

Organometalik Bakır Kompleksinin Spektroskopik Analizi, Kuantum Kimyasal Hesaplamaları ve Moleküler Kenetleme Çalışmaları

Mert ÇAYLI^{1*}, Enis GÜZEL², Mustafa MACİT³, Metin YAVUZ⁴

Öz

Bu çalışmada, yeni bir bileşik olan Bis{(E)-2-((3-bromofenilimino)metil)-4,6-di-tert-bütülfenolato-N,O-}bakır(II) (PMTB)₂Cu sentezlendi. (PMTB)₂Cu bileşiği FT-IR, UV-Vis, X-ışını kırınım spektroskopisi, DFT ve Hirshfeld yüzey analiz yöntemleriyle karakterize edildi. Ayrıca elde edilen sonuçlar arasındaki uyumluluk ve farklılıklar değerlendirilerek teorik ve deneysel veriler karşılaştırılmıştır. (PMTB)₂Cu bileşiği için biyolojik aktivitesi, fizikokimyasal, lipofilik, suda çözünürlük, farmakokinetiği ve ilaca benzerliği çevrimiçi bir SwissADME programı ile araştırıldı. Bileşiğin moleküler kenetleme çalışmaları yapıldı. (PMTB)₂Cu bileşiğinin Liyaz hedef sınıfındaki karbonik ahidraz II (CA2) hedefi ile etkileşim verdiği belirlendi. CA2 enzimi kırmızı kan hücrelerinde, hayvanların diğer bölgelerinde ve bitkilerde bulunur. Kana karışan karbondioksit CA2 enzimi ile karbonikaside dönüştürülür. İyonlarına ayrılan karbonik asit kana karışarak pH dengesini sağlar Asit-baz dengesi, kardiyovasküler uyumluluğun düzenlenmesi, sindirim, hücre bölümleri arasındaki iyon değişimi ve değişik enzimatik reaksiyonlar için gerekli bikarbonatın sağlanması gibi çeşitli görevlerin gerçekleşmesinde rol almaktadır. Autodock4 ve Discovery studio görselleştirme programlarından elde edilen sonuçlar, sentezlenen bileşiğin CA2 enzimi ile uyumlu sonuç verebileceğine ışık tutmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Schiff bazları, DFT, Hirshfeld yüzey analizi, Moleküler kenetleme, ADME.

Spectroscopic Analysis, Quantum Chemical Calculations and Molecular Docking Studies of Organometallic Copper Complex

Abstract

In this research, a new compound Bis{(E)-2-((3-bromophenylimino)methyl)-4,6-di-tert-butylphenolato-N,O-}copper(II) (PMTB)₂Cu was synthesized. (PMTB)₂Cu compound was characterized by FT-IR, UV-Vis, X-ray diffraction spectroscopy, DFT and Hirshfeld surface analysis methods. In addition, the compatibility and differences between the obtained results were evaluated and the theoretical and experimental data were compared. Biological activity, physicochemical, lipophilicity, water solubility, pharmacokinetics and drug-likeness for the compound (PMTB)₂Cu were investigated with an online SwissADME program. Molecular docking studies of the compound were performed. It was determined that the compound (PMTB)₂Cu interacts with the carbonic anhydrase II (CA2) target in the Lyase target class. The CA2 enzyme is found in red blood cells, other parts of animals and plants. Carbon dioxide entering the blood is converted into carbonic acid by the CA2 enzyme. Carbonic acid, which disintegrates into its ions, mixes with the blood and provides pH balance. It plays a role in various functions such as acid-base balance, regulation of cardiovascular compatibility, digestion, ion exchange between cell parts and providing the bicarbonate required for various enzymatic reactions. The results obtained from Autodock4 and Discovery studio visualization programs shed light on the fact that the synthesized compound can give results compatible with the CA2 enzyme.

Keywords: Schiff bases, DFT 2, Hirshfeld surface analysis, Molecular docking, ADME.

^{1,2,4}Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, Samsun, Türkiye,
mert.cayli@meb.gov.tr enisguzel2@gmail.com myavuz@omu.edu.tr

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Samsun, Türkiye, mmacit@omu.edu.tr

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Geliş/Received: 07.05.2024

Kabul/Accepted: 31.10.2024

Yayın/Published: 15.12.2024

1. Giriş

Schiff bazları, fiziksel ve kimyasal özellikleri ile dikkat çeken gruplardır ve uzun yıllardır sadece güneş pilleri (Abdalahdi ve ark., 2021; Abdallah ve ark., 2021), boyar maddeler (Ibrahim ve ark., 2023), sensörler (Akbari ve ark., 2022) ve kendi kendine iyileşen polimerler (Bei ve ark., 2022; Wang ve ark., 2023) gibi alanlarda değil, aynı zamanda antikanser (Jain ve ark., 2023; Kar ve ark., 2022), antifungal (Amirthaganesan ve ark., 2022), antibakteriyel (Maia ve ark., 2022; Kaya ve ark., 2021), antimikrobiyal (Joseyphus ve ark., 2022), antioksidan (Yekhlef ve ark., 2023) özellikleri gibi biyolojik aktivite açısından da incelenmişlerdir. Bu bileşikler genellikle aldehitler veya ketonlar ile aminler arasındaki kondensasyon reaksiyonlarının ürünleridir. Genellikle özgün imin grupları ile bilinir ve başlangıç malzemelerini (aldehitler veya aminler) değiştirerek farklı fonksiyonel gruplarla çeşitlendirilirler (Süleymanoğlu ve ark., 2017; Şahin ve ark., 2015). Schiff bazlarında O, S, K, X gibi farklı atomların bulunması, imin ve hidroksil grupları ile birlikte H bağ merkezi sayısını artırır (Yılmaz ve ark., 2024). Termodinamik kararlılık ve biyolojik aktivitelerinde değişikliklere neden olur.

Organometalik Schiff bazları metal atomları içerdiklerinde organometalik Schiff bazları ismini alır. Organometalik bileşiklerdeki metal atomları genellikle geçiş metalleri arasından seçilir, çünkü bu atomlar çeşitli kimyasal reaksiyonlara girebilir ve bir dizi farklı katalitik özellik gösterebilirler (Gümüşgöz ve Serin, 2018). Organometalik Schiff bazları kataliz, organik sentez, biyokataliz, malzeme bilimi, yarı iletkenler ve ilaç kimyasında yaygın olarak kullanılan bileşiklerdir (Parrey ve Hashmi, 2015). İçerdikleri fonksiyonel gruplara bağlı olarak, Schiff bazları yapıdaki oksijen ve azot gruplarına bağlı olarak bidentat, tridentat veya tetradentat ligandlar olarak etkileyerek geçiş metalleri ile stabil kompleksler oluşturabilirler (Akagi ve ark., 2011).

Bu çalışmada, bidentat Schiff bazı sentezlenmiş ve bakır ile koordine edilmiştir. Bidentat Schiff bazlarının yapısı, genellikle bir çift bağ içeren bir imin grubuna ve iki azot atomunu içeren bir amin grubuna sahip bir ligand molekülünden oluşur (Temel ve ark., 2002). Bu moleküller, genellikle bir aromatik halka veya yan zincirler içerebilir. Genellikle reaktif bileşiklerdir ve birçok organik sentez reaksiyonunda katalizör veya reaktif olarak kullanılabilirler. Bu baz türünün bir kısmı suda çözünebilirken, bir kısmı da organik çözücülerde çözünmektedir. Bidentat Schiff bazları genellikle organik kimyada önemli bir role sahiptir ve çeşitli sentetik ve biyokimyasal uygulamalarda kullanılırlar (Suresh ve ark., 2010).

Bis{(E)-2-((3-bromofenilimino)metil)-4,6-di-tert-bütilfenolato-N,O-}bakır(II) (PMTB)₂Cu bileşiği laboratuvar ortamında sentezlenerek X-ışını kırınım yöntemi kullanılarak, bileşiğin yapısal özellikleri olan geometrik parametreler, hidrojen bağları, kristali meydana getiren etkileşimler,

moleküler kenetleme ve ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) çalışmaları incelenmiştir.

Karbonik anhidraz II (CA2) enzimi, insanda karbonik anhidrazların on altı formundan bir tanesi olarak yer almaktadır. CA2 enzimi, çinko (Zn^{2+}) iyonu içeren bir metaloenzimdir (Frost ve McKenna, 2013). Yavaş bir reaksiyon olan karbondioksitin bikarbonat ve protona dönüşümünü hızlandırmak için görev alan enzimdir. Bitkilerde ve hayvanlarda bulunurlar. Kan hücrelerinde bulunan CA2, karbondioksiti karbonik asite dönüştürür ve karbonik asitte iyonlarına (H^+ , HCO_3^-) ayrılarak tekrar kana karışır ve kanın pH dengesini sağlar. CA2 göz tansiyonu hastalığı için hedef bir yapıdır (Lindskog, 1997). CA2 enzimi birçok fizyolojik olayda rol almaktadır. Asit-baz dengesi, kardiyovasküler uyumluluğun düzenlenmesi, sindirim, hücre bölümleri arasındaki iyon değişimi, enzimatik reaksiyonlar için gerekli bikarbonatın sağlanması bunlara örnek verilebilir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Bis{(E)-2-((3-bromofenilimino)metil)-4,6-di-tert-butilfenolato-N,O-}bakır(II) (PMTB)₂Cu Bileşiğinin Sentezi

Ligand: (E)-2-((3-bromofenilimino)metil)-4,6-di-tert-bütülfenol (pmtbH) sentezi, metanol (20 ml) içinde 3,5-di-tert-bütülfenol-2-hidroksibenzaldehid (46,8 mg, 0,2 mmol) içeren bir çözelti ve metanol (20 ml) içinde 3-bromoanilin (34,4 mg, 0,2 mmol) içeren bir çözelti karışımının geri akışa alınmasıyla hazırlandı. Reaksiyon karışımı geri akış altında 4 saat karıştırıldı. Ligand bileşiği, bir metanol çözeltisinin yavaşça buharlaştırılmasıyla elde edildi (verim %78).

Kompleksin Sentezi: Bis{(E)-2-((3-bromofenilimino)metil)-4,6-di-tert-bütülfenolato-N,O-}bakır(II) (PMTB)₂Cu, (E)-2-((3-bromofenilimino)metil)-4,6-di-tert-bütülfenol (77,47 mg, 0,2 mmol) ve bakır(II) asetat (18,16 mg, 0,1 mmol) içeren bir çözeltinin metanol (50 ml) içindeki bir karışımının geri akışa alınmasıyla hazırlandı. Reaksiyon karışımı geri akış altında 5 saat karıştırıldı ve daha sonra oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Cu(II) kompleksi koyu kahverengi bir çözeltinin yavaşça buharlaştırılmasıyla elde edildi. X-ışını analizi için Cu(II) kompleksinin tek kristalleri, kompleks çözeltisinin bir metanol/kloroform (1/1) karışımı (e.n.: 522 - 524 °K; verim, %64) içinde yavaş yavaş buharlaştırılmasıyla elde edildi.

