

# Quantum Mechanical Calculations and Molecular Docking Simulation Studies of *N*-(5-chloro-2-oxobenzyl)-2-hydroxy-5-methylanilinium Compound

Cem Cüneyt Ersanlı <sup>a,1</sup>, Sultan Başak <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Sinop University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Physics, Sinop, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-8113-5091

<sup>b</sup> Sinop University, Institute of Postgraduate Education, Department of Interdisciplinary Quantum Systems Modelling, Sinop, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-0541-3667

## Abstract

Schiff bases were first synthesized by Hugo Schiff in 1864. The formation of a carbon-nitrogen double bond is what gives specificity to Schiff bases. This double bond is referred to as an imine (R-N=C-R). This double bond contributes to the high activity of Schiff bases, allowing for extensive research across various fields and disciplines. Neurodegenerative diseases are conditions that continuously and irreversibly affect neurons and nerve cells in the central nervous system, and they are among the leading causes of death in developed countries. Alzheimer's disease, which is a type of neurodegenerative disease, currently has about 5 million new cases each year, and there is no definitive and complete treatment method for it. Individuals with this disease exhibit symptoms such as memory loss, inability to form new memories, and slowing of cognitive functions. Additionally, these patients show imbalances in neurotransmitters responsible for facilitating neural transmission between neurons, particularly an irreversible loss of cholinergic neurons, which are a significant part of the central nervous system. Disruption of homeostasis in the mechanisms of acetylcholinesterase (AChE) and monoamine oxidase (MAO) neurotransmitters is indicated among the causes of Alzheimer's disease. In this study; the physical, chemical and biological properties of *N*-(5-chloro-2-oxobenzyl)-2-hydroxy-5-methylanilinium molecule were investigated by quantum mechanical calculation methods. In support of the X-ray results, the geometrical parameters (bond lengths, and bond angles) and quantum chemical properties of the title compound were theoretically realized by the density functional theory method with B3LYP/6-311G(d,p) basis set using Gaussian 03W program. Herein, Frontier orbitals, molecular electrostatic potential surface, nonlinear optical properties, natural bond orbital analysis, Mulliken charges, and Hirshfeld surface analysis of the title compound were also calculated to explain the intermolecular interactions. Additionally, molecular docking results were performed with AChE and MAO-B enzymes obtained from the Protein Data Bank (PDB). All these studies have shown that the structure has high stability and forms a strong bond with the relevant enzymes.

**Keywords:** "Quantum mechanical calculations, Molecular docking, Alzheimer's disease, AChE, MOA-B."

## 1. Giriş

Schiff bazları ilk olarak Hugo Schiff tarafından 1864 tarihinde sentezlenmiştir [1]. Bir pirimer aminle, bir aldehit veya ketonun kondenzasyon tepkimesi sonucunda Schiff bazları oluşmaktadır. Primer amin nolekülü ile bir aldehit tepkime veriyorsa tepkime sonucunda oluşan yapı aldimin olarak adlandırılırken, bir keton ile tepkime veriyorsa yapı ketimin adını almaktadır. Çok zayıf olan bu karbonil bileşikleri ile primer aminlerin tepkimesi Schiff bazlarına spesiflik kazandıran karbon azot çift bağının oluşumunu sağlamaktadır. Schiff bazlarının yapısında bulunan bu çift bağ imin (R-N=C-R) olarak adlandırılır. Burada bulunan R grubu alkil, aril gibi yapılardan oluşabilmektedir. Bu çift bağ, Schiff bazlarının yüksek aktiviteye sahip olmasına, geniş spektrumda araştırılmasına ve disiplinlerarası bir yaklaşımla değerlendirilmesini sağlamaktadır. İmin yapısında bulunan elektrofilik karbon atomu ve nükleofilik nitrojen atomu, başka nükoefil ve elektrofil atom veya moleküller için yapıya bağlanma olanağı sunmaktadır [2]. Yapıdaki bu bağlanma olanağı hastalıkların tedavisinde ve çeşitli mekanizmaların inhibe edilmesini de sağlamaktadır. Schiff bazları nifuroksazid, tiasetazon ve dantrolen gibi ilaçların yapısında kullanılmaktadır [3]. Nifuroksazid, sindirim sistemi enfeksiyonlarına karşı kullanılan bir antibiyotik olarak, tiasetazon tüberküloz da enfeksiyon giderici olarak ve dantrolen iskelet kasları rahatlatıcısı olarak kullanılmaktadır. Schiff bazları yalnızca tıp ve eczacılık alanında değil birçok alanda da kullanılan bileşikler arasındadır. Endüstri, çevre bilimi, tarım malzeme bilimi gibi birçok alanda Schiff bazlarının sahip olduğu fiziksel ve kimyasal özelliklerden fazlasıyla yararlanılmaktadır. Schiff bazlarının birçok türevi vardır. Bu türevlerden biri de salisilaldimin türevleridir. Salisilaldiminler, primer amin ve salisilik aldehitin kondenzasyon tepkimesi sonucunda oluşurlar. Salisilaldiminler yüksek fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olmalarının dışında önemli biyolojik özelliklere de sahiptirler.

<sup>1</sup> Corresponding Author  
E-mail Address: ccersanli@sinop.edu.tr

Antikanser [4], antibakteriyel ve anti inflammatuar [5] etkileri bu yapıların ve farklı atomlarla yaptıkları komplekslerinin araştırılmasını sağlamıştır [6].

Nörodejeneratif hastalıklar, merkezi sinir sisteminde bulunan nöronları ve sinir hücrelerini sürekli ilerleyen ve geri döndürülemez şekilde etkileyen hastalıklardır ve bu hastalıklar gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin temel sebepleri arasındadır [7]. Bu hastalıkların her biri kendi mekanizmalarına sahip olsalarda ortaya çıkmalarını etkilediği tahmin edilen mekanizmalar benzerlik göstermektedir. Nörodejeneratif hastalıklar arasında bulunan ve ilk kez 1901 yılında Dr. Alois Alzheimer tarafından bir hastasının sahip olduğu semptomları tanımlamasıyla keşfedilen Alzheimer hastalığı (AH) genellikle yaşlı nüfusu etkilemektedir [8]. Küresel anlamda, her yıl 5 milyon yeni AH hastası tespit edilmekte ve 2050 yılına kadar dünya genelinde her 85 kişiden birinin AH'ye sahip olabileceği öngörülmektedir [9]. AH hastalığına sahip bireyler hafıza kaybı, yeni anı oluşturmama ve bilişsel-zihinsel işlevlerin yavaşlaması gibi semptomlar göstermektedirler. Aynı zamanda bu hastalarda, nöronlar arasında sinirsel iletimi sağlamakla görevli nörotransmitterlerde dengesizlik ve özellikle merkezi sinir sisteminin önemli bir parçası olan kolinerjik nöronların geri dönüşüm şekle kaybolması görülmektedir [10]. Alzheimer hastalığının sebepleri konusunda farklı hipotezler mevcuttur, bu hipotezlerden biri de *kolinerjik* adı verilen hipotezdir [11]. Bu hipoteze göre asetilkolin (ACh), seviyesindeki azalmanın bilişsel bozukluklara ve bazı nörodejeneratif hastalıklara yol açtığı ifade edilir. ACh, beyin dahil olmak üzere merkezi sinir sisteminin birçok bölgesinde bulunur ve sinirsel iletimi sağlayan önemli bir nörotransmitterdir. ACh'nin sentezlenmesi ve hidrolizi farklı mekanizmalar ve farklı enzimler ile gerçekleştirilmektedir. ACh, asetilkolin tranferaz enzimi tarafından sentezlenirken, asetilkolinesteraz (AChE) enzimi tarafından hidroliz edilir. Dolayısıyla ACh miktarının azaltılması, AChE tarafından sağlanmaktadır. Bu hidrolizin yüksek, ACh ifadenmesinin düşük olması sinir hücreleri arasındaki iletişimi zayıflatır. Bu durum da Alzheimer hastalığının sebepleri arasında değerlendirilmesine yol açar [12]. AChE dışında, AH ile ilişkisi olan bir başka enzim de monoamin oksidaz (MAO)'dır. MAO, MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki farklı izoforma sahiptir. Bu izoformlar yapı bakımından benzerlik gösterebilirler substrat spesifikliği ve doku dağılımı bakımından farklılık göstermektedirler [13]. Yapılan çalışmalar MAO-A'yı kıyasla, MAO-B izoformunun beyinde daha fazla miktarda bulunduğunu göstermiştir [14]. Artmış MAO-B aktivitesi bazı nörotoksinlerin ve amiloid  $\beta$  protein kalıntılarının nöron hücreleri arasında birikmesine yol açmaktadır Bu da, sinirsel iletimin yavaşlamasına ve engellenmesine sebep olmaktadır. Azalmış sinirsel iletim de Alzheimer, demans gibi nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Gelişen teknolojiyle nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için kullanılan AChE ve MAO-B inhibitörleri bulunsada henüz tam ve kesin bir tedavi yöntemi yoktur.

Bu çalışma kapsamında; incelenen Schiff bazı molekülünün sınır moleküler orbitalleri, doğrusal olmayan optik özellikleri, moleküler elektrostatik potansiyel haritası, Mulliken yük dağılımı ve molekül içindeki yük transferine ilişkin bilgileri aydınlatmak için doğal bağ orbitali analizi yapılmıştır. Aynı zamanda bileşiğin moleküller arası etkileşimleri Hirshfeld yüzey analizi ile belirlenmiştir. Bunlara ilaveten AChE ve MAO-B enzimleri ile moleküler yerleştirme simülasyonu gerçekleştirilerek bu enzimler üzerine etkililiği incelenmiştir.

## 2. Materyal ve Metot

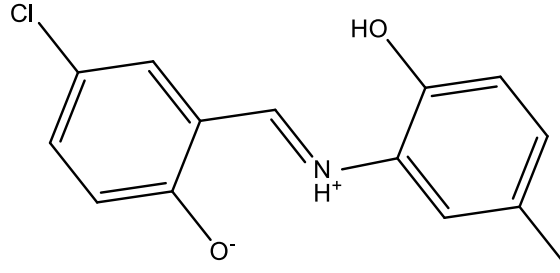
Bu teorik çalışma; *N*-(5-klor-2-oxiobenziliden)-2hidroksi-5-metilanilin [15] molekülünün fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin aydınlatılması için hazırlanmıştır. Bu çalışmada; bileşiğin harmonik osilatör ölçümü (HOMA) değeri, HOMO-LUMO sınır moleküler orbitalleri, moleküler elektrostatik potansiyeli (MEP), doğrusal olmayan optik özellikleri (NLO), doğal bağ orbitali (NBO) analizi ve Mulliken yükleri incelenmiştir. Tüm teorik hesaplamalar Gaussian 03W [16] programında, bu hesaplama paketinde uygulanan yoğunluk fonksiyonel teorisi (YFT) metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kuantum-kimyasal hesaplamalar için Becke'nin değişim [17] ve Lee, Yang ve Parr'ın korelasyon [18] fonksiyonellerini 6-311G(d,p) baz seti [19] ile birleştiren hibrit fonksiyonel B3LYP [20] kullanılmıştır. Elde edilen sonuçları görselleştirmek için GaussView 4.1.2 [21] programı kullanılmıştır. Tüm YFT hesaplamaları gaz fazında optimize edilmiş moleküler yapı için gerçekleştirilmiştir. Bileşiğin moleküllerarası etkileşimleri CrystalExplorer 17.5 programı [22] yardımıyla Hirshfeld yüzey analizi [23-24] yapılarak belirlenmiştir. Hirshfeld yüzeyi [22,25] ve 2D parmak izi grafikleri [24] bileşiklerin kristallografik bilgi dosyası (CIF) kullanılarak elde edilmiştir. Bileşiğe ait enerji çerçeveleri hesaplanırken B3LYP/6-311G(d,p) baz seti kullanılmıştır. Bileşiğin asetilkolinesteraz (PDB ID) ve monoamin oksidaz B (PDB ID:1QTI/PDB ID:2V5Z) [26-27] ile moleküler yerleştirme simülasyonu için Autodock Vina 1.5.6 programı kullanılmıştır [28]. Moleküler yerleştirme verilerinin görselleştirilmesi için Biovia programı [29] kullanılmıştır.

