

## Hidrazin Türevi Bir Schiff Baz Bileşiğinin DFT ve *in Silico* ADME/T Hesaplamaları

Gonca ÖZDEMİR TARI<sup>1\*</sup> 

### Öz

Bu çalışma, daha önce X-ışını kristalografisi ile yapısı belirlenen hidrazin türevi bir Schiff baz bileşiğinin elektronik ve yapısal özelliklerinin Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) ile B3LYP/B3PW91 yöntemleri ve 6-31G++(d,p) temel baz seti ile incelenmesini içermektedir. Gaussian 03 programı kullanılarak gerçekleştirilen bu çalışmada, bileşiğin optimize geometrisi, öncü moleküler orbital enerjileri, moleküler elektrostatik potansiyel haritası, atomik yük dağılımları ve Fukui fonksiyonları belirlenmiştir. Çizgisel olmayan optik özelliklerin elde edilen yüksek  $\beta$  değeri bileşiğin etkili bir optik malzeme adayı olduğunu kanıtlar niteliktedir. Molekülün farmakokinetik ve toksisite özelliğe sahip olup olmadığını değerlendirmek amacıyla *in silico* ADME/T analizleri gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, teorik çalışmaların sonuçları ile deneysel sonuçlar oldukça uyumlu olup bileşiğin elektronik yapısı ve reaktivitesi hakkında önemli bilgiler sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Schiff Bazı, DFT Hesaplamaları, ADME/T Tahmini, Kimyasal Reaktivite.

## DFT and *in silico* ADME/T Calculations of a Hydrazine Derivative Schiff Base Compound

### Abstract

This study includes the investigation of the electronic and structural properties of a hydrazine-derived Schiff base compound, whose structure was previously determined by X-ray crystallography, using Density Functional Theory (DFT) with the B3LYP/B3PW91 methods and 6-31G++(d,p) basis set. The optimized geometry of the compound, frontier molecular orbital energies, molecular electrostatic potential (MEP) map, atomic charge distributions, and Fukui functions were determined using the Gaussian 03 software. The high  $\beta$  value obtained for nonlinear optical (NLO) properties demonstrates that the compound is a promising candidate for optical materials. *In silico* ADME/T analyses were performed to evaluate the pharmacokinetic and toxicity properties of the molecule. In conclusion, the results of the theoretical studies are in good agreement with the experimental data and provide valuable insights into the electronic structure and reactivity of the compound.

**Keywords:** Schiff Base, DFT Calculations, ADME/T Prediction, Chemical Reactivity.

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Vezirköprü Meslek Yüksekokulu, Samsun, Türkiye, gozdemir@omu.edu.tr

\*Sorumlu Yazar/Corresponding Author

## 1. Giriş

Schiff baz bileşikler, aldehit ve ketonların kondensasyon reaksiyonları sonucu oluşan ve yapılarında C=N çift bağı içeren imin türevi bileşiklerdir. Hidrazin türevi Schiff bazları ise, azot bakımından oldukça zengin yapılar olup metal kompleksleri oluşturma eğilimi yüksek olan ligandlardır. Bu bileşikler, sensör teknolojileri, optik ve endüstriyel sistemler gibi ileri teknolojilerde kullanım potansiyeline sahip olmalarının yanı sıra geniş biyolojik aktivite özellikleri nedeniyle farmakolojik öneme de sahiptirler. Çok yönlü kullanım alanları ve bunların yaygın etkileri sayesinde bu molekül grupları üzerine literatürde hem deneysel hem de teorik araştırmalar güncelliğini korumaktadır (Salihović, M. ve ark., 2021, Akbari, Z. ve ark., 2024, Özdemir Tarı., 2022, Dilek., 2024, Özdemir Tarı ve ark., 2023, Özdemir Tarı 2023., D. Padariya ve ark.,2025., Berber ve ark., 2021). Bu çalışmada incelenen Schiff baz bileşiği, daha önce Zuo-Liang ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş ve X-ışını kristal yapısı belirlenmiştir (Zua-Liang ve ark., 2006). Söz konusu çalışma çok önemli kristalografik bilgileri ortaya koymasına rağmen bileşiğin kuantum mekaniksel özellikleri elektronik yapısı ve enerji seviyeleri gibi önemli bilgilere literatürde ulaşılammıştır. Bu nedenle, bileşik için kuantum kimyasal yapı analizi gerçekleştirilmiş ve elde edilen teorik veriler hem deneysel verilerle desteklenmiş hem de yapı hakkında önemli yeni bilgiler sağlanmıştır. Günümüzde bu hesaplamalar, moleküler yapıların elektronik özelliklerinin anlaşılmasında ve reaktivite parametrelerinin tahmin edilmesinde sıklıkla tercih edilen yöntemlerdendir. Bu çalışmada, bir hidrazin türevi Schiff baz bileşiğinin optimize geometrisi, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları ve atomik yük dağılımları, öncü moleküler orbitallerine ait enerji değerleri gibi çeşitli kuantum kimyasal parametreleri incelenerek, bileşiğin yapısal ve elektronik özellikleri ve olası reaktivite noktaları detaylı olarak incelenmiştir. Ayrıca *in silico* yöntem ile ADME/T özellikleri incelenmiş ve sonuçları tartışılmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

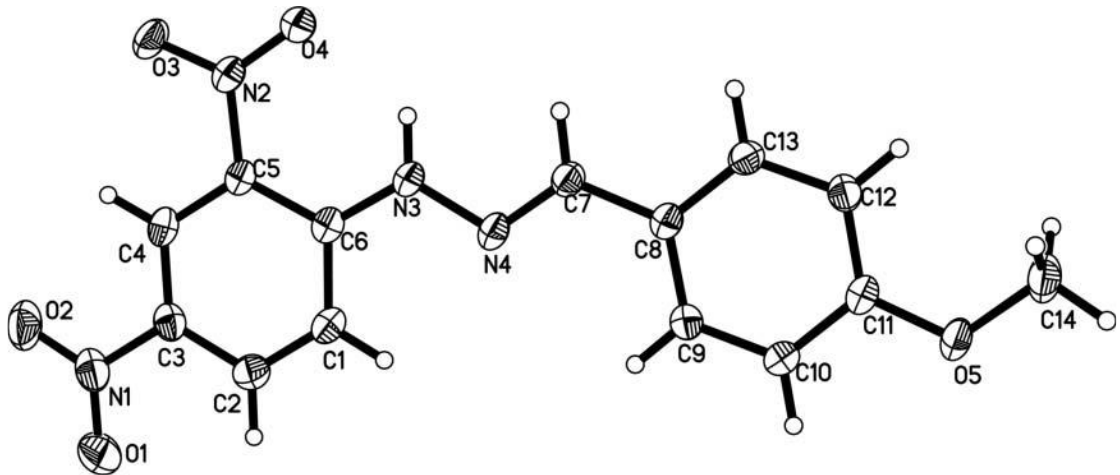
Bu çalışmada, hidrazin türevi bir Schiff baz bileşiğinin kuantum kimyasal özellikleri yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) kullanılarak incelenmiştir. Tüm hesaplamalar Gaussian 03 (Frisch ve ark., 2004) yazılımı ile tüm görselleştirmeler ise GaussView 4.1 (Dennigton, 2007) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Molekülün optimize geometrisi, B3LYP ve B3PW91 fonksiyoneli ve 6-31G++(d,p) temel baz seti kullanılarak hesaplanmıştır. Optimizasyon işlemi takiben öncü moleküler orbital enerjileri ve bu enerjilerden türetilen global reaktivite parametreleri hesaplanmıştır. Ayrıca moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi ile elektrostatik yük dağılımları sayesinde molekülün elektrofilik ve nükleofilik bölgeleri belirlenmiştir. Molekülün farmakokinetik ve toksik

özelliklerine çevrimiçi SwissADME (SwissADME; 2017) ve Protox 3.0 (Banerjee, P. ve ark., 2024) web sunucuları ile ulaşılmıştır.

