ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP SÜLFA BİLEŞİKLERİNİN YAPILARININ DFT METODUYLA AYDINLATILMASI, ADME ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Cemil ORHAN

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2022

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Cemil ORHAN tarafından hazırlanan **"Biyolojik Aktiviteye Sahip Sülfa Bileşiklerinin Yapılarının DFT Metoduyla Aydınlatılması, ADME Özelliklerinin İncelenmesi"** adlı tez çalışması adlı tez çalışması 08.07.2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman **:** Prof. Dr. Saliha ALYAR

Jüri Üyeleri **:**

Başkan **:** Doç. Dr. Hakan ÇOLAK
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye **:** Dr. Öğr. Üyesi Fatma HAMURCU
Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Bartın Üniversitesi

Üye **:** Prof. Dr. Saliha ALYAR
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum **"Biyolojik Aktiviteye Sahip Sülfa Bileşiklerinin Yapılarının DFT Metoduyla Aydınlatılması, ADME Özelliklerinin İncelenmesi"** konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (03/02/2022).

Cemil ORHAN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP SÜLFA BİLEŞİKLERİNİN YAPILARININ DFT METODUYLA AYDINLATILMASI, ADME ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Cemil ORHAN

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Saliha ALYAR

Günümüzde bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD), bir bileşiğin potansiyel olarak iyi bir ilaç olma ihtimali hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamaktadır. Ayrıca, ilaçların keşif ve geliştirme işlemlerinde, sayısız bileşiğin ADME açısından taranması veya fiziksel numunelere erişimin sınırlı olduğu durumlarda ADME parametrelerini önceden tahmin etmek son zamanlarda önem arz etmektedir. Sülfonamid türevleri çeşitli hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, 117Z749 nolu TUBİTAK projesi kapsamında sentezlenmiş olan; 2-hidroksi-5-metilbenzaldehit sülfametoksazol Schiff bazı (L), bis (2-hidroksi-5-metil benzaldehit sülfa metoksazol) paladyum (II) ve bis (2-hidroksi-5-metilbenzaldehit sülfa metoksazol) bakır (II) sülfonamid türevi bileşiklerinin yapıları optimize edilerek en düşük enerjili yapıları elde edilmiştir. Daha sonra optimize edilmiş geometrik parametreler kullanılarak tüm bileşiklerin NMR kimyasal kayma değerleri, titreşim frekansları ve Non-Linear Optik (NLO) özellikleri hesaplanmıştır. Yine DFT yöntemi kullanılarak bileşiklerin üç boyutlu moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları, HOMO-LUMO moleküler orbital enerjileri ve kimyasal reaktivite tanımlayıcıları incelenmiştir. Son olarak bileşiklerin ADME özellikleri hesaplanarak ilaç olarak kullanılıp kullanılmayacakları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, Schiff bazı ligandının metal komplekslerine göre ADME özelliklerini sağlayarak ilaç olabilme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir.

2022, 72 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Sülfonamidler, Schiff bazı, DFT, ADME

ABSTRACT

Master of Science Thesis

ILLUMINATION OF THE STRUCTURE OF SULFA COMPOUNDS WITH BIOLOGICAL ACTIVITY BY DFT METHOD, INVESTIGATION OF ADME PROPERTIES

Cemil ORHAN

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

Advisor: Prof. Dr. Saliha ALYAR

Today, computer-assisted drug design (CADD) provides us with information about the probability of a compound to be a potentially good drug. In addition, it has recently become important to predict ADME parameters in drug discovery and development, screening numerous compounds for ADME or where access to physical samples is limited. Sulfonamide derivatives are used as drugs in the treatment of various diseases. In this study; synthesized within the scope of TUBITAK project numbered 117Z749, 2-hydroxy-5-methylbenzaldehyde sulfamethoxazole Schiff base (L), bis (2-hydroxy-5-methyl benzaldehyde sulfa methoxazole) palladium (II) and bis (2-hydroxy-5-methylbenzaldehyde sulfa methoxazole) copper (II) sulfonamide derivative by optimizing the structures of the compounds, the lowest energy structures were obtained. Then, NMR chemical shift values, vibration frequencies and Non-Linear Optical (NLO) properties of all compounds were calculated using optimized geometric parameters. Three-dimensional molecular electrostatic potential (MEP) maps of the compounds, HOMO-LUMO molecular orbital energies and chemical reactivity descriptors were also investigated using the DFT method. Finally, the ADME properties of the compounds were calculated and it was evaluated whether they could be used as drugs. The results showed that Schiff base ligand has the potential to be a drug by providing ADME properties compared to metal complexes.

2022, 72 pages

Keywords: Sulfonamides, Schiff base, DFT, ADME

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Çalışmalarımda ve yüksek lisans öğrenimimde bana sürekli destek olan ve hiçbir konuda yardımını esirgemeyen çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Saliha ALYAR' a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca çalışmalarımın büyük bölümünde desteğini esirgemeyen, Prof. Dr. Hamit ALYAR'a da teşekkür ederim.

Cemil ORHAN
Çankırı, Şubat 2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **ix**
1. GİRİŞ **1**
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMA **5**
2.1 Sülfonamidler **5**
2.1.1 Kimyasal yapısı ve etki mekanizması **6**
2.1.2 Sülfonamidlerin sınıflandırılması **9**
2.2 Hesaplamalı Kimya **12**
2.2.1 Moleküler mekanik metodlar **14**
2.2.2 Yarı deneysel metotlar **15**
2.2.3 Kuantum mekanik metotlar **16**
2.2.4 Ab-initio metodu **16**
2.2.5 Hartree-Fock (öz uyumlu alan) yöntemi **17**
2.2.6 B3LYP karma yoğunluk fonksiyonel metodu **18**
2.2.7 Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) **19**
2.3 Temel Setler **20**
2.4 Non-Linear Optik (NLO) Özellikler **21**
2.5 Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon (ADME) **22**
3. MATERYAL VE YÖNTEM **25**
3.1 DFT Hesaplamaları **25**
3.2 ADME Özellikleri **25**
4. BULGULAR VE TARTIŞMA **26**
4.1 2-Hidroksi-5-metilbenzaldehit Sülfametoksazol Schiff bazı (L) **26**
4.2 Bis (2-hidroksi-5-metilbenzaldehit Sülfametoksazol) Paladyum(II) **33**

4.3 Bis (2-hidroksi-5-metilbenzaldehit Sülfametoksazol) Bakır(II) 35
4.4 Bileşiklerin Elektronik Özellikleri..... 37
4.4.1 Molekülün orbital yapısının incelenmesi 37
4.4.2 Elektrostatik potansiyel yüzey haritası (MEP)..... 43
4.5 Non-Lineer Optik Özellikler (NLO)..... 45
4.6 ADME Özellikleri 48
4.6.1 Schiff bazı ligandının ADME ve hedef tahmini sonuçları……..49
4.6.2 $Pd(L)_2$ kompleksinin ADME ve hedef tahmini sonuçları… ……..52
4.6.3 $Cu(L)_2$ kompleksinin ADME ve hedef tahmini sonuçlar……55
5. SONUÇ 58
KAYNAKLAR..... 60
EKLER..... 65
ÖZGEÇMİŞ..... 72

SİMGELER DİZİNİ

E_{B88}^{X}	Becke88 değiş- tokuş enerjisi
E_{LDA}^{X}	Yerel değiş- tokuş enerjisi
E_{VWN3}^{C}	Vosko, Wilk ve Nusair korelasyon enerjisi
α	Polarizebilite
β	Birinci dereceden hiper polarizebilite
γ	İkinci dereceden hiper polarizebilite
δ	Kimyasal kayma değerleri
η	Kimyasal sertlik
μ	Toplam statik dipol moment
μ_0	Kalıcı dipol moment
π akseptör	Molekülün elektron alması
π donör	Molekülün elektron vermesi
χ	Elektronegatiflik
Ψ	Enerji molekül dalga fonksiyonu
ω	Global elektrofillik indeksi
$\Phi\mu$	Atomik orbitaller
Ψİ	Moleküler orbitaller

KISALTMALAR DİZİNİ

BBB	Kan-beyin bariyeri
CADD	Bilgisayar destekli ilaç tasarımı
DFT	Yoğunluk fonksiyonel teorisi
EJ	Elektron-elektron itme terimi
eV	Elektronvolt
GI	Gastrointestinal
GTOs	Gaussian tipi orbitaller
HF	Hartree-Fock teorisi
HOMO	En yüksek dolu moleküler orbital
I	İyonlaşma enerjisi
LUMO	En düşük enerjiliboş moleküler orbital
MEP	Moleküler elektrostatik potansiyel
NMR	Nükleer manyetik rezonans
n-ROTB	Dönebilen bağ sayısı
P	Elektron ihtimaliyet yoğunluğu
P-gp	Geçirgenlik glikoproteini
RO5	Lipinski'nin beş kuralı
S	Kimyasal yumuşaklık
STOs	Slater tipi orbitaller
TPSA	Topolojik polar yüzey alanı
$\mathcal{V}es$	Elektrostatik etkileşim
$\mathcal{V}vdw$	Vander Waals etkileşimleri
$\mathcal{V}w$	Molekül içindeki tekli bağların dönmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Schiff bazı ligandının optimize edilmiş yapısı 3
Şekil 1.2 $Pd(L)_2$ kompleksinin optimize edilmiş yapısı 4
Şekil 1.3 $Cu(L)_2$ kompleksinin optimize edilmiş yapısı 4
Şekil 2.1 (a) Prontosil (b) Sülfanilamid 6
Şekil 2.2 Sülfonamidin yapısı 6
Şekil 2.3 Primer, sekonder ve tersiyer sülfonamidlerin genel yapısı 7
Şekil 2.4 Sülfonamid ve PABA arasındaki yapı benzerliği 8
Şekil 2.5 Sülfonamid türevi bileşiklerin yapısı 8
Şekil 4.1 Schiff bazı ligandının optimize edilmiş yapısı 26
Şekil 4.2 Schiff bazı ligandının ^{1}H NMR spektrumu 27
Şekil 4.3 Schiff bazı ligandının ^{13}C NMR spektrumu 28
Şekil 4.4 Schiff bazı ligandının denel IR spektrumu (a) ve hesaplanan IR spektrumu (b) 31
Şekil 4.5 $Pd(L)_2$ kompleksinin optimize edilmiş yapısı 33
Şekil 4.6 $Pd(L)_2$ bileşiğine ait denel IR spektrumu (a) ve hesaplanan IR spektrumu (b) 34
Şekil 4.7 $Cu(L)_2$ kompleksinin optimize edilmiş yapısı 35
Şekil 4.8 $Cu(L)_2$ bileşiğine ait denel IR spektrumu (a) ve hesaplanan IR spektrumu (b) 37
Şekil 4.9 Schifff bazı ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı 38
Şekil 4.10 $Pd(L)_2$ kompleksine ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı 39
Şekil 4.11 $Cu(L)_2$ kompleksine ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı 40
Şekil 4.12 Schiff bazı ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi 44
Şekil 4.13 $Pd(L)_2$ kompleksinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi 44
Şekil 4.14 $Cu(L)_2$ kompleksinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi 45
Şekil 4.15 Schiff bazı ligandına ait tahmin edilmiş ADME özellikleri 49
Şekil 4.16 Schiff bazı ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı 51
Şekil 4.17 $Pd(L)_2$ kompleksine ligandına ait tahmin edilmiş ADME özellikleri 52
Şekil 4.18 $Pd(L)_2$ kompleksine ait BOILED-Egg grafiksel çıktı 54
Şekil 4.19 $Cu(L)_2$ kompleksine ligandına ait tahmin edilmiş ADME özellikleri 55
Şekil 4.20 $Cu(L)_2$ kompleksine ait BOILED-Egg grafiksel çıktı 57

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Kısa etki süreli sülfonamidler 10
Çizelge 2.2 Kısa etki süreli sülfonamidler 11
Çizelge 2.3 Kısa etki süreli sülfonamidler 12
Çizelge 4.1 Schiff bazı ligandının denel ve teorik ^{1}H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri δ(ppm) 29
Çizelge 4.2 Schiff bazı ligandının denel ve hesaplanan titreşim frekansları (cm^{-1}) 32
Çizelge 4.3 Bileşiklerin başlıca deneysel ve hesaplanan IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1}) 35
Çizelge 4.4 Schiff bazı ligandının hesaplanan elektronik parametreleri..... 42
Çizelge 4.5 $Pd(L)_2$ kompleksinin hesaplanan elektronik parametreleri 42
Çizelge 4.6 $Cu(L)_2$ kompleksinin hesaplanan elektronik parametreleri 42
Çizelge 4.7 Bileşiklerin DFT/B3LYP/6-311**G(d,p) teori seviyesindeki elektriksel dipol moment μ (D), ortalama polarize edilebilirlik <α> ve ilk polarize edilebilirlik βtot değerleri 47
Çizelge 4.8 Biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal şartlar..... 48

1. GİRİŞ

Sülfonamidlerin kullanımı oldukça eskiye dayanır. İnsanoğlunun var olmasından itibaren hastalıkları tedavi etmeye çalışarak ağrıların azalması için çabalarına bıkmadan devam etmişlerdir. İlk yıllarda yapılan bu çalışmalar bitkisel karışımlarla olmuştur. İnsanlar eski Mısır'da antibiyotik içerdiğini bildiklerinden dolayı küflü ekmeği tedavi amaçlı kullanmışlardır. Ağrılarını azaltmak için söğüt ağacının kabuğunu kullandıkları bilinmektedir. Paul Ehrlich, batı toplumunda enfeksiyon hastalıklarını tedavi etmeye başlayan ilk kişiden biridir. 1910 yılında frengi hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere bulduğu Savlarsan, kemoterapi için geliştirdiği kavramlardan dahi önemli olmuştur. Bu çalışmayı 1929 yılında Fleming'in çalışması ile penisilin bulunmuş ancak, toksik etkisi sebebiyle ilaç olarak kullanılmamıştır. Sonraki antibiyotik çalışmaları sülfonamidlerin keşfi ile başlar. Domagk'ın çalışmalarından biri olan hayvanlardaki enfeksiyonları boyalarla tedavi etmesi de gelişmelerin büyümesine sebep olmuştur. Foerster 1933 yılındaki çalışmasında, bir çeşit kan zehirlenmesi olan 10 aylık bebeği, in vitro etkili olmayan prontosil rubrum adında bir boyayı kullanarak tedavi ettiğini ifade etmiştir. Bu çalışmaları 1935 yılında Trefouels ve arkadaşları bahsedilen boyanın vücutta bir tür asit olan para-aminobenzen sülfonik aside dönüşmesiyle antibakteriyel özellik sergilediğini söylemiştir. Prontosil adında bir kırmızı boya 1938 yılında Gerhard Domagk tarafından keşfedilmiş ve sıçanlarda hemolititik streptokok enfeksiyonunu tedavi etmiştir. Bu tür gelişmelerin devamında sülfonamidler sülfa ilaçlar olarak tedavideki yerini almış ve birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır.

Sülfonamidlerin, penisilininden önce bakteriyel enfeksiyonlarında kullanıldığı bilinmekte olan kimyasal maddeler olduğu bilinmektedir ve birçok türevleri bulunmaktadır. Sülfonamidlerin bakteriyel enfeksiyonların yanında kemoterapik tedaviler gibi başka hastalıklarda da kullanılması sülfonamidlere olan ilginin artmasına neden olmuştur.

Kısaca "sülfa ilaçları", antimikrobiyal etki gösteren sülfonamid ve türevlerini içeren ilaçlar olarak adlandırılmışlardır. Göreceli etkinlikleri nedeniyle veteriner hekimlikte en yaygın kullanılan antibakteriyel maddeler arasında en eski olanıdır. Enfeksiyon tedavisinde, özellikle idrar yolu ve üst solunum yolu enfksiyon tedavisinde

uygulanmışlardır. Maliyetlerinin düşük olması, düşük zehirleyici (toksik) etkileri ve sık görülen bakteriyel hastalıklara karşı üstün etki gösteriyor olmaları da öne çıkmalarını sağlamıştır (Şen 2019). Sülfonamidlerin spesifik diamino pirimidinler sinerjistik etkisi ile bu ilaçları tek başına sülfonamidlerden çok daha etkin kılmaktadır. Heteroaromatik yapıdaki bazların iyonizasyonu üzerinde çalışıldığı dönemde, araştırmacılardan bazıları, zayıf asitlerin iyonizasyonu ile ilgilenerek, sülfonamidlerin antibakteriyel etkinliklerini araştırmaktaydılar. 1935 yılında, in vitro ortamda inaktif, in vivo ortamda ise antibakteriyel etkili bir bileşik olarak Prontosili (Şekil 2.1a) bulmuşlardır.

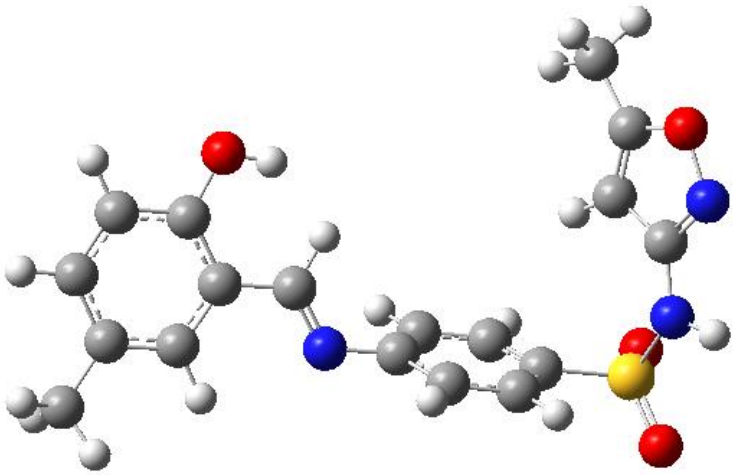
Fiziksel özellikleri incelendiğinde ise beyaz toz kristali şeklinde olup kokusuzdur. Işığa duyarlı olan sülfonamidler, ışığa maruz kaldıklarında kararsızdırlar bunun yanında ışık dışında dayanıklıdırlar. Isıyla mikroptan arındırılabilirler. Hem asitle hem de bazlar ile etkileşerek amfoter özellik sergilemektedirler. Sülfonamidlerin bir başka özelliği ise etki mekanizması olarak, folik asidin bakteriyal sentezini inhibe etmeleridir (Aydoğdu 2017).

Diğer yandan ilaç keşif çalışmaları, teknolojinin hızla gelişmesiyle birlikte deney yapmadan, hesaplama yöntemleriyle teorik hesaplamalar yaparak, bir molekülün merak edilen bazı özelliklerini inceleme olanağı sağlayan bilgisayarlı programlara yönlendirmektedir. Bir molekülün merak edilen birçok özelliklerini tek bir deneyle elde edemezken teorik hesaplama yöntemiyle elde edebilmemiz de bu yöntemlerin önemini artıran bir etken olmuştur. Geleneksel ilaç etken madde sentezi ve üretimi oldukça yüksek maliyetli ve uzun laboratuvar çalışmaları gerektirmektedir. Bilgisayar destekli ilaç tasarım (Computer Aided Drug Design-CADD) yöntemleri ilaçların keşfinde önemli rol oynamaktadırlar ve geleneksel yöntemlerle kıyaslandığında ise daha hızlı ve daha düşük maliyetlidirler. Onaylı birçok ilacın geliştirilmesinde bu yöntemler önemli ölçüde katkı sağlamıştır (Śledź and Caflisch 2018, Sliwoski *et al.* 2014).

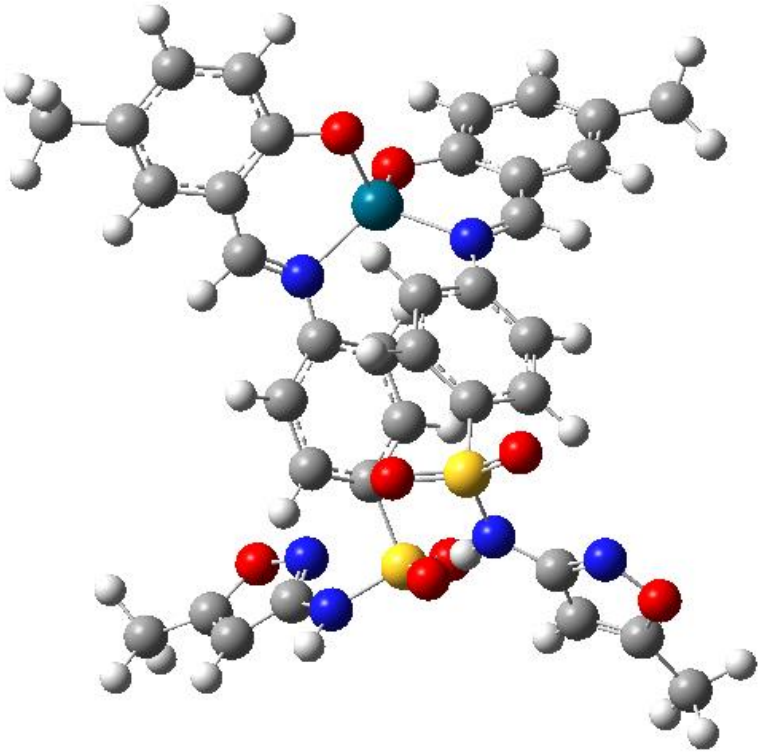
Bu çalışmada, 117Z749 nolu TUBİTAK projesi kapsamında sentezlenmiş olan olan, 2-hidroksi-5-metilbenzaldehit Sülfametoksazol Schiff bazı (L) (Şekil 1.1), bis (2-hidroksi-5-metilbenzaldehit Sülfametoksazol) Paladyum (II) (Şekil 1.2) ve bis (2-hidroksi-5-metilbenzaldehit Sülfametoksazol) Bakır (II) (Şekil 1.3) moleküllerinin yapıları

DFT/B3LYP/6-31G** (d,p) metoduyla optimize edilerek en düşük enerjili yapıları elde edilmiştir.

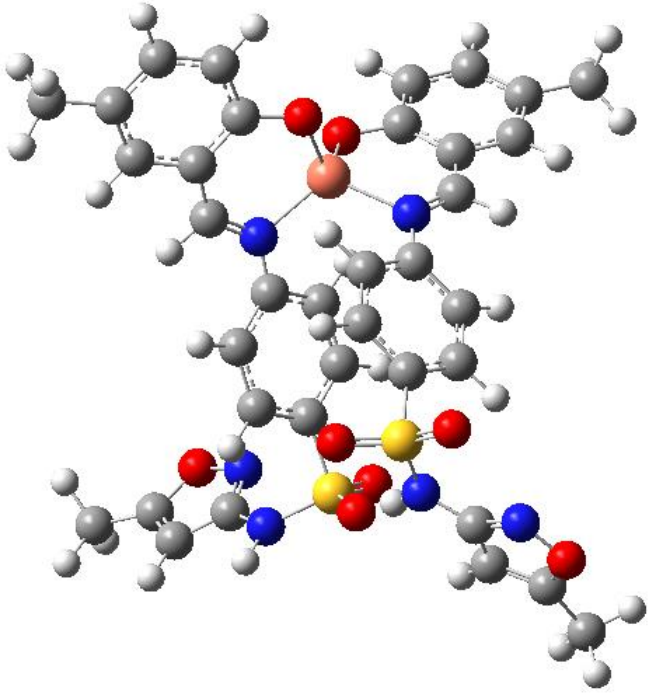
Daha sonra optimize edilmiş geometrik parametreler kullanılarak bileşiklerin NMR kimyasal kayma değerleri ve titreşim frekansları hesaplanarak deneysel verilerle karşılaştırılmıştır. Yine DFT yöntemi kullanılarak bileşiklerin üç boyutlu moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları, HOMO-LUMO moleküler orbital enerjileri ve kimyasal reaktivite tanımlayıcıları incelenmiştir. Non-Linear Optik (NLO) özellikleri hesaplanarak iletişim teknolojisindeki kullanımları araştırılmıştır. Son olarak bileşiklerin ADME (**A**bsorpsiyon, **D**ağılım, **M**etabolizma ve **A**tılım) özellikleri hesaplanarak ilaç olarak kullanılıp kullanılmayacakları değerlendirilmiştir.



