

2-Hidroksinaftaldehit Pentaflorofenil Hidrazon Bileşiğinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Silico ADME Çalışmaları

Fatma HAMURCU^{1*} 

¹Bartın University Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, 74100, Merkez/BARTIN

Makale Bilgisi

Araştırma makalesi
Başvuru: 02/09/2025
Düzeltilme: 10/10/2025
Kabul: 03/11/2025

Anahtar Kelimeler

Hidrazon bileşikleri
Schiff bazı
ADME

Article Info

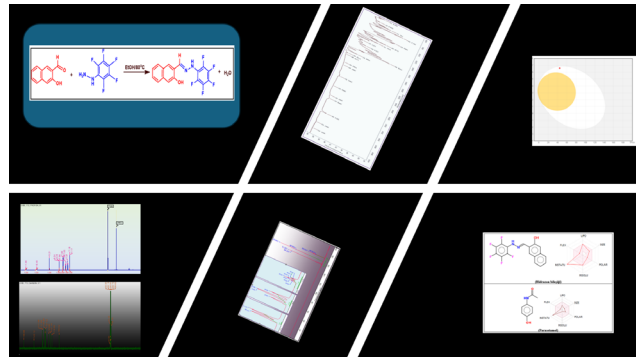
Research article
Received: 02/09/2025
Revision: 10/10/2025
Accepted: 03/11/2025

Keywords

Hydrazone compounds
Schiff base
ADME

Grafik Özet (Graphical/Tabular Abstract)

Bu çalışmada 1 adet Schiff bazı bileşiği sentezlendi, karakterize edildi ve bileşiğin ilaç olma potansiyelinin belirlenmesi amacıyla ADME çalışması yapıldı. / In this study, Schiff base compound was synthesized, characterized, and ADME study was performed to determine the drug potential of the compound.



Şekil A: Sentezlenen Schiff bazı bileşiğinin sentezi, karakterizasyonu ve ADME çalışmaları / **Figure A:** Synthesis, characterization and ADME studies of the synthesized Schiff base compound

Önemli noktalar (Highlights)

- Schiff bazı bileşiğinin sentezi / Synthesis of Schiff base compound
- Sentezlenen bileşiğin spektral yöntemlerle karakterizasyonu / Characterization of the synthesized compound by spectral methods
- Sentezlenen ve yapısı aydınlatılan bileşiğin ilaç olma potansiyelinin belirlenmesi amacıyla ADME çalışması yapılması / Conducting an ADME study to determine the potential of the synthesized and structured compound as a drug

Amaç (Aim): Bu çalışmanın amacı 2-hidroksi-naftaldehit pentaflorofenilhidrazon bileşiğinin ADME çalışmaları ile ilaç geliştirme sürecinde, bu bileşiğin potansiyel ilaç olma özelliklerini araştırmaktır. / The aim of this study is to investigate the potential drug properties of 2-hydroxynaphthaldehyde pentafluorophenylhydrazone compound in the drug development process by using ADME studies.

Özgünlük (Originality): Çalışmada sentezlenen 2-hidroksi-naftaldehit pentaflorofenil hidrazon bileşiğinin ADME çalışmaları ilk kez yapılmıştır. Bu nedenle bu çalışmanın literatüre kazandırılan yeni bir kaynak olacağı düşünülmektedir. / ADME studies of the 2-hydroxynaphthaldehyde pentafluorophenyl hydrazone compound synthesized in this study were conducted for the first time. Therefore, it is believed that this study will be a new resource added to the literature.

Bulgular (Results): Elde edilen bulgular, bileşiğin ilerleyen aşamalarda yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarla desteklenerek potansiyel bir ilaç adayı olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. / The findings obtained indicate that the compound can be evaluated as a potential drug candidate, supported by in vitro and in vivo studies conducted at later stages.

Sonuç (Conclusion): İlaç benzerliği ve biyoyararlanım analizleri, sentezlenen hidrazon bileşiğinin farmakokinetik açıdan umut vadeden bir profil sergilediğini göstermektedir. / Drug similarity and bioavailability analyses indicate that the synthesized hydrazone compound exhibits a promising pharmacokinetic profile.



2-Hidroksinaftaldehit Pentaflorofenil Hidrazon Bileşiğinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Silico ADME Çalışmaları

Fatma HAMURCU^{1*}

¹ Bartın University Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, ORCID: 0000-0001-7800-1239, 74100, Merkez/BARTIN

Makale Bilgisi

Araştırma makalesi
Başvuru: 02/09/2025
Düzeltilme: 10/10/2025
Kabul: 03/11/2025

Anahtar Kelimeler

Hidrazon bileşikleri
Schiff bazı
ADME

Öz

Bu çalışmada pentaflorofenil hidrazin ile 2-hidroksi-naftaldehit bileşiklerinin kondenzasyon tepkimesi sonucu 2-hidroksi-naftaldehit pentaflorofenilhidrazon Schiff bazı sentezlendi. Sentezlenen bileşiğin yapısı, ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR, FT-IR ve elemental analiz yöntemleri ile karakterize edildi. Daha sonra, elde edilen bileşiğin ilaç olma potansiyelinin belirlenmesi amacıyla ADME çalışması yapıldı.

