

**Bakır(II)–Sulfametazin-2,2'-bipiridin Kompleksinin Hesaplamalı Kimya Yöntemi ile Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi: Moleküler Modelleme Çalışması, ADME/T**Filiz ÖZTÜRK¹ ve Tuğba AYCAN²

How to cite: Öztürk, F., & Aycan, T. Bakır(II)–Sulfametazin-2,2'-bipiridin kompleksinin hesaplamalı kimya yöntemi ile spektroskopik özelliklerinin incelenmesi: moleküler modelleme çalışması, ADME/T. (2023). *Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 8(1), 39-64. <https://doi.org/10.33484/sinopfbd.1310057>

Araştırma Makalesi**Sorumlu Yazar**

Filiz ÖZTÜRK

filiz.ozturk@omu.edu.tr

Yazarlara ait ORCID

F.Ö: 0000-0002-0493-0446

T.A: 0000-0002-5313-7807

Received: 05.06.2023**Accepted:** 16.06.2023**Öz**

[Cu(smz)₂bipy] kompleksinin teorik hesaplamaları DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi) yöntemi ile B3LYP ve LanL2DZ baz seti kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplamalar sonucunda elde edilen değerler, deneysel yapının geometrik parametreleri ile oldukça uyumludur. Bununla birlikte sulfametazinin ligantının DFT/B3LYP/6-311G baz seti kullanılarak hesaplanmıştır ve sonuçlar kompleks yapı ile karşılaştırılmıştır. Kompleks optimize edildikten sonra E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerleri saptanmıştır. Sınır Moleküler Orbitaleri (FMOs) ile kompleks ve serbest ligant (Hsmz)'nin kimyasal ve biyolojik aktiviteleri karşılaştırılmıştır. Mulliken popülasyon analizi, MEP (Moleküler Elektrostatik Potansiyel) ve MEP kontör gösterimi ile kompleksin elektrofilik ve nükleofilik bölgeleri belirlenmiştir. Kompleksin ve Hsmz ligantının deneysel IR (Infrared) sonuçları teorik olarak elde edilen değerler ile karşılaştırılmıştır. Hirshfeld yüzey analizi yöntemi ile moleküller arası etkileşimleri ayrıntılı incelenmiştir. Ayrıca *E. coli* bakterisi üzerinde olumlu sonuçlar verdiği dikkate alınarak PDB (Protein Data Bank)'dan Giraz Tip IIA Topoisomeras ve DNA Giraz enzimleri indirilerek moleküler kenetleme çalışması yapılmıştır. Kompleks, *in-silico* yöntem ile ADME/T özellikleri incelenerek ilaç özelliği taşıyıp taşımadığı tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: DFT hesaplamaları, Hirshfeld yüzey analizi, moleküler kenetleme, ADME, toksikoloji, UV-vis spektroskopisi

Investigation of Spectroscopic Properties with Computational Chemistry Method of Copper(II)–sulfamethazine-2,2'-bipyridine Complex: Molecular Modeling Study and ADME/T

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Karadeniz İleri Teknoloji
Araştırma ve Uygulama Merkezi,
Samsun /Türkiye

²Sinop Üniversitesi, Fen Edebiyat
Fakültesi, Fizik Bölümü,
Sinop /Türkiye

Abstract

Theoretical calculations of the [Cu(smz)₂bipy] complex were calculated using the DFT (Density Functional Theory) method and the B3LYP and LanL2DZ basis set. In the result of the calculations obtained are quite compatible with the geometric parameters of the experimental structure. However, it was calculated using the DFT/B3LYP/6-311G basis set of the sulfamethazine ligand and the results were compared with the complex structure. After the complex was optimized, E_{HOMO} and E_{LUMO} values were determined. The chemical and biological activities of Frontier Molecular Orbitals (FMOs) and complex and free ligand (Hsmz) were compared. Electrophilic and nucleophilic regions of the complex were determined by Mulliken population analysis, MEP (Molecular Electrostatic Potential)

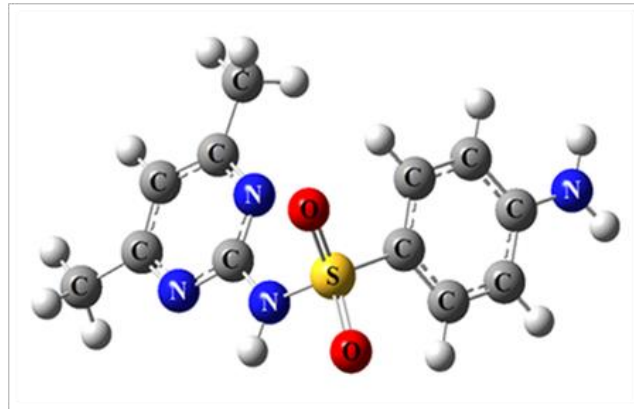
Bu çalışma Creative Commons Attribution 4.0 International License ile lisanslanmıştır

and MEP counter notation. The experimental IR (Infrared) results of the complex and the Hsmz ligand were compared with the theoretically obtained values. Intermolecular interactions were investigated in detail with the Hirshfeld surface analysis method. In addition, considering that it gave positive results on *E. coli* bacteria, Gyrase Type IIA Topoisomerase and DNA Gyrase enzyme were downloaded from PDB (Protein Data Bank) and molecular insertion study was carried out. ADME/T properties were examined with the complex, *in-silico* method and it was discussed whether it has drug properties or not.

Keywords: DFT calculations, Hirshfeld surface analysis, molecular docking, ADME, toxicology, UV-vis spectroscopy

Giriş

Sulfonamid grubu ilaçlar, $-SO_2NH-$ yapısal özelliğini değiştirmeden farklı fonksiyonel grupları içermesiyle elde edilebilir. Moleküler yapısının modifikasyonu, ilaç-akseptör etkileşimleri ile ilgili araştırmaların oldukça ilgi görmelerine neden olmaktadır. Sulfo ilaçları, ulaşılabilir ve toksisitesinin az olması nedeni ile antibakteriyel ajan olarak kullanılmaktadır. Yeni bir kimyasal yapının sentez süreci zaman alıcı ve maliyetli olmasına rağmen, etkin antimikrobiyal aktif maddenin araştırılması hayati önem taşımaktadır. Sulfonamid metal bazlı bileşiklerin, HepG2 hücrelerine karşı antibakteriyel [1], diüretik [2] ve antitümör etkinliği dahil olmak üzere belirgin biyolojik etkinliği rapor edilmiştir [3]. Sulfonamid grubu içeren metal bileşikler, biyolojik etkinliği açısından serbest formlarından (farmakolojik ve toksikolojik açıdan) daha iyi bir aktivite gösterir [4]. Ag(I)-sulfadiazin kompleksi yanık tedavisinde [5, 6], Zn(II)-sulfadiazin kompleksi ise yanık tedavisinde bakteriyel enfeksiyonun önlenmesinde kullanılmaktadır. Gümüş-sulfadiazinin, serbest sulfadiazinden daha aktif olduğu bilinmektedir [6] Bileşiğe metal iyonu bağlanmasıyla, kompleksin biyolojik ajan olarak etkinliğini arttırmaktadır [6, 7]. Aromatik sulfonamid türevleri ve bunların metal kompleksleri, özellikle güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olan birçok uygulamaya sahiptir, diüretik, antiglokom veya antiepileptik ilaçlar olarak kullanılmıştır [7-10] ve ayrıca antifungal aktivite içinde kullanılır [11-13]. Bunların dışında birçok durumda metal kompleksinin biyolojik aktivitesinin tek başına ligandan çok daha iyi olduğu bilinmektedir. Sulfamethazin (Hsmz) (Şekil 1), insan ve veterinerlik tıbbında çeşitli bakteriyel hastalıkları tedavi etmek için kullanılan bir sulfonamid ilacıdır [14-16].



Şekil 1. Sulfamethazin (Hsmz)

Sulfamethazin, diğer sulfa ilaçlara benzer bir antimikrobiyal etki spektrumuna sahip bir anti-enfektif ajandır. Hsmz ligandı kompleks oluşumunda pirimidin ve sulfonamid nitrojen atomlarının yanı sıra sulfonamid oksijen kullanılarak tek dişli, iki dişli ve üç dişli ligandlar olarak üç farklı şekilde metal iyonuna koordine olabilmektedir [17]. $[Cu(smz)_2bipy] \cdot 0.8H_2O$ kompleksinin deneysel çalışması Öztürk [18] tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada Hsmz ligantının ve kompleksin teorik çalışmaları yapılarak hem birbirleri arasında hem de kompleksin deneysel sonuçlar ile kompleksin teorik çalışmalarının karşılaştırılması incelenmiştir. Teorik hesaplamalar için DFT/B3LYP/LANL2DZ kullanılmıştır. Bu yöntemle IR frekans değerleri, bağ uzunluğu, bağ açısı, HOMO-LUMO (Highest Occupied Molecular Orbital/En Yüksek Dolu Moleküler Orbital-Lowest Unoccupied Molecular Orbital/ En Düşük Dolu Olmayan Moleküler Orbital) analizleri incelenmiştir. E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerleri ile elektron ilgisi, iyonlaşma potansiyeli, kimyasal sertlik ve yumuşaklık, elektronegatiflik, elektrofilik ve nükleofilik indeksler hesaplanmıştır. Hirshfeld yüzey analizi kullanılarak kompleksteki etkileşimler görselleştirilmiştir ve X-ray sonuçları ile karşılaştırılmıştır. AutoDockVina yazılımı ile Giraz TipIIA topoizomeraz ve DNA Giraz enzimleri Protein Data Bank'tan indirilerek, kompleks bu enzimlere kenetleme çalışması yapılmıştır.

Materyal ve Metot

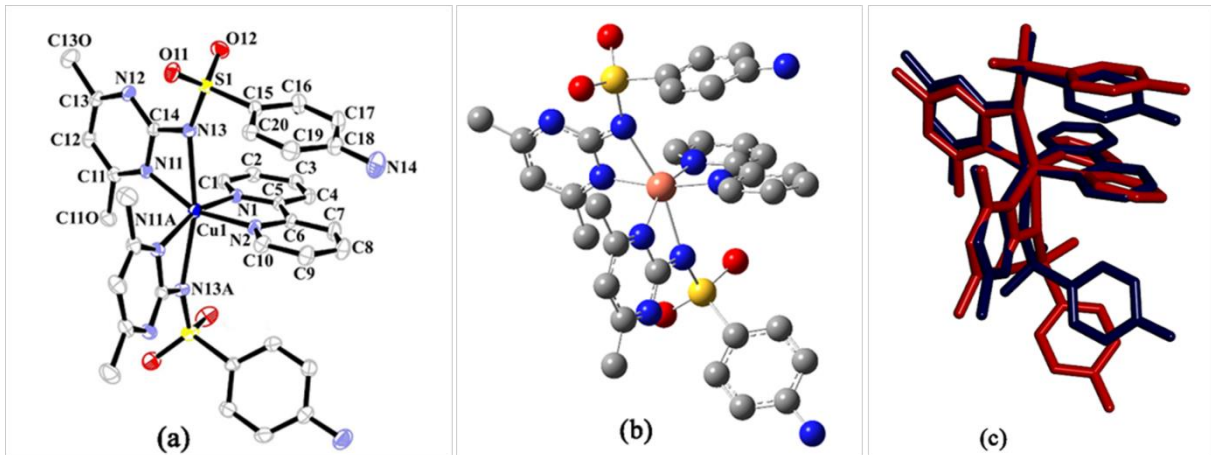
$[Cu(smz)_2bipy]$ kompleksinin teorik hesaplamaları için Gaussian-09 ve GaussView-5.0 yazılımları ile DFT (Yoğunluk fonksiyonel teorisi)-B3LYP hibrit metodu kullanıldı [19-22]. Kompleksin optimizasyonu ve IR titreşimleri için LanL2DZ baz seti kullanılırken [23, 24], sulfamethazin ligantı için 6-311G baz seti kullanılarak [25] hesaplama yapıldı. Bakır kompleksin elektronik geçişlerini hesaplamak için TD-SCF metodu 6-311G baz setleri kullanıldı. Orbital enerjileri, titreşim enerjileri ve geçiş enerjileri GaussSum yazılımı yardımıyla görüntülendi [26]. Tek kristalin CIF dosyası ile Hirshfeld yüzey analizi yapıldı. Bu analiz için Crystal Explorer 17.5 yazılımı kullanıldı [27]. *E. coli*'nin Giraz Tip IIA Topoizomeraz ve DNA Giraz PDB (Protein Veri Bankası) 'dan indirildi (Sırasıyla; PDB ID:3UC1 ve 3LPX). Moleküler modelleme çalışmaları AutoDock Tool (ADT) v1.5.6 ve AutoDock Vina kenetleme yazılımı ile gerçekleştirildi [28]. ADT yazılımı ile enzimlerin suları ihmal edilerek polar hidrojen atomları eklendi. Grid ızgarası 1Å aralıklı olarak oluşturulmuştur. Kompleks ve enzimler arasındaki etkileşimler DS (Discovery Studio) yazılımı kullanılarak listelendi ve görselleştirildi [29]. Bileşiklerin ilaç-benzerlik özellikleri, SwissADME web sunucusu tarafından gerçekleştirildi. ADME parametrelerinin (Adsorpsiyon (A), dağılım (D), metabolizma (M), atılım (E)) yanı sıra küçük bileşiklerin farmakokinetik özellikleri, ilaca-benzerlik doğası, etkin ilaç araştırmaları için çalışılmıştır [30]. Bileşiklerin farmakokinetik özelliklerini incelemek için OpenBabelGui ve SwissADME çevrimiçi yazılımı kullanılmıştır [31] Ayrıca, bu kimyasal bileşiklerin çeşitli toksikolojik özelliklerini tahmin etmek için ücretsiz web sunucusu ProTox-II (https://tox-new.charite.de/protox_II/) kullanıldı [32-34].

