



**AROMATİK SCHIFF BAZLARININ SENTEZİ, YAPISAL, ELEKTRONİK
VE ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Musa ALKAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

AĞUSTOS 2025

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Musa ALKAN

05/08/2025

AROMATİK SCHIFF BAZLARININ SENTEZİ, YAPISAL,
ELEKTRONİK VE ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Musa ALKAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağustos 2025

ÖZET

3-amino-1,2,4-triazol-5-tiyol ve 2-amino-4,5-dimetoksi-benzoikasit maddelerinden yola çıkarak çeşitli aldehitler ile yeni imin (Schiff bazı) bileşikler sentezlenmiştir. Bileşiklerin karakterizasyonu ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR vb. spektroskopik yöntemlerle yapılmıştır. Biyolojik aktivite çalışmasında; antibakteriyel ve antifungal aktivite inceleme yapılmıştır. Bileşiklerin antibiyofilm aktivitesi incelenerek bakteri ve mantar inhibisyon oranları değerlendirilmiştir. GAUSSIAN 09 paket programında DFT metodu ile sentezlenen bileşiklerin optimizasyonu yapılarak en kararlı moleküler yapıları elde edilmiştir. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) organik bileşiklerin elektronik yapısının belirlenmesinde sıklıkla kullanılan bir hesaplama yöntemidir. Her bir kararlı yapının FMOs (HOMO ve LUMO) enerjileri ve Global reaktivlik parametreleri hesaplanarak yapı ile biyolojik aktivite arasındaki ilişki (SAR) incelenmiştir. Ayrıca, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzey haritaları çizilerek elektrofilik ve nükleofilik bölgeler belirlenmiştir. Yapılan moleküler docking çalışmaları kapsamında, in vitro olarak antifungal aktivitesi değerlendirilmekte olan bileşiklerin, Candida albicans'ın virülens faktörlerinden biri olan SAP2 proteazı (PDB ID: 5TZ1) ile bağlanma potansiyelleri incelenmiştir.

Bilim Kodu : 20103
Anahtar Kelimeler : Triazoller, Antimikrobiyal, Schiff bazı, teorik hesaplamalar
Sayfa Adedi : 103
Danışman : Dr Prof. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP

INVESTIGATION OF THE ANTICANCER AND CHOLINESTERASE ACTIVITIES OF PYRIDINE-BASED SCHIFF BASES

(M. Sc. Thesis)

Musa ALKAN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

August 2025

ABSTRACT

New imine (Schiff base) compounds were synthesised using 3-amino-1,2,4-triazole-5-thiol and 2-amino-4,5-dimethoxybenzoic acid as starting materials and various aldehydes. The characterisation of the compounds was performed using spectroscopic methods such as ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, etc. In the biological activity study, antibacterial and antifungal activity were investigated. The antibiofilm activity of the compounds was examined, and the inhibition rates of bacteria and fungi were evaluated. The optimisation of the synthesised compounds was performed using the DFT method in the GAUSSIAN 09 software package to obtain the most stable molecular structures. Density functional theory (DFT) is a commonly used computational method for determining the electronic structure of organic compounds. The FMOs (HOMO and LUMO) energies and global reactivity parameters of each stable structure were calculated to investigate the relationship between structure and biological activity (SAR). Additionally, molecular electrostatic potential (MEP) surface maps were drawn to determine electrophilic and nucleophilic regions. Within the scope of the molecular docking studies, the binding potentials of compounds with antifungal activity evaluated in vitro were investigated with the SAP2 protease (PDB ID: 5TZ1), one of the virulence factors of *Candida albicans*.

Science Code : 20103
Key Words : Triazoles, Antimicrobial, Schiff base, theoretical calculations
Page Number : 103
Supervisor : Prof. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans çalışmalarım boyunca değerli katkıları ve yardımlarıyla beni yönlendiren, kendisi ile çalışma imkanını veren, tez çalışmamın her aşamasında ilgisini, bilgisini ve manevi desteğini benden esirgemeyen canım hocam Prof. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP'e, sentez çalışmalarında yol gösteren ve tecrübesini paylaşan sayın hocam Prof. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN'e, teorik çalışmalarda önemli katkılarından dolayı sayın hocam Prof. Dr. Ebru AKTAN'a ve Arş. Gör. Mehmet YAKAN'a, antimikrobiyal aktivite çalışmalarında desteğini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Ali ÖZTÜRK'e teşekkürü bir borç bilirim.

Desteğini her zaman hissettiğim canım eşim Burçin ALKAN ve henüz 2 yaşında olan oğlum Demir ALKAN iyi ki varsınız.

Bu Yüksek Lisans Tezi FYL-2024-9877 Kodlu Yüksek Lisans Tez Projesi olarak Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Amino Asitler.....	5
2.2. Triazoller	9
2.2.1. Triazol grubu içeren ticari ilaçlar	10
2.3. Schiff Bazları	12
2.3.1. Schiff bazlarının özellikleri.....	13
2.3.2. Schiff bazı oluşumunda pH etkisi	14
2.3.3. Schiff bazlarının kullanım alanları.....	14
2.4. Teorik Çalışmalar.....	15
2.5. Sınır Moleküler Orbitaler (FMOs) ve Global Kimyasal Aktivite Parametreleri	15
2.6. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Haritası	16
2.7. Kaynak Araştırması.....	17
3. ARAÇ-GEREÇ VE DENEYSEL YÖNTEMLER	35
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler	35
3.2. Analizlerde Kullanılan Cihazlar.....	35
3.3. Deneysel Yöntemler.....	35

	Sayfa
3.3.1. 4-kloro-2((3-merkapt-1H-1,2,4-triazol-5-il)imino)fenol sentezi	39
3.3.2. 5-(dietilamino)-2-(((3-merkapt-1H-1,2,4-triazol-5il)imino)metil) fenol sentezi	39
3.3.3. 3-(((1H-indol-3il)metilen)amino)-1H-1,2,4-triazol-5-tiyol sentezi	40
3.3.4. 2-((5-kloro-2hidroksibenziliden)amino)-4,5-dimetoksi benzoik asit sentezi	40
3.3.5. 2-(((1H-indol-3-yl)metilen)amino)-4,5-dimetoksibenzoikasit sentezi.....	41
3.4. Teorik Hesaplamalar	42
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI	47
4.1. Sentezlenen Schiff Bazlarının Yapı Tayini	47
4.1.1. 4-kloro-2((3-merkapt-1H-1,2,4-triazol-5-il)imino)fenol	47
4.1.2. 5-(Dietilamino)-2-(((3-merkapt-1H-1,2,4-triazol-5il)imino)metil) fenol	51
4.1.3. 3-(((1H-indol-3il)metilen)amino)-1H-1,2,4-triazol-5-tiyol	54
4.1.4. 2-((5-kloro-2hidroksibenziliden) amino)-4,5-dimetoksi benzoik asit.....	57
4.1.5. 2-((4-(Dietilamino)-2-hidroksi benziliden)-4,5-dimetoksi benzoik asit ...	60
4.1.6. 2-(((1H-indol-3-yl)metilen)amino)-4,5-dimetoksibenzoik asit.....	63
4.2. Bileşiklerin <i>In Vitro</i> Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları	66
4.3. Bileşiklerin Bakteriyel Biyofilme Karşı Antibiyofilm Aktiviteleri	71
4.3.1. Bileşiklerin <i>Candida</i> biyofilme karşı antibiyofilm aktiviteleri.....	74
5. HESAPLAMALI YÖNTEMLER.....	77
5.1. Bileşiklerin Geometrik Optimizasyonları	77
5.2. Bileşiklerin FMOs (HOMO ve LUMO) Enerjileri ve Global Reaktiflik Parametreleri	78
5.3. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Haritaları.....	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
KAYNAKLAR	97

ÖZGEÇMİŞ	103
----------------	-----



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. ATT ve ABAS yapılarından sentezlenen bileşikler.....	3
Çizelge 4.1. ¹ H-NMR spektroskopik verileri.....	49
Çizelge 4.2. ¹³ C-NMR spektroskopik verileri.....	50
Çizelge 4.3. Schiff bazlarının seçilmiş FT-IR titreşim frekansları (cm ⁻¹)	51
Çizelge 4.4. Bileşiklerin bakteri ve maya kökenlerine karşı MİK ₉₀ değerleri	69
Çizelge 4.5. Bileşiklerin farklı konsantrasyonlarda bakteri türlerine karşı antibiyofilm inhibisyon yüzdeleri	73
Çizelge 4.6. Bileşiklerin <i>Candida albicans</i> 'a karşı antibiyofilm inhibisyon yüzdeleri ..	76
Çizelge 5.1. Bileşiklerin B3LYP/6-31+G (d,p) yöntemiyle elde edilen sınır molekül orbitallerinin enerjileri, bant aralığı (ΔE) ve global reaktivlik parametreleri.....	78
Çizelge 5.2. Sentezlenen bileşiklerin hedef proteine bağlanma enerjileri	83

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1.Aminoasitlerin genel formülü.....	5
Şekil 2.2. Asparajinin genel formülü.	5
Şekil 2.3. Glisinin genel formülü.	6
Şekil 2.4. Glisin aminoasitinin asit ve bazlar ile reaksiyonu.	6
Şekil 2.5. Amino asitlerin özellikleri	7
Şekil 2.6. Farklı yollarla sentezlenen p-aminobenzoik asit türevleri.....	8
Şekil 2.7. 3-amino 1,2,4-triazol yapısı.....	9
Şekil 2.8. Triazol bileşiklerinin farmakolojik aktiviteleri.....	9
Şekil 2.9. Antifungal tedavide hedefler	10
Şekil 2.10. Triazol içeren antifungal ilaçlar.....	10
Şekil 2.11. 1,2,4-triazol içeren klinik olarak kullanılan ilaçlar.....	11
Şekil 2.12. Azol sınıfı ilaçların tarihsel değişimi.....	11
Şekil 2.13. Triazol grubu içeren bazı herbisitlerin yapısı	12
Şekil 2.14. Schiff bazlarının genel gösterimi.....	12
Şekil 2.15. Schiff bazı oluşum basamakları.....	13
Şekil 2.16. Schiff bazında molekül içi H bağı	13
Şekil 2.17. Kondenzasyon reaksiyonlarının pH'a bağıllığını gösteren mekanizma	14
Şekil 2.18. Optimize yapıya ait a) HOMO ve b) LUMO yüzey görünüşleri	16
Şekil 2.19. Optimize yapıya ait moleküler elektrostatik potansiyel yüzeyi.....	17
Şekil 2.20. Para-amino benzoik asidin doğal kaynaklarının gösterimi.....	18
Şekil 2.21. Farklı yollarla sentezlenen p-amino benzoik asit türevleri.....	19
Şekil 2.22. Tautomerik formlar.....	19
Şekil 2.23. 3-amino-1,2,4 triazolün deneysel FT-IR spektrumu.....	20
Şekil 2.24. 3-amino-1,2,4-triazolün teorik IR spektrumu	20
Şekil 2.25. Antibakteriyel aktiviteye sahip Schiff bazları	22

Şekil	Sayfa
Şekil 2.26. Antifungal aktiviteye sahip Schiff bazları	23
Şekil 2.27. Amino asitlerin özellikleri	24
Şekil 2.28. Basitleştirilmiş murein sentezi.....	25
Şekil 2.29. D-phe molekülünün gözlenen (ω_{obs}), hesaplanan (ω_{cal}) titreşim dalga sayıları ve titreşimsel işaretlemeleri.....	26
Şekil 2.30. 4-(benzylideneamino)-5-fenil-4H-1,2,4-triazole-3-tiyol sentezi	27
Şekil 2.31. Triazollerin antifungal ve antibakteriyel aktivitesi.....	28
Şekil 2.32. Triptofan amino asitinin özellikleri	29
Şekil 2.33. Triptofanın vücutta izlediği yol	30
Şekil 2.34. İmin bileşikleri ve Cu(II) komplekslerinin antibakteriyel aktivite sonuçları.....	31
Şekil 2.35. FMO yüzeyleri ve enerji seviyeleri	31
Şekil 2.36. Sentezlenen dopamin Schiff bazı serilerinin test edilen izolatlara karşı MİK değerleri.....	32
Şekil 2.37. Schiff bazının optimize edilmiş yapısı	32
Şekil 2.38. Küresel kimyasal reaktivite tanımlayıcıları	33
Şekil 2.39. Sınır moleküler orbitalleri (HOMO ve LUMO)	33
Şekil 2.40. Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası.....	34
Şekil 2.41. DMSO içinde B3LYP/6-311++ yöntemi ile hesaplanan HOMO ve LUMO için molekül orbital yüzeyleri	34
Şekil 3.1. İmin yapısının genel özellikleri	36
Şekil 3.2. İmin oluşumuna ait örnek tepkime	36
Şekil 3.1. Oluşan ve kırılan bağları gösteren genel bir imin oluşumu örneği.....	37
Şekil 3.4. İmin sentezi reaksiyon mekanizması	37
Şekil 3.5. İmin sentezi reaksiyon mekanizması 2	38
Şekil 3.6. İmin sentezi reaksiyon mekanizması 3	39
Şekil 3.7. ATT-5-CISA sentez yöntemi	39
Şekil 3.8. ATT-4-dietilASA sentez yöntemi.....	40

Şekil	Sayfa
Şekil 3.9. ATT-3-indol sentez yöntemi.....	40
Şekil 3.10. ABAS-5-ClSA sentez yöntemi	41
Şekil 3.11. ABAS-4-dietilASA sentez yöntemi.....	41
Şekil 3.12. ABAS-3-indol sentez yöntemi.....	42
Şekil 4.1. ATT-5-ClSA bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi	47
Şekil 4.2. ATT-5-ClSA bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	48
Şekil 4.3. ATT-5-ClSA bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu	49
Şekil 4.4. ATT-5-ClSA bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	50
Şekil 4.5. ATT-4-dietilASA bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi	51
Şekil 4.6. ATT-4-dietilASA bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	52
Şekil 4.7. ATT-4-dietilASA bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu.....	53
Şekil 4.8. ATT-4-dietilASA bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	54
Şekil 4.9. ATT- 3-indol bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi.....	54
Şekil 4.10. ATT- 3-indol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.11. ATT-3-indol bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu.....	56
Şekil 4.12. ATT-3-indol bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	57
Şekil 4.13. ABAS-5-ClSA bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi	57
Şekil 4.14. ABAS-5-ClSA bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	58
Şekil 4.15. ABAS-5-ClSA bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu	59
Şekil 4.16. ABAS-5-ClSA bileşiğinin FT-IR spektrumu	60
Şekil 4.4. ABAS - 4-dietilASA bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi.....	60
Şekil 4.18. ABAS - 4-dietilASA bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	61
Şekil 4.19. ABAS - 4-dietilASA bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu.....	62
Şekil 4.20. ABAS-4-dietilASA bileşiğinin FT-IR spektrumu	63
Şekil 4.21. ABAS-3-indol bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi	63

Şekil	Sayfa
Şekil 4.22. ABAS-3-indol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	64
Şekil 4.23. ABAS-3-indol bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu.....	65
Şekil 4.24. ABAS-3-indol bileşiğinin FT-IR spektrumu	66
Şekil 4.25. Sentezlenen bileşiklerin bakteri ve maya kökenlerine karşı MIC_{90} değerleri	68
Şekil 4.26. <i>C. albicans</i> ATCC 10231 bakterisine karşı bileşiklerin antibakteriyel aktivite dağılımı	69
Şekil 4.27. <i>E. coli</i> ATCC 25922 bakterisine karşı bileşiklerin antibakteriyel aktivite dağılımı	70
Şekil 4.28. <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 bakterisine karşı bileşiklerin antibakteriyel aktivite dağılımı	70
Şekil 4.29. <i>S. aureus</i> ATCC 29213 bakterisine karşı bileşiklerin antibakteriyel aktivite dağılımı	71
Şekil 4.30. <i>S. epidermidis</i> ATCC 35984 mantarına karşı bileşiklerin antibakteriyel aktivite dağılımı	71
Şekil 4.31. ATT bazlı bileşiklerin farklı konsantrasyonlarda bakteriyel biyofilme karşı inhibisyon oranları.....	74
Şekil 4.30. ABAS bazlı bileşiklerin farklı konsantrasyonlarda bakteriyel biyofilme karşı inhibisyon oranları.....	74
Şekil 4.33. Bileşiklerin farklı konsantrasyonlarda <i>Candida albicans</i> biyofilmine karşı inhibisyon oranları	76
Şekil 5.1. Bileşiklerin B3LYP/ 6-31+G(d,p) optimize geometrilerinin top-çubuk modelleri	77
Şekil 5.2. ATT-5-ClSA bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri	78
Şekil 5.3. ATT-4-dietilASA bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri.....	79
Şekil 5.4. ATT-3-indol bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri.....	79
Şekil 5.5. ABAS-5-ClSA bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri.....	80
Şekil 5.6. ABAS-4-dietilASA bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri.....	80
Şekil 5.7. ABAS-3-indol bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri.....	81

Şekil	Sayfa
Şekil 5.8. Bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları.....	82
Şekil 5.9. ATT-5-ClSA yapısındaki etkileşimlerin iki boyutlu gösterimi	84
Şekil 5.10. ATT-5-ClSA yapısındaki etkileşimlerin yerleştirilmiş poz görünümü	84
Şekil 5.11. ATT-5-ClSA yapısındaki etkileşimlerin bağ uzunlukları.....	84
Şekil 5.12. ATT-4-dietilASA yapısındaki etkileşimlerin iki boyutlu gösterimi.....	85
Şekil 5.13. ATT-4-dietilASA yapısındaki etkileşimlerin yerleştirilmiş poz görünümü	86
Şekil 5.14. ATT-4-dietilASA yapısındaki etkileşimlerin bağ uzunlukları	86
Şekil 5.15. ATT-3-indol yapısındaki etkileşimlerin iki boyutlu gösterimi.....	87
Şekil 5.16. ATT-3-indol yapısındaki etkileşimlerin yerleştirilmiş poz görünümü.....	87
Şekil 5.17. ATT-3-indol yapısındaki etkileşimlerin bağ uzunlukları	88
Şekil 5.18. ABAS-5-ClSA yapısındaki etkileşimlerin iki boyutlu gösterimi	89
Şekil 5.19. ABAS-5-ClSA yapısındaki etkileşimlerin yerleştirilmiş poz görünümü	89
Şekil 5.20. ABAS-5-ClSA yapısındaki etkileşimlerin bağ uzunlukları.....	89
Şekil 5.21. ABAS-4-dietilASA yapısındaki etkileşimlerin iki boyutlu gösterimi.....	90
Şekil 5.22. ABAS-4-dietilASA yapısındaki etkileşimlerin yerleştirilmiş poz görünümü	91
Şekil 5.23. ABAS-4-dietilASA yapısındaki etkileşimlerin bağ uzunlukları	91
Şekil 5.24. ABAS-3-indol yapısındaki etkileşimlerin iki boyutlu gösterimi.....	92
Şekil 5.25. ABAS-3-indol yapısındaki etkileşimlerin yerleştirilmiş poz görünümü	92
Şekil 5.26. ABAS-3-indol yapısındaki etkileşimlerin bağ uzunlukları	93

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

°C	Derece Celcius
E.N.	Erime noktası
g	Gram
M	Molar derişim
mg	Miligram
MK	Molekül kütlesi
mL	Mililitre
δ	Eğilme Titreşimi
ν	Gerilme titreşimi

Kısaltmalar

Açıklamalar

DMSO	Dimetilsülfoksit
DMSO-d ⁶	Dötorodimetilsülfoksit
EtOH	Etanol
FMO	Sınır Moleküler Orbital
FTIR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
HOMO	En Yüksek Enerjili Dolu Moleküler Orbital
LUMO	En Düşük Enerjili Boş Moleküler Orbital
MBK	Minumum Bakterisidal Konsantrasyonu
MFK	Minimum Fungisidal Konsantrasyonu
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
SAR	Yapı-Aktivite İlişkisi

1. GİRİŞ

Triazoller, birçok bilim insanının ilgisini çeken çok önemli bir bileşik sınıfıdır. 1,2,4-triazol ve türevleri biyolojik özelliklerinin yanı sıra çevresel, endüstriyel ve tarımsal alanlarda geniş kullanım alanına sahiptir (Büyükkıdan, 2022).

1,2,4-triazol türevi kompleksleri, mükemmel bir DNA probu olmasının yanı sıra antimikrobiyal, anti-oksidan, antikanser, antidiyabetik, antiviral, anti inflamatuvar gibi çok çeşitli biyolojik aktifliğe sahip ajanlardır (Sumangala, 2013).

Aminoasitlerin çeşitli aldehitlerle reaksiyona girerek Schiff bazları oluşturulabilmektedir. Aromatik bir aldehit olan salisilaldehit, aminoasit-Schiff bazı ile ilgili çalışmalara temel teşkil etmiştir (Ikawa, 1954).

Aminoasit Schiff bazları canlı organizmalarda önemli bir rol oynadıkları için dekarboksilasyon, transaminasyon ve CAC bağı bölünmesi gibi çok çeşitli organizmalara karşı aktiftir (Nathand, 1997).

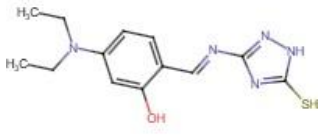
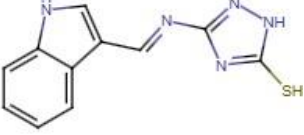
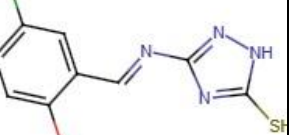
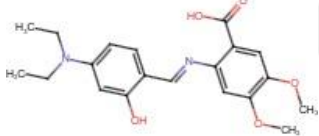
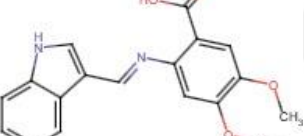
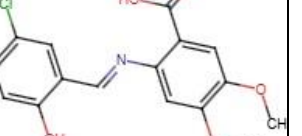
İminler ($C=N$), iyi bir azot donör ligandları olarak da bilinmektedir. Bu ligandların metal ile koordinasyonunda 4, 5 veya 6'lı kararlı şelat halkaları oluşturabilmeleri için imin grubuna mümkün olduğunca yakın elektron verici hidroksil oksijeni, tiyol kükürtü, triazol azotu gibi atomların bulunması gerekmektedir (Patai, 1970)

3-amino-1,2,4-triazol-5-tiyol ve 2-amino-4,5-dimetoksi-benzoikasit maddelerinden yola çıkarak çeşitli aldehitlerin tepkimesiyle yeni imin (Schiff bazı) bileşikleri sentezlenecektir. Bileşiklerin karakterizasyonu 1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR, LC-MS vb. spektroskopik yöntemlerle yapılacaktır.

Biyolojik aktivite çalışmasında Antibakteriyal aktivite; Bakteri hücreleri: Gram pozitif: Staphylococcus aureus ATCC 29213, Staphylococcus epidermidis ATCC 35984 Gram negatif: Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 22853 veya gerekli görüldüğünde diğer patojen türler ile incelenecektir. Antifungal aktivite; Funguslar: Candida albicans ATCC10231, Candida parapsilosis ATCC 22019, Candida auris B11903 veya gerekli görüldüğünde diğer patojen türler ile incelenecektir.

GAUSSIAN 09 paket programında DFT metodu ile sentezlenen bileşiklerin optimizasyonu yapılarak en kararlı moleküler yapıları elde edilmiştir. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) organik bileşiklerin elektronik yapısının belirlenmesinde sıklıkla kullanılan bir hesaplama yöntemidir. Her bir kararlı konformun FMOs (HOMO ve LUMO) enerjileri ve Global reaktiflik parametreleri hesaplanarak yapı ile biyolojik aktivite arasındaki ilişki (SAR) incelenecektir. Ayrıca, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzey haritaları çizilerek elektrofilik ve nükleofilik bölgeler belirlenecektir. Bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilendirmesi, mevcut ilaçlara karşı kazanılan direnç nedeniyle yeni ilaç adaylarının tasarımına katkıda bulunacak ve daha etkili biyolojik ajanların eldesini mümkün kılacaktır. Sentezlenecek bileşiklerin yapısal, elektronik ve biyolojik özelliklerinin belirlenmesi bilimsel birikimin yanı sıra ulusal veya uluslararası sanayide uygulama alanı bularak ekonomiye yarar sağlayacaktır. Bu projede elde edilecek deneysel ve teorik sonuçlar klinik uygulamalara ve birçok hastalığın tedavisi ile ilgili çalışmalara ışık tutacaktır.

Çizelge 1.1. ATT ve ABAS yapılarından sentezlenen bileşikler

	4-dietilamino salisilaldehit	3-indol karboksaldehit	5-kloro salisilaldehit
3-amino-1,2,4-triazol-5-tiyol (ATT)	 5-(dietilamino)-2-(((3 merk apto -1H-1,2,4-triazol-5il) imino) metil) fenol (ATT-4-dietilASA)	 3-(((1H-indol-3yl)metilen) amino)-1H-1,2,4-triazol -5-tiyol (ATT-3-indol)	 4-kloro-2-(((3-merkaptol-1H-1,2,4-triazol-5-yl)imino) metil) fenol (ATT-5-ClSA)
2-amino-4,5-dimetoksi benzoikasit (ABAS)	 2-(((4-(dietilamino)-2-hidroksi benziliden)-4,5-dimetoksi benzoik asit (ABAS-4-dietilASA)	 2-(((1H-indol-3-il)metilen) amino)-4,5-dimetoksi benzoik asit sentezi (ABAS-3-indol)	 2-(((5-kloro-2-hidroksi benziliden)amino)-4,5-dimetoksi benzoik asit (ABAS-5-ClSA)

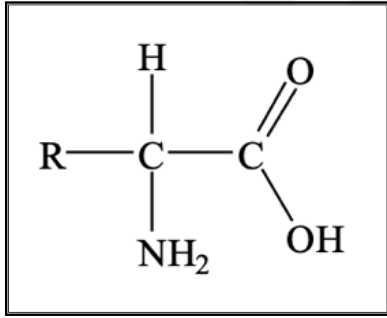


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Amino Asitler

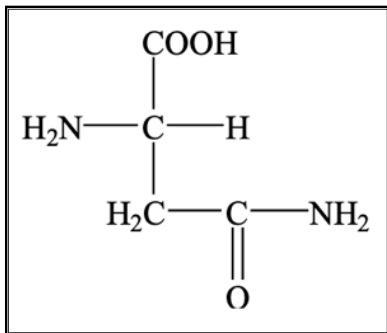
Amino asitler proteinlerin temel yapı taşlarıdır. Proteinler, amino asitlerin dehidrat polimerleridir ve her bir amino asit kalıntısı yanındakine özel bir tip kovalent bağla bağlanmaktadır (Nelson, 2005).

Aminoasitler yapılarında hem amino grubu (-NH₂) hem de karboksil grubu (-COOH) bulunduran organik bileşiklerdir. Aminoasitlerin büyük bir kısmında amino grubu karboksil grubuna göre 2-amino konumundadır. Aminoasitlerin yapılarında yer alan R grubu; düz zincirli ya da dallanmış alifatik grup, aromatik ya da heterosiklik halka veya hidrojen olabilmektedir (Kong, 1998).



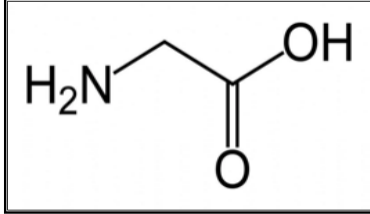
Şekil 2.1.Aminoasitlerin genel formülü.

İlk keşfedilen aminoasit 1806 yılında kuşkonmaz adlı bitkiden izole edilen asparajin aminoasididir.



Şekil 2.2. Asparajinin genel formülü.

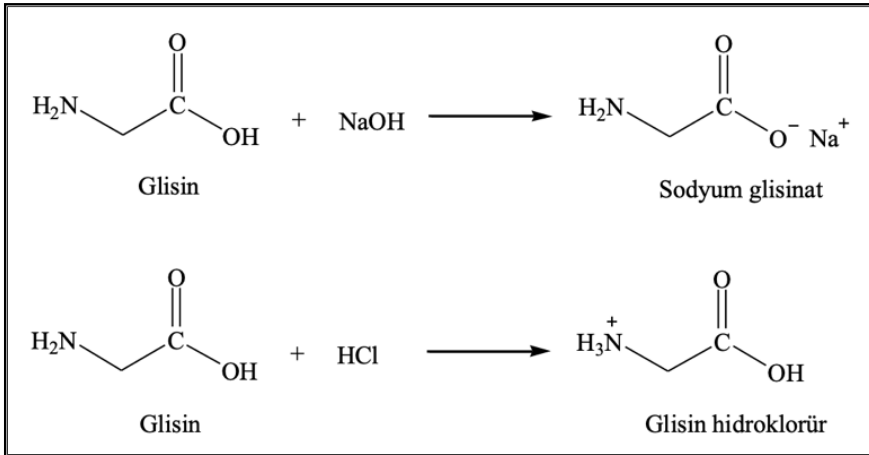
Aminoasitlerin özelliklerinin incelenmesi ile ilgili çalışmalar ilk aminoasitin sentezlenmesinden sonra giderek artan bir ivme kazanmıştır. Sentezlenen ilk aminoasit ise glisin olup Braconnot tarafından 1820 yılında, bir proteinin hidrolizinden izole edilmiştir (Şakıyan, 1997).



Şekil 2.3. Glisinin genel formülü.

Glisin dışındaki aminoasitlerin yapılarında asimetrik karbon atomu bulunduğundan, optikçe aktif bileşikler olup polarize ışığı sağa ve sola çevirebilirler. Aminoasitler D- veya L-formunda olup, canlı organizmalarda bulunan aminoasitler L konfigürasyonuna sahiptirler (Sarı, 1999).

Proteinlerin kanda göstermiş oldukları tampon etkisi aminoasitlerin bu amfoter özelliklerinden kaynaklanır. Aminoasitlerin amfoter özelliklerinden dolayı, asidik ve bazik çözeltiler ile reaksiyonları sonucu tuz yapısındaki bileşikleri oluştururlar (Pişkin, 2011).



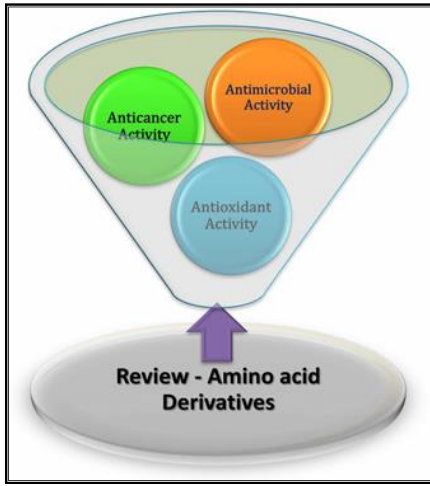
Şekil 2.4. Glisin aminoasitinin asit ve bazlar ile reaksiyonu.

Amino asitler, geçiş elementlerinin koordinasyon kimyasında önemli bir yer tutarlar. Amino asit yapısında bulunan karboksilik asidin (-COOH) H⁺'u anyonik olarak ayrılır ve karboksilat iyonu (-COO-) üzerindeki eksi ucundan metale anyonik tek dişli olarak bağlanır.

Ayrıca amino asitlerin diğer ucundaki amino grubunda ($-NH_2$) bulunan azot atomu Lewis bazı olarak metale koordine olur. Bu iki bağlanma nedeniyle amino asitler metale monoanyonik çift dişli olarak bağlanırlar (Köse, 2001).

Amino asitlerin metal iyonları ile yaptığı kompleksler biyolojik sistemlerde önemli role sahiptir (Choudhary, 2019; Toprak, 2010).

Amino asitlerin metal kompleksleri antibakteriyel, antiinflamatuvar, antiülser ve hatta antitümöral özellikleri ile farmasötik olarak oldukça ilgi çekmektedirler (Stanila, 2009).



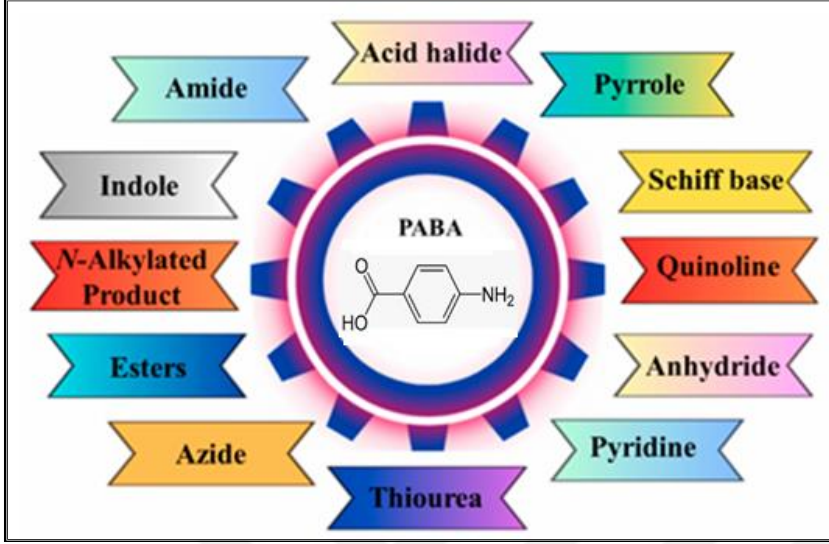
Şekil 2.5. Amino asitlerin özellikleri

Amino asitler çeşitli aldehytler ile reaksiyona girerek Schiff bazları oluşturulabilmektedir. Aromatik bir aldehyt olan salisilaldehit, aminoasit-schiff bazı ile ilgili çalışmalara temel teşkil etmiştir (Ikawa, 1954).

Amino asit Schiff bazları canlı organizmalarda önemli bir rol oynadıkları için dekarboksilasyon transaminasyon ve CAC bağı bölünmesi gibi çok çeşitli organizmalara karşı aktiftir (Nathand, 1997).

PABA'dan (para-amino benzoikasit) farklı sentetik yollarla çeşitli bileşikler sentezlenmiştir. Schiff bazı, pirol, kinolon, piridin, tiyoüre, indol, azid, vb. Şekil 2.6'da gösterildiği gibi PABA'dan başlayarak hazırlanan ana bileşiklerdir. PABA, bakırın yanı sıra çinko gibi metal iyonlarıyla koordinasyon kompleksleri oluşturabilir ve bu kompleksler de antibakteriyel etki

sergilemiştir. Genel olarak, PABA'nın kimyası çeşitlidir ve çeşitli biyolojik ve endüstriyel süreçlerde önemli bir rol oynar (Haroon, 2023).



Şekil 2.6. Farklı yollarla sentezlenen p-aminobenzoik asit türevleri.

Dekarboksilasyon ve transaminasyon hormonların, nöro transmitterlerin ve pigmentlerin biyosentezinde önem taşır (Sattari, 1992).

Amino asitler hem amin hem de karboksilik asit grupları içerdikleri için mükemmel biyoligandlardır (Khade, 2010).

Canlı metabolizmasında önemli bir yeri olan deaminasyon, transaminasyon, dekarboksilasyon ve rasemleme olayları Schiff bazları üzerinden yürürken, bu schiff bazları, piridoksal-5-fosfat aromatik aldehiti ile aminoasitlerden oluşmuştur. piridoksal-5-fosfat, B6 vitaminin aktif koenzim hali olup, B6 eksikliğinde ise protein metabolizmasında bozukluklar yaşanmaktadır (Patil, 2012; Bao, 2003)

Aminoasitlerin literatürdeki bir diğer çalışma alanı da korozyon önleyici inhibitör olarak kullanımı olmuştur. Yapılan çalışmalarda bazı doğal aminoasitlerin metal yüzeyinde adsorplanarak metaller üzerinde meydana gelen korozyon oluşumunu önleyici yönde etki gösterdikleri ortaya konmuştur (İnal, 2013; Topal, 2007).

2.2. Triazoller

Triazoller, kapalı formülü $C_2H_3N_3$ olan beş üyeli aromatik heterosiklik bileşiklerdir ve zayıf bazik karakter gösterirler. Beş üyeli bir halkada üç azot atomu içeren sistem triazosiklopentadien veya kısaca triazol olarak bilinir. Triazoller, birçok bilim insanının ilgisini çeken çok önemli bir bileşik sınıfıdır. 1,2,4-triazol ve türevleri biyolojik özelliklerinin yanı sıra çevresel, endüstriyel ve tarımsal alanlarda geniş kullanım alanına sahiptir. Azot içeren heteroaromatik moleküller, yaşam kalitesini artırmak için hayati önem taşıyan birçok doğal ürün ve ilacın bir parçasıdır (Büyükkıdan, 2022).



Şekil 2.7. 3-amino 1,2,4-triazol yapısı

1,2,4-triazol türevi bileşikler, antimikrobiyal, antioksidan, antikanser, antiviral, antiinflamatuvar gibi çok çeşitli biyolojik aktifliğe sahip ajanlardır. Bu bileşikler aynı zamanda önemli sitotoksik özellikler de sergilemektedir (Sumangala, 2013).

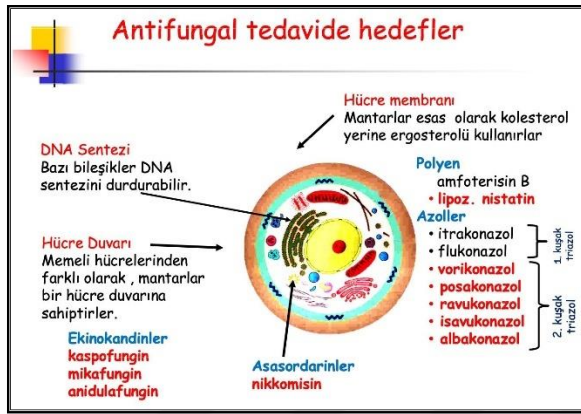


Şekil 2.8. Triazol bileşiklerinin farmakolojik aktiviteleri

Son birkaç yılda, 1,2,4-triazollerin biyolojik ve farmasötik özellikleri önemli ölçüde artmıştır. 1,2,4-Triazol ve türevleri geniş ölçüde farklı biyolojik aktivitelere sahiptir (Jawad, 2014).

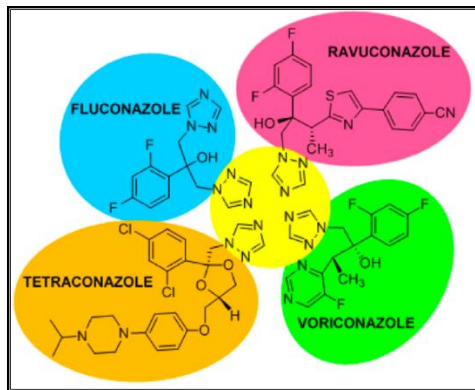
2.2.1. Triazol grubu içeren ticari ilaçlar

Mantar enfeksiyonları, hafif yüzeysel enfeksiyonlardan ciddi kronik hastalıklara kadar çeşitlilik göstermektedir. 1,2,4-Triazoller mantarlarla ilişkili enfeksiyonları tedavi etmek için uygun ilaç adaylarıdır.