Synthesis, Characterization, and in Silico ADME Studies of 2-Hydroxynaphthaldehyde Pentafluorophenyl Hydrazone Compound

Article Info

Research article
Received: 02/09/2025
Revision: 10/10/2025
Accepted: 03/11/2025

Keywords

Hydrazone compounds
Schiff base
ADME

Abstract

In this study, 2-hydroxy-naphthaldehyde pentafluorophenylhydrazone Schiff base was synthesized via the condensation reaction of pentafluorophenyl hydrazine and 2-hydroxy-naphthaldehyde. The structure of the synthesized compound was characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR, FT-IR, and elemental analysis. ADME studies were then conducted to determine the drug potential of the resulting compound.

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Schiff bazları, imin (C = N) veya azometin grubu içeren [1,2] ve koordinasyon kimyası alanında önemli bir ligand sınıfı olarak bilinir [3]. Schiff baz ligandları, kararlılıkları ve kolay sentezlenmeleri nedeniyle geniş uygulamalar için araştırmaların odak noktası haline gelmiştir [4,5]. Çünkü Schiff bazlarının, biyolojik sistemler [6], kimyasal kataliz [7], tıp, eczacılık [8] ve kimyasal analiz [9] gibi birçok alandaki uygulamaları onların oldukça dikkat çekici bileşikler sınıfına dahil olmasını sağlar. Schiff bazları, karbonil bileşikler (aldehit veya keton) ve hidrazinlerin -NH₂ grubu arasındaki bir yoğunlaşma reaksiyonu sonucu oluşur [10,11]. Schiff bazının oluşumundan sonra kararlı -NH- grupları da nükleofilik reaksiyonlarda rol oynayabilir [12]. Bu reaktif grupların çeşitli doğal ve sentetik bileşiklerdeki varlığı, biyolojik

aktiviteleri için kritik öneme sahiptir [13]. Hidrazin bileşiklerinden türetilen Schiff bazı ligandlarının, biyolojik işlevleri, vücutta çeşitli biyolojik sistemlerle benzerlik gösterebilir. Özellikle Schiff bazları, metal kompleksleri oluşturma yetenekleri sayesinde bazı enzimlerin veya taşıyıcı moleküllerin görevlerini taklit edebilirler. Demir, çinko, bakır ve kobalt içeren metaloenzim sistemlerinde olduğu gibi Schiff bazlarının da geçiş metalleriyle kompleks oluşturma yetenekleri vardır [14]. Ayrıca Sitokrom P450 ve peroksidaz gibi redoks enzimlerde görülen elektron transfer mekanizmalarında Schiff bazları benzer özellik gösterir [15]. Schiff bazı ligandlarının enzim inhibisyonu [16], farklı kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etki [17], antibakteriyel, antifungal [18] ve antioksidan aktivite [19] gibi biyolojik olarak çeşitli potansiyel özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak literatürde, biyolojik olarak

önemli ve oldukça reaktif olan pentaflorofenil grupları içeren Schiff bazı ligandları üzerine sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır [20,21]. Pentaflorofenil hidrazon bileşikleri, organik kimyada özel bir yer tutar ve özellikle biyolojik aktiviteleri ile dikkat çeker. Bu bileşiklerin farmakolojik ve toksikolojik özellikleri üzerine yapılan ADME (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım) çalışmaları, farmasötik geliştirme, ilaç tasarımı ve biyolojik etkilere yönelik önemli veriler sunmaktadır [22]. ADME çalışmaları, bir bileşiğin biyolojik sistemlerdeki davranışını anlamada, ilaçların etkinliğini ve güvenliğini tahmin etmede temel bir rol oynar [23]. Pentaflorofenil hidrazonlar, fenil halkasında beş flor atomunun bulunduğu organik bileşiklerdir. Bu özel yapı, bileşikler daha belirgin bir kimyasal özellik taşıyor hale getirir. Flor atomlarının bulunması, bu bileşiklerin yüksek lipofilikliğini ve biyolojik sistemlere geçiş yeteneğini etkileyebilir. Ayrıca, flor atomları bileşiğin biyolojik etkileşimlerini, örneğin, enzim inhibisyon özelliği gibi özellikleri değiştirebilir. Bu nedenle, pentaflorofenil hidrazonların ADME çalışmaları, yalnızca farmasötik alanda değil, aynı zamanda çevresel toksikoloji alanında da önemlidir [24]. ADME çalışmaları, hidrazon bileşiklerinin biyolojik sistemlerde nasıl davranacağına dair önemli bilgiler sunar. Bu veriler, ilacın biyoyararlanımını, etkinliğini ve toksikolojisini doğrudan etkiler. ADME'nin her bir aşaması, bileşiğin farmakokinetik profili ve tedavi edici özellikleri üzerinde kritik bir rol oynar [25].

Bu çalışmanın amacı 2-hidroksi-naftaldehit pentaflorofenilhidrazon bileşiğinin ADME çalışmaları ile ilaç geliştirme sürecinde, bu bileşiğin potansiyel ilaç olma özelliklerini araştırmaktır. Bu amaçla, pentaflorofenil hidrazin ile 2-hidroksi naftaldehit bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucunda 2-hidroksi naftaldehit pentaflorofenil

hidrazon Schiff bazı sentezlendi [26]. Bileşiğin yapısı, ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR, FT-IR ve

elemental analiz yöntemleri ile karakterize edildi. Ayrıca, bileşiğin ilaç benzerliği açısından öngörücü özellikleri beş Lipinski kuralı ve ADME tahminleri kullanılarak tarandı. İn siliko ADME çalışmasında; sentezlenen bileşiğin, emilimi, dağılımı, metabolizması, eliminasyonu ve özellikleri teorik olarak hesaplandı.

