

## (E)-2,4-di-tert bütül-6-((4-florofenilimino)metil)fenol ve (E)-2,4-di-tert-bütül-6-((3-iyodo-4-metilfenilimino)metil)fenol Bileşikleri için Moleküler Docking ve ADME Çalışmaları

Enis GÜZEL<sup>1\*</sup>, Mustafa MACİT<sup>2</sup>, Metin YAVUZ<sup>3</sup>

### Öz

Başlıkta belirtilen ((E)-2,4-di-tert bütül-6-((4-florofenilimino)metil)fenol (I) ve (E)-2,4-di-tert-bütül-6-((3-iyodo-4-metilfenilimino)metil)fenol (II) Schiff bazlı bileşiklerin hedef protein yapısı olan Kannabinoid Reseptörü 1 (CNR 1) protein yapısı ile Moleküler Docking çalışması yapılmıştır. Ligand yapıları ile hedef protein yapısı birleştirildikten sonra oluşan kovalent bağlar ve kovalent olmayan iyonik bağlar, hidrojen bağları, Van der Waals bağlarının protein yapısının 3-boyutlu (3B) katlanması üzerindeki etkisi tartışılmıştır. Bunlara ek olarak, ilaç adayı bu iki bileşiğin fizikokimyasal özellikleri, lipofilitesi, farmokinetik özellikleri, sıvı çözünürlükleri, tıbbi kimya ve ilaç benzerliği araştırmaları kuramsal olarak yapılmıştır. Yapılan kuramsal hesaplamalar sonucunda bileşik (I) ve bileşik (II)'nin CNR 1 protein yapısı ile H etkileşimi incelendiğinde aromatik benzen halkasına iyot atomu bağlı olan bileşik (I) protein yapısı alıcı (donör) verici (akseptör) etkileşiminin, benzen halkasına flor bağlı olan bileşik (II)'ye göre daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bileşik (I) ve bileşik (II)'nin hedef protein yapısı ile moleküller arası kutuplu yük durumları incelendiğinde, dışarıdan eklenecek yeni moleküle karşı nötr ve kararlı olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bağımlılık, ADME, Schiff Bazı, Moleküler Docking

## Molecular Docking and ADME Studies for (E)-2,4-di-tert butyl-6-((4-fluorophenylimino)methyl) phenol ve (E)-2,4-di-tert-butyl-6-((3-iodo-4-methylphenylimino)methyl) phenol Compounds

### Abstract

Molecular Docking study was performed with Cannabinoid Receptor 1 (CNR1) protein structure, which is the target protein structure of the ((E)-2,4-di-tert butyl-6-((4-fluorophenyl imino)methyl)phenol (I) and (E)-2,4-di-tert-butyl-6-((3-iodo-4-methylphenylimino)methyl)phenol (II) Schiff-based compounds mentioned in the title. The effects of covalent and non-covalent ionic bonds, hydrogen bonds, and Van der Waals bonds on the 3-dimensional (3D) folding of the protein structure are discussed after the ligand structures and the target protein structure are combined. Also, the hydrophobic effects of compound-protein interaction are discussed. In addition, physicochemical properties, lipophilicity, pharmacokinetic properties, liquid solubility, medicinal chemistry and drug similarity studies of these two drug candidate compounds were theoretically investigated. As a result of the theoretical calculations, when the compound (I) and compound (II) of CNR 1 protein structure with the H interaction was examined, it was concluded that the donor-acceptor interaction of the protein structure of compound (I), which has an iodine atom attached to the aromatic benzene ring, was higher than that of compound (II), which has fluorine attached to the benzene ring. When the target protein structure of compound (I) and compound (II) with the intermolecular polar charge states are examined, it is thought to be neutral and stable against the new molecule to be added from outside.

**Keywords:** Addiction, ADME, Schiff Base, Molecular Docking

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, Samsun, Türkiye, enisguzel2@gmail.com

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Samsun, Türkiye, mmacit@omu.edu.tr

<sup>3</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, Samsun, Türkiye, myavuz@omu.edu.tr

<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-8068-2934>

<sup>2</sup><https://orcid.org/0000-0001-6593-4291>

<sup>3</sup><https://orcid.org/0000-0002-1262-9135>

## 1. Giriş

(E)-2,4-di-tert bütül-6-((4-florofenilimino)metil)fenol (I) ve (E)-2,4-di-tert-bütül-6-((3-iyodo-4-metilfenilimino)metil)fenol (II) bileşikleri laboratuvar ortamında sentezlenerek X-ışını kırınım yöntemi kullanılarak başlık bileşiğinin yapısal özellikleri olan geometrik parametreler, hidrojen bağları ve kristali meydana getiren etkileşimler Ebru Ergüzeloğlu'nun yüksek lisans tezinde incelenmiştir (Ergüzeloğlu E, 2019). Schiff bazları, yaygın kullanılan organik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturur ve analitik, biyolojik ve inorganik kimya dahil olmak üzere birçok alanda çok çeşitli uygulamalara sahiptirler (Emirik ve ark., 2015; Çetinkaya ve ark., 2023). Schiff bazları, anti-inflamatuar (Sathe ve ark., 2011), analjezik (Kajal ve ark., 2013), antimikrobiyal (Venkatesh, 2016), antikonvülsan (Seth ve ark., 2018), antitüberküler (Aboul-Fadl ve ark., 2003), antikanser (Abd-Elzaher ve ark., 2016), antioksidan (Li ve ark., 2006), antelmintik (Bijo ve ark., 2010) gibi geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi göstermesi nedeniyle tıp ve ilaç kimyası alanlarında hep ön planda rol almıştır. Organizmada azometin grubuna ait azot atomu, enzimlerin aktif merkezleriyle bir hidrojen bağı oluşumuna dahil olabilir ve böylece normal hücre süreçlerine müdahale edebilir (Vashi ve ark., 2004). Schiff bazları biyolojik aktivitelerinin yanı sıra, katalizör, organik sentezde ara ürün, boya, pigment, polimer stabilizatörü (Dhar ve ark., 1982) ve korozyon önleyici (Elemike, ve ark., 2017) olarak da kullanılır.