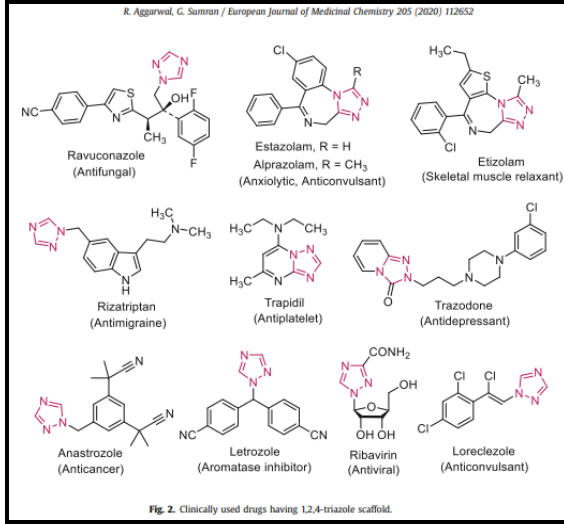
Şekil 2.9. Antifungal tedavide hedefler

Ticari olarak satılan 1,2,4-triazol türevi antifungal ilaç grubuna fluconazole, tetrrconazole, ravuconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole örnek verilebilir. Ne yazık ki, bu antifungal ajanların tekrar tekrar kullanılması nedeniyle, mantarlar flukonazol ve diğer azollere karşı direnç geliştirmiştir, bu da aktif mantar ilaçlarından daha güçlü etkiye sahip olabilecek yeni antifungal ajanların geliştirilmesine olanak sağlamıştır (Hagras, 2020).



Şekil 2.10. Triazol içeren antifungal ilaçlar

Bazı hastalıkların tedavisinde klinikte kullanılan 1,2,4-triazol türevi ilaçların açık yapısı Şekil 2.11’de verilmiştir.



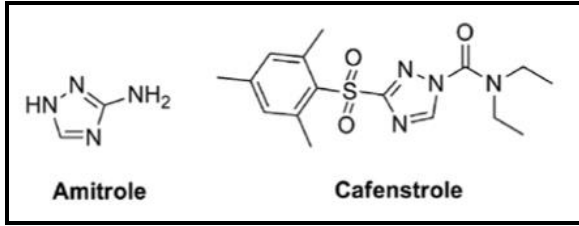
Şekil 2.11. 1,2,4-triazol içeren klinik olarak kullanılan ilaçlar.

Antifungal (flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, ravukonazol) anksiyolitik, antikonvülzan (estazolam, alprazolam), anksiyolitik ve kas gevşetici (etizolam), antimigren (rizatriptan) (Peyton, 2015; Zhou, 2012).

İlaç	Sınıfı	Yılı
nistatin	polyen	1954
amfoterisin B	polyen	1958
griseofulvin	mitoz inh	1959
flusitozin	pirimidin	1972
ketokonazol	imidazol	1981
flukonazol	triazol	1990
İtrakonazol (k)	triazol	1992
lip amfB	polyen	1997
kaspofungin	ekinokandin	2001
vorikonazol	triazol	2002
mikafungin	ekinokandin	2004
posakonazol	triazol	2006

Şekil 2.12. Azol sınıfı ilaçların tarihsel değişimi

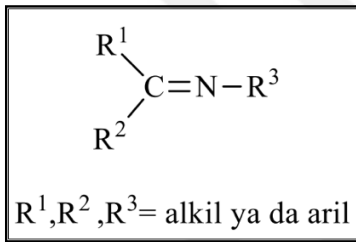
Bir dizi 1,2,4-triazol bileşiği de önemli herbisidal ve bitki büyüme düzenleyicileri olarak ticarileştirilmiştir. Amitrol ve cafenstrole bu ilaçlardan bazılarıdır (Pravin, 2014).



Şekil 2.13. Triazol grubu içeren bazı herbisitlerin yapısı

2.3. Schiff Bazları

İlk olarak 1864 yılında Nobel ödüllü Alman kimyager Hugo Schiff tarafından sentezlenen Schiff bazları (Şekil 2.14.), aldehit veya ketonların aminlerle nükleofilik katılma tepkimesi sonucu elde edilen ve karbon azot çifte bağı (-CH=N-) içeren bileşiklerdir (Schiff, 1869).



Şekil 2.14. Schiff bazlarının genel gösterimi

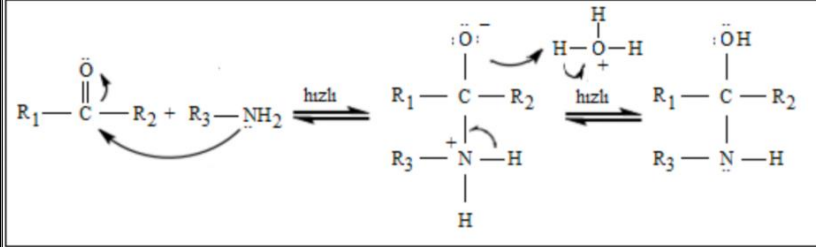
Kararlı ve kolay sentezlenebiliyor olmaları nedeniyle Schiff bazları (iminler) ilgi duyulan bileşikler arasına girmeyi başarmıştır. İminlere olan bu ilgi birçok biyolojik sistemde, kimyasal katalizde, tıp ve eczacılık alanlarında, kimyasal analizlerde ve yeni teknolojilerde kullanılabilir olmaları ile açıklanabilir (Upadhyay, 2008; Sharaby, 2017).

Koordinasyon bileşiklerinin gerek biyolojik sistemler gerekse endüstrideki önemi her geçen gün artmaktadır. Schiff bazları da yapısal ve biyolojik özelliklerinden dolayı koordinasyon kimyasında yaygın olarak kullanılan ligantlar arasında yer almaktadır. Ligant olarak kullanımı ilk olarak 1933 yılında Pfeiffer tarafından bildirilen Schiff bazlarının metal kompleksleri ile ilgili de çalışılmaktadır (Pfeiffer, 1933; Seçkin, 2003).

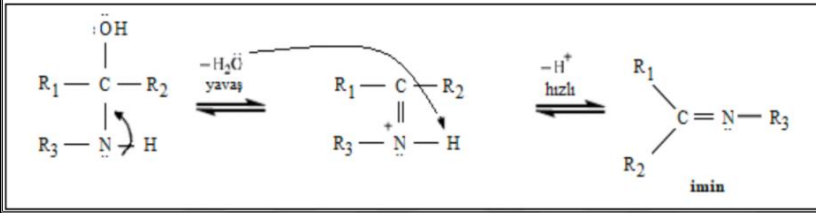
Birincil aminler ve karbonil bileşiklerinin reaksiyonuyla elde edilen Schiff bazları iki temel basamakta sentezlenir (Shakirova, 2021). Birinci basamakta, ara bileşik olarak, birincil aminle karbonil bileşiklerinin katılma tepkimesiyle karbinolamin, ikinci basamakta da ara bileşiğin dehidratasyonundan Schiff bazı elde edilir (Kaya, 2021). Karbonil bileşiği aldehit

ise $\text{CH}=\text{N}$, azometin (aldimin), keton ise $\text{C}=\text{N}$, imin (ketimin) olarak adlandırılır. Genelde, imin bileşikleri olarak adlandırılır (Ertürk, 2015).

1.Basamak: Katılma



2.Basamak: Ayrılma

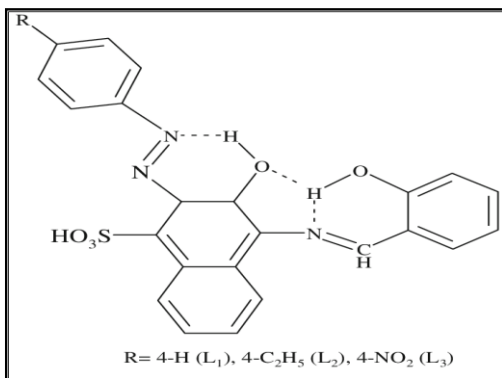


Şekil 2.15. Schiff bazı oluşum basamakları

2.3.1. Schiff bazlarının özellikleri

Schiff bazlarında Hidrojen bağları;

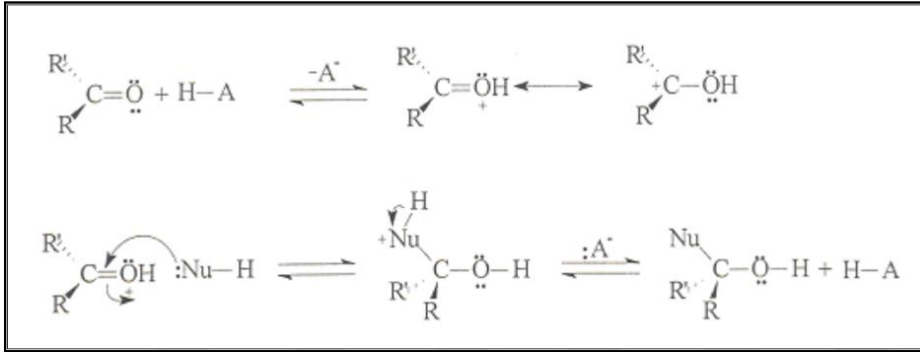
Orto süstitüe $-\text{OH}$ grubu bulunduran ve aromatik aldehyitlerden oluşan Schiff bazlarında molekül içi iki tip hidrojen bağı ($\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$ ve $\text{N} \cdots \text{H}-\text{O}$) meydana gelmektedir. Hidrojen bağının cinsi, molekülün stereokimyasına ve azot atomuna bağı konumda bulunan süstitüe gruba bağı değildir. Tepkimede kullanılan aldehyitin türüne bağıdır (Gündüz, 1991).



Şekil 2.16. Schiff bazında molekül içi H bağı

2.3.2. Schiff bazı oluşumunda pH etkisi

Kondenzasyon reaksiyonlarının mekanizması katılma-ayrılma reaksiyonu üzerinden yürüdüğünden azometin bileşiklerinin meydana gelmesi oranı pH'ı ile yakından ilgilidir. Reaksiyonun pH'a bağlılığını gösteren mekanizmayı aşağıdaki gibi gösterebiliriz.



Şekil 2.17. Kondenzasyon reaksiyonlarının pH'a bağlılığını gösteren mekanizma

Görülüyor ki reaksiyonlarda H^+ önemli bir rol oynamaktadır; ancak aşırısından kaçınmak gerekir. Çünkü nükleofile proton katılmasıyla etkin olmayan bir amonyum iyonu oluşur. Böyle olursa azot üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftini kaybeder ve ortaklanmamış elektron çifti olmadığı için grup nükleofilik özellik gösteremez ve azot karbonil karbonuna bağlanamaz.

İyi sonuç alabilmek için zayıf asidik ortam gereklidir. Çünkü zayıf asitlerle reaksiyonda karbokasyon oluşur ve oluşan karbonil grubunun elektrofilik gücü artar, bu nedenle pH=3-4'de çalışılmalıdır (Ertürk, 2015).

2.3.3. Schiff bazlarının kullanım alanları

Schiff bazları ve kompleksleri dikkat çekici ve önemli özelliklerinden dolayı ilaç, plastik sanayi, tıp, su arıtma, biyokimyasal süreçler ve daha birçok alanda kullanılmaktadır (Tilahun, 2007). Endüstride kullanılan birçok katalizör de esas itibariyle koordinasyon bileşiğidir (Tuna, 2004). Sentezlenen metal kompleksleri imin yapısında bulunan gruplara bağlı olarak renklilik göstermektedirler. Buna bağlı olarak da boya endüstrisinde, özellikle tekstil boyacılığında, pigment boyar maddesi olarak kullanılmaktadır (Zeishen, 1990).

2.4. Teorik Çalışmalar

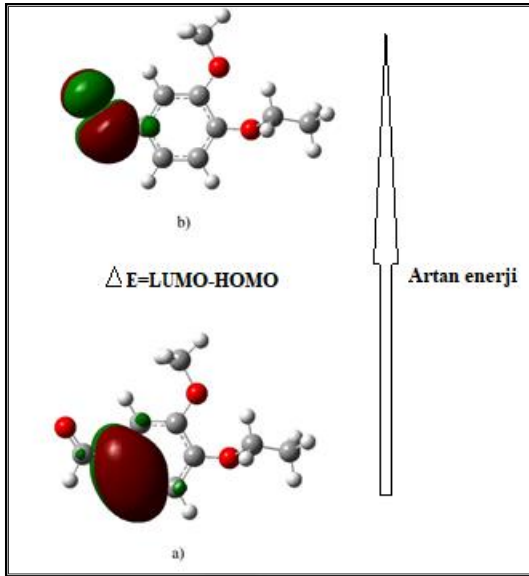
Bir molekülün geometrisi atomları arasındaki bağ uzunlukları ve bağ açıları ile ilgilidir. Aynı zamanda molekülün fiziksel ve kimyasal özelliklerini belirleyen en önemli faktörlerden biridir. GaussView 6.0.16 moleküler görüntüleme programında Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi (DFT) yöntemi kullanılarak polarizasyon etkisini ortadan kaldırmak için eklenen polarize fonksiyonları ve elektron yoğunluğunun uyarılmış olarak daha dağınık olmasını modellemek için eklenen difüzyon fonksiyonlarını içeren SDD VE 6-311G setleri kullanılır (Karabacak, 2022).

2.5. Sınır Moleküler Orbitaler (FMOs) ve Global Kimyasal Aktivite Parametreleri

Bir yapıdaki en önemli orbitaller sınır moleküler orbitaler (FMO) en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbitaldir (LUMO) ve bunların hepsi bir molekülün elektriksel ve optik özelliklerinde önemli bir role sahiptir (Ramalingam, 2012).

HOMO enerjisi elektron bağışlama potansiyeli ile ilişkilidir ve LUMO enerjisi elektron kazanma potansiyeli ile ilişkilidir. Enerji boşluğu veya HOMO-LUMO enerji seviyelerindeki fark molekülün elektriksel özelliklerinin tanımlanmasında önemli bir niceliktir. Enerji boşluğu aynı zamanda molekülün kimyasal kararlılığını ve yapı içinde gerçekleşen yük transferini de tanımlar (Jalbout, 2002).

Sınır moleküler orbitalleri (FMOs) moleküllerin reaktifliği, ışık soğurabilirliği, optik ve elektrik özelliklerinin belirlenmesinde kullanılabilmektedir. Optimize yapıya ait HOMO-LUMO enerji band aralığının (ΔE) büyük olması molekülün sertliğinin (η) yüksek olmasına neden olur. Kimyasal sertliğin (η) yüksek olması molekül içi yük transferi azlığının veya engellenmesinin bir ölçüsüdür, bu durum molekülün kimyasal reaktivitesinin düşük ve kinetik kararlılığının ise yüksek olmasını göstermektedir. (Silvarajoo, 2020).

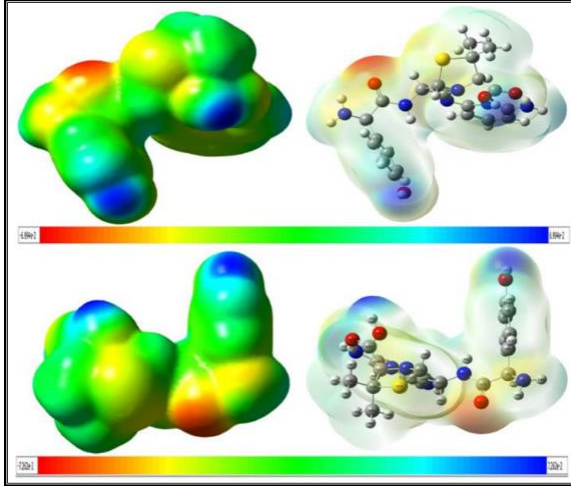


Şekil 2.18. Optimize yapıya ait a) HOMO ve b) LUMO yüzey görünüşleri

2.6. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Haritası

Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası elektrofilik ve nükleofilik bölgelerle ilgilidir. Elektrofilik davranış nükleofilik reaksiyonları ve hidrojen bağ oluşumlarını anlayabilmek için oldukça önemlidir. MEP yüzeylerinde, kırmızı ile gösterilen yerler en negatif bölgelerdir ve bu bölgeler elektrofilik tepkimeleri tanımlar. Yüzeylerdeki en pozitif bölgeleri temsil eden mavi ve yeşil renkler ise nükleofilik baskın bölgeleri temsil etmektedir (Demirci, 2010).

Şekil 2.19’da verildiği gibi optimize yapılarda kırmızı renkli elektrofilik tepkime bölgeleri oksijen atomları üzerinde bulunmaktadır. Nükleofilik tepkimeleri tanımlayan mavi-yeşil renkli pozitif bölgeler ise fenil halkası ve metil grubu üzerindedir. Şekil 2.19’da elektron yoğunluğu ve yüzey eğrileri görülmektedir (Alaminsky, 2019)



Şekil 2.19. Optimize yapıya ait moleküler elektrostatik potansiyel yüzeyi

2.7. Kaynak Araştırması

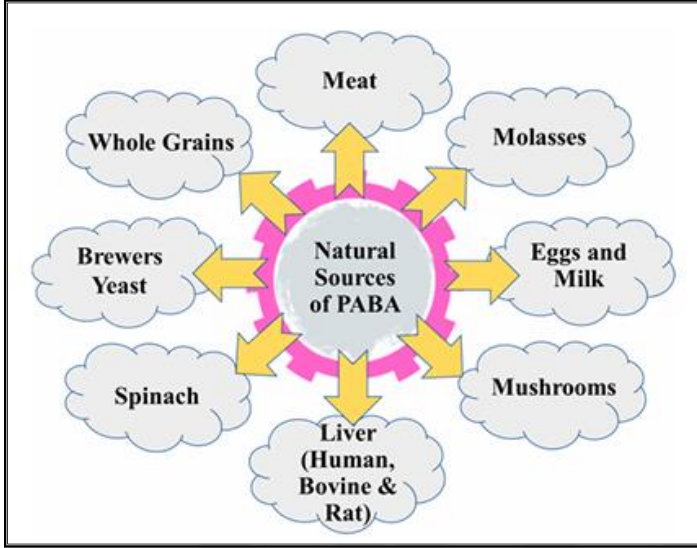
Haroo ve diğerleri yaptıkları çalışmada;

Aminobenzoik asitler, aromatik halkaya doğrudan bağlı karboksil ve amino gruplarına sahip bileşiklerdir. Para-aminobenzoik asit (PABA), $C_7H_7NO_2$ moleküler formülüne sahip aromatik bir kısımdır ve aynı zamanda 4-aminobenzoikasit olarak da bilinir. PABA, DNA sentezi ve replikasyonu için gerekli olan önemli bir vitamin olan folatın hazırlanması için bir başlangıç malzemesi olarak kimya endüstrisinde geniş bir kullanıma sahiptir. UV radyasyonunu absorbe etme kabiliyeti nedeniyle saç boyaları ve güneş koruyucuların üretiminde de kullanılmaktadır. Ayrıca, PABA toksik olmayan bir moleküldür, bağırsakta kolayca emilir ve türevleri geniş biyolojik aktivitelere sahiptir. PABA iskeleleri içeren ilaçların iyi tolere edildiğine inanılmaktadır (Cismesia, 2017).

Folik asit sentezinde PABA, B grubunun gerekli ve yeri doldurulamaz bir vitaminidir ve tahıllar, süt, yumurta ve et gibi çeşitli gıdalarda bulunur. Folik asit parçalanması yoluyla insan vücudunda da üretilir. PABA memelilerde ve insanlarda sentezlenmemesine rağmen, memelilerde sürekli olarak PABA üreten simbiyotik bakteriler (*Escherichia coli*) ve gıda temini nedeniyle metabolizmanın sabit bir bileşenidir (Andlid, 2018).

Et, yumurta, ıspanak, mantar, tahıllar gibi doğal p-aminobenzoik asit kaynakları Şekil 1'de gösterilmiştir. Bu çalışma, p-aminobenzoik asidin kimyasını, PABA'nın kimyasal yapısal

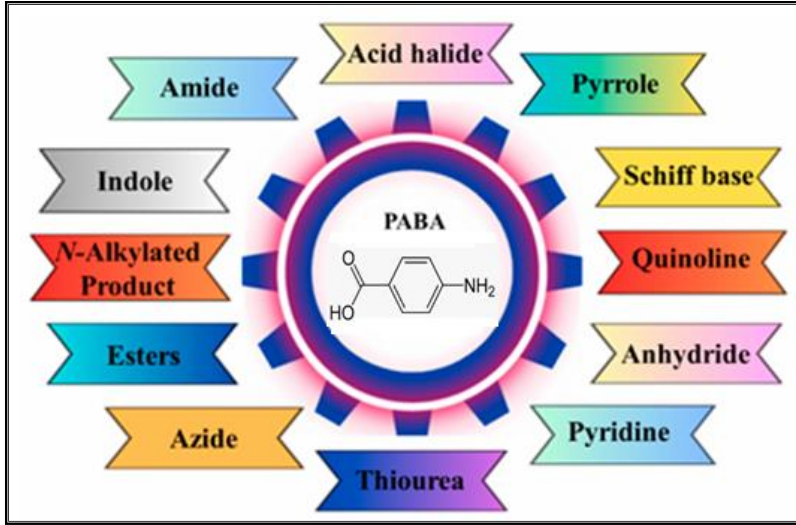
analoglarını, sentetik yollarını ve bir anti-kolinesteraz, antimikrobiyal, antikanseröz, antiviral ve anti-inflamatuar bileşik olarak biyolojik potansiyelini kapsamaktadır.



Şekil 2.20. Para-amino benzoik asidin doğal kaynaklarının gösterimi

PABA kimyası, amino ve karboksilik asit gibi fonksiyonel grupların reaksiyonlarını içerir, amino grubu bir amid oluşturmak için asetik anhidrit ile asilasyona uğrayabilir. Karboksil grubu, bir ester oluşturmak için alkol ile esterleşme reaksiyonu verir. PABA ayrıca hidrojen peroksit veya potasyum permanganat ile oksidasyona uğrayarak sırasıyla 4-nitrobenzoik asit veya 4-benzokinon oluşturabilir.

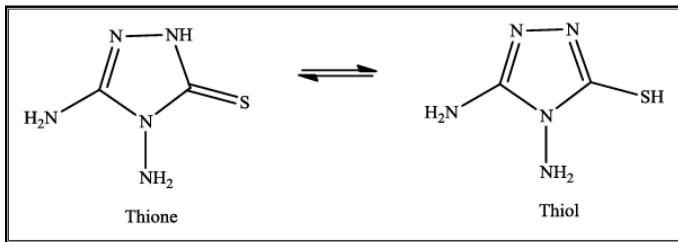
Benzer şekilde, PABA'dan farklı sentetik yollarla çeşitli bileşikler sentezlenmiştir. Schiff bazı, pirol, kinolon, piridin, tiyüre, indol, azid, vb. Şekil 2.21'de gösterildiği gibi PABA'dan başlayarak hazırlanan ana bileşiklerdir. PABA, bakırın yanı sıra çinko gibi metal iyonlarıyla koordinasyon kompleksleri oluşturabilir ve bu kompleksler de antibakteriyel etki sergilemiştir. Genel olarak, PABA'nın kimyası çeşitlidir ve çeşitli biyolojik ve endüstriyel süreçlerde önemli bir rol oynar (Haroon, 2023).



Şekil 2.21. Farklı yollarla sentezlenen p-amino benzoik asit türevleri

Büyükkıdan ve diğerleri yaptıkları çalışmada;

IR spektroskopisi triazollerin yapı analizinde büyük önem taşımaktadır. C=N grubu için 1572 ve 1562 cm^{-1} 'de gözlenen gerilme titreşim bantları triazol halkası için karakteristik bantlardır (Shneine, 2014). Bileşik 2 ve 3a-d için $\nu(\text{C}=\text{N})$ 'nin gerilme titreşim bantları sırasıyla 1651 cm^{-1} ve 1642-1617 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. $\nu(\text{C}=\text{C})$ aromatik titreşim bantları 3a için 1602-1461 cm^{-1} , 3b için 1620-1457 cm^{-1} , 3c için 1618-1458 cm^{-1} ve 3d için 1566-1472 cm^{-1} aralığında sergilendi. IR spektrumu, 2 ve 3a-d bileşiklerinin tiyon-tiyol tautomerik yapılarının aydınlatılmasında da önemlidir.

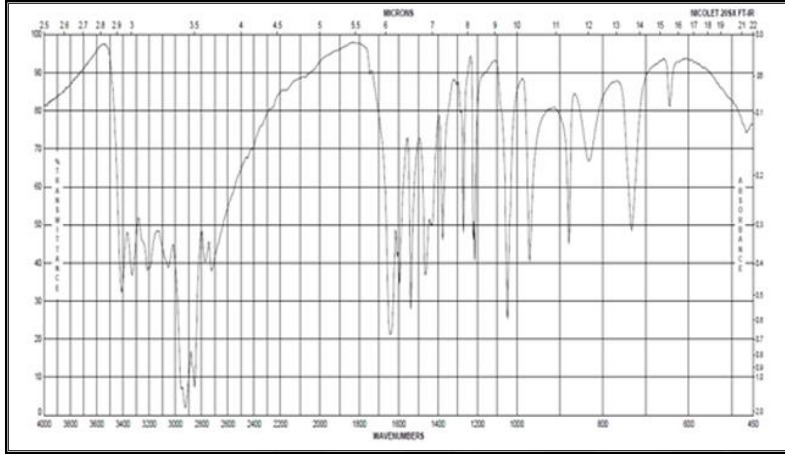


Şekil 2.22. Tautomerik formlar

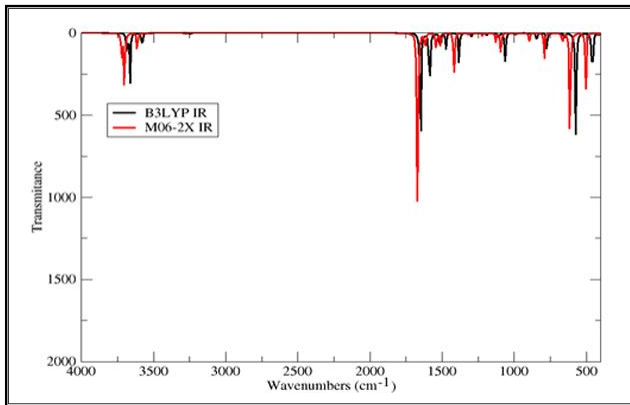
C=S grubunun gerilme titreşim bandı 1258 cm^{-1} , 1189 cm^{-1} ve 1166 cm^{-1} 'de tiyon için karakteristik bant verir. Sentezlenen 2 ve 3a-d bileşiklerinin tiyon formunda olduğunun göstergesi, sırasıyla 1269 cm^{-1} de ve 1271-1244 cm^{-1} aralığında keskin bir C=S titreşim bandının oluşmasıdır. Çünkü C=S bağı C=N bağından daha zayıftır ve daha düşük frekansta

gözlenir. Tiyon-tiyol tautomeri üzerinde yapılan incelemeler, gaz fazında ve çözeltide baskın olan formun tiyon tautomeri olduğunu göstermiştir (Büyükkıdan, 2022).

Y. Sert yaptığı çalışmada; 3-amino-1,2,4-triazolün ($C_2H_4N_4$) moleküler yapısı Cs simetrisine aittir. Deneysel olarak gözlemlenen FT-IR verileri Şekil 2.23'te gösterilmiştir. Hesaplanan IR spektrumu Şekil 2.24'te verilmiş ve önemli titreşim modları incelenmiştir.



Şekil 2.23. 3-amino-1,2,4 triazolün deneysel FT-IR spektrumu



Şekil 2.24. 3-amino-1,2,4-triazolün teorik IR spektrumu

Triazol halka titreşimleri; N-N, C-N ve C=N titreşim bantlarını tam olarak tanımlamak o kadar kolay değildir. Çünkü bu bölgede karışık bant yapıları bulunmaktadır. 5-(3-piridil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol moleküler yapısındaki N-N gerilme titreşimleri 1033 (Ra) ve 1041 (IR)-1046 (Ra) cm^{-1} 'de gözlenmiştir.

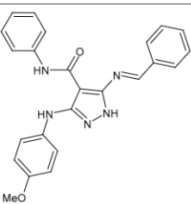
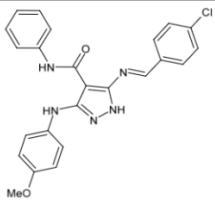
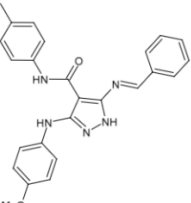
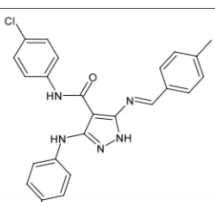
N-H titreşimleri; Genel olarak, aminlerin N-H gerilme modları 3500-3300 cm^{-1} bölgesinde görünür. Alifatik birincil aminler 3400-3300 cm^{-1} bölgesinde ortaya çıkan modları gösterir.

Ancak, aromatik aminlerdeki N-H gerilme modları diğer aminlere kıyasla hafifçe daha yüksektir (Sert, 2018).

Ceramella ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; Çeşitli çalışmalar schiff bazlarının tribolojik aktivitelerini ve biyo-yağlayıcı katkı maddeleri olarak rollerini ele almıştır. Ayrıca atmosferdeki birikimini azaltmak için CO₂'nin sabitlenmesinde katalizör olarak SB'lerin kullanımı yaygın olarak tanımlanmıştır (Maity, 2020).

Son yıllarda antibiyotiklerin aşırı kullanımının bakteriyel dirençte artışa yol açtığı bilinmektedir ve bunun sonucunda da nadir bulunan antibiyotiklerin etkinliğinin azalmasına neden olur. Bu durumda da SB'lerin mevcut antibiyotiklerle kompleksleşmesi dikkat çekicidir. Bu durumda da SB'lerin metallerle kompleksleştirilmesinin metallerle karşılaştırıldığında genellikle antibakteriyel ve antifungal etkilerin artmasına yol açması serbest SB'lerle karşılaştırıldığında genellikle antibakteriyel ve antifungal etkilerin artmasına yol açması dikkat çekicidir (Pervaiz, 2021).

Hassan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; 5-aminopirazollerden türetilen SB'ler üzerine yaptıkları araştırmalarda birçok ilaca dirençli bakterilere (MDRB) karşı antimikrobiyal aktiviteler gösterdiği görülmüştür. Özellikle, 1-3 numaralı bileşikler (Şekil 2.25) Gram-pozitif *Staphylococcus epidermidis*'e karşı siprofloksasinden daha aktifti (MIC = 7,81 µg/mL'ye karşı 15,62 µg/mL siprofloksasin), bileşik 4 ise insanlarda ciddi enfeksiyonlardan sorumlu Gram-pozitif bir organizma olan *Enterococcus faecalis*'e (MIC = 7.81 µg/mL) karşı referansla aynı aktiviteye sahipti. İlginç bir şekilde, 2 ve 3 numaralı bileşikler Gram-negatif *Acinetobacter baumannii*'ye karşı da aktif olup siprofloksasin ile aynı MİK değerlerini göstermiştir (MİK = 15,62 µg/mL). Ayrıca ADME çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Enzimatik deneyler ve moleküler yerleştirme, bileşik 3'ün *S. Aureus* DNA giraz ve dihidrofolat redüktaz kinazlara karşı güçlü bir inhibitör aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Hassan, 2019)

Structure	Compd	Antimicrobial Activity	Ref
	1	MIC = 7.81 µg/mL (<i>S. epidermidis</i>)	[45]
	2	MIC = 7.81 µg/mL (<i>S. epidermidis</i>) MIC = 15.62 µg/mL (<i>A. baumannii</i>)	[45]
	3	MIC = 7.81 µg/mL (<i>S. epidermidis</i>) MIC = 15.62 µg/mL (<i>A. baumannii</i>)	[45]
	4	MIC = 7.81 µg/mL (<i>E. faecalis</i>)	[45]

Şekil 2.25. Antibakteriyel aktiviteye sahip Schiff bazları

Magalhães ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; 23-sinnamil SB'nin sentezini ve in vitro antifungal değerlendirmesini tanımlamıştır. Bunlardan altısı *Candida* suşlarına karşı antifungal aktivite göstermiştir. Bunlardan altısı *Can-Aspergillus*, *Fonsecaea* ve özellikle *Cryptococcus* türlerine karşı antifungal aktivite göstermiştir. 36 ve 37 numaralı bileşikler dida, *Aspergillus*, *Fonsecaea* ve özellikle *Cryptococcus* türlerini göstermiştir. Bileşik 36 ve 37 referans flukonazole kıyasla iki kattan daha düşük MİK değerleri göstermiştir. Her iki *Cryptococcus* türünden tüm suşlara karşı flukonazol gibi önemli bir sitotoksik etki vardır. SB'ler için insan akciğerine (MRC-5, insan fetal akciğer fibroblastı), böbreğe karşı önemli bir sitotoksik etki gözlenmemiştir. (Magalhães, 2020)

Structure	Compd	Antimicrobial Activity	Ref
	36	MIC = 1.33 µg/mL (<i>C. neoformans</i>) MIC = 5.3 µg/mL (<i>C. gatii</i>)	[64]
	37	MIC = 1.4 µg/mL (<i>C. neoformans</i>) MIC = 2.8 µg/mL (<i>C. gatii</i>)	[64]
	38	MIC = 3.2 µg/mL (<i>C. neoformans</i>) MIC = 8.0 µg/mL (<i>C. gatii</i>)	[64]
	39	II = 93% (<i>B. cinerea</i>) II = 83% (<i>F. oxysporum</i> f. sp. <i>cucumerium</i> Owen), II = 82% (<i>P. asparagi</i>)	[65]

Structure	Compd	Antimicrobial Activity	Ref
	40	MIC = 16 µg/mL (<i>C. auris</i> TDG1912; <i>C. albicans</i> NCPF3281) MIC = 16-32 µg/mL (<i>C. albicans</i> NCPF3179) MIC = 4-8 µg/mL (<i>C. glabrata</i> NCPF8018) MIC = 8-16 µg/mL (<i>C. auris</i> NCPF8971) MIC = 16 µg/mL (<i>C. auris</i> TDG2512, TDG2506, NCPF8984, NCPF8977) MIC = 16-32 µg/mL (<i>C. auris</i> TDG1102, TDG2211)	[67]
	41	MIC = 8-16 µg/mL (<i>C. auris</i> NCPF8971) MIC = 16 µg/mL (<i>C. auris</i> TDG2512, TDG2506, NCPF8984, NCPF8977) MIC = 16-32 µg/mL (<i>C. auris</i> TDG1102, TDG2211)	[67]
	42	IZD = 19 mm (<i>A. niger</i>)	[70]
	43	IZD = 21 mm (<i>C. albicans</i>)	[70]

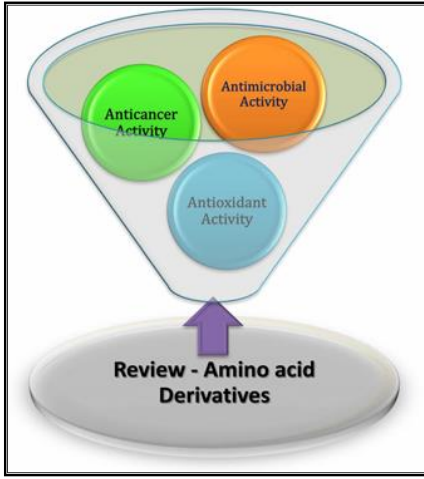
Şekil 2.26. Antifungal aktiviteye sahip Schiff bazları

Arunadevi ve Raman yaptıkları çalışmada; Amino asitler, protein üretimi, metabolizmada ara ürünler, nörotransmitter taşınması ve biyosentez gibi birçok biyolojik süreçte yer alan biyolojik olarak önemli organik moleküllerdir. Amino asitler, zincirler içindeki amin (-NH₂) ve karboksilat (COO⁻) grupları ve farklı amino asitlerde halka sistemindeki hetero atomların varlığı yoluyla şelatlama ajanları olabilir; bu kalıntılar biyolojik sistemlerde çeşitli işlevler sergiler. Yan zincir grupları, bir metal merkezinin koordinasyonu ve proteinlerdeki katalitik etkisi için çok önemlidir. Metal bağlanması, zayıf etkileşimlerle moleküler tanıma, enzim katalizi ve moleküler ortamın oluşumunda rol oynarlar.

Biyolojik sistemlerdeki metal komplekslerinin yanı sıra, metal koordinasyonu ve zayıf etkileşimlerin bir araya gelmesi, imidazol, fenol, indol ve alkan bağları da içeren metal-amino asit komplekslerinin karakterizasyonu üzerine yapılan son çalışmalarda gösterildiği gibi benzersiz yapılar ve işlevler gösteren moleküler düzenekler ortaya çıkarmaktadır.

Amino asitlerin metal kompleksleri, moleküler yapı ve metaloproteinlerin metal-metal etkileşimlerinin incelenmesi için model sistemler olarak işlev görmeleri nedeniyle önemlidir.

Amino asitlerden türetilen Schiff bazı metal kompleksleri hakkındaki birçok rapor, farklı farmakolojik aktiviteleri ve ayrıca enzim modellerinin taklit sistemlerini ortaya koymaktadır. Son literatür raporlarına dayanarak, antimikrobiyal, antikanser ve antioksidan aktiviteleri ile amino asit içeren çeşitli Schiff bazı kompleksleri aşağıda tartışılmaktadır (Arunadevi, 2020).



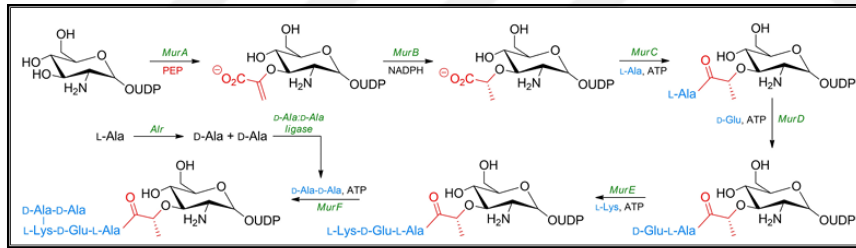
Şekil 2.27. Amino asitlerin özellikleri

Michał G. Nowak ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda; Penisilinin keşfinden bu yana, antimikrobiyal kemoterapi tıbbın en önemli konularından biri olmuştur. Bugüne kadar yüzlerce antimikrobiyal ajan keşfedilmiş, doğal kaynaklardan izole edilmiş veya tasarlanıp sentezlenmiştir. Bununla birlikte, bunların %1'inden çok daha azı ilaç haline gelmiştir. Antimikrobiyallerin aşırı kullanımı, ortaya çıkan mikrobiyal ilaç direnci ve 'süper böceklerin' ortaya çıkmasıyla birlikte, antibiyotiklerin 'altın çağının' çoktan geride kaldığı konusunda genel bir mutabakat vardır.

Bakteriyel enfeksiyonlar, patojenik hücrelere zayıf penetrasyon ve bakteriyel direncin hızlı gelişimi gibi sorunlar nedeniyle tedavisi ve etkili antibiyotik ajanlarının tasarlanması en zor enfeksiyonlar olarak kabul edilmektedir. Antibakteriyel ilaç araştırma ve geliştirmede en yüksek öncelik DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından Acinetobacter, Pseudomonas ve Enterobacterales'in karbapeneme dirençli türlerine karşı aktif olan ajanlara verilmiştir.

Mantar enfeksiyonları, özellikle de bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda insan patojenik mayaları ve filamentöz mantarların neden olduğu ölümcül yayılmış mikozlar, modern kemoterapi için önemli zorluklardan birini oluşturmaktadır. Son yıllarda, ortaya çıkan mantar ilaç direnci ve *Candida auris* süper böceği de dahil olmak üzere yeni mantar patojenlerinin ortaya çıkması nedeniyle durum daha da kötüye gitmektedir. Antifungal kemoterapötiklerin mevcut repertuarı çok sınırlıdır ve bazıları antifungal etkinliklerini sürekli olarak kaybetmektedir, bu nedenle yeni potansiyel antifungal ilaç adaylarına acil ihtiyaç vardır.

