

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İMİN GRUBU İÇEREN YENİ BİR MOLEKÜLÜN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, KURAMSAL, ADME VE MOLEKÜLER
KENETLENME ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Zeliha Nur YILMAZ

**Danışman
Prof. Dr. Bülent DEDE**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ISPARTA - 2021**



© 2021 [Zeliha Nur YILMAZ]

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Schiff Bazları	1
1.1.1. Schiff bazlarının reaksiyon mekanizması.....	2
1.1.2. Schiff bazlarının sentezi	3
1.1.2.1. Aminlerin yükseltgenmesiyle	3
1.1.2.2. Fenollerin nitrillerle reaksiyonundan	3
1.1.2.3. Metal amitlerin reaksiyonundan	4
1.1.2.4. Karbon azot bağına sahip bileşiklerin indirgenmesinden	4
1.1.2.5. Organometalik bileşiklerin $C\equiv N$ ve $C=N$ bağlı bileşiklerle reaksiyonundan.....	5
1.1.2.6. Aminoasitlerin aldehitler ile reaksiyonu.....	6
1.1.3. Schiff Bazlarının Reaksiyonları.....	6
1.1.3.1. İndirgenme reaksiyonları	6
1.1.3.2. Schiff bazlarının alkollerle reaksiyon.....	7
1.1.3.3. Schiff bazlarının yükseltgenme reaksiyonları	7
1.1.3.4. Schiff bazları ile aminlerin katılma reaksiyonu	8
1.1.4. Schiff Bazlarının Spektroskopik Özellikleri	8
1.1.4.1. Mor ötesi-görünür bölge (UV-Vis) ve Kızıl ötesi bölge (FT- IR) spektroskopisi	9
1.1.4.2. Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi.....	10
1.2. Hesaplamalı Kimya.....	12
1.2.1. Moleküler Mekanik.....	13
1.2.2. Kuantum Mekanik.....	14
1.2.2.1. Born-Oppenheimer yaklaşımı.....	15
1.2.3. <i>Ab initio</i> Yöntemler.....	16
1.2.3.1. Hartree-Fock yaklaşımı (HF).....	17
1.2.3.2. Elektron korelasyon yöntemleri	18
1.2.4. Yarı Deneysel Yöntemler.....	19
1.2.5. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT)	20
1.2.5.1. B3LYP Karma yoğunluk fonksiyonu teorisi.....	22
1.2.5.2. Temel setler	22
1.3. Klasik İlaç Tasarım Süreci	24
1.4. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı.....	25
1.4.1. Hedefe Yönelik İlaç Tasarımı (Biyoinformatik)	25
1.4.1.1. Moleküler kenetlenme (Molecular Docking)	26
1.4.2. Eftöre Dayalı İlaç Tasarımı (Kemoinformatik)	28
1.4.2.1. Farmakofor analiz.....	29

1.4.2.2. Q-SAR (Kantitatif Yapı Analiz İlişkileri)	29
1.4.3. ADME Çalışmaları	30
2. KAYNAK ÖZETLERİ	32
2.1. Çalışmanın Amacı	37
3. MATERYAL METOT	38
3.1. Kullanılan Maddeler	38
3.2. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Aletler	38
3.3. Deneysel Bölüm	39
3.3.1. Schiff Bazının Sentezi	39
3.4. Teorik Çalışmalar	39
3.4.1. Geometrik Optimizasyon ve Diğer Kuantum Kimyasal Hesaplamalar	39
3.5. <i>in silico</i> Çalışmalar	40
3.5.1. Moleküler Kenetlenme (Molecular Docking) Çalışmaları	40
3.5.2. İlaç Benzerlik ve ADME Çalışmaları	41
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	42
4.1. ¹ H- ve ¹³ C-NMR Spektroskopisi	42
4.2. FT-IR Spektrumu	45
4.3. UV-Vis Spektrumu	47
4.4. Molekül Geometrisi	49
4.5. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Diyagramı	52
4.6. Sınır Moleküler Orbital Analizleri (HOMO-LUMO)	53
4.7. Konformasyonel Analiz	55
4.8. <i>in-silico</i> Çalışmalar	57
4.8.1. Moleküler Kenetlenme (Molecular Docking) Çalışmaları	57
4.8.2. İlaç Benzerlik ve ADME Çalışmaları	63
5. SONUÇ	67
KAYNAKLAR	68
ÖZGEÇMİŞ	73

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İMİN GRUBU İÇEREN YENİ BİR MOLEKÜLÜN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, KURAMSAL, ADME VE MOLEKÜLER KENETLENME ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Zeliha Nur YILMAZ

Süleyman Demirel Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Bülent DEDE

Bu tez çalışmasında N, N-dimetilamino benzaldehit ile L-tirozin'in tek basamakta gerçekleşen kondensasyon reaksiyonu sonucu yeni bir Schiff bazı (DMAT) sentezlenmiştir. Elde edilen molekülün yapısı ^1H - ve ^{13}C -NMR, FT-IR, UV-Vis spektroskopisi ve elemental analiz ile aydınlatılmıştır.

Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) kullanılarak B3LYP seviyesinde ve 6-311G(d, p) temel setinde molekülün optimize geometrisi ve bazı geometrik ve elektronik parametreleri hesaplanmıştır. Ayrıca yine DFT/B3LYP/6-311G(d, p) seviyesinde DMAT molekülünün ^1H - ve ^{13}C -NMR, FT-IR ve UV-Vis spektrumları hesaplanmış ve bu spektrumlardan elde edilen veriler deneysel olanlarla karşılaştırılmıştır.

Daha sonra DMAT molekülünün vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR-2) ve Beta-ketoasil sentaz (KAS III) proteinleri ile etkileşimleri, moleküler kenetlenme çalışmalarıyla incelenmiştir. Ayrıca DMAT molekülünün ADME özellikleri de incelenmiş ve bu moleküle ait bazı ilaç benzerlik, fizikokimyasal, lipofilisite ve farmakokinetik parametreleri belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Schiff bazı, spektroskopi, yoğunluk fonksiyonu teorisi, moleküler kenetlenme, ADME, ilaç benzerlik

2021, 74 sayfa

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION OF A NOVEL MOLECULE CONTAINING IMINE GROUP, INVESTIGATION OF ITS THEORETICAL, ADME AND MOLECULAR DOCKING PROPERTIES

Zeliha Nur YILMAZ

**Süleyman Demirel University
Graduate School of Naturel and Applied Sciences
Department of Chemistry**

Supervisor: Prof. Dr. Bülent DEDE

In this thesis, a new Schiff base (DMAT) was synthesized as a result of the condensation reaction of N, N-dimethylamino benzaldehyde and L-tyrosine in one step. The structure of the molecule obtained was characterized by ^1H - and ^{13}C -NMR, FT-IR, UV-Vis spectroscopy and elemental analysis.

Density functional theory (DFT) was used to calculate the optimized geometry and some other geometric and electronic parameters at the B3LYP level using 6-311G(d, p) basis set. In addition, ^1H - and ^{13}C -NMR, FT-IR and UV-Vis data of the DMAT molecule were calculated with the same DFT/B3LYP/6-311G(d, p) trinity and the spectra obtained from these calculations were compared to the experimental data.

The interactions of the DMAT molecule with vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) and Beta-ketoacyl synthase (KAS III) proteins were investigated by molecular docking studies. In addition, ADME properties of the DMAT molecule were examined and some drug-likeness, physicochemical, lipophilicity and pharmacokinetic properties of this molecule were determined.

Keywords: Schiff base, spectroscopy, density-function theory, molecular docking, ADME, drug-likeness

2021, 74 pages

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimi boyunca bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici olan sınırsız hoşgörü gösteren, bu çalışmanın gerçekleşmesini sağlayan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Bülent DEDE'ye sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam sırasında her gün beni zor soruları sormaya ve cevapları bulana kadar durmamaya zorlayarak bilmimin sınırlarını zorlamam için bana yol gösteren Doç. Dr. Güvenç GÖRGÜLÜ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında daima yanımda olarak beni destekleyen bugünlere gelmemde büyük emek ve çabaları olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Bu süreçte beni yalnız bırakmayan çalışmalarım sırasında bilgilerinden yararlandığım arkadaşım Rumeysa TEMUR'a teşekkür ederim.

Zeliha Nur YILMAZ
Isparta, 2021

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Aldehit ve ketonların aminler ile reaksiyonu	1
Şekil 1.2. Schiff bazlarının (imin) genel oluşum mekanizması	2
Şekil 1.3. Hesaplamalı kimyada kullanılan yöntemler	13
Şekil 3.1. DMAT molekülünün sentezi	39
Şekil 4.1. DMAT molekülünün deneysel ¹ H-NMR Spektrumu	43
Şekil 4.2. DMAT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ¹ H-NMR spektrumu	43
Şekil 4.3. DMAT molekülünün deneysel ¹³ C-NMR spektrumu	44
Şekil 4.4. DMAT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ¹³ C-NMR spektrumu	44
Şekil 4.5. DMAT molekülünün deneysel FT-IR Spektrumu	46
Şekil 4.6. DMAT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış FT-IR spektrumu	46
Şekil 4.7. DMAT molekülünün deneysel UV-Vis spektrumu	48
Şekil 4.8. DMAT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış UV-Vis spektrumu	48
Şekil 4.9. DMAT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrik yapısı	50
Şekil 4.10. DMAT bileşiğine ait DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) diyagramı..	52
Şekil 4.11. DMAT bileşiğine ait DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış, HOMO-LUMO enerji değerleri ve HOMO-LUMO bant boşluğu	54
Şekil 4.12. DMAT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış potansiyel enerji yüzey (PEY) diyagramı	56
Şekil 4.13. DMAT molekülü ile VEGFR-2 proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozunu	58
Şekil 4.14. DMAT molekülü ile VEGFR-2 proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozunu (yakınlaştırılmış)	58
Şekil 4.15. DMAT molekülü ile VEGFR-2 proteini arasındaki etkileşime ait hidrofobik yüzey görüntüsü	59
Şekil 4.16. DMAT molekülü ile VEGFR-2 proteini arasındaki etkileşime ait hidrofobik yüzey görüntüsü (yakınlaştırılmış)	59
Şekil 4.17. DMAT molekülü ile KAS III proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozunu	60
Şekil 4.18. DMAT molekülü ile KAS III proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozunu (yakınlaştırılmış)	60
Şekil 4.19. DMAT molekülü ile KAS III proteini arasındaki etkileşime ait hidrofobik yüzey görüntüsü	61
Şekil 4.20. DMAT molekülü ile KAS III proteini arasındaki etkileşime ait	61
Şekil 4.21. DMAT molekülüne ait radar görüntüsü	63
Şekil 4.22. DMAT molekülüne ait kaynamış yumurta modeli (Boiled-Egg)	64

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1.1. Yoğunluk fonksiyoneli teorisi metotları	21
Çizelge 1.2. Kemoinformatik çalışmaların yararlandığı metotlar	28
Çizelge 4.1. DMAT molekülünün bazı fiziksel özellikleri ve elemental analiz sonuçları	42
Çizelge 4.2. DMAT molekülünün deneysel ve DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri (CDCl_3 içerisinde)	43
Çizelge 4.3. DMAT molekülünün deneysel ve DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (CDCl_3 içerisinde)	45
Çizelge 4.4. DMAT molekülünün deneysel ve DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış bazı karakteristik IR band değerleri (cm^{-1})	46
Çizelge 4.5. DMAT molekülünün deneysel ve DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış elektronik geçişlere ait osilatör güçleri ve bu geçişlere sınır orbitallerinin temel katkı yüzdeleri (etanol içerisinde)	48
Çizelge 4.6. DMAT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrisine ait bazı bağ uzunluğu (Å), bağ ve dihedral açı (o) değerleri	51
Çizelge 4.7. DMAT B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış, elektronik parametreler	55
Çizelge 4.8. DMAT molekülü ile proteinler arasında gerçekleşen etkileşimlere ait parametreler	62
Çizelge 4.9. DMAT molekülüne ait fizikokimyasal özellikler ve Lipinski'nin 5 kuralı	65

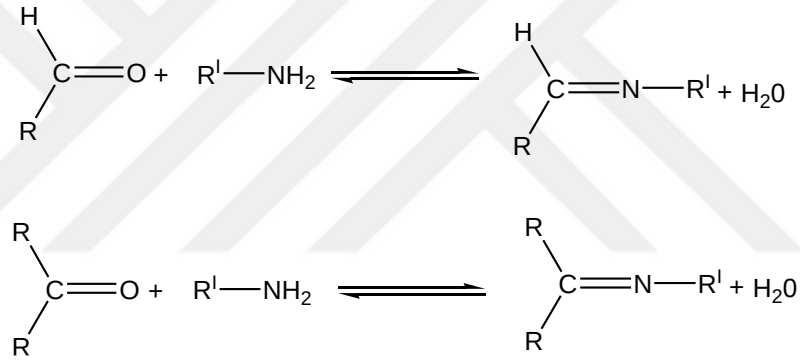
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Å	Angstrom
ρ	Elektron Yoğunluğu
eV	Elektron Volt
E ϕ	Enerji Dalga Fonksiyonu
FT-IR	Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrofotometre
GTO	Gaussian tipi orbital
ΔG	Gibbs Serbest Enerjisi
H ψ	Hamilton Operatörü
pKa	İyonizasyon sabiti
¹³ C-NMR	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre
T _n	Kinetik Enerji
P	Partisyon katsayısı
¹ H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre
V	Potansiyel Enerji
STO	Slater tipi orbital

1. GİRİŞ

1.1. Schiff Bazları

Schiff bazları tarihte ilk defa Alman kimyager Hugo Schiff tarafından 1864 yılında sentezlenmiştir (Schiff, 1864). 1933 yılında ilk defa Pfeiffer tarafından ligand olarak kullanılmıştır (Pfeiffer, 1933). Schiff bazları primer aminlerin aldehit ve ketonlar ile kondensasyon reaksiyonu sonucu elde edilmektedir. Yapısında karbon çift bağ azot (C=N) bulunduran bileşiklerdir. Tepkime, primer aminler ile ketonlar arasında gerçekleşirse oluşan çift bağ “imin” ya da “ketimin” olarak adlandırılırken, primer aminler ile aldehitler arasında gerçekleşirse “azometin” ya da “aldimin” bağı olarak adlandırılır (Dede, 2007).



Şekil 1.1. Aldehit ve ketonların aminler ile reaksiyonu

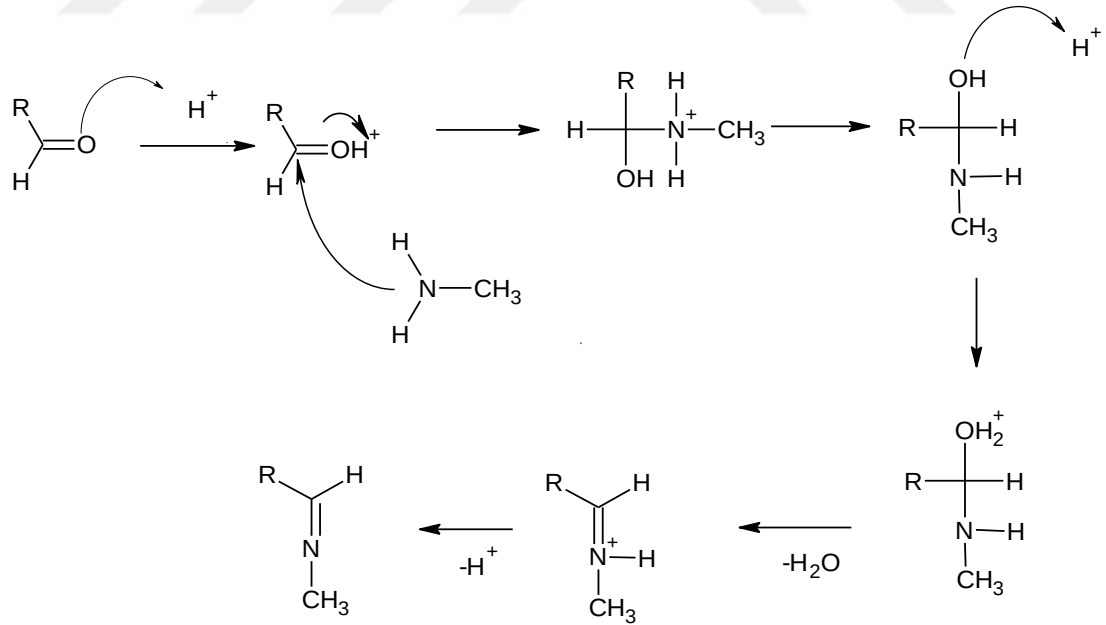
Bu tür tepkimeler pH 4 ve 5 arasında en hızlı şekilde meydana gelir ve bunun sebebi amin grubunun bazik özellik göstermesidir. Schiff bazlarının asit katalizörlüğündeki tepkimeleri daha yüksek verimle gerçekleşir.

Primer aminlerin aldehitler ile kimyasal reaksiyonları oldukça kolay gerçekleşir ve aldehitler ile elde edilen Schiff bazı grupları genelde kararsız yapıdadırlar. Ancak aldehite veya amine bağlı bir yada iki aril grubu olursa rezonans ve kararlılık artar. Primer aminlerin ketonlar ile olan reaksiyonlarında ise pH aralığı, tepkime için uygun sıcaklık ve katalizör seçimi gibi birçok faktörün göz önünde bulundurulması gerekir. Bu sebeple primer aminlerin ketonlar ile olan reaksiyonları daha zor gerçekleşir. Örneğin ketonlar ile gerçekleşecek tepkime sonucu su ile azeotrop karışım verecek bir çözücü kullanılmalıdır.

Schiff bazı türevli moleküller çeşitli bilim dalları tarafından çalışılmış ve halen üzerinde çalışılmakta olan geniş kapsamlı bir kimyasal gruptur. Günümüzde Schiff bazı türevli ligandlar ve bunların kompleksleri antibakteriyel, antifungal, antimikrobiyal, antiülser, antikanser, antitümör ve antioksidan etkileri gibi biyolojik etkileri yapılan birçok çalışma ile ortaya konulmuştur. Buna örnek olarak Schiff bazı türevli bileşiklerin ve bunların Platin (Pt) ve Galyum (Ga) komplekslerinin kemoterapide kullanılması gösterilebilir. Bunun yanında eczacılıkta bazı ilaçların hazırlanmasında, tarım alanında, kozmetikte, boyar maddelerin üretimi gibi birçok sanayi alanında da kullanılmaktadır.

1.1.1. Schiff bazlarının reaksiyon mekanizması

Schiff bazlarının elde edilmesi katılma ve ayrılma tepkimeleri üzerinden iki basamakta gerçekleşir. Birinci basamakta amin bileşiğinin karbonil grubuna nükleofilik atakla katılma reaksiyonu sonucu ara ürün oluşur. Daha sonra ikinci basamakta dehidrasyon ile ara üründeki su molekülü ayrılır ve Schiff bazı elde edilir (Xavier ve Srividhya, 2014).



Şekil 1.2. Schiff bazlarının (imin) genel oluşum mekanizması (Karakaya, 2012)

1.1.2. Schiff bazlarının sentezi

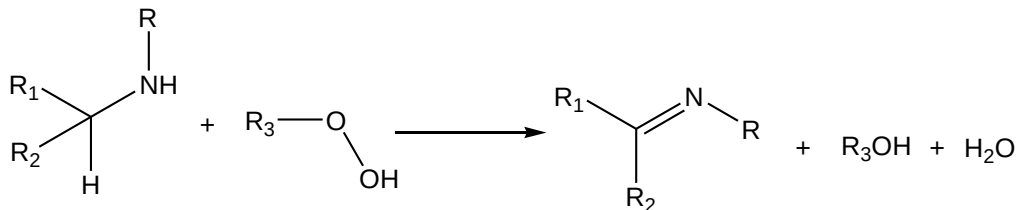
Schiff bazları, aromatik veya alifatik aldehit ve keton bileşiklerinin, aminler ile katılma ve eliminasyon reaksiyonları sonucu oluşurlar. Aromatik veya alifatik aldehit ve keton bileşiklerinin, aminler ile reaksiyonlarının gerçekleşmesi için aldehit veya ketonu ve amini alkolde ısıtarak çözmek yeterli olacaktır. Tersiyer aromatik ve alifatik aldehitler ise aminler ile oda sıcaklığında katalizörsüz suyun uzaklaştırılmasına gerek kalmadan iminleri oluşturabilirler. Bunun sebebi çok fazla reaktif olmalarıdır (Sprung, 1940).

Ketonların aminler ile olan tepkimeleri aldehitler için gerekli olan tepkime sıcaklığından daha yüksek sıcaklık ve daha uzun reaksiyon süresi gerektirir. Bu sebeple alifatik ketonların aminler ile olan reaksiyonları aldehitlerin reaksiyonlarına göre daha yavaş gerçekleşir ve tepkimede asidik katalizör kullanılırsa suyun uzaklaştırılması gerekir (Newman, 1950).

Aromatik ketonların aminler ile gerçekleşen reaksiyonlarında Lewis katalizörü ile yüksek reaksiyon sıcaklıkları gerekli olduğu için alifatik ketonlara kıyasla daha yavaş tepkimeye girerler.

1.1.2.1. Aminlerin yükseltgenmesiyle

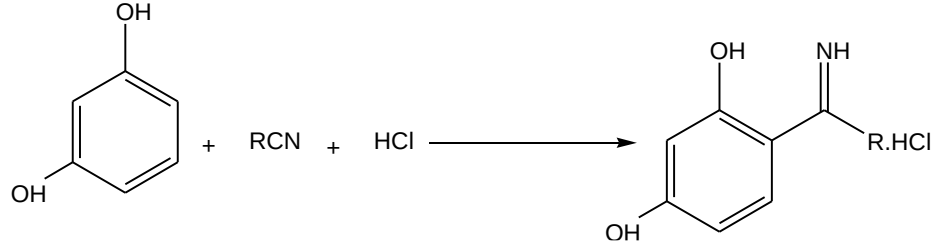
Birincil ve ikincil alifatik aminlerin peroksitler ve hidroperoksitler varlığında iminlere yükseltgenmesi ile Schiff bazları elde edilir.



1.1.2.2. Fenollerin nitrillerle reaksiyonundan

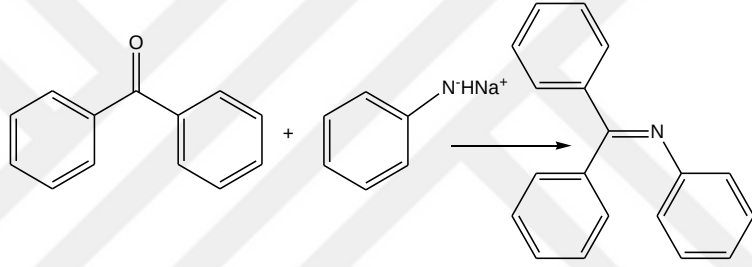
Fenoller ile alkil/aril siyanürlerin, hidrojen klorür veya çinko klorür katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu tepkime yüksek verimle gerçekleşir ve ketiminler elde edilir. Reaksiyonun gerçekleşmesi için eterde çözülen fenol ve

nitrilin hidrojen klorürle doyurulması gerekir. Eğer tepkimede reaktivitesi düşük fenoller kullanılacak olursa tepkime çinko klorür ile katalizlenir.



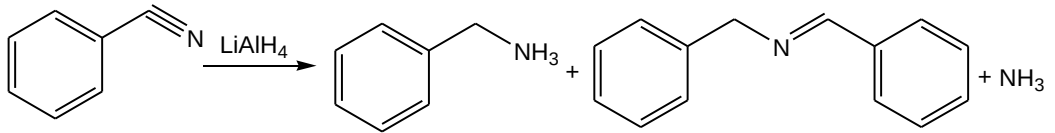
1.1.2.3. Metal amitlerin reaksiyonundan

Aromatik ketonlar ile birincil aminlerin kalsiyum veya alkali metal tuzlarının reaksiyonu sonucu iminler elde edilir.

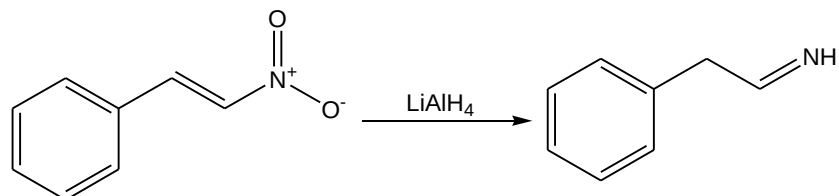


1.1.2.4. Karbon azot bağına sahip bileşiklerin indirgenmesinden

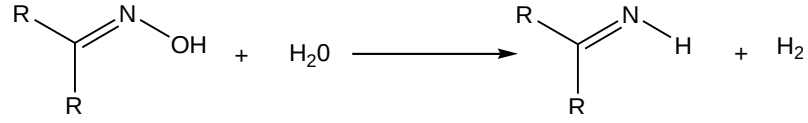
Lityum alüminyum hidrür'ün tetrahidrofurandaki çözeltisinde gerçekleşen tepkimede, aromatik nitriller aminlere ve iminlere indirgenir. Aynı zamanda tepkime sonucunda amonyak da oluşur.



