

# Çinko(II)–Sulfatiazol-Dietilentriamin Kompleksinin Hesaplamalı Kimya Yöntemi ile Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi: Moleküler Modelleme Çalışması

Filiz ÖZTÜRK<sup>1,\*</sup>, Tuğba AYCAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Karadeniz İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Samsun.

<sup>2</sup>Sinop Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, Sinop,

Sorumlu yazar e-posta: filiz.ozturk@omu.edu.tr. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0493-0446>

taycan@sinop.edu.tr. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5313-7807>

Geliş Tarihi: 08.11.2020

Kabul Tarihi: 23.02.2021

## Öz

### Anahtar kelimeler

Metal kompleks;  
Sulfatiazol; Tek Kristal  
XRD; FT-IR  
Spektroskopisi;  
Elektronik Geçişler.

X-ışını kırınım deneyi ve spektroskopik özellikleri incelenen yapının kuramsal hesaplamaları DFT, B3LYP ve LanL2DZ baz seti kullanılarak hesaplanmıştır. Optimize yapının ve X-ışını kırınımı sonucunda elde edilen deneysel yapının geometrik parametreleri oldukça uyumludur. Sulfatiazol ligandı ise DFT/B3LYP/6-311G baz seti kullanılarak hesaplanmıştır. Kompleksin en kararlı hali elde edildikten sonra HOMO ve LUMO enerjilerinden lokal ve global kimyasal aktiviteleri belirlenmiştir. Moleküller arası etkileşimlerin % katkısı, parmak izi tayini ve toplam yüzey haritaları Hirshfeld yüzey analizi yöntemi ile incelenmiştir. Öncü moleküler orbitaller olan HOMO ve LUMO enerjileri kullanılarak hesaplanan sertlik ve yumuşaklık parametreleri ile global kimyasal aktiviteleri belirlenmiştir ve Mulliken popülasyon analizi ve moleküler elektrostatik potansiyel ile lokal kimyasal aktivite verileri elde edilmiştir. Böylece yapının elektrofilik ve nükleofilik indeksi belirlenmektedir. Ayrıca daha önce Öztürk tarafından sentezlenen Zn-stz kompleksin teorik IR değerleri deneysel sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

## Investigation of Spectroscopic Properties with Computational Chemistry Method of Zinc(II)–Sulfathiazole-Diethylenetriamine Complex: Molecular Modeling Study

### Abstract

### Keywords

Metal complex;  
Sulfathiazole; Single  
Crystal XRD; FT-IR  
Spectroscopy;  
Electronic Transitions

The theoretical calculations of the structure, whose X-ray diffraction experiment and spectroscopic properties were examined, were calculated using the DFT, B3LYP and LanL2DZ base set. The geometric parameters of the optimized structure and the experimental structure obtained as a result of X-ray diffraction are quite compatible. Sulfathiazole ligand was calculated using the DFT / B3LYP / 6-311G base set. After obtaining the most stable form of the complex, local and global chemical activities were determined from HOMO and LUMO energies. % contribution of intermolecular interactions, fingerprint determination and total surface maps were examined by Hirshfeld surface analysis method. Global chemical activities have been determined with the hardness and softness parameters calculated using the leading molecular orbitals, HOMO and LUMO energies, and local chemical activity data has been obtained with Mulliken population analysis and molecular electrostatic potential. Thus, the electrophilic and nucleophilic index of the structure is determined. In addition, the theoretical IR values of the Zn-stz complex synthesized by Öztürk were compared with the experimental results.

© Afyon Kocatepe Üniversitesi

### 1. Giriş

Sülfonamidler, etkin biyolojik aktiviteleri sebebi ile bakteriyostatik, antiviral, antidiyabetik ve diüretik gibi hastalıkların tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Bu yüzden farmakoloji açısından oldukça öneme sahip bir grup oldukları

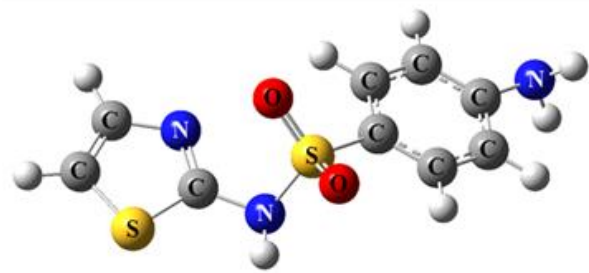
bilinmektedir. Ayrıca son yıllarda kanser tedavisi için klinik olarak değerlendirilmektedir (Scozzafava *et al.* 2003). Sülfonamidler, doğrudan bir benzen halkasına bağlanan -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> bölümünü içeren bileşiklerdir (Tilles 2001). Sülfonamid türevlerine eklenen farklı fonksiyonel grupların varlığı ile farklı

antimikrobiyal etkinliğe sahip sülfonamid türevi ürünler elde edildiği bilinmektedir (Kumar 2010). Bu nedenle sülfonamid ve türevleri, klinik tıpta -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>- parçasının yapısını değiştirmeden farmakolojik ajanlar olarak işlev görür (Medina *et al.* 1999, Owa *et al.* 1999, Toth *et al.* 1997, Yoshino *et al.* 1992).

Metal bazlı bileşik formunda uygulanan moleküller, biyolojik etkinliği açısından serbest formlarından (farmakolojik ve toksikolojik açıdan) daha aktiftir (Timerbaev *et al.* 2006). Yani birçok durumda, bir sülfonamid ligandının metal kompleksi, serbest formundan daha iyi bir aktivite gösterir (Chohan 2009, Santos *et al.* 2014). Birçok bilim insanı düşük moleküler ağırlıklı kompleksler oluşturdukları için, özellikle kobalt, bakır, nikel ve çinko gibi metal grupları ile elde edilen ilaç molekülleri incelenmektedir ve çeşitli hastalıklara karşı daha faydalı oldukları kanıtlanmıştır (Castillo-Blum *et al.* 2000, Ruiz *et al.* 1995, Sheikh *et al.* 2013, Ul-Hassan *et al.* 2004). Metal bazlı ilaçların (ligandların) çeşitli biyolojik yönleri tamamen metal iyonu ve ligand arasındaki bağın ayrılmasının kolaylığına bağlı olduğu için, biyolojik sistemlerde ligand ve metal arasındaki ilişkiyi anlamak nedeniyle bu tür sistemlerde çalışmak önemlidir.

Bu nedenle sülfonamidlerin ve metal iyonlarının antibakteriyel aktivitesini birleştiren çalışma, çok hedefli antimikrobiyal aktiviteler elde etmek için önemli bir araştırma haline gelmiştir (Di Santo *et al.* 2015). Bu durum sülfonamid türevleri içeren geçiş metali kompleksleri üzerinde çalışmalara yol açmıştır. Literatürde sülfonamidlerin geçiş metali komplekslerinin sülfonamidlerden daha etkili ilaçlar elde edildiğini bildirilmektedir (Andrei Jitianu *et al.* 1997, Ferrer *et al.* 1990, Scozzafava *et al.* 1999, Claudiu T. Supuran *et al.* 1998, Claudiu T Supuran *et al.* 1997). Örneğin, Ag(I)-sülfadiazin kompleksi insan yanık tedavisi için kullanılır (Baenziger *et al.* 1976, Cook *et al.* 1975), Zn (II) kompleksi ise yanmış hayvanlarda bakteriyel enfeksiyonun önlenmesinde etkilidir (Baenziger *et al.* 1983, Casanova *et al.* 1993). Gümüş sülfadiazin tek başına sülfadiazinden en az 50 kat daha aktif olduğu bildirilmektedir. Metal iyonu içeren bu bileşiklerin ajan olarak etkinliğini belirler (Baenziger *et al.* 1983).

Sulfatiazol, [4-amino-N-(1,3-tiazol-2-il)benzensülfonamid], (Şekil 1), özellikle cilt enfeksiyonlarının tedavisinde en çok kullanılan sülfonamid ilacıdır (Casanova *et al.* 1993, Scholar 2015). Sulfatiazolün metal komplekslerinin biyolojik aktivite çalışması olan kobalt(II) komplekslerinin *Aspergillus fumigatus* ve *Aspergillus flavus*' a karşı aktivite sunduğu gösterilmiştir (Bellu *et al.* 2005, Golzar Hossain 2013).



Şekil 1. Sulfatiazol (Hstz)

Bu çalışmada daha önceden Öztürk (2015) tarafından deneysel çalışması yapılan [Zn(stz)<sub>2</sub>dien] kompleksinin hesaplamalı titreşim frekansları (FT-IR), optimize edilmiş moleküler geometrik parametreleri, HOMO-LUMO analizleri incelenmiştir. Teorik hesaplamalar LanL2DZ temel seti ile DFT yönteminde B3LYP fonksiyoneli kullanılarak yapıldı. Hesaplanan HOMO ve LUMO enerji değerleri göz önüne alındığında, iyonlaşma potansiyeli, elektron ilgisi, elektronegatiflik, kimyasal sertlik, kimyasal yumuşaklık, kimyasal potansiyel ve elektrofilik indeks parametreleri gibi bazı moleküler özellikler hesaplandı. Tüm bu etkileşimler Hirshfeld yüzey analizi kullanılarak görselleştirildi ve doğrulandı. AutoDock Vina yazılımı ile DNA giraz ve DNA giraz tipIIA topoizomeras enzimlerine karşı moleküler yerleştirme çalışmaları yapıldı.

## 2. Materyal ve Metot

Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) hesaplamaları Gaussian-09 ve GaussView-5.0 yazılımları kullanılarak yapıldı (Dennington II *et al.* 2009, M. Frisch *et al.* 2014). Kompleksin minimum enerji moleküler geometrisi, B3LYP hibrit metodu ile tahmin edildi (Becke 1993, Lee *et al.* 1988). Geometrik optimizasyon LanL2DZ baz setinde yapıldı (Check *et al.* 2001, Chiodo *et al.* 2006). Sulfatiazol ligantı ise 6-311G baz seti kullanılarak

hesaplandı (M. J. Frisch *et al.* 1984). Optimize yapıların orbital enerjileri GaussSum yazılımı kullanılarak görüntülendi (O'boyle *et al.* 2008). Hirshfeld yüzey analizi ve hesaplamaları, analizi yapılan tek kristalin deneysel olarak elde edilen cif dosyaları kullanılarak yapıldı. Yüzey analizleri Crystal Explorer 17.5 yazılımı kullanılarak elde edildi (Turner *et al.* 2017). Yapısal moleküler biyoloji ve bilgisayar destekli ilaç tasarımının günümüzdeki önemi nedeniyle moleküler yerleştirme (MD) çalışması yapılmıştır. *Escherichia coli'* nin DNA Giraz ve Giraz Tip IIA Topoizomeras proteinleri Protein Veri Bankası'ndan indirildi (Sırasıyla; PDB ID: 3LPX ve 3UC1 <http://www.rcsb.org/pdb>). Moleküler yerleştirme çalışmaları AutoDock Tool (ADT) v1.5.6 ve AutoDock Vina yerleştirme yazılımı ile gerçekleştirildi (Trott *et al.* 2010). 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 (BIOVIA).

