

Araştırma Makalesi / Research Article

**Sülfametyazol-2,2'-Bipiridin Tuzunun Yapısal ve Spektral İncelenmesi:
Deneysel ve Moleküler Modelleme Çalışması**

Filiz ÖZTÜRK^{1*}, Tuğba AYCAN², Ahmet Hilmi ÇON³

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

²Sinop Üniversitesi, Fizik Bölümü, Samsun

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Samsun

(ORCID: 0000-0002-0493-0446) (ORCID: 0000-0002-5313-7807) (ORCID: 0000-0002-1225-0133)

Öz

Bu çalışmada sülfametyazol-2,2'-bipiridin tuzunun sentezi, spektroskopik özellikleri (IR, UV-Vis ve termal) açıklanmaktadır. Birim hücrenin asimetric biriminde, bir sülfametyazol, bir 2,2'-bipiridin içermektedir. Karakterizasyon için tek kristal X-ışını kırınımı tekniği kullanılmıştır. 296 K' de tek kristal X-ışını kırınımı sonucuna göre P2₁/n monoklinik uzay grubunda a = 8.658 (3) Å, b = 24.686 (6) Å, c = 9.927 (4) Å, α = 90°, β = 103.61 (3)°, γ = 90° ve Z = 4 olarak kristallendiği görülmüştür. Molekülün FT-IR ve UV-Vis spektroskopileri teorik ve deneysel olarak karşılaştırılmıştır. Teorik hesaplamalar ve optimize edilmiş geometrik parametrelerin tümü, yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT), B3LYP hibrit yöntemi 6-31G (d,p) baz seti kullanılarak hesaplanmıştır. TGA ile termal özellikler incelenmiştir. Kompleksin *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* ve *Aspergillus flavus*'a karşı antimikrobiyal çalışmaları yapılmıştır. Optimize edilmiş kompleks, 5J9B, 5BMM, 5HTG, 1ZUV, 4F0V ve 4YNU'ya yerleştirilerek biyolojik aktivitesi teorik olarak incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Sülfametyazol, X-ışını kristal yapısı, Spektral Analiz, Modelleme çalışmaları, Antibakteriyel özellik.

**Investigation of structural and spectral of Sulfamethiazole-2,2'-Bipyridine
Salt: Experimental and molecular modeling study**

Abstract

The present study describes the synthesis, spectroscopic properties of 2,2'-Bipyridine Salt of Sulfamethiazole. The asymmetrical part of the unit cell contains one sulfamethiazole, one 2,2'-Bipyridine. The techniques used for the characterization have been single crystal X-ray diffraction. The single crystal X-ray diffraction analysis at 296 K crystallizes in the monoclinic space group P2₁/n with a = 8.658(3) Å, b = 24.686(6) Å, c = 9.927(7) Å, α = 90°, β = 103.61 (3)°, γ = 90° and Z = 4. FT-IR and UV-Vis spectroscopies of the molecule were compared theoretically and experimentally. All of theoretical calculations and optimized geometric parameters have been calculated by using density functional theory (DFT) with hybrid method B3LYP by 6-31G(d,p) basis set. Thermal properties have been investigated with TGA. The antimicrobial study was performed against *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* and *Aspergillus flavus*. The optimized complex is docked to the 5J9B, 5BMM, 5HTG, 1ZUV, 4F0V and 4YNU and the biological activity was also investigated theoretically.

Keywords: Sulfamethiazole, X-ray crystal structure, Spectral Analysis, Modelling Studies, Antibacterial property.

1. Giriş

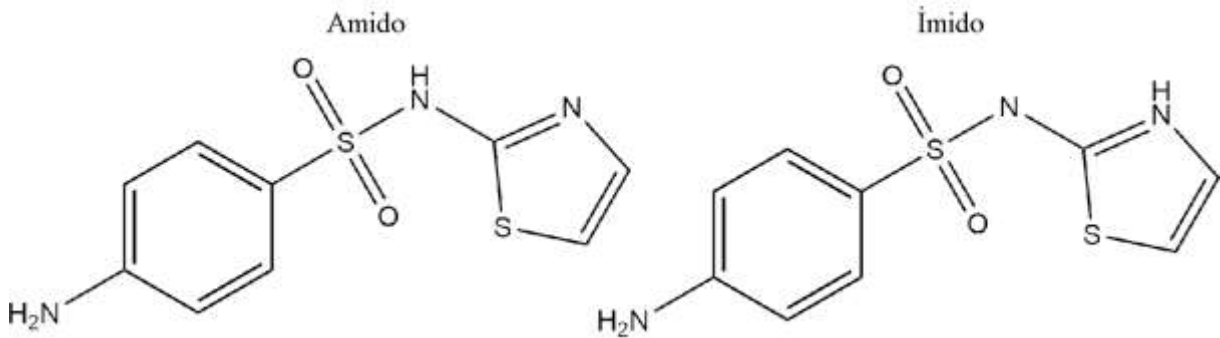
Sülfonilamid ve sülfonamid türevlerine sahip gruplar yapısal olarak –SO₂NH– kısmında değişiklik oluşturulmadan farklı fonksiyonel grupların değişimi yoluyla çok çeşitli farmakolojik aktiviteler

*Sorumlu yazar: filiz.ozturk@omu.edu.tr

Geliş Tarihi: 25.07.2019, Kabul Tarihi: 22.03.2020

sergileyebildiği bilinmektedir [1, 2]. Farmakolojik etkinliklerinden dolayı ise tedavi amaçlı olarak kullanılan önemli bir ilaç sınıfı olmaya devam etmektedir. Antibakteriyel sülfonamidler [3], diğer ilaçlar ile birlikte veya tek başlarına kemoterapide kullanılmaktadır [4]. Çinko enzim karbonik anhidrazı (CA, EC 4.2.1.1) inhibe eden sülfonamidler diüretik, antiglokoma veya antiepileptik gibi birçok uygulamaya sahip olmaları nedeniyle, sülfonamidler tedavi sürecinde önemli bir rol oynamaya devam etmektedir [5-7].

Sülfametyazol [4-amino-N-(5-metil-1,3,4-tiazol-2-yl) benzensülfonamid; Hsmtz], sülfonamid grubu ilaçların arasında en önemlilerinden biridir. Fonksiyonel dispepsi hastalarında, gastrik boşalmanın değerlendirilmesinde kontrast madde içeren kapsüller olarak kullanılmıştır [8]. Sülfonamid grubuna bağlı sübstitüentin bazik bir grup içerdiği sülfonamidler tautomerizm gösterebilir [9]. Protonun sülfonamid azot atomuna bağlı olduğunda tautomer, amino veya amido tautomeri olarak adlandırılırken, protonun tiyazol halkasına bağlı olduğunda tautomer, imino veya imido tautomeri olarak adlandırılır (Şekil 1) [10].



Şekil 1. 4-amino-N-(5-metil-1,3,4-tiazol-2-yl)sulfanilamid (sülfametyazol)

Sülfonamid grubu ilaç molekülündeki kuvvetli hidrojen bağlanma işlevleri (iki donör: amin NH₂ ve imin NH; beş alıcı: iki sülfonil O atomu, tiyazolidin N ve S ve imidin N), konformer ortaklarla birlikte ko-kristaller oluşturma kabiliyetine sahiptir. İlaçların biyofarmasötik özelliklerinin birlikte kristalleştirme ile geliştirilebileceği bildirilmiştir [11]. Farmasötik kristallerin daha düşük çözünme hızına sahip olması kristalin biyolojik açıdan etkinliğini artırır. Sülfonamid grubu ilaçlar, molekülündeki hidrojen bağlanan grupların varlığından dolayı ko-kristal formunda kristalleşmiştir.

Çalışmada ilk olarak sülfametyazolün (Hsmtz), 2,2'-bipiridin (bipy) ile sentezlenmiştir. Elde edilen tuz kristallerin yapısal (XRD) ve spektral (IR ve UV-Vis) analizleri yapılmıştır. 6-31G(d,p) Baz seti kullanılarak B3LYP Hibrit metodu ile DFT kullanılarak geometrik parametreler optimize edilerek, teorik hesaplaması yapılmıştır. TG, DTG ve TGA eğrileri incelenerek termik analiz sonuçları elde edilmiştir. Antibakteriyel çalışmada ise ko-kristalin *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri ile *Candida albicans* ve *Aspergillus flavus* mantarlarına karşı etkisi incelenmiştir. Buna ilaveten optimize edilen kompleks Protein Data Bank'tan (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>) alınan 5J9B, 1ZUV, 5BMM, 4F0V, 5HTG ve 4YNU ID kodlu proteinlere yerleştirilmiştir. Proteinin aktif bölgeleri ile kompleks hidrojen bağları ve zayıf etkileşimler yaparak, biyolojik aktivitesi teorik olarak incelenmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Kompleksin Hazırlanması

Sülfametyazolün (2 mmol, 0.506g) sulu-metanol çözeltisi (20 mL) NaOH ile nötrleştirildi. 2,2'-bipiridin (2 mmol, 20 mL) metanol çözeltisi karıştırılarak bu bileşiklerin sulu-metanol çözeltilerine ilave edildi ve son çözelti oda sıcaklığında bekletildi. Yaklaşık dört hafta sonra, renksiz, iyi şekillendirilmiş tek kristaller elde edildi. X-ışını difraksiyon çalışmaları için uygun ölçülerde iyi geliştirilmiş tek kristaller seçildi. Elementel analiz sonuçları; C₂₂H₃₅CuN₉O₇S₄; Hesaplanan: C, %53,50; H, %4,25; N, %19,70; S, %15,03. Bulunan: C, %58,07; H, %5,07; N, %17,84; S, %11,50.

