



**SÜLFİZOKSAZOL VE SÜLFAMETOKSAZOL İLAÇLARINDAN
TÜRETİLEN SCHIFF BAZLARININ YAPISAL VE ELEKTRONİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ, ANTİMİKROBİYAL
AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

Selingün ÇAKIR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2023

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.

Selingün ÇAKIR

16/01/2023

SÜLFİZOKSAZOL VE SÜLFAMETOKSAZOL İLAÇLARINDAN TÜRETİLEN
SCHIFF BAZLARININ YAPISAL VE ELEKTRONİK ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ, ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ
(Yüksek Lisans Tezi)

Selingün ÇAKIR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2023

ÖZET

Bu çalışmada, Sülfä ilacı olarak bilinen sülfonamit türevi Sülfametoksazol (S1M) ve Sülfizoksazol (S2M)'ün aromatik ketonlar/aldehitlerle tepkimesiyle yeni Schiff bazları; 5-kloro-2-hidroksiasetofenonsülfametoksazol (S1M-5Cl-2OHAF); 4-nitroasetofenonsülfametoksazol (S1M-4NitroAF); 4-dibütülamino benzaldehitsülfametoksazol (S1M-4DiBüt); 1-piren-karboksaldehitsülfametoksazol (S1M-Pyrn); 4-metoksibenzaldehitsülfizoksazol (S2M-4-MetBA); 3,4-dimetoksibenzaldehitsülfizoksazol (S2M-3,4DimetBA); 4-etoksibenzaldehitsülfizoksazol (S2M-4-EtBA) ve 1-pirenkarboksaldehit sülfizoksazol (S2M-Pyrn) sentezlenmiştir. Schiff bazlarının yapısı NMR (¹H ve ¹³C-APT), FT-IR ve LC-MS yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Gaussian 09 programındaki DFT/6-31+G(d,p) temel seti ile bileşiklerin optimize yapıları, HOMO-LUMO enerjileri ve Global reaktiflik parametreleri belirlenerek elektronik özellikleri incelenmiştir. Ayrıca, Schiff bazlarının antimikrobiyal aktiviteleri beş farklı patojene (iki Gram-negatif bakteri; *E. coli* ve *P. aeruginosa*, iki Gram-pozitif bakteri; *S. aureus* ve *S. epidermidis*, bir mantar; *C. albicans*) karşı değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin test izolatlarına karşı antimikrobiyal aktivitesini gösteren Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) ve Minimum Bakterisidal/Fungisidal Konsantrasyon (MBK/MFK) değerleri 0,005-0,312 mg/mL ve 0,005-1,250 mg/mL aralığında gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin büyük çoğunluğu *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı referans ilaçlar Sülfizoksazol ve Sülfametoksazol kadar yüksek antibakteriyel aktivite (MİK = 0,005 mg/mL) göstermiştir. Özellikle S1M-Pyrn ve S2M-4-MetBA bileşiklerinin antibakteriyel aktivitelerinin referans ilaçlardan çok daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak, bileşiklerin *C. albicans* mayasına karşı antifungal aktivitelerinin referans ilaç Flukonazol'den daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Bilim Kodu : 20103

Anahtar Kelimeler : Sülfä ilaçları, Sülfizoksazol, Sülfametoksazol, Schiff bazları, antimikrobiyal aktivite, Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK)

Sayfa Adedi : 102

Danışman : Prof. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP

INVESTIGATION OF THE STRUCTURAL AND ELECTRONIC PROPERTIES OF
SCHIFF BASES DERIVED FROM SULFISOXAZOLE AND SULFAMETHOXAZOLE
DRUGS AND DETERMINATION OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

(M. Sc. Thesis)

Selingün ÇAKIR

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2023

ABSTRACT

In this study, new Schiff bases; 5-chloro-2-hydroxyacetophenonesulfamethoxazole (S1M-5Cl-2OHAF), 4-nitroacetophenonesulfamethoxazole (S1M-4-NitroAF), 4-dibutylamino benzaldehydesulfamethoxazole (S1M-4-Dibüt), 1- pyrenecarboxaldehydesulfamethoxazole (S1M-Pyrn), 4-methoxybenzaldehydesulfisoxazole (S2M-4-MetBA), 3,4-dimethoxy benzaldehydesulfisoxazole (S2M-3,4-DimetBA), 4-ethoxybenzaldehydesulfisoxazole (S2M-4-EtBA) and 1-pyrenecarboxaldehydesulfisoxazole (S2M-Pyrn) were synthesized by the reaction of sulfonamide derivatives; Sulfamethoxazole (S1M) and Sulfisoxazole (S2M), known as sulfa drug with aromatic ketones/aldehydes. The structure of Schiff bases were characterized by ¹H-NMR, ¹³C-APT, FT-IR and LC-MS methods. The electronic properties were investigated by determining the optimized structures, HOMO-LUMO energies and global reactivity parameters of the compounds with DFT/6-31+G(d,p) basic set in the Gaussian 09 program. Also, antimicrobial activities of Schiff bases were evaluated against five different pathogens (two Gram-negative bacteria; *E. coli* and *P. aeruginosa*, two Gram-positive bacteria; *S. aureus* and *S. epidermidis*, a fungus; *C. albicans*). Minimum Inhibition Concentration (MIC) and minimum bactericidal/fungicidal concentration (MBC/MFC) values showing antimicrobial activities of compounds against test isolates were observed in the range of 0.005-0.312 mg/mL and 0.005-1.250 mg/mL. Most of the synthesized compounds showed high antibacterial activities (MIC=0.005 mg/mL) against *E. coli* and *S. aureus* as reference drugs (Sulfisoxazole and Sulfamethoxazole). Antibacterial activities of S1M-Pyrn and S2M-4-MetBA compounds were found higher than the reference drugs. But, it was observed that the antifungal activities of the compounds against *C. albicans* yeast are lower than the reference drug Fluconazole.

Science Code : 20103
Key Words : Sulfa drugs, Sulfisoxazole, Sulfamethoxazole, Schiff bases, antimicrobial activities, Minimum Inhibition Concentration (MIC)
Page Number : 102
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 teşekkürü bir borç bilirim. 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 antimikrobiyal aktivite çalışmalarında yardımlarından dolayı sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Ali ÖZTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım. Maddi manevi her daim yanımda olan canım annem Hanife ÇAKIR'a, canım babam Süleyman ÇAKIR'a ve ışıyla beni aydınlatan canıma çok teşekkür ederim.

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. Sistemik Sülfonamitler	8
2.1.1. Sülfü ilaçlarında etken madde olarak kullanılan sülfonamitler	9
2.2. Bazı Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan Sülfonamitler	13
2.2.1. Nocardia asteroides enfeksiyonu	13
2.2.2. Toxoplasma gondii enfeksiyonu.....	13
2.2.3. Gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamitler	14
2.2.4. Oftalmik enfeksiyonlarda kullanılan sülfanilamidler	14
2.2.5. Üriner enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamitler	15
2.2.6. Yanık tedavisinde kullanılan sülfonamitler	15
2.2.7. Vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan sülfonamitler	16
2.2. Schiff Bazları	17
2.2.1. Schiff bazlarının özellikleri	18
2.2.2. Schiff bazı oluşumunda pH etkisi.....	20
2.2.3. Schiff bazlarının kullanım alanları	21
2.3. Teorik Çalışmalar.....	22

	Sayfa
2.4. Sınır Moleküler Orbitaler (FMOs) ve Global Kimyasal Aktivite Parametreleri.....	22
2.5. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Haritası	23
2.6. Kaynak Araştırması.....	24
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
3.3.1. 5-kloro-2-hidroksiasetofenonsülfametoksazol sentezi (S1M-5Cl-2OHAF).....	36
3.3.2. 4-nitroasetofenonsülfametoksazol sentezi (S1M-4-NitroAF)	36
3.3.3. 4-dibütilaminobenzaldehitsülfametoksazol sentezi (S1M-4-Dibüt).....	37
3.3.4. 1-pirenkarboksaldehitsülfametoksazol sentezi (S1M-Pyrn).....	37
3.3.5. 4-metoksibenzaldehitsülfizoksazol sentezi (S2M-4-MetBA).....	38
3.3.6. 3,4-dimetoksibenzaldehitsülfizoksazol sentezi (S2M-3,4-DimetBA).....	38
3.3.7. 4-etoksibenzaldehitsülfizoksazol sentezi (S2M-4-EtBA)	39
3.3.8. 1-pirenkarboksaldehitsülfizoksazol sentezi (S2M-Pyrn).....	39
3.4. Teorik Hesaplamalar	40
3.5. <i>In vitro</i> Antimikrobiyal Duyarlılık Testi.....	41
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI.....	43
4.1. Sülfä İlaçlardan Türevlendirilen Schiff Bazların Yapı Tayini	43
4.1.1. 5-kloro-2-hidroksiasetofenonsülfametoksazol (S1M-5Cl-2OHAF).....	44
4.1.2. 4-nitroasetofenonsülfametoksazol (S1M-4-NitroAF)	49
4.1.3. 4-dibütilaminobenzaldehitsülfametoksazol (S1M-4-Dibüt).....	53
4.1.4. 1-pirenkarboksaldehitsülfametoksazol (S1M-Pyrn).....	55
4.1.5. 4-metoksibenzaldehitsülfizoksazol (S2M-4-MetBA).....	58
4.1.6. 3,4-dimetoksibenzaldehitsülfizoksazol (S2M-3,4-DimetBA).....	62

	Sayfa
4.1.7. 4-etoksibenzaldehitsülfizoksazol (S2M-4-EtBA).....	66
4.1.8. 1-pirenkarboksaldehitsülfizoksazol (S2M-Pyrn).....	69
5. HESAPLAMALI YÖNTEMLER	73
5.1. Bileşiklerin Geometri Optimizasyonları	73
5.2. Bileşiklerin FMOs (HOMO ve LUMO) Enerjileri ve Global Reaktivlik Parametreleri.....	74
5.3. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Haritaları.....	81
5.4. Bileşiklerin <i>In Vitro</i> Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları	84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	93
KAYNAKLAR	95
ÖZGEÇMİŞ	101

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Sülfä ilaçlarından türevlendirilen Schiff bazlarının molekül yapıları	3
Çizelge 4.1. ^1H -NMR spektroskopik verileri.....	45
Çizelge 4.2. ^{13}C -NMR spektroskopik verileri.....	47
Çizelge 4.3. Schiff bazlarının seçilmiş FT-IR titreşim frekansları (cm^{-1})	49
Çizelge 5.1. Bileşiklerin B3LYP/6-31+G (d,p) yöntemiyle elde edilen sınır molekül orbitallerinin enerjileri, band aralığı (ΔE) (eV) ve global reaktiflik parametreleri	74
Çizelge 5.2. Bileşiklerin Antimikrobiyal aktivite sonuçları MİK değerleri (mg/mL, mM)*.....	86
Çizelge 5.3. Bileşiklerin Antimikrobiyal aktivite sonuçları MBK/MFK değerleri (mg/mL, mM)*.....	86

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Prontosil'in organizmada parçalanmasıyla aktif metabolit (Sülfanilamid) oluşumu.....	5
Şekil 2.2. Folik asidin yapısı.....	6
Şekil 2.3. Sülfonamid grubu ve türevleri.....	6
Şekil 2.4. Bazı Sülfä ilaçları ve yapıları	8
Şekil 2.5. Sülfizoksazolün açık yapısı	9
Şekil 2.6. Sülfasetamid'in açık yapısı.....	10
Şekil 2.7. Sülfametoksazol'ün açık yapısı	10
Şekil 2.8. Sülfadiazin'in açık yapısı	11
Şekil 2.9. Sülfadimetoksin'in açık yapısı	11
Şekil 2.10. Sülfadoksin'in açık yapısı.....	12
Şekil 2.11. Sülfametoksipiridazin'in açık yapısı	12
Şekil 2.12. Sülfasalazin'in açık yapısı	13
Şekil 2.13. Ftalilsülfatiazol'in moleküler yapısı	14
Şekil 2.14. Sülfasetamid sodyum (N ¹ -Asetilsülfanilamid sodyum)'un yapısı	14
Şekil 2.15. Sülfakarbamid'in moleküler yapısı	15
Şekil 2.16. Sülfametizol'ün moleküler yapısı.....	15
Şekil 2.17. 4-(Aminometil)benzensülfonamid'in moleküler yapısı	16
Şekil 2.18. Gümüş sülfadiazin'in yapısı	16
Şekil 2.19. Sülfabenzamid (N'- Benzoilsülfanilamid)'in moleküler yapısı.....	16
Şekil 2.20. Schiff bazı oluşum basamakları.....	17
Şekil 2.21. Schiff bazının keto-amin ve fenol-imin tautomer formları.....	18
Şekil 2.22. Schiff bazında molekül içi H bağı	19
Şekil 2.23. Schiff bazlarının hidrolizi	19
Şekil 2.24. Schiff bazlarının asidik ortamda hidrolizi	20

Şekil	Sayfa
Şekil 2.25. Schiff bazı reaksiyonununa pH'ın etkisi.....	20
Şekil 2.26. 2-hidroksiguanidin Schiff bazının yapısı.....	21
Şekil 2.27. Optimize yapıya ait a) HOMO ve b) LUMO yüzey görünümleri	23
Şekil 2.28. Optimize yapıya ait a)MEP ve b) MEP kontör yüzeyi	24
Şekil 2.29. a) Saquinavir (2) ve b) SQV–HIV-1 proteaz kompleksinin X-ışını yapısı ..	24
Şekil 2.30. Schiff bazının Ortep diyagramı	25
Şekil 2.31. Sülfä ilacının dihidropteroat sentetaz (DHPS) inhibisyonu.....	26
Şekil 2.32. Schiff bazlarının sınır orbital (HOMO-LUMO) ve enerji düzeyleri	27
Şekil 2.33. Bileşiklerin ve standart ilaçların gözlenen biyolojik aktiviteleri	28
Şekil 2.34. Antiproliferasyon Çalışması	29
Şekil 2.35. Anti-Metastaz Çalışması.....	29
Şekil 2.36. S2M-S1 bileşiğinin X-ışını ortep diyagramı.....	29
Şekil 2.37. Sülfadiazin Schiff bazı ve mononükleer bakır kompleksi	30
Şekil 2.38. Sülfadiazin-orto-vanilin Schiff bazının sentezi ve kristal yapısı	30
Şekil 2.39. Bileşiklerin HOMO ve LUMO orbitalleri	31
Şekil 2.40. Bileşiğin antibakteriyel aktivite grafiğı	32
Şekil 2.41. Bileşiklerin ve referans ilaçların aktivite sonuçları	33
Şekil 3.1. S1M-5Cl-2OHAF sentez yöntemi	36
Şekil 3.2. S1M-4-NitroAF sentez yöntemi	36
Şekil 3.3. S1M-4-Dibüt sentez yöntemi.....	37
Şekil 3.4. S1M-Pyrn sentez yöntemi.....	37
Şekil 3.5. S2M-4-MetBA sentez yöntemi.....	38
Şekil 3.6. S2M-3,4-DimetBA sentez yöntemi	38
Şekil 3.7. S2M-4-EtBA sentez yöntemi.....	39
Şekil 3.8. S2M-Pyrn sentez yöntemi.....	39
Şekil 4.1. Sülfizoksazol bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi.....	43

Şekil	Sayfa
Şekil 4.2. Sülfametoksazol bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi.....	43
Şekil 4.3. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi	44
Şekil 4.4. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.5. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu	46
Şekil 4.6. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin LC-MS Spektrumu.....	48
Şekil 4.7. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	48
Şekil 4.8. S1M-4-NitroAF bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi	49
Şekil 4.9. S1M-4-NitroAF bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.10. S1M-4-NitroAF bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu	51
Şekil 4.11. S1M-4-NitroAF bileşiğinin LC-MS spektrumu	52
Şekil 4.12. S1M-4-NitroAF bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	53
Şekil 4.13. S1M-4-Dibüt bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi.....	53
Şekil 4.14. S1M-4-Dibüt bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	54
Şekil 4.15. S1M-4-Dibüt bileşiğinin FT-IR spektrumu	55
Şekil 4.16. S1M-Pyrn bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi.....	55
Şekil 4.17. S1M-Pyrn bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	56
Şekil 4.18. S1M-Pyrn bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu.....	57
Şekil 4.19. S1M-Pyrn bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	58
Şekil 4.18. S2M-4-MetBA bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi	58
Şekil 4.21. S2M-4-MetBA bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	59
Şekil 4.22. S2M-4-MetBA bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu.....	60
Şekil 4.23. S2M-4-MetBA bileşiğinin FT-IR spektrumu	61
Şekil 4.24. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi	62
Şekil 4.25. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.26. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu	63

Şekil	Sayfa
Şekil 4.27. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin LC-MS spektrumu	64
Şekil 4.28. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	65
Şekil 4.29. S2M-4-EtBA bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi.....	66
Şekil 4.30. S2M-4-EtBA bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	66
Şekil 4.31. S2M-4-EtBA bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu.....	67
Şekil 4.32. S2M-4-EtBA bileşiğinin FT-IR spektrumu	68
Şekil 4.33. S2M-Pyrn bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi.....	69
Şekil 4.34. S2M-Pyrn bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	69
Şekil 4.35. S2M-Pyrn bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu.....	70
Şekil 4.36. S2M-Pyrn bileşiğinin FT-IR spektrumu	71
Şekil 5.1. Bileşiklerin B3LYP/ 6-31+G(d,p) optimize geometrilerinin top-çubuk modelleri.....	73
Şekil 5.2. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri	75
Şekil 5.3. S1M-4-NitroAF bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri ..	75
Şekil 5.4. S1M-4-Dibüt bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri.....	76
Şekil 5.5. S1M-Pyrn bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri.....	77
Şekil 5.6. S2M-4-MetBA bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri....	78
Şekil 5.7. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri	79
Şekil 5.8. S2M-4-EtBA bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri.....	80
Şekil 5.9. S2M-Pyrn bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri.....	81
Şekil 5.10. Bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları	82
Şekil 5.11. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği	87
Şekil 5.12. S1M-4-NitroAF bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği	87
Şekil 5.13. S1M-4-Dibüt bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği.....	88
Şekil 5.14. S1M-Pyrn bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği.....	88
Şekil 5.15. S2M-4-MetBA bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği.....	89

Şekil	Sayfa
Şekil 5.16. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği	89
Şekil 5.17. S2M-EtBA bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği	90
Şekil 5.18. S2M-Pyrn bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği.....	90
Şekil 5.19. S1M bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği	91
Şekil 5.20. S2M bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği	91
Şekil 5.21. Flukonazol ticari ilacının antimikrobiyal aktivite grafiği	92

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 Magnetik Rezonans Spektroskopisi
SAR	Yapı-Aktivite İlişkisi

1. GİRİŞ

Sülfonamidler, RSO_2NH_2 genel formülüne sahip antibiyotik olarak kullanılan ilk ilaç gruplarından. 1935’de Gerhard Domagk ve arkadaşları, sülfonamidleri hasta fareler üzerinde deneyerek *Streptococcus*’un sebep olduğu hastalıkların tedavisinde kullanmıştır (Dökmeci, 1992). Kemoterapide ilk adım olarak kabul edilen bu keşiften dolayı Domagk 1939 da Nobel Tıp ödülü almıştır. 1936 yılında Fransa’da Jacques ve Thérèse Trefouel ekibi Pastör Enstitüsü’nde Prontosilin sülfanilamite metabolize olduğunu bulmuştur. 1940’larda Sülfonamid türevi ilaçlar yaygın bir şekilde kullanılmıştır. II. Dünya Savaşı sırasında açık yaraların ve bağırsak enfeksiyonlarının tedavisinde Sülf ilaçları etkili olmuştur. İlacın iyileştirici etkisinin yanı sıra deri döküntüleri, ateş, bulantı, kusma gibi yan etkileri de gözlenmiştir. Sonraki çalışmalarda, antimikrobiyal etkisinin iyileştirilmesi ve başka hastalıkların tedavisinde kullanımı amacıyla yönelik olarak sülfonamitteki SO_2 grubuna bağlı primer amine çeşitli gruplar takılarak binlerce sülfonamid türevi sentezlenmiş ve biyolojik aktiflikleri incelenmiştir (Cui, 2022). Sülfonamidlere ($\text{R-SO}_2\text{NH}_2$) farklı grupların bağlanmasıyla elde edilen sülfonilhidrazit, sülfonilhidrazon, sülfonilüre gibi türlerin antibiyotik olarak kullanımlarının yanı sıra antitümör olarak kemoterapide; idrar söktürücü olarak üriner sistemde; antiinflamatuvar olarak romatizmal hastalıklarda ve diyabet (hipoglisemi) tedavilerinde; ayrıca antimikrobiyal ve antiviral enfeksiyonlarda kullanımı bilinmektedir (Demirci, 2010).

Sülfonamidlerin bakteriyel enfeksiyonlarda yaygın kullanımının yanı sıra bazı türevlerinin güçlü inhibitörler olduğu bilinmektedir. Sülfonamidlerin en yaygın inhibitör etkisi gösterdiği enzim karbonik anhidraz (CA) olarak bilinmektedirler. (Gül, 2016). Bitki, hayvan ve insanlarda bulunan bu enzim karbonik asitin karbondioksite dönüşümünü katalizler. Karbonikanhidraz enzimi (CA) nin inhibisyonu ile ilgili glukom, diüretik, epilepsi, dağ hastalığı ve kanser gibi birçok hastalığın tedavisi üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır (Dökmeci, 1992).

Bu çalışmada, sülfonamid türevi Sülf ilaçları olan Sülfametoksazol (S1M) ve Sülfizoksazol (S2M) den 8 tane yeni Schiff bazı sentezlendi ve yapıları NMR (^1H ve ^{13}C -APT), FT-IR ve LC-MS yöntemleri ile aydınlatıldı. Teorik hesaplamalarda, Schiff bazlarının en düşük enerjili konformasyonları Gaussian 09 programı kullanılarak Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) metodu ve B3LYP/631+G(d,p) temel seti ile elde edildi ve

optimize yapı üzerinde elektronik özellikleri incelendi. Sınır moleküler orbitalleri (FMOs) olarak da bilinen HOMO ve LUMO şekilleri ve band aralığı ($\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$) değerleri aynı temel set ile belirlendi. Global reaktivlik parametreleri olan elektronegatiflik (χ), kimyasal potansiyel (μ), sertlik (η), yumuşaklık (S) ve elektrofilik indeks (ω) değerleri hesaplandı.

Ayrıca, Schiff bazlarının iki Gram-negatif bakteri; (*E. coli* ve *P. Aeruginosa*); iki Gram-pozitif bakteri (*S. aureus* ve *S. epidermidis*) ve bir mantar (*C. albicans*) karşı antimikrobiyal aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemi ile incelendi. Aktivite sonuçları, pozitif kontrol olarak antibakteriyel Sülfametoksazol ve Sülfizoksazol ve antifungal Flukonazol ile karşılaştırıldı.

Sülfametoksazollerden türetilen yeni Schiff bazlarının adları ve açık moleküler yapıları (Çizelge 1.1) aşağıda görülmektedir.

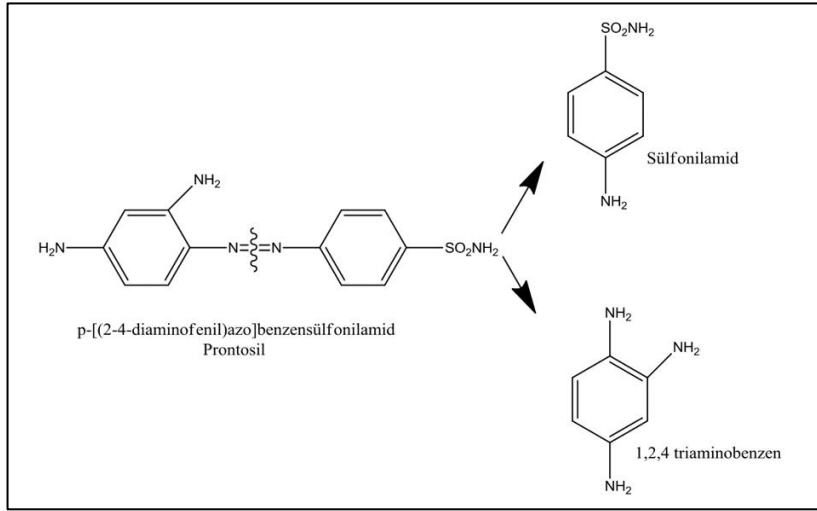
- 5-kloro-2-hidroksiasetofenonsülfametoksazol (S1M-5Cl-2OHAF)
- 4-nitroasetofenonsülfametoksazol (S1M-4-NitroAF)
- 4-dibütilaminobenzaldehidsülfametoksazol (S1M-4-Dibüt)
- 1-pyren-karboksaldehidsülfametoksazol (S1M-Pyrn)
- 4-metoksibenzaldehidsülfisoksazol (S2M-4-MetBA)
- 3,4-dimetoksibenzaldehidsülfisoksazol (S2M-3,4-DimetBA)
- 4-etoksibenzaldehidsülfisoksazol (S2M-4-EtBA)
- 1-piren-karboksaldehidsülfisoksazol (S2M-Pyrn)

Çizelge 1.1. Sülfü ilaçlarından türevlendirilen Schiff bazlarının moleköl yapıları

S1M-5Cl-2OHAF	
S1M-4-NitroAF	
S1M-4-Dibüt	
S1M-Pym	
S2M-4-MetBA	
S2M-3,4-DimetBA	
S2M-4-EtBA	
S2M-Pym	

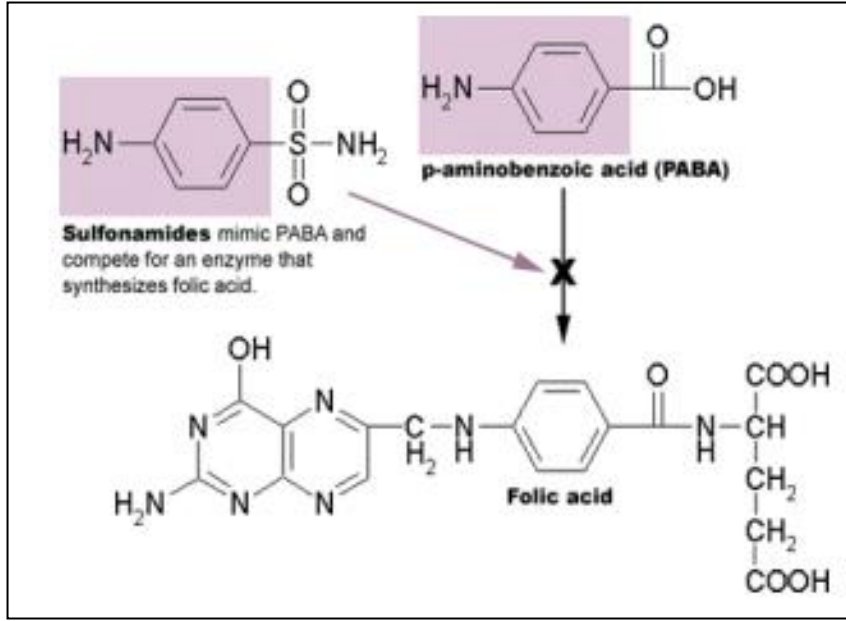
2. GENEL BİLGİLER

1935’de Gerhard Domagk ve arkadaşları sülfonamid grubu ($R-SO_2NH_2$) içeren prontosil (azo boyar madde) olarak adlandırılan antibiyotiği hasta fareler üzerinde deneyerek *Streptococcus* enfeksiyonunun tedavisinde kullanılacağını göstermiştir. Kemoterapide ilk adım olarak kabul edilen bu keşifden dolayı Domagk 1939’da Nobel Tıp ödülü almıştır. Etki mekanizması ancak 10 sene sonra açıklanabilmiştir. Thérèse Trefouel ve ekibi Pastör Enstitüsü’nde *in vitro* ortamda etkisi bulunmayan Prontosil’in organizmada parçalanarak metabolize olduğunu ve iki metabolitten birinin (Sülfanilamid) aktif olması nedeni ile etkin olduğunu bulmuştur (Demirci, 2010).



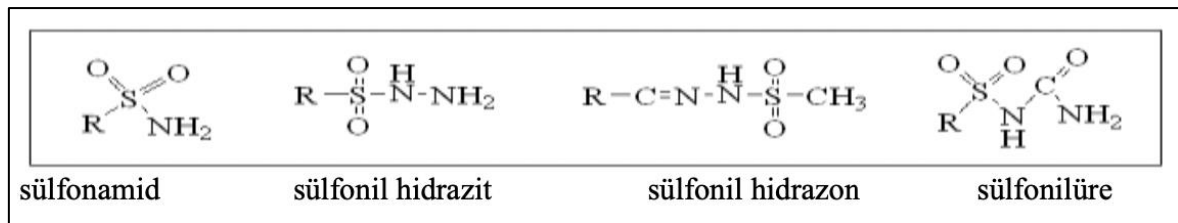
Şekil 2.1. Prontosil’in organizmada parçalanmasıyla aktif metabolit (Sülfanilamid) oluşumu

Sülfonamidlerin mikroorganizmaya olan etkileri antimetabolit etkidir. Bakteri hücre duvarını inşa edebilmek için folik aside gereksinim duyar. Folik asit sentetaz enzimi yukarıdaki parçaları birbirine bağlayarak folik asit sentezini oluşturur. Folik asit, canlı hücrelerinde bulunan B9 vitamini kompleksinin bir üyesidir ve yapısında PABA bulunur. Enzim yüzeyindeki aktif bölgeye PABA yerine sülfonamidin girmesi enzimin aktivitesini bozar ve dihidrofolik asit sentezine mâni olur. Böylece, hücre duvarı için folik asit üretemeyen bakterinin de çoğalması durdurulmuş olur (Trefouel, 1964).



Şekil 2.2. Folik asidin yapısı

Bakteriler üzerinde etkinlik için sülfonamit grubunun ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) çok önemi yoktur ancak taşıdığı gruplardan dolayı molekülün en önemli kısmını oluşturur. Amit azotuna bağlanan gruplar bileşiğin etki mekanizmasını değiştirir. Sülfonamit ($\text{R}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$) ve türevleri (sülfonilhidrazit, sülfonil hidrazon, sülfonilüre v.s.) sülfonil grubu gibi hidrofilik gruba sahip olmaları nedeniyle ilaç tasarımında aktif bölgelerin değiştirilmesi için uygun bir farmakoforik eşdeğer olarak kabul edilir (Gündüzalp, 2014).



Şekil 2.3. Sülfonamit grubu ve türevleri

Sülfonamitler insanlarda bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde sistematik olarak kullanılan ilk ilaç grubudur. Ticari olarak kullanılan sülfonamit türü ilaçlar diğer bir deyişle sülfonamitler, çok çeşitli Gram pozitif ve Gram negatif organizmalara karşı yüksek antibakteriyel aktiviteye sahiptir. 1940'larda yaygın olarak kullanılan sülfonamitler, II. Dünya Savaşı sırasında açık yaraların tedavisinde ve bağırsak enfeksiyonlarında kullanılmıştır. İlacın iyileştirici etkisinin yanı sıra deri döküntüleri, ateş, bulantı, kusma gibi yan etkileri

gözenmiştir. Sonraki çalışmalarda, antimikrobiyal etkisinin iyileştirilmesi ve başka hastalıkların tedavisinde kullanımı amacına yönelik olarak sülfonilamitteki SO₂ grubuna bağlı primer amine çeşitli gruplar takılarak binlerce sülfonamit türevi sentezlenmiş ve biyolojik aktiflikleri incelenmiştir (Tahlan, 2019).

“Profilaksis” (önleyici tedavi ya da önleyici tıp), hastalık tedavisinin aksine hastalık meydana gelmeden hastalığın önlenmesi anlamına gelir. Sülfonamitler streptokokların neden olduğu enfeksiyonlardan korunmak için uzun süreden beri profilaksis olarak kullanılmaktadır (Jensen ve diğerleri, 1990).

Sülfonamitler/sülfonilhidrazitler/sülfonilhidrazonların farmakolojik uygulamadaki önemli kullanımları nedeniyle ilaç kimyasında Sülfam ilaçları” olarak önem kazanmıştır. Sülfam ilaçları antibiyotik olarak kullanımlarının dışında, antitümör olarak kanser tedavisinde, glokom, antiinflamatuvar ve antiviral kullanımları da bulunmaktadır (Finlay ve diğerleri, 1990; Plumpe, 1996; Jensen ve diğerleri, 1990).

Sülfonamitlerin karbonik anhidraz (CA) enzimine karşı güçlü inhibitör etkisi olduğu bilinmektedir (El-Malah, 2022; Nocentini, 2017). Aktif bölgesinde çinko (Zn²⁺) iyonu içeren bu metalloenzim (CA) bitki, hayvan ve insanlarda bulunur (Gökçen, 2016). İnsanlarda CA’ların 15 izoformu bulunmaktadır. (CA-VIII, CA-X ve CA-XI izoformları katalitik aktiviteye sahip değildir ve CA ile ilgili proteinler (CARP’ler) olarak adlandırılmaktadırlar. Diğer 12 izoformu ise katalitik aktiviteyi sahiptir. Bu aktif izoformlar arasındaki farklı katalitik etkinlik, hücresel dağılım ve lokalizasyon fizyolojik süreçlerdeki farklılıklara neden olmaktadır (Umurhan, 2017; Urbański, 2021).

Karbonik anhidraz (CA) enziminin inhibisyonu ile glokoma denilen göz tansiyon tedavi edilmektedir (Song, 2012; Čapkauskaitė, 2018). Bunun yanı sıra sülfonamitlerle CA’nın inhibisyonu kliniksel olarak felç, dağ hastalıkları ve ödem tedavisinde kullanılabilir (Supuran ve diğerleri, 2004; Maren, 1967; Parkkila ve diğerleri, 1994).

Sülfam ilaçları olarak da bilinen sülfonamit ilaçlar, farmakolojide antibiyotiklerin kapılarını açan ve klinik olarak kullanılan en etkili antibakteriyel ilaçlardandır (Hussain, 2014). Sülfisoksazol, sülfametoksazol, sülfadiazin, sülfatiazol, sülfametazin, sülfadimidin gibi çok çeşitli Sülfam ilacı bulunmaktadır ve çok geniş farmakolojik kullanıma sahiptir (Hamad,

2020). Vajinal enfeksiyonların tedavisinde sülfadiazin, sülfamerazin ve sülfametazinin kombinasyonu olan trisülfapirimidin (üçlü sülf) kullanılır ve cilt yanıklarından sıtmaya, pnömoniye ve HIV/AIDS hastalıklarına kadar çok çeşitli durumları tedavi etmek için antibiyotiklerle birlikte kullanılır. Sülfametoksazol, trimetoprim (dihidrofolat redüktaz inhibitörü) ile birlikte verildiğinde folik asit sentezinin belirgin şekilde daha fazla inhibisyonunu sağlar ve bu kombinasyon idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Sülfisoksazol, mecasermin (insülin benzeri) gibi hipoglisemik ilaçların terapötik etkinliğini artırır. Sülfisoksazol, oksazol grubu içeren sülfonamid türevi bir antibiyotiktir. Bazen eritromisin veya fenazopiridin ile kombine halinde verilir. Mesane enfeksiyonları, kulak enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, bronşit-zaturre ve menenjit gibi bakterilerin neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek veya önlemek için kullanılır (Krátký, 2021).

Heterocyclic sulfonamides	
Compound	R
Sulfadiazine	
Sulfamerazine	
Sulfapyridine	
Sulfamethoxypyridazine	
Sulfachloropyridazine	
Sulfisoxazole	

Şekil 2.4. Bazı Sülf ilaçları ve yapıları

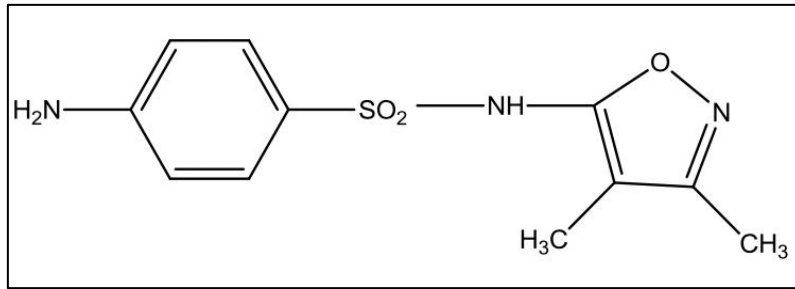
2.1. Sistemik Sülfonamidler

- a) Kısa etki süreli; Çabuk absorblanır ve sonrasında hızla uzaklaştırılırlar. Yarı ömürleri 4 ile 7 saat arasında değişmektedir. Bu sülfonamid grubu ilaçlar, sistemik ve üriner sistem enfeksiyonlarında tercih edilir. Bu gruptaki ilaçlara sulfadiazin, sulfisoksazol, sulfaklorpidazin, sulfametizol, sülfapiridin ve sülfamerazin örnek verilebilir.

- b) Orta etki süreli; Bunlar kısa etki süreliyle karşı daha yavaş absorblanıp uzaklaştırılırlar. Yarı ömürleri 10 ile 12 saat arasında değişmektedir. Günde iki defa alınmaları uygundur. Uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyulan enfeksiyonlarda (özellikle üriner enfeksiyonlar) kullanılmaktadırlar. Bu gruptaki ilaçlara sülfametoksazol ve sülfadiazin örnek verilebilir.
- c) Uzun etki süreli; Bu türevlerin absorpsiyonları hızlı, uzaklaştırılmaları yavaştır. Yarı ömürleri 35 ile 40 saat arasında değişmektedir. Bu gruptaki ilaçlara sülfadoksin, sülfadimetoksin, sülfametomidin, sülfametoksipiridazin ve sülfametomidin örnek verilebilir.

2.1.1. Sülf ilaçlarında etken madde olarak kullanılan sülfonamidler

Sülfizoksazol



Şekil 2.5. Sülfizoksazolün açık yapısı

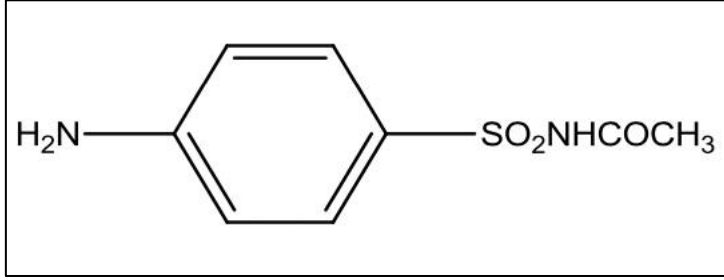
Etken maddesi sülfizoksazol olan Sülf ilaçları aşağıda açıklanmıştır.

Gantrisin: Bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilir. Bakterilerin üremelerini engeller.

Azo-gantrisin: Mikroorganizmaların sebep olduğu ürogenital enfeksiyonların tedavisi, sistit, üretrit, prostatit ve yanma gibi belirtilerin engellenmesi; ürolojik müdahaleler, sistoskopi ve kateterizasyon sonucu meydana gelebilecek ürogenital rahatsızlıkların iyileştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

Gansol: Bazı mikroorganizmaların sebep oldukları korneal ülserler, konjunktivit ve gözün çevresel rahatsızlıklarının tedavisi amacıyla kullanılmaktadır (Penning, 1997).

Sülfasetamit



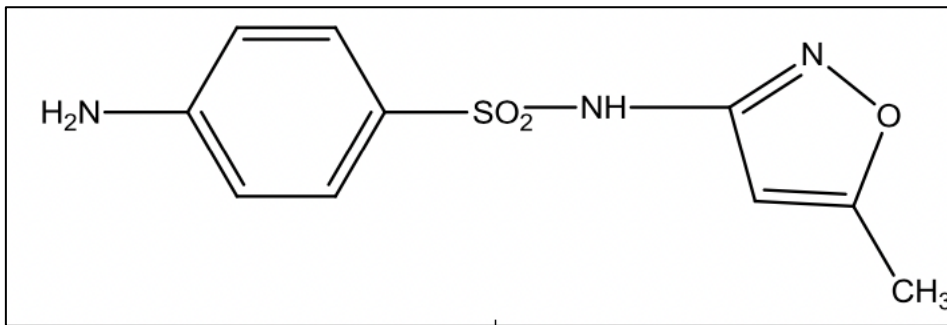
Şekil 2.6. Sülfasetamit'in açık yapısı

Etken maddesi Sülfasetamit olan Sülfä ilaçları aşağıda açıklanmıştır.

Blephamid liquifilm: Gözdeki iltihap, alerji ve yüzeysel bakteri enfeksiyonlarının bulunduğu ya da enfeksiyon riskinin var olduğu durumlarda, gözdeki kimyasal, radyasyon veya ısısal yanıklar ve göze yabancı cisim kaçmasında tedavi amaçlı kullanılmaktadır.

Optamid: Konjonktivit, korneal ülser ve duyarlı mikroorganizmaların sebep olduğu diğer yüzeysel göz rahatsızlıklarını tedavi etmek amacıyla tercih edilir (Ciugureanu, 1993).

Sülfametoksazol

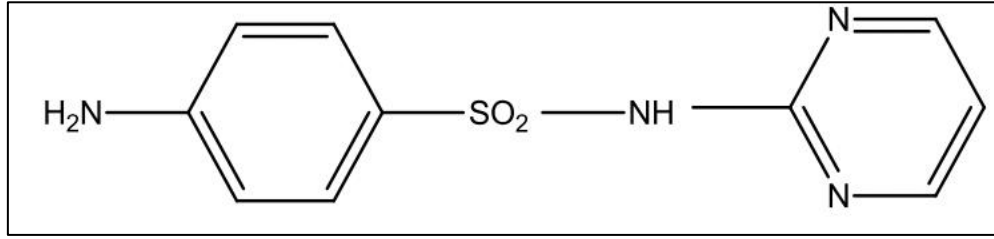


Şekil 2.7. Sülfametoksazol'ün açık yapısı

Etken maddesi sülfametoksazol olan Sülfä ilacı aşağıda açıklanmıştır.

Gantanol: İdrar yolları enfeksiyonları, menenjit, kulak enfeksiyonları ve göz enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılır.

Sülfadiazin



Şekil 2.8. Sülfadiazin'in açık yapısı

Sülfadiazin içeren Sülfadiazin ilaçları aşağıda gösterilmiştir.

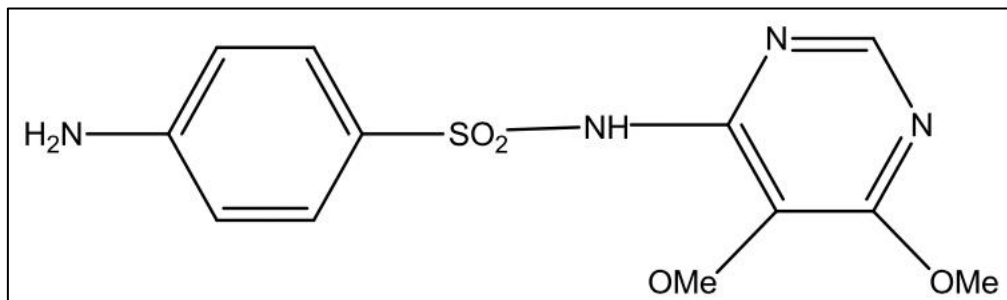
Silvadiazin: Etken maddesi gümüş sülfadiazin olan kremdir. Gümüş sülfadiazin, yara veya yanıklı bölgelerinde iltihaplanmalara (enfeksiyonlara) yol açan bakterileri öldürerek etki göstermektedir.