### 3. Bulgular ve Tartışma

#### 3.1. Optimize Moleküler Yapı

Moleküler yapıya ait kristalografik veriler Öztürk ve ark. tarafından yapılan çalışmada ayrıntılı olarak verilmiştir (Öztürk 2015) (Şekil 2a). Moleküler yapı, yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) yöntemi ile LanL2DZ temel seti ile optimize edilmiştir (Şekil 2b). X-ışını kırınımı ve optimize yapının seçilen bazı bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açıları karşılaştırmalı olarak Çizelge 1' de verilmektedir. Kompleksinin ekvatorial düzlemdeki Zn(II)-azot atomları arasında bağ uzunlukları deneysel yapıda 2.032(3)-2.072(4) Å aralığındadır. Optimize yapıda ise Zn-N mesafeleri 2.07852-2.15999 Å aralığındadır. Eksensel konumda Zn1-N4 ve Zn1-N8 uzunlukları sırasıyla 2.145(3) Å ve 2.271(3) Å (deneysel) ve 2.13982 Å ve 2.40918 Å (hesaplanan)'dır. Burada deneysel ile hesaplanan Zn1-N4 mesafesinde çok değişme olmazken Zn1-N8 mesafesinin hesaplanan değerinde oldukça fazla uzama görülmüştür. Bu sapmaların değerini ölçmek için korelasyon eğrileri çizilmiştir. Korelasyon değeri

bağ uzunlukları için 0.976, bağ açıları için 0.910 ve torsiyon açıları için 0.981 olarak bulunmuştur (Şekil 3). Bu sonuçlar göz önüne alındığında deneysel ve hesaplanan bağ uzunlukları ve torsiyon açıları birbirleriyle uyumludur. Bağ açılarında ise bazı farklılıklar vardır (Çizelge 1). Molekülün optimize edilmiş ve deneysel yapısı, Şekil 2c' de gösterildiği gibi hidrojen atomları ihmal edilip üst üste bindirilerek karşılaştırılmıştır. Sulfatiazol ligantında  $R_1-SO_2-N-R_2$  grubu üzerindeki torsiyon açısı deneysel olarak  $73.5(4)^\circ$  ve  $99.2(4)^\circ$ , optimize yapıda ise  $116.2600^\circ$  ve  $109.0159^\circ$  olarak bulunmuştur. Şekil 2c' de görülen deneysel ve optimize yapının üst üste binmiş görüntüsünde sulfatiazol ligantının benzen halkası deneyselden oldukça sapmış durumdadır. Üst üste binme sonucu elde edilen RMSE değeri 0,885' dir. Bu RMSE değeri oldukça büyüktür. Bunu hesaplamaların gaz fazında moleküller arası etkileşimlerin olmadığı bir izole molekül olduğu gerçeği ile açıklanabilir. Aynı zamanda metal komplekslerin organik moleküllere göre RMSE değerinin yüksek olması kabul edilebilir bir durumdur. Deneysel sonuçlar ise kristal kafes içinde etkileşen moleküller için uygundur.

#### 3.2. FT-IR spektroskopisi

Kompleksin teorik hesaplamaları DFT/B3LYP/LANL2DZ de yapılmıştır. Kompleksin deneysel ve teorik titreşim frekansları ile serbest sulfatiazol ligantının titreşim frekansları Çizelge 2' de verilmektedir. Teorik titreşim değerleri deneysel değerlerle uyum içerisinde olduğu görülmektedir. Deneysel olarak gözlenen değerlerle teorik olarak elde edilen titreşim dalga sayısı değerlerinin korelasyon katsayıları 0.92 olarak bulunmuştur. [Zn (stz)<sub>2</sub>dien] kompleksinin deneysel ve teorik IR spektrumları Şekil 4' de görülmektedir.

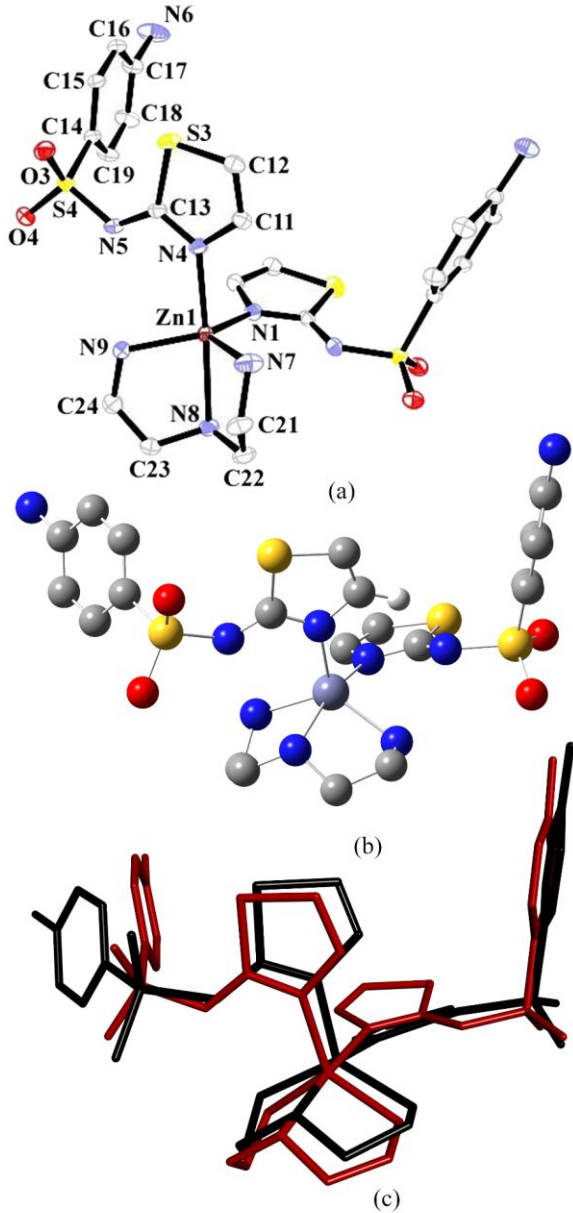
Kompleksin Öztürk tarafından yapılan analiz sonucunda, stz kısmının NH<sub>2</sub> grubunun asimetric ve simetric titreşim bandları 3460 cm<sup>-1</sup> ve 3315 cm<sup>-1</sup> aralığında, serbest sulfatiazolün değerleri ise 3353 cm<sup>-1</sup>, 3346 cm<sup>-1</sup>, 3320 cm<sup>-1</sup>, 3280 cm<sup>-1</sup> de gözlenmektedir (de Oliveira *et al.* 2008, Golzar Hossain 2013, Öztürk 2015, Procter *et al.* 1968, Šroubek *et al.* 1966). Bu titreşimlerdeki değişimlerin sulfonamido bölümünün SO<sub>2</sub> grubunun, yine

sulfonamido grubunun NH<sub>2</sub> ve dien ligantının azot atomları ile yaptığı hidrojen bağı etkileşimlerinden dolayı olduğu düşünülmektedir (Çizelge 2). Teorik olarak elde edilen stz' nin NH<sub>2</sub> asimetric ve simetric titreşim banları sırası ile 3778 cm<sup>-1</sup>, 3777 cm<sup>-1</sup> ve 3640 cm<sup>-1</sup>, 3639 cm<sup>-1</sup> olarak hesaplanmıştır.

Sulfatiazol ligantının serbest konumdayken gözlenen sulfonamido grubuna ait v(NH) titreşim piki, kompleks oluşumunda ligantın -SO<sub>2</sub>NH- bölümünden deprotona olmasından dolayı kompleksin deneysel olarak IR spektrumunda görülmediği bildirilmiştir.

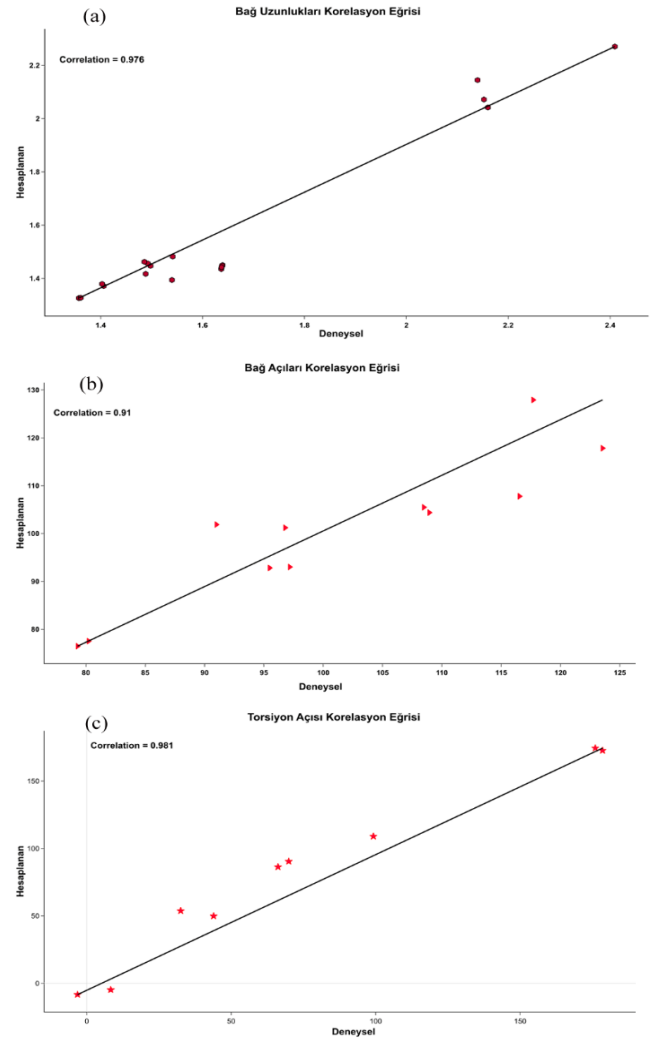
**Çizelge 1.** [Zn(stz)<sub>2</sub>dien] kompleksinin seçilen bazı bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve torsiyon açıları (°)

Bağ uzunlukları (Å)	DFT/B3LYP/LANL2DZ	Deneysel (Öztürk 2015)	[Zn(Hbz) <sub>2</sub> (dien)] (H <sub>2</sub> bz:benzolamide) (Alzuet et al. 2000)
N1-Zn1	2.07852	2.032 (3)	-
N4-Zn1	2.13982	2.145 (3)	-
N7-Zn1	2.15225	2.072 (4)	2.093(7)
N8-Zn1	2.40918	2.271 (3)	2.202(7)
N9-Zn1	2.15999	2.042 (3)	2.082(8)
C21-N7	1.49780	1.447 (5)	1.471(11)
C21-C22	1.54153	1.482 (6)	1.512(14)
C22-N8	1.49261	1.456 (6)	1.474(12)
C23-C24	1.53987	1.394 (7)	1.519(14)
C23-N8	1.48594	1.462 (6)	1.449(12)
C24-N9	1.48838	1.417 (6)	1.452(11)
C1-N1	1.40596	1.371 (5)	-
C3-N1	1.35716	1.326 (4)	-
O1-S2	1.63938	1.450 (3)	-
O2-S2	1.63675	1.435 (3)	-
C11-N4	1.40284	1.379 (5)	-
C13-N4	1.36093	1.327 (4)	-
O3-S4	1.63829	1.448 (2)	-
O4-S4	1.63722	1.442 (3)	-
<b>Bağ açıları (°)</b>			
N4-Zn1-N8	165.05672	173.42 (13)	-
N1-Zn1-N7	107.79034	116.54 (16)	-
N1-Zn1-N9	117.83089	123.54 (16)	-
N9-Zn1-N7	127.92252	117.69 (18)	149.8(3)
N7-Zn1-N4	101.21721	96.78 (12)	-
N9-Zn1-N4	93.01666	97.17 (12)	-
N1-Zn1-N4	101.88075	90.99 (13)	-
N7-Zn1-N8	76.46872	79.29 (13)	80.1(3)
N9-Zn1-N8	77.52820	80.22 (13)	80.2(3)
N1-Zn1-N8	92.81467	95.48 (13)	-
N5-S4-C14	104.37881	108.94(15)	-
N2-S2-C4	105.49143	108.47(15)	-
C3-N2-S2	121.71742	122.1(2)	-
C13-N5-S4	121.94469	121.2(2)	-
<b>Torsiyon açıları (°)</b>			
C13-N5-S4-C14	116.2600	73.5(5)	-
C19-C14-S4-N5	86.30923	66.2(5)	-
C3-N2-S2-C4	109.0159	99.2(4)	-
C9-C4-S2-N2	90.43318	69.9(4)	-
N2-C3-N1-C1	172.70144	178.5(4)	-
N5-C13-N4-C11	174.45532	176.0(5)	-
C23-C24-N9-Zn1	53.75193	32.5(12)	-
C22-C21-N7-Zn1	49.88499	43.9(7)	-
N2-C3-N1-Zn1	-4.80107	8.3(6)	-
N5-C13-N4-Zn1	-8.36931	-3.2(7)	-



**Şekil 2.** Kompleksin (a) deneysel yapısı (Öztürk 2015), (b) optimize yapısı, (c) deneysel (siyah) ve optimize (kırmızı) yapıların üst-üste binmiş görüntüsü.

