ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI SÜLFA İLAÇLARININ SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, ADME ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Yusuf Barış KESLER

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2022

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Yusuf Barış KESLER tarafından hazırlanan **"Bazı Sülfa İlaçlarının Sentezi, Karakterizasyonu, ADME Özelliklerinin İncelenmesi"** adlı tez çalışması adlı tez çalışması 02.08.2022 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 **"Bazı Sülfa İlaçlarının Sentezi, Karakterizasyonu, 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 (02/08/2022).

Yusuf Barış KESLER

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI SÜLFA İLAÇLARININ SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, ADME ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Yusuf Barış KESLER

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Saliha ALYAR

ADME çalışmaları; bileşiklerin ilaç adayı olabilmesi için sahip olması gereken farmakolojik ve toksikolojik özelliklerinin hesaplanmasını sağlayarak ilaç olup olamayacakları konusunda bir öngörüde bulunmamızı sağlamaktadır. İlaç tasarımına yönelik hesaplamalı yaklaşım, bileşiklerin çeşitli moleküler analizlere tabi tutulma süresini ve maliyetini azaltmada fayda sağlamaktadır. Bu çalışmada, furan-2-karboksaldehit bütansülfonilhidrazon (L1), 5-metil-2-furaldehit bütansülfonil hidrazon (L2), 2-asetilfuran bütansülfonil hidrazon (L3) ve 2-asetil-5-metilfuran bütansülfonil hidrazon (L4) olmak üzere dört sülfonamid türevi Schiff bazı sentezlenerek yapıları element analizi, ^{1}H NMR, ^{13}CNMR, FT-IR ve LCMS yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Ligandların yapı aydınlatmasında kulanılan NMR kimyasal kaymaları ayrıca DFT/B3LYP/6-31G** (d, p) /GIAO metoduyla da hesaplanarak işaretleme yapılmış ve deneysel verilerle kıyaslanmıştır. Bileşiklerin HOMO-LUMO enerjileri ve çeşitli elektronik parametreleri DFT/B3LYP/6-31G** (d, p) metodu ile hesaplanmış ve ligandların reaksiyona girme eğilimleri ve biyolojik ajanlarla etkileşimleri araştırılmıştır. Ligandların çizgisel olmayan optik özellikleri (NLO) ise DFT/B3LYP/6-311G**(d, p) metoduyla hesaplanmıştır. Hesaplanan NLO özelliklerine göre bileşikler referans madde olan üreye göre 6,01-12,57 kez daha büyük etki göstermiştir. Çalışmada ayrıca bu bileşiklerin ilaç olabilme özelliklerinin hesaplandığı ADME çalışmaları yapılmıştır. Sonuçlara göre, Schiff bazı ligandlarının insiliko ADME özelliklerini sağlayarak ilaç olabilme potansiyeline sahip olduğunu gösterdiği görülmüştür.

2022, 82 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Sülfonamitler, Schiff bazı, Biyolojik aktivite, DFT, ADME

ABSTRACT

Master of Science Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, INVESTIGATION OF ADME PROPERTIES OF SOME SULFA DRUGS

Yusuf Barış KESLER

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

Advisor: Prof. Dr. Saliha ALYAR

ADME studies; it enables us to make a prediction about whether they can be drugs by providing the calculation of the pharmacological and toxicological properties that the compounds must have in order to be a drug candidate. The computational approach to drug design is beneficial in reducing the time and cost of subjecting compounds to various molecular analyzes. In this study, four types of furan-2-carboxaldehyde butanesulfonylhydrazone (L1), 5-methyl-2-furaldehyde butanesulfonyl hydrazone (L2), 2-acetylfuran butanesulfonyl hydrazone (L3) and 2-acetyl-5-methylfuran butansulfonyl hydrazone (L4) sulfonamide derivative Schiff base were synthesized and their structures were elucidated by elemental analysis, ^{1}H NMR, ^{13}CNMR, FT-IR and LCMS methods. The NMR chemical shifts of the ligands used in the structural illumination were also calculated by the DFT/B3LYP/6-31G** (d, p) /GIAO method and compared with the experimental data. The HOMO-LUMO energies and various electronic parameters of the compounds were calculated by the DFT/B3LYP/6-31G** (d, p) method and the reaction tendencies of the ligands and their interactions with biological agents were investigated. The nonlinear optical properties (NLO) of the ligands were calculated by the DFT/B3LYP/6-311G**(d, p) method. According to the calculated NLO properties, the compounds showed a greater effect of 6.01-12.57 times than the reference substance urea. In addition, ADME studies were carried out in which the drug properties of these compounds were calculated. According to the results, it was seen that Schiff base ligands have the potential to be drugs by providing insilico ADME properties.

2022, 82 pages

Keywords: Sulfonamides, Schiff base, Biological Activity, activity, DFT, ADME

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans öğrenimim süresince çalışmalarımın her aşamasında bana sürekli destek olan ve hiçbir konuda yardımını esirgemeyen çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Saliha ALYAR' a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Yusuf Barış KESLER
Çankırı, Ağustos 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 6
2.1 Sülfonamidler 6
2.1.1 Kimyasal yapısı ve etki mekanizması 7
2.1.2 Sülfonamidlerin etki süreleri 9
2.2 Molekül Modelleme 10
2.3 Non-Linear Optik (NLO) Özellikler 13
2.4 ADME Özellikleri 14
3. MATERYAL VE YÖNTEM 16
3.1 Materyaller 16
3.2 Yapı Analizinde Kullanılan Cihazlar 16
3.3 Teorik Hesaplamalar 16
3.4 ADME Hesaplamaları 16
4. DENEYSEL BÖLÜM 18
4.1 Ligantların Sentezi 18
4.1.1 Furan-2-karboksaldehit bütansülfonil hidrazon (L1) 18
4.1.2 5-metil-2-furaldehit bütansülfonil hidrazon (L2) 19
4.1.3 2-asetilfuran bütansülfonil hidrazon (L3) 19
4.1.4 2-asetil-5-metilfuran bütansülfonil hidrazon (L4) 20
5. BULGULAR VE TARTIŞMA 22
5.1 Ligandların Yapılarının Aydınlatılması 22
5.1.1 Furan-2-karboksaldehit bütansülfonilhidrazon (L1) 22

5.1.2 5-metil-2-furaldehit bütansülfonil hidrazon (L2)..... 29
5.1.3 2-asetilfuran bütansülfonil hidrazon (L3)..... 33
5.1.4 2-asetil-5-metilfuran bütansülfonil hidrazon (L4) 39
5.2 Bileşiklerin Elektronik Özellikleri..... 49
5.1.2 Molekül orbital yapıların incelenmesi..... 49
5.2.2 Elektrostatik potansiyel yüzey haritası (MEP)..... 49
5.3 Non-Lineer Optik Özellikler (NLO)..... 52
5.4 ADME Çalışmaları 54
5.4.1 L1 ligandının ADME ve hedef tahmini sonuçları 55
5.4.2 L2 ligandının ADME ve hedef tahmini sonuçları 58
5.4.3 L3 ligandının ADME ve hedef tahmini sonuçları 61
5.4.4 L4 ligandının ADME ve hedef tahmini sonuçları 64
6. SONUÇ..... 68
KAYNAKLAR 70
EKLER..... 75
ÖZGEÇMİŞ..... 82

SİMGELER DİZİNİ

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

KISALTMALAR DİZİNİ

BBB	Kan-beyin bariyeri
DFT	Yoğunluk fonksiyonel teorisi
eV	Elektronvolt
GI	Gastrointestinal
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-gp	Geçirgenlik glikoproteini
S	Kimyasal yumuşaklık
TPSA	Topolojik polar yüzey alanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 N=N (diazo) bağının kırılması sonucu sülfonamid oluşumu **1**
Şekil 1.2 L1 ligandının optimize edilmiş yapısı **4**
Şekil 1.3 L2 ligandının optimize edilmiş yapısı **5**
Şekil 1.4 L3 ligandının optimize edilmiş yapısı **5**
Şekil 1.5 L4 ligandının optimize edilmiş yapısı **5**
Şekil 2.1 (a) Prontosil, (b) Sülfanilamid **6**
Şekil 2.2 Sülfonamidin yapısı **7**
Şekil 2.3 Primer, sekonder ve tersiyer sülfonamidlerin genel yapısı **7**
Şekil 2.4 Sülfonamid ve PABA'nın yapısı **8**
Şekil 2.5 Sülfonamid türevi bileşiklerin yapısı **9**
Şekil 4.1 Ligantların genel sentez şeması **18**
Şekil 5.1 L1 ligandının optimize edilmiş yapısı **22**
Şekil 5.2 L1 ligandının ^{1}H NMR spektrumu **23**
Şekil 5.3 L1 ligandının ^{13}C NMR spektrumu **24**
Şekil 5.4 L1 ligandının denel IR spektrumu **27**
Şekil 5.5 L1 ligandının LC-MS spektrumu **28**
Şekil 5.6 L2 ligandının optimize edilmiş yapısı **29**
Şekil 5.7 L2 ligandının ^{1}H NMR spektrumu **30**
Şekil 5.8 L2 ligandının ^{13}C NMR spektrumu **31**
Şekil 5.9 L2 ligandının denel IR spektrumu **32**
Şekil 5.10 L2 ligandının LC-MS spektrumu **33**
Şekil 5.11 L3 ligandının optimize edilmiş yapısı **34**
Şekil 5.12 L3 ligandının ^{1}H NMR spektrumu **34**
Şekil 5.13 L3 ligandının ^{13}C NMR spektrumu **35**
Şekil 5.14 L3 ligandının denel IR spektrumu **38**
Şekil 5.15 L3 ligandının LC-MS spektrumu **39**
Şekil 5.16 L4 ligandının optimize edilmiş yapısı **40**
Şekil 5.17 L4 ligandının ^{1}H NMR spektrumu **40**
Şekil 5.18 L4 ligandının ^{13}C NMR spektrumu **41**
Şekil 5.19 L4 ligandının denel IR spektrumu **42**
Şekil 5.20 L4 ligandının LC-MS spektrumu **43**
Şekil 5.21 L1 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı **44**
Şekil 5.22 L2 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı **45**
Şekil 5.23 L3 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı **46**
Şekil 5.24 L4 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı **46**
Şekil 5.25 L1 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi **50**
Şekil 5.26 L2 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi **51**
Şekil 5.27 L3 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi **51**
Şekil 5.28 L4 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi **52**

Şekil 5.29 L1 ligandına ait tahmin edilmiş ADME özellikleri **56**
Şekil 5.30 L1 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı..... **58**
Şekil 5.31 L2 ligandına ait tahmin edilmiş ADME özellikleri **59**
Şekil 5.32 L2 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı..... **61**
Şekil 5.33 L3 ligandına ait tahmin edilmiş ADME özellikleri **62**
Şekil 5.34 L3 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı..... **64**
Şekil 5.35 L4 ligandına ait tahmin edilmiş ADME özellikleri **65**
Şekil 5.36 L4 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı..... **67**

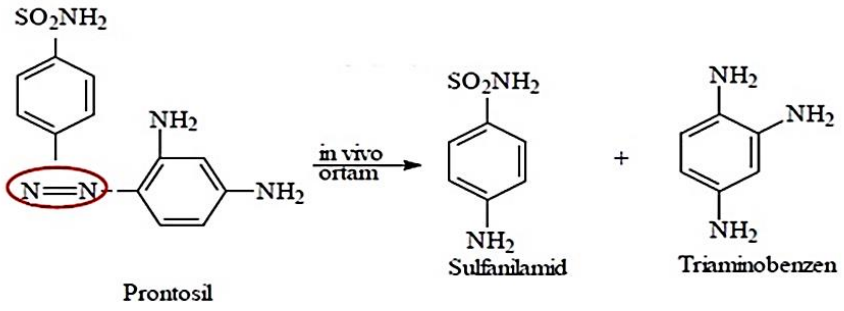
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1 Ligandlara ait fiziksel özellikler **21**
Çizelge 4.2 Ligandlara ait element analiz sonuçları **21**
Çizelge 5.1 L1 ve L2 Schiff bazı ligantlarının denel ve teorik ^{1}H kimyasal kayma değerleri δ(ppm) **25**
Çizelge 5.2 L1 ve L2 Schiff bazı ligantlarının denel ve teorik ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri δ(ppm) **26**
Çizelge 5.3 Schiff bazı ligandlarının denel titreşim frekansları (cm^{-1}) **24**
Çizelge 5.4 L3 ve L4 Schiff bazı ligantlarının denel ve teorik ^{1}H kimyasal kayma değerleri δ(ppm) **36**
Çizelge 5.5 L3 ve L4 Schiff bazı ligantlarının denel ve teorik ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri δ(ppm) **37**
Çizelge 5.6 L1 ligandının hesaplanan elektronik parametreleri **48**
Çizelge 5.7 L2 ligandının hesaplanan elektronik parametreleri **48**
Çizelge 5.8 L3 ligandının hesaplanan elektronik parametreleri **48**
Çizelge 5.9 L4 ligandının hesaplanan elektronik parametreleri **48**
Çizelge 5.10 Bileşiklerin DFT/B3LYP/6-311**G (d, p) teori seviyesindeki elektriksel dipol moment μ (D), ortalama polarize edilebilirlik <α> değerleri **53**
Çizelge 5.11 Bileşiklerin DFT/B3LYP/6-311**G (d, p) teori seviyesindeki elektriksel dipol moment μ (D), ilk polarize edilebilirlik βtot değerleri **54**
Çizelge 5.12 Biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal şartlar **55**

1. GİRİŞ

Sülfonamid ve türevleri ilk antimikrobiyal etki gösteren ilaç grubu içerisindedir ve "Sülfa ilaçları" olarak adlandırılmışlardır. Sülfa ilaçlar enfeksiyon tedavisinde kullanılan ilk ilaç grubudur. Sülfa ilaçları fazla sayıda bakteri ve mikroorganizma çeşitlerine karşı etkili antibiyotik sınıfına girmektedir. Sülfonamitlerin işlevi bakteri üremesini engellemektir. Yani sülfonamitler bakteriyostatiktir ve bakteriyostatik olmasını sağlayan kısım ise amino-benzen halkasıdır. Konsantrasyonun çok yüksek olduğu durumlarda ise etki etmiş olduğu bakteri hücresini yok edebilmektedirler. Boya endüstrisinde kullanılan anilin boyalarının bir artığı olan prontosil, sülfonamitlerin ilk kullanım formudur.

1930'larda yapılan çalışmalarda, sülfonamidlerin yapı etki ilişkileri incelendiğinde, N=N (diazo) bağının kırılması sonucu oluşan bileşiğin anti bakteriyel özellik gösterdiği bulunmuştur. 1936'da yapılan bir araştırmada, aktif bileşiğin Prontosil içindeki 4-aminobenzen sülfonamit olduğu sonucunu ortaya koymuştur (Şekil 1.1). İlerleyen zamanlarda sülfonamitlerin sayısız türevleri sentezlenmiştir (Plumpe 1996, Jensen *et al.* 1989, Hropot *et al.* 1996, Orita 1996). Bunun devamında sülfonamid ve türevleri antibiyotik olarak yaygın olarak kullanılmıştır. Sülfonamidler; idrar yolu ve üst solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere birçok enfeksiyon tedavisinde uygulanmışlardır (Hamilton 2015).



Şekil 1.1 N=N (diazo) bağının kırılması sonucu sülfonamid oluşumu

Sülfa ilaçların etki alanı oldukça kapsamlı olmakla beraber birçok hastalığın tedavisinde kullanılmışlardır. Fakat fazla kullanılması sonucunda çok yönlü direnç oluşmaktadır. Bu

da ilacın endikasyonlarını sınırlı hale getirmektedir. Dolayısıyla bir mikroorganizmaya karşı olan etkinliğinin, kullanılmadan önce değerlendirilmesi gerekmektedir. Sülfonamidlerin genel olarak Meningokok, Streptokok, Shigella, Golokok ve Stafilokok gibi gram negatif bakterilere etki oranı yüksektir. Riketsia, Proteus, Klebsiella, Salmonella ve E. coli gibi mikroorganizmalara karşı bakteriostatik etkileri zayıftır. Günümüzde ise bazı antibiyotiklerin kullanılması ile sülfa ilaçların etkisi azalmış olsa da halen birçok hastalığın tedavisinde etkin bir rol oynamaktadır (Al-Khodir 2015, Çınarlı *et al.* 2019). Bu tedavilerden bazıları;

- Yanık tedavisi (Mafenid)
- Göz kapağı enfeksiyonu ve konjonktivit tedavisi (Sülfasetamid)
- Bakteri enfeksiyonlarının tedavisi (Nokardia)
- Boğaz ve deri enfeksiyonları tedavisi (sülfapiridin) dir.

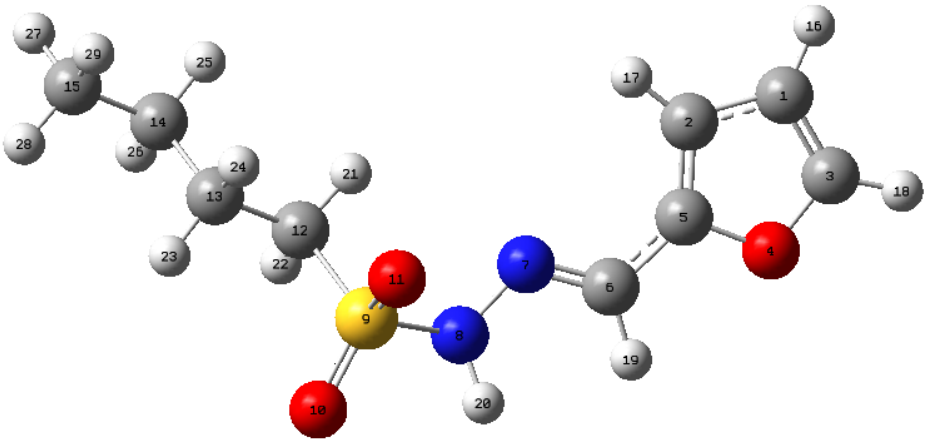
Yapılan araştırmalarda sülfonamidlerin antidiyabetik ve diüretik olarak kullanılabileceği anlaşılmıştır. Son yıllarda hızla gelişen ve günümüz teknolojisi ile kullanımı oldukça yaygınlaşan moleküler modelleme ile yaılan yapı-aktivite çalışmaları ile sülfonamidlerin önemli farmakaforlar olduğu anlaşılmıştır. Bunun üzerine yapılan çalışmalarlasülfonamitlerin birçok biyolojik aktiflik gösterdiği anlaşılınca gruba olan yönelim daha çok artmıştır. Pfizer tarafından piyasaya sürülen Sildenafil Sitrat- Viagra®, Searle /Pfizer firması tarafından satışa çıkartılan COX-2 inhibitörü olan ağrı kesici olarak osteoartris ve romatoid artritis tedavisinde kullanılan Celecoxib-Celebrex® ve Glaxo tarafından piyasaya sürülen Human Immunodeficiency Virus (HIV) virüsünün neden olduğu AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan Amprenavir-Agenerase® ilaçları piyasadaki etkin kullanımları ve göstermiş olduğu başarılar sülfonamid grubunun önemini ortaya koymuştur (Noss *et al.* 1999, Brock 2000, Penning *et al.* 1997, Adkins and Faulds 1998, Conway and Shafran 2000). Günümüzde oldukça yaygın görünen kanser hastalığının tedavisinde kullanılan kemoterapide sülfonamit grubunun önemi gittikçe arttığı gibi çok çeşitli hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Sülfonamitlerin antibiyotik olarak kullanımının yanı sıra bazı türevlerinin birçok tümör hücresinin büyümesini engelleyen güçlü inhibitörler olduğu belirlenmiştir (Scozzafava *et al.* 1999, Supuran and Scozzafava 2000). Sülfonamitlerin en güçlü inhibitör etkisi

gösterdiği enzim karbonik anhidraz (CA) olarak bilinmektedirler. Bu enzim bitki, hayvan ve insanlarda bulunur, karbonik asitin karbondioksite dönüşümünü katalizler. Karbonik anhidraz enziminin inhibisyonu ile diüretik, glokom, epilepsi, akut dağ hastalığı ve son yıllarda obezite ve kanser gibi hastalıkların tedavisi üzerine çok sayıda çalışmalar yapılmaktadır.

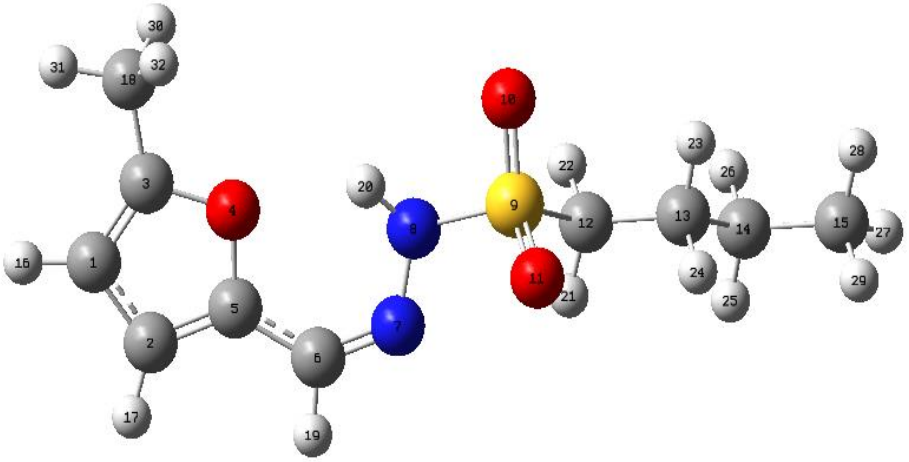
Bunun yanı sıra kullanıldığı diğer yerler ise; arthiris (eklem iltihabı), multiple skleroz tedavisi, trombin, miyokart enfarktüsü, inme (stroke) ve pulmoner emboli tedavisi, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve metastatik prostat kanseri tedavisi, uyku bozukluğu, depresyon ve şizofreni tedavisi, hyponatremia (su zehirlenmesi) tedavisi, kolesterol homeostatit ve kalsiyum homeostatik dengeleme tedavisidir (Tamura *et al.* 1998, Dauban and Dodd 2000, Newcombe 1955, Dodoff 1999, Ienco *et al.* 2002, Dodoff *et al.* 2002). Örneklerden görüldüğü üzere sülfa ilaçların etkin olduğu tedavilerin yelpazesi oldukça geniştir.

Bu çalışmada, Furan-2-karboksaldehit bütansülfonilhidrazon (L1), 5-metil-2-furaldehit bütansülfonil hidrazon (L2), 2-asetilfuran bütansülfonil hidrazon (L3) ve 2-Asetil-5-metilfuran bütansülfonil hidrazon (L4) olmak üzere dört sülfonamid Schiff bazı sentezlenerek yapıları element analizi, ^{1}H NMR, ^{13}CNMR, FT-IR ve LCMS yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır (Şekil 1.2-1.5). Ligandların yapı aydınlatmasında kulanılan NMR kimyasal kaymaları deneysel verileri desteklemek için DFT/B3LYP/6-31G** (d, p) /GIAO metoduyla da hesaplanarak işaretleme yaplmış ve deneysel verilerle kıyaslanmıştır. Bileşiklerin HOMO-LUMO enerjileri ve çeşitli elektronik parametreleri DFT/B3LYP/6-31G** (d, p) metodu ile hesaplanmış ve ligandların reaksiyona girme eğilimleri ve biyolojik ajanlarla etkileşimleri araştırılmıştır. Ligantların çizgisel olmayan optik özellikleri (NLO) ise DFT/B3LYP/6-311G**(d, p) metoduyla hesaplanmıştır.

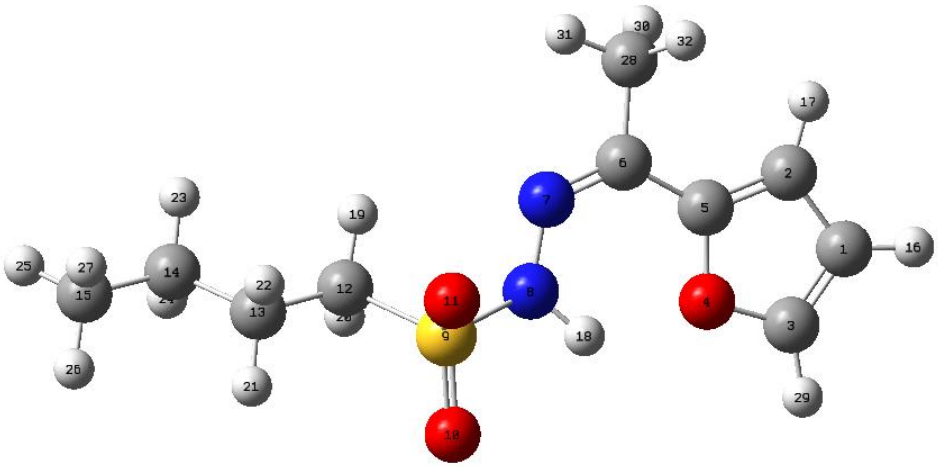
Çalışmanın devamında son olarak bu bileşiklerin ilaç olabilme özelliklerinin hesaplandığı ADME çalışmaları yapılmıştır.