Şekil 1.1 Schiff bazı ligandının optimize edilmiş yapısı



Şekil 1.2 $Pd(L)_2$ kompleksinin optimize edilmiş yapısı

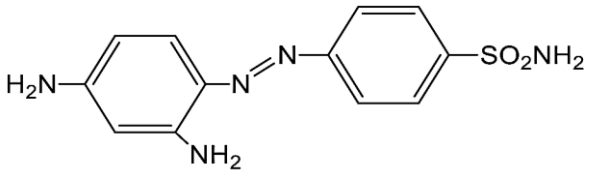


Şekil 1.3 $Cu(L)_2$ kompleksinin optimize edilmiş yapısı

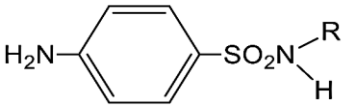
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMA

2.1 Sülfonamidler

Kısaca "sülfa ilaçları", antimikrobiyal etki gösteren sülfonamid ve türevlerini içeren ilaçlar olarak adlandırılmışlardır. Göreceli etkinlikleri nedeniyle veteriner hekimlikte en yaygın kullanılan antibakteriyal maddeler arasında en eski olanıdır. Enfeksiyon tedavisinde, özellikle idrar yolu ve üst solunum yolu enfksiyon tedavisinde uygulanmışlardır. Maliyetlerinin düşük olması, düşük zehirleyici (toksik) etkileri ve sık görülen bakteriyel hastalıklara karşı üstün etki gösteriyor olmaları, öne çıkmalarını sağlamıştır (Şen 2019). Sülfonamidlerin spesifik diamino pirimidinler sinerjistik etkisi ile bu ilaçları tek başına sülfonamidlerden çok daha etkin kılmaktadır. Heteroaromatik yapıdaki bazların iyonizasyonu üzerinde çalışıldığı dönemde, araştırmacılardan bazıları, zayıf asitlerin iyonizasyonu ile ilgilenerek, sülfonamidlerin antibakteriyel etkinliklerini araştırmışlardır. 1935 yılında, in vitro ortamda inaktif, in vivo ortamda ise antibakteriyel etkili bir bileşik olarak Prontosilini (Şekil 2.1a) bulmuşlardır. Bundan sonraki gelişmeler aktiviteden sorumlu yapının, bu bileşiğin konakçı hücrede yarılması sonucu ortaya çıkan metobolit ürünü sülfanilamiddir (Şekil 2.1b). 1938 yılında, sülfanilamidden daha güçlü asidik bir bileşik olan sülfapiridinin daha etkin bulunması ile terapötik yönden daha potent yeni antibakteriyel bileşiklere ulaşmak için birçok 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, saptadıkları pKa değerlerine karşı (pH=7'de), x, y koordinatları üzerinden grafiksel analizini gerçekleştirmişlerdir (Şen 2019). 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 araştırmacılar tespit etmişlerdir. Gerçekleşen bu çalışma sonucunda sülfonamid türevlerinin yapısında bulunan sübstitüentlerle aktivitesinin değiştiği görülmüş ve yapı-aktivite üzerinde bir ilişki olduğunun düşünülmesine neden olmuştur.



Şekil 2.1a



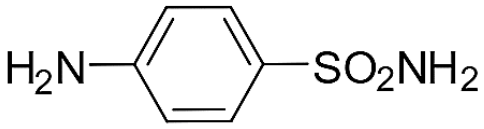
Şekil 2.1b

Şekil 2.1 (a) Prontosil (b) Sülfanilamid

Trimetoprim, metoprim, ormetoprim, aditoprim, pirimetamin gibi bir grup diamino pirimidin, bakterilerde ve protozoalarda dihidrofolatredüktazı memeli hücrelerinde olduğundan daha etkili şekilde inhibe etmektedir. Tek başına kullanıldığında, bu maddeler bakterilere karşı etkisi çok azdır ve direnç hızla gelişir. Bununla birlikte, sülfonamidlerle birleştirildiğinde bakteriyel sonuçlarla birlikte sıralı bir mikrobiyal enzim sistemi blokajı meydana gelir. Bu gibi güçlendirilmiş sülfonamid preparasyonlarının örnekleri, trimetoprim / sulfametoksazol (ko-trimoksazol), trimetoprim / sülfadiazin (birlikte-trimazin), trimetoprim / sülfadimetoksin (ko-trimoksin) ve ormetoprim / sülfadimetoksini içerir. Sülfonamidler, toksoplazmoz, leishmaniasis ve gibi protozoal hastalıkları tedavi etmek için pirimetamin ile kombinasyon halinde kullanılır (Şen 2019).

2.1.1 Kimyasal yapısı ve etki mekanizması

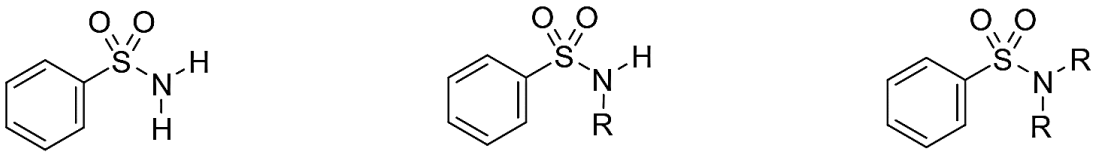
Sülfonamidler yapısında SO_2NH_2 fonksiyonel grubu bulunduran bileşiklerdir. Genel yapıları RSO_2NH_2 şeklindedir (Lavanya 2017). Kimyasal formulü Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2 Sülfonamidin yapısı

Sülfonamidin yapısında benzen halkası üzerindeki sülfonil grupları ve amino grubu birbirine göre 1. ve 4. karbonlara bağlı konumundadır. Molekülün fonksiyonel grubuna

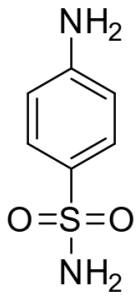
bağlı olan gruplar, molekülün etki gücüne etkisi ile gücü değiştirir. Moleküle aromatik molekül yerine başka alifatik halkaların kullanılması molekülün aktivite ve sübstitüsyon özelliklerinde değişikliklere neden olacaktır. Heterosiklik halkalarla 1, konumdaki -NH_2 grubunun bir hidrojeninin yer değiştirmesi durumunda en iyi sonuçlara ulaşmak mümkündür. Bakterilere etkisinin sağlanması, moleküldeki para durumundaki amino grubunun serbest bulunmasına bağlıdır. Sülfonamidlerde para durumundaki amin (–NH_2) yerine —NHOH, NO_2 ve –N=N grublarının gelmesi mümkündür. (Kolaczek *et al*. 2014). Sülfonamid yapısında bulunan azotun, 2 hidrojeni bulunması durumunda primer, 1 hidrojeni bulunması durumunda sekonder ve hiç hidrojeni bulunmuyorsa tersiyer amin olarak sınıflandırılır (Şekil 1.2). H atomu bulundurmalarından dolayı primer ve sekonder sülfonamidler, asid özelliği taşırken, tersiyer sülfonamid ise H atomu bulundurmadığından asidik özellik göstermezler (Moeker *et al*. 2014).



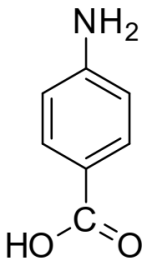
Primersülfonamid Sekondersülfonamid Tersiyer sülfonamid

Şekil 2.3 Primer, sekonder ve tersiyer sülfonamidlerin genel yapısı

Alifatik olan sülfonamidler (benzen halkası içermeyen), gram (-) bakterilerinde gram (+)'dan daha etkili antibakteriyel aktiviteye sahiptir ancak karbon sayısının artması etki gücünün azalmasına neden olur. (Kolaczek *et al*. 2014). Sülfonamidlerin, para-aminobenzoik aside benzerlikleri, bakteriler üzerinde etkili olmalarına neden olmaktadır. PABA'nın (**P**ara-**A**mino **B**enzoik **A**sid) antimetabolitleri olarak bilinen sülfonamidlerin hedefi dihidro pteroat sentaz enzimidir (Sköld 2000, Bano *et al*. 2011). Çünkü PABA, dihidro pteroat sentetaz enzimi ile dihidro pteroikasite, onu dihidro folat sentetaz enzimi ile dihidro folikasite, onu da dihidro folatredüktaz enzimi ile tetrahidro folikasite çevirerek purin sentezini sağlar (Baykan 2019). **P**ara-**A**mino **B**enzoik **A**sid yerine sülfonamidler kullanılması, dihidro pteroat sentetaz enzimini inhibe eder ve folik asit sentezinin devamını engelleyerek bakterilere etki etmesini sağlar. PABA ve sülfonamid arasındaki yapı benzerliği Şekil 2.4'de gösterilmiştir.



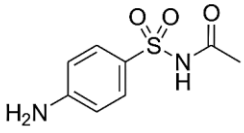
Sülfonamid



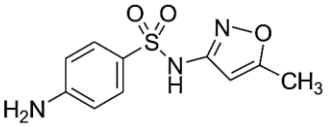
PABA

Şekil 2.4 Sülfonamid ve PABA arasındaki yapı benzerliği

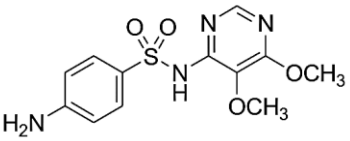
Sülfonamidin bulunmasının hemen ardından, yapısındaki grupların yerine başka fonksiyonel gruplarla yer değiştirilmesi sonucunda çok sayıda sülfonamid türevlerinin elde edilmesine neden olmuştur. Elde edilen sülfonamid türevi bileşikler kimyasal, fiziksel, anti-infeksiyöz ve farmakolojik özellikler bakımından farklılıklar göstermektedir (Kayalı 2018). Sülfonamid türevi birçok molekül antibiyotik ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Örneğin; sülfadoksinklorokin'e dirençli falsiparum sıtmasında, sülfasetamid bakteri kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında, üriner enfeksiyonlarda sülfametoksazol özellikle birçok enfeksiyon hastalıklarında kullanılır. Sentezlenen bazı sülfonamid türevi bileşiklerin yapısı (Çizelge 2.1)' te gösterilmiştir (Baykan 2019).



Sülfasetamid



Sülfametoksazol



Sülfadoksin

Şekil 2.5 Sülfonamid türevi bileşiklerin yapısı

2.1.2 Sülfonamidlerin sınıflandırılması

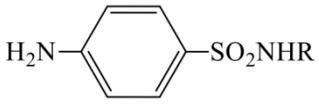
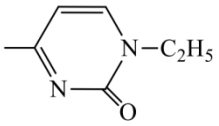
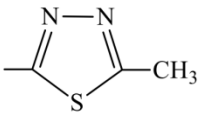
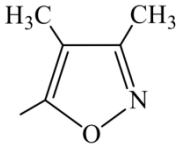
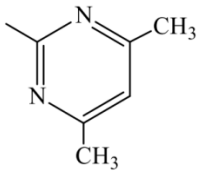
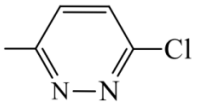
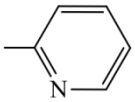
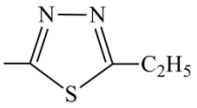
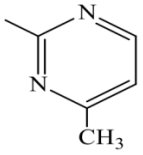
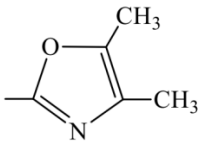
Sistemik enfeksiyonlarda, özellikle üriner enfeksiyonlarda kullanılan sistemik sülfonamidlerdir. Esas itibariyle sülfonamid türevleri absorpsiyon hızı, plazma proteinlerine bağlanma oranı, atılım hızı, dağılım eğilimi, eliminasyon yarılanma ömrü ve etki süresi, farmakokinetik gibi özellikler açısından farklılık gösterir. Sülfonamidler bu özellikleri göz önünde tutularak aşağıdaki gibi sınıflandırılmışlardır.

- Kısa etki süreli sülfamidler
- Orta etki süreli sülfamidler
- Uzun etki süreli sülfamidler

A- Kısa Etki Süreli Sülfonamidler

Absorblanmaları hızlıdır. Yarı ömrü 4 ile 7 saat arasıdır. Sistemik enfeksiyonlarda başarılıdır. Bu gruptaki en önemli bileşikler sülfasitin, sülfometazin, sülfametizol, sülfasetamit, sülfakloropridazin, sülfaetidol, sülfisoksazol, sülfamerazin, sülfamoksol, sülfapridin, sülfapridin, sülfaproksilin, sülfatiyazol ve sülfisomidindir (Çizelge 2.1).

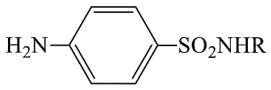
Çizelge 2.1 Kısa etki süreli sülfonamidler

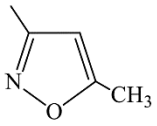
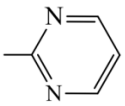
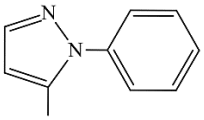
	
Bileşik	**R**
Sülfasitin	
Sülfametizol	
Sülfisoksazol	
Sülfametazin	
Sülfasetamit	**-COCH₃**
Sülfakloropiridazin	
Sülfapiridin	
Sülfaetiol	
Sülfamerazin	
Sülfamoksol	

B- Orta etki süreli sülfonamidler;

Yarılanma ömürleri 10-12 saattir. Kan düzeyindeki konsantrasyona ulaşmaları ve absorblanma hızları (Çizelge 2.2), kısa süreli etki eden sülfamidlere göre daha uzundur. (Baykan 2019).

Çizelge 2.2 Kısa etki süreli sülfonamidler

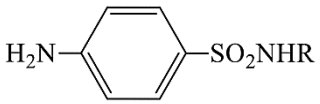


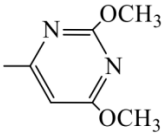
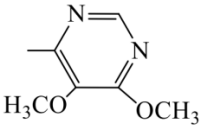
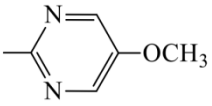
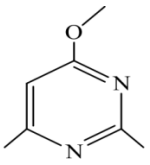
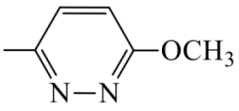
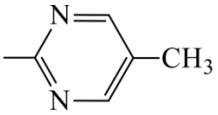
Bileşik	**R**
Sülfametoksazol	
Sülfadiazin	
Sülfafenazol	

C- Uzun etkili sülfonamidler;

Vücuda alındıktan sonra absorbe olmaları oldukça hızlı olmasına rağmen atılımları sülfonamidlere göre oldukça yavaştır. Yarı ömürleri bu nedenle 30-150 saat aralığında değişebilir.

Çizelge 2.3 Kısa etki süreli sülfonamidler



Bileşik	**R**
Sülfadimetoksin	
Sülfadoksin	
Sülfametoksidiazin	
Sülfametomidin	
Sülfametoksipiridazin	
Sülfaperin	

2.2 Hesaplamalı Kimya

Temel fizik kanunlarına dayanarak kimyasal yapıları ve tepkimeleri açıklamaya çalışır. Kimyayı matematiksel yöntemlerle tanımlamak teorik kimyanın alanıdır. Moleküler modelleme yöntemlerinde deneysel çalışma yapmadan ya da çalışmalara dayanak sağlamak amacıyla elde edilmesi muhtemel sonuçları önceden ön görmek amacıyla kullanılan hesaplama yöntemleridir. Moleküler modelleme teorik ve hesaplamalı kimyayı bir arada kullanarak, moleküllerin davranışlarının gerçek sistemlere benzer şekilde

modellenmesi için kullanır. Bu yöntemle yalnızca kararlı moleküllerin yanında ve aynı zamanda kısa-ömürlü ve kararsız ara ürünlerle de çalışmak mümkündür. Gözlem yaparak elde edilmesini imkânsız olduğu molekülleri ve reaksiyonlara ait bilgi sahibi olunmasına olanak sağlar. Bu hesaplama işlemleriyle ulaşılan nicel ve nitel neticeler, kimyacılar için çok yararlı öngörülerde bulunmasına imkân sağlar. Böylece denel ve teorik (hesaplamalı) kimya arasında ilişki kurar ve sonuçları yorumlar. Hesaplamalı kimya, fizik prensiplerinden (kuantum mekanik, moleküler mekanik, moleküler dinamik) türetilmiş matematiksel denklemleri (teorik kimya yöntemleri) kullanarak kimyanın bilgisayar ortamında moleküler ve atomik boyutta modellenmesidir. Bilgisayar teknolojisinin hızla gelişmesi yanında algoritmalarındaki hızlı gelişmeler birlikte hesaplamalı kimya alanında çok hızlı bir şekilde ilerlemesine neden olmuş 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 (Şen 2019). Günümüzde hızla gelişen ve insanlığın merak ettiği birçok soruya cevap arayan hesaplamalı kimya, önemli ve vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. İlk zamanlarda sadece deney sonuçlarını desteklemek ve açıklamak amacıyla kullanılmasına rağmen bilişimin de hızla gelişmesiyle günümüzde artık başlı başına yeni bilimsel bilgiler üretebilen, deneylere yol gösterebilen, maddenin yapısını ve etkileşimlerini anlayabilmemizi sağlayan ve keşfedebilen konuma ulaşmıştır. Son zamanlarda özellikle bazı alanlarda, hesaplamalı kimya ve modelleme olmaksızın yalnızca laboratuvar deneyleri ile hedeflenen sonuçlara ulaşmak neredeyse imkânsız 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 *et al.* 2014). Moleküler modellemenin olası metotlarından birkaçı yapı oluşturma, yapının görüntülenmesi, konformasyon oluşturulması, biyoaktif konformasyonların türevlendirilmesi, moleküler süperpozisyon ve çakıştırma, farmakoforik kalıpların türevlendirilmesi, reseptör haritalandırma, biyolojik aktivitelerin tahmini, moleküler etkileşimler; doking, moleküler özelliklerin hesaplanması, enerji hesapları gibi alanlarda moleküler modelleme gibi metodlardan yararlanılmaktadır. Bileşiklerin çeşitli konformasyonları, farklı özellikler sergilemesine neden olması mümkündür. Örnek

verilecek olursa bir biyomolekülün bir fonksiyonu için o bileşiğin belirli bir konformasyonda bulunması gerekmektedir. Buda genelde enerjisinin daha düşük olduğu konformasyon durumudur. Büyük biyomoleküllerin daha az enerjili durumdaki konformasyonlarını bulabilmek için konformasyonel çıkarımlar yapmak gerekmektedir. Moleküler modellemenin amacı, almış olduğu üç boyutlu (3D) yapıyı ve bir bileşiğin fiziksel ve kimyasal özellikleri arasındaki esas ilişkiyi anlamaktır. Bu anlayış, katalitik veya biyolojik fonksiyonlarıyla ilişkilendirilmesi, bu özelliklerin moleküllerin kimyasal ve en önemlisi değişen fonksiyon ile ilgili bileşiklerin ekonomik olarak tasarlanmasına imkân sağlar. Kimyasal yapı ve fonksiyon arasındaki bu ilişki, protein bilimi, moleküler biyoloji, kimyasal kataliz, materyal ve polimer bilimi veya ilacın tasarımı gibi birçok bilimsel çalışmalar için çok hatta hayati önem arz eder**.**

Kimyasal hesaplamalarda ana yöntem iki tanedir. Bunlardan biri kuantum mekaniği kurallarının uygulandığı kuantum mekanik hesaplamalar olarak bilinen elektronik yapı yöntemleri diğeri ise klasik fizik denklemlerinin uygulandığı moleküler mekanik yöntemler olarak bilinen elektronik yapı yöntemleri olmaktadır (Yılmaz 2021).

2.2.1 Moleküler mekanik metodlar

Moleküler mekanik yöntemlerde, moleküllerin özelliklerinin ve yapılarının öngörülebilmesi için klasik fizik yasaları kullanılmaktadır. Moleküler mekanik hesaplamalarda, çekirdek etkileşmeleri esas alınmaktadır. Moleküler sistemlerin elektronları hesaba dâhil edilmez. Yani atomları oluşturan elektronların davranışları göz ardı edilir ve moleküllerin arasındaki etkileşimler ya da molekülün yapısı dikkate alınır. Moleküler mekanik hesaplamalarında; molekülün içindeki atomların hareketlerinin potansiyel enerjisi "$\mathcal{V}$" olarak tanımlanır ve Denklem 2.1'deki gibi hesaplanır.

$$\mathcal{V} = \mathcal{V}gerilme + \mathcal{V}\theta + \mathcal{V}vdw + \mathcal{V}es + \mathcal{V}w \qquad (2.1)$$

$\mathcal{V}gerilme$ (bağların esneyip gerilmesi), $\mathcal{V}es$ (elektrostatik etkileşim), $\mathcal{V}\theta$ (bağların bükülmesi), $\mathcal{V}vdw$ (Vander Waals etkileşimleri) ve $\mathcal{V}w$ (molekül içindeki tekli bağların dönmesi) olmak üzere 5 parametre üzerinden hesaplamalar yapılır. Mekanik

hesaplamalar ile çok sayıda atom içeren polimer, protein, enzim gibi büyük sistemlerin incelenmesi oldukça kolay ve hızlı gerçekleşmektedir (Yılmaz 2021).

2.2.2 Yarı deneysel metotlar

Yarı deneysel yöntemler, HF hesaplamalarıyla neredeyse aynıdır, çünkü hesaplamaları Hamiltonian ve bir dalga fonksiyonunu ortaya koyar. Bu yöntemlerde belirli bir yaklaşım kabul edilmekte ya da bazı hesaplama terimleri tamamen çıkarılmaktadır. Örneğin, çekirdek elektronları dikkate alınmaz ve değişim integralleri iki yarı deneysel hesaplamalarda elektronlar ihmal edilir. İki elektron integralinin atlanması ve çekirdek elektronların dikkate alınmaması nedeniyle, yarı deneysel yöntemlerin doğruluğu DFT yöntemlerinden daha zayıftır. Bu nedenle yarı deneysel yöntemler hesaplamanın iki elektron kısmını ihmal ederek elde edilen hataları düzeltmek için parametrelendirilebilir. İhmal edilen değerler için hesaplanan parametreler, 'deneysel veriler' veya 'ab-initio' hesaplamalarından elde edilir. Genel olarak, iki elektron integralini atlamak yerine parametreler kullanılır.

