

***n*-Tolilürenin (*n= o, m, p*) Yapısal, Spektroskopik ve Elektronik Özellikleri Üzerine DFT Analizleri**

Nuri ÖZTÜRK^{1*}

Öz

n-tolilüre (*n = o, m ve p*) moleküllerinin spektroskopik ve elektronik özellikleri titreşim (FT-IR ve Raman), ¹H ve ¹³C NMR ve UV-Vis. spektroskopileri kullanılarak karakterize edilmiştir. Teorik geometri parametreleri (bağ uzunlukları ve açıları), titreşim dalgasayıları, NMR kimyasal kaymaları, sınır orbital enerjileri ve UV-Vis. parametreleri (dalga boyları, uyarılma enerjileri, osilatör şiddeti), literatürden elde edilen deneysel sonuçlarla karşılaştırmak için DFT/B3LYP kuantum kimyasal yöntemi kullanılarak 6-311++G(d,p) baz setiyle hesaplanmıştır. VEDA 4 yazılımı kullanılarak Potansiyel Enerji Dağılımı analizi ile titreşim dalgasayılarının atamaları yapılmıştır. En yüksek işgal edilen moleküler orbital ve en düşük boş moleküler orbital analizleri, UV-Vis. elektronik absorpsiyon parametreleri ve Moleküllerin Moleküler Elektrostatik Potansiyel yüzeyi, elektronik geçişleri, molekül içi yük transferini ve moleküldeki etkileşim bölgelerini açıklamak için incelenmiştir. Elektrofilik ve nükleofilik bölgeler üre grubundaki oksijen atomu ve amin hidrojenleri üzerinde görülmüştür. N-aril bağlarının deneysel ve hesaplanmış burulma açıları arasındaki fark, moleküller arası ve molekül içi etkileşimlerin varlığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: *n*-Tolilüre, DFT/B3LYP, Titreşim Spektroskopisi, NMR kimyasal kaymaları, UV-Vis.

DFT Analysis on Structural, Spectroscopic and Electronic Properties of *n*-Tolylurea (*n = o, m, p*)

Abstract

Spectroscopic and electronic properties of the *n*-tolylurea (*n= o, m and p*) molecules have been characterized by using vibrational (FT-IR and Raman), ¹H and ¹³C NMR and UV-Vis. spectroscopies. Theoretical geometry parameters (bond lengths and angles), vibrational wavenumbers, NMR chemical shifts, frontier orbital energies and UV-Vis. parameters (wavelengths, excitation energies, oscillator strength) have been calculated using DFT/B3LYP quantum chemical method with 6-311++G(d,p) basis set to compare with the experimental results obtained from the literature. Assignments of the vibrational wavenumbers have been performed by Potential Energy Distribution analyses by using VEDA 4 software. The highest occupied molecular orbital and the lowest unoccupied molecular orbital analyses, UV-Vis. electronic absorption parameters and Molecular Electrostatic Potential surface of molecules have been studied to explain electronic transitions, intramolecular charge transfer and interaction sites in the molecule. Electrophilic and nucleophilic regions have been appeared on the oxygen and amine hydrogens in the urea group. The difference between experimental and calculated torsion angles of the N-aryl bond showed the existence of intermolecular and intramolecular interactions.

Keywords: *n*-Tolylurea, DFT/B3LYP, Vibrational Spectroscopy, NMR chemical shifts, UV-Vis.

¹Giresun Üniversitesi, Dereli Meslek Yüksekokulu, Giresun, Türkiye, nuri.ozturk@giresun.edu.tr

¹<https://orcid.org/0000-0001-8742-0160>

1. Giriş

Üre türevleri ve bunların biyolojik aktivitesi ile ilişkili son zamanlarda oldukça fazla çalışma yapılmıştır (Brown ve Ark., 2011; Umadevi ve Ark., 2012; Shweta ve Ark., 2013; Yavuz ve Yıldırım, 2013; Koçyigit ve Ark., 2013). Bu bileşiklerin farmakolojik aktiviteleri, güçlü ACAT inhibitörleri, sEH inhibitörleri, HIV-1 proteaz inhibitörleri, antidiyabetik, antineoplastik, antihipertansif, antipsikotik, antidiüretik ve antibakteriyel ajanlar olarak uygulamalarında önemli ilgi görmüştür (DeVries ve Ark., 1989; Getman ve Ark., 2007; Kim ve Ark., 2004 ve 2007; Öztürk ve Gökce, 2019). Bunun yanı sıra, bitki, böcek ilacı ve polimerik malzemelerin sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Krähmer ve Ark., 2003; Sergeev ve Ark., 2003; Kojima ve Ark., 2010; Patil ve Ark., 2019). Tolilürelerin tadı, metil grubunun konumsal değişimine göre kayda değer bir bağımlılık göstermektedir, *p*-izomer tatlı bir tada neden olurken, *m*-izomer tadı acı ve *o*-izomerinin tatsız olduğu bildirilmiştir (Ciajolo ve Ark., 1983).

Birçok araştırmada, moleküler sistemlerin yapısal parametrelerini, NMR kimyasal kaymalarını, elektronik özelliklerini ve titreşim frekanslarını tanımlamak için kuantum kimyasal hesaplamaları kullanılmıştır. Öte yandan, biyolojik önemi olan *n*-tolilüre moleküllerinin yapısal, spektroskopik ve elektronik özellikleri ile ilgili literatürde detaylı bir kuramsal çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, bazı deneysel verileri farklı çalışmalardan elde edilmiş olan *n*-tolilüre moleküllerinin teorik yapısal analizi, ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları, elektronik özellikleri (HOMO-LUMO, UV-Vis., MEP) ve titreşim frekansları sunulmaktadır.

2. Kuramsal Yöntemler

n-tolilüre moleküllerinin geometri optimizasyonu, titreşim dalgasayıları, ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (DMSO içinde), UV-Vis. spektroskopik parametreleri (DMSO içinde) ve HOMO-LUMO analizleri Gaussian 09W program paketi kullanılarak hesaplanmıştır (Frisch ve Ark., 2009). Hesaplanan sonuçların görselleştirilmesi GaussView 5.0 programı ile gerçekleştirilmiştir (Dennington ve Ark., 2009). Yapılan tüm kuramsal hesaplamalar için DFT/B3LYP yöntemi ve 6-311++G(d,p) temel seti kullanılmıştır (Becke, 1993; Lee ve Ark., 1988). Titreşim (IR ve Raman) dalgasayıları, gaz fazındaki bileşiğin optimize edilmiş moleküler yapısına dayalı olarak hesaplanmıştır. Titreşim bandı atamaları, VEDA 4 programı kullanılarak Potansiyel Enerji Dağılımına göre yapılmıştır (Jamroz, 2004).

