

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ SCHIFF BAZLARININ SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, TEORİK HESAPLAMALARI,
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN *IN VITRO* VE *IN*
SILIKO OLARAK İNCELENMESİ

Arzu BODUR

Danışman
Prof. Dr. Bülent DEDE

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ISPARTA - 2024



© 2024 [Arzu BODUR]

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Schiff Bazları (İminler)	1
1.1.1. Schiff bazlarının fiziksel özellikleri.....	2
1.1.2. Schiff bazlarının kimyasal özellikleri	3
1.1.3. Schiff bazlarının biyolojik özellikleri	3
1.1.4. Schiff bazlarının reaksiyon mekanizması	5
1.1.5. Schiff bazlarının eldesi	7
1.1.5.1. Aldehit ve ketonların primer aminlerle reaksiyonu	7
1.1.5.2. Organometalik bileşiklerin nitrillerle reaksiyonu	8
1.1.5.3. Organometalik bileşikler ile C=N çifte bağlı bileşiklerin reaksiyonu.....	8
1.1.5.4. Karbon azot bileşiklerinin indirgenme reaksiyonu	8
1.1.5.5. Aminlerin yükseltgenme reaksiyonu	9
1.1.5.6. Primer amin tuzlarının ketonlarla reaksiyonu.....	9
1.1.5.7. Fenollerin ve fenol eterlerin nitrillerle reaksiyonu	9
1.1.5.8. Aminoasitlerin aldehitler ile reaksiyonu	10
1.1.6. Schiff bazlarının reaksiyonları.....	10
1.1.6.1. Alkoller ile verdiği reaksiyonlar	10
1.1.6.2. Primer aminlerle yer değiştirme reaksiyonu	10
1.1.6.3. İndirgenme reaksiyonları	11
1.1.6.4. Yükseltgenme reaksiyonları.....	11
1.1.7. Schiff bazlarının kullanım alanları.....	12
1.2. Kuantum Kimyasal Hesaplamalar.....	12
1.2.1. Moleküler mekanik	13
1.2.2. Kuantum mekanik.....	14
1.2.2.1. Ab initio yöntemler.....	15
1.2.2.2. Yarı deneysel (semi empirik) yöntemler.....	16

1.2.2.3. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT).....	17
1.3. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı	20
1.3.1. Yapı temelli ilaç tasarımı (SBDD).....	21
1.3.1.1. Moleküler docking (kenetlenme).....	21
1.3.1.2. Moleküler dinamik simülasyon	22
1.3.2. Ligand temelli ilaç tasarımı (LBDD).....	23
1.3.2.1. QSAR.....	24
1.3.3. ADME çalışmaları	25
2. KAYNAK ÖZETLERİ	26
2.1. Literatür Özetleri	26
2.2. Çalışmanın Amacı	31
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	33
3.1. Kullanılan Maddeler.....	33
3.2. Kullanılan Aletler	33
3.3. Deneysel Bölüm	34
3.3.1. Schiff bazlarının sentezi.....	34
3.3.1.1. N ¹ ,N ² -bis(4-(dimetilamino)benziliden)-4-metilbenzen-1,2-diamin bileşiğinin sentezi	34
3.3.1.2. N ¹ ,N ⁸ -bis(4-(dimetilamino)benzilidene) naftalen-1,8-diamin bileşiğinin sentezi	35
3.4. Kuantum Kimyasal Hesaplamalar.....	35
3.5. <i>in vitro</i> Antimikrobiyal Çalışmalar.....	36
3.6. ADMET ve İlaç Benzerlik Çalışmaları	36
3.7. Moleküler Kenetlenme Çalışmaları.....	37
3.8. Moleküler Dinamik Simülasyon Çalışmaları.....	37
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	39
4.1. Karakterizasyon Çalışmaları	39
4.1.1. ¹ H- ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	39
4.1.2. FT-IR spektrumları	41
4.1.3. UV-vis spektrumları	42
4.2. Kuantum Kimyasal Hesaplamaları.....	45
4.2.1. Moleküler geometri	45
4.2.2. Moleküler elektrostatik potansiyel diyagramları.....	49
4.2.3. Sınır moleküler orbitaller	51
4.2.4. Konformasyonel analizler	54
4.2.5. Kovalent olmayan etkileşimler.....	57
4.3. <i>in vitro</i> Analizler.....	61

4.4. <i>in silico</i> Çalışmalar	63
4.4.1 ADMET ve ilaç benzerlik çalışmaları	63
4.4.2. Moleküler kenetlenme çalışmaları	68
4.4.3. Moleküler dinamik simülasyon çalışmaları	75
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	82
6. KAYNAKLAR	84
7. EKLER	95
EK A: Kütle spektrumları	96
EK B: ¹ H- ve ¹³ C-NMR spektrumları	97
EK C: FT-IR spektrumları	101
EK D: UV-vis spektrumları	103
8. ÖZGEÇMİŞ	105

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

YENİ SCHIFF BAZLARININ SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, TEORİK HESAPLAMALARI, ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN *IN VITRO* VE *IN SILIKO* OLARAK İNCELENMESİ

Arzu BODUR

Süleyman Demirel Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Bülent DEDE

Bu tez çalışmasında, 4-dimetilamino benzaldehit'in 3,4-diaminotoluen ve 1,8-diaminonaftalin ile ayrı ayrı kondensasyon reaksiyonu sonucu iki yeni Schiff bazı (DBT ve DBN) sentezlenmiştir. Sentezlenen moleküllerin yapıları ^1H - ve ^{13}C -NMR, Kütle, FT-IR ve UV-vis spektroskopisi ile aydınlatılmıştır.

Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT), B3LYP metodu ve 6-311G(d,p) temel seti kullanılarak moleküllerin optimize geometrileri, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) diyagramları ve sınır moleküler orbitalleri (HOMO/LUMO) hesaplanmıştır. DBT ve DBN moleküllerinin ^1H - ve ^{13}C -NMR, FT-IR ve UV-vis spektral verileri de aynı seviyede hesaplanmış ve elde edilen teorik verilerin deneysel olanlarla uyumlu oldukları görülmüştür. Seçilen dihedral açılar çerçevesinde moleküllerin potansiyel enerji yüzey (PEY) hesaplamaları da gerçekleştirilerek en kararlı ve kararsız konformasyonları elde edilmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin molekül içi kovalent olmayan etkileşimleri de (NCI) incelenmiş elde edilen sonuçlar indirgenmiş yoğunluk gradyan (RDG) dağılım grafiği ile görselleştirilmiştir.

Sentezlenen yeni Schiff bazlarının ADMET parametreleri *in siliko* olarak incelenmiş ve bu moleküllere ait bazı ilaç benzerlik, fizikokimyasal, lipofilisite ve farmakokinetik parametreleri belirlenmiştir. DBT ve DBN bileşiklerinin potansiyel antimikrobiyal aktiviteleri öncelikle moleküler kenetlenme yöntemiyle çalışılmıştır. Moleküler kenetlenme çalışmalarında lipoteikoik asit sentaz ve β -ketoaçıl-ACP sentaz III proteinleri kullanılmış ve en iyi bağlanmanın -9,2 kkal/mol'lül bağlanma enerjisi ile lipoteikoik asit sentaz ve DBT arasında gerçekleştiği belirlenmiştir. Moleküler kenetlenme çalışmaları sonucu en iyi bağlanma enerjisine sahip ligand-protein kompleksinin 100 ns'lik moleküler dinamik simülasyon çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve kompleksin fizyolojik koşullarda kararlılığını koruduğu sonucuna ulaşılmıştır. Her iki molekülün *in vitro* antimikrobiyal çalışmaları da gerçekleştirilmiş olup *in siliko* çalışmalarla uyumlu sonuçlara ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Schiff Bazı, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi, Moleküler Kenetlenme, ADMET, Moleküler Dinamik Simülasyon

2024, 105 sayfa

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, THEORETICAL CALCULATIONS OF NEW SCHIFF BASES, INVESTIGATION OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITIES *IN VITRO* AND *IN SILICO*

Arzu BODUR

Süleyman Demirel University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Bülent DEDE

In this thesis, two new Schiff bases (DBT and DBN) were synthesized by separate condensation reactions of 4-dimethylamino benzaldehyde with 3,4-diaminotoluene and 1,8-diaminonaphthalene. The structures of the synthesized molecules were elucidated by ^1H - and ^{13}C -NMR, mass, FT-IR and UV-vis spectroscopy.

Optimized geometries, molecular electrostatic potential (MEP) diagrams and frontier molecular orbitals (HOMO/LUMO) of the molecules were calculated using density functional theory (DFT), B3LYP method and 6-311G(d,p) basis set. ^1H - and ^{13}C -NMR, FT-IR and UV-vis spectral data of DBT and DBN molecules were also calculated at the same level and it was determined that the theoretical data obtained were compatible with the experimental ones. Potential energy surface (PES) calculations of the molecules were also carried out within the framework of the selected dihedral angles, and the most stable and unstable conformations were obtained. In addition, the intramolecular non-covalent interactions (NCI) of the synthesized compounds were examined and the results were visualized with a reduced density gradient (RDG) scatter plot.

The ADMET parameters of the new synthesized Schiff bases were examined *in silico* and some druglikeness, physicochemical, lipophilicity and pharmacokinetic parameters of these molecules were determined. The potential antimicrobial activities of DBT and DBN compounds were primarily studied by the molecular docking method. Lipoteichoic acid synthase and β -ketoacyl-ACP synthase III proteins were used in molecular docking studies and it was determined that the best binding occurred between lipoteichoic acid synthase and DBT with a binding energy of -9.2 kcal/mol. As a result of molecular docking studies, molecular dynamics simulation studies of the ligand-protein complex with the best binding energy were also carried out for 100 ns and it was concluded that the complex maintained its stability under physiological conditions. *In vitro* antimicrobial studies of both molecules were also carried out, and results consistent with *in silico* studies were achieved.

Keywords: Schiff Base, Density Functional Theory, Molecular Docking, ADMET, Molecular Dynamics Simulation

2024, 105 pages

TEŞEKKÜR

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli danışman hocam Prof.Dr. Bülent DEDE'ye teşekkürlerimi sunarım.

FYL-2023-9218 No'lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında beni yalnız bırakmayan, bana inanan ve güvenen eşim Osman BODUR'a, varlıklarıyla bu zorlu süreci daha anlamlı kılan kızlarım Azra ve Mihra'ya, değerli desteklerini her zaman hissettiğim aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Arzu BODUR
İSPARTA, 2024

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Schiff bazlarının (iminlerin) genel gösterimi.....	1
Şekil 1.2. Transaminaz enzimi ile aminoasit dönüşüm reaksiyonu	4
Şekil 1.3. Pridoksal (B6 vitamini) bileşiğinin moleküler gösterimi.....	4
Şekil 1.4. Schiff bazlarının genel oluşum mekanizması	5
Şekil 1.5. Schiff bazı sentezinde kullanılan bileşiklerin asidik ortamdaki reaksiyonları	6
Şekil 1.6. Schiff bazı sentezinde kullanılan bileşiklerin bazik ortamdaki reaksiyonları	7
Şekil 1.7. Aldehit ve ketonların primer aminlerle Schiff bazı eldesi reaksiyonu.....	7
Şekil 1.8. Grignard reaktiflerinin nitrillerle Schiff bazı eldesi reaksiyonu	8
Şekil 1.9. Organometalik bileşikler ile C=N çifte bağlı bileşiklerin Schiff bazı eldesi reaksiyonu.....	8
Şekil 1.10. Nitrillerin LiAlH ₄ ile indirgenmesiyle Schiff bazı eldesi reaksiyonu.....	8
Şekil 1.11. Primer ve sekonder alifatik aminlerin yükseltgenerek Schiff bazı eldesi reaksiyonu	9
Şekil 1.12. Primer amin tuzlarının ketonlarla Schiff bazı eldesi reaksiyonu	9
Şekil 1.13. Fenollerin ve fenol eterlerin nitrillerle Schiff bazı eldesi reaksiyonu.....	10
Şekil 1.14. Aminoasitlerin aldehitler ile Schiff bazı eldesi reaksiyonu	10
Şekil 1.15. Schiff bazlarından asetal eldesi reaksiyonu	10
Şekil 1.16. Schiff bazlarının primer aminlerle yer değiştirme reaksiyonu	11
Şekil 1.17. Schiff bazlarının indirgenme reaksiyonu	11
Şekil 1.18. Schiff bazlarının yükseltgenme reaksiyonu	11
Şekil 2.1. N ¹ ,N ² -bis(4-(dimetilamino)benziliden)-4-metilbenzen-1,2-diamin bileşiği (DBT).....	32
Şekil 2.2. N ¹ ,N ⁸ -bis(4-(dimetilamino)benzilidene)naftalen-1,8-diamin bileşiği (DBN)	32
Şekil 3.1. N ¹ ,N ² -bis(4-(dimetilamino)benziliden)-4-metilbenzen-1,2-diamin bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	34
Şekil 3.2. N ¹ ,N ⁸ -bis(4-(dimetilamino)benzilidene)naftalen-1,8-diamin bileşiğinin sen-tez reaksiyonu	35
Şekil 4.1. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrik yapısı	45
Şekil 4.2. DBN molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrik yapısı	46
Şekil 4.3. DBT bileşiğine ait DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) diyagramı.....	50

Şekil 4.4. DBN bileşiğine ait DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) diyagramı.....	50
Şekil 4.5. DBT bileşiğine ait DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış, HOMO-LUMO enerji değerleri ve HOMO-LUMO bant boşluğu.....	52
Şekil 4.6. DBN bileşiğine ait DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış, HOMO-LUMO enerji değerleri ve HOMO-LUMO bant boşluğu.....	53
Şekil 4.7. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış potansiyel enerji yüzey (PEY) diyagramı.....	55
Şekil 4.8. DBN molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış potansiyel enerji yüzey (PEY) diyagramı.....	56
Şekil 4.9. DBT bileşiğinin kovalent olmayan etkileşim diyagramı	58
Şekil 4.10. DBN bileşiğinin kovalent olmayan etkileşim diyagramı.....	58
Şekil 4.11. DBT bileşiğinin indirgenmiş yoğunluk gradyan dağılım grafiği.....	59
Şekil 4.12. DBN bileşiğinin indirgenmiş yoğunluk gradyan dağılım grafiği	60
Şekil 4.13. DBT bileşiğinin S.aureus ve E.coli'ye karşı karşı agarda disk difüzyon petri görüntüleri.....	62
Şekil 4.14. DBN bileşiğinin S.aureus ve E.coli'ye karşı karşı agarda disk difüzyon petri görüntüleri.....	62
Şekil 4.15. DBT ve DBN moleküllerine ait haşlanmış yumurta modeli (BOILED-Egg)	65
Şekil 4.16. DBT molekülü ile 1HNJ proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozu	69
Şekil 4.17. DBT molekülü ile 1HNJ proteini arasındaki etkileşime ait hidrofonik yüzey görüntüsü	69
Şekil 4.18. DBT molekülü ile 1HNJ proteini arasındaki etkileşimine ait 2D gösterimi.....	70
Şekil 4.19. DBN molekülü ile 1HNJ proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozu	70
Şekil 4.20. DBN molekülü ile 1HNJ proteini arasındaki etkileşime ait hidrofonik yüzey görüntüsü	71
Şekil 4.21. DBN molekülü ile 1HNJ proteini arasındaki etkileşimine ait 2D gösterimi.....	71
Şekil 4.22. DBT molekülü ile 2W5T proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozu	72
Şekil 4.23. DBT molekülü ile 2W5T proteini arasındaki etkileşime ait hidrofonik yüzey görüntüsü	72
Şekil 4.24. DBT molekülü ile 2W5T proteini arasındaki etkileşimine ait 2D gösterimi.....	73
Şekil 4.25. DBN molekülü ile 2W5T proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozu	73

Şekil 4.26. DBN molekülü ile 2W5T proteini arasındaki etkileşime ait hidrofonik yüzey görüntüsü	74
Şekil 4.27. DBN molekülü ile 2W5T proteini arasındaki etkileşimine ait 2D gösterimi.....	74
Şekil 4.28. DBT-2W5T kompleksini içeren sistemin toplam potansiyel enerjisi	76
Şekil 4.29. DBT-2W5T kompleksinin simülasyon süresince elde edilen SASA grafiği	77
Şekil 4.30. MD simülasyonlarında yapı ve çözücü arasında oluşan hidrojen bağları.....	78
Şekil 4.31. MD simülasyonun DBT-2W5T kompleksinin Rg değeri	79
Şekil 4.32. DBT-2W5T kompleksinin RMSD değerleri	80
Şekil 4.33. DBT-2W5T kompleksinin RMSF değerleri.....	81
Şekil A.1. DBT molekülünün Kütle spektrumu	96
Şekil A.2. DBN molekülünün Kütle spektrumu.....	96
Şekil B.1. DBT molekülünün deneysel ¹ H-NMR spektrumu	97
Şekil B.2. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ¹ H-NMR spektrumu.....	97
Şekil B.4. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ¹³ C-NMR spektrumu.....	98
Şekil B.5. DBN molekülünün deneysel ¹ H-NMR spektrumu.....	99
Şekil B.6. DBN molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ¹ H-NMR spektrumu.....	99
Şekil B.7. DBN molekülünün deneysel ¹³ C-NMR spektrumu	100
Şekil B.8. DBN molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ¹³ C-NMR spektrumu.....	100
Şekil C.1. DBT molekülünün deneysel FT-IR spektrumu	101
Şekil C.2. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış FT-IR spektrumu.....	101
Şekil C.3. DBN molekülünün deneysel FT-IR spektrumu.....	102
Şekil C.4. DBN molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış FT-IR spektrumu.....	102
Şekil D.1. DBT molekülünün deneysel deneysel UV-vis spektrumu	103
Şekil D.2. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış UV-vis spektrumu	103
Şekil D.3. DBN molekülünün deneysel UV-vis spektrumu.....	104
Şekil D.4. DBN molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış UV-vis spektrumu	104

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 4.1. DBT ve DBN moleküllerinin deneysel ve DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış karakteristik IR değerleri (cm^{-1}).....	41
Çizelge 4.2. DBT ve DBN moleküllerinin etanol çözücüsünde elde edilen deneysel ve TD-DFT/CAM-B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış elektronik geçişler, dalga boyları, osilatör güçleri ve molekül orbitallerinin temel katkıları	43
Çizelge 4.3. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrisine ait bazı bağ uzunluğu (Å), bağ açısı ($^{\circ}$) ve dihedral açı ($^{\circ}$) değerleri	46
Çizelge 4.4. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrisine ait bazı bağ uzunluğu (Å), bağ açısı ($^{\circ}$) ve dihedral açı ($^{\circ}$) değerleri (Devam)	47
Çizelge 4.5. DBN molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrisine ait bazı bağ uzunluğu (Å), bağ açısı ($^{\circ}$) ve dihedral açı ($^{\circ}$) değerleri	47
Çizelge 4.6. DBN molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrisine ait bazı bağ uzunluğu (Å), bağ açısı ($^{\circ}$) ve dihedral açı ($^{\circ}$) değerleri (Devam)	48
Çizelge 4.7. DBT ve DBN bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitesi	63
Çizelge 4.8. DBT ve DBN moleküllerine ait SwissADME özellikleri.....	64
Çizelge 4.9. ProTOX-II ile hesaplanan DBT ve DBN'nin toksisite tahmin değerleri ve sonuçları	67
Çizelge 4.10. DBT ve DBN molekülleri ile 1HNJ proteini arasındaki etkileşimlere ait parametreler	68
Çizelge 4.11. DBT ve DBN molekülleri ile 2W5T proteini arasındaki etkileşimlere ait parametreler	68

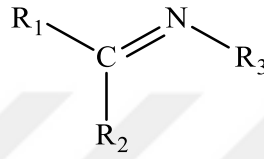
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

a.u.	Atomik enerji birimi
cm ⁻¹	Dalga sayısı birimi
DBT	(N ¹ E,N ² E)-N ¹ ,N ² -bis(4-(dimetilamino)benziliden)-4-metilbenzen-1,2-diamin
DBN	(N ¹ Z,N ⁸ Z)-N ¹ ,N ⁸ -bis(4-(dimetilamino)benzilidene)naftalen-1,8-diamin
DMSO	Dimetil sülfoksit
E.N	Erime noktası
FT-IR	Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrofotometre
¹ H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre
¹³ C-NMR	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre
kkal	Kilokalori
M	Molarite
mg	Miligram
MHz	Megahertz
mL	Mililitre
mM	Milimolar
mmol	Milimol
nm	Nanometre
UV-vis	Ultraviyole-görünür bölge
°C	Santigrat derece
Å	Angström

1. GİRİŞ

1.1. Schiff Bazları (İminler)

1864 yılında Alman kimyager Hugo Schiff tarafından ilk defa sentezlenen ve günümüzde onun adıyla anılan Schiff bazları, genellikle aldehit veya ketonun birincil aminle ($R-NH_2$) reaksiyona girmesi sonucunda oluşan bir imin ($-C=N-$) içeren bileşiklerdir (Schiff, 1869). Schiff bazlarının genel yapısı şu şekilde gösterilebilir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Schiff bazlarının (iminlerin) genel gösterimi

Karbon veya azot atomlarındaki bağlı R grupları alkil, aril substituentleri veya hidrojen atomu olabilir. R gruplarının bağlı olduğu substituentlere göre Schiff bazları farklı isimlendirmeler alabilmektedir. Örneğin; R_1 grubunun alkil veya aril, R_2 grubunun hidrojen olduğu bileşiklere aldiminler ya da R_1 ve R_2 gruplarının her ikisinin de alkil veya aril gruplarının bağlı olduğu bileşiklere ise ketiminler denir (Park vd., 1998). Her ne kadar bağlı olan substituentlere göre farklı isimlendirmeleri de olsa genel olarak Schiff bazı terimi, R_1 grubunun aril, R_2 grubunun hidrojen ve R_3 grubunun da alkil ya da aril olduğu iminleri belirtirken kullanılmaktadır.

Birincil aminler, aldehitler ile çok kolay bir şekilde reaksiyon vererek Schiff bazlarını oluşturmaktadırlar. Ancak elde edilen Schiff bazı ürünü kararsız yapıda meydana gelebilmektedir. Elde edilecek Schiff bazı ürününün daha kararlı olması için reaksiyonda kullanılan aldehit ya da aminler daha kararlı seçilmelidir. Aldehit ya da amin bileşiklerinde bağlı aril grupları ile rezonans meydana gelir ve elde edilecek Schiff bazı ürünü de buna bağlı olarak daha kararlı olmaktadır.

Schiff bazları ürünleri aldehitlerle kolay bir şekilde reaksiyon verebilirken bu reaksiyon ketonlarda daha zordur ve birçok faktöre bağlıdır. Ketonlardan Schiff bazı

eldesini için; uygun pH aralığı, uygun sıcaklık, katalizör seçimi, uzun reaksiyon süresi gibi birçok faktöre dikkat edilmesi gerekmektedir.

Schiff bazları iyi bir azot donör ligandlardır. Bu ligandlar koordinasyon bileşiğinin meydana gelmesi sırasında metale bir veya daha fazla elektron vermektedir. Schiff bazlarının kararlı dört, beş veya altı halkalı kompleksler yapabilmesi için azometin grubuna mümkün olduğu kadar yakın ve yer değiştirebilir bir hidrojen atomuna sahip ikinci bir fonksiyonel grubun bulunması gereklidir ve bu grup da çoğunlukla $-OH$ 'dır (Patai, 1970).

1.1.1. Schiff bazlarının fiziksel özellikleri

Schiff bazları genellikle saydam ve renkli katı maddelerdir. Erime noktalarının kesin olması sebebiyle metal miktarlarının tespitinde ve karbonil bileşiklerinin tanınmasında kullanılabilirler (Yazıcı ve Karabağ, 1988).

Schiff bazlarındaki karbon-azot çift bağının dönmesi, karbon-karbon çift bağının etrafında dönmesine göre daha kolaydır. Bu durum, azot atomunun karbon atomuna göre daha elektronegatif olmasından kaynaklanmaktadır. Bu etki sebebiyle stereoizomerler birbirine dönüşebilmektedir. Schiff bazlarının stereoizomerleri arasındaki enerji farkı çok küçüktür ve bu enerji farkının az olmasından dolayı birkaç istisna dışında stereoizomerlerin izole edilmesi zordur. Bu stereoizomerlerin izole edilebilmesi için azometin grubundaki azot atomuna elektronegatif bir grup bağlanabilir. Elektronegatif özellikteki substituent, azot atomunun negatif yüklerinin karbona doğru itilmesini sağlamaktadır. Böylelikle, kovalent çift bağın karakterinin artmasına ve polarizasyonun azalmasına neden olmaktadır. Dahası azometin bağı etrafındaki dönmeyi zorlaştırarak stereoizomerleri izole edilebilir hale getirilebilmektedir (Öztürk, 1998).

İminlerin baziklik özellikleri aminlerle kıyaslandığında daha az baziktirler. $C=N$ çift bağı UV alanda absorpsiyon gösteren zayıf bir kromofordur. Fenil grupları gibi aromatik yapılarla konjugasyon, UV absorpsiyonunu görünür bölgeye kaydırmaktadır. Bu yüzden aromatik aldehit ve ketonların anil bileşikleriyle elde edilen Schiff bazları genellikle sarıdır (Smith, 1965).

1.1.2. Schiff bazlarının kimyasal özellikleri

Schiff bazlarında azot atomuna bağlı bir hidrojen bulunmadığı için daha karardır. Örnek olarak, salisilalimin bileşiminin *o*- pozisyonundaki -OH grubunun protonunun ayrılması sonucu oksijen üzerindeki negatif yük anyonik bir uç oluşturur. Bu fenolik oksijen, bağlı bulunduğu aromatik halka ile kısmi bir çift bağ meydana getirerek rezonansa girer ve aromatik halkayı elektronca zenginleştirir. Bu durum, aromatik halka üzerinde elektron çeken ya da veren süstitüentleri de rezonans nedeniyle etkilemektedir. Bu nedenle bir elektron çifti bulunan azot atomu üzerinde de negatif yük birikimi oluşur (Akkuş, 1999).

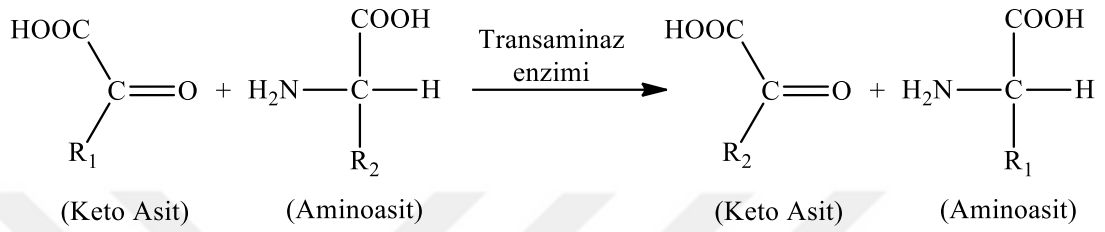
Schiff bazlarında kararlılığı etkiyene bir diğer etken de indüktif etkidir. İndüktif etki, azometin grubunun reaktivitesine etkilemektedir. *o*- ve *p*- süstitüent diaril ketiminler hidrolize olmaya karşı daha dayanıklıdır. Bunun nedeni ise; fenol $\leftrightarrow$ imin, keto $\leftrightarrow$ imin tautomerizmidir. *o*- ve *p*- metoksi süstitüentli diaril ketiminler de oldukça yavaş hidroliz olmaktadır. Bu bileşikler tautomerizm olamamaktadır. Bunlar, aromatik halka ile rezonans yapabildikleri için hidrolize karşı dayanıklıdır (Öztürk, 1998).

Schiff bazları alkalilere karşı kararlı oldukları halde özellikle düşük pH aralıklarında hidrolize olmaktadır. Hidroliz sonrasında kendisini oluşturan karbonil ve amin bileşiklerine ayrılırlar. Bu reaksiyon iki yönlü ve denge halindedir. Eğer azot atomunda en az bir tane eşleşmemiş elektron içeren bir elektronegatif atom bulunan bir amin kullanılırsa reaksiyon tek yön olarak tamamlanır ve hidroliz gerçekleşmeyeceği için yüksek verimle izole edilebilirler.

1.1.3. Schiff bazlarının biyolojik özellikleri

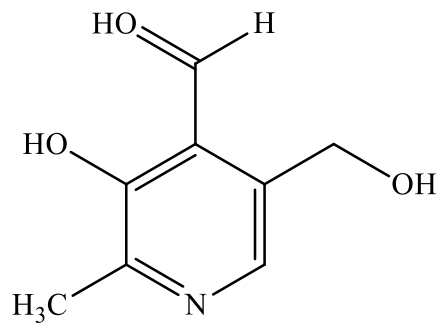
Azometin grubunun içerdiği azotun nükleofil oluşu nedeniyle Schiff bazlarında oldukça immobil bir tautomerizm ortaya çıkar. Bu tautomerleşmede bir karbondaki proton diğer karbona aktarılır. Bu şekilde tautomerizm, pridoksal ve α -aminoasitler arasındaki transaminasyon ile aynı olduğundan biyolojik bir öneme sahiptir (Öztürk, 1998).

Schiff bazlarının en önemli biyolojik aktivitelerinden birisi aminoasit biyosentezindeki rolüdür. Örneğin α -aminoasitlerin $RCH(NH_2)COOH$ biyosentezinde önemli ara ürünlerdir. Yiyecek yoluyla yeterli miktarda alınması zorunlu aminoasitlerin alınmaması durumunda, organizma ihtiyaç fazlası bir aminoasiti transaminasyon tepkimesiyle gereksinim duyduğu aminoasite dönüştürür (Şekil 1.2). İhtiyaç fazlası aminoasitin amino grubu, bir seri imin ara ürünü üzerinden bir keto-aside taşınır (Fessenden ve Fessenden, 1992).



Şekil 1.2. Transaminaz enzimi ile aminoasit dönüşüm reaksiyonu

Ayrıca N-alkil-salisilaldehit ile elde edilebilen pridoksal (Şekil 1.3) gibi önemli özellikleri olan biyomoleküller sentezlenebilmektedir. Pridoksal bileşiği, fosfat bileşiği ile reaksiyona girerek pridoksal fosfatı oluşturur. Pridoksal fosfat, aldehit kısmıyla enzim içindeki aminoasit ile Schiff bazını meydana getirir. Fosfat grubu da enzimin başka bir yerine bağlanır ve böylece enzim sistemine bir aminoasit etki ederek Schiff bazı bağını açarak kendisi bağlanır. Böylece yeni bir Schiff bazı oluşur. Oluşan Schiff bazı hidroliz olur ve pridoksamini oluşturur (Tekman ve Öner, 1994).

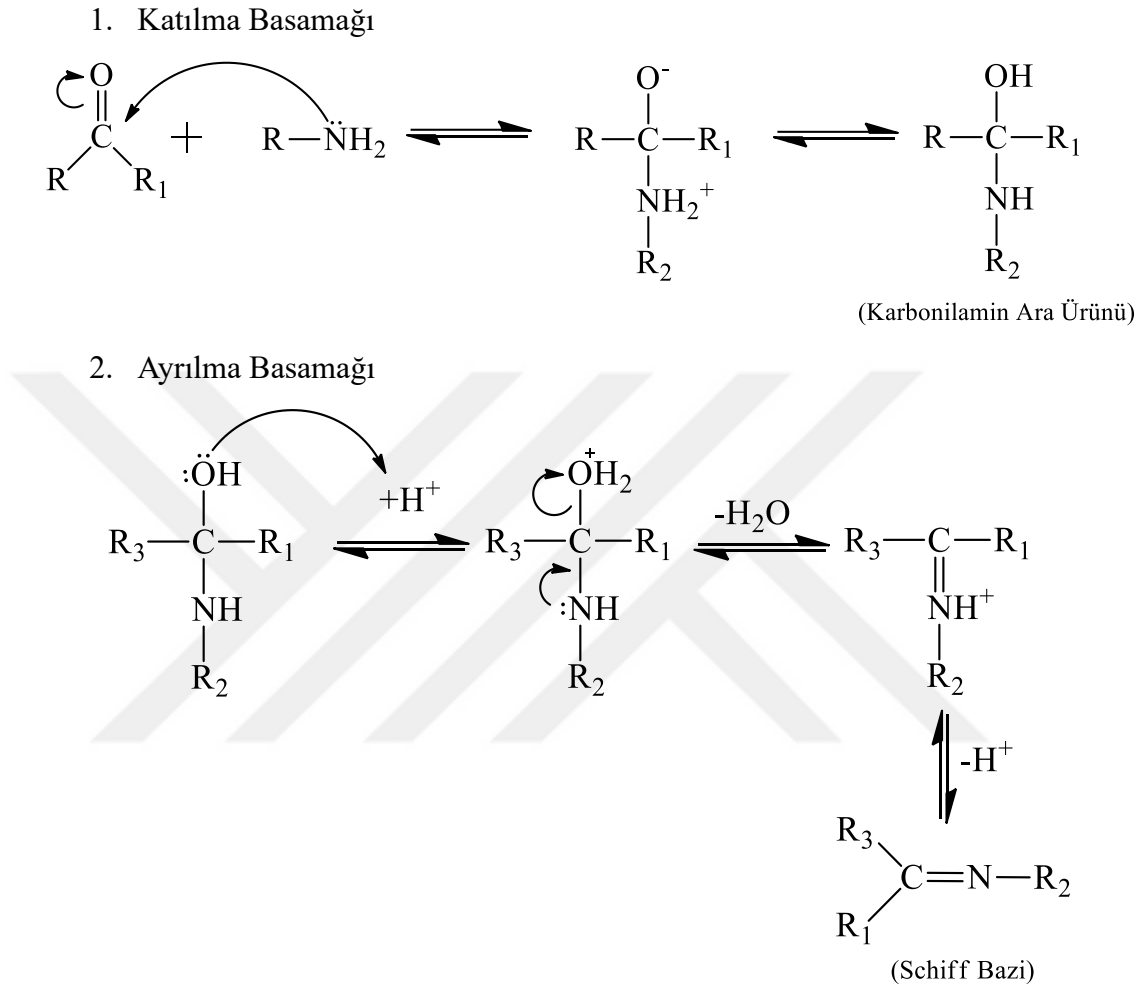


Pridoksal (B6 vitamini)

Şekil 1.3. Pridoksal (B6 vitamini) bileşiğinin moleküler gösterimi

1.1.4. Schiff bazlarının reaksiyon mekanizması

Aldehit ve keton gibi karbonil bileşikleri ile birincil aminlerin reaksiyonu sonucu Schiff bazlarının eldesi iki basamaktan oluşmaktadır (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Schiff bazlarının genel oluşum mekanizması

Birinci basamakta, karbonil grubunun birincil amin ile kondenzasyonu sonucunda karbonilamin ara ürünü oluşur. İkinci basamakta, bu ara ürünün dehidrasyonu ile Schiff bazı meydana gelir (Schiff, 1869).

Reaksiyon mekanizmasına etki eden başlıca faktörleri, reaksiyon ortamı, aromatikliğin etkisi ve pH etkisi şeklinde sıralanabilir.

- Sulu ortamın etkisi

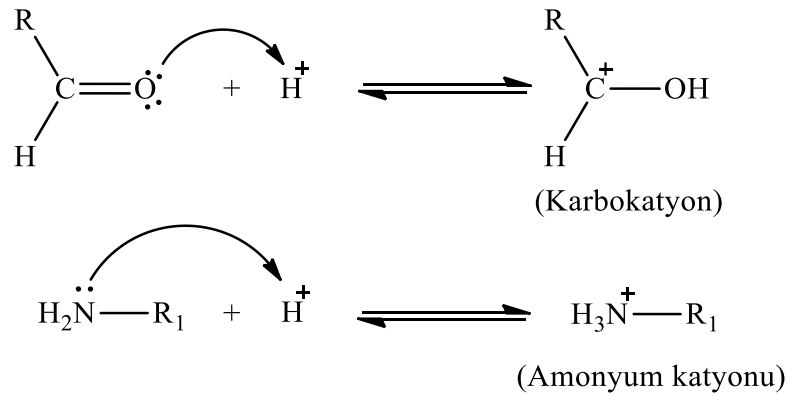
Karbonil bileşikleri ile primer aminlerin kondensasyonundan oluşan N- alkil ve aril sübstitüe imin yapısındaki Schiff bazlarının kondensasyon dengesi sulu veya kısmen sulu çözeltilerde büyük ölçüde kaymaya yatkındır. Kondensasyonlar genellikle suyun azeotrop teşkili ile destilasyon yoluyla ortamdan uzaklaştırılabildiği çözeltilerde yapılır (Greenwod ve Earnshaw,1984).

- Aromatikliğin Schiff bazlarına etkisi

Aromatik aminlere elektron çekici substitüentler bağlı olması durumunda reaksiyon hızını düşmektedir. Bunun nedeni, azot üzerindeki ortaklanmamış elektron halka tarafından çekilir ve aromatik halka üzerindeki karbon atomları üzerinde rezonansa uğrar (Klonberg ve Muetterties, 1968). Aromatik aminlere elektron itici grupların bağlı olması durumunda ise reaksiyon hızı artar. Buna ek olarak, aromatik aminlerde halkaya elektron veren gruplar olması nedeniyle (-OH⁻ gibi) reaksiyon hızı yükselir (Greenwod ve Earnshaw 1984).

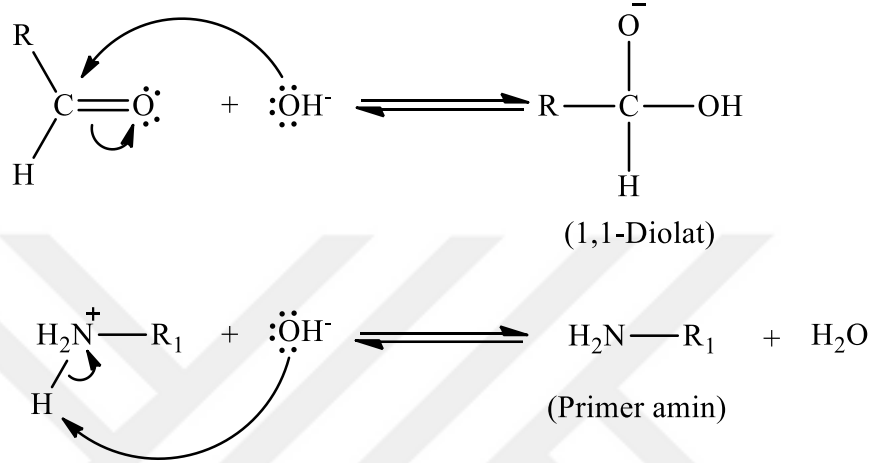
- pH'ın etkisi

İmin oluşum reaksiyonlarında ortamın pH değeri çok önemli bir parametredir. Asitler elektrofilik etkiyi artırırken nükleofilik etkiyi azaltırlar (Şekil 1.5). Karbonil grubu bileşikler asidik ortamda karbokasyon oluştururlar ve oluşan karbokasyon daha güçlü bir elektrofili etki göstermektedir. Buna karşın primer amin bileşikleri ise amonyum katyonunu oluştururlar. Ancak oluşan amonyum katyonunun nükleofilik etkisi başlangıç bileşiği primer amine oranla düşüktür.



Şekil 1.5. Schiff bazı sentezinde kullanılan bileşiklerin asidik ortamdaki reaksiyonları

Bazılar ise tam tersi bir etki yaparak nükleofilik etkiyi artırırken elektrofilik etkiyi azaltırlar (Şekil 1.6). Karbonil grubu bileşikler bazik ortamda 1,1-diolat bileşiğini oluştururlar ve oluşan 1,1-diolat bileşiği zayıf bir elektrofil etki göstermektedir. Buna bazik ortamda amonyum katyonu bir protonunu kaybederek primer amine dönüşür. Elde edilen primer amin bileşiğinin nükleofilik etkisi, başlangıç bileşiği amonyum katyonuna oranla daha yüksektir.



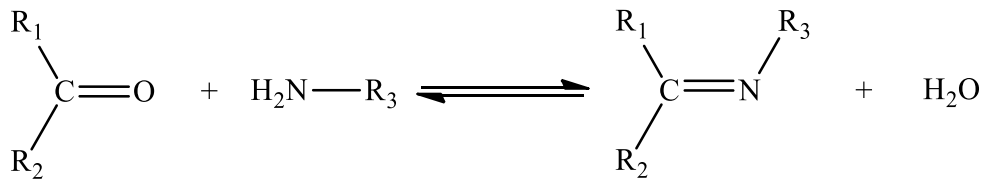
Şekil 1.6. Schiff bazı sentezinde kullanılan bileşiklerin bazik ortamdaki reaksiyonları

Bu iki aşırı durum göz önüne alındığında Schiff bazı reaksiyonları için çok yüksek asidik ortam ya da çok yüksek bazik ortamda reaksiyon veremezler (Akkuş, 1999). Ayrılmanın yeterli hızda gerçekleştiği ve tepkime toplam hızının en yüksek olduğu pH aralığı 4-5 olarak bulunmuştur.