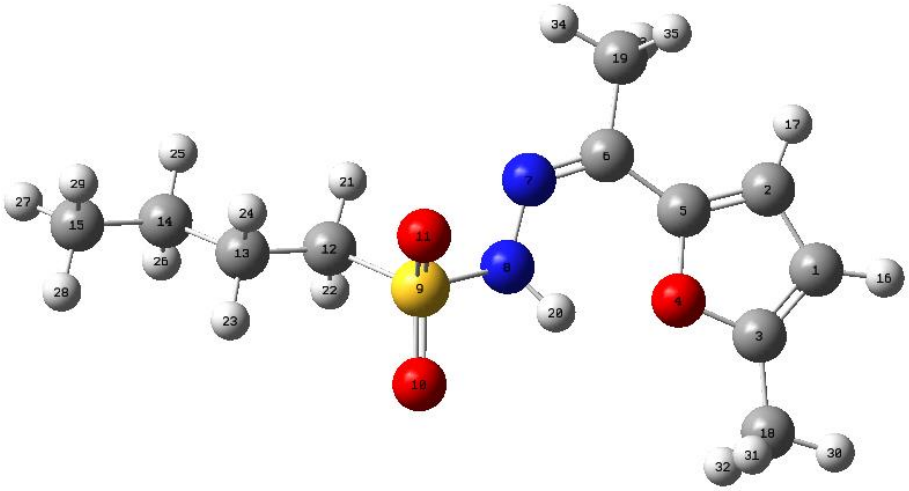
Şekil 1.2 L1 ligandının optimize edilmiş yapısı



Şekil 1.3 L2 ligandının optimize edilmiş yapısı



Şekil 1.4 L3 ligandının optimize edilmiş yapısı

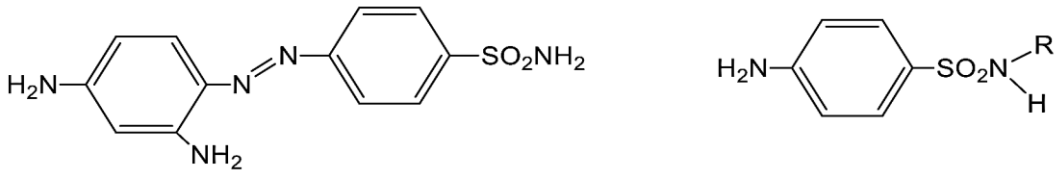


Şekil 1.5 L4 ligandının optimize edilmiş yapısı

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMA

2.1 Sülfonamidler

Molekül içindeki atom grupları olan farmakaforlar, reseptörle etkileşirler. Aynı zamanda molekülün biyolojik aktifliğinden de sorumlu olan gruplardır. -SO_2-NH grubu sülfonamidlerin farmakafor gruplarıdır. Sülfa ilaçları ilk kez 1930 larda keşfedildikten sonra, 1935'de Gerhard Domagk ve arkadaşları bu bileşiği hasta fareler üzerinde deneyerek Streptococcuslardan ileri gelen enfeksiyonların tedavisinde kullanılacağını göstermiştir. 1935 yılında, in vitro ortamda inaktif, in vivo ortamda ise antibakteriyel etkili bir bileşik olarak Prontosili (Şekil 2.1a) bulmuşlardır. Bundan sonraki gelişmeler aktiviteden sorumlu yapının sülfanilamiddir olduğu anlaşılmıştır (Şekil 2.1b). Domagk 1939'da kemoterapide ilk adım olarak kabul edilen bu keşiften dolayı Nobel Tıp ödülü almıştır. Daha sonraları aktifliklerini artırmak adına sülfonilamidlerin farmakafor grubuna çeşitli sübstitüenler takılarak sayısız türevleri sentezlenmiştir. Bu çalışmalar günümüzde de devam etmektedir (Alyar *et al.* 2019).



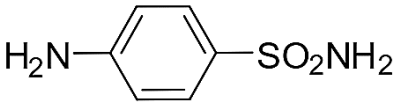
(a) **(b)**

Şekil 2.1 (a) Prontosil, (b) Sülfanilamid

Trimetoprim, metoprim, ormetoprim, aditoprim, pirimetamin gibi bir grup diamino pirimidin, tek başına kullanıldığında bakterilere karşı etkisinin çok az olduğu ve hızla direnç geliştirdiği görülmüştür. Ancak bu maddelerin sülfonamidlerle birleştirildiğinde çok daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu gibi güçlendirilmiş sülfonamid preparasyonlarına örne olarak, trimetoprim/sulfametoksazol (ko-trimoksazol), trimetoprim/sülfadiazin (birlikte-trimazin), trimetoprim/sülfadimetoksin (ko-trimoksin) ve ormetoprim/sülfadimetoksin verilebilir (Özbek *et al*. 2012).

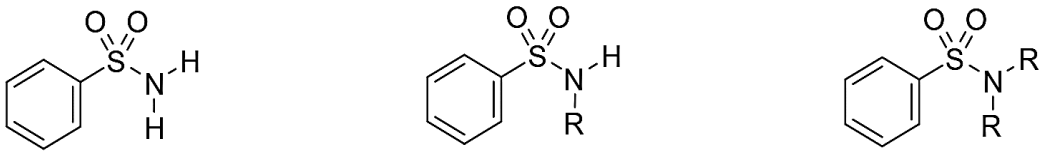
2.1.1 Sülfonamidlerin etki mekanizması

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

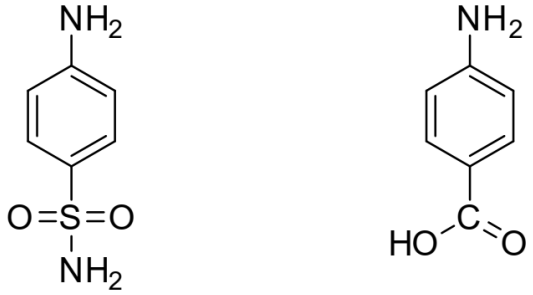
Sülfonamidin yapısında benzen halkası üzerindeki sülfonil grupları ve amino grubu birbirine göre 1. ve 4. karbonlara bağlı konumundadır. Molekülün fonksiyonel grubuna bağlı olan gruplar, molekülün etki gücüne etkisi ile gücü değiştirir. Moleküle aromatik molekül yerine başka alifatik halkaların kullanılması 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 ammin (–NH_2) yerine —NHOH, NO_2 ve –N=N gruplarının 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 ammin olarak sınıflandırılır (Şekil 2.3). H atomu bulundurmalarından dolayı primer ve sekonder sülfonamidler, asid özelliği taşırken, tersiyer sülfonamid ise H atomu bulundurmadığından asidik özellik göstermezler (Sleem *et al.* 2013).



Primer sülfonamid Sekonder sülfonamid Tersiyer sülfonamid

Şekil 2.3 Primer, sekonder ve tersiyer sülfonamidlerin genel yapısı

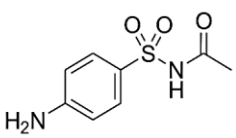
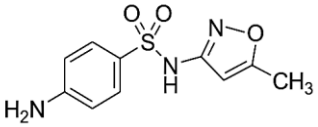
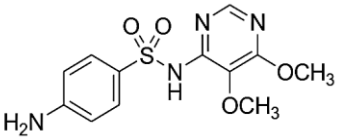
Alifatik olan sülfonamidler (benzen halkası içermeyen), gram (-) bakterilerinde gram (+)'dan daha etkili antibakteriyel aktiviteye sahiptir ancak karbon sayısının artması etki gücünün azalmasına neden olur (Shntaif *et al.* 2021). Sülfonamidlerin, para-aminobenzoik aside benzerlikleri, bakteriler üzerinde 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). 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 sentezini durdurarak bakterilere etki etmesini sağlar. PABA ve sülfonamid arasındaki yapı benzerliği Şekil 2.4'de gösterilmiştir.



Sülfonamid PABA

Şekil 2.4 Sülfonamid ve PABA'nın yapısı

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. 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 (Baykan 2019). Şekil 2.5'de bazı sülfonamid türevi bileşiklerin yapısı verilmiştir.

Sülfasetamid Sülfametoksazol Sülfadoksin

Şekil 2.5 Sülfonamid türevi bileşiklerin yapısı

2.1.2 Sülfonamidlerin etki süreleri

Genel olarak üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılan sistemik sülfonamidlerdir. Bu türdeki sülfonamid türevlerinin absorpsiyon hızı, plazma proteinlerine bağlanma oranı, atılım hızı, dağılım eğilimi, eliminasyon yarılanma ömrü ve etki süresi, farmakokinetik gibi özellikler açısından farklılık gösterir. Sülfonamidler bu özelliklerine göre; 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.

B- Orta etki süreli sülfonamidler;

Yarılanma ömürleri 10-12 saattir. Kan düzeyindeki konsantrasyona ulaşmaları ve absorblanma hızları kısa süreli etki eden sülfamidlere göre daha uzundur. Bu gruptaki en önemli bileşikler; sülfametoksdazol, sülfadiazin ve sülfafenazoldür.

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. Bu gruptaki en önemli bileşikler; sülfadimetoksin, sülfadoksin, sülfametoksidiazin, sülfametomidin, sülfametoksipiridiazin ve sülfaperindir.

2.2 Molekül Modelleme

Moleküler modelleme, moleküllerin davranışını modellemek veya taklit etmek için kullanılan teorik ve bilgisayarlı tüm yöntemlerdir. Bu yöntemlerle, küçük moleküller enzim, protein gibi büyük biyolojik moleküller ve malzeme grupları gibi moleküler sistemleri incelemek mümkündür. Molekül modelleme bilgisayarlı kimya, ilaç tasarımı ve malzeme bilimi alanlarında kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle çok büyük sistemlerinin moleküler modellemesi bilgisayarlar vasıtasıyla kolayca yapılabilmektedir. Moleküler modelleme yöntemlerinin ortak özelliği, moleküler sistemlerin atom düzeyinde tanımlanmasıdır. Bu, atomları en küçük bireysel birim olarak alarak veya protonları ve nötronları kuarkları, gluonlarıyla beraber ve elektronları da fotonlarıyla beraber alarak modellemeyi gerçekleştirebilmektedir.

Moleküler modelleme yöntemlerinde deneysel çalışma yapılmadan elde edilmesi muhtemel sonuçları önceden ön görmek mümkündür. Bunu yaparken tamamen teorik eşitlikler kullanılmasının yanı sıra daha önceden elde edilmiş deneysel parametreler kullanılmaktadır. Bu yöntemle yalnızca kararlı moleküller değil aynı zamanda kısa-ömürlü ve kararsız ara ürünlere ait hesaplamalar yapmak mümkünür. Böylece denel ve teorik kimya arasında ilişki kurularak sonuçlar yorumlanabilmektedir.

1950'ler ve 1960'lardan bu yana, teorik tekniklerdeki ve bilgisayar gücündeki ilerlemeler, hesaplamalı kimyanın kullanışlılığını ve önemini çarpıcı bir şekilde artırmıştır. Bu artış, kullanımı giderek kolaylaşan bilgisayar yazılımlarının geliştirilmesiyle kolaylaştırılmıştır. Hesaplamalı kimya yöntemlerinin kurucuları olan John Pople ve Walter Khan'ın 1998 yılında bilime ve insanlığa açtıkları yeni ufuklardan dolayı Nobel

ödülüne layık görülmüşlerdir (Alyar *et al.* 2019). Son zamanlarda özellikle bazı alanlarda, hesaplamalı kimya ve modelleme olmaksızın yalnızca laboratuvar deneyleri ile hedeflenen sonuçlara ulaşmak neredeyse imkânsız hale gelmiştir. Belirli bir hedefe enzimin seçici olarak bağlanmasından, yan etkileri olmayan ve daha etkili ilaçların keşfedilmesi bunlardan sadece birkaçıdır (Wang *et al.* 2014). Moleküler modellemenin olası metotlarından birkaçı yapı oluşturma, yapının görüntülenmesi, konformasyon oluşturulması, biyoaktif konformasyonların türevlendirilmesi, farmakoforik kalıpların türevlendirilmesi, reseptör haritalandırma, biyolojik aktivitelerin tahmini, moleküler doking, moleküler özelliklerin hesaplanması, enerji hesapları gibi alanlarda moleküler modelleme gibi metodlardan yararlanılmaktadır.

Molekül modelleme hesaplamalarında deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla kullanılan üç yöntem vardır.

1) Moleküler mekanik yöntemi (MM)
2) Ab initio yöntemi
3) Yarı-denel (semiampirik) yöntem

Moleküler Mekanik yöntemler, bir bileşiğin toplam enerjisi için bir dalga fonksiyonunu veya toplam elektron yoğunluğunu hesaplamaya gerek kalmadan basit bir cebirsel ifade kurabilmektedir. Bu yöntemde bir kimyasal sistemde atomlar arasındaki etkileşmeleri incelerken klasik mekanik kurallar kullanılmaktadır. Born Oppenheimer yaklaşımının geçerli olduğu varsayılır ve tüm sistemlerin potansiyel enerjisi, kuvvet alanları kullanılarak nükleer koordinatların bir fonksiyonu olarak hesaplanır. Moleküler mekanik, boyutu birkaç atom büyüklüğünde olan sistemlerden tutun da milyonlarca atomdan oluşan büyük sistemlere kadar uygulanabilir. AMBER ve CHARM moleküler mekanik programlarından bazılarıdır. Bu programlar oldukça hızlıdır ve temel haldeki bir sistemin enerjisini tam olarak hesaplayabilirler. Enzimler gibi büyük yapılı sistemler için bile tepkime ısısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler hesaplanabilir.

“Ab initio” terimi latince “başlangıçtan itibaren” anlamına gelmektedir. Bu yöntemde deneysel veriler dahil edilmeden doğrudan teorik ilkelerden türetilen hesaplamalara verilir ve kuantum mekaniksel hesaplamalar kullanılmaktadır. Yapılan yaklaşımlar, bir fonksiyon için daha basit bir fonksiyonel form kullanmak veya bir diferansiyel denkleme yaklaşık bir çözüm elde etmek gibi genellikle matematiksel yaklaşımlardır. En yaygın ab initio hesaplama türü, birincil yaklaşımın merkezi alan yaklaşımı olarak adlandırıldığı Hartree Fock (HF) yöntemidir. Bu yöntemde Coulomb elektron-elektron itmesinin özel olarak hesaba katılmadığı anlamına gelir. Ancak net etkisi hesaplamaya dahil edilmektedir. Merkezi alan yaklaşımı nedeniyle, hesaplanan yaklaşık enerjilerin tümü, tam enerjiye eşit veya ondan daha büyüktür ve hesaplanan enerjiler genellikle Hartrees (1 H = 27.2114 eV) olarak adlandırılan birimlerdedir. Alternatif bir ab initio yöntemi, toplam enerjinin dalga fonksiyonu yerine toplam elektron yoğunluğu cinsinden ifade edildiği Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) dir. Bu tür hesaplamada, toplam elektron yoğunluğu için yaklaşık bir Hamiltoniyen ve yaklaşık bir ifade vardır. Ab initio yöntemlerinin iyi yanı, tüm yaklaşımlar büyüklük olarak yeterince küçük yapıldığında, sonunda kesin çözüme yaklaşmalarıdır. Ab initio yöntemlerinde genellikle çok büyük miktarda bilgisayar işlemci süresi, bellek ve disk alanı gerekmektedir. Genel olarak, ab initio hesaplamaları çok iyi niteliksel sonuçlar verir ve söz konusu moleküller küçüldükçe giderek daha doğru nicel sonuçlar verebilir. Bu yöntemleri yapısında bulunduran paket programlarından bazıları GAUSSIAN ve HYPERCHEM’ dir.

Yarı deneysel yöntemler, ab inio yöntemler gibi kuantum mekaniğini kullanmaktadır. Bu yöntemlerde hesaplanan, molekülün özelliklerinin deneysel değerlere yakın sonuçlar vereceği parametreler mevcuttur. 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. Hesaplama süresi ab initio yöntemlerin hesaplama süresi ile karşılaştırılamayacak kadar azdır. Çok küçük sistemler için kullanılabileceği gibi büyük kimyasal sistemler için de kullanılabilir. Yarıdenel bazı yöntemler şunlardır: CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap), INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap), MINDO

(Modified INDO), ZINDO (Michael Zerner's INDO), AM1 (Austin Model), PM3 (Parametric Method). Bu yöntemleri yapısında bulunduran paket programlarından bazıları MOPAC, AMPAC, GAUSSIAN ve HYPERCHEM' dir.

2.3 Non-Linear Optik (NLO) Özellikler

Doğrusal olmayan optik (NLO), ışığın doğrusal olmayan ortamdaki, yani polarizasyon yoğunluğunun (P) ışığın elektrik alanına E doğrusal olmayan bir şekilde yanıt verdiği ortamdaki davranışını tanımlayan optiğin bir dalıdır. Doğrusal olmama, tipik olarak, lazerler tarafından sağlananlar gibi yalnızca çok yüksek ışık yoğunluklarında gözlemlenebilmektedir. Schwinger sınırının üzerinde, boşluğun kendisinin doğrusal olmaması beklenir.

İskoç bir fizikçi olan John Kerr tarafından 1875 yılında bazı malzemelerin güçlü elektriksel alan altında çift kırıcı özellik sergilediği bulunmuştur (Minden 1992). 1960 yılında ise Lazerin Theodore Maiman tarafından aynı fazlı ve şiddetli optik ışının üretimi yüksek seviyeye çıktığı bulunmuştur. Çizgisel olmayan optik, maddenin yüksek şiddetteki ışın ile etkileşmesinden dolayı ortaya çıkmış önemli bir bilim dalıdır. Doğrusal olmayan bilgi işlem teknolojisinde, çizgisel olmayan optik (NLO) özellikler önemli rol oynamaktadır. Çizgisel olmayan optik özellikler; optik bellek cihazlar, sinyal işleme, veri toplama, elekro-optik, endüsriyel uygulamaları, bilgisayar ve gösteri teknolojisi alanlarındaki potansiyel uygulamaları gibi bilgi işlem teknolojisindeki rolü büyüktür (Yoğurtçu 2021). Doğrusal olmayan optik süreçlerin fiber kablo tasarımlarında da rol oynadığı bilinmektedir. Aynı zamanda doğrusal olmayan optik özellik gösteren malzemeler yarı iletken yapılar olması nedeniyle, organik, inorganik ve organometalik malzemelerin çoğu doğrusal olmayan optik özellikler bakımından oldukça ilgi görülmekte ve araştırılmaktadır.

Hesaplamalı olarak doğrusal olmayan optik özelliklerini öngörmek için ortalama lineer poalrizebilite (α), toplam statik dipol moment (μ) ve hiperpolarizebilite (β) değerlerinden faydalanılmaktadır. Çünkü molekülün dipol momentinin yeniden şekillenmesi, uygulanan elektrik alan zayıf olduğunda polarizebilite değeri göz önünde

bulundurulurken, elektrik alan şiddetli olduğunda ise doğrusal olmayan etkiler göz önemli yer tutmaktadır. Birinci dereceden hiper polarizebilite, doğrusal olmayan optik özelliklerin göstergesidir.

2.4 ADME Özellikleri

Absorpsiyon, dasğılım, metabolizma ve atılım (ADME), 50 yılı aşkın süredir farmakokinetiği tanımlamak için kullanılan dört harfli bir kısaltmadır ve ve ilaç moleküllerinin farmakokinetik özelliklerini açıklayan absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon anlamına gelmektedir. Nelson, bu kavramları ilk kez 1961'de İngilizce olarak tanıtmış ve Teorell'in 1937'deki emilim, dağılım, metabolizm ve eliminasyon terimlerini yeniden ifade etmiştir (Nelson 1961, Teorell 1937). Widmark'ın 1919'daki birinci dereceden eliminasyon açıklaması ve Dost'un farmakokinetik terimini tanımlayan 1953'deki kitabı diğer önemli eserlerdir (Widmark 1919, Dost 1953). ADME(T), en yaygın olarak; bağırsak duvarı, deri ve kan-beyin bariyerini geçmek (A), bölmeler arası hareket (D), metabolizma (M), atılım vya eliminasyon ve toksisite (T) mekanizmalarını açıklamak için kullanılır.

Absorpsiyon: Bir bileşiğin hedef hücreler tarafından alınmadan önce genellikle sindirim sistemi (bağırsak emilimi) yoluyla kan dolaşımına alınması gerekmektedir. Emilim, bir bileşiğin biyoyararlanımını belirlemektedir. Bileşiklerin çözünürlüğünün zayıf olması, mide boşalma süresi, bağırsak geçiş süresi, midedeki kimyasal kararsızlık ve bağırsak duvarına nüfuz edememe gibi faktörlerin tümünü etkileyerek, bir ilacın oral uygulamadan sonra emilme derecesini azaltabilir. Ağızdan alındığında emilimi zayıf olan ilaçlar, damardan veya inhalasyon gibi yöntemlerle uygulanmalıdır.

Dağılım: Bileşiğin efektör bölgesine, çoğunlukla kan dolaşımı yoluyla taşınması gerekir. Oradan, bileşik, genellikle farklı derecelerde, kas ve organlara dağılabilir. Ya intravasküler enjeksiyon yoluyla ya da çeşitli hücre dışı bölgelerden herhangi birinden absorpsiyon yoluyla sistemik dolaşıma girdikten sonra, ilaç, plazma konsantrasyonunu düşürme eğiliminde olan çok sayıda dağıtım işlemine tabi tutulur. Dağılım, bir ilacın bir bölmeden diğerine geri dönüşümlü transferi olarak tanımlanır. İlaç dağılımını etkileyen

bazı faktörler, bölgesel kan akış hızları, moleküler boyut, polarite ve serum proteinlerine bağlanma gibi bir kompleks oluşturur. Dağılım, kan-beyin bariyeri gibi bazı doğal engellerde ciddi bir problem olabilir.

Metabolizma: Bileşikler vücuda girer girmez parçalanmaya başlar. Küçük moleküllü ilaç metabolizmasının çoğu, karaciğerde sitokrom P450 enzimleri olarak adlandırılan redoks enzimleri tarafından gerçekleştirilir. Metabolizma meydana geldikçe, ilk (ana) bileşik, metabolitler adı verilen yeni bileşiklere dönüştürülür. Metabolitler farmakolojik olarak inert olduğunda, metabolizma ana ilacın uygulanan dozunu deaktive eder ve bu genellikle vücut üzerindeki etkileri azaltır. Metabolitler farmakolojik olarak da aktif olabilir, bazen ana ilaçtan daha fazla olabilir.

Eliminasyon: Boşaltım bileşikler ve metabolitlerinin vücuttan atılım yoluyla, genellikle böbrekler (idrar), ter veya dışkı yoluyla atılması gerekir. Atılım tamamlanmadıkça, yabancı maddelerin birikmesi normal metabolizmayı olumsuz etkileyebilir. İlaç atılımının gerçekleştiği üç ana bölge vardır. Böbrek En önemli bölgedir ve ürünlerin idrar yoluyla atıldığı yerdir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyaller

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

3.2. Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar

Element analizleri TÜBİTAK Analiz Laboratuarlarında LECO-CHSNO–9320 model element analiz cihazı ile elde edilmiştir. ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları Agilent marka 600 MHz'lik frekansta, 14.1 Tesla alan gücüne sahip Premium Compact NMR cihazı ile alınmıştır. FTIR spektrumları FT-IR/Perkin-Elmer RX-1 Mattson-1000 Model FTIR spektrofotometresi ile 4000-400 cm^{-1} aralığında alınmıştır. Bileşiklerin erime noktası SRS Optimelt modeli erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir. LC-MS spektrumları Waters 2695 Alliance Micromass ZQ marka LC/MS cihazı ile alınmıştır.

3.3 Teorik Hesaplamalar

Bileşikler ile ilgili tüm kuantum kimyasal hesaplamalar Gaussian 09 paket programıyla 32 çekirdekli ve 16 GB işlemcili bilgisayarda yapılmıştır. Geometri optimizasyonu, HOMO, LUMO enerjileri ve çizgisel olmayan optik özellikleri (NLO); DFT/B3LYP/6-311**G (d, p) metodu ile yapılırken ^{1}H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri hesaplamaları ise DFT/B3LYP/6-311**G (d, p) / GIAO metodu ile yapılmıştır. DFT/B3LYP metodu ve 6-311++G** temel seti ile yapılmıştır (Frisch *et al*. 2009).

3.4 ADME Hesaplamaları

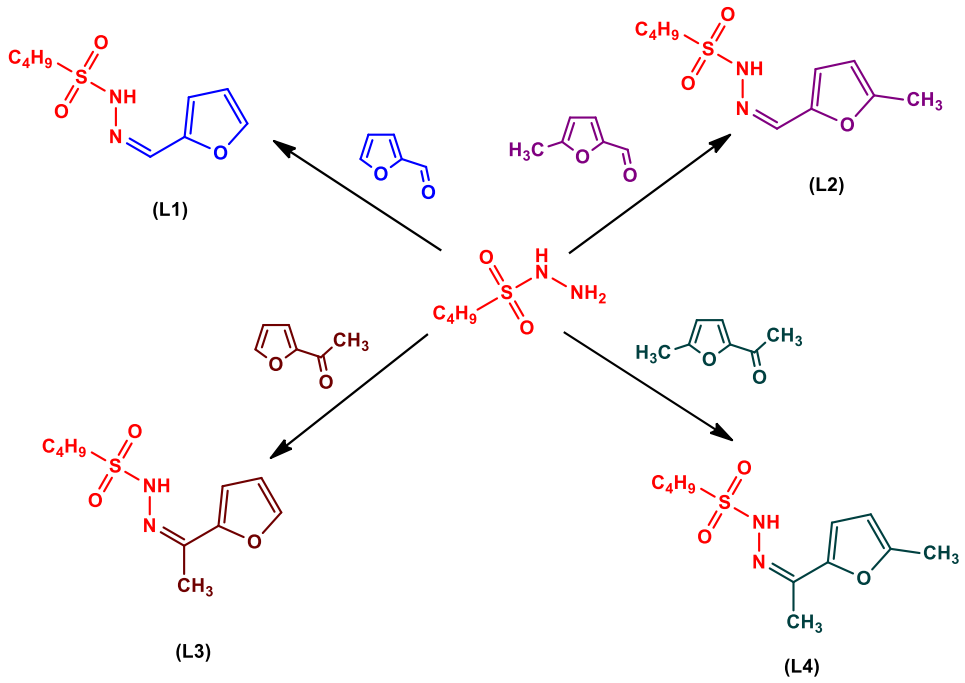
Bileşiklerin ADME özellikleri SwissADME web sunucusu kullanılarak hesaplanmıştır (SwissADME 2019). Öncelikle bileşiklerin iki boyutlu yapıları çizilmiş ve SMILES kodları elde edilmiştir. Daha sonra bu kodlar SwissADME'ye girilerek; biyoyararlanım

radarı, fizikokimyasal özellikleri, lipofilisite, suda çözünürlük, farmakokinetik, ilaç benzerliği gibi ADME özellikleri hesaplanmıştır.