İlaç toksisite çalışması ile erişilebilirlik, doğruluk ve hız açısından büyük avantajlar sağlanması hedeflenmiştir.

Bulgular ve Tartışmalar

Optimize Moleküler Yapı

Kompleksin tek kristal XRD verileri Öztürk ve ark. [35] tarafından yapılan çalışmadan alınarak (Şekil 2a), optimize moleküler yapısı elde edilmiştir. Optimize yapı için DFT-LanL2DZ baz seti kullanılmıştır (Şekil 2b). Optimize edilmiş yapının ve deneysel yapının bazı bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açıları Tablo 1’de verilmiştir. Kompleksin ekvator düzlemi, iki sulfamethazin anyonunun pirimidin nitrojen atomları ile 2,2'-bipiridin ligantının iki nitrojen atomundan oluşur ve bağ uzunlukları 2.007(2)-2.019 (2)Å aralığındadır. Optimize yapıda ise 2.027-2.092 Å aralığındadır. Eksenel bölge, iki sulfamethazin anyonunun sulfonamido kısımları tarafından tanımlanır (Cu1–N13 ve Cu1–N13A). Bu uzunluklar sırasıyla 2.450 (2)Å ve 2.485 (2)Å(deneysel), 2.363Å ve 2.369Å (hesaplanan)’dır. Burada deneysel ile hesaplanan Cu1–N13 ve Cu1–N13A mesafesinin her ikisinde hesaplanan değerler oldukça kısaldığı görülmektedir. Korelasyon eğrileri çizdirilerek korelasyon değerleri hesaplanmıştır. Bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açısı korelasyon değerleri sırasıyla 0.9553, 0.9833 ve 0.9288 olarak bulunmuştur. Korelasyon değerleri dikkate alındığında bağ açılarının uyumlu olduğu görülmüştür. Bağ uzunluklarındaki en büyük farklılıklar ise eksenel düzlemde yer alan metal-azot atomlarındaki kısalma ve sülfür atomunun çevresindeki atomlardan uzaklaşmasıdır. Hidrojen atomları ihmal edilerek üst-üste bindirilmiş optimize ve deneysel yapı Şekil 2c’ de verilmiştir. Sulfamethazin ligantının R₁–SO₂–N–R₂ grubundaki (Cu1–N13A–S1A–C15A) torsiyon açısı, deneysel yapıda -92.9° optimize yapıda ise 149.22° olarak bulunmuştur. Üst-üste binmiş optimize ve deneysel yapının şekli göz önüne alındığında sulfamethazin ligantında bulunan benzen halkası deneysel yapıdan sapsmış durumdadır. RMSE değeri 0.895’dir. Bu RMSE değeri metal kompleksler için uygun aralıktadır [36].



Şekil 2. Kompleksin (a) deneysel yapısı [35], (b) optimize yapısı, (c) optimize (kırmızı) ve deneysel (siyah) yapıların üst-üste binmiş görüntüsü.

Tablo 1. [Cu(smz)₂bipy] kompleksinin optimize ve deneysel yapılarının bazı bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve torsiyon açıları (°)

Bağ uzunlukları (Å)	Optimize yapı	Deneysel yapı[35]
Cu1-N1	2.038	2.019 (2)
Cu1-N2	2.064	2.014 (2)
Cu1-N11	2.027	2.007 (2)
Cu1-N11A	2.092	2.016 (2)
Cu1-N13	2.363	2.450 (2)
Cu1-N13A	2.369	2.485 (2)
N11-C11	1.394	1.332 (4)
N11-C14	1.359	1.382 (3)
N13-C14	1.362	1.338 (3)
N13-S1	1.797	1.595 (2)
O11-S1	1.640	1.442 (2)
O12-S1	1.636	1.434 (2)
C1-N1	1.349	1.327 (3)
C5-N1	1.364	1.350 (3)
C6-N2	1.363	1.347 (3)
C10-N2	1.349	1.336 (3)
C5-C6	1.481	1.471 (4)
C18-N14	1.395	1.373 (5)
Bağ açıları (°)		
N1-Cu1-N11A	153.11	158.79 (8)
N2-Cu1-N11	166.96	156.97 (9)
N13-Cu1-N13A	163.54	165.30
N11-Cu1-N13	61.48	58.93 (8)
N11A-Cu1-N13A	60.34	59.22 (8)
N1-Cu1-N2	80.18	80.89 (9)
N2-Cu1-N11A	95.48	93.82 (9)
N1-Cu1-N11	96.73	93.88 (9)
N11-Cu1-N11A	92.85	98.48 (9)
C14-N13-S1	117.09	122.40 (18)
C11-N11-C14	119.71	119.1 (2)
O12-S1-O11	119.97	114.43 (14)
N13-C14-N11	110.32	111.5 (2)
Torsiyon açıları (°)		
Cu1-N13A-S1A-C15A	149.22	-92.90
Cu1-N13-S1-C15	5.96	-3.1
Cu1-N11A-C14A-N13A	8.00	11.20
Cu1-N11-C14-N13	2.29	1.40
Cu1-N11A-C14A-N12A	-172.21	-168.00
Cu1-N11-C14-N12	-177.17	-178.20
Cu1-N2-C6-C5	9.11	-0.4
Cu1-N1-C5-C6	-12.93	1
N2-C6-C5-N1	2.69	-0.4
C7-C6-C5-C4	3.04	-1.2
C14-N13-S1-C15	-179.74	179.10
C14A-N13A-S1A-C15A	69.9	-59.10

Sınır Moleküler Orbitaleri (FMOs)

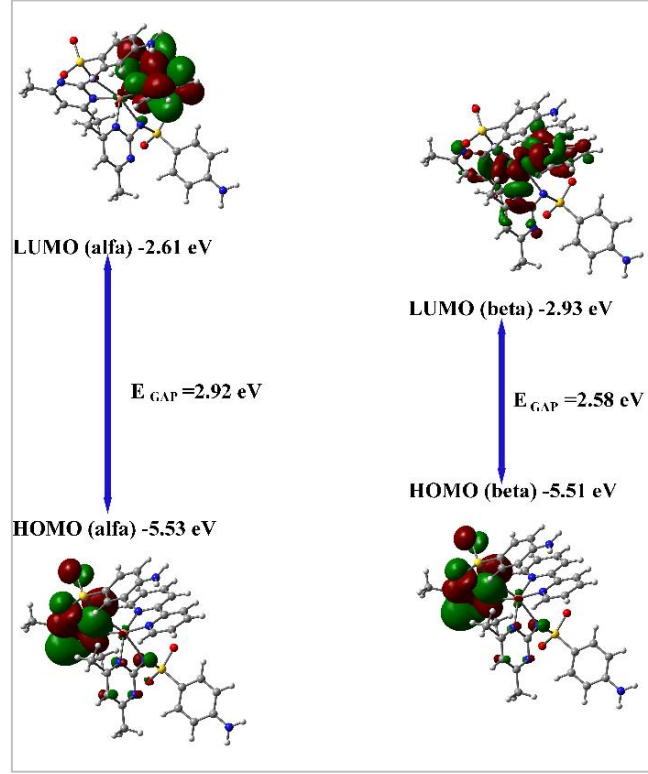
Sınır moleküler orbitalleri olan HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital/En Yüksek Dolu Moleküler Orbital) ve LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital/ En Düşük Dolu Olmayan Moleküler Orbital) moleküler etkileşimlerde oldukça önemlidir. E_{HOMO} bir elektron verme enerjisi iken E_{LUMO} bir elektron alma enerjisini temsil eder. E_{HOMO} ve E_{LUMO} arasındaki enerji boşluğu, moleküler elektron geçişini temsil eden elektron iletkenliği için önemli bir parametredir [37]. $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ farkı ne kadar küçük olursa etkileşim o kadar kolay olacaktır [38]. Böylece reaktantların etkileşimi ve reaksiyona girmesi o kadar kolay olacaktır. Enerji boşlukları moleküllerin kimyasal ve spektroskopik özelliklerinden de sorumludur. Popüler Koopmans teoremine göre, İyonlaşma potansiyeli (I), elektron ilgisi (Y), mutlak elektronegatiflik (Φ) [39], kimyasal sertlik (Ψ) [40], mutlak yumuşaklık (S) [41], elektrofilik indeks (ω) [42], nükleofilik indeks (ε) [43], elektron kabul etme gücü (ω^+), elektron verme gücü (ω^-) ve net elektrofiliklik ($\Delta\omega^\pm$) [44], HOMO ve LUMO değerleri kullanılarak tanımlanır (Tablo 2).

Tablo 2. [Cu(smz)₂bipy] ve sulfamethazin ligantının hesaplanan kuantum kimyasal tanımları

Kuantum kimyasal parametreler	[Cu(smz) ₂ bipy]		Sulfamethazin
	DFT-B3LYP/LanL2DZ	DFT-B3LYP/LanL2DZ	DFT-B3LYP/6-311G
E_{HOMO} (eV)	α	β	
E_{LUMO} (eV)	-5.53	-5.51	-6.29
$\Delta E = E_{\text{LUMO}}-E_{\text{HOMO}}$ (eV)	-2.61	-2.93	-1.67
$\Delta E = E_{\text{LUMO}}-E_{\text{HOMO}}$ (eV)	2.92	2.58	4.62
$Y = -E_{\text{LUMO}}$ (elektron ilgisi) (eV)	2.61	2.93	1.67
$I = -E_{\text{HOMO}}$ (İyonlaşma potansiyeli) (eV)	5.53	5.51	6.29
$\Phi = \frac{Y+I}{2}$ (Mutlak elektronegatiflik) (eV)	4.07	4.22	3.98
$\Psi = \frac{I-Y}{2}$ (Kimyasal sertlik) (eV)	1.46	1.29	2.31
$S = \frac{1}{\Psi}$ (Mutlak yumuşaklık) (1/eV)	0.68	0.78	0.43
$\omega = \frac{\Phi^2}{2\Psi}$ (Elektrofilik indeks) (eV)	5.67	6.90	3.43
$\varepsilon = \frac{1}{\omega}$ (Nükleofilik indeks) (1/eV)	0.18	0.14	0.29
$\omega^+ = \frac{(I+3Y)^2}{16(I-Y)}$ (Elektron kabul etme gücü) (eV)	3.82	4.95	1.73
$\omega^- = \frac{(3I+Y)^2}{16(I-Y)}$ (Elektron verme gücü) (eV)	7.89	9.17	5.71
$\Delta\omega^\pm = \omega^+ + \omega^-$ (Net elektrofiliklik) (eV)	11.70	14.12	7.44

Elektronegatiflik bir fonksiyonel grubun veya atomun, elektronlarını veya elektron yoğunluğunu kendine çekme özelliğidir. Kimyasal yumuşaklık ve sertlik ise bir ligantın veya kompleksin kinetik kararlılığını veya kimyasal reaktivitesini tanımlayan kritik bir ölçüttür. Küçük enerji boşluklarına sahip moleküller “yumuşak moleküller”, büyük enerji boşluklarına sahip moleküller ise “sert moleküller” olarak tanımlanır [45]. Dolayısıyla yumuşak moleküllerin sert moleküllere göre daha kararsız olduğu söylenebilir. Elektrofilik indeks, HOMO-LUMO orbitallerinin arasındaki maksimum elektron akışına

bağlı azalan bir enerjiyi ifade eder [46]. Eğer elektrofilik indeksi yüksek veya nükleofilik indeksi küçük ise o ligant veya kompleks için yüksek biyolojik aktiviteye sahip olduğu söylenebilir. Cu(II)-kompleksinin β spinli orbitali için $E_{HOMO}=-5.51$ eV, $E_{LUMO}=-2.93$ eV, sulfamethazin ligantı için $E_{HOMO}=-6.29$ eV, $E_{LUMO}=-1.67$ eV olarak bulunmuştur (Şekil 3).