1.1.5. Schiff bazlarının eldesi

1.1.5.1. Aldehit ve ketonların primer aminlerle reaksiyonu

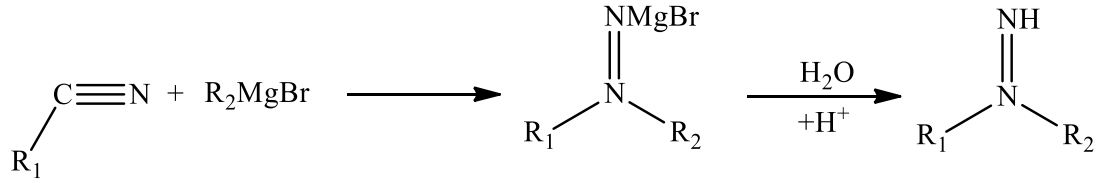
Schiff bazlarının eldesinde en yaygın kullanılan metot, alifatik ya da aromatik aldehit veya ketonların alifatik ya da aromatik primer aminlerle reaksiyonudur (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. Aldehit ve ketonların primer aminlerle Schiff bazı eldesi reaksiyonu

1.1.5.2. Organometalik bileşiklerin nitrillerle reaksiyonu

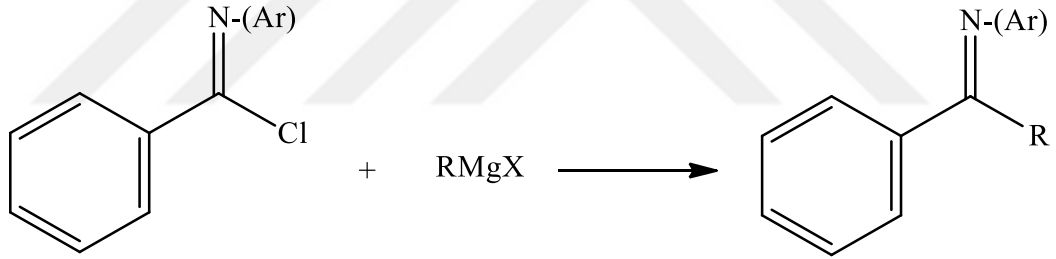
Grignard reaktifleri ile nitriller ketiminleri oluşturmak için reaksiyon verebilirler (Şekil 1.8). Oluşan ketiminin ketona hidrolizini engellemek için ketimin susuz ortamda saklanmalıdır.



Şekil 1.8. Grignard reaktiflerinin nitrillerle Schiff bazı eldesi reaksiyonu

1.1.5.3. Organometalik bileşikler ile C=N çifte bağlı bileşiklerin reaksiyonu

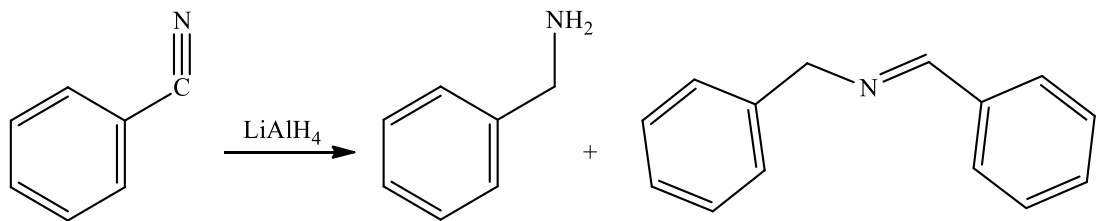
C-klor-N-benzilideanilinlerdeki klor atomunun Grignard reaktifinin aril veya alkil grubuyla yer değiştirmesi sonucu yüksek verimle iminler elde edilebilmektedir (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. Organometalik bileşikler ile C=N çifte bağlı bileşiklerin Schiff bazı eldesi reaksiyonu

1.1.5.4. Karbon azot bileşiklerinin indirgenme reaksiyonu

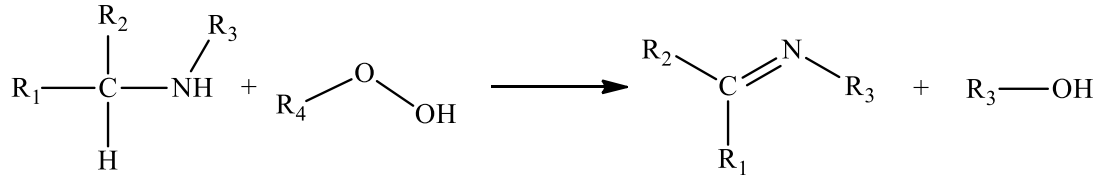
Nitrillerin LiAlH_4 ile indirgenmesi ile aromatik amin ve imin elde edilebilmektedir (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. Nitrillerin LiAlH_4 ile indirgenmesiyle Schiff bazı eldesi reaksiyonu

1.1.5.5. Aminlerin yükseltgenme reaksiyonu

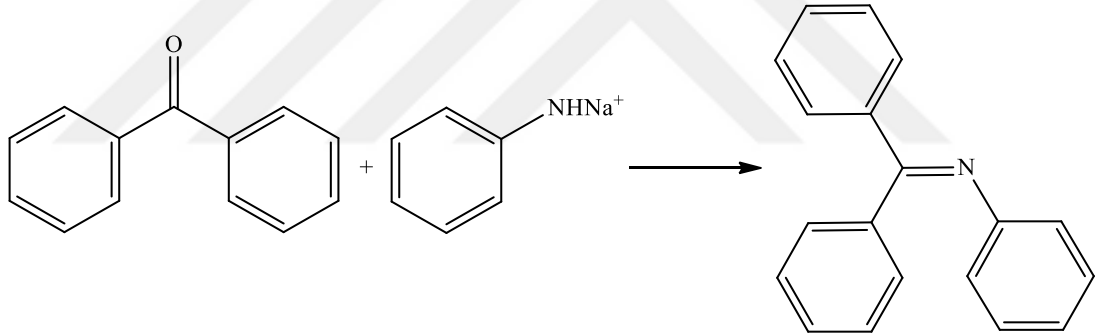
Primer ve sekonder alifatik aminler, peroksitler ve hidroperoksitler gibi yükseltgenlerle reaksiyona girerek imin elde edilebilmektedir (Şekil 1.11).



Şekil 1.11. Primer ve sekonder alifatik aminlerin yükseltgenerek Schiff bazı eldesi reaksiyonu

1.1.5.6. Primer amin tuzlarının ketonlarla reaksiyonu

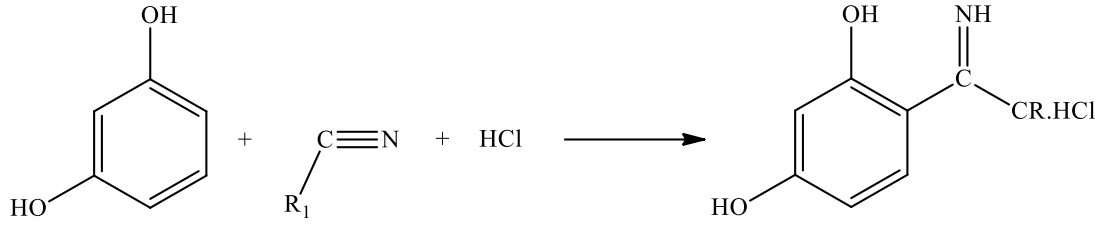
Primer aminlerin kalsiyum veya alkali metal tuzlarının aromatik ketonlar ile reaksiyonu sonucunda iminler elde edilebilmektedir (Şekil 1.12).



Şekil 1.12. Primer amin tuzlarının ketonlarla Schiff bazı eldesi reaksiyonu

1.1.5.7. Fenollerin ve fenol eterlerin nitrillerle reaksiyonu

Alkil veya aril siyanürlerin, fenol ve fenol eterlerle hidrojen klorür ya da çinko klorür katalizörlüğünde, eter ortamında reaksiyonu sonucu yüksek verimle ketiminler elde edilebilmektedir (Şekil 1.13).



Şekil 1.13. Fenollerin ve fenol eterlerin nitrillerle Schiff bazı eldesi reaksiyonu

1.1.5.8. Aminoasitlerin aldehitler ile reaksiyonu

Aminoasitlerin aldehitler ile olan reaksiyonları sonucu iminler elde edilebilmektedir (Şekil 1.14).

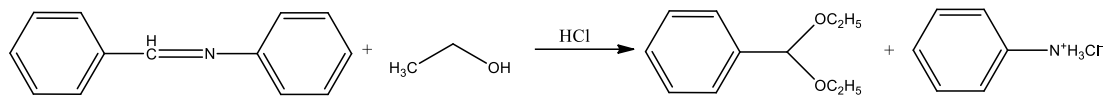


Şekil 1.14. Aminoasitlerin aldehitler ile Schiff bazı eldesi reaksiyonu

1.1.6. Schiff bazlarının reaksiyonları

1.1.6.1. Alkoller ile verdiği reaksiyonlar

Asidik ortamda içerisinde susuz alkoller ile Schiff bazlarının reaksiyonu sonucunda asetal türevleri elde edilir (Şekil 1.15) (Kirk vd., 1954).

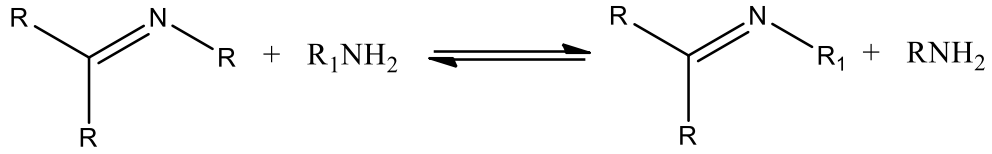


Şekil 1.15. Schiff bazlarından asetal eldesi reaksiyonu

1.1.6.2. Primer aminlerle yer değiştirme reaksiyonu

Schiff bazları, primer aminler ile yer değiştirmesi reaksiyonu (Şekil 1.16) sonucunda reaksiyon ortamından amin uzaklaştırılmazsa tepkime dengesi korunur. Primer aminin bazik derecesi artar ve buna bağlı olarak yer değiştirme tepkimesinin hızı da artar. Schiff bazlarının primer aminler ile reaksiyonunda asit katalizörlüğüne gerek yoktur.

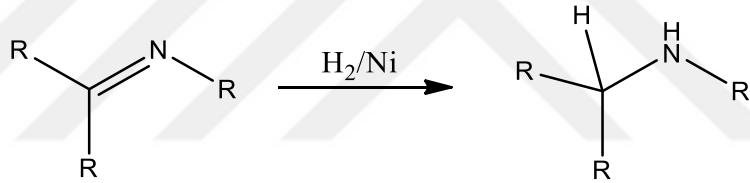
Ayrıca Schiff bazları primer aminlerle reaksiyon verirken sekonder aminlerle reaksiyon vermezler.



Şekil 1.16. Schiff bazlarının primer aminlerle yer değiştirme reaksiyonu

1.1.6.3. İndirgenme reaksiyonları

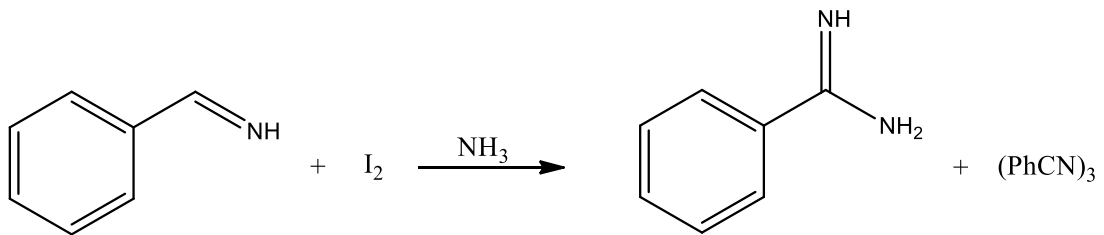
Schiff bazları, farklı indirgenlerin varlığında yapılarındaki karbon azot çift bağlarına (-C=N-) karşılık gelen amin bileşiklerine indirgenirler (Şekil 1.17). Aşırı asidik ve bazik ortamda ise hidroliz olarak kendilerini oluşturan bileşiklere dönüşürler (Miessler vd., 2002).



Şekil 1.17. Schiff bazlarının indirgenme reaksiyonu

1.1.6.4. Yükseltgenme reaksiyonları

Aldiminler hızlıca hidroliz olabilirler. Bu sebeple yükseltgenme reaksiyonları (Şekil 1.18) verirken ortamın susuz olması gerekir.



Şekil 1.18. Schiff bazlarının yükseltgenme reaksiyonu

1.1.7. Schiff bazlarının kullanım alanları

Schiff bazları; tıp alanında, eczacılıkta, biyolojide, kozmetikte, tarım alanında, boyar madde, plastik, elektronik ve uçak sanayi endüstrisinde, sıvı kristal teknolojisinde ve analitik kimya gibi birçok dallarda her geçen gün önemi artmaktadır. (Helmut, 1976; Metzler vd., 1980).

Bu bileşiklerin antitümör, enzimatik reaksiyonlarda ara ürün, oksijen taşıyıcı gibi özelliklerinin yanı sıra özellikle salisilaldehit ile alkil ve aril aminlerin kondenzasyon reaksiyonları ile -N-R- ve -N-Ar- salisilidenaminler biyolojik sistemde rol oynayan pridoksal ve B1 vitaminlerinin yapısının anlaşılmasında kullanılan bir bileşik olmuştur (Murthy ve Reddy, 1981).

Schiff bazlarının çoğu renkli ve saydam katılar olmaları sebebiyle boya endüstrisinde kullanılmaktadır.

Bazı metal iyonlarına karşı seçici davranarak ve spesifik reaksiyonlar vermeleri sebebiyle spektrofotometrik reaktif olarak analitik kimyada kullanımları da önem arz etmektedir (Burger, 1973; Orthmer, 1968).

Schiff bazları; erime noktalarının kesin olmasından dolayı karbonil bileşiklerinin tanınmasında ve metallerle koordinasyon bileşiği verebilme özelliklerine sahip olduklarından dolayı da metal miktarlarının tayininde kullanılmaktadır. Ayrıca bazı Schiff bazları fungusit ve insektisit ilaçların bileşiminde de bulunabilmektedir (Yazıcı ve Karabağ, 1988).

1.2. Kuantum Kimyasal Hesaplamalar

Hesaplamalı kimya, bilgisayarların matematiksel ve hesaplamalı yöntemleri kullanarak kimyasal sistemleri modelleme ve analiz etme sürecidir. Bu alanda kullanılan yöntemler, kimyasal sistemlerin yapısını, özelliklerini ve davranışlarını anlamak için bilgisayar simülasyonları, moleküler modelleme ve hesaplamalı kimyanın hesaplamalarını içerir. Hesaplamalı kimyanın temel amacı, deneysel verileri desteklemek ve tamamlayarak, kimyasal sistemlerin özelliklerini ve reaksiyonlarını

daha iyi anlamaktır. Bu, moleküler düzeyde gerçekleşen olayları inceleyerek, maddeyi anlama ve tasarlama sürecinde büyük öneme sahiptir.

Hesaplamalı kimyada kullanılan yazılımlar sayesinde, deneysel yöntemlerle gözlemlenmesi zor olan kimyasal bir değişimdeki hızı 10^{15} kat yavaşlatılmış ve moleküllerin 10^9 kat büyütülmüş görüntülerinin incelenmesi ve tepkimenin nasıl gerçekleştiğinin analiz edilmesi mümkündür.

Kuantum kimyasal hesaplama, kuantum mekaniği prensiplerini kullanarak atom ve moleküllerin davranışlarını ve özelliklerini hesaplamak amacıyla yapılan matematiksel ve bilgisayar tabanlı bir yaklaşımdır. Kuantum mekaniği, mikroskobik ölçekteki parçacıkların davranışlarını tanımlayan bir fizik teorisidir ve bu teori, elektronların ve çekirdeklerin davranışlarını açıklamak için kullanılır. Kuantum kimyasal hesaplama, bilgisayar algoritmalarını ve matematiksel yöntemleri kullanarak, moleküler sistemlerin elektronik yapıları, enerji seviyeleri, moleküler geometrileri ve spektroskopik özellikleri gibi çeşitli kimyasal özellikleri tahmin etmeye yöneliktir.

Kuantum kimyasal hesaplama yöntemleri, moleküler mekanik ve kuantum mekanik olarak iki ana başlıkta incelenmektedir. Her iki yöntemin de temel amacı, moleküllerin en düşük enerjili halini bularak atomların konumlarını, hareketleri ve titreşim frekanslarını hesaplayan geometrik optimizasyondur.

1.2.1. Moleküler mekanik

Moleküler mekanik, moleküler düzeydeki sistemlerin davranışlarını ve yapılarını açıklamak amacıyla klasik mekanik prensiplerini (fizik yasalarını) kullanarak matematiksel modeller oluşturan bir hesaplama yöntemidir. Bu yöntem, atomlar arasındaki kuvvetleri, moleküler yapıları ve sistemlerin enerjilerini hesaplamak için kullanılır ve genellikle Newton'un hareket yasalarına dayanır.

Bir moleküler mekanik modeli, atomlar arasındaki bağ gerilme ve bağ bükme kuvvet sabitleri, açılar, dönmeler ve diğer etkileşimleri tanımlayan birçok parametreler içerir. Moleküler mekanik hesaplamalarda, moleküler sistemlerin elektron davranışları

hesaba katılmaz, çekirdekler arasındaki etkileşimler incelenir. Moleküler mekanik yöntemler, genellikle büyük moleküler sistemlerin ve biyomoleküllerin (proteinler, nükleik asitler, lipidler gibi) modellenmesinde yani yapılarının tahmin edilmesinde kullanılır.

Moleküler mekanik denklemleri, çoğunlukla potansiyel enerji yüzeylerini ifade eden ve bu yüzeylerdeki minimum enerji konumlarını bulmak için kullanılan denge denklemlerini içerir. Potansiyel enerji yüzeyi, moleküler sistemdeki atomların ve moleküllerin konumlarına bağlı olarak enerji seviyelerini ifade eder. Bu denklemler, genellikle bilgisayar programları ve hesaplamalı kimya yazılımları aracılığıyla çözülür. Örnek olarak, moleküler mekanikte kullanılan klasik bir potansiyel enerji fonksiyonu şu şekilde ifade edilebilir:

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

$\mathcal{V}$: Atomların hareketlerinin potansiyel enerjisi

$\mathcal{V}_{gerilme}$: Bağların esneyip gerilmesi

$\mathcal{V}_{\theta}$: Bağların bükülmesi

$\mathcal{V}_{es}$: Elektrostatik etkileşim

$\mathcal{V}_w$: Molekül içindeki tekli bağların dönmesi

$\mathcal{V}_{vdw}$: Van der waals etkileşimleri

Bu ifade, moleküler sistemdeki temel enerji terimlerini içermektedir. Bu terimler, atomlar arası kuvvetler, bağ açıları, dihedral açıları, elektriksel etkileşimler, Van der Waals etkileşimleri ve diğer etkileşimleri hesaplamak için kullanılır (Levine, 2014).

1.2.2. Kuantum mekanik

Kuantum mekaniği, mikroskobik düzeydeki parçacıkların davranışlarını ve etkileşimlerini inceleyen temel bir fizik teorisidir. Bu teori, atomlar, moleküller ve alt atomaltı parçacıklar gibi küçük ölçekli sistemlerin davranışlarını açıklama modelleme amacını taşır. Kuantum mekaniği, 1926'da Avusturalyalı fizikçi Erwin Schrödinger tarafından öne sürülen dalga denklemi, molekülün minimum enerjili halini, elektronlar ile çekirdek arasındaki etkileşimleri ve moleküler geometriyi açıklar. Bu denklem aşağıda verilmiştir.

$$H\psi = E\psi \quad (1.2)$$

$H\psi$ (Hamilton operatörü); moleküldeki parçacıkların enerjisi ve birbirleri arasındaki elektrostatik etkileşimler

$E\psi$ (Enerji dalga fonksiyonu); molekülün dalga fonksiyonunun matematiksel olarak ifadesi

Schrödinger denklemi, atomik ve moleküler düzeydeki sistemlerin dalga fonksiyonlarını seviyelerini hesaplamada yaygın olarak kullanılır. Moleküler özelliklerin hesaplanmasında 3 ana yaklaşım vardır.

1.2.2.1. Ab initio yöntemler

“Ab initio” terimi Latince kökenli olup “baştan başla” veya “temelden” anlamına gelmektedir. Kimya ve kuantum kimyasında, “ab initio yöntemleri” terimi, bir sistemdeki elektronların hareketini çözmek için başlangıç noktasından itibaren temel prensipleri kullanma anlamına gelir. Bu yöntemde, elektronların davranışlarını teorik ve matematiksel temellere dayanarak hesaplama yapılır.

Ab initio yöntemleri, çalışılacak olan moleküllerin elektron dağılımları ve dipol momentleri, elektron ilgileri, iyonlaşma potansiyelleri, moleküler geometrileri, spektrumları ve titreşim frekansları gibi özelliklerin hesaplanmasına olanak sağlar.

Ab initio yöntemi diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında hesaplama süresinin uzun olması dezavantaj iken molekül küçüldükçe teorik sonuçların kesinliğinin artması iyi bir avantaj oluşturmaktadır.

Cache, Gamess, Gaussian gibi paket programlar ab initio hesaplamalarını içerir. En yaygın kullanılan ab initio yöntemi Hartree-Fock yaklaşımıdır. Hartree-Fock yaklaşımı (HF), kuantum mekaniğinin temel prensiplerine dayanarak atomların ve moleküllerin elektronik yapılarını tahmin etmek için kullanılan bir teorik yöntemdir. Adını Douglas Hartree ve Vladimir Fock’un bu yöntemi geliştirmelerinden almıştır. Bu yaklaşımda, birçok elektron bulunduran sistemler, daha basit olan bir elektronlu sistemlere dönüştürülür ve bir elektronun oluşturduğu elektrostatik alan diğer

elektronların oluşturduğu ortalama bir alan içinde hareket ediyormuş gibi modelleme yapan bir yaklaşımdır (Ekti, 2016).

Bu yaklaşım, her elektronun kendi alanını oluşturmaması, ancak diğer elektronların etkileşimleri içinde hareket etmesi anlamına gelir. Böylece her elektron ortalama itme etkileşimi hisseder. Sonuç olarak anlık elektron-elektron etkileşimleri içi Coulomb etkileşimleri ihmal edilir. Yöntemin bu eksikliğinin giderilmesi için, HF yönteminde ihmal edilen Coulomb etkileşimlerini de içeren korelasyon yöntemleri kullanılır. Elektron korelasyon enerjisi aşağıdaki bağıntı ile hesaplanır.

$$E_{corr} = E_{tam} - E_{HF} \quad (1.3)$$

E_{corr} : Elektron korelasyon enerjisi

E_{tam} : Sistemin Schrödinger denkleminin çözümünden elde edilen gerçek enerji

HF modeli dalga fonksiyonun uyarılmış hallerinin fonksiyonudur. Bu yöntem ile uyarılmış halde bulunan moleküller, geçiş metallerin metal kompleksleri veya gergin halkalar içeren yapılar çalışılırken elektron korelasyonu içeren hesaplamaların yapılması oldukça önemlidir. HF metodunda kullanılan, atomik orbitalin doğrusal kombinasyonunda hesaplamalar için daha çok Gaussian (GTO) tipi temel fonksiyonu tercih edilir.

1.2.2.2. Yarı deneysel (semi empirik) yöntemler

Yarı deneysel yöntemler, teorik hesaplamaların bazı deneysel verilerle kalibre edildiği ve ab initio gibi Schrödinger denkleminin dayanan parametreler içeren kuantum kimya yöntemlerindendir. Bu yöntemler, ab initio yöntemlerinin maliyetli ve zaman alıcı hesaplamaları yerine daha hızlı ve hesaplamada daha etkili bir yaklaşım sunar. Yarı deneysel yöntemler arasında AM1 (Austin Model 1), PM3 (Parametrik Model 3), MNDO (Modified Neglect of Differential Overlap) gibi moleküler mekanik yöntemler, CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap), INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) ve MINDO (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap) gibi semi empirik parametrik yöntemler bulunmaktadır (Kohm ve Sham, 1968).

1.2.2.3. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT)

Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT), kuantum mekaniği temelinde, bir sistemdeki elektron yoğunluğunu tanımlamak ve bu yoğunluğu kullanarak enerji, yapı ve özelliklerini tahmin etmek için kullanılan bir teorik çerçevedir. DFT, moleküllerin ve katıların elektronik ve yapısal özelliklerini anlamak amacıyla yaygın olarak kullanılır. Bu teori, Schrödinger denklemlerini çözme zorunluluğunu ortadan kaldırarak, daha büyük ve karmaşık sistemlere yönelik hesaplamaları daha mümkün kılar.

DFT'nin temel prensibi, elektronların dalga fonksiyonu yerine elektron yoğunluğunu kullanmasıdır ve bu durum belirli bir elektron yoğunluğunun bir sistem için belirli bir enerjiyi belirlediği anlamına gelir. Yoğunluk fonksiyonel teorisi, büyük ve karmaşık sistemlerde çalışmak için daha uygun olan Hartree-Fock gibi diğer kuantum kimyasal yöntemlerine kıyasla hesaplama açısından daha verimli olabilir.

DFT'nin temellerinden biri olan, 1964 yılında Hohenberg ve Kohn tarafından ortaya atılan bu teorem, sistemdeki elektron yoğunluğunun, dış potansiyel (dışarıdan uygulanan elektromanyetik etkiler) ile birlikte sistemdeki toplam potansiyeli belirlediğini söyler. Hohenberg-Kohn teoremi, elektronik sistemlerin temel özelliklerini belirleyen yoğunluk fonksiyonunu tanımlar.

1965 yılında Walter Kohn ve Lu Jeu Sham tarafından geliştirilen denklem de DFT'nin bir parçası olarak elektronik yapının hesaplanmasında kullanılan temel bir denklemdir. Temel olarak bu denklem, bir sistemdeki elektronların etkileşimini, ortalamalarını alan ve bu etkileşimleri tek parçacıklı bir sistem gibi modellenen kendi potansiyeli içinde hareket eden varsayılan parçacıklara indirgeyen bir yaklaşımı içerir (Dickson and Becke, 1993). Kohn-Sham denklemi, pratik DFT hesaplamalarının temelini oluşturur ve genellikle bilgisayar programları aracılığıyla çözülerek elektronik yapı hesaplamaları yapılır. Bu teori, moleküler dinamik simülasyonları, katı hal fiziksel hesaplamaları ve birçok diğer kuantum kimyasal hesaplamalarda kullanılır. Günümüzde, DFT metotları elektronik enerjiyi aşağıda verilen terimler ile tanımlar.

$$E = E_T + E_J + E_V + E_{XC} \quad (1.4)$$

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

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

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

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

DFT’de, elektronik yapıların hesaplanması için bir dizi metot ve fonksiyonel bulunmaktadır. Bu metotlar, elektron yoğunluğunu ve potansiyelini temel alarak enerji, yapı ve özellikleri tahmin etmek için kullanılır.

LDA (Yerel Yoğunluk Yaklaşımı); elektronların bir noktadaki yoğunluğunu tamamen yerel olarak ele alır ve bu yoğunluğu kullanarak enerji fonksiyoneli ifade eder. Basit ve hesaplamada hafif bir metottur, ancak elektron korelasyonunu düşük bir düzeyde içerir.

GGA (Genelleştirilmiş Gradyan Yaklaşımı); elektron yoğunluğunun yanı sıra yoğunluğun gradyanını da dikkate alarak enerji fonksiyoneli iyileştirir. Daha karmaşık sistemlerde LDA’dan daha doğru sonuçlar verir.

Hibrit fonksiyonlar, LDA ve GGA’dan türetilmiş olanları içerir ve bir dış elektrostatik potansiyel terimi ekleyerek Hartree-Fock (HF) yöntemi ile birleştirilmiştir. Böylece elektron korelasyonu daha doğru bir şekilde ele alınabilir. Örneğin, B3LYP (Becke’nin üç parametrelili değiş-tokuş fonksiyonu ve Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyonu) popüler bir hibrit fonksiyonudur.

B3LYP karma yoğunluk fonksiyonu teorisi, elektronik yapıların tahmin edilmesi için özellikle organik, inorganik ve biyolojik sistemlerde yaygın olarak kullanılan popüler bir yoğunluk fonksiyoneli. Elektron değiş-tokuş etkileşimini, enerji değişimlerini ve korelasyon etkileşimini modelleyen bu terim hem HF hem de DFT modellerinin içerdiği hesaplamaları aynı anda sağlar ve karma bir model oluşturur (Dickson ve Becke, 1993). Bu karma modelde, değişim enerjisi ve korelasyon enerjisi toplamı karma enerjiyi oluşturur.

$$E_{karma}^{xc} = E_{CF} E_{HF}^X + E_{DFT} E_{DFT}^{XC} \quad (1.5)$$

Buradaki c değerleri sabittir. Becke'nin önerdiği karma modeller, B3LYP ve BLYP'dir ve B3LYP karma modeli en iyi sonucu vermektedir. Dolayısı ile B3LYP karma modelinde molekülün toplam elektronik enerjisi aşağıdaki terim ile ifade edilir.

$$E_{B3LYP} = ET + EV + EJ + E_{B3LYP}^{CX} \quad (1.6)$$

Temel setler, kuantum kimyasında elektronik yapı hesaplamalarında kullanılan matematiksel fonksiyon setleridir. Bu setler, moleküler orbitalleri, enerjileri ve diğer moleküler özellikleri tahmin etmek için kullanılır. Temel setler, genellikle çeşitli atomlarda ve moleküler sistemlerde elektron etkileşimlerini modellemek için optimize edilmiş matematiksel fonksiyonların kombinasyonlarıdır. Baz fonksiyonları, temel setler içinde kullanılan ve genellikle Gauss fonksiyonları gibi matematiksel temelleri içerir. Atomik orbitalleri temsil etmek için kullanılan ve bir dizi Gauss fonksiyonu kombinasyonunu içeren baz fonksiyonları STO (Slater Tipi Orbital) ve GTO (Gaussian Tipi Orbital) iki farklı temel set tipidir (Boys, 1950).

STO temel setleri, Slater tipi orbitalleri temsil eden matematiksel fonksiyonlardan oluşur. STO'lar, elektron etkileşimlerini daha doğru bir şekilde modellemek için kullanılır. Ancak STO ile yapılan hesaplamalar, matematiksel açıdan karmaşık hale gelebilmekte ve çekirdeğe yaklaştıkça sonsuzluk değerine yaklaşmaktadır.

GTO temel setleri, Gaussian fonksiyonlarından türetilen matematiksel fonksiyonlardan oluşur. Gauss fonksiyonları, matematiksel açıdan daha basit ve hesaplamalarda daha hızlıdır.

Baz setleri, küçük ölçekli baz setleri ve genişletilmiş baz setleri olarak iki grupta incelenmektedir. Her bir atomik orbital, küçük ölçekli baz setlerinde yalnızca bir baz fonksiyonuyla gösterilirken, genişletilmiş baz setlerinde bir orbital birden fazla baz fonksiyonuyla gösterilir (Kılınç, 2010).

Küçük ölçekli baz seti, özellikle organik moleküller gibi küçük sistemlerin elektronik yapı hesaplamalarında kullanmak yaygındır. Örneğin; 3-21G temel seti, her bir atom için sadece 3 Gauss fonksiyonu içerir ve bu Gauss fonksiyonları içerisinde 2'si çekirdeğe yakın, 1'i ise daha uzakta bulunan elektronları temsil eder. Bu gibi temel setler, difüzyon ve polarizasyon fonksiyonları ile genişletilmiştir. Difüzyon fonksiyonu eklenmişse 3-21+G şeklinde, polarizasyon fonksiyonu eklenmişse 3-21G(d) gibi parantez içinde karbon atomları için d, geçiş metalleri için f ve hidrojen atomları için p harfleri kullanılır.

Genişletilmiş baz setleri, özellikle moleküler yapıların enerjilerini, reaktivitelerini veya spektroskopik özelliklerini hassas hesaplamalar gerçekleştirmek amacıyla kullanılır. Bu temel setlerin büyüklüğünü ve hassasiyetini belirten farklı zetalı terimler içermektedir. Örneğin; cc-pVnZ (correlation-consistent polarized valence n-zeta) temel setinde 'n' değeri arttıkça, zeta seviyesi artar ve temel set daha büyük ve daha hassas hale gelir. Aug-cc-pVnZ (augmented correlation-consistent polarized valence n-zeta) temel setinde ise atom çekirdeklerinden uzaklaşan elektron yoğunluğunu daha iyi temsil etmek için difüz fonksiyonları eklenir (Jensen, 2013).

1.3. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

1928'de Alexander Fleming tarafından çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için penisilinin keşfedilmesinden bu yana, ilaçlar insan yaşamının kritik bir parçası olmuştur (Schwardt vd., 2003). Herhangi bir hastalık durumu için, ilacın araştırılması ve geliştirilmesi, geniş kapsamlı, zaman alıcı, pahalı ve riskli bir süreçtir. Tasarlanan bir ilacın rafa gelmesi için ortalama 12-15 yıl ve yaklaşık 1,9 milyar ABD dolarından fazla harcama yapıldığı bilinmektedir (Crampon vd., 2022). Bu nedenle ilacın geliştirilmesindeki süreci kısaltmak ve yüksek olan maliyeti düşürmek için birçok yeni teknoloji geliştirilmiştir. Bu teknolojik gelişmelerden bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD), her yıl keşfedilen çok sayıda kimyasal bileşikten hızlı ve etkili bir şekilde potansiyel ilaç adaylarını belirlemek, tasarlamak, optimize etmek, sayısız bileşik tarama veri tabanındaki seçenekleri ekonomik olarak daraltmak ve ilaç benzeri bileşiklerin kütüphanelerini keşfetmek için gereken ilgili bağlanma özellikleri belirlemede yardımcı olan çok önemli teknolojilerden biridir (Ferreira ve

Andricopulo, 2019). Genel olarak, modelleme yaklaşımları yapı temelli ve ligand temelli olmak üzere ikiye ayrılır.

1.3.1. Yapı temelli ilaç tasarımı (SBDD)

SBDD’de, bir 3D makromolekül yapısının bağlanma bölgesi ile hedef proteinin bağlanma bölgesi tahmin edilen etkileşimlerine dayalı olarak ligandları tasarlamak ve değerlendirmek için kullanılır (Lavecchia ve Di Giovanni, 2013; Grinter ve Zou, 2014). Moleküler docking ve moleküler dinamik simülasyon gibi tekniklerle, ligandların hedef proteine nasıl bağlanabileceği modellenir.

1.3.1.1. Moleküler docking (kenetlenme)

Moleküler docking, bir protein ve bir ligand arasındaki etkileşimi modelleyen ve ligandın potansiyel bağlanma konumunu ve bağlanma afinitesini tahmin eden bir bilgisayar destekli tasarım yöntemidir. Bu yöntem, ilaçların rasyonel tasarımında ve biyolojik sistemlerin çalışma mekanizmasının anlaşılmasında yaygın olarak kullanılır. Seçilen hedef molekülün, kararlı bir kompleks oluşturmak için bir araya gelen diğer molekülle bağlanma pozisyonunun elektronik ortamda incelenir (Lengauer, 1996).

Bir proteinin, bir enzimin, bir reseptörün veya başka bir biyolojik hedefin, bir ligandın (genellikle bir ilaç adayının) bağlanabileceği ve etkileşebileceği spesifik bölgelere bağlanma bölgesi olarak adlandırılır. Bu bölge, genellikle proteinin aktif bölgesidir ve proteinin üç boyutlu yapısının belirli bir kısmını içerir. Ligandlar, bu bölgeye bağlanarak proteinle etkileşime girerler ve bu etkileşimler biyolojik aktiviteyi başlatır ve modüle eder (Kitchen, 2004; Jain, 2007; Spitzer, 2007; Chikhi, 2008).

Moleküler docking (kenetlenme) hesaplamalarının temel prensiplerini basamaklar halinde şu şekildedir; İlk basamak hedef proteinin ve ligandın hazırlanmasıdır. Protein yapısı kristalografik veya Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) gibi yöntemlerle belirlenirken, ligand yapısı bilgisayar programı kullanılarak oluşturulabilir veya Protein Data Bank (PDB) gibi bir veri tabanından elde edilebilir. İkinci basamakta, ligandın geometrik ve mekanik optimizasyonu Avogadro ve Gaussian gibi paket programlarla gerçekleştirilir. Son basamakta ise, ligand ve reseptör arasında moleküler

kenetlenme hesaplamaları AutoDock, SwissDock, ICM, FlexX gibi programlar ile gerçekleştirilir.

1.3.1.2. Moleküler dinamik simülasyon

Moleküler dinamik (MD) simülasyon, ilk olarak 1950 yılında Alder ve Wainwright sert kürelerin etkileşimini inceleyerek geliştirilmiştir (Fan vd., 2006). Moleküler seviyede atomların ve moleküler sistemlerin mikroskobik etkileşimleri ve makroskobik etkileşimlerinin araştırılmasında etkili bir hesaplamalı kimya yöntemidir. Özellikle sıvı ve katı gibi yoğun fazlarda atom seviyesinde çalışmalar yapılmaktadır. MD simülasyonlarının temelinde Newton'un hareket yasalarına dayanarak atomların konumları ve hızları zamana bağlı olarak iteratif olarak hesaplanır.

Simülasyonun ilk ve en önemli adımı, üç boyutlu bir kutu içinde moleküllerin hareket edebileceği uygun bir kuvvet alanını bulmaları veya bir kuvvet alanı oluşturmalarıdır. İkinci adımda, sistemin başlangıçta belirlenen termodinamik şartları için faz uzayında minimum enerjili bir noktaya hareket etmesi ve orada durması için çözülmeye hazır hareket denklemleri bilgisayarda çözülür. Bu işlem, çeşitli sayısal integrasyon algoritmaları kullanılarak gerçekleştirilir. Son adımda, dengelenmiş sistem üzerinde bir dizi ölçüm yapılır ve veriler elde edilir (Haile v.d.,1992). Birim hücre, simülasyon kutusu için kullanılan terimdir. Bu kutu gaz, sıvı veya katı haldeki gerçek sistemi taklit edebilir. Birim hücredeki tanecik sayısı (N), yoğunluk (d), simülasyon zamanı (t), adım zamanı (Δt) ve sıcaklık (T) gibi farklı koşullar altında hareketin nümerik entegrasyonunu çözmek için çeşitli teknikler ve algoritmalar kullanılmaktadır (Allen v.d.,1987).

Klasik moleküler dinamik, en yaygın kullanılan MD yöntemidir. Bu yöntemde sistemdeki atomların kütleleri, konumları ve hızları üzerindeki kuvvetlerin hesaplanması ile kuvvet alanları kullanılarak atomlar arasındaki etkileşimler modellemeye dayanır.

Kuantum moleküler dinamik, elektronik yapı ve bağlanma enerjileri gibi kuantum mekanik prensiplerine dayanır. Genellikle küçük sistemler ve özel koşullar altında kullanılır.

İzotermal-izobarik moleküler dinamik, sistemdeki atomlar veya moleküllerin sayısı, basıncı ve sıcaklığı sabit tutularak yapılan simülasyonlardır. Bu yöntem, sistemlerin termodinamik denge koşullarını modellemek için kullanılır.

Hacim genişletme moleküler dinamik (NVT), sistemlerin sıcaklık etkilerini ve termodinamik özelliklerini incelemek için kullanılır.

Ab initio moleküler dinamik, elektronik yapı ve kimyasal bağlanma özellikleri gibi kuantum mekanik hesaplamalar ile atomik düzeyde yapılan simülasyondur.

Metadinamik, potansiyel enerji yüzeyini keşfetmek ve enerji bariyerlerini aşmak için kullanılan gelişmiş bir MD yöntemidir.

MD simülasyonları, atomik veya moleküler düzeyde parçacıkların hareketlerini ve etkileşimlerini modelleyerek, sistemlerin yapısal ve dinamik özelliklerini atomik düzeyde inceleme olanağı sağlar. Bu sayede, sistemlerin iç yapısı, atomik detaylarla açıklanabilir ve moleküler etkileşimlerin anlaşılması mümkün olur. Böylece, moleküler konformasyon değişiklikleri, protein-ligand etkileşimleri, enzimatik reaksiyonlar gibi dinamik süreçler incelebilmektedir. MD simülasyonları, biyokimya, ilaç tasarımı, malzeme bilimi, kimya ve fizik gibi birçok alanda geniş bir kullanım alanına sahiptir. MD simülasyon sonuçları, deneysel gözlemlerle karşılaştırılabilir ve deneysel verileri destekleyebilir. Bu sayede, yeni biyolojik mekanizmaların keşfi, yeni ilaç adaylarının tespiti, malzeme özelliklerin geliştirilmesi gibi birçok yeni keşif yapılabilir. CHARMM, GROMACS, NAMD gibi yüksek kaliteli yazılım paketleri ve ek olarak, birçok biyomoleküler modelleme paketi (örneğin, SYBYL) MD yapabilme yetisine sahiptir (Kass vd., 2011).

1.3.2. Ligand temelli ilaç tasarımı (LBDD)

Hedef proteinin üç boyutlu yapısının eksik olduğu durumlarda, ilgili bir hedefe (reseptör veya enzim) karşı aktif olan bir dizi liganddan alınan bilgiler, gözlemlenen biyolojik aktiviteden sorumlu önemli yapısal fizikokimyasal özellikleri (moleküler tanımlayıcılar) tanımlamak için kullanılır. LBDD’de, yapısal olarak benzer bileşiklerin

hedefle benzer biyolojik tepki ve etkileşim sergilediği varsayımına dayanır (Prathipati vd.,2007).