2.2. Spektral Çalışmalar

Başlık bölümünün FT-IR spektrumu, Spectrum Two FT-IR ile 400-4000 cm^{-1} aralığında elde edildi. Elektronik absorpsiyon spektrumları, Thermo Scientific UV-Vis Spektrometresi'nde elde edildi.

2.3. ADME Çalışmaları

Ligand yapısı ile incelenen enzim yapısı arasındaki etkileşimleri tanımlamak ve göstermek amacıyla Discovery Studio 2021 Client programı kullanıldı. İlaç benzerlik özellikleri için çevrimiçi ADME (Daina ve ark., 2017) programı kullanıldı.

2.4. Moleküler Kenetleme Çalışmaları

X-ışını sonucunda işlenen verilerden elde edilen CIF dosyası PyMOL (DeLano, 2002) programı ve AutoDockTools-1.5.7 programı kullanılarak incelenen enzim yapısı ile kuramsal olarak etkileşime sokularak incelendi.

2.5. X-ışını Kristalografi Çalışmaları

Bileşiğin kırınım verileri, oda sıcaklığında (296 °K) STOE IPDS II Difraktometresi'nde grafit-monokromatik $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) X-ışınları kullanılarak toplandı. Veri toplama ve hücre düzeni X-Area kullanılarak gerçekleştirildi, veri indirgeme ise X-RED32 ile uygulandı. Yapılar, SHELXT-2014 ile direkt yöntemler kullanılarak çözüldü (Sheldrick, 2015) ve SHELXL-2015 kullanılarak F^2 üzerinde tam matris-en küçük kareler yöntemiyle rafine edildi (Sheldrick, 2015). Tüm H atomları, bileşik için idealize edilmiş konumlarda yerleştirildi ve metil grubu -CH₃ ve aromatik -CH= atomları için sırasıyla 0,96 Å ve 0,93 Å'lik bağ uzunlukları sabitlendi.

2.6. Teorik Hesaplamalar

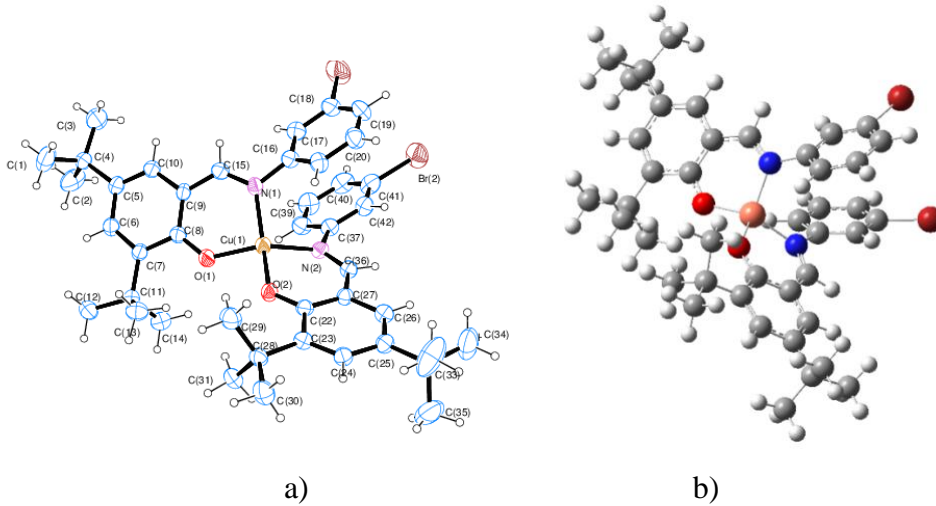
Yapısı aydınlatılan (PMTB)₂Cu bileşiği için tüm teorik hesaplamalar, Gaussian 09W (Frisch ve ark., 2009) paket programındaki B3LYP seviyelerinde karışık baz set fonksiyonu ile gradyan geometri optimizasyonu kullanılarak gerçekleştirildi. Değişim kısmı için maliyet etkili bir yaklaşım olarak kabul edilen üç parametrelili hibrit fonksiyon (B3) (Miehlich, ve ark., 1989) ve Lee-Yang Parr (LYP) korelasyon fonksiyonunu içeren gradyan düzeltmeli DFT (Garrod ve Grady, 1972) kullanıldı.

Optimize edilmiş yapının Mulliken Popülasyon Analizi (MPA), Moleküler Elektrostatik Potansiyeli (MEP), NBO fonksiyon analizi, enerji değerleri, FT-IR, UV-Vis ve kimyasal aktivite, ve Doğal Popülasyon Analizi (NPA) teorik hesaplamalar kullanılarak analiz edildi. NBO analizi sonucunda atomlar arasındaki etkileşim değerlerinden yararlanılarak, NPA prosedürlerinden elde edilen doğal atomik yük değerleri hesaplandı. d_{norm} , d_i , d_e ve 2D parmak izi grafikleri ile Hirshfeld yüzeyi, Crystal Explorer 3.1 programı kullanılarak oluşturuldu (Wolff ve ark., 2012).

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Kristal ve Optimize Yapı

X-ışını difraksiyon yönteminden elde edilen görüntülerle birlikte bileşiğin teorik hesaplamalarından elde edilen optimize edilmiş yapı Şekil 1'de verilmiştir ve birim hücrede dört molekül bulunmaktadır. (PMTB)₂Cu bileşiği için teorik hesaplamada metal için LanL2DZ, diğer atomlar için 3-21G baz seti kullanılmıştır. Metal atomu ve diğer atomlar için teorik hesaplama seti DFT/B3LYP/3-21G//LanL2DZ olarak tanımlanmıştır. X-ışını kırınımı deney sonuçlarından ve teorik hesaplamalardan seçilen geometrik veriler, Tablo 1'de teorik sonuçlar ile karşılaştırılmıştır.



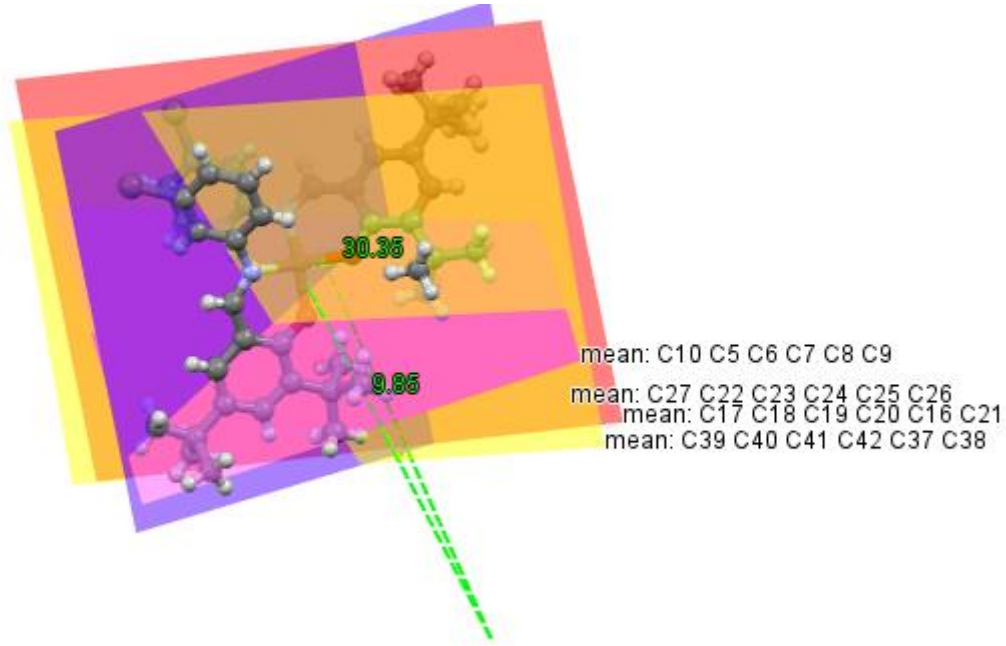
Şekil 1. İncelenen moleküle ait a) Ortep III (%35 olasılıklı) ve b) Optimize yapı görünümü

Bileşiğin kristal sistemi monoklinik olup, C2/c'dir. Moleküler yapı düzlemsel değildir (Şekil 2) (Ustabaş ve ark., 2006). Bileşiğin Cu1—O1, Cu1—N1, Br1—C18, Br2—C4, O1—C8 ve O2—C22 atom etkileşimleri için deneysel olarak elde edilen bağ uzunluğu değerleri sırasıyla 1,895 (4) Å, 1,961 (6) Å, 1,886 (9) Å, 1,896 (9) Å, 1,302 (8) Å ve 1,298 (7) Å'dir, bu değerler teorik olarak sırasıyla 1,9184 Å, 1,9796 Å, 1,93 Å, 1,93 Å, 1,3213 Å ve 1,3213 Å olarak hesaplanmıştır.

Tablo 1. (PMTB)₂Cu bileşiği için önemli görülen deneysel ve teorik parametreler

Bağ uzunluğu (Å), bağ açısı (°), torsiyon açısı (°)	X-ışını kırınımı deneysel	DFT/B3LYP/ 3-21G//LanL2DZ
Cu1—O1	1,895 (4)	1,9184
Cu1—N1	1,961 (6)	1,9796
Br1—C18	1,886(9)	1,93
Br2—C41	1,896 (9)	1,93
O1—C8	1,302 (8)	1,3213
O2—C22	1,298(7)	1,3213
N1—C15	1,307 (9)	1,317
O1—Cu1—O2	91,42(19)	99,3339
O1—Cu1—N1	93,9 (2)	93,0329
O2— Cu1—N2	92,4 (2)	93,0379
C8—O1— Cu1	129,1 (4)	129,7401
C25—C26—C27	121,4 (6)	121,783
O1—Cu1—O2—C22	170,5 (6)	144,8133
Br1—C18—C19—C20	179,3(7)	-178,9389
N2—C37—C38—C39	176,2 (7)	179,7106
O1—C8—C9—C10	178,7(7)	-179,7865

(PMTB)₂Cu bileşiği için O1—Cu1—O2, O1—Cu1—N1 ve C25—C26—C27 bağ açıları deneysel olarak sırasıyla 91,42 (19)°, 93,9 (2)° ve 121,4 (6)° olarak hesaplanmıştır, bu değerlerin teorik olarak hesaplanan değerleri ise sırasıyla 99,3339°, 93,0329° ve 121,783°'dir. Moleküler yapı için N2—C37—C38—C39 torsiyon açısı deneysel olarak 176,2 (7)° ve teorik olarak 179,7106° olarak hesaplanmıştır. Moleküler yapı için diğer önemli etkileşimler Tablo 1'de verilmiştir. Br1—C18—C19—C20 ve O1—C8—C9—C10 atom gruplarında torsiyon açılarının sayısal değerlerinin yakın ancak deneysel olarak pozitif teorik olarak negatif çıkmıştır. Bu durumun nedeni, deneysel olarak torsiyon açısı Br1—C18—C19—C20 sıralamasına uygun olacak şekilde hesaplanmıştır ve teorik olarak da C20—C19—C19 C18—Br1 sıralamasına uygun olarak hesaplanmıştır. Bu durum negatif ve pozitif olma durumlarını açıklamaktadır.