Şekil 3. Kompleksin HOMO ve LUMO değerleri için DFT/LanL2DZ yöntemi kullanılarak elde edilen enerji seviyeleri ve moleküler orbital yüzeyleri

ΔE değerleri bakır kompleks için 2.58 eV, ve ligant için 4.62 eV olarak bulunmuştur. Sınır moleküler enerji değerlerine ait veriler Tablo 2' de listelenmiş ve bu veriler için şu şekilde çıkarımlar yapılabilir;

1. En küçük sertliğe ve en büyük yumuşaklığa Cu(II) kompleksi sahiptir. Buna göre Cu(II) kompleksi sulfamethazin ligantına göre daha kararsızdır, dolayısıyla kompleks düşük stabiliteye ve kimyasal aktiviteye sahiptir.
2. Kompleksin serbest liganda göre elektron çekme yeteneği fazladır. Yani daha çok elektronegatifdir.
3. Cu(II) kompleksinin elektrofilik indeksi Hsmz'e göre yüksek, nükleofilik indeksi ise daha düşüktür. Böylece kompleksin serbest ligant durumuna göre biyolojik aktivitesinin arttığı söylenebilir.
4. En yüksek elektron alma ve verme gücü bakır kompleksindedir. Doğal olarak en fazla net elektrofilikliğe sahiptir. Tüm bunlar göz önüne alındığında Cu(II)-kompleksinin, serbest ligant halinde bulunan sulfamethazin ligantına göre kimyasal ve biyolojik aktivitesinde artış gözlenmiştir.

Mulliken Popülasyon Analizi (MPA)

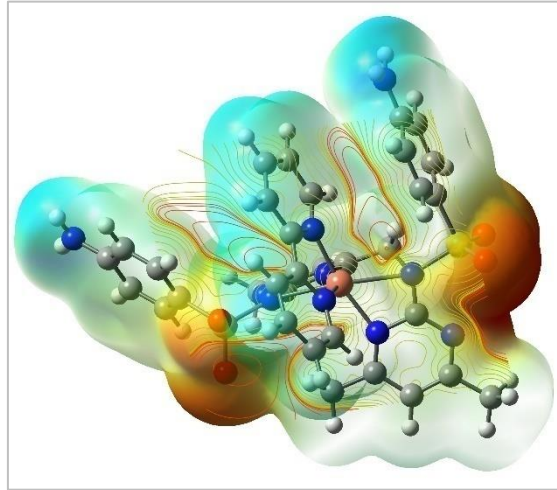
Popülasyon analizlerinden biri olan Mulliken analizi, etkin atomik yükleri hesaplamaktadır [47]. Elektronca zengin (nükleofilik) veya elektronca fakir (elektrofilik) indeksleri hakkında kesin bir sonuç vermiyor olsa da yorum yapılmasına olanak sağlayan Mulliken yük analizi, MEP (moleküler elektrostatik potansiyel), elektron yoğunluk dağılımı ve kimyasal tepkimeye yatkın bölgeler hakkında ön bilgi vermektedir. Mulliken popülasyon analizi ile elde edilen kompleksin atomik yükleri Tablo 3’de verilmiştir. Tablo 3’teki veriler hidrojenlerin tümünün pozitif yüklü olduğunu ve 0.2-0.3 e aralığında değiştiğini göstermektedir. Ayrıca, N14 ve N14A atomları diğer N atomlarına göre en yüksek negatif değerlere sahiptir. Bunun nedeni moleküller arası hidrojen bağlarının (N14—H14B \cdots O11Aⁱ, N14A—H14C \cdots O11ⁱⁱ ve N14A—H14D \cdots O5ⁱⁱⁱ); (i) $-x+1$, $y+1/2$, $-z+1/2$; (ii) $x-1$, $-y+3/2$, $z-1/2$; (iii) $x-1$, y , $z-1$) varlığı olabilir [35]. Moleküldeki diğer atomlara göre; S1 ve S1A atomları ise en yüksek pozitif yüklere sahiptir (sırasıyla 1.0027 e ve 0.9793 e). En yüksek negatif yüklere sahip olan N14 ve N14A atomlarına bağlı C18 ve C18A atomları da sterik etkiden dolayı diğer karbon atomlarına göre en yüksek pozitif yüklere sahiptir (sırasıyla 0.4892 e ve 0.4935 e).

Tablo 3. Kompleksin Mulliken atomik yükleri

Atom	MPA	Atom	MPA	Atom	MPA	Atom	MPA
C1	-0.161741	C13A	0.341548	C18	0.493457	N1	-0.211482
H1	0.255957	C13	0.323326	C19A	-0.394959	N2	-0.216711
C2	-0.162989	C12A	-0.438628	H19A	0.216238	N11A	-0.338851
H2	0.239439	H12A	0.242750	C19	-0.401706	N11	-0.317593
C3	-0.171643	C12	-0.423366	H19	0.218057	N12A	-0.005664
H3	0.240706	H12	0.242599	C20A	-0.193688	N12	-0.036936
C4	-0.264606	C11A	0.199129	H20A	0.273513	N13A	-0.551669
H4	0.224942	C11	0.222837	C20	-0.140071	N13	-0.569982
C5	0.269815	C14A	0.197972	H20	0.274493	N14A	-0.704759
C6	0.268002	C14	0.182148	C130	-0.737242	H14A	0.300369
C7	-0.275322	C15A	-0.095089	H13A	0.239712	H14B	0.299819
H7	0.230511	C15	-0.117301	H13B	0.218564	N14	-0.700501
C8	-0.177522	C16A	-0.171996	H13C	0.215954	H14C	0.303726
H8	0.237785	H16A	0.266031	C30A	-0.748068	H14D	0.306174
C9	-0.164137	C16	-0.178004	H13D	0.294592	O11A	-0.594137
H9	0.234637	H16	0.266987	H13E	0.228181	O11	-0.581311
C10	-0.173804	C17A	-0.394489	H13F	0.220674	O12A	-0.583040
H10	0.256330	H17A	0.213258	C10A	-0.734752	O12	-0.612818
C110	-0.757060	C17	-0.393503	H11D	0.260177	S1A	0.979312
H11A	0.293268	H17	0.214708	H11E	0.208471	S1	1.002.715
H11B	0.213574	C18A	0.489210	H11F	0.217247	Cu1	0.516501
H11C	0.241726						

Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP)

Moleküler Elektrostatik Potansiyel haritası, elektrostatik potansiyel bölgelerini, nükleofilik veya elektrofilik olarak aktif bölgelerini renk derecelendirmesi yaparak gösteren yararlı bir araçtır [48, 49]. Kompleksin MEP 3D grafiği Şekil 4'te verilmiştir. MEP haritasında yer alan renkler, farklı elektrostatik potansiyel değerlerini göstermektedir; kırmızı en negatif bölgeyi, mavi en pozitif bölgeyi ve yeşil, sıfır potansiyel bölgesini temsil eder. Sırasıyla potansiyel renk değişimi; mavi>yeşil>sarı>turuncu>kırmızı şeklindedir. Kompleksin MEP haritasındaki renk kodu -0.113 a.u ve +0.113 a.u. arasında değişmektedir. En güçlü çekici atomlar mavi ile gösterilirken, en güçlü itici atomlar kırmızı ile gösterilir [50, 51]. Oksijen atomlarının (O11A, O11, O12A, O12) etrafı Şekil 4'te görüldüğü gibi kırmızı renk ile gösterilmektedir yani negatif potansiyel bölgeleridir. Pozitif potansiyel bölgeleri ise azot ve hidrojen atomlarıdır. Kompleks hem nükleofilik hem de elektrofilik reaksiyonlara uygundur. MEP kontör haritaları, pozitif ve negatif potansiyel çizgilerini iki boyutlu olarak gösteren haritalardır (Şekil 4). En yoğun çizgilerin yer aldığı oksijen atomları ve çevresindekiler elektronca zengin bölgelerdir ve molekülün potansiyel aktif bölgesi olduğu söylenebilir.

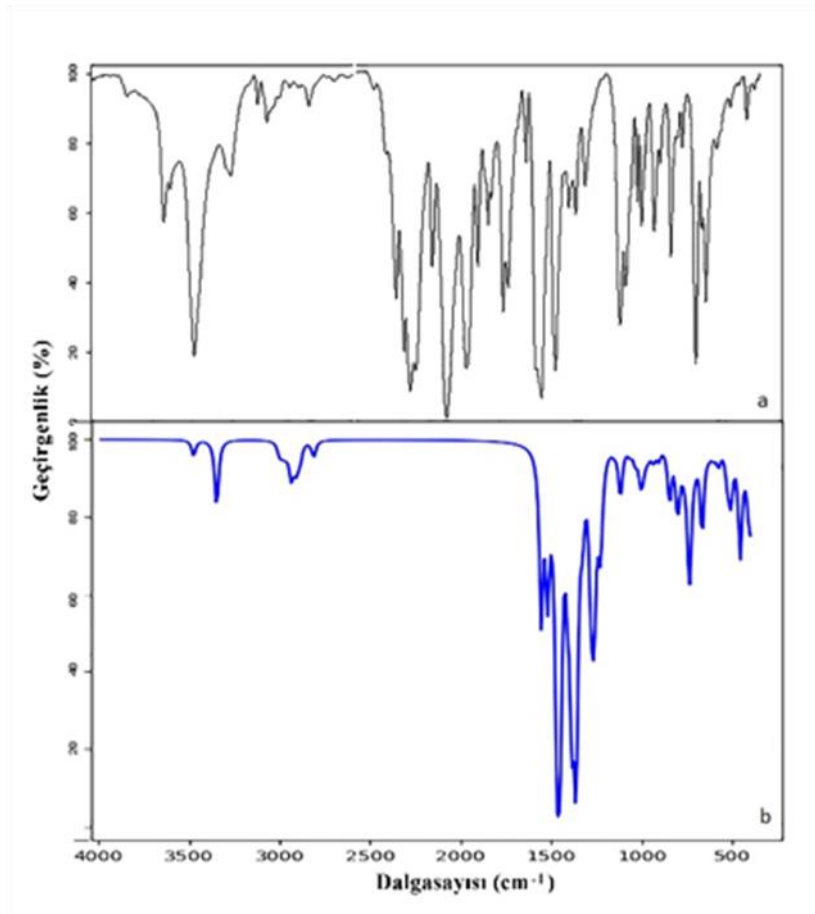


Şekil 4. Cu(II)-Kompleksin üst-üste binmiş MEP ve MEP kontör haritası

Titreşim Spektrumu

Hsmz ligantının ve kompleksin teorik hesaplamaları sonucunda hesaplanan titreşim frekansları Tablo 4' de verilmektedir. Bu değerler arasında sapmaların oldukça küçük olduğu görülmektedir. Bu sapmalar korelasyon katsayısı (0.918) kullanılarak düzeltilir. Böylece teorik ve deneysel değerlerin uyumlu olduğu görülmektedir (Şekil 5). Kompleksin Öztürk [35] tarafından yapılan analiz sonucunda amino grubunun $\nu_{as}(\text{NH}_2)$ ve $\nu_s(\text{NH}_2)$ titreşim bantları 3470 cm^{-1} , 3445 cm^{-1} , 3355 cm^{-1} , 3234 cm^{-1} ve 3216 cm^{-1} 'de, serbest Sulfamethazinin ise 3442 cm^{-1} ve 3342 cm^{-1} de gözlenmiştir [35]. Bu titreşim bantlarının yüksek frekanslara kaymasının nedeni; NH_2 ve SO_2 grupları arasındaki hidrojen bağından kaynaklanmaktadır (Tablo 4) [36, 52, 53]. Teorik hesaplamalar sonucunda komplekse ait smz ligantına ait asimetrik ve simetrik NH_2 titreşim pikleri 3779 cm^{-1} , 3773 cm^{-1} ve 3640 cm^{-1} , 3635 cm^{-1} de iken, serbest Hsmz' nin NH_2 asimetrik ve simetrik titreşim banları sırası ile 3748 cm^{-1} ve 3620 cm^{-1} , Hsmz'ye

ait N-H pik değeri ise 3571 cm^{-1} olarak hesaplanmıştır. Kompleks koordinasyonunda Hsmz ligantın – SO_2NH – bölümün deproton olmasi ile sulfonamido grubunun NH piki IR spektrumunda görülmediği bildirilmiştir [35] $3114\text{-}2920 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde titreşim bantları, sulfamethazin CH_3 gruplarının simetrik ve asimetrik titreşim modları, fenil ve pirimidin halkaları ile 2,2'-bipiridin ligantının C–H titreşim batlarında olduğu ifade edilmiştir [35]. Teorik hesaplamalar sonucunda $3265\text{-}3051 \text{ cm}^{-1}$ aralığında olduğu görülmüştür. Kompleksteki $-\text{SO}_2$ grubunun simetrik ve asimetrik gerilme bantları sırasıyla 1384 cm^{-1} , 1308 cm^{-1} ve 1142 cm^{-1} , 1123 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Teorik hesaplama sonucunda korelasyon değerinin 0.918 olduğu görülmektedir. Kompleksin SO_2 asimetrik ve simetrik titreşim değerlerinin daha yüksek frekanslarda olması beklenilmektedir. Deneysel olarak elde edilen X-ışını analizi sonuçları incelendiğinde kompleksin S2-O11 ve S2-O12 bağ uzunlarının 1.442 Å ve 1.434 Å , S1A-O11A ve S1A-O12A bağ uzunlarının 1.455 Å ve 1.422 Å olduğu belirtilmiştir [18]. Teorik hesaplamalar sonucunda bağ uzunluklarının ise sırası ile 1.63531 Å , 1.64080 Å , 1.63652 Å , 1.63997 Å olarak elde edilmiştir. SO_2 'nin asimetrik ve simetrik titreşim piklerindeki deneysel ve teorik değerler arasındaki farklılığın nedenin teorik hesaplamaların gaz fazında moleküller arası etkileşimlerin göz ardı edildiği izole bir molekül olduğu gerçeği dikkate alındığında asimetrik ve simetrik SO_2 titreşim piklerinin deneysel ve teorik değerleri arasındaki farklılığın anlaşılması mümkündür. Bağ uzunluklarında gözlenen bu uzamanın titreşim frekanslarının düşük frekansları kaymasına neden olması ile açıklanabilir [52-54].