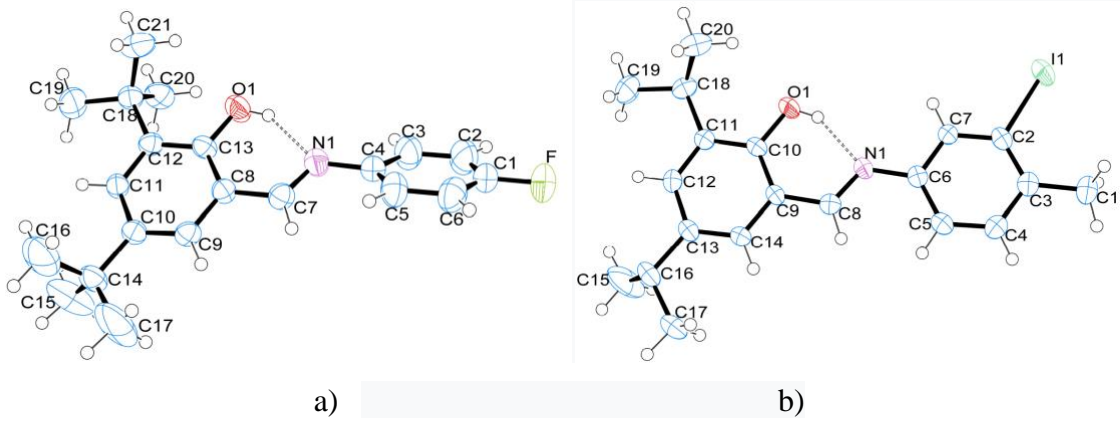
Genel formülleri  $R_2C=NR$  şeklinde olan Schiff bazları iminler, indazoller, azometinler, ketiminler ya da anilinler gibi isimlendirmeler ile isimlendirilmektedir. Schiff bazları ağırlıklı olarak üretildikleri başlangıç maddesinin sonuna imin, adlimin ya da ketimin ekleri olarak isimlendirilirler (Dominiak ve ark., 2003). Schiff bazları 3 farklı formda meydana gelebilirler (Tarı ve Açar, 2017). Bu yapılar enol-imin form, keto-amin form ve zwitteriyonik form olarak isimlendirilmektedir. Enol-imin formundaki Schiff bazlı bileşiklerde H atomunun O atomuna bağlı olduğu gözlenmektedir (Kalecik ve ark., 2022; Güzel ve ark., 2021). Keto-amin formundaki Schiff bazlarında H atomu N atomuna bağlı olduğu gözlenmektedir (Temel ve ark., 2017). Zwitteriyonik formdaki Schiff bazlı bileşiklerde H atomu O ve N atomları arasında ortaklaşa kullanıldığı durumda gözlenmektedir (Süleymanoğlu ve ark., 2017; Şahin ve ark., 2015). Bu araştırma makalesinde çalışılan Schiff bazlı bileşikler enol-imin formunda şekillenmişlerdir (Ergüzeloğlu, 2019).

Kannabinoid Reseptör 1 (CNR 1) geni çoğu canlı türünde bulunan bir genidir. CNR 1 (Varadi ve ark., 2022) geni Kannabinoid Reseptör tip 1 (CB<sub>1</sub>) kodlayan gen olarak bilinmektedir (Jumper ve ark., 2021). İnsanlarda bulunan CB<sub>1</sub> reseptörü insan vücudunda bulunan bütün sinir (periferi ve merkezi sinir sistemi) sistemi içerisinde yer almaktadır. Genel olarak CB<sub>1</sub> reseptörleri, ağrı, anksiyete, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu, postmenopozal osteoporoz, kanser ve nörodejeneratif mücadele inhibisyonu, obezite, diyabet, iç hastalıkları, kardiyometabolik komplikasyonlar, alkol ve

ilaç tedavisi ve terapötik amaçlı kullanılabilirler. Tıbbi olarak kannabinoidler, kemoterapi, spastisite veya nöropatik ağrı sonucu oluşan mide bulantısı tedavisinde kullanılır. Sık görülen yan etkileri baş dönmesi, sedasyon, akıl karışıklığı, kimlik çözülmesi ve kendini iyi hissetme halidir (Allan, 2018).

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. (E)-2,4-di-tert bütül-6-((4-florofenilimino)metil)fenol ve (E)-2,4-di-tert-bütül-6-((3-iyodo-4-metilfenilimino)metil)fenol bileşiklerinin ORTEP görünümleri



**Şekil 1. a)** (E)-2,4-di-tert bütül-6-((4-florofenilimino)metil)fenol ve **b)** (E)-2,4-di-tert-bütül-6-((3-iyodo-4-metilfenilimino)metil)fenol bileşiklerinin %50 olasılıklı ORTEP görünümleri

Şekil 1’de başlıkta bulunan bileşiklerin %50 olasılıklı ORTEP şekilleri verilmiştir. Başlıktaki bileşiklere ait kristal verileri, iyileştirme parametreleri, sentez bilgileri, FT-IR spektrum verileri, UV-Vis spektrum verileri, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrum verileri Ebru Ergüzeloğlu’nun yüksek lisans tezinde yayınlanmıştır (Ergüzeloğlu, 2019).

### 2.2. Moleküler Docking ve ADME Çalışmaları

Moleküler Docking çalışmasında, (E)-2,4-di-tert bütül-6-((4-florofenilimino)metil)fenol (I) ve (E)-2,4-di-tert-bütül-6-((3-iyodo-4-metilfenilimino)metil)fenol (II) bileşikleri için çevrimiçi protein hedef belirleme (Daina ve ark., 2019) uygulamasından yararlanılarak homo sapiens canlılar için hedef protein tahminleri elde edilmiştir. Daha sonra çevrim içi uygulamadan alınan hedef protein listesinde verilen ve bileşikler ile en yüksek etkileşimi verecek olan protein yapısı seçildi. Seçilen bu protein yapısı Protein Data Bank üzerinden indirildi.

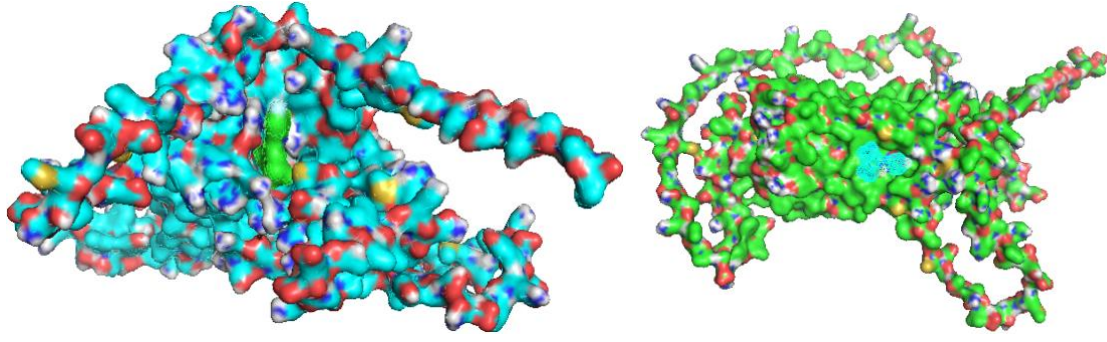
İndirilen protein yapısı AutoDockTools-1.5.7 (Morris ve ark., 2009) uygulamasında açılarak protein yapısında bulunan su molekülleri silindi, polar hidrojenler eklendi ve Kollman yükleri

eklendi. Yapı arıtımı sonucunda elde edilen bileşik yapılarının CIF dosyaları PyMOL (DeLano, 2002) programında açılarak dosya formatı AutoDockTools-1.5.7 programına uygun olacak şekilde ayarlandı. Daha sonra bileşik yapısı ve protein yapısı AutoDockTools-1.5.7 programında çakıştırılarak kuramsal olarak birleşme enerjileri hesaplandı. Protein yapısı içerisinde yer alan amino asitler ile bileşik yapısı arasındaki etkileşimleri göstermek Discovery Studio 2021 Client programından yararlanıldı. Fizikokimyasal özellikleri, lipofilitesi, farmokinetik özellikleri, sıvı çözünürlükleri, tıbbi kimya ve ilaç benzerliği özellikleri araştırmak için çevrimiçi ADME (Daina ve ark., 2017) uygulamasından yararlanıldı.

