

T.C.
SİNOP ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZİK ANA BİLİM DALI



DİAZOMİN GRUBU İÇEREN BAZI TRİAZEN
BİLEŞİKLERİNİN YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN TEORİK
YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

HİLAL NUR YOĞURTÇU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. CEM CÜNEYT ERSANLI

SİNOP - 2025

TEZ KABUL

HİLAL NUR YOĞURTÇU tarafından hazırlanan “**DİAZOMİN GRUBU İÇEREN BAZI TRİAZEN BİLEŞİKLERİNİN YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN TEORİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**” başlıklı bu çalışma, 24.12.2025 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak, jürimiz tarafından oybirliği ile **YÜKSEK LİSANS tezi** olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Onur ŞAHİN
Sinop Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Fakültesi

İmza

**Üye
(Danışman)**

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

İmza

Üye

Prof. Dr. Meryem EVECEN
Amasya Üniversitesi / Fen-Edebiyat Fakültesi

İmza

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Onur ŞAHİN

.....

ETİK BEYANI

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

Hilal Nur YOĞURTÇU

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DİAZOMİN GRUBU İÇEREN BAZI TRIAZEN BİLEŞİKLERİNİN YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN TEORİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

HİLAL NUR YOĞURTÇU

SİNOP ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZİK ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN: PROF. DR. CEM CÜNEYT ERSANLI

Bu çalışmada, literatürde kristal yapıları raporlanmış üç triazen türevi {1,3-bis(4-metilfenil)triazen (I), 1-(4-florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) ve 1-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen (III)} deneysel kristalografi verileri ile yoğunluk fonksiyonel teorisine (DFT) dayalı teorik yöntemler birleştirilerek kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde elde edilen optimize edilmiş geometrik parametrelerin, düşük RMSD değerlerinin de gösterdiği üzere, X-ışını kristalografi sonuçlarıyla yüksek uyum içinde olduğu bulunmuştur. Dipol moment, polarize edilebilirlik ve birinci dereceden hiperpolarize edilebilirlik gibi doğrusal olmayan optik (NLO) özellikler hesaplanmış ve özellikle (I) ve (II) bileşiklerinin güçlü ikinci dereceden NLO yanıtlar sergilediği ortaya konmuştur. Frontier moleküler orbital (HOMO–LUMO) ve moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) analizleri, moleküllerin elektronik dağılımı ve reaktif bölgeleri hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Global reaktivite tanımlayıcıları hem gaz fazında hem de çözücü ortamlarında değerlendirilmiş ve polar çözücülerde reaktivitenin arttığı gözlenmiştir. Mulliken ve doğal popülasyon analizi (NPA) yük dağılımları karşılaştırılmış, NPA'nın daha tutarlı sonuçlar verdiği belirlenmiştir. Entalpi, entropi ve ısı kapasitesi gibi termodinamik özellikler farklı sıcaklıklarda hesaplanmış ve sıcaklık arttıkça düzenli artış gösterdiği görülmüştür. Bu durum, bileşiklerin termal kararlılığını yansıtmaktadır. Hirshfeld yüzey analizi, moleküller arası etkileşimlerin büyük ölçüde H...H ve C–H... π temaslarıyla belirlendiğini göstermiştir. Moleküler yerleştirme çalışmaları, özellikle bileşik (I)'in HER2 reseptörüne karşı umut verici bir bağlanma afinitesi sergilediğini ortaya koymuş ve bu yapının antikanser ilaç tasarımı için aday bir iskelet olabileceğini göstermiştir. Bu bütünlük çalışması, triazen türevlerinin yapısal ve elektronik karakterizasyonunda deneysel ve teorik yaklaşımların uyumunu ortaya koymakta ve bu bileşiklerin optoelektronik, malzeme bilimi ve farmasötik kimya gibi alanlardaki olası uygulamaları için bilgiler sunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Triazen türevleri; DFT; HOMO-LUMO; NLO; Hirshfeld yüzey analizi; Moleküler yerleştirme

Aralık 2025, 126 Sayfa

ABSTRACT

MSC THESIS

INVESTIGATION OF STRUCTURAL PROPERTIES OF SOME TRIAZENE COMPOUNDS CONTAINING DIAZOAMINE GROUP BY THEORETICAL METHODS

HİLAL NUR YOĞURTÇU

SINOP UNIVERSITY INSTITUTE OF GRADUATE PROGRAMS

DEPARTMENT OF PHYSICS

SUPERVISOR: PROF.DR. CEM CÜNEYT ERSANLI

In this study, three triazene derivatives whose crystal structures have been reported in the literature {1,3-bis(4-methylphenyl)triazene (I), 1-(4-fluorophenyl)-3-(4-methylphenyl)triazene (II), and 1-(4-chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)triazene (III)} were comprehensively examined by combining experimental crystallographic data and theoretical methods based on density functional theory (DFT). The optimized geometrical parameters obtained using the B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory were found to be in good agreement with the X-ray crystallography results, as indicated by low RMSD values. Nonlinear optical (NLO) properties such as dipole moment, polarizability, and first hyperpolarizability were calculated, revealing strong second-order NLO responses, particularly for compounds (I) and (II). Frontier molecular orbital (HOMO–LUMO) and molecular electrostatic potential (MEP) analyses provided insights into the electronic distribution and reactive sites of the molecules. Global reactivity descriptors were evaluated both in the gas phase and in solvent environments, indicating increased reactivity in polar solvents. Mulliken and natural population analysis (NPA) charge distributions were compared, with NPA offering more consistent results. Thermodynamic properties, including enthalpy, entropy, and heat capacity, were computed at different temperatures, showing regular increases with rising temperature, thus reflecting the thermal stability of the compounds. Hirshfeld surface analysis revealed that intermolecular interactions were mainly dominated by H···H and C–H··· π contacts. Molecular docking studies further suggested that especially compound (I) exhibited promising binding affinity against the HER2 receptor, highlighting its potential as a candidate scaffold for anticancer drug design. This integrative study demonstrates the consistency of experimental and theoretical approaches in the structural and electronic characterization of triazene derivatives and provides insights into their potential applications in optoelectronics, materials science, and pharmaceutical chemistry.

KEYWORDS: Triazene derivatives; DFT; HOMO-LUMO; NLO; Hirshfeld surface analysis; Molecular docking

December 2025, 126 Page

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında rehberlik eden, değerli bilgi ve görüşleriyle yol gösteren, akademik gelişimime büyük katkılar sağlayan ve bilimsel bakış açımı gelişmesine yardımcı olan danışmanım Prof. Dr. Cem Cüneyt ERSANLI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmanın her aşamasında desteklerini esirgemeyen hocalarıma, fikirleriyle bana yol gösteren çalışma arkadaşlarıma ve bana ger zaman moral veren dostlarıma minnattarım. Beni her zaman destekleyen ve akademik kariyerimde en büyük ilham kaynaklarımdan aileme özel olarak teşekkürü borç bilirim. Hayatımın her alanında olduğu gibi tez çalışmamı hazırlarken de her aşamada bana yardımcı olan sevgili eşim Oktay YOĞURTÇU'ya sonsuz teşekkürler ederim.

Hilal Nur YOĞURTÇU

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ KABUL	ii
ETİK BEYANI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Moleküler Modelleme	4
2.1.1. Moleküler mekanik yöntemler	4
2.2. Elektronik Yapıya Dayalı Yöntemler	5
2.2.1. Yarı deneysel yöntemler	6
2.2.2. Ab-initio yöntemler	6
2.2.2.1. HF alan teorisi	7
2.2.2.2. DFT	7
2.2.2.2.1. Enerji fonksiyonları	10
2.2.2.2.2. Becke, 3 parametrelili, Lee-Yang-Parr (B3LYP) karma yoğunluk fonksiyoneli teorisi	10
2.2.2.2.3. Temel setler	11
2.3. Gaussian 03 ve GaussView 4.1.2	15
2.3.1. Gaussian 03	15
2.3.2. GaussView 4.1.2	15
2.4. Geometri Optimizasyonu	16
2.5. NLO	17
2.6. Moleküler Sınır Orbitaleri	17
2.7. MEP	18
2.8. Hesaplamalarda Çözücü Etkisi	19
2.9. Mulliken Yük Analizi ve NPA	21
2.9.1. Mulliken yük analizi	21
2.9.2. NPA	23
2.10. Hirshfeld Yüzey Analizi	23
2.11. Moleküler Yerleştirme Analizi	25
2.11.1. Moleküler yerleştirme yönteminde temel basamaklar	27
2.11.2. Moleküler yerleştirme yönteminde arama teknikleri	27
2.11.2.1. Monte Carlo arama algoritması	28
2.11.2.2. Tabu arama algoritması	28
2.11.2.3. Genetik algoritmalar	28
2.11.3. Moleküler yerleştirme yönteminde puanlama fonksiyonları	28
2.11.3.1. Kuvvet alanına dayalı puanlama fonksiyonları	29
2.11.3.2. Ampirik (Deneysel) puanlama fonksiyonları	29
2.11.3.3. Bilgiye dayalı puanlama fonksiyonları	29
2.11.4. Kanser hastalığı	29

3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	31
3.1. Triazen Türevi Bileşiklerinin Genel Özellikleri	31
3.2. 1,3-Bis(4-metilfenil)triazen [$C_{14}H_{15}N_3$], (I), Kristalinin Moleküler Yapısı	32
3.3. 1-(4-Florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen [$C_{13}H_{12}N_3F$], (II), Kristalinin Moleküler Yapısı	33
3.4. 1-(4-Klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen [$C_{12}H_9N_3ClF$], (III), Kristalinin Moleküler Yapısı	35
3.5. Teorik Hesaplama Yöntemleri.....	37
3.5.1. Kuantum kimyasal hesaplamalar	37
3.5.2. NLO özelliklerin hesaplanması	37
3.5.3. HOMO-LUMO analizi ve elektronik özellikler	38
3.5.4. Küresel reaktivite tanımlayıcıları.....	39
3.5.5. Termodinamik ve nümerik analizler	39
3.5.6. Hirshfeld yüzey analizi	39
3.5.7. Moleküler yerleştirme (docking) analizleri	40
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	41
4.1. $C_{14}H_{15}N_3$, (I), Kristali	41
4.1.1. Optimize edilmiş geometri.....	41
4.1.2. NLO özellikleri	45
4.1.3. HOMO, LUMO ve MEP analizleri.....	46
4.1.4. Global reaktivite tanımlayıcıları	48
4.1.5. Mulliken yük analizi ve doğal popülasyon analizi (NPA).....	50
4.1.6. Termodinamik özellikler.....	52
4.1.7. Hirshfeld yüzey analizi	56
4.1.8. Moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları.....	60
4.2. $C_{13}H_{12}N_3F$, (II), Kristali.....	62
4.2.1. Optimize edilmiş geometri.....	62
4.2.2. NLO özellikleri	66
4.2.3. HOMO, LUMO ve MEP analizleri.....	67
4.2.4. Global reaktivite tanımlayıcıları	69
4.2.5. Mulliken yük analizi ve doğal popülasyon analizi (NPA).....	71
4.2.6. Termodinamik özellikler.....	74
4.2.7. Hirshfeld yüzey analizi	76
4.2.8. Moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları.....	79
4.3. $C_{12}H_9N_3ClF$, (III), Kristali	81
4.3.1. Optimize edilmiş geometri.....	81
4.3.2. NLO özellikleri	84
4.3.3. HOMO, LUMO ve MEP analizleri.....	85
4.3.4. Global reaktivite tanımlayıcıları	87
4.3.5. Mulliken yük analizi ve doğal popülasyon analizi (NPA).....	89
4.3.6. Termodinamik özellikler.....	91
4.3.7. Hirshfeld yüzey analizi	94
4.3.8. Moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları.....	97
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	100
5.1. Sonuçlar	100
5.2. Öneriler	101
KAYNAKLAR	103
ÖZGEÇMİŞ	112

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1 Gaussian 03 programında kullanılan temel setlerin bazıları.....	14
Tablo 3.1 $C_{14}H_{15}N_3$ Molekülüne ait deneysel veriler (Karadayi vd., 2005).....	32
Tablo 3.2 $C_{13}H_{12}FN_3$ Molekülüne ait deneysel veriler (Karadayi vd., 2005)	34
Tablo 3.3 $C_{12}H_9ClFN_3$ Molekülüne ait deneysel veriler (Karadayi vd., 2005).....	36
Tablo 4.1 Bileşik (I)'e ait seçilmiş temel hal geometrileri: deneysel ve optimize edilmiş değerler. Bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°), parantez içinde standart sapma değerleri ile birlikte verilmiştir	44
Tablo 4.2 Bileşik (I) için hesaplanan dipol momentleri (μ), polarize edilebilirlik (α) ve birinci hiperpolarize edilebilirlik (β) bileşenleri	46
Tablo 4.3 Bileşik (I)'in gaz fazında ve altı farklı çözücü ortamında yapıya ait hesaplanan enerjiler, sınır orbital enerjileri, kimyasal sertlik değerleri ve dipol momentleri	49
Tablo 4.4 Bileşik (I)'in Mulliken yük yöntemi ve NPA ile elde edilen net atomik yükleri	50
Tablo 4.5 Bileşik (I)'in gaz fazında B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde hesaplanan $C_{p,m}^0$, S_m^0 ve H_m^0 değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi	52
Tablo 4.6 Molekülün HER2 reseptörüne karşı gerçekleştirilen bağlanma simülasyonuna ait veriler	61
Tablo 4.7 Bileşik (II)'ye ait seçilmiş temel hal geometrileri: deneysel ve optimize edilmiş değerler. Bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°), parantez içinde standart sapma değerleri ile birlikte verilmiştir	64
Tablo 4.8 Bileşik (II) için hesaplanan dipol momentleri (μ), polarize edilebilirlik (α) ve birinci hiperpolarize edilebilirlik (β) bileşenleri	67
Tablo 4.9 Bileşik (II)'nin gaz fazında ve altı farklı çözücü ortamında yapıya ait hesaplanan enerjiler, sınır orbital enerjileri, kimyasal sertlik değerleri ve dipol momentleri	70
Tablo 4.10 Bileşik (II)'nin Mulliken yük yöntemi ve NPA ile elde edilen net atomik yükleri	71
Tablo 4.11 Bileşik (II)'nin gaz fazında B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde hesaplanan $C_{p,m}^0$, S_m^0 ve H_m^0 değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi	74
Tablo 4.12 Molekülün HER2 reseptörüne karşı gerçekleştirilen bağlanma simülasyonuna ait veriler	79
Tablo 4.13 Bileşik (III)'e ait seçilmiş temel hal geometrileri: deneysel ve optimize edilmiş değerler. Bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°), parantez içinde standart sapma değerleri ile birlikte verilmiştir	83
Tablo 4.14 Bileşik (II) için hesaplanan dipol momentleri (μ), polarize edilebilirlik (α) ve birinci hiperpolarize edilebilirlik (β) bileşenleri	85
Tablo 4.15 Bileşik (III)'ün gaz fazında ve altı farklı çözücü ortamında yapıya ait hesaplanan enerjiler, sınır orbital enerjileri, kimyasal sertlik değerleri ve dipol momentleri	88
Tablo 4.16 Bileşik (III)'ün Mulliken yük yöntemi ve NPA ile elde edilen net atomik yükleri	90
Tablo 4.17 Bileşik (III)'ün gaz fazında B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde hesaplanan $C_{p,m}^0$, S_m^0 ve H_m^0 değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi	92

Tablo 4.18 Molekölün HER2 reseptörüne karşı gerçekleştirilen bağlanma simülasyonuna ait veriler	98
--	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1	STO-3G temel kümesi.....	12
Şekil 2.2	Split-Valans (4-31G) temel kümesi.....	13
Şekil 2.3	Double-Zeta temel kümesi	13
Şekil 2.4	Polarizasyon fonksiyonları	13
Şekil 2.5	Moleküler yerleştirme yönteminde temel adımlar	26
Şekil 3.1	$C_{14}H_{15}N_3$ Kristaline ait ORTEP-III diyagramı	32
Şekil 3.2	$C_{13}H_{12}FN_3$ Kristaline ait ORTEP-III diyagramı.....	34
Şekil 3.3	$C_{12}H_9ClFN_3$ Kristaline ait ORTEP-III diyagramı	35
Şekil 4.1	Bileşik (I)'in kimyasal yapısı	41
Şekil 4.2	Bileşik (I)'in (a) deneysel moleküler yapısı (Karadayı vd., 2005). Yer değiştirme elipsoidleri %50 olasılık seviyesinde gösterilmiştir. (b) Optimize edilmiş geometrik yapısı. (c) X-ışını yapısının (kırmızı) ve DFT ile optimize edilmiş karşılığının (mavi) örtüşmesi (RMSD 0,106Å)	42
Şekil 4.3	Bileşik (I)'in (a) HOMO ve LUMO dağılımları ve (b) MEP haritası.....	47
Şekil 4.4	Bileşik (I)'in atomları için hesaplanan Mulliken ve doğal yük değerlerinin grafiği (B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyi, gaz fazı)	52
Şekil 4.5	Bileşik (I)'in gaz fazındaki hesaplanan termodinamik parametrelerinin sıcaklığa göre değişimi	54
Şekil 4.6	Bileşik (I)'in moleküller arası etkileşimlerini görselleştirmek amacıyla oluşturulan $d_{norm-haritalı}$ Hirshfeld yüzeyi	56
Şekil 4.7	Bileşik (I)'e ait 3B Hirshfeld yüzeylerinin görünümü	58
Şekil 4.8	(I) Bileşiğine ait iki boyutlu parmak izi grafikleri	59
Şekil 4.9	Molekül ile HER2 reseptör bağlanma simülasyon sonuçlarının görselleştirilmesi.....	62
Şekil 4.10	Bileşik (II)'nin kimyasal yapısı.....	62
Şekil 4.11	Bileşik (II)'nin (a) deneysel moleküler yapısı (Karadayı vd., 2005). Yer değiştirme elipsoidleri %50 olasılık seviyesinde gösterilmiştir. (b) Optimize edilmiş geometrik yapısı. (c) X-ışını yapısının (kırmızı) ve DFT ile optimize edilmiş karşılığının (mavi) örtüşmesi (RMSD 0,135)	63
Şekil 4.12	Bileşik (II)'nin (a) HOMO ve LUMO dağılımları ve (b) MEP haritası	68
Şekil 4.13	Bileşik (II)'nin atomları için hesaplanan Mulliken ve doğal yük değerlerinin grafiği (B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyi, gaz fazı)	74
Şekil 4.14	Bileşik (II)'nin gaz fazındaki hesaplanan termodinamik parametrelerinin sıcaklığa göre değişimi	76
Şekil 4.15	Bileşik (II)'ye ait 3B Hirshfeld yüzeylerinin görünümü	77
Şekil 4.16	(II) Bileşiğine ait iki boyutlu parmak izi grafikleri	78
Şekil 4.17	Molekül (II) ile HER2 reseptör bağlanma simülasyon sonuçlarının görselleştirilmesi.....	80
Şekil 4.18	Bileşik (III)'ün kimyasal yapısı.....	81
Şekil 4.19	Bileşik (III)'ün (a) deneysel moleküler yapısı (Karadayı vd., 2005). Yer değiştirme elipsoidleri %50 olasılık seviyesinde gösterilmiştir. (b) Optimize edilmiş geometrik yapısı. (c) X-ışını yapısının (kırmızı) ve DFT ile optimize edilmiş karşılığının (mavi) örtüşmesi (RMSD 0,140Å)	82
Şekil 4.20	Bileşik (III)'ün (a) HOMO ve LUMO dağılımları ve (b) MEP haritası	86
Şekil 4.21	Bileşik (III)'ün atomları için hesaplanan Mulliken ve doğal yük değerlerinin grafiği (B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyi, gaz fazı)	91

Şekil 4.22 Bileşik (III)'ün gaz fazındaki hesaplanan termodinamik parametrelerinin sıcaklığa göre değişimi	93
Şekil 4.23 Bileşik (III)'e ait 3B Hirshfeld yüzeylerinin görünümü.....	95
Şekil 4.24 (III) Bileşiğine ait iki boyutlu parmak izi grafikleri.....	96
Şekil 4.25 Molekül (III) ile HER2 reseptör bağlanma simülasyon sonuçlarının görselleştirilmesi.....	97



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

E	: Enerji
E_{ELEK}	: Elektrostatik Enerji
E_{BUR}	: Burulma (Torsiyon) Enerjisi
$E_{\text{BÜK}}$	: Açık Bükülme Enerjisi
E_{GER}	: Gerilme Enerjisi
$E_{\text{V.D. WAALS}}$	: Van der Waals Enerjisi
EA	: Elektron İlgisi
$E_k(\rho)$	: Korelasyon Terimi “Correlation Term”
$E_x(\rho)$	: Değişim Terimi “Exchange Term”
IP	: İyonlaşma Potansiyeli
N	: Moleküldeki Elektron Sayısı
α	: Ortalama Polarizebilite
$\beta_{\text{top.}}$	: Toplam Birinci Dereceden Hiperpolarizebilite
ΔE	: HOMO ve LUMO Arasındaki Enerji Farkı
$\Delta N_{\text{mak.}}$	: Maksimum Yük Transfer Parametresi
w	: Elektrofiliklik İndeksi
$\hat{H}$	: Hamiltonyen İşlemcisi
ρ	: Elektron Olasılık Yoğunluğu
Ψ	: Dalga Fonksiyonu
μ	: Kimyasal Potansiyel
$\mu_{\text{top.}}$	: Toplam Moleküler Dipol Moment
η	: Kimyasal Sertlik
S	: Kimyasal Yumuşaklık
χ	: Mutlak Elektronegatiflik
K	: Kelvin

Kısaltmalar

B3LYP	: Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr
CCDC	: Cambridge Kristalografik Veri Merkezi (Cambridge Crystallographic Data Centre)
DFT	: Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (Density Functional Theory)
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
HF	: Hartree-Fock
HOMO	: En Yüksek Dolu Moleküler Orbital (Highest Occupied Molecular Orbital)
LUMO	: En Düşük Boş Moleküler Orbital (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
MEP	: Moleküler Elektrostatik Potansiyel
MP2	: Möller-Plesset Teorisi
NBO	: Doğal Bağ Orbitali (Natural Bond Orbital)
NLO	: Doğrusal Olmayan Optik (Nonlinear Optical)

NPA	: Doğal Popölasyon Analizi (Natural Population Analysis)
PCM	: Kutuplanabilir Süreklilik Modeli (Polarizable Continuum Model)
RMSD	: Kök-Ortalama-Kare Sapma
STO	: Slater Tip Orbitaller



1. GİRİŞ

Triazen türevleri, hem organik sentez hem de biyolojik uygulamalar açısından önemli bir bileşik sınıfı olarak dikkat çekmektedir. Özellikle diariltriazen türevleri, yapılarındaki $-N=N-N-$ zinciri ve aromatik halkalarla kurdukları konjugasyon sayesinde elektronik, optik ve farmasötik özellikleri bakımından araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Triazenlerin bazı türevleri, sitotoksik ve antikanser özellikleri nedeniyle ilaç araştırmalarında ön plana çıkarken, bir kısmı da mikrobiyal ve antiviral ajanların geliştirilmesinde potansiyel farmakofor iskeletleri olarak değerlendirilmiştir (Karadayı vd., 2005). Ayrıca bu bileşikler, moleküler yapılarındaki konjuge sistemler sayesinde sensör teknolojileri, fotonik ve optoelektronik cihazlarda da kullanıma elverişli özellikler sergilemektedir.

Moleküler düzeyde triazenlerin kimyasal davranışlarını belirleyen temel unsur, triazen köprüsü ($-N=N-N-$) ve bunun aromatik halkalarla etkileşimidir. Bu yapı birimi, konjuge elektron sistemine katkı sağlayarak molekülün en yüksek dolu moleküler orbital (highest occupied molecular orbital, HOMO) ve en düşük boş moleküler orbital (lowest unoccupied molecular orbital, LUMO) enerji seviyelerini, dolayısıyla reaktivite ve kararlılığını doğrudan etkilemektedir. HOMO-LUMO enerji aralığı, molekülün elektronik özellikleri ile kimyasal reaktivite arasında dengeyi belirlerken, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) dağılımı molekülün elektrofilik ve nükleofilik bölgelerinin öngörülmesine olanak sağlamaktadır. Bu bağlamda triazen türevlerinin incelenmesi, yalnızca yapısal değil aynı zamanda fonksiyonel özellikler bakımından da önem arz etmektedir.

Son yıllarda, yoğunluk fonksiyonel teorisi (density functional theory, DFT) temelli hesaplamalar, moleküllerin yapısal ve elektronik özelliklerinin güvenilir biçimde modellenmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır (Becke, 1993; Parr ve Yang, 1989). DFT'nin özellikle B3LYP fonksiyoneli ve geniş baz setleri ile yapılan hesaplamaları, deneysel kristalografi verileriyle yüksek derecede uyum göstermekte; bağ uzunlukları, bağ açıları, HOMO-LUMO enerjileri ve global reaktivite tanımlayıcıları gibi temel parametrelerin doğru bir şekilde tahmin edilmesine olanak tanımaktadır. Böylece, deneysel olarak elde edilmesi güç veya maliyetli olan birçok bilgi, hesaplamalı yöntemler aracılığıyla öngörülebilmektedir.

Triazen türevi kristallerin yapılarının aydınlatılmasında Hirshfeld yüzey analizi gibi yöntemlerin uygulanması moleküller arası etkileşimleri anlamada kritik bir rol oynamaktadır. Bu analiz, hidrojen bağları, van der Waals kuvvetleri ve π - π etkileşimleri gibi zayıf etkileşimlerin kristal örgüsünün stabilizasyonundaki katkılarını görselleştirmeye imkân verir. Böylece, molekülün katı hâl özellikleri ile fonksiyonel davranışları arasındaki ilişkiler daha iyi anlaşılabilir. Bununla birlikte, triazen türevlerinin potansiyel biyolojik aktivitelerinin öngörülmesi için moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları da önemli bir araçtır. Bu yöntem sayesinde moleküllerin biyolojik makromoleküllerle (ör. enzimler, reseptörler) etkileşim profilleri belirlenebilmekte ve farmasötik açıdan değerlendirilebilecek aday bileşiklerin seçilmesi mümkün olmaktadır. Özellikle HER2 gibi kanser biyobelirteçleriyle etkileşim analizleri, triazen türevlerinin antikanser ajan olarak kullanılabilirliğini araştırmada büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada; literatürde kristal yapıları daha önce rapor edilmiş üç triazen türevi, yani 1,3-bis(4-metilfenil)triazen ($C_{14}H_{15}N_3$, I), 1-(4-florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen ($C_{13}H_{12}N_3F$, II) ve 1-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen ($C_{12}H_9N_3ClF$, III) bileşiklerinin tek kristal X-ışını difraktometresinden alınan veriler yardımıyla deneysel olarak yapıları kristalografik açıdan incelenmiştir (Karadayi vd., 2005). Bu tez çalışması kapsamında; moleküllerin geometrik parametreleri DFT tabanlı yöntemlerle optimize edilmiş [B3LYP/6-311++G(d,p)] ve X-ışını kristalografi verileriyle karşılaştırılmıştır. Doğrusal olmayan optik (nonlinear optical, NLO) özellikleri hesaplanarak fotonik ve optoelektronik uygulamalara uygunlukları değerlendirilmiştir. HOMO, LUMO ve MEP analizleri ile elektronik özellikler ve reaktivite eğilimleri belirlenmiştir. Global reaktivite tanımlayıcıları çözücü ortamlarında hesaplanarak ortam etkileri irdelenmiştir. Mulliken ve doğal popülasyon analizi (natural population analysis, NPA) yöntemleri ile yük dağılımları incelenmiştir. Termodinamik parametreler farklı sıcaklıklarda (100-1000 K) hesaplanarak moleküllerin termal kararlılığı ortaya konmuştur. Hirshfeld yüzey analizleriyle kristal yapıları arasındaki moleküller arası etkileşimler görselleştirilmiştir. Ayrıca moleküler docking çalışmalarıyla biyolojik hedefler üzerindeki potansiyel bağlanma profilleri öngörülmüştür. Bu bütüncül yaklaşım triazen türevlerinin yapısal elektronik ve fonksiyonel özelliklerini kapsamlı şekilde değerlendirmekte ve bu bileşiklerin gerek temel bilimsel araştırmalarda gerekse uygulamalı alanlarda ilaç tasarımı, sensör teknolojileri ve fotonik malzemeler kullanılabilirliğine ilişkin yeni bilgiler sunmaktadır. Çalışmanın sonuçları DFT'nin deneysel yöntemlerle yüksek uyum

içinde çalışan güvenilir bir öngörü aracı olduğunu ortaya koyarken triazen türevlerinin de kimyasal çok yönlülükleri nedeniyle ileri araştırmalar için önemli bir molekül sınıfı olduğunu doğrulamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Moleküler Modelleme

Moleküler modelleme, bilgisayar destekli hesaplama yöntemleri aracılığıyla moleküllerin özelliklerini ve davranışlarını analiz etme imkanı sunmaktadır. Bu yöntemle, moleküllerin atomlarının kartezyen koordinatları, bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açıları gibi geometrik özellikleri ile moleküler yüzeyler, atomik mesafeler ve bağ düzenlemeleri üzerinden elde edilen enerji değerleri hesaplanabilmektedir (Gözütok, 2009; Dirlik, 2013; Kaya, 2013). Günümüzde moleküler modelleme, özellikle farmakoloji alanında yeni ilaç geliştirme süreçlerinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. İlaç etken maddelerinin sentezlenmesinden önce, moleküler modelleme ile elde edilen veriler, kılavuz bileşiklerin tasarımında kritik bir rol oynamaktadır (Arısoy ve Temiz Arpacı, 2016). Bu modelleme süreci, moleküllerin geometrik yapılarının ve izomerik özelliklerinin incelenmesine olanak tanırken aynı zamanda moleküler enerji hesaplamaları, IR, UV ve NMR spektrumları ile moleküler orbital diyagramlarının elde edilmesini de mümkün kılmaktadır (Popelier, 2000). Moleküler modelleme alanında kullanılan hesaplama yöntemleri, iki temel yaklaşım olan moleküler mekanik ve elektronik yapı modellerine dayanmaktadır. Her iki yöntem de benzer hesaplamalar yaparak moleküler sistemlerin dinamiklerini ve özelliklerini anlamaya katkıda bulunmaktadır.

2.1.1. Moleküler mekanik yöntemler

Moleküler mekanik, moleküllerin enerjisini, molekülün özelliklerini tanımlayan matematiksel fonksiyonlar (potansiyel enerji fonksiyonları) kullanarak hesaplama yöntemidir. Bu yaklaşım, elastik (esnek) bağlarla birbirine bağlı atomların oluşturduğu bir molekülün klasik mekanik modelini temsil eder. Moleküler mekanik, moleküllerin geometrileri ve oluşum ısıları hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Enerji, bağ gerilmesi, bağ açıları ve torsiyon açıları gibi değişkenlerle ifade edilirken, bağ yapmayan atomlar arasındaki etkileşimler (Van der Waals) de incelenmektedir. Bütün bu kuvvetlerin toplamı, molekülün kuvvet alanı olarak adlandırılmaktadır. Moleküler hesaplama sürecinde, bir kuvvet alanı seçilir ve uygun molekülün yapı değerleri (doğal bağ uzunlukları, açılar vb.) belirlenerek, yapının tüm molekül üzerinden enerjisi minimum olacak şekilde optimize edilmesi sağlanır. Bu minimizasyon yöntemi,

kuantum mekaniğindeki benzer bir molekül için yapılan hesaplamalardan daha hızlı sonuçlar elde etmektedir (Donald, 2003).

Atomlar arası etkileşimler iki ana gruba ayrılmaktadır:

1. Kimyasal bağlarla bağlanmış atomlar arası etkileşimler:

- Gerilme
- Açık bükülmesi
- Burulma (torsiyon)
- Düzlem dışı açı bükülmesi

2. Kimyasal bağlarla birbirine bağlanmamış atomlar arası etkileşimler:

- Van der Waals etkileşimleri
- Elektrostatik etkileşimler

Her bir atomlar arası etkileşim, potansiyel enerji ile tanımlanır. Molekülün toplam potansiyel enerjisi, bu etkileşimlere karşılık gelen potansiyel enerjilerin toplamı olarak ifade edilir:

$$E_{TOP} = E_{GER} + E_{BÜK} + E_{BUR} + E_{V.D. WAALS} + E_{ELEK} \quad (2.1)$$

Burada, E_{GER} gerilme enerjisini, $E_{BÜK}$ açı bükülme enerjisini, E_{BUR} torsiyon enerjisini, $E_{V.D. WAALS}$ Van der Waals enerjisini ve E_{ELEK} elektrostatik enerjiyi temsil etmektedir (Leach, 2001; Höltje vd., 2003).

2.2. Elektronik Yapıya Dayalı Yöntemler

Elektronik yapı yöntemleri, klasik fizik yasalarının yerine kuantum mekanik yasalarını kullanarak moleküllerin enerjisini belirler. Kuantum mekaniksel olarak bir molekülün enerjisi, aşağıdaki Schrödinger denklemi ile tanımlanır:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2.2)$$

denklemi ile belirlenir. Bu denklem yalnızca hidrojen atomunun belirli durumlarının tam çözümünü sağlamakta yeterlidir. Bu nedenle, çok atomlu sistemlerin çözümleri için farklı yaklaşım yöntemleri gerekmektedir. Elektronik yapı yöntemleri, bu

yaklaşımlardan biri olarak kuantum mekaniği ilkelerine dayanmakta ve iki ana gruba ayrılmaktadır: yarı deneysel yöntemler ve ab-initio yöntemler (Jensen, 1999).

2.2.1. Yarı deneysel yöntemler

Yarı deneysel yöntemler kullanılarak gerçekleştirilen hesaplamalarda, molekül için önemli ölçüde deneysel veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda; MINDO, AM1 ve PM3 hesaplama metotları yarı deneysel yöntemlere örnek teşkil etmektedir.

2.2.2. Ab-initio yöntemler

Ab-initio yöntemleri yarı deneysel metotların aksine, hesaplamalar için ışık hızı, Planck sabiti ve elektronların kütlesi gibi temel fizik sabitlerini kullanarak deneysel verilere ihtiyaç duymaz (Jensen, 1999). Bu alandaki çalışmalar, 1969 yılında Pulay tarafından başlatılmış olup moleküllerin kuvvet alanları ve titreşim spektrumlarının kuantum mekaniksel ab-initio yöntemlerle hesaplanmasına dayanır. Hesaplamalarda, ‘kuvvet’ veya ‘gradyent’ metotları kullanılmış olup böylelikle çok atomlu moleküllerin kuvvet alanlarının hesaplanmasında gerçekçi ve en iyi sonuç veren bir yaklaşım geliştirilmiştir. Bu yöntem, Hartree-Fock (HF) metoduna dayanmaktadır. 1970 yılından itibaren, birinci ve ikinci analitik türevlerin kullanılmasıyla ab-initio metotları ile spektroskopik büyüklükler hesaplanmaya başlanmıştır. Spektroskopik büyüklükler, HF, DFT ve Möller-Plesset teorisi (MP2) gibi yöntemler aracılığıyla belirlenmektedir (Pople vd., 1979; Pulay, 1987). Birinci türevlerin hesaplanması sonucunda kararlı noktalar elde edilerek geometrik optimizasyon gerçekleştirilirken ikinci türevlerin hesaplanması ile kuvvet sabitleri bulunur. Bu kuvvet sabitleri belirlendikten sonra titreşim frekansları hesaplanmaktadır. Günümüzde, kuantum mekaniksel yöntemler kullanılarak yapılan hesaplamalar GAUSSIAN, CASTEP, GAMES, HONDO ve Q-CHEM gibi paket programlar aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Bu programların her biri, farklı mertebeden analitik türevler kullanma imkanı sunmaktadır.

Ab-initio yöntemleri arasında yaygın olarak kullanılan HF ve DFT, farklı avantajlar sunmaktadır. HF yöntemi, elektron-elektron etkileşimlerini ortalama bir potansiyel üzerinden değerlendirerek moleküler geometri ve frekans hesaplamalarında etkili sonuçlar elde etmektedir. Öte yandan, DFT molekül dalga fonksiyonları yerine elektron olasılık yoğunluğunu (ρ) temel alarak molekül özelliklerini daha hassas bir şekilde ortaya koymaktadır.

2.2.2.1. HF alan teorisi

HF yöntemi, çok elektronlu atom ve iyonların birçok özelliğini hassas bir şekilde tanımlayabilen temel bir yaklaşımdır. İlk olarak 1928 yılında Hartree tarafından geliştirilen bu yöntem, zamandan bağımsız bir parçacık modeline dayanmaktadır. HF yaklaşımında, elektron-elektron itme etkileri doğrudan dikkate alınmaz; bunun yerine, her bir elektron, çekirdeğin çekim alanı ile diğer elektronların ortalama itme etkilerini bir arada içeren etkin bir potansiyel altında hareket eder. Bu sayede, çok elektronlu bir sistemdeki her bir elektron, kendine özgü bir dalga fonksiyonu ile temsil edilir. HF yöntemi, atomların yanı sıra moleküller ve katı maddeler gibi daha karmaşık sistemlere de uygulanabilir (Leach, 2001). Bu yöntemin önemli bir avantajı, çok elektronlu Schrödinger denklemini tek elektronlu denklemlere dönüştürme yeteneğidir (Yılmaz, 2011). Ancak, HF teorisinin temel zayıflığı, özellikle zıt spinli elektronlar arasındaki korelasyonları yeterince doğru bir şekilde tanımlayamamasıdır (Arslan, 2005).

2.2.2.2. DFT

DFT, yoğun maddeyi tanımlamak için kullanılan güçlü bir ab-initio yöntemdir (Akgenç, 2010). Bu teori, elektron yoğunluğu üzerinden elektron korelasyonlarının modellenmesine dayanır ve temel prensipleri, 1964 yılında Hohenberg ve Kohn tarafından ortaya konulan Kohn-Sham (1965) tarafından geliştirilen bir teoreme dayanır (Kohn ve Sham, 1965). Bu teoreme göre, bir sistemin temel seviye enerjisi yalnızca elektron yoğunluğu (ρ) ile ifade edilebilir (Yılmaz, 2011). DFT'nin temel ilkesi, çok elektronlu sistemlerin temel durum özelliklerini belirlemek için elektron yoğunluğunu ana değişken olarak kullanmaktır. Bu yöntem, yoğun madde fiziği ve malzeme biliminde geniş bir uygulama alanına sahiptir ve metaller, yarı iletkenler, yalıtkanlar gibi farklı malzemelerin temel durum özelliklerini incelemede başarılı sonuçlar vermektedir. DFT'nin başarısı, yalnızca klasik malzemelerle sınırlı kalmamasından, aynı zamanda proteinler ve karbon nanotüpler gibi karmaşık yapılara da uygulanabilmesinden kaynaklanır. DFT yöntemi, yoğunluğun evrensel bir fonksiyonelini içerir ve bu fonksiyonel, atomlar, moleküller ve katı maddeler gibi tüm sistemler için aynıdır.

Ab-initio yöntemlerinde, enerji ifadesi üzerinde yapılan bazı değişikliklerle HF yönteminin eksikliklerinin giderilmesi hedeflenmektedir. Bu bağlamda, X terimi yerine

toplam elektron yoğunluğunu (ρ) temsil eden iki yeni fonksiyon kullanılmaktadır. Bu fonksiyonlar, yoğunluk fonksiyonelleri olarak adlandırılmaktadır.

$$E_{DFT} = \sum P_{\mu\nu} H_{\mu\nu} + \sum P_{\mu\nu} P_{\lambda\sigma} J_{\mu\nu\lambda\sigma} + Ex(\rho) + Ek(\rho) + V \quad (2.3)$$

$Ex(\rho)$: Değişim terimi “Exchange term”

$Ek(\rho)$: Korelasyon terimi “Correlation term”

DFT yönteminde, yoğunluk fonksiyonelleri ab-initio yöntemindeki temel fonksiyonlara benzerlik göstermektedir. Bu fonksiyoneller, gerçek yoğunlukları tam olarak bilinen basit model sistemlerinin yoğunluğunu elde edebilmek amacıyla uygun parametreler kullanılarak türetilmektedir. Çeşitli yazılımlarda, BLYP ve B3LYP gibi kısaltmalarla adlandırılan birçok standart fonksiyonel hazır olarak bulunmaktadır.

DFT metodunun, birçok molekül için HF hesaplamalarını önemli ölçüde hassaslaştırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, ab-initio yöntemine kıyasla daha az bilgisayar zamanı gerektirmesi ve daha büyük moleküllere de uygulanabilmesi, son yıllarda bu yöntemin popülaritesini artıran faktörler arasında yer almaktadır. DFT, atom ve moleküllerin elektronik yapılarını belirlemek amacıyla geliştirilmiş bir yaklaşımdır. 1980’lerin sonlarına doğru ve 1990’larda büyük bir ilgi görmeye başlamış ve bu alanda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. DFT’nin HF yaklaşımından temel farkı, HF teorisinde çok-elektronlu dalga fonksiyonunun Slater determinantı ile ifade edilmesidir. Slater determinantı, N tane tek-elektronlu dalga fonksiyonunu kapsayacak şekilde oluşturulur (N, moleküldeki elektron sayısını temsil eder) ve N-elektronlu dalga fonksiyonu bu şekilde hesaplanır. DFT yaklaşımı da tek-elektronlu dalga fonksiyonlarını kullanmakla birlikte, yalnızca toplam elektronik enerjiyi ve elektronik yoğunluk dağılımını hesaplamayı hedefler. DFT’nin temel prensibi, toplam elektronik enerji ile toplam elektronik yoğunluk arasında bir ilişkinin var olduğuna dayanmaktadır. 1964 yılında Hohenberg ve Kohn, bir sistemin temel durum enerjisi ve diğer özelliklerinin elektron yoğunluğu ile tanımlanabileceğini göstermiştir. Bu bağlamda, enerji E, elektron yoğunluğunun $\rho(r)$ tek bir fonksiyoneliidir.

Günümüzde DFT yöntemleri, elektronik enerjiyi birkaç terimin toplamı olarak tanımlamaktadır:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (2.4)$$

Burada:

E^T : Elektronların hareketinden kaynaklanan kinetik enerji terimini ifade eder.

E^V : Çekirdek-elektron çekimlerine ve çekirdek çiftlerinin itmesine ait potansiyel enerjiyi tanımlayan terimleri içerir.

E^J : Elektron-elektron itmesine ait terimi temsil eder.

E^{XC} : Diğer elektron-elektron etkileşimlerini kapsayan terimdir ve genellikle “değişim-korelasyon” terimi olarak adlandırılır.

E^{XC} terimi, genellikle “değişim” ve “korelasyon” olarak iki kısma ayrılmaktadır:

$$E^{XC}(\rho) = E^X(\rho) + E^C(\rho) \quad (2.5)$$

Bu denklemdeki her terim, birer fonksiyonel niteliği taşımaktadır. $E^X(\rho)$ (değişim fonksiyoneli), $E^C(\rho)$ ise korelasyon fonksiyonelidir. Bu fonksiyoneller, iki ana kategoriye ayrılmaktadır:

a) Lokal Fonksiyoneller: Bu tür fonksiyoneller yalnızca elektron yoğunluğuna (ρ) bağlıdır.

b) Gradient-Düzeltilmiş Fonksiyoneller: Bu fonksiyoneller, hem elektron yoğunluğuna (ρ) hem de onun gradyanına ($\nabla\rho$) bağlıdır. Bu nedenle, non-lokal fonksiyoneller olarak da adlandırılmaktadır.

Yukarıda belirtilen şekilde, bir değişim fonksiyonelinin korelasyon fonksiyoneli ile birleştirildiği yaklaşımlar, saf DFT yöntemleri olarak kabul edilmektedir. Örneğin, oldukça yaygın olarak bilinen BLYP fonksiyoneli, Becke’nin gradient-düzeltilmiş değişim fonksiyoneli, Lee, Yang ve Parr’ın gradient-düzeltilmiş korelasyon fonksiyoneli ile bir araya getirmiştir.