2.2. Genel Metotlar

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, merkez laboratuvarında element analizleri (C, H, N, S) yapılmıştır. IR spektrumu, Bruker Vertex 80V FT-IR spektrometresi ile kaydedilmiştir. Örnekler KBr tekniği kullanılarak hazırlanmıştır. TG eğrisi, HITACHI-SII 7300 termal analizör ile azot atmosferinde 10 K min⁻¹'lik bir ısıtma hızında ve platin kaplar kullanılarak 25-1000 °C'lik bir sıcaklık aralığında kaydedilmiştir. Oda sıcaklığında, DMF ve etanol (%50+%50) çözeltilisindeki UV-Görünür spektrumu 190 ila 800 nm arasında Evolution 220 UV-Vis spektrometresi ile kaydedilmiştir.

2.3. X-ışını Kristalografisi

Uygun tek kristal, bir cam fibere monte edilmiştir ve veri toplama, MoK_α radyasyonu ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) kullanılarak bir STOE IPDS(II) görüntü plakası dedektörü üzerinde gerçekleştirilmiştir. Veri toplama: Stoe X-AREA, hücre iyileştirme: Stoe X-AREA ve veri azaltma: Stoe X-RED kullanılmıştır [12]. Yapı, SIR-97 [13] kullanılarak doğrudan yöntemlerle çözüldü ve anizotropik yer değiştirme parametreleri, hidrojen olmayan atomlara, F²' ye bağlı olarak tam matrisli en küçük kareler arıtımı SHELXL-2016 [14] kullanılarak uygulanmıştır. Kristal yapının detayları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Kompleksin kristal veri, veri toplama ve yapı arıtım parametreleri.

Formül	C ₁₉ H ₁₈ N ₆ O ₂ S ₂
Moleküler ağırlığı (g.mol ⁻¹)	426.51
Kristal sistem	Monoklinik
Uzay grubu	P2 ₁ /n
Kristal rengi	Yeşil
Kristal boyutu (mm)	0.76x0.50x0.07
Sıcaklık (K)	296
a, b, c (Å)	8.658 (3), 24.686 (6), 9.927 (4)
α , β , γ (°)	90, 103.61 (3), 90
V (Å ³)	2062.2 (12)
Z	4
λ (Mo K _α) (Å)	0.71073
μ (mm ⁻¹)	0.29
D _{hes} (g.cm ⁻³)	1.374
F(000)	888
Data toplama θ aralığı (°)	1.7–27.3
Ölçülen yansımalar	15407
Bağımsız yansımalar	4285 i
R ₁ , wR ₂	0.040, 0.091
S	0.79
R _{int}	0.075
$\Delta\rho_{\text{maks}}$, $\Delta\rho_{\text{min}}$ (eÅ ⁻³)	0.20, -0.24

2.4. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Ko-kristalin ve ligandın, *Staphylococcus aureus* ATCC 33862 (Gram pozitif), *Bacillus subtilis* NRRL-B 209 (Gram pozitif), *Escherichia coli* ATCC 25922 (Gram negatif), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (Gram negatif), *Candida albicans* ATCC 10131 ve *Aspergillus flavus* MAM 200682 indikatör mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal aktivitesi, Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi (NCCLS) önerilerine (2002, 2006) göre, mikro seyreltme tekniği (96 kuyucuklu mikroparka tekniği) kullanılarak minimum inhibe edici konsantrasyonlar (MIC) olarak belirlenmiştir [15,16]. Bu analizde, çoğaltma ortamı olarak bakteri suşları için Mueller-Hinton Broth (Merck); maya suşu için RPMI 1640 broth (Merck) ve küf suşu sporlarını elde etmek için de Potato Dextrose Agar (Merck) besiyerleri kullanılmıştır. Antimikrobiyal aktivitesi test edilecek kompleks ve ligandı 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ile 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$

konsantrasyon arasında içerecek şekilde iki seri halinde ortamlar hazırlanmış ve 96 kuyucuklu mikropolanın kuyucuklarına 100 µL hacimlerde ilave edilmiştir.

Kuyucuklara aşılacak için bakterilerin 18 saatlik, mayanın 24 saatlik kültürleri ile küf sporlarından 0.5 Mc Farland standardına eşdeğer yoğunluğa sahip süspansiyonlar hazırlanmış ve mikropolara kuyucuklarındaki ortamlara bakteriler için 5×10^5 CFU mL⁻¹, mayalar için 0.5×10^3 ila 2.5×10^3 CFU mL⁻¹ son konsantrasyon olacak şekilde aşılacaktır. Daha sonra mikropolakalar, bakteriler için 35°C'de 20 saat, maya için 25°C'de 48 saat, küf için de 25°C'de 72-96 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonucu en düşük MIC değerini belirlemek için gelişme varlığı bakteri ve mayalarda spektrofotometrik ölçüm, küflerde gözle kontrol edilerek saptanmıştır.

2.5. Moleküler Modelleme Çalışması

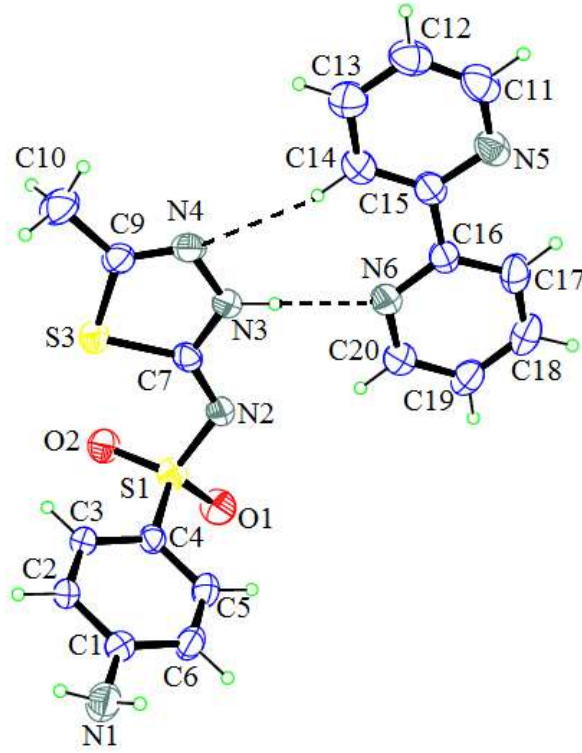
Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) hesaplamaları Gaussian-09 yazılımı kullanılarak yapıldı [15]. Kompleksin minimum enerji moleküler geometrisi, B3LYP hibrit metodu kullanılarak hesaplandı. Geometrik optimizasyon 6-31G(d,p) baz setinde yapıldı. Moleküler yerleştirme (MD) yapısal moleküler biyoloji ve bilgisayar destekli ilaç tasarımında önemli bir yöntemdir. *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* ve *Aspergillus flavus* kristal yapıları sırasıyla Protein Veri Bankası'ndan indirildi (Sırasıyla; PDB ID: 5J9B, 1ZUV, 5BMM, 4F0V, 5HTG ve 4YNU <http://www.rcsb.org/pdb>). Moleküler yerleştirme çalışmaları AutoDock Tool (ADT) v1.5.6 ve AutoDock Vina yerleştirme yazılımı ile gerçekleştirildi [16]. AutoDock Tool yazılımı ile protein rezidülerine polar hidrojen atomları eklendi. Kompleks üzerindeki her bir atom tipi için önceden hesaplanmış atomik afinite ızgarası haritası AUTOGRID ile oluşturuldu. (x x (Å)) ızgara kutusu 1 Å aralıktır. Kompleks ve proteinler arasındaki etkileşimler Discovery Studio Visualizer yazılımı ile gerçekleştirildi [17].

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. X-ışını Çalışması ve Optimize Geometri

XRD sonuçlarına göre, kompleks birim hücre başına dört molekül ($Z = 4$) ile $P2_1/n$ uzay grubuna sahiptir. Monoklinik kristal sistemine sahip kompleksin hücre boyutları şu şekildedir; $a = 8.658$ (3) Å, $b = 24.686$ (6) Å, $c = 9.927$ (4) Å ve $\beta = 103.61$ (3)°. Kompleksin asimetric biriminde bir sülfametyazol molekülü ve bir 2,2' bipiridin molekülü içerir (Şekil 2). Kristal oluşumunda amino formunda bulunan sülfametyazolün sülfonamido bölümündeki protonu, tiyadiazol halkasındaki azot atomuna bağlanarak imido formunda kompleks oluşumunun sağlandığı görülmektedir (Şekil 1).

