

**ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TİCARİ KULLANIMA SAHİP SÜLFONAMİT İLAÇLARINDAN TÜRETİLMİŞ  
SCHIFF BAZLARININ SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE DFT  
ÇALIŞMALARI**

**Tülin ŞEN**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**ÇANKIRI**

**2019**

**Her hakkı saklıdır**

## TEZ ONAYI

Tülin ŞEN tarafından hazırlanan “Ticari kullanıma sahip sülfonamid ilaçlarından türetilmiş schiff bazlarının sentezi, yapılarının aydınlatılması ve DFT çalışmaları” adlı tez çalışması 17.06.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Saliha ALYAR

### Jüri Üyeleri :

**Başkan** : Prof. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN

**Üye** : Doç. Dr. Şevki ADEM

**Üye** : Doç. Dr. Saliha ALYAR

**Yukarıdaki sonucu onaylarım**

**Enstitü Müdürü**

## ÖZET

**Yüksek Lisans Tezi**

### **TİCARİ KULLANIMA SAHİP SÜLFONAMİT İLAÇLARINDAN TÜRETİLMİŞ SCHİFF BAZLARININ SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE DFT ÇALIŞMALARI**

Tülin ŞEN

Çankırı Karatekin Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Saliha ALYAR

Bakterilerin klasik sülfonamitlere karşı direnç geliştirmesi antimikrobiyal aktivite gösteren farklı sülfonamit türevlerine ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. Bu amaçla çalışmamızda antimikrobiyel aktiviteye sahip olan iki yeni sülfonamit ligandı sentezlenmiştir. Daha sonra ise bu bileşiklerin DFT hesaplamaları ile konformasyon analizi yapılarak en düşük enerjili konformasyonu bulunmuş ve yapıları optimize edilmiştir. Elde edilen kararlı yapıların çeşitli elektronik özellikleri, NMR kimyasal kayma değerleri ve IR titreşim frekansları hesaplanarak deneysel sonuçlarla kıyaslama yapılarak yapıları aydınlatılmıştır. Elektronik özellikleri hesaplanarak ilaç olabilme özelliklerinin olup olamayacağı araştırılmıştır.

**2019, 53 sayfa**

**ANAHTAR KELİMELEER:** Sülfisoksazol, sülfametoksazol, DFT, moleküler docking, NMR

## ABSTRACT

### Master's Thesis

# SYNTHESIS, LIGHTING OF STRUCTURES AND DFT STUDIES OF SCHIFF BASES GENERATED FROM SULFONAMIDE DRUGS WITH COMMERCIAL USE

Tülin ŞEN

Çankırı Karatekin University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry

Supervisor: Doç. Dr. Saliha ALYAR

The resistance of bacteria to classical sulfonamides led to the need for different sulfonamide derivatives with antimicrobial activity. Two new sulfonamide ligands with antimicrobial activity were synthesized in this study. Afterwards, conformational analysis of these compounds was performed with DFT calculations and their lowest energy conformation was found and their structures were optimized. Various electronic properties of the obtained stable structures, NMR chemical shift values and IR vibration frequencies were calculated and compared with experimental results. Electronic properties were calculated to determine whether or not to be a drug.

**2019, 53 page**

**KEYWORDS:** Sulfoxazole, sulphamethoxazole, DFT, molecular docking, NMR

**ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR**

Sulfonamidler, dünya üzerinde en çok kullanılan antibiyotikler arasında yer almıştır. Düşük fiyatları, düşük zehirleyici (toksik) etkileri ve sık görülen bakteriyel hastalıklara karşı üstün etki gösteriyor olmaları, öne çıkmalarını sağlamıştır. Bu özelliklerinden dolayı, antimikrobiyal, antiviral, hipoglisemik, diüretik ve antitümör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Çalışmamızda antimikrobiyal aktiviteye sahip olan iki yeni sulfonamid ligandı sentezlenmiştir. Daha sonra ise bu bileşiklerin DFT hesaplamaları ile konformasyon analizi yapılarak en düşük enerjili konformasyonu bulunmuş ve yapıları optimize edilmiştir.

Çalışmalarım sırasında her türlü destek ve ilgisini gördüğüm sabırlı bir şekilde değerli bilgi ve tecrübeleri ile bana yön gösteren danışman hocam, Doç. Dr. Saliha ALYAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında gösterdiği anlayış ve verdiği yoğun destekten dolayı hayattaki en yakınım canım eşim Cihan ŞEN'e teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii

1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	4
2.1 Sülfonamidler.....	4
2.2 Sülfonamidlerin Etki Mekanizmaları.....	5
2.3 Sülfonamidlerin Sınıflandırılması.....	6
2.4 Sülfametoksazol.....	9
2.5 Sülfisoksazol.....	10
2.6 Hesaplamalı Kimya.....	11
2.6.1 Moleküler Mekanik Yöntemleri.....	14
2.6.2 Yarı-Denel Yöntemler.....	14
2.6.3 Ab initio Yöntemi.....	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	18
3.1 Materyaller.....	18
3.2 Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar.....	18
3.3 Teorik hesaplamaların yapılması.....	18
4. DENEYSEL BÖLÜM.....	20
4.1 Ligandların Sentezi.....	20
4.1.1 4-(dimetilamino)benzaldehit Sülfisoksazol.....	20
4.1.2 4-(dimetilamino)benzaldehit Sülfametoksazol.....	21
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	23
5.1 Ligantların Yapılarının Aydınlatılması.....	23
5.1.1 4-(dimetilamino)benzaldehit Sülfisoksazol Schiff Bazı.....	23
5.1.2 4-(dimetilamino)benzaldehit Sülfametoksazol Schiff Bazı.....	31
5.2 HOMO, LUMO Moleküler Orbital Enerjileri ve Kimyasal Reaktivite Değerleri.....	38
5.3 Çizgisel Olmayan Optik Özellikler (NLO).....	41
5.4 Moleküler Docking Çalışmaları.....	43
KAYNAKLAR.....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	52

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

MİK	Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
DFT	Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
LC-MS	Kütle Spektrometresi
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
DMSO	Dimetil Sülfoksit
IR	Infrared Elektromanyetik Spektrumu
Ar-H	Aromatik proton
Ar-C	Aromatik karbon
B3LYP	Karma Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi
PABA	Para-Amino Benzoik Asit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	Ribonükleik Asit
3D	Üç Boyutlu
MM	Moleküler Mekanik Yöntem
SMX	Sülfametoksazol
log	Logaritma
$\delta$	Kimyasal Kayma Değeri
°C	Santigrat Derece

$\psi$	Dalga fonksiyonu
$\omega$	Elektrofilik indeks
$\mu$	Kimyasal potansiyel
S	Kimyasal yumuşaklık
$\eta$	Kimyasal sertlik
$\langle\alpha\rangle$	Ortalama polarizebilite
$\beta$	Hiperpolarizebilite

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	Prontosilden in vivo ortamda sülfonamid oluşumu.....	1
Şekil 1.2	Sentezlenen bileşikler.....	3
Şekil 2.1	(a) Prontosil (b) Sülfanilamid.....	5
Şekil 2.2	İzoster bileşikler (a) PABA, (b) Sülfonilamid.....	6
Şekil 2.3	Sülfametoksazol'un (SMX) molekül yapısı.....	10
Şekil 2.4	Sülfisoksazol'un molekül yapısı.....	11
Şekil 5.1	L1 Schiff bazının optimize yapısı.....	23
Şekil 5.2	L1 Schiff bazının $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	24
Şekil 5.3	L1 Schiff bazının $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	25
Şekil 5.4	L1 Schiff bazının a) denel b) teorik IR spektrumu.....	27
Şekil 5.5	L1 Schiff bazının LC-MS spektrumu.....	31
Şekil 5.6	L2 Schiff bazının $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	32
Şekil 5.7	L2 Schiff bazının $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	33
Şekil 5.8	L2 Schiff bazının a) denel b) teorik IR spektrumu.....	35
Şekil 5.9	L2 Schiff bazının LC-MS spektrumu.....	38
Şekil 5.10	HOMO ve LUMO moleküler orbital enerji değerleri ve enerji bant aralıkları.....	40
Şekil 5.11	Tirosinaz, Kolesterol esteraz enzimlerinin $\text{IC}_{50}$ grafikleri.....	44



Şekil 5.12 Bileşiklerin (a) Kolesterol esteraz (b) Tirozinaz enzimlerinin aktif bölgesi üzerine yerleştirilmiş 2D şekilleri.....45

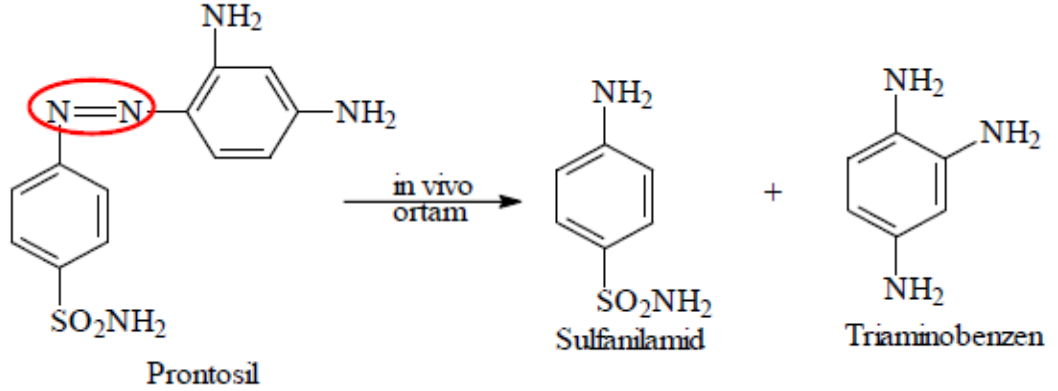


## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Kısa Etki Süreli Sülfonamidler.....	7
Çizelge 2.2 Orta Etki Süreli Sülfonamidler.....	8
Çizelge 2.3 Uzun Etki Süreli Sülfonamidler.....	9
Çizelge 4.1 Ligantların element analizi sonuçları.....	22
Çizelge 5.1 Ligantların denel ve teorik <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR kimyasal kayma değerleri.....	26
Çizelge 5.2 L1 molekülünün seçilmiş deneysel ve teorik titreşim frekansları.....	28
Çizelge 5.2 (Devamı) L1 molekülünün seçilmiş deneysel ve teorik titreşim frekansları.....	29
Çizelge 5.3 L2 molekülünün seçilmiş deneysel ve teorik titreşim frekansları.....	36
Çizelge 5.3 (Devamı) L2 molekülünün seçilmiş deneysel ve teorik titreşim frekansları.....	37
Çizelge 5.4 Sentezlenen bileşiklerin hesaplanan HOMO, LUMO moleküler orbital enerjileri ve kimyasal reaktivite değerleri.....	40
Çizelge 5.5 Sentezlenen moleküllerin elektrik dipolmomenti $\mu$ (D), ortalama polarizebilitesi $\langle\alpha\rangle$ ( $\times 10^{-24}$ esu) ve birinci dereceden ilk hiperpolarizebilite değerleri $\beta_{tot}$ ( $\times 10^{-33}$ esu).....	42
Çizelge 5.6 Bileşiklerin MİK değerleri ( $\mu\text{g/mL}$ ).....	44
Çizelge 5.7 Moleküler docking sonuçları.....	47

## 1. GİRİŞ

Prontosilin *in vitro* inaktif *in vivo* olarak ise aktif bulunması oldukça ilgi çekmiştir. 1930 larda yapılan çalışmalarda, sülfonamid yapısı taşıyan azo boyaların yapı etki ilişkileri incelenmiş ve N=N (diaz) bağının biyotransformasyon sonucu kırılarak aktif bileşik olan SÜLFONAMİT yapısının oluştuğunu ve antibakteriyel etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Antimikrobiyal etki gösteren sülfonamid ve türevlerini içeren ilaçlar kısaca “Sülfa ilaçları” olarak adlandırılmışlardır. Bu ve bundan sonra yapılan çalışmalar bunu desteklemiştir. Böylece sülfonamidler, dünya üzerinde en çok kullanılan antibiyotikler arasında yer almıştır. 1968’ den beri klinik olarak kullanımları mevcuttur. Özellikle idrar yolu ve üst solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere, enfeksiyon tedavisinde uygulanmışlardır. Düşük fiyatları, düşük zehirleyici (toksik) etkileri ve sık görülen bakteriyel hastalıklara karşı üstün etki gösteriyor olmaları, öne çıkmalarını sağlamıştır (Hamilton 2015).



**Şekil 1.1** Prontosilden *in vivo* ortamda sülfonamid oluşumu

Sulfonamidlerin etkisi, bakteriyostatik niteliktedir. Yani bunlar bakteri hücrelerinin gelişmesini ve üremesini önlemektedirler. Ancak çok yüksek konsantrasyonda bakterisid (bakteri hücrelerini yok ederler) etki yapabilmektedirler. Çünkü idrarda serbest sulfonamid konsantrasyonu plazmadakinin 10-20 katına çıkabilmektedir.

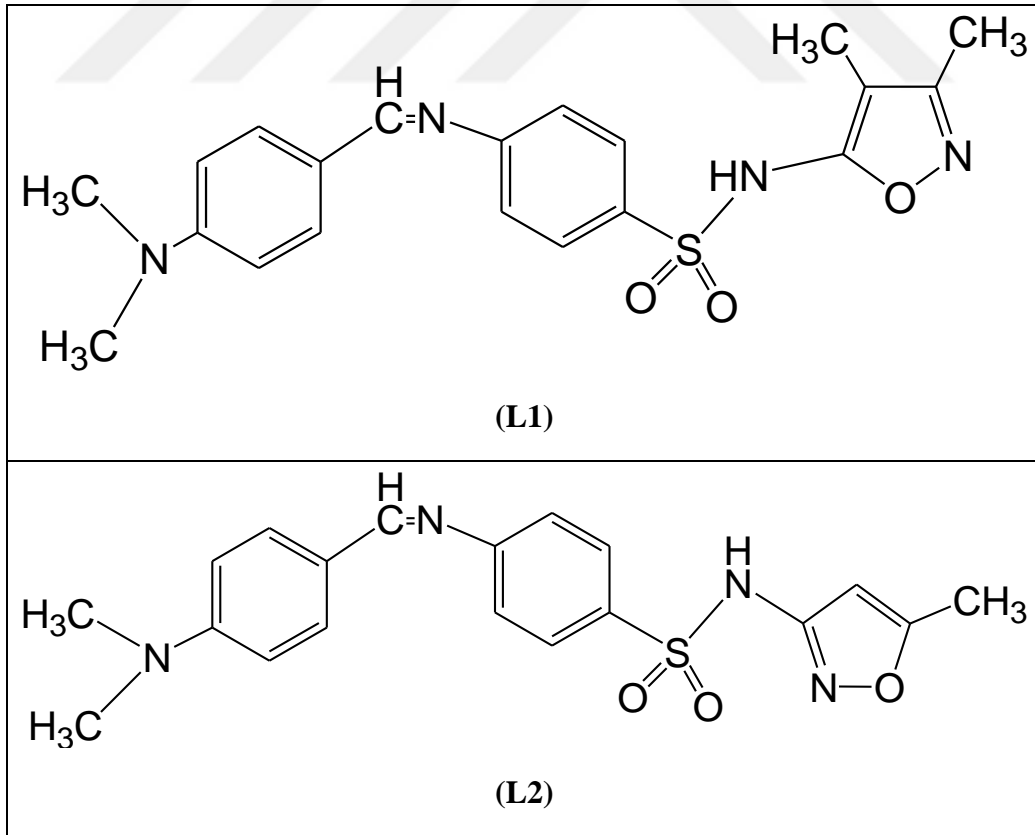
Penisilin ve diğer antibiyotiklerin tedaviye girişiyle önemleri eskiye göre azalmışsa da halen çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanımları devam etmektedir.

Son yıllarda hızla gelişmekte olan bilgisayar destekli ilaç tasarımları sülfonamid grubunun önemli bir farmakofor olduğunu ve çok farklı biyolojik aktifliğe sahip olabileceğini göstermiş ve bu gruba olan ilgi yeniden artmıştır. Son yıllarda piyasaya sürülen üç ilaç sülfonamidlerin önemini belki daha iyi gösterebilir: 1998' de Pfizer tarafından piyasaya sürülen Sildenafil Sitrat (Viagra®) (Noss and Christ and Melman 1999, Brock 2000) 1999' da Glaxo tarafından piyasaya sürülen HIV-1 aspartil proteas inhibitörü olan ve AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan Amprenavir (Agenerase®) (Adkins and Faulds 1998, Conway and Shafran 2000). Ve yine 1999' da Searle /Pfizer firması tarafından satışa çıkartılan COX-2 inhibitörü olan ağrı kesici olarak osteoartris ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan Celecoxib (Celebrex®) (Penning and Taley and Bertenshaw 1997). Sülfonamid grubunu kemoterapik önemi son yıllarda gittikçe artmaktadır. Örnek olarak şunlar verilebilir: Matriks metalloproteinaz (MMP) inhibitörü olarak, arthiris (eklem iltihabı), kanser ve multiple skleroz tedavisinde (Tamura and Watanabe and Nakatani 1998), trombin (Dauban and Dodd Robert 2000) ve nonpeptid glikoprotein IIB/IIA (Newcombe Alan 1955), inhibitörü olarak miyokart enfarktüsü, inme (stroke) ve pulmoner emboli tedavisinde; endotelin reseptör antagonisti olarak hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve metastatik prostat kanseri tedavisinde (Kloes 1959); ilk selektif 5-HT<sub>7</sub> reseptör antagonisti (Dodoff 1999) olarak uyku bozukluğu, depresyon ve şizofreni tedavisinde; vasopresin V<sub>2</sub> reseptör antagonisti (Peicheva and Dodoff and Miloshev 2003) olarak hyponatremia (su zehirlenmesi) tedavisinde; angiotensin II reseptör antagonisti olarak (Dodoff and Ozdemir and Karacan and Georgieva and Konstantinov and Stefanova 1999) hipertansiyon tedavisinde; skualen epoksidaz inhibitörü olarak (Ienco and Mealli and Dodoff 2002) kolesterol homeostatik ve kalsiyum homeostatik dengeleme tedavisinde kullanılırlar. Görüldüğu gibi, biyolojik aktifliği çeşitlilik gösteren sülfonamidler, çok çeşitli hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

Bakterilerin klasik sülfonamitlere karşı direnç geliştirmesi antimikrobiyal aktivite gösteren farklı sülfonamit türevlerine ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. Bu amaçla çalışmamızda antimikrobiyal aktiviteye sahip olan iki yeni sülfonamit ligandı sentezlenmiştir. Daha sonra ise bu bileşiklerin DFT hesaplamaları ile konformasyon analizi yapılarak en dűřük enerjili konformasyonu bulunmuş ve yapıları optimize edilmiştir. Elde edilen kararlı yapıların çeşitli elektronik özellikleri, NMR kimyasal kayma değerleri ve IR titreşim frekansları hesaplanarak deneysel sonuçlarla kıyaslama yapılarak yapıları aydınlatılmıştır. Elektronik özellikleri hesaplanarak ilaç olabilme özelliklerinin olup olamayacağı araştırılmıştır.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin listesi aşağıda verilmektedir.