1.3.2.1. QSAR

Yapı-aktivite ilişkisi veya SAR, aktif ligand bileşiğinde bulunun farmakofor veya fonksiyonel gruplar ile bunların istenen farmakolojik aktivitesi arasındaki kalitatif ilişkiyi araştırmak için bir yöntemdir. Kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR), kimyasal yapılar veya farmakofor ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkiyi ölçmek için bir yaklaşım olarak tanımlanabilir (Beaumont vd.,2003). QSAR yaklaşımı, ilgili kimyasal bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin verileri fizik, matematik, biyoloji gibi disiplinler arası alanlardan yararlanılarak nicel olarak çözümlemeyi amaçlar. Örneğin, biyolojik sistemlerde bulunan bir kimyasal molekülün lipofilik etkinlikleri matematiksel olarak hesaplanabilir.

$$P = \frac{C(lipid)}{C(su)} \quad (1.7)$$

P: Partisyon katsayısı

$C_{(lipid)}$: Lipid fazdaki ayrılma katsayısı

$C_{(su)}$: Sulu fazdaki ayrılma katsayısı

$$\log P = \frac{\log C(lipid)}{\log C(su)} \quad (1.8)$$

$$\log P = \log C(lipid) - \log C(su)$$

$\log P$: Lipid faz ile sulu fazdaki ayrılma katsayısı

QSAR'da moleküler tanımlayıcılar çeşitli kategoriye ayrılır. Bunlar;

1D: Hesaplama dikkate alınması gereken moleküler formüller

2D: Bileşiklerin ve atomların bağlantı detaylarını kullanma

İ3D: Genellikle moleküllerin üç boyutlu koordinat bilgilerini temsil eden dahili tanımlayıcılardır.

X3D: Referans bileşiğin tam bir çerçevesi ile birlikte her molekülün 3B bilgilerini kullanan harici üç boyutlu tanımlayıcılardır.

Günümüzde QSAR çalışmaları ile yapısı bilinen moleküllerin üç boyutlu ortamda hesaplamaları, farmakolojik ve toksikolojik molekül aktivitelerinin modellenmesi ve analizi, sentezlenmemiş moleküllerin aktiviteleri, davranışları ve deneysel kimyasal özellikleri değerlendirilebilir.

1.3.3. ADME çalışmaları

ADME, farmakolojide ve ilaç tasarımında kullanılan, ilaçların vücutta karşılaştığı biyolojik işlemlerin bir kısaltmasıdır. Bir bileşiğin vücutta Absorption (Emilim), Distribution (Dağılım), Metabolism (Metabolizma) ve Excretion (Atılım) gibi temel farmakokinetik özelliklerini ifade eder. Absorpsiyon, bir ilacın vücut tarafından emilerek dolaşıma geçme sürecidir. İlaç, genellikle ağızdan alındıktan sonra gastrointestinal sistemden (bağırsaktan) emilir. Absorpsiyon, ilacın kimyasal yapısı, formülasyonu ve gastrointestinal sistemdeki biyolojik faktörlere bağlıdır. P-Glikoprotein bazı antikanser ilaçların oral biyoyararlanım etkisini azalttığı bilinmektedir (Sparreboom vd., 1997). Dağılım, ilaçların vücutta dolaşım yoluyla taşındığı süreçtir. İlaçlar, emildikten sonra vücuttaki diğer dokulara ve hedef organlara taşınır. Bu aşamada, ilacın dağılım özellikleri, kan-beyin bariyeri gibi faktörlere bağlıdır (Wilson, 1984). Metabolizma, ilaçların vücutta metabolize edilmesi ve genellikle karaciğerde biyolojik olarak aktif bileşenlerine dönüştürüldüğü bir süreçtir. İlaç metabolizması, birçok enzim ve reseptör aracılığı ile gerçekleşmektedir (Guengerich, 2008). Atılım, ilaçların vücuttan atılma sürecidir. Genellikle, metabolize olmuş veya metabolize edilmemiş ilaçlar ve metabolitleri idrar yoluyla atılır. Diğer atılım yolları arasında safra, ter ve solunum yoluyla atılım da bulunur. Atılım süreci, ilacın vücuttan uzaklaştırılmasını ve terapötik etkisinin sonlandırılmasını sağlar (Figge vd., 2004).

Bu ADME süreçleri, bir ilacın etkili dozunu belirlemek, istenmeyen yan etkileri azaltmak ve bir ilacın güvenliği ve etkinliği hakkında bilgi sağlamak için farmakolojik ve toksikolojik çalışmalarda dikkate alınır. ADME özellikleri, ilaç tasarımı ve geliştirme sürecinde kritik öneme sahiptir ve bir ilacın klinik kullanımını etkileyebilir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Literatür Özetleri

Doğan vd. (2018) yaptıkları çalışmada, Schiff bazının heterodinükleer Cu(II)-Mn(II) kompleksinin antikanser aktivitesini, poli(etilen oksit) ve poli(propilen oksit) blok kopolimer (pluronic) P85 ile kombinasyonunu kullanarak RCC'ye karşı test etmişlerdir. Hücre canlılığında, apoptoz ve gen ekspresyonu analizleri *in vitro* olarak Renca hücreleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Genel olarak, Schiff bazı-P85 *in vitro* ve *in vivo* olarak RCC'ye karşı umut verici antikanser aktivite göstermiştir.

Bir diğer çalışmada ise, trietilentetramin ve 1-(bifenil)-2-hidroksimino-2-(morfolino)-1-etanonun kondenzasyonundan elde edilen yeni bir hekzadentat Schiff bazı ligandının mangan(II) ve mangan(III) komplekslerinin sentezleri yapılmıştır. Sentezlenen moleküllerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları GIAO yöntemi kullanılarak hesaplanmış ve HOMO-LUMO enerjileri gibi elektronik özellikler zamana bağlı DFT yaklaşımı ile belirlenmiştir. Ayrıca, 1-metilimidazol varlığında hidrojen peroksitin disproporsiyonu reaksiyonu için komplekslerin katalitik aktivitesi de araştırılmıştır. Tüm kompleksler H_2O_2 'nin disproporsiyonu için önemli ölçüde katalitik aktivite göstermiştir (Karakoç vd., 2019).

Mudavath vd. (2020) çalışmalarında, 2-((6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-ilimino)metil)-6-etoksifenol Schiff bazı ligandını Co, Cu ve Ni metalleri ile etkileştirerek kompleksler sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu komplekslerin kararlı serbest radikal DPPH ile etkileşimleriyle belirlenen serbest radikal süpürme aktivitesi çalışmalarının umut verici antioksidan özellik gösterdiği gözlenmiştir. HeLa ve MCF-7 hücre hatları ile yapılan sitotoksikite çalışmalarında ise, komplekslerin hücre çoğalmasını etkili bir şekilde inhibe edebildiğini göstermişlerdir.

Suyambulingam vd. (2020), salisilaldehit/bromosalisilaldehit ile aminobenzotiyazol türevlerinden türetilen iki Schiff bazını basit kondenzasyon yöntemi kullanılarak sentezlemişlerdir. Sentezlenen Schiff bazları, Gaussian 09 programı (UB3LYP yöntemi, [6-31G(d,p)] temel seti) kullanılarak optimize edilmiştir. Schiff bazlarının antimikrobiyal aktivitelerinin iyi düzeyde olduğu bulunmuştur. Ayrıca, Schiff

bazılarının sitotoksik potansiyeli MCF-7 hücrelerine karşı IC₅₀ değerleri açısından değerlendirilmiş ve sonuçlar orta düzeyde aktivite gösterdiklerini ortaya koymuştur.

Mohamed vd. (2021) ise, p-aminofenol ile hazırlanan üç Schiff bazını yüksek verimlerde başarılı bir şekilde sentezlemiştir. Sentezlenen Schiff bazlarının moleküler geometrisi, Mulliken atomik yükleri ve titreşimsel analizleri, B3LYP/6-31G++(d,p) yöntemi kullanılarak yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) ile teorik olarak araştırılmıştır. Ayrıca, bu bileşiklerin antibakteriyel aktivite açısından da tüm bakterilere karşı aktif bileşikler oldukları bulunmuştur.

Mishra vd. (2021) çalışmalarında, yeni bir dizi Schiff bazlarını tasarlamışlar, sentezlenmişler ve *in vitro* antimikrobiyal aktivite açısından da test etmişlerdir. QSAR çalışmalarının moleküler modellemesi, tüm ligandların peptid deformilaz enziminin aktif bölgesi içinde iyi etkileşime girdiğini ve kararlı kompleksler oluşturduğunu göstermiştir. Paket programdaki ADMET protokolü kullanılarak bileşiklerin iyi bağırsak emilimi, oral biyoyararlanımı ve hücre geçirgenliğine sahip olduğu tahmin edilmiştir. Bu çalışmada, kombinasyon yaklaşımı ile daha iyi antibakteriyel ajanların ve güvenli tarımsal fungusitlerin geliştirilmesi için bir temel oluşturabileceği anlaşılmıştır.

Kausar vd. (2021), metilantralat bileşiğini 2-tiyofenkarbonil klorür ile reaksiyona sokarak metil 2-(tiyofen-2-karboksamido) benzoatı elde etmişlerdir. Elde edilen bu bileşik ile hidrazin hidrat muamele edilerek N -(2-(hidrazinkarbonil)fenil)tiyofen-2-karboksamidi sentezlemişler. Sonrasında ise bu bileşik ile çeşitli aldehitlerin reaksiyonlarından Schiff bazlarını elde etmişler. Sentezlenen bileşiklerin biyolojik değerlendirme sonuçlarında, çoğunun bütirilkolinesteraz (BChE) ve asetilkolinesteraz (AChE) enzimlerine karşı değişen % inhibisyon değerleri ile etkili ikili inhibitörler olduğunu göstermişlerdir. Yapı-aktivite ilişkisine bakıldığında ise, benzen halkasının para sübstitüsyonuna bağlı daha elektronegatif grupların enzimlere karşı aktivitelerini arttırdığını göstermişlerdir.

Khatkar vd. (2021), 2-benzoil-1H-inden-1,3(2H)-dion Schiff bazlarının bir dizi yeni diorganokalay(IV) komplekslerini sentezlemişlerdir. Spektral verilerin sonuçlarına göre, oluşan komplekslerin merkezi kalay atomuna, azometin N, karbonil O ve

karboksilat O yoluyla koordine olan tridentat ligandlarla pentakoordineli olduğunu ortaya koymuşlardır. Sentezlenen komplekslerin Gram-pozitif suşlara karşı Gram-negatif suşlara kıyasla daha aktif olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca, QSAR çalışmaları ve DNA bağlanma çalışmaları gerçekleştirilerek biyoaktivitenin kompleksleşme ile arttığı sonucu da desteklenmiştir.

Başka bir çalışmada ise, reaktif grup ekleme prensibine dayalı olarak 21 yeni tiyadiazol Schiff bazı türevi sentezlenmiştir. Bileşiklerin inhibisyon aktivitesi, miselyal büyüme oranı yöntemi kullanılarak *in vitro* olarak test edilmiştir. Sonuçlar, bileşiklerin çoğunun 50 µg/mL dozunda iyi biyolojik aktivite sergilediğini göstermiştir. Hedef bileşiklerin *Aspergillus niger*'e karşı inhibitör aktivitesi 3D-QSAR çalışması CoMFA ve CoMSIA kullanılarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre bileşiklerin inhibisyon aktivitesinin geliştirilebileceği gözlenmiştir (Lou vd., 2022).

Seliem vd. (2022) çalışmalarında, moleküler hibridizasyon yaklaşımı kullanılarak üç set izatin bazlı Schiff bazları sentezlenmiştir. Sentezlenen Schiff bazlarından bazıları, MCF7 (meme), HCT116 (kolon) ve PaCa2 (pankreas) kanser hücre hatlarına karşı, referans ilaçlar 5-florourasil (5-FU) ve Sunitinib ile karşılaştırıldığında önemli ila orta derecede antiproliferatif özellikler göstermiştir. 2D-QSAR çalışmalarının biyolojik verileri desteklediği de gözlenmiştir.

2022 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, 5-aminopirazol, pirazolopiridin, pirazolopirimidin ve pirazolotriazinin Schiff bazı türevleri sentezlenmiştir. Bu çalışmada, ABTS ve DPPH yöntemlerini kullanarak çeşitli türevlerin antioksidan aktivitesini ve SRB testi ile hepatoselüler karsinom Hep-G2 hücrelerinde sitotoksitesi değerlendirmişlerdir. Tamamlayıcı hesaplama çalışmaları bu moleküllerin QSAR ve biyoaktivitesi hesaplanmıştır. Ayrıca, moleküler kenetlenme ile karaciğer reseptörleri (3MBG, 4XCU ve 4G9C) ile umut verici etkileşimler öngörülmüştür (Fekri vd. 2022).

Jamila vd. (2022) yaptıkları çalışmalarında, flavon hidrazid Schiff bazı türevlerinin çeşitli işlevselliklere sahip sentezini rapor etmişlerdir. Bu bileşikler α -glukozidaz enzim inhibisyon aktivitesine karşı önemli bir potansiyel göstermiş ve standart Acarbose'dan ($IC_{50} = 39,45 \pm 0,11$ mM) daha iyi olduğu bulunmuştur. -OH

sübstitüsyonuna sahip analogların diğerlerine kıyasla daha yüksek aktiviteye sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca, moleküler kenetlenme analizi, bu moleküllerin protein molekülü ile etkileşime girme potansiyelinin ve enzime bağlanma kabiliyetinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Sentezlenen Schiff bazlarının *in siliko* farmakokinetik ve fizikokimyasal çalışmaları da yapılmıştır. Biyoyararlanım radar analizi, tüm bu bileşikler için mükemmel biyoyararlanıma sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Şahin ve Dege (2022) çalışmalarında, SARS-CoV-2'nin ana proteazı (Mpro) üzerinde bir *in siliko* moleküler yerleştirme hedeflemişlerdir. Bu amaçla, bir Schiff bazı bileşiği sentezlemişlerdir. Bu molekülün yüzey analizi ve elektronik özelliklerini DFT yöntemi kullanılarak incelemişlerdir. Bileşiğinin ilaca benzerlik parametreleri Lipinski, Veber, Ghose, Egan ve Muegge kurallarına göre incelenmiş ve bu kurallarla uyumlu olduğu bulunmuştur. *In siliko* toksisite analizleri yeni bileşiğin potansiyel olarak mutajenik ve karsinojenik bir kimyasal olduğunu ortaya koymuştur. Ek olarak, bu bileşik iyi bağırsak emilimi ve kan-beyin bariyeri penetrasyonu göstermiştir. Ayrıca bileşiğin ilaç benzerlik özellikleri araştırılmış ve bir proteaz inhibitörü olduğu öngörülmüştür. Bu bağlamda, SARS-CoV-2 ana proteazı moleküler kenetlenme çalışmalarında biyolojik hedef olarak seçilmiştir. Docking sonuçları bilinen doğal ligand N₃ inhibitörü ile karşılaştırılmış ve Schiff bazı bileşiği ile ana proteazın bağlanma cebi arasındaki bağlanma enerjisinin değeri, referans ligand N₃'ünkinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Xu vd. (2023) lakkaz inhibitörü 4-klorosinnamaldehit tiyosemikarbazid (PMDD-5Y) öncü bileşiğini baz alarak ve 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin eklenerek 29 yeni Schiff bazı bileşiği tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Sentezlenen tüm bileşiklerin *in vitro* olarak çeşitli fitopatojenik mantarlara karşı iyi antifungal aktivitelere sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, bileşiklerin yapı-aktivite ilişkisi üç boyutlu kantitatif yapı-aktivite ilişkilerini de incelemişlerdir.

Singh vd. (2023) çalışmalarında, Sn(IV), Sn(II) ve Si(IV) metal ve metaloid kompleksleri, amino asitlerin (Tryptofan, Histidin, Alanin, Serin, Aspartik asit) ve 4-metoksi-benzaldehitin kondenzasyonundan elde edilen bidentat Schiff bazlarını sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel etkinliği dört farklı gram (+) ve gram (-) bakteri kullanılarak *in vitro* olarak test edilmiştir. Elde edilen sonuçlara

göre, bu bileşiklerin yeni antibakteriyel ajan arayışında öncü bileşikler olarak hizmet edebileceğini göstermiştir.

Çetin ve Dede (2023) yaptıkları çalışmada, yeni bir Schiff bazı (H_2L) ve genel formülü $[ML] \cdot (H_2O)$ [M : Cu(II) ve Mn(II)] olan metal komplekslerini sentezlemişlerdir. H_2L ve metal komplekslerinin optimize edilmiş moleküler geometrilerini hesaplamak için sırasıyla DFT/B3LYP yönteminin 6-311G(d,p) ve LANL2DZ temel setlerini kullanmışlardır. Ayrıca, sentezlenen bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) diyagramları, sınır moleküler orbitalleri (HOMO-LUMO), 1H - ve ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri, titreşim frekansları ve elektronik geçişlerin dalga boyları ile deneysel olarak elde edilen sonuçların ile uyum içinde olduğu belirlenmiştir.

Kanagavallia vd. (2023) yaptıkları çalışmada, (Z)-N-(tiyazol-2-il)-4-((tiyofen-2-iletillen)amino)benzensülfonamid Schiff bazını sentezlemişlerdir. Geometri, yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) yöntemi ile optimize edilmiştir. Schiff bazının etkileşim ve ana bağlanma alanlarını topolojik analiz ile doğrulamışlardır. Simüle edilen UV-vis spektrumu, IEFPCM solvasyon modeli kullanılarak TD-DFT yöntemi ile hesaplamışlardır. HOMO-LUMO, moleküler elektrostatik potansiyel ve doğrusal olmayan optik özellikler gaz fazında ve DFT yönteminde hesaplanmıştır. Farmakolojik özellikleri SwissADME çevrimiçi aracı ile çalışılmıştır ve bu sonuçlara göre, bileşiğin iyi ilaç olma özelliklerini taşıdığı gözlenmiştir.

Ahamed vd. (2024) yaptıkları çalışmada, 2-amino-5-bromo piridin ve etil asetoasetatin reaksiyona sokulmasıyla bir Schiff bazının sentezini rapor etmişlerdir. Elektronik özelliklerini, yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) hesaplama yöntemi ile araştırmışlar. Geçiş tahmin skoru, Lipinski kuralını ve HOMO-LUMO ile uyumlu antiviral etkinliği desteklediği görülmüştür. Son olarak, stabiliteyi belirlemek için moleküler dinamik çalışma da yapılmış ve L07 moleküllerinin SARS-CoV-2 viral patojeninin farklı varyantlarına karşı oral bir ilaç olmak için daha iyi stabiliteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

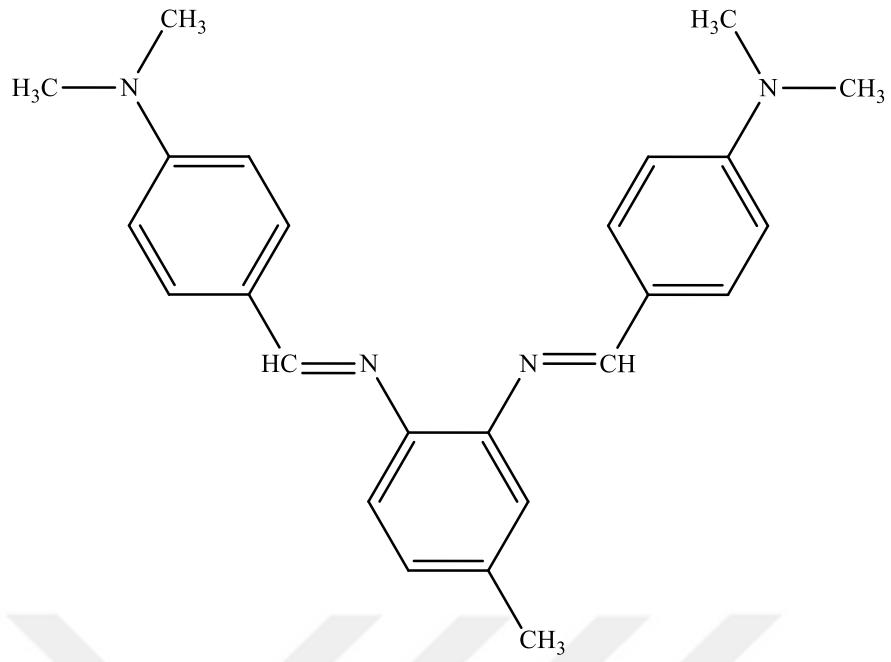
2.2. Çalışmanın Amacı

Antibiyotik özelliği gösteren yeni moleküllerin sentezi, tıp ve sağlık alanlarında önemli bir bilimsel ve klinik ihtiyacı karşılamaktadır. Ayrıca mevcut antibiyotiklerin etkinliklerinin artırılması veya yan etkilerinin azaltılması gibi hedeflerle de yeni moleküllerin sentezi önemlidir. Bu yeni moleküller, multidireksiyonel ve geniş spektrumlu etki mekanizmalarına sahip olabilir, bu da farklı türlerdeki patojenlere karşı etkili bir tedavi seçeneği sunabilir.

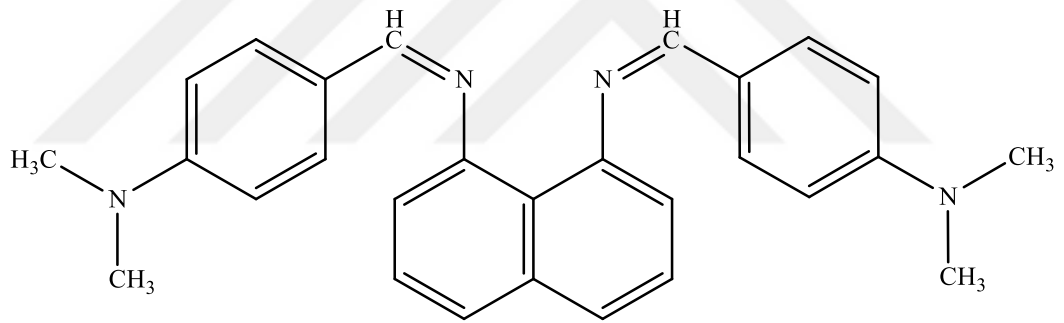
Schiff bazları, genellikle canlı sistemlerde biyolojik aktivite gösterme potansiyeline sahiptirler. Bu bileşiklerin yapıları, farklı kimyasal grupların eklenmesiyle çeşitlendirilebilir. Bu durum, çeşitli biyolojik hedeflere yönelik uygunluk sağlayabilir ve ilaç keşfi sürecinde esneklik sağlar. Bu nedenle, farmasötik ve tıbbi kimya alanlarında ilaç etken maddesi olarak potansiyel bir kullanım alanına sahiptirler (Helmut, 1976; Metzler vd., 1980).

Bu tez çalışmasının amacı özellikle organik, anorganik, analitik ve biyokimyada büyük öneme sahip olan ve yapısında imin grubu bulunan potansiyel olarak biyoaktif yeni iki tane Schiff bazı ligandı sentezlemektir (DBT ve DBN). Bu amaçla bu iki yeni imin bileşiği sentezlenmiş yapıları aydınlatılmış, teorik hesaplamaları yapılmış, *in vitro* antimikrobiyal özelliği incelenmiş, *in silico* ADME, toksisite, moleküler kenetlenme (docking) ve moleküler dinamik simülasyon çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. Ligand-protein etkileşimi çalışmaları, ligandın optimize edilmiş geometrisi ve seçilen proteinlerin Protein Data Bank'dan elde edilen kristal yapıları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Moleküllerin *in vitro* antimikrobiyal çalışmalarının yanı sıra en iyi bağlanma enerjisine sahip ligand-protein kompleksi için MD simülasyon çalışmaları da yapılmıştır.

Elde edilen Schiff bazlarının isimleri, açık ve kapalı formülleri Şekil 2.1 ve Şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.1. N¹,N²-bis(4-(dimetilamino)benziliden)-4-metilbenzen-1,2-diamin bileşiği (DBT)



Şekil 2.2. N¹,N⁸-bis(4-(dimetilamino)benzilidene)naftalen-1,8-diamin bileşiği (DBN)

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Maddeler

Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir. Deneysel çalışmalarda; 4-dimetilamino benzaldehit, 3,4-diaminotoluen, 1,8-diaminonaftalin, etil alkol ve n-hekzan kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Aletler

^1H -, ^{13}C -NMR Spektrometresi: Bruker AVANCE III (400 MHz)
(Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi-GİRESUN)

Kütle Spektrometresi: Waters RADIAN ASAP Direct Mass Detector
(Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Kimya Bölümü-İSPARTA)

FT-IR Spektrofotometresi: Shimadzu IRPrestige-21 FT-IR
(Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Kimya Bölümü-İSPARTA)

UV-vis Spektrofotometresi: PG T80+
(Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Kimya Bölümü-İSPARTA)

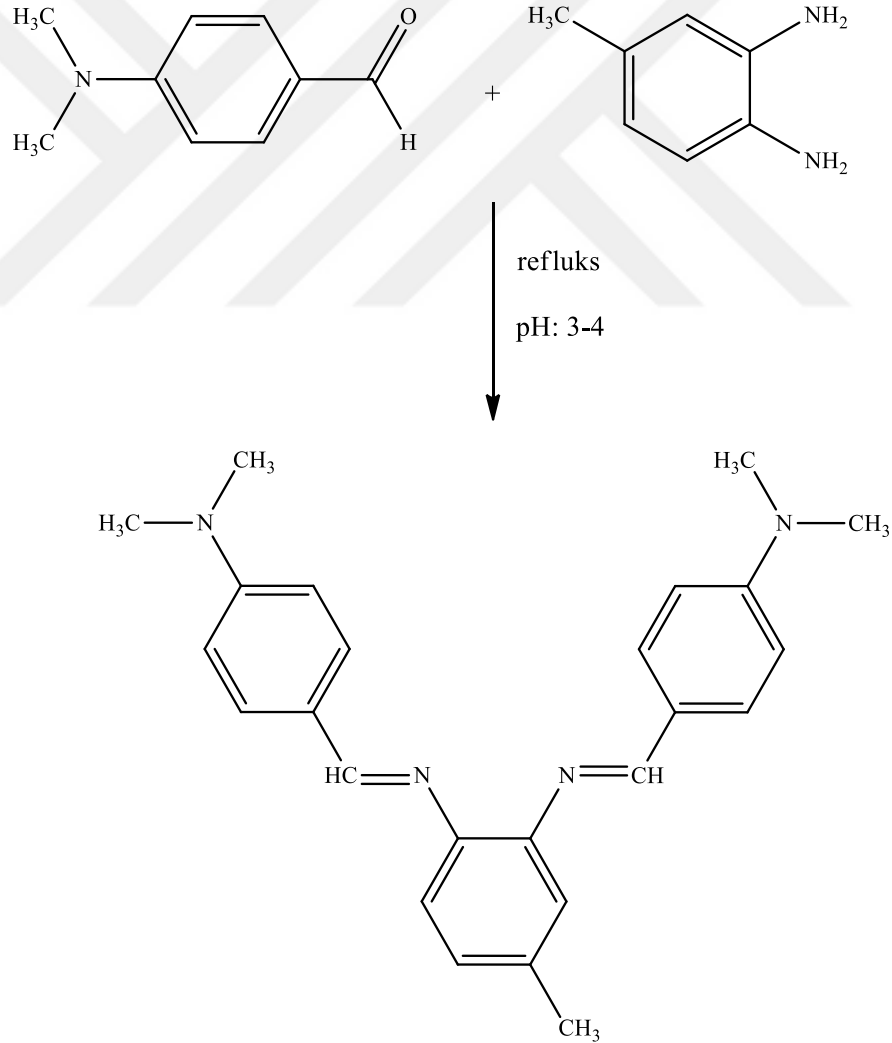
Erime Noktası Tayini: IA 9100 Electrothermal Digital Melting Point Apparatus
(Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Kimya Bölümü-İSPARTA)

3.3. Deneysel Bölüm

3.3.1. Schiff bazlarının sentezi

3.3.1.1. N¹,N²-bis(4-(dimetilamino)benziliden)-4-metilbenzen-1,2-diamin bileşiğinin sentezi

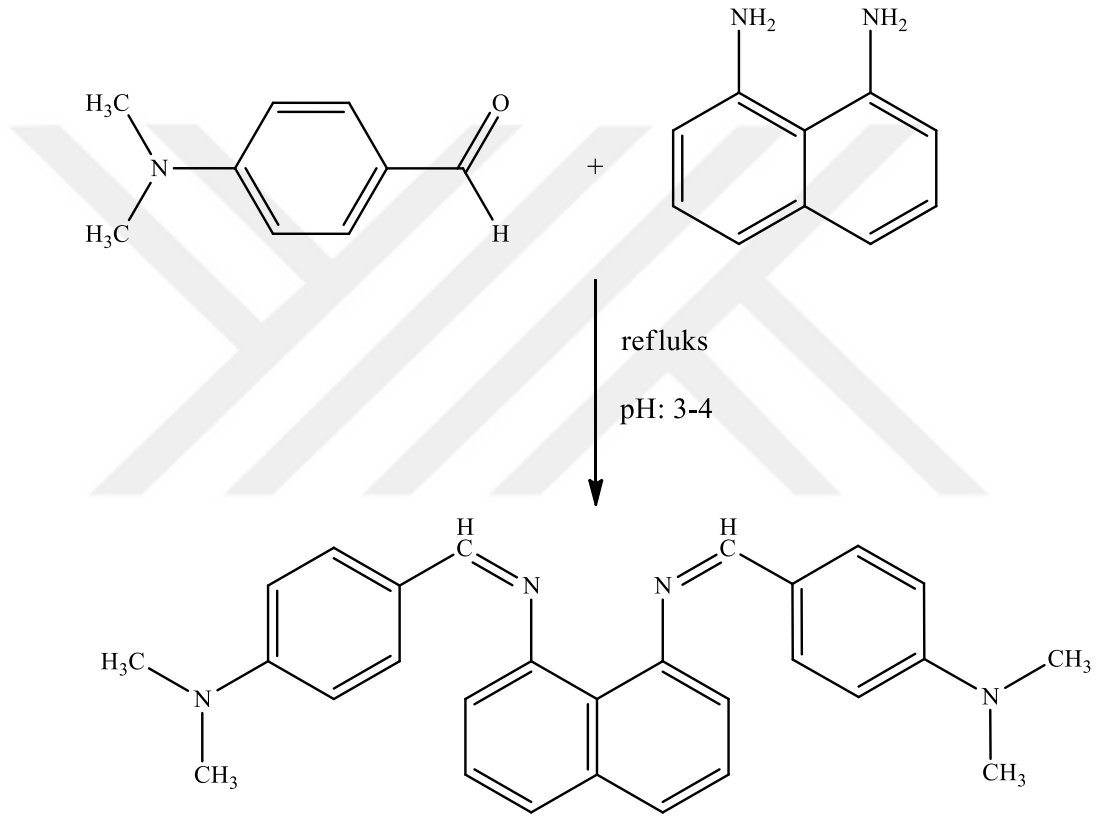
Bu reaksiyon literatüre benzer bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Chandra vd., 2010). 100 mL'lik bir balon içerisinde 2 mmol (0,298 g) 4-dimetilamino benzaldehit'in 20 mL etanol'deki çözeltisine 1 mmol (0,126 g) 3,4-diaminotoluen'in 20 mL etanol'deki çözeltisi damla damla ilave edilmiştir (Şekil 3.1). Karışım 8 saat geri soğutucu altında kaynatılmış ve ardından soğumaya bırakılmıştır. Çöken ham ürün süzülüp kurutulmuş ve etanol-su (1/1) karışımından kristallendirilmiştir (E.N: 157 °C, Verim: %74).



Şekil 3.1. N¹,N²-bis(4-(dimetilamino)benziliden)-4-metilbenzen-1,2-diamin bileşiğinin sentez reaksiyonu

3.3.1.2. N¹,N⁸-bis(4-(dimetilamino)benzilidene) naftalen-1,8-diamin bileşiğinin sentezi

Bu reaksiyon da yine literatüre benzer olarak gerçekleştirilmiştir (Chandra vd., 2010). 100 mL' lik bir balon içerisine 2 mmol (0,298 g) 4-dimetilamino benzaldehit'in 20 mL etanol'deki çözeltisine 1 mmol (0,163 g) 1,8-diaminonaftalin'in 20 mL etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilmiştir (Şekil 3.2). Karışım 8 saat geri soğutucu altında kaynatılmış ve ardından soğumaya bırakılmıştır. Çöken ham ürün süzülüp kurutulmuş ve etanol-su (1/1) karışımından kristallendirilmiştir (E.N: 150 °C, Verim: %85).



Şekil 3.2. N¹,N⁸-bis(4-(dimetilamino)benzilidene)naftalen-1,8-diamin bileşiğinin sentez reaksiyonu

3.4. Kuantum Kimyasal Hesaplamalar

DBT ve DBN'nin tüm kuantum kimyasal hesaplamaları Gaussian 09 program paketi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Frisch vd. 2016). Bileşiklere ait tüm görüntüler ise GaussView 5.0.9 programı kullanılarak elde edilmiştir (Dennington vd. 2009). Sentezlenen bileşiklerin temel durum moleküler yapıları DFT yöntemi B3LYP fonksiyoneli ve 6-311G(d,p) temel seti kullanılarak optimize edilmiştir (Becke 1988;

Lee vd. 1998). Moleküllerin titreşim dalga sayıları da DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır. Sistematik hataları önlemek amacıyla 1700 cm^{-1} 'den büyük frekanslar 0,9682 ile 1700 cm^{-1} 'den küçük frekanslar ise 1,0119 ile çarpılarak ölçeklendirilmiştir (Merrick vd. 2007). Bileşiklerin UV-vis spektrumları Zamana Bağlı Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (TD-DFT) kullanılarak CAM-B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır (Bauernschmitt vd. 1996; Casida vd. 1998). Bileşiklerin ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri bahsedilen seviyede GIAO metodu kullanılarak hesaplanmıştır (Ditchfeld 1972; Wolinski vd. 1990). Elektronik geçişlere moleküler orbitallerinin katkı yüzdesi GaussSum programı kullanılarak hesaplanmıştır (O'Boyle vd. 2008). Bileşiklerin molekül içi etkileşimleri kovalent olmayan etkileşimler (NCI) teorisi kullanılarak indirgenmiş yoğunluk gradyan (RDG) çalışmalarıyla incelenmiştir (Lu vd. 2012). NCI-RDG çalışmaları Multiwfn 3.8 yazılımı ile gerçekleştirilmiş ve sonuçlar VMD 1.9.4A53 programı ile görselleştirilmiştir (Lu ve Chen, 2012; Humphrey vd. 1996).

3.5. *in vitro* Antimikrobiyal Çalışmalar

Sentezlenen DBT ve DBN bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri, agar kuyucuk testi yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Gram (+) türü bakteri için *Staphylococcus aureus* (MTCCB 737) ve Gram (-) türü bakteri için ise *Escherichia coli* (ATCC 25922) patojenik bakteriyel suşları kullanılmıştır. Antimikrobiyal testlerde pozitif kontrol olarak Gentamisin ile çalışılmıştır. Kuyucuklara çözelti 2048 mg/ml'lik derişimde bileşik yüklenmiş ve diskler kültür plakalarına yerleştirilmiştir. Herhangi bir numune içermeyen çözücü emdirilmiş bir kontrol diski de deneylerde kullanılmıştır. Plakalar 37 °C'de 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Süre sonunda ortalama inhibüsyon alan çapları cm cinsinden ölçülmüştür (Mansour vd. 2015).

3.6. ADMET ve İlaç Benzerlik Çalışmaları

Sentezlenen DBT ve DBN moleküllerinin Absorpsiyon, Dağılma, Metabolizma ve Atılım (ADME) parametreleri ve ilaç benzerlik özellikleri SwissADME çevrimiçi uygulaması kullanılarak tahmin edilmiştir (Daina vd. 2017). Moleküllerin toksikolojik son noktalarını tahmin edebilmek amacıyla *in vitro* ve *in vivo* gerçek veriler

kullanılarak hazırlanmış ProTOX-II çevrimiçi uygulaması kullanılmıştır (Lipinski, 2004; Banerjee vd. 2018).

3.7. Moleküler Kenetlenme Çalışmaları

DBT ve DBN moleküllerinin potansiyel antimikrobiyal özellikleri iki farklı protein kullanılarak moleküler kenetlenme çalışmalarıyla incelenmiştir. Tüm moleküler kenetlenme çalışmaları AutoDockVina 1.1.2 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Grosdidier vd. 2011). Çalışmada gram (+) bakterileri temsilen Lipoteikoik asit sentaz (PDB ID: 2W5T), gram (-) bakterileri temsilen ise β -ketoasil-ACP sentaz III (PDB ID: 1HNJ) proteinleri seçilmiştir. Her iki proteinin de yüksek çözünürlüklü kristal yapıları protein veri bankasından elde edilmiştir (<https://www.rcsb.org>). Proteinlerin kristal yapılarındaki su molekülleri ve standart olmayan kalıntılar uzaklaştırılmıştır. Proteinlerin yapılarındaki eksik aminoasitler bir sekansın bilinen yapılarla modellenmesine olanak tanıyan MODELLER programı kullanılarak eklenmiştir (Sali ve Blundell, 1993). Daha sonra protein yapılarına polar hidrojenler ve Kolman yükleri ilave edilmiştir. Proteinlerin aktif bağlanma bölgelerinin xyz koordinatlarına DeepSite modülü kullanılarak ulaşılmıştır (Jimenez vd. 2017). 2W5T ve 1HNJ kodlu proteinlerin bağlanma bölgelerine ait koordinatlar sırasıyla $x = -5,0$ $y = 57,7$ $z = 23,4$ ve $x = 28,8$ $y = 15,0$ $z = 31,1$ olarak kullanılmıştır. Proteinlerin bağlanma bölgeleri üzerinde $45 \times 45 \times 45 \text{ \AA}^3$ lük ızgara kutusu oluşturulmuştur. Moleküler kenetlenme çalışmalarında DBT ve DBN moleküllerinin DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrileri kullanılmıştır. Moleküler kenetlenme çalışmalarındaki tüm görüntüler UCSF Chimera 1.17.1 ve Discovery Studio Visualizer v21.1.0 programları kullanılarak elde edilmiştir (Pettersen 2004; BIOVIA (2021)).

3.8. Moleküler Dinamik Simülasyon Çalışmaları

En iyi bağlanma enerjisine sahip DBT-2W5T kompleksinin fizyolojik koşullardaki moleküler dinamik (MD) simülasyonu YASARA programı kullanılarak 100 ns süreyle gerçekleştirilmiştir (Krieger vd. (2014)). Öncelikle kompleksteki hidrojen bağı ağı optimize edilmiştir ve protein kalıntılarının protonasyonları $\text{pH}=7.4$ için gerçekleştirilmiştir (Krieger vd. (2012); Krieger vd. (2006)). Sistemi nötralize etmek amacıyla %0,9'luk fizyolojik konsantrasyonda yeterli miktarda Na^+ ve Cl^- iyonları eklenmiştir. MD simülasyonunda protein için AMBER14 kuvvet alanı, ligand için

GAFF2 ve AM1BCC kuvvet alanları ve su için ise TIP3P modeli kullanılmıştır (Maier vd. 2015; Wang vd. 2004). Van der Waals kuvvetleri için kesme değeri 8 Å olarak uygulanmış, elektrostatik kuvvetler için ise kesme uygulanmamıştır (Jakalian vd. (2002). MD simülasyonunda 298 K sıcaklık ve 1 atm basınç (NPT topluluğu) şartları kullanılmıştır (Krieger vd. (2015). Sistemin başlangıçtaki enerji minimizasyonu en dik eğim yaklaşımıyla (5000 döngü) tamamlanmıştır. Her 100 ps'den sonra simülasyon yörüngesi (trajektörü) kaydedilmiştir. MD simülasyonun gerçekleştiği 100 ns süresince RMSD, RMSF, Rg, SASA toplam potansiyel enerji değerleri ve hidrojen bağı sayıları incelenerek değerlendirilmiştir (Hollingsworth, 2018).



4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Bu çalışmada çıkış maddesi olarak 4-dimetilamino benzaldehit kullanılarak literatürde kaydına rastlanmayan iki yeni Schiff bazı sentezlenmiştir. Gerçekleştirilen ilk reaksiyonda çıkış maddesinin 3,4-diamino toluen ile reaksiyonu sonucu N¹,N²-bis(4-(dimetilamino) benzilidene)-4-metilbenzen-1,2-diamin (DBT), ikinci reaksiyonda ise yine çıkış maddesinin 1,8-diamino naftalin ile reaksiyonu sonucu N¹,N⁸-bis(4-(dimetilamino) benziliden) naftalene-1,8-diamin (DBN) sentezlenmiştir. DBT ve DBN'nin erime noktaları sırasıyla 157 ve 150 °C olarak bulunmuştur. Sentezlenen her iki molekülün de kütle analizleri gerçekleştirilmiş ve elde edilen spektrumlar EK A' da verilmiştir. Bu spektrumlardan, DBT ve DBN'nin sırasıyla 384,23 g/mol ve 420,23 g/mol olan molekül ağırlıklarını destekler nitelikte olduğu belirlenmiştir.

4.1. Karakterizasyon Çalışmaları

4.1.1. ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları

DBT ve DBN moleküllerinin ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları DMSO çözücüsü içerisinde alınmıştır. Sentezlenen moleküllerin ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri ise DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde ve GIAO metodu kullanılarak hesaplanmıştır. Bileşiklerin deneysel ve teorik ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları EK B'de gösterilmiştir.

DBT molekülündeki imin gruplarında yer alan protonlar, yapının simetrikliğinin aromatik halkaya bağlı metil grubu tarafından az da olsa bozulmasından dolayı aynı yerde gözlenmemiş olup birbirine çok yakın bir şekilde 7,56 ve 7,51 ppm'de ortaya çıkmıştır. Yapıdaki imin grubuna ait bu protonlar teorik hesaplamalarda 8,21 ve 8,19 ppm'de gözlenmiştir. DBN molekülünde ise yapıdaki imin grubuna ait protonlar 8,07 ppm'de iki protona karşılık gelen singlet bir pik olarak ortaya çıkmış olup bu protonların 8,18 ppm'de bir kimyasal kayma değerine sahip olduğu hesaplanmıştır.