DFT’yi çekici kılan en önemli özellik, hesaplamalarına elektron korelasyonunu dahil etmesidir. Elektron korelasyonu, bir moleküler sistemde elektronların birbirlerinin hareketlerinden etkilenecek, birbirlerinden uzak durma eğiliminde olmalarını ifade eder. Ab-initio yöntemleri ile bu etkiyi hesaplamak oldukça zordur; dolayısıyla HF teorisi, bu durumu yalnızca bir ortalama etkileşim olarak değerlendirebilmektedir. Yani her elektron, ortalama bir elektron yoğunluğuna maruz kalmakta ve onunla etkileşime girmektedir. Daha hassas bir yaklaşım sunan MP2 ve MP4 gibi HF ötesi yöntemler, ters spinlere sahip farklı elektron çiftlerinin anlık etkileşimlerini hesaplayabilmektedir. Bu sayede, daha doğru ve hassas sonuçlar elde edilmesi mümkün hale gelmektedir. Ancak

bu tür hesaplamalar, bilgisayar kaynakları ve zaman açısından oldukça maliyetlidir. DFT yöntemleri ise, HF yöntemleri ile benzer sürelerde çalışarak elektron korelasyonunu da dikkate alan sonuçlar sağladığı için geleneksel ab-initio yöntemlerine göre daha avantajlıdır. Yine DFT'nin en önemli avantajlarından biri, çok parçacıklı dalga fonksiyonu yerine tek parçacık yoğunluğunu kullanmasıdır. Bu yaklaşım, yalnızca üç uzaysal koordinata dayandığı için büyük sistemlerin hesaplanmasında önemli kolaylıklar sağlamaktadır (Hohenberg ve Kohn, 1964). Özetle DFT, yoğun madde fiziği ve malzeme biliminde yaygın bir şekilde kullanılmakta olup metaller, yarı iletkenler ve yalıtkanların temel durum özelliklerinin belirlenmesinde son derece başarılı sonuçlar vermektedir (Akgenç, 2010). Ayrıca, DFT hesaplamaları deneysel verilerle yüksek uyum göstermekte ve bu yönüyle HF yöntemlerine kıyasla daha güvenilir sonuçlar sunmaktadır (Schoone vd., 2003; Xiaohong vd., 2010).

2.2.2.2.1. Enerji fonksiyonları

Literatürde yaygın olarak kullanılan enerji fonksiyonlarının bazıları aşağıda sıralanmıştır (Pulay, 1987):

Kinetik enerji fonksiyonları: H28, TF27, ...

Değiş-tokuş enerji fonksiyonları: F30, D30, B88, ...

Korelasyon enerji fonksiyonları: LYP, WN, ...

2.2.2.2.2. Becke, 3 parametrelili, Lee-Yang-Parr (B3LYP) karma yoğunluk fonksiyoneli teorisi

HF teorisi, dalga mekaniği temeline dayanarak kinetik enerji için doğru sonuçlar sunabilmektedir. Ancak korelasyon enerjilerini yeterince iyi hesaplayamadığı için değiş-tokuş enerjisinde zayıf kalmaktadır. Öte yandan, DFT korelasyon enerjilerini başarılı bir şekilde hesaplayabilmesine rağmen, kinetik enerji için sınırlı bir doğruluk sağlamaktadır. Bu iki yöntemin eksikliklerini gidermek amacıyla, saf HF veya saf DFT modellerinden ziyade, her iki modelin enerji ifadelerini birleştiren hibrit (karma) modeller geliştirilmiştir. Hibrit modeller, toplam enerji, bağ uzunlukları ve iyonlaşma enerjileri gibi fiziksel büyüklüklerin hesaplanmasında saf modellere göre çok daha iyi sonuçlar vermektedir. Literatürde sıkça karşılaşılan enerji fonksiyonelleri arasında; kinetik enerji için H28 ve TF27, değiş-tokuş enerjisi için F30 ve D30, korelasyon

enerjisi için ise LYP ve VWN fonksiyonelleri yer almaktadır (Kurt, 2003). Hibrit modellerde bu enerji ifadeleri bir araya getirilerek yeni bir enerji formülü oluşturulmaktadır. Becke tarafından önerilen hibrit modellerden en etkili olanı, üç parametrelili B3LYP modelidir. Bu model, LYP korelasyon enerjisini ve değiş-tokuş enerjisi için Becke'nin geliştirdiği formülleri birleştirerek yüksek doğruluk sağlamaktadır. Becke, değiş-tokuş ve korelasyon enerjisi (E^{XC}) için aşağıdaki karma model önerisini sunmuştur:

$$E_{karma}^{XC} = c_{HF} E_{HF}^X + c_{DFT} E_{DFT}^X \quad (2.6)$$

Burada c_{HF} ve c_{DFT} sabitlerdir. Bu karma modellerden en iyi sonuç verenler BLYP ve B3LYP modelidir. Bir molekülün toplam elektronik enerji ifadesi B3LYP modeli için şu şekilde elde edilmektedir:

$$E_{B3LYP} = E^T + E^V + E^J + E_{B3LYP}^{XC} \quad (2.7)$$

Bu modeller incelendiğinde, değiş-tokuş ve korelasyon enerjileri için ilgili ifadelerin iyi sonuçlar vermesine rağmen tam sonuçlar sunmadığı gözlemlenmektedir. DFT modelinde, atomik ve moleküler sistemler için daha iyi sonuç verecek fonksiyon çalışmalarının literatürde yoğun bir şekilde devam ettiği görülmektedir (Nakamoto, 1986; Gill, 1996). B3LYP modeli, hibrit yapısı sayesinde, saf HF ve DFT yöntemlerinden daha doğru ve güvenilir enerji hesaplamaları sunmakta, bu nedenle birçok uygulamada tercih edilmektedir.

2.2.2.2.3. Temel setler

Temel setler, teorik hesaplamalarda bir sistemdeki moleküler orbitalleri matematiksel olarak ifade etmek amacıyla kullanılmaktadır. Standart temel setler, orbitalleri oluşturmak için Gauss fonksiyonlarının doğrusal kombinasyonunu kullanır. Gaussian 03 programı, içerdiği fonksiyon türü ve sayısına göre sınıflandırılabilen birçok temel seti bünyesinde barındırmaktadır (Ditchfield vd., 1971).

Dört ana seviye temel set bulunmaktadır:

a) Minimum Temel Küme (Minimal Basis Set) (STO-nG): Örnekleri arasında STO-3G, STO-4G gibi setler yer alır.

b) Bölünmüş Değerlik Temel Kümesi (Split-Valence Basis Set): 4-21G, 6-31G gibi setler bu gruptadır.

c) **Polarizasyon Temel Kümesi (Polarization Basis Set:** 6-31G*, 6-31G** gibi setler içerir.

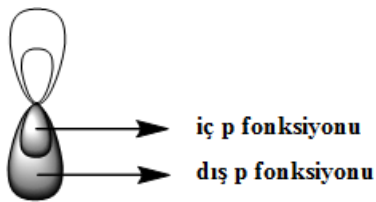
d) **Difüzyon Fonksiyonları:** 6-31+G*, 6-31+G** gibi setler bu kategoriye girer (Erdem, 2006).

1. Minimal Basis Set (STO-nG): Bu, en basit temel küme çeşididir ve Slater ile Gauss fonksiyonlarının bir karışımını temsil eder. Aşağıdaki şekilde sembolleştirilir:

- **STO:** Slater tipi orbitali,
- **n:** Kullanılan Gauss fonksiyonu sayısını,
- **G:** Gauss fonksiyonunu sembolize eder.

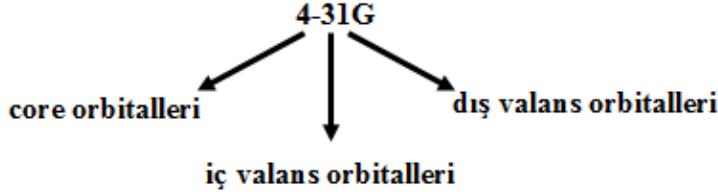
En yaygın kullanılan minimal temel set, STO-3G'dir. Bu set, Slater tipi orbitallerin her birinin üç Gauss tipi orbitalden oluştuğunu gösterir. “Minimal basis set” olarak adlandırılmasının nedeni, elektronların tamamını kapsayacak ve küresel simetriyi sağlayacak minimum sayıda orbital kullanılmasıdır.

2. Split-Valence Basis Set: Başlangıçta, uzun bir süre STO-3G standart temel küme olarak kullanılmasına rağmen günümüzde onun yerini Split-Valence Basis Set almıştır. Minimum temel küme çeşitlerinin en önemli eksikliği, çevresel koşullara uyum sağlamak amacıyla molekülün orbitallerini kolayca genişletme veya daraltma esnekliğinin olmamasıdır. Örneğin, H₂O molekülündeki bağ yapmamış elektron çiftlerine ait orbital, OH bağı yapmış orbitallerden daha geniş olmalıdır. Ancak, minimum temel küme hesaplamalarında her iki tür moleküler orbital için de aynı atomik orbitaller kullanılmaktadır. Bu durumu düzeltmek amacıyla Split-Valence Basis Set tercih edilmektedir. Bu yöntemde, atomik orbitaller iki gruba ayrılır: iç ve dış kısım. İç kısım sıkıştırılmışken, dış kısım daha gevşektir. Böylece, moleküler orbitalleri oluşturan atomik orbitallerin boyutu bu limitler arasında değiştirilerek moleküle esneklik kazandırılır. “Split-Valence Basis Set” yalnızca valans orbitallerini bu şekilde bölerken, “Double Zeta Basis Set” iç kabuk orbitallerini de bölmektedir.



Şekil 2.1 STO-3G temel kümesi

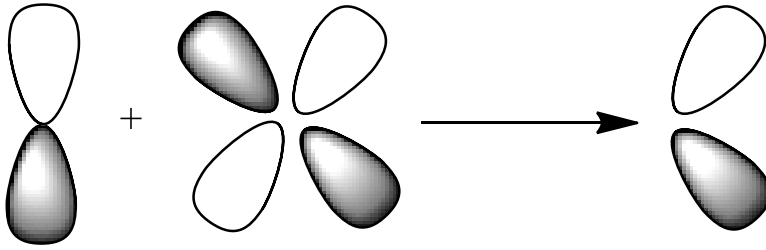
Bu temel kümenin birçok seviyesi bulunmaktadır. Başlangıçta en çok kullanılanı 4-31G dir. Bu, iç yörüngedeki orbitallerin 4 Gauss fonksiyonundan, valans yörüngesindeki orbitallerin ise iç p-fonksiyonunun 3 ve dış p-fonksiyonunun 1 Gauss fonksiyonundan oluştuğu anlamına gelmektedir.



Şekil 2.2 Split-Valans (4-31G) temel kümesi

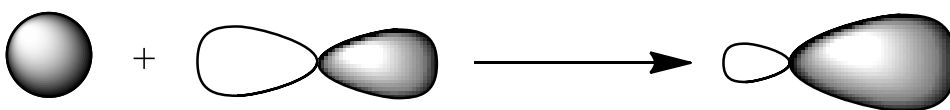
Zamanla, 3-21G temel kümesi daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır. Özellikle, başlangıç geometrisi belirlenirken STO-3G'nin yerine 3-21G kullanılmaya başlanmış, ayrıca daha ileri seviyeli hesaplamalar yapılmadan önce iyi bir başlangıç noktası bulmak amacıyla da tercih edilmiştir (Erdem, 2006).

c) Polarizasyon Fonksiyonları: Temel kümeyi daha da geliştirmek amacıyla, hidrojen hariç tüm atomlara d ve f orbitalleri eklenir ve p orbitalleri ile birleştirilir. Bu işlem sonucunda bir polarizasyon meydana gelir; yeni oluşan orbital, farklı bir yöne doğru yönelir. Bu p fonksiyonları, hidrojenin s orbitaline eklenerek, d fonksiyonlarının p orbitallerine entegre edilmesiyle benzer bir esneklik sağlamaktadır.



Şekil 2.3 Double-Zeta temel kümesi

En yaygın kullanılan polarizasyon temel kümesi 6-31G*'dir ve bu set, altı Gauss fonksiyonundan oluşmaktadır. 6-31G** setinde ise, 6-31G*'ye ek olarak her hidrojene p fonksiyonları eklenmektedir.



Şekil 2.4 Polarizasyon fonksiyonları

Böylece, moleküllerdeki distorsiyon ve polarizasyon özellikleri daha doğru bir şekilde hesaba katılabilir (Erdem, 2006).

4. Difüzyon Fonksiyonları: Geniş s ve p tipi fonksiyonlardır. Bu fonksiyonlar, boş elektron çiftleri içeren özellikle anyonlar ve uyarılmış sistemlerin daha iyi bir şekilde tanımlanabilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bir temel kümeye difüzyon fonksiyonları eklendiğinde, bu durum + işareti ile gösterilir. Örneğin, 6-31+G ifadesi, 6-31G'ye bir difüzyon fonksiyonu eklenmiş olduğunu belirtir (Erdem, 2006).

Gaussian 03 programında kullanılan temel setlerin bir kısmı, Tablo 2.1'de (Ditchfield vd., 1971) sunulmaktadır.

Tablo 2.1 Gaussian 03 programında kullanılan temel setlerin bazıları

Temel setler	Tanımı
STO-3G	Minimal bir temel settir ve büyük sistemler için nicel sonuçların elde edilmesinde kullanılır.
6-31G(d)	Polarize bir temel settir. Ağır atomlara d-fonksiyonlarının eklendiği belirtir.
6-31G(d,p)	Polarize bir temel settir. Ağır atomlara d-fonksiyonlarının eklemenin dışında hidrojen atomlarına p-fonksiyonlarının eklendiğini gösterir.
6-31+G(d,p)	6-31G(d) temel setine diffuse fonksiyonların ilave edildiğini belirtir.
6-31++G(d,p)	Ağır atomlara diffuse fonksiyonlarını eklemenin dışında hidrojen atomlarına diffuse fonksiyonların eklendiğini belirtir.
6-311+G(d,p)	6-31+G(d) temel setine s ve p tipi valans fonksiyonlarının katıldığını belirtir. Ayrıca hidrojen atomlarına diffuse fonksiyonları ekler.
6-311+G(2d,p)	Diffuse fonksiyonlarla birlikte ağır atomlara iki tane d-fonksiyonunun ve hidrojen atomlarına 1 tane p-fonksiyonunun ilave edildiğini belirtir.
6-311+G(2df,2p)	Diffuse fonksiyonlarla birlikte ağır atomlara 2 tane d-fonksiyonu ve 1 tane fonksiyonun eklendiğini, hidrojen atomlarına ise 2 tane p-fonksiyonunun ilave edildiğini belirtir.

2.3. Gaussian 03 ve GaussView 4.1.2

2.3.1. Gaussian 03

Bu çalışmada, Gaussian 03 yazılımı kullanılmıştır (Frisch vd., 2004). Gaussian 03, moleküler mekanik, yarı-deneysel ve ab-initio yöntemlerini bir arada sunan kapsamlı bir hesaplama programıdır. Program, bu yöntemler için çeşitli teori ve temel set seçenekleri ile donatılmış olup kimyasal ve fiziksel özelliklerin analizine olanak tanımaktadır. Gaussian 03, moleküller üzerinde geometrik optimizasyon gerçekleştirme, enerji hesaplama, enerjiye bağlı titreşim frekanslarını belirleme, kuvvet sabitleri ve dipol momentlerini analiz etme yeteneklerine sahiptir. Ayrıca, molekül dalga fonksiyonlarının kararlılığını test ederek potansiyel enerji yüzeyinde gezinme, geçiş halleri ve reaksiyon yollarını belirleme, minimum enerji yapılarını tarama gibi işlemleri de gerçekleştirebilmektedir.

Programın kapsamlı özellikleri arasında şunlar bulunmaktadır:

- **Spektral Özellikler:** IR ve Raman spektrumları.
- **Enerji Hesaplamaları:** Bağ enerjileri, reaksiyon enerjileri.
- **Elektronik Özellikler:** Moleküler orbitaller, atom yükleri, çok kutuplu momentler.
- **Manyetik Özellikler:** NMR parametreleri, manyetik duyarlılık, titreşimsel şiddetler.
- **Elektriksel Özellikler:** Elektron ilgisi, iyonlaşma enerjileri, kutuplanabilirlik, hiperkutuplanma.
- **Diğer Özellikler:** Termokimyasal özellikler, elektrostatik potansiyel, elektron yoğunluğu.

Bu özelliklerin tamamı, moleküllerin gaz fazında, çözelti ortamında veya kristal yapılarında modellenmesine olanak tanımaktadır. Gaussian 03'ün sunduğu bu kapsamlı analiz yetenekleri, moleküllerin fiziksel ve kimyasal davranışlarını detaylı bir şekilde incelemek için güçlü bir araç sunmaktadır (Frisch vd., 2004).

2.3.2. GaussView 4.1.2

GaussView 4.1.2 (Dennington vd., 2007), Gaussian paket programları için hem giriş dosyalarının oluşturulmasını hem de hesaplama sonuçlarının görselleştirilmesini sağlayan kullanıcı dostu bir grafik arayüzüdür. Bu yazılım, moleküllerin üç boyutlu

görselleştirilmesine, istenilen şekilde döndürülmesine, taşınmasına ve yapılar üzerinde değişiklikler yapılmasına olanak tanımaktadır. GaussView, karmaşık hesaplamalar için gerekli olan giriş dosyalarının hızlı ve kolay bir şekilde hazırlanmasını mümkün kılar. Gaussian yazılımı ile elde edilen sonuçlar, programın görselleştirme özellikleri sayesinde detaylı bir şekilde analiz edilebilir. Bu bağlamda, aşağıdaki özellikler kullanılabilir:

- Optimize edilmiş moleküler yapıların incelenmesi
- Moleküler orbitallerin grafiksel gösterimi
- Elektrostatik potansiyel yüzeylerinin görselleştirilmesi
- Atomik yüklerin analizi
- IR, Raman, NMR ve VCD spektrumlarının görüntülenmesi
- Titreşim frekanslarına bağlı olarak normal mod animasyonlarının oluşturulması

GaussView, kullanıcıların hem moleküler yapılar üzerinde çalışmasını hem de Gaussian yazılımından elde edilen verileri anlamlı bir şekilde yorumlamasını kolaylaştırmaktadır (Foresman ve Frisch, 1996).

2.4. Geometri Optimizasyonu

Moleküler geometri optimizasyonu, bir molekülün minimum enerji durumundaki geometrisinin belirlenmesi sürecidir. Bu işlem, potansiyel enerji yüzeyindeki minimum enerjili noktaların tespit edilmesini amaçlar. İlk adım olarak, enerji gradyent vektörünün hesaplanması gerekmektedir. Gradyent vektörünün sıfır olduğu noktalar, minimum enerjili durumları temsil eder ve bu noktada molekülün geometrisi denge durumu geometrisi olarak adlandırılır. Geometri optimizasyon süreci, potansiyel enerji yüzeyinin minimumlarını tarayarak moleküler sistemin denge yapısını tahmin eder. Potansiyel enerji yüzeyinde minimum ve eyer noktalarında enerjinin birinci türevi (gradyent) sıfıra eşittir. Bu noktalar, sistemin kararlı olduğu konumlar olarak kabul edilmektedir. Başarılı bir optimizasyonun hedefi, bu kararlı noktaları tespit etmektir.

Optimizasyon işlemi, belirlenmiş bir başlangıç geometrisi ile başlar. Her bir adımda enerji ve gradyent değerleri hesaplanarak sistem potansiyel enerji yüzeyi üzerinde ilerler. Eğer hesaplanan geometride gradyent sıfıra yaklaşıyorsa ve ardışık hesaplamalar

arasındaki fark ihmal edilebilir düzeyde küçükse, optimizasyon işlemi tamamlanır ve denge geometrisi elde edilir (Şahin, 2013).

2.5. NLO

NLO, ışığın yoğun elektromanyetik alanlarının etkisi altında, ortamın polarizasyonunun elektrik alanla doğrusal olmayan bir ilişki göstermesi sonucu ortaya çıkan optik süreçleri inceleyen bir disiplindir. Özellikle, organik ve organometalik moleküllerin NLO özelliklerinin araştırılması, moleküler elektronik, fotonik cihazlar, telekomünikasyon ve biyomedikal görüntüleme gibi alanlarda yenilikçi uygulamalara kapı aralamaktadır (Prasad ve Williams, 1991). Moleküllerin NLO özellikleri büyük ölçüde onların elektronik yapısı ve konjugasyon derecesi ile ilişkilidir. Konjuge π -elektron sistemleri, genişletilmiş delokalizasyon sayesinde yüksek polarizabilite ve hipopolarizabilite değerleri sergileyerek güçlü NLO yanıtlar verirler. Bu bağlamda, kuantum kimyasal hesaplamalar ve özellikle DFT, moleküllerin NLO parametrelerinin öngörülmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Chemla ve Zyss, 1987). Sonuç olarak, doğrusal olmayan optik, ışık-madde etkileşimlerinin doğrusal olmayan rejimlerdeki davranışlarını açıklayarak modern fotonik ve malzeme biliminde kritik bir araştırma alanı haline gelmiştir. Günümüzde NLO çalışmalarının hem teorik hem de deneysel yönleri, yeni nesil optoelektronik ve fotonik teknolojilerin gelişimine katkı sağlamaktadır.

2.6. Moleküler Sınır Orbitalleri

Moleküler sınır orbitalleri, bir molekülün HOMO ile LUMO arasındaki enerji farklarını ifade eden önemli bir kavramdır. Bir molekülün diğer moleküllerle etkileşimini, elektron verme ya da alma yatkınlığını yani elektriksiz iletkenliğini bu yollarla belirleriz. Bu orbitallere öncelikli orbitaller denir. Molekülün elektron içeren en dıştaki orbitali HOMO, elektronları verme eğiliminde, elektronu olmayan en içteki orbital LUMO, elektron alma eğilimindedir (Gece, 2008). HOMO-LUMO arasındaki etkileşimlerden dolayı moleküler orbital teoriye göre geçiş durumlarında $\pi-\pi^*$ geçişleri gözlenir (Lewis vd., 1994). HOMO ve LUMO, molekülün kimyasal reaktivitesini belirlemede kritik bir rol oynamaktadır. Bu orbitaller, özellikle kimyasal reaksiyonlar sırasında etkileşimde bulundukları diğer moleküllerle ilgili olarak çok sayıda bilgi sunmaktadır (McMurry, 1999). HOMO enerjisi, iyonlaşma potansiyeli ile doğrudan

ilişkilidir; LUMO enerjisi ise elektron ilgisi ile bağlantılıdır. HOMO ve LUMO orbitalleri arasındaki enerji farkı, enerji aralığı olarak tanımlanmaktadır. Moleküller arasındaki etkileşimler genellikle bu orbitallerin arasındaki enerji farkına dayanmaktadır (Fleming, 2010). Bu enerji farkının küçük olması, daha kolay kimyasal reaksiyonlar anlamına gelir. Reaktiflik, aynı zamanda elektron yoğunluğunun dağılımına ve moleküller arasındaki bağların zayıflamasına bağlıdır. HOMO ve LUMO'nun analizi, organik kimyada özellikle yeni bileşiklerin tasarımında kullanılmaktadır. Reaktiflik, sadece enerji farkına değil, aynı zamanda bu orbitallerin geometrik özelliklerine de dayanır. HOMO'dan LUMO'ya elektron geçişleri, kimyasal bağların oluşması ve kırılması ile ilişkilidir (March, 1992). Moleküler sınır orbitallerinin hesaplanmasında, çeşitli kuantum kimyası modelleri ve yöntemleri kullanılmaktadır. HF ve DFT gibi teorik hesaplama yöntemleri, HOMO ve LUMO'nun enerji seviyelerini ve moleküller arasındaki etkileşimleri doğru bir şekilde modellemeye yardımcı olur (Becke, 1993). Bu hesaplamalar, moleküller arası etkileşimleri anlamada ve moleküler tasarımda güçlü araçlar sunmaktadır. Bu kavramın kullanımı, moleküler tasarım, katalizör geliştirme, ilaç tasarımı ve çevre bilimi gibi alanlarda birçok pratik uygulamaya sahiptir.

2.7. MEP

MEP, bir molekülün çevresindeki elektrostatik alanın uzaysal dağılımını tanımlayan teorik bir araçtır. Kimyasal reaktiviteyi anlamak, bağlanma alanlarını belirlemek ve moleküller arası etkileşimleri incelemek amacıyla kullanılır. Kuantum kimyası yöntemleriyle elde edilen MEP haritaları, moleküler yüzeylerdeki elektrostatik etkilerin görselleştirilmesini sağlar ve bu haritalar farmasötik kimya, biyokimya ve malzeme bilimi gibi alanlarda yaygın uygulamalara sahiptir (Parr ve Yang, 1989). MEP, moleküldeki çekirdek yükleri ve elektron yoğunluğunun test yükü üzerindeki etkilerini tanımlar. Matematiksel olarak, belirli bir noktadaki elektrostatik potansiyel, moleküldeki çekirdeklerin ve elektron yoğunluğunun etkilerinin bir araya getirilmesiyle ifade edilir. Pozitif potansiyel değerleri elektrofilik bölgeleri, negatif potansiyel değerleri ise nükleofilik bölgeleri gösterir. Bu hesaplamalar, genellikle DFT veya HF yöntemleri ile gerçekleştirilir (Leach, 2001). MEP haritaları, moleküler yüzeylerdeki kimyasal reaktiviteyi tahmin etmek için kullanılır. Pozitif MEP bölgeleri genellikle elektrofilik saldırılara duyarlıdır, negatif MEP bölgeleri ise nükleofilik reaksiyonlara duyarlıdır. Örneğin, karbonil gruplarındaki oksijen atomları nükleofilik saldırılar için negatif potansiyel sergiler (Fukui, 1975). MEP, hidrojen bağlarının yönelimini ve

gücünü incelemek için de kullanılır. Negatif MEP bölgeleri hidrojen bağlarını alıcı olarak işlev görürken, pozitif MEP bölgeleri bağ verici olarak işlev görür (Popelier, 2000). Moleküler etkileşimler de MEP ile analiz edilebilir; örneğin, protein-ligand etkileşimleri, ilaç tasarımıda MEP kullanılarak analiz edilebilir ve ligandların hedef proteinlere bağlanma mekanizmaları MEP haritalarıyla öngörülebilir. MEP haritaları genellikle renk kodları ile görselleştirilir. Kırmızı, negatif potansiyeli (elektronca zengin bölgeler); mavi, pozitif potansiyeli (elektronca fakir bölgeler) ve yeşil ile sarı, nötr bölgeleri temsil eder. Bu haritalar, kimyasal etkileşimleri görselleştirmek ve molekülün elektrostatik davranışını analiz etmek için güçlü bir araçtır.

MEP hesaplamaları için çeşitli kuantum kimyasal yöntemler kullanılır. MEP'in avantajları arasında moleküler reaktiviteyi doğrudan tahmin etme ve kimyasal etkileşimlerin daha iyi anlaşılmasını sağlaması yer alır. Ancak, elektron korelasyonunun tam anlamıyla hesaba katılmaması durumunda sonuçlar yanıltıcı olabilir. Ayrıca, karmaşık sistemlerde hesaplama maliyetleri yüksek olabilir. MEP'nin kimyasal reaktivite analizi, ilaç tasarımı ve malzeme bilimindeki pek çok uygulama alanı vardır. Kimyasal reaksiyon mekanizmalarını ve moleküler stabiliteyi incelemek için MEP kullanılır (Parr ve Yang, 1989). İlaç tasarımıda ligandların protein bağlanma bölgelerindeki etkileşimlerini öngörebilmek için MEP analizi yapılır (Leach, 2001). Ayrıca, malzeme biliminde katalizör tasarımı ve yüzey reaksiyonlarının analizinde MEP'ten faydalanılır. MEP, moleküller arası elektrostatik etkileşimleri detaylı bir şekilde analiz etmeye olanak tanır. Kimyasal reaktiviteden ilaç tasarımına kadar geniş bir uygulama alanına sahip olan bu yöntem, modern kimya ve malzeme biliminde vazgeçilmez bir araçtır.

2.8. Hesaplamalarda Çözücü Etkisi

Gaz fazında optimizasyonlar ve teorik hesaplamalar, moleküllerin yalnızca kendilerine özgü özelliklerini incelemeye odaklanırken, çözünürlük etkilerini anlamak için farklı çözücülerle yapılan hesaplamalar büyük bir öneme sahiptir. Moleküllerin çözünürlük içindeki davranışları, gaz fazındaki davranışlarından çok daha karmaşıktır. Çünkü çözünürlük ortamı molekülle etkileşime girerek kimyasal özellikleri, reaktiviteyi ve reaksiyon hızlarını değiştirebilir. İşte bu nedenle kutuplanabilir süreklilik modeli (Polarizable Continuum Model, PCM) gibi çözücü etkilerini dikkate alan modeller

kullanılır. PCM'nin kullanılmasının gerekliliğini açıklamak için şu faktörler öne çıkmaktadır:

a) Çözünürlük Etkilerinin Hesaplanması

Gaz fazında bir molekülün özellikleri yalnızca kendi yapısı ve içsel bağlarıyla belirlenirken, çözünürlük içinde molekülün davranışı, çözücünün molekülle olan etkileşimiyle de şekillenir. Molekül çözünürken, çözücünün elektron yoğunluğu ve dielektrik özellikleri, molekülün geometri, enerji seviyeleri ve reaktivitesinde değişikliklere yol açabilir. PCM, çözücünün sürekli bir ortam olarak modellenmesiyle bu etkileşimleri elektrostatik olarak dikkate alır. Bu sayede, molekülün çözünürlükteki davranışları, çözünürlükle etkileşime giren yük dağılımlarını hesaba katarak daha doğru bir şekilde modellenabilir (Tomasi ve Persico, 1994).

b) Çözücünün Polarizasyonu ve Moleküler Etkileşimler

PCM, çözücünün kutuplanabilir olduğunu kabul eder. Yani çözücünün elektrostatik etkileri molekülün etrafındaki alanla etkileşime girerek molekülün yük dağılımını değiştirebilir. Bu, çözücünün molekülle etkileşime girerek çözünürlükteki özelliklerini değiştirmesine neden olabilir. PCM, çözünürlük içindeki bu etkileşimlerin hesaplanmasını sağlar. Çözünürlük ortamı, molekülün bağ yapısını, asidik-bazik özelliklerini ve elektrokimyasal davranışlarını etkileyebilir. Bu tür etkileşimlerin hesaplanabilmesi, özellikle farmasötik kimya ve biyokimya gibi alanlarda önemlidir (Cossi vd., 1996).

c) Çözücüler Arasındaki Farklılıkları Hesaplamak

Farklı çözücüler, molekülle farklı şekilde etkileşirler. Örneğin, apolar çözücüler molekülün elektrostatik özellikleriyle farklı etkileşimler gösterirken, polarlı çözücüler daha güçlü hidrofobik etkileşimlere yol açabilir. PCM, molekül-çözücü etkileşimlerini modellerken çözücünün polarlığını dikkate alarak, çözünürlük etkilerini doğru bir şekilde hesaplar. Bu, özellikle çözücünün dielektrik sabiti ve polarlık gibi özelliklerine bağlı olarak moleküler düzeydeki değişimleri tahmin etmede oldukça faydalıdır (Cossi, vd., 1996).

ç) Hesaplamalarda Düşük Hesaplama Maliyeti

Gaz fazında yapılan hesaplamalar, molekülün yalnızca kendi yapısal ve enerji parametrelerine dayanır. Ancak çözünürlük etkilerinin dikkate alınması, daha karmaşık ve zaman alıcı hesaplamalar gerektirebilir. PCM, çözücüyü sürekli bir ortam olarak modelleyerek bu karmaşıklığı azaltır. Moleküller ve çözücü arasındaki etkileşimler

sadece elektrostatik bir şekilde ele alındığı için, çözünürlük etkilerinin hesaplanması gaz fazındaki hesaplamalara göre daha düşük hesaplama maliyetine sahip olur (Toması ve Persico, 1994). Bu, büyük sistemler için oldukça faydalıdır.

d) Kimyasal Reaksiyonların Çözünürlük Bağlamında İncelenmesi

Birçok kimyasal reaksiyon, çözücünün etkileşimi ile hızlanabilir veya yavaşlayabilir. PCM, çözünürlük ortamının moleküler reaksiyonlardaki rolünü modellemek için güçlü bir araçtır. Bu modelle, çözünürlük içinde gerçekleşen asidik ve bazik reaksiyonlar, redoks reaksiyonları ve iyonizasyon gibi süreçlerin daha doğru bir şekilde simülasyonu yapılabilir. Ayrıca, moleküllerin çözünürlükteki geometrileri ve enerji durumları daha doğru bir şekilde tahmin edilebilir. Bu da reaksiyon mekanizmalarının ve ürünlerin belirlenmesinde yardımcı olur (Mennucci, 2006).

e) Zayıf Etkileşimlerin ve Hibrid Çözücü Sistemlerinin Modellenmesi

PCM, molekül ve çözücü arasındaki zayıf etkileşimleri, özellikle hidrojen bağları ve Van der Waals etkileşimlerini de hesaba katabilir. Bu tür etkileşimler, bazı çözünürlük ve biyolojik sistemlerde kritik öneme sahiptir. Çözünürlük içinde bu etkileşimlerin etkili bir şekilde modellenmesi, PCM sayesinde daha verimli hale gelir. Ayrıca, PCM, karmaşık çözücü karışımları veya hibrid çözücü sistemlerinin etkilerini de modelleyebilir. Gaz fazında yapılan hesaplamalar yalnızca molekülün izole halini dikkate alırken, çözücünün etkileri molekülün davranışlarını önemli ölçüde değiştirebilir. Bu nedenle, çözünürlük etkilerinin doğru bir şekilde hesaplanması, moleküllerin kimyasal özelliklerini ve reaksiyonlarını anlamada büyük önem taşır. PCM, çözünürlük ortamının molekül üzerindeki etkilerini elektrostatik dikkate alarak modellenmesini sağlar. Bu yaklaşım, özellikle çözücü-yanıt etkileşimlerini daha doğru bir şekilde değerlendirme, hesaplama maliyetlerini düşürme ve moleküllerin çözünürlükteki davranışlarını anlamada kullanılır.

2.9. Mulliken Yük Analizi ve NPA

2.9.1. Mulliken yük analizi

Mulliken yük analizi, bir molekülün atomları arasındaki yük dağılımını belirlemek için kullanılan yaygın bir yöntemdir. Bu analiz, özellikle kimyasal bağlar ve moleküler etkileşimler ile ilgili bilgilerin elde edilmesinde önemli bir rol oynar. 1955 yılında Robert S. Mulliken tarafından geliştirilen bu yöntem, bir molekülün elektronsal

dağılımını belirlemek amacıyla atomlar arasındaki kovalent bağları ve elektron yoğunluğunun paylaşımını analiz eder (Mulliken, 1955). Mulliken yük analizi, moleküler orbitallerin yapısı ve elektron yoğunluğunun atomlar arasındaki dağılımını anlamaya yardımcı olur. Bu analizde, moleküler orbitallerin her bir atomla olan ilişkisi, atomik orbitallerin ağırlıklı katkıları ve elektron yoğunlukları kullanılarak hesaplanır. Mulliken, bu analizde her bir atom için bir yük değeri belirler ve bu değer, atomun kovalent bağdaki rolü hakkında bilgi sağlar. Bu yükler, atomlar arasındaki bağların kuvvetini ve molekülün genel özelliklerini etkiler (Mulliken, 1955; Popelier, 2000). Mulliken yükleri genellikle, bir atomun moleküldeki toplam elektron sayısının, bu atomun sahip olduğu orbitallerdeki elektron yoğunluğuna göre hesaplanır. Bu analizde, elektron yoğunluğu iki temel faktöre dayanır: Bunlar, atomik orbital yoğunluğu ve moleküler orbitalin atomik orbitale olan örtüşme katsayılarıdır. Bu katsayılar, atomlar arasındaki bağların güçlü ya da zayıf olduğunu belirlemede kullanılır (Mulliken, 1955). Mulliken yük analizi, kimyasal bağlar, reaktivite, moleküler polarite ve iyonizasyon gibi önemli özelliklerin anlaşılmasında yaygın olarak kullanılır. Özellikle organik ve inorganik kimyada, moleküller arasındaki yük dağılımının incelenmesi, reaksiyon mekanizmalarının çözülmesinde önemli bilgiler sunar. Örneğin, bir molekülün negatif veya pozitif yüklü bölgelerinin belirlenmesi, molekülün nükleofilik ya da elektrofilik davranışlarını tahmin etmede yararlıdır (Reed vd., 1985). Mulliken yük analizi, aynı zamanda moleküller arası etkileşimleri açıklamak için de kullanılır. Moleküller arasındaki hidrojen bağları veya Van der Waals etkileşimleri, Mulliken yükleri kullanılarak daha ayrıntılı bir şekilde modellenenebilir. Bunun dışında, moleküler tasarımda ve farmasötik kimyada, biyomoleküllerin etkileşimlerini incelemek için de Mulliken yük analizi sıklıkla başvurulmuş bir tekniktir. Mulliken yük analizinin bazı sınırlamaları vardır. Bu yöntem, özellikle büyük ve karmaşık moleküllerde doğru sonuçlar vermeyebilir. Çünkü Mulliken yükleri, bazen atomlar arasında elektron yoğunluğunun dağılımı hakkında yanıltıcı bilgiler verebilir. Özellikle, kovalent bağların ve iyonik etkileşimlerin tam olarak modellenmesi gerektiğinde, Mulliken analizinin doğruluğu sınırlı kalabilir. Bu nedenle, son yıllarda, daha doğru sonuçlar elde etmek için NBO (Natural Bond Orbital) analizi ve Bader'in "Atoms in Molecules" (AIM) teorisi gibi alternatif yöntemler geliştirilmiştir (Bader, 1990; Glendening vd., 2013).

Mulliken yük analizi, kimyasal yapıları ve reaktiviteyi anlamada önemli bir araç olmaya devam etmektedir. Ancak, özellikle büyük ve karmaşık moleküllerde kullanılan bu

yöntemin sınırlamaları göz önünde bulundurulmalıdır. Mulliken yüklerinin, moleküller arası etkileşimlerin ve bağların daha derinlemesine analiz edilmesinde kullanımı, gelecekte bu analizlerin daha fazla geliştirilmesine yol açabilir. Bu yöntem, moleküler düzeydeki yapılar hakkında bilgi edinilmesinin yanı sıra, organik kimyada yeni bileşiklerin tasarımında ve biyolojik etkileşimlerin anlaşılmasında güçlü bir araçtır.

2.9.2. NPA

NPA, atomik yüklerin ve bağ etkileşimlerinin belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Bu yaklaşım, doğal bağ orbitalleri teorisinin bir parçası olarak geliştirilmiştir. NPA, Mulliken veya Löwdin yük analizlerinde karşılaşılan orbital bazlı belirsizlikleri azaltmak amacıyla tasarlanmıştır. NPA'da, molekülün elektron yoğunluğu, doğal atomik orbitaller temelinde dağıtılır. Böylece, atomlara atanan yükler daha fiziksel anlam taşıyan ve daha az baz kümesine bağımlı değerler verir. Özellikle organik moleküllerde bağ kutuplanması, heteroatomların elektron yoğunluğundaki değişimler ve intramoleküler etkileşimlerin karakterizasyonunda NPA yaygın şekilde kullanılmaktadır (Reed vd., 1985). Bu yöntemin avantajı, elde edilen atomik yüklerin kimyasal sezgiyle daha uyumlu olmasıdır. Örneğin, elektronegatifliği yüksek atomların (O, N, halojenler) negatif yük taşıması, elektrofilik ve nükleofilik bölgelerin daha doğru şekilde belirlenmesini sağlar. Ayrıca NPA çıktıları, doğal bağ orbital analizi ile birlikte kullanıldığında moleküler stabilite, rezonans ve hiper-konjugatif etkileşimlerin yorumlanmasında önemli bilgiler sunar.

2.10. Hirshfeld Yüzey Analizi

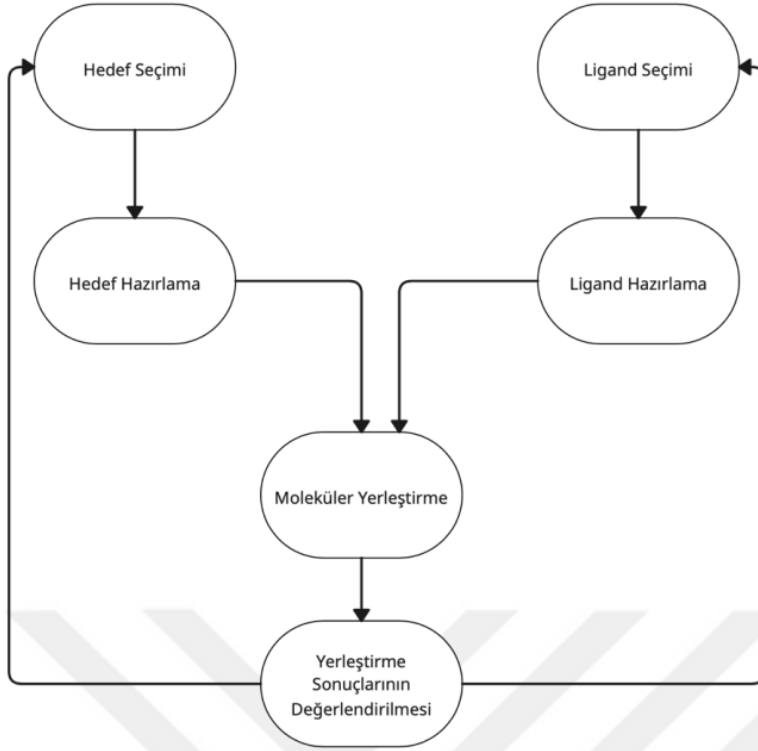
Hirshfeld yüzeyi, bir molekülün kristal yapıdaki alanını tanımlamaya yönelik bir yöntem olarak geliştirilmiştir ve kristaldeki elektron yoğunluğunu moleküller arasında bölerek analiz eder (Spackman ve Jayatilaka, 2009). Bu yüzeyler sayesinde, moleküller arası çeşitli temas türleri ve kristal paketleme üzerindeki etkileri kantitatif olarak karşılaştırılabilir. Bu teknik, özellikle aynı molekülü içeren yapılar bile genellikle farklılık gösterdiği için önem kazanır. Kristal yapıların sayısındaki hızlı artış, bu yapıların hızlı ve etkin bir şekilde karşılaştırılması ve kontrast oluşturulmasını gerektirir. Bu da benzerliklerin ve farklılıkların daha belirgin bir şekilde anlaşılmasına olanak tanır (Spackman ve Jayatilaka, 2009). Moleküler kristal yapıların karşılaştırılmasında, belirli yapısal benzerlikler ve farklılıklar ortaya çıkarılabilir. Farklı

seviyelerde gerçekleştirilen bu karşılaştırmaların amacı, kristal paketlemenin nasıl ve nerede oluştuğunu anlamaktır. Bu analiz, önyargılardan arınmış, molekülün bütününe kapsayan bir yaklaşım benimser. Özellikle moleküller arası kısa atom-atom temaslarına odaklanmanın önemi vurgulanmaktadır. Desiraju'nun da belirttiği gibi, örneğin naftalinin yapısının benzeninkinden çok antrasene benzemesi, yapısal benzerliklerin önemini ortaya koyar. Yapısal olarak benzer moleküllerin aynı zamanda benzer özellikler sergilediği varsayımı, model uyuşması açısından önem taşır (Desiraju, 1989). Hirshfeld yüzeyi, molekül içi etkileşimlerin analizine imkan tanıyan bir araç olarak büyük bir değer taşır. Molekülün tamamını ele alan bir yaklaşım sergileyerek, kristal yapıdaki zayıf etkileşimlerin dağılımını ve etkisini incelemeye yardımcı olur. Bu yüzeyler, iki boyutlu parmak izi alanlarıyla da görselleştirilerek, kristal içindeki moleküler etkileşimlerin kapsamlı bir analizi yapılabilir (McKinnon vd., 2004). Bu süreç, kristal yapılarındaki zayıf etkileşimlerin görselleştirilmesini ve incelenmesini sağlar. Ayrıca, bu yüzeyler aracılığıyla, sürekli ve örtüşmeyen yüzeyler elde edilerek moleküller arası etkileşimlerin daha iyi anlaşılması mümkün olur. Yüzey üzerinde belirli noktalar, molekül içindeki atomlara (d_i) ve dışındaki atomlara (d_e) olan en yakın mesafelerle tanımlanır. Bu parametreler, moleküller arası etkileşim türlerinin (örneğin, C-H $\cdots\pi$, O-H $\cdots$ O, H $\cdots$ H vb.) anlaşılmasına katkı sağlar (Spackman ve Jayatilaka, 2009). Hirshfeld yüzey analizi, moleküller arasındaki etkileşimlerin kantitatif olarak incelenmesine olanak tanır. Bu yöntem sayesinde, moleküller arası yakın temaslar ve bu temasların türleri detaylı bir şekilde analiz edilebilir. Üç boyutlu bir yapıya sahip olan bu yüzeyler, moleküller arası etkileşimlerin görsel olarak incelenmesine de imkan tanır. Ayrıca, elde edilen veriler kullanılarak iki boyutlu parmak izi grafiklerinin oluşturulması mümkündür. Parmak izi grafikleri, bir kristalin içindeki moleküller arası etkileşimlerin özetini sunar ve bu grafikler yardımıyla benzerlikler ve farklılıklar daha kolay bir şekilde analiz edilebilir (McKinnon vd., 2004). Her ne kadar d_i ve d_e parametreleri moleküller arası temasları görselleştirmede etkili olsa da, bu parametreler atomların göreceli boyutlarını hesaba katmaz. Bu nedenle, büyük atomlar arasındaki temaslar yeterince vurgulanamayabilir. Bu sorunun üstesinden gelmek için temas mesafesi normalize edilir (d_{norm}) ve bu sayede daha hassas sonuçlar elde edilir. d_{norm} , atomlar arasındaki temasın Van der Waals yarıçapına göre normalize edilmesini sağlar ve bu değerlerin görselleştirilmesi sırasında kırmızı, beyaz ve mavi renkler kullanılır. Kırmızı, kısa temasları vurgularken, beyaz Van der Waals mesafesindeki temasları, mavi ise daha uzun temasları temsil eder (Spackman ve Jayatilaka, 2009; McKinnon

vd., 2004). Bu analiz yöntemi, kristal yapılarındaki moleküller arası etkileşimlerin daha net bir şekilde anlaşılmasına katkıda bulunur. Hirshfeld yüzeyleri, kristal içindeki moleküler yapıların incelenmesi ve bu yapıların karşılaştırılması açısından büyük bir önem taşır. Moleküller arası kısa temasların görselleştirilmesi, özellikle kristal paketlenme ve zayıf etkileşimlerin anlaşılmasında büyük bir rol oynar (McKinnon vd., 2004). Bu yüzeyler, kristal yapılarındaki moleküller arası etkileşimlerin nicel olarak karşılaştırılmasını mümkün kılarak, kristal yapılarının derinlemesine analiz edilmesine olanak tanır (Spackman ve Jayatilaka, 2009). Böylelikle, Hirshfeld yüzeyleri, kristal yapı analizinde değerli bir araç olarak kullanılır ve moleküller arası etkileşimlerin detaylı bir şekilde incelenmesine imkân tanır. Moleküler kristal yapıların kantitatif olarak karşılaştırılması, yapıların benzerlikleri ve farklılıkları hakkında bilgi sağlar ve bu yüzeylerin kullanımı, kristal yapı analizinde büyük bir öneme sahiptir (Spackman ve Jayatilaka, 2009).