Şekil 2. İncelenen molekülde düzlemlerin yönelimi

Tablo 1'de ifade edildiği gibi, geometrik verilerdeki sapmalar, kuramsal hesaplamaların program tarafından gaz fazında gerçekleştirilmesi ve kuramsal hesaplama yapan programın yapı için olası intermoleküler etkileşim değerlerini ihmal etmesi nedeniyledir (Ustabas ve ark., 2005). Şekil 2'de görüldüğü gibi, C10-C5-C6-C7-C8-C9 halkası (R1, pembe) 1. düzlemi temsil eder ve C27-C22-C23-C24-C25-C26 halkası (R2, mor) 2. düzlemi temsil eder, C16-C17-C18-C19-C20-C21 halkası (R3, kırmızı) 3. düzlemi ve C37-C38-C39-C40-C41-C42 halkası (R4, sarı) yapı için 4. düzlemi temsil eder. (R1)-(R2) ve (R3)-(R4) halkaları arasındaki dihedral açıları sırasıyla 30,35° ve 9,85° olarak hesaplanmıştır (Şekil 2). (PMTB)₂Cu bileşiğinin kristal verileri ve iyileştirme parametreleri Tablo 2'de verilmiştir.

X-ışını kristal verileri ve teorik çalışmaların sonuçları, yapısal olarak bileşiğin enol-imin formunda olduğunu göstermektedir (Güzel ve ark., 2021). Bileşiğin H bağlarının geometrisi oluşmadığı için üretilenmemiştir (Kalecik ve ark., 2022).

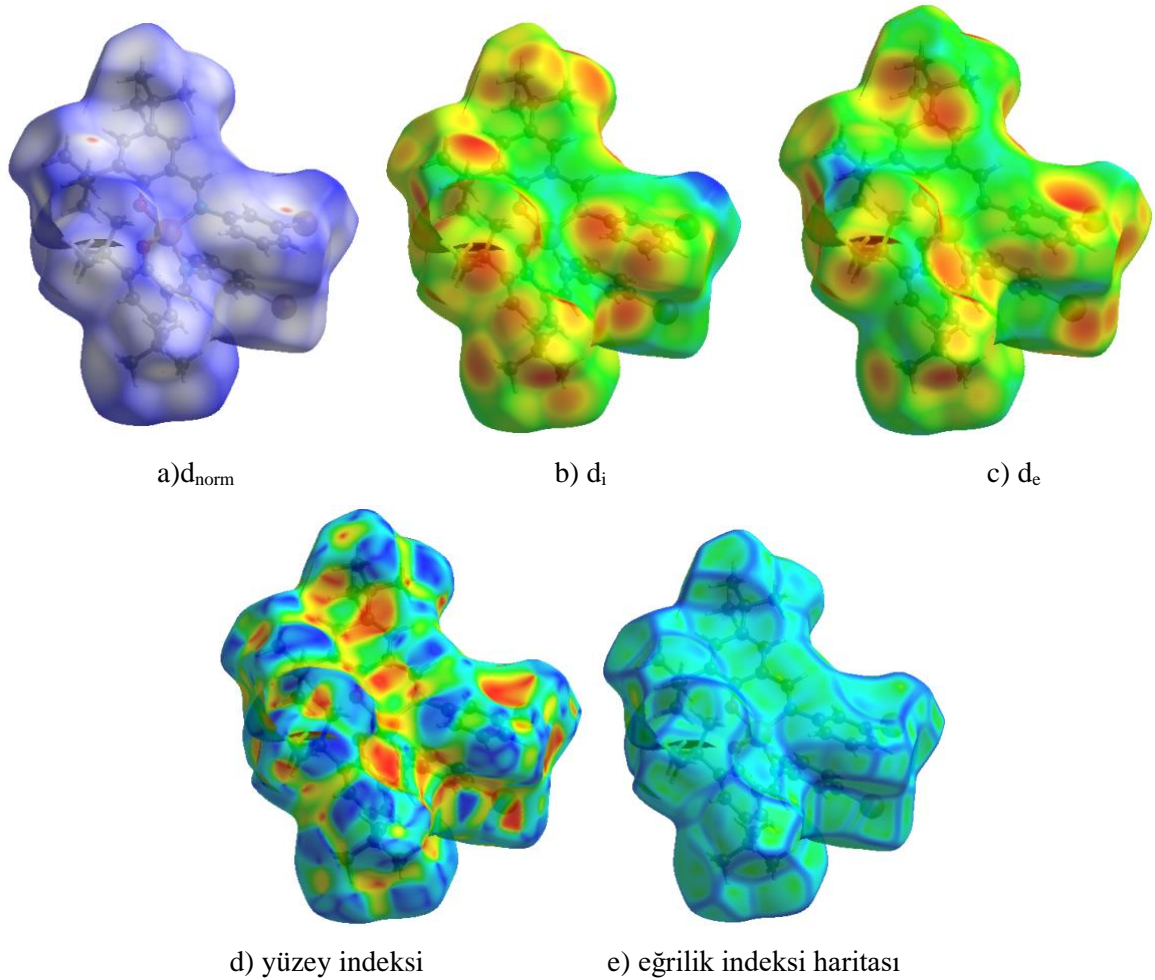
Tablo 2. (PMTB)₂Cu bileşiğine ait kristal verileri ve iyileştirme parametreleri

Kimyasal formül	C ₄₂ H ₅₀ Cu ₁ N ₂ O ₂ Br ₂
Formül ağırlığı (a.k.b.)	1676,39
Kristal sistem	Monoklinik
Uzay grubu	C2/c
a(Å), b(Å), c(Å)	28,1996 (16), 12,2371 (9), 27,2541 (15)
α , β , γ (°)	90, 119,621 (4), 90
V (Å ³)	8175,8 (9)
(Z)	4
Hesaplanmış yoğunluk(Mgm ⁻³)	1,362
F ₀₀₀	3448
Çizgisel soğurma katsayısı (mm ⁻¹)	2,52
Radyasyon Tipi	MoK α
λ (Å)	0,71073
Sıcaklık (°K)	296
R _{int}	0,136
Difraktometre	STOE IPDS 2
Kullanılan programlar	Shelxs-2015, Shelxl-2015, WinGx
h, k, l	-33→33, -14→14, -32→32
θ_{\min} , θ_{\max} aralığı (°)	1,7- 25,0
Veri toplama	Direkt yöntemler
Yapı arıtım yöntemi	Tam matris (F ²)
Parametre sayısı	454
R [F ² > 2 σ (F ²)]	0,083
wR(F ²)	0,233
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e/Å ³)	0,83 -0,94
S	0,97

3.2. Hirshfeld Yüzey Analizi (HS)

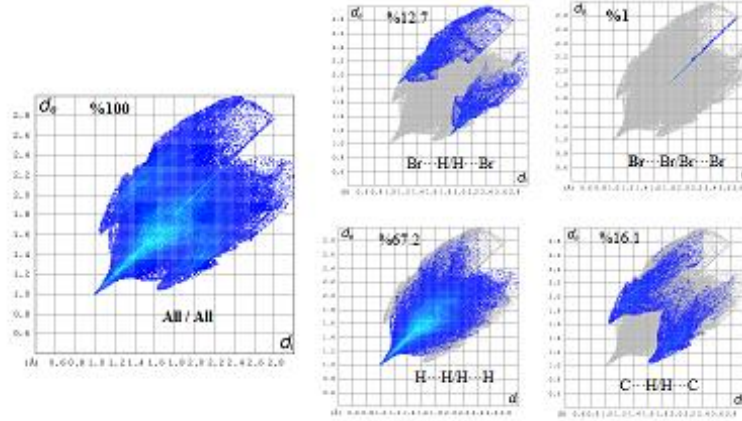
Hirshfeld yüzeyine dayalı kristal yapı analizi, son yıllarda oldukça popüler bir yöntem haline gelmiştir. Bu yöntem, bir kristal yapısını tanımlamanın yanı sıra, organik bir bileşiği bütün olarak ele alır ve yapının aramoleküler etkileşimlerine yeni bir bakış açısı sunar (Wolff, ve ark., 2012). Bu

çalışmada, (PMTB)₂Cu 'nin üstmoleküler etkileşimlerinin doğası, Crystal Explorer 3.1 programı (Wolff, ve ark., 2012) kullanılarak iki boyutlu (2D) parmak izi çizimlerini içeren Hirshfeld yüzeyleri ile incelenmiştir. (PMTB)₂Cu 'nin d_{norm} yüzeyi (ölçeklendirilmiş -0,1389 ila 1,6566), Şekil 4'te verilmiştir. Normalleştirilmiş temas mesafesi (d_{norm}) yüzeyi, çekirdeklerden yüzeye (d_i) ve yüzeyden dışarıya (d_e) uzaklıklar açısından ifade edilen ve atomların Van der Walls yarıçapını içeren bu yüzey, moleküller arası etkileşimler için önemli bölgelerin belirlenmesini sağlar. d_{norm} 'un değeri, moleküller arası etkileşimler, Van der Walls mesafelerinden daha kısa (kırmızı renk) veya daha uzun (mavi renk) olduğunda negatif veya pozitif olur (Ersanli ve ark., 2018). 2D parmak izi çizimleri, d_i ve d_e 'nin birleşiminden türetilmiş olup kristaldeki moleküller arası temasları ölçmek için kullanılmıştır (Önal ve ark., 2018). d_{norm} , d_i ve d_e yüzeylerinin sayısal değerleri sırasıyla (-0,1389)-(1,6566), (1,0120)-(3,0288) ve (1,0132)-(3,06423) olarak hesaplanmıştır. Bileşiğin eğriligi ve şekil indeksi sırasıyla -4,0 ila 4,0 ve -1,0 ila 1,0 arasında hesaplanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. Hirshfeld yüzeyine ait **a)** d_{norm} , **b)** d_i , **c)** d_e , **d)** yüzey indeksi ve **e)** eğrilik indeksi haritası