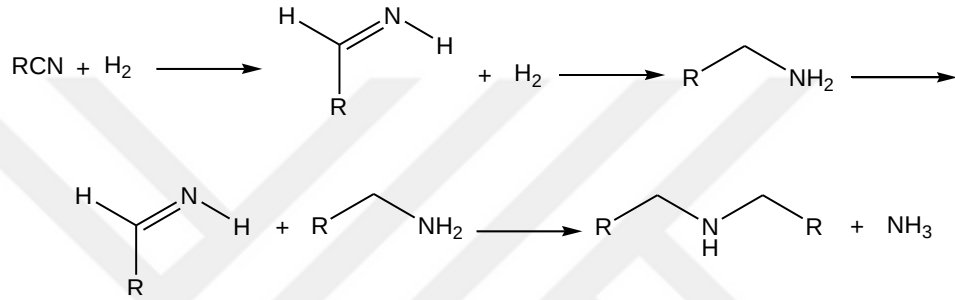
0°C'nin altında, %20'lik sodyum potasyum tartarat çözeltisinde gerçekleşen reaksiyonda α-nitrostirenlerin hidrolize uğramasıyla imin bileşikleri oluşur.



Nikel katalizörlüğünde, alifatik ve aromatik oksimler, basınç altında hidrojenlenerek ketiminleri verirler.

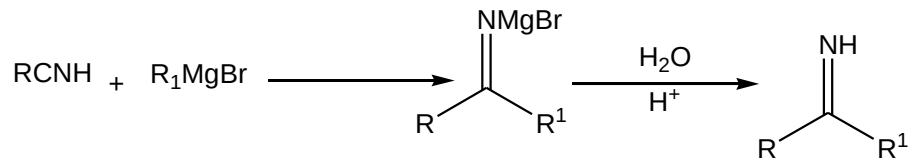


Nitriller, platin veya nikel katalizörlüğünde hidrojenize edilip iminlere indirgenirler. Ancak, iminlerin aminlere indirgenmesi ve kondensasyonu nedeniyle bu tepkimenin verimi düşük gerçekleşir.

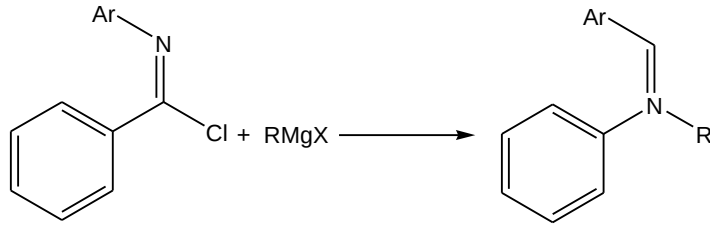


1.1.2.5. Organometalik bileşiklerin $\text{C}\equiv\text{N}$ ve $\text{C}=\text{N}$ bağlı bileşiklerle reaksiyonundan

Nitriller ile Grignard reaktiflerinin reaksiyonu sonucu ara ürün olarak ketiminler oluşur. Ketiminin, ketonlara hidrolizini önlemek için ara ürünlerin izolasyonu, ortama susuz amonyak veya susuz hidrojen klorür ilave edilerek gerçekleştirilebilir. Böylece tepkimede %50-90 arasında verim elde edilebilir. Reaksiyon sonucu oluşan ketimin hidrolize olarak keton oluşturabilir. Bu durumu önlemek için, ketimin susuz ortamda muhafaza edilmelidir.



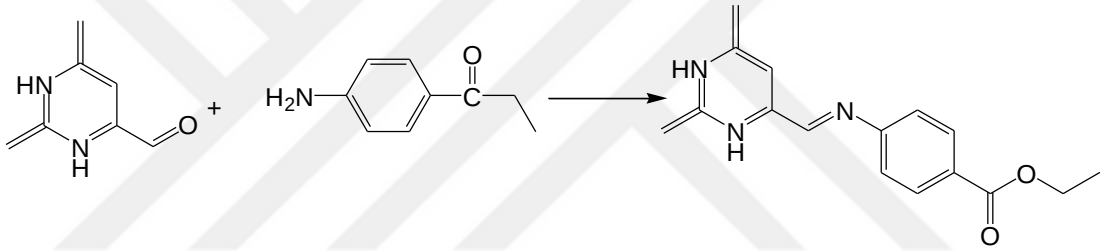
N-(α -Klorobenziliden)anilin bileşiğindeki klor atomunun Grignard reaktifindeki aril/alkil grubu ile yer değiştirmesi ile tepkime yüksek verimle gerçekleşir ve tepkime sonucu iminler oluşur.



1.1.2.6. Aminoasitlerin aldehitler ile reaksiyonu

Aminoasitlerin aldehitler ile olan reaksiyonları sonucu iminler elde edilmektedir.

Rakhimov vd. 2013, yaptıkları çalışmada 1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-karbaldehit ve etil-4-aminobenzoat arasında gerçekleşen reaksiyon sonucu etil-4-(((2,6-diokso-1,2,2,6-tetrahidropirimidin-4il)metilen)amino)benzoat sentezlenmiştir (Rakhimov vd. 2013).

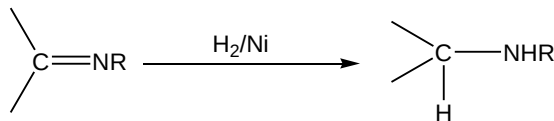


1.1.3. Schiff Bazlarının Reaksiyonları

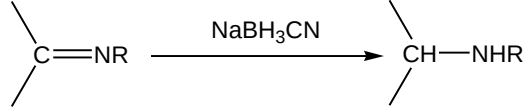
1.1.3.1. İndirgenme reaksiyonları

Schiff bazları, farklı indirgenlerin varlığında gerçekleşen reaksiyonları ile yapılarındaki karbon azot çift bağlarına ($-C=N-$) karşılık gelen amin bileşiklerine indirgenirler. Asidik ve bazik ortamda ise hidroliz olarak sırasıyla kendilerini oluşturan karbonil bileşiklerine veya alkanlara dönüşürler (Miessler vd. 2002).

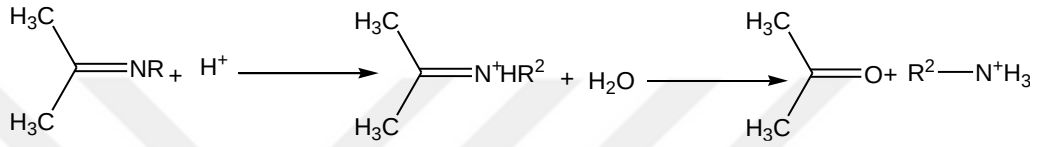
A-) Schiff bazlarının nikel katalizörlüğünde hidrojen ile katılma tepkimeleri sonucu yapılarındaki pi bağları, sekonder aminlere dönüşmektedir.



B-) Schiff bazlarının metal hidrür bileşiği olan sodyum siyanoborhidrür (NaBH_3CN) ile indirgenme reaksiyonu sonucu sekonder amin bileşiklerini oluştururlar.

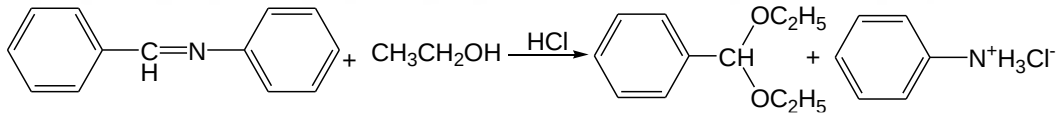


C-) Schiff bazlarının asidik ortamda hidrolizleri ile karbonil grubu ve amonyum iyonu oluşur.



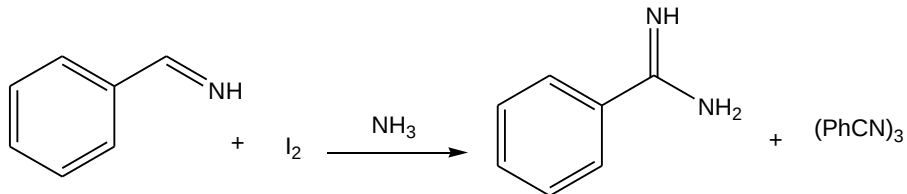
1.1.3.2. Schiff bazlarının alkollerle reaksiyon

Schiff bazlarının asidik ortamda susuz alkollerle reaksiyonu sonucu asetal türevleri meydana gelir (Kirk vd. 1954).



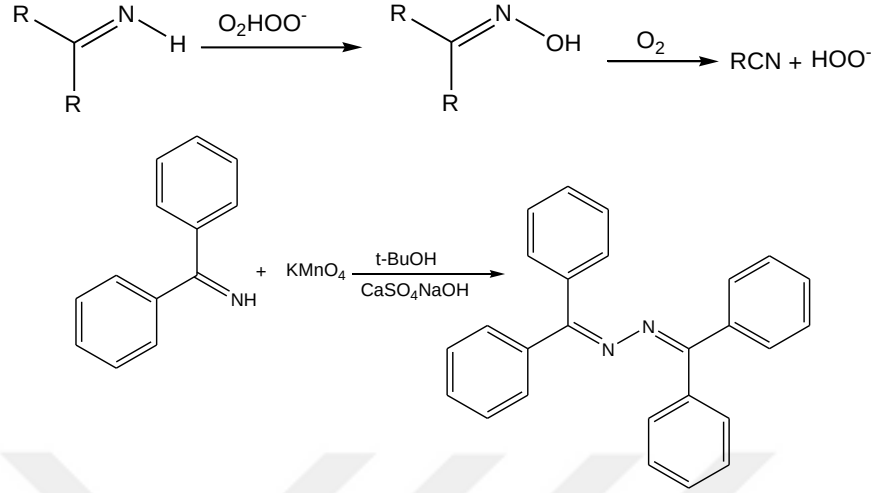
1.1.3.3. Schiff bazlarının yükseltgenme reaksiyonları

Aldiminler kolayca hidrolize olabilirler bu sebeple yükseltgenmeleri için reaksiyonda susuz ortama ihtiyaç duyulur. Sıvı amonyakta iyodür ile benzaldimin yükseltgenme reaksiyonu sonucu benzamidin ve trimerik benzonitril oluşur.



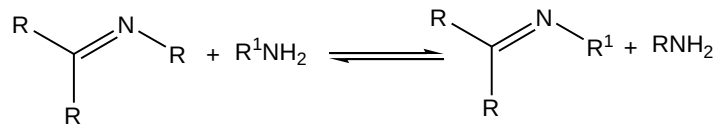
Aldiminler oksijen ile serbest radikal zincir reaksiyonuna girerek nitrillere yükseltgenirler. Ketiminler ise peroksitlerle yükseltgenebilir. Ketiminlerdeki

azot atomuna herhangi bir grup bağlı değilse potasyum permanganat ile dimerleşerek azinleri oluştururlar.



1.1.3.4. Schiff bazları ile aminlerin katılma reaksiyonu

Schiff bazları primer aminlerle reaksiyona girerken sekonder aminlerle reaksiyona girmezler. Primer aminler ile yer değiştirmesi sonucu, reaksiyon ortamından damıtma yoluyla amin uzaklaştırılmazsa tepkime dengesi korunur. Reaktiflerden primer aminin bazikliği artar ve bununla eşzamanlı olarak yer değiştirme tepkimesinin hızı doğrusal bir biçimde artar. Schiff bazlarının primer aminler ile reaksiyonunda asit katalizörlüğüne gerek yoktur.



1.1.4. Schiff Bazlarının Spektroskopik Özellikleri

Işık ışınları boşlukta dalga halinde ilerlerken bir madde ile etkileştiği zaman tanecik özelliği gösterir. Madde ışık ile etkileştikten sonra bir üst enerji seviyesine çıkar, bu enerji seviyesinde kararlı halde bulunamadığı için bu durum kısa sürer ve temel haline geri döner. Bir maddeye ışık gönderildiğinde yapı uyarılmış hale geçer. Bu durumda madde absorbladığı enerjiyi temel haline geri dönerken soğurur. Maddenin soğurduğu bu enerjinin yorumlanması yapısındaki moleküllerin analiz edilebilmesine olanak sağlar. Bu durum spektroskopik yöntemlerin temelini oluşturmaktadır.

1.1.4.1. Mor ötesi-görünür bölge (UV-Vis) ve Kızıl ötesi bölge (FT-IR) spektroskopisi

Maddenin bağ elektronları tarafından ışık ışınlarının enerjisi veya elektromanyetik enerji absorblanır. Maddenin yapısındaki bazı bağların enerjileri düşüktür, bazı bağların enerjileri yüksektir. Enerjisi düşük olan bağlar düşük enerjili uzun dalga boyuna sahip ışınları absorblarlar, enerjisi yüksek olan bağlar ise yüksek enerjili kısa dalga boyuna sahip ışınları absorblarlar. Bunun sonucu olarak farklı dalga boyları ortaya çıkar. Farklı dalga boyundaki ışınların farklı bağlarca absorblanması ile yapı analiz edilebilmektedir.

UV-Vis spektroskopisi bir moleküldeki fonksiyonel grupların tanınmasında ve fonksiyonel grupları taşıyan bileşiklerin bağ yapısı hakkında genel bir bilgi verebilmektedir. Organik moleküllerde π , σ ve n orbitalleri arasında $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri olmak üzere dört tür elektronik geçiş görülmektedir. Bunlar, ligandlarda $n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelirken, komplekslerdeki metalde $d \rightarrow d$ geçişleri de liganddan metale yük transferine karşılık gelmektedir (Bal, 2010).

Schiff bazlarındaki azometin grubuna ait elektron geçişleri 210-400 nm arasında iki absorpsiyon bandı olarak görülür. $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine karşılık gelen absorpsiyon pikleri ultraviyole alanda 200-272 nm aralığında gözlenirken, $n \rightarrow \pi^*$ geçişine karşılık gelen absorpsiyon pikleri ultraviyole alanda 280-400 nm aralığında gözlenmektedir.

Ultraviyole alanda gerçekleşen soğurma ile bağ elektronları uyarılırken, kızıl ötesi alandaki soğurma ile moleküllerin titreşme ve dönme seviyeleri uyarılır. Titreşme genlikleri, molekül geometrisine, atom kütlelerine ve bağların gücüne bağlı olarak doğrusal olarak artmaktadır. Böylece kızıl ötesi titreşimleri ile moleküldeki bağların ve atom gruplarının dipol momentlerindeki değişimler ile titreşim hareketi göstermektedirler ve bu titreşim hareketleri, gerilme ve eğilme titreşimi olarak tanımlanır. Bağ eksenine doğrultusundaki ritmik hareketler ile gerilme titreşimleri tanımlanır. Aynı atom üzerinde bağlar arasındaki açının

değişmesi ve atom grubunun molekül içindeki hareketi ile de eğilme titreşimleri tanımlanır (Erdik, 2008; Küstü, 2008).

Kızılötesi spektrumlarında Schiff bazlarının yapılarındaki (-C=N-) grubuna ait spesifik titreşim bandları 1650 cm^{-1} ile 1550 cm^{-1} aralığında görülmektedir. Aldimin ve ketimin bağlarına ait (-C=N-) pikleri $1670\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$ aralığında görülmekle beraber bazı durumlarda beklenenden farklı bölge de absorpsiyon gözlenebilir. Bu duruma azometin grubuna bağlı yapıların farklılıkları sebep olurken band şiddetinin artması ve band genişlemesi ya da tam tersi durumlara sebep olabilir.

Örneğin azometin grubuna ait spesifik titreşim bandları, azometin azotuna alifatik bir grup bağlıysa C=N piki $1645\text{-}1620\text{ cm}^{-1}$ de, aromatik halka bağlıysa $1660\text{-}1627\text{ cm}^{-1}$ de gözlenir (Durmuş, 2001).

Tüm bunlar dikkate alındığında moleküle ait yapıların analiz edilmesi için FT-IR ve Uv-Vis spektroskopisinin tamamlar nitelikte olduğu söylenebilir. Fakat yapı tayini için iki yöntem ayrı ayrı yeterli olmadığı gibi birlikte de yeterli değildir. Örneğin UV-Vis tekniği benzen halkasının varlığını gösterebilirken bu halkanın başka bir sistemle konjuge birleştiğini söyleyemez. FT-IR yöntemi de fonksiyonel grupların varlığı hakkında bilgi verebilirken bu grupların nasıl ve hangi atomlara ya da gruplara bağlandıkları hakkında bilgi veremez. Netice olarak FT-IR ve UV-Vis spektroskopileri molekül hakkında tek başına bilgi veremezler. NMR yöntemi ise atomların birbirine bağlanışı (konstitüsyon), konfigürasyonu ve konformasyonu gibi birçok parametreyi sağlayabilir.

1.1.4.2. Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi

Bir molekülün kuvvetli bir manyetik alan içerisine yerleştirilmesi ile radyo frekansı alanındaki elektromanyetik ışınlar, molekülün yapısındaki atom çekirdekleri tarafından absorblanır ve spinler paralelden anti paralel spin durumuna geçer. NMR tekniği, manyetik alan içerisindeki atom çekirdeklerinin davranışı üzerine kurulu bir yapı analiz yöntemidir. Bu yöntem spin kuantum sayıları farklı molekülleri incelemek için kullanılır. NMR spektrumunda,

absorbsiyon bantları “pik” olarak tanımlanır ve absorpsiyon sonucu oluşan piklere karşılık gelen frekanslar işaretlenir.

NMR tekniğinde atom çekirdeklerinin çevresinde bulunan manyetik alan ile dış manyetik alan birbirinden farklıdır. Manyetik alandaki bu farklılık ile protonlar, bağlı oldukları atomlara ve konumlara göre farklı bölgelerde rezonans olurlar. Bu olaya kimyasal kayma denir. Molekül yapısındaki gruplara ait kimyasal kayma değerlerinin belirlenmesi ile yapı analiz edilir. Bir çekirdek etrafında elektron yoğunluğu ne kadar fazla olursa meydana gelecek alan şiddeti o kadar fazla olacaktır. Fakat bir çekirdek etrafında elektron yoğunluğu ne kadar azalır ise alan şiddeti o kadar düşecektir. Kimyasal kayma, alan şiddetinin fazla olduğu durumlarda yüksek alanda gözlenirken, alan şiddetinin az olduğu durumlarda aşağı alanda gözlenecektir.

Schiff bazlarının ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde bu tip bileşiklerin karakteristik piklerinden olan azometin grubuna bağlı olan proton genellikle $\delta=8-9$ ppm aralığında rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda ise imin grubuna bağlı olan protonlar genellikle $\delta=110-150$ ppm aralığında rezonans olurlar. Fonksiyonel gruplar ve bazı yapılar için karakteristik pikler aralık olarak belirlenmiş olsa da bir moleküle ait olduğu düşünülen pik onun kimyasal çevresine göre küçük değişkenlikler gösterebilir. Örnek olarak aşağıdaki iki çalışma incelendiği Schiff bazları için karakteristik olan azometin grubuna ait pikler, kimyasal çevrenin değişmesi sonucu farklı alanlarda rezonans sinyalleri vermişlerdir.

Saadaoui ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2019), sentezledikleri Schiff bazlarının (3a-h) ^1H -NMR spektrumunda 9.47 ppm’de azometin (-CH=N-) protonlarına ait bir pik verdiklerini tespit etmişlerdir. Aynı liganda (3a-h) ait ^{13}C -NMR spektrumunda 146-151 ppm’de Schiff bazı için karakteristik olan iminik karbona ait rezonans sinyalleri tespit edilmiştir.

Karaca tarafından yapılan bir çalışmada (2018), sentezlenen Schiff bazı ligandına (1a) ait ^1H -NMR spektrumunda 8.46 ppm’de azometin (-CH=N-) protonlarına ait bir pik verdiklerini tespit etmişlerdir. Aynı liganda (1a) ait ^{13}C -NMR

spektrumunda 156,5 ppm'de Schiff bazı için karakteristik olan imin karbonuna ait rezonans sinyali gözlenmiştir.

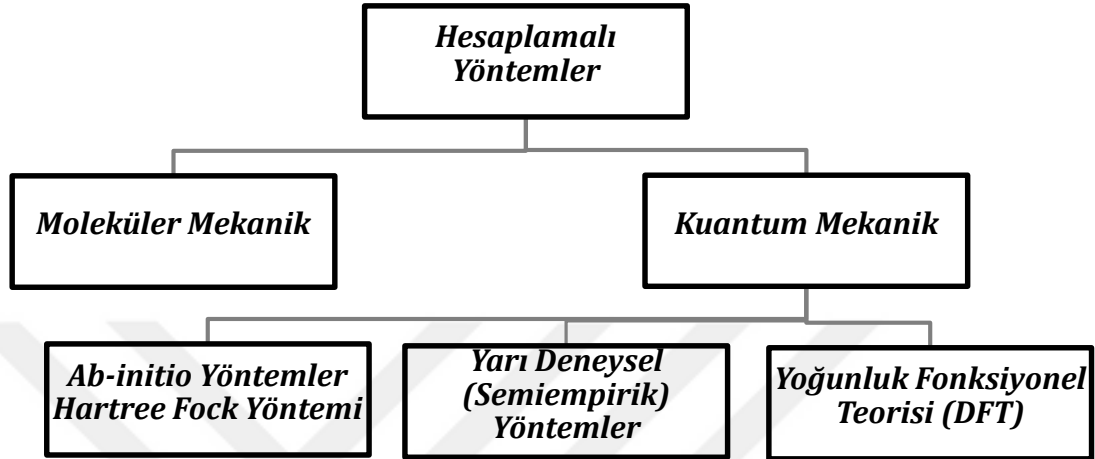
1.2. Hesaplamalı Kimya

Klasik tanımı ile kimya, maddeyi oluşturan atomları bu atomların yapısını ve diğer atomlarla olan etkileşimlerini çeşitli deneysel yöntemlerle inceleyen bilim dalıdır. Hesaplamalı kimya ise çeşitli fizik prensiplerinden türetilmiş matematiksel denklemleri (teorik kimya yöntemleri) kullanarak elektronik ortamda çeşitli yazılımlarla atomik ve moleküler boyutta modelleme ve hesaplama işlemlerinin tümüdür. Geliştirilen birçok yazılım ile kimyasal moleküllerin veya reaksiyonların birçok özellikleri teorik olarak analiz edilebilmektedir.

Teorik yöntemler ile belirlenebilen özelliklerin bazıları; moleküler enerjiler ve yapılar, geçiş durumlarının enerjileri ve bunların yapıları, bağ ve reaksiyon enerjileri, moleküler orbitaller, atomik yükler, elektrostatik potansiyeller, elektronik geçişler (UV-spektrumu), titreşim frekansları (IR/R-spektrumları), manyetik perdeleme etkisi (NMR-spektrumu ve NMR özellikler) ve termokimyasal özelliklerdir. Hesaplamalı kimyada kullanılan birçok yazılım ile kimyasal bir değişimin hızını 10^{15} kat yavaşlatarak, atom ve molekülleri 10^9 kat büyütürük görüntüleyebilmek mümkündür. Bu da laboratuvar da deneysel yöntemlerle yakalanması ve gözlemlenmesi imkânsız olan durumları elektronik ortamda görüntüleme ve hareketlerini izleyip tepkimenin nasıl gerçekleştiğini tüm detayları ile anlayabilmemizi sağlar.

Canlılardaki tepkimeler, proteinler, enzimler, DNA, RNA vs. gibi çok büyük moleküller üzerinden gerçekleştiği için bunları modellemek oldukça karmaşık ve zordur. Fakat buna rağmen bu büyüklükteki moleküllerin değişimleri de modellenmektedir. Biyolojik sistemlerde önemli rol oynayan bu moleküllerin modellenmesi tıp, eczacılık, genetik ve biyoteknoloji gibi alanlara önemli yeni öngörüler kazandırmaktadır.

Hesaplamalı kimya, kimyasal hesaplamalar için iki ana yöntem tanımlamıştır. Bu yöntemlerden biri klasik fizik denklemlerinin uygulandığı moleküler mekanik yöntemler, diğeri ise kuantum mekaniği kurallarının uygulandığı kuantum mekanik hesaplamalar olarak bilinen elektronik yapı yöntemleri olmaktadır.



Şekil 1.3. Hesaplamalı kimyada kullanılan yöntemler

1.2.1. Moleküler Mekanik

Moleküler mekanik, moleküllerin yapılarını ve özelliklerini öngörebilmek için klasik fizik yasalarından yararlanır. Moleküler mekanik hesaplamalarda, çekirdek etkileşimleri esas alınır ve moleküler sistemlerin elektronları hesaba katılmaz. Yani atomları oluşturan elektronların davranışları göz ardı edilir ve molekülün yapısı ya da moleküllerin arasındaki etkileşimler dikkate alınır.

Moleküler mekanik hesaplamalarında; molekülün içindeki atomların hareketlerinin potansiyel enerjisini “ $\mathcal{V}$ ” olarak tanımlar.

$$\mathcal{V} = \mathcal{V}_{gerilme} + \mathcal{V}_{\theta} + \mathcal{V}_{vdw} + \mathcal{V}_{es} + \mathcal{V}_w \quad (1.1)$$

$\mathcal{V}_{gerilme}$ (Bağların esneyip gerilmesi), $\mathcal{V}_{\theta}$ (Bağların bükülmesi), $\mathcal{V}_{vdw}$ (Van der Waals etkileşimleri), $\mathcal{V}_{es}$ (Elektrostatik etkileşim) ve $\mathcal{V}_w$ (Molekül içindeki tekli bağların dönmesi) olmak üzere 5 parametre üzerinden hesaplamalar yapılır.

Mekanik hesaplamalar ile çok sayıda atom içeren protein, enzim, polimer gibi büyük sistemlerin incelenmesi hızlı ve oldukça kolay gerçekleşmektedir.