1. 4-(dimetilamino)benzaldehit Sülfisoksazol Schiff bağı (L1)
2. 4-(dimetilamino)benzaldehit Süfametoksazol Schiff bağı (L2)



şekil 1.2 Sentezlenen bileşikler

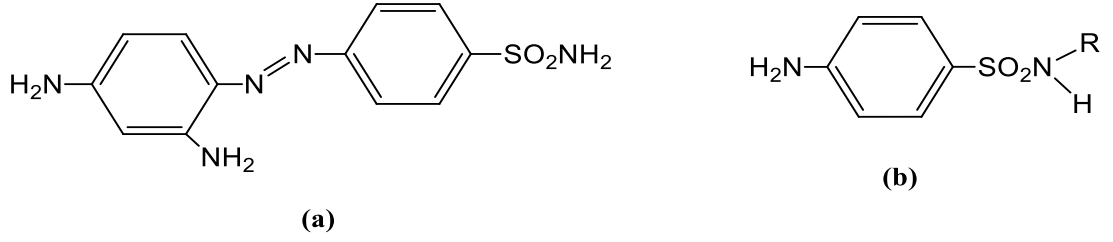
## 2. KURAMSAL TEMELLER

### 2.1 Sülfonamidler

Sülfonamidler özellikle düşük maliyetli olmaları ve bazı yaygın bakteriyel hastalıklarda göreceli etkinlikleri nedeniyle veteriner hekimlikte en yaygın kullanılan antibakteriyel maddeler arasında en eskisidir. Sülfonamidlerin spesifik diaminopirimidinlerle sinerjistik etkisi ile bu ilaçları tek başına sülfonamidlerden çok daha etkili kılmaktadır.

Heteroaromatik yapıdaki bazların iyonizasyonu üzerinde çalışıldığı dönemde, bazı araştırmacılar da zayıf asitlerin iyonizasyonu ile ilgilenerek, sülfonamidlerin antibakteriyel etkinliklerini araştırıyorlardı. 1935 yılında, Prontosilin (Şekil 2.1a), in vitro ortamda inaktif, in vivo ortamda ise antibakteriyel etkili bir bileşik olarak bulunmuşlardır. Bundan sonraki gelişmeler aktiviteden sorumlu yapının, bu bileşiğin konakçı hücrede yarılmaması sonucu ortaya çıkan metabolit ürünü sülfanilamid (Şekil 2.1b) olduğunu göstermiştir. 1938 yılında, sülfanilamitten daha güçlü asidik bir bileşik olan sülfapiridin daha etkin bulunması ile terapötik yönden daha potent yeni antibakteriyel bileşiklere ulaşmak için yüzlerce sülfonilamid türevi hazırlanmış ve bir taraftan da yapı-etki ilişkileri tanımlanmaya çalışılmıştır.

1942 yılında, Bell ve Robin 46 adet sülfonamid türevi bileşiğin E. Coli'ye karşı gösterdikleri MİK değerlerini içeren molar konsantrasyonlarını log 1/C şeklinde parametrize ederek, pH= 7 de saptadıkları pKa değerlerine karşı, x,y koordinatları üzerinden grafiksel analizini gerçekleştirmişlerdir (Tute 1990, Bell and Roblin 1942). Araştırmacılar sülfanilamid molekülünün R konumunda çeşitli elektron çekici ve elektron verici gruplar içeren ve pKa değerleri 3-11 aralığında yer alacak şekilde hazırlanan bu sülfonamid türevlerinin antibakteriyel etkinlikleri ile pH=7 deki pKa değerleri arasında nonlineer bir ilişkinin varlığını tespit etmişlerdir. Gerçekleşen bu çalışma sonucunda sülfonamid türevlerinin yapısında bulunan süstitüentlerle aktivitesinin değiştiği görülmüş ve yapı-aktivite üzerinde bir ilişki olduğu düşünülmüştür.

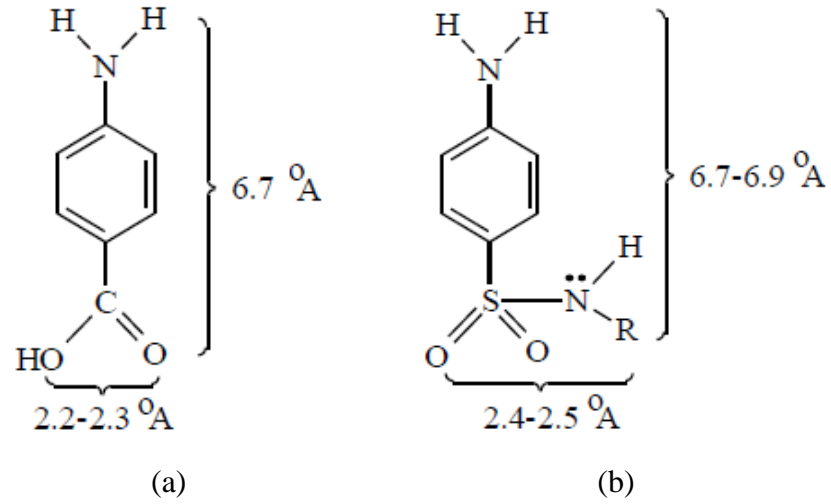


**Şekil 2.1** (a) Prontosil (b) Sulfanilamid

Bir grup diaminopirimidin (trimetoprim, metoprim, ormetoprim, aditoprim, pirimetamin), bakterilerde ve protozalarda dihidrofolat redüktazı memeli hücrelerinde olduğundan çok daha etkili şekilde inhibe eder. Tek başına kullanıldığında, bu maddeler bakterilere karşı özellikle etkili değildir ve direnç hızla gelişir. Bununla birlikte, sülfonamidlerle birleştirildiğinde bakteriyel sonuçlarla birlikte sıralı bir mikrobiyal enzim sistemi blokağı meydana gelir. Bu gibi güçlendirilmiş sülfonamid preparasyonlarının örnekleri, trimetoprim / sülfadiazin (birlikte-trimazin), trimetoprim / sulfametoksazol (ko-trimoksazol), trimetoprim / sülfadimetoksin (ko-trimoksin) ve ormetoprim / sülfadimetoksini içerir. Sülfonamidler, leishmaniasis ve toksoplazmoz gibi protozoal hastalıkları tedavi etmek için pirimetamin ile kombinasyon halinde kullanılır.

## 2.2 Sülfonamidlerin Etki Mekanizmaları

Sülfonamidler, mikroorganizmaların folik asit biyosentezini bozarak etki ederler. P-amino benzoik asit (PABA) ve sülfonilamid molekülü izosterdir. Bu iki bileşik hem kimyasal yapı olarak, hem de uzayda kapladıkları hacim olarak birbirlerine benzemektedirler. Bakteriler, her yönden PABA'ya benzeyen sülfonamid molekülünü alıp PABA yerine koymaya çalışırlar ancak başaramazlar. Böylece tetrahidrofolik asit yapılamadığından pürin bazlarının sentez olanağı da kalmaz ve bakteride DNA ve RNA sentezi bozulur, bakterinin gelişmesi de durmuş olur.



Şekil 2.2 İzoster bileşikler (a) PABA, (b) Sülfonilamit

### 2.3 Sülfonamitlerin Sınıflandırılması

Sistemik sülfonamitler (sistemik enfeksiyonlarda, özellikle üriner enfeksiyonlarda kullanılırlar) Sülfonamit türevleri esas itibariyle absorpsiyon hızı, plazma proteinlerine bağlanma oranı, dağılım eğilimi, atılım hızı, eliminasyon yarılanma ömrü ve etki süresi gibi farmakokinetik özellikleri yönünden farklılık gösterirler. Sülfonamitler tüm bu özellikleri göz önünde tutularak aşağıdaki gibi sınıflandırılmışlardır.

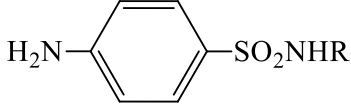
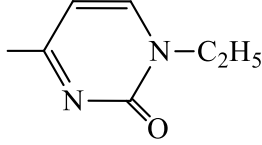
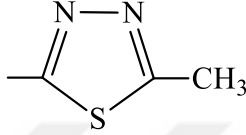
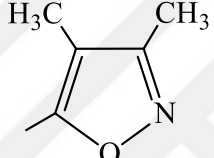
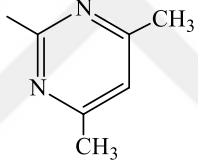
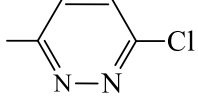
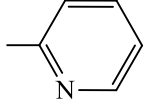
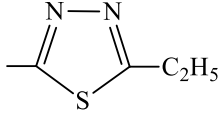
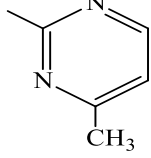
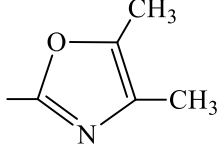
- Kısa etki süreli sülfonamidler
- Orta etkililer süreli sülfonamidler
- Uzun etkililer süreli sülfonamidler

#### A- Kısa Etki Süreli Sülfonamitler

Hızlı absorblanırlar. Yarı ömürleri 4-7 saattir. Bunlar sistemik enfeksiyonlarda tercih edilirler.



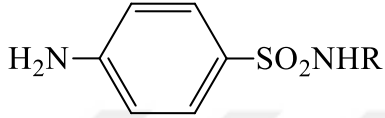
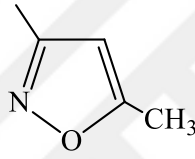
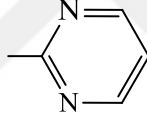
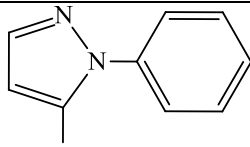
**Çizelge 2.1** Kısa Etki Süreli Sülfonamidler

	
<b>Bileşik</b>	<b>R</b>
Sülfasitin	
Sülfametizol	
Sülfisoksazol	
Sülfametazin	
Sülfasetamit	-COCH <sub>3</sub>
Sülfakloropiridazin	
Sülfapiridin	
Sülfactiol	
Sülfamerazin	
Sülfamoksol	

## B- Orta Etki Süreli Sülfonamidler

Bunlar kısa etki süreli olanlara nazaran daha yavaş absorplanır ve daha yavaş atılırlar. Yarı ömürleri 10-12 saattir. Bakterilerin neden olduğu idrar yolu ve barsak enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadırlar.

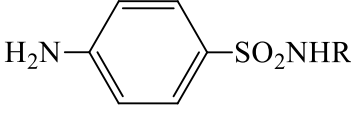
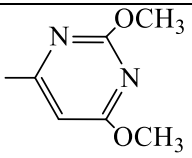
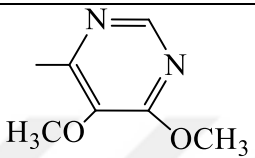
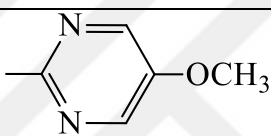
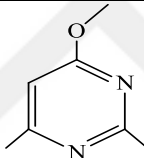
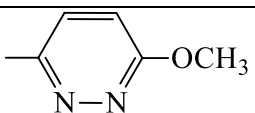
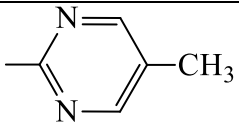
Çizelge 2.2 Orta Etki Süreli Sülfonamidler

	
Bileşik	R
Sülfametoksazol	
Sülfadiazin	
Sülfafenazol	

## C- Uzun Etki Süreli Sülfonamidler

Bu türevlerin absorpsiyonları hızlı olup atılımları yavaştır. Yarı ömürleri 35-40 saattir. Uzun etki süreli sülfonamidler günde bir veya iki kez verilirler. Bu bileşikler ancak özel durumlarda kullanılırlar. Çünkü; -Kısa etki süreli sülfonamidlerle kıyaslandığında onlara göre klinik bir üstünlükleri bulunmamaktadır. Bunların atılımları yavaş olduğu için kanda toksik olarak zarar verecek derecedeki konsantrasyonlara ulaşabilirler. Ayrıca çocuklarda Stevens-Johnson sendromu oluşturması gibi yan etkilere sahiptir. Bu sendromun % 25'i ölümlerle sonuçlanmaktadır.

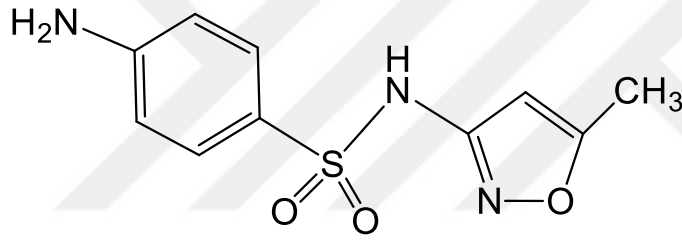
**Çizelge 2.3** Uzun Etki Süreli Sülfonamidler

	
<b>Bileşik</b>	<b>R</b>
Sülfadimetoksin	
Sülfadoksin	
Sülfametoksiazin	
Sülfametomidin	
Sülfametoksipiridazin	
Sülfaperin	

## 2.4 Sülfametoksazol

Sülfametoksazol (SMX) 1961 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan ve de sülfonamid grubuna ait, en çok kullanılan antibiyotiklerden birisidir. Bakteriyostatik etkilidir ve özellikle idrar yolu enfeksiyonları olmak üzere, enfeksiyon tedavilerinde kullanılır. Etki süresine göre, orta etki süreli bir antibiyotik olarak sınıflandırılmaktadır.

İlaçlarda çoğunlukla sülfametoksazol + trimetoprim kombini (ko-trimoksazol) olarak kullanılmaktadır. Trimetoprim ile birlikte kullanılma nedeni birlikte kullanıldıklarında yüksek bir sinerjistik bakterisit etki oluşturmalarıdır (Hamilton 2015). Sülfametoksazol ve Trimetoprim tek başına kullanıldıklarında bakteriyostatik etki gösterirken kullanıldıklarında bakterisidal ve sinerjistik etki gösterirler. Bu etkiyi gösterirken önce bakteri direncini azaltırken bir yandan da bakterilerin yok edilmesinde sinerjistik etki oluştururlar (Cingi ve Erol 1996, Mycek and Harvey 1998). Trimetoprim-sülfametoksazolün ticari formları Bactrim ve Septra'dır. Sülfametoksazol, Gantanol ticari formunda üretilmiştir, fakat bakteri direncinden dolayı günümüzde tek başına kullanılmamaktadır. Böbrek ve idrar yolu enfeksiyonlarında, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında, sindirim sistemi enfeksiyonlarında kullanılırlar. HIV pozitif kişiler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır.

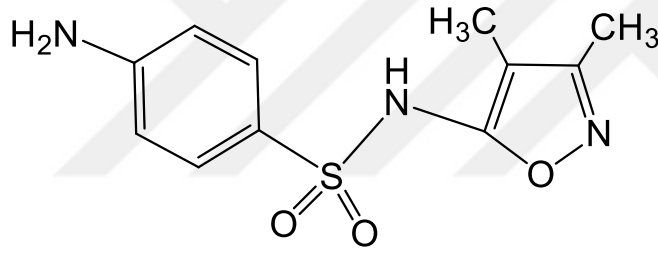


**Şekil 2.3** Sülfametoksazol'un (SMX) molekül yapısı

## 2.5 Sülfisoksazol

Sülfisoksazol ilk kez 1949 yılında kullanıma girmiş bir sülfonamittir. Sülfisoksazol sistemik etki oluşturmak için genellikle ağız yolundan kullanılır. Çabuk absorbe olan ve çabuk itrah edilen, yani kısa etki süreli sülfonamitler grubuna girer. Sülfisoksazol diğer sülfonamitler gibi bakteriyostatik tesirlidir. Etkili olduğu bakteri türleri gram (+), gram (-) koküsler, gram (-) basiller ve vibrio cholerae'dır. Bakterilerden başka Klenidia türleri, aktinomisetler, protozoerler, Nocardia ve Toksoplazmalar üzerinde de antimikrobik etki gösterir. Tedavide bazı türevleri (asetil, dietanolamin), çözelti, tablet veya merhem halinde kullanılır. T.F. 1974'de kayıtlı preparatı olmamasına rağmen USP XX'de kayıtlı tableti, asetil ve dietanolamin türevlerinin ise oral süspansiyonu,

enjeksiyonu, oftalmik çözelti ve merhemi bulunmaktadır (Yekta ve Hıncal 1986). Sülfisoksazol'un ilaç formları Azo-Gantrisin ve Gansol'dür. Azo-Gantrisin lak tablet bileşimindeki aktif maddelere bağlı olarak Escherichia coli, Klebsiella türleri, Enterobacter türleri, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris ve Staphylococcus aureus gibi duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu akut, komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının (sistit, prostatit, piyelonefrit) tedavisinde kullanılır (<https://www.ilacrehberi.com/v/azo-gantrisin-30-tablet-88e8/kub/klinik-ozellikler/>, 1998). Gansol ise Sülfisoksazol topikal olarak duyarlı mikroorganizmaların neden oldukları konjunktivit, korneal ülserler ve gözün diğer yüzeysel enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Klamidyal oftalmik enfeksiyonların tedavisinde sülfisoksazol topikal tedavisinin yanısıra oral yoldan sülfonamidler veya tetrasiklin uygulanmalıdır (<https://www.ilacprospektusu.com/ilac/152/gansol-yuzde-4-gr-5-ml-goz-damlasi>, 2008).