## 3. Bulgular ve Tartışmalar

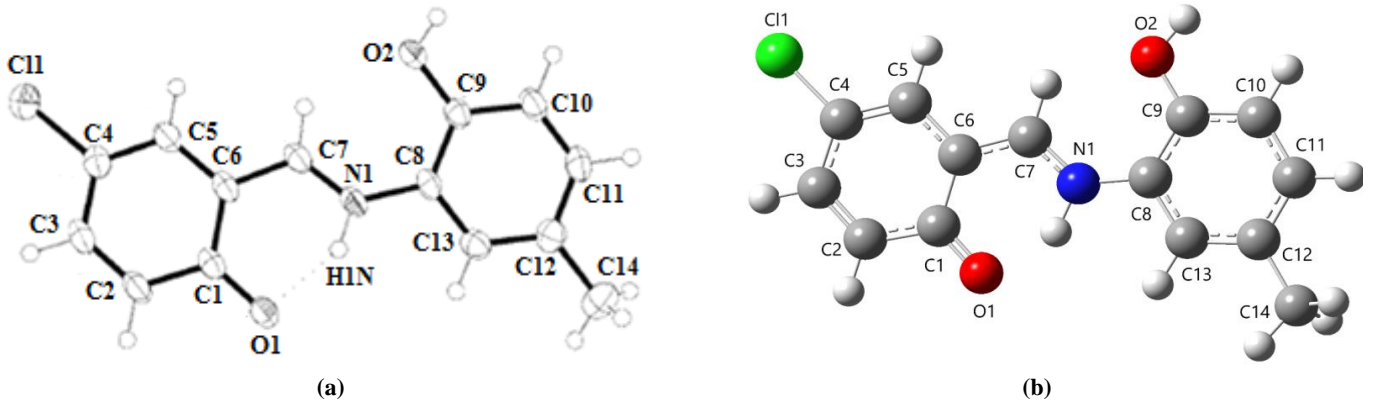
### 3.1. Hesaplamalı Moleküler Geometri

Kimyasal diyagramı Şekil 1'de verilen molekül neredeyse düzlemsel olup aromatik halkalar arasındaki açı deneysel  $9.51(6)^\circ$  [15] teorik ise  $10.04^\circ$  olarak hesaplanmıştır. Schiff bazıları genel olarak iki farklı tautomerik forma sahip olabilir ve bu tautomerik formlar enol-imin ve keto-imin tautomerik formları olarak adlandırılmaktadır. İncelenen yapının hangi tautomerik forma sahip olduğunu belirlemek için birden fazla yöntem vardır. Bunlardan biri de imin grubunda bulunan azot atomunun karbon atomu

dışında hangi atomla bağ yaptığının incelenmesi yöntemidir. Bir S(6) halka motifi oluşturan molekül içi N-H...O hidrojen bağı sergileyen (Şekil 2.a) bileşiğe ait optimizasyon sonucu elde edilen geometri Şekil 2.b'de sunulmuştur. Bu görselde imin bağında yer alan azot atomunun hidrojen atomu ile bağ yapmış olduğu açıkça görülmektedir. Bu bağlamda bileşiğin enol-imin tautomerik formuna sahip olduğu söylenebilmektedir [15].



Şekil 1. Bileşiğe ait kimyasal diyagram.



Şekil 2. a) Bileşiğin moleküler yapısı (atom etiketleme şeması ve %50 olasılık düzeyinde yer değiştirme elipsoidleri) [15]. b) Bileşiğe ait optimizasyon sonucu elde edilen geometri.

Tablo 1. Deneysel ve hesaplanmış bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °).

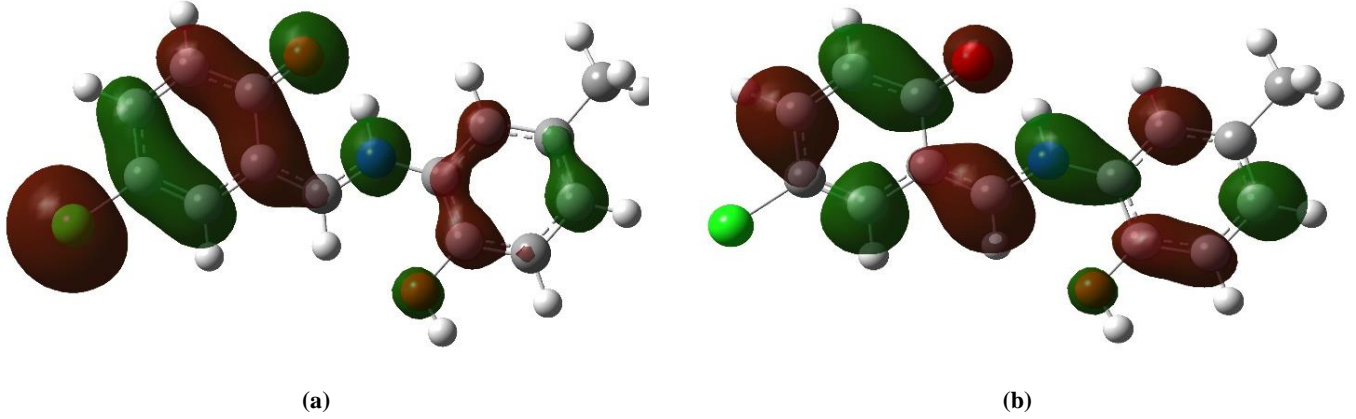
BAG UZUNLUĞU VE BAG AÇILARI	DENEYSEL [15]	HESAPLANMIŞ
C1-O1	1.303 (18)	1.261
C4-Cl1	1.747 (17)	1.764
C7-N1	1.302 (3)	1.331
C8-N1	1.419 (2)	1.402
C9-O2	1.360 (2)	1.371
O1-C1-C2	121.37 (13)	121.96
O1-C1-C6	121.86 (12)	122.20
C5-C4-Cl1	120.75 (12)	120.56
C3-C4-Cl1	118.77 (12)	118.61
N1-C7-C6	121.05 (14)	121.28
C9-C8-N1	121.37 (13)	125.01
C13-C8-N1	115.96 (13)	116.57
O2-C9-C8	121.34 (13)	118.98
O2-C9-C10	121.34 (13)	121.76
C7-N1-C8	129.67 (13)	131.13

HOMA değeri, bir yapının aromatikliği hakkında bilgi sağlamaktadır. Bu kavram ilk olarak Hoffman tarafından rapor edilmiştir. HOMA, bir yapının aromatikliği hakkında araştırmacılara detaylı bilgi sağlamaktadır ve 0 ile 1 arasında farklı değerlere sahip olabilmektedir. Bire yakın değerler halkanın yüksek aromatikliğe sahip olduğunu gösterir [30]. Bileşiğin HOMA değerleri C1-C6 aromatik halkası için 0.842, C8-C13 aromatik halkası için ise 0.999 olarak hesaplanmıştır. Bileşiğin sahip olduğu bu değerler göz önüne alındığında yapıda delocalize  $\pi$  elektronlarına sahip aromatik halkaların bulunduğu söylenebilmektedir. Başlangıç atomik koordinatları genellikle deneysel X-ışını kırınımı sonuçlarından veya bir veri tabanından alınabilir. Bu çalışmada, başlangıç atomik koordinatlarını belirlemek ve giriş yapısını optimize etmek için deneysel X-ışını kırınımı verileri kullanılarak GaussView 4.1.2. moleküler görselleştirme programı [21] ve Gaussian 03W programı [16] yardımıyla optimize edilerek geometrik parametreler ve diğer moleküler özellikler hesaplanmıştır. Bileşiğe ait deneysel [15] ve hesaplanmış bağ uzunlukları ve bağ açılarına ait parametreler Tablo 1'de sunulmuştur. C1-O1 bağ uzunluğu 1.303 (18) Å deneysel [15] ve teorik 1.261 Å, çift bağ ve destekleyici keto-amin tautomeri ile uyumludur. C9-O2 (1.360 (2) deneysel [15] ve teorik 1.371 Å) bağ uzunluğu, benzer bileşikler için bildirilen değerlerle C1-O1 [1.296 (6) Å], C9-O2 [1.360 (7) Å] [31], C1-O1 [1.298 (6) Å], C9-O2 [1.346 (2) Å] [32] uyumlu olduğu görülmektedir. C7-N1 bağ uzunluğu ise deneysel 1.302 (3) Å [15],

teroi olarak ise 1.331 Å olarak hesaplanmıştır. Keto-amin formundaki benzer yapılarda ise C-N bağ uzunluğu 1.289 (5) Å [33], 1.291 (2) Å [34] ve 1.291 (1) Å [35] olarak belirlendiği görülmüştür. Bileşiğe ait deneysel [15] ve hesaplanmış bağ uzunlukları ve bağ açlarına ait parametreler Tablo 1’de sunulmuş olup literatürde daha önceden çalışılmış benzer yapılarla hesaplanmış bağ uzunlukları ve bağ açlarının kısmen uyumlu olduğu görülmüştür.

### 3.2. Sınır Moleküler Orbitaleri HOMO ve LUMO

Moleküler bir yapının kimyasal kararlılığını, optik özelliklerinin, elektrofilik ve nükleofilik saldırı bölgelerinin ve bu bölgelerde lokalize olmuş atomların belirlenmesi için sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri de sınır moleküler orbitalleridir. HOMO, en yüksek enerji seviyesinde işgal edilen orbital olarak tanımlanırken LUMO ise en düşük enerji seviyesinde işgal edilmemiş orbital olarak tanımlanmaktadır. Bileşiğe ait sınır moleküler orbitalleri Şekil 3’de sunulmuştur.



Şekil 3. (a) HOMO ve (b) LUMO.

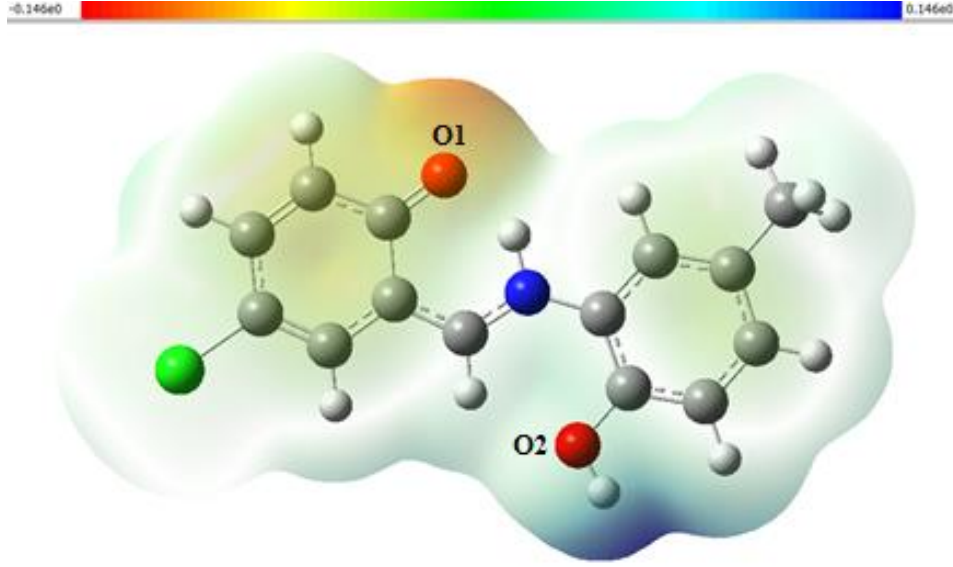
Şekil 3 incelendiğinde kırmızı ve yeşil renkle sınıflandırılmış bölgelerin varlığı gözlemlenmektedir. Renkle sınıflandırmada ki temel amaç bu bölgelerin negatifliğinin ve pozitifliğinin dolayısıyla elektrofilikliğin ve nükleofilikliğin belirlenmesidir. Yeşil renkli bölgeler nükleofilik atomların bulunduğu bölgelerken, kırmızı renkli bölgeler ise elektrofilik atomların bulunduğu bölgelerdir. Aynı zamanda sınır moleküler orbitaller arasındaki enerji farkı yapının kimyasal kararlılığı ve stabilitesi hakkında bilgi edinilmesini sağlamaktadır. Schiff bazları için imin grubu, yapının kararlılığı, stabilitesi ve biyolojik özelliklerinin belirlenmesinde önemlidir. Çünkü bu grupta bulunan azot atomu nükleofilik, karbon atomu ise elektrofiliktir. Molekülde bulunan elektrofilik ve nükleofilik atomlar başka nükleofilik ve elektrofilik atomların bağ oluşumuna katılmasını sağlamaktadır. Şekil 3.a ve Şekil 3.b’de imin grubu incelendiğinde N1 atomunun yeşil renkli olduğu görülebilmektedir. Azot atomunun nükleofilik özellikte olduğunu dolayısıyla yapıda bu atomun pozitif bölge olarak değerlendirilebileceği anlaşılmaktadır. Bu bağlamda; bu bölgenin nükleofilik saldırı bölgesi olduğu da söylenebilmektedir. İmin grubunda bulunan C7 atomu incelendiğinde, karbon atomunun bulunduğu bölgenin kırmızı renkli olduğu görülmektedir. Bu bölge imin grubundaki elektrofilik bölgeyi dolayısıyla da negatif bölgeyi temsil etmektedir. Aynı zamanda bu bölge başka elektrofilik atomların bağlanması için de uygun bir bölge olarak değerlendirilmektedir. Tablo 2, bileşiğe ait HOMO-LUMO elektronik parametrelerini içermektedir. Burada  $\Delta E$  değeri HOMO-LUMO arasındaki enerji farkından hesaplanır ve araştırmacılara bant aralığı hakkında yorum yapmalarına olanak sağlar. Bant aralığı bir yapının optik özelliklerinin ve iletkenliğinin belirlenmesini sağlamaktadır. Bileşiğe ait  $\Delta E$  değeri yaklaşık 1.8 eV değerine sahiptir. Bu da yapının yüksek iletkenliğe ve optik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 2. HOMO-LUMO elektronik parametreleri.