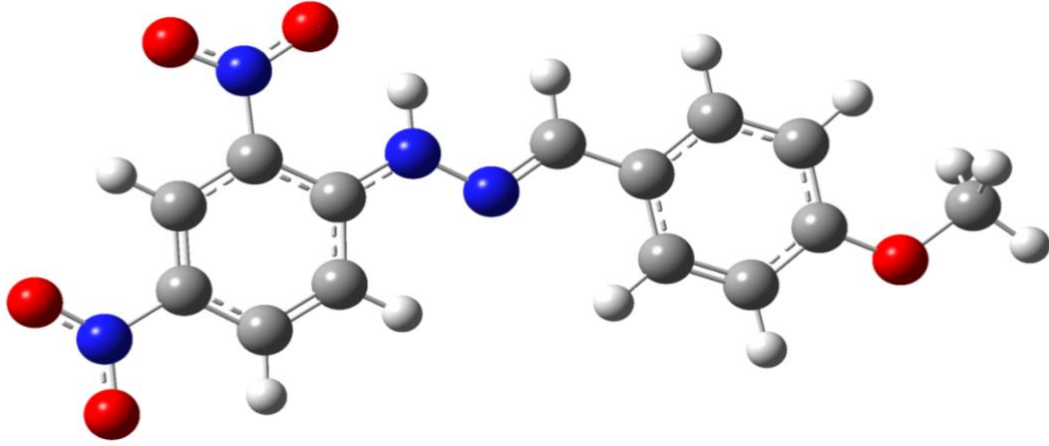
### 3. Bulgular ve Tartışma

#### 3.1. Optimize Yapı

X-ışını kırınımı verilerinden elde edilen deneysel değerler (Zua-Liang ve ark., 2006) ile DFT teorik yöntem ile optimize edilmiş geometrik parametrelerin birbirleri ile uyumlu olduğu görülmekte olup, karşılaştırmalı olarak verilen değerler Tablo 1’de rapor edilmiştir. Optimizasyondan elde edilen sonuçlara göre elde edilen enerji değerleri B3LYP için  $-1135.6794$  a.u. ve B3PW91 için ise  $-1135.2339$  a.u.’dur. Karşılaştırmalı hesaplamalar sonucunda, B3LYP yöntemi ile elde edilen minimum enerji değerinin, molekülün en kararlı konformasyonunu temsil ettiği anlaşılmaktadır. Bu nedenle, optimize edilmiş moleküler yapı ile birlikte Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) dağılımları ve sınır orbital görselleri, B3LYP tabanlı veriler esas alınarak oluşturulmuştur. Optimizasyon işlemi sonucunda elde edilen Schiff baz bileşiğinin optimize geometri parametrelerinin, literatürde benzer Schiff baz bileşikleriyle de uyumlu olduğu görülmüştür (Ejidike, I. P. ve ark., 2024, Tahir, M. N. ve ark., 2024, Özdemir Tarı., 2024., Gören ve ark., 2024, Özdemir Tarı., 2022., Özdemir Tarı., 2023 ).



(a)



(b)

**Şekil 1. a)** Moleküle ait Ortep şekli, **b)** Optimize yapıya ait molekül şekli.

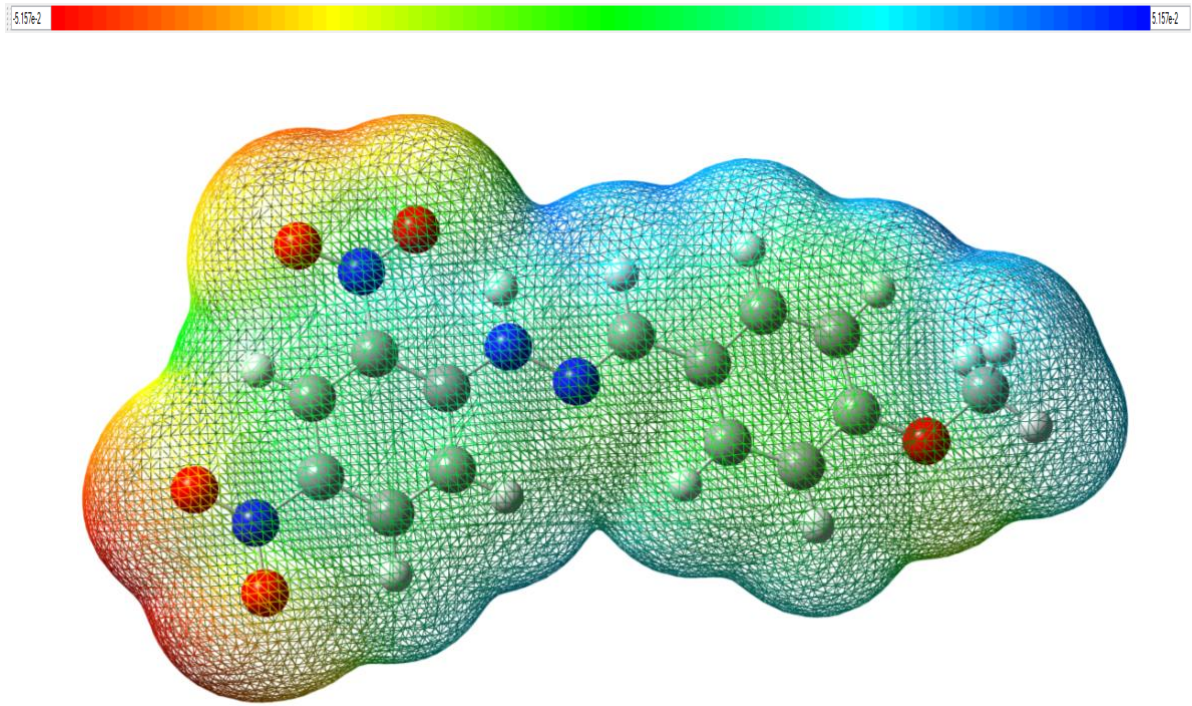
Tipik bağ uzunluklarından N1-C3 ve O5-C11 moleküllerine ait bağ uzunluklarının deneysel değerleri sırasıyla 1.4500(19) Å ve 1.3614 Å olup aynı bağlara ait optimize uzunluk değerleri ise 1.4601 Å ve 1.3591 Å olarak bulunmuştur. Benzer olarak iki halkayı birbirine bağlayan dihedral açılara bakılacak olursa X-ışınlarından elde edilen değerler; C6-N3-N4 ve C7-N4-N3 için 119.990 (12)° ve 114.370(12)° olarak bulunmuştur. Aynı açılara ait teorik değerlerin ise 121.285° ve 115.725° olduğu görülmektedir. Elde edilen teorik değerlerin deneysel değerlerden küçük farklılıklar göstermesi, bu hesaplamaların genellikle etkileşimlerden arındırılmış ideal koşullarda gerçekleştirilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu çalışma ve daha önce yapılmış farklı Schiff bazlarına ait bu şekilde sistematik araştırmalar daha kararlı ve daha yüksek etkiye sahip molekülün sentezine zemin hazırlamak açısından oldukça önem arz etmektedir. Ayrıca sentezlenecek yeni bileşiklerin gelecekteki biyoloji, ilaçbilim, endüstriyel ve malzeme bilimi uygulamaları açısından potansiyelini değerlendirmek adına da katkı sağlayacak ve hedeflenen özelliklere sahip yeni molekülün sentezinde sağlam teorik bilgileri kapsayan zengin bir veri tabanı sağlayacaktır (Inac, H. ve ark., 2024, Mirdan, G. A. ve ark., 2024, Özdemir Tarı 2023., Özdemir Tarı ve ark., 2021, Eryılmaz ve ark., 2024, Sarıoğlu ve ark., 2025, Berber ve ark., 2021, Özdemir Tarı., 2022, Özdemir Tarı ve ark., 2023, Özdemir Tarı, 2023, Kırca ve ark., 2017 ).

