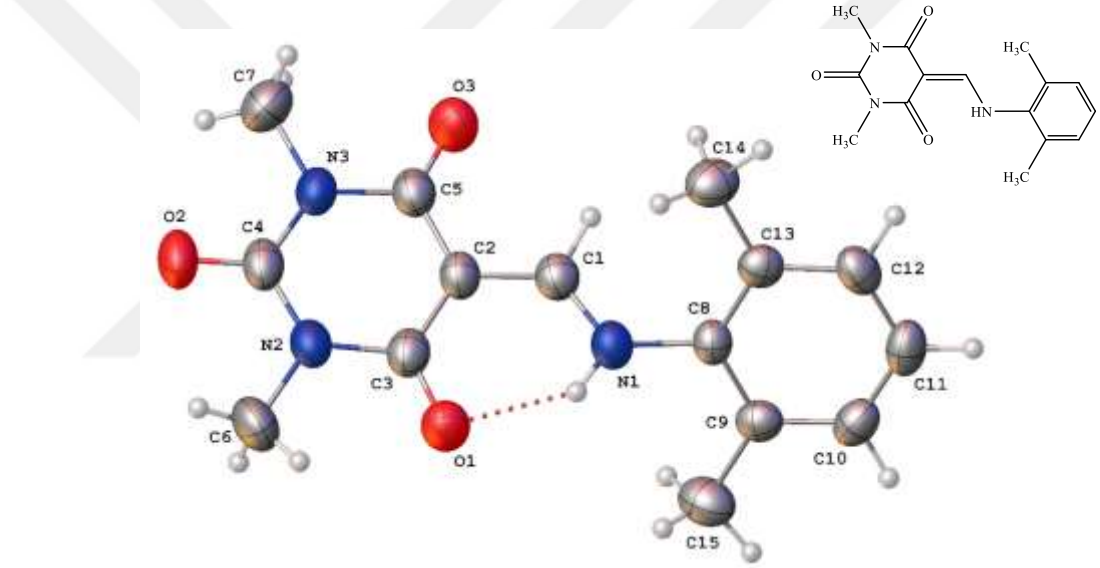

Şekil 5.16 $Ni(L^2)_2$ (6)'in Passonline programı kullanılarak görüntülenen molekül yapısı (Way2Drug, 2023)

# BÖLÜM ALTI
# SONUÇLAR VE TARTIŞMA

## 6.1 Ligand 1

### *6.1.1 Moleküler ve Kristal Yapısı*

1,3-Dimetil-2,4,6-triokso-hekzahidro-pirimidin-5-(2,6-dimetilfenilamino)metilen ($HL^1$) bileşiğininin moleküler yapısı Şekil 6.1'de verilmiştir. Bileşiğin asimetrik birimi, 1,3-dimetil barbitürik asit halkası (N2-N3/C2-C7/O1-O3) ve C1 karbon atomu ile bağlanan dimetilfenilamino grubundan (N1/C8-C15) oluşur (Şekil 6.1).

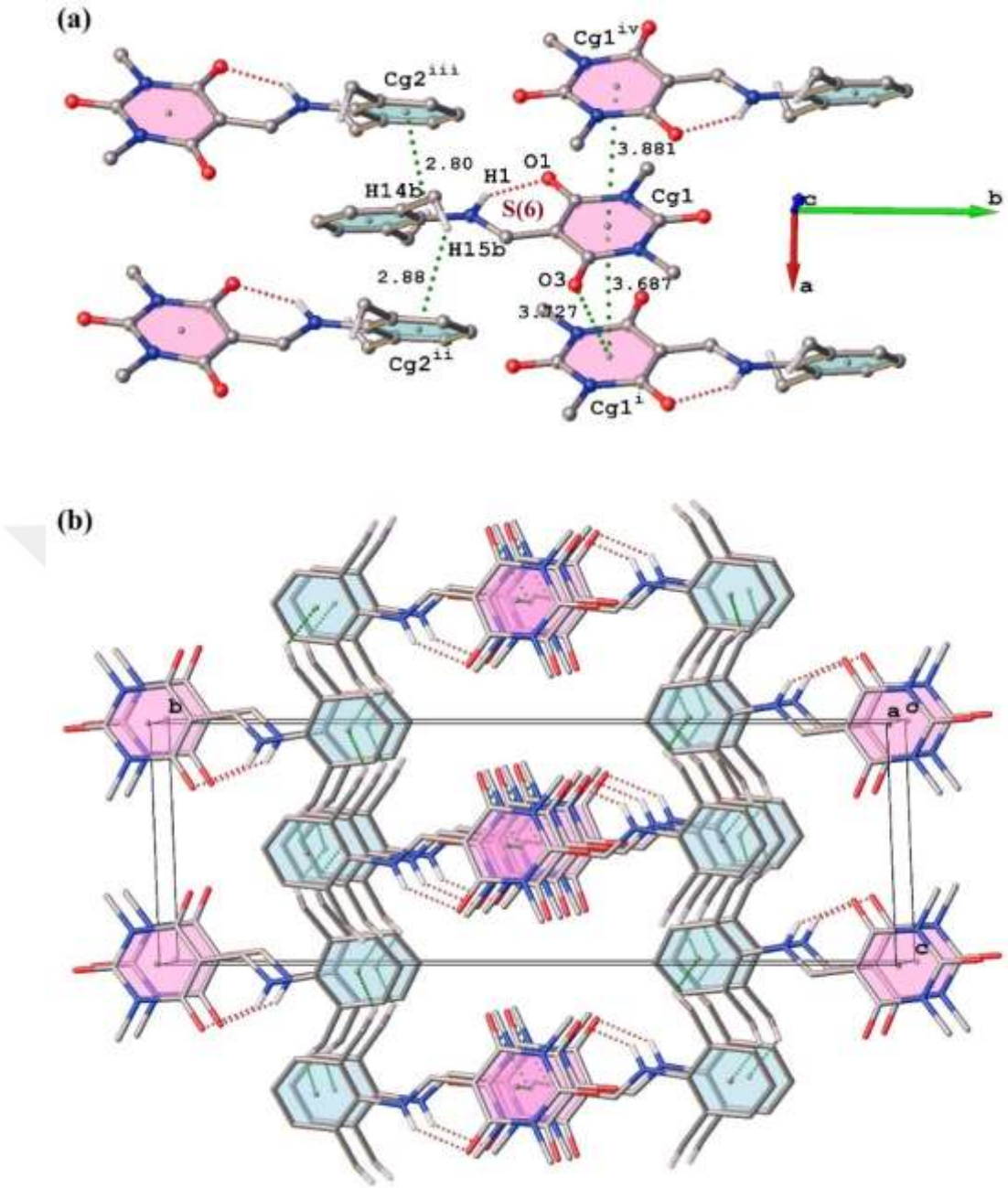



Şekil 6.1 $HL^1$ bileşiğinin %50 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü (Dolomanov vd., 2009)

Barbitürik halka, N1 ve C1 atomları aynı düzlemde yer almaktadır [maksimum sapma -0,076(5) Å ile C7 atomuna aittir]. Dimetilfenil halkası düzlem etrafında 49,04(12)°'lik bir açıyla bükülmüştür. $HL^1$ bileşiği S(6) motifinde (Bernstein, Davis, Shimoni ve Chang, 1995) kuvvetli bir molekül içi N–H···O hidrojen bağı (Tablo 6.1) yaparak NH formunda bulunmaktadır. Tautomerik formun en hassas göstergesi olan C3=O1 [1,230(3) Å] ve N1–C1 [1,308(4) Å] bağ uzunlukları literatürdeki benzer bileşiklerdeki değerlerle {C3=O1 ve N1–C1 için sırasıyla, [1,238(2) Å- 1,326(2) Å] (Ali vd., 2020); [1,238(4) Å- 1,318(4) Å] (Fırıncı, Giziroglu, Celepci, Söyleyici ve

Aygün, 2017)} uyum içindedir. Her ne kadar bu bağ uzunlukları C–O ve C–N için bilinen tek ve çift bağ uzunluklarının arasında bir değere sahip olsa da {[C–O için 1,362 Å ve 1,222 Å; C–N için 1,339 Å ve 1,279 Å], (Allen, Watson, Brammer, Orpen ve Taylor, 2006)}, tüm diğer geometrik parametreler bir bütün olarak göz önüne alındığında moleküler yapının keto-enamin tautomerik formunda bulunduğu söylenebilir (Tablo 3). N1–C1 bağ uzunluğu N1–C8 [1,402(5) Å] bağ uzunluğundan daha kısadır çünkü N1 atomunun kısmi elektron bağışı nedeniyle daha büyük bir kısmi çift bağ karakteri vardır. C3=O1 bağ uzunluğu 1,230(3) Å olup, proton alıcısı olması nedeniyle diğer C4=O2 ve C5=O3 keto bağ mesafelerinden daha uzun olduğu bulunmuştur (Sharma vd., 2017).

$HL^1$ bileşiğinin kristal yapısı zayıf C–O···π, C–H···π ve π···π etkileşmeleri ile kararlı haldedir. Kristal yapıdaki tüm etkileşmeler Şekil 6.2a'da gösterilmiş olup, bu etkileşmelere ait detaylar Tablo 6.2'de verilmiştir. (x, y, z)'deki benzen halkasının metil hidrojen atomları ile [(ii): 1/2 + x, 1/2 –y, 1/2 +z]'de bulunan fenil halkasının ($Cg2^{ii}$) ve [(iii) –1/2 +x, 1/2 –y]'de bulunan fenil halkasının ($Cg2^{iii}$) katıldığı C–H···π etkileşimleri ile [101] yönü boyunca 1 boyutta sonzuz zincir oluşmaktadır. Ayrıca, (x, y, z) orijinli molekül ile (1 –x, 1 –y, 1 –z) orijinli ve (–x, 1 –y, 1 –z) orijinli moleküllerin barbitürat halkaları π···π etkileşimleriyle a ekseni boyunca zincir oluşturmaktadır. Bu π···π etkileşimlerine ek olarak zincirin kararlılığı, temel asimetrik birimdeki karbonil grubu ile [(i): 1 –x, 1 –y, 1 –z]'de bulunan barbitürat halkasının ($Cg1^{i}$) katıldığı C–O···π etkileşimi ile desteklenmektedir. Söz konusu C–H···π, π···π ve C–O···π etkileşimleri sonucunda oluşan üç boyutlu kristal örgünün birim hücre içerisindeki gösterimi Şekil 6.2b'de verilmiştir.




Şekil 6.2 (a) $HL^1$ bileşiğinin molekül içi ve moleküller arası etkileşimleri. (b) $HL^1$'in birim hücre içerisinde oluşan moleküler paketlenme düzeninin a ekseni boyunca görünümü (Etkileşmeye dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009)

Tablo 6.1 $HL^1$'in hidrojen bağ geometrisi (Å, º)

| D–H···A | D–H | H···A | D···A | D–H···A |
|---|---|---|---|---|
| N1–H1···O1 | 0,89(4) | 1,94(4) | 2,697(3) | 141(3) |

Tablo 6.2 $HL^1$'in etkileşme geometrileri (Å, º)

| Y–X···Cg / Cg···Cg | X···Cg | Y–X···Cg | Y···Cg / Cg···Cg |
|---|---|---|---|
| C5–O3···Cg1$^{i}$ | 3,728(3) | 68,83(19) | 3,479(4) |
| C14–H14B···Cg2$^{ii}$ | 2,88(4) | 141(3) | 3,708(5) |
| C15–H15B···Cg2$^{iii}$ | 2,80(4) | 130(3) | 3,478(5) |
| Cg1···Cg1$^{i}$ | | | 3,6870(19) |
| Cg1···Cg1$^{iv}$ | | | 3,8807(19) |
| Simetri işlemleri: (i) 1 –x, 1 –y, 1 –z; (ii) 1/2 + x, 1/2 –y, 1/2 +z; (iii) –1/2 +x, 1/2 –y, –1/2 +z; (iv) –x, 1 –y, 1 –z. Cg1, Cg2 ve Cg3; sırasıyla N2/N3/C2-C5, C8-C13 ve N4/C9/C10/C14/C15/C16 halkalarının kütle merkezleridir. | | | |

### *6.1.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar*

Bileşiğin optimize edilmiş geometrisi ile kristalografik olarak elde edilen geometrisine ait değerler Tablo 6.3'te karşılaştırılmıştır. Hesaplama sonucu elde edilen veriler deneysel olarak elde edilenlerle uyum içindedir.

Tablo 6.3 $HL^1$'in deneysel ve hesaplanan geometrik parametreleri

| | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan | | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan |
|---|---|---|---|---|---|
| Bağ Uzunlukları | | | | | |
| C1–N1 | 1,308(4) | 1,331(4) | C3–O1 | 1,230(3) | 1,236(3) |
| C1–C2 | 1,385(4) | 1,383(4) | C4–O2 | 1,217(3) | 1,214(3) |
| C8–N1 | 1,429(4) | 1,424(4) | C5–O3 | 1,219(3) | 1,221(3) |
| C2–C3 | 1,424(4) | 1,423(4) | C6–N2 | 1,459(4) | 1,467(3) |
| Bağ Açıları | | | | | |
| C1–N1–C8 | 125,0(3) | 126,0(3) | C3–C2–C5 | 121,9(3) | 121,06(3) |
| C2–C1–N1 | 125,8(3) | 125,0(3) | C9–C8–C13 | 121,9(3) | 121,03(3) |
| Torsiyon Açıları | | | | | |
| C2–C1–N1–C8 | -174,8(3) | 178,4(3) | C1–N1–C8–C13 | 49,5(4) | 47,5(4) |
| C5–C2–C1–N1 | 178,1(3) | 179,8(4) | | | |

$HL^1$ molekülünün ve tez kapsamında çalışılan diğer moleküllerin hesaplanan HOMO-LUMO ve enerji aralığı değerleri Tablo 6.4'te gösterilmiştir. Molekülün moleküler orbitalleri iskelet boyunca yüksek konjugasyon gösterdiğinden dolayı HOMO ve LUMO orbitalleri tüm molekül boyunca lokalize olmuştur (Şekil 6.3).

B3LYP/6-311G(d, p) baz setine göre molekül için Eg enerjisi 4,52 eV değerindedir. Moleküldeki elektronik uyarılmalar öncelikle tüm molekül iskeleti üzerinden olmaktadır.

Tablo 6.4 Moleküllerin HOMO-LUMO ve Enerji Aralığı değerleri.

| **Molekül** | **HOMO (eV)** | **LUMO (eV)** | **Enerji Aralığı (eV)** |
|---|---|---|---|
| $HL^1$ | -6,34 | -1,82 | -,4,52 |
| $HL^2$ | -,6,10 | -2,33 | -3,77 |
| $2[Cu(L^1)_2]$ (1) | -6,20 | -1,63 | -4,57 |
| $2[Cu(L^1)_2(4,4'bpy)]$ (2) | -5,16 | -1,45 | -3,71 |
| $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3) | -5,43 | -2,29 | -3,14 |
| $Cu(L^2)_2$ (4) | -5,82 | -1,28 | -4,54 |
| $Cu(L^2)_2$ (5) | -5,54 | -2,32 | -322 |
| $Ni(L^2)_2$ (6) | -4,95 | -2,50 | -2,45 |




Şekil 6.3 $HL^1$ molekülünün öncül moleküler orbitalleri (Frisch, 2010)

### *6.1.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları*

$HL^1$ ligandı yapısal formülleri kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı ile teorik olarak elde edilmiş ve analiz sonuçları Tablo 6.5'te listelenmiştir. Verilere göre, $HL^1$ ligandının CYP2H substratı olma olasılığı 0,7'den büyük Pa değerleri ile çok yüksektir. Ayrıca, $HL^1$ ligandı, ubiquinol-sitokrom-c redüktaz inhibitörü, nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti, böbrek fonksiyon uyarıcısı, asilkarnitin hidrolaz inhibitörü aktivitelerini işaret etmektedir.

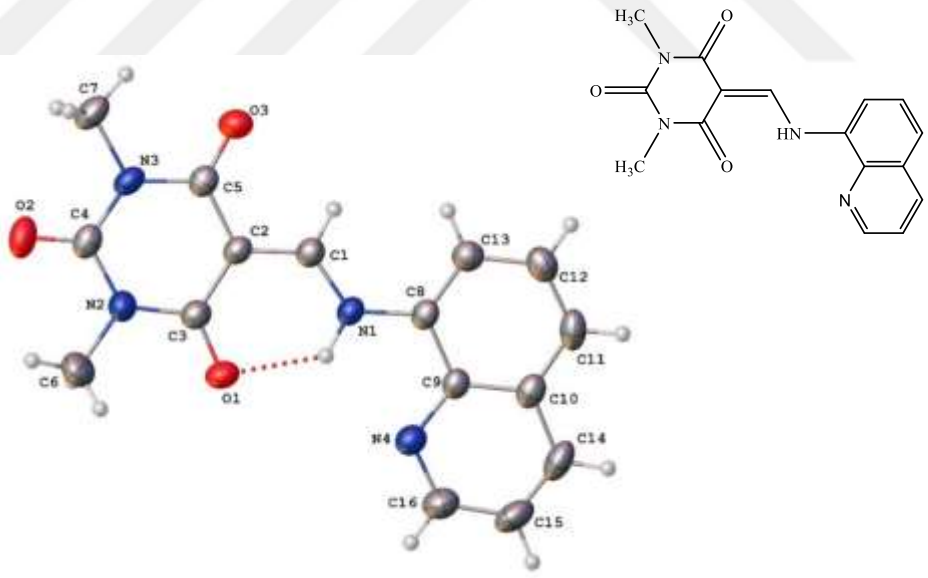
Tablo 6.5 $HL^1$'in Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi

| Pa | $P_i$ | Biyolojik Aktivite |
|---|---|---|
| 0,749 | 0,026 | CYP2H substratı |
| 0,627 | 0,096 | Ubiquinol-sitokrom-c redüktaz inhibitörü |
| 0,568 | 0,085 | Nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti |
| 0,550 | 0,066 | Böbrek fonksiyon uyarıcısı |
| 0,524 | 0,058 | Asilkarnitin hidrolaz inhibitörü |

## 6.2 Ligand 2

### *6.2.1 Moleküler ve Kristal yapısı*

1,3-Dimetil-2,4,6-triokso-hekzahidro-pirimidin-5-(8-kinolilamino)metilen ($HL^2$) bileşiğininin moleküler yapısı Şekil 6.4'te verilmiştir. $HL^2$ bileşiğin asimetrik birimi $HL^1$ ile benzerdir; 1,3-dimetil barbitürik asit halkası (N2-N3/C2-C7/O1-O3) ve C1 karbon atomu ile bağlanan dimetilfenilamino grubu yerine 8-kinolilamino grubundan (N1/N4/C8-C16) oluşur.

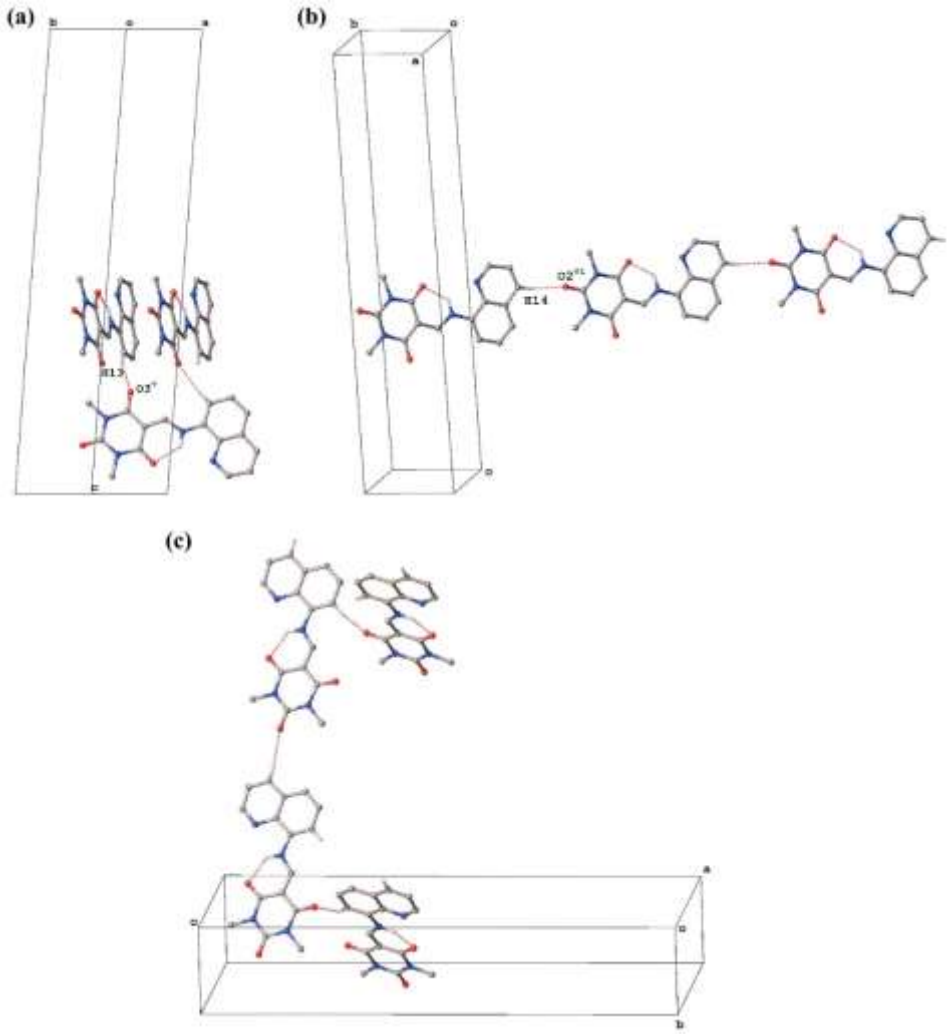



Şekil 6.4 $HL^2$ bileşiğinin %50 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü (Dolomanov vd., 2009)

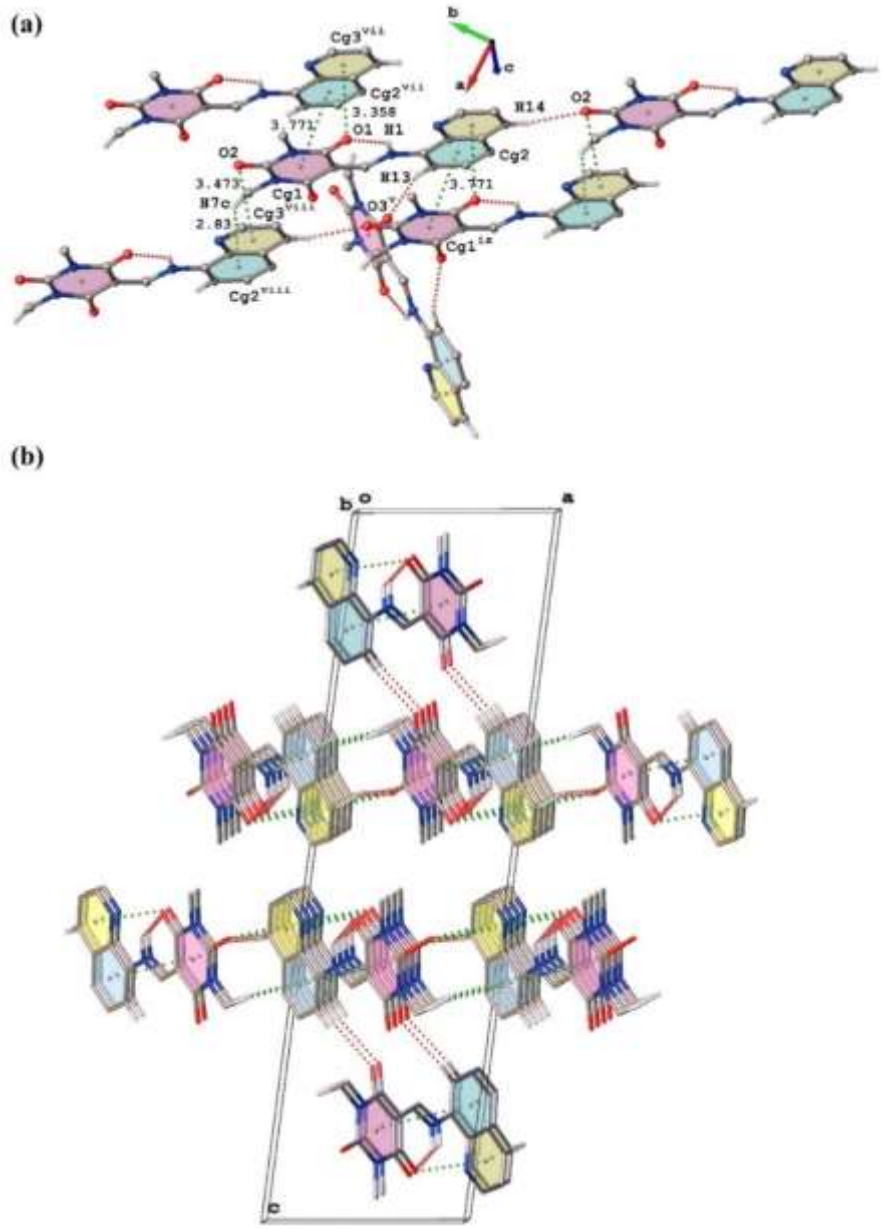
Bileşik hemen hemen düzlemseldir. Barbitürik halka ile kinolil halka arasındaki dihedral açı 2,83(6)°'dir. $HL^2$ bileşiği S(6) motifinde (Bernstein, 1995) kuvvetli bir

molekül içi N–H···O hidrojen bağı [H1···O1= 1,99(3) Å] yaparak NH formunda bulunmaktadır. Molekül içi proton transferinden en fazla etkilenen bağlar olan C3=O1 [1,234(2) Å] ve N1–C1 [1,331(3) Å] bağ uzunlukları literatürdeki benzer bileşiklerdeki değerlerle {C3=O1 ve N1–C1 için sırasıyla, [1,238(2) Å- 1,326(2) Å] (Ali vd., 2020); [1,238(4) Å- 1,318(4) Å] (Fırıncı vd.,2017)} uyumludur. Her ne kadar bu bağ uzunlukları C–O ve C–N için bilinen tek ve çift bağ uzunluklarının arasında bir değere sahip olsa da {[C–O için 1,362 Å ve 1,222 Å; C–N için 1,339 Å ve 1,279 Å] (Allen vd., 2006)}, tüm diğer geometrik parametreler bir bütün olarak göz önüne alındığında moleküler yapının keto-enamin tautomerik formunda bulunduğu söylenebilir. N1–C1 bağ uzunluğu N1–C8 [1,411 (3) Å] bağ uzunluğundan daha kısadır. Bunun sebebi N1 atomunun kısmi elektron bağışı nedeniyle daha büyük bir kısmi çift bağ karakteri taşımasıdır. C3=O1 [1,234(2) Å] bağ uzunluğunun, proton alıcısı olması nedeniyle diğer C4=O2 ve C5=O3 keto bağlarından daha uzun olduğu bulunmuştur (Sharma vd., 2017).