HOMO (eV)	-7.5318
LUMO (eV)	-5.7143
$\Delta E$ (eV)	1.8175

### 3.3. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Haritası

Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP), hem hidrojen bağlanma bölgelerinin açıklanması için hem de yapı üzerinde bulunun elektrofilik ve nükleofilik bölgelerin aydınlatılması için kullanılır. MEP özellikle görselleştirildiğinde, yapının yerel polaritesi hakkında araştırmacılara önemli bilgiler sunmaktadır [36]. Bileşiğin MEP haritası Şekil 4’de sunulmuştur.



Şekil 4. MEP haritası.

Şekil 4 incelendiğinde kırmızı, mavi ve yeşil renklerle bir tür sınıflandırma yapıldığı açık şekilde görülebilmektedir. Bu sınıflandırma yerel polariteyi dolayısıyla pozitif ve negatif bölgeleri belirlemektedir. Harita üzerinde kırmızı renkli olan bölgeler en negatif bölgeyi dolayısıyla elektrofilik atomların bulunduğu bölgeyi belirlerken, mavi renkli kısımlar ise en pozitif bölgeyi dolayısıyla nükleofilik bölgeleri temsil eder. Elektrofilik atomlar başka elektrofilik atomların saldırısı için uygun bölgelerken, nükleofilik atomlar başka nükleofilik atomların saldırısı için uygundur. Bileşiğe ait haritada O1 atomunun bulunduğu bölge elektrofilik bölge iken O2 atomuna bağlı olan hidrojen atomunun bulunduğu bölge nükleofilik bölge olarak görünmektedir.

### 3.4. Doğrusal Olmayan Optik (NLO) Özellikler

Doğrusal olmayan optik (NLO) özellikler birçok disiplinlerarası yaklaşımda bir yapının kararlılığı ve optik özellikleri hakkında yorum yaparken sıklıkla kullanılır [37]. NLO hesaplamalarından elde edilen kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik yapıya ait bu özelliklerin belirlenebilmesi için önemli parametrelerdir. Bir yapıda kutuplanabilirliğe ve hiperkutuplanabilirliğe en fazla katkıyı sağlayan parametre, yapıda bulunan valans elektronların varlığıdır [38]. Dipol moment, kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik değerleri hesaplanırken literatürde bulunan ürenin bu değerleri referans alınmaktadır. Üreye ait dipol moment, kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik değerleri sırasıyla 1.3732 D, 3.8312 Å<sup>3</sup> ve 3.7289 x 10<sup>-31</sup> cm<sup>5</sup> e.s.u.<sup>-1</sup> olarak hesaplanmıştır [39]. Tablo 3, moleküle ait hesaplanan dipol moment ( $\mu$ ), kutuplanabilirlik ( $\alpha$ ) ve hiperkutuplanabilirlik ( $\beta$ ) değerlerini sunmaktadır.

Tablo 3. Dipol moment ( $\mu$ ), kutuplanabilirlik ( $\alpha$ ) ve hiperkutuplanabilirlik ( $\beta$ ) değerleri (e.s.u.).

$\mu_x$	5.8058	$\beta_{xxx}$	-9.7069x10 <sup>-31</sup>
$\mu_y$	-3.1258	$\beta_{xxy}$	1.0879x10 <sup>-30</sup>
$\mu_z$	0.0332	$\beta_{xyy}$	-1.1716x10 <sup>-31</sup>
		$\beta_{yyy}$	9.2546x10 <sup>-31</sup>
$\alpha_{xx}$	3.3108	$\beta_{xxz}$	-9.6626x10 <sup>-32</sup>
$\alpha_{xy}$	-8.1971	$\beta_{xyz}$	5.1475x10 <sup>-32</sup>
$\alpha_{yy}$	1.6819	$\beta_{yyz}$	-6.4127x10 <sup>-32</sup>
$\alpha_{xz}$	1.6186	$\beta_{xzz}$	3.7217x10 <sup>-31</sup>
$\alpha_{yz}$	1.4932	$\beta_{yzz}$	9.5116x10 <sup>-32</sup>
$\alpha_{zz}$	6.5375	$\beta_{zzz}$	1.4482x10 <sup>-31</sup>

Tablo 4, bileşiğe ait toplam dipol moment, ortalama doğrusal kutuplanabilirlik anizotropisi ve hiperkutuplanabilirlik değerlerini içermektedir.

Tablo 4. Bileşiğe ait toplam dipol moment, ortalama doğrusal kutuplanabilirlik, kutuplanabilirlik anizotropisi ve hiperkutuplanabilirlik değerleri.

Dipol moment ( $\mu$ ), (D)	6.5936
Ortalama Doğrusal Kutuplanabilirlik ( $\alpha$ ), (Å <sup>3</sup> )	22.8627
Kutuplanabilirlik Anizotropisi ( $\Delta\alpha$ ), (Å <sup>3</sup> )	80.8073
Hiperkutuplanabilirlik ( $\beta$ ), (cm <sup>5</sup> e.s.u. <sup>-1</sup> )	7.7497x10 <sup>-30</sup>

Tablo 4’de bulunan dipol moment değeri üreden 4.8 kat, ortalama doğrusal kutuplanabilirlik değeri üreden yaklaşık 6 kat daha fazla olduğu görülmektedir. Yine Tablo 4’de verilen bileşiğe ait hiperkutuplanabilirlik değerinin ise ürenin bu değerinden yaklaşık 20 kat daha fazla olduğu görülmektedir. Bu sonuçlardan bileşiğin iyi bir doğrusal olmayan optik malzeme olarak kullanılabilceği söylenebilir.

### 3.5. Doğal Bağ Orbitali (NBO) Analizi

Doğal bağ orbital (NBO) analizi ilk olarak Weinhold tarafından geliştirilmiştir [40]. NBO’da ki temel fikir, moleküler bir ortamda bulunan atomik orbitallerin sahip oldukları şekillerin belirlenmesidir. Bunu yaparken tek elektron yoğunluk matrisi kullanılır ve atomlar arasında bulunan elektron yoğunluğu ile bağların oluşturulması sağlanır [41]. Dolayısıyla bir bağın oluşumu ve bu bağ da yer alan alıcı ve verici atomların belirlenmesi olanağını sağladığı için NBO analizi, kuantum kimyasında önemli bir yere sahiptir. NBO analizi ile elde edilen veriler Tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo 5. Bileşiğe ait NBO analizi.

Verici (i)	Alıcı (j)	E(2) (kcalmol <sup>-1</sup> )	$\epsilon(j) - \epsilon(i)$ (a.u)	F(i,j) (a.u)
BD(2) C2-C3	BD* (2) C1-O1	26.38	0.27	0.080
BD(2) C2-C3	BD* (2) C4-C5	16.13	0.28	0.062
BD(2) C4-C5	BD* (2) C2-C3	19.48	0.32	0.070
BD(2) C8-C9	BD* (2) C10-C11	18.36	0.30	0.067
BD(2) C8-C9	BD* (2) C12-C13	18.55	0.31	0.069
BD(2) C10-C11	BD* (2) C8-C9	21.00	0.27	0.070
BD(2) C10-C11	BD* (2) C12-C13	19.04	0.30	0.068
BD(2) C12-C13	BD* (2) C8-C9	20.92	0.26	0.068
BD(2) C12-C13	BD* (2) C10-C11	21.98	0.28	0.070

Tablo 5’de yer alan veriler Fock matrisinin ikinci dereceden pertürbasyon analizi [42] ile elde edilmiş olup tabloya 15 kcalmol<sup>-1</sup> ve üzerinde stabilizasyon enerjisine sahip olan alıcı ve verici atomlar eklenmiştir. Tablo 5 incelendiğinde molekül içi en yüksek hiperkonjugasyona sahip etkileşimin 26.38 kcalmol<sup>-1</sup> ile  $\pi(C2-C3) \rightarrow \pi^*(C1-O1)$  etkileşimi olduğu görülmektedir. Enerji ile doğru orantılı olarak değişen ve bağın gücünü temsil eden bir diğer faktör ise F(i,j) değeridir. Yine tablodan  $\pi(C2-C3) \rightarrow \pi^*(C1-O1)$  etkileşiminin 0.080 ile diğer etkileşimlerden daha yüksek F(i,j) değerine sahip olduğu görülebilir. Tablo incelendiğinde ikinci sırada güçlü hiperkonjugasyona sahip olan etkileşimin  $\pi(C12-C13) \rightarrow \pi^*(C10-C11)$  etkileşimi olduğu görülmektedir. Güçlü hiperkonjugasyon molekül içi etkileşimin de kararlı olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla bahsedilen bu molekül içi etkileşimlerin kararlı olduğu söylenebilir.

### 3.6. Mulliken Yük Dağılımı

Mulliken yüklerinin belirlenmesi bir yapının kimyasal ve fiziksel özelliklerinin aydınlatılması için önemlidir. Mulliken yükleri, yapıda bulunan atomların pozitif veya negatif yüklerini belirlememizi dolayısıyla elektrofilik ve nükleofilik reaksiyonlarını belirlemek için kullanılır. Atomların Mulliken yükleri [43] *N*-(5-klor-2-oxiobenziliden)-2hidroksi-5-metilanilin [15] bileşiği için hesaplandı. Tüm nitrojen ve oksijen atomları moleküldeki diğer atomlardan daha fazla negatif yüke sahip olduğu görüldü. O1 ve O2 atomlarının yükleri sırasıyla -0.491314 ve -0.366124 ve N1 atomunun yükü ise -0.377277 olarak belirlendi. Bu atomların yanında C11, C2, C4, C6, C10, C11, C12, C13 ve C14 atomları da yine negatif yüke sahiptir. Çalışılan molekülde adı geçen elektronegatif atomlara bağlı C1, C3, C5, C7, C8 ve C9 karbon atomları pozitif atom yükü değerlerine sahiptir. Adı geçen karbon atomlarının pozitif yük değerleri sırasıyla 0.057361, 0.100753, 0.235096, 0.187877 ve 0.118389 a.u. olarak bulunmuştur. Bu nedenle, iki elektronegatif C2, C6 ve O1 atomuyla çevrili C1 atomu ve elektronegatif C6 ve N1 atomlarıyla çevrili C7 atomu en yüksek pozitif yük değerlerine sahiptir. Çünkü  $\pi$  bağı olan karbon atomları, yalnızca  $\sigma$  bağı olanlara kıyasla daha fazla pozitif yük yoğunluğuna sahiptir. Başka bir deyişle,  $sp^2$  hibritlerine sahip karbon atomlarının yük yoğunluğu,  $sp^3$  hibritlerine sahip karbon atomlarının yük yoğunluğundan daha büyüktür. Bu nedenle, molekül güçlü delokalizasyon enerjisi göstermektedir. Bileşikte tüm hidrojen atomlarının atom yükleri pozitif değerlere sahiptir. Negatif yükler incelendiğinde bu atomların elektrofilik reaksiyon gösterdikleri açıktır. Bu yük dağılımı sebebiyle molekülün dipol momenti 6.5936 D olur. Gaz fazındaki *N*-(5-klor-2-oxiobenziliden)-2hidroksi-5-metilanilin [15] bileşiğin B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanan Mulliken yükleri [44] Tablo 6’da verilmiştir.