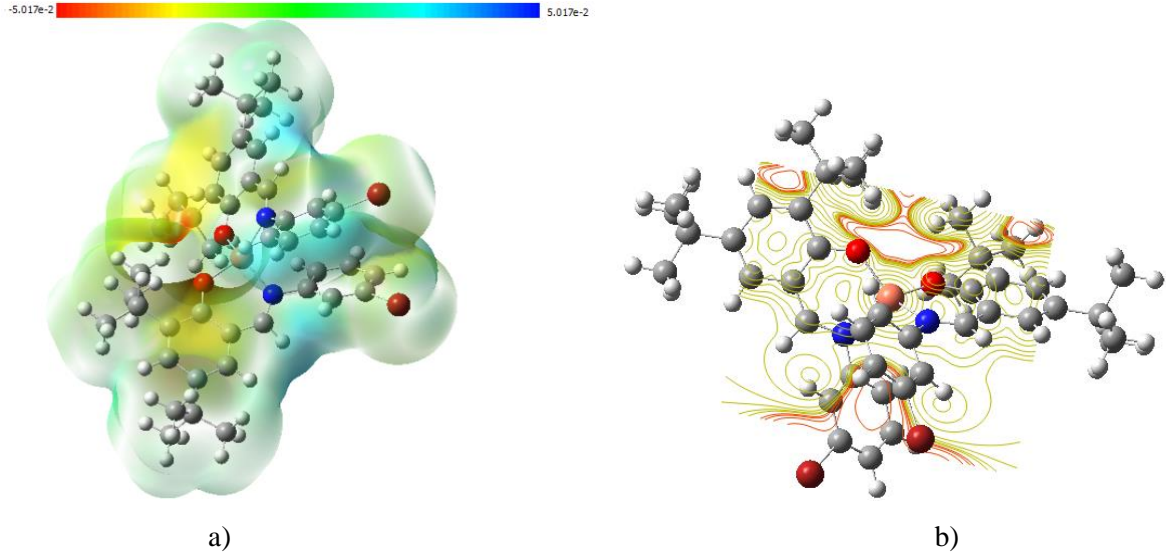
2D parmak izi çizimlerinden görülebileceği gibi, (PMTB)₂Cu 'deki en baskın etkileşimler H-H, Br-H/H-Br ve C-H/H-C etkileşimleridir ve bunlar toplam Hirshfeld yüzeyine %37,2, %12,7 ve %16,1 katkıda bulunmaktadır. Diğer etkileşimler Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. d_{norm} ile haritalandırılmış moleküler bağlanma yüzey alanı

3.3. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP)

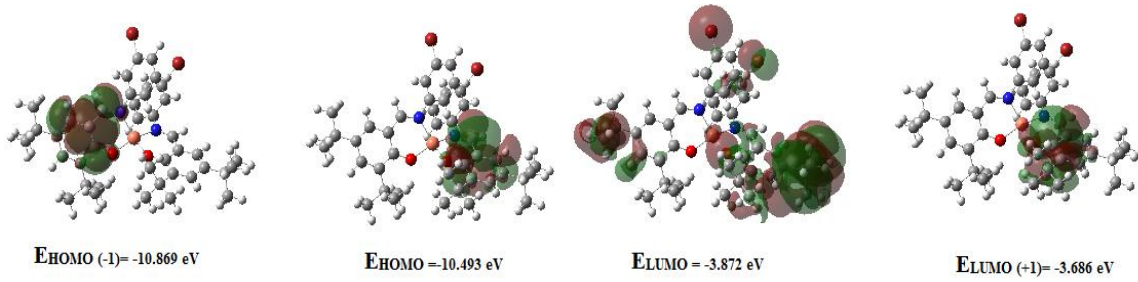
MEP (Moleküler Elektrostatik Potansiyel) haritalarındaki renk değişiklikleri, bileşiğin elektrofilik ve nükleofilik özelliklerini belirlemek ve değerlendirmek için kullanılır. Elektron sayısı az olan bölgeler mavi renkte, elektron sayısı fazla olan bölgeler ise kırmızı renkte renklendirilir (Merckx ve ark., 2022). Negatif bölgelerdeki en yüksek değerler oksijen atomlarında gözlemlenirken, pozitif bölgelerdeki en yüksek değerler hidrojen atomlarında gözlemlenmiştir. (PMTB)₂Cu bileşiği için, büyük miktarda hidrojen bulunan bölgelerde ve azot atomlarının bulunduğu bölgelerde yeşil renk gözlemlenmiştir. Oksijen ve azot atomları içeren bölgeler elektrofilik bölgelerken, pozitif atomların aşırı olduğu bölgeler nükleofilik bölgeleri oluşturur (Şekil 5a). Şekil 5b'de verilen görüntü, MEP kontur yüzeyinin elektron bolluğunun iki boyutlu yüzey eğrilerini göstermektedir. İki boyutlu yüzey eğrileri, oksijen ve azot atomlarının bulunduğu bölgelerde kırmızı eğrilerle bileşiğin diğer bölgelerinde yeşil eğrilerle gösterilmiştir.



Şekil 5. a) MEP ve b) (PMTB)₂Cu bileşiğinin MEP kontur yüzeyi.

3.4. (PMTB)₂Cu Bileşiğın Kuramsal Olarak Kimyasal Aktivite ve Frontier Orbital Çalışmaları

Frontier (sınır) orbitaller, en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbital (LUMO) ile ifade edilmektedir. Frontier orbitaller, moleküler yapıların kararlılık, kimyasal aktivasyon, kinetik atalet, ışık absorpsiyonu, optik ve elektriksel özelliklerini açıklamak için kullanılır (Güzel ve ark., 2020; Zaoui, ve ark., 2023). (PMTB)₂Cu bileşiğinin HOMO ve LUMO moleküler orbital yüzeyleri Şekil 6'da verilmiştir. Bileşiğın hesaplanmış teorik HOMO ve LUMO enerjileri sırasıyla (-10,493 eV) ve (-3,872 eV)'dir.



Şekil 6. Sınır orbitallerden elde edilen HOMO-LUMO gösterimleri

Energiler arasındaki fark, $\Delta E = 6,621 \text{ eV}$ olarak elde edilmiştir, bu da incelenen bileşiğın stabil bir yapıya sahip olduğunu gösterir. Yüksek kimyasal sertlik değerlerine sahip moleküller, daha az intramoleküler yük transferine sahip olabilir ve hatta bu transfer hiç olmayabilir (Ersanlı ve ark., 2017). Teorik hesaplamalar sonucunda (PMTB)₂Cu bileşiğinin kimyasal sertlik değeri 3,311 eV ve kimyasal yumuşaklık değeri $0,151 \text{ (eV)}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Yukarıda bahsettiğimiz verilerin yanı sıra, bileşiğın kimyasal aktivasyon verilerini de belirtmek faydalıdır. Bu verilere göre,

elektronegatiflik 7,183 eV, kimyasal potansiyel -7,183 eV, elektrofilik indeks 7,792 eV ve en yüksek yük transfer parametresi 1,085 olarak bulunmuştur. Teorik olarak elde edilen kimyasal aktivasyon parametrelerine göre, yüksek sertlik ve düşük yumuşaklık değerleri, (PMTB)₂Cu 'nin düşük kimyasal aktivasyona sahip, yüksek kinetik atılıma sahip, stabil ve sert bir bileşik olduğunu gösterebilir.

3.5. Yerel Kimyasal Aktivite Hesaplamaları: Net Yükler (MPA ve NPA)

Bu çalışmada, bileşiği daha iyi anlamak için Mulliken Popülasyon Analizi (MPA) ve Doğal Popülasyon Analizi (NPA) yapılmıştır. Bu analizler, bileşiğin elektrofilik ve nükleofilik özellikleri hakkında destekleyici bilgiler sağlar (Ouerghi, ve ark., 2019). Bu analiz sonucunda elde edilen bilgiler ışığında, bileşiğin hangi noktalarda bağ yapmaya eğilimli olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, MPA ve NPA, kimyasal reaksiyonlarda ayrılma bölgelerinin oluşumu, elektron yoğunluğu dağılım bölgeleri, moleküler elektrostatik potansiyel bölgeleri ve Hirshfeld yüzey çizgileri hakkında ön bilgi sağlar. Popülasyon analizinin temeli, deneysel olarak elde edilemeyen teorik hesaplamalar sonucunda matematiksel veriler elde etmektir. Bu teorik çalışma sonucunda, yapıların dalga fonksiyonları ve elektron yoğunlukları gibi özelliklere sahip olunabilir (Mulliken, 1955; Bahgat ve Fraihat ark., 2015). MPA bir yapıdaki elektron açısından zengin (nükleofilik) ve elektron açısından fakir (elektrofilik) bölgeleri belirlemede çok etkili bir yöntemdir (Öztürk ve ark., 1999). Bu nedenle, bu çalışma MPA'nın bu faydalı özelliğine odaklanmıştır.

Yapının en pozitif yüklerinden bazıları, Cu1, Br1, C2, Br2, C8, C37, C22 ve hidrojen atomları olarak belirlenmişken, en negatif yüklerin bazıları O1, O2, N1, N2, C10, C9, C6, C27 atomları üzerindedir (Tablo 3). Tüm atomlara dair yük özellikleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Teorik olarak elde edilen MPA ve NPA net yük değerleri

Atom	MPA	NPA	Atom	MPA	NPA
Cu1	0,518076	0,71000	C12	-0,510957	-0,33620
Br1	0,193071	0,04621	H12A	0,181595	0,11447
Br2	0,193071	0,04621	H12B	0,187184	0,11877
O1	-0,558796	-0,24848	H12C	0,179489	0,11374
O2	-0,558783	-0,24848	C14	-0,529469	-0,33249
N1	-0,709197	-0,23215	H14A	0,178660	0,11209
N2	-0,709223	-0,23216	H14B	0,178464	0,11234
C10	-0,217670	-0,09852	H14C	0,242713	0,12458
H10	0,181418	0,11660	C18	-0,340038	-0,06906
C8	0,359042	0,19654	C39	-0,180958	-0,11640
C9	-0,079565	-0,09861	H39	0,208557	0,12670
C7	0,080183	-0,02794	C41	-0,340039	-0,06906
C5	0,101278	-0,02501	C29	-0,529475	-0,33249
C15	0,180208	0,06333	H29A	0,178659	0,11209
H15	0,218539	0,11370	H29B	0,178465	0,11234
C25	0,101279	-0,02502	H29C	0,242723	0,12458
C6	-0,206075	-0,09460	C31	-0,533130	-0,33304
H6	0,194552	0,11841	H31A	0,253787	0,12713
C23	0,080184	-0,02794	H31B	0,175680	0,11159
C24	-0,206074	-0,09460	H31C	0,182241	0,11322
H24	0,194553	0,11841	C40	-0,151149	-0,11774
C37	0,270037	0,07096	H40	0,210721	0,12894
C22	0,359023	0,19654	C20	-0,180959	-0,11640
C11	-0,209142	-0,03742	H20	0,208556	0,12670
C27	-0,079565	-0,09862	C30	-0,510957	-0,33620
C26	-0,217670	-0,09851	H30A	0,181594	0,11447
H26	0,181417	0,11660	H30B	0,187185	0,11877
C36	0,180209	0,06333	H30C	0,179490	0,11374
H36	0,218539	0,11370	C19	-0,151151	-0,11774
C16	0,270024	0,07096	H19	0,210720	0,12894
C28	-0,209143	-0,03742	C33	-0,510600	-0,33638
C38	-0,223267	-0,11271	H33A	0,187304	0,11617
H38	0,231903	0,12960	H33B	0,186861	0,11826
C4	-0,239467	-0,03796	H33C	0,185496	0,11564
C32	-0,239472	-0,03796	C34	-0,495799	-0,33011
C17	-0,151942	-0,12361	H34A	0,186145	0,11469
H17	0,216517	0,13018	H34B	0,180969	0,11438
C21	0,223268	-0,11271	H34C	0,193454	0,11845
H21	0,231898	0,12960	C35	-0,496266	-0,32999
C13	-0,533133	-0,33304	H35A	0,191047	0,11769
H13A	0,253791	0,12713	H35B	0,181519	0,11456
H13B	0,175680	0,11159	H35C	0,185846	0,11449
H13C	0,182242	0,11322	C1	-0,510599	-0,33638
C42	-0,151945	-0,12362	H1A	0,187305	0,11618
H42	0,216514	0,13018	H1B	0,186860	0,11826
H2C	0,185495	0,11564	H1C	-0,496267	-0,32999
C3	-0,495804	-0,33011	C2	0,191045	0,11769
H3A	0,186145	0,11469	H2A	0,181519	0,11456
H3B	0,180968	0,11438	H2B	0,185847	0,11449
H3C	0,193455	0,11845			