3297  $\text{cm}^{-1}$ , 3208  $\text{cm}^{-1}$  ve 3127 $\text{cm}^{-1}$  deki titreşim bantları dien ligantına ait  $\text{NH}_2$  grubunun asimetrik ve simetrik ve NH titreşim modlarına karşılık gelmektedir (Öztürk 2015). Teorik hesaplamalar sonucunda komplekse ait dien' in  $\text{NH}_2$  asimetrik ve simetrik titreşim bantları 3559  $\text{cm}^{-1}$ , 3526  $\text{cm}^{-1}$  ve 3269  $\text{cm}^{-1}$ , NH titreşim bandı ise 3529  $\text{cm}^{-1}$  olarak elde edilmiştir.  $\text{SO}_2$  asimetrik ve simetrik titreşim pikleri 1319  $\text{cm}^{-1}$  ve 1122  $\text{cm}^{-1}$  de görülmektedir. Teorik olarak hesaplanan değerleri ise sırasıyla 925  $\text{cm}^{-1}$ , 805  $\text{cm}^{-1}$  ve 803  $\text{cm}^{-1}$  de olduğu görülmektedir. Kompleksteki korelasyon değeri 0.92 olduğu göz önüne alındığında elde edilmesi gereken  $\text{SO}_2$  asimetrik ve simetrik titreşim değerlerinin daha yüksek



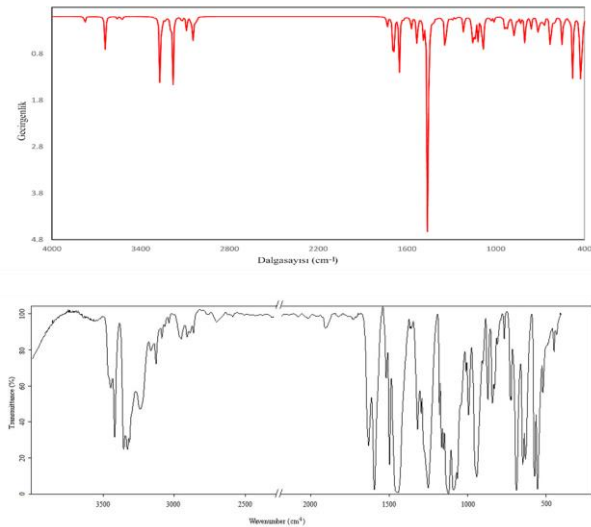
**Şekil 3.** Kompleksin (a) bağ uzunlukları (b) bağ açıları (c) torsiyon açıları korelasyon eğrisi.

frekanslarda olması beklenilmektedir. X-ışını sonuçları incelendiğinde kompleksin S2-O1 ve S2-O2 bağ uzunlarının 1.450 Å ve 1.435 Å, S4-O3 ve S4-O4 bağ uzunlarının 1.448 Å ve 1.442 Å olduğu belirtilmiştir (Öztürk 2015). Teorik hesaplamalar sonucunda bağ uzunluklarının ise sırası ile 1.6393 Å, 1.63675 Å, 1.63829 Å ve 1.63722 Å olarak elde edilmiştir. Teorik hesaplamaların gaz fazında moleküller arası etkileşimlerin göz ardı edildiği izole bir molekül olduğu gerçeği göz önüne alındığında  $\text{SO}_2$  nin asimetrik ve simetrik titreşim piklerindeki deneysel ve teorik değerler arasındaki farklılığın açıklanması mümkündür. Yani bağlardaki uzama titreşim frekanslarının düşük frekansları kayması bağlarda gözlenen bu uzama ile ilişkilendirilebilir. (Al-Dawood *et al.* 2016, Aycan 2020, Öztürk *et al.* 2016a).

### 3.3. UV-Vis Spektroskopisi ve HOMO-LUMO Analizi

Elektronik geçişlerin ve yük aktarımlarının araştırılması için, Sınır Molekül Orbitaleri (FMO) olarak adlandırılan HOMO ve LUMO enerji değerleri kullanılabilir. Moleküllerin FMO' ları kimyasal reaktivitelerinde önemli rol oynar ve  $E_{GAP}$  ( $E_{HOMO} - E_{LUMO}$ ) moleküllerin kimyasal reaktivitesinin bir ölçüsüdür (Eryılmaz *et al.* 2019, İnkaya 2018, Ranjith *et al.* 2017). Cu(II) katkılı kompleksin HOMO( $\beta$ ) (H-1, H-26, H-27, H-28, H-30, ve H-31) ve LUMO( $\beta$ ) grafikleri incelendiğinde moleküler orbitallerin d orbitallerinin üzerine yerleştiği görülmektedir (Şekil 5). Bu moleküler orbitallere bakıldığında 800 nm ve 770 nm deki geçişlerin d-d geçişleri olduğu söylenebilir (Çizelge 3). Literatür incelendiğinde, bu absorpsiyon bantlarının yeri bize Cu(II) iyon ortamının üçgen bipiramidal koordinasyona sahip olduğunu göstermektedir (Efthimiadou *et al.* 2007, Loganathan *et al.* 2017). HOMO( $\beta$ ) (H-2, H-3, H-4 ve H-5) orbital dağılımları ise elektron en fazla ligantlar üzerinde bulunmaktadır. 615 nm, 598 nm, 489 nm ve 479 nm deki geçişler, elektronların HOMO-2( $\beta$ ), HOMO-3( $\beta$ ), HOMO-4( $\beta$ ) ve HOMO-5( $\beta$ ) moleküler

orbitaller ile LUMO( $\beta$ ) d-tipi moleküler orbitaller arasında olduğunu göstermektedir. Şekil 6' da görselleştirilen bu duruma MLCT (Metal Ligand Charge Transition) veya LMCT (Ligand Metal Charge Transition) denir.



Şekil 4. Kompleksin optimize ve deneysel titreşim

Çizelge 2. [Zn(stz)<sub>2</sub>dien] kompleksinin ve sulfatiazolün deneysel karakteristik titreşim pikleri, kompleksin teorik titreşim pikleri ve literatür değerleri ile karşılaştırılması (dalga sayısı: cm<sup>-1</sup>).

Titreşim	stz	[Cu(stz) <sub>2</sub> dien]·3H <sub>2</sub> O (Öztürk et al. 2016a)	[Cu(stz) <sub>2</sub> dien][DFT- B3LYP/LanL2DZ] (Aycan 2020)	[Zn(stz) <sub>2</sub> dien] (Öztürk 2015)	[Zn(stz) <sub>2</sub> dien] [DFT- B3LYP/LanL2DZ]
$\nu(\text{H}_2\text{O})$	-	3554om	-	-	-
$\nu_{as}(\text{NH}_2)(\text{stz})$	3353	3442o	3779	3460sh	3778
	3346		3776	3447m	3777
	3320			3418s	
$\nu_s(\text{NH}_2)(\text{stz})$	3280	3346o	3640	3354s	3640
			3638	3330s	3639
				3315 s	
$\nu(\text{NH})(\text{stz})$	3194	-	-	-	-
$\nu_{as}(\text{NH})(\text{dien})$	-	3300ş	3574	3297sh	3559
			3468		
$\nu_s(\text{NH})(\text{dien})$	-	3244o	3336	3238s	3526
		3217om	3275	3208sh	3269
		3127z		3127w	
$\nu(\text{NH})(\text{dien})$	-		3478		3529
$\nu(\text{CH})_{\text{tiyazol}}$ + $\nu(\text{CH})_{\text{pirimidin}}$	3135- 2805	3094z-2951z	3315-3196	3087w-2950w	3311-3197
$\nu(\text{CH})(\text{dien})$	-	2924z-2855z	3145-3040	2909w-2864w	3126-3023
$\delta(\text{OH})$	-	1703o	-	-	-
$\delta(\text{NH}_2)(\text{stz})$	1627	1627o	1691	1632s	1692
			1690		1691
$\delta(\text{NH}_2)(\text{dien})$	-	-	1688	-	1734

				1615		1691
Halka gerilme (pirimidin)	1596	1595çş	1653	1595vs	1652	
	1573	1572om	1628	1575sh	1692	
			1627		1626	
δ(NH)	1530	-	-			
ν(C=C)(thiazole)	1496	1500o	1575	1498s	1574	
	1474		1556		1570	
δ(CH)(dien)	-	1448ş	1539-1519	1448vs	1538	
		1393om	1461	1394sh	1536	
		1368z	1453	1368w	1530	
			1300	1360w	1524	
δ(CH)(pirimidin)	1429		1532		1532	
			1533		1531	
			1468		1467	
			1466		1466	
δ(NH)(dien)	-	-	1486	-	1490	
γ(NH)(stz)	1331	-	1466	-	-	
ν(C=N)(thiazole)	-	-	-	-	1461	
					1460	
ν <sub>as</sub> (SO <sub>2</sub> )	1323	1322z	913	1319	925	
δ(CH)(pirimidin)	1298	1299z	1345	1295m	1345	
	1272	1265o	1343	1279sh	1344	
		1253z		1251s		
δ(NH)	1219	-	-	-	-	
δ(CH)(tiyazol)	1178	-	1328	1179m	1333	
				1165m	1331	
δ(CH)(dien)		1179o	1310	1153s	1342	
		1146om			1305	
ν <sub>s</sub> (SO <sub>2</sub> )	1137	1179o	871	1122vs	805	
		1146om			803	
		1126çş				
ν(CN) (stz)	1092	1091ş	1262	1089s	1271	
	1073	1073om	1219	1064s	1270	
δ(CH)(tiyazole)		1010z	1131	1010m	-	
		869ş	11291115	869s		
ν(CC)pridin+	-	1027z	1048-872	1042sh		
ν(CN)(dien)		989z		992s,		
ν(SN)	940	944ş	804	953sh	763	
			669	940s		
ν(MN)	-	515z	571	516m	553	

**Çizelge 3.** Optimize Zn(II) ve Cu(II)<sub>dop</sub> komplekslerinin ve sulfatiazol serbest ligantının elektronik geçişleri