^1H ve ^{13}C NMR ve UV-Vis. parametrelerini hesaplamak için, moleküllerin çözücü içinde optimize edilmiş moleküler yapıları IEFPCM yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. NMR kimyasal kaymaları, tetrametilsilana göre GIAO yaklaşımı ile hesaplanmıştır (London, 1937; Ditchfield, 1974;

Wolinski ve Ark., 1990). DMSO çözücüsü içindeki tetrametilsilanın proton ve karbon atomları için ortalama izotropik kayma değerleri sırasıyla, 31.97 ppm ve 184.70 ppm olarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde, UV-Vis. parametreleri aynı çözücü modeli ve çözücü içerisinde zamana bağlı DFT (TD-DFT) yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır (Runge ve Gross, 1984). Sınır moleküler orbital (HOMO ve LUMO) analizleri, bileşikteki elektronik geçişleri ve yük transferlerini belirlemek için simüle edilmiştir. MEP yüzeyleri her bir molekülün vakum ortamında optimize edilmiş moleküler geometrisi kullanılarak resmedilmiştir.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Molekül Yapısı

o-, *m*- ve *p*-tolilüre moleküllerinin deneysel geometri parametreleri için Ciajolo ve arkadaşlarının bu moleküllerin yapısal analizlerini yaptıkları çalışmadan yararlanılmıştır (Ciajolo ve Ark., 1982a; Ciajolo ve Ark., 1982b; Ciajolo ve Ark., 1983). Kashino ve Haisa'nın, fenilürenin kristal ve moleküler yapısı üzerinde yaptıkları çalışma, bu çalışmalara temel oluşturmuştur ve moleküler yapı parametreleri beklendiği gibi her iki çalışma için çok benzerdir (Kashino ve Haisa, 1977). *o*- ve *p*-tolilüre moleküllerinin $P2_1/c$ uzay grubunda monoklinik sisteme *m*-tolilürenin ise $Pccn$ uzay grubuna sahip yapıda oldukları rapor edilmiştir. *n*-tolilüre ($n= o, m$ ve p) moleküllerinin deneysel ve hesaplanmış olan yapısal parametreleri; bağ uzunlukları Tablo 1'de, bağ açıları ise Tablo 2'de verilmiştir. Bunun yanı sıra, molekülleri optimize edilmiş molekül yapıları Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 1. *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre moleküllerinin bağ uzunluğu parametreleri.

Bağ uzunluğu (Å)	<i>o</i> -tolilüre		<i>m</i> -tolilüre		<i>p</i> -tolilüre	
	Deneysel*	Hesaplanan	Deneysel**	Hesaplanan	Deneysel*	Hesaplanan
C1-N1	1.426(4)	1.413	1.414(6)	1.412	1.423(3)	1.412
C1-C2	1.389(4)	1.400	1.338(6)	1.398	1.375(3)	1.399
C1-C6	1.388(4)	1.413	1.385(5)	1.404	1.377(4)	1.401
C2-C3	1.383(5)	1.392	1.386(7)	1.394	1.377(4)	1.393
C3-C4	1.383(5)	1.391	1.354(6)	1.391	1.370(4)	1.397
C4-C5	1.381(5)	1.393	1.389(7)	1.400	1.368(3)	1.399
C4-C7	###	###	###	###	1.499(4)	1.510
C5-C6	1.390(4)	1.395	1.391(6)	1.393	1.387(4)	1.389
C5-C7	###	###	1.492(6)	1.510	###	###
C6-C7	1.495(4)	1.510	###	###	###	###
C8-O1	1.246(3)	1.217	1.253(3)	1.217	1.245(2)	1.217
C8-N1	1.358(4)	1.385	1.358(5)	1.383	1.353(3)	1.382
C8-N2	1.341(4)	1.393	1.336(4)	1.393	1.332(3)	1.393

*(Ciajolo ve Ark., 1982a)

** (Ciajolo ve Ark., 1982b)

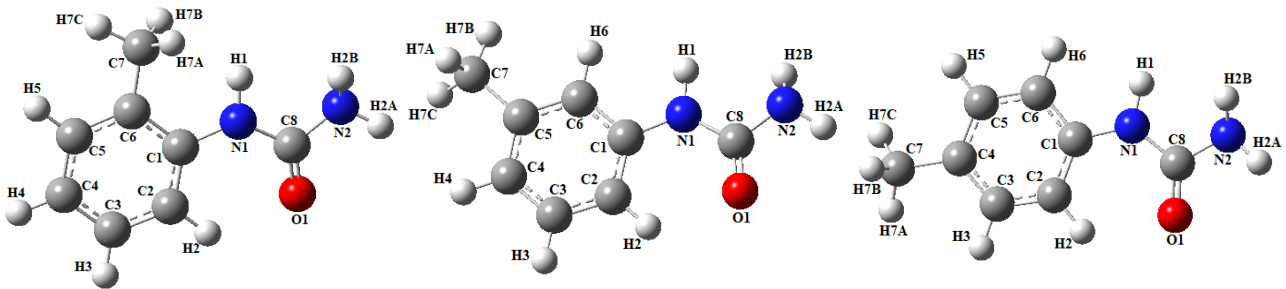
Tablo 2. *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre moleküllerinin bağ açısı parametreleri.

Bağ açısı (°)	<i>o</i> -tolilüre		<i>m</i> -tolilüre		<i>p</i> -tolilüre	
	Deneysel*	Hesaplanan	Deneysel**	Hesaplanan	Deneysel*	Hesaplanan
C1-C2-C3	120.3(5)	119.9	119.6(7)	128.8	120.1(4)	119.5
C1-C6-C5	117.8(5)	118.4	120.5(6)	121.7	119.4(4)	120.7
C1-C6-C7	121.3(5)	121.4	###	###	###	###
C1-N1-C8	124.5(4)	128.7	123.5(6)	128.5	124.7(3)	128.4
C2-C1-C6	120.8(5)	120.1	119.7(7)	119.5	119.1(4)	118.8
C2-C1-N1	119.9(5)	122.5	120.0(7)	123.7	118.9(4)	123.9
C2-C3-C4	119.6(5)	120.7	120.3(8)	121.6	122.1(5)	122.4
C3-C4-C5	119.6(5)	119.1	121.5(7)	120.1	117.0(4)	117.3
C3-C4-C7	###	###	###	###	120.2(4)	121.5
C4-C5-C6	121.8(5)	121.7	118.5(7)	118.4	122.3(4)	121.3
C4-C5-C7	###	###	120.6(6)	120.8	###	###
C5-C4-C7	###	###	###	###	122.8(4)	121.2
C5-C6-C7	120.9(5)	120.1	###	###	###	###
C6-C1-N1	119.2(4)	117.4	120.3(6)	116.9	122.0(4)	117.3
C6-C5-C7	###	###	120.9(7)	120.8	###	###
N1-C8-N2	115.3(4)	112.7	115.2(5)	112.9	115.4(3)	113.0
N1-C8-O1	122.7(5)	125.3	122.9(5)	125.0	122.5(3)	124.9
N2-C8-O1	122.0(5)	122.0	121.9(5)	122.1	122.0(3)	122.1
C2-C1-N1-C8	54.4(5)	6.1	-123.6(8)	-5.9	-130.0(4)	5.4
C6-C1-N1-C8	-127.8(5)	-174.7	57.4(7)	175.0	52.1(4)	-175.1
C1-N1-C8-N2	177.5(6)	-179.9	176.4(8)	-179.8	178.4(4)	179.4
C1-N1-C8-O1	-3.3(5)	2.2	-3.8(6)	-1.9	-2.1(4)	1.46

*(Ciajolo ve Ark., 1982a)

**(Ciajolo ve Ark., 1982b)

Tablo 1’de görüldüğü gibi C8=O1 bağ uzunluğu *o*-tolilüre, *m*-tolilüre ve *p*-tolilüre için sırasıyla, 1.246(3) Å, 1.253(3) Å ve 1.245(2) Å olarak rapor edilmiştir. Bu bağ uzunluğu her üç yapı içinde 1.217 Å olarak hesaplanmıştır. Tek kristal X-ışını kırınımında yer alan N-H...Oⁱ etkileşiminden dolayı bu bağ uzunluğu deneysel verilere göre daha uzun hesaplanmıştır. C8-N1 ve C8-N2 bağ uzunlukları; *o*-tolilüre için sırasıyla, 1.358(4) Å ve 1.341(4) Å olarak; *m*-tolilüre için sırasıyla, 1.358(5) Å ve 1.336(4) Å olarak; *p*-tolilüre için sırasıyla, 1.353(3) Å ve 1.332(3) Å olarak ölçülmüştür. C8-N1 bağ uzunluğu *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre için sırasıyla, 1.385 Å, 1.383 Å ve 1.382 Å olarak hesaplanırken; C8-N2 bağ uzunluğu üç yapı için de 1.393 Å olarak hesaplanmıştır. Bu bağların da deneysel verileri ile hesaplanan sonuçları arasında moleküller arası etkileşimden kaynaklanan bir farklılık söz konusudur.