DBT molekülündeki aromatik protonlar 6,61-7,16 ppm aralığında DBN'deki aromatik protonlar ise 6,42-7,69 ppm aralığında gözlenmiştir. Gerçekleştirilen hesaplamalar DBT ve DBN molekülündeki aromatik protonların 6,53-8,32 ve 6,19-8,18 ppm aralığında olduğunu göstermiştir. DBT molekülündeki aromatik halkaya bağlı olan

metil grubuna ait protonlar 2,37 ppm'de üç protona karşılık gelen singlet bir pik olarak ortaya çıkmıştır. Gerçekleştirilen hesaplamalar metil grubuna ait bu protonları 2,44 ppm'lik bir kimyasal kayma değerine sahip olduğunu göstermiştir. Son olarak DBT molekülündeki dimetilamino birimlerinde yer alan protonlar 2,96 ve 2,82 ppm'de altışar protona karşılık gelen singlet pikler olarak gözlenirken DBN molekülünde ise bu protonlar 3,04 ve 2,90 ppm'de ortaya çıkmıştır. Metil grubuna ait bu protonlar DBT molekülünde sırasıyla 3,05 ve 3,75 ppm'de DBN molekülünde ise 3,06 ve 2,73 ppm'de hesaplanmıştır (Nworie F.S, 2016).

Sentezlenen moleküllerin deneysel ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde DBT'deki imin grubunda yer alan karbon atomları 150,87 ve 149,67 ppm'de ortaya çıkmıştır. İmin gruplarına ait bu karbon atomları 161,05 ppm'de hesaplanmıştır. DBN bileşiğinde ise imin grubuna ait karbon atomu yapının simetrikliğinden dolayı sadece 154,22 ppm'de gözlenmiştir. DBN'deki bu imin karbonları 161,51 ppm'de hesaplanmıştır. Hem DBT hem de DBN'nin deneysel ^{13}C -NMR spektrumunda ortaya çıkan bu pikler imin gruplarının oluştuğunu ve kondenzasyon reaksiyonlarının tamamlandığının önemli bir göstergesidir. DBT'nin yapısındaki aromatik halkaya bağlı metil karbonunun 21,47 ppm de ortaya çıktığı görülmüş olup bu karbon deneyselle çok yakın bir şekilde 20,87 ppm'de hesaplanmıştır. DBT molekülündeki diamino biriminde yer alan metil karbonları deneysel ve teorik spektrumlarda sırasıyla 43,94 ve 40,08 ppm'de gözlenmiştir. DBN molekülünde ise diamino biriminde bulunan metil karbon atomları deneysel spektrumda 42,78 ppm'de teorik spektrumda ise yine deneyselle çok yakın bir şekilde 40,14 ppm'de ortaya çıktığı görülmüştür. DBT ve DBN bileşiklerindeki aromatik karbonlar deneysel olarak sırasıyla 110,43-141,03 ppm ve 104,18-150,92 ppm aralığında olduğu belirlenmiştir. Gerçekleştirilen teorik hesaplamalar ise DBT'nin ve DBN'nin sırasıyla 111,82-155,08 ppm ve 112,44-158,13 ppm arasında kimyasal kayma değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. Hem DBT hem de DBN molekülü için elde edilen deneysel ve teorik tüm kimyasal kayma değerlerinin genel olarak birbirleriyle uyumlu oldukları sonucuna ulaşılmıştır. Diğer taraftan her iki molekülün de deneysel ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarından elde edilen kimyasal kayma değerlerinin literatürdeki benzer bileşiklerin değerleri ile uyumlu oldukları görülmüştür (Saadaoui vd. 2019; Karaca 2018).

4.1.2. FT-IR spektrumları

Sentezlenen her iki molekülün de FT-IR spektrumları KBr pelletleri hazırlanarak alınmıştır. Ayrıca her iki bileşiğin de titreşim frekansları DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır. Elde edilen tüm deneysel ve teorik FT-IR spektrumları EK C’de karşılaştırılmalı olarak gösterilmiştir. DBT ve DBN moleküllerine ait deneysel ve teorik IR band değerleri ise Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. DBT ve DBN moleküllerinin deneysel ve DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış karakteristik IR değerleri (cm^{-1})

Bileşik	ν (C=N)imin		ν (C-N)		ν (C=C)	
	Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik
DBT	1606ş	1621	1352ş	1364	1587ş	1598
DBN	1647o	1641	1371o	1368	1596ş	1587

o: orta ş: şiddetli

*1700 cm^{-1} ’den küçük olan bantlar 1,0119, 1700 cm^{-1} ’den büyük olan bantlar ise 0,9682 ile çarpılarak skalalanmıştır.

4-Dimetilamino benzaldehit’in iki farklı diamin ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu çıkış bileşiklerin FT-IR spektrumlarında bulunmayan iki yeni bant gözlenmiştir. DBT ve DBN’nin spektrumlarında sırasıyla 1606 cm^{-1} ve 1647 cm^{-1} ’de gözlenen ve imin grubuna ait olan yeni bantlar kondenzasyon reaksiyonunun tamamlandığının ve istenilen Schiff bazlarının oluştuğunun en önemli göstergelerinden biridir. İmin gruplarına ait bu titreşim frekansları teorik olarak deneyselle çok yakın bir şekilde DBT ve DBN için sırasıyla 1621 cm^{-1} ve 1641 cm^{-1} olarak elde edilmiştir.

DBT’deki aromatik halkalarda yer alan konjuge C=C bağına ait titreşim frekansı deneysel spektrumda 1587 cm^{-1} ’de ortaya çıkmışken, bu titreşim frekansı 1598 cm^{-1} olarak hesaplanmıştır. DBN’nin 1596 cm^{-1} ’de gözlenen ve konjuge C=C bağlarına ait olan gerilme titreşimleri 1587 cm^{-1} olarak hesaplanmıştır.

DBT ve DBN’nin yapısındaki C-N bağına ait gerilme titreşimleri sırasıyla 1352 cm^{-1} ve 1371 cm^{-1} ’de ortaya çıkarken bu titreşim frekansları teorik olarak elde edilen FT-

IR spektrumunda deneysellere yakın bir şekilde sırasıyla 1364 cm⁻¹ ve 1368 cm⁻¹'de gözlenmiştir.

DBT ve DBN'nin deneysel olarak elde edilen titreşim frekansları hem literatürdeki benzer bileşiklerin değerleriyle hem de bu çalışmada teorik olarak elde edilenlerle uyum içinde olduğu bulunmuştur (Çelikkalek, 2011).

4.1.3. UV-vis spektrumları

DBT ve DBN'nin UV-vis spektrumları 200-700 nm aralığında etanol çözücüsü içerisinde kaydedilmiştir. Bileşiklerin UV-vis spektrumlarındaki elektronik geçişleri ise TD-DFT/CAM-B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde ve aynı çözücü içerisinde hesaplanmıştır. Elde edilen deneysel ve teorik UV-vis spektrumları EK D'de verilmiştir.

DBT ve DBN'nin deneysel ve teorik UV-vis spektrumlarındaki elektronik geçişlere karşılık gelen dalga boyları, bu dalga boylarına ait enerji değerleri, osilatör güçleri ve bu geçişlere moleküler orbitallerin temel katkıları Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. DBT ve DBN moleküllerinin etanol çözücüsünde elde edilen deneysel ve TD-DFT/CAM-B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış elektronik geçişler, dalga boyları, osilatör güçleri ve molekül orbitallerinin temel katkıları

Bileşikler	Elektronik geçişler	Deneysel		Teorik [TD-DFT/CAM-B3LYP/6-311G(d,p)]			
		λ (nm)	E (eV)	λ (nm)	E (eV)	f (Osilatör gücü)	Molekül orbitallerinin temel katkıları
DBT	-	-	-	275	4,509	0,0480	H-1→L+6 (%27) H→L+5 (%23) H-1→L+5 (%11)
	$\pi \rightarrow \pi^*$	239	5,188	276	4,492	0,1630	H-2→L+6 (%41) H-1→L+5 (%15)
	-	-	-	289	4,290	0,0260	H-2→L+1 (%36) H-1→L (%31) H→L+1 (%14)
	-	-	-	298	4,161	0,1476	H-2→L (%59)
	$\pi \rightarrow \pi^*$	334	3,712	318	3,899	1,3836	H→L+1 (%46) H-1→L (%42)
	$n \rightarrow \pi^*$	389	3,187	356	3,483	0,7829	H→L (%75)
DBN	$\pi \rightarrow \pi^*$	245	5,061	284	4,366	0,0084	H-2→L (%43) H→L+2 (%12)
	-	-	-	295	4,203	0,1330	H→L+4 (%54)
	-	-	-	299	4,147	0,9164	H-1→L (%50) H-2→L+1 (%23)
	-	-	-	301	4,119	0,1214	H→L+2 (%66)
	$\pi \rightarrow \pi^*$	318	3,899	327	3,792	0,5566	H→L+1 (%61)
	$n \rightarrow \pi^*$	354	3,502	351	3,533	0,1565	H→L (%84)

DBT'nin deneysel UV-vis spektrumunda 3 tane band gözlenmiştir. Bu bandlardan ilki 239 nm'de olup yapıdaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine karşılık gelmektedir. Bu band teorik spektrumda 276 nm'de hesaplanmış olup bu banda H→L+6 ve H-1→L+5 sırasıyla %41 ve 15 katkı sağlamıştır. DBT'nin deneysel UV-vis spektrumundaki diğer bandlar ise yapıdaki imin gruplarından kaynaklanmıştır. Bileşikteki imin grubuna ait $\pi \rightarrow \pi^*$

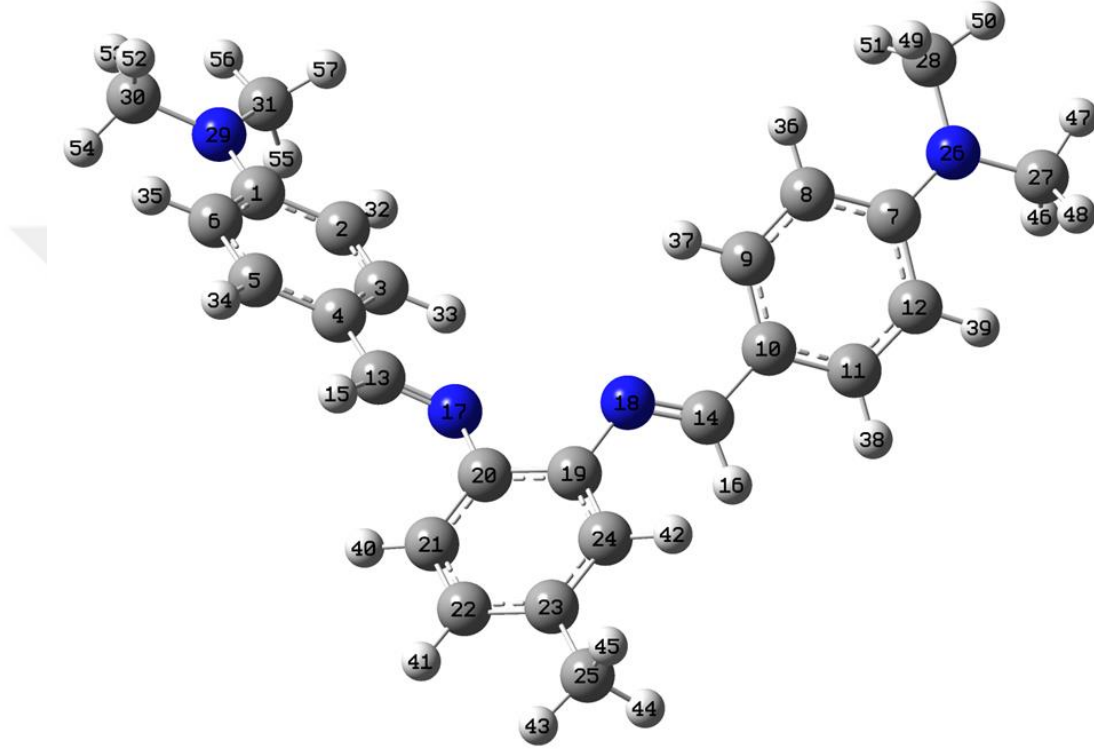
geçiş 334 nm gözlenmişken $n \rightarrow \pi^*$ 389 nm’de ortaya çıkmıştır. DBT’deki imin grubuna ait $\pi \rightarrow \pi^*$ 318 nm’de hesaplanmış olup bu banda $H \rightarrow L+1$ ve $H-1 \rightarrow L$ geçişlerinin sırasıyla %46 ve 42 olarak katkı sağladığı tahmin edilmiştir. İmin grubuna ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişi ise teorik spektrumda 356 nm’de belirlenmiş olup bu banda %75’lik oranla $H \rightarrow L$ moleküler orbitalleri arasındaki geçişlerin neden olduğu belirlenmiştir. DBT’nin yapısındaki imin gruplarına ait teorik olarak elde edilen elektronik geçişlerin deneysellerden bir miktar küçük, aromatik halkalardan kaynaklanan geçişlerin ise deneysel olandan bir miktar büyük olduğu söylenebilir (Barwiolek vd.,2017).

DBN’nin deneysel UV-vis spektrumunda DBT’de olduğu gibi maksimum absorpsiyona sahip 3 tane band belirlenmiştir. Bu bandlar sırasıyla 245 nm, 318 nm ve 350 nm’dedir. DBN’nin deneysel spektrumundaki en düşük dalga boylu band yapıdaki aromatik halkalara ait $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmış olup bu band deneyselden bir miktar yüksek dalga boyunda 284 nm’de hesaplanmıştır. 284 nm’deki bu elektronik geçişe %43 ve 12’lik oranlarla $H-2 \rightarrow L$ ve $H \rightarrow L+2$ orbital geçişlerinin katkı sağladığı düşünülmektedir. DBN’nin deneysel UV-vis spektrumunda 318 nm ve 354 nm’de ortaya çıkan ve yapıdaki imin gruplarına ait $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri teorik olarak deneysellere çok yakın bir şekilde sırasıyla 327 nm ve 351 nm’de hesaplanmıştır. DBN’nin teorik UV-vis spektrumunda 327 nm’deki banda $H \rightarrow L+1$ moleküler orbitalleri arasındaki geçiş %61 oranında katkı sağlamışken, 351 nm’deki banda %84’lük oranla $H \rightarrow L$ orbitalleri arasındaki elektronik geçişin neden olduğu belirlenmiştir. DBT’ye benzer olarak DBN’nin yapısındaki aromatik halkalara ait $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri deneysellere göre daha yüksek dalga boyunda hesaplanmıştır. Ancak DBN’nin yapısındaki imin gruplarından kaynaklanan ve deneysel ve teorik olarak elde edilen elektronik geçişlerin DBT’ye göre birbirleriyle çok daha uyumlu olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

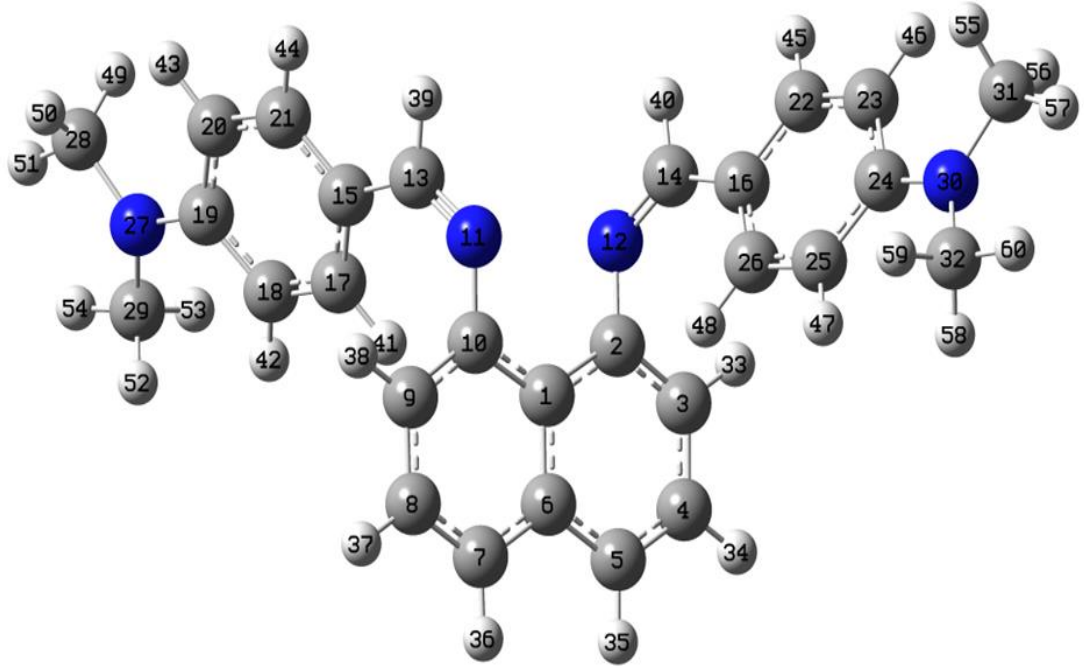
4.2. Kuantum Kimyasal Hesaplamaları

4.2.1. Moleküler geometri

Sentezlenen DBT ve DBN'nin temel haldeki optimize geometrileri DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ve bu optimize geometriler sırasıyla Şekil 4.1 ve Şekil 4.2' de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrik yapısı



Şekil 4.2. DBN molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrik yapısı

Bu optimize geometrilerden elde edilen bağ uzunluğu (Å), bağ açısı (°) ve dihedral açı (°) gibi geometrik parametrelerden bazı önemli olanları ise Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4’de verilmiştir.

Çizelge 4.3. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrisine ait bazı bağ uzunluğu (Å), bağ açısı (°) ve dihedral açı (°) değerleri

Parametreler (DBT)					
Bağ uzunluğu (Å)		Bağ açısı (°)		Dihedral açı (°)	
H53-C30	1,088	C30-N29-C31	119,1	C31-N29-C1-C2	-2,6
C30-N29	1,458	C31-N29-C1	120,5	C30-N29-C1-C6	2,6
N29-C1	1,369	C1-C2-H32	120,0	H12-C2-C3-H33	-0,04
C1-C2	1,423	C3-C4-C5	117,4	H35-C6-C5-H34	0,09
C3-C4	1,407	C4-C13-N17	123,8	C1-C2-C3-C4	-0,2
C5-C6	1,384	C13-N17-C20	119,5	C3-C4-C13-N17	1,17
C4-C13	1,455	N17-C20-C21	122,5	C13-N17-C20-C21	43,85
C13-N17	1,284	C21-C22-C23	120,8	C21-C22-C23-C24	-0,8
N17-C20	1,405	C22-C23-C25	121,8	C24-C19-N18-C14	45,8

Çizelge 4.4. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrisine ait bazı bağ uzunluğu (Å), bağ açısı (°) ve dihedral açı (°) değerleri (Devam)

C21-C22	1,395	C23-C25-H43	111,3	N17-C20-C19-N18	6,6
C23-C25	1,510	C24-C19-N18	122,0	N18-C14-C10-C9	1,18
C25-H43	1,092	C19-N18-C14	119,6	H38-C11-C12-H39	0,07
C19-C20	1,421	N18-C14-C10	123,7	C11-C12-C7-C8	-0,1
C19-N18	1,404	C9-C10-C11	117,4	C8-C7-N26-C28	-0,4
N18-C14	1,284	C7-C8-H36	120,1	C8-C7-N26-C27	179,6
C14-C10	1,455	C7-N26-C28	120,5	H47-C27-N26-C28	0,9
C10-C9	1,407	C28-N26-C27	119,2	C12-C7-N26-C27	-0,4
C8-C7	1,423	N26-C28-H50	109,0		
C11-C12	1,384	N29-C31-H56	109,0		
C7-N26	1,369				
N26-C27	1,458				
C27-H48	1,088				

Çizelge 4.5. DBN molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize geometrisine ait bazı bağ uzunluğu (Å), bağ açısı (°) ve dihedral açı (°) değerleri

Parametreler (DBN)					
Bağ uzunluğu (Å)		Bağ açısı (°)		Dihedral açı (°)	
H54-C29	1,089	C29-N27-C28	118,3	C28-N27-C19-C20	8,0
C29-N27	1,545	C28-N27-C19	119,8	C28-N27-C19-C18	-8,0
N27-C19	1,380	C19-C20-H43	120,5	H43-C20-C21-H44	-0,03
C19-C20	1,414	C17-C15-C21	117,0	H42-C18-C17-H41	-0,01
C21-C15	1,403	C15-C13-N11	132,3	C19-C20-C21-C15	-0,6
C17-C18	1,383	C13-N11-C10	125,8	C21-C15-C13-N11	168,3
C15-C13	1,469	N11-C10-C9	118,3	C13-N11-C10-C9	-72,3
C13-N11	1,275	C8-C7-C6	120,5	C9-C8-C7-C6	0,2
N11-C10	1,399	C7-C6-C1	119,9	C1-C6-C5-C4	-0,2
C8-C7	1,372	C6-C5-H35	118,6	C3-C2-N12-C14	-72,3
C6-C1	1,438	C3-C2-N12	118,3	N12-C14-C16-C26	-14,9
C1-C10	1,438	C2-N12-C14	125,8	H48-C26-C25-H47	-0,01
C1-C2	1,438	N12-C14-C16	132,3	C26-C25-C24-C23	2,0
C4-C5	1,372	C22-C16-C26	117,0	C23-C24-N30-C31	8,0
C2-N12	1,399	C24-C23-H46	120,5	C23-C24-N30-C32	172,0
N12-C14	1,275	C24-N30-C31	119,8	C31-N30-C32-H60	-19,2

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

C14-C16	1,469	C31-N30-C32	118,3	C25-C24-N30-C32	-8,0
C16-C22	1,403	N30-C31-H56	111,1		
C23-C24	1,414	N27-C28-H50	111,1		
C25-C26	1,383				
C24-N30	1,380				
N30-C32	1,454				
C32-H60	1,089				

Yapılarda tersiyer amin grubundaki azot atomu ile bu atoma bağlı karbon atomu arasındaki bağ uzunluğu DBT için 1,458 Å (C30-N29), DBN için ise bu değerden biraz daha uzun bir bağ uzunluğu ile 1,545 Å (C29-N27) olarak hesaplanmıştır. DBT'deki fenil ile tersiyer amin azotu arasındaki (N29-C1) bağ uzunluğu 1,369 Å olarak elde edilmişken, BDN için aynı gruplar arasında yer alan (N27-C19) bağ uzunluğu ise 1,380 Å olarak bulunmuştur. Bileşiklerdeki imin grubunda yer alan çifte bağ uzunlukları bileşiklerdeki en kısa bağ türlerinden biri olarak göze çarpmıştır. DBT'deki imin grubuna ait (C13-N17) bağ uzunluğu 1,284 Å iken DBN de ise (C13-N11) bağ uzunluğu değerine çok yakın bir şekilde 1,275 Å olarak bulunmuştur. DBT'deki imin grubuna ait azot atomu ile diaminotoluen biriminde yer alan karbon atomu arasındaki (N17-C20) bağ uzunluğu 1,405 Å olarak hesaplanmışken, DBN molekülünde imin grubu azot atomu ile diaminonafthalin birimi karbon atomu arasındaki (N11-C10) arası bağ uzunluğu 1,399 Å olarak hesaplanmıştır. Sentezlenen her iki molekülde de aromatik halkada yer alan karbon atomları arasındaki bağ uzunluklarının yaklaşık olarak 1,400 Å ün bir miktar üzerinde olduğu belirlenmiştir. Bu aromatik halkaların hidrojen atomlarıyla yaptığı bağ uzunluklarının ise 1,090 Å civarında olduğu bulunmuştur.

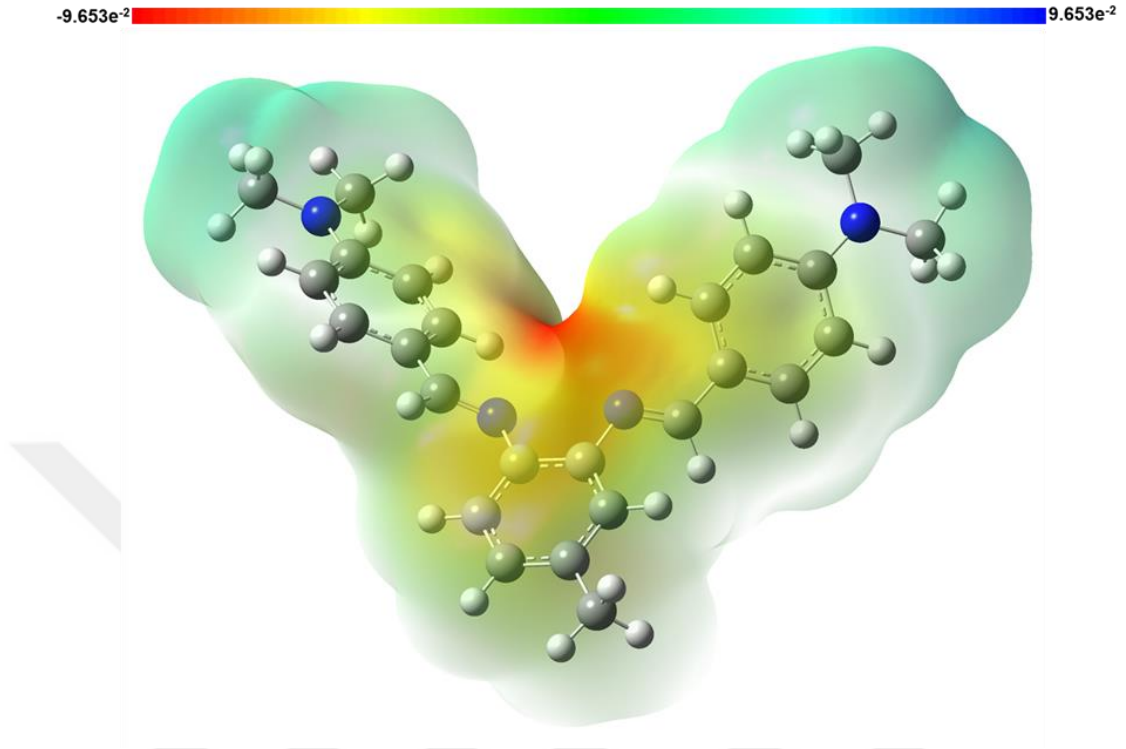
DBT ve DBN'nin optimize geometrilerindeki bağ açıları değerlendirildiğinde, çoğunun genel olarak bu tür organik bileşiklerden beklenildiği üzere 120° ye yakın olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu bağ açısı değerleri moleküllerdeki atomların sp² hibritleşmesi yapmasından kaynaklanmıştır. DBT'deki (C23-C25-H43, N26-C28-H50) ve DB'deki (N30-C31-H56) gibi hidrojen atomlarının da yer aldığı bağ açıları ise biraz daha küçük olup yaklaşık olarak 110° olduğu hesaplanmıştır.

Bir moleküldeki dört atomun dihedral açılarının 0° veya 180° ye eşit veya yakın olması bu atomların aynı düzlemde bulunduğu anlamına gelmektedir. Bileşiklerdeki tersiyer amin ve fenil birimleri arasında yer alan DBT için (C31-N29-C1-C2) ve DBN için (C28-N27-C19-C20) dihedral açıları sırasıyla $-2,6^\circ$ ve $8,0^\circ$ olarak elde edilmiştir. Bu değerlerden ilgili grupların DBT de daha çok aynı düzlemde bulunduğu söylenebilir. DBT bileşiğinde fenil ve imin grupları arasında yer alan (C3-C4-C13-N17) dihedral açısının $1,2^\circ$ olarak hesaplanmış olması bu atomların aynı düzlemde bulunduğunu göstermiştir. Ancak DBN için yine aynı birimler arasında yer alan (C21-C15-C13-N11) dihedral açısının $168,3^\circ$ olarak hesaplanmış olması bu atomların aynı düzlemde bulunmadığını göstermiştir. DBT de imin grubu ve diaminotoluen birimleri arasında bulunan (C13-N17-C20-C21) ve (C24-C19-N18-C14) dihedral açıları sırasıyla $43,9^\circ$ ve $45,8^\circ$ olarak hesaplanmıştır. Benzer bir şekilde DBN deki (C13-N11-C10-C9) ve (C3-C2-N12-C14) dihedral açılarının her ikisi de $-72,3^\circ$ olarak elde edilmiştir. Bu dihedral açılardan hareketle bileşiklerdeki imin grubu ve aromatik diamin biriminin aynı düzlemde bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Sentezlenen DBN molekülü tam simetrik, DBT molekülü ise kısmen simetrik bir yapıya sahip olduğundan aynı moleküldeki simetrik birimlere ait geometrik parametrelerinin de birbirlerine yakın olduğu anlaşılmıştır.

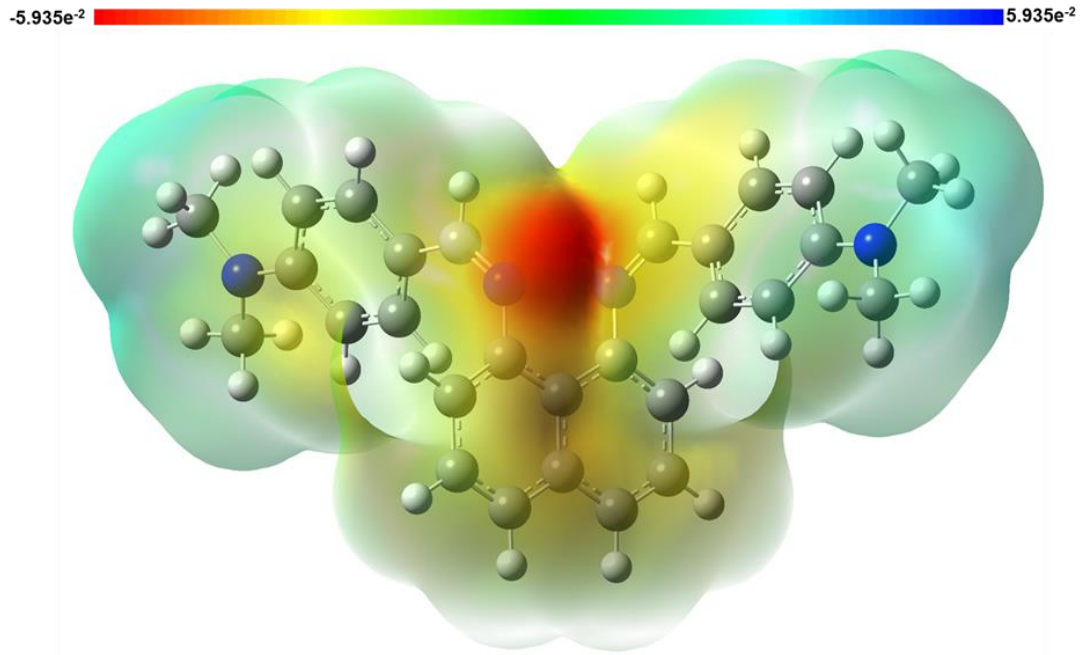
4.2.2. Moleküler elektrostatik potansiyel diyagramları

Bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) diyagramları bir molekülün çeşitli bölgelerindeki elektron yoğunluğunu ve elektrostatik potansiyelini gösterir. Bu diyagramlar moleküler etkileşimleri, moleküler reaktiviteleri, elektrofilik ve nükleofilik bölgeleri, moleküler polariteyi ve benzeri özellikleri anlamak açısından oldukça önemlidir. Bu tür analizler bir molekülün kimyasal özelliklerini anlamak ve tasarlamak amacıyla da kullanılabilir. MEP diyagramlarındaki mavi bölgeler pozitif potansiyeli temsil etmektedir. Bu bölgeler elektron yoğunluğu düşük olduğundan dolayı elektropozitif bölgeleri ifade etmektedir. Bu diyagramdaki kırmızı bölgeler ise negatif potansiyeli ifade etmektedir. Elektron yoğunluğunun yüksek olmasından dolayı bu bölgelere elektronegatif bölgelerde denilmektedir. MEP diyagramlarında elektron yoğunluğunun orta seviyede veya nötr olduğu bölgeler yeşil renk ile ifade edilmektedir (Scrocco ve Tomasi, 1973; Ozer vd., 2021).

DBT ve DBN'nin MEP diyagramları DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ve sırasıyla Şekil 4.3 ve Şekil 4.4' de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. DBT bileşiğine ait DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) diyagramı



Şekil 4.4. DBN bileşiğine ait DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) diyagramı

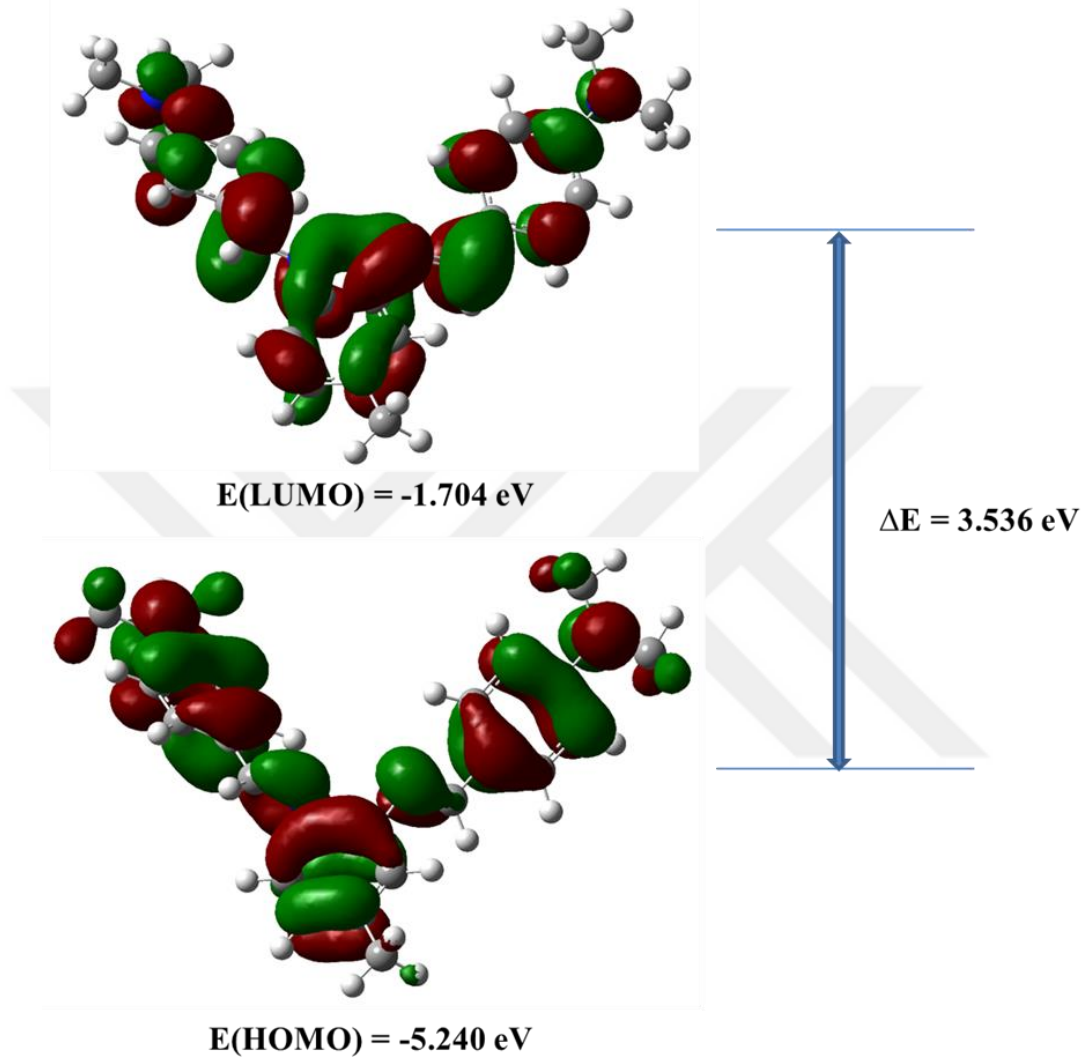
DBT'nin MEP diyagramı incelendiğinde yapıdaki iki imin grubuna ait azot atomları üzerinde kırmızı bölgeler tespit edilmiştir. Bu sonuç imin grubuna ait azot atomları üzerinde elektronegatif potansiyelin yüksek olduğunu göstermektedir. Benzer olarak DBN'nin yapısındaki imin gruplarına ait azot atomları üzerinde de elektronegatif potansiyelin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durumun azot atomunun elektronegatifliğinin bileşikteki diğer atomlardan yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Azot atomlarının yüksek elektronegatifliğinden dolayı bağ elektronlarını güçlü bir şekilde çekmesi, bu atomlar üzerinde elektron yoğunluğunun fazla olmasını sağlamıştır. Eğer DBT ve DBN bileşiği nükleofil olarak davranarak bir reaksiyona girecekse bu bölgeler üzerinden kimyasal etkileşime girebileceği düşünülmektedir.

Bileşiklerin MEP diyagramlarında çok belirgin bir mavi bölgeye rastlanmamıştır. Bundan dolayı sentezlenen moleküllerde elektropozitif potansiyelinin belirgin bir şekilde yüksek olduğu herhangi bir bölge bulunmamaktadır. Sentezlenen her iki bileşikte de elektrostatik potansiyelin sıfır veya sıfıra yakın olduğu yeşil renk ile gösterilen bölgelerin genellikle aromatik halkalar üzerinde bulunduğu belirlenmiştir. Bu durumun aromatik halkalardaki yükün rezonans etkisinden dolayı tek bir noktada birikmeyip dağılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

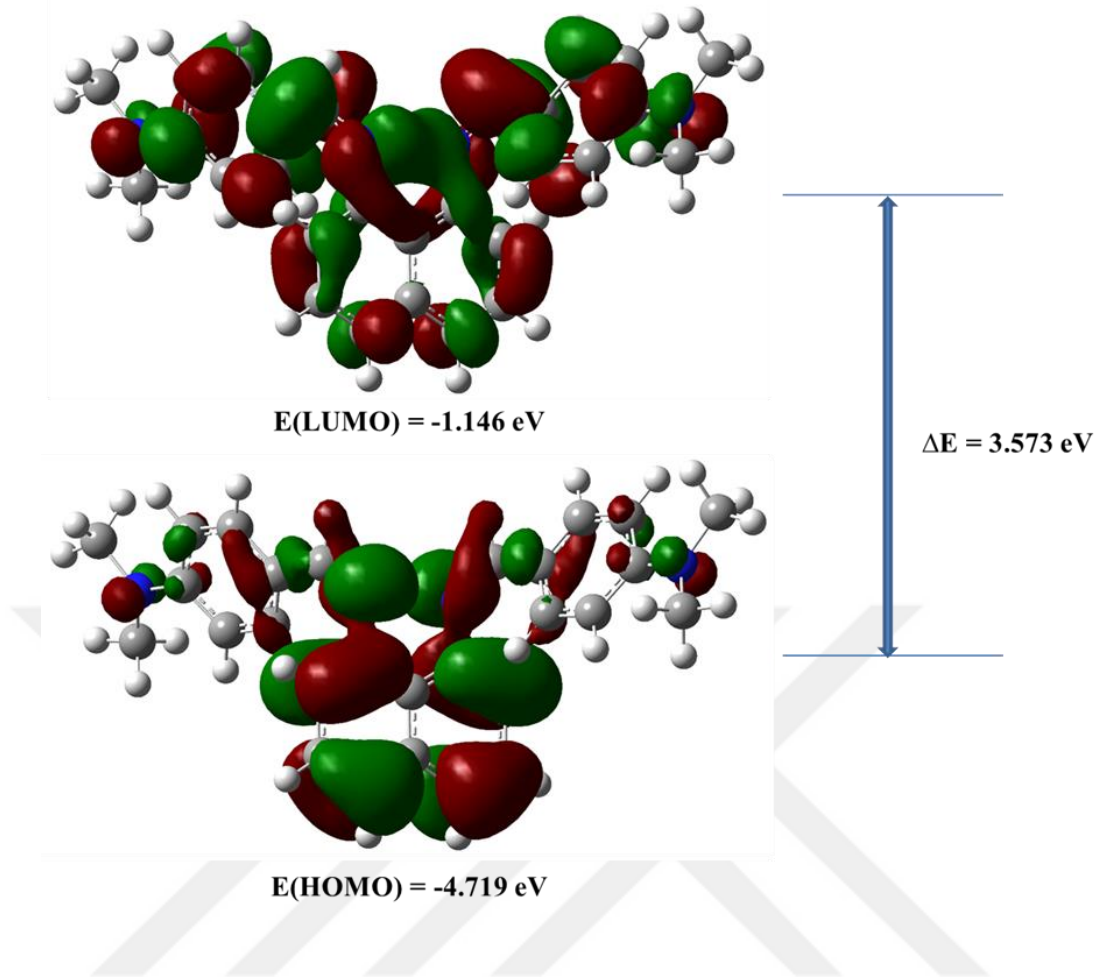
4.2.3. Sınır moleküler orbitaller

HOMO ve LUMO terimleri bir molekülün elektronik yapısını anlamak için oldukça önemli kavramlardır. HOMO bir moleküldeki en yüksek enerjili dolu moleküler orbitali temsil etmektedir. Bu orbital bir moleküldeki elektron taşıyan en dış orbitaldir. HOMO moleküldeki elektron dağılımının ve kimyasal reaktivitesinin anlaşılmasında önemli bir faktördür. Moleküldeki bir kimyasal reaksiyonunun başlangıcında veya bir elektronun molekül ile etkileşiminde genellikle HOMO 'nun rolü büyüktür. Diğer taraftan LUMO ise bir moleküldeki en düşük enerjili dolu olmayan moleküler orbitali temsil etmektedir. LUMO elektron alımına uygun bir orbital olduğundan reaksiyonlara katılım veya elektron transferi gibi kimyasal olaylar için önemli bir kavramdır (Chermette, 1999).

