

Benzotiyazol ve 1,3,4-Tiyadiazol İçeren Tek Kristalin Sentezi ve Teorik Olarak İncelenmesi

Tuncay KARAKURT^{1*}, Hakan TAHTACI², Mustafa ER²

ÖZET: Bu çalışmada tiyadiazol ve benzotiyazol halkası içeren 3-((5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)benzo[d]tiyazol-2(3H)-on bileşiğinin yapısı, X-ışını kırınım yöntemi ve IR, NMR spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Deneysel çalışmalara destek olması amacı ile de B3LYP metodu ve 6-31G(d,p) temel seti kullanılarak teorik çalışmalar yapılarak bazı yapısal parametreler hesaplanmıştır. Özellikle kristalin reaktif bölgelerini incelemek için kısmi atom yükü ve moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) ve Hirshfeld yüzey analizleri yapıldı. Son olarak da AIM yük analizi kullanılarak moleküller arası etkileşimlerin özellikleri incelenmiştir. Hesaplanan sonuçların, X-ışını verileriyle uyumlu olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Benzotiyazol, X-ışını, MEP, Hirshfeld, AIM

Experimental and Theoretical Investigation of Single Crystal Containing Benzothiazole and Thiadiazole

ABSTRACT: In this study, the structure of 3-((5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl) methyl) benzo[d]thiazol-2(3H)-one containing thiadiazole and benzothiazole ring were characterized using X-ray diffraction and IR, NMR spectroscopic methods. In order to support experimental studies, some structural parameters have been calculated by using B3LYP method and 6-31G(d, p) basic set. In particular, partial atomic charge and molecular electrostatic potential (MEP) and Hirshfeld surface analyzes were performed to examine the crystalline reactive regions. Finally, the properties of intermolecular interactions were investigated using AIM charge analysis. It was observed that the calculated results were consistent with X-ray data.

Keywords: Benzothiazole, X-ray, MEP, Hirshfeld, AIM

¹ Tuncay KARAKURT (Orcid ID: 0000-0001-6944-9883), Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Kimya ve Proses Mühendisliği, 40100, Kırşehir.

² Hakan TAHTACI (Orcid ID: 0000-0002-0657-6268), Karabük Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 78050, Karabük.

² Mustafa ER (Orcid ID: 0000-0002-0868-2101), Karabük Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 78050, Karabük.

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Tuncay KARAKURT, e-mail: tuncaykarakurt@gmail.com

GİRİŞ

Benzotiyazol ve tiyadiazol sahip oldukları geniş spektrumlu biyolojik aktivitelerinden dolayı heterosiklik kimyada önemli bir sınıfı oluşturmaktadırlar. Laboratuvar ortamında bu bileşikler ihtiva eden çeşitli ilaç etken maddeleri sentezlenmiş ve yapılan farmakolojik çalışmalar sonrasında bu ilaçlar hastalıkların tedavisi için insanlığın hizmetine sunulmuştur. Benzotiyazoller zayıf bazik özellik gösteren ve çeşitli biyolojik aktiviteye sahip heterosiklik bir bileşiktir. Benzotiyazoller sahip oldukları biyolojik aktivite ile günümüz bilim dünyasında büyük ilgi çekmektedir. Biyoorganik alanında, tıbbi kimyada ve ilaç kimyasındaki uygulamalarda yaygın olarak yer almaktadırlar (Alam ve ark., 2017). Benzotiyazoller; antitümör, antimikrobiyal, antidiyabetik, antikonvülzan ve antienflamatuvar gibi farklı biyolojik aktivitelerinden dolayı ilgi çekici maddeler olup, heterosiklik bileşiklerde önemli bir sınıf olarak gösterilirler (Lindgren ve ark., 2014). Benzotiyazol ve türevleri tıbbi kimyada terapötik (tedavi edici) ajan olarak önemli bir sınıf oluştururlar. Literatür taraması bu bileşiğin antitümör ve antioksidan aktivitelerini içeren farklı farmakolojik etkiyle ilişkili olduğunu açığa çıkarmıştır (Gabr ve ark., 2014). Benzotiyazol ve türevleri delokalize olmuş π elektron sistemlerine sahiptir, bu ise benzotiyazol ve türevlerinin π - π etkileşimleri yoluyla DNA moleküllerine bağlanma olanağını sağlamıştır. Bundan dolayı antitümör, antiinfektivite, antifungal veya antihelmitik aktivite gibi kompleks biyolojik özellikler sergilerler (Asati ve ark., 2015). 2-Aril benzotiyazol gibi çeşitli benzotiyazoller benzersiz yapılarından dolayı daha çok dikkat çekmekte olup bu bileşikler radyoaktif amiloid görüntüleme ajanı ve antikanser ajanı olarak kullanılmaktadır (Alam ve Lee, 2017). 1950'li yıllarda 2-aminobenzotiyazoller hakkında yoğun çalışmalar yapılmış, bu bileşiklerin tıbbi kimyada ayrıcalıklı yapılardan biri olduğu belirtilmiş ve kanser hücrelerinde sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (Alam ve Lee, 2017). Tiyadiazol

yapılarında simetrik pozisyonda bulunan üç heteroatomun varlığı bu yapıların ilgi çeken fizyolojik özelliklere sahip olmasına neden olmuştur. Son yıllarda tiyadiazol bileşiklerinin farklı sınıfları yoğun araştırmalara konu olmuştur. Tiyadiazol bileşikleri sahip oldukları antimikrobiyal, antienflamatuvar, antikonvülzan, antioksidan, antikanser ve antifungal aktiviteleri ile ilgi çekici biyolojik aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir. 1,3,4-Tiyadiazollerin aktivitesinin =N-C-S molekül yapısının varlığından kaynaklanması mümkündür (Noolvi ve ark., 2016).

İki elektron verici azot sistemi (-N=C-S) hidrojen bağlama alanı ile birlikte molekülün farmakodinamik etkisi ile reseptörlerin daha iyi bağlanmasına yardımcı olur (Tang ve ark., 2016). 1,3,4-Tiyadiazoller heterosiklik ve tıbbi kimyada benzersiz yapıları ile anahtar motif rolü oynarlar. Örneğin; piyasada mevcut olarak bulunan Asetazolamid, Metazolamid, Sülfametizol gibi birçok ilaç 1,3,4-tiyadiazol molekülü içerir. Son günlerde 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin antibakteriyel, antifungal, antienflamatuvar, anti-anksiyete ve antitüberküloz aktiviteleri gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip olduğu yayınlanmıştır. Schiff bazı içeren 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin de antikanser, antibakteriyel, antidepresan, antidiyabetik ve antifungal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Bazı bilim adamları da Alzheimer hastalığının tedavisinde potansiyel bir ilaç olarak görülen 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler üzerinde yoğun olarak çalışmaktadır (Tang *et al.*, 2016).

Sentezlenen bu bileşiğin, deneysel çalışmalarına destek olmak amacıyla teoriksel olarak IR, NMR, spektrumları, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası, Hirshfeld yüzey ve AIM yük analizi çalışmaları yapılmıştır.