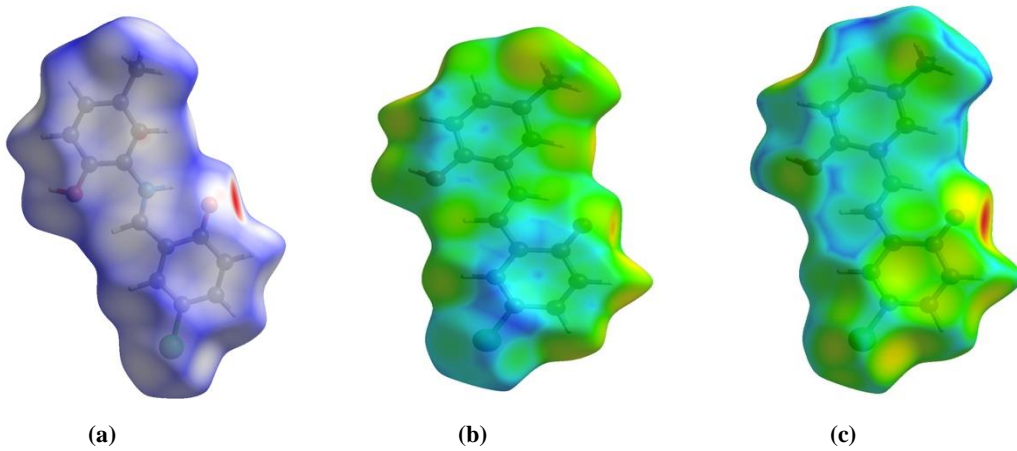
Tablo 6. Bileşiğe ait Mulliken yükleri (a.u.).

ATOM	YÜK	ATOM	YÜK
C1	0.237694	O1	-0.491314
C2	-0.086081	O2	-0.366124
C3	0.057361	N1	-0.377277
C4	-0.289399	H2	0.096548
C5	0.100753	H3	0.113561
C6	-0.259260	H5	0.096001
C7	0.235096	H7	0.112574
C8	0.187877	H10	0.092130
C9	0.118389	H11	0.089234
C10	-0.085747	H13	0.099894
C11	-0.052647	H14A	0.097655
C12	-0.168947	H14B	0.094592
C13	-0.031675	H14C	0.096419
C14	-0.140843	H1N	0.261652
Cl	-0.094104	H2O	0.255988

\* Mulliken yük değeri negatif olan C atomları yeşil, Mulliken yük değeri en pozitif olan C atomları kahverengi, Mulliken yük değeri negatif olan N ve O atomları kırmızı, Mulliken yük değeri negatif olan Cl atomu açık mavi ve Mulliken yük değeri pozitif olan diğer C ve H atomları siyah renkte olacak şekilde tabloda gösterilmiştir.

### 3.7. Hirshfeld Yüzey Analizi

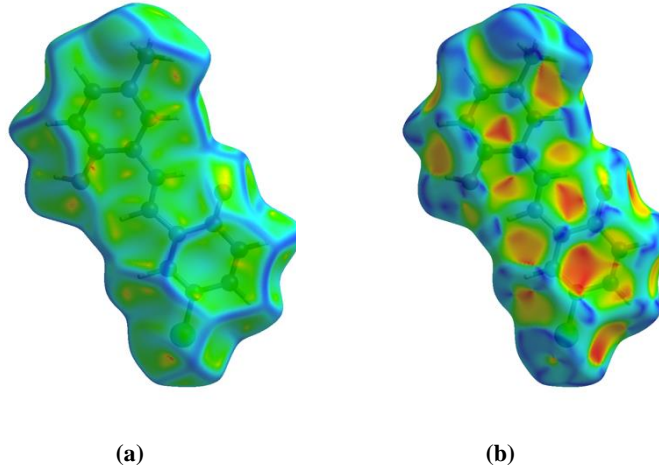
Hirshfeld yüzeyi, bir molekülü çevreler ve onu kristalin yapısında bulunann boşluktan ayırır [45]. Hirshfeld yüzey analizi moleküler bir yapının molekül içi etkileşimlerini incelemadaki kısa atom-atom etkileşimlerinin gücünü belirlemek ve kristal yapının 3D paketlenmesinin anlaşılmasını sağladığı için sıklıkla başvurulan bir analiz yöntemidir [46]. Moleküler bir yapıda bulunan kısa atom-atom etkileşimlerin ve moleküller arası etkileşimlerin doğasının aydınlatılması kristal paketlenmenin anlaşılabilmesi için önemli bir parametredir. Hirshfeld yüzey analizi sonucunda yapıya ait bu etkileşimleri açıklayan ve belirli özellik ve şekillere sahip haritalar elde edilir. Bu haritalar molekül içi etkileşimlerin belirlenmesini dolayısıyla da kristal paketlenmesinin doğasını aydınlatır. Hirshfeld yüzeyinde, moleküle ait karakteristik özelliklerin belirlenebilmesi için bazı nicelikler bulunmaktadır [47]. Bu nicelikler,  $d_{norm}$ ,  $d_e$  ve  $d_i$  olarak tanımlanır ve molekül içi etkileşimlerin aydınlatılmasını ve yorumlanmasını sağlar.  $d_{norm}$ , Hirshfeld yüzeyinde normalleştirilmiş temas mesafesidir ve molekülün yüzeyinde bulunan her noktanın o noktaya en yakın bölgede konumlanmış olan atoma olan mesafesini normalleştirir. Bu sayede molekül içi etkileşimler belirlenmiş olur. Bahsedilen bu normalleştirilmenin yapılabilmesi için  $d_i$  ve  $d_e$  adı verilen nicelikler van der Waals yarıçapları ile kıyaslanır.  $d_e$ , Hirshfeld yüzeyinde bulunan belirli bir noktadan molekül dışındaki en yakın atoma olan mesafe olarak tanımlanır.  $d_i$  ise yine Hirshfeld yüzeyinde bulunan belirli bir noktadan molekülün dışındaki en yakın atoma olan mesafe olarak tanımlanabilir. Bu iki mesafenin van der Waals yarıçaplarıyla karşılaştırılarak yapılan görselleştirilmesi ile  $d_{norm}$  haritası elde edilmektedir. Bir  $d_{norm}$  haritasında mavi, kırmızı ve beyaz renklerle sınıflandırma yapılır. Kırmızı renkli olan bölgeler van der Waals yarıçapından daha kısa mesafedeki etkileşimlerin varlığını gösterirken, mavi renkli bölgeler ise van der Waals yarıçapından daha uzun mesafede bulunan etkileşimlerin varlığını gösterir. Beyaz bölgeler ise van der Waals yarıçapına eşit mesafedeki etkileşimleri göstermektedir.  $d_{norm}$ ,  $d_i$  ve  $d_e$  Şekil 5'de sunulmuştur.



Şekil 5. Bileşiğe ait (a)  $d_{norm}$ , (b)  $d_i$  ve (c)  $d_e$  haritaları.

Bileşiğe ait  $d_{norm}$  mesafesi -0.6818 - 1.1753 a.u.,  $d_i$  mesafesi 0.06879 - 2.5155 a.u., ve  $d_e$  mesafesi 0.6873 - 2.4702 a.u. olarak hesaplanmıştır. Şekil 5.a,  $d_{norm}$  eşlenmiş Hirshfeld yüzeyini göstermektedir. Moleküller arası etkileşimde bulunan karşılıklı temaslar, Hirshfeld yüzeyi üzerindeki kırmızı noktalarla gösterilmektedir [48]. Şekil 5.a incelendiğinde kırmızı bölgenin O1

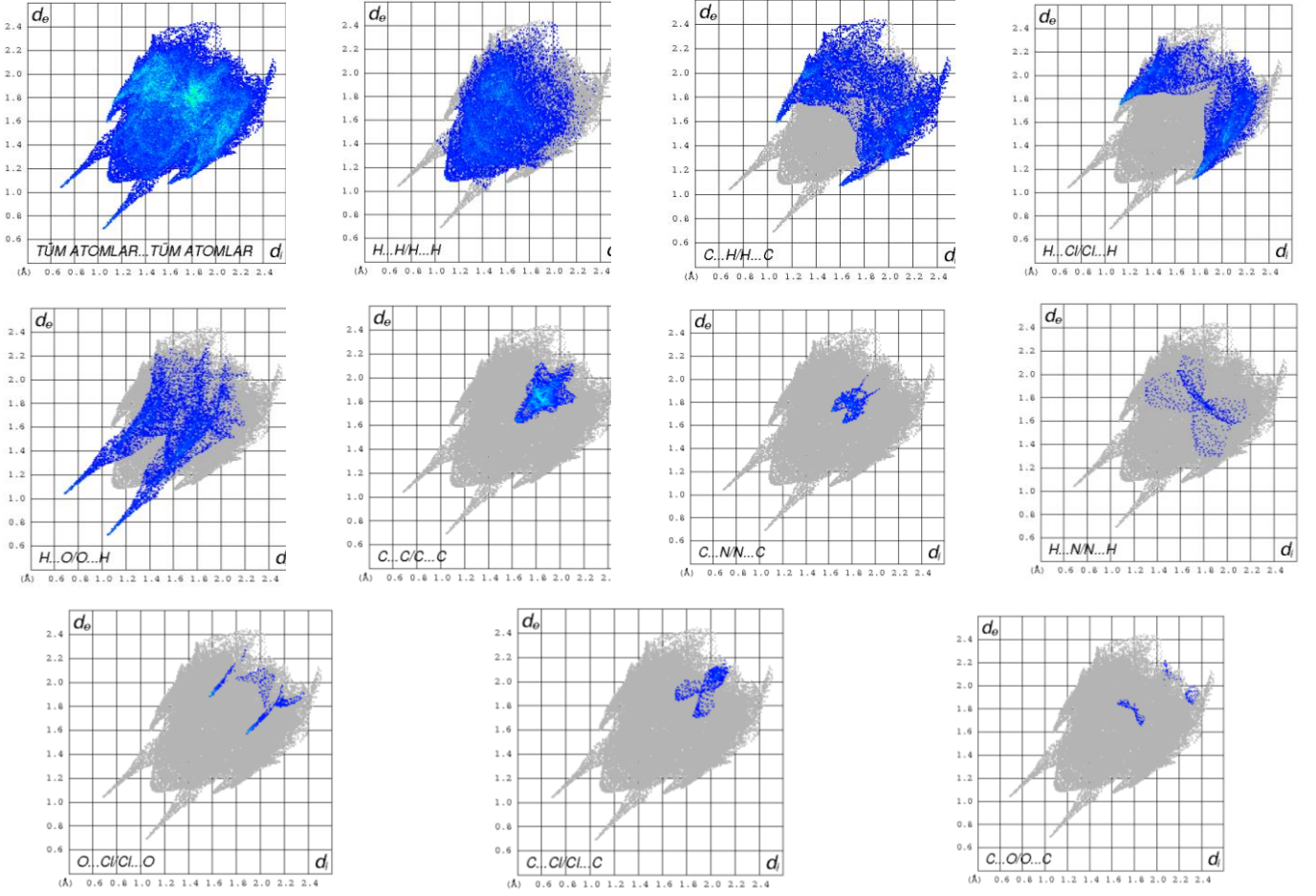
atomu üzerinde lokalize olduğu görülmektedir. Bu bölge için moleküller arası etkileşimin van der Waals yarıçapından daha kısa mesafede gerçekleşeceği söylenir ve buna bağlı olarak bu bölge de güçlü molekül içi etkileşimlerin varlığından bahsedilir. Dolayısıyla bu bölgede gerçekleşen molekül içi etkileşimin güçlü olacağından bahsedebiliriz. Hem van der Waals yarıçapından daha kısa mesafede etkileşimin gerçekleşmesi hem de bu bölgenin Hirshfeld yüzeyindeki en negatif bölge olması bu sonucu doğurmaktadır. Bileşiğe ait  $d_i$  haritası Şekil 5.b'de gösterilmiştir. Harita incelenecek olursa bu haritada da görülen kırmızı noktanın O1 atomu üzerinde olduğu görülmektedir.  $d_i$  haritasında bulunan bu kırmızı noktanın büyüklüğü ve renginin koyuluk miktarı etkileşimin gücü ile doğru orantılı olarak değişmektedir.  $d_i$  haritasında bulunan mavi renkli bölgeler daha uzun mesafedeki molekül içi etkileşimleri göstermektedir. Bileşiğe ait harita incelendiğinde bu bölgenin C8-C13 benzen halkası üzerinde ve karbon atomlarının bulunduğu bölgede lokalize olduğu söylenebilir. Yeşil bölgeler genellikle van der Waals yarıçapına eşit olan mesafedeki etkileşimleri göstermektedir. Bu bakış açısı ile incelendiğinde C1-C6 benzen halkasının karbon atomları üzerinde ve N1 atomu üzerinde bu bölgelerin bulunduğu söylenebilir. Şekil 5.c'de bileşiğe ait  $d_e$  haritası görülmektedir. Bu harita üzerinde bulunan kırmızı renkli bölge en negatif bölge olarak ve yine bu bölgenin van der Waals yarıçapından daha kısa mesafede gerçekleşen etkileşimleri gösterdiği kabul edilir. Diğer haritalarda olduğu gibi yine bu bölgedeki en güçlü molekül içi etkileşimin olduğu bölge O1 atomu üzerinde lokalize olmuştur. Daha büyük ve koyu renkli kırmızı noktalar daha güçlü etkileşimi temsil ederken daha küçük ve açık kırmızı renkli noktalar etkileşimin gücünün daha zayıf olduğunu göstermektedir. Bu bakış açısı ile haritada ki kırmızı nokta incelendiğinde burada kuvvetli molekül içi etkileşimlerin var olduğu söylenebilir.