**Şekil 2.4** Sülfisoksazol'un molekül yapısı

## 2.6 Hesaplamalı Kimya

Moleküler modelleme yöntemleri deneysel çalışmalarını desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla kullanılan hesaplama yöntemleridir. Moleküler modelleme moleküllerin davranışlarının gerçek sistemlere benzer şekilde modellenmesi için teorik ve hesaplamalı kimyayı bir arada kullanır. Teorik Kimya, kimyayı matematiksel yöntemlerle tanımlar. Kimyasal yapıları ve tepkimeleri temel fizik kanunlarına dayanarak açıklamaya çalışır. Hesaplamalı kimya ise teorik kimyacılar tarafından geliştirilmiş matematiksel

yöntemleri uygular ve elde edilen sonuçları yorumlar, böylece deneysel kimya ile teorik kimya arasında bir köprü kurar.

Yani hesaplamalı kimya, fizik prensiplerinden (kuantum mekanik, moleküler mekanik, moleküler dinamik) türetilmiş matematiksel denklemleri (teorik kimya yöntemleri) kullanarak kimyanın bilgisayar ortamında atomik ve moleküler boyutta modellenmesidir. Bilgisayar teknolojisindeki ve algoritmalarındaki hızlı gelişmeler hesaplamalı kimya alanının da çok hızlı bir şekilde ilerlemesini sağlamıştır ve laboratuvar deneyleri yapmadan da kimya araştırmaları mümkün hale gelmiştir. Hesaplamalı kimya yöntemlerinin kurucuları olan John Pople ve Walter Khan'ın 1998 yılında Nobel ödülüne layık görülmelerinin sebebi bu alanda bilime ve insanlığa açtıkları yeni ufuklardan dolayıdır ([http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1998/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1998/), 1998). Hesaplamalı kimya günümüzde hızla gelişen ve insanlığın merak ettiği birçok soruya cevap arayan önemli ve vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. İlk zamanlarda sadece deney sonuçlarını desteklemek ve açıklamak amacıyla kullanılan hesaplamalı kimya artık başlı başına yeni bilimsel bilgiler üretebilen, deneylere yol gösterebilen, maddenin yapısını ve etkileşimlerini anlayabilmemizi sağlayan ve keşfedebilen konuma ulaşmıştır. Günümüzde özellikle bazı alanlarda, hesaplamalı kimya ve modelleme olmaksızın yalnızca laboratuvar deneyleri ile hedeflenen sonuçlara ulaşmak imkansız gibidir. Örneğin, yalnızca belirli bir hedef enzime seçici olarak bağlanan, bu nedenle yan etkileri olmayan, etkinliği çok yüksek modern ilaçların keşfedilmesi moleküler modelleme ve bilgisayar-destekli mantıksal tasarım yöntemleri sayesinde mümkün hale gelmiştir (Wang and Titov and McGibbon and Liu and Pande and Martinez 2014).

Moleküler modellemenin birçok olası metotları ve uygulamaları mevcuttur. Yapı oluşturma, yapının görüntülenmesi, konformasyon oluşturulması, biyoaktif konformasyonların türevlendirilmesi, moleküler süperpozisyon ve çakıştırma, farmakoforik kalıpların türevlendirilmesi, reseptör haritalandırma, biyolojik aktivitelerin tahmini, moleküler etkileşimler; docking, moleküler özelliklerin hesaplanması, enerji hesapları gibi alanlarda moleküler modellemeden faydalanılmaktadır. Moleküllerin farklı konformasyonları onların farklı özellikler göstermesine sebep olabilir. Örneğin bir

biyomolekölün bir fonksiyonu için o molekülün belirli bir konformasyonda bulunması gerekir. Buda genellikle düşük enerjili konformasyonlarıdır. Büyük biyomoleküllerin düşük enerjili haldeki konformasyonlarını bulmak için konformasyonel analiz yapmak gerekir.

Moleküler modellemenin amacı, bir molekülün kimyasal ve fiziksel özellikleri arasındaki temel ilişkiyi, kimyasal yapısını ve almış olduğu üç boyutlu (3D) yapıyı anlamaktır. Bu anlayış, bu özelliklerin moleküllerin kimyasal, katalitik veya biyolojik fonksiyonlarıyla ilişkilendirilmesi ve en önemlisi değişen fonksiyona ait moleküllerin rasyonel olarak tasarlanmasına olanak sağlamaktadır. Kimyasal yapı ve fonksiyon arasındaki bu bağlantı, moleküler biyoloji, protein bilimi, ilaç tasarımı, kimyasal kataliz veya materyal ve polimer bilimi gibi birçok bilimsel çaba için hayati önem taşımaktadır (Cohen 1996). Modelleme çalışmaları, deneysel bir sistemi veya sonuçlarını anlamak; planlanan bir deneyden türetilen olan bilginin optimizasyonunu sağlamak veya bilimsel bir probleme teorik veya yapısal bilginin uygulanması amacıyla yürütülmektedir.

Yürütülen araştırmalar sonucunda yeni ilaç etken maddesi olmaya aday özgün bir kimyasal bileşik ortaya çıktığında, klinik çalışmaların başlatılmasına ancak söz konusu ilaç etken maddesinin etkisi ve emniyeti hakkında yeterli bilgi sağlandığında izin verilmektedir (Aki-Sener ve Yalçın 2003). Rasyonel ilaç tasarımı yaklaşımı, ilaç hedefinin moleküler yapısını modelleyerek bu yapıya en uygun ilacı geliştirmeyi amaçlamaktadır. Rasyonel ilaç tasarımında, ilaç hedeflerinin, kimyasal yapılarının bilinmesi ya da bulunması şarttır. Roche firmasının bir HIV proteaz inhibitörü olan ilacı Saquinavir, 1996'da onay almış ve tamamen rasyonel ilaç tasarım teknikleri ile 'tasarlanmış' başarılı örneklerden birisidir (Bains 1998).

Deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla hesaplamalı yöntemleri kullanacak olan araştırmacılar için üç farklı seçenek vardır. Bunlar moleküler mekanik yöntemi (MM), ab initio yöntemi ve yarı-denel (semiampirik) yöntemden oluşmaktadır.

### 2.6.1 Moleküler Mekanik Yöntemleri

Moleküler mekanik, bir molekülü elastik bağlarla birbirine tutulmuş bir atomlar grubu şeklinde temsil edene bir klasik mekaniksel modeldir. Kısacası, moleküler mekanik bağlara bağ açılarında çekebilene, sıkıştırılabılene, bükülebılene ve bükülme açılarındaki ileri geri hareket edebılene yaylar şeklinde bakar. Bağ yapmayan atomlar arasındaki etkileşimler de ayrıca dikkate alınır. Bütün bu kuvvetlerin toplamı molekülün “kuvvet alanı” olarak adlandırılır. Bir moleküler mekanik kuvvet alanı, birkaç molekül (örneğin bir alkan grubu) ile kıyaslanarak oluşturulur ve parametrize edilir. Bu kuvvet alanı, daha sonra kendisi için parametrize edilene benzer başka moleküller için de kullanılabilir. Bir kuvvet alanı mevcut olan moleküllerin oluşum ısılarını ve geometrilerini tahmin etmede, moleküler mekanik kullanışlı bir araçtır. Örneğin; aynı molekülün farklı konformasyonlarını kıyaslamak iyi bir yoldur. Ancak moleküler mekaniğin iki zafiyeti vardır. Birincisi, kuvvet alanlarının bilinen, benzer moleküllerin özelliklerine bağlı kalışıdır. İkincisi, moleküler mekanik molekülleri bir yaylar grubu olarak ele aldığından, moleküllerin dipol momentler ve spektroskopik gibi elektronik özelliklerini tahmin etmede kullanılamazlar. Bir molekülün elektronik özellikleri hakkında tahminler yapmak için, kuantum mekaniksel modeller kullanılmalıdır.

Moleküler mekanik yöntemleri kullanan değişik paket programlar vardır (Çelik 2006). MM1, MM2, AMBER, CHARM, BIO, MMFF moleküler mekanik programlarından bazılarıdır. Bu programlar oldukça hızlıdır ve temel haldeki bir sistemin enerjisini tam olarak hesaplayabilirler. Enzimler gibi büyük yapıları sistemlere, proteinlere ve diğer büyük biyolojik moleküllere uygulanabilir ve potansiyel ilaç moleküllerinin yaklaşımı ve etkileşimi (docking) üzerine çalışmalara izin verebilir (Rubenstein and Lanzara 1998, Rubenstein and Zauhar and Lanzara 2006).

### 2.6.2 Yarı-Denel Yöntemler

Yarı-denel yöntemlerde gerçek moleküler hamiltoniyen operatörü yerine daha basit bir hamiltoniyen yazılır ve deneysel verilerden veya ab initio hesaplamalardan elde edilmiş bazı düzeltme parametreleri kullanılır.



Yarı-denel yöntemlerde, *ab initio* moleküler orbital yöntemleri gibi, kuantum mekaniğini kullanır. Bu yöntemlerde hesaplanan, molekülün özelliklerinin deneysel değerlere yakın sonuçlar vereceği parametreler mevcuttur. Bu parametreler deneysel verilerden veya *ab initio* hesaplamalardan elde edilmiş bazı düzeltme parametreleridir. Bu yöntemde yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla hesaplama süresi *ab initio* yöntemlerin hesaplama süresine oranla çok kısadır ve hem çok küçük sistemler için hem de büyük sistemler için kullanılabilir. Yarı-denel yöntemlerden bazı şunlardır: CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap), INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap), MINDO (Modified INDO), ZINDO (Michael Zerner's INDO), AM1 (Austin Model), PM3 (Parametric Method). Bu yöntemde kullanılan paket prgramlardan bazıları ise MOPAC, AMPAC, GAUSSIAN ve HYPERCHEM' dir (Özdemir 2007).

### 2.6.3 *Ab initio* Yöntemi

*Ab initio* latince “başlangıçtan itibaren” anlamına gelir. *Ab initio* molekül orbital yöntemleri kuantum mekaniğine dayanmaktadır. Bu yöntemler ile molekül yapısı ve buna bağlı özellikler hesaplanabilmesinin yanı sıra bir tepkime mekanizması tam olarak modellenebilir. Hesaplama süresi moleküler mekanik yöntemlere göre binlerce kere daha fazladır. Bu yöntem MM ve yarı-denel yöntemlerden farklıdır, deneysel parametre kullanmaz. Bu yöntemler Schrödinger dalga denkleminin çözümüne dayanır. *Ab initio* hesaplamalarında hidrojen gibi ufak moleküller için Schrödinger eşitliğini çözmek kolaydır.

$$\mathbf{H}\psi = E\psi$$

Hamilton işlemcisi,  $\mathbf{H}$ , atomdaki ya da moleküldeki çekirdeklerin ve elektronların kinetik ve potansiyel enerjilerine bağlıdır. Dalga fonksiyonu,  $\psi$ , moleküldeki farklı yerdeki elektronları bulma olasılığı hakkında bize bilgi sağlar. Enerji,  $E$ , elektronik spektroskopiye yorumlamaya yardım için kullanılacak özel elektronların enerjileriyle ilişkilidir. Schrödinger denklemini çözmek çok zor bir sorundur ve yaklaşımlar yapılmadan çözülemez. Bu nedenle çeşitli yaklaşımlar kullanılır.

Born-Oppenheimer yaklaşımında, çekirdeklerin pozisyonları, çekirdekler arası uzaklıkların değişmez kalması için, sabit olacak şekilde alınır. Bu anlamlı bir yaklaşımdır çünkü hafif elektronlara kıyasla ağır çekirdekler temelde hareketsizdirler. İlk önce bir molekül için bir geometri (sabit çekirdekler arası uzaklıklarla) seçilir ve o geometri için Schrödinger denklemi çözülür. Sonra geometri biraz değiştirilir ve denklem tekrar çözülür. Bu işlem, en düşük enerjili uygun bir geometri bulana dek sürdürülür.

Hartree-Fock Self Consistent Field (HF-SCF) metodunda izole bir moleküler sistem için, tam hamiltoniyen; nükleer ve elektronik kinetik enerji operatörleri, tüm yüklü parçacıklar arasındaki etkileşimleri ve tüm çekirdek ve elektronların orbital ve spin hareketlerinden kaynaklanan manyetik momentleri içerir. Schrödinger eşitliği ( $H\Psi = E\Psi$ ) birden fazla elektron içeren sistemler için çözülemediği için yaklaşık çözümlere ihtiyaç duyulmaktadır. Tek-elektronlu dalga fonksiyonları “moleküler orbitaller” olarak adlandırılır. Hartree metodu molekül orbitallerden elde edilen en basit dalga fonksiyonudur ve bu yaklaşıma “bağımsız elektron modeli” denir. Bağımsız elektron modelinde dalga fonksiyonu Hidrojen atomlarının kombinasyonu şeklinde düşünülür.

DFT(Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi) metodunda, molekül dalga fonksiyonları yerine, elektron olasılık yoğunluğu ( $\rho$ ) hesaplanır, molekül özelliklerinin tayininde çok daha doğru sonuçlar verir. DFT modelinde elektronların birbirlerini itme ve birbirlerinden uzak durma eğilimleri sistemin elektron yoğunluk dağılımını etkiler. Elektron etkileşiminin (korelasyon) oluşturduğu bu enerji, elektronların korelasyon enerjisi elektronların o bölgede bulunma yoğunluğuna dayanan bir dağılım fonksiyonunun integrali ile hesaplanır. Bu yoğunluğa bağlı  $E(n)$  enerjisi tanımlanarak toplam enerji ifadesine katılır. İlk kez Hohenberg ve Kohn tarafından taban durumda (dejenere) olmamış bir molekül için, taban durum molekül enerjisi, dalga fonksiyonu ve sistemin taban durumdaki bütün özellikleri elektron olasılık yoğunluğuna  $n(x,y,z)$  bağlı olarak hesaplanmıştır.

B3LYP Karma Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi, Becke-tipi 3-parametrelil Lee-Yang-Parr modeli olarak adlandırılan B3LYP karma yoğunluk fonksiyonu kuramı hem HF hem DFT modellerinin kapsadığı hesaplamaları aynı anda sağlar. Becke değiş-tokuş ve korelasyon enerji değerlerini yeni bir enerji ifadesinde aynı anda sunar. B3LYP modeli toplam enerji, bağ uzunluğu ve iyonizasyon enerjileri gibi birçok büyüklüğü saf modellerden daha iyi hesaplamaktadır (Delta 2010).



### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1 Materyaller

Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir.

#### 3.2 Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar

Element analizleri TÜBİTAK Analiz Laboratuvarlarında LECO-CHSNO-9320 model element analiz cihazı ile elde edilmiştir. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Agilent marka 600 MHz'lik frekansta, 14.1 Tesla alan gücüne sahip Premium Compact NMR cihazı ile alınmıştır. FTIR spektrumları FT-IR/Perkin-Elmer RX-1 Mattson-1000 Model FTIR spektrofotometresi ile 4000-400 cm<sup>-1</sup> aralığında, UV-GB spektrumları UNICAM-UV 2-100 model spektrofotometresi ile 800-200 cm<sup>-1</sup> aralığında alınmıştır. Komplekslerin manyetik duyarlılık ölçümlerinin alınmasında bölümümüzdeki Sherwood Scientific MKI model Gouy terazisi kullanılmıştır. Komplekslerin erime noktası SRS Optimelt modeli erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir. İletkenlik ölçümleri Siemens WPA CM 35 kondüktometri cihazı ile 20 °C de metanol ortamında 1x10<sup>-3</sup> M lık çözeltiler kullanılarak yapılmıştır. LC-MS spektrumları Waters 2695 Alliance Micromass ZQ marka LC/MS cihazı ile alınmıştır. Komplekslerin TGA analizleri Du Pont Instrument 10951 cihazı ile 10 °C/dak ısıtma hızı ve azot atmosferinde 300-400 °C sıcaklık aralığında Atom Enerji'de çekilmiştir.

#### 3.3 Teorik hesaplamaların yapılması

Bileşikler ile ilgili tüm teorik hesaplamalar Gaussian 09 paket programı kullanılarak 32 çekirdekli ve 16 GB işlemcili bilgisayar da gerçekleştirilmiştir (Frisch ve ark., 2009). Geometri optimizasyonu DFT/B3LYP metodu, 6-311++G(d,p) temel seti kullanılarak yapılmıştır. Optimize yapısı elde edilen yapıların Sınır değer orbital (HOMO, LUMO) enerjileri ve Çizgisel olmayan optik özellikleri (NLO) yine aynı metodla hesaplanmıştır.