DBT ve DBN'nin HOMO-LUMO'ları DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ve enerji değerleriyle beraber sırasıyla Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.5. DBT bileşiğine ait DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış, HOMO-LUMO enerji değerleri ve HOMO-LUMO bant boşluğu



Şekil 4.6. DBN bileşiğine ait DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış, HOMO-LUMO enerji değerleri ve HOMO-LUMO bant boşluğu

DBT'nin HOMO orbitallerinin bileşikteki diaminotoluen biriminde bulunan metil grubu hariç bileşiğin tamamına homojen bir şekilde dağıldığı görülmüştür. DBT'nin LUMO orbitalleri ise bileşikteki tüm metil grupları hariç molekülün diğer bölgeleri üzerinde kümelenmiştir. DBN molekülünde ise HOMO'lar genellikle imin grupları ve diaminonaftil birimi üzerinde yoğunlaşmıştır. Bileşiğin LUMO'larının ise yine DBT de olduğu gibi bileşiğin metil grupları hariç geriye kalan bölgelerine dağıldığı belirlenmiştir. Bu bileşikler ısı, ışık vb. gibi bazı etkilerle uyarılacak olursa elektron geçişlerinin bu HOMO-LUMO bölgeleri arasında gerçekleşebileceği değerlendirilmiştir.

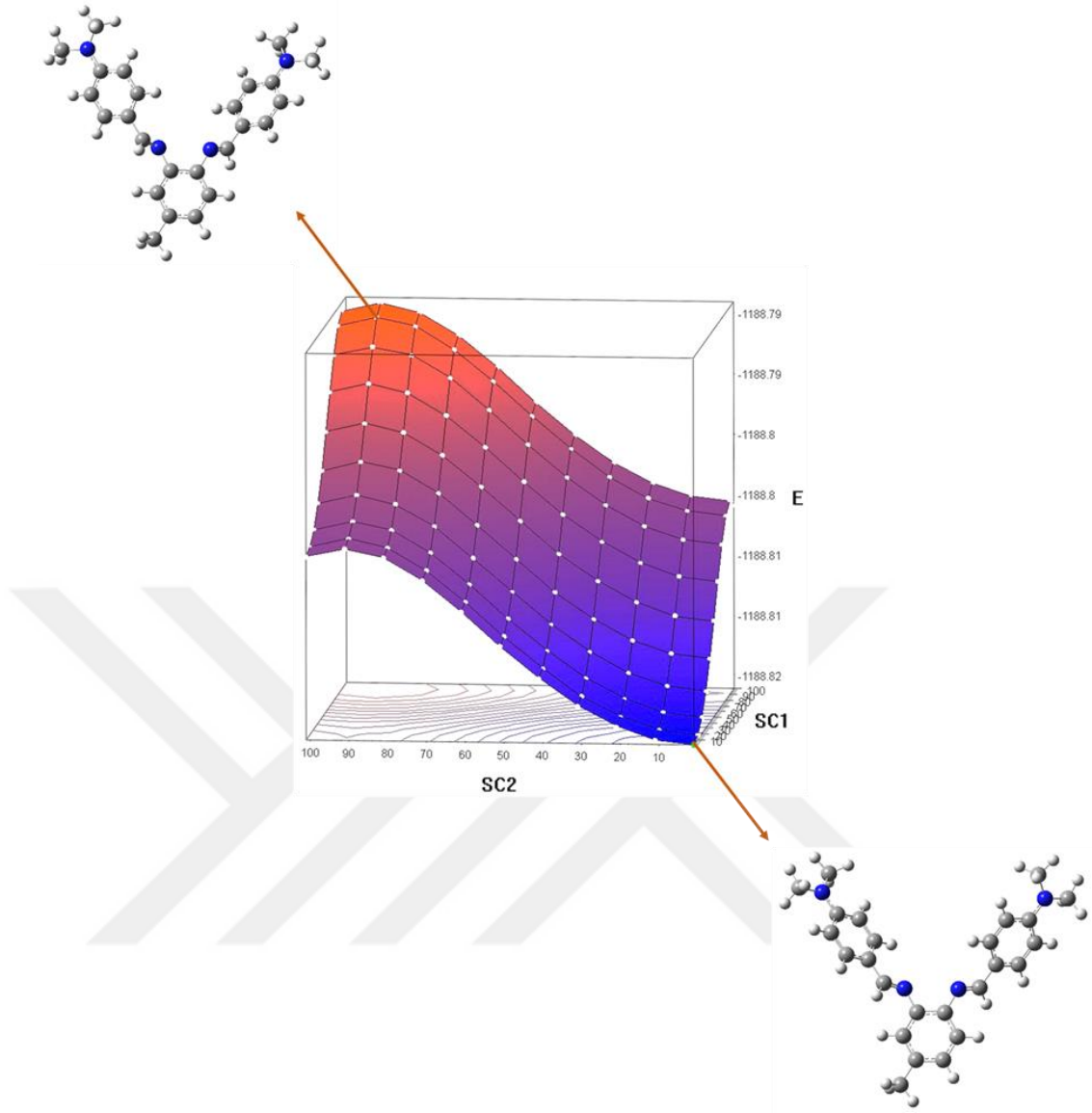
Bileşiklerin HOMO-LUMO enerji farkı birçok kimyasal ve fiziksel özellik üzerinde etkili olan önemli bir parametredir. Bu enerji farkı, moleküler özellikleri, reaktiviteyi ve bir bileşiğin kimyasal davranışını anlamak için de kullanılabilmektedir. Küçük HOMO-LUMO enerji farkı bileşiğin daha yumuşak karakterde olmasının yanı sıra

daha reaktif bir molekül olduğunu ve kimyasal reaksiyonlara daha istemli bir şekilde girebileceğini ifade etmektedir. Büyük HOMO-LUMO enerji farkı ise daha sert karakterde ve kararlı bir molekülü işaret etmektedir. Bu durum molekülün reaktivitesinin daha düşük ve kinetik kararlılığının daha yüksek olduğu anlamına gelmektedir (Pearson, 2005).

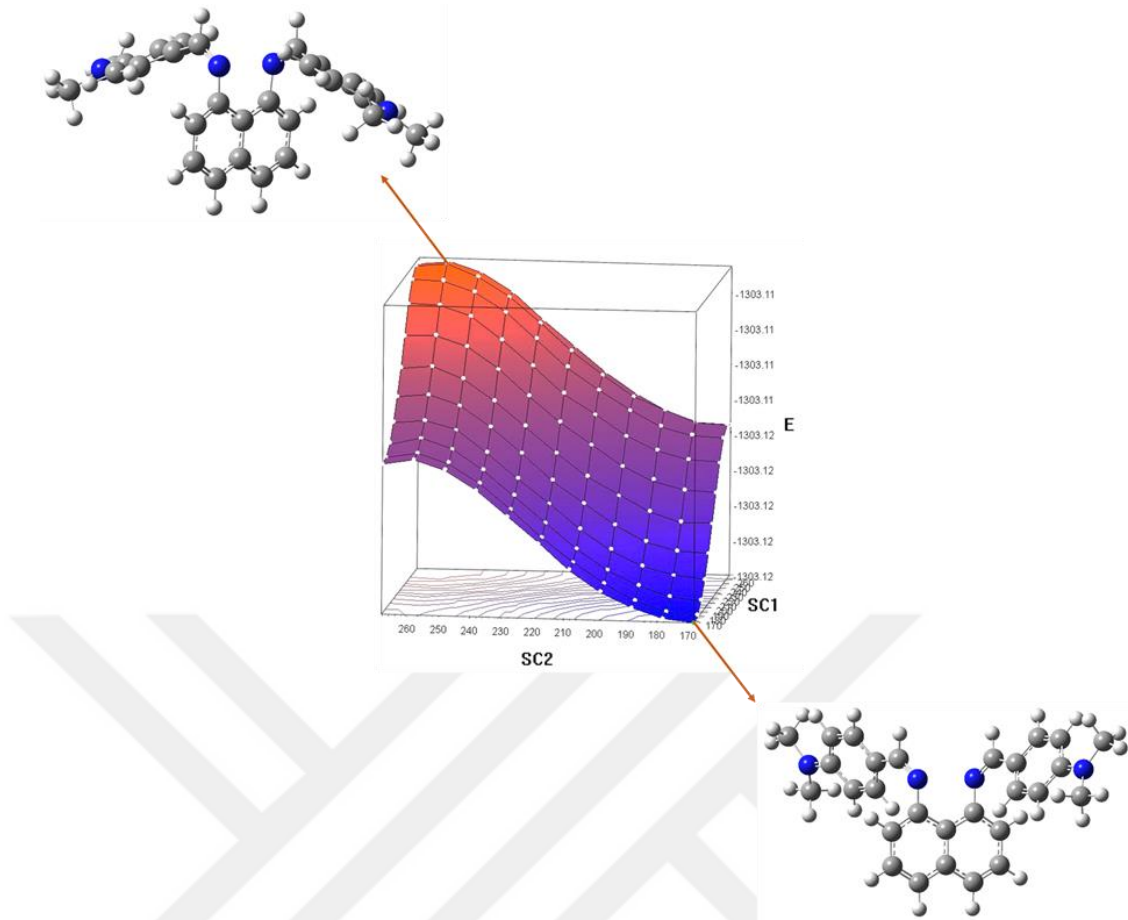
Şekil 4.5 ve 4.6' dan da görülebileceği üzere DBT'nin HOMO enerjisi -5,240 eV, LUMO enerjisi ise -1,704 eV olarak hesaplanmıştır. DBN'nin HOMO ve LUMO enerjileri ise sırasıyla -4,719 eV ve -1,146 eV olarak elde edilmiştir. Bu değerlerden hareket ile HOMO-LUMO band boşluk enerjisi DBT için 3,536 eV, DBN için ise 3,573 eV olarak elde edilmiştir. İki molekülün HOMO-LUMO enerji farkı değerlerinin çok farklı olmamasına rağmen DBT'nin daha küçük HOMO-LUMO band boşluk enerjisine sahip olması, bu molekülün DBN'ye göre daha yumuşak karakterde olduğu ve kimyasal reaksiyonlarda daha reaktif olabileceği anlamına gelmiştir.

4.2.4. Konformasyonel analizler

DBT ve DBN'nin en kararlı ve en kararsız konformasyonları DFT/B3LYP/611G(d,p) seviyesinde gerçekleştirilen teorik hesaplamalarla belirlenmiştir. DBT için τ_1 =C9-C10-C14-N18 ve τ_2 =C3-C4-C13-N17, DBN için ise τ_1 =C21-C15-C13-N11 ve τ_2 =C22-C16-C14-N12 dihedral açıları belirlenmiş olup, bu açılardaki dönüşler 0°'den 180°'ye 10°'lik adımlarla tarama yapılmış ve her bir molekülün bu koşullardaki potansiyel enerji yüzeyi (PEY) diyagramları çizilmiştir. DBT ve DBN'nin PEY diyagramları sırasıyla Şekil 4.7 ve Şekil 4.8' de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış potansiyel enerji yüzey (PEY) diyagramı



Şekil 4.8. DBN molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış potansiyel enerji yüzey (PEY) diyagramı

Gerçekleştirilen hesaplamalar DBT molekülünün en kararlı konformasyonunun (DBT1) enerjisinin -1188,816011 a.u olduğunu göstermiştir. DBT'nin en kararsız konformerinin (DBT2) enerjisinin ise -1188,785589 a.u olduğu belirlenmiştir. DBT molekülünün en kararlı ve en kararsız konformerleri arasındaki enerji farkının 0,03042 a.u (19,088842 kkal/mol) olduğu görülmüştür. DBT'nin incelenen dihedral açılar bağlamında tüm konformerleri yapısal olarak incelendiğinde P-dimetil fenil kısımları ile yapıdaki diamin birimlerinin yaklaşık olarak aynı düzlemde bulunmasının yapıyı kararlı kıldığı görülmüştür. Yapıdaki P-dimetil fenil birimlerinin tolil halkası ile yaklaşık olarak aksiyel pozisyona gelmesinin molekülün enerjisini arttırdığı ve yapıyı daha kararsız hale getirdiği belirlenmiştir.

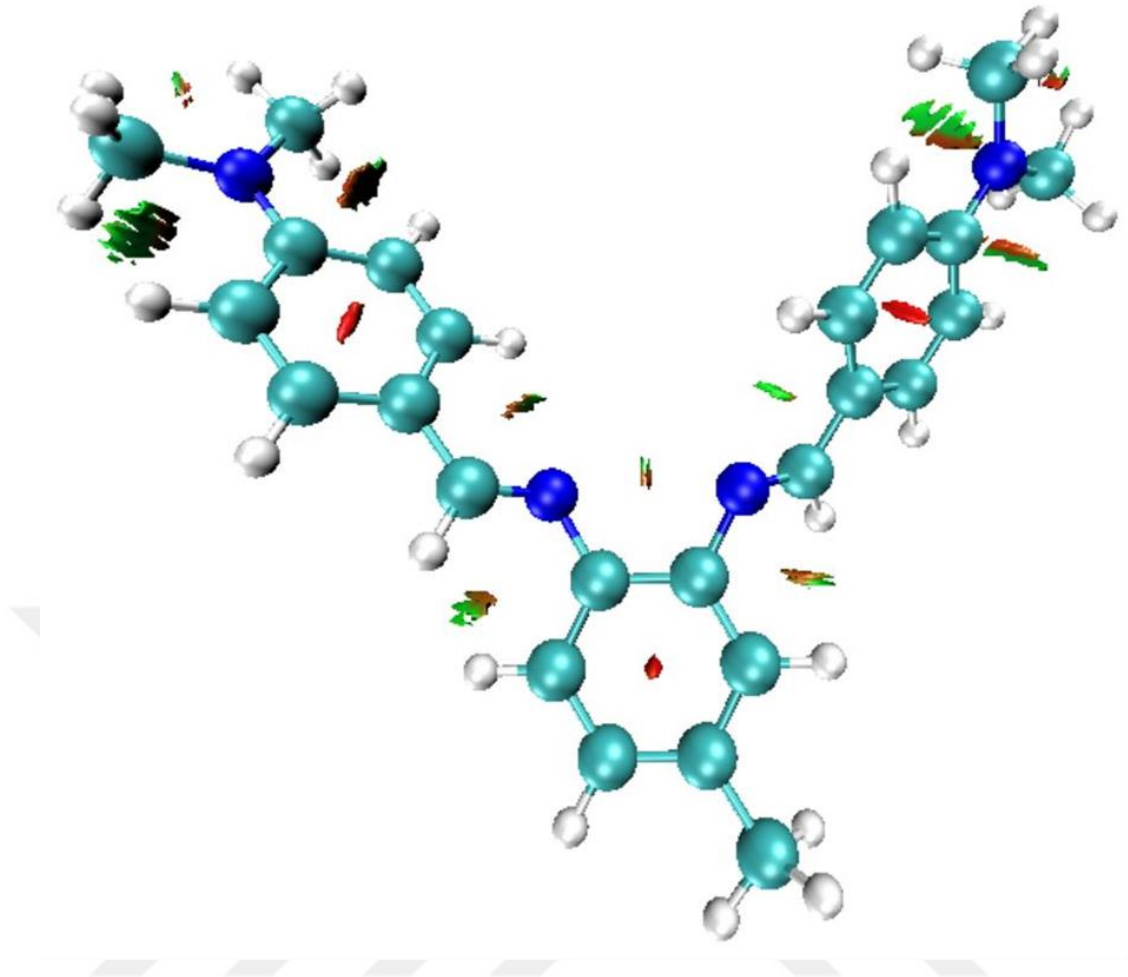
DBN'nin de çalışılan dihedral açılar bağlamında tüm konformerleri incelenmiş olup en kararlı konformerinin (DBN1) enerjisi -1303,124082 a.u, en kararsız konformerinin (DBN2) enerjisi -1303,106466 a.u hesaplanmıştır. Bu değerlerden hareketle DBN'nin

en kararlı ve en kararsız konformerleri arasındaki enerji farkının 0,01761 a.u (11,0504444 kkal/mol) olduğu bulunmuştur. DBN'nin konformerlerinin yapısal olarak incelenmesi sonucunda p-dimetil fenil birimlerinin naftil halkası ile aksiyel pozisyonda bulunmasının moleküldeki sterik engeli azaltarak enerjiyi düşürdüğü ve yapıyı daha kararlı hale getirdiği görülmüştür. Her iki p-dimetil fenil biriminin aksiyellikten kurtularak naftil birimindeki halkalarla aynı düzleme yaklaşması molekülün enerjisini yükseltmiş ve yapıyı daha kararsız hale getirmiştir.

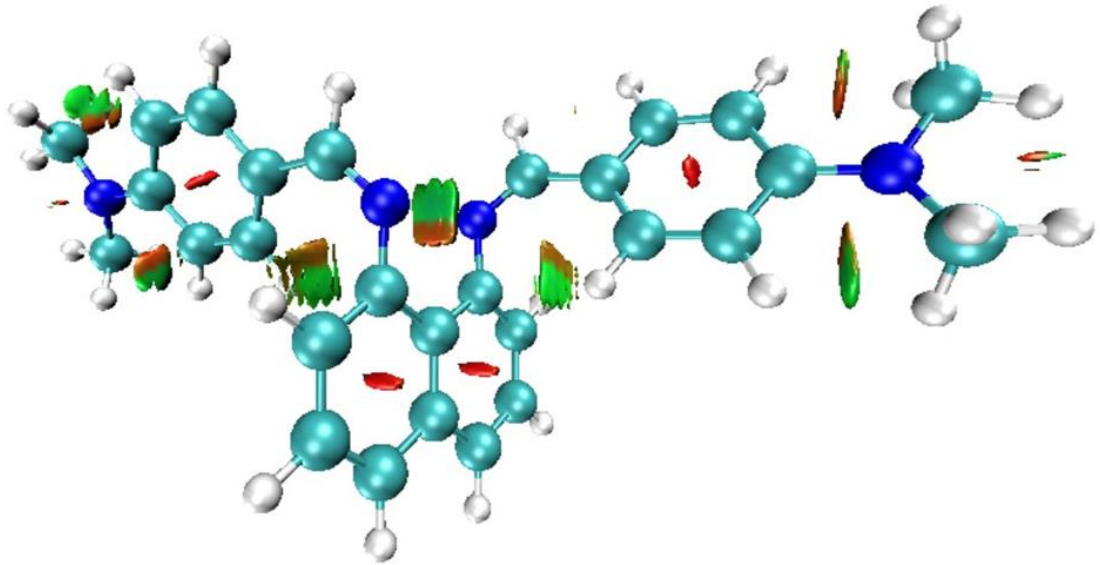
DBT ve DBN moleküllerinin seçilen dihedral açılar bağlamındaki gerçekleştirilen hesaplamalardan elde edilen konformerlerinin enerjileri karşılaştırıldığında DBN'nin daha düşük enerjili konformerlere sahip olduğu yani DBN konformerlerinin DBT'ye göre çok daha kararlı yapıya sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca her iki molekülün de en kararlı ve en kararsız konformerlerinin enerji farkları karşılaştırıldığında DBN1-DBN2 arasındaki enerji farkının DBT1-DBT2 arasındakine göre çok daha küçük olduğu bulunmuştur. Bu sonuçtan hareketle DBN'nin PEY hesaplamasında konformasyonun değişmesine rağmen molekülün enerjisindeki değişimin DBT kadar fazla olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

4.2.5. Kovalent olmayan etkileşimler

DBT ve DBN'nin kovalent olmayan etkileşimlerinin (NCI) analizi, indirgenmiş yoğunluk gradyan (RDG) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bir molekül için NCI ve RDG'nin çizilmesi moleküler yapıda bulunan farklı türdeki kovalent olmayan etkileşimlerin incelenebilmesi için oldukça önem taşımaktadır. RDG'nin $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ değerlerinin dağılımına göre çizilmiş grafikleri incelenmesi moleküler yapıdaki itici veya çekici kuvvetlerin araştırılmasına olanak tanımaktadır (Laplaza vd., 2021). DBT ve DBN'nin molekül içindeki etkileşimleri sırasıyla Şekil 4.9 ve Şekil 4.10'da gösterilmiştir.

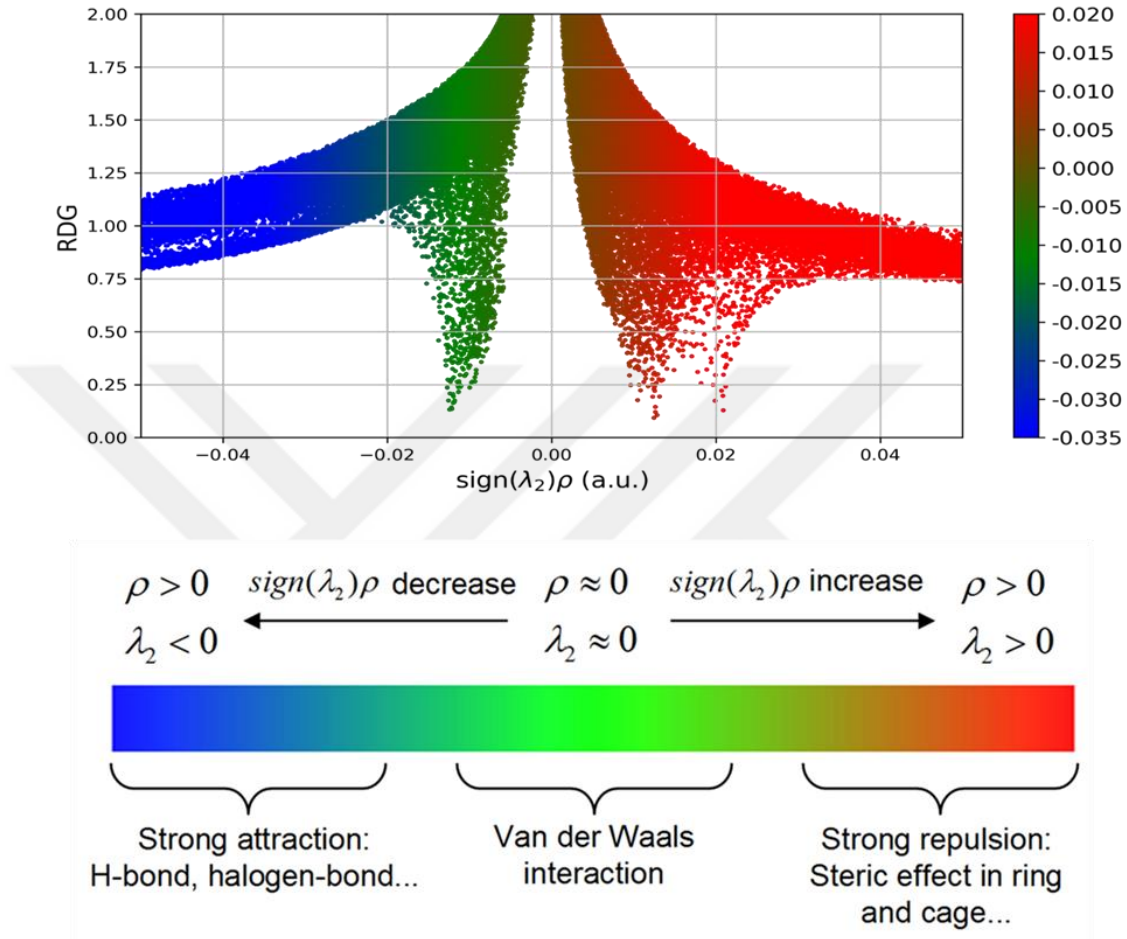


Şekil 4.9. DBT bileşiğinin kovalent olmayan etkileşim diyagramı

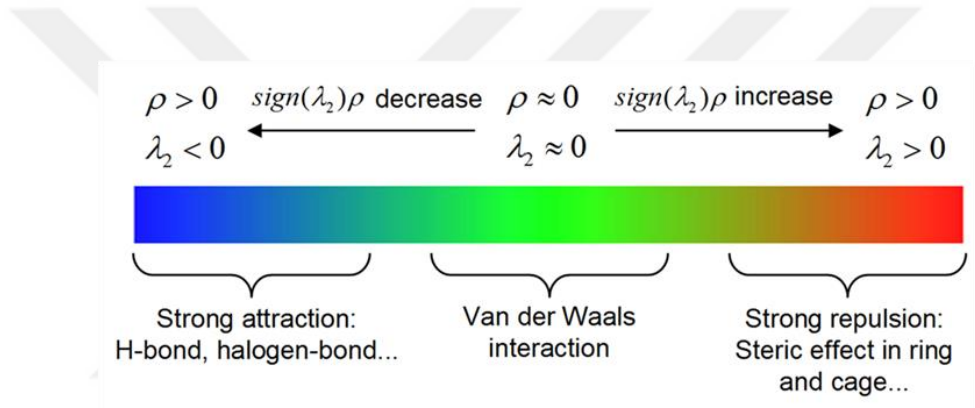
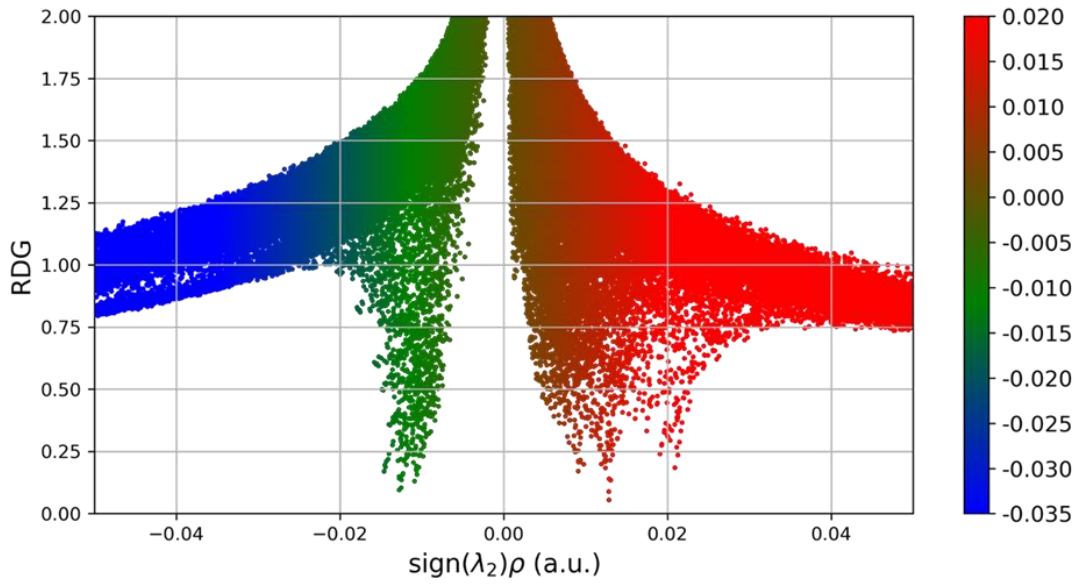


Şekil 4.10. DBN bileşiğinin kovalent olmayan etkileşim diyagramı

Bu şekillerdeki çekici, van der Waals ve itici kuvvetler sırasıyla mavi, yeşil ve kırmızı bölgelerle temsil edilmektedir. Ayrıca hidrojen bağı(mavi), van der Waals(yeşil) ve sterik etki(kırmızı) kuvvetleri RDG dağılım grafiği kullanılarak Şekil 4.11 ve Şekil 4.12’ de gösterilmiştir.



Şekil 4.11. DBT bileşiğinin indirgenmiş yoğunluk gradyan dağılım grafiği



Şekil 4.12. DBN bileşiğinin indirgenmiş yoğunluk gradyan dağılım grafiği

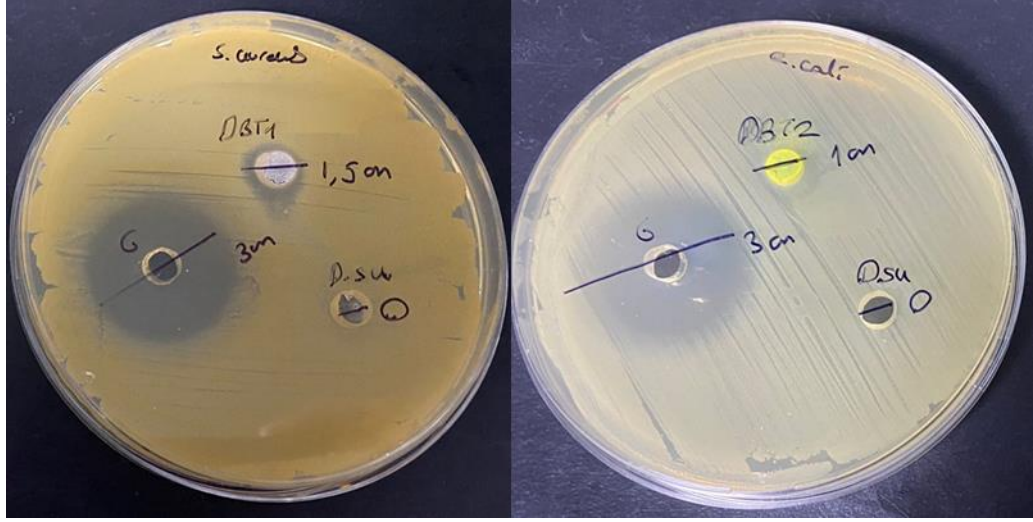
DBT'nin NCI'ya ait grafiği incelendiğinde aromatik halkalar içinde kırmızı rengin gözlenmesi bu bölgelerde sterik etkinin varlığına işaret etmektedir. DBT'deki dimetil amino birimi ile buna bağlı aromatik halka arasında C-N bağına yakın iç kısımlarda sterik etki, dış kısımlarda ise van der Waals etkisinin olduğu belirlenmiştir. Benzer bir şekilde yapıdaki azo grubuna ait azot atomuna yakın iç bölgelerde sterik etkinin olduğu biraz daha dış bölgelere gidildikçe ise bu etkinin van der Waals etkileşimine dönüştüğü gözlenmiştir. DBT'nin yapısındaki kırmızı ile gösterilen ve sterik etkinin olduğu belirlenen bölgeler 0,01-0,05 a.u arasında saçılma noktalarına sahip olduğu belirlenmiştir. DBT'deki molekül içi van der Waals etkileşimlerinin ise -0,02 ile 0,00 a.u arasında olduğu gözlenmiştir.

DBN'nin moleküler yapısındaki kovalent olmayan etkileşimler incelendiğinde naftil yapısındaki iki halka içinde ve moleküldeki diğer aromatik halkalar içinde kırmızı renklerin bulunması bu bölgelerde sterik etkinin olduğunu göstermiştir. DBN'deki

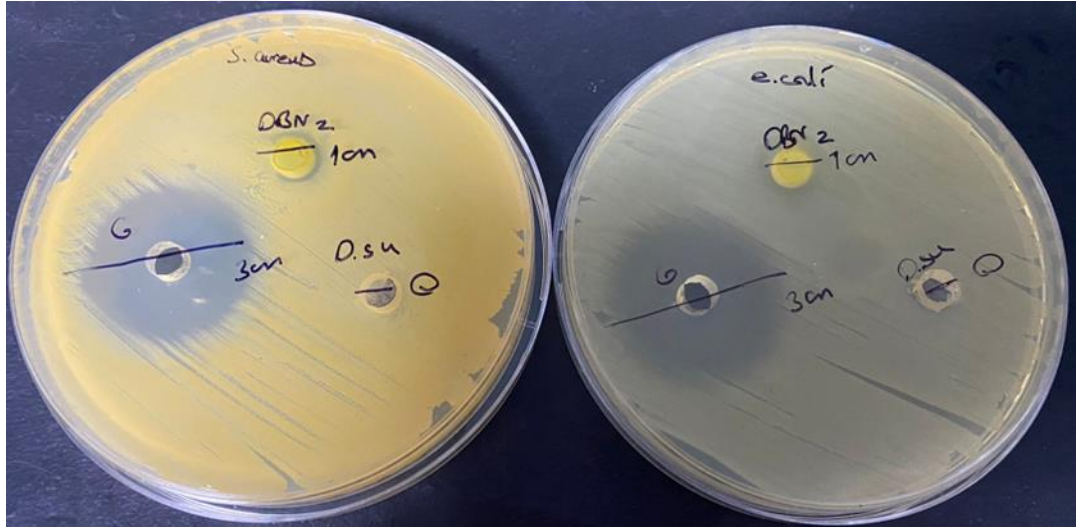
dimetil amino birimi ve bu birime komşu aromatik halka arasında iç bölgelerde sterik etkinin hidrojenler arasına karşılık gelen dış bölgelerde ise van der Waals etkisinin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca dimetil amino yapısındaki karbon atomları arasında sterik etkinin, hidrojen atomları arasında ise van der Waals etkinin olduğu göze çarpmıştır. Yapıdaki azo gruplarına ait azot atomları arasında naftil halkasına yaklaştıkça sterik etkinin naftil halkasından uzaklaştıkça ise van der Waals etkileşiminin olduğu gözlenmiştir. Bileşikteki naftil halkası ile diğer aromatik halkalardaki protonlar arasında yine iç bölgelerde sterik etkinin, dış bölgelerde ise van der Waals etkinin olduğu belirlenmiştir. DBN'deki kırmızı renklerle ifade edilen sterik etkinin olduğu bölgeler yaklaşık olarak 0,01 ile 0,05 a.u arasında bir saçılma sergilemiştir. Bileşikteki yeşil ile gösterilen ve van der Waals etkileşimlerinde kaynaklanan bölgelerin ise -0,02 ve 0,00 arasında saçılma noktalarına sahip olduğu bulunmuştur. DBT ve DBN'nin moleküler yapılarındaki kovalent olmayan etkileşimleri incelendiğinde yapılarda molekül içi hidrojen bağının bulunmadığı ancak molekül içi sterik etki ve van der Waals etkileşimlerinin gözlemlendiği, bu iki etkileşim varlığında moleküllerin halihazırdaki geometrilerinin ortaya çıktığı ve kararlılıklarını sağlandığı söylenebilir.

4.3. *in vitro* Analizler

DBT ve DBN'nin *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus* (Gram pozitif) ve *Escherichia coli* (Gram negatif) patojenik bakteri suşlarına karşı agar disk difüzyon yöntemi kullanılarak test edilmiştir (Wu vd., 2016). Moleküllerin her iki bakteriye karşı antimikrobiyal aktiviteleri Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'de ve bu aktivitelerin değerlendirilmesinde kullanılan inhibisyon alan çapları ise Çizelge 4.5'de verilmiştir.



Şekil 4.13.DBT bileşiğinin S.aureus ve E.coli'ye karşı karşı agarda disk difüzyon petri görüntüleri



Şekil 4.14. DBN bileşiğinin S.aureus ve E.coli'ye karşı karşı agarda disk difüzyon petri görüntüleri

Çizelge 4.7. DBT ve DBN bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitesi

Bileşik	İnhibisyon alanı (cm)	
	S. aureus	E. coli
Gentamisin	3	3
DBT	1.5	1
DBN	1	1

Pozitif kontrol olarak kullanılan ve standart bir antibiyotik olan Gentamisin, her iki patojenik bakteriye karşı 3 cm'lik bir inhibisyon alanı oluşturmuştur. Genel olarak bakıldığında hem DBT'nin hem de DBN'nin her iki bakteriye karşı kabul edilebilir düzeyde antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. DBN'nin sem S. aureus hem de E. coli bakterilerine karşı aynı düzeyde antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiş ve her iki bakteriye karşı inhibisyon alanı 1 cm olarak ölçülmüştür. DBT ise bir Gram negatif bakteri olan E. coli'ye karşı 1 cm'lik inhibisyon alanına sahipken bir Gram pozitif bakteri olan S. aureus'a karşı 1.5 cm'lik bir inhibisyon alanının ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu sonuçlardan hareketle en iyi antimikrobiyal aktiviteyi DBT'nin S. aureus'a karşı gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. DBT'nin moleküler yapısında bulunan tolüen birimi DBN'deki naftaline göre daha reaktif bir yapıya sahip olduğu söylenebilir. Tolüen halkasındaki metil grubu elektron verici özellik gösterdiğinden bağlı bulunduğu aromatik halkadaki elektron yoğunluğunu artırır. Bu durumun yapının kimyasal reaktivitesini arttırdığı ve antimikrobiyal etkiye katkıda bulunduğu düşünülmüştür.

4.4. *in silico* Çalışmalar

4.4.1 ADMET ve ilaç benzerlik çalışmaları

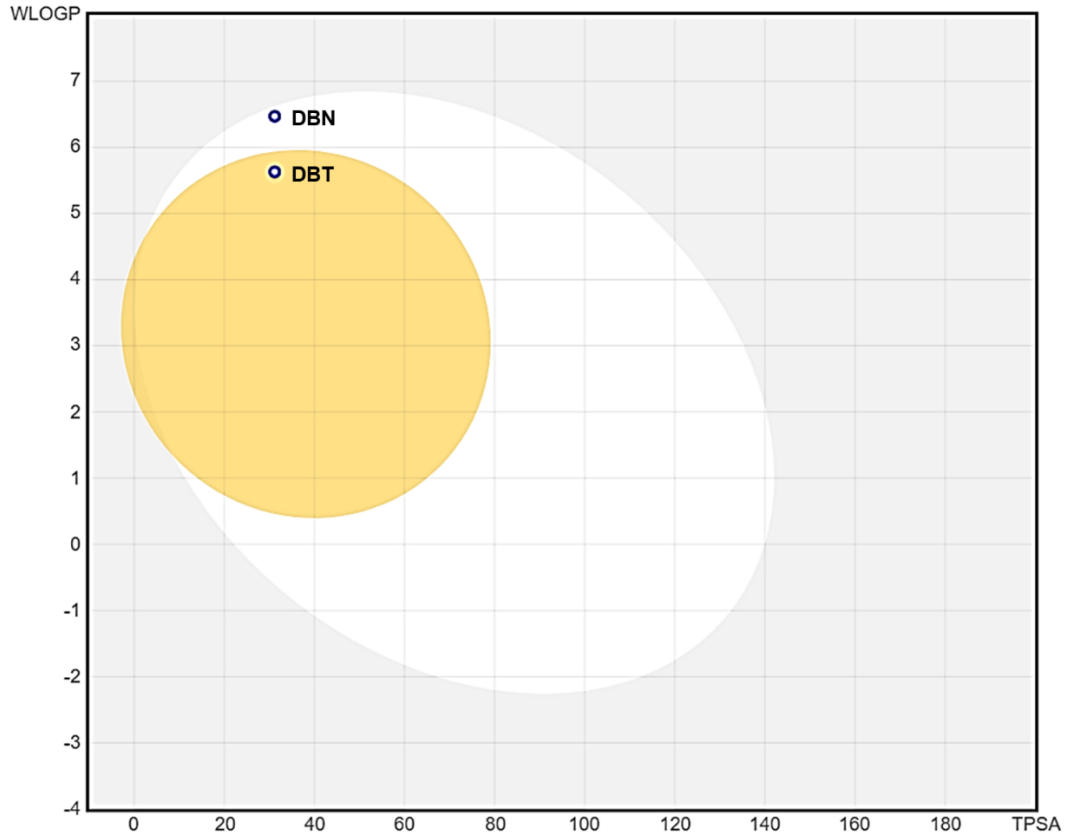
ADMET, farmakolojik bir maddenin veya ilacın vücutta Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon ve Toksisite gibi temel farmakokinetik ve toksikolojik özelliklerini anlamak için kullanılan bir kısaltmadır. Bu beş temel süreç bir ilacın vücutta nasıl etkileşime girdiğini, nasıl taşındığını, metabolize edildiğini ve son olarak nasıl elimine edildiğini belirtmektedir. Bir bileşiğin bu beş süreçteki performansı ilacın etkinliği, güvenilirliği, optimal dozajının belirlenmesi ve olası yan etkilerinin önceden tahmin edilebilmesi açısından önemli bilgiler sağlamaktadır. DBT ve DBN

moleküllerinin bazı önemli lipofilisite, farmakokinetik ve ilaç benzerlik parametreleri Çizelge 4.6’de verilmiştir.

Çizelge 4.8. DBT ve DBN moleküllerine ait SwissADME özellikleri

Fizikokimyasal Özellikler	DBT	DBN
Formül	C ₂₅ H ₂₈ N ₄	C ₂₈ H ₂₈ N ₄
Polar yüzey alanı (TPSA)	31.20 Å ²	31.20 Å ²
H-bağ akseptör sayısı	2	2
H-bağ donör sayısı	0	0
Dönebilen bağ sayısı	6	6
Ağır atom sayısı	29	32
Aromatik ağır atomsayısı	18	22
MW	384.52 g/mol	420.55 g/mol
Lipofiliklik		
LogPO/W(iLOGP)	4.21	4.22
LogPO/W(XLOGP3)	5.13	6.02
LogPO/W(WLOGP)	5.63	6.47
LogPO/W(MLOGP)	3.90	4.32
LogPO/W(SILICOS-IT)	5.72	6.24
Ortak LogPO/W	4.92	5.46
Farmakokinetik		
GI absorpsiyon	Yüksek	Yüksek
BBB geçirgenlik	Evet	Hayır
CYP2C19/CYP2C9/CYP3A4 inhibitörleri	Evet	Evet
CYP1A2/CYP2D6 inhibitörleri	Hayır	Hayır
P-gp substrat	Evet	Evet
Log K _p (cilt geçirgenliği)	-5.00 cm/s	-4.59 cm/s
Su çözünürlüğü		
Log S (ESOL)	-5.52	-6.35
Log S (Ali)	-5.53	-6.45
Log S (SILICOS-IT)	-8.16	-9.42
İlaç benzerliği		
Lipinski	Evet, 0 ihlal	Evet, 1 ihlal
Ghose	Hayır, 1 ihlal	Hayır, 2 ihlal
Biyoyararlanım Puanı	0.55	0.55

Moleküllerin biyoyararlanımlarına ait Boiled-EGG (haşlanmış yumurta) grafiği Şekil 4.15’te gösterilmiştir.