2.11. Moleküler Yerleştirme Analizi

Moleküler yerleştirme yöntemi, küçük molekülü ligandların büyük molekülü reseptörlerle etkileşimini simüle eden yapı destekli ilaç tasarım yöntemlerinden biridir (Başak, 2023). Bu yöntem reseptör-ligand arasındaki bağlanma geometrisini, bağlanma modunu ve bağlanma afinitesini tahmin etmek için sıklıkla kullanılan yöntemler arasındadır (Fan vd., 2019). Moleküler yerleştirme yönteminde aynı zamanda yapısı bilinen reseptörlerin ve ligandların şablon olarak kullanılmasıyla yeni reseptör ve ligandların belirlenmesini sağlamaktadır (Shoichet vd., 2002). Moleküler yerleştirme yöntemi, teknolojinin gelişmesi ile doğrudan bir uyum göstermektedir. Protein ve ligan yapılarına yönelik bilgisayar destekli modelleme ve tarama sistemlerinin gelişmesi, ilaç keşfi sürecini hızlandırmış ve bu alandaki araştırma sayısında belirgin bir artışa yol açmıştır. Zaman geçtikçe yerleştirme protokolleri farklılaşmıştır. Ancak hangi yerleştirme politikası ile çalışıyor olunursa olsun moleküler yerleştirme için temel adımlar Şekil 2.5’de sunulmuştur.



Şekil 2.5 Moleküler yerleştirme yönteminde temel adımlar

Şekil 2.5 bize çok önemli bir çıkarım sağlamaktadır. En iyi uyum gösteren, en yüksek bağlanma afinitesine ve en iyi bağlanma moduna sahip reseptör-ligand etkileşimi elde edilene kadar reseptörlerin ve ligandların taranarak değiştirilmesi sürecin en önemli ve geri dönüşümlü noktasıdır. Çalışma amacına uygun olarak en iyi uyum gösteren reseptör-ligand ikilisi elde edildiğinde bu süreç sonlandırılabilir. Bir reseptör ile ligand arasındaki uyum klasik anahtar kilit uyumuna benzetilebilir. Bu modele göre bir reseptöre bağlanacak ligand bu reseptöre tam uyumlu olmalıdır. Moleküler yerleştirme yönteminde hedefe bağlanacak ligand yapısı esnek olarak ayarlanabilir ve bu anahtar-kilit uyumu kolaylıkla sağlanabilir. Bu yöntem de üç yerleştirme türü bulunur. Bu yerleştirme türleri sırasıyla; katı (rijit), yarı esnek ve esnek yerleştirme olarak sınıflandırılabilir.

a) Katı (Rijit) yerleştirme: Bu yöntemde protein ve ligandın esnekleştirilmesine dolayısıyla bağların hareketine olanak tanınmaz. Hem protein hem ligand sabittir ve proteinin seçilen bölgesine ligand bağlanır. Bu yöntem özellikle araştırmacının ligand ve protein sayısının fazla olduğu durumlarda etkilidir. Çünkü hızlı sonuç elde edilir. Ancak herhangi bir serbest esnekliğe olanak tanınmadığı için bu yöntem diğer yöntemlere kıyasla daha az doğru sonuç vermektedir (Taylor vd., 2002).

b) Yarı esnek yerleştirme: Bu yöntem, protein yapısının herhangi bir esneklik derecesine sahip olmadığı ligandın ise hareketli bağlarının serbestlik derecesine sahip olduğu yerleştirme yöntemidir. Bu yöntemde ligandın bağlanacağı biyoaktif konformasyon protein konformasyonudur. Burada ligand esnekliği önemli bir avantajdır. Ligand serbest dönme derecelerine sahiptir ve farklı yönelimlerle protein yapısına bağlanabilir. Ancak buradaki dezavantaj bu biyoaktif konformasyonun her zaman tam anlamı ile doğru olmamasından kaynaklanır ve tam bir uyumun bulanamayacağı durumlarda oluşabilir.

c) Esnek yerleştirme: Bu yöntemde hem protein hem ligand serbestlik derecesine sahiptir ve bağları hareketlidir. Dolayısıyla hem ligand hem protein esnek bağlanma özelliğine sahiptir. Bu yöntem, daha fazla konformasyonun elde edilmesine olanak sağlar. Dolayısıyla daha doğru ve net sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır.

2.11.1. Moleküler yerleştirme yönteminde temel basamaklar

Bir protein-ligand, protein-protein, enzim-ligand yerleştirme simülasyonunda üç temel basamak bulunmaktadır. Bu basamaklar; reseptör ve ligand hazırlığı, yerleştirme türünün belirlenmesi ve ligand konformasyonları için arama stratejilerinin belirlenmesidir. Herhangi bir hesaplama yöntemi belirlemeden önce reseptör yapısının edinilmesi temel adımdır. Mümkün olduğunca fazla tarama yapılmalı ve bu taramalar sonucunda reseptör belirlenmelidir. Bir reseptörün seçiminde önemli noktalardan bir tanesi tercihen bir ligand ile kompleks yapıya sahip reseptörün seçimidir. Çünkü böyle bir kompleks, reseptörün bağlanma bölgelerinin belirlenmesinde önem taşımaktadır (Başak, 2023). Genel bağlamda tavsiye edilen, yüksek çözünürlüklü üç boyutlu yapıların veya yüksek bağlanma afinitesine sahip ligandlar ya da doğal substratlar ile katalizlenmiş yapıların kullanımıdır (Tyzack vd., 2018). Böyle bir yapı tercih edildiğinde reseptör ve ligand yapısı bağlanmaya uygun hale getirilmelidir. Bu hazırlıklar tamamlandıktan sonra yapılan çalışmaya uygun olarak daha önce bahsedilen yerleştirme türlerinden herhangi biri seçilir ve buna uygun hazırlık tamamlanır. Bu aşama sonrasında konformasyonel bir arama ve puanlama fonksiyonları ile en doğru seçim belirlenebilir.

2.11.2. Moleküler yerleştirme yönteminde arama teknikleri

Moleküler yerleştirme yönteminde kullanılan arama algoritmalarının temel amacı serbest enerjinin hesaplanması ve ligand pozlarını belirlemektir. Birçok arama

algoritması mevcuttur ancak bu tez kapsamında tüm arama algoritmaları incelenmeyecektir.

2.11.2.1. Monte Carlo arama algoritması

Bu yöntemin temelinde bir rastgelelik anlayışı hakimdir. Bu yöntemde proteinin herhangi bir serbestlik derecesine sahip olmadığı dolayısıyla sabit olduğu kabul edilirken ligand tüm serbestlik dereceleri ile hareketlidir. Ligandın sahip olduğu her bir serbestlik derecesi için bir konfigürasyon üretilir. Sonrasında bu konfigürasyon enerji benzeri bir puanlama fonksiyonu ile skorlanır. Bu başlangıç konformasyonunda birtakım değişiklikler yapılır ve yeni konformasyon aynı fonksiyon ile tekrar skorlanır. En iyi skor elde edilene kadar bu yaklaşım devam eder (Ramaswamy vd., 2021).

2.11.2.2. Tabu arama algoritması

Bu algoritma Glover tarafından geliştirilmiştir ve optimizasyon problemlerine bir çözüm bulabilmek için tasarlanmıştır. Bu yöntemde problemlerin çözümü için daha önceden taranan çözümleri tabu listesi adı verilen bir tür bellek yapısında depolar. Bu sayede aynı çözümlerin tekrar taranması engellenmiş olur. Bu yöntem aynı zamanda iki yapı arasındaki tüm konformasyonları olasılıksal olarak belirlemektedir. Yine serbestlik derecelerinde yapılan değişiklikler ile en iyi çözüm elde edilmiş olur (Glover ve Laguna, 1997).

2.11.2.3. Genetik algoritmalar

Genetik algoritmalar, Darwin'in evrim teorisinden ilham almaktadır (Morris vd., 1998; Oshiro vd., 1995). Bu yöntemde ligandın her bir serbestlik derecesi gen olarak adlandırılır. Bu genler, ligandın bağlanma pozisyonunu gösteren kromozomları oluşturmaktadır. Burada, genleri etkileyen mutasyon ve çaprazlama olarak adlandırılan iki tür genetik operatör bulunmaktadır. Mutasyon genlerde rastgele olacak şekilde değişiklik yaparken çaprazlama iki kromozom arasında gen değişimini yapar. Dolayısıyla farklı ligand konformasyonları sağlanmış olur. Bu ligand konformasyonu bir tür skorum ile puanlanır ve yüksek puandan düşük puana doğru sıralanır.

2.11.3. Moleküler yerleştirme yönteminde puanlama fonksiyonları

Moleküler yerleştirme yönteminde puanlama fonksiyonları, oluşan reseptör-ligand komplekslerinin sıralanmasını sağlamaktadır. Bu fonksiyonlar kompleks yapının

bağlanma afinitesini hesaplamak için kullanılırlar (Ramaswamy vd., 2021). Burada puanlama fonksiyonları etkin bağlanma sağlayan komplekslerin ayır edilebilmesi için de önemlidir.

2.11.3.1. Kuvvet alanına dayalı puanlama fonksiyonları

Klasik fizik yöntemlerinde herhangi bir sistemin enerjisi moleküler mekanik tabanlı olarak hesaplanmaktadır. Kuvvet alanına dayalı puanlama fonksiyonu ise moleküler mekanik denklemlerinde yer alan kuvvet alanını temel alır. Bu puanlama fonksiyonunda, hesaplama yapılırken molekül yapısına bağlı olan her bir molekülün ayrı ayrı titreşim enerjileri hesaba katılır (Ramaswamy vd., 2021).

2.11.3.2. Ampirik (Deneyssel) puanlama fonksiyonları

Ampirik (deneysel) puanlama fonksiyonları, ligand-protein etkileşimlerinin tahmininde yaygın olarak kullanılan hızlı ve pratik yöntemlerdir. Bu fonksiyonlar, bağlanma serbest enerjisini, deneysel verilerle kalibre edilmiş parametrik modeller aracılığıyla öngörür. Hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler, elektrostatik çekim ve van der Waals kuvvetleri gibi katkılar, ağırlıklı toplam şeklinde değerlendirilerek serbest enerjiyle ilişkilendirilir. Yüksek hesaplama hızları sayesinde ampirik puanlama fonksiyonları, özellikle büyük ölçekli sanal tarama çalışmalarında tercih edilmektedir. Ancak bu yöntemlerin doğruluğu, kullanılan modelin yapısına ve eğitim verisine bağlıdır. Tüm sınırlılıklarına rağmen, hesaplamalı ilaç tasarımında yaygın şekilde kullanılmaktadır (Eldridge et al., 1997).

2.11.3.3. Bilgiye dayalı puanlama fonksiyonları

Bu tür puanlama fonksiyonlarında kristal yapının verileri kullanılır. Burada protein-ligand bağlanması sonucu oluşan kompleks yapının verileri, ligand ve protein arasında bağ yapan atomların frekanslarını ve mesafelerini elde etmek için değerlendirilir. Burada önemli olan temel nokta etkileşimin meydana gelme sıklığıdır. Bir etkileşim ne denli sık meydana geliyorsa bu etkileşim o kadar etkilidir varsayımı hakimdir (Ramaswamy vd., 2021).

2.11.4. Kanser hastalığı

Kanser, Dünya Sağlık Örgütü tarafından, anormal hücreler kontrolsüz bir şekilde büyüdüğünde vücudun hemen her organında veya dokusunda başlayabilen, vücudun

diğer kısımlarını istila etmek ve diğer organlara yayılmak için normal sınırlarının ötesine geçebilen büyük bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır. Kanser hastalığı dünya çapında önemli derecede bir hasta yüküne sahiptir ve yine küresel olarak ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer tutmaktadır (Yılmaz, 2022). Kanser hücreleri, normal hücrelerden farklı olarak ‘dur sinyali’ olmaksızın sürekli olarak bölünürler ve bir dizi hücre yığını oluştururlar. Bulundukları dokudan, başka dokuların kan damarlarında beslenme yoluyla yayılıp metastaza yol açabilirler. Bu tür hücreler malign olarak adlandırılır ve birçok dokuya aynı yolla yayılabilirler (Başak, 2023). Kanser hücrelerinin mekanizmalarının bozulması bazı mutasyonlar tarafından gerçekleşebilir. Bu tür anomaliler, proteinlerin ve onları kodlayan genlerin yapısını bozarak işlevsiz hale getirebilir. Bu durumda da hücreler kontrolsüzce bölünür. Çünkü bu tür hücreler yeterince bölündüklerinde durma sinyalleri almazlar veya apoptoz özelliklerini kaybederler. Bu durum da farklı reseptörler ve genlerle ilişkilidir (Kandoth vd., 2013). Bazı genler birtakım mutasyonlarla, kanser büyümesini ve gelişmesini destekleyici özellik kazanırlar. Bu tür genlere proto-onkogen adı verilmektedir. Bu tür genlerden biri de, epidermal büyüme faktörü ailesine üyelerinden biri olan erbB2 (HER2) genidir. Bu gen, 17. kromozomun kısa kolunda (p kolu) konumlanmaktadır (Sato vd., 1983). Bu reseptör ailesi, 4 farklı tirozin kinazdan oluşmaktadır. Bu reseptörler (HER2 hariç), bir ligand ile dimerleşerek aktive olurlar (Ushiro ve Cohen, 1980). HER2 herhangi bir ligand ile dimerleşmez. Ancak yine de diğer erbB ailesi reseptörleriyle heterodimerler oluşturarak aktive olur. HER2’nin tercih edilen dimerizasyon partneri olması onun kanser biyolojisinde kritik bir anahtar nokta haline getirir. Bunun en temel sebebi, bu reseptörün sürekli aktif kalmasına dolayısıyla da hücrelerin kontrolsüzce büyümesine sebep olur (Cocco vd., 2019). İnsan kanserlerinde HER2 mutasyonları yaygınlığa sahiptir. Mesane kanseri hastalarında %9-18, rahim ağzı kanseri hastalarında %6, kolorektal kanser hastalarında %5,8, akciğer kanseri hastalarında %4 ve meme kanseri hastalarında %4 oranlarında yaygınlığa sahiptir (Cocco vd., 2019; Giannakis vd., 2016; Razavi vd., 2018; Robertson vd., 2017). Dolayısıyla insan kanserlerinin tedavisinde HER2 mutasyonlarının engellenmesi ve HER2 anomalilerinin tedavi edilmesi önem taşımaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Triazen Türevi Bileşiklerinin Genel Özellikleri

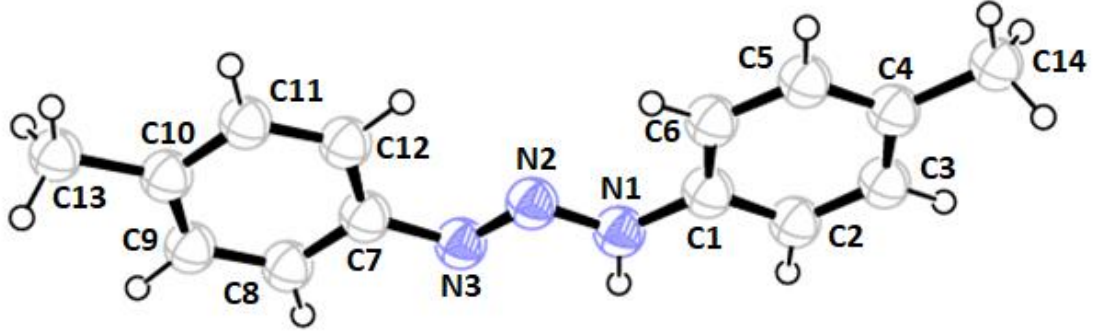
Triazen türevleri, genel yapıları $R^1-N=N-NR^2R^3$ ile tanımlanan ve üçlü azot içeren bir fonksiyonel grubu bünyelerinde barındıran bileşiklerdir. Bu tür bileşikler, hem yapısal esneklikleri hem de biyolojik aktiviteleri nedeniyle farmasötik ve malzeme bilimi alanlarında yoğun ilgi görmektedir. Triazen grubu, özellikle kanser tedavisinde kullanılan bazı kemoterapötik ajanların temel yapıtaşını oluşturur (Kreuzer vd., 2019). Bu bileşikler çoğunlukla azo ve hidrazin fonksiyonel gruplarının birleşimiyle elde edilir ve hem aromatik hem de alifatik kökenli türevler oluşturabilirler. Aromatik triazenler, genellikle kararlı yapılar sergileyerek yüksek termal ve kimyasal dayanıklılık gösterirken; alifatik triazenler daha reaktif olmalarıyla bilinir (Hansch vd., 1995). Moleküler düzeyde, triazen grubunun elektron dağılımı ve rezonans yapısı, bileşiğin stabilitesini ve reaktivitesini doğrudan etkiler. Triazen bileşikleri, özellikle DNA alkilleyici ajanlar olarak biyolojik sistemlerde önemli etkilere sahiptir. Bu nedenle, antitümöral ve antimikrobiyal özellikleri iyi belgelenmiştir. Triazenlerin biyolojik etkinlikleri, alkil grubunun doğasına ve triazen köprüsünün stabilitesine bağlı olarak değişmektedir. Bunun yanı sıra, bu bileşikler çeşitli elektron transfer reaksiyonlarında, NLO uygulamalarında ve koordinasyon kimyasında ligand olarak da değerlendirilmektedir. Ayrıca, triazen gruplarının pH ve ışık gibi dış uyaranlara karşı gösterdikleri duyarlılık, onları sensör uygulamaları için potansiyel adaylar haline getirmiştir (Svetlov ve Vovk, 2021). Son yıllarda, triazen türevlerinin yoğun teorik çalışmalara konu olduğu gözlemlenmektedir. Özellikle DFT kullanılarak yapılan hesaplamalar, bu moleküllerin elektronik yapılarını, HOMO-LUMO dağılımlarını ve reaktivite indekslerini incelemeye olanak tanımaktadır. Triazen türevleri, hem yapısal hem de işlevsel çeşitlilikleri nedeniyle kimya, biyokimya ve malzeme bilimleri açısından oldukça önemli bileşiklerdir. Biyolojik aktiviteleri, kimyasal reaktiviteleri ve teknolojik uygulama potansiyelleri bu bileşiklerin araştırılmasını sürdürülebilir kılmaktadır. Özellikle yeni nesil triazenlerin tasarımı ve sentezi, ilaç geliştirme ve nanoteknoloji alanlarında çığır açıcı katkılar sağlayabilir.

Bu tez çalışmasında; kullanılan tüm kristallerin teorik hesaplama yapılabilmesi için gerekli başlangıç dosyaları Cambridge Kristalografik Veri Merkezi (CCDC)'nden sağlanmış ve bu yapılarla {1,3-bis(4-metilfenil)triazin $[C_{14}H_{15}N_3]$, (I), 1-(4-florofenil)-3-(4-metilfenil)triazin $[C_{13}H_{12}N_3F]$, (II) ve 1-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)triazin

[C₁₂H₉N₃ClF], (III), (Karadayi vd., 2005)} ilgili daha önceden teorik hiçbir çalışma yapılmamıştır.

3.2. 1,3-Bis(4-metilfenil)triazen [C₁₄H₁₅N₃], (I), Kristalinin Moleküler Yapısı

Bileşiğin ORTEP-III diyagramı Şekil 3.1’de, moleküle ait X-ışını çıktıları ise Tablo 3.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1 C₁₄H₁₅N₃ Kristaline ait ORTEP-III diyagramı

Uzay grubu $P2_1/n$ ve birim hücredeki molekül sayısı dört olup bileşiğin kristal sistemi monokliniktir.

Tablo 3.1 C₁₄H₁₅N₃ Molekülüne ait deneysel veriler (Karadayi vd., 2005)

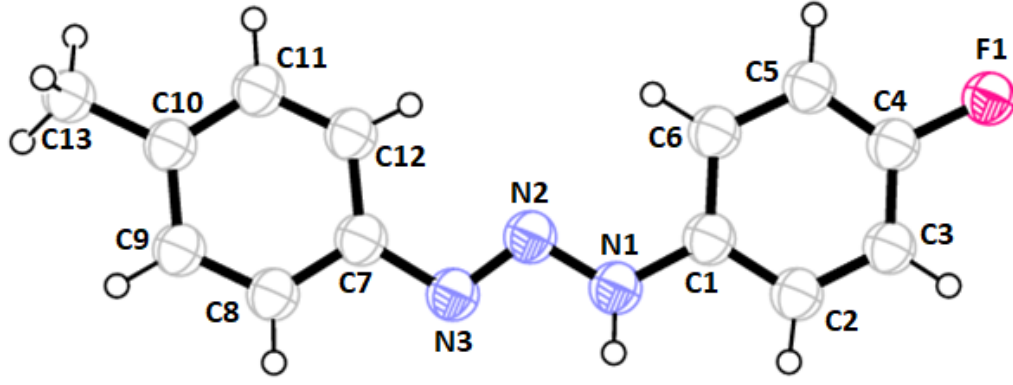
Kimyasal Parametreler	
Kimyasal Formül	C ₁₄ H ₁₅ N ₃
Moleküler ağırlık (gmol ⁻¹)	225,29
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	$P2_1/n$
Birim Hücre Parametreleri	
a (Å)	14,4024(19)
b (Å)	4,8171(4)
c (Å)	17,840(2)
α (°)	90,00
β (°)	91,510(11)
γ (°)	90,00
Kristal Boyutları (mm)	0,44 x 0,29 x 0,09
Hacim (V, Å ³)	1237,3(3)
Z	4

(Devamı arkada)

Difraksiyon Sıcaklığı	296(2) K
Kristal Tanımı	Tabaka (plate), Açık kahverengi
Soğurma Katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,074
Hesaplanan Yoğunluk (Mgm ⁻³)	1,209
F(000)	480
Veri Toplama ve Verilerin Arıtılması	
Kırınım Toplanan Cihaz	Stoe IPDS-II difraktometre
Dalga Boyu (Å)	$\lambda = 0,71073$ Å (MoK α)
Absorpsiyon Düzeltme	İntegrasyon (X-RED32; Stoe ve Cie, 2002)
$T_{min.}$; $T_{mak.}$	0,976; 0,994
Veri Toplama Aralığı (°)	1,8 – 28,62
$\theta_{mak.}$ (°)	25,0
İndeks Aralığı	
$h_{min.}$, $h_{mak.}$	-17, 17
$k_{min.}$, $k_{mak.}$	0, 5
$l_{min.}$, $l_{mak.}$	0, 21
Kırınım Toplama Yöntemi	w taraması
Ölçülen Yansıma Sayısı	10083
Bağımsız Yansıma Sayısı	2184
Gözlenen Yansıma Sayısı	1091
Parametre Sayısı	194
$R [F^2 > 2\sigma(F^2)]$; $wR(F^2)$; S	0,0330; 0,0663; 0,988
R (tüm data)	$R_1 = 0,0671$, $wR_2 = 0,0655$
$\Delta\rho_{mak.}$; $\Delta\rho_{min.}$ (eÅ ⁻³)	0,099; -0,104

3.3. 1-(4-Florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen [C₁₃H₁₂N₃F], (II), Kristalinin Moleküler Yapısı

Bileşiğin ORTEP-III diyagramı Şekil 3.2’de, moleküle ait X-ışını çıktıları ise Tablo 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2 $C_{13}H_{12}N_3F$ Kristaline ait ORTEP-III diyagramı

Uzay grubu $P2_1/n$ ve birim hücredeki molekül sayısı dört olup bileşiğin kristal sistemi monoklinikdir.

Tablo 3.2 $C_{13}H_{12}N_3F$ Molekülüne ait deneysel veriler (Karadayi vd., 2005)

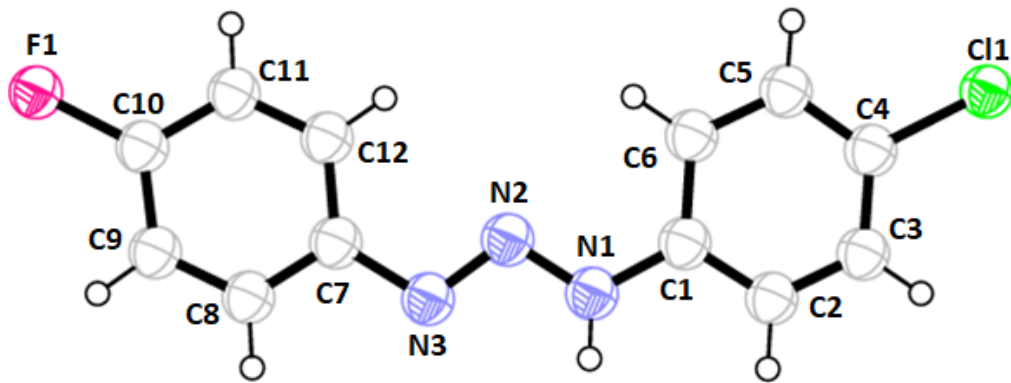
Kimyasal Parametreler	
Kimyasal Formül	$C_{13}H_{12}N_3F$
Moleküler ağırlık ($g\text{mol}^{-1}$)	229,26
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	$P2_1/n$
Birim Hücre Parametreleri	
a (Å)	13,683(3)
b (Å)	4,7712(6)
c (Å)	17,742(4)
α (°)	90,00
β (°)	92,512(18)
γ (°)	90,00
Kristal Boyutları (mm)	0,50 x 0,28 x 0,06
Hacim (V , Å ³)	1157,2(4)
Z	4
Difraksiyon Sıcaklığı	296(2) K
Kristal Tanımı	Tabaka (plate), kahverengi
Soğurma Katsayısı μ (mm^{-1})	0,092
Hesaplanan Yoğunluk (Mgm^{-3})	1,316
$F(000)$	480
Veri Toplama ve Verilerin Arıtılması	

(Devamı arkada)

Kırınım Toplanan Cihaz	Stoe IPDS-II difraktometre
Dalga Boyu (Å)	$\lambda = 0,71073 \text{ Å (MoK}\alpha\text{)}$
Veri Toplama Aralığı (°)	1,84 – 27,71
$\theta_{\text{mak.}}$ (°)	25,0
R_{int}	0.0812
İndeks Aralığı	
$h_{\text{min.}}, h_{\text{mak.}}$	-16, 16
$k_{\text{min.}}, k_{\text{mak.}}$	-5, 5
$l_{\text{min.}}, l_{\text{mak.}}$	-21, 21
Kırınım Toplama Yöntemi	w taraması
Ölçülen Yansıma Sayısı	6441
Bağımsız Yansıma Sayısı	2019
Gözlenen Yansıma Sayısı	757
Parametre Sayısı	183
$R [F^2 > 2\sigma(F^2)]; wR(F^2); S$	0,0519; 0,0942; 0,850
R (tüm data)	$R_1 = 0,1532, wR_2 = 0,1103$
$\Delta\rho_{\text{mak.}}; \Delta\rho_{\text{min.}}$ (eÅ ⁻³)	0,153; -0,157

3.4. 1-(4-Klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen [C₁₂H₉N₃ClF], (III), Kristalinin Moleküler Yapısı

Bileşiğin ORTEP-III diyagramı Şekil 3.3’de, moleküle ait X-ışını çıktıları ise Tablo 3.3’de verilmiştir.



Şekil 3.3 C₁₂H₉N₃ClF Kristaline ait ORTEP-III diyagramı

Uzay grubu $P2_1/n$ ve birim hücredeki molekül sayısı dört olup bileşiğin kristal sistemi monokliniklidir.

Tablo 3.3 C₁₂H₉N₃ClF Molekülüne ait deneysel veriler (Karadayi vd., 2005)

Kimyasal Parametreler	
Kimyasal Formül	C ₁₂ H ₉ N ₃ ClF
Moleküler ağırlık (gmol ⁻¹)	249,67
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	<i>P2₁/n</i>
Birim Hücre Parametreleri	
<i>a</i> (Å)	14,500(3)
<i>b</i> (Å)	4,7385(5)
<i>c</i> (Å)	17,848(3)
α (°)	90,00
β (°)	92,298(16)
γ (°)	90,00
Kristal Boyutları (mm)	0,50 x 0,29 x 0,06
Hacim (V, Å ³)	1225,3(4)
<i>Z</i>	4
Difraksiyon Sıcaklığı	296(2) K
Kristal Tanımı	Tabaka (plate), kahverengi
Soğurma Katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,304
Hesaplanan Yoğunluk (Mgm ⁻³)	1,353
F(000)	512
Veri Toplama ve Verilerin Arıtılması	
Kırınım Toplanan Cihaz	Stoe IPDS-II difraktometre
Dalga Boyu (Å)	$\lambda = 0,71073$ Å (MoK α)
Absorpsiyon Düzeltme	İntegrasyon (X-RED32; Stoe ve Cie, 2002)
$T_{min.}$; $T_{mak.}$	0,8858; 0,9808
Veri Toplama Aralığı (°)	1,78 – 25,0
$\theta_{mak.}$ (°)	25,0
R_{int}	0.0775
İndeks Aralığı	
$h_{min.}$, $h_{mak.}$	-17, 17
$k_{min.}$, $k_{mak.}$	-5, 5
$l_{min.}$, $l_{mak.}$	-21, 21
Kırınım Toplama Yöntemi	w taraması

(Devamı arkada)

Ölçülen Yansıma Sayısı	8654
Bağımsız Yansıma Sayısı	2157
Gözlenen Yansıma Sayısı	978
Parametre Sayısı	154
$R [F^2 > 2\sigma(F^2)]; wR(F^2); S$	0,0867; 0,2182; 1,293
R (tüm data)	$R_1 = 0,1704$, $wR_2 = 0,2182$
$\Delta\rho_{mak.}; \Delta\rho_{min.}$ ($e\text{\AA}^{-3}$)	0,333; -0,443

3.5. Teorik Hesaplama Yöntemleri

3.5.1. Kuantum kimyasal hesaplamalar

Bu tez çalışması kapsamında; incelenen bileşikler için gerçekleştirilen tüm kuantum kimyasal hesaplamalar, Gaussian 03 paket programı (Frisch vd., 2004) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Moleküler geometriler, herhangi bir simetri kısıtlaması uygulanmaksızın tüm geometrik parametreler üzerinde toplam enerji minimize edilerek optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları, B3LYP değiş-tokuş-korelasyon fonksiyonu (Becke, 1993; Lee vd., 1998) ve 6-311++G(d,p) baz seti kullanılarak Gaussian 03 yazılımıyla gerçekleştirilmiş olup optimize edilen moleküler yapılar ise GaussView 4.1.2 programı (Dennington vd., 2007) kullanılarak görselleştirilmiştir.

3.5.2. NLO özelliklerin hesaplanması

Molekülün doğrusal olmayan optik özelliklerini tahmin etmek amacıyla; toplam dipol moment (μ_{top.}), ortalama polarizabilite (α) ve birinci dereceden hiperpolarizabilite (β), B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde hesaplanmıştır. Gaussian programından elde edilen α ve β değerleri atomik birimlerde (a.u.) olduğundan, bu değerler aşağıdaki dönüşüm katsayıları ile elektrostatik birimlere (e.s.u.) çevrilmiştir:

$$\alpha \text{ (1 a.u.)} = 0.1482 \times 10^{-24} \text{ e.s.u.}$$

$$\beta \text{ (1 a.u.)} = 8.6393 \times 10^{-33} \text{ e.s.u.}$$

Kullanılan hesaplama denklemleri aşağıda verilmiştir:

Toplam moleküler dipol moment:

$$\mu_{top.} = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (3.1)$$

Ortalama polarizabilite:

$$\alpha = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (3.2)$$

Toplam birinci dereceden hiperpolarizabilite:

$$\beta_{top.} = (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)^{1/2} \quad (3.3)$$

burada

$$\begin{aligned} \beta_x &= \beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz} \\ \beta_y &= \beta_{yyy} + \beta_{xxy} + \beta_{yyz} \\ \beta_z &= \beta_{zzz} + \beta_{xxz} + \beta_{yyz} \end{aligned} \quad (3.4)$$

şeklindedir.

3.5.3. HOMO-LUMO analizi ve elektronik özellikler

Molekülün elektronik yapısını ve kimyasal reaktivitesini değerlendirmek amacıyla HOMO ve LUMO enerji seviyeleri hesaplanmıştır. MEP yüzeyi, reaktif bölgeleri ve molekül içi/moleküller arası etkileşimleri belirlemek üzere aynı düzeyde modellenmiştir.

Elektron alıcısı olan LUMO'nun enerjisi elektron ilgisini ($EA = -E_{LUMO}$), elektron vericisi olan HOMO'nun enerjisi ise iyonlaşma potansiyelini ($IP = -E_{HOMO}$) vermektedir. Bu enerji değerleri kullanılarak Parr ve arkadaşları (1999) tarafından tanımlanan küresel elektrofilitik indeksi (w) hesaplanmıştır (Parr vd., 1999):

$$w = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3.5)$$

Burada kimyasal sertlik (η) ve kimyasal potansiyel (μ) aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$\eta = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2} = \frac{IP - EA}{2} \quad (3.6)$$

$$\mu = \frac{E_{LUMO} + E_{HOMO}}{2} = \frac{-(EA + IP)}{2} \quad (3.7)$$

3.5.4. Küresel reaktivite tanımlayıcıları

Yukarıdaki değerler kullanılarak diğer önemli küresel tanımlayıcılar da hesaplanmıştır. Bunlar arasında

Küresel yumuşaklık (S):

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (3.8)$$

Mutlak elektronegatiflik (χ):

$$\chi = -\mu = \frac{IP - EA}{2} \quad (3.9)$$

Sistemin tutabileceği maksimum yük transfer parametresi ($\Delta N_{mak.}$):

$$\Delta N_{mak.} = \frac{(IP + EA)}{2(IP - EA)} = -\frac{\mu}{2\eta} \quad (3.10)$$

Tüm bu parametreler, B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde hem gaz fazında hem de altı farklı çözücü ortamında [benzen, diklorometan, etanol, metanol, dimetil sülfoksit (DMSO) ve su] Polarizable Continuum Model (PCM) (Tomasi vd., 2005) ile hesaplanmıştır.

3.5.5. Termodinamik ve nümerik analizler

Çeşitli sıcaklık aralıklarında (100 K-1000 K) ısı kapasitesi, entropi ve entalpi gibi termodinamik parametreler elde edilmiştir. Ayrıca, Mulliken atomik yük dağılımları ve NPA aynı teorik yöntemle gerçekleştirilmiştir.

3.5.6. Hirshfeld yüzey analizi

Kristalografik bilgi dosyası (CIF) kullanılarak CrystalExplorer 17.5 yazılımı ile Hirshfeld yüzeyleri (McKinnon vd., 2007; Turner vd., 2017) ve 2D parmak izi haritaları (Spackman ve Jayatilaka, 2009) oluşturulmuştur. Moleküllerarası etkileşimleri görselleştirmek ve bileşiğin hidrofilik doğasını belirlemek amacıyla Hirshfeld yüzey analizi (Hirshfeld, 1977; Spackman ve Jayatilaka, 2009) gerçekleştirilmiştir. Normalize temas mesafesi (d_{norm}) aşağıdaki denklemle hesaplanmıştır:

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdw}}{r_i^{vdw}} + \frac{d_e - r_e^{vdw}}{r_e^{vdw}} \quad (3.11)$$

burada;

d_e : Yüzey dışındaki en yakın atoma olan mesafe,

d_i : Yüzey içindeki en yakın atoma olan mesafe,

r_{vdw} : Van der Waals yarıçapı.

Elde edilen d_{norm} değerleri, yüzey üzerinde kırmızı-mavi-beyaz renk skalası ile görsel olarak sunulmuştur.

3.5.7. Moleküler yerleştirme (docking) analizleri

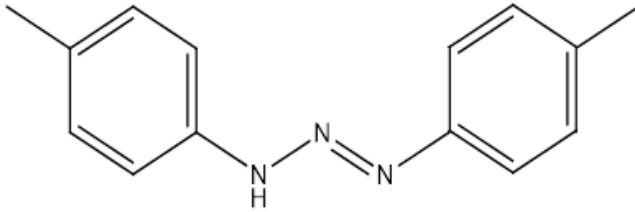
Son olarak, çalışılan bileşiklerin HER2 mutant protein reseptörü (PDB ID: 3PP0) (Aertgeerts vd., 2011) ile etkileşimini incelemek amacıyla moleküler yerleştirme gerçekleştirilmiştir. Simülasyonlar AutoDock 1.5.6 (Trott ve Olson, 2010) programı ile yapılmış, sonuçlar ise Biovia Discovery Studio (Biovia vd., 2016) yazılımı kullanılarak görselleştirilmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde; daha önce sentezlenmiş ve kristal yapıları deneysel olarak belirlenmiş triazin türevi içeren üç farklı bileşiğin {[1,3-bis(4-metilfenil)triazen, $C_{14}H_{15}N_3$, (I)], [1-(4-florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen $C_{13}H_{12}N_3F$, (II)] ve [1-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen $C_{12}H_9N_3ClF$, (III)], (Karadayi vd., 2005)} moleküler geometrileri, DFT yöntemi kullanılarak B3LYP/6-311++G(d,p)'de teorik olarak optimize edilmiştir. Elde edilen teorik geometriler, kristal yapı analizlerinden elde edilen deneysel verilerle karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte, söz konusu bileşiklerin NLO özellikleri, HOMO ve LUMO enerjileri, MEP dağılımları, global kimyasal reaktivite tanımlayıcıları, Mulliken ve NPA sonuçları ile termodinamik parametreleri detaylı olarak incelenmiştir. Moleküllere ait deneysel “.cif” dosyaları referans alınarak Hirshfeld yüzey analizleri gerçekleştirilmiş ve kristal yapılar arası etkileşimler görselleştirilmiştir. Son olarak, biyolojik aktivite öngörülerine katkı sağlamak amacıyla moleküler yerleştirme (docking) analizleri yapılmıştır.

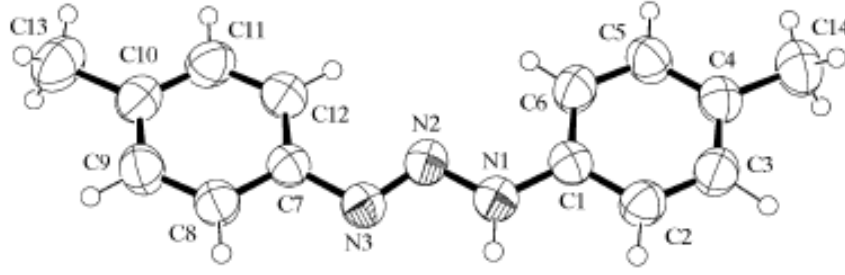
4.1. $C_{14}H_{15}N_3$, (I), Kristali

4.1.1. Optimize edilmiş geometri

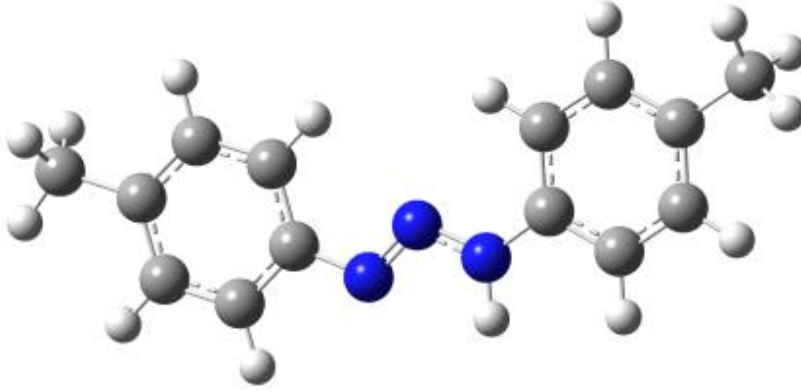


Şekil 4.1 Bileşik (I)'in kimyasal yapısı

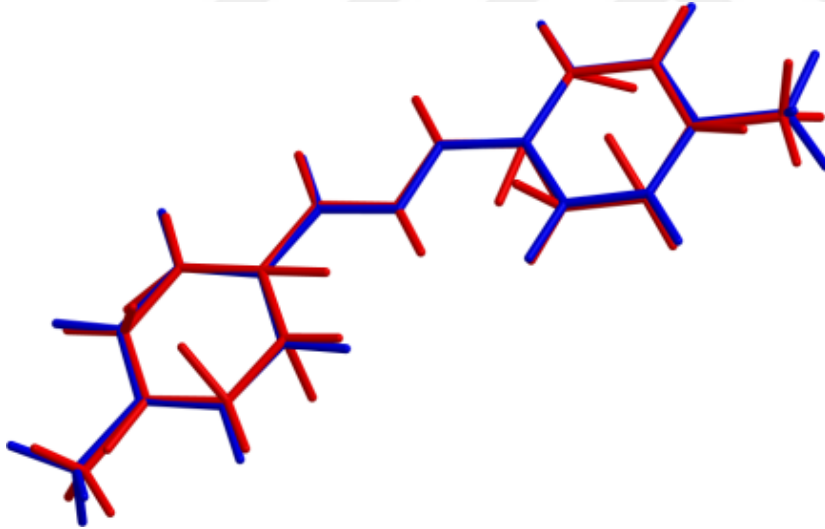
1,3-Bis(4-metilfenil)triazen, $C_{14}H_{15}N_3$, (I) bileşiğine ait tek kristal X-ışını kırınım verileri daha önce literatürde raporlandığı için (Karadayi vd., 2005), bu çalışmada söz konusu kristalografik veriler doğrudan kullanılmış, yeniden ölçüm yapılmamıştır. Şekil 4.1'de sunulan moleküler yapı, ilgili çalışmada belirtilen deneysel yöntemler kullanılarak elde edilmiştir. Bileşik (I), monoklinik sistemde, $P2_1/n$ uzay grubunda kristalleşmiş olup birim hücre parametreleri sırasıyla $a = 14,4024(19)\text{\AA}$, $b = 4,8171(4)\text{\AA}$, $c = 17,840(2)\text{\AA}$, $\beta = 91,510(11)^\circ$, $Z = 4$ ve $V = 1237,3(3)\text{\AA}^3$ olarak belirlenmiştir.