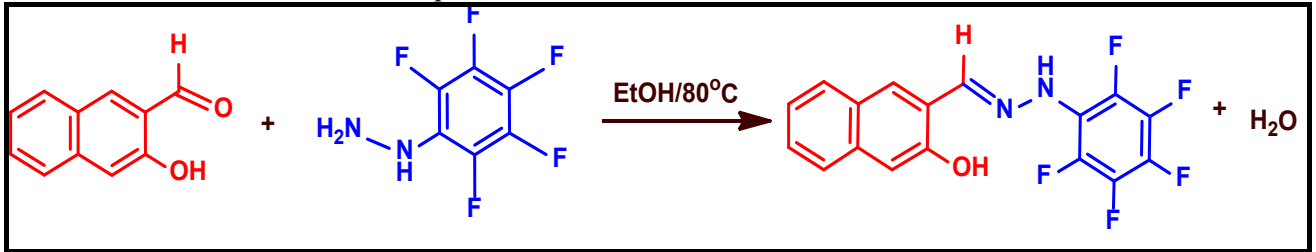
2.MATERYAL VE METOD (MATERIALS AND METHODS)

2-hidroksi-naftaldehit ve pentaflorofenil hidrazin, Sigma-Aldrich'ten temin edildi ve saflaştırma yapılmadan kullanıldı. ^1H , ^{13}C ve ^{19}F -NMR spektrumları, çözücü olarak d_6 -DMSO kullanılarak Agilent VNMRS 500 MHz spektrometresi (İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü) ile kaydedildi. Bileşiğin IR spektrumları, Perkin Elmer FT-IR cihazında (İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü) alındı. Erime noktası, Gallenkamp erime noktası cihazında (İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü) belirlendi.

2.1. Bileşiğin Sentezi (Synthesis of Compound)

2-hidroksi-naftaldehit pentaflorofenil hidrazon bileşiği; 2-hidroksi naftaldehit ile pentaflorofenil hidrazinin kondenzasyon tepkimesine göre sentezlenmiştir. Bileşiğin sentez yöntemi Şekil 1'de verilmiştir.

0.120 g (1 mmol) pentaflorofenil hidrazin 10 mL etanolde çözüldü, üzerine 10 mL etanolde çözünmüş 0.18 g (1 mmol) 2-Hidroksi naftaldehit çözeltisi damla damla ilave edildi. 24 saat 80°C 'de geri soğutucu altında karıştırıldı. Çöken krem rengi ürün süzülde, n-hekzan ile yıkanıp kurutuldu. Verim : % 85, E.N: $120-122^\circ\text{C}$.



Şekil 1. Schiff bazı bileşiğinin sentez yöntemi (Synthesis method of Schiff base compound)

2.2. ADME Çalışmaları (ADME Studies)

ADME (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım) süreçleri, ilaçların farmakokinetik özelliklerini tanımlamak amacıyla matematiksel modeller üzerinden değerlendirilmektedir. İlaç keşfi ve geliştirme çalışmalarında farmakodinamik parametrelerin önemli rolü nedeniyle, ADME analizleri rasyonel ilaç tasarımında sıkça başvurulan yöntemlerden biridir. Bu çalışmada, hidrazon bileşiğinin farmakokinetik özelliklerini hesaplamak amacıyla web tabanlı bir araç olan SwissADME [27] kullanılmıştır. Ücretsiz ve açık erişimli olan bu

program, yapı-aktivite ilişkisine dayalı çalışmakta olup, moleküllerin çeşitli yapısal ve farmakokinetik özelliklerini hızlı ve etkin bir şekilde değerlendirme imkânı sunmaktadır.

3. BULGULAR (RESULTS)

3.1. Bileşiğin Karakterizasyonu (Characterization of Compound)

Bileşiğin analitik verileri ve bazı fiziksel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Bileşiğin analitik verileri ve bazı fiziksel özellikleri (Analytical data and some physical properties of the compound)

Molekül Formülü (MA)	Renk	E.N.(°C)	Verim (%)	Deneysel (teorik)			
				%C	%H	%N	%F
C ₁₇ H ₉ F ₅ N ₂ O (268,35 g/mol)	Krem rengi	120-122	85	56.31 (57.96)	2.67 (2.58)	8.54 (7.95)	25.82 (26.97)