Şekil 4.15. DBT ve DBN moleküllerine ait haşlanmış yumurta modeli (BOILED-Egg)

BOILED-Egg modelinde sarı bölge kan-beyin bariyerini geçen maddeleri gösterirken beyaz bölge ise gastrointestinal sistem tarafından absorplanabilen maddeleri göstermektedir. TPSA'ya karşı çizilen WLOP grafiği de olan BOILED-Egg grafiği incelendiğinde DBT'nin sarı bölgede DBN'nin ise beyaz bölgede yer aldığı belirlenmiştir. Buradan hareket ile DBN'nin iyi düzeyde gastrointestinal absorpsiyona sahip olduğu ancak kan-beyin bariyerini geçemediğini, DBT'nin ise hem yüksek gastrointestinal absorpsiyona sahip olduğu ve hem de kan-beyin bariyerini geçebildiği sonucuna ulaşılmıştır.

Toplam polar yüzey alanı (TPSA) bir molekülün yük taşıyan yani polar kısımlarının yüzey alanlarının toplamını ifade eder. Bu kavram özellikle moleküllerin çözünürlüklerini ve başka yapılarla etkileşimlerinin öngörülebilmesi açısından önemlidir. Bundan dolayı TPSA özellikle ilaç tasarımında ilaç adaylarının hedef proteinlere, enzimlere ve hücrelere nasıl etkileşimde bulunacağını anlaşılmasında yardımcı olmaktadır. TPSA değeri molekülün biyoyararlanımının yani vücut tarafından kolayca kullanılabilmesinin bir göstergesidir. Bir bileşiğin TPSA değerinin

140 Å²'den büyük olması hücre zarından geçişini zorlaştırmaktadır. DBT ve DBN moleküllerinin TPSA değerleri 31,20 Å² olarak hesaplanmıştır. Bu değerlerde hareketle sentezlenen her iki molekülünde yüksek gastrointestinal absorpsiyon yeteneğine sahip olduğu yani biyoyararlanımlarının yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Pajouhesh ve Lenz 2005).

İlaç adaylarının LogS terimi bir molekülün su ile çözünürlüğünü ölçen önemli bir terimdir. Log S genellikle bir molekülün lipofilik ve hidrofilik özelliklerinin değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. DBT ve DBN'nin log S değerleri -5,52 ve 6,35 olarak bulunmuştur. Bu değerler DBN'nin suda düşük oranda çözündüğünü, DBT'nin ise orta düzeyde sulu ortamda çözünürlüğe sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Bir molekülün LogP değeri lifofilisitesini ölçen bir değerdir. Bu terim bir molekülün yağda çözünürlüğünü ifade eden bir logaritmik ölçek ile ifade edilir ve 'P' genellikle partisyon katsayısı anlamına gelmektedir. Log P değerinin yüksek olması molekülün yağdaki çözünürlüğünün de fazla olduğu anlamına gelmektedir. DBT ve DBN'nin, web sunucusundaki tüm Log P'lerin ortalaması olarak verilen consensus LogP_{o/w} değerleri sırasıyla 4,92 ve 5,46 olarak bulunmuştur. Bu değerler DBN'nin lipofilisitesinin yani yağdaki çözünürlüğünün DBT'ye göre daha yüksek olduğunu ifade etmiştir.

Lipinski'nin 5 kuralı; bir molekülün oral biyoyararlanımının tahmin edilebilmesi amacıyla kullanılan bir dizi kriterdir. Bu kriterler ilaç adaylarının genellikle uygun farmakokinetik özelliklere sahip olup olmadığını değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. DBN molekülünün MLOGP değerinin 4,15 ten büyük olması sebebiyle Lipinski kriterlerinden bir sapmaya sahip olduğu, DBT'nin ise 0 sapma ile Lipinski'nin tüm kriterlerini sağladığı belirlenmiştir. DBT'nin Lipinski kriterlerinden hiç sapma göstermemesi oral biyoyararlanımının DBN'ye göre daha fazla olabileceğini göstermiştir.

CYP450, sitokromP450 enzim ailesini ifade etmektedir. SitokromP450 enzimleri hücrelerde bulunan bir enzim grubudur ve özellikle karaciğerde çok yaygındır. Bu enzimler çeşitli biyolojik süreçlerde özellikle ilaç metabolizması ve toksikolojide önemli bir rol oynamaktadır. CYP450 enzimleri ilaçların vücutta nasıl metabolize

edildiğini ve etkileşimlere nasıl girebildiklerini etkileyebilmektedir. İlaçların metabolizmasında bu enzimlerin rol alması ilaçların etkilerine ve yan etkilerine belirlemede kritik bir faktördür.

Sentezlenen bileşiklerin CYP450 ailesine ait bazı enzimler ile farklı şekillerde etkileşime girebildiği ancak ortak olarak her iki molekülünde hem CYP2C19 hem de CYP3A4 enzimlerini inhibe edebildiği belirlenmiştir. Bunların dışında DBT bileşiği CYP2C9 enzimini, DBN bileşiği ise CYP1A2 enzimini inhibe edebileceği tahmin edilmiştir.

Sentezlenen her iki bileşiğinde bazı toksite parametreleri ProTOX-II web sunucu kullanılarak tahmin edilmiştir. DBT ve DBN'nin LD₅₀ değerleri sırasıyla 1500 ve 3500 mg/kg olarak bulunmuştur. Web sunucusundaki bileşiklerin tahmini toksisite sınıfları kötüden iyiye olacak şekilde 1'den 6'ya kadar belirlendiğinden DBT ve DBN'nin toksisite sınıfının sırasıyla 4 ve 5 olduğu bulunmuştur. Bu tahmini toksisite sınıfları her iki molekül için de kabul edilebilir ölçülerdedir. Özellikle, web sunucusundaki biyoaktif moleküllerin LD₅₀ değer ortalamalarının 2319,9 mg/kg olduğu dikkate alınacak olursa DBN'nin 3500 mg/kg'lık LD₅₀ değeri ile oldukça düşük bir toksisiteye sahip olduğu söylenebilir. Bileşiklerin potansiyel hepatotoksisite, kanserojenik, immünotoksisite, mutajenite ve sitotoksisite aktivite etkileri kullanılarak oluşturulan Çizelge 4.6'da DBT'nin %76 olasılıkla kanserojenik etkiye sahip olabileceği diğer toksisite parametrelerinde ise inaktif durumda olabileceği değerlendirilmiştir. DBN molekülünün ise %75 olasılıkla kanserojenik ve mutajenik etkiye sahip olabileceği incelenen diğer toksite özelliklerinde ise inaktif olabileceği düşünülmüştür.

Çizelge 4.9. ProTOX-II ile hesaplanan DBT ve DBN'nin toksisite tahmin değerleri ve sonuçları

Toksiste (Olasılık Yüzdesi)						
Molekül	Hepatotoksiste	Kanserojenlik	İmmünotoksiste	Mutajenite	Sitotoksiste	LD ₅₀ (mg/kg)
DBT	İnaktif (%72)	Aktif (%76)	İnaktif (%91)	İnaktif (%63)	İnaktif (%79)	1500
DBN	İnaktif (%72)	Aktif (%75)	İnaktif (%76)	Aktif (%75)	İnaktif (%74)	3500

4.4.2. Moleküler kenetlenme çalışmaları

Moleküler kenetlenme çalışmalarında gram (-) bakterileri temsilen β -ketoasil-ACP sentaz III (PDB ID: 1HNJ), gram (+) bakterileri temsilen ise lipoteikoik asit sentaz (PDB ID: 2W5T) proteinleri tercih edilmiştir. Seçilen proteinlerin bağlanma bölgelerine ait xyz koordinatları 1HNJ için x= 28,8, y= 15,0, z= 31,1, 2W5T için ise x= 5,0, y= 57,7, z= 23,4 olarak kullanılmıştır. Moleküler kenetlenme simülasyonları DBT ve DBN'nin DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde optimize edilmiş, moleküler geometrileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. DBT ve DBN molekülleri 1HNJ ve 2W5T proteinleri ile ayrı ayrı moleküler kenetlenme çalışmalarına tabi tutulmuştur. Her bir simülasyon için RMSD değerleri sıfıra yakın ve bağlanma enerjileri en küçük olan ligand-protein kompleksleri incelenmek üzere seçilmiştir (Hashem vd., 2022). Moleküler kenetlenme çalışmaları sonucu elde edilen bağlanma enerjisi değerleri ve bağlanmada etkili olan aminoasitler Çizelge 4.8 ve Çizelge 4.9'da verilmiştir.

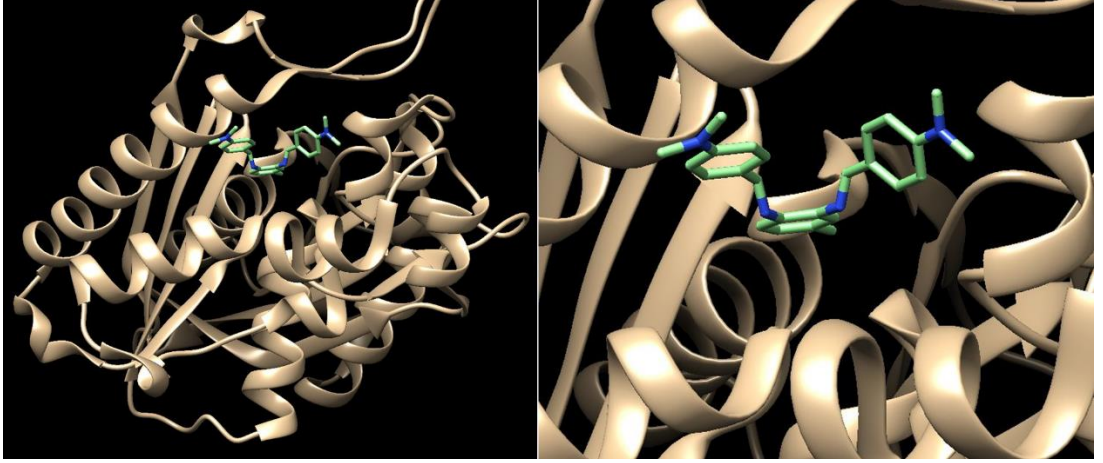
Çizelge 4.10. DBT ve DBN molekülleri ile 1HNJ proteini arasındaki etkileşimlere ait parametreler

Moleküller	Bağlanma enerjisi (kkal/mol)	Bağlanan aminoasit kalıntıları
DBT	-7,9	TRP32 ILE156 MET207 GLY209 ASN210 ALA246 ASN247
DBN	-8,1	ILE156 MET207 ASN210 VAL212 PHE213 ALA246 ASN247 ARG249 ILE250

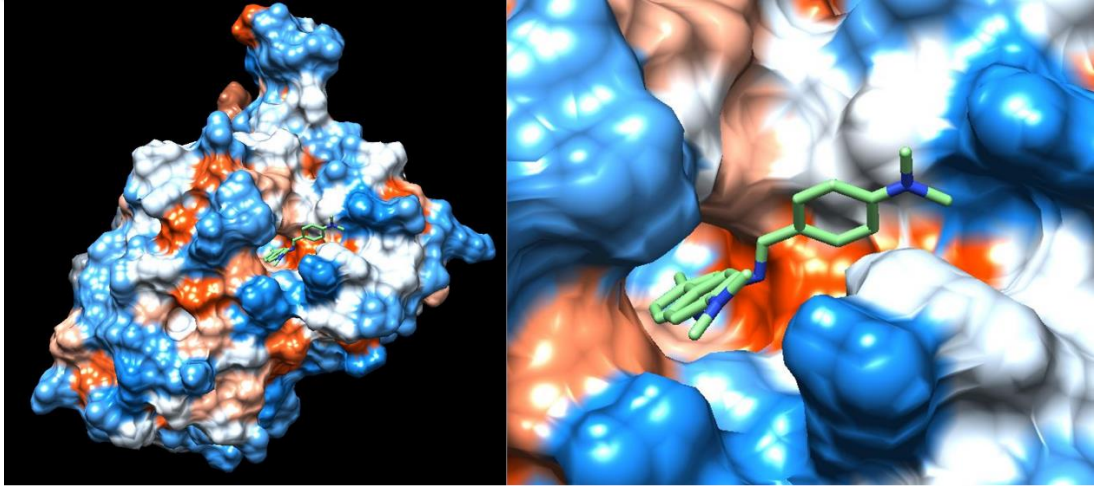
Çizelge 4.11. DBT ve DBN molekülleri ile 2W5T proteini arasındaki etkileşimlere ait parametreler

Moleküller	Bağlanma enerjisi (kkal/mol)	Bağlanan aminoasit kalıntıları
DBT	-9,2	HIS293 PRO315 GLU481 PRO497 PHE562 ARG563 ASN564 ASP566
DBN	-7,4	ARG563 ASN564

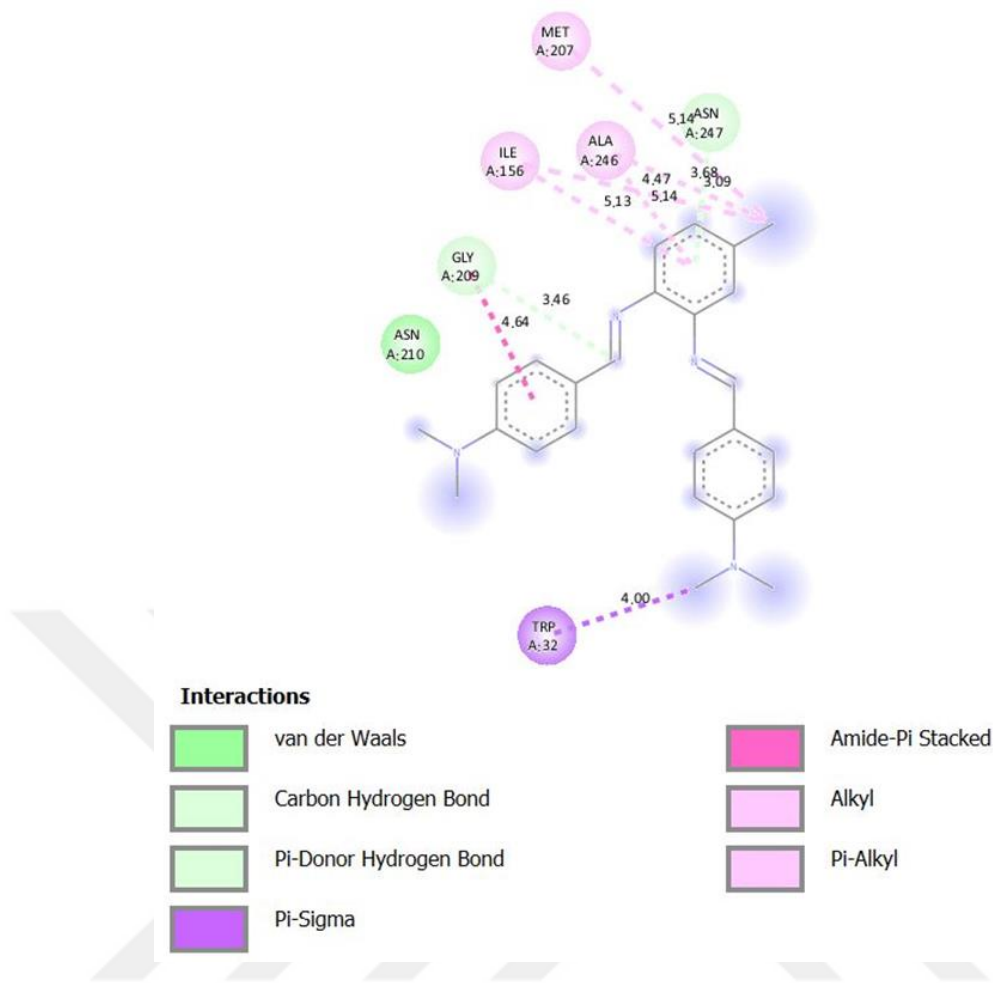
Çalışılan tüm ligand-protein çiftlerine ait en iyi bağlanma pozlarının 3D ve 2D görüntülerinin yanı sıra ligandların proteinlerin hidrofobik yüzeylerine yerleşme görüntüleri ise Şekil 4.16-4.27'de gösterilmiştir.



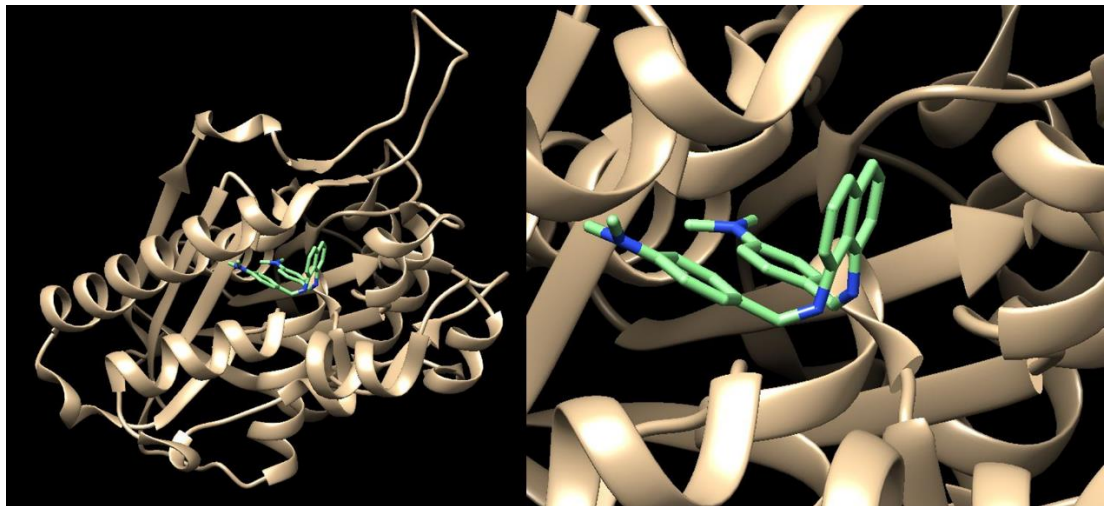
Şekil 4.16. DBT molekülü ile 1H9J proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozu



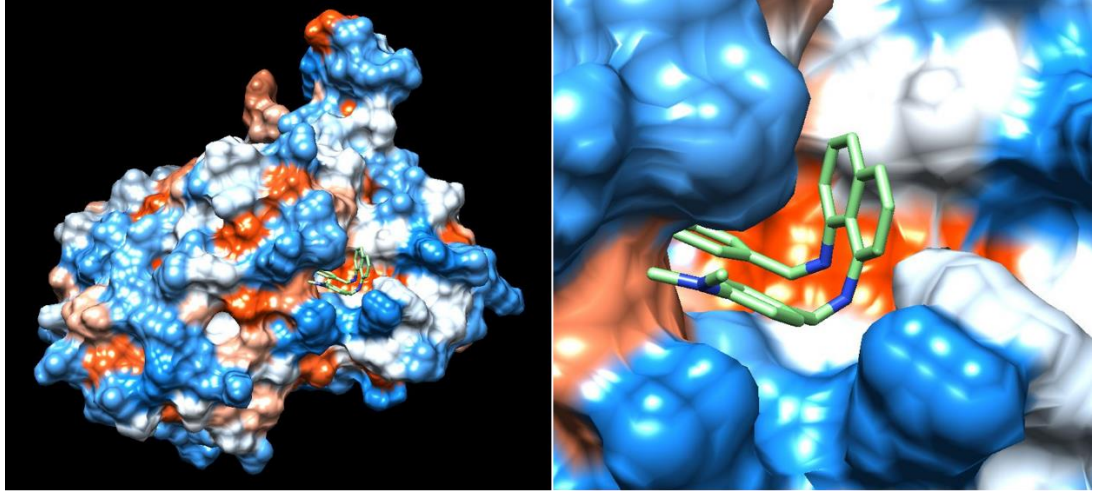
Şekil 4.17. DBT molekülü ile 1H9J proteini arasındaki etkileşime ait hidrofonik yüzey görüntüsü



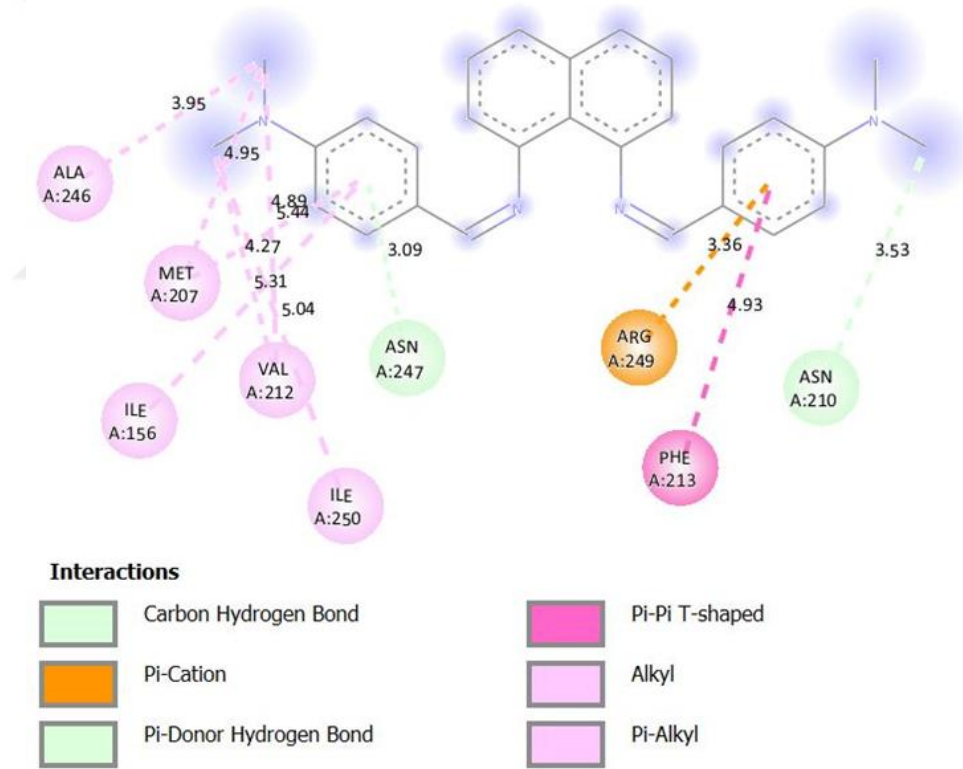
Şekil 4.18. DBT molekülü ile 1HNJ proteini arasındaki etkileşimine ait 2D gösterimi



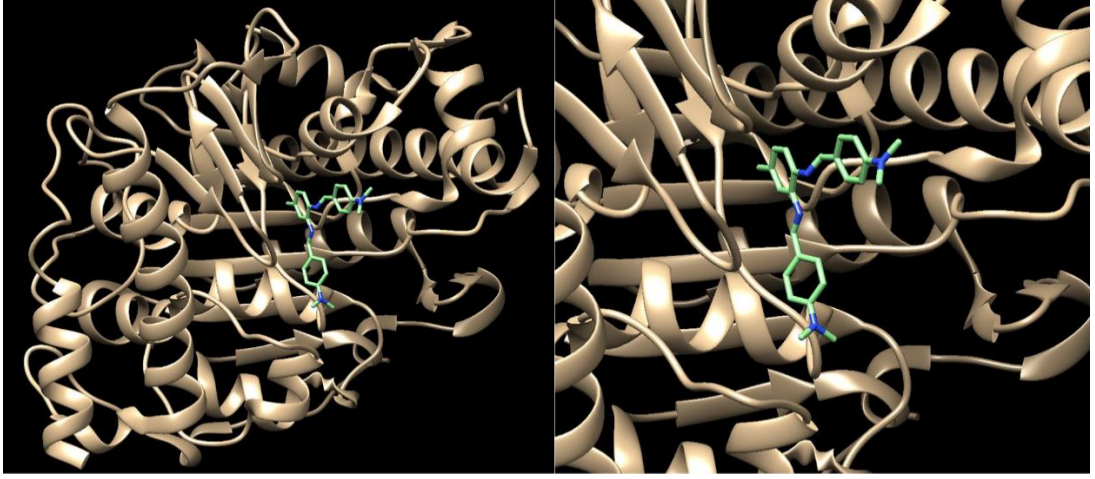
Şekil 4.19. DBN molekülü ile 1HNJ proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozunu



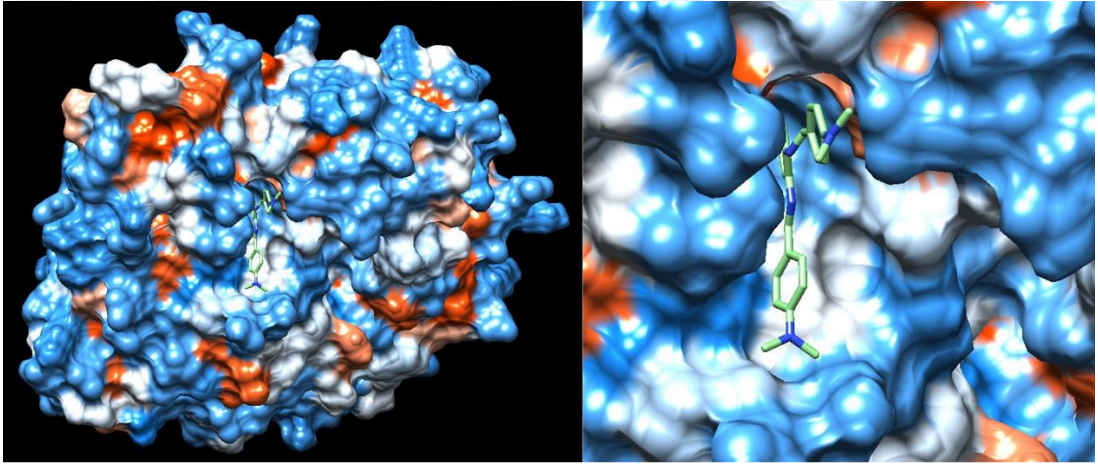
Şekil 4.20. DBN molekölü ile 1HNJ proteini arasındaki etkileşime ait hidrofonik yüzey görüntüsü



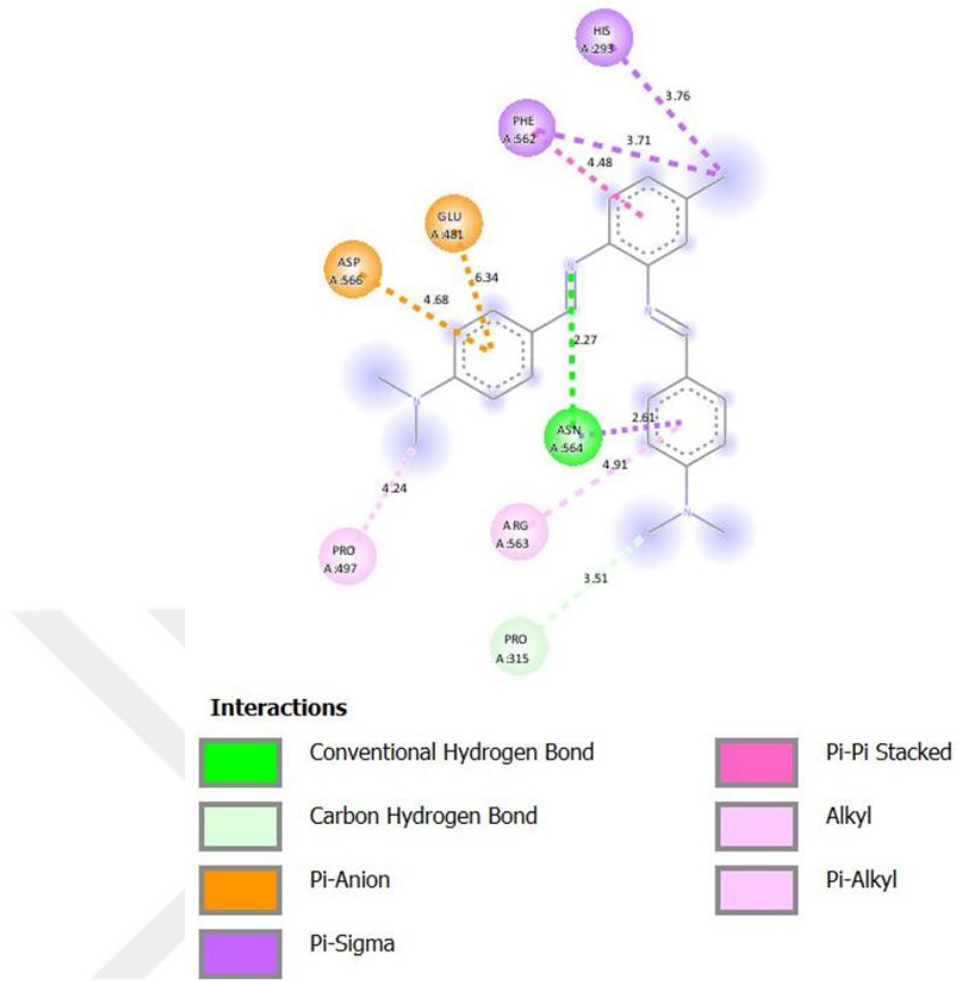
Şekil 4.21. DBN molekölü ile 1HNJ proteini arasındaki etkileşimine ait 2D gösterimi



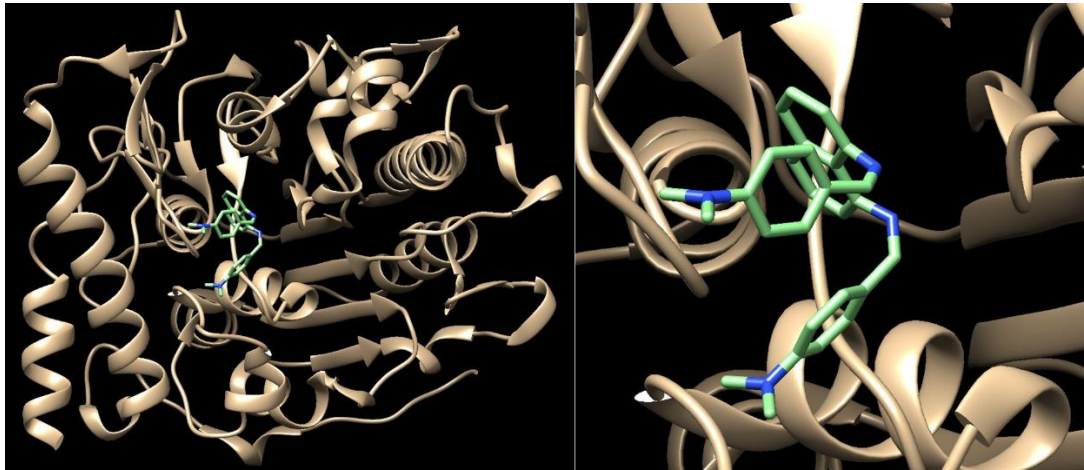
Şekil 4.22. DBT molekülü ile 2W5T proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozu



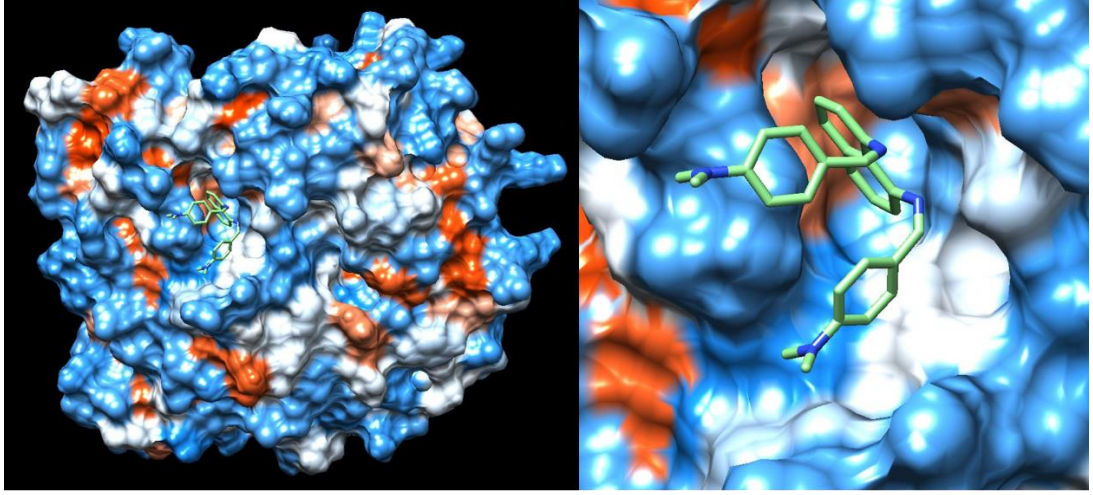
Şekil 4.23. DBT molekülü ile 2W5T proteini arasındaki etkileşime ait hidrofonik yüzey görüntüsü



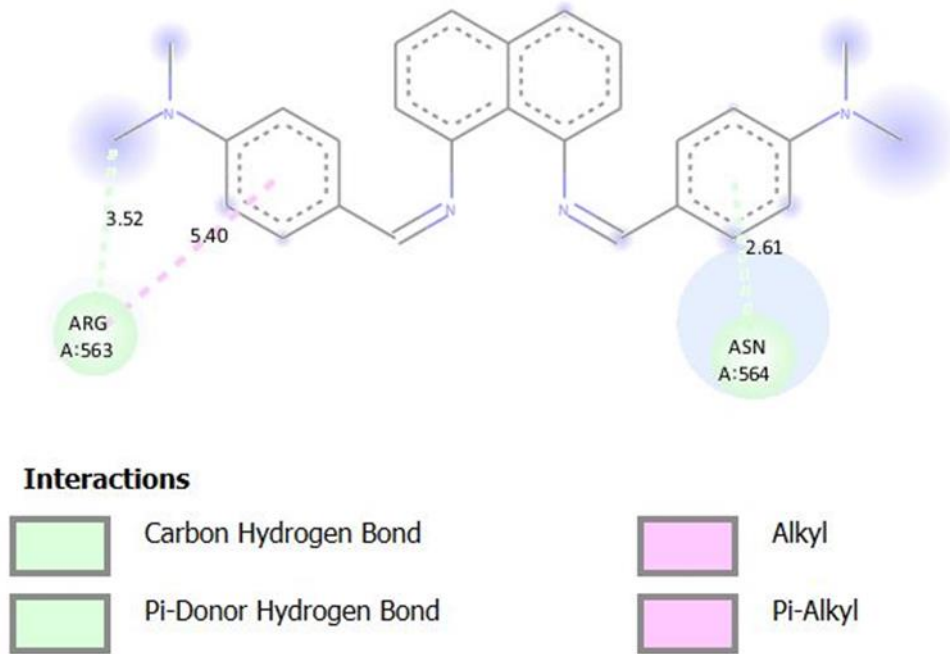
Şekil 4.24. DBT molekülü ile 2W5T proteini arasındaki etkileşimine ait 2D gösterimi



Şekil 4.25. DBN molekülü ile 2W5T proteini arasındaki en düşük enerjili komplekse ait kenetlenme pozı



Şekil 4.26. DBN molekülü ile 2W5T proteini arasındaki etkileşime ait hidrofonik yüzey görüntüsü



Şekil 4.27. DBN molekülü ile 2W5T proteini arasındaki etkileşimine ait 2D gösterimi

Çizelge 4.10 ve 4.11’den görüldüğü üzere DBT ve DBN’nin 1HNJ ile etkileşimine ait bağlanma enerjileri sırasıyla -7,9 ve -8,1 kkal/mol bulunmuştur. Bunlara ilaveten DBT ve DBN’nin 2W5T kodlu protein ile olan simülasyonu sonucu bağlanma enerjileri ise sırasıyla -9,2 ve -7,4 kkal/mol olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlardan öncelikle tüm ligand-protein etkileşimlerinin ekzotermik olduğu yani aralarındaki reaksiyonun

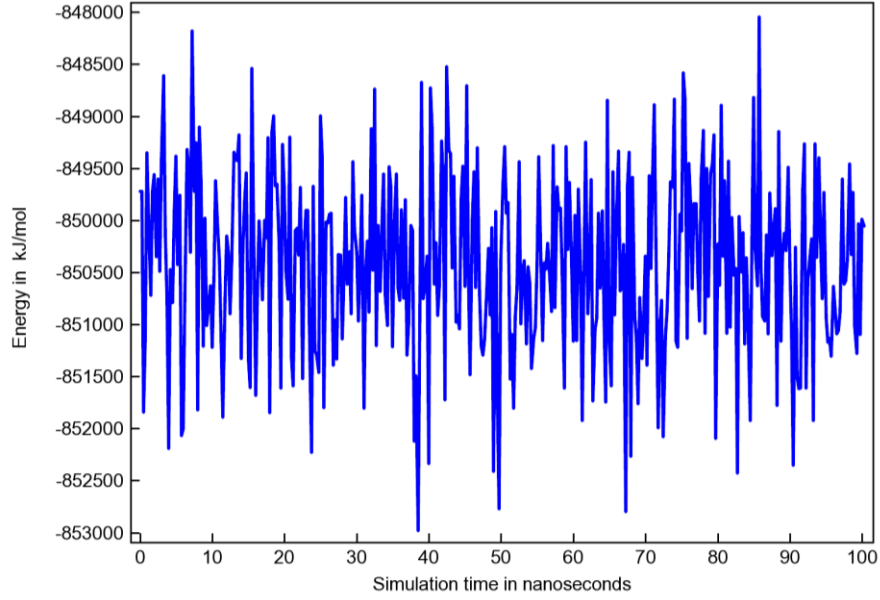
istemli bir şekilde gerçekleştiği söylenebilir. Elde edilen bağlanma enerjisi değerleri DBT ve DBN'nin çalışılan iki farklı proteine de bağlanma afinitesi gösterdiği ancak en iyi ve kararlı bağlanmanın DBT-2W5T arasında gerçekleştiği belirlenmiştir (-9,2 kkal/mol). En iyi bağlanma enerjisine sahip DBT-2W5T'nin en iyi pozundaki moleküller arası etkileşimler incelendiğinde DBT'deki imin grubuna ait azot atomu ile ASN564 arasında 2,27 Å uzunluğuunda bir hidrojen bağının oluştuğu belirlenmiştir. Bunun dışında DBT-2W5T arasında karbon-hidrojen bağı, pi-anyon, pi-sigma, pi-pi yığılma, alkil ve pi-alkil gibi hidrofobik etkileşimlerin de olduğu görülmüştür. Bu hidrofobik etkileşimlerde HIS293, PRO315, GLU481, PRO497, PHE562, ARG563, ASN564, ASP566 aminoasitlerinin görev aldığı belirlenmiştir. DBT-2W5T hariç diğer ligand-protein komplekslerinin en iyi bağlanma pozları incelendiğinde moleküller arası etkileşimlerin hidrofobik etkileşimler olduğu ve hiçbir ligand-protein çifti arasında hidrojen bağı bulunmadığı gözlenmiştir. Sadece DBT ve 2W5T arasında bulunan ve diğer ligand-protein çiftlerinde gözlenmeyen bu hidrojen bağının DBT-2W5T kompleksinin kararlılığını ve en iyi bağlanma enerjisine sahip olmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Moleküler kenetlenme çalışmaları sonucunda DBT'nin, gram (+) bakterileri temsilen kullanılan 2W5T kodlu protein ile yüksek bir bağlanma enerjisiyle etkileşime girmesi DBT'nin bu tür bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite gösterebilme potansiyelini ortaya koymuştur.

4.4.3. Moleküler dinamik simülasyon alışmaları

En yüksek bağlanma enerjisine sahip DBT-2W5T kompleksinin en iyi bağlanma pozunun moleküler dinamik (MD) simülasyonu oda sıcaklığuında, 1atm basınçta ve fizyolojik koşullarda 100ns süresince gerçekleştirilmiştir. MD simülasyonu sonunda sistemin toplam potansiyel enerjisi SASA (zcye Erişilebilir Yüzey Alanı), Rg (Dönme Yarıçapı), RMSD (Kök-Ortalama-Kare Sapması), RMSF (Kök-Ortalama-Kare Dalgalanması) parametreleri ve hidrojen bağı sayıları değerlendirilmiş ve DBT-2W5T kompleksinin kararlılığı hakkında bilgi sahibi olunulmuştur (Phillips vd., 2005).

DBT-2W5T kompleksini içeren sistemin toplam potansiyel enerjisinin 100 ns boyunca değişimi şekil 4.28'de gösterilmiştir. MD simülasyonun başında sistemin toplam enerjisi yaklaşık olarak-850,000 kJ/mol civarındaydı. MD simülasyon sresinde

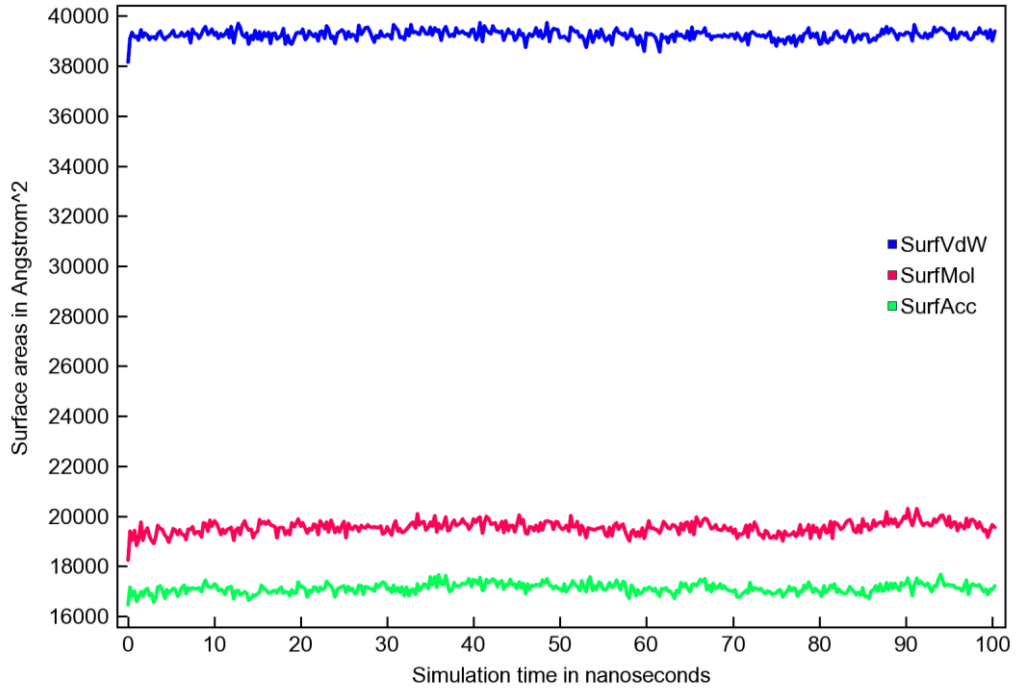
sistemin toplam enerjisinin artmaması hatta simülasyonun sonuna doğru sistemin toplam enerjisinin yaklaşık -850,500 kJ/mol'e düşmesi DBT-2W5T kompleksinin kararlılığını 100 ns boyunca koruduğunu önemli bir göstergesidir.