3.6. Doğal Bağ Orbital Analizi

Doğal Bağ Orbital (NBO) analizi, bir dizi lokalize bağlar, antikorlar ve Rydberg değerlik orbitalleri, atomlar arasındaki etkileşim yüzdesini anlamamıza olanak tanır. Bu analizde dolu ve boş orbital arasındaki dengeleyici etkileşimlerin yanı sıra dolu orbitaller arasındaki stabil olmayan etkileşimler de analiz edilebilir (Uzun ve ark., 2020; Adant ve ark., 1995). Bu analizde elde edilen $E^{(2)}$ değeri, hiperkonjüгатif etkileşim enerjisini temsil eder. Bu değer, elektron donörleri ile akseptörleri arasındaki etkileşimlerin ölçüsüdür ve yüksek bir $E^{(2)}$ değeri, bu etkileşimlerin yapıda yoğun olduğu anlamına gelir (Ouerghi ve ark., 2021). Bu, elektron donörlerinin akseptörlere daha fazla elektron verme eğiliminde olduğu ve tüm sistemin konjugasyon derecesinin yüksek olduğu anlamına gelir.

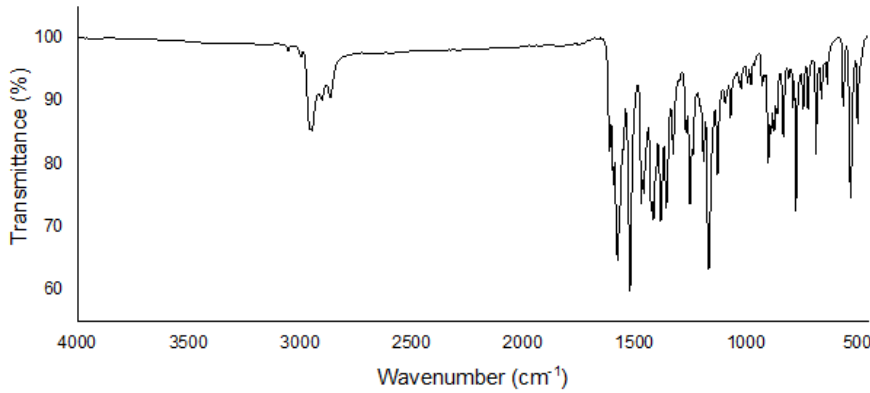
(PMTB)₂Cu için donörler ve akseptörler arasındaki en önemli etkileşimler Tablo 4'de verilmiştir. NBO'nun bir sonucu olarak, yapı toplamda %98,010 ile Lewis yapısı (çekirdek %99,954, değerli Lewis %96,997) ve toplamda %1,990 ile non-Lewis yapısı (Rydberg non-Lewis %0,112, değer dışı Lewis %1,878) olarak belirlenmiştir. Elektron delokalizasyonu, bağ etkileşimi yüzdeleri ve donör-akseptör stabilizasyon enerjileri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. NBO analiz değerleri

Donör(i)	Tip	ED _A ,% ED _B ,%	Akseptör(j)	Tip	ED _A ,% ED _B ,%	E ^{(2)a} (kcal/mol)	E _j -E _i ^b (a.u.)	F(ij) ^c (a.u.)
BD C7-C6 (0,86703)	π	51,24 48,76	BD*C10-C5 (0,13737)	π^*	50,55 49,45	8,14	0,29	0,061
BD C16-C17 (0,82628)	π	50,32 49,68	BD*C18-C19 (0,19133)	π^*	47,50 52,50	10,12	0,27	0,067
BD O2-N2 (0,80064)	σ	84,79 15,21	BD*C23-C22 (0,01944)	σ^*	49,58 50,42	0,73	0,76	0,033
BD O2-N2 (0,64417)	σ^*	15,21 84,79	BD*C37-C38 (0,19135)	π^*	48,97 51,03	8,83	0,23	0,062
BDC25-C26 (0,87376)	π	50,55 49,45	BD*C23-C24 (0,12620)	π^*	48,76 51,24	9,14	0,29	0,065
BD C37-C38 (0,98707)	σ	51,02 18,98	BD*C37-C42 (0,01431)	σ^*	49,43 50,57	2,10	1,27	0,065
BD C37-C38 (0,81672)	π	51,03 48,97	BD O2-N2 (0,64417)	σ^*	52,46 47,54	24,00	0,04	0,055
BD* C42-C41 (0,19213)	π^*	51,84 48,16	BD*C39-C40 (0,16816)	π^*	50,05 49,95	113,22	0,01	0,079
BD* Br1-C18 (0,99352)	σ	49,28 50,72	BD*C16-C17 (0,01434)	σ^*	49,44 50,56	1,42	1,17	0,052
LP Br1 (0,99819)	n	-	BD*C2-H2C (0,00304)	σ^*	38,49 61,51	5,66	0,38	0,059
LP C27 (0,55489)	n	-	LP*C25-C26 (0,13738)	π^*	49,45 50,55	26,72	0,16	0,099
BD C7-C6 (0,86703)	π	51,24 48,76	LP* C8 (0,46000)	n^*	-	24,37	0,13	0,086
BD Cu1-O1 (0,88202)	σ	17,29 82,71	LP* C8 (0,46000)	n^*	-	29,81	0,17	0,112

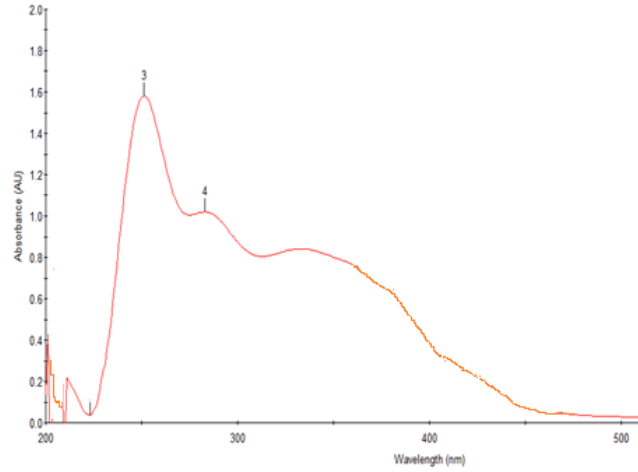
3.7. (PMTB)₂Cu'nun IR Spektrum Analizi ve Elektronik Spektrumu

Teorik çalışmalar için 3-21G baz setine uygun literatür skala faktörü 0.965'tir. Dolayısıyla teorik çalışmalar için mevcut literatür verisi kullanılmıştır. Bileşiğin 400-4000 cm^{-1} arasındaki IR spektrumu Şekil 7'de verilmiştir. N-H gerilme titreşimleri, spektrumda yaklaşık 3150 cm^{-1} civarında gözlemlenmiştir. Aromatik halkaya ait olan pikler literatürde genellikle 2900 cm^{-1} civarında gözlemlenir. Bu pikler, 2947 cm^{-1} 'de gözlemlenen aromatik halka gerilme titreşimlerine atfedilebilir. Schiff bazlarının karakteristik imin gruplarına ait pikler genellikle 1600-1700 cm^{-1} civarında sinyaller verir. Bu nedenle, 1613 cm^{-1} 'de gözlemlenen pik teorik olarak da 1625 cm^{-1} 'de gözlenmiştir ve karakteristik imin grubuna ait C=N gerilme pikini göstermektedir. 1252 cm^{-1} 'deki pik teorik olarak 1250 cm^{-1} belirlenmiş ve C-N pikine aittir (Olalekan ve ark., 2016). 1383 cm^{-1} 'deki bantlar yapıdaki fenolik C-O bağlarının varlığını gösterir. Teorik olarak yapılan çalışmalar 1398 cm^{-1} fenolik C-O titreşimleri olduğu belirlenmiştir (Ohno ve ark., 1992). Literatüre göre, Cu-O bağları genellikle 550-600 cm^{-1} civarında iken, Cu-N bağları genellikle 446-500 cm^{-1} civarındadır. Teorik olarak yapılan çalışmalarda da 471-493 cm^{-1} aralığında belirtilen titreşimler gözlemlenmiştir (Ersanli, ve ark., 2017). Bu nedenle, 450-650 cm^{-1} aralığındaki gözlemlenen pikler, yapıdaki Cu-O ve Cu-N pikleri olarak alınabilir.



Şekil 7. (PMTB)₂Cu bileşiğinin deneysel IR Spektrumu

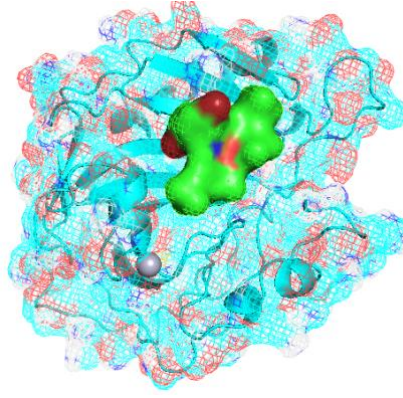
Genellikle UV-Vis spektrumunda C=N grubunun $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri 300-350 nm aralığında gözlemlenir, aromatik halkanın $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri ise literatürde 210-400 nm arasında gözlemlenir (Đorović ve ark., 2017). Bu nedenle, UV-Vis spektrumunda 208, 251 ve 283 nm civarında gözlemlenen bantlar, sırasıyla aromatik halkanın $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine aittir, (PMTB)₂Cu UV-Vis spektrumu Şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 8. (PMTB)2Cu bileşiğinin deneysel Uv-Vis spektrumu