Amino asit bazlı antibakteriyellerin moleküler hedeflerinin çoğu, bakteri hücre duvarının temel bir bileşeni olan peptidoglikan (murein) biyosentezinde yer alan enzimlerdir. MurA F yolu olarak adlandırılan N-asetilmuramik asit kalıntılarının oligopeptit süstituentlerinin oluşumundaki belirli adımları katalize ederler (Şekil 2.28). Bu enzimlerin kinetiği, özgülüğü ve katalitik mekanizması kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir. Özellikle, Mur enzimlerinin düşük moleküler ağırlıklı inhibitörleri konusunu ele alan birkaç mükemmel derleme yakın zamanda yayınlanmıştır.



Şekil 2.28. Basitleştirilmiş murein sentezi

Peptidoglikanın peptit kısmında, özellikle memeli hücrelerinde bulunmayan d-alanin, d-glutamik asit ve d-glutamin gibi temel protein olmayan amino asit kalıntılarının varlığı, bunların oluşumunda ve daha sonraki işlemlerinde yer alan enzimleri antibakteriyel ajanlar için çekici hedefler haline getirir. (Nowak, 2021)

Boukaoud ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; Bir amino asit, tümü α -karbon adı verilen aynı karbon atomuna bağlı bir karboksil grubu (COOH), bir amino grubu (NH₂), bir hidrojen atomu ve karakteristik bir yan zincir grubunun (-R grubu) varlığı ile karakterize edilen organik bir bileşiktir.

D-phe adı verilen yapının gözlenen FT-IR spektrumundaki 1627 ve 2700 cm^{-1} arasındaki bölgenin, amino asitlerin KBr pelet spektrumlarında ortak bir özellik olan çok sayıda geniş ve üst üste binen bantların varlığı ile karakterize edildiğine dikkat etmek önemlidir. Seçilen bazı gözlenen ve hesaplanan dalga sayıları atamalarıyla birlikte Şekil 2.29.'da listelenmiştir.

$\omega_{\text{obs}} (\text{cm}^{-1})$	$\omega_{\text{cal}} (\text{cm}^{-1})$		Assignments
	Unscaled	Scaled*	
3088	3514	3022	$\nu_{\text{as}} (\text{NH}_3^+)$
2963	3423	2943	$\nu_{\text{s}} (\text{NH}_3^+)$
2866	3201	2752	$\nu(\text{NH})$
2746	3173	2728	$\nu(\text{CH})$
1626	1654	1621	$\nu_{\text{as}} (\text{COO}^-)$
1562	1606	1573	$\beta (\text{NH}_3^+)$
1493	1532	1470	$\beta (\text{ring-CH})$
1410	1432	1403	$\beta (\text{NH}_3^+)$
1305	1394	1366	$\beta (\text{ring-CH})$
1225	1293	1267	$\gamma(\text{CH})$
1074	1091	1069	$\gamma(\text{CH})$
1024	1032	1011	$\rho (\text{NH}_3^+)$
949	950	931	$\rho (\text{NH}_3^+)$
848	860	842	$\rho (\text{NH}_3^+)$
698	722	707	$\rho (\text{CH}_2)$
603	613	600	$\beta (\text{CCC})$
524	512	501	def (ring)
466	498	488	def (ring)

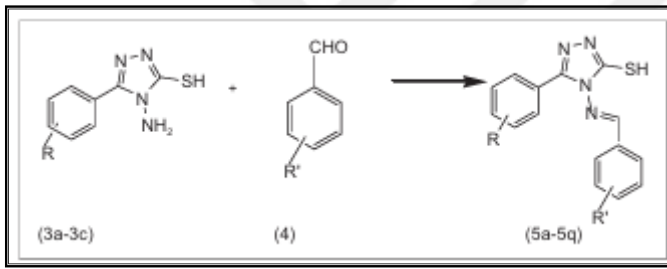
Şekil 2.29. D-phe molekülünün gözlenen (ω_{obs}), hesaplanan (ω_{cal}) titreşim dalga sayıları ve titreşimsel işaretlemeleri

D-phe'nin FT-IR spektrumunda, N-H gerilme titreşimleri 2866-3088 cm^{-1} bölgesinde ortaya çıkmıştır. 2700-2800 cm^{-1} bölgesinde hesaplanan dalga sayıları C-H gerilme titreşimi olarak işaretlenmiştir. Ancak, deneysel olarak 2746 cm^{-1} 'de benzersiz bir C-H modü gözlenmiştir. 3088 cm^{-1} 'de gözlenen bant (bizim durumumuzda), L- β -phe'nin IR spektrumunda (KBr peleti) karşılık gelen bantla (3087 cm^{-1} 'de gözlenen) karşılaştırıldığında pratik olarak aynı konumdadır. Bu önemsiz kayma (1 cm^{-1}), D ve L- β -phe kristallerindeki N-H...O hidrojen bağı etkileşimlerinin aynı etkisinden kaynaklanmaktadır.

Amino asitlerin IR spektrumlarında, 1700-1200 cm^{-1} aralığı genellikle karboksilat grubunun gerilme modlarına ($\nu\text{COO-asim}$ ve $\nu\text{COO-sim}$) atfedilen yoğun bantların varlığı ile karakterize edilir. Çalışmamızda, 1626 cm^{-1} 'de gözlenen bant asimmetrik $\nu\text{COO-}$ titreşimleri olarak işaretlenmiştir. L-phe için karşılık gelen $\nu\text{COO-}$ titreşim modü daha önce 1625 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Sonuç, L ve D-phe kristallerindeki COO- grupları tarafından oluşturulan H-bağı enerjileri arasında büyük bir benzerlik olduğunu göstermektedir. Titreşimsel eşleşmenin 400-1200 cm^{-1} bölgesinde özellikle önemli olduğu iyi bilinmektedir. Bu bölgede, benzen halkası düzlem içi veya düzlem dışı eğilme titreşimleri diğer bazı eğilme veya gerilme titreşimleriyle eşleşir. Örneğin, 466 ve 524

cm^{-1} 'de gözlenen bantlar benzen halkası deformasyonu olarak işaretlenir (Abdelali BOUKAOU, 2019).

Deepa Gupta ve D. K. Jain yaptıkları çalışmada; Heterosiklik bir türev olan çok sayıda 1,2,4-triazol, antifungal, antikonvülsan, anti-tüberküloz, antioksidan, anti-enflamatuar, COX-2 inhibisyonu, antikanser ve antimikrobiyal aktivite gibi önemli terapötik aktiviteler sergilemektedir. Ayrıca, 1,2,4-triazol halka sistemi ribavirin (antiviral ajan), rizatriptan (antimigren ajanı) ve flukonazol, itrakonazol (antifungal ajan) gibi terapötik açıdan ilginç çok çeşitli ilaç adaylarına dahil edilmiştir. Bu nedenle, farklı aktivitelere sahip yeni moleküllerin geliştirilmesi için bu farmakoforların keşfedilmesine ihtiyaç vardır. Fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar tüberküloz kanser AIDS vb. hastalıklardan muzdarip bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde önemli bir komplikasyon ve başlıca ölüm nedeni haline gelmiştir.



Şekil 2.30. 4-(benzylideneamino)-5-fenil-4H-1,2,4-triazole-3-tiyol sentezi

Amfoterisin B, insanlar üzerindeki toksik etkisine rağmen sistemik mikozların tedavisinde en sık kullanılan ilaçtır. Azol türevleri (oral olarak aktif bir triazol ajanı olan flukonazol ve itrakonazol), allilaminler, tiyokarbamatlar, floropirimidinler gibi diğer antifungaller, AIDS'liler gibi direnci bozulmuş hastalarda gerçekten işe yarayan bazı ajanlardır. Bu yeni bileşikler mantar enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılırken, bu ilaçlara karşı direnç artmaktadır, ayrıca mevcut ilaçların çoğunun istenmeyen yan etkileri vardır, bu da yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesine acil bir ihtiyaç olduğunu açıkça göstermektedir.

Bu gözlemlerden hareketle, triazol türevleri, konakçıyı etkilemeyebileceğinden, güvenli bir antimikrobiyal ajan olarak araştırılmak için potansiyel aday olabilir. Yeni sentezlenen tüm triazol türevleri *Candida albicans*, *Aspergillus niger* ve *Microsporum gypseum* mantarlarına karşı antifungal aktiviteleri açısından taranmıştır. Ayrıca, bu yeni sentezlenen triazol

türevleri *Escherichia coli* ve *S. aureus* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivite açısından değerlendirilmiştir.

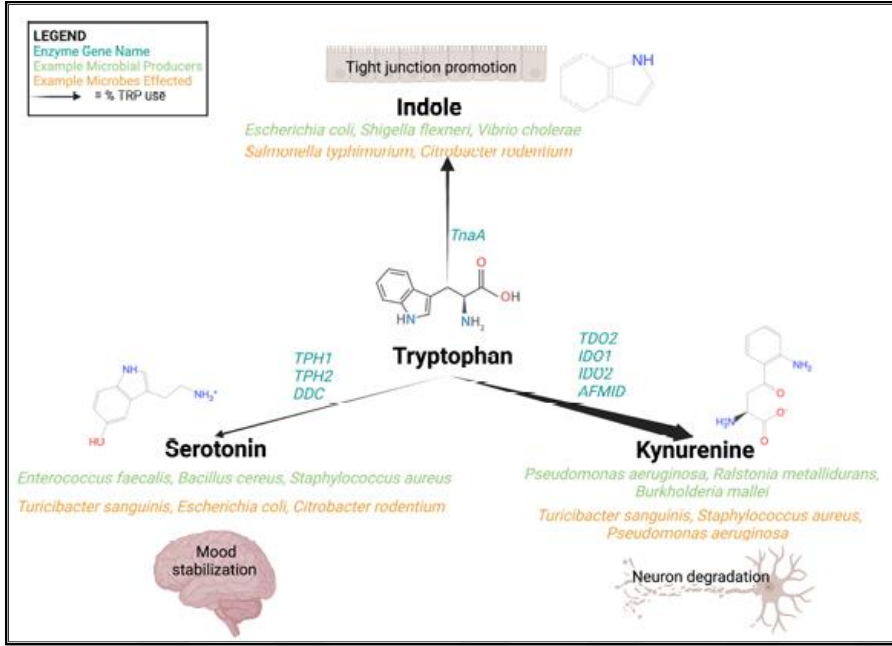
Sentezlenen tüm bileşikler mantar türlerine karşı antifungal değerlendirmeye tabi tutulmuştur: *C. albicans*, *A. niger* ve *M. gypseum* ve bakteriyel suş *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı antibakteriyel değerlendirme. Değerlendirme çalışmasından elde edilen sonuçlar Şekil 2.31.' de verilmiştir (Gupta, 2015).

Compound code	R ⁱ	R ⁱⁱ	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MIC (µg/ml) ^c	MIC (µg/ml) ^d	MIC (µg/ml) ^e	MIC (µg/ml) ^f	MIC (µg/ml) ^g
5a	H	H	H	H	Br	H	-	-	12.5	-	25
5b	H	H	Cl	H	Cl	H	-	-	6.25	-	12.5
5c	H	H	H	H	F	H	-	-	6.25	-	12.5
5d	H	H	H	Cl	H	H	-	-	3	-	12.5
5e	H	H	H	H	Cl	H	-	-	6.25	-	6.25
5f	Cl	Cl	H	H	F	H	-	-	12.5	-	12.5
5g	Cl	Cl	H	H	Br	H	-	-	25	-	50
5h	Cl	Cl	H	Cl	H	H	-	-	50	-	>50
5i	Cl	Cl	Cl	H	H	H	-	-	50	-	>50
5j	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	-	-	25	-	50
5k	Cl	Cl	H	H	Cl	H	-	-	50	-	25
5l	F	H	Cl	H	Cl	H	-	-	12.5	-	50
5m	F	H	Cl	H	H	H	-	-	6.25	-	25
5n	F	H	H	Cl	H	H	-	-	6.25	-	50
5o	F	H	H	H	F	H	-	-	12.5	-	25
5p	F	H	H	H	Br	H	-	-	12.5	-	12.5
5q	F	H	H	H	Cl	H	-	-	12.5	-	25
Ket*							6.25	12.5	12.5	-	-
Strept**										12.5	12.5

*Ketoconazole, **Streptomycin, ^c*Candida albicans* ATCC 10231, ^d*Aspergillus niger* ATCC 1015, ^e*Microsporium gypseum* C 115 2000, ^f*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, ^g*Escherichia coli* ATCC 25922. MIC: Minimal inhibitory concentration

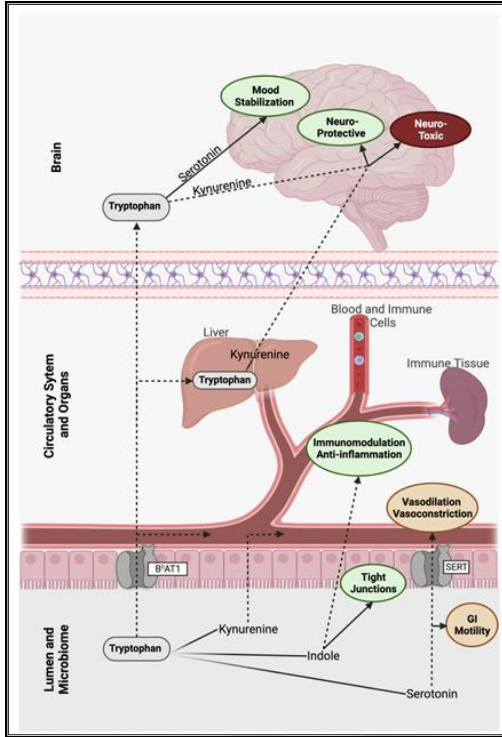
Şekil 2.31. Triazollerin antifungal ve antibakteriyel aktivitesi

Shaw ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; Bağırsak mikrobiyomu, konakçıya başka türlü sindirilemeyen besin maddelerine erişim sağlar ve bunlar genellikle mikrobiyom tarafından biyoaktif bileşenlere metabolize edilir. Bağırsak mikrobiyomu konakçı sağlığını değiştirebilecek konakçı tarafından üretilen bileşiklerin dengesini de değiştirebilir. Biyoaktif metabolitlerin bir öncüsü esansiyel aromatik amino asit triptofandır. Triptofan çoğunlukla kinurenin yoluna yönlendirilir ancak aynı zamanda serotonin üretimi ve bakteriyel indol yolu için birincil metabolittir. Triptofan türevi biyoaktif metabolitler arasındaki denge nörolojik homeostaz için çok önemlidir ve metabolik dengesizlik nörolojik hastalıkları tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir. Alzheimer, depresyon ve şizofreni triptofandan türeyen antranilik kinürenik ve kinolinik asit seviyelerinin farklılaşmasıyla ilişkilendirilmiştir.



Şekil 2.32. Triptofan amino asitinin özellikleri

Triptofan merkezi bir amino asittir ve üç yola kanalizasyon edilir: indol, kynurenine ve serotonin. Serotonin ve kinürenin hem mikroplar hem de memeliler tarafından yukarıda deniz mavisi ile listelenen çoklu enzimler aracılığıyla üretilir. İndol, yalnızca mikroplar tarafından üretilen bir triptofan türevidir. Triptofanın büyük kısmı kinürenin ve ilgili metabolitlerin üretimine aktarılır, kalan kısım ise indol ve serotonin arasında bölüştürülür. Bu küçük moleküllerin mikrobiyal üreticilerinin örnekleri yeşil renkte, bu moleküllerden etkilenen mikropların örnekleri ise turuncu renktedir. Daha geniş konak etkileri yukarıda grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.33. Triptofanın vücutta izlediği yol

Triptofanın humangut'ta alım, metabolizma ve emilimden sonraki üç ana yolu. Triptofan kan dolaşımına emilebilir ve karaciğerdeki kinurenin yolu veya beyindeki serotonin veya kinurenin yolu ile metabolize edilebilir. Bağırsakta triptofan ayrıca kinürenin, indol veya serotonin yoluna da yönlendirilebilir. Bu üç metabolik yol, konak fizyolojisi ve nörolojisini etkileyen nöroaktif metabolitler içerir. Soluk çizgiler birincil bileşiğe metabolizmayı, noktalı çizgiler ikincil veya aşağı akış metabolitlerine metabolizmayı, yeşil metin ovaleri olumlu etkileri, kırmızı ovaler olumsuz etkileri ve turuncu ovaler nötr sonuçları temsil eder (Shaw, 2023).

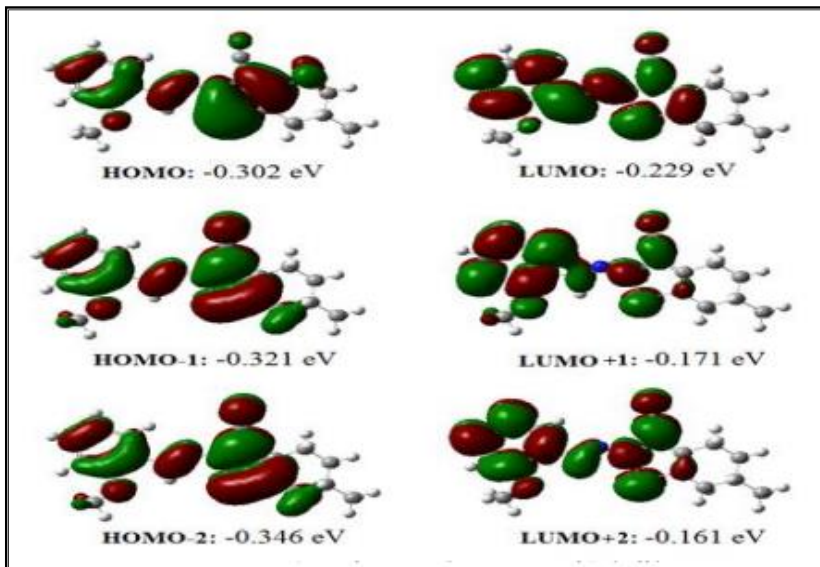
A.B. Gündüzalp ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; İmin bileşikleri ve Cu(II) komplekslerini Gram pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri açısından incelemiştir. *B. subtilis*, *Y. enterocolica*, *B. cereus*, *L. monocytogenes*, *M. luteus* ve Gram negatif bakteriler: *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. dysenteriae*, *S. typhi*, *K. pseudomonas* mikrodilüsyon yöntemi ile (mM cinsinden MIC değerleri olarak). Biyolojik aktivite sonuçları Şekil 2.34.'te gösterilmiştir. Schiff bazları ve komplekslerinin Gram pozitif bakterilere karşı Gram negatif bakterilerden daha orta düzeyde aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (Gündüzalp, 2017).

Antibacterial activity results of the compounds (as MIC in mM).										
Compound	Gram positive bacteria					Gram negative bacteria				
	BS	YE	BC	LM	ML	EC	PA	SD	ST	KP
L^1	0.468	0.468	0.234	0.936	0.468	0.936	0.936	0.468	0.936	0.936
L^2	0.520	0.520	0.260	0.520	1.040	0.520	0.520	1.040	1.040	1.040
$[Cu(L^1)]Cl_2$	0.171	0.686	0.343	0.343	0.343	0.343	0.686	0.686	0.343	0.686
$[Cu(L^2)]Cl_2$	0.371	0.371	0.186	0.371	0.371	0.742	0.742	0.742	0.371	0.742

Gram positive bacteria: BS: *Bacillus subtilis*, YE: *Yersinia enterocolitica*, BC: *Bacillus cereus*, LM: *Listeria monocytogenes*, ML: *Micrococcus luteus*.
Gram negative bacteria: EC: *Escherichia coli*, PA: *Pseudomonas aeruginosa*, SD: *Shigella dysenteriae* type, ST: *Salmonella typhi*, KP: *Klebsiella*.

Şekil 2.34. İmin bileşikleri ve Cu(II) komplekslerinin antibakteriyel aktivite sonuçları

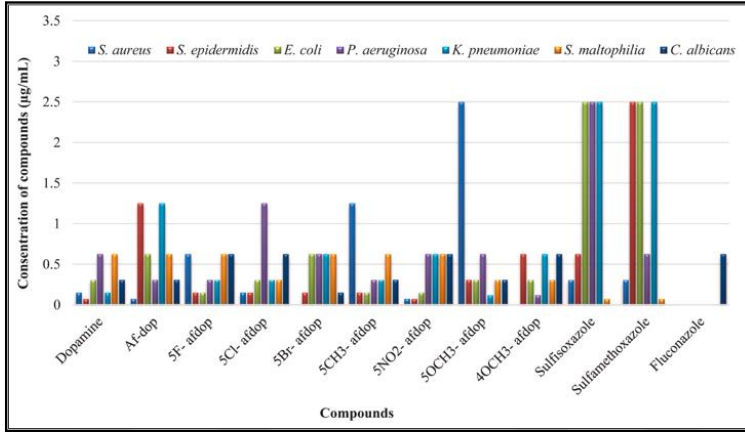
A.B. Gündüzalp ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; Heteroaromatik Schiff bazlarının (iminlerin) sentez ve karakterizasyon çalışmalarının yanı sıra teorik hesaplamalar ile HOMO ve LUMO enerjilerini hesaplamışlardır. Bir moleküler sistemin diğer moleküllerle etkileşimi HOMO (en yüksek moleküler orbital) ve LUMO (en düşük boş moleküler orbital) olarak adlandırılan sınır moleküler orbitalleri (FMOs) ile açıklanabilir. Kimyasal tepkimelerde HOMO'lar elektron vericidir ve Lewis bazı olarak davranır, LUMO'lar ise elektron alıcıdır ve Lewis asidi gibi davranır. HOMO ve LUMO enerji seviyeleri, doğrudan iyonlaşma potansiyelleri ve elektron ilgisi ile ilişkilidir. FMOs yüzeyleri ve enerjileri Gaussian 05 programında DFT metodu ve B3LYP/6-311+G(2d,p) temel seti kullanılarak elde edilmiştir. HOMOs (HOMO, HOMO-1, HOMO-2) ve LUMOs (LUMO, LUMO-1, LUMO-2) enerjileri hesaplanmış, FMOs yüzeyleri ve enerji değerleri eV cinsinden Şekil 2.35.'te belirtilmiştir (Balaban, 2017).



Şekil 2.35. FMO yüzeyleri ve enerji seviyeleri

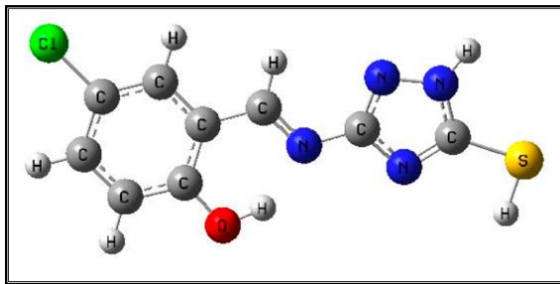
A. Ünlü ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; Sentezlenen yeni dopamin içeren Schiff bazları in vitro olarak antimikrobiyal aktiviteleri için (çözücü olarak DMSO kullanılarak) çeşitli

BMD yöntemi ile bakteri ve maya izolatları kullanılarak incelendi. (MİK değerleri $\mu\text{g/mL}$) (Ünlü, 2023).



Şekil 2.36. Sentezlenen dopamin Schiff bazı serilerinin test edilen izolatlara karşı MİK değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

M. Alkan ve A.B. Gündüzalp yaptıkları çalışmada; 3-Amino-1,2,4-triazol-5-tiyol bileşiğinin 5-klorosalisilaldehit ile katılma tepkimesiyle imin bileşiği (Schiff bazı) sentezlemiştir. GAUSSIAN 09 paket programında DFT/B3LYP/6-31+G (d,p) temel seti ile hesaplanan FMOs enerji seviyelerini kullanarak Global reaktivite parametrelerini hesaplamış ve elektronik özelliklerini incelemiştir.



Şekil 2.37. Schiff bazının optimize edilmiş yapısı

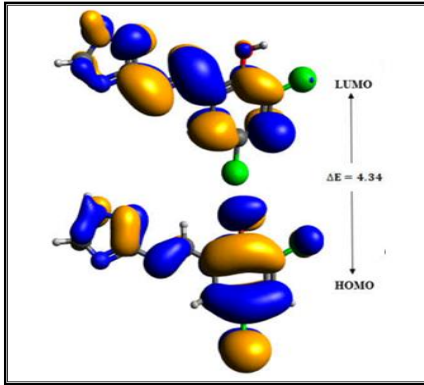
FMOs arasındaki enerji farkı (ΔE) molekülün kimyasal davranışını açıklamak için kullanmıştır. HOMO-LUMO enerji farkı ne kadar büyükse molekülün o kadar kinetik kararlı, bu enerji aralığı ne kadar küçükse o kadar kimyasal reaktiftir. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin bant aralıkları ($\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$) enerjileri Şekil 2.38'te verilmiştir (Alkan, 2024).

E_{HOMO}	E_{LUMO}	$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$	$I = -E_{HOMO}$	$A = -E_{LUMO}$
-6,2844 eV	-2,4506 eV	3,8338 eV	6,2844 eV	2,4506 eV
$\chi = (I+A) / 2$	$\mu = -\chi$	$\eta = (I-A)/2$	$S = 1/2\eta$	$\omega = \mu^2 / 2\eta$
4,3675 eV	-4,3675 eV	1.9169 eV	0,2608 eV-1	4,9755 eV

Şekil 2.38. Küresel kimyasal reaktivite tanımlayıcıları

HOMO ve LUMO enerjileri, enerji bant aralığı (ΔE), iyonlaşma potansiyeli (I), elektron ilgisi (A), elektronegatiflik (χ), kimyasal potansiyel (μ), küresel sertlik (η), küresel yumuşaklık (S) ve küresel elektrofiliklik indeksi (ω)

Sumrra ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; 2,4-dikloro-6-((1H-1,2,4-triazol -3-ylimino)metil)fenol bileşiğini sentezlemiş ve yapısını aydınlatmıştır. Teorik çalışmalarda 1,2,4 triazol ligandının HOMO ve LUMO enerjilerini ve Global reaktivite parametrelerini hesaplamıştır. HOMO-LUMO enerji band aralığı kimyasal reaktivite ve kinetik kararlılık hakkında bilgi vermektedir. Bileşik serilerinde Global reaktivite parametreleri kullanılarak yapı-aktivite ilişkilendirmesi yapılabilir (Sumrra, 2020).



Şekil 2.39. Sınır moleküler orbitalleri (HOMO ve LUMO)

Şekil 2.40'ta kırmızı renkli elektrofilik alanlardaki oksijen ve azot atomları daha fazla elektron yoğunluğuna sahiptir ve biyolojik moleküllerle etkileşimlerde muhtemel atak bölgeleri olarak belirtilmiştir (Süleymanoglu, 2017).

3. ARAÇ-GEREÇ VE DENEYSEL YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir ve aşağıda yazılmıştır.

- Sigma-Aldrich; 3-amino-1,2,4-triazol-5-tiyol, 2-amino-4,5-dimetoksi-benzoikasit, 5-kloro-salisilaldehit, 5-bromo-salisilaldehit, 2,4-dihidroksi-benzaldehit, 4-dietil-amino salisilaldehit, 3-indol, DMSO (Dimetil sülfoksit), Kloroform.
- Merck; Etanol, Hidroklorik asit.

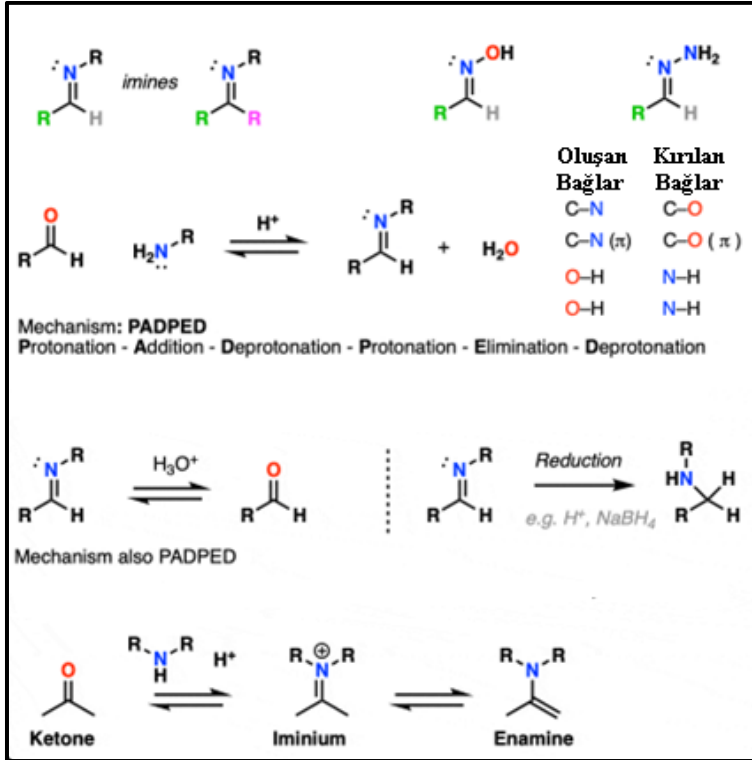
3.2. Analizlerde Kullanılan Cihazlar

- FT-IR spektrumları Mattson-1000 Model FT-IR spektrofotometresi ile 4000-400 cm^{-1} aralığında, Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünde alınmıştır.
- ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları DMSO ortamında Bruker Ultrashield sıvı NMR spektrometresi kullanılarak Gazi Üniversitesi GÜTMAM merkez laboratuvarında ve Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünde alınmıştır.
- Bileşiklerin sentezi için Heidolph marka manyetik karıştırıcılar kullanılmıştır.
- Erime noktası tayini SRS Optimelt erime noktası cihazı ile yapılmıştır.
- Kimyasal maddeler 0,1 miligrama duyarlı Shimadzu marka AUX120 model hassas terazi ile tartılmıştır.

3.3. Deneysel Yöntemler

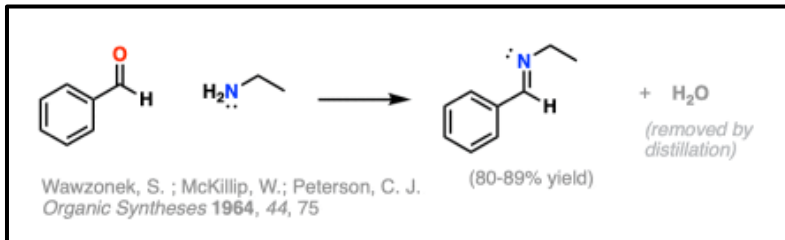
Bu çalışmada, triazol ve aminoasit ile farklı aldehitlerin katılma tepkimesi sonucunda yeni Schiff bazları sentezlenmiştir. Sentez yöntemi açıklamaların altında gösterilmektedir.

Sentezini yapmak istediğimiz imin bileşikleri (Schiff bazı – aromatik aldehit) $\text{C}=\text{O}$ bağı yerine $\text{C}=\text{N}$ bağı içeren aldehitlerin azot analoglarıdır (Şekil 3.1). Bir aldehit veya ketona birincil amin eklenerek oluşurlar. Bu işlem bir molekül H_2O çıkışı gerçekleşen kondenzasyon tepkimesidir.



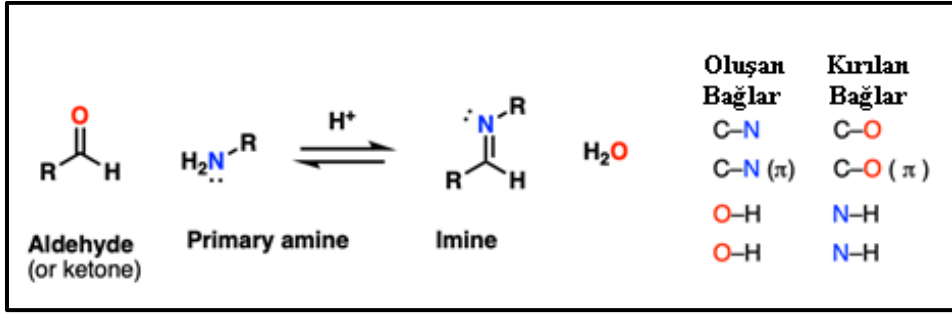
Şekil 3.1. İmin yapısının genel özellikleri

İminlerin oluşma reaksiyonları genellikle basittir. Bir çözeltiliye önce birincil amin ve aldehit ya da keton eklenerek su çıkışının sağlanması ile kondenzasyon tepkimesi sonucu imin elde edilir (Şekil 3.2) (Wawzonek, 1964).



Şekil 3.2. İmin oluşumuna ait örnek tepkime

Kondenzasyon tepkimesi oldukça hızlı gerçekleşir. Oluşan su damıtma yoluyla uzaklaştırıldıktan sonra kristallendirme ile yüksek verimde imin bileşiği elde edilir. Reaksiyonun hızlanması için asit katalizörü kullanılabilmektedir. Asit, potansiyel ayrılan grupları eşlenik asitlerine dönüştürerek ve böylece onları daha iyi ayrılan gruplar haline getirerek eliminasyon reaksiyonlarını hızlandırır. Asit, karbonil oksijenini protonlar ve böylece karbonil karbonunu daha iyi bir elektrofil haline getirerek reaksiyonu hızlandırır (Şekil 3.3). İşte oluşan ve kırılan bağları gösteren genel bir imin oluşumu örneği.,

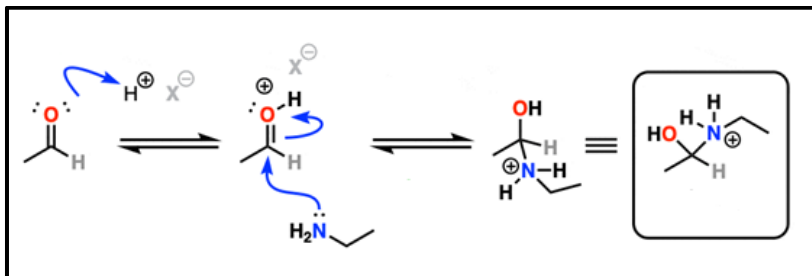


Şekil 3.3. Oluşan ve kırılan bağları gösteren genel bir imin oluşumu örneği

Kolayca görülebileceği gibi, iki yeni C-N bağı ve iki O-H bağı oluşur ve iki C-O bağı ve iki N-H bağı kopar. Dikkat edilmesi gereken bir diğer şey de başlangıç reaktifleri (aldehit/keton ve birincil amin) ve ürünler (imin ve su) dengededir.

Le Chatelier ilkesini uygulayarak tahmin edebileceğiniz gibi, geri tepkimenin gerçekleşmesini önlemek için imin oluşurken suyu uzaklaştırmak yardımcı olacaktır. Pratikte, bu genellikle $MgSO_4$ veya moleküler elekler gibi bir kurutma maddesi kullanılarak veya suyu bir Dean-Stark düzeneği ile izole ederek yapılabilir. Ancak aromatik aldehit veya aromatik ketonlardan elde edilen iminlerin alifatik aldehit ve ketonlardan elde edilenlere göre hidroliz olması zor olacağından denge ürünler lehine hareket etmektedir ve verim yüksektir.

Reaksiyonun mekanizmasına değinecek olursak eğer, hafif asit varlığında, nötr aldehit/keton ile aldehit/ketonun konjuge asidi arasında bir denge olacaktır, bu nedenle 1. adım oksijenin protonlanmasıdır. Protonlandıktan sonra, karbonil, elektrofilik karbonil karbonuna amin nükleofilinin eklenmesini sağlarken, C-N oluşturabilir ve C-O'yu (π) kırabilir (Şekil 3.4).

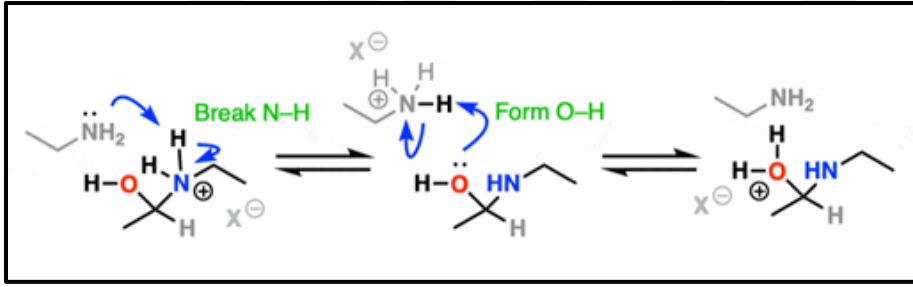


Şekil 3.4. İmin sentezi reaksiyon mekanizması

Karbonun hibritleşmesi sp^2 'den sp^3 'e değişir. Şimdi nötr bir OH ve pozitif yüklü bir amin (yani bir amonyum) içeren tetrahedral bir ara ürün oluşmaktadır. Sonraki adımda O-H ve C-N (π) oluşturmamız ve ayrıca C-O ve iki N-H bağının kırılması gerekmektedir.

Bu noktada eliminasyonun gerçekleşmesi pek olası değildir çünkü azotun C-N (π) oluşturmak için kullanabileceği bir elektron çifti olmadığı gibi, ayrılan grup nispeten güçlü bir baz olan hidroksit iyonu, (OH^-) olacaktır.

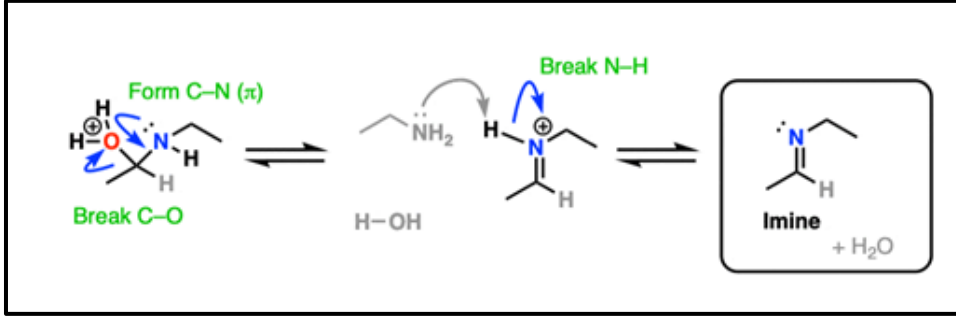
Azotun bir baz (aminin fazlası) tarafından deprotonasyonu (Şekil 3.5) ve ardından oksijenin asit tarafından protonlanması (Şekil 3.5.) gerçekleşecektir. Bunu tek adımda, N-H'yi deprotonlamak için OH kullanarak göstermek hatalı olacaktır. İki adımlı bir süreci göstermek daha doğrudur.



Şekil 3.5. İmin sentezi reaksiyon mekanizması 2

Bu iki adım birlikte bir protonun (H^+) azottan oksijene kaymasını etkiler. Bu nedenle deprotonasyon-protonasyon süreci (veya tersi) genellikle proton transferi olarak adlandırılır.

