

***N*²,*N*⁶-bis((2-Etoksifenil)karbamotiyoil)piridin-2,6-dikarboksamid: Moleküler Kristal Yapı, Supramoleküler Mimari, Hirshfeld Yüzey Analizi ve Etkileşim Enerjileri**Ümmühan SOLMAZ^{1*}¹ Mersin Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, TR-33343 Mersin, Türkiye¹ <https://orcid.org/0000-0002-3697-577X>

*Sorumlu yazar: ummuhansolmaz@mersin.edu.tr

Araştırma Makalesi**Makale Tarihiçesi:**Geliş tarihi: 30.05.2024
Kabul tarihi: 06.07.2024
Online Yayınlanma: 16.09.2024**Anahtar Kelimeler:**Tiyokarboksamid
Tek kristal yapı analizi
Van der Waals etkileşimler
Supramoleküler yapı
Hirshfeld yüzey analizi
Etkileşim enerjileri**ÖZ**

*N*²,*N*⁶-bis((2-Etoksifenil)karbamotiyoil)piridin-2,6-dikarboksamid bileşiği, iki basamakta ve yüksek verimle sentezlenmiş, bileşiğin yapısı elementel analiz, UV-Vis, ¹H NMR ve tek kristal X-ışını kırınımı gibi çeşitli teknikler kullanılarak kapsamlı bir şekilde karakterize edilmiştir. Bileşiğin kristal kafesinin, molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağlarının yanı sıra C-H...π (C16-H16C...Cg(2)) ve π...π (Cg(2)...Cg(2), Cg(1)...Cg(3)) etkileşimleri ile de stabilize olduğu belirlenmiş ve bileşiğin genel supramoleküler kristal yapısının belirlenmesinde bu etkileşimlerin çok önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Hirshfeld yüzey analizi ve iki boyutlu parmak izi analizi, diğer moleküller arası etkileşimlere oranla, H...H (%43,4), S...H (%10,3) ve C...H (%8,1) etkileşimlerinin daha belirgin olduğu ve bileşiğin kristal yapısının stabilize edilmesinde bu etkileşimlerin önemli rol oynadığını ortaya çıkartmıştır. Ayrıca enerji çerçevesi hesaplamaları ile kristal kafesteki temel etkileşimlerin üç boyutlu topolojisi ve etkileşim enerjileri belirlenmiştir. Yapılan gözlemlerle, bileşiğin dağılım enerjisinin (-462,385 kJ/mol) diğer etkileşim enerjilerine göre daha büyük bir etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

N*²,*N*⁶-bis((2-Ethoxyphenyl)carbamothioyl)pyridine-2,6-dicarboxamide: Molecular Crystal Structure, Supramolecular Architecture, Hirshfeld Surface Analysis and Interaction Energies*Research Article****Article History:**Received: 30.05.2024
Accepted: 06.07.2024
Published online: 16.09.2024**Keywords:**Thiocarboxamide
Single crystal structure analysis
Van der Waals interactions
Supramolecular structure
Hirshfeld surface analysis
Interaction energies**ABSTRACT**

The compound *N*²,*N*⁶-bis((2-ethoxyphenyl)carbamothioyl)pyridine-2,6-dicarboxamide was synthesized in two steps with high yield, and its structure was comprehensively characterized using various techniques such as elemental analysis, UV-Vis, ¹H NMR, and single-crystal X-ray diffraction. It was determined that the crystal lattice of the compound is stabilized by intramolecular and intermolecular hydrogen bonds, as well as C-H...π (C16-H16C...Cg(2)) and π...π (Cg(2)...Cg(2), Cg(1)...Cg(3)) interactions, and these interactions play a very important role in defining the overall supramolecular crystal structure of the compound. Hirshfeld surface analysis and two-dimensional fingerprint analysis revealed that H...H (43.4%), S...H (10.3%), and C...H (8.1%) interactions are more prominent compared to other intermolecular interactions and play a significant role in stabilizing the crystal structure of the compound. Additionally, energy framework calculations determined the three-dimensional topology and interaction energies of the primary interactions within the crystal lattice. Observations concluded that the dispersion energy of the compound (-462.385 kJ/mol) has a greater impact compared to other interaction energies.

To Cite: Solmaz Ü. *N*²,*N*⁶-bis((2-Etoksifenil)karbamotiyoil)piridin-2,6-dikarboksamid: Moleküler Kristal Yapı, Supramoleküler Mimari, Hirshfeld Yüzey Analizi ve Etkileşim Enerjileri. Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2024; 7(4): 1734-1753.

1. Giriş

Supramoleküler koordinasyon kimyası, katalizörler, moleküler mıknatıslar veya biyo-inorganik sistemler gibi kullanım alanlarında benzersiz kimyasal veya fiziksel özelliklere sahip yeni bileşiklerin uyarlanması için çok fazla fırsatları bulundurmasından dolayı son yıllarda oldukça ilgi görmektedir (Muller ve Bräse, 2014; Rissanen ve ark., 2014; Nguyen ve ark., 2016). Bu özelliklere sahip bileşiklerde 'sert' ve 'yumuşak' donör atomları içeren bileşik sistemlerinin kullanımı, kompleks metal sistemlerinde, metal iyonlarının farklı donör bölgeleri üzerindeki kontrolünü sağlamaya yardımcı olmaktadır. 'Sert' ve 'yumuşak' donör atomlarına sahip bileşiklerden, tiyokarboksamid türevleri yapısal çeşitlilikleri nedeniyle koordinasyon kimyasında kapsamlı bir şekilde incelenmektedir (Aromí ve ark., 2008; Saalfrank ve ark., 2008; Lehn, 2010; Schulze ve Schubert, 2014). Bunlardan açıl tiyokarboksamidler, farklı donör atomlara sahip (kükürt, azot ve oksijen) olmasının yanı sıra, -NH grubuna bağlı H atomunun ayrışabilen özelliğinden kaynaklanan esnek koordinasyon modlarına sahip ilginç koordinasyon kimyası sergilemektedir (Nguyen ve ark., 2022). Reaksiyon koşullarına bağlı olarak, açıl tiyokarboksamidler, hem nötr tek dişli (sadece S donörü) hem de anyonik iki dişli (N donör; S, N donör; S, O donör ve N, S, O donör) modları yoluyla geçiş metali atomlarıyla koordine olabilmektedir (Keskin ve ark., 2022; Solmaz ve ark., 2022b; 2024; Uysal ve ark., 2024). Ayrıca açiltiyokarboksamidlerin ikili veya üçlü S,O-şelatlayıcı grubu arasında bir merkezi fenilen halkası yada piridin türevi halka yapıları ile yeni koordinasyon özelliklerine sahip farklı ligand sistemleri ortaya çıkarılabilmekte ve bu ligandlarla oluşturulan kompleksler ise, yeni bir molekül sınıfını oluşturabilmektedir (Nguyen ve ark., 2016). Ayrıca, açıl gruplarına potansiyel bir süstitüye grubun dahil edilmesi, ortaya çıkan ligandların koordinasyon kapasitesini de arttırmaktadır (Pham ve ark., 2017).

Tiyokarboksamid türevlerinin yukarıda belirtilen yapısal özellikleriyle tarım, tıp ve analitik kimya alanında geniş yaygın uygulamalara sahip olduğu bilinmektedir (Rosenstein ve ark., 1984; Mobley ve ark., 1995; Montecucco ve ark., 2001; Binzet ve ark., 2006; Jamil ve ark., 2013). Bu bileşikler, antiviral (Sun ve ark., 2010) antibakteriyel (Zhong ve ark., 2008), antitumor (Manjula ve ark., 2009), fungisidal (Ke ve Xue, 2006), analjezik, herbisidal (Xue ve ark., 2004; Xiao ve ark., 2009), bitki büyümesini düzenleyici (Hu ve ark., 2006), lokal anestetik (Ranise ve ark., 2003) antitümör (Manjula ve ark., 2009) gibi kapsamlı bir biyolojik aktivite yelpazesi de sergilemektedir (Jamil ve ark., 2013). Tiyokarboksamid türevleri, biyolojik özelliklerinin yanı sıra endüstriyel ve çevresel uygulamalarda da büyük katkılar sağlamaktadırlar. Antioksidan özelliği de bulunan bu bileşiklerin (Abosadiya, 2020; Özgeriş, 2021a; Özgeriş, 2021b), son zamanlarda konformasyonel yönlerini ve topolojisini araştırmak daha çok önemli hale gelmiştir (Katritzky ve ark., 2009). Ayrıca, tiyokarboksamid türevlerinin ilgi çekici özelliklerinden biride, hem ucuz ve kolay temin edilebilen başlangıç reaktiflere sahip olabilmesi hem de iki basamaklı bir prosedürde yüksek verimle sentezlenmeleridir (Douglass ve Dains, 1934a; 1934b).

Tüm bu eşsiz özelliklere sahip tiyokarboksamid türevi bileşiklerin, geçiş metalleri için çok sayıda koordinasyon moduna sahip olmasından dolayı, bu çalışmada N^2, N^6 -bis((2-etoksifenil)karbamotiyoil) piridin-2,6-dikarboksamid bileşiğinin sentezi, karakterizasyonu, moleküler kristal yapısı, molekül içi ve

moleküller arası kovalent olmayan etkileşimleri ile supramoleküler mimarisi incelenmiştir. Ayrıca bileşiğin yapısal incelemesine teorik olarak ışık tutmak için Hirshfeld yüzey analizi, iki boyutlu parmak izi grafikleri ve enerji çerçevesi hesaplamaları yapılmıştır.