Silvadene: Yanmış cilt bölgelerindeki enfeksiyonları tedavi etmek veya önlemek için kullanılır.

Silverdin: Yara ve yanıklarda ortaya çıkan iltihaplanmaların (enfeksiyonların) önlenmesinde ve tedavisinde kullanılır.

Sulfatrim: Solunum, idrar ve bağırsak sistemi hastalıkları gibi bakteriyel enfeksiyonları tedavi maksadıyla kullanılmaktadır.

Sülfadimetoksin

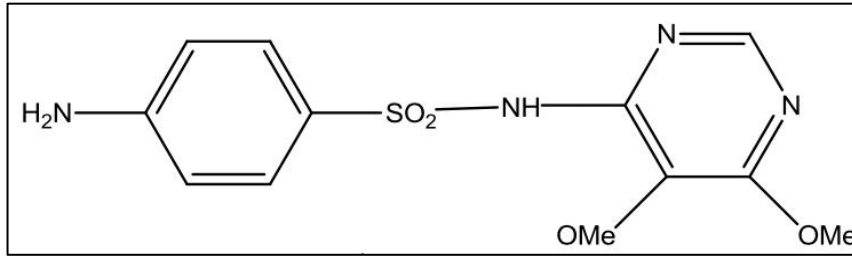


Şekil 2.9. Sülfadimetoksin'in açık yapısı

Etken maddesi sülfadimetoksin olan Sülfa ilacı aşağıda verilmiştir.

Duramid: Duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu; apse, akut bronşit, annexit, bronkopnömoni, farenjit, fronküloz, otitis media, ovarit, piyelit, piyelonefrit, pnömoni, prostatit, safra yolları enfeksiyonları, sistemik enfeksiyonlar, sistit, tonsillit, üretrit, üriner sistem enfeksiyonları ile üst solunum yolu, vajinit ve vulva vajinit gibi enfeksiyonlarda endikedir.

Sülfadoksin

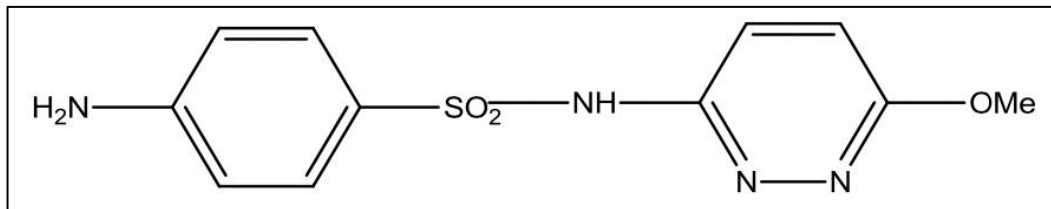


Şekil 2.10. Sülfadoksin'in açık yapısı

Sülfadoksin etken maddesi içeren Sülfa ilacı aşağıda verilmiştir.

Fanasil: Klorokine karşı dirençli falsiparum sıtmasında kullanılır.

Sülfametoksipiridazin

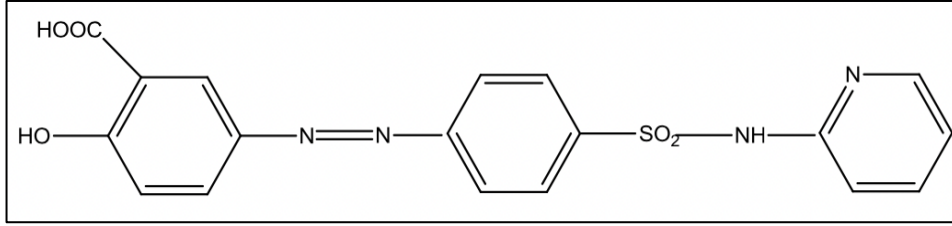


Şekil 2.11. Sülfametoksipiridazin'in açık yapısı

Etken madde olarak sülfametoksipiridazin içeren Sülfa ilacı aşağıda verilmiştir.

Metamid: Bazı mikroorganizmaların sebep olduğu; gastrointestinal enfeksiyonlarında, ürolojik sistem enfeksiyonlarında vb. tedavi amaçlı kullanılmaktadır (Porras, 1998).

Sülfasalazin



Şekil 2.12. Sülfasalazin'in açık yapısı

Etken madde olarak sülfasalazin içeren Sülfal ilaçları aşağıda verilmiştir.

Salazopyrin: İltihaplı bağırsak hastalıklarında kullanılmaktadır. Bağışıklık sisteminin çeşitli uyarılara karşı verdiği yanıtı düzenleyerek etkisini gösteren bir ilaçtır.

2.2. Bazı Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan Sülfonamidler

2.2.1. Nocardia asteroides enfeksiyonu

Nocardiosis, hayatı tehdit edebilen, oldukça nadir görülen ve özellikle de immünsüpresif olgularda oluşan enfeksiyöz bir hastalıktır. Enfeksiyon, immün sistemi normal olanlarda genellikle kroniktir ve nonspesifik semptomlarla seyreder. Akıntılı deri yaralarına, göğüs boşluğunda sıvı toplanmasına neden olur. Tedavisinde başta Co-trimoksazol olmakla birlikte çeşitli Sülfal ilaçları tercih edilmektedir. (Koçak-Özdemir, 2006).

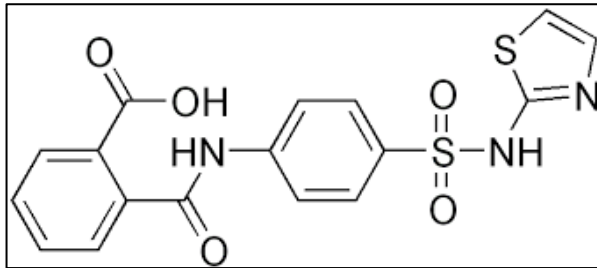
2.2.2. Toxoplasma gondii enfeksiyonu

Toxoplasma gondii adı verilen parazitin vücuda girmesiyle oluşan bir hastalıktır. Parazit bazı hayvanların vücutlarında bulunur ve bu hayvanların etlerinin pişirilmeden ya da az pişmiş yenmesiyle insana geçebilir. Toksoplazmozis rahatsızlığını tedavi etmek için sülfadiazin tercih edilir.

2.2.3. Gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler

Gastro-intestinal enfeksiyonlar hem mide hem de ince bağırsak yolunu kapsayan gastrointestinal iltahaplanmasına yol açan viral, bakteriyel veya parazitik enfeksiyonlardır.

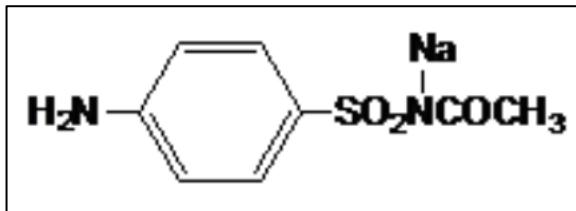
Bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlarda ftalilsülfatiazol, süksinilsülfatiazol sülfatiazol sülfasalazin, sülfaguanidin ve sülfaguanol gibi bileşikler bulunmaktadır.



Şekil 2.13. Ftalilsülfatiazol'in moleküler yapısı

2.2.4. Oftalmik enfeksiyonlarda kullanılan sülfanilamidler

Oftalmik enfeksiyonların başında gelen, halk arasında kırmızı göz hastalığı olarak da bilinen konjunktivit (göz nezlesi), göz akını örten şeffaf dokunun ve göz kapaklarının içinin iltahaplanmasıdır. Bu durum göz içinde kanlanmaya yol açar. Tedavisinde, sülfonamid türevi ilaçlar kullanılır. En çok tercih edilenler; sülfasetamit sodyum ve sülfizoksazol diolamin bileşiğidir (Safrazbekyan, 1979).

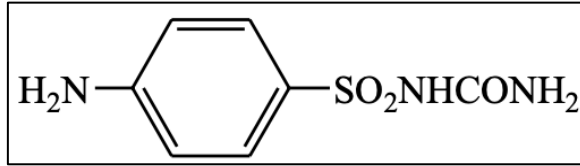


Şekil 2.14. Sülfasetamit sodyum (N¹-Asetilsülfanilamid sodyum)'un yapısı

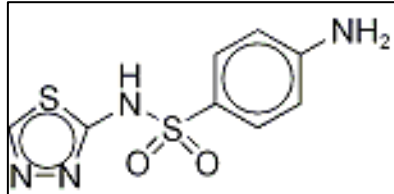
2.2.5. Üriner enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler

Üriner sistem enfeksiyonları medikal tedavi gerektirmesi ve çoğu antibiyotiğe direnç geliştirmiş nozokomiyal enfeksiyonlara sebep olmasından dolayı dikkat çekmektedir. Komplike ve komplike olmayan üriner sistem enfeksiyon tedavisinde antibiyotik direnci önemli bir role sahiptir (Azevedo-Barbosa, 2020).

Üriner enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler, böbreklerden yavaş atılırlar ve böbreklerde yüksek konsantrasyona ulaşırlar. Bu sebepten dolayı üriner sistem enfeksiyonlarında bir seçenek olarak kullanılırlar. Örnek verilecek olursa; sülfakarbamit, sülfasetamit, sülfadiazin, sülfametizol, sülfametoksazol, sülfafenazol ve sülfizoksazol örnek gösterilebilir (Hamad, 2020).



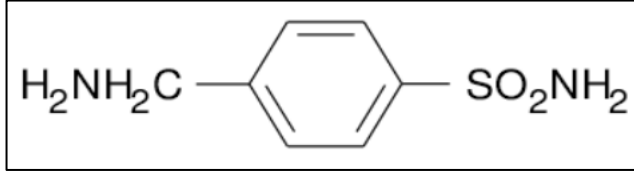
Şekil 2.15. Sülfakarbamit'in moleküler yapısı



Şekil 2.16. Sülfametizol'ün moleküler yapısı

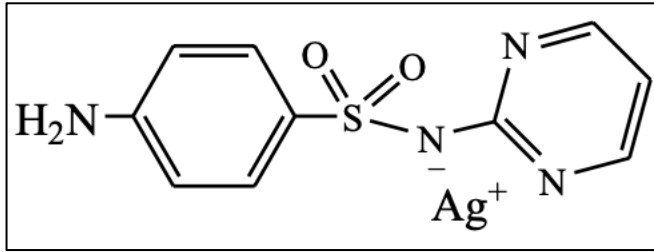
2.2.6. Yanık tedavisinde kullanılan sülfonamidler

Mafenit (sülfatolamit), antibiyotik olarak kullanılan sülfonamid tipi bir ilaçtır. 1948 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. 4-(Aminometil)benzensülfonamid gerçek sülfonamid tipi bileşik olmadığından enfekte olmuş yanıkların tedavisinde antibiyotiklerle beraber kullanılabilmektedir.



Şekil 2.17. 4-(Aminometil)benzensülfonamid'in moleküler yapısı

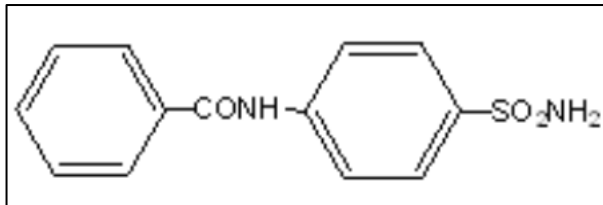
Yanık tedavisinin yanıt vermediği hastalarda çoğunlukla psödomonas enfeksiyonu gelişmektedir. Gümüş sülfadiazin içeren yanık kremi, *psödomonas* çeşitlerinin neden olduğu enfeksiyonları iyileştirmek için tercih edilmektedir.



Şekil 2.18. Gümüş sülfadiazin'in yapısı

2.2.7. Vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan sülfonamidler

En çok tercih edilen vajinal sülfonamidler sülfasetamit, sülfanilamit ve sülfabenzamit olup genellikle karışım olarak verilirler. Bu ilaçlar *Candida albicans*'ın sebep olduğu hastalıklarda kullanılırlar. Sülfabenzamit yapısı aşağıda gösterilmektedir. (Safrazbekyan, 1979).



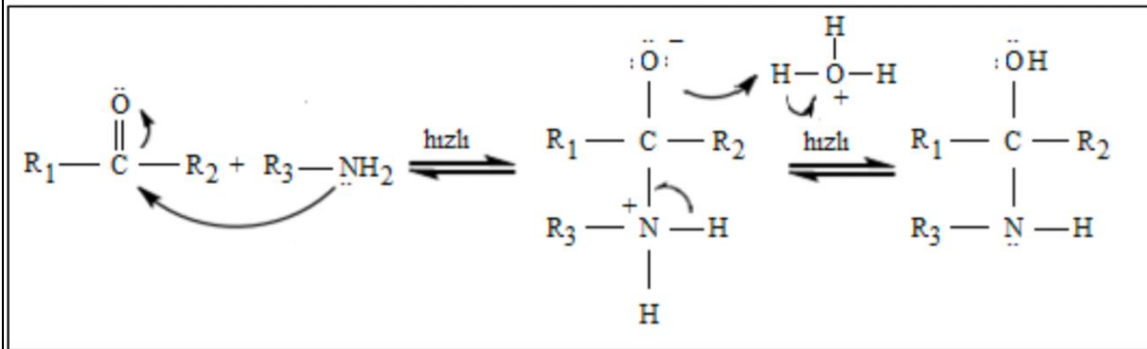
Şekil 2.19. Sülfabenzamit (N'- Benzoilsülfanilamit)'in moleküler yapısı

2.2. Schiff Bazları

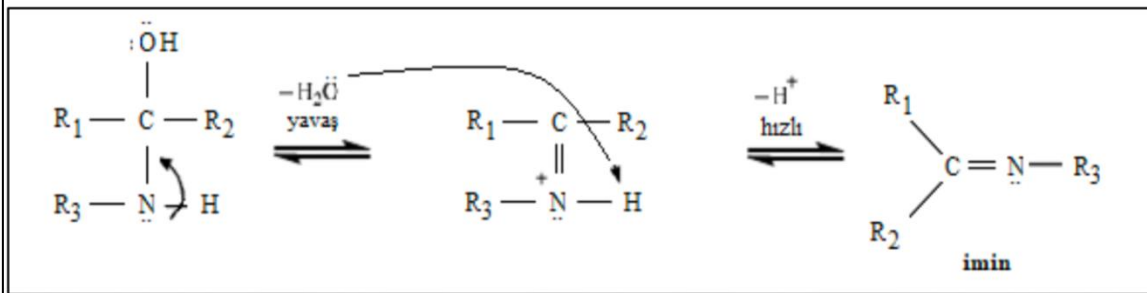
Schiff bazları ilk olarak 1869 yılında Nobel ödüllü Alman kimyager Hugo Schiff tarafından sentezlenmiştir ve $R,R'C=NR''$ genel formülüyle ifade edilirler. Bu formülde R, R' ve R'' hidrojen, arıl ve/veya alkil sübstituentlerini gösterir (Maggio, 2001).

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

1.Basamak: Katılma



2.Basamak: Ayrılma



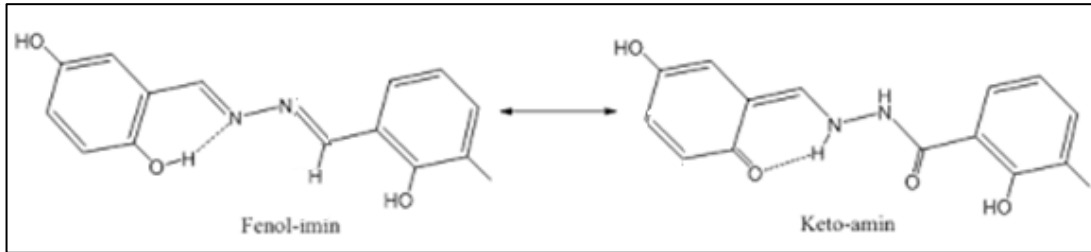
Şekil 2.20. Schiff bazı oluşum basamakları

2.2.1. Schiff bazlarının özellikleri

Schiff bazlarında tautomer yapılar

Tautomerizm, organik kimya, biyokimya, tıbbi kimya, moleküler biyoloji ve farmakoloji alanlarında önemli role sahiptir. Birçok organik reaksiyonun ve biyokimyasal etkileşim mekanizmalarının anlaşılması yapıları içerisindeki tautomer yapıların iyi anlaşılmasına dayanmaktadır. Tautomerizm, nükleik asitlerin yapısını ve bunların mutasyonlarını kısmen açıklayabilmektedir (Karakurt, 2018).

Schiff bazlarında bir karbondaki protonun diğer karbona aktarıldığı bir tautomerizm ortaya çıkması, azometin grubundaki azot atomunun nükleofil olmasından kaynaklanır (Salman, 1990). Schiff bazlarının bazıları proton transferinden kaynaklanan keto-enol tautomerizmi özelliğini karşılamaktadır (Shakirova, 2021). Genel olarak orto hidroksi grup bulunduran aldehitlerden oluşan bu bileşiklerde keto-amin ve fenol-imin olmak üzere iki tip tautomerik form bulunur (Gavranic, 1996).

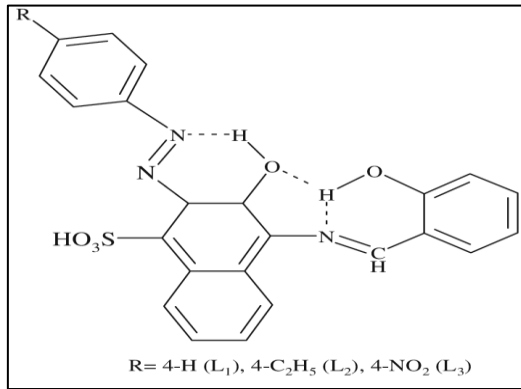


Şekil 2.21. Schiff bazının keto-amin ve fenol-imin tautomer formları

2-hidroksi aromatik aldehitlerden türetilen Schiff bazları keto-amin ve fenol-imin tautomeri verir. Schiff bazı tautomerlerinin molekül içi proton transferi ile ilgili yapılan üzerinde yapılan spektroskopik çalışmalar son dönemde büyük ilgi görmektedir. Farmasötik bileşiklerin eldesinde ve uygulamalarında tautomerik bolluk çok önemlidir. Tautomerik yapılarda gözlenen proton transferi elektronik özelliklerinde değişikliklere neden olmaktadır ve bu moleküllerin optik anahtarlar, lazer-boya teknolojisi, telekomünikasyon ve iyon sensörleri gibi birçok teknolojik alanda kullanımını mümkündür (Tercan, 2020).

Schiff bazlarında Hidrojen bağları

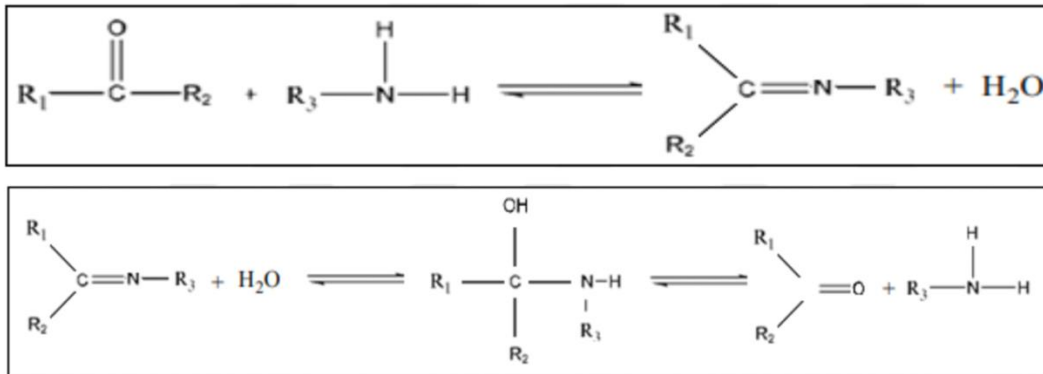
Orto süstitüe –OH grubu bulunduran ve aromatik aldehitlerden oluşan Schiff bazlarında molekül içi iki tip hidrojen bağı (N-H---O ve N---H-O) meydana gelmektedir. Hidrojen bağının cinsi, molekülün stereokimyasına ve azot atomuna bağlı konumda bulunan süstitüe gruba bağlı değildir. Tepkimede kullanılan aldehitin türüne bağlıdır (Gündüz, 1991).



Şekil 2.22. Schiff bazında molekül içi H bağı

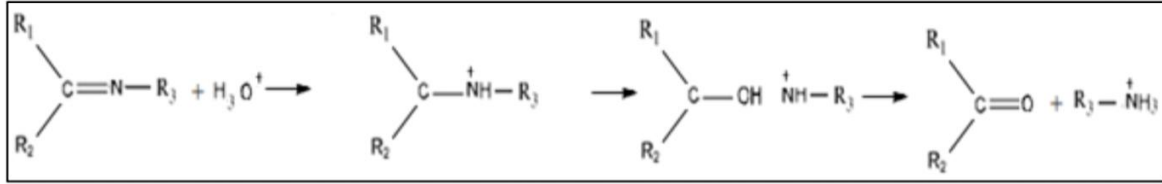
Schiff bazlarının hidrolizi

Schiff bazları, denge tepkimesi sonucu oluşur ve tepkime sonucu ortamda imin ve su meydana gelir. Tepkime ortamında su bulunması, tepkimeyi sola doğru kaydırır. Bu nedenle, ortamın susuz olması gerekmektedir. MgSO₄ gibi su tutan kimyasalların tepkimeye ilavesi ile birlikte denge ortamdan sağa doğru kayar (Özbülül, 2006).



Şekil 2.23. Schiff bazlarının hidrolizi

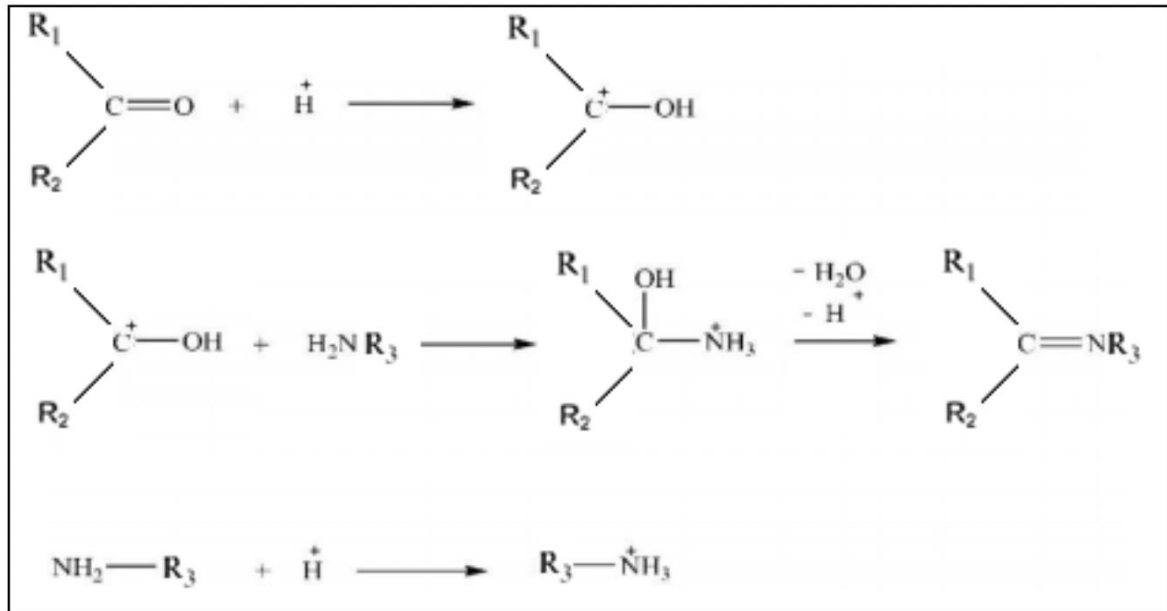
Schiff bazlarının asidik ortamda hidrolizi ile karbonil grubu ve amonyum iyonu meydana gelmektedir.



Şekil 2.24. Schiff bazlarının asidik ortamda hidrolizi

2.2.2. Schiff bazı oluşumunda pH etkisi

İki temel basamakta elde edilen Schiff bazlarında; asidik ortamdaki katılma tepkimesi genelde hızı belirleyen birinci basamaktır. İkinci basamak da, nötral ve alkali ortamlarda gerçekleşen ayrılma tepkimesi ise ikinci basamaktır. Bu nedenle imin bileşiklerinin sentezi, ortam pH' sına bağlı bir tepkimedir (Ertürk, 2015). pH genellikle 4-5 aralığında tutulmaktadır (Özsen, 2010).

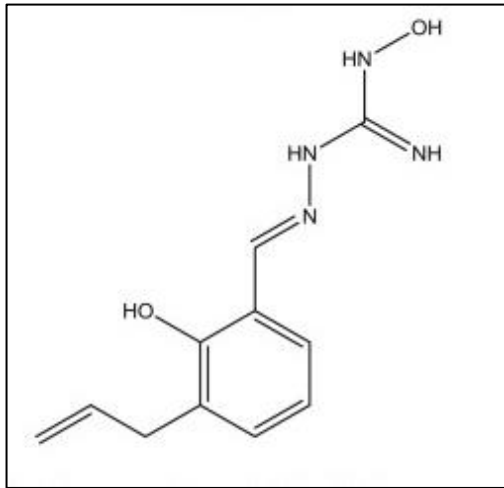


Şekil 2.25. Schiff bazı reaksiyonuna pH'ın etkisi

2.2.3. Schiff bazlarının kullanım alanları

Schiff bazları, yapısal özellikleri ve erişilebilirliklerinden dolayı organik sentez, endüstri ve katalizde sıklıkla kullanılmaktadır. İçerdikleri azometin ($-N=CH-$) grubu nedeniyle doğal biyolojik bileşiklere benzeyen Schiff bazlarının biyolojik aktivitesinde imin grubu kritik rol oynar. Aromatik Schiff bazları ve bunların metal komplekslerinin *E. Coli*, *S. Aureus*, *B. Subtilis* gibi birçok bakteri türüne karşı antibakteriyel etkileri olduğu bilinmektedir (Ertürk, 2015).

Yüksek verimlilikle ve yüksek kararlılıkta elde edilebilen Schiff bazları (iminler), hem endüstriyel hem de biyolojik alanlarda tercih edilen bileşiklerdir (Yıldız, 2017). Schiff bazlarındaki imin grubu biyolojik sistemlere benzemektedir ve biyolojik aktiivtede kritik rol almaktadır. Antibakteriyel, antifungal, antitümör, anti-enflamatuar, antiviral gibi biyolojik aktifliklerinden (Scovill, 1982; Erbil, 1996) kaynaklı eczacılık ve tıp alanlarında tercih edilen bileşikler olmalarıyla birlikte kimyasal analizlerde, boya endüstrisinde, iyon seçici elektrot yapımında, tepkimeleri katalizlemede, optik (Yıldız, 2017) ve metal korozyonu gibi çeşitli alanlarda kullanımları olduğu bilinmektedir (Thirugnanaselvi, 2014; Yurt, 2004).



Şekil 2.26. 2-hidroksiguanidin Schiff bazının yapısı

Antikanser ve anti HIV ajanları olarak hareket edebilen farklı bileşiklerin Schiff bazı türevleri modern araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Bunlar aynı zamanda zihinsel bozukluklar ve cüzzam tedavisi için de kullanılmıştır (Kausar, 2019).

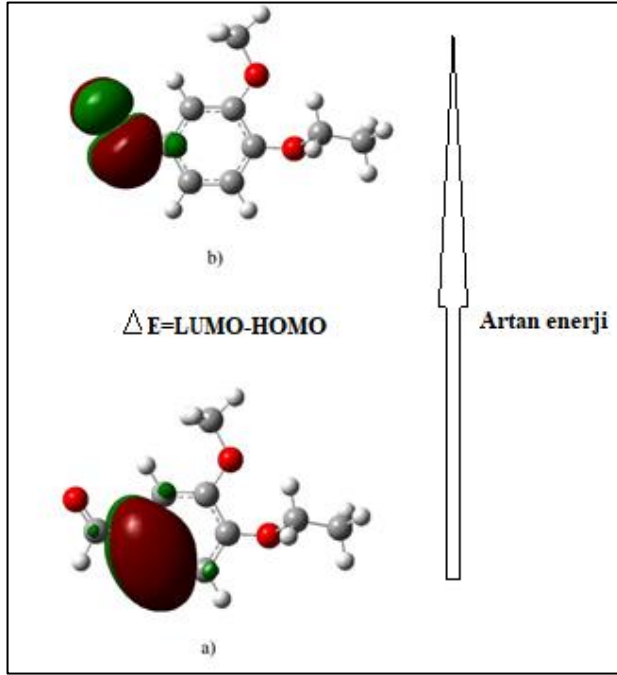
Farklı etki ve mekanizmalara sahip daha yeni antibakteriyel ilaçların keşfi, mevcut ilaçlara dirençli patojenlerin üstesinden gelmek veya yan etkileri azaltmak için ihtiyaç haline gelmiştir. Yeni ilaçlar geliştirmenin önemi, aktif farmakofor içeren yeni bileşiklerin sentezlenmesi daha önemli kılmaktadır. Sülfonamidler ve Schiff bazları aktif ilaçlarda bulunan iyi bilinen iki kısımdır. Sülfisoksazol, sülfametoksazol, sülfadiazin gibi ticari sülf ilaçlarından türetilen Schiff bazları ve metal komplekslerinin birçok biyolojik aktivite çalışmaları yapılmış ve çeşitli biyolojik sistemlerde etkili oldukları görülmüştür (Ertürk, 2015).

2.3. Teorik Çalışmalar

Optimize yapılar üzerinde hesaplanan moleküler sınır orbital (FMOs: HOMO ve LUMO) enerjileri kimyasal aktiviteyi temsil eden parametreleri belirlemektedir. Bu yaklaşım moleküllerin kimyasal, katalitik veya biyolojik fonksiyonlarıyla ilişkilendirilmesine ve en önemlisi değişen fonksiyona ait moleküllerin rasyonel olarak tasarlanmasına olanak sağlamaktadır (Silvarajoo, 2020).

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

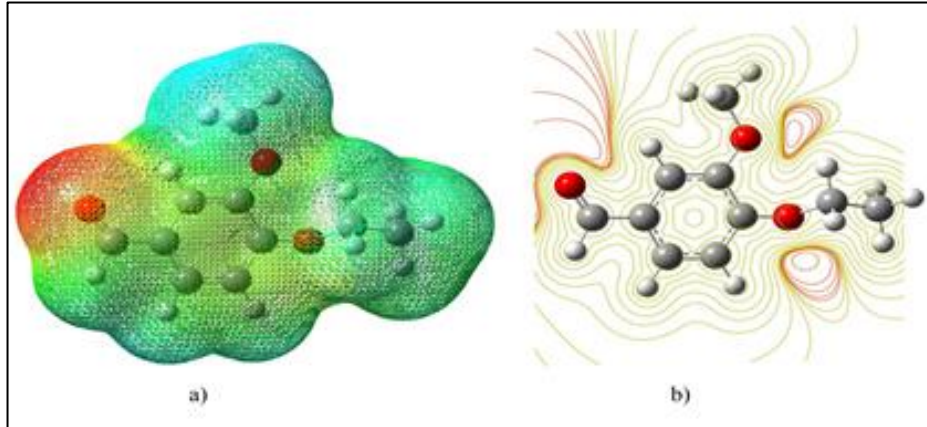
Sınır moleküler orbitaleri (FMOs) moleküllerin reaktifliği, ışık soğurabilirliği, optik ve elektrik özelliklerinin belirlenmesinde kullanılabilmektedir. Optimize yapıya ait HOMO-LUMO enerji band aralığının (ΔE) büyük olması molekülün sertliğinin (η) yüksek olmasına neden olur (Silvarajoo, 2020; That, 2005). 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 (Tanak ve diğerleri, 2010).



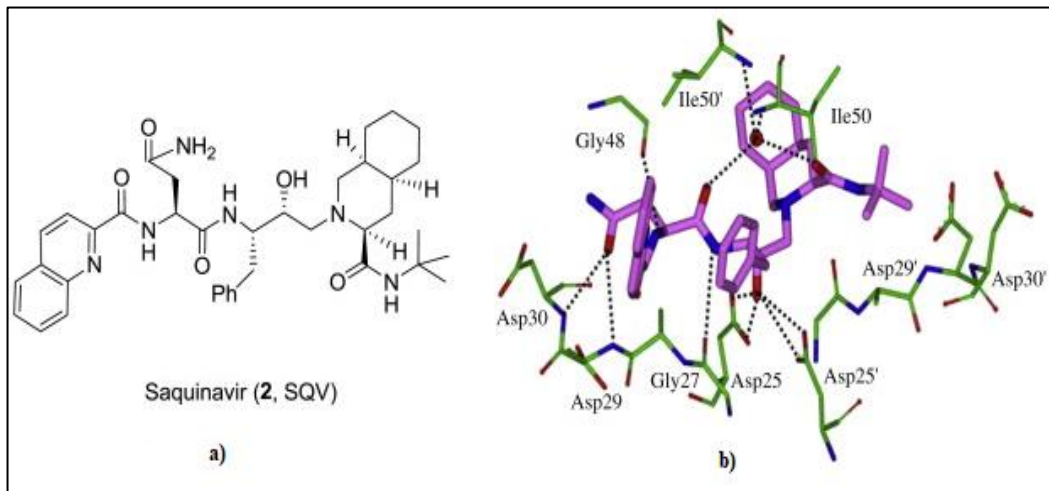
Şekil 2.27. Optimize yapıya ait a) HOMO ve b) LUMO yüzey görünüşleri

2.5. 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. (Demircioğlu, 2015). Şekil 28-a'den verildiği gibi optimize yapılarda kırmızı renki elektrofilik tepkime bölgeleri oksijen atomları üzerinde bulunmaktadır. Nükleofilik tepkimeleri tanımlayan mavi-yeşil renkli pozitif bölgeler ise fenil halkası ve metil grubu üzerindendir. Böylece, MEP haritasına göre molekülün kovalent olmayan molekül içi ve moleküller arası etkileşim bölgeleri tahmin edilebilmektedir. Şekil 28-b'de elektron yoğunluğu ve yüzey eğrileri görülmektedir (Alaminsky, 2019; Lipkowski, 2021).



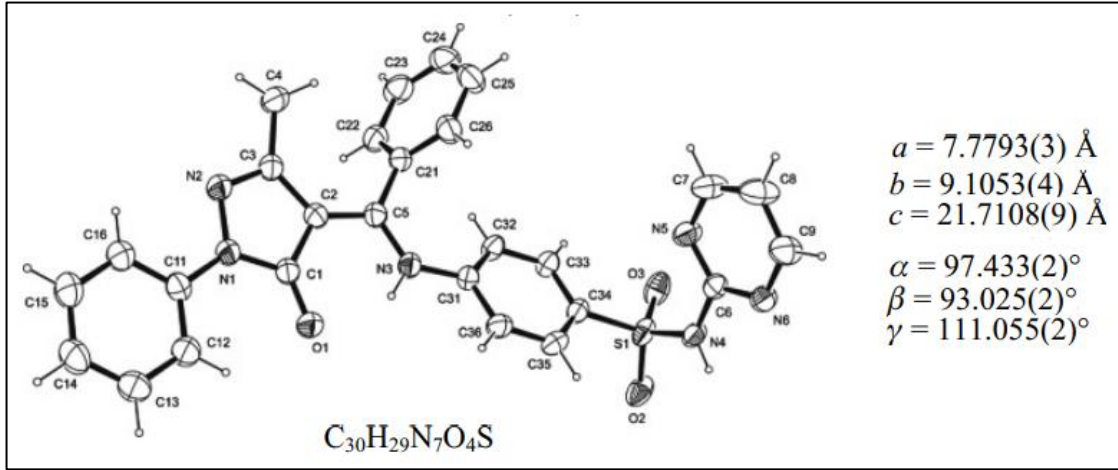
Şekil 2.28. Optimize yapıya ait a)MEP ve b) MEP kontör yüzeyi



Şekil 2.29. a) Saquinavir (2) ve b) SQV–HIV-1 proteaz kompleksinin X-ışını yapısı

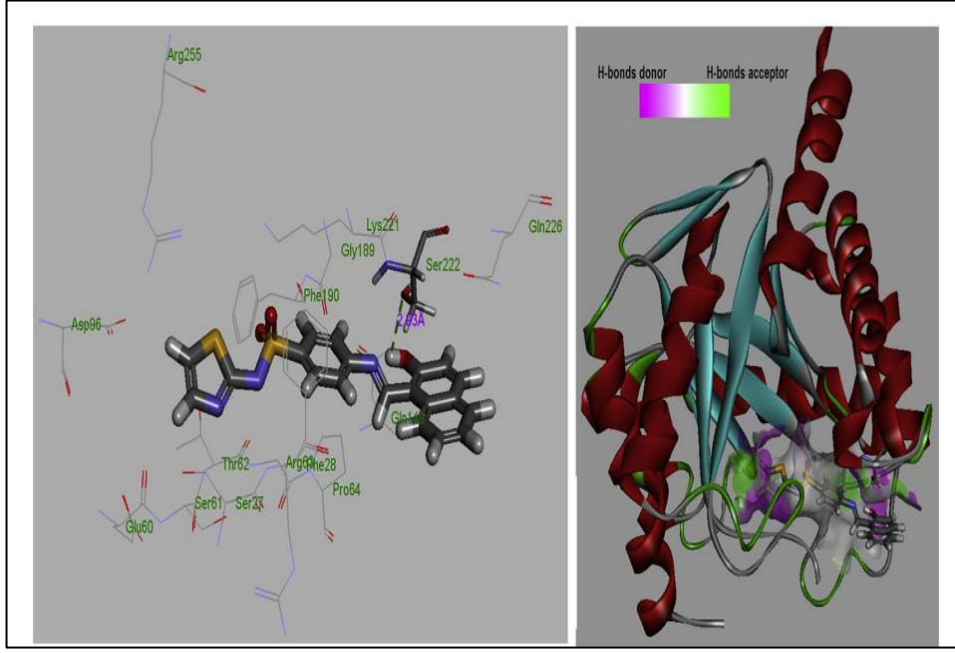
2.6. Kaynak Araştırması

Idemudia ve diğerleri (2014), Sülfadiazin ile sentezlenen Schiff bazının yapısını X ışını kırınımı yöntemi ile Bruker APEX-II CCD difraktometresi kullanarak aydınlatmıştır. Triklirik kristal sistemine sahip Schiff bazının Ortep diyagramı Şekil 2.30’da verilmiştir. Terapetik öneme sahip olan Sülf ilaçlarından türetilen biyoaktif Schiff bazlarının kuvvetli şelatasyon özelliğine sahip olduğu belirtilmiştir (Idemudia ve diğerleri, 2014).



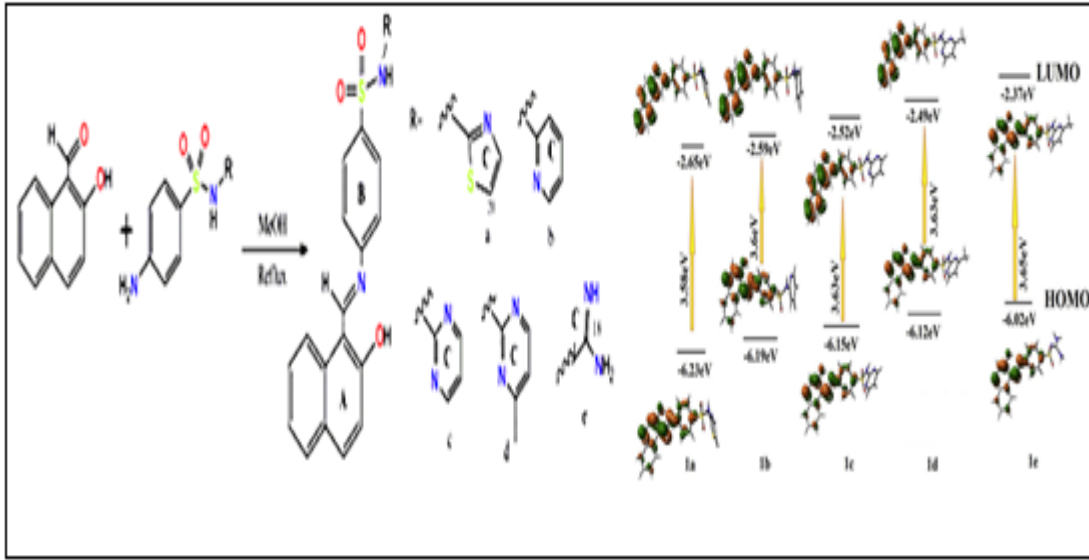
Şekil 2.30. Schiff bazının Ortep diyagramı

Mondal ve diğerleri (2017), 2-hidroksinaftaldehit ile bazı Sülfa ilaçlarının tepkimesiyle Schiff bazları sentezlemiş ve antibakteriyel aktivitelerini incelemiştir. Sülfonamidlerin bakteriyel enfeksiyon, sıtma, cüzzam vb. nin tedavisi için iyi bilinen antibiyotiklerdir. Hücrelerde nükleik asitlerin (DNA, RNA) oluşumunda hayati önemi bulunan folatların sentezinde dihidropteroat sentetaz (DHPS) görev almaktadır. Sülfa ilaçları, dihidropteroat sentetaz (DHPS) enziminin metabolik yolunu inhibe ederek bakteriyosidal etki göstermektedir. Ayrıca bu bileşiklerin, kenetlenme (doking) çalışmaları yapılmıştır. Moleküler doking, molekülün hedef proteine bağlanma uçlarının tahmin edilmesinde çok faydalıdır. Bu çalışmada, Schiff bazlarının dihidropteroatsentaz (DHPS) proteini ile gerçekleştirdiği reseptör-ligand etkileşimine göre molekülün amino asit uçları ile (Gln H....O fenol, ThrH....N pyridin, LysH....O sulfonil) H bağı yaptığı belirlenmiştir. Doking çalışmaları ile Schiff bazlarının antimikrobiyal aktiviteleri desteklemiştir.