**Şekil 1.** Sırasıyla *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre moleküllerinin optimize molekül yapıları

Bunun yanı sıra, C1-N1 bağ uzunluğu *o*-tolilüre, *m*-tolilüre ve *p*-tolilüre için sırasıyla, 1.426(4) Å, 1.414(6) Å ve 1.423(2) Å olarak rapor edilmiş ve *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre için sırasıyla, 1.413 Å, 1.412 Å ve 1.412 Å olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar literatür ile uyum içerisindedir. Öztürk ve Gökce, 1-(benzyloxy)urea için C=O bağ uzunluğunu 1.220(3) Å, C8-N1 ve C8-N2 bağ uzunluklarını ise sırasıyla, 1.274(3) Å ve 1.326(3) Å olarak rapor etmişlerdir (Öztürk ve Gökce, 2019). Aromatik halka ile metil grubu arasındaki C-C bağ uzunluğu her üç yapı için de 1.510 Å olarak hesaplanırken; *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre için sırasıyla, 1.495(4) Å, 1.492(6) Å ve 1.499(4) Å olarak rapor edilmişlerdir (Ciajolo ve Ark., 1982a; Ciajolo ve Ark., 1982b).

Öte yandan, N1-C8-N2 bağ açısı *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre için sırasıyla, 115.3(4)°, 115.2(5)° ve 115.4(4)° olarak ölçülmüş ve 112.7°, 112.9° ve 113.0° olarak hesaplanmıştır. Aromatik halkadaki C-C-C bağ açıları için hesaplanan değerler ile deneysel verilerin çok yakın olduğu görülmektedir. Tablo 2’de görüldüğü gibi deneysel değerler ile hesaplanmış bağ açıları arasındaki en büyük fark, üre grubu ile halka arasındaki bağdaki burulma açısındadır. C2-C1-N1-C8 burulma açısı *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre için sırasıyla, 54.4(5)°, -123.6(8)° ve -130.0(4)° olarak; C6-C1-N1-C8 burulma açısı ise sırasıyla, -127.8(5)°, 57.4(7)° ve 52.1(4)° olarak rapor edilmiştir. Bu burulma açıları *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre için yapılan hesaplamada C2-C1-N1-C8 için sırasıyla, 6.1°, -5.9° ve 5.4° olarak hesaplanırken; C6-C1-N1-C8 burulması için sırasıyla, -174.7°, 175.0° ve -175.1° olarak hesaplanmıştır. Deneysel olarak elde edilen ve hesaplanan diğer burulma açılarında önemli bir farklılık bulunmamaktadır. Bu iki burulma açısındaki farkın temel nedeni, hesaplanan parametrelerin molekülün izole edilmiş gaz fazından elde edilirken, deneysel parametrelerin molekül içi ve moleküller arası etkileşimlerin varlığındaki katı fazdaki kristal paketten elde edilmesidir. Ciajolo ve arkadaşlarının deneysel çalışmalarında kristal paket içindeki bu etkileşimler açıklanmıştır.

3.2. NMR kimyasal kayma analizi

Moleküllerin kuramsal ¹H ve ¹³C NMR sinyalleri DMSO içinde optimize edilmiş molekül yapıları kullanılarak GIAO metoduyla hesaplanmıştır. Hesaplanmış olan ve literatürdeki deneysel çalışmalardan elde edilen NMR kimyasal kaymaları Tablo 3’de verilmiştir. Beklendiği gibi en büyük kimyasal kayma değeri elektronegatif oksijen ve azot atomlarına bağlı olan C8 atomu için ölçülmüş ve hesaplanmıştır. Benzer yapıdaki 1-(Benzyloxy)urea molekülü için bu atomun ¹³C NMR pikini, Öztürk ve Gökce yaptıkları çalışmada deneysel olarak 160.8 ppm olarak bildirmişlerdir (Öztürk ve Gökce, 2019). Fenil halkasına bağlı olan C7 atomunun kimyasal kayma değerlerinin yaklaşık 20 ppm civarında çıktığı görülmektedir.

Tablo 3. *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre moleküllerinin ¹H ve ¹³C NMR kimyasal kaymaları (DMSO içinde).

Atomlar	<i>o</i> -tolilüre		<i>m</i> -tolilüre		<i>p</i> -tolilüre	
	Deneysel*	Hesaplanan	Deneysel*	Hesaplanan	Deneysel**	Hesaplanan
C1	138.1	147.1	140.4	148.9	138.0	146.2
C2	121.0	121.7	115.2	118.5	118.2	121.9
C3	125.9	133.8	128.3	136.1	129.9	136.6
C4	122.0	127.7	121.9	129.1	130.4	140.5
C5	129.9	137.3	137.6	149.3	129.9	136.3
C6	127.2	132.1	118.6	123.5	118.2	123.0
C7	17.8	19.2	21.1	23.9	25.4	22.8
C8	156.2	162.6	156.0	162.8	156.7	162.6
H1	7.70	6.43	8.43	6.20	8.35	6.26
H2A	6.04	4.01	5.82	3.95	5.73	3.96
H2B	6.04	4.39	5.82	4.27	5.73	4.26
H2	7.80	8.81	7.17	8.45	7.00	8.61
H3	7.09	7.49	7.09	7.54	7.24	7.43
H4	6.88	7.13	6.71	7.13	###	###
H5	7.11	7.45	###	###	7.24	7.46
H6	###	###	7.25	6.80	7.00	6.90
H7A	2.18	2.32	2.24	2.57	2.20	2.03
H7B	2.18	2.32	2.24	2.03	2.20	2.52
H7C	2.18	2.31	2.24	2.58	2.20	2.58

*(AIST, 2020).

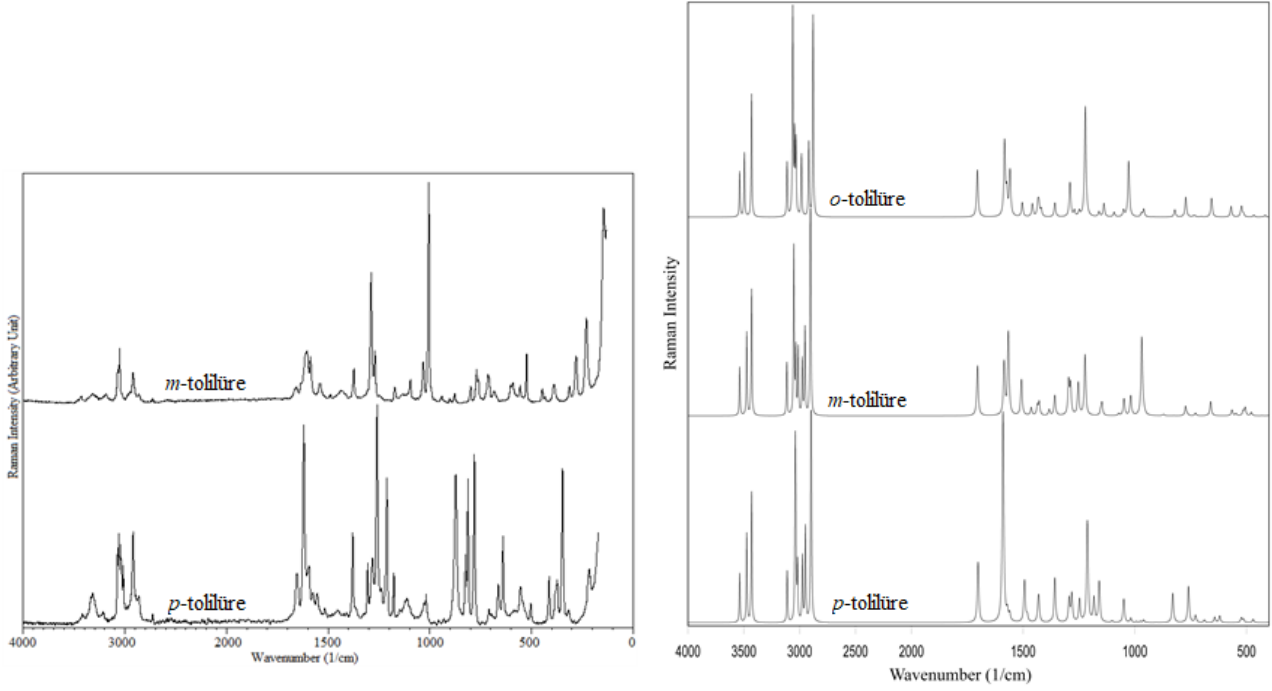
**(Azarifar ve Ark., 20016)