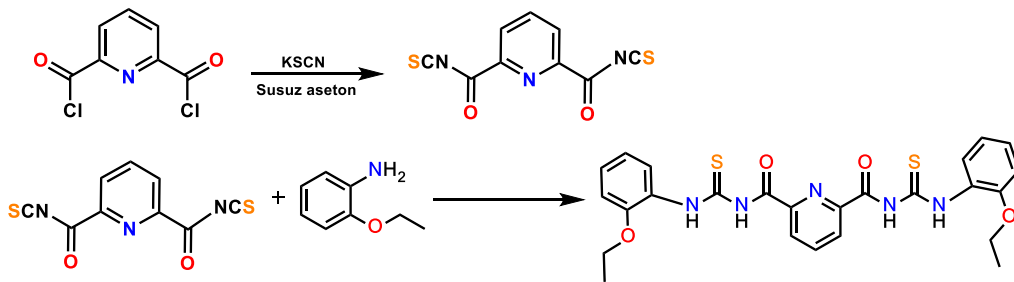
2. Materyal ve Metot

2.1. Materyaller

Bileşiğin sentez aşamasında kullanılan kimyasallar ticari olarak satın alınmıştır. Bileşiğin mikro analizini gerçekleştirmek için elementel analiz cihazı (Carlo Erba MOD 1106), ¹H NMR spektroskopisi için Bruker NMR spektrometresi (Avance III UltrashieldPlus Biospin), solvent olarak CDCl₃ ve iç standart olarak tetrametil silan (TMS) kullanılmıştır. Tetrametilsilana göre ppm (δ) olarak kimyasal kaymalar rapor edilmiştir. Absorpsiyon spektrumu ise, 230-500 nm aralığında bir Shimadzu UV-3100 spektrofotometre kullanılarak diklorometan içerisinde oda sıcaklığında kaydedilmiştir. Hirshfeld yüzey analizi ve iki boyutlu parmak izi grafikleri için CrystalExplorer 17.5 paketi kullanılmıştır (Spackman ve ark., 2002; 2008; 2009; 2021). Etkileşim enerjilerinin değerlendirilmesinde, 3.8 Å'luk bir küme yarıçapı kullanılarak, ilgili molekülün üç boyutlu enerji çerçevesi hesaplanmıştır.

2.2. Sentez

Potasyum tiyosiyanatın (0,21 mmol) susuz asetondaki çözeltisine, piridin-2,6-dikarbonil diklorid (0,1 mmol) bileşiğinin susuz asetondaki çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek 50 °C'de bir saat geri soğutucu altında karıştırılmıştır. Daha sonra karışıma, 2-etoksi anilin (0,2 mmol) ilave edilmiştir. Karışım bir gece karıştırıldıktan sonra, evaporatör kullanılarak karışımdan aseton uzaklaştırılmıştır. Elde edilen katı karışım, soğuk saf su ile üç kez yıkanmış ve vakumda kurutulmuştur. Katı ürün diklorometan: etanol (1:2, v:v) karışımında kristallendirilerek nihai ürün elde edilmiştir (**Şekil 1**). Verim: %81. Renk: Renksiz. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 1,55 (t, 6H, CH₃), 4,19 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H, CH₂), 6,96 (dd, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar-CH), 7,03 (dt, 2H, Ar-CH), 7,20 (dt, 2H, Ar-CH), 8,23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-CH), 8,59 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar-CH), 8,91 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, Ar-CH), 10,68 (s, 2H, NH), 12,84 (s, 2H, NH). Elementel analiz: C₂₅H₂₅N₅O₄S₂ için hesaplanan değerler (%): C, 57,35; H, 4,81; N, 13,38; bulunan değerler: C, 57,01; H, 4,74; N, 13,21.



Şekil 1. *N*²,*N*⁶-bis((2-Etoksifenil)karbamotiyoyl)piridin-2,6-dikarboksamid bileşiğinin sentezi.

2.3. X-ışını kristalografik analizi

Malzemelerinin kristal yapısı, CuK α radyasyonu ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) ile bir Bruker APEX-II CCD difraktometresi üzerinde X-ışını kırınımı kullanılarak analiz edilmiştir. Kristal yapı, Olex2 kullanılarak Superflip yapı çözme programı ve Charge Flipping çözme metodu ile aydınlatılmıştır (Palatinus ve Chapuis, 2007; Palatinus ve van der Lee, 2008; Dolomanov ve ark., 2009; Palatinus ve ark., 2012). Ayrıca kristal modeli least squares minimisation tekniği kullanılarak ShelXL'in 2013-4 sürümü ile düzeltilmiştir (Sheldrick, 2015). Hidrojen olmayan tüm atomlar için anizotropik yer değiştirme parametreleri belirlenmiştir.

Tablo 1. Bileşiğe ait kristalografik veriler.

Ampirik formül	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₄ S ₂
Molekül ağırlığı	523,62
Sıcaklık /K	273,15
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu	<i>P</i> -1
a (Å)	8,2551(15)
b (Å)	8,4100(15)
c (Å)	19,037(3)
α (°)	84,961(11)
β (°)	78,709(10)
γ (°)	84,916(11)
Hacim (Å ³)	1287,6(4)
Z	2
ρ_{calc} (g/cm ³)	1,351
μ (mm ⁻¹)	2,219
F(000)	548,0
Radyasyon	CuK α ($\lambda = 1,54178$)
Veri Toplama 2 θ Aralığı	9,5 to 147,506
İndeks Aralığı	$-10 \leq h \leq 9, -10 \leq k \leq 10, -23 \leq l \leq 23$
Toplam Yansıma	31054
Bağımsız yansımalar	5085 [$R_{\text{int}} = 0,1132, R_{\text{sigma}} = 0,0681$]
Veri/sınırlamalar/parametreler	5085/0/328
Goodness-of-fit on F ²	1,047
Final R Değerleri [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0647, wR_2 = 0,1535$
Final R Değerleri	$R_1 = 0,1103, wR_2 = 0,1788$
En büyük fark pik/hole/ (e Å ⁻³)	0,35/-0,30

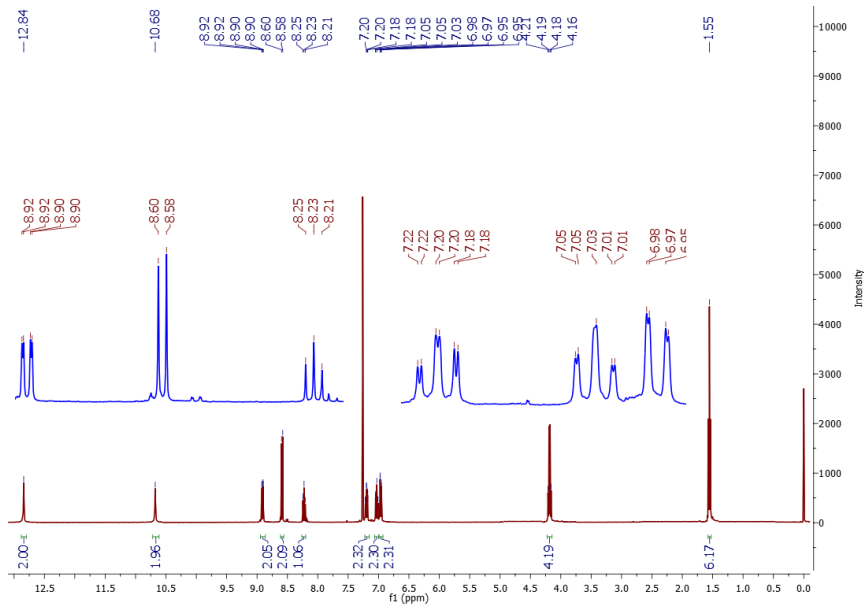
Karbona bağlanan hidrojen atomları geometrik olarak konumlandırılmıştır. Bileşiğin kristalografik çizimleri Olex2 yazılımı kullanılarak hazırlanmıştır (Dolomanov ve ark., 2009). Bileşiğin tek kristalli X-ışını analizine yönelik deneysel parametrelerin ayrıntıları **Tablo 1**'de verilmiştir.

3. Bulgular ve Tartışma

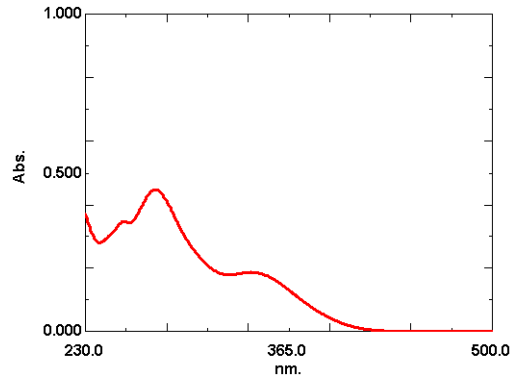
3.1. Sentez ve Karakterizasyon

*N*²,*N*⁶-bis((2-Etoksifenil)karbamotiyoil)piridin-2,6-dikarboksamid bileşiğinin sentezi iki basamakta gerçekleştirilmiş, ilk basamakta piridin-2,6-dikarbonil diklorit ve potasyum tiyosiyanat (1:2 mmol) reaksiyona girerek, ve piridin-2,6-dikarbonil diisotiyo siyanat bileşiği meydana gelmiştir. Bir sonraki

basamakta ise piridin-2,6-dikarbonil diisotiyo siyanat, 1:2 mmol oranında 2-etoksi anilin ile reaksiyona girerek, nihai ürün yüksek verimle elde edilmiştir. Ürün, renksiz, analitik olarak saf ve kristal yapıdadır. Sentezlenen bileşiğin karakterizasyonu elementel analiz, UV-görünür bölge ve ¹H NMR ile gerçekleştirilmiştir. Bileşiğin ¹H NMR spektrumunda, -NH gruplarına ait δ 10,68 ve 12,84 ppm'de singlet olarak dört adet proton sinyallerinin ortaya çıkması bileşiğin gerçekleştiğine dair ilk kanıttır. Aromatik protonlar δ 6,96-8,91 ppm aralığında, alifatik CH₂ protonları δ 4,19 ppm'de kuartet olarak ve CH₃ protonları ise δ 1,55 ppm'de triplet olarak sinyal vermiştir (Şekil 2). Bu sinyaller bileşiğin oluşumunun kanıtlanması bakımından büyük önem taşımaktadır. Aromatik ve alifatik karbonlar ise daha önce sentezlenen tiyokarboksamid türevi bileşiklerin yapılarıyla uyumlu olacak şekilde sinyal vermiştir (Solmaz ve ark., 2022a; Alizada ve Arslan, 2023; Uysal ve ark., 2023). Ayrıca bileşiğin elementel analizi sonucu, %C, %H ve %N değerleriyle hem molekül ağırlıklarından hem de kapalı formüllerinden teorik olarak hesaplanan değerler karşılaştırıldığında her bir atom için %0,6-1,5 aralığında hata payının olduğu gözlemlenmiştir. Sentezlenen bileşiğin elementel analiz sonucu ile, önerilen molekül formülü doğrulanmıştır. Bileşiğin elektronik absorpsiyon spektrumu, diklorometan çözeltisi içerisinde 230-500 nm dalga boyu aralığında ölçülmüştür (Şekil 3). Bileşikte üç adet 245, 277 ve 343 nm'de absorpsiyon bandı meydana gelmiştir. 245 nm'de gözlenen zayıf absorpsiyon bandı $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerini sergilediğine inanılan karbonil (C=O) grubunu temsil ederken, 277 nm'deki bant ise tiyo karbonil (C=S) gruplarına ait $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerini temsil etmektedir. Bu $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri, O, N ve S atomları üzerindeki paylaşılmamış elektronlar gibi bağlanmayan bir atomik yörüngedeki bir elektronun bir anti bağ π^* yörüngesine uyarılmasını içermektedir. Son olarak 343 nm'deki bant ise, merkezi piridin halkasının da içinde bulunduğu ligand üzerindeki yüksek konjugasyonun varlığını göstermektedir (Silveira ve ark., 2018; Khairul ve ark., 2020; Khan ve ark., 2020).