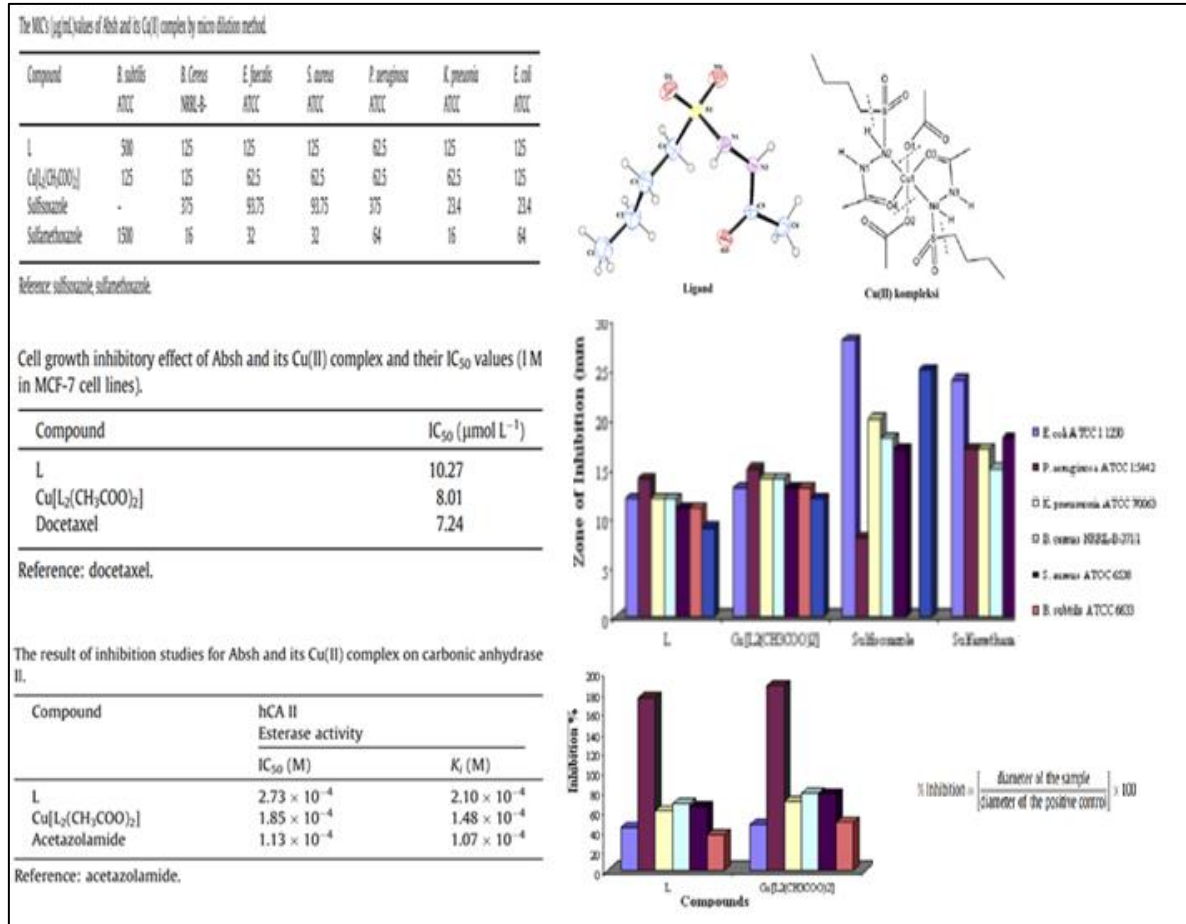
Şekil 2.31. Sülfa ilacının dihidropteroat sentetaz (DHPS) inhibisyonu

Uzun süreli sülfonamit tüketimi, karaciğer, böbrek, akciğer, kalp gibi organlarabazı olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkiler, yeni nesil ilaçları araştırmak için dünya çapında çaba gerektirmiştir. Sülfonamitlerin yerni işlevsel türlerini geliştirmek için aldehit veya ketonlarla yeni sülfonamit-iminleri sentezlenmiş ve biyolojik aktiflikleri belirlenmiştir. Schiff bazlarının (1a-1e) bazı Gram positive (*S. aureus* ATCC21737, *E. facelis* ATCC 29212) ve Gram negative (*S. typhi* MTCC734, *Sh. dysenteriae* MTCC 787, *Sh. flexneri* ATCC29903, *K. pneumoniae* ATCC 714) bakteri suşlarına karşı *in vitro* antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Pozitif kontrol olarak, sülfonamit türevi sülfatiazol (STZ), sülfapiridin (SPY), sülfadiazin (SDZ), sülfamerazin (SMZ) and sülfaguanidin (SGN) Sülfa ilaçları kullanılmıştır. Sulfatiazol (STZ) ve sülfaguanidin (SGN) den türetilen Schiff bazları ilgili Sülfa ilaçlarından daha yüksek aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Mondal ve diğerleri, 2017).



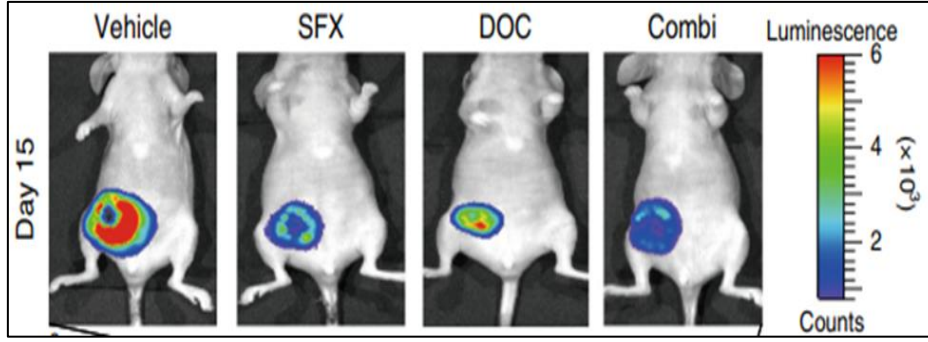
Şekil 2.32. Schiff bazlarının sınır orbital (HOMO-LUMO) ve enerji düzeyleri

Özdemir ve diğerleri (2014), yeni bir asetilbütansülfonikasithidrazit ve Cu(II) kompleksi sentezlemiş, sentezlenen bileşiklerin öncelikle antibakteriyel aktiviteleri Gram pozitif bakterilere karşı incelenmiştir. Sülfonamit bileşiği ve Cu(II) kompleksinin test edilen bakterilere karşı aktif olmasının elektrofilik özelliğe sahip sülfonamit (SO₂-NH) grubunun önemli rolü olduğu düşünülmüştür. Ligand ve Cu(II) kompleksin *Pseudomonas aeruginosa* a karşı 62,5 µg/mL MİC değeri ile en aktif olduğu hatta standart ilaçlardan bile daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Sülfonamitler aynı zamanda karakteristik karbonikanhidraz (CAs) inhibitörleridir. Bileşiklerin hCA II izoenzimi üzerindeki inhibisyon derişimleri (IC₅₀) karşılaştırıldığında, ligand (IC₅₀=10,27 µmolL⁻¹) ve Cu(II) kompleksinin (IC₅₀= 8.01 µmolL⁻¹) dikkat çekici inhibisyon etkisi göstererek standart ilaç docetaxel (IC₅₀= 7,24 µmolL⁻¹) e yakın etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Diğer bir aktivite çalışmasında, bileşiklerin MCF-7 (östrojene duyarlı meme kanseri modeli) hücreleri üzerine antikanser aktivitesi incelenmiş ve Cu(II) kompleksinin antikanser aktivitesinin (IC₅₀= 8.01 µmolL⁻¹), standart antikanser ajana (IC₅₀= 7.24 µmolL⁻¹) önemli ölçüde yakın olduğu belirlenmiştir (Özdemir ve diğerleri, 2014).

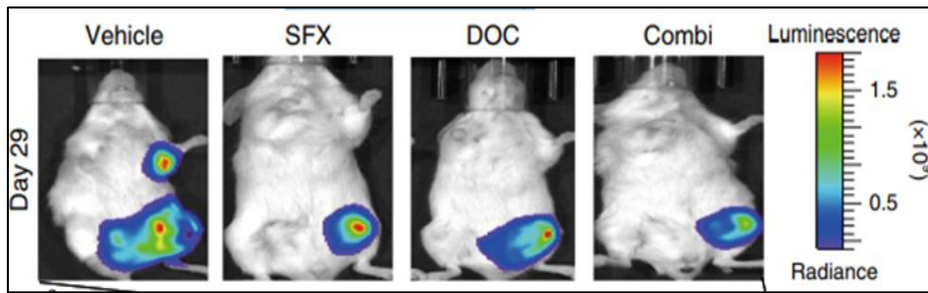


Şekil 2.33. Bileşiklerin ve standart ilaçların gözlenen biyolojik aktiviteleri

Eun-Ju ve diğerleri (2019) tarafından, FDA onaylı bir oral antibiyotik olan sülfizoksazol (SFX) ve türevlerinin meme kanseri ksenogreflerinin fare modellerinde önemli antikanser ve anti-metastatik etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır. Metastaz, kanser hastalarında temel ölüm nedenlerinden biridir. Bu nedenle cerrahi tedavilerin yanı sıra kemoterapi ve radyoterapi gibi çoklu tedavi protokolleri uygulanmaktadır. İleri metastaz evrelerinde, verimsiz ilaç kullanımı ve kötü tedavi yöntemleri hastaların ölümü ile sonuçlanabilmektedir. Bu çalışmada, SFX ve türevlerinin meme kanseri dokularındaki küçük hücreli salgıların (sEV) hücre dışına yayılmasını inhibe ederek antikanser/antimetastatik aktivite gösterdiği ve elde edilen bulguların sEV hedefli kanser tedavileri için temel teşkil edebileceği belirtilmiştir (Eun-Ju ve diğerleri, 2019).

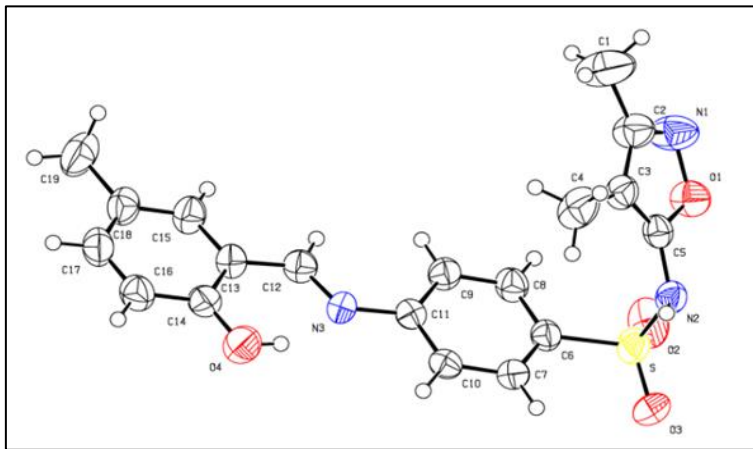


Şekil 2.34. Antiproliferasyon Çalışması



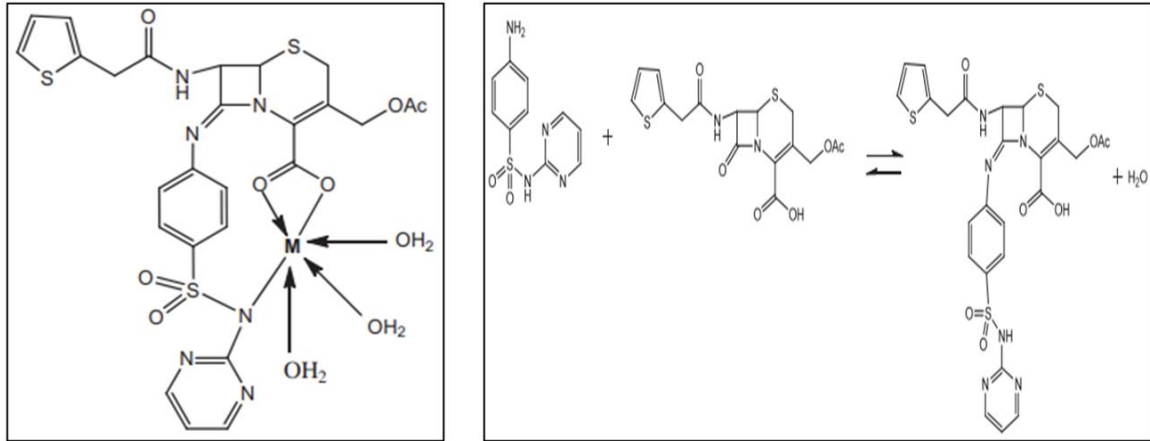
Şekil 2.35. Anti-Metastaz Çalışması

Alyar ve diğerleri (2018), 2-Hidroksi 5-metilbenzaldehitin sülfizoksazol ve sülfametoksazol ile tepkimesiyle Schiff bazları ve Cu(II) ve Pd(II) kompleksleri sentezlemiş, çeşitli bakteri ve karbonik anhidraz enzimi üzerinde inhibitör etkilerini incelemiştir. Cu(II) komplekslerinin biyolojik aktivitelerinin kullanılan sülf ilaçlarına göre çok daha iyi olduğu gözlenmiştir (Alyar ve diğerleri, 2018).



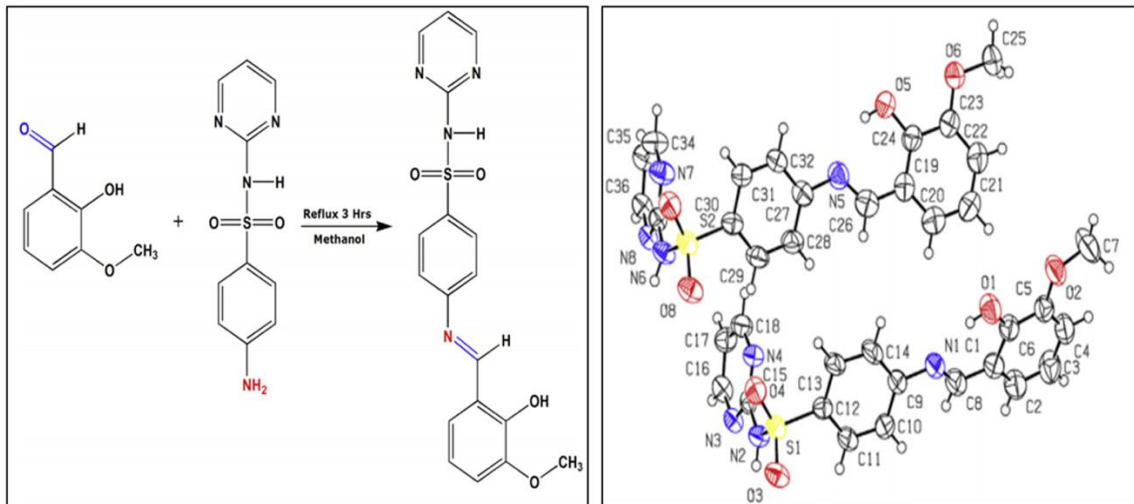
Şekil 2.36. S2M-S1 bileşiğinin X-ışını ortep diyagramı

Anacona ve diğerleri (2015) tarafından, Sülfadiazin Schiff bazının mononükleer [ML (H₂O)₃] (M(II)=Mn, Co, Ni, Zn) kompleksleri ve dinükleer bakır (II) kompleksi [CuL(H₂O)₃]₂ sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Dinükleer Cu(II) ve mononükleer Zn(II) komplekslerinin antibakteriyel etki gösterdiği belirlenmiştir (Anacona ve diğerleri, 2015).



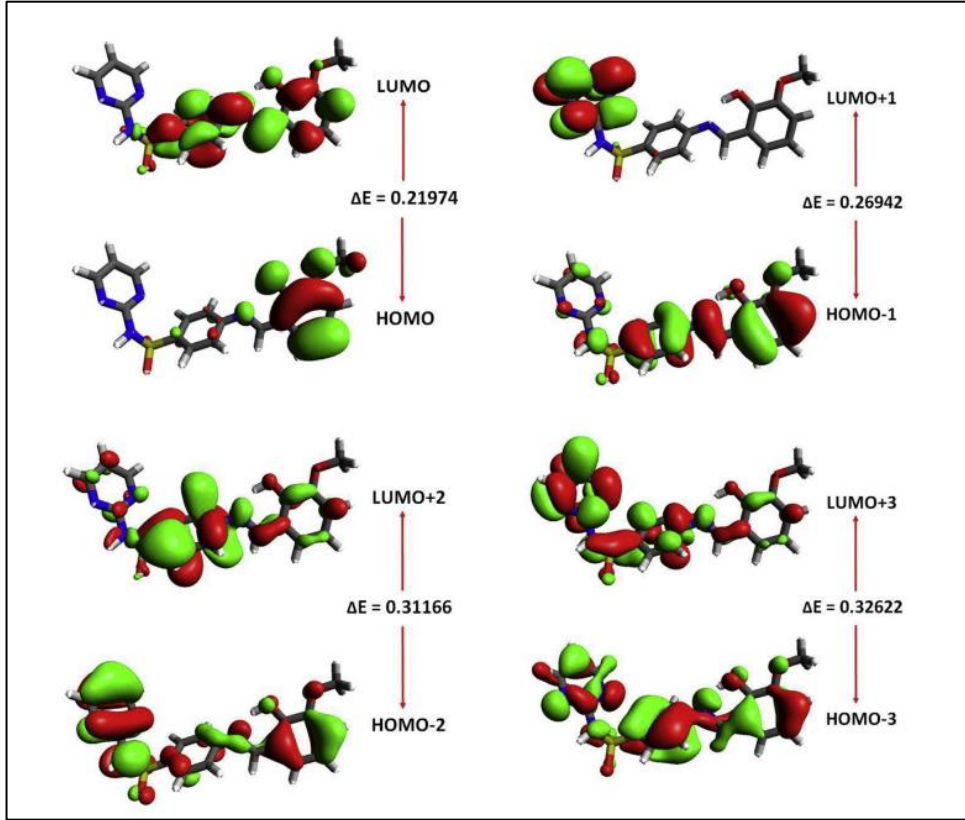
Şekil 2.37. Sülfadiazin Schiff bazı ve mononükleer bakır kompleksi

Shahid ve diğerleri (2018) tarafından, sülfadiazin-orto-vanilin Schiff bazı, yani (E)-4-((2-hidroksi-3-metoksibenziliden)amino)-N-(pirimidin-2-il)benzen-sülfonamid (BS) sentezlenmiştir. Yapısal karakterizasyonun yanı sıra NBO, FMO ve MEP gibi farklı tekniklerle hesaplama çalışmaları yapılmıştır. Antibakteriyel etkileri incelenmiştir.



Şekil 2.38. Sülfadiazin-orto-vanilin Schiff bazının sentezi ve kristal yapısı

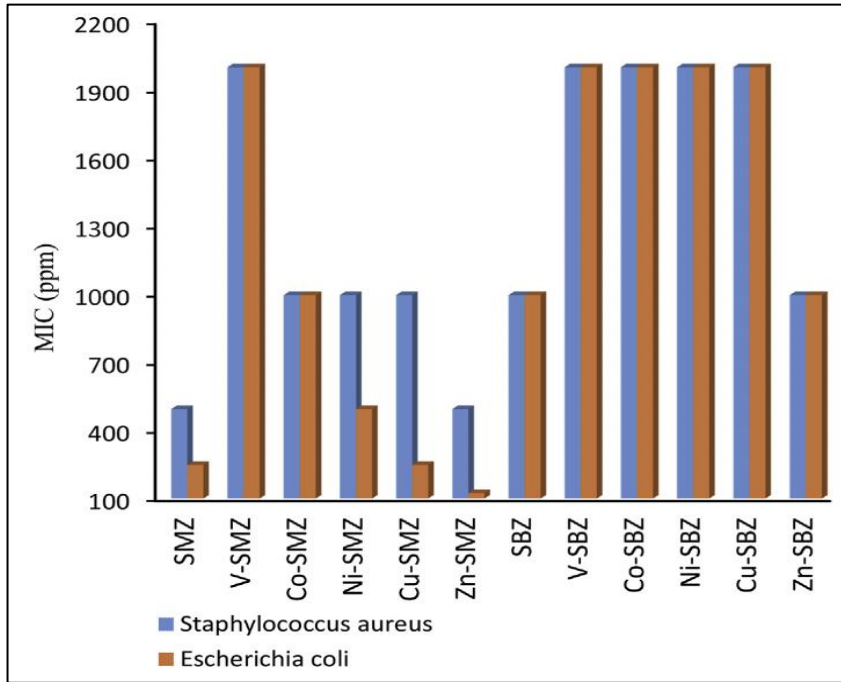
Bileşiklerin sınır orbital (FMOs) enerji düzeyleri M06-2X/6-311+G(d,p) temel seti kullanılarak hesaplanış ve çeşitli seviyeler arasındaki enerji bandı Şekil 2.39'da verilmiştir. HOMO-LUMO enerji bandı molekülün kararlılığı ve reaktivitesi ile direkt orantılıdır. Bu nedenle, sekiz moleküler orbital; LUMO, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, HOMO, HOMO-1, HOMO-2 ve HOMO-3 enerji aralıkları FMOs olarak gösterilmiştir. HOMO ve LUMO enerjilerine bağlı olarak global kimyasal aktivite parametre değerleri hesaplanmıştır. Molekülün düşük HOMO-LUMO enerji band aralığına sahip olması nedeniyle sertliğinin az, yumuşaklığının fazla olduğu ve molekülün biyolojik olarak aktif olabileceği öngörülmüştür (Shahid ve diğerleri, 2018).



Şekil 2.39. Bileşiklerin HOMO ve LUMO orbitalleri

Rostamizadeh ve diğerleri (2019), ligandlar (M-SBZ, M-SMZ) olarak on farklı sülfabenzamid ve sülfametoksazol metal kompleksini sentezlemiş ve spektroskopik karakterizasyonunu yapmıştır. ^1H NMR, UV-Vis spektroskopi analizi, FTIR ve XRD gibi spektroskopik yöntemler, sülfonamid grubunun azot ve oksijen atomları aracılığıyla her iki ligandın metallere koordinasyonunu doğrulamıştır. Hem sülfabenzamid hem de sülfametoksazol metal komplekslerinin, Gram-pozitif ve negatif bakteri suşlarına karşı

aktif olduğu bulunmuştur. Sülfametoksazol kompleksleri, 0,125-2.000 g ml⁻¹ arasında ve sülfabenzamid kompleksleri, 1.000-2.000 g ml⁻¹ arasında ilgili MİK değerlerini vermiştir. Son olarak ucuz ve yaygın bir metal olan Zn (II) sülfametoksazol, serbest ligand ilacından daha fazla aktivite göstermiştir (Rostamizadeh ve diğerleri, 2019).



Şekil 2.40. Bileşiğin antibakteriyel aktivite grafiği

Sobhani ve diğerleri (2019) tarafından, Cu(II) katyonunun benzo[1,2-c]izoksazollerden türetilen yeni heterosiklik Schiff bazı ligandları ile yeni Cu(II) kompleksleri elde edilmiştir. Ligandlar ve onların Cu(II) kompleksleri, elemental analizler, IR, LC-MS ve NMR spektrumları ile karakterize edilmiştir. Bileşiklerin optik özellikleri ayrıca UV-Vis ve floresan spektroskopisi ile de araştırılmıştır. DFT yöntemleri, ligandların sınır orbitalleri ile Cu (II) kompleksleri arasındaki geometri, spektral özellikler ve enerji farkı hakkında daha derin bilgiler elde etmek için kullanılmıştır. DFT ile hesaplanan spektral özellikler, Cu (II) kompleksleri için optimize edilmiş geometrilerin uygunluğunu doğrulayan deneysel değerlerle iyi bir uyum içinde olduğu bulunmuştur. Ek olarak, yeni ligandlar ve bunların Cu(II) kompleksleri, Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerden oluşan bir panele karşı güçlü antibakteriyel aktivite göstermiş ve MIC'leri belirlenmiştir. Sonuçlar, Cu (II) komplekslerinin, Gram-negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı, iyi bilinen antibakteriyel madde Sülfametoksazol'den daha fazla antibakteriyel aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Sobhani ve diğerleri (2019)).

Compds.	S.a. (MRSA)	B.s. (ATCC 6633)	P.a. (ATCC 27853)	E.c. (ATCC 25922)
3	>200	>200	>200	>200
4	150	90	>200	>200
5	120	145	>200	190
7a	70	55	140	75
7b	150	120	160	55
8a	12	10	15	2
8b	15	10	45	5
Ampicillin	62	0.50	125	8
Penicillin G	0.06	8	–	–
Sulfamethoxazole	16	16	62	16

Şekil 2.41. Bileşiklerin ve referans ilaçların aktivite sonuçları

3. ARAÇ-GEREÇ VE DENEYSEL YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler

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

- Sigma-Aldrich; Sülfizoksazol, Sülfametoksazol, 5-kloro-2-hidroksiasetofenon, 4-nitroasetofenon, 4-dibütilaminobenzaldehit, 1-piren-karboksaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 3,4-dimetoksibenzaldehit, 4-etoksibenzaldehit, Trietil amin, DMSO (Dimetil sülfoksit), Kloroform.
- Merck; Etanol, Hidroklorik asit.

3.2. Analizlerde Kullanılan Cihazlar

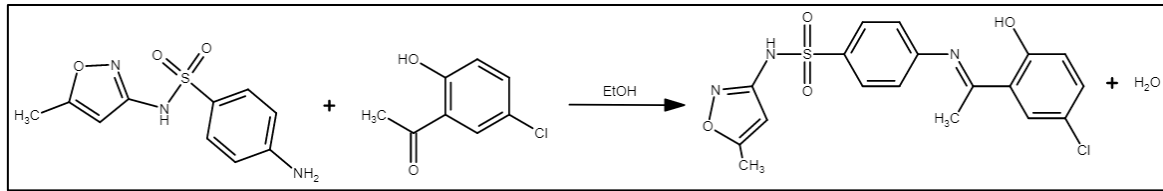
- FT-IR spektrumları Mattson-1000 Model FT-IR spektrofotometresi ile 4000-400 cm^{-1} aralığında, Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünde alınmıştır.
- ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları DMSO ortamında Bruker Ultrashield 300 MHz sıvı NMR spektrometresi kullanılarak Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünde ve Hacettepe Üniversitesi Kimya bölümünde alınmıştır.
- LC-MS spektrumları Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden 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. Deneyisel Yöntemler

Bu çalışmada, Sülfü ilaçlarının farklı aldehit ve ketonlarla katılma tepkimesiyle yeni Schiff bazları sentezlenmiştir. Sentez yöntemi açıklamaların altında gösterilmektedir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin bazı bakteriler üzerindeki aktivitelerini incelemek için kullanılan yöntem belirtilecektir.

3.3.1. 5-kloro-2-hidroksiasetofenonsülfametoksazol sentezi (S1M-5Cl-2OHAF)

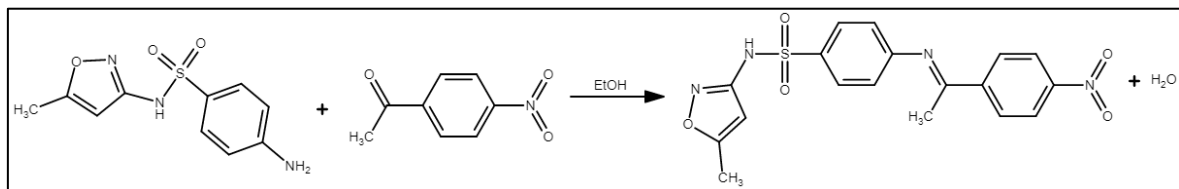
10 mL etil alkolde çözünmüş 0,2227 g ($9,8 \times 10^{-4}$ mol) sülfametoksazol üzerine 2 mL etil alkolde çözünmüş 0,15 g ($9,8 \times 10^{-4}$ mol) 5-kloro-2-hidroksiasetofenon çözeltisi ilave edildi. 1 hafta boyunca 60 °C’de geri soğutucu altında karıştırılırken açık sarı renkli kristal oluşumu gözlemlendi. Çözelti derin dondurucuda 1 gün bekletildi, kristaller süzüldü ve oda koşullarında kurutuldu. Daha sonra etil alkolden yeniden kristallendirildi, eter ile yıkandı, çözücüsünü ve nemini uzaklaştırmak için 60 °C deki etüvde 3 gün boyunca bekletildi. $C_{18}H_{16}N_3O_4SCl$ (MA: 373,50 g/mol), Verim: % 72, e.n: 144-146 °C



Şekil 3.1. S1M-5Cl-2OHAF sentez yöntemi

3.3.2. 4-nitroasetofenonsülfametoksazol sentezi (S1M-4-NitroAF)

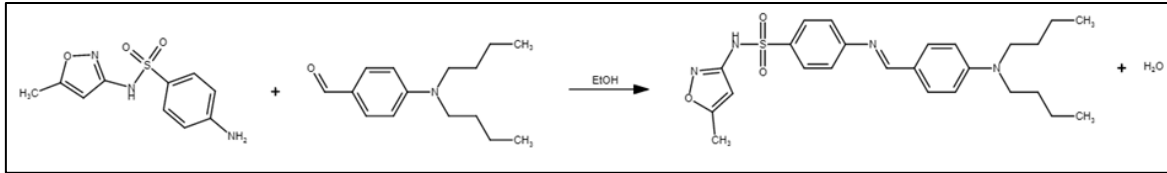
10 mL etil alkolde çözünmüş 0,2300 g ($9,8 \times 10^{-4}$ mol) sülfametoksazol üzerine 6 mL etil alkolde çözünmüş 0,15 g ($9,8 \times 10^{-4}$ mol) 4-nitroasetofenon çözeltisi ilave edildi. Bir hafta boyunca 60 °C’de geri soğutucu altında karıştırılırken açık sarı renkli kristal oluşumu gözlemlendi. Çözelti derin dondurucuda 1 gün bekletildi, kristaller süzüldü ve oda koşullarında kurutuldu. Daha sonra etil alkolden yeniden kristallendirildi, eter ile yıkandı, çözücüsünü ve nemini uzaklaştırmak için 60 °C deki etüvde 3 gün boyunca bekletildi. $C_{18}H_{16}N_4O_5S$ (MA: 368,50 g/mol), Verim: %70, e.n: 93-95 °C



Şekil 3.2. S1M-4-NitroAF sentez yöntemi

3.3.3. 4-dibütilaminobenzaldehidsülfametoksazol sentezi (S1M-4-Dibüt)

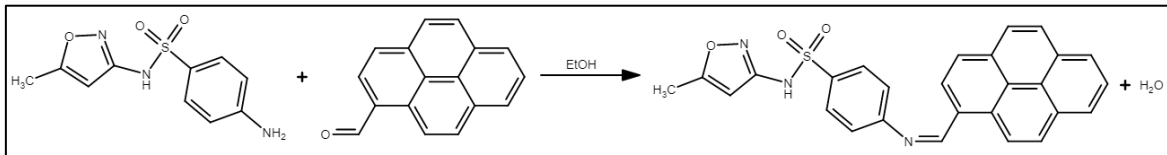
10 mL etil alkolde çözülmüş 0,2312 g ($9,8 \times 10^{-4}$ mol) sülfametoksazol üzerine 6 mL etil alkolde çözülmüş 0,1513 g ($9,8 \times 10^{-4}$ mol) 4-dibütilaminobenzaldehit çözeltisi ilave edildi. Bir hafta boyunca 60 °C'de geri soğutucu altında karıştırılırken turuncu renkli kristal oluşumu gözlemlendi. Çözelti derin dondurucuda 1 gün bekletildi, kristaller süzüldü ve oda koşullarında kurutuldu. Daha sonra etil alkolden yeniden kristallendirildi, eter ile yıkandı, çözücüsünü ve nemini uzaklaştırmak için 60 °C'deki etüvde 3 gün boyunca bekletildi. $C_{25}H_{31}N_4O_3S$ (MA: 469,60 g/mol), Verim: %69, e.n: 93-95 °C



Şekil 3.3. S1M-4-Dibüt sentez yöntemi

3.3.4. 1-pirenkarboksaldehidsülfametoksazol sentezi (S1M-Pyrn)

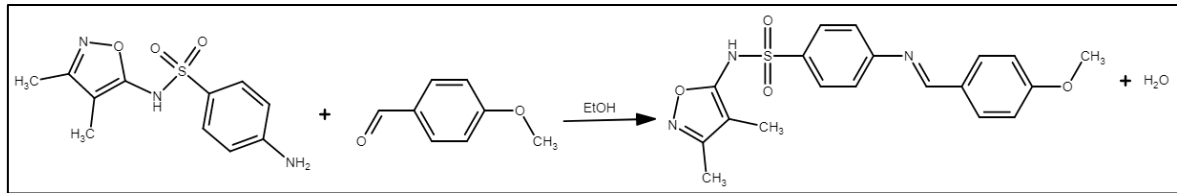
10 mL etil alkolde çözülmüş 0,1253 g ($9,8 \times 10^{-4}$ mol) sülfametoksazol üzerine 5 mL etil alkolde çözülmüş 0,1013 g ($9,8 \times 10^{-4}$ mol) 1-piren-karboksaldehit çözeltisi ilave edildi. Bir hafta boyunca 60 °C'de geri soğutucu altında karıştırılırken sarı renkli kristal oluşumu gözlemlendi. Çözelti derin dondurucuda 1 gün bekletildi, kristaller süzüldü ve oda koşullarında kurutuldu. Daha sonra etil alkolden yeniden kristallendirildi, eter ile yıkandı, çözücüsünü ve nemini uzaklaştırmak için 60 °C'deki etüvde 3 gün boyunca bekletildi. $C_{27}H_{19}N_3O_3S$ (MA: 433,50 g/mol), Verim: %75, e.n: 218-220 °C



Şekil 3.4. S1M-Pyrn sentez yöntemi

3.3.5. 4-metoksibenzaldehitsülfizoksazol sentezi (S2M-4-MetBA)

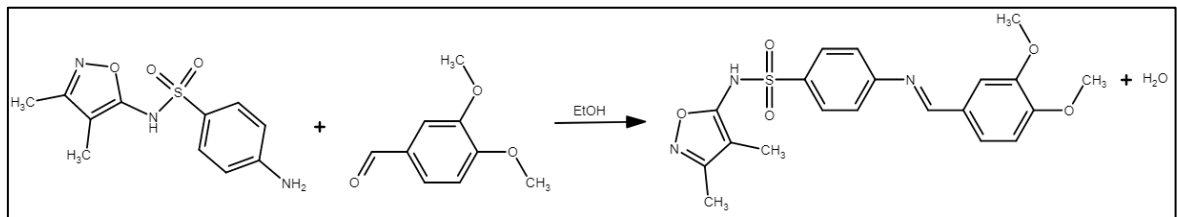
10 mL etil alkolde çözülmüş 0,2501 g ($9,8 \times 10^{-4}$ mol) sülfizoksazol üzerine 4 damla 0,17 mL ($1,5 \times 10^{-4}$ mol) 4-metoksibenzaldehit ilave edildi. Bir hafta boyunca 60 °C’de geri soğutucu altında karıştırılırken açık sarı renkli kristal oluşumu gözlemlendi. Çözelti derin dondurucuda 1 gün bekletildi, kristaller süzüldü ve oda koşullarında kurutuldu. Daha sonra etil alkolden yeniden kristallendirildi, eter ile yıkandı, çözücüsünü ve nemini uzaklaştırmak için 60 °C deki etüvde 3 gün boyunca bekletildi. $C_{19}H_{19}N_3O_4S$ (MA: 353,50 g/mol), Verim: %74, e.n: 218-220 °C



Şekil 3.5. S2M-4-MetBA sentez yöntemi

3.3.6. 3,4-dimetoksibenzaldehitsülfizoksazol sentezi (S2M-3,4-DimetBA)

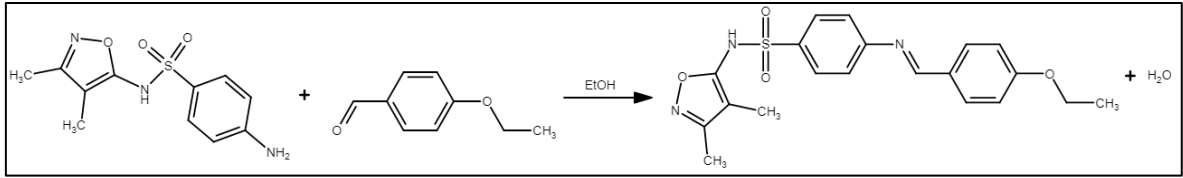
15 mL etil alkolde çözülmüş 0,2500 g ($9,8 \times 10^{-4}$ mol) sülfizoksazol üzerine 10 mL etil alkolde çözülmüş 0,2331 g ($1,5 \times 10^{-4}$ mol) 3,4-dimetoksibenzaldehit çözeltisi ilave edildi. Bir hafta boyunca 60 °C’de geri soğutucu altında karıştırılırken beyaz renkli kristal oluşumu gözlemlendi. Çözelti derin dondurucuda 1 gün bekletildi, kristaller süzüldü ve oda koşullarında kurutuldu. Daha sonra etil alkolden yeniden kristallendirildi, eter ile yıkandı, çözücüsünü ve nemini uzaklaştırmak için 60 °C deki etüvde 3 gün boyunca bekletildi. $C_{20}H_{23}N_3O_5S$ (MA: 385,50 g/mol), Verim: %79, e.n: 200-202 °C



Şekil 3.6. S2M-3,4-DimetBA sentez yöntemi

3.3.7. 4-etoksibenzaldehidsülfizoksazol sentezi (S2M-4-EtBA)

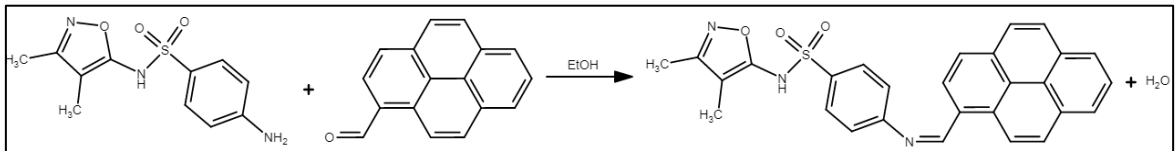
10 mL etil alkolde çözülmüş 0,2103 g ($9,8 \times 10^{-4}$ mol) sülfizoksazol üzerine 4 damla 0,16 mL ($1,5 \times 10^{-4}$ mol) 4-etoksibenzaldehit ilave edildi. Bir hafta boyunca 60 °C’de geri soğutucu altında karıştırılırken açık sarı renkli kristal oluşumu gözlemlendi. Çözelti derin dondurucuda 1 gün bekletildi, kristaller süzüldü ve oda koşullarında kurutuldu. Daha sonra etil alkolden yeniden kristallendirildi, eter ile yıkandı, çözücüsünü ve nemini uzaklaştırmak için 60 °C deki etüvde 3 gün boyunca bekletildi. $C_{20}H_{21}N_3O_4S$ (MA: 367,40 g/mol), Verim: %72, e.n: 140-142 °C



Şekil 3.7. S2M-4-EtBA sentez yöntemi

3.3.8. 1-pirenkarboksaldehidsülfizoksazol sentezi (S2M-Pyrn)

10 mL etil alkolde çözülmüş 0,1322 g ($9,8 \times 10^{-4}$ mol) sülfizoksazol üzerine 10 mL etil alkolde çözülmüş 0,1012 g ($9,8 \times 10^{-4}$ mol) 1-piren-karboksaldehit çözeltisi ilave edildi. Bir hafta boyunca 60 °C’de geri soğutucu altında karıştırılırken sarı renkli kristal oluşumu gözlemlendi. Çözelti derin dondurucuda 1 gün bekletildi, kristaller süzüldü ve oda koşullarında kurutuldu. Daha sonra etil alkolden yeniden kristallendirildi, eter ile yıkandı, çözücüsünü ve nemini uzaklaştırmak için 60 °C deki etüvde 3 gün boyunca bekletildi. $C_{28}H_{21}N_3O_3S$ (MA: 447,50 g/mol), Verim: %69, e.n: 114-116 °C



Şekil 3.8. S2M-Pyrn 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 (Frisch ve diğerleri, 2009) 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, Sülfä ilaçlarından 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, $I=-E_{HOMO}$; elektron ilgisi, $A=-E_{LUMO}$; 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).

3.5. *In vitro* Antimikrobiyal Duyarlılık Testi

Antimikrobiyal aktivite çalışmaları, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana bilim dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğretim Üyesi Ali Öztürk ile birlikte Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana bilim dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* duyarlılık testi, CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) rehberinde bakteri ve maya mantarları için önerilen Broth Mikrodilüsyon (BMD) yöntemine göre yapıldı. (Wayne, 2008; Wayne, 2012). Deneyde kültür koleksiyonunda bulunan ve klinik olarak izole edilen standart Gram negatif bakteriler (*Escherichia coli* ATCC 8739 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), Gram pozitif bakteriler (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984) ve maya (*Candida albicans* ATCC 10231) suşları kullanıldı.

Bakteri ve mantarın son derişimleri 3×10^5 hücre/mL ve $1,5 \times 10^5$ hücre/mL olacak şekilde 24-48 saatlik kültürlerden elde edilen süspansiyonları hazırlandı. Steril 96 kuyucuklu düz tabanlı plak kullanıldı.

Bütün kuyucuklara, bakteri için 100'er mL Mueller Hinton sıvı besiyeri ve mantar için 100'er mL RPMI 1640 besiyeri eklendi. Plaklarda sadece bakteri/mantar süspansiyonu ve besiyeri içeren kuyucuk pozitif kontrol, sadece besiyeri içeren kuyucuklar da negatif kontrol (çözücü: DMSO) olarak belirlendi. Hazırlanan bakteri ve mantar süspansiyonları negatif ve pozitif kontrol kuyucukları hariç 100'er µL bütün kuyucuklara eklendi. Böylece bileşiklerin derişimleri 2500-5 µg/mL arasında olacak şekilde seri dilüsyonu yapıldı.