Şekil 6. Bileşiğe ait (a) eğrilik ve (b) şekil indeksi haritaları.

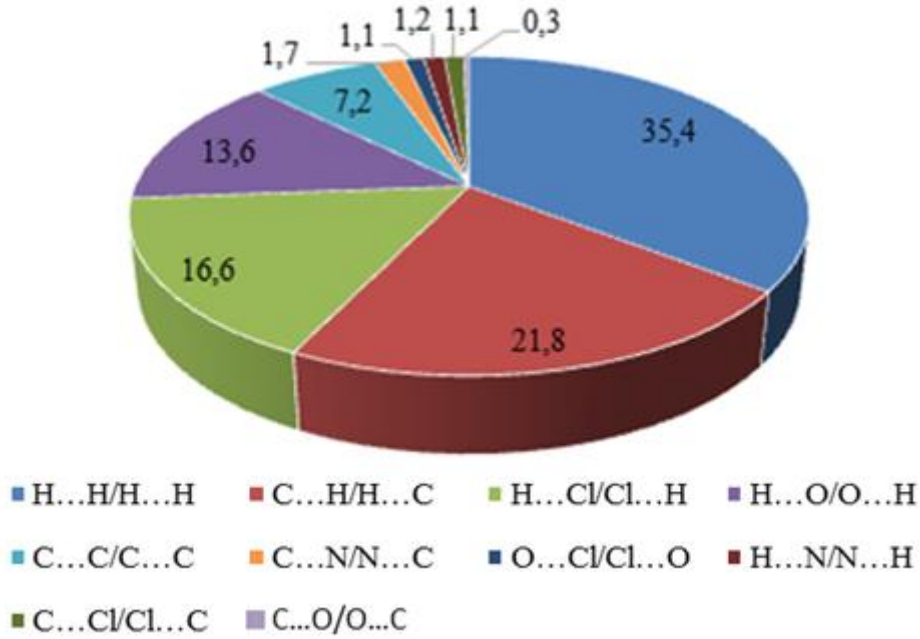
Hirshfeld analizinde sıklıkla kullanılan haritalardan diğer ikisi eğrilik ve şekil indeksi haritalarıdır. Bu haritalar kristal paketi içerisinde yer alan molekül içi etkileşimlerin detaylarının analiz edilmesi için önemlidir. Eğrilik haritalarında yüksek eğrilik ve düşük eğrilik bölgeleri mevcuttur. Bu eğriliklerin analiz edilebilmesi için hem renk hem şekil sınıflandırması mevcuttur. Bileşiğe ait eğrilik haritası Şekil 6.a'da sunulmuştur. Harita incelendiğinde belirgin olarak mavi ve yeşil bölgeler, daha az belirgin olarak ise sarı ve kırmızı renkli bölgeler dikkat çekmektedir. Mavi ve yeşil bölgeler kırmızı ve sarı bölgelere nispeten daha düşük eğrilik değerlerine sahiptir. Bu düşük eğrilik alanları daha zayıf molekül içi etkileşimleri gösterirken, yüksek eğrilik alanları daha güçlü molekül içi etkileşimleri göstermektedir. Bu bakış açısı ile Şekil 6.a incelendiğinde düşük eğrilik alanlarının genel olarak karbon ve hidrojen atomları üzerinde lokalize olduğu söylenebilir. Daha detaylı değerlendirilecek olunursa C1-C6 benzen halkası üzerindeki C1, C6 ve C5 atomları üzerinde daha belirgin lokalize olduğu görülmektedir. Bunun dışında C8-C13 benzen halkası incelenecek olursa bu halkaya bağlı olan metil grubunun da yine düşük eğrilik alanına sahip olduğu dolayısıyla da bu bölgede gerçekleşecek olan molekül içi etkileşimlerin zayıf olduğu söylenebilir. Belirgin kırmızı noktaların ise C11 ve O2 atomları üzerinde lokalize olduğu görülmektedir ki bu detay burada gerçekleşecek olan molekül içi etkileşimlerin diğer bölgelere kıyasla daha güçlü olacağını göstermektedir. Şekil 6.b bileşiğe ait şekil indeksi haritasını sunmaktadır. Bu harita incelendiğinde kırmızı içbükey ve mavi dışbükey üçgenel bölgelerin varlığı dikkat çekmektedir. Şekil indeksinde bulunan kırmızı içbükey üçgenler negatif bölgeler ve aynı zamanda güçlü çekici etkileşimlerin varlığını gösterirken, mavi dışbükey bölgeler diğer moleküllerle temas bölgelerini temsil eder. Güçlü çekici bölgeler donör atomların bulunduğu bölgeleri de temsil edebilirken, mavi dışbükey bölgeler genel olarak alıcı atomların temas bölgelerini temsil edebilir. Bu bakış açısı ile Şekil 6.b incelenecek olursa en belirgin kırmızı içbükey bölgenin C8-C13 benzen halkası üzerinde C8-C9 atomlarına daha yakın konumda lokalize olduğu görülmektedir. En belirgin mavi dışbükey bölge ise yine C8-C13 benzen halkasında C8 atomunun bulunduğu bölgede lokalize olduğu görülebilmektedir. Hirshfeld yüzey analizinde atom-atom etkileşimlerinin tüm molekül içi etkileşimlere sağladıkları katkının incelenmesi ve atom-atom etkileşimlerinin daha detaylı analiz edilmesi için 2D parmak izi haritaları kullanılmaktadır. 2D parmak izi haritaları Şekil 7'de sunulmuştur.





Şekil 7. 2D parmak izi haritaları.

2D parmak izi haritaları, yüzeydeki noktaları iç ve dış koordinatlar üzerinde göstermektedir. Burada iç koordinat  $d_i$  ile temsil edilirken dış koordinatlar  $d_e$  ile temsil edilir. Parmak izi haritalarında iç bölge x eksenini, dış bölge y eksenini temsil eder. Her iki bölge de pozitif değerlere sahiptir. Tüm atomlar-tüm atomlar arası etkileşimi veren 2D parmak izi haritası incelenecek olursa, dikkat çeken önemli detaylardan biri harita üzerinde bulunan iki sivri uçlarıdır. Bu sivri uçlar güçlü çekici etkileşimleri özellikle incelenen yapı için hidrojen bağı etkileşimlerini tasvir etmektedir. Buna bağlı olarak Şekil 7’de verilen H...H/H...H etkileşiminin parmak izi haritası da benzer çıkarımlara varmamızı sağlamaktadır. H...H/H...H etkileşimlerinde orta kısımda bulunan sivri uç bağ yapan hidrojen atomlarının birbirlerine kısa mesafede temas ettiklerini göstermektedir. Çünkü tam bu bölge de hem  $d_e$  hem de  $d_i$  değeri ortalama olarak 1.0 Å değerine sahiptir. Bu değerlerin birbirine yakın ve neredeyse eşit olması hidrojen atomlarının daha yakın mesafede etkileşim kurduğunu gösterebilir. Aynı zamanda bu bölgenin koyu mavi renge sabit olması da varılan bu sonucu destekler niteliktedir. Sivri uçların bulunduğu bölgelerin yüksek molekül içi etkileşime ev sahipliği yaptığını destekleyen bir diğer harita H...O/O...H etkileşiminin verildiği haritadır. Çünkü iki sivri uç bu haritada da diğer haritada olduğu gibi aynı konumda bulunmaktadır. Yine tüm atomlar...tüm atomlar etkileşimlerini veren harita incelendiğinde sağ ve sol kanat şekilleri dikkat çekmektedir. Bu kanat şekillerinin olduğu bölgeler genel olarak yine güçlü hidrojen etkileşimlerini tasvir eder. Aynı zamanda bu etkileşimler, daha yakın mesafede gerçekleşmektedir. Bileşiğe ait C...H/H...C ve H...Cl/Cl...H haritaları incelenerek de yine aynı çıkarıma varılabilmektedir. Burada güçlü ve yakın mesafede gerçekleşen hidrojen etkileşimlerinden bahsedilir ve diğer harita ile birebir aynı kanat şeklini sunmaktadır. Tüm atomlar...tüm atomlar etkileşiminin sunulduğu haritanın orta noktasında açık yeşil renkli bölge dikkat çekici niteliktedir. Bu bölgeler genel olarak C-H etkileşimlerinin varlığını göstermektedir. Şekil 7’de H...N/N...H haritası incelendiğinde daha açık mavi ve daha az noktasal alanlar bulunmaktadır. Burada daha uzun mesafede ve daha az güçlü etkileşimden bahsedilebilir. Şekil 7’de verilen C...C/C...C, C...O/O...C, C...N/N...C ve O...Cl/Cl...O etkileşimlerinin de daha uzun mesafelerde ve daha zayıf gerçekleştiği söylenebilir. C...Cl/Cl...C haritası incelendiğinde x ve y koordinatlarının birbirine yakın değerler aldığı görülmektedir. Bu etkileşimler tüm atomlar...tüm atomlar arası etkileşimlerde daha düşük katkıya sahiptir. Atom-atom etkileşimlerinin, tüm atomlar...tüm atomlar arası etkileşimlere sağlamış olduğu katkıların oranı Şekil 8’de sunulmuştur. Şekil 8 incelendiğinde %35.4 değeri ile en yüksek katkı H...H/H...H etkileşimi tarafından en düşük katkı %0.3 değeri ile ise C...O/O...C etkileşimleri tarafından sağlanmıştır. Bu analizler, bileşiğin yapısal özelliklerini anlamamıza ve kimyasal davranışını çözmemize yardımcı oluyor [49].