MATERYAL VE YÖNTEM

Spektroskopik Ölçümler

Bu çalışmada sentezlenen kristalin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Agilent Annual Refill (400 MHz) cihazında, IR spektrumu da

PerkinElmer Infrared Spektroskopisi (FT-IR) cihazında ATR'de alınmıştır. Maddelerin erime noktaları Thermo Scientific IA9000 cihazında belirlenmiştir.

Kristalin Sentezi 2-(2-oksobenzo[d]tiyazol-3(2H)-il)asetonitril (2)'in sentezi

Çift boyunlu bir balon içerisinde benzo[d]tiyazol-2-ol (15,12 g; 0,10 mol) ve potasyum hidroksit (5,61 g, 0,10 mol) etil alkol içerisinde çözüldü. 2-Kloroasetonitril (7,55 g; 0,10 mol) reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyon karışımı 5 saat reflaks edildi. Oluşan ürün sinterli huniden süzüldü. Süzüntü DMF-EtOH (1:6) çözücü karışımından kristallendirildi ve elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Sarı kristal, verim: 16.59 g (%87), E.N. 69-70 °C (DMF-EtOH, 1:6). IR (ATR, cm⁻¹): 3034 (Ar-CH), 2981 (Alifatik CH), 2263 (CN), 1739 (C=O), 1665 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.83 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.20 (m, 1H)]. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 43.86 (-NCH₂), Ar-C [111.83 (CH), 121.64 (CH), 123.91 (CH), 126.72 (CH), 135.62 (C), 137.19 (C)], 115.69 (CN), 170.43 (C=O).

3-((5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)benzo[d]tiyazol-2(3H)-on (3)'un sentezi

Yuvarlak dipli bir balona 2 bileşiği (0,075 mol)'nin 40 ml trifloroasetik asitteki çözeltisine tiyosemikarbazit (0,100 mol) ilave edildi. Karışım 4 saat 60°C'de reflaks edildi. Bu sürenin sonunda, reaksiyon karışımı 200 ml buz-su karışımına döküldü ve seyreltik amonyak ile nötralize edildi. Elde edilen madde sinterli huniden süzüldü. Elde edilen katı madde sırasıyla saf su, etil alkol ve dietil eterle yıkandı. Daha sonra madde DMF-EtOH, (1:2) çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutulur (Şema 1). Son

olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı Açık kahverengi kristal, verim: 16.55 g (%84), E.N. 238-240 °C (DMF-EtOH, 1:2). IR (ATR, cm⁻¹): 3271-3158 (-NH₂), 3035 (Ar-CH), 2979 (Alif. CH), 1740 (C=O), 1667 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5.32 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.20 (m, 2H)], 7.24 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 41.13 (-NCH₂), Ar-C [112.13 (CH), 121.77 (CH), 123.51 (CH), 124.04 (CH), 127.15 (C), 136.60 (C)], Tiyadiazol-C [152.14 (C), 169.24 (C)], 170.15 (C=O).

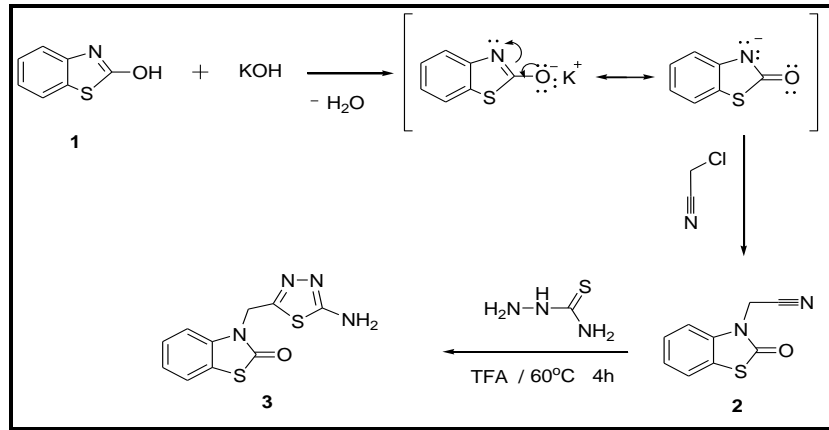
X-Işınları Yapı Belirleme ve Teorik Yöntemler

Kristalin X-ışını kırınım verileri Bruker AXS APEX CCD (Bruker, 2008) difraktometresi ile MoK α ışını ile toplandı. Kristalin yapı çözümü SHELXT-2014 (Sheldrick, 2015b) direkt yöntemler kullanılarak, yapı arıtımı ise en küçük kareler yöntemi kullanılarak SHELXL-2014 (Sheldrick, 2015a) yazılımı ile yapılmıştır. Yapı çözümü ve arıtımı için Olex2 (Dolomanov ve ark., 2009) programı kullanılmıştır. Bileşikle ilgili teorik hesaplamalar, 6-31G(d,p) temel setli (Foresman ve ark., 1996), DFT (B3LYP) (Becke, 1993; Lee ve ark., 1988) teorisini kullanan Gaussian09 programı (Frisch ve ark., 2009) ve sonuçları görselleştirmek için de Gausview 5 programı (Dennington ve ark., 2009) ile kullanıldı. Katı fazda, Hirshfeld yüzey analizi için de CrystalExplorer 17 (Turner ve ark., 2017) programı kullanılmıştır.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Kristalin X-ışını Yapı Analizi

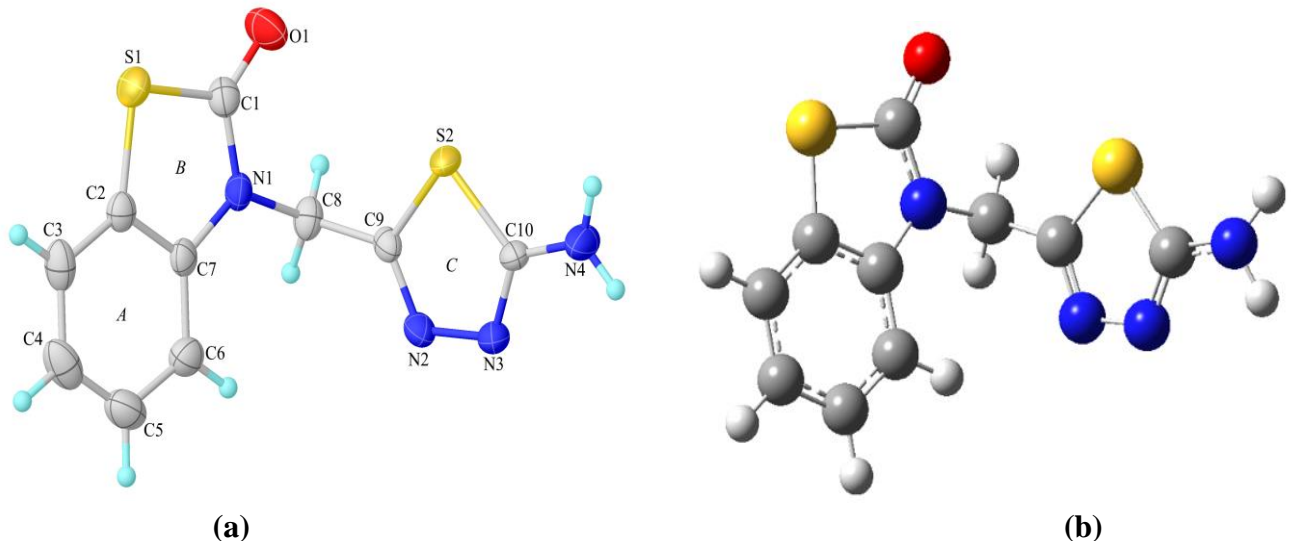
C₁₀H₈N₄OS₂ kristaline ait veri toplama ve arıtım sürecindeki veriler Çizelge 1'de, molekülün, x-ışınları ile elde edilen bir diyagramı Şekil 1a'da ve gaussian programında kullanılan giriş molekülü, Şekil 1b'de verilmiştir.