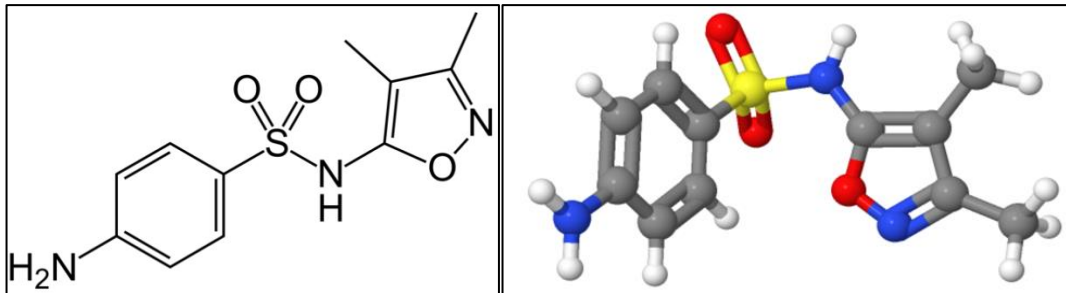
Mikroplaklar 37 °C de 24-48 saat inkübe edildi ve mikrobiyal üremenin varlığı veya inhibisyonu görsel olarak belirlendi. Daha sonra her köken için minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK= mikroorganizmaların üremelerini durduran en düşük ilaç konsantrasyonu) ve minimum bakterisidal/fungisidal konsantrasyon (MBK/MFK=mikroorganizmaları öldüren en düşük ilaç konsantrasyonu) değerleri belirlendi. Deneyde referans ilaç olarak bakteriler için sülfizoksazol ve sülfametoksazol, maya mantarı için flukonazol ilaçları kullanıldı. Referans ilaçların seri dilüsyonları bileşiklerdeki gibi 2500-5 µg/ml arasında yapıldı.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI

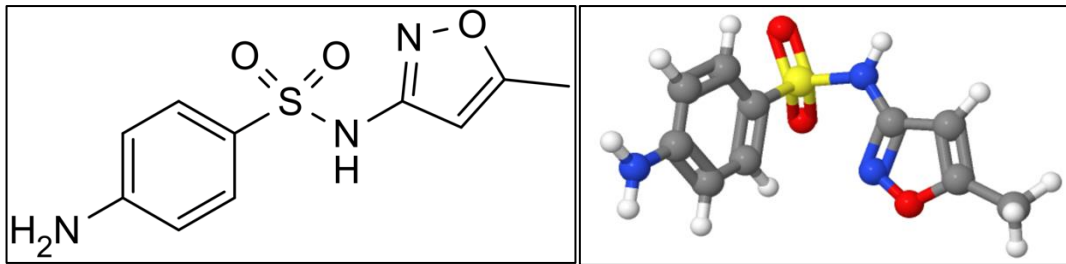
Bu bölümde, Sülfaz ilaçları (Sülfizoksazol ve Sülfametoksazol) dan türetilen yeni Schiff bazlarının spektroskopik verileri (^1H -NMR, ^{13}C -NMR/APT, LC-MS ve FT-IR spektrumları) değerlendirilerek muhtemel yapıları öngörülmüştür. Schiff bazlarının en düşük enerjili kararlı konformasyonları Gaussian 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. Sülfaz İlaçlardan Türevlendirilen Schiff Bazların Yapı Tayini

Bu çalışmada aşağıda iki boyutlu (2D) ve üç boyutlu (3D) modelleri verilen Sülfizoksazol ve Sülfametoksazol'den türetilen sekiz adet yeni heteroaromatik Schiff bazları sentezlenmiştir. Yapıları, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR/APT, LC-MS ve FT-IR spektrofotometrik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

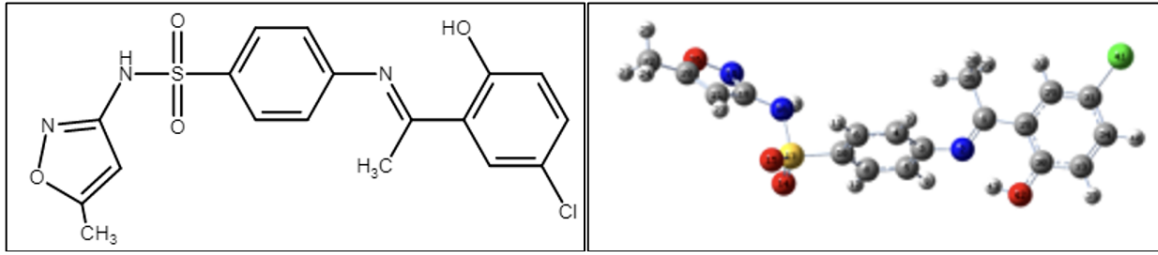


Şekil 4.1. Sülfizoksazol bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi



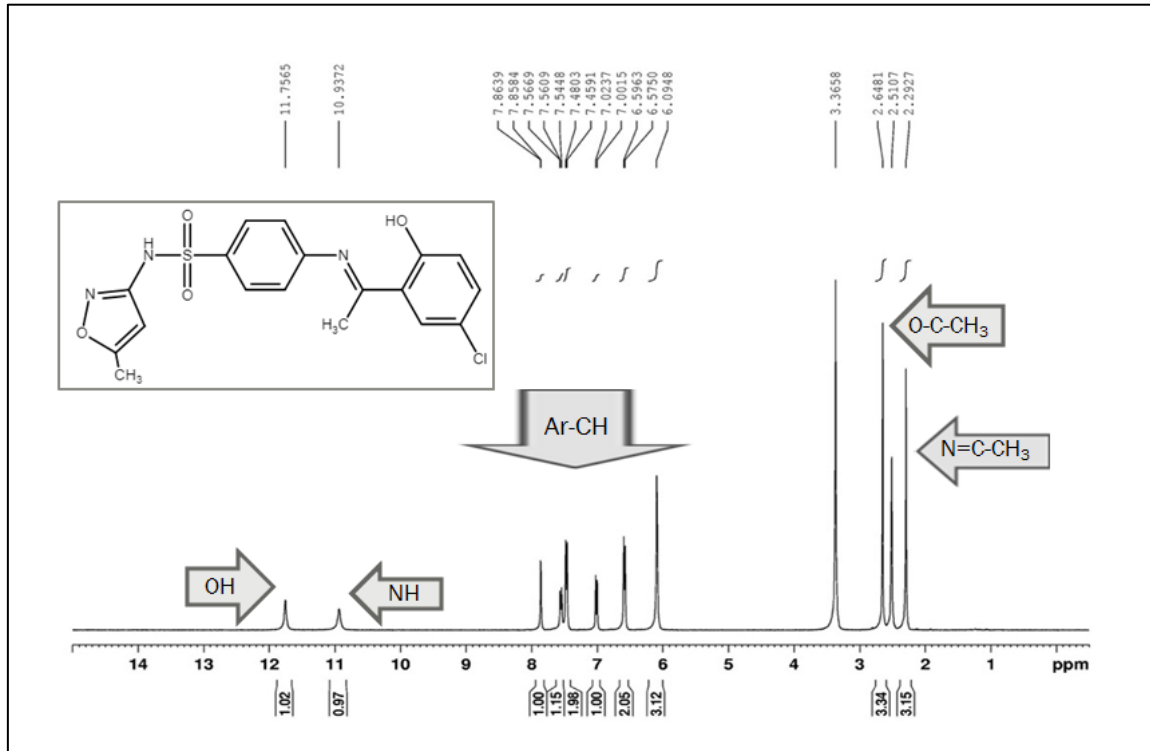
Şekil 4.2. Sülfametoksazol bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

4.1.1. 5-kloro-2-hidroksiasetofenonsülfametoksazol (S1M-5Cl-2OHAF)



Şekil 4.3. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

¹H-NMR Spektrum yorumu



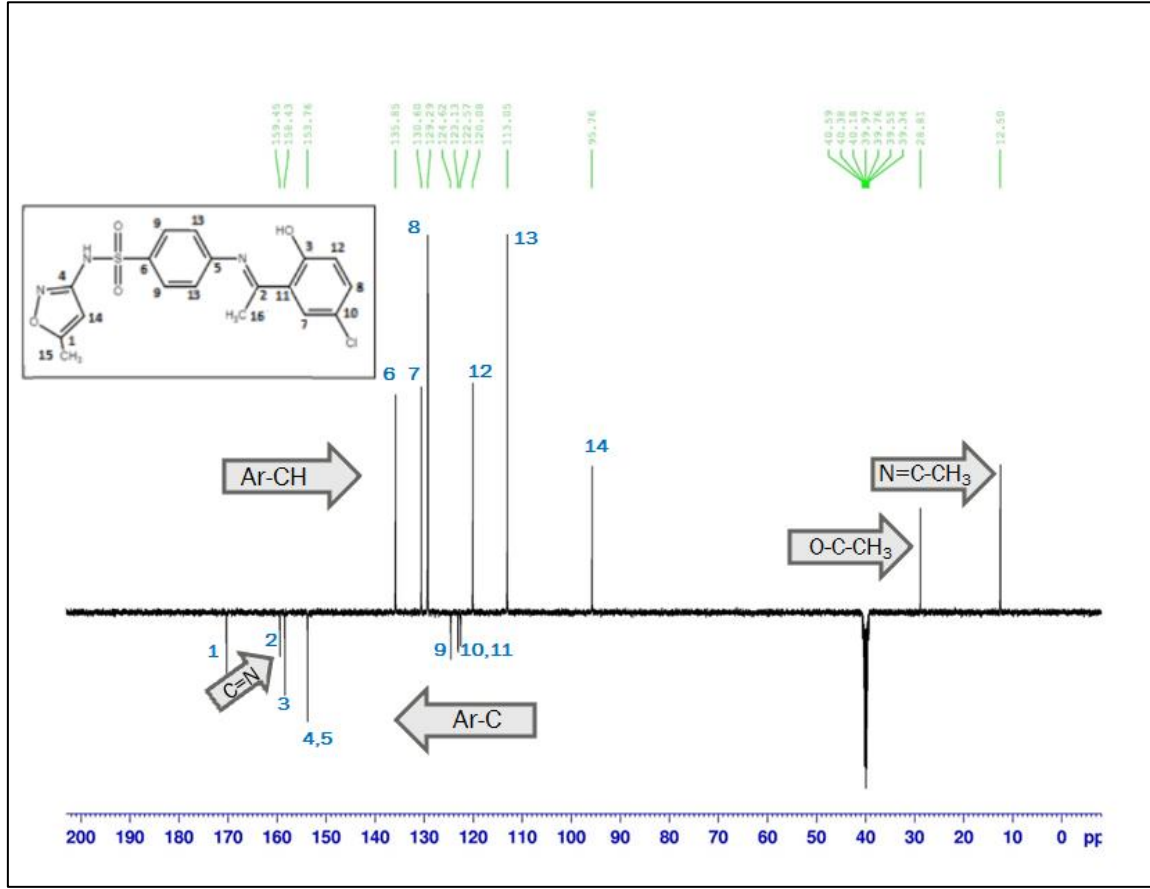
Şekil 4.4. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Sülfa ilacı S1M'in 5Cl-2OHAF ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.4'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1'de verilmiştir. 11,76 ppm de gözlenen geniş tekli pik 5Cl-2OH-asetofenon kısmındaki aromatik halkaya bağlı OH protonuna ve 10,94 ppm de gözlenen geniş tekli pik ise sülfonamit grubundaki NH protonuna aittir. 7,86 ppm de tekli pik ve 7,56 ppm de gözlenen ikili pik 2-OH-5-Cl-asetofenon halkasındaki CH(7) ve CH(8) protonlarına aittir. 7,46 ppm

de gözlenen ikili pik fenil halkasındaki CH(9) protonlarına; 7,01 ppm deki ikili pik 2-OH-5-Cl-asetofenon halkasındaki CH(12) protonuna; 6,59 ppm de gözlenen ikili pik fenil halkasındaki CH(13) (2H) protonlarına; 6,09 ppm de gözlenen tekli pik ise izoksazol halkasındaki CH(14) protonuna aittir. Alifatik bölgede, 2,65 ppm de gözlenen tekli pik izoksazol halkasına bağlı CH₃(15) ve 2,29 ppm de gözlenen tekli pik ise CH(2)=N (imin) karbonuna bağlı CH₃(16) protonlarına aittir. 3,37 ppm ve 2.51 ppm de gözlenen tekli pikler çözücü olarak kullanılan DMSO-d₆ ya aittir.

Çizelge 4.1. ¹H-NMR spektroskopik verileri

İşaretleme	S1M-5Cl-2OHAF	S1M-4-NitroAF	S1M-4-Dibüt	S1M-Pym	S2M-4-MetBA	S2M-3,4-DimetBA	S2M-4-EtBA	S2M-Pym
OH	11,76	-	-	-	-	-	-	-
NH	10,94 (br, 1H)	10,94 (br, 1H)	9,71 (br, 1H)	-	10,48 (br, 1H)	9,90 (w, 3H)	9,88 (br, 1H)	10,81 (br, 1H)
CH=N	-	-	8,20 (s, 1H)	9,34 (s, 1H)	9,86 (s, 1H)	8,31 (s, 1H)	8,32 (s, 1H)	9,42 (s, 1H)
Ar-H	7,86-7,56 (m, 8H)	8,47-8,35 (dd, 2H)	7,79-6,25 (m, 9H)	8,94-6,37 (m, 14H)	7,86-6,58 (m, 8H)	7,80-6,95 (m, 7H)	7,82-6,64 (m, 8H)	9,06-7,41 (m, 13H)
O-CH ₃ / O-CH ₂ / N-CH ₂ / CH ₂	-	-	3,34 (t, 4H) 1,60 (m, 4H) 1,37 (m, 4H)	-	3,86 (t, 3H)	3,98 (s, 6H)	1,46 (m, 2H)	-
O-C-CH ₃	2,65 (s, 3H)	2,67 (s, 3H)	2,36 (s, 3H)	2,41 (s,3H)	-	-	-	-
N=C-CH ₃	2,29 (s, 3H)	2,29 (s, 3H)	3,34 (t, 4H)	-	2,06 (s, 3H)	2,19 (s, 3H)	2,19 (s, 3H)	2,21 (s, 3H)
CH ₃	-	-	0,97 (m, 6H)	-	1,61 (s, 3H)	1,93 (s, 3H)	1,92 (s, 3H)	1,96 (s, 3H)

¹³C-APT Spektrum yorumuŞekil 4.5. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin ¹³C-APT spektrumu

Sülfa ilacı S1M'in 5Cl-2OHAF ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının imin (C=N) karbonuna ait pik 159,45 ppm de zayıf alanda gözlenmiştir. İzoksazol ve fenil halkalarındaki aromatik CH karbonlarına ait pikler 170,33-95,76 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. İzoksazol halkasına bağlı metil grubundaki karbona (O-C-CH₃) ait pik 28,81 ppm de ve imin grubuna bağlı metil karbonuna (N=C-CH₃) ait pik ise en düşük kimyasal kayma değeri ile 12,50 ppm de pozitif genlikte gözlenmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda ise onaltı adet sinyal belirlenmiş olup bu sinyallerin yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bileşiğin ¹³C-APT spektrumu Şekil 4.5 de verilmiştir. Karbon atomuna bağlı proton sayısına spektrum piklerinin pozitif veya negatif genlikte pik verdikleri görülür. Bileşikteki CH ve CH₃ grupları pozitif genlikte, hidrojen bağlı olmayan imin (C=N) ve halka karbonları ise negatif genlikte verilmiştir. ¹³C-APT spektrumunda, pozitif ve negatif genlikte gözlenen pikler şöyle öngörülmüştür;

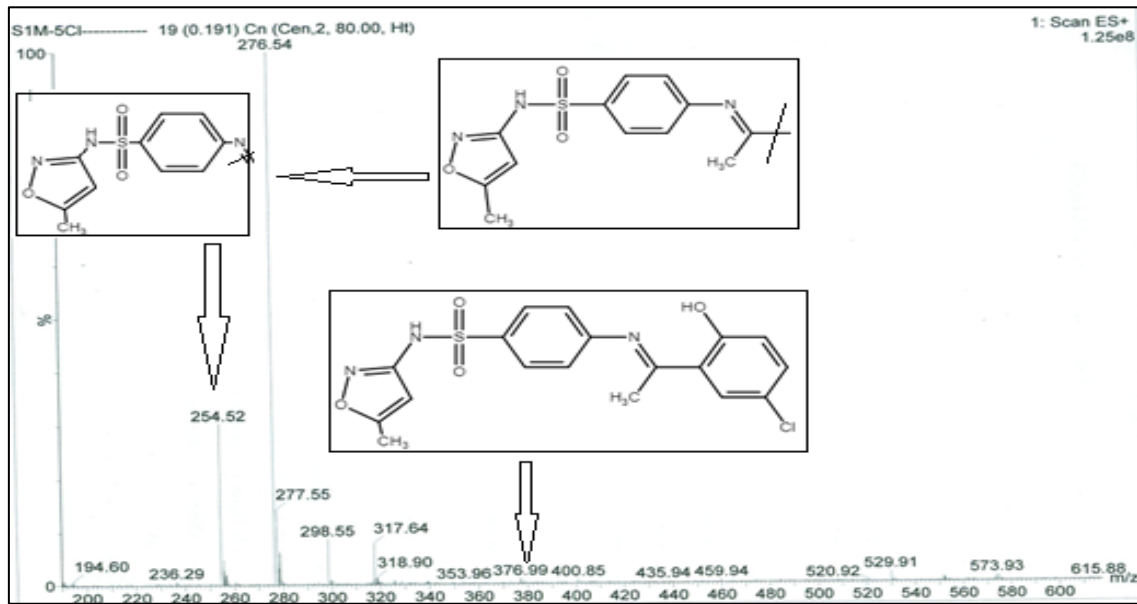
Pozitif genlik (ppm): 135,85 (C6); 130,60 (C7); 129,29 (C8); 120,08 (C12); 113,05 (C13); 95,76 (C14); 28,81 (C15), 12,50 (C16).

Negatif genlik (ppm): 170,33 (C1); 159,45 (C(2)=N); 158,43 (C3); 153,76 (C4,5); 124,62 (C9); 123,13 (C10); 122,57 (C11).

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

İşaretleme	S1M-5Cl-2OHAF	S1M-4-NitroAF	S1M-Pyrm	S2M-4-MetBA	S2M-3,4-DimetBA	S2M-4-EtBA	S2M-Pyrm
C=N (imin)	159,45	158,42	162,00	192,00	162,15	161,31	161,50
Ar(CH)	170,33; 158,43; 153,76; 135,86; 130,60; 129,29; 124,62; 123,13; 122,57; 120,08; 113,05; 95,76	170,00; 153,75; 150,38; 141,73; 130,03; 129,30; 124,57; 124,28; 113,05; 95,75	171,00; 157,52; 133,59; 131,10; 130,38; 129,47; 128,59; 127,20; 126,35; 124,95; 121,68; 95,74	164,95; 162,90; 156,74; 153,80; 132,30; 130,11; 129,16; 124,92; 114,99; 113,10; 104,77	157,15; 154,42; 152,80; 149,59; 135,39; 129,53; 128,77; 125,38; 121,55; 114,10; 110,51; 109,00; 108,15	160,72; 155,76; 152,38; 131,23; 130,49; 128,24; 127,89; 120,82; 114,18; 112,74; 104,89	161,00; 158,00; 154,00; 136,00; 134,12; 131,20; 131,03; 130,50; 129,59; 128,81; 127,45; 127,32; 126,43; 125,08; 121,72
OCH ₃ /OCH ₂	-	-	-	56,17	56,20-56,08	63,20	-
N=C-CH ₃	12,50	12,50	-	10,80	10,89	9,75	10,96
CH ₃	-	-	-	6,29	6,71	13,85;5,51	6,80
O-C-CH ₃	28,81	27,66	12,84	-	-	-	-

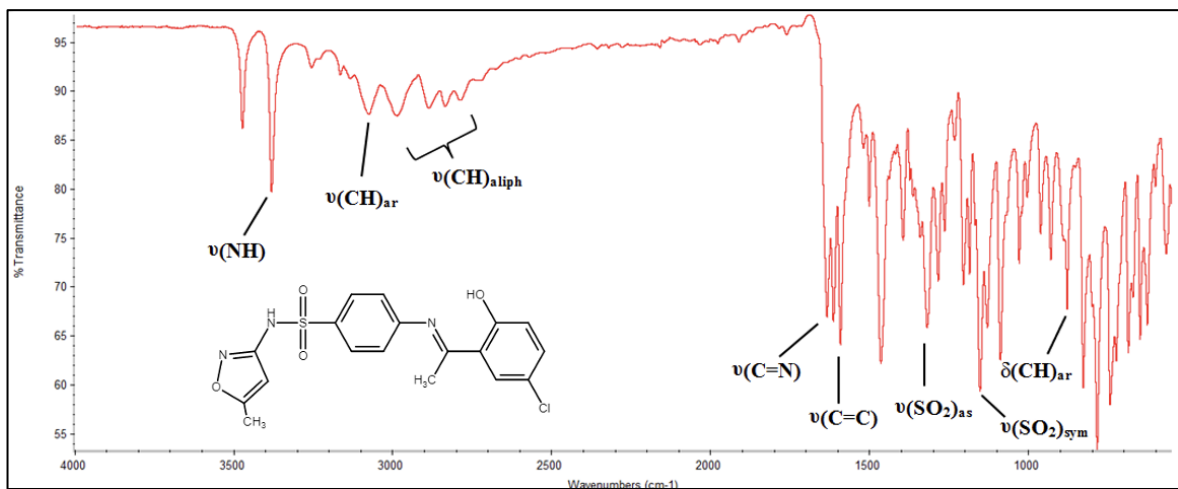
LC-MS Spektrum yorumu



Şekil 4.6. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin LC-MS Spektrumu

S1M-5Cl-2OHAF ($C_{18}H_{16}N_3O_4S_2Cl$, $M_A=373,50$ g/mol) bileşiğinin kütle spektrumu (LC-MS) nda moleküler iyon piki $[M+3]^+$ (m/z) 376,99 da, 5-kloro-2-hidroksi fenil halkasının ayrılmasıyla temel pik (m/z) 276,54 de ve S1M bileşiğine ait parçalanma ürünü de 254,52 de gözlenmiştir.

FT-IR Spektrum yorumu



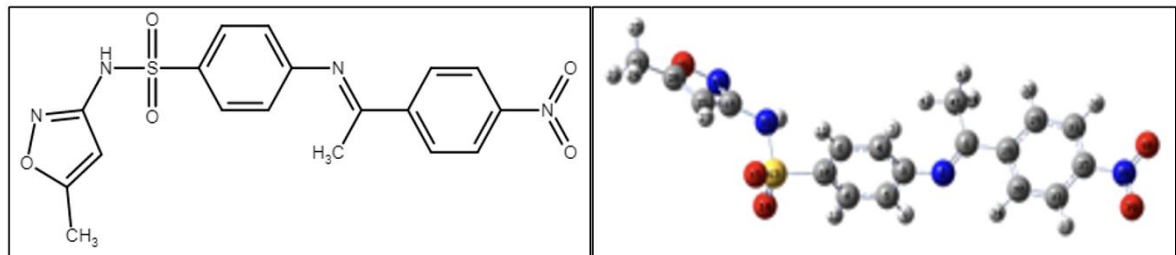
Şekil 4.7. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin FT-IR Spektrumu

S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.7’de, seçilmiş titreşimler Çizelge 4.3’de verilmiştir. Spektrumda; $\nu(\text{NH})$ 3284 cm^{-1} de; $\nu(\text{CH})_{\text{ar}}$ 3077 cm^{-1} de, $\nu(\text{CH})_{\text{alif}}$ $2988\text{-}2792 \text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir. Primer amin olan Sülfametoksazol grubunun aromatik aldehitlerle katılma tepkimesiyle oluşan imin grubuna ait $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1636 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{ar}}$ 1594 cm^{-1} de; $\nu(\text{SO}_2)_{\text{as}}$ 1321 cm^{-1} de, $\nu(\text{CO})_{\text{isox}}$ 1266 cm^{-1} de; $\nu(\text{SO}_2)_{\text{sym}}$ 1156 cm^{-1} de, $\nu(\text{SN})$ 934 cm^{-1} de, $\delta(\text{CH})_{\text{ar}}$ 881 cm^{-1} de ve fenil halkasına bağlı- SO_2 grubuna ait $\nu(\text{CS})$ 832 cm^{-1} de gözlenmiştir.

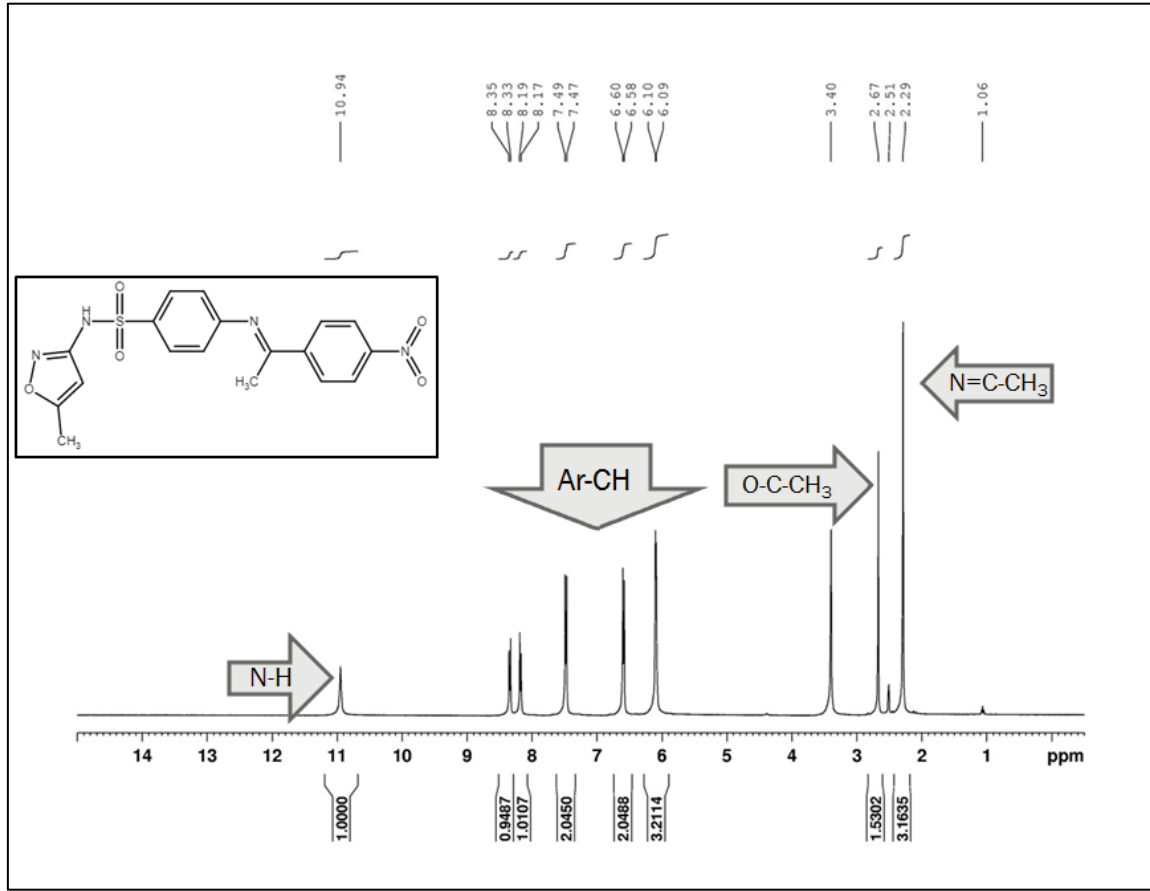
Çizelge 4.3. Schiff bazlarının seçilmiş FT-IR titreşim frekansları (cm^{-1})

İşaretleme	S1M	S2M	S1M-5Cl-2OHAF	S1M-4-NitroAF	S1M-4-Dibüt	S1M-Pym	S2M-4-MetBA	S2M-3,4-DimetBA	S2M-4-EtBA	S2M-Pym
$\nu(\text{NH})$	3378	3381	3384	3378	3377	3384	3376	3376	3376	3382
$\nu(\text{NH}_2)$	3298	3200	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{CH})_{\text{ar}}$	3146	3006	3077	3080	3144	3084-3042	3112-3038	3015	3028	3094-3044
$\nu(\text{CH})_{\text{alif}}$	2966-2854	2850-2766	2988-2792	2993-2800	2956-2868	2865-2716	2978-2712	2983-2728	2984-2760	2977-2718
$\nu(\text{C}=\text{N})$	-	-	1636	1689	1616	1678	1662	1660	1662	1661
$\nu(\text{C}=\text{C})$	-	-	1594	1594	1566	1595	1585	1570	1571	1574
$\nu(\text{NO}_2)_{\text{as}}$	-	-	-	1529	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{SO}_2)_{\text{as}}$	1337	1330	1321	1343	1334	1328	1348	1333	1348	1340
$\nu(\text{NO}_2)_{\text{sym}}$	-	-	-	1330	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{CO})$	1267	1323	1266	1261	1261	1243	1261	1271	1254	1258
$\nu(\text{SO}_2)_{\text{sym}}$	1168	1166	1156	1159	1157	1180	1157	1156	1154	1156
$\nu(\text{SN})$	1093	878	934	939	920	926	954	993	921	958
$\delta(\text{CH})_{\text{ar}}$	877	886	881	855	888	896	893	874	878	849
$\nu(\text{CS})$	843	833	832	833	839	839	840	838	836	839

4.1.2. 4-nitroasetofenonsülfametoksazol (S1M-4-NitroAF)

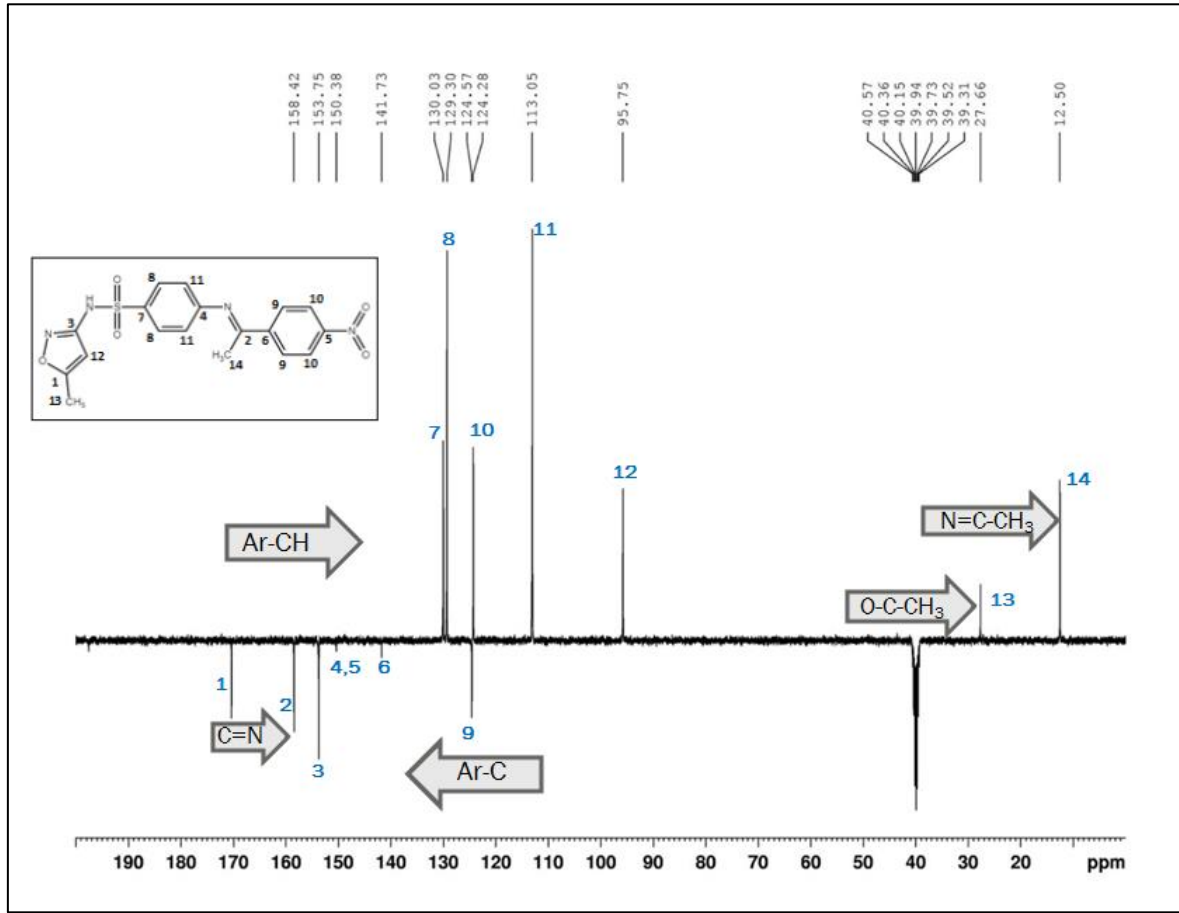


Şekil 4.8. S1M-4-NitroAF bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

¹H-NMR Spektrum yorumuŞekil 4.9. S1M-4-NitroAF bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Sülfa ilacı S1M'in 4-NitroAF ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.9'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1'de verilmiştir. 10,94 ppm de gözlenen geniş tekli pik sülfonamid grubundaki NH protonuna aittir. Aromatik bölgede, 8,47-8,35 ppm de gözlenen ikili pikler (2H, dd) ve 7,48 ppm de (2H) gözlenen ikili pik fenil halkasındaki CH(8) ve 4-nitro-asetofenon halkasındaki CH(9) protonlarına aittir. 6,59 ppm de (2H) gözlenen ikili pik 4-nitro-asetofenon halkasındaki CH(10) protonlarına; 6,10 ppm de (3H) gözlenen çoklu pik ise fenil halkasındaki CH(11) ve izoksazol halkasındaki CH(12) protonlarına aittir. Alifatik bölgede, 2,67 ppm de (3H) gözlenen tekli pik izoksazol halkasına bağlı CH₃(13) ve 2,29 ppm de (3H) gözlenen tekli pik ise CH(2)=N (imin) karbonuna bağlı CH₃(14) protonlarına aittir. 3,40 ppm ve 2.51 ppm de gözlenen tekli pikler çözücü olarak kullanılan DMSO-d₆ ya aittir.

¹³C-APT Spektrum yorumu



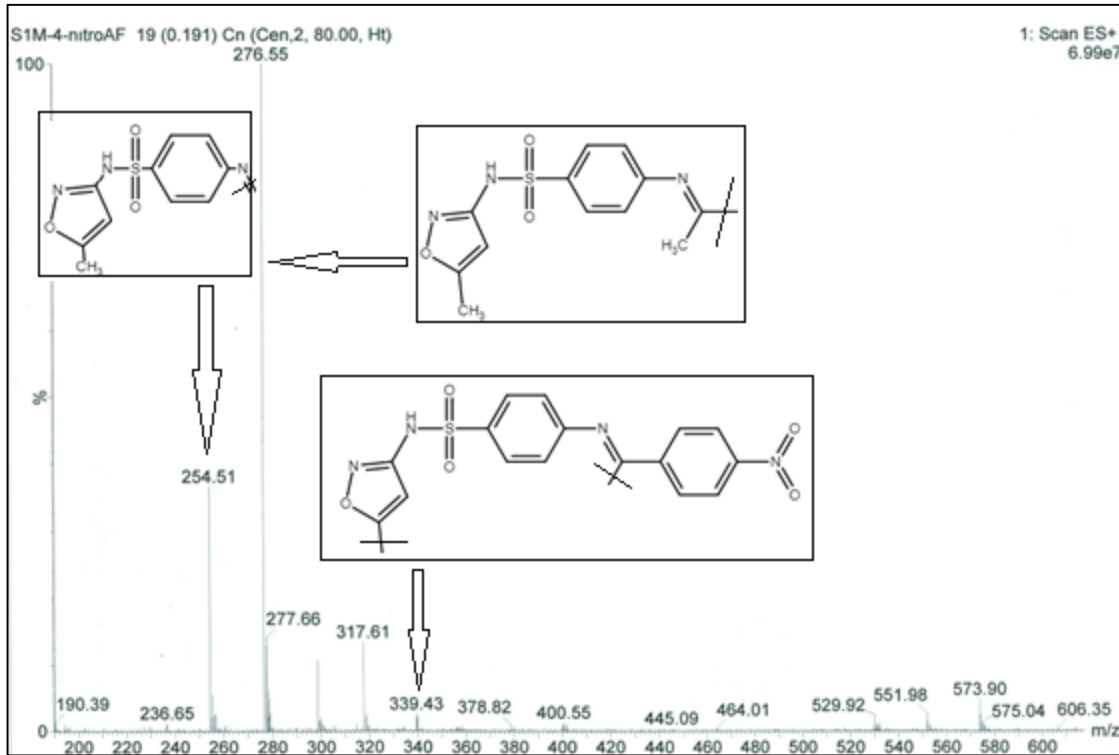
Şekil 4.10. S1M-4-NitroAF bileşiğinin ¹³C-APT spektrumu

Bileşiğin ¹³C-APT spektrumu Şekil 4.10'da verilmiştir. Karbon atomuna bağlı proton sayısına spektrum piklerinin pozitif veya negatif genlikte pik verdikleri görülür. Bileşikteki $\underline{\text{C}}\text{H}$ ve $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ grupları pozitif genlikte, hidrojen bağlı olmayan imin ($\underline{\text{C}}=\text{N}$) ve halka karbonları ise negatif genlikte verilmiştir. Sülf ilaçı S1M'in 4-NitroAF ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının imin ($\underline{\text{C}}=\text{N}$) karbonuna ait pik 158,42 ppm de negatif genlikte gözlenmiştir. İzoksazol ve fenil halkalarındaki aromatik $\underline{\text{C}}\text{H}$ karbonlarına ait pikler 170,00-95,75 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. İzoksazol halkasına bağlı metil grubundaki karbona ($\text{O}-\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$) ait pik 27,66 ppm de ve imin grubuna bağlı metil karbonuna ($\text{N}=\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$) ait pik ise en düşük kimyasal kayma değeri ile 12,50 ppm de pozitif genlikte gözlenmiştir. ¹³C-APT spektrumunda, pozitif ve negatif genlikte gözlenen pikler şöyle öngörülmüştür;

Pozitif genlik (ppm): 130,03 (C7); 129,30 (C8); 124,28 (C10); 113,05 (C11); 95,75 (C12); 27,66 (C13); 12,50 (C14).

Negatif genlik (ppm): 170,00 (C1); 158,42 ($\underline{C}(2)=N$); 153,75 (C3); 150,38 (C4,5); 141,73 (C6); 124,57 (C9).

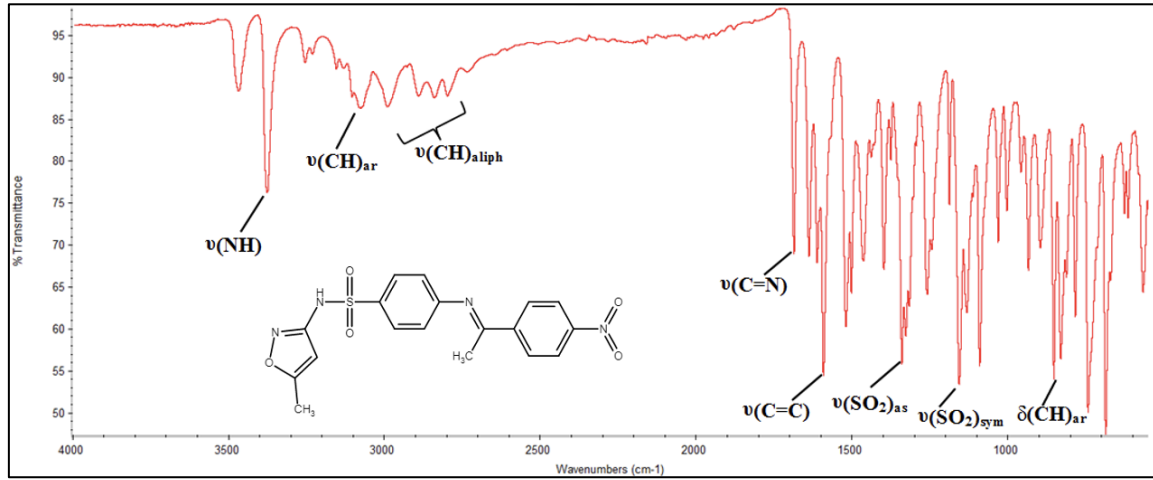
LC-MS Spektrum yorumu



Şekil 4.11. S1M-4-NitroAF bileşiğinin LC-MS spektrumu

$C_{18}H_{16}N_4O_5S$ (S1M-4-NitroAF $M_A = 368$ g/mol) bileşiğinin ES^+ yöntemiyle 6,99 eV da alınan kütle spektrumu (LC-MS) Şekil 4.11 de verilmiştir. $C_{18}H_{16}N_4O_5S$ molekülünden metil gruplarının ayrılmasıyla $[M-2xCH_3]^+$ piki (m/z) 339,43 de, 4-nitrofenil halkasının ayrılmasıyla temel pik (m/z) 276,55 de ve S1M bileşiğine ait parçalanma ürünü de 254,51 de gözlenmiştir.

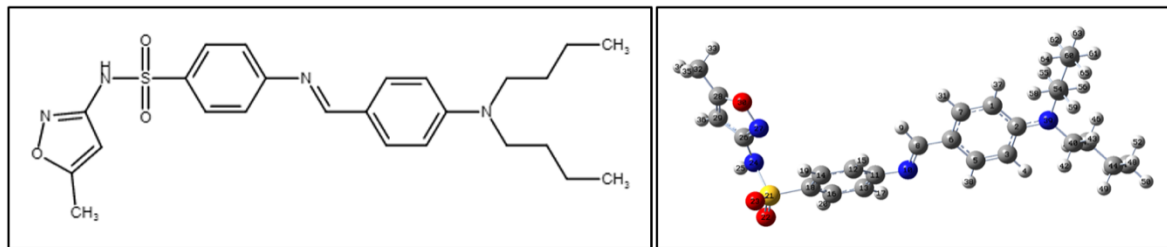
FT-IR Spektrum yorumu



Şekil 4.12. S1M-4-NitroAF bileşiğinin FT-IR spektrumu

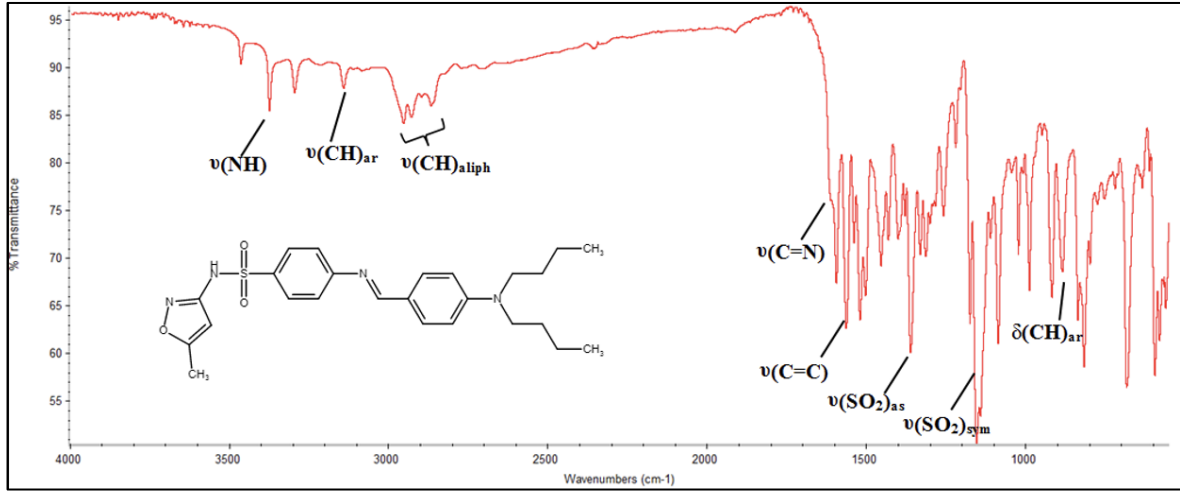
S1M-4-NitroAF bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.12 de, seçilmiş titreşim frekansları Çizelge 4.3’de verilmiştir. Spektrumda; sülfonamit grubunda bulunan $\nu(\text{NH})$ 3378 cm^{-1} de; $\nu(\text{CH})_{\text{ar}}$ 3080 cm^{-1} de, $\nu(\text{CH})_{\text{alif}}$ $2993\text{-}2800 \text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir. Primer amin olan Sülf ilaçlarının aromatik aldehytlerle katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazına ait $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1689 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1594 cm^{-1} de; $\nu(\text{NO}_2)_{\text{as}}$ 1529 cm^{-1} de; $\nu(\text{SO}_2)_{\text{as}}$ 1343 cm^{-1} de; $\nu(\text{NO}_2)_{\text{sym}}$ 1330 cm^{-1} de; $\nu(\text{CO})_{\text{isox}}$ 1261 cm^{-1} de; $\nu(\text{SO}_2)_{\text{sym}}$ 1159 cm^{-1} de, $\nu(\text{SN})$ 939 cm^{-1} de, $\delta(\text{CH})_{\text{ar}}$ 855 cm^{-1} de ve $\nu(\text{CS})$ 833 cm^{-1} de gözlenmiştir.