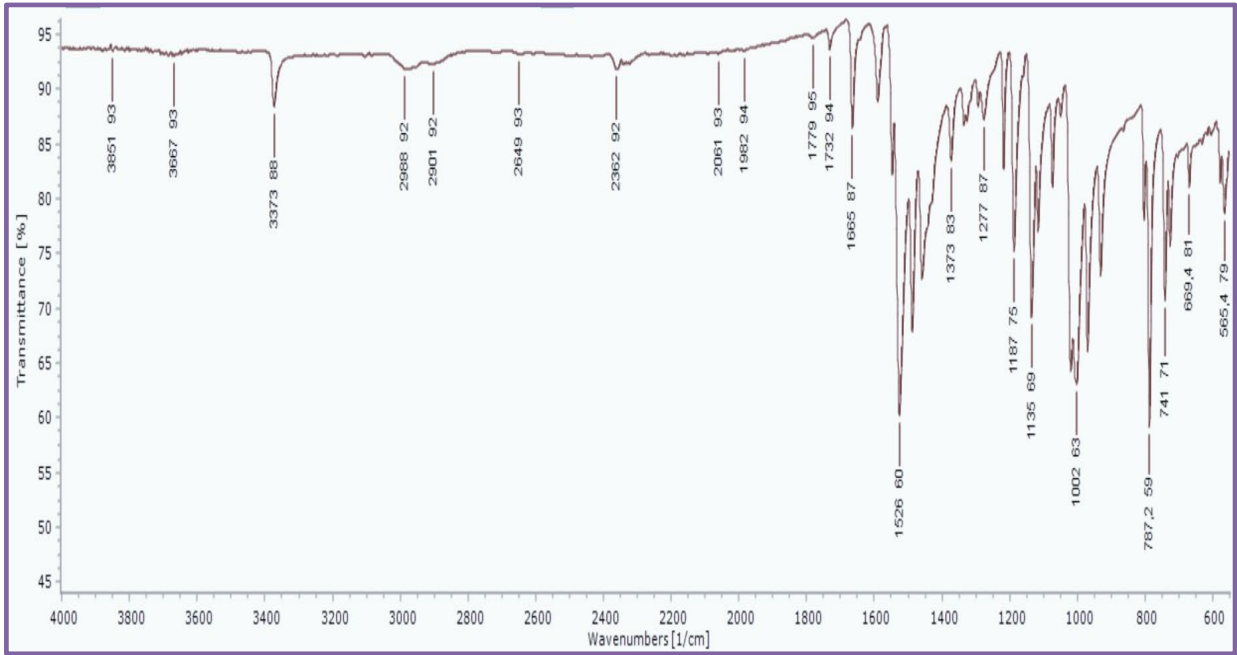
3.1.1. FT-IR spektrumu (FT-IR spectra)

Sentezlenen bileşiğin seçilmiş titreşim frekansları Tablo 2'de, FT-IR spektrumu Şekil 2'de verildi. 2-hidroksi naftaldehit pentaflorofenil hidrazon bileşiğinin IR spektrumu incelendiğinde 3373 cm⁻¹ bölgesinde gözlenen şiddetli keskin bant (N-H)

gerilme titreşimine aittir. Aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimi 3110 cm⁻¹'de, imin (C=N) grubunun gerilme titreşimi bandı 1665 cm⁻¹ gözlemlendi. 1277 cm⁻¹'de gözlenen bandın fenolik O-H gerilme titreşimine ait olduğu düşünülmektedir [26].

Tablo 2. Bileşiğe ait seçilmiş titreşim dalga sayıları, ¹H, ¹³C ve ¹⁹F NMR spektrumlarına ait kimyasal kayma değerleri (Selected vibration wave numbers of the compound, chemical shift values of ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectra)

FT-IR		¹ H NMR		¹³ C NMR		¹⁹ F NMR	
İşaretleme	cm ⁻¹	İşaretleme	ppm	İşaretleme	ppm	İşaretleme	ppm
ν(NH)	3373	C-H (Ar)	7,17-8,24 (6H, m)	C-OH	156,89	orto-F	-157,71 (2F)
ν(CH) _{Ar}	3110	H-C=N	9,21 (1H,s)	H-C=N	143,12	meta-F	-164,02 (2F)
ν(C=N)	1665	N-H	10,48 (1H, s)	C-H (Ar)	109,52-131,99	para-F	-170,89 (1F)
ν(C-O)	1277	O-H	11,56 (1H,s)				