$HL^2$ bileşiğinin kristal yapısında molekülleri birbirine C13–H13···O3$^{v}$ ve C14–H14···O2$^{vi}$ klasik olmayan hidrojen bağı yoluyla bağlayan iki adet C–H···O tipi moleküller arası etkileşim vardır. Bu etkileşimlere ait detaylar Tablo 6.6'te verilmiştir. Moleküller C13–H13···O3$^{v}$ etkileşimiyle [$0\bar{1}0$] yönü boyunca C(8) motifli bir boyutlu sonsuz bir zincir oluştururken (Şekil 6.5a), C14–H14···O2$^{vi}$ etkileşimiyle [$\bar{1}\bar{2}0$] yönü boyunca C(12) motifli bir boyutlu sonsuz bir zincir oluşturmaktadır (Şekil 6.5b). Söz konusu etkileşimlerin kombinasyonuyla ise moleküller b ekseni boyunca uzanan ve $C_2^2$ (20) grafik seti notasyonu ile ifade edilebilecek 1 boyutlu sonsuz bir zincir oluşturmaktadır (Şekil 6.5c). Klasik olmayan hidrojen bağlarının dışında, ayrıntıları Tablo 6.7'de verilen zayıf C–O···π, C–H···π ve π···π etkileşmeleri kristal paketlenme düzenine katkıda bulunmaktadır. Moleküller, primidin halkasının katıldığı C3–O2···π ve C4–O2···π etkileşimleri, fenil halkasının katıldığı C7–H7C···π etkileşimi ve pirimidin ile benzen halkalarının katıldığı π···π etkileşimleriyle (001) düzlemine paralel doğrultuda 2 boyutta istiflenmektedir. Kristal yapıdaki tüm etkileşmeler Şekil 6.6'te gösterilmiştir.




Şekil 6.5 $HL^2$'nin C–H···O etkileşimleri sonucu oluşan moleküler paketlenme düzenlerinin görünümü (a) C13–H13···O3$^{v}$ etkileşimi ile oluşan b ekseni boyunca uzanan sonsuz zincir (b) C14–H14···O2$^{vi}$ etkileşimi ile oluşan [$\bar{1}\bar{2}$0] yönü boyunca uzanan sonsuz zincir (c) İki etkileşimin birlikte oluşturdukları b ekseni boyunca uzanan sonsuz zincir (Etkileşmeye dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009)




Şekil 6.6 (a) $HL^2$ bileşiğinin molekül içi ve moleküller arası etkileşimleri. (b) $HL^2$'in birim hücre içerisinde oluşan moleküler paketlenme düzeninin b ekseni boyunca görünümü (Etkileşmeye dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009)

Tablo 6.6 $HL^2$'nin hidrojen bağ geometrisi (Å, º)

| D–H···A | D–H | H···A | D···A | D–H···A |
|---|---|---|---|---|
| N1–H1···O1 | 0,96(2) | 1,99(2) | 2,707(2) | 129,6(19) |
| C13–H13···O3$^{v}$ | 0,93 | 2,51 | 3,390(3) | 159 |
| C14–H14···O2$^{vi}$ | 0,93 | 2,45 | 3,366(3) | 170 |
| Simetri işlemleri: (v) 1 –x, –1/2 + y, 3/2 –z; (vi) –1 + x, –2 + y, z. | | | | |

Tablo 6.7 $HL^2$'nin etkileşme geometrileri (Å, º)

| Y–X···Cg / Cg···Cg | X···Cg | Y–X···Cg | Y···Cg / Cg···Cg |
|---|---|---|---|
| C3–O1··· $Cg3^{vii}$ | 3,668(3) | 94,51(14) | 3,3587(19) |
| C4–O2···$Cg3^{viii}$ | 3,665(3) | 89,30(14) | 3,473(2) |
| C7–H7C···$Cg2^{viii}$ | 2,83 | 140 | 3,619(3) |
| Cg1···$Cg2^{vii}$ | | | 3,7710(13) |
| Cg2···$Cg1^{ix}$ | | | 3,7710(13) |
| Simetri işlemleri: (vii) x, 1 + y, z; (viii) 1 + x, 1 + y, z; (ix) x, –1 + y, z. Cg1, Cg2 ve Cg3; sırasıyla N2/N3/C2-C5, C8-C13 ve N4/C9/C10/C14/C15/C16 halkalarının kütle merkezleridir. | | | |

$HL^2$ ile $HL^1$ molekülünün kristal yapısında görülen en belirgin farklılık $HL^1$ molekülünde gözlenmeyen C-H···O tipi klasik olmayan hidrojen bağlarının $HL^2$ molekülünde gözlenmesidir. Bunun sebebi, $HL^1$ molekülü iskeletinin fenil halkasına eklenen ve elektron itici özelliği taşıyan donör ($CH_3$) grupları olabilir. Donör grubunun yokluğunda, $HL^2$'nin kristal yapısında C-H···O tipi klasik olmayan hidrojen bağları oluşabilmiştir.

### *6.2.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar*

Bileşiğin optimize edilmiş geometrisi ile kristalografik olarak elde edilen geometrisine ait değerler Tablo 6.8'de karşılaştırılmıştır. Hesaplama sonucu elde edilen veriler deneysel olarak elde edilenlerle uyum içindedir.

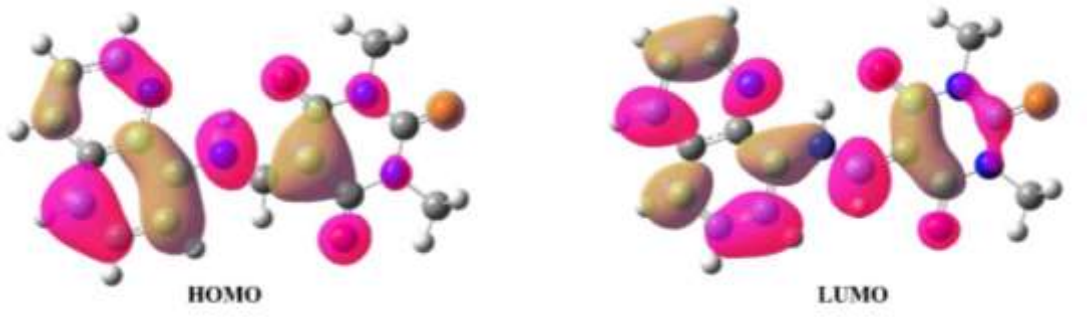
Tablo 6.8 $HL^2$'in deneysel ve hesaplanan geometrik parametreleri

| | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan | | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan |
|---|---|---|---|---|---|
| Bağ Uzunlukları | | | | | |
| C1–N1 | 1,331 (3) | 1334(2) | C3–O1 | 1,229 (4) | 1,229(4) |
| C1–C2 | 1,372 (3) | 1,378(4) | C4–O2 | 1,215(3) | 1,214(4) |
| C8–N1 | 1,411 (3) | 1,399(4) | C5–O3 | 1,225 (2) | 1,224(2) |
| C2–C3 | 1,447 (3) | 1,433(2) | C6–N2 | 1,458(3) | 1,467(2) |
| Bağ Açıları | | | | | |
| C1–N1–C8 | 126,26(19) | 126,77(3) | C3–C2–C5 | 121,2(2) | 121,48(4) |
| C2–C1–N1 | 125,7(2) | 126,22(3) | C9–C8–C13 | 120,1(2) | 123,60(2) |

Tablo 6.8 (devamı)

| Torsiyon Açıları | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| C2–C1–N1–C8 | -178,7(2) | -179,99(2) | C1–N1–C8–C13 | 0,1(3) | 0,00(3) |
| C5–C2–C1–N1 | 180,0(2) | 180,0(2) | | | |

$HL^2$ molekülünün moleküler orbitalleri (Şekil 6.7) $HL^1$'inkiler ile benzer özellik gösterip moleküler iskelet boyunca yüksek konjugasyon gösterdiğinden dolayı HOMO ve LUMO orbitalleri tüm molekül boyunca lokalize olmuştur. B3LYP/6-311G(d, p) baz setine göre molekül için Eg enerjisi 3,77 eV değerindedir. Moleküldeki elektronik uyarılmalar öncelikle tüm molekül iskeleti üzerinden olmaktadır. Ligand $HL^2$ de moleküle electron çekici piridin halkasının eklenmesi HOMO eenerji değerini yükseltip LUMO enerji değerini düşürerek band gap değerinin azalmasına etkide bulunmuştur.




Şekil 6.7 $HL^2$ molekülünün öncül moleküler orbitalleri (Frisch, 2010)

### *6.2.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları*

$HL^2$ ligandı yapısal formülleri kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı ile teorik olarak elde edilmiş ve analiz sonuçları Tablo 6.9'de listelenmiştir. Verilere göre, $HL^2$ ligandının hücre yapışma molekülü inhibitörü nikotinik alfa4beta4 reseptör agonisti olma olasılığı 0,7'den büyük Pa değerleri ile çok yüksektir. Ayrıca, $HL^2$ ligandı, nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti, CYP2H substratı, nikotinik alfa2beta2 reseptör antagonisti aktivitelerini işaret etmektedir.

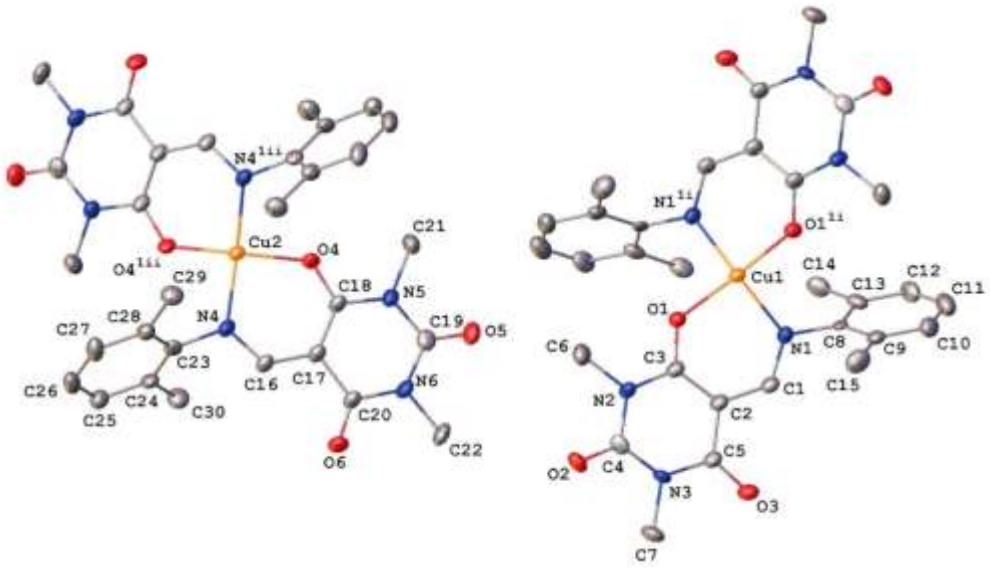
Tablo 6.9 $HL^{2}$'in Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi

| Pa | Pi | Biyolojik Aktivite |
|---|---|---|
| 0,984 | 0,002 | Hücre yapışma molekülü inhibitörü |
| 0,886 | 0,003 | Nikotinik alfa4beta4 reseptör agonisti |
| 0,650 | 0,051 | Nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti |
| 0,589 | 0,073 | CYP2H substratı |
| 0,547 | 0,062 | Nikotinik alfa2beta2 reseptör antagonisti |

## 6.3 Kompleks 1

### *6.3.1 Moleküler ve Kristal yapısı*

$2[Cu(L^{1})_2]$ (1) bileşiğinin asimetrik birimi kristalografik olarak bağımsız iki molekülden (molekül A (Cu1) ve molekül B (Cu2)) oluşmaktadır. Asimetrik birimde kimyasal olarak öngörülen moleküler yapılarının yarısı bulunan A ve B moleküllerinin moleküler yapıları Şekil 6.8'de görüldüğü gibi inversiyon simetri işlemiyle tamamlanmaktadır [molekül A için (i): 1/2-x, y, 1/2-z ve molekül B için (ii): 1/2-x, y, 3/2 -z]. Her iki molekülde de, inversiyon merkezine sahip olan Cu(II) metal merkezleri, proton kaybetmiş iki $(L^{1})^{-}$ ligandına trans-N2O2 düzenleniminde bağlanmıştır [A'da: Cu1–O1=1,918(3) Å ve Cu1–N1= 1,948(4) Å, B'de: Cu2–O4= 1,905( 3) Å ve Cu2–N4= 1,947(4) Å]. Kompleksin geometrisi *bozulmuş kare düzlem* olarak ortaya çıkar. Metal merkezlerin etrafındaki *trans* açılar, geometrideki bozulmayı gösterir [$O1–Cu1–O1^{1i}$ =151,2 (2)°, $N1–Cu1–N1^{1i}$ =159,5 (3)°, $O4–Cu2–O4^{1ii}$ =152,1 (2)°, $N4–Cu2–N4^{1ii}$ =159,3 (3)°]. Cu(II) iyonlarının çevresi, A'daki N1 atomu için gözlemlenen 0,464 Å ve B'deki N4 atomu için gözlemlenen 0,473 Å koordinasyon düzleminden en büyük sapma değerleri ile düzlemsel olmaktan uzaktır. Şelat halkaları arasındaki dihedral açı A ve B molekülleri için sırasıyla 35,7(2)° ve 36,5(2)° olarak bulunmuştur.




Şekil 6.8 2[Cu($L^1$)$_2$] (1) bileşiğinin %50 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü (Dolomanov vd., 2009)

Moleküler paketleme yapısı, solvent ve/veya ek ajan, sıcaklık vb. gibi dış koşullara duyarlıdır ve malzeme bilimi ve biyoloji üzerinde önemli bir etkiye sahip olan çeşitli supramoleküler yapılar oluşturma olanağı sağlar.

2[Cu($L^1$)$_2$] (1) bileşiğinin kristal yapısında molekül içi H···O etkileşimi, moleküller arası C–H···O, C–H···π ve π···π etkileşimleri bulunmaktadır. Bu etkileşmelere ait geometrik ayrıntılar Tablo 6.10 ve Tablo 6.11'de verilmiştir. Kısa molekül içi H···O etkileşimi [H6A···O5 = 2,56 Å, Van der Walls değeri olan 2,72 Å'dan daha küçüktür] A molekülünü ve B molekülünü birbirine bağlar. Her bir molekülün moleküler yapıları C–H···π etkileşimleri ile kararlı haldedir. Moleküller C29–H29A···O3$^{1iii}$ ve H6A···O5 etkileşimleri ile b eksenine dik olan bir 2-boyutlu örgüsel yapı oluşturur. Bu tabakada, $R_4^4(44)$ motifli bir kafes yapısı (Şekil 6.9), $C_2^2(18)$ motifli [$10\bar{1}$] yönü boyunca 1-boyutlu sonsuz bir çift zincir (Şekil 6.10), bu zincirin içerisinde de ikinci bir $R_4^4(36)$ motifli ikinci bir kafes yapısı (Şekil 6.11) C29–H29A···O3$^{1iii}$ ve H6A···O5 etkileşimleri ile oluşturulur. Bu supramoleküler yapıların kararlılığı aynı zamanda moleküller arası C–H···π ve temel asimetrik birimdeki barbitürat halkası ile [(1iii): 1 –x, 1 –y, 1 –z]'de bulunan barbitürat halkasının (Cg1$^{1iii}$) katıldığı π···π etkileşimi ile desteklenmektedir. Ayrıca, temel asimetrik birimdeki barbitürat halkası ile [(1iv): 1 –x, –y, 1 –z]'de bulunan barbitürat halkasının (Cg5$^{1iv}$) katıldığı π···π

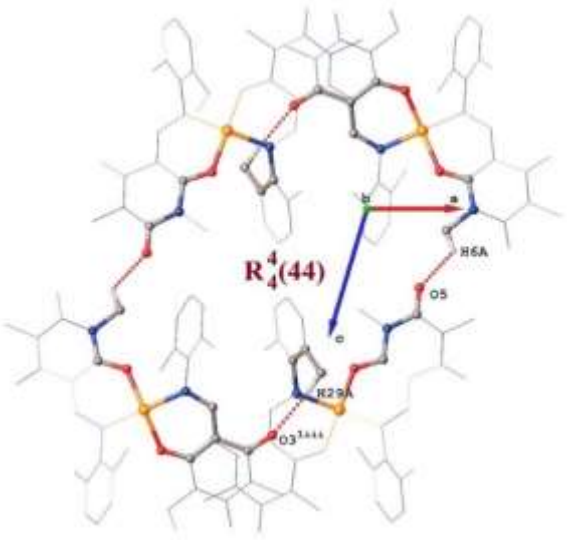
etkileşimleriyle bu tabakalar b ekseni boyunca bağlanarak üç boyutlu örgüyü oluştururlar (Şekil 6.12).

Tablo 6.10 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in hidrojen bağ geometrisi (Å, º).

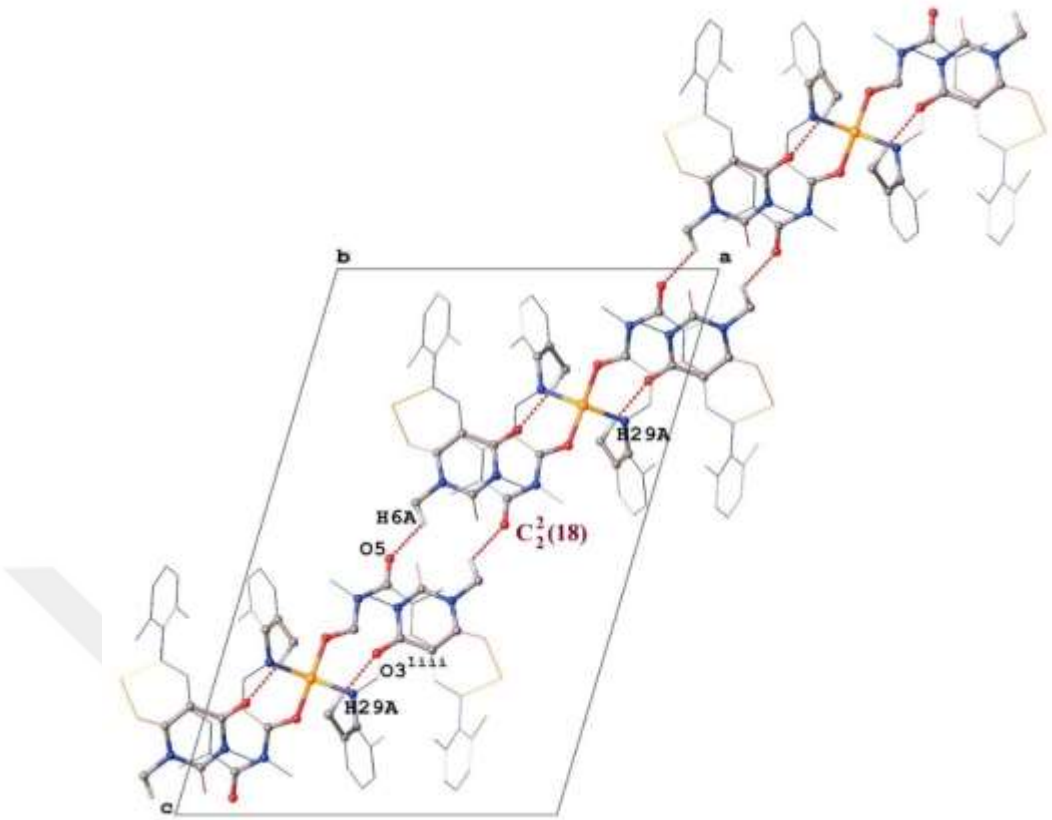
| D–H···A | D–H | H···A | D···A | D–H···A |
|---|---|---|---|---|
| C29–H29A···O3$^{1iii}$ | 0,96 | 2,49 | 3,433(6) | 169 |
| Simetri işlemleri: (1iii) 1 –x, 1 –y, 1 –z. | | | | |

Tablo 6.11 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in etkileşme geometrileri (Å, º)

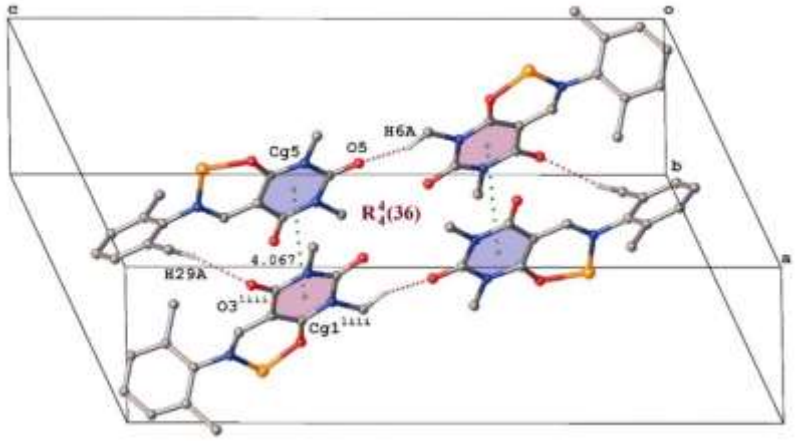
| Y–X···Cg / Cg···Cg | X···Cg | Y–X···Cg | Y···Cg / Cg···Cg |
|---|---|---|---|
| C6–H6b···Cg2$^{1i}$ | 2,93 | 146 | 3,771(6) |
| C21–H21c···Cg4$^{1ii}$ | 2,93 | 148 | 3,779(6) |
| C15–H15c···Cg4$^{1iii}$ | 2,84 | 123 | 3,451(7) |
| C7···H7a–Cg7$^{1iii}$ | 2,85 | 138 | 3,613(7) |
| Cg5···Cg1$^{1iii}$ | | | 4,067(3) |
| Cg1···Cg5$^{1iv}$ | | | 4,045(3) |
| Simetri işlemleri: (1i) 1/2 –x, y, 1/2 –z; (1ii) 1/2 –x, y, 3/2 –z; (1iii) 1 –x, 1 –y, 1 –z; (1iv) 1 –x, –y, 1 –z.<br>Cg1, Cg2, Cg4 ve Cg5; sırasıyla N2/N3/C2-C5, C8-C13, C23-C28 ve N5-N6/C17/C20 halkalarının kütle merkezleridir. | | | |



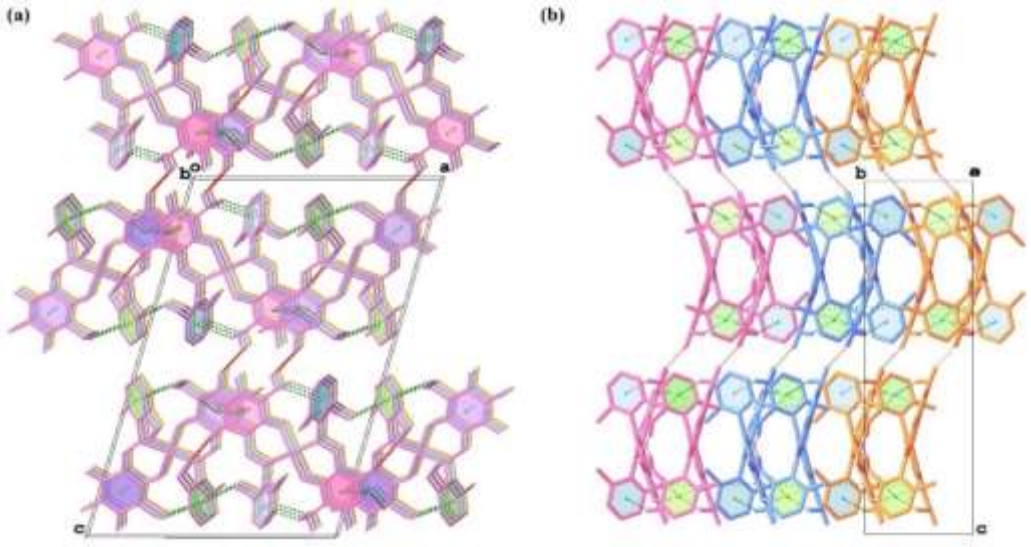

Şekil 6.9 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in moleküller arası C–H···O ve molekül içi H···O kısa etkileşimleri ile oluşan moleküler düzenlemesinin b ekseni boyunca görünümü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009)




Şekil 6.10 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in moleküller arası C–H···O ve molekül içi H···O kısa etkileşimleri ile oluşan 1 boyutlu sonsuz zincir yapısının b ekseni boyunca görünümü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009)




Şekil 6.11 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in molekül içi H···O ve moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile oluşan dimerik kafes yapısının 3 boyutlu görüntüsü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009)




Şekil 6.12 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in birim hücre içerisinde oluşan moleküler paketlenme düzeninin görünümleri [(a) b ekseni boyunca (b) a ekseni boyunca] (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009)

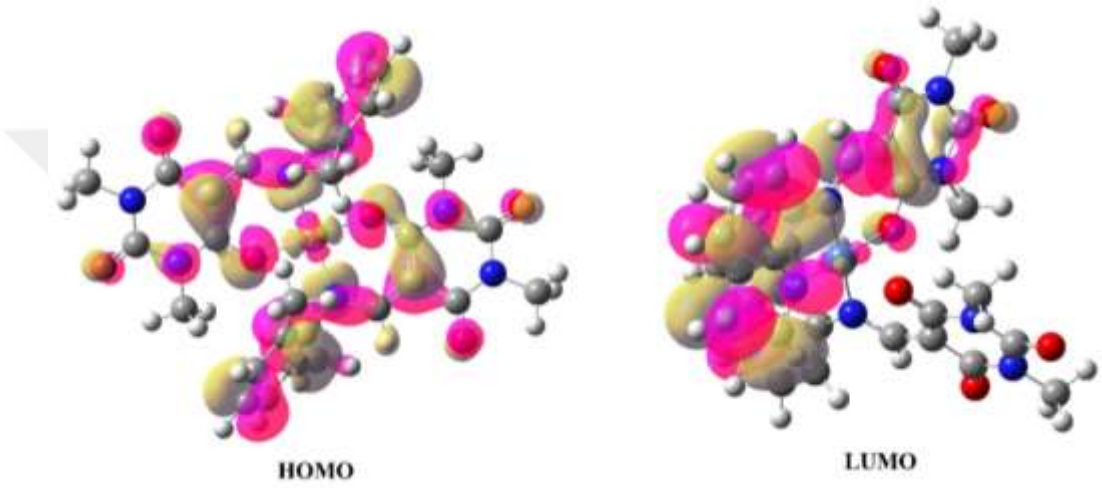
### *6.3.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar*

Bileşiğin optimize edilmiş geometrisi ile kristalografik olarak elde edilen geometrisine ait değerler Tablo 6.12'de karşılaştırılmıştır. Hesaplama sonucu elde edilen veriler deneysel olarak elde edilenlerle uyum içindedir.

Tablo 6.12 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'in deneysel ve hesaplanan geometrik parametrelerinin karşılaştırılması.

| | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan | | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan |
|---|---|---|---|---|---|
| Bağ Uzunlukları | | | | | |
| Cu1–O1 | 1,918(3) | 1,917(2) | Cu2–O4 | 1,905(3) | 1,902(3) |
| Cu1–N1 | 1,948(4) | 1,946(2) | Cu2–N4 | 1,947(4) | 1,946(4) |
| N1–C1 | 1,317(6) | 1,315(4) | N4–C16 | 1,318(6) | 1,310(6) |
| C1–C2 | 1,398(7) | 1,395(4) | C16–C17 | 1,380(7) | 1,370(7) |
| C2–C3 | 1,409(7) | 1,407(4) | C17–C18 | 1,400(7) | 1,405(7) |
| O1–C3 | 1,261(6) | 1,256(49 | O4–C18 | 1,276(6) | 1,270(4) |
| Bağ Açıları | | | | | |
| N1–Cu1–N1$^{1i}$ | 159,5(3) | 158,5(3) | N4–Cu1–N4$^{1ii}$ | 159,3(3) | 157,2(3) |
| O1–Cu1– O1$^{1i}$ | 151,2(2) | 151,0(2) | O4–Cu1–O4$^{1ii}$ | 152,1(2) | 151,4(2) |
| N1–Cu1–O1 | 93,21(15) | 92,18(15) | N4–Cu1–O4 | 93,12(15) | 94,10(15) |
| O1–Cu1– N1$^{1i}$ | 91,87(15) | 90,80(15) | O4–Cu1– N4$^{1ii}$ | 91,84(15) | 90,72(15) |

Şekil 6.13'te öncül moleküler orbitalleri gösterilen 2[Cu($L^1$)$_2$] (1) kompleksinin HOMO ve LUMO orbitallerinin her ikisi de temel olarak $p_x$ ve $p_z$ orbitallerinden şekillenmiştir. HOMO orbitalleri genel olarak tüm molekül üzerine lokalize olurken, LUMO orbitalleri çoğunlukla molekülün dimetilpirimidin gurubuna yani elektron alıcı gruba lokalize olmuştur. B3LYP/6-311G(d, p) baz setine göre molekül için Eg enerjisi 4,57 eV değerindedir. Moleküldeki elektronik uyarılmalar öncelikle pirimidin halkası üzerinden olmaktadır.