4.1.3. 4-dibütilaminobenzaldehytsülfametoksazol (S1M-4-Dibüt)



Şekil 4.13. S1M-4-Dibüt bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

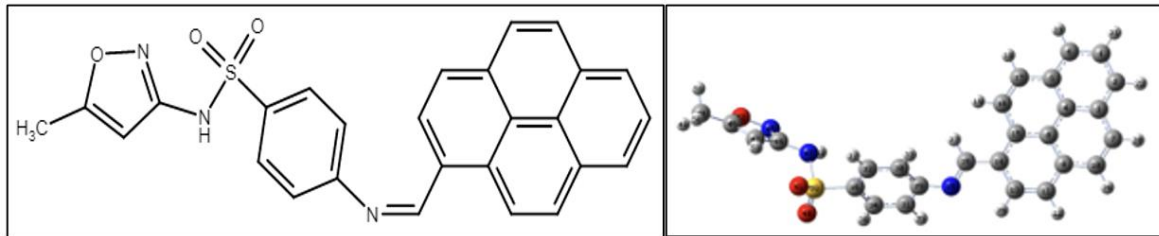
FT-IR Spektrum yorumu



Şekil 4.15. S1M-4-Dibüt bileşiğinin FT-IR spektrumu

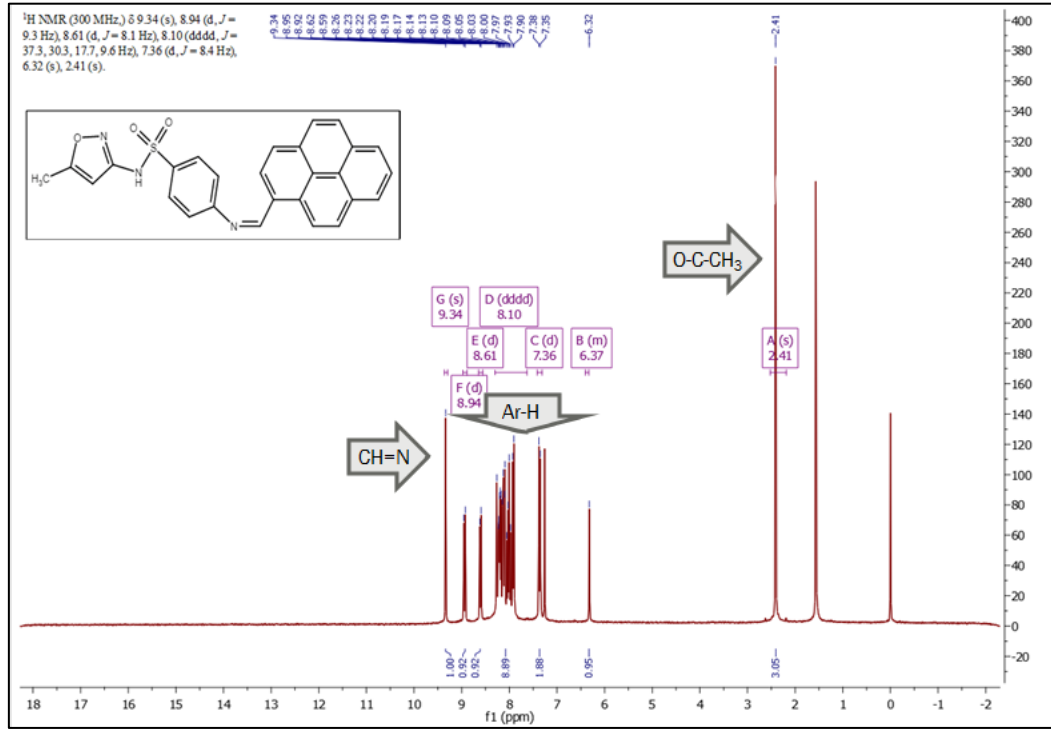
S1M-4-Dibüt bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.15’de, seçilmiş titreşim dalga frekansları Çizelge 4.3’de verilmiştir. Spektrumda; $\nu(\text{NH})$ 3377 cm^{-1} de; $\nu(\text{CH})_{\text{ar}}$ 3144 cm^{-1} de, $\nu(\text{CH})_{\text{alif}}$ $2956\text{-}2868 \text{ cm}^{-1}$ gözlenmiştir. Primer amin olan Sülfa ilaçlarının aromatik aldehitlerle katılma tepkimesiyle oluşan imin grubu $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1616 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{ar}}$ 1566 cm^{-1} de; $\nu(\text{SO}_2)_{\text{as}}$ 1334 cm^{-1} de, $\nu(\text{CO})$ 1261 cm^{-1} de; $\nu(\text{SO}_2)_{\text{sym}}$ 1157 cm^{-1} de, $\nu(\text{SN})$ 920 cm^{-1} de, $\delta(\text{CH})_{\text{ar}}$ 888 cm^{-1} de ve fenil halkasına bağlı- SO_2 grubuna ait $\nu(\text{CS})$ 839 cm^{-1} de gözlenmiştir.

4.1.4. 1-pirenkarboksaldehitsülfametoksazol (S1M-Pyrn)



Şekil 4.16. S1M-Pyrn bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

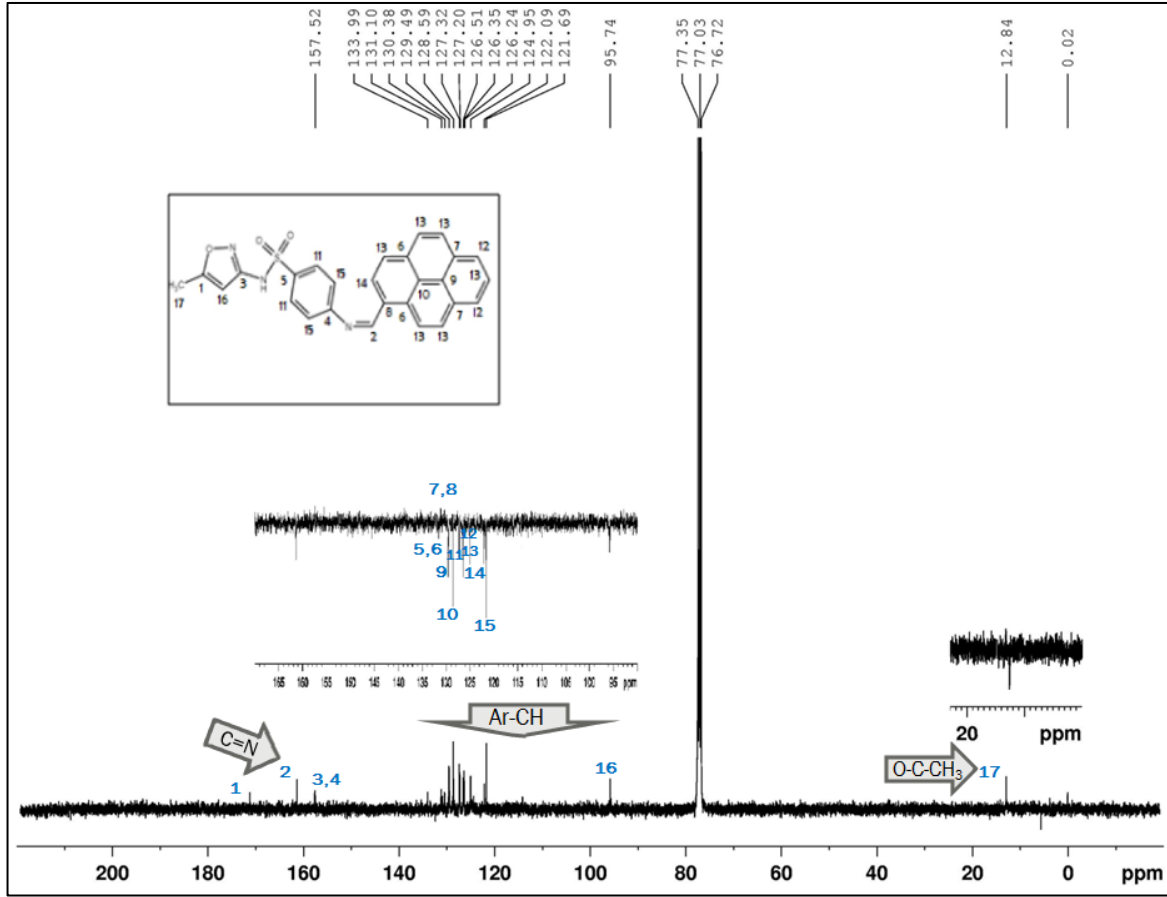
¹H-NMR Spektrum yorumu



Şekil 4.17. S1M-Pyrn bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Sülfa ilacı S1M'in Pyrn ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.17'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1'de verilmiştir. Schiff bazı oluşumu ile 9,34 ppm de gözlenen tekli pik CH(1)=N (imin) protonuna aittir. Fenil ve piren halkasına ait aromatik CH pikleri 8,94-7,36 ppm de (13H, m) çoklu pik olarak, izoksazol halkasındaki CH(16) protonu 6,37 ppm de tekli pik (1H, s) olarak gözlenmiştir. Alifatik bölgede, 2,41 ppm de (3H, s) gözlenen tekli pik ise izoksazol halkasına bağlı CH₃(17) protonlarına aittir. 7,30 ppm ve 1,50 ppm civarında gözlenen tekli pikler çözücü olarak kullanılan dötoro-kloroform (CDCl₃) a aittir.

^{13}C -APT Spektrum yorumu



Şekil 4.18. S1M-Pyrn bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

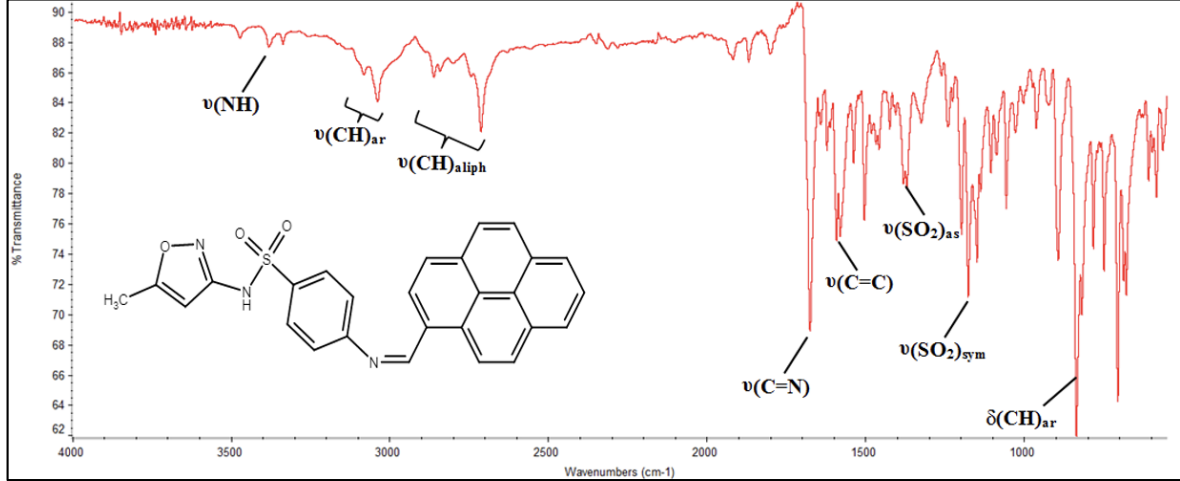
Sülfa ilacı S1M'in 1-Pyrn ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının imin ($\text{C}=\text{N}$) karbonuna ait pik 162,00 ppm'de zayıf alanda gözlenmiştir. İzoksazol ve fenil halkalarındaki aromatik -CH karbonlarına ait pikler 171,00-95,74 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. İzoksazol halkasına bağlı metil karbonuna (O-C-CH_3) ait pik en düşük kimyasal kayma değeri 12,84 ppm de gözlenmiştir. ^{13}C -NMR spektrumunda belirlenmiş olan sinyallerin yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bileşiğin ^{13}C -APT spektrumu Şekil 4.18 da verilmiştir. Bileşiğin APT spektrumu 3 saat bekletilerek alınmış ve sadece negatif genlikteki CH , CH_3 ve $\text{C}=\text{N}$ (imin) gruplarına ait karbon pikleri gözlenmiştir. ^{13}C -APT spektrumunda negatif genlikteki pikler şöyle öngörülmüştür;

Pozitif genlik (ppm): 171,00 C(1); 157,52 (C3,4); 131,10 C(7,8).

Negatif genlik (ppm): 162,00 (C(2)=N); 133,59 C(5,6); 130,38 C(9); 129,47 (C10); 128,59

(C11); 127,20 (C12); 126,35 (C13); 124,95 (C14); 121,68 (C15); 95,74 (C16); 12,84 (C17).

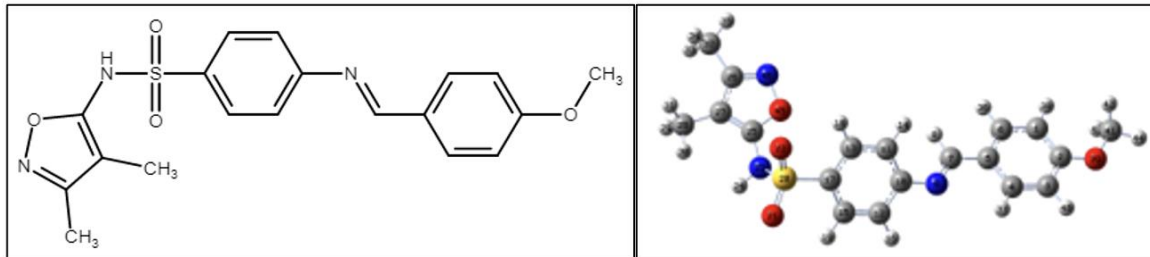
FT-IR Spektrum yorumu



Şekil 4.19. S1M-Pyrn bileşiğinin FT-IR spektrumu

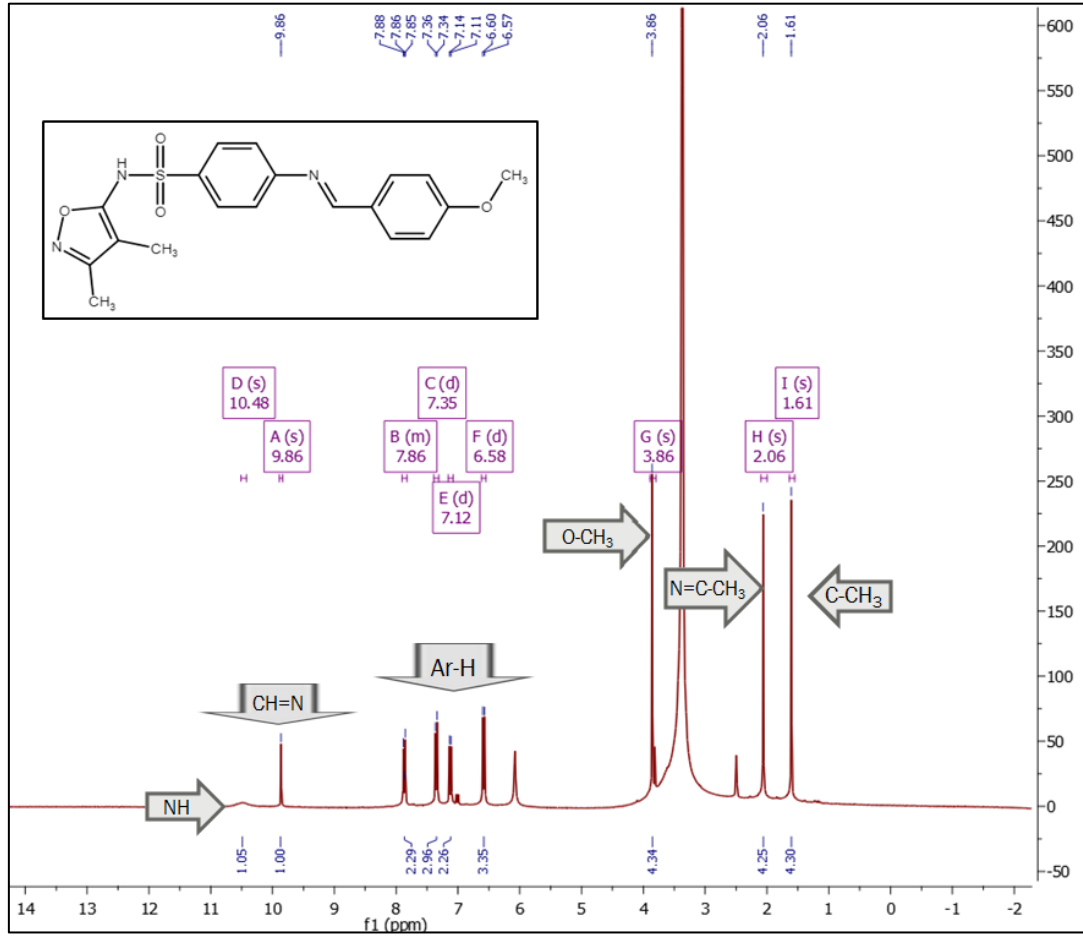
S1M-pyrn bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.19’de, seçilmiş titreşim dalga frekansları Çizelge 4.3’de verilmiştir. Spektrumda; $\nu(\text{NH})$ 3384 cm^{-1} de; $\nu(\text{CH})_{\text{ar}}$ $3084\text{-}3042 \text{ cm}^{-1}$ de, $\nu(\text{CH})_{\text{alif}}$ $2865\text{-}2716 \text{ cm}^{-1}$ gözlenmiştir. Primer amin olan Sülf a ilaçlarının aromatik aldehitlerle katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazına ait imin gerilme titreşimi, $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1678 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{ar}}$ 1595 cm^{-1} de; $\nu(\text{SO}_2)_{\text{as}}$ 1328 cm^{-1} de, $\nu(\text{CO})$ 1243 cm^{-1} de; $\nu(\text{SO}_2)_{\text{sym}}$ 1180 cm^{-1} de, $\nu(\text{SN})$ 926 cm^{-1} de, $\delta(\text{CH})_{\text{ar}}$ 896 cm^{-1} de ve fenil halkasına bağlı- SO_2 grubuna ait C-S gerilme titreşimi, $\nu(\text{CS})$ 839 cm^{-1} de gözlenmiştir.

4.1.5. 4-metoksibenzaldehitsülfizoksazol (S2M-4-MetBA)



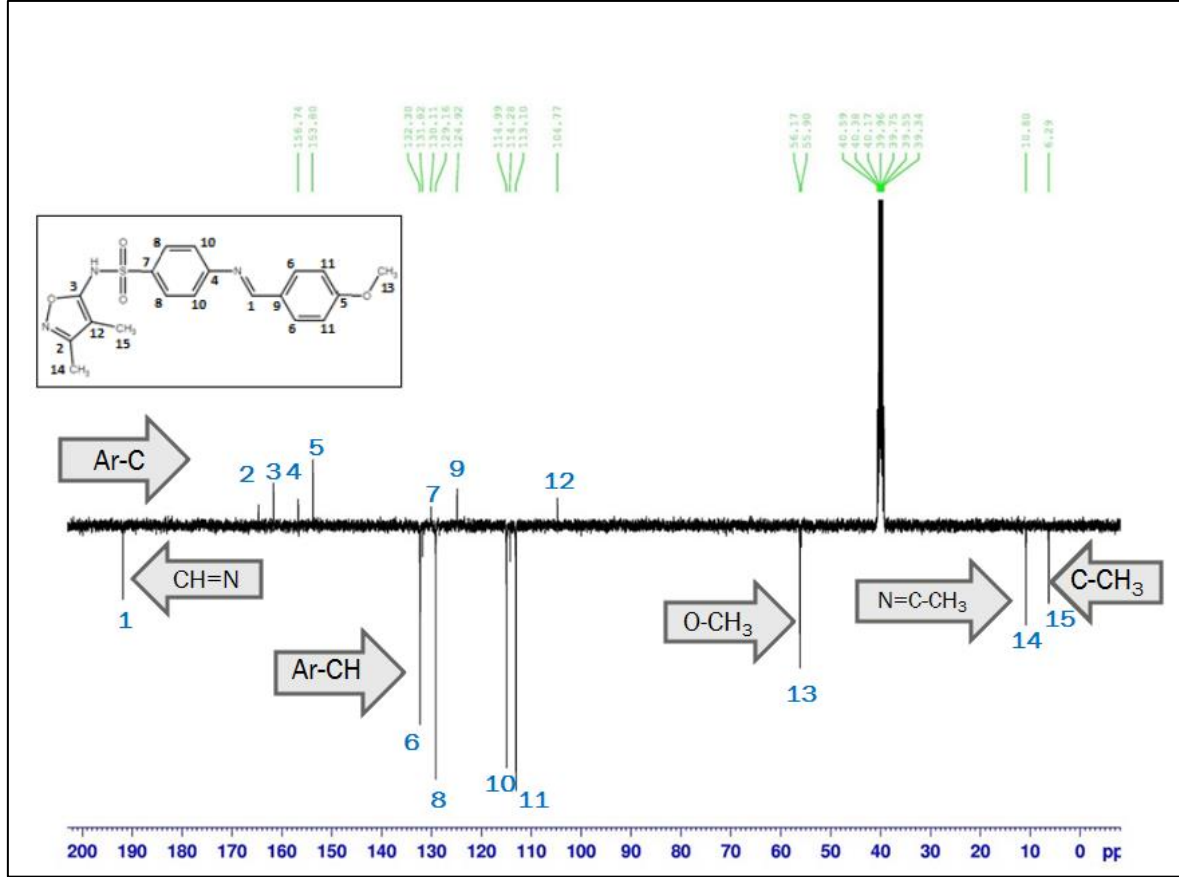
Şekil 4.18. S2M-4-MetBA bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

¹H-NMR Spektrum yorumu



Şekil 4.21. S2M-4-MetBA bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Sülfa ilacı S2M'in 4-MetBA ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.21'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1'de verilmiştir. 10,48 ppm de gözlenen geniş tekli pik sülfonamid grubundaki NH protonuna aittir. Schiff bazı oluşumu ile 9,86 ppm de gözlenen tekli pik CH(1)=N (imin) protonuna aittir. Aromatik bölgede, 7,86 ppm de gözlenen çoklu pik (2H, m) ve 7,35 ppm de (2H) gözlenen ikili pik 4-metoksi-asetofenon halkasındaki CH(6) ve fenil halkasındaki CH(8) protonlarına aittir. 7,12 ppm de (2H) gözlenen ikili pik fenil halkasındaki CH(10) protonlarına; 6,58 ppm de (2H) gözlenen ikili pik ise 4-metoksi-benzaldehyt halkasındaki CH(11) protonlarına aittir. Aromatik bölgede, 3,86 ppm de (3H) tekli pik O-CH₃(13) (metoksi) protonlarına; 2,06 ppm de (3H) ve 1,61 ppm de (3H) gözlenen tekli pikler ise izoksazol halkasına bağlı CH₃(14) ve CH₃(15) protonlarına aittir. 3,40 ppm ve 2,50 ppm civarında gözlenen tekli pikler çözücü olarak kullanılan DMSO-d₆ ya aittir.

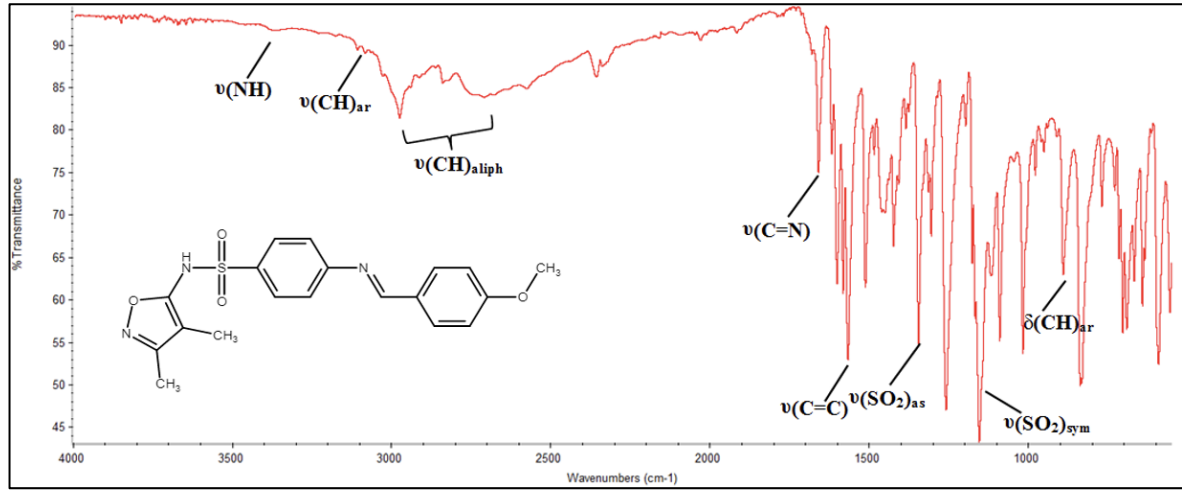
^{13}C -APT Spektrum yorumuŞekil 4.22. S2M-4-MetBA bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

Bileşiğin ^{13}C -APT spektrumu Şekil 4.22’de verilmiştir. Karbon atomuna bağlı proton sayısına spektrum piklerinin pozitif veya negatif genlikte pik verdikleri görülür. Bileşikteki hidrojen bağlı olmayan karbon atomları pozitif genlikte; $\underline{\text{CH}}$, $\underline{\text{CH}_3}$ ve $\underline{\text{CH=N}}$ (imin) grupları negatif genlikte verilmiştir. Sülfat ilacı S2M’in 4-MetBA ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının imin ($\underline{\text{CH=N}}$) karbonuna ait pik en yüksek kimyasal kayma değeri ile 192,00 ppm’de gözlenmiştir. İzoksazol ve fenil halkarındaki aromatik $\underline{\text{CH}}$ karbonlarına ait pikler 166,00-104,77 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. Metoksi grubundaki karbona ($\text{O}\underline{\text{CH}_3}$) ait pik 56,17 ppm de, izoksazol halkasına bağlı metil karbonuna ($\text{N=C-}\underline{\text{CH}_3}$) ait pik 10,80 ppm de ve diğer metil grubundaki karbona ($\text{C-C-}\underline{\text{CH}_3}$) ait pik ise en düşük kimyasal kayma değeri ile 6,29 ppm de negatif genlikte gözlenmiştir. ^{13}C -APT spektrumunda, pozitif ve negatif genlikte gözlenen pikler şöyle öngörülmüştür;

Pozitif genlik (ppm): 192,00 ($\underline{C}(2)=N$); 162,90 (C3); 156,74 (C4); 153,80 (C5); 130,11 (C7); 124,92 (C9); 104,77 (C12).

Negatif genlik (ppm): 164,95 (C1); 132,30 (C6); 129,16 (C8); 114,99 (C10); 113,10 (C11); 56,17 (C13); 10,80 (C14); 6,29 (C15).

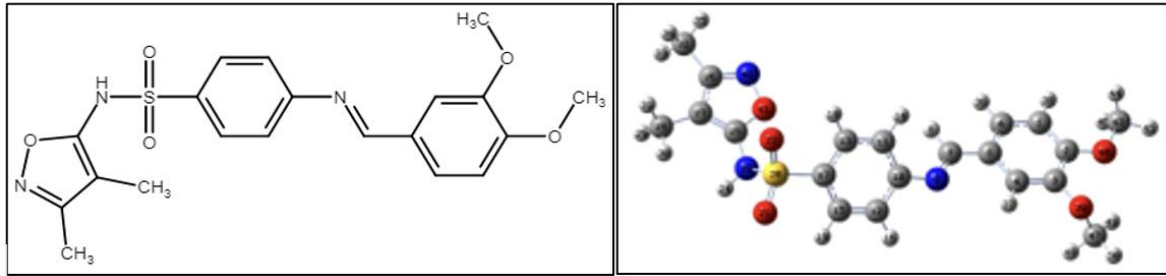
FT-IR Spektrum yorumu



Şekil 4.23. S2M-4-MetBA bileşiğinin FT-IR spektrumu

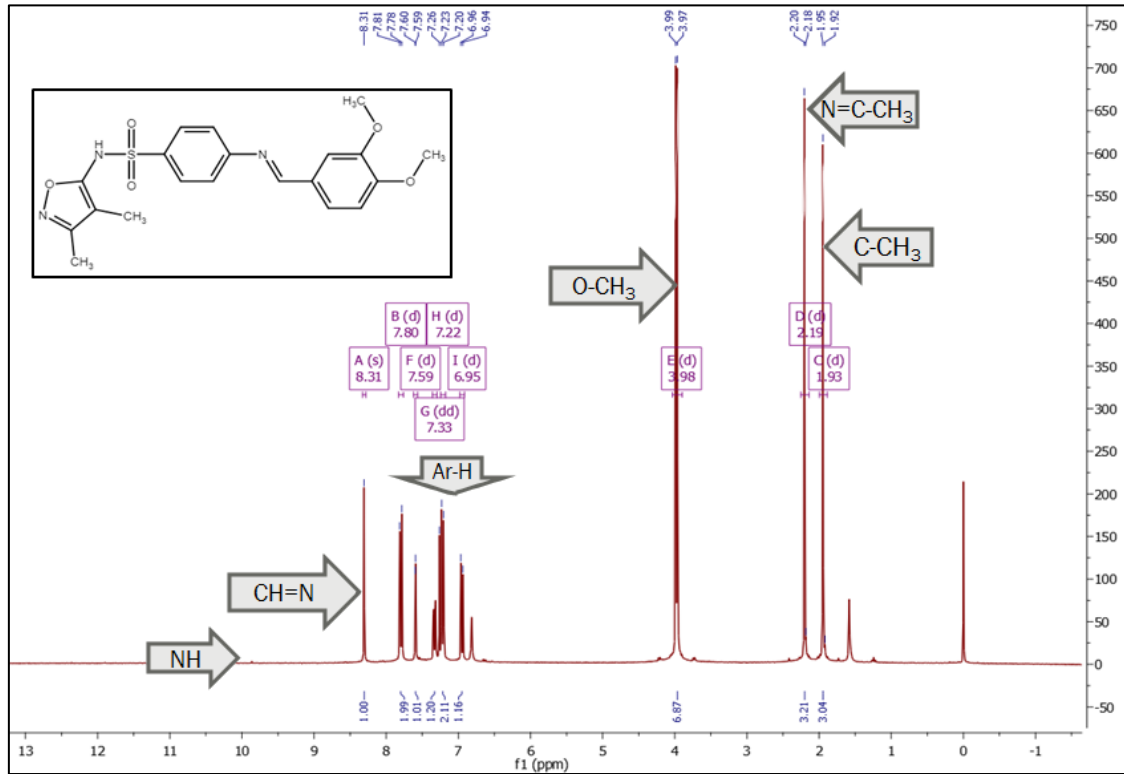
S2M-4-MetBA bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.23 de, seçilmiş titreşim dalga frekansları Çizelge 4.3’de verilmiştir. Spektrumda; $\nu(NH)$ 3376 cm^{-1} de; $\nu(CH)_{ar}$ $3112\text{--}3038\text{ cm}^{-1}$ de, $\nu(CH)_{alif}$ $2978\text{--}2712\text{ cm}^{-1}$ gözlenmiştir. Primer amin olan Sülf ilaçlarının aromatik aldehytlerle katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazına ait imin gerilme titreşimi, $\nu(C=N)$ 1662 cm^{-1} de; $\nu(C=C)_{ar}$ 1585 cm^{-1} de; $\nu(SO_2)_{as}$ 1348 cm^{-1} de, $\nu(CO)_{isox}$ 1261 cm^{-1} de; $\nu(SO_2)_{sym}$ 1157 cm^{-1} de, $\nu(SN)$ 954 cm^{-1} de, $\delta(CH)_{ar}$ 893 cm^{-1} de ve fenil halkasına bağlı- SO_2 grubuna ait C-S gerilme titreşimi, $\nu(CS)$ 840 cm^{-1} de gözlenmiştir.

4.1.6. 3,4-dimetoksibenzaldehidsülfizoksazol (S2M-3,4-DimetBA)



Şekil 4.24. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

¹H-NMR Spektrum yorumu

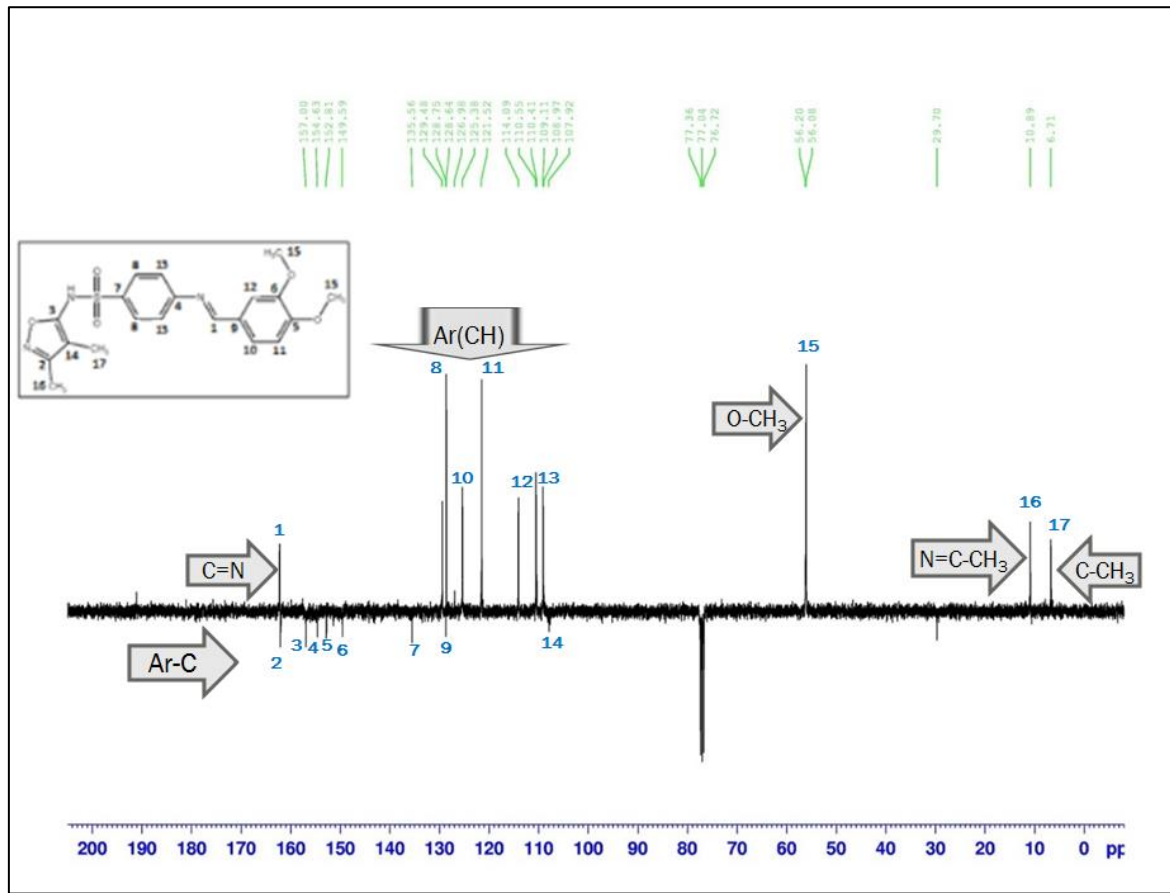


Şekil 4.25. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Sülfa ilacı S2M'in 3,4-DimetBA dötoro-kloroform (CDCl₃) içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.25'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1'de verilmiştir. 9,90 ppm de çok düşük şiddette gözlenen pik sülfonamid grubundaki NH protonuna aittir. Schiff bazı oluşumu ile 8,31 ppm de gözlenen tekli pik CH(1)=N (imin) protonuna aittir. Aromatik bölgede, 7,80 ppm de gözlenen ikili pik (2H) fenil halkasındaki CH(8) protonlarına; 7,59

ppm de gözlenen tekli pik (1H) 3,4-DimetBA daki $\text{CH}(13)$ protonuna; 7,33 ppm de gözlenen ikili pik (1H) 3,4-DimetBA daki $\text{CH}(10)$ protonuna; 7,22 ppm de gözlenen ikili pik (2H) fenil halkasındaki $\text{CH}(11)$ protonlarına; 6,95 ppm de gözlenen ikili pik (1H) 3,4-DimetBA daki $\text{C}(12)\text{H}$ protonuna aittir. Aromatik bölgede, 3,98 ppm de (6H) üst üste çakışan tekli pikler her iki $\text{O}-\text{CH}_3(15)$ (metoksi) protonlarına; 2,19 ppm de (3H) ve 1,93 ppm de (3H) gözlenen tekli pikler ise izoksazol halkasına bağlı $\text{CH}_3(16)$ ve $\text{CH}_3(17)$ protonlarına aittir. 7,59 ppm ve 1,58 ppm de gözlenen tekli pikler çözücü olarak kullanılan dötoro-kloroform (CDCl_3) a aittir.

^{13}C -APT Spektrum yorumu



Şekil 4.26. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

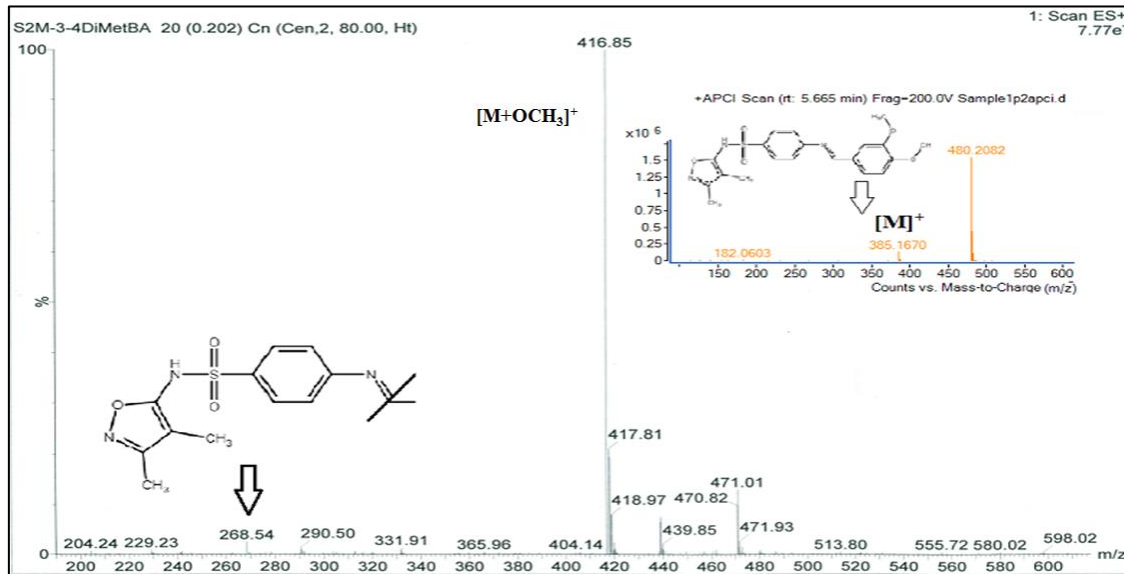
S2M-3,4-dimetba bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu için çözücü olarak dötoro kloroform kullanıldı. Bileşikte gözlenen C pikleri Şekil 4.26’de, kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.2’de verilmiştir. Sülf ilaç S2M’in 3,4-DimetBA ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının imin ($\text{CH}=\text{N}$) karbonuna ait pik en yüksek kimyasal kayma değeri ile 162,15

ppm'de gözlenmiştir. İzoksazol ve fenil halkalarındaki aromatik -CH karbonlarına ait pikler 162,00-107,92 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. Her iki metoksi grubundaki karbona (O-CH₃) ait pik 56,20 ppm ve 56,08 ppm de, izoksazol halkasına bağlı metil karbonuna (N=C-CH₃) ait pik 10,89 ppm de ve diğer metil grubundaki karbona (C-C-CH₃) ait pik ise en düşük kimyasal kayma değeri ile 6,71 ppm de gözlenmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda ise on yedi adet sinyal belirlenmiş olup bu sinyallerin yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bileşiğin ¹³C-APT spektrumu Şekil 4.24 de verilmiştir. Karbon atomuna bağlı proton sayısına spektrum piklerinin pozitif veya negatif genlikte pik verdikleri görülür. Bileşikteki CH, CH₃ ve CH=N (imin) grupları pozitif genlikte, hidrojen bağlı olmayan karbon atomları ise negatif genlikte verilmiştir. Buna göre; ¹³C-APT spektrumundaki pozitif ve negatif genlikteki pikler şöyle öngörülmüştür;

Pozitif genlik (ppm): 162,15 (C(1)H=N); 129,48-128,75 (C8); 125,38 (C10); 121,52 (C11); 114,09 (C12); 110,55-108,97 (C13); 56,14 (C15); 10,89 (C16), 6,71 (C17).

Negatif genlik (ppm): 162,00 (C2), 157,00 (C3); 154,63 (C4); 152,81 (C5); 149,59 (C6); 135,56 (C7); 128,64 (C9); 107,92 (C14).

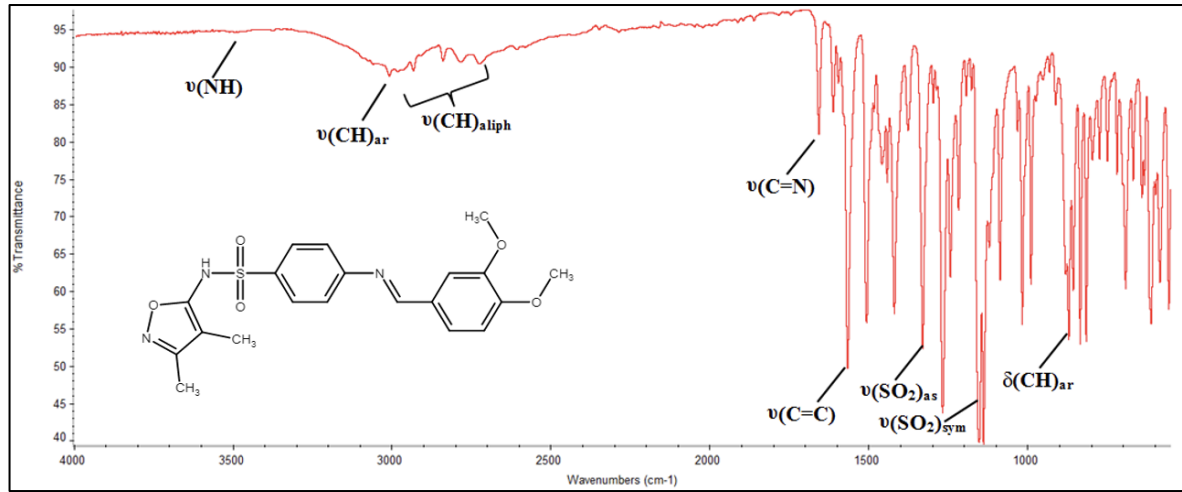
LC-MS Spektrum yorumu



Şekil 4.27. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin LC-MS spektrumu

S2M-3,4-DimetBA ($C_{20}H_{23}N_3O_5$, $M_A=385,25$ g/mol) bileşiğinin LC-MS spektrumunda moleküler iyon piki $[M+3]^+$ (m/z) 385,17 de gözlenmiştir. $[M+OCH_3]^+$ (m/z) 416,85 de temel pik olarak gözlenmiştir. S2M bileşiğine ait parçalanma ürünü ise (m/z) 268,54 de gözlenmiştir.