1.2.2. Kuantum Mekanik

1909 yılında Einstein tarafından ışığın hem dalga hem de parçacık özelliği gösterdiği ortaya atılmış ve bu hipotez daha sonra çeşitli deneylerle desteklenmiştir. Daha sonra genç fizikçi Luis de Broglie bu ikililiğin madde için de geçerli olduğunu ileri sürmüştür. Fakat maddenin parçacıklardan oluştuğu herkesin hemfikir olduğu bir durum olsa da o dönemde maddenin dalga özelliği gösterdiği düşüncesi çoğu kişi tarafından kabul görmemiştir. Daha sonra maddenin sahip olduğu dalga özelliği Schrödinger tarafından matematiksel denklemler ile tanımlanmıştır. Schrödinger'in kuantum fiziği alanında yaptığı çalışmalar ile modern elektronik yapı modellemesinin temelini oluşturur. Kuantum mekaniği bir molekülün minimum enerjili halini, moleküler geometri ve elektronlar ile çekirdek arasındaki etkileşimler ile açıklayan Schrödinger denklemini kullanarak açıklar. Genel ve oldukça sade bir tanım ile çok elektronlu ve çok çekirdekli sistemlerin enerjisi Schrödinger denklemi ile tanımlanır (1.2).

$$H\psi = E\psi \quad H = \frac{p^2}{2m} + V \quad (1.2)$$

H: Hamilton Operatörü, E (Enerji ψ): Dalga Fonksiyonu, p : Momentum Operatörü, m : Parçacığın Kütlesi, V : Potansiyel Enerji

Hamilton operatörü ($H\psi$) moleküldeki parçacıkların enerjisini ve bütün parçacıkların birbirleri arasındaki elektrostatik etkileşimlerini tanımlar. Enerji Dalga Fonksiyonu ($E\psi$), molekülün dalga şeklinin matematiksel olarak ifade edilmesidir.

p : momentum operatörü m : parçacığın kütlesi olmak üzere denklemin ilk kısmı kinetik enerjiyi tanımlarken, denklemin ikinci kısmı ise V : potansiyel enerjiyi tanımlar. Çok elektronlu Schrödinger denklemi, basit bir ya da iki elektrona sahip sistemler için bile henüz çözülememiştir. Fakat dalga fonksiyonunun yorumlanması ile ilgili birçok yaklaşım ortaya konmuştur.

1.2.2.1. Born-Oppenheimer yaklaşımı

Atomik ya da moleküler bir sistemin Hamiltonienini basit (rölativistik olmayan) olarak kinetik ve potansiyel enerji operatörlerinin toplamıdır. Çok elektronlu atomların bulunduğu sistemlerde, molekülü oluşturan yapıdaki her elektronun hareketinin tanımlanması mümkün değildir. Bu sebeple Schrödinger denkleminin moleküler sistemler için çözümü atomik sistemlere kıyasla daha karmaşıktır. Çok elektronlu moleküler sistemlerde çekirdek ile elektron etkileşimlerinin yanı sıra elektronlar arası etkileşimin de hesaplamalara dahil edilmesi gerekir. Bu durum moleküler Hamiltonien için denklemin daha fazla etkileşme terimi ile ifade edilmesi demektir ve oldukça zordur.

Born-Oppenheimer yaklaşımı, çok elektronlu Schrödinger denklemini bazı etkileşimlerin ihmal edilebileceğinden yola çıkarak durumu daha basit ve anlaşılır şekilde ifade edilmesini amaçlar. Bu yaklaşım ile moleküler bir sistemde Coulomb etkileşimi, spin-orbital ve diğer manyetik etkileşmelerin sistemin toplam enerjisine daha az katkıda bulunduğu için bu tür etkileşimler ihmal edilir. Born-Oppenheimer yaklaşımı Schrödinger denklemi için çekirdek hareketini yok sayar bu çekirdeklerin hareketsiz olduğu anlamına gelmez ama çekirdeklerin hareketi elektronların hareketi (ışık hızı) ile karşılaştırıldığında çok yavaşlardır ve bu yüzden ihmal edilebilir olduğu savunulur.

Bu yaklaşıma göre yapılan hesaplamalarda öncelikle bir sistemin potansiyel enerjisi; elektronlar arası ve elektronlar ile çekirdek arasındaki etkileşime bağlı potansiyel enerji, çekirdekler arasındaki etkileşmeden dolayı oluşan potansiyel enerjinin toplamı olarak ifade edilir (1.3).

$$\mathcal{V} = \mathcal{V}_{ee} + \mathcal{V}_{en} + \mathcal{V}_{nn} \quad (1.3)$$

$\mathcal{V}_{ee}$: Elektronlar Arası Etkileşim Sonucu Oluşan Potansiyel Enerji, $\mathcal{V}_{en}$: Elektronlar ve Çekirdek Arasındaki Etkileşim Sonucu Oluşan Potansiyel Enerji, $\mathcal{V}_{nn}$: Çekirdekler Arasındaki Etkileşmeler Sonucu Oluşan Potansiyel Enerji

Daha sonra toplam kinetik enerji, çekirdeklerin ve elektronların toplam kinetik enerjisi olarak ifade edilir (1.4).

$$T = T_e + T_n \quad (1.4)$$

T_e : Elektronların Kinetik Enerjisi, T_n : Çekirdeklerin Kinetik Enerjisi

Çok atomlu bir sistemin Hamiltonieni potansiyel ve kinetik enerjisinin toplamı olmak üzere aşağıdaki gibi ifade edilir (1.5).

$$H = T_e + T_n + \mathcal{V}_{ee} + \mathcal{V}_{en} + \mathcal{V}_{nn} \quad (1.5)$$

Bu yaklaşıma dayanarak çekirdeğin kinetik enerjisi sıfır kabul edilir ve Hamiltonien aşağıdaki gibi ifade edilir (1.6).

$$H = T_e + \mathcal{V}_{ee} + \mathcal{V}_{en} \quad (1.6)$$

Özetle Hamiltonien (1.6.) ile Schrödinger denklemi çözülür ve elektronik hareketlere ait dalga fonksiyonu bulunur. Daha sonra çekirdekler arası mesafe tekrar tekrar değiştirilerek enerji hesaplanır ve bu sayede moleküle ait moleküler potansiyel enerji grafiği çizilebilir. Elde edilen potansiyel enerji grafiği bağ uzunluğuna bağlı değişimleri ifade eder. Born-Oppenheimer yaklaşımı genellikle elektronik Schrödinger denklemi olarak da adlandırılır.

Kuantum mekanik hesaplamalar dalga fonksiyonu dikkate alınarak *ab initio* yöntemler ve yarı deneysel yöntemler ile gerçekleştirilirken, elektron yoğunluğu (ρ) dikkate alınarak yapılan çalışmalarda DFT yöntemi kullanılır.

1.2.3. *Ab initio* Yöntemler

Ab initio kelimesi Latince “başlangıçtan itibaren” ve “başlangıçtan gelen” anlamına gelmektedir. *Ab initio* yöntemler deneysel veriler içermeyen, sadece teorik prensiplerden yararlanarak hesaplamaları gerçekleştiren kuantum mekaniği yöntemidir. Çalışılacak olan molekülün üzerinde deneysel parametreler yerine ışık hızı, Planck sabiti, elektronların ve çekirdeklerin kütlesi gibi parametreler kullanılır.

Ab initio yöntemler ile gerçekleştirilen hesaplamalarda genel olarak iyi veriler elde edilir. Bu yöntemin en büyük avantajlarından biri molekül küçüldükçe teorik sonuçların kesinliğinin artmasıdır. Fakat *Ab initio* yöntemlerde hesaplama süresinin çok uzun olması bir dezavantaj sayılır. Çünkü hesaplama süresinin azaltılması için geometrilerde ve kullanılan parametrelerde bazı basitleştirmelere gidilir ve bu basitleştirmeler kesin olmayan sonuçların ortaya çıkmasına sebep olur (Köksoy, 2008).

Ab-initio hesaplamaları GAUSSIAN, GAMESS, HYPERCHEM, CACHE gibi bazı paket programlar kullanılarak gerçekleştirilir. En yaygın kullanılan *ab-initio* yöntemi Hartree-Fock yöntemidir.

1.2.3.1. Hartree-Fock yaklaşımı (HF)

Elektron sistemlerinde yüklü parçacıkların (elektron) hareketi sonucu elektriksel alan oluşur. Her bir elektron, diğer tüm elektronların oluşturduğu ortalama elektrik alanının etkisini hisseder. Böylece örnek alınan bir sistem için; sistemdeki tüm elektronların davranışları ve bu davranışları sonucu oluşacak etkiler, sistemdeki tek bir elektron üzerinde etkili olur. Hartree-Fock yaklaşımı bu düşünceden yola çıkarak elektronların ayrı ayrı birbirleri ile olan etkileşimlerini dikkate almaz. Bu yaklaşıma dayanarak Schrödinger denklemini sadece bir elektron üzerine diğer elektronların etkisini dikkate alarak tanımlar.

HF yaklaşımı ile Hamiltonien aşağıdaki gibi ifade edilir ve Schrödinger denklemi çözülür (1.7). Bu denklemi çözmenin en büyük zorluğu son kısımdaki elektronların birbirleri ile olan etkileşimlerinden kaynaklı enerjiyi hesaplamaktır. HF yaklaşımı elektron-elektron etkileşimlerini, tüm elektron etkileşimlerini tek bir elektron üzerinden tanımlaması ile dalga fonksiyonları ve enerjilerinin değerleri belirlenir.

$$H = \frac{\hbar^2}{2} \sum_a \frac{1}{m^a} \nabla_a^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_a b \sum_{a>b} \frac{Z_a Z_b e'^2}{r_{ab}} - \sum_a o \sum_i o \frac{Z_a e'^2}{r_{ia}} + \sum_j o \sum_i o \sum_{i>j} o \quad (1.7)$$

Hamiltonien için;

- 1.Terim: Çekirdeklerin Kinetik Enerjisi,
- 2.Terim: Elektronların Kinetik Enerjisi,
- 3.Terim: Çekirdeklerin Potansiyel Enerjisi,
- 4.Terim: Çekirdek- Elektron Etkileşim Enerjisi,
- 5.Terim: Elektron-Elektron Etkileşim Enerjisi

Daha karmaşık çok elektronlu sistemlerde dalga fonksiyonlarını yazabilmek için determinant kullanılır. HF yaklaşımı ile bu tür sistemlerin dalga fonksiyonu bir tek Slater determinantı ile tanımlanır.

Böylece her elektron sadece ortalama elektron-elektron itme etkileşimi hisseder. Sonuç olarak Hartree-Fock yönteminde her elektron sadece ortalama Coulomb elektron-elektron itme etkileşimi hisseder ve aniden gerçekleşen elektron hareketlerinden kaynaklanan etkileşimi dikkate alınmaz. Coulomb etkileşimleri daha sonra elektron korelasyon yönteminde hesaplamalara dahil edilir.

1.2.3.2. Elektron korelasyon yöntemleri

HF yaklaşımının en büyük eksiklerinden biri elektron-elektron etkileşimlerini ortalama elektron etkileşimleri üzerinden dikkate almasıdır. Bu sebeple elektronların birbiri ile olan etkileşimini tam açıklayabildiği söylenemez ve Schrödinger denklemi tam olarak molekülün gerçek durumunu ifade edemez. Yöntemin bu eksikliğini giderilmesi için HF yönteminde ihmal edilen anlık elektron-elektron etkileşimlerini de içeren elektron korelasyon yöntemleri kullanılır.

HF yöntemi ile hesaplanan enerji ile sistemin Schrödinger denkleminin çözümünden elde edilen gerçek enerjisi arasındaki farka elektron korelasyon enerjisi denir (1.8.).

$$E_{corr} = E_{tam} - E_{HF} \quad (1.8)$$

E_{corr} : Elektron Korelasyon Enerjisi, E_{tam} : Sistemin Schrödinger denkleminin çözümünden elde edilen enerji

Hesaplamalarda korelasyon enerjisi, HF modeli dalga fonksiyonunun uyarılmış hallerinin dalga fonksiyonu olarak kullanır. Bu yöntem ile temel durumda olmadığı geçiş konumunda veya uyarılmış durumda bulunan moleküller çalışıyor ise elektron korelasyonu içeren hesaplamalar yapılmalıdır. Örneğin çok gergin halkalar içeren yapılar ya da geçiş metallerinin metal kompleksleri çalışılırken hesaplamalara elektron korelasyonun da dahil edilmesi oldukça önemlidir. Fakat elektron korelasyonu ile hesaplamalar çok uzun sürdüğü için küçük moleküller üzerinde çalışılır.

1.2.4. Yarı Deneysel Yöntemler

Yarı deneysel yöntemler kuantum mekaniği ve *ab-initio* yöntemler ile birlikte hesaplamalarında deneysel verilerden elde edilen parametreleri de kullanır. Bu sebeple yarı deneysel yöntem olarak adlandırılmaktadır. Schrödinger dalga denklemini deneysel verilerden oluşan parametreler ile çözer. Yarı deneysel yöntemlerde *ab-initio* yöntemlere göre daha az veriye ihtiyaç duyulmakta ve hesaplamalar daha kısa sürmektedir. Yarı deneysel yöntemlerin *ab-initio* yöntemlere göre birçok avantajı bulunsa da *ab-initio* kadar kesin sonuç veren hesaplamalar içermez. Deneysel verilerden elde edilen parametreler kullanıldığı için elektron-elektron etkileşimine ait integralleri dolaylı olarak hesaplar.

Yarı deneysel yöntemler CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) yöntemi elektron-elektron etkileşimini dikkate alırken etkileşen elektronların aynı ya da zıt spinli olmasını dikkate almaz. INDO metodu (Intermediate Neglect of Differential Overlap) elektron integralleri ile aynı atom üzerinde merkezlenmiş elektronların farklı örtüşmelerini bir düzeltme faktörü olarak CNDO'ya ekler. CNDO/2 olarak da adlandırılır. Daha sonra yeni düzeltme parametrelerinin de eklenmesiyle MINDO (Modified INDO) yöntemi geliştirilmiştir. 1985'te Dewar ve arkadaşları MINDO metodundan MODEL1 ismi verilen AM1, en son metot olarak

PM3 (MINDOPM) geliştirilmiştir. PM3 metodunda, çok sayıda element için parametreleri aynı anda optimize edilebilir. MOPAC, AMPAC, GAUSSIAN ve HYPERCHEM gibi paket programlar kullanılarak yarı deneysel hesaplamalar gerçekleştirilebilir.

1.2.5. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT)

HF yöntemi anlık elektron etkileşimlerini içermemektedir. Elektron-elektron etkileşimlerini bir elektronun diğer elektronlar üzerindeki etkisi olarak dolaylı yoldan tanımlar. DFT metodu bu problemi HF yaklaşımına göre farklı bir açıdan çözmeye çalışır. DFT metodu hesaplamalarını elektron yoğunluğunu yani elektronların birbirlerine olan uzaklıkları ve uzayda bulunma olasılıklarının yüksek olduğu noktaları dikkate alarak gerçekleştirir. Elektron etkileşimlerinin sonucu oluşan enerji, elektronların o bölgede bulunma yoğunluğuna dayanan bir dağılım fonksiyonunun integrali ile hesaplanır. Coulomb itme kuvvetleri ve elektron korelasyonu yoğunluk dağılımlarını etkilemektedir. Bu sebeple DFT, Coulomb itme kuvvetleri ve elektron- elektron kaynaklı etkileşimler ile oluşan enerjileri ayrıca hesaplanmasına gerek kalmadan hesaplamalara dahil etmiş olur.

DFT metodu, toplam elektronik enerji ile toplam elektronik yoğunluk arasında bir ilişki olduğu fikrine dayanır. Bir sistemde elektron sayısı arttıkça dalga fonksiyonlarının matematiksel olarak ifadesi zorlaşırken, elektron yoğunluğu sadece 3 koordinata $n(x,y,z)$ bağlıdır. Bu durum işlem yükünü hafifleterek *ab-initio* yöntemlere göre daha kısa sürede gerçekleşmesini sağlar.

Hohenberg ve Kohn tarafından 1964'te yapılan çalışma ile bir sistemin temel hal enerjisi ve diğer özelliklerinin elektron yoğunluğu ile tanımlanabileceği ortaya konuldu. Hohenberg ve Kohn enerjisi elektron yoğunluğunun tek bir fonksiyoneli olarak tanımlar (Hohenberg ve Kohn, 1964).

Günümüzde DFT metotları elektronik enerjiyi birkaç terimin toplamı olarak tanımlar (1.9).

$$E = E_T + E_V + E_J + E_{XC} \quad (1.9)$$

$E_T (E_{ic})$: Elektronların hareketi ile oluşan kinetik enerji

$E_V (E_{çekirdek})$: Çekirdek-elektron çekimlerine ve çekirdek çiftlerinin itmesine ait potansiyel enerji terimleri

$E_J (E_{coulomb})$: Elektron-elektron itmesine ait terim

$E_{XC} (E_{korelasyon})$: Geriye kalan tüm elektron-elektron etkileşimleri

E_{XC} terimi genel olarak değişim ve korelasyon fonksiyonellerinin toplamı olarak ifade edilir (1.10).

$$E_{XC}(\rho) = E_X(\rho) + E_C(\rho) \quad (1.10)$$

$E_X(\rho)$: değişim fonksiyoneli, $E_C(\rho)$: korelasyon fonksiyoneli

Yukarı da denklemdeki (1.10) her bir terim birer fonksiyoneldir.

DFT, elektronik enerjiyi hesaplarken korelasyon enerjisini en iyi şekilde tanımlayabilecek bir fonksiyonelin bulunmasını amaçlar. Bu durum DFT yönteminde kullanılan fonksiyonellerin çok çeşitli olmasını açıklamaktadır. DFT hesaplamalarını gerçekleştirmek için kullanılan paket programlarda birçok standart fonksiyon hazır halde bulunmaktadır. Bunların arasında en çok yaygın kullanılan iki tanesi BLYP ve B3LYP fonksiyonlarıdır.

Çizelge 1.1. Yoğunluk fonksiyoneli teorisi metotları

Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi Metotları		
Yerel Yoğunluk Yaklaşımı (LDA)	Genelleştirilmiş Gradyen Yaklaşım (GGA)	Hibrit Yöntemler
LDA VWN	PW86 PW92 BLYP	B3LYP HSE PBE

- Yerel Yoğunluk Yaklaşımı (LDA): Bir molekül için her bir noktanın belirli bir elektron yoğunluğuna sahip olduğu ve çevresindeki elektronlarla etkileşim içinde olduğu kabul edilir. Sabit yoğunluklu elektron sisteminde çok elektron ait olan sonuçları kullanır.

- Genelleştirilmiş Gradyen Yaklaşım (GGA): işlemlerine uzaysal yoğunluk değişimine dahil eden yaklaşımlardır. GGA yaklaşımı bağ uzunlukları ve toplam enerji için doğruluğu çok yüksek tahminlerde bulunsa da LDA'dan daha iyi sonuç vermez.

1.2.5.1. B3LYP Karma yoğunluk fonksiyonu teorisi

B3LYP karma yoğunluk fonksiyonu kuramı, hem HF hem de DFT modellerinin içerdiği hesaplamaları aynı anda sağlar. Her iki yöntem için yazılan enerji terimleri kullanılarak karma bir model oluşturulur. Oluşan karma modelde hem HF hem de DFT yöntemlerine ait korelasyon enerjisi, değişim enerjisi ve kinetik enerji fonksiyonellerini bir araya getirir ve yeni bir enerji ifadesi olarak tanımlar. Bu model Becke-tipi, Lee-Yang-Parr modeli olarak da adlandırılan BLYP karma yoğunluk fonksiyonu kuramıdır. Korelasyon enerjisi, değişim enerjisi ve kinetik enerji terimlerini birleştirerek yeni bir enerji terimi elde eden karma bir modeldir (Becke, 1993).

Bu karma modelde değişim ve korelasyon enerjisi karma bir enerji ifadesini oluşturur, c değerleri ise sabittir (1.11).

$$E_{karma}^{XC} = c_{HF}E_{HF}^X + c_{DFT}E_{DFT}^{XC} \quad (1.11)$$

Becke-tipi 3 parametrelili Lee-Yang-Parr modeli olarak adlandırılan B3LYP karma modeli, BLYP karma modeline göre daha iyi sonuçlar vermektedir. B3LYP karma modeli ile bir molekülün toplam elektronik enerjisi ifade edilir (1.12).

$$E_{B3LYP} = E_T + E_V + E_J + E_{B3LYP}^{XC} \quad (1.12)$$

1.2.5.2. Temel setler

Temel setler, atomik orbitallerin matematiksel olarak ifade edilmesi için tanımlanmıştır. Yalnız bir orbitali temsil eden fonksiyonlara baz fonksiyonu denir. Moleküler hesaplamalarda atomik orbitalleri temsil eden baz fonksiyonları, Slater tipi orbital (STO) ve Gaussian tipi orbital (GTO) olmak üzere ikiye ayrılır. Molekülleri oluşturan atomların atomik orbitallerinde büyüklük,

şekil ve yük bakımından değişiklikler meydana geldiği için temel sete, polarize ve difüz fonksiyonlar eklenerek genişletilmiş temel setler tanımlanmıştır. Kimyasal bağlar sıklıkla polarizedir ve bu kimyasal moleküllerin modellenmesinde önem taşır. Bu yüzden molekül içindeki atomun elektron yoğunluğunun polarizasyonunu ifade eden ilave fonksiyonlar eklenir. Bunlara polarizasyon fonksiyonları denir. Molekül içi ve moleküller arası bağların doğru modellenmesi anyonları veya dipol momentlerini tanımlamak için ise difüz temel setlerin kullanımı oldukça önemlidir. Teorik bir hesaplama bir teorik model ve bir temel set kombinasyonu ile oluşur. Kullanılan her teorik model ve her temel set çifti için Schrödinger eşitliği farklı bir yaklaşımı tanımlar (Foresman ve Frisch 1996).

Molekül atomlarına ait tüm orbitalleri baz fonksiyonları ile baz seti olarak tanımlanır. Moleküler sistemdeki her bir atomik orbital sadece bir baz fonksiyonu ile ifade edilirken bir orbital birden fazla baz seti ile de ifade edilmektedir. Baz setlerinde atomik orbital bir baz fonksiyonu ile tanımlanıyorsa küçük ölçekli baz setleri, birden fazla baz fonksiyonu ile tanımlanıyorsa genişletilmiş baz setleri olarak adlandırılır (Kılınç, 2010).

Slater tipi orbital (STO) ve Gaussian tipi orbital (GTO) fonksiyonlarının bir arada kullanılmasıyla küçük ölçekli baz çiftleri elde edilmiştir. Baz setleri; atomik orbitali temsil eden bir STO ve N tane Gaussian fonksiyonun lineer kombinasyonundan oluşmak üzere "STO-NG" baz seti olarak ifade edilir. Örneğin "STO-3G" olarak ifade edilen bir baz seti bir STO ve 3 tane Gaussian fonksiyonunun kombinasyonundan oluşmaktadır. Bu tip temel setler, bir tek STO'ya karşılık geldiği için tek zetalı temel setler olarak adlandırılır.

GTO fonksiyonlarının kullanılmasıyla 4-21G ve 6-31G gibi Split-Valence Temel Setler elde edilmiştir. Bu gibi temel setlere polarizasyon fonksiyonları ve difüzyon fonksiyonları eklenerek temel setler genişletilmiştir. Bir temel kümeye difüzyon fonksiyonları eklenmiş ise, 6-31+G şeklinde + işareti ile gösterilir. Polarize fonksiyonları belirtmek için G'den sonra parantez içinde karbon atomları için "d", hidrojen atomları için "p" ve geçiş metalleri için "f" harfleri kullanılır.

$$6 - 3 \cdot 1 + G(d)$$

6: İç kabuk temel fonksiyonlar altı GTO'dan oluşur
 3: İç valans orbitali üç tane GTO ve dış valans orbitali ise bir tane GTO içerir.
 1: Difüzyon fonksiyonu
 G(d): Karbon atomlarını belirtmek için polarize fonksiyonu

1.3. Klasik İlaç Tasarım Süreci

Belirli bir hastalığı tedavi etmek ya da o hastalıktan korunmayı sağlamak, yaşam kalitesini yükseltmek ve yaşam süresini uzatmak ilaç araştırmalarının başlıca amaçlarındandır. İlaç çalışmaları sırasıyla ön-klinik faz, klinik faz ve ruhsatlandırma olarak üç aşamada gerçekleşir. Ön-klinik faz, hastalık üzerinde olumlu etki yapabilecek önder moleküllerin keşfini ve sentez çalışmalarını oluşturur. Ön-klinik çalışmalarda amaca yönelik seçilen 10.000 bileşik üzerinde yapılan uzun laboratuvar çalışmaları ile 250 bileşik belirlenir. Bu çalışmalar yaklaşık 6,5 yıl sürmektedir. Daha sonra ön-klinik çalışmalarını tamamlamış 250 bileşik ile kendi içerisinde 3 ayrı fazdan oluşan klinik araştırmalara geçilir ve bu araştırmalar yaklaşık 7 yıl sürmektedir.

Faz-1: Kontrollü bir hastane ortamında sayıları 20 ila 80 arasında değişen gönüllüler üzerinde farklı dozlar denenir. Daha sonra ilacın dozunun nasıl metabolize edildiği, vücuttan nasıl atıldığı hakkında veri toplanır. Bu aşamada ilaç dozunu ve akut yan etkilerini tespit etmek amaçlanır.