### 3. Bulgular ve Tartışma

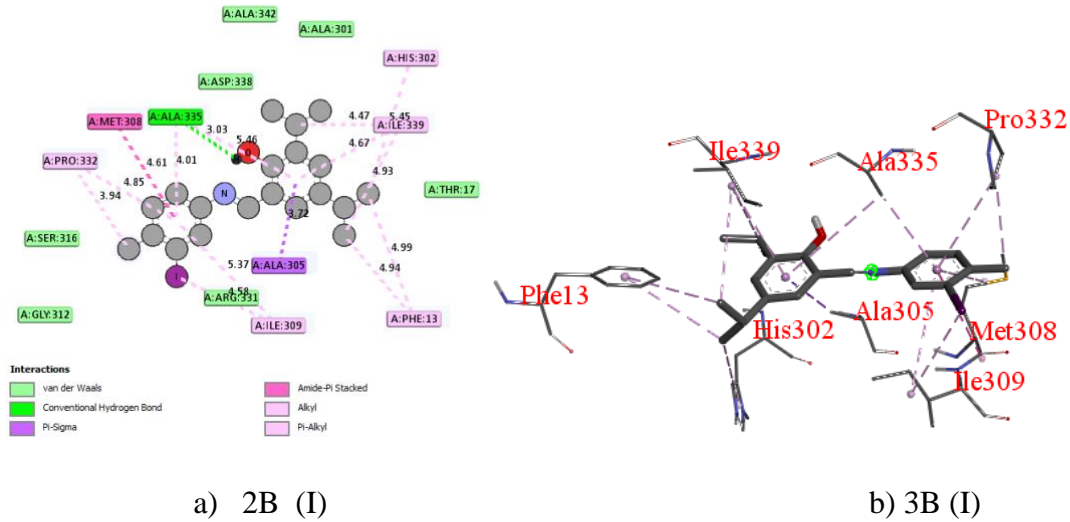
#### 3.1. Moleküler Docking ve İlaç Tasarım Çalışmaları

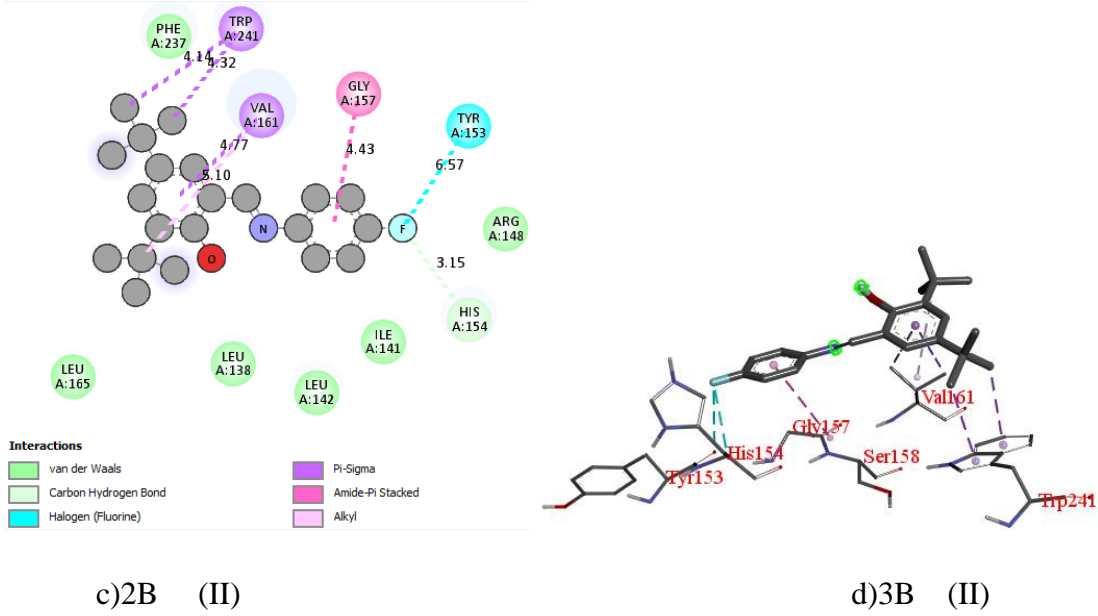
Moleküler Docking çalışmasında, (E)-2,4-di-tert bütül-6-((4-florofenilimino)metil)fenol (I) ve (E)-2,4-di-tert-bütül-6-((3-iyodo-4-metilfenilimino)metil)fenol (II) (Ergüzeloğlu, 2019) bileşik yapıları ile CNR 1 (AF-P21554-F1) (Varadi ve ark, 2022; Jumper ve ark, 2021) etkileşimi araştırıldı. CNR 1 reseptörü, üç hücre dışı ve üç hücre içi halka, bir hücre dışı N-terminal kuyruğu ve bir hücre içi C-terminal kuyruğu ile bağlanan yedi transmembran alanına sahip olan tüm G-protein-bağlı reseptörlerin yapı özelliğini paylaşır (Shao ve ark., 2016; Hua ve ark., 2016). CNR 1 reseptörü, öğrenme, bellek, algısal etkinlikler ve nöronların uyarılmasını zorlaştırmak için presinaptik olarak ifade edilmektedir. Aslında glutamat ve GABA salınımını engellemek için bir nöromodülatör görevi görür (Elphick ve ark., 2001). Reseptör agonistlerinin tekrar tekrar uygulanması, reseptörün içselleştirilmesine ve reseptör protein sinyallenmesinde bir azalmaya neden olabilir (Pertwee ve ark., 2006). CNR 1 protein yapısı beyinde oldukça yoğun bir şekilde bulunmaktadır ve hafıza üzerinde etkisi vardır (Elphick ve ark., 2001). Ayrıca, bu protein yapısı kemirgenlerde hareket, beyincik ve neokorteks üzerinde motor hareketlerin düzenlenmesinde etkisi bulunmaktadır (Pertwee ve ark., 2006). Bunlara ek olarak, CNR 1 protein yapısı hipofiz bezinde, tiroid bezinde, yağ hücreleri, kas hücreleri, karaciğer hücrelerinde, sindirim sisteminde, akciğerlerde ve böbrekte yer alan insan vücudunda oldukça etkili bir protein yapısıdır ( Pagotto ve ark., 2006; Porcella ve ark., 2000; Hoon ve ark., 2014). CNR 1 proteini için yapılan yapı belirlenmesine dair deneysel çalışmalar, AlphaFold Protein Yapı Veritabanında AF-P21554-F1 kodu ile UniProt P21554 kimliği ile verilmektedir (Varadi ve ark., 2022; Jumper ve ark., 2021). Bileşik yapıları, X-ışını difraktometresinde incelenmiştir. Bileşik yapıları (I) ve (II) enol-imin formunda olduğu belirlenmiştir (Ergüzeloğlu, 2019). Bileşiklerin CNR 1protein yapısı ile etkileşmesi Şekil 2'de verilmiştir.



**Şekil 2. a)** Bileşik (I) ve CNR 1 proteininin etkileşim görüntüsü, **b)** Bileşik (II) ve CNR 1 proteininin etkileşim görüntüsü.

Şekil 2’de aynı serinin devamı olan (I) ve (II) olarak isimlendirilen bileşiklerin aynı protein yapısı ile etkileşime girmesine rağmen protein yapısının aktif yüzey bölgelerini değiştirdiği görülmektedir (Bingöl Alpaslan ve ark., 2021). Çalışmalar sonucunda bileşik (I) ile CNR 1 protein arasındaki bağlanma enerjisi -7,4 kcal/mol, alt bağ rmsd 1,547 ve üst bağ rmsd 3,489 olarak hesaplanmıştır. Bileşik (II) ile CNR 1 protein arasındaki bağlanma enerjisi -6,3 kcal/mol, alt bağ rmsd 15,569 ve üst bağ rmsd 18,175 olarak hesaplanmıştır. Şekil 3’de 2-boyutlu olarak gösterilen bileşik (I) ve bileşik (II)’nin hedef protein yapısında bulunan aminoasitler ile yaptığı bağ etkileşimleri gösterilmektedir.