NMR kimyasal kayma değerleri ise DFT/B3LYP/6-311++G(d,p)/GIAO metodu kullanılarak DMSO fazında yapılmıştır.



## 4. DENEYSEL BÖLÜM

Bu bölüm, enfeksiyon hastalıklarında kullanılan ticari antibiyotiklerle modifiye edilen iki tane aromatik Sülfam Schiff bazı sentezlenmiştir.

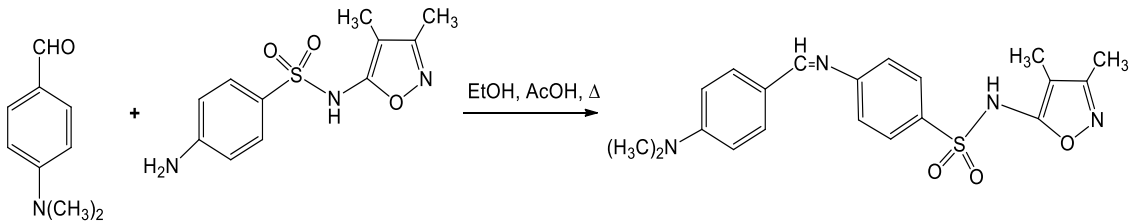
### 4.1 Ligandların Sentezi

Ligand olarak Sülfisoksazol ve Sülfametoksazol ile salisil aldehit türevlerinin kondenzasyonu sonucu, yeni Sülfam Schiff bazıları sentezlenmiştir.

#### 4.1.1 4-(dimetilamino)benzaldehit Sülfisoksazol

20 mL etil alkolde çözülmüş 0,263 g ( $9,8 \times 10^{-4}$  mol) Sülfisoksazol üzerine 5 mL etil alkolde çözülmüş 0,15 g ( $9,8 \times 10^{-4}$  mol) 4-(dimetilamino)benzaldehit çözeltisi ilave edilir. 30 dakika karıştırılarak ısıtılır. Kısa bir süre sonra sarı-turuncu renkli kristaller çökmeye başlar ve çökmenin tamamlanması için 1 gün boyunca  $60^{\circ}\text{C}$ 'de 400 devirde geri soğutucuda refluks yapılır ve derin dondurucuda 1 gün bekletilir. Etil alkolden kristallendirildikten sonra oluşan iğne şeklindeki turuncu renkli kristaller süzülür, eter ile yıkanır, süzüntü  $60^{\circ}\text{C}$ 'deki etüvde kurumaya bırakılarak desikatöre konulur.

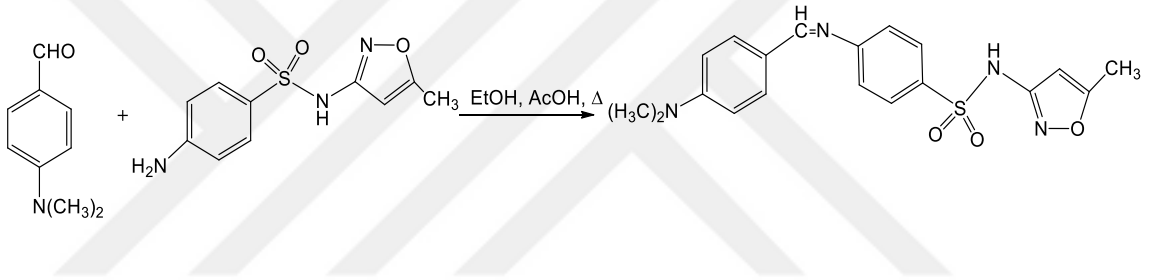
E.n:  $218-220^{\circ}\text{C}$ . Verim : % 70-72 arasındadır.



#### 4.1.2 4-(dimetilamino)benzaldehit Sülfametoksazol

20 mL etil alkolde çözülmüş 0,263 g ( $9,8 \times 10^{-4}$  mol) Sülfametoksazol üzerine 5 mL etil alkolde çözülmüş 0,15 g ( $9,8 \times 10^{-4}$  mol) 4-(dimetilamino)benzaldehit çözeltisi ilave edilir. 30 dakika karıştırılarak ısıtılır. Kısa bir süre sonra sarı-turuncu renkli kristaller çökmeye başlar ve çökmenin tamamlanması için 1 gün boyunca  $60^{\circ}\text{C}$ 'de 400 devirde geri soğutucuda refluks yapılır ve derin dondurucuda 1 gün bekletilir. Etil alkolden kristallendirildikten sonra oluşan iğne şeklindeki turuncu renkli kristaller süzülür, eter ile yıkanır, süzüntü  $60^{\circ}\text{C}$ 'deki etüvde kurumaya bırakılarak desikatöre konulur.

E.n:  $220-222^{\circ}\text{C}$ . Verim : % 80-82 arasındadır.



**Çizelge 4.1** Ligantların element analizi sonuçları

<b>Bileşikler</b>	<b>Kapalı Formül</b>	<b>Molekül Ağırlığı (g/mol)</b>	<b>%C</b>	<b>%H</b>	<b>%N</b>	<b>%S</b>
L1	$C_{20}H_{22}N_4O_3S$	398.14	60.85(60.28)	5.21 (5.56)	14.25 (14.06)	8.58 (8.05)
L2	$C_{19}H_{20}N_4O_3S$	384.13	59.85 (59.36)	5.21 (5.24)	14.25 (14.57)	8.58 (8.34)

\*Teorik değerler parantez içinde belirtilmiştir.



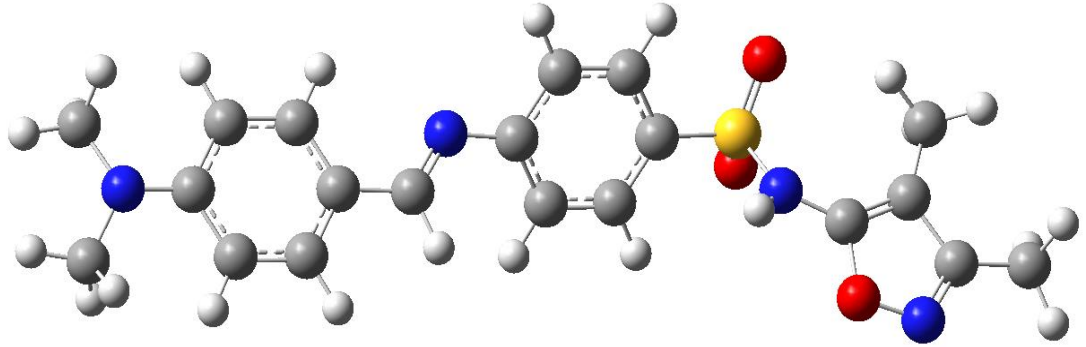
## 5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Bu bölüm ligantların yapılarının aydınlatılması ve teorik hesaplamalar olmak üzere iki başlık altında incelenecektir. Yapılan bu çalışmada sülfisoksazol ve sülfametoksazol ticari ilaçları ile salisilaldehit türevlerinin kondenzasyonu ile iki farklı aromatik Schiff bazı türevi bileşikler sentezlenmiş yapıları aydınlatılmıştır. Ligantların yapılarının aydınlatılmasında kullanılan  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , FT-IR spektrumları ile elde edilen verilerin sonuçları sunulacaktır.

### 5.1 Ligantların Yapılarının Aydınlatılması

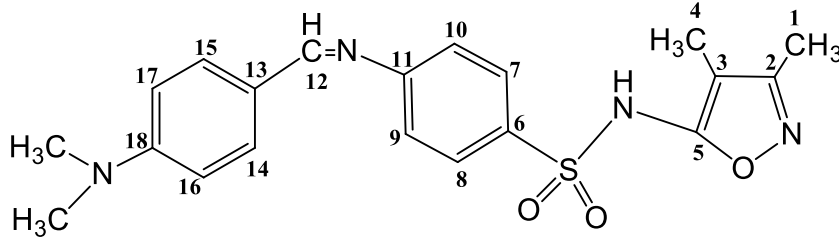
#### 5.1.1 4-(dimetilamino)benzaldehit Sülfisoksazol Schiff Bazı

4-(dimetilamino)benzaldehit ve Sülfisoksazol bileşiğinin kondenzasyon tepkimesi sonucu oluşan 4-(dimetilamino)benzaldehit Sülfisoksazol (**L1**) bileşiğinin geometri optimizasyonu sonucu elde edilmiş minimum enerjili yapısı Şekil 5.1 de verilmektedir.

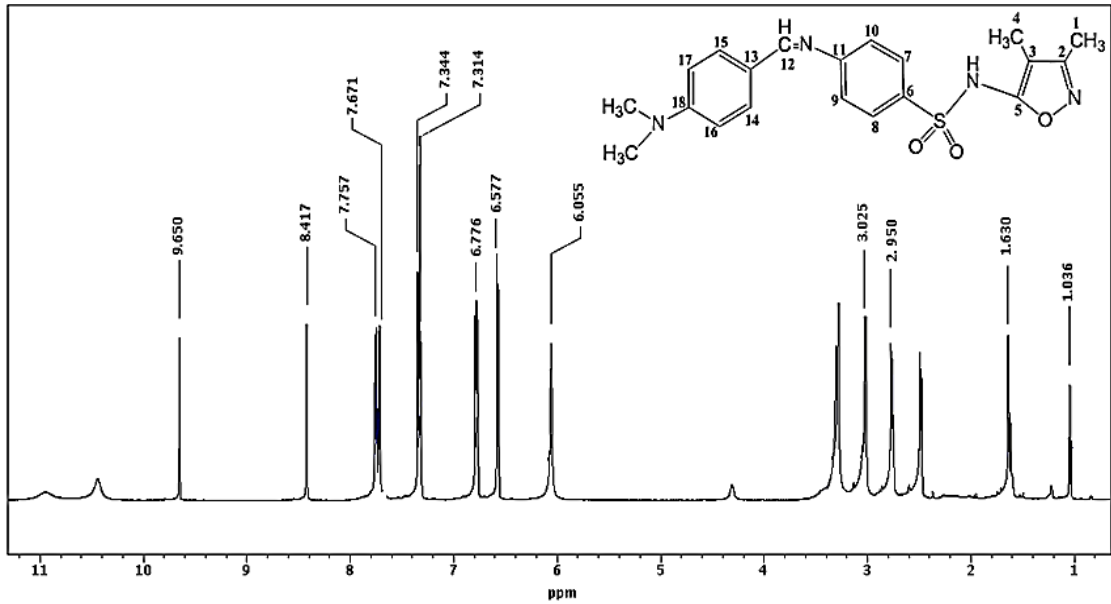


Şekil 5.1 L1 Schiff bazının optimize yapısı

### a) NMR Yorumu

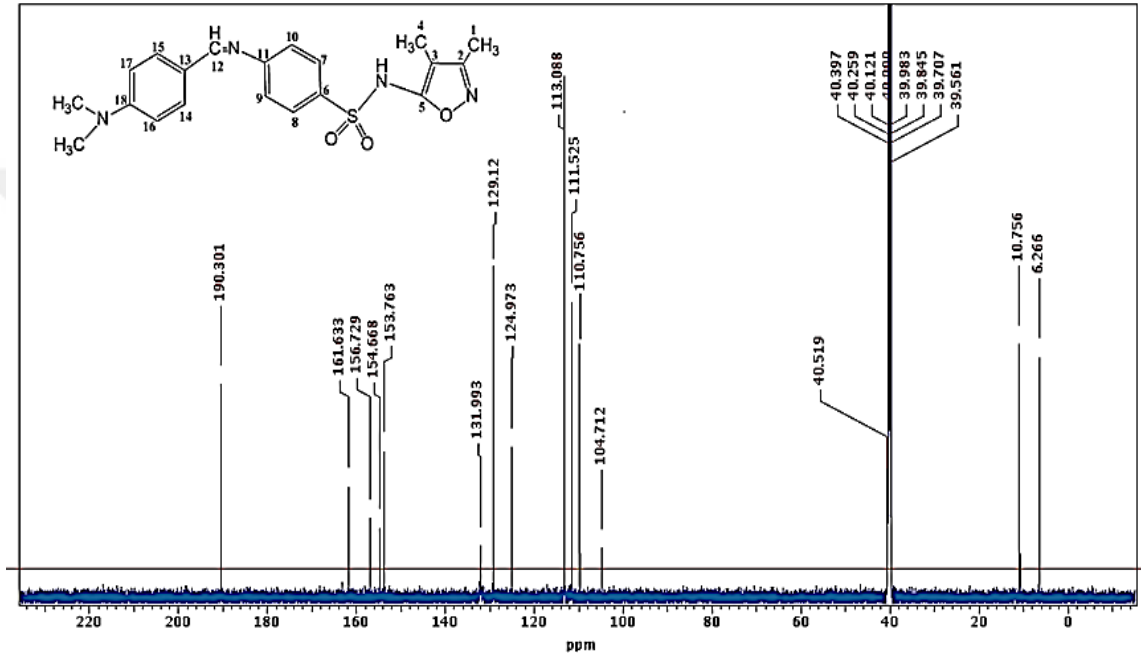


Sentezlenen Schiff bazı ligandının DMSO-d<sub>6</sub> içindeki <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Şekil 5.2-5.3 de ve bu spektrumlara ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.1 de verilmektedir. Ligandların teorik NMR hesaplamaları, DMSO-d<sub>6</sub> fazında DFT/B3LYP/6-311G ++ (d,p) metodu ile gerçekleştirilmiştir. Hesaplanan <sup>13</sup>C'nin kimyasal kayma değerleri, Blanco ve arkadaşları tarafından önerilen doğrusal bir ilişki kullanılarak elde edilen bir eşitlik yardımıyla işaretlenmiştir (Blanco and Alkorta and Elguero 2007). <sup>1</sup>H için kimyasal kayma değerlerini elde etmek için ise Silva ve arkadaşları tarafından geliştirilen eşitlik kullanılmıştır (Silva and Sousa and Jimeno and Blanco and Alkorta and Elguero 2008). Çizelge 5.1'e bakıldığında hesaplanan kimyasal kayma değerlerinin deneysel değerlerle iyi bir uyum içinde olduğu görülmektedir.



Şekil 5.2 L1 Schiff bazının <sup>1</sup>H NMR spektrumu

**L1**'in DMSO-d<sub>6</sub> <sup>1</sup>H NMR spektrumunda; **H1**, **H4**, **H12** ve N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> protonları sırasıyla 1.63 ppm, 1.03 ppm, 8.41 ppm ve 3.02-2.95 ppm olarak işaretlenmiştir. Bu protonların kimyasal kayma değerleri sırasıyla 1.70 ppm, 1.07 ppm, 8.50 ppm ve 3.87-2.89 ppm olarak hesaplanmıştır. N-**H** grubunun protonu kimyasal kayması 9.65 ppm de (9.28 ppm'de hesaplanan) gözlemlenmiştir. 6.05-7.75 ppm aralığındaki pikler ise aromatik Ar-**H** protonlarına aittir.



**Şekil 5.3** L1 Schiff bazının <sup>13</sup>C NMR spektrumu

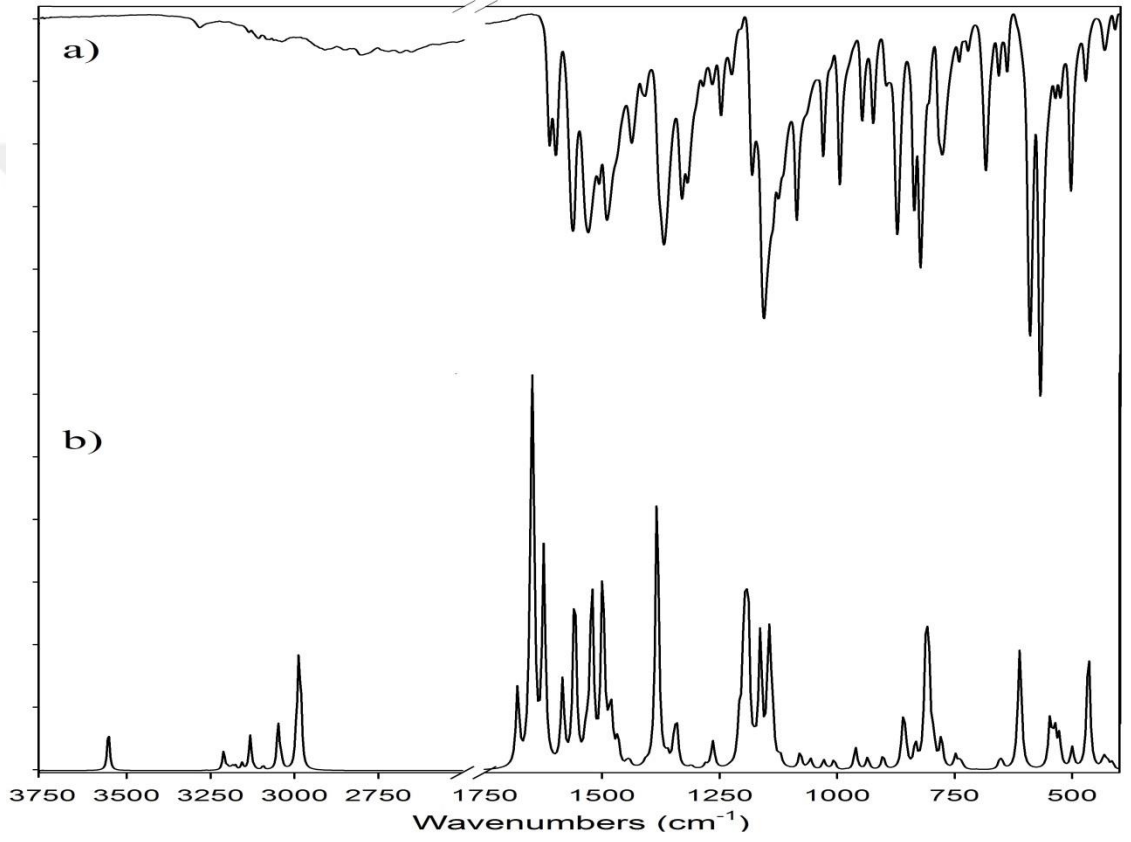
**L1**'in <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında; **C1**, **C4**, **C12** ve N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> karbon sinyalleri sırasıyla 10.76 ppm, 6.26 ppm, 190.30 ppm ve 40,51 ppm'de (10.99 ppm, 6.09 ppm, 190.66 ppm ve 40.71 ppm hesaplanan) olarak işaretlenmiştir. 104.70-161.63 ppm aralığında görülen pikler ise aromatik Ar-**C** karbonlarına aittir.