Şekil 6.13 [Cu($L^1$)$_2$] (1) kompleksinin öncül moleküler orbitalleri (Frisch, 2010)

### *6.3.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları*

[Cu($L^1$)$_2$] (1) molekülü yapısal formülleri kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı ile teorik olarak elde edilmiş ve analiz sonuçları Tablo 6.13'te listelenmiştir. Verilere göre, [Cu($L^1$)$_2$] (1) molekülünün CYP2H substratı ve nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti olma olasılığı 0,7'den büyük Pa değerleri ile çok yüksektir. Ayrıca, [Cu($L^1$)$_2$] (1) molekülü, nikotinik alfa4beta2 reseptör antagonisti, nikotinik alfa2beta2 reseptör antagonisti, nikotinik alfa4beta4 reseptör agonisti, asilkarnitin hidrolaz inhibitörü, böbrek fonksiyon uyarıcısı, fosfataz inhibitörü, membran geçirgenlik inhibitörü, oksijen temizleyici, antiviral (pikornavirüs), ubiquinol-sitokrom-c redüktaz inhibitörü, yumurtlama inhibitörü aktivitelerini işaret etmektedir.

Tablo 6.13 $[Cu(L^1)_2]$ (1)'in Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi

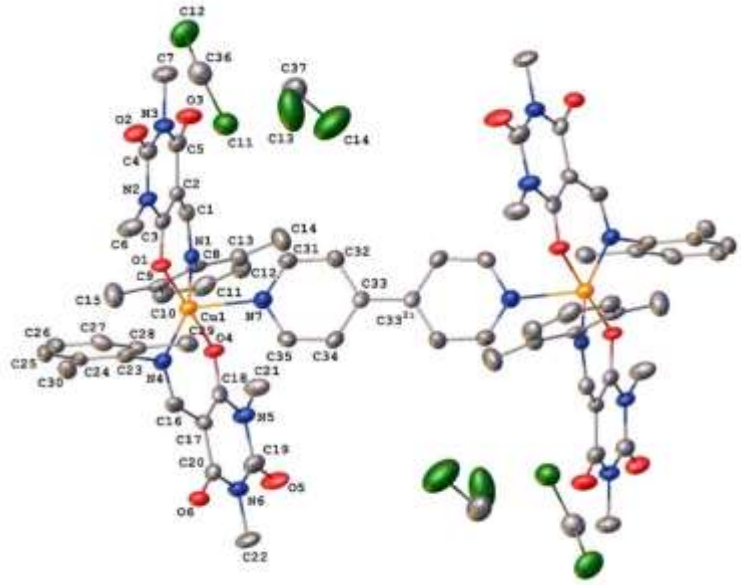
| Pa | Pi | Biyolojik Aktivite |
|---|---|---|
| 0,747 | 0,026 | CYP2H substratı |
| 0,716 | 0,030 | Nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti |
| 0,680 | 0,003 | Nikotinik alfa4beta2 reseptör antagonisti |
| 0,644 | 0,038 | Nikotinik alfa2beta2 reseptör antagonisti |
| 0,630 | 0,033 | Nikotinik alfa4beta4 reseptör agonisti |
| 0,622 | 0,039 | Asilkarnitin hidrolaz inhibitörü |
| 0,604 | 0,039 | Böbrek fonksiyon uyarıcısı |
| 0,563 | 0,067 | Fosfataz inhibitörü |
| 0,548 | 0,119 | Membran geçirgenlik inhibitörü |
| 0,547 | 0,036 | Oksijen temizleyici |
| 0,515 | 0,044 | Antiviral (Pikornavirüs) |
| 0,507 | 0,148 | Ubiquinol-sitokrom-c redüktaz inhibitörü |
| 0,503 | 0,056 | Yumurtlama inhibitörü |

## 6.4 Kompleks 2

### *6.4.1 Moleküler ve Kristal yapısı*

$2[Cu(L^1)_2(4,4'bpy)]$ (2) bileşiğinin asimetrik birimi, proton kaybetmiş iki $(L^1)^-$ ligandı ve bir 4,4'-bipiridin ligandı tarafından koordine edilen Cu(II) katyonunun yarısı ve iki koordine olmayan diklorometan çözücüden oluşur. Kompleksin moleküler yapısı Şekil 6.14'te görüldüğü gibi iki katlı dönü simetri işlemiyle tamamlanmaktadır [(2i): 2-x, 1-y, -z]. Cu(II) metal iyonu, ekvatoral düzlemde N1, O1 ve N4, O4 ligand atomlarının oluşturduğu iki dişli şelat halkaları ile; eksenel konumda ise 4,4´-bipiridin grubu (N7) ile çevrelenmiş olup beşli koordinasyon geometrisine sahiptir. Beş koordinasyonlu metal kompleksleri *kare piramit* (SP), *trigonal bipiramit* (TBP) veya *bozulmuş* ara geometrilerden herhangi birine sahip olabilir. TBP geometriden SP geometriye koordinasyon bozulması $\tau_5 = (\alpha-\beta) / 60$ olarak tanımlan *Addison bozulma parametresi* değerlendirilebilir; burada α ve β, metal atomunun en büyük iki koordinasyon açısıdır. İdeal SP geometri için $\tau = 0$ ve ideal TBP geometri için $\tau = 1$'dir

(Addison, Rao, Reedijk, van Rijn ve Verschoor, 1984). Bakır atomunun koordinasyon çevresi, yapısal bozulma parametresi için hesaplanan $\tau_5 \approx 0,32$ [O1–Cu1–O4 =178,39(15)°, N1–Cu1–N4 = 159,10(17)°] değeri ile *bozulmuş kare piramidal* geometriye sahiptir. Eksenel konumdaki Cu1–N7 [2,315(4) Å] bağ mesafesinin, ekvatoral konumdaki Cu–N bağ mesafelerine oranla daha uzun olduğu bulunmuştur. Oktahedral geometriye sahip yapılar için gözlenen Jahn-Teller etkisine benzer şekilde, ekvatoral ve eksenel konumlar arasındaki bağ mesafelerindeki bu fark, büyük ölçüde Cu(II) iyonunun $3d^9$ elektronik konfigürasyonundan kaynaklanan yapısal distorsiyonun bir sonucudur (Halcrow, 2013; Sharma, Jiang, Bhutani, Behera ve Shoemaker, 2019). Dolayısıyla kompleks, tetragonallik için hesaplanan $T^5$=0,848 değeri ile "4+1" koordinasyona sahip olarak tanımlanabilir [ekvatoral bağ mesafelerinin ortalama değeri ≈ 1,962 Å] (Hathaway, 1973; Hathaway ve Hodgson, 1973). Bu tetragonallik değeri literatürdeki oksijen-azot ligandlarına sahip kare piramidal bakır kompleksleriyle uyumludur (Fırıncı, 2019a, 2019b; Fırıncı vd, 2017; Matovic, Meetsma, Miletić ve van Koningsbruggen, 2007; Mistri vd., 2016). Cu1 atomunun düzlemden maksimum sapma göstererek [0,1544(16) Å] N7 atomuna yaklaştığı belirlenmiştir. Şelat halkaları arasındaki dihedral açı 14,96(17)°'dir. Şelat halkalarının konformasyonunun farklı olduğu bulunmuştur; Cu1/N1/C1/C2/C3/O1 halkası [büzüşme parametreleri Q= 0,244(3) Å, θ= 69,5(9)° ve φ= 11,3(12)°] yarım sandalye konformasyonuna sahipken, Cu1/ N4/C16/C17/C18/O4 halkası [büzüşme parametreleri Q= 0,199(3) Å, θ= 68,4(12)° ve φ= 0,3(15)°] sandalye konformasyonuna sahiptir (Cremer ve Pople, 1975).



Şekil 6.14 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2) bileşiğinin %50 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü (Dolomanov, 2019)

2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2) bileşiğinde çözücü diklorometan molekülleri, kompleks molekül ile molekül içi C37–H37A···O3 ve moleküller arası C36–H36A···O6$^{2ii}$ etkileşimleri yoluyla bağlanmaktadır (Tablo 6.14 ve Tablo 6.15). Ayrıca üç tip dimerik yapı oluşturan moleküller arası C–H···O etkileşimi vardır. Bunların her biri dimerik zincirler üretir: C10–H10···O6$^{2ii}$ etkileşimleriyle a ekseni boyunca $R_2^2(40)$ halka motifleriyle oluşturulan sonsuz bir zig-zag C(11) zinciri, C11–H11···O5$^{2iii}$ etkileşimleriyle [110] yönü boyunca $R_2^2(24)$ halka motifleriyle oluşturulan sonsuz bir C(21) zinciri, C27–H27···O2$^{2iv}$ etkileşimleriyle c ekseni boyunca $R_2^2(22)$ halka motifleriyle oluşturulan sonsuz bir C(21) zinciri. C10–H10···O6$^{2ii}$ ve C11–H11···O5$^{2iii}$ etkileşimlerini birlikte düşünürsek, bu etkileşimler birlikte iki boyutlu bir tabaka oluştururlar, bu tabaka (001) düzlemine paraleldir (Şekil 6.15). Ayrıca bu tabakada $R_2^2(24)$, $R_2^2(40)$ ve $R_4^4(18)$ halka motiflerinin oluşturduğu bir boyutlu C(11) çift zinciri de tanımlanabilir. Diğer yandan, C10–H10···O6$^{2ii}$ ve the C27–H27···O2$^{2iv}$ etkileşimlerini birlikte ele alırsak, bu etkileşimler (010) düzlemine paralel olan ikinci bir tabakayı oluştururlar (Şekil 6.16). Bu 2 boyutlu supramoleküler yapıda bir $C_3^3(45)$ çift zinciri ile $R_4^4(40)$ ve $R_4^4(44)$ motifli kafes yapılar tanımlanabilir. Ek olarak, C11–H11···O5$^{2iii}$ ve C27–H27···O2$^{2iv}$ etkileşimlerini birlikte göz önünde bulundurursak, bu etkileşimler balıksırtı paketleme desenine sahip başka bir iki

boyutlu tabaka oluştururlar. $(1\bar{1}0)$ düzlemine paralel olan bu tabakada [111] yönü boyunca $C_2^2(23)$ motifli sonsuz bir zincir ve $R_4^4(64)$ motifli kafes yapısı tanımlanabilir (Şekil 6.17). Bu etkileşimlerinin tümü düşünüldüğünde, C–H···O etkileşimleri ile moleküller üç boyutlu örgüyü oluştururlar. Klasik olmayan hidrojen bağları dışında, kristal yapıda bulunan C–H···π ve π···π etkileşimleri kristal paketlenme düzenine katkıda bulunmaktadır (Şekil 6.18).

Tablo 6.14 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin hidrojen bağ geometrisi (Å, º).

| D–H···A | D–H | H···A | D···A | D–H···A |
|---|---|---|---|---|
| C37–H37A···O3 | 0,97 | 2,24 | 3,135(8) | 154 |
| C36–H36A···O6$^{2ii}$ | 0,97 | 2,36 | 3,222(7) | 148 |
| C10–H10···O6$^{2ii}$ | 0,93 | 2,60 | 3,315(6) | 134 |
| C11–H11···O5$^{2iii}$ | 0,93 | 2,54 | 3,276(6) | 136 |
| C27–H27···O2$^{2iv}$ | 0,93 | 2,48 | 3,326(6) | 152 |

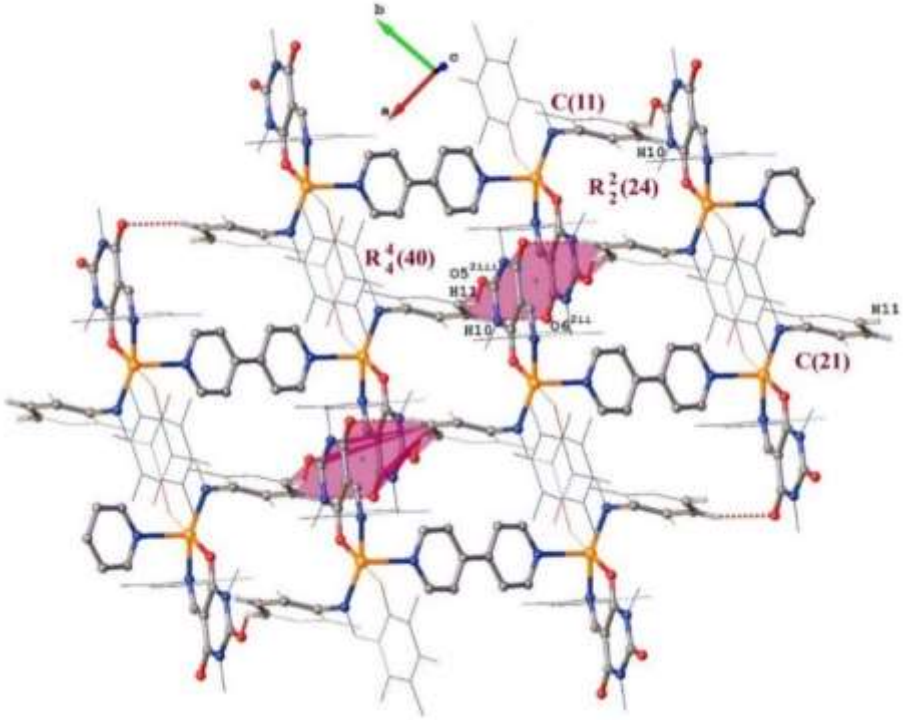
Tablo 6.15 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin etkileşme geometrileri (Å, º)

| Y–X···Cg / Cg···Cg | X···Cg | Y–X···Cg | Y···Cg / Cg···Cg |
|---|---|---|---|
| C6–H6b···Cg4 | 2,85 | 156 | 3,745(6) |
| C21–H21A···Cg2 | 2,81 | 142 | 3,613(6) |
| Cg1···Cg1$^{2v}$ | | | 3,574(3) |
| Cg4···Cg4$^{2vi}$ | | | 3,842(3) |
| Simetri işlemleri: (2v) 1 –x, 1 –y,1 –z; (2vi) 2 –x, –y, 1 –z.<br>Cg1, Cg2 ve Cg4; sırasıyla N2/N3/C2-C5, C8-C13 ve C23-C28 halkalarının kütle merkezleridir. | | | |

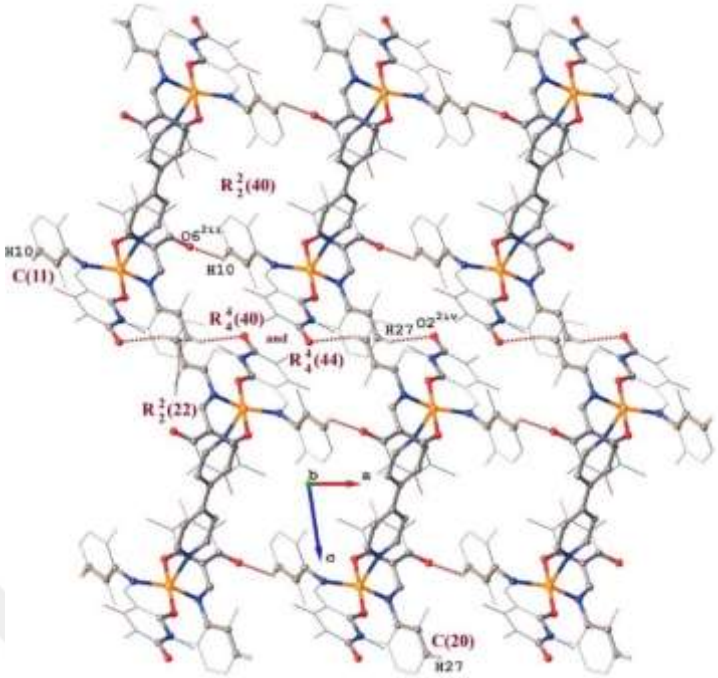
2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2) ve [Cu($L^1$)$_2$] (1) bileşiklerinde benzer etkileşimler gözlenmesine karşılık 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin reaksiyon koşullarındaki ilave 4,4'bpiridin ajanı ve kristal yapısındaki çözücücü molekülü ($CH_2Cl_2$)'ne bağlı olarak paketlenme düzenlerinin oldukça farklı olduğu görülmektedir.

Aromatik halkalara sahip birçok substrat, genel konformasyonlarını etkileyebilecek hem moleküller arası hem de molekül içi etkileşimlere girme yeteneğine sahiptir. Bu tez çalışmasında, 4,4' bipiridin ajanının moleküler omurgaya entegre edilmesinin global konformasyonu önemli ölçüde etkilediğini bulunmuştur. Bu birleşme, eşlenik

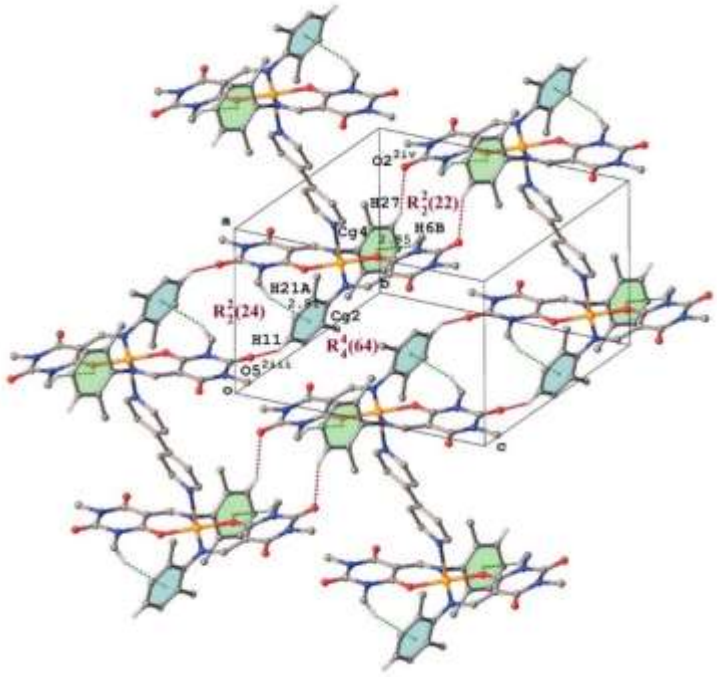
molekül 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin sertliğinde ve düzlemselliğinde belirgin bir artışa yol açmıştır. Sonuç olarak π···π istiflenme etkileşimlerinin gücü artmıştır; bu, 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin kristal yapısındaki yaklaşık 3,50 Å değerine düşen halka merkezleri arasındaki dikey mesafeden açıkça anlaşılmaktadır. Bu yapısal sertlik, konjuge moleküler iskeleti boyunca artan elektron delokalizasyonuna atfedilebilir. Ayrıca solvent molekülü ($CH_2Cl_2$), Cl atomunun güçlü elektron çekme özelliğinden dolayı 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin kristal hidrojen bağlarının sayısını arttırmıştır. Sonuç olarak, incelenen komplekslerin hidrojen bağları ve moleküler paketlenme konfigürasyonları gibi moleküller arası etkileşimlerin, moleküler yapıdaki kaynaşmış halkalar ve kristal örgü içindeki kristallendirme çözücüsü ($CH_2Cl_2$) tarafından kontrol edilebildiği ortaya koyulmuştur.



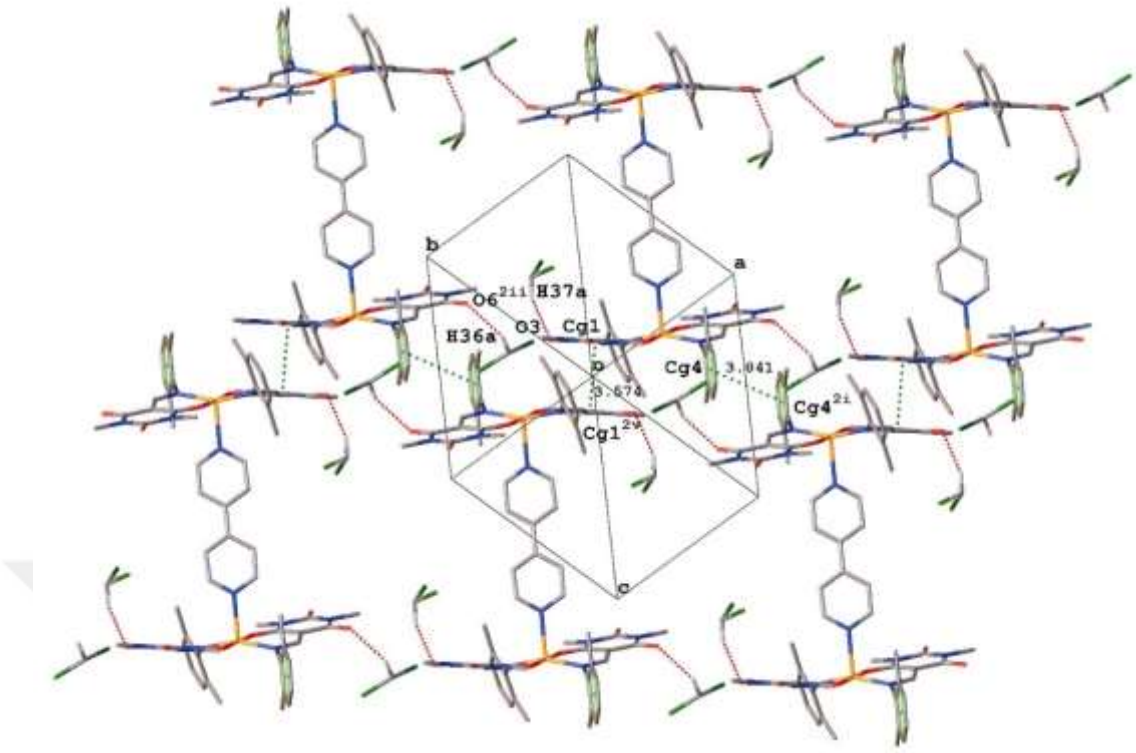

Şekil 6.15 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile oluşan (001) düzlemine paralel olan 2 boyutlu tabaka yapısının görünümü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları ve çözücü molekülleri gösterilmemiştir) (Dolomanov, 2019)




Şekil 6.16 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile oluşan (010) düzlemine paralel olan 2 boyutlu tabaka yapısının görünümü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları ve çözücü molekülleri gösterilmemiştir) (Dolomanov, 2019)




Şekil 6.17 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile oluşan ($1\ \bar{1}\ 0$) düzlemine paralel olan 2 boyutlu tabaka yapısının görünümü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları ve çözücü molekülleri gösterilmemiştir) (Dolomanov, 2019)




Şekil 6.18 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin moleküller arası C–H···O ve π···π etkileşimleri ile 3 boyutlu moleküler düzenleniminin (111) yönü boyunca görünümü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov, 2019)

### *6.4.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar*

Bileşiğin optimize edilmiş geometrisi ile kristalografik olarak elde edilen geometrisine ait değerler Tablo 6.16'de karşılaştırılmıştır. Hesaplama sonucu elde edilen veriler deneysel olarak elde edilenlerle uyum içindedir.

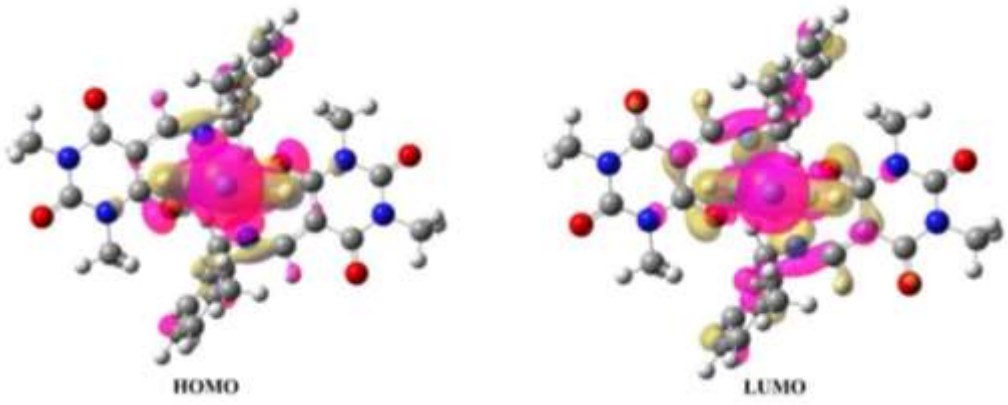
Tablo 6.16 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'nin deneysel ve hesaplanan geometrik parametrelerinin karşılaştırılması

| | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan | | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan |
|---|---|---|---|---|---|
| Bağ Uzunlukları | | | | | |
| Cu1–O1 | 1,943(3) | 1,935(3) | C2–C3 | 1,400(7) | 1,399(7) |
| Cu1–N1 | 1,987(4) | 1,982(4) | O1–C3 | 1,265(5) | 1,255(5) |
| Cu1–O4 | 1,942(3) | 1,932(3) | N4–C16 | 1,293(6) | 1,289(6) |
| Cu1–N4 | 1,977(4) | 1,966(4) | C16–C17 | 1,397(7) | 1,394(7) |

Tablo 6.16 (devamı)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Cu1–N7 | 2,315(4) | 2,320(4) | C17–C18 | 1,404(7) | 1,414(7) |
| N1–C1 | 1,301(6) | 1,300(6) | O4–C18 | 1,254(5) | 1,249(5) |
| C1–C2 | 1,380(7) | 1,379(7) | | | |
| Bağ Açıları | | | | | |
| N1–Cu1–N4 | 159,10(17) | 158,30(17) | N4–Cu1–N7 | 102,69(16) | 101,55(16) |
| O1–Cu1–O4 | 178,39(15) | 177,25(15) | N4–Cu1–O1 | 89,29(16) | 90,20(16) |
| N1–Cu1–N7 | 98,18(16) | 97,10(16) | N4–Cu1–O4 | 90,05(16) | 88,05(16) |
| N1–Cu1–O1 | 90,73(15) | 89,69(15) | O1–Cu1–N7 | 93,02(15) | 90,00(15) |
| N1–Cu1–O4 | 89,35(16) | 89,00(16) | O4–Cu1–N7 | 88,56(15) | 89,44(15) |

Moleküler orbitalleri Sekil 6.19'da verilen 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2) kompleksinde HOMO ve LUMO orbitalleri merkezde metal atomu civarında lokalize olmuş olmuştur. Bakır iyonuna bağlı olan piridin halklarının güçlü elektron çekici özelliği ve dimetilfenil gruplarının karşılıklı elektronları elektrostatik etkiden itmeleri dolayısıyla orbitaller metal iyonu civarında yayılım göstermiştir. B3LYP/6-311G(d, p) baz setine göre molekül için Eg enerjisi 3,71 eV değerindedir. Moleküldeki elektronik uyarılmalar öncelikle metal iyonu üzerinden olmaktadır.




Şekil 6.19 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2) kompleksinin öncül moleküler orbitalleri (Frisch, 2010)

### *6.4.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları*

[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2) molekülü yapısal formülleri kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı ile teorik olarak elde edilmiş ve analiz sonuçları Tablo 6.17'de listelenmiştir. Verilere göre, [Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2) molekülünün

CYP2H substratı olma olasılığı 0,7'den büyük $P_a$ değerleri ile çok yüksektir. Ayrıca, $[Cu(L^1)_2(4,4'bpy)]$ (2) molekülü, nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti nikotinik alfa4beta2 reseptör antagonisti, nikotinik alfa4beta4 reseptör agonisti, nikotinik alfa2beta2 reseptör antagonisti, asilkarnitin hidrolaz inhibitörü, böbrek fonksiyon uyarıcısı, fosfataz inhibitörü, membran geçirgenlik inhibitörü, polarizasyon uyarıcısı, yumurtlama inhibitörü, oksijen temizleyici, antiviral (pikornavirüs), nörotransmitter antagonisti aktivitelerini işaret etmektedir.