Faz-2: İlacın tedavi etmeyi amaçladığı hastalığa yakalanmış 100 ila 300 hasta arasında gerçekleştirilir. Buradaki amaç ilacın etkin ve güvenli olduğuna dair veriler toplamaktır.

Faz-3: 1000 ila 3000 arasında gönüllü hasta üzerinde ilacın etkinliği ve yan etkileri gözlemlenir ve standart tedavi ile karşılaştırılması yapılır. Bazı durumlarda ilaç onaylandıktan ve piyasaya sürüldükten sonrada klinik çalışmalar devam etmektedir.

Ruhsatlandırma ve Faz-4, üç fazda gerçekleşen klinik çalışmalar ile bir bileşik ruhsatlandırılarak piyasaya sürülür. Ruhsatlandırma işlemleri tamamlanmış piyasada bulunan bazı ilaçların faz-4 olarak klinik çalışmaları devam etmektedir. Bu aşamada yapılan gözlemler ile ilacın uzun vadeli risk analizi yapılır.

Klasik ilaç tasarımı ile klinik çalışmalarını başarı ile tamamlamış 5 bileşikten sadece 1 molekülün piyasaya sürülmesi yaklaşık 15-16 yıl gibi bir zamanı kapsamaktadır. Ayrıca her bir molekül için 2,55 milyon dolar yatırım yapıldığı düşünülürse klasik ilaç tasarımı süreci uzun süren laboratuvar çalışmalarını ve çok yüksek maliyetleri beraberinde getirmektedir. Günümüzde ise yapılan çalışmalar ve geliştirilen yazılımlar ile kimyasal moleküllerin biyolojik sistemlerdeki davranışları öngörülebilir hale gelmektedir. Bu gibi yazılımlarla haftada 100.000 ila 1.000.000 arasında küçük molekül elektronik ortamda denenebilmektedir. Bu da daha kısa sürede düşük maliyet ile sürecin gerçekleşmesini sağlar. Elektronik çalışmaların klasik ilaç tasarımı sürecinin, ön-klinik çalışmalarına dâhil edilerek gerçekleşmesi ile daha akılcı bir ilaç tasarımı süreci hedeflenir.

1.4. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

Pek çok ilaç faydalı ve zararlı etkilerini hücre yüzeyinde veya içinde bulunan özelleşmiş reseptör adı verilen hedef moleküllere etki ederek gösterir. Reseptör, ilaçlara bağlanarak farmakolojik etkileri yürütür ve bunun sonucunda biyolojik yanıt oluşur. Üzerinde çalışılacak olan molekül için; elektronik çalışmalar reseptör yapısından ya da efektör yapısından yolarak çıkılarak iki şekilde gerçekleştirilir.

1.4.1. Hedefe Yönelik İlaç Tasarımı (Biyoinformatik)

Reseptörler, enzimler, nükleik asitler vb. yapılar hedef alınarak tasarlanan etken madde ile arasındaki etkileşimler incelenir. Hedefe yönelik çalışmalar moleküler kenetlenme yöntemi ile gerçekleşir.

1.4.1.1. Moleküler kenetlenme (Molecular Docking)

Moleküler kenetlenme, hem ilaçların rasyonel tasarımında, hem de biyolojik sürecin anlaşılmasında önemli bir role sahiptir. Kararlı bir kompleks oluşturmak için bir araya gelen iki molekülden seçilen molekülün hedef molekül üzerindeki bağlanma pozisyonunun elektronik ortamda modellenmesidir (Lengauer, 1996).

Bilgisayar destekli ilaç tasarımında moleküler kenetlenme teknikleri oldukça sık kullanılır. Moleküler kenetleme, reseptör olmak üzere enzim, nükleik asit vb. moleküllerin ilaç ya da ilaç adayı maddeler ile arasında gerçekleşen etkileşimi açıklamaya çalışır. Küçük moleküllü ilaç adaylarının protein hedeflerine karşı afinitesini, bu proteinlere bağlanmasını ve böylelikle biyolojik aktivitenin öngörülmesi için sıklıkla kullanılmaktadır (Kitchen, 2004; Jain, 2007; Spitzer, 2007; Chikhi, 2008).

Kararlı kompleks bir yapı oluşturmak için bir araya gelen reseptör ve molekül (ligand) arasındaki kenetlenme sonucu sinyal iletiminin tetiklendiği bölge bağlanma bölgesi olarak adlandırılır. Reseptörün bir sinyal yanıtı oluşturabilmesi için ligand ve reseptör birbirinden ayrıken sahip oldukları toplam enerjinin, ligand-reseptör kenetlenmesi ile elde edilen kompleksin toplam enerjisinden daha yüksek olması gerekir. Bunun sebebi ligand ve reseptör birbirine bağlandığında elde edilen kompleksin daha düşük enerjili ve kararlı olmasıdır. Reseptör ligand etkileşimlerinde, desolvasyon enerjisi (ΔG_{desolv}), konformasyonel değişikliklerden kaynaklanan enerjiler (ΔG_{konf}), bağımsız etkileşimlerden kaynaklanan enerjiler (ΔG_{etk}), internal rotasyonlar (ΔG_{rot}) ve ligand ile reseptörün birleşme enerjisi ($\Delta G_{\text{t/t}}$) gibi çok sayıda etmen bağlanma durumunu etkiler. Moleküler kenetlenme çalışmalarında ligand pozları ve skarlama fonksiyonları bu tür etmenler göz önünde bulundurularak belirlenir.

Bu hesaplamalarda moleküler mekanik hesaplamalarda kullanılan kuvvet alanı parametrelerinden faydalanılır. Bunun yanında bilgi temelli parametreler ya da elektronik ortamdaki deneysel verilerden de yararlanılır. Bunlar protein veri bankalarından elde edilen bilgi temelli parametreler ya da Poisson-Boltzmann gibi detaylı deneysel skarlama yöntemleridir (Jain, 2006).

Moleküler kenetlenme yönteminde birçok yazılım kullanılmaktadır. Kullanılan yazılımların çoğunda ligand yapısı esnek, proteinlerin yapısı ise esnek olmayan bir yapı olarak kabul edilir ve ligandın protein üzerindeki tüm konformasyonlarını içeren hesaplamalar kenetlenme çalışmalarına dahil edilir. Çalışma sonucu ligandın protein üzerindeki en uygun konformasyonu seçilerek üç boyutlu yapısı belli ligandın reseptör üzerindeki bağlanma konumu canlandırılabilir. Moleküler kenetlenme çalışmaları ile Gibbs serbest enerji, tam uyumluluk skoru, reseptör ile ligand arasındaki hidrojen bağına ait hidrojen bağ uzunluğu ve bağın hangi atomlar arasında kurulduğu gibi değerlere ait parametrelere ulaşılır. Elde edilen parametreler yorumlanarak reseptör ve ligand arasındaki bağlanma hakkında tahminlerde bulunulabilir.

İlaç ya da ilaç adayı moleküllerin, reseptörün karşı gelen atomlarıyla başarılı bir şekilde bağlanması birçok etkene bağlıdır. Burada reseptörlerin seçiciliğine karar vermede ilaç olabileceği düşünülen molekül (ligand) ile reseptör arasındaki bağların tespit edilmesi oldukça önemlidir. Reseptör ile ligand etkileşimleri, Van der Waals etkileşimleri ve hidrojen bağları gibi zayıf etkileşimler ve kimyasal bağlar aracılığıyla oluşur. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda hidrojen bağları ile ilgili elde edilen parametreler bağlanma şeklinin anlaşılabilmesi için oldukça önemlidir. Moleküler kenetlenme çalışmaları ile kısa sürede elde edilen parametrelerin yorumlanması ve bağlanma durumunun öngörülmesi hedeflenir.

Moleküler kenetlenme hesaplamalarını basamaklar halinde tanımlayacak olursak; İlk basamakta ligand-reseptör etkileşiminde kullanılacak reseptör yapısı X ışınları kristalografisi ile elde edilen yapısı Protein Data Bank (PDB), ZINC gibi veri kütüphanelerinden elde edilir.

Kristal olarak elde edilen bir proteinin üzerine X ışınları gönderilerek bu proteinin yapısı belirlenebilmektedir. Ayrıca NMR yöntemi ile su ortamında çözünen molekülün konformasyonu saptanabilir. Ancak NMR yöntemi oldukça karışık ve kompleks çözümlemelere gereksinim duyduğu için X ışınları kristalografisi kullanılır. X ışınları kristalografisine ulaşabileceğimiz birçok elektronik kütüphane internette mevcuttur. Hedefe yönelik elektronik veri

bankasından seçilen yapılar ile reseptör yapısı moleküler kenetlenme programı için hazırlanmış olur.

İkinci basamakta, Avagadro ve Gaussian gibi paket programlarla ligandın mekanik ve geometrik optimizasyonu gerçekleştirilir. Böylece ligandın yapısı moleküler kenetlenme için hazırlanmış ve elektronik ortama tanıtılmış olur.

Son basamakta ise çeşitli yazılım ve programlar ile ligand ile reseptör arasında moleküler kenetlenme hesaplamaları gerçekleştirilir. Moleküler kenetlenme işlemi için kullanılan bazı yazılımlar şunlardır; FleXX, Auto Dock, 3D-Dock, ICM, FRED, SwissDock.

1.4.2. Efektöre Dayalı İlaç Tasarımı (Kemoinformatik)

Kemoinformatik terimi ilk kez 1998 yılında Brown tarafından kullanılmıştır. Brown; temelde ligand yapısından ilaç molekülüne kadar olan süreci, bir bilim insanının tarafından gerekli tüm veri kaynaklarının toplanması ve tümü arasında oluşturulacak kombinasyonlar olarak tanımlar (Brown,1998).

Elektronik ortamda gerçekleşen kemoinformatik çalışmalar çok çeşitli metotlardan yararlanır (Çizelge 1.2).

Çizelge 1.2. Kemoinformatik çalışmaların yararlandığı metotlar

Kimyasal Yapı ve Özelliklerin Tahmini
Moleküler Benzerlik ve Çeşitlilik Analizi
Bileşik Veya Kütüphane Tasarımı ve Optimizasyon
Veri Tabanı Tasarımı ve Sanal Tarama
Bileşik Sınıflandırma ve Seçimi
Kalitatif Ve Kantitatif Yapı-Etki veya Yapı-Özellik İlişkileri
Kimyasal Problemlere Uygulanan Bilgi Teorisi
Kimyasal Tanımlayıcıların İstatiksel Modelleri
in-vivo Bileşik Karakteristiklerinin Tahmini

Reseptör molekülün yapısı bilinmez, yalnızca biyolojik aktivitesi bilinen yapılar üzerinden ligand tasarlanır. Efektör molekülün (ligand) yapısı birçok biyoaktif maddenin referans alınması modellenir. Kemoinformatik ilaç tasarımında farmakofor analiz ve Q-SAR yöntemleri kullanılır.

1.4.2.1. Farmakofor analiz

Farmakofor analiz, biyolojik aktivitesi bilinen moleküller üzerinden ligandların yapısının karakterize edilmesi ile gerçekleşir. Biyolojik aktivitesi bilinen fonksiyonel gruplar vb. yapılar ile bu yapıların biyolojik sistemlerdeki davranışlarını açıklayan parametreler belirlenir. Böylece biyolojik etkide gerekli olan tüm yapısal elemanların konformasyonları ile konformasyonel veri bankası oluşturulur. Konformasyonel veri bankası, hidrofobik gruplar, yüklü ve iyonize olabilen gruplar, hidrojen bağı donör ve akseptör vb. gruplardan oluşur. Bu işlem elektronik ortamda bileşiklerin üst üste çakıştırılarak sahip oldukları özelliklerin belirlenmesi ile gerçekleştirilir. İşlem sonucu biyoaktif yeni moleküller modellenir.

1.4.2.2. Q-SAR (Kantitatif Yapı Analiz İlişkileri)

Q-SAR yaklaşımı bir moleküle ait kimyasal yapı ile biyolojik aktivite arasındaki korelasyonu fizik, matematik, biyoloji gibi disiplinler arası alanlardan yararlanarak nicel olarak çözümlemeyi amaçlayan çalışmalardır. Bu çalışmaların başlangıcı Hansch analiz denklemleri ve Free Wilson çalışmalarına dayanmaktadır. Başlangıçta Q-SAR çalışmalarının tümünü 2 boyutlu yapılar ve matematiksel denklemler ile açıklanmakta ve üç boyutlu moleküllerin yapısı bilinmediği için sınırlı sayıda fayda sağlamıştır. Daha sonra üç boyutlu moleküllerin yapısı ve geliştirilen güçlü kemometrik teknikler ile klasik ve Hansch ve Free Wilson yaklaşımlarının bir uzantısı olarak 3D-QSAR ortaya çıkmıştır.

Örneğin biyolojik sistemlerdeki kimyasal bir molekülün Lipofilik etkinlikleri matematiksel olarak ifade edilebilir. Partisyon katsayısı (P) yani kimyasal bir bileşiğin lipid faz ile sulu fazdaki ayrılma katsayısı, LogP değeri ile hesaplanır.

$$P = \frac{C_{(lipid)}}{C_{(su)}} \quad (1.13)$$

P: Partisyon Kat Sayısı, $C_{(lipid)}$: Lipid Fazdaki Ayrılma Kat Sayısı, $C_{(su)}$: Sulu Fazdaki Ayrılma Katsayısı

$$\log P = \frac{\log C_{(lipid)}}{\log C_{su}} = \log P = \log C_{(lipid)} - \log C_{(su)} \quad (1.14)$$

$\log P$: Lipid Faz ile Sulu Fazdaki Ayrılma Katsayısı

Q-SAR çalışmaları ile yük transfer etkileşimleri, hidrojen bağ oluşumları, elektrostatik etkileşimler, polarizasyon ve iyonizasyon sabiti gibi birçok elektronik parametre belirlenebilir. Belirlenen bu parametreler ile biyolojik aktivite arasında çeşitli ilişkiler vardır. Moleküle ait elektronik özelliklerin belirlenmesi, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla biyolojik yanıtın ortaya çıkışını sağlayan efeketör-hedef etkileşimlerini açıklamada yardımcı olur. İyonizasyon sabiti (pKa) moleküllerin elektronik özelliklerinin bir fonksiyoneli olarak ifade edilir ve organik bileşiklerin hem hedefle etkileşimi hem de etki bölgesine taşınması ile ilgili olaylarda önemli bir parametredir. Bu parametreler, kimyasal bir molekülün organizmadaki davranışı hakkında yorum yapabilmemizi ve etkileşimi daha iyi anlamamızı sağlar. Günümüzde Q-SAR çalışmaları ile üç boyutlu yapısı bilinen moleküllerin elektronik ortamda hesaplamaları yapılmaktadır. Bu sebeple Q-SAR yaklaşımı; farmakolojik ve toksikolojik molekül aktivitelerin modellenmesi ve analizi, sentezlenmemiş moleküllerin davranışları, aktiviteleri, deneysel kimyasal özelliklerini değerlendirmede kullanılır.

1.4.3. ADME Çalışmaları

Farmakokinetik, ilaçların vücutta zaman içerisindeki hareketini inceleyen bilim dalıdır. İlaçların biyolojik sistemlerdeki etkileri sırasıyla Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma (Biyotransformasyon) ve Eliminasyon olmak üzere 4 temel mekanizma üzerinden ADME olarak tanımlanır. Bu mekanizmalar vücuda alınan maddelerin vücuda alındığı andan vücuttan atıldığı ana kadar olan zamanı kapsar.

İlk olarak ilacın, uygulanış bölgesinden Emilimi ve plazmaya geçişi sağlanmaktadır. İkinci olarak ilaç kan dolaşımını geri dönüşümlü olarak terk ederek hücreler arası ve hücre içi sıvıya geçer yani vücuda alınan maddenin vücudun diğer bölgelerine dağılmasıdır. Üçüncü mekanizma ilacın karaciğer, böbrekler ve diğer dokular tarafından metabolize edilmesidir. Bu süreçte vücuda

alınan kimyasal maddenin yeni kimyasal maddelere (metabolitlere) dönüşmesini kapsar. 4. mekanizmada ilaç ya da metabolitler vücut tarafından çeşitli yollar ile atılır. Bu süreçte etken moleküle ait birçok parametre fizikokimyasal hesaplamalar ile belirlenebilir. Bu parametreler, ilacın uygulama yolu, dozu ve doz aralıkları gibi özelliklerinin belirlenmesine yardımcı olur. ADME çalışmaları için fizikokimyasal hesaplamaların elektronik ortamda yapılıyor olabilmesi laboratuvar çalışmaları için başlangıç noktası oluşturmaktadır.

Elektronik ortamdaki ADME çalışmaları ile moleküle ait molekül ağırlığı, lipofilite ve iyonizasyon derecesi gibi parametreler belirlenebilmektedir. Belirlenen bu özellikler molekülün hücre zarındaki davranışını daha iyi anlamamızı sağlar. ADME çalışmalarının elektronik ortamda gerçekleşmesi ile farmakokinetik fazdaki bir molekül hakkında çok fazla parametreye ulaşıla- bilinmektedir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Yusuf vd. (2020), 1-(2-nitrofenil)-N-(o-toli)metanamin, 2-isopropil-N-(2-nitrobenzilidin)anilin ve 2-((2-nitrobenzilidin)amino)fenol olmak üzere solvent-free yaklaşımı ile Schiff bazı grubu içeren üç farklı ligand sentezlemişlerdir. Elemental analiz, kütle spektroskopisi, FT-IR, UV-Vis, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR gibi spektroskopik ölçümler ile ligandların yapılarını karakterize etmişlerdir. Sentezlenen ligandların DFT metodu ile B3LYP seviyesinde 6-311++G(d,p) temel setinde UV-Vis, IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları ile birlikte HOMO-LUMO enerjileri ve MEP diyagramı gibi elektronik özelliklerini hesaplamışlardır. Bu çalışmada, moleküllerin *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı MIC değerlerinin belirlenmesi ile antibakteriyel özelliklerini incelemişlerdir. Son olarak ligandlar ile *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* bakterileri arasında moleküler kenetlenme çalışmaları gerçekleştirilmiş ve antibakteriyel çalışmalardan elde edilen teorik ve deneysel veriler karşılaştırılmıştır.

Dede ve Görgülü (2018), asetilaseton ile sırasıyla 2-amino-4-klorofenol ve 2-amino-4-metilfenol moleküllerinin kondensasyonu sonucu iki yeni Schiff bazı elde etmişler ve bunların mononükleer Cu(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Ligand ve komplekslerin yapılarını, elemental analiz, manyetik duyarlılık, molar iletkenlik ve FT-IR, UV-Vis, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR gibi spektroskopik ölçümlerle aydınlatmışlardır. Bu çalışmada ayrıca Gaussian 09 paket programı ve DFT metodu ile B3LYP seviyesinde 6-311++G(d,p) temel seti kullanılarak ligandların optimize geometrileri elde edilmiştir. Daha sonra UV-Vis spektrumu ve HOMO ve LUMO enerjileri gibi elektronik özellikler ile ^1H -NMR, ^{13}C -NMR spektrumları hesaplanmıştır. Hesaplanan deneysel ve teorik verilerin uyumlu olduğu ifade edilmiştir.

Gökalp vd. (2020), 3-amino-4-[1H-1,2,4-triazol-3-ildiazenil]-1H-pirazol-5-ol, 3-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)diazenil]-1H-1,2,4-triazol ve 4-[1H-1,2,4-triazol-3yldiazenil]benzen-1,3-diol olmak üzere azo grubu içeren üç farklı molekül sentezlemişlerdir. Bu molekülleri kütle, FT-IR, UV-Vis ve ^1H -NMR gibi

spektroskopik ölçümlerle karakterize etmişlerdir. DFT metodu ile B3LYP seviyesinde 6-311++G(d,p) temel seti kullanılarak ligandların optimize geometrileri, UV-Vis, IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları ile birlikte HOMO-LUMO enerjileri, MEP ve PES diyagramı gibi elektronik özelliklerini de hesaplamışlardır. Hesaplanan teorik ve deneysel veriler karşılaştırılmış ve teorik verilerin deneysel verileri destekler nitelikte olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada dört farklı bakteriye (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella enterica* subsp. *Enterica*) karşı minimum inhibisyon değerleri belirlenmiştir. Daha sonra moleküllerin ADME çalışmaları ile TPSA, logP, moleküler ağırlık vb. fizikokimyasal özelliklerini belirlemişlerdir. Son olarak ligandlar ile Betaketoasil Sentaz-III (KAS III) proteini ve Lipoteikoik Asit Sentaz (LtaS) enzimi arasındaki etkileşimler moleküler kenetlenme çalışmalarıyla incelenmiştir.

Zayed ve Zayed (2015), bis-salisilaldehitin sırasıyla benzohidrazit ve tereftalo hidrazit molekülleri ile kondensasyonu sonucu iki yeni Schiff bazını elde etmişlerdir. Elemental analiz, kütle, FT-IR, ^1H -NMR spektroskopisi ve termal analiz ölçümleri ile yapıları analiz edilmiştir. PM3 yaklaşımı ve MO-hesaplamaları (MOCS) ile yarı deneysel yöntemi kullanılarak termal analiz ve kütle spektroskopisini incelemişlerdir. Daha sonra bu çalışmada, moleküllerin *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı agar difüzyon yöntemi ile MIC değerleri belirlenmiştir. Elde edilen MIC değerleri gram pozitif ve gram negatif etkinliği güçlü olan Streptomisin antibiyotikğine ait MIC değerleri ile karşılaştırılmışlar ve Schiff bazı ligandlarının yüksek antibakteriyel etki gösterdikleri sonucuna ulaşmışlardır.

Alyar vd. (2020), 2-hidroksi-5-metilbenzaldehit sülfisoksazol ve 2-hidroksi-5-metilbenzaldehit sülfametoksazol Schiff bazlarını ve bunların Pd(II) ve Cu(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. FT-IR, ^1H -NMR spektroskopisi, LC-MS, manyetik duyarlılık ve iletkenlik ölçümleri ile karakterizasyonlarını gerçekleştirmişlerdir. Karbonik anhidraz inhibisyonu, antikanser aktivite (*in-vivo*) ve moleküler kenetlenme çalışmaları (*in-silico*) ile moleküllerin biyolojik aktivitelerini incelenmişlerdir. Bu çalışmada Schiff bazı moleküllerinin ve

bunların Pd(II) ve Cu(II) komplekslerinin karbonik anhidraz enzim inhibisyon değerleri belirlenmiştir. Ölçülen değerler karbonik anhidraz inhibitörü olan Asetazolamid ilacının inhibisyon değerleri ile karşılaştırılmıştır. Bulunan sonuçlarda ligandlar hiç aktivite göstermezken, Pd(II) ve Cu(II) komplekslerinin yüksek aktivite gösterdikleri sonucuna ulaşmışlardır. Daha sonra kolon, mide, pankreas ve meme kanserlerinin tedavisinde güçlü bir kemoterapi ilacı olan Fluorourasil temel alınarak akciğer, kolon ve meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri incelenmiştir. Schiff bazı ligandları ve bunların Cu(II) komplekslerinin meme kanserine sebep olan hücreler üzerinde sitotoksik etkiye sahip olduğu gözlenirken akciğer ve kolon kanserine sebep olan hücreler üzerinde etki göstermediği rapor edilmiştir. Son olarak Pd(II) ve Cu(II) kompleksleri ile hedef molekül olarak karbonik anhidraz enzimi seçilerek moleküler kenetlenme çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir.

Szklarzewicz vd. (2020), hidrazon türevi Schiff bazı ligandları ve bunların Vanadyum (V) komplekslerini sentezlemişlerdir. Elemental analiz, termogravimetrik analiz, FT-IR, UV-Vis ve EPR spektroskopisi gibi ölçümlerle karakterizasyonu yapılmıştır. Ayrıca moleküllerin protein tirozin fosfotazlar (PTP1B) gibi fosfotaz (SHP1, SHP2, LAR ve CD45) inhibisyonları ve sitotoksitelerini de incelemişlerdir.

Kaya vd. (2020), 3 farklı Schiff bazı ligandının DFT/B3LYP seviyesinde 6-311G(d) temel setinde optimize geometrisini elde etmişlerdir. Bu çalışmada aynı temel set ve yöntem kullanılarak ligandlara ait bağ uzunlukları, bağ açıları, IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR, UV-Vis spektroskopik özelliklerini, MEP diyagramı, HOMO-LUMO orbitallerine ait enerji değerlerini ve iyonizasyon potansiyeli, elektron afinitesi, kimyasal sertlik gibi elektronik parametrelerini belirlemişlerdir. Son olarak moleküllerin antitümör ve antibakteriyel özellikleri moleküler kenetlenme yöntemi ile incelenmiştir.

Hamad vd. (2020), sülfonamid türevi Schiff bazı ligandları sentezlemişlerdir. Bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H,¹³C -NMR spektroskopisi ve HRMS (yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi) analizi ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin üreaz

enzimine karşı inhibisyon güçleri de incelenmiş ve en yüksek inhibisyon değerine, üzerinde halojen ve -OH grubu taşıyan molekülünün sahip olduğu bulunmuştur. Elde edilen 18 ligand arasından sadece 2 tanesinin üreaz enzimine karşı inhibisyon göstermediği bulunmuştur. Araştırmacılar bileşiklerin ADME özelliklerini Swiss web sunucusu üzerinden, kaynayan yumurta modellemesi ile incelemişlerdir. Bu modelden hareketle moleküllerin düşük gastrointestinal absorpsiyon gösterdiklerini ifade etmişlerdir. Ayrıca çalışılan bileşiklerin ilaç benzerlik analizleri yapılmış ve Lipinski tarafından belirlenen kurallara uygun oldukları rapor edilmiştir.