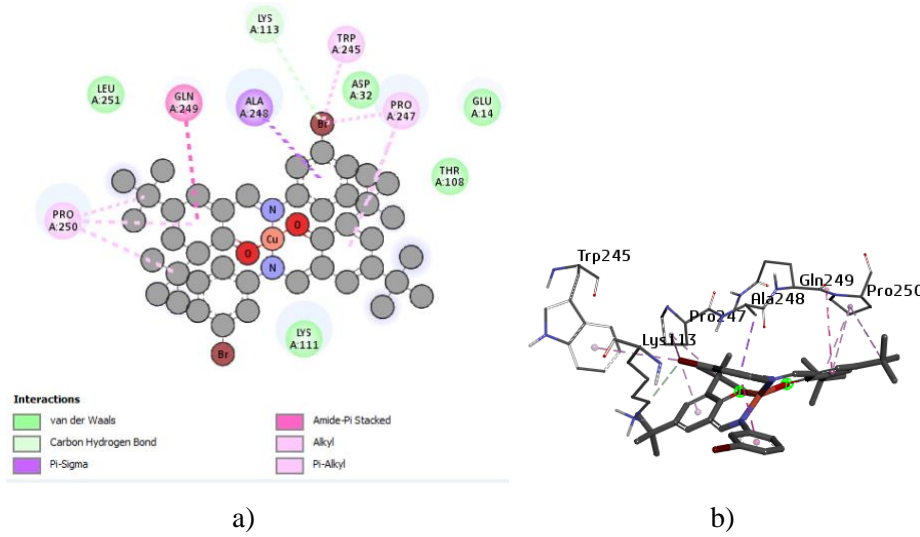
3.8. Moleküler Kenetleme ve ADME Çalışmaları

Moleküler kenetleme çalışması, çevrimiçi protein hedef belirleme (Daina ve ark., 2019) uygulamasından alınan veriler sonucunda, karbonik anhidraz II (CA2) (Nair ve ark,1991) ile organometalik (PMTB)2Cu bileşik yapısının etkileşimi araştırıldı. CA2 enzimi, insanda karbonik anhidrazların on altı formundan bir tanesi olarak yer almaktadır. CA2 enzimi, çinko (Zn^{2+}) iyonu içeren bir metaloenzimdir (Frost ve McKenna, 2013). Bu enzimler karbondioksitin, bikarbonat ve protona dönüşümünü kataliz etmek için görev alırlar. Bitkilerde ve hayvanlarda bulunurlar. Kan hücrelerinde bulunan CA2, karbondioksiti karbonik asite dönüştürür ve karbonik asitte iyonlarına (H^+,HCO_3^-) ayrılarak tekrar kana karıştır. Böylece, CA2 enzimi kanın pH dengesini sağlar. CA2 göz tansiyonu hastalığı için hedef bir yapıdır (Lindskog, 1997). CA2 enzimi fizyolojik olaylarda da görev almaktadır; pH dengesi, kardiyovasküler dolaşım uyumunun düzenlenmesi, sindirim, hücrelerdeki iyon değişimi, enzimatik reaksiyonlara bikarbonat sağlanması bunlardan bazılarıdır. CA2 enzimi için yapılan yapı belirlenmesine dair deneysel çalışmalar, Protein Data Bank Veritabanında 12CA kodu ile UniProt P00918 kimliği ile verilmektedir (Nair ve ark, 1991). (PMTB)2Cu bileşik yapısı, X-ışını difraktometresinde incelenmiştir. (PMTB)2Cu bileşiği enol-imin formunda olduğu belirlenmiştir. (PMTB)2Cu bileşiğinin CA2 enzimi ile etkileşimi Şekil 9'da verilmiştir.



Şekil 9. (PMTB)₂Cu bileşiğinin ve CA2 enzim etkileşim görüntüsü.

Teorik hesaplamalar sonucunda, (PMTB)₂Cu bileşiğinin ve CA2 enzim arasındaki bağlanma enerjisi -6,9 kcal/mol, alt bağ rmsd 0,706 ve üst bağ rmsd 8,192 olarak hesaplanmıştır. Şekil 10, 2-boyutlu olarak gösterilen (PMTB)₂Cu bileşiğinin hedef enzim yapısında bulunan aminoasitler ile yaptığı bağ etkileşimlerini temsil etmektedir.



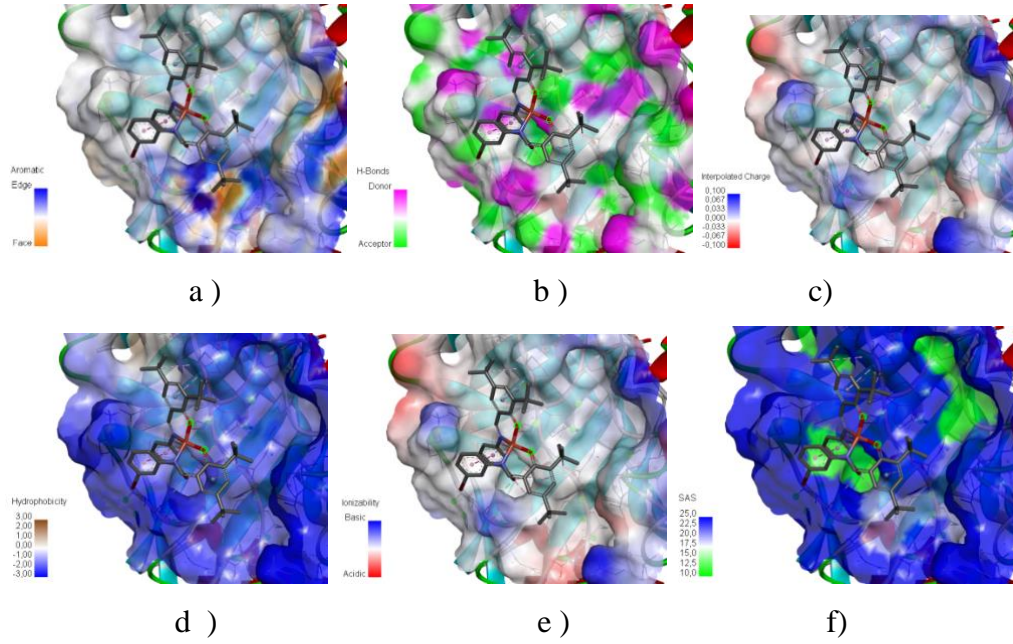
Şekil 10. CA2 enzim yapısının a) (PMTB)₂Cu bileşiği ile 2 boyutlu (2B), b) (PMTB)₂Cu bileşiği ile 3-boyutlu (3B), bağ etkileşim görüntüsü

Moleküler yerleştirme çalışması sonrasında CA2 enzimi ile (PMTB)₂Cu bileşiğinin etkileşmesi sonucunda oluşan Van der Waals bağları, karbon hidrojen bağları, Pi sigma, Amide-Pi İstiflenmiş bağlar, Alkil ve Pi-Alkil bağları açığa çıkmıştır. Tablo 5'de bileşikte yer alan atomların amino asitlerle bağlanma noktaları ve bağ uzunlukları belirtilmiştir.

Tablo 5. (PMTB)₂Cu bileşiğinin CA2 enzim yapısı ile yapmış olduğu bağ türleri ve uzunlukları

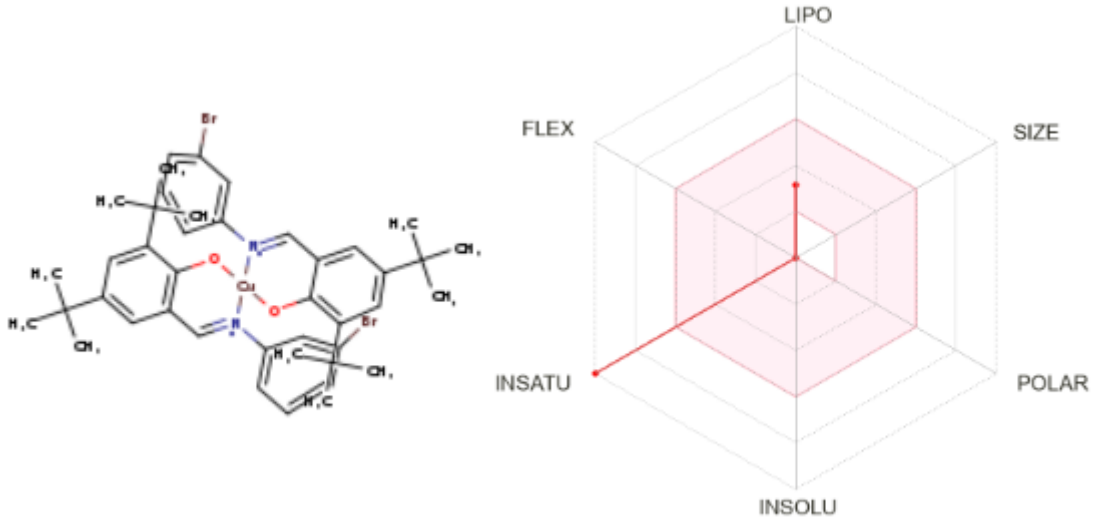
Etkileşimler			
Aminoasit	Atom	Bağ Uzunluğu (Å)	Bağ Türü
LYS A:113	Br	3,70	Karbon-Hidrojen
TRP A:245	Br	4,82	Alkil
PRO A:247	Br	5,20	Alkil
PRO A:247	Benzen merkezi	4,64	Pi-Alkil
PRO A:247	C	4,25	Alkil
ALA A 248	Benzen merkezi	3,45	Pi-Sigma
GLN A:249	Benzen merkezi	4,58	Amide Pi-Stacket
PRO A:250	Benzen merkezi	4,74	Pi-Alkil
PRO A:250	C	4,44	Alkil
PRO A:250	C	5,03	Alkil
LEU A:251	-	-	Van der Walls
ASP A:32	-	-	Van der Walls
GLU A:14	-	-	Van der Walls
THR A:108	-	-	Van der Walls
LYS A:111	-	-	Van der Walls

İncelenen bileşik yapısının CA2 enzim yapısı ile yapmış olduğu alkil bağları (PMTB)₂Cu bileşiği için TRP A:245, PRO A:247, PRO A:247, PRO A:250 ve PRO A:250 amino asitleri arasında gerçekleşmiştir. Yapılan bağlara ait hidrojen bağ uzunlukları Tablo 5’de verilmiştir. (PMTB)₂Cu bileşiği için PRO A:247 ve PRO A:250 amino asidi üzerinde Pi-Alkil bağı tespit edilmiştir. Pi-sigma bağı ALA A:248 amino asidi üzerinde tespit edilmiştir. LYS A:113 amino asidi üzerinde C-H bağı tespit edilmiştir. Ek olarak, GLN A:249 amino asidi için Amide-Pi Stacket bağı belirlenmiştir. Van der Walls bağları ise LEU A:251, ASP A:32, GLU A:14, THR A:108 ve LYS A:111 aminoasitleri üzerinde belirlenmiştir.