Tablo 6.17 $[Cu(L^1)_2(4,4'bpy)]$ (2)'nin Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi

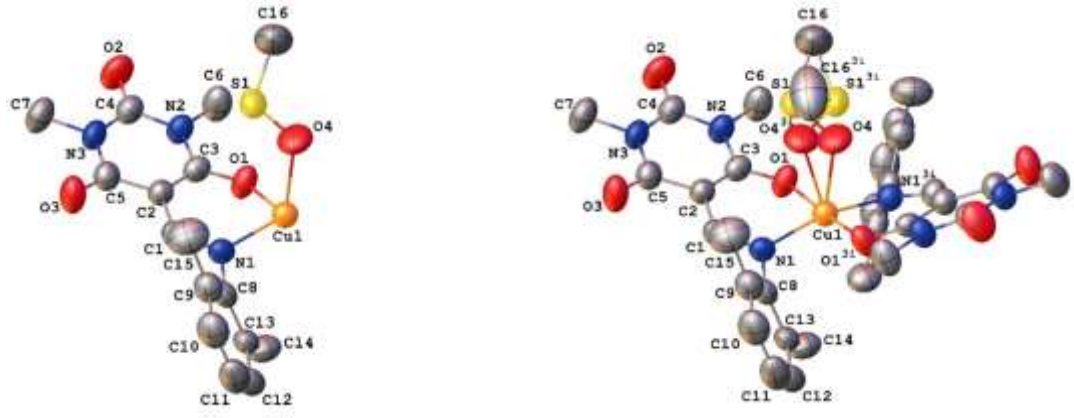
| **Pa** | **Pi** | **Biyolojik Aktivite** |
|---|---|---|
| 0,732 | 0,029 | CYP2H substratı |
| 0,683 | 0,040 | Nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti |
| 0,682 | 0,003 | Nikotinik alfa4beta2 reseptör antagonisti |
| 0,661 | 0,026 | Nikotinik alfa4beta4 reseptör agonisti |
| 0,592 | 0,050 | Nikotinik alfa2beta2 reseptör antagonisti |
| 0,584 | 0,046 | Asilkarnitin hidrolaz inhibitörü |
| 0,592 | 0,050 | Nikotinik alfa2beta2 reseptör antagonisti |
| 0,584 | 0,046 | Asilkarnitin hidrolaz inhibitörü |
| 0,577 | 0,051 | Böbrek fonksiyon uyarıcısı |
| 0,546 | 0,078 | Fosfataz inhibitörü |
| 0,543 | 0,122 | Membran geçirgenlik inhibitörü |
| 0,528 | 0,026 | Polarizasyon uyarıcısı |
| 0,515 | 0,049 | Yumurtlama inhibitörü |
| 0,510 | 0,047 | Oksijen temizleyici |
| 0,509 | 0,047 | Antiviral (Pikornavirüs) |
| 0,502 | 0,039 | Nörotransmitter antagonisti |

## 6.5 Kompleks 3

### *6.5.1 Moleküler ve Kristal yapısı*

*C*2/*c* uzay grubunda monoklinik kristal sisteminde kristallenmiş olan bileşiğin moleküler yapısı Şekil 6.20'deki gibidir. Asimetrik birimde kimyasal olarak öngörülen moleküler yapısının yarısı bulunan kompleksin moleküler yapısı iki katlı dönü simetrisi işlemi ile tamamlanmaktadır [(3i): 1 − x, y, 1/2 –z]. Cu(II) metal iyonu DMSO çözünenine (*solvate*) ait oksijen (O4) ve proton kaybetmiş $(L^1)^-$ ligandlarının N ve O atomları [O1, N1, $O1^{3i}$ ve $N1^{3i}$] ile beşli koordinasyon geometrisine sahiptir. Ekvatoryal düzlemde ligand atomlarının oluşturduğu iki adet iki dişli şelat halkası, eksenel konumda ise DMSO molekülü (O4) bulunmaktadır.

**(a)** **(b)**




Şekil 6.20 (a) S ve O atomlarının statik dönü düzensizliğini (static rotational disorder) sergilediği DMSO çözüneni içeren $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3) bileşiğinin asimetrik birimi (O4 ve S1 atomları, 0,5:0,5 oranında iki konum etrafında düzensiz olarak modellenmiştir) (b) $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3) bileşiğinin moleküler yapısı (Termal elipsoidler %50 olasılık düzeyinde çizdirilmiştir) (Dolomanov, 2019)

Kompleks 3'te gözlemlenen çok ilgi çekici bir özellik, solvent molekülü içinde statik düzensizliğin varlığıdır. Atomun veya molekülün (veya bir kısmının) çoklu konumları veya yönelimleri ile karakterize edilen bu bozukluk, termal hareketin bir sonucu değil, kristal örgünün doğasında bulunan içsel bir bozukluktur. Bu düzensizliğin Cu(II) iyonunun ikili koordinasyonunu ortaya çıkarması dikkat çekicidir. Bir koordinasyon dönmemiş çözünen içerirken diğer koordinasyon 180° döndürülmüş çözünen içerir. Cu1 atomu ile koordine olan oksijen atomu O4, yeni bir

$O4^{3i}$ konumuna (O4-$O4^{3i}$ = 0,880 Å; (3i): 1 − x, y, 1/2 –z) kaymaya uğrar ve bu da bir DMSO molekülünün Cu1 iyonundan ve iki düzensiz DMSO molekülünün simetri ilişkili atomlarının orta noktalarından geçen eksen etrafında 180° dönmesiyle, tüm çözünen molekülün yeni konuma kaymasına neden olur. Dönü bozukluğunda DMSO molekülünün O ve S atomları birinci ve ikinci konumlarda %50 oranında yer alır. Bozukluk, kristal simetrisinin ve ötelenmesinin ihlali olarak tanımlanabilir. Statik düzensizlik sıcaklık ile kontrol edilmez. Bunun nedeni, molekül büyüdüğünde veya kristallendiğinde, DMSO molekülünün O ve S atomlarının moleküllerin %50'sinde çözüneninin bir tarafa doğru ve geri kalan %50'sinde çözünenin diğer tarafa doğru döndürüldüğü konumlarda bulunmasıdır. Sonuç olarak, dönmeye yalnızca çözelti içinde izin verilir ve daha düşük sıcaklıklarda bu düzensizlik ortadan kaldırılamaz (Chavda vd., 2020).

Mononükleer Cu(II) metal iyonunun koordinasyon çevresi, yapısal bozulma parametresi için hesaplanan $\tau_5 \approx 0{,}211$ [O1–Cu1–$O1^{3i}$ = 175,25(18)°, N1–Cu1–$N1^{3i}$ = 162,62(18)°] değeri ile *bozulmuş kare piramidal* geometriye sahiptir (Addison vd., 1984). Beklendiği gibi, eksenel konumdaki Cu1–O4 [2,301(6) Å] bağ mesafesinin, ekvatoral konumdaki Cu–N mesafelerine oranla daha uzun olduğu bulunmuştur; bu durum, antibağ ($d_z^2$) yörüngemsindeki çift elektron doluluğunun ve ($d_{x^2-y^2}$) yörüngemsindeki tek elektron doluluğunun bir sonucudur (Halcrow, 2013). Oktahedral geometriye sahip yapılar için gözlenen Jahn-Teller etkisine benzer şekilde, ekvatoral ve eksenel konumlar arasındaki bağ mesafelerindeki bu fark, büyük ölçüde Cu(II) iyonunun $3d^9$ elektronik konfigürasyonundan kaynaklanan yapısal distorsiyonun bir sonucudur (Halcrow, 2013; Sharma vd., 2019). Kompleks, tetragonallik için hesaplanan $T^5$=0,854 değeri ile "4+1" koordinasyona sahip olarak tanımlanabilir [ekvatoral bağ mesafelerinin ortalama değeri ≈ 1,965 Å] (Hathaway, 1973; Hathaway ve Hodgson, 1973). Bu tetragonallik değeri 2[Cu(**L**$^{1}$)$_2$(4,4'bpy)] (**2**) bileşiği ve literatürdeki oksijen-azot ligandlarına sahip kare piramidal bakır kompleksleriyle uyumludur (Fırıncı, 2019a, 2019b; Fırıncı vd, 2017; Matovic vd., 2007; Mistri vd., 2016). Cu(II) iyonunun çevresindeki O1/N1/C1/C2/C3/$O1^{3i}$/$N1^{3i}$/$C1^{3i}$/$C2^{3i}$/$C3^{3i}$ atomlarının Cu1 atomu ile birlikte oluşturdukları ekvatoral düzlemden en büyük sapma gösteren atomlar 0,452 Å

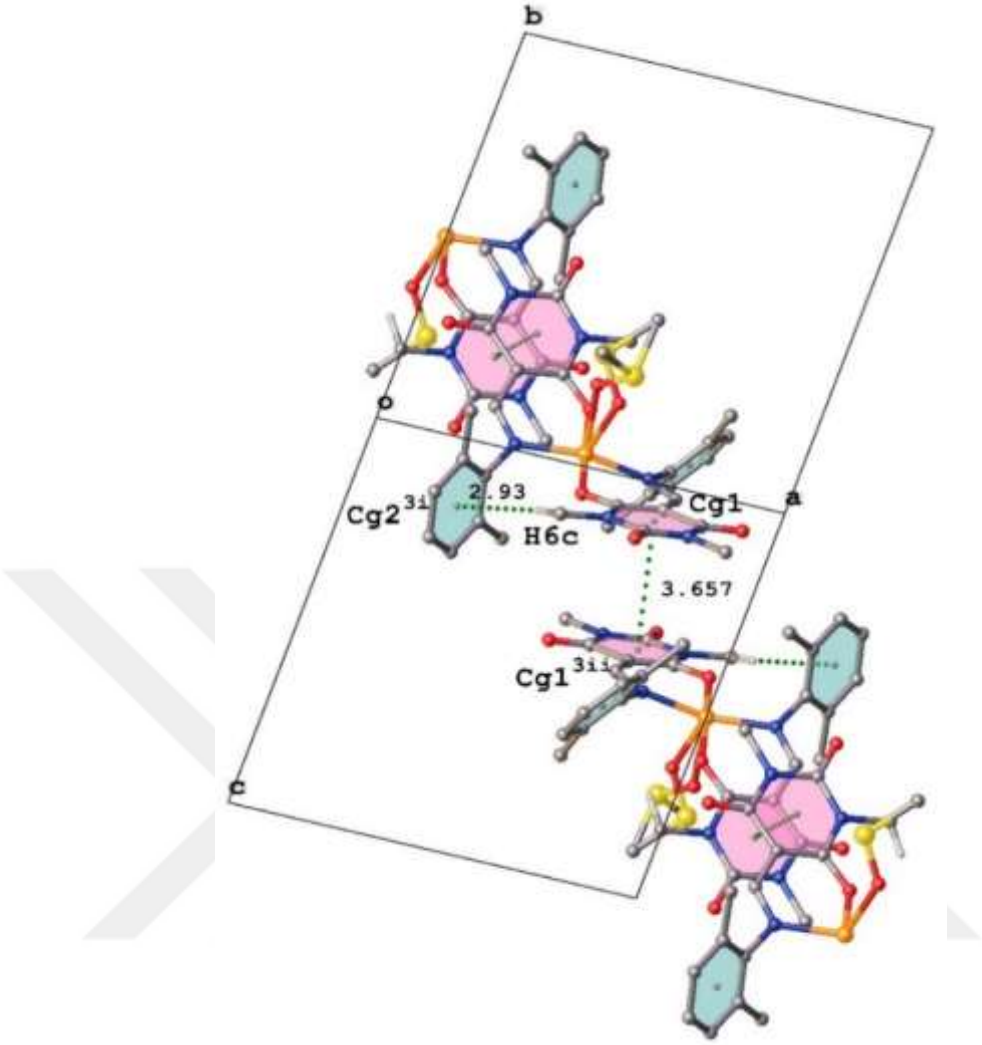
değeriyle N1 ve $N1^{3i}$ atomlarıdır. Söz konusu düzlemi oluşturan iki şelat halkası arasındaki dihedral açı 27,92(15)° bulunmuştur. $S1/C16/S1^{3i}/C16^{3i}$ atomlarından oluşan, buruşma parametresi Q(2)= -1,084(8) Å olarak elde edilen 4-üyeli halka, eyer (veya kelebek) konformasyonundadır.

$Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3) bileşiğinin kristal yapısı Tablo 6.18' de belirtilen C–H···π etkileşimi ile kararlı haldedir. Kristal yapısının kararlılığı, (x, y, z)'deki barbitürat halkası (Cg1) ile [(3ii): 3/2 –x, 1/2 –y, 1 –z]'de bulunan barbitürat haklasının ($Cg1^{3i}$) katıldığı π···π etkileşimi ile sağlanmaktadır. Bu etkileşim sayesinde moleküller Şekil 6.21'de gösterildiği gibi [101] doğrultusu boyunca 1 boyutta zincir oluşturacak şekilde istiflenmektedir.

$Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3)'de moleküler yapı ve paketlenme düzeni, $2[Cu(L^1)_2]$ (1) ve $2[Cu(L^1)_2(4,4'bpy)]$ (2)'den oldukça farklıdır; bu durumun, öncelikle farklı kristallendirme koşulları ve reaksiyon süreçlerinden kaynaklandığı söylenebilir. $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3)'de C–H···O tipi etkileşimlerin gözlenmemesine bağlı olarak paketlenme düzeninin $2[Cu(L^1)_2]$ (1) ve $2[Cu(L^1)_2(4,4'bpy)]$ (2)'den çarpıcı derecede farklı olması; çözünen molekülü DMSO'daki dönü düzensizliği ya da metal merkezi etrafındaki şelat birimlerindeki yüksek derecedeki bükülmeye atfedilebilir.

Tablo 6.18. $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3)'ün etkileşme geometrileri (Å, º)

| Y–X···Cg / Cg···Cg | X···Cg | Y–X···Cg | Y···Cg / Cg···Cg |
|---|---|---|---|
| $C6–H6C···Cg2^{3i}$ | 2,93 | 168 | 3,871(5) |
| $Cg1···Cg1^{3ii}$ | | | 3,657(2) |
| Simetri işlemleri: (3i) 1 –x, y, 1/2 –z; (3ii) 3/2 –x, 1/2 –y, 1 –z.. | | | |
| Cg1 ve Cg2; sırasıyla N2/N3/C2-C5 ve C8-C13 halkalarının kütle merkezleridir. | | | |




Şekil 6.21 $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3)'ün, moleküller arası C–H···π etkileşimleri de dahil olmak üzere, π···π istifleme etkileşimleri aracılığıyla oluşturulan 1 boyutlu zincirinin [111] yönü boyunca gösterimi. (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov, 2019)

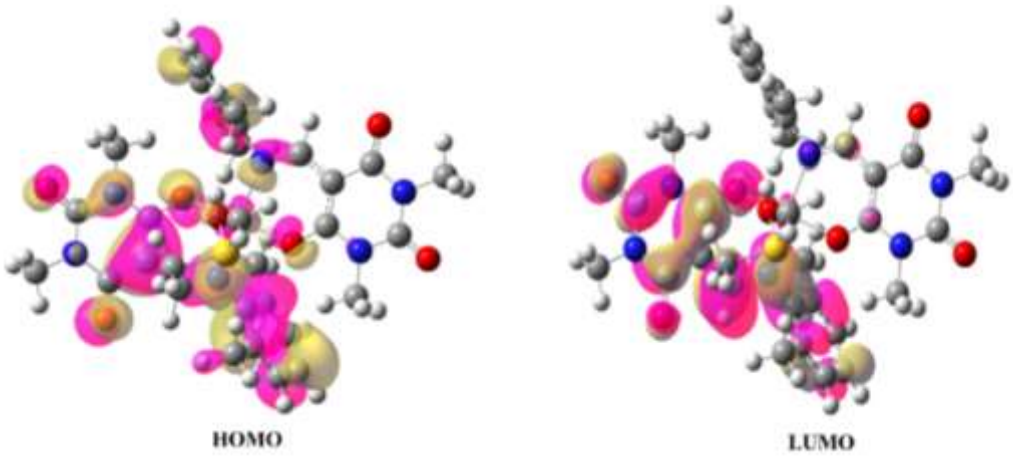
### *6.5.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar*

Bileşiğin optimize edilmiş geometrisi ile kristalografik olarak elde edilen geometrisine ait değerler Tablo 6.19'da karşılaştırılmıştır. Hesaplama sonucu elde edilen veriler deneysel olarak elde edilenlerle uyum içindedir.

Tablo 6.19 $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3)'ün deneysel ve hesaplanan geometrik parametrelerinin karşılaştırılması

| | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan | | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan |
|---|---|---|---|---|---|
| Bağ Uzunlukları | | | | | |
| Cu1–O1 | 1,934(2) | 1,824(2) | C1–C2 | 1,414(5) | 1,404(5) |
| Cu1–N1 | 1,995(3) | 1,885(3) | C2–C3 | 1,394(5) | 1,388(5) |
| Cu1–O4 | 2,301(6) | 2,200(6) | O1–C3 | 1,258(4) | 1,249(4) |
| N1–C1 | 1,299(4) | 1,280(4) | | | |
| Bağ Açıları | | | | | |
| $N1–Cu1–N1^{3i}$ | 162,62(18) | 160,22(18) | N1–Cu1–O1 | 91,01(10) | 90,00(10) |
| $O1–Cu1–O1^{3i}$ | 175,25(18) | 179,25(18) | $N1–Cu1–O1^{3i}$ | 89,70(10) | 91,50(10) |
| N1–Cu1–O4 | 106,9(2) | 104,7(2) | | | |

Şekil 6.22'de öncül moleküler orbitalleri gösterilen $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3) kompleksinde HOMO ve LUMO orbitalleri çoğunlukla metansülfinil ve metal iyonu civarında lokalize olmuştur. Moleküldeki alıcı ve verici gruplar bu bölgeler üzerinde yayılım göstermiştir. B3LYP/6-311G(d, p) baz setine göre molekül için Eg enerjisi -3,14 eV değerindedir. Moleküldeki elektronik uyarılmalar öncelikle metal iyonu üzerinden ve metansülfinil grubu üzerinden olmaktadır.




Şekil 6.22 $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3) kompleksinin öncül moleküler orbitalleri (Frisch, 2010)

### *6.5.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları*

$Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3) molekülü yapısal formülleri kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı ile teorik olarak elde edilmiş ve analiz sonuçları Tablo 6.20'de listelenmiştir. Verilere göre, $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3) molekülünün CYP2H substratı olma olasılığı 0,7'den büyük Pa değerleri ile çok yüksektir. Ayrıca, nikotinik alfa4beta2 reseptör antagonisti, böbrek fonksiyon uyarıcısı, nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti, nikotinik alfa4beta4 reseptör agonisti, CYP3A2 substratı, fosfataz inhibitörü, asilkarnitin hidrolaz inhibitörü aktivitelerini işaret etmektedir.

Tablo 6.20 $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3)'ün Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi

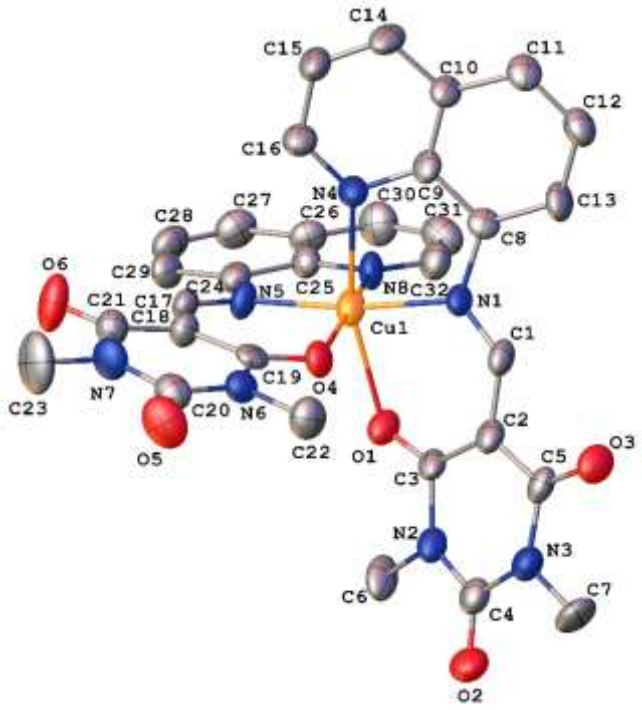
| Pa | Pi | Biyolojik Aktivite |
|---|---|---|
| 0,699 | 0,036 | CYP2H substratı |
| 0,619 | 0,003 | Nikotinik alfa4beta2 reseptör antagonisti |
| 0,613 | 0,035 | Böbrek fonksiyon uyarıcısı |
| 0,611 | 0,066 | Nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti |
| 0,571 | 0,050 | Nikotinik alfa4beta4 reseptör agonisti |
| 0,522 | 0,063 | CYP3A2 substratı |
| 0,510 | 0,102 | Fosfataz inhibitörü |
| 0,506 | 0,063 | Asilkarnitin hidrolaz inhibitörü |

## 6.6 Kompleks 4

### *6.6.1 Moleküler ve Kristal yapısı*

*P*-1 uzay grubunda triklinik kristal sisteminde kristallenmiş olan bileşiğin moleküler yapısı Şekil 6.23'teki gibidir. Cu1 atomu, meridyonel konfigürasyonda yönelmiş iki mono-anyonik üç-dişli ligand $[(L^2)^-]$ ile koordinasyon halinde olup altılı $CuN_4O_2$ koordinasyon geometrisine sahiptir; enamin grubunun azot donör atomları (N1 ve N5) karşılıklı olarak trans düzenleniminde, kinolin halkasının azot donör atomları (N4 ve N8) ve barbitürat halkasının karbonil oksijen donör atomları (O1 ve O4) cis düzenleniminde yerleşmişlerdir. Altılı-koordinasyona sahip bir metal

kompleksi için merkezi metal iyonu çevresinde iki olası ligand düzenlemesi vardır: *oktahedral* ve *trigonal prizma*. Sürekli şekil ölçümü (Continious Shape Measure, CShM) (Pinsky ve Avnir, 1998) belirli bir çokyüzlüdeki (polyhedral) ideal bir geometriden bozulmanın derecesini belirlemek için kullanılan en yaygın yöntemdir. CShM kullanılarak, Cu1 atomu etrafındaki koordinasyon çevresinin şekil ölçümlerinin değerleri, oktahedron ve trigonal prizma için sırasıyla $S(O_h)$= 1,511 (ideal oktahedron için $S(O_h)$= 0'dır) ve $S(D_{3h})$= 11,930 (ideal trigonal prizma için $S(D_{3h})$=0'dır) olarak hesaplanmıştır. Elde edilen bu verilere göre bakır atomunun koordinasyon çevresi, ekvatoral düzlemde N1, N5, N8 ve O4 atomları ve eksenel konumlarda ise O1 ve N4 atomları ile *bozulmuş oktahedral* geometriye sahiptir. Cu–N bağ mesafeleri 1,975(7)-2,250(8) Å aralığında olup eksenel konumdaki Cu1–N4 [2,250(8) Å] bağ mesafesinin ekvatoral konumdaki Cu–N mesafelerine oranla daha uzun olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, Cu–O bağ mesafeleri için eksenel konumdaki Cu1–O1 [2,275 Å] bağ mesafesi ekvatoral bağ mesafesinden [Cu1–O4: 2,001(7) Å] daha uzundur. Eksenel bağ mesafelerindeki uzama, $3d^9$ Cu(II) sisteminde sıklıkla gözlemlenen Jahn-Teller etkisiyle açıklanabilir (Halcrow, 2013) . Cu1–O4, Cu1–N1, Cu1–N5 ve Cu1–N8 bağ mesafeleri, literatürde rapor edilen üç dişli NOO donör atomlarına sahip barbitürat ligandlarıyla çevrelenmiş olan *bozuk oktahedral geometriye* sahip Cu(II) kompleksiyle (3b) uyumludur (Fırıncı, 2019a). Metal bağlı C–O bağ mesafelerinin (ortalama 1,236 Å) serbest barbitürik asit C–O bağ mesafelerine (ortalama 1,225 Å) kıyasla biraz daha uzun olduğu bulunmuştur. Bu değerler, 3b komleksinde de gözlemlendiği gibi, C=O uzunluklarının kompleksleşmeden çok fazla etkilenmediğini göstermektedir (Fırıncı, 2019a). Merkezi metal iyonu ile koordinasyon atomları arasındaki trans ve cis açıları sırasıyla 162,8(3)-172,6(4)° ve 78,2(3)-102,1(3)° aralığında olup 180° ve 90°'lik ideal açı değerlerinden önemli ölçüde sapmışlardır ve şelasyon halkası geriliminden kaynaklanabilecek olan geometrideki bozulmayı yansıtmaktadırlar. İki ligand arasında metal merkezindeki distorsiyonun derecesini de etkileyen bir asimetri olduğu açıktır. 5-üyeli şelat halkalarının konformasyonları farklı bulunmuştur: Cu1/N1/N4/C8/C9 atomlarından oluşan, buruşma parametreleri Q= 0,271(8) Å ve φ= 2,2° olarak elde edilen halka, zarf konformasyonundadır.




Şekil 6.23 $Cu(L^2)_2$ (4) bileşiğinin %50 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü (Dolomanov vd.,2009)

$Cu(L^2)_2$ (4) bileşiğinin kristal yapısı Tablo 6.21'de verilen moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile kararlı haldedir. Moleküller C16–H16···O6$^{4i}$ ve C32–H32···O3$^{4ii}$ etkileşimleriyle birleşerek $R_2^2(18)$ motifine sahip iki ayrı inversiyon merkezli dimerik yapı oluştururken, bu etkileşimler birlikte düşünüldüğünde, $[\bar{1}1\bar{1}]$ yönü boyunca C(18) motifli sonsuz bir zincir oluştururlar (Şekil 6.24). Benzer şekilde, C14–H14···O3$^{4iii}$ etkileşimi yoluyla moleküller bir araya gelerek $R_2^2(20)$ motifli inversiyon merkezine sahip dimer yapısı oluşturular. Tablo 6.22'de belirtilen, temel asimetrik birimde ve [(4iii) 2 –x, 2 –y, –z]'de bulunan C8-C16 kütle merkezlerinin (Cg2$^{4iii}$) katıldığı π···π etkileşimi bu dimerin kararlılığına katkıda bulunmaktadır. Dimer oluşturan C14–H14···O3$^{4iii}$ ve C16–H16···O6$^{4i}$ etkileşimleri ile bu π···π etkileşimini birlikte düşünürsek, moleküller bu etkileşimlerle $[0\bar{1}1]$ yönü boyunca birbirine bağlanarak bir boyutlu C(18) motifli sonsuz bir dimerik zincir oluştururlar (Şekil 6.25). Ayrıca, C22–H22B···O2$^{4iv}$ etkileşimleri ile moleküller birbirine bağlanarak $[\bar{1}00]$ yönü boyunca C(11) motifli bir boyutlu sonsuz bir zincir oluştururlar ve bu etkileşim ile dimerik C32–H32···O3$^{4ii}$ ve C14–H14···O3$^{4iii}$ etkileşimlerini birlikte düşünürsek a ekseni boyunca uzanan 1 boyutlu sonsuz bir çift zincir

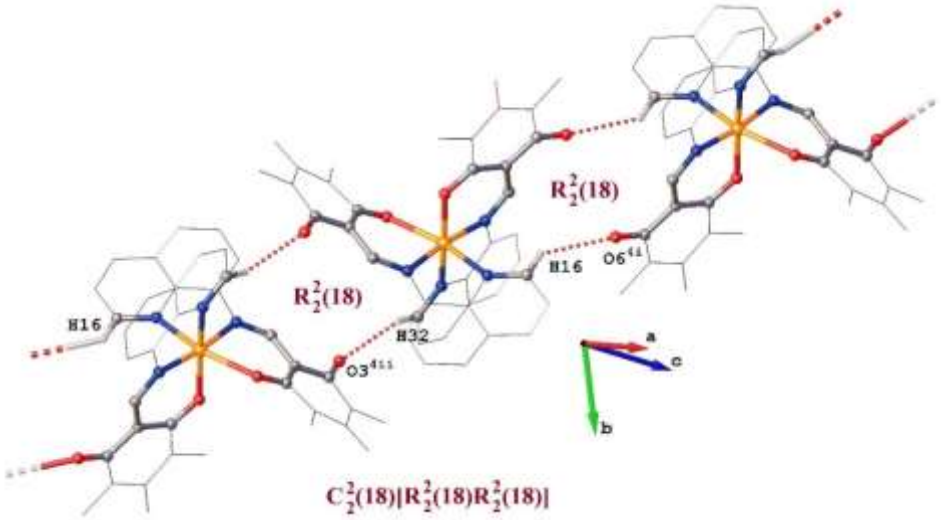
oluştururular. Aynı zamanda, C32–H32···O3$^{4ii}$ ve C14–H14···O3$^{4iii}$ etkileşimleri ile kristal yapıda üç merkezli (bifurcated) klasik olmayan hidrojen bağları oluşmaktadır. Bu hidrojen bağları biyolojik sistemlerde moleküler tanıma ve bağlanma süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, C–H···π etkileşimleri bu çift zincirin kararlılığına katkıda bulunmaktadır. Bunun yanında, bu çift zincirde Şekil 6.26'da gösterilen simetri merkezi orijinle çakışık olan simetri merkezli $R_4^4(28)$ motifli kafes yapı ve üç merkezli (bifurcated) klasik olmayan hidrojen bağlarını içeren $R_3^2(21)$ motifi oluşmaktadır. Son olarak, N6-N7/C18-C21ve C24-C29 halkalarının kütle merkezlerinin katıldığı π···π etkileşimleri ile bu çift zincirler birbirine bağlanarak, a eksenine dik olan iki boyutlu örgüyü oluşturmaktadır. Kristal yapı içinde moleküller üç boyutta zayıf etkileşimlerin yanı sıra van der Waals etkileşmeleri ile istiflenmektedir.