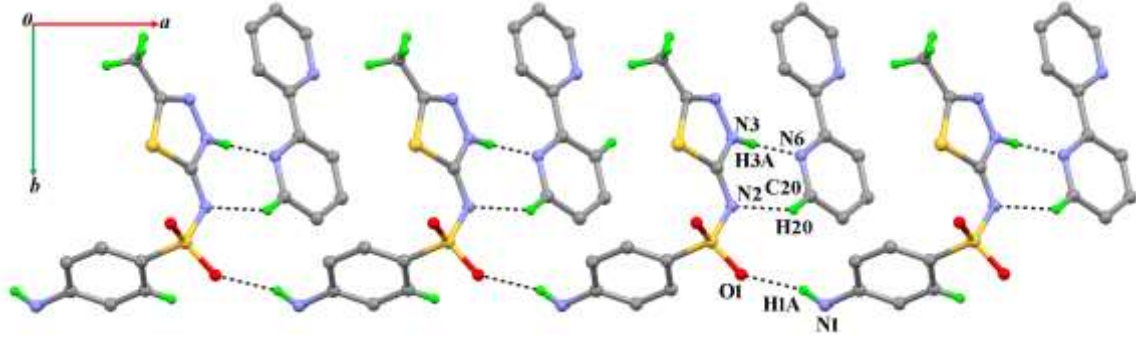
X-ışını analizi sonucu göz önüne alınarak, molekülün bağ uzunlukları incelendiğinde N2-S1 [1.607 (2)Å], C4-S1 [1.740 (2)Å], O1-S1 [1.4353 (17)Å], ve C1-N1 [1.364 (3)Å] sülfonamido grubu bağ uzunlukları literatürle karşılaştırıldığında kısaldığı, O2-S1 [1.4466 (18)Å] bağının ise uzadığı görülmektedir (Tablo 2). Bununla birlikte N3-N4 [1.371 (3)Å], C7-N2 [1.313 (3)Å] ve C7-N3 [1.344 (3)Å] tiyadiazol grubu bağ uzunluklarında ise neredeyse hiçbir değişim olmadığı görülmektedir [18]. Sülfonamido grubunun bağ uzunluklarındaki bu değişikliklerin kaynağının, kristal paketlenmede S ve O atomlarının yapmış olduğu hidrojen bağı etkileşimlerine bağlanabilir. Ayrıca trans formda kristallenen 2,2'-bipiridin bağ uzunlukları literatür ile karşılaştırıldığında sadece C15-C16 [1.371 (3)Å] bağ uzunluğunun uzadığı diğer bağ uzunluklarında ise neredeyse hiçbir değişimin olmadığı görülmektedir [19].



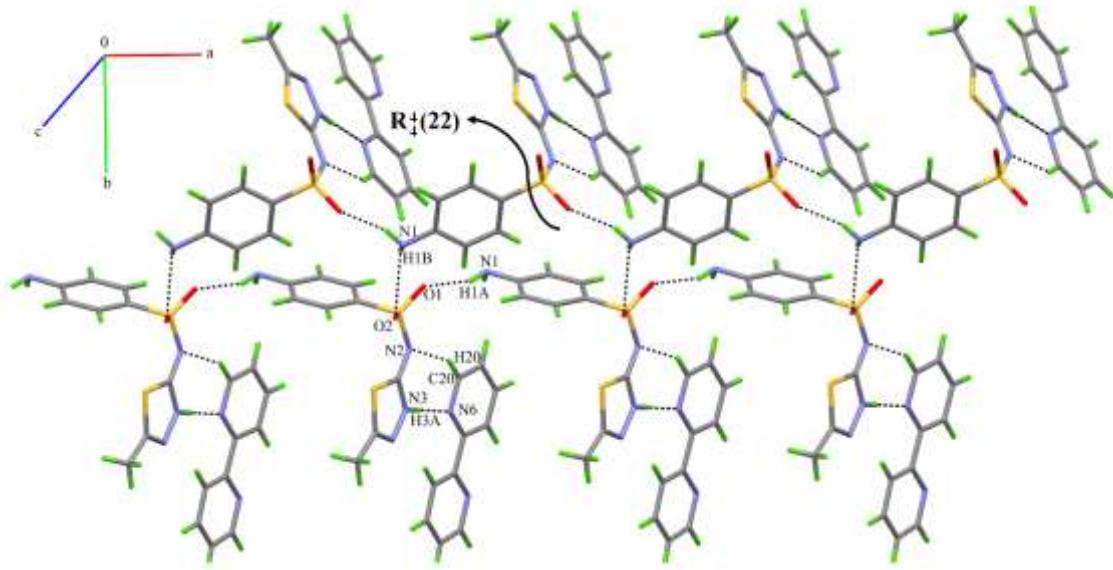
Şekil 2. Kompleksin moleküler yapısı

Tablo 2. Kompleksin deneysel ve hesaplamalı bağ uzunlukları, bağ açıları ve literatür karşılıkları

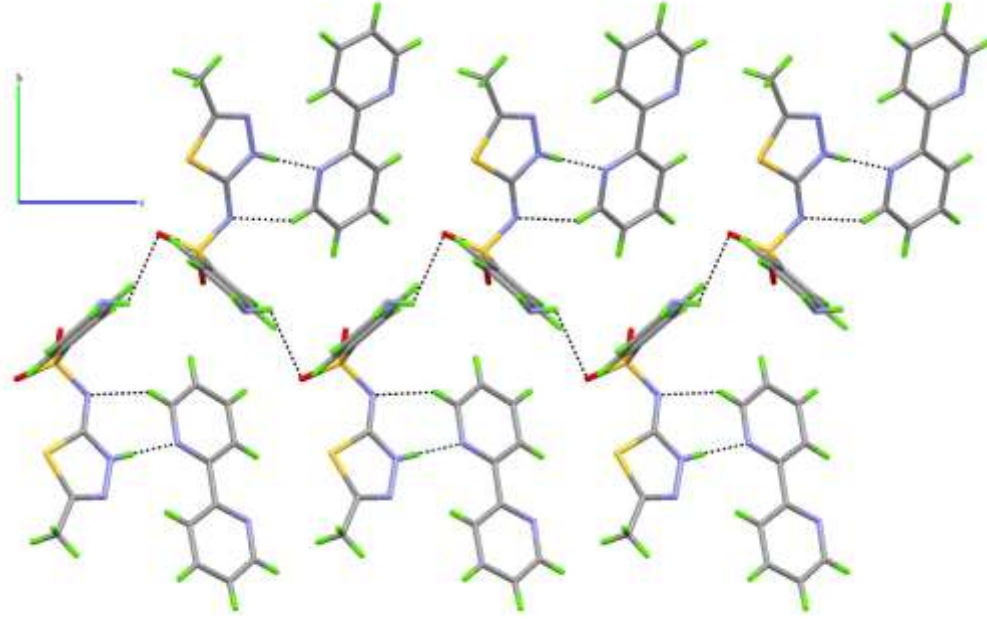
	Kompleks	[18]	[19]	DFT/6-31G(d,p)
Bağ uzunlukları (Å)				
N3-N4	1.371 (3)	1.372 (2)	-	1.365
C7-N2	1.313 (3)	1.318 (2)	-	1.299
C7-N3	1.344 (3)	1.334 (2)	-	1.360
N2-S1	1.607 (2)	1.6142 (14)	-	1.673
C4-S1	1.740 (2)	1.7544 (17)	-	1.781
O1-S1	1.435 (2)	1.4387 (15)	-	1.465
O2-S1	1.447 (2)	1.4396 (14)	-	1.479
C1-N1	1.364 (3)	1.387 (2)	-	1.386
C15-C16	1.485 (4)	-	1.471 (4)	1.492
N5-C15	1.346 (3)	-	1.350 (3)	1.349
C15-C14	1.370 (4)	-	1.372 (4)	1.402
C16-N6	1.343 (3)	-	1.347 (3)	1.347
C16-C17	1.387 (4)	-	1.383 (4)	1.402
Bağ açıları (°)				
C4-S1-N2	107.07	-	-	102.61
N3-C7-S3	107.88 (18)	107.97 (13)	-	106.99
N2-C7-N3	120.80 (20)	120.79 (15)	-	121.24
C7-N2-S1	119.27 (16)	120.34 (12)	-	120.69
O1-S1-O2	117.11 (12)	117.11 (12)	-	119.91
N1-C1-C6	120.70 (20)	120.36 (17)	-	120.55
C14-C15-C16	122.50 (20)	-	124.0 (2)	122.30
N5-C15-C16	115.80 (20)	-	114.9 (2)	115.65
C17-C16-C15	120.80 (30)	-	123.5 (3)	119.63
N6-C16-C15	118.30 (20)	-	115.3 (2)	118.75



Şekil 3. [100] doğrultusu boyunca ilerleyen C(8) zincirleri ile oluşan bir boyutlu ağ (Hidrojen bağı yapmayan hidrojen atomları çıkarılmıştır)



Şekil 4. 1D zincirlerin N1-H1B...O2 ve N1-H1A...O1 hidrojen bağları ile oluşan (110) düzlemindeki $R_4^1(22)$ halkaları



Şekil 5. a-ekseninden bakıldığında N1-H1B...O2ⁱⁱ hidrojen bağları ile oluşan C(8) zincirlerinin [001] doğrultusunda ilerleyerek oluşturduğu üç boyutlu yapı

Kompleksin kristal paketlenmesi, molekül içi ve moleküller arası etkileşimler (C-H ... N, N-H ... O, N-H ... S ve N-H...N) ile sağlanmaktadır (Tablo 3). Asimetrik birimde N-H...N and C-H...N molekül içi hidrojen bağları sülfametyazol ile 2,2'-bipiridini birbirine bağlamaktadır (Şekil 2). Sülfonamid grubunun azot atomu ile bipiridinin piridil halkasındaki karbon atomu arasında C20-H2...N2 molekül içi hidrojen bağı ve tiyadiazol halkasının azot atomu ile bipiridinin piridil halkasının azot atomu arasında ise N3-H3A ... N2 molekül içi hidrojen bağı oluşmuştur. N1-H1A...O1ⁱ hidrojen bağları iki sülfametyazol ligandlarını birbirlerine bağlamaktadır. Bu hidrojen bağları [100] doğrultusunda C(8) zincirleri bir boyutlu ağı oluşturmuştur (Şekil 3). Bu bir boyutlu ağlar N1-H1B...O2ⁱⁱ hidrojen bağları ile bağlanarak $R_4^2(22)$ halkalarını meydana getirmiş (halka merkezleri $1+n_1$, $\frac{1}{4}$, $\frac{3}{4}$; n_1 , 0.34 ve onun katları şeklindedir) ve (110) düzleminde iki boyutlu düzlem oluşturmuştur (Şekil 4). Bunun dışında aynı N1-H1B...O2ⁱⁱ hidrojen bağları ile oluşan C(8) zincirleri [001] doğrultusunda ilerleyerek üç boyutlu yapıyı oluşturmaktadır (Şekil 5).