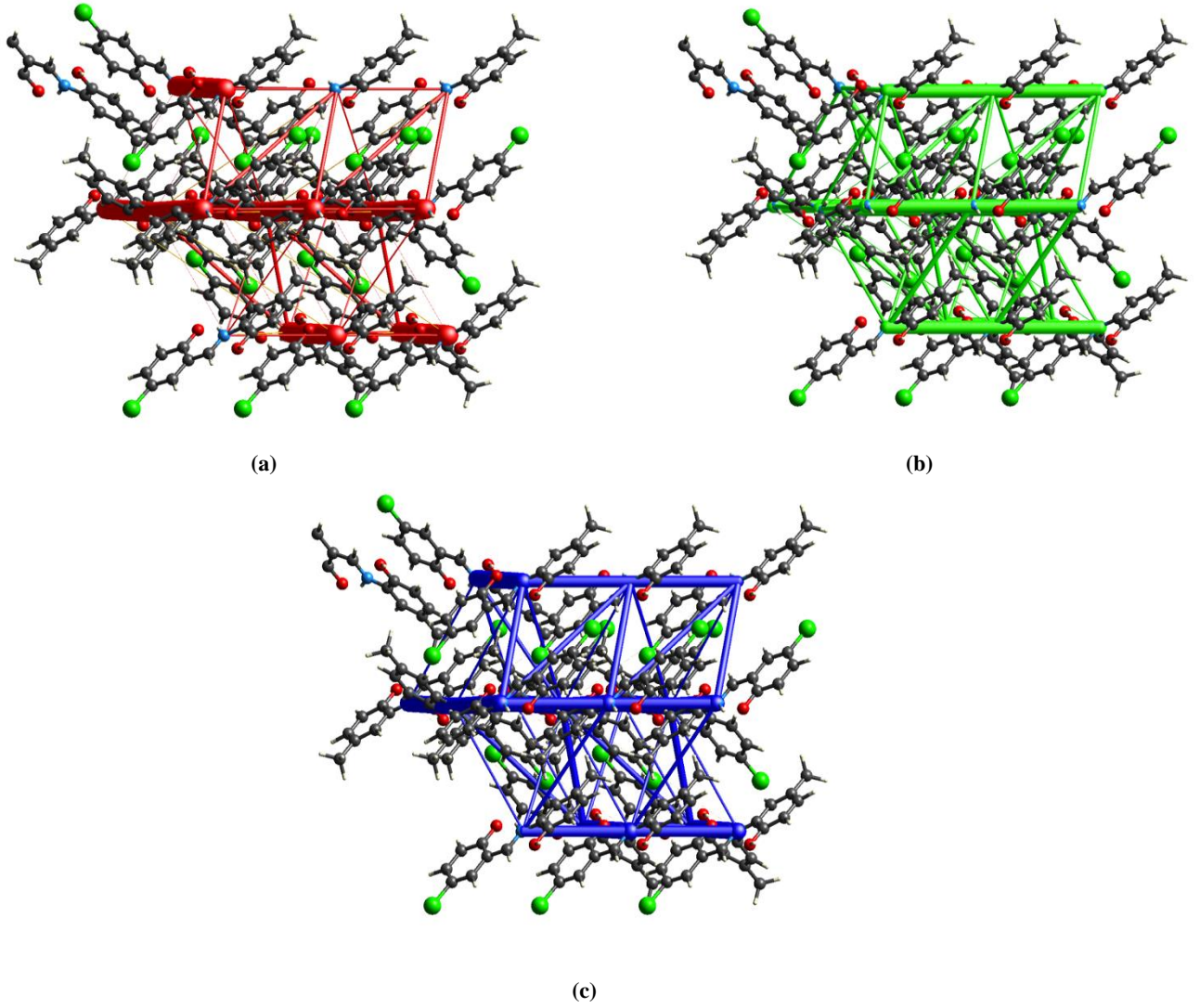
Şekil 8. Molekül içi etkileşim oranları.

Hirshfeld yüzey analizinde sıklıkla kullanılan ve enerji yoğunluğunun belirlenebilmesini sağlayan bir diğer özellik ise enerji çerçeveleridir. Enerji çerçeveleri kristali oluşturan molekülün supramoleküler yapı mimarisinin anlaşılması ve bu mimariyi oluşturan enerji türlerinin ifade edilmesi için kullanılmaktadır [50]. Bileşiğin enerji çerçeveleri hesaplanırken B3LYP/6-311G(d,p) baz setinden yararlanılmıştır. Aynı zamanda tek bir molekül çevresinde 3.8 Å değerine sahip bir küme için hesaplama gerçekleştirilmiştir. Her bir etkileşim enerjisi görselleştirilirken bir renk ile tanımlanır. Kırmızı renk elektrostatik etkileşim enerjisini, yeşil renk dağılım enerjisini ve mavi renk toplam enerjiyi tanımlamaktadır. Bileşiğe ait enerji çerçeveleri Şekil 9'da sunulmuştur. Şekil 9 incelendiğinde her bir enerji çerçevesi için belirli ve aynı zamanda ince ya da kalın silindirin bulunduğu dikkat çekmektedir. Enerji çerçevesinde sunulan bu silindirlerin boyutları molekül içi etkileşimin gücü hakkında bilgi vermektedir. Daha kalın silindirik alanlarda güçlü molekül içi etkileşimler meydana gelirken daha ince silindirik alanlarda daha zayıf etkileşimler meydana gelir. Aynı zamanda bu silindirlerin yönelim doğrultusu moleküller arasında meydana gelen etkileşimlerin doğrultusunu gösterir. Şekil 9.a bileşiğe ait elektrostatik etkileşim enerjisini vermektedir. Elektrostatik enerji genel olarak iyonik ve polar etkileşimlerin varlığını temsil etmektedir. Daha güçlü etkileşimin nispeten oksijen ve karbon atomlarının bulunduğu bölgelerde lokalize olduğu görülmektedir. Şekil 9.b bileşiğe ait dağılım enerjisini göstermektedir. Dağılım enerjisi, molekül içi van der Waals etkileşimlerini temsil etmektedir. Bu bakış açısı ile şekil incelenecek olursa, özellikle imin bağında bulunan N atomunun daha yoğun van der Waals etkileşimlerine sahip olduğu söylenebilir. Şekil 9.c bileşiğe ait toplam enerjiyi sunmaktadır. Toplam enerji, dağılım ve elektrostatik etkileşim enerjisinin toplamıdır.

Tablo 7, elektrostatik, polarizasyon dağılım ve itme enerjilerinin sahip olduğu simetri operasyonlarını ve enerji değerlerini sunmaktadır. Tablo 7 incelendiğinde en düşük elektrostatik etkileşim enerji değerine  $-73.0 \text{ kcalmol}^{-1}$ , en düşük polarizasyon enerjisinin  $-20.0 \text{ kcalmol}^{-1}$  değerine, en düşük dağılım enerjisinin  $-61.6 \text{ kcalmol}^{-1}$  değerine sahip olduğu görülmektedir. İtme enerjisinin genel olarak pozitif değere sahip olduğu tabloda görülmektedir. Daha pozitif değerler güçlü itici etkileşimleri ifadeder. Tablo incelenmeye devam edildiğinde en yüksek değer  $73.0 \text{ kcalmol}^{-1}$  olduğu görülmektedir.

Tablo 7. Bileşiğin etkileşim enerjileri.

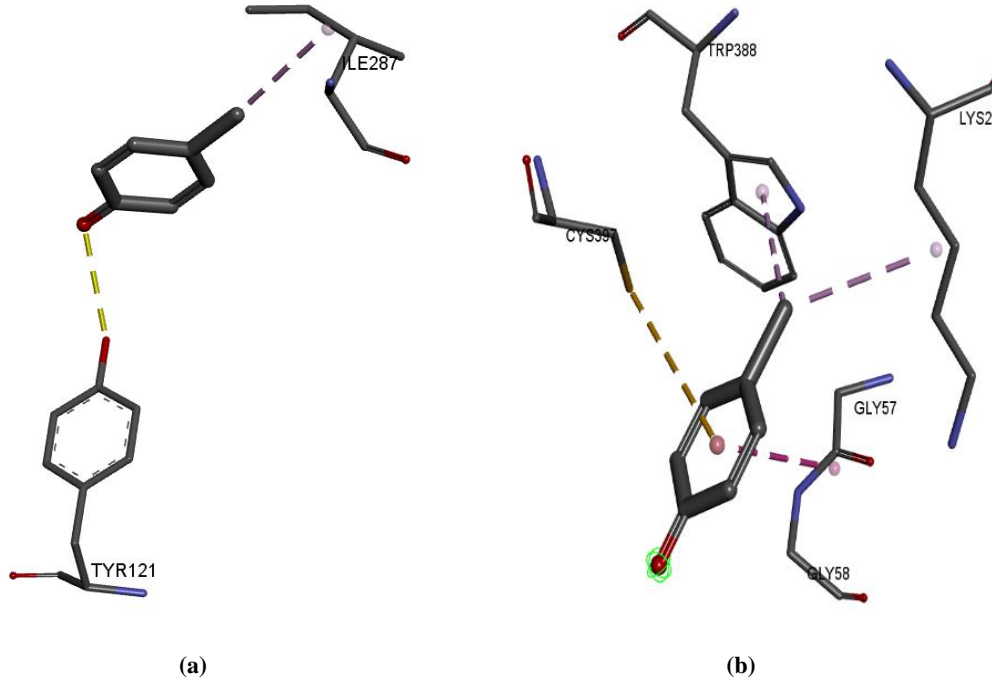
Simetri Operasyonu	R	Elektron Yoğunluğu	E_elektrstatik	E_polarizasyon	E_dağılım	E_itme
-x, -y, -z	6.31	B3LYP/6-311G(d,p)	-14.3	-2.7	-20.6	11.8
x+1/2, -y+1/2, x+1/2	11.43	B3LYP/6-311G(d,p)	-6.1	-0.8	-14.6	13.7
-x, -y, -z	10.91	B3LYP/6-311G(d,p)	-5.4	-0.9	-24.5	19.9
x, y, z	5.97	B3LYP/6-311G(d,p)	-7.7	-3.5	-61.6	35.8
x+1/2, -y+1/2, z+1/2	8.00	B3LYP/6-311G(d,p)	-73.0	-20.0	-19.1	73.0
-x+1/2, y+1/2, -z+1/2	8.70	B3LYP/6-311G(d,p)	-5.8	-0.7	-14.4	8.6
x+1/2, -y+1/2, z+1/2	8.29	B3LYP/6-311G(d,p)	4.3	-1.0	-2.7	0.0
-x, -y, -z	8.36	B3LYP/6-311G(d,p)	-14.6	-1.9	-19.6	18.7
-x+1/2, y+1/2, -z+1/2	8.09	B3LYP/6-311G(d,p)	-0.9	-2.0	-14.8	9.6
-x+1/2, y+1/2, -z+1/2	11.25	B3LYP/6-311G(d,p)	2.9	-0.4	-3.3	0.8



Şekil 9. Bileşiğe ait (a) elektrostatik etkileşim, (b) dağılım ve (c) toplam enerji çerçeveleri.

### 3.8. Moleküler Yerleştirme Simülasyonu

Moleküler yerleştirme, büyük boyutlu bir moleküler yapı ile küçük boyutlu bir ligandın uygun bağlanma geometrisi ile bağ yapmasını simüle eden yaklaşımlardan biridir. Özellikle bilgisayar destekli ilaç tasarımı çalışmalarında moleküler yerleştirme yöntemi sıklıkla tercih edilmektedir. Büyük ölçekli yapının uygun bağlanma bölgesinin keşfedilmesi, bağlanma geometrisinin belirlenmesi ve bu bağlanmanın afinitesini açıklamak ve bu verileri görselleştirmek için moleküler yerleştirme çalışması gerçekleştirilir. Öte yandan moleküler yerleştirme yöntemi, yapısı bilinen bir hedef ve ligandın yapısı baz alınarak, moleküler yapısı bilinmeyen hedef ve ligandların yapısının açıklanmasında da kullanılır [51]. Bileşiğin asetilkolinesteraz (E.C.3.1.1.7) enzimi ve monoamin oksidaz B (MAOB) enzimi ile moleküler yerleştirme gerçekleştirilmiştir. Asetilkolinesterazın (AChE), vücutta başlıca görevlerinden biri asetilkolini (ACh) hidrolize etmektir. Hidrolizin homoestaziye etkileyecek şekilde yüksek olması asetilkolin ifadenmesini azaltır. Bu durum sinir hücreleri arasındaki iletişimin zayıflamasına sebep olur. Birbirini takip eden bu sürecin Alzaymır hastalığının sebepleri arasında olduğu düşünülmektedir [12]. AChE dışında, monoamin oksidaz B (MAOB) enzimi aktivitesinin de Alzaymır hastalığını tetikleyecek etkisinin bulunduğu düşünülmektedir. Bu enzimin artmış aktivitesi, sinir hücreleri arasında nörotoksinlerin ve amiloid  $\beta$  proteininin sinir hücrelerinde birikmesine neden olur. Bu durum sinir hücreleri arasında gerçekleşen iletişimin zayıflamasına ve hatta engellenmesine sebep olmaktadır. Yine birbirini etkileyen bu süreçler Alzaymır hastalığının sebepleri arasında değerlendirilmektedir. [14]. Bileşiğe ait bu moleküler yerleştirme simülasyonunun görselleştirilmesi Şekil 10'da, bu bağlanmaya ait bağlanma afiniteleri Tablo 8'de verilmiştir.