Tablo 6.21 Cu($L^2$)$_2$ (4)'ün hidrojen bağ geometrisi (Å, º)

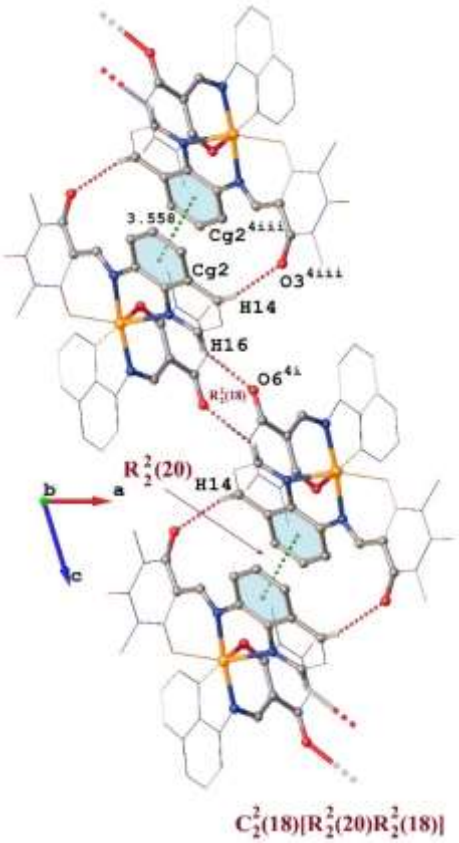
| D–H···A | D–H | H···A | D···A | D–H···A |
|---|---|---|---|---|
| C16–H16···O6$^{4i}$ | 0,93 | 2,57 | 3,259(14) | 131 |
| C32–H32···O3$^{4ii}$ | 0,93 | 2,47 | 3,254(13) | 142 |
| C14–H14···O3$^{4iii}$ | 0,93 | 2,42 | 3,247(14) | 147 |
| C22–H22B···O2$^{4iv}$ | 0,93 | 2,47 | 3,272(14) | 141 |
| Simetri işlemleri: (4i) 2 –x, 1 –y, 1 –z; (4ii) 1 –x, 2 –y, –z; (4iii) 2 –x, 2 –y, –z; (4iv) 1 + x, y, z. | | | | |

Tablo 6.22 Cu($L^2$)$_2$ (4)'ün etkileşme geometrileri (Å, º)

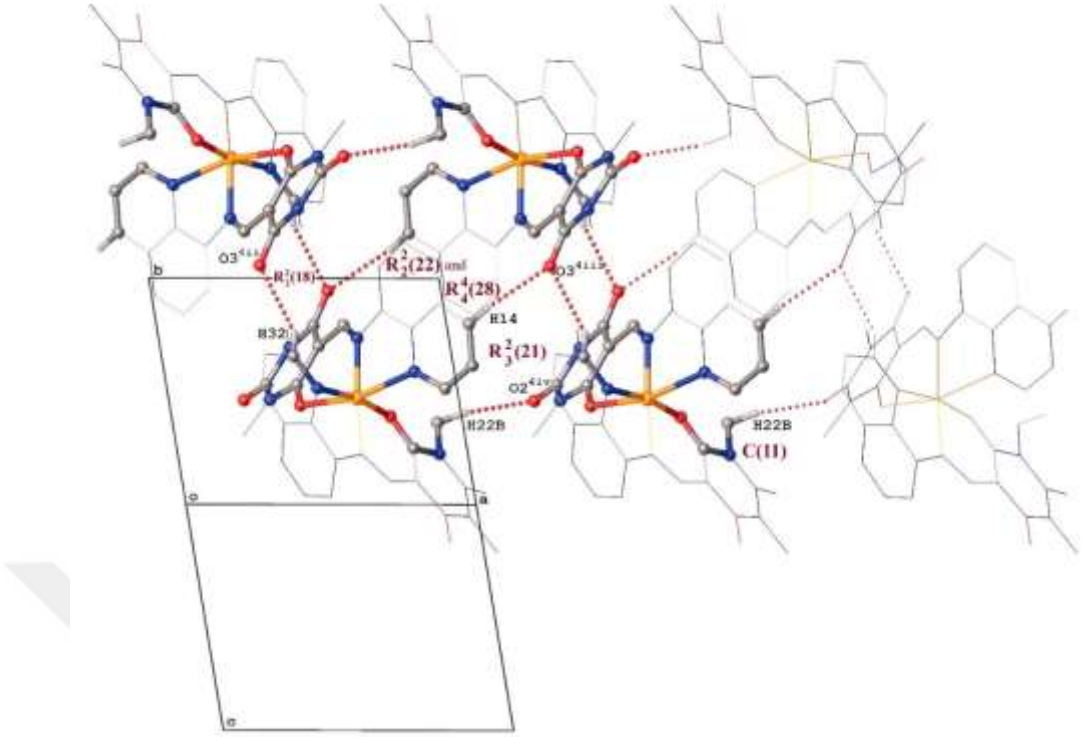
| Y–X···Cg / Cg···Cg | X···Cg | Y–X···Cg | Y···Cg / Cg···Cg |
|---|---|---|---|
| C6–H6B···Cg6$^{4v}$ | 2,71 | 141 | 3,505(12) |
| C13–H13···Cg1$^{4ii}$ | 2,92 | 130 | 3,584(13) |
| Cg2···Cg2$^{4iii}$ | | | 3,558(6) |
| Cg6···Cg7$^{4vi}$ | | | 3,597(7) |
| Cg7···Cg6$^{4vi}$ | | | 3,598(7) |
| Simetri işlemleri: (4ii) 1 –x, 2 –y, –z; (4iii) 2 –x, 2 –y, –z; (4v) –1 + x, y, z; (4vi) 1 –x, 1 –y, 1 –z; (4v) –1 + x, y, z; (4vi) 1 –x, 1 –y, 1 –z.<br>Cg1, Cg2, Cg6 ve Cg7; sırasıyla N2-N3/C2-C5, C8-C13, N6-N7/C18-C21ve C24-C29 halkalarının kütle merkezleridir. | | | |




Şekil 6.24 $Cu(L^2)_2$ (4)'ün moleküller arası dimerik C–H···O etkileşimleri ile oluşturulan dimerik zincir yapısı (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009)




Şekil 6.25 $Cu(L^2)_2$ (4)'ün, moleküller arası moleküller arası π···π etkileşimleri de dahil olmak üzere, C–H···O etkileşimleri yoluyla oluşturulan 1 boyutlu dimerik zincir yapısının b ekseni boyunca gösterimi (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov, 2019)




Şekil 6.26 $Cu(L^2)_2$ (4)'ün dimerik C–H···O etkileşimleri yoluyla oluşturulan 1 boyutlu çift zincir yapısının [011] boyunca gösterimi (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009)

### *6.6.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar*

Bileşiğin optimize edilmiş geometrisi ile kristalografik olarak elde edilen geometrisine ait değerler Tablo 6.23'te karşılaştırılmıştır. Hesaplama sonucu elde edilen veriler deneysel olarak elde edilenlerle uyum içindedir.

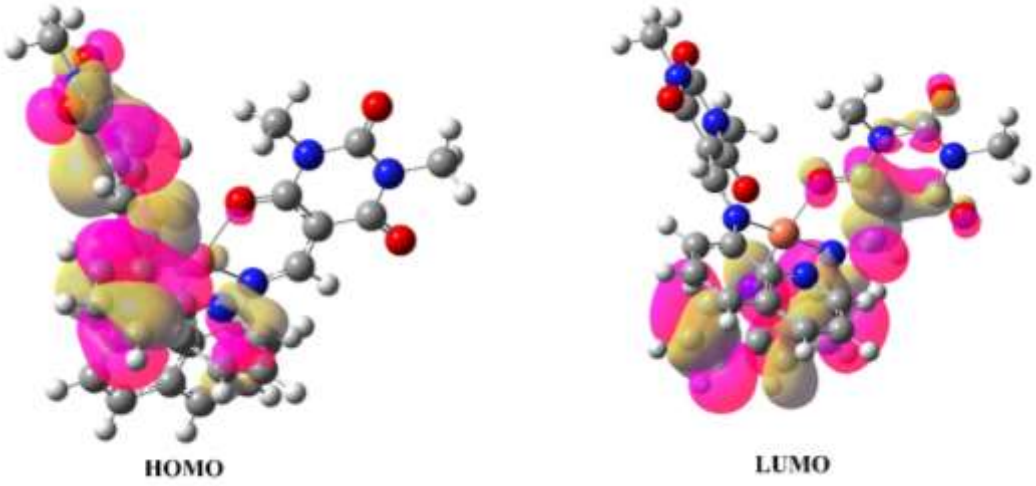
Tablo 6.23 $Cu(L^2)_2$ (4)'ün deneysel ve hesaplanan geometrik parametrelerinin karşılaştırılması

| | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan | | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan |
|---|---|---|---|---|---|
| Bağ Uzunlukları | | | | | |
| Cu1–O1 | 2,275(7) | 2,165(7) | C1–C2 | 1,402(13) | 1,402(13) |
| Cu1–O4 | 2,001(7) | 1,990(7) | C2–C3 | 1,448(13) | 1,440(13) |
| Cu1–N1 | 1,997(7) | 1,990(7) | C3–O1 | 1,220(10) | 1,200(10) |
| Cu1–N4 | 2,250(8) | 2,240(8) | C17–N5 | 1,310(10) | 1,339(10) |
| Cu1–N5 | 1,975(7) | 1,970(7) | C17–C18 | 1,384(12) | 1,374(12) |

Tablo 6.3 (devamı)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Cu1–N8 | 2,012(8) | 2,000(8) | C18–C19 | 1,422(12) | 1,401(12) |
| C1–N1 | 1,300(10) | 1,299(10) | C19–O4 | 1,252(10) | 1,250(10) |
| Bağ Açıları | | | | | |
| N1–Cu1–N5 | 172,6(4) | 170,4(4) | O4–Cu1–N5 | 91,3(3) | 89,3(3) |
| O1–Cu1–N4 | 162,8(3) | 159,8(3) | N4–Cu1–N1 | 78,2(3) | 80,2(3) |
| O4–Cu1–N8 | 169,5(3) | 168,2(3) | N8–Cu1–N1 | 95,6(3) | 94,6(3) |
| O1–Cu1–N1 | 84,9(3) | 89,9(3) | N4–Cu1–N5 | 95,0(3) | 92,0(3) |
| O4–Cu1–N1 | 91,8(3) | 90,5(3) | N8–Cu1–N5 | 82,3(3) | 79,3(3) |
| O1–Cu1–N5 | 102,1(3) | 100,1(3) | | | |

Şekil 6.27'de öncül moleküler orbitalleri gösterilen $Cu(L^2)_2$ (4) kompleksinde HOMO ve LUMO orbitalleri çoğunlukla molekülün simetrisinden kaynaklı olarak molekülün bir yarısında lokalize olmuştur. Moleküldeki alıcı ve verici gruplar bu bölgeler üzerinde yayılım göstermiştir ve bu gruplar tüm moleküle yayılmıştır. B3LYP/6-311G(d, p) baz setine göre molekül için Eg enerjisi -4,54 eV değerindedir. Moleküldeki elektronik uyarılmalar öncelikle metal iyonu üzerinden ve metansülfinil grubu üzerinden olmaktadır.




Şekil 6.27 $Cu(L^2)_2$ (4) kompleksinin öncül moleküler orbitalleri (Frisch, 2010)

### *6.6.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları*

$Cu(L^2)_2$ (4) molekülü yapısal formülleri kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı ile teorik olarak elde edilmiş ve analiz sonuçları Tablo 6.24'te listelenmiştir. Verilere göre, $Cu(L^2)_2$ (4) molekülünün nikotinik alfa4beta4 reseptör agonisti, nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti, nikotinik alfa2beta2 reseptör antagonisti, CYP2H substratı olma olasılığı 0,7'den büyük Pa değerleri ile çok yüksektir. Ayrıca, $Cu(L^2)_2$ (4) molekülü, (R)-6-hidroksinikotin oksidaz inhibitörü, (S)-6-hidroksinikotin oksidaz inhibitörü, nörotransmitter antagonisti, CYP2D2 inhibitörü, fobik bozuklukların tedavisi, adrenalin salınımı uyarıcısı, Na+ taşıyan iki sektörlü ATPase inhibitörü, asilkarnitin hidrolaz inhibitörü, oksijen temizleyici, asetilkolin nöromüsküler bloke edici ajan testosteron 17beta-dehidrojenaz (nadp+) inhibitörü, böbrek fonksiyon uyarıcısı, CYP2A3 substratı, yumurtlama inhibitörü aktivitelerini işaret etmektedir.

Tablo 6.24 $Cu(L^2)_2$ (4)'ün Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi

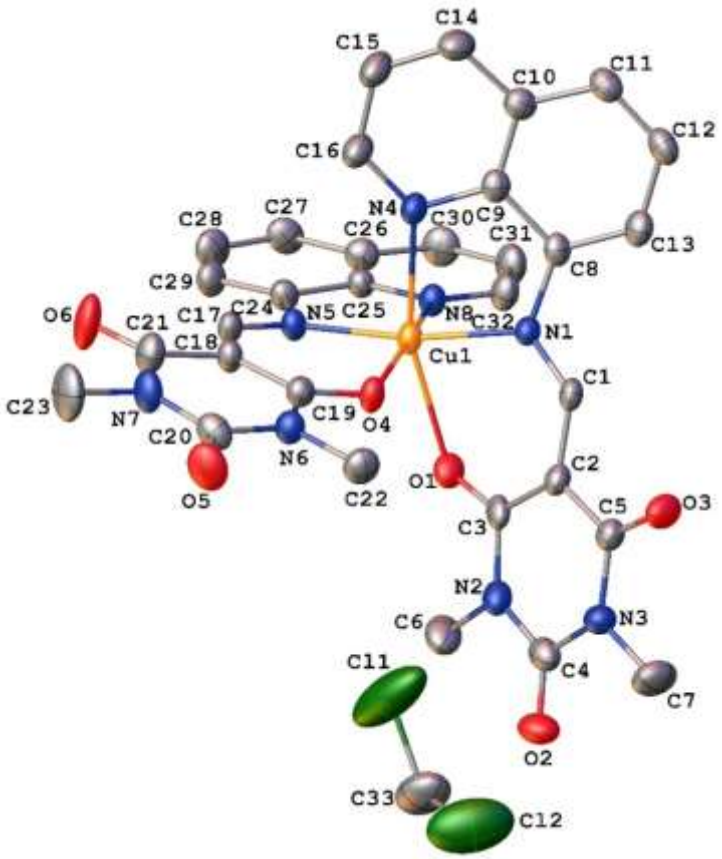
| Pa | Pi | Biyolojik Aktivite |
|---|---|---|
| 0,882 | 0,003 | Nikotinik alfa4beta4 reseptör agonisti |
| 0,818 | 0,008 | Nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti |
| 0,792 | 0,011 | Nikotinik alfa2beta2 reseptör antagonisti |
| 0,703 | 0,035 | CYP2H substratı |
| 0,626 | 0,017 | (R)-6-hidroksinikotin oksidaz inhibitörü |
| 0,612 | 0,015 | (S)-6-hidroksinikotin oksidaz inhibitörü |
| 0,588 | 0,014 | Nörotransmitter antagonisti |
| 0,577 | 0,010 | CYP2D2 inhibitörü |
| 0,572 | 0,136 | Fobik bozuklukların tedavisi |
| 0,570 | 0,003 | Adrenalin salınımı uyarıcısı |
| 0,551 | 0,016 | Na+ taşıyan iki sektörlü ATPase inhibitörü |
| 0,550 | 0,053 | Asilkarnitin hidrolaz inhibitörü |
| 0,542 | 0,038 | Oksijen temizleyici |
| 0,541 | 0,050 | Asetilkolin nöromüsküler bloke edici ajan |
| 0,525 | 0,121 | Testosteron 17beta-dehidrojenaz (NADP+) inhibitörü |
| 0,516 | 0,087 | Böbrek fonksiyon uyarıcısı |
| 0,511 | 0,006 | CYP2A3 substratı |
| 0,501 | 0,057 | Yumurtlama inhibitörü |

## 6.7 Kompleks 5

### *6.7.1 Moleküler ve Kristal yapısı*

*P*-1 uzay grubunda triklinik kristal sisteminde kristallenmiş olan bileşiğin moleküler yapısı Şekil 6.28'de verilmiştir. $Cu(L^2)_2$ (5) bileşiğinin moleküler yapısı $Cu(L^2)_2$ (4) bileşiği ile benzer olup bileşiklerin moleküler yapılarındaki fark kristal örgü içerisindeki kristallendirme çözücüsünden ileri gelmektedir. Cu1 atomu, $Cu(L^2)_2$ (4) bileşiğindeki gibi, meridyonel konfigürasyonda yönelmiş iki mono-anyonik üç-dişli ligand [$(L^2)^-$] ile koordinasyon halinde olup altılı $CuN_4O_2$ koordinasyon geometrisine sahiptir; enamin grubunun azot donör atomları (N1 ve N5) karşılıklı olarak trans düzenleniminde, kinolin halkasının azot donör atomları (N4 ve N8) ve barbitürat halkasının karbonil oksijen donör atomları (O1 ve O4) cis düzenleniminde yerleşmişlerdir. Cu1 metal iyonunun koordinasyon çevresi, CShM kullanılarak hesaplanan $S(O_h)$= 1,918 ve $S(D_{3h})$= 11,526 değeri ile *bozulmuş oktahedral* geometriye sahiptir (Pinsky ve Avnir, 1998). N1, N5, N8 ve O4 atomları ekvatoral düzlemde, O1 ve N4 atomlarının ise eksenel konumlardadır. Cu–N bağ mesafeleri 1,960(3)-2,026(4) Å aralığında olup eksenel konumdaki Cu1–N4 [2,274(4) Å] bağ mesafesinin ekvatoral konumdaki Cu–N mesafelerine oranla daha uzun olduğu bulunmuştur; Cu–O bağ mesafeleri için eksenel konumdaki Cu1–O1 [2,331(3) Å] bağ mesafesi ekvatoral bağ mesafesinden [Cu1–O4: 2,014(3) Å] daha uzundur. Eksenel bağ mesafelerindeki uzama, $3d^9$ Cu(II) sisteminde sıklıkla gözlemlenen Jahn-Teller etkisiyle açıklanabilir (Halcrow, 2013). Cu1–O4, Cu1–N1, Cu1–N5 ve Cu1–N8 bağ mesafeleri, literatürde rapor edilen üç dişli NOO-donör atomlarına sahip barbitürat ligandlarıyla çevrelenmiş olan *bozulmuş oktahedral geometriye* sahip Cu(II) kompleksi (3b) (Fırıncı, 2019a) ve $Cu(L^2)_2$ (4) ile uyumludur. Metal bağlı C–O bağ mesafelerinin (ortalama 1,248 Å) serbest barbitürik asit C=O bağ mesafelerine (ortalama 1,225 Å) kıyasla biraz daha uzun olduğu bulunmuştur. Bu değerler, 3b (Fırıncı, 2019a) ve $Cu(L^2)_2$ (4) komplekslerinde de gözlemlendiği gibi, C=O uzunluklarının kompleksleşmeden çok fazla etkilenmediğini göstermektedir (Fırıncı, 2019a). Merkezi metal iyonu ile koordinasyon atomları arasındaki trans ve cis açıları sırasıyla 161,71(12)-170,48(15)° ve 96,66(15)-105,54(14)° aralığında olup 180° ve 90°'lik ideal açı değerlerinden önemli ölçüde sapmışlardır ve şelasyon halkası

geriliminden kaynaklanabilecek olan geometrideki bozulmayı yansıtmaktadırlar. İki ligand arasında metal merkezindeki distorsiyonun derecesini de etkileyen bir asimetri olduğu açıktır. 5-üyeli şelat halkalarından biri [Cu1/N1/N4/C8/C9] zarf konformasyonuna sahiptir. Buruşma parametreleri Q= 0.254(4), φ= 2.3(12)° olarak belirlenmiştir.




Şekil 6.28 $Cu(L^2)_2$ (5) bileşiğinin %50 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü (Dolomanov vd., 2009)

$Cu(L^2)_2$ (5) molekülünde, kompleks molekül ile çözücü diklorometan molekülü arasında molekül içi C–H···O etkileşimi vardır (Tablo 6.25). Ayrıca moleküller arası C–H···O etkileşimleri bulunmaktadır. C16–H16···O6$^{5i}$ etkileşimi sayesinde kristal yapıda simetri merkezi orijinle çakışık olan simetri merkezli $R_2^2(18)$ motifinde dimerik yapı oluşur. C32–H32···O3$^{5ii}$ etkileşimi (x, y, z) ve (1 –x, 1 –y, 2 –z) kesirsel koordinatlara sahip moleküller arasında inversiyon simetrisine sahip $R_2^2(18)$ motifli bir dimer oluştururken, C30–H30···O5$^{5iii}$ etkileşimi molekülleri b ekseni boyunca birbirine bağlayarak bir boyutlu sonsuz bir C(11) polimerik zincirini oluşturur. Bu iki

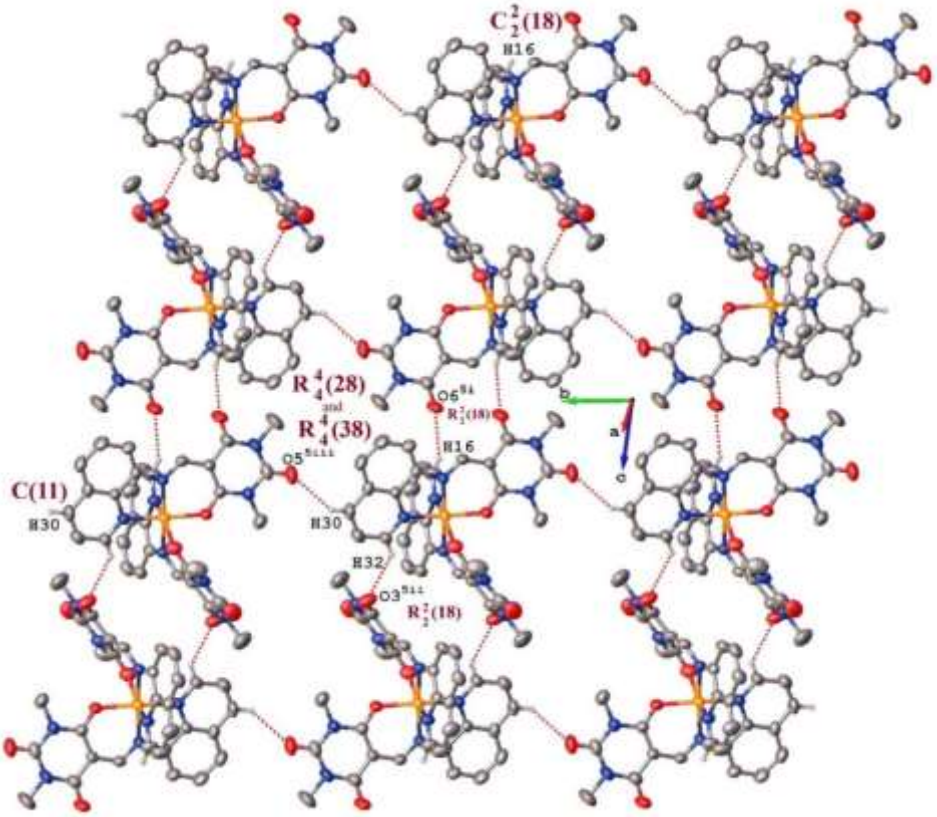
etkileşim birlikte 2 boyutlu polimetrik bir tabaka oluşturur, bu tabaka ($\bar{1}01$) düzlemine paraleldir. N2-N3/C2-C5 halkasının kütle merkezinin katıldığı C13–H13···π etkileşmesi bu iki boyutlu örgüsel yapıya katkıda bulunmaktadır (Tablo 6.26). Bu yapıda, Şekil 6.29'de gösterilen, $R_4^4(28)$, $R_4^4(38)$ ve $R_4^4(32)$ motifli simetri merkezli kafes yapıları ile $C_2^2(18)[R_2^2(18)R_2^2(18)]$ grafik seti notasyonu ile temsil edilen bir boyutlu sonsuz bir dimerik zincir tanımlanabilir. C22–H22b···O2$^{5iv}$ etkileşimleri ile moleküller a ekseni boyunca birbirine bağlanarak bir boyutta ikinci bir C(11) motifli sonsuz polimerik zincir oluştururlar. Bu iki zincir oluşturan etkileşimler birlikte iki boyutlu, (001) düzlemine parallel olan polimerik bir tabaka oluşturur. Bu iki boyutlu örgüsel yapıda, Şekil 6.30'da gösterilen, inversiyon merkezine sahip olan ve $R_4^4(38)$ motifiyle temsil edilebilecek kafes yapısı oluşmaktadır. Ayrıca, C14–H14···O3$^{5v}$ etkileşimi, asimetrik birimdeki molekül ile [(5v) –x, 1 –y, 2 –z]'deki molekül arasında inversiyon simetrisine sahip $R_2^2(20)$ motifinde bir dimer oluşturur. Bu etkileşim ile dimerik C32–H32···O3$^{5ii}$ etkileşimi birlikte bir boyutta a ekseni boyunca uzanan sonsuz bir çift zincir oluşturur. Bu bir boyutlu yapıya; C13–H13··· π etkileşimi ile C8-C13 halkalarının kütle merkezlerinin katıldığı π···π etkileşimi katkı sağlar. Ayrıca, söz konusu bir boyutlu örgüsel yapıda $C_2^1(11)[R_2^2(18)R_2^2(20)]$ grafik seti notasyonu ile temsil edilen bir boyutlu sonsuz bir dimerik zincir, moleküllerin dimerik yapılarını içeren $R_4^4(28)$ motifli kafes yapısı ve üç merkezli klasik olmayan hidrojen bağlarını barındıran $R_3^2(22)$ motifi tanımlanabilir (Şekil 6.31). Kompleksin başka bir paket yapısı, Şekil 6.32'de gösterilen, $R_4^4(28)$ grafik setini içeren dimerik yapıyı oluşturur. Aynı zamanda, çözücü molekülü, moleküller arası kısa H···Cl [H28···Cl15vi: 2,88 Å olup van der Walls değeri 2,95 Å'dan küçüktür; simetri kodu: (5vi) 1 –x, 1 –y, 1 –z] ve C33–H33A···O2 etkileşimleri ile bu yapıya dahil olur. Ek olarak, N6-N7/C18-C21 ve C23-C28 halka merkezlerinin katıldığı π ···π etkileşimleri bu yapıya katkıda bulunur. Sonuç olarak moleküller, molekül içi H···Cl ve moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile üç boyutlu örgüyü oluştururlar. Bu örgüde çözücü molekülleri Şekil 6.33'te gösterildiği gibi c ekseni boyunca istiflenmişledir.