(a)



(b)



(c)

Şekil 4.2 Bileşik (I)'in **(a)** deneysel moleküler yapısı (Karadayı vd., 2005). Yer değiştirme elipsoidleri %50 olasılık seviyesinde gösterilmiştir. **(b)** Optimize edilmiş geometrik yapısı. **(c)** X-ışını yapısının (kırmızı) ve DFT ile optimize edilmiş karşılığının (mavi) örtüşmesi (RMSD 0,106Å)

Şekil 4.2(a), bileşik (I)'in moleküler yapısının ORTEP-III programı ile elde edilen termal elipsoid görünümünü sunmaktadır. Molekülün DFT/B3LYP/6-311++G(d,p)'de teorik olarak optimize edilen yapısal parametreleri (bağ uzunlukları, bağ açıları ve

torsiyon açıları) Şekil 4.2(b)'de verilmiştir. X-ışını kristal yapısından (kırmızı) ve DFT ile optimize edilen yapıdan (mavi) elde edilen geometrilerin karşılaştırılması sonucunda, yalnızca 0,106Å'lık bir kök-ortalama-kare sapması (RMSD) hesaplanmıştır [Şekil 4.3(c)]. Bu düşük RMSD değeri, teorik ve deneysel moleküler geometriler arasında yüksek düzeyde bir uyum olduğunu göstermekte ve uygulanan DFT yönteminin (özellikle B3LYP fonksiyonelinin) katı hal yapısını doğru bir şekilde modelleyebildiğini kanıtlamaktadır (Becke, 1993; Koch ve Holthausen, 2001). Moleküler düzeyde gözlenen bu güçlü çakışma, özellikle aromatik halkalar ve triazen grubunun neden olduğu konformasyonel rijitliğe bağlı olarak molekülün sınırlı bir esneklik gösterdiğine işaret etmektedir. Bu da hem izole fazda hem de kristal ortamda bileşiğin yapısal kararlılığını desteklemektedir. Elde edilen bu sonuçlar, hibrit fonksiyonellerin, özellikle B3LYP'nin, aromatik triazen türevlerinin geometrik özelliklerini doğru biçimde tahmin etme konusundaki etkinliğini pekiştirmektedir (Koch ve Holthausen, 2001).

Deneysel ve teorik olarak hesaplanan bağ uzunlukları ve bağ açılarına ilişkin karşılaştırmalı veriler Tablo 4.1'de sunulmuştur. Kristal fazda elde edilen X-ışını kırınımı verileri ile gaz fazında DFT-B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde yapılan teorik optimizasyon sonuçlarının karşılaştırılması, moleküler geometri açısından dikkate değer bir uyum göstermektedir. Teorik bağ uzunlukları, deneysel değerlere oldukça yakın olup farklar genellikle 0,0003Å ile 0,02Å arasında değişmektedir. Bu küçük sapmalar, gaz fazında yapılan DFT hesaplamalarının moleküler yapıyı başarılı şekilde modellediğini göstermektedir (Becke, 1993). N1–N2 bağ uzunluğu hem deneysel [1,332(2)Å] hem de teorik (1,3317Å) değerler açısından neredeyse aynıdır ve bu, yöntemler arasında yüksek düzeyde bir tutarlılığa işaret etmektedir. Bununla birlikte, bazı bağlarda küçük farklar gözlenmiştir. N2–N3 bağ uzunluğu teorik olarak 1,2580Å, deneysel olarak ise 1,278(2)Å olarak rapor edilmiştir. Bu fark, gaz fazı modellemesinin, moleküller arası etkileşimler ve kristal ortamındaki çözücü etkilerini içermemesi nedeniyle yapının idealize edilmiş bir versiyonunu temsil etmesinden kaynaklanabilir. Benzer şekilde, teorik olarak hesaplanan bağ açıları da deneysel verilerle oldukça iyi bir örtüşme göstermektedir; sapmalar çoğunlukla 1° içinde kalmaktadır (Parr ve Yang, 1989). N2–N1–C1 bağ açısı deneysel olarak 120,35(17)°, teorik olarak ise 120,922° bulunmuş olup yalnızca 0,57°'lik bir fark gözlenmiştir. N1–N2–N3 açısı için de benzer bir durum söz konusudur; deneysel değer 112,07(15)°, teorik değer ise 112,776°'dir. Bu bağlamda, yoğun fazdaki sterik etkilerin ve kristal paketleme kuvvetlerinin yokluğu nedeniyle

teorik modelde bazı bağ açıları değerinde hafif sapmalar görülmektedir. Genel olarak, gaz fazında gerçekleştirilen DFT-B3LYP/6-311++G(d,p) hesaplamaları, bağ uzunlukları ve açıları bakımından deneysel verilerle yüksek düzeyde uyumluluk göstermekte; gözlemlenen küçük farklılıklar ise hesaplamalarda çevresel etkilerin ihmal edilmesinden kaynaklanmaktadır. Literatürdeki benzer triazen türevleriyle karşılaştırıldığında, elde edilen geometrik parametrelerin bu sınıftaki bileşiklerle uyumlu olduğu görülmektedir (Khalilov vd., 2022). Bu sonuçlar, söz konusu DFT yönteminin gaz fazındaki izole moleküllerin geometrik özelliklerini güvenilir şekilde tahmin edebildiğini ve elde edilen küçük sapmaların yöntemin doğasında bulunan sınırlamalardan ileri geldiğini ortaya koymaktadır.

Tablo 4.1 Bileşik (I)’e ait seçilmiş temel hal geometrileri: deneysel ve optimize edilmiş değerler. Bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°), parantez içinde standart sapma değerleri ile birlikte verilmiştir

Bağ Uzunlukları, Bağ ve Torsiyon Açıları	Deneysel (Karadayi vd., 2005)	Teorik
N1-N2	1,332(2)	1,3317
N1-C1	1,393(2)	1,3986
N2-N3	1,278(2)	1,2580
N3-C7	1,430(2)	1,4336
C1-C2	1,375(2)	1,3819
C1-C6	1,390(2)	1,3998
C4-C14	1,507(2)	1,5095
C7-C8	1,366(2)	1,3774
C7-C12	1,381(2)	1,3848
C10-C13	1,516(2)	1,5089
N2-N1-C1	120,35(17)	120,922
N1-N2-N3	112,07(15)	112,776
N2-N3-C7	112,65(14)	113,295
N1-C1-C2	118,56(17)	118,501
N1-C1-C6	122,71(18)	122,302
N3-C7-C8	115,97(17)	115,823

Bağ Uzunlukları, Bağ ve Torsiyon Açıları	Deneysel (Karadayi vd., 2005)	Teorik
N3-C7-C12	125,41(18)	125,285
C8-C7-C12	118,61(19)	118,892
C9-C10-C13	120,49(19)	121,534
C11-C10-C13	121,8(2)	120,654
C1-N1-N2-N3	177,21(15)	179,888
N1-C1-C2-C3	177,64(18)	177,874
N3-C7-C8-C9	179,17(17)	179,990
N3-C7-C12-C11	-179,82(18)	-179,984

4.1.2. NLO özellikleri

DFT-B3LYP/6-311++G(d,p) teorik düzeyinde yapılan hesaplamalar, bileşik (I)'in belirgin bir NLO karaktere sahip olduğunu ve bu nedenle fotonik ve optoelektronik teknolojilerde kullanıma potansiyelinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (bkz. Tablo 4.2). Toplam dipol moment ($\mu_{top.}$) değeri 0,8640D olarak hesaplanmış olup bu değer bileşiğin orta düzeyde polar bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum, ikinci dereceden NLO özellikleri açısından kritik bir faktör olan molekül içi yük aktarımı için avantaj sağlayabilir (Parr ve Yang, 1989). Ortalama polarizabilite ($\alpha_{ort.}$) değeri 29,29036Å³ olarak belirlenmiştir. Bu değer, başlıca bileşenler olan $\alpha_{xx} = 403,9525$ a.u., $\alpha_{yy} = 188,9018$ a.u. ve $\alpha_{zz} = 105,8427$ a.u. değerlerinden türetilmiştir ve molekülün özellikle x-ekseninde yüksek derecede polarize edilebilirliğe sahip olduğunu göstermektedir. En dikkat çekici bulgu ise, birinci hiperpolarizabilite ($\beta_{top.}$) değerinin $9,4976 \times 10^{-30}$ e.s.u. olarak hesaplanmasıdır. Bu değer, aynı teorik düzeyde hesaplanan üre referans değerinin ($1,30 \times 10^{-30}$ e.s.u.) yaklaşık 7,29 katıdır. Bu artış, bileşiğin güçlü ikinci dereceden NLO aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle x-eksenindeki baskın β_{xxx} bileşeni (1158,3794a.u.), moleküler yanıtın bu ekseninde yoğunlaştığını ve toplam β değerine en büyük katkıyı sağladığını göstermektedir. Hesaplanan yüksek β değerleri, konjuge yapıda metil gruplarının elektron verici özelliği ile triazen halkasının elektron çekici karakteri arasında etkin bir yük aktarımı gerçekleştiğini göstermektedir. Bu yapısal özellikler, bileşiği frekans ikileme, elektro-optik modülasyon ve optik anahtarlama gibi uygulamalar açısından son derece ilgi çekici bir malzeme adayı haline getirmektedir.

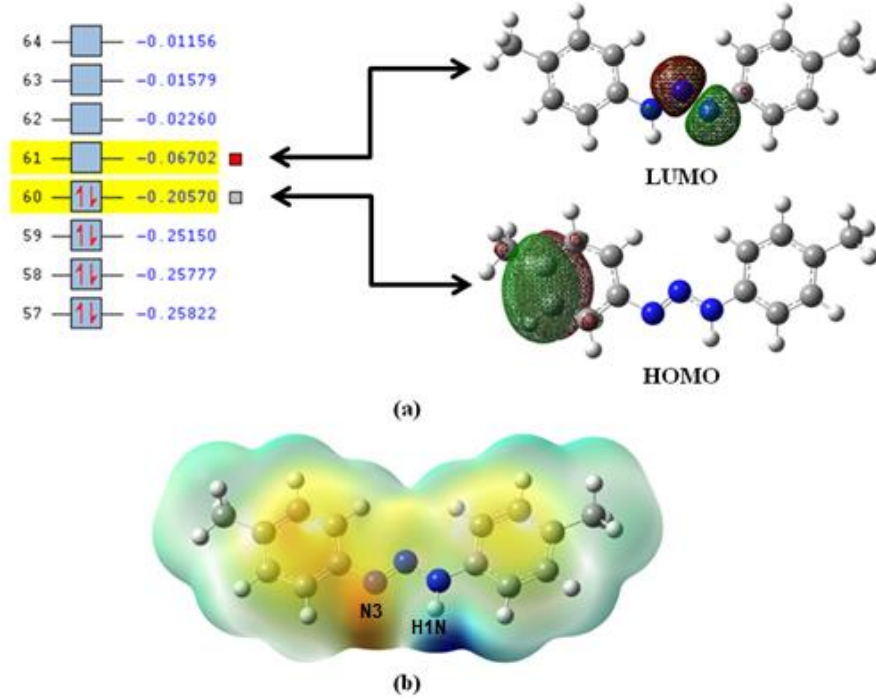
Tablo 4.2 Bileşik (I) için hesaplanan dipol momentleri (μ), polarize edilebilirlik (α) ve birinci hiperpolarize edilebilirlik (β) bileşenleri

μ_x	-0,3257a.u.	β_{xxx}	1158,3794a.u.
μ_y	0,0968a.u.	β_{xxy}	-9,3958a.u.
μ_z	0,0119a.u.	β_{xyy}	-53,1846 a.u.
$\mu_{top.}$	0,8640D	β_{yyy}	-116,4266a.u.
α_{xx}	403,9525a.u.	β_{xxz}	18,8178a.u.
α_{xy}	0,8290a.u.	β_{xyz}	-11,4859a.u.
α_{yy}	188,9018a.u.	β_{yyz}	5,4292a.u.
α_{xz}	-0,6433a.u.	β_{xzz}	-11,3057a.u.
α_{yz}	0,1339a.u.	β_{yzz}	16,7442a.u.
α_{zz}	105,8427a.u.	β_{zzz}	7,9086a.u.
$\alpha_{ort.}$	29,29036Å ³	$\beta_{top.}$	9,4976x10 ⁻³⁰ e.s.u.

4.1.3. HOMO, LUMO ve MEP analizleri

Bileşik I'in HOMO ve LUMO uzaysal dağılımları, DFT çerçevesinde B3LYP fonksiyoneli ve 6-311++G(d,p) baz seti kullanılarak hesaplanmıştır (Lee vd., 1998). Şekil 4.3(a)'da görüldüğü üzere; HOMO'nun uzaysal dağılımı incelendiğinde, elektron yoğunluğunun esas olarak tek bir 4-metilfenil halkasının π -elektron sistemi üzerinde lokalize olduğu açıkça görülmektedir. Molekül yapısında ikinci bir aromatik halka ve triazen köprüsü bulunmasına rağmen, bu birimlerin HOMO'ya olan katkısının oldukça sınırlı olduğu belirlenmiştir. Bu durum, bileşiğin elektron verici karakterinin ağırlıklı olarak söz konusu aromatik halka tarafından belirlendiğini ve HOMO'nun büyük ölçüde π -karakterli bir orbital niteliği taşıdığını göstermektedir. Buna karşılık LUMO'nun uzaysal dağılımı, başlıca triazen grubuna ait azot atomları üzerinde yoğunlaşmakta olup aromatik halkaların π^* orbitallerinin de bu orbitale kısmi katkı sağladığı görülmektedir. LUMO'nun bu şekilde triazen birimi etrafında konumlanması, söz konusu grubun molekül içerisindeki elektron alıcı merkez olarak öne çıktığını göstermektedir. HOMO ve LUMO'nun farklı yapısal birimler üzerinde lokalize olması, molekül içinde aromatik halka $\rightarrow$ triazen grubu yönünde belirgin bir intramoleküler yük transferi (ICT) karakterinin varlığına işaret etmektedir. Sonuç olarak, sınır moleküler orbital dağılımları, 1,3-bis(4-metilfenil)triazen bileşiğinin (I) elektronik yapısının donör karakterli bir aromatik halka ile akseptör karakterli bir triazen birimi arasında

şekillendiğini ortaya koymakta olup, bu özellik bileşiğin kimyasal reaktivitesi ile birlikte optik ve elektronik uygulamalar açısından da potansiyel taşıdığını göstermektedir.



Şekil 4.3 Bileşik (I)'in **(a)** HOMO ve LUMO dağılımları ve **(b)** MEP haritası

MEP yüzeyi, -0.03998 ile +0.03998 atomik birim (a.u.) enerji aralığında çizilmiş olup molekül yüzeyindeki elektrostatik yük dağılımını üç boyutlu olarak göstermektedir [bkz. Şekil 4.3(b)]. Bu yüzey, yerel elektron yoğunluğuna dayanarak elektrofilik ve nükleofilik saldırı bölgelerinin öngörülmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. MEP analizine göre en negatif elektrostatik potansiyele sahip bölge (-0.02827a.u.), triazen grubundaki N3 azotu çevresinde yer almaktadır. Bu oldukça elektronegatif bölge, yalnız çiftlerin lokalize oluşu ve rezonans stabilizasyonu nedeniyle elektrofilik saldırılara karşı yüksek duyarlılık göstermektedir. Öte yandan, en pozitif elektrostatik potansiyel değeri +0.03935a.u. civarında olup H1N hidrojen atomunun çevresinde, yani triazen grubunun uç kısmındaki -NH- birimi üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu yüksek pozitif potansiyel, söz konusu hidrojenin nükleofilik etkileşimlere, özellikle de hidrojen bağlarının oluşumuna yatkınlığını göstermektedir. Bu tür etkileşimler, moleküller arası veya biyolojik sistemlerde önemli rol oynayabilir. Aromatik halkalar ve triazen köprüsü boyunca gözlemlenen düzgün elektrostatik potansiyel gradyanı, molekülün yüzeyinde belirgin bir polarite olduğunu ortaya koymaktadır. Bu polar yapı, bileşiğin polar çözücülerle ve

biyolojik makromoleküllerle etkileşimini belirlemede önemli rol oynamaktadır (Politzer ve Murray, 2002). MEP yüzeyinde gözlemlenen elektrofilik ve nükleofilik bölgelerin net şekilde ayrışması, yalnızca sınır moleküler orbitallerle (HOMO–LUMO) uyumlu olmakla kalmaz; aynı zamanda molekülün kimyasal ve biyolojik sistemlerdeki davranışının daha açık bir şekilde anlaşılmasına katkı sağlar. Bu özellikler, özellikle ilaç tasarımı ve moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları gibi uygulamalarda önem taşımaktadır. Çünkü yerel yük dağılımı, bağlanma afinitesi ve seçicilik gibi biyolojik etkileşim parametrelerini doğrudan etkileyebilmektedir (Yang ve Parr, 1985).

4.1.4. Global reaktivite tanımlayıcıları

1,3-Bis(4-metilfenil)triazen [$C_{14}H_{15}N_3$, (I)] bileşiğine ait frontier moleküler orbital (FMO) enerjileri ve global reaktivite tanımlayıcıları, B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde, Polarizable Continuum Model (PCM) kullanılarak gaz fazı ve altı farklı çözücü ortamı (benzen, diklorometan, etanol, metanol, DMSO ve su) için hesaplanmıştır. Elde edilen veriler Tablo 4.3'te özetlenmiştir. Bu tür hesaplamalar, molekülün elektronik özelliklerinin çözücü polaritesiyle nasıl değiştiğini anlamak açısından oldukça önemlidir (Cramer ve Truhlar, 1999; Tomasi vd., 2005).

Gaz fazında, bileşiğin toplam enerjisi -706,9257Hartree iken, en yüksek çözücü polaritesine sahip olan suda bu değer -706,9335Hartree'ye ulaşmaktadır. Enerjideki bu küçük fakat anlamlı değişim, ortam polaritesinin moleküler stabiliteyi artırdığını göstermektedir. Ayrıca, HOMO ve LUMO enerjilerindeki değişim de bu stabilitenin elektronik yapıya olan yansımaları ortaya koymaktadır. HOMO enerji değeri gaz fazında -5,5974eV iken suda -5,7394eV'a kadar düşmekte; benzer şekilde LUMO değeri -1,8237eV'den -2,0300eV'a kadar azalmaktadır.

HOMO-LUMO enerji farkı (ΔE), moleküler yumuşaklık ve reaktivite açısından önemli bir göstergedir. ΔE 'nin daha düşük olması, bileşiğin kimyasal olarak daha yumuşak ve daha reaktif olduğunu ifade eder (Parr ve Pearson, 1983; Geerlings vd., 2003). Söz konusu bileşik için ΔE değeri gaz fazında 3,7737eV olup su ortamında 3,7095eV'a kadar düşmektedir. Bu durum, çözücü ortamlarının reaktiviteyi hafifçe artırıcı bir etkide bulunduğunu göstermektedir.

İyonlaşma potansiyeli (IA) ve elektron ilgisi (EA) gibi temel parametreler, bileşiğin kimyasal davranışını öngörmeye kullanılır. Söz konusu bileşik için IA değerleri 5,5974–5,7394eV arasında değişmekte olup EA değerleri ise 1,8237–2,0300eV aralığında

gözlemlenmektedir. Kimyasal sertlik (η), HOMO ve LUMO farkının yarısı alınarak hesaplanmakta olup çözücü polaritesi arttıkça çok küçük oranlarda azalma göstermektedir ($\eta = \Delta E / 2$). Gaz fazında kimyasal sertlik 1,8868eV iken, su ortamında bu değer 1,8547eV olarak belirlenmiştir.

Kimyasal yumuşaklık (S), sertliğin tersidir ve elektron bulundurabilme yeteneğiyle ilişkilidir. S değeri çözücü polaritesiyle birlikte çok az artış göstermekte olup bu da bileşiğin polarlığa karşı gösterdiği adaptasyon kabiliyetine işaret eder. Son olarak, dipol moment (μ) değerlerinin çözücü polaritesiyle anlamlı biçimde arttığı gözlenmiştir. Bu artış, bileşiğin polarlığının çözücü ortamına bağlı olarak yükseldiğini ve polar çözücülerle daha uyumlu hale geldiğini göstermektedir. Gaz fazında 0,8640D olan dipol moment değeri, su ortamında 1,2416D'ye kadar çıkmaktadır. Bu tür davranışlar, özellikle çözücü etkileşimleriyle kontrol edilen reaktivite ya da biyolojik ortam simülasyonları için önem arz etmektedir (Chattaraj vd., 2006).

Bu bulgular, bileşiğin elektronik özelliklerinin çözücü ortamına bağlı olarak değişebildiğini göstermekte ve solvent etkilerinin moleküler reaktivite üzerindeki rolünü vurgulamaktadır. Ayrıca, HOMO-LUMO analizi ve türetilmiş reaktivite tanımlayıcılarının çözümlemesi, molekülün potansiyel biyolojik aktiviteleri ve etkileşimleri hakkında öngörude bulunmak açısından önemli ipuçları sunmaktadır (Karelson vd., 1996).

Tablo 4.3 Bileşik (I)'in gaz fazında ve altı farklı çözücü ortamında yapıya ait hesaplanan enerjiler, sınır orbital enerjileri, kimyasal sertlik değerleri ve dipol momentleri

	DFT/B3LYP/6-311++G(d,p)						
	Gaz fazı ($\epsilon = 1$)	Benzen ($\epsilon = 2,3$)	Diklorometan ($\epsilon = 8,93$)	Etanol ($\epsilon = 24,55$)	Metanol ($\epsilon = 32,61$)	DMSO ($\epsilon = 46,7$)	Su ($\epsilon = 78,35$)
E_{toplam}	-706,9257	-706,9289	-706,9321	-706,9331	-706,9332	-706,9334	-706,9335
E_{HOMO}	-5,5974	-5,6439	-5,7090	-5,7302	-5,7334	-5,7364	-5,7394
E_{LUMO}	-1,8237	-1,8983	-1,9894	-2,0180	-2,0221	-2,0262	-2,0300
ΔE (eV)	3,7737	3,7456	3,7195	3,7122	3,7113	3,7103	3,7095
EA (eV)	1,8237	1,8983	1,9894	2,018	2,0221	2,0262	2,0300
IA (eV)	5,5974	5,6439	5,7090	5,7302	5,7334	5,7364	5,7394
η (eV)	1,8868	1,8728	1,8598	1,8561	1,8557	1,8551	1,8547
S (eV) ⁻¹	0,26499	0,26698	0,26885	0,26938	0,26944	0,26953	0,26959
μ (D)	0,8640	1,0354	1,1846	1,2250	1,2307	1,2363	1,2416

4.1.5. Mulliken yük analizi ve doğal popülasyon analizi (NPA)

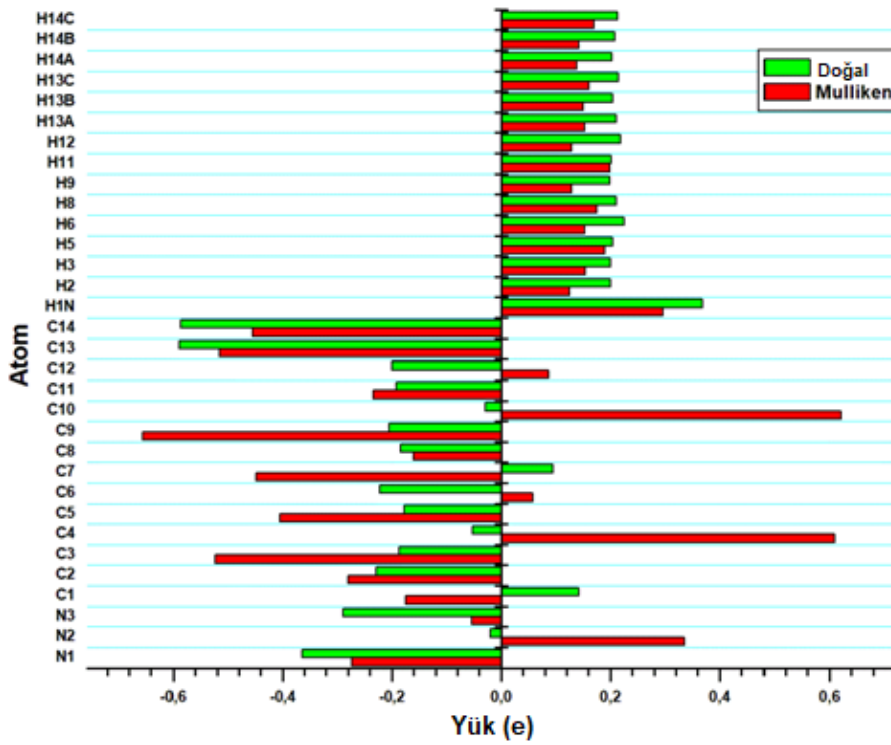
Şekil 4.4 ve Tablo 4.4, 1,3-bis(4-metilfenil)triazen molekülüne ait Mulliken yük analizi ile NPA sonuçlarının B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde yapılan hesaplamalarla elde edilen karşılaştırmalı dağılımını göstermektedir. Her iki yöntemle hesaplanan atomik yük değerleri arasında dikkate değer farklılıklar gözlemlenmiştir; bu durum, söz konusu yöntemlerin elektron yoğunluğu dağılımını yorumlama biçimlerinde belirgin ayrışmalar olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 4.4 Bileşik (I)'in Mulliken yük yöntemi ve NPA ile elde edilen net atomik yükleri

Atom	Mulliken Yük (e)	Doğal Yük (e)	Atom	Mulliken Yük (e)	Doğal Yük (e)
N1	-0,272712	-0,36401	C14	-0,454350	-0,58663
N2	0,335148	-0,01933	H1N	0,296565	0,36940
N3	-0,053903	-0,28937	H2	0,124905	0,20021
C1	-0,175407	0,14266	H3	0,153858	0,20049
C2	-0,279626	-0,22865	H5	0,189110	0,20408
C3	-0,523758	-0,18639	H6	0,152859	0,22505
C4	0,609253	-0,05291	H8	0,174485	0,21128
C5	-0,405058	-0,17695	H9	0,129688	0,19934
C6	0,058272	-0,22210	H11	0,198333	0,20217
C7	-0,448971	0,09474	H12	0,129791	0,21904
C8	-0,159797	-0,18333	H13A	0,152988	0,21043
C9	-0,654359	-0,20446	H13B	0,150309	0,20358
C10	0,621482	-0,02816	H13C	0,161224	0,21464
C11	-0,233903	-0,19161	H14A	0,138482	0,20342
C12	0,087519	-0,19921	H14B	0,142743	0,20810
C13	-0,515885	-0,58932	H14C	0,170717	0,21386

Her iki yöntem de hidrojen atomlarına küçük ve pozitif kısmi yükler atamaktadır. Mulliken yöntemiyle belirlenen yükler yaklaşık +0,12e ile +0,30e arasında, NPA yöntemiyle ise +0,20e ile +0,37e arasında değişmektedir. Bu durum, bu atomların daha az elektronik karmaşıklığa sahip olmaları nedeniyle her iki yöntemde de tutarlı sonuçlar verdiğini göstermektedir. Ancak daha ağır atomlara atanan yüklerde önemli farklılıklar gözlenmekte ve bu durum, Mulliken yük analizi yönteminin yöntemsel sınırlamalarını

ortaya koymaktadır. Mulliken yöntemi, içte yer alan N2 azot atomuna oldukça yüksek pozitif bir yük (+0,335e) atarken, NPA bu atomu neredeyse nötr ya da çok az negatif (-0,019e) olarak değerlendirmektedir. Bu belirgin fark, Mulliken yönteminin temel setlere olan aşırı duyarlılığı ve atomik orbitallerin örtüşmesi nedeniyle yüklerin olduğundan fazla tahmin edilmesine yol açtığını göstermektedir. Benzer şekilde, Mulliken yöntemi C4 ve C10 karbon atomlarına oldukça yüksek pozitif yükler atamaktadır (sırasıyla yaklaşık +0,609e ve +0,621e), oysa NPA analizine göre bu atomlar nötr veya hafif negatif yük taşımaktadır (-0,053e ve -0,028e). Bu fark, Mulliken yönteminin elektron delokalizasyonu ve polarizasyon etkilerini yeterince yansıtamadığını göstermektedir. C3 ve C7 karbon atomlarına ilişkin olarak da Mulliken ve NPA yöntemleri arasında yalnızca işaret yönünden değil, aynı zamanda büyüklük açısından da ciddi farklılıklar gözlenmektedir. Ayrıca, metil-substitüe fenil halkarındaki C13 ve C14 karbon atomları, NPA analizinde oldukça belirgin negatif yüklerle tanımlanmaktadır (yaklaşık -0,59e). Buna karşın Mulliken analizinde bu atomlara daha az negatif yükler atanmaktadır. Bu durum, NPA yönteminin π -elektron yoğunluğu ve konjugasyonun dağılımını daha iyi temsil edebildiğini göstermektedir. Tüm bu farklılıklar, Mulliken popülasyon analizinin hızlı ve yüzeysel bir değerlendirme aracı olarak faydalı olabilse de, özellikle delokalize elektronlara veya polar bağlara sahip sistemlerde kimyasal olarak gerçekçi olmayan ya da aşırı yüksek yük dağılımları üretebileceğini ortaya koymaktadır. Buna karşılık, NPA yöntemi, doğal lokalize moleküler orbitalleri kullanması ve temel set seçiminden daha az etkilenmesi sayesinde daha fiziksel olarak anlamlı ve kimyasal olarak geçerli atomik yük dağılımları sunmaktadır. Genel eğilim olarak, NPA yöntemi daha düşük büyüklükte yük değerleri vermekte ve elektronegatiflik eğilimleriyle daha uyumlu sonuçlar sağlamaktadır; bu doğrultuda, daha elektronegatif atomlara (örneğin azot ve bazı karbon atomları) negatif yükler, daha az elektronegatif atomlara (örneğin hidrojen) ise pozitif yükler atamaktadır. Dolayısıyla, elektron dağılımının doğru yorumlanmasının reaktiviteyi ve moleküller arası etkileşimleri tanımlamada kilit rol oynadığı bu tür bir molekül için, NPA yöntemi tercih edilmesi gereken analiz aracı olarak öne çıkmakta, Mulliken analizi ise daha çok karşılaştırmalı değerlendirme veya geleneksel kullanım amacıyla sınırlı olarak uygulanmalıdır.



Şekil 4.4 Bileşik (I)'in atomları için hesaplanan Mulliken ve doğal yük değerlerinin grafiği (B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyi, gaz fazı)

4.1.6. Termodinamik özellikler

Bileşik (I) için sabit basınçtaki molar ısı kapasitesi ($C_{p,m}^0$), molar entropi (S_m^0) ve molar entalpi değişimi (H_m^0) gibi temel termodinamik özellikler, 100–1000K sıcaklık aralığında gaz fazında B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde hesaplanmıştır (Tablo 4.5, Şekil 4.5).

Tablo 4.5 Bileşik (I)'in gaz fazında B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde hesaplanan $C_{p,m}^0$, S_m^0 ve H_m^0 değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi

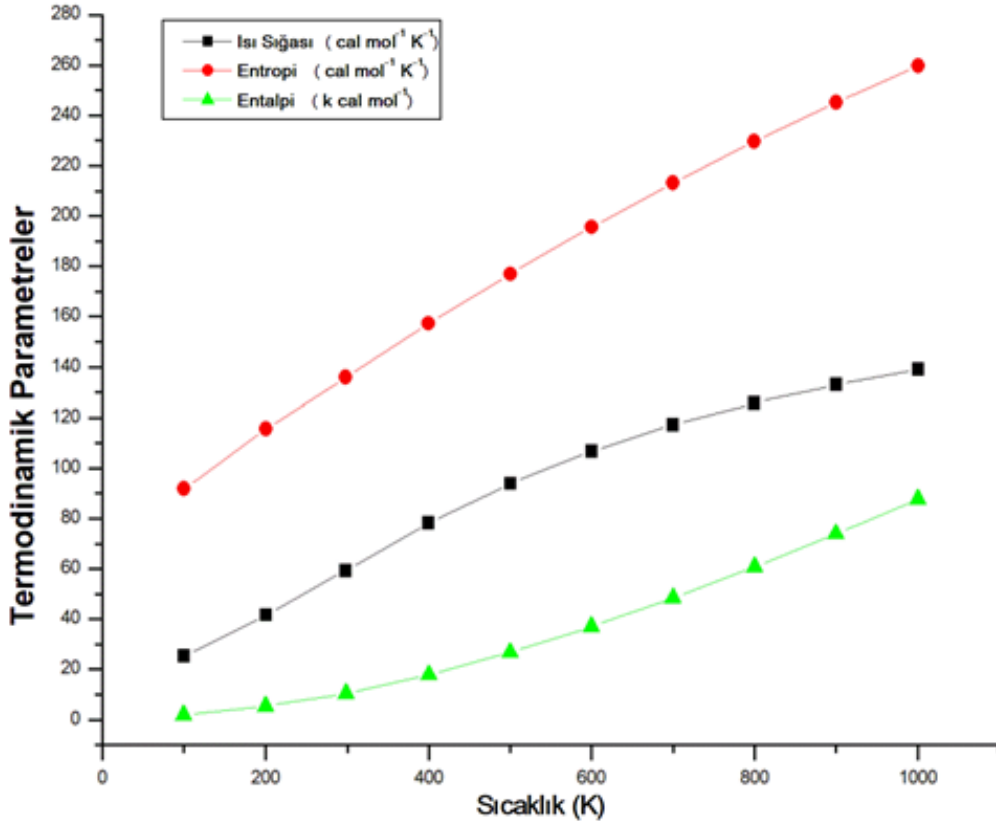
Sıcaklık (K)	E (kcalmol ⁻¹)	$C_{p,m}^0$ (calmol ⁻¹ K ⁻¹)	S_m^0 (calmol ⁻¹ K ⁻¹)	H_m^0 (kcalmol ⁻¹)
100	165,336	25,392	91,797	1,9463
200	168,674	41,790	115,663	5,4830
298,15	173,477	59,355	135,861	10,4754
400	180,712	78,338	157,295	17,9190
500	189,351	93,948	176,950	26,7562
600	199,408	106,756	195,613	37,0122
700	210,623	117,202	213,187	48,4260
800	222,787	125,817	229,682	60,7892

(Devamı arkada)

Sıcaklık (K)	E (kcalmol ⁻¹)	C ⁰ _{p,m} (calmol ⁻¹ K ⁻¹)	S ⁰ _m (calmol ⁻¹ K ⁻¹)	H ⁰ _m (kcalmol ⁻¹)
900	235,739	133,015	245,163	73,9399
1000	249,353	139,094	259,711	87,7520

Bu parametreler, molekülün geniş bir sıcaklık aralığındaki termal davranışı, kararlılığı ve enerji depolama kapasitesi hakkında değerli bilgiler sunmaktadır. Hesaplanan ısı kapasitesi, sıcaklık arttıkça neredeyse doğrusal bir artış göstermektedir; 100K’de 25,392calmol⁻¹K⁻¹ olan değer, 1000K’de 139,094calmol⁻¹K⁻¹’ye ulaşmaktadır. Bu durum, moleküler sistemler için tipiktir ve artan sıcaklıkla birlikte titreşimsel, dönel ve öteleme derecelerinin kademeli olarak uyarılmasının bir sonucudur (McQuarrie ve Simon, 1999). Düşük sıcaklıklarda ısı kapasitesi daha çok öteleme ve dönel modlar tarafından belirlenirken, yaklaşık 400K’nin üzerindeki sıcaklıklarda titreşimsel modların katkısı baskın hâle gelir. Isı kapasitesindeki bu monoton artış, molekülün daha yüksek sıcaklıklarda her bir sıcaklık derecesi değişimi başına daha fazla ısı tükettiğini göstermektedir; bu da kimyasal ve fiziksel süreçlerde termal tamponlama ve kararlılığı tanımlamada önemli bir özelliktir. Moleküler rastgeleliğin büyüklüğünü tanımlayan entropi değerleri de benzer şekilde artış göstermektedir; 100K’de 91,797calmol⁻¹K⁻¹ olan entropi, 1000K’de 259,711calmol⁻¹K⁻¹’ye yükselmektedir. Yüksek sıcaklıklarda artış hızı bir miktar yavaşlayarak, istatistiksel termodinamikte gözlenen logaritmik benzeri bir davranış sergilemektedir (Atkins vd., 2017). Entropideki bu artış, daha yüksek sıcaklıklarda titreşimsel ve dönel hareketlerin daha fazla mikro durumu erişilebilir hâle getirmesiyle ilişkilendirilmektedir. Oda sıcaklığında (298,15K) hesaplanan entropi değeri 135,861calmol⁻¹K⁻¹ olup orta büyüklükteki organik moleküller için öngörülen aralıkta yer almakta ve sistemin termodinamik olarak uygunluğunu desteklemektedir. Sıfır mutlak sıcaklıktaki entalpi değişimi, 100K’de 1,9463kcalmol⁻¹ iken 1000K’de 87,7520kcalmol⁻¹’ye önemli ölçüde artmaktadır. Bu artış, sıcaklıkla yaklaşık olarak ikinci dereceden bir ilişki göstermektedir ki bu da ısı kapasitesi ile sıcaklık arasındaki integral bağıntıyla uyumludur. Standart koşullarda (298,15K) hesaplanan H⁰_m değeri 10,4754kcalmol⁻¹ olup molekülün termal uyarım sonucunda orta düzeyde iç enerjiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu tür bir davranış, sistemin enerji içeriğinde artışı ortaya koymakta olup reaksiyon entalpilerinin ve termal kararlılığın yaklaşık olarak belirlenmesinde önem taşımaktadır. Sonuç olarak, üç temel termodinamik özellik olan C⁰_{p,m}, S⁰_m ve H⁰_m, sıcaklıkla birlikte düzgün ve fiziksel olarak tutarlı eğilimler sergilemekte olup kullanılan yöntemin organik bileşiklerin gaz

fazındaki termodinamik davranışını modellemedeki başarısını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, özellikle reaksiyon enerjilerinin öngörülmesi, sıcaklığa duyarlı malzeme tasarımı ya da termokimya ve kinetik alanlarında gerçekleştirilecek ileri düzey hesaplamalar açısından kıymetlidir (Curtiss vd., 1998).



Şekil 4.5 Bileşik (I)'in gaz fazındaki hesaplanan termodinamik parametrelerinin sıcaklığa göre değişimi

Bileşik I'in termodinamik özelliklerinin sıcaklıkla değişimini belirlemek amacıyla, gaz fazında elde edilen sabit basınçta $C_{p,m}^0$, S_m^0 ve H_m^0 değerleri kullanılarak ikinci dereceden polinom denklemleriyle modelleme yapılmıştır. Bu denklemler, sıcaklığın Kelvin cinsinden (T) ifade edildiği $y = a + bT + cT^2$ formundadır. Bu korelasyonlar, B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde yapılan DFT hesaplamalarından elde edilen verilere dayalı olarak türetilmiş olup yüksek korelasyon katsayıları (R^2) ile son derece iyi bir uyum göstermektedir.

$C_{p,m}^0$ için elde edilen denklem:

$$C_{p,m}^0 = 1,49215 + 0,22799 T - 9,03411 \times 10^{-5} T^2 \quad (R^2 = 0,99903) \quad (4.1)$$

Bu denklem, incelenen sıcaklık aralığında ısı kapasitesinin belirgin şekilde ve neredeyse doğrusal olarak arttığını göstermektedir. Pozitif doğrusal terim, molekülün artan sıcaklıkla daha fazla enerji depolama kapasitesine işaret ederken; negatif ikinci dereceli terim, yüksek sıcaklıklarda titreşim modlarının sınırlı etkinleşmesini temsil eden zayıf bir eğrilik oluşturmaktadır. Bu durum, çok atomlu moleküller için klasik ve kuantum istatistiksel mekanik yaklaşımlarıyla da uyumludur (McQuarrie ve Simon, 1999).

S_m^0 için elde edilen denklem:

$$S_m^0 = 68,3448 + 0,2432 T - 5,18755 \times 10^{-5} T^2 \quad (R^2 = 0.99997) \quad (4.2)$$

Bu denklem, sıcaklık arttıkça düzensizliğin (entropinin) neredeyse doğrusal bir şekilde yükseldiğini ve yalnızca küçük bir eğrilik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, termal enerjiyle sürekli olarak etkinleşen translasyonel, rotasyonel ve titreşimsel serbestlik derecelerinin artmasıyla erişilebilir mikrodurumların çoğalmasından kaynaklanmaktadır. R^2 değerinin son derece yüksek olması, modelin gücünü ortaya koymakta ve geniş sıcaklık aralığında hesaplanan entropi değerlerinin termodinamik geçerliliğini doğrulamaktadır (Atkins vd., 2017).

H_m^0 için elde edilen denklem:

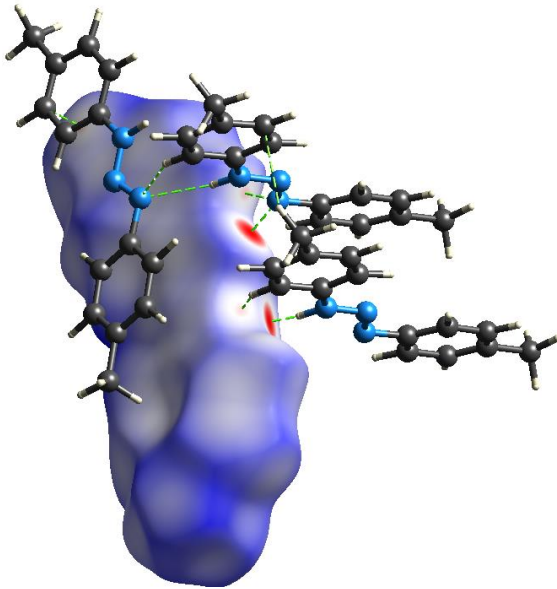
$$H_m^0 = -2,12054 + 0,02577 T + 6,49632 \times 10^{-5} T^2 \quad (R^2 = 0,99952) \quad (4.3)$$

Bu denklem, entalpi değişiminin sıcaklıkla birlikte sürekli olarak arttığını ve bu artışın büyük ölçüde doğrusal bir bileşen ile daha küçük bir ivmelenen ikinci derece terimden oluştuğunu göstermektedir. Negatif sabit terim, sıfır mutlak sıcaklığa yapılan bir sayımsal uzantının sonucudur ve entalpi değerlerinin standart duruma göre tanımlanmasından kaynaklanmaktadır. T ve T^2 terimlerine ait pozitif katsayılar ise fiziksel olarak anlamlı olup artan termal enerji ile iç enerjinin birikimini yansıtmaktadır.

Genel olarak, elde edilen hesaplamalar ile türetilen denklem verileri arasındaki yüksek uyum, B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyindeki teorik yaklaşımın orta büyüklükteki organik moleküllerin gaz fazındaki termodinamik özelliklerini doğru şekilde tahmin etmede güvenilir olduğunu göstermektedir. Bu tür denklemler, sıcaklığa bağlı termodinamik değerlerin ara değerlerle tahmininde kullanılabilecek güvenilir araçlar olup termal süreç modellemeleri, reaksiyon kinetiği analizleri ve malzeme tasarımı çalışmalarında değerlendirilebilir niteliktedir.

4.1.7. Hirshfeld yüzey analizi

Bileşik I'in $d_{norm-haritalanmış}$ Hirshfeld yüzey analizi, kristal paketlenmesini belirleyen moleküller arası etkileşimler hakkında kapsamlı bilgiler sunmaktadır. Şekil 4.6'dan da görülebileceği üzere, moleküller arası yakın temaslar yüzey üzerinde koyu kırmızı bölgelerle temsil edilmiştir; özellikle, N3 atomunu içeren güçlü hidrojen bağı etkileşimleri dikkat çekmektedir. Bu kapsamda iki önemli etkileşim tespit edilmiştir: N1–H1...N3 ve C2–H2...N3. Bu etkileşimlerin her biri, van der Waals yarıçapları toplamından daha kısa temas mesafeleri gösteren kırmızı işaretlerle tanımlanmış olup moleküler düzenin stabilizasyonuna katkı sağladıklarını göstermektedir. Ayrıca, C14–H14...C5 etkileşimi de gözlemlenmiştir; bu etkileşim büyük olasılıkla bir C–H... π tipi zayıf etkileşimdir ve kristal yapı içerisinde daha düşük bağ kuvveti ile yer almakta olup yüzeyde daha küçük kırmızı nokta ile temsil edilmiştir. Hirshfeld yüzeyi üzerindeki kırmızıdan beyaza ve ardından maviye doğru olan renk gradyanı sırasıyla güçlü etkileşim, nötr temas ve minimum düzeydeki etkileşim bölgelerini ayırt etmeye olanak tanımaktadır. Bu bulgular, kristal örgüsünün oluşumu ve stabilizasyonunda özellikle N3 atomunun dahil olduğu hidrojen bağlarının belirleyici bir rol oynadığını açıkça ortaya koymaktadır.