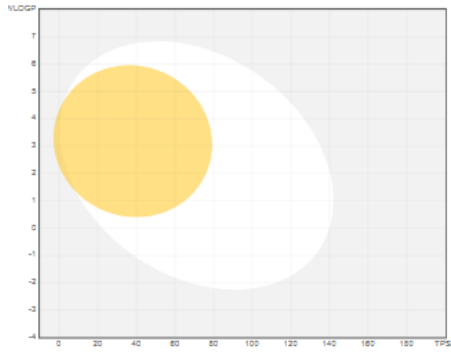
Şekil 11. (PMTB)₂Cu bileşiği için a) Aromatik, b) Hidrojen, c) Moleküler arası kutuplu yük, d) Hidrofobik, e) Asidik- Bazik etki ve f) Bileşik ve protein etkileşiminden kaynaklanan çözücü erişilebilir yüzey gösterimi (sas).

CA2 enzim yapısının ile (PMTB)₂Cu bileşiği arasındaki aromatikliğe bağlı etkileşim yüzeyi üzerinde oluşan mavi renkli bölgeler bileşik ile enzim arasındaki kenar bölgeleri kahverengiye yakın bölgeler yüzey bölgelerini temsil etmektedir. Hidrojen temsiline ise pembe bölgeler elektron alan, yeşil bölgeler elektron veren, beyaz bölgeler ise kararlı atomları temsil etmektedir. (PMTB)₂Cu bileşiğinin etkileşim durumları Şekil 11’de verilmiştir. Kutuplu yük gösteriminde, mavi renkteki bölgeler pozitif yüklü, kırmızı renkteki bölgeler ise negatif yüklü bölgeyi temsil etmektedir. CA2 enzim yapısı ile (PMTB)₂Cu bileşiği arasında moleküler arası kutuplu yük gösterimleri incelendiğinde bileşiğin etkileşim bölgesinde kutuplu yük bulunmamaktadır. Hidrofobik etkiye bakıldığında, hidrofobinin yüksek olduğu yerler kahverengi ile temsil edilirken hidrofobinin düşük olduğu yerler mavi bölgeler ile temsil edilmektedir. Bunun bir sonucu olarak incelenen bileşik ile enzim arasında hidrofobik etkinin düşük olduğu görülmektedir. Asit-baz etkide yer alan, kırmızı renkteki bölgeler asit değerinin yüksek, mavi renkteki bölgeler baz değerinin yüksek, beyaz renkteki bölgeler ise nötr bölgeleri temsil etmektedir. Çözücü erişilebilir yüzey gösteriminde yer alan mavi alanlar yüksek etkileşimi, yeşil alanlar ise düşük etkileşimi ifade etmektedir.



Şekil 12. Oral biyoyararlanım için (PMTB)₂Cu bileşik yapısının fizikokimyasal alan gösterimi

Oral biyoyararlanım için uygun aralık Lipinski'nin (Lipinski ve ark., 2001) yapmış olduğu çalışmasında yer alan beş kurala göre belirlenmektedir. Bu beş kurala uyan bileşikler kuramsal olarak ilaç adayı olarak görülmektedir. Lipinski'ye göre moleküler ağırlığın 500 g/mol'e eşit veya küçük, lipofilisite katsayısı ile hidrojen bağ vericisinin 5'e eşit veya küçük, hidrojen bağ alıcısının 10'a eşit veya küçük ve molar kırılma değerinin 4 ile 130 arasında olması gerekir (Lipinski ve ark., 2001). Ancak, incelenen bileşik bu aralıkta olmadığı için etkileşim göstermemiştir. Şekil 12' de biyoyararlanım gösterilmektedir.



Şekil 13. (PMTB)₂Cu bileşiği için haşlanmış yumurta gösterimi

(PMTB)₂Cu bileşiği için elde edilen haşlanmış yumurta gösterimi etkileşim olmadığı için elde edilememiştir. Haşlanmış yumurta gösterimi Şekil 13'de gösterilmiştir.

4. Sonuçlar ve Öneriler

(PMTB)₂Cu bileşiği başarılı bir şekilde iki aşamalı kondensasyon reaksiyonu ile sentezlendi. Bakır kompleksi, bidentat ligant olarak davranan Schiff bazıyla sentezlendi. Yapı monoklinik sistemde kristalleşti. X-ışını kristal verilerinden elde edilen sonuçlardan yararlanılarak yapılan yapı arıtımı ve karakterizasyonu sonucunda hidrojen bağ geometrisi oluşmadığı için üretilmemiştir. (R1)-(R2) ve (R3)-(R4) halkaları arasındaki dihedral açıları sırasıyla 30,35° ve 9,85° olarak hesaplanmıştır. Bu durum molekül yapısının düzlemsel olmadığını göstermektedir. Bileşiğin hesaplanan teorik HOMO ve LUMO enerjileri sırasıyla (-10,493 eV) ve (-3,872 eV) idi. HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki fark $\Delta E = 6,621$ eV olarak elde edildi, bu da (PMTB)₂Cu 'nin stabil bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, (PMTB)₂Cu bileşiğinin kimyasal sertlik değeri 3,311 eV ve kimyasal yumuşaklık değeri 0,151 (eV)⁻¹ olarak hesaplandı. Elektronegatiflik 7,183 eV, kimyasal potansiyel (-7,183 eV), elektrofilik indeks 7,792 eV ve en yüksek yük transfer parametresi 1,085 olarak hesaplandı. Teorik olarak elde edilen kimyasal aktivasyon parametrelerine göre, yüksek sertlik ve düşük yumuşaklık değerleri, (PMTB)₂Cu 'nin düşük kimyasal aktivasyon ve yüksek kinetik durgunluğa sahip stabil ve sert bir bileşik olduğunun söylenmesine olanak sağlamaktadır. MPA'ya göre, Cu1, Br1, C2, Br2, C8, C37, C22 ve hidrojen atomları en pozitif yüklerle elektrofilik davranmaktadır. En negatif yüklerin bazıları O1, O2, N1, N2, C10, C9, C6, C27 atomları üzerinde belirlendi ve bu atomlar nükleofilik özellik gösterdi. NBO sonuçlarına göre, yapı toplam Lewis yapısı %98,010 (çekirdek %99,954, değerli Lewis %96,997) ve toplam non-Lewis yapısı %1,990 (Rydberg non-Lewis %0,112, değer dışı Lewis %1,878) olarak hesaplandı. Deneysel ve teorik FT-IR spektrumlarının çok uyumlu sonuçlar vermesine rağmen, elde edilen pikler arasındaki küçük farklar teorik çalışmanın gaz fazında gerçekleştirilmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Karakteristik imin pikinin deneysel olarak 1613 cm⁻¹'de teorik olarak 1625 cm⁻¹ de gözlenmiştir. Deneysel olarak 1383 cm⁻¹'de ve teorik olarak 1398 cm⁻¹'de yer alan özdeş pik değeri, yapıdaki fenolik C-O bağlarının varlığını göstermektedir. Elektronik spektrum, bileşiğin FT-IR spektrumu ile iyi bir uyum içerisindedir. Aromatik halkanın $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri gözlemlendi. UV-Vis spektrumunda 208, 251 ve 283 nm civarında gözlemlenen bantlar, sırasıyla aromatik halkanın $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine aittir. Moleküler kenetleme çalışması için yapılan Swiss Target Prediction araştırmasında (PMTB)₂Cu bileşiğinin karbonik anhidraz II (CA2) enzimi ile yüksek etkileşim verdiği belirlendi. Organometalik (PMTB)₂Cu bileşik yapısı ile karbonik anhidraz II (CA2) etkileşimi araştırıldı. CA2 enzimi, insanda karbonik anhidrazların on altı formundan bir tanesi olarak yer almaktadır. CA2 enzimi, çinko (Zn²⁺) iyonu içeren bir metaloenzimdir. Yavaş bir reaksiyon olan karbondioksitin bikarbonat ve protona dönüşümünü hızlandırmak için görev alan enzimidir. Teorik hesaplamalar sonucunda (PMTB)₂Cu bileşiğinin ve CA2 enzim arasındaki bağlanma enerjisi -6,9 kcal/mol, alt bağ

rmsd 0,706 ve üst bağ rmsd 8,192 olarak hesaplanmıştır. (PMTB)₂Cu bileşiği için TRP A:245, PRO A:247, PRO A:247, PRO A:250 ve PRO A:250 amino asitleri arasında gerçekleşmiştir. (PMTB)₂Cu bileşiği için PRO A:247 ve PRO A:250 amino asidi üzerinde Pi-Alkil bağı tespit edilmiştir. Van der Walls bağları ise LEU A:251, ASP A:32, GLU A:14, THR A:108 ve LYS A:111 aminoasitleri üzerinde belirlenmiştir. (PMTB)₂Cu bileşiğinin enzim ile etkileşimdeki hidrofobinin düşük olduğu belirlenmiştir. İncelen bileşik ADME çalışmaları için sınırlanan aralıkta olmadığı için fiziko kimyasal özellikleri, farmokinetik çalışmaları, lipofililik, sıvı çözünürlük, tıbbi kimya, ilaç benzerliği ve haşlanmış yumurta çalışmaları yapılamamıştır.

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

- Abdalahadi, S.M., Al-Baitai, A.Y., and Al-Zubaidi, H.A. (2021). Synthesis and Characterization of 2,3-Diaminomaleonitrile Derivatives by One-Pot Schiff Base Reaction and Their Application in Dye Synthesized Solar Cells. *Indonesian Journal of Chemistry*, 21(2): p. 443-451.
- Abdellah, I.M., Yildirim, E., and El-Shafei, A. (2021). Low-cost novel X-shaped hole transport materials for efficient perovskite solar cells: Molecular modelling of the core and schiff base effects on photovoltaic and photophysical properties. *Materials Chemistry and Physics*, 296.
- Adant, C., Dupuis, M., and Bredas, J. (1995). Ab initio study of the nonlinear optical properties of urea: electron correlation and dispersion effects. *International Journal of Quantum Chemistry*, 56(S29): p. 497-507.
- Akagi, F., Ishida, Y., Matsuo, T., and Kawaguchi, H. (2011). Synthesis and reactivity of niobium complexes having a tripodal triaryloxy ligand in bidentate, tridentate, and tetradentate coordination modes. *Dalton Transactions*, 40(10), 2375-2382.
- Akbari, Z., Montazerzohori, M., Bruno, G., Moulaei, K., and Neri, G. (2022). Development of a novel electrochemical nitrite sensor based on Zn-Schiff base complexes. *Applied Organometallic Chemistry*, 36(4), e6610.
- Amirthaganesan, K., Vadivel, T., Dhamodaran, M., and Chandraboss, V. L. (2022). In vitro antifungal studies of ruthenium (III) complex derived from chitosan Schiff bases. *Materials Today: Proceedings*, 60, 1716-1720.