4. DENEYSEL BÖLÜM

Bu bölüm, Sülfonamit Schiff bazı ligandlarının sentezini içermektedir. Ligandlar; bütansülfonikasithidrazit (bsh) ile furan-2-karboksaldehit, 5-Metil-2-furaldehit, 2-asetilfuran ve 2-asetil-5-metilfuran bileşiklerinin kondenzasyon tepkimesi sonucu sentezlenmiştir. Ligantların genel sentez şeması Şekil 4.1'de verilmektedir. Ligandlara ait fiziksel özellikler ve element analizi sonuçları ise Çizelge 4.1 ve 4.2'de verilmiştir.

4.1 Ligantların Sentezi

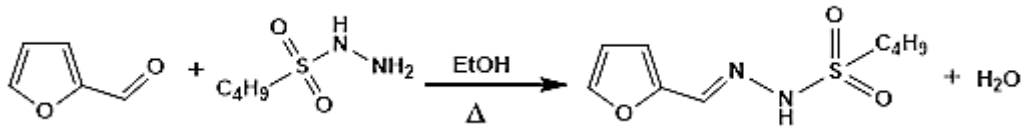


Şekil 4.1 Ligantların genel sentez şeması

4.1.1 Furan-2-karboksaldehit bütansülfonil hidrazon (L1)

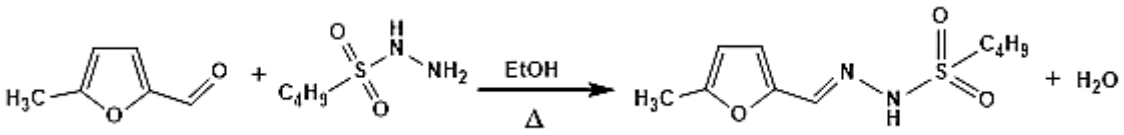
1 mmol bütan sülfonik asit hidrazit 5 mL etanolde çözündü, üzerine 5 mL etanolde çözünmüş 1 mmol furan-2-karboksaldehit çözeltisi damla damla ilave edildi. 4 saat 50^{o}C de geri soğutucu altında karıştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırılan viskoz ürün n-hekzan ile çöktürüldü. Çöken koyu kahverengi ürün süzüldü, 3 kez 5 mL n-hekzan ile yıkanıp kurutuldu. E. N: 99-102 ^{o}C. Verim: %80. Kimyasal formül: $C_9H_{14}N_2O_3S$, MA: 230,28

g/mol.



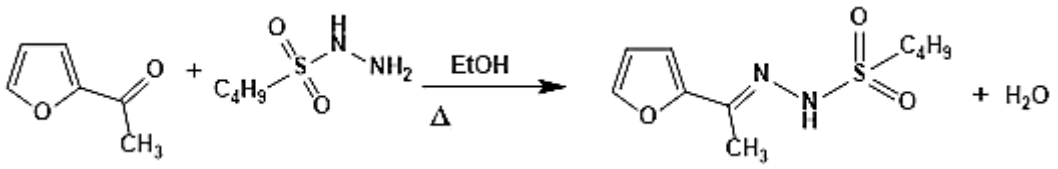
4.1.2 5-metil-2-furaldehit bütansülfonil hidrazon (L2)

1 mmol bütan sülfonik asit hidrazit 5 mL etanolde çözündü, üzerine 5 mL etanolde çözünmüş 1 mmol 5-metil-2-furaldehit çözeltisi damla damla ilave edildi. 4 saat 50^{o}C de geri soğutucu altında karıştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırılan viskoz ürün n-hekzan ile çöktürüldü. Çöken açık kahverengi ürün süzüldü, 3 kez 5 mL n-hekzan ile yıkanıp kurutuldu. E. N: 102-103 ^{o}C. Verim: %80. Kimyasal formül: $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, MA: 244,31 g/mol



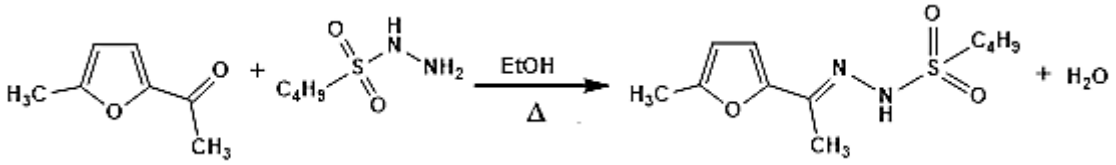
4.1.3 2-asetilfuran bütansülfonil hidrazon (L3)

1 mmol bütan sülfonik asit hidrazit 5 mL etanolde çözündü, üzerine 5 mL etanolde çözünmüş 1 mmol 2-asetilfuran çözeltisi damla damla ilave edildi. 4 saat 50^{o}C de geri soğutucu altında karıştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırılan viskoz ürün n-hekzan ile çöktürüldü. Çöken krem rengi ürün süzüldü, 3 kez 5 mL n-hekzan ile yıkanıp kurutuldu. E. N: 102-105 ^{o}C. Verim: %75. Kimyasal formül: $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, MA: 244,31g/mol.



4.1.4 2-asetil-5-metilfuran bütansülfonil hidrazon (L4)

1 mmol bütan sülfonik asit hidrazit 5 mL etanolde çözündü, üzerine 5 mL etanolde çözünmüş 1 mmol 2-asetil-5-metilfuran çözeltisi damla damla ilave edildi. 4 saat 50^{o}C de geri soğutucu altında karıştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırılan viskoz ürün n-hekzan ile çöktürüldü. Çöken açık kahverengi ürün süzüldü, 3 kez 5 mL n-hekzan ile yıkanıp kurutuldu. E. N: 105-107 ^{o}C. Verim: %75. Kimyasal formül: $C_{11}H_{18}N_2O_3S$, MA: 258,34/mol.



Çizelge 4.1 Ligandlara ait fiziksel özellikler

Bileşikler	**Kapalı Formül**	**Mol kütlesi (g/mol)**	**Erime Noktası (^{0}C)**	**Verim (%)**
L1	$C_9H_{14}N_2O_3S$	230,28	99-102	80
L2	$C_{10}H_{16}N_2O_3S$	244,31	102-103	80
L3	$C_{10}H_{16}N_2O_3S$	244,31	102-105	75
L4	$C_{11}H_{18}N_2O_3S$	258,34	105-107	75

Çizelge 4.2 Ligandlara ait element analiz sonuçları

Bileşikler	**Deneysel (teorik)**			
	%C	**%H**	**%N**	**%S**
L1	46,90 (46,94)	6,11 (6,13)	12,11 (12,16)	13,89 (13,92)
L2	46,94 (46,99)	6,13 (6,00)	12,16 (12,58)	13,98 (14,00)
L3	49,16 (49,55)	6,60 (6,77)	11,47 (11,55)	13,12 (13,42)
L4	48,89 (49,16)	6,38 (6,60)	11,39 (11,47)	12,98 (13,12)

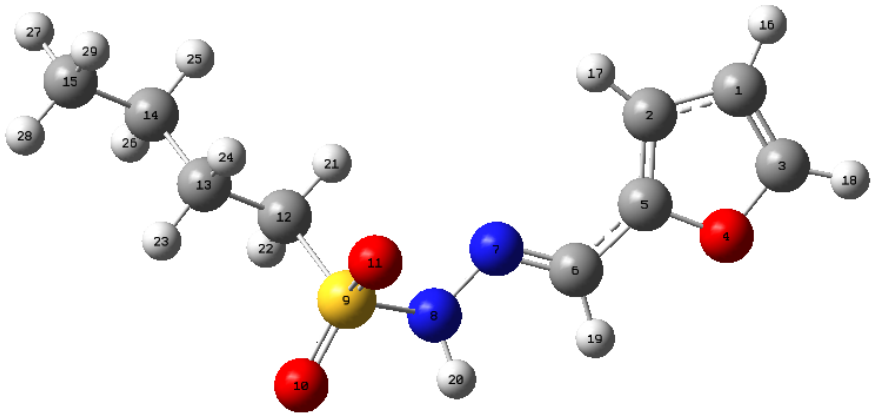
5. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde sentezlenmiş olan L1-L4 Schiff bazı ligandlarının yapıları element analizi, ^{1}H NMR, ^{13}CNMR, FT-IR ve LCMS yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ligandların yapı aydınlatmasında deneysel verileri desteklemek için DFT/B3LYP/6-31G** (d, p) /GIAO metoduyla ^{1}H NMR, ^{13}CNMR hesaplamaları da yapılarak deneysel verilerle kıyaslanmıştır. Ayrıca DFT/B3LYP/6-31G** (d, p) metodu kullanılarak bileşiklerin HOMO-LUMO enerjileri, çeşitli elektronik parametreleri ve çizgisel olmayan optik özellikleri (NLO) hesaplanarak tartışılmıştır. Çalışmanın devamında bu bileşiklerin ilaç olabilme özelliklerinin hesaplandığı ADME çalışmaları yapılmıştır.

5.1 Ligantların Yapılarının Aydınlatılması

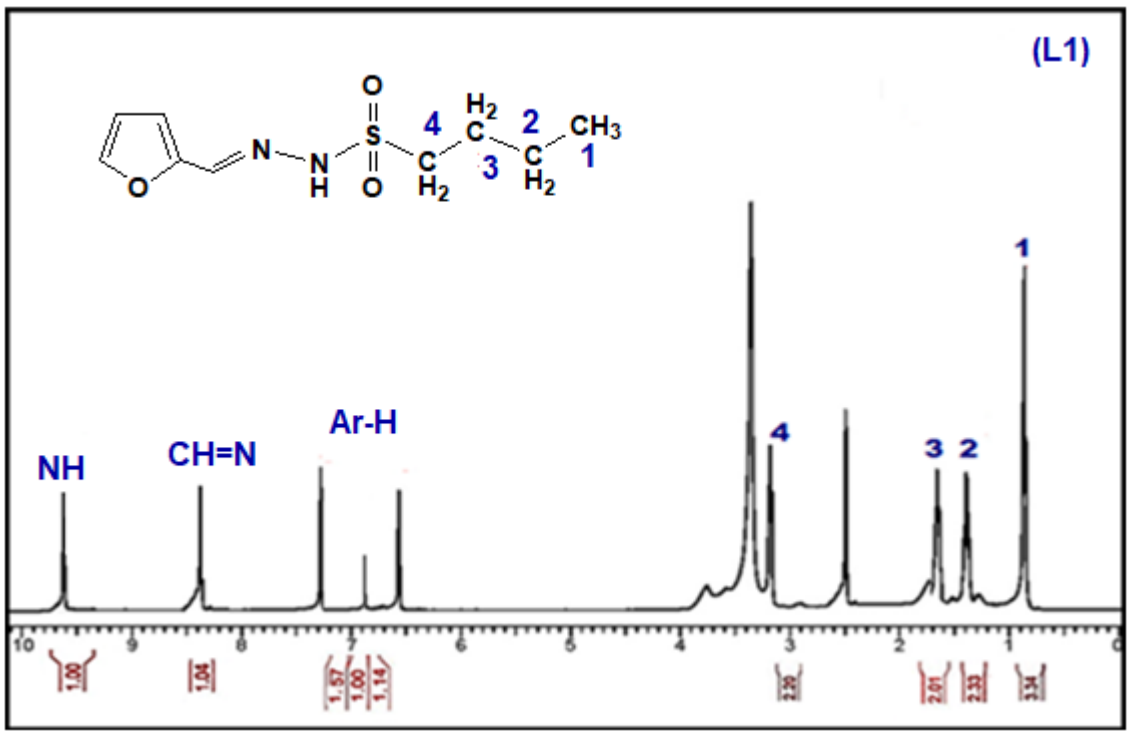
5.1.1 Furan-2-karboksaldehit bütansülfonilhidrazon (L1)

L1 ligandının yapısı DFT/B3LYP/6-311G** (d, p) metodu ile optimize edilerek kararlı olan en düşük enerjili yapısı elde edilmiştir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1 L1 ligandının optimize edilmiş yapısı

^{1}H NMR yorumu



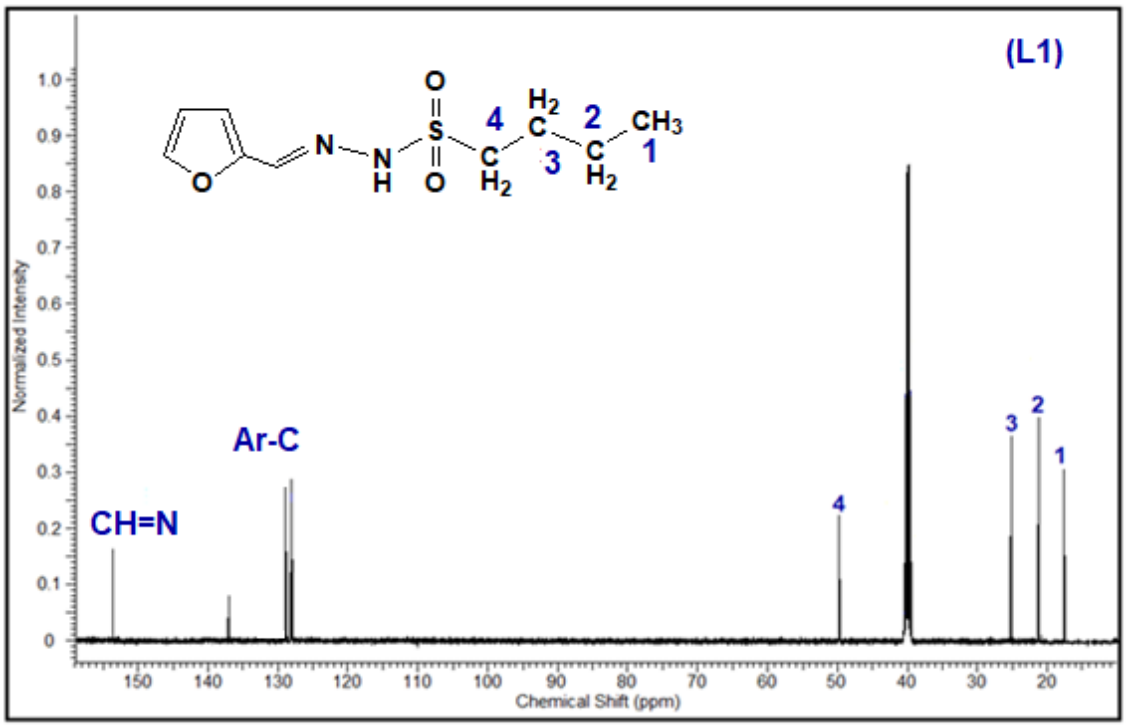
Şekil 5.2 L1 ligandının^{1}H NMR spektrumu

L1 Schiff bazı ligandının DMSO-d_6 içindeki ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR spektrumları Şekil 5.2-5.3'de ve bu spektrumlara ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.1-5.2'de verilmiştir. L1 ligandının 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, ^{1}H için kimyasal kayma değerleri ise Silva ve arkadaşları tarafından önerilen doğrusal ilişkiler kullanılarak elde edilen bir eşitlik yardımıyla işaretlenmiştir (Blanco *et al.* 2007, Silva *et al.* 2008). Çizelge 5.1-5.2'ye bakıldığında hesaplanan kimyasal kayma değerlerinin deneysel değerlerle korelasyonunun oldukça iyi olduğu görülmektedir.

L1 ligandının Şekil 5.2'deki DMSO-d_6 ^{1}H NMR spektrumunda; -**C**(1)H_3, -C(2)**H_2**-, -C(3)**H_2**- ve -C(4)**H_2**-protonları sırasıyla 0,9 ppm, 1,42 ppm, 1,73 ppm ve 3,20 ppm olarak işaretlenmiştir. Bu protonların kimyasal kayma değerleri sırasıyla 0,89 ppm, 1,40 ppm, 1,72 ppm ve 3,89 ppm olarak hesaplanmıştır. 8,41 ppm'de (8,40 ppm'de hesaplanan) imin

C**H**=N- grubu protonu ve 9,68 ppm de (9,65 ppm'de hesaplanan) N-**H** grubu protonu kimyasal kaymaları gözlemlenmiştir. 6,60-7,40 ppm bölgesi aralığındaki pikler ise aromatik Ar-**H** proton kaymalarına aittir.

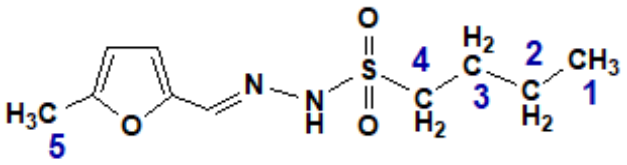
^{13}C yorumu



Şekil 5.3 L1 ligandının ^{13}C NMR spektrumu

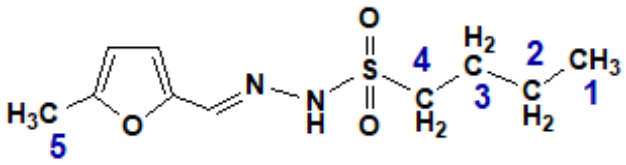
L1 ligantının Şekil 5.3'deki ^{13}C-NMR spektrumunda; -**C**(1)H_3, -**C**(2)H_2-, -**C**(3)H_2- ve -**C**(4)H_2- karbon sinyalleri sırasıyla 17,80 ppm, 21,70 ppm, 25,60 ppm ve 49,50 ppm (17,82 ppm, 21,63 ppm, 25,64 ppm ve 49,53 ppm hesaplanan) olarak işaretlenmiştir. 153,80 ppm'de gözlenen pik (153,26 pm'de hesaplanan), imin **C**H=N- grubu karbonuna ve 128,30-137,50 ppm bölgesi aralığında görülen pikler ise aromatik Ar-**C** karbon kimyasal kaymalarına aittir.

Çizelge 5.1 L1 ve L2 Schiff bazı ligantlarının denel ve teorik ^{1}H kimyasal kayma değerleri δ(ppm)

İşaretleme				
	L1		**L2**	
	Deneysel	**Hesaplanan**	**Deneysel**	**Hesaplanan**
-C(1)**H**$_3$	0,9 (s,3H)	0,89	0,85 (s,3H)	0,89
-C(2)**H**$_2$-	1,42 (m,2H)	1,40	1,43 (m,2H)	1,40
-C(3)**H**$_2$-	1,73 (m,2H)	1,72	1,75 (m,2H)	1,70
-C(4)**H**$_2$-	3,20 (t,2H)	3,89	3,28 (t,2H)	3,27
-C(5)**H**$_3$	-	-	2,22 (s,3H)	2,20
C**H**=N	8,41 (s,1H)	8,40	8,30 (s,1H)	8,34
N**H**	9,68 (s,1H)	9,65	10,30 (s,1H)	10,34
Ar-**H**	6,60-7,40	6,61-7,42	7,10-7,45	7,12-7,44

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

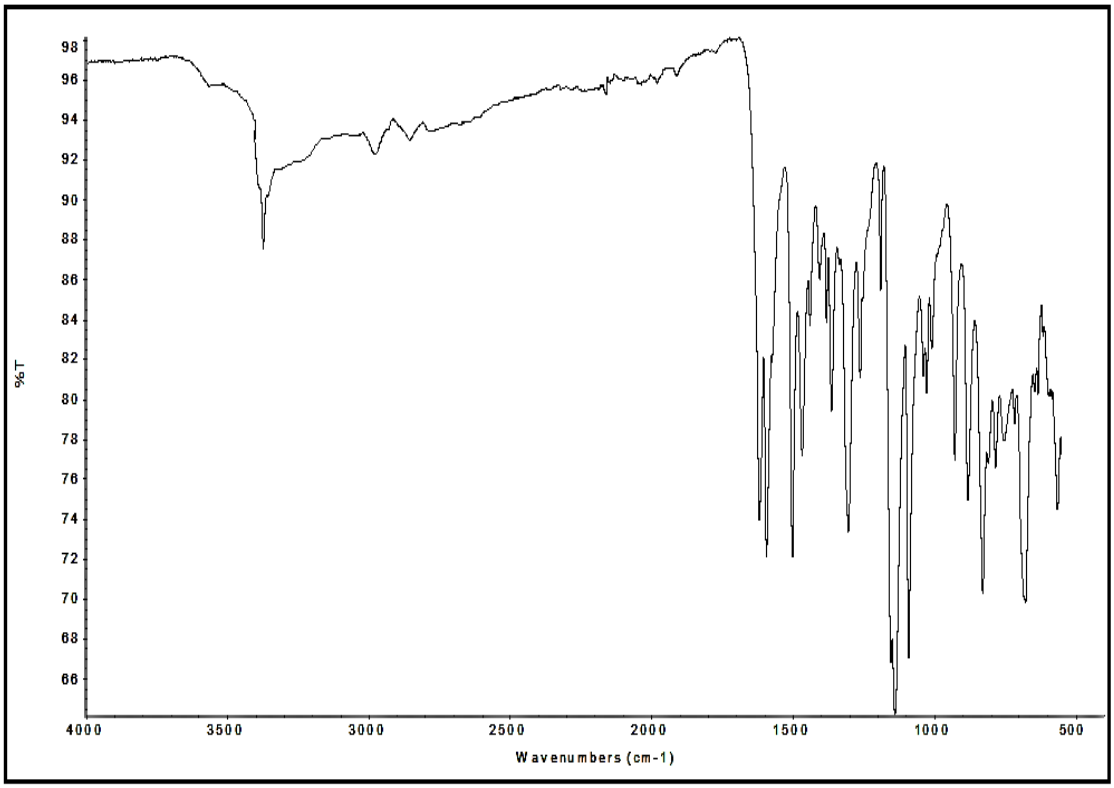
Çizelge 5.2 L1 ve L2 Schiff bazı ligantlarının denel ve teorik ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri δ(ppm)

İşaretleme				
	L1		**L2**	
	Deneysel	**Hesaplanan**	**Deneysel**	**Hesaplanan**
-**C**(1)H_3	17,80	17,82	14,20	14.52
-**C**(2)H_2-	21,70	21,63	21,20	21,28
-**C**(3)H_2-	25,60	25,64	25,00	25,70
-**C**(4)H_2-	49,50	49,53	46,11	45,99
-**C**(5)H_3	-	-	28,80	28,88
CH=N	153,80	153,26	153,10	153,10
Ar-**C**	128,30-137,50	128,50-138,50	126,20-133,50	126,00-133,00

$\delta^{13}C = 175,7–0,963\ \sigma^1$

IR Yorumu

L1 ligandının deneysel elde edilen IR spektrumu Şekil 5.4'de bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları ise Çizelge 5.3'de verilmektedir. Yapılan işaretlemelerde tespit edilen titreşim bantları ve dalga sayıları; FT-IR spektrumunda 3370 cm^{-1} de gözlenen kuvvetli bant, sekonder ammin υ(NH) gerilme titreşimi olarak işaretlenmiştir. υ(C=N) gerilme titreşimi 1612 cm^{-1} de gözlenirken, υ(C-H) aromatik gerilme titreşimleri 2950, 2810 cm^{-1} de gözlemlenmiştir. 1350 cm^{-1} de gözlenen bant υas(SO_2) asimetrik gerilme titreşimi, 1145 cm^{-1} de gözlenmiş olan bant ise υs(SO_2) simetrik gerilme titreşimi olarak işaretlenmiştir.

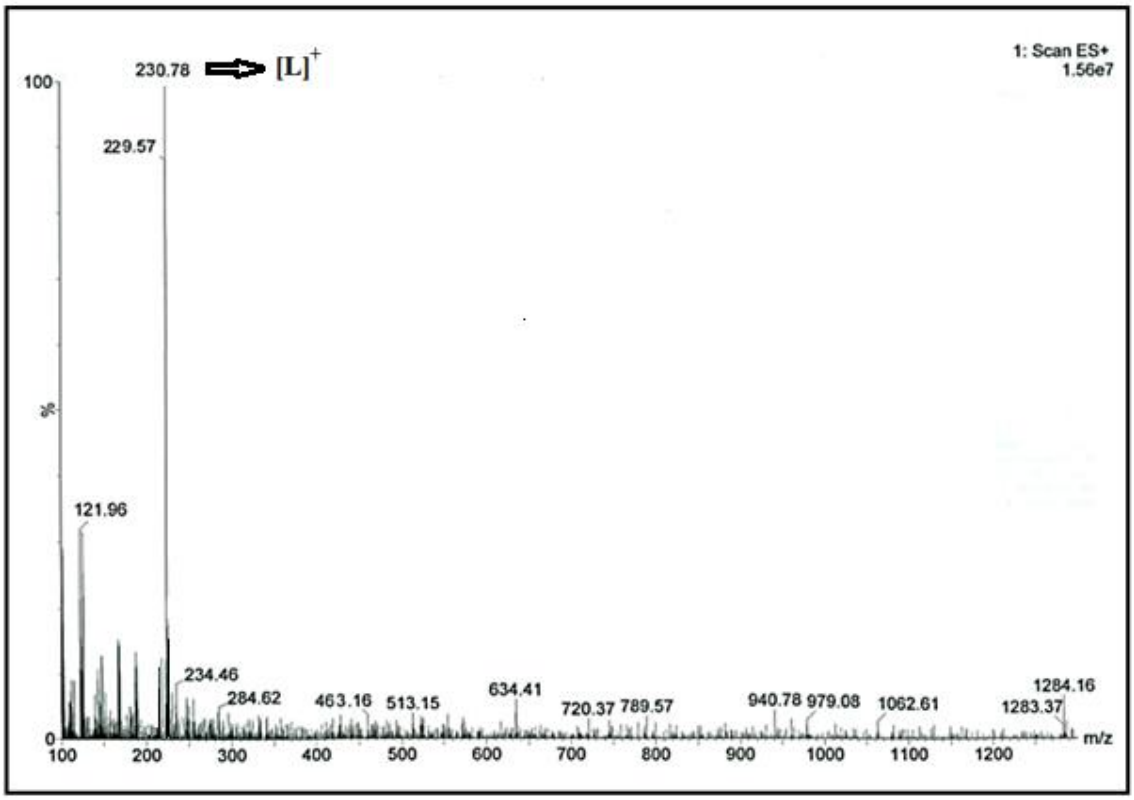


Şekil 5.4 L1 ligandının denel IR spektrumu

Çizelge 5.3 Schiff bazı ligandlarının denel titreşim frekansları (cm^{-1})

İşaretleme	Bileşikler			
	L1	**L2**	**L3**	**L4**
ν(NH)	3370	3310	3198	3380
ν(CH)ar	2950, 2810	2920, 2890	2965, 2875	2970, 2810
ν(C=N)	1612	1620	1600	1612
νas(SO_2)	1350	1345	1331	1330
νs(SO_2)	1145	1150	1167	1170

LC-MS Yorumu

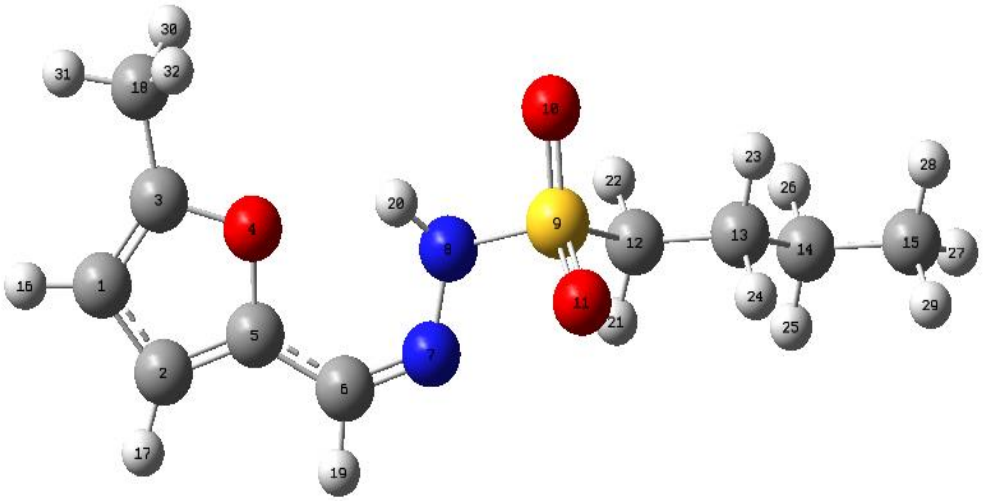


Şekil 5.5 L1 ligandının LC-MS spektrumu

L1 ligandının LC-MS spektrumu Şekil 5.5'de verilmiştir. L1 ligandına ait teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 230,28 $gmol^{-1}$'dür. Liganda ait moleküler iyon piki $[L]^{+}$= 230,78 de gözlenmiştir.