Şekil 3. CNR 1 protein yapısının a) (I) bileşiği ile 2 boyutlu (2B), b) (I) bileşiği ile 3 boyutlu (3B), c) (II) bileşiği ile 2B, d) (II) bileşiği ile 3B bağ etkileşim görüntüsü

Moleküler yerleştirme çalışması sonrasında CNR 1 proteini ile bileşik (I) arasında atomik olmayan hidrojen bağları, Pi-Sigma bağları, Pi İstiflenmiş bağlar, Alkil ve Pi-Alkil bağları oluşmuştur. CNR 1 proteini ile bileşik (II) arasında Van der Waals bağları, Pi-Sigma bağları, karbon-hidrojen bağları, Pi İstiflenmiş bağlar, Alkil bağları ve halojen (Flor) bağlar meydana gelmiştir. CNR 1 proteininde bazı amino asitler ile bileşik (I) ve bileşik (II) arasındaki bağlar Şekil 3'de gösterilmiştir. Bileşiklerdeki atomların amino asitlerle bağlanma noktaları ve bağ uzunlukları Tablo 1'de verilmiştir.

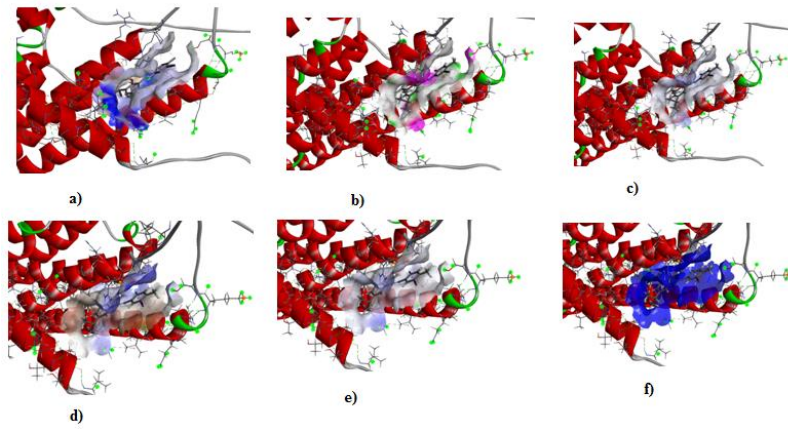
Tablo 1. Bileşik (I) ve bileşik (II)'nin CNR 1 protein yapısı ile yapmış olduğu bağlar türleri ve uzunlukları

(I)			
Etkileşimler			
Aminoasit	Atom	Bağ uzunluğu (Å)	Bağ Türü
PRO A332	F	3,94	Alkil
PRO A332	Benzen merkezi	4,85	Pi-Alkil
ILE A 309	I	4,58	Alkil
ILE A 309	Benzen merkezi	5,38	Pi-Alkil
ILE A 308	Benzen merkezi	4,61	İstiflenmiş Pi
ALA A 335	H	3,03	Atomik olmayan H
ALA A 335	Benzen merkezi	4,01	Pi-Alkil
ALA A 335	Benzen merkezi	5,46	Pi-Alkil
ILE A 339	C	4,47	Alkil
ILE A 339	Benzen merkezi	4,67	Pi-Alkil
ILE A 339	C	4,93	Alkil
HIS A 332	C	5,45	Alkil
PHE A 13	C	4,94	Alkil
PHE A 13	C	4,99	Alkil
ALA A 305	Benzen merkezi	3,72	Pi-Sigma

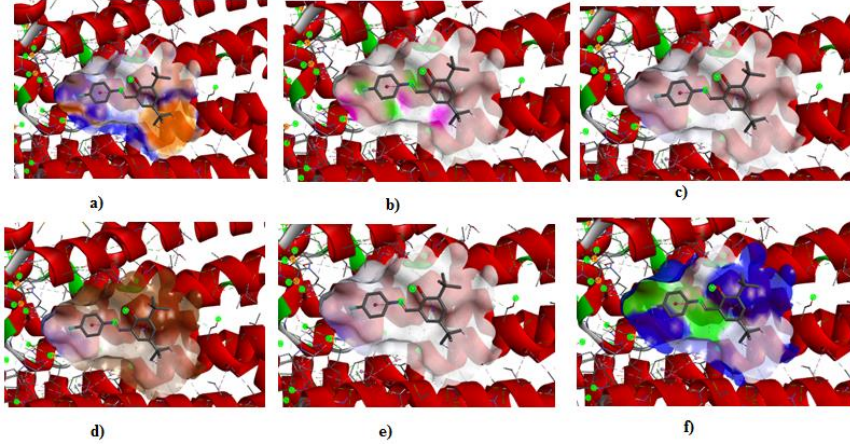
(II)

Etkileşimler			
Aminoasit	Atom	Bağ uzunluğu (Å)	Bağ Türü
TYR A 153	F	3,49	Halojen (Flor)
HIS A 154	F	3,54	C-H
GLY A 157	Benzen merkezi	4,43	İstiflenmiş Pi
VAL A 161	Benzen merkezi	4,77	Pi-Sigma
VAL A 161	C	5,10	Alkil
TRP A 241	C	4,32	Pi-Sigma
TRP A 241	C	4,14	Pi-Sigma
PHE A 237	-	-	Van der Waals
LEU A 165	-	-	Van der Waals
LEU A 138	-	-	Van der Waals
LEU A 142	-	-	Van der Waals
ILE A 141	-	-	Van der Waals
ARG A 148	-	-	Van der Waals

İncelenen bileşik yapılarının CNR 1 protein yapısı ile yapmış olduğu alkil bağları bileşik (I) için Prolin A 332, İzolösün A 309, İzolösün A 339, Histidin A 332 Fenilalanin A 13 amino asitleri arasında gerçekleşmiş olup bileşik (II) için Valin A 161 aminoasidi arasında meydana gelmiştir. Yapılan bağlara ait hidrojen bağ uzunlukları Tablo 1’de verilmiştir. Bileşik (I) için Prolin A 332, İzolösün A 309, Alanin A 335 ve İzolösün A 339 amino asidi üzerinde Pi-Alkil bağı tespit edilmiştir. Bileşik (II)’de Pi-Alkil bağı tespit edilmemiştir. Bileşik (I) ve (II) için istiflenmiş Pi bağı sırasıyla İzolösün A 308 ile Glisin A 157 amino asidi üzerinde tespit edilmiştir. Pi-sigma bağı bileşik (I) için Alanin 305 amino asidi üzerinde tespit edilirken bileşik (II) için Valin A 161 ve Triptofan A 241 amino asitleri üzerinde tespit edilmiştir. Alanin A 335 amino asidi üzerinde atomik olmayan hidrojen bağı bileşik (I) için tespit edilmişken bileşik (II) de bu bağı tespit edilmemiştir. Ek olarak, bileşik (II) üzerinde Tirozin A 153 amino asidi için Halojen (Flor) bağı ve Histidin A 154 aminoasidi üzerinde C-H bağı tespit edilmiştir. Yapılan bu bağlara dair bağ uzunlukları Tablo 1’de verilmiştir.