- Bei, Y., Ma, Y., Song, F., Kou, Z., Hu, L., Bo, C., ... and Zhou, Y. (2022). Recent progress of biomass based self-healing polymers. *Journal of Applied Polymer Science*, 139(16), 51977.
- Daina, A., Michielin, O., and Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.
- Daina, A., Michielin, O., and Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic acids research*, 47(W1), W357-W364.
- DeLano, W. L. (2002). Pymol: An open-source molecular graphics tool. CCP4 Newsl. *Protein Crystallogr*, 40(1), 82-92.
- Dorović, J., Marković, Z., Petrović, Z. D., Simijonović, D., and Petrović, V. P. (2017). Theoretical analysis of the experimental UV-Vis absorption spectra of some phenolic Schiff bases. *Molecular Physics*, 115(19), 2460-2468.
- Ersanli, C. C., Kantar, G. K., and Şaşmaz, S. (2017). Crystallographic, spectroscopic (FTIR and NMR) and quantum computational calculation studies on bis (2-methoxy-4-((E)-prop-1-enyl) phenyl) oxalate. *Journal of Molecular Structure*, 1143, 318-327.
- Ersanli, C. C., Kaya Kantar, G., Demircioğlu, Z., and Şaşmaz, S. (2018). 4-(2-Methoxy-4-(prop-1-enyl) phenoxy) phthalonitrile; synthesis, characterization, Hirshfeld surface analysis and chemical activity studies. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 667(1), 88-111.
- Frisch, A. (2009). *Gaussian 09, Revision d. 01, Gaussian, Inc*, Wallingford, USA, 25p, 470.
- Frost, S. C., and McKenna, R. (Eds.). (2013). Carbonic anhydrase: mechanism, regulation, links to disease, and industrial applications (Vol. 75). *Springer Science and Business Media*.
- Garrod, P., and Grady D. (1972). *Antibiotic and Chemotherapy*. (3rd Edition). Edinburgh, Churchill Livingstone.
- Gümüşgöz, G., ve Serin, S. (2018). 2, 5-Diaminobenzensülfonik Asitin Schiff Bazı ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. *Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 35-9.
- Güzel, E., Demircioğlu, Z., Çicek, C., and Açar, E. (2020). Experimental and Theoretical Approach: Local and Global Chemical Activity, Charge Transfer Method with DNA Bases, Spectroscopic, Structural and Electronic Properties of (E)-2-(((4-fluorophenyl)imino)methyl)-4-methoxyphenol. *Journal of Molecular Structure*, 1204.
- Güzel, E., Demircioğlu, Z., Çicek, C., Açar, E., and Yavuz, M. (2021). Experimental (XRD, FTIR, UV-Vis, NMR) and theoretical investigations (chemical activity descriptors, NBO, DNA/ECT) of (E)-2-((2-hydroxy-5-methoxybenzylidene) amino)-4-nitrophenol. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 724(1), 58-76.
- Ibrahim, S. M., Saeed, A. M., Abd Elmoneam, W. R., and Mostafa, M. A. (2023). Synthesis and characterization of new Schiff base bearing bis (pyrano [3, 2-c] quinolinone): Efficient cationic dye adsorption from aqueous solution. *Journal of Molecular Structure*, 1284, 135364.
- Jain, S., Rana, M., Sultana, R., Mehandi, R., and Rahisuddin. (2023). Schiff base metal complexes as antimicrobial and anticancer agents. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 43(7), 6351-6406.
- Joseyphus, R. S., Reshma, R., Arish, D., and Elumalai, V. (2022). Antimicrobial, photocatalytic action and molecular docking studies of imidazole-based Schiff base complexes. *Results in Chemistry*, 4, 100583.
- Kalecik, S., Güzel, E., Doğan, O. E., Açar, E., ve Yavuz, M. (2022). (E)-4-bromo-5-floro-2-(((4-fenilamino) fenil) imino) metil) fenol Bileşiğinin Kimyasal Aktivite ve Spektroskopik Çalışmaları. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*, 12(2), 821-840.
- Kaya, S., Erkan, S., and Karakaş, D. (2021). Computational investigation of molecular structures, spectroscopic properties and antitumor-antibacterial activities of some Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 244, 118829.
- Lindskog, S. (1997). Structure and mechanism of carbonic anhydrase. *Pharmacology and therapeutics*, 74(1), 1-20.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., and Feeney, P. J. (2001). Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1; 46 (1-3): 3-26.
- Maia, D. O., Santos, V. F., Barbosa, C. R., Fróes, Y. N., Muniz, D. F., Santos, A. L., ... and Teixeira, C. S. (2022). Nickel (II) chloride Schiff base complex: Synthesis, characterization, toxicity, antibacterial and leishmanicidal activity. *Chemico-Biological Interactions*, 351, 109714.
- Merckx, C., Zschüntzsch, J., Meyer, S., Raedt, R., Verschuere, H., Schmidt, J., ... and De Bleecker, J. L. (2022). Exploring the therapeutic potential of ectoine in Duchenne muscular dystrophy: Comparison with taurine, a supplement with known beneficial effects in the mdx mouse. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 9567.

- Miehlich, B., Savin, A., Stoll, H., and Preuss, H. (1989). Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. *Chemical Physics Letters*, 157(3), 200-206.
- Mulliken, R. S. (1955). Electronic population analysis on LCAO–MO molecular wave functions. I. *The Journal of chemical physics*, 23(10), 1833-1840.
- Nair, S. K., Calderone, T. L., Christianson, D. W., and Fierke, C. A. (1991). Altering the mouth of a hydrophobic pocket. Structure and kinetics of human carbonic anhydrase II mutants at residue Val-121. *Journal of biological chemistry*, 266(26), 17320-17325.
- Ohno, K., Mandai, Y., and Matsuura, H. (1992). Vibrational spectra and molecular conformation of taurine and its related compounds. *Journal of molecular structure*, 268(1-3), 41-50.
- Olalekan, T. E., Ogunlaja, A. S., VanBrecht, B., and Watkins, G. M. (2016). Spectroscopic, structural and theoretical studies of copper (II) complexes of tridentate NOS Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 1122, 72-79.
- Ouerghi, Z., Gornitzka, H., Temel, E., Dridi, I., and Kefi, R. (2019). A new non-centrosymmetric Chlorobismuthate (III) hybrid material: Crystal structure, optical properties and antibacterial study. *Journal of Molecular Structure*, 1181, 338-347.
- Ouerghi, Z., Guionneau, P., Brandan, S. A., Temel, E., and Kefi, R. (2021). Crystal structure, computational study, optical and vibrational properties of a new luminescent material based on bismuth (III):(C10H28N4)[Bi2Cl10]. *Journal of Solid State Chemistry*, 303, 122485.
- Önal, E., Okyay, T. M., Ekineker, G., İsci, Ü., Ahsen, V., Berber, S., ... and Dumoulin, F. (2018). Sulfanyl vs sulfonyl, 4, 5-vs 3, 6-position. How structural variations in phthalonitrile substitution affect their infrared, crystallographic and Hirshfeld surface analyses. *Journal of Molecular Structure*, 1155, 310-319.
- Öztürk, S., Işık, Ş., Fun, H. K., Kendi, E., Agar, E., Şaşmaz, S., and İbrahim, A. R. (1999). 4-(Phenothiazin-10-yl) benzene-1, 2-dicarbonitrile. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 55(3), 395-397.
- Parrey, I. R., and Hashmi, A. A. (2015). Synthesis of Schiff base complexes of Mn (II) and Co (II) and their catalytic oxidation towards olefins and alcohols. *Can. Chem. Trans*, 3(1), 65-71.
- Sheldrick, G. M. (2015). Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 71(1), 3-8.
- Sheldrick, G. M. (2015). SHELXT–Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*, 71(1), 3-8.
- Suresh, M. S., and Prakash, V. (2010). Preparation and characterization of Cr (III), Mn (II), Co (III), Ni (II), Cu (II), Zn (II) and Cd (II) chelates of Schiff's base derived from vanillin and 4-aminoantipyrine. *Int. Phys. Sci*, 5(14), 2203-2211.
- Süleymanoğlu, N., Ustabaş, R., Direkel, Ş., Alpaslan, Y. B., and Ünver, Y. (2017). 1, 2, 4-triazole derivative with Schiff base; thiol-thione tautomerism, DFT study and antileishmanial activity. *Journal of Molecular Structure*, 1150, 82-87.
- Şahin, Z. S., Şenöz, H., Tezcan, H., and Büyükgüngör, O. (2015). Synthesis, spectral analysis, structural elucidation and quantum chemical studies of (E)-methyl-4-[(2-phenylhydrazono) methyl] benzoate. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 143, 91-100.
- Temel, H., İlhan, S., and Şekerci, M. (2002). Synthesis and characterization of a new bidentate Schiff base and its transition metal complexes. *Synthesis and reactivity in inorganic and metal-organic chemistry*, 32(9), 1625-1634.
- Ustabaş, R., Çoruh, U., Menzek, A., Altundaş, A., Yavuz, M., and Hökelek, T. (2005). (1SR, 2SR, 3SR, 10SR, 12RS, 13RS, 14RS, 17SR)-13-Hydroxy-11-oxapentacyclo [8.7. 0.02, 14.04, 9.012, 17] heptadeca-4, 6, 8-trien-3-yl 4-chlorobenzoate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 61(11), o3859-o3861.
- Ustabaş, R., Salamci, E., Çoruh, U., Vázquez-López, E. M., and Yavuz, M. (2006). (1RS, 2SR, 6SR, 7SR)-4, 10-Dioxatricyclo [5.2. 1.02, 6] dec-8-en-3-one. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 62(9), o4209-o4210.
- Uzun, S., Demircioğlu, Z., Taşdoğan, M., and Açar, E. (2020). Quantum chemical and X-ray diffraction studies of (E)-3-(((3, 4-dimethoxybenzyl) imino) methyl) benzene-1, 2-diol. *Journal of Molecular Structure*, 1206, 127749.
- Wang, Z., Tang, P., Chen, S., Xing, Y., Yin, C., Feng, J., and Jiang, F. (2023). Fully biobased sustainable elastomers derived from chitin, lignin, and plant oil via grafting strategy and Schiff-base chemistry. *Carbohydrate Polymers*, 305, 120577.
- Wolff, S. K., Grimwood, D. J., McKinnon, J. J., Turner, M. J., Jayatilaka, D., and Spackman, M. A. (2012). Crystal explorer. Australia, University of Western Australia Crawley.

- Yekhlef, R., Benghanem, F., Foudia, M., Keraghel, S., Ghedjati, S., Toukal, L., and Akhtar, M. S. (2023). Synthesis, Spectroscopic and Thermal Characterization and Antioxidant Activities of Three Schiff Bases Derived from Aminophenol. *International Journal of Heat and Technology*, 41(2).
- Yilmaz, S. K., Agar, A. A., Cinar, E. B., Dege, N., Vidya, V. G., and Kumar, V. V. (2024). Deciphering non-covalent interactions in unprecedented binuclear copper complex: Spectroscopic, Hirshfeld surface and DFT investigation. *Journal of Molecular Structure*, 1299, 137111.
- Zaoui, Y., Temel, E., Taoufik, J., Mague, J. T., Faouzi, M. A., and Ramli, Y. (2023). Synthesis, molecular structure, spectral characterization, and biological activities of ethyl 2-(4-(4-chlorobenzyl)-3-methyl-6-oxopyridazin-1 (6H)-yl) acetate. *Journal of Molecular Structure*, 1289, 135867.