Şema 1. 3-((5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)benzo[d]tiyazol-2(3H)-on (3) bileşiğinin oluşum mekanizması

Şekil 1a'da gösterilen molekül, simetrik birimde birbirine paralel olan benzotiyazol (A ve B) ve tiyadiazol (C) halkalarına sahiptir. Bu halkalar arasındaki açılar; $A/B=1.25(18)$, $A/C=69.44(19)$ ve $B/C=69.25(17)^\circ$ 'dir. Molekülün tiyadiazol halkasındaki $C9=N2$ ve $C10=N3$ bağ uzunlukları, bunlara karşılık gelen tekli bağ uzunluklarından daha kısa olduğu görülmektedir. Bu bağ uzunlukları sırasıyla, 1.288(5) ve 1.305(5) Å olarak bulunmuş olup literatür değerleri (Er ve ark., 2016) ile uyum içinde olduğu görülmüştür. Ayrıca tiyadiazol halkası içinde yer alan C-S bağı, sp^2 hibritleşmesine sahip olan karbon atomu içerir. Deneysel ve hesaplanan bağ uzunlukları ve bağ açıları Tablo 2'de gösterilmiştir. Kristalde moleküller arası N-H...N ve N-H...O hidrojen bağları ve π - π etkileşimi gözlenmiştir. Moleküller birbirine bu etkileşimler ile bağlanmıştır. N-H...N ve N-H...O hidrojen bağları simetri

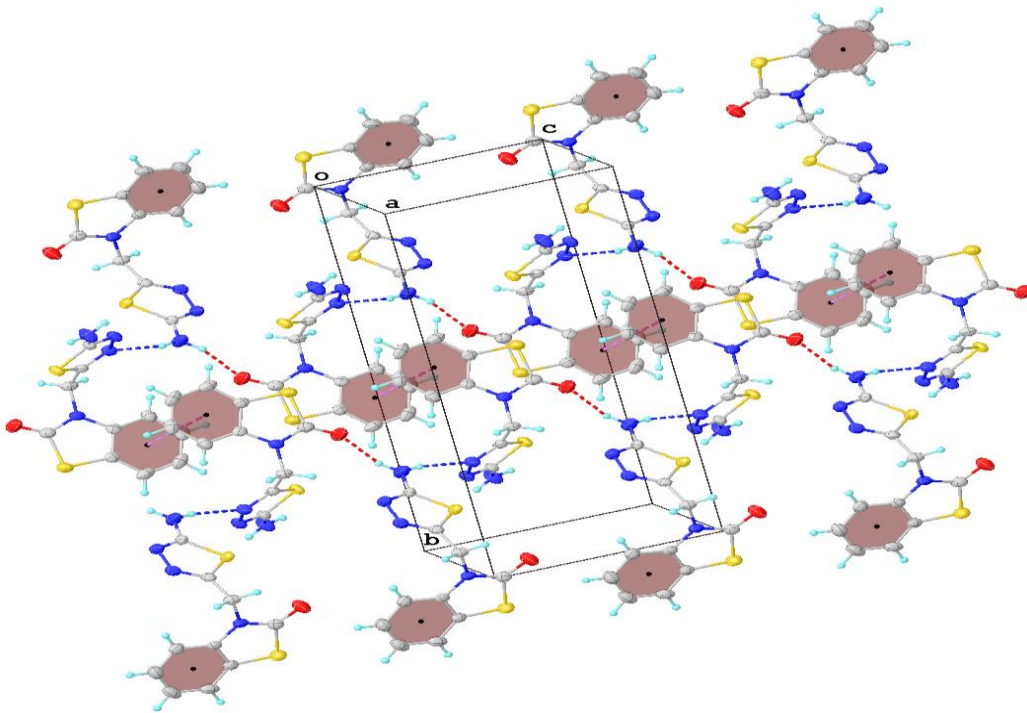
merkezlerine göre sırasıyla C(5) ve C(9) zincir motiflerini oluşturduğu gözlenmiştir. N-H...N etkileşiminde oluşan bağda N4 atomu, H4a ve H4b protonları vasıtasıyla $(1/2+x, 1/2-y, -1/2+z)$ konumunda bulunan N2 atomuna bir hidrojen-bağ vericisi olarak davranmıştır. Aynı şekilde N-H...O etkileşiminde oluşan bağda N4 atomu, H4a ve H4b protonları vasıtasıyla $(1/2+x, 1/2-y, 1/2+z)$ konumunda bulunan O1 atomuna bir hidrojen-bağ vericisi olarak davranmıştır. Ayrıca A halkaları arasında π - π etkileşimleri gözlenmiştir. A halkalarının merkezleri arasında 3.839 (2) Å uzaklık olduğu tespit edilmiştir. Çözüm işlemi sonunda bulunan yapıya ait birim hücre içerisindeki hidrojen bağları ve π - π etkileşimleri ile paketlenme çizimleri sırasıyla Şekil 2'de, hidrojen bağlarına ait bilgiler ise Çizelge 2'de verilmiştir.



Şekil 1. $C_{10}H_8N_4OS_2$ Kristalinin (a) deneysel (b) hesaplanan şekilleri

Çizelge 1. C₁₀H₈N₄OS₂ kristaline ait veri toplama ve arıtım değerleri

Kimyasal Formül	C ₁₀ H ₈ N ₄ OS ₂
Molekül Ağırlığı	264.32
Sıcaklık/K	293(2)
Kristal sistem	Monoklinik
Uzay grubu	P2 ₁ /n
a(Å)	7.2087(8)
b(Å)	18.5770(18)
c(Å)	8.3605(9)
α(°)	90
β(°)	91.052(4)
γ(°)	90
Birim Hücrenin hacmi /Å ³	1119.4(2)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.568
μ/mm ⁻¹	0.463
F(000)	544.0
Kristal boyutu /mm ³	0.21 × 0.17 × 0.15
Radyasyon	MoKα (λ = 0.71073)
θ aralığı/°	6.064-49.932
İndeks Aralığı	-8 ≤ h ≤ 8, -22 ≤ k ≤ 22, -9 ≤ l ≤ 9
Toplanan Yansıma	42500
Bağımsız yansıma	1949 [R _{int} = 0.0405, R _{sigma} = 0.0157]
Parametre sayısı	155
Goodness-of-fit on F ²	1.103
Sonuç R indeksi [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0512, wR ₂ = 0.1905
Sonuç R indeksi [all data]	R ₁ = 0.0526, wR ₂ = 0.1916
Δσ _{max} , Δσ _{min} (e/ Å ³)	0.41/-0.30
CCDC	1905172