Rakesh vd. (2019), heterohalkalı 3-(4-okso-3,4-dihidrokuinozolin-2-yl)propanoik asit molekülünden yola çıkarak kinazolin Schiff bazı türevleri elde etmişler ve bu moleküllerin yapıları kütle spektroskopisi, IR, UV-Vis ve ¹H-NMR gibi spektroskopik ölçümlerle aydınlatılmıştır. Daha sonra moleküllerin *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine ve *Aspergillus Niger* ve *Fusarium oxysporum* mantarlarına karşı agar difüzyon yöntemi ile MIC değerleri belirlenmiştir. Elde edilen antibakteriyel ve antifungal MIC değerleri, sırasıyla bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan Streptomisin antibiyotiği ile mantar tedavisinde kullanılan Bavistin ilaçlarına ait MIC değerleri ile karşılaştırmışlardır. Sentezlenen 43 molekül arasından 8 molekülün Streptomisinden daha iyi antibakteriyel aktivite gösterdiği ve 7 molekülün ise Bavistin ile karşılaştırıldığında daha iyi aktivite sergilediği belirlenmiştir. Son olarak ligandlar ile Glukozamin-6-fosfat Sentaz yapısı arasında moleküler kenetlenme çalışmaları gerçekleştirilmiş ve tam uyumluluk skorları elde edilmiştir.

Shokrollahi vd. (2020), dört farklı aldehit ve 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiyazol-2,6-diaminin kondensasyonu sonucu yeni Schiff bazı ligandları sentezlemişlerdir. Kütle spektroskopisi, IR, UV-Vis ve ¹H-NMR gibi spektroskopik ölçümlerle ligandların yapıları aydınlatılmıştır. İnsan kanında en çok bulunan serum albümin (HSA) proteini ile ligandlar arasındaki etkileşimi incelemek için moleküler kenetlenme çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Meme kanseri (MCF-

7) ve karaciğer kanseri (HepG2) hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini MTT (Metabolik aktivite temelli proliferasyon testleri) analizi ile incelemiştir.

Cordeiro ve Kachroo (2020), aminotiyazol türevi Schiff bazı ligandları sentezlemiş ve yapılarını IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, Kütle spektroskopisi, CHN analizi gibi yöntemlerle karakterize etmişlerdir. İlaç benzerlik çalışmaları ile Lipinski tarafından belirlenen kurallara uyumlulukları ve bazı farmakokinetik özellikleri incelenmiştir. Ayrıca Molinspiration yazılımı ile GPCR Ligand (G proteini kenetli reseptörler), kinaz inhibitörleri gibi bazı ilaçlar ile biyoaktivlikleri karşılaştırılmıştır. Son olarak tüm sentezlenen bileşiklerin MABA (Microplate Alamar Blue Assay) yöntemi kullanılarak M. Tüberküloza (H37Rv) karşı antitüberküloz aktiviteleri ölçülmüştür. Ölçüm sonucu elde edilen MIC değerleri, bazı antibiyotiklerin MIC değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Basappa vd. (2020), kumarin triazol türevli moleküller sentezlemişlerdir ve yapılarını elemental analiz, kütle, FT-IR ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemlerle karakterize etmişlerdir. DFT/B3LYP seviyesinde 6-311++G(d,p) temel setinde MEP diyagramı, HOMO-LUMO enerjileri ve yapılarla ait elektronik özellikleri belirlemişlerdir. Sentezlenen moleküller ile sırasıyla, α-amilaz (PDB ID: 4W93) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE, PDB ID: 1086) reseptörleri arasındaki etkileşimler moleküler kenetlenme çalışmaları ile incelenmiştir. ACE enzimine ait elde edilen bağlanma parametreleri, yüksek tansiyon ile kalp yetmezliği gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan Lisinopril ACE inhibitörü ilacının bağlanma parametreleri ile karşılaştırılmıştır.

Ajani vd. (2020), benzotiyazol-1,3,4-oksadiazol-4-tiyazolidinon molekülünün türevlerini sentezlemişlerdir ve FT-IR ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemler ile karakterize etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin *in-silico* çalışmalar ve *in-vivo* deneyler ile biyolojik aktivitelerini incelemiştir. *in-silico* çalışmalarda; Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama ve Alfa-glukosidaz reseptörlerinin hedef seçilmesi ile sentezlenen moleküller arasındaki etkileşimi incelemiştir. Daha sonra ADME çalışmaları ile moleküler ağırlık, TPSA, lipofilisite (logP) gibi farmakokinetik parametreleri belirlemişlerdir. *in-*

vivo deneyler kapsamında; streptozotosin kaynaklı diyabete sahip fareler ile diyabete sahip olmayan fareler üzerinde bileşiklerin oral glukoz toleransı test edilmiş ve anti-hipoglisemi etkinlikleri incelenmiştir.

2.1. Çalışmanın Amacı

Yapısında imin grubu bulunan moleküller diğer bir ifade ile Schiff bazları oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu tür moleküllerin kullanım alanları incelendiğinde bazı biyoaktif bileşiklerin hazırlanmasında, boyar maddelerin eldesinde, bazı analitik proseslerde ve polimer teknolojisi gibi alanlarda oldukça yaygın olarak kullanıldığı görülmüştür. Bu tür özelliklerinden dolayı Schiff bazları günümüzde aktif olarak incelenmekte olup bu moleküllerin sentezi, özellikleri ve kullanım alanları ile ilgili yapılan çalışmalar gün geçtikçe daha da artmaktadır. Literatürde benzer bileşikler bulunmasına rağmen bizim bu tez çalışmamızda incelediğimiz moleküle ait bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu tez çalışmasında literatürde kaydına rastlanmayan aminoasit tabanlı yeni bir Schiff bazı (DMAT) sentezlenmiş ve elde edilen molekülün karakterizasyonu çeşitli analitik ve spektroskopik tekniklerle gerçekleştirilmiştir. Ayrıca DMAT molekülünün deneysel spektroskopik verileri yapılan teorik çalışmalarla desteklenmiştir. Bu amaçla DMAT molekülünün optimize geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ve bu moleküle ait geometrik parametrelere ulaşılmıştır. Ayrıca molekülün ^1H - ve ^{13}C -NMR, FT-IR, UV-Vis spektrumları HOMO-LUMO sınır orbitalleri, moleküler elektrostatik potansiyel ve potansiyel enerji yüzey diyagramları da aynı seviyede hesaplanmıştır.

Yapısında imin grubu bulunan moleküller potansiyel olarak biyoaktif moleküller olduklarından çalışmanın ikinci kısmında ise DMAT molekülüne ait *in silico* çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla DMAT molekülünün antitümör ve antibakteriyel özellikleri moleküler kenetlenme çalışmalarıyla araştırılmıştır. Ayrıca bu molekülün ADME ve ilaç benzerlik özellikleri de incelenmiştir.

3. MATERYAL METOT

3.1. Kullanılan Maddeler

Bu tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler Merck ve Altrich gibi firmalardan temin edilmiş olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanılmıştır. Deneysel çalışmalarda N,N-dimetilamino benzaldehit, L-tirozin, NaOH, etilalkol kullanılmıştır.

3.2. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Aletler

^1H - ve ^{13}C -NMR Spektrometresi: Bruker 400MHz AV (Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü - ANKARA)

IR Spektrofotometresi: Shimatzu IRPrestige-21 FT-IR (Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü- ISPARTA)

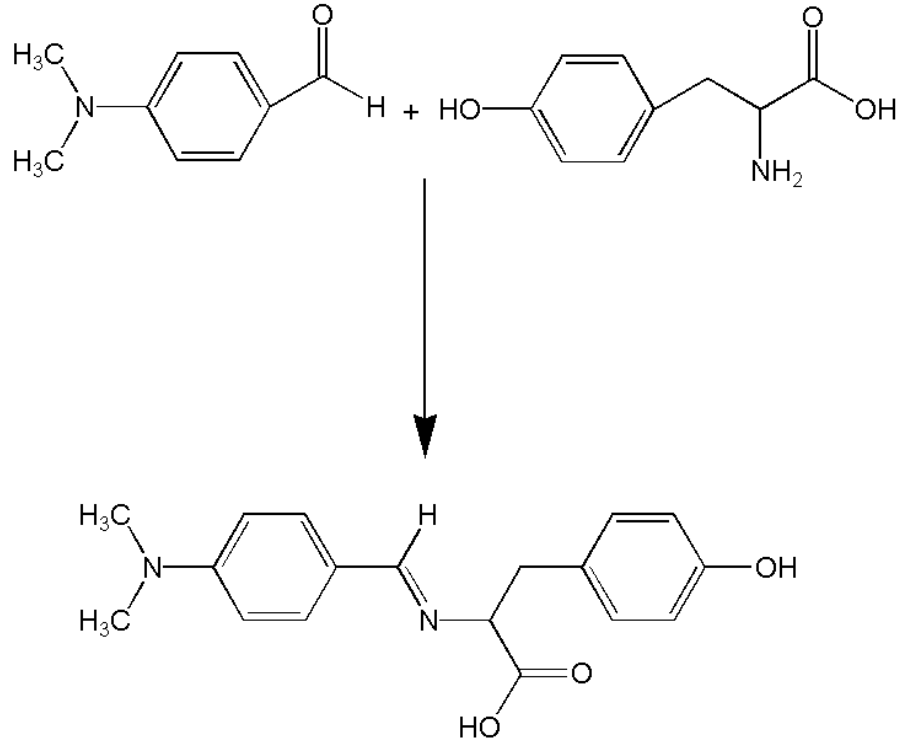
UV-Vis Spektrofotometresi: PG T80+ (Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü- ISPARTA)

Elemental Analiz: LECO CHNS-932 (Süleyman Demirel Üniversitesi Yenilikçi Teknolojiler Uygulama Ve Araştırma Merkezi - ISPARTA)

Erime Noktası Tayini: IA9100 Electrothermal Digital Melting Point Apparatus (Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü- ISPARTA)

3.3. Deneysel Bölüm

3.3.1. Schiff Bazının Sentezi



Şekil 3.1. DMAT molekülünün sentezi

100 mL'lik balon alınmış ve içerisine 50 mL etanolde çözülmüş 10 mmol N,N-dimetilamino benzaldehit çözeltisi ilave edilmiştir. Daha sonra 10 mmol L-tirozin alınmış ve yeterli miktarda NaOH çözeltisi ilavesi ile etanollü çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan bu aminoasit çözeltisi balondaki benzaldehit çözeltisine damla damla ilave edilmiştir. Karışım 4 saat geri soğutucu altında karıştırılmıştır. Meydana gelen ürün 1 gece soğukta bekletilmiştir, çöken ürün süzölmüş ve soğuk etanolde yıkanmış ve daha sonra desikatörde kurutulmuştur.

3.4. Teorik Çalışmalar

3.4.1. Geometrik Optimizasyon ve Diğer Kuantum Kimyasal Hesaplamalar

DMAT moleküle ait teorik hesaplamalar Gaussian 09 programı ile yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) kullanılarak B3LYP seviyesinde ve 6-311G(d,p) temel seti kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Frisch vd. 2016). GaussView 5.0.9 moleküler görüntüleme programı ise grafik işlemleri için kullanılmıştır

(Dennington vd. 2009). Gaussian 09 programı ile GaussView 5.0.9 programı birlikte kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalar şu şekildedir;

- Geometrik optimizasyon
- Moleküle ait bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açılar
- HOMO-LUMO Moleküler orbitalleri
- MEP Diyagramı (Moleküler Elektrostatik Potansiyel Diyagramı)
- PEY Diyagramı (Potansiyel Enerji Yüzey Diyagramı)
- ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumu
- FT-IR spektrumu
- UV-Vis spektrumu

3.5. *in silico* Çalışmalar

3.5.1. Moleküler Kenetlenme (Molecular Docking) Çalışmaları

Moleküler kenetleme çalışmaları SwissDock web sunucusu üzerinden EADOCK DSS algoritması kullanılarak yapılmıştır (Grosdidier vd. 2011). DMAT molekülüne karşı, reseptör olarak PDB ID kodu 2XIR olan Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Reseptörü-2 (VEGFR-2) ve 1HNJ kodlu olan Betoketoaçıl Sentaz III (KASIII) proteinleri seçilmiştir. Hedef moleküller elektronik veri bankası olan Protein Data Bank veri tabanından elde edilmiştir. Elde edilen protein kristal yapılarından UCSF-Chimera programı kullanılarak standart olmayan kısımlar uzaklaştırılmış ve yapılar bu haliyle tekrar kaydedilmiştir.

Son olarak SwissDock web sunucusu üzerinden hazırlanan protein ve ligand dosyalarının yüklenmesi ile kenetlenme işlemi gerçekleştirilmiştir. Kenetlenme işlemleri sonucunda Gibbs serbest enerjileri (ΔG), tam uyumluluk skorları ve hedef molekül ile ligand arasında oluşan hidrojen bağlarına ait bağ uzunlukları ve bağlanma bölgeleri elde edilmiştir. Moleküler kenetlenme çalışmalarındaki

tüm görüntüleme işlemleri UCSF-Chimera programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. (Pettersen, 2007)

3.5.2. İlaç Benzerlik ve ADME Çalışmaları

DMAT molekülünün fizikokimyasal, farmakokinetik gibi bazı önemli ADME parametreleri ve ilaç benzerlik özellikleri SwissADME web sunucusu üzerinden gerçekleştirilmiştir. (Daina vd. 2017) Bu çalışmalar sonucunda moleküle ait aşağıda verilen özelliklere ulaşılmıştır.

- Moleküle ait “TPSA” değeri
- Molekül ağırlığı
- Hidrojen bağı alıcı ve verici atom sayısı
- Molekülün lipofilisitesi
- Molekülün gastrointestinal sistemdeki absorpsiyon durumu
- Kan beyin bariyerinden geçiş durumu

DMAT molekülünün ilaç benzerlik analizi ise yine SwissADME web sunucusu kullanılarak Lipinski filtreleri dikkate alınmak suretiyle gerçekleştirilmiştir. (Lipinski, 2004)

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Schiff bazı yapısında olan ve N,N-dimetilamino benzaldehit ile L-tirozin'in kondensasyon reaksiyonu sonucu elde edilen DMAT molekülü ilk defa bu tez çalışmasında sentezlenmiştir. Elde edilen DMAT molekülünün yapısı ^1H - ve ^{13}C -NMR, FT-IR, UV-Vis spektroskopisi ve elemental analiz teknikleriyle aydınlatılmıştır.

DMAT molekülüne ait verim, renk, erime noktası, hesaplanan ve bulunan elemental analiz sonuçları Çizelge 4.1'de verilmiştir.

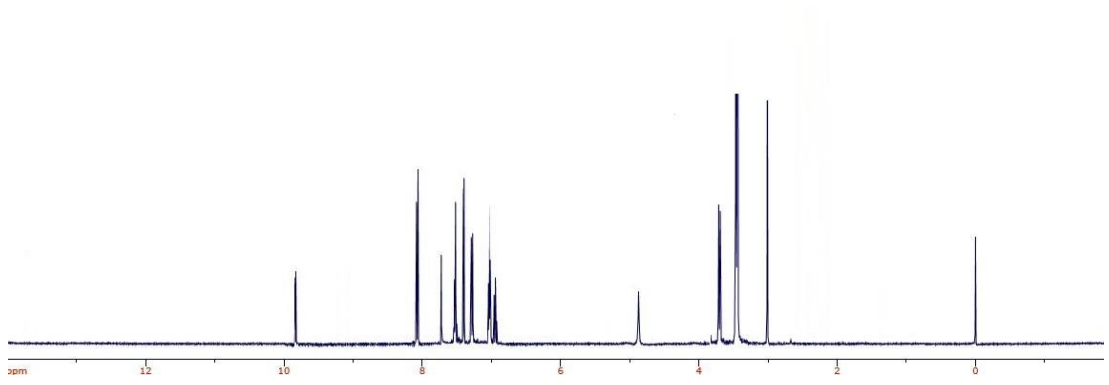
Çizelge 4.1. DMAT molekülünün bazı fiziksel özellikleri ve elemental analiz sonuçları

Renk	Erime Noktası (°C)	Verim (%)	Hesaplanan/Bulunan %		
			C	H	N
Beyaz	>300	82	69,21 (69,57)	6,45 (6,37)	8,97 (8,74)

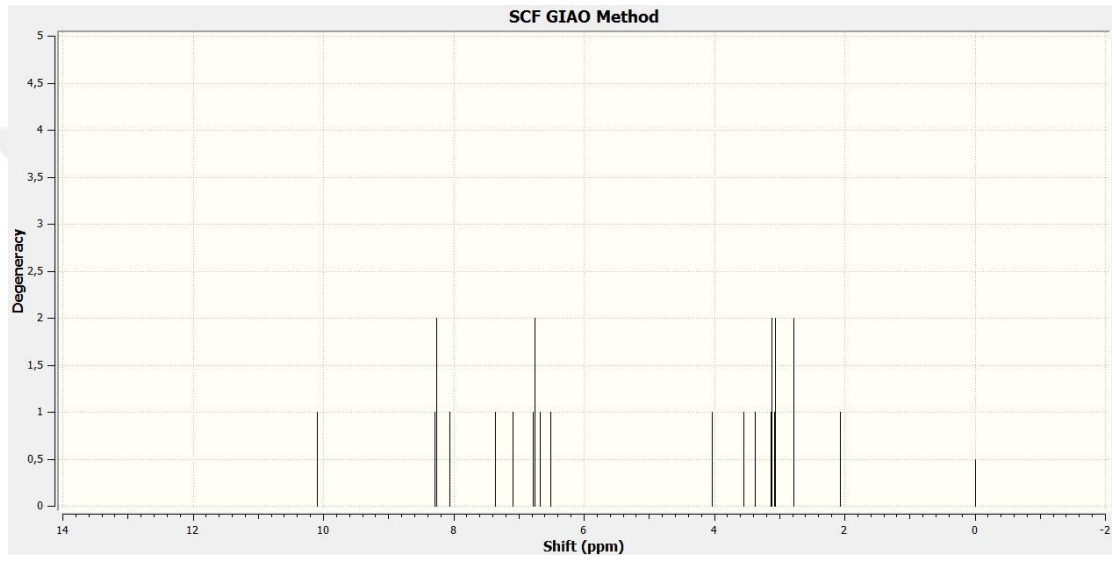
Çizelge 4.1'de görüldüğü üzere DMAT molekülünün erime noktası 300 °C'den büyük olarak bulunmuş, hesaplanan ve bulunan elemental analiz sonuçlarının ise birbirleri ile uyum içinde olduğu görülmüştür.

4.1. ^1H - ve ^{13}C -NMR Spektroskopisi

DMAT molekülünün ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları CDCl_3 çözücüsü içinde alınmıştır. Ayrıca teorik ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları ile kimyasal kayma değerleri aynı çözücü içerisinde ve DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır. Elde edilen deneysel ve teorik ^1H -NMR spektrumları sırasıyla Şekil 4.1 ve 4.2'de gösterilmiştir. Spektrumlardan elde edilen kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.1. DMAT molekülünün deneysel ^1H -NMR Spektrumu



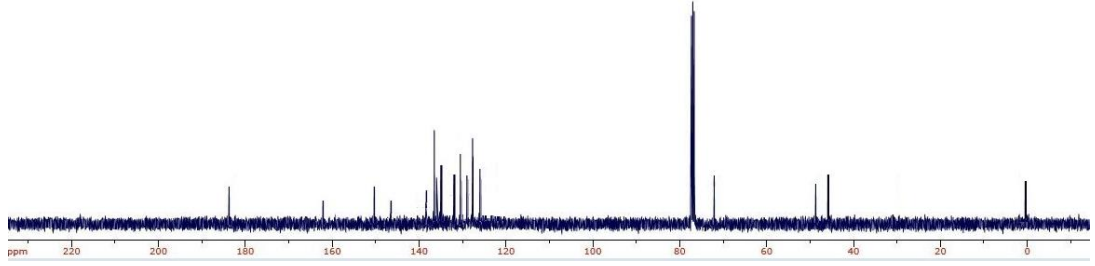
Şekil 4.2. DMAT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ^1H -NMR spektrumu

Çizelge 4.2. DMAT molekülünün deneysel ve DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri (CDCl_3 içerisinde)

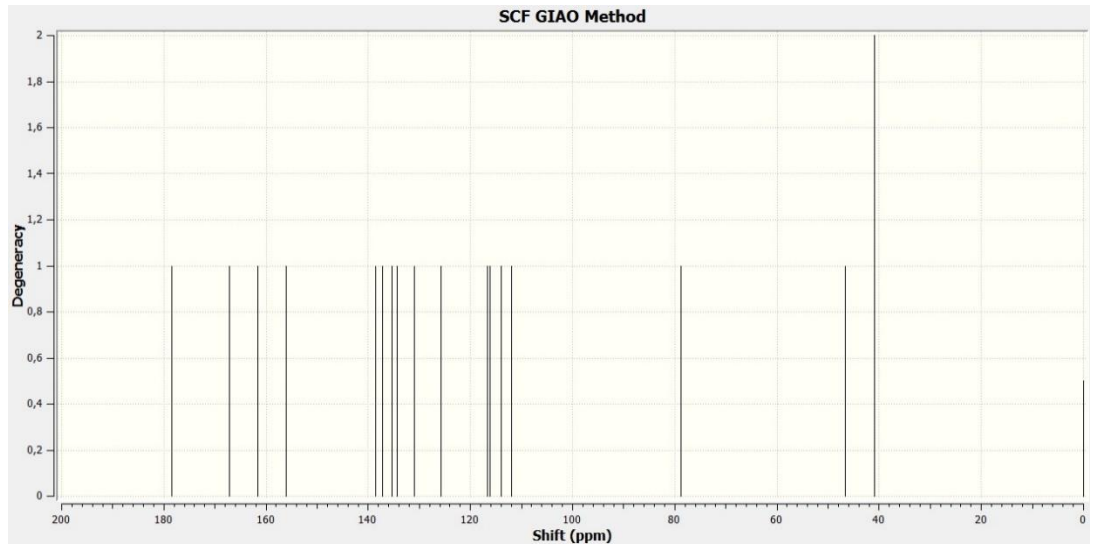
	O-H(karboksil)	O-H(fenol)	Arom-H	Alif-H
Deneysel	9,27 (s, 1H)	4,87 (s, 1H)	6,92-8,04 (m, 8H)	8,06 (-CH=N-) (s, 1H) 3,72 (-CH-) (t, 1H) 3,45 (-CH ₂ -) (d, 2H) 3,02 (-CH ₃ -) (s, 6H)
Teorik	10,09	4,03	6,51-8,29	7,81 (-CH=N-) 3,54 (-CH-) 3,38 (-CH ₂ -) 3,07 (-CH ₃ -)

Molekölün ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde karboksil grubundaki protona ait singlet pik 9,27 ppm'de ortaya çıkmış olup bu pik teorik olarak 10,09 ppm olarak hesaplanmıştır. Aminoasit yapısında bulunan fenolik proton deneysel ve teorik spektrumlarında sırasıyla 4,87 ve 4,03 ppm'de ortaya çıkmıştır. Moleküldeki yeni oluşan imin grubuna bağlı proton deneysel spektrumda 8,06 ppm'de teorik spektrumda ise 7,81 ppm'de gözlenmiştir. DMAT molekülünün yapısında bulunan sekiz adet aromatik proton deneysel spektrumda 6,92-8,04 ppm aralığında multiplet olarak gözlenirken teorik olarak 6,51-8,29 ppm aralığında hesaplanmıştır. Aminoasit yapısında bulunan protonlara ait deneysel ve teorik kimyasal kayma değerleri de birbirleriyle uyum içindedir.

DMAT molekülüne ait deneysel ve teorik ^{13}C -NMR spektrumları sırasıyla Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de gösterilmiştir. Spektrumlardan elde edilen deneysel ve teorik kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.3'de verilmiştir.