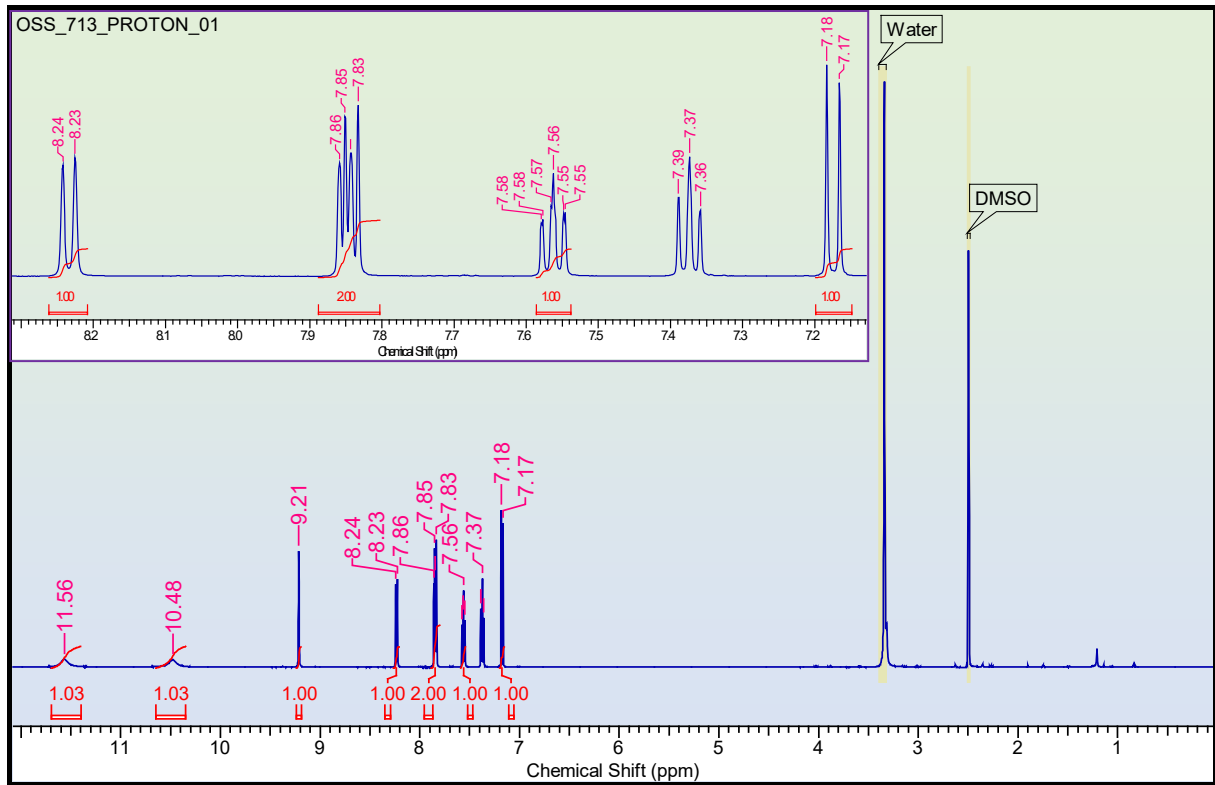


Şekil 2. Bileşiğe ait FTIR spektrumu (FTIR spectrum of the compound)

3.1.2. ^1H NMR spektrumu (^1H NMR spectrum)

2-hidroksi-naftaldehit pentaflorofenil hidrazon bileşiğinin ^1H NMR spektrumu Şekil 3'de gösterildi ve bu spektruma ait kimyasal kayma değerleri Tablo 3'te verildi. Bileşikte, aromatik halkaya bağlı fenolik O-H protonlarına ait pik, beklendiği gibi en

düşük alanda sinyal vererek 11,56 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. N-H protonuna ait singlet pik yine düşük alanda 10.48 ppm'de sinyal verirken, imin karbonuna bağlı proton ($\text{H}-\text{C}=\text{N}$) 8,47 ppm'de gözlemlendi. Aromatik halkadaki 6 proton integrasyon alanlarıyla uyumlu olarak 7,17-8,24 ppm'de sinyal verdi [22].

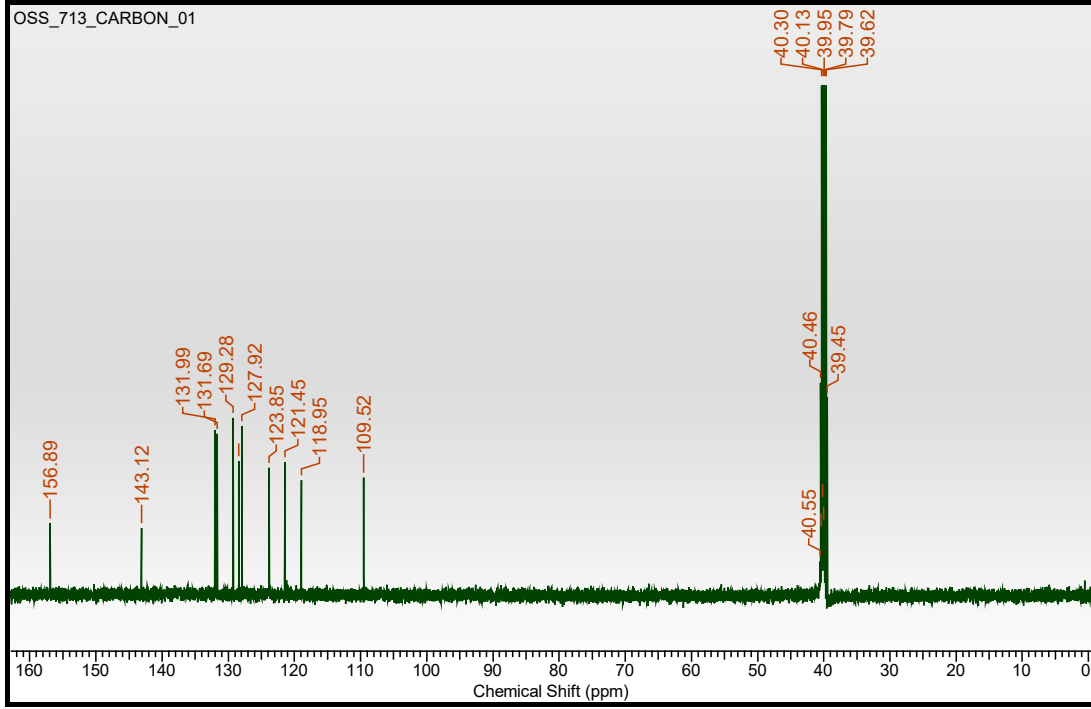


Şekil 3. Bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu (^1H NMR spectrum of the compound)

3.1.3. ^{13}C NMR Spektrumu (^{13}C NMR Spectrum)

2-hidroksi-naftaldehit pentaflorofenil hidrazon bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4'de gösterildi ve bu spektruma ait kimyasal kayma değerleri Tablo

4'te verildi. Bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumunda C-OH sinyali 156,89 ppm'de; imin karbonuna ait sinyal (H-C=N) 143,12 ppm'de; Aromatik halkalara bağlı karbon atomu sinyalleri ise 109,52-131,99 ppm aralığında gözlemlendi [26].