**Tablo 1.** Moleküle ait bazı seçilmiş geometrik parametrelerin karşılaştırılması.

|                      | <i>X-ışını<br/>(Zua-Liang ve ark.,<br/>2006)</i> | <i>B3LYP<br/>6-31++G (d,p)</i> | <i>B3PW91<br/>6-31++G (d,p)</i> |
|----------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Bağ uzunluğu</b>  |                                                  |                                |                                 |
| C1-C2                | 1.3570(2)                                        | 1.3758                         | 1.3738                          |
| C3-C4                | 1.3640(2)                                        | 1.3819                         | 1.3797                          |
| C3-N1                | 1.4500(19)                                       | 1.4601                         | 1.4554                          |
| O1-N1                | 1.2252(18)                                       | 1.2352                         | 1.2291                          |
| N1-O2                | 1.2217(17)                                       | 1.2334                         | 1.2274                          |
| N3-C6                | 1.3457(18)                                       | 1.3575                         | 1.3540                          |
| C5-N2                | 1.4462(18)                                       | 1.4510                         | 1.4460                          |
| O3-N2                | 1.2254(14)                                       | 1.2298                         | 1.2237                          |
| N2-O4                | 1.2339(15)                                       | 1.2503                         | 1.2440                          |
| N3-N4                | 1.3782(15)                                       | 1.3643                         | 1.3551                          |
| N4-C7                | 1.2746(18)                                       | 1.2907                         | 1.2891                          |
| C7-C8                | 1.4516(18)                                       | 1.4555                         | 1.4523                          |
| C8-C9                | 1.3984(19)                                       | 1.4130                         | 1.4102                          |
| C11-O5               | 1.3614(15)                                       | 1.3591                         | 1.3533                          |
| O5-C14               | 1.4298(18)                                       | 1.4256                         | 1.4180                          |
| <b>Bağ açısı</b>     |                                                  |                                |                                 |
| O3-N2-O4             | 122.36(12)                                       | 122.6687                       | 122.8537                        |
| C3-C4-C5             | 119.35 (12)                                      | 119.5553                       | 119.5335                        |
| O2-N1-C3             | 118.84(14)                                       | 118.0870                       | 117.9758                        |
| O1-N1-C3             | 118.09(13)                                       | 117.4504                       | 117.3406                        |
| C3-C2-C1             | 119.62(14)                                       | 119.7980                       | 119.7765                        |
| C6-N3-N4             | 119.99(12)                                       | 121.2855                       | 121.2417                        |
| N3-N4-C7             | 114.37(12)                                       | 115.7259                       | 115.8454                        |
| N4-C7-C8             | 122.69(13)                                       | 122.8288                       | 122.6238                        |
| C11-O5-C14           | 117.74(11)                                       | 118.9132                       | 118.6219                        |
| C10-C11-O5           | 115.57(12)                                       | 115.5914                       | 115.6302                        |
| C8-C9-C10            | 120.69(13)                                       | 120.7613                       | 120.7639                        |
| C8-C13-C12           | 121.87(13)                                       | 121.5737                       | 121.5602                        |
| C13-C12-C11          | 119.21(13)                                       | 119.3421                       | 119.3531                        |
| <b>Burulma açısı</b> |                                                  |                                |                                 |
| O2-N1-C3-C2          | -177.49(14)                                      | 179.9796                       | 179.9562                        |
| O2-N1-C3-C4          | 1.0(2)                                           | -0.0249                        | -0.05228                        |
| C4-C5-N2-O4          | -177.93(12)                                      | 179.9874                       | 179.9703                        |
| N3-N4-C7-C8          | -179.74(12)                                      | 179.9957                       | 179.9923                        |
| C12-C11-O5-C14       | 7.1(2)                                           | -0.0150                        | -0.0030                         |
| C1-C2-C3-N1          | 177.35(13)                                       | 179.9992                       | -179.9922                       |
| C1-C6-N3-N4          | 1.4(2)                                           | 0.0080                         | -0.0096                         |
| C6-N3-N4-C7          | 179.55(12)                                       | 0.0080                         | 179.9826                        |
| C7-C8-C13-C12        | 179.25(13)                                       | -179.9989                      | 179.9995                        |
| C10-C11-O5-C14       | -173.46(13)                                      | 179.9883                       | 179.9970                        |
| C12-C11-O5           | 124.60(13)                                       | 124.6590                       | -0.0030                         |
| N4-C7-C8-C9          | 122.69(13)                                       | 122.8288                       | -0.0451                         |

### 3.2. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Analizi

Hidrazin türevi Schiff baz bileşiğinin elektrostatik özelliklerini görsel olarak analiz edebilmek amacıyla MEP haritası oluşturulmuştur. Optimize edilen molekül geometrisi üzerine çizdirilmiş bu harita ile molekülün elektrostatik potansiyel dağılımı renk skalası ile görselleştirilmiştir. Kırmızı-sarı bölgeler, negatif elektrostatik potansiyeli temsil ederken, mavi-beyaz bölgeler ise pozitif potansiyeli temsil etmektedir. MEP haritası incelendiğinde, molekül üzerinde en yoğun negatif potansiyel dağılımının imin ve hidrazin grubundaki azot atomları çevresinde toplandığı ve bu bölgelerin potansiyel nükleofilik merkezler olarak davrandığı gözlenmiştir. Özellikle azot atomları ve oksijen grupları çevresindeki bu yük birikimlerini de bu bölgelerin olası reaktif merkezler olduğunu göstermektedir. Belirlenen en negatif  $V(r)$  değerleri ise O3, O2, O1 atomları üzerinde görülmüş olup değerleri sırasıyla -0.04214, -0.04945 ve -0.05100 a.b.'dir. En pozitif atomlar ise N3 ve N4 atomlarına bağlı hidrojen atomları üzerinde olup değerleri sırasıyla 0.3790 ve 0.3774 a.b.'dir.



Şekil 2. Moleküle ait Moleküler Elektrostatik Potansiyel

MEP haritası molekül üzerinde reaktif bölgelerin varlığını net olarak göstermektedir. Molekülde yer alan -OH ve -NO<sub>2</sub> grupları, elektron yoğunluğunun molekül üzerinde eşit dağılmamasına neden olarak belirgin bir polarizasyon yaratmaktadır. Bu durum, bileşiğin polar karakterini pekiştirmektedir. Ayrıca, yapıda hidrojen bağı oluşturabilecek fonksiyonel grupların bulunması, moleküller arası etkileşimleri artırmakta ve bu durum, bileşiğin biyolojik sistemlerle etkileşim kapasitesini de desteklemektedir.

### 3.3. Atomik Yük Dağılımı ve Fukui Fonksiyonları

Molekülün elektron dağılımını anlamak ve reaktif merkezlerini belirlemek amacıyla MEP haritasına ek olarak atomik yük analizleri gerçekleştirilmiştir. Mulliken ve doğal popülasyon yük analizleri (NPA) kullanılarak atomlar üzerindeki atomik yükler belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, imin ve hidrazin grubundaki azot atomları yüksek negatif yük taşıdığı için elektronca zengin bölgeler olarak öne çıkmaktadır. Atomların üzerindeki belirlenen yük miktarları Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Molekülün sahip olduğu Mulliken ve NPA yük miktarları.

| <i>Atom</i> | <i>Mulliken<br/>B3LYP(6-31G++(d,p))</i> | <i>NPA</i> | <i>Mulliken<br/>B3PW91(6-31G++(d,p))</i> | <i>NPA</i> |
|-------------|-----------------------------------------|------------|------------------------------------------|------------|
| C1          | 0.578410                                | 0.631970   | 0.79058                                  | 0.27000    |
| C2          | -0.190310                               | -0.170757  | 0.15044                                  | -0.01782   |
| C3          | -0.777158                               | -0.754605  | -1.06216                                 | 0.02372    |
| C4          | 0.162242                                | 0.189160   | 0.56620                                  | -0.17497   |
| C5          | 0.470248                                | 0.496841   | 0.42107                                  | 0.01667    |
| C6          | -0.551391                               | -0.595303  | -0.64191                                 | 0.20297    |
| C7          | 0.123632                                | 0.123955   | 0.24569                                  | 0.06160    |
| C8          | 0.033657                                | 0.155817   | 0.11330                                  | -0.15738   |
| C9          | 0.607784                                | 0.581316   | 0.79636                                  | -0.18424   |
| C10         | -0.412447                               | -0.409161  | -0.27981                                 | -0.27082   |
| C11         | -0.323896                               | -0.310536  | -0.47559                                 | 0.33534    |
| C12         | 0.250447                                | 0.292166   | 0.34875                                  | -0.33438   |
| C13         | -0.907406                               | -0.857604  | -0.90056                                 | -0.17458   |
| C14         | -0.183195                               | -0.170761  | 0.31149                                  | -0.31942   |
| N1          | -0.303780                               | -0.286346  | -0.21443                                 | 0.49290    |
| N2          | -0.490468                               | -0.468768  | -0.41694                                 | 0.49300    |
| N3          | -0.390460                               | -0.351066  | 0.10527                                  | -0.39063   |
| N4          | 0.386296                                | 0.467876   | 0.44413                                  | -0.27899   |
| O1          | -0.020869                               | -0.02775   | -0.03065                                 | -0.38853   |
| O2          | -0.010341                               | 0.031761   | -0.02063                                 | -0.38280   |
| O3          | 0.026084                                | 0.087728   | 0.01828                                  | -0.36564   |
| O4          | 0.025073                                | 0.050530   | 0.01387                                  | -0.43849   |
| O5          | -0.327186                               | -0.266235  | -0.28274                                 | -0.51973   |