Yarı deneysel yöntemler, ab-initio yöntemlerden daha zayıf olmasına rağmen, hesaplamaları ab-initio yöntemlerden çok daha hızlıdır. Ayrıca, yarı deneysel yöntemlerle hesaplanan bir sistemin özelliklerinin sayısı değişken olabilirken, bunlardan sadece birkaçı güvenilirdir. Parametreleri elde etmek için kullanılan veri tabanındaki moleküle benzer ise sonuçlar istenen düzeyde olacaktır. Ancak veri tabanında olmayan bir molekül incelendiğinde ise sonuçlar istenmeyen düzeyde olacaktır. Örneğin, siklohekzan ve n-hekzan içindeki karbon atomu, görünüşte farklı bağ uzunluklarına, açılara, vb. sahiptir, bu nedenle, bu moleküller, kullanılacak yarı deneysel yöntemlerin veri tabanında yoksa hesaplamalı olarak iyi bir tahmin olmayacaktır.

Bu arada, yarı deneysel yöntemlerin veri tabanı, literatürde "parametrizasyon kümesi" olarak da bilinir. PM6 gibi birkaç iyi yarı deneysel yöntem vardır (Sayhan 2019).

2.2.3 Kuantum mekanik metotlar

Bu metod hesaplmalarda, moleküle ait elektronik yapıyı açıklayabilmek için kuantum mekaniğinin kurallarını kullanır. Kuantum mekaniği, Schrödinger denkleminin çözümlenmesiyle moleküle ait enerjisinin ve moleküle bağlı özelliklerinin elde edilmesini sağlamaktadır. Schrödinger 'in denkleminin küçük sistemler dışında tam çözümünün mümkün olmadığı bilinmektedir. Matematiksel bazı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar pertürbasyon ve varyasyondur. İki tane kuantum mekanik metod vardır (Bülbül 2015).

2.2.4 Ab-initio metodu

Ab-initio; Latincede başlangıçtan itibaren anlamındadır. Ab-initio; MM ve yarı-deneysel metodlar ile aynı değildir, farklık gösterirler. Deneysel değişken (parametre) de kullanmaz. Ab-initio'nun hesaplama işlemlerinde, farklı iki matematiksel yaklaşıklık kullanılmaktadır; bu yaklaşımlar Hartree-Fock Self Consistent Field (HF-SCF) ve Density Functional Theory (DFT). Hartree-Fock Self Consistent Field modelinde; elektron-elektron etkileşimleri için ortalama bir potansiyel esas alınır, moleküle ait geometri tayini ve molekülün frekanslarının hesaplanması için kullanmak uygundur. Density Functional Theory (DFT) modeli; molekül dalga fonksiyonları yerine, elektron ihtimaliyet yoğunluğu (ρ) hesaplanır. Ab-initio yöntemi ile moleküle ait özelliklerin tayininde çok daha doğru sonuçlar elde etmek mümkündür. Kuantum mekaniğine dayanan metodlar ile molekül yapısı ve buna bağlı diğer özellikleri hesaplamak mümkündür. Bunun yanında bir tepkimenin mekanizmasını tam olarak da modellemek mümkündür. Hesaplama süresinin moleküler mekanik metotlara göre binlerce kat daha fazla olan, ab-initio metotlarının kullanıldığı birkaç paket program; GAUSSIAN, GAMESS HYPERCHEM, CACHE şeklindedir. Ab-initio terimi ilk kez kullanan bilim adamları ise, uyarılmış benzen molekülleri üzerinde yarı anlık bir çalışma yapan David Craig, Robert Parr ve arkadaşlarıdır. Ab-initio metotları molekül yapısı ve moleküle ait özelliklerin hepsi hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. Moleküllerin en düşük enerjili konstrüksiyon, geçiş hâlleri ve tepkime basamakları hakkında bu metot sayesinde bilgi edinmemiz mümkündür. Bu yöntemde deneysel parametrelere gerek yoktur. Parametreler

kullanılmadığından, teorik işlemler diğer metotlara göre daha uzun sürmektedir**.** Bu yöntem; Schrödinger dalga denkleminin çözümlenmesi ile verileri elde eder. Ancak denklem, tek elektronu olan tanecikler için (H atomu v.s) çok kolay olmasına rağmen, çok elektronu taneciklerde çözüm ise bir o kadar zordur. Bu nedenle yukarıda bahsedildiği gibi elektronu çok olan taneciklerin çözümü için Hartree Fock Self Consistent Field (HF-SCF) ve Density Functional Theory (DFT) ve gibi yaklaşıklar kullanılması uygun olmaktadır. DFT teorisi ile enerji, elektronların yoğunluğu ρ'ya göre hesaplanır. Ab-initio ve yarı-deneysel moleküler orbital metotlarında orbitallerin, H orbitalleri gibi kabul edilerek teorik işleme tabi tutularak hesaplama yapılır. Bu hesaplamalarda Gaussian, Slater tipi orbitalleri dalga fonksiyonlarından yararlanılmaktadır. Hartree-Fock yönteminde, enerji molekül dalga fonksiyonu, Ψ ile sembolize edilir. Hartree-Fock (HF) yönteminde, etkileşim enerjisi ihmal edilmektedir ve hesaplama işlemine katılmaz (Sevindi 2017).

2.2.5 Hartree-Fock (öz uyumlu alan) yöntemi

Molekülerin teorik yapısının incelenmesi Schrödinger denkleminin çözümü ile mümkündür. Schrödinger denklemi tam olarak hidrojen atomu ve ona benzeyen tanecikler için çözülebilmiştir. Bu denklemin moleküler yapılar için yazılabilmesi kolaydır ancak analitik olarak çözümlenebilmesi zordur. Bu nedenle çok elektronlu sistemlerde basit ve pratik hale getiren bazı yaklaşık yöntemler kullanılmaktadır. Hartree yaklaşımı bu yöntemlerden biridir ve bu yöntemde çok elektronlu bir sistem, her bir elektronun kendi dalga fonksiyonları ile temsil edildiği bir dalga fonksiyonu kümesi olarak tanımlanır (Hartree 1928). Hartree yaklaşımına göre her elektron, elektronlar arasındaki Coulomb etkileşmesinin çekirdeğin çekici alanına eklenerek oluşturduğu etkin bir potansiyelde hareket eder. Elektronların değişmesiyle elde edilen sonuç değişiklik göstermez. Hartree yöntemi Pauli ilkesini sağlamamaktadır. Ayrıca Hartree yaklaşımında elektronlar arasındaki spin-yörünge, spin-spin, görelilik etkileri gibi etkileşimleri de önemsizdir. Elektronların spinlerini de dikkate alarak Pauli dışarlama etkisini sağlayacak şekilde Hartree yöntemini geliştiren Fock'dur. (Fock 1930). Hartree- Fock (HF) yaklaşımı, tek elektronlu dalga fonksiyonları ile çok elektronlu sistemin dalga fonksiyonlarının, çarpımlarının toplamları halinde yazıldığı bir slater determinantı ile

ifade eder. HF yönteminin yetersizliği hem orbitalleri temsil eden bir analitik ifade barındırmadığından hem de üç veya daha fazla elektronlu sistemler için çözüm vermemesi şeklinde ifade edilebilir.

Roothaan ve Hall birbirlerinden bağımsız olarak LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals) atomik orbitallerin lineer birleşimi yöntemini Hartree- Fock (HF) yaklaşımında kullanmışlardır (Roothaan 1951, Hall 1951). Bu yaklaşımın özelliği, her bir moleküler orbital atomik orbitallerinin lineer kombinasyonu olarak düşünülmesidir. Çok elektronlu sistemlerin incelenmesi için en çok kullanılan yaklaşık yöntem RHF yaklaşımıdır. Slater tipi orbitaller (STOs), temelde hidrojen atomu için Schrödinger denkleminin çözümünden elde edilen deneysel sonuçlardan ve dalga fonksiyonlarının sonuçlarından yola çıkılarak ortaya konulmuştur. Elektronun davranışını Gaussian tipi orbitallere (GTOs) göre daha iyi tanımladığı için, moleküler hesaplamalarda en çok kullanılan orbital türü STOs' dür. Bu nedenle RHF denklemlerinde Slater tipi orbitaller (STOs) kullanımıyla elde edilen sonuçların deneysel sonuçlara daha yakın olması sağlanmaktadır (Yüksel 2020).

2.2.6 B3LYP karma yoğunluk fonksiyonel metodu

HF metodunda ψ dalga fonksiyonu enerji ifadesi anlamına gelir, korelasyon enerjilerinin hesaplanamaması sebebiyle, değiş-tokuş enerjisi iyi sonuçlar veremez. Ancak HF metodunda kinetik enerji için uygun bir hesaplama yapılmış olur. DFT modelinde ise korelasyon enerji terimleri uyumlu bir biçimde hesaplanır ve değiş tokuş enerji terimi için iyi bir ifade bulunmasına karşın kinetik enerji için uygun sonuçlar alınamaz. Bu durumda modellerin her birinin enerji ifadelerinin toplam elektronik enerji ifadesinde kullanılması sonucunda karma modeller geliştirilmiş ve bu modeller bağ uzunlukları, iyonizasyon enerji, toplam enerjisi, gibi birçok büyüklükler saf modellerden çok daha iyi hesaplanmaktadır (Akyüz 2015).

Sık kullanılan başlıca fonksiyoneller şunlardır;

Kinetik enerji fonksiyonu: TF27, H28

Değiş- tokuş enerji fonksiyonu: D30, F30, PW91, B88, PBE

Korelasyon enerji fonksiyonu: LYP, VWN, PBE

Enerji ifadeleri farklı formlarda birleştirilerek yeni enerji ifadeleri elde edilir. Becke, korelasyon ve değiş-tokuş enerjisi için karma modeli aşağıdaki şekilde ortaya çıkartmıştır. Bu modelin ifadesi Denklem 2.2'deki gibidir.

$$E_{Karma}^{XC} = C_{HF}.E_{HF}^{X} + C_{DFT}.E_{DFT}^{XC} \quad (2.2)$$

Burada C_{HF} ve C_{DFT} sabit sayılardır. Becke' nin önerdiği karma modeller BLYP ve B3LYP dir. Üç parametreli Becke ve LYP korelasyon enerjili karma metodu B3LYP dir. B3LYP modelinde korelasyon ve değiş- tokuş enerjisi; B3LYP için yazılacak olunursa Denkem 2.3'deki gibi verilir.

$$E_{B1LYP}^{XC} = E_{LDA}^{X} + C_0 (E_{H}^{X} - E_{LDA}^{X}) + C_1 (\Delta E_{B88}^{X} + E_{VWN3}^{C}) + C_2 (E_{LYP}^{e} - E_{VWN3}^{C}) \quad (2.3)$$

E_{LDA}^{X}; yerel değiş- tokuş enerjisi,
E_{B88}^{X}; Becke88 değiş- tokuş enerjisi,
E_{VWN3}^{C}; Vosko, Wilk ve Nusair korelasyon enerjisi,
C_0, C_1 ve C_2 ait sabit katsayılar deneysel değerlerden türetilmiştir.

Sabitlere ait değerler sırası ile 0,2; 0,7 ve 0,8 şeklindedir. Bu modelde (B3LYP) bir molekülün toplam elektronik enerjisi; Denklem 2.4 ile verilir.

$$E_{B3LYP} = E^{T} + E^{V} + E^{J} + E_{B1LYP}^{XC} \quad (2.4)$$

$EB3LYP$; B3LYP enerjisi,
E^{V}; elektron-çekirdek ya da çekirdekler arasındaki itme potansiyel enerjisi,
E^{J}; elektron-elektron itme terimi,
E_{B1LYP}^{XC}; B3LYP korelasyon ve değiş-tokuş enerjisi (Kuşbazoğlu 2017).

2.2.7 Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT)

DFT, çok atomlu sistemlerinin elektronik yapısını (öncellikle temel durum), özellikle moleküller, atomlar ve yoğun madde fiziğini incelemek için fizik ve kimyada kullanılan

bir kuantum mekaniği teorisidir. Bu teori ile birçok elektron sistemlerinin özellikleri fonksiyonlar kullanılarak belirlenebilir. Bundan dolayı yoğunluk fonksiyonel teorisinin adı, elektron yoğunluğunun fonksiyonunun kullanılmasından gelmektedir. Yoğunluk fonksiyonel teorisi DFT yoğun madde fiziği, hesapsal fizik ve hesapsal organikte geçerli olan çok yönlü ve en popüler metotlar arasındadır (Tezer 2011).

2.3 Temel Setler

Temel setler, atomik orbitallerin matematiksel olarak ifade edilebilmesi için tanımlanmıştır. Sadece bir orbitali temsil eden fonksiyonlara baz fonksiyonu denir. Moleküler hesaplama işlemlerinde atomik orbitalleri ifade eden baz fonksiyonları, Gaussian tipi orbital (GTO) ve Slater tipi orbital (STO) olmak üzere ikiye ayrılır. Molekülleri oluşturan atomların atomik orbitallerinde şekil, büyüklük ve yük yönünden değişiklikler meydana geldiğinden temel sete, difüz ve polarize fonksiyonlar ilave edilerek genişletilmiş temel setler tanımlanmasına ihtiyaç duyulmuştur. Kimyasal bağlar genellikle polarizedir ve bu kimyasal molekülerin modellenmesinde önemlidir. Polarizasyon fonksiyonları, molekül içindeki atomun elektron yoğunluğunun polarizasyonunu ifade eden ilave fonksiyonlara denir. Moleküller arası ve molekül içi bağların doğru modellenmesi anyonları veya dipol momentlerini tanımlamak için ise difüz temel setlerin kullanımı önemlidir. Teorik hesaplama yapmak için, teorik bir model ve bir de temel set kombinasyonuna ihtiyaç vardır. Kullanılan her temel set ve her teorik model çifti için Schrödinger eşitliği farklı bir yaklaşımı tanımlar.

Molekül atomlarına ait orbitalleri baz fonksiyonları ile baz seti olarak tanımlanır. Moleküler sistemdeki her bir atomik orbital sadece bir baz fonksiyonu ile açıklanırken bir orbital birden fazla baz seti ile de ifade edilmektedir. Küçük ölçekli baz setleri, baz setlerinde atomik orbital bir baz fonksiyonu ile tanımlanır, birden fazla baz fonksiyonu ile tanımlanıyorsa genişletilmiş baz setleri olarak adlandırılır (Kılınç 2010).
Gaussian tipi orbital (GTO) ve Slater tipi orbital (STO) fonksiyonlarının bir arada kullanılmasıyla küçük ölçekli baz çiftleri elde edilir. Baz setlerinde; atomik orbitali temsil eden bir STO ve N tane Gaussian fonksiyonun lineer kombinasyonundan oluşmak üzere "STO-NG" baz seti olarak ifade edilmektedir. Bu tür temel setler, bir tek STO'ya karşılık

gelmesi nedeniyle tek zetalı temel setler olarak adlandırılmaktadır. GTO fonksiyonlarının kullanılmasıyla 4-21G ve 6-31G gibi Split-Valence Temel Setler elde edilir. Bu gibi temel setlere polarizasyon fonksiyonları ve difüzyon fonksiyonları eklenerek temel setler genişletilmektedir. Bir temel kümeye difüzyon fonksiyonları eklenmiş ise, 6-31+G şeklinde + işareti ile gösterilmektedir. Polarize fonksiyonların belirtilmesinde, G'den sonra parantez içine atomlardan hidrojen için "p", karbon için "d" ve geçiş metalleri için "f" sembolleri kullanılır.

6–31 + G (d)'de sembollerin anlamı;
6; İç kabuk temel fonksiyonlar altı GTO'dan oluşur,
31; İç valans orbitali üç tane GTO ve dış valans orbitali ise bir tane GTO içerir,
G; Difüzyon fonksiyonu
(d); Karbon atomlarını belirtmek için polarize fonksiyonunu şeklinde ifade edilir (Yılmaz 2021).

2.4 Non-Linear Optik (NLO) Özellikler

John Kerr, 1875 yılında bazı malzemelerin güçlü elektriksel alan altında çift kırıcı özellik sergilediğini fark etmiştir. 1960 yılında ise Lazerin Theodore Maiman tarafından bulunmasıyla aynı fazlı ve şiddetli optik ışınım üretimi yüksek seviyeye çıkmıştır. Birçok ışık kaynaklarına göre lazerler yüksek ışınlar verirler. Düzgün ve tek doğrultuda ilerleyen, parlak, aynı fazlı, şiddetli ve tek dalga boyludurlar. Özetle çizgisel olmayan optik, maddenin yüksek şiddetteki ışın ile etkileşmesinden dolayı ortaya çıkmış önemli bir bilim dalıdır. Maddenin, lazer ışını ile etkileşimi sonucu birçok çeşitli yeni fiziksel etkilerin keşfine öncülük etmiştir **(**Kürüm 2008). Doğrusal olmayan bilgi işlem teknolojisinde, çizgisel olmayan optik (NLO) özellikler önemli rol oynamaktadır. Çizgisel olmayan optik özellikler; optik bellek cihazlar, sinyal işleme gibi bilgi işlem teknolojisindeki rolü büyüktür (Yoğurtçu 2021). Çizgisel olmayan özellik gösteren optiksel malzemelerin literatürde çokça araştırılmasının nedenleri arasında veri toplama ile alma, elektro-optik, endüstriyel uygulamaları, bilgisayar ve gösteri teknolojisi alanlarındaki potansiyel uygulamaları sayılabilir. Organik materyaller, bilgiye hızlı erişim ve bunun yanında optiksel depolama uygulamaları için önem arz eden materyaller grubunda yer alırlar.

Lineer optikte olayların (optiksel) bir lineer dalga fonksiyonuyla tanımlanabilen ortamda meydana geldiği kabul edilir. Optik özellikler, organik materyallerde polarizibiliteyle belirlenebilmektedir. Bir molekül ya da atomun polarizibilitesi, elektronlar ile çekirdeğin kolayca kararlı durumlarından yer değiştirebilmelerinin bir ölçüsü şeklinde ifade edilebilir. Moleküler orbital teorisinde; moleküllerin oluşumda, atomlar bağ uzaklığına yaklaştıklarında, molekül oluşumuna sağlayan atomik orbitaller tekrar karışarak molekül orbitallerini oluştururlar. Kimyasal reaksiyonlara katılan temel orbitaller, en dolu ve en yüksek moleküler orbital enerjisi (E_{HOMO}) ile en düşük ve boş moleküler orbital enerjisidir (E_{LUMO}). E_{HOMO} molekülün elektron verme (π donör), E_{LUMO} molekülün elektron alma (π akseptör) yeteneği olarak düşünülür (Avcı 2009).

Çizgisel olmayan optik özellikler (NLO) malzemeler yarı iletken yapılar olması nedeniyle, organik, inorganik ve organometalik moleküler sistemlerin günümüzde birçok çeşidi NLO aktivitesi kapsamında araştırılmaktadır. Maddenin optik özellikleridir ve elektronların elektrik alana gösterdikleri tepki şeklinde ifade edilmektedir. Maddeye gönderilen ışının elektrik alan vektörü maddenin kutuplanmasına ve bir molekül ya da atomun polarizebilitesi ise elektron ve çekirdeğin denge durumundan ne kadar kolay yer değiştirdiğinin bir ölçüsüdür ve maddenin elektriksel bir karakteristiği olarak ifade edilebilir. Molekülün dipol momentinin yeniden şekillenmesi, yalıtılmış bir molekülün uygulanan bir dış elektrik alana karşı verdiği tepki neden olur. Molekülün dipol momentinin yeniden şekillenmesi, uygulanan elektrik alan zayıf olduğunda moleküler polarizebilite dikkate alınırken, elektrik alan şiddetli olduğunda çizgisel olmayan etkiler önemli bir hal alır ve birinci dereceden hiper polarizebilite, çizgisel olmayan optik özellikleri temsil eder (Yoğurtçu 2021). Hesaplamalı olarak NLO özelliklerini öngörmek için, ortalama lineer polarizebilite (α), toplam statik dipol moment (μ) ve hiperpolarizebilite (β) değerlerinden faydalanılır.

2.5 Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon (ADME)

Küçük moleküllü ilaç adaylarının özelliklerini belirlemek amacıyla yaygın bir şekilde benimsenmiş olup, giderek gelişmekte olan, yüksek verimli ADME taraması 2000 yılından bu yana yaygın olarak kullanılan bir alandır. İlaçların keşfi ve gelişimi zaman

alan uzun bir süreçtir. Hastalar için etkili bir ilaç olma şansına sahip çok sayıda moleküler yapı bu süreçte çeşitli parametrelere göre incelenir, hangi kimyasalların sentezleneceği ve test edileceği belirlenir. Absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon (ADME) özellikleri, bileşiklerin vücuttan kolayca elimine edilme yeteneğini ve hedef proteinine ulaşmasını açıklar. İlaç tasarımına yönelik hesaplamalı yaklaşım, çeşitli bileşiklerin moleküler analizlere tabi tutulma süresini ve maliyetini azaltmak için büyük ölçüde yardımcı olur. Moleküllerin yüksek biyolojik aktivite göstermeleri yanında düşük toksisitede olması istenir. Organizmadaki konsantrasyon ve terapötik hedefe erişim de aynı derecede önemlidir. Hedefe erişimle ilişkili çeşitli etkileri farklı parametrelere ayırmak, farmakokinetiği değerlendirmenin geleneksel yoludur. Bunlar ADME parametreleri olarak bilinmektedir. ADME parametrelerinin erken tahmini, keşif aşamasında klinik fazlardaki farmakokinetiğe bağlı başarısızlığın oranını büyük ölçüde azalttığını göstermiştir. Araştırılan kimyasal yapıların çok sayıda olduğu durumlarda ADME'nin tahmini için deneysel prosedürlere geçerli bir alternatif olarak bilgisayar modelleri teşvik edilmektedir (Dervişoğlu 2020). Moleküler yapı kullanılarak, in siliko metodlar ile ADME parametreleri tahmin edilebilir. Oral ilaç olma olasılığı yüksek olan aktif bileşikler için Lipinski ve arkadaşları tarafından fiziko kimyasal özellikler için aralıklar tanımlamıştır. Sentezi gerçekleştirilen yeni hibrit bileşiklerin farmakokinetik özelliklerinin değerlendirilmesi ilacın geliştirilmesi aşamasında hayati bir öneme sahiptir. İlaç adayı olarak belirlenen moleküllerin ADME özelliklerinin erken aşamalarda ele alınmasının, ilacın geliştirilmesi evresinde ilaç adaylarının sonraki eliminasyon oranlarını önemli ölçüde azaltmaya yardımcı olduğu endüstriyel alanda çeşitli verilerle kanıtlanmıştır. Farmakokinetik ve fizikokimyasal parametreler arasındaki ilişkiden yola çıkarak ilaç olabilecek bir aday bileşikte aranan yapısal özellikleri belirleyen ve ilaç-benzerlik testi olarak bilinen, Lipinski'nin beşli kuralıdır (Daina *et al.* 2014). Lipinski'nin beş kuralı (ROF), moleküllerin ilaç benzerliğini değerlendiren ve küçük moleküllü ilaç adaylarının insanlar için oral olarak aktif bir ilaç olma olasılıklarını belirlemeye yardımcı olan bir yöntemdir. Lipinski'nin kuralına uygun olarak seçilen mevcut bir oral ilaç, 140'tan küçük (<140) topolojik polar yüzey alanına (TPSA), 500 Dalton'dan (<500) daha düşük bir molekül ağırlığına, dönebilen bağ sayısı (n-ROTB) 10'dan küçük (<10), oktanol-su dağılım katsayısı (LogP) 5'ten düşük (<5), hidrojen bağı donörü 5'ten küçük (<5) ve 10'dan küçük (<10) hidrojen bağı akseptörüne sahip olmalıdır (Çizelge 4.8). Bu

kurala uyan muhtemel ilaç adayları, klinik deneyler aşamasında daha düşük eliminasyon oranlarına sahip olma eğilimindedir (Kurnaz 2021). Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) çeşitli makine teknolojileri ile birlikte, ADME tahmini için öncü bir alan olmuştur. Bu sebeple, in siliko çalışmalar bir bileşiğin potansiyel olarak iyi bir ilaç olma ihtimali hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. Bir ilacın etkili olabilmesi için; güçlü bir molekül, yeterli konsantrasyonda vücuttaki hedefine ulaşmalı ve de beklenen biyolojik olayların gerçekleşmesi için yeterince uzun bir biyoaktif formda kalması gerekmektedir. İlaçların keşif ve geliştirme işlemlerinde, sayısız bileşiğin ADME açısından taranması veya fiziksel numunelere erişimin sınırlı olduğu durumlarda ADME parametrelerini önceden tahmin etmek son zamanlarda artan bir kabuldür (Daina *et al*. 2017).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada TUBİTAK 117Z749 nolu proje kapsamında daha önce sentezlenen ve biyolojik aktiviteleri incelenen sülfonamid bileşiklerinin hesaplamalı kimya ile teorik hesaplamaları yapılmıştır.