Tablo 6.25 $Cu(L^2)_2$ (5)'in hidrojen bağ geometrisi (Å, º)

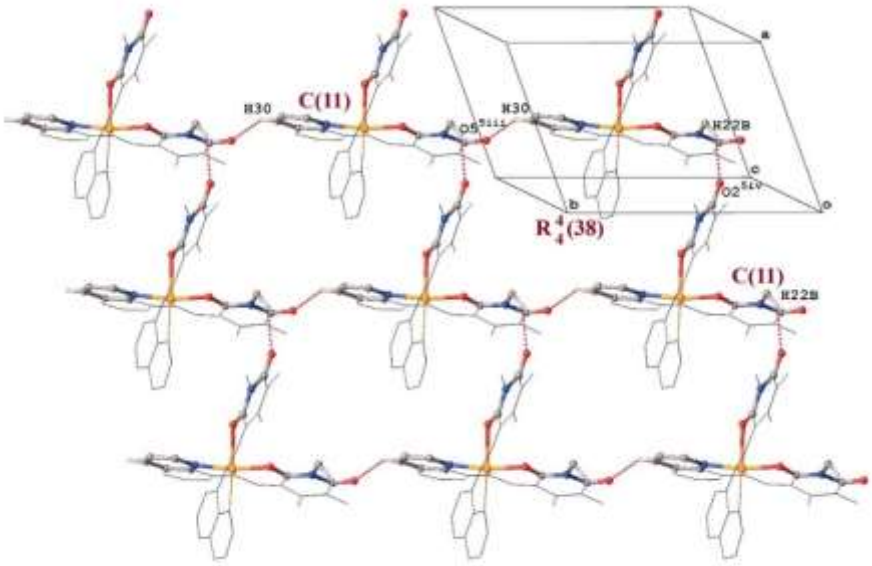
| D–H···A | D–H | H···A | D···A | D–H···A |
|---|---|---|---|---|
| C33–H33A···O2 | 0,97 | 2,42 | 3,270(9) | 147 |
| C16–H16···O6$^{5i}$ | 0,93 | 2,51 | 3,176(8) | 129 |
| C32–H32···O3$^{5ii}$ | 0,93 | 2,53 | 3,253(6) | 135 |
| C30–H30···O5$^{5iii}$ | 0,93 | 2,54 | 3,316(7) | 141 |
| C22–H22b···O2$^{5iv}$ | 0,96 | 2,54 | 3,326(7) | 139 |
| C14–H14···O3$^{5v}$ | 0,93 | 2,47 | 3,342(7) | 157 |
| Simetri işlemleri: (5i): –x, 1 –y, 1 –z; (5ii): 1 –x, 1 –y, 2 –z; (5iii): x, 1 + y, z; (5iv): –1 + x, y, z; (5v) –x, 1 –y, 2 –z. | | | | |

Tablo 6.26 $Cu(L^2)_2$ (5)'in etkileşme geometrileri (Å, º)

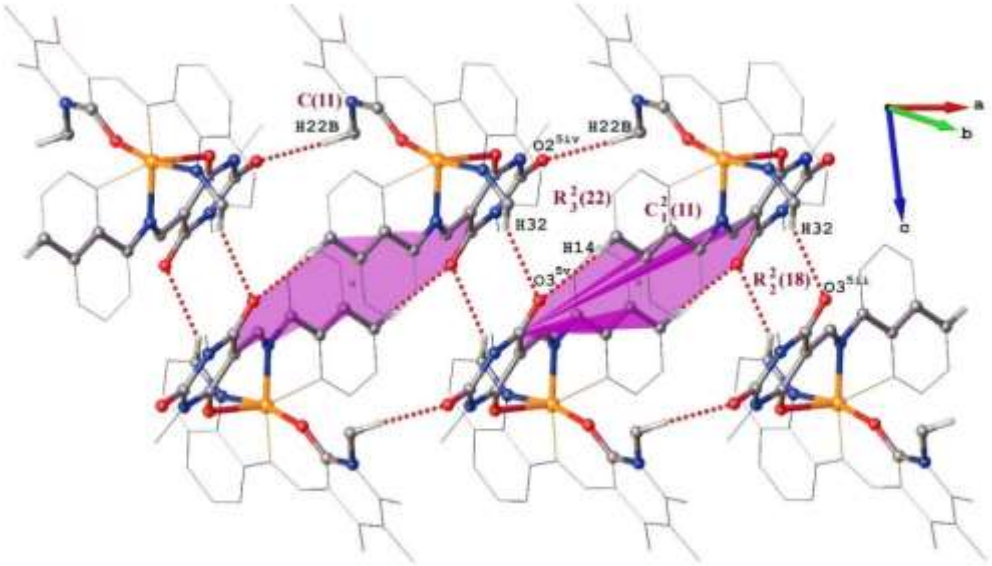
| Y–X···Cg / Cg···Cg | X···Cg | Y–X···Cg | Y···Cg / Cg···Cg |
|---|---|---|---|
| C6–H6B···Cg6$^{5vii}$ | 2,72 | 128 | 3,394(7) |
| C13–H13···Cg1$^{5ii}$ | 2,88 | 121 | 3,455(6) |
| C33–Cl2···Cg3$^{5viii}$ | 3,523(4) | 149 | 5,026(8) |
| Cg2···Cg2$^{5v}$ | | | 3,453(3) |
| Cg6···Cg7$^{5vi}$ | | | 3,659(3) |
| Cg7···Cg6$^{5vi}$ | | | 3,659(3) |
| Simetri işlemleri: (5ii) 1 –x, 1 –y, 2 –z; (5v) –x, 1 –y, 2 –z; (5vi) 1 –x, 1 –y, 1 –z; (5vii) 1 +x, y, z; (5viii) 1 + x, –1 + y, z.<br>Cg1, Cg2, Cg3, Cg6 ve Cg7; sırasıyla N2/N3/C2-C5, C8-C13, N4/C9-C16, N6-N7/C18-C21 ve C23-C28 halkalarının kütle merkezleridir. | | | |



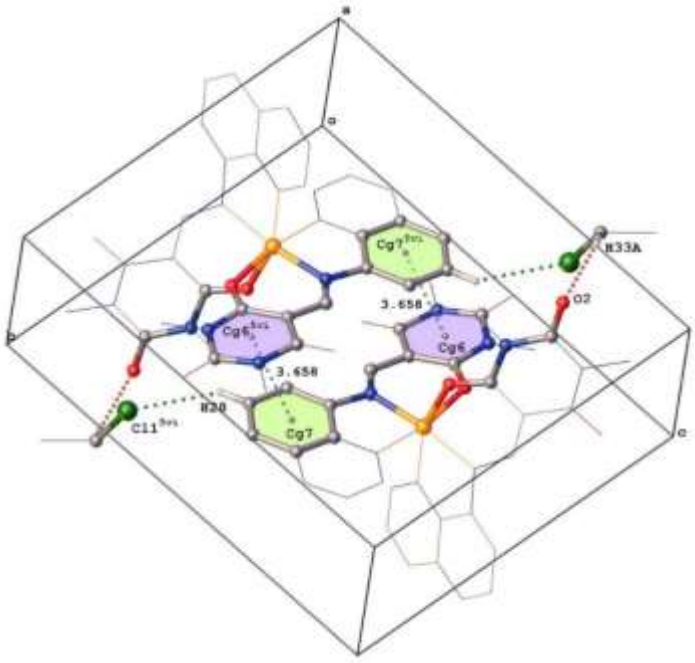

Şekil 6.29 $Cu(L^2)_2$ (5)'in moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile oluşan, $(\bar{1}01)$ düzleminde parallel iki boyutlu örgüsel yapısının görünümü (Çözücü molekülleri ve etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009)



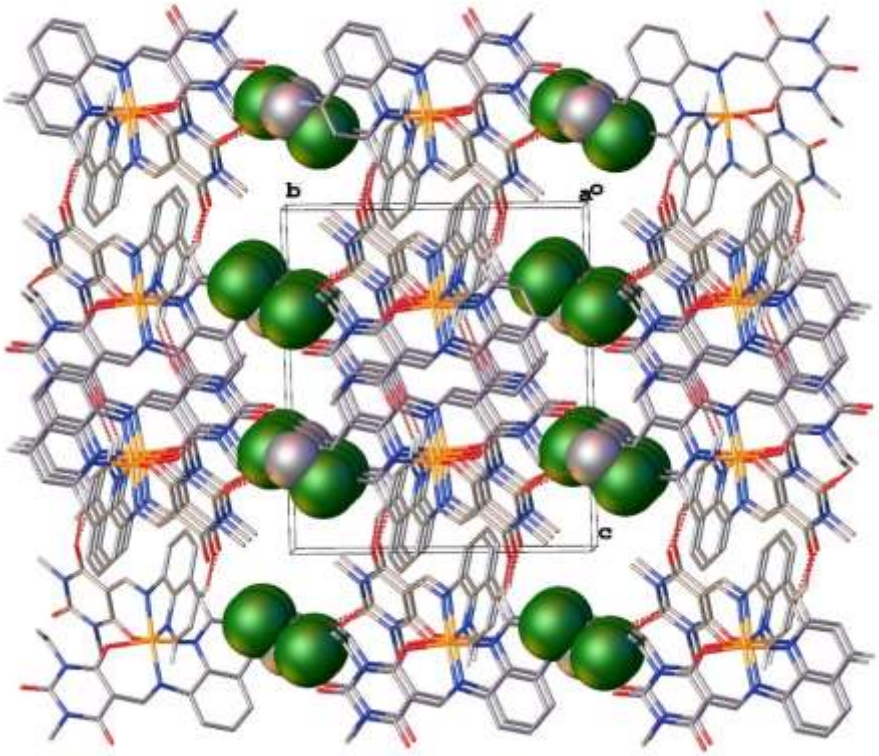

Şekil 6.30 $Cu(L^2)_2$ (5)'in moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile oluşan, (001) düzleminde parallel iki boyutlu örgüsel yapısının görünümü (Çözücü molekülleri ve etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009)




Şekil 6.31 Cu($L^2$)$_2$ (5)'in moleküller arası C–H···O etkileşimleri ile oluşan çift zincir yapısının görünümü (Çözücü molekülleri ve etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2019)




Şekil 6.32 Cu($L^2$)$_2$ (5)'in moleküller arası π···π etkileşimleri de dahil olmak üzere, molekül içi H···Cl ve C–H···O etkileşimleri ile oluşan üç boyutlu kafes yapısının görünümü (Etkileşmelere dahil olmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir) (Dolomanov vd., 2009)




Şekil 6.33 $Cu(L^2)_2$ (5)'in birim hücre içerisinde oluşan moleküler paketlenme düzeninin görünümü

### *6.7.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar*

Bileşiğin optimize edilmiş geometrisi ile kristalografik olarak elde edilen geometrisine ait değerler Tablo 6.27'de karşılaştırılmıştır. Hesaplama sonucu elde edilen veriler deneysel olarak elde edilenlerle uyum içindedir.

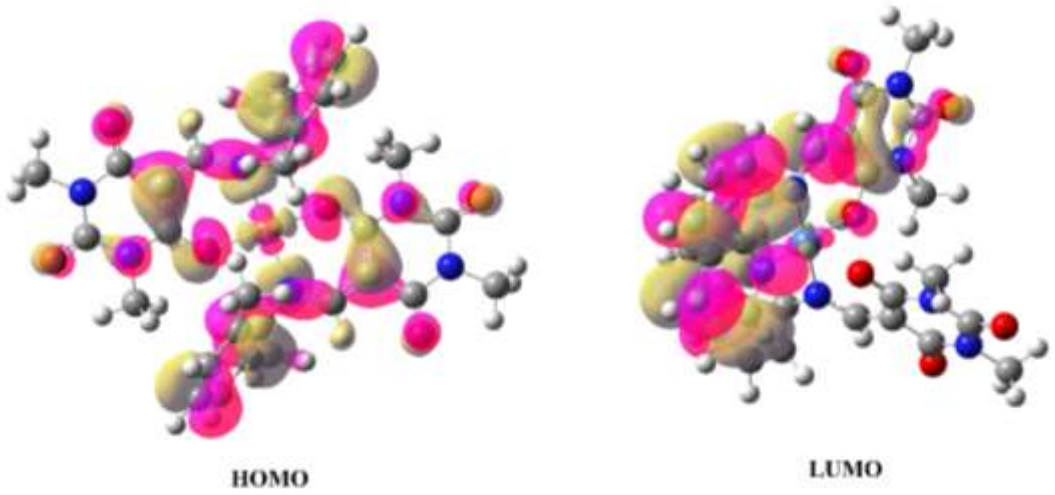
Tablo 6.27 $Cu(L^2)_2$ (5)'in deneysel ve hesaplanan geometrik parametrelerinin karşılaştırılması

| | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan | | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan |
|---|---|---|---|---|---|
| Bağ Uzunlukları | | | | | |
| Cu1–O1 | 2,331(3) | 2,233(3) | C1–C2 | 1,402(6) | 1,405(6) |
| Cu1–O4 | 2,014(3) | 2,00(3) | C2–C3 | 1,420(6) | 1,439(6) |
| Cu1–N1 | 2,005(3) | 2,105(3) | C3–O1 | 1,239(5) | 1,228(5) |
| Cu1–N4 | 2,274(4) | 2,269(4) | C17–N5 | 1,303(6) | 1,299(6) |
| Cu1–N5 | 1,960(3) | 1,890(3) | C17–C18 | 1,408(7) | 1,400(7) |
| Cu1–N8 | 2,026(4) | 2,036(4) | C18–C19 | 1,415(6) | 1,404(6) |
| C1–N1 | 1,315(5) | 1,320(5) | C19–O4 | 1,259(5) | 1,248(5) |

Tablo 6.27 (devamı)

| Bağ Açıları | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| N1–Cu1–N5 | 170,48(15) | 169,30(15) | O4–Cu1–N5 | 90,35(14) | 88,25(14) |
| O1–Cu1–N4 | 161,71(12) | 157,70(12) | N4–Cu1–N1 | 77,89(14) | 75,00(14) |
| O4–Cu1–N8 | 165,44(15) | 167,44(15) | N8–Cu1–N1 | 96,66(15) | 99,55(15) |
| O1–Cu1–N1 | 83,82(13) | 80,62(13) | N4–Cu1–N5 | 92,75(14) | 90,15(14) |
| O4–Cu1–N1 | 92,18(14) | 89,38(14) | N8–Cu1–N5 | 82,38(15) | 85,48(15) |
| O1–Cu1–N5 | 105,54(14) | 103,54(14) | | | |

Şekil 6.34'te öncül moleküler orbitalleri gösterilen $Cu(L^2)_2$ (5) kompleksinde HOMO orbitalleri çoğunlukla molekülün tamamına lokalize olurken LUMO orbitalleri yüksek elektron çekici bölge olan diazinane-trionato gruplarına lokalize olmuştur. Moleküldeki verici gruplar bu bölgeler üzerinde yayılım gösterirken, alıcı ve gruplar tüm moleküle yayılım göstermiştir. B3LYP/6-311G(d, p) baz setine göre molekül için Eg enerjisi -3, 22 eV değerindedir. Moleküldeki elektronik uyarılmalar öncelikle tüm molekül grubu üzerinden olmaktadır.




Şekil 6.34 $Cu(L^2)_2$ (5) kompleksinin öncül moleküler orbitalleri

### *6.7.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları*

$Cu(L^2)_2$ (5) molekülü yapısal formülleri kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı ile teorik olarak elde edilmiş ve analiz sonuçları Tablo 6.28'de listelenmiştir. Verilere göre, $Cu(L^2)_2$ (5) molekülünün Nikotinik alfa4beta4 reseptör

agonisti, nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti, nikotinik alfa2beta2 reseptör antagonisti, CYP2H substratı olma olasılığı 0,7'den büyük pa değerleri ile çok yüksektir. Ayrıca, $Cu(L^2)_2$ (5) molekülü(R)-6-hidroksinikotin oksidaz inhibitörü, (S)-6-hidroksinikotin oksidaz inhibitörü, nörotransmitter antagonisti, CYP2D2 inhibitörü, fobik bozuklukların tedavisi, adrenalin salınımı uyarıcısı, Na+ taşıyan iki sektörlü ATPase inhibitörü, asilkarnitin hidrolaz inhibitörü, oksijen temizleyici, asetilkolin nöromüsküler bloke edici ajan, testosteron 17beta-dehidrojenaz (NADP+) inhibitörü, böbrek fonksiyon uyarıcısı, CYP2A3 substratı, yumurtlama inhibitörü aktivitelerini işaret etmektedir.

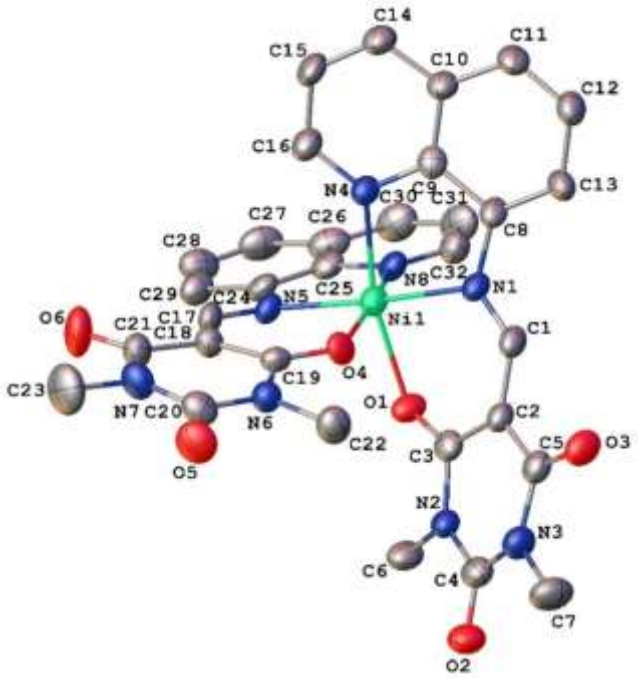
Tablo 6.28 $Cu(L^2)_2$ (5)'in Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi

| $P_a$ | Pi | **Biyolojik Aktivite** |
|---|---|---|
| 0,882 | 0,003 | Nikotinik alfa4beta4 reseptör agonisti |
| 0,818 | 0,008 | Nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti |
| 0,792 | 0,011 | Nikotinik alfa2beta2 reseptör antagonisti |
| 0,703 | 0,035 | CYP2H substratı |
| 0,626 | 0,017 | (R)-6-hidroksinikotin oksidaz inhibitörü |
| 0,612 | 0,015 | (S)-6-hidroksinikotin oksidaz inhibitörü |
| 0,588 | 0,014 | Nörotransmitter antagonisti |
| 0,577 | 0,010 | CYP2D2 inhibitörü |
| 0,572 | 0,136 | Fobik bozuklukların tedavisi |
| 0,570 | 0,003 | Adrenalin salınımı uyarıcısı |
| 0,551 | 0,016 | Na+ taşıyan iki sektörlü ATPase inhibitörü |
| 0,550 | 0,053 | Asilkarnitin hidrolaz inhibitörü |
| 0,542 | 0,038 | Oksijen temizleyici |
| 0,541 | 0,050 | Asetilkolin nöromüsküler bloke edici ajan |
| 0,525 | 0,121 | Testosteron 17beta-dehidrojenaz (NADP+) inhibitörü |
| 0,516 | 0,087 | Böbrek fonksiyon uyarıcısı |
| 0,511 | 0,006 | CYP2A3 substratı |
| 0,501 | 0,057 | Yumurtlama inhibitörü |

## 6.8 Kompleks 6

### *6.8.1 Moleküler ve Kristal yapısı*

*P*-1 uzay grubunda triklinik kristal sisteminde kristallenmiş olan bileşiğin moleküler yapısı (Şekil 6.35) $Cu(L^2)_2$ (4) ile benzerdir; Cu(II) iyonunun yerini Ni(II) iyonu almıştır. Ni1 atomu, meridyonel konfigürasyonda yönelmiş iki mono-anyonik üç-dişli ligand [$(L^2)^-$] ile koordinasyon halinde olup altılı $CuN_4O_2$ koordinasyon geometrisine sahiptir; enamin grubunun azot donör atomları (N1 ve N5) karşılıklı olarak trans düzenleniminde, kinolin halkasının azot donör atomları (N4 ve N8) ve barbitürat halkasının karbonil oksijen donör atomları (O1 ve O4) cis düzenleniminde yerleşmişlerdir. Ni(II) metal iyonunun koordinasyon çevresi, CShM kullanılarak hesaplanan $S(O_h)$= 1,034 ve $S(D_{3h})$= 11,477değeri ile *bozulmuş kare piramidal* geometriye sahiptir (Pinsky ve Avnir, 1998). $(L^2)^{-1}$'in metal iyonuyla koordinasyonu, 6 ve 5 üyeli şelat halkalarının ($NiC_3NO$ ve $NiC_2N_2$) oluşumuna yol açmıştır. Nikel atomunun koordinasyon çevresi *bozulmuş oktahedral* geometriye sahiptir. Metal–azot bağ uzunlukları 2,017(7)-2,093(7) Å aralığında olup enamin N-atomunun Ni1–N1 ve Ni1–N5 [sırasıyla 2,018(7) Å ve 2,017(7) Å] bağ mesafelerinin kinolin halkasının N-atomunun Ni1–N4 ve Ni1–N8 [sırasıyla 2,093(7) Å ve 2,047(7) Å] bağ mesafelerine kıyasla daha kısa olduğu bulunmuştur. Ni–N bağ uzunluklarındaki farklılıklar literatürdeki $[Ni(qsal\text{-}X)_2]$ (Hqsal-X = 5-X-N-(8-kinolil)salisilaldimin, X = OMe 2, Cl 3, Br 4, Me 5, t-Bu 6) komplekslerinde de gözlenmiştir ve $Ni–N_{imin}$ bağ uzunluklarının $Ni–N_{kinolil}$ bağ uzunluklarından ~0,07 Å daha kısa olduğu rapor edilmiştir (Insiti, 2016). Merkezi metal iyonu ile koordinasyon atomları arasındaki trans ve cis açıları sırasıyla 166,5(3)-174,8(3)° ve 79,7(3 )-100,8° aralığında olup 180° ve 90°'lik ideal açı değerlerinden önemli ölçüde sapmışlardır ve şelasyon halkası geriliminden kaynaklanabilecek olan geometrideki bozulmayı yansıtmaktadırlar. İki ligand arasında metal merkezindeki distorsiyonun derecesini de etkileyen bir asimetri olduğu açıktır. 5-üyeli şelat halkası [Ni1/N1/N4/C8/C9] zarf konformasyonuna sahip olup buruşma parametreleri Q= 0,158(7) Å ve φ= 357(3)° olarak belirlenmiştir.




Şekil 6.35 $Ni(L^2)_2$ (6) bileşiğinin %50 olasılık düzeyinde çizilmiş termal elipsoid görünümü (Dolomanov vd., 2009).

$Ni(L^2)_2$ (6)'nin kristal yapısı incelendiğinde, moleküller arası C–H···O tipi iki etkileşim olduğu görülmektedir. Bu etkileşimler Tablo 6.29'da verilmiştir. Bu etkileşimlerin her biri dimerik yapı oluşturmaktadır; temel asimetrik birimdeki molekül ile (6i): 1 –x, 2 –y, 2 –z'deki ve (6ii): 2–x, 2–y, 2–z'deki moleküllerin söz konusu C–H···O etkileşimi ile bağlanmaları sonucunda sırasıyla $R_2^2(20)$ ve $R_2^2(18)$ motifli dimer yapılar oluşmaktadır. Bu etkileşmeler birlikte düşünülürse a ekseni boyunca uzanan sonsuz bir çift zincir oluştururlar. Diğer bir $R_2^2(18)$ motifli dimerik yapı ise moleküller arası H···O etkileşimi ile oluşmaktadır [$H16\cdots O6^{6iii}$: 2.61Å olup van der Walls değeri 2,72 Å'dan küçüktür; simetri kodu: (6iii) –x, 1 –y, 1 –z]. Tüm bu etkileşimler birlikte düşünülürse; C–H···O etkileşimleri ile oluşan çift zincirlerin H···O etkileşimleri ile bağlanması yoluyla $(01\bar{1})$ düzlemi üzerinde iki boyutlu örgüsel yapı oluştururlar (Şekil 6.36). Bu tabakada moleküllerin dimerik yapılarını içeren $R_6^4(30)$ ve $R_6^6(58)$ motifli kafes yapılar ilean $C_2^2(18)[R_2^2(18)R_2^2(18)]$ ve $C_2^2(16)[R_2^2(18)R_2^2(20)]$ notasyonuyla temsil edilebilecek olan bir boyutta sonsuz dimerik zincirler tanımlanabilir. Bununla beraber, iki boyutlu bu supramoleküler yapının kararlılığına, kristal yapıdaki π···π ve C–H···π (Tablo 6.30) etkileşimleri

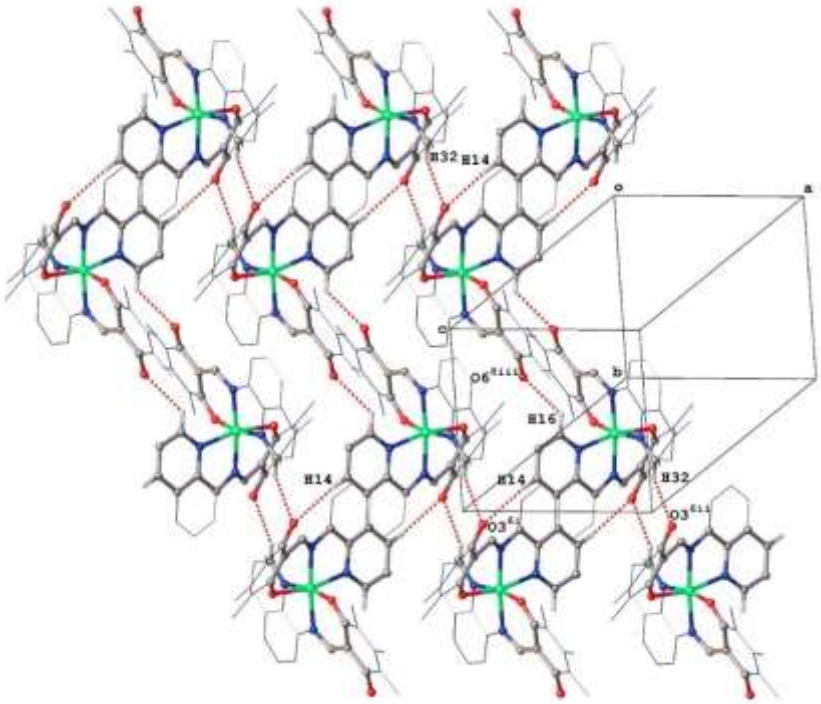
katkıda bulunmaktadır. Moleküllerin üç boyutta istiflenmeleri van der Waals etkileşimleri ile sağlanmaktadır.