Şekil 4.3. DMAT molekülünün deneysel ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.4. DMAT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ^{13}C -NMR spektrumu

Çizelge 4.3. DMAT molekülünün deneysel ve DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (CDCl_3 içerisinde)

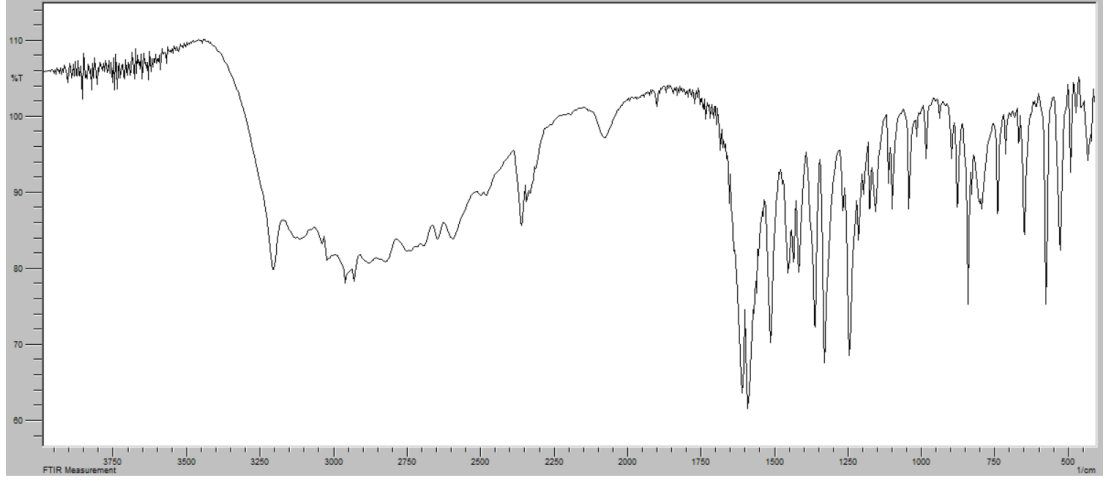
	C(karboksil)	C(imin)	Arom-C	Alif-C
Deneysel	182,24	162,48	126,32-152,41	73,06 (-CH-) 48,17 (-CH ₂ -) 46,73 (-CH ₃ -)
Teorik	178,52	167,11	112,01-161,65	78,77 (-CH-) 46,69 (-CH ₂ -) 40,89 (-CH ₃ -)

DMAT molekülünün deneysel ^{13}C -NMR spektrumu değerlendirildiğinde, spektrumun en düşük alanında karbonil karbonuna ait pik gözlenmiştir. Kondensasyon reaksiyonu sonucu meydana gelen imin grubuna ait karbon atomu deneysel spektrumda 162,48 ppm'de ortaya çıkmış olup bu karbona ait teorik kimyasal kayma değeri de deneysel olana oldukça yakın olarak hesaplanmıştır (167,11 ppm). Moleküldeki iki aromatik halkada bulunan karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri 126,32-152,41 ppm arasında gözlenirken teorik spektrumda bu atomlar 112,01-161,65 ppm aralığında gözlenmiştir. DMAT molekülünün alifatik karbonlarının deneysel ve teorik kimyasal kayma değerleri de birbirleriyle oldukça uyumludur.

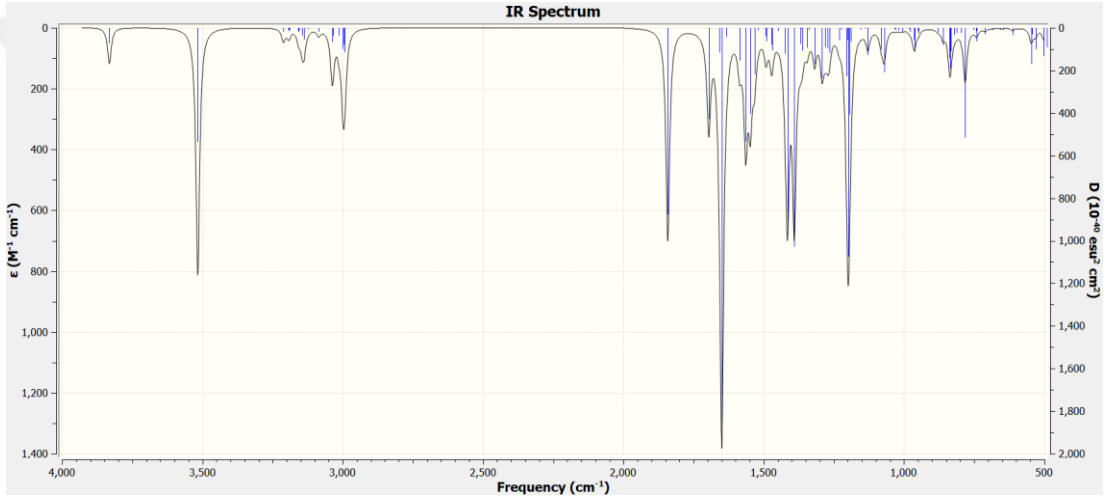
DMAT Molekülünün ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarından elde edilen kimyasal kayma değerlerinin literatürdeki benzer moleküllerin değerleri ile uyum içinde oldukları gözlenmiştir (Saadaoui vd. 2019; Karaca 2018).

4.2. FT-IR Spektrumu

DMAT molekülünün FT-IR spektrumu 4000-400 cm^{-1} aralığında KBr pellet tekniği kullanılarak alınmıştır. Ayrıca DMAT bileşiğinin teorik FT-IR spektrumu DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde gaz fazında hesaplanmış olup elde edilen deneysel ve teorik spektrumlar sırasıyla Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da gösterilmiştir. DMAT molekülüne ait deneysel ve teorik IR bant değerleri ise Çizelge 4.4'de verilmiştir.



Şekil 4.5. DMAT molekülünün deneysel FT-IR Spektrumu



Şekil 4.6. DMAT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış FT-IR spektrumu

Çizelge 4.4. DMAT molekülünün deneysel ve DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış bazı karakteristik IR band değerleri (cm⁻¹)

	O-H _(karboksil)	O-H _(fenol)	C-H	C=N	C-N	C-O
Deneysel	3618	3206	3121	1611	1328	1244
Teorik*	3831	3404	3108	1603	1333	1245

*1700 cm⁻¹ den büyük olan bandlar 0,9682 küçük olan bandlar ise 1,0119 ile çarpılarak skalalanmıştır.

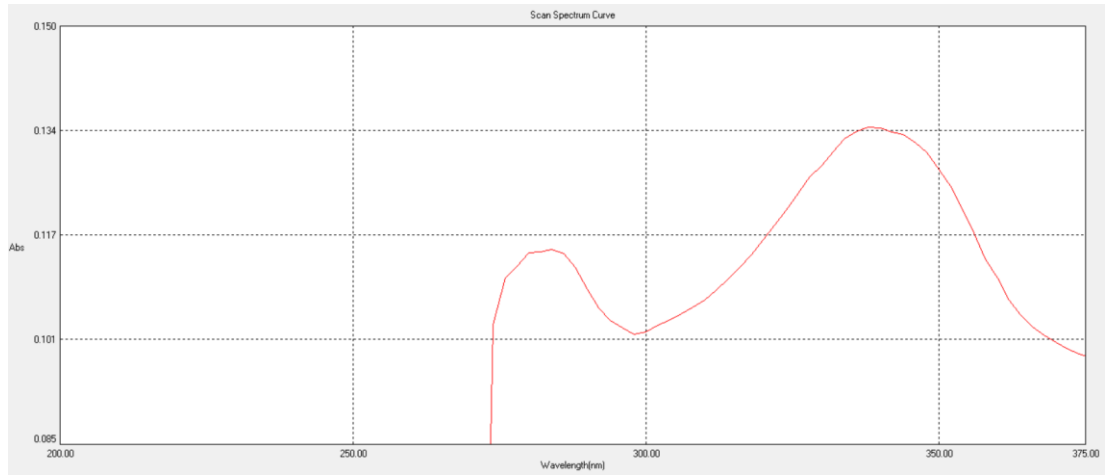
DMAT molekülünün deneysel FT-IR spektrumunda 1611 cm⁻¹'de orta şiddette gözlenen band, Schiff bazında bulunan C=N grubuna ait titreşim frekansından kaynaklanmaktadır. DMAT molekülünün FT-IR spektrumunda gözlenen bu band

N,N-dimetilamino benzaldehit ve L-tirozin arasındaki kondensasyon reaksiyonunun tamamlandığını ve istenen Schiff bazının oluştuğunu ifade etmektedir. Deneysel olarak 1611 cm^{-1} 'de gözlenen bu band teorik olarak 1603 cm^{-1} 'de hesaplanmıştır.

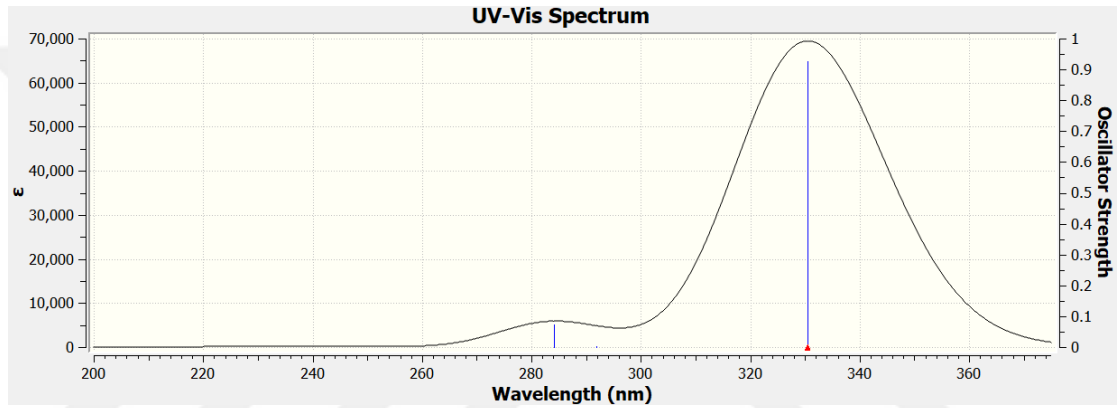
Aromatik halkaya bağlı OH grubu 3206 cm^{-1} 'de bir titreşim frekansı göstermiş olup bu band teorik spektrumda 3404 cm^{-1} 'de ortaya çıkmıştır. Deneysel ve teorik değerler arasındaki bu farkın, DMAT bileşiğinin FT-IR spektrumu hesaplamasının gaz fazında gerçekleştirilmesiyle alakalı olduğu düşünülmektedir. Molekülde C-N grubuna ait deneysel titreşim frekansı 1328 cm^{-1} 'de gözlenirken bu band 1333 cm^{-1} olarak hesaplanmıştır. Son olarak DMAT molekülünde bulunan C-O bağına ait deneysel ve teorik titreşim frekansları sırasıyla 1244 ve 1245 cm^{-1} olarak hesaplanmıştır. DMAT molekülün FT-IR spektrumundan elde edilen bu titreşim frekansları, Literatürdeki benzer bileşiklerin spektrumlarıyla uyum içindedir (Devi vd. 2012; Ali vd. 2015).

4.3. UV-Vis Spektrumu

DMAT bileşiğinin UV-Vis spektrumu etanol çözeltisi içerisinde alınmıştır. Aynı moleküle ait teorik UV-Vis spektrumu ise TD-DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış olup elde edilen deneysel ve teorik spektrumlar sırasıyla Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'de gösterilmiştir. Bu spektrumlardan deneysel ve teorik olarak elde edilen maksimum absorpsiyona karşılık gelen dalga boyları, hesaplanan elektronik geçişlere ait osilatör güçleri ve bu geçişlere sınır orbitallerinin temel katkı yüzdeleri ise Çizelge 4.5'de verilmiştir.



Şekil 4.7. DMAT molekülünün deneysel UV-Vis spektrumu



Şekil 4.8. DMAT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış UV-Vis spektrumu

Çizelge 4.5. DMAT molekülünün deneysel ve DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış elektronik geçişlere ait osilatör güçleri ve bu geçişlere sınır orbitallerinin temel katkı yüzdeleri (etanol içerisinde)

Elektronik Geçişler	Deneysel		Teorik [B3LYP/6-311G(d,p)]			
	λ (nm)	E (eV)	λ (nm)	E (eV)	f (osilatör gücü)	Sınır Orbitallerinin Temel Katkı Yüzdeleri
$\pi \rightarrow \pi^*$ (benzen)	284	4,366	284	4,366	0,0747	H $\rightarrow$ L+2 (%84)
$\pi \rightarrow \pi^*$ (imin)	294	4,217	292	4,246	0,0031	H-1 $\rightarrow$ L (%96)
$n \rightarrow \pi^*$ (imin)	340	3,647	331	3,746	0,9259	H $\rightarrow$ L (%97)

DMAT bileşiğine ait deneysel UV-Vis spektrumu incelendiğinde 284, 294 ve 340 nm olmak üzere 3 farklı band gözlenmiştir. 284 nm’de gözlenen ilk band, benzen

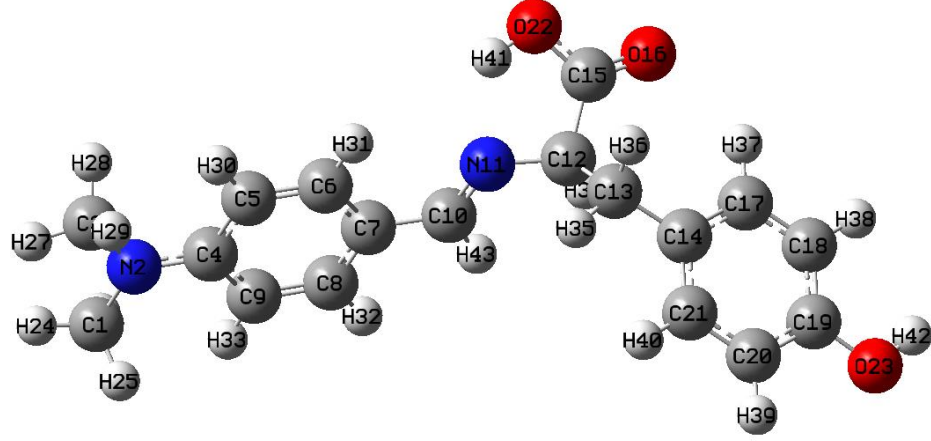
yapısına ait $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine karşılık gelmektedir. Aynı geçişe karşılık gelen bant teorik olarak 284 nm’de hesaplanmıştır. Gözlenen bu $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişi, teorik olarak %84 katkıyla HOMO ile LUMO+2 orbitalleri arasındaki elektron aktarımına karşılık gelmektedir. Bu geçişin enerji karşılığı 4,366 eV olarak hesaplanmıştır.

Bileşiğin deneysel Uv-Vis spektrumunda 294 nm’de band, yapıdaki imin grubuna ait $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine karşılık gelmektedir ve bu band teorik olarak 292 nm’de hesaplanmıştır. İmin grubuna ait gözlenen bu $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişi, teorik olarak %96 katkıyla HOMO-1 ile LUMO orbitalleri arasındaki elektron aktarımına karşılık gelmekte olup bu geçişin enerji karşılığı ise 4,246 eV olarak hesaplanmıştır.

Moleküldeki imin grubuna ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişi ise deneysel ve teorik spektrumda sırasıyla 340 ve 331 nm’de ortaya çıkmıştır. Bu geçişteki elektron aktarımının teorik olarak %97 katkıyla HOMO ve LUMO orbitalleri arasında olduğu hesaplanmış olup bu geçişin enerji karşılığı 3,746 eV’tur. DMAT molekülüne ait en yüksek osilasyon gücüne (f) sahip band, $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanıp 331 nm’de ortaya çıkan banttir.

4.4. Molekül Geometrisi

DMAT molekülün optimize geometrisini elde edebilmek için yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) ile B3LYP seviyesinde ve 6-311G(d,p) temel seti kullanılarak gaz fazında yapı optimize edilmiştir. Optimizasyon sonucu molekülün en düşük enerjili ve en kararlı yapısı elde edilmiştir. DMAT molekülünün optimize geometrik yapısı Şekil 4.9’da gösterilmiştir. Bu geometrik yapıdan elde edilen bağ uzunluğu (Å), bağ ve dihedral açı (°) parametreleri ise Çizelge 4.6’da toplu olarak verilmiştir.



Şekil 4.9. DMAT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrik yapısı

DMAT molekülüne ait bağ uzunlukları incelendiğinde amin grubuna ait N2 atomu ile benzen halkasındaki C4 atomu arasındaki bağ uzunluğu 1,374 Å, benzen halkasında bulunan C7 atomu ile imin grubundaki C10 atomu arasında bulunan bağ uzunluğu ise 1,456 Å olarak belirlenmiştir. İmin grubuna ait C10 ve N11 atomları arasındaki çift bağın uzunluğu ise beklendiği gibi tekli bağlardan daha kısa, 1,278 Å olarak hesaplanmıştır. Karboksilli asit grubuna komşu olarak bulunan C12 atomu ile imin grubundaki N11 atomu arasındaki bağın uzunluğu 1,458 Å olarak hesaplanmış olup bu bağın tekli bağ karakterinde olduğu söylenebilir. DMAT yapısında bulunan bağlar genel olarak değerlendirildiğinde, beklendiği gibi moleküldeki çift bağlar tekli bağlardan daha kısa olarak hesaplanmış olup, N2 ve C4 atomları arasındaki bağın ise bir miktar konjugasyon içerdiği belirlenmiştir.

Çizelge 4.6. DMAT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrisine ait bazı bağ uzunluğu (Å), bağ ve dihedral açı (°) değerleri

Bağ Uzunluğu (Å)		Bağ Açısı (°)		Dihedral Açısı (°)	
C1-N2	1,454	C1-N2-C3	119,37	C1-N2-C4-C5	-179,66
C3-N2	1,455	C1-N2-C4	120,24	C7-C10-N11-C12	179,20
N2-C4	1,374	C3-N2-C4	120,39	C8-C7-C10-N11	177,00
C4-C5	1,419	C4-C5-C6	121,09	C10-N11-C12-C15	134,35
C5-C6	1,380	C5-C6-C7	121,47	N11-C12-C13-C14	141,25
C7-C10	1,456	C7-C8-C9	120,67	N11-C12-C15-O16	-168,10
C10-N11	1,278	C7-C10-N11	124,35	N11-C12-C15-O22	13,84
N11-C12	1,456	C10-N11-C12	118,85	C12-C13-C14-C21	-117,53
C13-C14	1,514	N11-C12-C13	110,30	C21-C20-C19-O23	179,99
C15-O16	1,203	N11-C12-C15	108,58		
C19-O23	1,368	C18-C19-O23	122,77		
C20-C19	1,394				

Moleküle ait hesaplanan bağ açıları incelendiğinde en geniş bağ açısı benzen yapısındaki C7 ile imin grubu C10 ve N11 atomları arasında 124,35° olarak hesaplanmıştır. En dar bağ açısının ise 108,58° olarak yine imin grubu ve imin grubuna ait N11 ve C12 ile karboksilli asit yapısındaki C15 atomları arasında bulunduğu hesaplanmıştır. DMAT molekülü için hesaplanan bağ açılarının yaklaşık olarak 120° olması, bileşikteki atomların etrafındaki yönelmenin genellikle üçgen düzlem geometrisinde bulunduğunu göstermektedir.

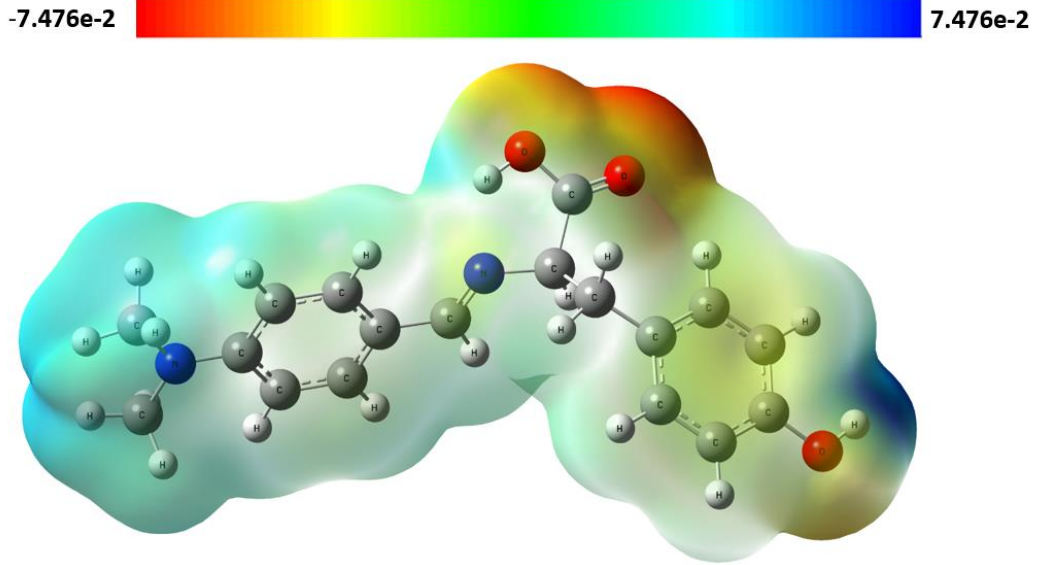
Bir molekülde atomlar arasındaki dihedral açının 0° ve 180°'ye yakın olması atomların aynı düzlemde bulunduğunu ifade etmektedir. DMAT bileşiğine ait dihedral açılar incelendiğinde, amin grubu ile benzen halkası yapısında bulunan C1-N2-C4-C5 atomları arasındaki dihedral açı -179,66°'dir. Benzen halkasındaki C7 ve C10 atomları ile imin grubu yapısındaki N11 ve C12 atomları arasındaki dihedral açı 179,20° olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan değerler DMAT molekülündeki amin grubu, benzen halkası ve imin grubunun aynı düzlemde bulunduğunu göstermektedir. İmin grubu ile karboksilik asit grubu arasındaki N11-C12-C15-O22 dihedral açısı 13,84° olarak hesaplanmış olup bu değerden, imin ve karboksilik asit gruplarının aynı düzlemden bir miktar sapma ile yönlendikleri belirlenmiştir. İmin grubuna ait C10, N11 atomları ile karboksilik asit yapısındaki C12 ve C15 atomları ve imin grubuna ait N11 ve C12 atomları ile

benzen halkasındaki C13 ve C14 atomları arasındaki dihedral açılar sırasıyla 134,35° ve 141,25° olarak hesaplanmış olup bu değerlerden bahsedilen atomların aynı düzlemde yönlenmedikleri belirlenmiştir.

4.5. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Diyagramı

Moleküler etkileşmelerin daha iyi anlaşılabilmesi için bileşikteki yük dağılımlarının bilinmesi oldukça önemlidir. Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritalarında kırmızı bölgeler moleküledeki negatif yüklü, elektron yoğunluğunun zengin olduğu bölgeleri temsil ederken, mavi bölgeler ise pozitif yüklü bölgeleri, moleküldeki elektron yoğunluğunun az olduğu bölgeleri ifade etmektedir.

DMAT molekülüne ait moleküler elektrostatik potansiyel haritası DFT metodu ile B3LYP seviyesinde ve 6-311G(d,p) temel seti kullanılarak hesaplanmış ve elde edilen diyagram Şekil 4.10'da verilmiştir. Diyagram genel olarak incelendiğinde kırmızı ve mavi bölgelerin varlığı dikkat çekmektedir.



Şekil 4.10. DMAT bileşiğine ait DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) diyagramı

DMAT molekülüne ait MEP diyagramında kırmızı alan, karboksilik asit grubundaki oksijen atomları üzerinde gözlenmiştir. Bu durum karboksilik asit grubu oksijen atomları üzerinde negatif yük yoğunluğu olduğunu

göstermektedir. Diğer taraftan fenolik proton üzerinde mavi renk yoğunluğunun gözlenmesi, fenolik proton üzerindeki pozitif yük yoğunluğuna işaret etmektedir.

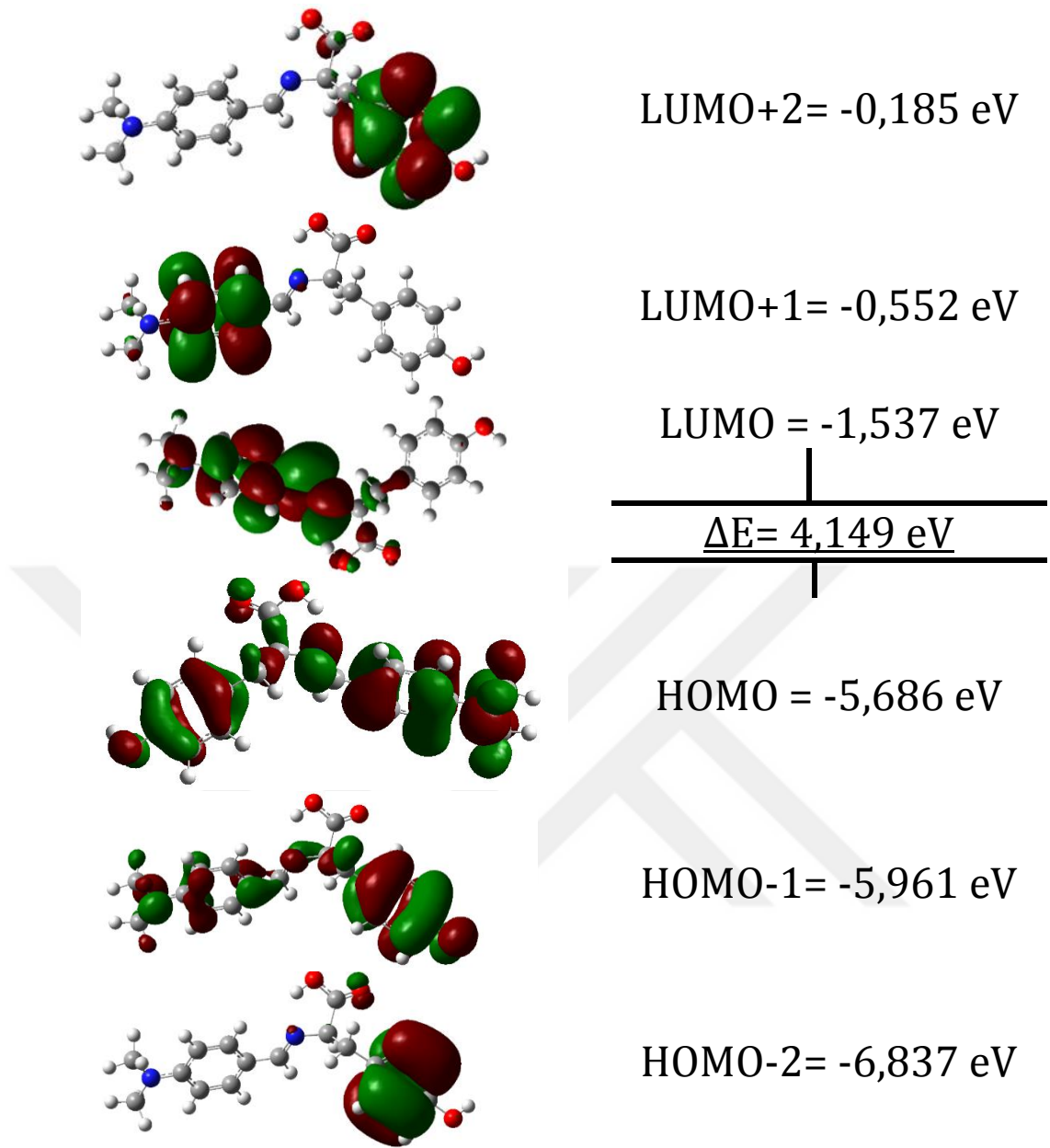
DMAT molekülü için elde edilen MEP diyagramındaki bu elektronca zengin ve fakir olan bölgeler, bu molekülün başka yapılarla potansiyel etkileşim noktalarıdır.