Şekil 2. N²,N⁶-bis((2-Etoksifenil)karbamotiyoyl)piridin-2,6-dikarboksamid bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.



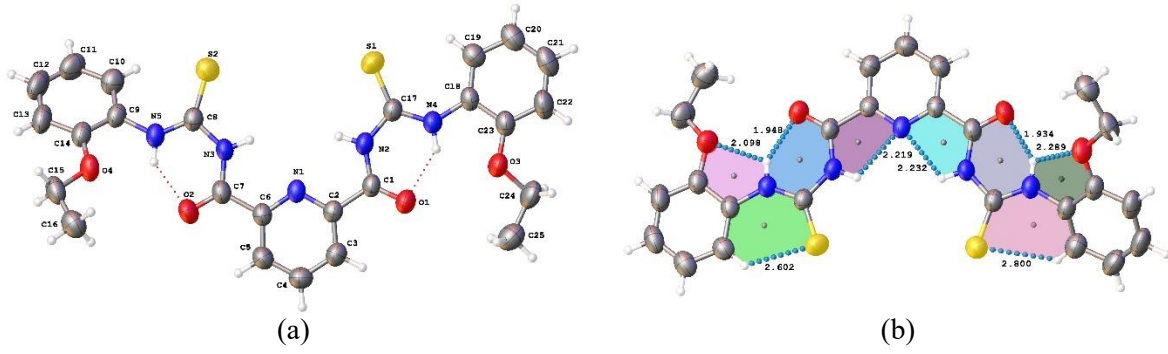
Şekil 3. N^2,N^6 -bis((2-Etoksifenil)karbamotiyol)piridin-2,6-dikarboksamid bileşiğinin UV-Görünür bölge spektrumu

3.2. Bileşiğin Moleküler Yapısı ve Supramoleküler Mimarisi

Bileşiğin yapısı tek kristal X-ışını kırınımı tekniğiyle doğrulanmıştır. Bileşiğin uygun kristali etanol: diklorometan ($v:v$, 1:1) karışımı ile elde edilmiştir (**Şekil 4a**). Triklirik sistemde kristallenen bileşiğin uzay grubu $P-1$, kristal yapının birim hücre parametreleri $a = 8,2551(15) \text{ \AA}$, $b = 8,4100(15) \text{ \AA}$, $c = 19,037(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 84,961(11)^\circ$, $\beta = 78,709(10)^\circ$, $\gamma = 84,916(11)^\circ$ olarak belirlenmiştir. Bileşiğe ait kristalografik veriler **Tablo 1**'de, bileşiğin seçilen bağ uzunlukları ve bağ açıları sırasıyla **Tablo 2**'de listelenmiştir.

Tablo 2. Bileşiğin seçilmiş bağ uzunlukları ve açıları.

Atom	Atom	Uzunluk, Å	Atom	Atom	Atom	Açı, °
S1	C17	1,645(3)	C23	O3	C24	120,3(3)
S2	C8	1,648(3)	C14	O4	C15	119,1(3)
O1	C1	1,219(3)	C6	N1	C2	116,9(3)
O2	C7	1,223(4)	C1	N2	C17	130,3(2)
O3	C23	1,362(4)	C7	N3	C8	129,7(3)
O3	C24	1,427(4)	C17	N4	C18	131,3(3)
O4	C14	1,362(4)	C8	N5	C9	130,4(3)
O4	C15	1,426(4)	O1	C1	N2	124,1(3)
N1	C2	1,341(4)	O1	C1	C2	121,7(3)
N1	C6	1,334(4)	N2	C1	C2	114,2(2)
N2	C1	1,362(4)	N1	C2	C1	117,5(3)
N2	C17	1,404(4)	N1	C2	C3	123,2(3)
N3	C7	1,360(4)	C3	C2	C1	119,3(3)
N3	C8	1,408(4)	C4	C3	C2	118,7(3)
N4	C17	1,334(4)	C5	C4	C3	119,2(3)
N4	C18	1,408(4)	C4	C5	C6	118,4(3)
N5	C8	1,328(4)	N1	C6	C5	123,5(3)
N5	C9	1,414(4)	N1	C6	C7	117,2(3)
C1	C2	1,493(4)	C5	C6	C7	119,2(3)
C2	C3	1,380(4)	O2	C7	N3	124,4(3)
C3	C4	1,375(5)	O2	C7	C6	121,1(3)
C4	C5	1,372(5)	N3	C7	C6	114,5(3)
C5	C6	1,385(4)	N3	C8	S2	118,0(2)
C6	C7	1,498(4)	N5	C8	S2	128,5(3)
C9	C10	1,384(5)	N5	C8	N3	113,5(3)



Şekil 4. Bileşiğin (a) moleküler yapısı, (b) molekül-içi hidrojen bağlarıyla oluşmuş halka motifleri.

Bileşiğin moleküler yapısı incelendiğinde, N1-C2 ve N1-C6 bağ uzunluklarının sırasıyla 1,341(4) ve 1,334(4) Å değerlerinde bulunması tipik bir piridin halkasının varlığını doğrulamaktadır (Nguyen ve ark., 2016; 2022). Piridin halkasının her iki kollarında bulunan tiyokarbonil bağ uzunlukları, C17-S1 = 1,645(3) Å, C8-S2 = 1,648(3) Å, karbonil bağ uzunlukları, C1-O1= 1,219(3) Å, C7-O2 = 1,223(4) Å olarak belirlenmiştir. Bu değerler tiyo karbonil ve karbonil bağ uzunluklarının literatürde belirtilen tipik çift bağ uzunluğu (C=S: 1,67 Å; C=O: 1,21 Å) ile örtüşüğünü göstermektedir (Keskin ve ark., 2022; Solmaz ve ark., 2022a; Uysal ve ark., 2023). Ayrıca, piridin halkasının sol tarafında ikame eden tiyoamid ve amid bağ uzunluklarının N5-C8, C8-N3, C7-N3; sağ tarafında bulunan N4-C17, C17-N2, C1-N2 bağ uzunluklarının değerleri 1,300-1,400 Å arasında olduğu tespit edilmiştir. Amid ve tiyoamid bağ uzunluklarının daha önce bildirilen ortalama C-N tekli bağ uzunluğundan (1,48 Å) daha kısa, C=N çift bağ uzunluğundan ise (1,25 Å) daha uzun olduğu belirlenmiş ve piridin halkasının her iki kolunda bulunan bu fragmentler üzerinde bir elektron delokalizasyonunun varlığını göstermiştir (Binzet ve ark., 2018; Yabalak ve ark., 2019; Solmaz ve ark., 2021).

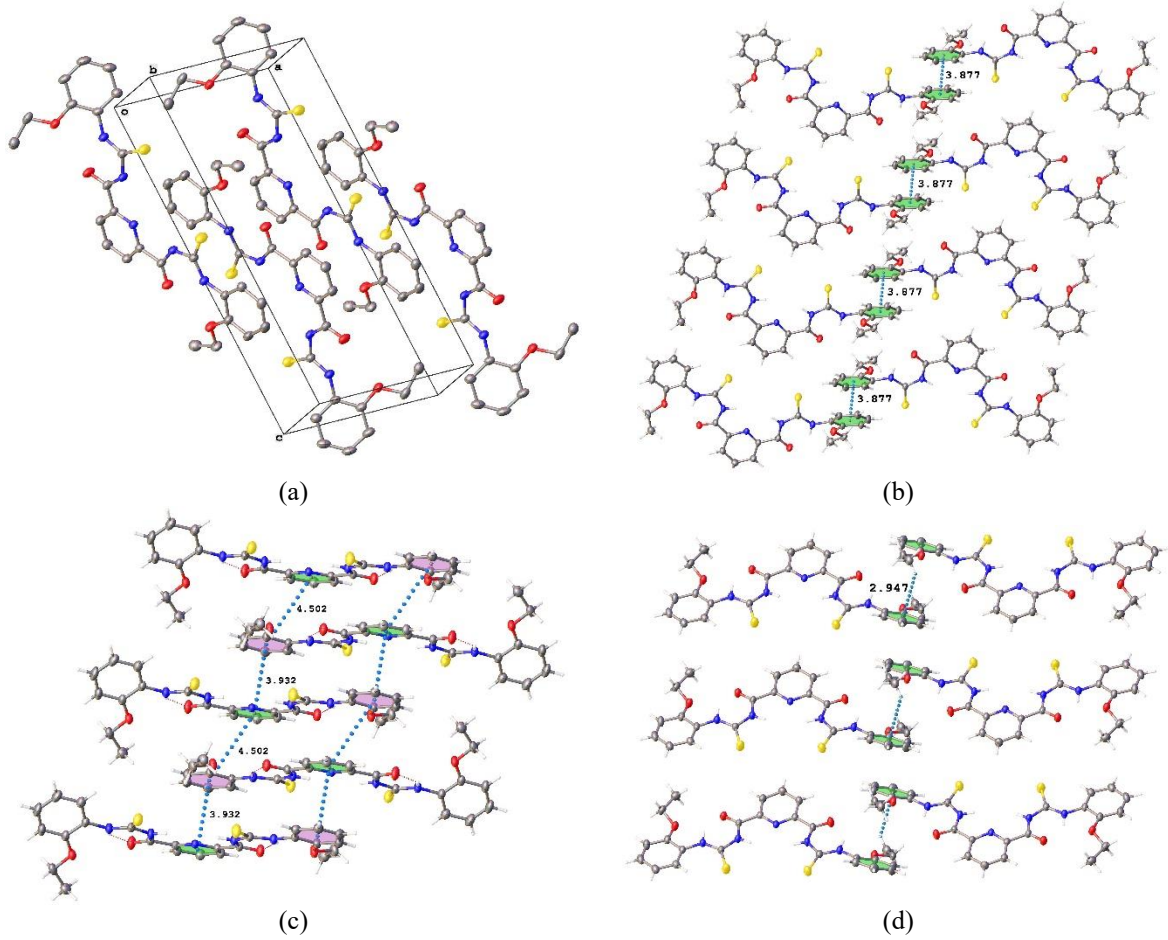
Merkezi piridin halkasının düzleminin (C2-C3-C4-C5-C6-N1), C7-N3-C8-N5 düzlemi arasındaki dihedral açısı 4,65°, C1-N2-C17-N4 düzlemi arasındaki dihedral açı ise 2,51° olarak bulunmuştur. Bu durum, merkezi piridin halkasının her iki kolları üzerinde bulunan fragmentlerin aynı düzlem üzerinde bulunmadığını göstermektedir.