Şekil 4.6 Bileşik (I)'in moleküller arası etkileşimlerini görselleştirmek amacıyla oluşturulan $d_{norm-haritalı}$ Hirshfeld yüzeyi

Şekil 4.7 bileşik (I)'in üç boyutlu Hirshfeld yüzeyinin ayrıntılı bir görselleştirmesidir ve moleküller arası etkileşimler ile kristal paketlenme özelliklerine ilişkin kapsamlı bilgiler

sunmaktadır. d_{norm} haritası (sol üst), -0,2673 ile 1,4751 aralığında olup moleküller arası temasları kırmızı-beyaz-mavi renk skalasında temsil eder. Negatif d_{norm} değerlerini gösteren kırmızı bölgeler, van der Waals yarıçapları toplamından daha kısa olan temasları ifade eder; örneğin N1–H1...N3 ve C2–H2...N3 hidrojen bağları bu bölgelerde gözlenmekte olup kristal örgüsü içerisindeki yönlendirici ve güçlü etkileşimlerin varlığına işaret eder (ayrıca bkz. Şekil 4.6).

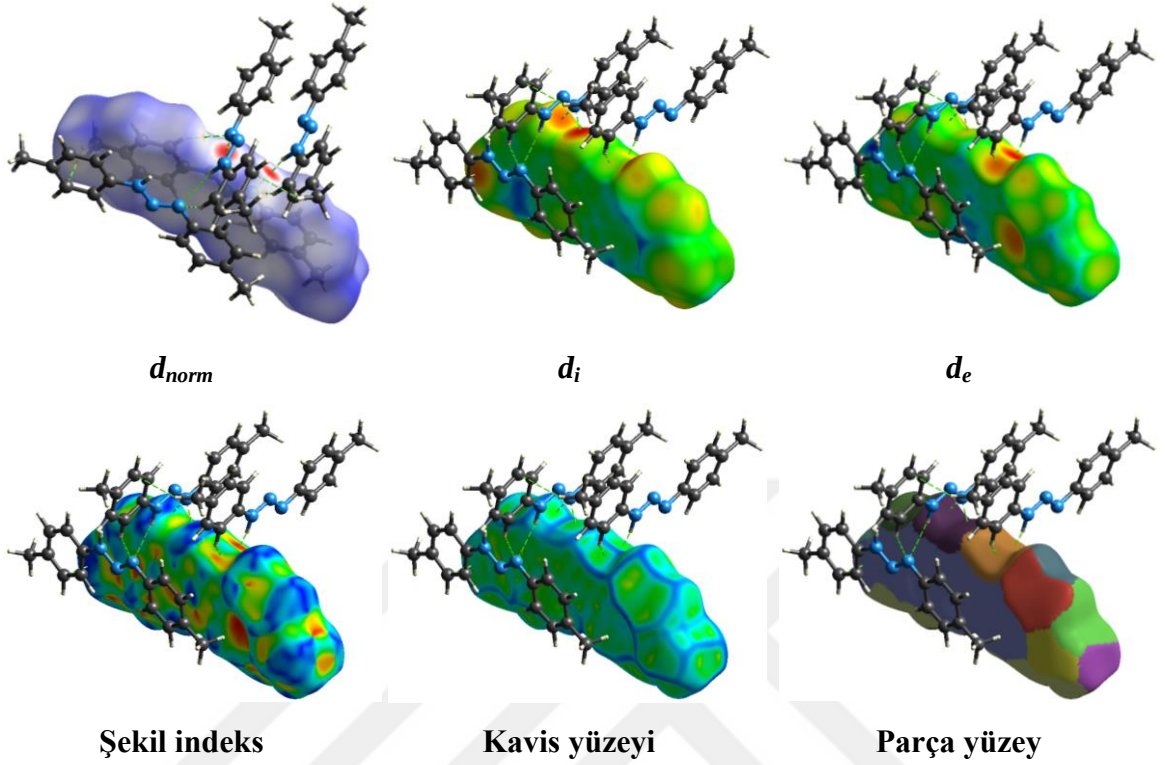
İç yüzey mesafelerini (d_i) ve dış yüzey mesafelerini (d_e) gösteren yüzey haritaları (sağ üst ve orta), sırasıyla 0,9477–2,4926 Å ve 0,9486–2,4218 Å aralığında değişmekte olup molekül içindeki ve dışındaki atomların komşu atomlara olan uzaklıklarını niceliksel olarak ortaya koyar. Bu haritalarda kırmızı ve sarı bölgeler yoğun atomik paketlenmeyi, yeşilden maviye uzanan renkler ise daha zayıf etkileşimlerin olduğu bölgeleri gösterir ve bu durum molekül çevresinde heterojen bir temas ortamı olduğunu ortaya koyar. Bu yüzeyler, molekülün kristaldeki komşu moleküllerle olan yakınlıklarını hem iç hem de dış perspektiften değerlendirmeye olanak tanır.

Şekil indeks yüzeyi (alt sol), -1,0000 ile +1,0000 aralığında değişmekte olup özellikle π – π yığılma (stacking) etkileşimlerinin tespiti açısından son derece yararlıdır. Aromatik bölgelerdeki yüzeyde gözlenen kırmızı (içe çökük) ve mavi (dışa çıkık) üçgen yamaların ardışık dizilimi, komşu fenil halkaları arasında π -elektron sistemlerinin uygun örtüşmesini işaret eder. Kavis yüzeyi (orta alt), -4,0000 ile 0,4000 aralığında değişmekte olup düz bölgeler (yeşil) planarlı aromatik halkaları ve potansiyel π – π yığılmaları, maviyle gösterilen yüksek eğrilikli alanlar ise kenar ve düzlemsellik dışı yapıları temsil eder. Bu yüzey, moleküler topografiyi ortaya çıkararak kristal stabilitesine etki eden faktörlerin anlaşılmasına katkı sağlar.

Parça yüzeyi haritası (alt sağ), 0,0000 ile 16,0000 aralığında hesaplanmış olup molekülün kimyasal olarak farklı bölgelerini çeşitli renklerle göstererek, farklı yapıların yüzey etkileşimlerine katkılarını açık biçimde görselleştirir. Bu görselleştirme yöntemi, temas bölgelerinin etiketlenmesini, yerine bağlı grupların topolojik konumlarının tanımlanmasını kolaylaştırmakta ve kristal örgüsü içindeki yapı-özellik ilişkilerinin yorumlanmasını desteklemektedir.

Sonuç olarak, Hirshfeld yüzey analizine ait nicel veriler ve görsel temsiller, bileşik (I)'in kristal yapısında rol oynayan kovalent olmayan etkileşimlerin kapsamlı ve bütüncül bir görünümünü sunmaktadır. Hidrojen bağları, π – π etkileşimleri ve van der Waals kuvvetlerinin birlikte etkili olduğu bu yüzey haritaları, molekülün katıhâl

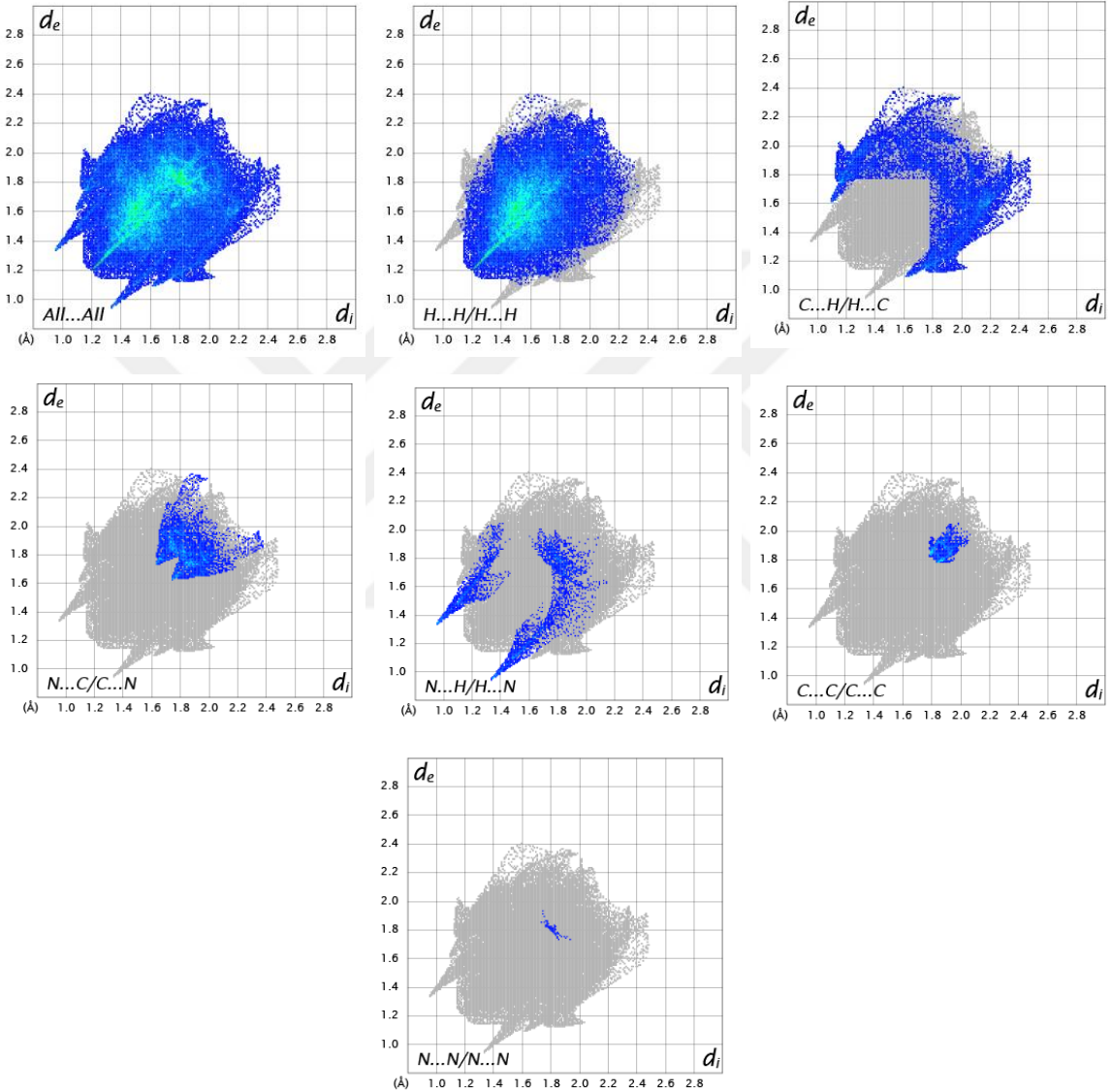
dizilimini, kristal paketlenmesini, yapısal bütünlüğünü ve genel stabilitesini belirleyen karmaşık ve işbirlikçi etkileşim ağını gözler önüne sermektedir.



Şekil 4.7 Bileşik (I)'e ait 3B Hirshfeld yüzeylerinin görünümü

(I) bileşiğine ait Hirshfeld parmak izi analizi, $H\cdots H$ temaslarının en yüksek oranda gerçekleştiğini göstermektedir (yaklaşık %64,5), bunu $C\cdots H/H\cdots C$ ($\approx$ %19,6) ve $N\cdots C/C\cdots N$ ($\approx$ %8,0) temasları izlemektedir (Şekil 4.8). Bu profil, kristal örgüsünün büyük ölçüde zayıf van der Waals kuvvetleri ile stabilize edildiğini göstermektedir. Benzer şekilde, yalnızca hidrojen içeren (hidrokarbon) kristaller üzerine yapılan çalışmalarda da, yüksek $H\cdots H$ temas oranlarının sıkı paketlenmiş ve dağılım kuvvetleriyle bağlanan yapılarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Khalilov vd., 2022). Gerçekte, $H\cdots H$ temasları kristal hacmini verimli bir şekilde doldurarak paketlenme etkinliğini maksimize etse de, yönlü bağlanma enerjisi açısından zayıf kalmaktadır. Bu tür temaslar genellikle hafif pozitif (itici) elektrostatik enerjiye sahiptir (Jelsch ve Bibila Mayaya Bisseyou, 2023). Buna karşılık, toplam temasların yaklaşık beşte birini oluşturan $C\cdots H/H\cdots C$ etkileşimleri, sayıca fazla $C-H\cdots\pi$ ve $C-H\cdots N$ tipi zayıf etkileşimler içermekte olup bu temasların elektrostatik olarak çekici olduğu ve aromatik sistemlerde moleküler paketlenmenin “sürükleyici ve düzenleyici” unsurları olduğu bilinmektedir (Jelsch ve Bibila Mayaya Bisseyou, 2023). Bu tür zayıf hidrojen bağı

benzeri etkileşimler, sıklıkla tipik yapısal motiflerin (örneğin balık kılçığı dizilimleri veya şerit yapılar) oluşumuna neden olmakta ve kristal yapısındaki kohezyon enerjisinin büyük bir kısmını sağlamaktadır. Yaklaşık %8 oranında gözlemlenen $N\cdots C/C\cdots N$ temaslarının, komşu aromatik karbonların triazen halkasındaki azot atomlarıyla hizalanması sonucu oluştuğu düşünülmekte olup (örneğin yalnız çift- π veya dipolar etkileşimler), yapıya bir miktar yönlendirici stabilizasyon sağlamaktadır.



Şekil 4.8 (I) Bileşiğine ait iki boyutlu parmak izi grafikleri

Buna karşın, gerçek anlamda $\pi-\pi$ istiflenmeleri ($C\cdots C$ temasları) neredeyse hiç gerçekleşmemektedir. Parmak izi analizinde $C\cdots C$ temaslarının yok denecek kadar az olması, C–H çekimlerinin baskın olduğu sistemlerde C–C örtüşmelerinin enerjetik olarak tercih edilmediği varsayımını desteklemektedir (Jelsch ve Bibila Mayaya Bisseyou, 2023). Ayrıca, kısa $N\cdots H$ veya $N\cdots N$ temaslarının da çok düşük seviyede

olması, kristalde anlamlı N–H hidrojen bağlarının ya da anormal H–H etkileşim bağlarının bulunmadığını göstermektedir.

Genel olarak elde edilen veriler, izotropik dağılım kuvvetleri ve zayıf C–H etkileşimlerinin ördüğü bir ağ ile bir arada tutulan, düzenli bir şekilde paketlenmiş ve sıkı dokulu bir organik kristal örgüsü profili çizmektedir. Bununla birlikte, geleneksel hidrojen bağları veya π – π istiflenmeleri gibi güçlü yönlü bağların bulunmaması, kristalin termal ve mekanik stabilitesinin yalnızca orta düzeyde olacağına işaret etmektedir. Bu durum, yüksek yoğunluklu paketlenmeye rağmen, kristalin erime veya yapısal kaymalar göstermesinin görece kolay olabileceğini düşündürmektedir. Son olarak, kristal yapısının büyük oranda van der Waals karakterli olması ve düzlemsel diaryl-triazen iskeletine sahip bulunması, bileşiğin organik sentezde reaktif veya ara ürün olarak kullanımı, ayrıca farmasötik (antikanser, antimikrobiyal) ya da sensör bazlı uygulamalarda potansiyel taşıdığını göstermektedir. Parmak izi analizi; kuvvetli dağılım kuvvetleri ve orta düzeyde C–H etkileşimleri ile stabilize edilen, böylece etkili bir paketlenme sağlayan ancak yüksek içsel stabilite sergilemeyen bir kristal yapısına işaret etmektedir. Bu özellikler, diaryltriazen türevlerinin kimyasal olarak çok yönlü karakterleriyle de uyumluluk göstermektedir (Khalilov vd., 2022).

4.1.8. Moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları

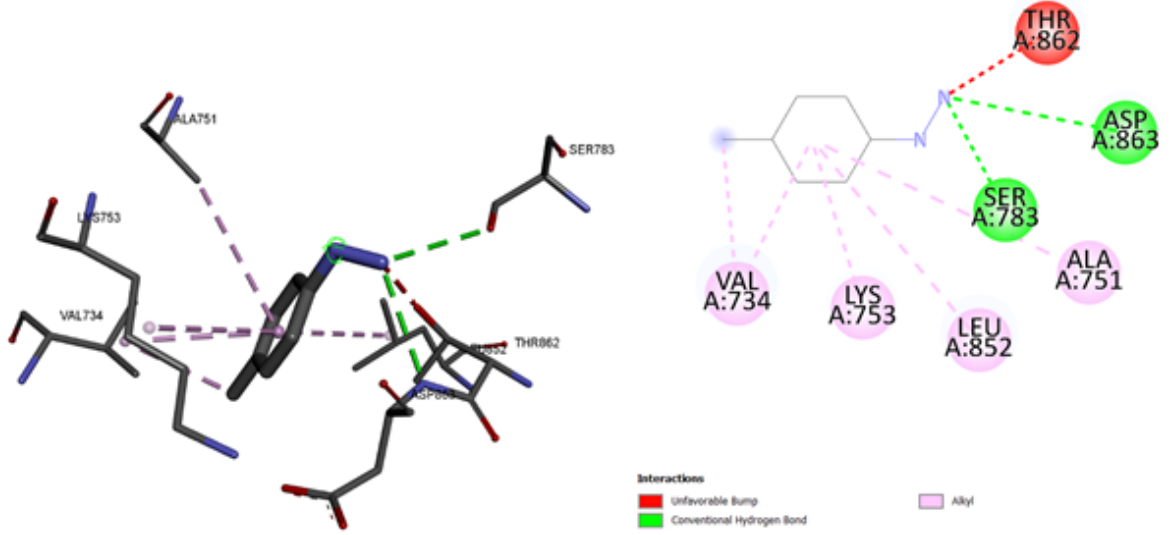
Moleküler yerleştirme simülasyonları, bileşik (I)'in insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ile etkileşim profilini incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. HER2, hücre proliferasyonu ve hayatta kalma sinyal yollarında rol oynayan bir tirozin kinaz olup özellikle meme ve mide kanserlerinde tümör oluşumunun tetikleyicisi olarak bilinmekte ve bu nedenle antikanser tedavilerinde öncelikli hedeflerden biri olmaya devam etmektedir (Aertgeerts vd., 2011). AutoDock Vina kullanılarak yapılan yerleştirme sonucunda elde edilen bağlanma enerjisi $-9.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ olarak hesaplanmış olup bu değer lapatinib ve neratinib gibi bilinen HER2 inhibitörleri ile karşılaştırılabilir güçlü ve termodinamik olarak elverişli bir etkileşime işaret etmektedir (Trott ve Olson, 2010). Tablo 4.6 ve Şekil 4.9'da gösterildiği üzere, yerleştirme deneyleri bileşik (I)'in HER2 kinaz domainindeki ATP bağlanma yarığına iyi bir şekilde yerleştiğini göstermektedir.

Tablo 4.6 Molekülün HER2 reseptörüne karşı gerçekleştirilen bağlanma simülasyonuna ait veriler

	Bağlanma afinitesi (kcalmol⁻¹)	Hidrofobik Etkileşimler	Hidrojen Bağı
Bileşik (I)	-9.8	Ala571 Lys753 Val734	Asp803 Ser783

Molekül ile önemli apolar amino asit kalıntıları Ala571, Lys753 ve Val734 arasında hidrofobik temaslar gözlemlenmiştir. Bu temaslar, ligandin hidrofobik bölgeleri ile ilgili amino asit yan zincirleri arasında başta van der Waals etkileşimleri ve dağılım kuvvetleri olmak üzere gerçekleşmektedir. Lys753 genellikle polar ve bazik bir kalıntı olmasına rağmen, çevresel mikro ortam ve alkil yan zincir yapısı, bileşik (I)'in aril halkaları ile hidrofobik veya π -katyon etkileşimlerini destekleyerek ligand-reseptör kompleksinin stabilizasyonuna katkıda bulunabilir. Bu apolar etkileşimlere ek olarak, iki önemli hidrojen bağı tespit edilmiştir: biri katalitik olarak kritik bir kalıntı olan Asp803'e, diğeri ise kinaz inhibitör stabilizasyonunda sıklıkla rol alan Ser783'e yöneliktir. Asp803 ile oluşan hidrojen bağı, güçlü elektrostatik tamamlayıcılık yoluyla ligandı stabilize ederken; Ser783'e bağlı hidrojen bağı ise, hidroksil grubunun yardımıyla, fenil veya triazen gruplarındaki elektronegatif atomlarla dallanmış hidrojen bağları oluşturabilir. Bu bağlar, bağlanma özgüllüğünü artırmakta, toplam bağlanma enerjisini azaltmakta ve protein-ligand kompleksinin stabilitesine anlamlı katkı sağlamaktadır (Kitchen vd., 2004; Öztürk vd., 2023; Başak ve Ersanlı, 2024; Ersanlı ve Başak, 2024). Elektron zengini ve biyolojik açıdan aktif triazen grubu, moleküler tanımda ve elektronik etkileşimlerde önem taşırken, metil ile sübstitüe edilmiş aromatik halkalar hem hidrofobik temasları hem de lipofilikliğini artırmakta; böylece membran geçirgenliği ve biyoyararlanımı iyileştirme potansiyeline sahiptir. Genel olarak, bu bulgular bileşik (I)'in HER2 hedefli antikanser ajanlarının tasarımında lider iskelet olarak uygun bir aday olduğunu göstermektedir. Favori bağlanma enerjisi, hidrofobik-polar etkileşim dengesi ve yapısal bileşenleri, kinaz inhibitörlerinin terapötik olarak aktif farmakoforlarına uygunluk sağlamak ve triazen halkasının topolojisi fonksiyonelleştirme veya bioizosterik modifikasyonlar yoluyla geliştirmeye olanak tanımaktadır (Cavasotto ve Orry, 2007). Yerleştirme sonuçları öncelikle incelenen bileşiğe odaklanmakla birlikte, HER2 reseptörünün doğal ligandı (2-{2-[4-(5-kloro-6-[3-(triflorometil)fenoksi]piridin-3-il}amino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il]etoksi}

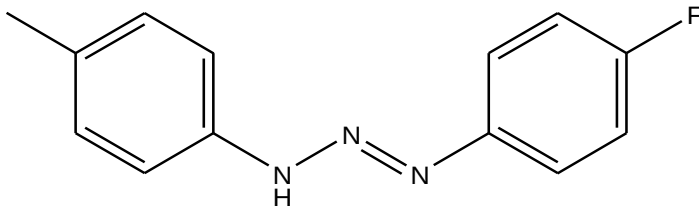
etanol) ve yapısal olarak benzer analogları ile karşılaştırılması, bileşiğin biyolojik aktivite potansiyeline ilişkin daha derin bilgiler sunabilir. Mevcut çalışmada, mevcut yapısal veri kısıtlılıkları ve kapsam nedeniyle böyle bir karşılaştırma detaylı olarak yapılmamış olmakla birlikte, ileride yapılacak çalışmalarda önemli bir araştırma yönü olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 4.9 Molekül ile HER2 reseptör bağlanma simülasyon sonuçlarının görselleştirilmesi

4.2. C₁₃H₁₂N₃F, (II), Kristali

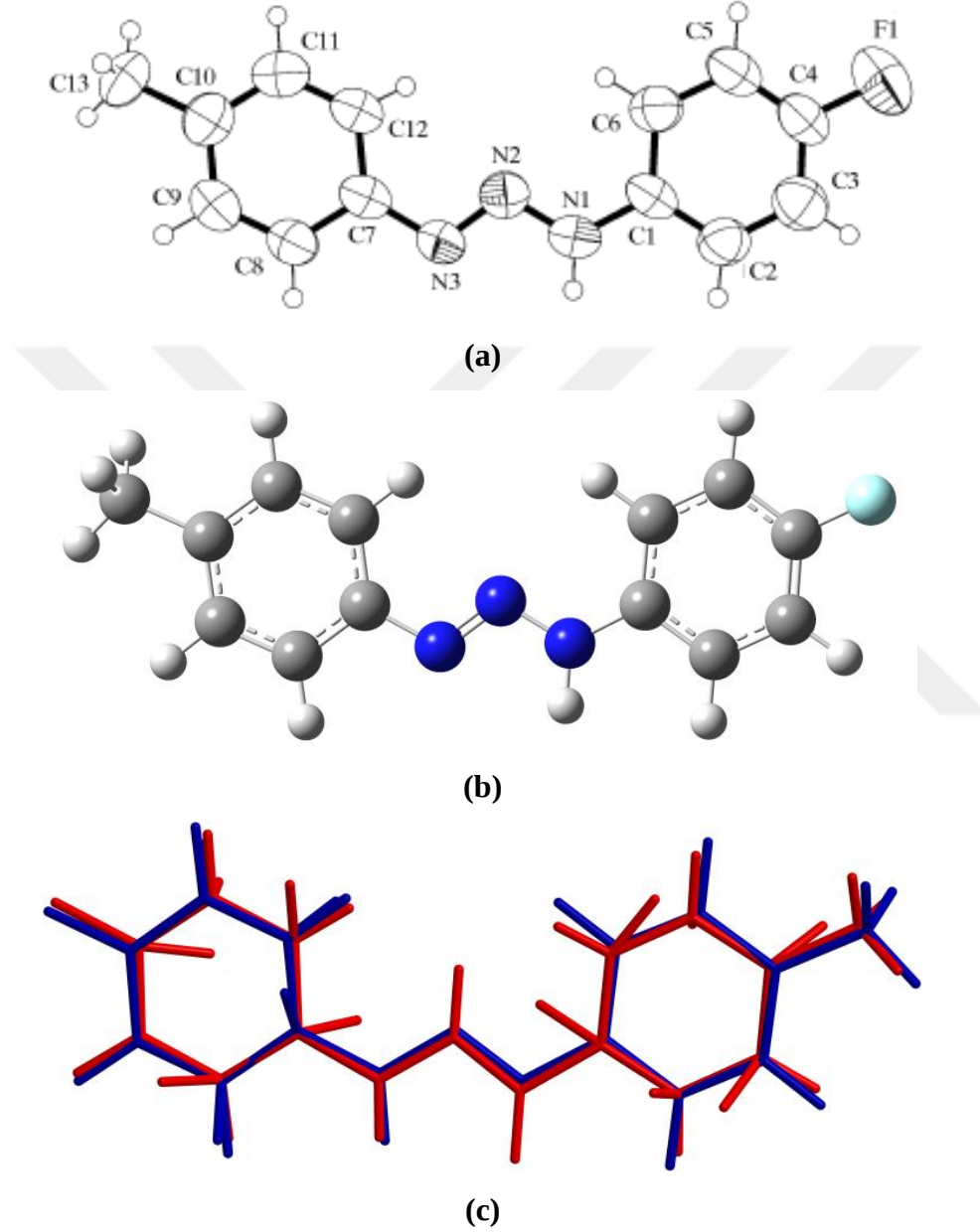
4.2.1. Optimize edilmiş geometri



Şekil 4.10 Bileşik (II)'nin kimyasal yapısı

1-(4-Florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) bileşiğine ait tek kristal X-ışını kırınım verileri daha önce literatürde raporlandığı için (Karadayi vd., 2005), bu çalışmada söz konusu kristalografik veriler doğrudan kullanılmış, yeniden ölçüm yapılmamıştır. Bileşik (II), monoklinik sistemde, P2₁/n uzay grubunda kristalleşmiş olup birim hücre parametreleri sırasıyla $a = 13,683(3)\text{\AA}$, $b = 4,7712(6)\text{\AA}$, $c = 17,742(4)\text{\AA}$, $\beta = 92,512(18)^\circ$, $Z = 4$ ve $V = 1157,2(4)\text{\AA}^3$ olarak belirlenmiştir (Karadayi vd., 2005).

Bileşiğin deneysel ve teorik yapıları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Şekil 4.10’da bileşiğin iki boyutlu kimyasal yapısı sunulurken, Şekil 4.11’de sırasıyla X-ışını kristalografisi ile belirlenen deneysel yapısı, DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) ile elde edilen optimize yapısı ve her iki yapının örtüşme durumu gösterilmiştir.



Şekil 4.11 Bileşik (II)’nin (a) deneysel moleküler yapısı (Karadayi vd., 2005). Yer değiştirme elipsoidleri %50 olasılık seviyesinde gösterilmiştir. (b) Optimize edilmiş geometrik yapısı. (c) X-ışını yapısının (kırmızı) ve DFT ile optimize edilmiş karşılığının (mavi) örtüşmesi (RMSD 0,135)

Özellikle Şekil 4.11c’de görüldüğü üzere, deneysel (kırmızı) ve teorik (mavi) yapılar oldukça yüksek düzeyde örtüşmekte olup bu benzerlik RMSD değeri ile de

desteklenmiştir. Hesaplanan RMSD değeri 0,135Å olup teorik optimizasyonun deneysel yapıyı başarılı şekilde temsil ettiğini göstermektedir. Bu değer, yapıların konformasyonel olarak uyumlu olduğunu ve optimizasyonun güvenilirliğini ortaya koymaktadır. Genellikle, RMSD < 0,2Å değerleri, moleküler yapının hesaplamalarla doğru temsil edildiğini gösteren bir ölçüt olarak kabul edilmektedir (Spek, 2009).

Tablo 4.7 Bileşik (II)'ye ait seçilmiş temel hal geometrileri: deneysel ve optimize edilmiş değerler. Bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°), parantez içinde standart sapma değerleri ile birlikte verilmiştir

Bağ Uzunlukları, Bağ ve Torsiyon Açıları	Deneysel (Karadayi vd., 2005)	Teorik
F1-C4	1,406(4)	1,40635
N1-N2	1,316(3)	1,31600
N1-C1	1,400(4)	1,39996
N2-N3	1,280(3)	1,27986
N3-C7	1,417(4)	1,41771
C1-C2	1,370(4)	1,36965
C1-C6	1,408(4)	1,40771
C7-C8	1,372(4)	1,37154
C7-C12	1,400(4)	1,40030
C8-C9	1,367(5)	1,36696
C10-C13	1,483(4)	1,48265
N2-N1-C1	121,4(3)	121,372
N1-N2-N3	112,4(3)	112,440
N2-N3-C7	112,1(2)	112,113
N1-C1-C2	119,9(3)	119,921
N1-C1-C6	120,6(3)	120,602
F1-C4-C3	118,1(4)	118,026
F1-C4-C5	119,4(3)	119,474
N3-C7-C8	117,0(3)	117,017
N3-C7-C12	126,5(3)	126,446
C1-N1-N2-N3	177,9(3)	177,941
N2-N1-C1-C2	178,8(3)	178,737

(Devamı arkada)

Bağ Uzunlukları, Bağ ve Torsiyon Açıları	Deneyisel (Karadayı vd., 2005)	Teorik
N2-N1-C1-C6	-2,0(4)	-1,987
N1-N2-N3-C7	178,3(3)	178,341
N2-N3-C7-C8	-170,3(3)	-170,296
N2-N3-C7-C12	11,4(4)	11,400
N1-C1-C2-C3	178,4(3)	178,367
F1-C4-C5-C6	178,8(3)	178,774
N3-C7-C8-C9	179,7(3)	179,704

Tablo 4.7’de yer alan bağ uzunlukları ve bağ açıları incelendiğinde, teorik ve deneysel veriler arasında yüksek düzeyde korelasyon olduğu görülmektedir. Özellikle triazen köprüsündeki N1–N2 [1,316(3)Å] ve N2–N3 [1,280(3)Å] bağ uzunlukları, π bağ karakteri taşıyan yapılar olarak dikkat çekmektedir. Bu bağlar, molekülün konjuge sistemine katkı sağlayarak elektronik yapının delokalizasyonuna zemin hazırlamaktadır. Aynı şekilde, N1–C1 ve N3–C7 bağları da benzer şekilde yaklaşık 1,40Å civarındadır ve aromatik halkalarla olan bağlantılarında kısmen rezonans yapısına işaret etmektedir. Flor atomunun bağlandığı C4 atomundaki F1–C4 bağ uzunluğu ise hem deneysel hem teorik olarak 1,406Å olarak ölçülmüş ve hesaplanmıştır; bu da güçlü σ bağ karakterini desteklemektedir. Flor atomunun elektronegatifliği nedeniyle bu bağda belirgin bir elektron çekimi olup molekülün dipol momentine ve polar özelliklerine katkı sağlamaktadır. Molekül genel olarak düzlemsel bir geometriye sahiptir. Bu durum, özellikle C1–N1–N2–N3 düzleminde gözlemlenen 177,9(3)° (deneysel) ve 177,941° (teorik) torsiyon açıları ile desteklenmektedir. Triazen köprüsüne bağlı aromatik halkalar, az da olsa birbirine göre burulma göstermekte olup bu durum N2–N3–C7–C12 torsiyon açısının 11,4° (her iki yapıda) olmasıyla açıklanabilir. Bu hafif burulma, kristal paketlenme kuvvetlerinin etkisiyle oluşmuş olabilir ve molekülün düzlemselliğini genel olarak bozmayacak düzeydedir. Bu düzlemsel yapı, π elektronlarının delokalizasyonunu destekleyerek HOMO–LUMO enerji farkı, optik soğurma ve NLO özellikleri gibi elektronik parametrelere olumlu katkı sunmaktadır. Literatürdeki benzer triazen türevleriyle karşılaştırıldığında, elde edilen geometrik parametrelerin bu sınıftaki bileşiklerle uyumlu olduğu görülmektedir. N1–N2 ve N2–N3 bağ uzunlukları bu çalışmalarda sırasıyla ~1,31Å ve ~1,28Å civarındadır. Bu sonuç, bileşik (II)’nin yapısının, triazen serisi için karakteristik yapısal özellikleri koruduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, bileşik (II)’nin optimize edilmiş geometrisi, ileri hesaplamalar (ör.

HOMO–LUMO, NLO ve MEP analizleri) için sağlam bir temel oluşturmaktadır. Böylelikle, deneysel kristal yapısı ile teorik optimizasyon arasında elde edilen yüksek uyum, DFT hesaplamalarının güvenilirliğini desteklemekte ve bileşiğin elektronik, yapısal ve potansiyel fonksiyonel özelliklerinin modellenmesinde etkin olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

4.2.2. NLO özellikleri

1-(4-Florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) bileşiğinin NLO özellikleri, DFT-B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde yapılan hesaplamalarla incelenmiştir. Moleküllerin NLO tepkileri, özellikle mikroelektronik, telekomünikasyon ve optoelektronik uygulamalarda önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, dipol moment (μ), polarize edilebilirlik (α) ve birinci hiperpolarize edilebilirlik (β) gibi parametreler moleküler düzeyde değerlendirilmiştir (Prasad ve Williams, 1991). Hesaplanan dipol moment bileşenleri Tablo 4.8’de verilmiştir. x, y ve z eksenlerindeki bileşenler sırasıyla – 0,6004, –0,2643 ve 0,0103a.u. olarak bulunmuş ve toplam dipol moment değeri 1,6673D olarak hesaplanmıştır. Bu değer, bileşiğin belirgin bir polar karakter taşıdığını göstermektedir. Dipol momentin büyüklüğü, moleküldeki elektron yoğunluğu dağılımının asimetrik yapısını yansıtarak, elektrostatik potansiyelin moleküler çevreye etkisini gösterir (Chemla ve Zyss, 1987). Polarize edilebilirlik değerleri açısından incelendiğinde, en büyük bileşen $\alpha_{xx} = 371,4031$ a.u. olarak hesaplanmıştır. Ortalama polarize edilebilirlik ($\alpha_{ort.}$), $27,0989 \text{ \AA}^3$ olarak belirlenmiştir. Yüksek polarize edilebilirlik değeri, molekülün elektrik alan karşısında elektron bulutunu kolaylıkla yeniden düzenleyebildiğini, yani yüksek optik tepkime kapasitesine sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Birinci hiperpolarize edilebilirlik (β) bileşenleri de detaylı olarak incelenmiştir. En baskın katkılar $\beta_{xxx} = -1008,3018$ a.u. ve $\beta_{xyy} = -127,6995$ a.u. bileşenlerinden gelmektedir. Bu büyük değerler, molekülde π elektron delokalizasyonunun yüksek olduğunu ve bu nedenle molekülün NLO yanıtının kuvvetli olduğunu göstermektedir. Molekülün toplam hiperpolarize edilebilirlik değeri ($\beta_{top.}$), $9,0072 \times 10^{-30}$ e.s.u. olarak hesaplanmıştır. Bu değer, klasik NLO standartlarından biri olarak kabul edilen urea molekülünden ($\beta \approx 0,3728 \times 10^{-30}$ e.s.u.) oldukça büyüktür ve bileşiğin ileri seviye NLO uygulamaları için umut verici bir aday olduğunu göstermektedir (Maliszewski ve Drozdowska, 2022).

Tablo 4.8 Bileşik (II) için hesaplanan dipol momentleri (μ), polarize edilebilirlik (α) ve birinci hiperpolarize edilebilirlik (β) bileşenleri

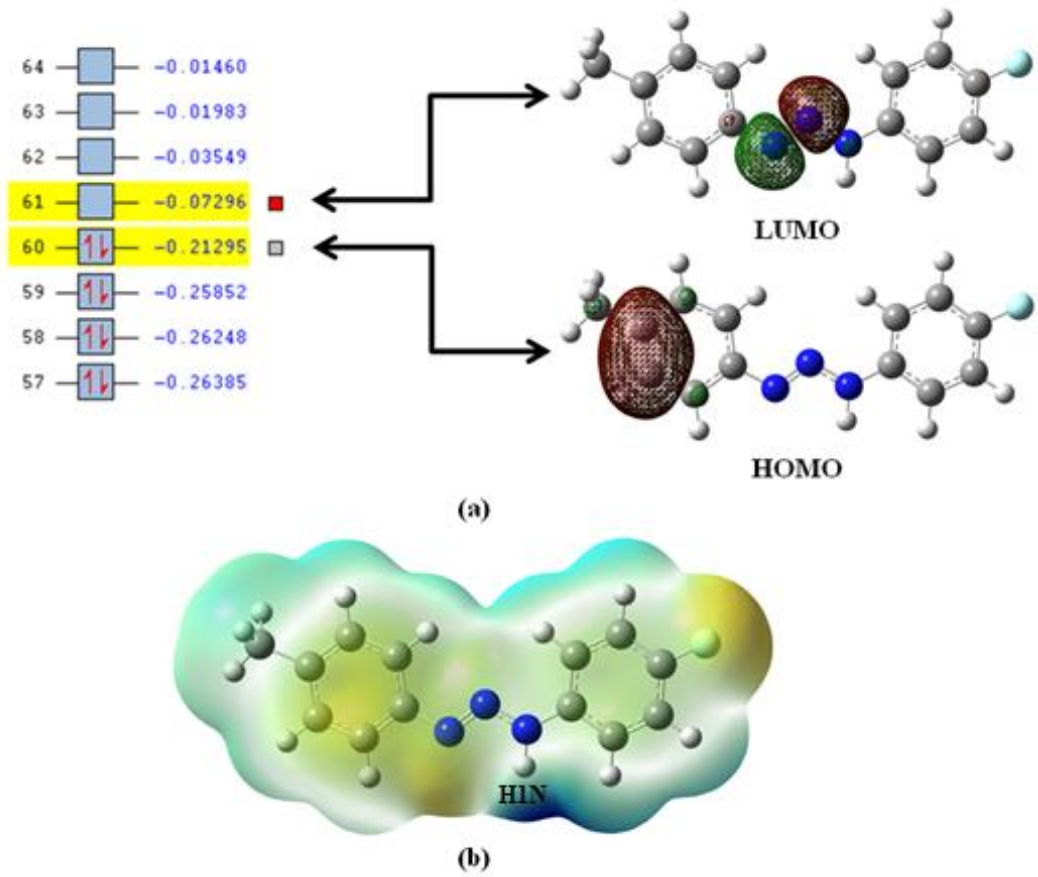
μ_x	-0,6004a.u.	β_{xxx}	-1008,3018a.u.
μ_y	-0,2643a.u.	β_{xxy}	-127,6995a.u.
μ_z	0,0103a.u.	β_{xyy}	23,2022a.u.
$\mu_{top.}$	1,6673D	β_{yyy}	-129,6812a.u.
α_{xx}	371,4031a.u.	β_{xxz}	6,3973a.u.
α_{xy}	-6,3192a.u.	β_{xyz}	-5,8987a.u.
α_{yy}	177,0537a.u.	β_{yyz}	-3,4511a.u.
α_{xz}	-0,2919a.u.	β_{xzz}	-25.52120a.u.
α_{yz}	0,1661a.u.	β_{yzz}	1,2654a.u.
α_{zz}	95,3509a.u.	β_{zzz}	4,4312a.u.
$\alpha_{ort.}$	27,0989Å ³	$\beta_{top.}$	9,0072x10 ⁻³⁰ e.s.u.

Bu veriler ışığında, bileşik (II)'nin NLO tepkileri yüksek düzeyde bulunmuş ve yapısındaki konjuge sistemin, flor atomunun indüktif etkisinin ve triazen grubunun π -donör/ π -akseptör özelliklerinin bu parametreler üzerinde belirleyici olduğu anlaşılmıştır.

4.2.3. HOMO, LUMO ve MEP analizleri

Bir molekülün elektronik özelliklerini anlamada HOMO ve LUMO düzeylerinin konumu ve dağılımı önemli bir rol oynamaktadır. Bu orbitaller, elektron verme ve alma eğilimleriyle reaktiviteyi belirlemekte ve özellikle konjuge sistemler ve heteroatom içeren yapılar için kritik bilgiler sunmaktadır (Parr ve Yang, 1989).

1-(4-Florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) bileşiği için optimize edilmiş HOMO ve LUMO orbitalleri Şekil 4.12(a)'da sunulmuştur. HOMO'nun uzaysal dağılımı incelendiğinde, elektron yoğunluğunun ağırlıklı olarak elektron verici özelliği daha baskın olan 4-metilfenil halkasının π -elektron sistemi üzerinde lokalize olduğu görülmektedir. Flor atomunun yüksek elektronegatifliğe sahip olması nedeniyle, 4-florofenil halkasının HOMO'ya katkısının görece sınırlı kaldığı ve HOMO'nun asimetrik bir dağılım sergilediği anlaşılmaktadır. Bu durum, molekül içerisinde elektron bağışlayıcı merkez olarak 4-metilfenil grubunun öne çıktığını göstermektedir.



Şekil 4.12 Bileşik (II)'nin (a) HOMO ve LUMO dağılımları ve (b) MEP haritası

Buna karşılık LUMO, başlıca triazen grubunun azot atomları ile birlikte 4-florofenil halkasının π orbitalleri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Flor atomunun indüktif ve rezonans etkileri, bu aromatik halkayı elektron alıcı karakter açısından daha elverişli hâle getirmekte ve LUMO'nun bu bölgede yoğunlaşmasına katkı sağlamaktadır. Sınır moleküler orbital dağılımları, 1-(4-florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) bileşiğinde donör-akseptör karakterli asimetrik bir elektronik yapının hâkim olduğunu ortaya koymakta; bu durum bileşiğin kimyasal reaktivitesi, elektronik geçişleri ve potansiyel optik özellikleri açısından önemli bir temel oluşturmaktadır.

Enerji seviyesi bakımından, HOMO -0,21295a.u. ve LUMO -0,07296a.u. olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, bileşiğin HOMO-LUMO enerji farkını yaklaşık 0.14a.u. (yaklaşık 3,8eV) olarak göstermektedir. Bu enerji aralığı, bileşiğin kimyasal stabilitesi ve potansiyel optoelektronik uygulamaları açısından önemli olup; benzer triazen yapılarında da karşılaştırılabilir enerji aralıkları rapor edilmiştir. HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkının küçük olması, molekülün kimyasal reaktivitesinin yüksek olabileceğini ve düşük enerjiyle uyarılabileceğini göstermektedir.