4.6. Sınır Moleküler Orbital Analizleri (HOMO-LUMO)

HOMO, en yüksek dolu moleküler orbital (Highest Occupied Molecular Orbital) ve LUMO, en düşük dolu olmayan moleküler orbitaldir (Lowest Unoccupied Molecular Orbital). HOMO en dış yörüngedeki dolu orbitalleri temsil ederken LUMO, elektronları kabul etmek için en iç yörüngedeki boş orbitalleri temsil etmektedir. Bu sebeple HOMO enerji değeri iyonizasyon potansiyeli ile LUMO enerji değeri ise elektron afinitesi ile ilişkilendirilir (Maache vd. 2016).

Moleküle ait kinetik kararlılık, elektronegatiflik, kimyasal sertlik ve yumuşaklık gibi parametreler HOMO ile LUMO enerji değerleri arasındaki farkın ölçülmesiyle tespit edilebilir (Lewis vd. 1994).

HOMO ile LUMO enerji değerleri arasındaki fark HOMO-LUMO bant boşluğu olarak adlandırılır. DMAT molekülüne ait HOMO-LUMO orbitallerine ait moleküler orbital yüzeyleri ve enerji düzeyleri DFT metodu ile B3LYP seviyesinde ve 6-311G(d,p) temel seti kullanılarak hesaplanmış ve Şekil 4.11'de verilmiştir. Moleküle ait HOMO-LUMO moleküler orbitalleri incelendiğinde HOMO ve LUMO moleküler orbitalleri ait enerji değerleri sırasıyla -5,686 eV ve -1,537 eV, HOMO-LUMO bant boşluğu ise 4,149 eV olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.11. DMAT bileşiğine ait DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış, HOMO-LUMO enerji değerleri ve HOMO-LUMO bant boşluğu

HOMO-LUMO enerji değerleri kullanılarak moleküle ait bazı elektronik parametreler aşağıdaki bağıntılar ile hesaplanmış ve Çizelge 4.7’de sunulmuştur (Pearson, 1989).

İyonizasyon Potansiyeli $I = -E_{HOMO}$

Elektron Afinitesi $A = -E_{LUMO}$

Elektronegatiflik $\chi = (I + A)/2$

Kimyasal Sertlik $\eta = (I - A)/2$

Kimyasal Yumuşalık $S = 1/2\eta$

Çizelge 4.7. DMAT B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış, elektronik parametreler

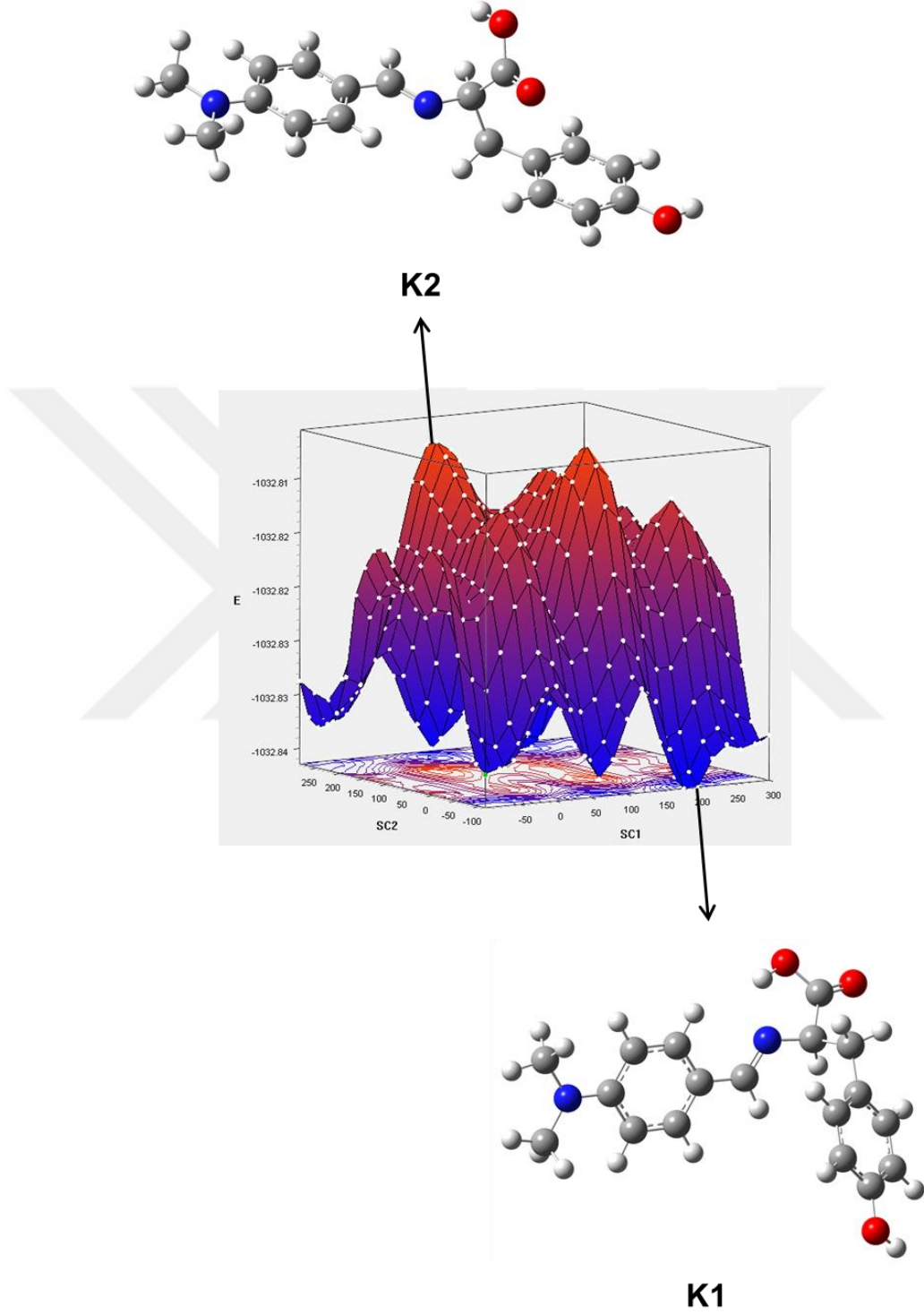
Elektronik Parametreler	B3LYP/6-311G(d,p)
$E_{HOMO}(eV)$	-5,686
$E_{LUMO}(eV)$	-1,537
$\Delta E(eV)$	4,149
$I(eV)$	5,686
$A(eV)$	1,537
$\chi (eV)$	3,611
$\eta(eV)$	2,074
$S(eV^{-1})$	0,241

HOMO-LUMO orbitallerine ait moleküler orbital yüzeyleri incelendiğinde HOMO orbitallerinin molekül üzerinde homojen bir dağılım gösterirken, LUMO orbitallerinin imin ve benzen grubu üzerinde yoğunlaştıkları görülmüştür.

4.7. Konformasyonel Analiz

Potansiyel Enerji Yüzey (PEY) diyagramı, molekülün enerjisi ve geometrisi arasındaki ilişkiyi açıklamakta yardımcı olmaktadır. DMAT molekülünün PEY diyagramı, DFT metodu kullanılarak B3LYP seviyesinde ve 6-311G(d,p) temel setinde hesaplanmıştır. Hesaplama, $\tau_1 = C14-C13-C12-C15$ ve $\tau_2 = C13-C12-C15-O22$ dihedral açılarının 20°'lik adımlarla -180°'den 180°'ye taranmasıyla gerçekleştirilmiş ve elde edilen diyagram Şekil 4.12'de verilmiştir. DMAT molekülünün PEY diyagramı incelendiğinde en düşük enerjili ve en kararlı konformer olan K1'in enerjisinin -1032,841412 a.u. (-648117,909602 kkal/mol) olduğu bulunmuştur. Yapılan hesaplamalar, seçilen dihedral açılar dikkate alındığında en kararsız konformerin K2 ile gösterilen geometride bulunduğunu göstermiştir. DMAT molekülünün K2 konformerinin enerjisi -1032,810765 a.u. (-648098,678315 kkal/mol) olarak hesaplanmıştır. Molekülün $\tau_1 = C14-C13-C12-C15$ ve $\tau_2 = C13-C12-C15-O22$ dihedral açıları kullanılarak hesaplanan en kararsız

konformeri olan K2 ile en kararlı konformeri olan K1 arasındaki enerji farkı 19,231287 kkal/mol olarak bulunmuştur.



Şekil 4.12. DMAT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış potansiyel enerji yüzey (PEY) diyagramı

DMAT molekülünün daha kararsız olan K2 konformeri incelendiğinde, fenol ve karboksilik asit grubunun birbirine yakın olduğu ve aynı noktaya doğru bir yönelme sergilediği gözlenmiştir. Bu grupların birbirlerine yakın olmasından dolayı molekülün enerjisini yükseltip daha kararsız hale getirdiği söylenebilir. K1'de ise bahsedilen bu gruplar birbirlerine zıt bir yönelme göstermil olup bu durum moleküldeki sterik etkiyi azalmıştır. Buna paralel olarak molekülün enerjisi düşmüş ve bundan dolayı K1, DMAT molekülünün en kararlı konformeri olarak elde edilmiştir.

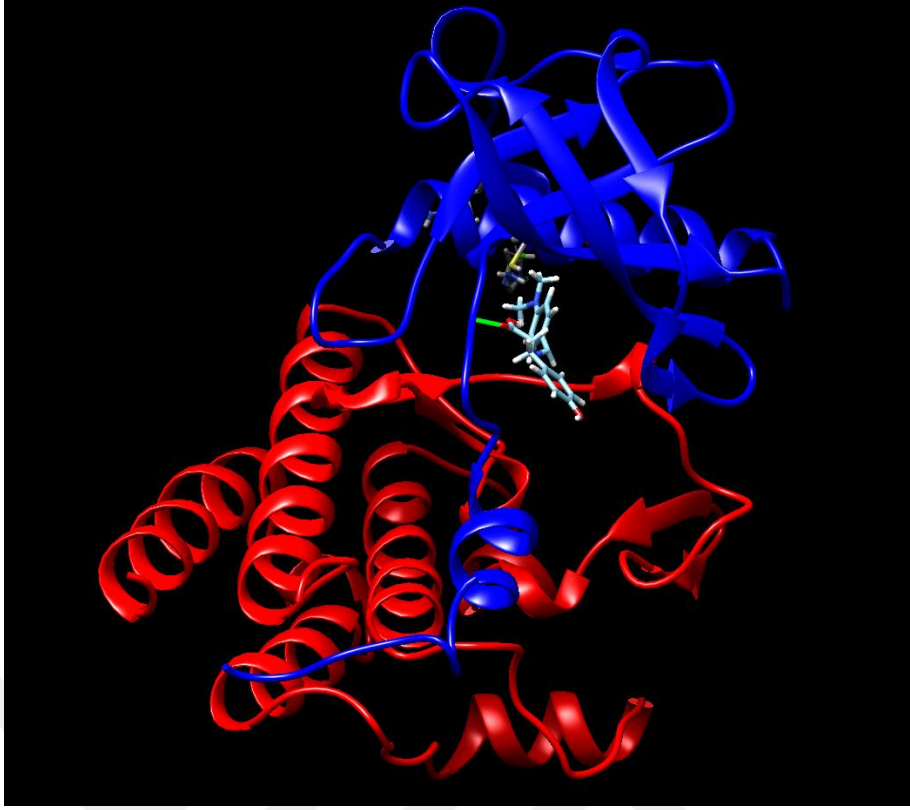
4.8. *in-silico* Çalışmalar

4.8.1. Moleküler Kenetlenme (Molecular Docking) Çalışmaları

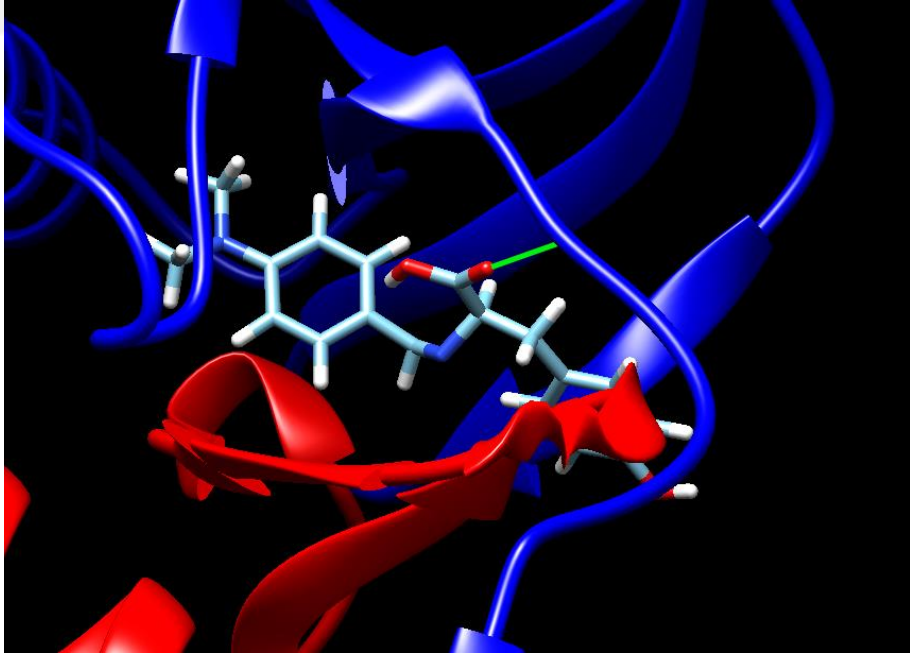
Moleküler kenetlenme yöntemi rasyonel ilaç tasarımı da ligand-protein etkileşimini anlamak amacıyla yaygın olarak kullanılan moleküler modelleme tekniğidir. İlaç ya da ilaç adayı moleküllerin enzim ve nükleik asit gibi reseptör proteinleri olan yapılar üzerindeki bağlanma pozisyonları, moleküler modellenme kullanılarak tahmin edilebilmektedir.

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen DMAT molekülünün vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR-2) ve Beta-ketoasit sentaz (KAS III) proteinlerine karşı bağlanma özellikleri SwissDock web sunucusu kullanılarak incelenmiştir. Moleküler kenetlenme çalışması sonucu protein ligand etkileşiminin 3 boyutlu modellemesi gerçekleştirilmiş ve bağlanmaya ait yüzey görüntüleri elde edilmiştir. DMAT molekülü ile VEGFR-2 ve KAS III proteinleri arasındaki yüzey görüntüleri sırasıyla Şekil 4.13, 4.14, 4.15, 4.16 (DMAT-VEGFR-2) ve Şekil 4.17, 4.18, 4.19, 4.20'de (DMAT-KAS III) gösterilmiştir.

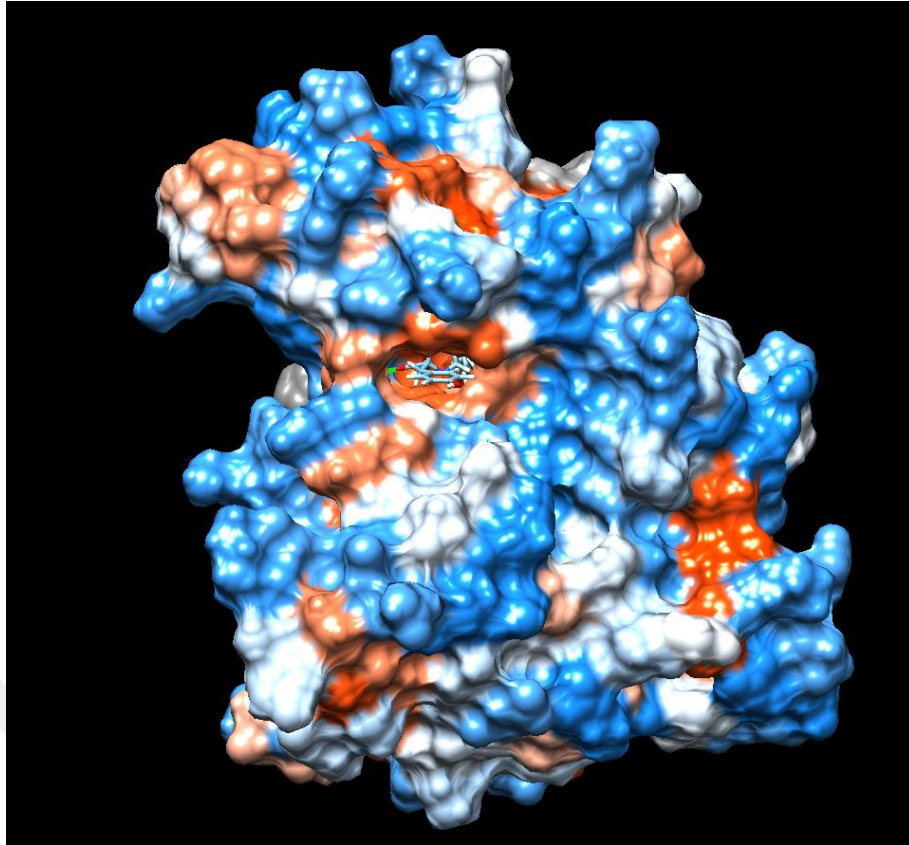
Ligand (DMAT) ile protein arasında gerçekleşen etkileşime ait Gibbs serbest enerjileri (ΔG), tam uyumluluk skorları, hedef molekül ile ligand arasında oluşan hidrojen bağlarına ait bağ uzunlukları ve bağın hangi atomlar arasında kurulduğu yine SwissDock web sunucusu üzerinden hesaplanmıştır. Elde edilen veriler Çizelge 4.8'de toplu olarak verilmiştir.



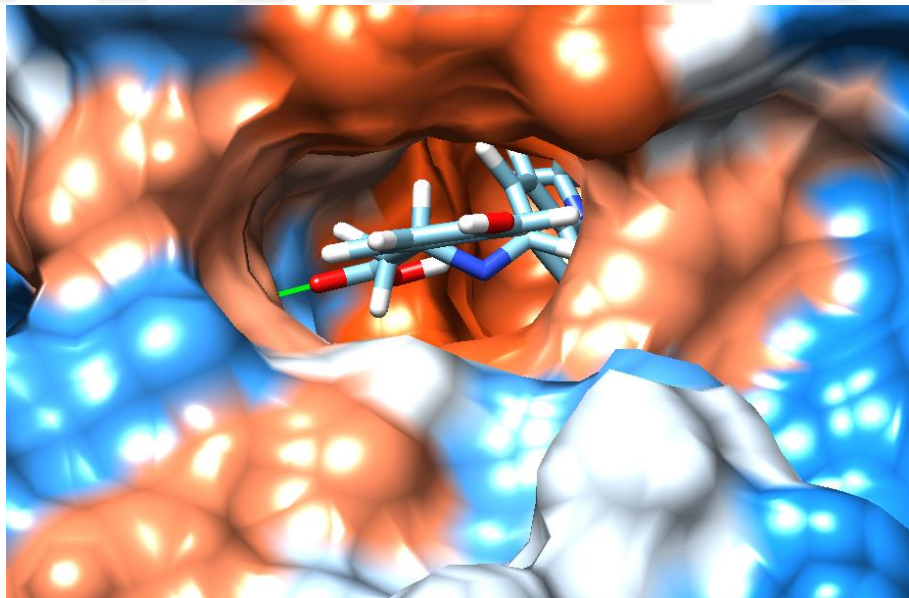
Şekil 4.13. DMAT molekülü ile VEGFR-2 proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozu



Şekil 4.14. DMAT molekülü ile VEGFR-2 proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozu (yakınlaştırılmış)



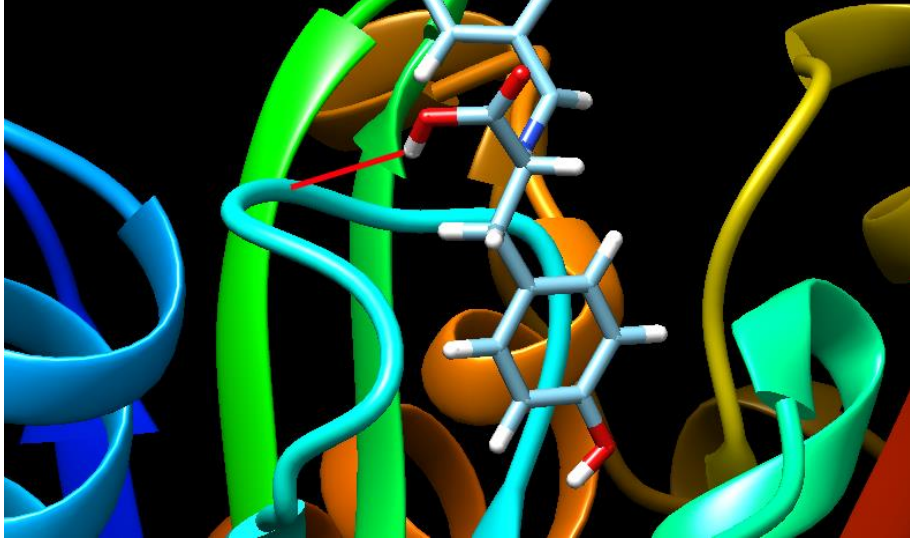
Şekil 4.15. DMAT molekülü ile VEGFR-2 proteini arasındaki etkileşime ait hidrofobik yüzey görüntüsü



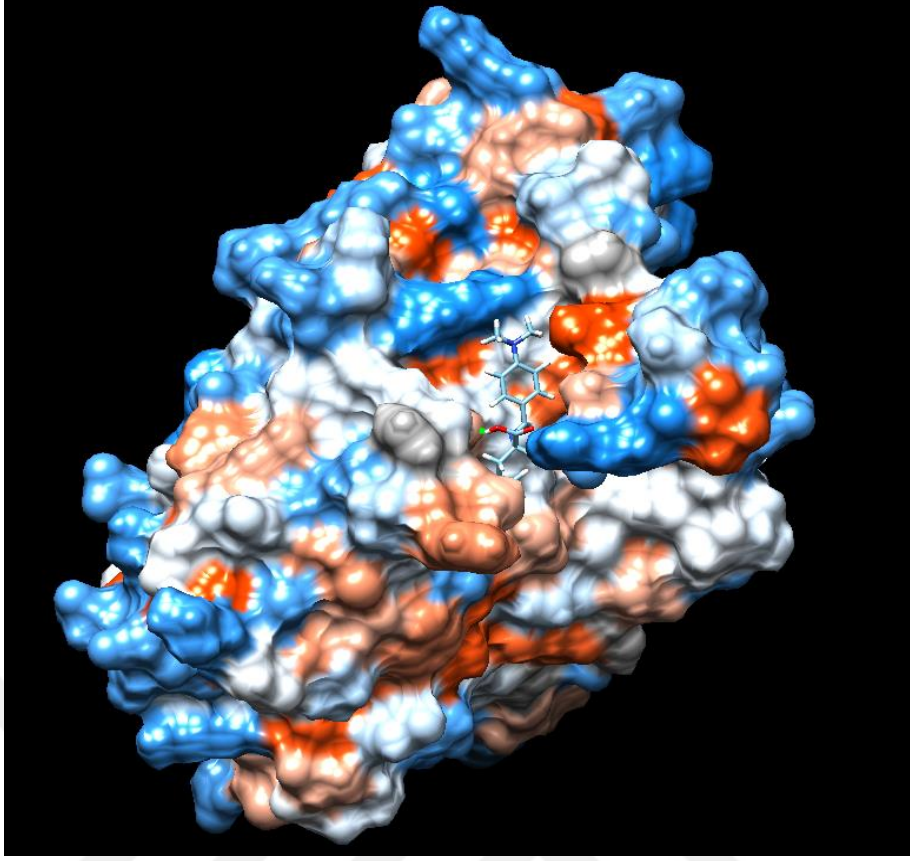
Şekil 4.16. DMAT molekülü ile VEGFR-2 proteini arasındaki etkileşime ait hidrofobik yüzey görüntüsü (yakınlaştırılmış)