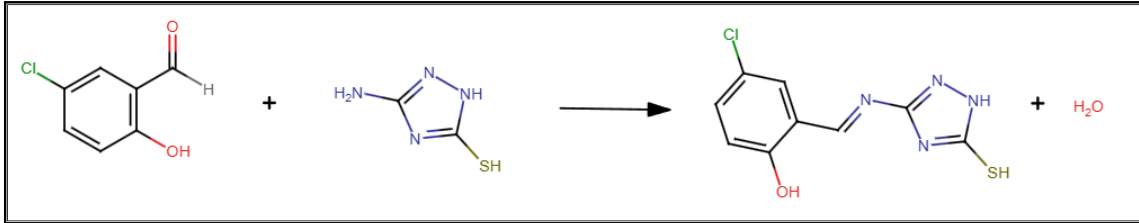
C-N (π) bağının oluşumu ve C-O bağının kırılması için suyun eliminasyonu ve buna eşlik eden C-N (π) oluşumu gereklidir (Şekil 3.6). Asit yokluğunda, eliminasyon çoğu iminin oluşumunda hızı belirleyen adımdır; asit eklenmesi bu adımın hızını özellikle alifatik aldehitlerin kullanıldığı reaksiyonlarda büyük ölçüde hızlandırır. Burada pH'ın optimum değeri 4-5 aralığında gözlemlenir, pH değeri 4'ün altına düştüğünde ise reaksiyon hızının azaldığı gözlemlenir. Asit katalizli reaksiyonlarda ayrılan grubu (OH^-) değil H_2O olarak göstermek gereklidir. Çünkü (OH^-) baz olduğundan asit katalizörlüğünde var olamaz. Eliminasyon, iminyum tuzu (veya iminyum iyonu) olarak adlandırılan iminin eşlenik asidiyle sonuçlanır. Pozitif yüklü azotun deprotonasyonu (Şekil 3.6) bize nötr imini verir.



Şekil 3.6. İmin sentezi reaksiyon mekanizması 3

3.3.1. 4-kloro-2((3-merkapt-1H-1,2,4-triazol-5-il)imino)fenol sentezi

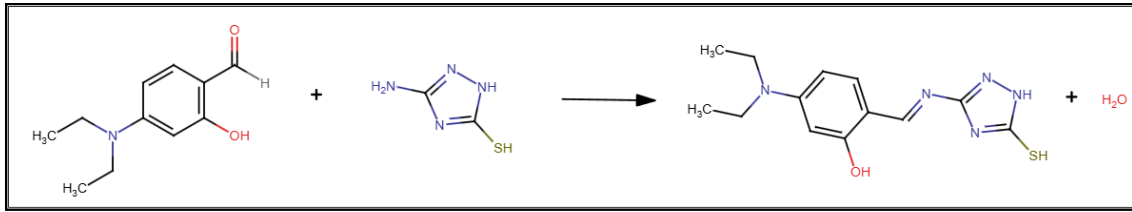
20 mL etil alkolde çözünmüş 0,160 g ($1,37 \times 10^{-3}$ mol) 3-amino-1,2,4-triazol-5-tiyol üzerine 10 mL etil alkolde çözünmüş 0,215 g ($1,37 \times 10^{-3}$ mol) 5-kloro-salisilaldehit çözeltisi ilave edildi. 1 hafta boyunca 55 °C’de geri soğutucu altında karıştırılırken sarı renkli çözelti oluşumu gözlemlendi. Çözelti derin dondurucuda 1 hafta bekletildi, kristaller süzüldü ve oda koşullarında kurutuldu. Daha sonra etil alkolden yeniden kristallendirildi, etilalkol ile yıkandı, çözücüsünü ve nemini uzaklaştırmak için 60 °C de etüvde 2 gün boyunca bekletildi. $C_9H_7N_4OSCl$ (MA: 254,64 g/mol), Verim: %68, e.n: 135-138 °C



Şekil 3.7. ATT-5-ClSA sentez yöntemi

3.3.2. 5-(dietilamino)-2-(((3-merkapt-1H-1,2,4-triazol-5-il)imino)metil)fenol sentezi

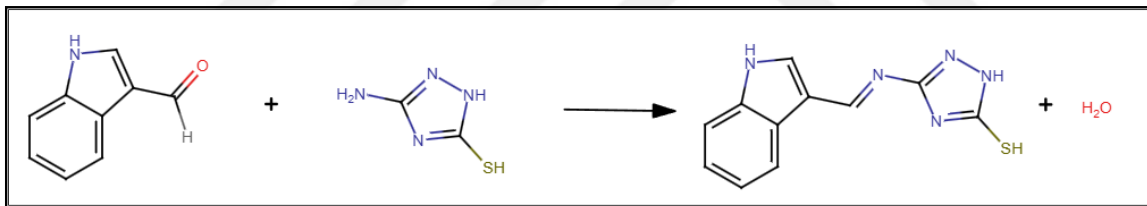
20 mL etil alkolde çözünmüş 0,120 g ($1,03 \times 10^{-3}$ mol) 3-amino-1,2,4-triazol-5-tiyol üzerine 10 mL etil alkolde çözünmüş 0,199 g ($1,03 \times 10^{-3}$ mol) 4-dietil amino salisilaldehit çözeltisi ilave edildi. 1 hafta boyunca 55 °C’de geri soğutucu altında karıştırılırken kırmızı renkli çözelti oluşumu gözlemlendi. Çözelti derin dondurucuda 1 hafta bekletildi, kristaller süzüldü ve oda koşullarında kurutuldu. Daha sonra etil alkolden yeniden kristallendirildi, etilalkol ile yıkandı, çözücüsünü ve nemini uzaklaştırmak için 60 °C de etüvde 2 gün boyunca bekletildi. $C_{13}H_{17}N_5OS$ (MA: 291,34 g/mol), Verim: %66, e.n: 160-163 °C



Şekil 3.8. ATT-4-dietilASA sentez yöntemi

3.3.3. 3-(((1H-indol-3il)metilen)amino)-1H-1,2,4-triazol-5-tiyol sentezi

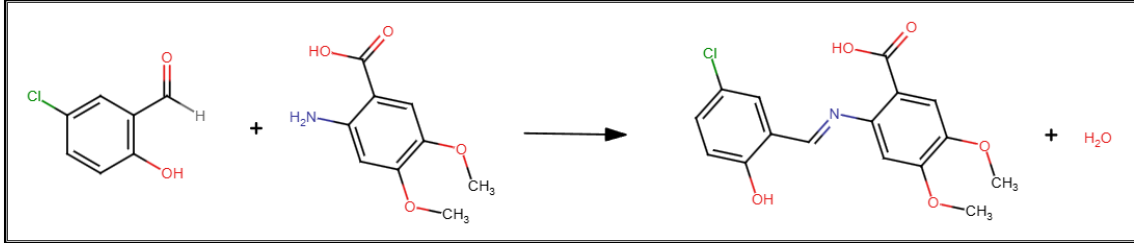
20 mL etil alkolde çözünmüş 0,120 g ($1,03 \times 10^{-3}$ mol) 3-amino-1,2,4-triazol-5-tiyol üzerine 10 mL etil alkolde çözünmüş 0,150 g ($1,03 \times 10^{-3}$ mol) 3-indol çözeltisi ilave edildi. 1 hafta boyunca 55 °C'de geri soğutucu altında karıştırılırken sarı-turuncu renkli çözelti oluşumu gözlemlendi. Çözelti derin dondurucuda 1 hafta bekletildi, kristaller süzüldü ve oda koşullarında kurutuldu. Daha sonra etil alkolden yeniden kristallendirildi, etilalkol ile yıkandı, çözücüsünü ve nemini uzaklaştırmak için 60 °C de etüvde 2 gün boyunca bekletildi. $C_{11}H_9N_5OS$ (MA: 243,14 g/mol), Verim: %70, e.n: 152-155 °C



Şekil 3.9. ATT-3-indol sentez yöntemi

3.3.4. 2-((5-kloro-2hidroksibenziliden)amino)-4,5-dimetoksi benzoik asit sentezi

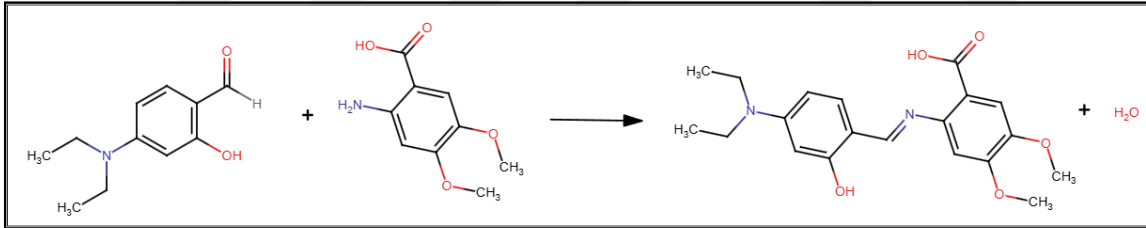
20 mL etil alkolde çözünmüş 0,200 g ($1,01 \times 10^{-3}$ mol) 2-amino-4,5-dimetoksi benzoik asit üzerine 10 mL etil alkolde çözünmüş 0,159 g ($1,01 \times 10^{-3}$ mol) 5-kloro-salisilaldehit çözeltisi ilave edildi. 1 hafta boyunca 55 °C'de geri soğutucu altında karıştırılırken kırmızı renkli çözelti oluşumu gözlemlendi. Çözelti derin dondurucuda 1 hafta bekletildi, kristaller süzüldü ve oda koşullarında kurutuldu. Daha sonra etil alkolden yeniden kristallendirildi, etilalkol ile yıkandı, çözücüsünü ve nemini uzaklaştırmak için 60°C de etüvde 2 gün boyunca bekletildi. $C_{16}H_{14}NO_5Cl$ (MA: 335,69 g/mol), Verim: %69, e.n: 239-242°C



Şekil 3.10. ABAS-5-ClSA sentez yöntemi

3.1.1. 2-((4-(dietilamino)-2-hidroksi benziliden)-4,5-dimetoksi benzoik asit sentezi

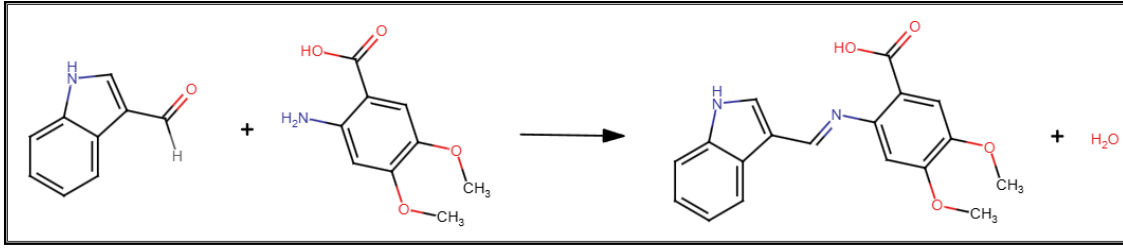
20 mL etil alkolde çözünmüş 0,200 g ($1,01 \times 10^{-3}$ mol) 3-amino-1,2,4-triazol-5-tiyol üzerine 10 mL etil alkolde çözünmüş 0,196 g ($1,01 \times 10^{-3}$ mol) 4-dietilamino salisilaldehit çözeltisi ilave edildi. 1 hafta boyunca 55 °C’de geri soğutucu altında karıştırılırken turuncu renkli çözelti oluşumu gözlemlendi. Çözelti derin dondurucuda 1 hafta bekletildi, kristaller süzüldü ve oda koşullarında kurutuldu. Daha sonra etil alkolden yeniden kristallendirildi, etilalkol ile yıkandı, çözücüsünü ve nemini uzaklaştırmak için 60 °C de etüvde 2 gün boyunca bekletildi. $C_{20}H_{24}N_2O_5$ (MA: 372,3 g/mol), Verim: %68, e.n: 245-250°C



Şekil 3.11. ABAS-4-dietilASA sentez yöntemi

3.3.5. 2-(((1H-indol-3-yl)metilen)amino)-4,5-dimetoksibenzoikasit sentezi

20 mL etil alkolde çözünmüş 0,200 g ($1,01 \times 10^{-3}$ mol) 3-amino-1,2,4-triazol-5-tiyol üzerine 10 mL etil alkolde çözünmüş 0,147 g ($1,01 \times 10^{-3}$ mol) 3-indol çözeltisi ilave edildi. 1 hafta boyunca 55 °C’de geri soğutucu altında karıştırılırken sarı renkli çözelti oluşumu gözlemlendi. Çözelti derin dondurucuda 1 hafta bekletildi, kristaller süzüldü ve oda koşullarında kurutuldu. Daha sonra etil alkolden yeniden kristallendirildi, etilalkol ile yıkandı, çözücüsünü ve nemini uzaklaştırmak için 60 °C de etüvde 2 gün boyunca bekletildi. $C_{18}H_{16}N_2O_4$ (MA: 324,2 g/mol), Verim: %67, e.n: 275-278°C



Şekil 3.12. ABAS-3-indol sentez yöntemi

3.4. Teorik Hesaplamalar

Son yıllarda, hesaplamalı yöntemler sayesinde moleküler seviyedeki davranışlar deney yapılmadan tahmin edilebilmektedir. YFT, ab-initio, moleküler mekanik ve bazı yarı-deneysel yöntemler eczacılık, farmakoloji ve malzeme mühendisliği alanlarında moleküler özelliklerinin araştırılmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Hesaplamalı kimyada, çok büyük moleküllerin enerji değerlerinin ve elektronik özelliklerinin hesaplanmasında yoğunluk fonksiyon teorisi (YFT) en çok tercih edilen yöntemlerden birisidir. YFT hesaplamalarında Gaussian 09 programı kullanılmaktadır. Öncelikle, çalışılan moleküllerin YFT kullanılarak optimizasyonu yapılarak en düşük enerjili ve kararlılığı en yüksek olan 3D yapısı elde edilir, sonrasında sınır orbitallerinin (FMOs) enerjileri ve global kimyasal aktivite parametreleri belirlenerek moleküllerin elektronik özellikleri, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları çizilerek elektrofilik ve nükleofilik yatkınlık bölgeleri gibi birçok bilgiye ulaşılabilmektedir. Bu bağlamda, elektrofilik merkezli yük transfer etkileşimleri, DNA bazları ile çalışılan moleküllerinin elektrofilik ve nükleofilik doğasının belirlenmesini sağlayabilmektedir (Demircioğlu, 2019).

Bu çalışmada, ATT ve ABAS aminlerinden türetilen Schiff bazlarına ait teorik hesaplamalarda Yoğunluk Fonksiyon Teorisi (YFT) kullanılarak Becke-tipi 3- parametrelili Lee-Yang-Parr modeli B3LYP ve 6-31+G(d,p) temel seti uygulandı. Öncelikle, geometri optimizasyonu ile molekülün minimum enerjili en kararlı yapısı tespit edildi. Bileşiklerin sınır moleküler orbital (FMOs: HOMO ve LUMO) şekilleri ve enerji düzeyleri aynı temel set ile belirlendi. Sınır orbital (HOMO ve LUMO) enerjileri kullanılarak Global kimyasal aktivite parametreleri olarak da bilinen elektronegatiflik (χ), kimyasal potansiyel (μ), sertlik (η), yumuşaklık (S) ve elektrofilik indeks (ω)'in değerleri elde edildi. Global kimyasal aktivite parametreleri için gerekli hesaplamalar şöyledir: İyonlaşma enerjisi, $I=-E_{\text{HOMO}}$; elektron ilgisi, $A=-E_{\text{LUMO}}$; elektronegatiflik, $\chi=(I+A)/2$; kimyasal potansiyel, $\mu=-(I+A)/2$;

sertlik, $\eta=(I-A)/2$; elektrofilik indeks, $w=\mu^2/(2\eta)$. Ayrıca, bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları çizilerek yüzeylerdeki kırmızı renkli en negatif bölgeler elektrofilik reaksiyonları tanımlarken, mavi-yeşil renkli en pozitif bölgeler de nükleofilik baskın bölgeleri göstermektedir (Demircioğlu, 2019).

3.2. *In vitro* Antimikrobiyal Duyarlılık Testi

Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* duyarlılık testi “Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)” rehberinde bakteri ve mantarlar için önerilen buyyon mikrodilüsyon (BMD) yöntemine göre yapıldı. Deneyde Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984), Gram-negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) bakteri ve mantar (*Candida albicans* ATCC 10231) kökenleri kullanıldı. Bakteri ve mantar süspansiyonlarının final konsantrasyonları 5×10^5 bakteri/ml ve $0,5 \times 10^3$ mantar/ml olarak hazırlanmıştır. Steril 96 kuyucuklu düz-tabanlı plaklar kullanılmıştır. Bakteriler için bütün kuyucuklara 100’er µl Mueller Hinton sıvı (MHB) ve maya mantarı için de RPMI-1640 besiyerleri eklenmiştir. Bileşiklerin 10-0,02 µg/ml arasında seri sulandırımı yapılmıştır. Hazırlanan bakteri ve mantar süspansiyonları negatif kontrol kuyucukları hariç 10’er µl bütün kuyucuklara eklenmiştir. Plaklarda sadece bakteri/mantar süspansiyonu ve besiyeri içeren kuyucuk pozitif kontrol, sadece besiyeri içeren kuyucuklar da negatif kontrol olarak belirlenmiştir. Mikroplaklar 37°C’de 24-48 saat inkübe edilmiş ve mikrobiyal üremenin varlığı veya inhibisyonu görsel olarak belirlenmiştir. Daha sonra her köken için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK= mikroorganizmaların üremelerini durduran en düşük ilaç konsantrasyonu) değerleri belirlenmiştir. Deneyde referans ilaç olarak bakteriler için Sülfisoksazol ve Sülfometaksazol ilaçları ve maya için de Flukonazol kullanılmıştır.

Bakteri ve maya biyofilm oluşumu, Aydın M ve ark. tarafından tarif edildiği gibi bazı modifikasyonlarla 96 kuyuklu düz tabanlı mikroplakalarda gerçekleştirilmiştir. İzolatlar %5 koyun kanlı agar ve sabouraud dextrose agar (SDA) besiyerinde 37°C’de 24-48 saat üredikten sonra RPMI-1640 ve MHB besiyerlerinde 0.5 McFarland olacak şekilde maya ve bakteri süspansiyonları ayrı ayrı hazırlanmıştır. Süspansiyonlar bir gece boyunca 35°C’de 180 rpm’de dönen bir çalkalayıcı üzerinde inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda 5 dakika 3000xg’de 15°C’de santrifüj yapılarak toplanan hücre kültürleri iki kez fosfat tamponu (PBS)

ile yıkanmıştır. Yıkanan hücrelerden RPMI-1640 ve MHB besiyerlerinde 1×10^6 hücre/ml'lik maya ve bakteri süspansiyonları hazırlanmıştır.

Biyofilm oluşumu için 200 µl hücre süspansiyonu düz tabanlı 96 kuyucuklu mikropklara üç tekrarlı olmak üzere aktarılmıştır. Hücrelerin kuyucuk yüzeyine yapışabilmesi için mikropklar, 37°C'de 2 saat 80 rpm'de inkübe edilmiştir. Bağlanma aşamasından sonra her bir kuyucuğa 200 µl taze RPMI 1640 ve MHB besiyeri eklenecek ve mikropklar 37°C'de 72 saat 80 rpm'de çalkalanarak inkübe edilmiştir. Negatif kontrol olarak her mikropğun son üç kuyucuğuna sadece RPMI-1640 besiyeri eklenmiştir.

Biyofilm oluşumundan sonra her kuyucuk iki kez 200 µl PBS ile yıkanmıştır. Yıkanan biyofilmlerin üzerine 50µl 5mg/ml konsantrasyonunda MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) solüsyonu eklenmiştir. Plaklar 37°C'de 2 saat boyunca karanlıkta inkübe edilmiştir. Süre sonunda 570 nm'de OD'ler ölçülmüştür. Negatif kontrollerin absorbans değerleri test kuyucuklarının değerlerinden çıkarılmıştır. İzolatların biyofilm oluşturma yetenekleri Stepanović ve ark. tarafından belirlenen sınıflandırmaya göre yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre OD değeri negatif kontrolün altında olan suşlar biyofilm negatif, üzerinde olan suşlar ise biyofilm pozitif olarak kabul edilmiştir. OD değeri negatif kontrol ile negatif kontrolün 2 katı arasında olanlar zayıf (+), 2-4 katı arasında olanlar orta (++) ve 4 katı üzerinde olanlar ise güçlü biyofilm (+++) olarak değerlendirilmiştir.

Bileşiklerin antibiyofilm aktivite özellikleri 96 kuyucuklu düz tabanlı plakta araştırılmıştır. Her bileşikten hazırlanan farklı konsantrasyonlar (1x, 2x ve 4xMİK) test edilmiştir. Bu konsantrasyonlar, antimikrobiyal aktivite deneyinden elde edilen MİK değerlerinden hesaplanarak belirlenmiştir. Bir gecelik inkübasyon ile sıvı besiyerinde üretilmiş olan ve yukarıda belirtilen bakteri ve maya kökenlerinin MHB ve RPMI 1640 besiyerinde 0,5 McFarland süspansiyonları hazırlanmıştır. Düz tabanlı 96'lı plağın her kuyucuğuna 200 µl hazırlanan bakteri ve maya süspansiyonlar eklenmiştir. 37°C'de 24-48 saat çalkalayıcı inkübatöre kaldırılmıştır. İnkübasyondan sonra bağlanmayan hücreleri uzaklaştırmak amacıyla mikropklar 3 defa PBS ile yıkandıktan sonra kurumaya bırakılmıştır. Her kuyucuğa, hazırlanan konsantrasyonlardan 100µl eklenerek 37°C'de 24 saat çalkalayıcıda inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra mikropklar 3 defa PBS ile yıkanarak her kuyucuğa 50 µl MTT (5 mg/ml) solüsyonu eklenmiştir. Plaklar 37°C'de 5 saat boyunca karanlıkta inkübe edilmiştir. Daha sonra süpernatantlar atılacak ve her kuyucuğa 100 µl Dimetil

sülfoksit (DMSO) eklenmiştir. Plaklar 37°C’de 10 dk çalkalayıcıda inkübe edilmiş ve biyofilmin absorbansı 570 nm’de ölçülmüştür. Biyofilm İnhibisyon Oranı (Bİ)= $[1 - OD_{570nm} (\text{örnek}) / OD_{570nm} (\text{pozitif kontrol})] \times 100$ formülü kullanılarak hesaplanmış ve her bileşiğin farklı konsantrasyonlardaki antibiyofilm aktivitesi bu yöntemle değerlendirilmiştir (Liu Y,2021).





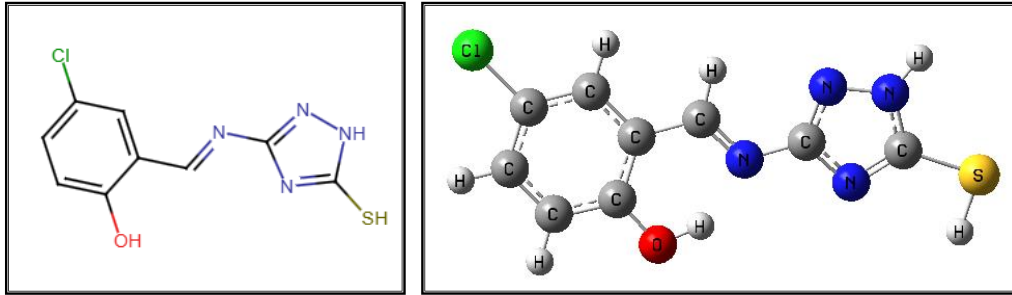
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI

Bu bölümde, ATT ve ABAS aminlerinden türetilen yeni Schiff bazlarının spektroskopik verileri (^1H -NMR, ^{13}C -NMR/APT ve FT-IR spektrumları) değerlendirilerek muhtemel yapıları öngörülmüştür. Schiff bazlarının en düşük enerjili kararlı konformasyonları Gaussian 09 programı kullanılarak Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (YFT) metodu ile B3LYP/631+G(d,p) temel seti ile elde edilmiştir. Optimize moleküler yapıların sınır moleküler orbitallerinin (FMOs: HOMO ve LUMO) enerji düzeyleri, enerji band aralıkları ve Global diskriptörler (elektronegatiflik (χ), kimyasal potansiyel (μ), sertlik (η), yumuşaklık (S) ve elektrofilik indeks (ω)) aynı temel set kullanılarak hesaplanmıştır.

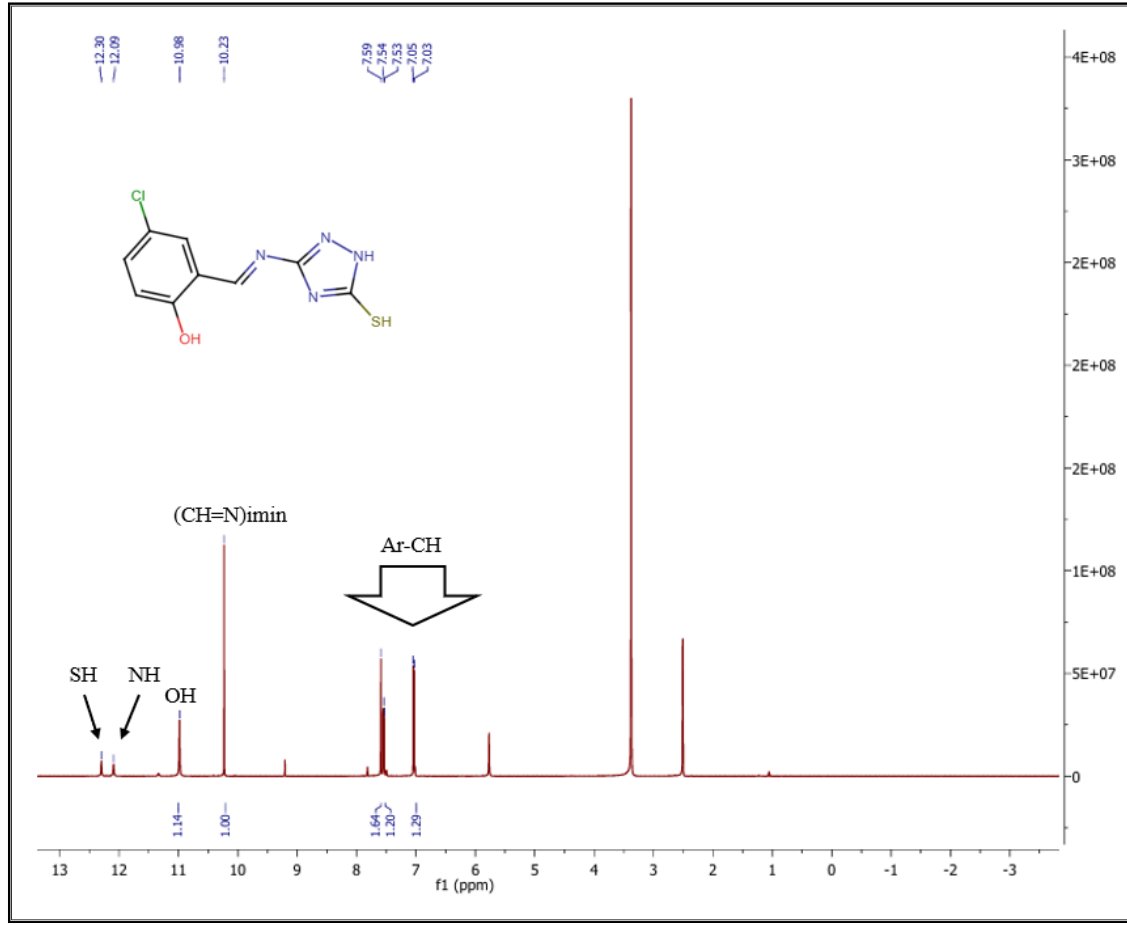
4.1. Sentezlenen Schiff Bazlarının Yapı Tayini

Bu çalışmada, ATT ve ABAS maddelerinden çıkarak 6 adet yeni Schiff bazları sentezlenmiştir. Yapıları, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR/APT ve FT-IR spektrofotometrik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

4.1.1. 4-kloro-2((3-merkaptotriazol-5-il)imino)fenol



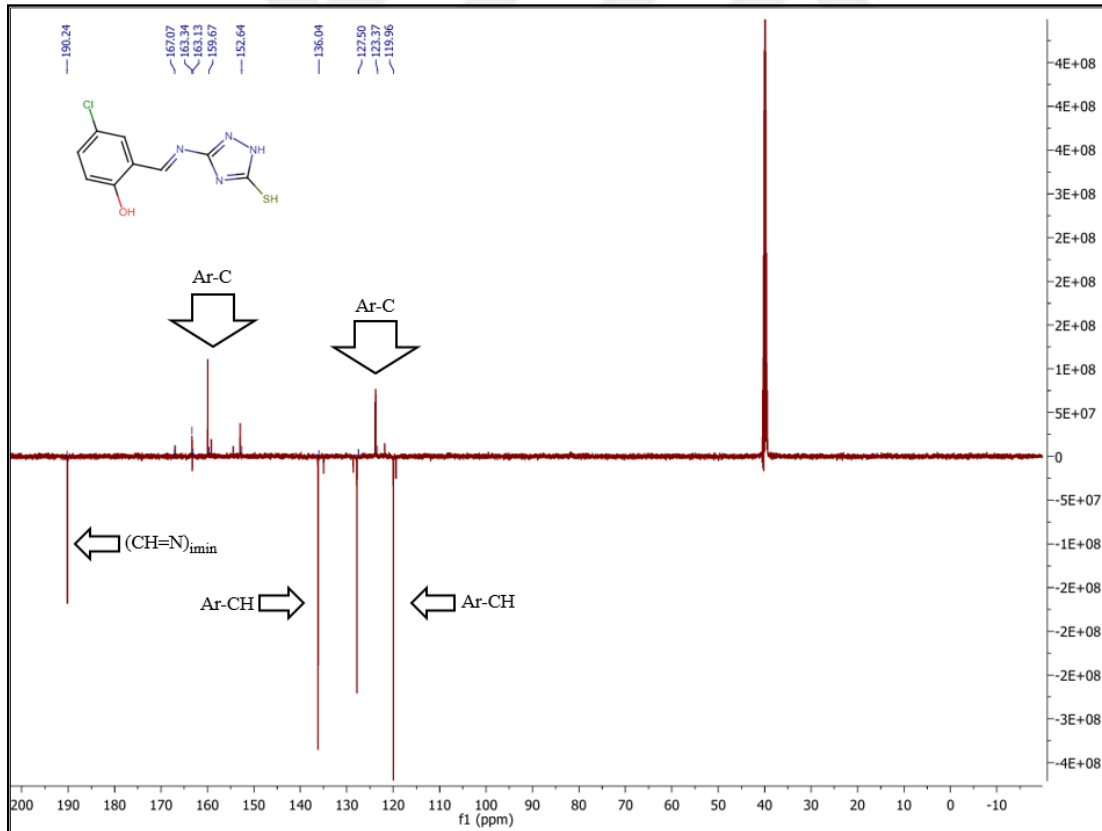
Şekil 4.1. ATT-5-ClSA bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

¹H-NMR spektrum yorumuŞekil 4.2. ATT-5-ClSA bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

ATT'nin 5-ClSA ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.2'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1'de verilmiştir. 12,32 ppm de gözlenen tekli pik ATT kısmındaki triazol halkasına bağlı SH protonuna ve 12,11 ppm de gözlenen tekli pik ATT kısmındaki triazol halkasındaki NH protonuna aittir. 11 ppm de tekli pik 5-ClSA kısmındaki halkaya bağlı olan OH protonuna aittir. 10,23 ppm de gözlenen pik imin karbonuna bağlı protona aittir. 7,46-7,01 ppm arasında görülen çoklu pikler aromatik halkada bulunan protonlara aittir. 3,44 ppm ve 2,51 ppm de gözlenen tekli pikler çözücü olarak kullanılan DMSO-d₆ ya aittir.

Çizelge 4.1. ^1H -NMR spektroskopik verileri

İşaretleme	ATT-5ClSA	ATT-4-dietilASA	ATT-3-indol
SH	12,32	12,28	12,34
OH	11	11,26	-
NH	12,11 (br, 1H)	12,06	12,29
CH=N	10,23	9,61	9,97
Ar-H	7,46-7,01	7,43-6,01	8-7
CH ₂ -N	-	3,43-3,34	-
CH ₃	-	1,13-1,10	-
İşaretleme	ABAS-5ClSA	ABAS-4-dietilASA	ABAS-3-indol
OH	13,10	-	13,10
NH	-	-	9,93
CH=N	8,92	8,77	9,18
Ar-H	7,70-6,98	7,53-6,40	8,31-7,33
O-CH ₃	3,92,3,84	3,92, 381	3,96, 3,85
CH ₂ -N	-	3,45	-
CH ₃	-	1,14	-

 ^{13}C -APT spektrum yorumuŞekil 4.3. ATT-5-ClSA bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

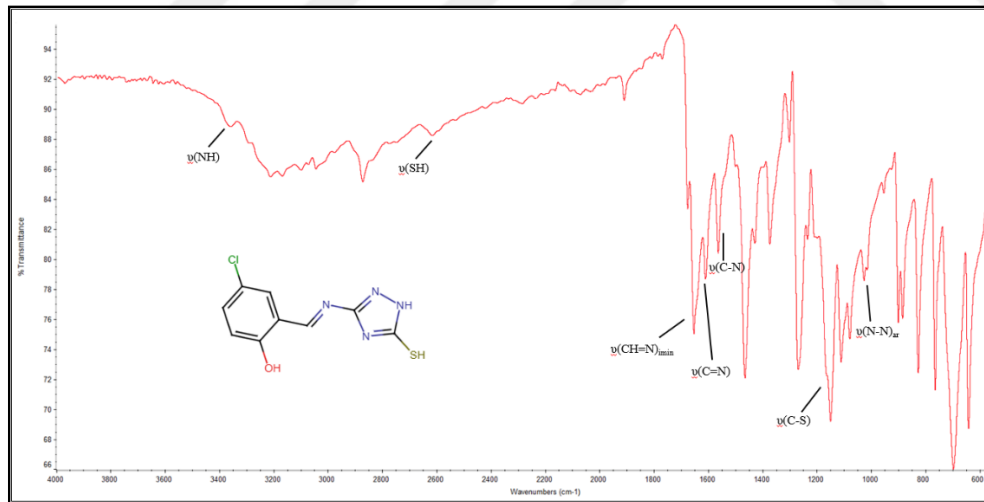
ATT ve 5-ClSA yapılarının katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının imin (C=N) karbonuna ait pik 190 ppm de gözlenmiştir. Triazol ve fenil halkalarındaki aromatik C

karbonlarına ait pikler 167-123 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. Triazol ve fenil halkalarındaki aromatik CH karbonlarına ait pikler ise 136-120 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir.

Çizelge 4.2. ^{13}C -NMR spektroskopik verileri

İşaretleme	ATT-5ClSA	ATT-4-dietilASA	ATT-3-indol
<u>CH=N</u> (imin)	190	194	185,45
Ar(<u>CH</u>)	136-120	134-96	139-113
Ar(C)	167-123	166-111	163-119
<u>CH</u> ₂	-	44,48	-
<u>CH</u> ₃	-	12,56	-
İşaretleme	ABAS-5ClSA	ABAS-4-dietilASA	ABAS-3-indol
<u>CH=N</u> (imin)	190,25	191,12	185,71
<u>C=O</u>	169,71	-	-
Ar(<u>CH</u>)	135,82-99,35	133,90-96,03	124-100
Ar(C)	159,44-101,09	169,57-146,52	169,70-114
<u>CH</u> ₂	-	-	-
<u>CH</u> ₃	-	-	-
O- <u>CH</u> ₃	56,10-55,43	56,53	56,49, 55,86

FT-IR spektrum yorumu



Şekil 4.4. ATT-5-ClSA bileşiğinin FT-IR Spektrumu

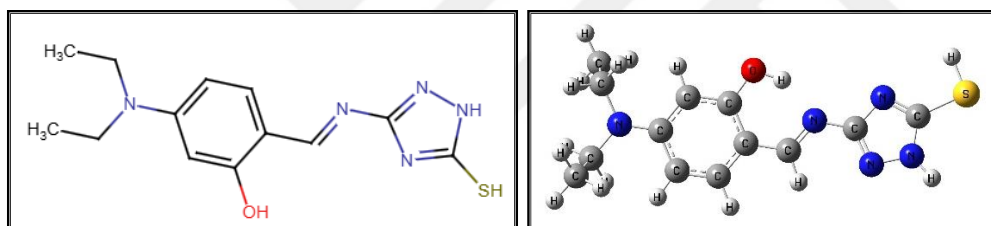
ATT-5-ClSA bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.4’de, seçilmiş titreşimler Çizelge 4.3’de verilmiştir. Spektrumda; $\nu(\text{NH})$ 3360 cm^{-1} de; Triazol halkasına bağlı -SH grubuna ait $\nu(\text{SH})$ 2617 cm^{-1} de gözlenmiştir. Triazol bileşiğinin aromatik aldehyitlerle katılma tepkimesiyle oluşan imin grubuna ait $\nu(\text{C=N})$ 1654 cm^{-1} de; $\nu(\text{C=N})$ 1611 cm^{-1} de; $\nu(\text{C-N})$ 1565 cm^{-1} de, $\nu(\text{C-S})$ 1151 cm^{-1} de, $\nu(\text{N-N})_{\text{ar}}$ 1027 cm^{-1} de gözlenmiştir.