3.1 DFT Hesaplamaları

Bileşiklerin kuantum kimyasal hesaplamaları Gaussian 09 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Geometri optimizasyonu, HOMO, LUMO enerjileri, IR titreşim frekansları ve çizgisel olmayan optik özellikleri (NLO); DFT/B3LYP/6-311**G (d,p) metodu kullanılarak hesaplanmıştır. ^{1}H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri hesaplamalarında DFT/B3LYP/6-311**G (d,p) /GIAO metodu kullanılmıştır (Frisch *et al.* 2009).

3.2 ADME Özellikleri

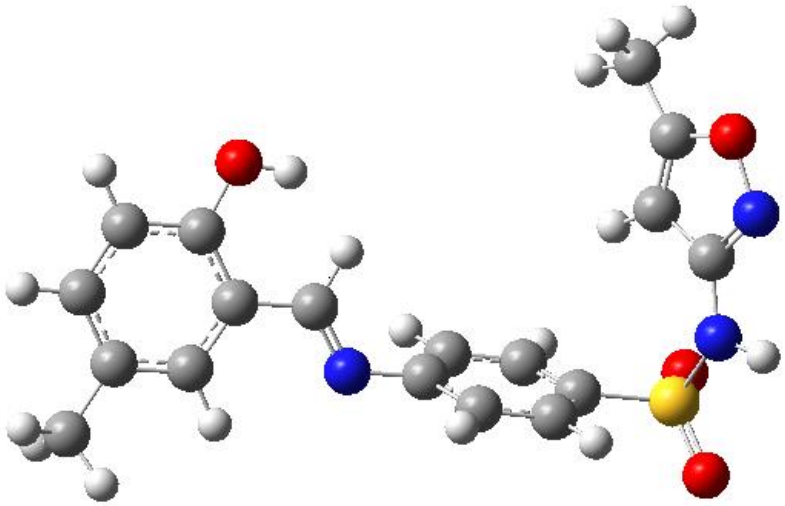
Bileşiklerin ADME (**A**bsorpsiyon, **D**ağılım, **M**etabolizma ve **A**tılım) özellikleri SwissADME web sunucusu ile hesaplanmıştır (SwissADME, http://www.swissadme.ch/, 2019). Bileşiklerin yapıları çizilerek SMILES kodları elde edilmiş daha sonra bu kodlar SwissADME'ye girilerek; biyoyararlanım radarı, fizikokimyasal özellikleri, lipofilisite, suda çözünürlük, farmakokinetik, ilaç benzerliği, medisinal kimya özellikleri hesaplanmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde Schiff bazı ligandı ve metal komplekslerinin yapılarının aydınlatılmasında deneysel verileri desteklemek için kullanılan DFT metoduyla yapılan hesaplama sonuçları tartışılmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin ilaç olabilme özelliklerinin hesaplandığı ADME çalışmaları yapılmıştır.

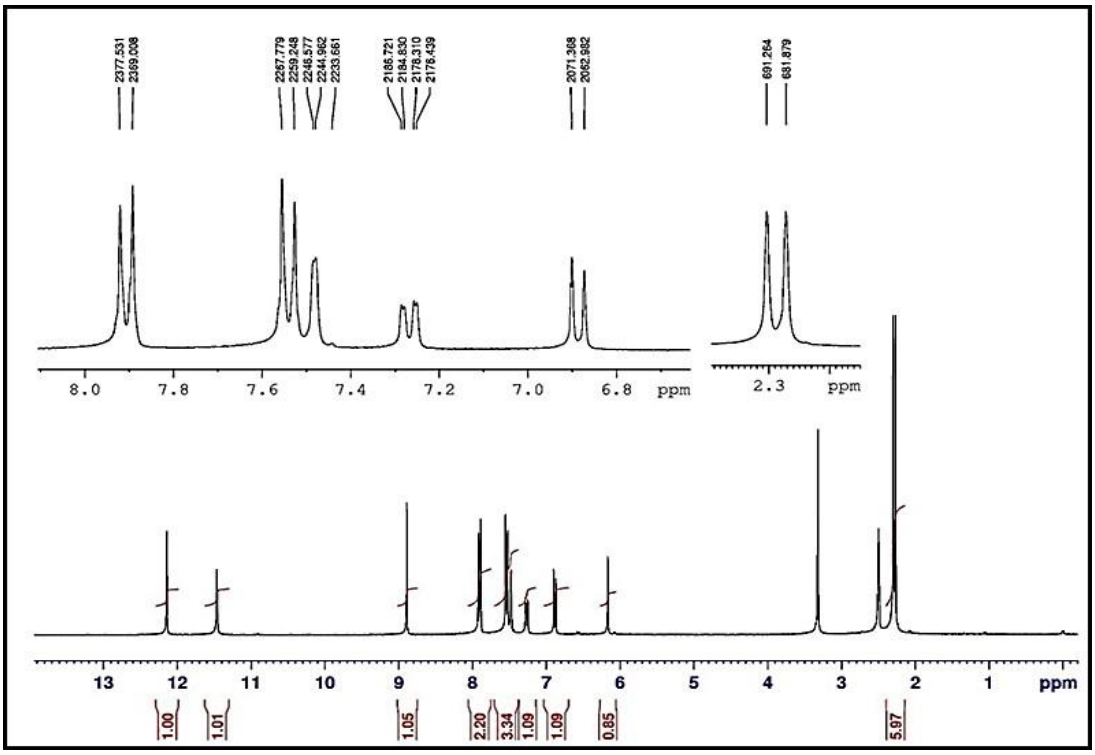
4.1 2-Hidroksi-5-Metilbenzaldehit Sülfametoksazol Schiff Bazı (L)

Schiff bazı ligandının yapısı DFT/B3LYP/6-311G** (d,p) metodu ile optimize edilerek kararlı olan en düşük enerjili yapısı elde edilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Schiff bazı ligandının optimize edilmiş yapısı

^{1}H NMR yorumu



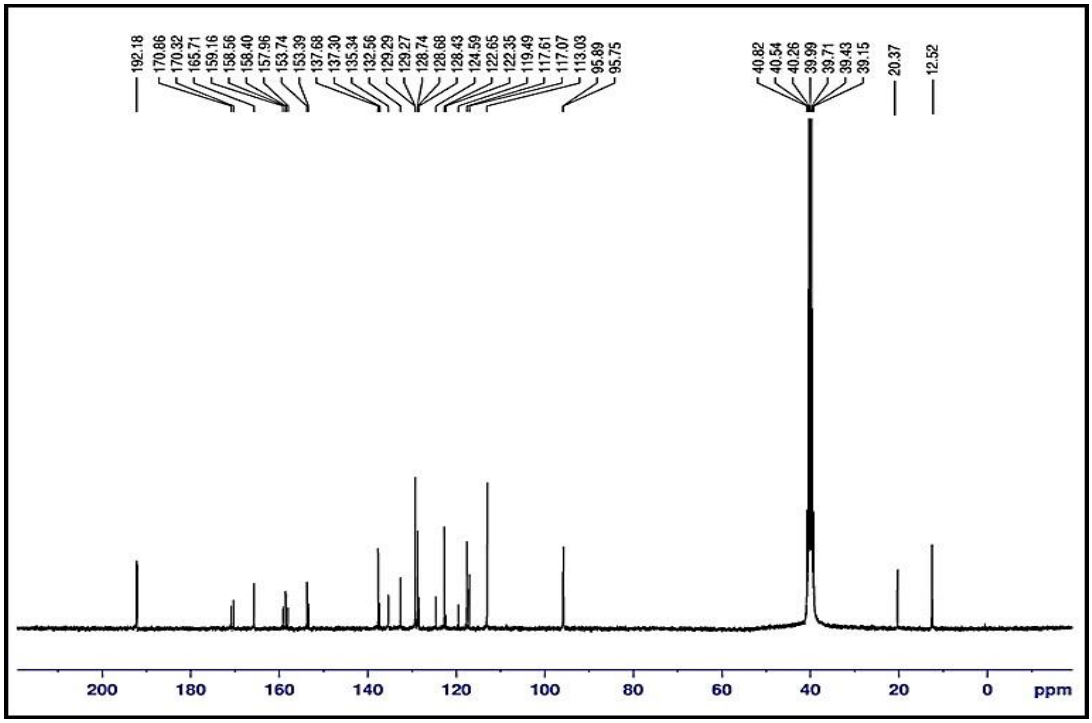
Şekil 4.2 Schiff bazı ligandının^{1}H NMR spektrumu

Schiff bazı ligandının DMSO-d_6 içindeki ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR spektrumları Şekil 4.2-4.3 de ve bu spektrumlara ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.1 de verilmektedir. Ligandın teorik NMR hesaplamaları, DMSO-d_6 fazında DFT/B3LYP/6-31G** (d,p) /GIAO metodu ile gerçekleştirilmiştir. Hesaplanan ^{13}C'nin kimyasal kayma değerleri, Blanco ve arkadaşları tarafından önerilen doğrusal bir ilişki kullanılarak elde edilen bir eşitlik yardımıyla işaretlenmiştir (Blanco *et al.* 2007). ^{1}H için kimyasal kayma değerlerini elde etmek için ise Silva ve arkadaşları tarafından geliştirilen eşitlik kullanılmıştır (Silva *et al.* 2008). Çizelge 4.1'e bakıldığında hesaplanan kimyasal kayma değerlerinin deneysel değerlerle iyi uyum içinde olduğu görülmektedir.

Ligandın DMSO-d_6 ^{1}H NMR spektrumunda; H1, H12 ve H19 protonları sırasıyla 2,28 ppm, 2,31 ppm ve 8,91 ppm olarak işaretlenmiştir. Bu protonların kimyasal kayma değerleri sırasıyla 2,28 ppm, 2,32 ppm ve 8,90 ppm olarak hesaplanmıştır. 12,20 ppm'de (12,26 ppm'de hesaplanan) fenolik H-O- grubunun ve 11,15 ppm de (11,14 ppm'de

hesaplanan) N-H grubunun kimyasal kaymaları gözlemlenmiştir. 6,18-7,92 ppm bölgesi aralığındaki pikler ise aromatik Ar-H protonlarına aittir.

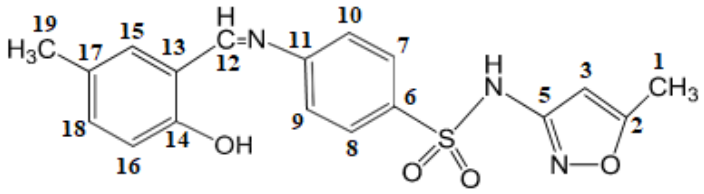
^{13}C yorumu



Şekil 4.3 Schiff bazı ligandının ^{13}C NMR spektrumu

Ligantın ^{13}C-NMR spektrumlarında; C1, C12 ve C19 karbon sinyalleri sırasıyla 12,52 ppm, 192,18 ppm ve 20,37 ppm'de (12,52 ppm, 192,88 ppm ve 20,70 ppm hesaplanan) olarak işaretlenmiştir. 96,75-170,88 ppm bölgesi aralığında görülen pikler ise aromatik Ar-C karbonlarına aittir. Kullanılan yöntem ve temel setle yapılan hesaplamalarda elde edilen sonuçlar deneysel verilerle oldukça uyumlu olduğu görünmektedir.

Çizelge 4.1 Schiff bazı ligandının denel ve teorik ^{1}H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri δ(ppm)

İşaretleme		
	δ(denel)	***δ(hesaplanan)***
C1(**C**H_3)	12,52	12,52
C2	170,88	170,52
C3	135,34	134,66
C5	165,71	165,18
C6	159,16	159,17
C7	137,68	137,25
C8	157,96	157,24
C9	96,75	96,57
C10	124,59	124,45
C11	165,71	165,96
C12	192,18(**C**H=N)	192,88
C13	117,61	117,87
C14	158,40	158,00
C15	113,03	113,44
C16	117,07	117,47
C17	119,49	119,22
C18	158,56	158,50
C19(Ar-CH_3)	20,37	20,70
H1(C**H**$_3$)	2,28	2,28
H3	6,18	6,18
H7	7,92	7,91
H8	7,90	7,89
H9	7,56	7,57
H10	7,28	7,29
H12(C**H**=N)	8,91	8,90
H15	7,52	7,52
H16	6,89	6,88
H17	6,92	6,91
H18	7,49	7,50
H19(Ar-CH_3)	2,31	2,32
NH	11,15	11,14
OH	12,20	12,26

$\delta^{13}C = 175,7–0,963\ \sigma^{13}C$

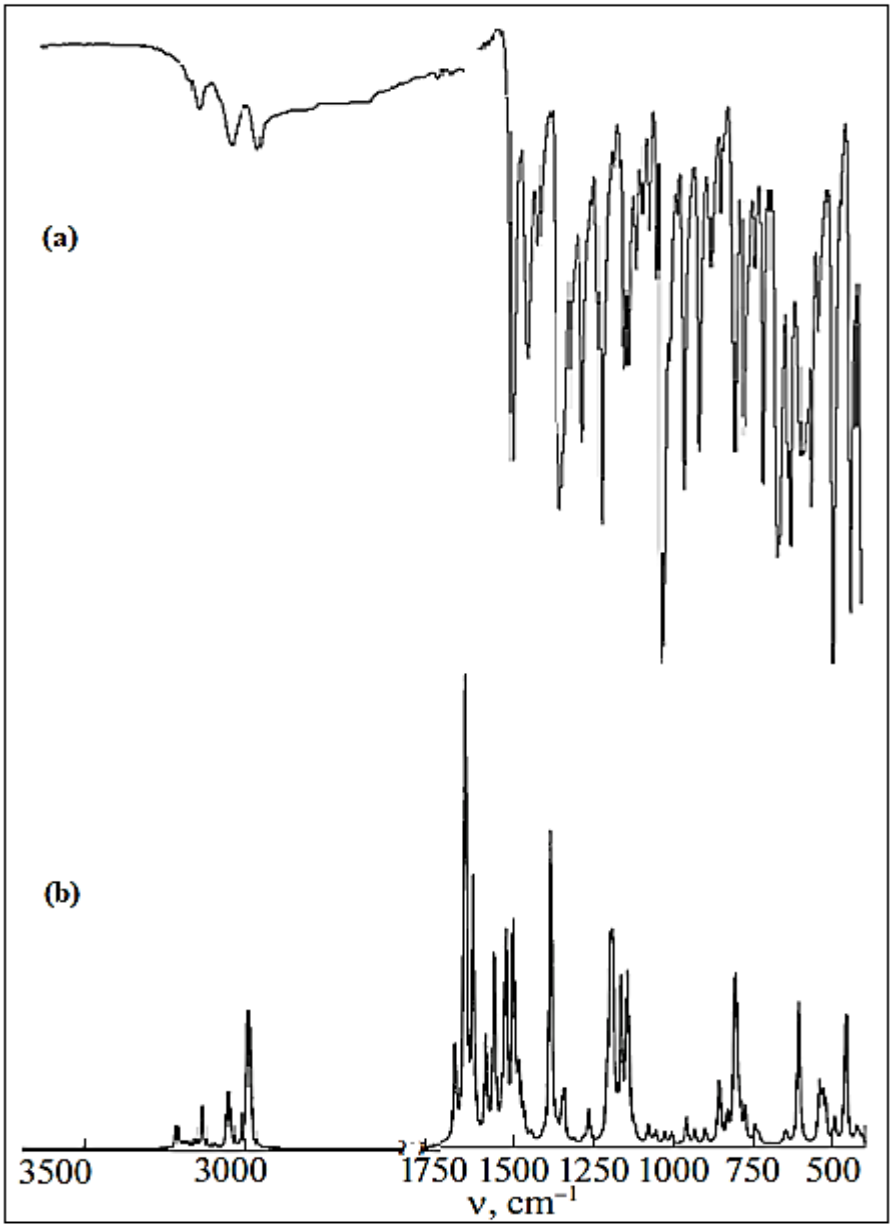
$\delta^{1}H = 31,0–0,970\ \sigma^{1}H$

IR Yorumu

Schiff bazı ligandının nokta grubu C_1 ‘ dir ve 123 tane normal titreşim modu vardır. Asimetrik bir molekül olduğundan bütün titreşimleri IR aktiftir. Titreşimlerin hesaplanmasında DFT/B3LYP/6-31G** (d,p) yöntemi kullanılmıştır.

Liganda ait deneysel ve hesaplama sonucu elde edilen IR spektrumları Şekil 4.4’te bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları ise Çizelge 4.2’de verilmektedir. DFT yöntemi ile hesaplanan kuvvet sabitleri ve buna bağlı olarak titreşim frekansları beklenen değerlerden daha yüksektir. Denel ve hesaplanan titreşim frekansları arasında bir miktar fark bulunmaktadır. Bunun nedeni hesaplanan değerler gaz fazındaki ligand molekülüne, deneysel olarak elde edilen değerler ise katı faza aittir, yani moleküller arası çekim kuvvetleri titreşim frekanslarında değişime neden olur. Bu nedenle hesaplanan titreşim frekanslarına 0,89-0,91 aralığında bir düzeltme faktörü uygulanmıştır.

Yapılan işaretlemelerde tespit edilen titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; ligandın FT-IR spektrumunda 3190 cm^{-1} de gözlenen kuvvetli bant, sekonder ammin υ(NH) gerilme titreşimi olarak işaretlenmiş ve hesaplanarak düzeltme faktörüyle çarpıldıktan sonra 3194 cm^{-1} olarak bulunmuştur. υ(C=N) gerilme titreşimi 1615 cm^{-1} de gözlenmiş ve hesaplama sonucu 1618 cm^{-1} olarak bulunmuştur. υ(C-H) aromatik gerilme titreşimleri 2920, 2820 cm^{-1} de gözlemlenirken hesaplama sonucunda ise 2918, 2822 cm^{-1} olarak işaretlenmiştir. $\upsilon as(SO_2)$ asimetrik gerilme titreşimi 1350 cm^{-1} de, $\upsilon s(SO_2)$ simetrik gerilme titreşimi 1180 cm^{-1} de gözlenmiş, hesaplama sonucunda ise sırasıyla 1348 cm^{-1} ve 1178 cm^{-1} olarak bulunmuştur. 1270 cm^{-1} de gözlenen υ(CO) gerilme titreşimi 1272 cm^{-1} olarak hesaplanmıştır. Kullanılan yöntem ve temel setle yapılan hesaplamalarda elde edilen sonuçlar deneysel verilerle oldukça uyumlu olduğu görünmektedir.



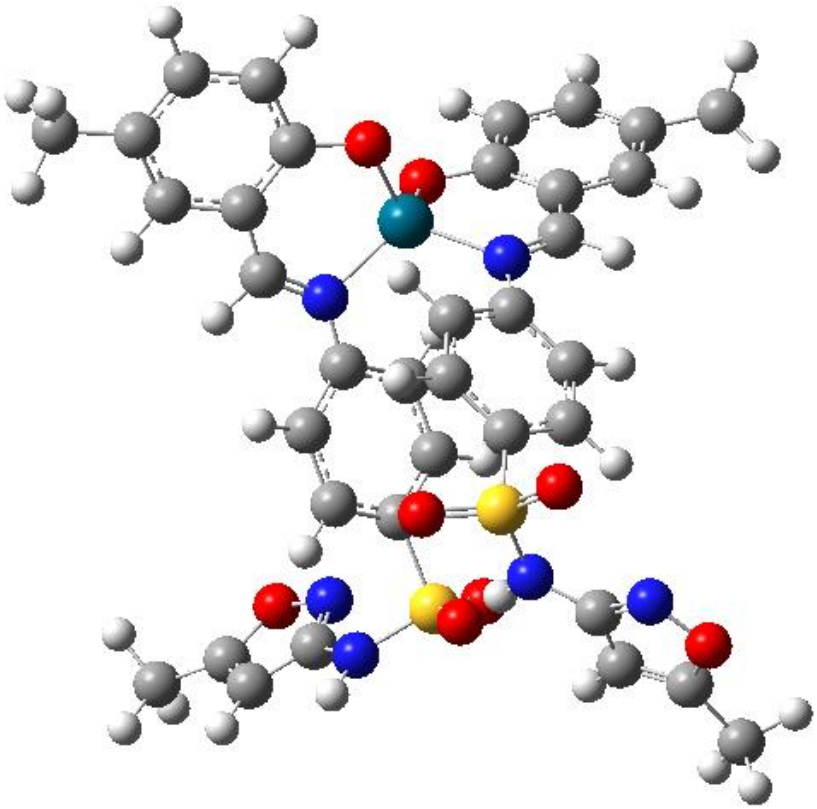
Şekil 4.4 Schiff bazı ligandının denel IR spektrumu (a) ve hesaplanan IR spektrumu (b)

Çizelge 4.2 Schiff bazı ligandının denel ve hesaplanan titreşim frekansları (cm^{-1})

Mod	Deneysel	DFT/B3LYP 6311G ++ (d,p)		İşaretleme
31	422	470[a]	418[b]	δ_{CNC}
34	460	517	458	ΓHNCC + δOSO
36	482	539	480	δNCC
37	510	575	512	δCNC
38	528	590	525	ΓNNCC + ΓNCCC
40	595	663	590	VSO
41	599	674	600	VSO+ δSOC
45	630	703	626	VCC + δCCO
46	680	766	682	ΓCONC + ΓCCON+ ΓONCN
49	720	804	716	ΓCCCC
50	762	854	760	ΓHCCC
51	775	867	772	VON + ΓONOS+ VNC
52	780	881	784	VOC + δCCC
53	783	883	786	VSN + δONC
56	810	906	806	ΓHCCC + ΓHCCN
57	825	921	820	VCC
58	835	935	832	ΓHCCC + δCCC
59	870	973	866	VCC + δCCN+ δCNC
60	905	1014	903	VON+ δCCO
62	930	1047	932	VNC
64	940	1061	945	ΓHCCC
67	976	1098	977	δCON + ΓHCCC+ VON
70	992	1112	990	VCC + ΓHCCC+ VCC
71	1026	1153	1026	VOC + δCCO + VNC
74	1085	1218	1084	δHCC + VCC
80	1142	1281	1140	δHCC
83	1180	1324	1178	VSO
85	1220	1369	1218	VNC + VCC
88	1270	1429	1272	VOC
91	1300	1466	1305	δHNC + δHCC + δCCO
94	1350	1515	1348	VSO + δHCC
100	1430	1602	1426	δHCH
106	1473	1657	1475	δHCC
108	1482	1672	1488	VNC+VCC
109	1510	1699	1512	VNC + δHCC
110	1530	1721	1532	VCC + δCCC
112	1570	1762	1568	VCC
117	2890	3254	2896	VCH
115	1615	1818	1618	VNC
117	2820	3171	2822	VCH
119	2980	3346	2978	VCH
123	3190	3589	3194	VNH