Şekil 1. Kompleksin (a) deneysel ve (b) hesaplanan FT-IR spektrumları

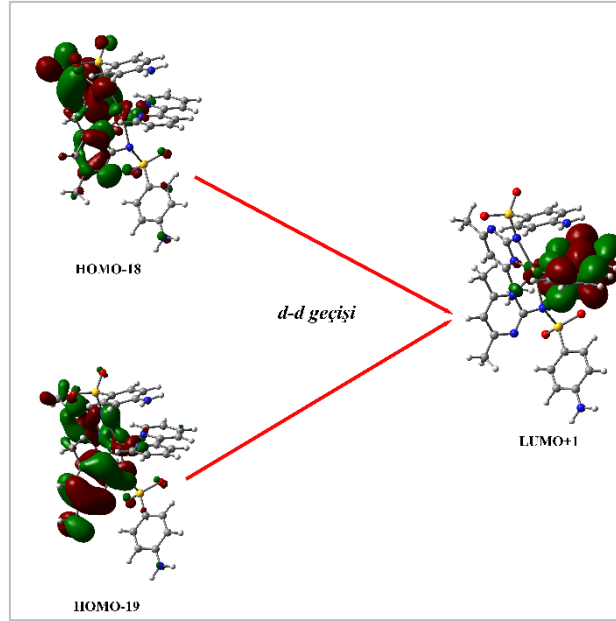
Tablo 4. Kompleksin ve Hsmz ligantının hesaplanan ve deneysel titreşim pikleri (cm^{-1}) değerleri

Titreşim	Hsmz (den)	Hsmz(hes)	[Cu(smz) ₂ bipy]·0.8H ₂ O [52]	[Cu(smz) ₂ bipy]·(hes)
$\nu(\text{H}_2\text{O})$	-	-	3611wb	-
$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$	3442ç	3748	3470ş, 3445o	3779 3773
$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$	3342ç	3620	3355ç, 3234om, 3216o	3640 3635
$\nu(\text{NH})$	3241ç	3571	-	-
$\nu(\text{CH})$ (bipy)	-	-	-	3265, 3264, 3253 3247, 3241, 3238, 3220, 3217
$\nu(\text{CH})$ (phenyl) + $\nu(\text{CH})$ (pyrimidine)	3094o 3067o 3059om 3039o	3228-3173	3114z-2920z	3251, 3245, 3244, 3231, 3228, 3224, 3195, 3191, 3191, 3188
$\nu(\text{CH}_3)$	3003çz 2963çz 2922çz	3117-3029	-	3176-3051
$\delta(\text{OH})$	-	-	1661om	3311-3197
$\delta(\text{NH}_2)$	1640ç	1710	1626ş	1689, 1688
Ring str(phenyl)	1597ç	1634	1597ş, 1578ç, 1558ş	1653, 1650, 1630, 1627, 1532, 1530
Ring str(bipy)	-	-	-	1647, 1646, 1622, 1611, 1532
Ring str(pyrimidine)	1578ş 1556ş	1604	-	1596, 1589, 1578, 1569
$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$	1507ş	1571-1514	1500ş	1513-1497
$\delta(\text{NH})$	1477o, 1189ş	1474, 1317	-	-
$\delta(\text{CH})$ (bipy)	-	-	1452ç	1499
$\delta(\text{CN})$	-	1473	-	1483, 1478
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	1386ç 1303ç	889	1384ş, 1308ş	920,917
$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$	1341ş	1457-1447	1344ş	1445-1396
$\gamma(\text{NH})$	1326ş	1013	-	-
$\delta(\text{CH})$ (bipy)	-	-	1256ş, 1241ş	1475
$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	1146ç	742	1142om, 1123ş	803, 801
$\nu(\text{CN})$	1092ş,10 72ş	-	1076ş	1368
$\nu(\text{CN})$ (bipy)	-	-	-	1365
$\nu(\text{CC})$ (bipy)	-	-	1029z	1335, 1320
$\nu(\text{SN})$	974ş	977	974ş	949

(ç: çok şiddetli; ş: şiddetli; o: orta şiddetli; z: zayıf; çz: çok zayıf; om: omuz; s: simetrik; as: asimetrik; hs: halka soluklanma; ν : gerilme; δ : düzlem-içi açılı bükülme; γ : düzlem-dışı açılı bükülme; ω : dalgalanma; t: kıvrıma; r: sallanma titreşimlerinin temsilidir).

UV-Vis Spektroskopisi ve HOMO-LUMO Analizi

Kompleks ve Hsmz ligantının hesaplanan UV-Vis spektrumlarını analiz etmek için HOMO ve LUMO enerjilerinden faydalanılmaktadır [55]. Cu (II)-kompleksinin en büyük katkısı, HOMO(β)(H-18 ve H-19)ve LUMO(β) (L+1) moleküler orbitallerinden gelir (Şekil 6). Bu orbitaller arası geçişlerin 760 nm ve 670 nm de olduğu hesaplanmıştır (Tablo 5).



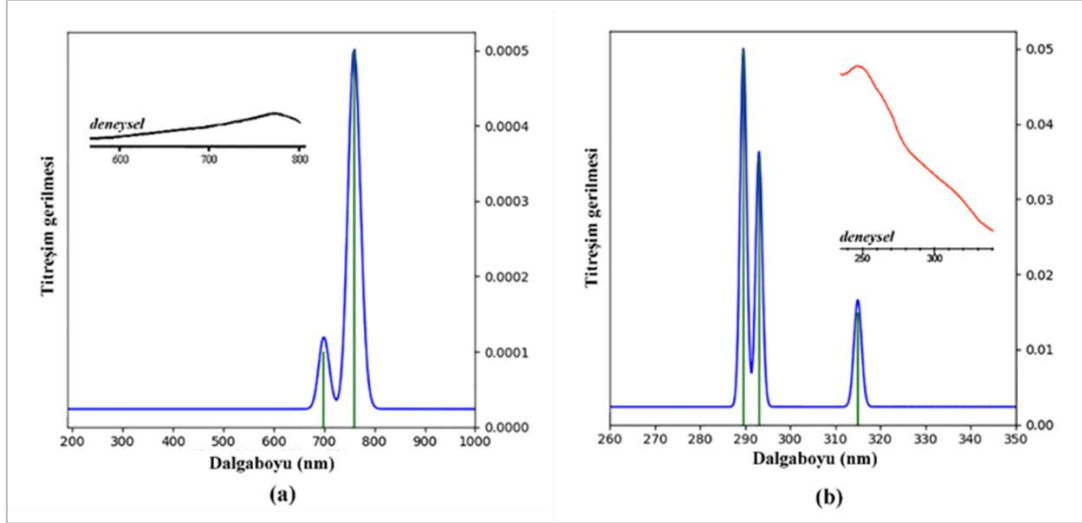
Şekil 6. Optimize Cu(II) katkılı kompleksin elektronik d-d geçişlerinin HOMO-LUMO gösterimi

Tablo 5. Optimize Cu(II) komplekslerinin ve sulfamethazin serbest ligantının elektronik geçişleri

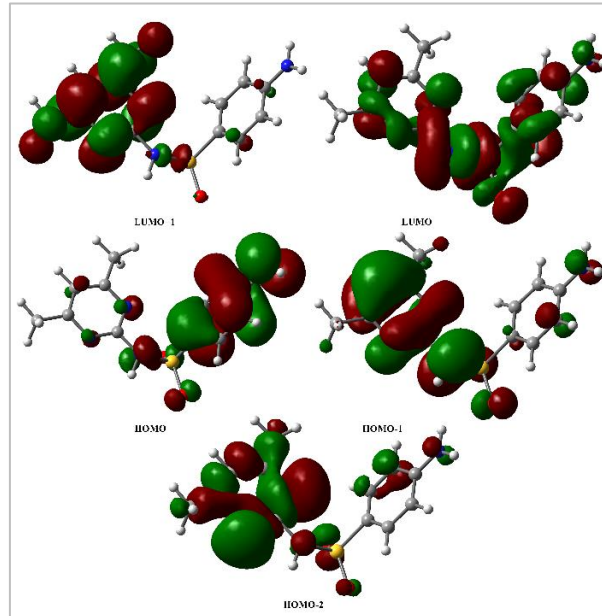
Geçiş Türü		DFT/B3LYP with 6-31G+LANL2DZ				
		λ (nm)	Titreşim gerilmesi (f)	Büyük Katkıları		
Hsmz	ILCT	315	0.0149	H→L (%90)	-	-
		293	0.0355	H-2→L (%38)	H-1→L (%51)	-
		289	0.0499	H-2→L (%30)	H-2→L+1(%26)	H-1→L (%34)
Cu(II)-	d-d	760	0.0005	H-20(B)→L+1(B) (%12)	H-18(B)→L+1(B) (%30)	H(B)→L(B) (%11)
		670	0.0001	H-23(B)→L+1(B) (%13)	H-22(B)→L+1(B) (%16)	H-19(B)→L+1(B) (%28)

ILCT: Inter Ligand Charge Transition (Ligantlar arası yük geçişi) $\pi \rightarrow \pi^*$ and $n \rightarrow \pi^*$

Deneysel değerlerle de karşılaştırıldığında bu geçişlerin d-d geçişleri olduğu söylenebilir (Şekil 7a). Bu absorpsiyon piklerinin konumu, literatür ile karşılaştırıldığında Cu(II) iyon çevresinin bozulmuş oktahedral koordinasyona sahip olduğu söylenebilir [56, 57]. Hsmz ligantının TD-SCF hesaplaması ile elde edilen spektrumunda, elektronik geçişler 315-289 nm dalga boyu aralığında gözlenmiştir (Şekil 7b). Bu dalga boyları $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ (HOMO (H-2, H-1 ve H)' dan LUMO (L ve L+1)' a doğru) geçişlerine karşılık gelir (Şekil 8). Bu geçişe "Ligantlar Arası Yük Geçişi (ILCT)" denir.



Şekil 7. Simule edilmiş (a) Cu(II)-Kompleksinin (b) Hsmz ligandının UV-Vis spektrumu.

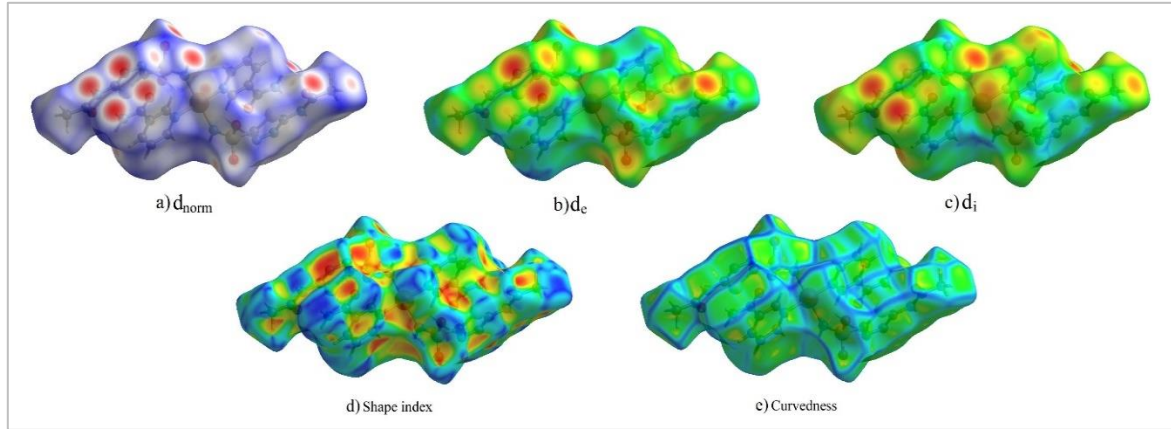


Şekil 8. Optimize Hsmz ligandının $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait HOMO-LUMO gösterimleri.