Çizelge 4.3. Schiff bazlarının seçilmiş FT-IR titreşim frekansları (cm⁻¹)

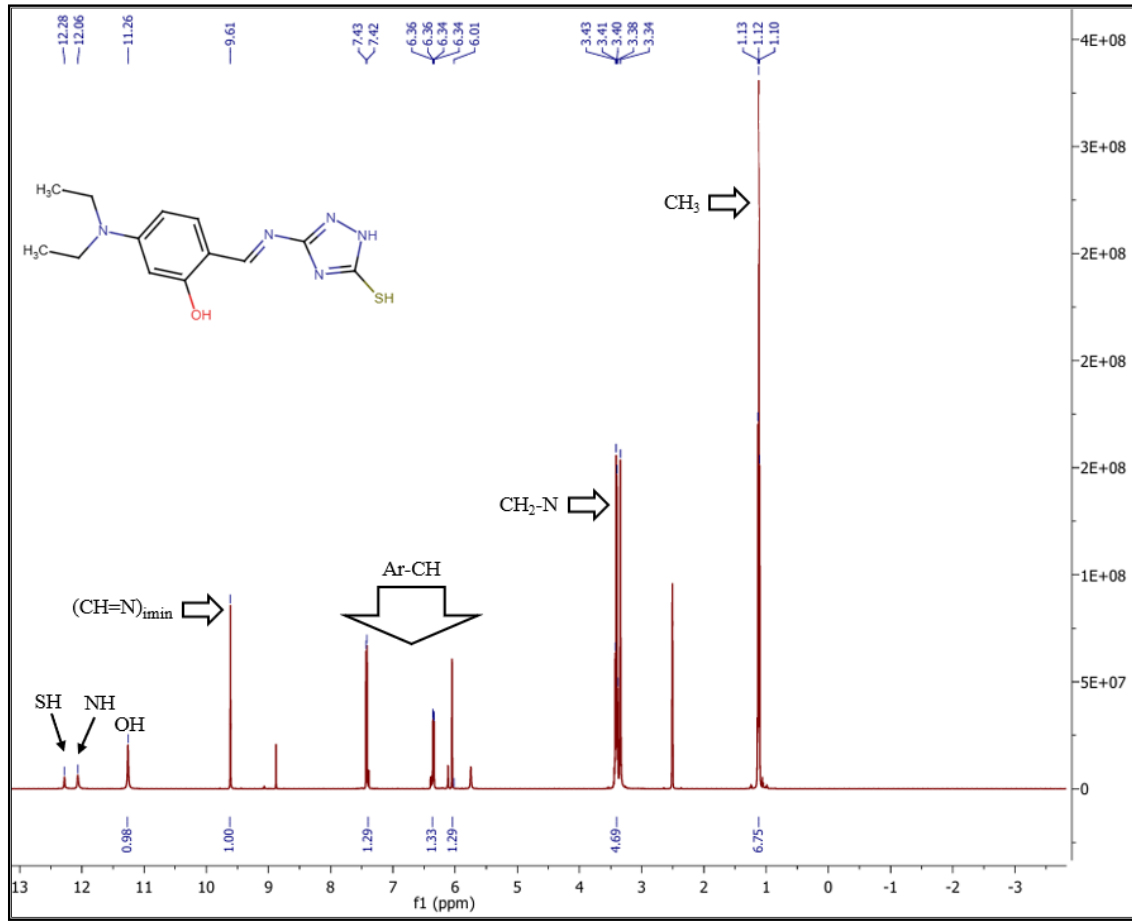
İşaretleme	ATT	ATT-5-ClSA	ATT-indol	ATT-4-dietilASA
$\nu(\text{NH})$	3375	3360	3373	3352
$\nu(\text{SH})$	2614	2617	2614	2612
$\nu(\text{N-N})_{\text{ar}}$	1029	1027	1028	1009
$\nu(\text{C=N})$	1634	1611	1612	1615
$\nu(\text{C-N})$	1547	1565	1574	1556
$\nu(\text{C-S})$	1139	1151	1149	1130
$\nu(\text{CH=N})_{\text{imin}}$	-	1654	1626	1634

İşaretleme	ABAS	ABAS-5-ClSA	ABAS-indol	ABAS-4-dietilASA
$\nu(\text{CH})_{\text{alif}}$	2958	2831	2834	2964
$\nu(\text{C=O})$	1646	1684	1649	1645
$\nu(\text{C-O})_{\text{metoksi}}$	1033	1027	1035	1039
$\nu(\text{C-N})$	1175	1160	1143	1143
$\nu(\text{CH})_{\text{ar}}$	3023	3080	3052	3072
$\nu(\text{CH=N})_{\text{imin}}$	-	1616	1624-1600	1630

4.1.2. 5-(Dietilamino)-2-(((3-merkaptotriazol-1H-1,2,4-triazol-5il)imino)metil)fenol

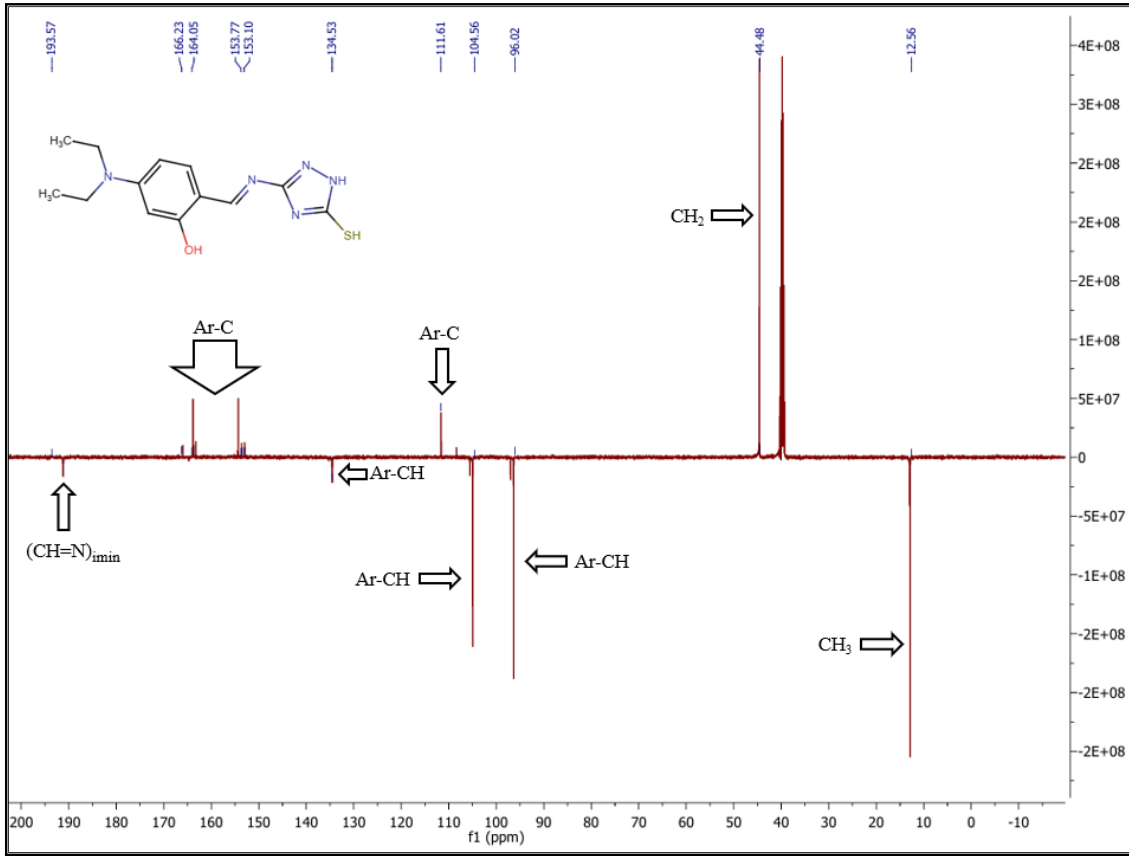


Şekil 4.5. ATT-4-dietilASA bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

^1H -NMR spektrum yorumuŞekil 4.6. ATT-4-dietilASA bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

ATT yapısının 4-dietilASA ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.6’da, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1’de verilmiştir. 12,28 ppm de gözlenen tekli pik ATT kısmındaki triazol halkasına bağlı SH protonuna ve 12,06 ppm de gözlenen tekli pik ATT kısmındaki triazol halkasındaki NH protonuna aittir. 11,26 ppm de tekli pik 4-dietilASA kısmındaki halkaya bağlı olan OH protonuna aittir. 9,61 ppm de gözlenen pik imin karbonuna bağlı protona aittir. 7,43-6,01 ppm arasında görülen çoklu pikler aromatik halkada(1H,d;1H,d;1H,s) bulunan protonlara aittir. 3,43-3,34 ppm arasında gözlenen pikler 4-dietilASA yapısındaki CH₂-N(4H,m) protonlarına aittir. 1,13-1,10 ppm arasında gözlenen pikler CH₃(6H,t) protonlarına aittir.

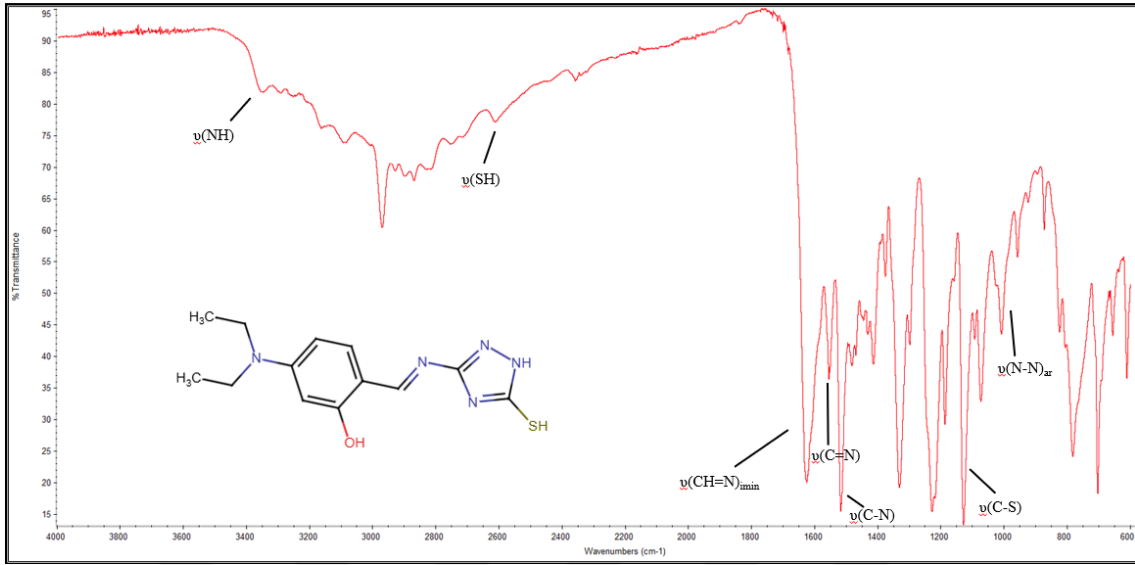
^{13}C -APT spektrum yorumu



Şekil 4.7. ATT-4-dietilASA bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

Bileşiğin ^{13}C -APT spektrumu Şekil 4.7’de verilmiştir. Karbon atomuna bağlı proton sayısına spektrum piklerinin pozitif veya negatif genlikte pik verdikleri görülür. ATT ve 4-dietilASA yapısının katılma tepkimesiyle oluşturduğu Schiff bazının imin ($\text{CH}=\text{N}$) karbonuna ait pik 194 ppm de negatif genlikte gözlenmiştir. Triazol ve fenil halkalarındaki aromatik C karbonlarına ait pikler 166-111 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. Triazol ve fenil halkalarındaki aromatik CH karbonlarına ait pikler ise 134-96 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. 4-dietilASA yapısındaki CH_2 karbonuna ait pik 44,48 ppm; CH_3 karbonuna ait pik ise 12,56 ppm de gözlenmiştir.

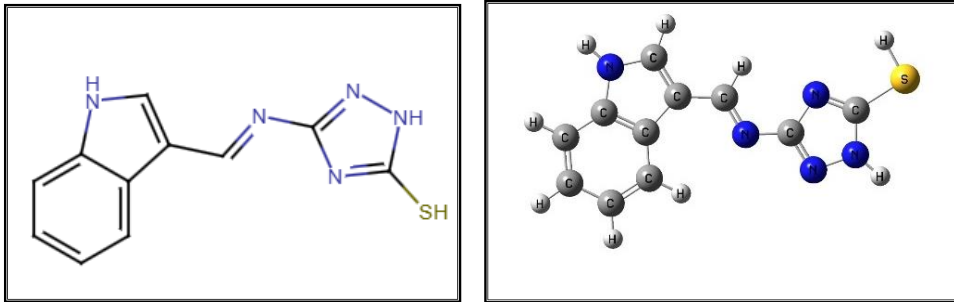
FT-IR spektrum yorumu



Şekil 4.8. ATT-4-dietilASA bileşiğinin FT-IR spektrumu

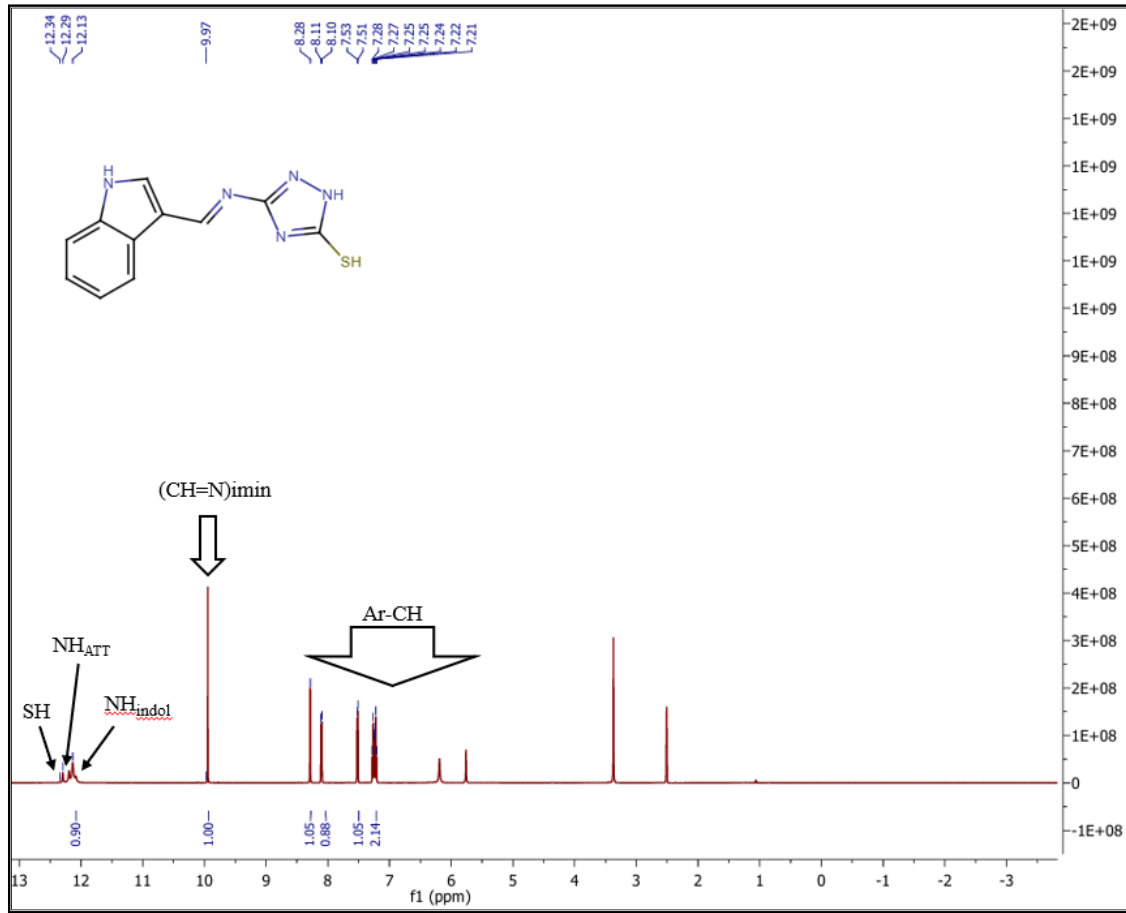
ATT-4-dietilASA bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.8’de, seçilmiş titreşimler Çizelge 4.3’de verilmiştir. Spektrumda; $\nu(\text{NH})$ 3352 cm^{-1} de; Triazol halkasına bağlı -SH grubuna ait $\nu(\text{SH})$ 2612 cm^{-1} de gözlenmiştir. Triazol bileşiğinin aromatik aldehytlerle katılma tepkimesiyle oluşan imin grubuna ait $\nu(\text{CH}=\text{N})$ 1634 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1615 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1556 cm^{-1} de, $\nu(\text{C}-\text{S})$ 1130 cm^{-1} de ve $\nu(\text{N}-\text{N})_{\text{ar}}$ 1009 cm^{-1} de gözlenmiştir.

4.1.3. 3-(((1H-indol-3il)metilen)amino)-1H-1,2,4-triazol-5-tiyol



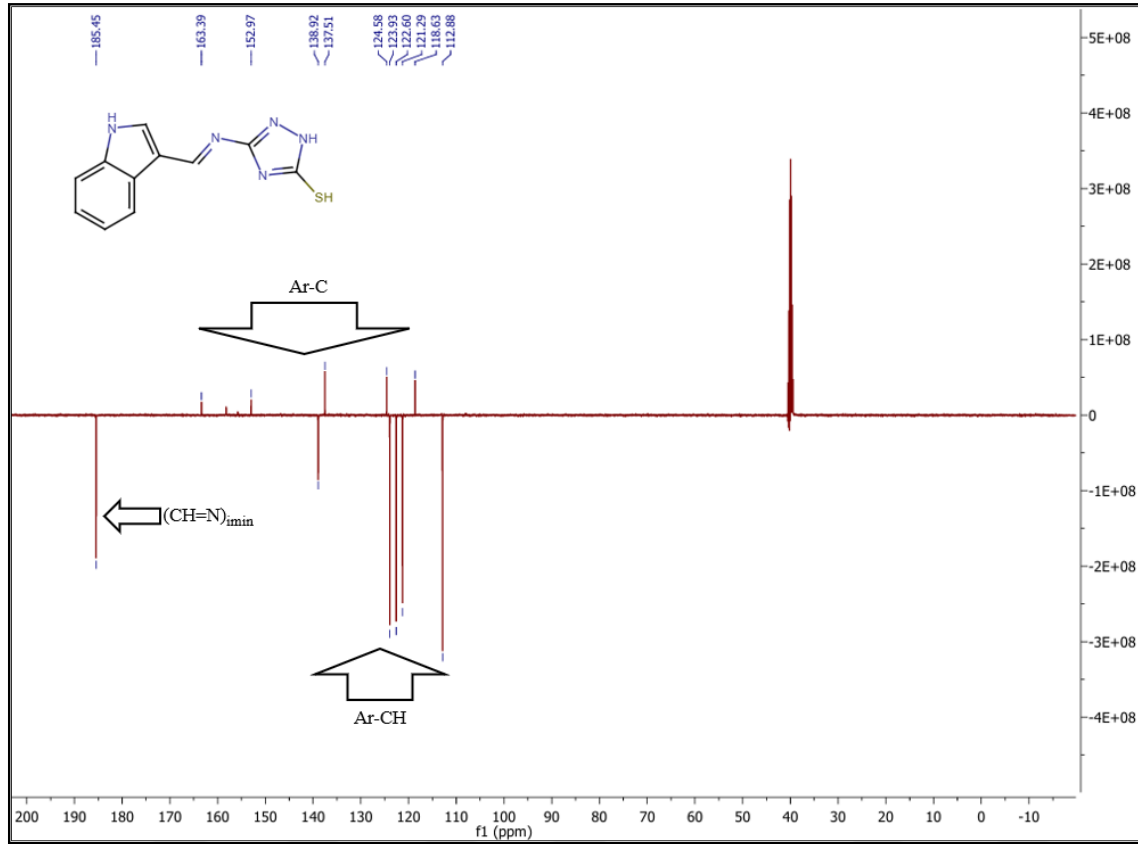
Şekil 4.9. ATT- 3-indol bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

^1H -NMR spektrum yorumu



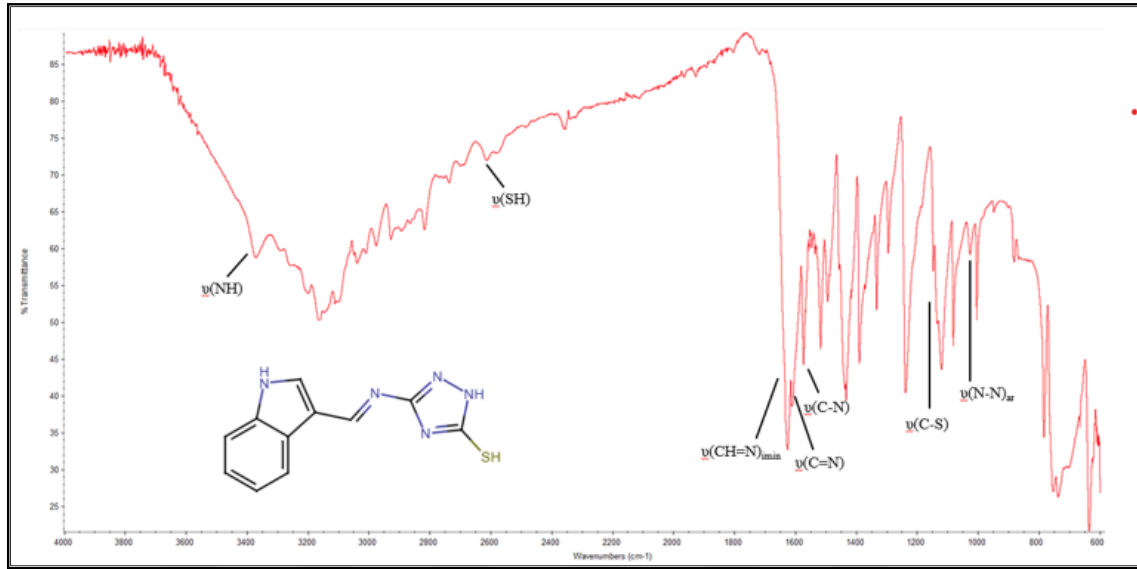
Şekil 4.10. ATT- 3-indol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

ATT yapısının 3-indol ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının DMSO-d₆ içindeki ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.10’da, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1’de verilmiştir. 12,34 ppm de gözlenen tekli pik ATT kısmındaki triazol halkasına bağlı SH protonuna ve 12,29 ppm de gözlenen tekli pik ATT kısmındaki triazol halkasındaki NH protonuna aittir. 12,13 ppm de tekli pik 3-indol halkasındaki NH protonuna aittir. 9,97 ppm de gözlenen pik imin karbonuna bağlı protona aittir. 8-7 ppm arasında görülen çoklu pikler aromatik halkada(1H,s;1H,d;1H,d;2H,m) bulunan protonlara aittir.

^{13}C -APT spektrum yorumuŞekil 4.11. ATT-3-indol bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

Bileşiğin ^{13}C -APT spektrumu Şekil 4.11’da verilmiştir. Karbon atomuna bağlı proton sayısına göre spektrum piklerinin pozitif veya negatif genlikte pik verdikleri görülür. ATT ve 3-indol yapısının katılma tepkimesiyle oluşturduğu Schiff bazının imin ($\text{CH}=\text{N}$) karbonuna ait pik 185,45 ppm de negatif genlikte gözlenmiştir. Triazol ve indol halkalarındaki aromatik C karbonlarına ait pikler 163-119 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. Triazol ve indol halkalarındaki aromatik CH karbonlarına ait pikler ise 139-113 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir.

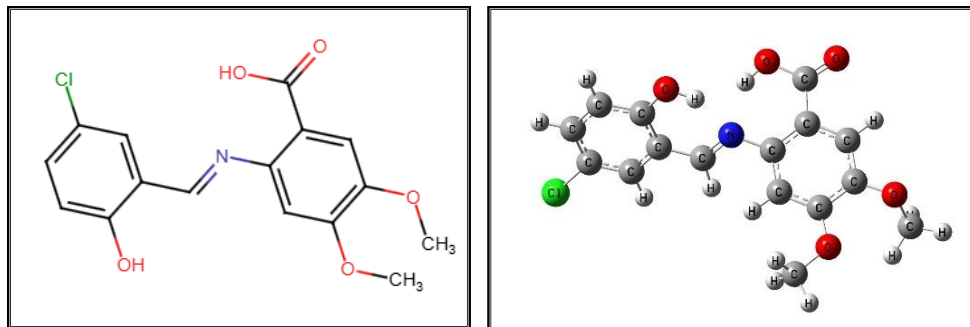
FT-IR spektrum yorumu



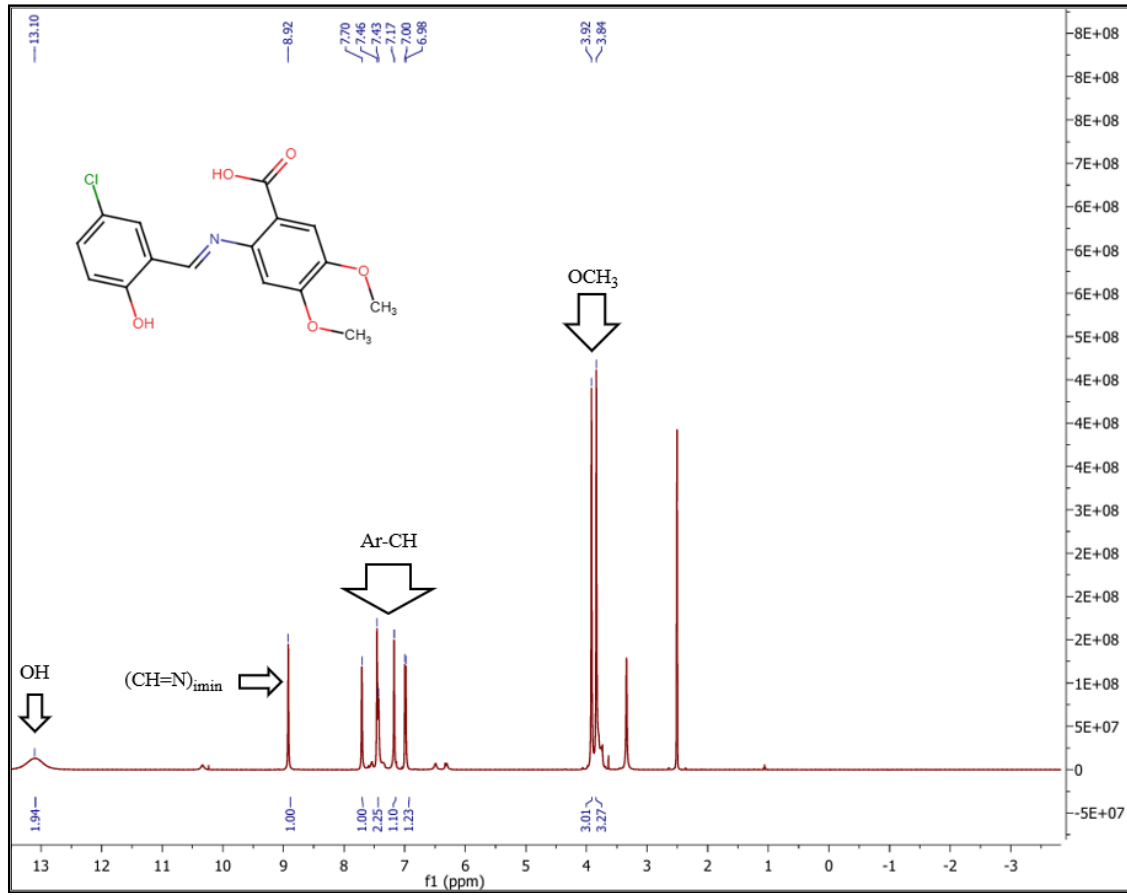
Şekil 4.12. ATT-3-indol bileşiğinin FT-IR spektrumu

ATT-3-İNDOL bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.12’de, seçilmiş titreşimler Çizelge 4.3’de verilmiştir. Spektrumda; $\nu(\text{NH})$ 3373 cm^{-1} de; Triazol halkasına bağlı -SH grubuna ait $\nu(\text{SH})$ 2614 cm^{-1} de gözlenmiştir. Triazol bileşiğinin aromatik aldehytlerle katılma tepkimesiyle oluşan imin grubuna ait $\nu(\text{CH}=\text{N})$ 1626 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1612 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1574 cm^{-1} de, $\nu(\text{C}-\text{S})$ 1149 cm^{-1} de ve $\nu(\text{N}-\text{N})_{\text{ar}}$ 1028 cm^{-1} de gözlenmiştir.

4.1.4. 2-((5-kloro-2hidroksibenziliden) amino)-4,5-dimetoksi benzoik asit

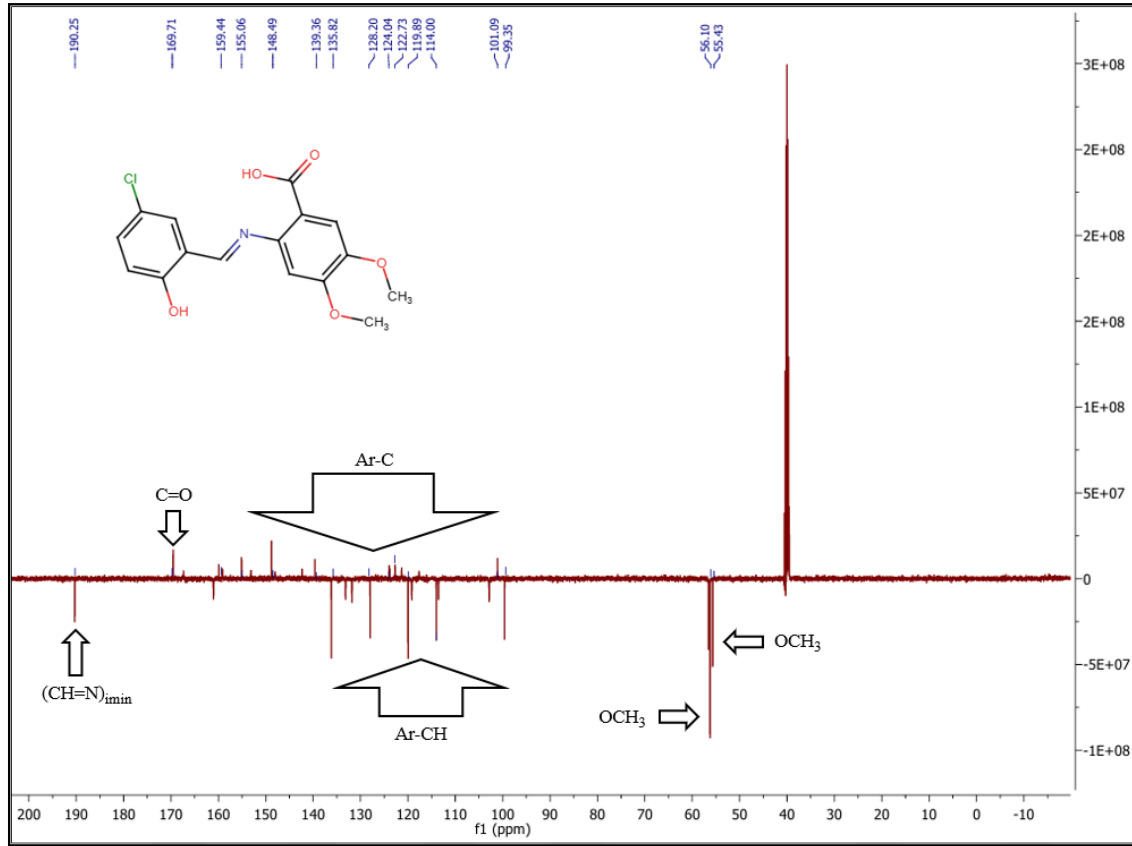


Şekil 4.13. ABAS-5-ClSA bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

^1H -NMR spektrum yorumuŞekil 4.14. ABAS-5-ClSA bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

ABAS yapısının 5-ClSA ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.14'te, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1'de verilmiştir. 13,10 ppm de gözlenen yayvan pik 5-ClSA kısmındaki fenil halkası ve ABAS yapısındaki karboksil grubuna bağlı OH(2H,br) protonlara aittir. 8,92 ppm de gözlenen pik imin karbonuna bağlı protona aittir. 7,70-6,98 ppm arasında görülen çoklu pikler aromatik halkada(1H,s;1H,s;1H,d;1H,s;1H,d) bulunan protonlara aittir. 3,92 ve 3,84 ppm de bulunan pikler ABAS yapısındaki OCH₃(3H,s) protonlarına aittir.

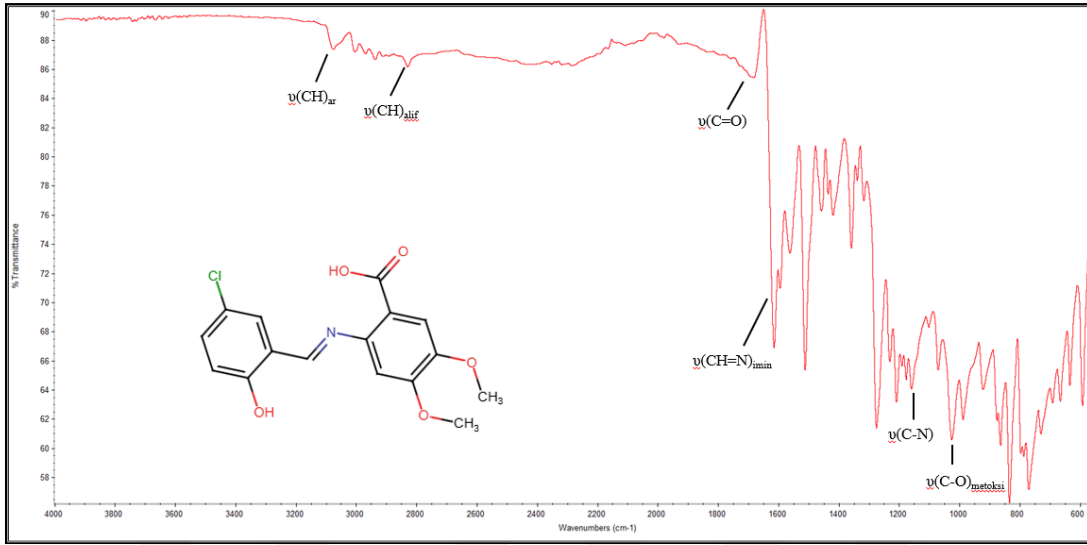
^{13}C -APT spektrum yorumu



Şekil 4.15. ABAS-5-ClSA bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

Bileşiğin ^{13}C -APT spektrumu Şekil 4.15'te verilmiştir. Karbon atomuna bağlı proton sayısına göre spektrum piklerinin pozitif veya negatif genlikte pik verdikleri görülür. ABAS ve 5-ClSA yapısının katılma tepkimesiyle oluşturduğu Schiff bazının imin ($\text{CH}=\text{N}$) karbonuna ait pik 190,25 ppm de negatif genlikte gözlenmiştir. ABAS yapısındaki karbonil grubuna ait pik 169,71 ppm de gözlenmiştir. Fenil halkarındaki aromatik C karbonlarına ait pikler 159,44-101,09 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. Fenil halkarındaki aromatik CH karbonlarına ait pikler ise 135,82-99,35 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. ABAS yapısındaki fenil halkasına bağlı OCH_3 pikleri ise 56,10 ve 55,43 ppm de gözlenmiştir.

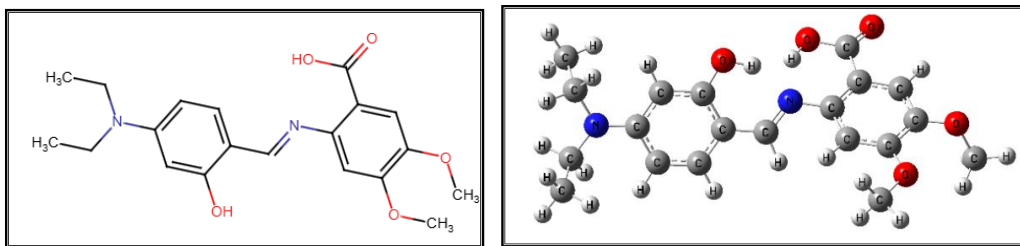
FT-IR spektrum yorumu



Şekil 4.16. ABAS-5-ClSA bileşiğinin FT-IR spektrumu

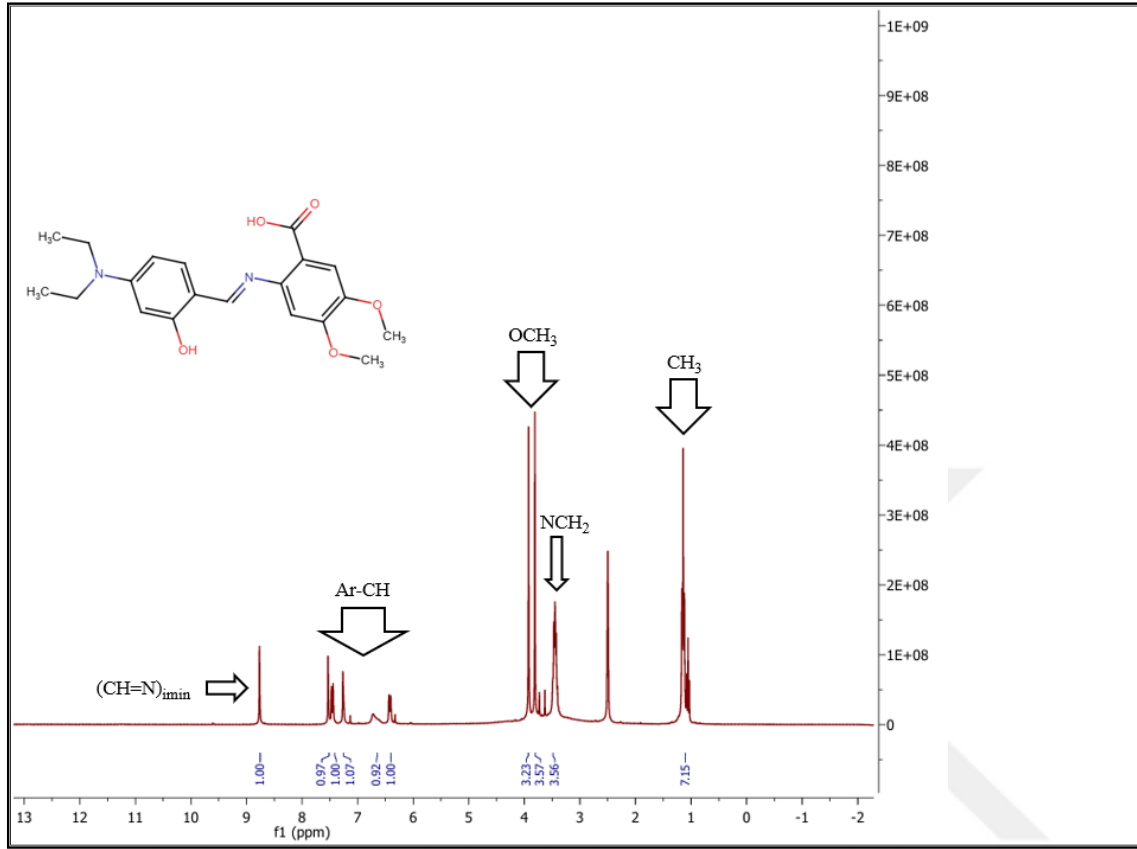
ABAS-5-ClSA bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.16’da, seçilmiş titreşimler Çizelge 4.3’de verilmiştir. Spektrumda; $\nu(\text{CH})_{\text{ar}}$ 3080 cm^{-1} de; $\nu(\text{CH})_{\text{alif}}$ 2831 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1684 cm^{-1} de gözlenmiştir. Aminoasit bileşiğinin aromatik aldehitlerle katılma tepkimesiyle oluşan imin grubuna ait $\nu(\text{CH}=\text{N})$ 1616 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1160 cm^{-1} de ve $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{metoksi}}$ 1027 cm^{-1} de gözlenmiştir.