(A)

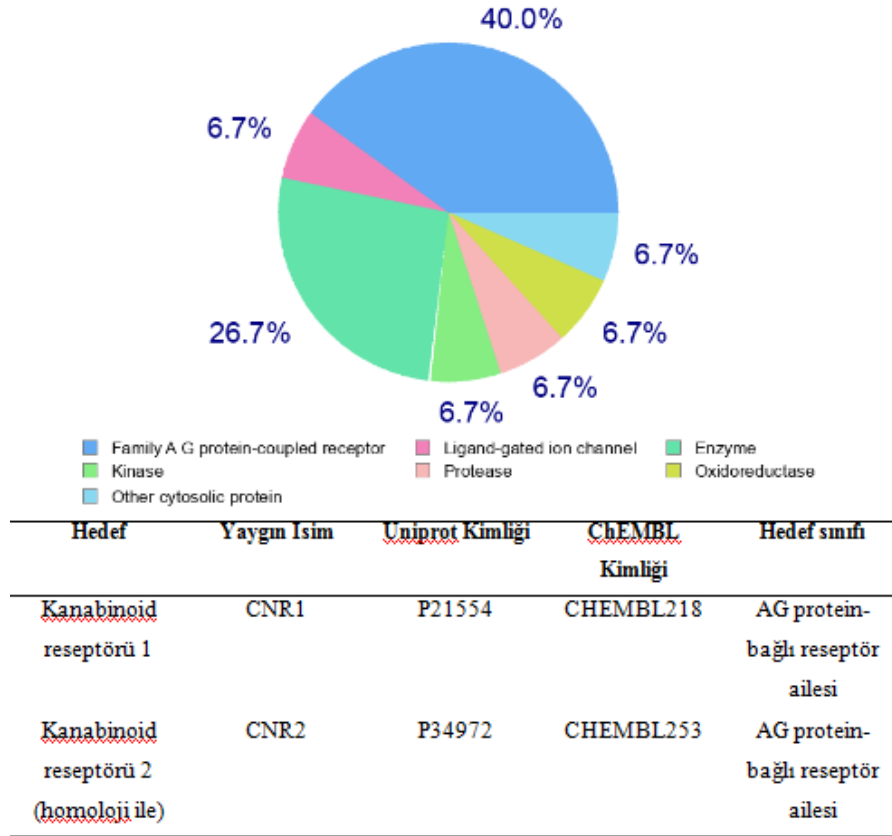


(B)

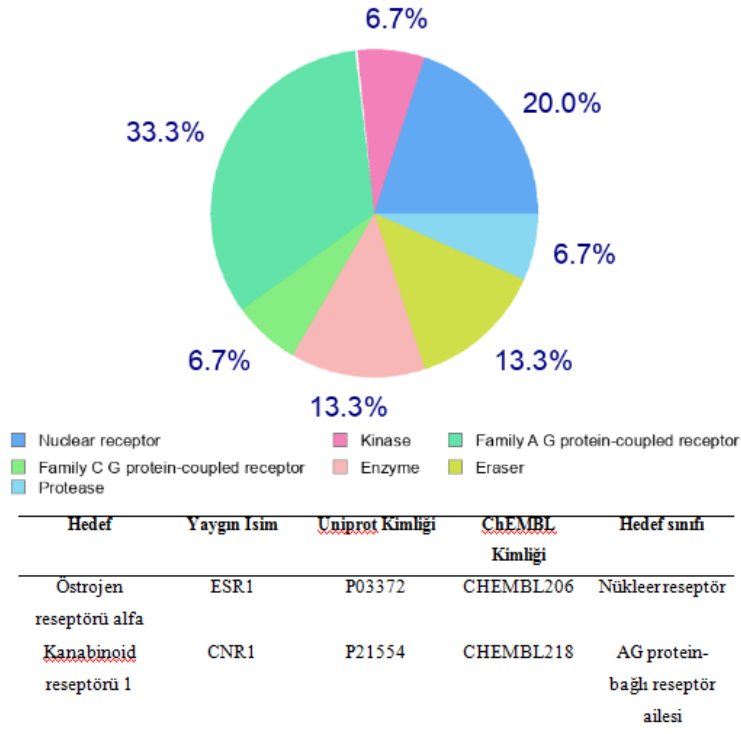
**Şekil 4. (A);** Bileşik (I) için a)Aromatik, b) Hidrojen, c) Moleküller arası kutuplu yük, d) Hidrofobik, e) Asidik- Bazik etki ve f) Bileşik ve protein etkileşiminden kaynaklanan çözücü erişilebilir yüzey gösterimi. **(B);** Bileşik (II) için a)Aromatik, b) Hidrojen, c) Hidrofobik, d) Moleküller arası kutuplu yük, e) Asidik- Bazik etki ve f) Bileşik ve protein etkileşiminden kaynaklanan çözücü erişilebilir yüzey gösterimi.

CNR 1 ile bileşik (II) arasındaki aromatik etkileşim incelendiğinde mavi bölgeler protein yapısı ile bileşik (II) arasındaki kenar bölgeleri açık kahverengi ise yüzey bölgesini temsil etmektedir. Ancak, (I) bileşiğe ait aromatik etkileşime bakıldığında bileşik (I) ile yüzey etkileşiminin olmadığı görülmektedir. Hidrojen bağı temsilinde elektron kabul eden bölgeler pembe, elektron veren bölgeler yeşil ve kararlı atomlar ise beyaz renkle gösterilmiştir. Bileşik (I) ve bileşik (II)'nin etkileşim durumları Şekil 3'de verilmiştir. CNR 1 protein yapısı ile bileşik (I) ve bileşik (II) arasında moleküler arası kutuplu yük gösterimleri incelendiğinde kutuplu yük olmadığı beyaz renkle temsil edilmiştir. Hidrofobik etki incelendiğinde kahverengi bölgeler hidrofobinin yüksek, mavi bölgeler ise hidrofobinin düşük olduğunu göstermektedir. Bu durumda bileşik (I) için Hidrofobik etkinin düşük, bileşik (II) için ise hidrofobik etkinin yüksek olduğu Şekil 4'de görülmektedir. Asidik bazik etki incelendiğinde, mavi bölgeler bazik bölgeleri kırmızı bölgeler asidik bölgeleri ve beyaz bölgeler ise nötr bölgeleri temsil etmektedir. Bu durumda bileşik (I)'de kısmen bazik özellikler görülmesine rağmen bileşik (II)'de nötr özellik yaygın olarak görülmektedir (Şekil 4). Çözücü erişilebilir yüzey durumunda mavi bölgeler yüksek etkileşimi yeşil bölgeler ise düşük etkileşimi temsil etmektedir. Bu durumda Şekil 4 incelendiğinde bileşik (I)'in tamamen mavi renkte bir gösterime sahip iken bileşik (II)'de bu etkinin çok yüksek ve çok düşük olduğu bölgelere birlikte sahiptir.