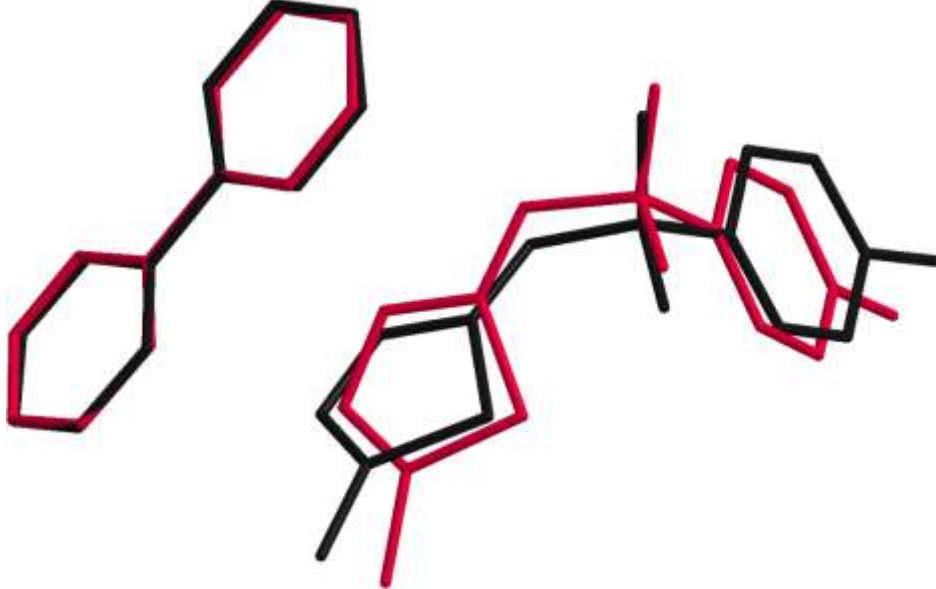
Tablo 3. Kompleksin hidrojen bağ geometrisi

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C20—H20...N2	0.93	2.60	3.420 (4)	148
N1—H1A...O1 ⁱ	0.86	2.12	2.943 (3)	160
N1—H1B...O2 ⁱⁱ	0.86	2.60	3.018 (3)	111
N1—H1B...S1 ⁱⁱ	0.86	2.99	3.688 (3)	139
N3—H3A...N6	0.86	2.02	2.877 (3)	177

Symmetry codes: (i) $x-1, y, z$; (ii) $x-1/2, -y+1/2$

Gözlemlenen ve hesaplanan kompleksin bağ uzunlukları, bağ açıları Tablo 2'de listelenmiştir. Geometrik parametrelerin kuramsal değerleri deneysel değerler ile karşılaştırıldığında bağ uzunluklarında en fazla sapma N2-S1 bağ uzunluğunda 0.066 Å olarak görülmektedir. X-ışını sonuçlarına göre kompleksin C7-N2-S1 bağları elektronları ortaklaşa kullandığından N-S uzunluğu hesaplamalı sonuca göre daha kısadır [20]. Bağ uzunluğundaki bu sapmalardan dolayı bağ açısındaki en büyük sapmalar da C4-S1-N2 ve O1-S1-O2 bağ açılarında sırasıyla 4.46° ve 2.80° olduğu görülmektedir. Literatürle karşılaştırıldığında en büyük sapmaların yine N-S bağ uzunluklarında ve C-S-N bağ açılarında olduğu görülmüştür [21]. Geometrik parametrelerin teorik değerleri, küçük

farklılıklara rağmen neredeyse deneysel değerlerle uyumludur (Şekil 6). Bu farklılıklar, gaz fazındaki yok sayılan moleküler etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Deneysel ve teorik geometrik parametreler arasındaki uyum incelendiğinde, r.m.s.d 0.1032'dir. Bu değer, optimize edilmiş yapı ile deneysel yapının birbirleriyle oldukça uyumlu olduğunu göstermiştir.

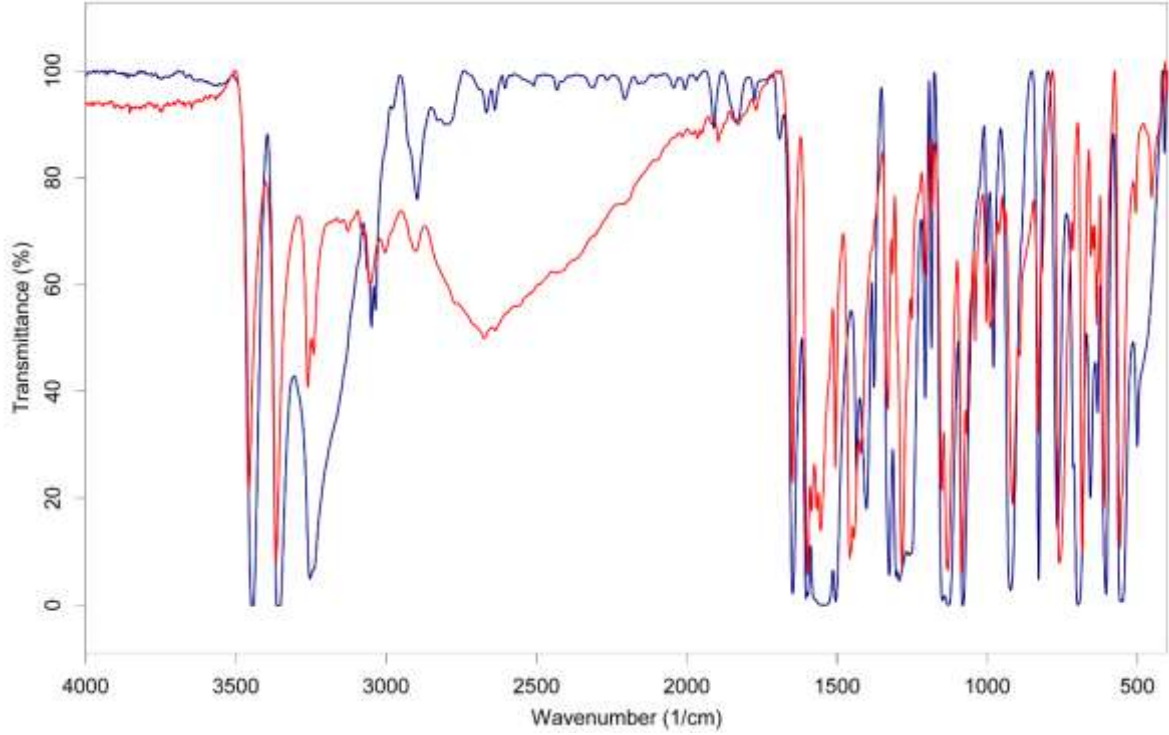


Şekil 6. Kompleks için optimize edilmiş (siyah) ve deneysel (kırmızı) yapısının üst üste binmiş görüntüsü

3.2. FT-IR Spektroskopisi

Kompleksin infrared spektrumunda deneysel ve teorik bantlar ile serbest Hsmtz ve literatür değerleri karşılaştırmalı olarak Tablo 4'de listelenmiştir. Normal modlar için hesaplama sonucunda elde edilen frekansların deneysel değerlerden biraz farklı oldukları görülmektedir. Deneysel olarak elde edilen spektrumun katı faz numunesi kullanılarak kaydedilmiş olması, teorik hesaplamaların ise izole edilmiş, gaz faz molekülü kullanılarak yapılmış olması bu küçük farklılığın nedeni açıklamaktadır. Bunun için ampirik ölçeklendirme faktörleri (titreşim frekansı skala faktörü) dikkate alınarak yapılan teorik titreşim frekanslarını hesaplanması yapıldı [22]. Yapılan hesaplamalar sonucunda deneysel ile teorik veriler arasındaki titreşim frekansı skala faktörü literatüre uygun olarak kullanıldığı görülmektedir [23]. Kompleksin ve sülfametyazolün deneysel FT-IR spektrumu Şekil 7' de verilmiştir.