	Geçiş Türü	DFT/B3LYP with 6-311G+LANL2DZ				
		λ (nm)	Titreşim gerilmesi	Büyük Katkılar		
Sulfatiazol	ILCT	404	0.0456	H→L (%91)	-	-
		367	0.2986	H-1→L % (87)	-	-
		298	0.0123	H-7→L % (81)	H-6→L (%12)	-
		275	0.0433	H-5→L (%52)	H-4→L (%13)	-
		260	0.2007	H→L+1 (%74)	H→L+2 (%11)	-
		404	0.0456	H→L (%91)	-	-
		Cu(II) <sub>dop</sub> -Kompleks	d-d	800	0.0029	H-29(B)→L(B) (17%)
770	0.0003			H-30(B)→L(B) (55%)	H-27(B)→L(B) (24%)	H-26(B)→L(B) (10%)
LMCT	615		0.0001	H-2(B)→L(B) (99%)	-	-
	598	0.0001	H-3(B)→L(B) (100%)	-	-	
	MLCT	489	0.0002	H-4(B)→L(B) (94%)	-	-

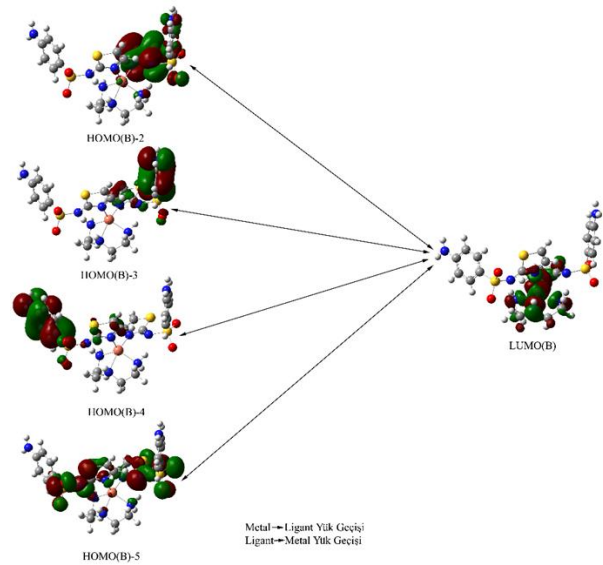
	479	0.0024	H-5(B)→L(B) (88%)	-	-	
Zn(II)-Kompleks	ILCT	336	0.0093	H-1→L (60%)	H→L (25%)	-
		329	0.0093	H-1→L+2 (13%)	H→L+2 (49%)	H→L+3 (18%)
		304	0.0810	H-1→L+1 (59%)	H→L+1 (30%)	-
		301	0.0813	H-1→L+3 (11%)	H→L+2 (14%)	H→L+3 (57%)
		297	0.0065	H-1→L (26%)	H→L (56%)	H→L+2 (11%)
		294	0.0007	H-1→L+2 (74%)	H→L+2 (16%)	-
		291	0.0021	H-1→L+4 (61%)	H→L+4 (35%)	-
		289	0.0004	H-1→L+1 (30%)	H→L+1 (59%)	-
		287	0.0006	H-1→L+3 (81%)	H→L+3 (17%)	-
		285	0.0027	H-1→L+5 (11%)	H→L+5 (82%)	-

LMCT: Ligand Metal Charge Transition (Ligant Metal yük geçişi)

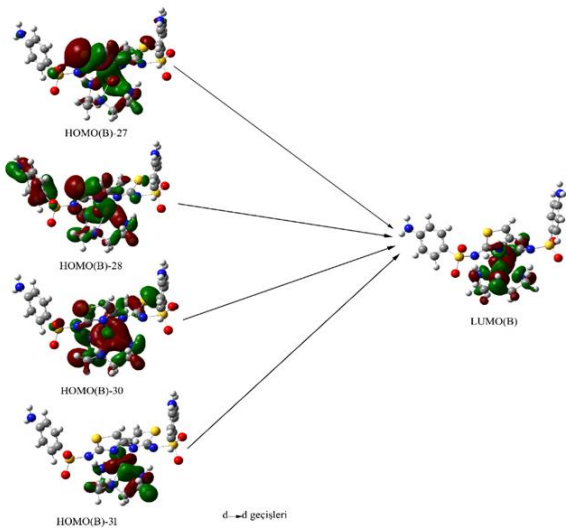
MLCT: Metal Ligand Charge Transition (Metal Ligant yük geçişi)

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

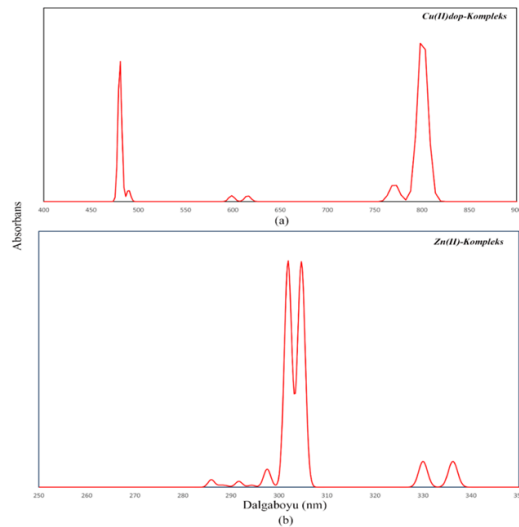
Zn(II) kompleksi bilindiği gibi  $d^{10}$  konfigürasyonuna sahip olduğundan spin ve orbital geçişi yasaktır. Yani, d-d geçişi gözlenmez. Bu nedenle Zn(II) kompleksinin simule edilmiş UV-Vis spektrumda 250-350 nm dalgaboyu aralığına odaklanılmıştır (Şekil 7). 336-285 nm aralığında gözlenen bu geçişler  $n \rightarrow \pi^*$  ve  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişlerine karşılık gelir. Bu elektronik geçişler HOMO (H-1 ve H)' dan LUMO (L, L+1, L+2, L+3, L+4 ve L+5)' a doğru olmaktadır. Bu duruma ILCT (Inter Ligand Charge Transition) denir. Bu orbitaller incelendiğinde elektron yoğunluğunun tiyazol ve benzen halkaları üzerinde olduğu görülmektedir (Şekil 8).



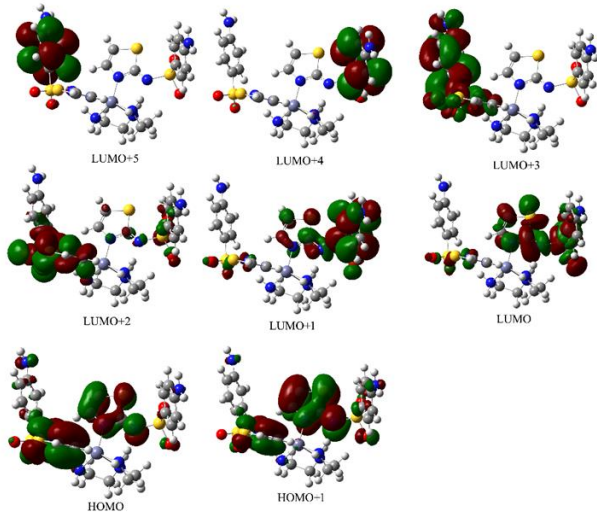
Şekil 6. Optimize Cu(II) katkılı kompleksin elektronik MLCT veya LMCT geçişlerinin HOMO-LUMO gösterimi.



Şekil 5. Optimize Cu(II) katkılı kompleksin elektronik d-d geçişlerinin HOMO-LUMO gösterimi.



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



**Şekil 8.** Optimize Zn(II) kompleksinin  $\pi \rightarrow \pi^*$  ve  $n \rightarrow \pi^*$  geçişlerine ait HOMO-LUMO gösterimleri.

### 3.4. Sınır Moleküler Orbitaleri (FMOs)

HOMO (en yüksek enerjili dolu moleküler orbitali) ve LUMO (en düşük enerjili boş moleküler orbitali) olarak adlandırılan sınır moleküler orbitaleri moleküler etkileşimlerde önemli bir role sahiptir. HOMO enerjisi bir elektron verme yeteneğini sembolize ederken, LUMO enerjisi bir elektron alma yeteneğini temsil eder. Bu orbitaller arasındaki

enerji boşluğu elektron iletkenliği ile yakından ilişkili olduğundan, moleküler elektrik geçişini tanımlayan kritik bir parametredir (İnkaya *et al.* 2013). HOMO-LUMO enerji farkı ne kadar küçük olursa etkileşim o kadar kolay olacaktır (Parr *et al.* 1984). Böylece reaktantların etkileşimi ve reaksiyona girmesi o kadar kolay olacaktır. Enerji boşlukları moleküllerin kimyasal ve spektroskopik özelliklerinden de sorumludur.  $I = -E_{\text{HOMO}}$  bir molekülden bir elektron uzaklaştırabilmek için gerekli olan en düşük enerji iken,  $A = -E_{\text{LUMO}}$  ise bir moleküle bir elektron eklendiğinde artan enerji miktarıdır. Kompleksin enerji ve kimyasal reaktivitesini açıklamak için mutlak sertlik ( $\eta$ ) (Parr *et al.* 1983), mutlak yumuşaklık ( $\sigma$ ) (Srivastava *et al.* 2005), kimyasal potansiyel ( $\mu$ ), elektronegatiflik ( $\chi$ ) (Parr *et al.* 1978), elektrofillik indeksi ( $\omega$ ) (Parr *et al.* 1999), nükleofilik indeksi ( $N$ ) (Chattaraj *et al.* 2003), küresel yumuşaklık ( $S$ ), maksimum yük transfer parametresi ( $\Delta N_{\text{max}}$ ) gibi bazı özellikler HOMO ve LUMO enerjileri kullanılarak hesaplanmıştır. İlgili eşitlikler literatürde verilmiştir (Aycan 2020). Komplekslerin ve serbest ligantın global kimyasal aktiviteleri literatür ile birlikte Çizelge 4' de listelenmiştir.

**Çizelge 4.** Zn(II)-Kompleks, Cu(II)dop-Kompleks ve sulfatiazol ligantının hesaplanan global kimyasal aktiviteleri

[Zn(stz) <sub>2</sub> dien]	[Zn(stz) <sub>2</sub> dien]-(Cu(II) <sub>dop</sub> )		Sulfatiazol	[Cu(stz) <sub>2</sub> dien]	
DFT-B3LYP/LanL2DZ	DFT-B3LYP/LanL2DZ		DFT-B3LYP/6-31G	DFT-B3LYP/LanL2DZ	
	$\alpha$	$\beta$		(Aycan 2020)	
$E_{\text{HOMO}}^a$	-5.20	-5.13	-5.12	-6.51	-5.13
$E_{\text{LUMO}}^a$	-0.62	-0.59	-3.46	-2.87	-2.76
$E_{\text{GAP}}^a$	4.58	4.54	1.66	3.64	2.37
$I^a$	5.20	5.13	5.13	6.51	5.13
$A^a$	0.62	0.59	3.46	2.87	2.76
$\eta^a$	2.29	2.27	0.83	1.82	1.20
$\sigma^b$	0.44	0.44	1.20	0.55	0.83
$\chi^a$	2.91	2.86	4.29	4.69	3.94
$\mu^a$	-2.91	-2.86	-4.29	-4.69	-3.94
$\omega^a$	1.85	1.80	11.09	6.04	6.47
$N^b$	0.54	0.55	0.09	0.16	0.15
$\Delta N_{\text{MAX}}$	1.27	1.26	5.17	2.58	3.28
$S^b$	0.22	0.22	0.60	0.27	0.42

<sup>a</sup>:eV; <sup>b</sup>:eV<sup>-1</sup>

Sertlik ve yumuşaklık, bir molekülün kimyasal reaktivitesini veya kinetik kararlılığını tanımlamak için belirleyici ölçüttür. Yumuşak moleküller küçük enerji boşluklarına sahipken, sert moleküller büyük enerji boşluklarına sahiptir (Temel *et al.* 2017).