Aromatik halkada yer alan karbon atomlarının 100-150 ppm aralığında rezonans piki verdiği bilinmektedir (Pavia ve Ark., 2009). Tablo 3'te görüldüğü gibi hesaplanmış olan ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri deneysel veriler ile uyum içerisindedir. ¹H NMR kimyasal kaymaları göz önüne alındığında, üç yapı içinde metil grubu protonlarının hesaplanan değerlerinin deneysel veriler ile uyum içinde oldukları söylenebilir. ¹H NMR spektrumunda NH₂ grubu protonları ve azot atomuna bağlı olan protonun deneysel verileri ile hesaplanan değerleri arasında fark olduğu görülmektedir. H1 atomu için deneysel NMR kimyasal kayma değerleri, *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre için sırasıyla, 7.70 ppm, 8.43 ppm ve 8.35 ppm olarak rapor edilmişken, bu atom için hesaplanan değerler sırasıyla, 6.43 ppm, 6.20 ppm ve 6.26 ppm'dir. Benzer biçimde, NH₂ grubuna bağlı hidrojenlerin kimyasal kayma değerleri 5.73-6.04 ppm aralığında rapor edilmişken, 3.95-4.39 ppm aralığında hesaplanmışlardır. Giffnet ve arkadaşlarının çalışmasında, *m*- ve *p*-tolilüre için H1 atomunun NMR kimyasal kayması 8,43 ppm ve 8.37 ppm ve NH₂ grubu hidrojenlerinin NMR kimyasal kaymaları 5.82 ppm ve 5.78 ppm olarak rapor edilmiştir (Giffney ve O'Connor, 1975). Moleküller arası zayıf N-H...Oⁱ etkileşiminden dolayı bu atomların deneysel ¹H NMR değerleri hesaplanan değerlerden farklı olarak düşük alan bölgesine doğru kaymışlardır.

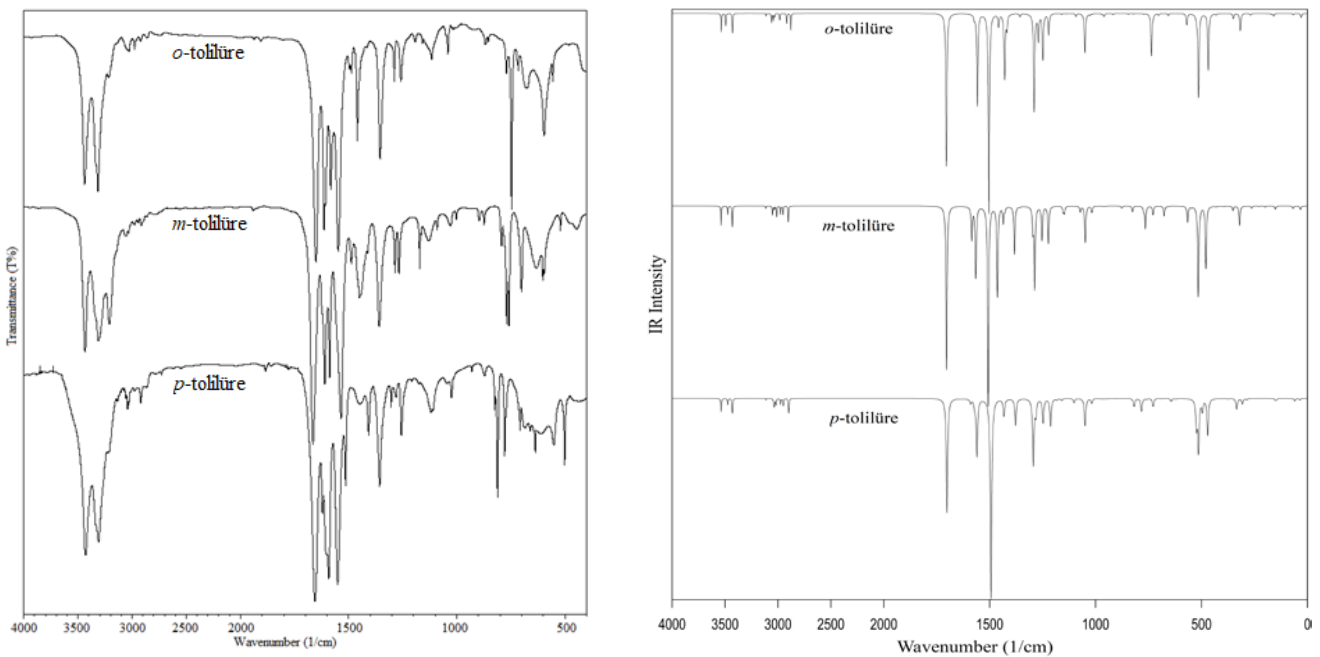
3.3. Titreşim Spektroskopisi Analizi

n-tolilüre moleküllerinin 21 atomu vardır ve C1 nokta grubuna sahiptirler. Dolayısı ile 21 atom 57 (3N-6) titreşim modu sağlar. *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre moleküllerinin bazı karakteristik titreşim

modlarının titreşim atamaları, deneysel frekansları ve hesaplanan titreşim dalgasayıları, IR yoğunlukları ve Raman saçılma aktiviteleri sırasıyla Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6’da verilmiştir. Deneysel frekans değerleri için Ulusal İleri Endüstriyel Bilim ve Teknoloji Enstitüsü (AIST)’in web sayfasından yararlanılmıştır (AIST, 2020). B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesi ile hesaplanan harmonik titreşim dalgasayıları 4000-1700 cm^{-1} bölgesi için 0.958 ve 1700 cm^{-1} altındaki bölge için 0.983 ile ölçeklenmiştir (Öztürk, 2019). Moleküllerin deneysel ve hesaplanan Raman spektrumları Şekil 2’de; IR spektrumları ise Şekil 3’de verilmiştir.



Şekil 2. *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre moleküllerinin deneysel (sol) ve hesaplanan(sağ) Raman spektrumları.



Şekil 3. *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre moleküllerinin deneysel (sol) ve hesaplanan (sağ) IR spektrumları.

Tablo 4. *o*-tolilüre molekülünün deneysel ve hesaplanan karakteristik titreşim frekansları.