Şekil 4.28. DBT-2W5T kompleksini içeren sistemin toplam potansiyel enerjisi

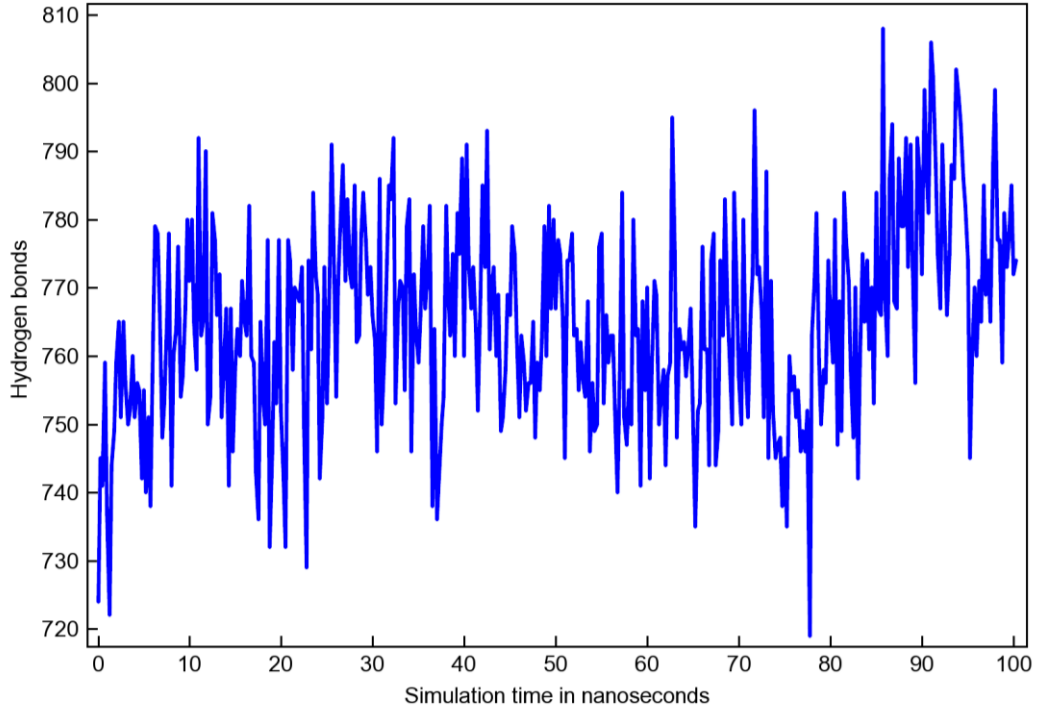
Çözücüye erişilebilir yüzey alanı (SASA), bir molekülün çözücü ile etkileşimde bulunan yüzey alanını ifade etmektedir. SASA, bir molekülün çözeltideki çevresi ile nasıl ve ne ölçüde etkileşime girdiğini anlamak için önemli bir ölçüdür.

DBT-2W5T kompleksinin simülasyon süresince elde edilen SASA grafiği Şekil 4.29'da verilmiştir. Bu şekilde Van der Waals, moleküler ve çözücüye erişilebilir yüzey alanları sırasıyla mavi, kırmızı ve yeşil renk ile gösterilmiştir. Simülasyonun başında DBT-2W5T kompleksinin SASA değeri yaklaşık olarak $16,500 \text{ \AA}^2$ değerindeydi. Simülasyon süresi ilerledikçe SASA değerinde küçük bir artış gözlenmiş olup yaklaşık olarak $17,000 \text{ \AA}^2$ ye ulaştığı belirlenmiştir. Kompleksin SASA değerindeki bu artış çok kayda değer olmayıp 100ns boyunca değerlerin sabit kaldığı söylenebilir. SASA değerindeki bu küçük artış proteinin yapısının başlangıçtaki konformasyona göre çok az genişlediğini göstermiştir.



Şekil 4.29. DBT-2W5T kompleksinin simülasyon süresince elde edilen SASA grafiği

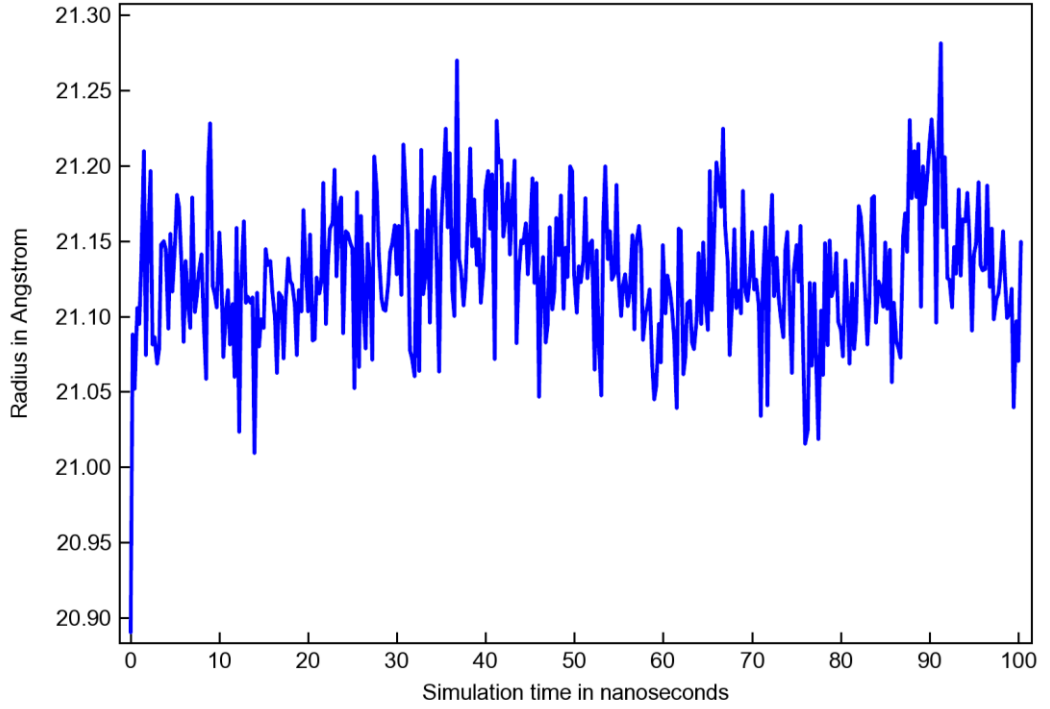
MD simülasyonlarında yapı ve çözücü arasında oluşan hidrojen bağları moleküllerin düzenlenmesine ve kararlılık kazanmasına katkıda bulunmaktadır. MD simülasyonun gerçekleştiği 100ns sürede DBT-2W5T kompleksi ile çözücü arasında oluşan hidrojen bağ sayısının değişimi Şekil 4.30’da gösterilmiştir. Simülasyonun başlangıç anında kompleks ile çözücü arasında yaklaşık olarak 750 tane hidrojen bağının olduğu belirlenmiştir. Simülasyonun 75.ns’ine kadar hidrojen bağ sayısında önemli bir değişiklik gözlenmezken 75-80.ns de hidrojen bağ sayısında bir azalma meydana gelmiştir. 80.ns den MD simülasyonun tamamlandığı 100.ns ye kadar hidrojen bağ sayısında bir miktar artma olmuş ve yaklaşık olarak 780’e ulaşmıştır. MD simülasyonun başlangıç anından sonlandığı ana kadar gözlenen bu hidrojen bağ sayısının artışı DBT-2W5T kompleksinin çözücü içerisindeki kararlılığının göstergelerinden birisidir.



Şekil 4.30. MD simülasyonlarında yapı ve çözücü arasında oluşan hidrojen bağları

Rg bir molekülün dönme yarı çapını ifade eder ve MD simülasyonlarında molekülün genel boyutu ve uzaysal dağılımını değerlendirmek için kullanılan bir ölçüdür. Rg bir molekülün her bir atomunun ağırlığını ve konumunu içeren bir hesaplama ile elde edilir. Bu ölçü molekülün ortalaması alınan uzaklık ile molekülün merkezi bir noktaya olan yayılmasını ifade eder. Rg'nin küçük olması molekülün daha yoğun ve kompakt bir yapıya sahip olduğunu gösterirken büyük Rg değerleri ise daha geniş ve açık bir yapıyı ifade etmektedir.

MD simülasyonun başlangıç anında DBT-2W5T kompleksinin Rg değeri Şekil 4.31'de gösterilmiştir ve yaklaşık olarak 21,10 Å'dü. Yaklaşık olarak 40. ve 90. ns'de kompleksin Rg değerinde küçük bir artış gözlenirse de bu artışlar çok kayda değer değildir. MD simülasyonun gerçekleştiği 100 ns'lik süre içerisinde DBT-2W5T kompleksinin Rg değeri ortalama olarak başlangıç değeri olan 21,10 Å'da kalmıştır. 100 ns içerisinde Rg değerinde değişikliğin olmaması DBT-2W5T kompleksinin dönme yarıçapının aynı kaldığını yani kompleksin başlangıç anındaki kararlılığını koruduğunu ortaya koymuştur.

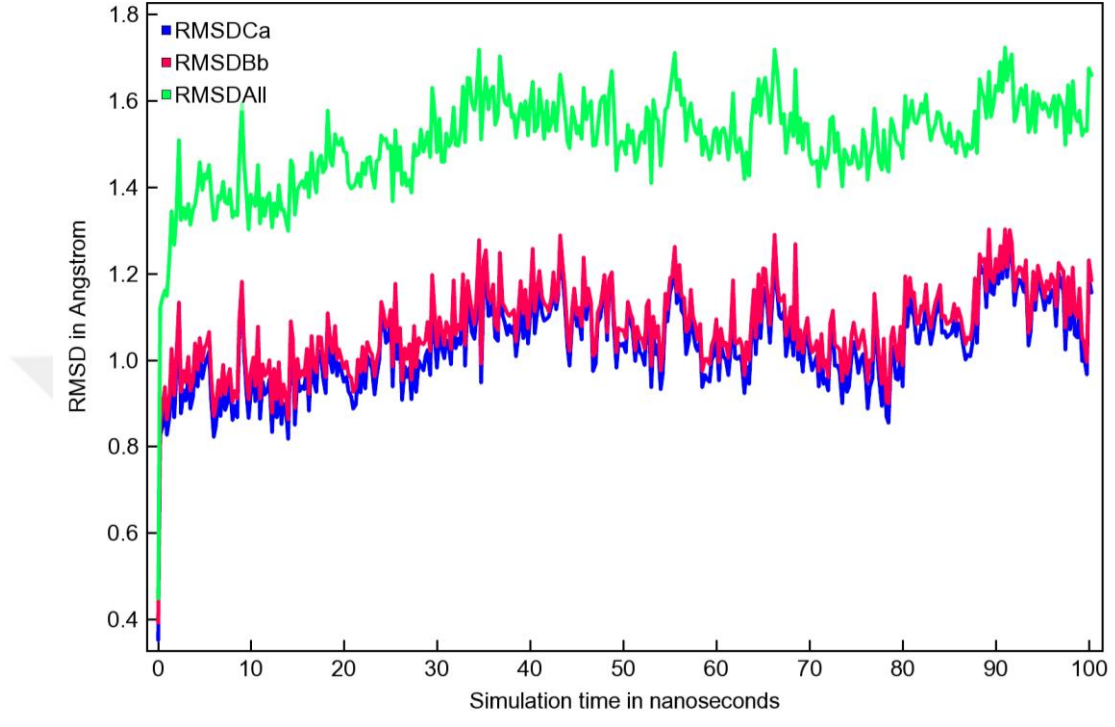


Şekil 4.31. MD simülasyonun DBT-2W5T kompleksinin Rg değeri

RMSD (Kök Ortalama Kare Sapması), bir referans yapısına göre bir molekülün yapısındaki değişimi ölçmek için kullanılır ve MD simülasyonlarında da önemli bir ölçüdür. RMSD simülasyon boyunca elde edilen yapıların başlangıç yapısı veya başka bir referans yapısıyla karşılaştırılarak hesaplanır. Bu karşılaştırma bir molekülün dinamik davranışını ve yapısal değişikliklerini anlamak açısından yararlıdır. RMSD'nin küçük olması simülasyon süresince molekülün referans yapıya benzer bir konformasyonu sürdürdüğünü işaret etmektedir. Büyük RMSD değerleri ise molekülün önemli yapısal değişiklikler geçirdiğini veya referans yapıdan önemli ölçüde ayrıldığını göstermektedir. Ligand-protein komplekslerinin MD simülasyonlarında RMSD değerinin 3 Å'dan küçük olması kompleksin kararlılığı açısından önemli bir göstergedir.

DBT-2W5T kompleksinin 100 ns'lik zamana göre çizilen Ca [RMSDCa], Comurga [RMSDBb] ve tüm atomlar [RMSDAI] değerleri Şekil 4.32'de gösterilmiştir. MD simülasyonun başlangıç anında DBT-2W5T kompleksinin tüm atomlarına ait RMSD değeri 1,4 Å'dü. 30 ve 40. ns'ler arasında RMSD değerleri 1,6 Å seviyesine çıkmış olmasına rağmen 40. ns'den itibaren bu değerlerde bir düşüş gözlenmiş ve RMSD değerleri simülasyonun tamamlandığı 100. ns'ye kadar yaklaşık olarak 1,5 Å'de

devam etmiştir. Simülasyon süresince DBT-2W5T kompleksinin RMSD değerlerinin 3 Å'ın altında kalması ve çok fazla değişkenlik göstermemesi 100ns'lik süre içerisinde yapının önemli bir yapısal değişikliğe uğramadığını yani kararlı kaldığını ortaya koymuştur.

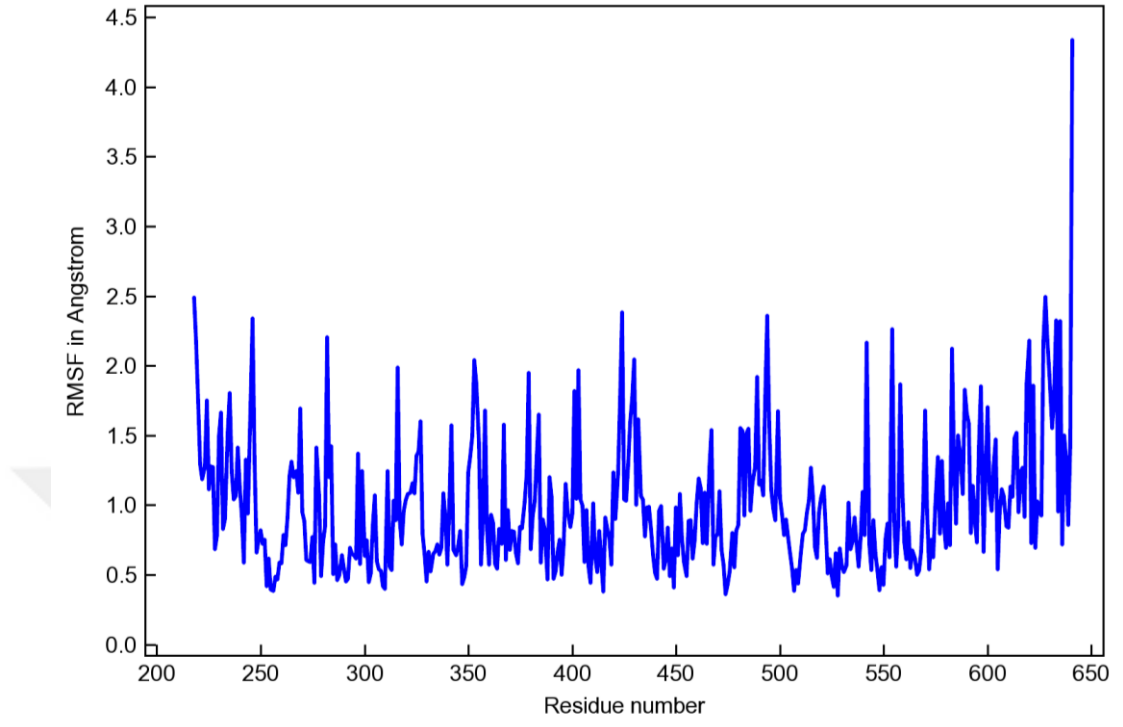


Şekil 4.32. DBT-2W5T kompleksinin RMSD değerleri

RMSF (Kök Ortalama Kare Dalgalanması), bir molekülün belirli bir süre boyunca atom düzeyindeki dalgalanmalarını değerlendirmek için kullanılır ve MD simülasyonlarında yararlanılan önemli bir ölçüdür. RMSF, moleküllerdeki bir atomun veya proteinlerdeki bir aminoasitin hareketliliğini ve dalgalanmasını gösteren bir parametredir. Düşük RMSF değerleri o bölgedeki atomların kararlı ve sabit bir konformasyona sahip olduğunu, yüksek RMSF değerleri ise o bölgedeki atomların daha fazla dalgalanma ve değişkenlik gösterdiğini ifade etmektedir.

100 ns'lik süre içerisinde DBT-2W5T kompleksindeki aminoasitlerde gözlenen dalgalanmalar Şekil 4.33'de verilmiştir. MD simülasyonu süresince 410-435 ve 460-495 arasındaki aminoasitlerde diğer aminoasit kalıntılarına nazaran daha fazla dalgalanma olduğu belirlenmiştir. Bu bölgelerde ise LYS424 (2,38 Å), LYS430 (2,04 Å) ve LYS 494 (2,36Å) aminoasitler en fazla dalgalanmaya uğrayan kalıntılar olarak göze çarpmıştır. Bu bölgedeki ve bu bölgelerin dışındaki aminoasit kalıntılarının

küçük RMSF değerlerine sahip olması DBT-2W5T kompleksinin kararlı olduğunu göstermiştir.



Şekil 4.33. DBT-2W5T kompleksinin RMSF değerleri

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında çıkış molekülü olarak 4-dimetilamino benzaldehit kullanmak suretiyle biyoaktif olma potansiyeli yüksek olan ve literatürde kaydına rastlanmayan iki yeni Schiff bazı sentezlenmiştir. Gerçekleştirilen ilk reaksiyonda çıkış maddesinin 3,4-diamino tolüen ile reaksiyonu sonucu N¹,N²-bis(4-(dimetilamino) benzilidene)-4-metilbenzen-1,2-diamin (DBT), ikinci reaksiyonda ise yine çıkış maddesinin 1,8-diamino naftalin ile reaksiyonu sonucu N¹,N⁸-bis(4-(dimetilamino) benzilidene) naftalene-1,8-diamin (DBN) sentezlenmiştir. DBT ve DBN'nin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, UV-vis ve kütle spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. DBT ve DBN moleküllerinin optimize geometrileri ve bu geometrilere ait parametreler DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır. Ayrıca moleküllerin moleküler elektrostatik potansiyelleri, HOMO-LUMO'ları, bazı elektronik parametreleri, en kararlı ve kararsız konformasyonları ve molekül içi kovalent olmayan etkileşimleri de hesaplanmış ve moleküllerin özelliklerinin belirlenmesi çalışmasına katkı sağlanmıştır. Sentezlenen moleküllerin spektroskopik verileri teorik olarak da elde edilmiş ve elde edilen sonuçların deneysel olanlarla uyumlu oldukları belirlenmiştir.

DBT ve DBN'nin farmakokinetik lipofilisite, fizikokimyasal ve ilaç benzerlik özelliklerinin ilaç adaylarından beklendiği gibi iyi düzeyde olduğu belirlenmiştir. Elde edilen ADMET ve ilaç benzerlik parametrelerinden hareketle, DBT ve DBN moleküllerinin hesaplanan değerlerinin kabul edilebilir sınırlarda olduğu ve Lipinski kurallarına tam uyum sağladığı belirlendiğinden, bu moleküllerin alanla ilgili daha kapsamlı çalışmalarda kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Moleküllerinin bazı *in silico* biyolojik aktivitelerini belirleyebilmek amacıyla moleküler kenetlenme yöntemi kullanılarak antimikrobiyal etki gösterme potansiyelleri incelenmiştir. DBT'nin, lipoteikoik asit sentaz (PDB ID: 2W5T) ile etkileşimi sonucu -9,2 kkal/mol gibi iyi bir bağlanma enerjisi elde edilmiştir. DBT-2W5T kompleksinin MD simülasyonları fizyolojik koşullarda 100 ns süreyle gerçekleştirilmiş ve MD simülasyonlarının yörüngesinden, ligand-protein kompleksinin yapısal konformasyonlarını, kararlılığını, esnekliğini/dalgalanmasını ve genel boyutlarını değerlendirmek için RMSD, RMSF, SASA, Rg, toplam potansiyel enerji ve hidrojen bağ sayısı parametreleri hesaplanmıştır. Gerçekleştirilen MD

simülasyon çalışmaları sonucunda 100 ns süre içerisinde DBT-2W5T kompleksinin konformasyonel kararlılığını koruduğu gözlenmiştir.

DBT ve DBN moleküllerinin antimikrobiyal aktiviteleri *S. aureus* (gram pozitif) ve *E. coli* (gram negatif) patojenik bakteri suşlarına karşı agar disk difüzyon yöntemi kullanılarak *in vitro* olarak da incelenmiştir. DBN'nin hem *S. aureus* hem de *E. coli* bakterilerine karşı aynı düzeyde antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiş ve her iki bakteriye karşı inhibisyon alanı 1 cm olarak ölçülmüştür. DBT ise bir gram negatif bakteri olan *E. coli*'ye karşı 1 cm'lik inhibisyon alanına sahipken bir gram pozitif bakteri olan *S.aureus*'a karşı 1.5 cm'lik bir inhibisyon alanının ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu sonuçlardan hareketle en iyi antimikrobiyal aktiviteyi DBT'nin *S. aureus*'a karşı gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Sonuç olarak bu tez çalışması DBT ve DBN moleküllerinin antimikrobiyal aktivite potansiyellerini göstermiş olup, ileri çalışmalarda bu bileşiklerin farklı mikroorganizmalara karşı etkinliğinin, klinik kullanım potansiyelinin ve olası mekanizmalarının araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

- Ahamed, F. M. M., Chinnam, S., Challa, M., Kariyanna, G., Kumer, A., Jadoun, S., Salawi, A., Al-Sehemi, A. G., Chakma, U., Mashud, M. A. A., Kumari, I., 2024. Molecular Dynamics Simulation, QSAR, DFT, Molecular Docking, ADMET, and Synthesis of Ethyl 3-((5-Bromopyridin-2-yl)imino)Butanoate Analogues as Potential Inhibitors of SARS-CoV-2. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 44(1), 294–312.
- Akkuş, O.N., 1999. Süstitüe/ Non- Substitüe İmin Bileşiklerinin ve Onların Bakır (II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul.
- Allen, M., Tildesly, D., 1987. *Computer Simulation Of Liquids*. Clarendon Press, 1-28, Oxford, UK.
- Banerjee, P., Eckert, O.A., Schrey, A.K., Preissner, R. 2018. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 46 (1), 257–263.
- Barwiolek, M., Sawicka, J., Babinska, M., Wojtczak, A., Surdykowski, A., Szczesny, R., Szlyk, E., 2017. Synthesis, spectroscopic characterization, fluorescence properties of new silver(I) complexes with optically active Schiff bases and their application in thin layers deposition. *Polyhedron*, 135, 153–160.
- Bauernschmitt, R., Ahlrichs, R., 1996. Treatment of electronic excitations within the adiabatic approximation of time dependent density functional theory. *Chem. Phys. Lett.*, 256, 454–464.
- Beaumont, K., Webster, R., Gardner, I., Dack, K., 2003. Design of ester prodrugs to enhance oral absorption of poorly permeable compounds: challenges to the discovery scientist. *Curr. Drug. Metab.*, 4(6), 461–85.
- Becke, A.D., 1988. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A.*, 38, 3098–3100.
- Biovia, 2021. Dassault Systèmes. Discovery Studio Visualizer; v21.1.0.20298 Dassault Systèmes: San Diego. CA, USA.

- Boys S.F., 1950. Proc. Roy. Soc. A200, 542-554, London.
- Burger, K., 1973. Organic Reagents in Metal Analysis. Pergamon Pres, New York.
- Casida, M.E., Jamorski, C., Casida, K.C., Salahub, D.R., 1998. Molecular excitation energies to high-lying bound states from timedependent density-functional response theory: characterization and correction of the time-dependent local density approximation ionization threshold. J. Chem. Phys., 108, 4439–4450.
- Chandra S., Tyagi M., Agrawal S., 2010. Spectral and Antimicrobial Studies on Tetraaza Macrocyclic Complexes of Pd(II), Pt(II), Rh(III) and Ir(III) metal Ions. Journal of Saudi Chemical Society, 15, 49–54.
- Chermette, H., 1999. Chemical reactivity indexes in density functional theory. Journal of Computational Chemistry, 20(1), 129-154.
- Chikhi, A., Bensegueni, A., 2008. Comparative study of the efficiency of three protein-ligand docking programs. Journal of Proteomics and Bioinformatics, 1, 161-165.
- Crampon, K., Giorkallos, A., Deldossi, M., Baud, S., Steffemel, L. A., 2021. Machine-learning methods for ligand–protein molecular docking. Drug Discovery Today, 27(1), 151-164.
- Çelikkilek, Ş., 2011. s-Triazin merkezli Schiff bazlarının sentezi ve bazı metal komplekslerinin incelenmesi. Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 28s, Konya.
- Çetin, Z., Dede, B., 2023. A novel Schiff base ligand and its metal complexes: Synthesis, characterization, theoretical calculations, catalase-like and catecholase-like enzymatic activities. Journal of Molecular Liquids, 380, 121636.
- 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.
- De Proft, F., Liu, S., Parr, R. G., 1997. Chemical potential, hardness, hardness and softness Kernel and local hardness in the isomorphic ensemble of density functional theory. The Journal of Chemical Physics, 107(8), 3000–3006.

- 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.
- Ditchfeld, R., 1972. Molecular orbital theory of magnetic shielding and magnetic susceptibility. *J. Chem. Phys.*, 56, 5688–5691.
- Doğan, A., Demirci, S., Telci, D., Canikyan, S., Kongur, M., Dede, B., Şahin, F., 2018. Anticancer activity of Schiff base–Poloxamer P85 combination against kidney cancer. *International Urology and Nephrology*, 50, 247–255.
- Ekti, S. F., 2016. Oled Bileşiklerinin Sentezi ve Bu Bileşiklerin Fiziksel ve Kimyasal Özelliklerinin İncelenmesi, Anadolu Üniversitesi.
- Fan, H. B., Chan, E. K. L., Wong, C. K. Y., Yuen, M. M. F., 2006. Investigation of moisture diffusion in electronic packages by molecular dynamics simulation. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 20(16), 1937–1947.
- Fekri, A., Keshk, E. M., Khalil, A. G. M., Taha, I., 2022. Synthesis of novel antioxidant and antitumor 5-aminopyrazole derivatives, 2D/3D QSAR, and molecular docking. *Molecular Diversity*, 26, 781–800.
- Ferreira L.G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., Andricopulo, A.D., 2015. Molecular docking and structurebased drug design strategies. *Molecules*, 20(7), 13384–421.
- Ferreira, L. L., Andricopulo, A. D., 2019. ADMET modeling approaches in drug discovery. *Drug Discov. Today*, 24, 1157–1165.
- Fessenden, R.J. Fessenden, J.S., 1992. *Organik Kimya*. Çev. Uyar, T. Güneş Kitabevi, Dördüncü Baskı, Ankara.
- Figge, A., Lammert, F., Paigen, B., Henkel, A., Matern, S., Korstanje, R., 2004. Hepatic overexpression of murine Abcb11 increases hepatobiliary lipid secretion and reduces hepatic steatosis. *Journal of Biological Chemistry*, 279, 2790–279.
- Frisch, M. J., Clemente, F. R., Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov,

- A.F., Bloino, J., Zhe, G., Dennington, R., Keith, T., Millam, J., 2009. GaussView, Version 5.0.9.
- Greenwood, N.N., Earnshaw A., 1984. Chemistry of The Elements. Pergamon Press, Elmford, 1077s, N.Y.
- Grinter, S.Z., X. Zou., 2014. Challenges, applications, and recent advances of protein-ligand docking in structure-based drug design. *Molecules*, 19, 10150–10176.
- Grosdidier, A., Zoete, V., Michielin, O., 2011. SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. *Nucleic acids research*, 39, 270-277.
- Guengerich, F.P., 2008. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol* 21, 70–83.
- Haile, J. M., 1992. Molecular dynamics Simulation, Elementary Methods. John Wiley& Sons, INC., Canada.
- Hashem, H. E., Nath, A., Kumer, A., 2022. Synthesis, molecular docking, molecular dynamic, quantum calculation, and antibacterial activity of new Schiff base-metal complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1250, 131915.
- Helmut, S., 1976. Metal Ions in Biological Systems, Marcel dekker Inc., 5, 2-50s, New York.
- Hollingsworth, S.A., Dror, R.O., 2018. Molecular dynamics simulation for all. *Neuron*, 99(6), 1129-1143.
- Humphrey, W., Dalke, A. A., Schulten, K., 1996. VMD: visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, 14(1), 33-38.
- Jain, Ajay N. 2007. Surflex-Dock 2.1: robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 21(5), 281-306.
- Jakalian, A., Jack, D.B., Bayly, C.I., 2002. Fast, efficient generation of high-quality atomic charges. AM1-BCC model: II. Parameterization and validation. *J. Comput. Chem.*, 23(16), 1623-1641.

- Jamil, W., Shaikh, J., Yousuf, M., Taha, M., Khan K. M., Shah, S. A. A., 2022. Synthesis, anti-diabetic and in silico QSAR analysis of flavone hydrazone Schiff base derivatives. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(23), 12723–12738.
- Jensen, F., 2013. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 3, 273.
- Jimenez, J., Doerr, S., Martinez-Rosell, G., Rose, A.S., De Fabritiis, G., 2017. DeepSite: protein binding site predictor using 3D-convolutional neural networks. *Bioinformatics*, 33(19), 3036-3042.
- Kanagavallia, A., Thilagavathib, G., Jayachitrac, R., Elangovand, N., Sowrirajanf, S., Murthyg, K. R. S., Thomase, R., 2023. Synthesis, Electronic Structure, UV–Vis, Wave Function, and Molecular Docking Studies of Schiff Base (Z)-N-(Thiazol-2-yl)-4-((Thiophene-2-ylmethylene)Amino)Benzenesulfonamide. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 43(10), 8710–8728.
- Karakaya, C., 2012. Yeni Schiff bazların ve metal komplekslerinin sentezi, spektroskopik özelliklerinin incelenmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Isparta.
- Karakoç, M., Dede, B., Erdem-Tunçmen, M., Karipcin, F., 2019. Synthesis, characterization, DFT calculations and catalase-like enzymatic activities of novel hexadentate Schiff base and its manganese complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1186, 250-262.
- Kass, I., Reboul, C. F., & Buckle, A. M., 2011. Computational methods for studying serpin conformational change and structural plasticity. *Methods in Enzymology*, Elsevier Inc., C1, 501s.
- Kausar, N., Murtaza, S., Arshad, M. N., Munir, R., Saleem, R. S. Z., Rafique, H., Tawab, A., 2021. Design, synthesis, structure activity relationship and molecular docking studies of thiophene-2-carboxamide Schiffbase derivatives of benzohydrazide as novel acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1244, 130983.
- Khatkara, P., Ahlawata, A., Asijaa, S., Singhb, V., 2021. Synthesis, characterization, in vitro antimicrobial, DNA binding activity and QSAR studies of

diorganotin(IV) complexes of Schiff bases derived from 2-benzoyl-1H-indene-1,3(2H)-dione and 4-substituted benzoic acid hydrazides. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and The Related Elements*, 196(2), 133–145.

Kılınç, A., 2010. Bazı oksim bileşiklerinin geometri optimizasyonu hesaplamalarında en uygun gaussian baz setinin belirlenmesi. Selçuk Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Konya.

Kirk, R. E., Othmer, D. F. (Eds.), 1954. *Encyclopedia of Chemical Technology: Sabadine to Stilbestrol*. 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.

Klonberg, F., Muetterties E.L., 1968. Metalloboranes. I. Metal Complexes of B₃, B₉, B₉S, B₁₀, and B₁₁ Borane Anions. *Inorganic Chemistry*, 7, 2273.

Kohn, W., Sham, L. J., 1965. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical review*, 140(4A), A1133.

Krieger, E., Dunbrack, R.L. Jr, Hooft, R.W., Krieger, B., 2012. Assignment of protonation states in proteins and ligands: combining pK_a prediction with hydrogen bonding network optimization. *Methods Mol Biol.*, 819, 405-421.

Krieger, E., Nielsen, J.E., Spronk, C.A., Vriend, G., 2006. Fast empirical pK_a prediction by Ewald summation. *J. Mol. Graph. Model.*, 25(4), 481-486.

Krieger, E., Vriend, G., 2014. YASARA View-molecular graphics for all devices—from smartphones to workstations. *Bioinformatics*, 30(20), 2981-2982.

Krieger, E., Vriend, G., 2015. New ways to boost molecular dynamics simulations. *J. Comput. Chem.*, 36(13), 996-1007.

Laplaza, R., Peccati, F., A. Boto, R., Quan, C., Carbone, A., Piquemal, J. P., Contreras-García, J., 2021. NCIPLOT and the analysis of noncovalent interactions using the reduced density gradient. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 11(2), 1497.

- Lavecchia, A., Di Giovanni, C., 2013. Virtual screening strategies in drug discovery: A critical review. *Current Medicinal Chemistry*, 20, 2839–2860.
- Lee, C., Yang, W., Parr, R.G., 1988. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B.*, 37, 785–789.
- Lengauer, T., Rarey, M., 1996. Computational methods for biomolecular docking. *Current Opinion in Structural Biology*, 6(3), 402-406.
- Lipinski, C. A., 2004. Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337-341.
- Lou, J., Wang, H., Wang, S., Han, J., Wang, M., 2022. Synthesis, antimicrobial activity and 3D-QSAR study of novel 5-substituted-1,3,4-thiadiazole Schiffbase derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1267, 133629.
- Lu, T., Chen, F., 2012. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of Computational Chemistry*, 33(5), 580-592.
- Lu, T., Chen, F., 2012. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of Computational Chemistry*, 33(5), 580-592.
- Macalino, S. J., Gosu, V., Hong, S., Choi, S., 2015. Role of computer-aided drug design in modern drug discovery. *Archives of pharmacal research*, 38(9), 1686–1701.
- Mahapatra, M.J., Karuppasamy, M., 2022. Computer Aided Drug Design (CADD): From Ligand-Based Methods to Structure-Based Approaches. *Fundamental considerations in drug design*, 2, 17-55.
- Maier, J. A., Martinez, C., Kasavajhala, K., Wickstrom, L., Hauser, K. E., Simmerling, C., 2015. ff14SB: improving the accuracy of protein side chain and backbone parameters from ff99SB. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 11(8), 3696-3713.
- Mansour, O., Salamma, R., Abbas, L., 2015. Screening of antibacterial activity in vitro of *Arum maculatum* L. leaves extracts. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 31(2), 231-234.

- Merrick, J.P., Moran, D., Radom, L., 2007. An evaluation of harmonic vibrational frequency scale factors. *J. Phys. Chem. A.*, 111, 11683–11700.
- Metzler, C.M., Cahil, A., Metzler, D.E., 1980. Equilibriums and Absorption Spectra of Schiff Bases. *J. Am. Chem. Soc.*, 102(19), 6075-6082.
- Miessler, G. L., Va Tarr, D. A., 2002. *Anorganik Kimya*. Palme Yayıncılık, Adana.
- Mishra, R., Chaurasia, H., Singh, V. K., Naaz, F., Singh, R. K., 2021. Molecular modeling, QSAR analysis and antimicrobial properties of Schiffbase derivatives of isatin. *Journal of Molecular Structure*, 1243, 130763.
- Mohamed, M., Abdelakder, H., Abdellah, B., 2021. Microwave assisted synthesis of 4-aminophenol Schiffbases: DFT computations, QSAR/Drug-likeness proprieties and antibacterial screening. *Journal of Molecular Structure*, 1241, 130666.
- Mudavath, R., Ushaiah, B., Prasad, Ch. K., Sudeepa, K., Ravindar, P., Sunitha, S. N. T., Devi, Ch. S., 2015. Molecular docking, QSAR properties and DNA/BSA binding, anti-proliferative studies of 6-methoxy benzothiozole imine base and its metal complexes. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 38 (10), 2849–2864.
- Murthy, A.S.N., Reddy, A.R., 1981. *Proc. Indian Acad. Chem. Sci.*, 90, 519.
- Nworie, F.S., 2016. Bis(salicylidene)ethylenediamine(Salen) and Bis(salicylidene) ethylenediamine metal complexes: from Structure to Biological Activity. *J. Anal, Pharm, Res*, 3(6), 00076.
- O’Boyle, N.M., Tenderholt, A.L., Langner, K.M., 2008. A library for package-independent computational chemistry algorithms. *J. Comput. Chem.*, 29, 839–845.
- Orthmer, K., 1968. *Encyclopedia of Chemical Technology*, 2nd Edn., 16, 795-804.
- Ozer, C. K., Solmaz, U., Arslan, H., 2021. Crystal structure, Hirshfeld surface analysis, and DFT studies of N-(2-chlorophenylcarbamoithioyl) cyclohexane carboxamide. *European Journal of Chemistry*, 12(4), 439-449.

- Öztürk, N.S., 1998. Değişik Pridin Aldehitler ile Çeşitli Anilinlerden Türeyen Schiff Bazlarının Sentezi ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Hazırlanması. İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul.
- Pajouhesh, H., Lenz, G. R., 2005. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx*, 2(4), 541-553.
- Park, S., Mathur, V. K. Planalp, Roy P., 1998. *Polyhedron*, 17, 2-3, 325-330.
- Patai, S., 1970. *Chemistry of the Carbon- Nitrogen Double Bond*. Wiley, NewYork.
- 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.
- Phillips, J. C., Braun, R., Wang, W., Gumbart, J., Tajkhorshid, E., Villa, E., Chipot, C., Skeel, R. D., Kalé, L., Schulten, K., 2005. Scalable Molecular Dynamics with NAMD. *J. Comput. Chem.*, 26(16), 1781–1802.
- Prathipati, P., Dixit, A., Saxena, A.K., 2007. Computer-aided drug design: Integration of structure-based and ligand-based approaches in drug design. *Current Computer-Aided Drug Design*, 3: 133–148.
- 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.
- Sali, A., Blundell, T.L., 1993. Comparative protein modelling by satisfaction of spatial restraints. *J. Mol. Biol.*, 234, 779-815.
- Schiff, H., 1869. Untersuchungen Über Salicinderivate. *Annalen der Chemie*, 150,193-200.
- Schwardt, O., Kolb, H., Ernst, B., 2003. Drug discovery today. *Curr Top Med Chem*, 3(1), 1–9.

- Scrocco, E., Tomasi, J., 1973. The electrostatic molecular potential as a tool for the interpretation of molecular properties. In *New concepts II*, 95-170s, Springer, Heidelberg, Berlin.
- Seliem, I. A., Panda, S. S., Girgis, A. S., Tran, Q. L., Said, M. F., Bekheit, M. S., Abdelnaser, A., Nasr, S., Fayad, W., Soliman, A. A. F., Sakhuja, R., Ibrahim, T. S., Abdel-Samii, Z. K. M., Al-Mahmoudy, A. M. M., 2022. Development of Isatin-Based Schiff Bases Targeting VEGFR-2 Inhibition: Synthesis, Characterization, Antiproliferative Properties, and QSAR Studies. *ChemMedChem*, 17, 1-13.
- Singh, H. L., Dhingra, N., Bhanuka, S., 2023. Synthesis, spectral, antibacterial and QSAR studies of tin and silicon complexes with Schiff base of amino acids. *Journal of Molecular Structure*, 1287, 135670.
- Smith, P.A.S., 1965. *The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds*, V., I W.A. Benjamin, Inc., New York.
- Sparreboom, A., Van Asperen, J., Mayer, U., Schinkel, A.H., Smit, J.W., Meijer, D.K.F., 1997, Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. *Proc Natl Acad Sci*, 94, 2031–2035.
- 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.
- Suyambulingam, J. K., Karvembu, R., Bhuvanesh, N.S.P., Enoch, I.V.M.V., Selvakumar, P. M., Premnath, D., Subramanian, C., Mayakrishnan, P., Seung-Hyun Kim, S. H., Chung, M., 2020. Synthesis, structure, biological/chemosensor evaluation and molecular docking studies of aminobenzothiazole Schiff bases. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 34(23), 2590–2612.
- Şahin, S., Dege, N., 2022. Synthesis, characterization, computational analyses, in silico ADMET studies, and inhibitory action against SARS-CoV-2 main protease (Mpro) of a Schiff base. *Turk. J. Chem.*, 46, 1548-1564.