Dolayısıyla sert moleküllerin yumuşak moleküllerden daha kararlı olduğu söylenebilir. Elektronegatiflik, bir atomun veya fonksiyonel bir grubun elektronları veya elektron yoğunluğunu kendine çekme yeteneğini belirtir. HOMO ve LUMO

orbitalleri arasındaki maksimum elektron akışına bağlı enerji azalması, elektrofillik indeksi olarak adlandırılan bir faktör kullanılarak değerlendirilebilir (Xavier *et al.* 2014). Yüksek elektrofillik indeksi veya küçük nükleofilik indeksi olan bileşikler yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir. Bileşiklerin  $\Delta N_{MAX}$  ve küresel yumuşaklık (S) değerleri arttıkça biyolojik aktiviteleri artar. Zn(II)-kompleksine ait  $E_{HOMO}=-5.20$  eV,  $E_{LUMO}=-0.62$  eV, Cu(II)-kompleks  $\beta$  spinli orbitali için  $E_{HOMO}=-5.12$  eV,  $E_{LUMO}=-3.46$  eV olarak bulunmuştur. Sulfatiazol için ise bu enerji değerleri sırasıyla -6.51 eV ve -2.87 eV olarak bulunmuştur.  $\Delta E$  değerleri çinko kompleks için 4.58 eV, bakır katkılı kompleks için 1.66 eV ve ligant için 3.64 eV olarak bulunmuştur. Çizelge 4' e ait sonuçlar şu şekilde yorumlanabilir;

- (1) En büyük sertliğe ve en küçük yumuşaklığa sahip olan yapı Zn(II)-kompleksidir. Tam tersi en düşük sertlik en büyük yumuşaklığa sahip yapı da Cu(II)-komplekstir.
- (2) Zn(II) kompleksi diğerlerine göre daha karardır, Cu(II) kompleksi ise diğerlerine göre yüksek kimyasal aktivite ve düşük kinetik stabiliteye sahiptir.
- (3) En fazla elektronegatifliğe sahip yapı sulfatiazol ligantıdır. Yani elektron çekme yeteneği en fazladır. Bu nedenle kompleks oluşturmaya en elverişli yapıdır.
- (4) Elektrofillik indeksi en fazla nükleofilik indeksi en az olan yapı Cu(II) kompleksidir. Zn(II) kompleksi ise en küçük elektrofillik indeksine en büyük nükleofilik indeksine sahiptir. Bu da Cu(II) kompleksinin daha yüksek biyolojik aktivite gösterdiğini söyler.
- (5) Benzer şekilde  $\Delta N_{MAX}$  ve S değerleri en büyük olan yine Cu(II) kompleksi olduğu için biyolojik aktivitesinin diğerlerine göre yüksek olduğu bu şekilde de açıklanabilir.

### 3.5. Mulliken Popülasyon Analizi

Çizelge 5. Kompleksin Mulliken atomik yükleri

Atom	MPA	Atom	MPA	Atom	MPA	Atom	MPA	Atom	MPA
C1	0.1537	H9	0.1819	C19	-0.1048	N1	-0.6250	H8A	0.3513
H1	0.2161	C11	0.1598	H19	0.1849	N2	-0.7222	N9	-0.8254
C2	-0.5174	H11	0.1368	C21	-0.1068	N3	-0.8093	H9A	0.4381
H2	0.1634	C12	-0.5064	H21A	0.1599	H3A	0.3227	H9B	0.4310
C3	0.1525	H12	0.1611	H21B	0.1591	H3B	0.3214	O1	-0.5935
C4	-0.2781	C13	0.1425	C22	-0.1520	N4	-0.5917	O2	-0.6296
C5	-0.1031	C14	-0.2810	H22A	0.2480	N5	-0.7227	O3	-0.5971
H5	0.1912	C15	-0.1024	H22B	0.1410	N6	-0.8096	O4	-0.6198
C6	-0.1439	H15	0.1904	C23	-0.1028	H6A	0.3216	S1	0.4511

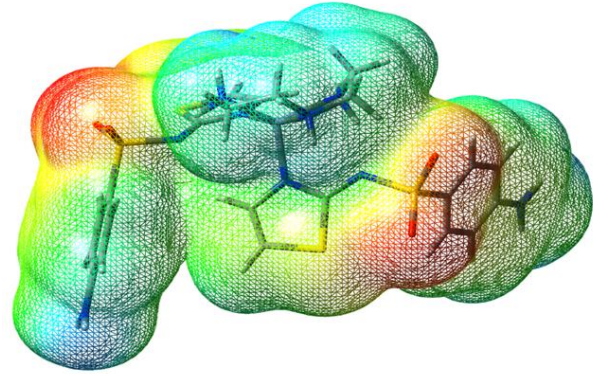
Etkin atomik yükleri hesaplayan Mulliken analizi, en yaygın popülasyon analizidir. Mulliken yükleri kimyasal bağlanma üzerindeki yük dağılımını anlamak için kullanılır (Arshad *et al.* 2015). Mulliken yük analizi kesin bir doğru sonuç vermemesine rağmen nükleofilik (elektronca zengin) ya da elektrofillik (elektronca fakir) indeksleri hakkında ve moleküler etkileşimlere hassas bölgelerin belirlenmesiyle alakalı yorum yapılmasını sağlamaktadır. Mulliken popülasyon analizi, kimyasal tepkimeye yatkın bölgeleri, elektron yoğunluk dağılımını ve moleküler elektrostatik potansiyel hakkında ön bilgi sağlamaktadır. Atom yükleri, elektronik yapıyı, dipol momentini, moleküler polarizasyonu ve daha çok bir moleküler sistemin davranışını etkiler. Kompleksin Mulliken popülasyon analizi ile elde edilen atomik yükler Çizelge 5' de listelenmiştir. Sonuçlarda görülebileceği gibi, tüm hidrojen atomları net bir pozitif yüke sahiptir. H9A atomunun diğer hidrojen atomlarından daha büyük pozitif atom yüküne (0.4381e) sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca, Çizelge 5' daki sonuçlar N7, N9, N3 ve N6 atomları diğer atomlardan daha yüksek negatif değere sahip olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağlarının (N3–H3A...O2, N6–H6B...O4, N6–H6A...O4, N7–H7B...N3, N7–H7A...N2 ve N9–H9B...N5) varlığı olabilir. Moleküldeki diğer atomlara göre; S2 atomu en pozitif yüke sahiptir (1.2711e). Ayrıca, Mulliken atom yükleri S2 ve S4 atomlarına bağlanan O1, O2 ve O3, O4 atomları da yüksek negatif yüklere sahiptir (sırasıyla -0.5935e, -0.6296e, -0.5971e ve -0.6198e). En yüksek negatif yüklere sahip olan N3 ve N6 atomlarına bağlı C7 ve C17 atomları da sterik etkiden dolayı diğer karbon atomlarına göre pozitif yüklere sahiptir (sırasıyla 0.3357e ve 0.3345e).

H6	0.1298	C16	-0.1443	H23A	0.1523	H6B	0.3220	S2	1.2711
C7	0.3357	H16	0.1286	H23B	0.1565	N7	-0.8359	S3	0.4699
C8	-0.1446	C17	0.3345	C24	-0.1214	H7A	0.4227	S4	0.2642
H8	0.1252	C18	-0.1460	H24A	0.1641	H7B	0.3325	Zn1	0.8795
C9	-0.1083	H18	0.1271	H24B	0.1923	N8	-0.6424	-	-

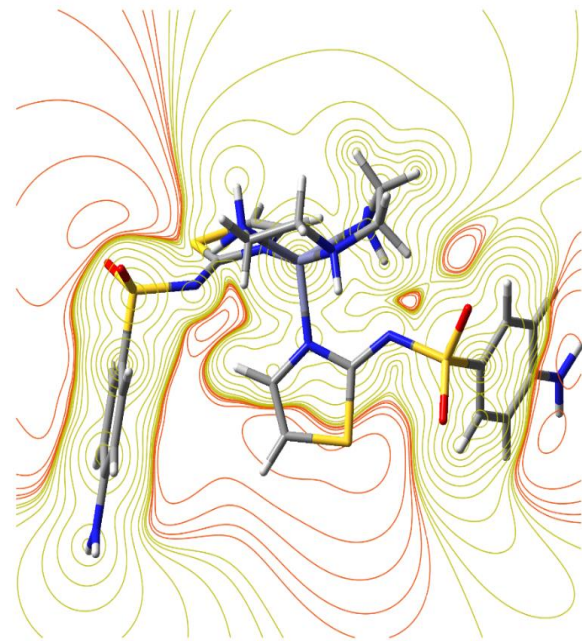
### 3.6. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP)

MEP, moleküllerin elektrofillik veya nükleofilik reaktif bölgelerini görselleştirmek ve renk kodları ile elektrostatik potansiyel bölgeleri göstermek için kullanılır (Dani *et al.* 2013, Saka *et al.* 2016). Kompleksin moleküler elektrostatik potansiyelinin 3D grafikleri Şekil 9’ da gösterilmiştir. MEP haritasında farklı renkler, elektrostatik potansiyelin farklı değerleri ile temsil edilir: yeşil, sıfır potansiyel bölgesini temsil ederken, kırmızı en negatif bölgeyi ve mavi ise en pozitif elektrostatik potansiyel bölgesini temsil eder. Sırayla potansiyel artışlar; kırmızı<turuncu<sarı<yeşil<mavi şeklindedir. Bu haritanın renk kodu -0.0794 a.u ve +0.0794 au arasında değişmektedir ki burada mavi en güçlü çekiciliği ve sarı ise itmeyi gösterir. Pozitif bölgeler, nükleofilik reaktivite ile ilişkili olan hidrojen atomlarının etrafında yer alır (ERSANLI 2017, Luque *et al.* 2000). Negatif bölgeler oksijen atomlarının etrafında bulunur (O1, O2, O3 ve O4). Şekil 9’ da gösterildiği gibi, pozitif potansiyel bölgeleri ise hidrojen ve azot atomlarıdır. Negatif potansiyel alanlar elektronegatif atomların etrafında bulunurken, geri kalan türler de turuncu, sarı ve yeşil ile çevrilidir. Sonuç olarak, kompleks hem elektrofillik hem de nükleofilik reaksiyonlara uygundur.

MEP kontör haritaları iki boyutlu olarak çizilir ve sabit yoğunluk veya parlaklık çizgilerini göstermek için kullanılır. Bu haritada negatif ve pozitif potansiyel çizgileri görülmektedir (Şekil 10). Oksijen çevresindeki elektronca zengin çizgiler, teorik olarak molekülün potansiyel aktif bölgeleridir.



Şekil 9. Kompleksin MEP görüntüsü.

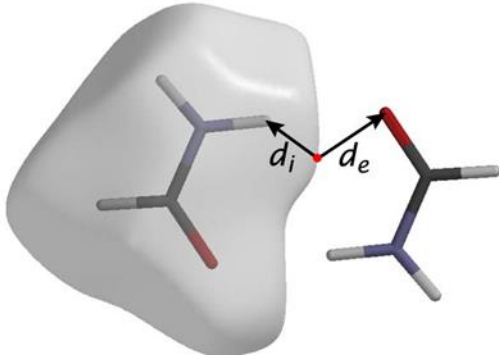


Şekil 10. Başlık bileşiğinin MEP kontör görüntüsü.

### 3.7. Hirshfeld Yüzey Analizi

Hirshfeld yüzey analizi kristal yapı elektron dağılımına dayanarak yapılmaktadır. Böylece moleküller arası etkileşimini görselleştirilmesi olanak bilindir. Hirshfeld analizi ile Van der Waals mesafeleri renk kodları kullanılarak görsele dönüştürülür ve yüzey haritaları oluşturulur. Ayrıca, 2 boyutlu parmak izi ekranı ile atom etkileşimlerinin yüzde katkısını da hesaplamaktadır.