Şekil 4.12(b)'de sunulan MEP haritası ise molekül yüzeyindeki elektrostatik yük dağılımını üç boyutlu olarak görselleştirmektedir. MEP haritası -0,04635 ile +0,04635a.u. enerji aralığında çizilmiş olup negatif potansiyel bölgeleri kırmızımsı (elektronca zengin, nükleofilik eğilimli), pozitif potansiyel bölgeleri ise mavimsi (elektronca fakir, elektrofilik eğilimli) renklerle gösterilmiştir. Özellikle F atomunun bulunduğu bölgedeki potansiyel değeri -0,02558a.u. ile belirgin bir nükleofilik karakter sergilerken, triazen zincirindeki H1N atomunun +0,04585a.u. ile elektrofilik doğası vurgulanmaktadır. Bu veriler, molekülün reaktivite sahalarını tanımlamak ve olası bağlanma bölgelerini öngörmek açısından önem arz etmektedir (Politzer ve Murray, 2002). MEP haritası ve frontier orbital analizleri birlikte değerlendirildiğinde, molekülün özellikle triazen köprüsündeki N atomları ve fenil halkalarındaki elektron yoğun bölgeler üzerinden etkileşimlere açık olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum, literatürde benzer triazen türevlerinde bildirilen HOMO ve LUMO yoğunluklarının genellikle delokalize π -sistemleri boyunca dağıldığı yönündeki bulgularla da örtüşmektedir.

4.2.4. Global reaktivite tanımlayıcıları

Moleküler orbital teorisi kapsamında bir bileşiğin kimyasal reaktivitesini ve kararlılığını anlamada kullanılan en temel parametreler; HOMO ve LUMO enerjileri ile bu orbitaller arasındaki enerji farkı (ΔE), iyonlaşma potansiyeli (IA), elektron ilgisi (EA), kimyasal sertlik (η), yumuşaklık (S) ve dipol moment (μ) gibi küresel reaktivite tanımlayıcılarıdır (Parr ve Yang, 1989). Bu bağlamda, 1-(4-florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) bileşiği için gaz fazı ve altı farklı çözücü ortamında, PCM ile B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde hesaplamalar gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler Tablo 4.9'da sunulmaktadır. HOMO seviyesi, bileşiğin elektron verme kabiliyetiyle doğrudan ilişkilidir. Tablo 4.9 göre en yüksek HOMO enerjisi gaz fazında (-5,7947eV), en düşük ise su ortamında (-5,8543eV) gözlenmiştir. Bu durum, çözeltide bileşiğin elektron verme eğiliminin azaldığını göstermektedir. Benzer şekilde, LUMO enerjisi de su ortamında (-2,0852eV) en düşük değeri almıştır; bu, bileşiğin çözeltide elektron alma kapasitesinin arttığını gösterir. HOMO-LUMO enerji farkı (ΔE), molekülün kimyasal kararlılığına ve kinetik reaktivitesine dair bilgi verir. ΔE değeri tüm ortamlar için yaklaşık olarak 3,77–3,81eV aralığında bulunmuştur ve bu, molekülün hem gaz fazında hem de çözücü ortamlarda kararlı bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.9 Bileşik (II)'nin gaz fazında ve altı farklı çözücü ortamında yapıya ait hesaplanan enerjiler, sınır orbital enerjileri, kimyasal sertlik değerleri ve dipol momentleri

	DFT/B3LYP/6-311++G(d,p)						
	Gaz fazı ($\epsilon = 1$)	Benzen ($\epsilon = 2,3$)	Diklorometan ($\epsilon = 8,93$)	Etanol ($\epsilon = 24,55$)	Metanol ($\epsilon = 32,61$)	DMSO ($\epsilon = 46,7$)	Su ($\epsilon = 78,35$)
E_{toplaml}	-766,8656	-766,8692	-766,8727	-766,8737	-766,8738	-766,8739	-766,8741
E_{HOMO}	-5,7947	-5,8058	-5,8374	-5,8491	-5,8510	-5,8526	-5,8543
E_{LUMO}	-1,9853	-2,0128	-2,0615	-2,0781	-2,0806	-2,0830	-2,0852
ΔE (eV)	3,8093	3,7930	3,7759	3,7710	3,7704	3,7696	3,7691
EA (eV)	1,9853	2,0128	2,0615	2,0781	2,0806	2,0830	2,0852
IA (eV)	5,7947	5,8058	5,8374	5,8491	5,8510	5,8526	5,8543
η (eV)	1,9047	1,8965	1,8879	1,8855	1,8852	1,8848	1,8845
S (eV) ⁻¹	0,26251	0,26364	0,26484	0,26518	0,26522	0,26528	0,26532
μ (D)	1,6673	1,6488	1,6818	1,6872	1,6878	1,6883	1,6889

Kimyasal sertlik (η), bileşiğin dış etkilere karşı gösterdiği direnç olarak tanımlanır. En yüksek sertlik değeri gaz fazında (1,9047eV), en düşük değeri ise su ortamında (1,8845eV) hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, molekülün polar çözücülerde bir miktar daha reaktif olduğunu göstermektedir. Sertlikle ters orantılı olan yumuşaklık (S) parametresi de çözünürlüğün ve elektron transfer yeteneğinin artmasına işaret edecek şekilde su ortamında en yüksek değere ulaşmıştır (0,2653eV⁻¹). Bu bulgular, daha önceki çalışmalarda da belirtildiği üzere, çözeltinin dielektrik sabitinin artmasının, moleküler orbitallerin enerjilerini stabilize ederek bileşiğin reaktivitesini hafifçe artırdığını destekler niteliktedir (Geerlings vd., 2003; Chattaraj, 2009). Bileşiğin dipol momenti ise molekülün polaritesini ve çözücülerle olan etkileşim potansiyelini ifade eder. Gaz fazında 1,6673D olarak hesaplanan dipol momenti, çözeltide kademeli bir artış göstermiş ve su ortamında 1,6889D değerine ulaşmıştır. Bu artış, çözücü polaritesinin moleküler yük dağılımı üzerindeki etkisine işaret eder (Cramer ve Truhlar, 1999).

Tüm bu parametreler değerlendirildiğinde, 1-(4-florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) bileşiğinin elektronik yapısının çözücü ortamlarının polaritesiyle uyumlu şekilde değişim gösterdiği, ancak genel olarak kararlı ve düşük reaktiviteye sahip bir molekül olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Bu durum, bileşiğin biyolojik sistemlerdeki stabilitesi veya farmakolojik uygulamalardaki potansiyel reaktivite profili açısından da önem taşımaktadır.

4.2.5. Mulliken yük analizi ve doğal popülasyon analizi (NPA)

Moleküler sistemlerin elektronik yapısının daha iyi anlaşılması, özellikle reaktif bölgelerin belirlenmesi, etkileşimlerin öngörülmesi ve moleküler elektrostatik potansiyel haritalarının oluşturulması açısından atomik yük dağılımlarının doğru bir şekilde tayin edilmesi büyük önem arz etmektedir (Cramer, 2004; Glendening vd., 2013). Bu amaçla sıklıkla kullanılan yöntemlerden ikisi Mulliken yük analizi ve NPA'dır. Mulliken yöntemi, moleküler orbitallerin katkılarını esas alarak elektron yoğunluğunu atomlara dağıtırken, NPA daha rafine ve temel durum doğal atomik orbitallerini temel alan bir yaklaşımla daha kararlı yük değerleri sunar (Mulliken, 1955; Reed vd., 1985).

1-(4-florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) molekülü için gerçekleştirilen Mulliken ve NPA analizlerinin sonuçları Şekil 4.13 ve Tablo 4.10'da karşılaştırmalı olarak sunulmaktadır. Her iki yöntem de B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde optimize edilen yapılar üzerinden gerçekleştirilmiştir.

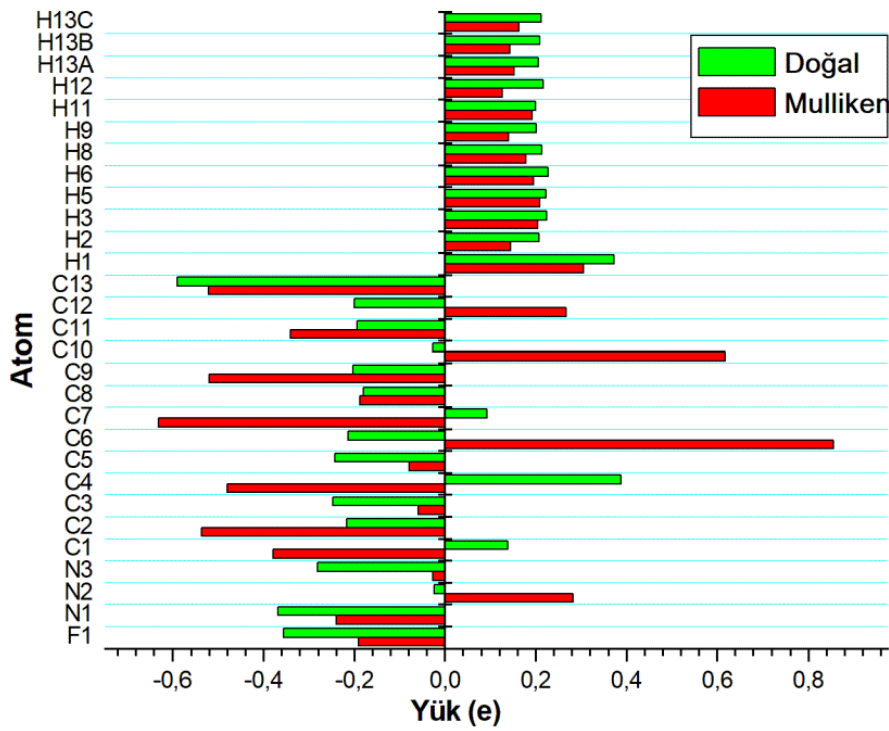
Tablo 4.10 Bileşik (II)'nin Mulliken yük yöntemi ve NPA ile elde edilen net atomik yükleri

Atom	Mulliken Yük (e)	Doğal Yük (e)	Atom	Mulliken Yük (e)	Doğal Yük (e)
F1	-0,190327	-0,35626	C12	0,267130	-0,19940
N1	-0,238658	-0,36739	C13	-0,521549	-0,58933
N2	0,283482	-0,02288	H1	0,305856	0,37337
N3	-0,026146	-0,28088	H2	0,144345	0,20752
C1	-0,379147	0,13816	H3	0,205107	0,22430
C2	-0,536846	-0,21656	H5	0,209271	0,22361
C3	-0,058209	-0,24790	H6	0,195533	0,22843
C4	-0,479294	0,38784	H8	0,179464	0,21443
C5	-0,078218	-0,24252	H9	0,140917	0,20181
C6	0,855758	-0,21383	H11	0,193002	0,20030
C7	-0,629212	0,09338	H12	0,126864	0,21726
C8	-0,187387	-0,17913	H13A	0,153133	0,20591
C9	-0,519034	-0,20259	H13B	0,144217	0,20987
C10	0,617696	-0,02682	H13C	0,163086	0,21257
C11	-0,340833	-0,19328			

Analiz sonuçları değerlendirildiğinde, Mulliken ve NPA yöntemleri arasında özellikle karbon (C) ve azot (N) atomları üzerinde dikkate değer farklılıkların ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Örneğin, Mulliken analizi C6 atomu için oldukça pozitif bir yük (+0,856e) tahmin ederken, NPA yöntemi bu atom için yükü negatif yönde (-0,214e) hesaplamıştır. Benzer şekilde, C4 ve C1 atomları da iki yöntem arasında yük işareti ve büyüklüğü açısından belirgin sapmalar göstermektedir. Bu durum Mulliken yönteminin bazı durumlarda temel alınan atomik orbital setine ve baz fonksiyonların örtüşme yapısına duyarlılığının yüksek olmasıyla açıklanabilir (Bader, 1990). Diğer yandan, NPA yöntemi daha sistematik ve kimyasal olarak anlamlı yük dağılımları sunmakta; özellikle elektronca zengin bölgelerin (örneğin N1 ve F1 gibi) daha belirgin negatif yükler taşıdığı, protonlara yakın konumlanan hidrojen atomlarının ise tutarlı pozitif yükler sergilediği görülmektedir. N1 atomu için Mulliken yöntemi -0,239e değeri öngörürken, NPA -0,367e gibi daha belirgin bir negatif yük hesaplamıştır. Benzer şekilde, F1 atomunun Mulliken'e göre -0,190e olan yükü, NPA'ya göre -0,356e ile daha elektronegatif bir karaktere sahiptir. Bu durum, NPA yönteminin özellikle elektronegatif atomlara sahip sistemlerde daha kimyasal gerçekliklere yakın sonuçlar verdiğini desteklemektedir (Reed vd., 1985). Hidrojen atomları için iki yöntem arasında daha tutarlı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin H2, H3, H13A, H13B ve H13C gibi atomlarda Mulliken ve NPA yükleri +0,14 ila +0,22e aralığında oldukça yakın değerlere sahiptir. Bu da Mulliken yönteminin, düşük elektron yoğunluklu ve çekirdekten uzak atomlar söz konusu olduğunda daha güvenilir sonuçlar verebildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, Mulliken yük analizi moleküler sistem hakkında genel bir öngörü sağlasa da, baz setine olan duyarlılığı nedeniyle özellikle karmaşık yapıların yük dağılımında yetersiz kalabilmektedir. Buna karşın, NPA yöntemi daha tutarlı ve kimyasal gerçekliğe yakın sonuçlar sunmakta, özellikle yoğun elektron transferinin veya rezonans yapılarının söz konusu olduğu moleküllerde tercih edilmesi önerilmektedir (Cramer, 2004; Glendening vd., 2013). Her iki yöntem de hidrojen atomlarına küçük ve pozitif kısmi yükler atamaktadır. Mulliken yöntemiyle belirlenen yükler yaklaşık +0,12e ile +0,30 e arasında, NPA yöntemiyle ise +0,20 e ile +0,37e arasında değişmektedir. Bu durum, bu atomların daha az elektronik karmaşıklığa sahip olmaları nedeniyle her iki yöntemde de tutarlı sonuçlar verdiğini göstermektedir. Ancak daha ağır atomlara atanan yüklerde önemli farklılıklar gözlenmekte ve bu durum, Mulliken yük analizi yönteminin yöntemsel sınırlamalarını ortaya koymaktadır. Örneğin Mulliken yöntemi, içte yer alan

N2 azot atomuna oldukça yüksek pozitif bir yük (+0,335e) atarken, NPA bu atomu neredeyse nötr ya da çok az negatif (-0,019e) olarak değerlendirmektedir. Bu belirgin fark, Mulliken yönteminin temel setlere olan aşırı duyarlılığı ve atomik orbitallerin örtüşmesi nedeniyle yüklerin olduğundan fazla tahmin edilmesine yol açtığını göstermektedir. Benzer şekilde, Mulliken yöntemi C4 ve C10 karbon atomlarına oldukça yüksek pozitif yükler atamaktadır (sırasıyla yaklaşık +0,609e ve +0,621e), oysa NPA analizine göre bu atomlar nötr veya hafif negatif yük taşımaktadır (-0,053e ve -0,028e). Bu fark, Mulliken yönteminin elektron delokalizasyonu ve polarizasyon etkilerini yeterince yansıtamadığını göstermektedir. C3 ve C7 karbon atomlarına ilişkin olarak da Mulliken ve NPA yöntemleri arasında yalnızca işaret yönünden değil, aynı zamanda büyüklük açısından da ciddi farklılıklar gözlenmektedir. Ayrıca, metil-substitüe fenil halkalarındaki C13 ve C14 karbon atomları, NPA analizinde oldukça belirgin negatif yüklerle tanımlanmaktadır (yaklaşık -0,59e). Buna karşın Mulliken analizinde bu atomlara daha az negatif yükler atanmaktadır. Bu durum, NPA yönteminin π -elektron yoğunluğu ve konjugasyonun dağılımını daha iyi temsil edebildiğini göstermektedir. Tüm bu farklılıklar, Mulliken popülasyon analizinin hızlı ve yüzeysel bir değerlendirme aracı olarak faydalı olabilse de, özellikle delokalize elektronlara veya polar bağlara sahip sistemlerde kimyasal olarak gerçekçi olmayan ya da aşırı yüksek yük dağılımları üretebileceğini ortaya koymaktadır. Buna karşılık, doğal lokalize moleküler orbitalleri kullanması ve temel set seçiminden daha az etkilenmesi sayesinde daha fiziksel olarak anlamlı ve kimyasal olarak geçerli atomik yük dağılımları sunmaktadır. Genel eğilim olarak, NPA yöntemi daha düşük büyüklükte yük değerleri vermekte ve elektronegatiflik eğilimleriyle daha uyumlu sonuçlar sağlamaktadır; bu doğrultuda, daha elektronegatif atomlara (örneğin azot ve bazı karbon atomları) negatif yükler, daha az elektronegatif atomlara (örneğin hidrojen) ise pozitif yükler atamaktadır. Dolayısıyla, elektron dağılımının doğru yorumlanmasının reaktiviteyi ve moleküller arası etkileşimleri tanımlamada kilit rol oynadığı bu tür bir molekül için, NPA yöntemi tercih edilmesi gereken analiz aracı olarak öne çıkmakta, Mulliken analizi ise daha çok karşılaştırmalı değerlendirme veya geleneksel kullanım amacıyla sınırlı olarak uygulanmalıdır.



Şekil 4.13 Bileşik (II)'nin atomları için hesaplanan Mulliken ve doğal yük değerlerinin grafiği (B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyi, gaz fazı)

4.2.6. Termodinamik özellikler

1-(4-florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) molekülü için sabit basınçtaki molar ısı kapasitesi ($C_{p,m}^0$), molar entropi (S_m^0) ve molar entalpi değişimi (H_m^0) gibi temel termodinamik özellikler, 100–1000 K sıcaklık aralığında gaz fazında B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde hesaplanmıştır (Tablo 4.11, Şekil 4.14).

Tablo 4.11 Bileşik (II)'nin gaz fazında B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde hesaplanan $C_{p,m}^0$, S_m^0 ve H_m^0 değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi

Sıcaklık (K)	E (kcalmol ⁻¹)	$C_{p,m}^0$ (calmol ⁻¹ K ⁻¹)	S_m^0 (calmol ⁻¹ K ⁻¹)	H_m^0 (kcalmol ⁻¹)
100	142,911	23,100	86,726	1,7562
200	146,014	39,383	108,961	5,0575
298,15	150,736	56,892	128,731	9,9747
400	157,423	74,067	148,488	16,8648
500	165,566	88,309	167,042	25,2062
600	174,993	99,818	184,560	34,8322
700	185,455	109,089	200,975	45,4923
800	196,754	116,651	216,317	56,9903

(Devamı arkada)

Sıcaklık (K)	E (k cal mol ⁻¹)	C _{p,m} ⁰ (cal mol ⁻¹ K ⁻¹)	S _m ⁰ (cal mol ⁻¹ K ⁻¹)	H _m ⁰ (k cal mol ⁻¹)
900	208,742	122,914	230,664	69,1771
1000	221,303	128,164	244,103	81,9369

1-(4-florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) molekülünün termodinamik davranışlarını anlamak amacıyla temel termodinamik parametreler olan sabit basınçtaki molar C_{p,m}⁰, S_m⁰ ve H_m⁰, gaz fazında 100–1000K sıcaklık aralığında B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde DFT kullanılarak hesaplanmıştır. Bu parametrelerin sıcaklığa bağlı olarak gösterdiği değişim, molekülün termal davranışlarını anlamada önemli ipuçları sunmaktadır. Elde edilen verilere göre, sıcaklık arttıkça C_{p,m}⁰, S_m⁰ ve H_m⁰ değerlerinin tamamı belirgin bir artış göstermektedir. Örneğin, 100K’de 23,100calmol⁻¹K⁻¹ olan molar ısı kapasitesi, 1000K’de 128,164mol⁻¹K⁻¹’ye kadar yükselmektedir. Benzer şekilde, molar entropi 86,726calmol⁻¹K⁻¹’den 244,103calmol⁻¹K⁻¹’ye; molar entalpi değişimi ise 1,7562kcalmol⁻¹’den 81,9369kcalmol⁻¹’ye kadar artış göstermektedir. Bu artışlar, molekülün sıcaklığa karşı duyarlılığını ve termal kararlılığını ortaya koymaktadır.

Bu hesaplamalara dayanarak, C_{p,m}⁰, S_m⁰ ve H_m⁰ parametreleri için sırasıyla ikinci dereceden polinom denklemleri elde edilmiştir:

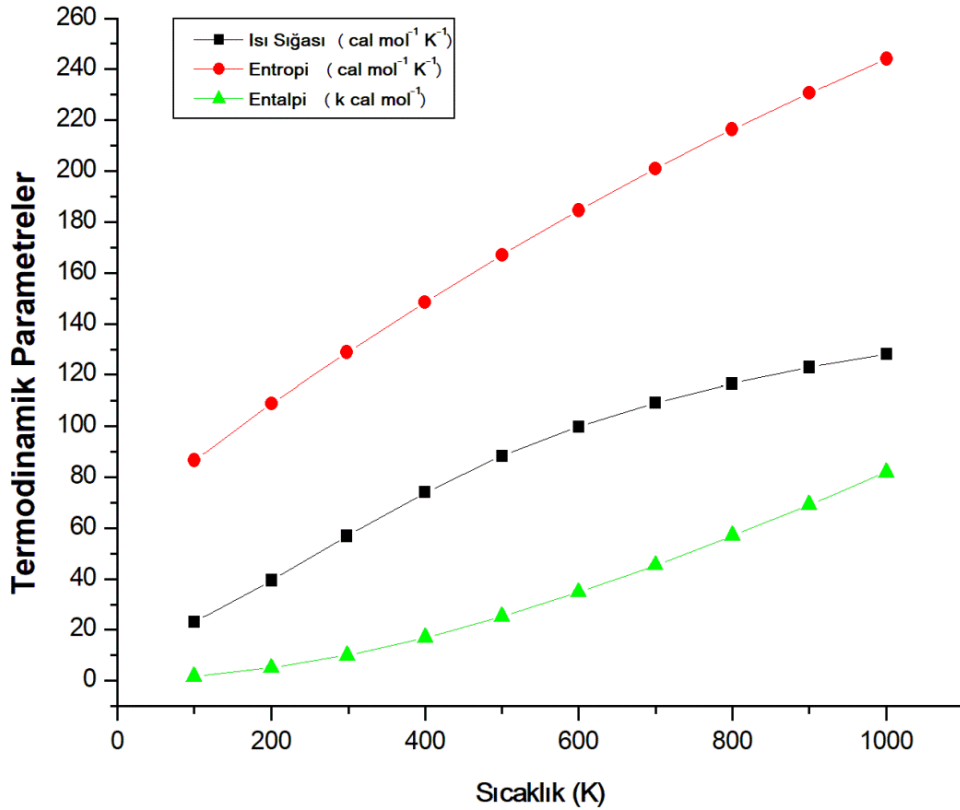
$$C_{p,m}^0 = 0,75511 + 0,21937T - 9,23083 \times 10^{-5} T^2 \quad (R^2 = 0,99938) \quad (4.4)$$

$$S_m^0 = 64,38216 + 0,23117T - 5,15119 \times 10^{-5} T^2 \quad (R^2 = 0,99999) \quad (4.5)$$

$$H_m^0 = -2,25266 + 0,02582T + 5,9201 \times 10^{-5} T^2 \quad (R^2 = 0,99949) \quad (4.6)$$

Yüksek determinasyon katsayıları ($R^2 > 0,999$) bu ifadelerin sıcaklığa bağlı değişimleri oldukça doğru şekilde modellediğini göstermektedir. Özellikle entropi ve ısı kapasitesinin artışı, molekülde sıcaklıkla birlikte titreşimsel ve rotasyonel derecelerin aktive olduğunu, bu durumun da enerji seviyelerinin daha fazla sayıda mikrohale temsil edilmesine neden olduğunu göstermektedir. Entalpi değişimindeki düzgün artış ise, molekülün sıcaklıkla birlikte enerji kazandığını ve bu enerjinin yapının içsel düzenine katkı sunduğunu ifade eder niteliktedir. Benzer termodinamik analizlerin birçok molekül için kullanılması, potansiyel enerji yüzeylerinin karakterizasyonu, ısı değişimleri, entropi katkıları ve moleküler stabilitelerin anlaşılması açısından literatürde sıklıkla yer bulmuştur (McQuarrie, 2000; Cramer, 2013; Atkins vd., 2017). Bu bağlamda, 1-(4-florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) molekülü için elde edilen termodinamik parametreler, molekülün sıcaklıkla değişen fiziksel davranışlarını

modellemek ve termokimyasal kararlılığını değerlendirmek için güvenilir temel veriler sunmaktadır.



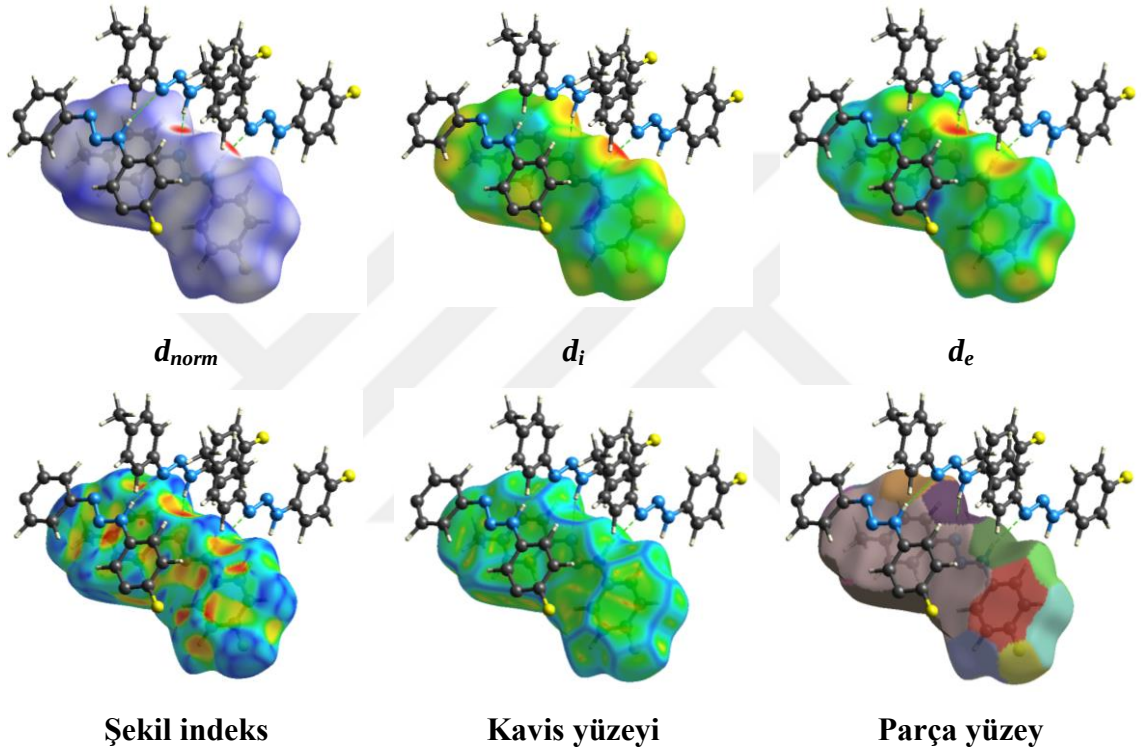
Şekil 4.14 Bileşik (II)'nin gaz fazındaki hesaplanan termodinamik parametrelerinin sıcaklığa göre değişimi

4.2.7. Hirshfeld yüzey analizi

Kristal yapının anlaşılması ve moleküller arası zayıf etkileşimlerin hem nitel hem de nicel olarak incelenmesi amacıyla Hirshfeld yüzey analizi yapılmıştır. Bu yöntem, molekülün çevresindeki temas noktalarını görselleştirerek kristal paketlenmesinde baskın olan etkileşim türlerini belirlemede etkili bir yaklaşımdır (Hirshfeld, 1977; Spackman ve Jayatilaka, 2009). 1-(4-Florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) bileşiği için elde edilen üç boyutlu Hirshfeld yüzeyleri (Şekil 4.15) ve iki boyutlu parmak izi grafikleri (Şekil 4.16) incelenmiştir.

Üç boyutlu Hirshfeld yüzeylerinde moleküller arası yakın temaslar koyu kırmızı bölgelerle gösterilmiştir. Bu bölgeler özellikle N3 atomunu içeren N1–H1···N3 hidrojen bağı etkileşimini açıkça ortaya koymaktadır. Beyaz bölgeler temas mesafelerinin van der Waals yarıçapına yakın olduğunu, mavi bölgeler ise temasların daha uzun olduğunu

işaret etmektedir (McKinnon vd., 2004). Normalleştirilmiş mesafe haritası (d_{norm}) - 0,3074 ile 1,4441 aralığında değerler göstermekte olup negatif değerler temas mesafelerinin van der Waals toplam yarıçapından kısa olduğunu ifade etmektedir. İç yüzey mesafeleri (d_i) 0,9219–2,5735Å, dış yüzey mesafeleri (d_e) ise 0,9227–2,4251Å arasında değişmektedir. Şekil indeksi yüzeyi -1,0000 ile +1,0000 aralığında, kavis yüzeyi -4,0000 ile 0,4000 aralığında hesaplanmıştır. Parça yüzeyi haritası ise 0,0000–16,0000 aralığında olup molekülün farklı temas bölgelerinin yüzey alanını yansıtmaktadır.

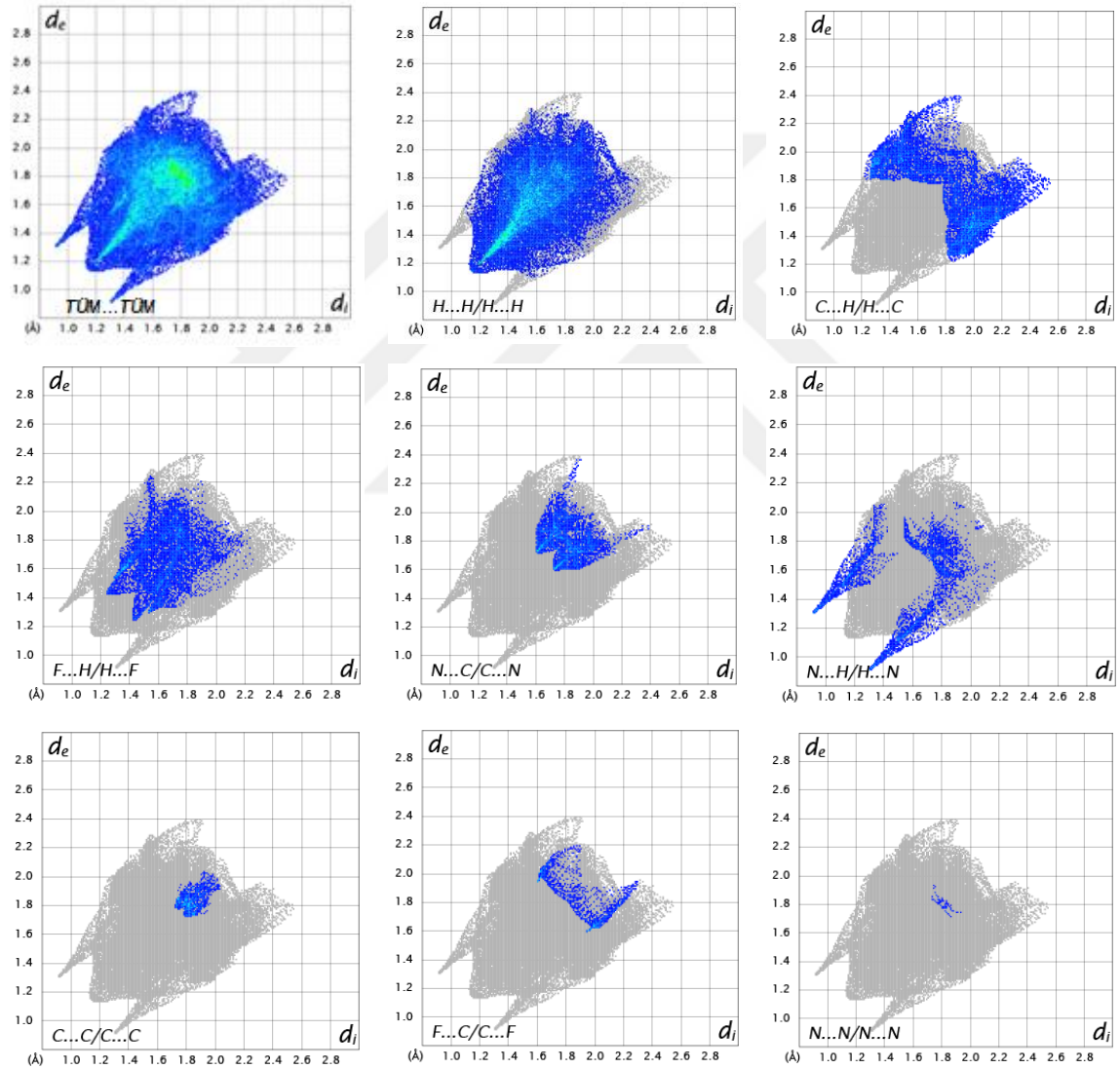


Şekil 4.15 Bileşik (II)’ye ait 3B Hirshfeld yüzeylerinin görünümü

İki boyutlu parmak izi grafikleri, kristal yapıda gözlenen temas türlerinin yüzdesel dağılımını sayısal olarak sunmaktadır. Analiz sonuçlarına göre H···H temaları %48,6 ile en yüksek orana sahip olup kristal paketlenmesinde van der Waals etkileşimlerinin belirgin rol oynadığını göstermektedir. Bunu %19,4 oranıyla C···H/H···C temaları izlemekte olup bu etkileşimler zayıf C–H··· π temalarını temsil etmektedir. Flor atomu ile hidrojen arasındaki F···H/H···F temaları %12,8 oranında gözlenmiştir. N···C/C···N temaları %7,8, N···H/H···N temaları ise %6,6 oranında olup bu değerler hidrojen bağlarının ikincil düzeyde kristal istiflenmesini desteklediğini göstermektedir. C···C temaları %2,5 oranında bulunmuş olup aromatik halkalar arası π – π yığılmanın sınırlı

olduğunu işaret etmektedir. $F\cdots C/C\cdots F$ temasları %2,2 oranında, $N\cdots N$ temasları ise yalnızca %0,1 oranında gözlenmiştir.

Bu sonuçlar, kristal paketlenmede $H\cdots H$ ve $C\cdots H/H\cdots C$ temaslarının baskın rol üstlendiğini, hidrojen bağlarının ise yapıyı tamamlayıcı bir unsur olarak görev yaptığını göstermektedir. Flor atomunun varlığı ise $F\cdots H$ ve $F\cdots C$ temasları üzerinden elektrostatik katkı sağlamaktadır. Hirshfeld yüzey analizinin kristal mühendisliğinde ve moleküller arası etkileşimlerin anlaşılmasında güçlü bir yöntem olduğunu doğrulamaktadır.



Şekil 4.16 (II) Bileşiğine ait iki boyutlu parmak izi grafikleri

4.2.8. Moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları

1-(4-Florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) bileşiğinin biyolojik hedeflerle olası etkileşimlerini belirlemek amacıyla moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, hedef protein olarak insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) seçilmiş ve ligand–protein bağlanma afinitesi ile etkileşim tipleri değerlendirilmiştir. Yerleştirme simülasyonu sonucunda bileşiğin bağlanma afinitesi $-9,3\text{kcalmol}^{-1}$ olarak bulunmuştur (Tablo 4.12). Bu değer, literatürde bildirilen eşiklere göre güçlü bağlanma potansiyeline işaret etmektedir; zira genellikle -6kcalmol^{-1} 'nin altındaki skorlar potansiyel bağlanma adaylarını, -8kcalmol^{-1} ve daha negatif değerler ise güçlü bağlanma eğilimine sahip bileşikler ifade etmektedir (Kitchen vd., 2004; Trott ve Olson, 2010).

Tablo 4.12 Molekülün HER2 reseptörüne karşı gerçekleştirilen bağlanma simülasyonuna ait veriler

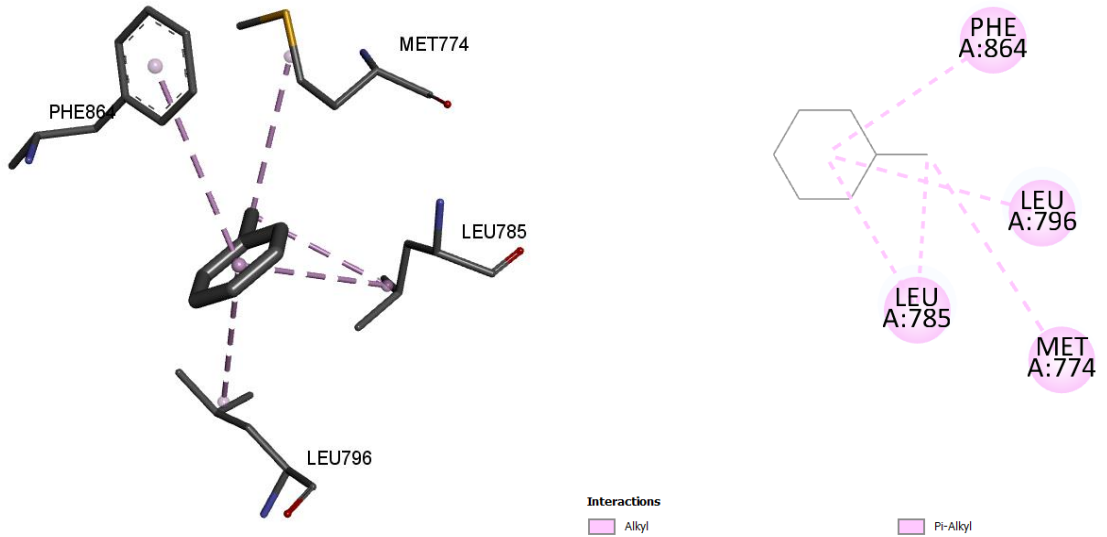
	Bağlanma afinitesi (kcal mol^{-1})	Hidrofobik Etkileşimler	Hidrojen Bağı
Bileşik (II)	-9.3	Met774 Leu785 Phe864 Leu796	(Gözlemlenmedi)

Elde edilen sonuçlar, ligandın HER2 bağlanma cebine hidrofobik etkileşimler yoluyla yerleştiğini göstermektedir. Özellikle Met774, Leu785, Phe864 ve Leu796 kalıntıları ile yoğun hidrofobik temaslar gözlenmiştir. Bu tür etkileşimler, bağlanma kompleksinin istikrarını artıran ve çoğunlukla aromatik ya da alifatik gruplar aracılığıyla gerçekleşen van der Waals ve alkil- π etkileşimleridir. Analizde hidrojen bağı tespit edilmemiştir; bu durum bağlanmanın esas olarak hidrofobik karakter taşıdığını göstermektedir. Hidrojen bağlarının yokluğu, bağlanma afinitesinin düşük olacağı anlamına gelmez; ancak hidrojen bağları, çoğu durumda ligand–hedef özgüllüğünü ve bağlanma seçiciliğini artıran önemli etkileşimlerdir (Liu vd., 2015).

Docking skorunun $-9,3\text{kcalmol}^{-1}$ olması, HER2 için bilinen bazı inhibitörlerin (ör. lapatinib) literatürde raporlanan skorlarına yakın veya daha iyi bir değer sunduğunu göstermektedir. Örneğin, lapatinib için docking çalışmaları genellikle $-7,0$ ile $-9,0\text{kcalmol}^{-1}$ arasında skorlar rapor etmektedir. Bu bağlamda, 1-(4-florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) bileşiği HER2 ile etkileşim potansiyeli yüksek bir aday olarak

değerlendirilebilir. Ancak, yerleştirme skorlarının mutlak bağlanma enerjilerini temsil etmediği, daha çok göreceli karşılaştırmalarda ve sıralamalarda kullanıldığı unutulmamalıdır (Warren vd., 2006).

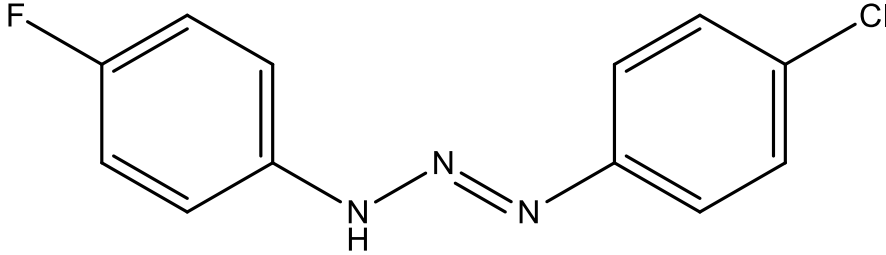
Yerleştirme çalışmaları hesaplamalı ilaç tasarımı yaygın bir ilk adım olup elde edilen sonuçların güvenilirliği protein–ligand hazırlama yöntemleri, bağlanma cebi tanımı, protonasyon durumları ve kullanılan skora fonksiyonlarının doğruluğu ile doğrudan ilişkilidir (Pagadala vd., 2017). Bu nedenle, docking verilerinin tek başına bağlanma gücü ve biyolojik aktivite hakkında kesin yargılar vermesi mümkün değildir. Daha kapsamlı değerlendirme için, moleküler dinamik simülasyonları ile kompleksin zamana bağlı stabilitesinin incelenmesi, MM-PBSA veya MM-GBSA serbest enerji hesaplamaları ile bağlanma enerjisinin yeniden değerlendirilmesi ve mümkünse in vitro biyolojik testlerle deneysel doğrulama yapılması önerilmektedir (Genheden ve Ryde, 2015). Sonuç olarak, 1-(4-florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) bileşiği için yapılan moleküler yerleştirme çalışmaları, bileşiğin HER2 proteini ile güçlü ve istikrarlı hidrofobik etkileşimler kurma potansiyelini ortaya koymuştur. Bağlanma afinitesi değeri, literatürde bilinen HER2 inhibitörleri ile karşılaştırıldığında rekabetçi düzeyde olup bileşiğin potansiyel biyolojik etkinliğe sahip olabileceğini göstermektedir. Ancak, bu öngörünün doğrulanması için ek hesaplamalı analizler ve deneysel çalışmalar gerekmektedir.