**Şekil 2.** C₁₀H₈N₄OS₂ kristalinin simetri eksenleri ile kendini tekrarlaması

Çizelge 2. Kristale ait hidrojen bağı geometrisi (Å, °)

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N4- H4a...N2 ⁱ	0.86	2.11	2.895(5)	151
N4- H4b...O1 ⁱⁱ	0.86	2.15	2.988(5)	166

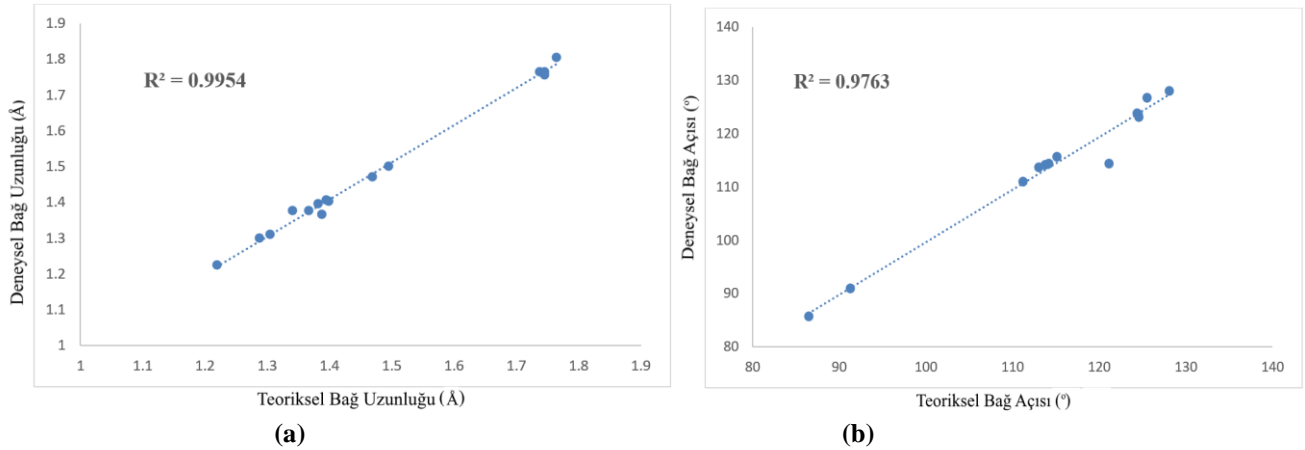
Simetri kodu: (i) 1/2+x,1/2-y,-1/2+z; (ii) 1/2+x,1/2-y,1/2+z

Moleküle ait teorik hesaplamalar için atomik koordinatlar X-ışınları ile elde edilen datalar kullanıldı. Deneysel ve teorik çalışmalardan elde

edilen bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 3'te ve korelasyon grafikleri de Şekil 3'de verilmiştir.

Çizelge 3. C₁₀H₈N₄OS₂ kristalinin hesaplanan ve deneysel geometrik parametreleri

Bağ uzunlukları (Å)	Deneysel	DFT
S2-C9	1.739(3)	1.764
S2-C10	1.745(3)	1.756
S1-C2	1.745(4)	1.765
S1-C1	1.764(4)	1.805
N2-N3	1.389(5)	1.367
N2-C9	1.288(5)	1.298
N1-C7	1.400(5)	1.403
N1-C1	1.367(5)	1.375
N1-C8	1.469(4)	1.471
N3-C10	1.305(5)	1.309
N4-C10	1.340(5)	1.375
C7-C2	1.395(5)	1.405
C7-C6	1.383(5)	1.396
C9-C8	1.496(5)	1.501
C1-O1	1.219(5)	1.222
Bağ Açılı(°)		
C9-S2-C10	86.51(17)	85.76
N3-C10-N4	124.6(3)	123.14
C2-S1-C1	91.30(17)	91.00
N4-C10-S2	121.1(3)	114.35
C9-N2-N3	113.8(3)	114.17
C7-C2-S1	111.2(3)	110.99
C7-N1-C8	124.5(3)	123.63
C3-C2-S1	128.1(3)	128.05
C1-N1-C7	115.1(3)	115.68
O1-C1-S1	124.4(3)	123.82
O1-C1-N1	125.5(4)	126.75
N1-C8-C9	113.0(3)	113.68
N3-C10-S2	114.2(3)	114.35



Şekil 3. Moleküle ait deneysel ve teoriksel (a) bağ uzunlukları (b) bağ açıları arasındaki korelasyon grafikleri

Spektroskopik Çalışmalar

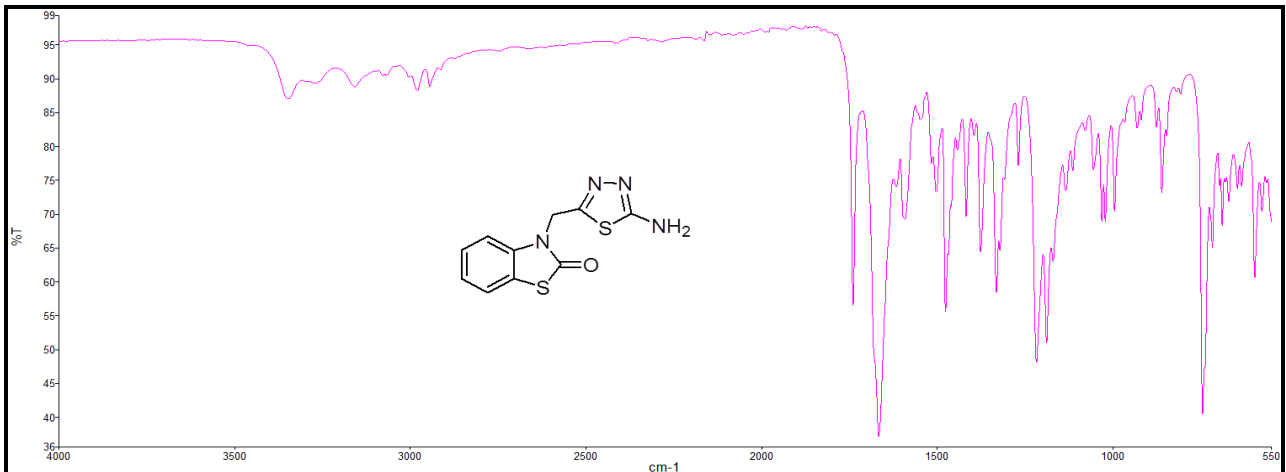
Çalışmanın ilk bölümünde nitril türevleri olan 2-(2-oksobenzo[d]tiyazol-3(2H)-il)asetonitril (**2**) bileşiği, benzo[d]tiyazol-2-ol bileşiğinin (**1**) absöüt etil alkol içerisinde potasyum hidroksit (KOH) ve kloroasetonitril ile olan reaksiyonundan nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu üzerinden (S_N^2) yüksek verimlerle (%87) literatürde belirtilen şekilde elde edildi (Er ve ark., 2014). FT-IR, 1H NMR, ^{13}C NMR spektroskopisi analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatılmıştır. Bu sonuçlar deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir. 2-(2-oksobenzo[d]tiyazol-3(2H)-il)asetonitril'in (**2**) IR spektrumunda 2263 cm^{-1} civarlarında gözlenen absorpsiyon piki $-C\equiv N$ grubunu varlığını işaret etmektedir. Bu yer değiştirme tepkimesinin gerçekleştiğini gösteren en önemli spektral kanıttır. 2-(2-oksobenzo[d]tiyazol-3(2H)-il)asetonitril (**2**) 1H NMR spektrumunda aromatik protonlara ilave olarak azotun elektronegatif etkisiyle 4,83 ppm'de singlet olarak gözlenen ve 2H protona karşılık gelen metilen ($-NCH_2-$) pikleri yapının olduğunun en önemli göstergesidir. Ayrıca 2-(2-oksobenzo[d]tiyazol-3(2H)-il)asetonitril (**2**)'in yapısı ^{13}C NMR spektrumu ile de doğrulandı. Bu spektrumda aromatik karbonlara ilaveten 61,84 ppm'de azota bağlı metilen karbon piklerinin, buna ilave olarak 115,69 ppm de nitril (CN) karbonlarının gözlenmesi (**2**) bileşiğinin olduğunun en önemli göstergesidir. Önerdiğimiz