Serbest sülfametyazol ligandının IR spektrumunda, N-H gerilim titreşimine karşılık gelen bantlar 3444 cm^{-1} ve 3357 cm^{-1} de (sırasıyla asimetric ve simetric titreşimler) olduğu ve literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir [24]. Kompleksin IR spektrumunun yüksek enerji bölgesindeki 3498 cm^{-1} ve 3400 cm^{-1} de bulunan absorpsiyon bantları, amino grubunun $\nu_{as}(\text{NH}_2)$ ve $\nu_s(\text{NH}_2)$ titreşimlerine karşılık gelir (Şekil 7). Kompleksin titreşim bantları, serbest ligandın titreşim bantlarına göre daha yüksek frekanslara kaydığı görülmektedir. Bu kaymanın nedeni büyük olasılıkla NH_2 ve SO_2 gruplarını içeren kompleksler arasındaki hidrojen bağ etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır [25]. Hsmtz'nin N-H gerilme titreşimi ise imido formunda tiyadiazol halkasında 3254 cm^{-1} , amido formunda sülf grubunda 3242 cm^{-1} de iken kompleks oluşumu ile bu bantlar sırasıyla 3290 cm^{-1} ve 3248 cm^{-1} e kaymıştır. Amido-imido tautomeri özelliği gösteren Hsmtz ligandındaki imido pikindeki kayma bipy ligandı ile yapmış olduğu hidrojen bağından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sülfametyazolün sülfonimido grubunun SO_2 grubunun titreşim frekanslarını ise incelediğimizde $\nu_{as}(\text{SO}_2)$ 'nin 1318 cm^{-1} ve 1307 cm^{-1} e daha düşük frekansa kayarken $\nu_s(\text{SO}_2)$ 'nin ise 1190 cm^{-1} ve 1172 cm^{-1} e daha yüksek frekansa kaydığı gözlenmiştir. XRD sonuçlarındaki bağ uzunlarını ve kristal oluşumunda sülfametyazolün imido formunda olduğu göz önüne alındığında uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır.



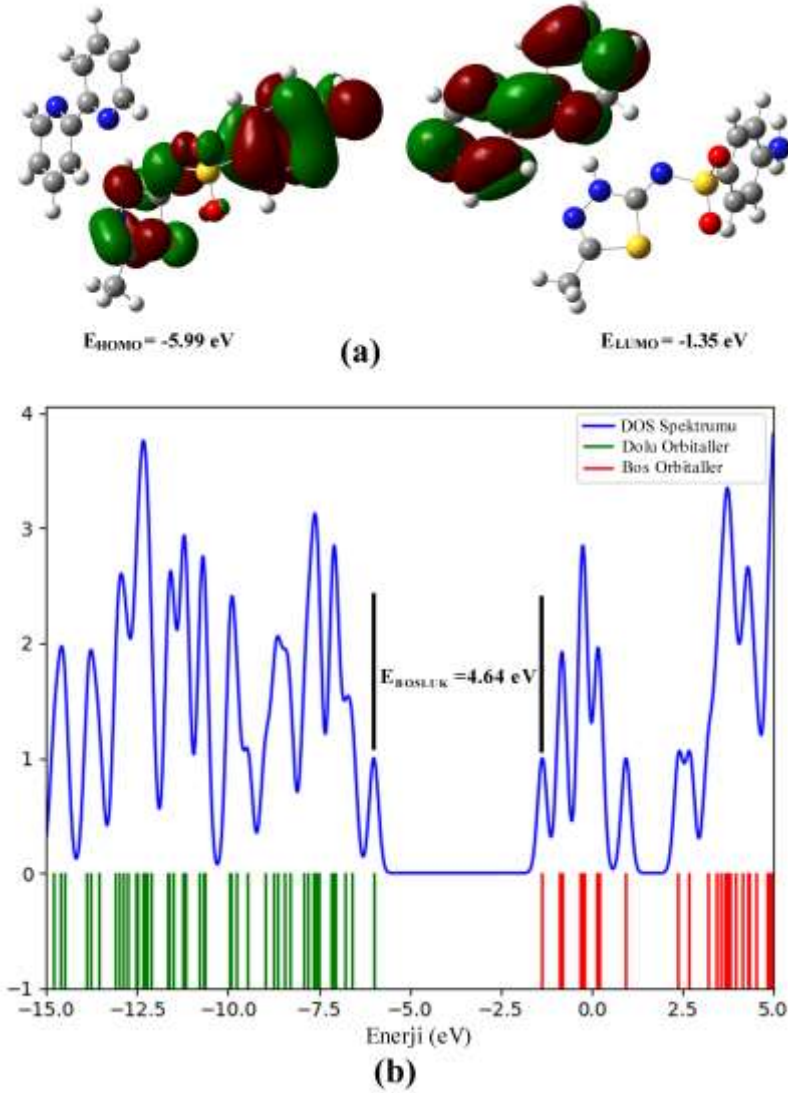
Şekil 7. Kompleksin deneysel IR spektrumu (kırmızı çizgi), sülfametyazolün deneysel IR spektrumu (mavi çizgi)

Tablo 3. Deneysel olarak ölçülen ve kuramsal olarak hesaplanan kompleksin karşılaştırılmalı titreşim pikleri (cm^{-1}) ve literatür değeri

Assignments	SMTZ	Experimental IR with KBr	[26]	DFT/B3LYP/6-31G(d,p)
$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$	3444vs	3498sgeniş	3444	3505
$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$	3357vs	3400s	3359	3407
$\nu(\text{NH})_{\text{imido}}$	3254vs	3290s	-	-
$\nu(\text{NH})_{\text{amido}}$	3242vs	3248s	3257	3257,3245
$\nu(\text{CH})_{\text{bipy}}$	-	3139w	-	-
$\nu(\text{CH})_{\text{fenil}} + \nu(\text{CH})_{\text{bipy}}$	3048s,3035s	3083w-2870w	-	3223-3163
$\nu(\text{CH}_3)_{\text{Hsmtz}}$	2897m		2917	3153-3052
$\delta(\text{NH}_2)_{\text{Hsmtz}}$	1647ws	1621ws	1604	1675-1653
$\delta(\text{NH})_{\text{imido}}$	-	1588m		
Halka str. fenil	1602ws,1596ws	1575s, 1561s, 1532sh	-	1652, 1643
Halka str. bipy				
$\nu(\text{C-C})_{\text{bipy}}$	-	-	-	1627-1615
$\delta(\text{CH})_{\text{fenil}}$	1504ws	1514ws	-	1544
$\delta(\text{NH})_{\text{amido}}$	-	1479ws	-	1536
$\delta(\text{CH})_{\text{bipy}}$	-	1448m	-	1528,1504
$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)_{\text{Hsmtz}}$	1434m	1426m	-	1493,1488
$\delta(\text{NH})_{\text{imido}}$	1400s	1385sh	-	1485
$\gamma(\text{NH}_2)_{\text{Hsmtz}}$	1376s	1349s	-	1475
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	1326ws	1318ws,1307ws	1326	1296
$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)_{\text{Hsmtz}}$	1303s, 1292s	1297sh	-	1426
$\gamma(\text{NH}_2)_{\text{Hsmtz}}$	1260s, 1251s	1256s	-	1375
$\delta(\text{CH})_{\text{bipy}}$	-	1236m,1230m	-	1356,1339
$\gamma(\text{NH})_{\text{Hsmtz}}$	1186s	-	-	-
$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	1149s,1127s	1190s 1172s	1130	1077
$\delta(\text{CN})_{\text{tiadiazol}}$	-	1080	-	-
$\nu(\text{SN})$	921s	897s	-	-

3.3. Kimyasal Aktivitesi

Kompleks için en yüksek enerjili dolu moleküler orbital (HOMO) ve en düşük enerjili boş moleküler orbital (LUMO) enerjileri moleküler orbital yüzeyleri ile birlikte Şekil 8’ de verilmektedir. E_{HOMO} değeri artarsa, bileşiğin reaktivitesi artarken, E_{LUMO} değeri azalmasıyla bileşiğin biyolojik değeri artmaktadır. Buna göre molekülün reaktivitesinin eğilimi $E_{\text{BOŞLUK}}$ değerinin azalmasıyla artar. Kimyasal sertlik ve yumuşaklık kuralına göre, yumuşak ve sert asitler sırasıyla yumuşak ve sert bazlara koordine olmayı tercih eder. Hücre ve enzim gibi yumuşak moleküllerin biyolojik reaktivitesi sert moleküllerinkinden daha yüksektir. Küçük χ veya yüksek CP molekül üzerine kolayca delokalize olan elektronu gösterir. Molekülün biyolojik reaktivitesi elektrofisilik değerin azalması veya nükleofisilik değerin artmasıyla artar. Biyolojik aktivite bileşiğin yüküyle ilgili olarak küresel yumuşaklık ve Δ_{MAX} değerinin artması ile artar [26]. Tüm bunlar göz önüne alındığında Tablo 5’ deki değerlere göre yeni sentezlenen kompleksin sülfametiyazol ve sülfatiyazol [27] ligandlarına göre daha çok biyolojik ve kimyasal aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Optimize molekülün MEP haritası, en çok elektronegatif bölgeyi kırmızı renk ile gösterirken, elektropozitif bölge mavi renk ile gösterilir. Negatif potansiyel bölgeler, güçlü molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları nedeniyle O1 ve O2 atomları üzerindedir (Şekil 9). Tablo 3’deki hidrojen bağları incelendiğinde elektron alma özelliğinden dolayı amin grubu (NH_2) en koyu mavi renge sahiptir. Böylece MEP yüzeyi reaktif alanları göstermektedir.