Atamalar (PED%)	Deneysel* IR (cm ⁻¹)	B3LYP/6-311++G(d,p)			
		Ölçeksiz	Ölçekli	I _{IR}	S _{Raman}
v _{as} NH ₂ (99)	3439	3683	3528	39.3	57.0
vNH(99)	3316	3639	3486	26.3	79.8
v _s NH ₂ (99)	3216	3572	3422	41.6	150.6
vCH(98) in ring	-	3241	3105	5.7	60.8
vCH(92) in ring	-	3188	3054	19.5	228.7
vCH(99) in ring	3039	3171	3038	14.8	83.8
vCH(95) in ring	3026	3158	3025	7.2	78.5
v _{as} CH ₃ (92)	2978	3107	2977	14.3	67.3
v _{as} CH ₃ (100)	2923	3039	2911	21.2	79.1
v _s CH ₃ (93)	2859	2999	2873	35.4	212.9
vC=O(73)	1661	1776	1701	323.2	37.0
vCC(51) in ring	1614	1649	1621	0.7	56.5
βNH ₂ (49) (scissoring) + vCC(10) in ring	1608	1638	1610	9.6	17.4
βHNC(36)	1548	1567	1540	423.4	10.5
βCH ₃ (91) (scissoring)	1487	1494	1469	8.1	9.3
βCH ₃ (90) (symmetric bending)	1355	1414	1390	6.5	10.1
βNH ₂ (41) (rocking) + vC ₈ N ₂ (23)	-	1094	1075	83.2	4.3
βCH ₃ (85) (rocking)	1041	1059	1041	1.4	0.2
vC ₈ N _{1,2} (42) + βCCC(25) in ring	-	1011	994	2.1	2.4
βCH ₃ (51) (rocking)	-	1001	984	6.1	4.9
τHCCC(84) in ring	868	882	867	2.0	0.1
wNH ₂ (76)	-	536	527	176.5	1.7
τHNCC(70) + wNH ₂ (15)	-	488	480	120.1	1.2

v, stretching; β, in-plane bending; τ, torsion; γ, out-of-plane bending; w, wagging; I_{IR}, IR intensity (km/mol); S_{Raman}, Raman scattering activity

*(AIST, 2020).

N-H gerilmesi, molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağı etkileşimleri olmaksızın titreşim spektrumunun yüksek frekans bölgesinde (3200 cm⁻¹ üzerinde) absorpsiyon bantları verir (Bellamy, 1975; Colthup ve Ark., 1964; Silverstein ve Ark., 2005; Stuart, 2004). Ancak bu etkileşimlerin etkisiyle kırmızı bölgeye doğru kayarlar. Tablolarda görüldüğü gibi N-H bandının deneysel ve hesaplanan gerilme titreşimi ile NH₂ grubunun simetrik ve asimetrik gerilme titreşimleri dalgasayıları arasında fark söz konusudur. Bu farkın sebebi, diğer yöntemlerde de açıklandığı gibi, kuramsal hesapların yatılmış molekül kullanılarak yapılmışken, deneysel ölçümlerde moleküller arası ve molekül içi etkileşimlerin varlığıdır. NH ve NH₂ gruplarındaki bu alçak frekans bölgesine doğru olan kaymalar etkileşimin bu bölgeler üzerinden olduğunun ispatıdır. Benzer farklılıklar C=O gerilme titreşimi içinde söz konusudur. Deneysel frekanslar ile hesaplanan dalgasayıları arasında yaklaşık 35-40 cm⁻¹ fark vardır. Bu farkın sebebi de yukarı da açıklandığı gibi N-H...Oⁱ etkileşimidir. Tablolarda özetlenmiş olan diğer titreşim modlarının deneysel ve hesaplanan değerleri arasında belirgin bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 5. *m*-tolilüre molekülünün deneysel ve hesaplanan karakteristik titreşim frekansları.

Atamalar (PED%)	Deneysel* (cm ⁻¹)		B3LYP/6-311++G(d,p)			
	IR	Raman	Ölçeksiz	Ölçekli	I _{IR}	S _{Raman}
v _{as} NH ₂ (100)	3436	3427	3683	3528	38.7	60.5
vNH(99)	3311	3330	3617	3465	17.4	101.9
v _s NH ₂ (99)	3211	-	3572	3422	41.7	152.5
vCH(99) in ring	3061	3070	3244	3108	5.0	58.6
vCH(99) in ring	3050	3062	3178	3045	18.3	183.5
vCH(100) in ring	3033	-	3160	3027	6.9	68.9
v _{as} CH ₃ (98)	2976	-	3100	2970	16.8	58.7
v _{as} CH ₃ (100)	2945	2921	3075	2946	17.4	92.4
v _s CH ₃ (100)	2916	-	3023	2896	31.8	257.0
vC=O(74)	1665	-	1775	1700	330.6	38.7
[vCC(36) + βCCC(27)] in ring	1611	1658	1651	1623	66.5	39.3
βNH ₂ (45) (scissoring) + vCC(11) in ring	-	1605	1632	1604	91.3	41.3
βHNC(41) + vC ₈ N ₁ (11)	1536	1545	1570	1543	402.9	26.6
βCH ₃ (92) (scissoring)	1461	-	1487	1462	7.5	9.4
βCH ₃ (83) (symmetric bending)	1369	1376	1415	1391	1.6	14.4
vC ₈ N _{1,2} (32) + βNH ₂ (15) (rocking)	1287	1290	1305	1283	68.4	22.6
βNH ₂ (41) (rocking) + vC ₈ N ₂ (22)	-	-	1093	1074	73.7	11.1
vC ₈ N _{1,2} (27)	-	-	1061	1043	7.9	11.4
βCH ₃ (66) (rocking) + γC ₇ C ₄ C ₆ C ₅ (12)	1030	1033	1059	1041	6.0	1.9
βCH ₃ (51) (rocking)	-	-	1000	983	0.2	2.2
vC ₈ N _{1,2} (28) + vCC(13) in ring	875	900	908	893	0.4	0.8
wNH ₂ (74)	523	524	537	528	181.6	2.8
τHNCN(72) + wNH ₂ (13)	480	-	500	492	125.1	1.9

v, stretching; β, in-plane bending; τ, torsion; γ, out-of-plane bending; w, wagging; I_{IR}, IR intensity (km/mol); S_{Raman}, Raman scattering activity

Tablo 6. *p*-tolilüre molekülünün deneysel ve hesaplanan karakteristik titreşim frekansları.

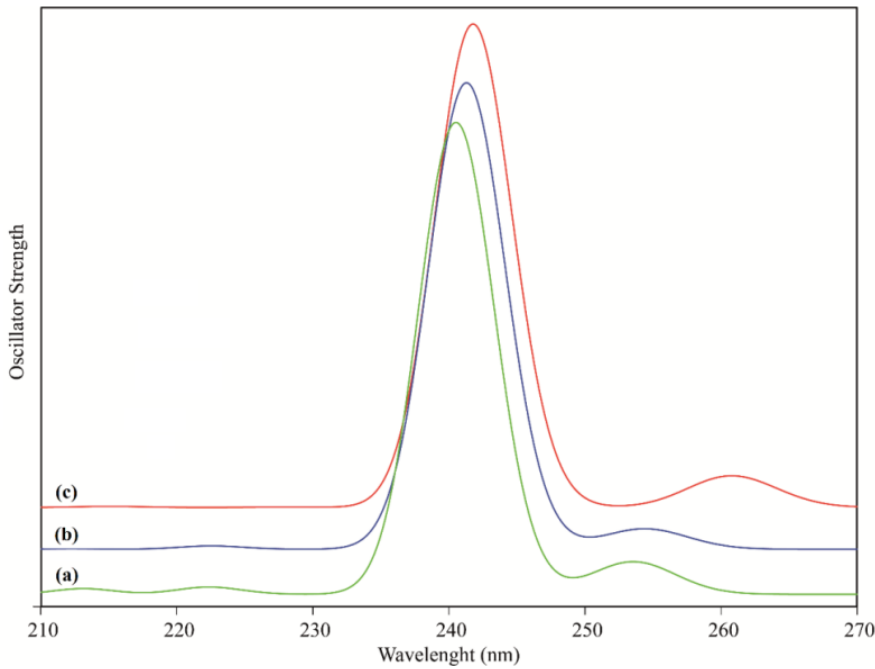
Atamalar (PED%)	Deneysel* (cm ⁻¹)		B3LYP/6-311++G(d,p)			
	IR	Raman	Ölçeksiz	Ölçekli	I _{IR}	S _{Raman}
v _{as} NH ₂ (100)	3431	3424	3683	3528	38.2	60.9
vNH(99)	3309	3310	3617	3465	18.2	108.4
v _s NH ₂ (99)	3214	3225	3572	3422	42.4	157.1
vCH(99) in ring	3059	3076	3240	3104	4.4	56.9
vCH(96) in ring	3042	3062	3165	3032	13.8	177.4
vCH(95) in ring	3030	3044	3160	3027	19.5	79.9
v _{as} CH ₃ (100)	2977	-	3098	2968	17.0	69.1
v _{as} CH ₃ (100)	2920	2921	3071	2942	21.2	100.1
v _s CH ₃ (99)	2865	2872	3018	2891	41.7	340.7
vC=O(74)	1666	1655	1773	1699	326.9	46.5
vCC(40) in ring	1621	1621	1657	1629	11.9	157.9
βNH ₂ (52) (scissoring) + vCC(10) in ring	1602	1597	1636	1608	19.4	6.9
βHNC(34) + vC ₈ N ₁ (11) + βHCC(11) in ring	1552	1555	1556	1530	571.7	30.8
βCH ₃ (85) (scissoring)	1460	1455	1490	1465	7.1	15.2
βCH ₃ (94) (symmetric bending)	-	1381	1415	1391	0.2	31.7
vC ₈ N _{1,2} (29) + βNH ₂ (16) (rocking)	1281	1285	1300	1278	69.1	15.8
βNH ₂ (43) (rocking) + vC ₈ N ₂ (25)	1042	-	1094	1075	78.1	15.6
βCH ₃ (67) (rocking)	1034	-	1061	1043	13.3	2.8
vC ₈ N ₁ (22) + βCH ₃ (14) (rocking)	-	-	1016	999	1.7	0.8
vC ₈ N ₁ (13) + τ(H7B-C7-C4-C5)(25)	-	-	1001	984	1.8	1.7
wNH ₂ (65)	-	-	536	527	148.3	2.0
τHNCN(69) + wNH ₂ (13)	-	-	491	483	104.2	1.9