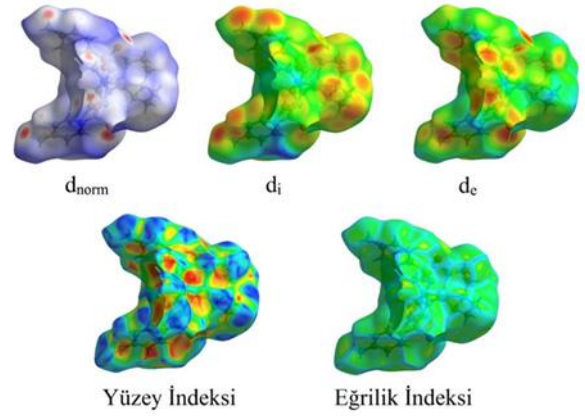
$d_{norm}$  moleküller arası hidrojen bağları için özel öneme sahip bölgelerin tanımlanmasını sağlar.  $d_{norm}$ ,  $d_e$  ve  $d_i$  atomların van der Waals yarıçapına bağlanır.  $D_e$  (dış mesafe) parametresi, Hirshfeld yüzeyinden yüzey dışındaki en yakın atoma olan mesafedir ve  $d_i$  (iç mesafe), yüzey içindeki en yakın atoma karşılık gelen mesafedir (Şekil 11).  $d_{norm}$  kırmızı, beyaz ve maviden oluşur. Eğer atomlar Van der Waals yarıçaplarının toplamından daha yakın moleküller arası bağ yapıyorlarsa, bu bağlar yüzey üzerinden kırmızı bir nokta ile verilir. Kırmızı ile görülen bölgeler yapıya ait moleküler arası etkileşimin olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, Van der Waals yarıçaplarının toplamından uzak ise mavi, yakın ise beyaz renk ile gösterilir (Samanta *et al.* 2014).



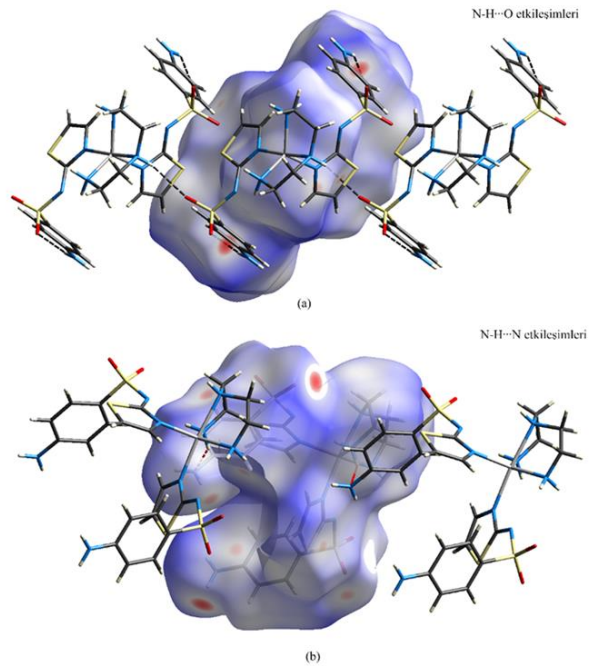
**Şekil 11.** Kristalde formamidin merkez-simetrik hidrojen bağlı dimeri. Soldaki molekülün Hirshfeld yüzeyi şeffaf modda gösterilir ve mesafeler tek bir nokta (kırmızı nokta) için şematik olarak gösterilir.

$d_{norm}$ ,  $d_i$ ,  $d_e$ , yüzey indeksi ve eğrilik indeksine ait haritalar Şekil 12' de verilmiştir.  $d_{norm}$ ,  $d_i$  ve  $d_e$  yüzeylerine ait indisler sırasıyla -0.4045 ile 1.9609, 0.8674 ile 2.9204 ve 0.8674 ile 2.8328 aralığında elde edilmiştir. Şekil indeksi ve eğrilik indeksi ise sırasıyla -1 ile 1 ve -4 ile 0.4 aralığında gözlenmiştir (Şekil 12). Molekülün 3 boyutlu paket yapı görünümü  $d_{norm}$  yüzeyi üzerinde moleküller arası etkileşimler ve bağ etkileşim uzunlukları ile Şekil 13' de verilmiştir. Çizelge 6' da ise kompleksin XRD ve Hirshfeld sonuçlarına göre kısa moleküller arası etkileşimleri verilmiştir. 2-boyutlu parmak izine ait gösterim Şekil 14' de verilmiştir. Toplam Hirshfeld yüzeyine ait en büyük katkılar C...H/H...C (%25.5),

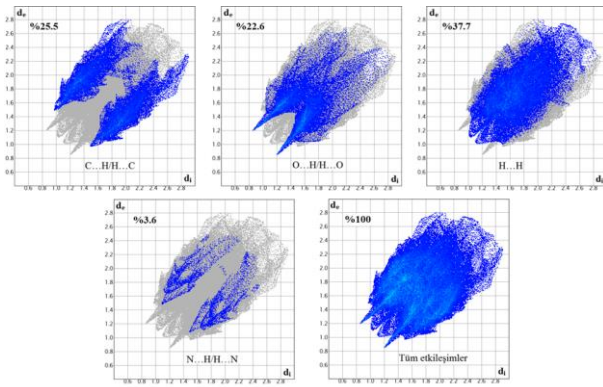
O...H/H...O (%22.6), N...H/H...N (%3.6) ve H...H/H...H (%37.7) etkileşimlerine aittir.



**Şekil 12.** Hirshfeld yüzeyine ait a)  $d_{norm}$  b)  $d_i$  c)  $d_e$  d) yüzey indeksi e) eğrilik indeksi.



**Şekil 13.** Moleküle ait  $d_{norm}$  yüzeyi üzerinde 3-boyutlu paket yapı görünümü.



**Şekil 14.** Hirshfeld yüzeyine ait 2-boyutlu parmak izi gösterimi.

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

Etkileşimler	H...A (XRD) Å	H...A (Hirshfeld) Å
N3–H3A...O2 <sup>i</sup>	2.32	2.199
N6–H6B...O4 <sup>i</sup>	2.27	2.125
N6–H6A...O4 <sup>ii</sup>	2.23	2.081
N7–H7B...N3 <sup>iii</sup>	2.63	2.556
N8–H8A...O3 <sup>iv</sup>	2.47	2.350

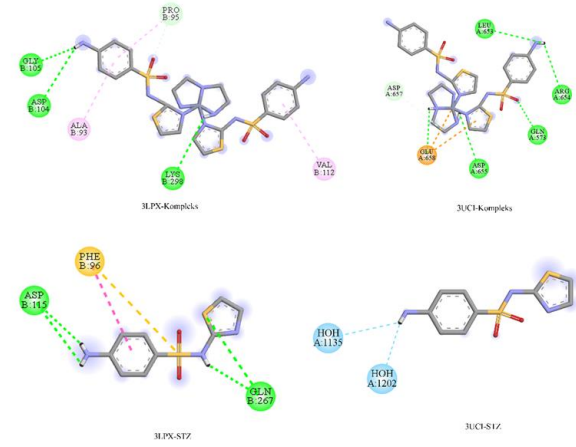
### 3.8. Moleküler Yerleştirme (Docking)

Moleküler yerleştirme hesaplaması, moleküler farmasötiklerde etkileşim modunu ve ideal DNA bağlanma yerini tahmin etmek için önemli bir hesaplama tekniğidir. Bu çalışmada kullanılan sulfonamidler bazı idrar yolları ve sindirim sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde, göz enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen antibakteriyel ilaçlardır. Bununla birlikte insanlarda E. coli den dolayı oluşan bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde tercih edilen kemoterapik etkili ilaçlar arasındadır. Daha önce çalışılan [Cu(stz)<sub>2</sub>dien] kompleksinin deneysel ve hesaplamalı çalışması incelendiğinde antimikrobiyel çalışmasının E. Coli üzerinde aktif olduğu anlaşıldı (Öztürk *et al.* 2016b). Moleküler yerleştirme çalışmasında da E. coli' den DNA giraz A (PDB: 3LPX) ve Giraz tip IIA topoisomerez (PDB: 3UC1) enzimleri seçildi (Aycan 2020). Benzer olarak bu çalışmada aynı enzimler seçilmiştir. Sonuçlar, çinko kompleksinin, Giraz tip IIA topoisomerez için GLU658, ASP655, LEU653, ARG654, GLN573 ve ASP657 DNA Giraz için ise LYS298, ASP104, GLY105, VAL112, ALA93 ve PRO95 aktif bölgelerinde bulunan en temel kalıntılar olduğunu gösterdi. Benzer olarak

serbest sulfotiazol içinde aktif bölgeler Çizelge 7' de verilmiştir. Kompleksin ve liganın bu proteinler ile hangi yörelerle hangi etkileşimleri yaptığı Şekil 14' de detaylı olarak gösterilmiştir. Hedef DNA giraz ve Giraz tip IIA topoisomerez ile kompleks ve ligan arasındaki etkileşimler ise Şekil 15' de gösterilmektedir. Kompleksin her iki proteine bağlandığı etkileşim enerjileri incelenir ve DNA Giraz ile kompleks arasındaki Gibbs enerjisinin diğerlerine göre daha büyük olduğu görülmektedir. 3LPX ve 3UC1 kodlu proteinler için inhibisyon sabitleri, sırasıyla kompleks için 1.389 uM ve 10.504 uM, ligan için 216.246 uM ve 78.549 uM olarak hesaplandı (Çizelge 8). İnhibisyon sabiti, bir liganın bir enzimi nasıl inhibe edeceğini ve enzim için bir substrat ile etkileşime girebileceğini öngören bilgiler sağlar. İnhibisyon sabiti ayrıca liganın proteine bağlanma afinitesinin de bir ölçüsüdür. Genel olarak, yüksek afiniteli ligan bağlanması, ligan ve reseptörü arasında moleküller arası daha fazla kuvvet sağlarken, düşük afiniteli ligan bağlanması moleküller arası daha az kuvvet içerir.  $K_i$  konsantrasyonu azaldıkça, iyon ile alıcı antijeni arasındaki kimyasal reaksiyon olasılığı artar. Düşük afiniteli bağlanma (yüksek  $K_i$  seviyesi), bağlanma

bölgesinin en fazla işgal edilmesinden ve bağa maksimum fizyolojik yanıtın elde edilmesinden önce nispeten yüksek bir ligant konsantrasyonunun gerekli olduğu anlamına gelir. Yani, inhibisyon sabiti ne kadar küçük olursa, enzim aktivitesini inhibe etmek için daha az ilaca ihtiyaç duyulur (Sayin *et al.* 2018).

Günümüzde antibiyotikler düzensiz ve bilinçsiz kullanımından dolayı insan vücudu antibiyotiklere karşı direnç göstermektedir. Özellikle E. coli' nin antibakteriyel ilaçları hızla direnç geliştirdiği bilinmektedir. Deneysel olarak elde edilen bu kompleksin teorik çalışmasında, ilaç sektöründe sulfonamid ve türevleri içeren antibiyotiklere bir alternatif olabileceği görülmüştür.