yapıyı molekülün karbon iskeletine ait diğer spektral veriler doğrulamaktadır.

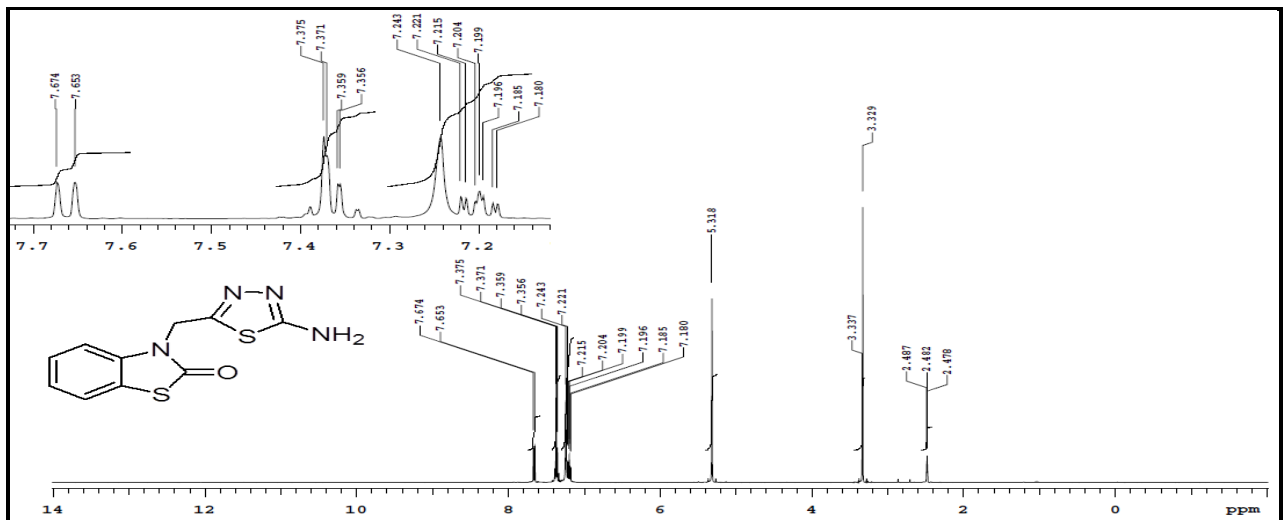
Çalışmanın ikinci bölümünde 3-((5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)benzo[d]tiyazol-2(3H)-on (**3**), 2-(2-oksobenzo[d]tiyazol-3(2H)-il)asetonitril (**2**)'nin tiyosemikarbazit ile trifloroasetik asit (TFA) içerisinde $60\text{ }^\circ\text{C}$ 'de olan reaksiyonundan yüksek verimle (%84) sentezlendi. Başlangıç bileşiği olarak kullanılan 2-(2-oksobenzo[d]tiyazol-3(2H)-il)asetonitril (**2**) ile hedef bileşik olan 3-((5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)benzo[d]tiyazol-2(3H)-on (**3**) literatürde belirtilen şekilde elde edildi (DESai ve ark., 1993; Ece ve ark., 2013). Bu reaksiyonda literatürel verilerden elde edilen sonuçlar trifloroasetik asit (TFA)'in katalitik etkisi altında oluşan pozitif yükü taşıyan iminyum karbonuna tiyosemikarbazitin daha bazik olan hidrazin ucundan nükleofilik saldırısı ile bir katılma gerçekleşir. Daha sonra amonyum iyonunun ayrılması ve ardında da eliminasyonun gerçekleştiği karbon atomuna kükürt atomunun nükleofilik saldırısı üzerinden bir heterosiklizasyon ile 3-((5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)benzo[d]tiyazol-2(3H)-on (**3**) oluştuğu öngörülmektedir (Mascarenhas ve ark., 2008). (**3**) bileşiğinin yapısı FT-IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, spektroskopik analiz teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Bu sonuçlar deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir. (**3**) bileşiğinin IR spektrumlarında, 2-(2-oksobenzo[d]tiyazol-3(2H)-il)asetonitril (**2**) IR

spektrumunda, 2263 cm^{-1} de gözlenen $\text{-C}\equiv\text{N}$ grubuna ait keskin absorpsiyon bantının kaybolması ve buna ilaveten -NH_2 grubuna karşılık gelen simetrik ve asimetric absorpsiyon bantlarının $3271\text{-}3158\text{ cm}^{-1}$ aralığında iki ayrı bant olarak ortaya çıkması halkanın kapandığının en önemli kanıtıdır. **3 Nolu** bileşiğinin yapısı ^1H NMR spektroskopisi ile de doğrulandı. **3 Nolu** bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 1,3,4-tiyadiazol halkasına C-2 pozisyonundan bağlı olan -NH_2 grubuna ait proton sinyali $7,24\text{ ppm}$ 'de 2 protona karşılık gelen bir singlet olarak gözlemlendi. Bu bileşiğin (**3**) -NH_2 grubuna ait proton pikleri D_2O ile yapılan proton döteryum değişimi (exchange) sonucu sinyallerin kaybolduğu gözlemlendi. Yine tiyadiazol halkasının 5-pozisyonundan benzotiyazol gruplarını halkaya