Tablo 6.29 $Ni(L^2)_2$ (6)'nın hidrojen bağ geometrisi (Å, º).

| D–H···A | D–H | H···A | D···A | D–H···A |
|---|---|---|---|---|
| C14–H14···O3$^{6i}$ | 0,93 | 2,51 | 3,285(12) | 141 |
| C32–H32···O3$^{6ii}$ | 0,93 | 2,59 | 3,467(12) | 157 |
| Simetri işlemleri: (6i) 1 –x, 2 –y, 2 –z; (6ii) 2–x, 2–y, 2–z. | | | | |

Tablo 6.30 $Ni(L^2)_2$ (6)'nın etkileşme geometrileri (Å, º)

| Y–X···Cg / Cg···Cg | X···Cg | Y–X···Cg | Y···Cg / Cg···Cg |
|---|---|---|---|
| C6–H6A···Cg6$^{6iii}$ | 2.90 | 122 | 3.508(11) |
| C13–H13···Cg1$^{6ii}$ | 2.70 | 132 | 3.388(11) |
| Cg2···Cg2$^{6i}$ | | | 3.771(6) |
| Cg6···Cg7$^{6iv}$ | | | 3.676(6) |
| Cg7···Cg6$^{6iv}$ | | | 3.675(6) |
| Simetri işlemleri: (6i) 1 –x, 2 –y, 2 –z; (6ii) 2 –x, 2 –y, 2 –z; (6iii) 1 +x, y, z; (6iv) 1 –x, 1 –y, 1 –z. Cg1, Cg2, Cg6 ve Cg7; sırasıyla N2/N3/C2-C5, C8-C13, N6-N7/C18-C21 ve C24-C29 halkalarının kütle merkezleridir. | | | |




Şekil 6.36 $Ni(L^2)_2$ (6)'nın moleküller arası C–H···O ve H···O etkileşimleri yoluyla oluşan $(01\bar{1})$ düzlemine paralel olan iki boyutlu tabaka yapısı (Dolomanov vd., 2009)

Bu çalışmanın ışığında, metal iyon türünün kristal fazdaki moleküllerin moleküler geometrisini ve moleküler düzenini etkileyebileceği açıkça gösterilmiştir. Metal iyonunun değiştirilmesi veya kristal yapıya çözücü molekülünün dahil edilmesi ile hidrojen bağları dahil olmak üzere kovalent olmayan etkileşimlerin kontrol edilerek kristalin elektronik özelliklerinin değiştirilebileceği gösterilmiştir.

### *6.8.2 Kuantum Mekaniksel Hesaplamalara İlişkin Sonuçlar*

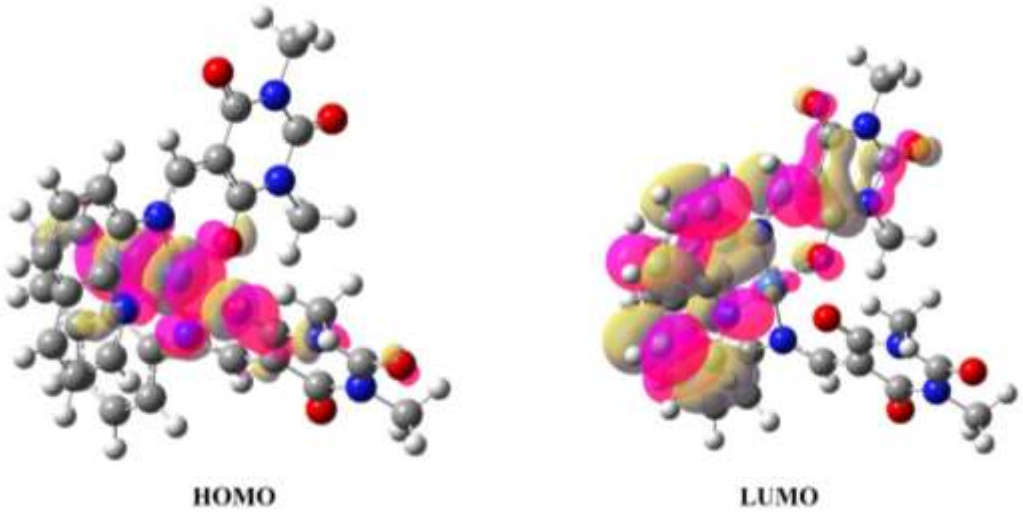
Bileşiğin optimize edilmiş geometrisi ile kristalografik olarak elde edilen geometrisine ait değerler Tablo 6.31 karşılaştırılmıştır. Hesaplama sonucu elde edilen veriler deneysel olarak elde edilenlerle uyum içindedir.

Tablo 6.31 $Ni(L^2)_2$ (6)'nın deneysel ve hesaplanan geometrik parametrelerinin karşılaştırılması

| | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan | | Deneysel (X-ışınları) | Hesaplanan |
|---|---|---|---|---|---|
| Bağ Uzunlukları | | | | | |
| Ni1–O1 | 2,085(6) | 2,000(6) | C1–C2 | 1,386(11) | 1,275(11) |
| Ni1–O4 | 1,999(6) | 2,135(6) | C2–C3 | 1,431(11) | 1,332(11) |
| Ni1–N1 | 2,018(7) | 2,082(7) | C3–O1 | 1,241(10) | 1,280(10) |
| Ni1–N4 | 2,093(7) | 1,993(7) | C17–N5 | 1,287(10) | 1,285(10) |
| Ni1–N5 | 2,017(7) | 2,320(7) | C17–C18 | 1,410(11) | 1,395(11) |
| Ni1–N8 | 2,047(7) | 2,125(7) | C18–C19 | 1,431(11) | 1,400(11) |
| C1–N1 | 1,309(10) | 1,209(10) | C19–O4 | 1,247(9) | 1,102(9) |
| Bağ Açıları | | | | | |
| N1–Ni1–N5 | 174,8(3) | 170,5(3) | O4–Ni1–N5 | 89,0(3) | 94,0(3) |
| O1–Ni1–N4 | 166,5(3) | 162,5(3) | N4–Ni1–N1 | 79,7(3) | 81,7(3) |
| O4–Ni1–N8 | 168,6(3) | 165,6(3) | N8–Ni1–N1 | 100,8(3) | 105,5(3) |
| O1–Ni1–N1 | 87,0(3) | 91,0(3) | N4–Ni1–N5 | 95,7(3) | 96,7(3) |
| O4–Ni1–N1 | 89,0(3) | 87,0(3) | N8–Ni1–N5 | 81,7(3) | 81,7(3) |
| O1–Ni1–N5 | 97,6(2) | 88,6(2) | | | |

Şekil 6.37'de öncül molekül orbitalleri gösterilen $Ni(L^2)_2$ (6) kompleksinde HOMO orbitalleri çoğunlukla merezdeki metal iyonu civarında lokalize olurken LUMO orbitalleri daha çok yüksek elektron çekici bölge olan diazinane-trionato gruplarına lokalize olmuştur. Moleküldeki verici gruplar merkez civarında yayılım gösterirken, alıcı ve gruplar tüm moleküle yayılım göstermiştir, Molekülün her iki yarısıda yüksek

elektron verici bölgedir. B3LYP/6-311G(d, p) baz setine göre molekül için Eg enerjisi -2,45 eV değerindedir, Moleküldeki elektronik uyarılmalar öncelikle tüm molekül grubu üzerinden olmaktadır. Moleküle nikel iyonunun bağlanması HOMO ve LUMO enerji değerlerini düşürmüş ve buna bağlı olarak band aralığı değeri küçük bir değer göstermiştir. Nikel iyonu bakır atomuna göre yüksek elektron çekme özelliğine sahiptir. Bu durum orbitallerin enerji değerlerini düşürmüştür.




Şekil 6.37 $Ni(L^2)_2$ (6) kompleksinin öncül moleküler orbitalleri (Frisch, 2010)

### *6.8.3 Biyolojik Aktivite Tahmin Çalışmaları*

$Ni(L^2)_2$ (6) molekülü yapısal formülleri kullanılarak biyolojik aktivite spektrumları PASS Online programı ile teorik olarak elde edilmiş ve analiz sonuçları Tablo 6.32'de listelenmiştir. Verilere göre, $Ni(L^2)_2$ (6) molekülünün nikotinik alfa4beta4 reseptör agonisti, nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti, nikotinik alfa2beta2 reseptör antagonisti, CYP2H substratı olma olasılığı 0,7'den büyük pa değerleri ile çok yüksektir. Ayrıca, $Ni(L^2)_2$ (6) molekülü, (R)-6-hidroksinikotin oksidaz inhibitörü, (S)-6-hidroksinikotin oksidaz inhibitörü, nörotransmitter antagonisti, CYP2D2 inhibitörü, fobik bozuklukların tedavisi, adrenalin salınımı uyarıcısı, Na+ taşıyan iki sektörlü ATPase inhibitörü, asilkarnitin hidrolaz inhibitörü, oksijen temizleyici, asetilkolin nöromüsküler bloke edici ajan, testosteron 17beta-dehidrojenaz (NADP+) inhibitörü, böbrek fonksiyon uyarıcısı, CYP2A3 substratı, yumurtlama inhibitörü aktivitelerini işaret etmektedir.

Tablo 6.32 $Ni(L^2)_2$ (6)'nın Passonline programı kullanılarak hesaplanan biyolojik aktivite tahminlemesi

| $P_a$ | Pi | **Biyolojik Aktivite** |
|---|---|---|
| 0,882 | 0,003 | Nikotinik alfa4beta4 reseptör agonisti |
| 0,818 | 0,008 | Nikotinik alfa6beta3beta4alfa5 reseptör antagonisti |
| 0,792 | 0,011 | Nikotinik alfa2beta2 reseptör antagonisti |
| 0,703 | 0,035 | CYP2H substratı |
| 0,626 | 0,017 | (R)-6-hidroksinikotin oksidaz inhibitörü |
| 0,612 | 0,015 | (S)-6-hidroksinikotin oksidaz inhibitörü |
| 0,588 | 0,014 | Nörotransmitter antagonisti |
| 0,577 | 0,010 | CYP2D2 inhibitörü |
| 0,572 | 0,136 | Fobik bozuklukların tedavisi |
| 0,570 | 0,003 | Adrenalin salınımı uyarıcısı |
| 0,551 | 0,016 | Na+ taşıyan iki sektörlü ATPase inhibitörü |
| 0,550 | 0,053 | Asilkarnitin hidrolaz inhibitörü |
| 0,542 | 0,038 | Oksijen temizleyici |
| 0,541 | 0,050 | Asetilkolin nöromüsküler bloke edici ajan |
| 0,525 | 0,121 | Testosteron 17beta-dehidrojenaz (NADP+) inhibitörü |
| 0,516 | 0,087 | Böbrek fonksiyon uyarıcısı |
| 0,511 | 0,006 | CYP2A3 substratı |
| 0,501 | 0,057 | Yumurtlama inhibitörü |

Bu bölümde, tez kapsamında incelenen iki barbitürik asit türevi bileşiklerine ($HL^1$ ve $HL^2$) ve bu bileşiklerin ligand olarak kullanılması ile elde edilen altı yeni bakır ve nikel komplekslerine ($2[Cu(L^1)_2]$ (1), $2[Cu(L^1)_2(4,4'bpy)]$ (2), $Cu(L^1)_2(CH_3)_2SO$ (3), $Cu(L^2)_2$ (4 ve 5) ve $Ni(L^2)_2$ (6)) ait tek kristal X-ışını kırınımı, Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT) yöntemleri ve PASS online programı ile elde edilen sonuçlar ve her bir bileşiğe ait tartışma ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.

Sonuçlar bileşiklerin tümü için birlikte değerlendirildiğinde; SC-XRD çalışmaları, barbitürik asit türevi ligandlar ile farklı çözücü, ajan ve metal tuzu kullanılarak elde edilen komplekslerin moleküler ve kristal yapılarının farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. $HL^1$ ligandı ile elde edilen komplekslerde bakır atomu etrafındaki

koordinasyon, 2[Cu($L^1$)$_2$] (1)'de tek proton kaybetmiş iki-dişli ligand [($L^1$)$^-$] çiftinin NO-donör atomları tarafından sağlanmakta olup *bozulmuş kare düzlemsel* geometriye sahipken; 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2) ve Cu($L^1$)$_2$($CH_3$)$_2$SO (3)'te ise ligand çifti [($L^1$)$^-$] NO-donör atomları ile sırasıyla ek ajan ve çözücü etkisine bağlı olarak 4,4' bipiridin ve DMSO yardımcı ligandlarının N ve O atomları tarafından sağlanmakta olup *bozulmuş kare piramidal* geometriye sahiptir. $HL^2$ ligandı ile elde edilen komplekslerdeki [M($L^2$)$_2$] (M= Cu (4 and 5), Ni (6)) metal iyonları, meridyonel konfigürasyonda yönelmiş mono-anyonik üç-dişli ligand [($L^2$)$^-$] çiftinin NNO-donör atomları ile koordinasyon halinde olup metal etrafındaki koordinasyon *bozulmuş oktahedral* geometriye sahiptir. Kristal yapıda, Cu($L^1$)$_2$($CH_3$)$_2$SO (3) molekülü hariç komplekslerin tümü C–H···O, C–H···π ve π···π etkileşimleri ile sonsuz zincir, düzlem tabaka, kafes yapı oluşturacak şekilde bağlanarak 1-boyutlu, 2-boyutlu veya 3-boyutlu supramoleküler yapılar oluştururlar. $HL^1$ komplekslerinin paketlenme düzeninin moleküler yapıya kaynaşmış ek ajan (4,4'bpy) ve çözücüye (DMSO) ve kristal örgüdeki kristallendirme çözücüsüne ($CH_2Cl_2$) güçlü bir şekilde bağlı olduğu bulunmuştur. 2[Cu($L^1$)$_2$] (1) ve 2[Cu($L^1$)$_2$(4,4'bpy)] (2)'de söz konusu etkileşimler yoluyla 2-boyutlu supramoleküler yapılar ve 3 boyutlu örgü oluşmasına rağmen Cu($L^1$)$_2$($CH_3$)$_2$SO (3)'te C–H···O tipi etkileşimlerin oluşmaması nedeniyle yalnızca 1-boyutlu π– π zinciri oluşmuştur. $HL^2$ komplekslerinin paketlenme düzeninin de benzer şekilde kristallendirme çözücüsünden ($CH_2Cl_2$) ve metal iyonundan önemli ölçüde etkilendiği gözlenmiştir. Cu($L^2$)$_2$ (4) ve Cu($L^2$)$_2$ (6)'da söz konusu etkileşimler yoluyla 2-boyutlu supramoleküler yapılar oluşurken, kristallendirme çözücüsünün Cu($L^2$)$_2$ (5)'in kafes yapısına dahil edilmesi sonucu 3 boyutlu moleküler örgü oluşabilmiştir. 1 boyutlu zincirlerin tüm komplekslerin kristal yapılarında baskın bir paketlenme yapısı olmasına rağmen, oluşabilen tek motifin bunlar olmadığı açıktır. Bu çalışma ışığında, moleküler reseptörlerin, manyetik ve doğrusal olmayan optik malzemelerin vb. oluşturulmasında ayırt edici ve belirleyici olabilen kristal yapıdaki paketlenme yapılarının, moleküler yapıya kaynaşmış halka veya çözünen molekülü, kristal örgü içindeki çözücü molekülü veya moleküler yapıdaki metal iyonu tarafından kontrol edilebileceği sonucuna varılabilir.

YFT çalışmaları sonucunda molekülün optimize edilmiş geometrisinden hesaplanan geometrik parametrelerin deneysel olarak elde edilenlerle uyumlu olduğu bulunmuştur.

PASS çevrimiçi yazılımı kullanılarak biyolojik aktivitelere yönelik tahmine dayalı çalışma, bileşiklerin CYP2H substratı, hücre yapışma molekülü inhibitörü ve reseptör antagonisti olarak sağlık alanında önemli kullanım potansiyelleri olduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR


Abbas, H. ve Al-Hassani, R. (2018). Spectroscopic characterization and Bioactivty studies of new Co(II), Ni(II), Cu(II), Au(III) and Pt(IV) complexes with didentate (NO) donar azo dye ligand. *International Journal of Medical Science and Dental Research, 1*(1), 1-2.

Addison, A. W., Rao, T. N., Reedijk, J., van Rijn, J. ve Verschoor, G. C. (1984). Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen–sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2′-yl) -2,6-dithiaheptane] copper(II) perchlorate. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (7), 1349‑1356.

Ali, M., Barakat, A., El-Faham, A., Al-Majid, A. M., Yousuf, S., Ashraf, S. vd. (2020). Enamine Barbiturates and Thiobarbiturates as a New Class of Bacterial Urease Inhibitors. *Applied Science*, *10* (10), 3523. https://doi.org/10.3390/app10103523

Allen, F. H., Watson, D. G., Brammer, L., Orpen, A.G. ve Taylor, R. (2006). Typical interatomic distances: organic compounds. Prince, E. (Ed.) *International Tables for Crystallography Volume C: Mathematical, physical and chemical tables. International Tables for Crystallography içinde* (3.Baskı, 790-811).Springer. https://doi.org/10.1107/97809553602060000621

Altowyan, M. S., Barakat, A., Soliman, S. M., Al-Majid, A. M., Ali, M., Elshaier, Y. A. M. M. vd. (2019). A new barbituric acid derivatives as reactive oxygen scavenger: Experimental and theoretical investigations. *Journal of Molecular Structure*, *1175*, 524–535. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.07.105

Andina, A. V., Mirochnik, A. G. ve Andin, A. N. (2017). Synthesis and spectral-luminescent properties of 5-substituted polyaryl derivatives of barbituric acid. *Russian Journal of General Chemistry*, *87*(1), 33–36. https://doi.org/10.1134/S1070363217010078

Andres, P. ve Marhold, A. (1996). A new synthesis of 5-trifluoromethyluracil. *Journal of Fluorine Chemistry 77*(1), 93–95. https://doi.org/10.1016/0022-1139(95)03386-6

Aremu, O. S., Singh, P., Singh, M., Mocktar, C. ve Koorbanally, N. A. (2019). Synthesis of chloro, fluoro, and nitro derivatives of 7-amino-5-aryl-6-cyano-5H-pyrano pyrimidin-2,4-diones using organic catalysts and their antimicrobial and anticancer activities. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, *56*(11), 3008–3016. https://doi.org/10.1002/jhet.3695

Azeez Basha, A. S., Yunoos, M. ve Ahmed, J. (2018). PASS: A computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, *8*(06), 1441–1445. https://doi.org/10.5281/zenodo.2531164

Badria, F. A., Atef, S., Al-Majid, A. M., Ali, M., Elshaier, Y. A. M. M., Ghabbour, H. A. vd. (2019). Synthesis and Inhibitory Effect of Some Indole-Pyrimidine Based Hybrid Heterocycles on α-Glucosidase and α-Amylase as Potential Hypoglycemic Agents. *ChemistryOpen*, *8*(10), 1288–1297. https://doi.org/10.1002/open.201900240

Bakhotmah, D. A. (2019). Synthesis of Barbituric and Thiobarbituric Acids Bearing 5,6-Diphenyl-1,2,4-Triazin-3-yl Moiety as CDK2 Inhibitors of Tumor Cells. *American Journal of Heterocyclic Chemistry*, *5*(4), 76–80. https://doi.org/10.11648/j.ajhc.20190504.11

Barut Celebci, D. (2016). *Üç dişli schiff bazı ligandı ile sentezlenmiş bazı bakır komplekslerinin yapısal karakterizasyonu* [Doktora Tezi]. Dokuz Eylül Üniversitesi.

Becke, A. D. (1993). Density‐functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, *98*(7), 5648‐5652.

Becke, A. D. (1998). A new inhomogeneity parameter in density-functional theory. *The Journal of Chemical Physics*, *109*(6), 2092–2098. doi:10.1063/1.476722

Beer. (1852). Bestimmung der Absorption des rothen Lichts in farbigen Flüssigkeiten. *Annalen Der Physik Und Chemie*, *162*(5), 78–88. doi:10.1002/andp.18521620505

Bernstein, J., Davis, R. E., Shimoni, L. ve Chang, N. (1995). L. Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals. *Angewandte Chemie International Edition in English*. *34*(15), 1555–1573. https://doi.org/10.1002/anie.199515551

Binkley, J. S., Pople, J. A. ve Hehre, W. J. (1980). Self-consistent molecular orbital methods. 21. Small split-valence basis sets for first-row elements. *Journal of the American Chemical Society*, *102*(3), 939–947. doi:10.1021/ja00523a008

Binning, R. C. ve Curtiss, L. A. (1990). Compact contracted basis sets for third-row atoms: Ga-Kr. *Journal of Computational Chemistry*, *11*(10), 1206–1216. doi:10.1002/jcc.5401110

Bojarski, J. T., Mokrosz, J. L., Bartoń, H. J. ve Paluchowska, M. H. (1985). Advances in Heterocyclic Chemistry içinde (38. Baskı, 229-297) *Recent Progress in Barbituric Acid Chemistry*. doi:10.1016/s0065-2725(08)60921-6

Bolz, I., Bauer, M., Rollberg, A. ve Spange, S. (2010). Chromophoric barbituric acid derivatives with adjustable hydrogen-bonding patterns as component for supramolecular structures. *Macromolecular Symposia*, *287*(1), 8–15. https://doi.org/10.1002/masy.201050102

Born, M. ve Oppenheimer, R. (1927). *Zur Quantentheorie der Molekeln.* Annalen Der Physik, 389(20), 457–484. doi:10.1002/andp.19273892002

Braga, D., Cadoni, M., Grepioni, F., Maini, L. ve Rubini, K. (2006). Gas-solid reactions between the different polymorphic modifications of barbituric acid and amines. *CrystEngComm*, *8*(10), 756–763. https://doi.org/10.1039/b603910c

Braga, D., Grepioni, F., & Desiraju, G. R. (1998). Crystal Engineering and Organometallic Architecture. *Chemical Reviews*, *98*(4), 1375–1406. doi:10.1021/cr960091b

Bucovicean, C. M., Tudose, R. ve Costisor, O. (2005). Binuclear Complexes Containing Barbituric Derivatives as Ligands-Precursors for Supramolecular Structures. I. Synthesis and Spectral Properties of N,N'-bis-(5,5'-diethyl-barbituryl-1-methyl)-piperazine (VEP) and its Copper(II) Complex. *Chemical Bulletin of Politehnica University of Timişoara, 50*(64), 1–2.

Bures, F. (2014). Fundamental aspects of property tuning in push-pull molecules. *RSC Advances*, *4*(102), 58826–58851. https://doi.org/10.1039/c4ra11264d

Burov, Y. V., Poroikov, V. V. ve Korolichenko, L. V. (1990). National system for registration and biological testing of chemical compounds: Facilities for new drugs search. *Bull. Natl. Center Biol. Act. Comp. 1*(4), 4-25.

Chao, M. K. C., Albert, K. S. ve Fusari, S. A. (1978). Phenobarbital. *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, *7*(C), 359–399. https://doi.org/10.1016/S0099-5428(08)60100-8

Charles, O., Onakpoya, I., Benipal, S., Woods, H., Bali, A., Aronson, J. K. vd. (2019). Withdrawn medicines included in the essential medicines lists of 136 countries. *PLoS ONE*, *14*(12), 1–12. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0225429

Chavda, B. R., Socha, B. N., Pandya, S. B., Chaudhry, K. P., Padariya, T. J., Alalawy, M. D. vd. (2020). Coordination behavior of dinuclear silver complex of sulfamethoxazole with solvent molecule having static rotational disorder: Spectroscopic characterization, crystal structure, Hirshfeld surface and antimicrobial activity. *Journal of Molecular Structure, 1228* (1), 129777. doi:10.1016/j.molstruc.2020.12977

Chu, J., Liu, Z. Y., Zhao, X. J. ve Yang, E. C. (2010). The first barbiturate-bridged manganese(II) polymer: Synthesis, crystal structure, and magnetic properties. *Russian Journal of Coordination Chemistry/Koordinatsionnaya Khimiya*, *36*(12), 901–905. https://doi.org/10.1134/S1070328410120067

Clark, R. C. ve Reid, J. S. (1995). The analytical calculation of absorption in multifaceted crystals. *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography*, *51*(6), 887–897. doi:10.1107/s0108767395007367

Colacio, E., Dominguez-Vera, J. M., Costes, J. P., Kivekas, R., Laurent, J. P., Ruiz, J. vd. (1992). Structural and magnetic studies of a syn-anti carboxylate-bridged helix-like chain copper(II) complex. *Inorganic Chemistry, 31*(5), 774–778. doi:10.1021/ic00031a016

Collins, J. B., von R. Schleyer, P., Binkley, J. S. ve Pople, J. A. (1976). Self‐consistent molecular orbital methods. XVII. Geometries and binding energies of second‐row molecules. A comparison of three basis sets. *The Journal of Chemical Physics, 64*(12), 5142–5151. doi:10.1063/1.432189

Collinson, S. R., Gelbrich, T., Hursthouse, M. B. ve Tucker, J. H. R. (2001). Novel ferrocene receptors for barbiturates and ureas. *Chemical Communications*, *6*, 555–556. https://doi.org/10.1039/b009820p

Cremer, D. ve Pople, J.A. (1975). Molecular orbital theory of the electronic structure of organic compounds. XXIII. Pseudorotation in saturated five-membered ring compounds. *Journal of the American Chemical Society, 97*, 1358-1367.

Daneshvar, N., Nasiri, M., Shirzad, M., Safarpoor Nikoo Langarudi, M., Shirini, F. ve Tajik, H. (2018). The introduction of two new imidazole-based bis-dicationic Brönsted acidic ionic liquids and comparison of their catalytic activity in the synthesis of barbituric acid derivatives. *New Journal of Chemistry*, *42*(12), 9744–9756. https://doi.org/10.1039/c8nj01179f

Dasgupta, A. (2017). A. Dasgupta (Ed.), *Alcohol, Drugs, Genes and the Clinical Laboratory*. Academic Press. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805455-0.00015-4

Dehghanzadeh, F., Shahrokhabadi, F. ve Anary-Abbasinejad, M. (2019). A simple route for synthesis of 5-(furan-3-yl)barbiturate/thiobarbiturate derivatives via a multi-component reaction between arylglyoxals, acetylacetone and barbituric/thiobarbituric acid. *Arkivoc*, *2019*(5), 133–141. https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.837

Ding, S., Yao, B., Schobben, L. ve Hong, Y. (2019). Barbituric Acid Based Fluorogens: Synthesis, Aggregation-Induced Emission, and Protein Fibril Detection. *Molecules, 25*(1), 32. doi:10.3390/molecules25010032

Ditchfield, R., Hehre, W. J. ve Pople, J. A. (1971). Self‐Consistent Molecular‐Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian‐Type Basis for Molecular‐Orbital Studies of Organic Molecules. *The Journal of Chemical Physics, 54*(2), 724‐728.

Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. K. ve Puschmann, H. (2009). OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography, 42*(2), 339-341. https://doi.org/10.1107/S0021889808042726

Druzhilovskiy, D. S., Rudik, A. V., Filimonov, D. A., Gloriozova, T. A., Lagunin, A. A., Dmitriev, A. V. vd. (2017). Computational platform Way2Drug: from the prediction of biological activity to drug repurposing. *Russian Chemical Bulletin*, *66*(10), 1832–1841.