**Çizelge 5.1** Ligantların denel ve teorik  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kayma değerleri  $\delta(\text{ppm})$

İşaretleme	L1		L2	
	$\delta(\text{denel})$	$\delta(\text{hesaplanan})$	$\delta(\text{denel})$	$\delta(\text{hesaplanan})$
C1(CH <sub>3</sub> )	10.76	10.99	12.48	12.49
C2	161.63	161.20	162.75	162.90
C3	113.99	112.73	121.97	121.52
C4 (CH <sub>3</sub> )	6.26	6.09	-	-
C5	156.72	156.50	158.39	158.34
C6	154.66	154.28	153.72	154.85
C7- C8	124.97	124.97	123.61	123.04
C9- C10	111.52	111.62	95.73	95.93
C11	153.76	153.50	113.09	112.05
C12(CN=N)	190.30	190.66	190.30	191.60
C13	104.71	103.08	111.87	111.50
C14-C15	131.99	132.08	131.98	131.18
C16-C17	129.12	128.96	124.98	124.38
C18	104.71	104.70	129.25	129.72
C19-C20(NCH <sub>3</sub> )	40.51	40.71	40.51	40.85
H1	1.63	1.70	2.28	2.20
H4	1.03	1.07	-	-
H3	6.05	6.08	6.06	6.09
NCH <sub>3</sub>	3.02	3.87	3.02	3.09
NCH <sub>3</sub>	2.95	2.89	2.98	2.99
H7-H8	6.77	6.80	7.44	7.45
H9-H10	7.34	7.40	6.77	6.78
	7.67	7.60	6.13	6.18
H12	8.41	8.50	8.38	8.64
H14-H15	6.57	6.56	7.73	7.77
H16-H17	7.31	7.57	6.06	6.05
H18	7.75	7.80	7.79	7.76
NH	9.65	9.28	9.64	9.28

## b) IR Yorumu

L1 molekülü 47 atom ve 135 titreşim moduna sahiptir ve C1 nokta gurubuna aittir. Ligandın deneysel ve simüle edilmiş FT-IR spektrumu Şekil 5.4’de verilmiştir. Seçilen bazı önemli deneysel ve teorik titreşim frekansları ve IR şiddetleri Çizelge 5.2’de Potansiyel Enerji Dağılımları (PED) ile birlikte verilmiştir.



Şekil 5.4 L1 Schiff bazının a) denel b) teorik IR spektrumu

**Çizelge 5.2** L1 molekülünün seçilmiş deneysel ve teorik titreşim frekansları

Mod	DFT/B3LYP		Denel	PED (%)	Mode	DFT/B3LYP		Denel	PED (%)
	Hesap	I <sub>IR</sub>				Hesap	I <sub>IR</sub>		
31	417	2.08	407vw	$\delta_{\text{CNC}}(13)$	81	1150	45.19	1151sh	$\Gamma_{\text{HCNC}}(10)$
34	450	33.89	430w	$\Gamma_{\text{HNCC}}(41)+\delta_{\text{OSO}}(18)$	82	1158	38.06	1157vs	$\delta_{\text{HCC}}(21)$
36	484	5.71	470vw	$\delta_{\text{NCC}}(10)$	83	1168	11.37	1182m	$V_{\text{OC}}(28)+\delta_{\text{HCC}}(27)$
37	510	8.34	501m	$\delta_{\text{CNC}}(26)$	85	1222	7.15	1207vw	$V_{\text{NC}}(36)+V_{\text{CC}}(18)$
38	519	10.54	524w	$\Gamma_{\text{NCCC}}(21)+\Gamma_{\text{CCCC}}(15)$	86	1226	0.67	1226vw	$V_{\text{OC}}(24)+\delta_{\text{HNC}}(14)+\delta_{\text{ONC}}(13)$
39	529	13.38	535w	$\Gamma_{\text{NNCC}}(16)+\Gamma_{\text{NCCC}}(11)$	87	1237	1.30	1249w	$\delta_{\text{HCN}}(21)+V_{\text{CC}}(20)+V_{\text{NC}}(13)$
40	590	12.23	567vs	$V_{\text{SO}}(17)$	88	1266	0.85	1267vw	$V_{\text{CC}}(65)$
41	592	22.37	588vs	$V_{\text{SO}}(23)+\delta_{\text{SOC}}(13)$	90	1296	10.85	1287vw	$\delta_{\text{HCC}}(46)+V_{\text{CC}}(12)$
44	633	2.05	638vw	$V_{\text{CC}}(37)+\delta_{\text{CCO}}(18)$	91	1302	6.40	1305w	$\delta_{\text{HNC}}(40)+\delta_{\text{HCC}}(16)+\delta_{\text{CCO}}(10)$
45	634	0.20	656vw	$\delta_{\text{CCC}}(18)$	92	1316	2.90	1321m	$V_{\text{CC}}(24)$
46	680	0.13	683w	$\Gamma_{\text{CONC}}(37)+\Gamma_{\text{CCON}}(21)+\Gamma_{\text{ONCN}}(13)$	93	1337	77.50	1333m	$V_{\text{NC}}(37)$
49	723	3.79	721vw	$\Gamma_{\text{CCCC}}(22)$	94	1360	1.27	1371m	$\delta_{\text{HCN}}(54)$
50	753	8.43	740vw	$\Gamma_{\text{HCCC}}(77)$	98	1418	7.48	1413w	$V_{\text{CC}}(35)+\delta_{\text{HCC}}(13)$
51	769	6.39	772sh	$V_{\text{ON}}(11)+\Gamma_{\text{ONOS}}(11)+V_{\text{NC}}(10)$	100	1432	14.06	1417w	$\delta_{\text{HCH}}(56)$
52	779	28.98	775w	$V_{\text{OC}}(20)+\delta_{\text{CCC}}(14)$	104	1449	51.79	1440w	$\delta_{\text{ONC}}(15)+\delta_{\text{HNC}}(15)+V_{\text{NC}}(12)$
53	784	28.00	782w	$V_{\text{SN}}(42)+\delta_{\text{ONC}}(18)$	105	1465	0.42	1461w	$\delta_{\text{HCH}}(54)$
56	806	6.15	808w	$\Gamma_{\text{HCCC}}(59)+\Gamma_{\text{HCCN}}(13)$	106	1471	50.53	1476sh	$\delta_{\text{HCC}}(56)$

**Çizelge 5.2 (Devamı)** L1 molekülünün seçilmiş deneysel ve teorik titreşim frekansları

57	827	7.26	823s	$V_{CC}(14)$	108	1484	5.68	1492m	$V_{NC}(67)+V_{CC}(13)$
58	832	10.94	836m	$\Gamma_{HCCC}(22)+\delta_{CCC}(10)$	109	1506	50.64	1509m	$V_{NC}(16)+\delta_{HCC}(11)$
59	872	3.90	872m	$V_{CC}(16)+\delta_{CCN}(14)+\delta_{CNC}(11)$	110	1531	22.60	1533m	$V_{CC}(21)+\delta_{CCC}(10)$
60	904	3.30	896vw	$V_{ON}(46)+\delta_{CCO}(15)$	112	1570	57.40	1538m	$V_{CC}(30)$
62	929	6.06	924w	$V_{NC}(47)$	113	1593	100.00	1566m	$V_{CC}(30)$
64	948	0.11	947w	$\Gamma_{HCCC}(80)$	114	1597	23.94	1602w	$V_{CC}(53)+V_{NC}(17)$
67	974	0.69	975vw	$\delta_{CON}(27)+\Gamma_{HCCC}(21)+V_{ON}(16)$	115	1624	20.98	1615w	$V_{NC}(58)$
70	995	1.06	995m	$V_{CC}(23)+\Gamma_{HCCC}(23)+V_{CC}(15)$	117	2888	25.83	2860vw	$V_{CH}(96)$
71	1021	2.77	1030w	$V_{OC}(33)+\delta_{CCO}(25)+V_{NC}(13)$	119	2938	2.64	2917vw	$V_{CH}(100)$
73	1043	4.65	1068w	$\Gamma_{HCNC}(52)+V_{NC}(32)$	126	3051	1.91	3043vw	$V_{CH}(97)$
74	1084	2.85	1087m	$\delta_{HCC}(55)+V_{CC}(13)$	131	3093	0.86	3086vw	$V_{CH}(99)$
77	1107	33.04	1117sh	$V_{SO}(52)+\delta_{HCC}(20)$	133	3105	3.16	3120vw	$V_{CH}(87)$
79	1125	35.56	1126m	$V_{SO}(29)+\delta_{HCC}(26)$	134	3155	0.06	3143vw	$V_{CH}(99)$
80	1137	2.85	1142sh	$\delta_{HCC}(43)$	135	3436	11.13	3282vw	$V_{NH}(100)$

Çizelge 5.2' den yapının N-H gerilme titreşimine sahip olduğu görülmektedir. Bu titreşimler L1 için  $3282\text{ cm}^{-1}$  de deneysel olarak gözlenmiş ve  $3436\text{ cm}^{-1}$  de teorik olarak hesaplanmıştır. L1 ligandı için hesaplanan ve deneysel değerler arasındaki farkların temel nedeni, hesaplamaların gaz fazında izole edilmiş tek bir molekül için yapıldığı, ancak deneysel ölçümlerin katı fazda yapıldığı ve çok fazla moleküller arası etkileşim olması sebebiyledir. Ayrıca, kaydedilen N-H gerilme titreşimleri arasındaki fark  $100\text{ cm}^{-1}$  dir. Bunun nedeni L1'in atomları arasındaki molekül içi etkileşim olduğunu düşünülmektedir. O17-H34 atomları arasındaki mesafe  $2,52\text{ Å}$  olarak hesaplanmıştır. Bu mesafe zayıf hidrojen bağları oluşturmak için yeterlidir.

Deneysel IR spektrumunda C-H gerilme titreşimleri  $2860\text{-}3150\text{ cm}^{-1}$  arasında gözlenmiş ve teorik olarak  $2890\text{-}3150\text{ cm}^{-1}$  arasında hesaplanmıştır.

C-C ve C=C gerilme titreşimleri  $1530\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$  aralığında hesaplanmıştır. Bu titreşimler deneysel spektrumda  $1530\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$  aralığında bulunmaktadır. Literatürde bu bantlar  $1400\text{-}1625\text{ cm}^{-1}$  arasında gözlenmektedir (Bilkan and Russ 2018). Bu modlar literatür tarafından desteklenmektedir.

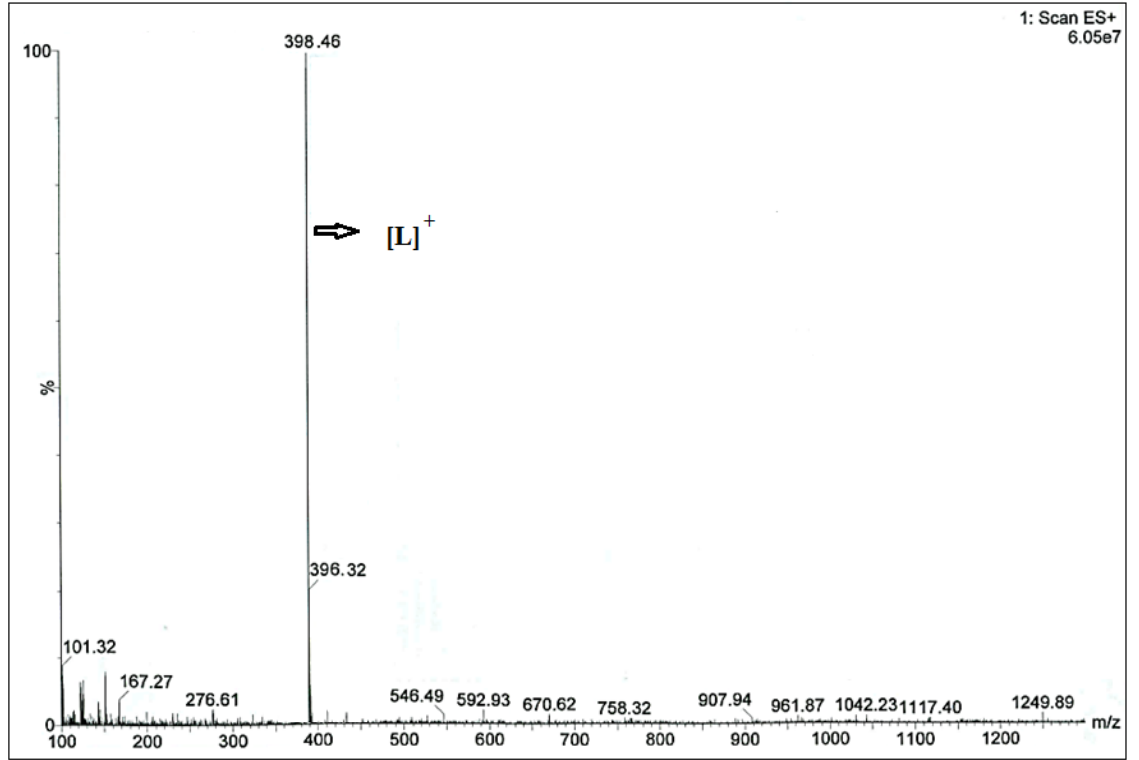
Yapılan önceki çalışmalarda, S-O gerilme titreşimleri  $1100\text{-}1150\text{ cm}^{-1}$  aralığında olduğu gösterilmiştir (Mahmood and Akram and Lima 2016). Bu çalışmada, L1'in S-O gerilme titreşimi  $1107$  ve  $1125\text{ cm}^{-1}$  de iki bant olarak hesaplanmış ve üst üste binmiş olarak hesaplanmıştır.

Diğer önemli gerilme titreşimleri, N-C gerilmeleridir. L1 için N-C gerilme titreşimleri  $1624$  ve  $1337\text{ cm}^{-1}$ 'de tek başına hesaplandı. Ek olarak, C-C ve H-C-C titreşimleri  $1597$ ,  $1506$  ve  $1484\text{ cm}^{-1}$  de birlikte hesaplandılar. Deneysel spektrumda ise  $1615w$ ,  $1333m$ ,  $1602w$ ,  $1509m$  ve  $1492m$  olarak gözlemlendi. Çizelgeden hesaplanan tüm gerilme, bükülme ve burulma titreşimlerinin deneysel sonuçlarla uyumlu olduğu gözlemlendi.



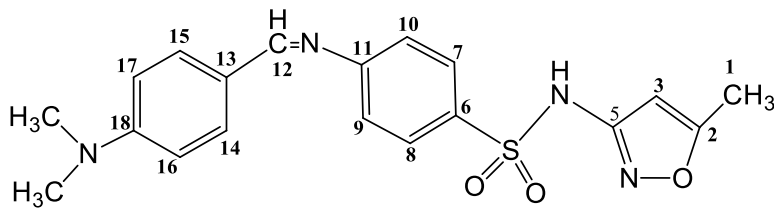
### c) LC-MS Yorumu

**L1**'in kütle spektrumu Şekil 5.5 de verilmektedir ve teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı  $398,48 \text{ g mol}^{-1}$  dür. Moleküler iyon piki  $[M]^+ = 398,46$  olarak spektrumda görülmektedir.