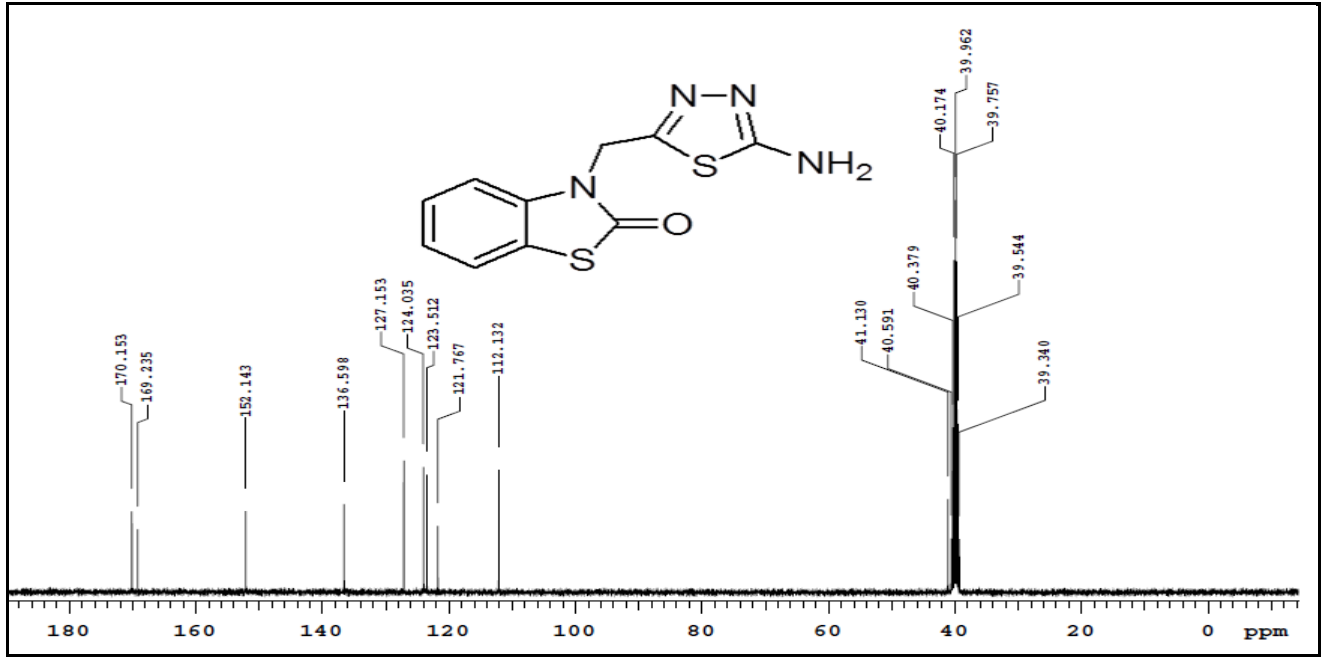
bağlayan metilen (-NCH_2) protonları $5,32\text{ ppm}$ 'de 2 protona karşılık gelen bir singlet olarak gözlemlendi. **3 Nolu** bileşiğinin yapısı ^{13}C NMR spektrumu ile de teyit edildi. Bu bileşiklerdeki tiyadiazol halkasına ait C-2 ve C-5 karbon sinyalleri sırasıyla $152,14$ ve $169,24\text{ ppm}$ de gözlemlendi. ^{13}C NMR spektrumunda, **3** bileşiğindeki 2-amino-1,3,4-tiyadiazol halkasındaki C-2 ve C-5 pozisyonundaki karbonlara ait rezonans değerleri literatür değerleriyle uyumlu olduğu görüldü (Er ve ark., 2016). Önerdiğimiz yapıyı molekülün karbon iskeletine ait diğer spektral veriler doğrular niteliktedir. Elde edilen bileşiğin IR spektrumu Şekil 4'de, NMR spektrumları ise Şekil 5-6'da verilmiştir.



Şekil 4. 3-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)benzo[d]tiyazol-2(3H)-on (**3**) bileşiğine ait IR spektrumu (ATR, cm^{-1}).



Şekil 5. 3-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)benzo[d]tiyazol-2(3H)-on (**3**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO-d_6).



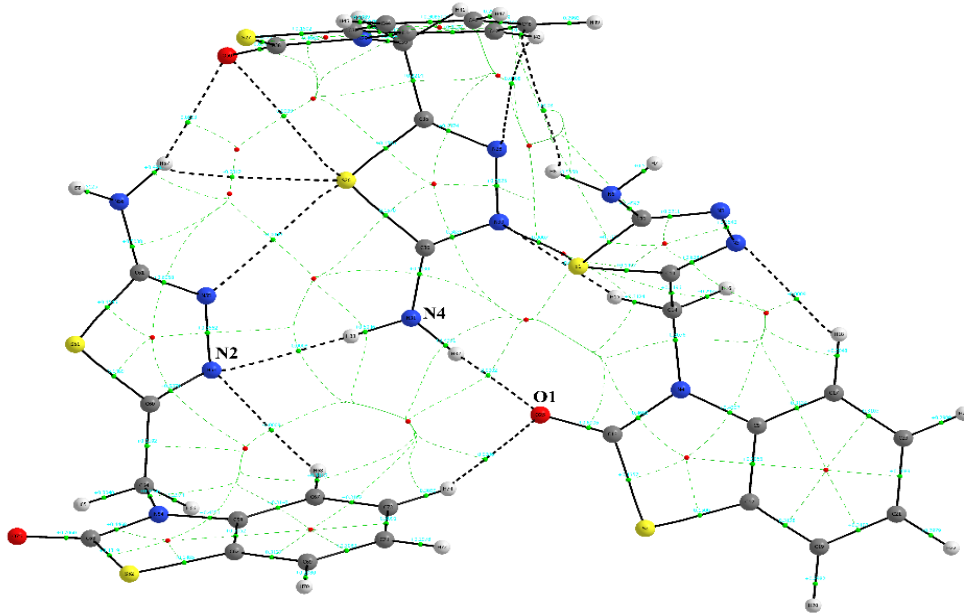
Şekil 6. 3-((5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)benzo[d]tiyazol-2(3H)-on (3) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).

AIM Yük Analizi

Molekül içindeki moleküller arası ve molekül içi hidrojen bağlarının doğasını ve gücü hakkındaki detaylar hakkındaki daha fazla bilgi için baderin QAIM teorisi kullanılmıştır. Kimyasal bir bağın kuvveti, bağlar arasındaki (BCP) elektron yoğunluğu (ρ_{BCP}) kullanılarak elde edilir (Bader, 2006). Bir bağın etkileşim türü bağ kritik noktasındaki (ρ_{BCP})elektron yoğunluğu ile belirlenebilir. BCP' deki kritik noktaların elektron yoğunluğunun Laplacian'ı $\nabla^2(\rho_{BCP})$ ile gösterilir ve kovalent bağlarda bu değer negatif iken iyonik, Van der Waals ve hidrojen etkileşmesi ile oluşan bağlarda ise, pozitifdir. Hidrojen bağının varlığı, QAIM teorisine bağlı olarak, Rozas ve arkadaşlarına göre (Rozas ve ark., 2000) aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir: (i) kovalent karakterde olan güçlü hidrojen bağları $\nabla^2(\rho_{BCP}) < 0$ ve $H_{BCP} < 0$ tarafından karakterize edilir. (ii) kısmi-kovalent karakterde olan orta şiddetteki hidrojen bağları $\nabla^2(\rho_{BCP}) > 0$ ve $H_{BCP} < 0$ tarafından karakterize edilir. (iii) Elektrostatik karakterde olan zayıf hidrojen bağları $\nabla^2(\rho_{BCP}) > 0$ ve $H_{BCP} > 0$ tarafından karakterize edilir ve etkileşen atomlar

arasındaki mesafe Van der-Waal's yarıçapından daha büyüktür. Buradaki H_{BCP} , kritik bağ noktasındaki toplam elektron enerji yoğunluğudur. AIMII (Keith, 2015) programı kullanılarak bileşiğin moleküler grafiği Şekil 7'de gösterilmiştir.