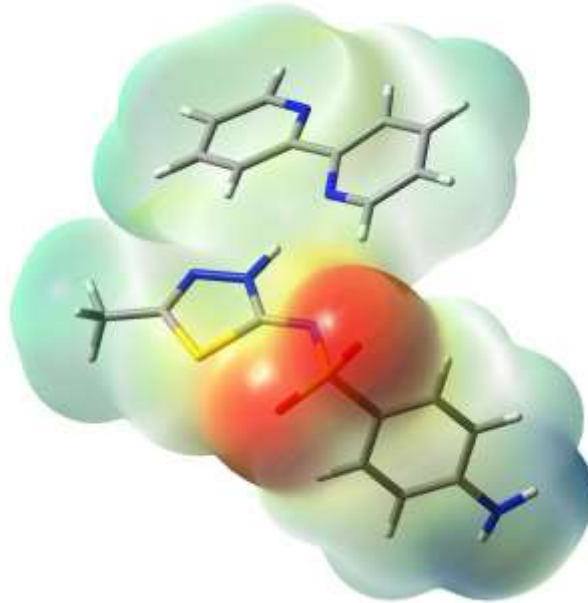


Şekil 8. Kompleksin (a) HOMO, LUMO değerleri için DFT/B3LYP yöntemi kullanılarak elde edilen enerji seviyeleri ve moleküler yörünge yüzeyleri (b) hesaplanan toplam yoğunluk durumu (TDOS) spektrumu

Tablo 5. Kompleksin hesaplanan kuantum kimyasal tanımları

DFT	Kompleks (eV)	Sülfametyazol	Sülfatiazol [27]
E_{HOMO}^a	-5.99	-5.83	-5.97
E_{LUMO}^a	-1.35	-0.77	-0.90
E_{GAP}^a	4.64	5.06	5.07
I^a	5.99	5.83	5.97
A^a	1.35	0.77	0.90
η^a	2.32	2.53	2.54
σ^b	0.43	0.39	0.39
χ^a	3.67	3.30	3.44
CP^a	-3.67	-3.30	-3.44
ω^a	2.90	2.15	2.33
N^b	0.34	0.46	0.43
ΔN_{MAX}	1.58	1.30	1.35
S^b	0.22	0.19	0.20

^a:eV; ^b:eV⁻¹; I:iyonizasyon enerjisi, A:electron ilgisi, η :mutlak sertlik($\eta = (-E_{HOMO} + E_{LUMO})/2$); σ :mutlak yumuşaklık ($\sigma=1/\eta$); χ :mutlak elektronegativite($\chi = |-E_{HOMO} - E_{LUMO}|/2$); CP:kimyasal potansiyel($CP=-\chi$); ω :elektrofilik indeks ($\omega=CP^2/2\eta$); N:nükleofilik indeks ($N=1/\omega$); ΔN_{max} :ek elektronik yük($\Delta N_{max}=-CP/\eta$); S:küresel yumuşaklık($S=1/2\eta$)

**Şekil 9.** Kompleksin DFT/B3LYP/6-31G (d,p) seviyesinde hesaplanan MEP yüzeyi

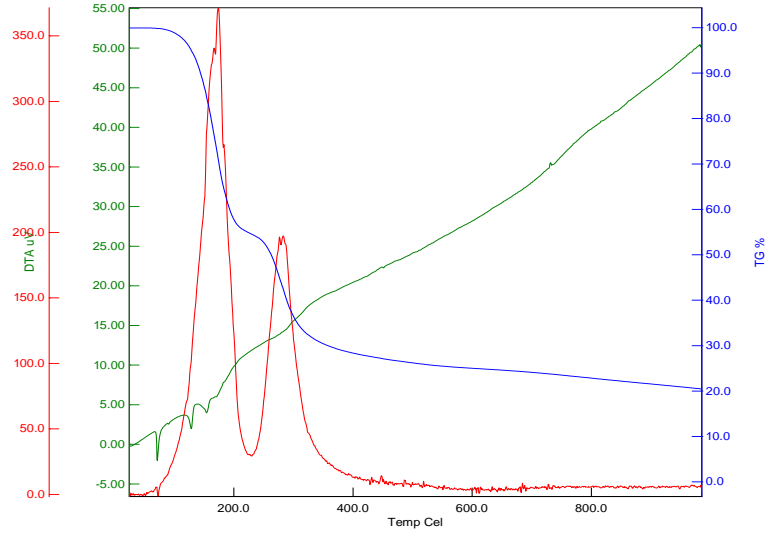
3.4. Elektronik Absorbsiyon Spektroskopisi

Kompleksin UV-Vis spektrumu DMF ve etanolde 190-800 nm aralığında kaydedildi. Ayrıca, enerji seviyeleri arasındaki geçişler TD-DFT metodu ile çalışılmıştır. UV-Vis absorpsiyon verileri GaussSum 3.0 yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır [28]. 200 nm ve 290 nm arasında gözlenen bantlar piridin halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır. $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin hesaplanan değerleri (264 nm ve 274 nm) deneysel değerler (208 nm, 212 nm ve 284 nm) ile karşılaştırıldığında sonuçlar birbirlerine çok yakın çıkmamıştır. Bu kayma çözücünün etkisinden kaynaklanıyor olabilir [29]. Kompleksin deneysel UV spektrumunda gözlenen 308 nm'deki pik $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanmaktadır (hesaplanan 291 nm). Deneysel UV spektrumunda 540 nm'de ortaya çıkan pik görünür bölgededir. Kompleksi oluşturan ligandların her ikisi de renksiz olmasına rağmen tek kristal açık pembe renklidir. Bu nedenle 540 nm'de bir maksimum görülmüştür.

3.5. Termal Analiz

Kompleksinin termal analiz eğrisi Şekil 10' da verilmektedir. 55-210 °C sıcaklık aralığında kompleksin yapısında bulunan 2,2'-bipiridin endotermik olarak uzaklaşmaktadır. Bu basamakta %36.0'lık bir kütle

azalması meydana gelmektedir (DTG_{maks} : 184 °C; hes:%36.6). Son basamakta ise 210-412 °C sıcaklık aralığında geriye kalan organik kalıntının yanması 293 °C’de endotermik olayla gerçekleşmektedir. Bu sıcaklıktan daha yüksek sıcaklıklara çıktığında bozunmanın devam ettiği görülmektedir. Bozunmalar sonucunda 1000 °C’ye gelindiğinde %21.0’lik organik bir kalıntı kalmaktadır.



Şekil 10. Kompleksin termal analiz eğrisi

3.6. Antimikrobiyal Analiz

Sülfametyazol, sülfonamid grubundan bir antibiyotiktir [30]. Bu çalışmada, sülfametyazol ve yeni sentezlenen kompleksinin antimikrobiyal aktivite analizi iki Gram pozitif bakteri (*Staphylococcus aureus* ATCC 33862 ve *Bacillus subtilis*), iki Gram negatif bakteri (*Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*), bir maya (*Candida albicans*) ve bir küf (*Aspergillus flavus*) suşlarına karşı yapılmıştır. Kompleksin MIC değerlerinin *Aspergillus flavus* MAM 20068 için 64 µg/mL konsantrasyona ve *Escherichia coli* ATCC 25922 için de 128 µg / mL konsantrasyona düştüğü ve sülfametyazolden daha yüksek etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir (Tablo 6). Sentezlenen yeni kompleksin sülfametyazole göre daha yüksek biyolojik ve kimyasal aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Antimikrobiyel aktivitesinde bir artış göstermesi beklenen bir sonuçtur.

Tablo 6. Kompleksin ve sülfametyazolün MIC değerleri

Bileşikler	Mikroorganizmalar					
	S. aureus	B. subtilis	P. aeruginosa	E. coli	C. albicans	A. flavus
	MIC value (µg/mL)					
Sülfametyazol	>512	1	<1	256	<1	128
Kompleks	>512	1	<1	128	<1	64