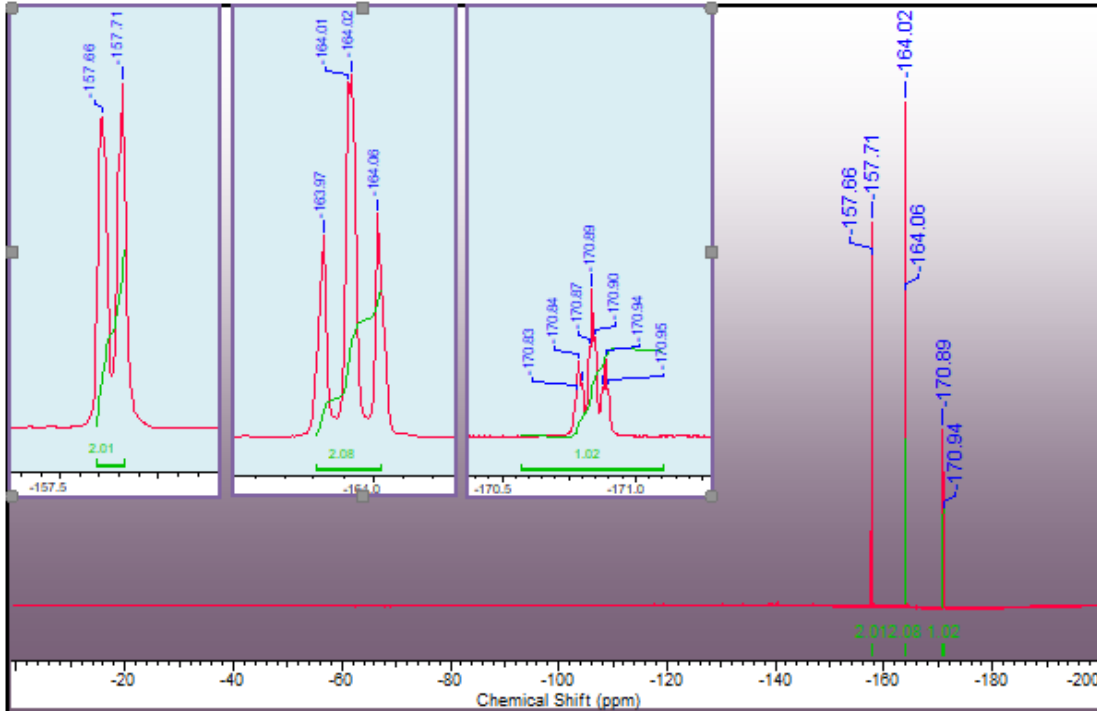


Şekil 4. Bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu (^{13}C NMR spectrum of the compound)

3.1.4. ^{19}F NMR Spektrumu (^{19}F NMR Spectrum)

2-hidroksi-naftaldehit pentaflorofenil hidrazon bileşiğinin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{19}F NMR spektrumu Şekil 5'de gösterildi ve bu spektruma ait kimyasal kayma değerleri Tablo 5'de verildi.

Spektruma göre aromatik halkaya bağlı orto-, meta- ve para- pozisyonlarındaki flor atomları sırasıyla integrasyon alanları 2:2:1 oranlarında, beklendiği gibi 157,71 ppm, 164,02 ppm ve 170,89 ppm'de gözlemlendi [28].



Şekil 5. Bileşiğe ait ^{19}F NMR spektrumu (^{19}F NMR spectrum of the compound)

3.1. Hidrazon Bileşiminin İlaç Benzerliği Sonuçları

(Drug Similarity Results of Hydrazone Compound)
İlaç benzerliğinin incelenmesi, yeni ilaç adaylarının araştırılmasında ve mevcut ilaçların geliştirilmesinde ilaç dönüşüm oranını artıran önemli bir yaklaşımdır. Bu inceleme, araştırılan moleküllerin mevcut ilaçlarla fizikokimyasal parametreler ve yapısal özellikler açısından benzerliklerini dikkate alarak çalışmalara yön vermektedir. Günümüzde birçok ilaç araştırma kuruluşu tarafından önerilen ve moleküler yapılarla

doğrudan ilişkili olan ilaç benzerliği parametreleri, çeşitli yazılım paketleri ve çevrimiçi platformlar aracılığıyla değerlendirilebilmektedir. İlaç benzerliği analizlerinde kullanılan başlıca parametreler arasında topolojik polar yüzey alanı (TPSA), partiyon katsayısı (LogP) ve moleküler ağırlık (MW) yer almaktadır. LogP değerinin hesaplanmasında ise XLogP3, WLogP ve MLogP gibi farklı yöntemlere özgü yaklaşımlar kullanılmaktadır. Sentezlenen hidrazon bileşiği için ilaç benzerliği analizlerinde kullanılan bazı önemli parametreler Tablo 3.'de sunulmuştur.