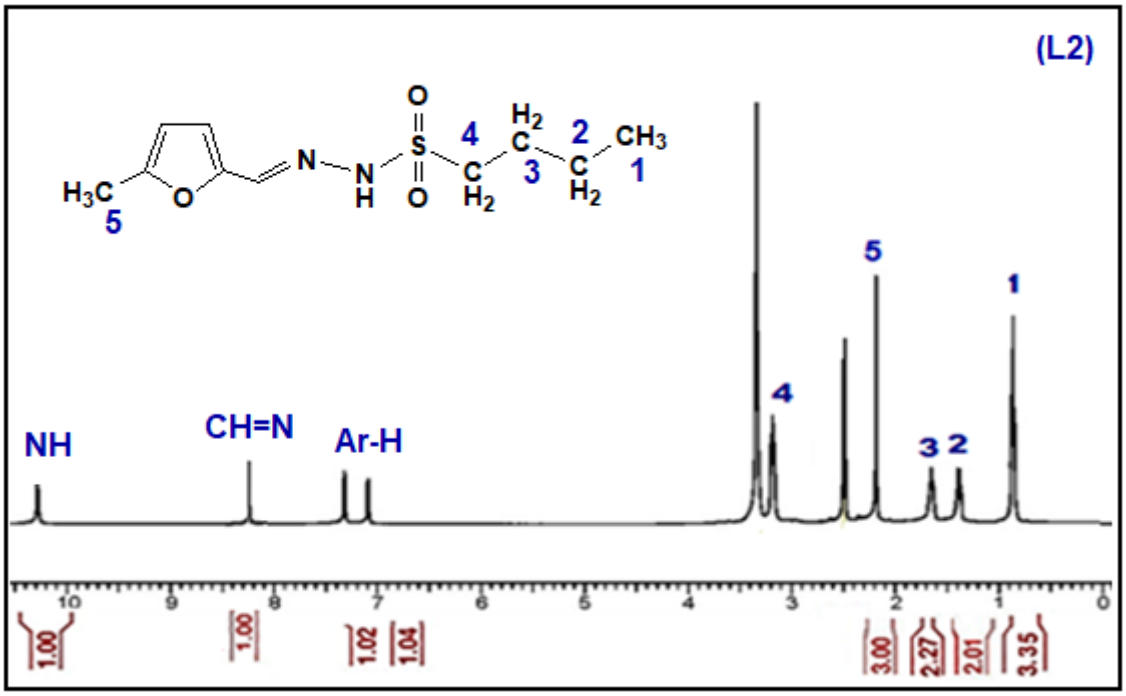
5.1.2 5-metil-2-furaldehit bütansülfonil hidrazon (L2)

L2 Schiff bazı ligandının yapısı DFT/B3LYP/6-311G** (d, p) metodu ile optimize edilerek kararlı olan en düşük enerjili yapısı elde edilmiştir (Şekil 5.6).



Şekil 5.6 L2 ligandının optimize edilmiş yapısı

^{1}H NMR yorumu



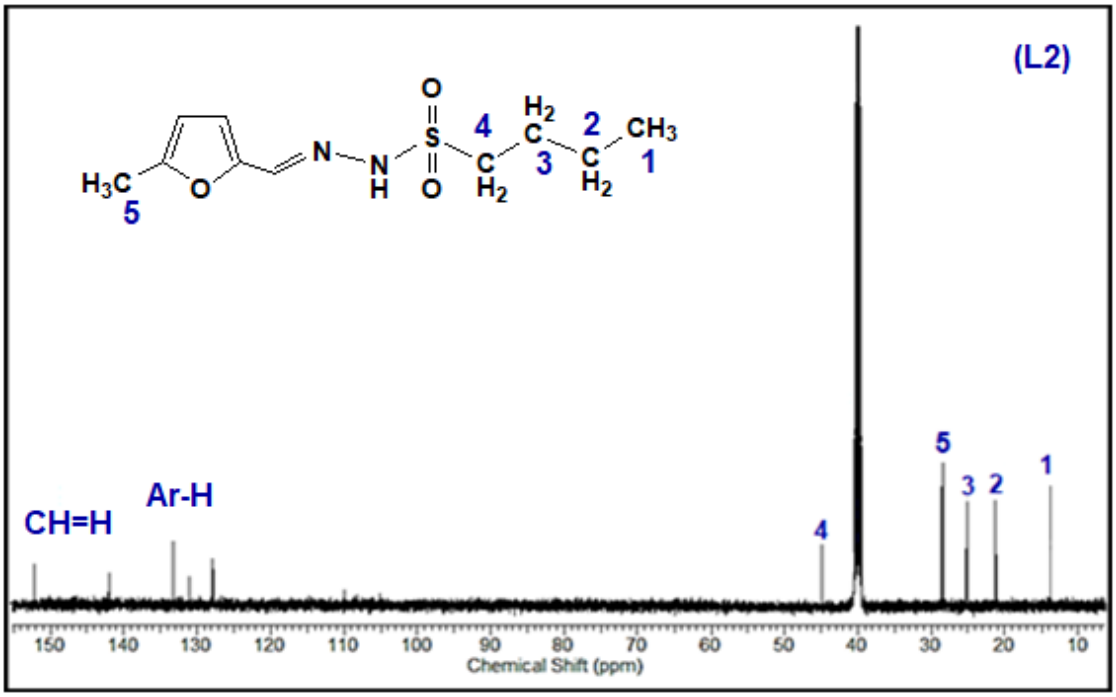
Şekil 5.7 L2 ligandının^{1}H NMR spektrumu

L2 Schiff bazı ligandının DMSO-d_6 içindeki ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR spektrumları Şekil 5.7-5.8'de ve bu spektrumlara ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.1-5.2'de verilmektedir. L2 ligandının 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, ^{1}H için kimyasal kayma değerleri ise Silva ve arkadaşları tarafından önerilen doğrusal ilişkiler kullanılarak elde edilen bir eşitlik yardımıyla işaretlenmiştir (Blanco *et al.* 2007, Silva *et al.* 2008). Çizelge 5.1-5.2'ye bakıldığında hesaplanan kimyasal kayma değerlerinin deneysel değerlerle korelasyonunun oldukça iyi olduğu görülmektedir.

L2 ligandının Şekil 5.7'deki DMSO-d_6 ^{1}H NMR spektrumunda; -**C**(1)H_3, -C(2)**H**$_2$-, -C(3)**H**$_2$-, -C(4)**H**$_2$- ve -C(5)**H**$_3$ protonları sırasıyla 0,85 ppm, 1,43 ppm, 1,75 ppm, 3,28 ppm ve 2,22 ppm olarak işaretlenmiştir. Bu protonların kimyasal kayma değerleri sırasıyla 0,89 ppm, 1,40 ppm, 1,70 ppm, 3,27 ppm ve 2,20 ppm olarak hesaplanmıştır. 8,30 ppm'de (8,34 ppm'de hesaplanan) imin C**H**=N- grubu protonu ve 10,30 ppm de

(10,34 ppm'de hesaplanan) N-**H** grubu protonu kimyasal kaymaları gözlemlenmiştir. 7,10-7,45 ppm bölgesi aralığındaki pikler ise aromatik Ar-**H** proton kaymalarına aittir.

^{13}C yorumu



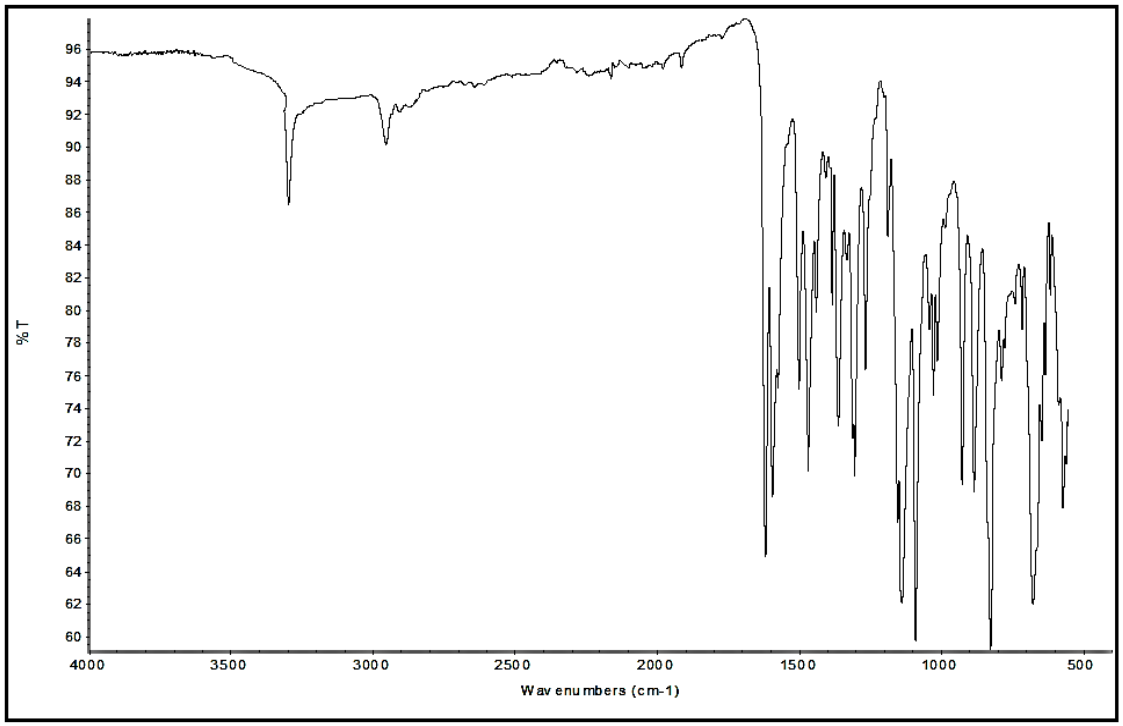
Şekil 5.8 L2 ligandının ^{13}C NMR spektrumu

L2 ligantının Şekil 5.8'deki ^{13}C-NMR spektrumunda; -**C**(1)H_3, -**C**(2)H_2-, -**C**(3)H_2-, -**C**(4)H_3 ve -**C**(5)H_2- karbon sinyalleri sırasıyla 14,20 ppm, 21,20 ppm, 25,00 ppm, 46,11 ppm ve 28,80 ppm (14,52 ppm, 21,28 ppm, 25,70 ppm, 45,99 ppm ve 28,88 ppm hesaplanan) olarak işaretlenmiştir. 153,10 ppm'de gözlenen pik (153,26 ppm'de hesaplanan), imin **C**H=N- grubu karbonuna ve 126,20-133,50 ppm bölgesi aralığında görülen pikler ise aromatik Ar-**C** karbon kimyasal kaymalarına aittir.

IR Yorumu

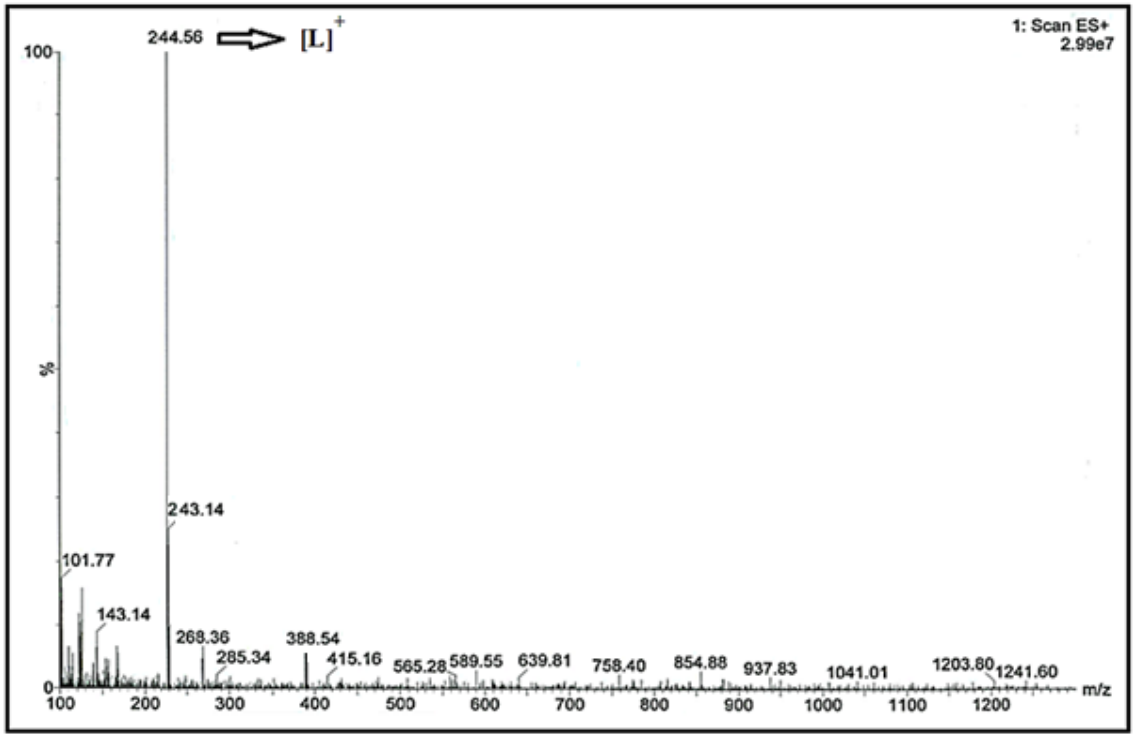
Liganda ait deneysel elde edilen IR spektrumu Şekil 5.9'da bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları ise Çizelge 5.3'de verilmektedir. Yapılan işaretlemelerde tespit edilen titreşim bantları ve dalga sayıları; ligandın FT-IR spektrumunda 3310 cm^{-1} de gözlenen

kuvvetli bant, sekonder ammin υ(NH) gerilme titreşimi olarak işaretlenmiştir. υ(C=N) gerilme titreşimi 1620 cm^{-1} de gözlenirken, υ(C-H) aromatik gerilme titreşimleri 2920, 2890 cm^{-1} de gözlemlenmiştir. 1345 cm^{-1} de gözlenen bant υas(SO_2) asimetrik gerilme titreşimi, 1150 cm^{-1} de gözlenmiş olan bant ise υs(SO_2) simetrik gerilme titreşimi olarak işaretlenmiştir.



Şekil 5.9 L2 ligandının denel IR spektrumu

LC-MS Yorumu

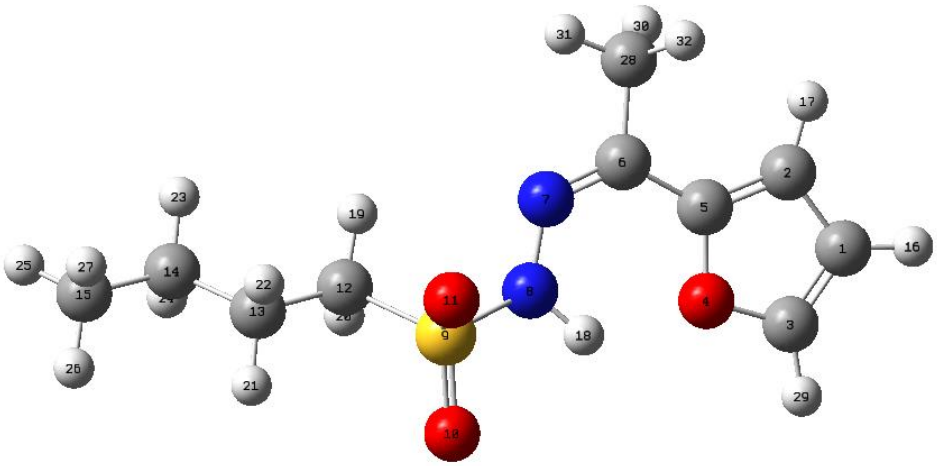


Şekil 5.10 L2 ligandının LC-MS spektrumu

L2 ligandının LC-MS spektrumu Şekil 5.10'da verilmiştir. L2 ligandına ait teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 244,31 $gmol^{-1}$'dür. Liganda ait moleküler iyon piki $[L]^{+}$= 244,56 da gözlenmiştir.

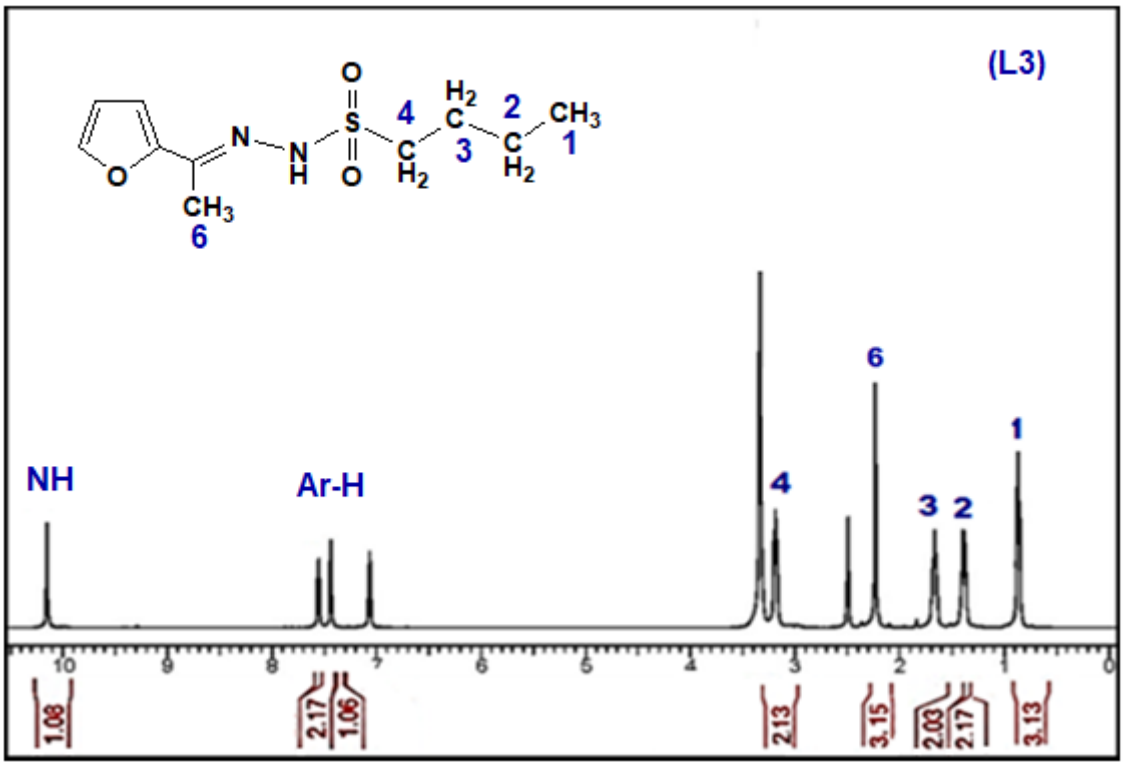
5.1.3 2-asetilfuran bütansülfonil hidrazon (L3)

Schiff bazı ligandının yapısı DFT/B3LYP/6-311G** (d, p) metodu ile optimize edilerek kararlı olan en düşük enerjili yapısı elde edilmiştir (Şekil 5.11).



Şekil 5.11 L3 ligandının optimize edilmiş yapısı

^{1}H NMR yorumu



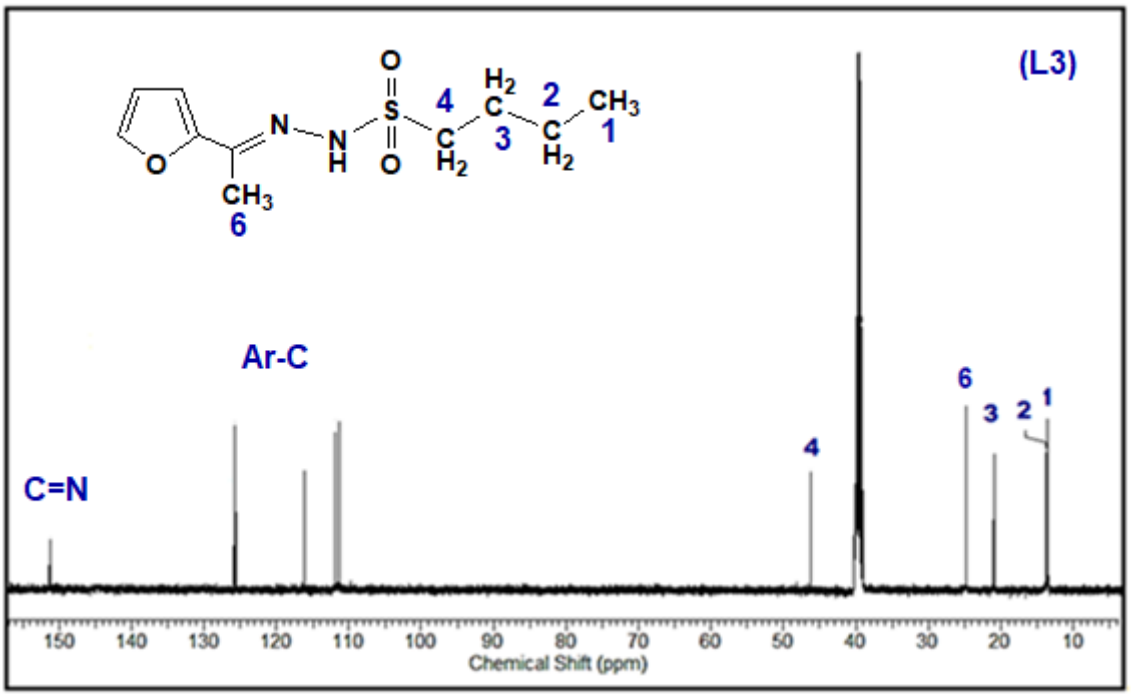
Şekil 5.12 L3 ligandının^{1}H NMR spektrumu

L3 Schiff bazı ligandının DMSO-d_6 içindeki ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR spektrumları Şekil 5.12-5.13 de ve bu spektrumlara ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.4-5.5'de verilmektedir. L3 ligandının 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, ^{1}H için kimyasal kayma değerleri ise Silva ve arkadaşları tarafından önerilen doğrusal ilişkiler kullanılarak elde edilen bir eşitlik yardımıyla işaretlenmiştir (Blanco *et al.* 2007, Silva *et al.* 2008). Çizelge 5.4-5.5'e bakıldığında hesaplanan kimyasal kayma değerlerinin deneysel değerlerle korelasyonunun oldukça iyi olduğu görülmektedir.

L3 ligandının Şekil 5.10'daki DMSO-d_6 ^{1}H NMR spektrumunda; -**C**(1)H_3, -C(2)**H_2**-, -C(3)**H_2**-, -C(4)**H_2**- ve -C(6)**H_3** protonları sırasıyla 0,89 ppm, 1,40 ppm, 1,70 ppm, 3,28 ppm ve 2,25 ppm olarak işaretlenmiştir. Bu protonların kimyasal kayma değerleri sırasıyla 0,88 ppm, 1,42 ppm 1,74 ppm, 3,20 ppm ve 2,52 ppm olarak hesaplanmıştır. 10,18 ppm' de (10,14 ppm'de hesaplanan) N-**H** grubu protonu kimyasal kayması gözlemlenmiştir. 7,10-7,65 ppm bölgesi aralığındaki pikler ise aromatik Ar-**H** proton kaymalarına aittir.

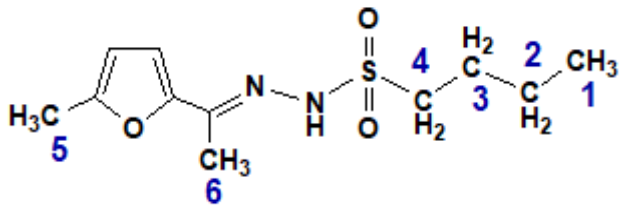
^{13}C yorumu



Şekil 5.13 L3 ligandının ^{13}C NMR spektrumu

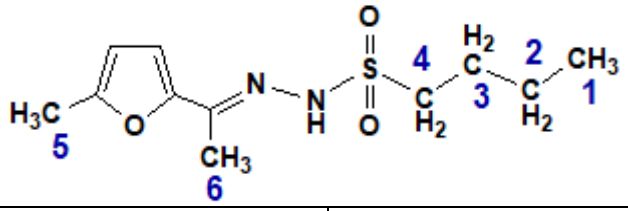
L3 ligantının Şekil 5.13'deki ^{13}C-NMR spektrumunda; -**C**(1)H_3, -**C**(2)H_2-, -**C**(3)H_2-, -**C**(4)H_3 ve -**C**(6)H_2- karbon sinyalleri sırasıyla 13,91 ppm, 21,28 ppm, 25,18 ppm, 49,68 ppm ve 14,17 ppm (13,52 ppm, 21,88 ppm, 25,68 ppm, 49,68 ppm ve 14,70 ppm hesaplanan) olarak işaretlenmiştir. 151,62 ppm'de gözlenen pik (151,26 ppm'de hesaplanan), imin **C**H=N- grubu karbonuna ve 111,68-151,62 ppm bölgesi aralığında görülen pikler ise aromatik Ar-**C** karbon kimyasal kaymalarına aittir.