Şekil 4b'de bileşiğin moleküler kümesinde, CH ve NH gruplarına bağlı hidrojen atomları ile elektronegatif atomlar (oksijen, azot, kükürt) arasında üç farklı C-H...N, C-H...S ve C-H...O molekül içi hidrojen bağlarını içeren kaynaşmış beş ve altı üyeli halka motifleri oluşmuştur (**Tablo 3**). O3-C23-C18-N4-H4 (O...H = 2,098 Å), N1-C2-C1-N2-H2 (N...H = 2,219 Å), N1-C6-C7-N3-H3 (N...H = 2,232 Å), O4-C14-C9-N5-H5 (O...H = 2,289 Å) grupları ile beş üyeli, O1-C1-N2-C17-N4-H4 (O...H = 1,948 Å), S1-C17-N4-C18-C19-H19 (S...H = 2,602 Å), O2-C7-N3-C8-N5-H5 (O...H = 1,934 Å), S2-C8-N5-C9-C10-H10 (S...H = 2,800 Å) grupları ile altı üyeli halka motifleri meydana gelmiştir.

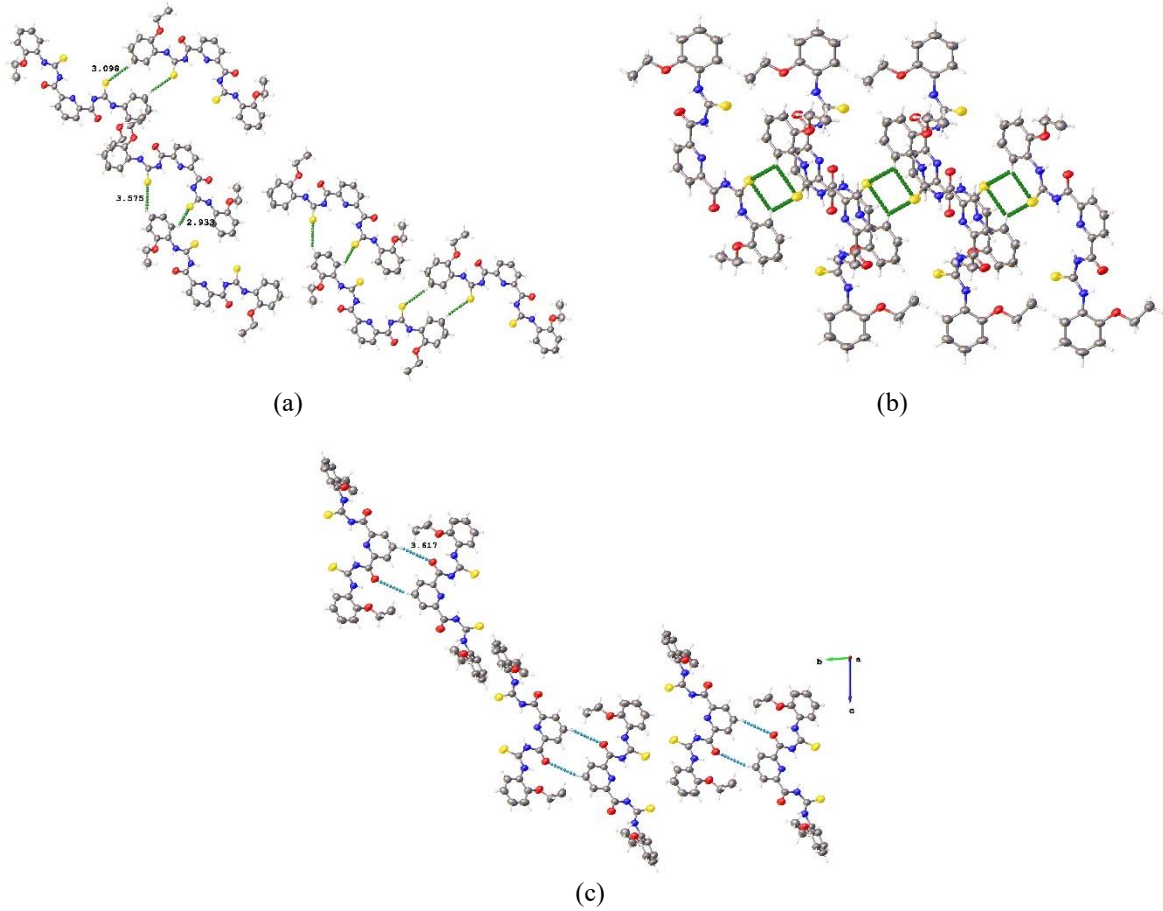
Tablo 3. Bileşiğin molekül içi etkileşimleri.

D-H...A	d(D-H), Å	d(H...A), Å	d(D...A), Å	∠D-H...A, °
N2-H2...N1	0,86	2,22	2,670(3)	113
N3-H3...N1	0,86	2,23	2,674(3)	112
N4-H4...O1	0,86	1,95	2,679(4)	142
N4-H4...O3	0,86	2,10	2,544(3)	112'
N5-H5...O2	0,86	1,93	2,667(4)	142
N5-H5...O4	0,86	2,29	2,581(4)	100'
C10-H10...S2	0,93	2,80	3,306(4)	115
C19-H19...S1	0,93	2,60	3,248(4)	127

Bileşiğin kristal kafesinde, $\pi\cdots\pi$, C-H $\cdots\pi$, C-H \cdots S, C-H \cdots O kovalent olmayan etkileşimler bulunmaktadır. Kovalent olmayan etkileşimlerin her bir türü, kristal yapısının üç boyutlu supramoleküler mimarisine katkıda bulunmuştur (Dey ve ark., 2016). Bileşiğin birim hücre yapısı **Şekil 5a**'da verilmiştir. Yüz yüze $\pi\cdots\pi$ etkileşimleri (Cg(2) \cdots Cg(2)¹ (¹: 1-x,2-y,-z)) 3.877(3) Å; Cg(1) \cdots Cg(3), 4.502(2) Å), kristal kafes de bir dalga yapısı ve üst üste istifleme ile iki boyutlu bir katman oluşturmuştur (**Şekil 5b** ve **5c**). Benzer şekilde, C-H $\cdots\pi$ etkileşimleri, yüz yüze konumda yerleşmiş ve bileşiğin supramoleküler mimarisinde bir dalga yapısının meydana gelmesine neden olmuştur (**Şekil 5d**).

**Şekil 5.** Kristalin (a) birim hücre yapısı, inter-moleküler (b) Cg(2) \cdots Cg(2)¹, (c) Cg(1) \cdots Cg(3), (d) C16-H16C \cdots Cg(2) etkileşimleri ile oluşan supramoleküler yapıları (¹: 1-x, 2-y, -z).

Bileşikte, tiyokarbonil grubuna ait kükürt atomları ile aromatik halka üzerinde bulunan hidrojen atomları arasında güçlü bir moleküller arası etkileşimler meydana gelerek, dimerik yapıda $R_2^1(14)$ (C11-H11...S2, 3,098 Å), $R_2^2(16)$ (C14-H14...S2, 3,575 Å; C19-H19...S1, 2,933 Å) sentonları oluşur (**Şekil 6a**). Aynı şekilde, tiyokarbonil grubuna ait kükürt atomları ve fenil halkaları üzerindeki hidrojen atomlarının kovalent olmayan etkileşimleri ile dört adet hidrojen bağı ile dörtgen görünümlü $R_2^2(12)$ (C19H19...S1, 2,602 Å, C19H19...S2, 2,933 Å) sentonu meydana gelmiştir (**Şekil 6b**). Ayrıca karbonil grubuna ait oksijen atomu ile aromatik C-H hidrojenleri arasında meydana gelen etkileşim ile (C4-H4A...O1) $R_2^1(12)$ dimerik senton oluşmuştur (**Şekil 6c**).



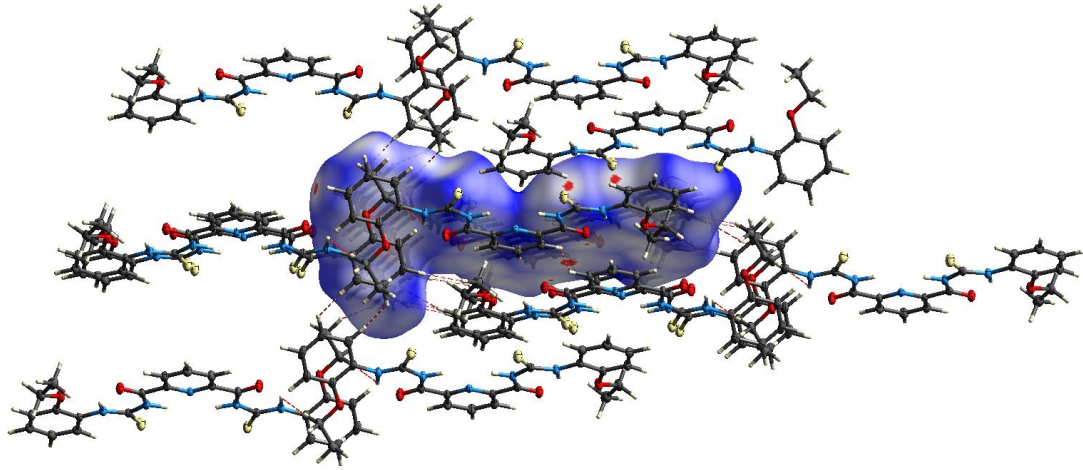
Şekil 6. Kristal kafeste oluşan (a) $R_2^2(14)$, $R_2^2(16)$, (b) $R_2^2(12)$, (c) $R_2^1(12)$ sentonlar.