Tablo 3. Bileşiklerin ilaç benzerlik parametreleri (Drug similarity parameters of the compounds)

Özellikler	Bileşikler	
	Hidrazon bileşiği	Parasetamol
Fizikokimyasal özellikler		
Mol. Kütle (g/mol)	352,26	151.16
Ağır atom sayısı	25	11
Aromatik ağır atom sayısı	16	6
Fraksiyonu Csp ³	0.00	0.12
Dönebilen bağ sayısı	3	2
H-bağı alıcı sayısı	7	2
H-bağı verici sayısı	2	2
Molar kırılma	83,24	42.78
TPSA (Å ²)	44,62	49.33
	Lipofilite	
Log Po/w (iLOGP)	2,46	1.21
Log Po/w (XLOGP3)	4,94	0.46
Log Po/w (WLOGP)	6,60	1.16
Log Po/w (MLOGP)	5,28	0.91
Log Po/w (SILICOS-IT)	5,71	0.89
Consensus Log Po/w	5,00	0.93
	Sudaki çözünürlük	
Log S (ESOL)	-5,41	-1.34
Çözünürlük (mol/L)	3,87x10 ⁻⁶	4.59x10 ⁻²
Sınıf	Orta çözünürlük	İyi çözünürlük
Log S (Ali)	-5,61	-1.06
Çözünürlük (mol/L)	2,43 x10 ⁻⁶	8.62x10 ⁻²
Sınıf	Orta çözünürlük	İyi çözünürlük
Log S (SILICOS-IT)	-7,52	-2.19
Çözünürlük (mol/L)	3,05 x10 ⁻⁸	6.43x10 ⁻³
Sınıf	Zayıf çözünürlük	Orta çözünürlük
	Farmakokinetik özellikler	
GI emilimi	Yüksek	Yüksek
BBB geçirgenliği (Cbeyin/Ckan)	Hayır	Evet
P-gp substratı	Hayır	Hayır
CYP1A2 inhibitörü	Hayır	Hayır
CYP2C19 inhibitörü	Evet	Hayır
CYP2C9 inhibitörü	Hayır	Hayır
CYP2D6 inhibitörü	Hayır	Hayır
CYP3A4 inhibitörü	Hayır	Hayır
Deri geçirgenliği, cm/s)	-4,94	-6,90
	İlaç benzerliği	
Lipinski	Evet (1 ihlal) MLOGP>4,15	Evet (0 ihlal)
Ghose	Hayır (1 ihlal) WLOGP>5,6	Hayır; 1 violation: MW<160
Veber	Evet (0 ihlal)	Evet (0 ihlal)
Egan	Hayır (1 ihlal) WLOGP>5,88	Evet (0 ihlal)
Muegge	Evet (0 ihlal)	Hayır; 1 violation: MW<200
Biyoyararlanım puanı	0.55	0.55
İlaç kimyası		
Önder bileşik benzerliği	Hayır;2 ihlal :MW >350; XLOGP3>3.5	Hayır ;1 ihlal :MW<250
Sentetik erişilebilirlik	2,70	1.00

Lipinski(Pfizer) filtesi: MW≤500; MLOGP ≤4.15; N veya O ≤10; NH veya OH ≤5

Ghose filtesi: 160 ≤ MW ≤ 480; -0.4 ≤ WLOGP ≤ 5.6; 40 ≤ MR ≤ 130; 20 ≤ atom ≤ 70

Veber (GSK) filtesi: dönebilen baş sayısı ≤ 10; TPSA ≤ 140

Egan (Pharmacia) filtesi: WLOGP ≤ 5.88; TPSA ≤ 131.6

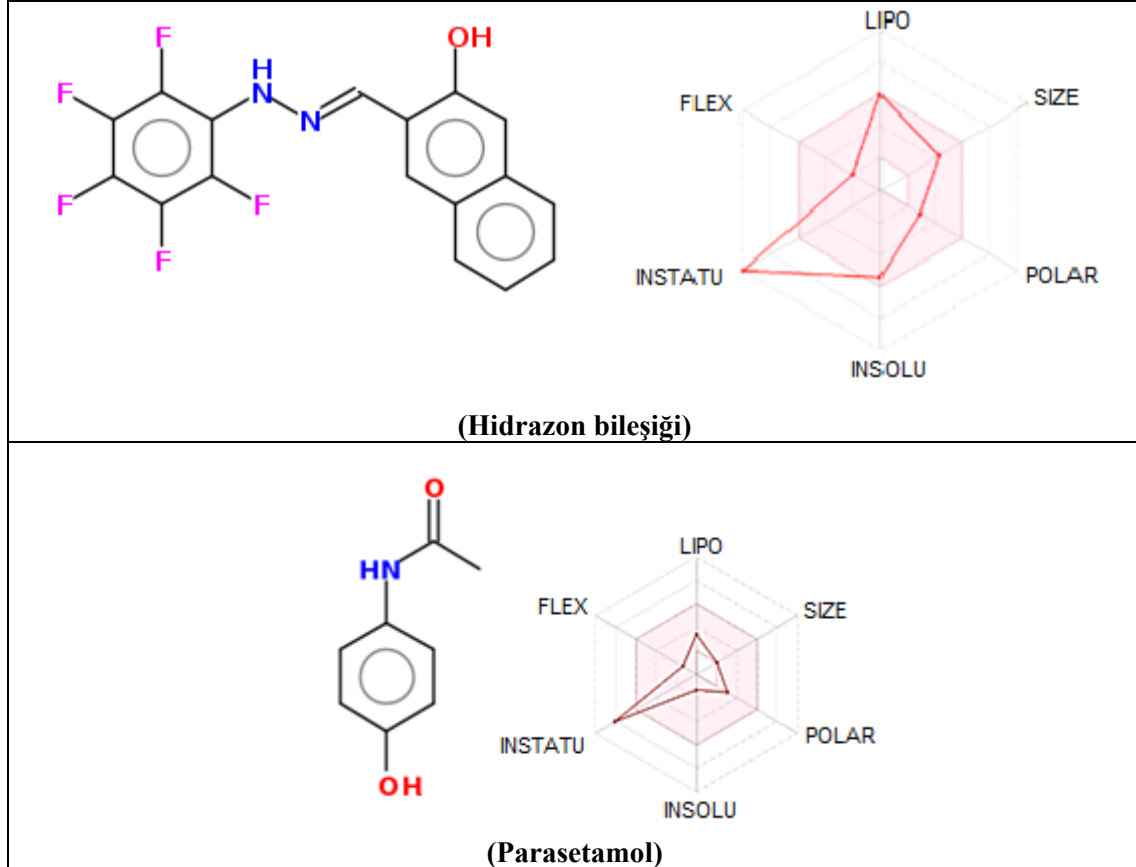
Muegge (Bayer) filtesi: 200 ≤ MW ≤ 600; -0.2 ≤ WLOGP ≤ 5; TPSA ≤ 150; halka sayısı ≤ 7; karbon sayısı > 4; Heteroatom sayısı > 1;