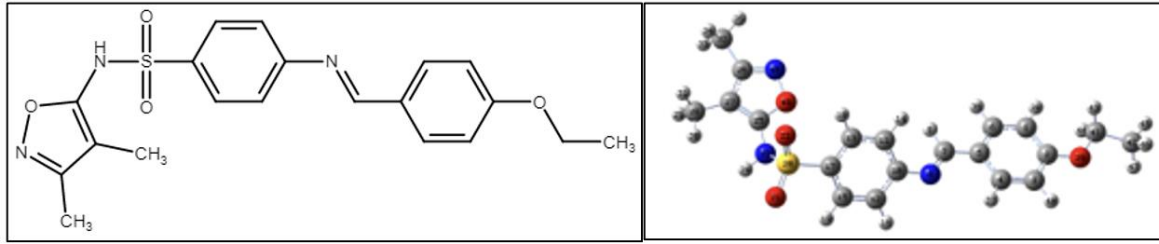
FT-IR Spektrum yorumu



Şekil 4.28. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin FT-IR spektrumu

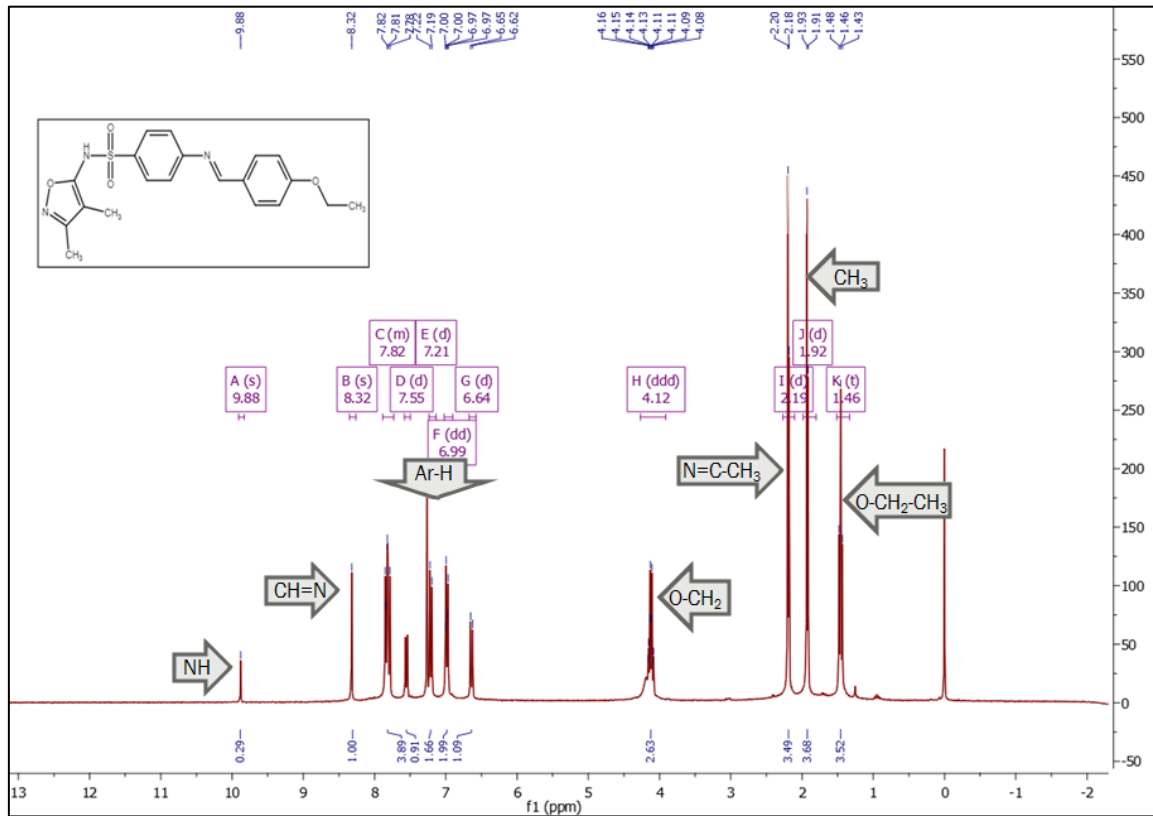
S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.28’de, seçilmiş titreşim dalga frekansları Çizelge 4.3’de verilmiştir. Spektrumda; $\nu(NH)$ 3376 cm^{-1} de; $\nu(CH)_{ar}$ 3015 cm^{-1} de, $\nu(CH)_{alif}$ $2983-2728\text{ cm}^{-1}$ gözlenmiştir. Primer amin olan Sülfa ilaçlarının aromatik aldehitlerle katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazına ait imin gerilme titreşimi, $\nu(C=N)$ 1660 cm^{-1} de; $\nu(C=C)_{ar}$ 1570 cm^{-1} de; $\nu(SO_2)_{as}$ 1333 cm^{-1} de, $\nu(CO)_{isox}$ 1271 cm^{-1} de; $\nu(SO_2)_{sym}$ 1156 cm^{-1} de, $\nu(SN)$ 993 cm^{-1} de, $\delta(CH)_{ar}$ 874 cm^{-1} de ve fenil halkasına bağlı- SO_2 grubuna ait C-S gerilme titreşimi, $\nu(CS)$ 838 cm^{-1} de gözlenmiştir.

4.1.7. 4-etoksibenzaldehitsülfizoksazol (S2M-4-EtBA)



Şekil 4.29. S2M-4-EtBA bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

¹H-NMR Spektrum yorumu

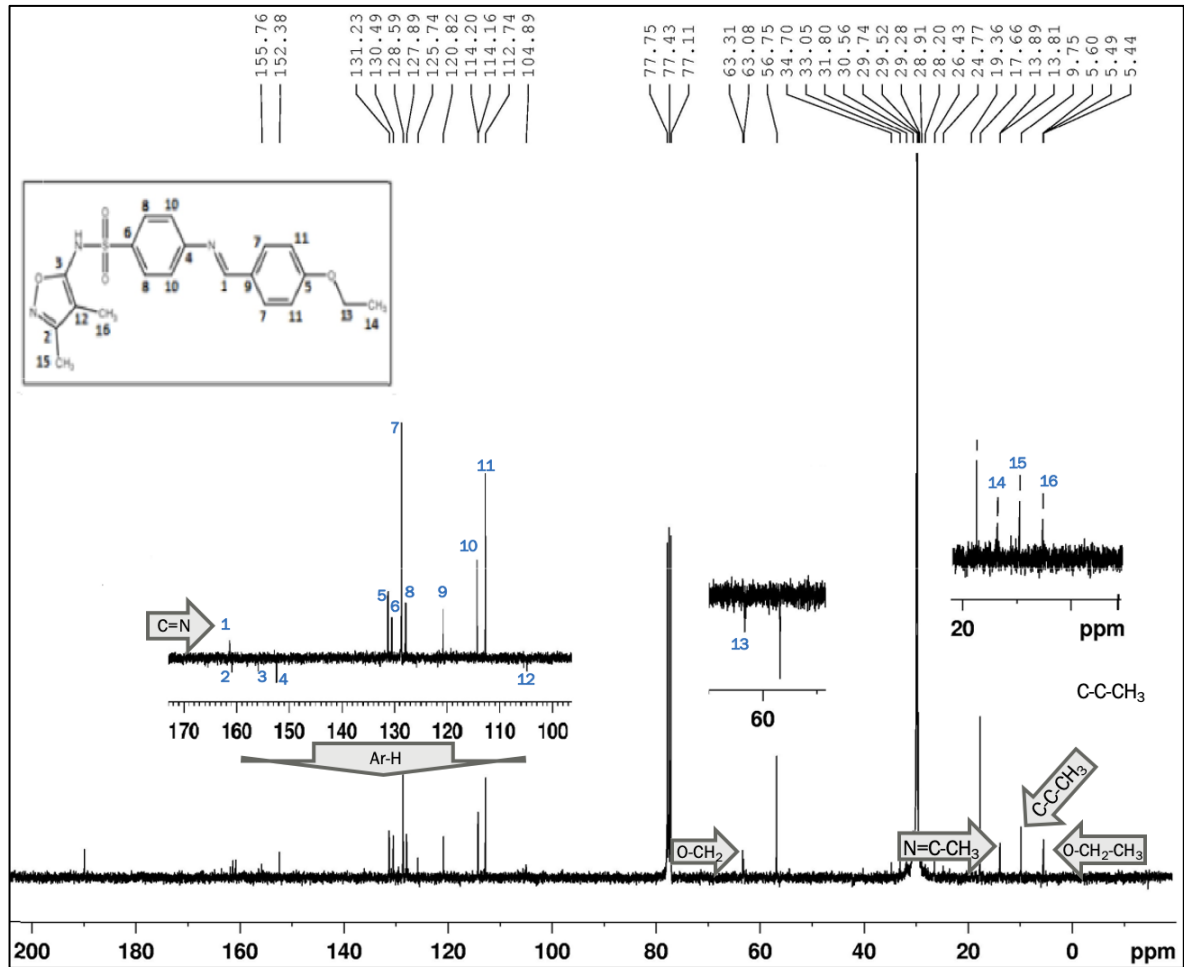


Şekil 4.30. S2M-4-EtBA bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Sülfa ilacı S2M'in 4-EtBA dötoro-kloroform (CDCl₃) içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.30 da, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1'de verilmiştir. 9,88 ppm de düşük şiddette gözlenen pik sülfonamit grubundaki NH protonuna aittir. Schiff bazı oluşumu ile 8,32 ppm de gözlenen tekli pik CH(1)=N (imin) protonuna aittir. Aromatik bölgede, 7,82-6,64 ppm de gözlenen çoklu pik (4H) etoksi bağlı fenil halkasındaki CH(7)

ve sülfonik fenil halkasındaki $\text{CH}(8)$ protonlarına aittir. 7,64-7,30 ppm de (dd, 2H) gözlenen ikili pikler sülfonik fenil halkasındaki $\text{CH}(10)$ protonlarına ve 7,00-6,64 ppm de (dd, 2H) gözlenen ikili pikler etoksi fenil halkasındaki $\text{CH}(11)$ protonlarına aittir. Alifatik bölgede, 4,12 ppm de (2H) çoklu pik $\text{O-CH}_2(13)$ (etoksi- CH_2) protonlarına; 2,19 ppm de (3H) ve 1,92 ppm de (3H) gözlenen tekli pikler ise izoksazol halkasına bağlı $\text{CH}_3(15)$ ve $\text{CH}_3(16)$ protonlarına ve 1,46 ppm de gözlenen çoklu pik $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3(14)$ (etoksi- CH_3) protonlarına aittir. 7,30 ppm ve 1,50 ppm de gözlenen tekli pikler çözücü olarak kullanılan dötro-kloroform (CDCl_3) a aittir.

^{13}C -APT Spektrum yorumu



Şekil 4.31. S2M-4-EtBA bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

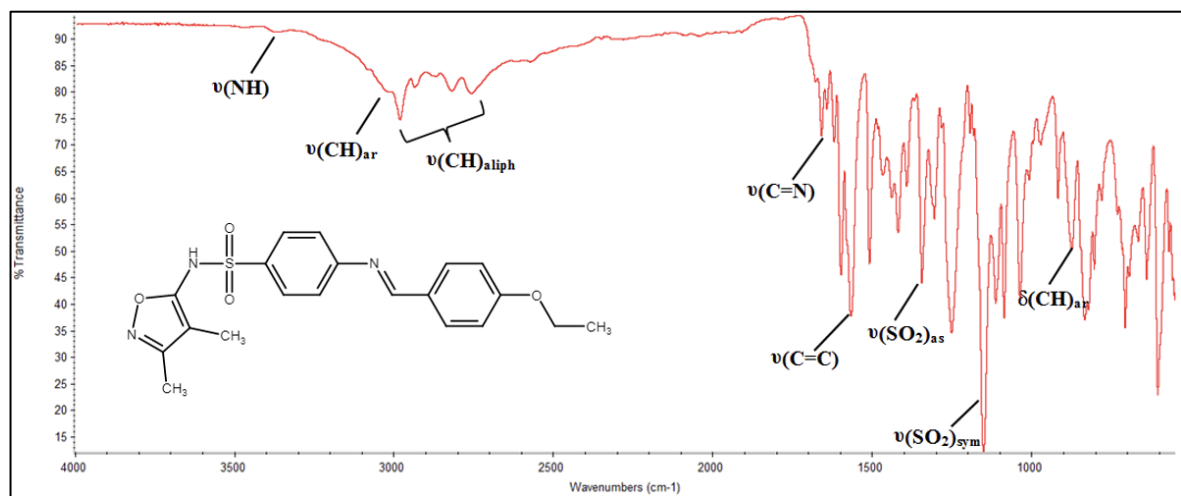
S2M-4-EtBA bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu için çözücü olarak dötro kloroform kullanılmıştır. Bileşikte gözlenen C pikleri Şekil 4.31 de, kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.2’de verilmiştir. Sülfonik ilacı S2M’in 4-EtBA ile katılma tepkimesiyle oluşan

Schiff bazının imin ($\text{CH}=\text{N}$) karbonuna ait pik en yüksek kimyasal kayma değeri ile 161,31 ppm'de gözlenmiştir. İzoksazol ve fenil halkalarındaki aromatik -CH karbonlarına ait pikler 160,72-104,89 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. Etoksi grubundaki karbona (O-CH_2) ait pik 63,20 ppm de, izoksazol halkasına bağlı metil karbonuna (N=C-CH_3) ait pik 13,85 ppm de ve diğer metil grubundaki karbona (C-C-CH_3) ait pik 9,75 ppm de ve etoksi grubundaki metil karbonuna ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$) ait pik ise en düşük kimyasal kayma değeri ile 5,51 ppm de gözlenmiştir. ^{13}C -NMR spektrumunda ise onyediyet adet sinyal belirlenmiş olup bu sinyallerin yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bileşiğin ^{13}C -APT spektrumu Şekil 4.31 de verilmiştir. Karbon atomuna bağlı proton sayısına spektrum piklerinin pozitif veya negatif genlikte pik verdikleri görülür. Bileşikteki CH , CH_3 ve $\text{CH}=\text{N}$ (imin) grupları pozitif genlikte, hidrojen bağlı olmayan karbon atomları ise negatif genlikte verilmiştir. Buna göre; ^{13}C -APT spektrumundaki pozitif ve negatif genlikteki pikler şöyle öngörülmüştür;

Pozitif genlik (ppm): 161,31 ($\text{C(1)H}=\text{N}$); 131,23 (C5); 130,49 (C6); 127,89 (C7); 125,74 (C8); 120,82 (C9); 114,18 (C10); 112,74 (C11); 13,85 (C14); 9,75 (C15); 5,51 (C16).

Negatif genlik (ppm): 160,72 (C2); 155,76 (C3); 152,38 (C4); 104,89 (C12); 63,20 (C13).

FT-IR Spektrum yorumu

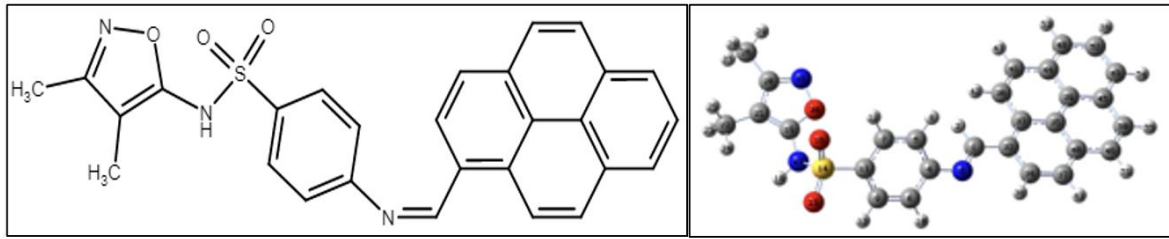


Şekil 4.32. S2M-4-EtBA bileşiğinin FT-IR spektrumu

S2M-4-EtBA bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.32'de, seçilmiş titreşim frekansları

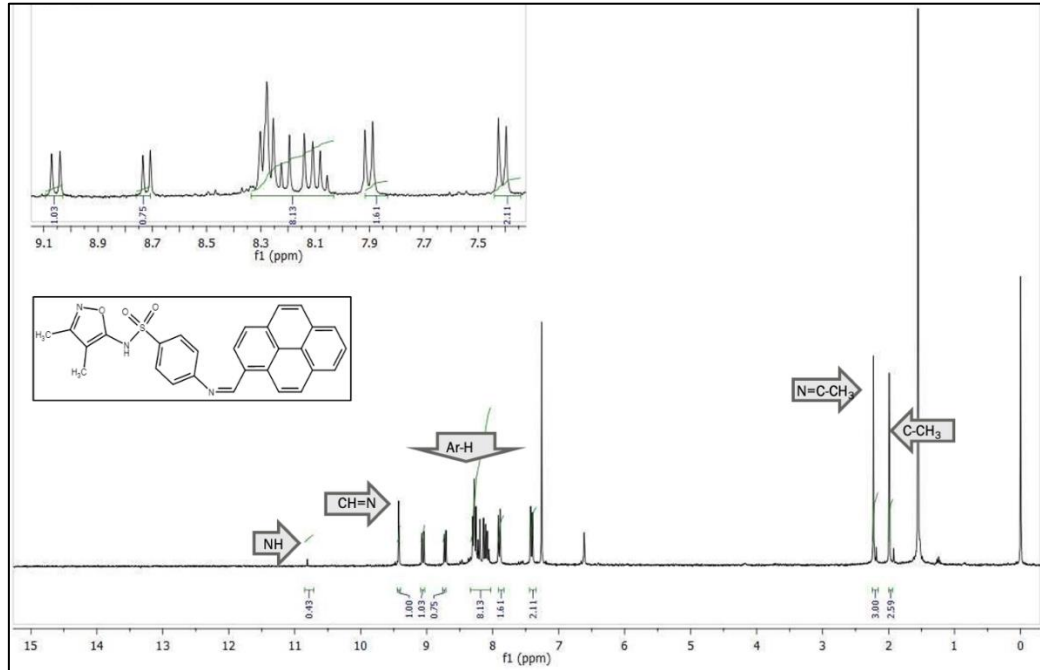
Çizelge 4.3’de verilmiştir. Spektrumda; $\nu(\text{NH})$ 3376 cm^{-1} de; $\nu(\text{CH})_{\text{ar}}$ 3028 cm^{-1} de, $\nu(\text{CH})_{\text{alif}}$ $2984\text{-}2760 \text{ cm}^{-1}$ gözlenmiştir. Primer amin olan Sülfa ilaçlarının aromatik aldehitlerle katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazına ait imin gerilme titreşimi, $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1662 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{ar}}$ 1571 cm^{-1} de; $\nu(\text{SO}_2)_{\text{as}}$ 1348 cm^{-1} de, $\nu(\text{CO})_{\text{isox}}$ 1254 cm^{-1} de; $\nu(\text{SO}_2)_{\text{sym}}$ 1154 cm^{-1} de, $\nu(\text{SN})$ 921 cm^{-1} de, $\delta(\text{CH})_{\text{ar}}$ 878 cm^{-1} de ve fenil halkasına bağlı- SO_2 grubuna ait C-S gerilme titreşimi, $\nu(\text{CS})$ 836 cm^{-1} de gözlenmiştir.

4.1.8. 1-pirenkarboksaldehidsülfizoksazol (S2M-Pyrn)



Şekil 4.33. S2M-Pyrn bileşiğinin iki ve üç boyutlu gösterimi

^1H -NMR Spektrum yorumu

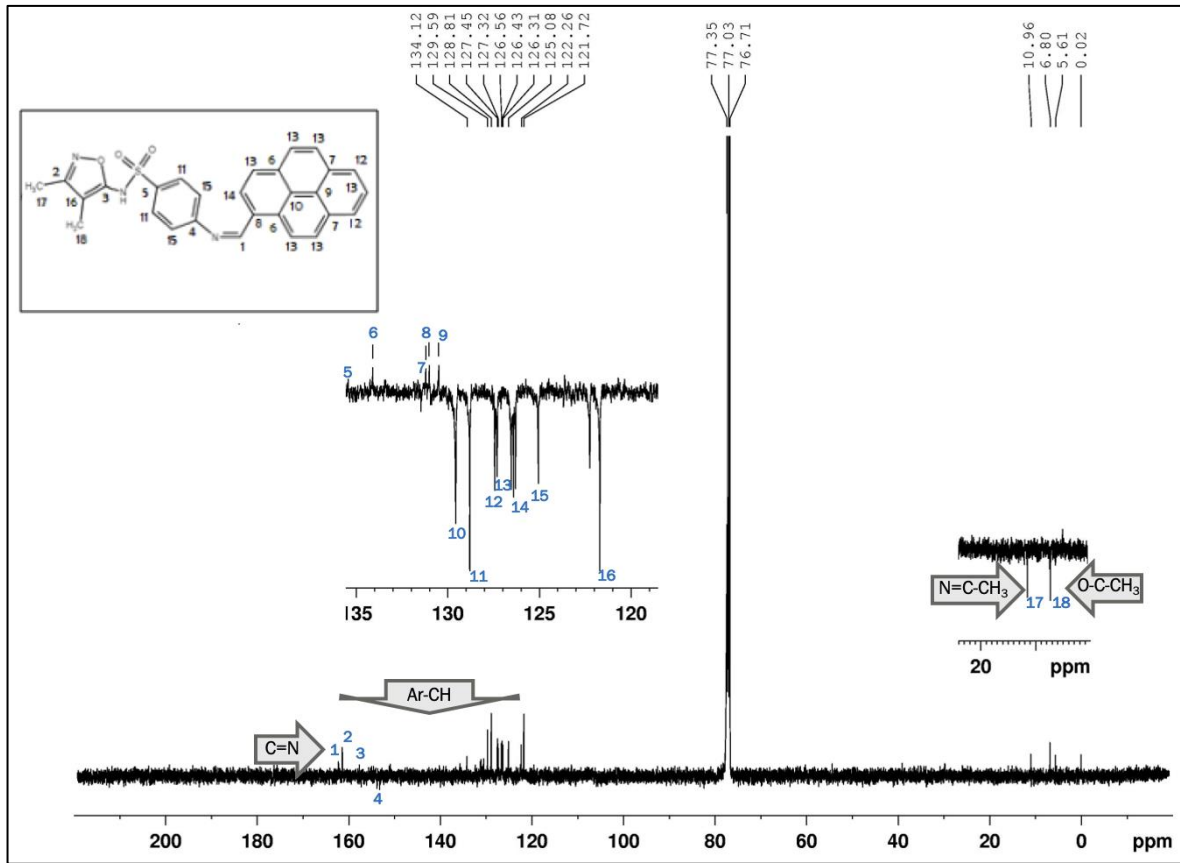


Şekil 4.34. S2M-Pyrn bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

Sülfa ilacı S2M’in Pyrn ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının DMSO- d_6 içindeki

^1H -NMR spektrumu Şekil 4.34’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1’de verilmiştir. 10,81 ppm de gözlenen tekli pik sülfonamit grubundaki NH protonuna aittir. Schiff bazı oluşumu ile 9,42 ppm de gözlenen tekli pik $\text{CH}(1)=\text{N}$ (imin) protonuna aittir. Fenil ve piren halkasına ait aromatik CH pikleri 9,06-7,41 ppm de (13H, m) çoklu pik olarak gözlenmiştir. Alifatik bölgede, 2,21 ppm de (3H, s) ve 1,96 ppm de (3H, s) gözlenen tekli pikler ise izoksazol halkasına bağlı $\text{CH}_3(17)$ ve $\text{CH}_3(18)$ protonlarına aittir. 7,30 ppm ve 1,50 ppm civarında gözlenen tekli pikler çözücü olarak kullanılan dötoro-kloroform (CDCl_3) a aittir.

^{13}C -APT Spektrum yorumu



Şekil 4.35. S2M-Pyrn bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

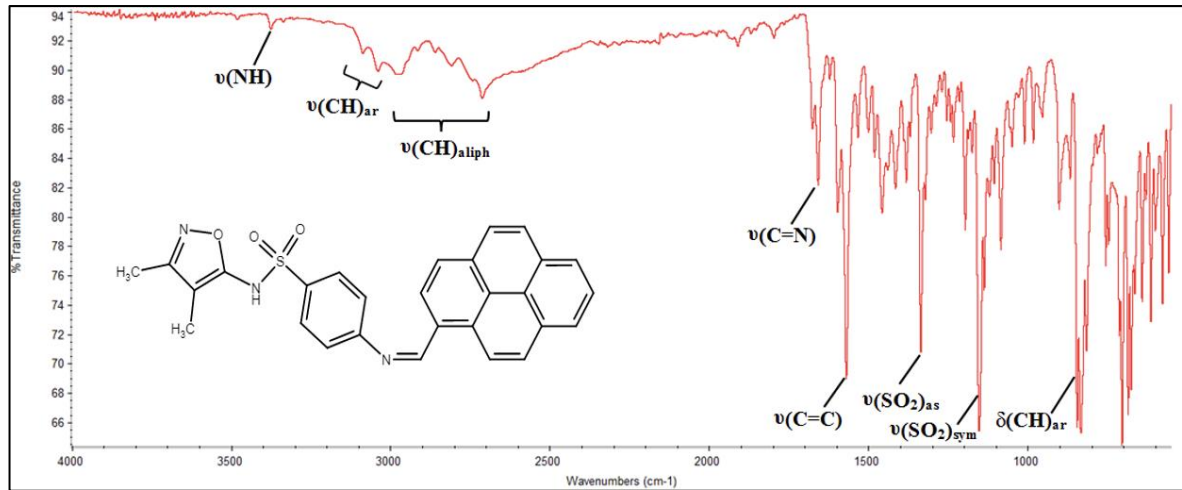
Sülfa ilacı S2M’in 1-Pyrn ile katılma tepkimesiyle oluşan Schiff bazının imin ($\text{C}=\text{N}$) karbonuna ait pik 161,50 ppm de en zayıf alanda gözlenmiştir. İzoksazol ve fenil halkalarındaki aromatik $-\text{CH}$ karbonlarına ait pikler 161,00-121,72 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir. İzoksazol halkasına bağlı metil karbonuna ($\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$) ait

pik 10,94 ppm de ve diğ er metil grubundaki karbona (C-C-CH₃) ait pik ise en düşük kimyasal kayma değ eri ile 6,78 ppm de göz lenmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda belirlenmiş olan sinyallerin yapı ile uyumlu oldu ğ u görülmüştür. Bileş iğ in ¹³C-APT spektrumu Ş ekil 4.35 de verilmiştir. Bileş iğ in 3 saat bekletilerek alınan APT spektrumunda hidrojen bağı olmayan halka karbonlarına ait beklenen pikler pozitif genlikte göz lenemezken CH, CH₃ ve CH=N (imin) karbonları negatif genlikte göz lenmiştir. 1 gece bekletilerek tekrar APT spektrumu alındı ğ ında pozitif genlikteki bazı pikler gözlenebilmiştir. ¹³C-APT spektrumunda pozitif ve negatif genlikteki pikler ş öyle ö ngörölmüştür;

Pozitif genlik (ppm): 161,00 (C2); 158,00 (C3); 136,00 (C5); 134,12 (C6); 131,20 (C7); 131,03 (C8); 130,50 (C9).

Negatif genlik (ppm): 161,50 (C(1)H=N); 154,00 (C4); 129,59 (C10); 128,81 (C11); 127,45 (C12); 127,32 (C13); 126,43 (C14); 125,08 (C15); 121,72 (C16); 10,96 (C17); 6,80 (C18).

FT-IR Spektrum yorumu



Ş ekil 4.36. S2M-Pyrn bileş iğ inin FT-IR spektrumu

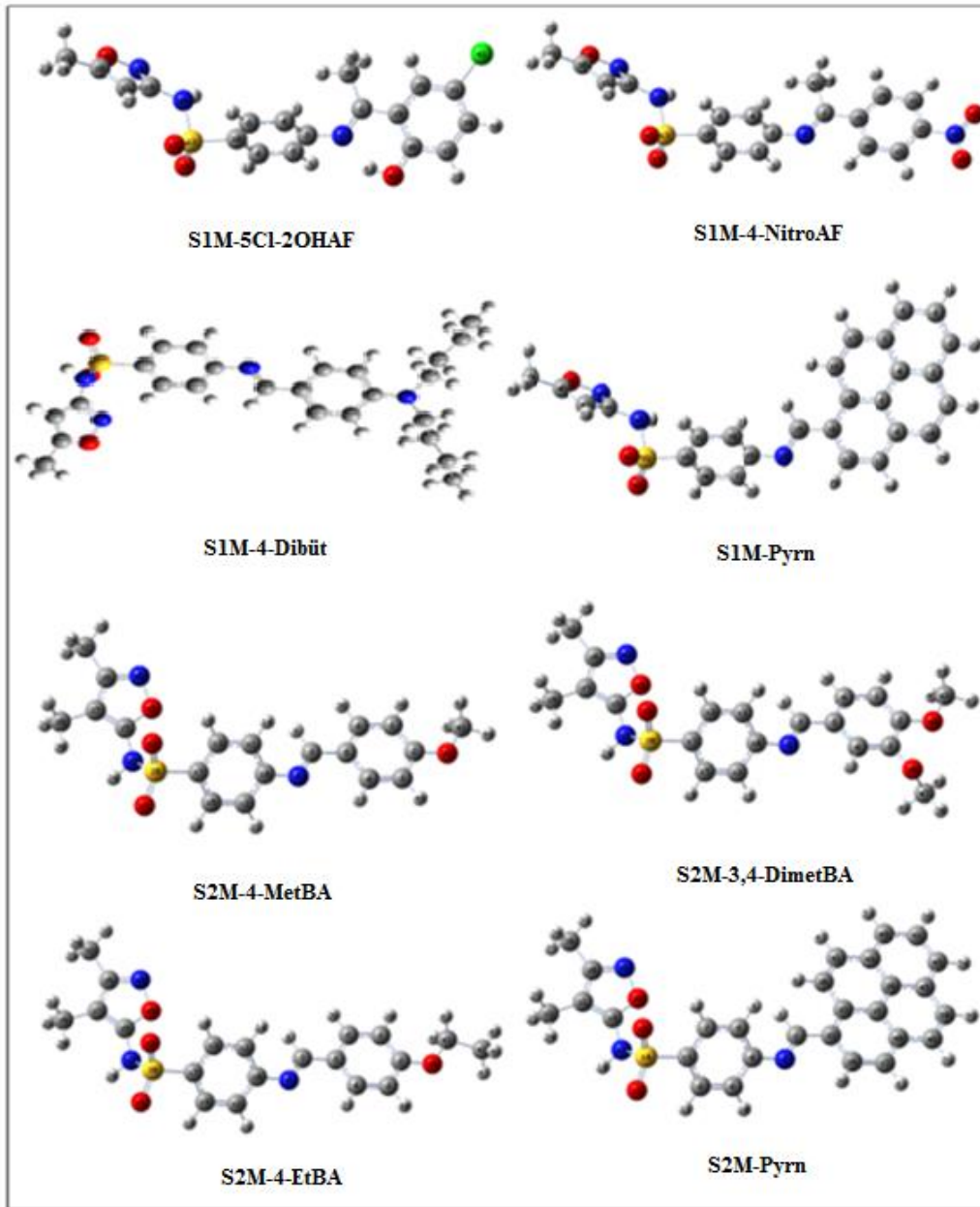
S2M-Pyrn bileş iğ inin FT-IR spektrumu Ş ekil 4.36 da, seç ilmiş titreş im dalga sayıları Ç izelge 4.3’de verilmiştir. Spektrumda; ν(NH) 3382 cm⁻¹ de; ν(CH)_{ar} 3094-3044 cm⁻¹ de, ν(CH)_{alif} 2977-2718 cm⁻¹ göz lenmiştir. Primer amin olan Sülfa ilaçlarının aromatik aldehitlerle katılma tepkimesiyle oluş an Schiff bazına ait imin gerilme titreş imi, ν(C=N)

1661 cm^{-1} de; $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{ar}}$ 1574 cm^{-1} de; $\nu(\text{SO}_2)_{\text{as}}$ 1340 cm^{-1} de; $\nu(\text{CO})$ 1258 cm^{-1} de; $\nu(\text{SO}_2)_{\text{sym}}$ 1156 cm^{-1} de, $\nu(\text{SN})$ 958 cm^{-1} de, $\delta(\text{CH})_{\text{ar}}$ 849 cm^{-1} de ve fenil halkasına bağı-SO₂ grubuna ait C-S gerilme titreşimi, $\nu(\text{CS})$ 839 cm^{-1} de gözlenmiştir.

5. HESAPLAMALI YÖNTEMLER

5.1. Bileşiklerin Geometri Optimizasyonları

Sentezlenen yeni Schiff bazlarının en düşük enerjili ve kararlı konformasyonlarını elde etmek için yapılan geometri optimizasyonları, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT), B3LYP yöntemi ve 631+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

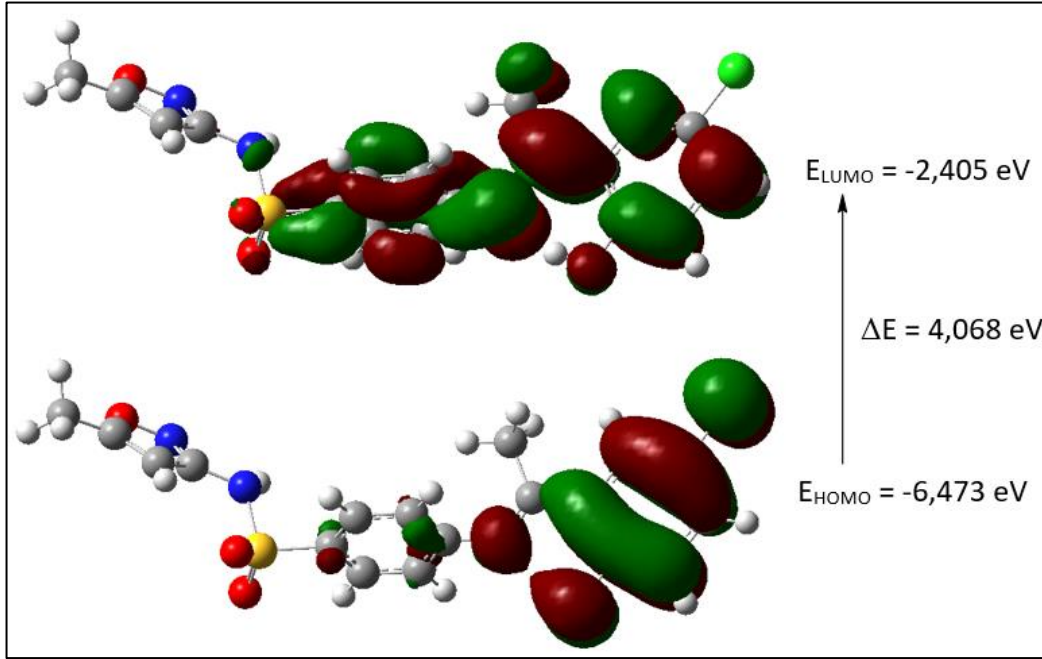
5.2. Bileşiklerin FMOs (HOMO ve LUMO) Enerjileri ve Global Reaktivlik Parametreleri

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 band aralığı ($\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$) 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. Sentelenen bileşiklerin HOMO ve LUMO enerjileri, band 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 band aralıkları (ΔE) değerleri Şekil 5.2-5.9'de görülmektedir.

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

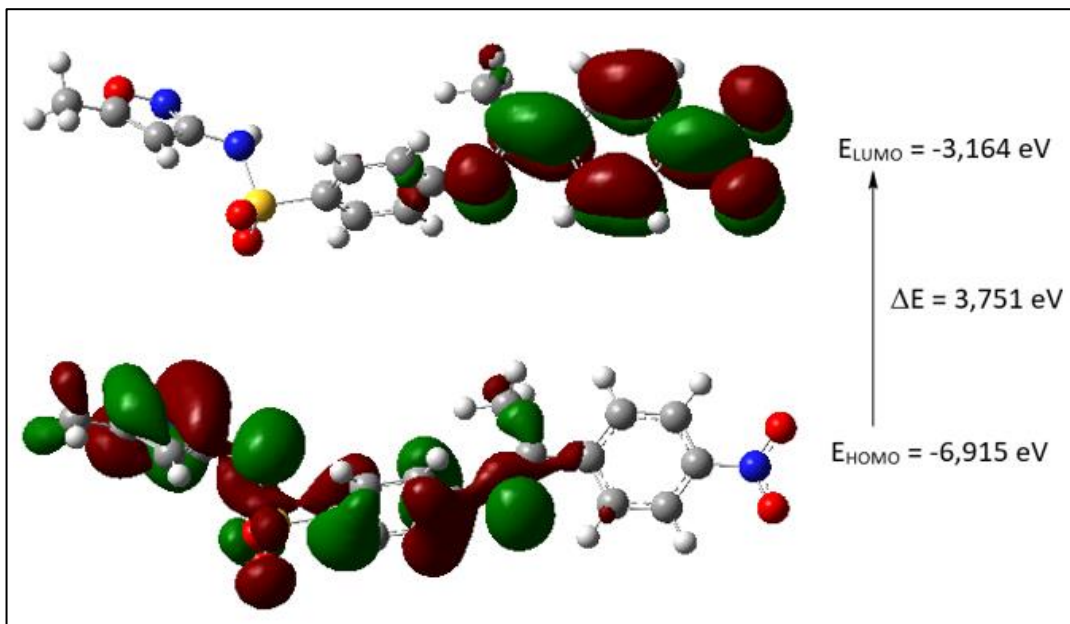
Bileşik	$A = -E_L$ (eV)	$I = -E_H$ (eV)	$\Delta E = E_L - E_H$ (eV)	$\chi = (I + A) / 2$ (eV)	$\mu = -\chi$ (eV)	$\eta = (I - A) / 2$ (eV)	$S = 1/\eta$ (eV)	$\omega = \mu^2 / 2\eta$ (eV)
S1M-5Cl-2OHAF	2,405	6,473	4,068	4,439	-4,439	2,034	0,492	4,844
S1M-4-NitroAF	3,164	6,915	3,751	5,040	-5,040	1,876	0,533	6,771
S1M-4-Dibüt	1,793	5,477	3,684	3,635	-3,635	1,842	0,543	3,587
S1M-Pyrn	2,771	5,974	3,203	4,373	-4,373	1,602	0,624	5,969
S2M-4-MetBA	2,019	6,248	4,229	4,134	-4,134	2,115	0,473	4,040
S2M-3,4-DimetBA	2,019	6,198	4,179	4,109	-4,109	2,090	0,479	4,039
S2M-4-EtBA	2,003	6,223	4,220	4,113	-4,113	2,110	0,474	4,009
S2M-Pyrn	2,580	5,842	3,262	4,211	-4,211	1,631	0,613	5,436

S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin, LUMO ve HOMO enerjileri sırasıyla -2,405 eV ve -6,473 eV, HOMO'dan LUMO'ya elektronik geçişte band aralığı (ΔE) ise 4,068 eV olarak hesaplanmıştır. Band aralığı (ΔE), λ_{maks} 'a karşılık gelen enerji seviyesidir. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinde LUMO, ağırlıklı olarak molekülün metiloksazol halkası dışında lokalizedir (Şekil 5.2). HOMO'nun ise 5-kloro-2-hidroksi fenil halkası ve az miktarda fenil halkası üzerinde lokalize olduğu görüldü.



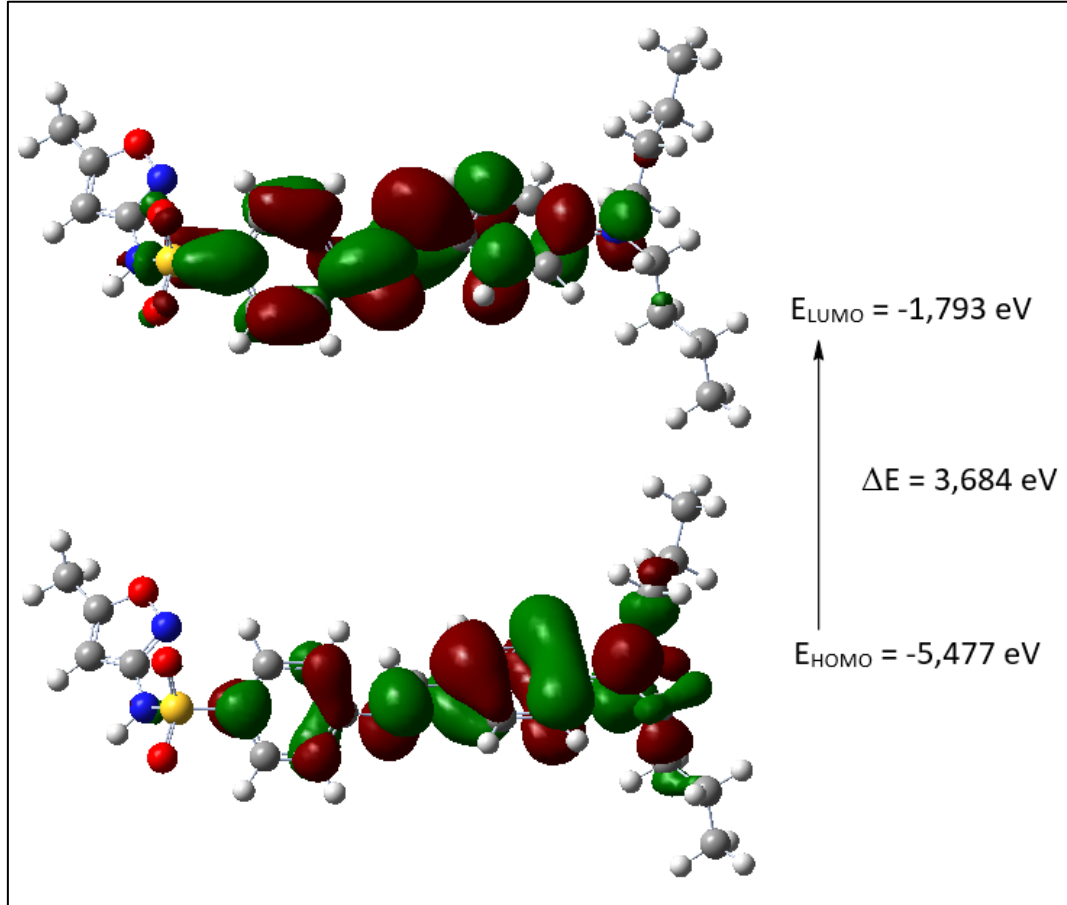
Şekil 5.2. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri

S1M-4-NitroAF bileşiğinin, LUMO ve HOMO enerjileri sırasıyla $-3,164 \text{ eV}$ ve $-6,915 \text{ eV}$, HOMO'dan LUMO'ya elektronik geçişte band aralığı (ΔE) ise $3,751 \text{ eV}$ olarak hesaplanmıştır. Band aralığı (ΔE), λ_{maks} 'a karşılık gelen enerji seviyesidir. S1M-4-NitroAF bileşiğinde LUMO, nitrofenil halkası, imino grubu ve kısmi olarak fenil halkası üzerine lokalizedir. (Şekil 5.3). HOMO, molekülün nitrofenil halkası dışında lokalizedir.