Kritik bağ noktasında (BCP) etkileşen atomların bağları için topolojik parametreler Çizelge 4'te verilmiştir. Moleküler grafikte gözlenen etkileşimlerin çeşitli tipleri geometrikal, topolojik ve enerjik parametrelere bağlı olarak sınıflandırılır. Bu çalışmada ayrıca Bader'in teorisi, hidrojen bağ enerjisini hesaplamak için de kullanılmıştır. Espinosa, hidrojen bağ etkileşim enerjisi ile potansiyel enerji yoğunluğu arasındaki ilişkiyi $E_{int}=1/2(V_{BCP})$ (Espinosa ve ark., 1998) olarak önermiştir. Tablo 6'da görüldüğü gibi N-H...N ve N-H...O hidrojen bağı etkileşimlerindeki $\nabla^2(\rho_{BCP})$ ve H_{BCP} değerleri pozitif çıkmıştır. Rozas ve arkadaşlarının vermiş olduğu iii. kritere göre, N-H...N etkileşmesinin daha pozitif çıkması N-H...O etkileşmesinin daha güçlü olduğunu göstermektedir (Torabi Farkhani ve ark., 2018). Yine AIM hesaplamalarına göre N-H...O hidrojen bağına ait E_{int} enerjisi N-H...N göre daha küçük hesaplanmıştır.



Şekil 7. Kristalin trimer yapısına ait AIM yük analizi sonucu oluşan bağ kritik noktaları

Cizelge 4. Kristalin trimer yapısına ait topolojik parametreler

Etkileşimler	ρ_{BCP} (a.u.)	$\nabla^2\rho_{BCP}$ (a.u.)	G_{BCP} (a.u.)	V_{BCP} (a.u.)	H_{BCP} (a.u.)	E_{int} (kcal/mol)
N-H...N	+0.0113	+0.0366	+0.0084	-0.0076	+0.0008	-2.384
N-H...O	+0.0203	+0.0642	+0.0159	-0.0157	+0.0002	-4.926

$\nabla^2\rho_{BCP}$: laplasyan electron yoğunluğu, G_{BCP} : kinetik electron enerji yoğunluğu,

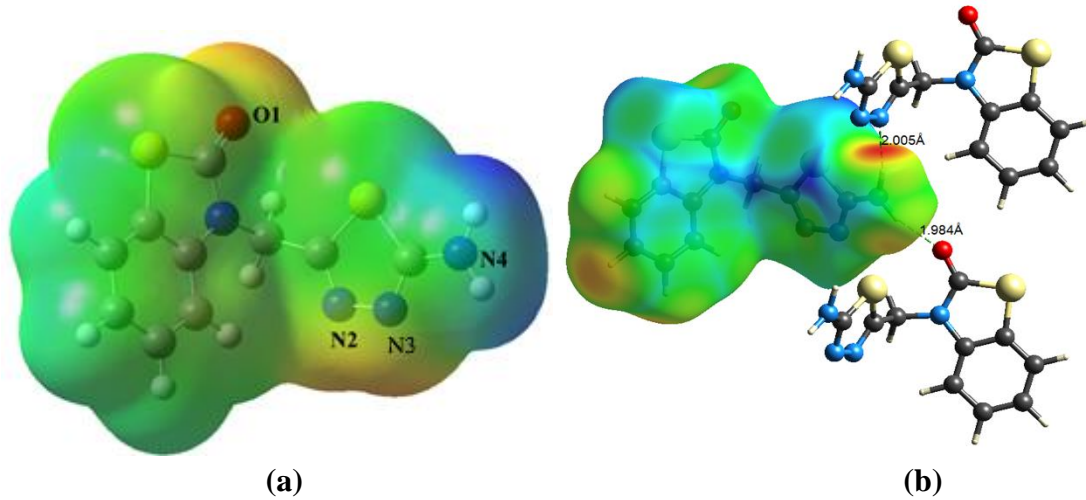
V_{BCP} : potansiyel electron enerji yoğunluğu, H_{BCP} : toplam electron enerji yoğunluğu,

E_{int} : etkileşim enerjisi.

Moleküler Elektrostatik Potansiyel ve Hirshfeld Yüzey Analizi

Kristallerin katı hal durumundaki etkileşimleri biyoaktif bileşiklerin moleküler yapıları hakkındaki ayrıntılı çalışmalar, ilaç tasarımının rasyonelleştirilmesi ve diğer kullanımlar için büyük öneme sahiptir (Alam ve Lee, 2017). Hirshfeld yüzey analizi (Spackman ve ark., 2009) bileşiklerin katı fazdaki, moleküller arası etkileşimleri hakkında ayrıntılı bilgi verir. Bu nedenle, Hirshfeld yüzey analizi, kristalografi alanında büyük bir öneme sahiptir. MEP yüzeyi ise kristalin tüm elektronlar tarafından üretilen net elektrostatik etkiyi ve nükleer yük dağılımını göstermektedir. MEP yüzeyi elektrofilik ve nükleofilik atak bölgelerini ve hidrojen bağlanma etkileşimlerini (Luque ve ark., 2000) ve ayrıca moleküldeki elektrostatik dağılımını göstermektedir (Murray ve ark.,

1996). Kırmızı renkli bölgeler elektron bakımından zengin bölgeleri gösterirken, mavi renkli bölgeler ise elektron eksikliği olan bölgeleri gösterir. Sarı bölgeler daha az elektronca zengin olup açık mavi bölgeler daha az pozitifdir. Moleküler arası etkileşimlerde Negatif yüklü yüzeyler (kırmızı ve sarı) akseptör atomu, pozitif yüklü yüzeyler (mavi) ise donör atomunun olabileceği yerlerdir. Kristalin MEP yüzeyine bakıldığında, mavi renkli bölgede bulunan N4 atomu nükleofillerle (elektronca zengin atom ya da grup), kırmızı bölgelerde bulunan O1, N2 ve N3 atomları ise elektrofillerle (elektronca yoksun atom ya da grup) etkileşim içinde olabileceği söylenebilir (Şekil 8a). Kristalin Hirshfeld yüzey analizine bakıldığında ise (Şekil 8b) N4 atomu donör O1 ve atomları N2 atomları ise akseptör olacak şekilde hidrojen bağı etkileşimleri gözlenmiştir.