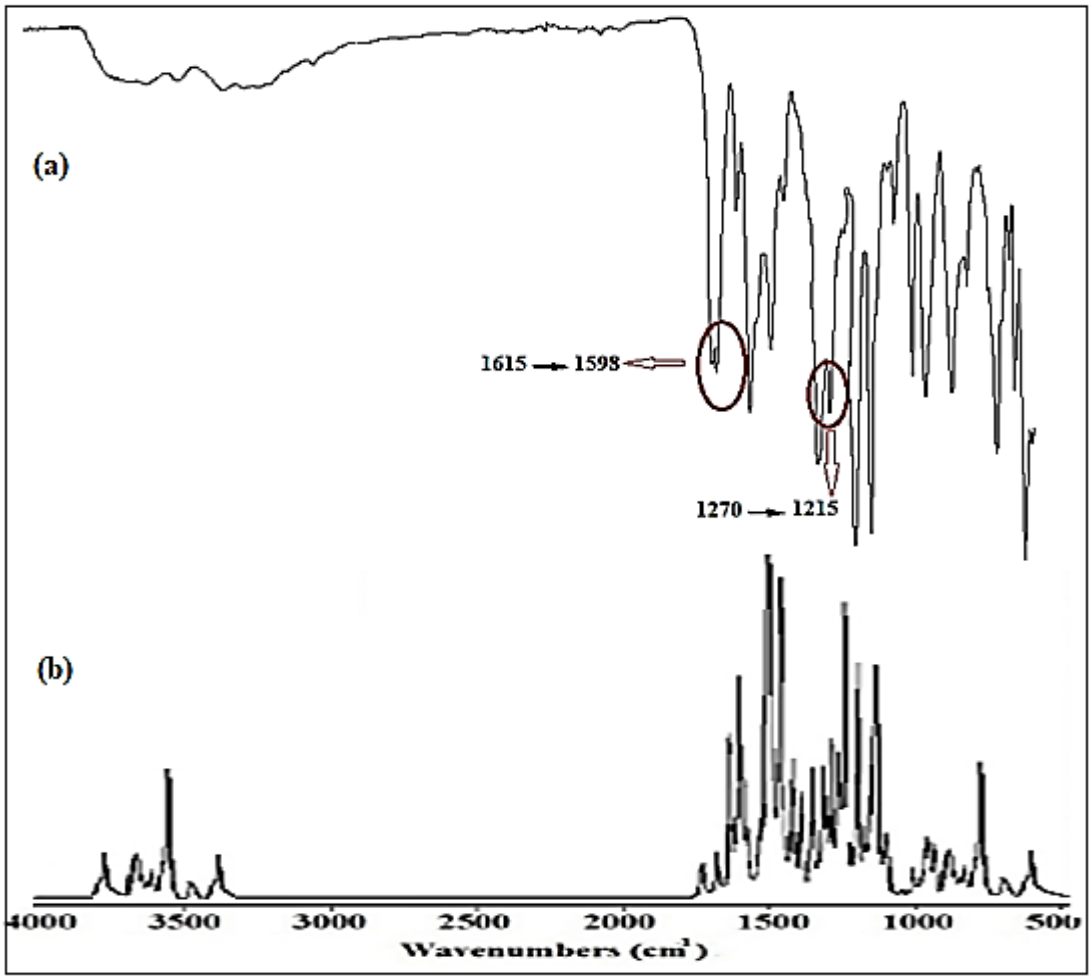
[a]DFT yöntemi ile elde edilen frekanslar
[b]0,89 ile çarpılmış frekans değerleri

4.2 Bis (2-Hidroksi-5-Metilbenzaldehit Sülfametoksazol) Paladyum(II)



Şekil 4.5 $Pd(L)_2$ kompleksinin optimize edilmiş yapısı

$Pd(L)_2$ kompleksinin optimize edilmiş yapısı Şekil 4.5'de, IR spektrumu ise 4.6'da verilmektedir. Schiff bazı ligandında 1615 cm^{-1} de gözlenen orta şiddetteki ν(C=N) imin bandı, $Pd(L)_2$ kompleksinde düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1598 cm^{-1} de şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. Kompleksin DFT/B3LYP/6-31G** (d,p) metodu ile elde edilen titreşim frekansı ise 1596 cm^{-1} olarak hesaplanmıştır. ν(C=N) titreşiminin kompleks oluşumu ile düşük dalga sayısına kayması imin grubundaki N atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin metal atomuna bağlandığını gösterir. Çünkü metal atomuna koordinasyon C=N bağının zayıflamasına neden olur. Ligandda 1270 cm^{-1} de belirlenen kuvvetli ν(C-O) gerilme titreşimi $Pd(L)_2$ kompleksinde düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1215 cm^{-1} de orta şiddette bir bant olarak gözlenmektedir. Yine DFT/B3LYP/6-31G** (d,p) metodu ile yapılan hesaplama sonucunda ise 1218 cm^{-1} olarak bulunmuştur. Kullanılan yöntem ve temel setle yapılan hesaplamalarda elde edilen sonuçlar deneysel verilerle oldukça uyumlu olduğu görünmektedir. Bu değişim fenolik oksijen atomunun metal katyonuna koordine olduğunu gösterir. Bu komplekste sülfametoksazol halkasına komşu NH grubundaki azot donör atomunun sterik gerginlik nedeniyle metal atomuna bağlanması beklenmemektedir. υas(SO_2) ve υs(SO_2) titreşimlerinin kompleks oluşumu ile herhangi bir değişime uğramaması bu grupların metal atomuna bağlanmadığını gösterir.



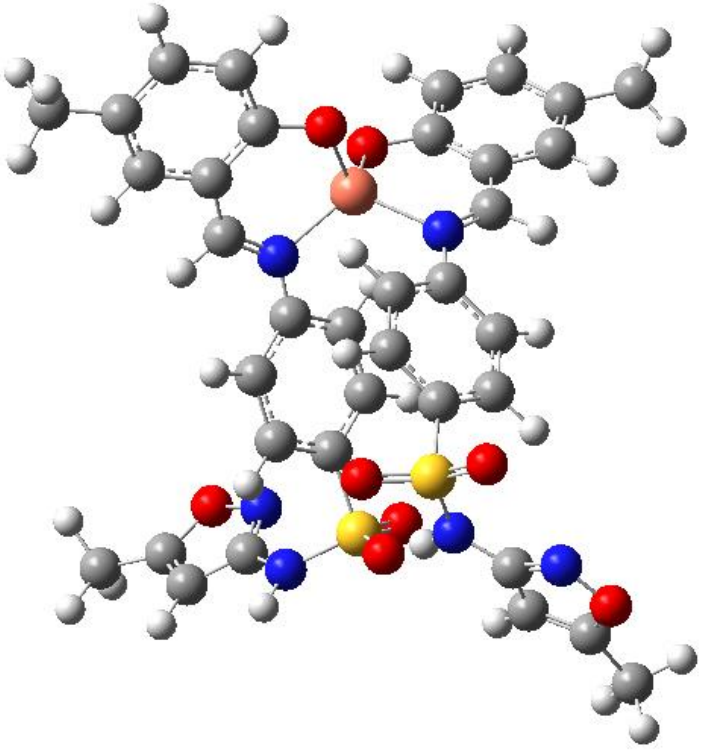
Şekil 4.6 $Pd(L)_2$ bileşiğine ait denel IR spektrumu (a) ve hesaplanan IR spektrumu (b)

Çizelge 4.3 Bileşiklerin başlıca deneysel ve hesaplanan IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1})

Bileşikler		*ν(C=N)*	*ν(C-O)*
Pd(L)$_2$	Deneysel	1598	1215
	DFT/6-311G**(d,p)	1793	1368
		1596	1218
Cu(L)$_2$	Deneysel	1590	1210
	DFT/6-311G**(d,p)	1785	1359
		1589	1210

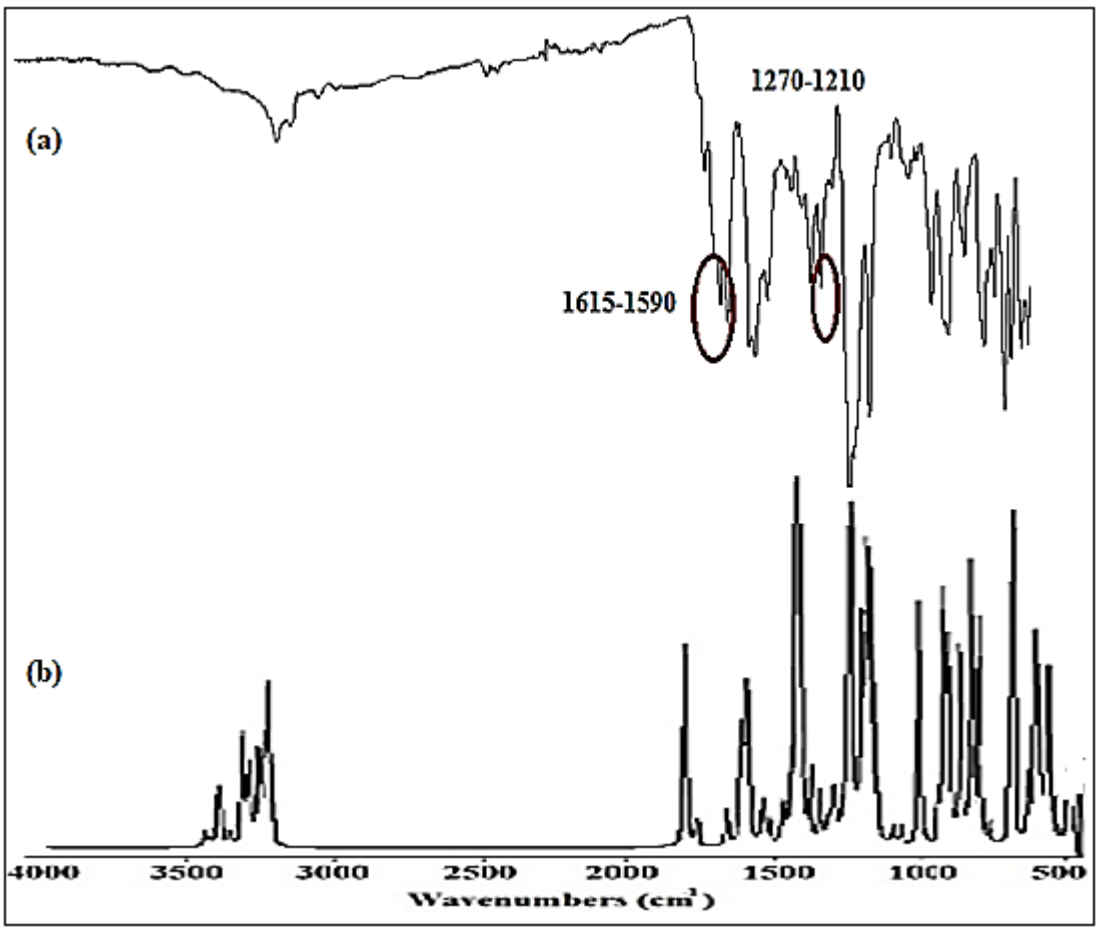
[a] DFT yöntemi ile elde edilen frekanslar
[b] 0,89 ile çarpılmış frekans değerleri

4.3 Bis (2-Hidroksi-5-Metilbenzaldehit Sülfametoksazol) Bakır(II)



Şekil 4.7 $Cu(L)_2$ kompleksinin optimize edilmiş yapısı

$Cu(L)_2$ kompleksinin optimize edilmiş yapısı Şekil 4.7'de, IR spektrumu ise 4.8'de verilmektedir. Schiff bazı ligandında 1615 cm^{-1} de gözlenen orta şiddetteki ν(C=N) imin bandı, $Cu(L)_2$ kompleksinde düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1590 cm^{-1} de şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. Kompleksin DFT/B3LYP/6-31G** (d,p) metodu ile elde edilen titreşim frekansı ise 1589 cm^{-1} olarak hesaplanmıştır. ν(C=N) titreşiminin kompleks oluşumu ile düşük dalga sayısına kayması imin grubundaki N atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin metal atomuna bağlandığını gösterir. Çünkü metal atomuna koordinasyon C=N bağının zayıflamasına neden olur. Ligandda 1270 cm^{-1} de belirlenen kuvvetli ν(C-O) gerilme titreşimi $Pd(S1M-S1)_2$ kompleksinde düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1210 cm^{-1} de orta şiddette bir bant olarak gözlenmektedir. Yine DFT/B3LYP/6-31G** (d,p) metodu ile yapılan hesaplama sonucunda ise 1210 cm^{-1} olarak bulunmuştur. Kullanılan yöntem ve temel setle yapılan hesaplamalarda elde edilen sonuçlar deneysel verilerle oldukça uyumlu olduğu görünmektedir. Bu değişim fenolik oksijen atomunun metal katyonuna koordine olduğunu gösterir. Bu komplekste sülfametoksazol halkasına komşu NH grubundaki azot donör atomunun sterik gerginlik nedeniyle metal atomuna bağlanması beklenmemektedir. $\upsilon as(SO_2)$ ve $\upsilon s(SO_2)$ titreşimlerinin kompleks oluşumu ile herhangi bir değişime uğramaması bu grupların metal atomuna bağlanmadığını gösterir.



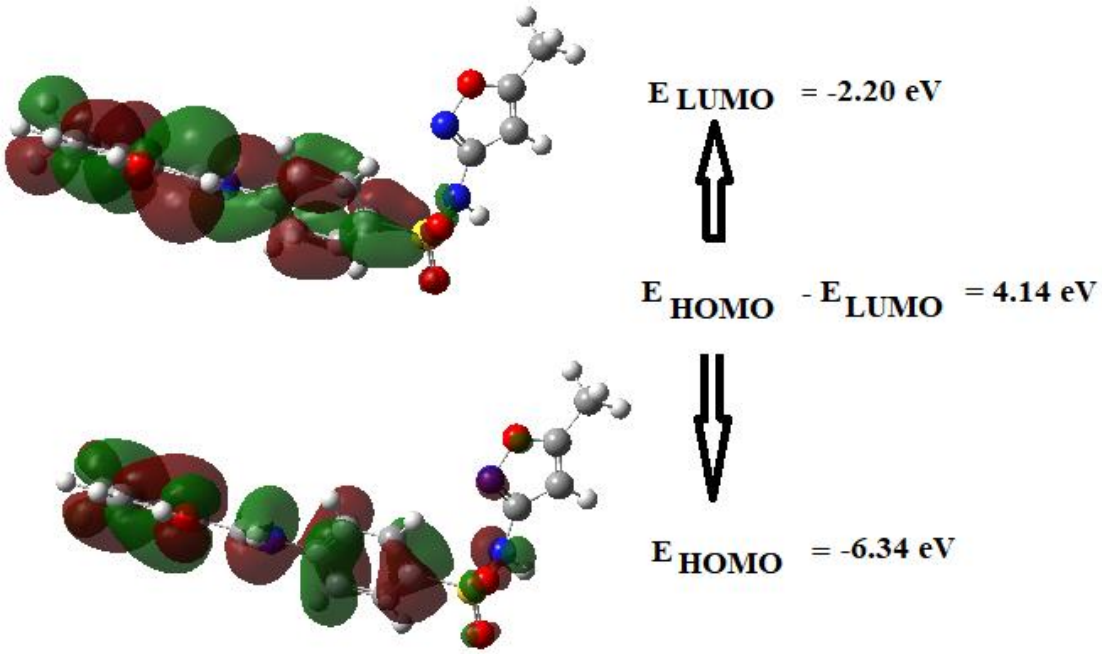
Şekil 4.8 $Cu(L)_2$ bileşiğine ait denel IR spektrumu (a) ve hesaplanan IR spektrumu (b)

4.4 Bileşiklerin Elektronik Özellikleri

4.4.1 Molekülün orbital yapısının incelenmesi

Reaktifliğin doğasına, moleküllerin bazı yapısal ve fiziksel özelliklerine ait bilgi sağlayabilecek orbitaller, moleküler orbitallerdir. Elektronların yer aldığı dolu ve en yüksek enerjili orbital HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) ve elektronlarca doldurulmamış boş ve en düşük enerjili orbital olan LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), kimyasal reaksiyonların gerçekleştirildiği ana orbitallerdir. Moleküllerin elektron vermesi HOMO, elektron alma eğilimini ifade eden ise kısaca LUMO'dur. Elektronik geçiş absorbsiyonu, taban durumdan ilk uyarılmış seviyeye geçişe karşılık gelir ve aslında bir elektronun absorsiyon olayı ile alt taban durumundan (HOMO), üst enerji seviyesine (LUMO) uyarılması olarak ifade edilir. E_{HOMO} ile E_{LUMO}

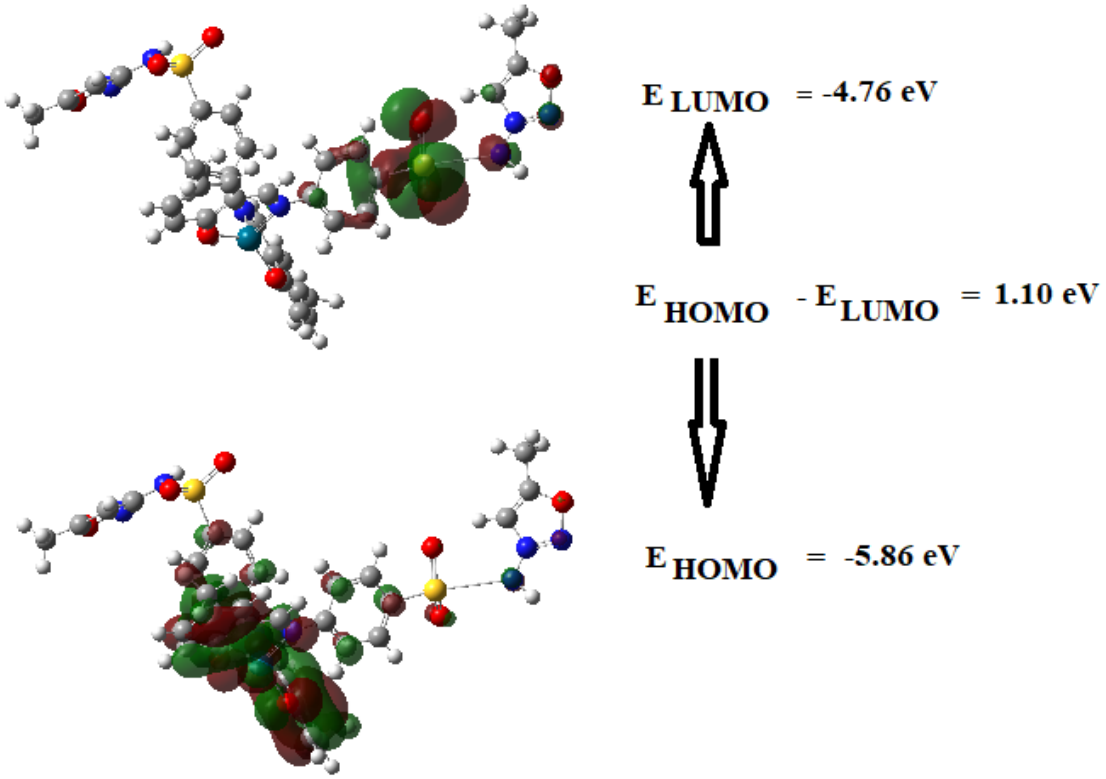
enerjileri arasındaki enerji farkı aralığına "**band gap**" denir ve moleküllerin kararlığı için oldukça önemli bir parametredir. Etkileşen moleküler orbitallerin enerji seviyeleri ne kadar birbirine yakınsa yani ΔE enerji farkı ne kadar küçükse reaktantların etkileşimi ve reaksiyon o kadar kolay olacaktır. Daha büyük enerji boşluğuna (ΔEgap) sahip moleküllerde, elektron dağılımı daha az olduğundan, kutuplanma düşük olur ve iyi bir kimyasal stabilite gösterirler. Bu tür moleküllere aynı zamanda sert moleküller de denir. Küçük bir enerji boşluğuna sahip moleküller ise elektron dağılımı kolayca yönlendirilebildiğinden, iyi bir şekilde polarize edilebilirler ve genellikle yüksek bir kimyasal reaktiviteye sahiptirler. Bu tür moleküllere de yumuşak moleküller denir. L, $Pd(L)_2$ ve $Cu(L)_2$ moleküllerinin HOMO ve LUMO orbitallerine ait üç boyutlu grafikler sırasıyla Şekil 4.9, Şekil 4.10 ve Şekil 4.11'de verilmiştir.



Şekil 4.9 Schifff bazı ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı

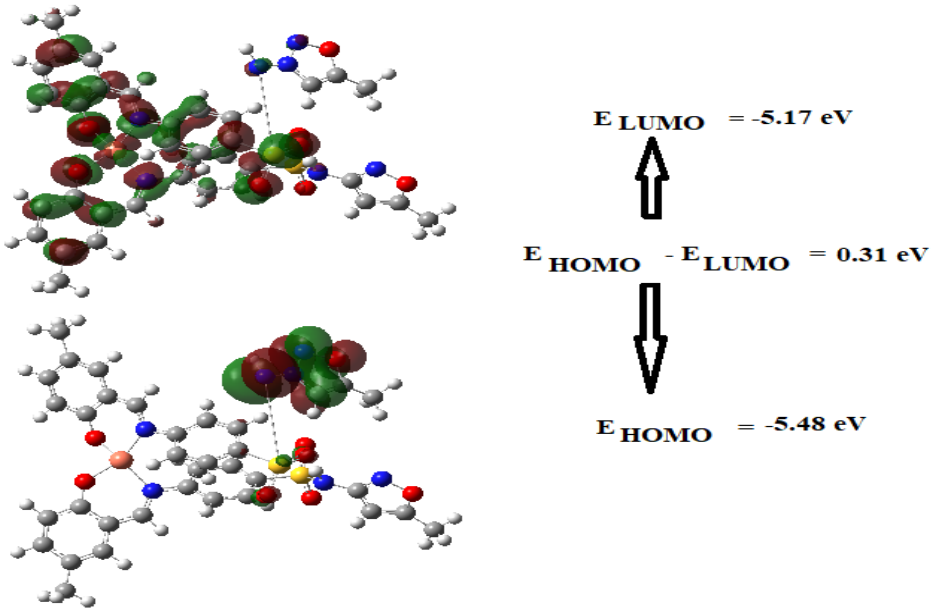
Şekil 4.9'daki Schiff bazı ligandının HOMO-LUMO orbitallerine ait moleküler orbital yüzeyleri incelendiğinde HOMO ve LUMO orbitallerinin molekül üzerinde izoksazol halkası dışındaki bölgelere (imin ve benzen grubu üzerinde) homojen bir şekilde dağıldığı görülmektedir. Schiff bazı molekülünde HOMO değeri, -6,34 eV, LUMO değeri

ise -2,20 eV olarak hesaplanmıştır. E_{HOMO} ile E_{LUMO} orbitallerine ait enerji farkı da 4,14 eV şeklindedir.