3.3. Hirshfeld Yüzey Analizi

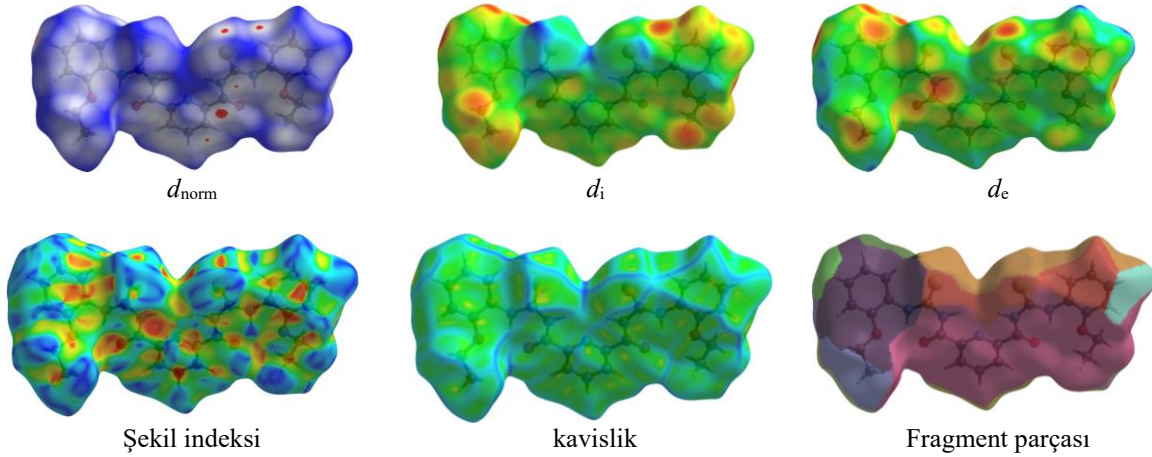
Hirshfeld yüzey analizi ve iki boyutlu parmak izi grafikleri, CrystalExplorer 17,5 kullanılarak, supramoleküler yapıdaki moleküller arası etkileşimleri görselleştiren ve nicelendiren ve paketleme modlarını belirleyen bir yöntemdir (Spackman ve ark., 2008; 2009; 2021). Van der Waals yarıçaplarına göre d_e ve d_i 'ye dayalı olarak hesaplanan normleştirilmiş temas mesafesi (d_{norm}), Denklem 1 ile verilmiştir.

$$d_{norm} = (d_i - r_i^{vdw})/r_i^{vdw} + (d_e - r_e^{vdw})/r_e^{vdw} \quad (1)$$

d_i ve d_e , bir iç atomun ve dış atomun Hirshfeld yüzeyine olan mesafelerini temsil ederken, r_i^{vdw} ve r_e^{vdw} ise sırasıyla iç ve dış atomların van der Waals yarıçaplarını temsil etmektedir. Bileşikteki moleküller arası temaslar, d_{norm} üzerinde haritalandırılmıştır (**Şekil 7**). Yüzeyde beyaz bölgeler van der Waals yarıçaplarının toplamına eşit mesafeleri gösterirken, mavi alanlar van der Waals yarıçaplarının toplamından daha uzun mesafeleri temsil etmektedir (McKinnon ve ark., 2007). Kırmızı noktalar önemli moleküller arası temasın ve yakın etkileşimlerin olduğu alanları göstermektedir ve böylece yüzeyin içindeki moleküller ile onu çevreleyen moleküller arasında hidrojen bağı etkileşimleri meydana gelmektedir (Somashekar ve ark., 2022). d_{norm} Hirshfeld yüzeylerinde görülebilen çok açık kırmızı, açık kırmızı ve koyu kırmızı noktalar sırasıyla zayıf, zayıf/orta ve güçlü hidrojen bağı etkileşimlerini belirtmektedir (Spackman ve ark., 2002; 2009). 0,0500-1,0000 Å, 1,0354-2,8146 Å, 1,0365-2,7287 Å, -1,0000-1,0000 Å, -4,000-0,4000 Å, 0,0000-17,0000 Å aralığındaki bileşik için sırasıyla d_{norm} , d_i , d_e , şekil indeksi, kavislik ve fragment parçası haritaları oluşturulmuştur (**Şekil 8**). Kavislik haritaları ve şekil indeksi, bileşik içindeki düzlemsel istiflenme ve aromatik istiflenme etkileşimlerini tanımlamak için kullanılmıştır (Spackman ve ark., 2009; 2021), şekil indeksi haritası, donör grupları temsil eden mavi konkav bir bölge ve alıcı grupları temsil eden kırmızı konkav bir bölge gözlemlenerek C-H... π etkileşimlerinin varlığını doğrulamıştır (Sénam Etsé ve ark., 2020). Şekil indeksi grafiği, kristal yapının belirlenmesinde önemli bir rol oynayan π ... π etkileşimlerini temsil eden kırmızı üçgenler içermekte, kavislik haritası ise düz yüzeylere sahip büyük yeşil bölgeleri ve kavisli kısımların bulunduğu mavi bölgeleri ortaya çıkarmaktadır (Spackman ve ark., 2009; 2021). Bileşik için Hirshfeld yüzeyleri hacim olarak sırasıyla 633,22 Å³, alan olarak ise 559,22 Å² olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, 'asferisite' ve 'küresellik' şekil faktörleri molekülün yapısını karakterize etmek için kullanılmıştır (Keskin ve Arslan, 2023; Oztaslar ve Arslan, 2023). 0,389 asferisite (Ω) değeri yapıcı anizotropiyi belirtirken, 0,638 küresellik (G) değeri moleküller yüzeyde belirgin bir yapı derecesini göstermektedir.



Şekil 7. Bileşik üzerindeki moleküller arası temasların d_{norm} haritası ile gösterimi.



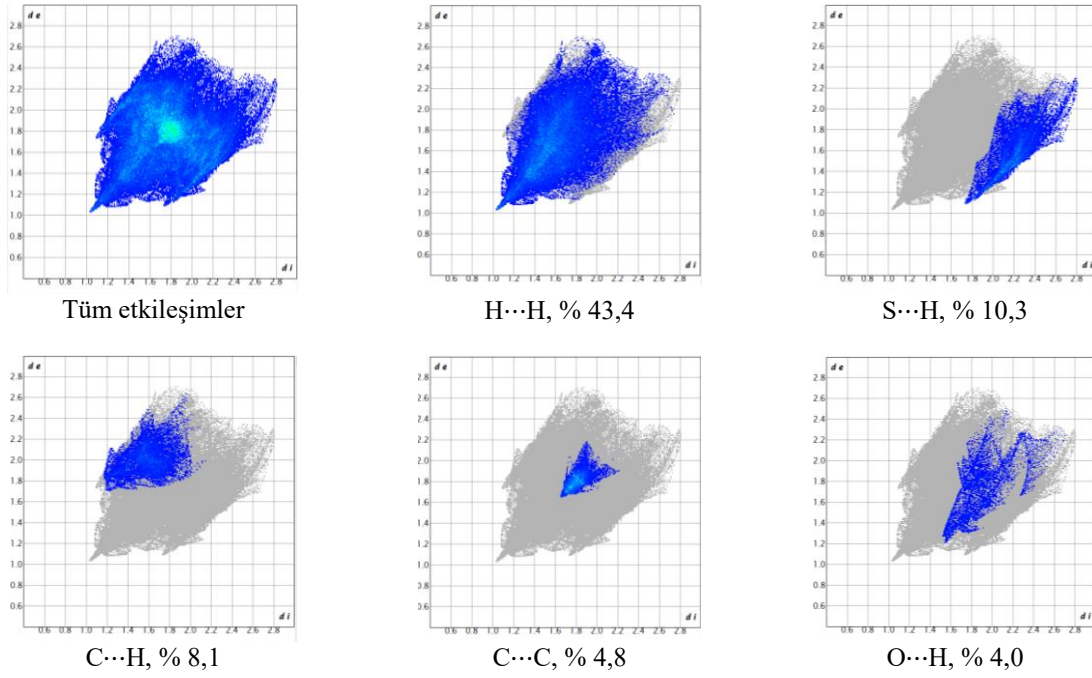
Şekil 8. Bileşiğin haritalanmış Hirshfeld yüzeyleri.

3.4. İki Boyutlu Parmak İzi Analizi

Kristal kafesteki moleküller arası temasların benzersiz katkılarının değerlendirilmesi, pratik bir yaklaşım sağlayan iki boyutlu parmak izi çizimleri kullanılarak etkili bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir (Spackman ve ark., 2002). d_{norm} yüzeylere sahip iki boyutlu parmak izi grafiklerinin hesaplanması, tüm moleküller arası temaslar için d_i ve d_e mesafelerinin toplanmasını içerir. Şekil 9 çeşitli moleküller arası etkileşimlerin yüzde değerlerini gösteren parmak izi grafiklerini göstermektedir. Hidrojen bağı alıcı bölgeleri $d_e > d_i$ durumlarına karşılık gelirken, hidrojen bağı donör bölgeleri $d_i > d_e$ durumlarına karşılık gelir (Spackman ve ark., 2002; 2021). Tüm moleküller arası temaslar için d_{norm} yüzeylerine ($d_{norm} = d_e + d_i$) sahip 2D parmak izi grafikleri, merkez molekülün etrafındaki genişletilmiş 3,8 Å görünüm kullanılarak hesaplanmıştır.

Bileşikteki moleküler etkileşimler ağırlıklı olarak H...H tipindedir. Bu etkileşim, toplam Hirshfeld yüzeyine % 43,4 katkıda bulunarak parmak izi grafiğindeki alanın çoğunu kapsamaktadır ve $d_e = d_i \approx 1,1$ Å bölgesinde merkezi bir sivri uç göstermektedir. Bileşikteki S...H etkileşimlerinin parmak izi grafiği, tek keskin kanat şeklinde görünen grafiğin sağ alt bölgesini ($d_i > d_e$, C-H...S, $d_e \approx 1,1$ Å ve $d_i \approx 1,7$ Å) kaplamakta ve toplam Hirshfeld yüzeyine % 10,3 katkıda bulunmaktadır. C...H moleküller arası etkileşimleri, Hirshfeld yüzeyinin % 8,1'ini oluşturan $d_i + d_e \approx 3,0$ Å bölgesi etrafındaki C-H... π etkileşimleri sonucunda yüzeydeki sol üst bölgede kanat şeklinde görünmektedir. Bileşikteki C...C ve O...H etkileşimleri, toplam Hirshfeld yüzeyine % 4,8 ve % 4,0 katkıda bulunmaktadır.