Hirshfeld Yüzey Analizi

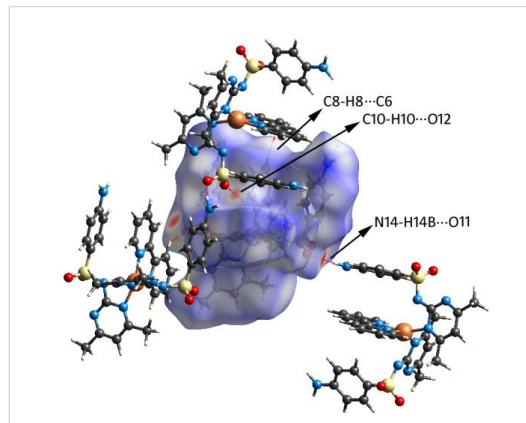
Hirshfeld yüzey analizi, moleküller arası etkileşimleri görselleştirir. Ayrıca moleküller arası etkileşimler hakkında bilgi edinmemizi sağlar. Hedef molekül ile karşılık gelen reseptör arasında moleküller arası etkileşimleri gözlemleyebilmemiz sayesinde biyolojik aktivitelerin anlaşılması açısından çok önemlidir. Ayrıca, iki boyutlu parmak izi analizi atom moleküller arası etkileşimlerinin yüzde katkısını da hesaplamaktadır. Hirshfeld yüzeyi ve iki boyutlu parmak izi grafikleri, X-ışını kristal yapı analizi sonucu elde edilen CIF dosyası kullanılarak Crystal Explorer programı ile hesaplanarak moleküller arası etkileşimlerini görsel olarak ortaya koymaktadır [58-64]. Hirshfeld yüzeyindeki her nokta için, d_i (iç mesafe); Hirshfeld yüzeyinin içindeki en yakın atomunun çekirdeğinden yüzeye olan mesafeyi, d_e (dış mesafe) ise Hirshfeld yüzeyinin dış kısmındaki en yakın atomun çekirdeğinden yüzeye olan mesafeyi

tanımlar [62, 63]. d_{norm} kırmızı, beyaz ve mavi renklerden oluşur. d_{norm} değeri Van der Waals (vdW) yarıçaplarından kısaysa negatif, daha uzunsu pozitifdir. Moleküller arası etkileşimler Van der Waals yarıçaplarının toplamından kısa ise Hirshfeld yüzeyi üzerinde kırmızı bir nokta olarak gösterilir. Ayrıca, Van der Waals yarıçaplarının toplamından daha uzunsu mavi, yakın bir değer ise beyaz renk ile gösterilir [65]. d_e ve d_i kombinasyonuna sahip bir 2D parmak izi grafiği, kristaldeki moleküller arası temasların bir özetini ifade eder. d_{norm} , d_i , d_e , yüzey indeksi ve eğrilik indeksi haritaları Şekil 9’da verilmiştir. d_{norm} , d_i ve d_e yüzeylerinin indeksleri sırasıyla -0.4241 ile 1.6711, 0.8592 ile 2.9827 ve 0.8603 ile 2.8011 arasında elde edilmiştir. Şekil indeksi ve eğrilik indeksi sırasıyla -1&1 ve -4&0.4 arasında gözlemlendi.



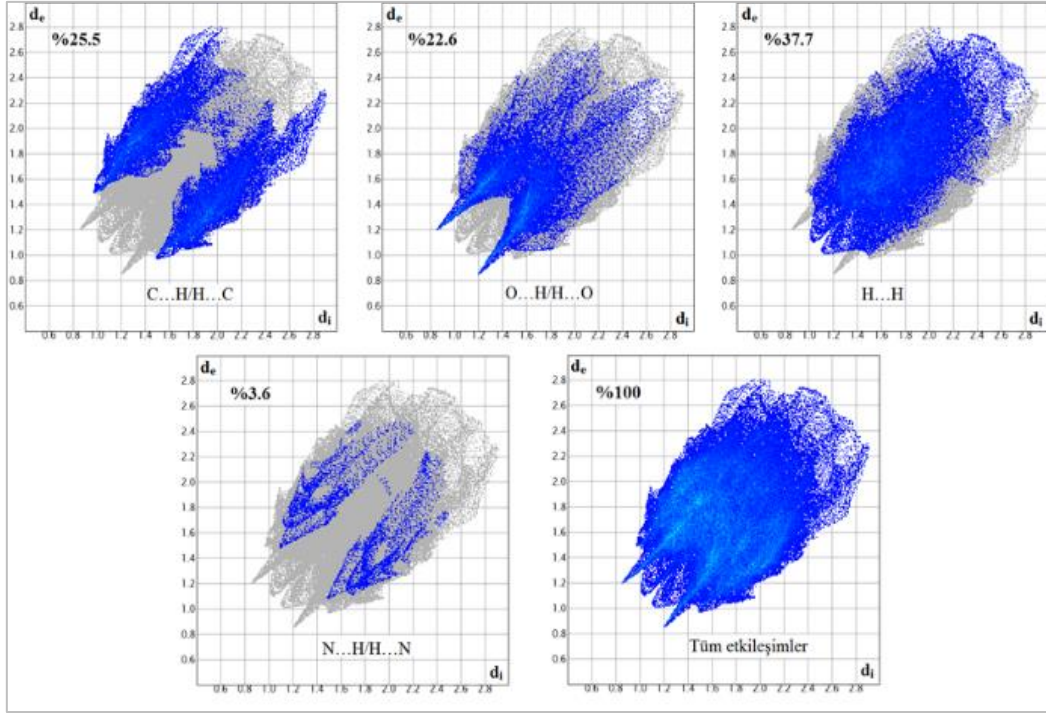
Şekil 9. Hirshfeld yüzeyine ait a) d_{norm} b) d_e c) d_i d) yüzey indeksi e) eğrilik indeksi

Kompleksin d_{norm} yüzeyi üzerinde moleküller arası etkileşimler Şekil 10’da sunulmaktadır. Şekil 10’u incelediğimizde, C8-H8...C6, C10-H10...O12, N14-H14B...O11 verici alıcı etkileşimlerini gösteren kırmızı noktalar belirgindir. Tablo 6’da kompleksin XRD ve Hirshfeld sonuçlarına göre kısa moleküller arası etkileşimleri verilmektedir.



Şekil 10. Moleküle ait d_{norm} yüzeyi üzerinde 3-boyutlu paket yapı görünümü.

2 boyutlu parmak izinin gösterimi Şekil 11’de verilmiştir. Toplam Hirshfeld yüzeyinin katkıları C...H/H...C (%21.6), O...H/H...O (%24.1), N...H/H...N (%7) ve H...H/H...H (%45.6) etkileşimlerine aittir.



Şekil 11. Hirshfeld yüzeyine ait 2-boyutlu parmak izi gösterimi

Tablo 6. Komplekste XRD ve Hirshfeld sonuçlarına göre kısa moleküller arası etkileşimler

Etkileşimler	H...A (XRD) Å	H...A (Hirshfeld) Å
N14—H14B...O11	2.170	2.199
C10-H10...O12	2.418	2.448

Moleküler Kenetleme Çalışması

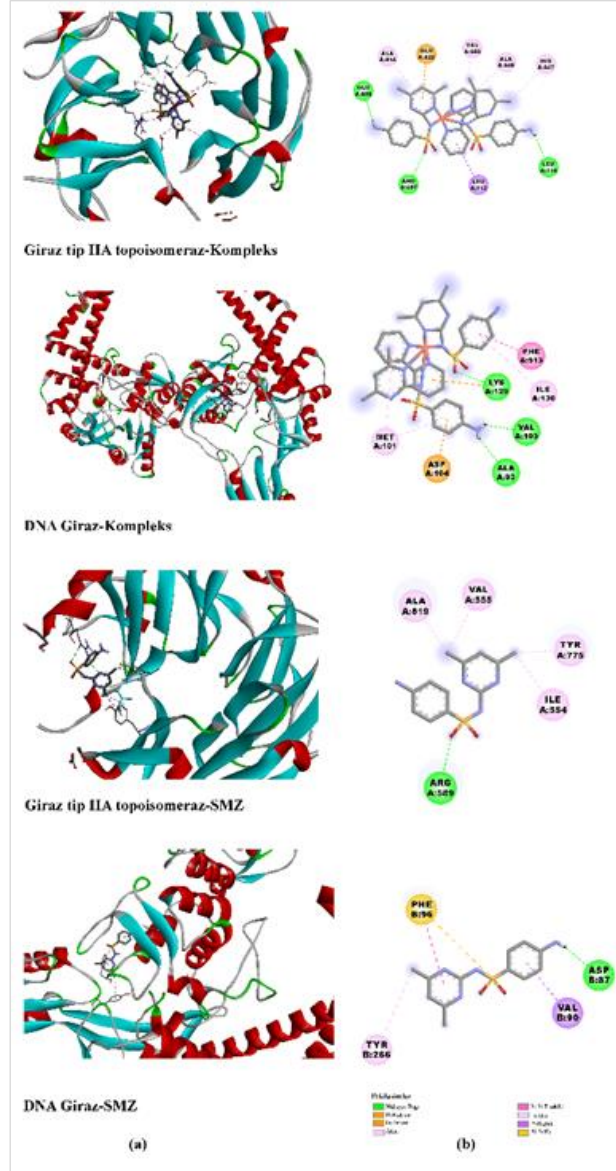
Sulfa grubu içeren antibakteriyel ilaçlar, insanlarda *E. coli* den dolayı oluşan bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde en çok tercih edilen etkili ilaçlardandır. Literatürde yer alan $[Cu(smz)_2(pyridine)_2]$ [66] kompleksinin antibakteriyel çalışması göz önüne alındığında, kompleksin ve Hsmz ligantının *E. coli* üzerinde aktif olduğu anlaşıldı. $[Cu(smz)_2(pyridine)_2]$ [66] çalışmasına benzer olarak $[Cu(smz)_2bipy]$ kompleksinde *E. coli* üzerinde aktif olduğu düşünülerek, PDB’den Giraz tip IIA topoisomerez (PDB: 3UC1) ve DNA giraz A (PDB: 3LPX) enzimleri indirildi. Moleküler kenetleme sonuçları incelendiğinde, bakır kompleksinin, Giraz tip IIA topoisomerez için LEU714, GLU658, ARG607, GLU522, LEU712, ALA609, VAL660, ALA814 ve HIS557 DNA Giraz için ise VAL103, ALA93, LYS198, ASP104, PHE513, MET101 ve ILE130en aktif bölgelerde yer alan kalıntılardır. Tablo 7’ de Hsmz ligantının aktif bölgeleri listelenmiştir. Kompleksin ve ligantın bu enzimler ile hangi bölgelerde ne tür etkileşimler yaptığı Şekil 12’ de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 7. Moleküler kenetleme çalışmasında kompleksin ve sulfamethazin DNA Giraz (3LPX) ve Giraz tip IIA topoisomeraz (3UC1) ile etkileşim detayları