Fukui fonksiyonları, molekülün spesifik atomlarının elektrofilik veya nükleofilik ataklara karşı ne ölçüde duyarlı olduğunu nicel olarak ortaya koymaktadır. Özellikle azot içerikli ligand sistemleri üzerine yapılan literatür araştırmaları, bu bileşiklerin çeşitli metal iyonlarıyla kararlı kompleksler oluşturabildiğini ve önemli elektronik özellikler taşıdığını ortaya koymuştur. Tablo 3’te moleküle ait

Fukui fonksiyonları verilmiştir. Atomik yük analizi ile elde edilen sonuçlar, molekülün MEP haritasında ortaya çıkan elektrostatik dağılımı doğrulamakta ve bu harita üzerinde tanımlanan elektrostatik bölgeleri destekleyici nitelikte bulunmuştur.

**Tablo 3.** Moleküle ait elde edilen Fukui Fonksiyonları.

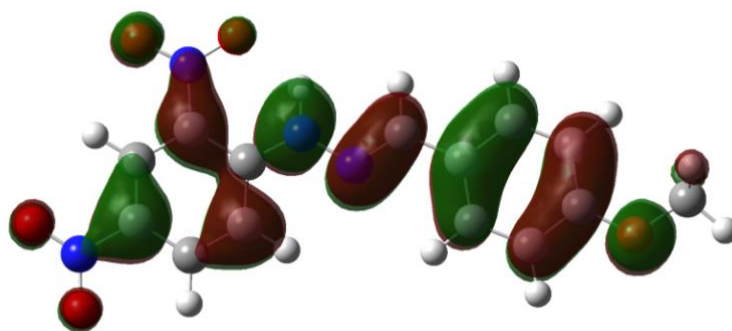
| B3LYP         | $q_k(r)$  | $q_k(r)^+$ | $q_k(r)^-$ | $f_k^+(r)$ | $f_k^-(r)$ | $\Delta f(r)$ |
|---------------|-----------|------------|------------|------------|------------|---------------|
| C1            | 0.631970  | -0.04857   | -0.15959   | -0.68054   | 0.79156    | -1.47210      |
| C2            | -0.170757 | -0.10660   | -0.04352   | 0.064157   | -0.127237  | 0.191394      |
| C3            | -0.754605 | 0.10857    | -0.00316   | 0.863175   | -0.751445  | 1.614620      |
| C4            | 0.189160  | -0.10265   | -0.08871   | -0.29181   | 0.27787    | -0.56968      |
| C5            | 0.496841  | 0.07780    | 0.00458    | -0.419041  | 0.492261   | -0.911302     |
| C6            | -0.595303 | 0.05992    | 0.15492    | 0.655223   | -0.50223   | 1.054460      |
| C7            | 0.123955  | 0.05866    | 0.05818    | -0.065295  | 0.065775   | -0.13107      |
| C8            | 0.155817  | 0.00626    | -0.07162   | -0.149557  | 0.227437   | -0.376994     |
| C9            | 0.581316  | -0.07471   | -0.07712   | -0.656026  | 0.658436   | -1.314462     |
| C10           | -0.409161 | -0.10461   | -0.14746   | 0.304551   | -0.261701  | 0.566252      |
| C11           | -0.310536 | 0.24886    | 0.17372    | 0.559396   | -0.484256  | 1.043652      |
| C12           | 0.292166  | -0.12943   | -0.17555   | -0.421596  | 0.467716   | -0.889312     |
| C13           | -0.857604 | -0.04842   | -0.08400   | 0.809184   | -0.773604  | 1.582788      |
| C14           | -0.17070  | -0.15845   | -0.14692   | 0.012250   | -0.023780  | 0.036030      |
| N1            | -0.286346 | 0.23454    | 0.26085    | 0.520886   | -0.547196  | 1.068082      |
| N2            | -0.468768 | 0.24137    | 0.29498    | 0.710138   | -0.763748  | 1.473886      |
| N3            | -0.351066 | -0.01824   | -0.20721   | 0.332826   | -0.143856  | 0.766820      |
| N4            | 0.467876  | -0.06180   | 0.13496    | -0.529676  | 0.332916   | -0.862592     |
| O1            | 0.026775  | -0.16656   | -0.21694   | -0.193335  | 0.243715   | -0.437050     |
| O2            | 0.031761  | -0.16315   | -0.20308   | -0.194911  | 0.234841   | -0.429752     |
| O3            | 0.087728  | -0.13942   | -0.17750   | -0.227148  | 0.265228   | -0.492376     |
| O4            | 0.050530  | -0.20955   | -0.22708   | -0.26008   | 0.277610   | -0.53769      |
| O5            | -0.026623 | -0.17716   | -0.26849   | -0.150537  | 0.241867   | -0.392404     |
| <b>B3PW91</b> |           |            |            |            |            |               |
| C1            | 0.27000   | -0.05165   | -0.16623   | -0.32165   | 0.43623    | -0.75788      |
| C2            | -0.01782  | -0.11244   | -0.04322   | -0.09462   | 0.02540    | -0.12002      |
| C3            | 0.02372   | 0.10814    | -0.00653   | 0.08442    | 0.03025    | 0.05417       |
| C4            | -0.17497  | -0.10939   | -0.09240   | 0.06558    | -0.08257   | 0.14815       |
| C5            | 0.01667   | 0.07888    | 0.02100    | 0.06221    | -0.00433   | 0.06654       |
| C6            | 0.20297   | 0.05757    | 0.15568    | -0.1454    | 0.04729    | -0.19269      |
| C7            | 0.06160   | 0.05816    | 0.05634    | -0.00344   | 0.00526    | -0.00870      |
| C8            | -0.15738  | 0.00626    | -0.07455   | 0.16364    | -0.08283   | 0.24647       |
| C9            | -0.18424  | -0.08076   | -0.07836   | 0.10348    | -0.10588   | 0.20936       |
| C10           | -0.27082  | -0.10659   | -0.15292   | 0.16423    | -0.11790   | 0.28213       |
| C11           | 0.33534   | 0.24716    | 0.17398    | -0.08818   | 0.16136    | -0.24954      |

|     |          |          |          |          |          |          |
|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| C12 | -0.33438 | -0.13316 | -0.18095 | 0.20122  | -0.15343 | 0.35465  |
| C13 | -0.17458 | -0.05226 | -0.08511 | 0.12232  | -0.08947 | 0.21179  |
| C14 | -0.31942 | -0.16862 | -0.15668 | 0.15080  | -0.16274 | 0.31354  |
| N1  | 0.49290  | 0.23658  | 0.26203  | -0.25632 | 0.23087  | -0.48719 |
| N2  | 0.49300  | 0.24277  | 0.29454  | -0.25023 | 0.19846  | -0.44869 |
| N3  | -0.39063 | -0.01925 | -0.20771 | 0.37138  | -0.18292 | 0.55430  |
| N4  | -0.27899 | -0.06373 | -0.13550 | 0.21526  | -0.14349 | 0.35875  |
| O1  | -0.38853 | -0.16863 | -0.21802 | 0.21990  | -0.17051 | 0.39041  |
| O2  | -0.38280 | -0.15984 | -0.20173 | 0.22296  | -0.18107 | 0.40403  |
| O3  | -0.36564 | -0.13652 | -0.17605 | 0.22912  | -0.18959 | 0.41871  |
| O4  | -0.43849 | -0.20934 | -0.22619 | 0.22915  | -0.21230 | 0.44145  |
| O5  | -0.51973 | -0.17265 | -0.26515 | 0.34708  | -0.25458 | 0.60166  |