v, stretching; β, in-plane bending; τ, torsion; γ, out-of-plane bending; w, wagging; I_{IR}, IR intensity (km/mol); S_{Raman}, Raman scattering activity

*(AIST, 2020).

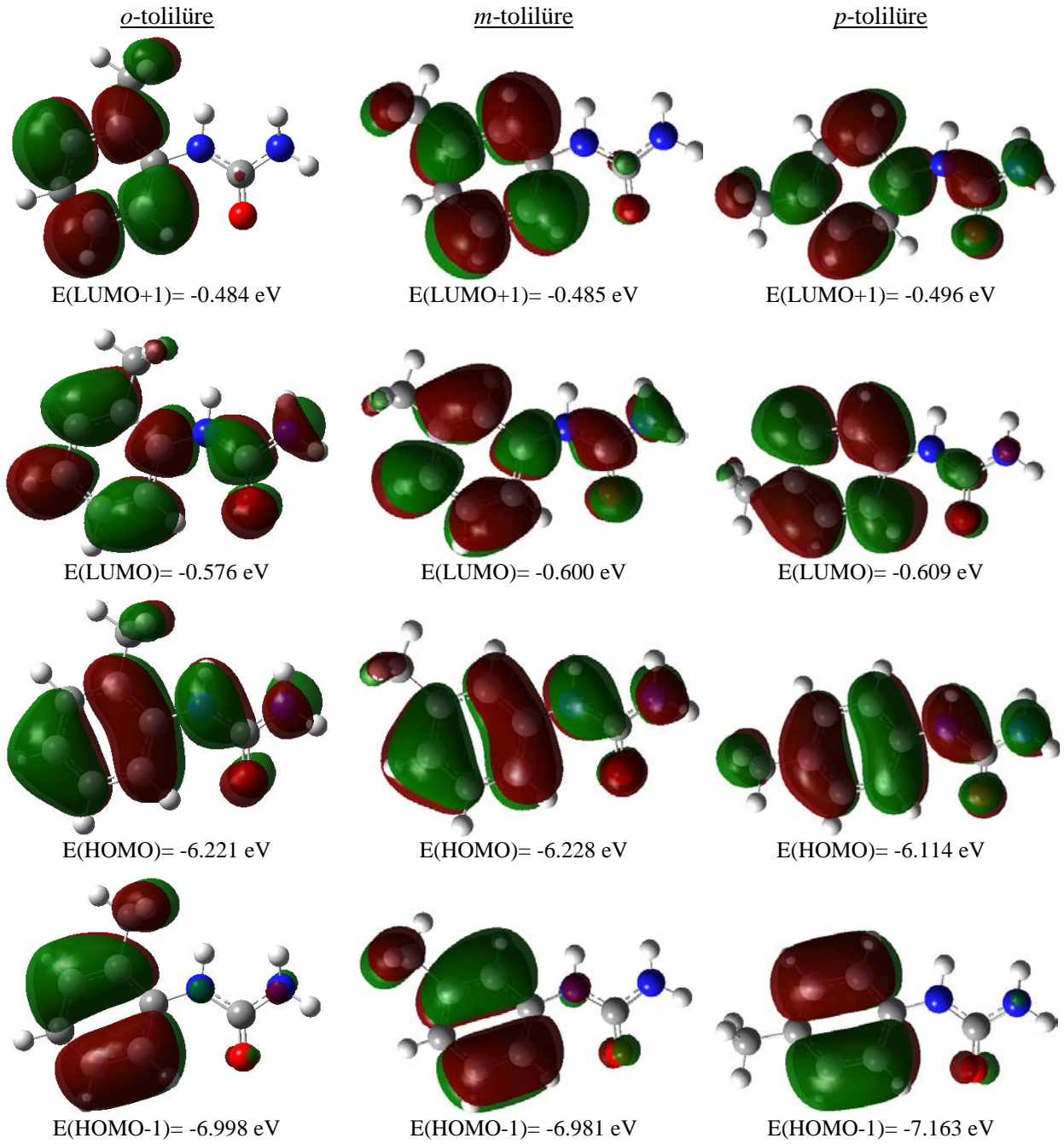
3.4. HOMO, LUMO ve UV-Vis. Analizi

Moleküllerin molekül içi elektronik geçişleri araştırmak için DMSO içinde hesaplanan UV-Vis. spektrumları Şekil 4'te gösterilmiştir. Ayrıca Tablo 7, hesaplanmış UV-Vis. spektroskopik özellikleri göstermektedir. Hesaplanan dalgalıboylarına karşılık gelen elektronik geçişler için önemli katkıların yüzdeleri GaussSum 3.0.1 program paketi ile belirlenmiştir (O'boyle ve Ark., 2008). Tablo 7'de görüldüğü gibi her bir molekül için hesaplanmış olan geçişler, literatürdeki birçok urasil türevi için hesaplanmış elektronik absorpsiyon spektroskopik çalışmasındaki gibi HOMO→LUMO geçişine karşılık gelen dalgalıboyları $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişine atanmıştır. Lawrence ve arkadaşları, *p*-tolilüre için elektronik geçiş değerlerini 239 nm ve 210 nm olarak rapor etmişlerdir (Lawrence ve Ark., 2012). En yüksek işgal edilen moleküler orbital (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbital (LUMO), kimyasal reaksiyonlarda önemli bir role sahiptir. HOMO'lar elektronlarla doldurulan donör gruplarıdır, LUMO'lar ise elektronlarla doldurulmamış alıcı gruplardır. İyonlaşma potansiyeli, elektron afinitesi, kimyasal reaktivite, kinetik stabilite, polarize edilebilirlik, konjugasyon, kimyasal sertlik ve yumuşaklık, kimyasal stabilite, aromatiklik, kimyasal stabilite, elektronegatiflik ve elektrofiliklik indeksi gibi moleküler özelliklerin yanı sıra yük transferlerinin belirlenmesi için kullanılabilirler (Fukui, 1982; Öztürk ve Ark., 2018; Öztürk, 2019). DMSO içinde optimize edilmiş olan moleküller kullanılarak hesaplanan HOMO ve LUMO yüzeyleri Şekil 5'te verilmiştir. *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre molekülleri için hesaplanan |HOMO-LUMO| enerji aralıkları sırasıyla; 5.505 eV, 5.628 eV ve 5.645 eV'dur. Şekil 5'te görüldüğü gibi HOMO orbitalleri çoğunluklu halkadaki π molekül



Şekil 4. a) *o*-, b) *m*- ve c) *p*-tolilürenin hesaplanan UV-Vis. spektrumları.

orbitalleri ve negatif değerlikli atomlar üzerinde yoğunlaşırken, LUMO orbitalleri çoğunluklu halkadaki anti- π molekül orbitalleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Moleküllerin HOMO ve LUMO moleküler orbitalleri üzerindeki bu elektron lokalizasyonları $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlere neden olabilir.