Reseptör	Ligant	Ligant ve reseptörlerin bağlanma bölgeleri	Bağlanma Tipi	Uzaklık (Å)
Giraz tip IIA topoisomeraz (3UC1)	[Cu(smz) ₂ bipy]	smz anyonunun NH ₂ grubu- A:LEU714:O	H-Bağı	2.4086
		smz anyonunun NH ₂ grubu - A:GLU658:OE2	H-Bağı	1.8163
		A:ARG607:HH22 - sulfo grubunun O atomu	H-Bağı	2.9613
		A:GLU522:OE1- smz anyonunun pirimidin pi halkası	Pi-Anyon	3.6532
		A:LEU712:CD1 – bipy ligantının piridin pi halkası	Pi-Sigma	3.8767
		bipy ligantının piridin pi halkası - A:ALA609	Pi-Alkil	5.1970
		bipy ligantının piridin pi halkası - A:VAL660	Pi-Alkil	4.5561
		smz anyonunun pirimidin pi halkası- A:ALA814	Pi-Alkil	4.5742
	A:HIS557 - smz anyonunun metil grubu	Pi-Alkil	4.8885	
	Hsmz	A:ARG589:HE -sulfo grubunun O atomu	H-Bağı	2.7373
		A:ALA819 – pirimidin halkasındaki metil grubu-1	Alkil	4.1864
		pirimidin halkasındaki metil grubu-1 - A:VAL555	Alkil	4.5856
		pirimidin halkasındaki metil grubu-2- A:ILE554	Alkil	4.6857
		A:TYR775 - pirimidin halkasındaki metil grubu-2	Pi-Alkil	4.3065
DNA Giraz (3LPX)	[Cu(smz) ₂ bipy]	smz anyonunun NH ₂ grubu - A:VAL103:O	H-Bağı	2.2820
		smz anyonunun NH ₂ grubu - A:ALA93:O	H-Bağı	2.3598
		A:LYS129:HZ2 - sulfo grubunun O atomu	H-Bağı	2.4124
		A:LYS129:NZ - bipy ligantının piridin pi halkası	Pi-Katyon	3.7028
		A:ASP104:OD1 - smz anyonunun benzen pi halkası	Pi-Anyon	3.3336
		smz anyonunun benzen pi halkası - A:PHE513	Pi-Pi istif	4.9630
		smz anyonunun benzen pi halkası- A:MET101	Pi-Alkil	4.8472
		smz anyonunun benzen pi halkası- A:ILE130	Pi-Alkil	5.4096
	bipy ligantının piridin pi halkası- A:MET101	Pi-Alkil	5.4963	
	Hsmz	NH ₂ grubu - B:ASP87:OD1	H-Bağı	1.9093
		B:VAL90:CG1 - benzen pi halkası	Pi-Sigma	3.8356
		sulfo grubunun S atomu - B:PHE96	Pi-Sulfur	5.7060
		pirimidin pi halkası - B:PHE96	Pi-Pi	4.7768
		B:TYR266 - pirimidin halkasındaki metil grubu	Pi-Alkil	4.8023

Kompleksin ve ligantın her iki enzime bağlanma enerjileri incelendi ve kompleks ile Giraz tip IIA topoisomeraz arasındaki Gibbs enerjisinin diğer etkileşimlere göre en fazla olduğu görülmüştür. Gibbs enerjisine bağlı inhibisyon sabitleri hesaplandı ve 3UC1 ve 3LPX kodlu enzimler için sırasıyla, kompleks için 0.028 μ M ve 0.832 μ M, ligant için 12.250 μ M ve 6.268 μ M olarak hesaplandı (Tablo 8). İnhibisyon sabiti ne kadar küçük olursa, enzim aktivitesini inhibe etmek için daha az ilaca ihtiyaç duyulur [36]. Buna göre kompleks ile Giraz tip IIA topoisomeraz arasındaki etkileşimden hesaplanan inhibisyon sabiti 0.028 μ M olarak en düşük K_i seviyesine yani yüksek afiniteye sahiptir. Günümüzde

antibiyotikler düzensiz ve bilinçsiz kullanımından dolayı antibiyotiklere karşı direnç oluşmaktadır. Özellikle *E. coli*' nin antibakteriyel ilaçlara hızla direnç geliştirdiği bilinmektedir. Moleküler kenetleme çalışmasından elde edilen hesaplamalar sonucunda Cu (II)-kompleksinin ilaç sektöründe sulfo grubu içeren antibiyotiklere alternatif olabileceği söylenebilir.



Şekil 12. Giraz tip IIA topoisomerez (3UC1) ve DNA Giraz (3LPX) ile Cu(II)-kompleksinin ve sulfamethazin ligantının yörelerinin (a) 3D görüntüsü, (b) 2D görüntüsü

Tablo 8. Bahsedilen proteinler ile kompleksin (K) ve sulfamethazin ligantının (L) ΔG_B ve K_i değerleri

Protein ID	Serbest Bağlanma Enerjisi ΔG_B (kcal/mol)	İnhibisyon Sabiti, K_i (μM)
X-3LPX	-8.3	0.832
X-3UC1	-10.3	0.028
L-3LPX	-7.1	6.268
L-3UC1	-6.7	12.250

ADME ve Toksikoloji

ADME, ilacın insanlar üzerinde etki mekanizması ve farmakokinetik özelliklerini inceler. İlaç, düzgün dağılmalı, yavaş metabolize edilmeli ve doğru ve zararsız bir şekilde atılmalıdır. ADME özellikleri zayıfsa, o ilaç muhtemelen başarısız olmuştur [67]. Lipinski' nin [68] beş kuralı, ilaç benzeri özelliklere sahip olup ve olmadığını ayırt etmek için önemlidir [68] Lipinski'nin [68] beş kuralı şu şekildedir;

1. molekül ağırlığı 500g/mol'den az olmalı,
2. LogP değeri 5'ten küçük olmalı,
3. H-bağı alıcı sayısı 10'dan az olmalı,
4. H-bağı verici sayısı 5'ten az olmalıdır
5. Molar refraktivite 40 ile 130 arasında olmalıdır.

Bu kurallardan iki veya daha fazlasına uyan bileşikler yüksek ilaç benzerliğine sahiptir. İkidenden az ise, daha az ilaç benzerliği gösterirler. Her iki bileşik de Lipinski'nin beş kuralına [68] göre değerlendirildiğinde, üç kurala uyarken (2, 3 ve 4), iki kuralına uymaz (1 ve 5). Bileşiğin fizikokimyasal özellikleri, ilaca benzerliği ve farmakokinetik özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.

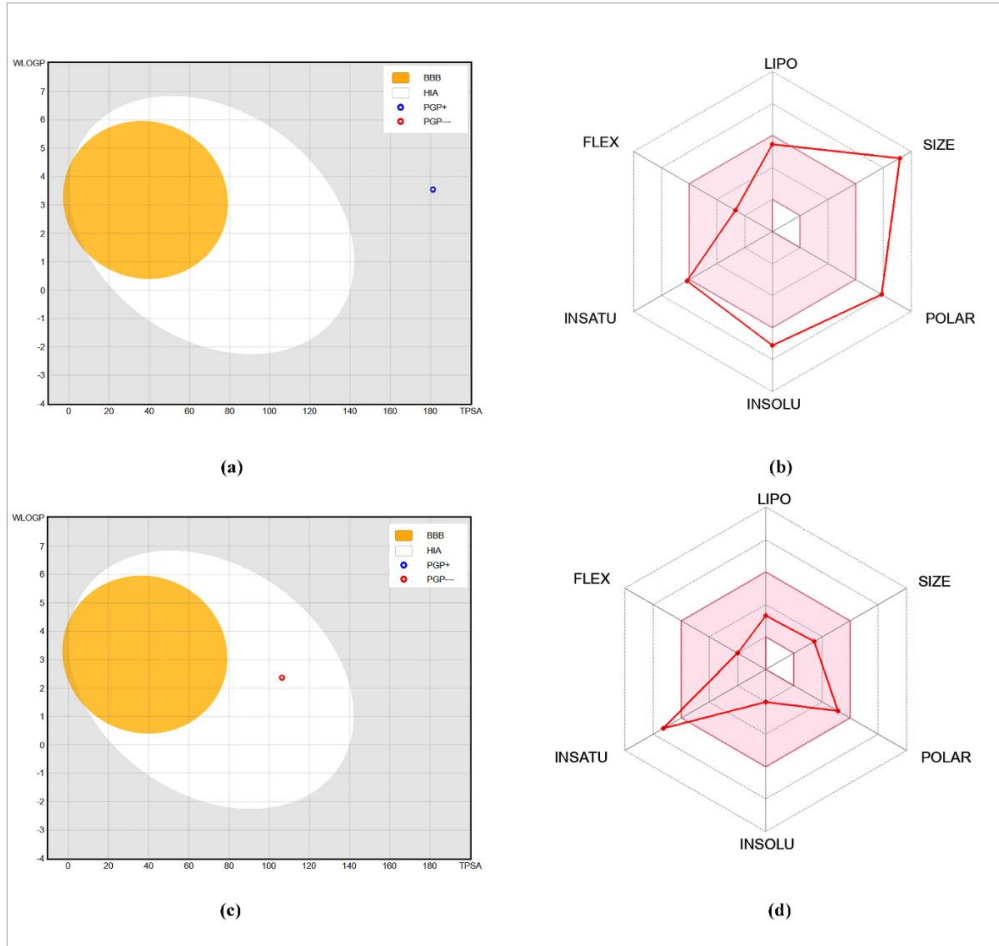
Tablo 9. Bileşiklerin SwissADME tahmini ile fizikokimyasal özellikleri, ilaca benzerliği ve farmakolojik özellikleri

Fizikokimyasal Özellikler	İlaç özellikleri		Farmokinetik Özellikler					
	Kompleks	Hsmz	Kompleks	Hsmz	Kompleks	Hsmz		
MA	778.41	278.33	WLogP	3.55	2.37	GI	Düşük	Yüksek
H-A	8	4	iLOGP	0	1.73	BBB	Hayır	Hayır
H-D	2	2	XLOGP3	3.55	0.28	P-gp substrat	Evet	Hayır
TPSA	181.24	106.35	SA	6.78	2.48	CYP1A2 inhibitör	Hayır	Hayır
Dönebilen bağlar	4	3	ESOL	-7.1	-2.0			
MR	223.38	73.48				CYP2D6 inhibitör	Hayır	Hayır
Kırılma Csp3	0.24	0.17				CYP3A4 inhibitör	Evet	Hayır
N atom	51	19				LogK _p	-8.19	-7.80

MA: Moleküler ağırlık (g/mol); H-A: H-bağı alıcı sayısı; H-D: H-bağı verici sayısı; ESOL: çözünürlük; TPSA: Toplam polar yüzey alanı; MR: Molar kırılma; Natoms: atom sayısı; WLogP, iLOGP, XLOGP3: lipofiliklik; SA: Sentetik Erişilebilirlik; GI: gastrointestinal; BBB: Kan beyin bariyeri; P-gp: P-glikoprotein; CYP1A2: sitokrom P450 ailesi 1 alt aile A üyesi 2 (PDB: 2HI4); CYP2D6: sitokrom P450 ailesi 2 alt aile D üyesi 6 (PDB:5TFT); CYP3A4: sitokrom P450 ailesi 3 alt aile 4 (PDB:4D75), Log K_p: Cilt geçirgenliği (cm/s)

Hem kompleksin hem de ana liganın kan-beyin penetrasyonu (BBB) ve gastrointestinal absorpsiyon (GI) özellikleri BOILED-Egg (The Brain Or Intestinal EstimateD) permeasyon yöntemi ile incelenmiştir. Bu yöntem, ilaç keşfi ve geliştirilmesinde oldukça önemlidir. Bileşiğin BOILED-Egg radarı Şekil 13'a da gösterilmiştir. Sarı bölge, gastrointestinal sistemin yüksek emilimini temsil ederken, beyaz bölge, kan-beyin bariyerine erişilebilirliği temsil eder. Nokta, sarı bölgedeyse bileşik, merkezi sinir sistemine (CNS) ilaç taşınmasında sorun yaşayan kan beyin bariyerini (BBB) geçebilir [69]. Komplekste nokta hem sarı hem de beyaz bölgenin dışında kalmaktadır. Bu nedenle düşük GI

absorpsiyonu gösterir ve önemli BBB geçirgenliği göstermezler. Hsmz ligandında ise nokta beyaz bölgededir (Şekil 13c). Bu da ligandın yüksek GI absorpsiyonu gösterdiğini ve BBB penetrasyonu sergilediğini gösterir. P-gp'nin substratı olma olasılığı daha yüksekse yani belirli bir CYP' nin inhibitörü (Komplekste CYP3A4 inhibitörü ki bu inhibitör ilaçların önemli bir bölümünü metabolize ederler.) ise Tablo 9'daki gibi "evet" olarak yazılır. BOILED-Egg grafiklerindeki mavi ve kırmızı nokta bulunması sırasıyla kompleksin P-gp substratı olduğunu, ligandın ise P-gp substratı olmadığını öngörür.