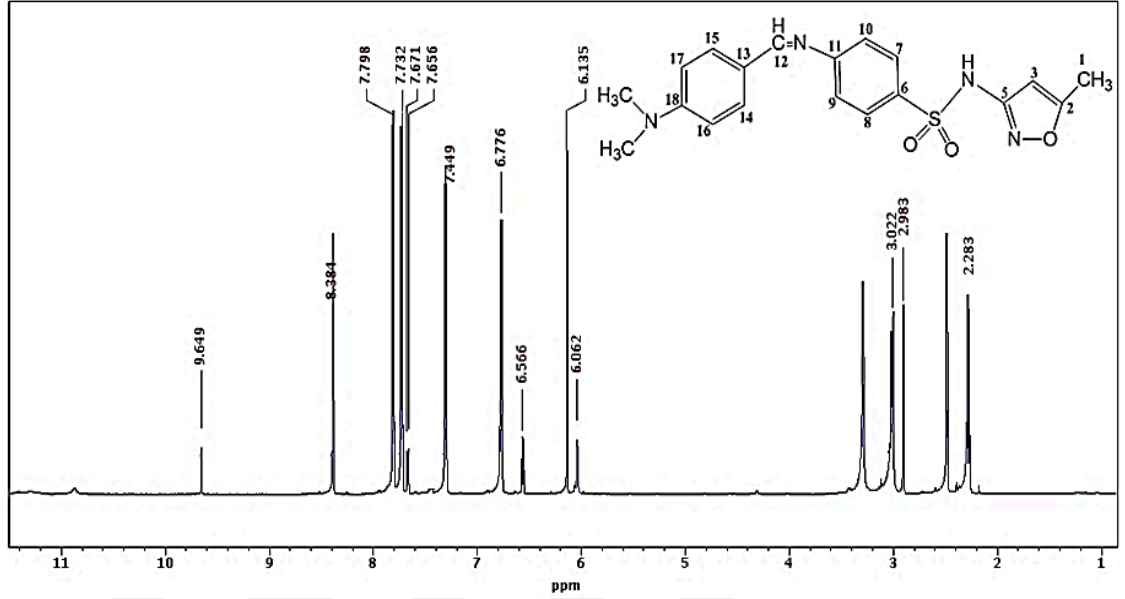


Şekil 5.5 L1 Schiff bazının LC-MS spektrumu

### 5.1.2 4-(dimetilamino)benzaldehit Sülfametoksazol Schiff Bazı

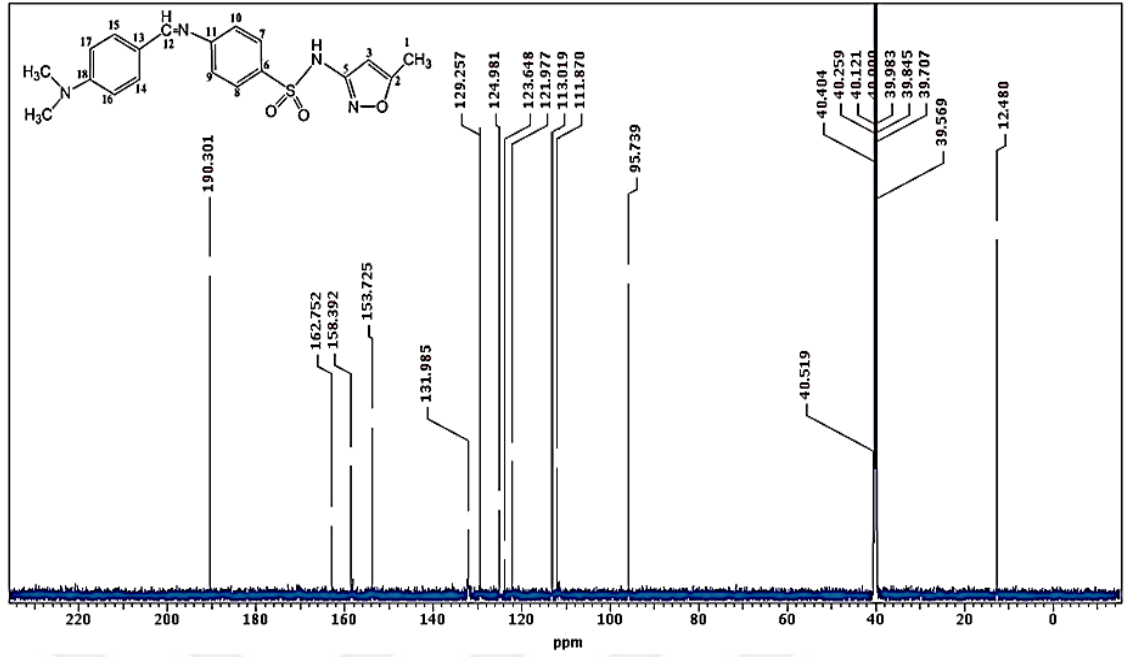


### a) NMR Yorumu



Şekil 5.6 L2 Schiff bazının <sup>1</sup>H NMR spektrumu

L2'nin DMSO-d<sub>6</sub> <sup>1</sup>H NMR spektrumunda; **H1**, **H12** ve N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> protonları sırasıyla 2.28 ppm, 8.38 ppm ve 3.02-2.98 ppm olarak işaretlenmiştir. Bu protonların kimyasal kayma değerleri sırasıyla 2.20 ppm, 8.64 ppm ve 3.09-2.99 ppm olarak hesaplanmıştır. N-H grubunun protonu kimyasal kayması 9.64 ppm de (9.28 ppm'de hesaplanan) gözlemlenmiştir. 6.06-7.79 ppm aralığındaki pikler ise aromatik Ar-H protonlarına aittir.



Şekil 5.7 L2 Schiff bazının  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

L2'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında; C1, C12 ve  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  karbon sinyalleri sırasıyla 12.48 ppm, 40.51 ppm, 190.30 ppm ve 40,51 ppm'de (12.49 ppm, 191.60 ppm ve 40.85 ppm hesaplanan) olarak işaretlenmiştir. 95.73-162.75 ppm aralığında görülen pikler ise aromatik Ar-C karbonlarına aittir.

#### b) IR Yorumu

L2 molekülünün 50 atomu ve 144 titreşim modu vardır ve C1 nokta gurubuna aittir. Deneysel ve simüle edilmiş FT-IR spektrumu Şekil 5. 8'de verilmiştir. Seçilen bazı önemli deneysel ve teorik titreşim frekansları ve IR şiddetleri Çizelge 5. 3'de Potansiyel Enerji Dağılımları (PED) ile birlikte verilmiştir.

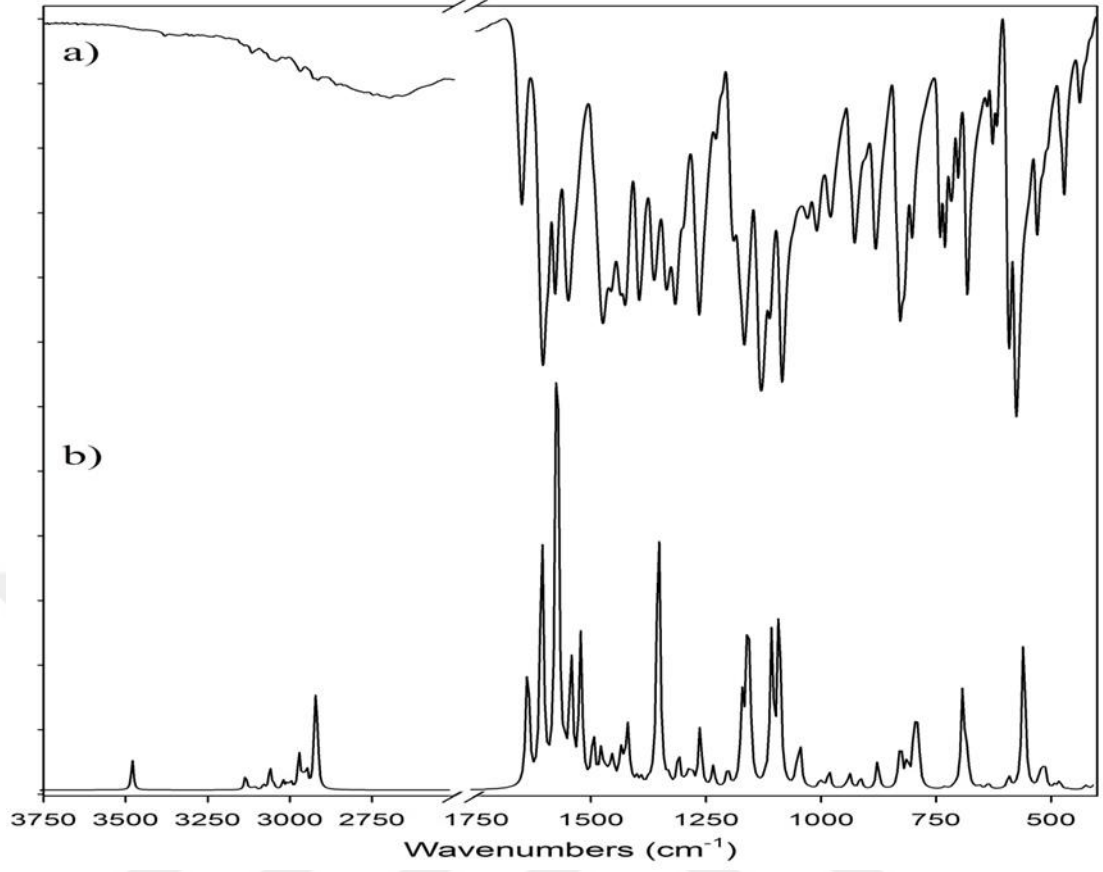
Çizelge 5.3' den yapının N-H gerilme titreşimine sahip olduğu görülmektedir. Bu titreşimler L2 için  $3382\text{ cm}^{-1}$  de kaydedilmiş ve teorik olarak  $3448\text{ cm}^{-1}$  de hesaplanmıştır. L2 için hesaplanan ve deneysel değerler arasındaki farkların temel nedeni, hesaplamaların gaz fazında izole edilmiş tek bir molekül için yapıldığı, ancak deneysel ölçümlerin katı fazda yapıldığı ve çok fazla moleküller arası etkileşim olması

sebebiyledir. L2 için deneysel IR spektrumunda C-H gerilme titreşimleri 2860-3150  $\text{cm}^{-1}$  arasında gözlenmiş ve teorik olarak 2890-3150  $\text{cm}^{-1}$  arasında hesaplanmıştır.

C-C ve C=C gerilme titreşimleri ise 1530-1600  $\text{cm}^{-1}$  aralığında hesaplandı. Bu titreşimler deneysel spektrumda 1530-1650  $\text{cm}^{-1}$  aralığındadır. Literatürde bu bantlar 1400-1625  $\text{cm}^{-1}$  arasında gözlenmektedir (Bilkan and Russ 2018). Bu modlar literatür tarafından desteklenmektedir.

Yapılan önceki çalışmalarda, S-O gerilme titreşimleri 1100-1150  $\text{cm}^{-1}$  aralığında olduğu gösterilmiştir (Mahmood and Akram and Lima 2016). Bu çalışmada, L1 için S-O gerilme titreşimi 1251  $\text{cm}^{-1}$  de üst üste binmiş olarak hesaplanmıştır.

Diğer önemli gerilme titreşimleri, N-C gerilmeleridir. L2 için bu titreşimler 1341  $\text{cm}^{-1}$  de tek başına hesaplanırken 1624 ve 1559  $\text{cm}^{-1}$  de ise C-C kombinasyonları ile hesaplanmıştır. Bu titreşimler deneysel spektrumda 1336, 1650 ve 1578  $\text{cm}^{-1}$  de gözlemlendi. Çizelgelerden hesaplanan tüm gerilme, bükülme ve burulma titreşimlerinin deneysel sonuçlarla uyumlu olduğu gözlemlendi.



**Şekil 5.8** L2 Schiff bazının a) denel b) teorik IR spektrumu

**Çizelge 5.3** L2 molekülünün seçilmiş deneysel ve teorik titreşim frekansları

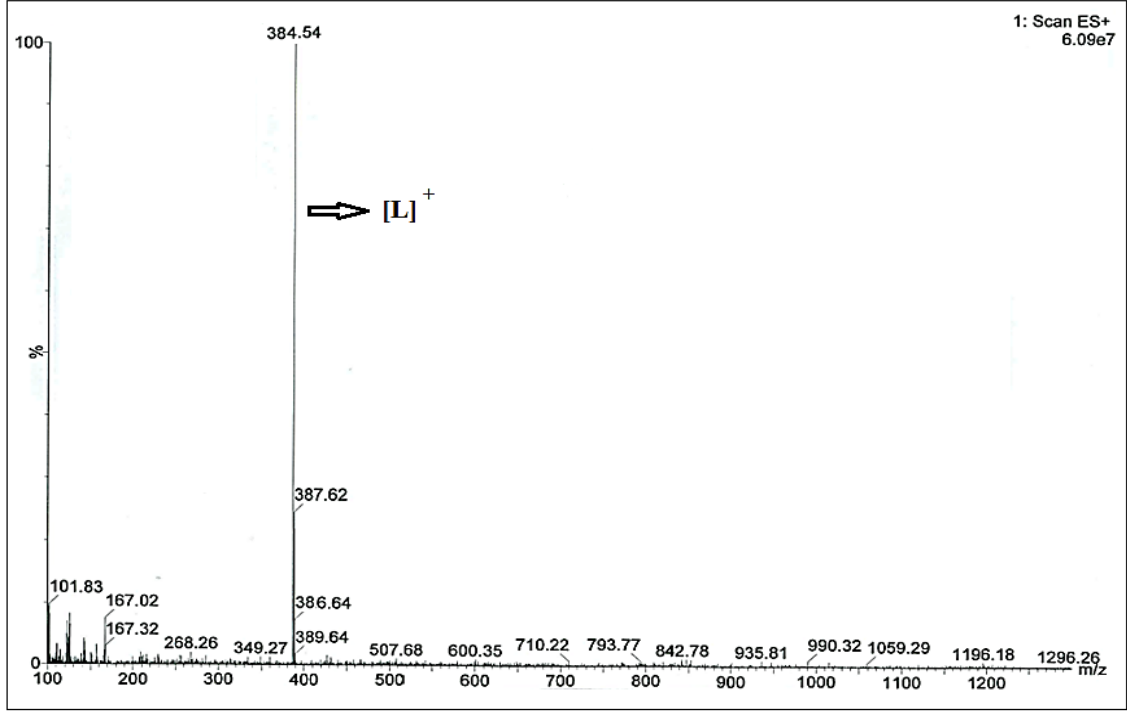
Mod	DFT/B3LYP		Denel	PED (%)	Mod	DFT/B3LYP		Denel	PED (%)
	Hesap	I <sub>IR</sub>				Hesap	I <sub>IR</sub>		
33	407	0.15	414vw	$\Gamma_{\text{HCCC}}(72)$	82	1112	0.87	1112s	$\delta_{\text{HCC}}(39)+V_{\text{CC}}(26)$
34	419	0.51	430vw	$\Gamma_{\text{HCCC}}(15)+\delta_{\text{HCC}}(14)$	83	1145	17.86	1132vs	$V_{\text{CC}}(43)$
35	422	0.29	438w	$\Gamma_{\text{HCCC}}(55)$	84	1150	21.38		$\delta_{\text{HCC}}(23)$
36	460	0.14	472m	$\delta_{\text{HCC}}(41)$	86	1161	15.16	1167s	$\delta_{\text{HCC}}(52)+V_{\text{CC}}(10)$
37	477	1.52	477sh	$\delta_{\text{HCC}}(21)$	87	1192	3.74	1192m	$\delta_{\text{HCC}}(20)+V_{\text{CC}}(15)$
39	510	4.63	509sh	$\delta_{\text{HCC}}(23)$	88	1223	4.03	1228w	$V_{\text{CC}}(56)+\delta_{\text{HCN}}(12)$
40	517	2.25	518sh	$\delta_{\text{HCC}}(30)+\Gamma_{\text{HCCC}}(10)$	90	1251	11.71	1265s	$V_{\text{SO}}(68)$
41	522	1.02	530m	$\Gamma_{\text{HCCC}}(52)$	94	1298	6.74	1301sh	$\delta_{\text{HCC}}(38)+V_{\text{CC}}(10)$
42	554	9.08	556sh	$\Gamma_{\text{HCCC}}(23)$	95	1319	1.70	1317s	$V_{\text{CC}}(40)$
43	555	21.18	576vs	$\delta_{\text{HCC}}(33)$	96	1341	50.34	1336s	$V_{\text{NC}}(38)$
44	586	2.39	592s	$V_{\text{CC}}(10)$	98	1362	0.56	1362s	$\delta_{\text{HCC}}(38)$
45	622	0.03	618w	$\delta_{\text{HCC}}(57)$	102	1400	1.25	1395s	$\delta_{\text{HCN}}(47)+\delta_{\text{HCH}}(29)$
46	628	0.16	626w	$\delta_{\text{HCC}}(27)$	104	1420	6.60	1426s	$V_{\text{CC}}(22)+\delta_{\text{HCN}}(13)+\delta_{\text{HCC}}(13)$
47	631	0.98	640w	$\delta_{\text{HCC}}(32)$	109	1439	3.13	1435s	$\delta_{\text{HCC}}(58)$
49	676	5.67	673sh	$\delta_{\text{HCC}}(12)+\Gamma_{\text{HNSC}}(11)+\Gamma_{\text{HNCC}}(10)$	112	1463	5.38	1456s	$\delta_{\text{HCC}}(36)+V_{\text{CC}}(12)$
50	686	19.23	682s	$V_{\text{CC}}(56)$	114	1480	7.82	1474s	$\delta_{\text{HCC}}(67)$
51	703	0.41	703w	$\Gamma_{\text{HNSC}}(23)$	117	1529	24.93	1549s	$V_{\text{CC}}(48)$
52	719	0.04	717m	$\Gamma_{\text{HCCC}}(69)$	119	1559	100.0	1578s	$V_{\text{CC}}(57)+V_{\text{NC}}(18)$
53	725	0.33	731m	$V_{\text{CC}}(29)+\delta_{\text{HCC}}(12)$	120	1592	50.95	1604vs	$V_{\text{CC}}(58)+\delta_{\text{HCC}}(11)$
54	782	9.89	741m	$\delta_{\text{HNS}}(30)$	121	1621	13.92	1650m	$V_{\text{CC}}(63)$
56	790	11.56	783sh	$V_{\text{CC}}(30)+\delta_{\text{HCH}}(16)$	122	1624	11.32		$V_{\text{CC}}(21)+V_{\text{NC}}(19)$
58	806	3.51	803m	$\Gamma_{\text{HCCC}}(13)$	124	2896	13.39	2859w	$V_{\text{CH}}(79)$
59	818	5.43	821sh	$V_{\text{CC}}(39)+\delta_{\text{HCC}}(10)$	126	2922	3.77	2914vw	$V_{\text{CH}}(97)$
60	823	4.02	828s	$\Gamma_{\text{HCCC}}(21)+\Gamma_{\text{HCCN}}(15)$	127	2932	2.44	2930vw	$V_{\text{CH}}(100)$
61	869	5.47	882m	$\delta_{\text{HCC}}(46)$	130	2970	1.49	2971 vw	$V_{\text{CH}}(97)$

**Çizelge 5.3 (Devamı)** L2 molekülünün seçilmiş deneysel ve teorik titreşim frekansları

62	906	2.33	907w	$V_{CC}(47)$	135	3033	4.48	3013vw	$V_{CH}(94)$
64	929	3.06	927m	$V_{CC}(45)$	140	3096	0.15	3042vw	$V_{CH}(99)$
69	973	3.59	980m	$\Gamma_{HCCC}(42)+\Gamma_{HCNC}(37)$	141	3105	1.19	3062vw	$V_{CH}(95)$
73	1017	0.14	1010m	$\delta_{HCC}(69)$	142	3106	0.11	3080vw	$V_{CH}(99)$
74	1036	6.30	1030m	$V_{CC}(48)+\delta_{HCC}(11)$	143	3107	1.61	3117vw	$V_{CH}(94)$
77	1081	36.31	1067sh	$V_{CC}(59)$	144	3448	5.78	3382vw	$V_{NH}(100)$
79	1097	26.81	1085vs	$\delta_{HNS}(46)$					

### c) LC-MS Yorumu

L1'in kütle spektrumu Şekil 5.9 da verilmektedir ve teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı  $384,45 \text{ g mol}^{-1}$ 'dür. Moleküler iyon piki  $[M]^+ = 384,54$  olarak spektrumda görülmektedir.