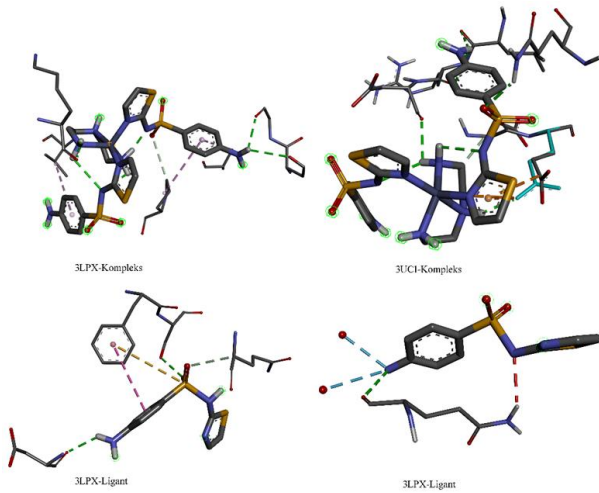
Şekil 15. DNA Giraz (3LPX) ve Giraz tip IIA topoisomerez (3UC1) ile Zn(II)-kompleksinin ve sulfotiazol ligantının yöreleri.

Çizelge 7. Moleküler yerleştirme çalışmasında kompleksin ve Sulfatiazolün DNA Giraz (3LPX) ve Giraz tip IIA topoisomerez (3UC1) ile etkileşim detayları

Reseptör	Ligant	Ligant ve reseptörlerin bağlanma bölgeleri	Tipi	Uzaklık (Å)		
Giraz tip IIA topoisomerez (3UC1)	[Zn(stz) <sub>2</sub> dien]	Zn <sup>2+</sup> -A:GLU658:OE2:B	Elektrostatik	4.2826		
		<i>dien</i> ligantının H8A atomu-A:GLU658:OE2:B	H-Bağı	2.0044		
		<i>dien</i> ligantının H7A atomu-A:ASP655:O	H-Bağı	2.6649		
		<i>STZ</i> ligantının H3A atomu-A:LEU653:O	H-Bağı	2.7896		
		<i>STZ</i> ligantının H3A atomu-A:ARG654:O	H-Bağı	2.6852		
		A:GLN573:HE22-sulfo grubunun O2 atomu	H-Bağı	2.0777		
		<i>dien</i> ligantının C22 atom-A:ASP657:O	C H-Bağı	3.6964		
		A:GLU658:OE1- <i>dien</i> ligantının pi halkası	Pi-Anyon	3.9920		
		A:GLU658:OE2:B- <i>STZ</i> ligantının tiyazol pi halkası	Pi-Anyon	3.8134		
		STZ	STZ	<i>STZ</i> ligantının N3 atomu-A:HOH1135:O	H-Bağı	3.3304
<i>STZ</i> ligantının N3 atomu- A:HOH1202:O	H-Bağı			2.9364		
DNA Giraz (3LPX)	[Zn(stz) <sub>2</sub> dien]			<i>dien</i> ligantının H8A atomu-B:LYS298:O	H-Bağı	2.23622
				<i>STZ</i> ligantının H3A atomu-B:ASP104:OD1	H-Bağı	2.8859
		<i>STZ</i> ligantının H3A atomu-B:GLY105:O	H-Bağı	2.39387		
		B:PRO95:CD-sulfo grubunun O2 atomu	H-Bağı	3.52369		
		<i>STZ</i> ligantının benzen pi halkası-B:VAL112	C H-Bağı	5.42131		
		<i>STZ</i> ligantının benzen pi halkası-B:ALA93	Pi-Akil	5.19029		
		<i>STZ</i> ligantının benzen pi halkası-B:PRO95	Pi-Akil	4.81365		
		STZ	STZ	<i>STZ</i> ligantının H3B atomu -B:ASP115:O	H-Bağı	2.6063
<i>STZ</i> ligantının H3A atomu -B:ASP115:O	H-Bağı			2.4608		
B:GLN267:NE2-Sulfonamid grubunun H atomu	H-Bağı			3.2561		
Sulfonamid grubunun S atomu-B:PHE96	Pi-Sülfür			5.3543		
		B:PHE96- benzen pi halkası	Pi-Akil	5.1249		

**Çizelge 8.** Bahsedilen proteinler ile kompleksin (K) ve sulfotiazol ligantının (L)  $\Delta G_B$  ve  $K_i$  değerleri

Protein ID	Serbest Bağlanma Enerjisi $\Delta G_B$ (kcal/mol)	İnhibisyon Sabiti, $K_i$ ( $\mu\text{M}$ )
X-3LPX	-8.0	1.389
X-3UC1	-6.8	10.504
L-3LPX	-5.0	216.246
L-3UC1	-5.6	78.549

**Şekil 16.** Kompleks ve sulfatiazol ligantının bahsedilen proteinlerle etkileşimi

#### 4. Sonuç

Öztürk tarafından X-ışını kırınımı ve spektroskopik çalışmaları yapılan  $[\text{Zn}(\text{stz})_2\text{dien}]$  molekülünün tüm teorik hesaplamaları DFT/B3LYP ve LanL2DZ baz seti ve sulfatiazol ligantı için ise DFT/B3LYP/6-311G baz setleri kullanılarak hesaplanmıştır. Teorik hesaplamalar gaz fazında olduğundan, moleküller arası etkileşimler ihmal edilmektedir. Bu nedenle teorik ile deneysel sonuçlar arasında küçük kaymalar veya farklılıklar görülmektedir. HOMO-LUMO orbitalleri ile elektronik geçişler elde edilmiştir. Bu moleküler orbitallere bakıldığında 800 nm ve 770 nm de ki bantların d-d geçişlerinden kaynaklandığı ve bu absorpsiyon bantlarının yeri bize Cu(II) iyon ortamının üçgen bipiramidal koordinasyona sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum daha önceden yapılan deneysel çalışma ile desteklendi. Mulliken popülasyon analizi ile kompleksde ki O atomlarının en yüksek negatif yüklere sahip olması ile bu bölgelerin kimyasal tepkimeye en yatkın bölgeler olduğunu söyleyebiliriz. Deneysel çalışmada da görüleceği gibi elektrofilik ve nükleofilik bölgelerin hidrojen bağı yapmaya daha yatkındır. Yapılan FMOs

çalışmasında görülüyor ki kompleks serbest liganda göre yüksek reaktivite ve yüksek biyolojik aktivite göstermektedir. Ancak Zn(II) kompleksinin de Cu(II) kompleksine göre daha düşük reaktivite ve düşük biyolojik aktivite gösterdiği bulunmuştur. Hirshfeld yüzey analizi ve parmak izi çalışması ile moleküller arası etkileşimleri ve atomların birbirleri ile olan etkileşimlerinin % katkısını ve toplam yüzey haritalarının gösterimi yapıldı. Bununla kristalografik olarak bağımsız moleküller arasında karmaşık etkileşim sergileyen yapılarıdaki moleküller ortamları karşılaştırmak için kullanıldı.

Kompleksin serbest sulfatiazol ligantına göre *Escherichia coli*' ye karşı daha yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu deneysel olarak elde edilmiştir. Bu kompleks moleküler modelleme çalışması ile ilaç sektöründe kullanılan sulfonamid ve türevleri içeren antibiyotiklere bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Böylece ilaç endüstrisinde hali hazırda kullanılan sulfatiazol antibiyotiklerine göre kompleksin inhibisyon sabitinin küçük olması nedeniyle düşük doz ilaç alımı yeterli olacaktır. Moleküler yerleştirme çalışması göz önüne alındığında kompleksin yeni ilaç tasarımı için faydalı olacağı düşünülmektedir.

#### 5. Kaynaklar

- Al-Dawood, A. Y., El-Metwaly, N. M. and 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.
- Alzuet, G., Ferrer-Llusar, S., Borrás, J. n. and Martínez-Mánez, R., 2000. New Cu (II) and Zn (II) complexes of benzamide with diethylenetriamine: synthesis, spectroscopy and X-ray structures. *Polyhedron*, **19(6)**, 725-730.
- Andrei Jitianu, Marc A. Ilies, Andrea Scozzafava and Claudiu T. Supuran. 1997. SYNTHESIS AND CARBONIC

- ANHYDRASE INHIBITORY ACTIVITY OF 5-BENZOYLAMIDO- AND 5-(3-NITROBENZOYLAMIDO)-1,3,4-THIADIAZOLE-2-SULFONAMIDE AND THEIR METAL COMPLEXES. **20(3)**, 151. doi:<https://doi.org/10.1515/MGMC.1997.20.3.151>
- Arshad, M. N., Asiri, A. M., Alamry, K. A., Mahmood, T., Gilani, M. A., Ayub, K. and 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.
- Aycan, T. 2020. Hekzaakua-bis(sulfat) içeren nikotinamitli kobalt(II) ve çinko(II) koordinasyon bileşikleri: sentezlenmesi, yapısal, spektroskopik ve termal özelliklerinin incelenmesi. In Ersanlı, C. C., Tezel Ersanlı, E., Başlak, C. (Eds.), *Geleceğin Dünyasında Bilimsel ve Mesleki Çalışmalar 2020/ Fen Bilimleri I* (pp. 94-111). Bursa: Ekin Basım Yayın Dağıtım.
- Baenziger, N., Modak, S. and Fox, C., 1983. Diamminebis (2-sulfanilamidopyrimidinato) zinc (II), [Zn (C10H9N4O2S) 2 (NH3) 2]. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, **39(12)**, 1620-1623.
- Baenziger, N. and Struss, A. W., 1976. Crystal structure of 2-sulfanilamidopyrimidinesilver (I). *Inorganic Chemistry*, **15(8)**, 1807-1809.
- Becke, A. D., 1993. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, **98(7)**, 5648-5652. doi:10.1063/1.464913
- Bellu, S., Hure, E., Trapé, M., Trossero, C., Molina, G., Drogo, C., Williams, P. A., Atria, A. M., Acevedo, J. C. M. and Zacchino, S., 2005. Synthesis, structure and antifungal properties of Co (II)–sulfathiazolate complexes. *Polyhedron*, **24(4)**, 501-509.
- BIOVIA, D. S. BIOVIA Discovery Studio Visualizer, v16. 1.0. 15350, San Diego: Dassault Systemes; 2015 [cited: 2017 Mar 20]. In.
- Casanova, J., Alzuet, G., Ferrer, S., Borrás, J., García-Granda, S. and Perez-Carreño, E., 1993. Metal complexes of sulfanilamide derivatives. Crystal structure of [Zn (sulfathiazole) 2]· H2O. *Journal of inorganic biochemistry*, **51(4)**, 689-699.
- Castillo-Blum, S. E. and Barba-Behrens, N., 2000. Coordination chemistry of some biologically active ligands. *Coordination Chemistry Reviews*, **196(1)**, 3-30.
- Chattaraj, P. K., Maiti, B. and Sarkar, U., 2003. Philicity: a unified treatment of chemical reactivity and selectivity. *The Journal of Physical Chemistry A*, **107(25)**, 4973-4975.
- Check, C. E., Faust, T. O., Bailey, J. M., Wright, B. J., Gilbert, T. M. and 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. doi:10.1021/jp011945l
- Chiodo, S., Russo, N. and Sicilia, E., 2006. LANL2DZ basis sets recontracted in the framework of density functional theory. *The Journal of Chemical Physics*, **125(10)**, 104107. doi:10.1063/1.2345197
- Chohan, Z. H., 2009. Metal-based antibacterial and antifungal sulfonamides: synthesis, characterization, and biological properties. *Transition Metal Chemistry*, **34(2)**, 153-161. doi:10.1007/s11243-008-9171-y
- Cook, D. S. and Turner, M. F., 1975. Crystal and molecular structure of silver sulphadiazine (N1-pyrimidin-2-ylsulphanilamide). *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2(10)*, 1021-1025. doi:10.1039/P29750001021
- Dani, R., Bharty, M., Kushawaha, S., Prakash, O., Singh, R. K. and 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.
- de Oliveira, G. M., Baraldi, A., de Lourenço Marques, L., Lang, E. S. and Villetti, M. A., 2008. Uncommon crystallization pattern of a ZnII–sulfathiazole complex: Synthesis, X-ray structural features and TGA calculations of [{Zn (STZ) 2 (HSTZ)(H2O)}{Zn (STZ) 2 (H2O) 2} 3]· 12H2O (STZ= sulfathiazolato anion; sulfathiazole= N1-2-thiazolyl-sulfanilamide). *Inorganica Chimica Acta*, **361(1)**, 132-136.
- Dennington II, R., Keith, T. and Millam, J., 2009. GaussView 5.0, Wallingford, CT.
- Di Santo, A., Gil, D. M., Pomiro, F., Piro, O. E., Echeverría, G. A., Arena, M., Luciardi, C., Carbonio, R. E. and Altabef, A. B., 2015. Biofilm inhibition by a new Mn (II) complex with sulfamethoxazole: synthesis, spectroscopic characterization and crystal structure. *Inorganica Chimica Acta*, **436**, 16-22.
- Efthimiadou, E. K., Katsaros, N., Karaliota, A. and Psomas, G., 2007. Mononuclear copper(II) complexes with quinolones and nitrogen-donor heterocyclic ligands: Synthesis, characterization, biological activity and interaction with DNA. *Inorganica Chimica Acta*,