4.1.5. 2-((4-(Dietilamino)-2-hidroksi benziliden)-4,5-dimetoksi benzoik asit



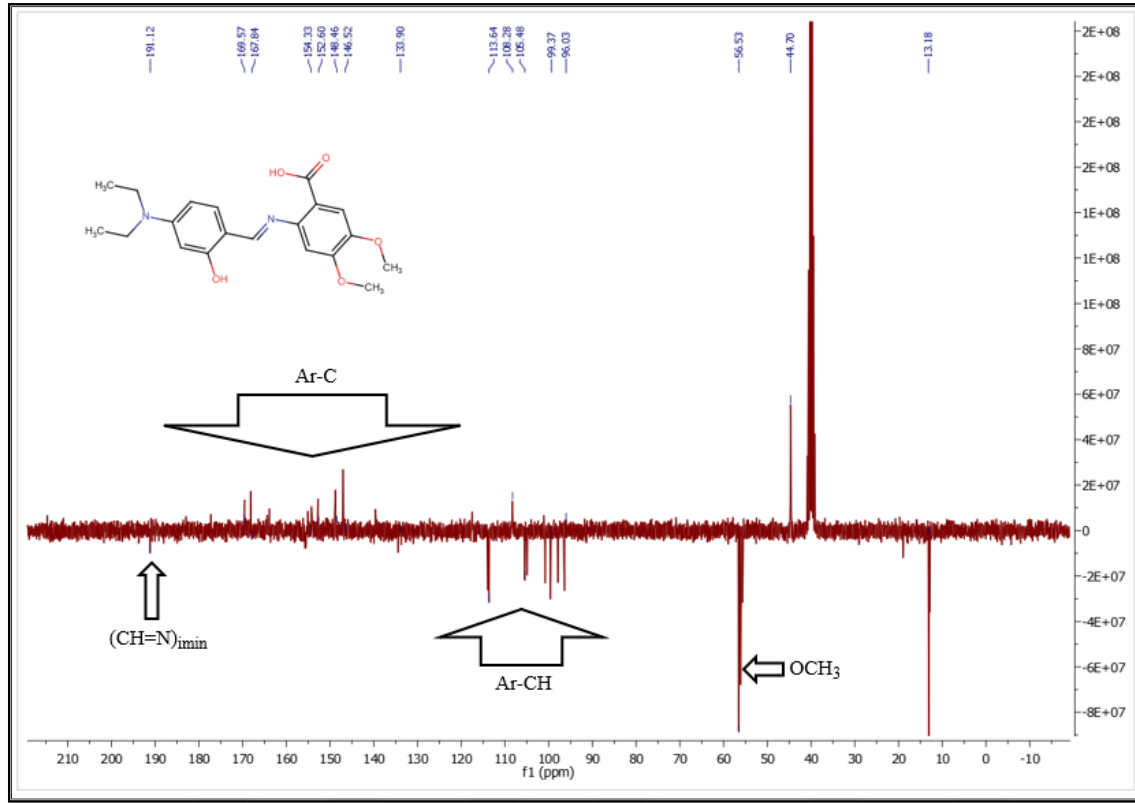
Şekil 4.17. ABAS - 4-dietilASA bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

¹H-NMR spektrum yorumu



Şekil 4.18. ABAS - 4-dietilASA bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

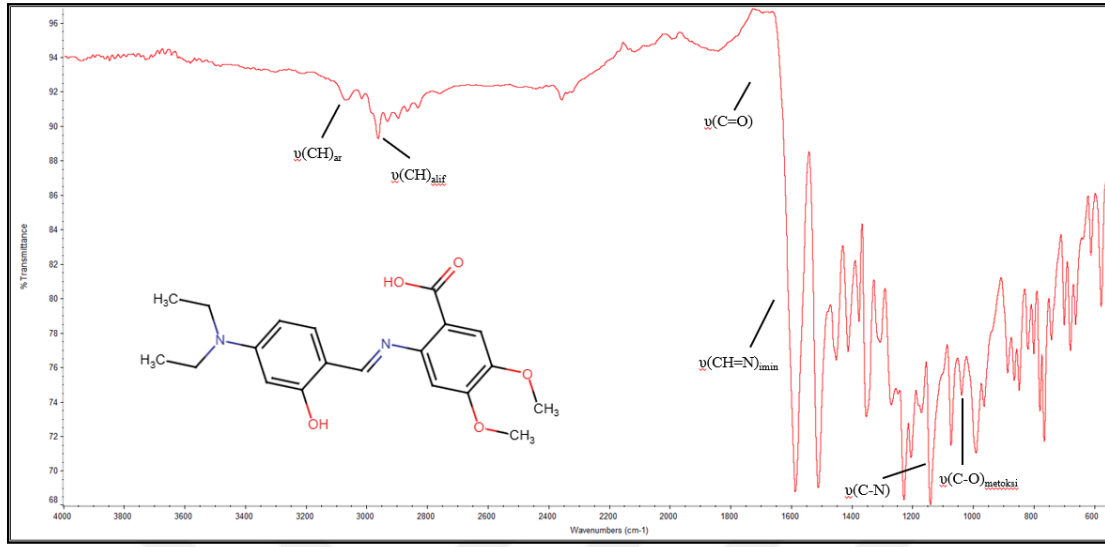
ABAS yapısının 4-dietilASA ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.18'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1'de verilmiştir. 8,77 ppm de gözlenen pik imin karbonuna bağlı protona aittir. 7,53-6,40 ppm arasında görülen çoklu pikler aromatik halkada(1H,s;1H,d;1H,s;1H,s;1H,d) bulunan protonlara aittir. 3,92 ve 3,81 ppm de gözlenen pikler ABAS yapısındaki OCH₃(3H,s) protonlarına aittir. 3,45 ppm de gözlenen pik 4-dietilASA yapısındaki NCH₂(4H,m) protonlarına aittir. 1,14 ppm de gözlenen pik ise 4-dietilASA yapısındaki CH₃(6H,t) protonlarına aittir.

^{13}C -APT spektrum yorumu

Şekil 4.19. ABAS - 4-dietylASA bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

ABAS-4-dietylASA bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu Şekil 4.19'te verilmiştir. Bileşikte gözlenen C pikleri Şekil 4.19 da, kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.2'de verilmiştir. ABAS ve 4-dietylASA yapısının katılma tepkimesiyle oluşturduğu Schiff bazının imin ($\text{CH}=\text{N}$) karbonuna ait pik en yüksek kimyasal kayma değeri ile 191,12 ppm'de gözlenmiştir. Fenil halkarındaki aromatik $-\text{C}$ karbonlarına ait pikler 169,57-146,52 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. Fenil halkarındaki aromatik $-\text{CH}$ karbonlarına ait pikler ise 133,90-96,03 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. ABAS yapısındaki fenil halkasına bağlı OCH_3 pikleri ise 56,53 ppm de gözlenmiştir.

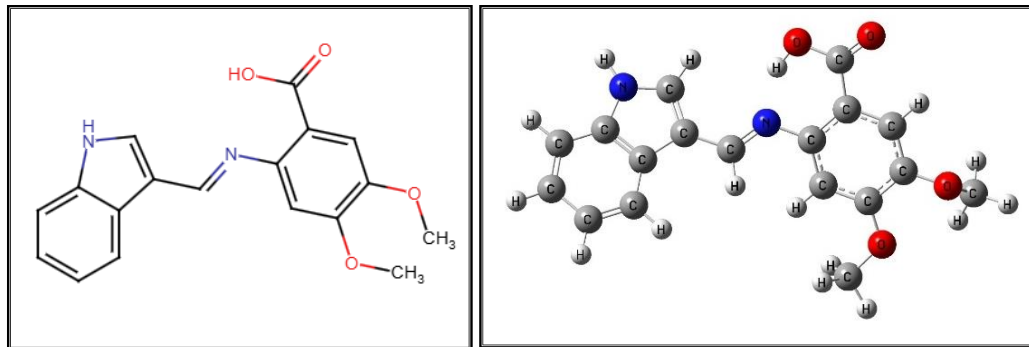
FT-IR spektrum yorumu



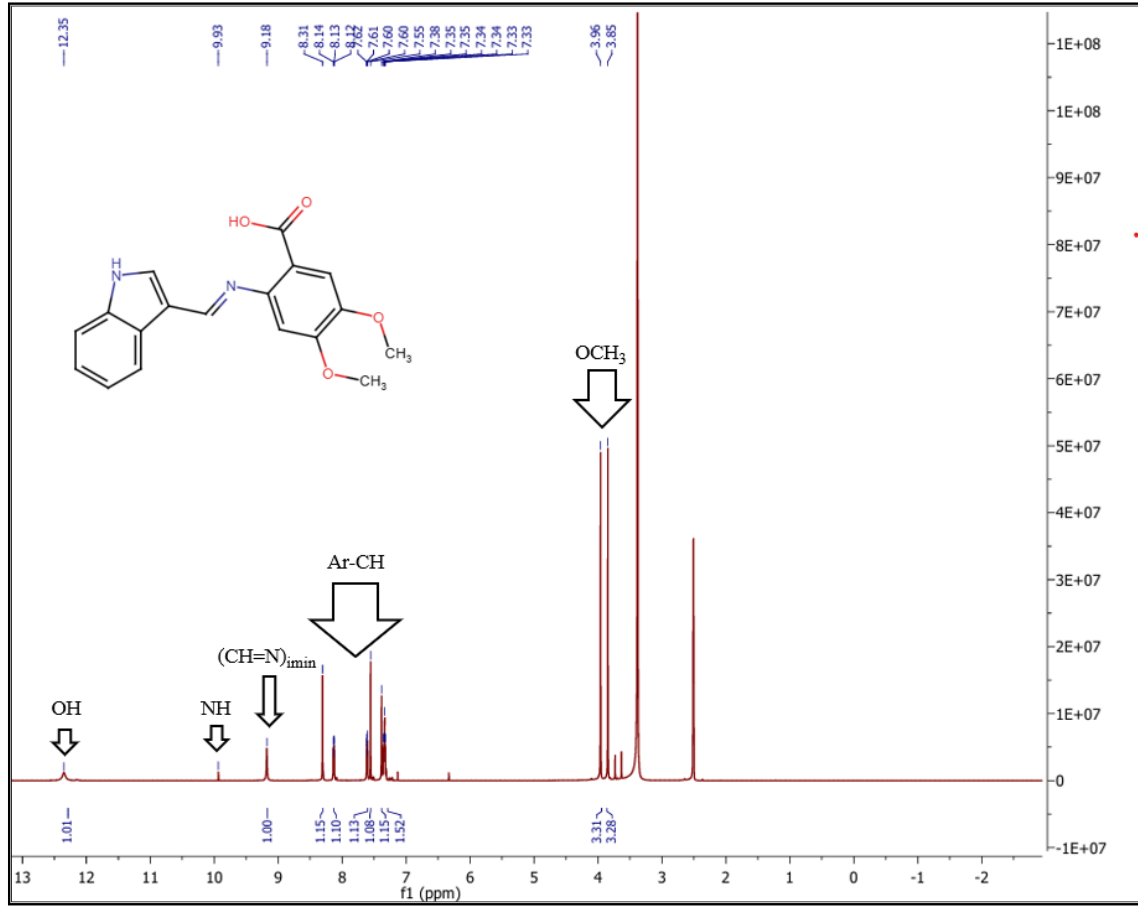
Şekil 4.20. ABAS-4-dietilASA bileşiğinin FT-IR spektrumu

ABAS-4-dietilASA bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.20’de, seçilmiş titreşimler Çizelge 4.3’de verilmiştir. Spektrumda; $\nu(\text{CH})_{\text{ar}}$ 3072 cm^{-1} de; $\nu(\text{CH})_{\text{alif}}$ 2964 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1684 cm^{-1} de gözlenmiştir. Aminoasit bileşiğinin aromatik aldehitlerle katılma tepkimesiyle oluşan imin grubuna ait $\nu(\text{CH}=\text{N})$ cm^{-1} de; $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1143 cm^{-1} de ve $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{metoksi}}$ 1039 cm^{-1} de gözlenmiştir.

4.1.6. 2-(((1H-indol-3-yl)metilen)amino)-4,5-dimetoksibenzoik asit

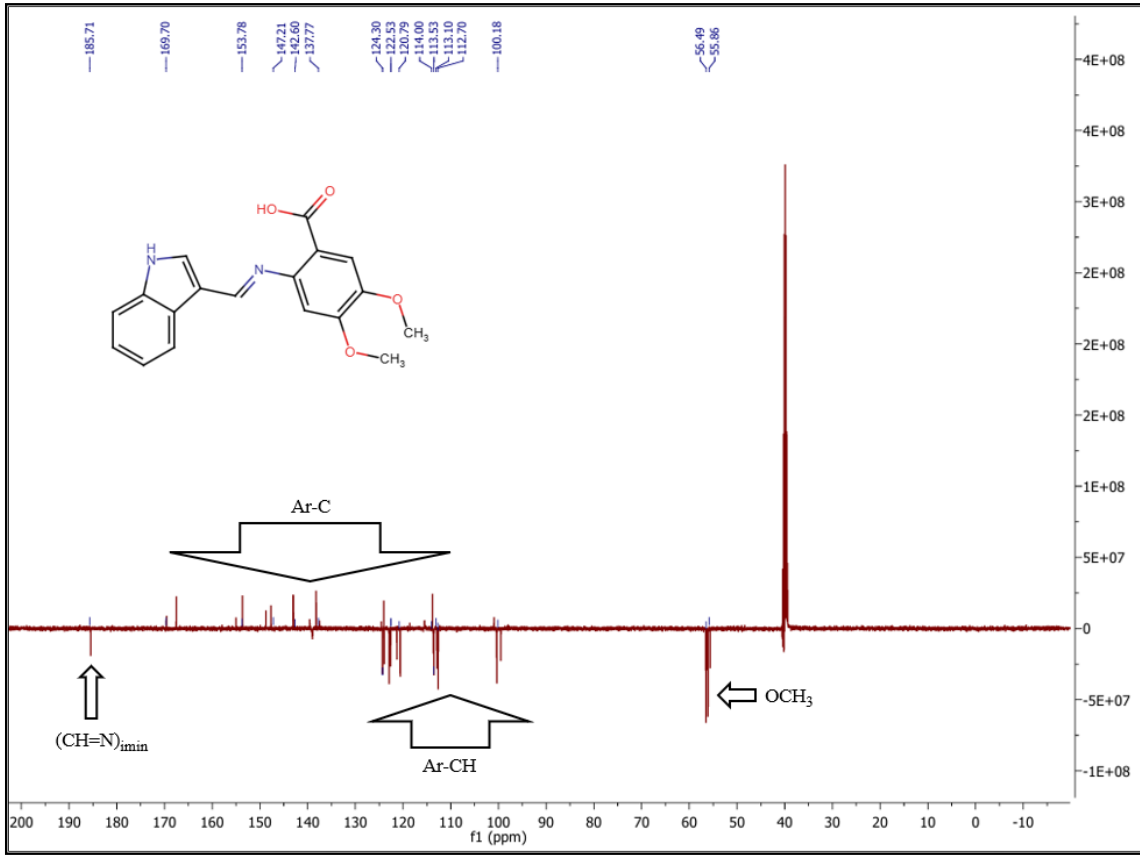


Şekil 4.21. ABAS-3-indol bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

^1H -NMR spektrum yorumuŞekil 4.22. ABAS-3-indol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

ABAS yapısının 3-indol ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.22’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1’de verilmiştir. 13,10 ppm de gözlenen yayvan pik ABAS kısmındaki karboksil grubuna bağlı olan OH(1H,br) protonuna aittir. 9,93 ppm de bulunan pik indol halkasında bulunan NH protonuna aittir. 9,18 ppm de gözlenen pik imin karbonuna bağlı protona aittir. 8,31-7,33 ppm arasında görülen çoklu pikler aromatik halkada(1H,s;1H,dd;1H,dd;1H,s;2H,m) bulunan protonlara aittir. 3,96 ve 3,85 ppm de bulunan pikler ABAS yapısındaki OCH₃(3H,s) protonlarına aittir.

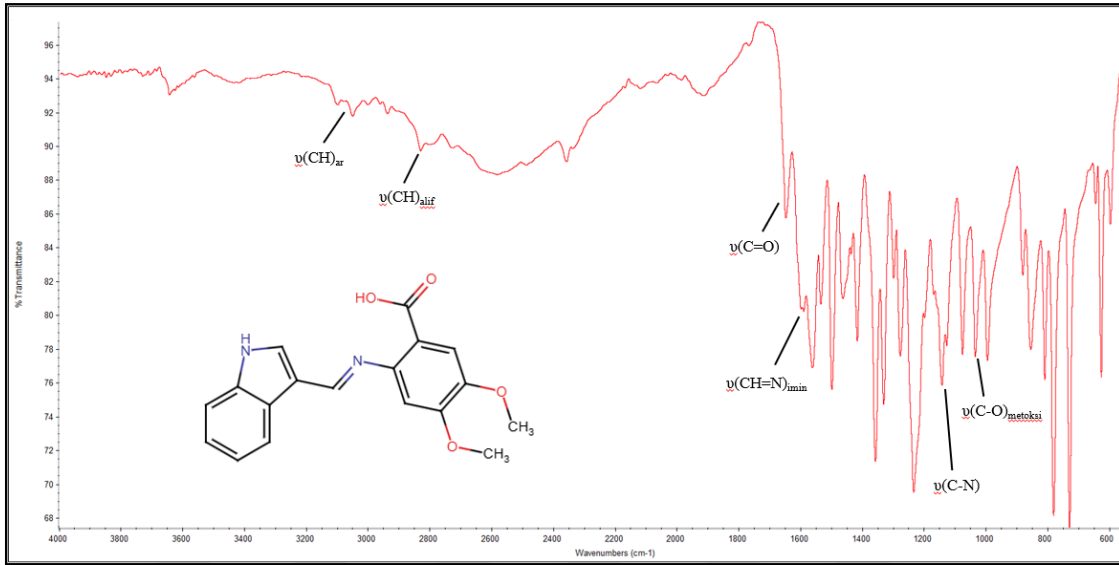
^{13}C -APT spektrum yorumu



Şekil 4.23. ABAS-3-indol bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

Bileşiğin ^{13}C -APT spektrumu Şekil 4.23'te verilmiştir. Karbon atomuna bağlı proton sayısına göre spektrum piklerinin pozitif veya negatif genlikte pik verdikleri görülür. ABAS ve 3-indol yapısının katılma tepkimesiyle oluşturduğu Schiff bazının imin ($\text{CH}=\text{N}$) karbonuna ait pik 185,71 ppm de negatif genlikte gözlenmiştir. Fenil ve indol halkalarındaki aromatik C karbonlarına ait pikler 169,70-114 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. Fenil ve indol halkalarındaki aromatik CH karbonlarına ait pikler ise 124-100 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. ABAS yapısındaki fenil halkasına bağlı OCH_3 pikleri ise 56,49 ve 55,86 ppm de gözlenmiştir.

FT-IR spektrum yorumu



Şekil 4.24. ABAS-3-indol bileşiğinin FT-IR spektrumu

ABAS-3-indol bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.24’de, seçilmiş titreşimler Çizelge 4.3’de verilmiştir. Spektrumda; $\nu(\text{CH})_{\text{ar}}$ 3052 cm^{-1} de; $\nu(\text{CH})_{\text{alif}}$ 2834 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1649 cm^{-1} de gözlenmiştir. Aminoasit bileşiğinin aromatik aldehitlerle katılma tepkimesiyle oluşan imin grubuna ait $\nu(\text{CH}=\text{N})$ 1624-1600 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1143 cm^{-1} de ve $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{metoksi}}$ 1035 cm^{-1} de gözlenmiştir.

4.2. Bileşiklerin *In Vitro* Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Sentezlenen 6 bileşiğin ve çıkış maddelerinin beş farklı mikrobiyal kökene (iki Gram negatif bakteri, iki Gram pozitif bakteri ve bir maya mantarı) karşı MİK_{90} (İzolatların %90’ının üremesini engellemek için gereken Minimum İnhibitsyon Konsantrasyon) değerleri değerlendirildiğinde hem geniş spektrumlu hem de spesifik etkili bileşiklerin olduğu görülmektedir. Referans antibiyotikler olan sulfisoxazole ve sulfamethoxazole ile antifungal ajan fluconazole karşılaştırma temelinde alınmıştır.

Gram negatif bakterilerden *Escherichia coli* ATCC 25922’ye karşı en düşük MİK_{90} değeri ATT-5-ClSA (0,04 mg/mL) ve ATT-3-indol (0,04 mg/mL) bileşiklerinde gözlenmiştir. Bu değerler, referans antibakteriyellerin (1,25 mg/mL) MİK_{90} değerine göre yaklaşık 30 kat daha düşük olup, bu bileşiklerin *E. coli* üzerine son derece güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 suşuna karşı ise tüm ATT ve ABAS türevlerinin MİK değerleri 0,125 mg/mL düzeyinde olup, bu değer de referans ilaçlara göre (1,25 mg/mL) yaklaşık 10 kat daha düşük bir konsantrasyonda etki gösterdiklerini ortaya koymaktadır. Burada özellikle ATT, ABAS ve ATT-5-ClSA gibi bileşikler öne çıkmaktadır. ATT-3-indol bileşiğinin MİK₉₀ değeri 0,625 mg/mL'ye kadar çıksa da yine de referanslara göre oldukça güçlü bir aktivite sergilenmektedir.

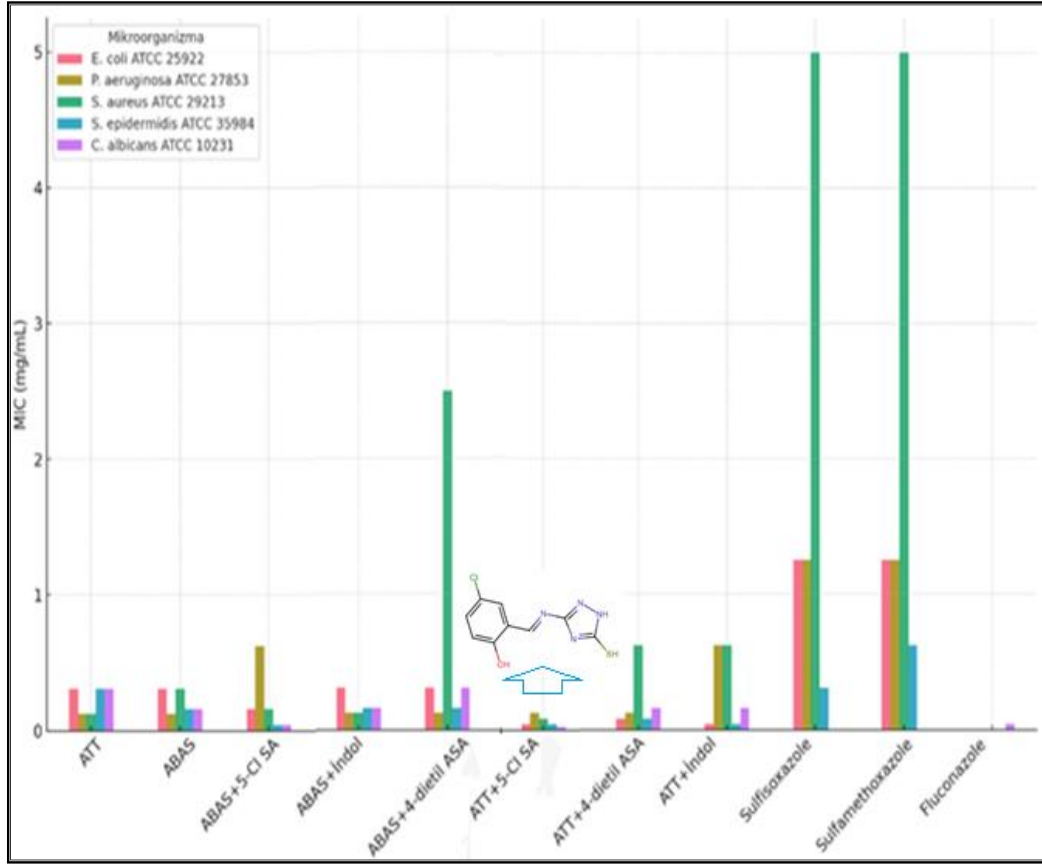
Gram pozitif bakterilerde, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 suşu üzerinde ATT-5-Cl SA (0,08 mg/mL) ve ABAS-3-indol bileşikler dikkat çekmektedir. Bu değerler, sulfisoxazole ve sulfamethoxazole'un yüksek MİK₉₀ değerleri (5,00 mg/mL) ile karşılaştırıldığında 40 kata kadar daha güçlü bir inhibitör etkiye işaret etmektedir. Ancak ABAS-4-dietilASA bileşiği bu suşa karşı düşük etki göstermiş (2,5 mg/mL) ve referanslara göre daha az etkili bulunmuştur.

Koagülaz negatif *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984'ye karşı en etkili bileşikler ABAS-5-ClSA, ATT-5-ClSA ve ATT-3-indol (her biri 0,04 mg/mL) olarak öne çıkmaktadır. Bu bileşikler, referans antibiyotiklerden sulfisoxazole (0,312 mg/mL) ve sulfamethoxazole'a (0,625 mg/mL) kıyasla 8 ila 15 kat daha güçlü inhibitör etki göstermektedir. ATT bileşiği ise bu suşa karşı 0,312 mg/mL MİK₉₀ değeri ile yalnızca sulfisoxazole düzeyinde bir etkinlik göstermekte, diğer ATT türevlerine göre daha düşük bir etki sergilemektedir. Bu sonuç, ATT yapısına yapılan modifikasyonların *S. epidermidis* üzerindeki antibakteriyel potansiyeli anlamlı biçimde artırdığını göstermektedir.

Antifungal değerlendirme kapsamında *Candida albicans* ATCC 10231 suşuna karşı en düşük MİK₉₀ değerleri ATT-5-ClSA (0,02 mg/mL) ve birçok ATT/ABAS türevi (0,04–0,16 mg/mL aralığında) bileşikte gözlenmiştir. Bu değerler, fluconazole'un MİK₉₀ değeri (0,04 mg/mL) ile benzer veya bir derece üzerinde olmakla birlikte, özellikle ATT-5-ClSA bileşiğinin fluconazole düzeyinde antifungal aktivite göstermesi dikkat çekicidir. ABAS-5-ClSA bileşiği de 0,04 mg/mL ile oldukça güçlü etki göstermektedir.

Sonuç olarak, ATT ve ABAS temelli sentezlenen yeni bileşiklerin hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilere ve *C. albicans*'a karşı yüksek düzeyde antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle ATT-5-ClSA ve ATT-3-indol bileşikler, düşük MİK₉₀ değerleri ile geniş spektrumlu ve etkili ajan adayları olarak öne çıkmaktadır. Bu bileşiklerin,

klasik referans antibiyotiklere göre çok daha düşük konsantrasyonlarda mikrobiyal büyümeyi inhibe etmesi, terapötik potansiyellerini güçlü biçimde desteklemektedir.

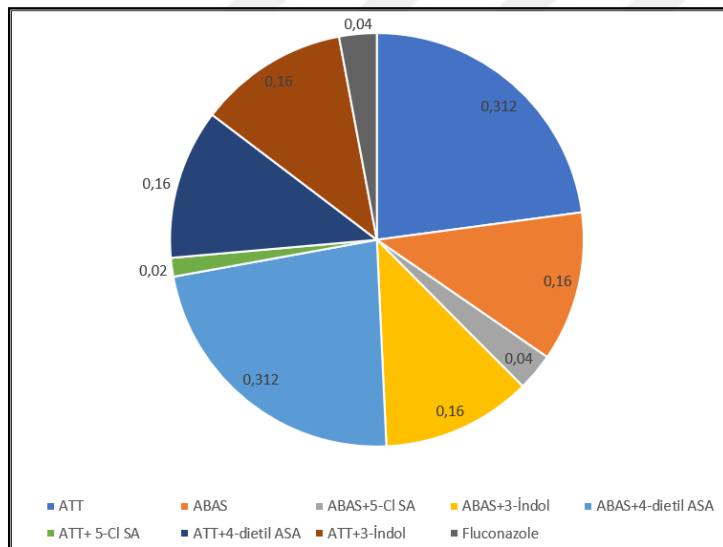


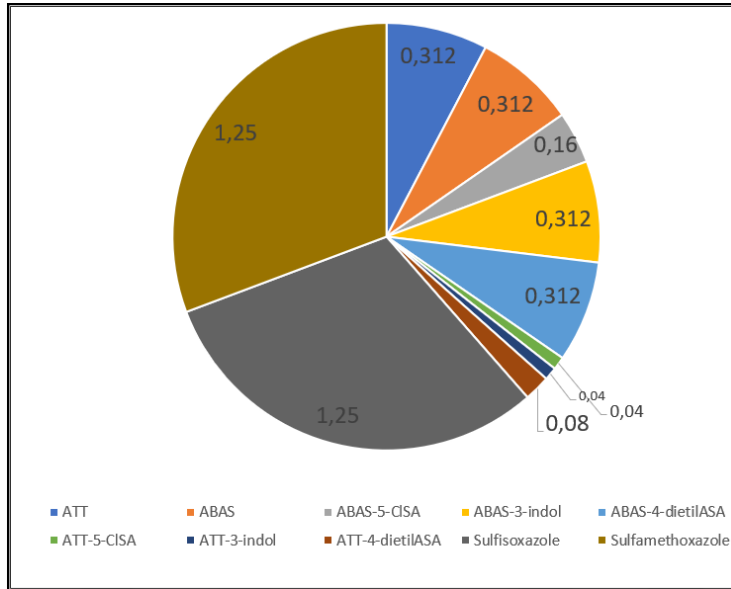
Şekil 4.25. Sentezlenen bileşiklerin bakteri ve maya kökenlerine karşı MIC_{90} değerleri (mg/mL)

Çizelge 4.4. Bileşiklerin bakteri ve maya kökenlerine karşı MİK₉₀ değerleri (mg/ml)

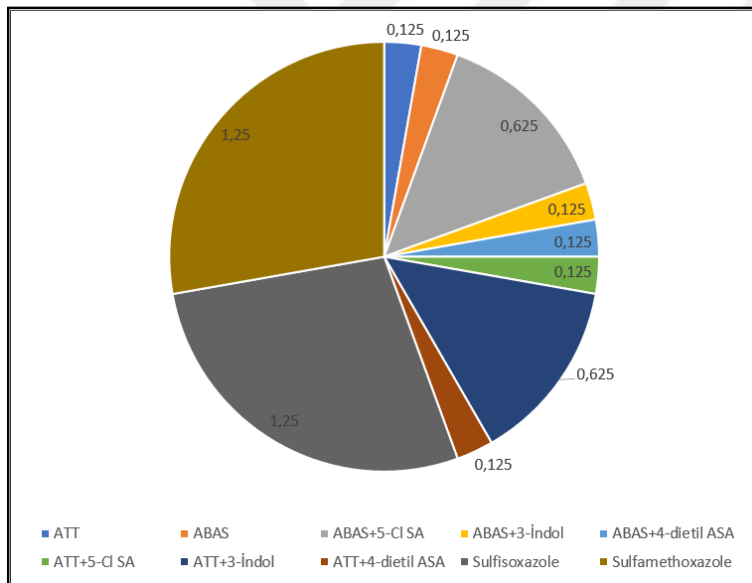
Bileşikler	Antibakteriyel aktivite (MIC ₉₀ , mg/mL)				
	Gram-negatif bakteri		Gram-pozitif bakteri		Mantar
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
ATT	0,312	0,125	0,125	0,312	0,312
ABAS	0,312	0,125	0,312	0,16	0,16
ABAS-5-ClSA	0,16	0,625	0,16	0,04	0,04
ABAS-3-indol	0,312	0,125	0,125	0,16	0,16
ABAS-4-dietilASA	0,312	0,125	2,5	0,16	0,312
ATT-5-ClSA	0,04	0,125	0,08	0,04	0,02
ATT-4-dietilASA	0,08	0,125	0,625	0,08	0,16
ATT-3-indol	0,04	0,625	0,625	0,04	0,16
Sulfisoxazole	1.25	1.25	5.00	0.312	-
Sulfamethoxazole	1.25	1.25	5.00	0.625	-
Fluconazole	-	-	-	-	0,04

*Antimikrobiyal aktivite çalışmaları, “Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 22nd Informational Supplement, M100-S22, 2012. CLSI, Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)” ve “Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard. CLSI document M27-A3, 3rd ed.; Wayne: PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008” standartlarına göre yapılmıştır.

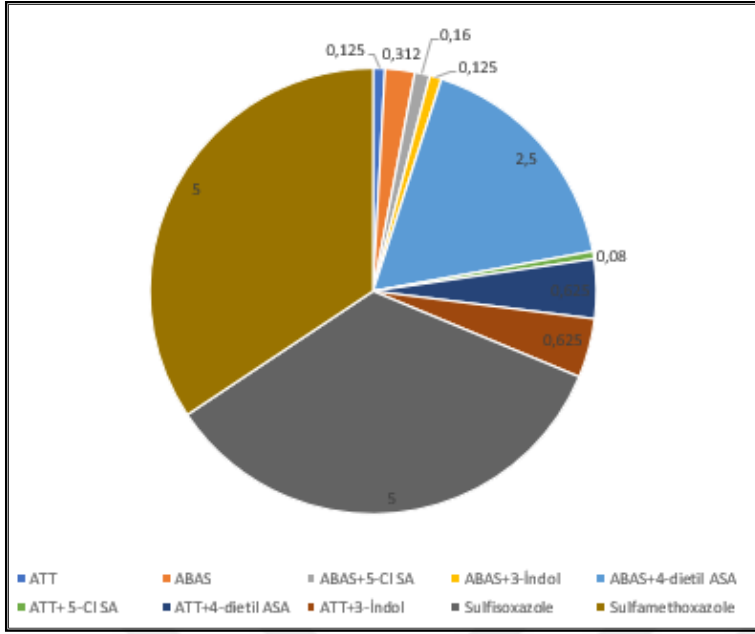
Şekil 4.26. *C. albicans* ATCC 10231 bakterisine karşı bileşiklerin antibakteriyel aktivite dağılımı



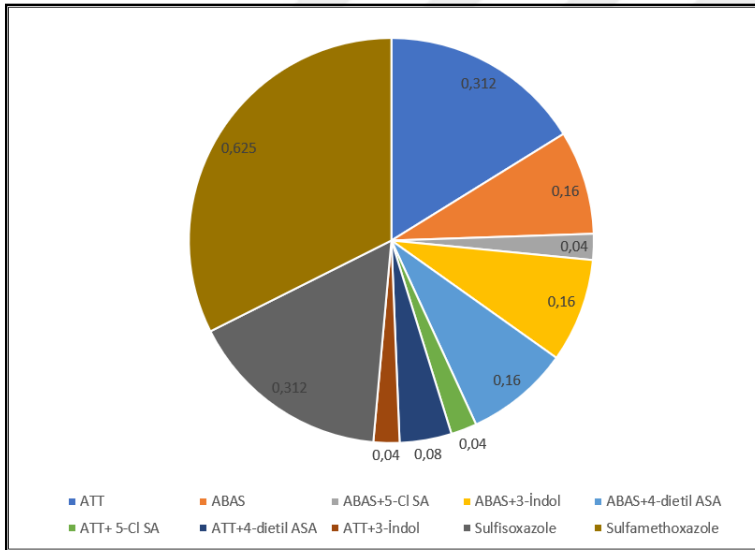
Şekil 4.27. *E. coli* ATCC 25922 bakterisine karşı bileşiklerin antibakteriyel aktivite dağılımı



Şekil 4.28. *P. aeruginosa* ATCC 27853 bakterisine karşı bileşiklerin antibakteriyel aktivite dağılımı



Şekil 4.29. *S. aureus* ATCC 29213 bakterisine karşı bileşiklerin antibakteriyel aktivite dağılımı



Şekil 4.30. *S. epidermidis* ATCC 35984 mantarına karşı bileşiklerin antibakteriyel aktivite dağılımı

4.3. Bileşiklerin Bakteriyel Biyofilme Karşı Antibiyofilm Aktiviteleri

Bu çalışmada antibiyofilm aktivitesi değerlendirilen ABAS ve ATT bazlı 6 yeni bileşik, Gram negatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) ve Gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) referans suşlarına karşı MTT yöntemi ile test edilmiştir. Deneyler MİK, 2×MİK ve 4×MİK konsantrasyonlarında yürütülmüş, referans

olarak Sülfizoksazol ve Sülfometoksazol kullanılmıştır. Bileşiklerin etkinlikleri bu referans ilaçlarla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

ATT bileşiği, 4×MİK konsantrasyonunda tüm bakterilere karşı yüksek düzeyde (%62,7–91,0) antibiyofilm aktivite göstermiştir. *P. aeruginosa* ve *S. aureus* suşlarında bu etki, Sülfizoksazol ve Sülfometoksazol'den daha yüksek bulunmuştur. Ancak MİK seviyesinde özellikle *S. epidermidis* suşunda negatif bir etki (-4,3%) gözlenmiştir. Bu durum, düşük konsantrasyonlarda biyofilm artışı riskine işaret etmektedir.

ATT-5-ClSA, tüm bakterilere karşı çok güçlü ve dengeli antibiyofilm aktivite göstermektedir. MİK seviyesinde dahi *S. epidermidis*'e karşı %85,9 gibi yüksek inhibisyon oranı elde edilmiştir. Referans antibiyotiklere kıyasla, geniş spektrumlu ve stabil antibiyofilm etkinliği ile öne çıkmaktadır.

ATT-4-dietilASA, *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'ta referans ajanlardan daha yüksek antibiyofilm aktivite gösterirken, *E. coli* ve *S. epidermidis* suşlarında düşük konsantrasyonlarda etkinliği belirgin şekilde azalmaktadır. Özellikle *S. epidermidis* için MİK düzeyinde %11,8 inhibisyon, Sülfizoksazol'den çok daha zayıf bulunmuştur.

ATT-3-indol bileşiği, özellikle *S. aureus* ve *P. aeruginosa* suşlarına karşı yüksek antibiyofilm aktivite göstermiştir (4×MİK'te %89,6–91,4). *S. epidermidis*'te MİK seviyesinde %48,4 inhibisyon ile orta düzeyde bir etki sunmakta olup referanslara kıyasla daha etkili bir aktivite sergilemiştir.

ABAS bileşiği, 4×MİK düzeyinde tüm suşlara karşı etkili olmakla birlikte, MİK seviyesinde *E. coli* ve *S. epidermidis* için sırasıyla -2,0% ve -93,9% gibi negatif etkiler göstermiştir. Referans ilaçlarla karşılaştırıldığında, yalnızca yüksek konsantrasyonlarda anlamlı antibiyofilm etki sağlayabildiği görülmektedir.

ABAS-5-ClSA bileşiği, bu türev, özellikle *S. aureus* ve *P. aeruginosa* suşlarına karşı tüm dozlarda yüksek antibiyofilm aktivite göstermiştir (%87,4–91,0). *S. epidermidis* suşunda da 4×MİK'te %72,5 inhibisyon sağlayarak Sülfizoksazol ile karşılaştırılabilir bir etki göstermiştir. Bu bileşik referans ilaçlara göre daha geniş spektrumlu bir aktivite sergilemiştir.

ABAS-4-dietil-ASA bileşiği, 4×MİK seviyesinde oldukça iyi sonuçlar (%52,3–90,2) vermesine rağmen, MİK seviyelerinde *S. aureus* ve *S. epidermidis*'te inhibisyon %48,8–45,9 aralığında kalmıştır. Yani antibiyofilm etkinliği doz-bağımlı olarak azalmaktadır. Referanslara göre etkin, fakat daha düşük konsantrasyonlarda sınırlı aktivite göstermiştir.

ABAS-3-indol bileşiği, bu bileşik, tüm suşlarda ve tüm konsantrasyonlarda tutarlı ve yüksek antibiyofilm etkinlik göstermiştir. *S. epidermidis*'te MİK düzeyinde %79,8'lik inhibisyon sağlaması, onu düşük dozda dahi etkili kılmaktadır. Sülfometoksazol'un negatif etkileriyle karşılaştırıldığında ABAS-3-indol'un çok daha güvenilir bir profil sunduğu anlaşılmaktadır.