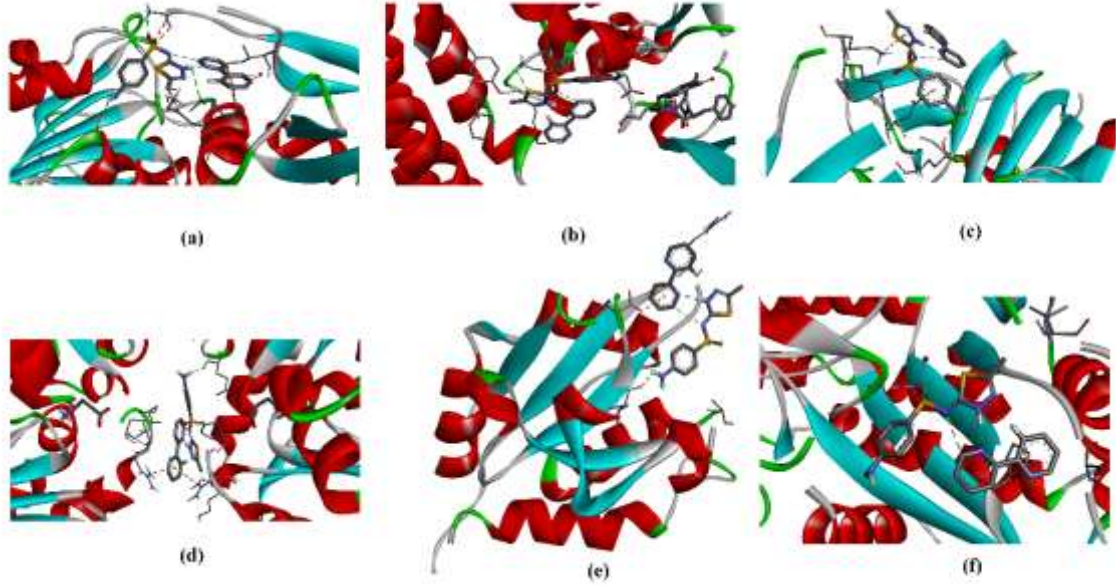
Yeni sentezlenmiş kompleksin diğer indikatör mikroorganizmalara karşı sülfametyazolden farklı bir MIC değeri vermemesi sonucu ise test için kullanılan etken maddelerin konsantrasyonlarından kaynaklanabilir. Çalışmada *S. aureus*’a karşı test edilen en yüksek konsantrasyonun (512 µg / mL) her iki bileşen için de etkisiz olması bir farklılık doğmamasına neden olmuştur. Daha yüksek değerlere çıkılması durumunda sülfametyazol ile yeni kompleksin MIC değerinde bir farklılaşma beklenebilir. Ancak daha yüksek konsantrasyonlarda etki anlamlı bulunmadığı için test edilmemiştir. Yine, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans*’a karşı etkinlikte de kompleks ile sülfametyazolün benzer MIC değerine sahip olması, test edilen en düşük konsantrasyonun (1 µg / mL) her iki form için de etkin olması ve daha düşük konsantrasyonların da denenmemesinden kaynaklanmış olabilir. Bu mikroorganizmalar için daha düşük konsantrasyonların denenmesi durumunda MIC değerinde değişim meydana gelmesi olasıdır.

3.7. Moleküler Yerleştirme Çalışması

Staphylococcus aerous, *Escherichia coli*, *Candida Albicans*, *Bacillus Subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Aspergillus Flavus* bakteri ve mayaların sulfametiazol-bipiridin ile etkileşimini anlamak ve etkileşim mekanizmasını açıklamak için moleküler yerleştirme çalışması yapıldı. Yerleştirme hesapları 5J9B, 5BMM, 5HTG, 1ZUV, 4F0V ve 4YNU protein modellerinde yapıldı. Analiz (Hsmtz-Bipy)'in, 5J9B etkileşiminde, ALA101, ALA97 ve ALA30'un aktif bölgelerde bulunan en temel rezidüleri olduğunu göstermiştir. Benzer olarak, 5BMM ile etkileşiminde TYR511 ve LYS351'in aktif bölgelerinde, 5HTG ile etkileşiminde GLU115, ARG44, LYS45 ve ASP31' in aktif bölgelerinde, 1ZUV ile etkileşiminde GLU153 ve ARG45' in aktif bölgelerinde, 4F0V ile etkileşiminde VAL129 ve ASP134'in aktif bölgelerine ve son olarak 4YNU ile etkileşiminde sadece su moleküllerinde bulunan en temel rezidüleri olduğunu göstermiştir. Kompleksin tüm proteinler ile baskın olarak hidrojen bağı yaptığını göstermiştir. Etkileşimleri içeren olası etkileşim modelleri ve temel rezidüleri yaptığı etkileşim türleri Tablo 7'de gösterilmiştir. İlaç çekirdeği H bağları ile bağlanma yerlerine bağlanan proteinler ile etkileşir. Hedef protein ile kompleks arasındaki etkileşimler Şekil 11'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Kompleksin bahsedilen proteinlerle yaptığı etkileşim türleri ve etkileşim yaptığı rezidüleri

Ligand-Protein X:Kompleks	İsim	Uzaklık (Å)	Bağlanma Tipi	Proteinde bağlanan site	Liganda bağlanan site	Proteine bağlanma Modu→ Ligand
X-5J9B	UNK0:H- B:ALA101:O	3.0208	CH···O	B:ALA101:O	UNK0:H	H-Donör→O- Akseptör
X-5J9B	UNK0:H- A:ALA97:O	2.8682	H-Bağı	A:ALA97:O	UNK0:H	H-Donör→O- Akseptör
X-5J9B	A:ALA30:HN3- UNK0:O	2.2658	H-Bağı	A:ALA30:HN3	UNK0:O	HN3- Donör→O- Akseptör
X-5BMM	A:TYR511:HH- UNK0:S	2.9069	H-Bağı	A:TYR511:HH	UNK0:S	H-Donör→S- Akseptör
X-5BMM	B:LYS351:HZ3- UNK0:S	2.2751	H-Bağı	B:LYS351:HZ3	UNK0:S	H-Donör→S- Akseptör
X-5HTG	UNK0:H- B:GLU115:OE1	2.4277	H-Bağı	B:GLU115:OE1	UNK0:H	H-Donör→O- Akseptör
X-5HTG	B:ARG44:CD- UNK0:O	3.4199	CH-Bağı	B:ARG44:CD	UNK0:O	H-Donör→O- Akseptör
X-5HTG	B:LYS45:NZ- UNK0	4.8595	Pi-Katyon	B:LYS45:NZ	UNK0	N-Donör→Pi- Orbital
X-5HTG	B:ASP31:OD2- UNK0	3.4933	Pi-Anyon	B:ASP31:OD2	UNK0	O-Donör→Pi- Orbital
X-1ZUV	UNK0:H- A:GLU153:O	2.4716	H-Bağı	A:GLU153:O	UNK0:H	H-Donör→O- Akseptör
X-1ZUV	A:ARG45:NH2- UNK0	4.0464	Pi-Katyon	A:ARG45:NH2	UNK0	N-Donör→Pi- Orbital
X-1ZUV	B:ARG45:NH1- UNK0	3.4263	Pi-Katyon	B:ARG45:NH1	UNK0	N-Donör→Pi- Orbital
X-4F0V	UNK0:H- A:VAL129:O	2.6975	H-Bağı	A:VAL129:O	UNK0:H	H-Donör→O- Akseptör
X-4F0V	A:ASP134:OD2- UNK0	3.8316	Pi-Anyon	A:ASP134:OD2	UNK0	O-Donör→Pi- Orbital
X-4YNU	A:HOH732:O- UNK0:O	2.8020	Su H-Bağı	A:HOH732:O	UNK0:O	O-Donör→O- Akseptör
X-4YNU	A:HOH1046:O- UNK0:O	3.2804	Su H-Bağı	A:HOH1046:O	UNK0:O	O-Donör→O- Akseptör



Şekil 11. Kompleksin (a) 5J9B, (b) 5BMM, (c) 5HTG, (d) 1ZUV, (e) 4F0V ve (f) 4YNU proteinlerle etkileşimi

Tablo 8, kompleksin proteine bağlandığında meydana gelen etkileşim enerjilerini ve protein için etkileşimli enerji düzeninin 5HTG>4F0V>5BMM>4YNU>5J9B>1ZUV olduğunu göstermektedir. Moleküler yerleştirme sonucuna göre 5HTG, 4F0V, 5BMM, 4YNU, 5J9B ve 1ZUV için inhibisyon sabitleri sırası ile 0.680, 7.256, 28.056, 0.575, 14.268, 4.369 μM olarak hesaplanmıştır. İnhibisyon sabiti bir ligandın bir enzimi inhibe edeceğini ve enzim için bir substratla etkileşime girebileceğini öngören bilgiyi sağlar. İnhibisyon sabiti aynı zamanda proteine ligandın bağlanma afinitesinin bir ölçüsüdür. Genel olarak, yüksek afiniteli ligand bağlanması, ligand ve reseptörü arasındaki daha büyük moleküller arası kuvvetten kaynaklanırken, düşük afiniteli ligand bağlanması, ligand ve bunun reseptörü arasında daha az moleküller arası kuvvet içerir. K_i konsantrasyonu düştükçe, bekleyen iyon ile alıcı antijen arasında kimyasal bir reaksiyon oluşma olasılığı artar. Düşük afiniteli bağlanma (yüksek K_i seviyesi), bağlanma bölgesi en fazla işgal edilmeden ve bağa maksimum fizyolojik yanıt alınmadan önce nispeten yüksek bir ligand konsantrasyonunun gerekli olduğu anlamına gelir. Yani, inhibisyon sabiti ne kadar küçükse enzim aktivitesini inhibe etmek için o kadar az ilaca ihtiyaç duyulur [31]. Buna göre *Staphylococcus aerous* ve *Bacillus Subtilis* bakterilerine karşı daha az kompleks-ilaçtan alınabileceği söylenebilir.

Tablo 8. Bahsedilen proteinler için ΔG_B ve K_i değerleri

Protein ID	Serbest Bağlanma Enerjisi ΔG_B (kcal/mol)	İnhibisyon Sabiti, K_i (μM)
5J9B	-8.4	0.680
5BMM	-7.0	7.256
5HTG	-6.2	28.056
1ZUV	-8.5	0.575
4F0V	-6.6	14.268
4YNU	-7.3	4.369

4. Sonuç ve Öneriler

Sülfonamid grubu ilaç etken maddelerden olan sülfametiazol en önemlilerinden biridir. Öncelik ile sülfametiazolün (Hsmtz)-2,2'-bipiridin (bipy) tuzunun sentezi yapıldı. Elde edilen kristallerin X-ışını kırınımı sonucunda kompleksin asimetrik biriminde bir sülfametiazol molekülü ve bir 2,2'-bipiridin molekülü içerdiği görüldü. Sülfametiazolün sülfonamido bölümündeki protonu amino formunda iken, kompleks oluşumunda tiyadiazol halkasındaki azot atomuna bağlanarak imido formunda olduğu görülmüştür.