Şekil 4.10 $Pd(L)_2$ kompleksine ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı

Şekil 4.10'daki $Pd(L)_2$ kompleksinin HOMO-LUMO orbitallerine ait moleküler orbital yüzeyleri incelendiğinde HOMO ve LUMO orbitallerinin molekül üzerinde daha çok imin ve benzen grubu üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. $Pd(L)_2$ kompleksinin HOMO değeri, -5,86 eV, LUMO değeri ise -4,76 eV olarak hesaplanmıştır. E_{HOMO} ile E_{LUMO} orbitallerine ait enerji farkı da 1,1 eV şeklindedir.



Şekil 4.11 $Cu(L)_2$ kompleksine ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı

Şekil 4.11'de $Cu(L)_2$ kompleksinin HOMO-LUMO orbitallerine ait moleküler orbital yüzeyleri incelendiğinde HOMO orbitallerinin molekül üzerinde izoksazol halkası üzerinde, LUMO orbitallerinin ise izoksazol halkası dışındaki bölgelere homojen biçimde dağıldığı görülmektedir. $Cu(L)_2$ kompleksinin HOMO değeri, -5,48 eV, LUMO değeri ise -5,17 eV olarak hesaplanmıştır. E_{HOMO} ile E_{LUMO} orbitallerine ait enerji farkı da 0,31 eV şeklindedir.

HOMO-LUMO enerji değerleri kullanılarak bileşiklere ait bazı elektronik parametreler hesaplanmış ve Çizelge 4.4, 4.5 ve 4.6'da sunulmuştur. Moleküllerin iyonlaşma enerjileri ve elektron ilgisi, Koopman teoremine göre HOMO ve LUMO enerjileri kullanılarak hesaplanabilir. Bunlar sırasıyla Denklem 4.1 ve 4.2'de verilmiştir.

$$I = -E_{HOMO} \quad (4.1)$$

$$A = -E_{LUMO} \quad (4.2)$$

Kimyasal sertlik (η) değerinin büyüklüğü ile molekülün kimyasal kararlılığının doğru orantılı olduğunu söylemek mümkündür (Pearson and Chem 2005). HOMO ve LUMO

orbitalleri arasındaki enerji band genişliği kimyasal sertlik olarak ifade edilir. Dolayısıyla band genişliği ne kadar büyükse kimyasal sertliği de o kadar büyüktür (Denklem 4.3).

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (4.3)$$

Kimyasal yumuşaklık ise,

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (4.4)$$

Denklem 4.4 kullanılarak hesaplanır. Elektronegatiflik, bağ elektronlarını kendine doğru çekme eğiliminin bir sonucudur ve **(χ)**sembolü ile gösterilir. Denklem 4.5 ile hesaplanır.

$$\chi = \frac{1}{2}(I+A) \quad (4.5)$$

Elektronik kimyasal potansiyel Denklem 4.6 ile ifade edilir (Parr *et al.* 983).

$$\mu = -\frac{1}{2}(I+A) = \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (4.6)$$

Parr, global elektrofillik indeksini **(ω)** Denklem 4.7 ile hesaplamıştır.

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (4.7)$$

Çizelge 4.4 Schiff bazı ligandının hesaplanan elektronik parametreleri

Fiziksel özellikler	B3LYP/6-311**G (d,p)
E_{HOMO} (eV)	-6,34
E_{LUMO} (eV)	-2,20
$\Delta E=E_{HOMO-LUMO}$ (eV)	4,14
I (eV)	6,34
A (eV)	2,20
χ (eV)	4,270
η(eV)	2,070
S (eV^{-1})	0,242
μ (eV)	-4,270
ω (eV)	4,404

Çizelge 4.5 $Pd(L)_2$ kompleksinin hesaplanan elektronik parametreleri

Fiziksel özellikler	B3LYP/6-311**G (d,p)
E_{HOMO} (eV)	-5,86
E_{LUMO} (eV)	-4,76
$\Delta E=E_{HOMO-LUMO}$ (eV)	1,10
I (eV)	5,86
A (eV)	4,76
χ (eV)	5,31
η(eV)	0,550
S (eV^{-1})	3,226
μ (eV)	-5,310
ω (eV)	25,633

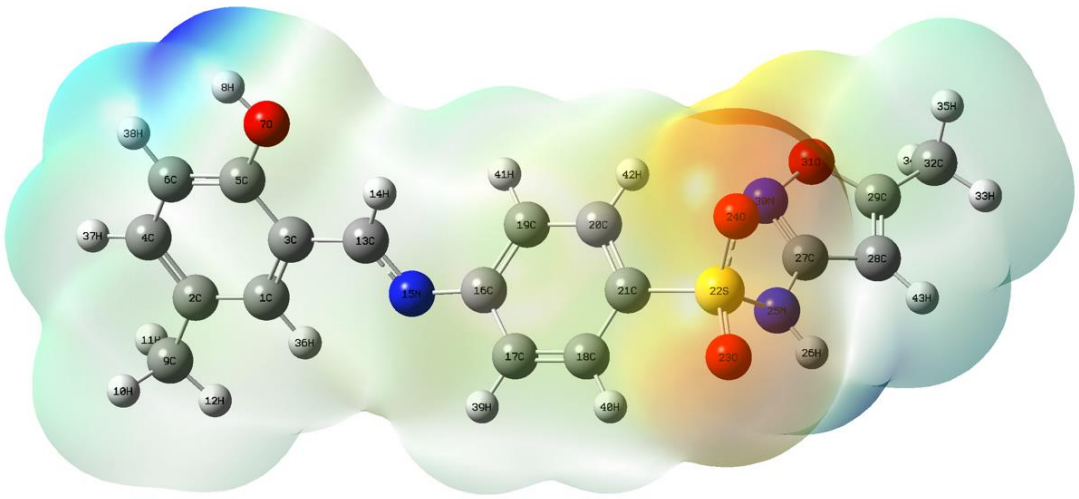
Çizelge 4.6 $Cu(L)_2$ kompleksinin hesaplanan elektronik parametreleri

Fiziksel özellikler	B3LYP/6-311**G(d,p)
E_{HOMO} (eV)	-5,48
E_{LUMO} (eV)	-5,17
$\Delta E=E_{HOMO-LUMO}$ (eV)	0,31
I (eV)	5,48
A (eV)	5,17
χ (eV)	5,325
η(eV)	0,155
S (eV^{-1})	0,910
μ (eV)	-5,325
ω (eV)	91,470

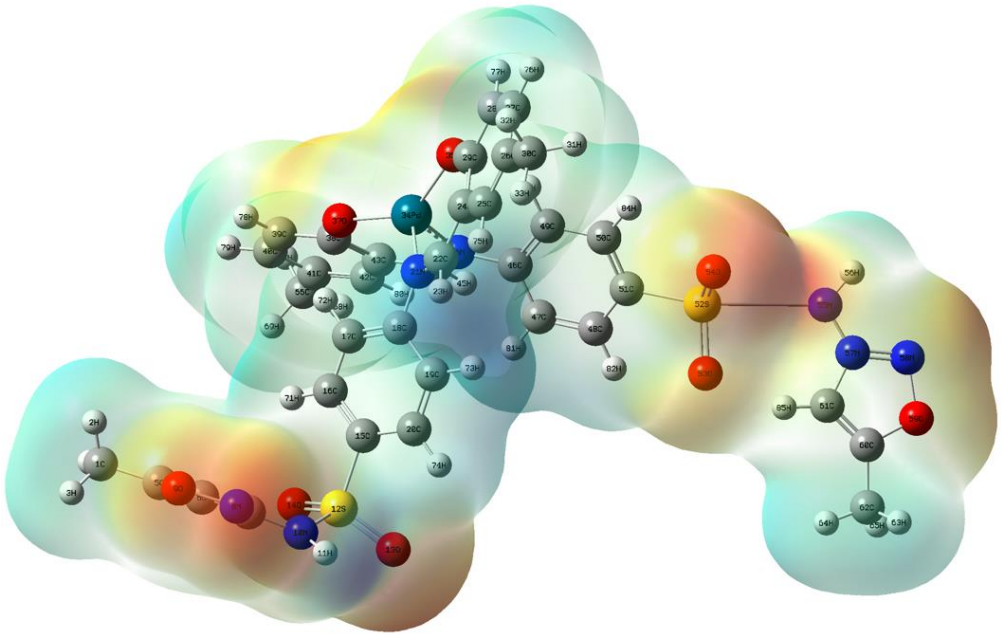
4.4.2 Elektrostatik potansiyel yüzey haritası (MEP)

Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası, hesaplanan elektron yoğunluğunun yüzeyinin renk kodlu bir haritasıdır. Yüzeydeki elektrostatik potansiyelin farklı değerleri farklı renklerle gösterilmiştir. MEP haritası üzerinde negatifliğin fazla olduğu potansiyel bölgeler kırmızı renkle, pozitifliğin en fazla olduğu bölgeler ise mavi renkle gösterilmektedir (Şekil 12, Şekil 13, Şekil 14). MEP görüntüsünde yer alan, yeşil-sarı renkli olan bölgeler ise bileşiklerin üzerindeki elektronegatifliğin düşük olduğu ara potansiyel bölgelerini göstermektedir. Moleküllerin birbirine yaklaşması durumunda moleküllerin MEP'inin, molekül etkileşimlerinde önemli bir etkiye sahip olduğu göz önüne alınırsa, negatifliğin en fazla olduğu bölgeler elektrofilik, pozitifliğinin en fazla olduğu bölgeler de nükleofilik bölge olarak tanımlanabilir (Öztürk vd. 2019). Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP), elektronik yoğunlukla ilişkilidir ve elektrofilik saldırı ve nükleofilik reaksiyonlar ile hidrojen bağı etkileşimleri için bölgeleri anlamada çok faydalı bir tanımlayıcıdır. Çalışılan bileşikler için reaktif elektrofilik ve nükleofilik saldırı bölgelerini tahmin etmek için, DFT/B3LYP/6-311**G (d,p) yöntemini kullanan ligand ve komplekslerin MEP'lerinin 3D çizimleri Şekil 12-14 'de gösterilmektedir.

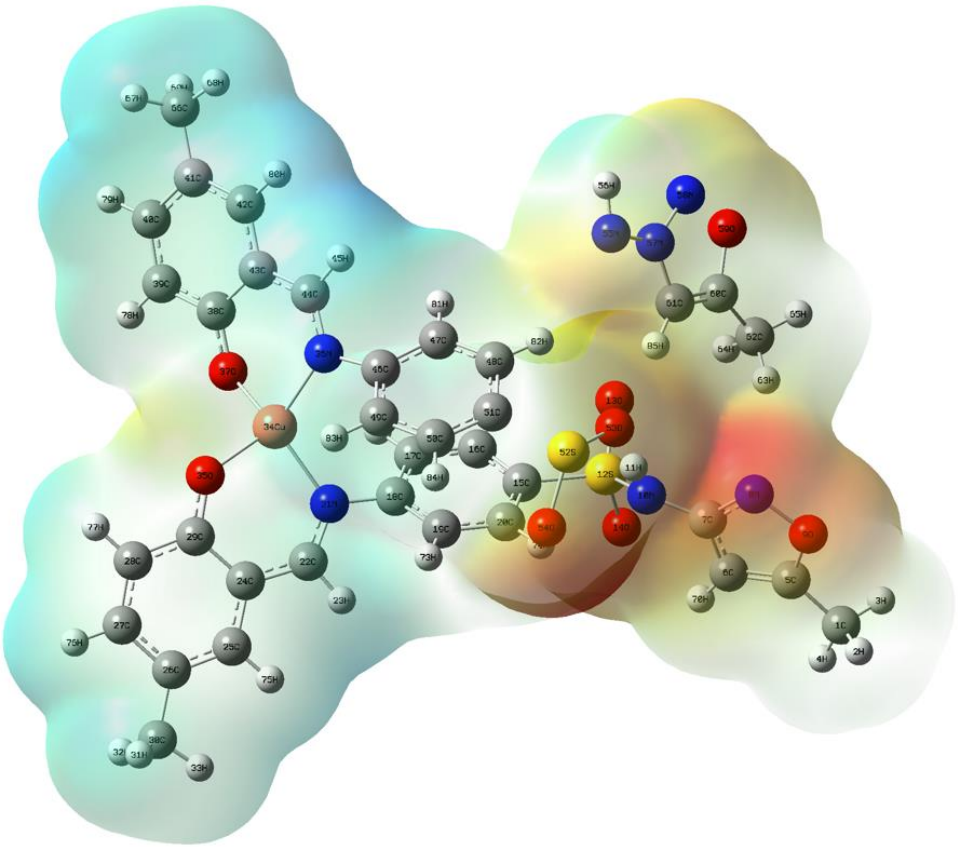
Bileşiklerin MEP görüntülerine göre, kırmızı renkli bölgelerin (negatif) sülfonil grupları, -NH grubu ve izoksazol halkasındaki oksijen ve azot atomları etrafında lokalize olduğunu göstermiştir. Buna dayanarak, bu bölgeler bir elektrofilik saldırı için en uygun yerler olarak kabul edilebilir. Bir nükleofilik saldırı için dikkate alınan olası yerleri gösteren mavi renkli bölgeler (pozitif), benzene halkası, benzene halkası üzerindeki hidroksi grubu ve imin (C=N) grubu etrafında lokalizedir.



Şekil 4.12 Schiff bazı ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi



Şekil 4.13 $Pd(L)_2$ kompleksinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi



Şekil 4.14 $Cu(L)_2$ kompleksinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi

4.5 Non-Lineer Optik Özellikler (NLO)

Kutuplaşma diğer adıyla polarizasyon, bir moleküldeki elektriksel alanın molekülün, molekülün elektron yük dağılımını bozmasıdır. Moleküle elektromanyetik dalga gönderdiğimizde, gönderilen elektromanyetik dalganın elektrik alanı molekülü kutuplar. Dış ortam ile ilişkisi kesilmiş moleküle bir elektrik alana maruz bırakıldığında molekülün dipol momenti değişir. Bu şekillenme Denklem 4.8 ile hesaplanır.

$$\mu(t) = \mu_0 + \alpha E(t) + 1/2[\beta E^2(t)] + 1/6 [\gamma E^3(t)] + \quad (4.8)$$

Bu denklemdeki semboller moleküle ait, kalıcı dipol momentini μ_0, polarizebiliteyi α, birinci dereceden hiper polarizebiliteyi β, ikinci dereceden hiper polarizebiliteyi ise γ,

temsil etmektedir. Çizgisel olmayan optik özellikleri, molekülün hiper polarizebiliteleri (β, γ) etkileyen bir büyüklüktür (Leszczynski 2006). Moleküler polarizebilite (α)'ın dikkate alınabilmesi için moleküle uygulanan dış etkinin zayıf olması gerekir. Uygulanan elektrik alan şiddetli olduğunda çizgisel olmayan etkiler önemli bir durum haline gelir ve çizgisel olmayan optik özellikler, birinci dereceden hiper kutuplanma (β) üzerinden ifade edilir. Bu tür materyaller günümüzde optik veri toplama ve haberleşme teknolojisinde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır (Kayalı 2018). Çizgisel olmayan optik özelliklerde, ortalama polarizebilite için Denklem 4.9 kullanılırken birinci dereceden hiper polarizebilite için Denklem 4.10 kullanılmaktadır. Hesaplama sonuçları Çizelge 4.4 de verilmiştir.

$$\alpha = 1/3 \left(\alpha_{ii} + \alpha_{jj} + \alpha_{kk} \right) \tag{4.9}$$

$$\beta_{top} = \left[\left(\beta_{iii} + \beta_{ijj} + \beta_{ikk} \right)^2 + \left(\beta_{jjj} + \beta_{jkk} + \beta_{jii} \right)^2 + \left(\beta_{kkk} + \beta_{kii} + \beta_{kjj} \right)^2 \right]^{1/2} \tag{4.10}$$

Çizelge 4.7 Bileşiklerin DFT/B3LYP/6-311**G(d,p) teori seviyesindeki elektriksel dipol moment μ (D), ortalama polarize edilebilirlik <α> ve ilk polarize edilebilirlik βtot değerleri

Parametre	**L**	**$Cu(L)_2$**	**$Pd(L)_2$**	**Parametre**	**L**	**$Cu(L)_2$**	**$Pd(L)_2$**
μ_x	-3,2662	-3,1364	1,6414	$ß_{xxx}$	792,0	5294,6	-3391,9
μ_y	4,6410	-0,2208	1,4372	$ß_{xxy}$	-419,6	3052,4	1439,9
μ_z	-1,0793	1,1243	4,6576	$ß_{xyy}$	-12,5	248,1	-98,7
μ_{tot}	5,7768	3,3392	5,1432	$ß_{yyy}$	132,0	2385,9	308,8
α_{xx}	443,27	844,10	777,42	$ß_{xxz}$	54,4	-2192,3	-308,1
α_{xy}	-26,30	-19,50	35,02	$ß_{xyz}$	-0,4	-945,4	41,5
α_{yy}	223,91	468,34	616,62	$ß_{yyz}$	17,7	190,3	-90,8
α_{xz}	-2,10	13,58	-155,41	$ß_{xzz}$	-82,9	819,8	-1809,4
α_{yz}	18,23	40,09	77,35	$ß_{yzz}$	20,6	568,4	326,8
α_{zz}	231,68	604,13	616,35	$ß_{zzz}$	-179,4	-731,5	-133,7
<α> (a.u)	299,62	638,86	670,13	β_{tot} **(a.u)**	753,7	9167,0	5716,8
<α> (esu)	44,40 x 10^{-24} esu	94,68 x10^{-24} esu	99,31 x 10^{-24} esu	β_{tot} **(esu)**	6511,4 x10^{-33} esu	79196,5 x10^{-33} esu	49389,2 x10^{-33} esu

α: 1a.u = 0,1482*10^{-24} esu, β: 1a.u = 8,6393*10^{-33}es

Ligand molekülü, $Cu(L)_2$ ve $Pd(L)_2$ komplekslerinin ortalama polarizebilitesi 44,4 x 10^{-24}, 94,68 x 10^{-24} ve 99,31 x 10^{-24} esu olarak hesaplandı. Ligand molekülü, $Cu(L)_2$ ve $Pd(L)_2$ komplekslerinin hiper polarizebilitesi ise sırasıyla 6511,4x10^{-33}, 79196,5x10^{-33} ve 49389,2x10^{-33} esu olarak hesaplanmıştır. Bu bileşiklerin hiperpolarizebilite değerleri üre molekülünün hiperpolarizebilitesiyle (0,3728x10^{-30} esu) kıyaslandığında sırasıyla ligand molekülü 17,46 kez, $Cu(L)_2$ kompleksi 212,44 kez ve $Pd(L)_2$ kompleksi132,48 kez daha büyüktür. Ayrıca HOMO-LUMO enerji bant aralığıyla hiperpolarizebilite arasında ters bir ilişki vardır. Yani enerji bant aralığı ne kadar küçükse hiperpolarizebilite değeri o denli büyük olur. Yukarıdaki hesaplamalarda enerji bant aralığı ΔE(L)> ΔE ($Pd(L)_2$) > ΔE

($Cu(L)_2$) iken hiperpolarizebilite değerlerinin sıralaması $\beta(L) < \beta(Pd(L)_2) < \beta(Cu(L)_2)$ şeklindedir. Bu sonuçlar bize bu bileşiklerin yüksek çizgesel olmayan optiksel özelliklere (NLO) sahip olduğunu ve nonlinear optiksel uygulamalar için kullanıla bileceğini göstermektedir.

4.6 ADME Özellikleri

ADME çalışmaları; deneysel çalışmaların başlangıcında bileşiklerin, ilaç adayı olabilmesi için sahip olması gereken farmakolojik ve toksikolojik özelliklerinin hesaplanmasını sağlayarak ilaç olup olamayacakları konusunda bir öngörüde bulunmamızı sağlamaktadır. ADME, bir bileşiğin biyolojik sisteme girişinden itibaren sistemden dışarı atılmasına kadar olan süreci sırasıyla absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon olaylarını matematiksel modeller kullanarak tanımlamaktadır. Bu kapsamda hesaplanan fizikokimyasal parametreler SwissADME web sunucusu üzerinden elde edilmiştir. ADME sonuçları her bir bileşik için biyoyararlanım radarı, fizikokimyasal özellikler, lipofilisite, suda çözünürlük, farmakokinetik özellikler, ilaç benzerliği ve medisinal kimya açısından incelenmiştir. Biyoyararlanım için olması gereken özellikler ve aralıkları Çizelge 4.8'de hesaplanan ADME özellikleri ise EK1-EK6' da verilmektedir.

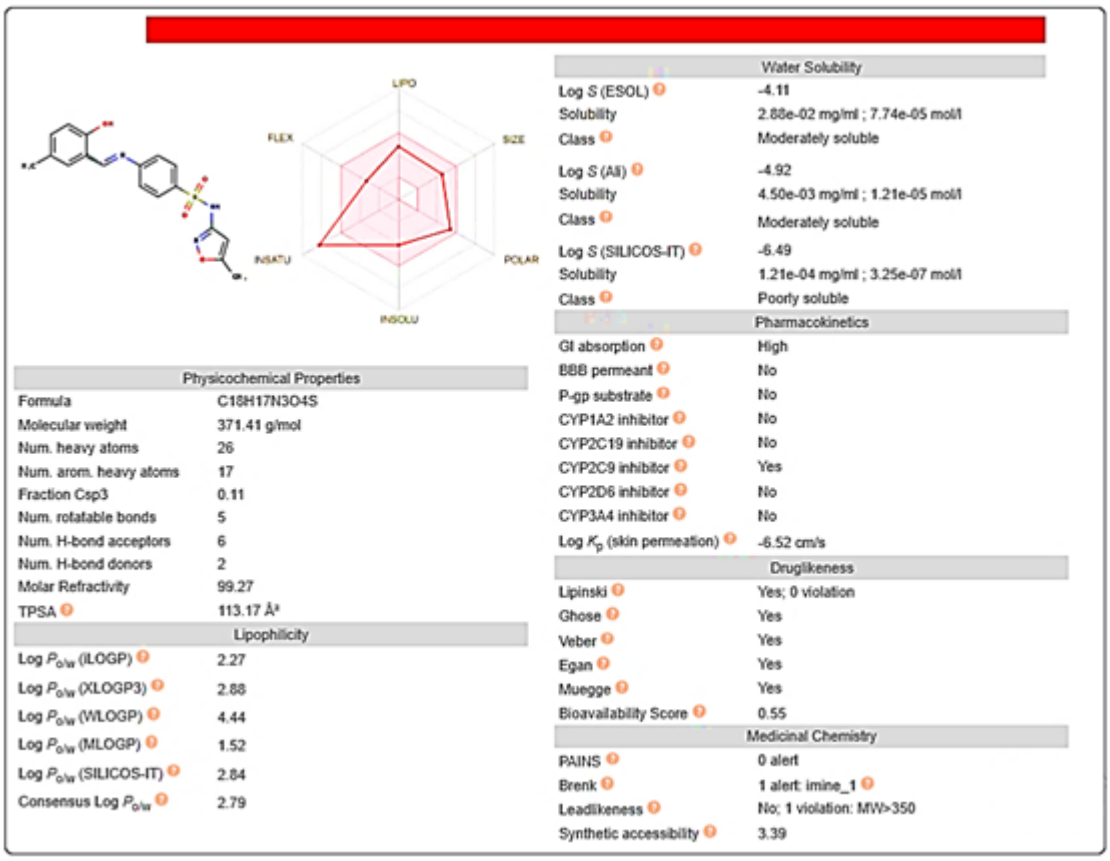
Çizelge 4.8 Biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal şartlar

Fizikokimyasal Özellikler	**Aralıklar**
LIPO (lipofilisite)	-0,7 <XLOGP <+5,0
SIZE (boyut)	150 g/mol <MW<500 g/mol
POLAR (polarite)	20 $Å^2$<TPSA<130 $Å^2$
INSOLU (suda çözünürlük)	0<Log S (ESOL)<6
INSATU (doygunluk)	0,25<Fraction Csp^3<1
FLEX (esneklik)	0<Dönebilen bağsayısı<9

Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı göstermektedir. Biyoyararlanım radarında pembe alan altı özellik bakımından en uygun aralığı temsil etmektedir. Bu bölge için geçerli şartlar Çizelge 4.8'de verilen lipofilite (LIPO), moleküler boyut (SIZE), polarite (POLAR), çözünürlük (INSOLU), esneklik (FLEX) ve doygunluk (INSATU) olarak verilmektedir.