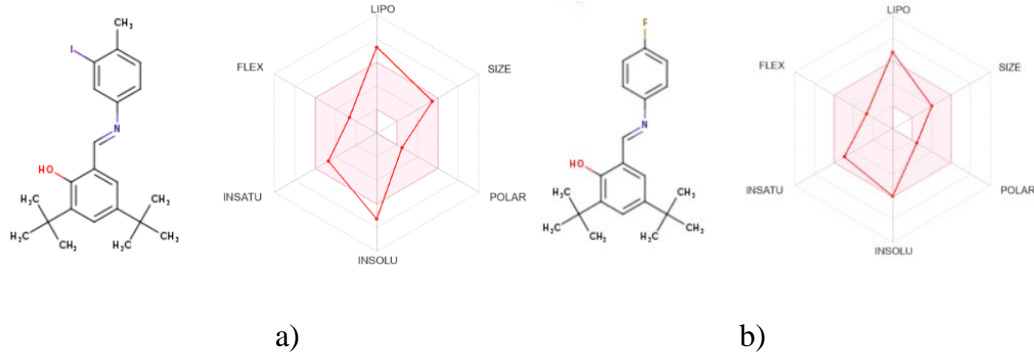
a)



b)

Şekil 5. a) Bileşik (I) için hedef protein tahminleri, b) Bileşik (II) için hedef protein tahminleri.

Bileşik yapıları için hedef protein yapısının belirlenmesi için elde edilen grafik Şekil 5’de verilmiştir. Grafik verileri kullanılarak bileşik yapılarının etkileşim durumu yüksek olan CNR 1 protein yapısı hedef yapı olarak seçilmiştir (Daina ve ark., 2017).



**Şekil 6.** Oral biyoyararlanım için a) bileşik (I) yapısının fizikokimyasal alan gösterimi, b) bileşik (II) yapısının fizikokimyasal alan gösterimi

Şekil 6’da oral biyoyararlanım için uygun aralık lipofilite (LIPO) için  $-0.7 < XLOGP3 < 5.0$ , boyut (SIZE) için  $150 \text{ g/mol} < MV < 500 \text{ g/mol}$ , polarite (POLAR) için  $20 \text{ \AA}^2 < TPSA < 130 \text{ \AA}^2$ , çözünürlük (INSOLU) için  $-6 < \log S(ESOL) < 0$ , doyumluk (INSATU) için  $0.25 < \text{Fraction Csp3} < 1$ , esneklik (FLEX) için  $0 < \text{dönebilen bağların sayısı} < 9$  olmalıdır. Bu aralıkta etkileşim gösteren bileşikler ilaç tasarımı için uygundur (Daina ve ark., 2017).

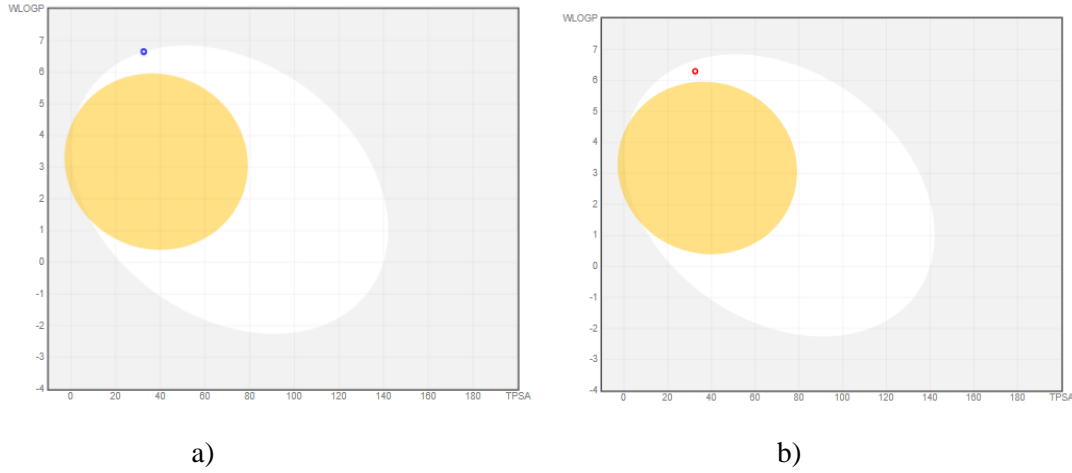
Lipinski’nin yapmış olduğu çalışmalar sonucunda belirlediği beş kuralına göre bir molekülün ilaç adayı olması için moleküler ağırlık (MW)  $\leq 500 \text{ g/mol}$ , lipofilite katsayısı  $\text{LogP} \leq 5$ , hidrojen bağı vericisi  $\leq 5$ , hidrojen bağı alıcısı  $\leq 10$ , molar kırılma değerleri 4-130 arasında olması gerektiğini söylemektedir (Lipinski ve ark., 2001).  $MLOGP > 4.15$  değerinin elde edilmesi ilaç benzerliği hususunda bir ihlalin olmasına neden olmuştur.

**Tablo 2.** Bileşik (I) ve bileşik (II) için fizikokimyasal özellik, lipofiliklik, sıvı çözünürlüğü, farmokinetik, ilaç benzerlik ve tıbbi kimya verileri.

Fizikokimyasal Özellikler	Bileşik (I)		Bileşik (II)		
	Bileşik (I)	Bileşik (II)	Bileşik (I)	Bileşik (II)	
Formül	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> INO	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> FNO	Giriş $P_{o/w}$ (iLOGP)	4,63	4,05
Moleküler Ağırlık	449,37	327,44	Giriş $P_{o/w}$ (XLOGP3)	7,22	6,31
	g/mol	g/mol	Giriş $P_{o/w}$ (WLOGP)	6,65	6,30
Ağır Atom Sayısı	25	24	Giriş $P_{o/w}$ (MLOGP)	5,45	4,92
Aromatik Ağır atom sayısı	12	12			

Csp3 Kesri	0,41	0,38	Giriş		
Dönebilen bağ sayısı	4	4	$P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	7,53	6,45
Hidrojen bağı alıcı sayısı	2	3	Beş tahminin ortalaması	6,30	5,61
Hidrojen bağ verici sayısı	1	1	<b>Sıvı çözünürlüğü</b>		
Molar kırılma	118,38	100,66	Giriş $S$ (ESOL)	-7,27	-5,95
Topolojik Polar Yüzey alanı(TPSA)	32,59 Å <sup>2</sup>	32,59 Å <sup>2</sup>	Çözünürlük	2,44e-05mg/ml;5,42e-08mol/l	3,66e-04mg/ml;1,12e-06mol/l
<b>Farmokinetik</b>			Sınıf	Az çözünür	Orta derece çözünür
GI emilimi	Yüksek	Yüksek	Giriş $S$ (Ali)	-7,73	-6,78
BBB geçirgen	Hayır	Hayır	Çözünürlük	8,41e-06mg/ml;1,87e-08mol/l	5,39e-05mg/ml;1.65e-07mol/l
P-gp substrat	Evet	Hayır	Sınıf	Az çözünür	Az çözünür
CYP1A2 inhibitörü	Hayır	Hayır	Giriş $S$ (SİLİKOS-IT)	-8,07	-7,11
CYP2C19 inhibitörü	Evet	Evet	Çözünürlük	3,86e-06mg/ml;8,59e-09mol/l	2,56e-05mg/ml;7,82e-08mol/l
CYP2C9 inhibitörü	Hayır	Hayır	Sınıf	Az çözünür	Az çözünür
CYP2D6 inhibitörü	Hayır	Evet	<b>İlaç Benzerliği</b>		
CYP3A4 inhibitörü	Hayır	Hayır	Lipinski	Evet; 1 ihlal	Evet; 1 ihlal
Günlük $K_p$ (cilt geçirgenliği)	-3,91 cm/sn	-3,82 cm/sn	Ghose	MLOGP>4,15	MLOGP>4,15
<b>Tıbbi Kimya</b>			Veber	Hayır; 1 ihlal	Hayır; 1 ihlal
Pan tahlili girişim yapıları(PAINS)	Uyarı yok	Uyarı yok	Egan	WLOGP>5,6	WLOGP>5,6
Yapısal Uyarı (Brenk)	2 uyarı; İmin ve İyota bağlı	1 uyarı; İmine bağlı	Muegge	Hayır; 1 ihlal	Hayır; 1 ihlal
Lead-likeness	Hayır; 2 ihlal	Hayır; 1 ihlal	Biyoyararlanım Puanı	XLOGP3>5	XLOGP3>5
Sentetik erişilebilirlik puanı	MW>350, XLOGP3>3,5	XLOGP3>3,5		0,55	0,55