Şekil 8. (a) Kristalin MEP ve (b) Hirshfeld yüzey analizleri

SONUÇ

(3-((5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)benzo[*d*]tiyazol-2(3*H*)-on (**3**) kristalinin sentezi gerçekleştirilmiş, yapısı aydınlatılmış ve detaylı moleküler yapısı X-ışınları ve spektroskopik yöntemlerle incelenmiştir. Kristalin bazı parametreleri (bağ uzunlukları, bağ açıları) DFT kuantum kimyasal yaklaşımı kullanılarak hesaplandı. Teorik çalışmalarla ve X-ışınları ile elde edilen yapıların geometrik parametrelerinin uyumlu olduğu görülmüş olup çizilen korelasyon grafiklerinde anlamlı sapma değerleri gözlenmemiştir. AIM yük analizi yöntemi ile moleküller arası hidrojen bağlarının etkileşim güçleri belirlenmiştir. MEP yüzey analizi ile de elektrofilik ve nükleofilik bölgeler belirlenmiş, O1, N2 ve N3 atomlarının elektrofilik, N4 atomunun ise nükleofilik atağa eğilimli olduğu görülmüştür. Son olarak, Hirshfeld yüzey analizi ile kristalin katı hal durumundaki etkileşimleri de incelenmiş olup moleküller arası hidrojen bağı yapabilecek atomların, MEP ve Hirshfeld yüzey analizleri ile tespitlerinin birbirleriyle uyumlu olduğu görülmüştür.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince Desteklenmiştir (Proje Numarası: MMF.A4.18.011).

KAYNAKLAR

- Alam MS, Lee D-U, 2017. Spectral (FT-IR, FT-Raman, UV, and fluorescence), DFT, and solid state interaction analyses of (E)-4-(3, 4-dimethoxybenzylideneamino)-1, 5-dimethyl-2-phenyl-1H-pyrazol-3 (2H)-one. *Journal of Molecular Structure*, 1128: 174-185.
- Asati V, Sahu NK, Rathore A, Sahu S, Kohli D, 2015. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some 1, 3-benzothiazole-2-yl-hydrazone derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 8: 495-499.
- Bader RF, 2006. Pauli repulsions exist only in the eye of the beholder. *Chemistry—A European Journal*, 12: 2896-2901.
- Becke AD, 1993. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98: 5648-5652.
- Bruker A, 2008. APEX2, V2008. 6, SADABS V2008/1, SAINT V7. 60A, SHELXTL V6. 14. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- Dennington R, Keith T, Millam J, 2009. GaussView, version 5. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS.
- DEsai K, Baxi A, 1993. Studies on 2-azetidinone: part-vi synthesis and antimicrobial activity of 5-(2', 4'-dichloro phenoxy methyl)-2-(4. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55.
- Dolomanov OV, Bourhis LJ, Gildea RJ, Howard JA, Puschmann H, 2009. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography*, 42: 339-341.

- Ece A, Sevin F, 2013. The discovery of potential cyclin A/CDK2 inhibitors: a combination of 3D QSAR pharmacophore modeling, virtual screening, and molecular docking studies. *Medicinal chemistry research*, 22: 5832-5843.
- Er M, Isildak G, Tahtacı H, Karakurt T, 2016. Novel 2-amino-1, 3, 4-thiadiazoles and their acyl derivatives: Synthesis, structural characterization, molecular docking studies and comparison of experimental and computational results. *Journal of Molecular Structure*, 1110: 102-113.
- Er M, Şahin A, Tahtacı H, 2014. Synthesis and characterization of novel 1, 3-thiazole and 2-amino-1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 33: 189-198.
- Espinosa E, Molins E, Lecomte C, 1998. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. *Chemical physics letters*, 285: 170-173.
- Foresman JB, Frisch A, 1996. Exploring chemistry with electronic structure methods: a guide to using Gaussian.
- Frisch M, Trucks G, Schlegel HB, Scuseria G, Robb M, Cheeseman J, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson G, 2009. Gaussian 09, revision a. 02, gaussian. Inc., Wallingford, CT, 200.
- Gabr MT, El-Gohary NS, El-Bendary ER, El-Kerdawy MM, 2014. Synthesis and in vitro antitumor activity of new series of benzothiazole and pyrimido [2, 1-b] benzothiazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 85: 576-592.
- Keith TA, 2015. AIMAll (Version 14.11. 23), TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2014.
- Lee C, Yang W, Parr RG, 1988. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37: 785.
- Lindgren EB, de Brito MA, Vasconcelos TR, de Moraes MO, Montenegro RC, Yoneda JD, Leal KZ, 2014. Synthesis and anticancer activity of (E)-2-benzothiazole hydrazones. *European journal of medicinal chemistry*, 86: 12-16.
- Luque FJ, López JM, Orozco M, 2000. Perspective on "Electrostatic interactions of a solute with a continuum. A direct utilization of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects". *Theoretical Chemistry Accounts*, 103: 343-345.
- Mascarenhas NM, Ghoshal N, 2008. An efficient tool for identifying inhibitors based on 3D-QSAR and docking using feature-shape pharmacophore of biologically active conformation—A case study with CDK2/CyclinA. *European journal of medicinal chemistry*, 43: 2807-2818.
- Murray JS, Sen K. (1996). *Molecular electrostatic potentials: concepts and applications*. Elsevier.
- Noolvi MN, Patel HM, Kamboj S, Cameotra SS, 2016. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 1, 3, 4-thiadiazole derivatives of 2-(4-formyl-2-methoxyphenoxy) acetic acid. *Arabian Journal of Chemistry*, 9: S1283-S1289.
- Rozas I, Alkorta I, Elguero J, 2000. Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. *Journal of the American Chemical Society*, 122: 11154-11161.
- Sheldrick GM, 2015a. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 71: 3-8.
- Sheldrick GM, 2015b. SHELXT—Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*, 71: 3-8.
- Spackman MA, Jayatilaka D, 2009. Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*, 11: 19-32.
- Tang J, Liu J, Wu F, 2016. Molecular docking studies and biological evaluation of 1, 3, 4-thiadiazole derivatives bearing Schiff base moieties as tyrosinase inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 69: 29-36.
- Torabi Farkhani E, Pourayoubi M, Izadyar M, Andreev PV, Shchegravina ES, 2018. Evaluation of N—H... S and N—H... π interactions in O, O'-diethyl N-(2, 4, 6-trimethylphenyl) thiophosphate: a combination of X-ray crystallographic and theoretical studies. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 74.
- Turner M, McKinnon J, Wolff S, Grimwood D, Spackman P, Jayatilaka D, Spackman M, 2017. *CrystalExplorer17*. University of Western Australia.
- Yadav P, Devprakash SG, Senthilkumar G, 2011. Benzothiazole: different methods of synthesis and diverse biological activities. *International journal of pharmaceutical sciences and drug research*, 3: 01-07.