Sonuç olarak Hirshfeld yüzeyleri, tüm moleküller arası etkileşimleri görüntüleyerek kristal içindeki yerleşimini belirlemeye ve ayrıntılı niceliksel ve niteliksel incelemeye olanak tanımakta ve bu yöntem, kristal yapı araştırmalarında oldukça ümit verici olmaktadır.



Şekil 9. Bileşiğe ait bazı 2D boyutlu parmak izi grafikleri

3.5. Etkileşim Enerjileri

Bileşiğin üç boyutlu etkileşim enerji çerçevesi hesaplamaları CrystalExplorer 17,5 yazılımı kullanılarak yapılmıştır (Spackman ve ark., 2021). Bu yazılım, B3LYP/6-311G(d,p) elektron yoğunluğu dalga fonksiyonlarına dayalı olarak etkileşim enerjilerini hesaplamak için kullanılmaktadır (Lee ve ark., 1988; Becke, 1993). Başlık bileşiğin kristal kafes enerji hesaplaması Gavezzotti'nin PIXEL yöntemiyle gerçekleştirilmiştir (Gavezzotti, 2005; 2011). Toplam etkileşim enerji çerçeveleri (E_{tot}), klasik elektrostatik etkileşim enerjisi (E_{ele}), polarizasyon enerjisi (E_{pol}) (Maroulis, 2006), dağılım düzeltmesi (E_{dis}) (Grimme, 2006) ve itme enerjisinin (E_{rep}) (Řezáč ve ark., 2012) toplanmasıyla bulunur (Denklem 2).

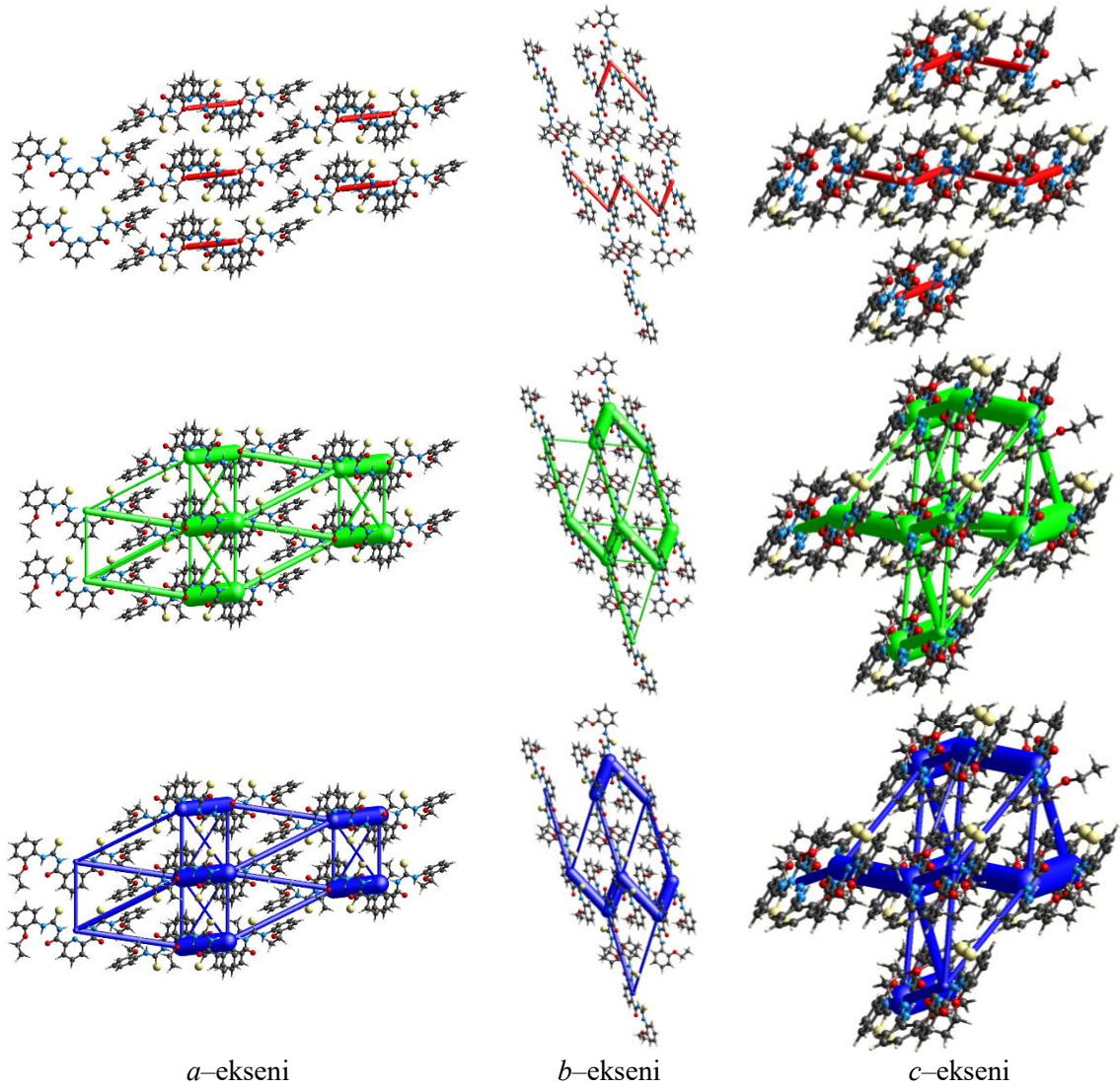
$$E_{Tot} = E_{Ele} + E_{Pol} + E_{Dis} + E_{Rep} \quad (2)$$

Tablo 4 merkezi orijinal moleküle etkileşime giren çiftlerin sayısı (N), çeşitli Kartezyen koordinatlarda etkileşime giren moleküllerin renk kodu şeması, dönme simetrisi işlemi (simetri) ve bunların moleküler ağırlık merkezi mesafesi (R) hakkında bilgi sağlamaktadır (Tan ve ark., 2019).

Şekil 9 kristal kafesteki temel etkileşimlerin üç boyutlu topolojisini, dağılım enerjisini, Coulomb enerjisini ve molekülün üç eksen boyunca tanımlanan toplam etkileşim enerjisi silindirlerini göstermektedir. Etkileşim enerjilerinin çeşitli yönlerdeki bağıl kuvvetleri, silindir şeklindeki enerji çerçeveleriyle belirlenmektedir. Molekül çiftlerinin ağırlık merkezlerini birbirine bağlayan silindirler, bu moleküler etkileşimlerle ilişkili enerjileri sembolize eder ve silindir yarıçapının kalınlığı, molekül

çiftleri arasındaki enerjinin göstergesidir. Silindirin yarıçapının yüksek olması, iki molekül çifti arasında güçlü bir enerji olduğunu göstermektedir (Wu ve ark., 2020).

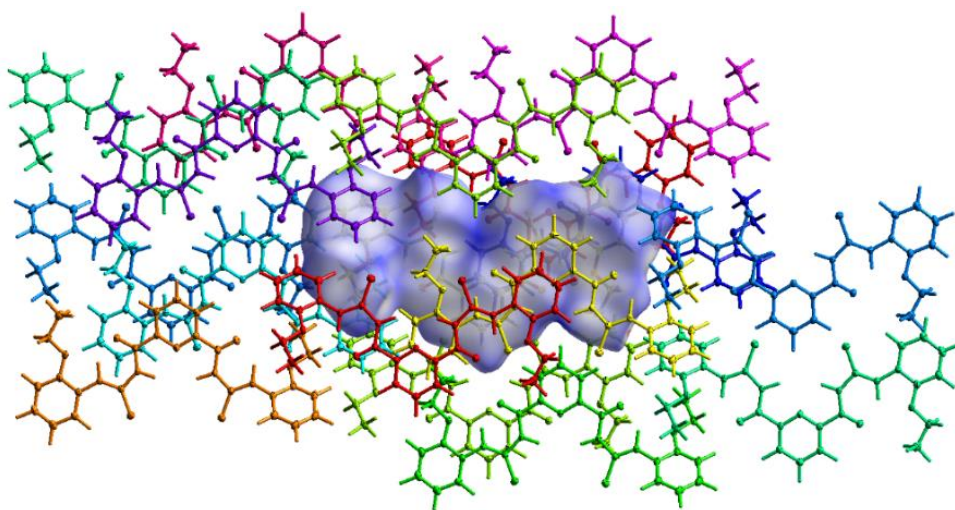
Bileşik için 1,057, 0,740, 0,871 ve 0,618 ölçek faktörleriyle hesaplanan etkileşim enerjileri sırasıyla, elektrostatik enerji, polarizasyon enerjisi, dağılım enerjisi ve itme enerjisinden oluşmakta olup, enerji değerleri -71,066 kJ/mol, -38,688 kJ/mol, -462,385 kJ/mol, 188,607 kJ/mol olarak belirlenmiştir. Toplam enerji -389,905 kJ/mol olarak hesaplanmıştır (Tablo 4). Şekil 10 ve Tablo 4'te yapılan gözlemlere dayanarak dağılım enerjisi bileşenin diğer etkileşim enerjilerine göre daha büyük bir etkiye sahip olduğu sonucuna varılabilir. Sarı renkle vurgulanan molekül, en yüksek genel etkileşim enerjisine sahiptir (-117,752 kJ/mol) ve $R = 6,30 \text{ \AA}$ moleküler merkez mesafesinde yer almaktadır. Bunun tersine, merkez molekülden $19,35 \text{ \AA}$ uzaklıkta bulunan, turuncu renkle vurgulanan molekül, -3,315 kJ/mol ile en düşük toplam etkileşim enerjisini sergilemektedir (Şekil 11).



Şekil 10. Bileşiğin Coulomb etkileşim enerjisi, dağılım enerjisi ve toplam enerjinin *a*, *b* ve *c* eksenleri boyunca sırasıyla kırmızı, yeşil ve mavi renklerle temsili görselleri.

Tablo 4. Bileşik için hesaplanan etkileşim enerjileri (kJ/mol) (Renk kod-molekül ilişkisi Şekil 11’de verilmiştir).