Çizelge 5.4 L3 ve L4 Schiff bazı ligantlarının denel ve teorik ^{1}H kimyasal kayma değerleri δ(ppm)

İşaretleme				
	L3		**L4**	
	Deneysel	**Hesaplanan**	**Deneysel**	**Hesaplanan**
-C(1)**H**$_3$	0,89 (s,3H)	0,88	0,86 (s,3H)	0,88
-C(2)**H**$_2$-	1,40 (m,2H)	1,42	1,39 (m,2H)	1,35
-C(3)**H**$_2$-	1,70 (m,2H)	1,74	1,65 (m,2H)	1,60
-C(4)**H**$_2$-	3,28 (t,2H)	3,20	3,19 (t,2H)	3,22
-C(5)**H**$_3$	-	-	2,08 (m,2H)	2,12
-C(6)**H**$_3$	2,25 (s,3H)	2,52	2,29 (s,3H)	2,25
C**H**=N	-	-	-	-
N**H**	10,18 (s,1H)	10,14	9,99 (s,1H)	9,96
Ar-**H**	7,10-7,65	7,18-7,68	6,17-6,78	6,15-6,80

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

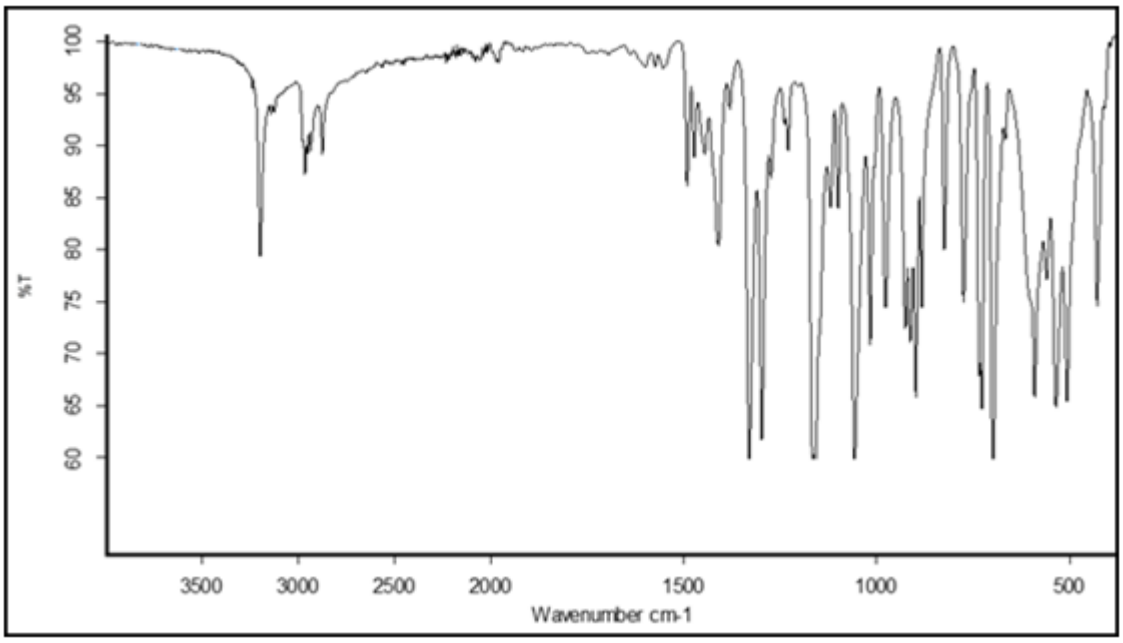
Çizelge 5.5 L3 ve L4 Schiff bazı ligantlarının denel ve teorik ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri δ(ppm)

İşaretleme				
	L3		**L4**	
	Deneysel	**Hesaplanan**	**Deneysel**	**Hesaplanan**
-**C**(1)H_3	13,91	13,52	13,80	13,75
-**C**(2)H_2-	21,28	21,88	15,92	15,90
-**C**(3)H_2-	25,18	25,68	21,20	21,22
-**C**(4)H_2-	49,68	49,68	50,00	50,55
-**C**(5)H_3	-	-	25,85	25,90
-**C**(6)H_3	14,17	14,70	27,80	27,76
CH=N	151,62	151,26	150,20	150,26
Ar-**C**	111,68-151,62	111,00-151,10	127,22-129,20	127,20-129,26

$\delta^{13}C = 175,7–0,963\ \sigma^1$

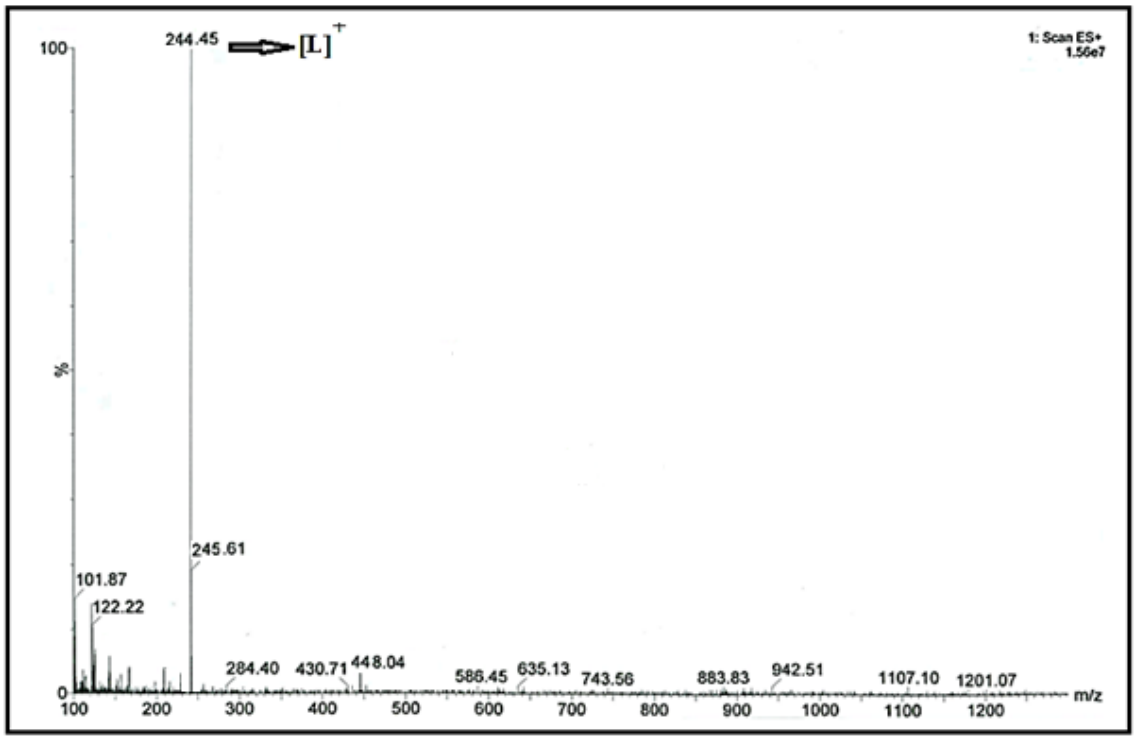
IR Yorumu

Liganda ait deneysel elde edilen IR spektrumu Şekil 5.14'te bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları ise Çizelge 5.3'de verilmektedir. Yapılan işaretlemelerde tespit edilen titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; ligandın FT-IR spektrumunda 3198 cm^{-1} de gözlenen kuvvetli bant, sekonder ammin υ(NH) gerilme titreşimi olarak işaretlenmiştir. υ(C=N) gerilme titreşimi 1600 cm^{-1} de gözlenirken, υ(C-H) aromatik gerilme titreşimleri 2965, 2875 cm^{-1} de gözlemlenmiştir. 1331 cm^{-1} de gözlenen bant υas(SO_2) asimetrik gerilme titreşimi, 1167 cm^{-1} de gözlenmiş olan bant ise υs(SO_2) simetrik gerilme titreşimi olarak işaretlenmiştir.



Şekil 5.14 L3 ligandının denel IR spektrumu

LC-MS Yorumu

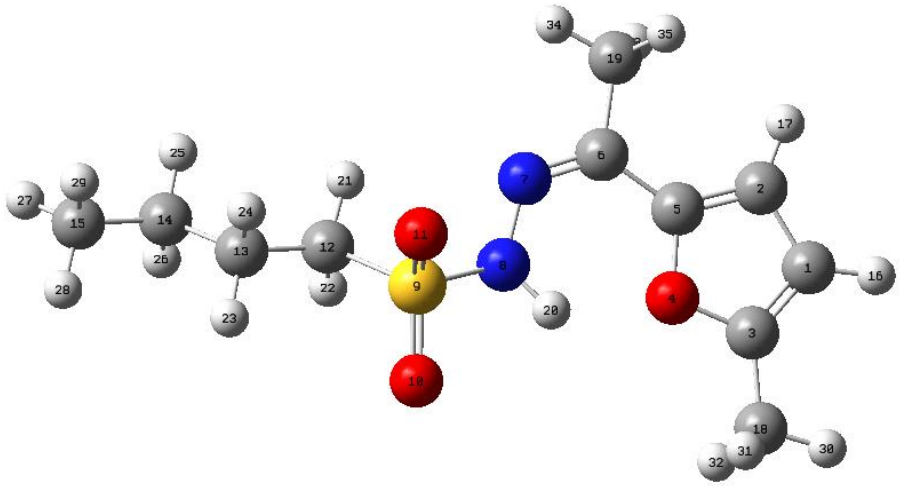


Şekil 5.15 L3 ligandının LC-MS spektrumu

L3 ligandının LC-MS spektrumu Şekil 5.15'de verilmiştir. L3 ligandına ait teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 244,31 $gmol^{-1}$'dür. Liganda ait moleküler iyon piki $[L]^+$= 244,45 de gözlenmiştir.

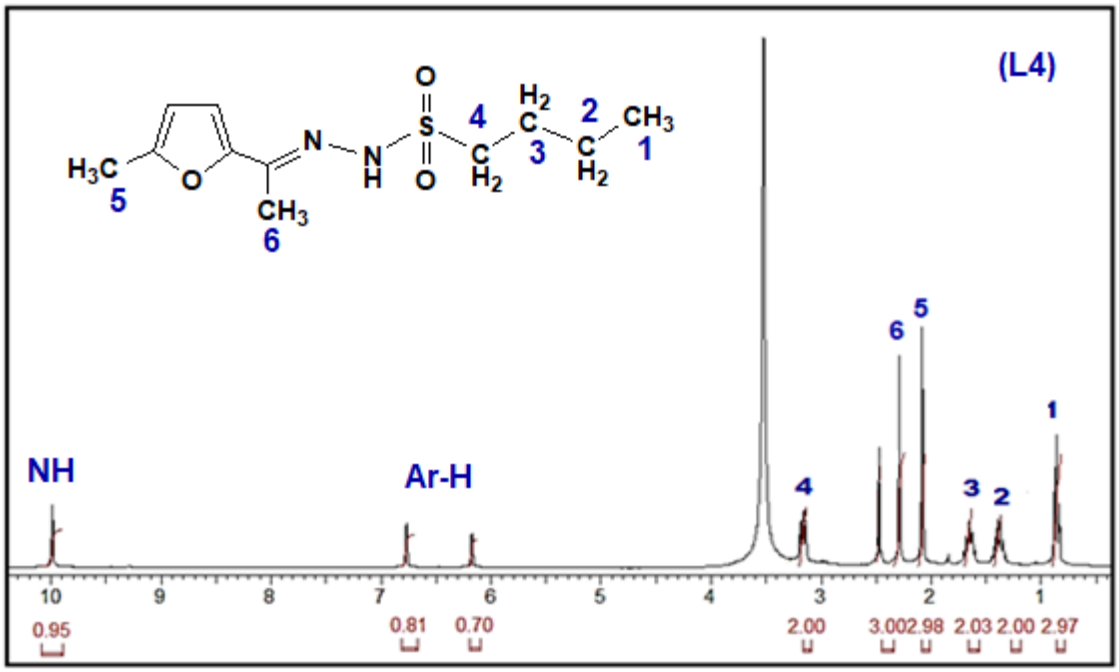
5.1.4 2-asetil-5-metilfuran bütansülfonil hidrazon (L4)

L4 Schiff bazı ligandının yapısı DFT/B3LYP/6-311G** (d, p) metodu ile optimize edilerek kararlı olan en düşük enerjili yapısı elde edilmiştir (Şekil 5.16).



Şekil 5.16 L4 ligandının optimize edilmiş yapısı

^{1}H NMR yorumu



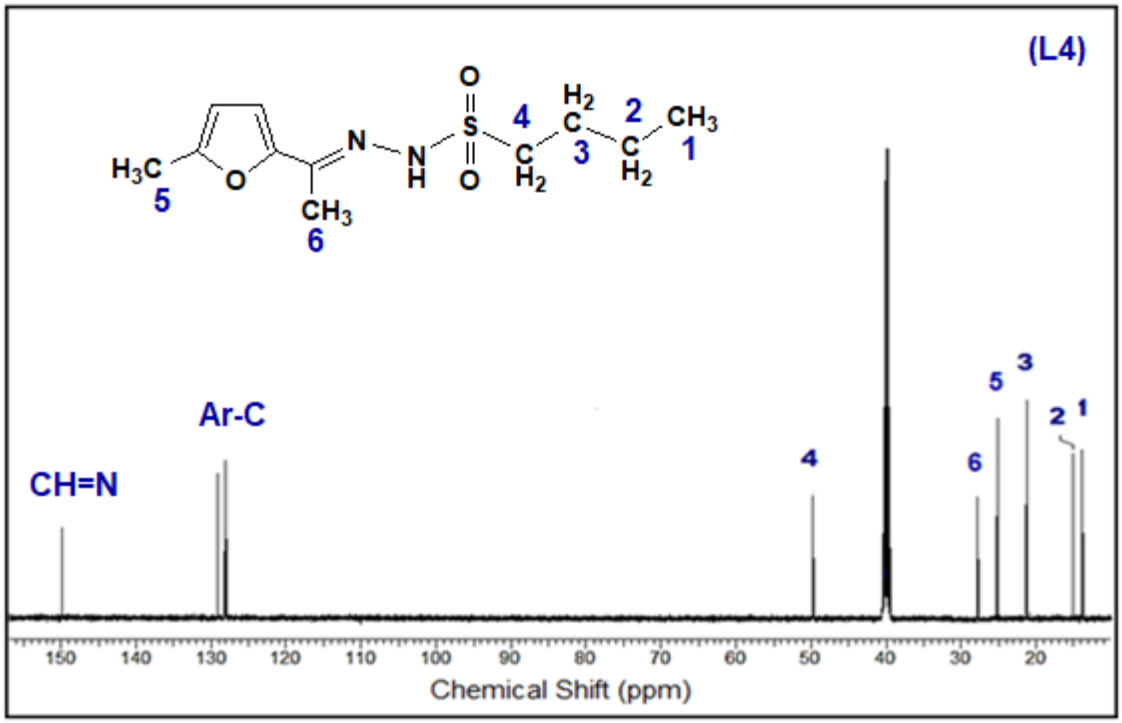
Şekil 5.17 L4 ligandının^{1}H NMR spektrumu

L4 Schiff bazı ligandının DMSO-d_6 içindeki ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR spektrumları Şekil 5.17-5.18'de ve bu spektrumlara ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.4-5.5'de verilmektedir. L4 ligandının 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, ^{1}H için kimyasal kayma değerleri ise Silva ve arkadaşları tarafından önerilen doğrusal ilişkiler kullanılarak elde edilen bir eşitlik yardımıyla işaretlenmiştir (Blanco *et al.* 2007, Silva *et al.* 2008). Çizelge 5.4-5.5'e bakıldığında hesaplanan kimyasal kayma değerlerinin deneysel değerlerle korelasyonunun oldukça iyi olduğu görülmektedir.

L4 ligandının Şekil 5.17'deki DMSO-d_6 ^{1}H NMR spektrumunda; -**C**(1)H_3, -C(2)**H_2**-, -C(3)**H_2**-, -C(4)**H_2**-, -C(5)**H_3** ve -C(6)**H_3** protonları sırasıyla 0,86 ppm, 1,39 ppm, 1,65 ppm, 3,19 ppm, 2,08 ppm ve 2,29 ppm olarak işaretlenmiştir. Bu protonların kimyasal kayma değerleri sırasıyla 0,88 ppm, 1,35 ppm, 1,60 ppm, 3,22 ppm, 2,12 ppm ve 2,25 ppm olarak hesaplanmıştır. 9,99 ppm' de (9,96 ppm'de hesaplanan) N-**H** grubu protonu kimyasal kayması gözlemlenmiştir. 6,17-6,78 ppm bölgesi aralığındaki pikler ise aromatik Ar-**H** proton kaymalarına aittir.

^{13}C yorumu

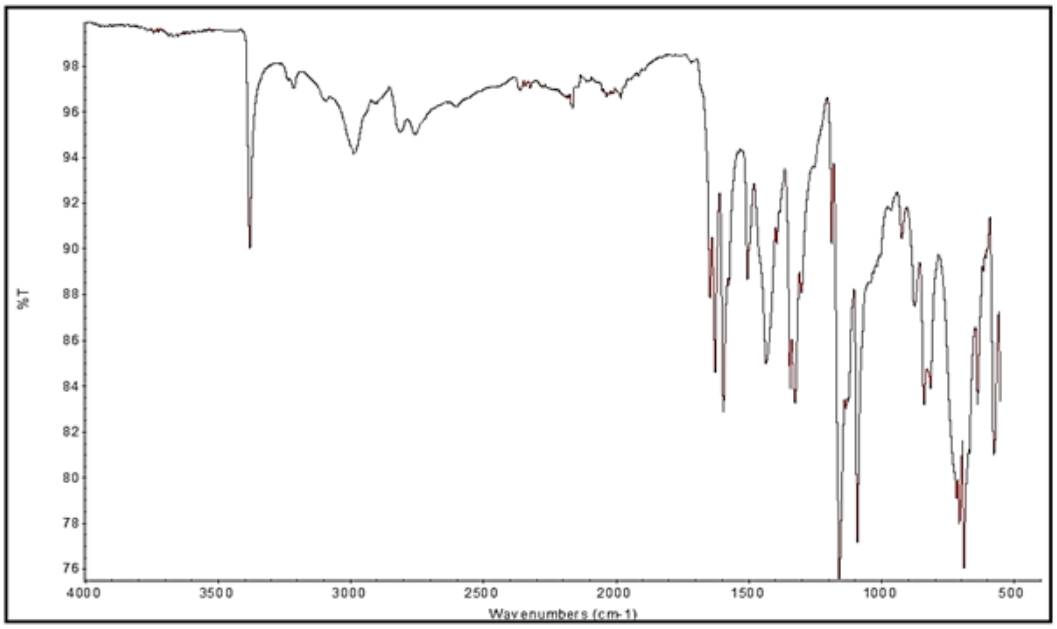


Şekil 5.18 L4ligandının ^{13}C NMR spektrumu

L4 ligantının Şekil 5.18'deki ^{13}C-NMR spektrumunda; -**C**(1)H_3, -**C**(2)H_2-, -**C**(3)H_2-, -**C**(4)H_3, -C(5)**H**$_3$ ve -**C**(6)H_2- karbon sinyalleri sırasıyla 13,80 ppm, 15,92 ppm, 21,20 ppm, 50,00 ppm, 25,85 ppm ve 27,80 ppm (13,75 ppm, 15,90 ppm, 21,22 ppm, 50,55 ppm, 25,90 ppm ve 27,76 ppm hesaplanan) olarak işaretlenmiştir. 150,20 ppm'de gözlenen pik (150,26 ppm'de hesaplanan), imin **C**H=N- grubu karbonuna ve 127,22-129,20 ppm bölgesi aralığında görülen pikler ise aromatik Ar-**C** karbon kimyasal kaymalarına aittir.

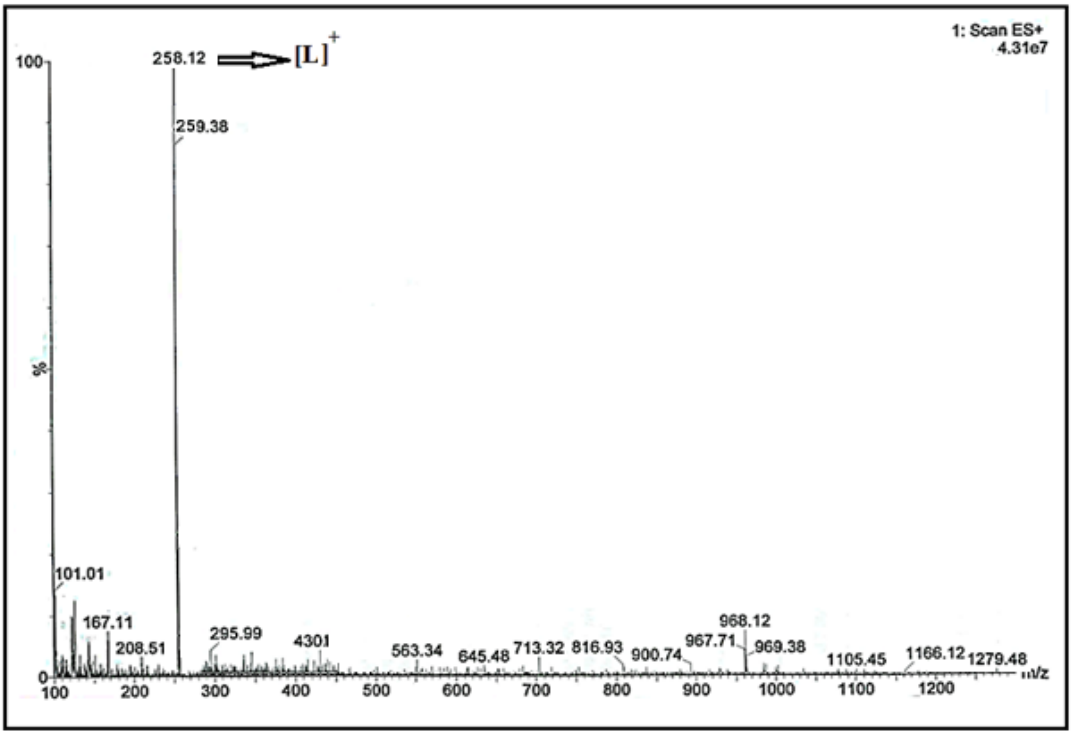
IR Yorumu

Liganda ait deneysel elde edilen IR spektrumu Şekil 5.19'da bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları ise Çizelge 5.3'de verilmektedir. Yapılan işaretlemelerde tespit edilen titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; ligandın FT-IR spektrumunda 3380 cm^{-1} de gözlenen kuvvetli bant, sekonder ammin υ(NH) gerilme titreşimi olarak işaretlenmiştir. υ(C=N) gerilme titreşimi 1612 cm^{-1} de gözlenirken, υ(C-H) aromatik gerilme titreşimleri 2970, 2810 cm^{-1} de gözlemlenmiştir. 1330 cm^{-1} de gözlenen bant υas(SO_2) asimetrik gerilme titreşimi, 1170 cm^{-1} de gözlenmiş olan bant ise υs(SO_2) simetrik gerilme titreşimi olarak işaretlenmiştir.



Şekil 5.19 L4 ligandının denel IR spektrumu

LC-MS Yorumu



Şekil 5.20 L4 ligandının LC-MS spektrumu

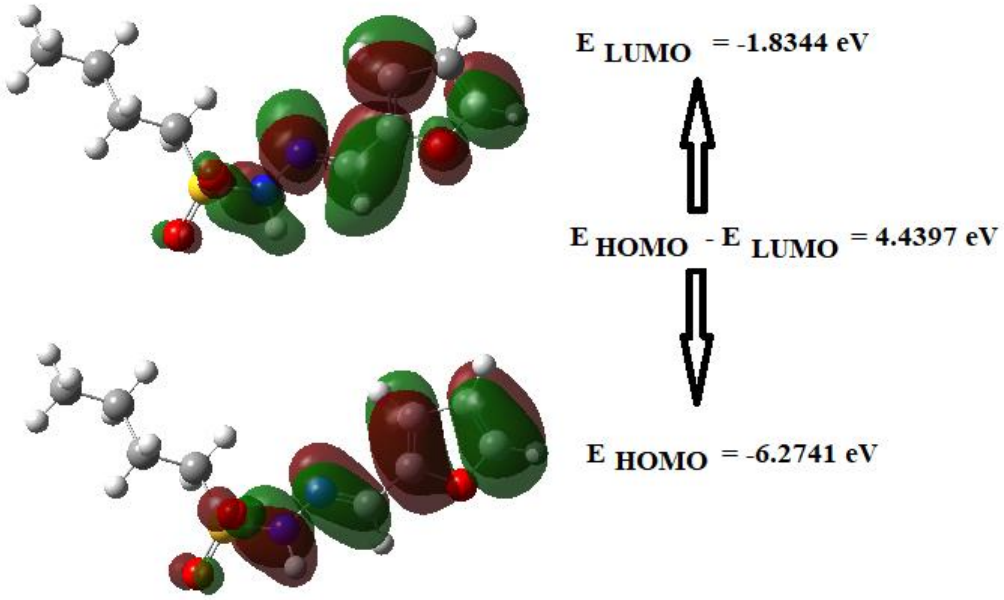
L4 ligandının LC-MS spektrumu Şekil 5.20'de verilmiştir. L4 ligandına ait teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 258,34 $gmol^{-1}$'dür. Liganda ait moleküler iyon piki $[L]^+$= 258,12 de gözlenmiştir.