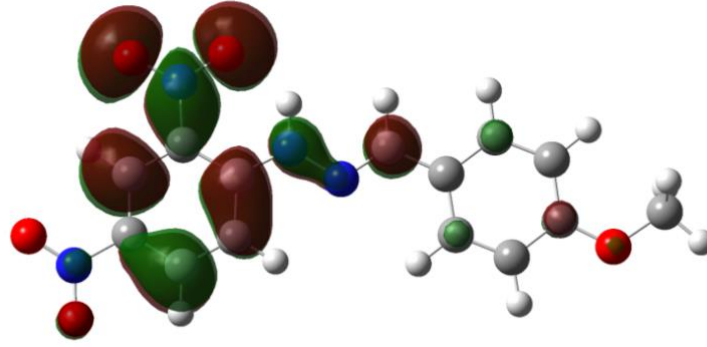
$$f_k^+(r) = q_k(r)(N+1) - q_k(r)(N); f_k^-(r) = q_k(r)(N) - q_k(r)(N-1), \Delta f(r) = f_k^+(r) - f_k^-(r)$$

### 3.4. Öncü Moleküler Orbital (HOMO–LUMO) Analizi

En yüksek dolu moleküler orbital HOMO ile en düşük boş moleküler orbital ise LUMO ile temsil edilmektedir. Molekülün sahip olduğu kimyasal reaktiviteyi belirlemede kullanılan yöntemlerden biri de HOMO-LUMO analizidir. İncelenen molekül için elde edilen HOMO orbitali enerji değeri -6.2415 eV, LUMO orbitali enerji değeri ise -3.2164 eV'dur. HOMO-LUMO orbitalleri arasındaki enerji farkının değeri 3.0251 eV'dur (bkz Tablo 4). Molekülün kararlılığı, reaktivitesi ve polarizabilitesi hakkında daha kapsamlı bilgi edinebilmek için HOMO-LUMO enerji seviyelerinden türetilen elektronegativite ( $\chi$ ), kimyasal sertlik ( $\eta$ ) ve yumuşaklık ( $S$ ) gibi kuantum kimyasal parametreler hesaplanmıştır. Elde edilen bu parametreler, molekülün reaktif ve elektrofilik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, HOMO orbitalinin azot atomları üzerinde lokalize olması, bu bölgelerin olası nükleofilik tepkimelere açık olduğunu işaret etmektedir.



(HOMO -6.2415 eV)



(LUMO -3.2164 eV)

Şekil 3. Moleküle ait HOMO-LUMO orbitalleri

Tablo 4. Moleküle ait elde edilen kuantum kimyasal parametreler

|                               | <i>B3LYP</i>        | <i>B3PW91</i>       |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|
|                               | <i>6-31G++(d,p)</i> | <i>6-31G++(d,p)</i> |
| İyonizasyon enerjisi, $I$     | 6.2415              | 6.2529              |
| Elektron ilgisi, $A$          | 3.2164              | 3.1870              |
| Enerji aralığı, $\Delta E$    | 3.0251              | 3.0659              |
| Elektronegatiflik, $\chi$     | 4.7289              | 4.7199              |
| Kimyasal sertlik, $\eta$      | 1.5125              | 1.5329              |
| Kimyasal yumuşaklık, $S$      | 0.3305              | 0.3261              |
| Elektrofilik indeks, $\omega$ | 7.3925              | 7.2664              |

$$I = -E_{HOMO}, A = -E_{LUMO}, \Delta E = |E_{HOMO} - E_{LUMO}|, \chi = \frac{I + A}{2}, \eta = \frac{I - A}{2}, S = \frac{1}{2\eta}, \omega = -\frac{\chi^2}{2\eta},$$

### 3.5. Doğrusal Olmayan Optik Özellikler

Doğrusal olmayan optik özellikler (NLO) moleküller ile güçlü elektromanyetik alanların arasındaki doğrusal olmayan etkileşimlerdir. Son yıllarda fotonik, bilişim, telekomünikasyon ve lazer teknolojileri gibi ileri düzey endüstriyel uygulamalar açısından büyük bir öneme sahip olup literatürde bu çalışmalar geniş bir yer tutmaktadır (Abdullmajed, H. A., 2025, Albaaj, L. T. ve ark., 2024, Uzun ve ark., 2019, Özdemir Tarı ve ark., 2023, Özdemir Tarı, 2024). Schiff baz bileşiği için yapılan optik özellikler hesaplamalarıyla elde edilen dipol moment ( $\mu$ ), doğrusal kutuplanabilirlik ( $\alpha$ ), yönelime bağlı kutuplanabilirlik ( $\Delta\alpha$ ) ve birinci mertebeden kutuplanabilirlik ( $\beta$ ) değerleri hesaplanmış ve Tablo 5’de verilmiştir. Optik özellikler incelendiğinde, çözücü ortamının bileşiğin elektronik yapısı üzerinde belirgin bir etki gösterdiği ve özellikle polar çözücülerde  $\beta$  değerinde artış gözlemlendiği belirlenmiştir. Tablo 5 incelendiğinde, çözücü polaritesindeki artışın molekülün hesaplanan tüm değerlerini yükselttiği anlaşılmaktadır. Bu durum, çözücü–molekül etkileşimlerinin

NLO yanıtı güçlendirdiğini ortaya koymaktadır.  $\beta$  değeri, referans molekül üreden çok daha yüksek bulunmuştur. Elde edilen yüksek  $\beta$  değeri moleküldeki  $\pi$ -konjüge yapı alıcı-verici gruplar arasındaki güçlü yük aktarımı ile açıklanabilir. Bu yük aktarımları molekülde oluşan hidrojen bağlarını desteklemektedir. Sonuçlar, molekülün çizgisel olmayan optik özellikler açısından yüksek bir potansiyel taşıdığını ve gelecekte teknolojik uygulamalar açısından da çok uygun bir materyal olabileceğini göstermektedir.

**Tablo 5.** Moleküle ait çizgisel olmayan optik parametreler.

| 6-31++G (d,p)       | Dipol Moment (Debye) | Doğrusal kutuplanabilirlik, Yönelime bağlı kutuplanabilirlik (esu) | 1. mertebeden kutuplanabilirlik (esu)   |
|---------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <i>B3LYP/gaz</i>    | $\mu_x$ -4.2750105   | $\alpha_{xx}$ 520.8875199                                          | $\beta_{xxx}$ 10608.7022023             |
|                     | $\mu_y$ 0.2493069    | $\alpha_{xy}$ -9.8024577                                           | $\beta_{xxy}$ -590.0612968              |
|                     | $\mu_z$ 0.0000497    | $\alpha_{xz}$ 249.2338733                                          | $\beta_{xyy}$ 1455.030399               |
|                     | $\mu$ <b>4.2822</b>  | $\alpha_{yy}$ -0.002273                                            | $\beta_{yyy}$ 519.9346039               |
|                     |                      | $\alpha_{yz}$ 0.0052186                                            | $\beta_{xxz}$ 0.0449855                 |
|                     |                      | $\alpha_{zz}$ 109.7961884                                          | $\beta_{xyz}$ -0.2001946                |
|                     |                      | $\alpha$ <b>43.4197</b>                                            | $\beta_{yyz}$ 0.0139565                 |
|                     |                      | $\Delta\alpha$ <b>474.6965</b>                                     | $\beta_{xzz}$ -107.2108777              |
|                     |                      |                                                                    | $\beta_{yzz}$ 4.5974253                 |
|                     |                      |                                                                    | $\beta_{zzz}$ 0.0714584                 |
|                     |                      |                                                                    | $\beta$ <b>103.298x10<sup>-30</sup></b> |
| <i>B3LYP/etanol</i> | $\mu_x$ -5.3901313   | $\alpha_{xx}$ 740.7988115                                          | $\beta_{xxx}$ 38652.009316              |
|                     | $\mu_y$ 0.4775502    | $\alpha_{xy}$ -28.6024578                                          | $\beta_{xxy}$ -3929.6249485             |
|                     | $\mu_z$ -0.000034    | $\alpha_{xz}$ 384.3810493                                          | $\beta_{xyy}$ 6219.030502               |
|                     | $\mu$ <b>5.4112</b>  | $\alpha_{yy}$ -0.0012325                                           | $\beta_{yyy}$ 1584.4732341              |
|                     |                      | $\alpha_{yz}$ 0.0085970                                            | $\beta_{xxz}$ -0.0534733                |
|                     |                      | $\alpha_{zz}$ 146.9476822                                          | $\beta_{xyz}$ -0.1750285                |
|                     |                      | $\alpha$ <b>62.7735</b>                                            | $\beta_{yyz}$ 0.2109624                 |
|                     |                      | $\Delta\alpha$ <b>687.4231</b>                                     | $\beta_{xzz}$ -208.2968495              |
|                     |                      |                                                                    | $\beta_{yzz}$ -13.2244338               |
|                     |                      |                                                                    | $\beta_{zzz}$ 0.1180069                 |
|                     |                      |                                                                    | $\beta$ <b>386.392x10<sup>-30</sup></b> |
| <i>B3LYP/dmso</i>   | $\mu_x$ -5.4228548   | $\alpha_{xx}$ 748.4591869                                          | $\beta_{xxx}$ 40085.1149527             |
|                     | $\mu_y$ 0.4858024    | $\alpha_{xy}$ -29.5730045                                          | $\beta_{xxy}$ -4159.627399              |
|                     | $\mu_z$ -0.0000919   | $\alpha_{xz}$ 390.152517                                           | $\beta_{xyy}$ 6501.5270911              |
|                     | $\mu$ <b>5.4445</b>  | $\alpha_{yy}$ 0.0027577                                            | $\beta_{yyy}$ 1641.4119374              |
|                     |                      | $\alpha_{yz}$ 0.0091997                                            | $\beta_{xxz}$ 0.0606262                 |
|                     |                      | $\alpha_{zz}$ 149.2188157                                          | $\beta_{xyz}$ -0.1045662                |