4.6.1 Schiff bazı ligandının ADME ve hedef tahmini sonuçları

Şekil 4.15'deki biyoyararlanım radarı grafiğine bakıldığında Schiff bazı ligandının, INSATU (doygunluk) hariç tüm özelliklerinin pembe alan içerisinde yer aldığı görülmektedir. INSATU (doygunluk) Çizelge 4.8'de belirtilen değerler 0,25<Fraction Csp3<1 aralığında bulunmayıp biraz düşük bir değer (0,11) olarak hesaplanmıştır. Bileşiğin diğer özellikleri olan SIZE (boyut), POLAR (polarite), INSOLU (suda çözünürlük), FLEX (esneklik), LIPO (lipofilisite) uygun aralıklarda hesaplanmıştır.



Physicochemical Properties	
Formula	C18H17N3O4S
Molecular weight	371.41 g/mol
Num. heavy atoms	26
Num. arom. heavy atoms	17
Fraction Csp3	0.11
Num. rotatable bonds	5
Num. H-bond acceptors	6
Num. H-bond donors	2
Molar Refractivity	99.27
TPSA	113.17 Å²
Lipophilicity	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	2.27
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	2.88
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	4.44
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	1.52
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	2.84
Consensus Log $P_{o/w}$	2.79

Water Solubility	
Log *S* (ESOL)	-4.11
Solubility	2.88e-02 mg/ml ; 7.74e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Log *S* (Ali)	-4.92
Solubility	4.50e-03 mg/ml ; 1.21e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Log *S* (SILICOS-IT)	-6.49
Solubility	1.21e-04 mg/ml ; 3.25e-07 mol/l
Class	Poorly soluble
Pharmacokinetics	
GI absorption	High
BBB permeant	No
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	No
CYP2C19 inhibitor	No
CYP2C9 inhibitor	Yes
CYP2D6 inhibitor	No
CYP3A4 inhibitor	No
Log K_p (skin permeation)	-6.52 cm/s
Druglikeness	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55
Medicinal Chemistry	
PAINS	0 alert
Brenk	1 alert: imine_1
Leadlikeness	No; 1 violation: MW>350
Synthetic accessibility	3.39

Şekil 4.15 Schiff bazı ligandına ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

Schiff bazı ligandı fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirildiğinde (Şekil 4.15); moleküler ağırlığının 371,41 g/mol olduğu görülmektedir. Bu değer ilaç olabilme sınırları (150 g/mol <MW<500 g/mol) içerisindedir. TPSA değeri 140 Å^2' den büyük olması hücre membranlarından geçişi zorlaştırdığından TPSA değeri 140 Å^2'den küçük

olmalıdır (Pajouhesh ve Lenz 2005). Ligandın TPSA değeri 113,17 $Å^2$ olarak hesaplanmıştır.

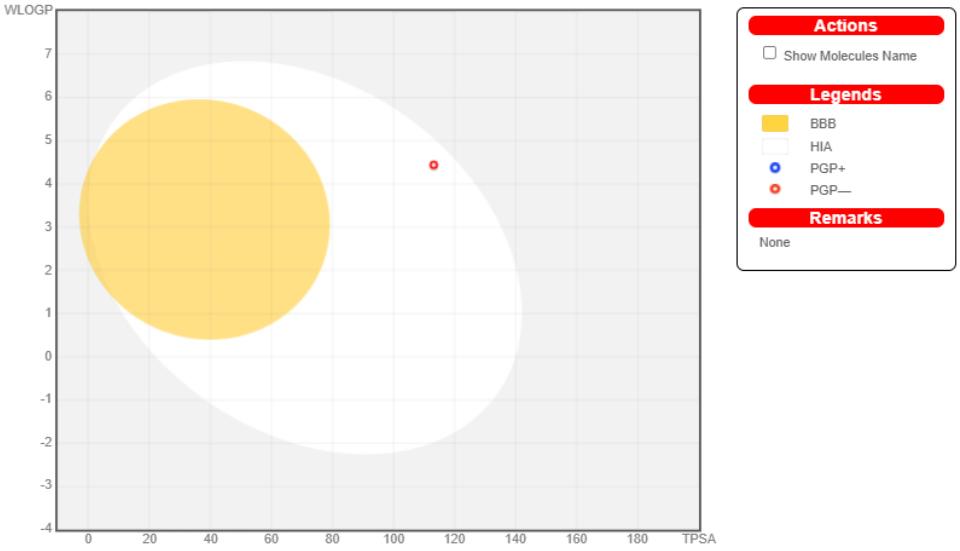
Lipofilisite, su ve lipid ortamı arasındaki dağılmadır. İlaç molekülleri, hedef bölgelerine ulaşmak için bağırsak, deri ve kan-beyin bariyeri gibi çeşitli biyolojik membranları geçmek zorundadır. Bundan dolayı bir bileşiğin belirli oranlarda hem suda hem yağda çözünmesi gerekmektedir (Mermer and Alyar 2022). Şekil 4.15'de verilen lipofilisite çeşitleri farklı kişiler tarafından farklı matematiksel eşitlikler kullanılarak elde edilmiş lipofilisite çeşitleridir. Ligandın CLogPo/w (ortalama lipofilisite) değeri 2,79 olarak hesaplanmıştır.

Çözünürlük ilaç geliştirme çalışmalarında temel öneme sahip özelliklerdendir. Bunun nedeni ise ilaç molekülü hedefine ulaşabilmek için çözünür özellikte olmasından kaynaklanmaktadır. logSw, verilen karışımda çözünebilen maksimum ilaç miktarı olarak tanımlanmaktadır. Şekil 4.15 incelendiğinde Schiff bazı ligandı çözünürlüğünün, ilk iki çözünürlük türüne güre orta derecede çözünür (moderately soluble), son çözünürlük türüne göre zayıf çözünür (poorly soluble) olduğu görülmektedir.

Schiff bazı ligandı farmakokinetik olarak da incelenmiştir. Sitokrom P450 (CYP) inhibitörleri, karaciğerde bulunan ve birçok ilacın metabolizmasından sorumlu olan önemli enzimlerdir. Bu nedenle, belirli bir bileşiğin bir sitokrom P450 substratı olup olmayacağının değerlendirilmesi önemlidir. İlaç metabolizmasından sorumlu iki ana izoformu 2D6 ve 3A4'tür. Beş tane ana sitokrom izoformunun (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) substratı olduğu tahmin edilmektedir. Şekil 4.15'e göre Ligandın CYP2C9 izoformlarının inhibitörü olduğu söylenebilir.

Şekil 4.16'da verilen BOILED-Egg grafiğinde ADME parametreleri olan GI (gastrointestinal absorpsiyonu) ve BBB (kan-beyin bariyeri) tahmin edilmiştir. Bu gösterimde sarı bölge muhtemel BBB geçirgenliği için, beyaz bölge ise muhtemel GI emilimi için olan alanlar içermektedir. Bunun yanında mavi noktalar (PGP+), P-gp aktif olarak substratı olduğunu ve kırmızı noktalar (PGP-) P-gp'nin substratı olmadığını göstermektedir. İncelenen ligandın beyaz bölgede çıkması, yüksek bağırsak emilimi ve

düşük beyin geçirgenliğine sahip olacağının ve kırmızı noktaya sahip olması (PGP-) P-gp'nin substratı olmadığının tahmin edildiği anlamına gelmektedir (Daina ve ark. 2016).



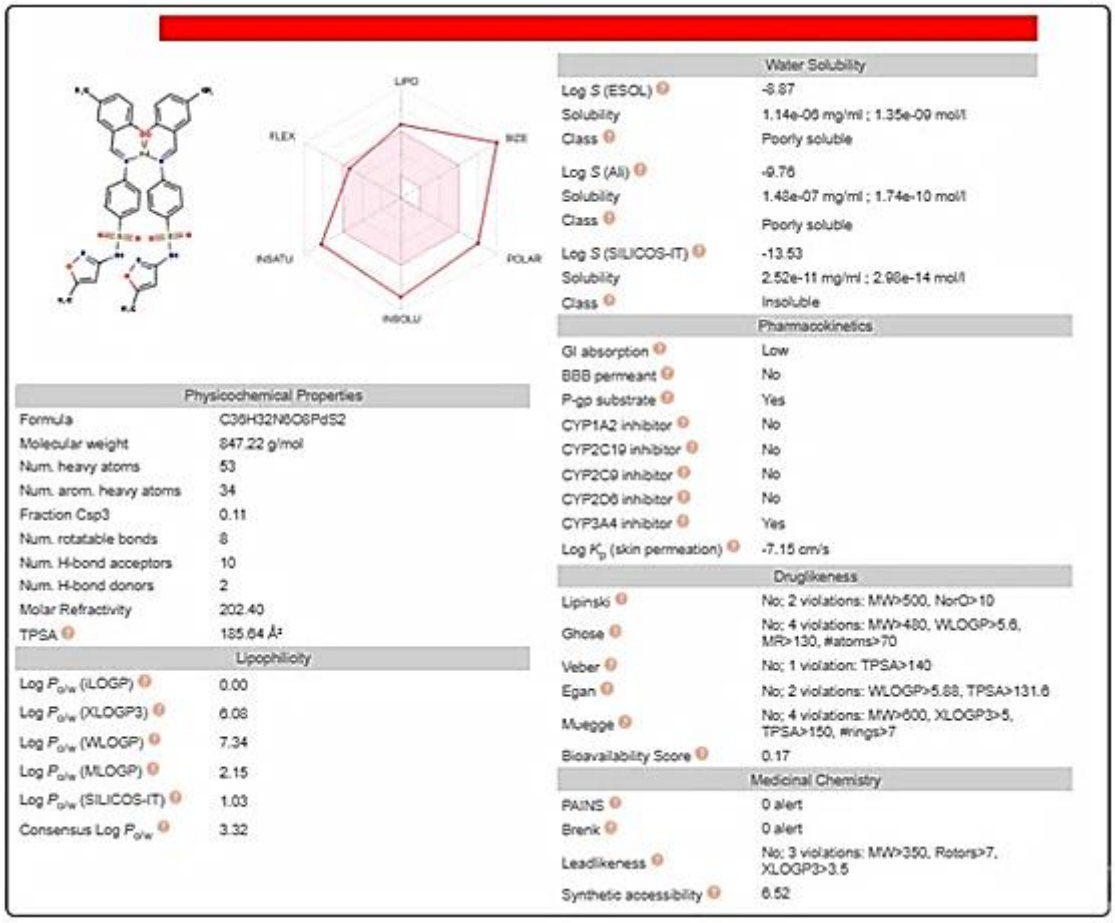
Şekil 4.16 Schiff bazı ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı

Schiff bazı ligandı ilaç benzerliği açısından; büyük ilaç şirketlerinin tescilli ilaçlarının kalitesini artırmayı amaçlayarak kullandığı beş farklı filtereye (Lipinski (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia) ve Muegge (Bayer)) göre değerlendirilmiştir. Ligandın, filtrelerin hepsine göre tüm şartları sağladığı görülmektedir.

İlaç adayı bileşik olan Schiff bazı ligandı, medisinal kimya açısından; PAINS, Brernk, Lead-likeness ve sentetik erişilebilirlik açısından değerlendirildiğinde; PAINS'de uyarı vermediği, Brenk ve Lead-likeness ise bir (1) uyarı verdiği görülmektedir. Sentetik erişilebilirlik, ilaç benzeri moleküllerin sentez kolaylığının bir ölçüsüdür. Sentetik erişilebilirliğinin 1 (yapımı kolay) ile 10 (yapılması çok zor) arasında bir puan olarak değerlendirilmektedir. Ligandın sentetik erişilebilirlik skoru 3,39 olarak hesaplanmıştır.

4.6.2 $Pd(L)_2$ kompleksinin ADME ve hedef tahmini sonuçları

Şekil 4.17'deki biyoyararlanım radarı grafiğine bakıldığında $Pd(L)_2$ kompleksinin, FLEX (esneklik) özelliğinin pembe alan içerisinde olduğu, diğer özellikler de ise küçük sapmalar görülmektedir.



Şekil 4.17 $Pd(L)_2$ kompleksine ligandına ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

$Pd(L)_2$ kompleksi fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirildiğinde; moleküler ağırlığının 847,22 g/mol olduğu görülmektedir. Bu değer ilaç olabilme sınırları (150 g/mol <MW<500 g/mol) değerinden biraz yüksektir. POLAR (polarite), 20 $Å^2$<TPSA <130 $Å^2$ aralığından biraz yüksek bir TPSA değeri 185,64 $Å^2$ olarak hesaplanmıştır.

Lipofilisite, su ve lipid ortamı arasındaki dağılmadır. İlaç molekülleri, hedef bölgelerine ulaşmak için bağırsak, deri ve kan-beyin bariyeri gibi çeşitli biyolojik membranları geçmek zorundadır. Bundan dolayı bir bileşiğin belirli oranlarda hem suda hem yağda çözünmesi gerekmektedir (Mermer and Alyar 2022). Şekil 4.17'de verilen lipofilisite çeşitleri farklı kişiler tarafından farklı matematiksel eşitlikler kullanılarak elde edilmiş lipofilisite çeşitleridir. $Pd(L)_2$ kompleksinin CLogPo/w (ortalama lipofilisite) değeri 3,32 olarak hesaplanmıştır.

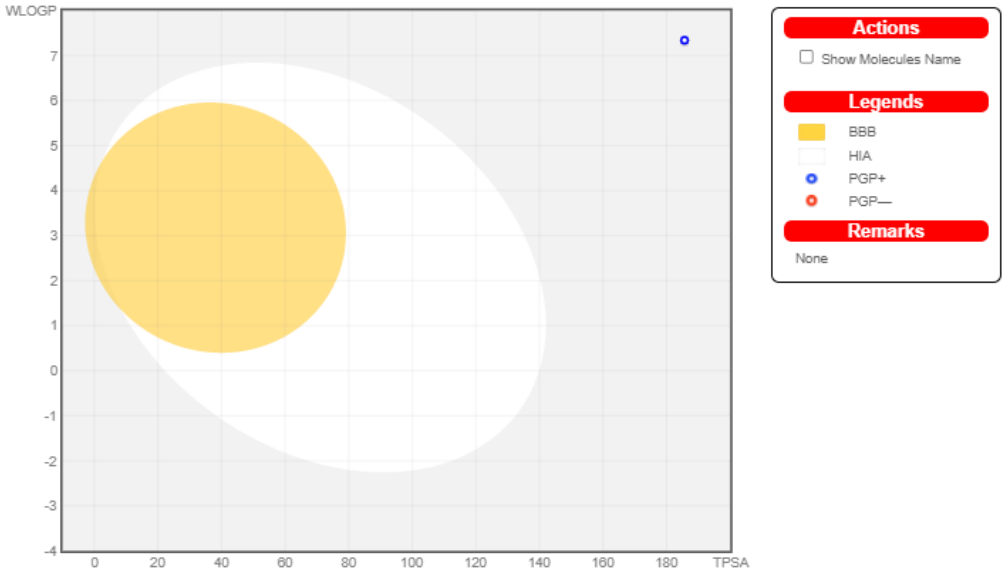
Çözünürlük ilaç geliştirme çalışmalarında temel öneme sahip özelliklerdendir. Bunun nedeni ise ilaç molekülü hedefine ulaşabilmek için çözünür özellikte olmasından kaynaklanmaktadır. logSw, verilen karışımda çözünebilen maksimum ilaç miktarı olarak tanımlanmaktadır. Şekil 4.17 incelendiğinde $Pd(L)_2$ kompleksi çözünürlüğünün, ilk iki çözünürlük türüne güre düşük derecede çözünür (poorly soluble), son çözünürlük türüne göre çözünmediği (insoluble) görülmektedir.

$Pd(L)_2$ kompleksi farmakokinetik olarak da incelenmiştir. Sitokrom P450 (CYP) inhibitörleri, karaciğerde bulunan ve birçok ilacın metabolizmasından sorumlu olan önemli enzimlerdir. Bu nedenle, belirli bir bileşiğin bir sitokrom P450 substratı olup olmayacağının değerlendirilmesi önemlidir. İlaç metabolizmasından sorumlu iki ana izoformu 2D6 ve 3A4'tür. Beş tane ana sitokrom izoformunun (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) substratı olduğu tahmin edilmektedir. Şekil 4.17'ye göre $Pd(L)_2$ kompleksinin CYP3A4 izoformlarının inhibitörü olduğu söylenebilir.

Şekil 4.18'de verilen BOILED-Egg grafiğinde ADME parametreleri olan GI (gastrointestinal absorpsiyonu) ve BBB (kan-beyin bariyeri) tahmin edilmiştir. Bu gösterimde sarı bölge muhtemel BBB geçirgenliği için, beyaz bölge ise muhtemel GI emilimi için olan alanlar içermektedir. Bunun yanında mavi noktalar (PGP+), P-gp aktif olarak substratı olduğunu ve kırmızı noktalar (PGP-) P-gp'nin substratı olmadığını göstermektedir. İncelenen $Pd(L)_2$ kompleksinin dış gri bölgede çıkması, düşük emilim ve düşük beyin geçirgenliğine sahip olacağının ve mavi noktaya sahip olması (PGP+) P-gp'nin substratı olduğunun tahmin edildiği anlamına gelmektedir (Daina ve ark. 2016).

$Pd(L)_2$ kompleksi ilaç benzerliği açısından; büyük ilaç şirketlerinin tescilli ilaçlarının kalitesini artırmayı amaçlayarak kullandığı beş farklı filtereye (Lipinski (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia) ve Muegge (Bayer)) göre değerlendirilmiştir. $Pd(L)_2$ kompleksinin Lipinski'ye göre 2, Ghose'ye göre 4, Veber'e göre 1, Egan'a göre 2 ve Muegge filtrelerine göre ise 4'er ihlali olduğu görülmektedir.

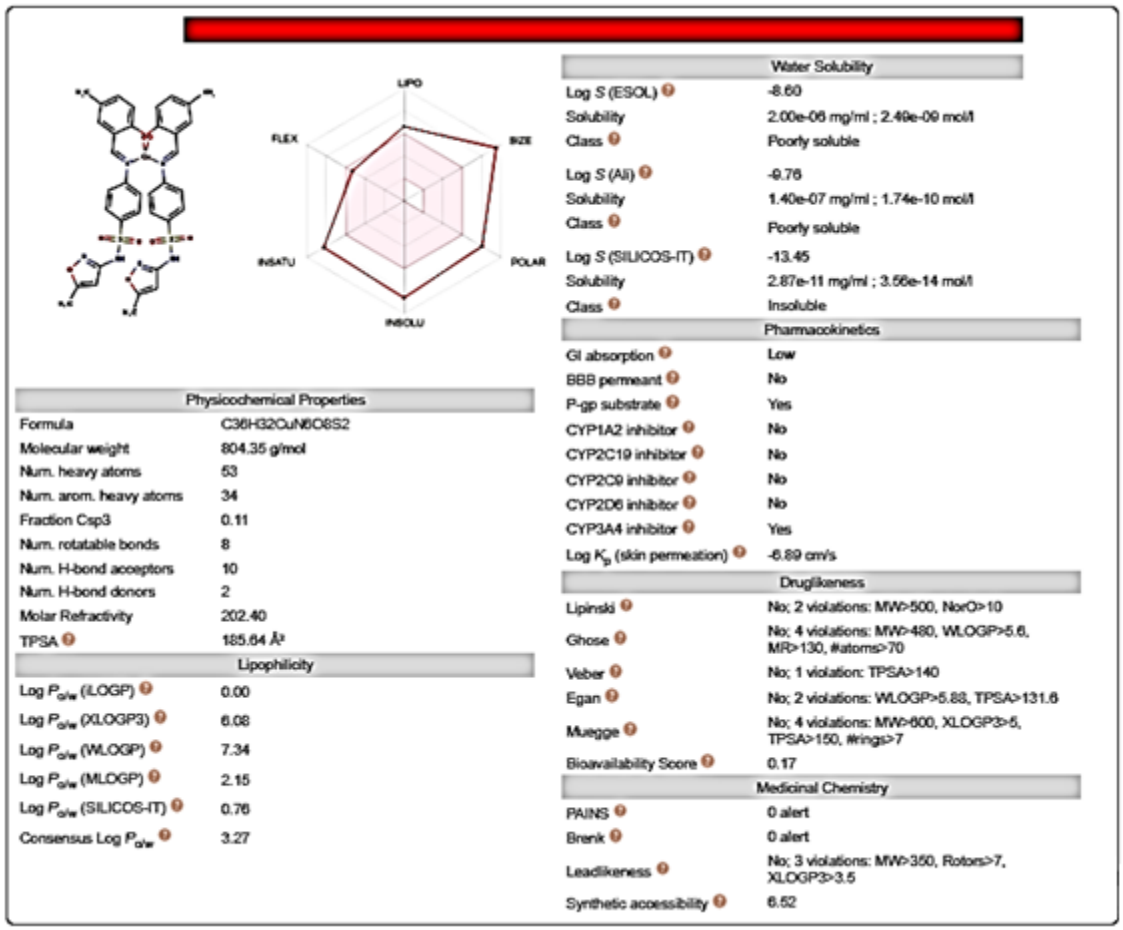
İlaç adayı bileşik olan $Pd(L)_2$ kompleksi, medisinal kimya açısından; PAINS, Brernk, Lead-likeness ve sentetik erişilebilirlik açısından değerlendirildiğinde; PAINS ve Brenk'de uyarı vermediği, Lead-likeness'e göre ise üç (3) uyarı verdiği görülmektedir. Sentetik erişilebilirlik, ilaç benzeri moleküllerin sentez kolaylığının bir ölçüsüdür. Sentetik erişilebilirliğinin 1 (yapımı kolay) ile 10 (yapılması çok zor) arasında bir puan olarak değerlendirilmektedir. $Pd(L)_2$ kompleksinin sentetik erişilebilirlik skorunun 6,52 olduğu hesaplanmıştır.



Şekil 4.18 $Pd(L)_2$ kompleksine ait BOILED-Egg grafiksel çıktı

4.6.3 $Cu(L)_2$ kompleksinin ADME ve hedef tahmini sonuçları

Şekil 4.19'daki biyoyararlanım radarı grafiğine bakıldığında $Cu(L)_2$ kompleksinin, FLEX (esneklik) özelliğinin pembe alan içerisinde olduğu, diğer özellikler de ise küçük sapmalar görülmektedir.