Şekil 5.9 L2 Schiff bazının LC-MS spektrumu

### 5.2 HOMO, LUMO Moleküler Orbital Enerjileri ve Kimyasal Reaktivite Değerleri

Moleküler orbital enerji hesaplamaları L1 ve L2 nin sırasıyla 105 ve 101 elektronlarla doldurulmuş moleküler orbitallerinin olduğunu gösterdi. Elektronlarla doldurulmuş en yüksek orbital enerjileri ( $E_{\text{HOMO}}$ ) and elektronlarla doldurulmamış (boş) en düşük moleküler orbital enerjileri ( $E_{\text{LUMO}}$ ) kimyasal reaksiyonların içinde yer aldığı temel orbitallerdir. HOMO ve LUMO orbitalleri, çeşitli reaksiyon tiplerini açıklamak ve konjuge sistemlerdeki en reaktif pozisyonu tahmin etmek için kullanılır (Choudhary and Bee and Gupta and Tandon 2013).



HOMO bir elektron verme kabiliyetini(donor) temsil ederken, LUMO ise elektron alma kabiliyetini temsil eder(acceptor). Daha büyük  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  bant aralığına sahip olan moleküller, daha küçük bir aralığa sahip olandan daha az reaktif olmalıdır (Kurtaran ve Odabasoğlu ve Azizoğlu ve Kara ve Atakol 2007). Yeni sentezlenen bileşiklerin B3LYP / 6-311 ++ G (d, p) seviyesinde hesaplanan HOMO ve LUMO moleküler orbital enerji değerleri ve enerji bant aralıkları Şekil 5.10'da gösterilmiştir.

Çalışılan moleküllerin enerji bant aralıkları (band gap) onların kimyasal reaktivitelerinin tahmin edilmesinde kullanılacaktır. Geniş bant aralığına sahip moleküller düşük kimyasal reaktiviteye sahip iken küçük bant aralığına sahip moleküller ise daha reaktiftir.

Şekil 5.10 ve Çizelge 5.4' den görüldüğü gibi, HOMO and LUMO energy seviyeleri arasındaki enerji bant aralıkları ( $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ ) **L1** ve **L2** için gaz fazında sırasıyla 3.88 ve 3.76 eV olarak hesaplandı. Bu değerler, sentezlenen yeni moleküllerin (L1 ve L2) çok kolay bir şekilde reaksiyona gireceklerini göstermektedir. Bu çalışmada ayrıca sentezlenen moleküllerin kimyasal potansiyel, kimyasal sertlik, kimyasal yumuşaklık gibi reaktivite diskriptörleri hesaplandı. Sentezlenen moleküllerin elektrofilik indeksi( $\omega$ ), kimyasal potansiyeli ( $\mu$ ), kimyasal yumuşaklık (S) ve kimyasal sertlik değerleri ( $\eta$ ) aşağıdaki denklemler kullanılarak hesaplandı (Balakit and Sert and Çırak and Smith and Kariuki and El-Hiti 2017).

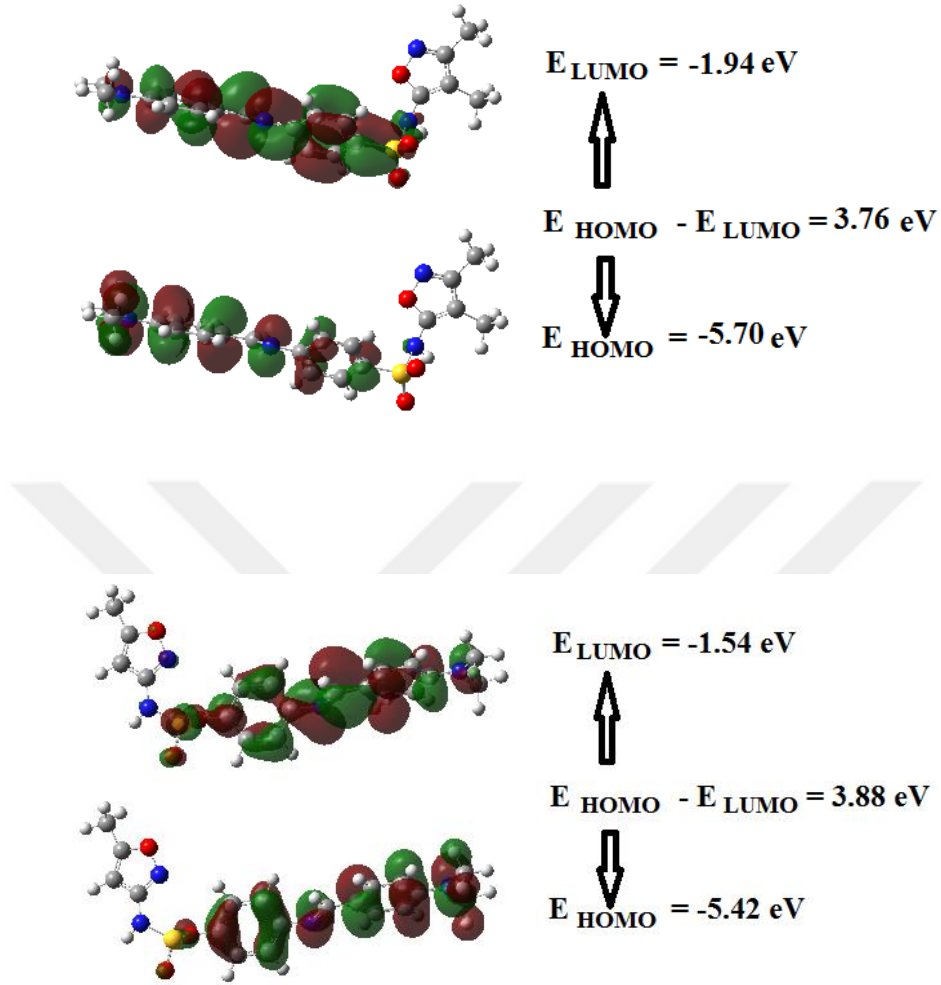
$$\eta = 1/2(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})$$

$$S = 1/2\eta$$

$$\mu = 1/2(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})$$

$$\omega = \mu^2/2\eta$$

Sonuçlar Çizelge 5.4' de gösterilmektedir.



**Şekil 5.10** HOMO ve LUMO moleküler orbital enerji değerleri ve enerji bant aralıkları

**Çizelge 5.4** Sentezlenen bileşiklerin hesaplanan HOMO, LUMO moleküler orbital enerjileri ve kimyasal reaktivite değerleri

Bileşik	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$	Band gap ( $\Delta E$ )	$\mu$	$\eta$	S	$\omega$
L1(g)	-5.7002	-1.9395	3.7607	-3.8198	1.8803	0.2659	3.8799
L2(g)	-5.4156	-1.5384	3.8771	-3.4770	1.9386	0.2579	3.1182
L1(s)	-5.5938	-2.0274	3.5664	-3.8106	1.7832	0.2804	4.0715
L2(s)	-5.5035	-1.7580	3.7455	-3.6307	1.8727	0.2670	3.5195

### 5.3 Çizgisel Olmayan Optik Özellikler (NLO)

Maddelerin optik özellikleri elektronların uygulanan elektrik alana verdikleri cevapla açıklanabilir. Bilindiği gibi madde üzerine gönderilen ışığın elektrik alan bileşimi maddeyi kutuplar. Bir molekülün kutuplanabilirliği denge durumlarında atomların çekirdeklerinin ve elektronların birbirlerinden ne kadar kolay ayrışacaklarının bir ölçüsüdür. İzole bir molekülün uygulanan bir harici elektrik alana karşı reaksiyonu, molekülün dipol momentinin yeniden şekillendirilmesine neden olur.

$$\mu_t = \mu_0 + \alpha_{ij} E_i + \beta_{ijk} E_i E_j + \dots (1)$$

Burada  $\mu$  molekülün kalıcı dipol momentini olarak adlandırılır. Ayrıca  $\alpha$  lineer polarizebiliteyi,  $\beta_{ijk}$  ise birinci dereceden ilk hiper polarizebiliteyi temsil etmektedir. Birinci dereceden ilk hiperpolarizebilite ise maddenin çizgisel olmayan optik özelliğini gösteren niceliktir. Birinci dereceden ilk hiperpolarizebiliteyi yüksek materyaller optik veri toplama ve iletişim alanlarında çok yaygın uygulama alanlarına sahiptirler. Ortalama polarizebilite  $\langle \alpha \rangle$  aşağıdaki gibi tanımlanır (Soscun and Castellano and Bermudez and Mendoza and Marcano and Alvarado 2002).

$$\langle \alpha \rangle = 1/3(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}),$$

Gaussian programındaki hesaplamalardan elde edilen çıktılardan birinci dereceden ilk hiperpolarizebilitenin hesaplanması ise aşağıdaki gibidir (Thanthiriwatte and Silva Nalin de 2002).

$$\beta_{tot} = [(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{yzz} + \beta_{yxx})^2 + (\beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})^2]^{1/2}$$

Hesaplanan dipole moment  $\mu$ , ortalama polarizebilite  $\langle \alpha \rangle$ , birinci dereceden ilk hiperpolarizebilite  $\beta$  değerleri Çizelge 4 te gösterilmiştir.

**Çizelge 5.5** Sentezlenen moleküllerin elektrik dipolmomenti  $\mu$  (D), ortalama polarizebilitesi  $\langle\alpha\rangle$  ( $\times 10^{-24}$ esu) ve birinci dereceden ilk hiperpolarizebilite değerleri  $\beta_{tot}$  ( $\times 10^{-33}$ esu)

Parametreler	L1	L2	Parametreler	L1	L2
$\mu_x$	-6.3783	2.4938	$\beta_{xxx}$	76964.76	-43518.13
$\mu_y$	3.1339	4.8305	$\beta_{xxy}$	-12207.33	-9129.41
$\mu_z$	-2.4890	-0.1934	$\beta_{xyy}$	242.76	714.90
<b>M</b>	7.5299	5.4396	$\beta_{yyy}$	1687.08	518.10
$\alpha_{xx}$	87.14	82.63	$\beta_{xxz}$	-138.66	2142.63
$\alpha_{xy}$	-4.40	4.37	$\beta_{xyy}$	190,58	280,17
$\alpha_{yy}$	35.88	39.65	$\beta_{yyz}$	264.71	183.84
$\alpha_{xz}$	1.17	1.40	$\beta_{zzz}$	-2599.48	1613.56
$\alpha_{yz}$	2.09	2.42	$\beta_{yzz}$	898.14	164.50
$\alpha_{zz}$	35.78	31.31	$\beta_{zzz}$	-914.21	1092.27
$\langle\alpha\rangle$	52.93	51.19	$\beta_{tot}$	75230.07	42185.70

**L1** ve **L2** moleküllerinin birinci dereceden hiperpolarizebilite değerleri sırasıyla 75.23 and  $42.18 \times 10^{-30}$  esu olarak hesaplandı. Üre organik moleküllerin iyi çizgisel olmayan optik özellik gösteren materyallerin sınıflandırılmasında referans moleküldür. Sentezlenen moleküllerin birinci dereceden ilk hiperpolarizebilite değerleri sırasıyla L1 ve L2 için üreden ( $0.3728 \times 10^{-30}$  esu) yaklaşık olarak 201.79 and 113.14 kez daha büyük olduğu bulundu. Elde edilen sonuçlara göre L1 ve L2'nin çok yüksek çizgisel olmayan optik özellik gösterdikleri bulundu. Bu moleküller çizgisel olmayan optik uygulamaları için aday moleküllerdir.

## 5.4 Moleküler Docking Çalışmaları

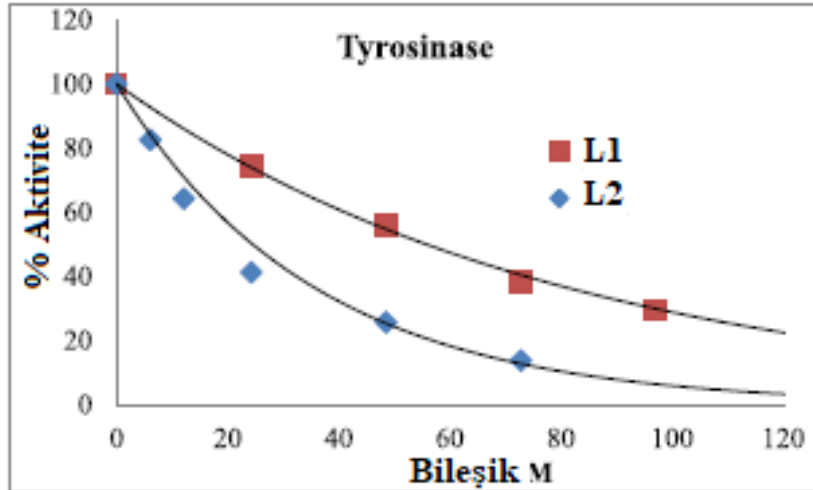
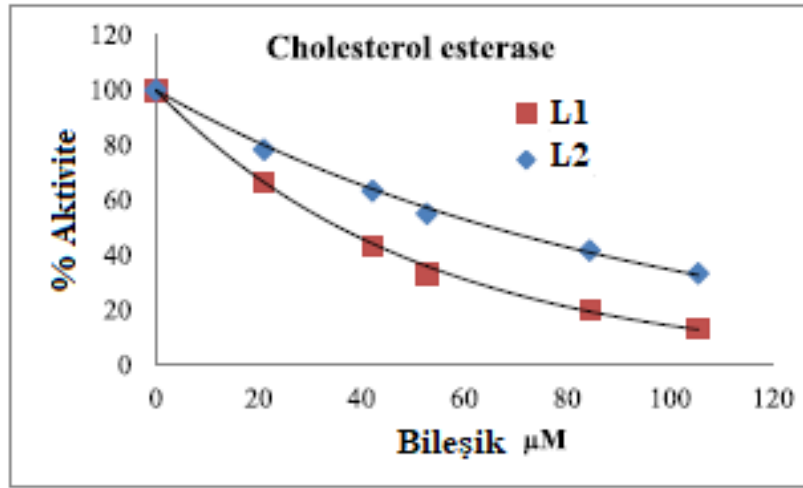
Protein-protein etkileşimleri canlı organizmaların fizyolojik işlevlerinde kilit role sahiptir. Moleküler hastalık yollarında yapılan yeni keşifler, tek bir enzim/protein içindeki aktif bölgeyi hedef alan ilaçların aksine, bu hastalık yolları boyunca gerçekleşen protein-protein etkileşimlerini modüle etme amacına sahip ilaçların tasarımına artan bir ilgi yaratmıştır. Moleküler docking çalışmalar; bilgisayar ortamında gerçekleştirilen hesaplamalı modelleme yöntemlerini ve istatistiksel mekanik/termodinamik kullanarak protein-protein etkileşim mekanizmalarını ve ligand/protein bağlanması sonucu protein yapısında/dinamiğinde/fonksiyonunda oluşan değişimleri modellemektedir. Modelleme sonucu protein-protein etkileşim mekanizmaları ve etkileri hakkında elde edilen önemli ve kritik bilgiler, proteinler arası etkileşimleri engelleme ve inhibe etme amacıyla ilaçların geliştirilmesi/tasarlanması açısından önemli olduğu kadar da gereklidir. Böyle bir sanal tarama genellikle üç basamakta gerçekleştirilir.

- İlk olarak, moleküler yerleştirme programı bir hedef proteinin ve tarama kütüphanelerinden bir bileşiğin kompleksi için en uygun yapıyı ön görür.
- İkinci olarak, kompleksler bağlanma enerjisi kuvvetlerine göre skorlandırılırlar.
- Son olarak, yerleştirilme skorlarına göre sınıflandırma yapılır ve sanal tarama sonuçlarından en iyi derecedekiler seçilirler Böylece, moleküler yerleştirme bir ilaç geliştirme basamağının en önemli ayaklarından birini teşkil eder.