- 360(15), 4093-4102.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ica.2007.05.042>
- ERSANLI, C. 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.
- Eryılmaz, S., Türk Çelikoğlu, E., İdil, Ö., İnkaya, E., Kozak, Z., Mısır, E. and Gül, M., 2019. Derivatives of Pyridine and Thiazole Hybrid: Synthesis, DFT, Biological Evaluation via Antimicrobial and DNA Cleavage Activity. *Bioorganic Chemistry*, 103476. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103476>
- Ferrer, S., Borrás, J. and García-España, E., 1990. Complex formation equilibria between the acetazolamide ((5-acetamido-1, 3, 4-thiadiazole)-2-sulphonamide), a potent inhibitor of carbonic anhydrase, and Zn (II), Co (II), Ni (II) and Cu (II) in aqueous and ethanol-aqueous solutions. *Journal of inorganic biochemistry*, **39(4)**, 297-306.
- Frisch, M., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B. and Petersson, G. e., 2014. Gaussian~ 09 Revision D. 01.
- Frisch, M. J., Pople, J. A. and 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. doi:10.1063/1.447079
- Golzar Hossain, G. M., 2013. Synthesis and characterisation of cobalt complex of sulfathiazole with acetic acid. *Journal of Saudi Chemical Society*, **17(3)**, 253-257. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.04.002>
- İnkaya, E., 2018. Synthesis, X-ray structure, FT-IR, NMR (13C/1H), UV-Vis spectroscopy, TG/DTA study and DFT calculations on 2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-1-((1s, 3s)-3-mesityl-3-methylcyclobutyl) ethan-1-one. *Journal of Molecular Structure*, **1173**, 148-156. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.06.080>
- İnkaya, E., Günnaz, S., Özdemir, N., Dayan, O., Dinçer, M. and 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>
- Kumar, S. (2010). *Synthesis and antimicrobial study of some Schiff bases of sulfonamides*. RGUHS,
- Lee, C., Yang, W. and 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. doi:10.1103/PhysRevB.37.785
- Loganathan, R., Ganeshpandian, M., Bhuvanesh, N. S., Palaniandavar, M., Muruganatham, A., Ghosh, S. K., Riyasdeen, A. and Akbarsha, M. A., 2017. DNA and protein binding, double-strand DNA cleavage and cytotoxicity of mixed ligand copper (II) complexes of the antibacterial drug nalidixic acid. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **174**, 1-13.
- Luque, F. J., López, J. M. and 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.
- Medina, J. C., Roche, D., Shan, B., Learned, R. M., Frankmoelle, W. P., Clark, D. L., Rosen, T. and 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. doi:[https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(99\)00276-0](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00276-0)
- O'boyle, N. M., Tenderholt, A. L. and Langner, K. M., 2008. Cclib: a library for package-independent computational chemistry algorithms. *Journal of computational chemistry*, **29(5)**, 839-845.
- Owa, T., Yoshino, H., Okauchi, T., Yoshimatsu, K., Ozawa, Y., Sugi, N. H., Nagasu, T., Koyanagi, N. and Kitoh, K., 1999. Discovery of novel antitumor sulfonamides targeting G1 phase of the cell cycle. *Journal of medicinal chemistry*, **42(19)**, 3789-3799.
- Öztürk, F., 2015. Sulfonamid türevlerinin metal komplekslerinin sentezi, yapı analizi, spektroskopik ve elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesi, Doktora tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 177.
- Öztürk, F., Bulut, İ., Bekiroğlu, Y. and Bulut, A., 2016a. Spectroscopic, structural, electrochemical and antimicrobial studies of Cu (II)-sulfathiazole complex with diethylenetriamine ligand. *Polyhedron*, **119**, 420-428.
- Öztürk, F., Bulut, İ., Bekiroğlu, Y. and Bulut, A., 2016b. Spectroscopic, structural, electrochemical and antimicrobial studies of Cu(II)-sulfathiazole complex with diethylenetriamine ligand. *Polyhedron*, **119**, 420-428. doi:10.1016/j.poly.2016.07.019
- Parr, R. G., Donnelly, R. A., Levy, M. and Palke, W. E., 1978. Electronegativity: the density functional

- viewpoint. *The Journal of chemical physics*, **68(8)**, 3801-3807.
- Parr, R. G. and Pearson, R. G., 1983. Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, **105(26)**, 7512-7516.
- Parr, R. G., Szentpály, L. v. and Liu, S., 1999. Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, **121(9)**, 1922-1924.
- Parr, R. G. and Yang, W., 1984. Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *Journal of the American Chemical Society*, **106(14)**, 4049-4050.
- Procter, I., Hathaway, B. and Nicholls, P., 1968. The electronic properties and stereochemistry of the copper (II) ion. Part I. Bis (ethylenediamine) copper (II) complexes. *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, 1678-1684.
- Ranjith, P. K., Mary, Y. S., Panicker, C. Y., Anto, P. L., Armaković, S., Armaković, S. J., Musiol, R., Jampilek, J. and Van Alsenoy, C., 2017. New quinolone derivative: Spectroscopic characterization and reactivity study by DFT and MD approaches. *Journal of Molecular Structure*, **1135**, 1-14. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.01.045>
- Ruiz, M., Perello, L., Ortiz, R., Castineiras, A., Maichle-Mössner, C. and Canton, E., 1995. Synthesis, characterization, and crystal structure of [Cu (cincoxinate) 2]· 2H<sub>2</sub>O complex: A square-planar CuO<sub>4</sub> chromophore. Antibacterial studies. *Journal of inorganic biochemistry*, **59(4)**, 801-810.
- Saka, E. T., Uzun, S. and 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.
- Samanta, T., Dey, L., Dinda, J., Chattopadhyay, S. and Seth, S., 2014. Structural characterization and Hirshfeld surface analysis of a Collcomplex with imidazo [1, 2-a] pyridine. *J. Mol. Struct.*, **1068**, 58-70.
- Santos, A. F., Brotto, D. F., Favarin, L. R., Cabeza, N. A., Andrade, G. R., Batistote, M., Cavalheiro, A. A., Neves, A., Rodrigues, D. C. and dos Anjos, A., 2014. Study of the antimicrobial activity of metal complexes and their ligands through bioassays applied to plant extracts. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, **24(3)**, 309-315.
- Sayin, K., Karakaş, D., Kariper, S. E. and Sayin, T. A., 2018. Computational study of some fluoroquinolones: Structural, spectral and docking investigations. *Journal of Molecular Structure*, **1156**, 172-181. doi:10.1016/j.molstruc.2017.11.091
- Scholar, E., 2015. xPharm: the comprehensive pharmacology reference. *Elsevier Inc*, **10**, B978-008055232.
- Scozzafava, A., Menabuoni, L., Mincione, F., Briganti, F., Mincione, G. and 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.
- Scozzafava, A., Owa, T., Mastrolorenzo, A. and Supuran, C. T., 2003. Anticancer and antiviral sulfonamides. *Current medicinal chemistry*, **10(11)**, 925-953.
- Sheikh, J., Juneja, H., Ingle, V., Ali, P. and Hadda, T. B., 2013. Synthesis and in vitro biology of Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zinc (II) complexes of functionalized beta-diketone bearing energy buried potential antibacterial and antiviral O, O pharmacophore sites. *Journal of Saudi Chemical Society*, **17(3)**, 269-276.
- Srivastava, H., Pasha, F. and Singh, P., 2005. Atomic softness-based QSAR study of testosterone. *International journal of quantum chemistry*, **103(3)**, 237-245.
- Šroubek, Z. and Ždánkský, K., 1966. Electron Spin Resonance of Cu<sup>2+</sup> Ion in CdWO<sub>4</sub>, ZnWO<sub>4</sub>, and MgWO<sub>4</sub> Single Crystals. *The Journal of Chemical Physics*, **44(8)**, 3078-3083.
- Supuran, C. T., Mincione, F., Scozzafava, A., Briganti, F., Mincione, G. and 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. doi:[https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(98\)80059-7](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(98)80059-7)
- Supuran, C. T. and Scozzafava, A., 1997. Novel Aromatic/Heterocyclic Sulfonamides and Their Metal Complexes as Inhibitors of Carbonic Anhydrase isozymes I, II and IV. *Journal of enzyme inhibition*, **12(1)**, 37-51.
- Temel, E., Alaşalvar, C., Eserci, H. and 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.

Tilles, S. A., 2001. Practical issues in the management of hypersensitivity reactions: sulfonamides. *Southern medical journal*, **94(8)**, 817-817.

Timerbaev, A. R., Hartinger, C. G., Aleksenko, S. S. and Keppler, B. K., 2006. Interactions of antitumor metallodrugs with serum proteins: advances in characterization using modern analytical methodology. *Chemical reviews*, **106(6)**, 2224-2248.

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. and Schultz, R. M., 1997. Sulfonimidamide Analogs of Oncolytic Sulfonylureas, 1. *Journal of medicinal chemistry*, **40(6)**, 1018-1025.

Trott, O. and 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.

Turner, M., McKinnon, J., Wolff, S., Grimwood, D., Spackman, P., Jayatilaka, D. and Spackman, M. (2017). CrystalExplorer17. In: The University of Western Australia Perth, WA, Australia.

Ul-Hassan, M.-., Chohan, Z. H., Scozzafava, A. and Supuran, C. T., 2004. Carbonic anhydrase inhibitors: Schiff's bases of aromatic and heterocyclic sulfonamides and their metal complexes. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **19(3)**, 263-267.

Xavier, R. J. and Dinesh, P., 2014. Spectroscopic (FTIR, FT-Raman, <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H NMR) investigation, molecular electrostatic potential, polarizability and first-order hyperpolarizability, FMO and NBO analysis of 1-methyl-2-imidazolethiol. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **118**, 999-1011.

Yoshino, H., Ueda, N., Nijima, J., Sugumi, H., Kotake, Y., Koyanagi, N., Yoshimatsu, K., Asada, M., Watanabe, T. and Nagasu, T., 1992. Novel sulfonamides as potential, systemically active antitumor agents. *Journal of medicinal chemistry*, **35(13)**, 2496-2497.