Yapılan IR spektral analiz sonucunda kristal oluşumu sonucunda sülfametyazolün imido formunda olduğu göz önüne alındığında elde edilen deneysel değerlerin, literatür ve teorik hesaplama sonuçları ile oldukça uyumlu olduğu görülmektedir. Gözlenen küçük farklılıkların ise gaz fazındaki yok sayılan moleküler etkileşimlerden kaynaklandığı bilinmektedir. Antibakteriyel çalışması neticesinde ko-kristalin *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* suşlarına karşı bir etki göstermez iken, *Escherichia coli* ve *Aspergillus flavus* suşlarına karşı etki gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Buna ilaveten optimize edilen kompleks sonuçları kullanılarak Protein Data Bank'tan (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>) alınan 5J9B, 1ZUV, 5BMM, 4F0V, 5HTG ve 4YNU ID kodlu proteinlere yerleştirildi. Proteinin aktif bölgeleri ile kompleks hidrojen bağları ve zayıf etkileşimler yaparak, biyolojik aktivitesi teorik olarak incelendi. İnceleme sonucunda kompleksin tüm proteinler ile baskın olarak hidrojen bağı yaparak etkileşim gösterdiği gözlenmiştir. Kompleksin proteine bağlandığında meydana gelen etkileşimi sonucunda inhibisyon sabitlerinin elde edilmesi ile kompleks-ilacın hangi tür protein ile ne kadar etkileyeceği hakkında bilgi edinebilmemizi sağlamıştır.

Ek Materyal

Bu çalışma için CCDC No: 1909805 ek kristalografik verileri içerir. Bu veri <http://www.ccdc.cam.ac.uk/> adresinden ücretsiz olarak elde edilebilir.

Yazarların Katkısı

Yayında Giriş, sentez kısmını Filiz ÖZTÜRK, Kimyasal hesaplamalar ve termal analiz ile ilgili bölümler Tuğba AYCAN tarafından hazırlanmıştır. Antimikrobiyal analiz ise Ahmet Hilmi ÇON tarafından yapılmıştır. Bunların dışında kalan bölümler ise Filiz ÖZTÜRK ve Tuğba AYCAN'ın birlikte yapmış olduğu ve tamamlanmış bir çalışmadır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı

Makale araştırma ve yayın etiğine uygun bir şekilde hazırlanmıştır.

Kaynaklar

- [1] Toth J.E., Grindey G.B., Ehlhardt W.J., Ray J.E., Boder G.B., Bewley J.R., Klingerman K.K., Gates S.B., Rinzel S.M., Schultz R.M. 1997. Sulfonimidamide Analogs of Oncolytic Sulfonyleureas. *Journal of medicinal chemistry*, 40 (6): 1018-1025.
- [2] Medina J.C., Roche D., Shan B., Learned R.M., Frankmoelle W.P., Clark D.L., Rosen T., Jaen J.C. 1999. Novel halogenated sulfonamides inhibit the growth of multidrug resistant MCF-7/ADR cancer cells. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 9 (13): 1843-1846.
- [3] Northey E.H., Litchfield J.T., White H.J. 1948. Sulfonamides and allied compounds. American Chemical Society monograph, Reinhold Publishing Co., New York, NY.
- [4] Rall T. 1990. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th edn.(Gilman, AG; Rall, TW; Nies, AS; Taylor, P. ed.), Perfamon Press. New York.
- [5] Irvine A.D., Hoeger P.D.P.H., Yan A.C. 2011. *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*. Wiley.
- [6] Bjerrum L., Dessau R.B., Hallas J. 2002. Treatment failures after antibiotic therapy of uncomplicated urinary tract infections. A prescription database study. *Scandinavian journal of primary health care*, 20 (2): 97-101.
- [7] Bjerrum L., Gahrn-Hansen B., Grinsted P. 2009. Pivmecillinam versus sulfamethizole for short-term treatment of uncomplicated acute cystitis in general practice: a randomized controlled trial. *Scandinavian journal of primary health care*, 27 (1): 6-11.

- [8] Suzuki T., Yamamoto Y., Abe K., Hirano M., Oka H. 1999. Sulfamethizole capsules containing contrast medium for assessment of gastric emptying in functional dyspepsia patients. *Digestive diseases and sciences*, 44(9): 1741-1746.
- [9] Chourasiya S.S., Patel D.R., Nagaraja C., Chakraborti A.K., Bharatam P.V. 2017. Sulfonamide vs. sulfonimide: tautomerism and electronic structure analysis of N-heterocyclic arenesulfonamides. *New Journal of Chemistry*, 41(16): 8118-8129.
- [10] Suresh K., Minkov V.S., Namila K.K., Derevyannikova E., Losev E., Nangia A., Boldyreva E.V. 2015. Novel synthons in sulfamethizole cocrystals: structure–property relations and solubility. *Crystal Growth & Design*, 15 (7): 3498-3510.
- [11] Duggirala N.K., Perry M.L., Almarsson Ö., Zaworotko M.J. 2016. Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines. *Chemical Communications*, 52 (4): 640-655.
- [12] Stoe C. 2002. X-AREA (Version 1.18) and X-RED (Version 1.04), Stoe & Cie, Darmstadt, Germany.
- [13] Burla M.C., Camalli M., Carrozzini B., Cascarano G.L., Giacovazzo C., Polidori G., Spagna R. 1999. SIR99, a program for the automatic solution of small and large crystal structures. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, 55 (6): 991-999.
- [14] Sheldrick G.M. 2015. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr C Struct Chem*, 71(Pt 1): 3-8.
- [15] Frisch M., Trucks G., Schlegel H.B., Scuseria G., Robb M., Cheeseman J., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. 2009. Gaussian 09, revision a. 02, gaussian, Inc., Wallingford, CT, 200.
- [16] 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.
- [17] BIOVIA D.S., BIOVIA Discovery Studio Visualizer, v16. 1.0. 15350, San Diego: Dassault Systemes; 2015 [cited: 2017 Mar 20].
- [18] Öztürk F., Bulut İ., Yavuz Y., Bulut A. 2016. Sulfamethizole–2-amino-4, 6-dimethoxypyrimidine (1/1). *IUCrData*, 1 (6): x161030.
- [19] Öztürk F., Bulut İ., 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.
- [20] Vega-Hissi E.G., Andrada M.F., Zamarbide G.N., Estrada M.R., Tomás-Vert F. 2011. Theoretical studies on sulfanilamide and derivatives with antibacterial activity: conformational and electronic analysis. *Journal of molecular modeling*, 17 (6): 1317-1323.
- [21] Das D., Sahu N., Roy S., Dutta P., Mondal S., Torres E.L., Sinha C. 2015. The crystal structure of sulfamethoxazole, interaction with DNA, DFT calculation, and molecular docking studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 137: 560-568.
- [22] Merrick J.P., Moran D., Radom L. 2006. An Evaluation of Harmonic Vibrational Frequency Scale Factors. *J. Phys. Chem., A* 111: 11683-11700.
- [23] Jarzqcki A.A., Kozłowski P.M., Pulay P., Ye B.H., Li X.Y. 1997. Scaled quantum mechanical and experimental vibrational spectra of magnesium and zinc porphyrins. *Spectrochimica Acta Part A*, 53: 1195-1209.
- [24] Yamamoto L.M., Nunes J.H.B., Ribeiro M.A., da Costa Ferreira A.M., Lustrri W.R., Corbi P.P. 2017. Copper (II) and silver (I) complexes with sulfamethizole: synthesis, spectroscopic characterization, ESI-QTOF mass spectrometric analysis, crystal structure and antibacterial activities. *Polyhedron*, 138: 168-176.
- [25] Hossain G.G., Amoroso A., Banu A., Malik K. 2007. Syntheses and characterisation of mercury complexes of sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine. *Polyhedron*, 26 (5): 967-974.
- [26] Padmaja L., Amalanathan M., Ravikumar C., Joe I.H. 2009. NBO analysis and vibrational spectra of 2, 6-bis (p-methyl benzylidene cyclohexanone) using density functional theory. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 74 (2): 349-356.
- [27] Obayes H.R., Al-Amiery A.A., Alwan G.H., Abdullah T.A., Kadhum A.A.H., Mohamad A.B. 2017. Sulphonamides as corrosion inhibitor: Experimental and DFT studies. *Journal of Molecular Structure*, 1138: 27-34.

- [28] 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.
- [29] Polishchuk A.V., Karaseva E.T., Emelina T.B., Cramariuc O., Karasev V.E. 2011. Polymorphism and Intramolecular Proton Transfer in Fluoroquinolone Compounds. *Journal of fluorescence*, 21 (6): 2117.
- [30] Ayankojo A.G., Tretjakov A., Reut J., Boroznjak R., Öpik A., Rappich J., Furchner A., Karsten H., Syritski V. 2016. Molecularly Imprinted Polymer Integrated with a Surface Acoustic Wave Technique for Detection of Sulfamethizole. *Anal. Chem.*, 882: 1476-1484.
- [31] Sayin K., Karakaş D., Kariper S.E., Sayin T.A. 2018. Computational study of some fluoroquinolones: Structural, spectral and docking investigations. *Journal of Molecular Structure*, 1156: 172-181.