5.2 Bileşiklerin Elektronik Özellikleri

5.2.1 Molekül orbital yapıların incelenmesi

Moleküllerin bazı yapısal ve fiziksel özelliklerine ait bilgi sahibi olmamamızı sağlayan 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

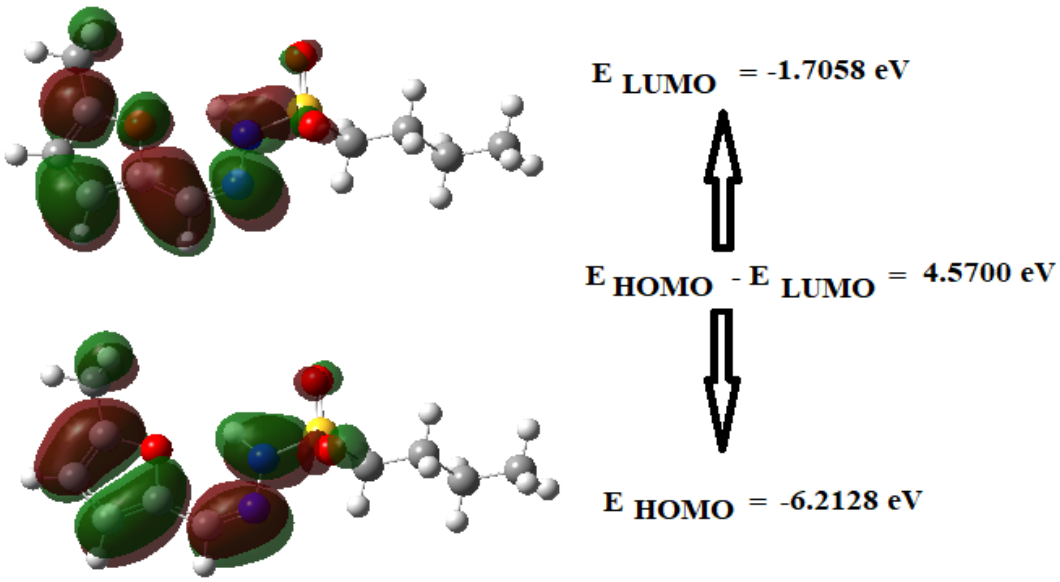
geçiş absorsiyonu, alt taban durumundan (HOMO), üst enerji seviyesine (LUMO) uyarılması olarak ifade edilir. E_{HOMO} ile E_{LUMO} enerjileri arasındaki enerji farkı aralığına "band gap" denir ve moleküllerin kararlığı için oldukça önemli bir parametredir. Reaksiyonun kolay olması etkileşen moleküler orbitallerin enerji seviyelerinin birbirine yakınlığı ile ilgilidir. 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. L1, L2, L3 ve L4 moleküllerinin HOMO ve LUMO orbitallerine ait üç boyutlu grafikler Şekil 5.21-Şekil 5.24'de verilmiştir.



Şekil 5.21 L1 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı

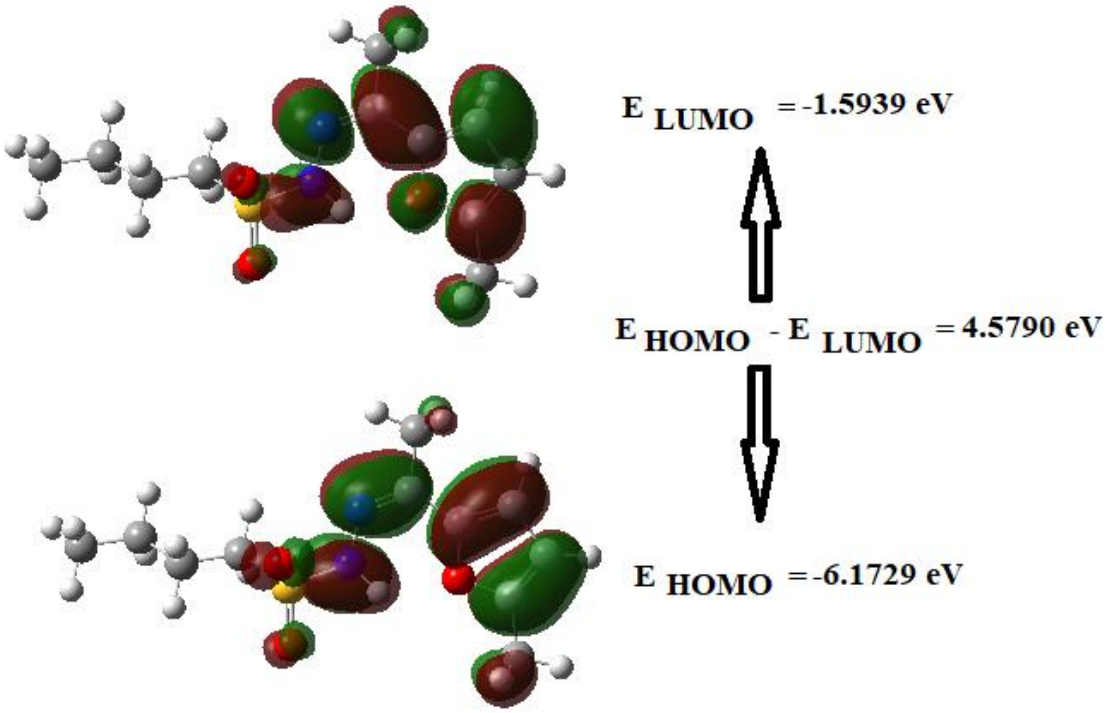
Şekil 5.21'deki L1 ligandının HOMO-LUMO orbitallerine ait moleküler orbital yüzeyleri incelendiğinde HOMO ve LUMO orbitallerinin molekül üzerinde alifatik zincir dışındaki bölgelere (imin, beşli halka ve sulfonil grubu üzerinde) homojen bir şekilde dağıldığı görülmektedir. Schiff bazı molekülünde HOMO değeri, -5,86 eV, LUMO değeri ise -4,76

eV olarak hesaplanmıştır. E_{HOMO} ile E_{LUMO} orbitallerine ait enerji farkı da 1.10 eV şeklindedir.



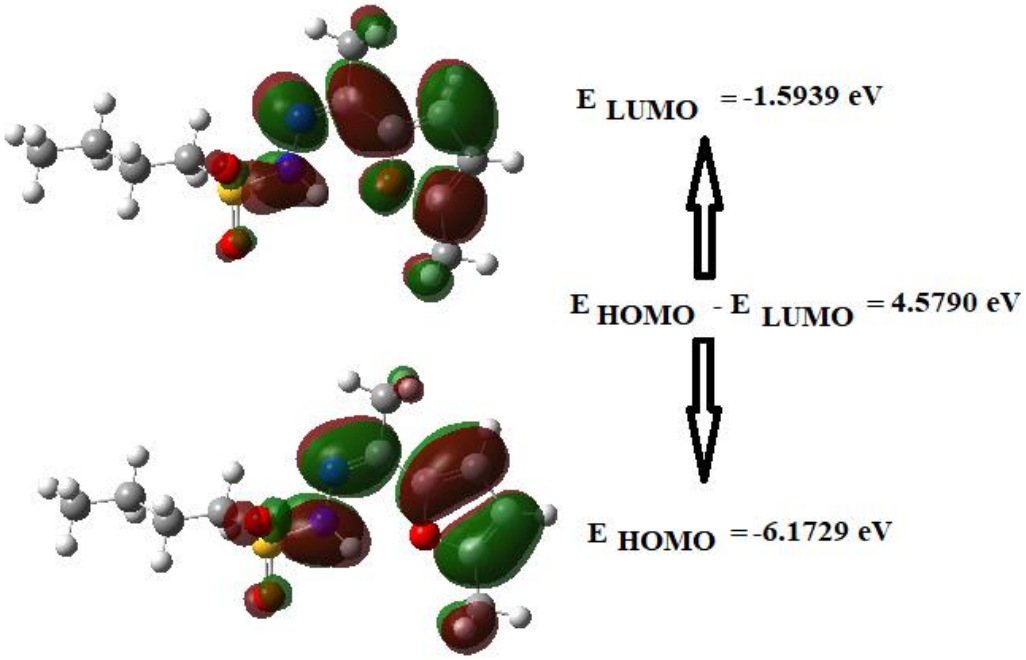
Şekil 5.22 L2 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı

Şekil 5.22'deki L2 ligandının HOMO-LUMO orbitallerine ait moleküler orbital yüzeyleri incelendiğinde HOMO ve LUMO orbitallerinin molekül üzerinde yine alifatik zicir dışındaki bölgelerde yoğunlaştığı görülmektedir. L2 ligandının HOMO değeri, -6,21 eV, LUMO değeri ise -1,70 eV olarak hesaplanmıştır. E_{HOMO} ile E_{LUMO} orbitallerine ait enerji farkı da 4,5 eV şeklindedir.



Şekil 5.23 L3 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı

Şekil 5.23'de L3 ligandının HOMO-LUMO orbitallerine ait moleküler orbital yüzeyleri incelendiğinde HOMO orbitallerinin molekül üzerinde alifatik zincir dışındaki bölgelere homojen biçimde dağıldığı görülmektedir. L3 ligandının HOMO değeri, -6,37 eV, LUMO değeri ise -1,73 eV olarak hesaplanmıştır. E_{HOMO} ile E_{LUMO} orbitallerine ait enerji farkı da 4,64 eV şeklindedir.



Şekil 5.24 L4 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı

Şekil 5.24'de L4 ligandının HOMO-LUMO orbitallerine ait moleküler orbital yüzeyleri incelendiğinde HOMO orbitallerinin molekül üzerinde alifatik zincir dışındaki bölgelere homojen biçimde dağıldığı görülmektedir. L3 ligandının HOMO değeri, -6,17 eV, LUMO değeri ise -1,59 eV olarak hesaplanmıştır. E_{HOMO} ile E_{LUMO} orbitallerine ait enerji farkı da 4,57 eV şeklindedir.

HOMO-LUMO enerji değerleri kullanılarak bileşiklere ait bazı elektronik parametreler hesaplanmış ve Çizelge 5.6-5.9'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. 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.

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

Çizelge 5.6 L1 ligandının hesaplanan elektronik parametreleri

Fiziksel özellikler	B3LYP/6-311**G (d, p)
E_{HOMO} (eV)	-6,27
E_{LUMO} (eV)	-1,83
$\Delta E=E_{HOMO-LUMO}$ (eV)	4,44
I (eV)	6,27
A (eV)	1,83
χ (eV)	4,05
η(eV)	2,22
S (eV^{-1})	0,225

Çizelge 5.7 L2 ligandının hesaplanan elektronik parametreleri

Fiziksel özellikler	B3LYP/6-311**G (d, p)
E_{HOMO} (eV)	-6,21
E_{LUMO} (eV)	-1,70
$\Delta E=E_{HOMO-LUMO}$ (eV)	4,51
I (eV)	6,21
A (eV)	1,70
χ (eV)	3,95
η(eV)	2,25
S (eV^{-1})	0,222

Çizelge 5.8 L3 ligandının hesaplanan elektronik parametreleri

Fiziksel özellikler	B3LYP/6-311**G (d, p)
E_{HOMO} (eV)	-6,37
E_{LUMO} (eV)	-1,73
$\Delta E=E_{HOMO-LUMO}$ (eV)	4,64
I (eV)	6,37
A (eV)	1,73
χ (eV)	4,05
η(eV)	2,32
S (eV^{-1})	0,215

Çizelge 5.9 L4 ligandının hesaplanan elektronik parametreleri

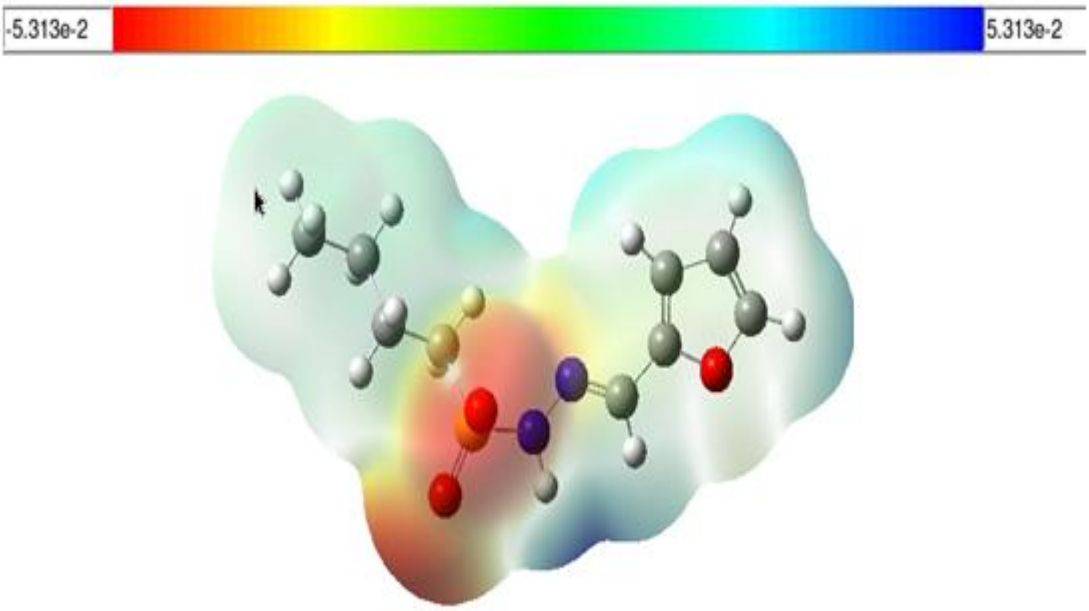
Fiziksel özellikler	B3LYP/6-311**G (d, p)
E_{HOMO} (eV)	-6,17
E_{LUMO} (eV)	-1,59
$\Delta E=E_{HOMO-LUMO}$ (eV)	4,58
I (eV)	6,17
A (eV)	1,59
χ (eV)	3,88
η(eV)	2,29
S (eV^{-1})	0,218

5.2.2 Elektrostatik potansiyel yüzey haritası (MEP)

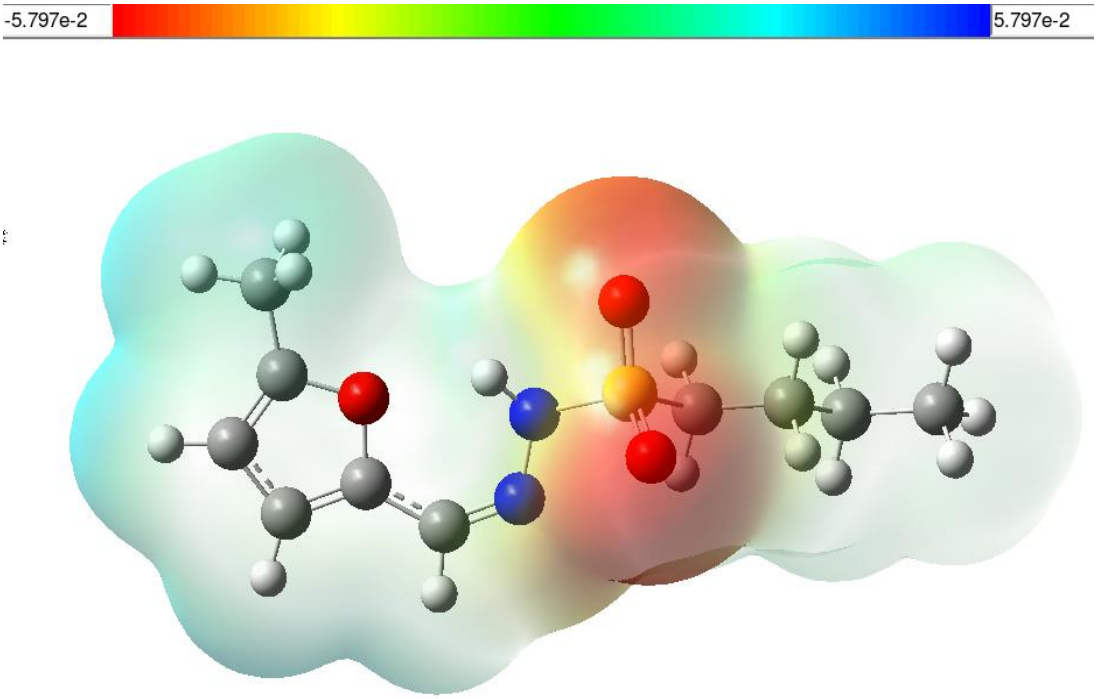
Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası, hesaplanan elektron yoğunluğunun yüzeyinin renk kodlu bir haritasıdır. Yüzeydeki elektrostatik potansiyelin farklı değerleri farklı renklerle gösterilmiştir. MEP haritası üzerinde negatifliğin fazla olduğu potansiyel bölgeler kırmızı renkle, pozitifliğin en fazla olduğu bölgeler ise mavi renkle gösterilmektedir. 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. Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP), elektronik yoğunlukla ilişkilidir ve elektrofilik reaksiyonlar ve nükleofilik reaksiyonlar ile hidrojen bağı etkileşim bölgeleri anlaşılmasını sağlamaktadır. Çalışılan bileşikler için reaktif elektrofilik ve nükleofilik saldırı bölgelerini anlamak için, DFT/B3LYP/6-311**G (d, p)

yöntemini kullanan ligand ve komplekslerin MEP'lerinin 3D çizimleri Şekil 5.25-5.28 'de gösterilmektedir.

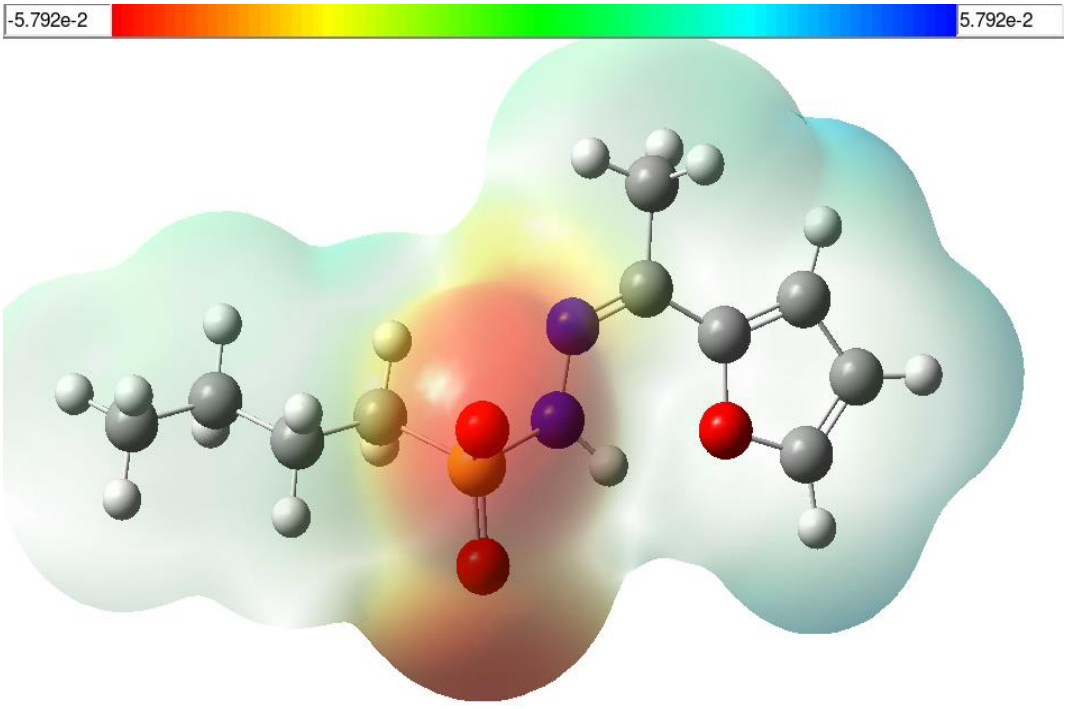
Bileşiklerin MEP görüntülerine göre, kırmızı renkli bölgelerin (negatif) sülfonil grupları ve -NH grubu oksijen ve azot atomları etrafında lokalize olduğunu göstermiştir. Buna dayanarak, bu bölgeler bir elektrofilik saldırı için en uygun yerler olarak kabul edilebilir. Bir nükleofilik saldırı için dikkate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



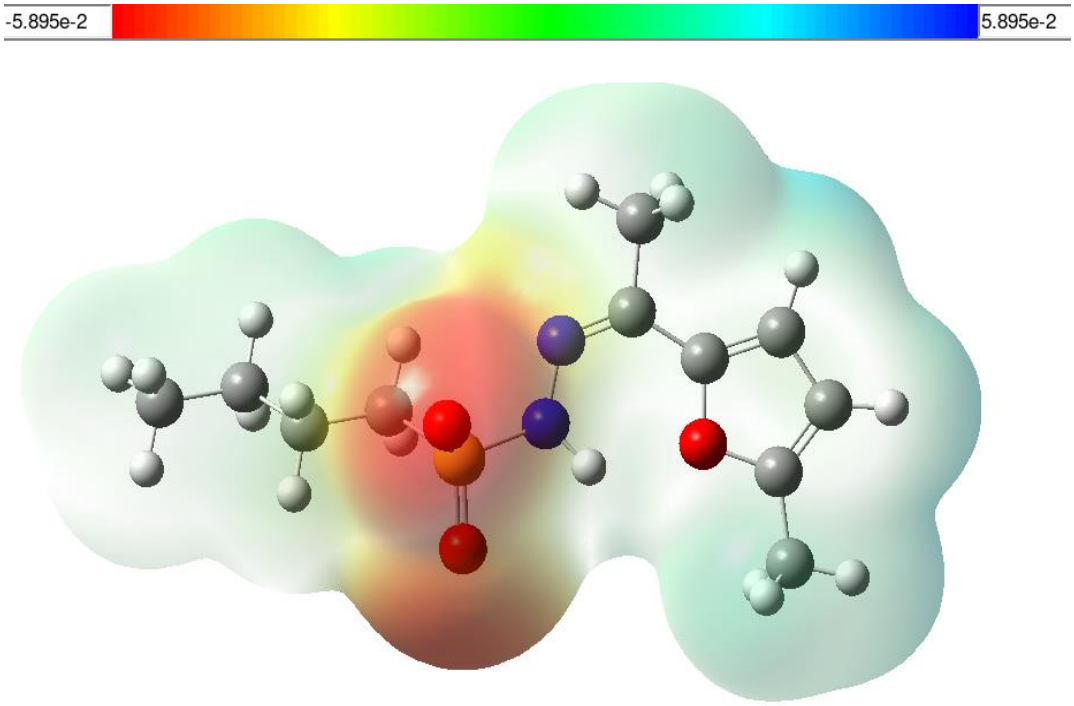
Şekil 5.25 L1 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi



Şekil 5.26 L2 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi



Şekil 5.27 L3 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi



Şekil 5.28 L4 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi

5.3 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 4.6 ile hesaplanır.

$$\mu(t) = \mu_0 + \alpha E(t) + 1/2[\beta E^2(t)] + 1/6 [\gamma E^3(t)] + \quad (4.6)$$

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. 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 teknolojisi gibi alanlarda etkili bir biçimde kullanılmaktadır (Kayalı 2018). Çizgisel olmayan optik özelliklerde, ortalama polarizebilite için Denklem 4.7 kullanılırken birinci dereceden hiper polarizebilite için Denklem 4.8 kullanılmaktadır. Hesaplama sonuçları Çizelge 5.10 ve 5.11'de verilmiştir.

$$\alpha = 1/3 \left(\alpha_{ii} + \alpha_{jj} + \alpha_{kk} \right) \tag{4.7}$$

$$\beta_{top} = \left[\left(\beta_{iii} + \beta_{ijj} + \beta_{ikk} \right)^2 + \left(\beta_{jjj} + \beta_{jkk} + \beta_{jii} \right)^2 + \left(\beta_{kkk} + \beta_{kii} + \beta_{kjj} \right)^2 \right]^{1/2} \tag{4.8}$$

Çizelge 5.10 Bileşiklerin DFT/B3LYP/6-311**G (d, p) teori seviyesindeki elektriksel dipol moment μ (D), ortalama polarize edilebilirlik <α> değerleri

Parametre	**L1**	**L2**	**L3**	**L4**
μ_x	2,1307	-3,3256	3,1313	3,3706
μ_y	3,5356	-1,4594	3,1077	2,3768
μ_z	-1,9497	-2,8087	-2,6241	-2,8402
μ_{tot}	5,5652	4,5911	5,1332	5,0077
α_{xx}	243,19	257,92	250,51	261,97
α_{xy}	18,97	2,41	1,04	1,35
α_{yy}	152,53	161,50	160,61	182,43
α_{xz}	1,90	4,74	-6,05	-4,51
α_{yz}	9,17	-4,96	5,79	2,82
α_{zz}	112,52	120,73	121,07	129,07
<α> (a.u)	169,41	180,05	177,40	184,18
<α> (esu)	25,11 x 10^{-24}	26,68 x 10^{-24}	26,29 x 10^{-24}	27,29 x 10^{-24}

α: 1a.u = 0,1482*10^{-24} esu

Çizelge 5.11 Bileşiklerin DFT/B3LYP/6-311**G (d, p) teori seviyesindeki elektriksel dipol moment μ (D), hiper polarizebilite edilebilirlik βtot değerleri

Parametre	**L1**	**L2**	**L3**	**L4**
$ß_{xxx}$	206,18	-12,03	323,57	136,89
$ß_{xxy}$	-117,28	-322,66	250,34	353,81
$ß_{xyy}$	-30,1	-8,86	36,65	-10,50
$ß_{yyy}$	-36,56	-90,74	73,71	116,03
$ß_{xxz}$	-10,44	77,71	61,03	50,27
$ß_{xyz}$	-26,52	-10,15	-20,72	-15,20
$ß_{yyz}$	-67,07	-8,43	-10,37	-11,95
$ß_{xzz}$	45,31	-8,01	59,08	27,41
$ß_{yzz}$	48,55	-28,68	19,25	33,95
$ß_{zzz}$	-7,17	-54,74	-74,60	-63,72
$β_{tot}$ (a.u)	259,4	443,2	542,4	527,3
$β_{tot}$ (esu)	2241,0 x10^{-33}	3828,9 x10^{-33}	4685,9 x10^{-33}	4555,5 x10^{-33}

β: 1a.u = 8,6393*10^{-33}es

L1, L2, L3 ve L4 ligand moleküllerinin ortalama polarizebilitesi sırasıyla 25,11x 10^{-24}, 26,68 x 10^{-24}, 26,29 x 10^{-24} ve 27,29 x 10^{-24} esu olarak hesaplandı. Ligand moleküllerinin hiper polarizebilitesi ise sırasıyla 2241,0 x 10^{-33}, 4685,9 x 10^{-33}, 2241,0 x 10^{-33} ve 4555,5 x 10^{-33} esu olarak hesaplanmıştır. Bu bileşiklerin hiperpolarizebilite değerleri üre molekülünün hiperpolarizebilitesiyle (0,3728x10^{-30} esu) kıyaslandığında sırasıyla L1 ligand molekülünün 6,01 kez, L2 ligand molekülünün 10,27 kez, L3 ligand molekülünün 12,57 kez ve L4 ligand molekülünün 12,22 kez daha büyük olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar bize bu bileşiklerin yüksek çizgesel olmayan optiksel özelliklere (NLO) sahip olduğunu ve nonlinear optiksel uygulamalar için kullanıla bileceğini göstermektedir.