Yapılan çalışmalar sonucunda bileşik (I) ve bileşik (II) için elde edilen fizikokimyasal özellikler, lipofililik değerler, farmokinetik özellikler, sıvı çözünürlük verileri, tıbbi kimya ve ilaç benzerlik verileri Tablo 2’de detaylı şekilde verilmiştir. Bileşik (I)’in ilaç yapılması durumunda cilt geçirgenliği  $-3,91$  cm/s bileşik (II)’nin cilt geçirgenliği  $-3,82$  cm/s olarak hesaplanmıştır. İlk defa sentezlenen ve bir seri devamı olan bu iki bileşik bir birine yakın özellikler göstermektedir.



**Şekil 7. a)** Bileşik (I) için haşlanmış yumurta gösterimi, **b)** Bileşik (II) için haşlanmış yumurta gösterimi

Şekil 7’de gösterilen haşlanmış yumurta şekillerindeki sarı bölge, kan-beyin bariyerinden pasif olarak nüfus ettiği tahmin edilen molekülleri temsil etmektedir. Beyaz bölge, mide-bağırsak sistemi tarafından pasif olarak emilen molekülleri temsil etmektedir. Mavi nokta, P-glikoproteini tarafından merkezi sinir sisteminden dışarı aktığı tahmin edilen molekülleri temsil etmektedir. Kırmızı nokta merkezi sinir sistemi tarafından dışarı akmayacağı düşünülen molekülleri temsil etmektedir. Bileşik (I) için elde edilen haşlanmış yumurtaya bakıldığında mide-bağırsak sistemi tarafından pasif olarak emilen P-glikoproteini tarafından merkezi sinir sisteminden dışarı akacağı anlaşılmaktadır. Bileşik (II) ise mide-bağırsak sistemi tarafından pasif olarak emilen P-glikoproteini tarafından merkezi sinir sisteminden dışarı atılmayacağı anlaşılmaktadır.

## Sonuç ve Yorum

(E)-2,4-di-tert bütül-6-((4-florofenilimino)metil)fenol (I) ve (E)-2,4-di-tert-bütül-6-((3-iyodo-4-metilfenilimino)metil)fenol (II) bileşiklerinin etkileşime gireceği hedef protein yapısı incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda bileşik (I) kannabinoid reseptörü 1 (CNR 1) protein yapısı ile yüksek etkileşim ihtimali göstermiştir. Bileşik (II) Östrojen reseptör alfa ile en yüksek etkileşimi göstermesine rağmen incelenen iki yapının karşılaştırılmasının daha iyi yapılması için alt sırada olan

CNR 1 protein yapısı tercih edilmiştir. Yapılan Moleküler Docking çalışması sonucunda bileşik (I) için klasik hidrojen bağ etkileşimi ve hidrofobik etkileşimler belirlenmiştir. Bileşik (II) için ise klasik olmayan hidrojen bağ etkileşimi, hidrofobik etkileşim ve kristal yapıda bulunan flor atomundan dolayı halojen etkileşim belirlenmiştir. Bileşiklerin hedef protein yapısı ile aromatik etkileşimi incelendiğinde bileşik (I)'in hedef protein yapısı ile bir kenar etkileşimi belirlenmiştir. Bu durum bileşik (II) için hem kenar hem de yüzey etkileşimi olarak belirlenmiştir. Bileşiklerin protein yapısı ile H etkileşimi incelendiğinde aromatik benzen halkasına iyot atomu bağlı olan bileşik (I) protein yapısı alıcı (donör) verici (akseptör) etkileşiminin, benzen halkasına flor bağlı olan bileşik (II)'ye göre daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bileşik (I) ve bileşik (II)'nin hedef protein yapısı ile moleküller arası kutuplu yük durumları incelendiğinde, dışarıdan eklenecek yeni moleküle karşı nötr ve kararlı olduğu düşünülmektedir. Bileşiklerin hidrofobik (suyu sevmeyen yada suda çözünmeyen) özellikleri incelendiğinde, hidrofobik etkinin bileşik (II)'de bileşik (I)'e göre daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bileşiklerin asit-baz kararlılığı incelendiğinde iki bileşikte nötr durumda kaldığı belirlenmiştir. Bileşiklerin çözücü erişilebilirlik şekilleri incelendiğinde bileşik (II)'nin bileşik (I)'e göre daha yüksek bir değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Bileşiklerin hedef protein yapısı ile etkileşiminden sonra etkileşime girilen amino asit atomları ve bileşik atomları arasında bağ uzunlukları ve türleri ilgili kısımda verilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda bileşik (II)'nin bileşik (I)'e göre daha çözünür olduğu sonucunda varılmıştır. Yapılan bu çalışmadan yaralanılarak bileşik yapılarının merkezi sinir sistemi hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar şizofreni, travma sonrası stres bozukluğu, anksiyete, depresyon, ilaç ve alkol bağımlılığı, termal ağrı, kimyasal ağrı, mekanik ağrı, obezite ve metabolik hastalıklar, sinir sistemi sorunları, karaciğer hastalıkları, menapoz sonrası kemik yıkımını azaltma, kanser, iştahsızlık gibi sorunlara çözüm bulma noktasında araştırmalar yapılabilir. Ek olarak, antibakteriyel, antifungal, antiviral, tümör, HIV virüsü, organa özgü kanserojenik tahmin araştırmaları yapılabilir.

### **Yazarların Katkısı**

Tüm yazarlar çalışmaya eşit katkıda bulunmuştur.