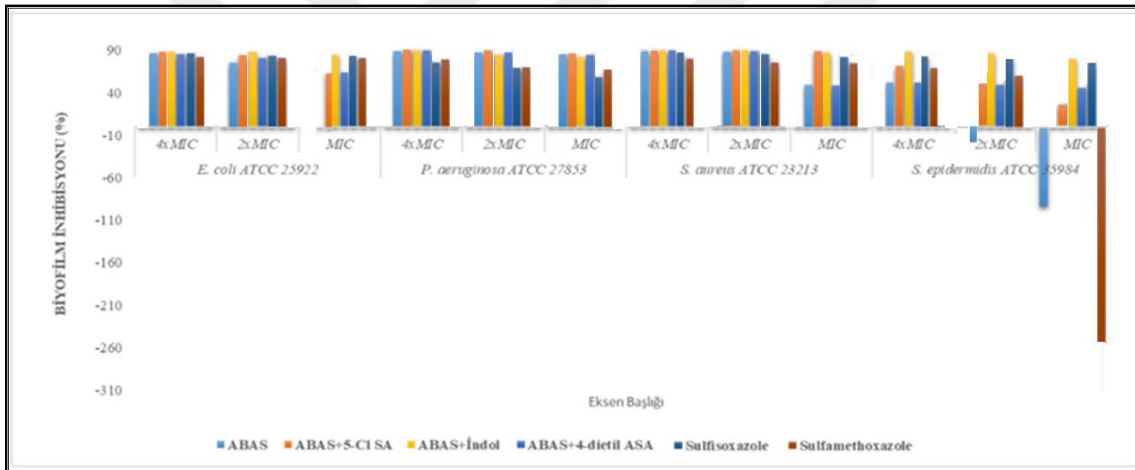
Referans ajanlara göre değerlendirildiğinde; ABAS-3-indol ve ATT-5-ClISA bileşikler hem geniş spektrumlu hem de düşük konsantrasyonlarda güçlü antibiyofilm aktivite göstermeleriyle dikkat çekmiştir. Buna karşın ABAS gibi bazı bileşikler, özellikle düşük dozda biyofilm oluşumunu artırabileceğinden dikkatli değerlendirilmelidir.

Çizelge 4.5. Bileşiklerin farklı konsantrasyonlarda bakteri türlerine karşı antibiyofilm inhibisyon yüzdeleri

Bileşikler	<i>E. coli</i> ATCC 25922			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853			<i>S. aureus</i> ATCC 29213			<i>S. Epidermidis</i> ATCC 35984		
	4xMİK	2xMİK	MİK	4xMİK	2xMİK	MİK	4xMİK	2xMİK	MİK	4xMİK	2xMİK	MİK
ABAS	87,0	77,0	-2,0	88,9	87,9	86,4	89,6	88,8	50,0	52,3	-20,2	-93,9
ABAS-5-ClISA	88,0	85,3	63,8	91,0	90,4	87,4	90,4	90,2	90,0	72,5	50,0	25,0
ABAS-3-indol	88,0	88,0	85,0	89,9	85,0	82,1	90,4	89,8	87,5	88,2	86,8	79,8
ABAS-4-dietilASA	85,8	81,3	64,3	90,1	87,7	84,3	90,2	89,2	48,8	52,3	49,3	45,9
ATT	88,3	78,0	21,5	90,4	88,3	82,3	91,0	90,2	88,8	62,7	31,4	-4,3
ATT-5ClISA	88,3	87,5	83,8	89,7	89,4	87,4	90,8	90,4	90,1	88,6	88,0	85,9
ATT-4-dietilASA	75,5	72,5	41,3	91,7	89,1	88,2	90,8	90,2	88,1	48,9	38,3	11,8
ATT-3-indol	86,8	84,8	80,0	91,4	90,7	87,7	89,6	89,0	72,7	51,6	50,5	48,4
Sulfizoksazol	86,2	84,3	83,8	75,5	69,7	59,0	87,2	85,7	81,6	83,6	82,1	76,1
Sülfometoksazol	82,3	81,5	81,5	79,1	69,8	68,4	80,4	75,9	74,5	70,3	61,5	-309



Şekil 4.31. ATT bazlı bileşiklerin farklı konsantrasyonlarda bakteriyel biyofilme karşı inhibisyon oranları



Şekil 4.32. ABAS bazlı bileşiklerin farklı konsantrasyonlarda bakteriyel biyofilme karşı inhibisyon oranları

4.3.1. Bileşiklerin *Candida* biyofilme karşı antibiyofilm aktiviteleri

ATT bileşiği, MİK (88,0%), 2×MİK (89,5%) ve 4×MİK (91,0%) konsantrasyonlarında yüksek biyofilm inhibisyonu göstermiştir. Aktivite artışı doza bağlı olarak hafif şekilde devam etmektedir. Flukonazol ile kıyaslandığında her üç konsantrasyonda da daha yüksek etkinlik sergilemiş, bu da ATT'nin güçlü bir antibiyofilm ajanı olabileceğini göstermektedir.

ATT-5-ClSA, Bu bileşik her üç konsantrasyonda da benzer ve çok yüksek inhibisyon oranları göstermiştir (MİK, 2×MİK ve 4×MİK: %90,0–91,3). Bu düzeydeki stabilite, bileşiğin doz bağımsız olarak güçlü bir antibiyofilm ajanı olduğunu düşündürmektedir.

Flukonazol'e kıyasla etkinliği anlamlı düzeyde daha yüksek bir antibiyofilm aktivite göstermiştir.

ATT-4-dietilASA; 4×MİK konsantrasyonunda %80,5 biyofilm inhibisyonu ile anlamlı düzeyde bir antibiyofilm aktivite göstermiştir. Ancak, 2×MİK düzeyinde inhibisyon oranı %16,7'ye düşmüş, MİK konsantrasyonunda ise %15,0 olarak ölçülmüştür; bu durum, düşük konsantrasyonlarda biyofilm baskılamaktan ziyade biyofilm oluşumunu artırıcı bir etki ihtimalini akla getirmektedir.

ATT-3-indol, bu bileşik MİK (%17,7) ve 2×MİK (%72,7) düzeylerinde düşük ila orta aktivite göstermiştir. 4×MİK'te %83,5 inhibisyona ulaşsa da, bu değer test edilen diğer ATT türevlerinin gerisinde kalmıştır. Bu da ATT-3-indol konjugasyonunun biyofilm inhibisyon potansiyelini sınırlamış olabileceğini düşündürmektedir.

ABAS bileşiği, MİK düzeyinde orta düzeyde (56,8%) bir inhibisyon göstermesine karşın, 2×MİK (88,3%) ve 4×MİK (90,5%) konsantrasyonlarında güçlü antibiyofilm aktivite ortaya koymuştur. Bu sonuç, bileşiğin doza bağımlı olarak aktivitesinin belirgin şekilde arttığını ve yüksek konsantrasyonlarda referans ilaçlardan üstün olduğunu göstermektedir.

ABAS-5-ClSA bileşiği, MİK (72,8%), 2×MİK (85,2%) ve 4×MİK (86,3%) düzeylerinde oldukça yüksek inhibisyon oranlarına ulaşmıştır. 4×MİK düzeyinde ATT ve ABAS'a göre biraz daha düşük kalmakla birlikte, genel olarak etkili bir biyofilm inhibitörü olarak değerlendirilir. Flukonazol'den daha yüksek performans sergilemiştir.

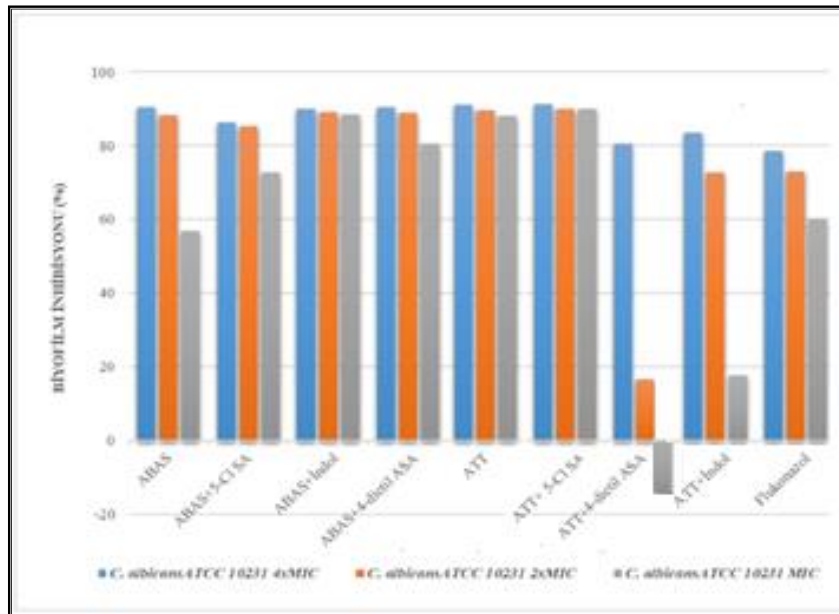
ABAS-3-indol, MİK (88,5%), 2×MİK (89,2%) ve 4×MİK (90,0%) seviyelerinde tutarlı ve güçlü bir antibiyofilm aktivite sergilemiştir. Özellikle MİK düzeyindeki yüksek etki, bileşiğin güçlü bir başlangıç konsantrasyonu ile etkili olduğunu göstermektedir. Flukonazol'den anlamlı düzeyde daha iyi bir aktivite göstermiştir.

ABAS-4-dietilASA, bu bileşik MİK'te %80,5, 2×MİK'te %89,0 ve 4×MİK'te %90,5 inhibisyon sağlamıştır. Aktivitesi oldukça yüksektir ve doza bağlı artış eğilimi gösterir. Etkinliği hem ABAS hem de ATT ile benzer düzeylerde olup, referans antifungalden belirgin bir şekilde daha üstün bulunmuştur.

Çizelge 4.6. Bileşiklerin *Candida albicans*'a karşı antibiyofilm inhibisyon yüzdeleri.

Bileşikler	C albicanss ATCC 10231		
	4xMİK	2xMİK	MİK
ABAS	90,5	88,3	56,8
ABAS-5-CISA	86,3	85,2	72,8
ABAS-3-indol	90,0	89,2	88,5
ABAS-4-dietilASA	90,5	89,0	80,5
ATT	91,0	89,5	88,0
ATT-5-CISA	91,3	90,0	90,0
ATT-4-dietilASA	80,5	16,7	-15,0
ATT-3-indol	83,5	72,7	17,7
Flukonazol	78,5	73,0	60,1

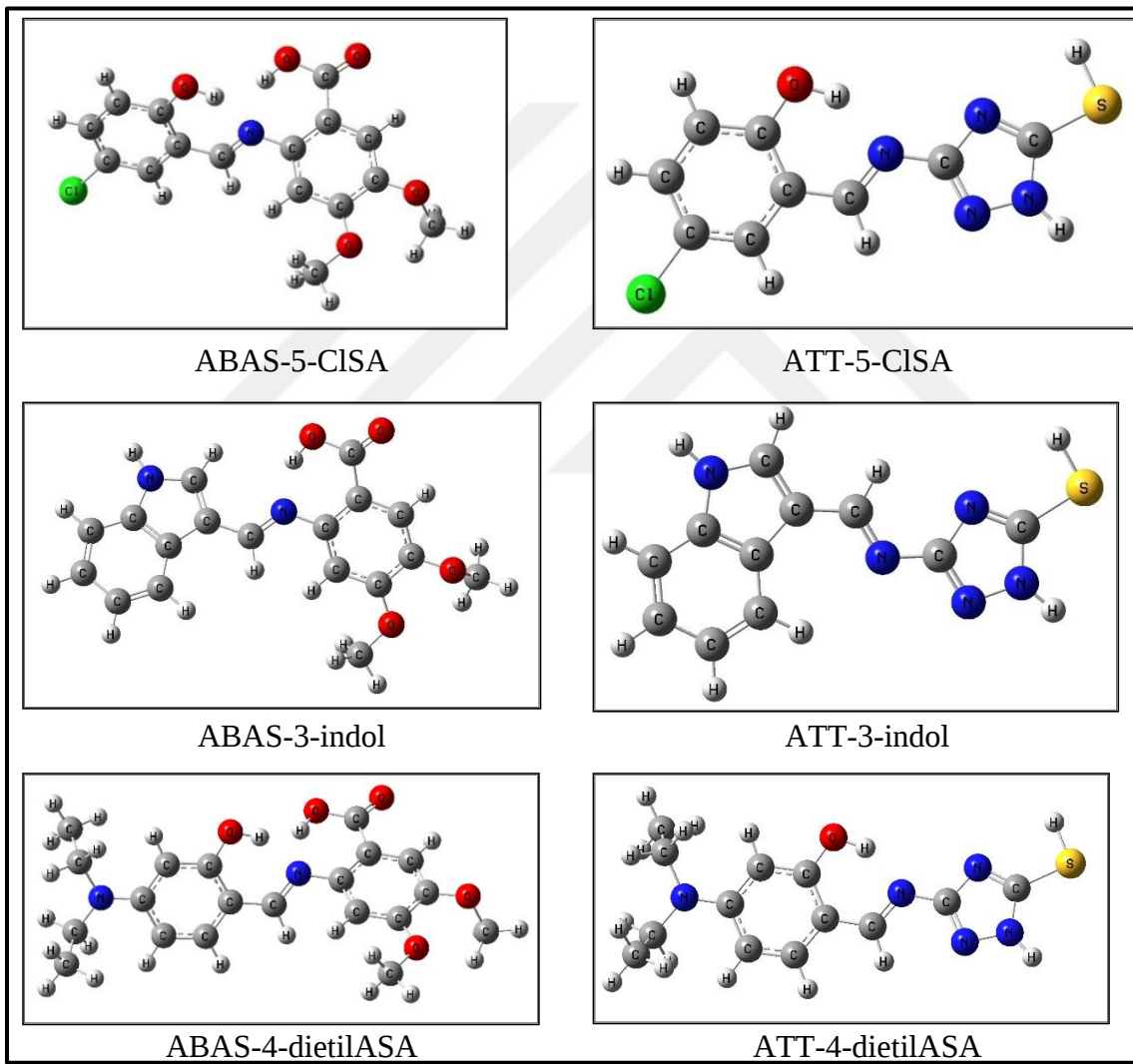
Sonuç olarak, test edilen bileşiklerin çoğu *C. albicans* biyofilmelerine karşı umut verici antibiyofilm potansiyele sahiptir. Özellikle yüksek konsantrasyonlarda geniş inhibisyon oranları sergileyen yapılar, antifungal ajanlara alternatif veya tamamlayıcı olarak değerlendirilebilecek güçlü adaylar olarak öne çıkmaktadır. Ancak, düşük konsantrasyonlardaki etkinlik ve bazı bileşiklerde gözlenen olumsuz etkiler, bileşiklerin yapısal optimizasyonu ve toksikolojik profillerinin detaylandırılması gerekliliğini de ortaya koymaktadır.

Şekil 4.33. Bileşiklerin farklı konsantrasyonlarda *Candida albicans* biyofilmine karşı inhibisyon oranları

5. HESAPLAMALI YÖNTEMLER

5.1. Bileşiklerin Geometrik Optimizasyonları

Sentezlenen yeni Schiff bazlarının en düşük enerjili ve kararlı konformasyonlarını elde etmek için yapılan geometri optimizasyonları, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT), B3LYP yöntemi ve 6-31+G(d,p) temel seti ile yapılmıştır. Optimize yapılar Şekil 5.1’de görülmektedir.



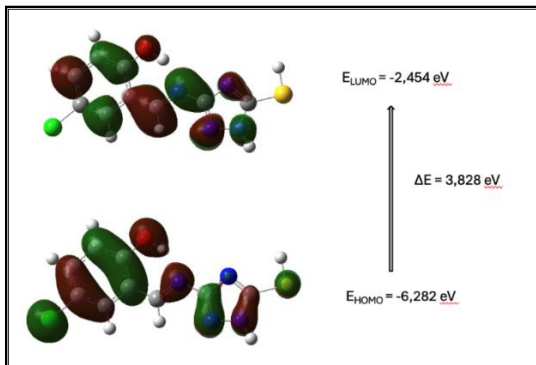
Şekil 5.1. Bileşiklerin B3LYP/ 6-31+G(d,p) optimize geometrilerinin top-çubuk modelleri

5.2. Bileşiklerin FMOs (HOMO ve LUMO) Enerjileri ve Global Reaktivlik Parametreleri

Sınır moleküler orbitalleri (FMOs) olarak da tanımlanan en yüksek enerjili dolu moleküler orbitalin (HOMO) ve en düşük enerjili boş moleküler orbital (LUMO) enerji seviyeleri B3LYP/6-31+G (d,p) temel seti kullanılarak belirlenmiştir. Bileşiklerin LUMO ve HOMO enerjileri arasındaki farktan hesaplanan bant aralığı ($\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$) molekülün kimyasal reaktivitesi hakkında bilgi edinmemizi sağlar. HOMO'nun enerjisi ne kadar yüksekse elektron verme yatkınlığı o kadar kolay, LUMO'nun enerjisi ise ne kadar düşükse elektronun alınması o kadar kolay olur. Sentezlenen bileşiklerin HOMO ve LUMO enerjileri, bant aralıkları (ΔE) ve global kimyasal aktivite parametreleri olan elektronegatiflik (χ), kimyasal potansiyel (μ), sertlik (η), yumuşaklık (S) ve elektrofilik indeks (ω) değerleri eV olarak Çizelge 5.1.'de verilmiştir. HOMO, LUMO orbital şekilleri ve bant aralıkları (ΔE) değerleri Şekil 5.2-5.7'de görülmektedir.

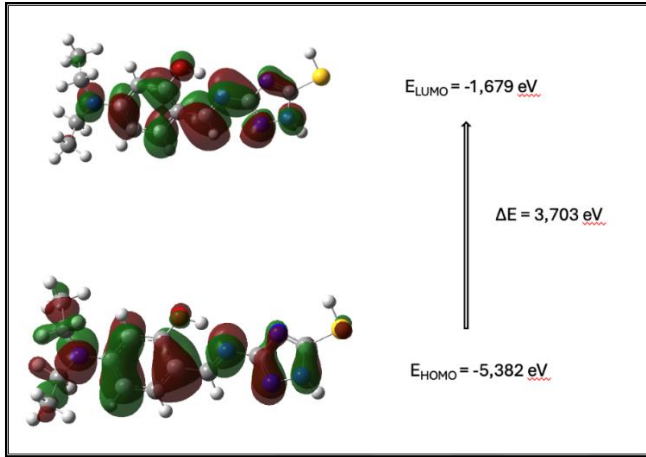
Çizelge 5.1. Bileşiklerin B3LYP/6-31+G (d,p) yöntemiyle elde edilen sınır molekül orbitallerinin enerjileri, bant aralığı (ΔE) ve global reaktivlik parametreleri

Bileşik	$A = -E_L$ (eV)	$I = -E_H$ (eV)	$\Delta E = E_L - E_H$ (eV)	$\chi = (I+A)/2$ (eV)	$\mu = -\chi$ (eV)	$\eta = (I-A)/2$ (eV)	$S = 1/\eta$ (eV)	$\omega = \mu^2/2\eta$ (eV)	$\epsilon = 1/\omega$ (eV)
ATT	0,642	6,099	5,456	3,371	-3,371	2,728	0,336	2,082	0,480
ATT-5ClSA	2,454	6,282	3,828	4,368	-4,368	1,914	0,522	4,984	0,201
ATT-4-dietilASA	1,679	5,382	3,703	3,531	-3,531	1,851	0,270	3,367	0,297
ATT-3-indol	1,483	5,710	4,227	3,597	-3,597	2,113	0,473	3,062	0,326
ABAS	1,250	5,653	4,403	3,452	-3,452	2,201	0,454	2,706	0,369
ABAS-5ClSA	2,898	6,517	3,619	4,708	-4,708	1,809	0,553	6,126	0,163
ABAS-4dietilASA	2,143	5,766	3,622	3,954	-3,954	1,812	0,552	4,313	0,232
ABAS-3-indol	2,300	5,974	3,674	4,137	-4,137	1,837	0,544	4,658	0,215



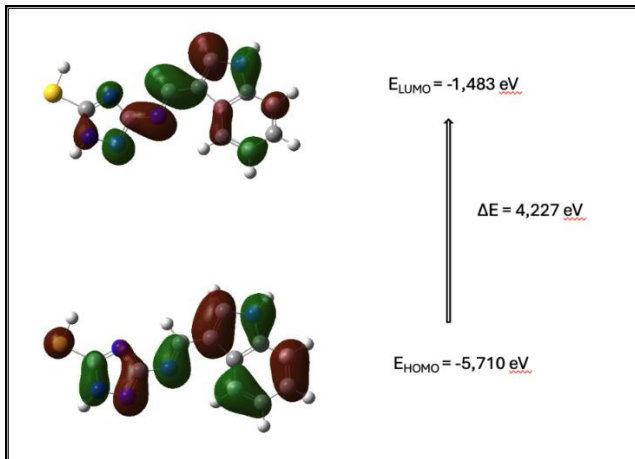
Şekil 5.2. ATT-5-ClSA bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri

ATT-5-ClSA bileşiğinin, LUMO ve HOMO enerjileri sırasıyla -2,454 eV ve -6,282 eV, HOMO'dan LUMO'ya elektronik geçişte band aralığı (ΔE) ise 3,828 eV olarak hesaplanmıştır. Band aralığı (ΔE), λ_{maks} 'a karşılık gelen enerji seviyesidir. ATT-5-ClSA bileşiğinde LUMO, tiyol grubu hariç tüm molekülde lokalizedir. HOMO ise molekülün tamamında lokalizedir.



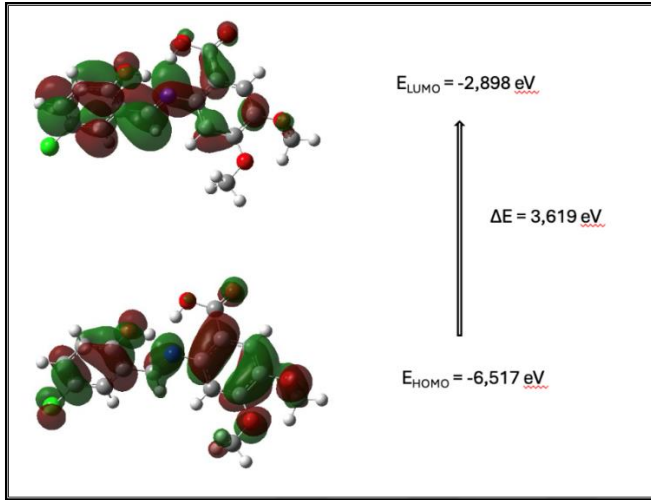
Şekil 5.3. ATT-4-dietilASA bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri

ATT-4-dietilASA bileşiğinin, LUMO ve HOMO enerjileri sırasıyla -1,679 eV ve -5,382 eV, HOMO'dan LUMO'ya elektronik geçişte band aralığı (ΔE) ise 3,703 eV olarak hesaplanmıştır. Band aralığı (ΔE), λ_{maks} 'a karşılık gelen enerji seviyesidir. ATT-4-dietilASA bileşiğinde LUMO, tiyol ve etil grupları hariç tüm molekülde lokalizedir. HOMO ise molekülün tamamında lokalizedir.



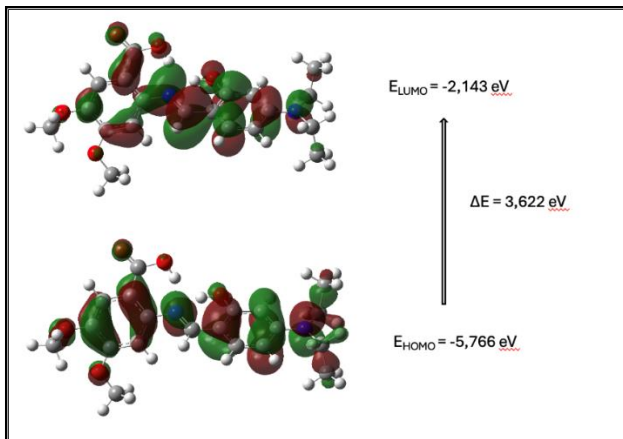
Şekil 5.4. ATT-3-indol bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri

ATT-3-indol bileşiğinin, LUMO ve HOMO enerjileri sırasıyla -1,483 eV ve -5,710 eV, HOMO'dan LUMO'ya elektronik geçişte band aralığı (ΔE) ise 4,227 eV olarak hesaplanmıştır. Band aralığı (ΔE), λ_{maks} 'a karşılık gelen enerji seviyesidir. ATT-3-indol bileşiğinde LUMO, tiyol grubu hariç tüm molekülde lokalizedir. HOMO ise molekülün tamamında lokalizedir.



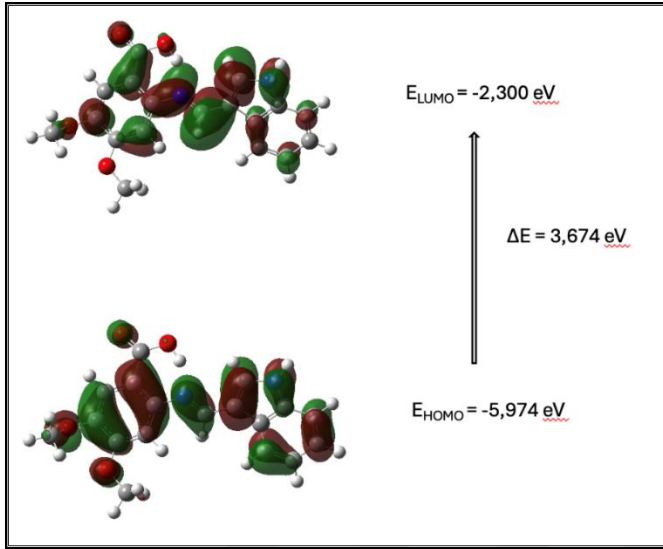
Şekil 5.5. ABAS-5-ClSA bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri

ABAS-5-ClSA bileşiğinin, LUMO ve HOMO enerjileri sırasıyla -2,898 eV ve -6,517 eV, HOMO'dan LUMO'ya elektronik geçişte band aralığı (ΔE) ise 3,619 eV olarak hesaplanmıştır. Band aralığı (ΔE), λ_{maks} 'a karşılık gelen enerji seviyesidir. ABAS-5-ClSA bileşiğinde LUMO, metoksi grubu hariç tüm molekülde lokalizedir. HOMO ise molekülün tamamında lokalizedir.



Şekil 5.6. ABAS-4-diethylASA bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri

ABAS-4-dietilASA bileşiğinin, LUMO ve HOMO enerjileri sırasıyla -2,143 eV ve -5,766 eV, HOMO'dan LUMO'ya elektronik geçişte band aralığı (ΔE) ise 3,622 eV olarak hesaplanmıştır. Band aralığı (ΔE), λ_{maks} 'a karşılık gelen enerji seviyesidir. ABAS-4-dietilASA bileşiğinde LUMO, metoksi ve etil grubu hariç tüm molekülde lokalizedir. HOMO ise molekülün tamamında lokalizedir.



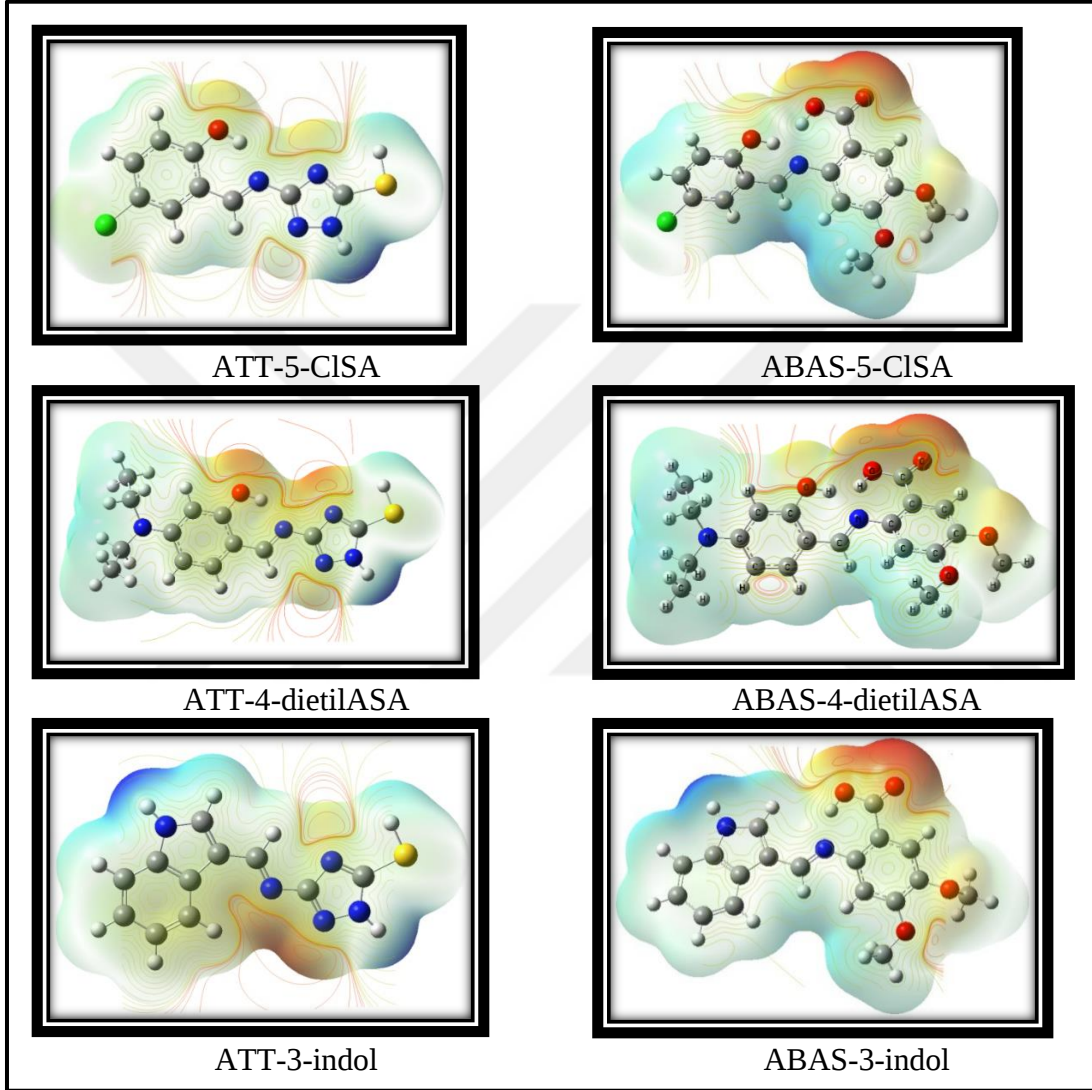
Şekil 5.7. ABAS-3-indol bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri

ABAS-3-indol bileşiğinin, LUMO ve HOMO enerjileri sırasıyla -2,300 eV ve -5,974 eV, HOMO'dan LUMO'ya elektronik geçişte band aralığı (ΔE) ise 3,674 eV olarak hesaplanmıştır. Band aralığı (ΔE), λ_{maks} 'a karşılık gelen enerji seviyesidir. ABAS-3-indol bileşiğinde LUMO, metoksi grubu hariç tüm molekülde lokalizedir. HOMO ise molekülün tamamında lokalizedir.

5.3. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Haritaları

Bileşiğin nükleofilik veya elektrofilik bölgeleri hakkında bilgi almak için B3LYP/6-31+G(d,p) seviyesinde moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritası elde edilmiştir. Elektrostatik potansiyeller moleküllerin nükleofilik ve elektrofilik bölgelerini anlamamız moleküllerin nükleofilik ve elektrofilik ataklara yönelik göreceli reaktivitelerini tahmin etmemizi sağlamaktadır. Moleküldeki elektronik yoğunluk ile ilgilenen MEP haritaları hidrojen bağı etkileşimlerinin anlaşılmasında önemli bir tanımlayıcıdır. MEP haritasında en negatif potansiyel kırmızı renk ile en pozitif potansiyel ise mavi renk ile gösterilir. MEP analizi, negatif potansiyelleri gösteren kırmızı bölgelerin karbonil hidroksi ve metoksi

grupları üzerinde, mavi bölgelerin ise aromatik halkalar, azot atomları ve metil gruplarının üzerinde olduğunu ortaya koymaktadır. Sentezlediğimiz bileşiklerinin moleküler elektrostatik potansiyel yüzey (MEP) haritaları B3LYP yöntemi ve 6-31+G (d,p) temel seti ile elde edilmiştir.



Şekil 5.8. Bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları

5.4. Moleküler Kenetleme (Docking) Çalışmaları

ATT-5-CISA; Moleküler yerleştirme hesaplamaları, enzim-ligand etkileşimlerinin moleküler düzeyde anlaşılmasını sağlayarak biyolojik süreçlerin mekanizmalarını açıklamak için değerli bir araç görevi görür. Bu yaklaşım, hedef moleküllerin bağlanma yerlerini, etki mekanizmalarını ve etkileşim modellerini belirlemeye yardımcı olurken, aynı zamanda deneysel bulguları destekleme ve yorumlamada önemli bir rol oynar.

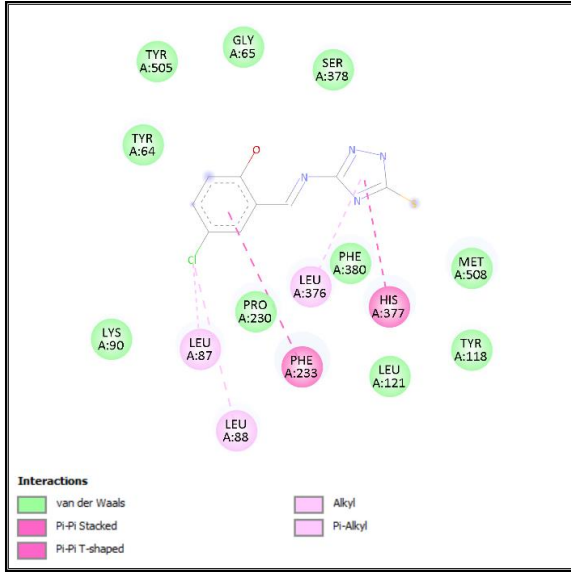
Yapılan moleküler docking çalışmaları kapsamında, in vitro olarak antifungal aktivitesi değerlendirilmekte olan ATT-5-CISA adlı bileşiğin, *Candida albicans*'ın virülens faktörlerinden biri olan SAP2 proteazı (PDB ID: 5TZ1) ile bağlanma potansiyeli incelenmiştir. AutoDock Vina yazılımı kullanılarak gerçekleştirilen hesaplamalarda, ATT-5-CISA bileşiğinin hedef proteine -6,799 kcal/mol bağlanma enerjisi ile bağlandığı belirlenmiştir. Bu değer, ligandın proteine orta-yüksek düzeyde bir bağlanma afinitesi ile tutunduğunu göstermektedir.

Etkileşim analizi sonucunda, ATT-5-CISA bileşiğinin aktif bölgedeki TYR64, LEU87, LEU88 ve PHE233 amino asitleriyle π -alkil ve alkil türü etkileşimler kurduğu gözlemlenmiştir. Ligandın klor içeren halkası, özellikle hidrofobik kalıntılarla güçlü etkileşimler gerçekleştirmiştir. Ayrıca van der Waals etkileşimleri de çevrede yer alan MET508, LEU121, TYR118, GLY65, SER378 PHE380 ve PRO230 gibi kalıntılar aracılığıyla desteklenmiştir. Ligandın aromatik halkaları, aktif bölgeye uygun bir şekilde konumlanmış olup bağlanma cebine istikrarlı bir yerleşim sağlamıştır.

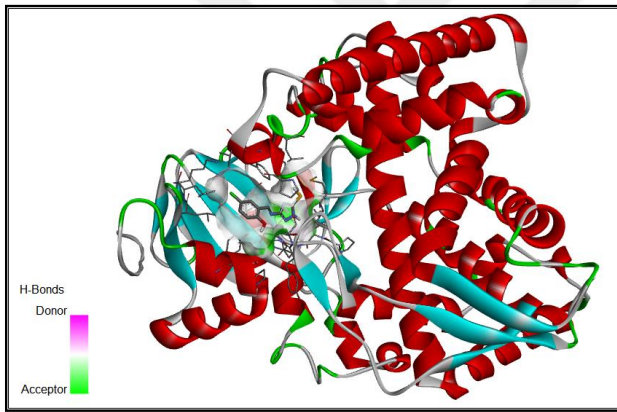
ATT-5-CISA'nın SAP2 proteazı ile gözlenen bu etkileşim profili, ligandın bağlanma bölgesine hidrofobik etkileşimler yoluyla etkili biçimde yerleştiğini göstermektedir. Bu bağlanma, proteazın katalitik fonksiyonlarını baskılayabilecek potansiyele sahip olup, bileşiğin SAP2 inhibitörü olarak değerlendirilebilmesini mümkün kılmaktadır.

Çizelge 5.2. Sentezlenen bileşiklerin hedef proteine bağlanma enerjileri

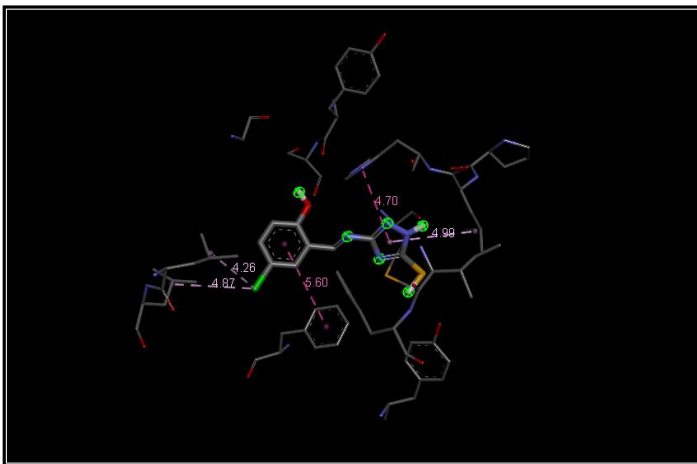
Bileşik	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
ATT-5-CISA	-6,799
ATT-4-dietilASA	-7,257
ATT-3-indol	-7,632
ABAS-5-CISA	-7,858
ABAS-4-dietilASA	-7,684
ABAS-3-indol	-7,708



Şekil 5.9. ATT-5-CISA yapısındaki etkileşimlerin iki boyutlu gösterimi



Şekil 5.10. ATT-5-CISA yapısındaki etkileşimlerin yerleştirilmiş poz görünümü

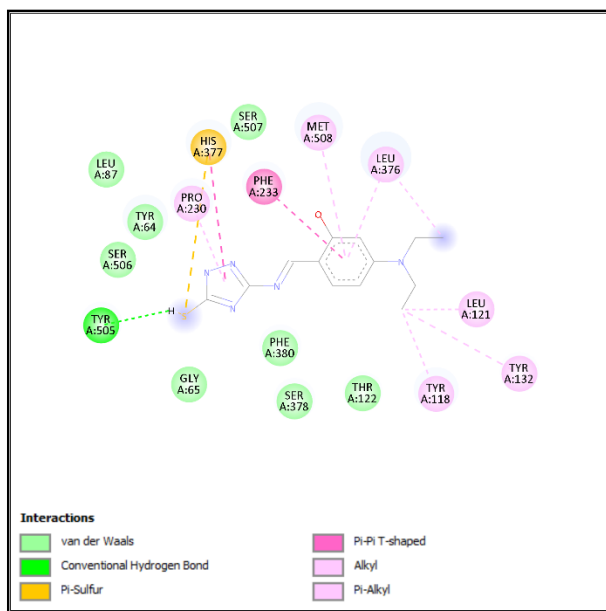


Şekil 5.11. ATT-5-CISA yapısındaki etkileşimlerin bağ uzunlukları

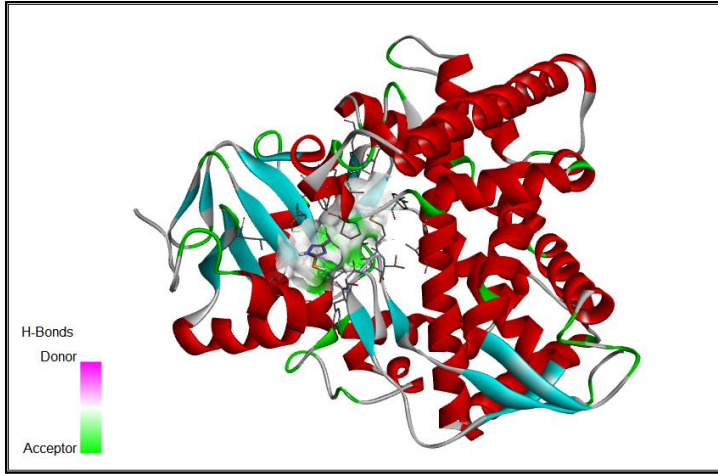
ATT-4-dietilASA; Yapılan moleküler yerleştirme çalışmaları kapsamında, in vitro olarak *Candida albicans* ATCC 10231 suşuna karşı antifungal aktivite gösterdiği belirlenen ATT-4-dietilASA adlı bileşiğin, *C. albicans*'ın önemli virülens faktörlerinden biri olan SAP2 proteazı (PDB ID: 5TZ1) ile olan etkileşimleri değerlendirilmiştir. AutoDock Vina programı ile gerçekleştirilen hesaplamalarda ATT-4-dietilASA'nın SAP2 proteini ile -7,257 kcal/mol'lük bir bağlanma enerjisi sergilediği belirlenmiştir. Bu değer, bileşiğin hedef proteine karşı yüksek afinite ile bağlandığını göstermektedir.