5.4 ADME Çalışmaları

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 5.9'da verilmektedir.

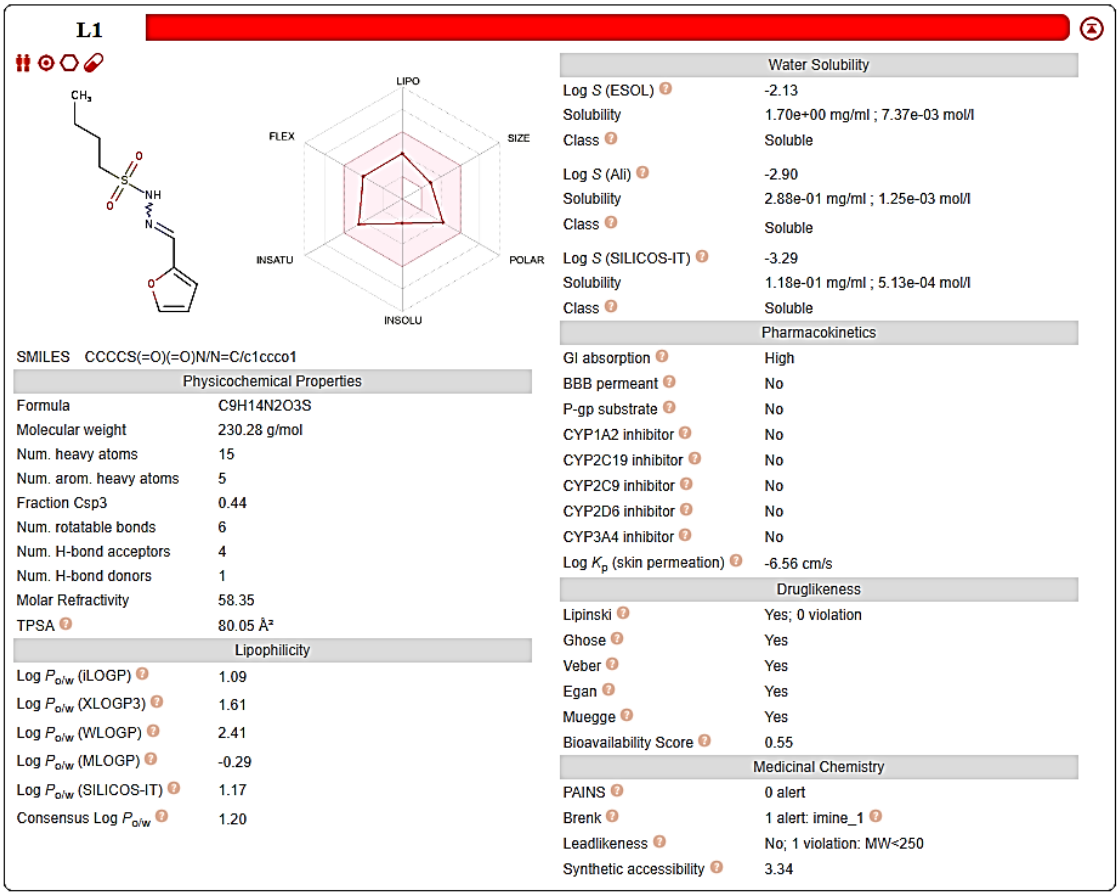
Çizelge 5.12 Biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal şartlar

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 5.12'de verilen lipofilite (LIPO), moleküler boyut (SIZE), polarite (POLAR), çözünürlük (INSOLU), esneklik (FLEX) ve doygunluk (INSATU) olarak verilmektedir.

5.4.1 L1 ligandının ADME ve hedef tahmini sonuçları

Şekil 5.29'daki biyoyararlanım radarı grafiğine bakıldığında L1 ligandının, tüm fizikokimyasal özelliklerinin (INSATU (doygunluk) SIZE (boyut), POLAR (polarite), INSOLU (suda çözünürlük), FLEX (esneklik), LIPO (lipofilisite) pembe alan içerisinde yer aldığı görülmektedir.



Şekil 5.29 L1 ligandına ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

L1 ligandı fizikokimyasal özellikler açısından daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirildiğinde (Şekil 4.29); moleküler ağırlığının 230,28 g/mol olduğu görülmektedir. Bu değer ilaç olabilme sınırları (150 g/mol <MW<500 g/mol) içerisindedir. TPSA değerinin 140 $Å^2$' den büyük olması hücre membranlarından geçişi zorlaştırdığından TPSA değeri 140 $Å^2$'den küçük olmalıdır. L1 ligandının TPSA değeri 80,05 $Å^2$ olarak hesaplanmıştır.

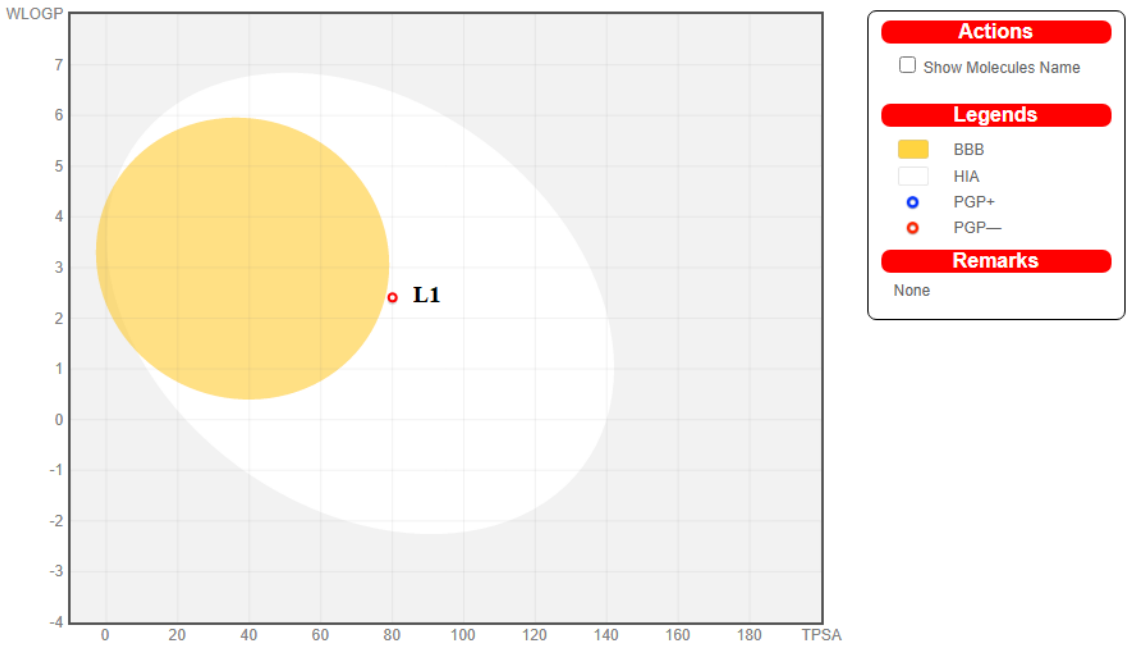
Lipofilisite, su ve lipid ortamı arasındaki dağılmadır. İlaç moleküllerinin hedef bölgelerine ulaşabilmesi için bağırsak, deri ve kan-beyin bariyeri gibi çeşitli biyolojik membranları geçmesi gerekmektedir. Bundan dolayı bir bileşiğin belirli oranlarda hem suda hem yağda çözünmesi gerekmektedir (Bilen *et al.* 2022). Şekil 5.29'da verilen lipofilisite çeşitleri farklı kişiler tarafından farklı matematiksel eşitlikler kullanılarak elde

edilmiş lipofilisite çeşitleridir. Ligandın CLogPo/w (ortalama lipofilisite) değeri 1,20 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 5.29 incelendiğinde L1 ligandının tüm çözünürlük çeşitlerine göre çözünür (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 5.29'a göre L1 liigandın bu izoformların inhibitörü olmadığı söylenebilir.

Şekil 5.30'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 *et al.* 2016).



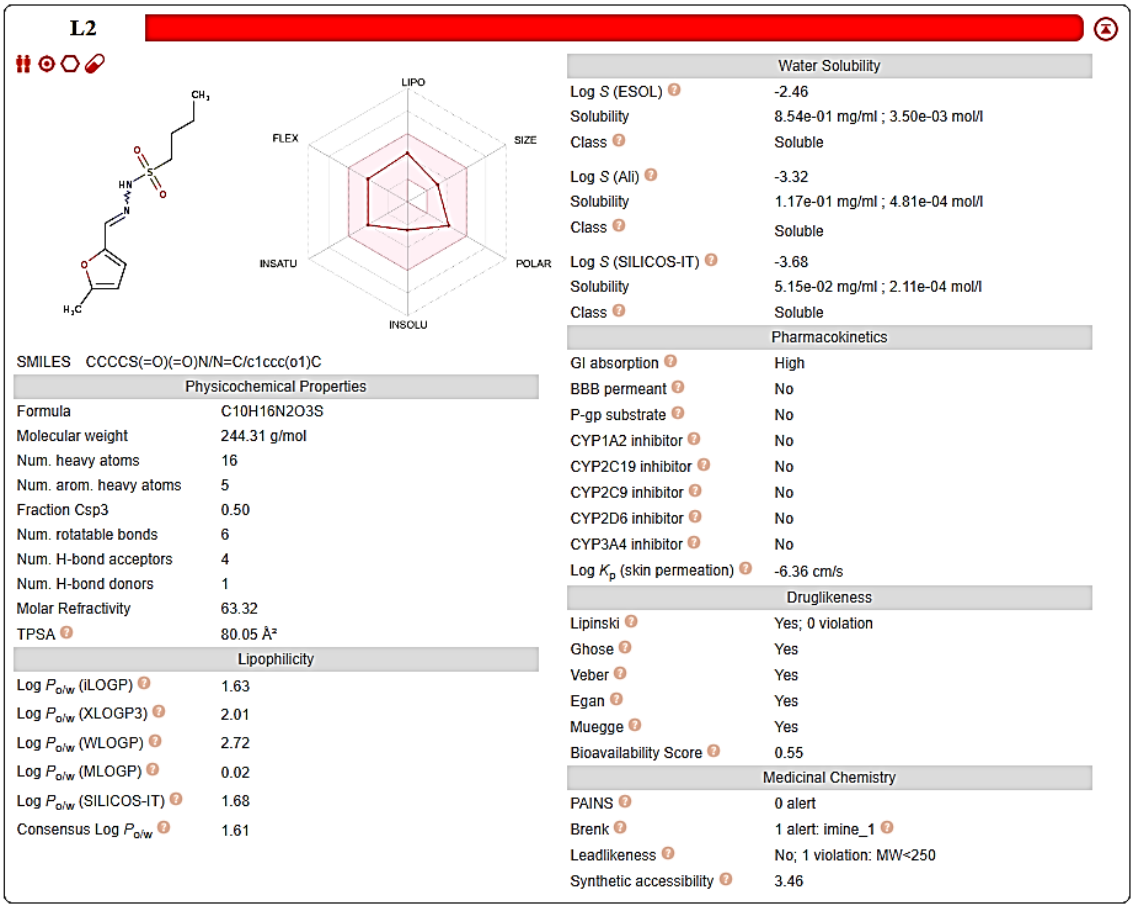
Şekil 5.30 L1 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı

L1 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 L1 ligandı, ilaç kimyası 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 3,34 olarak hesaplanmıştır.

5.4.2 L2 ligandının ADME ve hedef tahmini sonuçları

Şekil 5.31'deki biyoyararlanım radarı grafiğine bakıldığında L2 ligandının, tüm fizikokimyasal özelliklerinin (INSATU (doygunluk) SIZE (boyut), POLAR (polarite), INSOLU (suda çözünürlük), FLEX (esneklik), LIPO (lipofilisite) pembe alan içerisinde yer aldığı görülmektedir.



Şekil 5.31 L2 ligandına ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

L2 ligandı fizikokimyasal özellikler açısından daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirildiğinde; moleküler ağırlığının 244,31 g/mol olduğu görülmektedir. Bu değer ilaç olabilme sınırları (150 g/mol <MW<500 g/mol) içerisindedir. TPSA değerinin 140 $Å^2$' den büyük olması hücre membranlarından geçişi zorlaştırdığından TPSA değeri 140 $Å^2$'den küçük olmalıdır. L1 ligandının TPSA değeri 80,05 $Å^2$ olarak hesaplanmıştır.

Lipofilisite, su ve lipid ortamı arasındaki dağılmadır. İlaç moleküllerinin hedef bölgelerine ulaşabilmesi için bağırsak, deri ve kan-beyin bariyeri gibi çeşitli biyolojik membranları geçmesi gerekmektedir. Bundan dolayı bir bileşiğin belirli oranlarda hem suda hem yağda çözünmesi gerekmektedir. Şekil 5.31'de verilen lipofilisite çeşitleri farklı kişiler tarafından farklı matematiksel eşitlikler kullanılarak elde edilmiş lipofilisite çeşitleridir. L2 ligandının CLogPo/w (ortalama lipofilisite) değeri 1,55 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 5.31 incelendiğinde L2 ligandı çözünürlüğünün, tüm çözünürlük çeşitlerine güre çözünür (soluble) olduğu görülmektedir.

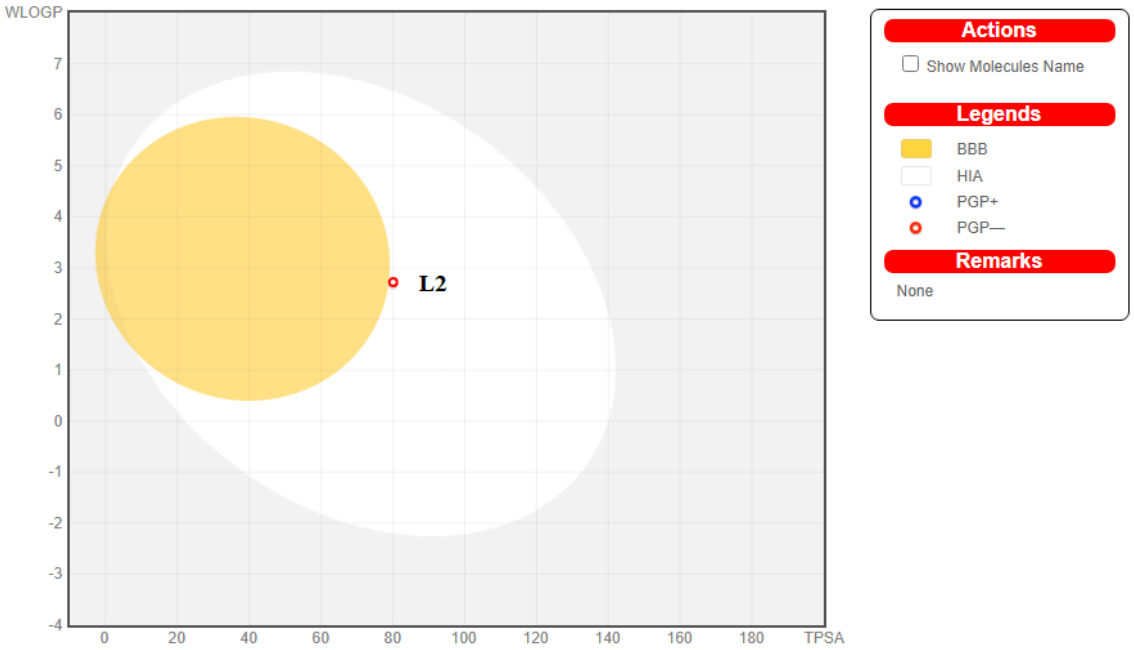
L2 ligandı farmakokinetik olarak da incelenmiştir. Sitokrom P450 (CYP) inhibitörleri, karaciğerde bulunan ve birçok ilacın metabolizmasından sorumlu olan önemli enzimlerdir. Bu nedenle, belirli bir bileşiğin bir sitokrom P450 substratı olup olmayacağının değerlendirilmesi önemlidir. İlaç metabolizmasından sorumlu iki ana izoformu 2D6 ve 3A4'tür. Beş tane ana sitokrom izoformunun (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) substratı olduğu tahmin edilmektedir. Şekil 5.31'e göre L2 ligandının bu izoformların inhibitörü olmadığı söylenebilir.

Şekil 5.32'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 L2 ligandının 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 *et al.* 2016).

L2 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. L2 ligandının tüm filtrelere uygun şartları sağladığı görülmektedir.

İlaç adayı bileşik olan L2 ligandı, ilaç kimyası açısından; PAINS, Brernk, Lead-likeness ve sentetik erişilebilirlik açısından değerlendirildiğinde; PAINS'e gore uyarı vermediği, Brenk ve Lead-likeness'e göre ise bir (1) uyarı verdiği görülmektedir. Sentetik erişilebilirlik, ilaç benzeri moleküllerin sentez kolaylığının bir ölçüsüdür. Sentetik

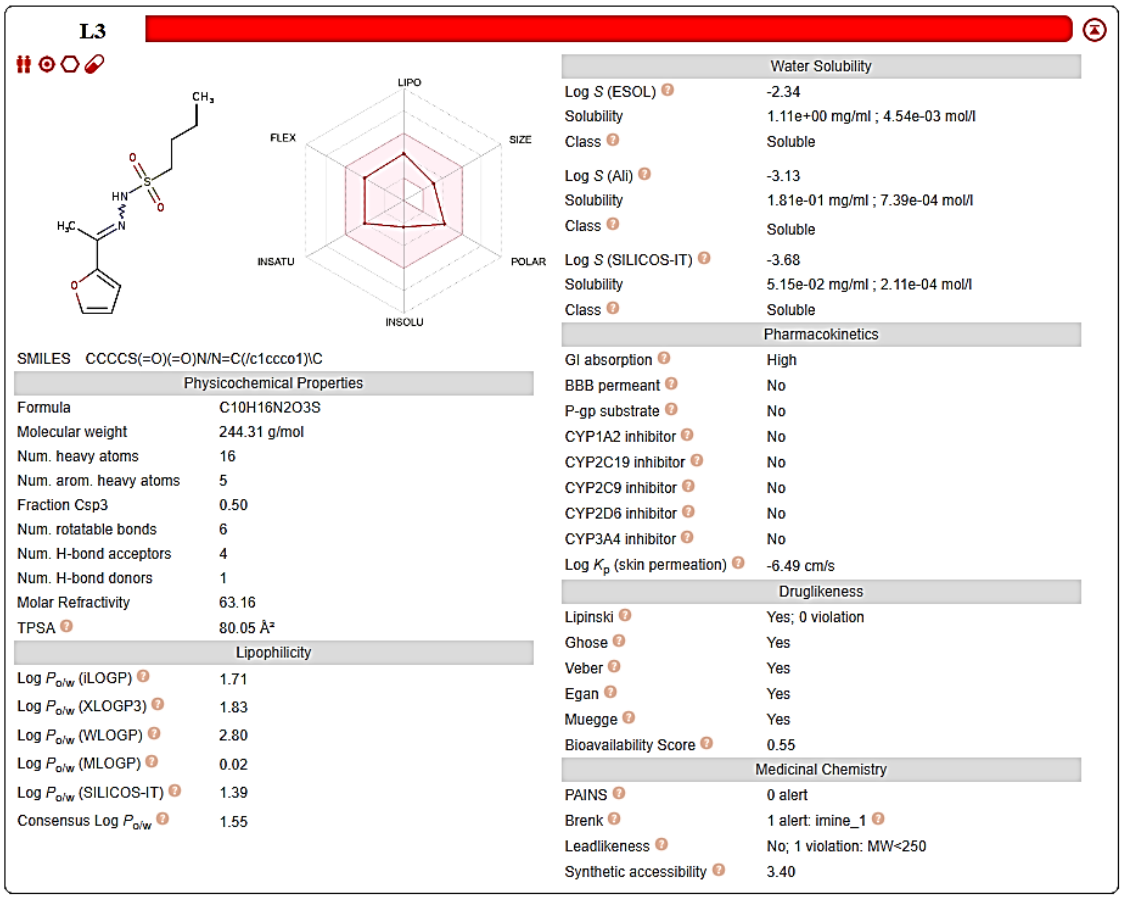
erişilebilirliğinin 1 (yapımı kolay) ile 10 (yapılması çok zor) arasında bir puan olarak değerlendirilmektedir. $Pd(L)_2$ kompleksinin sentetik erişilebilirlik skorunun 3,40 olduğu hesaplanmıştır.



Şekil 5.32 L2 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı

5.4.3 L3 ligandının ADME ve hedef tahmini sonuçları

Şekil 5.33'deki biyoyararlanım radarı grafiğine bakıldığında L3 ligandının, tüm fizikokimyasal özelliklerinin (INSATU (doygunluk) SIZE (boyut), POLAR (polarite), INSOLU (suda çözünürlük), FLEX (esneklik), LIPO (lipofilisite) pembe alan içerisinde yer aldığı görülmektedir.



Şekil 5.33 L3 ligandına ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

L3 ligandı fizikokimyasal özellikler açısından daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirildiğinde; moleküler ağırlığının 244,3 g/mol olduğu görülmektedir. Bu değer ilaç olabilme sınırları (150 g/mol <MW<500 g/mol) içerisindedir. TPSA değerinin 140 $Å^2$' den büyük olması hücre membranlarından geçişi zorlaştırdığından TPSA değeri 140 $Å^2$'den küçük olmalıdır. L3 ligandının TPSA değeri 80,05 $Å^2$ olarak hesaplanmıştır.

Lipofilisite, su ve lipid ortamı arasındaki dağılmadır. İlaç moleküllerinin hedef bölgelerine ulaşabilmesi için bağırsak, deri ve kan-beyin bariyeri gibi çeşitli biyolojik membranları geçmesi gerekmektedir. Bundan dolayı bir bileşiğin belirli oranlarda hem suda hem yağda çözünmesi gerekmektedir (Bilen *et al.* 2022). Şekil 5.33'de verilen lipofilisite çeşitleri farklı kişiler tarafından farklı matematiksel eşitlikler kullanılarak elde edilmiş lipofilisite çeşitleridir. L3 ligandının CLogPo/w (ortalama lipofilisite) değeri 1,55 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 5.33 incelendiğinde L3 ligandı çözünürlüğünün tüm çözünürlükçeşitlerine güre çözünür (soluble) olduğu görülmektedir.

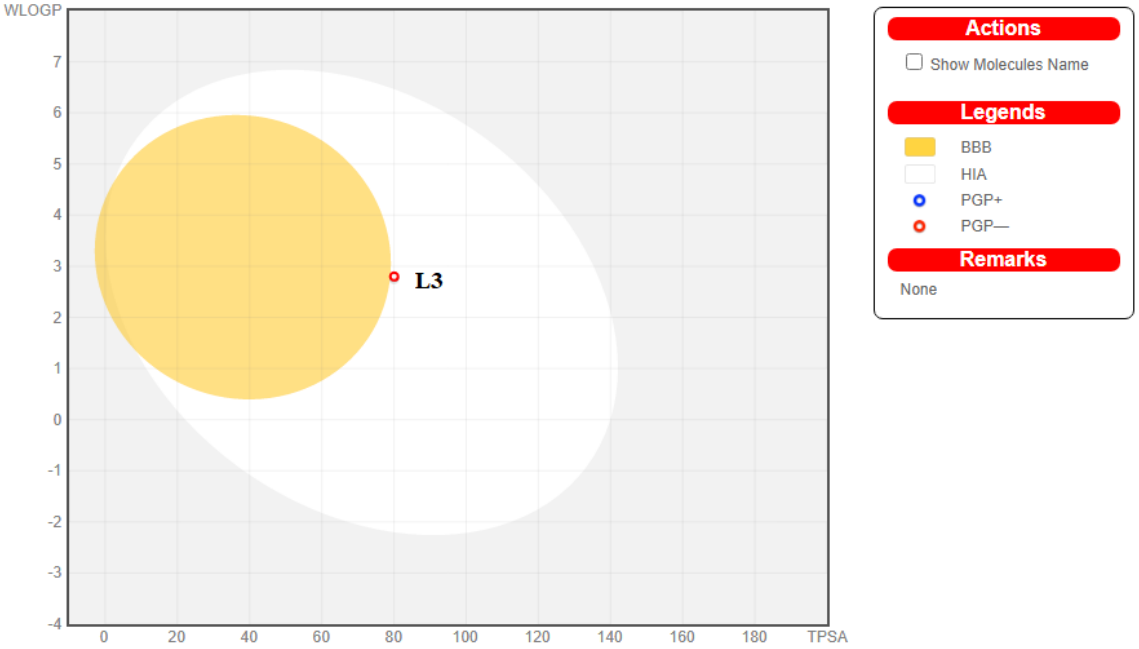
L3 ligandı farmakokinetik olarak da incelenmiştir. Sitokrom P450 (CYP) inhibitörleri, karaciğerde bulunan ve birçok ilacın metabolizmasından sorumlu olan önemli enzimlerdir. Bu nedenle, belirli bir bileşiğin bir sitokrom P450 substratı olup olmayacağının değerlendirilmesi önemlidir. İlaç metabolizmasından sorumlu iki ana izoformu 2D6 ve 3A4'tür. Beş tane ana sitokrom izoformunun (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) substratı olduğu tahmin edilmektedir. Şekil 5.33'e göre L3 ligandının bu izoformların inhibitörü olmadığı söylenebilir.