- Tekman, Ş., Öner, N., 1994. Genel Biyokimya Dersleri. İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul.
- Wang, J., Wolf, R.M., Caldwell, J.W., Kollman, P.A., Case, D.A., 2004. Development and testing of a general amber force field. *J. Comput. Chem.*, 25(9), 1157-1174.
- Wilson, K., 1984. Sex-related differences in drug disposition in man. *Clin Pharmacokinet*, 9, 189–202.
- Wolinski, K., Hinton, J.F., Pulay, P., 1990. Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations. *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 8251–8260.
- Wu, J. C.-C., Ray, S., Gizdavic-Nikolaidis, M., Jin, J., Cooney, R. P., 2016. Effect of polyvinylpyrrolidone on storage stability, anti-oxidative and anti-bacterial properties of colloidal polyaniline. *Synthetic Metals*, 217, 202-209.
- Xu, H., Lu, X., Sun, T., He, Q., Qi, Y., Lin, Y., Yang, X., Zhang, L., Ling, Y., Zhang, X., 2023. Novel 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-based Schiffbases as laccase inhibitors: Synthesis and biological activity, 3D-QSAR, and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1285, 135526.
- Yazıcı, A., Karabağ, E.T., 1988. Aminoasitlerden Türeyen Schiff Bazlarının Metal Komplekslerinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bitirme Projesi, İstanbul.

7. EKLER

EK A: Ktle spektrumları

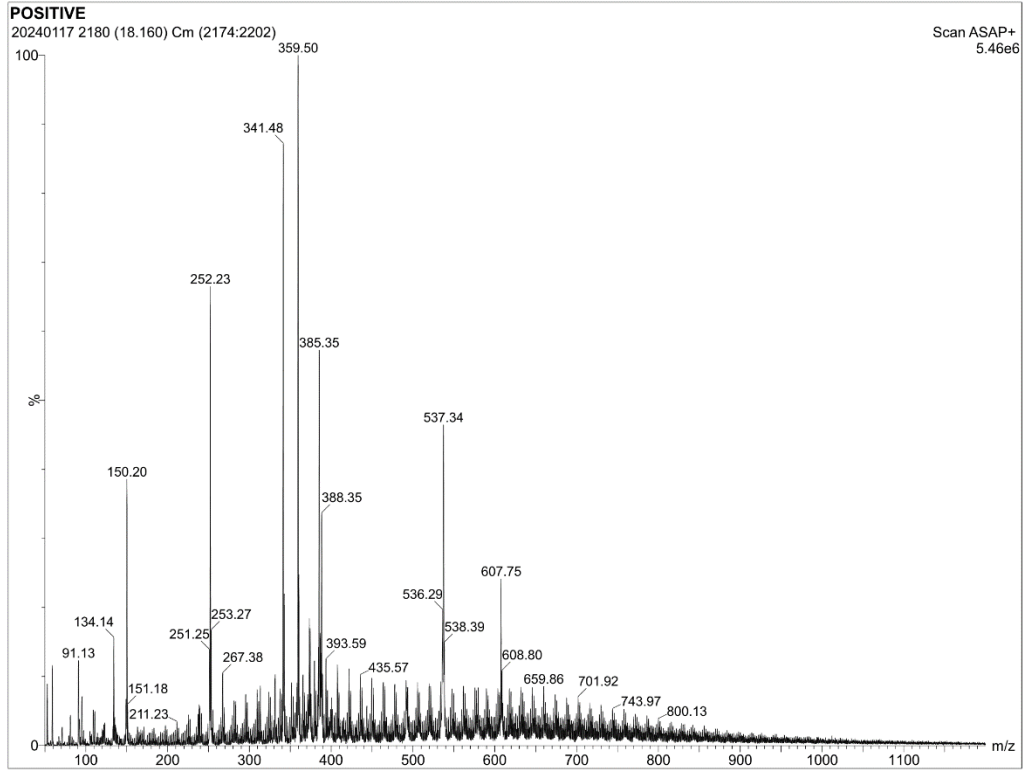
EK B: ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları

EK C: FT-IR spektrumları

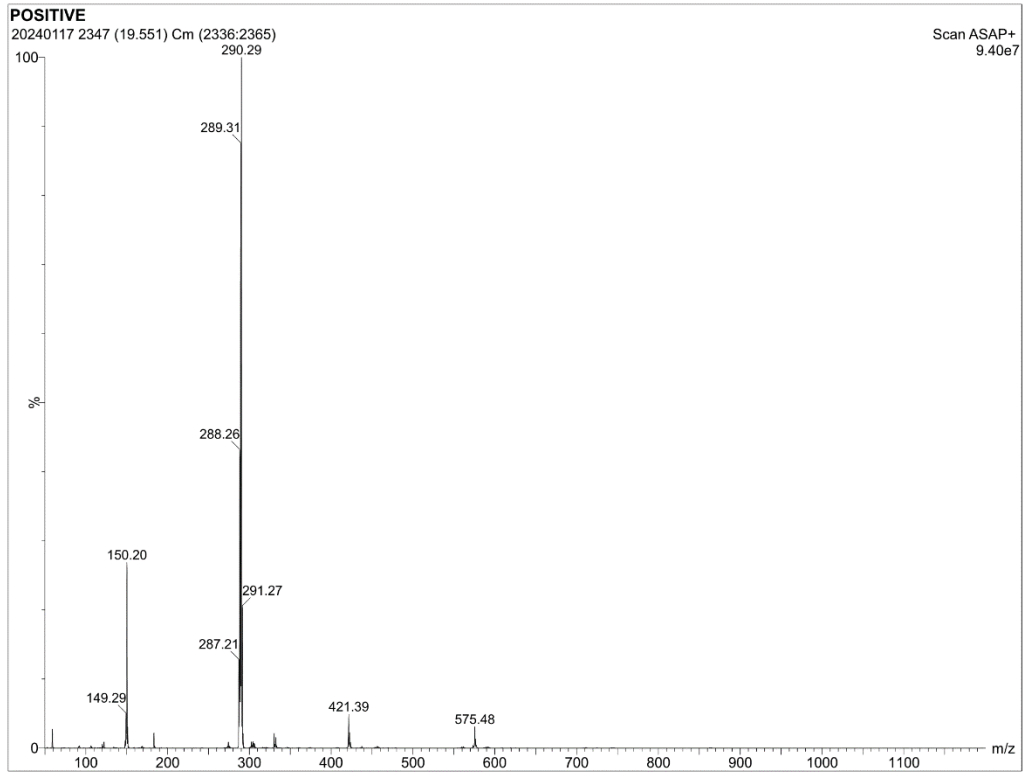
EK D: UV-vis spektrumları



EK A: Kütle spektrumları

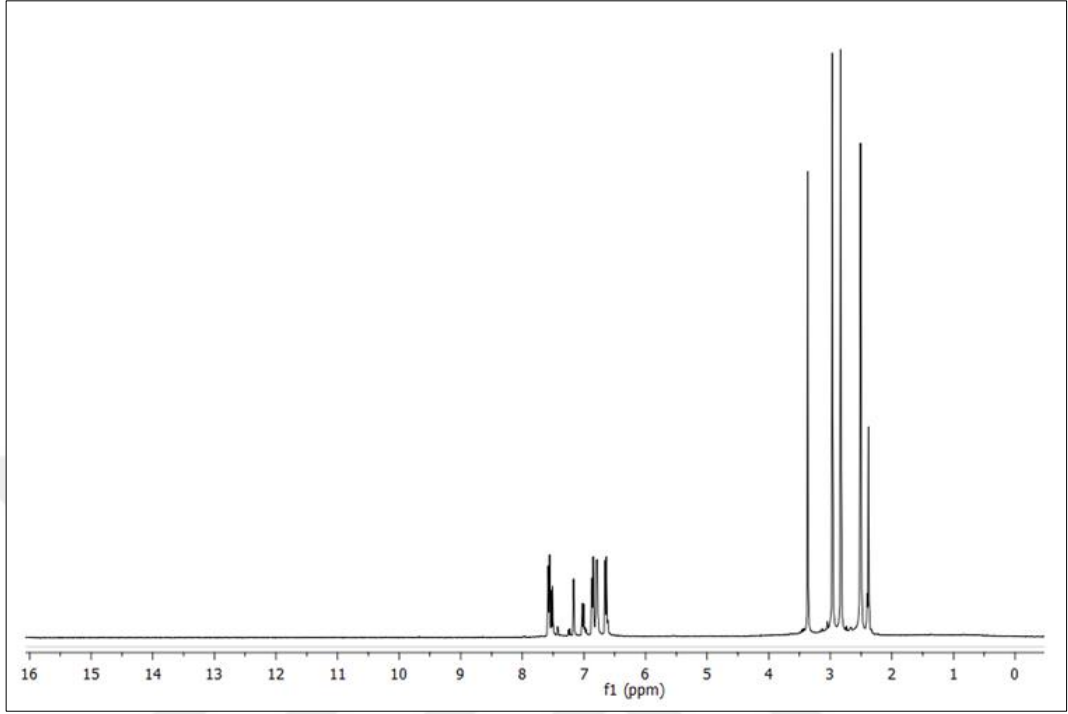


Şekil A.1. DBT molekülünün Kütle spektrumu

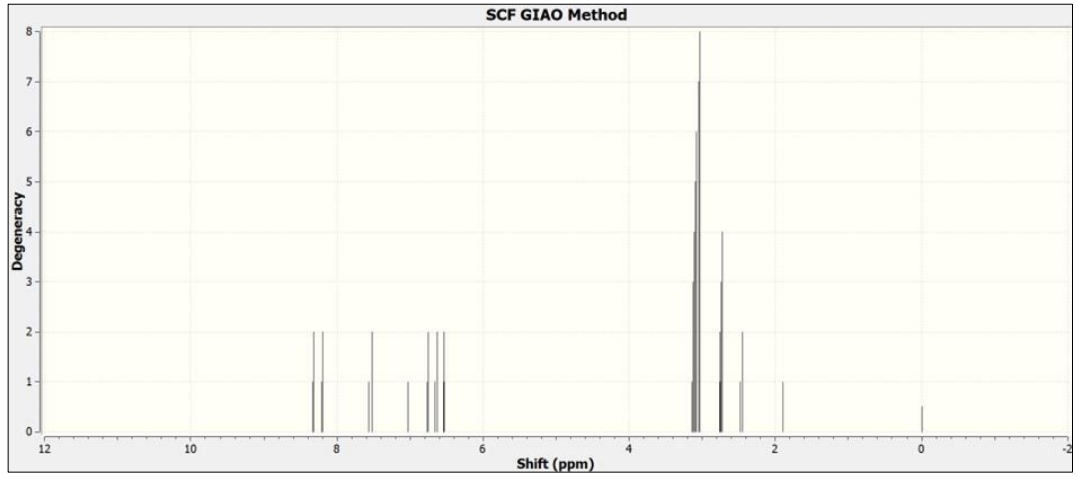


Şekil A.2. DBN molekülünün Kütle spektrumu

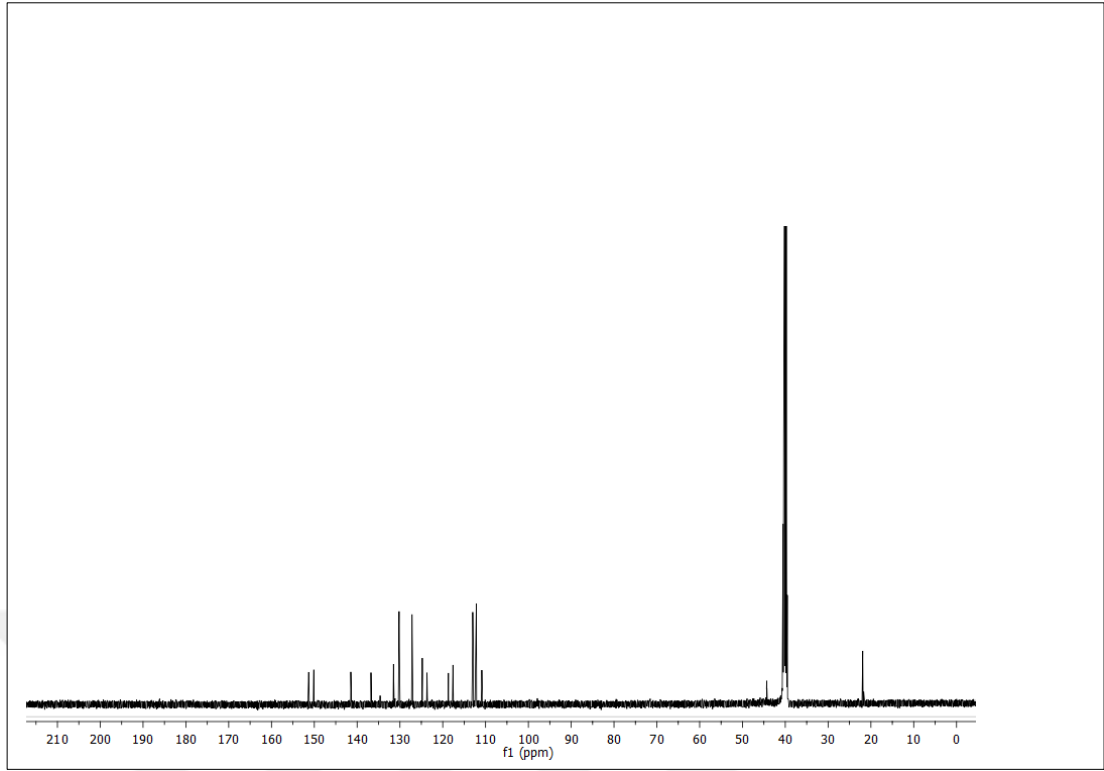
EK B: ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları



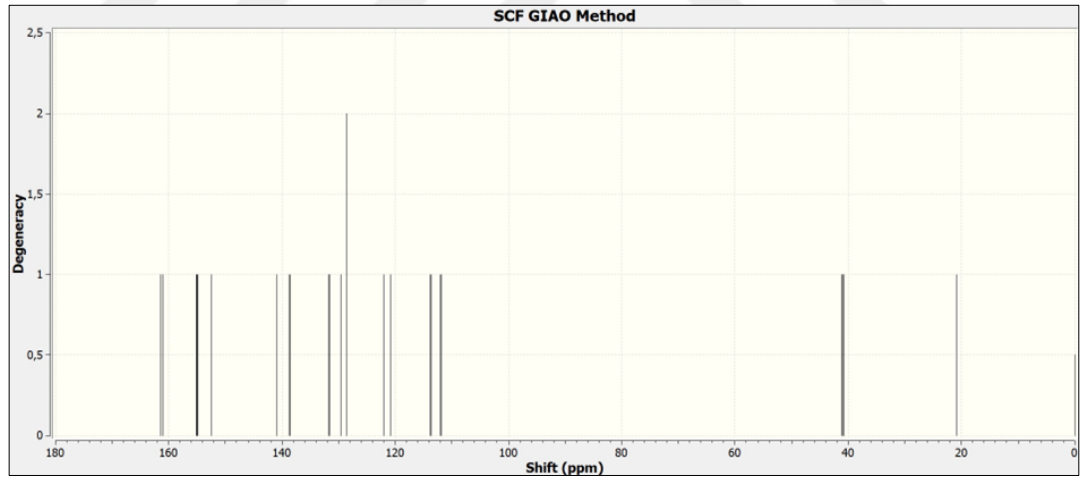
Şekil B.1. DBT molekülünün deneysel ^1H -NMR spektrumu



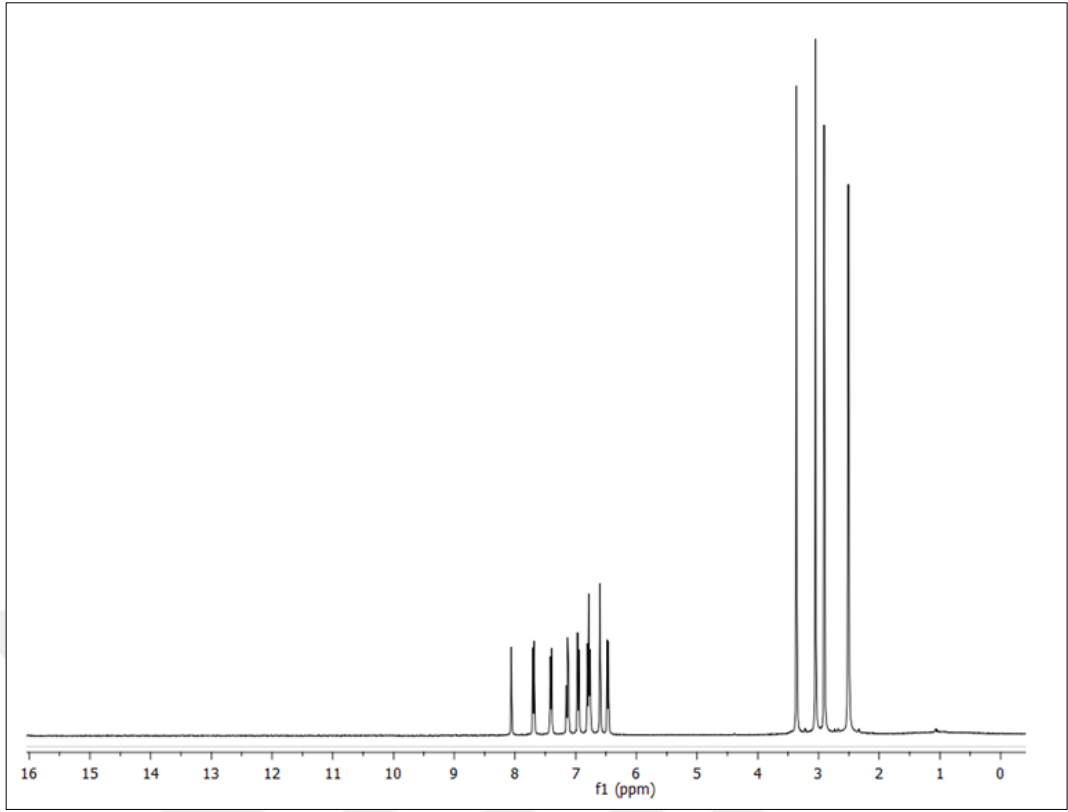
Şekil B.2. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ^1H -NMR spektrumu



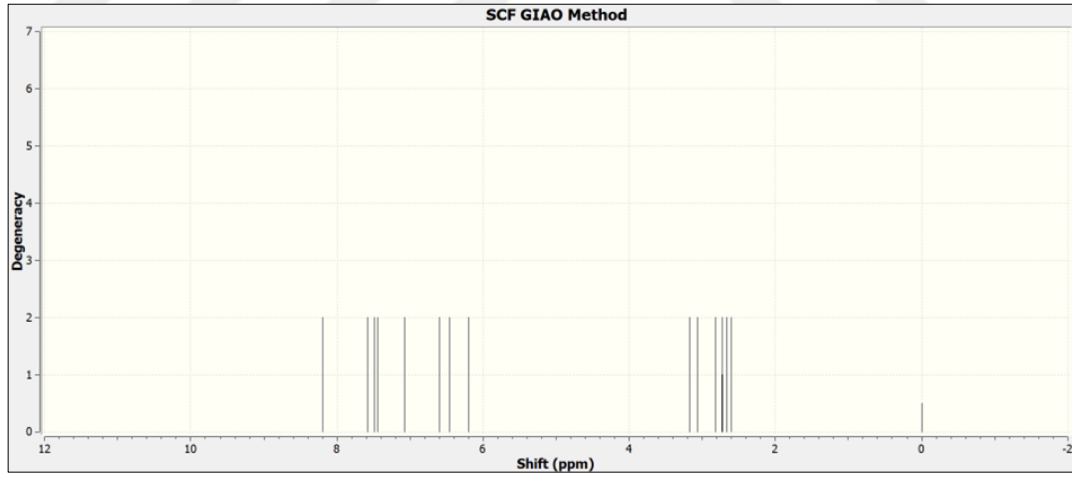
Şekil B.3. DBT molekülünün deneysel ^{13}C -NMR spektrumu



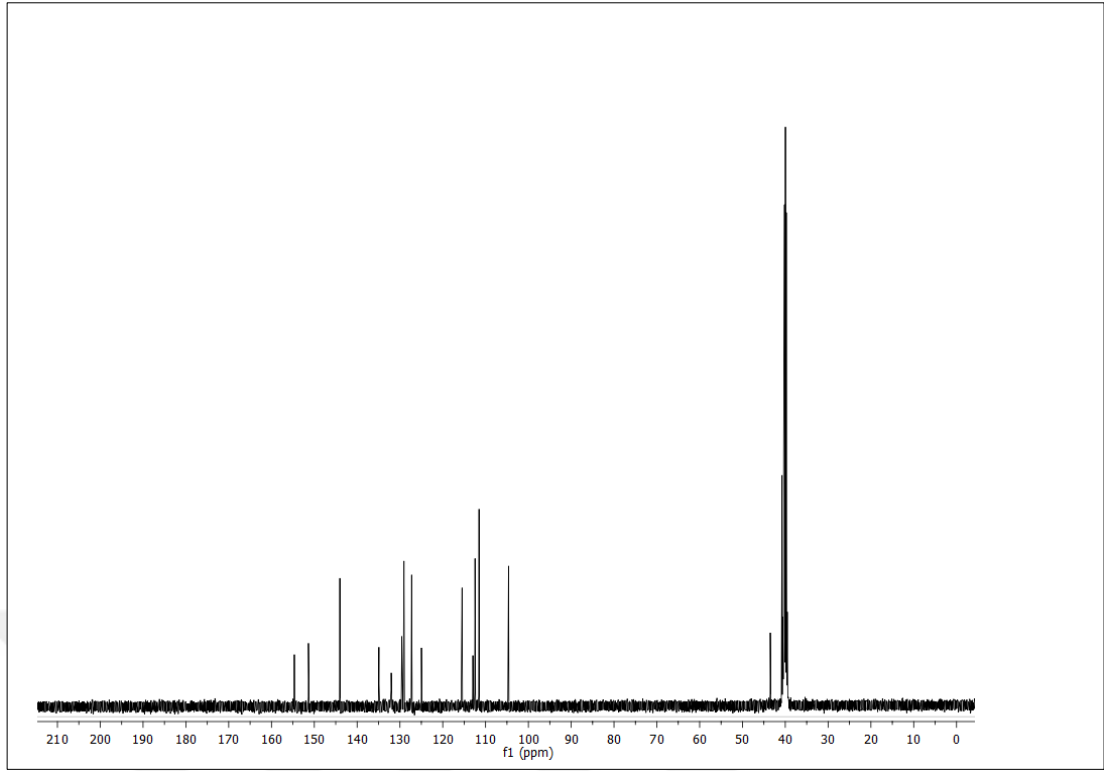
Şekil B.4. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ^{13}C -NMR spektrumu



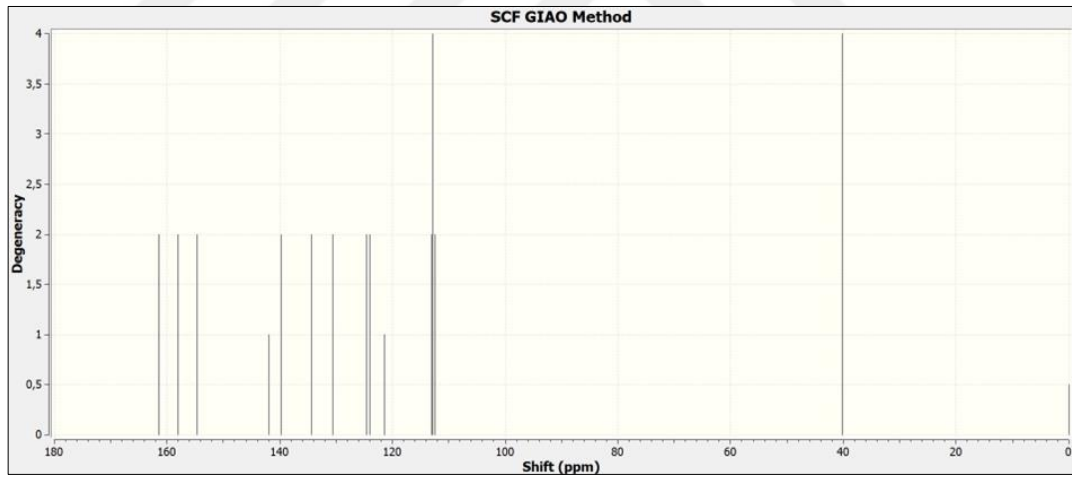
Şekil B.5. DBN molekülünün deneysel ^1H -NMR spektrumu



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

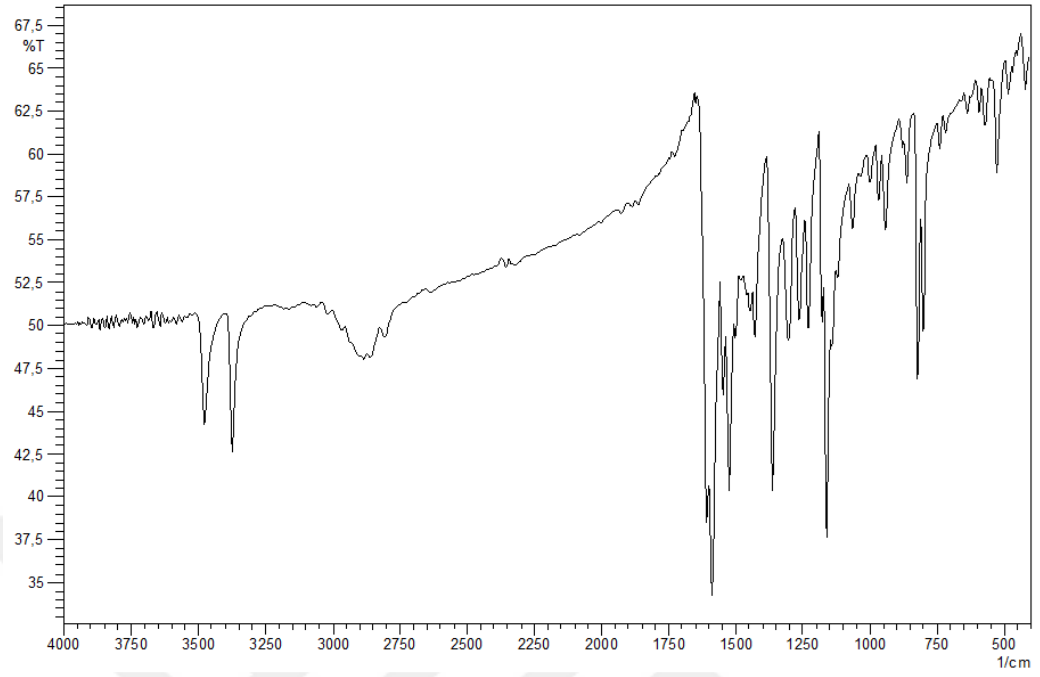


Şekil B.7. DBN molekülünün deneysel ^{13}C -NMR spektrumu

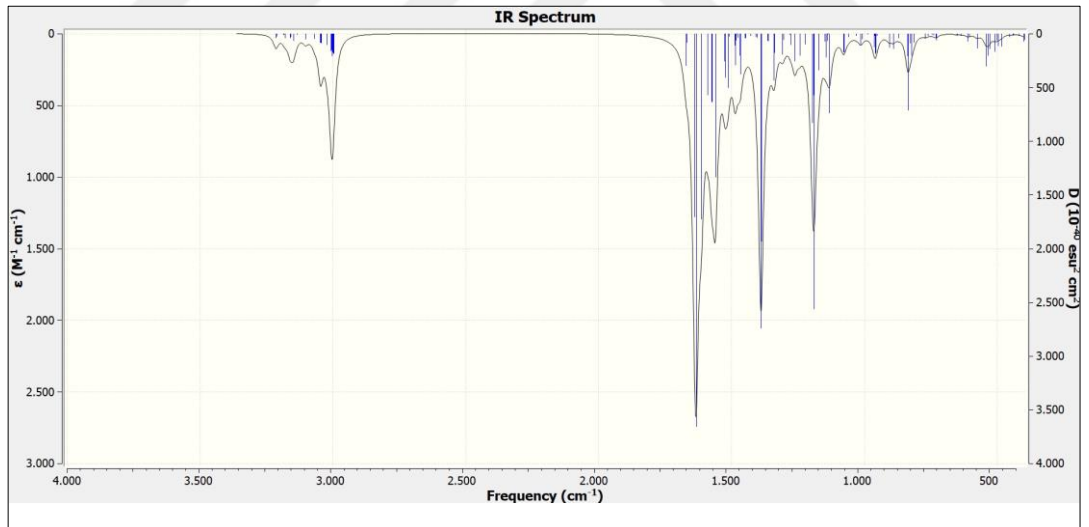


Şekil B.8. DBN molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ^{13}C -NMR spektrumu

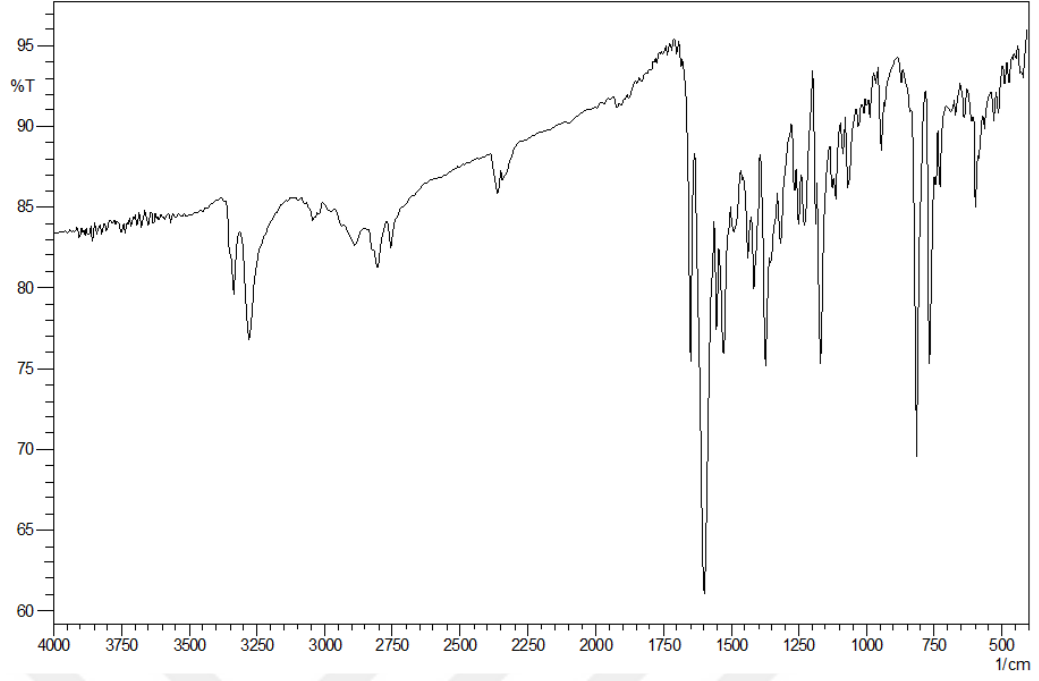
EK C: FT-IR spektrumları



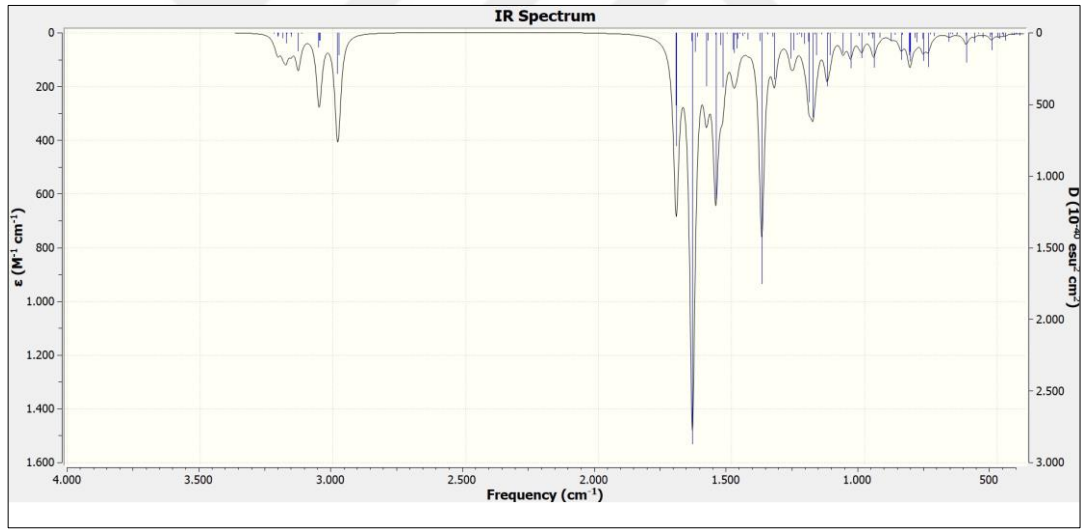
Şekil C.1. DBT molekülünün deneysel FT-IR spektrumu



Şekil C.2. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış FT-IR spektrumu

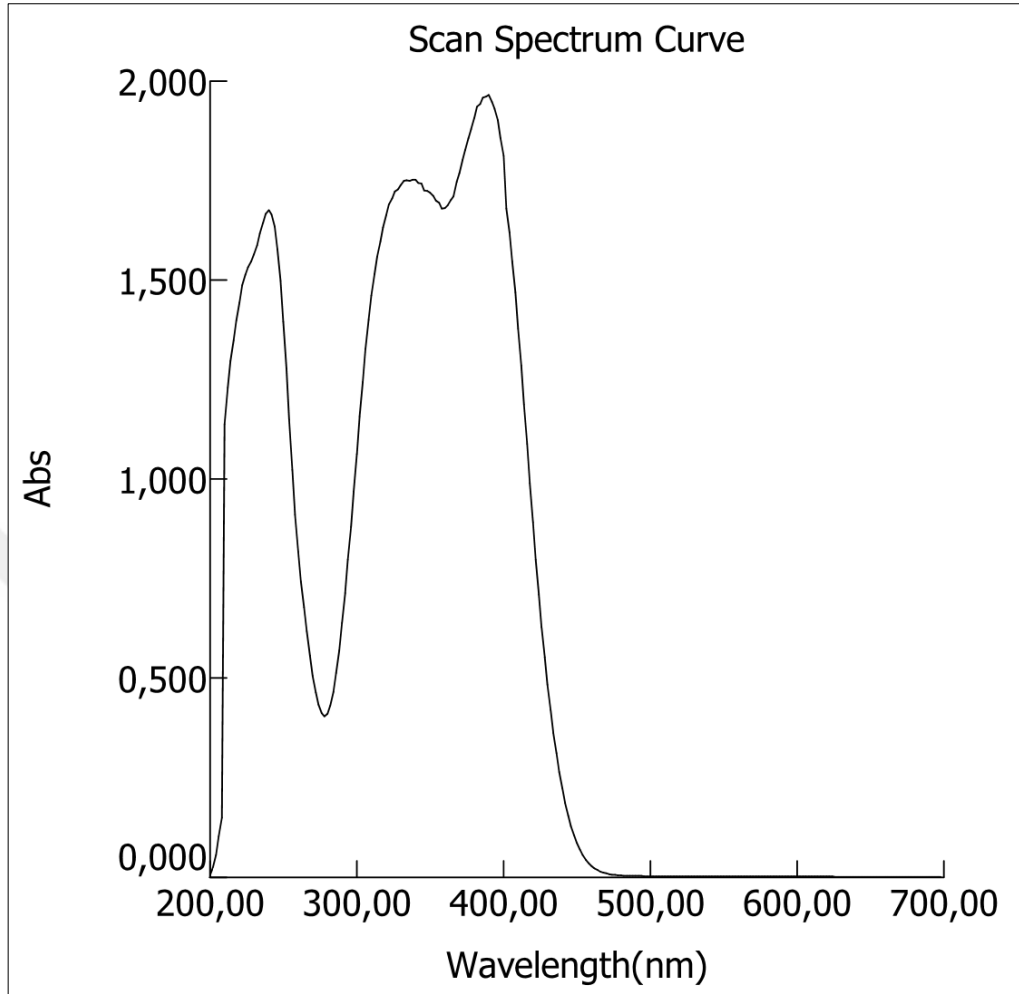


Şekil C.3. DBN molekülünün deneysel FT-IR spektrumu

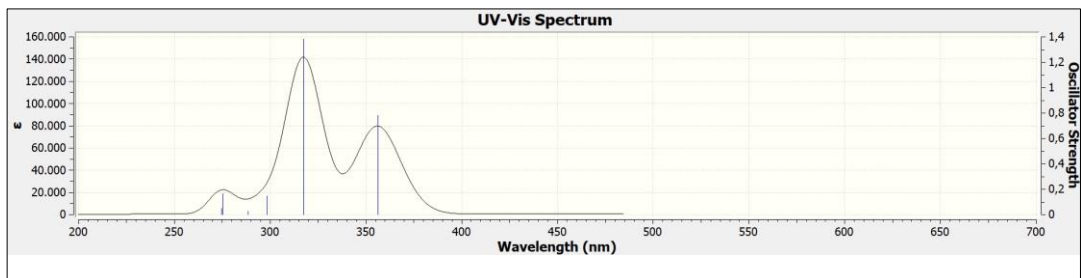


Şekil C.4. DBN molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış FT-IR spektrumu

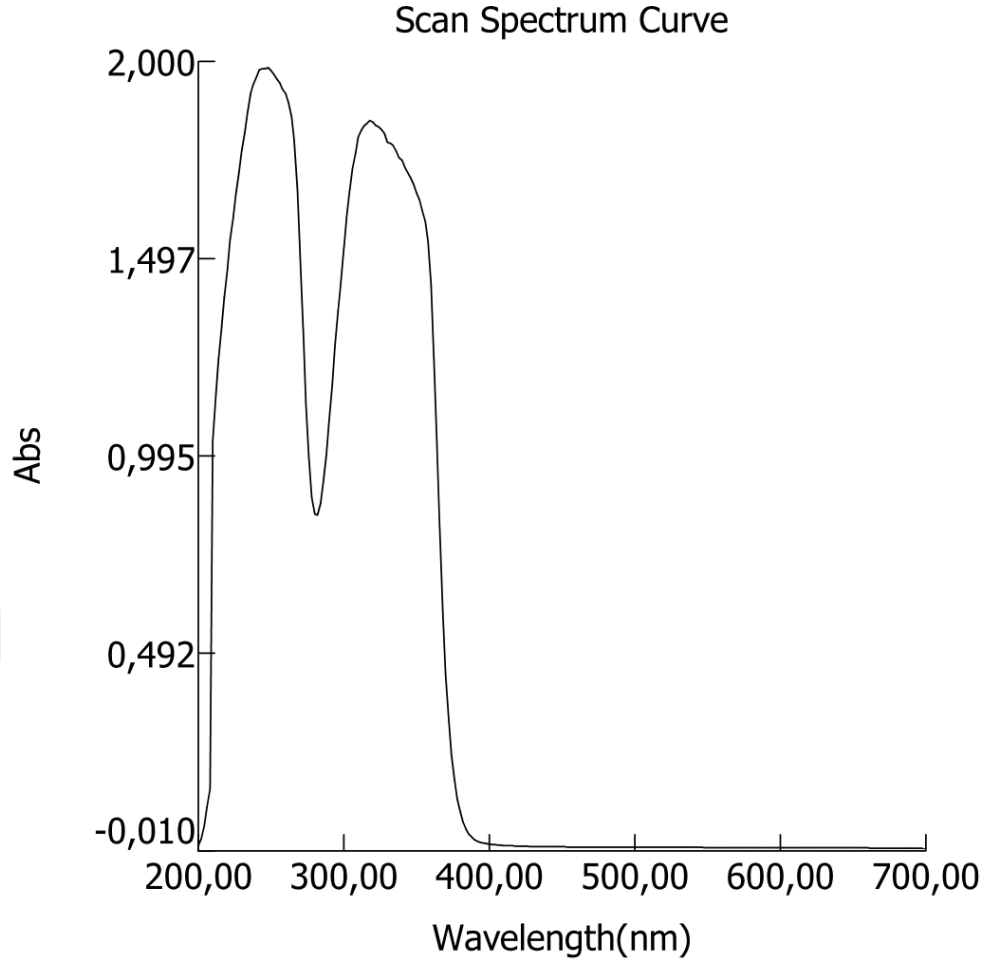
EK D: UV-vis spektrumları



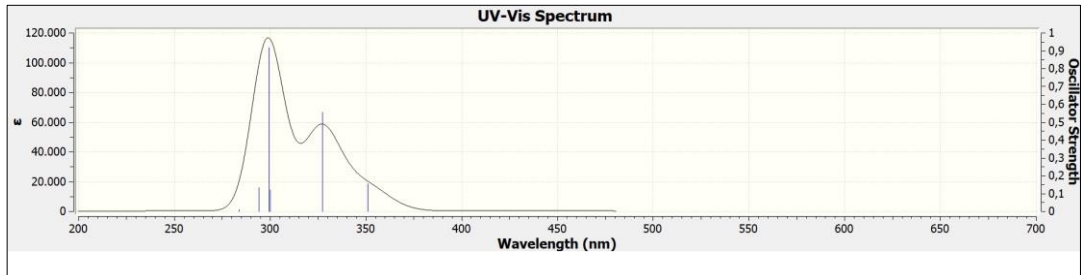
Şekil D.1. DBT molekülünün deneysel deneysel UV-vis spektrumu



Şekil D.2. DBT molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış UV-vis spektrumu



Şekil D.3. DBN molekülünün deneysel UV-vis spektrumu



Şekil D.4. DBN molekülünün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış UV-vis spektrumu