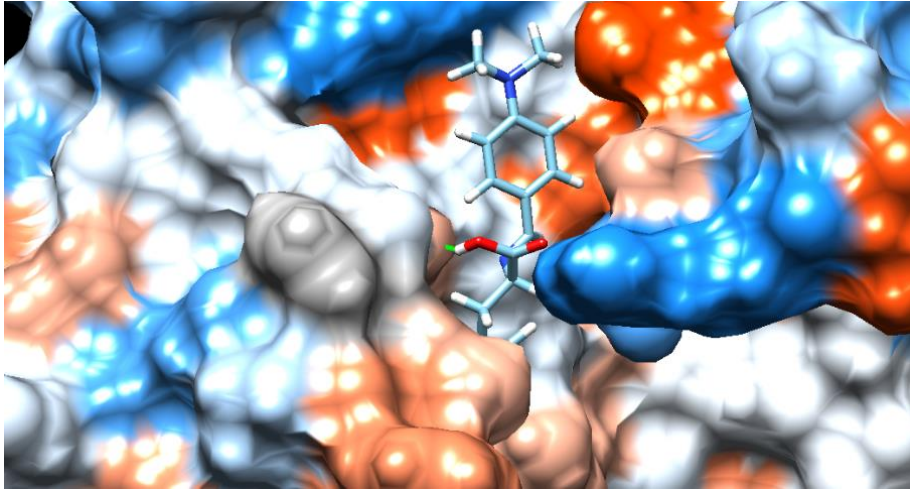
Şekil 4.17. DMAT molekülü ile KAS III proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozu



Şekil 4.18. DMAT molekülü ile KAS III proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozu (yakınlaştırılmış)



Şekil 4.19. DMAT molekölü ile KAS III proteini arasındaki etkileşime ait hidrofofik yüzey görüntüsü



Şekil 4.20. DMAT molekölü ile KAS III proteini arasındaki etkileşime ait

Çizelge 4.8. DMAT molekülü ile proteinler arasında gerçekleşen etkileşimlere ait parametreler

Ligand-Hedef Protein	Enerji	ΔG (kkal/mol)	Tam Uyumluluk Skoru (kkal/mol)	Hidrojen Bağının Oluştığı Bölge ve Uzunluğu
DMAT-VEGFR-2	26,59	-8,30	-1586,97	Sis104 -NH & LIG -COOH 2,168 Å
DMAT-KAS III	32,28	-7,83	-1385,85	Ala83 -O & LIG -COOH 1,935 Å

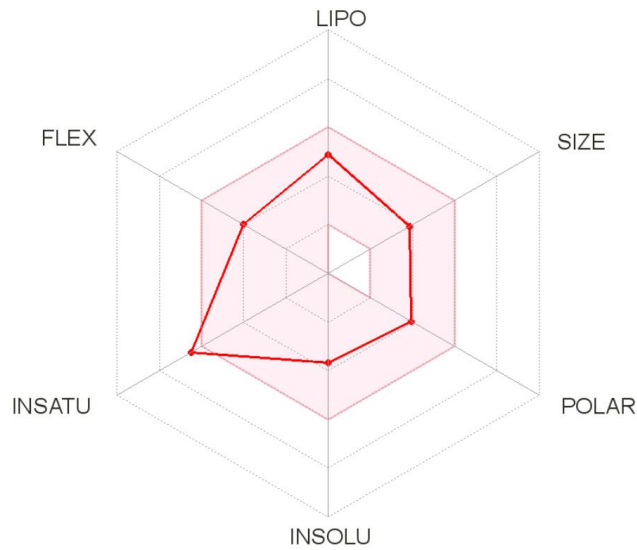
Ligand ile protein arasında bir veya birden fazla hidrojen bağı kurulması etkileşimin kuvvetli bir etkileşim olduğu anlamına gelmektedir. DMAT ligandı ile seçilen proteinlerle olan kenetlenme pozları incelendiğinde, her ikisinde de hidrojen bağlarının olduğu gözlenmiştir. DMAT ligandının VEGFR-2 ile olan en iyi kenetlenme pozunda, Sis104 aminoasidine ait -NH protonu ile ligandın karbonil grubundaki oksijen atomu arasında bir hidrojen bağının olduğu belirlenmiştir. Görüntülenen bu hidrojen bağının uzunluğu ise 2,168 Å olarak hesaplanmıştır.

Diğer taraftan DMAT ligandının KAS III proteini ile olan en iyi kenetlenme pozunda da bir adet hidrojen bağının olduğu görüntülenmiştir. Bu hidrojen bağının, Ala83 aminoasitin oksijen atomu ile liganddaki karboksilik asit protonu arasında olduğu bulunmuş olup uzunluğu 1,935 Å olarak hesaplanmıştır.

Moleküler kenetlenme çalışmalarında Gibbs serbest enerjisi ve tam uyumluluk skorlarının değerlendirilmesi, etkileşimin düzeyi hakkında bilgi vermektedir. DMAT-VEGFR-2 ve DMAT-KAS III etkileşimlerine ait Gibbs serbest enerjisi sırasıyla -8,30 ve -7,83 kkal/mol olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç DMAT ligandının VEGFR-2 ile daha istemli etkileşime girdiğini ifade etmektedir. Bu sonucu tam uyumluluk skorları ve oluşan komplekslerin enerji değerlerinin de desteklediği belirlenmiştir. DMAT-VEGFR-2 kompleksine ait enerji ve tam uyumluluk skorları sırasıyla 26,59 ve -1586,97 kkal/mol olarak hesaplanmış olup bu değerler DMAT-VEGFR-2 kompleksinin, DMAT-KAS III kompleksine göre daha kararlı ve geometrilerinin daha uyumlu olduğunu göstermektedir.

4.8.2. İlaç Benzerlik ve ADME Çalışmaları

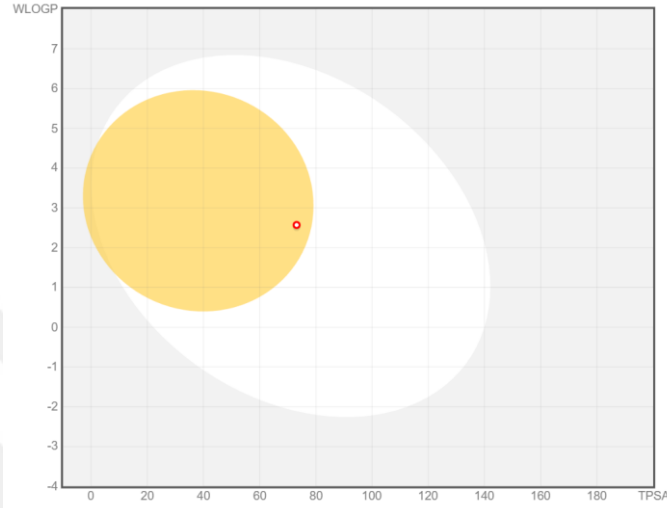
Teorik çalışmalar ile ilaç adayı bir bileşiğin, ilaç adayı olabilmesi için farmakolojik, toksikolojik ve farmakokinetik özelliklerinin öngörülebilmesi deneysel çalışmaların başlangıcında daha akılcı bir yaklaşım olarak kabul edilir. ADME çalışmaları, kimyasal bir molekülün biyolojik sisteme girişinden itibaren sistem dışarı atılmasına kadar olan süreci sırasıyla absorpsiyon, dağılım, biyotransformasyon ve eliminasyon olayları ile tanımlamaktadır. Bu sürecin anlaşılabilmesi için bazı fizikokimyasal parametreler belirlenir. Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen DMAT molekülünün ADME çalışmaları SwissADME web sunucusu üzerinden gerçekleştirilmiştir. DMAT molekülüne ait belirlenen fizikokimyasal parametreler Çizelge 4.9’da verilmiştir. Ayrıca moleküle ait radar görüntüsü ve kaynamış yumurta modeli sırasıyla Şekil 4.21 ve 4.22’de gösterilmiştir.



Şekil 4.21. DMAT molekülüne ait radar görüntüsü

SwissADME web sunucu üzerinden elde edilen radar görüntüsü, 6 farklı fizikokimyasal parametre üzerinden ilaç benzeri kabul edilebilecek maddeleri pembe alanda tanımlar. Bu parametler lipofilite (LIPO), moleküler boyut (SIZE), polarite (POLAR), çözünürlük (INSOLU), esneklik (FLEX) ve doygunluk (INSATU) olarak sınırlanır.

DMAT molekülüne ait radar görüntüsü incelendiğinde molekülün 5 farklı parametrede pembe alanın içinde olduğu görülmektedir. Bu parametrelerin sınırlandığı alanlar molekül için belirli aralıkları tanımlar. Tanımlanan aralıklardan polarite için TPSA değerinin 20 ila 130 Å arasında bir değeri kabul edilir.



Şekil 4.22. DMAT molekülüne ait kaynamış yumurta modeli (Boiled-Egg)

Kaynamış yumurta modelinde sarı alan kan beyin bariyerine geçişi, beyaz alan ise gastrointestinal sistemdeki absorpsiyonu temsil etmektedir. Kaynamış yumurta modeli yorumlanırken kırmızı nokta molekülü temsil eder. Kırmızı nokta en dıştaki gri alanda kalırsa bu molekülün gastrointestinal sistem tarafından absorbe edilmediği ve dolayısıyla kan beyin bariyerinden geçemediği anlamına gelir. Kırmızı noktanın beyaz alanda bulunması gastrointestinal absorpsiyonun yüksek olduğu fakat molekülün kan beyin bariyerinden geçemeyeceği anlamına gelmektedir. Eğer kırmızı nokta sarı bölgede olursa bu molekülün gastrointestinal absorpsiyonun yüksek ve kan beyin bariyerinden rahatça geçebildiği ifade eder.

DMAT molekülüne ait kaynamış yumurta modeli incelendiğinde molekülün gastrointestinal sistemdeki absorpsiyonunun yüksek olduğu ve kan beyin bariyerinden de geçebildiği öngörülmüştür.

Diğer taraftan ilaç adayı bir molekülün, absorpsiyonunu yani lenf ve kan dolaşımına geçişini etkileyen, molekülün büyüklüğü, moleküler ağırlık, hidrofilik ve lipofilik yapıda olmaları gibi birçok faktör vardır. İlaçların molekül büyüklüğü ile absorpsiyon hızları ters orantılıdır molekül büyüdükçe absorpsiyon hızı düşer, molekül küçüldükçe absorpsiyon hızı artmaktadır.

Çizelge 4.9. DMAT molekülüne ait fizikokimyasal özellikler ve Lipinski'nin 5 kuralı

Fizikokimyasal Özellikler					
LIPINSKI 5 KURALI					
TPSA (Å ²)	C LogP _{o/w} (Ortalama Lipofilisite)	Moleküler Ağırlık ≤ 500 (g/mol)	M LogP ≤ 4.15	Hidrojen Bağı Donör Atom Sayısı ≤ 10 (N,O)	Hidrojen Bağı Alıcı Atom Sayısı ≤ 5 (NH,OH)
73.13	2.60	✓ 312.36	✓ 2.03	✓ 4 ≤ 10	✓ 2 ≤ 5

TPSA (Topological Polar Surface Area), topolojik polar yüzey alanları yani bir molekülün öncelikli olarak nitrojen ve oksijen olmak üzere daha sonra hidrojen atomlarını dâhil ederek tüm polar atomlar ya da moleküller üzerindeki alanlar toplamı olarak tanımlanır. TPSA değeri molekülün vücut tarafından rahatça kullanılabilirliğinin bir göstergesidir. TPSA değeri 140 Å² den büyük olması hücre membranlarından geçişi zorlaştırır (Pajouhesh ve Lenz 2005).

Bu sebeple ilaç adayı bir maddenin TPSA değeri 140 Å²'den küçük olmalıdır. DMAT molekülünün TPSA değeri 73,13 Å² olarak hesaplanmıştır. Bunun yanında moleküle ait moleküler ağırlık 312,36 g/mol olduğundan bu değer molekülün ilaç olabilme sınırları içerisinde.

Eğer bir molekül yağda çözünüyorsa lipofilik, suda çözünüyor ise hidrofilik anlamına gelmektedir. Hidrofilik bir maddenin suda çözünürlüğü yüksek olduğu için gastrointestinal sistemlerdeki absorpsiyonu yüksek olacaktır. Lipid membranlardan geçişi zor olacağı için kan beyin bariyerine ulaşamayabilir. Lipofilik bir madde ise lipid yapıda bir membrandan kolayca geçebildiği fakat suda çözünemediği için gastrointestinal absorpsiyonu oldukça düşüktür. Bu yüzden ilaç adayı bir maddenin belirli oranlarda hem suda hem yağda çözünmesi beklenir. Bu ortalama değer Lipofilisite (LogP_{o/w}) olarak tanımlanır. DMAT

molekölüne ait $CLogP_{o/w}$ (Ortalama Lipofilisite) değeri 2,60 olarak hesaplanmıştır.

DMAT molekölü için, ilaç benzerlik çalışmaları da SwissADME web sunucusu üzerinden gerçekleştirilmiştir. Lipinski ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile ilaç olabilecek maddeler için kurallar belirlemiştir. Bu kurallar ve sentezlenen DMAT molekölünün bu kurallara uygunluğu fizikokimyasal özellikleriyle beraber Çizelge 4.9'da toplu olarak verilmiştir. DMAT molekölünün ilaç benzerlik parametreleri incelendiğinde molekölün Lipinski kurallarına sıfır sapma ile tam uyumlu olduğu belirlenmiştir.



5. SONUÇ

Sonuç olarak bu tez çalışmasında yapısında imin grubu bulunan yeni bir molekül (DMAT) sentezlenmiş ve yapısı ^1H - ve ^{13}C -NMR, FT-IR, Uv-Vis ve elemental analiz teknikleriyle aydınlatılmıştır. DMAT molekülünün optimize geometrisi ve bu geometriye ait parametreler DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ayrıca molekülde belirlenmiş iki dihedral dikkate alınarak konformasyonel analizi gerçekleştirilmiştir. Ayrıca DMAT molekülünün moleküler elektrostatik potansiyel, HOMO-LUMO ve bazı elektronik parametreleri de hesaplanmış ve DMAT molekülünün teorik özelliklerinin belirlenmesi çalışmasına katkı sağlanmıştır. Molekülün hesaplanan teorik spektroskopik verilerinin ise deneysel olanlarla uyumlu oldukları belirlenmiştir.

DMAT molekülünün bazı *in silico* biyolojik aktivitelerini belirleyebilmek amacıyla öncelikle moleküler kenetlenme tekniği kullanılarak anti-tümör ve anti-bakteriyel özellikleri incelenmiştir. Bu amaçla DMAT ligandının VEGFR-2 ve KAS III ile olan etkileşimleri incelenmiş olup elde edilen verilerden DMAT ligandının anti-tümör özelliğinin daha ön planda olabileceği öngörülmüştür.

DMAT molekülüne ait bazı fizikokimyasal ve farmakokinetik parametreler hesaplanmış, ilaç benzerlik analizi ise Lipinski kuralları uyarınca gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ADME ve ilaç benzerlik parametrelerinden hareketle, DMAT molekülünün hesaplanan değerlerinin kabul edilebilir sınırlarda olduğu ve Lipinski kurallarına tam uyum sağladığı belirlendiğinden, bu molekülün alanla ilgili daha kapsamlı çalışmalarda kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Ajani, O. O., & Iyaye, K. T. (2020). Recent Advances on Oxadiazole Motifs: Synthesis, Reactions and Biological Activities. *Mediterranean Journal of Chemistry*, 10(5), 418-452
- Ali, O. A., El-Medani, S. M., Ahmed, D. A., & Nassar, D. A. (2015). Synthesis, characterization, fluorescence and catalytic activity of some new complexes of unsymmetrical Schiff base of 2-pyridinecarboxaldehyde with 2, 6-diaminopyridine. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 144, 99-106.
- Alyar, S., Özmen, Ü. Ö., Adem, Ş., Alyar, H., Bilen, E., & Kaya, K. Synthesis, spectroscopic characterizations, carbonic anhydrase II inhibitory activity, anticancer activity and docking studies of new Schiff bases of sulfa drugs. *Journal of Molecular Structure*, 1223, 128911.
- Bal, M. (2010). Yeniazolo-Schiff Bazı Türü Ligand ve Metal Komplekslerinin Sentezi, Spektroskopik ve Genotoksik Özelliklerinin İncelenmesi (Doctoral dissertation, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş).
- Chikhi, A., & Bensegueni, A. (2008). Comparative study of the efficiency of three protein-ligand docking programs. *Journal of Proteomics and Bioinformatics*, 1, 161-165.
- Cordeiro, R., & Kachroo, M. (2020). Synthesis and biological evaluation of anti-tubercular activity of Schiff bases of 2-Amino thiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(24), 127655.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2014). iLOGP: a simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(12), 3284-3301.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7, 42717.
- Dede, B., & Gorgulu, G. (2018). Spectroscopic Properties and Quantum Chemical Calculations of Novel Diimine Molecules and their Mononuclear Cu(II) Complexes. *Acta Physica Polonica A*, 133(2), 256-262.
- Dede, B., Karipcin, F., & Cengiz, M. (2009). Novel homo-and hetero-nuclear copper(II) complexes of tetradentate Schiff bases: Synthesis, characterization, solvent-extraction and catalase-like activity studies. *Journal of Hazardous materials*, 163(2-3), 1148-1156.
- Dennington, R., Keith, T., & Millam, J. (2009). GaussView, Version 5.0.9.

- Devi, J., Batra, N., & Malhotra, R. (2012). Ligational behavior of Schiff bases towards transition metal ion and metalation effect on their antibacterial activity. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 97, 397-405.
- Dickson, R. M., & Becke, A. D. (1993). Basis-set-free local density-functional calculations of geometries of polyatomic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 99(5), 3898-3905.
- Durmuş, S. (2001). Heterotrinükleer geçiş metalleri komplekslerinin hazırlanması ve yapılarının incelenmesi (Doctoral dissertation, Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara Üniversitesi, Ankara).
- Erdik, E., 2008. Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler. Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Gazi Kitapevi, Ankara
- Foresman, J., & Frish, E. (1996). Exploring chemistry. Gaussian Inc., Pittsburg, USA.
- Frisch, M. J., & Clemente, F. R. Gaussian 09, Revision A. 01, MJ Frisch, GW Trucks, HB Schlegel, GE Scuseria, MA Robb, JR Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, GA Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, HP Hratchian, AF Izmaylov, J. Bloino, G. Zhe.
- Gaussian 09, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- GaussView, Revision 5.0.9, R. Dennington, T. A. Keith, J. M. Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2009.
- Gökalp, M., Dede, B., Tilki, T., & Atay, Ç. K. (2020). Triazole based azo molecules as potential antibacterial agents: Synthesis, characterization, DFT, ADME and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1212, 128140.
- Grosdidier, A., Zoete, V., & Michielin, O. (2011). SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. *Nucleic acids research*, 39(suppl_2), W270-W277

- Hamad, A., Khan, M. A., Rahman, K. M., Ahmad, I., Ul-Haq, Z., Khan, S., & Shafiq, Z. (2020). Development of sulfonamide-based Schiff bases targeting urease inhibition: Synthesis, characterization, inhibitory activity assessment, molecular docking and ADME studies. *Bioorganic Chemistry*, 102, 104057.
- Howland R. D., Mycek M. J., 2006. *Lipincott's Farmakoloji*. Çev. Akıncı A. Nobel Matbaacılık, 525s, İstanbul.
- Jain, A. N. (2006). Scoring functions for protein-ligand docking. *Current Protein and Peptide Science*, 7(5), 407-420
- Jain, Ajay N. "Surflex-Dock 2.1: robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search." *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 21.5 (2007): 281-306.
- Jiang, L., Jin, L., Tian, H., Yuan, X., Yu, X., & Xu, Q. (2011). Direct and mild palladium-catalyzed aerobic oxidative synthesis of imines from alcohols and amines under ambient conditions. *Chemical Communications*, 47(38), 10833-10835.
- Karaca, E. Ö. (2018). Yeni Schiff bazı bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. *Politeknik Dergisi*, 21(1), 245-249.
- Karakaya, C. (2012). Yeni Schiff bazların ve metal komplekslerinin sentezi, spektroskopik özelliklerinin incelenmesi (Doctoral dissertation, SDÜ Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Kaya, S., Erkan, S., & Karakaş, D. (2020). Computational investigation of molecular structures, spectroscopic properties and antitumor-antibacterial activities of some Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 244, 118829.
- Kılınç, A. (2010). Bazı oksim bileşiklerinin geometri optimizasyonu hesaplamalarında en uygun gaussian baz setlerinin belirlenmesi (Doctoral dissertation, Selçuk Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü).
- Kirk, R. E., & Othmer, D. F. (Eds.). (1954). *Encyclopedia of Chemical Technology: Sabadine to Stilbestrol* (Vol. 12). Interscience Encyclopedia, Incorporated.
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935.
- Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical review*, 140(4A), A1133.
- Köksoy, B., "Bazı isatin-3-tiyosemikarbazon ve türevlerinin metal komplekslerinin sentezi ve kuantum kimyasal hesaplanması", Yüksek Lisans, Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008.

- Küstü, C. Y., & EMREGÜL, K. C. T. D. (2008). Asitli ortamdaki korozyona karşı Schiff bazı temelli bazı yeni inhibitörlerin geliştirilmesi (Doctoral dissertation, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı).
- Lengauer, T., & Rarey, M. (1996). Computational methods for biomolecular docking. *Current Opinion in Structural Biology*, 6(3), 402-406.
- Lewis, D. F. V., Ioannides, C., & Parke, D. V. (1994). Interaction of a series of nitriles with the alcohol-inducible isoform of P450: Computer analysis of structure—activity relationships. *Xenobiotica*, 24(5), 401-408.
- Lipinski, C. A. (2004). Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337-341.
- Maache, S., Bendjeddou, A., Abbaz, T., Gouasmia, A., & Villemin, D. (2016).
- Miessler, G. L., & Va Tarr, D. A. (2002). *Anorganik Kimya*, Palme Yayıncılık, Adana
- Molecular structure, hyperpolarizability, NBO and Fukui function analysis of a serie of 1, 4, 3, 5-oxathiadiazepane-4, 4-dioxides derived of proline. *Der Pharmacia Lettre*, 8(11), 27-37.
- Mueller, M.R., 2001. *Fundamentals of Quantum Chemistry-Molecular Spectroscopy and Modern Electronic Structure Computations*, Kluwer Academic Publishers, Hingham, MA, 265 p., USA.
- Newman, M. S. (1950). Some observations concerning steric factors. *Journal of the American Chemical Society*, 72(10), 4783-4786.
- Pajouhesh, H., & Lenz, G. R. (2005). Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx*, 2(4), 541-553.
- Pearson, R. G. (1986). Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(22), 8440-8441.
- Pearson, R. G. (1989). Absolute electronegativity and hardness: applications to organic chemistry. *The Journal of Organic Chemistry*, 54(6), 1423-1430.
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605-1612.
- Pfeiffer, P., Breith, E., Lübke, E., & Tsumaki, T. (1933).
- Rakesh, K. P., Kumara, H. K., Ullas, B. J., Shivakumara, J., & Gowda, D. C. (2019). Amino acids conjugated quinazolinone-Schiff's bases as potential

antimicrobial agents: Synthesis, SAR and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry*, 90, 103093.

Rakhimov, A. I., Shul'man, R. B., & Fedunov, R. G. (2013). Synthesis of imines based on orotic aldehyde and amino acids. *Russian Journal of General Chemistry*, 5(83), 1000-1001. Rakhimov, A. I., Shul'man, R. B., & Fedunov, R. G. (2013). Synthesis of imines based on orotic aldehyde and amino acids. *Russian Journal of General Chemistry*, 5(83), 1000-1001.

Saadaoui, I., Krichen, F., Salah, B. B., Mansour, R. B., Miled, N., Bougatef, A., & Kossentini, M. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of Schiff bases of 4-amino-1, 2, 4-triazole derivatives as potent angiotensin converting enzyme inhibitors and antioxidant activities. *Journal of Molecular Structure*, 1180, 344-354.

Schiff, H. (1869). Untersuchungen über salicinderivate. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 150(2), 193-200.

Shokrollahi, S., Amiri, A., Fadaei-Tirani, F., & Schenk-Joß, K. (2020). Promising anti-cancer potency of 4, 5, 6, 7-tetrahydrobenzo [d] thiazole-based Schiff-bases. *Journal of Molecular Liquids*, 300, 112262.

Spitzer, G. M., Wellenzohn, B., Laggner, C., Langer, T., & Liedl, K. R. (2007). DNA minor groove pharmacophores describing sequence specific properties. *Journal of chemical information and modeling*, 47(4), 1580-1589.

Sprung, M. A. (1940). A Summary of the Reactions of Aldehydes with Amines. *Chemical Reviews*, 26(3), 297-338.

Szklarzewicz, J., Jurowska, A., Matoga, D., Kruczała, K., Kazek, G., Mordyl, B., ... & Papież, M. (2020).

Tricyclische orthokondensierte nebenvalenzringe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 503(1), 84-130.

Xavier, A., & Srividhya, N. (2014). Synthesis and study of Schiff base ligands. *IOSR Journal of Applied Chemistry*, 7(11), 06-15.

Yusuf, T. L., Oladipo, S. D., Olagboye, S. A., Zamisa, S. J., & Tolufashe, G. F. (2020). Solvent-free synthesis of nitrobenzyl Schiff bases: Characterization, antibacterial studies, density functional theory and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1222, 128857.

Zayed, E. M., & Zayed, M. A. (2015). Synthesis of novel Schiff's bases of highly potential biological activities and their structure investigation. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 143, 81-90.