Şekil 4.17 Molekül (II) ile HER2 reseptör bağlanma simülasyon sonuçlarının görselleştirilmesi

4.3. C₁₂H₉N₃ClF, (III), Kristali

4.3.1. Optimize edilmiş geometri

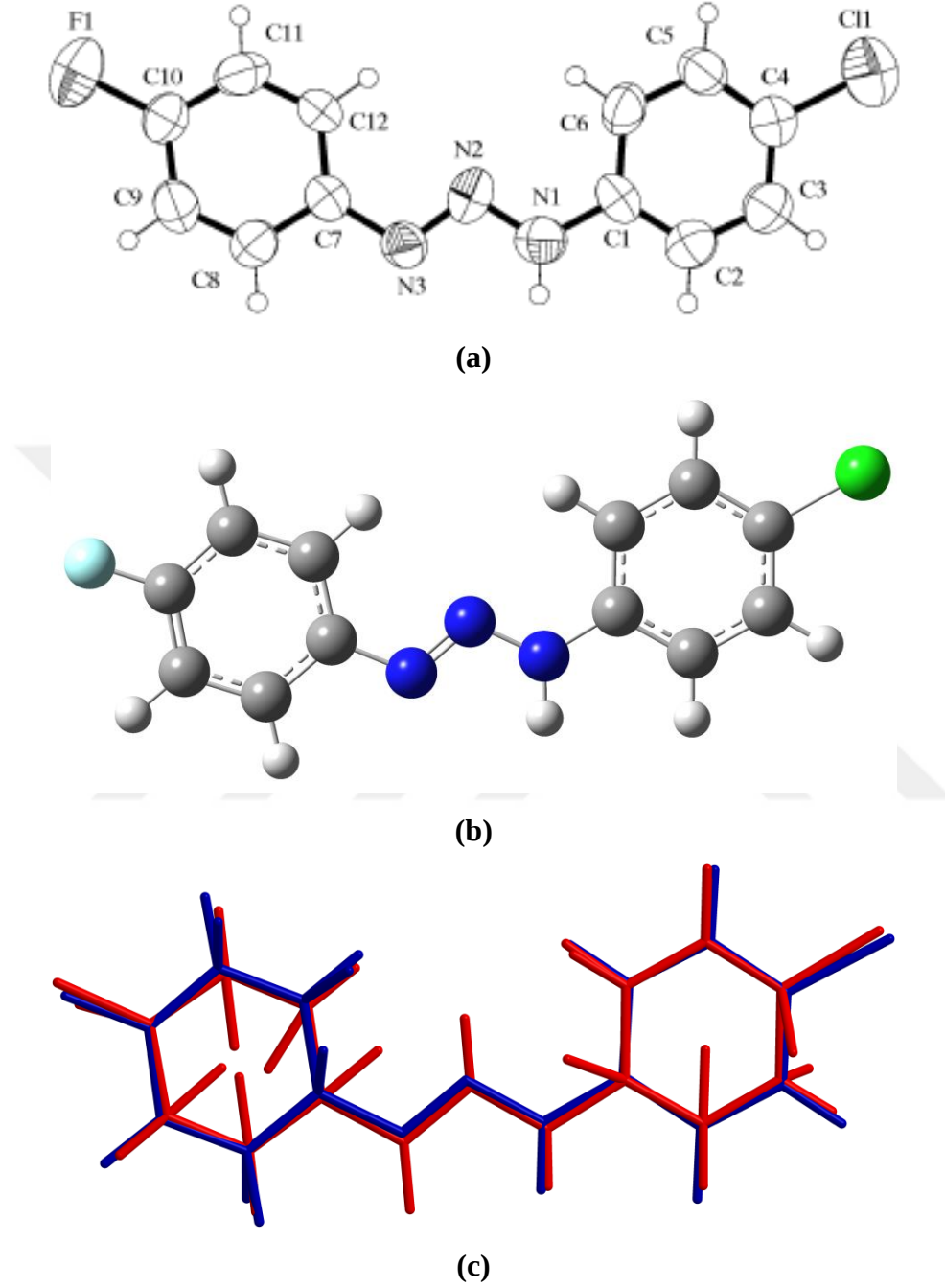


Şekil 4.18 Bileşik (III)'ün kimyasal yapısı

1-(4-Klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen (III) bileşiğine ait tek kristal X-ışını kırınım verileri daha önce literatürde raporlandığı için (Karadayi vd., 2005), bu çalışmada söz konusu kristalografik veriler doğrudan kullanılmış, yeniden ölçüm yapılmamıştır. Bileşik III, monoklinik sistemde, P2₁/n uzay grubunda kristalleşmiş olup birim hücre parametreleri sırasıyla $a = 14.500(3)\text{\AA}$, $b = 4.7385(5)\text{\AA}$, $c = 17.848(3)\text{\AA}$, $\beta = 92.298(16)^\circ$, $Z = 4$ ve $V = 1225.3(4)\text{\AA}^3$ olarak belirlenmiştir (Karadayi vd., 2005). Şekil 4.18'de bileşiğin iki boyutlu kimyasal yapısı sunulmuştur. Şekil 4.19'da sırasıyla X-ışını kristalografisi ile belirlenen deneysel yapısı, DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) ile elde edilen optimize yapısı ve her iki yapının örtüşme durumu gösterilmiştir.

Molekülde yer alan Cl1–C4 ve F1–C10 bağ uzunlukları sırasıyla teorik olarak 1,75846Å ve 1,45517Å iken, deneysel olarak bu değerler 1,731(7)Å ve 1,569(8)Å'dır (Tablo 4.13). Bu bağlardaki küçük farklar, kristal ortamındaki moleküller arası etkileşimler ve deneysel koşullardan kaynaklanabilir. Triazen grubundaki N1–N2 ve N2–N3 bağ uzunlukları sırasıyla 1,33306 ve 1,29689Å olarak teorik olarak hesaplanmış olup bu değerler π karakteri taşıyan kısmen çift bağ doğasını yansıtmaktadır. Bu bulgular, benzer triazen yapılarındaki bağ uzunlukları ile tutarlıdır (Karadayi vd., 2005). Molekülün düzlemselliği bağ torsiyon açıları üzerinden incelendiğinde, triazen grubunun taşıdığı düzlemsel yapı korunmuş görünmektedir. Özellikle N2–N1–C1–C2 ($-179,941^\circ$) ve N1–C1–C2–C3 ($-179,996^\circ$) gibi açılarının yaklaşık 180° olması, bu kısmın düzlemselliğini doğrulamaktadır. Bu özellik, konjuge π sistemlerinin etkin delokalizasyonuna olanak tanıyarak bileşiğin elektronik özelliklerine katkı sağlar. Ayrıca molekülün optimize edilmiş yapısında gözlenen bağ açıları da deneysel yapıya oldukça yakındır. Örneğin, N1–N2–N3 açısı teorik olarak $111,720^\circ$ olarak bulunurken

deneysel değeri $110,9(6)^\circ$ 'dir. Bu küçük fark, hesaplamaların güvenilirliğini ve optimize edilen yapının deneysel yapıyla olan korelasyonunu desteklemektedir.



Şekil 4.19 Bileşik (III)'ün **(a)** deneysel moleküler yapısı (Karadayi vd., 2005). Yer değiştirme elipsoidleri %50 olasılık seviyesinde gösterilmiştir. **(b)** Optimize edilmiş geometrik yapısı. **(c)** X-ışını yapısının (kırmızı) ve DFT ile optimize edilmiş karşılığının (mavi) örtüşmesi (RMSD 0,140Å)

DFT ile optimize edilen yapı, özellikle konjuge sistemlerin sürekliliği açısından değerlendirildiğinde, hem σ hem de π bağlarının molekülün stabilitesine ve elektronik

yapısına olan katkısını ortaya koymaktadır. Triazen grubunun ortasındaki N=N çift bağı ve bu yapının fenil halkalarıyla olan rezonans etkisi, bileşiğin potansiyel reaktivitesi ve optoelektronik uygulamalara uygunluğunu artırmaktadır. Literatürde yer alan benzer triazen türevlerinde de (Karadayi vd., 2005) gözlenen bu bağ örüntüsü, bileşik III'ün konjuge yapısının karakteristik bir sonucu olarak değerlendirilmelidir. Molekülün deneysel X-ışını yapısı ise Şekil 4.19a'da optimize yapısı ise Şekil 4.19b'de, sunulmuştur. Her iki yapı %50 olasılık düzeyindeki yer değiştirme elipsoidleriyle çizilmiş olup bağ parametrelerinin yüksek korelasyonuna görsel olarak da dikkat çekilmiştir. 1-(4-Klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen (III) bileşiğinin deneysel ve teorik yapı parametreleri, DFT kullanılarak B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde optimize edilmiştir. Optimizasyon sonucunda elde edilen geometri, X-ışını kırınım verileriyle karşılaştırıldığında yüksek düzeyde bir uyum göstermektedir. Molekülün deneysel ve teorik yapılarının üst üste bindirilmesiyle elde edilen RMSD değeri 0,140Å olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.19c). Bu düşük değer, teorik yapının kristal ortamında gözlenen moleküler geometriyi başarıyla temsil ettiğini ortaya koymaktadır.

Tablo 4.13 Bileşik (III)'e ait seçilmiş temel hal geometrileri: deneysel ve optimize edilmiş değerler. Bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°), parantez içinde standart sapma değerleri ile birlikte verilmiştir

Bağ Uzunlukları, Bağ ve Torsiyon	Deneysel (Karadayi vd., 2005)	Teorik
Açıları		
C11-C4	1,731(7)	1,75846
F1-C10	1,569(8)	1,45517
N1-N2	1,321(7)	1,33306
N1-C1	1,394(8)	1,39654
N2-N3	1,317(8)	1,29689
N3-C7	1,431(9)	1,42362
C1-C2	1,359(10)	1,38069
C1-C6	1,415(10)	1,40049
C7-C8	1,361(9)	1,36979
C8-C9	1,366(10)	1,35152
N2-N1-C1	119,2(6)	120,756
N1-N2-N3	110,9(6)	111,720
N2-N3-C7	111,8(5)	114,330

Bağ Uzunlukları, Bağ ve Torsiyon	Deneyisel (Karadayi	Teorik
Açıları	vd., 2005)	
N1-C1-C2	119,3(7)	118,406
N1-C1-C6	122,1(7)	122,138
N3-C7-C8	116,5(6)	115,515
N3-C7-C12	126,4(6)	125,105
F1-C10-C9	124,0(6)	122,010
F1-C10-C11	122,7(6)	119,718
N2-N1-C1-C2	-178,3(6)	-179,941
N2-N3-C7-C8	-172,7(6)	-175,846
N1-C1-C2-C3	176,8(7)	-179,996
C2-C3-C4-C11	-178,9(6)	-179,998

4.3.2. NLO özellikleri

NLO malzemeler, ikinci veya üçüncü dereceden optik yanıtlar gösterebilen özel bileşikler olup lazer teknolojileri, optik haberleşme sistemleri ve elektro-optik anahtarlama gibi alanlarda oldukça önemli bir yere sahiptir. Triazen türevleri gibi konjuge sistemler, π -elektronlarının delokalizasyonu nedeniyle yüksek NLO yanıtlar sergileyebilirler. Bu bağlamda, 1-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen (III) bileşiği için gaz fazında DFT-B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde yapılan hesaplamalar sonucunda dipol moment, polarize edilebilirlik ve birinci hiperpolarize edilebilirlik parametreleri değerlendirilmiştir (Tablo 4.14).

Bileşik (III)'ün toplam dipol momentı 1,6955D olarak hesaplanmıştır. Bu değer, bileşiğin polar karakterde olduğunu ve dış elektrik alanlara duyarlı olabileceğini göstermektedir. Molekülün polarize edilebilirliği (α) 27,4232Å³ olarak hesaplanmıştır. Bu değer, elektron bulutunun dış bir elektrik alana karşı ne derece şekil değiştirdiğini ifade etmekte olup molekülün ışıkla etkileşim potansiyelini artıran önemli bir parametredir (Prasad ve Williams, 1991).

Hiperpolarize edilebilirlik bileşenleri üzerinden elde edilen toplam birinci hiperpolarize edilebilirlik ($\beta_{top.}$) değeri 9,7827x10⁻³⁰e.s.u. olarak bulunmuştur. Bu değer, $\beta_{top.} > 10^{-30}$ e.s.u. eşiğine yakın olması açısından molekülün NLO uygulamaları için umut vadeden bir aday olduğunu ortaya koymaktadır. Karşılaştırmalı çalışmalar, *p*-nitroaniline gibi klasik NLO standart bileşiklerinin yaklaşık 8,5x10⁻³⁰e.s.u. civarında

bir β_{top} değerine sahip olduğunu göstermektedir. Bu doğrultuda III bileşiği, yapısal olarak daha karmaşık olmasına rağmen benzer bir doğrusal olmayan yanıt verebilecek potansiyele sahiptir.

Molekülün β bileşenlerinden özellikle β_{xxx} (-1118,6339a.u.) ve β_{xxy} (191,8836a.u.) değerlerinin büyüklüğü, doğrusal olmayan yanıtın x-y eksenleri üzerinde baskın olduğunu işaret etmektedir. Bu durum, molekülün asimetrik yük dağılımı ile uyumludur ve elektron yoğunluğu transferinin belirli eksenler boyunca daha etkin gerçekleştiğini göstermektedir.

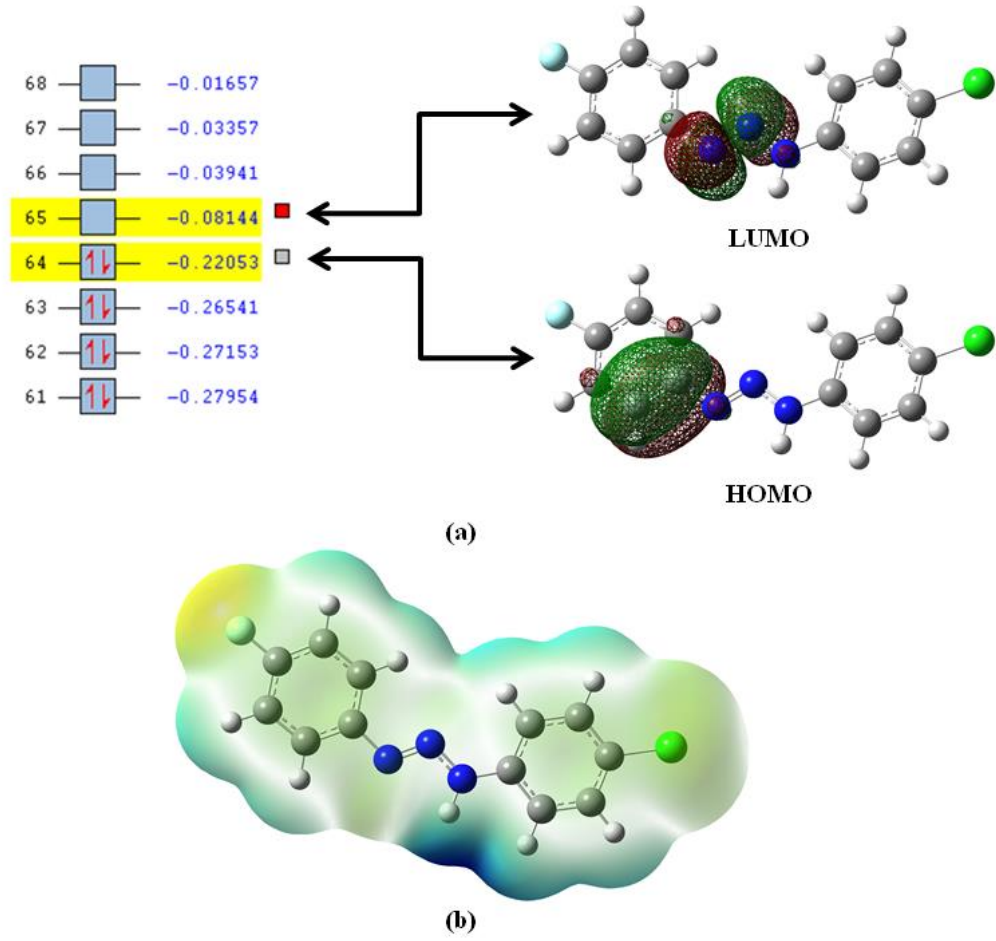
Bu sonuçlar, Bileşik (III)'ün elektronik yapısının NLO özelliklerini destekleyecek düzeyde olduğunu ve yeni optoelektronik malzeme tasarımlarında yapı-özellik ilişkisi çerçevesinde dikkate alınabileceğini ortaya koymaktadır.

Tablo 4.14 Bileşik (III) için hesaplanan dipol momentleri (μ), polarize edilebilirlik (α) ve birinci hiperpolarize edilebilirlik (β) bileşenleri

μ_x	0,1765a.u.	β_{xxx}	-1118,6339a.u.
μ_y	0,6434a.u.	β_{xxy}	191,8836a.u.
μ_z	0,0007a.u.	β_{xyy}	31,0591a.u.
$\mu_{top.}$	1,6955D	β_{yyy}	143,1923a.u.
α_{xx}	381,2948a.u.	β_{xxz}	1,1866a.u.
α_{xy}	-3,0259a.u.	β_{xyz}	0,3456a.u.
α_{yy}	173,9149a.u.	β_{yyz}	-0,3361a.u.
α_{xz}	0,05906a.u.	β_{xzz}	10,2443a.u.
α_{yz}	-0,0200a.u.	β_{yzz}	13,6017a.u.
α_{zz}	91,2578a.u.	β_{zzz}	0,0140a.u.
$\alpha_{ort.}$	27,4232Å ³	$\beta_{top.}$	9,7827x10 ⁻³⁰ e.s.u.

4.3.3. HOMO, LUMO ve MEP analizleri

Bir molekülün kimyasal reaktivitesinin ve elektronik davranışının anlaşılmasında HOMO ve LUMO dağılımları kritik öneme sahiptir. HOMO ve LUMO enerji seviyeleri arasındaki enerji farkı (ΔE), molekülün kararlılığı ve reaktivitesi hakkında bilgi verir. Bu bağlamda 1-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen (III) bileşiği için gerçekleştirilen DFT(B3LYP/6-311++G(d,p)) düzeyindeki hesaplamalarda HOMO ve LUMO orbital dağılımları Şekil 4.20(a)'da sunulmuştur.



Şekil 4.20 Bileşik (III)'ün **(a)** HOMO ve LUMO dağılımları ve **(b)** MEP haritası

HOMO orbitalinin büyük ölçüde *p*-florofenil halkasında ve kısmen triazen grubundaki azot atomuna doğru lokalize olduğu, LUMO orbitalinin ise triazen grubu üzerinde yoğunlaştığı gözlemlenmiştir. Bu durum, molekülde elektron donör ve alıcı bölgelerin açıkça ayrıldığını ve moleküler düzeyde molekül içi yük transferi olasılığını göstermektedir. HOMO enerjisi -0,22053a.u. ve LUMO enerjisi -0,08144a.u. olarak bulunmuş olup HOMO–LUMO enerji farkı yaklaşık 0,13909a.u. (3,786eV) olarak hesaplanmıştır. Bu değer, bileşiğin kimyasal olarak oldukça kararlı olduğunu ve düşük reaktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (Parr ve Yang, 1989; Kohn vd., 1996).

MEP analizi, bir moleküldeki elektrofilik ve nükleofilik saldırılara açık bölgeleri üç boyutlu yüzey üzerinde görselleştirerek belirlemeye olanak tanır. Şekil 4.20(b)'de verilen MEP haritası, -0,05641 ile +0,05641 atomik birim (a.u.) enerji aralığında çizilmiş olup elektrostatik yük dağılımını detaylı şekilde göstermektedir. Negatif potansiyele sahip alanlar kırmızıya, pozitif potansiyele sahip alanlar ise maviye yakın

tonlarda gösterilmiştir. Buna göre, moleküldeki en elektrofilik bölge flor atomuna yakın olan kısımlar (-0,02542a.u.), en nükleofilik bölge ise N–H grubuna yakın alanlar olarak belirlenmiştir (+0,05480a.u.). Ayrıca, klor atomunun bulunduğu bölge de hafif negatif potansiyel (-0,01599a.u.) taşımaktadır. Bu elektrostatik özellikler, molekülün dış ortamla etkileşime gireceği bölgeleri öngörmeye oldukça faydalı olup biyolojik aktivite çalışmaları ve moleküler docking simülasyonlarında başlangıç rehberi olarak değerlidir (Politzer ve Murray, 2002). HOMO ve LUMO orbital dağılımlarının uzamsal ayrılığı, potansiyel olarak yüksek bir dipol moment değerine ve güçlü intramoleküler yük transfer mekanizmasına işaret etmektedir. Bu özellikler, organik elektronik, NLO uygulamaları ve sensör tasarımı gibi alanlarda değerlendirilebilirliği desteklemektedir (Cheng vd., 2009; Mishra vd., 2009).

4.3.4. Global reaktivite tanımlayıcıları

1-(4-Klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen (III) bileşiğinin küresel reaktivite parametreleri, gaz fazı ve çeşitli çözücü ortamlarında (benzen, diklorometan, etanol, metanol, DMSO ve su) B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde PCM modeli kullanılarak teorik olarak hesaplanmıştır. Elde edilen toplam enerji (E_{toplam}), HOMO ve LUMO enerji seviyeleri (E_{HOMO} ve E_{LUMO}), enerji aralığı (ΔE), elektrona afinitesi (EA), iyonlaşma potansiyeli (IA), kimyasal sertlik (η), kimyasal yumuşaklık (S) ve dipol moment (μ) gibi parametreler Tablo 4.15’de özetlenmiştir. Elde edilen veriler, molekülün çözen ortamına bağlı olarak elektronik özelliklerinde küçük fakat anlamlı değişiklikler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Gaz fazında hesaplanan HOMO ve LUMO enerjileri sırasıyla -6,0009eV ve -2,2161eV iken, bu değerler su çözeltisinde sırasıyla -5,9539eV ve -2,1837eV olarak bulunmuştur. Bu değişim, polar çözücülerde molekülün stabilizasyonunun arttığını göstermektedir. HOMO-LUMO enerji farkı (ΔE), reaktivite ile ters orantılı olup gaz fazında 3,7848eV iken çözücülerde 3,7701eV’a kadar düşmüştür. Bu daralma, molekülün çözücü varlığında daha yüksek kimyasal reaktiviteye sahip olabileceğini göstermektedir (Parr ve Yang, 1989; Geerlings vd., 2003).

Kimyasal sertlik (η) ve yumuşaklık (S), reaktivitenin önemli belirteçleri olup sırasıyla $\eta = (IA - EA)/2$ ve $S = 1/\eta$ olarak tanımlanır. Gaz fazında kimyasal sertlik 1,8924eV iken, su ortamında 1,8851eV olarak hesaplanmıştır. Bu durum, çözücü polaritesindeki artışın, molekülün yumuşaklık değerlerini (dolayısıyla reaktivitesini) artırdığını göstermektedir.

Kimyasal yumuşaklık değerleri de bu eğilimi desteklemekte ve polar çözücülerde (örneğin su: 0,26524eV⁻¹) daha yüksek bulunmuştur.

Elektron afinitesi (EA) ve iyonlaşma potansiyeli (IA), elektron alış-veriş süreçlerindeki eğilimleri göstermekte olup çözücü ortamının etkisiyle bu parametrelerde de gözle görülür değişiklikler meydana gelmiştir. IA gaz fazında 6,0009eV iken, su ortamında 5,9539eV'a düşmektedir. Bu durum, polar çözücülerde HOMO seviyesinin enerji olarak yükselmesiyle ilişkilendirilebilir.

Dipol moment, moleküler kutuplaşmanın ve çözücü etkisinin dolaylı bir göstergesi olup molekülün elektrostatik karakteri hakkında önemli bilgiler sunar. Gaz fazında 1,6955D olan dipol moment değeri, su ortamında 2,2328D olarak hesaplanmıştır. Bu artış, molekülün çözücü ortamında daha polar bir yapıya sahip olduğunu ve çözücü ile daha güçlü elektrostatik etkileşimlere girebileceğini göstermektedir. Bu bulgular, polar çözücü ortamlarının triazen türevleri gibi elektronca zengin sistemlerde moleküler orbitallerin stabilitesini ve yeniden dağılımını etkilediğini ortaya koymaktadır (Cramer ve Truhlar, 1999). Özellikle HOMO-LUMO aralığındaki daralma ve dipol momentteki artış, molekülün fotofiziksel özelliklerinde çözücü kaynaklı kaymalar (solvatochromism) gibi davranışlara yatkın olabileceğini de işaret etmektedir. Bu durum, ilgili molekülün çözücü ortamına duyarlı optoelektronik veya biyolojik uygulamalarda kullanılabilirliğini desteklemektedir. Böylelikle, 1-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen (III) bileşiğinin elektronik özellikleri, çözücü polaritesiyle paralel şekilde değişim göstermekte ve bu değişimler molekülün kimyasal reaktivitesi üzerinde doğrudan etkili olmaktadır.

Tablo 4.15 Bileşik (III)'ün gaz fazında ve altı farklı çözücü ortamında yapıya ait hesaplanan enerjiler, sınır orbital enerjileri, kimyasal sertlik değerleri ve dipol momentleri

	DFT/B3LYP/6-311++G(d,p)						
	Gaz fazı ($\epsilon = 1$)	Benzen ($\epsilon = 2,3$)	Diklorometan ($\epsilon = 8,93$)	Etanol ($\epsilon = 24,55$)	Metanol ($\epsilon = 32,61$)	DMSO ($\epsilon = 46,7$)	Su ($\epsilon = 78,35$)
E_{toplam}	-1187,1612	-1187,1650	-1187,1684	-1187,1693	-1187,1695	-1187,1696	-1187,1697
E_{HOMO}	-6,0009	-5,9639	-5,9533	-5,9533	-5,9536	-5,9536	-5,9539
E_{LUMO}	-2,2161	-2,1851	-2,1804	-2,1826	-2,1829	-2,1834	-2,1837
ΔE (eV)	3,7848	3,7788	3,7729	3,7707	3,7707	3,7701	3,7701
EA (eV)	2,2161	2,1851	2,1804	2,1826	2,1829	2,1834	2,1837
IA (eV)	6,0009	5,9639	5,9533	5,9533	5,9536	5,9535	5,9539

DFT/B3LYP/6-311++G(d,p)							
	Gaz fazı ($\epsilon = 1$)	Benzen ($\epsilon = 2,3$)	Diklorometan ($\epsilon = 8,93$)	Etanol ($\epsilon = 24,55$)	Metanol ($\epsilon = 32,61$)	DMSO ($\epsilon = 46,7$)	Su ($\epsilon = 78,35$)
η (eV)	1,8924	1,8894	1,8864	1,8853	1,8853	1,8851	1,8851
S (eV) ⁻¹	0,26422	0,26463	0,26506	0,26521	0,26521	0,26524	0,26524
μ (D)	1,6955	1,9389	2,1523	2,2096	2,2176	2,2255	2,2328

4.3.5. Mulliken yük analizi ve doğal popülasyon analizi (NPA)

Moleküler sistemlerin elektronik yapısını aydınlatmak, atomlar arası etkileşimleri anlamak ve reaktif bölgeleri tanımlamak açısından atomik yüklerin doğru bir şekilde tayin edilmesi oldukça önemlidir (Cramer, 2004). Bu bağlamda Mulliken yük analizi ve NPA gibi yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır. Her iki yöntem de elektron yoğunluğunun molekül içerisindeki atomlara nasıl dağıldığını belirlemeyi amaçlasa da, uyguladıkları hesaplama yöntemleri nedeniyle farklı sonuçlar verebilmektedir (Mulliken, 1955; Glendening vd., 2013). Mulliken yük analizi, moleküler orbitallerin lineer kombinasyonlarını ve atomik orbital örtüşmelerini temel alarak yük dağılımını yaparken, NPA yöntemi doğal atomik orbitaller üzerinden daha fiziksel ve kimyasal gerçekliği yüksek bir yük dağılımı sunmaktadır (Reed vd., 1985). Mulliken yöntemi, hesaplamalarda kullanılan baz setine oldukça duyarlıdır; bu durum özellikle büyük sistemlerde veya güçlü elektron çekiciliğine sahip gruplar içeren moleküllerde ciddi sapmalara yol açabilmektedir (Bader, 1990).

Bu çalışmada, 1-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen (III) molekülü için B3LYP/6-311++G(d,p) teorik düzeyinde gerçekleştirilen Mulliken ve NPA yük analizleri Tablo 4.16 ve Şekil 4.21’de karşılaştırmalı olarak sunulmaktadır. Tablo 4.16 incelendiğinde, özellikle klor (Cl1), flor (F1) ve azot atomları (N1, N2, N3) gibi yüksek elektronegatifliğe sahip gruplarda iki yöntem arasında anlamlı farkların bulunduğu gözlemlenmektedir. Mulliken yöntemi Cl1 atomu için pozitif (+0.423196e) bir yük tahmin ederken, NPA yöntemi bu atom için neredeyse nötr bir yük (+0.00029e) öngörmüştür. Benzer şekilde, F1 atomu Mulliken analizine göre -0,180254e, NPA’ya göre ise -0,35298e yük taşımaktadır. Bu farklılıklar, Mulliken yönteminin polar gruplar üzerindeki örtüşme hassasiyetinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Mulliken, 1955).

Azot atomları için de benzer bir durum söz konusudur. Mulliken yöntemine göre N2 atomu +0,229277e ile pozitif bir yük taşıırken, NPA analizi bu atomun hafifçe negatif (-0,02091e) karakter taşıdığını ortaya koymuştur. Bu tür çelişkili sonuçlar, özellikle

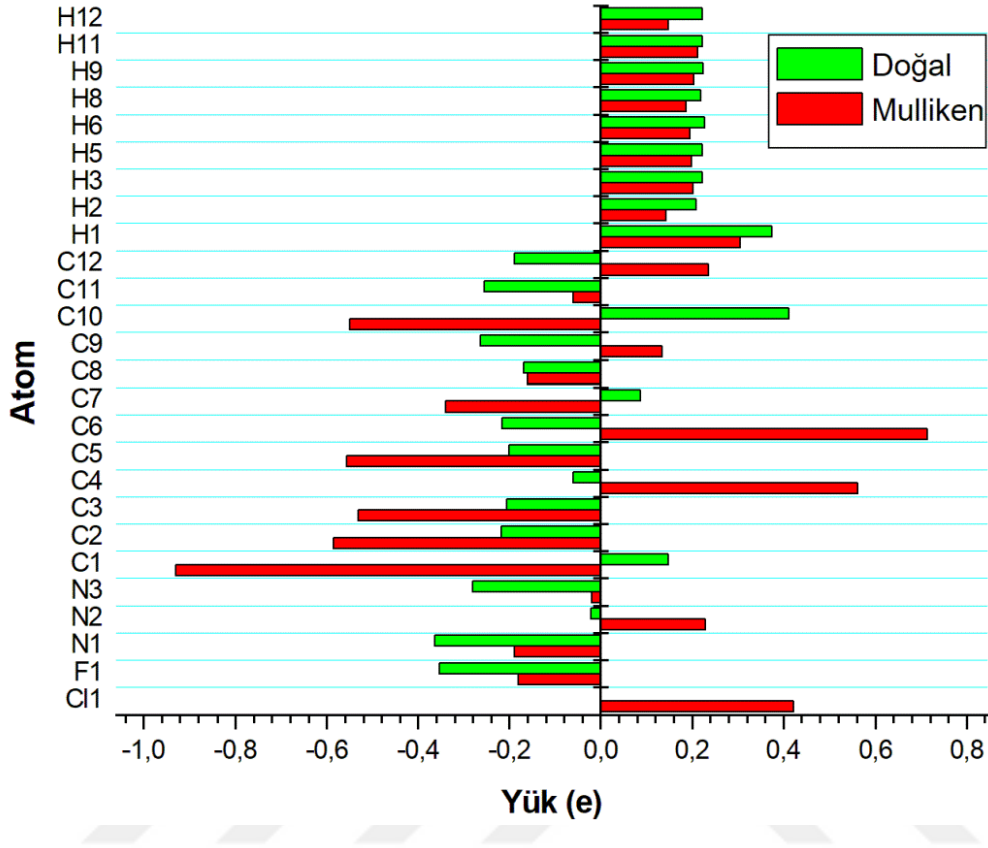
rezonans yapıları ve konjugasyonun etkin olduğu triazen halkası gibi sistemlerde Mulliken yönteminin güvenilirliğini sınırlandırmaktadır (Cramer, 2004; Glendening vd., 2013).

Tablo 4.16 Bileşik (III)'ün Mulliken yük yöntemi ve NPA ile elde edilen net atomik yükleri

Atom	Mulliken Yük (e)	Doğal Yük (e)	Atom	Mulliken Yük (e)	Doğal Yük (e)
C11	0,423196	0,00029	C9	0,134713	-0,26370
F1	-0,180254	-0,35298	C10	-0,549717	0,41269
N1	-0,187964	-0,36396	C11	-0,060499	-0,25525
N2	0,229277	-0,02091	C12	0,236120	-0,18907
N3	-0,019896	-0,28051	H1	0,305145	0,37495
C1	-0,928324	0,14781	H2	0,143845	0,20902
C2	-0,584943	-0,21771	H3	0,202042	0,22323
C3	-0,531378	-0,20574	H5	0,199113	0,22249
C4	0,561170	-0,05984	H6	0,196366	0,22869
C5	-0,555893	-0,20046	H8	0,187177	0,21935
C6	0,714151	-0,21570	H9	0,204698	0,22443
C7	-0,339737	0,08713	H11	0,212518	0,22295
C8	-0,159617	-0,16930	H12	0,148689	0,22208

Karbon atomları arasında da dikkat çeken farklar mevcuttur. C1 atomu Mulliken analizine göre oldukça negatif bir yük (-0,928324e) taşıırken, NPA bu atomu +0,14781e gibi pozitif değerlendirerek zıt bir yük karakteri sunmuştur. C10, C4 ve C6 gibi atomlarda da Mulliken ve NPA sonuçları arasında yük işareti açısından bile farklılıklar gözlemlenmiştir. Bu durum, özellikle delokalize π -sistemleri içeren aromatik halkalarda Mulliken yönteminin fazlaca sapma gösterebildiğini ortaya koymaktadır (Bader, 1990). Öte yandan hidrojen atomları için her iki yöntem arasında daha tutarlı sonuçlar elde edilmiştir. H1, H2, H3 gibi atomlarda Mulliken ve NPA değerleri +0,14 ile +0,37e arasında olup yük karakteri bakımından paralellik göstermektedir. Bu sonuç, düşük elektron yoğunluğu taşıyan hidrojen atomlarında her iki yöntemin benzer duyarlılıkta çalıştığını göstermektedir. Böylelikle, Mulliken ve NPA analizleri moleküler yük dağılımını anlamak açısından tamamlayıcı nitelikte olsa da, daha kararlı ve kimyasal olarak anlamlı yük değerleri için NPA yönteminin tercih edilmesi önerilmektedir.

Özellikle elektronegatif atomların yer aldığı sistemlerde ve geniş konjugasyon yapılarında Mulliken analizinin dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.



Şekil 4.21 Bileşik (III)'ün atomları için hesaplanan Mulliken ve doğal yük değerlerinin grafiği (B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyi, gaz fazı)

4.3.6. Termodinamik özellikler

1-(4-Klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen (III) molekülü için sabit basınçtaki molar ısı kapasitesi ($C_{p,m}^0$), molar entropi (S_m^0) ve molar entalpi değişimi (H_m^0), gaz fazında 100–1000K sıcaklık aralığında gaz fazında, DFT tabanlı B3LYP/6-311++G(d,p) yöntemi ile hesaplanmıştır. Elde edilen veriler Tablo 4.17'de, bu parametrelerin sıcaklığa bağlı değişim grafikleri ise Şekil 4.22'de verilmiştir. Hesaplanan değerler incelendiğinde tüm termodinamik parametrelerin sıcaklığın artışıyla birlikte belirgin bir artış eğilimi gösterdiği görülmektedir. Bu artış eğilimi, temel olarak molekülün titreşimsel modlarının aktivasyonu, rotasyonel serbestlik derecelerinin artışı ve kinetik enerjinin sıcaklıkla orantılı olarak yükselmesi ile açıklanabilir (McQuarrie ve Simon, 1999; Cramer, 2004).

Tablo 4.17 Bileşik (III)'ün gaz fazında B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyinde hesaplanan $C_{p,m}^0$, S_m^0 ve H_m^0 değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi

Sıcaklık (K)	E (kcalmol ⁻¹)	$C_{p,m}^0$ (calmol ⁻¹ K ⁻¹)	S_m^0 (calmol ⁻¹ K ⁻¹)	H_m^0 (kcalmol ⁻¹)
100	119,828	21,653	85,019	1,6393
200	122,787	37,865	106,263	4,7969
298,15	127,326	54,564	125,301	9,5315
400	133,708	70,349	144,186	16,1159
500	141,405	83,117	161,752	24,0119
600	150,243	93,248	178,200	33,0487
700	159,985	101,280	193,507	42,9890
800	170,447	107,741	207,733	53,6498
900	181,494	113,029	220,973	64,8960
1000	193,023	117,420	233,325	76,6236

Sabit basınçtaki molar ısı kapasitesi, molekülün sıcaklık artışına karşı ne kadar enerji depolayabildiğinin göstergesidir. 100K'de 21,653calmol⁻¹K⁻¹ olarak hesaplanan $C_{p,m}^0$ değeri, 1000K'de 117,420calmol⁻¹K⁻¹'e ulaşmıştır. Düşük sıcaklıklarda bu artış eğrisi daha hızlıdır; bu durum düşük enerjili titreşim modlarının ve rotasyonel hareketlerin hızla devreye girmesinden kaynaklanmaktadır. Yüksek sıcaklıklarda ise artış eğimi azalarak doygunluğa yaklaşmaktadır; çünkü molekülün çoğu titreşim modu zaten etkin hale gelmiştir (Atkins vd., 2017).

Molar entropi, sistemin düzensizlik derecesinin ve mikrodurum sayısının bir ölçüsüdür. 100K'de 85,019calmol⁻¹K⁻¹ olan S_m^0 , sıcaklık artışıyla monoton bir şekilde yükselerek 1000K'de 233,325calmol⁻¹K⁻¹'e ulaşmıştır. Bu artış, yüksek sıcaklıklarda molekülün daha fazla titreşimsel ve rotasyonel konfigürasyona erişebilmesi ile açıklanır. Özellikle 600K üzerindeki artışın daha belirgin olması, yüksek enerjili titreşim modlarının devreye girdiğini göstermektedir.

Molar entalpi değişimi, sistemin toplam ısı içeriğinin bir ölçüsüdür ve sıcaklığın yükselmesiyle doğrusal bir artış göstermektedir. 100K'de 1,6393kcalmol⁻¹ olarak hesaplanan H_m^0 , 1000K'de 76,6236kcalmol⁻¹ değerine ulaşmıştır. Bu doğrusal artış, ısı kapasitesinin pozitif olması ve sıcaklığın artışıyla sistemin iç enerjisinin artmasıyla doğrudan ilişkilidir (Cramer, 2004).

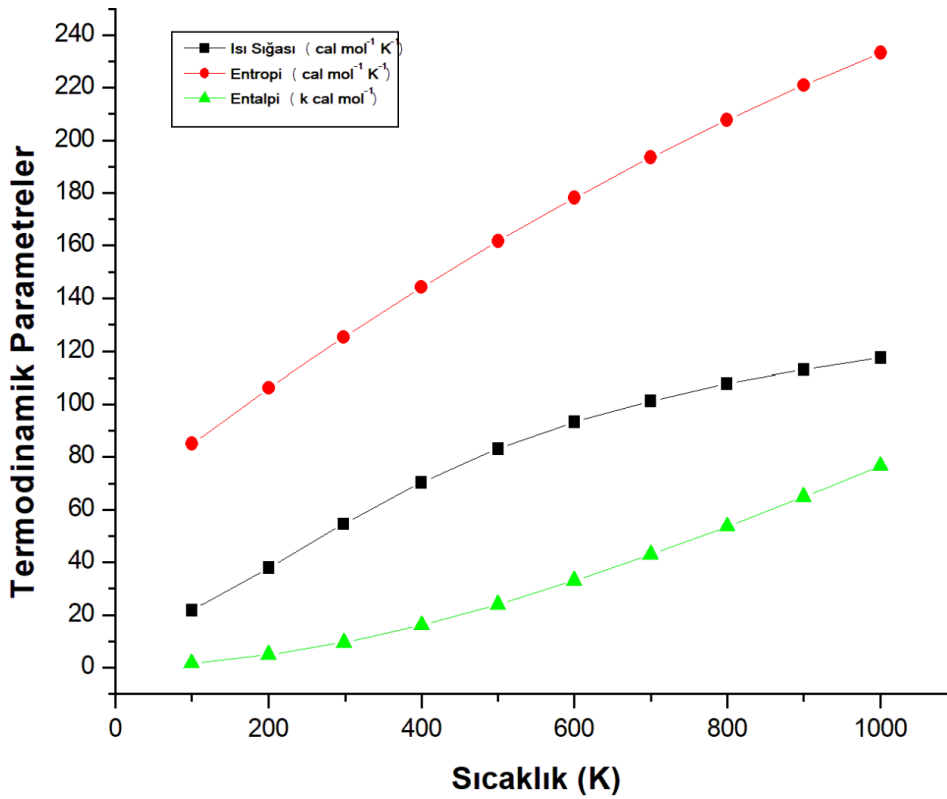
Hesaplanan değerler polinomsal regresyon analizi ile modellenmiş ve yüksek korelasyon katsayıları ($R^2 > 0,999$) elde edilmiştir:

$$C_{p,m}^0 = 0,97865 + 0,2092T - 9,3459 \times 10^{-5}T^2 \quad (R^2 = 0,99948) \quad (4.7)$$

$$S_m^0 = 63,43231 + 0,22345T - 5,36887 \times 10^{-5}T^2 \quad (R^2 = 0,99999) \quad (4.8)$$

$$H_m^0 = -2,4283 + 0,0268T + 5,30613 \times 10^{-5}T^2 \quad (R^2 = 0,99942) \quad (4.9)$$

Bu denklemler, ilgili parametrelerin belirli sıcaklık aralıklarında yüksek doğrulukla tahmin edilmesine olanak tanır. Ancak polinomsal ifadelerin, yalnızca çalışılan sıcaklık aralığı (100–1000K) için geçerli olduğu unutulmamalıdır. Literatürde benzer yaklaşımın pek çok organik molekülün termodinamik verilerinin öngörülmesinde başarıyla kullanıldığı belirtilmektedir (Curtiss vd., 2007).



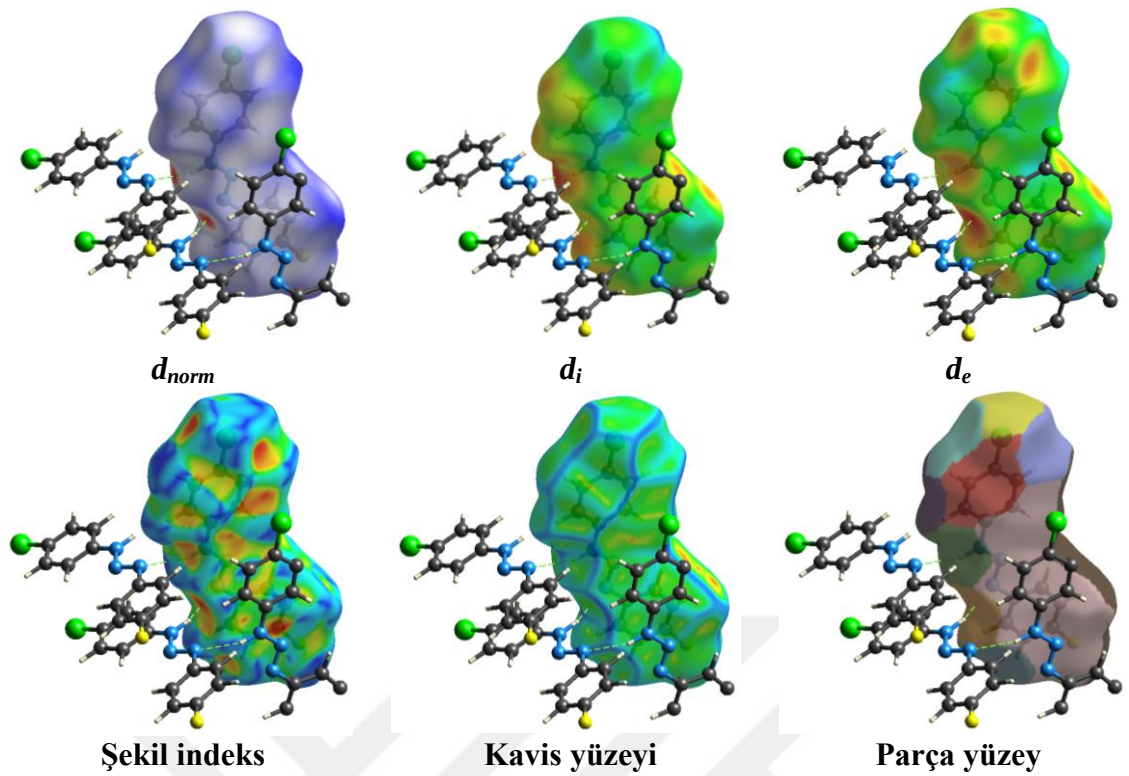
Şekil 4.22 Bileşik (III)'ün gaz fazındaki hesaplanan termodinamik parametrelerinin sıcaklığa göre değişimi

Elde edilen termodinamik değerler, benzer aromatik triazenler ve fenil halkası taşıyan diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında uyumlu sonuçlar vermektedir. Bu sonuçlar, 1-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen (III) molekülünün yüksek sıcaklıklarda termodinamik olarak kararlı olduğunu, entropik katkıların ise özellikle yüksek sıcaklıklarda serbest enerji hesaplamalarında önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla bu veriler, molekülün yüksek sıcaklık reaksiyon ortamları veya kataliz süreçleri gibi uygulama alanlarındaki potansiyelini değerlendirmede kritik öneme sahiptir.