|                     |                         |               |                                  |                 |                           |                                             |
|---------------------|-------------------------|---------------|----------------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------------------------|
|                     |                         |               | <b><math>\alpha</math></b>       | <b>63.5483</b>  | $\beta_{yyz}$             | 0.2559250                                   |
|                     |                         |               | <b><math>\Delta\alpha</math></b> | <b>693.7794</b> | $\beta_{xzz}$             | -215.2730216                                |
|                     |                         |               |                                  |                 | $\beta_{yzz}$             | -14.6789044                                 |
|                     |                         |               |                                  |                 | $\beta_{zzz}$             | 0.1665515                                   |
|                     |                         |               |                                  |                 | <b><math>\beta</math></b> | <b><math>401.213 \times 10^{-30}</math></b> |
| <b>B3PW9/gaz</b>    | $\mu_x$                 | -4.190359     | $\alpha_{xx}$                    | 515.9949021     | $\beta_{xxx}$             | 10210.7802802                               |
|                     | $\mu_y$                 | 0.2696428     | $\alpha_{xy}$                    | -9.4595063      | $\beta_{xxy}$             | -556.3785685                                |
|                     | $\mu_z$                 | 0.0006303     | $\alpha_{xz}$                    | 244.9121763     | $\beta_{xyy}$             | 1394.3987255                                |
|                     | <b><math>\mu</math></b> | <b>4.1990</b> | $\alpha_{yy}$                    | -0.0147992      | $\beta_{yyy}$             | 489.5298326                                 |
|                     |                         |               | $\alpha_{yz}$                    | 0.0030529       | $\beta_{xxz}$             | 0.26324040                                  |
|                     |                         |               | $\alpha_{zz}$                    | 107.265679      | $\beta_{xyz}$             | -0.0293490                                  |
|                     |                         |               | <b><math>\alpha</math></b>       | <b>42.8402</b>  | $\beta_{yyz}$             | -0.05974110                                 |
|                     |                         |               | <b><math>\Delta\alpha</math></b> | <b>471.9629</b> | $\beta_{xzz}$             | -100.4997882                                |
|                     |                         |               |                                  |                 | $\beta_{yzz}$             | 8.411157                                    |
|                     |                         |               |                                  |                 | $\beta_{zzz}$             | 0.141582                                    |
|                     |                         |               |                                  |                 | <b><math>\beta</math></b> | <b><math>99.393 \times 10^{-30}</math></b>  |
| <b>B3PW9/etanol</b> | $\mu_x$                 | -5.2659731    | $\alpha_{xx}$                    | 730.5205372     | $\beta_{xxx}$             | 36308.7324219                               |
|                     | $\mu_y$                 | 0.5052177     | $\alpha_{xy}$                    | -27.18536420    | $\beta_{xxy}$             | -3630.6917181                               |
|                     | $\mu_z$                 | 0.0007903     | $\alpha_{xz}$                    | 375.0789973     | $\beta_{xyy}$             | 5791.7271430                                |
|                     | <b><math>\mu</math></b> | <b>5.2901</b> | $\alpha_{yy}$                    | -0.0238795      | $\beta_{yyy}$             | 1456.2061251                                |
|                     |                         |               | $\alpha_{yz}$                    | 0.0042369       | $\beta_{xxz}$             | 0.3111277                                   |
|                     |                         |               | $\alpha_{zz}$                    | 143.62829       | $\beta_{xyz}$             | 0.1972675                                   |
|                     |                         |               | <b><math>\alpha</math></b>       | <b>61.6435</b>  | $\beta_{yyz}$             | -0.4599929                                  |
|                     |                         |               | <b><math>\Delta\alpha</math></b> | <b>679.1032</b> | $\beta_{xzz}$             | -196.3839432                                |
|                     |                         |               |                                  |                 | $\beta_{yzz}$             | -4.7142773                                  |
|                     |                         |               |                                  |                 | $\beta_{zzz}$             | 0.2682542                                   |
|                     |                         |               |                                  |                 | <b><math>\beta</math></b> | <b><math>362.511 \times 10^{-30}</math></b> |
| <b>B3PW9/dmso</b>   | $\mu_x$                 | -5.2949613    | $\alpha_{xx}$                    | 737.9012278     | $\beta_{xxx}$             | 37613.1255018                               |
|                     | $\mu_y$                 | 0.5134174     | $\alpha_{xy}$                    | -28.0553238     | $\beta_{xxy}$             | -3833.9447307                               |
|                     | $\mu_z$                 | 0.0007438     | $\alpha_{xz}$                    | 380.5728696     | $\beta_{xyy}$             | 6044.1608711                                |
|                     | <b><math>\mu</math></b> | <b>5.3197</b> | $\alpha_{yy}$                    | -0.02062040     | $\beta_{yyy}$             | 1508.5174958                                |
|                     |                         |               | $\alpha_{yz}$                    | 0.00734110      | $\beta_{xxz}$             | 0.66815050                                  |
|                     |                         |               | $\alpha_{zz}$                    | 145.8507219     | $\beta_{xyz}$             | 0.24911640                                  |
|                     |                         |               | <b><math>\alpha</math></b>       | <b>62.3884</b>  | $\beta_{yyz}$             | -0.40377690                                 |
|                     |                         |               | <b><math>\Delta\alpha</math></b> | <b>685.1715</b> | $\beta_{xzz}$             | -203.1050624                                |
|                     |                         |               |                                  |                 | $\beta_{yzz}$             | -5.9060918                                  |
|                     |                         |               |                                  |                 | $\beta_{zzz}$             | 0.3383128                                   |
|                     |                         |               |                                  |                 | <b><math>\beta</math></b> | <b><math>375,954 \times 10^{-30}</math></b> |

### 3.6. Moleküle ait ADME/T analizi

ADME çalışmaları, ilaç tasarım ve geliştirme süreçlerinde moleküllerin farmakokinetik özelliklerinin bilgisayar destekli programlar sayesinde önceden tahminine yarar. Bileşiğin emilimi, dozajı, etkinlik süresi gibi bir takım özellikleri açısından değerlendirildiği bir analiz yöntemidir. ADME çalışmaları ilaç adayı moleküllerin etkinliği ve güvenliği açısından klinik öncesi fazda kritik bir role sahiptir. Lipinski'nin beş kuralı, ilaç adayı bir bileşiğin ilaç benzerliğini fizikokimyasal parametreler için belirlenen kriterler ile belirler. Bu kriterler,