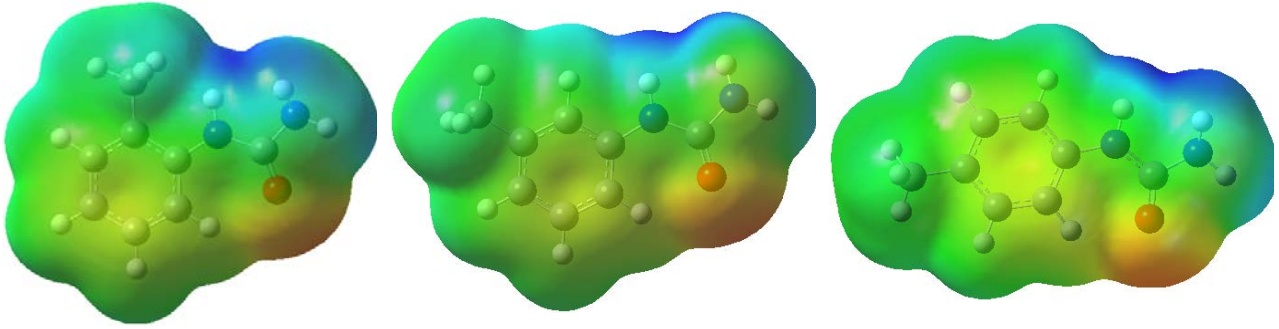
Şekil 5. *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre moleküllerinin hesaplanan orbital şekillenimleri.

Tablo 7. *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre moleküllerinin hesaplanan UV-Vis. parametreleri.

	Dalgaboyu (λ) (nm)	Elektronik Geçiş	Uyarılma Enerjisi (eV)	Osilatör Şiddeti (f)	Temel Geçiş Katkıları
<i>o</i> -tolilüre	254	$\pi \rightarrow \pi^*$	4.8900	0.0297	H \rightarrow L+1 (70%), H-1 \rightarrow L (21%)
	241		5.1548	0.4242	H \rightarrow L (85%)
<i>m</i> -tolilüre	254	$\pi \rightarrow \pi^*$	4.8739	0.0184	H \rightarrow L+1 (72%), H-1 \rightarrow L (22%)
	241		5.1377	0.4147	H \rightarrow L (88%)
<i>p</i> -tolilüre	261	$\pi \rightarrow \pi^*$	4.7544	0.0339	H \rightarrow L (79%), H-1 \rightarrow L+1 (12%)
	242		5.1297	0.4982	H \rightarrow L+1 (81%)

3.5. MEP yüzeyi analizi

Bir molekülün elektrostatik potansiyeli, molekülün pozitif veya negatif yüklü reaktiflere karşı kimyasal reaktivitesini değerlendirmenin çok yararlı bir yoludur. MEP, bir molekülün kimyasal reaktivitesini, hidrojen bağı, moleküler arası ve molekül içi etkileşimlerini tanımlamak için çok yararlı bir yöntemdir. MEP'in üç boyutlu yük dağılımında mavi ile temsil edilen negatif elektrostatik potansiyel bölgeleri nükleofilik merkezler ve kırmızı ile gösterilen pozitif elektrostatik bölgeler elektrofilik merkezlerdir. Her üç yapının MEP yüzeyi, elektrofilik ve nükleofilik bölgelerini tanımlamak için gaz fazında belirtilen hesaplama düzeyinde hesaplanmış ve Şekil 6'da verilmiştir. Moleküllerin gaz fazındaki MEP haritalarının negatif bölgeleri beklendiği gibi oksijen atomları üzerinde lokalizedir ve elektron yoğunluğu değerleri *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre için sırasıyla, -0.06713 a.u., -0.06703 a.u., ve -0.06708 a.u.'dur. Benzer şekilde, pozitif bölgeler amin gruplarının hidrojen atomları üzerinde lokalize olmuşlardır.



Şekil 6. Sırasıyla *o*-, *m*- ve *p*-tolilüre moleküllerinin Moleküler Elektrostatik Potansiyel Yüzeyleri.

4. Sonuçlar ve Öneriler

o-, *m*- ve *p*-tolilüre moleküllerinin yapısal, spektroskopik ve elektronik özellikleri teorik yöntemler kullanılarak incelenmiştir. 6-311++G(d,p) temel seti ile B3LYP yöntemleri kullanılarak teorik olarak hesaplanan bağ parametreleri, titreşim dalgasayıları, ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları literatürden elde edilen deneysel veriler ile karşılaştırılmıştır. Bunun yanı sıra, moleküllerin elektronik özelliklerini ortaya çıkarmak için HOMO-LUMO, UV-Vis. ve Moleküler Elektrostatik Potansiyel haritası incelenmiştir. Deneysel veriler ile hesaplanan sonuçların uyum içerisinde olduğu söylenebilir. Özellikle, NH ve NH₂ grubu hidrojenlerinin deneysel ve hesaplanan ^1H kimyasal kaymaları arasındaki fark ve deneysel ve hesaplanan IR ve Raman spektrumlarındaki NH ve C=O titreşim modları arasındaki fark, moleküllerin kristal paket içerisinde moleküller arası etkileşime (N-H...Oⁱ) maruzken, hesaplanan değerlerin etkileşimin olmadığı, moleküllerin yalıtılmış gaz

fazlarından elde edilmesinden kaynaklanmaktadır. *o*-tolilüre molekülünün 254 (H→L+1 (70%)) nm ve 241 (H→L (85%)) nm'de hesaplanan elektronik absorpsiyon dalgaboyları, *m*-tolilüre molekülünün 254 (H→L+1 (72%)) nm ve 241 (H→L (88%)) nm'de hesaplanan elektronik absorpsiyon dalgaboyları ve *p*-tolilüre molekülünün 261 (H→L (79%)) nm ve 242 (H→L+1 (81%)) nm'de hesaplanan elektronik absorpsiyon dalgaboyları $\pi\rightarrow\pi^*$ elektronik geçişine karşılık gelmektedir. MEP haritalarında negatif bölgelerin oksijen atomları (*o*-, *m*- ve *p*-tolilüre için sırasıyla, -0.06713 a.u., -0.06703 a.u., ve -0.06708 a.u.) ve pozitif bölgelerin amin gruplarının hidrojen atomları üzerinde lokalize olması molekülün etkileşim bölgelerini doğrulamaktadır.