Elde edilen yerleştirme sonuçlarına göre ATT-4-dietilASA, aktif bölgede yer alan HIS377 ile π -sülfür etkileşimi, TYR505 ile konvansiyonel hidrojen bağı, TYR132, LEU121, LEU376 ve TYR118 gibi kalıntılarla ise alkil ve π -alkil etkileşimleri yoluyla bağlanma göstermektedir. Bunun yanı sıra, ligand molekülü çevresinde SER506, SER507, PRO230, GLY65 gibi kalıntılarla Van der Waals etkileşimleri de gözlemlenmiştir. Bu çok yönlü bağlanma profili, ATT-4-dietilASA'nın proteazın aktif bölgesine spesifik ve kararlı bir şekilde bağlanabileceğini ortaya koymakta olup, bileşiğin antifungal etkisinin proteaz inhibisyonu mekanizması üzerinden gerçekleşebileceğini desteklemektedir.

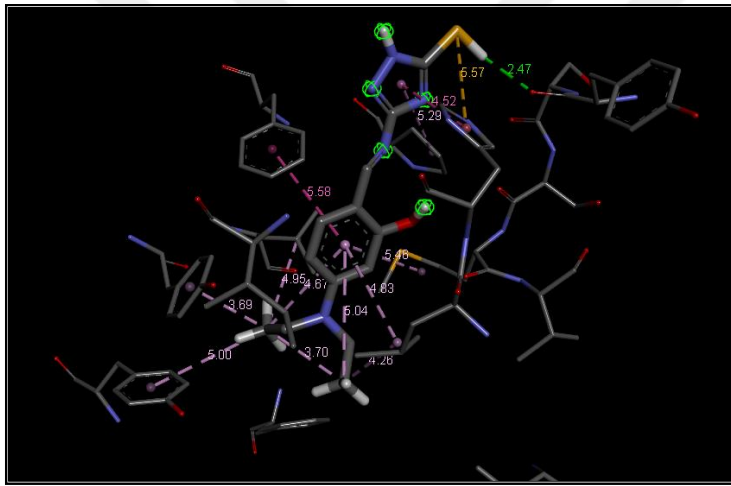
Dolayısıyla, in vitro antifungal aktivite bulgularını destekleyen bu yerleştirme sonuçları, ATT-4-dietilASA'nın SAP2 hedefli inhibitör özellikte bir bileşik olabileceğine işaret etmekte ve potansiyel bir antimikotik ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.



Şekil 5.12. ATT-4-dietilASA yapısındaki etkileşimlerin iki boyutlu gösterimi



Şekil 5.13. ATT-4-dietilASA yapısındaki etkileşimlerin yerleştirilmiş poz görünümü



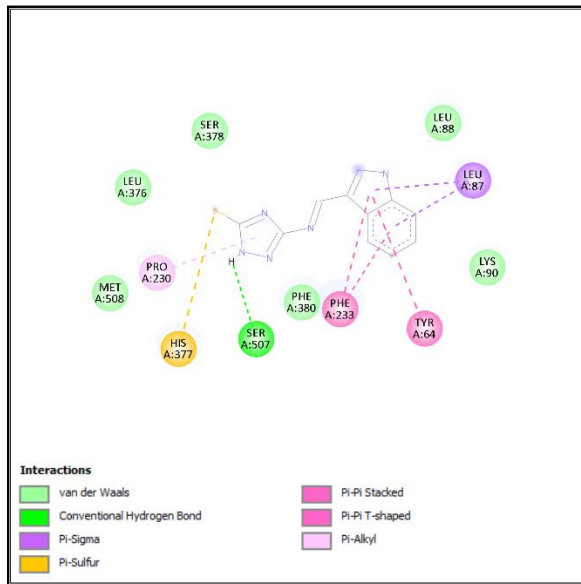
Şekil 5.14. ATT-4-dietilASA yapısındaki etkileşimlerin bağ uzunlukları

ATT-3-indol: Yapılan moleküler docking çalışmaları kapsamında, in vitro olarak antifungal aktivitesi değerlendirilmekte olan ATT-3-indol adlı bileşiğin, *Candida albicans*'ın virülens faktörlerinden biri olan SAP2 proteazı (PDB ID: 5TZ1) ile bağlanma potansiyeli incelenmiştir. AutoDock Vina programı kullanılarak gerçekleştirilen hesaplamalar sonucunda, ATT-3-indol bileşiğinin SAP2 proteiniyle $-7,632$ kcal/mol düzeyinde bağlanma enerjisi sergilediği belirlenmiştir. Bu değer, ligandın hedef proteine yüksek bağlanma afinitesi ile bağlandığını ve potansiyel inhibitör olabileceğini göstermektedir.

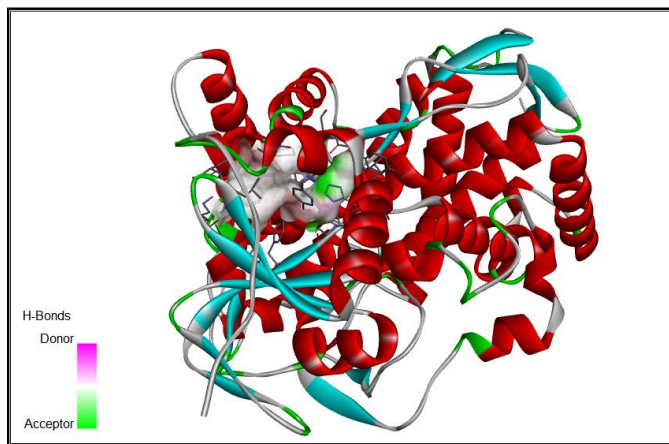
Etkileşim analizi, ATT-3-indol'un proteinin aktif bölgesinde yer alan SER507 amino asidiyle konvansiyonel hidrojen bağı oluşturduğunu ve HIS377 ile π -sülfür etkileşimi gerçekleştirdiğini göstermektedir. Ayrıca ligand, LEU87 ve PHE380 gibi kalıntılarla alkil ve π -alkil etkileşimler kurmuş; PHE233 ile de π -sigma etkileşimi sergilemiştir. Bunların

yanında van der Waals etkileşimleri de çevrede yer alan LEU376, SER378, TYR64, LEU88, LYS90, PRO230 ve MET508 gibi kalıntılarla gerçekleşmiştir. Bu çok yönlü bağlanma profili, ligandın proteazın bağlanma cebine stabil bir şekilde yerleştiğini ve hidrojen bağlarının yanı sıra hidrofobik ve aromatik etkileşimlerle bağlanmayı güçlendirdiğini göstermektedir.

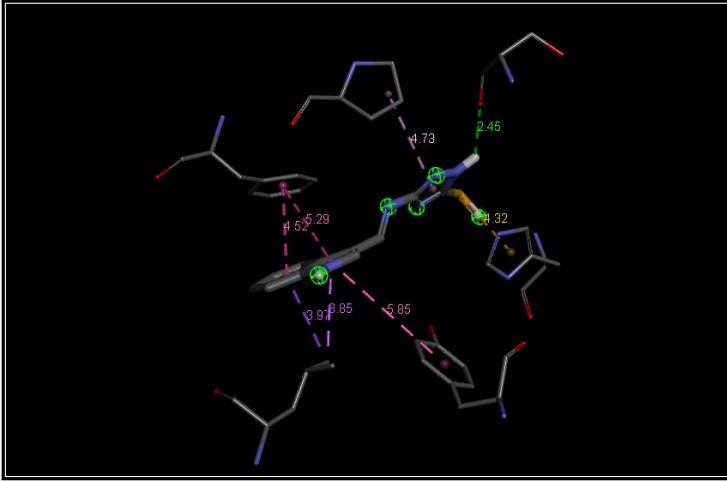
ATT-3-indol'un SAP2 proteazına karşı gösterdiği yüksek bağlanma enerjisi ve çeşitli etkileşim türleri, bu bileşiğin potansiyel bir SAP2 inhibitörü olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.



Şekil 5.15. ATT-3-indol yapısındaki etkileşimlerin iki boyutlu gösterimi



Şekil 5.16. ATT-3-indol yapısındaki etkileşimlerin yerleştirilmiş poz görünümü

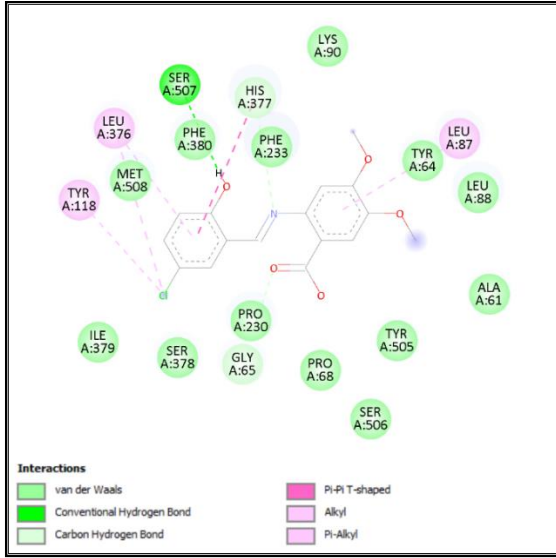


Şekil 5.17. ATT-3-indol yapısındaki etkileşimlerin bağ uzunlukları

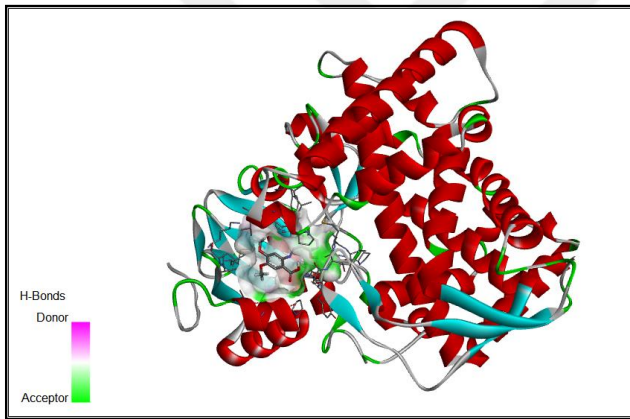
ABAS-5-ClSA: Yapılan moleküler docking çalışmaları kapsamında, in vitro olarak antifungal aktivitesi değerlendirilmekte olan *ABAS-5-ClSA* adlı bileşiğin, *Candida albicans*'ın virülens faktörlerinden biri olan SAP2 proteazı (PDB ID: 5TZ1) ile bağlanma potansiyeli incelenmiştir. AutoDock Vina programı kullanılarak gerçekleştirilen hesaplamalar sonucunda, *ABAS-5-ClSA* bileşiğinin hedef protein ile -7,858 kcal/mol bağlanma enerjisine sahip olduğu belirlenmiştir. Bu yüksek bağlanma afinitesi, ligandın SAP2 proteazına güçlü bir şekilde bağlandığını göstermektedir.

Etkileşim analizine göre *ABAS-5-ClSA* bileşiği, SER507 amino asidi ile konvansiyonel hidrojen bağı kurarak proteinin aktif bölgesine tutunmaktadır. Ayrıca LEU376, TYR118 ve HIS377 ile π -alkil ve alkil türü hidrofobik etkileşimler gözlemlenmiş; LEU87 ile de benzer şekilde π -alkil etkileşim kurulmuştur. Ligand ayrıca PHE380 ile karbon-hidrojen bağları ve çevredeki SER378, PRO230, GLY65, TYR505, SER506 gibi kalıntılarla van der Waals etkileşimleri gerçekleştirmiştir. Bu çeşitli bağ türleri, ligandın aktif bölgeye çok yönlü ve kararlı bir biçimde yerleştiğini ortaya koymaktadır.

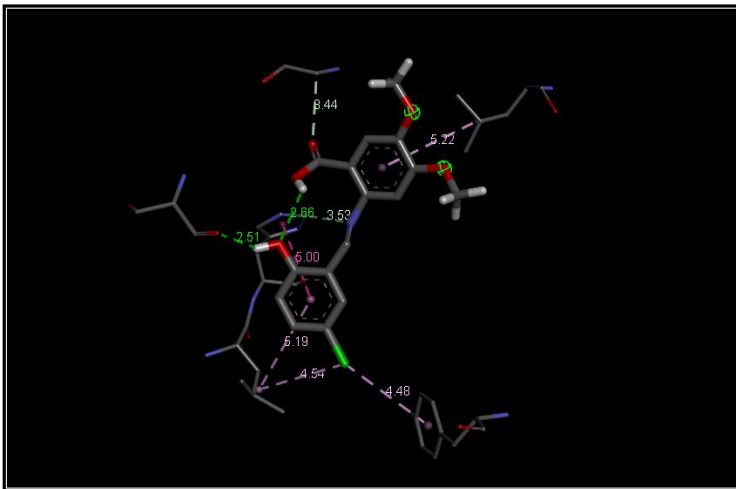
Elde edilen bu etkileşim profili, *ABAS-5-ClSA* bileşiğinin SAP2 proteazının substrat tanıma veya katalitik bölgesine müdahale edebilecek potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir. Bağlanma enerjisinin yüksek olması ve birden fazla bağ tipiyle aktif bölgeyi stabilize etmesi, bu bileşiğin SAP2 proteazı üzerinde güçlü bir inhibitör etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır.



Şekil 5.18. ABAS-5-ClSA yapısındaki etkileşimlerin iki boyutlu gösterimi



Şekil 5.19. ABAS-5-ClSA yapısındaki etkileşimlerin yerleştirilmiş poz görünümü

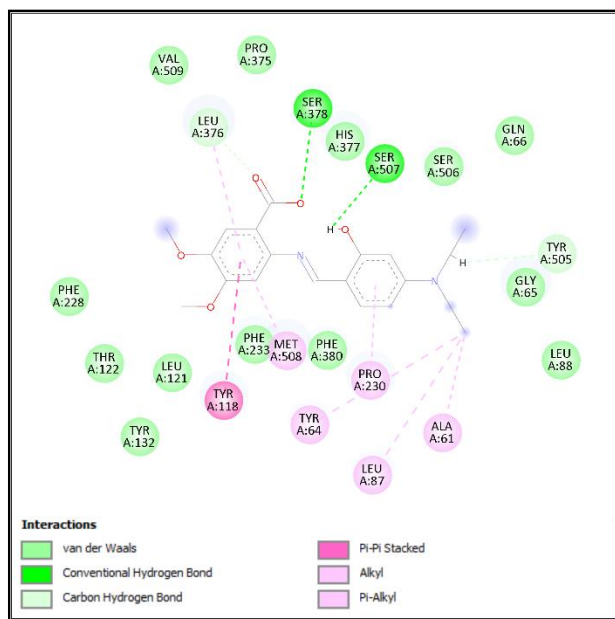


Şekil 5.20. ABAS-5-ClSA yapısındaki etkileşimlerin bağ uzunlukları

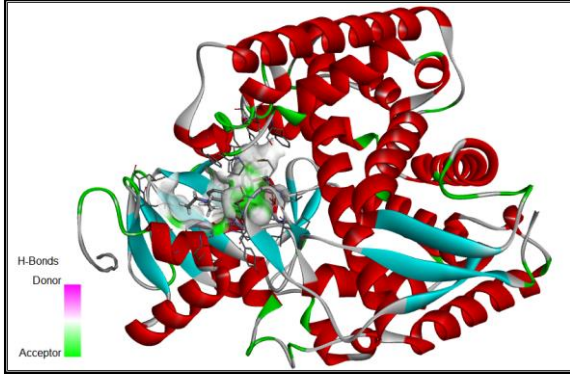
ABAS-4-dietilASA: Yapılan moleküler docking çalışmaları kapsamında, *in vitro* olarak antifungal aktivitesi değerlendirilmekte olan ABAS-4-dietilASA adlı bileşiğin, *Candida albicans*'ın virülens faktörlerinden biri olan SAP2 proteazı (PDB ID: 5TZ1) ile bağlanma potansiyeli incelenmiştir. AutoDock Vina ile yürütülen hesaplamalar sonucunda, ABAS-4-dietilASA'nın hedef protein ile $-7,684$ kcal/mol düzeyinde bağlanma enerjisi sergilediği belirlenmiştir. Bu yüksek bağlanma afinitesi, ligandın SAP2 proteazına güçlü ve kararlı bir şekilde bağlandığını göstermektedir.

Etkileşim analizi sonucunda, ABAS-4-dietilASA'nın SER507, SER378 ve MET508 amino asit kalıntılarıyla konvansiyonel hidrojen bağları kurarak aktif bölgeye tutunduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra TYR118 ile π - π etkileşimi, HIS377, TYR64, PRO230, LEU87, ALA61 ile alkil/ π -alkil türü hidrofobik etkileşimler gözlemlenmiştir. Ek olarak, TYR505, GLY65, LEU121 ve SER506 gibi önemli kalıntılarla da van der Waals etkileşimleri mevcuttur. Ligandın aromatik kısmı ve uç grupları, aktif bölgedeki bağlayıcı gruplar boyunca yaygın bir şekilde etkileşim kurarak bağlanma stabilitesini artırmaktadır.

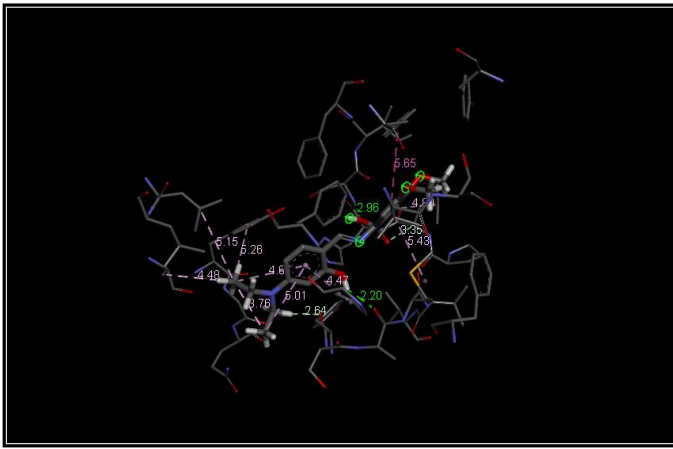
Bu kapsamlı bağlanma profili, ABAS-4-dietilASA'nın SAP2 proteazının katalitik bölgesine etkili biçimde yerleştiğini ve inhibitör etki potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Elde edilen docking verileri, bileşiğin deneysel olarak doğrulanabilecek düzeyde güçlü bir antifungal aday olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 5.21. ABAS-4-dietilASA yapısındaki etkileşimlerin iki boyutlu gösterimi



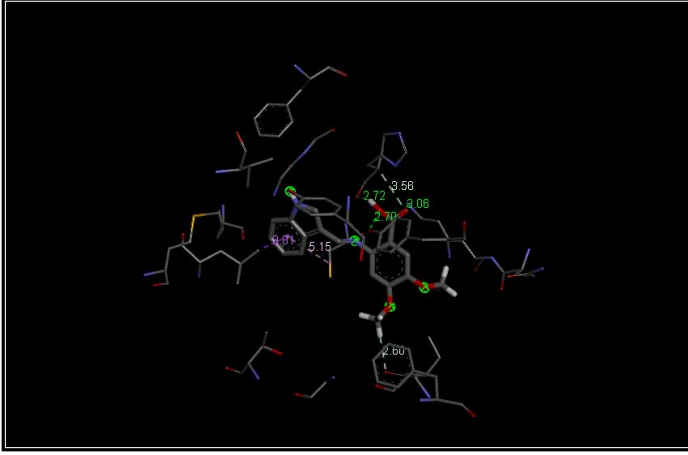
Şekil 5.22. ABAS-4-dietilASA yapısındaki etkileşimlerin yerleştirilmiş poz görünümü



Şekil 5.23. ABAS-4-dietilASA yapısındaki etkileşimlerin bağ uzunlukları

ABAS-3-indol: Yapılan moleküler docking çalışmaları kapsamında, *in vitro* olarak antifungal aktivitesi değerlendirilmekte olan ABAS-3-indol adlı bileşiğin, *Candida albicans*'ın virülens faktörlerinden biri olan SAP2 proteazı (PDB ID: 5TZ1) ile bağlanma potansiyeli incelenmiştir. AutoDock Vina ile yapılan hesaplamalar sonucunda, söz konusu ligandın hedef proteinle $-7,708$ kcal/mol düzeyinde bir bağlanma enerjisi sergilediği belirlenmiştir. Bu değer, ABAS-3-indol'un SAP2 proteazına yüksek afinite ile bağlanabildiğini ve potansiyel bir inhibitör aday olduğunu göstermektedir.

Yapılan etkileşim analizine göre, ABAS-3-indol ligandının aktif bölgedeki HIS468, LYS143 ve TYR132 amino asitleriyle konvansiyonel hidrojen bağları kurduğu; GLY303 ile karbon-hidrojen bağı oluşturduğu görülmüştür. Ayrıca ligand, CYS470 ve LEU376 ile alkil türü etkileşimler sergilemekte; çevresindeki ILE304, LEU139, PHE463, ILE379, MET140, ARG381, PHE105 ve diğer kalıntılarla van der Waals etkileşimleri gerçekleştirmektedir. Bu



Şekil 5.26. ABAS-3-indol yapısındaki etkileşimlerin bağ uzunlukları



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; 3-amino-1,2,4-triazol-5-tiyol ve 2-amino-4,5-dimetoksibenzoik asitten türevlendirilen bir dizi yeni Schiff bazının yapısal ve elektronik özellikleri ayrıca antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin DFT/B3LYP/6-31+G(d,p) temel seti ile belirlenen en düşük enerjili yani en kararlı konformasyonları üzerinde sınır moleküler orbitalleri (HOMO ve LUMO) hesaplanmıştır. Sınır orbitallerinin enerji değerlerinden yararlanarak Global reaktiflik parametreleri olan elektronegatiflik (χ), kimyasal potansiyel (μ), sertlik (η), yumuşaklık (S) ve elektrofilik indeks (ω) hesaplanmıştır. HOMO-LUMO band aralığı ($\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$) ve Global reaktiflik parametreleri, bileşiklerin reaktivite ve kinetik kararlılık hakkında bilgi vermektedir. Schiff bazlarının MEP haritaları, elektrofilik özelliği baskın olan kırmızı renkli bölgelerin bileşiklerin yapısındaki elektron çekici oksijen ve azot atomlarının bulunduğu bölgeler üzerinde daha yoğun olduğunu ve bu atak uçların protein bazları ile hidrojen bağı yapmasında etkili olabileceğini göstermiştir. Kenetlenme (docking) çalışmaları da sentezlenen moleküller ile proteinler arasındaki etkileşim türlerini teorik olarak belirlemiştir.

ATT ve ABAS temelli sentezlenen yeni Schiff bazlarının test edilen klinik bakterilere karşı MİK₉₀ sonuçları değerlendirildiğinde, bileşiklerin hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilere ve maya suşu olan *C. albicans*'a karşı yüksek düzeyde antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle ATT-5-ClSA ve ATT-3-indol bileşikleri, düşük MİK₉₀ değerleri ile geniş spektrumlu ve etkili ajan adayları olarak öne çıkmaktadır. Bu bileşiklerin, referans antibiyotiklere göre çok daha düşük konsantrasyonlarda mikrobiyal büyümeyi inhibe etmesi, terapötik potansiyellerini güçlü biçimde desteklemektedir. Yeni ajanların keşfi, bakteriyel enfeksiyonların kontrolüne ve tedavisine ışık tutacaktır.



KAYNAKLAR

- Alaminsky, R. J. ve Seminario, J. M. (2019). Sigma-holes from iso-molecular electrostatic potential surfaces. *Journal of Molecular Modeling*, 25(6), 160.
- Alkan, M. ve Gündüzalp, A. B. (2024). Synthesis, characterization and theoretical calculations of schiff base derived from 3-Amino-1, 2, 4-Triazole-5-Thiol as potent antimicrobial agent. *MW Journal of Science*, 1(2), 1-9.
- Andlid, T. A., D'Aimmo, M. R. ve Jastrebova, J. (2018). Folate and bifidobacteria. In *The bifidobacteria and related organisms*. Amsterdam: Elsevier: 195–212.
- Arunadevi, A. ve Raman, N. (2020). Biological response of Schiff base metal complexes incorporating amino acids—a short review. *Journal of Coordination Chemistry*, 73(15), 2095-2116.
- Atay, Ç. K. ve Ulutürk, M. (2022). Synthesis and theoretical calculations of benzoic acid-based new mono azo dye. *Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Science Journal of Science*, 17(2), 559-567.
- Bao, W., Wang, Z. ve Li, Y. (2003). Synthesis of chiral ionic liquids from natural amino acids. *The Journal of Organic Chemistry*, 68(2), 591-593.
- Boukaoud, A., Sebbar, D., Guessabi, N. ve Aissou, S. (2019). Vibrational analysis and electronic properties of zwitterionic D-phenylalanine. *Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences*, 10(3), 309-316.
- Büyükkıdan, B., Büyükkıdan, N. ve Atar, A. (2022). New schiff bases derived from 3, 4-diamino-1H-1, 2, 4-triazole-5 (4H)-thione: synthesis and characterization. *Journal of Scientific Reports-A*, 48, 25-41.
- Choudhary, A., Sharma, R., Magar, M., (20119. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of mixed ligand complexes of Co (II) and Cu (II) with N,O/S donor ligands and amino acids. *International Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1(6), 172-187.
- Cismesia, A. P., Nicholls, G. R. ve Polfer, N. C. (2017). Amine vs. carboxylic acid protonation in ortho-, meta-, and para-aminobenzoic acid: An IRMPD spectroscopy study. *Journal of Molecular Spectroscopy*, 332, 79-85.
- Çolak, N., Gündüzalp, A. B., Altınır, S. ve Şahin, Z. S. (2017). Synthesis, characterization and theoretical calculations of Schiff base containing thiophene ring system. *Gazi University Journal of Science*, 30(3), 255-265.
- Demirci, F. (2010). *Pratik ilaç bilgisi ve ilaç şekilleri laboratuvarı, uygulama kitabı*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, 21-63.
- Ertürk, A. (2015). *Salisilaldehitten türeyen bazı schiff bazı ligandları ve metal komplekslerinin sentezi ve yapılarının incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 4-36.

- Ertürk, A. (2015). *Schiff bazı ligantları ve metal komplekslerinin sentezi ve yapılarının incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 3-25.
- Gupta, D. ve Jain, D. K. (2015). Synthesis, antifungal and antibacterial activity of novel 1, 2, 4-triazole derivatives. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 6(3), 141-146.
- Gündüz, T., Gündüz, N., Kiliç, E., Atakol, O. ve Köseoglu, F. (1991). Potentiometric investigations of intramolecular nine-and ten-membered ring hydrogen bonds observed in Schiff bases. *Analytica Chimica Acta*, 249(2), 427-431.
- Hagras, M., Salama, E. A., Sayed, A. M., Abutaleb, N. S., Kotb, A., Seleem, M. N. ve Mayhoub, A. S. (2020). Oxadiazolylthiazoles as novel and selective antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 189, 112046.
- Haroon, F., Farwa, U., Arif, M., Raza, M. A., Sandhu, Z. A., El Oirdi, M. ve Alhasawi, M. A. I. (2023). Novel para-aminobenzoic acid analogs and their potential therapeutic applications. *Biomedicines*, 11(10), 2686.
- Hassan, A. S., Askar, A. A., Nossier, E. S., Naglah, A. M., Moustafa, G. O. ve Al-Omar, M. A. (2019). Antibacterial evaluation, in silico characters and molecular docking of Schiff bases derived from 5-aminopyrazoles. *Molecules*, 24(17), 3130.
- Ikawa, M. ve Snell, E. E. (1954). Benzene analogs of pyridoxal. The reactions of 4-nitrosalicylaldehyde with amino acids. *Journal of the American Chemical Society*, 76(3), 653-655.
- İnal, G. (2013). *Asit çözeltisi içinde alüminyumun korozyonunun aminoasitlerle kontrolü*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2-19.
- Jalbout, A. F. ve Fernandez, S. (2002). Part II. Gaussian, complete basis set and density functional theory stability evaluation of the singlet states of C_n (n= 1–6): energy differences, HOMO–LUMO band gaps, and aromaticity. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 584(1-3), 169-182.
- Kaya, S., Erkan, S. ve Karakaş, D. (2021). Computational investigation of molecular structures, spectroscopic properties and antitumor-antibacterial activities of some Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 244, 118829.
- Khade, B. C., Deore, P. M. ve Arbad, B. R. (2010). Mixed-ligand complex formation of copper (II) with some aminoacids and Drug Dapsone. *International Journal of ChemTech Research*, 2(2), 1036-1041.
- Kong, D., Zhang, X., Zhu, Q., Xie, Y., Xie, Y. ve Zhou, X. (1998). Synthesis, characterization and antitumor activities of amino acid Schiff bases and their lanthanide complexes, I. *Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi*, 8(4), 245-249.
- Köse, D. A. (2001). *Bakır (II), nikel (II), kobalt (II) ve çinko (II) asetilsalisilatların nikotinamid ve dietilnikotinamid komplekslerinin sentezi ve yapılarının incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 3-18.

- Köse, D. A., Toprak, E., Kaşarcı, A., Avcı, E., Avcı, G. A., Şahin, O. ve Büyükgüngör, O. (2016). Synthesis, spectral, and thermal studies of Co (II), Ni (II), Cu (II), and Zn (II)-glycinato complexes and investigation of their biological properties: crystal structure of [Cu (μ -gly) 2 (H₂O)] n. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 46(7), 1109-1118.
- Liu, Y., Wu, L., Han, J., Dong, P., Luo, X., Zhang, Y. ve Zhu, L. (2021). Inhibition of biofilm formation and related gene expression of *Listeria monocytogenes* in response to four natural antimicrobial compounds and sodium hypochlorite. *Frontiers in Microbiology*, 11, 617473.
- Magalhães, T. F. F., Da Silva, C. M., Dos Santos, L. B. F., Santos, D. A., Silva, L. M., Fuchs, B. B., ve De Fátima, Â. (2020). Cinnamyl Schiff bases: Synthesis, cytotoxic effects and antifungal activity of clinical interest. *Letters in Applied Microbiology*, 71(5), 490-497.
- Maity, D. (2020). Recent studies on applications of Schiff bases and their complexes in atmospheric carbon dioxide capture. *Russian Journal of General Chemistry*, 90(12), 2473-2483.
- Michał G. Nowak, Andrzej S. Skwarecki and Maria J. Milewska “Amino Acid Based Antimicrobial Agents– Synthesis and Properties” *ChemMedChem* 2021, 16, 3513–3544
- Nelson, D. L. ve Cox, M. M. (2005). *Lehninger biyokimyanın temelleri*. Ankara: Palme Yayıncılık, 116, 118.
- Patai, S. (1970). *Karbon-azot çift bağının kimyası*. New York: John Wiley & Sons, 25-89.
- Patil, A. R., Donde, K. J., Raut, S. S., Patil, V. R. ve Lokhande, R. S. (2012). Synthesis, characterization and biological activity of mixed ligand Co(II) complexes of schiff base 2-amino-4-nitrophenol-n-salicylidene with some amino acids. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 4(2), 1413-1425.
- Pervaiz, M., Sadiq, S., Sadiq, A., Younas, U., Ashraf, A., Saeed, Z. ve Adnan, A. (2021). Azo-Schiff base derivatives of transition metal complexes as antimicrobial agents. *Coordination Chemistry Reviews*, 447, 214128.
- Peyton, L. R., Gallagher, S. ve Hashemzadeh, M. (2015). Triazole antifungals: a review. *Drugs Today*, 51(12), 705-718.
- Pfeiffer, P., Breith, E., Lübke, E. ve Tsumaki, T. (1933). Tricyclische orthokondensierte nebenvalenzringe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 503(1), 84-127.
- Pişkin, N., (2011). *Yeni aminoasit-schiff bazlarının ve Ni(II) komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi*. Yüksek Lisan Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 4-32.
- Pravin, N. ve Raman, N. (2014). Investigation of in vitro anticancer and DNA strap interactions in live cells using carboplatin type Cu (II) and Zn (II) metalloinsertors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 675-687.

- Ramalingam, S., Karabacak, M., Periandy, S., Puviarasan, N. ve Tanuja, D. (2012). Spectroscopic (infrared, Raman, UV and NMR) analysis, Gaussian hybrid computational investigation (MEP maps/HOMO and LUMO) on cyclohexanone oxime. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 96, 207-220.
- Sarı, N. (1999). *Bazı heterosiklik aldehyitler ile aminoasitlerden yeni schiff bazlarının ve Cu(II), Ni(II) komplekslerinin sentezlenmesi ve yapılarının aydınlatılması*. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2-41.
- Schiff, H. (1869). Untersuchungen über salicinderivate. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 150(2), 193-200.
- Seçkin, T., Köytepe, S., Demir, S., Özdemir, I. ve Cetinkaya, B. (2003). Novel type of metal-containing polyimides for the Heck and Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions as highly active catalysts. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers*, 13(4), 223-235.
- Sert, Y. (2018). Vibrational, geometrical and HOMO/LUMO/MEP analyses by using DFT/B3LYP and DFT/M06-2X methods: 3-Amino-1, 2, 4-triazole. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 24(7), 1272-1277.
- Shakirova, F., Shishov, A. ve Bulatov, A. (2021). Automated liquid-liquid microextraction and determination of sulfonamides in urine samples based on schiff bases formation in natural deep eutectic solvent media. *Talanta*, 234, 122660.
- Sharaby, C. M., Amine, M. F. ve Hamed, A. A. (2017). Synthesis, structure characterization and biological activity of selected metal complexes of sulfonamide Schiff base as a primary ligand and some mixed ligand complexes with glycine as a secondary ligand. *Journal of Molecular Structure*, 1134, 208-216.
- Shaw, C., Hess, M. ve Weimer, B. C. (2023). Microbial-derived tryptophan metabolites and their role in neurological disease: anthranilic acid and anthranilic acid derivatives. *Microorganisms*, 11(7), 1825.
- Shneine, J. K. ve Alaraji, Y. H. (2016). Chemistry of 1, 2, 4-triazole: A review article. *Spectroscopy*, 9(9b), 9c.
- Silvarajoo, S., Osman, U. M., Kamarudin, K. H., Razali, M. H., Yusoff, H. M., Bhat, I. U. H. ve Juahir, Y. (2020). Dataset of theoretical Molecular Electrostatic Potential (MEP), Highest Occupied Molecular Orbital-Lowest Unoccupied Molecular Orbital (HOMO-LUMO) band gap and experimental cole-cole plot of 4-(ortho-, meta-and para-fluorophenyl) thiosemicarbazide isomers. *Data in Brief*, 32, 106299.
- Stanila, A., Nagy, C., Marcu, A., Cozma, D., Rusu, D. ve David, L. (2009). Spectroscopic investigations of new metallic complexes with leucine as ligand. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 267(2), 419-421.

- Sumangala, V., Poojary, B., Chidananda, N., Arulmoli, T. ve Shenoy, S. (2013). Synthesis and biological evaluation of some Schiff bases of 4-amino-5-(4-methylsulfonyl) benzyl-2, 4-dihydro-3 H-[1, 2, 4]-triazole-3-thione. *Medicinal Chemistry Research*, 22(6), 2921-2928.
- Sumrra, S. H., Habiba, U., Zafar, W., Imran, M. ve Chohan, Z. H. (2020). A review on the efficacy and medicinal applications of metal-based triazole derivatives. *Journal of Coordination Chemistry*, 73(20-22), 2838-2877.
- Süleymanoğlu, N., Ustabaş, R., Direkel, Ş., Alpaslan, Y. B. ve Ünver, Y. (2017). 1, 2, 4-triazole derivative with Schiff base; thiol-thione tautomerism, DFT study and antileishmanial activity. *Journal of Molecular Structure*, 1150, 82-87.
- Şakıyan, İ. (1997). *Mangan (III)'ün bazı amino asitlerle komplekslerinin hazırlanması ve yapılarının aydınlatılması*. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2-19.
- Tilahun, T. (2007). *Synthesis and characterization of metal complex with ninhydrin and ophenylenediamine derivative*. MSc Thesis, Addis Ababa University School of Graduate Studies, Addis Ababa, 3-17.
- Topal, E. (2007). *Bazı aminoasitlerin sulu çözeltilerde paslanmaz çeliğin korozyonu üzerine inhibitör etkilerinin incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 4-27.
- Tuna, S. (2004). *Süstitüe imin bileşikleri ve bunların Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu*. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü Fırat Üniversitesi, Elazığ, 5-13.
- Upadhyay, K. K., Kumar, A., Upadhyay, S. ve Mishra, P. C. (2008). Synthesis, characterization, structural optimization using density functional theory and superoxide ion scavenging activity of some Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 873(1-3), 5-16.
- Ünlü, A., Özmen, Ü. Ö., Alyar, S., Öztürk, A., Alyar, H. ve Gündüzalp, A. B. (2023). Biological evaluation of Schiff bases containing dopamine as antibacterial/antifungal and potential Anti COVID-19 agents: Design, synthesis, characterization, molecular docking studies, and ADME properties. *Journal of Molecular Structure*, 1293, 136318.
- Wawzonek, S., McKillip, W. ve Peterson, C. J. (1964). N-methylethylamine. *Organic Syntheses* 44(3), 75.
- Wayne, PA. (2012). *Clinical and laboratory standards institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. New York: John Wiley & Sons, 15-92.
- Zhou, C. ve Wang, Y. (2012). Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs. *Current Medicinal Chemistry*, 19(2), 239-280.

- Zishen, W., Ziqi, G. ve Zhenhuan, Y. (1990). Synthesis, characterization and anticancer activity of L-alanine Schiff base complexes of copper (II), zinc (II), nickel (II) and cobalt (II). *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 20(3), 335-344.





Gazili olmak ayrıcalıktır