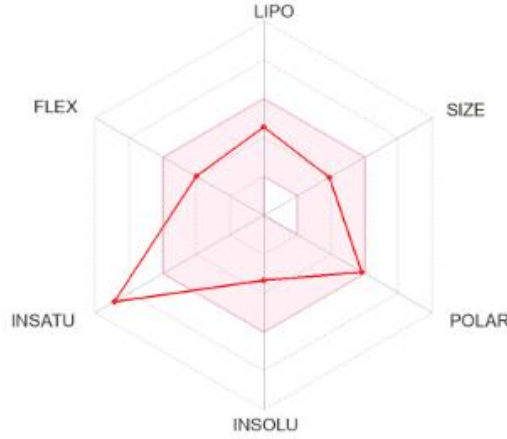
- molekülün molekül ağırlığının 500g/mol'den düşük olması,
- logP değerinin 5'den küçük olması,
- hidrojen bağı donör sayısının 5'ten küçük
- hidrojen bağı akseptör sayısı 10'dan küçük olmalı,

şeklinde (Lipinski CA ve ark., 2001). Lipinski'nin beş kuralı açısından değerlendirildiğinde iki ya da üstü maddeye uygun olan molekülün iyi bir ilaç potansiyeli taşıdığı söylenilebilir. Bileşiğe ait bazı fizikokimyasal, farmakokinetik, lipofilisite, suda çözünürlük, ilaç benzerliği ve tıbbi kimyaya uygunluk parametreleri ile ADME özellikleri incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 6 ile verilmektedir.

**Tablo 6.** Moleküle ait bazı ADME parametreleri.

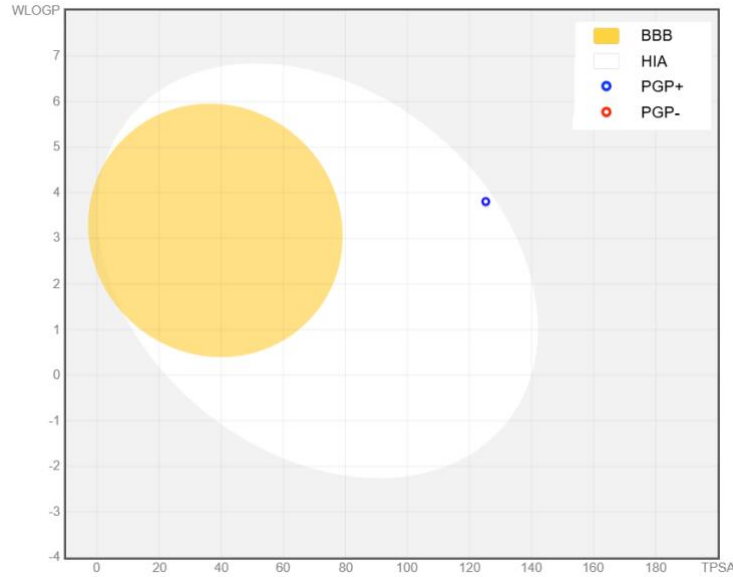
| Fizikokimyasal Özellikler              |                                                                             |  | Suda Çözünürlük                |               |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------|---------------|
| Molekül Formülü/Ağırlık                | C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> / 316.27g/mol |  | Log S (ESOL)                   | -3.33         |
| Dönebilen bağ sayısı                   | 6                                                                           |  | Çözünürlük                     | Çözünür       |
| FCsp3 indisi                           | 0.07                                                                        |  | Sınıfı                         |               |
| H akseptör sayısı/ donör sayısı        | 6/1                                                                         |  | Log S (SİLİKOS-IT)             | -4.89         |
| Molar kırılma                          | 88.06                                                                       |  | Çözünürlük                     | Orta Derecede |
| Topolojik Polar Yüzey Alanı (TPSA)     | 125.26 Å²                                                                   |  | Sınıf                          | Çözünür       |
| Farmokokinetik                         |                                                                             |  | İlaç Benzerliği (İhlal Sayısı) |               |
| GI emilimi                             | Yüksek                                                                      |  | Lipinski                       | 0             |
| BBB geçirgenlik                        | Hayır                                                                       |  | Ghose                          | 0             |
| P-gp substrat                          | Evet                                                                        |  | Veber                          | 0             |
| CYP1A2/CYP3A4                          | Hayır                                                                       |  | Egan                           | 0             |
| CYP2C19/ CYP2C9/ CYP2D6                | Evet                                                                        |  | Muagge                         | 0             |
| Log K <sub>p</sub> (cilt geçirgenliği) | -6.50 cm/s                                                                  |  | Biyararlanım puanı             | 0.55          |
| Lipofilisite                           |                                                                             |  | Tıbbi Kimya (Uyarı Sayısı)     |               |
| iLOGP                                  | 2.05                                                                        |  | PAINS                          | 0             |
| XLOGP3                                 | 2.44                                                                        |  | Brenk                          | 2             |
| WLOGP                                  | 3.81                                                                        |  | Leadlikeness                   | Evet          |
| MLOGP                                  | 0.75                                                                        |  | Sentetik erişilebilirlik       | 2.81          |

Molekölün sahip olduğu fizikokimyasal özellikler ile sadece Lipinski'nin beş kuralını değil, aynı zamanda diğer ölçütleri de ihlalsiz sağlamakta olduğu belirlenmiştir. Biyoyararlanım puanı 0.55 olup, oral biyoyararlanım radar görseli Şekil 4 ile verilmektedir. Lipofilisite, boyut, polarite, çözünürlük, esneklik ve doygunluk parametrelerine göre değerlendirilen bu görselde, doygunluk kriteri hariç diğerlerinin pembe renk ile temsil edilen optimal aralıkta yer aldığı görülebilmektedir. Dolayısıyla molekülün ilaç benzeri özellik taşıdığı ve oral biyoyararlanım açısından uygun olduğu söylenebilir.



**Şekil 4.** Molekül için biyoyararlanım radar görseli.

Boiled-Egg (Haşlanmış yumurta) görseli, molekülün farmakokinetik özelliklerini değerlendirmek için kullanılan bir model olup, SwissADME programı üzerinden molekülün WLOGP ve TPSA parametrelerine göre konumu belirlenerek pasif gastrointestinal (GI) Emilimi ve BBB (kan beyin bariyeri) geçiş potansiyelinin tahmininde kullanılan bir yöntemdir (Daina, A., & Zoete, V. (2016)). Molekül için elde edilen ve Şekil 5 ile verilen Boiled-Egg görseli incelendiğinde; beyaz bölge sınırları içerisinde mavi nokta ile işaretlenen konum, pasif GI emiliminin yüksek olabileceğini, BBB geçirgenlik olasılığının bulunmadığını ve bir P-gp substratı olabileceğini işaret etmektedir.



Şekil 5. Molekül için Boiled-Egg görseli

Toksik etki, ilaç ya da bir kimyasalın organizmada oluşturduğu zarar olarak tanımlanmaktadır ve ADME/T çalışmalarında yer alan bu T harfi toksik etkileri göstermektedir (Banerjee, P. ve ark., 2024). Moleküle ilişkin bazı organ toksisite tahminleri Tablo 7 ile sunulmaktadır. *In silico* toksisite tahminleri, molekülün sinir ve solunum sistemlerinde ve böbrek fonksiyonlarında herhangi bir hasara neden olabilecek toksik etkiye sahip olmadığını işaret etmektedir.