**Şekil 10. Başlık bileşiği ile asetilkolinesteraz enziminin (a) ve başlık bileşiği ile monoamin oksidaz-b enziminin (b) bağlanma simülasyonu sonucu elde edilen etkileşimler.**

Tablo 8’de verilen bağlanma afiniteleri incelenecek olursa çalışılan bileşiğin her iki enzimle olan bağlanmasının güçlü olduğu söylenebilir. Genel bağlamda  $-8.0 \text{ kcalmol}^{-1}$  ve daha düşük bağlanma enerjilerine sahip etkileşimler bağın kararlılığını olumlu yönde etkilemektedir. Aynı zamanda bu ve benzeri düşük bağlanma afiniteleri, etkileşimin önemli biyolojik etkinlikler sergileme ihtimalinin de yüksek olduğunu göstermektedir [52]. Bir etkileşimde hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşimlerin varlığının incelenmesi önemlidir. Hem Şekil 10 hem de Tablo 8 bağlanmalardaki etkileşimleri sunmaktadır. Çalışılan bileşik ve asetilkolinesteraz enzimi arasında hem hidrojen bağı hem de hidrofobik etkileşimler oluşmuşken, başlık bileşiği ve MOAB enzimi arasında hidrofobik etkileşim ve  $\pi$ -sülfür etkileşimi olmuştur.

**Tablo 8. Çalışılan bileşik ile asetilkolinesteraz ve monoamin oksidaz-B enzimlerinin moleküler yerleştirme simülasyonu sonuçlarından elde edilen veriler.**

Enzimler	Bağlanma Afinitesi ( $\text{kcalmol}^{-1}$ )	Hidrojen Bağı	Hidrofobik Etkileşimler	$\pi$ -Sülfür Etkileşimi
Asetilkolinesteraz (E.C.3.1.1.7)	-8.8	Tyr121	Ile287	Gözlemlenmedi
Monoamin oksidaz-B	-9.0	Gözlemlenmedi	Gly57 Lys296 Trp388	Cys397

Enzimlerin yapısında da tıpkı proteinlerin yapısında olduğu gibi bağlanma cepleri adı verilen bölgeler vardır. Bu bölgeler iyon, ligand, substrat vb. küçük yapıların enzime bağlanmasını sağlamaktadır. Hidrofobik etkileşimler, bu bağlanma cebinde bulunan su moleküllerini itererek onların yer değiştirmesini sağlar bu da hem ligandın bağlanma cebinde sabit kalmasını sağlarken hem de bağlanmanın stabilitesini artırır. Dolayısıyla bağlanmanın güçlü ve bağlanma afinitesinin düşük olmasını sağlar [53]. MAO-B enzimin üç farklı aminoasit kalıntısı ve incelenen bileşik arasında gerçekleşmiş olan hidrofobik etkileşimler bağlanma afinitesinin daha düşük bir seviyede seyretmesine sebep olduğu söylenebilir. Asetilkolinesteraz enziminin Ile287 aminoasit kalıntısı ile yapmış olduğu hidrofobik etkileşim hem bağın kararlı olmasını hem de bağlanma afinitesini düşürmüştür.

Enzim-ligand etkileşimi gerçekleşirken oluşan hidrojen bağı, bir protein veya enzim de bağlanma noktalarının hangi kısımlar olduğunu belirler ve burada gerçekleşen bağlanmaların enerjisini optimize eder. Dolayısıyla bu durum bağlanma afinitesinin daha düşük bir değerde seyretmesini sağlamaktadır [54]. İncelenen yapı ve asetilkolinesteraz enziminde bulunan aminoasit Tyr121 arasında gerçekleşen hidrojen bağı hem bağlanma enerjisinin düşük olmasını katkıda bulunmuş hem de daha güçlü bir bağ ortaya çıkmasını sağlamıştır.

$\pi$ -Sülfür etkileşimleri, bir enzim ya da protein aminoasit kalıntısının yapısında bulunan sülfür atomu ile küçük yapılı molekülün  $\pi$  elektronlarınca zengin olan yüzeyleri arasında gerçekleşir ve kovalent olmayan bir etkileşimdir. Aminoasit yapısında bulunan sülfür zayıf nükleofilik karakter gösterir ve  $\pi$  elektronlarınca zengin bölge ile çekim kuvveti oluşturur [55]. Bileşik ve MAOB enziminin Cys 397 aminoasit kalıntısı arasında gerçekleşen  $\pi$ -sülfür etkileşimi bileşiğin yapısında bulunan  $\pi$  elektronlarını kanıtlar niteliktedir. Aynı zamanda meydana gelen bu etkileşim, MAOB arasında gerçekleşen bağın asetilkolinesteraza kıyasla daha güçlü olmasını sağlamış olabilir.



## 4. Sonuçlar

Schiff bazları, son zamanlarda literatür de artan çalışmalar ile ve sahip olduğu birçok özellikle ilgi çekici moleküller arasında yer almaktadır. Bu çalışmada incelenen Schiff bazı sahip olduğu yüksek fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri ile dikkat çekmektedir. Teorik geometri parametre verileri deneysel verilerle büyük lde uyumaktadır. Yapıda bulunan imin grubu incelendiğinde N1 atomunun yeşil renkli olduğu dolayısıyla buradan azot atomunun nükleofilik olduğu, yapıda bu bölgenin pozitif bölge olarak değerlendirilebileceği ve bu bağlamda nükleofilik saldırı bölgesi olduğu söylenilmektedir. İmin grubunda bulunan karbon atomu incelendiğinde karbon atomunun bulunduğu bölgenin kırmızı renkli olduğu ve bu bölge imin grubundaki elektrofilik bölgeyi dolayısıyla da negatif bölgeyi temsil etmektedir. Aynı zamanda bu bölge başka elektrofilik atomların bağlanması için de uygun bir bölge olarak değerlendirilmektedir. Bileşiğe ait  $\Delta E$  değeri yaklaşık 1.8 eV değerine sahiptir. Bu da yapının yüksek iletkenliğe ve optik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Mlliken yk dağılımına bakıldığında;  $sp^2$  hibritlerine sahip karbon atomlarının yük yoğunluğu,  $sp^3$  hibritlerine sahip karbon atomlarının yk yoğunluğundan daha byktir. Bu nedenle, başlık molekülü güçlü delokalizasyon enerjisi göstermektedir. Bu çalışmada, kristal yapı için van der Waals mesafelerindeki farklılıklar,  $d_{norm}$ ,  $d_e$ ,  $d_i$ , şekil indeksi, eğrilik haritaları oluşturulmuş ayrıca, iki boyutlu parmak izi grafikleri sonuçlarıyla moleküller arası etkileşim yüzdeleri belirlenmiştir. Hirshfeld yüzey analizi sonuçlarına göre, bileşiğin yapısında, H...H/H...H, C...O/O...C, C...N/N...C, O...Cl/Cl...O, C...Cl/Cl...C, C...H/H...C, H...Cl/Cl...H, H...O/O...H, C...C/C...C ve H..N/N...H moleküller arası etkileşimlerinin olduğu belirlenmiştir. Bu etkileşimler iki boyutlu parmak izi grafikleri incelendiğinde en baskın etkileşimin %35.4 değeri ile H...H/H...H etkileşimi tarafından en dşuk katkının ise %0.3 değeri ile ise C...O/O...C etkileşimleri tarafından sağlandığı grlmştir. H...H/H...H etkileşiminden sonra en baskın etkileşim C...H/H...C etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada; incelenen bileşiğ için yapılmış hesaplamalarda yapının yüksek kutuplanmaya sahip olduğu, molekül içi etkileşimlerinin güçlü olduğu aynı zamanda yapısında bulundurduğu elektrofilik ve nükleofilik saldırı bölgeleriyle dışarıdan başka elektrofilik ve nükleofilik yapılarla bağ yapabilme olanağı gözlemlenmiştir. Vakum ortamında, NLO özelliklerini temsil eden yüksek merteye kutuplanabilirlik değeri, üre ile karşılaştırıldığında reden yaklaşık 20 kat daha fazla elde edilmiştir. Bu sonuca göre, incelenen bileşiğ gelecekteki çalışmalarda doğrusal olmayan optik malzeme olarak kullanılabilme potansiyeline sahiptir. Aynı zamanda moleküler yerleştirme simülasyonu sonucunda AChE ve MAO-B enzimleriyle kurmuş olduğu bağın gücü ve etkililiği de ileride klinik deneyler için araştırmacılara önemli bilgi ve birikim sağlayacağı öngörülmektedir.

## Kaynaklar

- [1] H. Schiff, "Untersuchungen ber Slicinderivative", Justus Liebigs Annalen der Chemier vol. 150, no. 2, pp. 193-200, 1869.
- [2] A. Hameed, M. Al-Rashida, S. M. Abid Ali, and K. M. Khan, "Schiff bases in medicinal chemistry: A patent review (2010-2015)", Expert Opinion on Therapeutic Patents, vol. 27, no. 1, pp. 63-79, 2017. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1252752>.
- [3] H. M. Alkahtani, A. A. Almehezia, M. A. Al-Omar, A. J. Obaidullah, A. A. Zen, A. S. Hassan, and W. M. Aboulthana, "In vitro evaluation and bioinformatics analysis of Schiff bases bearing pyrazole scaffold as bioactive agents: Antioxidant, anti-diabetic, anti-Alzheimer, and anti-arthritic", Molecules, vol. 28, no. 20, 7125, 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28207125>.
- [4] B. Pinchaipat, R. Chotima, M. Promkatkaew, S. Kitjaruwankul, K. Chainok, and T. Khudkham, "Experimental and theoretical studies on DNA binding and anticancer activity of nickel(II) and zinc(II) complexes with N-(8-quinoly) salicylaldehyde Schiff base ligands", Chemistry, vol. 6, no. 4, pp. 618-639, 2024. <https://doi.org/10.3390/chemistry6040037>.
- [5] J. Brankovi, M. G. Krokidis, I. Dousi, K. Papadopoulos, Z. D. Petrovi, and V. P. Petrovi, "Antioxidant and cytotoxic activities of selected salicylidene imines: Experimental and computational study", Molecular Diversity, vol. 26, no. 6, 3115-3128, 2022. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10370-9>.
- [6] D. Sarker, K. N. Ahmed, M. S. Rahman, and M. A. Kawsar, "Copper (II) complex of salicylaldehyde semicarbazone: Synthesis, characterization and antibacterial activity". Asian Journal of Chemical Sciences, vol 6, no. 4, pp. 1-8, 2019. <https://doi.org/10.9734/ajocs/2019/v6i430173>.
- [7] U. Saray and U. avdar, "Investigating the role of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease," in VIII. International Scientific and Vocational Studies Congress (BILMES 2023), Turkey, Dec. 22-24, 2023, pp. 132-137. ISBN: 978-605-71214-9-3.
- [8] I. Vecchio, L. Sorrentino, A. Paoletti, R. Marra, and M. Arbitrio, "The state of the art on acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease", Journal of Central Nervous System Disease, pp. 1-13, 2021. <https://doi.org/10.1177/11795735211029113>.