Şekil 5.34'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 L3 ligandının 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 *et al.* 2016).

L3 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. L3 ligandının bu filterelere göre tüm şartları sağladığı görülmektedir.

İlaç adayı bileşik olan L3 ligandı ilaç kimyası açısından; PAINS, Brernk, Lead-likeness ve sentetik erişilebilirlik açısından değerlendirildiğinde; PAINS ve Lead-likeness'e uyarı vermediği, Brenk'e göre ise bir (1) uyarı verdiği görülmektedir. Sentetik erişilebilirlik, ilaç benzeri moleküllerin sentez kolaylığının bir ölçüsüdür. Sentetik erişilebilirliğinin 1

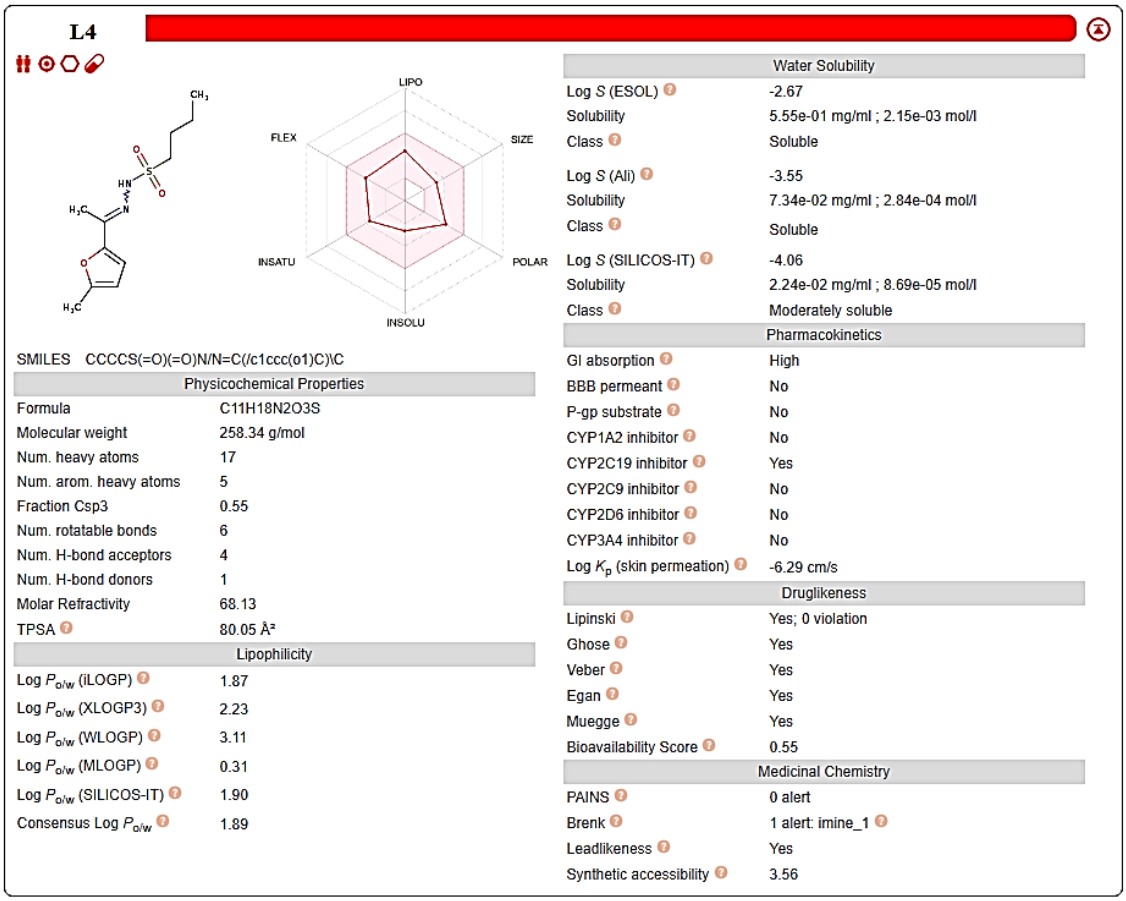
(yapımı kolay) ile 10 (yapılması çok zor) arasında bir puan olarak değerlendirilmektedir. $Pd(L)_2$ kompleksinin sentetik erişilebilirlik skorunun 3,40 olduğu hesaplanmıştır.



Şekil 5.34 L3 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı

5.4.4 L4 ligandının ADME ve hedef tahmini sonuçları

Şekil 5.35'deki biyoyararlanım radarı grafiğine bakıldığında L4 ligandının, tüm fizikokimyasal özelliklerinin (INSATU (doygunluk) SIZE (boyut), POLAR (polarite), INSOLU (suda çözünürlük), FLEX (esneklik), LIPO (lipofilisite) pembe alan içerisinde yer aldığı görülmektedir.



Şekil 5.35 L3 ligandına ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

L4 ligandı fizikokimyasal özellikler açısından daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirildiğinde; moleküler ağırlığının 258,34 g/mol olduğu görülmektedir. Bu değer ilaç olabilme sınırları (150 g/mol <MW<500 g/mol) içerisindedir. TPSA değerinin 140 $Å^2$' den büyük olması hücre membranlarından geçişi zorlaştırdığından TPSA değeri 140 $Å^2$'den küçük olmalıdır. L4 ligandının TPSA değeri 80,05 $Å^2$ olarak hesaplanmıştır.

Lipofilisite, su ve lipid ortamı arasındaki dağılmadır. İlaç moleküllerinin hedef bölgelerine ulaşabilmesi için bağırsak, deri ve kan-beyin bariyeri gibi çeşitli biyolojik membranları geçmesi gerekmektedir. Bundan dolayı bir bileşiğin belirli oranlarda hem suda hem yağda çözünmesi gerekmektedir (Bilen *et al.* 2022). Şekil 5.35'de verilen lipofilisite çeşitleri farklı kişiler tarafından farklı matematiksel eşitlikler kullanılarak elde edilmiş lipofilisite çeşitleridir. L4 ligandının CLogPo/w (ortalama lipofilisite) değeri 1,89 olarak hesaplanmıştır.

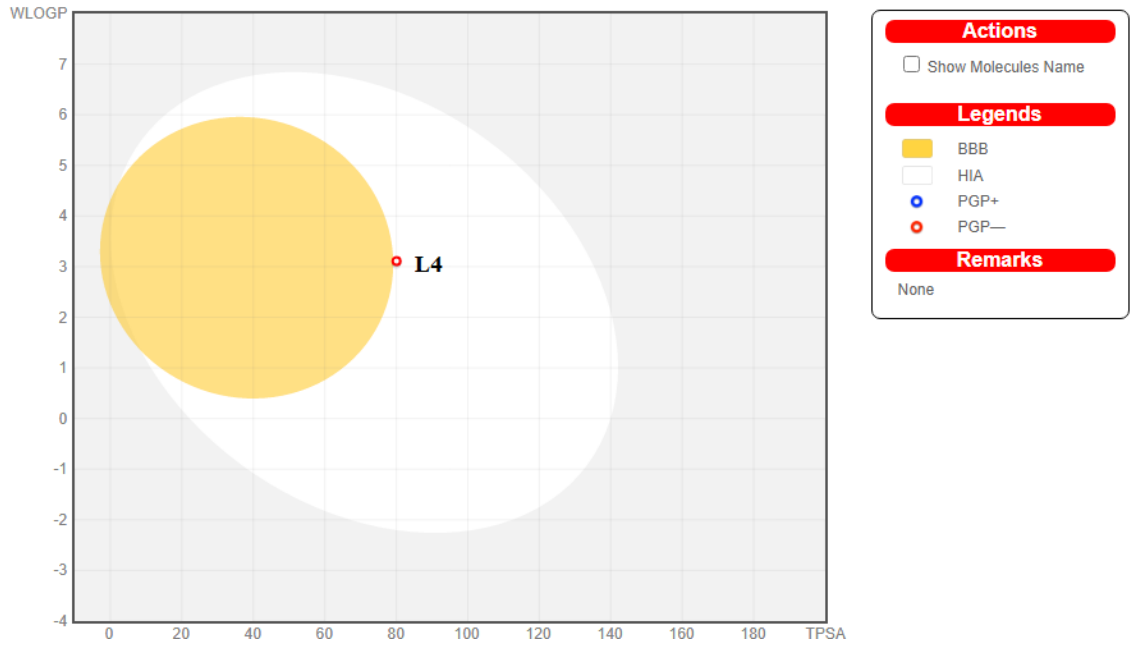
Çözünürlük ilaç geliştirme çalışmalarında temel öneme sahip özelliklerdendir. Bunun nedeni ise ilaç molekülü hedefine ulaşabilmek için çözünür özellikte olmasından kaynaklanmaktadır. logSw, verilen karışımda çözünebilen maksimum ilaç miktarı olarak tanımlanmaktadır. Şekil 5.35 incelendiğinde L4 ligandı çözünürlüğünün, ilk iki çözünürlük türüne güre çözünür (soluble), son çözünürlük türüne göre orta derecede çözünür (modarate soluble) olduğu görülmektedir.

L4 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 5.35'e göre L4 ligandının bu izoformların inhibitörü olmadığı söylenebilir.

Şekil 5.36'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 L4 ligandının 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 *et al.* 2016).

L4 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. L4 ligandının bu filretelere göre tüm şartları sağladığı görülmektedir.
İlaç adayı bileşik olan L4 ligandı, ilaç kimyası açısından; PAINS, Brernk, Lead-likeness ve sentetik erişilebilirlik açısından değerlendirildiğinde; PAINS ve Lead-likeness'e uyarı vermediği, Brenk'e göre 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. $Pd(L)_2$ kompleksinin sentetik erişilebilirlik skorunun 3,56 olduğu hesaplanmıştır.



Şekil 5.36 L4 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında, Furan-2-karboksaldehit bütansülfonilhidrazon (L1), 5-metil-2-furaldehit bütansülfonil hidrazon (L2), 2-asetilfuran bütansülfonil hidrazon (L3) ve 2-Asetil-5-metilfuran bütansülfonil hidrazon (L4) olamak üzere dört sülfonamid Schiff bazı sentezlenerek yapıları element analizi, ^{1}H NMR, ^{13}CNMR, FT-IR ve LCMS yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ligandların yapı aydınlatmasında kulanılan NMR kimyasal kaymaları deneysel verileri desteklemek için DFT/B3LYP/6-31G** (d, p) /GIAO metoduyla da hesaplanarak işaretleme yaplmış ve deneysel verilerle kıyaslanmıştır. Sonuçlar deneysel ve teorik verilerin oldukça uyumlu olduğunu göstermiştir. Bileşiklerin HOMO-LUMO enerjileri ve çeşitli elektronik parametreleri (kimyasal sertlik, kimyasal yumuşaklık, elektronegatiflik, elektronik kimyasal potansiyel gibi) DFT/B3LYP/6-31G** (d, p) metodu ile hesaplanmış ve ligandların reaksiyona girme eğilimleri ve biyolojik ajanlarla etkileşimleri hakkında bilgi sahibi olunmuştur. Ligandların HOMO-LUMO orbitallerine ait moleküler orbital yüzeyleri incelendiğinde HOMO orbitallerinin molekül üzerinde alifatik zincir dışındaki bölgelere homojen biçimde dağıldığı görülmektedir. Bu bölgeler furan halkası, C=N (imin) grubu ve -NH grubunun olduğu bölgelerdir. Bileşiklerin hesaplanan MEP görüntülerine göre, kırmızı renkli bölgelerin (negatif) sülfonil grupları ve -NH grubu 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), beşli furan halkası, alifatik zincir ve imin (C=N) grubu etrafında localize olduğu görülmektedir. Ligantların ayrca çizgisel olmayan optik özellikleri (NLO) DFT/B3LYP/6-311G**(d,p) metoduyla hesaplanmıştır. Çalışmanın devamında son olarak bu bileşiklerin ilaç olabilme özelliklerinin hesaplandığı ADME çalışmaları yapılmıştır. 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. Böylece bileşiklerin biyolojik sisteme girişinden itibaren sistemden dışarı atılmasına kadar olan süreci sırasıyla absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon olaylarını matematiksel modeller kullanarak tanımlamaktadır. Bileşiklerin biyoyararlanım radarı grafiğine bakıldığında, tüm

fizikokimyasal özelliklerinin (INSATU (doygunluk) SIZE (boyut), POLAR (polarite), INSOLU (suda çözünürlük), FLEX (esneklik), LIPO (lipofilisite) pembe alan içerisinde yer aldığı görülmektedir. Ligandlar fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirildiğinde moleküler ağırlıklarının ve TPSA değerlerinin de ilaç olabilme sınırları içerisinde olduğu görülmektedir. BOILED-Egg grafiğine bakıldığında ligandların 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. Ligandlar ayrıca 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 ve tüm ligandların bu filretelere göre tüm şartları sağladığı görülmektedir.

Bileşiklere ait hesaplanan fizikokimyasal ve farmakokinetik parametreler incelendiğinde ilaç olabilme özellikleri teorik olarak oldukça iyi bulunan bu bileşiklerin ilaç olabilme potansiyelleri ile igili daha kapsamlı çalışmalar yapılması düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Adkins, J. C. and Faulds, D. 1998. Amprenavir. Drugs, 55(6): 837-842.

Al-Khodir F. A. I. 2015. Ca (II), Zn (II) and Au (III) sulfamethoxazole sulfa-drug complexes: Synthesis, spectroscopic and anticancer evaluation studies. Orient. J. Chem., 31(3): 1277-1285.

Alyar, S., Şen, T., Özdemir, Ö. Ü., Alyar, H., Adem, Ş., Şen, C. 2019. Synthesis, spectroscopic characterizations, enzyme inhibition, molecular docking study and DFT calculations of new Schiff bases ofsulfa drugs. J. Mol. Struct., 185: 416-424.

Baykan, A. Z. 2019. Dikarboksisulfonamid türevlerinin sentezi ve karbonik anhidraz (HCA1 ve HCA2) enzimleri üzerine etkisinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, 92 sayfa, Ağrı.

Bilen, E., Özmen, Ü. Ö., Çete, S., Alyar, S., Yaşar, A. 2022. Bioactive sulfonyl hydrazones with alkyl derivative: Characterization, ADME properties, molecular docking studies and investigation of inhibition on choline esterase enzymes for the diagnosis of Alzheimer's disease. Chem.-Biol. Interact., 360: 109956

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. Magn. Reson. Chem., 45: 797-800.

Brock, G., 2000. Sildenafil citrate. Drugs of Today, 36: 125-134.

Conway, B. and Shafran, S. D. 2000. Pharmacology and clinical experience with amprenavir. Opin. Invest. Drug, 9: 371-382.

Çınarlı, M., Çınarlı, E., Ataol, Ç. Y., Idil, O., Kariptas E., 2019. Synthesis, structural characterization, Hirshfeld surface analysis, antimicrobial activity, and DNA cleavage studies of (Z)-4-methyl-N'- (phenyl(pyridin-2-yl) methylene) benzenesulfonohydrazide and its Co (II), Ni (II) and Zn (II) complexes. J. Mol. Struct. 1196: 760-770.

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

Dauban, P. and Dodd, R. H. 2000. Synthesis of cyclic sulfonamides via ıntramolecular copper-catalyzed reaction of unsaturated ıminoiodinanes. Org. Lett., 2(15): 2327-2329.

Dodoff, N., Ozdemir, U., Karacan, N., Georgieva, M.C., Konstantinov, S.M., Stefanova, M. E. 1999. Schiff bases of methanesulfonylhydrazine. Synthesis, spectroscopic characterization, conformational analysis, and biological activity. J. Chem. Sci., 54 (12): 1553-1562.

Dodoff, N., Kubiak, M., Kuduk, J. 2002. Manganese (II), iron (II), cobalt (II) and nickel (II) complexes of methanesulfonic acid hydrazide. Crystal structure of trans-dichlorotetrakis (methanesulfonic acid hydrazide-N2) cobalt (II) and transdichlorotetrakis (methanesulfonic acid hydrazide-N2) nicke l(II). Chem. Sci., 57(10): 1174-1183.

Dost, F. 1953. Der Blutspiegel: Kinetic der Konzentrationsablaufe in der Krieslaujflussigkeit. Leipzig: Thieme.

Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, Jr. J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J. M., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Annenberg, J. J., Dapprich, S., Daniels, A. D., Farkas, € O., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J. and Fox, D. J. 2009. Gaussian 09, Revision A.1, Inc., Wallingford CT.

Hamilton, R. 2015. Jones and Bartlett Learning. Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2015 Deluxe Lab-Coat Edition, 105 p. Sudbury, United States

Hropot, M., Ullrich, E., Mutschler, E. 1996. Chemistry and classification of diuretics. Nieren- Hochdruckkrankh, 25(4): 129-135.

Ienco, A., Mealli, C., Dodoff, N. 2002. Synthesis and structure of the first transition metal complex with methanesulfonylhydrazine as a ligand. Chem. Sci., 57(8): 865-867.

Jensen, P. B., Vindelov, L., Roed, H., Demant, E. J., Sehested, M., Skovsgaard, T. and Hansen, H. H. 1989. İnvitro evaluation of the potential aclarubicin in the treatment of small cell carcinoma of the lung. Br. J. Cancer, 60(6): 838–844.

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.

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.

Lavanya, R., 2017. Sulphonamides: A pharmaceutical review. Int. J. Pharm. Sci. Invent., 6(2): 1-3.

Minden, H.T. 1992. Sensitive method for the measurement of the Kerr magneto-optic effect. Rev. Sci. Instrum., 63(2): 1798-1804.

Nelson, E. 1961. Kinetics of drug absorption, distribution, metabolism, and excretion. J Pharm. Sci., 50: 181–192.

Newcombe, A. G. 1955. Mesyl derivatives of hydrazine. Can. J. Chem., 33(7): 1250-1255.

Noss, M. B., Christ, G. J., Melman, A. 1999. Sildenafil: A new oral therapy for erectile dysfunction. Drug. Today, 35: 211-217.

Orita, Y. 1996. Diuretics. Japan. J. Nephrol., 38(1): 1-7.

Özbek, N., Alyar, S., Mamaş, S., Ertan, Ş., Karacan, N. 2012. Synthesis crystal structure antibacterial activities and electrochemical studiesof new N N0 polymethylene bis sulfonamides. J. Mol. Struct., 1010 (0):1-7.

Penning, T. D., Talley, J. J., Bertenshaw, S. R., Carter, J. S., Collins, P. W., Docter, S., Graneto, M. J., Lee, L. F., Malecha, J. W., Miyashiro, J. M., Rogers, R. S., Rogier, D. J., Yu, S. S., Anderson, G. D., Burton, E. G., Cogburn, J. N., Gregory, S. A., Koboldt, C. M., Perkins, W. E., Seibert, K., Veenhuizen, A. W., Zhang, Y. Y., and Isakson, P. C. 1997. Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). J. Med. Chem., 40: 1347-1365.

Plumpe, H. 1996. Sulfonylureas and related compounds: Chemistry and structure-activity relationships. Handbook Exp. Pharm., 119: 65-72.

Scozzafava, A., Menabuoni, L., Mincione, F., Briganti, F., Mincione, G., Supuran, C. T. 1999. Carbonic anhydrase inhibitors. Synthesis of water-soluble, topically effective, intraocular pressure-lowering aromatic/heterocyclic sulfonamides containing cationic or anionic moieties: is the tail more important than the ring, J. Med. Chem., 42: 2641-2650.

Shntaif, A. H., Khan, S., Tapadiya, G., Chettupalli, A., Saboo, S., Shaikh, M. S., Siddiqui, F., Amara, R., R. 2021. Rational drug design, synthesis, and biological evaluation of novel N-(2-arylaminophenyl)-2,3-diphenylquinoxaline-6-sulfonamides as potential antimalarial, antifungal, and antibacterial agents. Digit. Chin. Med., 4(4): 290-304.

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). Magn. Reson. Chem., 46: 859-864.

Sköld, O. 2000. Sülfonamide resistance: Mechanisms and trends. Drug Resist. Update, 3(3): 155-160

Sleem, H. F., Dawe, L. N., Georghiou, P. E. 2013. Synthesis of macrocyclic chromotropic acid-based sulfonamides; their complexation properties and an unexpected photochemical reaction. Tetrahedron Lett., 54(26): 3444-3448.

Supuran, C. T., Scozzafava A. 2000. Carbonic anhydrae inhibitors: Aromatic sulfonamides and disulfonamides act as efficient tumor growth inhibitors, Eur. J. Pharm. Sci., 35: 867-874.

SwissADME, 2019. Web sitesi. http://www.swissadme.ch. Erişim Tarihi: 19.06.2021.

Tamura, Y., Watanabe, F. T., Yasui, N. K., Fuji, M., T Komurasaki, Tsuzuki, H., Maekawa, R., Yoshioka, T., Kawada, K., Sugita, K., Ohtani, M. 1998. Highly selective and orally active inhibitors of type IV collagenase (MMP-9 and MMP-2): N-sulfonylamino acid derivatives. J. Med. Chem., 41(4): 640-649.

Teorell, T. 1937. Kinetics of distribution of substances administered to the body, I. The extravascular modes of administration. Arch. Int. Pharmacodyn. Thér., 57: 205–225.

Wang, L. P., Titov, A., McGibbon, R., Liu, F., Pande, V.S. and Martinez, T.J. 2014. Discovering chemistry with an ab initio nanoreactor. Nat. Chem., 6: 1044–1048.

Widmark, E. 1919. Studies in the concentration of indifferent narcotics in blood and tissues. Acta. Med. Scand., 52: 87–164.

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, 76 sayfa, Hatay.

EKLER

EK 1. Fizikokimyasal özellikler

EK 2. Lipofilisite özellikleri

EK 3. Suda çözünürlük özellikleri

EK 4. Farmakokinetik özellikler

EK 5. İlaç benzerliği

EK 6. Medisinal kimya

EK 1. Fizikokimyasal özellikler

Özellikler	**Bileşikler**			
	L1	**L2**	**L3**	**L4**
Mol ağırlığı (g/mol)	230,28	244,31	244,3	258,34
Atom sayısı	15	16	16	17
Aromatik atom sayısı	5	5	5	5
Fraksiyon Csp^3	0,44	0,50	0,50	0,55
Dönebilen bağ sayısı	6	6	6	6
H-bağ akseptör sayısı	4	4	4	4
H-bağ donör sayısı	1	1	1	1
Molar kırılma	58,35	63,32	63,16	68,13
TPSA ($Å^2$)	80,05	80,05	80,05	80,05

EK 2. Lipofilisite özellikleri

Özellikler	Bileşikler			
	L1	**L2**	**L3**	**L4**
Log Po/w (iLOGP)	1,09	1,63	1,71	1,87
Log Po/w (XLOGP3)	1,61	2,01	1,83	2,23
Log Po/w (WLOGP)	2,41	2,72	2,80	3,11
Log Po/w (MLOGP)	-0,29	0,02	0,02	0,31
Log Po/w (SILICOS-IT)	1,17	1,68	1,39	1,90
Ortalama Log Po/w	1,20	1,61	1,55	1,89

EK 3. Suda çözünürlük özellikleri

Özellikler	Bileşikler			
	L1	**L2**	**L3**	**L4**
Log S (ESOL)	-2,13	-2,46	-2,34	-2,67
Çözünürlük (mol/L)	1,70	$8,54x10^{-1}$	1,11	$5,55x10^{-1}$
Sınıf	İyi çözünürlük	İyi çözünürlük	İyi çözünürlük	İyi çözünürlük
Log S (Ali)	-2,90	-3,32	-3,13	-3,55
Çözünürlük (mol/L)	$2,88x10^{-1}$	$1,17x10^{-1}$	$1,81x10^{-1}$	$7,34x10^{-2}$
Sınıf	İyi çözünürlük	İyi çözünürlük	İyi çözünürlük	İyi çözünürlük
Log S (SILICOS-IT)	-3,29	-3,68	-3,68	-4,06
Çözünürlük (mol/L)	$1,18x10^{-1}$	$5,15x10^{-2}$	$5,15x10^{-2}$	$2,24x10^{-2}$
Sınıf	İyi çözünürlük	İyi çözünürlük	İyi çözünürlük	Orta çözünürlük

EK 4. Farmakokinetik özellikleri

Özellikler	**Bileşikler**			
	L1	**L2**	**L3**	**L4**
GI emilimi	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
BBB geçirgenliği	Yok	Yok	Yok	Yok
P-gp substratı	Yok	Yok	Yok	Yok
CYP1A2 inhibitörü	Yok	Yok	Yok	Yok
CYP2C19 inhibitörü	Yok	Yok	Yok	Yok
CYP2C9 inhibitörü	Yok	Yok	Yok	Yok
CYP2D6 inhibitörü	Yok	Yok	Yok	Yok
CYP3A4 inhibitörü	Yok	Yok	Yok	Yok
Deri geçirgenliği, cm/s	-6,56	-6,36	-6,49	-6,29

EK 5. İlaç benzerliği

Özellikler	**Bileşikler**			
	L1	**L2**	**L3**	**L4**
Lipinski	Evet; 0 ihlal	Evet; 0 ihlal	Evet; 0 ihlal	Evet; 0 ihlal
Ghose	Evet	Evet	Evet	Evet
Veber	Evet	Evet	Evet	Evet
Egan	Evet	Evet	Evet	Evet
Muegge	Evet	Evet	Evet	Evet

EK 6. Medisinal kimya

Özellikler	Bileşikler			
	L1	**L2**	**L3**	**L4**
PAINS	0 uyarı	0 uyarı	1 uyarı imin_1	0 uyarı
Brenk	1 uyarı: imin_1	1 uyarı imin_1	No;1 uyarı: MW<250	1 uyarı imin_1
Lead-likeness	No;1 uyarı: MW<250	No;1 uyarı: MW<250	1 uyarı imin_1	Evet
Sentetik erişilebilirlik	3,34	3,46	3,40	3,56

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Yusuf Barış KESLER

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı	2022
Lisans	Balıkesir Üniversitesi Mühendislik Fakültesi İnşaat Mühendisliği Bölümü	2013-2018