Tablo 7. Molekül için bazı organ toksisite tahminleri

| Hepatotoksisite | Nörotoksisite | Nefrotoksisite | Solunum toksisitesi | Kardiyotoksisite |
|-----------------|---------------|----------------|---------------------|------------------|
| Aktif           | İnaktif       | İnaktif        | İnaktif             | Aktif            |

#### 4. Sonuç ve Yorum

Bu çalışmada, bir hidrazin türevi Schiff baz bileşiği DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) seviyesinde teorik olarak incelenmiştir. HOMO–LUMO enerji seviyesi, bileşiğin kimyasal kararlılığına ve reaktivitesine dair bilgileri verirken, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası ise molekülün reaktif bölgelerine dair potansiyelin değerlendirilmesini sağlamıştır. MEP haritası, deneysel bulgularla uyumlu olarak elektron yoğunluk bölgelerini ve mevcut hidrojen bağlarını doğrulamaktadır. Ayrıca hesaplanan kuantum mekaniksel parametreler, bileşiğin enerji düzeyleri hakkında ayrıntılı bilgi vermektedir. Daha önce gerçekleştirilen deneysel ve teorik çalışmalar gibi yapılan bu çalışma ile de ilgili Schiff baz bileşiğinin ayrıntılı elektronik yapısını ve kimyasal özelliklerini ortaya koyarak gelecekteki deneysel çalışmalara ışık tutacak sağlam bir teorik temel sunulmaktadır. Benzer molekül gruplarında yapılan bu kuramsal çalışmalar molekül grubunun reaktif bölgelerini belirleyip bundan sonra sentezlenecek yeni moleküllerin tasarımına ışık tutacaktır.

Böylece deneysel maliyeti ve süreyi azaltmış daha kararlı ve daha reaktif moleküllere ulaşmak açısından literatüre güncel veri sağlanmış olacaktır. Bu da malzeme bilimi ve biyolojik çalışmalar açısından oldukça önemlidir. Schiff bazlarına ait bu şekilde sistematik araştırmalar daha kararlı daha yüksek etkiye sahip moleküllerin sentezine zemin hazırlamak açısından zengin bir veri tabanı sağlamaktadır.

### **Teşekkür**

Bu çalışmanın yazarı olarak herhangi bir destek ve teşekkür beyanımın olmadığını bildiririm.

### **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**

- Akbari, Z., Stagno, C., Iraci, N., Efferth, T., Omer, E. A., Piperno, A., ... & Micale, N. (2024). Biological evaluation, DFT, MEP, HOMO-LUMO analysis and ensemble docking studies of Zn (II) complexes of bidentate and tetradentate Schiff base ligands as antileukemia agents. *Journal of Molecular Structure*, 1301, 137400.
- Albaaj, L. T. T., Hassan, Q. M., Dhumad, A. M., Sultan, H. A., & Emshary, C. A. (2024). Synthesis of a New Schiff Base: Nonlinear Optical Properties Investigations. *Journal of Fluorescence*, 1-14.
- Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W513-W520.
- Berber, H., & Uysal, Ü. D. (2021). 2-((2-Hidroksibenziliden)amino)-4-Nitrofenol Schiff Bazının Teorik Olarak İncelenmesi ve Bazı Quantum Kimyasal Parametrelerinin Hesaplanması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 25(3), 685-698.
- Daina, A., & Zoete, V. (2016). A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem*, 11(11), 1117-1121.
- Dilek, Ö. (2024). Imidazole Based Novel Schiff Base: Synthesis, Characterization, Quantum Chemical Calculations, In Silico Investigation of ADMET Properties and Molecular Docking Simulations against VEGFR2 Protein. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 13(1), 134-148.
- Dennigton R. II, T. Keith, J. Millam, GaussView, Version 4.1.2, Semichem, Inc., Shawnee Mission, KS, 2007.

- Ejdiike, I. P., Direm, A., Parlak, C., Adeniyi, A. A., Azam, M., Ata, A., ... & Clayton, H. S. (2024). Spectroscopic characterization, DFT calculations, in vitro pharmacological potentials, and molecular docking studies of N, N, O-Schiff base and its trivalent metal complexes. *Chemical Physics Impact*, 8, 100549.
- Eryilmaz, S., Gul, M., & Ozek Yildirim, A. (2024). Evaluation of Novel Hydrazone-Imide Hybrid Compound as HNE Inhibitor In Silico: Synthesis, XRD and DFT Analysis. *ChemistrySelect*, 9(31), e202401982.
- Inac, H., Ashfaq, M., Dege, N., Feizi-Dehnayebi, M., Munawar, K. S., Yağcı, N. K., ... & Tahir, M. N. (2024). Synthesis, spectroscopic characterizations, single crystal XRD, supramolecular assembly inspection via hirshfeld surface analysis, and DFT study of a hydroxy functionalized schiff base Cu (II) complex. *Journal of Molecular Structure*, 1295, 136751.
- Frisch M. J. et al., Gaussian 03, Revision E.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001 Mar 1;46(1-3):3-26.
- Özdemir Tarı G., Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi, 12(1), 178-192, 2022. DOI: 10.31466/kfbd.1008650.
- Gören, K., Bağlan, M., Yıldiko, Ü. ve Tahiroğlu, V. (2024). Anti-Kanser ve Anti-Üreaz Aktivitesi için Tiazolidinon-Bis Schiff Bazının Moleküler Yerleştirme ve DFT Analizi. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 14(2), 822-834.
- Kirca, B. K., Tari, G. Ö., Kaştaş, C. A., Odabaşoğlu, M., & Büyükgüngör, O. (2017). Crystal structure, spectral characterization, molecular modeling studies and structural effects of the proton transfer process for (E)-5-methoxy-2-[(3, 4-dimethylphenylimino) methyl] phenol. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*.
- Mirdan, G. A., Hassan, Q., Kadhum, M. Y., Emshary, C. A., Hussein, K. A., Sultan, H. A., ... & Abdullmaged, H. A. (2025). Study of DFT, synthesis, and nonlinear optical properties of a Schiff base compound. *Journal of Fluorescence*, 1-14.
- Salihović, M., Pazalja, M., Halilović, S. Š., Veljović, E., Mahmutović-Dizdarević, I., Roca, S., ... & Trifunović, S. (2021). Synthesis, characterization, antimicrobial activity and DFT study of some novel Schiff bases. *Journal of molecular structure*, 1241, 130670.
- Sarioğlu, A. O., Türkmenoğlu, B., Kahraman, D. T., Güler, S., Sürmelihiindi, B., & Morcali, M. H. (2025). Transition metal complexes of sulfonamide-based schiff base ligand: Synthesis, characterization, a biological assessment, DFT, and ADME studies. *Journal of Molecular Structure*, 1325, 140907.
- SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.* (2017) 7:42717.
- Padariya, A. D., Savaliya, N. K., Parekh, H. M., Bhatt, B. S., Bhatt, V. D., & Patel, M. N. (2025). Synthesis, characterization, and biological activities of novel organometallic compounds of rhenium (I) with 2-(2-benzylidenehydrazinyl) benzothiazole Schiff-base derivatives: Molecular docking, ADME, and DFT studies. *Computational Biology and Chemistry*, 115, 108313.
- Tahir, M. N., Ashfaq, M., Munawar, K. S., Khan, A. U., Asghar, M. A., Ahamad, T., & Ojha, S. C. (2024). Synthesis, characterizations, Hirshfeld surface analysis, DFT, and NLO study of a schiff base derived from trifluoromethyl amine. *ACS omega*, 9(2), 2325-2338.
- Tarı, G. Ö. (2024). Pirazol türevi bir bileşiğin kuramsal hesaplamaları ve hirshfeld yüzey analizi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 27(2), 447-458.
- Tarı, G. Ö., & Aydemir, E. (2023). Experimental and DFT study of (E)-4-bromo-2 (((3-chloro-4-(4-chlorophenoxy) phenyl) imino) methyl)-5-fluorophenol: Molecular and electronic properties in solvent media. *Journal of Molecular Structure*, 1277, 134880.
- Tarı, G. Ö., & Demirtaş, G. 2-(2-İyodofenil) isoindolin-1, 3-dion) Molekülünün Hesaplamalı Kimya Yöntemiyle Yapısal Analizi. *International Journal of Multidisciplinary Studies and Innovative Technologies*, 6(1), 91-96.
- Tarı, G. Ö. (2023). Synthesis, structural characterization by experimental and theoretical approaches of a new hydrazine derivative Schiff base compound. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 766(1), 131-155.
- Tarı, G. Ö., & Demirtaş, G. (E)-5-Fenil-N-(2-tiyenilmetilen)-1, 3, 4-tiyadiazol-2-amin'in Hirshfeld Yüzey Analizi ve Teorik Hesaplamaları. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (32), 761-769, 2021.
- Uzun S. & Demircioğlu Z, Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi, (2019) 9(2), 275-288. DOI: 10.31466/kfbd.611312.