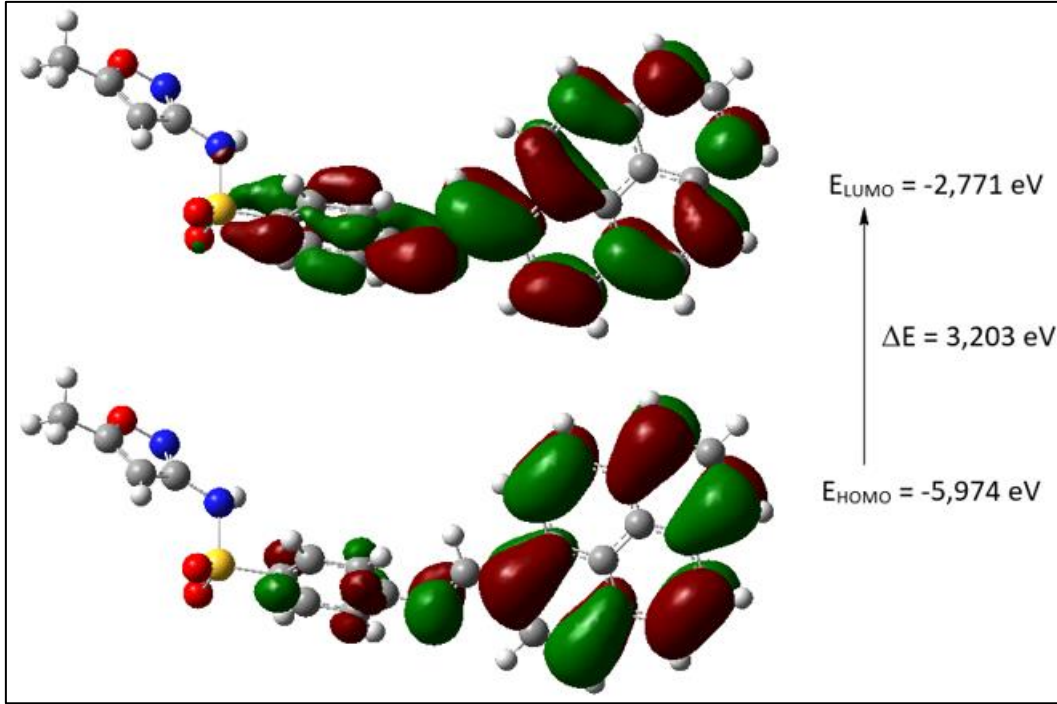
Şekil 5.3. S1M-4-NitroAF bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri

S1M-4-Dibüt bileşiğinde; LUMO, sülfonamit, imin ve fenil halkaları üzerinde lokalizedir. HOMO, ağırlıklı olarak fenil halkaları, imin grubu ve bütıl zincirinin bir kısmı üzerinde lokalizedir.



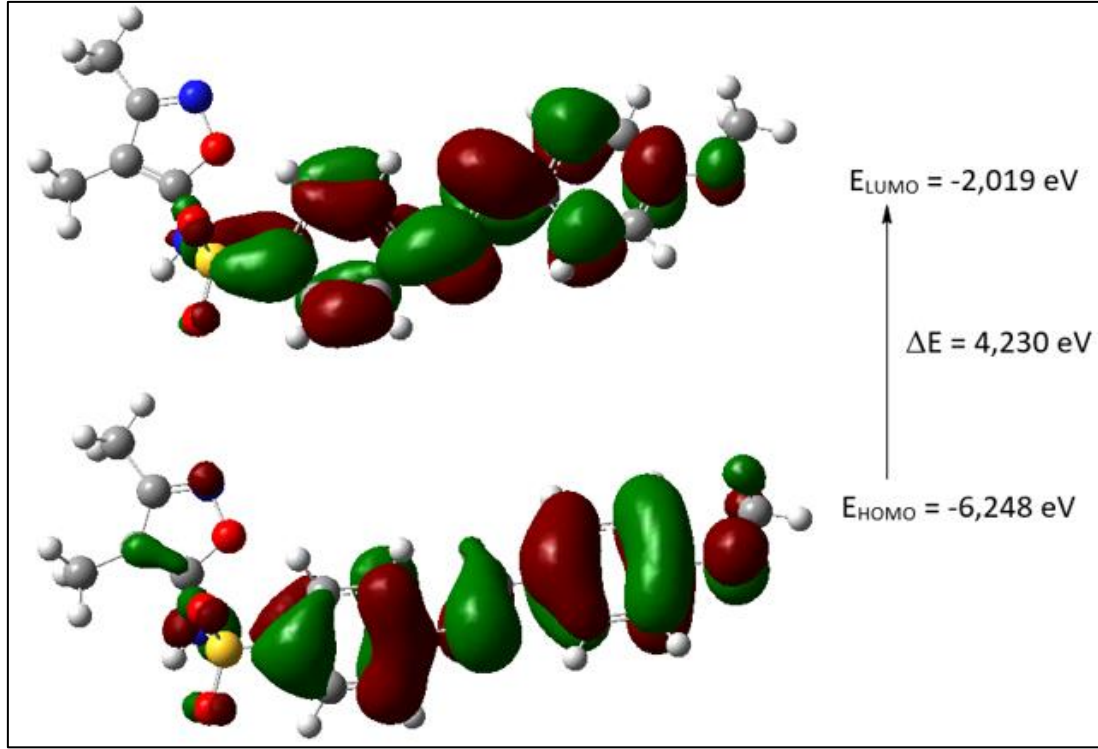
Şekil 5.4. S1M-4-Dibüt bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri

S1M-Pyrn bileşiğinin, LUMO ve HOMO enerjileri sırasıyla $-2,771 \text{ eV}$ ve $-5,974 \text{ eV}$, HOMO'dan LUMO'ya elektronik geçişte band aralığı (ΔE) ise $3,203 \text{ eV}$ olarak hesaplanmıştır. Band aralığı (ΔE), λ_{maks} 'a karşılık gelen enerji seviyesidir. S1M-Pyrn bileşiğinde LUMO, ağırlıklı olarak molekülün metiloksazol halkası dışında lokalizedir (Şekil 5.5). HOMO ise molekülün metiloksazol halkası ve sülfonamid grubu dışındaki kısmında lokalizedir.



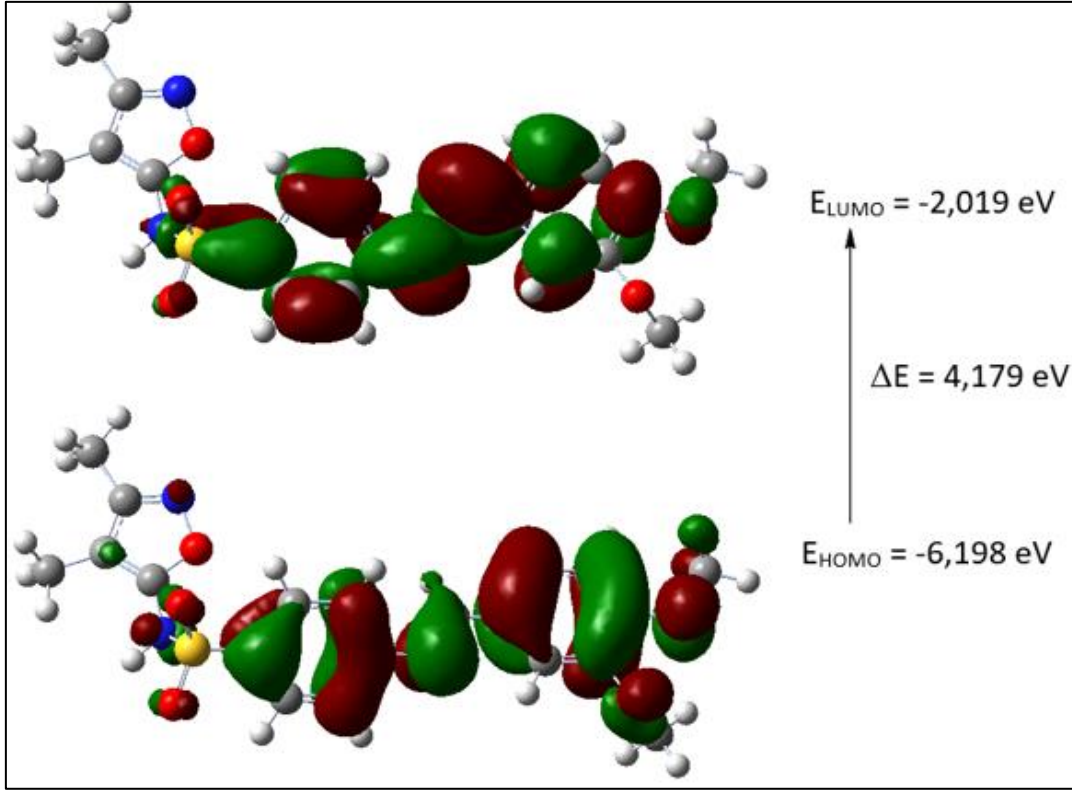
Şekil 5.5. S1M-Pyrn bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri

S2M-4-MetBA bileşiğinin, LUMO ve HOMO enerjileri sırasıyla -2,019 eV ve -6,248 eV, HOMO'dan LUMO'ya elektronik geçişte band aralığı (ΔE) ise 4,230 eV olarak hesaplanmıştır. Band aralığı (ΔE), λ_{maks} 'a karşılık gelen enerji seviyesidir. S2M-4-MetBA bileşiğinde LUMO, ağırlıklı olarak molekülün dimetilizoksazol halkası dışında lokalizedir (Şekil 5.6). HOMO ise izoksazol halkasındaki metil grupları dışında molekülün tamamında lokalizedir.



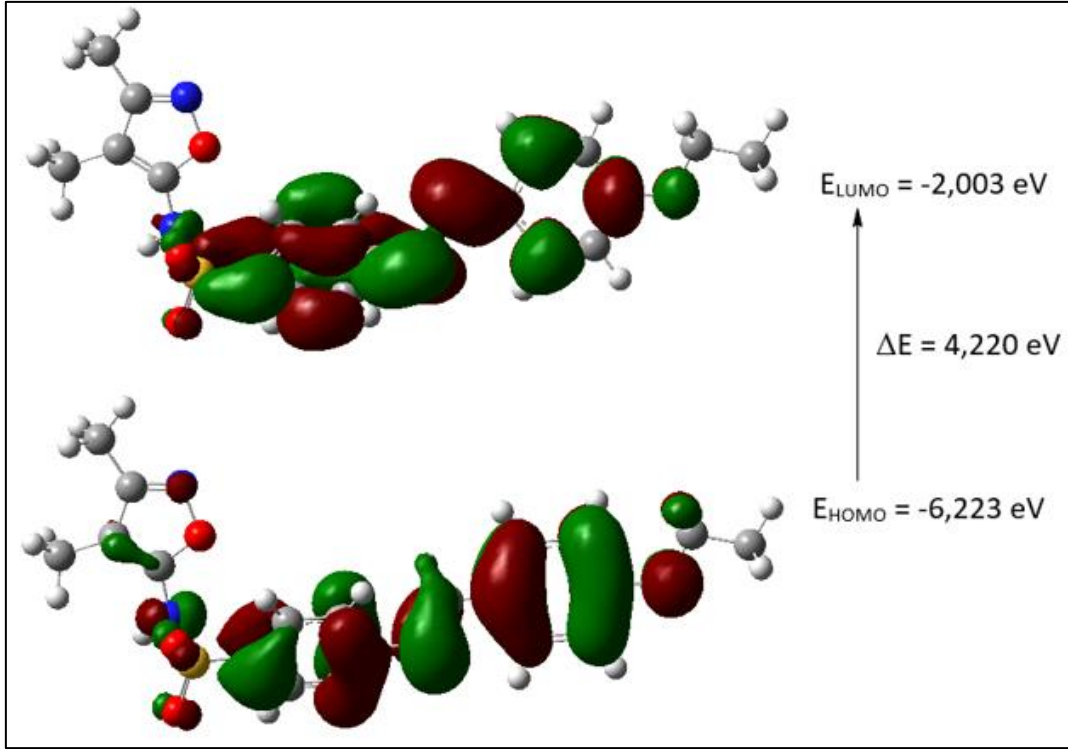
Şekil 5.6. S2M-4-MetBA bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri

S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin, LUMO ve HOMO enerjileri sırasıyla -2,019 eV ve -6,198 eV, HOMO'dan LUMO'ya elektronik geçişte band aralığı (ΔE) ise 4,179 eV olarak hesaplanmıştır. Band aralığı (ΔE), λ_{maks} 'a karşılık gelen enerji seviyesidir. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinde LUMO, dimetilizoksazol halkası ve fenil halkasının 3 konumundaki metoksi grubu dışında molekülün tamamında lokalizedir. (Şekil 5.7). HOMO ise ağırlıklı olarak molekülün izoksazol halkası dışında lokalizedir.



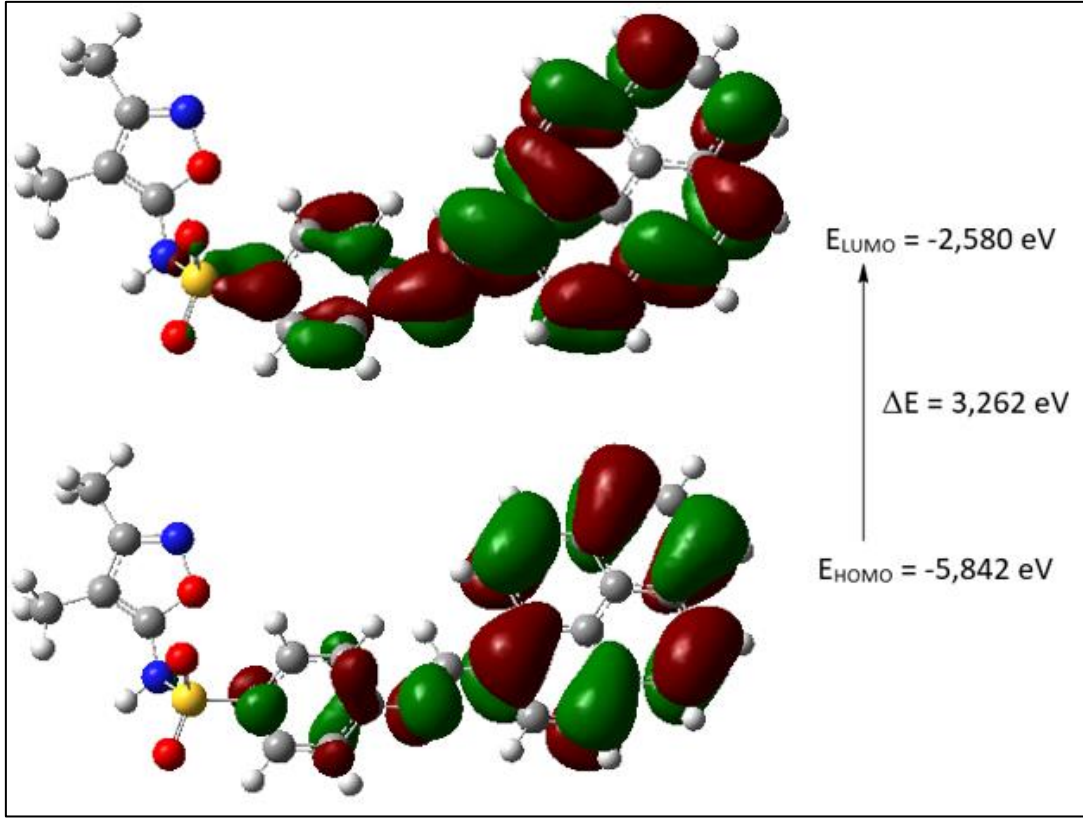
Şekil 5.7. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri

S2M-4-EtBA bileşiğinin, LUMO ve HOMO enerjileri sırasıyla -2,003 eV ve -4,220 eV, HOMO'dan LUMO'ya elektronik geçişte band aralığı (ΔE) ise 4,220 eV olarak hesaplanmıştır. Band aralığı (ΔE), λ_{maks} 'a karşılık gelen enerji seviyesidir. S2M-4-EtBA bileşiğinde LUMO, ağırlıklı olarak molekülün dimetilizoksazol halkası ve etil grubu dışında lokalizedir (Şekil 5.8). HOMO ise izoksazol halkasındaki metil grupları dışında molekülün tamamında lokalizedir.



Şekil 5.8. S2M-4-EtBA bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri

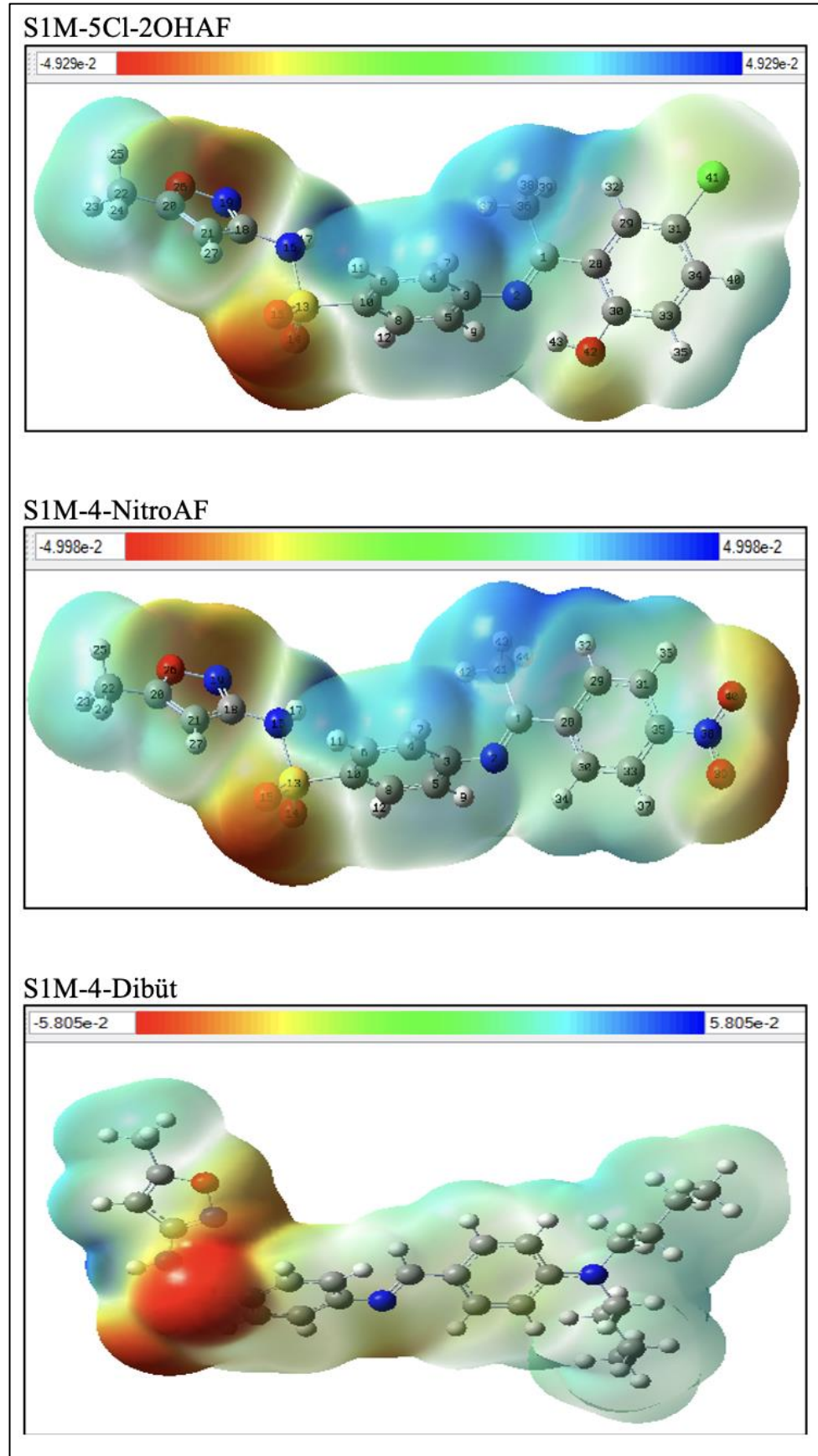
S2M-Pyrn bileşiğinin, LUMO ve HOMO enerjileri sırasıyla -2,580 eV ve -5,842 eV, HOMO'dan LUMO'ya elektronik geçişte band aralığı (ΔE) ise 3,262 eV olarak hesaplanmıştır. Band aralığı (ΔE), λ_{maks} 'a karşılık gelen enerji seviyesidir. S2M-Pyrn bileşiğinde LUMO, ağırlıklı olarak molekülün metilizoksazol halkası dışında lokalizedir (Şekil 5.9). HOMO ise molekülün metilizoksazol halkası ve sülfonamid grubu dışındaki kısmında lokalizedir.



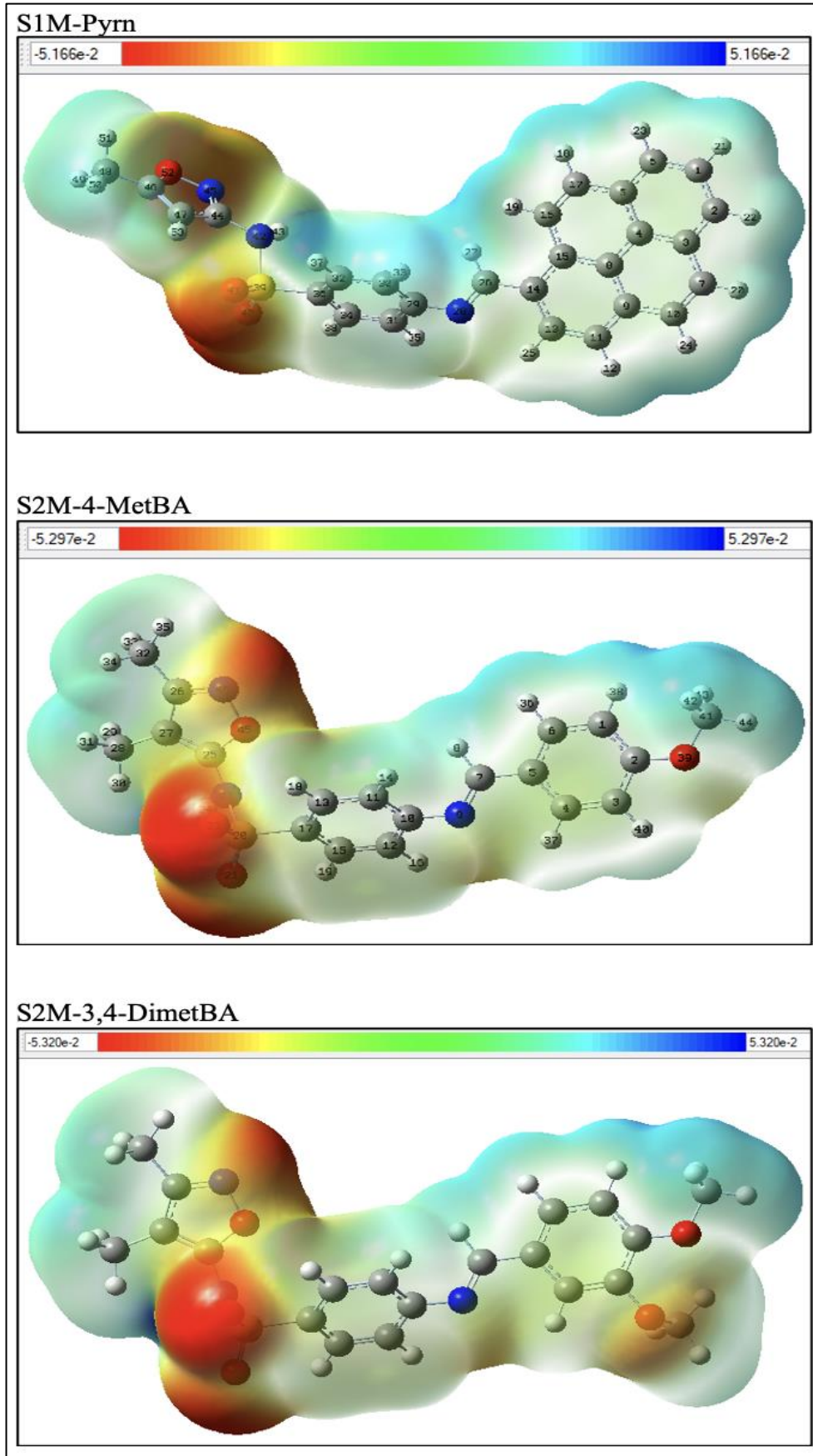
Şekil 5.9. S2M-Pyrn bileşiğinin LUMO, HOMO orbital şekilleri ve ΔE değeri

5.3. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Haritaları

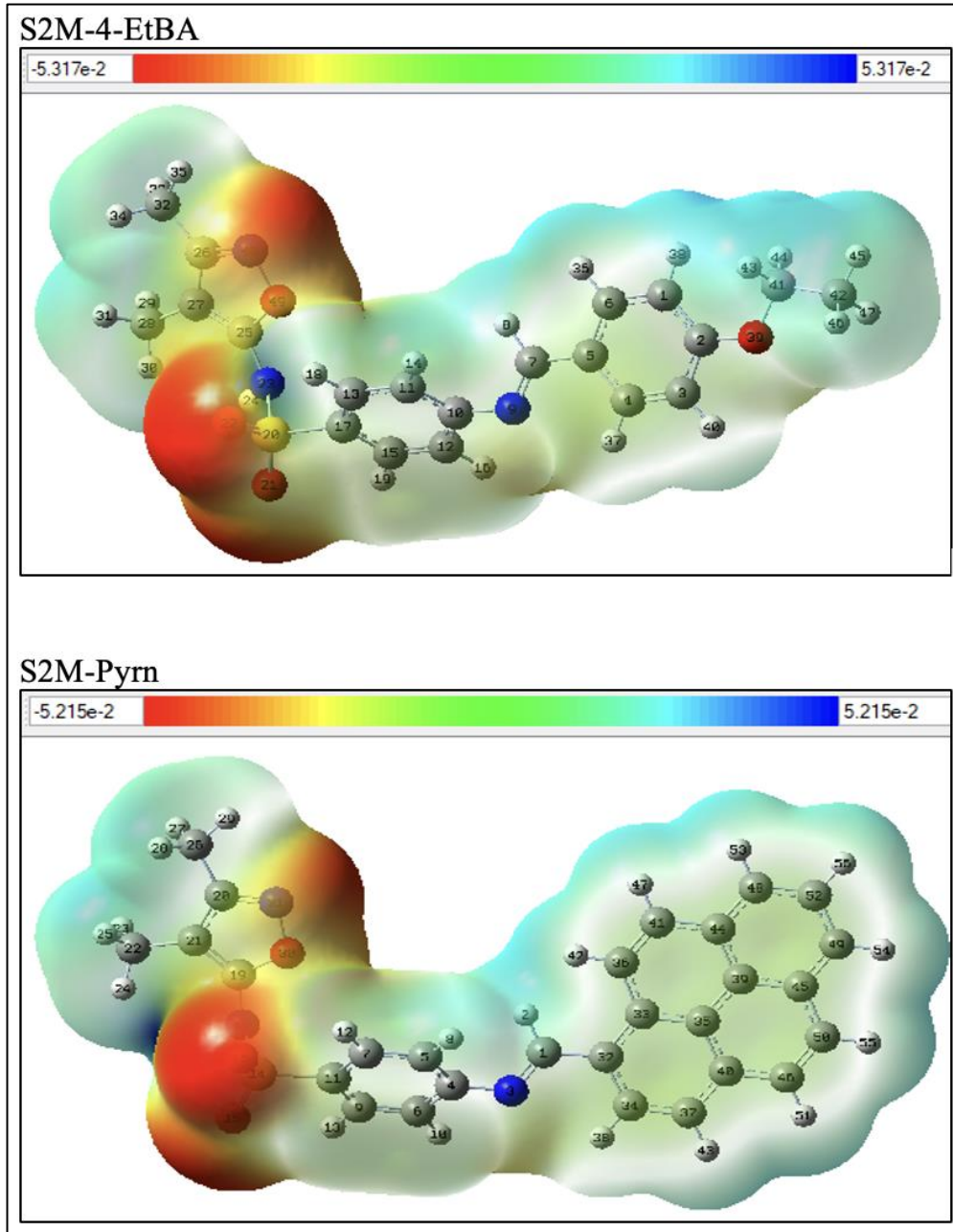
Bileşiğin nükleofilik veya elektrofilik bölgeleri hakkında bilgi almak için B3LYP/6-31+G(d,p) seviyesinde moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritası elde edilmiştir (Şekil 5.10). Elektrostatik potansiyeller moleküllerin nükleofilik ve elektrofilik bölgelerini anlamamız moleküllerin nükleofilik 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 beşli heteroaromatik izoksazol halkası, sülfonamit ($\text{SO}_2\text{-NH}$) ve nitro (NO_2) gruplarının üzerinde, mavi bölgelerin ise aroatik halkalar 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 (Bkz. Şekil 5.10).



Şekil 5.10. Bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları



Şekil 5.10. (devam) Bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları



Şekil 5.10. (devam) Bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları

5.4. Bileşiklerin *In Vitro* Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Sentezlenen yeni Schiff bazlarının farklı bakteriyel ve fungal türler üzerindeki antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak Broth Mikrodilüsyon (BMD) yöntemi ile belirlenmiştir. Bileşiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) ve minimum bakterisidal/fungisidal konsantrasyonu (MBK/MFK) değerleri Tablo 1 ve Tablo 2 'de verilmiştir. Bu çalışmada, iki Gram-negatif (*Escherichia coli* ATCC 8739 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), iki Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC

29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984) ve bir mantar (*Candida albicans* ATCC 10231) olmak üzere toplam beş izolat seçilmiştir. Çalışmada, negatif kontrol olarak DMSO, pozitif kontrol (referans ilaç) olarak bakterilerde Sülfizoksazol ve Sülfametoksazol, mantarda ise Flukonazol kullanılmıştır.

Antimikrobiyal tarama verileri, sentezlenen bileşiklerin hepsinin test edilen bakteri izolatlarına karşı MİK= 0,005-0,312 mg/mL (0,012-0,850 mM) aralığında geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını ortaya koyarken maya izolatı *C. albicans*' a karşı MİK= 0,156-0,312 µmg/mL (0,349-0,441 mM) aralığında düşük antifungal aktiviteyiye sahip olduğunu göstermiştir. Sentezlenen bileşiklerin test edilen bakteri suşlarına karşı MBK değeri 0,005-1,250 mg/mL (0,012-2,796 mM) ve maya suşuna karşı MFK= 0,312-1,250 µg/mL (0,727-1,673 mM) aralığında saptanmıştır.

Antibakteriyel aktivite sonuçlarına göre; S2M-4-MetBA ve S1M-Pyrn bileşikleri *Staphylococcus epidermidis* bakterisine karşı düşük derişimlerde (MİK = 0,005 mg/mL (0,014 mM) ve 0,010 mg/mL (0,023 mM)) referans ilaçlardan (MİK= 0,040 mg/mL (S1M için 0,158 mM; S2M için 0,150 mM)) daha güçlü antibakteriyel aktivite göstermiştir. Ayrıca, tüm bileşiklerin *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* (S2M-Pyrn hariç) bakterilerine karşı referans ilaçlar kadar yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin ve referans ilaçların *Pseudomonas aeruginosa*'a karşı aktifliğin çok düşük olduğu (MİK/MBK=0,156-0,312/0,312-1,250 µg/mL) gözlenmiştir. Antifungal aktivite sonuçlarına göre; referans ilaç Flukonazol *Candida albicans*'a karşı yüksek aktivite (MİK/MFK=0,020/0,040 µg/mL) gösterirken bileşiklerin antifungal aktivitesinin düşük olduğu (MİK/MFK=0,156-0,312/0,312-1,250 mg/mL) belirlenmiştir. Deneyde referans ilaçlar olarak kullanılan Sülfizoksazol ve Sülfametoksazol MİK= 0,005-0,312 mg/mL arasında bakterilere karşı antibakteriyel etkinlik göstermiştir. Mantara karşı kullanılan Flukonazol ilacı da MİK=0,020-0,040 mg/mL'de antifungal aktivite sergilemiştir.

Sonuç olarak; *in vitro* antimikrobiyal aktivite sonuçları (MİK ve MBK/MFK) antibiyotik etken maddesi olan Sülfizoksazol ve Sülfametoksazol'den türetilen yeni Schiff bazlarının çoğunlukla klinik bakterilere karşı etkili olduğu hatta *Staphylococcus epidermidis*' e karşı S2M-4-MetBA ve S1M-Pyrn bileşiğinin referans ilaçlardan daha güçlü aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Ancak, antifungal ilaç olan Flukonazol ile kıyaslandığında tüm bileşiklerin mantar izolatına karşı etkisinin düşük olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 5.2. Bileşiklerin Antimikrobiyal aktivite sonuçları MİK değerleri (mg/mL, mM)*

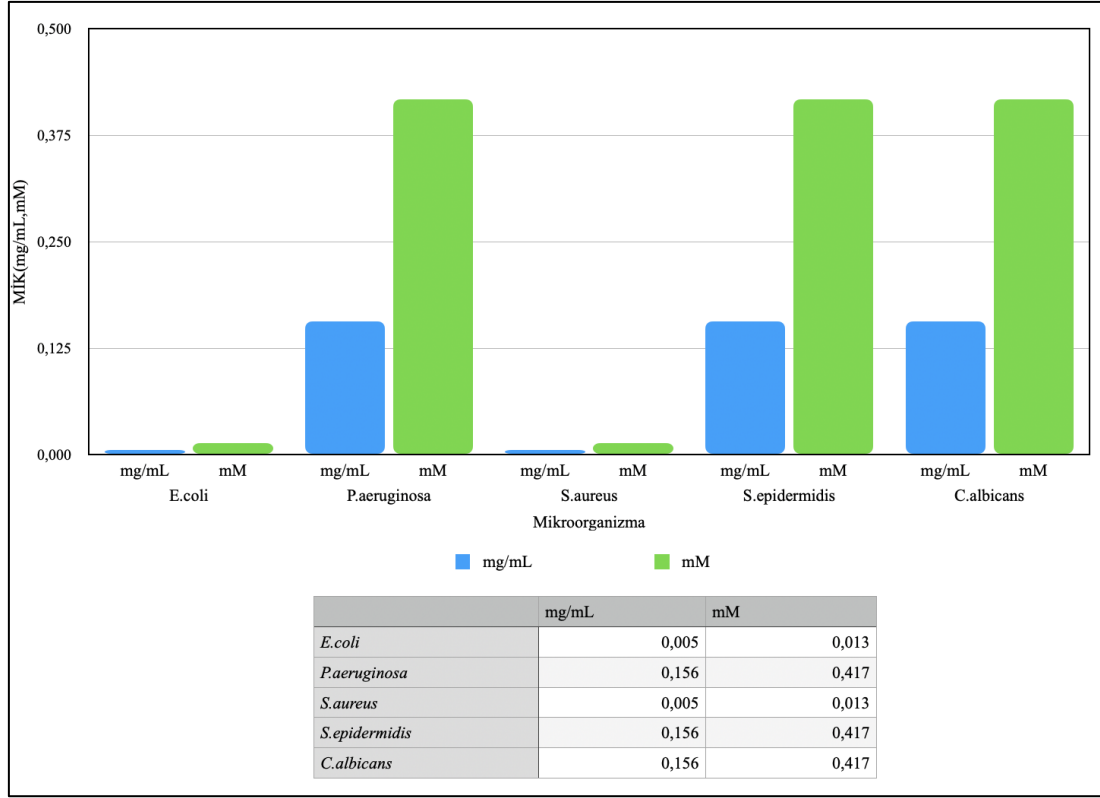
Bileşik	Gram negatif bakteriler mg/mL (mM)		Gram pozitif bakteriler mg/mL (mM)		Mantar mg/mL (mM)
	<i>E. Coli</i> ATCC 8739	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
S1M-5Cl-2OHAF	0,005 (0,013)	0,156 (0,417)	0,005 (0,013)	0,156 (0,417)	0,156 (0,417)
S1M-4-NitroAF	0,005 (0,014)	0,156 (0,424)	0,005 (0,014)	0,040 (0,109)	0,156 (0,424)
S1M-4-Dibüt	0,005 (0,011)	0,156 (0,333)	0,005 (0,011)	0,040 (0,085)	0,156 (0,333)
S1M-Pyrn	0,005 (0,012)	0,156 (0,360)	0,010 (0,023)	0,010 (0,023)	0,156 (0,360)
S2M-4-MetBA	0,005 (0,014)	0,156 (0,441)	0,005 (0,014)	0,005 (0,014)	0,156 (0,441)
S2M-3,4-DiMetBA	0,005 (0,013)	0,312 (0,810)	0,005 (0,013)	0,156 (0,405)	0,156 (0,405)
S2M-4-EtBA	0,005 (0,014)	0,156 (0,425)	0,005 (0,014)	0,312 (0,850)	0,156 (0,425)
S2M-Pyrn	0,020 (0,045)	0,312 (0,697)	0,156 (0,349)	0,312 (0,697)	0,156 (0,349)
S1M	0,005 (0,020)	0,156 (0,617)	0,005 (0,020)	0,040 (0,158)	-
S2M	0,005 (0,019)	0,312 (1,169)	0,005 (0,019)	0,040 (0,150)	-
Flukonazol	-	-	-	-	0,020 (0,065)

* 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.

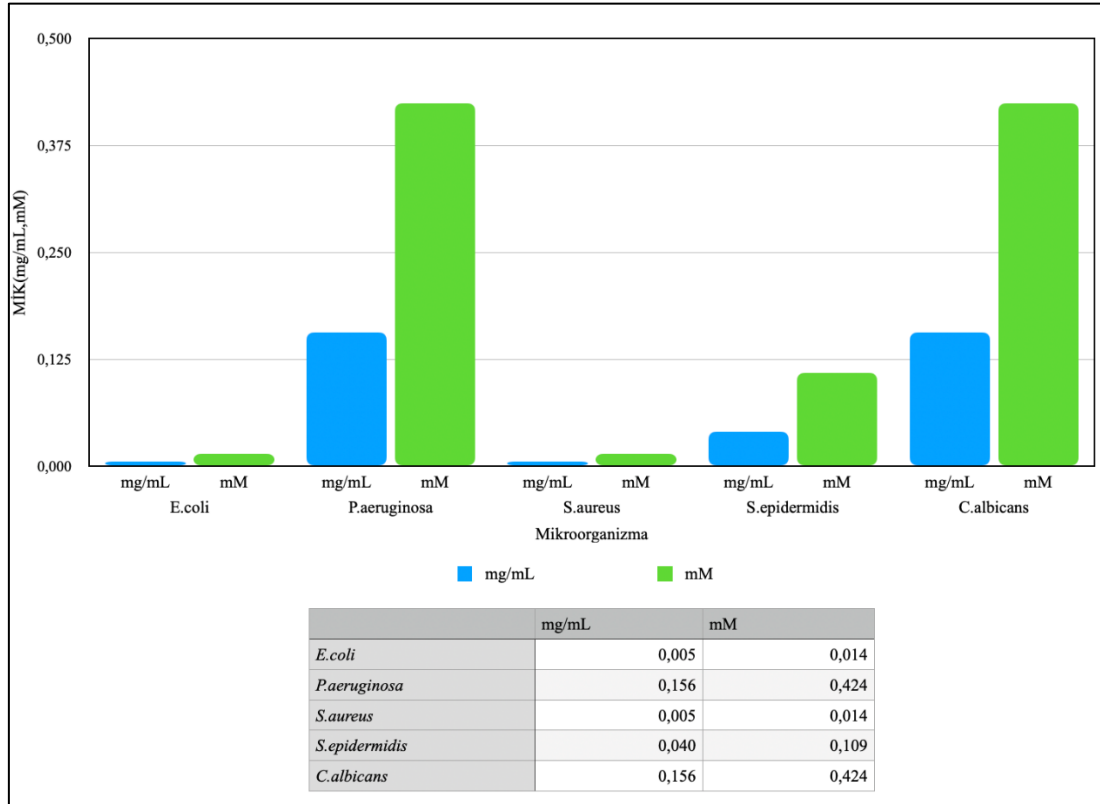
Çizelge 5.3. Bileşiklerin Antimikrobiyal aktivite sonuçları MBK/MFK değerleri (mg/mL, mM)*

Bileşik	Gram negatif bakteriler mg/mL (mM)		Gram pozitif bakteriler mg/mL (mM)		Mantar mg/mL (mM)
	<i>E. Coli</i> ATCC 8739	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
S1M-5Cl-2OHAF	0,005 (0,013)	0,625 (1,673)	0,020 (0,054)	0,625 (1,673)	0,625 (1,673)
S1M-4-NitroAF	0,005 (0,014)	0,625 (1,698)	0,010 (0,027)	0,080 (0,217)	0,312 (0,848)
S1M-4-Dibüt	0,005 (0,011)	0,312 (0,665)	0,020 (0,043)	0,080 (0,171)	0,625 (1,333)
S1M-Pyrn	0,005 (0,012)	0,625 (1,443)	0,040 (0,092)	0,040 (0,092)	0,625 (1,443)
S2M-4-MetBA	0,005 (0,014)	0,625 (1,771)	0,010 (0,028)	0,010 (0,028)	0,625 (1,771)
S2M-3,4-DiMetBA	0,005 (0,013)	0,625 (1,623)	0,010 (0,026)	0,312 (0,810)	0,625 (1,623)
S2M-4-EtBA	0,005 (0,014)	0,625 (1,703)	0,010 (0,027)	0,625 (1,703)	0,625 (1,703)
S2M-Pyrn	0,020 (0,045)	1,250 (2,796)	0,156 (0,349)	0,312 (0,698)	0,625 (0,725)
S1M	0,005 (0,020)	0,312 (1,233)	0,010 (0,040)	0,040 (0,158)	-
S2M	0,05 (0,019)	0,625 (2,341)	0,005 (0,019)	0,080 (0,300)	-
Flukonazol	-	-	-	-	0,040 (0,131)

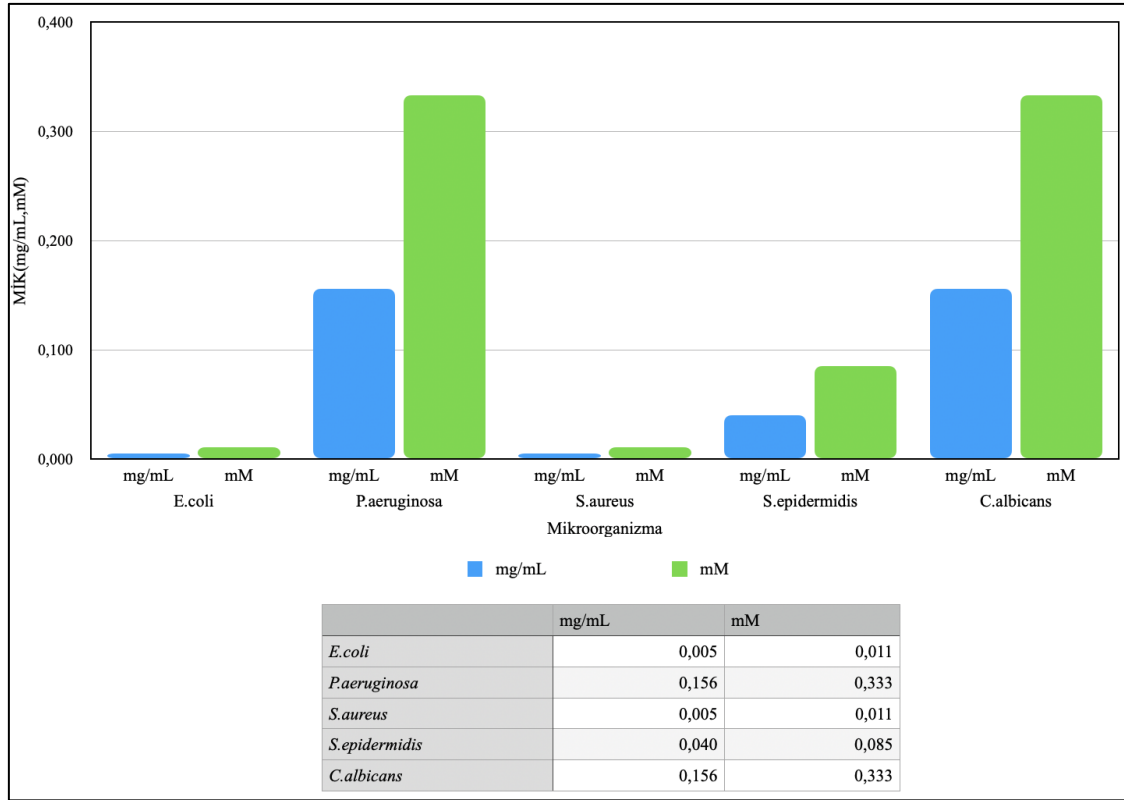
*Antimikrobiyal aktivite çalışmaları, “Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 22nd Informational Supplement, M100-S22, 2012. CLSI, Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)” ve “Reference method for broth 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.