Renk	N	Simetri	R	E_{ele}	E_{pol}	E_{dis}	E_{rep}	E_{tot}
Red	2	x, y, z	8,26	2,404	-1,122	-17,377	6,708	-9,276
Orange	1	-x, -y, -z	19,35	1,672	-0,358	-5,533	0,000	-3,315
Yellow	1	-x, -y, -z	6,30	-35,854	-7,862	-139,707	77,109	-117,752
Light Green	2	x, y, z	8,41	-7,906	-3,559	-22,547	12,068	-23,172
Green	1	-x, -y, -z	11,56	-0,064	-2,931	-21,641	9,842	-15,002
Light Blue	2	x, y, z	20,12	-1,377	-0,377	-6,365	0,000	-7,278
Cyan	1	-x, -y, -z	14,41	9,369	-2,408	-52,680	0,000	-37,750
Blue	2	x, y, z	19,04	0,876	-0,276	-7,053	0,000	-5,420
Dark Blue	1	-x, -y, -z	8,41	-29,180	-9,171	-107,814	60,457	-94,177
Purple	1	-x, -y, -z	15,06	2,671	-4,437	-43,506	0,000	-38,343
Pink	1	-x, -y, -z	11,42	-6,666	-3,728	-21,901	22,423	-15,028
Magenta	1	-x, -y, -z	14,44	-7,011	-2,459	-16,261	0,000	-23,392
Toplam (kJ/mol)				-71,066	-38,688	-462,385	188,607	-389,905

**Şekil 11.** Bileşikte hesaplanan etkileşim enerjilerini içeren moleküler çiftler.

4. Sonuç

Mevcut araştırmada, N^2,N^6 -bis((2-etoksifenil)karbamotiyol)piridin-2,6-dikarboksamid bileşiği üzerinde deneysel ve teorik bir araştırma yürütülmüş, ve yapısal olarak karakterize edilmiştir. Tek kristal X-ışını kırınım analizi, molekülün, $a = 8,2551(15) \text{ \AA}$, $b = 8,4100(15) \text{ \AA}$, $c = 19,037(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 84,961(11)^\circ$, $\beta = 78,709(10)^\circ$, $\gamma = 84,916(11)^\circ$ birim hücre parametreleriyle, triklinik sistemde kristallendiğini göstermiştir. Bileşiğin, supramoleküler mimarisini etkileyen molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağ etkileşimlerinin yanı sıra, $\pi \cdots \pi$ ve C-H \cdots π temasları ile stabilize olduğu tespit edilmiş, bu etkileşimlerin varlığı Hirshfeld yüzeyi ve iki boyutlu parmak izi grafikleri ile doğrulanmıştır. Ayrıca Coulomb etkileşim enerjisini, dağılım enerjisini ve toplam enerjiyi temsil etmek için enerji çerçeveleri oluşturularak bileşiğin kristal kafesteki temel etkileşimlerinin üç boyutlu topolojisi oluşturulmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı

Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Bu çalışmaya %100 oranında katkı sağladığımı beyan ederim.

Kaynakça

- Abosadiya HM. Synthesis, crystal structure and antioxidant evaluation of N-(4-formylpiperazine-1-carbonothioyl)benzamide. *European Journal of Chemistry* 2020; 11(2): 156-159. doi:10.5155/eurjchem.11.2.156-159.1981
- Alizada A., Arslan H. Experimental and theoretical studies of a thiourea derivative: 1-(4-chlorobenzoyl)-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)thiourea. *Journal of Molecular Structure* 2023; 1279(134996): 134996. doi:10.1016/j.molstruc.2023.134996
- Aromí G., Gamez P., Reedijk J. Poly beta-diketones: Prime ligands to generate supramolecular metaloclusters. *Coordination Chemistry Reviews* 2008; 252(8-9): 964-989. doi:10.1016/j.ccr.2007.07.008
- Becke AD. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics* 1993; 98(7): 5648-5652. doi:10.1063/1.464913
- Binzet G., Arslan H., Flörke U., Külçü N., Duran N. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of transition metal complexes of *N,N*-dialkyl-*N'*-(2-chlorobenzoyl)thiourea derivatives. *Journal of Coordination Chemistry* 2006; 59(12): 1395-1406. doi:10.1080/00958970500512633
- Binzet G., Gumus I., Dogen A., Flörke U., Kulcu N., Arslan H. Nickel(II) and copper(II) complexes of *N,N*-dialkyl-*N'*-3-chlorobenzoylthiourea: Synthesis, characterization, crystal structures, Hirshfeld surfaces and antimicrobial activity. *Journal of Molecular Structure* 2018; 1161: 519-529. doi:10.1016/j.molstruc.2018.02.073
- Dey D., Mondal RK., Dhibar S., Lin CH., Schollmeyer D., Chopra D., Dey B. Insights into the supramolecular features in isopropylmalonic and n-butylmalonic acids: Inputs from PIXEL and Hirshfeld surface analysis. *Journal of Molecular Structure* 2016; 1122: 29-36. doi:10.1016/j.molstruc.2016.05.076
- Dolomanov OV., Bourhis LJ., Gildea RJ., Howard JAK., Puschmann H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography* 2009; 42(2): 339-341. doi:10.1107/s0021889808042726
- Douglass IB., Dains FB. Some derivatives of benzoyl and furoyl isothiocyanates and their use in synthesizing heterocyclic compounds¹. *Journal of the American Chemical Society* 1934a; 56(3): 719-721. doi:10.1021/ja01318a057
- Douglass IB., Dains FB. The preparation and hydrolysis of mono- and disubstituted benzoylthioureas¹. *Journal of the American Chemical Society* 1934b; 56(6): 1408-1409. doi:10.1021/ja01321a061

- Gavezzotti A. Calculation of lattice energies of organic crystals: the PIXEL integration method in comparison with more traditional methods. *Zeitschrift fur Kristallographie. Crystalline Materials* 2005; 220(5-6): 499-510. doi:10.1524/zkri.220.5.499.65063
- Gavezzotti A. Efficient computer modeling of organic materials. The atom–atom, Coulomb–London–Pauli (AA-CLP) model for intermolecular electrostatic-polarization, dispersion and repulsion energies. *New Journal of Chemistry* 2011; 35(7): 1360-1368. doi:10.1039/c0nj00982b
- Grimme S. Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *Journal of Computational Chemistry* 2006; 27(15): 1787-1799. doi:10.1002/jcc.20495
- Hu JH., Wang LC., Liu H., Wei TB. Biological activities studies and phase transfer catalysts promoting the one-pot synthesis of N-aryl-N'-(4-ethyloxy benzoyl)-thiourea derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* 2006; 181(12): 2691-2698. doi:10.1080/10426500600862878
- Jamil M., Zubair M., Rasool N., Altaf AA., Rizwan K., Hafeez S., Langer P. Synthesis, characterization, antibacterial and urease inhibition studies of some novel symmetrical $N^3, N^{3'}$ -bis-(disubstituted)isophthalyl-bis-(thioureas). *Asian Journal of Chemistry* 2013; 25(10), 5328-5332. doi:10.14233/ajchem.2013.14174
- Katritzky AR., Tala SR., Abo-Dya NE., Gyanda K., El-Gendy BEDM., Abdel-Samii ZK., Steel PJ. Selective synthesis and structural elucidation of S-acyl- and N-acylcysteines. *The Journal of Organic Chemistry* 2009; 74(18): 7165-7167. doi:10.1021/jo900853s
- Ke SY., Xue SJ. Synthesis and herbicidal activity of N-(o-fluorophenoxyacetyl)thioureas derivatives and related fused heterocyclic compounds. *ARKIVOC* 2006; 2006(10): 63-68. doi:10.3998/ark.5550190.0007.a08
- Keskin E., Arslan H. Synthesis, crystal structure, DFT calculations, and Hirshfeld surface analysis of an NNN pincer type compound. *Journal of Molecular Structure* 2023; 1283(135252): 135252. doi:10.1016/j.molstruc.2023.135252
- Keskin E., Solmaz U., Gumus I., Arslan H. Di- and tetra-nuclear oxorhenium(V) complexes of benzoylthiourea derivative ligands: Synthesis, structural characterization, and catalytic applications. *Polyhedron* 2022; 219(115786): 115786. doi:10.1016/j.poly.2022.115786
- Khairul WM., Wahab FFA., Soh SKC., Shamsuddin M., Daud AI. Palladium(II)-pivaloyl thiourea complexes: Synthesis, characterisation and their catalytic activity in mild Sonogashira cross-coupling reaction. *Chemical Physics Letters* 2020; 756(137842): 137842. doi:10.1016/j.cplett.2020.137842
- Khan UA., Badshah A., Tahir MN., Khan E. Gold(I), silver(I) and copper(I) complexes of 2,4,6-trimethylphenyl-3-benzoylthiourea; synthesis and biological applications. *Polyhedron* 2020; 181(114485): 114485. doi:10.1016/j.poly.2020.114485

- Lee C., Yang W., Parr RG. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review. B, Condensed Matter* 1988; 37(2): 785-789. doi:10.1103/physrevb.37.785
- Lehn JM. Par-delà la synthèse : l'auto-organisation. *Comptes Rendus. Chimie* 2010; 14(4): 348-361. doi:10.1016/j.crci.2009.12.003
- Manjula SN., Malleshappa Noolvi N., Vipani Parihar K., Manohara Reddy SA., Ramani V., Gadad A. K., Mallikarjuna Rao, C. Synthesis and antitumor activity of optically active thiourea and their 2-aminobenzothiazole derivatives: A novel class of anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2009; 44(7): 2923-2929. doi:10.1016/j.ejmech.2008.12.002
- Maroulis G. Atoms, molecules and clusters in electric fields: Theoretical approaches to the calculation of electric polarizability: Theoretical approaches to the calculation of electric polarizability. London, England: Imperial College Press 2006.
- McKinnon JJ., Jayatilaka D., Spackman MA. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chemical Communications (Cambridge, England)* 2007; (37): 3814. doi:10.1039/b704980c
- Mobley HL., Island MD., Hausinger RP. Molecular biology of microbial ureases. *Microbiological Reviews* 1995; 59(3): 451-480. doi:10.1128/mr.59.3.451-480.1995
- Montecucco C., Rappuoli R. Living dangerously: how *Helicobacter pylori* survives in the human stomach. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 2001; 2(6): 457-466. doi:10.1038/35073084
- Muller T., Bräse S. Tetrahedral organic molecules as components in supramolecular architectures and in covalent assemblies, networks and polymers. *RSC Advances* 2014; 4(14): 6886-6907. doi:10.1039/c3ra46951d
- Nguyen HH., Jegathesh JJ., Takiden A., Hauenstein D., Pham CT., Le CD., Abram U. 2,6-Dipicolinoylbis(N,N-dialkylthioureas) as versatile building blocks for oligo- and polynuclear architectures. *Dalton Transactions* 2016; 45(26): 10771-10779. doi:10.1039/c6dt01389a
- Nguyen HH., Pham QT., Phung QM., Le CD., Pham TT., Pham TNO., Pham CT. Syntheses, structures, and biological activities of Pd(II) and Pt(II) Complexes with some 1-picolinoyl-4-substituted Thiosemicarbazides. *Journal of Molecular Structure* 2022; 1269(133871): 133871. doi:10.1016/j.molstruc.2022.133871
- Özgeriş B. Synthesis of substituted phenethylamine-based thioureas and their antimicrobial and antioxidant properties. *Russian Journal of Organic Chemistry* 2021a; 57(3): 422-429. doi:10.1134/s1070428021030143
- Özgeriş B. Design, synthesis, characterization, and biological evaluation of nicotinoyl thioureas as antimicrobial and antioxidant agents. *The Journal of Antibiotics* 2021b; 74(4): 233-243. doi:10.1038/s41429-020-00399-7