Kaynaklar

- A.D. Becke, (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.*, 98, 5648-5652.
- AIST, (2017). National Institute of Advanced Industrial Science and Technology Spectral Database for Organic Compounds, SDBS. http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgibin/cre_index.cgi, (Erişim Tarihi: 15 Ekim 2020).
- Azarifar, D., & Golbaghi, M. (2016). Selective and facile oxidative desulfurization of thioureas and thiobarbituric acids with singlet molecular oxygen generated from trans-3, 5-dihydroperoxy-3, 5-dimethyl-1, 2-dioxolane. *Journal of Sulfur Chemistry*, 37(1), 1-13.
- Bellamy, L.J., (1975). *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, 3rd ed., John Wiley & Sons, New York.
- Brown, J. R., North, E. J., Hurdle, J. G., Morisseau, C., Scarborough, J. S., Sun, D., ... & Crew, R. M. (2011). The structure-activity relationship of urea derivatives as anti-tuberculosis agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(18), 5585-5595.
- Ciajolo, M. R., Lelj, F., Tancredi, T., Temussi, P. A., & Tuzi, A. (1982a). Structure analysis of two conformationally flexible sapidants, *o*- and *p*-tolylurea. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 38(11), 2928-2930.
- Ciajolo, M. R., Lelj, F., Tancredi, T., Temussi, P. A., & Tuzi, A. (1982b). Crystal Structure Analysis of meta-Tolylurea, A Flexible Bitter Compound. *Gazzetta Chimica Italiana*, 112, 429-431.
- Ciajolo, M. R., Lelj, F., Tancredi, T., Temussi, P. A., & Tuzi, A. (1983). Interaction of conformationally flexible agonists with the active site of sweet taste. A study of arylureas. *Journal of medicinal chemistry*, 26(7), 1060-1065.
- Colthup, N.B., Daly, L.H., Wiberley, E., (1964). *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*, Academic Press, New York.
- Dennington, R., Keith, T., Millam, J., (2009). *GaussView*, Version 5, Semichem Inc., Shawnee Mission KS.
- DeVries, V. G., Bloom, J. D., Dutia, M. D., Katocs Jr, A. S., & Largis, E. E. (1989). Potential antiatherosclerotic agents. 6. Hypocholesterolemic trisubstituted urea analogs. *Journal of medicinal chemistry*, 32(10), 2318-2325.
- Ditchfield, R. (1974). Self-consistent perturbation theory of diamagnetism, *Mol. Phys.*, 27, 789-807.
- Frisch, M. J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., et al., (2009). *Gaussian 09*, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- Fukui, K., (1982). Role of frontier orbitals in chemical reactions, *Science*, 218, 747-754.
- Getman, D. P., DeCrescenzo, G. A., Heintz, R. M., Reed, K. L., Talley, J. J., Bryant, M. L., ... & Marr, J. J. (1993). Discovery of a novel class of potent HIV-1 protease inhibitors containing the (R)-(hydroxyethyl) urea isostere. *Journal of medicinal chemistry*, 36(2), 288-291.
- Giffney, C. J., & O'Connor, C. J. (1975). Substituent effects on the NMR spectra of substituted acetanilides and phenylureas. *Journal of Magnetic Resonance*, 18(2), 230-234.
- Jamroz, M. H. (2004). *Vibrational energy distribution analysis VEDA 4*, Warsaw Poland.
- Kashino, S., & Haisa, M. (1977). The crystal and molecular structure of phenylurea. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 33(3), 855-860.

- Kim, I. H., Morisseau, C., Watanabe, T., & Hammock, B. D. (2004). Design, synthesis, and biological activity of 1, 3-disubstituted ureas as potent inhibitors of the soluble epoxide hydrolase of increased water solubility. *Journal of medicinal chemistry*, 47(8), 2110-2122.
- Kim, I. H., Tsai, H. J., Nishi, K., Kasagami, T., Morisseau, C., & Hammock, B. D. (2007). 1, 3-Disubstituted ureas functionalized with ether groups are potent inhibitors of the soluble epoxide hydrolase with improved pharmacokinetic properties. *Journal of medicinal chemistry*, 50(21), 5217-5226.
- Kocyigit-Kaymakcioglu, B., Celen, A. O., Tabanca, N., Ali, A., Khan, S. I., Khan, I. A., & Wedge, D. E. (2013). Synthesis and biological activity of substituted urea and thiourea derivatives containing 1, 2, 4-triazole moieties. *Molecules*, 18(3), 3562-3576.
- Kojima, H., Numata, T., Tadaki, R., & Omokawa, H. (2010). PCR-based suppression subtractive hybridization analyses of enantioselective gene expression in root tips of wheat treated with optically active urea compounds. *Pesticide biochemistry and physiology*, 98(3), 359-369.
- Krähmer, H., Auler, T., Rosinger, C., Hagemester, H., & Drexler, D. (2003). *U.S. Patent No. 6,569,805*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Lawrence, N., Balasubramanian, V., Bhagwat, A. M., & Bhoir, S. I. (2012). Syntheses And Pharmacological Screening Of Bisarylureas, *Rasayan Journal Of Chemistry*, 5(1), 51-56.
- 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*, 37(2), 785.
- London, F. (1937). Théorie quantique des courants interatomiques dans les combinaisons aromatiques, *J. Phys. Radium*, 8, 397-409.
- O'boyle, N.M., Tenderholt, A.L., Langner, K.M. (2008), cclib: A library for package-independent computational chemistry algorithms, *J. Comput. Chem.*, 29, 839-845.
- Öztürk, N., Özdemir, T., Alpaslan, Y. B., Gokce, H., & Alpaslan, G. (2018). Experimental (FT-IR, Raman and NMR) and theoretical (B3LYP, B3PW91, M06-2X and CAM-B3LYP) analyses of p-tert-butylphenyl salicylate. *Bilge International Journal of Science and Technology Research*, 2(1), 56-73.
- Öztürk, N., & Gökce, H. (2019). FT-IR, Raman, NMR, and DFT, TD-DFT/B3LYP Investigations of 1-(Benzyloxy) Urea. *Journal of Applied Spectroscopy*, 86(1), 138-146.
- Öztürk, N. (2019). Crystal structure, spectroscopic and electronic features of 6-(Chloromethyl) uracil. *Journal of Molecular Structure*, 1193, 468-476.
- Patil, M., Poyil, A. N., Joshi, S. D., Patil, S. A., Patil, S. A., & Bugarin, A. (2019). Synthesis, molecular docking studies, and antimicrobial evaluation of new structurally diverse ureas. *Bioorganic chemistry*, 87, 302-311.
- Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S., Vyvyan, J.R., (2009). *Introduction to Spectroscopy*, Brooks/Cole Cengage Learning, USA.
- Runge, E., Gross, E.K.U., (1984). Density-Functional Theory for Time-Dependent Systems, *Phys. Rev. Lett.*, 52, 997-1000.
- Sergeev, A. G., Artamkina, G. A., & Beletskaya, I. P. (2003). Variation of xantphos-based ligands in the palladium-catalyzed reaction of aryl halides with ureas. *Russian journal of organic chemistry*, 39(12), 1741-1752.
- Shweta, V., Riaz, H., & Neha, K. (2013). Synthesis of phenyl urea derivatives and their evaluation as antihyperglycaemic agents. *Indo. Global. J. Pharm. Sci*, 3, 33-39.
- Silverstein, R.M., Webster, F.X., Kiemle, D.J., (2005). *Spectroscopic Identification of Organic Compound*, 7th ed., John Wiley & Sons, USA.
- Stuart, B.H., (2004). *Infrared spectroscopy: Fundamentals and Applications*, JohnWiley & Sons, England.
- Umadevi, P., Deepti, K., Srinath, I., Vijayalakshmi, G., & Tarakaramji, M. (2012). Synthesis and in-vitro antibacterial activity of some new urea, thiourea and thiosemicarbazide derivatives. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012; 4: 379-383.
- Wolinski K., Hinton, J.F., Pulay, P., (1990). Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 8251-8260.
- Yavuz, S., & Yıldırım, H. (2013). Ferrocene derivatives carrying urea, thiourea, and sulfonamide moieties: synthesis and evaluation of antibacterial and antifungal activities. *Journal of Chemistry*, 2013.