Du, M., Zhang, Z.-H., Guo, W., & Fu, X.-J. (2009). Multi-Component Hydrogen-Bonding Assembly of a Pharmaceutical Agent Pamoic Acid with Piperazine or 4,4′-Bipyridyl: A Channel Hydrated Salt with Multiple-Helical Motifs vs a Bimolecular Cocrystal. Crystal Growth & Design, 9(4), 1655–1657. doi:10.1021/cg801393a

Elinson, M. N., Vereshchagin, A. N., Anisina, Y. E., Leonova, N. A. ve Egorov, M. P. (2020). On water noncatalytic tandem Knoevenagel–Michael reaction of aldehydes, N,N'-dimethylbarbituric acid and cyclohexane-1,3-diones. *Mendeleev Communications*, *30*(1), 15–17. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2020.01.005

Etaiw, S. E. din H., El-Aziz, D. M. A. ve El-din, A. S. B. (2009). Self-assembly of supramolecular coordination polymers constructed from AgCN and bipodal spacers. *Polyhedron*, *28*(5), 873–882. https://doi.org/10.1016/j.poly.2008.12.053

Farger, P., Leuvrey, C., Rogez, G., François, M., Rabu, P. ve Delahaye, E. (2019). Salts and Solvents Effect on the Crystal Structure of Imidazolium Dicarboxylate Salt Based Coordination Networks. *Crystal Growth and Design*, *19*(8), 4264–4272. https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b01725

Fermi, E. (1927). Un metedo statistice per la determinazione di alcune proprieta dell'atomo. *Rendiconti Lincei Scienze Fisiche E Naturali*, *6*, 602-607.

Fırıncı, E. (2019a). Pyrimidine-2,4,6-trione copper(II) complexes and their catalytic activities in the peroxidative oxidation of cyclohexane. *Journal of Molecular Structure*. *1193*, 125-130. doi:10.1016/j.molstruc.2019.05.00

Fırıncı, E. (2019b). Copper(II) Complexes with Barbiturate Derivatives: Synthesis, Characterization and Catalytic Applications. *Polyhedron, 164* (1), 132–137. https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.02.044

Fırıncı, E., Giziroglu, E., Celepci, D. B., Söyleyici, H. C. ve Aygün, M. (2017). Spiro copper(II)-metallacycles derived from 5-arylaminomethylene-barbituric acids: Synthesis and structural characterization. *Journal of Molecular Structure, 1137*, 113–118. doi:10.1016/j.molstruc.2017.02.02

Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Gloriozova, T. A., Rudik, A. V, Druzhilovskii, D. S., Pogodin, P. V. vd. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, *50*(3), 444–457. https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1

Filimonov, D. A., Proikov, V. V., Karaicheva, E. I., Kazarian, R. K., Budunova, A. P., Mikhailovskii, E. M. vd. (1995). The computerized prediction of the spectrum of biological activity of chemical compounds by their structural formula the PASS system. Prediction of Activity Spectra for Substance. *Eksp Klin Farmakol*, *58*(2), 56–62.

Filimonov, D. ve Poroikov, V. (2008). *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening* içinde (182–216). Probabilistic Approaches in Activity Prediction: Royal Society of Chemistry. https://doi.org/10.1039/9781847558879-00182

Filimonov, D., Poroikov, V., Borodina, Y. ve Gloriozova, T. (1999). Chemical similarity assessment through multilevel neighborhoods of atoms: Definition and comparison with the other descriptors. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, *39*(4), 666–670. https://doi.org/10.1021/ci980335o

Foley, L. H., Palermo, R., Dunten, P. ve Wang, P. (2001). Novel 5,5-disubstitutedpyrimidine-2,4,6-triones as selective MMP inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *11*(8), 969–972. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)00104-4

Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R. vd. (2010). *Gaussian 09, Revision B.01*. Gaussian Inc., Wallingford CT.

Fuchigami, K., Hirata, S., Sawada, Y., Fujimura, H. ve Hanasaki, T. (2011). A Study of Catalytic Activity of Barbituric Acid Derivatives on Radical Polymerization. *Kobunshi Ronbunshu*, *68*(7), 509–516. doi:10.1295/koron.68.509

Garcia, H. C., Diniz, R., Yoshida, M. I. ve De Oliveira, L. F. C. (2010). Synthesis, structural studies and vibrational spectroscopy of Fe 2+ and Zn2+ complexes containing 4,4'-bipyridine and barbiturate anion. *Journal of Molecular Structure*, *978*(1–3), 79–85. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2010.01.035

Gary L., Rea M.D., Gaylan L. ve Rockswold M.D. (1983). Barbiturate Theraphy in Uncontrolled Intracranial Hypertension. Neurosurgery, 12(4), 401-404.

Gordon, M. S., Binkley, J. S., Pople, J. A., Pietro, W. J. ve Hehre, W. J. (1982). Self-consistent molecular-orbital methods. 22. Small split-valence basis sets for second-row elements. *Journal of the American Chemical Society*, *104*(10), 2797–2803. doi:10.1021/ja00374a017

Goyal A., Utreja D., Garg A. ve Kumar V. (2018). Synthesis of substituted quaternary quinolinium salts and their evaluation as antifungal agents. *Agricultural Research Journal*, *55*(2), 377-379. http://dx.doi.org/10.5958/2395-146X.2018.00070.4

Gökçe, A. G. (2008). *Bazı palladyum(II) n-heterosiklik karben komplekslerinin kristalografik ve kuantum mekaniksel yöntemlerle incelenmesi* [Doktora Tezi]. Dokuz Eylül Üniversitesi.

Hadi, N. R., Abduljalil, H. M. ve Kareem, M. M. (2018). Synthesis and Theoretical Study of New Barbituric Acid Derivatives as Corrosion Inhibitors for Mild Steel. *Asian Journal of Chemistry, 30*(12), 2761–2764. https://doi.org/10.14233/ajchem.2018.21595

Halcrow, M. A. (2013). Jahn–Teller distortions in transition metal compounds, and their importance in functional molecular and inorganic materials. *Chem. Soc. Rev., 42*(4), 1784–1795. doi:10.1039/c2cs35253b

Harker, D. ve Kasper, J. S. (1948). Phases of Fourier coefficients directly from crystal diffraction data. *Acta Crystallographica, 1*(2), 70–75. doi:10.1107/ s0365110x4800020x

Hathaway, B. J. (1973). The evidence for "out-of-the-plane" bonding in axial complexes of the copper(II) ion. Structure and Bonding, 49–67. doi:10.1007/bfb0016871

Hathaway, B. J. ve Hodgson, P. G. (1973). Copper-ligand bond-lengths in axial complexes of the copper(II) ion. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry, 35*(12), 4071–4081. doi:10.1016/0022-1902(73)80395-1

Hehre, W. J. (2000). *Practical strategies for electronic structure calculation*. Wavefunction Inc.

Hehre, W. J., Stewart, R. F. ve Pople, J. A. (1969). Self‐Consistent Molecular‐Orbital Methods. I. Use of Gaussian Expansions of Slater‐Type Atomic Orbitals. The Journal of Chemical Physics, 51(6), 2657‐2664. doi:10.1063/1.1672392

Hehre,W. J., Radom, L., von R. Schleyer, P. ve Pople, J. (1986). *Ab initio molecular orbital theory*. Wiley-Interscience.

Hosseinzadeh, B., Salimi Beni, A., Najafi Chermahini, A., Ghahary, R. ve Teimouri, A. (2015). Novel organic dyes with anchoring group of barbituric/thiobarbituric acid and their application in dye-sensitized solar cells. *Synthetic Metals*, *209*, 1–10. https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2015.06.018

Ikeda, H., Kawabe, Y., Sakai, T. ve Kawasaki, K. (1989). Second Order Hyperpolarizabilities of Barbituric Acid Derivatives. *Chemistry Letters*, *18*(10), 1803–1806. doi:10.1246/cl.1989.1803

Insiti, P., Jitthiang, P., Harding, P., Chainok, K., Chotima, R., Sirirak, J. vd. (2016). Substituent modulated packing in octahedral Ni(II) complexes. *Polyhedron*, *114*, 242–248. doi:10.1016/j.poly.2015.12.028

Irgashev, R. A., Kim, G. A., Rusinov, G. L. ve Charushina, V. N. (2014). 5-(Methylidene) barbituric acid as a new anchor unit for dye-sensitized solar cells (DSSC). *Arkivoc*, *2014*(5), 123. doi:10.3998/ark.5550190.p008.686

İzmirli, M., Aygün, M., Fırıncı, E., Fırıncı, R., Yakalı, G., Sevinçek, R. ve Barut Celepci, D. (2023). Cu(II) and Ni(II) metallacycles derived from barbituric acids: Synthesis with solvent/agent effects in crystallization and structural characterization with non-covalent interaction analysis, *Journal of Molecular Structure*, *136966*, https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136966

Jensen, F. (2007). Introduction to computational chemistry. John Wiley & Sons, Ltd.

Kabsch, W. (2010). XDS. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, *66*(2), 125–132. doi:10.1107/s0907444909047337

Karabıyık, H. (2008) *Bazı Rodyum(I)N-Heterosiklik Karben komplekslerinin kristalografik ve kuantum mekaniksel yöntemlerle incelenmesi* [Doktora Tezi]. Dokuz Eylül Üniversitesi.

Karle, J. ve Hauptman, H. (1950). The phases and magnitudes of the structure factors. *Acta Crystallographica*, *3*(3), 181–187. doi:10.1107/s0365110x50000446

Khan, K.M., Karim, A., Ali, M., Ahmad, A. ve Amyn, A. (2013). Antibacterial activities of some arylidene barbiturate derivatives. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, *35*(3), 891–994.

Khimii, U. (1960). Advances in The Chemstry of Barbituric Acids. *Russian Chemical Reviews*, *188*(4749), 453. https://doi.org/10.1038/188453d0

Klonis, N., Quazi, N. H., Deady, L. W., Hughes, A. B. ve Tilley, L. (2003). Characterization of a series of far-red-absorbing thiobarbituric acid oxonol derivatives as fluorescent probes for biological applications. *Analytical Biochemistry*, *317*(1), 47–58. https://doi.org/10.1016/S0003-2697(03)00086-1

Lagunin, A., Stepanchikova, A., Filimonov, D. ve Poroikov, V. (2000). PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics*, *16*(8), 747–748. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747

Laxmi, S. V., Janardhan B ve Rajitha, B. (2012). Biological Activity and Analytical Characterization of Barbituric Acid. *International Journal of Current Research and Review*, *04*(07), 89-100. www.ijcrr.com

Laxmi, S. V., Rajitha, G., Rajitha, B. ve Rao, A. J. (2016). Photochemical synthesis and anticancer activity of barbituric acid, thiobarbituric acid, thiosemicarbazide, and isoniazid linked to 2-phenyl indole derivatives. *Journal of Chemical Biology*, *9*(2), 57–63. https://doi.org/10.1007/s12154-015-0148-y

Leach, A. R. (2001). *Molecular modelling: principles and appplications.* Dorset: Prentice Hall Ltd.

Lee, C., Yang, W. ve Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B, 37*(2), 785–789. doi:10.1103/physrevb.37.785

Leslie, A. ve Powell, H. (2007). *Evolving Methods for Macromolecular Crystallography*. Springer

Lewars, E. (2016). *Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics (3. Baskı)*. Springer.

Lewis, T. C., Tocher, D. A. ve Price, S. L. (2004). An experimental and theoretical search for polymorphs of barbituric acid: The challenges of even limited conformational flexibility. *Crystal Growth and Design*, *4*(5), 979–981. https://doi.org/10.1021/cg034209a

Li, S.-N., Zhai, Q.-G., Hu, M.-C., & Jiang, Y.-C. (2009). Synthesis, crystal structures and characterization of three novel complexes with N-[2-(2-hydroxybenzylideneamino)ethyl]-4-methyl-benzene-sulfonamide as ligand. Inorganica Chimica Acta, 362(7), 2217–2221. doi:10.1016/j.ica.2008.10.002

Liao, Y. J., Hsu, S. M., Chien, C. Y., Wang, Y. H., Hsu, M. H. ve Suk, F. M. (2020). Treatment with a New Barbituric Acid Derivative Exerts Antiproliferative and Antimigratory Effects against Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma. *Molecules*, *25*(12). https://doi.org/10.3390/molecules25122856

Lopez-Munoz, F., Ucha-Udabe, R. ve Alamo, C. (2005). The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *1*(4),329–343. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18568113%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2424120

Madhvi, Utreja, D. ve Sharma, S. (2021). Barbiturates: A Review of Synthesis and Antimicrobial Research Progress. *Current Organic Synthesis*, *19*(1), 31–55. https://doi.org/10.2174/1570179418666210414104857

Mahmudov, K. T., Kopylovich, M. N., Maharramov, A. M., Kurbanova, M. M., Gurbanov, A. V. ve Pombeiro, A. J. L. (2014). Barbituric acids as a useful tool for the construction of coordination and supramolecular compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, *265*(1), 1–37. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.01.002

Marecki, J. C., Aarattuthodiyil, S., Byrd, A. K., Penthala, N. R., Crooks, P. A. ve Raney, K. D. (2019). N-Naphthoyl-substituted indole thio-barbituric acid analogs inhibit the helicase activity of the hepatitis C virus NS3. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *29*(3), 430–434. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.12.026

Marvin JS, (15 Ekim 2023). Draw with Marvin, import, edit, and export your chemical structures effortlessly from one simple application. https://marvinjs-demo.chemaxon.com/latest/

Matovic, Z. D., Meetsma, A., Miletić, V. D. ve van Koningsbruggen, P. J. (2007). Copper(II) complexes with unsymmetrical pentadentate ed3a-type diamino-tricarboxylate ligands. Crystal structures, configurational analysis and DFT study of complexes. Inorganica Chimica *Acta*, *360*(7), 2420–2431. doi:10.1016/j.ica.2006.12.015

McLachlan, D. Ve Christ, C. L. (1949). The Projection of Crystal Structure Factors on the Reciprocal Lattice. *Journal of Applied Physics*, *20*(9), 829–831.

Miehlich, B., Savin, A., Stoll, H. ve Preuss, H. (1989). Results obtained with the correlation energy density functionals of becke and Lee, Yang and Parr. Chemical Physics Letters, 157(3), 200–206. doi:10.1016/0009-2614(89)87234-3

Mistri, S., Paul, A., Bhunia, A., Manne, R. K., Santra, M. K., Puschmann, H. ve Manna, S. C. (2016). A combined experimental and theoretical investigation on the Cu(II) sensing behavior of a piperazinyl moiety based ligand, and catecholase and biological activities of its Cu(II) complex in combination with pyridine 2,5-dicarboxylate. *Polyhedron, 104*, 63–72. doi:10.1016/j.poly.2015.11.030

Mohammadi Ziarani, G., Aleali, F. ve Lashgari, N. (2016). Recent applications of barbituric acid in multicomponent reactions. *RSC Advances*, *6*(56), 50895–50922. https://doi.org/10.1039/c6ra09874f

Murtazalieva, K. A., Druzhilovskiy, D. S., Goel, R. K., Sastry, G. N. ve Poroikov, V. V. (2017). How good are publicly available web services that predict bioactivity profiles for drug repurposing?$. *SAR and QSAR in Environmental Research*, *28*(10), 843–862. https://doi.org/10.1080/1062936X.2017.1399448

Muthiah, P. T., Hemamalini, M., Bocelli, G. ve Cantoni, A. (2007). Hydrogen-bonded supramolecular motifs in crystal structures of trimethoprim barbiturate monohydrate (I) and 2-amino-4,6-dimethylpyrimidinium barbiturate trihydrate (II). *Structural Chemistry*, *18*(2), 171–180. https://doi.org/10.1007/s11224-006-9083-4

Nichol, G. S. ve Clegg, W. (2005). A variable-temperature study of a phase transition in barbituric acid dihydrate. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, *61*(4), 464–472. https://doi.org/10.1107/S0108768105017258

Nichol, G. S. ve Clegg, W. (2006). The importance of weak C-H···O bonds and π···π stacking interactions in the formation of organic 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene complexes with $Z' > 1$. *Crystal Growth and Design*, *6*(2), 451–460. https://doi.org/10.1021/cg0503806

Palmucci, J., Mahmudov, K. T., Guedes da Silva, M. F. C., Martins, L. M. D. R. S., Marchetti, F., Pettinari, C. vd. (2015). Arylhydrazones of barbituric acid: Synthesis, coordination ability and catalytic activity of their CoII, CoII/III and CuII complexes toward peroxidative oxidation of alkanes. *RSC Advances*, *5*(102), 84142–84152. https://doi.org/10.1039/c5ra14078a

Parasuraman, S. (2011). Prediction of activity spectra for substances. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, *2*(1), 52–53. https://doi.org/10.4103/0976-500X.77119

Penthala, N. R., Ketkar, A., Sekhar, K. R., Freeman, M. L., Eoff, R. L., Balusu, R. vd. (2015). 1-Benzyl-2-methyl-3-indolylmethylene barbituric acid derivatives: Anti-cancer agents that target nucleophosmin 1 (NPM1). *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *23*(22), 7226–7233. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.10.019

PerkinElmer Informatics. (2012). *ChemDraw Professional*.

Petek, H. (2010). *3-etoksisalisilaldehit türevi bazı Schiff bazlarının yapısal özelliklerinin deneysel X-ışını kırınımı ve kuramsal yöntemlerle incelenmesi* [Doktora Tezi] Dokuz Eylül Üniversitesi.

Pfeiffer, H. G. ve Liebhafsky, H. A. (1951). The origins of Beer's law. *Journal of Chemical Education*, 28(3), 123. doi:10.1021/ed028p123

Pinsky, M. ve Avnir, D. (1998). Continuous Symmetry Measures. 5. The Classical Polyhedra. *Inorganic Chemistry*, *37*(21), 5575–5582. doi:10.1021/ic9804925

Poroikov, V. V, Filimonov, D. A., Rudik, A. V, Pogodin, P. V ve Karasev, D. A. (2019). Drug-drug interaction prediction using PASS. *SAR and QSAR in Environmental Research*, *30*(9), 655–664. https://doi.org/10.1080/1062936X.2019.1653966

Ramisetti, S. R., Pandey, M. K., Lee, S. Y., Karelia, D., Narayan, S., Amin, S. vd. (2018). Design and synthesis of novel thiobarbituric acid derivatives targeting both wild-type and BRAF-mutated melanoma cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *143*, 1919–1930. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.00

Ranjbar, S., Shahvaran, P. S., Edraki, N., Khoshneviszadeh, M., Darroudi, M., Sarrafi, Y. vd. (2020). 1,2,3-Triazole-linked 5-benzylidene (thio)barbiturates as novel tyrosinase inhibitors and free-radical scavengers. *Archiv der Pharmazie*, *353*(10), 1–9. https://doi.org/10.1002/ardp.202000058

Rezaei Tehrani, R., Sheikhhosseini, E., Ghazanfari, D. ve Akhgar, M. (2022). Preparation and Biological Activities of Novel Tetra-arylidene Barbituric Acids Containing Ether Spacers. *Organic Preparations and Procedures International*, *54*(3), 249–258. https://doi.org/10.1080/00304948.2022.2031714

Rigaku Oxford Diffraction (2015). *CrysAlisPRO*, version 1.171.38.46, Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.

Rigaku Oxford Diffraction (2018). *CrysAlisPRO*, version 1.171.39.46, Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.

Rigaku Oxford Diffraction (2019). *CrysAlisPRO*, version 1.171.40.67A, Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.

Rigaku Oxford Diffraction (2020). *CrysAlisPRO*, version 1.171.41.93A, Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.

Rigaku Oxford Diffraction (2022a). *CrysAlisPRO*, version 1.171.42.49, Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.

Rigaku Oxford Diffraction (2022b). *CrysAlisPRO*, version 1.171.42.79A, Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.

Roth, M., Bargon, J., Spiess, H. W. ve Koch, A. (2008). Parahydrogen induced polarization of barbituric acid derivatives: 1H hyperpolarization studies. *Magnetic Resonance in Chemistry, 46*(8), 713–717. https://doi.org/10.1002/mrc.2234

Sadym, A., Lagunin, A., Filimonov, D. ve Poroikov, V. (2003). Prediction of biological activity spectra via the Internet. *SAR and QSAR in Environmental Research*, *14*(5–6), 339–347. https://doi.org/10.1080/10629360310001623935

Sayre, D. (1952). The squaring method: a new method for phase determination. Acta Crystallographica, 5(1), 60–65. doi:10.1107/s0365110x52000137

Serrano, J. L., Lopes, D., Reis, M. J. A., Boto, R. E. F., Silvestre, S. ve Almeida, P. (2021). Bis-thiobarbiturates as promising xanthine oxidase inhibitors: Synthesis and biological evaluation. *Biomedicines*, *9*(10), 1–16. https://doi.org/10.3390/biomedicines9101443

Sevinçek, R. (2012). *Bazı oksazolon türevlerinin yapısal ve fotofiziksel özelliklerinin incelenmesi* [Doktora Tezi]. Dokuz Eylül Üniversitesi.

Shahidpour, S., Panahi, F., Yousefi, R., Nourisefat, M., Nabipoor, M. ve Khalafi-Nezhad, A. (2015). Design and synthesis of new antidiabetic α-glucosidase and α-amylase inhibitors based on pyrimidine-fused heterocycles. *Medicinal Chemistry Research*, *24*(7), 3086–3096. https://doi.org/10.1007/s00044-015-1356-2

Sharma, A., Jad, Y., Ghabbour, H., de la Torre, B., Kruger, H., Albericio, F. vd. (2017). Synthesis, Crystal Structure and DFT Studies of 1,3-Dimethyl-5-propionylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione. *Crystals*, *7*(1), 31. doi:10.3390/cryst7010031

Sharma, J., Jiang, Z., Bhutani, A., Behera, P. ve Shoemaker, D. (2019). A unique copper coordination structure with both mono- and bi-dentate ethylenediamine ligands. CrystEngComm. *21* (17), 2718–2726. doi:10.1039/c8ce02188k

Sheldrick, G. M. (1997). SHELXS97/SHELXL97. University of Göttingen.

Sheldrick, G. M. (2015a). Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, *71*(1), 3–8. https://doi.org/10.1107/S2053229614024218

Sheldrick, G. M. (2015b). SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, *71*(1), 3–8. https://doi.org/10.1107/S205327331402637

Shi, Y. Y., Wei, B., Zhou, J., Yin, Z. L., Zhao, F., Peng, Y. J. vd. (2022). Discovery of 5-(3,4-dihydroxybenzylidene)-1,3-dimethylpyrimidine- 2,4,6(1H,3H,5H)-trione as a novel and effective cardioprotective agent via dual anti-inflammatory and anti-oxidative activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *244*(October), 114848. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114848

Sokmen, B. B., Ugras, S., Sarikaya, H. Y., Ugras, H. I. ve Yanardag, R. (2013). Antibacterial, antiurease, and antioxidant activities of some arylidene barbiturates. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, *171*(8), 2030–2039. https://doi.org/10.1007/s12010-013-0486-6

Stepanchikova, A., Lagunin, A., Filimonov, D. ve Poroikov, V. (2012). Prediction of Biological Activity Spectra for Substances: Evaluation on the Diverse Sets of Drug-Like Structures. *Current Medicinal Chemistry*, *10*(3), 225–233. https://doi.org/10.2174/0929867033368510

Stojiljkovic, I. N., Rancic, M. P., Marinkovic, A. D., Cvijetic, I. N. ve Milcic, M. K. (2021). Assessing the potential of para-donor and para-acceptor substituted 5-benzylidenebarbituric acid derivatives as push–pull electronic systems: Experimental and quantum chemical study. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *253*. https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119576

Stout, G. ve Jensen, L. (1989). X-Ray structure determination. England: Wiley.

Şen, B. (2015). *Bazı tiyazoltiyon ve siklobütan türevlerinin kristalografik ve kuantum mekaniksel yöntemlerle yapısal karakterizasyonu* [Doktora Tezi]. Dokuz Eylül Üniversitesi.

Taylor, D. ve Lee, T. C. (1994). The formation of a bioengineering section of the royal academy of medicine in ireland. *Irish Journal of Medical Science, 163*(9), 447–447. https://doi.org/10.1007/BF02975042

Thakurta, S., Chakraborty, J., Rosair, G., Butcher, R. J., & Mitra, S. (2009). The interplay of O–H···O hydrogen bonding in the generation of three new supramolecular complexes of CuII, NiII and CoIII: Syntheses, characterization and structural aspects. *Inorganica Chimica Acta, 362*(8), 2828–2836.

Thetford, D., Chorlton, A. P. ve Hardman, J. (2003). Synthesis and properties of some polycyclic barbiturate pigments. *Dyes and Pigments, 59*(2), 185–191. https://doi.org/10.1016/S0143-7208(03)00104-9

Thomas, L. H. (1927). The calculation of atomic fields. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, 23*(05), 542.

Thorn, A., Dittrich, B. ve Sheldrick, G. M. (2012). Enhanced rigid-bond restraints. *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography, 68*(4), 448–451. doi:10.1107/s0108767312014535

Varnek, A. ve Tropsha, A. (2008). Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening. A. Varnek ve A. Tropsha (Ed.), *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening* içinde. Royal Society of Chemistry. https://doi.org/10.1039/9781847558879

Vosko, S. H., Wilk, L. Ve Nusair, M. (1980). Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Canadian Journal of Physics, 58*(8), 1200–1211. doi:10.1139/p80-159

Wallwork, S. C. (1980). *Teaching pamphlets 3: introduction to the calculation of structure factors*. Cardiff: University College Cardiff Press.

Wang, Y. H., Suk, F. M., Liu, C. L., Chen, T. L., Twu, Y. C., Hsu, M. H. vd. (2020). Antifibrotic Effects of a Barbituric Acid Derivative on Liver Fibrosis by Blocking the NF-κB Signaling Pathway in Hepatic Stellate Cells. *Frontiers in Pharmacology*, *11*(March), 1–15. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00388

Way2Drug. (15 Kasım 2023). *PassOnline Predict new compund*. http://www.way2drug.com/passonline/predict.

Wilson, A. J. C. (1949). The probability distribution of X-ray intensities. *Acta Crystallographica*, *2*(5), 318–321. doi:10.1107/s0365110x49000813

Xu, C., Wyman, A. R., Alaamery, M. A., Argueta, S. A., Ivey, F. D., Meyers, J. A. vd. (2016). Anti-inflammatory effects of novel barbituric acid derivatives in T lymphocytes. *International Immunopharmacology*, *38*, 223–232.

Xu, S., Zhou, C., Liu, R., Zhu, Q., Xu, Y., Lan, F. vd. (2018). Optimization of 5-arylidene barbiturates as potent, selective, reversible LSD1 inhibitors for the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *26*(17), 4871–4880. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.08.026

Zhang, H. J., Tian, Y., Tao, F. rong, Yu, W., You, K. Y., Zhou, L. R. vd. (2019). Detection of nitroaromatics based on aggregation induced emission of barbituric acid derivatives. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *222*, 1–12. https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.117168

Zhang, Z.-X., Li, Y., Li, K.-C., Song, W.-D., & Li, Q.-S. (2007). Synthesis, crystal structure and third-order non-linear optical properties of two-dimensional supramolecular polymer [Co2( $\mu$ 2-4,4′ - bipy)2( $\mu$ 2-be)2(be)2]n. *Inorganic Chemistry Communications*, *10*(11), 1276–1280. doi:10.1016/j.inoche.2007.08.006

Zhou, K., Fu, H., Feng, L., Cui, M., Dai, J. ve Liu, B. (2015). The synthesis and evaluation of near-infrared probes with barbituric acid acceptors for in vivo detection of amyloid plaques. *Chemical Communications*, *51*(58), 11665–11668. https://doi.org/10.1039/c5cc03662c

Zonouzi, A., Rezaei, M. H., Mirzazadeh, R. ve Arjomand, M. R. (2020). Solvent-free Synthesis of Halogenated Furo[2,3-d] pyrimidines and Their Cytotoxic Activity on the T47D Breast Cancer Cell Line. *Organic Preparations and Procedures International*, *52*(4), 374–380. https://doi.org/10.1080/00304948.2020.177196