- Oztaslar A., Arslan H. N-((2-Acetylphenyl)carbamothioyl)benzamide: Synthesis, crystal structure analysis, and theoretical studies. *Karbala International Journal of Modern Science* 2023; 9(3): 377-397. doi:10.33640/2405-609x.3304
- Palatinus L., van der Lee A. Symmetry determination following structure solution in P1. *Journal of Applied Crystallography* 2008; 41(6): 975-984. doi:10.1107/s0021889808028185
- Palatinus L., Chapuis G. SUPERFLIP– a computer program for the solution of crystal structures by charge flipping in arbitrary dimensions. *Journal of Applied Crystallography* 2007; 40(4): 786-790. doi:10.1107/s0021889807029238
- Palatinus L., Prathapa S.J., van Smaalen S. EDMA: a computer program for topological analysis of discrete electron densities. *Journal of Applied Crystallography* 2012; 45(3): 575-580. doi:10.1107/s0021889812016068
- Pham C.T., Nguyen H.H., Hagenbach A., Abram U. Iron(III) metallacryptand and metallacryptate assemblies derived from aroylbis(N,N-diethylthioureas). *Inorganic Chemistry* 2017; 56(18): 11406-11416. doi:10.1021/acs.inorgchem.7b01909
- Ranise A., Spallarossa A., Bruno O., Schenone S., Fossa P., Menozzi G., Filippelli W. Synthesis of N-substituted-N-acylthioureas of 4-substituted piperazines endowed with local anaesthetic, antihyperlipidemic, antiproliferative activities and antiarrhythmic, analgesic, antiaggregating actions. *II Farmac* 2003; 58(9): 765-780. doi:10.1016/s0014-827x(03)00132-0
- Řezáč J., Riley K.E., Hobza P. Benchmark calculations of noncovalent interactions of halogenated molecules. *Journal of Chemical Theory and Computation* 2012; 8(11): 4285-4292. doi:10.1021/ct300647k
- Rissanen K., Barbour L.J., MacGillivray L.R. Structural macrocyclic supramolecular chemistry. *CrystEngComm* 2014; 16(18): 3644-3645. doi:10.1039/c4ce90042a
- Rosenstein I.J.M., Hamilton-Miller J.M.T., Musher D.M. Inhibitors of urease as chemotherapeutic agents. *CRC Critical Reviews in Microbiology* 1984; 11(1): 1-12. doi:10.3109/10408418409105901
- Saalfrank R.W., Maid H., Scheurer A. Supramolecular coordination chemistry: The synergistic effect of serendipity and rational design. *Angewandte Chemie* 2008; 47(46): 8794-8824. doi:10.1002/anie.200702075
- Schulze B., Schubert U.S. Beyond click chemistry – supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. *Chemical Society Reviews* 2014; 43(8): 2522-2571. doi:10.1039/c3cs60386e
- Sénam Etsè K., Zaragoza G., Boschini F., Mahmoud A. New N-methylimidazolium hexachloroantimonate: Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface and catalytic activity of in cyclopropanation of styrene. *Inorganic Chemistry Communications* 2020; 122(108291): 108291. doi:10.1016/j.inoche.2020.108291
- Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta crystallographica. Section C, Structural Chemistry* 2015; 71(1): 3-8. doi:10.1107/s2053229614024218

- Silveira R., Catão A., Cunha B., Almeida F., Correa R., Diniz L., Alcântara, E. Facile synthesis and characterization of symmetric N-[(phenylcarbonyl) carbamothioyl]benzamide thiourea: Experimental and theoretical investigations. *Journal of the Brazilian Chemical Society* 2018; 29(12): 1-12. doi:10.21577/0103-5053.20180129
- Solmaz U., Keskin E., Gumus I., Cevik PK., Binzet G., Arslan H. Platinum(II) complex containing n-(bis (-2,4-dimethoxy-benzyl)carbamothioyl)- 4-methylbenzamide ligand: Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis, and antimicrobial activity. *Journal of Structural Chemistry* 2022a; 63(1): 62-74. doi:10.1134/s0022476622010073
- Solmaz U., Gumus I., Yilmaz MK., Ince S., Arslan H. Palladium complexes derived from benzoylthiourea ligands: Synthesis, crystal structure, and catalytic application in Suzuki C–C coupling reactions. *Applied Organometallic Chemistry* 2021; 35(10): e6348. doi:10.1002/aoc.6348
- Solmaz U., Ince S., Yilmaz MK., Arslan H. Conversion of monodentate benzoylthiourea palladium(II) complex to bidentate coordination mode: Synthesis, crystal structure and catalytic activity in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction. *Journal of Organometallic Chemistry* 2022b; 973-974: 122374. doi:10.1016/j.jorganchem.2022.122374
- Solmaz U., Keskin E., Arslan H. Palladium(II) complexes of thiobenzamide derivative ligands: Synthesis, crystal structure, supramolecular architecture, Hirshfeld surface analysis, and in vitro antibacterial and antifungal activities. *Journal of Molecular Structure* 2024; 1308: 138103. doi:10.1016/j.molstruc.2024.138103
- Somashekar MN., Chetana PR., Chethan BS., Rajegowda HR., Cooper MA., Ziora ZM., Srinatha BS. Synthesis and characterization of Zinc(II) complex with ONO donor type new phenylpropanehydrazide based ligand: Crystal structure, Hirshfeld surface analysis, DFT, energy frameworks and molecular docking. *Journal of Molecular Structure* 2022; 1255: 132429. doi:10.1016/j.molstruc.2022.132429
- Spackman MA., Jayatilaka D. Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* 2009; 11(1): 19-32. doi:10.1039/b818330a
- Spackman MA., McKinnon JJ. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm* 2002; 4(66): 378-392. doi:10.1039/b203191b
- Spackman MA., McKinnon JJ., Jayatilaka D. Electrostatic potentials mapped on Hirshfeld surfaces provide direct insight into intermolecular interactions in crystals. *CrystEngComm* 2008; 10, 377-388. doi:10.1039/b715227b
- Spackman PR., Turner MJ., McKinnon JJ., Wolff SK., Grimwood DJ., Jayatilaka D., Spackman MA. CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. *Journal of Applied Crystallography* 2021; 54(3): 1006-1011. doi:10.1107/s1600576721002910

- Sun J., Cai S., Mei H., Li J., Yan N., Wang Q., Lin Z., Huo D. Molecular docking and QSAR studies on substituted acyl(thio)urea and thiadiazolo [2,3- α] pyrimidine derivatives as potent inhibitors of influenza virus neuraminidase. *Chemical Biology & Drug Design* 2010; 76(3): 245-254. doi:10.1111/j.1747-0285.2010.01006.x
- Tan SL., Jotani MM., Tiekink ERT. Utilizing Hirshfeld surface calculations, non-covalent interaction (NCI) plots and the calculation of interaction energies in the analysis of molecular packing. *Acta Crystallographica. Section E, Crystallographic Communications* 2019; 75(3): 308-318. doi:10.1107/s2056989019001129
- Uysal ME., Solmaz U., Arslan H. Ru(II) and Ru(III) complexes containing N-acylthiourea ligands: Supramolecular structures and synthons, reduction, and reaction pathway of aromatic nitro compounds. *Applied Organometallic Chemistry* 2023; 37(7): e7107. doi:10.1002/aoc.7107
- Uysal ME., Solmaz U., Arslan H. Ruthenium(III) acyl thiourea complex: A catalyst for transfer hydrogenation of nitroarenes. *Polyhedron* 2024; 247: 116707. doi:10.1016/j.poly.2023.116707
- Wu Q., Xiao JC., Zhou C., Sun JR., Huang MF., Xu X., Li T., Tian H. Crystal structure and supramolecular architecture of inorganic ligand-coordinated salen-type Schiff base complex: Insights into halogen bond from theoretical analysis and 3D energy framework calculations. *Crystals* 2020; 10(4): 334. doi:10.3390/cryst10040334
- Xiao L., Liu CJ., Li YP. Ultrasound promoted synthesis of bis(substituted pyrazol-4-ylcarbonyl)-substituted thioureas. *Molecules* 2009; 14(4): 1423-1428. doi:10.3390/molecules14041423
- Xue SJ., Ke SY., Wei TB., Duan LP., Guo YL. Ultrasonic irradiated synthesis of *N*-(5-aryl-2-furoyl)thiourea derivatives containing substituted pyrimidine ring under phase transfer catalysis. *Journal of the Chinese Chemical Society* 2004; 51(5A): 1013-1018. doi:10.1002/jccs.200400151
- Yabalak E., Dal H., Arslan H. The molecular structure and vibrational spectra of 4-bromo-2-(((5-methylpyridin-2-yl)imino)methyl)phenol by density functional method. *Journal of Molecular Structure* 2019; 1179: 540-548. doi:10.1016/j.molstruc.2018.10.079
- Zhong Z., Xing R., Liu S., Wang L., Cai S., Li P. Synthesis of acyl thiourea derivatives of chitosan and their antimicrobial activities in vitro. *Carbohydrate Research* 2008; 343(3): 566-570. doi:10.1016/j.carres.2007.11.024