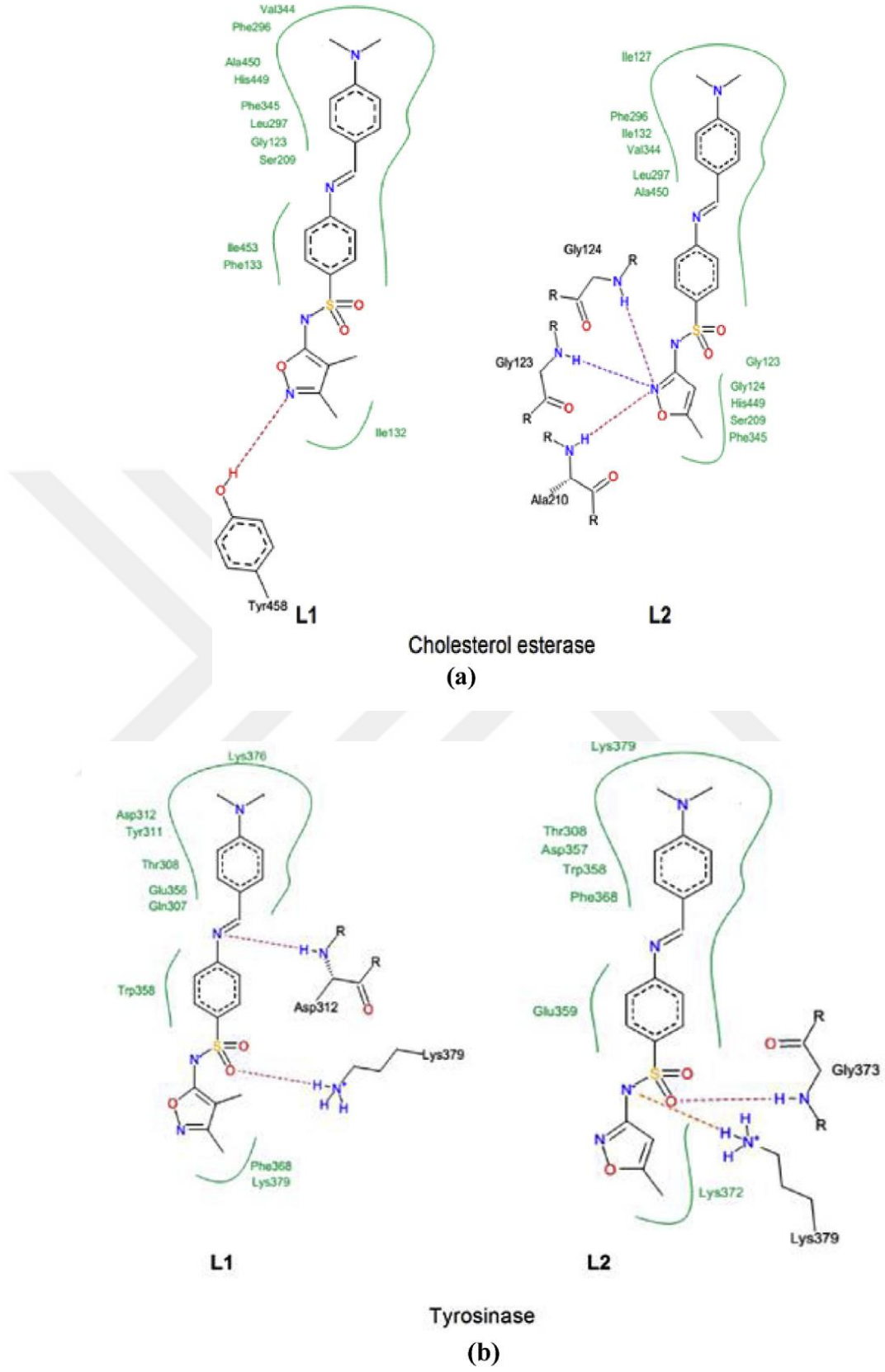
Bu çalışmada bileşikler ve enzimler arasında olası yerleştirme modları LeadIT 2.3.2'nin FlexX süite yerleştirme yaklaşımı kullanılarak çalışıldı (BioSolveIT, Almanya). İki hedef enzim tirozinaz ve  $\alpha$ -glukosidaz protein veri bankasından pdb formatında indirildi (<http://www.rcsb.org/pdb>). Üç boyutlu bileşik yapıları Avogadro yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Bileşiklerin geometri optimizasyonu DFT/B3LYP/ 6-311G ++(d, p) temel seti ile Gaussian 09 paket yazılımı kullanılarak yapıldı.

Çizelge 5.6 Bileşiklerin inhibisyon verileri

Enzimler	IC <sub>50</sub> değerleri (μM)	
	L1	L2
Tyrosinase	53	24
Cholesterol esterase	38	63



Şekil 5.11 Tirozinaz, Kolesterol esteraz enzimlerinin IC<sub>50</sub> grafikleri



**Şekil 5.12** Bileşiklerin (a) Kolesterol esteraz (b) Tirozinaz enzimlerinin aktif bölgesi üzerine yerleştirilmiş 2D şekilleri (Noktalı çizgiler hidrojen bağları gösterir)

İzoksazol halkasındaki O ve N, NH-SO<sub>2</sub> sülfonamid gurubundaki O ve N ile imin gurubundaki N hidrojen bağının oluşumundaki en önemli guruplardır. L2 ligandı ile tirozinaz enziminin moleküler doking çalışmaları; hidrojen bağlarının Lys379 yan zinciri sülfonil gurubuna bağlı N atomu ile, Gly373 yan zinciri ise sülfonil gurubuna bağlı O atomu arasında gerçekleştiğini göstermiştir. Kolesterol esteraz enzimindeyse hidrojen bağlarının izoksazol halkasındaki N atomuyla oluştuğu tespit edilmiştir.

L1 ligandında tirozinaz enzimi ile yapılan docking çalışmaları sonucunda hidrojen bağlarının Lys379 yan zincirinin sülfonil gurubuna bağlı O atomu ile Asp312 yan zincirinin ise C=N imin N atomuna bağlanmasıyla oluştuğu tespit edilmiştir. Kolesterol esteraz enzimindeyse etkileşimin izoksazol halkasındaki N atomuyla oluştuğu tespit edilmiştir.

Moleküler docking çalışmaları (Çizelge 5.7) sonucunda tirozinaz enzime karşı L1 ligandının bağlanma enerjisinin -14.12 kcal/mol olduğu; L2 ligandının ise tirozinaz enzime karşı bağlanma enerjisinin -16.14 kcal/mol olduğu tespit edilmiştir.

Bu sonuçlara göre, L1 ligandının tirozinaz enzimiyle inhibe edici aktivitesinin L2 ligandından düşük olduğu söylenebilir.

Yine moleküler docking çalışmaları sonucunda; L1 ligandının kolesterol esteraz enzime karşı bağlanma enerjisinin -15.06 kcal/mol; L2 ligandının ise kolesterol esteraz enzime karşı bağlanma enerjisinin -13,18 kcal/mol olduğu görülmüştür.

Bu sonuçlara göre, L1 ligandının kolesterol esteraz enzimiyle inhibe edici aktivitesinin L2 ligandından yüksek olduğu söylenebilir.



**Çizelge 5.7** Moleküler docking sonuçları

<b>Bileşikler</b>	<b>Enzimler</b>	<b>Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)</b>
<b>L1</b>	Kolesterol Esteraz	-15,06
<b>L2</b>	Kolesterol Esteraz	-13,18
<b>L1</b>	Tirosinaz	-14,12
<b>L2</b>	Tirosinaz	-16,14



## KAYNAKLAR

- Adkins, J. and Faulds, D. 1998. "Amprenavir". *Drugs*, 55(6), 837-842.
- Aki-Sener, E. ve Yalçın, İ. 2003. "Farmasötik/Medisinal Kimya'da İlaç Etken Madde Tasarım Yöntemleri-I, Kantitatif Yapı-Etki ilişkileri Analizleri (QSAR)". Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara Üniversitesi Basımevi, 86: III.
- Bains, W. 1998. *Biotechnology from A to Z*. 2nd Edition. Oxford University Press, pp. 45-47.
- Bains, W. 1998. *Biotechnology from A to Z*. 2nd Edition. Oxford University Press, pp. 66-67.
- Bains, W. 1998. *Biotechnology from A to Z*. 2nd Edition. Oxford University Press, 328 p.
- Balakit, A.A., Sert, Y., Çırak, Ç., Smith, K., Kariuki, E. and El-Hiti, G.A. 2017. *Journal of Applied Spectroscopy*. Vol.84, No: 5, pp. 888-898.
- Bell, P.H. and Roblin, R.O. 1942. *Journal of the American Chemical Society*, 64, 2905.
- Bilkan, M.T. and Russ, J. 2018. *The Journal of Physical Chemistry A*, 92, 1920–1931.
- Blanco, F., Alkorta, I. and Elguero, J. 2007. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 45, 797-800.
- Brock, G. 2000. "Sildenafil citrate". *Drugs Today*, 36, 125-134.
- Choudhary, N., Bee, S., Gupta, A. and Tandon, P. 2013. Comparative vibrational spectroscopic studies, HOMO–LUMO and NBO analysis of N- (phenyl)-2, 2-dichloroacetamide, N- (2-chloro phenyl)-2, 2-dichloroacetamide and N- (4-chloro phenyl)-2, 2-dichloroacetamide based on density functional theory. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1016, 8-21.
- Cingi, I. ve Erol, K. 1996. *Farmakoloji*. Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Sağlık Personeli Önlisans Eğitimi.
- Cohen, N.C. 1996. *Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design*. Edited XIII. Academic Press Inc.
- Conway, B. and Shafran, S.D. 2000. "Pharmacology and clinical experience with amprenavir". *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 9, 371-382.

- Çelik, S. 2006. “2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon bileşiğinin yapı ve titreşim spektrumlarının denel ve teorik olarak incelenmesi”. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Dauban, P. and Dodd Robert, H. 2000. “Synthesis of Cyclic Sulfonamides via Intramolecular Copper-Catalyzed Reaction of Unsaturated Iminoiodinanes”. *Organic Letters*, 2(15), 2327-2329.
- Delta, E. 2010. “HF ve DFT Metotlarıyla Dihidroksikinin Molekülünün İzomerlerinin Titreşimsel Analizleri ve Temel Hal Konformasyonları”. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
- Dodoff, N. 1999. “Structure and vibrational spectroscopy of methanesulfonic acid hydrazide: an experimental and theoretical study”. *New Journal of Chemistry*, 23(12), 1253-1260.
- Dodoff, N., Ozdemir, U., Karacan, N., Georgieva, M.C., Konstantinov, S.M. and Stefanova, M.E. 1999. “Schiff bases of methanesulfonylhydrazine. Synthesis, spectroscopic characterization, conformational analysis, and biological activity”. *A Journal Of Chemical Sciences*, 54(12), 1553-1562.
- Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, Jr. J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Annenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, €O., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J. and Fox, D.J. 2009. *Gaussian 09, Revision A.1, Inc., Wallingford CT.*
- Hamilton, R. 2015. Jones and Bartlett Learning. *Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2015 Deluxe Lab-Coat Edition*, ISBN 9781284057560, 105 p.

- Ienco, A., Mealli, C. and Dodoff, N. 2002. "Synthesis and structure of the first transition metal complex with methanesulfonylhydrazine as a ligand". *Chemical Sciences*, 57(8), 865-867.
- ILAÇ PROSPEKTUSU, 2008. Web Sitesi. <https://www.ilacprospektusu.com/ilac/152/gansol-yuzde-4-gr-5-ml-goz-damlasi> Erişim Tarihi: 10.02.2012.
- Kloes, H. 1959. "Hydrazides of aliphatic sulfonic acids". *Farbenfabriken Bayer Akt.-Ges.*
- Kurtaran, R., Odabasoğlu, S., Azizoğlu, A., Kara, H. ve Atakol, O. 2007. Experimental and computational study on [2,6-bis(3,5-dimethyl-N-pyrazolyl)pyridine]-(dithiocyanato)mercury(II). *Polyhedron* 26, 5069-5074.
- Mahmood, A., Akram, T. and Lima, E.B. de. 2016. *Journal of Molecular Structure*, 1108, 496-507.
- Mycek, J.M. and Harvey, A.R. 1998. *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*, Champe, P.C. serisinden: *Farmakoloji*. Çeviri-Ed: Oktay, Ş., 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, s. 255-262, İstanbul.
- Newcombe Alan, G. 1955. "Mesyl derivatives of hydrazine". *Canadian Journal of Chemistry*, University of Toronto, 33, 1250-1255.
- Noss, M.B., Christ, G.J. and Melman, A. 1999. "Sildenafil: a new oral therapy for erectile dysfunction". *Drugs Today*, 35, 211-217.
- Özdemir, M. 2007. "benzenesülfonik asit hidrazit'in konformasyon analizi, titreşim ve kimyasal kayma değerlerinin dft metodu ile hesaplanması". Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.
- Peicheva, E., Dodoff, N. and Miloshev, G. 2003. "The effect of new methanesulfonylhydrazones on yeast *Saccharomyces cerevisiae* cultures". XXIIth Yeast Genetics and Molecular Biology Meeting, 20, 257, Göteborg, Sweden.
- Penning, T.D., Taley, J.J. and Bertenshaw, S.R. 1997. "Synthesis of 4-[5-substituted or unsubstituted phenyl]-3-substituted-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamides". *Journal of Medicinal Chemistry*, 40, 1347-1365.
- Rubenstein, L.A. and Lanzara, R.G. 1998. "Activation of G protein-coupled receptors entails cysteine modulation of agonist binding" (PDF). *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 430, 57-71. doi:10.1016/S0166-1280(98)90217-2.

- Rubenstein, L.A., Zauhar, R.J. and Lanzara, R.G. 2006. "Molecular dynamics of a biophysical model for  $\beta$ 2-adrenergic and G protein-coupled receptor activation" (PDF). *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 25(4), 396–409. doi:10.1016/j.jm gm.2006.02.008. PMID 16574446.
- Silva, A.M.S., Sousa, R.M.S., Jimeno, M.L., Blanco, F., Alkorta, I. and Elguero, J. 2008. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 46, 859-864.
- Soscun, H., Castellano, O., Bermudez, Y., Mendoza, C.T., Marcano, A. and Alvarado, Y. 2002. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 592, 19-28.
- Tamura, Y., Watanabe, F. and Nakatani, T. 1998. "Highly selective and orally active inhibitors of type IV collagenase (MMP-9 and MMP-2) : N-sulfonylamino acid derivatives". *Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 640-649.
- Thanthiriwatte, K.S. and Silva Nalin de, K.M. 2002. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 617, 169-175.
- THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY, 1998. Web sitesi. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1998/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1998/)
- TURK İLAÇ REHBERİ, 1998. Web Sitesi. <https://www.ilacrehberi.com/v/azogantrisin-30-tablet-88e8/kub/klinik-ozellikler/>
- Tute, M.S. 1990. "Quantative Drug Design, *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 4". Ed. Ramsden, C.A., Pergamon Press, pp. 1-7, Oxford.
- Wang, L.P., Titov, A., McGibbon, R., Liu, F., Pande, V.S. and Martinez, T.J. 2014. Discovering chemistry with an ab initio nanoreactor. *Nature Chemistry* 6, pp. 1044–1048.
- Yekta, Ö.A. ve Hıncal, A.A. 1986. "Sülfisoksazol". *FALLAD, Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46, 52 p.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Tülin ŞEN  
Doğum Yeri : Sungurlu  
Doğum Tarihi : 18/11/1988  
Medeni Hali : Evli  
Yabancı Dili : İngilizce  
Adres : Araplar Mah. 1340. Cad. C Blok No: 9C/55  
Mamak/ANKARA  
Tel : 0553 332 80 43  
E-posta : tulinsen0@gmail.com  
Eğitim Durumu  
Lise : Mamak Niğbolu Lisesi / Türkçe-Matematik - 2006  
Lisans : Çankırı Karatekin Üniversitesi / İktisat - 2014  
Yüksek Lisans : Çankırı Karatekin Üniversitesi / İnorganik Kimya - 2019  
Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl  
Çankırı Karatekin Üniversitesi – Çankırı – Sekreter – (2010-2014)  
Gasterm Mühendislik – Ankara – Yönetici Asistanı – (2014-2015)  
Dominos Pizza – Ankara – Vardiya Müdürü – (2015-2016)

### Yayımları:

1. Saliha Alyar, **Tülin Şen**, Ümmühan Ozdemir Ozmen, Hamit Alyar, Sevki Adem, Cihan Sen “Synthesis, spectroscopic characterizations, enzyme inhibition, molecular docking study and DFT calculations of new Schiff bases of sulfa drugs, *Journal of Molecular Structure* 1185: 2019, 416-424
2. Cihan Şen, **Tülin Şen**, Saliha Alyar, Hamit Alyar, Ümmühan Özdemir Özmen, “Ticari kullanıma sahip sülfonamit ilaçlarından türetilmiş Schiff bazlarının sentezi, yapılarının aydınlatılması ve DFT çalışmaları" (Paper ID:2215)” “**1st International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018)**”

3. **Tülin Şen**, Saliha Alyar, Hamit Alyar “Bazı Aromatik Sülfonamid Bileşiklerinin Sentezi, Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi” **IVEK 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies, 26-29 Nisan 2017, İstanbul**
  
4. **Tülin Şen**, Saliha Alyar, Hamit Alyar “Salisilaldehit-N-metil m-toluensülfonilhidrazon bileşiğinin ve Palladyum(II), Kobalt(II) Komplekslerinin Sentezi, Antimikrobiyal Aktivitelerinin ve CA II enzim inhibitör etkilerinin incelenmesi” **IVEK 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies, 26-29 Nisan 2017, İstanbul**