- [9] C. P. Ferri, M. Prince, C. Brayne, H. Brodaty, L. Fratiglioni, M. Ganguli, K. Hall, K. Hasegawa, H. Hendrie, Y. Huang, A. Jorm, C. Mathers, P. R. Menezes, E. Rimmer, and M. Scazufca, "Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study". *The Lancet*, vol. 366, no. 9503, pp. 2112-2117, 2005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0).
- [10] E. Bomasang-Layno, and R. Bronsther, "Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: An update", *Dela Journal of Public Health*, vol. 7, no. 4, pp. 74-85, 2021. <https://doi.org/10.32481/djph.2021.09.009>.
- [11] H. Hampel, M. M. Mesulam, A. C. Cuello, A. S. Khachaturian, R. F. Farlow, P. J. Snyder, E. Giacobini, and Z. S. Giacobini, "Revisiting the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease: Emerging evidence from translational and clinical research", *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, vol. 6, no. 1, pp. 2-15, 2019. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.43>.
- [12] B. U. Islam, and S. Tabrez, "Management of Alzheimer's disease: An insight of the enzymatic and other novel potential targets", *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 97, pp. 700-709, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.01.076>.
- [13] S. Manzoor, and N. Hoda, "A comprehensive review of monoamine oxidase inhibitors as anti-Alzheimer's disease agents: A review", *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 206, 112787, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112787>.
- [14] K. N. Westlund, R. M. Denney, R. M. Rose, and C. W. Abell, "Localization of distinct monoamine oxidase A and monoamine oxidase B cell populations in human brainstem", *Neuroscience*, vol. 25, no. 2, pp. 439-456, 1988. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90250-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90250-3).
- [15] A. Elmali, Y. Elerman, and I. Svoboda, "5-Chloro-N-(2-hydroxy-5-methylphenyl)salicylaldehyde", *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, vol. 57, no. 4, pp. 485-486, 2001. <https://doi.org/10.1107/s0108270101000993>.
- [16] Gaussian 03, Wallingford CT. [Online]. Available: <https://gaussian.com/>, 2004.
- [17] A. D. Becke, "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange", *The Journal of Chemical Physics*, vol. 98, no. 7, pp. 5648-5652, 1993. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
- [18] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density", *Physical Review B*, vol. 37, pp. 785-789, 1988. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
- [19] G. A. Petersson, and M. A. Al-Laham "A complete basis set model chemistry. II. Open-shell systems and the total energies of the first-row atoms", *The Journal of Chemical Physics*, vol. 94, 6081-6090, 1991. <https://doi.org/10.1063/1.460447>.
- [20] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, "Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields", *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 98, pp. 11623-11627, 1994. <http://dx.doi.org/10.1021/j100096a001>.
- [21] A. Frish, A. B. Nielsen, and A. J. Holder, *Gauss View User Manual*, Gaussian Inc, Pittsburg, Pa, USA, 2001.
- [22] M. J. Turner, J. J. Mckinnon, S. K. Wolff, D. J. Grimwood, P. R. Spackman, D. Jayatilaka, and M. A. Spackman, *CrystalExplorer17*. University of Western Australia, Perth., 2017.
- [23] F. L. Hirshfeld, "Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities", *Theoretica Chimica Acta*, vol. 44, pp. 129-138, 1977. <https://doi.org/10.1007/bf00549096>.
- [24] M. A. Spackman, and D. Jayatilaka, "Hirshfeld Surface Analysis", *CrystEngComm*, vol. 11, pp. 19-32, 2009. <http://dx.doi.org/10.1039/B818330A>.
- [25] J. J. McKinnon, D. Jayatilaka, and M. A. Spackman, "Towards Quantitative Analysis of Intermolecular Interactions with Hirshfeld Surfaces", *Chemical Communications*, vol. 37, pp. 3814-3816, 2007. <http://dx.doi.org/10.1039/b704980c>.
- [26] C. Bartolucci, E. Perola, C. Pilger, G. Fels, and D. Lamba, D. (2001). "Three-dimensional structure of a complex of galanthamine (Nivalin) with acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: Implications for the design of new anti-



- Alzheimer drugs”, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, vol. 42, no. 2, pp. 182-191, 2001. <https://doi.org/10.1002/1097-0134>.
- [27] C. Binda, J. Wang, L. Pisani, C. Caccia, A. Carotti, P. Salvati, D. E. Edmondson, and A. Mattevi, “Structures of human monoamine oxidase B complexes with selective noncovalent inhibitors: Safinamide and coumarin analogs”, *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 50, no. 23, pp. 5848-5852, 2007. <https://doi.org/10.1021/jm070677>.
- [28] O. Trott, and A. J. Olson, “AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading”, *Journal of Computational Chemistry*, vol. 31, no. 2, pp. 455-461, 2010. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.
- [29] D. S. Biovia, “Discovery Studio Visualizer. San Diego”, CA, USA, 936, 240-249, 2017.
- [30] S. Başak, “Antitümör ve antikanseröjen erkili bazı schiff bazı moleküllerinin moleküler yerleştirme yöntemi ile incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Sinop Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2023.
- [31] H. İnaç, “Crystal Structure of Zwitterionic (*E*)-9-(((3-hydroxyphenyl)iminio)methyl)-1,2,3,5,6,7-Hexahydropyrido[3,2-*ij*]Quinolin-8-Olate”, *International Scientific and Vocational Studies Journal*, vol. 7, no. 2, pp. 72-78, 2023. <https://doi.org/10.47897/bilmes.1316337>.
- [32] C. C. Ersanlı, Ç. Albayrak, M. Odabaşoğlu, and A. Erdönmez, “2-[(2-Hydroxy-4-nitrophenyl)aminomethylene]cyclohexa-3,5-dien-1(*2H*)-one, *Acta Crystallographica Section C*, vol. 59, no. 10, pp. o601-o602, 2003. <https://dx.doi.org/10.1107/S0108270103018456>.
- [33] C. C. Ersanlı, Ç. Albayrak, M. Odabaşoğlu, and O. Büyükgüngör, “(*Z*)-4-[(*E*)-(4-Butylphenyl)diazenyl]-6-[[1,3-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)propan-2-ylamino]methylene]-2-methoxycyclohexa-2,4-dienone, *Acta Crystallographica Section E*, vol. 61, no. 12, pp. o4139-o4141, 2003. <https://dx.doi.org/10.1107/S1600536805037177>.
- [34] C. C. Ersanlı, Ç. Albayrak, M. Odabaşoğlu, and C. Kazak, “(*Z*)-6-[[1,3-Dihydroxy-2-(hydroxymethyl)propan-2-ylamino]methylene]-2-methoxy-4-[(*E*)-[3(trifluoromethyl)phenyl]diazenyl]cyclohexa-2,4-dienone”, *Acta Crystallographica Section E*, vol. 61, pp. o4051-o4053, 2005. <https://dx.doi.org/10.1107/S160053680503541>.
- [35] C. C. Ersanlı, Ç. Albayrak, M. Odabaşoğlu, and O. Büyükgüngör, “(*Z*)-6-[[1,3-Dihydroxy-2-(hydroxy-methyl)propan-2-ylamino]methylene]-2-methoxy-4-[(*E*)-*o*-tolylidiazanyl]-cyclohexa-2,4-dienone”, *Acta Crystallographica Section C*, vol. 62, no. 8, pp. o483-o485, 2006. <https://dx.doi.org/10.1107/S010827010602052X>.
- [36] C. J. Cramer, “Essentials of computational chemistry: theories and models”, Wiley, England, 562 pp., ISBN 0-471-48551-9, 2002.
- [37] D. Sajan, J. Hubert, V. S. Jayakumar, and J. Zaleski, “Structural and electronic contributions to hyperpolarizability in methyl *p*-hydroxy benzoate”, *Journal of Molecular Structure*, vol. 785, no. 1-3, pp. 45-53, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2005.01.004>.
- [38] C. Bosshard, K. Suttur, O. Pretre, M. Flörsheimer, P. Kaatz, and P. Günter, “Second-Order Nonlinear Optical Organic Materials: Recent Developments”, Springer Berlin Heidelberg, vol. 72, 72 p., 2000. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-49713-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-540-49713-4_3).
- [39] L. Li, D. Sun, Z. Wang, X. Song, and S. Sun, “Synthesis, characterization and NLO properties of a new 3D coordination polymer assembled from *p*-aminobenzoic acid”, *Solid State Sciences*, vol. 11, no. 5, pp. 1040-1043, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.solidstatesciences.2008.12.003>.
- [40] A. E. Reed, L. A. Curtiss, and F. Weinhold, “Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint”, *Chemical Reviews*, vol. 88, no. 6, pp. 899-926, 1988. <https://doi.org/10.1021/cr00088a005>.
- [41] F. Jensen, “Introduction to Computational Chemistry”, 2nd ed., Wiley, 2004.
- [42] C. Ravikumar, I. H. Joe, and V. S. Jayakumar, “Charge transfer interactions and nonlinear optical properties of push-pull chromophore benzaldehyde phenylhydrazone: A vibrational approach”, *Chemical Physics Letters*, vol. 460, pp. 552-558, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2008.06.047>.

- [43] R. S. Mulliken, "Criteria for the Construction of Good Self-Consistent-Field Molecular Orbital Wave Functions, and the Significance of LCAO-MO Population Analysis", *The Journal of Chemical Physics*, vol. 36, pp. 3428-3439, 1962. <https://doi.org/10.1063/1.1732476>.
- [44] R. S. Mulliken, "Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. I", *The Journal of Chemical Physics*, vol. 23, pp. 1833-1840, 1955. <https://doi.org/10.1063/1.1740588>.
- [45] M. A. Spackman, J. J. McKinnon, and D. Jayatilaka, "Electrostatic potentials mapped on Hirshfeld surfaces provide direct insight into intermolecular interactions in crystals", *CrystEngComm*, vol. 10, no. 4, pp. 377-388, 2008. <https://doi.org/10.1039/B800654B>
- [46] B. Koşar, "4-Metoksi ve 3-hidroksi salisilaldehit türevi bazı schiff bazlarının yapısal özelliklerinin deneysel x-ışını kırınımı ve kuramsal yöntemlerle incelenmesi", *Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, 2008.
- [47] C. C. Ersanlı, G. Kaya Kantar, Z. Demircioğlu, and S. Şaşmaz, "4-(2-Methoxy-4-(prop-1-enyl)phenoxy)phthalonitrile; synthesis, characterization, Hirshfeld surface analysis and chemical activity studies", *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, vol. 667, no. 1, pp. 88-111, 2018. <https://doi.org/10.1080/15421406.2018.1528417>.
- [48] S. Çakmak, S. Kansız, M. Azam, C.C. Ersanlı, Ö. Idili, A. Veyisoğlu, H. Yakan, H. Küçük, A. Chutia, "Synthesis, structural investigation, Hirshfeld surface analysis, and biological evaluation of *N*-(3-cyanothiophen-2-yl)-2-(thiophen-2-yl)", *Acetamide*, vol. 7, no. 13, pp. 11320-11329, 2022.
- [49] Z. Demircioğlu, Ç. A. Kaştas, G. Kaştas, C.C. Ersanlı, "Synthesis, crystal structure, computational chemistry studies and Hirshfeld surface analysis of two Schiff bases, (*E*)-2-[(4-bromo-2-methylphenylimino)methyl]-4-methylphenol and (*E*)-2-[(4-bromo-2-methylphenylimino)methyl]-6-methylphenol", *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 723, pp. 45-61, 2021. <https://doi.org/10.1080/15421406.2020.1871178>.
- [50] M. J. Turner, S. P. Thomas, M. V. Shi, D. Jayatilaka, and M. A. Spackman, "Energy frameworks: Insights into interaction anisotropy and the mechanical properties of molecular crystals", *Chemical Communications*, vol. 51, no. 18, pp. 3735-3738, 2015. <https://doi.org/10.1039/C4CC09201C>.
- [51] B. K. Shoichet, "Virtual screening of chemical libraries", *Nature*, vol. 432, pp. 862-865, 2005. <https://doi.org/10.1038/nature03197>.
- [52] S. Umar, S. Katariya, R. Soni, S. S. Soman, and B. Suresh, "o-Allyloxy chalcone derivatives: design, synthesis, anticancer activity, network pharmacology and molecular docking", *Chemical Papers*, vol. 78, pp. 8903-8917, 2024. <https://doi.org/10.1007/s11696-024-03723-9>.
- [53] B. Banaganapalli, N. Shaik, K. Hakeem, K., and R. Elango, "Molecular docking", In N. Shaik, K. Hakeem, B. Banaganapalli, and R. Elango (Eds.), *Essentials of Bioinformatics*, Vol. I, pp. 1-15, 2019. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-02634-9\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-030-02634-9_15).
- [54] A. J. Owoloye, F. C. Ligali, O. A. Enejoh, A. Z. Musa, O. Aina, E. T. Idowu, and K. M. Oyebola, "Molecular docking, simulation and binding free energy analysis of small molecules as PfHT1 inhibitors" *PLoS One*, vol. 17, no. 8, e0268269, 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268269>.
- [55] T. Ahmed, A. U. Khan, M. Abbass, E. R. Filho, Z. Ud-Din, and A. Khan, "Synthesis, characterization, molecular docking, analgesic, antiplatelet and anticoagulant effects of dibenzylidene ketone derivatives", *Chemistry Central Journal*, vol. 12, no. 1, pp. 1-18, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0507-1>.