### **Çıkar Çatışması Beyanı**

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı

Yapılan çalışmada araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

## Kaynaklar

- Abd-Elzaher, M. M., Labib, A. A., Mousa, H. A., Moustafa, S. A., Ali, M. M., and El-Rashedy, A. A. (2016). Synthesis, anticancer activity and molecular docking study of Schiff base complexes containing thiazole moiety. *Beni-suef university journal of basic and applied sciences*, 5(1), 85-96.
- Aboul-Fadl, T., Mohammed, F. A. H., and Hassan, E. A. S. (2003). Synthesis, antitubercular activity and pharmacokinetic studies of some Schiff bases derived from 1-alkylisatin and isonicotinic acid hydrazide (INH). *Archives of pharmacal research*, 26, 778-784.
- Allan, G. M., Finley, C. R., Ton, J., Perry, D., Ramji, J., Crawford, K., ... and Kolber, M. R. (2018). Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Canadian Family Physician*, 64(2), e78-e94.
- Bijo, M., Vakketh, S. S., and Kumar, S. S. (2010). Synthesis, molecular properties and anthelmintic activity of some Schiff bases of 1, 3, 4 thiadiazole derivatives. *Der pharma chemica*, 2(5), 337-343.
- Bingöl Alpaslan, Y., Sert, Y., Sohtun, W. P., Velusamy, M., and Gökce, H. (2021). Structural, spectral, electronic, and molecular docking investigations on N, N-dimethyl-2-[(1E)-((methylsulfanyl) methanethioyl) amino] imino) methyl] aniline. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 68(6), 971-988.
- Çetinkaya, E. A., Koç, A., Koç, H. K., Karabıyık, H., Karabıyık, H., Üstün, E., and Özdemir, İ. (2023). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Properties of Silver Complexes Derived from 5, 6-Dimethylbenzimidazol-2-ylidene. *Polyhedron*, 116383.
- Daina, A., Michielin, O., and Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.
- Daina, A., Michielin, O., and Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic acids research*, 47(W1), W357-W364.
- DeLano, W. L. (2002). Pymol: An open-source molecular graphics tool. CCP4 Newsl. *Protein Crystallogr*, 40(1), 82-92.
- Dhar, D. N., and Taploo, C. L. (1982). Schiff-bases and their applications. *Journal of Scientific & Industrial Research*, 41(8), 501-506.
- Dominiak, P. M., Grech, E., Barr, G., Teat, S., Mallinson, P., and Woźniak, K. (2003). Neutral and ionic hydrogen bonding in Schiff bases. *Chemistry—A European Journal*, 9(4), 963-970
- Elemike, E. E., Onwudiwe, D. C., Nwankwo, H. U., and Hosten, E. C. (2017). Synthesis, crystal structure, electrochemical and anti-corrosion studies of Schiff base derived from o-toluidine and o-chlorobenzaldehyde. *Journal of Molecular Structure*, 1136, 253-262.
- Elphick, M. R., and Egertova, M. (2001). The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1407), 381-408.
- Emirik, M., Karaoğlu, K., Serbest, K., Çoruh, U., and Lopez, E. M. V. (2015). Two novel unsymmetrical ferrocene based azines and their complexing abilities towards Cu (II): Spectroscopy, crystal structure, electrochemistry and DFT calculations. *Polyhedron*, 88, 182-189.
- Ergüzeloğlu, E. (2019). *C21H26FNO, C32H46N2O2 ve C22H28INO bileşiklerinin X-ışınları ve bazı spektroskopik yöntemlerle özelliklerinin incelenmesi* Yüksek Lisans Tezi Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun .
- Güzel, E., Demircioğlu, Z., Çiçek, C., Açar, E., and Yavuz, M. (2021). Experimental (XRD, FTIR, UV-Vis, NMR) and theoretical investigations (chemical activity descriptors, NBO, DNA/ECT) of (E)-2-((2-hydroxy-5-methoxybenzylidene) amino)-4-nitrophenol. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 724(1), 58-76.
- Hoon, M., Okawa, H., Della Santina, L., and Wong, R. O. (2014). Functional architecture of the retina: development and disease. *Progress in retinal and eye research*, 42, 44-84.

- Hua, T., Vemuri, K., Pu, M., Qu, L., Han, G. W., Wu, Y., ... and Liu, Z. J. (2016). Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB1. *Cell*, 167(3), 750-762.
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., ... and Hassabis, D. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 596(7873), 583-589.
- Kajal, A., Bala, S., Kamboj, S., Sharma, N., and Saini, V. (2013). Schiff bases: a versatile pharmacophore. *Journal of Catalysis*.
- Kalecik, S., Güzel, E., Doğan, O. E., Açar, E., ve Yavuz, M. (2022). (E)-4-bromo-5-floro-2-(((4-(fenilamino) fenil) imino) metil) fenol Bileşiğinin Kimyasal Aktivite ve Spektroskopik Çalışmaları. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*, 12(2), 821-840.
- Li, Y., Guo, C., Yang, J., Wei, J., Xu, J., and Cheng, S. (2006). Evaluation of antioxidant properties of pomegranate peel extract in comparison with pomegranate pulp extract. *Food chemistry*, 96(2), 254-260.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J. (2001). Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1; 46 (1-3): 3-26.
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S. and Olson, A. J. (2009). Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J. Computational Chemistry*, 16: 2785-91.
- Pagotto, U., Marsicano, G., Cota, D., Lutz, B., and Pasquali, R. (2006). The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine reviews*, 27(1), 73-100.
- Pertwee, R. G. (2006). The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *International journal of obesity*, 30(1), S13-S18.
- Porcella, A., Maxia, C., Gessa, G. L., and Pani, L. (2000). The human eye expresses high levels of CB1 cannabinoid receptor mRNA and protein. *European Journal of Neuroscience*, 12(3), 1123-1127.
- Şahin, Z. S., Şenöz, H., Tezcan, H., and Büyükgüngör, O. (2015). Synthesis, spectral analysis, structural elucidation and quantum chemical studies of (E)-methyl-4-[(2-phenylhydrazono) methyl] benzoate. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 143, 91-100.
- Sathe, B. S., Jayachandran, E., Jagtap, V. A., and Sreenivasa, G. M. (2011). Anthelmintic activity of newly synthesized moieties of fluoro benzothiazole Schiff's bases. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2(1), 510-515.
- Seth, A., Sharma, P. A., Tripathi, A., Choubey, P. K., Srivastava, P., Tripathi, P. N., and Shrivastava, S. K. (2018). Design, synthesis, evaluation and molecular modeling studies of some novel N-substituted piperidine-3-carboxylic acid derivatives as potential anticonvulsants. *Medicinal Chemistry Research*, 27, 1206-1225.
- Shao, Z., Yin, J., Chapman, K., Grzemska, M., Clark, L., Wang, J., and Rosenbaum, D. M. (2016). High-resolution crystal structure of the human CB1 cannabinoid receptor. *Nature*, 540(7634), 602-606.
- Süleymanoğlu, N., Ustabaş, R., Direkel, Ş., Alpaslan, Y. B., and Ünver, Y. (2017). 1, 2, 4-triazole derivative with Schiff base; thiol-thione tautomerism, DFT study and antileishmanial activity. *Journal of Molecular Structure*, 1150, 82-87.
- Tarı, G. Ö., and Açar, E. (2017). Synthesis, crystal structure, spectroscopic characterization and theoretical calculations of (Z)-N-(naphthalen-2-yl)-1-(5-nitrothiophen-2-yl) methanimine. *Journal of Molecular Structure*, 1147, 56-68.
- Temel, E., Alaşalvar, C., Eserci, H., and Açar, E. (2017). Experimental (X-ray, IR and UV-vis.) and DFT studies on cocrystallization of two tautomers of a novel Schiff base compound. *Journal of Molecular Structure*, 1128, 5-12.
- Varadi, M., Anyango, S., Deshpande, M., Nair, S., Natassia, C., Yordanova, G., ... and Velankar, S. (2022). AlphaFold Protein Structure Database: massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. *Nucleic acids research*, 50(D1), D439-D444.
- Vashi, K., and Naik, H. B. (2004). Synthesis of novel Schiff base and azetidinone derivatives and their antibacterial activity. *E-Journal of Chemistry*, 1(5), 272-275.
- Venkatesh, P., and Tiwari, V. S. (2016). Design and synthesis of Quinazolinone, Benzothiazole derivatives bearing guanidinopropanoic acid moiety and their Schiff bases as cytotoxic and antimicrobial agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S914-S925.