Şekil 4.19 $Cu(L)_2$ kompleksine ligandına ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

$Cu(L)_2$ kompleksi fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirildiğinde; moleküler ağırlığının 804,35 g/mol olduğu görülmektedir. Bu değer ilaç olabilme sınırları (150 g/mol <MW<500 g/mol) değerinden biraz yüksektir. POLAR (polarite), 20 $Å^2$<TPSA <130 $Å^2$ aralığından biraz yüksek bir TPSA değeri 185,64 $Å^2$ olarak hesaplanmıştır.

Lipofilisite, su ve lipid ortamı arasındaki dağılmadır. İlaç molekülleri, hedef bölgelerine ulaşmak için bağırsak, deri ve kan-beyin bariyeri gibi çeşitli biyolojik membranları geçmek zorundadır. Bundan dolayı bir bileşiğin belirli oranlarda hem suda hem yağda çözünmesi gerekmektedir (Mermer and Alyar 2022). Şekil 4.19'da verilen lipofilisite çeşitleri farklı kişiler tarafından farklı matematiksel eşitlikler kullanılarak elde edilmiş lipofilisite çeşitleridir. $Cu(L)_2$ kompleksinin CLogPo/w (ortalama lipofilisite) değeri 3,27 olarak hesaplanmıştır.

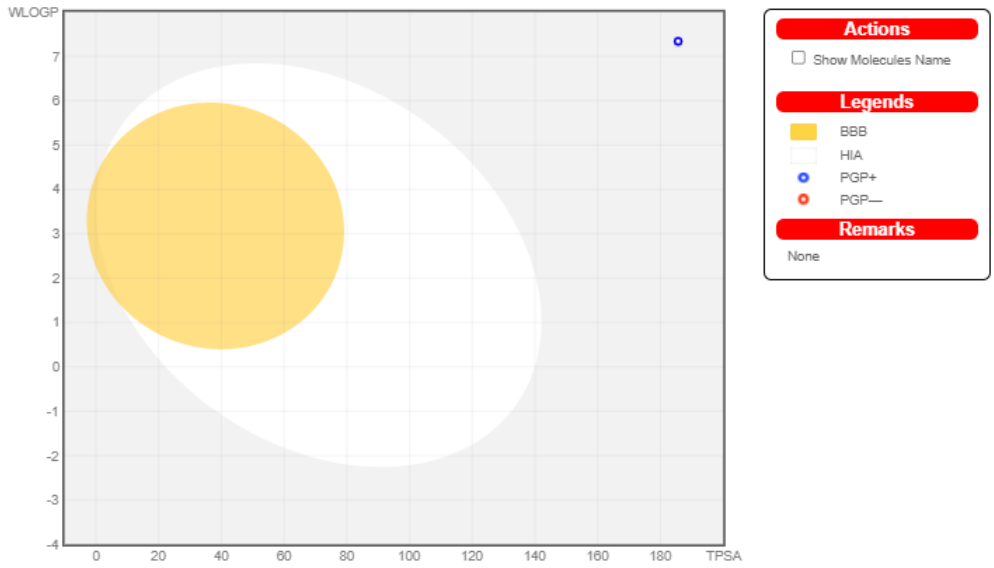
Çözünürlük ilaç geliştirme çalışmalarında temel öneme sahip özelliklerdendir. Bunun nedeni ise ilaç molekülü hedefine ulaşabilmek için çözünür özellikte olmasından kaynaklanmaktadır. logSw, verilen karışımda çözünebilen maksimum ilaç miktarı olarak tanımlanmaktadır. Şekil 4.19 incelendiğinde $Cu(L)_2$ kompleksi çözünürlüğünün, ilk iki çözünürlük türüne güre düşük derecede çözünür (poorly soluble), son çözünürlük türüne göre çözünmediği (insoluble) görülmektedir.

$Cu(L)_2$ kompleksi farmakokinetik olarak da incelenmiştir. Sitokrom P450 (CYP) inhibitörleri, karaciğerde bulunan ve birçok ilacın metabolizmasından sorumlu olan önemli enzimlerdir. Bu nedenle, belirli bir bileşiğin bir sitokrom P450 substratı olup olmayacağının değerlendirilmesi önemlidir. İlaç metabolizmasından sorumlu iki ana izoformu 2D6 ve 3A4'tür. Beş tane ana sitokrom izoformunun (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) substratı olduğu tahmin edilmektedir. Şekil 4.19'a göre $Cu(L)_2$ kompleksinin CYP3A4 izoformlarının inhibitörü olduğu söylenebilir.

Şekil 4.20'de verilen BOILED-Egg grafiğinde ADME parametreleri olan GI (gastrointestinal absorpsiyonu) ve BBB (kan-beyin bariyeri) tahmin edilmiştir. Bu gösterimde sarı bölge muhtemel BBB geçirgenliği için, beyaz bölge ise muhtemel GI emilimi için olan alanlar içermektedir. Bunun yanında mavi noktalar (PGP+), P-gp aktif olarak substratı olduğunu ve kırmızı noktalar (PGP-) P-gp'nin substratı olmadığını göstermektedir. İncelenen $Cu(L)_2$ kompleksinin dış gri bölgede çıkması, düşük emilim ve düşük beyin geçirgenliğine sahip olacağının ve mavi noktaya sahip olması (PGP+) P-gp'nin substratı olduğunun tahmin edildiği anlamına gelmektedir (Daina ve ark. 2016).

$Cu(L)_2$ kompleksi ilaç benzerliği açısından; büyük ilaç şirketlerinin tescilli ilaçlarının kalitesini artırmayı amaçlayarak kullandığı beş farklı filtereye (Lipinski (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia) ve Muegge (Bayer)) göre değerlendirilmiştir. $Cu(L)_2$ kompleksinin Lipinski'ye göre 2, Ghose'ye göre 4, Veber'e göre 1, Egan'a göre 2 ve Muegge filtrelerine göre ise 4'er ihlali olduğu görülmektedir.

İlaç adayı bileşik olan $Cu(L)_2$ kompleksi, medisinal kimya açısından; PAINS, Brernk, Lead-likeness ve sentetik erişilebilirlik açısından değerlendirildiğinde; PAINS ve Brenk'de uyarı vermediği, Lead-likeness'e göre ise üç (3) uyarı verdiği görülmektedir. Sentetik erişilebilirlik, ilaç benzeri moleküllerin sentez kolaylığının bir ölçüsüdür. Sentetik erişilebilirliğinin 1 (yapımı kolay) ile 10 (yapılması çok zor) arasında bir puan olarak değerlendirilmektedir. $Pd(L)_2$ kompleksinin sentetik erişilebilirlik skorunun 6,52 olduğu hesaplanmıştır.



Şekil 4.20 $Cu(L)_2$ kompleksine ait BOILED-Egg grafiksel çıktı

5. SONUÇ

Bu tez çalışmasında TÜBİTAK projesi kapsamında sentezlenip yapısı deneysel metodlarla daha önceden aydınlatılmış olan 2-hidroksi-5-metilbenzaldehit sülfametoksazol Schiff bazı (L), bis (2-hidroksi-5-metil benzaldehit sülfa metoksazol) paladyum (II) ve bis (2-hidroksi-5-metilbenzaldehit sülfa metoksazol) bakır (II) komplekslerinin yapıları DFT/B3LYP/6-311G**(d,p) metoduyla optimize edilerek en düşük enerjili yapıları elde edilmiştir. Bileşiklerin teorik olarak hesaplanan spektroskopik verilerinin deneysel verilerle uyumlu oldukları belirlenmiştir. Ayrıca bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel, HOMO-LUMO ve bazı elektronik parametreleri de hesaplanarak diğer teorik özelliklerinin belirlenmesi çalışmalarına katkı sağlanmıştır.

Bileşiklerin vücuda alındıktan sonraki göstermiş olduğu etkileşimlerin belirlenmesi için, hesaplanmış ve deneysel olarak belirlenmiş fizikokimyasal özellikerin birleşimini gösteren kurallara ihtiyaç duyulmaktadır. Lipinski Kuralları bunlardan birisidir. Lipinski'nin beş kuralı (Lipinski's Rule of Five) bileşiklerin ilaç benzerliğini (drug likeness) veya belirli farmakolojik ve biyolojik aktifliğe sahip bileşiklerin ilaç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektedir. 1997' de Christopher A. Lipinski'nin ilaçlar üzerine yaptığı gözlemler sonucunu formüle etmiştir. Lipinski kuralları daha çok ilaç tasarımında önder (lead) bileşiklerin optimize edilmesinde kullanılır. Bu kurallara uygun olarak önder bileşiğin molekül yapısında modifikasyonlar yapılarak moleküllerin aktifliği, seçiciliği ve ilaç-benzer özellikleri arttırılabilmektedir (Lipinski et al. 2001). Lipinski' ye göre oral ilaçlarda bulunan özellikler şunlar olmalıdır:

1) Hidrojen bağı verici (donör) sayısı 5'den fazla olmamalı (OH ve NH grupları)
2) Hidrojen bağı alıcı (akseptör) sayısı 10'dan fazla olmamalı (N ve O atomları)
3) Molekül ağırlığı 500 g/mol küçük olmalı.
4) Log P değeri 5'den küçük olmalı.
5) Dönebilen bağ sayısı 5'den küçük olmalı.

Bileşiklere ait fizikokimyasal ve farmakokinetik parametreler hesaplanmış SwissADME ile hasaplanmış, ilaç benzerlik analizi ise Lipinski kuralları yanı sıra birçok parametre ile

karşılaştırılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ADME ve ilaç benzerlik parametrelerinden hareketle, Schiff bazı ligandının hesaplanan değerlerinin komplekslere oranla tüm parametrelerinin göre kabul edilebilir sınırlarda olduğu belirlendiğinden, bu molekülün alanla ilgili daha kapsamlı çalışmalarda kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Akyüz, S. 2015. Yoğunluk fonksiyon teorisi yardımı ile 5-[2-(trifluoromethyl) phenyl] furfural molekülünün FT-IR, FT-raman, UV ve NMR hesaplamalarının deneysel ve teorik çalışmaları. Yüksek Lisans Tezi, Ahi Evran Üniversitesi, 71 sayfa, Kırşehir.

Avcı, D. 2009. Heteroatom içeren bazı aromatik moleküllerin lineer olmayan optik ve spektroskopik özelliklerinin teorik olarak incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi, 183 sayfa, Ankara.

Aydoğdu, Ş. 2017. Sülfonamidlerin kuantum kimyasal reaktivite indislerinin yoğunluk fonksiyonel yöntemi (DFT) ile hesaplanması. Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, 185 sayfa, İstanbul**.**

Baell, J.B., Holloway, G.A. 2010. New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) from screening libraries and for their exclusion in bioassays. Journal of Medicinal Chemistry, 53(7): 2719-2740.

Baykan, A.Z. 2019. Dikarboksisulfonamid türevlerinin sentezi ve karbonik anhidraz (HCA_1 ve HCA_2) enzimleri üzerine etkisinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, 92 sayfa, Ağrı.

Blanco, F., Alkorta, I. and Elguero, J. 2007. Statistical analysis of (13)C and (15) N NMR chemical shifts from GIAO/B3LYP/6-311 ++ G** calculated absolute shieldings. Magnetic Resonance in Chemistry, 45: 797-800.

Brenk, R., Schipani A., James D., Krasowski, A., Gilbert, I. H., Frearson, J. and Wyatt, P. G. 2008. Lessons learnt from assembling screening libraries for drug discovery for neglected diseases. ChemMedChem 3(3): 435-444.

Bülbül, B.A. 2015. Pridoksin ve Trimethoprim moleküllerinin Ab-initio HF ve Yoğunluk fonksiyonu teorisi (DFT) ile konformasyon analizi ve titreşim frekans ve kiplerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, 147 sayfa, İstanbul.

Daina, A., Michielin, O., Zoete, V. 2014. iLOGP: A simple, robust and efficient description of *n*-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. Journal of Chemical Information and Modeling, 54(12): 3284-3301.

Daina, A., Zoete, V. 2016. A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. ChemMedChem, 11: 1117-1121.

Daina, A, Michielin, O., Zoete, V. (2017) SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Scientific Reports, 7: 1-13.

Davis, A.M., Teague, S.J. 1999. Hydrogen bonding, hydrophobic interactions, and failure of the rigid receptor hypothesis. Angewandte Chemie - International Edition, 38 (6): 736-749.

Dervişoğlu, C. 2020. Kanabinoidlerin sistemi enzimlerine bağlanma potansiyellerinin moleküler doking ile incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, 197 sayfa, İstanbul.

Pires, D. E. V., Blundell, T. L. and Ascher, D. B. 2015. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. J. Med. Chem., 2015 May 58(9): 4066-4072.

Fock, V. 1930. Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörper problems. Zeitschrift für Physik, 61(1-2): 126-148.

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.

Hall, G. G. 1951. The molecular orbital theory of chemical valency VIII. A method of calculating ionization potentials. Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences, 205(1083): 541-552.

Hartree, D. R. 1928. The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field. Part I. Theory and methods. Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, Cambridge University Press, pp. 89-110.

Kayalı, E. 2018. 5-Nitro-2-furaldehydemethanesulfonylhydrazone molekülünün yapısının teorik metotlarla aydınlatılması ve çizgisel olmayan optik özelliklerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çankırı Karatekin Üniversitesi, 61 sayfa, Çankırı.

Kılınç, A. 2010. Bazı oksim bileşiklerinin geometri optimizasyonu hesaplamalarında en uygun Gaussian baz seterinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, 51 sayfa, Konya.

Kolaczek, A., Fusiarz, I., Lawecka, J. and Branowska, D., 2014. Biological activity and synthesis of sulfonamide derivatives: A brief review. Chemik, 68(7): 620-628.

Kurnaz, B. 2021. Bazı yeni organik bileşiklerin tirosinaz ve alfa amilaz inhibisyon Potansiyellerinin in vitro ve in siliko olarak incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, 85 sayfa, Trabzon.

Kuşbazoğlu, M. 2017. 2- (triflorometil) benzoik asit molekülünün yapısal, spektroskopik ve fotofiziksel özelliklerinin deneysel ve kuramsal yöntemlerle incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi, 64 sayfa, Sakarya.

Kürüm, U. 2008. Bakır koordineli ftalosiyanin bileşiğinin optik sınırlama özelliklerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, 64 sayfa, Ankara.

Lavanya, R., 2017. Sulphonamides: a pharmaceutical review. International Journal of Pharmaceutical Science Invention, 6(2): 1-3.

Papadopoulos, M. G., Sadlej, A. J. And Leszczynski, J. 2006. Non-linear optical properties of matter. Springer, Dordrecht, The Netherlands, 676p.

Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J. 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drugdiscovery and development settings. Adv. Drug Del. Rev., 46(1-3): 3-26.

Mermer, A., Alyar, S. 2022. Synthesis, characterization, DFT calculation, antioxidant activity, ADMET and molecular docking of thiosemicarbazide derivatives and their Cu II) complexes. Chemico-Biological Interactions, 351: 109742.

Moeker, J., Peat, T. S., Bornaghi, L. F., Vullo, D., Supuran, C. T. and Poulsen, S. A., 2014. Cyclic secondary sulfonamides: unusually good inhibitors of cancerrelated carbonic anhydrase enzymes. Journal of Medicinal Chemistry, 57(8): 3522-3531.

Parr, R.G., Pearson,R.G., 1983. Companion parameter to absolute electronegativity. Journal of the American Chemical Society, 105: 7512-7516.

Pearson, R.G., Chem, J. 2005. Chemical hardness and density functional theory. Journal of Chemical Sciences, 117: 369–377.

Roothaan, C. C. J. 1951. New developments in molecular orbital theory. Reviews of modern physics, 23:2, 69.

Sayhan, S. 2019. Investigation of hydrogen storage capabilities and related properties of various nano-materials by using computatıonal chemistry methods. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, 110 sayfa, İzmir.

Sevindi, Y. 2017. Aspartamın yapay reseptörlere dayalı moleküler baskılı polimerleri ve moleküler modellenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi, 42 sayfa, Tekirdağ.

Silva, A.M.S., Sousa, R.M.S., Jimeno, M.L., Blanco, F. and Alkorta, I. 2008. Experimental measurements and theoretical calculations of the chemical shifts and coupling constants of three azines (benzalazine, acetophenoneazine and cinnamaldazine). Magnetic Resonance in Chemistry, 46: 859-864.

Sköld, O. 2000. Sulfonamide resistance: Mechanisms and trends Drug. Resistance Updates, pp. 155-160.

Śledź, P., Caflisch, A. 2018. Protein structure-based drug design: from docking to molecular dynamics. Current Opinion in Structural Biology, 48: 93-102.

Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., Lowe, E.W. 2014. Computational methods in drug discovery. Pharmacological Reviews, 66(1): 334-395.

SwissADME, http://www.swissadme.ch/, 2019.

Şen, T. 2019. Ticari kullanıma sahip sülfonamid ilaçlarından türetilmiş Schiff bazlarının sentezi, yapılarının aydınlatılması ve DFT çalışmaları. Yüksek Lisans Tezi, Çankırı Karatekin Üniversitesi, 52 sayfa, Çankırı.

Tezer, D.A. 2011. Bazı gerilimli halkalı allenlerin vcd ve nmr spektrumlarının hesapsal yöntemlerle incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, 110 sayfa, Balıkesir.

Öztürk, E., Turhan Irak, Z., Gümüş, S. 2019. (E) -2- (Fenilimino) metil Fenol Molekülünün Teorik Olarak İncelenmesi. Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 9(1): 410-411.

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: 1044–1048.

Yılmaz, Z. N. 2021. İmin grubu içeren yeni bir molekülün sentezi, karakterizasyonu, kuramsal, adme ve moleküler kenetlenme özelliklerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, 74 sayfa, Isparta.

Yüksel, Z. 2020. Elektronların beyin, göğüs ve göz dokuları ile etkileşimi ve doz hesabı. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 88 sayfa, Samsun.

Yoğurtçu, E. 2021. N Donör atomlu hazır ligandlar ile sentezlenen antimon III bileşiklerinin elektronik ve titreşimsel özelliklerinin incelenmesi ve SQM analizi. Yüksek Lisans Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi, 48 sayfa, Hatay.

EKLER

EK 1. Bileşiklere ait tahmin edilmiş fizikokimyasal özellikleri

EK 2. Lipofilisite

EK 3. Suda çözünürlük

EK 4. Farmakokinetik özellikleri

EK 5. İlaç benzerliği

EK 6. Medisinal kimya

EK 1. Bileşiklere ait tahmin edilmiş fizikokimyasal özellikleri

Özellikler	**Bileşikler**		
	L	**$Pd(L)_2$**	**$Cu(L)_2$**
Mol ağırlığı (g/mol)	371,41	847,22	804,35
Atom sayısı	26	53	53
Aromatik atom sayısı	17	34	34
Fraction Csp3	0,11	0,11	0,11
Dönebilen bağ sayısı	5	8	8
H-bağ akseptör sayısı	6	10	10
H-bağ donör sayısı	2	2	2
Molar kırılma	99,27	202,40	202,40
TPSA ($Å^2$)	113,17	185,64	185,34
Log P	3,43	-2,35	-2,74

EK 2. Lipofilisite

Lipofilisite	**Bileşikler**		
	L	**$Pd(L)_2$**	**$Cu(L)_2$**
Log Po/w (iLOGP)	2,27	0,00	0,00
Log Po/w (XLOGP3)	2,88	6,08	6,08
Log Po/w (WLOGP)	4,44	7,34	734
Log Po/w (MLOGP)	1,52	2,15	2,15
Log Po/w (SILICOS-IT)	2,84	1,03	0,76
Consensus Po/w	2,79	3,32	3,27

EK 3. Suda çözünürlük

Suda çözünürlük	**Bileşikler**		
	L	**$Pd(L)_2$**	**$Cu(L)_2$**
Log S (ESOL)	2,88e-0,2;7,74e-0,5	1,14e-0,6;135e-0,9	2,00e-0,6;2,49e-0,9
Çözünürlük(mg/mL; mol/L)			
Class	Orta çözünürlük	Zayıf çözünürlük	Zayıf çözünürlük
Log S (Ali)	4,50e-0,3;1,21e-0,5	1,48e-07;1,74e10	1,40e-0,7;1,74e-10
Çözünürlük(mg/mL; mol/L)			
Class	Orta çözünürlük	Zayıf çözünürlük	Zayıf çözünürlük
Log S (SILICOS-IT)	1,21e-0,4;3,25e-0,7	2,52e-11;2,98e-14	2,87e-11;3,56-14
Çözünürlük(mg/mL; mol/L)			
Class	Zayıf çözünürlük	Çözünmez	Çözünmez

EK 4. Farmakokinetik özellikleri

Farmakokinetik	**Bileşikler**		
	L	**$Pd(L)_2$**	**$Cu(L)_2$**
GI emilimi	Yüksek	Düşük	Düşük
BBB geçirgenliği	Yok	Yok	Yok
P-gp substratı	Yok	Var	Var
CYP1A2 inhibitörü	Yok	Yok	Yok
CYP2C19 inhibitörü	Yok	Yok	Yok
CYP2C9 inhibitörü	Var	Yok	Yok
CYP2D6 inhibitörü	Yok	Yok	Yok
CYP3A4 inhibitörü	Yok	Var	Var
Deri geçirgenliği, cm/s)	Yok	-7,15	-6,89

EK 5. İlaç benzerliği

İlaç benzerliği	**Bileşikler**		
	L	**$Pd(L)_2$**	**$Cu(L)_2$**
Lipinski	Evet	No: 2 ihlaller: MW>500 NveyaO>10	No: 2 ihlaller: MW>500 Nveya O>10
Ghose	Evet	No: 4 ihlaller: MW>480 WLOGP>5,6 MR>130 #atom>70	No: 4 ihlaller: MW>480 WLOGP>5,6 MR>130 #atom>70
Veber	Evet	No: 1 ihlaller: TPSA>140	No: 1 ihlaller:TPSA>140
Egan	Evet	No: 2 ihlaller:WLOGP>5,88 TPSA>131,6	No: 2 ihlaller:WLOGP>5,88 TPSA>131,6
Muegge	Evet	No: 4 ihlaller: MW<600 XLOGP3>5 TPSA>150 #halka>7	No: 4 ihlaller: MW<600 XLOGP3>5 TPSA>150 #halka>7
Biyoyararlanım puanı	0,55	0,17	0,17

EK 6. Medisinal kimya

Medisinal kimya	**Bileşikler**		
	L	**$Pd(L)_2$**	**$Cu(L)_2$**
PAINS	0 uyarı	0 uyarı	0 uyarı
Brenk	1 uyarı: imine_1	0 uyarı	0 uyarı
Lead-likeness	No: 1 ihlaller: MW>350	No: 3 ihlaller: MW>350, Rotors>7, XLOGP3>3,5	No: 3 ihlaller: MW>350 Rotors>7 XLOGP3>3,5
Sentetik erişilebilirlik	3,39	6,52	6,52

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Cemil ORHAN

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı	2022
Lisans	Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Kimya Bölümü	1984-1988

İş Deneyimi

Yıl	**Kurum**	**Görev**
1989 -Halen	Milli Eğitim Bakanlığı	Kimya Öğretmeni

Akademik Aktiviteler

1. Alyar S., Alyar H., **Orhan C.,** 2021. Spectroscopic and ADME properties of some sulfa compounds, LAP Lambert Academic Publishing, ISBN: 978-620-4-72951-0