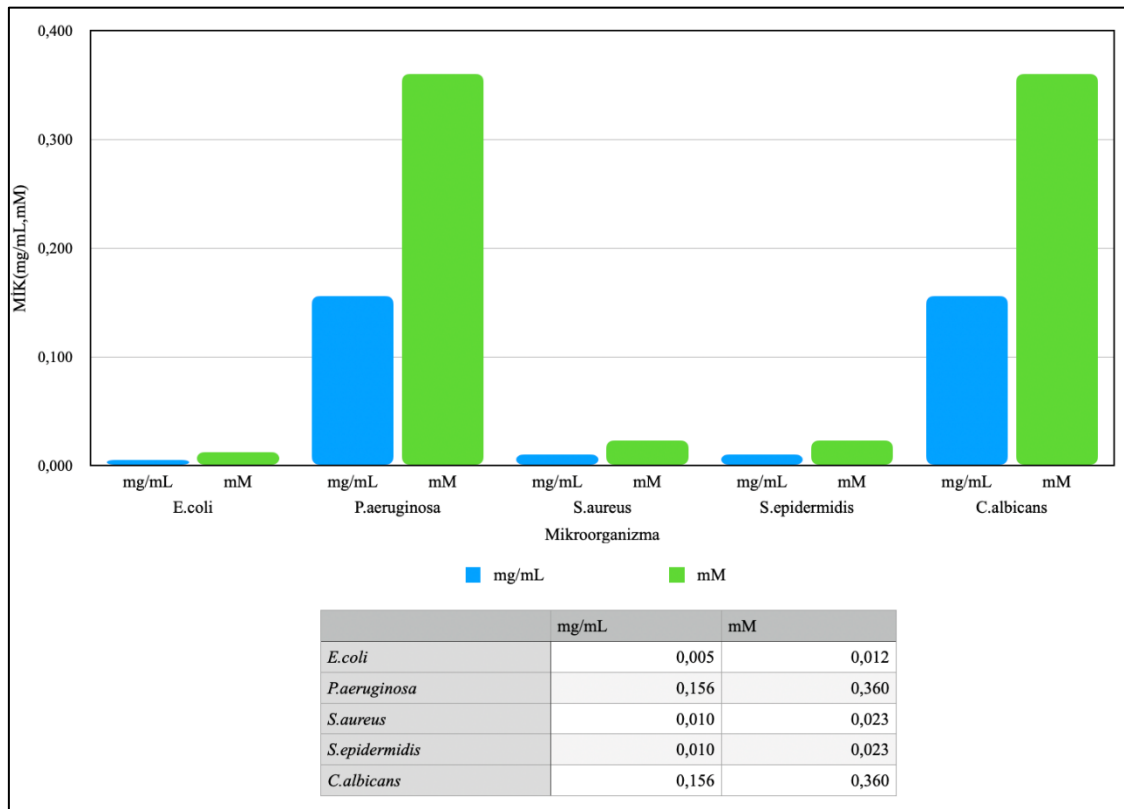
Şekil 5.11. S1M-5Cl-2OHAF bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği



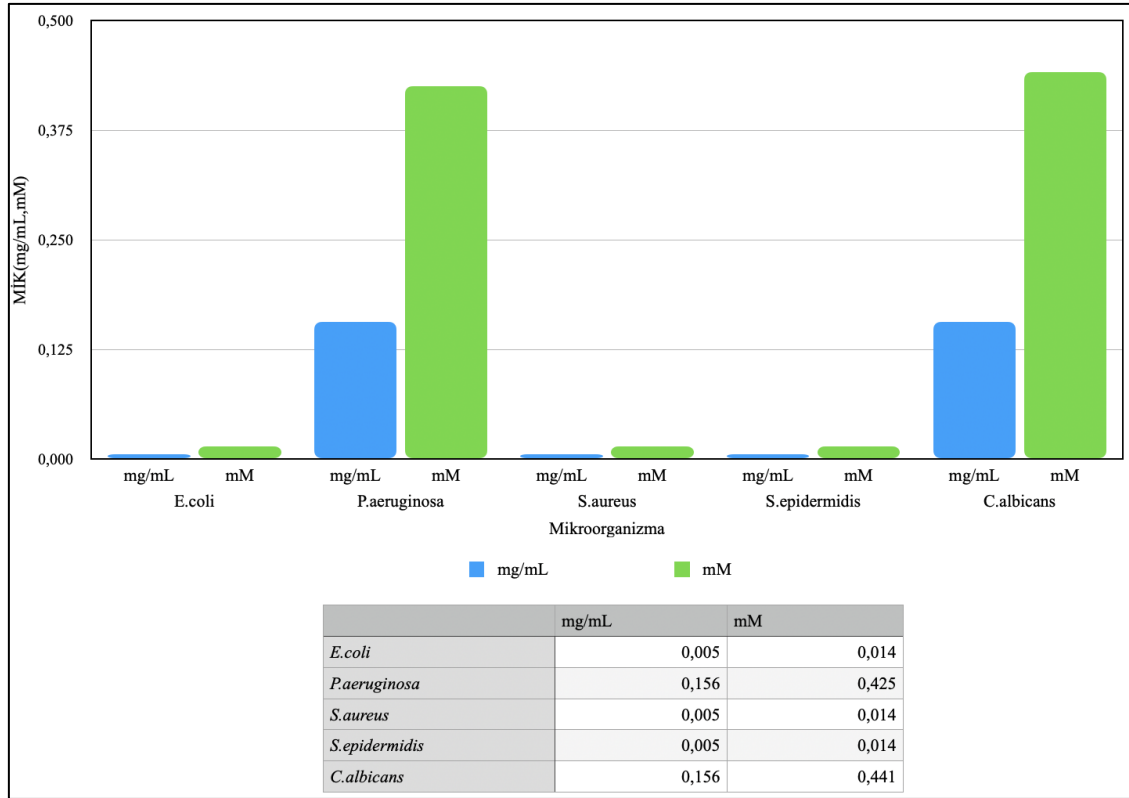
Şekil 5.12. S1M-4-NitroAF bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği



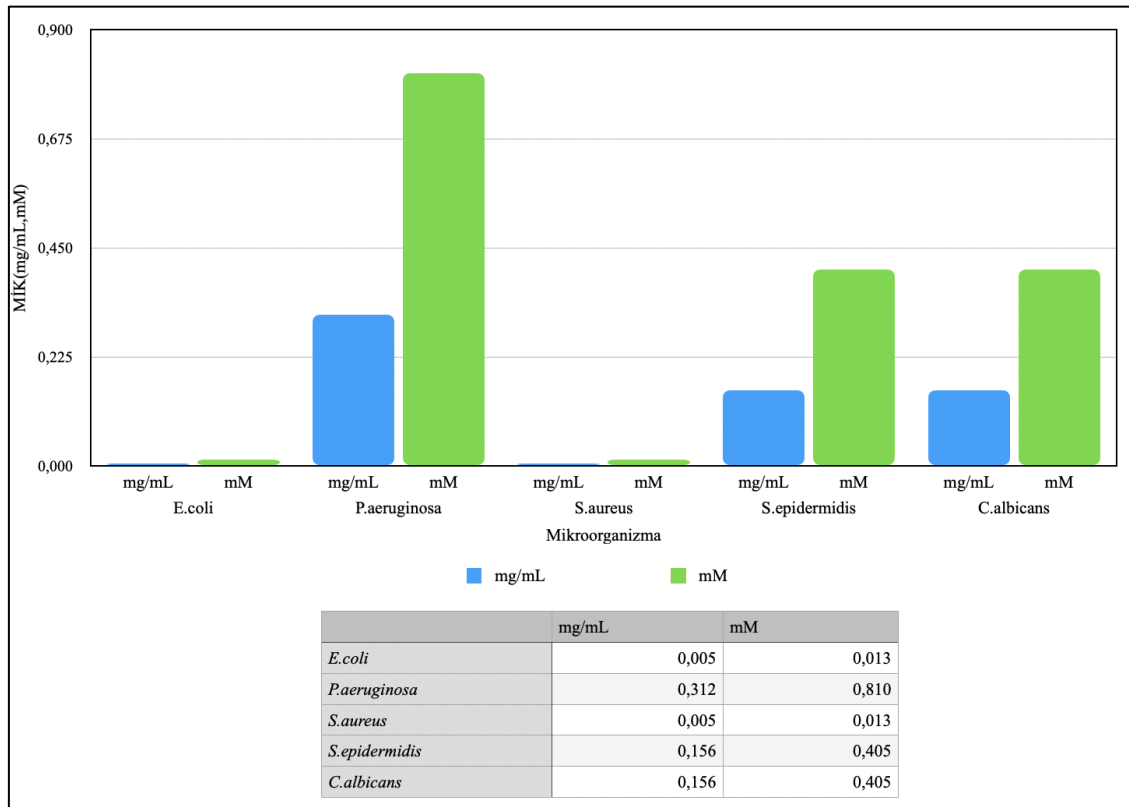
Şekil 5.13. S1M-4-Dibüt bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği



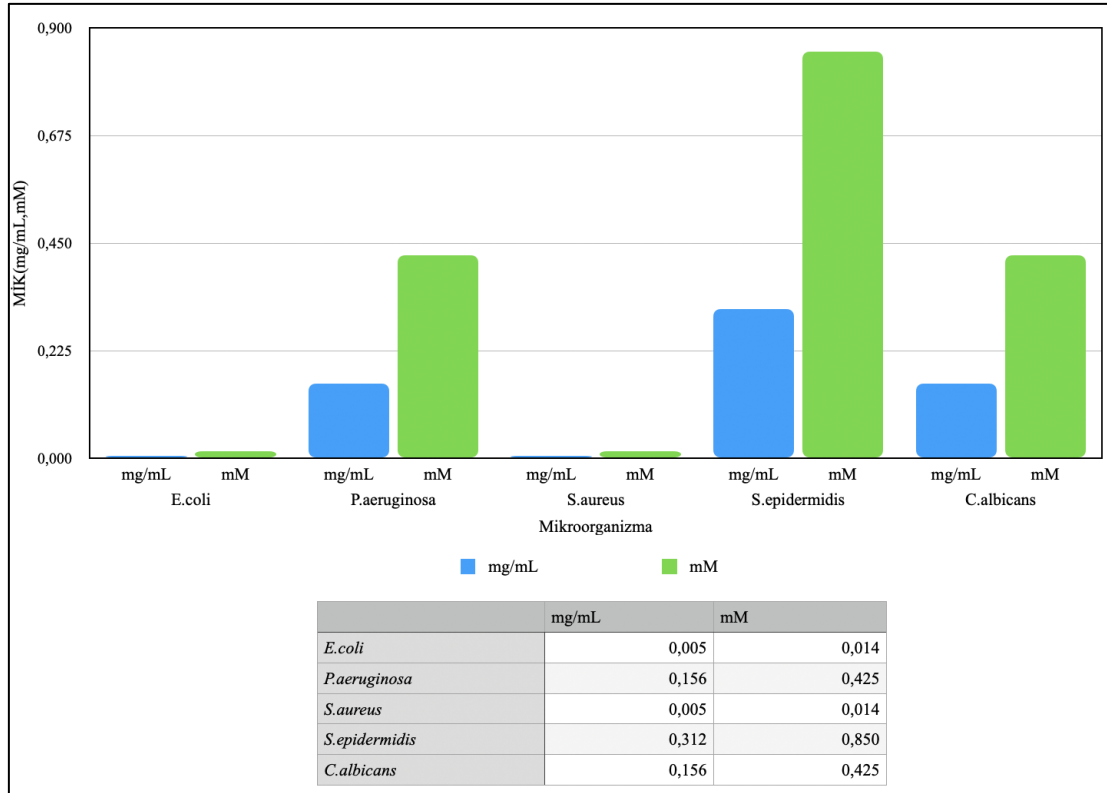
Şekil 5.14. S1M-Pyrn bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği



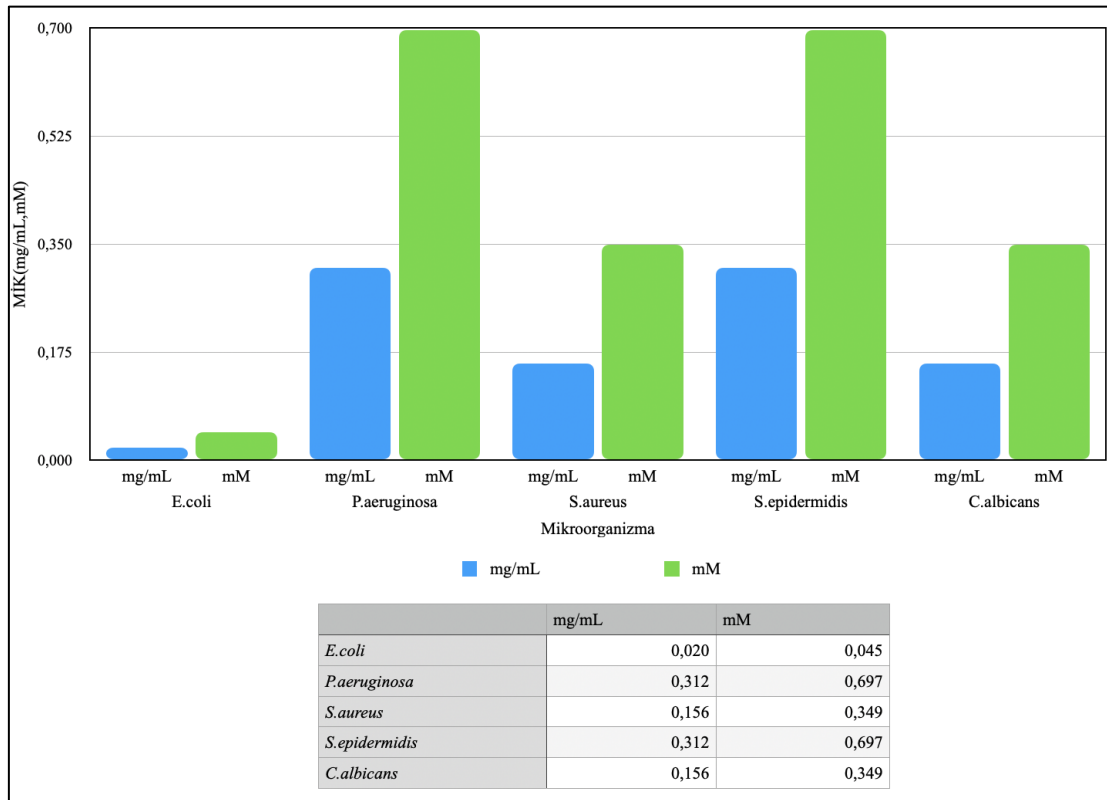
Şekil 5.15. S2M-4-MetBA bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği



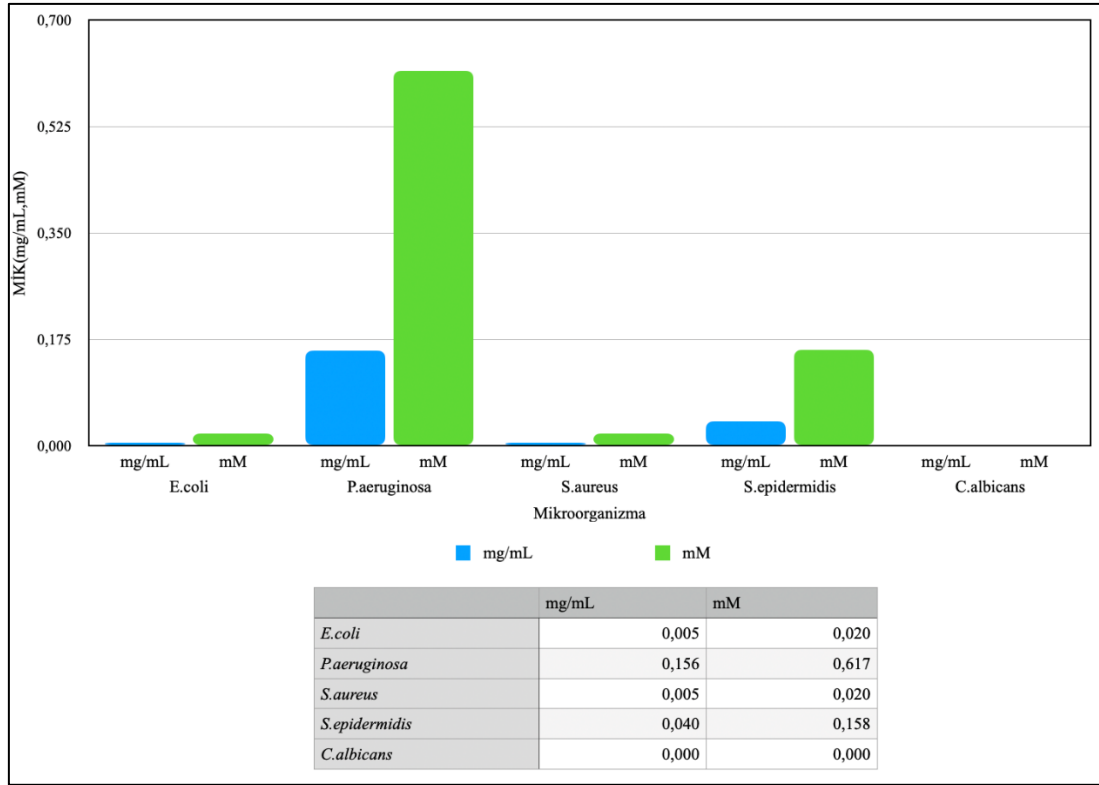
Şekil 5.16. S2M-3,4-DimetBA bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği



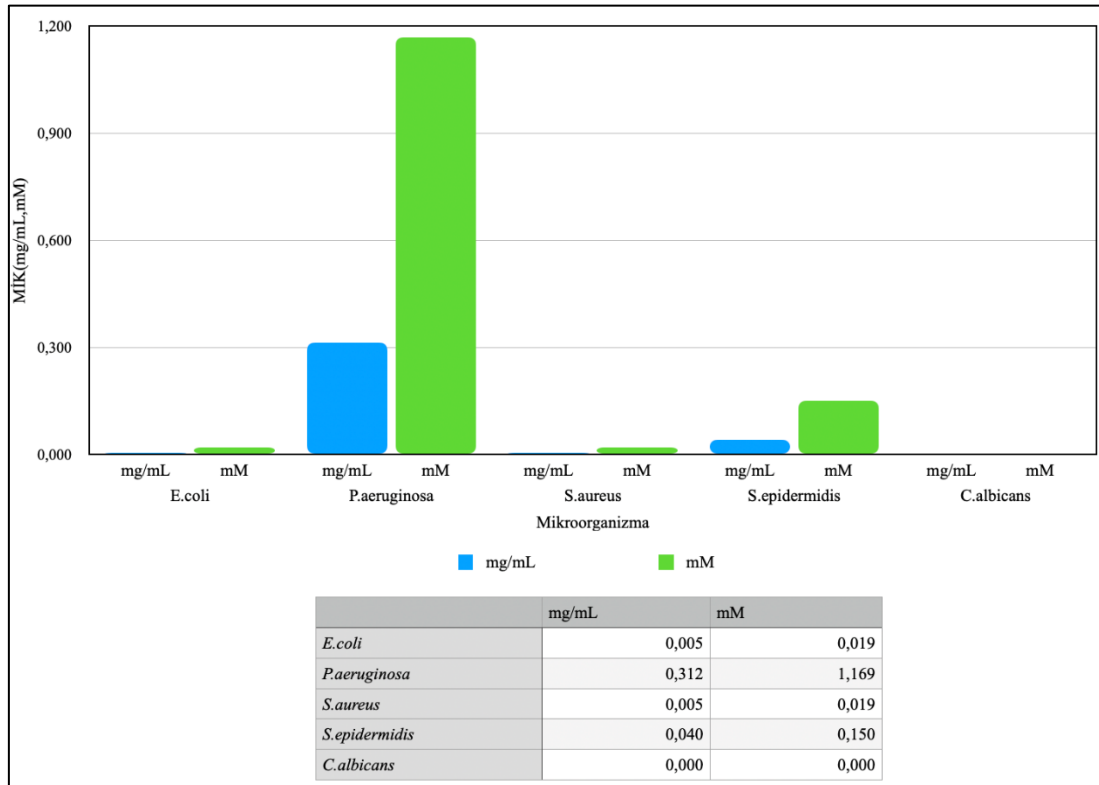
Şekil 5.17. S2M-EtBA bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği



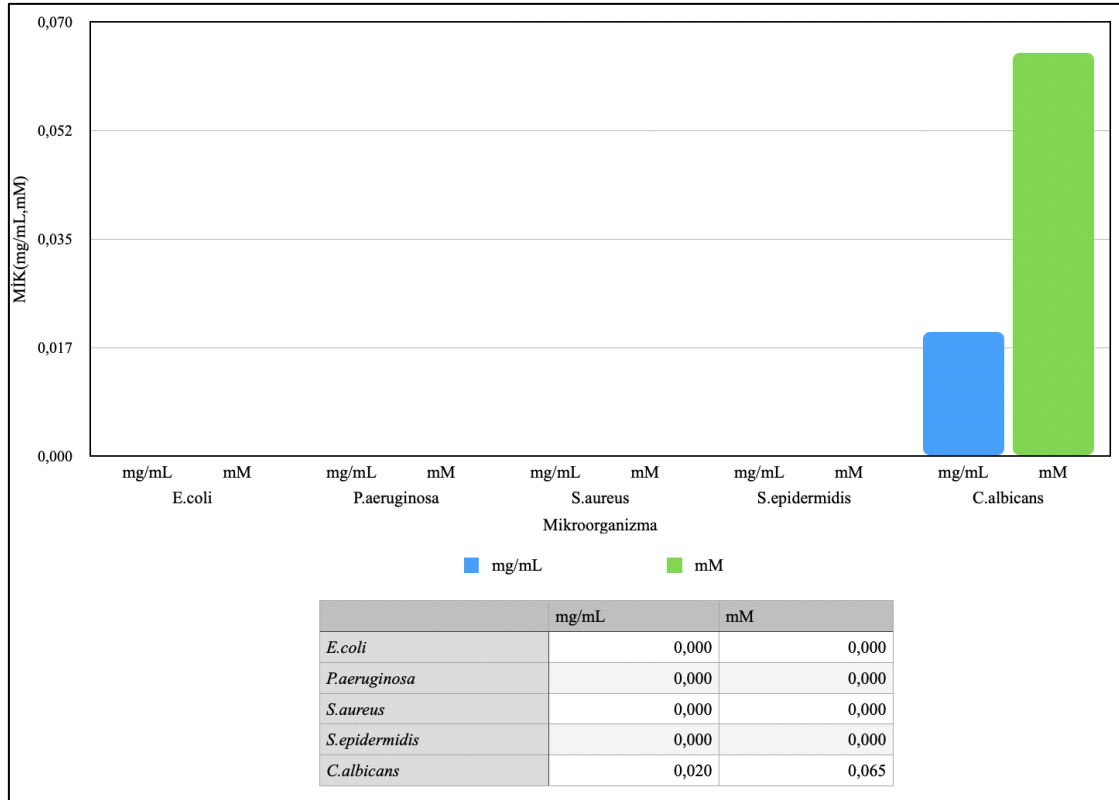
Şekil 5.18. S2M-Pyrn bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği



Şekil 5.19. S1M bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği



Şekil 5.20. S2M bileşiğinin antimikrobiyal aktivite grafiği



Şekil 5.21. Flukonazol ticari ilacının antimikrobiyal aktivite grafiği

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; Sülfä ilaçları olan Sülfizoksazol ve Sülfametoksazolden 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 düşük enerjili kararlı konformasyonları üzerinde sınır moleküler orbitalleri (HOMO ve LUMO) hesaplanmıştır. Sınır orbitallerinin enerji değerlerinden yararlanarak Global reaktivlik 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 reaktivlik parametreleri, bileşiklerin reaktivite ve kinetik kararlılık hakkında bilgi vermektedir. Schiff bazlarının MEP haritaları, elektrofilik özelliği baskın olan kırmızı renkli bölgelerin izoksazol ve sülfö grubundaki oksijenler üzerinde daha yoğun olduğunu ve bu bölgelerin hidrojen bağlanmasında etkin olabileceğini göstermiştir.

Schiff bazlarının test edilen klinik bakterilere karşı çoğunlukla etkili olduğu hatta *Staphylococcus epidermidis*'e karşı S2M-4-MetBA ve S1M-Pyrn'in referans antibiyotikler olan Sülfametoksazol ve Sülfizoksazol'den daha güçlü aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Ancak, antifungal ilaç olan Flukonazol ile kıyaslandığında tüm bileşiklerin mantar izolatına karşı etkisinin düşük olduğu gözlenmiştir.

Sonraki çalışmalarda, Sülfä ilaçlarından yeni Schiff bazı serileri sentezlenerek geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteleri incelenebilir. Bilinen antibiyotiklerden yeni ilaçların sentezlenmesi yüksek etki ve düşük toksisite sağlamaktadır. Yeni ajanların keşfi, bakteriyel enfeksiyonların kontrolüne ve tedavisine ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

- Alaminsky, R. J. and Seminario, J. M. (2019). Sigma-holes from iso-molecular electrostatic potential surfaces. *Journal of Molecular Modeling*, 25(6), 160.
- Alyar, S., Şen, C., Alyar, H., Adem, Ş., Kalkanci, A. and Ozdemir, U. (2018). Synthesis, characterization, antimicrobial activity, carbonic anhydrase enzyme inhibitor effects, and computational studies on new Schiff bases of Sulfa drugs and their Pd(II), Cu(II) complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1171, 214-222.
- Anacona, J. R., Noriega, N. and Camus, J. (2015). Synthesis, characterization and antibacterial activity of a tridentate Schiff base derived from cephalothin and sulfadiazine, and its transition metal complexes. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*, 137, 16–22.
- Azevedo-Barbosa, H., Dias, D. F., Franco, L. L., Hawkes, J. A. and Carvalho, D. T. (2020). From Antibacterial to Antitumour Agents: A Brief Review on The Chemical and Medicinal Aspects of Sulfonamides. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 20(19), 2052–2066.
- Čapkauskaitė, E., Zubrienė, A., Paketurytė, V., Timm, D. D., Tumkevičius, S. and Matulis, D. (2018). Thiazole-substituted benzenesulfonamides as inhibitors of 12 human carbonic anhydrases. *Bioorganic Chemistry*, 77, 534–541.
- Ciugureanu, C., Ungureanu, M. and Grosu, G. (1993). The antibacterial action of new hydrazide derivatives. *Revista medico-chirurgical a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 97(1), 433-437.
- Cui, J., Sun, Y., Wang, L., Miao, Q., Tan, W. and Guo, Z. (2022). Preparation of l-Arginine Schiff Bases Modified Chitosan Derivatives and Their Antimicrobial and Antioxidant Properties. *Marine Drugs*, 20(11), 688.
- Demirci, F. (Ed.) (2010). *Pratik ilaç bilgisi ve ilaç şekilleri laboratuvarı, Uygulama kitabı*. Eskişehir: T.C. Anadolu Üniversitesi, 2103.
- Dökmeci, İ. (Eds.), (1992). *Farmakoloji ilaç uygulamalarında temel kavramlar*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 595-633.
- El-Malah, A., Taher, E. S., Angeli, A., Elbaramawi, S. S., Mahmoud, Z., Moustafa, N., Supuran, C. T. and Ibrahim, T. S. (2022). Schiff bases as linker in the development of quinoline-sulfonamide hybrids as selective cancer-associated carbonic anhydrase isoforms IX/XII inhibitors: A new regioisomerism tactic. *Bioorganic Chemistry*, 131, 106309.
- Erbil, M. (1996). *Korozyonun önlenmesi*, 5. Korozyon Sempozyumu Bildirileri, Adana, 223-237.
- Ertürk A., (2015). *Schiff bazı ligantları ve metal komplekslerinin sentezi ve yapılarının incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- Finlay, G. J., Baguley, B. C., Snow, K. and Judd, W. (1990). Multiple patterns of resistance of human leukemia cell sublines to amsacrine analogues. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 82(8), 662-667.
- Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery Jr., J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, O., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J. and Fox, D.J. (2010) *Gaussian 09, Revision B.01*. Wallingford: Gaussian Inc.
- Gavranic, M., Kaitner, B. and Mestrovic, E., (1996). Intramolecular N-H...O hydrogen bonding, quinoid effect, and partial π -electron delocalization in N-aryl Schiff bases of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde: the crystal structures of planar N-(α -naphthyl)- and N-(β -naphthyl)-2-oxy-1-naphthalimine. *Journal of Chemical Crystallography*, 1(3), 26
- Gokcen, T., Gulcin, I., Ozturk, T. and Goren, A. C. (2016). A class of sulfonamides as carbonic anhydrase I and II inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(sup2), 180–188.
- Gul, H. I., Kucukoglu, K., Yamali, C., Bilginer, S., Yuca, H., Ozturk, I., Taslimi, P., Gulcin, I. and Supuran, C. T. (2016). Synthesis of 4-(2-substituted hydrazinyl)benzenesulfonamides and their carbonic anhydrase inhibitory effects. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(4), 568–573.
- Gündüz, T., Gündüz, N., Kılıç, E., Atakol, O. ve Köseoğlu, F. (1991). Potentiometric investigations of intramolecular nine and ten-membered ring hydrogen bonds observed in Schiff bases. *Analytica Chimica Acta*, 249, 427-431.
- Gündüzalp, A.B., Özmen, Ü.Ö., Çevrimli, B.S., Mamas, S., Çete, S., (2014). Synthesis, characterization, electrochemical behavior, and antimicrobial activities of aromatic/heteroaromatic sulfonylhydrazone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 23(7), 3255-3268.
- Hamad, A., Abbas Khan, M., Ahmad, I., Imran, A., Khalil, R., Al-Adhami, T., Miraz Rahman, K., Quratulain, Zahra, N. and Shafiq, Z. (2020). Probing sulphamethazine and sulphamethoxazole based Schiff bases as urease inhibitors; synthesis, characterization, molecular docking and ADME evaluation. *Bioorganic Chemistry*, 105, 104336.
- Hussain, Z., Yousif, E., Ahmed, A. and Altaie, A. (2014). Synthesis and characterization of Schiff's bases of sulfamethoxazole. *Organic and medicinal Chemistry Letters*, 4(1), 1.

- Idemudia, O., Sadimenko, A. and Hosten, E. (2014). Crystal structure of 4-benzoyl-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one sulfadiazine dimethylformamide monosolvate, $C_{30}H_{29}N_7O_4S$. *New Crystal Structures*, 229(4), 455-457.
- Im, E. J., Lee, C. H., Moon, P. G., Rangaswamy, G. G., Lee, B., Lee, J. M., ... & Baek, M. C. (2019). Sulfisoxazole inhibits the secretion of small extracellular vesicles by targeting the endothelin receptor A. *Nature communications*, 10(1), 1-17.
- Jensen, P.B., Soerensen, B.S., Demant, J.F.E., Sehested, M., Jensen, P. S. and Vindeloe, L. (1990). In vitro evaluation of the potential aclarubicin in the treatment of small cell carcinoma of the lung. *American Association for Cancer Research*, 50, 3311.
- Karakurt, T. (2018). N'-(2,5 Dihidroksibenziliden)-2-Hidroksi-3-Metilbenzohidrazid bileşiğinin tautomer yapısının teorik olarak incelenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 22(Özel Sayı), 257-262.
- Kausar, N., Muratza, S., Raza, M. A., Rafique, H., Arshad, M. N., Altaf, A. A., ... & Shafqat, S. R. (2019). Sulfonamide hybrid schiff bases of anthranilic acid: synthesis, characterization and their biological potential. *Journal of Molecular Structure*, 1185, 8-20.
- Kaya, S., Erkan, S. and 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.
- Koçak-Özdemir, F. ve Işık, K. (2006). Doğal ve klinik nocardia suşlarına bazı sulfanomit türevlerinin antimikrobiyal etkileri ve taksonomik uygulamaları. 18. Ulusal Biyoloji Kongresi, Aydın.
- Krátký, M., Konečná, K., Janoušek, J., Jand'ourek, O., Maixnerová, J., Kalivodová, S., Trejtnar, F. and Vinšová, J. (2021). Sulfonamide-salicylaldehyde imines active against methicillin- and trimethoprim/sulfonamide-resistant *Staphylococci*. *Future Medicinal Chemistry*, 13(22), 1945–1962.
- Lipkowski, P., Kozłowska, J. and Bartkowiak, W. (2021). A Look at the Spatial Confining Effect on the Molecular Electrostatic Potential (MEP)-A Case Study of the HF and BrCN Molecules. *Molecules*, 26(19), 5924.
- Maggio, B., Daidone, G., Raffa, D., Plescia, S., Mantione, L., Cutuli, V. M. C. and Caruso, A. (2001). Synthesis and pharmacological study of ethyl 1-methyl-5- (substituted 3, 4-dihydro-4-oxoquinazolin-3-yl)-1H-pyrazole-4-acetates., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36(9), 737-742.
- Maren, T.H. (1967). Carbonic anhydrase; chemistry, physiology and inhibition. *Physiological Reviews*, 47, 595-781.
- Mondal, S., Mandal, S. M., Mondal, T. K. and Sinha, C. (2017). Spectroscopic characterization, antimicrobial activity, DFT computation and docking studies of sulfonamide Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 1127, 557-567.

- Nocentini, A., Bua, S., Lomelino, CL., McKenna, R., Menicatti, M., Bartolucci, G., Tenci, B., Di Cesare Mannelli, L., Ghelardini, C., Gratteri, P. and Supuran CT. (2017). Discovery of New Sulfonamide Carbonic Anhydrase IX Inhibitors Incorporating Nitrogenous Bases. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 1314-1319.
- Özbülbül, A., Mart, H., Tunçel, M. ve Serin, S. (2006). A new soluble Schiff base polymer with a double azomethine group synthesized by oxidative polycondensation. *Designed Monomers and Polymers*, 9, 169–179.
- Özdemir, Ü. Ö., Aktan, E., Ilbiz, F., Gündüzalp, A. B., Özbek, N., Sarı, M. and Saydam, S. (2014). Characterization, antibacterial, anticarbonic anhydrase II isoenzyme, anticancer, electrochemical and computational studies of sulfonic acid hydrazide derivative and its Cu (II) complex. *Inorganica Chimica Acta*, 423, 194-203.
- Özsen, İ. (2010). *Diaminlerle bazı yeni schiff bazlarının ve bunların metal komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve antibakteriyel aktiviteleri*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Parkkila, S., Parkkila, A.K., Juvonen, T. and Rajaniemi, H. (1994). Distribution of the carbonic anhydrase isoenzymes I, II, and VI in the human alimentary tract. *British Medical Association British Society of Gastroenterology*, 35, 646-650.
- Penning, TD., Talley, JJ., Bertenshaw, SR., Carter, JS., Collins, PW., Docter, S. and Rogers, RS. (1997). Synthesis and biological evaluation of the 1, 5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1 H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *Journal of Materials Chemistry*, 40, 1347-1365.
- Plumpe, H. (1996). Sulfonylureas and related compounds: Chemistry and structure-activity relationships. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 119, 65-72,
- Porras, M.C, Lecumberri, J.N. andCastrillón, J.L.P. (1998) Trimethoprim/Sulfamethoxazole and Metabolic Acidosis in HIV-Infected Patients. *Annals of Pharmacotherapy*, 32(2), 185-189.
- Rostamizadeh, S., Daneshfar, Z. and Moghimi, H. (2019). Synthesis of sulfamethoxazole and sulfabenzamide metal complexes; evaluation of their antibacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 171, 364–371.
- Safrazbekyan, R.R., Sukasyan, R.S. and Arzanunts, E.M., (1979). Importance of the Initial Activity of Monoamine Oxidase in the Development of the Activating and Inhibiting Effect of Indiolyl Hydrazides. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*, 25(3), 311-14
- Salman, S. R., Shawkat, S. H. and Al-Obaidi, G. M., (1990). Tautomerism in o-hydroxy schiff bases: Effect of alkyl group. *Canadian journal of Spectroscopy*, 1(35), 25-27.
- Scovill, J.P. and Klayman, D.L. (1982). 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 4. complexes with transition metals as antimalarial and antileukemic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 25(10), 1261-1264.

- Shahid, M., Salim, M., Khalid, M., Tahir, M. N., Khan, M. U. and Braga, A. A. C. (2018). Synthetic, XRD, non-covalent interactions and solvent dependent nonlinear optical studies of Sulfadiazine-Ortho-Vanillin Schiff base:(E)-4-((2-hydroxy-3-methoxybenzylidene) amino)-N-(pyrimidin-2-yl) benzene-sulfonamide. *Journal of Molecular Structure*, 1161, 66-75.
- Shakirova, F., Shishov, A. and 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.
- Silvarajoo, S., Osman, U. M., Kamarudin, K. H., Razali, M. H., Yusoff, H. M., Bhat, I. U. H., Rozaini, M. Z. H. and 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.
- Sobhani, S., Pordel, M. and Beyramabadi, S. A. (2019). Design, synthesis, spectral, antibacterial activities and quantum chemical calculations of new Cu (II) complexes of heterocyclic ligands. *Journal of Molecular Structure*, 1175, 677-685.
- Song, H., Wilson, D.L., Farquhar, E.R., Lewis, E.A. and Emerson, J.P. (2012). Revisiting zinc coordination in human carbonic anhydrase II. *Inorganic Chemistry*, 11098-105.
- Supuran, C. T., Scozzafava, A. and Conway, J. (2004). *Carbonic Anhydrase- Its Inhibitors and Activators*. New York: CRC Press, 376.
- Tahlan, S., Narasimhan, B., Lim, S. M., Ramasamy, K., Mani, V. and Shah, S. A. A. (2019). 2-Mercaptobenzimidazole Schiff Bases: Design, Synthesis, Antimicrobial Studies and Anticancer Activity on HCT-116 Cell Line. *Mini reviews in Medicinal Chemistry*, 19(13), 1080–1092.
- Tercan, (2020). Synthesis, DFT computations and antimicrobial activity of a Schiff base derived from 2-hydroxynaphthaldehyde: Remarkable solvent effect. *Journal of Molecular Structure*, 1209, 127980.
- That, Q. T., Nguyen, K. P. and Hansen, P. E. (2005). Schiff bases of gossypol: an NMR and DFT study. *Magnetic Resonance in Chemistry: MRC*, 43(4), 302–308.
- Thirugnanaselvi, S., Kuttirani, S. and Emelda, A.R., (2014). Effect of Schiff base as corrosion inhibitor on AZ31 magnesium alloy in hydrochloric acid solution. *The Transactions of Nonferrous Metals Society of China*, 24, 1969–1977.
- Trefouel J. (1964). Antibacterial Sulfonamides. *Produits & Problemes Pharmaceutiques*, 19,3–14.
- Umurhan, B. (2017). 4-(2-Amino Etil) benzen sülfonamit türevi bileşiklerin antikanser özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Şanlıurfa.

- Urbański, L. J., Angeli, A., Hytönen, V. P., Di Fiore, A., De Simone, G., Parkkila, S. and Supuran, C. T. (2021). Inhibition of the β -carbonic anhydrase from the protozoan pathogen *Trichomonas vaginalis* with sulphonamides. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 36(1), 329–334.
- Uzun, S. Ve Demircioğlu, Z. (2019). 4-Etoksi-3-Metoksibenzaldehit molekülünün hesaplamalı kimya yöntemiyle kimyasal aktivite tayini. *The Black Sea Journal of Sciences*, 9(2), 275-288.
- Wayne, PA. (2012). *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. 22nd Informational Supplement, M100-S22, CLSI.
- Wayne: PA. (2008). *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard*. CLSI document M27-A3, 3rd ed.
- Yıldız, E., (2017). Thiophene based imine compounds: Structural characterization, electrochemical, photophysical and thermal properties. *Journal of Molecular Structure*, 1150, 55-60.
- Yurt, A., Balaban, A., Kandemir, S. U., Bereket, G. and Erk, B. (2004). Investigation on some Schiff bases as HCl corrosion inhibitors for carbon steel. *Materials Chemistry and Physics*, 85(2-3), 420-426.



Gazili olmak ayrıcalıktır...