4.3.7. Hirshfeld yüzey analizi

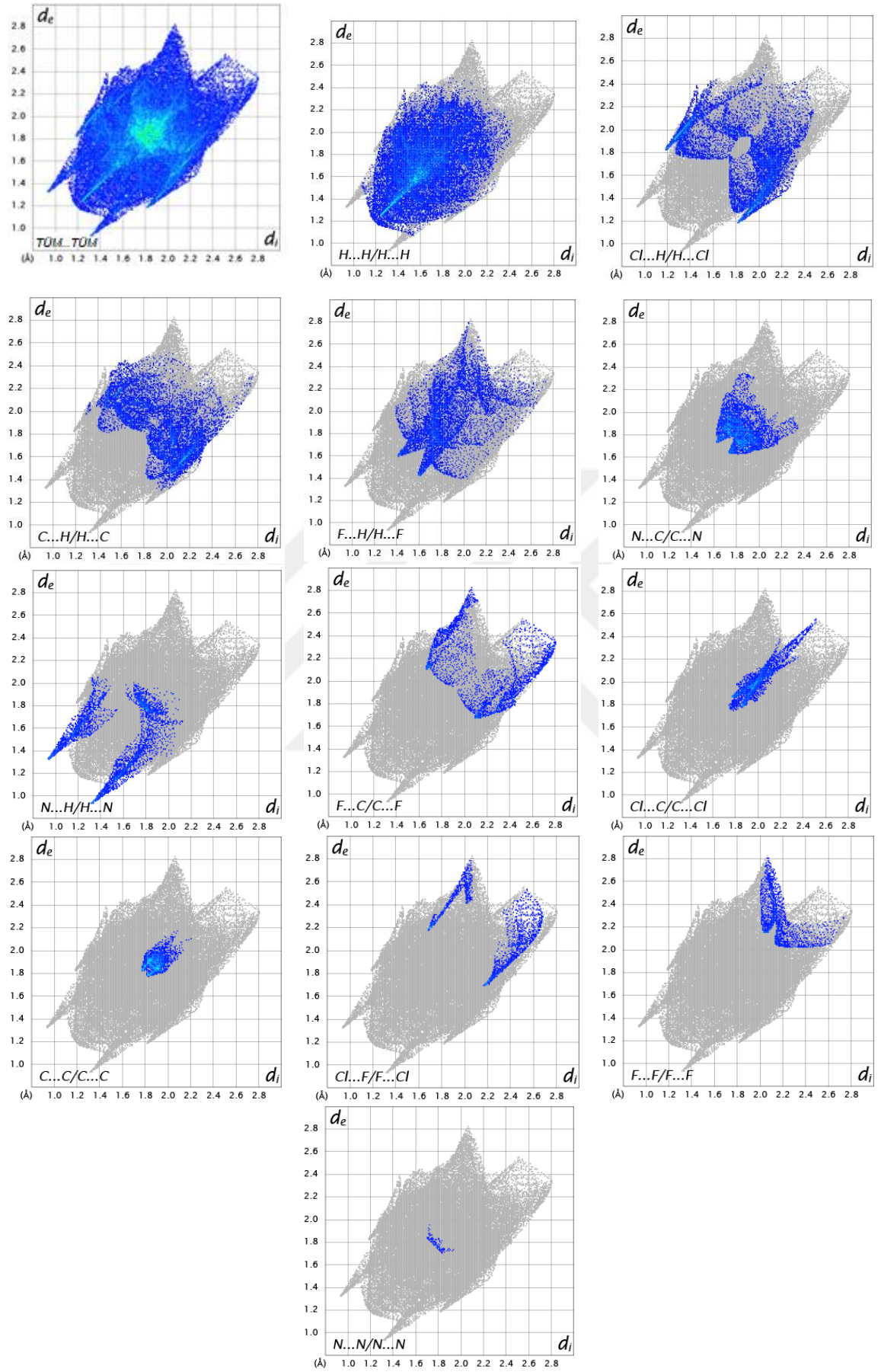
Moleküller arası zayıf etkileşimlerin nitel ve nicel olarak incelenebilmesi amacıyla 1-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen (III) bileşiği için Hirshfeld yüzey analizi yapılmıştır. Bu yöntem, kristal yapıda temas eden atomların mesafelerini ve etkileşim türlerini üç boyutlu görselleştirme ile birlikte iki boyutlu parmak izi grafikleri aracılığıyla sayısal olarak değerlendirme imkânı sunmaktadır (Hirshfeld, 1977; Spackman ve Jayatilaka, 2009).

Analiz sonucunda elde edilen üç boyutlu Hirshfeld yüzeyleri incelendiğinde, moleküller arası yakın temas bölgelerinin yüzey üzerinde koyu kırmızı lekelerle temsil edildiği görülmüştür (Şekil 4.23). Bu bölgeler, özellikle N3 atomunu içeren N1–H1...N3 hidrojen bağı etkileşimini açıkça ortaya koymaktadır. Yüzeyde beyaz renkli bölgeler temas mesafelerinin van der Waals yarıçapına yakın olduğunu, mavi bölgeler ise temas mesafelerinin daha uzun olduğunu ifade etmektedir (McKinnon vd., 2004). Normalleştirilmiş mesafe haritası (d_{norm}) -0,2940 ile 1,5068 aralığında değerler göstermektedir. Negatif değerlere karşılık gelen kırmızı bölgeler, temas mesafelerinin van der Waals toplam yarıçapından kısa olduğunu; pozitif değerlere karşılık gelen mavi bölgeler ise temasların daha uzun olduğunu göstermektedir. İç yüzey mesafeleri (d_i) 0,9311–2,8190Å, dış yüzey mesafeleri (d_e) ise 0,9306–2,8305Å aralığında hesaplanmıştır. Şekil indeksi yüzeyi -1,0000 ile +1,0000, kavis yüzeyi -4,0000 ile 0,4000 ve parça yüzeyi haritası 0,0000–16,0000 aralığında elde edilmiştir.



Şekil 4.23 Bileşik (III)’e ait 3B Hirshfeld yüzeylerinin görünümü

İki boyutlu parmak izi grafikleri (Şekil 4.24), kristal yapıda gözlenen temas türlerinin yüzdesel dağılımını ortaya koymaktadır. Bu analizde $H\cdots H$ temasları %34,1 oranıyla en yüksek değere sahip olup moleküller arası van der Waals kuvvetlerinin kristal paketlenmede baskın rol oynadığını göstermektedir. İkinci sırada %13,1 ile $Cl\cdots H/H\cdots Cl$ temasları yer almakta olup bu etkileşimler, klor atomu ile hidrojen arasındaki polarize elektrostatik çekimleri yansıtmaktadır. $C\cdots H/H\cdots C$ temaslarının oranı %12,9 olup zayıf $C-H\cdots\pi$ etkileşimlerini göstermektedir. Flor atomu ile hidrojen arasındaki $F\cdots H/H\cdots F$ temasları %10,1, $N\cdots C/C\cdots N$ temasları %8,3 ve $N\cdots H/H\cdots N$ temasları %5,7 oranında bulunmuştur. Daha düşük oranlı temaslar ise $F\cdots C/C\cdots F$ (%4,0), $Cl\cdots C/C\cdots Cl$ (%3,8), $C\cdots C$ (%3,6), $Cl\cdots F/F\cdots Cl$ (%2,2), $F\cdots F/F\cdots F$ (%2,2) ve $N\cdots N/N\cdots N$ (%0,2) şeklindedir. $C\cdots C$ temaslarının düşük oranda olması, aromatik halkalar arasında sınırlı $\pi-\pi$ yığılma bulunduğunu göstermektedir. Elde edilen sonuçlar, 1-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen (III) bileşiğinin kristal paketlenmesinde $H\cdots H$ ve $Cl\cdots H/H\cdots Cl$ temaslarının baskın rol oynadığını, hidrojen bağlarının ise özellikle $N1-H1\cdots N3$ etkileşimi üzerinden yönlendirici bir işlev üstlendiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca flor ve klor atomlarının varlığı, hem elektrostatik hem de halojen- π etkileşimleri aracılığıyla moleküller arası düzenlenmeye katkıda bulunmaktadır.

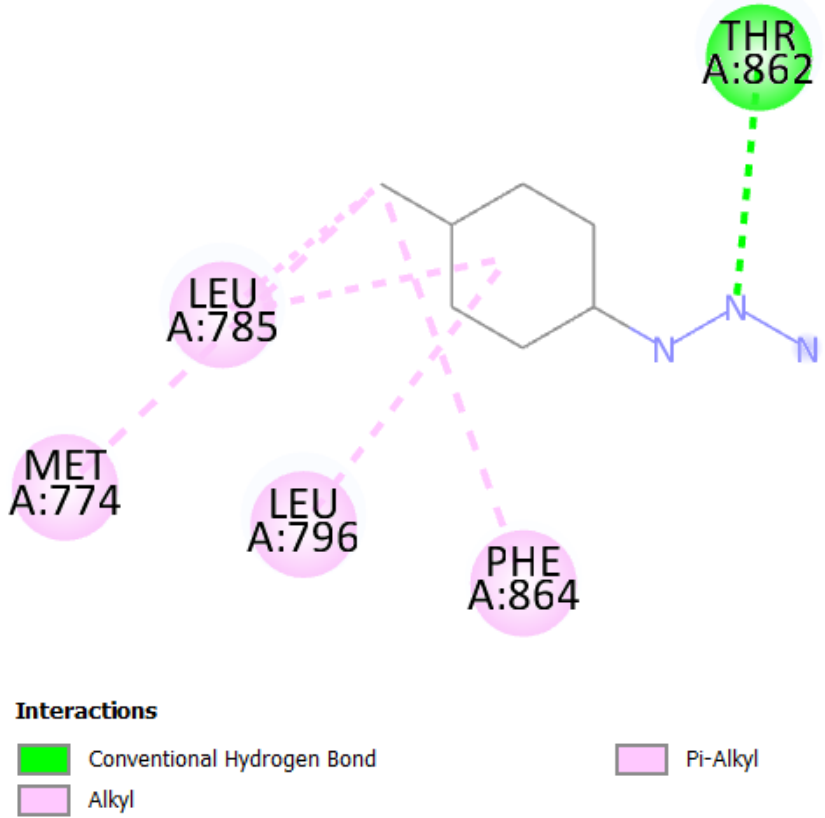


Şekil 4.24 (III) Bileşiğine ait iki boyutlu parmak izi grafikleri

Aertgeerts yüzey analizinin kristal mühendisliği çalışmalarında ve moleküller arası etkileşimlerin ayrıntılı olarak ortaya konulmasında etkin bir yöntem olduğunu doğrulamaktadır (Aertgeerts vd., 2011).

4.3.8. Moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları

Moleküler yerleştirme çalışmaları, küçük moleküllerin hedef biyomakromoleküller ile etkileşim potansiyelini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan hesaplamalı yöntemlerdir. Bu yöntemler, ligandın hedef protein bağlanma cebine nasıl yerleştiğini ve bağlanma gücünü tahmin etmek amacıyla çeşitli skorum fonksiyonlarından yararlanır (Kitchen vd., 2004; Pagadala vd., 2017). Bu çalışmada, 1-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen (III) bileşiğinin, kanser tedavisinde önemli bir hedef olan insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ile bağlanma davranışı incelenmiştir.



Şekil 4.25 Molekül (III) ile HER2 reseptör bağlanma simülasyon sonuçlarının görselleştirilmesi

Gerçekleştirilen yerleştirme simülasyonu sonucunda, bileşiğin HER2 ile bağlanma afinitesi $-9,6\text{kcalmol}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.18). Bu değer, literatürde güçlü bağlanma adayları için öngörülen -8kcalmol^{-1} eşiğinin altında yer almakta olup

molekülün HER2 proteini ile yüksek bağlanma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Trott ve Olson, 2010).

Tablo 4.18 Molekülün HER2 reseptörüne karşı gerçekleştirilen bağlanma simülasyonuna ait veriler

	Bağlanma afinitesi (kcal mol⁻¹)	Hidrofobik Etkileşimler	Hidrojen Bağı
Bileşik (III)	-9.6	Met774 Leu785 Phe864 Leu796	Thr862

Elde edilen sonuçlara göre (Şekil 4.25), ligand–protein etkileşimlerinin önemli bir kısmı hidrofobik karakter taşımaktadır. Özellikle Met774, Leu785, Phe864 ve Leu796 amino asit kalıntıları ile kurulan hidrofobik etkileşimler, bağlanma cebindeki van der Waals ve π -alkil temasları aracılığıyla kompleksin stabilitesine katkıda bulunmuştur. Hidrofobik etkileşimler, bağlanma bölgesinde su moleküllerinin yer değiştirmesi sonucu oluşan entropik kazançlar sayesinde bağlanma enerjisine önemli ölçüde katkı sağlayabilmektedir. Bunun yanı sıra, Thr862 amino asit kalıntısı ile tek bir hidrojen bağı tespit edilmiştir. Hidrojen bağları, protein–ligand komplekslerinde genellikle bağlanmanın özgüllüğünü ve kararlılığını artıran önemli etkileşimlerdir (Liu vd., 2015). Bu bağı varlığı, bileşiğin HER2 bağlanma cebinde daha kararlı bir pozisyon almasına yardımcı olmuş ve toplam bağlanma afinitesini desteklemiştir. Docking sonuçlarının değerlendirilmesinde, skorum fonksiyonlarının mutlak bağlanma enerjilerini değil, karşılaştırmalı bağlanma potansiyelini yansıttığı unutulmamalıdır (Warren vd., 2006). Bu nedenle, elde edilen $-9,6\text{kcalmol}^{-1}$ değerinin HER2 inhibitörleri ile kıyaslandığında rekabetçi olduğu görülse de, biyolojik etkinliğin doğrulanması için ek hesaplamalı ve deneysel çalışmalar gerekmektedir. Literatürde HER2 inhibitörleri üzerine yapılan çalışmalarda, güçlü bağlanma gösteren moleküllerin docking skorlarının genellikle -7 ile -10kcalmol^{-1} aralığında olduğu raporlanmıştır. Gelecek çalışmalar açısından, moleküler dinamik simülasyonları ile bu docking pozunun zamana bağlı kararlılığının değerlendirilmesi ve MM-PBSA/MM-GBSA gibi yöntemlerle serbest bağlanma enerjilerinin yeniden hesaplanması önerilmektedir (Genheden ve Ryde, 2015). Ayrıca, in vitro bağlanma ve inhibisyon testleri ile deneysel doğrulama yapılması, hesaplamalı öngörülerin güvenilirliğini artıracaktır. Sonuç olarak, 1-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)triazin (III) bileşiği HER2 bağlanma cebinde güçlü hidrofobik etkileşimler ve

hidrojen bağı kurarak yüksek bağlanma afinitesi sergilemiştir. Bu bulgular, bileşiğin HER2 inhibitörü olarak potansiyel aday olabileceğini göstermektedir; ancak biyolojik etkinliğin kesin olarak ortaya konulması için daha ileri çalışmalar gereklidir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, kristal yapıları daha önce literatürde raporlanmış üç farklı triazen türevi [1,3-bis(4-metilfenil)triazen (I), 1-(4-florofenil)-3-(4-metilfenil)triazen (II) ve 1-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)triazen (III)] teorik yöntemler kullanılarak kapsamlı bir biçimde incelenmiştir.

5.1. Sonuçlar

DFT (B3LYP/6-311++G(d,p)) yöntemleriyle optimize edilen geometrik yapılar, X-ışını kristalografi verileriyle yüksek derecede uyum göstermiştir. Özellikle bağ uzunlukları ve bağ açıları karşılaştırıldığında, teorik ve deneysel değerler arasındaki farkların oldukça düşük olduğu belirlenmiştir. Hesaplanan RMSD değerlerinin küçük çıkması, kullanılan hesaplama yönteminin güvenilirliğini ortaya koymuştur. Bu durum, triazen türevlerinin yapısal özelliklerinin öngörülmesinde DFT tabanlı hesaplamaların güçlü bir araç olduğunu doğrulamaktadır.

Bileşiklerin dipol moment, polarize edilebilirlik ve hiperpolarize edilebilirlik değerleri incelendiğinde, özellikle bileşik (I) ve (II)'nin güçlü ikinci dereceden NLO özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. Hiperpolarize edilebilirlik değerlerinin, referans bileşik olan üreye kıyasla birkaç kat daha yüksek olması, bu moleküllerin optoelektronik, lazer teknolojileri ve fotonik cihazlarda kullanılabilecek aday malzemeler olduğunu göstermektedir.

Frontier orbital analizleri sonucunda, HOMO orbitallerinin aromatik halkalarda lokalize olduğu, LUMO orbitallerinin ise triazen zinciri üzerinde yoğunlaştığı bulunmuştur. Bu durum, molekül içi yük transfer mekanizmalarının anlaşılması açısından önemlidir. HOMO-LUMO enerji aralıklarının orta düzeyde bulunması, bileşiklerin kimyasal kararlılık ile reaktivite arasında dengeli bir yapıya sahip olduklarını göstermiştir. Ayrıca MEP haritaları, elektrofilik ve nükleofilik bölgelerin belirlenmesine olanak sağlayarak olası reaksiyon mekanizmaları hakkında bilgi vermiştir.

Çözücü etkileri göz önüne alındığında, polar çözücülerde HOMO-LUMO enerji aralıklarının küçüldüğü, buna bağlı olarak reaktivitenin arttığı belirlenmiştir. Dipol moment değerlerinin çözücü polaritesiyle doğru orantılı olarak artması, bu bileşiklerin biyolojik sistemlerde çözünürlük ve etkileşim potansiyeline işaret etmektedir.

Mulliken ve NPA yöntemleriyle yapılan yük analizleri arasında belirgin farklılıklar saptanmış, NPA yönteminin daha kimyasal olarak anlamlı ve tutarlı sonuçlar sunduğu görülmüştür.

100–1000 K sıcaklık aralığında incelenen termodinamik parametreler (ısı kapasitesi, entropi ve entalpi), sıcaklıkla birlikte düzenli bir artış göstermiştir. Bu durum, moleküllerin artan sıcaklıklarda kararlılığını koruduğunu ve belirli koşullarda enerji depolama potansiyeline sahip olduklarını göstermektedir.

Kristal yapılar arası etkileşimler detaylı biçimde incelenmiş ve en yoğun temasların $H\cdots H$ ve $C-H\cdots\pi$ etkileşimleri olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, moleküllerin kristal örgüsünde zayıf van der Waals etkileşimlerinin önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır. Ayrıca bu veriler, kristal mühendisliği ve yeni polimorf yapıların tasarımı açısından yol gösterici niteliktedir.

Docking analizleri, özellikle bileşik (I)'in HER2 reseptörüne güçlü bağlanma afinitesi sergilediğini ortaya koymuştur. Bu bulgu, bileşiğin antikanser ilaç adayları arasında değerlendirilebileceğini göstermektedir. Diğer bileşiklerin de farklı hedef proteinlere karşı umut verici etkileşimler sergilediği belirlenmiştir.

5.2. Öneriler

Bu çalışmada elde edilen güçlü NLO parametreleri, triazen türevlerinin optoelektronik ve fotonik malzeme geliştirme alanında değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Gelecekte farklı elektron veren veya çeken gruplarla süstitüe edilmiş yeni türevlerin sentezlenmesi önerilmektedir.

Moleküler docking sonuçları, özellikle HER2 reseptörü üzerinde umut verici etkileşimler göstermiştir. Bu nedenle, ilgili bileşiklerin biyolojik etkinliğini doğrulamak amacıyla in vitro ve in vivo farmakolojik testlerin yapılması önemlidir.

Termodinamik açıdan stabil bulunan bu bileşikler, yüksek sıcaklık koşullarına dayanıklı malzemelerde katkı maddesi olarak da değerlendirilebilir. Bu amaçla ileri uygulama odaklı çalışmalar yürütülmesi faydalı olacaktır.

Hirshfeld yüzey analizi sonucunda elde edilen moleküller arası etkileşimler, kristal mühendisliği açısından önem taşımaktadır. Farklı çözücü sistemlerinde yapılacak yeni kristalizasyon deneyleriyle alternatif polimorf yapılar elde edilmesi önerilmektedir.

Yük dağılımı analizlerinde Mulliken ve NPA yöntemleri arasında farklılıklar gözlenmiştir. Bu nedenle, gelecekte daha gelişmiş yöntemlerin (AIM, QTAİM vb.) kullanılması, moleküllerin elektronik yapısının daha doğru biçimde anlaşılmasını sağlayacaktır.

Çalışmada sadece üç triazen türevi incelenmiştir. Farklı substitüentlerle fonksiyonelleştirilmiş daha geniş bir triazen kütüphanesi üzerinde benzer hesaplamalı ve deneysel analizlerin yapılması, bu bileşik sınıfının yapısal-işlevsel ilişkilerini daha kapsamlı biçimde ortaya koyacaktır.



KAYNAKLAR

- Aertgeerts, K., Skene, R., Yano, J., Sang, B. C., Zou, H., Snell, G., Jennings, A., Iwamoto, K., Habuka, N., Hirokawa, A., Ishikawa, T., Tanaka, T., Miki, H., Ohta, Y., & Sogabe, S. (2011). Structural analysis of the mechanism of inhibition and allosteric activation of the kinase domain of HER2 protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(21), 18756-18765. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.206193>
- Akgeç, B. (2010). *Elektronik Yapılarda DFT Tabanlı Hesaplamalar ve Nano Düzeydeki Molekül Bağlılarının İletim katsayısı*. Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
- Arısoy, M. & Temiz Arpacı, Ö. (2016). Molecular Modelling Studies of some Benzoxazole Derivatives. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 40(1), 1-15.
- Arslan, T. (2005). *Schiff Bazları ve Schiff Bazlarının Lantanit Kompleksleri Üzerinde DeneySEL ve Teorik Çalışmalar*. Doktora Tezi, İonnina Üniversitesi, Yunanistan ve Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir.
- Atkins, P., de Paula, J., & Keeler, J. (2017). *Atkins' Physical Chemistry*. 11th Edition. Oxford University Press, Oxford.
- Bader, R. F. W. (1990). *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Oxford University Press, Oxford.
- Başak, S. (2023). *Antitümör ve antikanserojen etkili bazı schiff bazı moleküllerinin moleküler yerleştirme yöntemi ile incelenmesi* [Yüksek Lisans Tezi, Sinop Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü].
- Başak, S., & Ersanlı, C. C. (2024). Structure Elucidation of Schiff Base-Containing Compound by Quantum Chemical Methods. *International Scientific and Vocational Studies Journal*, 8(2), 129-136. <https://doi.org/10.47897/bilmes.1553500>
- Becke, A. D. (1993). Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648-5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- Biovia, D. et al. (2016). Dassault Systemes BIOVIA, Discovery Studio Visualizer, v. 17.2. Dassault Systemes.
- Cavasotto, C. N., & Orry, A. J. (2007). Ligand docking and structure-based virtual screening in drug discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 7(10), 1006-1014. <https://doi.org/10.2174/156802607780906753>
- Chattaraj, P. K. (2009) *Chemical Reactivity Theory-A Density Functional View*. CRC Press, Boca Raton. <https://doi.org/10.1201/9781420065442>
- Chattaraj, P. K., Sarkar, U., & Roy, D. R. (2006). Electrophilicity index. *Chemical Reviews*, 106(6), 2065–2091. <https://doi.org/10.1021/cr040109f>
- Chemla, D. S., & Zyss, J. (1987). *Nonlinear optical properties of organic molecules and crystals*. Academic Press. NewYork

- Cheng, Y. J., Yang, S. H., & Hsu, C. S. (2009). Synthesis of conjugated polymers for organic solar cell applications. *Chemical Reviews*, 109(11), 5868-5923. <https://doi.org/10.1021/cr900182s>
- Cocco, E., Lopez, S., Santin, A. D., & Scaltriti, M. (2019). Prevalence and role of HER2 mutations in cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, 199, 188-196. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.03.010>
- Cossi, M., Barone, V., Cammi, R., & Tomasi, J. (1996) Ab Initio Study of Solvated Molecules: A New Implementation of the Polarizable Continuum Model. *Chemical Physics Letter*, 255, 327-335. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(96\)00349-1](https://doi.org/10.1016/0009-2614(96)00349-1)
- Cramer, C. J. (2004). Essentials of Computational Chemistry, Theories and Models, Effective Core Potentials. 2nd Edition, Wiley, Hoboken, 179.
- Cramer, C. J. (2013). Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models (2nd ed.), John Wiley & Sons Ltd, England, 2004.
- Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (1999). Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics. *Chemical Reviews*, 99(8), 2161-2200. <https://doi.org/10.1021/cr960149m>
- Curtiss, L. A., Redfern, P. C., & Raghavachari, K. (2007). Gaussian-4 theory. *The Journal of Chemical Physics*, 126(8), 084108. <https://doi.org/10.1063/1.2436888>
- Curtiss, L. A., Redfern, P. C., Raghavachari, K., & Pople, J. A. (1998). Assessment of Gaussian-2 and density functional theories for the computation of ionization potentials and electron affinities. *Journal of Chemical Physics*, 109(1). <https://doi.org/10.1063/1.476538>
- Dennington, R., Keith, T., & Millam, J. (2007). Gauss View, Version 4.1.2. Semichem Inc., Shawnee Mission.
- Desiraju, G. R. (1989). *Crystal engineering: The design of organic solids*. Elsevier.
- Dirlik, O. (2013). *3-Bromofenil Boronik Asit Molekülünün Moleküler Yapı Parametreleri ve Titreşim Frekanslarına Çözücü Etkisinin DeneySEL ve Teorik Olarak İncelenmesi*. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi), Ahi Evran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırşehir.
- Ditchfield, R., Hehre, W. J., & Pople, J. A. (1971). Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. *Journal of Chemical Physics*, 54, 724-728. <https://doi.org/10.1063/1.1674902>
- Donald, W. R. (2003). *Computational chemistry using the PC* (3rd ed., pp. 68-97). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- Eldridge, M. D., Murray, C. W., Auton, T. R., Paolini, G. V., & Mee, R. P. (1997). Empirical scoring functions: I. The development of a fast empirical scoring function to estimate the binding affinity of ligands in receptor complexes. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 11(5), 425-445. <https://doi.org/10.1023/A:1007996124545>
- Erdem, S. S. (2006). Hesapsal organik kimya ders notları (ss. 17-19). Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya Programı.

- Ersanlı, C. C., & Başak, S. (2024). Quantum Mechanical Calculations and Molecular Docking Simulation Studies of *N*-(5-chloro-2-oxobenzyl)-2-hydroxy-5-methylanilinium Compound. *International Scientific and Vocational Studies Journal*, 8(2), 162-177. <https://doi.org/10.47897/bilmes.1573560>
- Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7, 83-89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>
- Fleming, I. (2010). Molecular orbitals and organic chemical reactions. John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9780470689493>
- Foresman, J. B., & Frisch, A. (1996) Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. 2nd Edition, Gaussian Inc., Pittsburgh.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Montgomery, J. A., Vreven, T., Kudin, K. N., Burant, J. C., Millam, J. M., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A. V., Bloino, J., Janesko, B. G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H. P., Ortiz, J. V., Izmaylov, A. F., Sonnenberg, J. L., Williams, C., Ding, F., Lipparini, F., Egidi, F., Goings, J., Peng, B., Petrone, A., Henderson, T., Ranasinghe, D., Zakrzewski, V. G., Gao, J., Rega, N., Zheng, G., Liang, W., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Throssell, K., Montgomery, J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Millam, J. M., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Dapprich, S., Daniels, A. D., Farkas, Ö., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., & Fox, D. J. (2004). Gaussian 03, revision E.01 [Computer software]. Gaussian, Inc.
- Fukui, K. (1975). Theory of Orientation and Stereoselection. Springer-Verlag, New York. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-61917-5>
- Gece, G. (2008). The Use of Quantum Chemical Methods in Corrosion Inhibitor Studies. *Corrosion Science*, 50, 2981-2992. <http://dx.doi.org/10.1016/j.corsci.2008.08.043>
- Geerlings, P., De Proft, F., & Langenaeker, W. (2003). Conceptual density functional theory. *Chemical reviews*, 103(5), 1793-1873. <https://doi.org/10.1021/cr990029p>
- Genheden, S., & Ryde, U. (2015). The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 10(5), 449-461. <https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1032936>
- Giannakis, M., Mu, X. J., Shukla, S. A., Qian, Z. R., Cohen, O., Nishihara, R., Bahl, S., Cao, Y., Amin-Mansour, A., Yamauchi, M., Sukawa, Y., Stewart, C., Rosenberg, M., Mima, K., Inamura, K., Noshio, K., Nowak, J. A., Lawrence, M. S., Giovannucci, E. L., Chan, A. T., ... Garraway, L. A. (2016). Genomic Correlates of Immune-Cell Infiltrates in Colorectal Carcinoma. *Cell reports*, 15(4), 857-865. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.03.075> Giannakis, M., Mu, X. J., Shukla, S. A., Qian, Z. R., Cohen, O., Nishihara, R., Bahl, S.,

- Cao, Y., Amin-Mansour, A., Yamauchi, M., Sukawa, Y., Stewart, C., Rosenberg, M., Mima, K., Inamura, K., Nosho, K., Nowak, J. A., Lawrence, M. S., Giovannucci, E. L., Chan, A. T., ... Garraway, L. A. (2016). Genomic Correlates of Immune-Cell Infiltrates in Colorectal Carcinoma. *Cell Reports*, 15(4), 857-865. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.03.075>
- Gill, P. M. W. (1996). DFT, HF and the self-consistent field. In P. v. R. Schleyer (Ed.), *Encyclopedia of computational chemistry* (pp. 65-87). John Wiley & Sons Ltd.
- Glendening, E. D., Landis, C. R., & Weinhold, F. (2013). NBO 6.0: natural bond orbital analysis program. *Journal of Computational Chemistry*, 34(16), 1429-1437. <https://doi.org/10.1002/jcc.23266>
- Glover, F. W., & Laguna, M. (1997). *Tabu Search*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-6089-0>
- Gözütok, A. (2009). *1,4-Diaminobütan Molekülünün Titreşim Spektrumlarının Teorik Olarak İncelenmesi*. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi), Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Hansch, C., Leo, A., & Hoekman, D. (1995). *Exploring QSAR: Hydrophobic, electronic, steric constants*. ACS, Washington, DC.
- Hirshfeld, F. L. (1977). Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities. *Theoretica Chimica Acta*, 44(2), 129-138. <https://doi.org/10.1007/bf00549096>
- Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review B*, 136, 864-871. <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>
- Höltje, H. D., Sippl, W., Rognan, D., & Folkers, G. (2003). *Molecular modelling* (2nd ed., pp. 18–78). Weinheim: Wiley-VCH.
- Jelsch, C., & Bibila Mayaya Bisseyou, Y. (2023). Deciphering the driving forces in crystal packing by analysis of electrostatic energies and contact enrichment ratios. *IUCrJ*, 10(Pt 5), 557-567. <https://doi.org/10.1107/S2052252523005675>
- Jensen, F. (1999) *Introduction to Computational Chemistry*. John Wiley & Sons, Chichester, England.
- Kandoth, C., McLellan, M. D., Vandin, F., Ye, K., Niu, B., Lu, C., Xie, M., Zhang, Q., McMichael, J. F., Wyczalkowski, M. A., Leiserson, M. D. M., Miller, C. A., Welch, J. S., Walter, M. J., Wendl, M. C., Ley, T. J., Wilson, R. K., Raphael, B. J., & Ding, L. (2013). Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*, 502(7471), 333-339. <https://doi.org/10.1038/nature12634>
- Karadayi, N., Çakmak, S., Odabaşoğlu, M., & Büyükgüngör, O. (2005). 1,3-Bis(4-methylphenyl)triazene, 1-(4-chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)triazene and 1-(4-fluorophenyl)-3-(4-methylphenyl)triazene. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 61(o5), o303-o305. <https://doi.org/10.1107/S0108270105004373>
- Karelson, M., Lobanov, V. S., & Katritzky, A. R. (1996). Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Chemical Reviews*, 96(3), 1027-1044. <https://doi.org/10.1021/cr950202r>

- Kaya, M. F. (2013). *Bazı Pirolidin Türevlerinin Titreşim Spektroskopisi ile Deneysel ve Teorik Olarak İncelenmesi*. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi), Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
- Khalilov, A. N., Khrustalev, V. N., Tereshina, T. A., Akkurt, M., Rzayev, R. M., Akobirshoeva, A. A., & Mamedov, İ. G. (2022). Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 1-(*tert*-butyl-amino)-3-mesitylpropan-2-ol hemi-hydrate. *Acta crystallographica. Section E, Crystallographic communications*, 78(5), 525-529. <https://doi.org/10.1107/S2056989022004297>
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 3(11), 935-949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>
- Koch, W., & Holthausen, M. C. (2001). *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. 2nd Edition, Wiley.
- Kohn, W., Becke, A. D., & Parr, R. D. (1996). Density Functional Theory of Electronic Structure. *The Journal of Physical Chemistry*, 100, 12974-12980. <http://dx.doi.org/10.1021/jp960669l>
- Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*, 140(4A), A1133-A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>
- Kreuzer, J., Lechtenberg, B. C., Rötzer, A., & Sieber, S. A. (2019). Triazenes and diazenes: A comparative study of reactivity and biological activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(14), 6580-6590. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00222>
- Kurt, M. (2003). *Bazı metal(II) benzimidazol bileşiklerinin yapılarının kırmızı altı spektroskopisi yöntemiyle araştırılması ve 1,2-bis(4-pyridyl) ethane molekülünün titreşim spektrumunun teorik olarak incelenmesi*. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Leach, A. E. (2001). *Molecular modelling: Principles and applications* (pp. 455-501). England: Pearson Education Limited.
- Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review. B, Condensed matter*, 37(2), 785-789. <https://doi.org/10.1103/physrevb.37.785>
- Lewis, D. F. V., Ioannides, C., & Parke, D. V. (1994). Interaction of a series of nitriles with the alcohol-inducible isoform of P450: Computer analysis of structure-activity relationships. *Xenobiotica*, 24(5), 401-408. <https://doi.org/10.3109/00498259409043243>
- Liu, Z., Li, Y., Han, L., Li, J., Liu, J., Zhao, Z., Nie, W., Liu, Y., & Wang, R. (2015). PDB-wide collection of binding data: current status of the PDBbind database. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 31(3), 405-412. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu626>
- Maliszewski, D., & Drozdowska, D. (2022). Recent Advances in the Biological Activity of s-Triazine Core Compounds. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(2), 221. <https://doi.org/10.3390/ph15020221>
- March, J. (1992). *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. Wiley.

- McKinnon, J. J., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A. (2007). Towards Quantitative Analysis of Intermolecular Interactions with Hirshfeld Surfaces. *Chemical Communications*, 37, 3814-3816. <http://dx.doi.org/10.1039/b704980c>
- McKinnon, J. J., Spackman, M. A., & Mitchell, A. S. (2004). Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallographica. Section B, Structural Science*, 60(5), 627-668. <https://doi.org/10.1107/S0108768104020300>
- McMurry, J. (1999). Organic chemistry. 5th Edition, Brooks Cole, California.
- McQuarrie, D. A. (2000). Statistical Mechanics. University Science Books, Sausalito, 55.
- McQuarrie, D. A., & Simon, J. D. (1999). Molecular Thermodynamics. University Science Books, Sausalito.
- Mennucci, B. (2006). Time dependent solvation: A new frontier for quantum mechanical continuum models. *Theoretical Chemistry Accounts*, 116, 31-42. <https://doi.org/10.1007/s00214-005-0021-0>
- Mishra, A., Ma, C. Q., & Bäuerle, P. (2009). Functional oligothiophenes: molecular design for multidimensional nanoarchitectures and their applications. *Chemical Reviews*, 109(3), 1141-1276. <https://doi.org/10.1021/cr8004229>
- Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., & Olson, A. J. (1998). Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and Empirical Binding Free Energy Function. *Journal of Computational Chemistry*, 19, 1639-1662. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096987X\(19981115\)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-BC](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096987X(19981115)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-BC)
- Mulliken, R. S. (1955). Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. I. *The Journal of Chemical Physics*, 23, 1833-1840. <http://dx.doi.org/10.1063/1.1740588>
- Nakamoto, K. (1986). Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds (4th ed., p. 95). New York, NY: Wiley.
- Oshiro, C. M., Kuntz, I. D., & Dixon, J. S. (1995). Flexible ligand docking using a genetic algorithm. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 9, 113-130. <https://doi.org/10.1007/BF00124402>
- Öztürk, S., Aycan, T., Demircioğlu, Z., & Ersanlı, C. C. (2023). Quantum Mechanical Calculations, Hirshfeld Surface Analysis, Molecular Docking, ADME and Toxicology Studies of the Ethyl 4-chloro-2-[(4-nitrophenyl)hydrazono]-3-oxobutrate Compound. *International Scientific and Vocational Studies Journal*, 7(2), 109-121. <https://doi.org/10.47897/bilmes.1385170>
- Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews*, 9(2), 91-102. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>
- Parr, R. G., & Pearson, R. G. (1983). Absolute Hardness: Companion Parameter to Absolute Electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, 105, 7512-7516. <https://doi.org/10.1021/ja00364a005>
- Parr, R. G., von Szentpaly, L., & Liu, S. (1999) Electrophilicity Index. *Journal of the American Chemical Society*, 121, 1922-1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>

- Parr, R. G., & Yang, W. (1989). *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press.
- Politzer, P., & Murray, J. S. (2002). The Fundamental Nature and Role of the Electrostatic Potential in Atoms and Molecules. *Theoretical Chemistry Accounts*, 108, 134-142. <http://dx.doi.org/10.1007/s00214-002-0363-9>
- Popelier, P. (2000). *Atom in Molecules: An Introduction*, UK, Pearson Education.
- Pople, J. A., Krishnan, R., Schlegel, H. B., & Binkley, J. S. (1979). Derivative studies in Hartree-Fock and Møller-Plesset theories. *International Journal of Quantum Chemistry*, 13(S13), 225-233. <https://doi.org/10.1002/qua.560160825>
- Prasad, P. N. & Williams, D. J. (1991). Introduction to Nonlinear Optical Effects in Molecules and Polymers. John Wiley & Sons Inc., Hoboken, 106-130.
- Pulay, P. (1987). *Analytical derivative methods in quantum chemistry*. In K. P. Lawley (Ed.), *Ab initio methods in quantum chemistry* (pp. 118-143). John Wiley & Sons Ltd.
- Ramaswamy, A., Balasubramanian, S., & Rajagopalan, M. (2021). Molecular Docking for Computer-Aided Drug Design Fundamentals, Techniques, Resources and Applications, Chapter 12 - Biomolecular Talks- Part 2: Applications and Challenges of Molecular Docking Approaches, 245-269. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822312-3.00024-2>
- Razavi, P., Chang, M. T., Xu, G., Bandlamudi, C., Ross, D. S., Vasan, N., Cai, Y., Bielski, C. M., Donoghue, M. T. A., Jonsson, P., Penson, A., Shen, R., Pareja, F., Kundra, R., Middha, S., Cheng, M. L., Zehir, A., Kandath, C., Patel, R., Huberman, K., ... Baselga, J. (2018). The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell*, 34(3), 427-438.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.08.008>
- Reed, A. E., Weinstock, R. B., & Weinhold, F. (1985). Natural Population Analysis. *The Journal of Chemical Physics*, 83(2), 735-746. <https://doi.org/10.1063/1.449486>
- Robertson, A. G., Kim, J., Al-Ahmadie, H., Bellmunt, J., Guo, G., Cherniack, A. D., Hinoue, T., Laird, P. W., Hoadley, K. A., Akbani, R., Castro, M. A. A., Gibb, E. A., Kanchi, R. S., Gordenin, D. A., Shukla, S. A., Sanchez-Vega, F., Hansel, D. E., Czerniak, B. A., Reuter, V. E., Su, X., ... Lerner, S. P. (2017). Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*, 171(3), 540-556.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.007>
- Sato, J. D., Kawamoto, T., Le, A. D., Mendelsohn, J., Polikoff, J., & Sato, G. H. (1983). Biological effects in vitro of monoclonal antibodies to human epidermal growth factor receptors. *Molecular Biology & Medicine*, 1, 511-529.
- Schoone, K., Smets, J., Ramaekers, R., Houben, L., Adamowicz, L. and Maes, G. (2003). Correlations between experimental matrix-isolation FT-IR and DFT(B3LYP) calculated data for isolated 1:1 H-bonded complexes of water and pyridine or imidazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 649(1-2), 61-68.
- Shoichet, B. K., McGovern, S. L., Wei, B., & Irwin, J. J. (2002). Lead discovery using molecular docking. *Current Opinion in Chemical Biology*, 6(4), 439-446. [https://doi.org/10.1016/s1367-5931\(02\)00339-3](https://doi.org/10.1016/s1367-5931(02)00339-3)

- Spackman, M. A., & Jayatilaka, D. (2009). Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*, 11(1), 19-32. <http://dx.doi.org/10.1039/B818330A>
- Spek A. L. (2009). Structure validation in chemical crystallography. *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography*, 65 (Pt 2), 148-155. <https://doi.org/10.1107/S090744490804362X>
- Stoe & Cie, X-RED32 Version 1.04, Stoe & Cie, Darmstadt, Germany, 2002.
- Svetlov, S. I., & Vovk, M. A. (2021). Recent advances in the chemistry of triazenes: Applications in drug discovery and materials science. *Chemical Reviews*, 121(15), 9026-9101. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01149>
- Şahin, M. (2013). *4 Tolilboronik Asit Molekülünün Titreşimsel Spektrumlarının Teorik ve Deneysel Yöntemlerle İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Nevşehir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Nevşehir.
- Taylor, R. D., Jewsbury, P. J., & Essex, J. W. (2002). A review of protein-small molecule docking methods. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 16(3), 151-166. <https://doi.org/10.1023/A:1019922017592>
- Tomasi, J., Mennucci, B., & Cammi, R. (2005). Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical Review*, 105, 2999-3094. doi:10.1021/cr9904009
- Tomasi, J., & Persico, M. (1994) Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chemical Reviews*, 94, 2027-2094. <https://doi.org/10.1021/cr00031a013>
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- Turner, M. J., Mckinnon, J. J., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., Spackman, P. R., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A. (2017). *CrystalExplorer17*. University of Western Australia, Perth.
- Tyzack, J. D., Fernando, L., Ribeiro, A. J. M., Borkakoti, N., & Thornton, J. M. (2018). Ranking enzyme structures in the PDB by bound ligand similarity to biological substrates. *Current Opinion in Chemical Biology*, 26(4), 565-571.
- Ushiro, H., & Cohen, S. (1980). Identification of phosphotyrosine as a product of epidermal growth factor-activated protein kinase in A-431 cell membranes. *Journal of Biological Chemistry*, 255(17), 8363-8365. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)49765-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)49765-2)
- Warren, G. L., Andrews, C. W., Capelli, A. M., Clarke, B., LaLonde, J., Lambert, M. H., Lindvall, M., Nevins, N., Semus, S. F., Senger, S., Tedesco, G., Wall, I. D., Woolven, J. M., Peishoff, C. E., & Head, M. S. (2006). A critical assessment of docking programs and scoring functions. *Journal of medicinal chemistry*, 49(20), 5912-5931. <https://doi.org/10.1021/jm050362n>
- Xiaohong, L., Ruizhou, Z., & Xianzhou, Z. (2010). Computational study of imidazole derivative as high energetic materials. *Journal of Hazardous Materials*, 183, 622-631. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.07.070>
- Yang, W., & Parr, R. G. (1985). Hardness, softness, and the Fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *Proceedings of the National Academy*

of Sciences of the United States of America, 82(20), 6723-6726.
<https://doi.org/10.1073/pnas.82.20.6723>

Yılmaz, F. (2011). *Bazı imidazol türevlerinin metal kompleksleri üzerine yapılan kuantum kimyasal hesaplamalar*. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.

Yılmaz, M. (2022). Kanser epidemiyolojisi. *Kanser genetiği ve moleküler biyolojisi* (pp. 3-25). Nobel.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Hilal Nur YOĞURTÇU
Yabancı Dili : İngilizce
ORCID ID : 0009-0009-9762-5595

Eğitim Durumu

Lise : Karabük Demirçelik Anadolu Lisesi, 2012
Lisans : Karabük Üniversitesi, Metalürji ve Malzeme Mühendisliği, 2017

Mesleki Deneyim

İş Yeri : Sinop Gençlik ve Spor İl Müdürlüğü, Gençlik Merkezi, 2019-

Yayın Listesi :

- Yoğurtçu, H. N., & Ersanlı, C. C. (2025).** Structural Parameters, NLO, HOMO, LUMO, MEP, Chemical Reactivity Descriptors, Mulliken-NPA, Thermodynamic Functions, Hirshfeld Surface Analysis and Molecular Docking of 1,3-Bis(4-methylphenyl)triazine. *International Scientific and Vocational Studies Journal*, 9(1), 130-144. <https://doi.org/10.47897/bilmes.1697802>
- Yoğurtçu, H. N., & Ersanlı, C. C. (2024).** *Uses and applications of X-rays in industry.* In Ö. Karataş (Ed.), *Various applications of physics: Past, present and future* (pp. 28-53). BIDGE Publications. ISBN 978-625-372-422-1