Şekil 13. Kompleksin (a) BOILED-Egg radarı (b) Radar grafiği; Ligandın (c) BOILED-Egg radarı (d) Radar grafiği (LIPO: Lipofilisite (WLogP), BOYUT: Moleküler Ağırlık (MA), POLAR: Polarite (TPSA), INSOLU: Çözünürlük (LogS), INSATU: Doymamışlık (Fraction Csp3), FLEX: Esneklik (Dönebilen bağlar))

Kompleksin radar grafiği (Şekil 13b), kompleksin doymamışlığı ve lipofilikliği makul sınırlar içinde olmasına rağmen çözünürlüğü, esnekliği, boyutu ve polaritesi sınırların dışında kalmaktadır. Çözünür bir moleküle sahip olmak, kullanım ve formülasyon kolaylığı olmak üzere birçok ilaç geliştirme faaliyetini büyük ölçüde kolaylaştırır. Ayrıca, oral uygulamayı hedefleyen keşif projeleri için çözünürlük, emilimi etkileyen önemli bir özelliktir. Bu nedenle kompleksin oral kullanım için çok uygun olmadığı söylenebilir. Kompleks ve Ligandın WLOGP değerleri sırasıyla 3.55 ve 2.37 olarak bulundu. 5' den küçük olduğu için bu bileşikler lipofilik karaktere sahiptir, bu nedenle hücre zarından kolayca geçebilir ve yağda çözülerek kullanılabilir. $\log K_p$ değeri ne kadar negatif olursa, molekül o kadar az

deri geçirgenliğine sahiptir. Kompleks, cilt yoluyla nispeten ortalama -8.19 cm/s, ligant ise -7.80 cm/s hızında emilebilir. Buna göre kompleks serbest liganda göre daha az deri geçirgenliğine sahiptir. Kompleks ve ligandın TPSA değerleri sırasıyla 181\AA^2 ve 106\AA^2 olarak bulunmuştur. Buna göre her ikisinin de oldukça arzu edilen bir polar yüzey alanına sahip olduğu söylenemez (Şekil 13d). Bu özellikler, kompleksin yan etkileri açısından soruna yol açacağını göstermektedir. CADD aktivitelerinin kilit yönlerinden biri de sentezlenecek ve biyolojik tahlillere veya diğer deneylere sunulacak en umut verici sanal moleküllerin seçimine yardımcı olmaktır. Bu amaçla sentetik erişilebilirlik (SA) faktörü, bu seçim sürecinde dikkate alınmalıdır. SA faktörü 1 (çok kolay) ile 10 (çok zor) arasında değişir. Yüksek SA skoruna sahip moleküllerin sentezlenmesi zordur, oysa düşük SA skor değerlerine sahip moleküllere sentetik olarak kolayca erişilebilir. Zaten tahmin edilebileceği gibi Cu(II) kompleksi büyük bir yapıya sahip olmasından dolayı SA skoru 6.78 olarak bulundu. Sentetik erişilebilirliği serbest liganda (2.48) göre daha zordur. Tüm bunlar göz önüne alındığında sentezlenen Cu(II) kompleksi lipofilikliği açısından uygun olmasına rağmen suda çözünürlük polaritesi, büyüklüğü açısından ilaç olarak çok uygun değildir. Aynı zamanda sentetik açılarından erişilebilirliği düşünüldüğünde öncelik başka ilaçlara verilebilir. Buna rağmen P-gp substratı olduğunu düşünülürse uygun koşullar sağlandığında ilaç olma özelliği hiç yok denilemez. Daha doğru sonuçlar elde etmek için *in vitro* ve *in vivo* deneysel çalışmalarla desteklenebilir. Kompleksin LD50 değeri, ProTox-II sunucusu kullanılarak 1000 mg/kg olarak, Hsmz ligantı ise 5000 olarak bulundu. LD50 değeri ne kadar düşüğe öldürücü değer o kadar yüksektir. Buna göre kompleksin toksisitesi Hsmz' e göre daha fazladır. Kompleks yutulması halinde zararlı olabilecek olan sınıf 4' tedir ($300 < LD50 \leq 2000$). Hsmz ise tam sınırdadır. Yani toksik etkisi varsa da çok az olduğu sınıf 5' e dahildir ($2000 < LD50 \leq 5000$). Hem kompleks hem de Hsmz ligantı hepatotoksosite, mutajenite, immünotoksitesisi, hepatotoksitesisi ve sitotoksitesisi inaktif bulunurken, kanserojenlikher ikisinde de aktif olduğu bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Pro-TOX II ile hesaplanan kompleks ve Hsmz'nin toksisite tahmin değerleri ve sonuçları

Toksosite (olasılık yüzdesi)						
Bileşik	Hepatotoksosite	Kanserojenlik	İmmünotoksosite	Mutajenite	Sitotoksosite	LD ₅₀ (mg/kg)
Kom.	İnaktif (%65)	Aktif (%57)	İnaktif (%97)	İnaktif (%66)	İnaktif (%60)	1000 (%17)
Hsmz	İnaktif (%75)	Aktif (%81)	İnaktif (%99)	İnaktif (%97)	İnaktif (%81)	5000 (%100)

Sonuç

Öztürk ve ark. [35] tarafından tek kristal XRD analizi ile aydınlatılan $[\text{Cu}(\text{smz})_2\text{bipy}]$ kompleksinin DFT hesaplamaları B3LYP/LanL2DZ baz seti kullanılarak, Hsmz ligantı ise B3LYP/6-311G baz seti kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplamalar, gaz fazında, yani moleküller arası etkileşimlerin ihmal edildiği izole bir ortamda gerçekleşir. TD-SCF hesaplamaları sonucunda, elektronik geçişler elde edilmiştir. $550\text{-}750$ nm aralığında görülen bu bantlar d-d geçişlerine atfedilmiştir. Bu geçişler literatür

ile karşılaştırıldığında; Cu (II) iyonunun çevresinin bozulmuş oktahedral koordinasyona sahip olduğunu göstermektedir. Kompleksteki en yüksek negatif yükler Mulliken popülasyon analizi ile hesaplanmış ve bu negatif bölgelerin kimyasal tepkimeye en uygun bölgeler olduğu söylenebilir. Öztürk ve ark. [35] tarafından gerçekleştirilen deneysel çalışma incelendiğinde, bu bölgelerin hidrojen bağı yapan elektrofilik ve nükleofilik bölgeler olduğu görülmüştür. Sınır moleküler orbitalleri (FMOs) incelendiğinde kompleksin Hsmz'e göre daha yüksek reaktivite ve daha yüksek biyolojik aktivite gösterdiği görülmüştür. Hirshfeld analizi ile moleküller arası etkileşimler ve atomların birbiri ile olan etkileşimlerinin % katkısını hesaplanmıştır. Bu katkıların en etkin olanları C••H/H••C (%21.6), O••H/H••O (%24.1) olarak gözlenmiştir. Moleküler modelleme çalışmasında, kompleksin Giraz Tip IIA Topoizomeraz proteini ile skoru oldukça yüksek bulunmuştur. Buna bağlı olarak inhibisyon sabiti oldukça küçüktür. Yani Hsmz' e göre çok daha az verilen bir ilaç ile etkisi daha yüksek olacaktır. Buna bağlı olarak yapılan ADME çalışmasında Cu(II)-kompleksinin P-gp substratı olduğu görülmüş, aynı zamanda hali hazırda kanser tedavisinde kullanılan Hsmz ligandı gibi kompleksin de kansere karşı aktif olduğu ancak toksikolojik açıdan daha çok toksik olduğu tespit edilmiştir.

Teşekkür -

Fon/Finansman bilgileri - Herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

Etik Kurul Onayı ve İzinler Çalışma, etik kurul izni veya herhangi bir özel izin gerektirmemektedir

Çıkar çatışmaları/Çatışan çıkarlar- Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Yazarların Katkısı- Yazarlar çalışmaya eşit oranda katkı sağlamıştır.

Kaynaklar

- [1] Tekeli, Y., Lolak, N., Sonmez, G. D., Tekeli, T. & Akocak, S. (2022). Antibacterial, antioxidant and DNA cleavage activity evaluation of substituted phenylureido sulfaguanidine and sulfamethazine derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 56(3), 345-349. <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02654-7>
- [2] Scozzafava, A., Owa, T., Mastrolorenzo, A. & Supuran, C. T. (2003). Anticancer and antiviral sulfonamides. *Current Medicinal Chemistry*, 10(11), 925-953. <https://doi.org/10.2174/0929867033457647>
- [3] Mansour, A. M., Abdel-Ghani, N. T. & Ragab, M. S. (2020). DNA/bovine serum albumin binding and cytotoxicity of transition metal ternary complexes based on sulfamethazine and bromazepam drugs. *Applied Organometallic Chemistry*, 34(12), e5995. <https://doi.org/10.1002/aoc.5995>
- [4] Timerbaev, A. R., Hartinger, C. G., Aleksenko, S. S. & Keppler, B. K. (2006). Interactions of antitumor metallodrugs with serum proteins: advances in characterization using modern analytical methodology. *Chemical Reviews*, 106(6), 2224-2248. <https://doi.org/10.1021/cr040704h>
- [5] Baenziger, N. & Struss, A. W. (1976). Crystal structure of 2-sulfanilamidopyrimidinesilver (I). *Inorganic Chemistry*, 15(8), 1807-1809.

- [6] Cook, D. S. & Turner, M. F. (1975). Crystal and molecular structure of silver sulphadiazine (N 1-pyrimidin-2-ylsulphanilamide). *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (10), 1021-1025. <https://doi.org/10.1021/ic50162a014>
- [7] Baenziger, N., Modak, S. & Fox, C. (1983). Diamminebis (2-sulfanilamidopyrimidinato) zinc (II), [Zn (C₁₀H₉N₄O₂S) 2 (NH₃) 2]. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 39(12), 1620-1623. <https://doi.org/10.1107/S0108270183009506>
- [8] Ferrer, S., Borrás, J. & Garcia-España, E. (1990). Complex formation equilibria between the acetazolamide ((5-acetamido-1, 3, 4-thiadiazole)-2-sulphonamide), a potent inhibitor of carbonicanhydrase, and Zn (II), Co (II), Ni (II) and Cu (II) in aqueous and ethanol-aqueous solutions. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 39(4), 297-306. [https://doi.org/10.1016/0162-0134\(90\)80028-V](https://doi.org/10.1016/0162-0134(90)80028-V)
- [9] Supuran, C. T., Mincione, F., Scozzafava, A., Briganti, F., Mincione, G. & Ilies, M. A. (1998). Carbonic anhydrase inhibitors—part 52. Metal complexes of heterocyclic sulfonamides: a new class of strong topical intraocular pressure-lowering agents in rabbits. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 33(4), 247-254. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(98\)80059-7](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(98)80059-7)
- [10] Scozzafava, A., Menabuoni, L., Mincione, F., Briganti, F., Mincione, G. & Supuran, C. T. (1999). Carbonic anhydrase inhibitors. Synthesis of water-soluble, topically effective, intraocular pressure-lowering aromatic/heterocyclic sulfonamides containing cationic or anionic moieties: is the tail more important than the ring? *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(14), 2641-2650. <https://doi.org/10.1021/jm9900523>
- [11] Öztürk, F., Aycan, T. & Özdemir, N. (2019). Cu (II)-sulfamethazine complex with N-(2-hydroxyethyl)-ethylenediamine: synthesis, spectroscopic, structural characterization and antimicrobial activity. *Journal of Coordination Chemistry*, 72(19-21), 3359-3370. <https://doi.org/10.1080/00958972.2019.1692201>
- [12] Barboiu, M., Cimpoesu, M., Guran, C. & Supuran, C. T. (1996). 1, 3, 4-Thiadiazole derivatives. part 91. synthesis and biological activity of metal complexes of 5-(2-aminoethyl)-2-amino-1, 3, 4-thiadiazole. *Metal-Based Drugs*, 3(5), 227-232.
- [13] Briganti, F., Scozzafava, A. & Supuran, C. (1997). Sulfonylamido derivatives of aminoglutethimide and their copper (II) complexes: a novel class of antifungal compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 32(11), 901-910. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(97\)82776-6](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(97)82776-6)
- [14] Tiwari, R., Haridas, M. & Singh, T. (1984). Structure of 4-amino-N-(4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) benzenesulphonamide (sulfadimidine), C₁₂H₁₄N₄O₂S. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 40(4), 655-657. <https://doi.org/10.1107/S0108270184005229>
- [15] Giuseppetti, G., Tadini, C. & Bettinetti, G. (1994). 1: 1 Molecular complex of trimethoprim and sulfametrole. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 50(8), 1289-1291. <https://doi.org/10.1107/S0108270193013253>
- [16] Koyanagi, N., Nagasu, T., Fujita, F., Watanabe, T., Tsukahara, K., Funahashi, Y., Fujita, M., Taguchi, T., Yoshino, H. & Kitoh, K. (1994). In vivo tumor growth inhibition produced by a novel sulfonamide, E7010, against rodent and human tumors. *Cancer Research*, 54(7), 1702-1706.
- [17] Mansour, A. M. (2013). Molecular structure and spectroscopic properties of novel manganese (II) complex with sulfamethazine drug. *Journal of Molecular Structure*, 1035, 114-123. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.09.048>

- [18] Öztürk, F., *Sulfonamid türevlerinin metal komplekslerinin sentezi, yapı analizi, spektroskopik ve elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesi / Synthesis, structural, spectroscopic and electrochemical investigation of metal complexes of sulfonamide derivatives*, Physics, [Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs University], 2015, p. 78.
- [19] Frisch, M., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B. & Petersson, G. e. (2014). Gaussian~ 09 Revision D. 01.
- [20] Dennington II, R., Keith, T. & Millam, J. (2009). GaussView 5.0, Wallingford, CT.
- [21] Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648-5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- [22] Lee, C., Yang, W. & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37(2), 785-789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
- [23] Chiodo, S., Russo, N. & Sicilia, E. (2006). LANL2DZ basis sets recontracted in the framework of density functional theory. *The Journal of Chemical Physics*, 125(10), 104107. <https://doi.org/10.1063/1.2345197>. 10.1063/1.2345197
- [24] Check, C. E., Faust, T. O., Bailey, J. M., Wright, B. J., Gilbert, T. M. & Sunderlin, L. S. (2001). Addition of polarization and diffuse functions to the LANL2DZ basis set for p-block elements. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(34), 8111-8116. <https://doi.org/10.1021/jp0119451>
- [25] Frisch, M. J., Pople, J. A. & Binkley, J. S. (1984). Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets. *The Journal of Chemical Physics*, 80(7), 3265-3269. <https://doi.org/10.1063/1.447079>.
- [26] O'boyle, N. M., Tenderholt, A. L. & Langner, K. M. (2008). CcLib: a library for package-independent computational chemistry algorithms. *Journal of Computational Chemistry*, 29(5), 839-845. <https://doi.org/10.1002/jcc.20823>
- [27] Turner, M., McKinnon, J., Wolff, S., Grimwood, D., Spackman, P., Jayatilaka, D. & Spackman, M. (2017). CrystalExplorer17, The University of Western Australia Perth, WA, Australia.
- [28] Trott, O. & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- [29] BIOVIA, D. S. (2015). BIOVIA Discovery Studio Visualizer, v16. 1.0. 15350, San Diego: Dassault Systemes.
- [30] Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
- [31] Norinder, U. & Bergström, C. A. (2006). Prediction of ADMET properties. *ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery*, 1(9), 920-937. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200600155>
- [32] Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K. & Preissner, R. (2018). ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 46(W1), W257-W263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>

- [33] Banerjee, P., Dehnbostel, F. O. & Preissner, R. (2018). Prediction is a balancing act: importance of sampling methods to balance sensitivity and specificity of predictive models based on imbalanced chemical data sets. *Frontiers in Chemistry*, 6. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00362>.
- [34] Drwal, M. N., Banerjee, P., Dunkel, M., Wettig, M. R. & Preissner, R. (2014). ProTox: a web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity. *Nucleic Acids Research*, 42(W1), W53-W58. <https://doi.org/10.1093/nar/gku401>
- [35] Öztürk, F., Bulut, I. & Bulut, A. (2015). Structural, spectroscopic, magnetic and electrochemical studies of monomer N-substituted-sulfanilamide copper (II) complex with 2, 2'-bipyridine. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 138, 891-899. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.10.065>
- [36] Öztürk, F. & Aycan, T. (2021). Çinko (II)–Sulfatiazol-Dietilentriamin Kompleksinin hesaplamalı kimya yöntemi ile spektroskopik özelliklerinin incelenmesi: Moleküler modelleme çalışması. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 21(1), 65-83. <https://doi.org/10.35414/akufemubid.823025>
- [37] İnkaya, E., Günnaz, S., Özdemir, N., Dayan, O., Dinçer, M. & Çetinkaya, B. (2013). Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure and DFT studies on 2,6-bis(1-benzyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyridine. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 103, 255-263. doi:<https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.11.039>
- [38] Parr, R. G. & Yang, W. (1984). Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *Journal of the American Chemical Society*, 106(14), 4049-4050. <https://doi.org/10.1021/ja00326a036>
- [39] Parr, R. G., Donnelly, R. A., Levy, M. & Palke, W. E. (1978). Electronegativity: the density functional viewpoint. *The Journal of Chemical Physics*, 68(8), 3801-3807. <https://doi.org/10.1063/1.436185>
- [40] Parr, R. G. & Pearson, R. G. (1983). Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, 105(26), 7512-7516.
- [41] Srivastava, H., Pasha, F. & Singh, P. (2005). Atomic softness-based QSAR study of testosterone. *International Journal of Quantum Chemistry*, 103(3), 237-245. <https://doi.org/10.1063/1.436185>
- [42] Parr, R. G., Szentpály, L. v. & Liu, S. (1999). Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922-1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>
- [43] Chattaraj, P. K., Maiti, B. & Sarkar, U. (2003). Philicity: a unified treatment of chemical reactivity and selectivity. *The Journal of Physical Chemistry A*, 107(25), 4973-4975. <https://doi.org/10.1021/jp034707u>
- [44] Cakmak, S., Aycan, T., Yakan, H., Veyisoglu, A., Tanak, H. & Evecen, M. (2023). Preparation, spectroscopic, X-ray crystallographic, DFT, antimicrobial and ADMET studies of N-[(4-fluorophenyl) sulfanyl]phthalimide. *Acta Crystallographica Section C*, 79(6), 249-256. <https://doi.org/10.1107/S2053229623003418>
- [45] Temel, E., Alaşalvar, C., Eserci, H. & Açar, E. (2017). Experimental (X-ray, IR and UV–vis.) and DFT studies on cocrystallization of two tautomers of a novel Schiff base compound. *Journal of Molecular Structure*, 1128, 5-12. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.08.038>

- [46] Xavier, R. J. & Dinesh, P. (2014). Spectroscopic (FTIR, FT-Raman, ¹³C and ¹H NMR) investigation, molecular electrostatic potential, polarizability and first-order hyperpolarizability, FMO and NBO analysis of 1-methyl-2-imidazoethiol. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 118, 999-1011. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.09.120>
- [47] Arshad, M. N., Asiri, A. M., Alamry, K. A., Mahmood, T., Gilani, M. A., Ayub, K. & Birinji, A. S. (2015). Synthesis, crystal structure, spectroscopic and density functional theory (DFT) study of N-[3-anthracen-9-yl-1-(4-bromo-phenyl)-allylidene]-N-benzenesulfonohydrazine. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 142, 364-374. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.01.101>
- [48] Saka, E. T., Uzun, S. & Çağlar, Y. (2016). Synthesis, structural characterization, catalytic activity on aerobic oxidation of novel Co (II) and Fe (II) phthalocyanines and computational studies of 4-[2-(2, 3-dichlorophenoxy) ethoxy] phthalonitrile. *Journal of Organometallic Chemistry*, 810, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.jorgchem.2016.03.005>
- [49] Dani, R., Bharty, M., Kushawaha, S., Prakash, O., Singh, R. K. & Singh, N. (2013). Ni (II), Cu (II) and Zn (II) complexes of (Z)-N'(1, 3, 4-thiadiazol-2-yl) acetimidate: Synthesis, spectral, solid state electrical conductivity, X-ray diffraction and DFT study. *Polyhedron*, 65, 31-41. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2013.08.015>
- [50] Luque, F. J., López, J. M. & Orozco, M. (2000). Perspective on "Electrostatic interactions of a solute with a continuum. A direct utilization of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects". *Theoretical Chemistry Accounts*, 103(3-4), 343-345. <https://doi.org/10.1007/s002149900013>
- [51] Ersanlı, C. C. (2017). Synthesis, X-ray and Quantum Chemical Characterizations Studies on (E)-2-Bromo-4-chloro-6-[(4-chloro-2, 5-dimethoxyphenylimino) methyl] phenol Compound. *Gazi University Journal of Science*, 30(4), 531-543.
- [52] Öztürk, F., Bulut, İ., Bekiroğlu, Y. & Bulut, A. (2016). Spectroscopic, structural, electrochemical and antimicrobial studies of Cu (II)-sulfathiazole complex with diethylenetriamine ligand. *Polyhedron*, 119, 420-428. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2016.07.019>
- [53] Al-Dawood, A. Y., El-Metwaly, N. M. & El-Ghamry, H. A. (2016). Molecular docking and DFT studies on some nano-meter binuclear complexes derived from hydrazine-carbothioamide ligand, synthesis, thermal, kinetic and spectral characterization. *Journal of Molecular Liquids*, 220, 311-323. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.04.079>
- [54] Aycan, T., Hekzaakua-bis(sulfat) içeren nikotinamitli kobalt(II) ve çinko(II) koordinasyon bileşikleri: sentezlenmesi, yapısal, spektroskopik ve termal özelliklerinin incelenmesi, in: C.C. Ersanlı, E. Tezel Ersanlı, C. Başlak (Eds.), *Geleceğin Dünyasında Bilimsel ve Mesleki Çalışmalar 2020/ Fen Bilimleri I*, Ekin Basım Yayın Dağıtım, Bursa, 2020, pp. 94-111.
- [55] Ranjith, P. K., Mary, Y. S., Panicker, C. Y., Anto, P. L., Armaković, S., Armaković, S. J., Musiol, R., Jampilek, J. & Van Alsenoy, C. (2017). New quinolone derivative: Spectroscopic characterization and reactivity study by DFT and MD approaches. *Journal of Molecular Structure*, 1135, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.01.045>
- [56] Kalarani, R., Sankarganesh, M., Kumar, G. V. & Kalanithi, M. (2020). Synthesis, spectral, DFT calculation, sensor, antimicrobial and DNA binding studies of Co (II), Cu (II) and Zn (II) metal complexes with 2-amino benzimidazole Schiff base. *Journal of Molecular Structure*, 1206, 127725. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127725>

- [57] Tabbi, G., Giuffrida, A. & Bonomo, R. P. (2013). Determination of formal redox potentials in aqueous solution of copper (II) complexes with ligands having nitrogen and oxygen donor atoms and comparison with their EPR and UV–Vis spectral features. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 128, 137-145. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.07.035>
- [58] Spackman, M. A. & Jayatilaka, D. (2009). Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*, 11(1), 19-32. <https://doi.org/10.1039/B818330A>
- [59] Hirshfeld, F. (1977). Synthesis, crystal structure, and hirshfeld surface analysis of a new mixed ligand copper (II) complex. *Theoretical Chemistry Accounts*, 44, 129-138. <https://doi.org/10.17344/acsi.2015.2024>
- [60] Clausen, H. F., Chevallier, M. S., Spackman, M. A. & Iversen, B. B. (2010). Three new co-crystals of hydroquinone: crystal structures and Hirshfeld surface analysis of intermolecular interactions. *New Journal of Chemistry*, 34(2), 193-199. <https://doi.org/10.1039/B9NJ00463G>
- [61] Rohl, A. L., Moret, M., Kaminsky, W., Claborn, K., McKinnon, J. J. & Kahr, B. (2008). Hirshfeld surfaces identify inadequacies in computations of intermolecular interactions in crystals: pentamorphic 1, 8-dihydroxyanthraquinone. *Crystal Growth and Design*, 8(12), 4517-4525. <https://doi.org/10.1021/cg8005212>
- [62] Spackman, M. A. & McKinnon, J. J. (2002). Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm*, 4(66), 378-392. <https://doi.org/10.1021/cg8005212>
- [63] Parkin, A., Barr, G., Dong, W., Gilmore, C. J., Jayatilaka, D., McKinnon, J. J., Spackman, M. A. & Wilson, C. C. (2007). Comparing entire crystal structures: structural genetic fingerprinting. *CrystEngComm*, 9(8), 648-652. <https://doi.org/10.1039/B704177B>
- [64] Wolff, S., Grimwood, D., McKinnon, J., Turner, M., Jayatilaka, D. & Spackman, M. (2012). Crystal explorer, University of Western Australia Crawley, Australia.
- [65] Samanta, T., Dey, L., Dinda, J., Chattopadhyay, S. & Seth, S. (2014). Structural characterization and Hirshfeld surface analysis of a CoII complex with imidazo [1, 2-a] pyridine. *Journal of Molecular Structure*, 1068, 58-70. <https://doi.org/10.1107/S2056989018003857>
- [66] Tailor, S. M. & Patel, U. H. (2015). Synthesis, spectroscopic characterization, antimicrobial activity and crystal structure of silver and copper complexes of sulfamethazine. *Journal of Coordination Chemistry*, 68(13), 2192-2207. <https://doi.org/10.1080/00958972.2015.1055258>
- [67] Hodgson, J. (2001). ADMET—turning chemicals into drugs. *Nature Biotechnology*, 19(8), 722-726. <https://doi.org/10.1080/00958972.2015.1055258>
- [68] Lipiński, E. (2001). Semitic languages: outline of a comparative grammar, Peeters Publishers.
- [69] İslamoğlu, F. & Hacifazlıoğlu, E. (2022). Investigation of the usability of some triazole derivative compounds as drug active ingredients by ADME and molecular docking properties. *Moroccan Journal of Chemistry*, 10(3). <https://doi.org/10.48317/IMIST.PRSM/morjchem-v10i3.30855>