Dönebilen bağ sayısı ≤ 15; H-H-bağı alıcı sayısı ≤ 10; H-bağı verici sayısı ≤ 5

Tablo 3.'e göre hidrazon bileşiği, Lipinski, Muegge ve Veber kurallarına uygunluk gösterirken, Ghose ve Egan kurallarını tam olarak karşılamamaktadır. Ancak, çeşitli ilaç araştırma kuruluşları tarafından tanımlanan ve farklı eşik değerlerine sahip olan bu kuralların tümünün sağlanması zorunlu değildir. Nitekim Tablo 3.'de görüldüğü üzere yaygın kullanılan antipiretik ve analjezik ilaç parasetamol, Lipinski, Veber ve Egan kurallarını karşılamakta; buna karşın Ghose ve Muegge kurallarını ihlal etmektedir [29-34]. Dolayısıyla, bu kurallar moleküllerin potansiyel ilaç adayları olup olmadığını

ön değerlendirmek amacıyla kullanılan rehber ölçütler niteliğindedir.

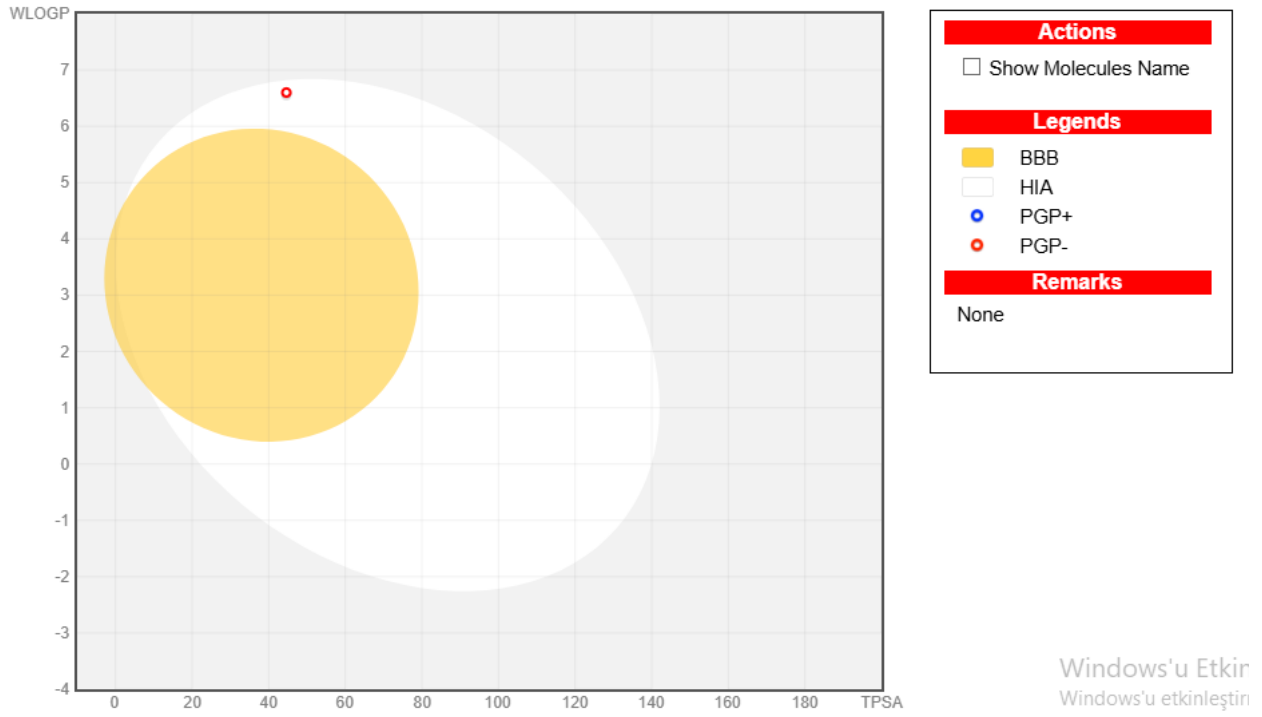
Biyoyararlanım radarında pembe bölge, oral biyoyararlanım için optimum fizikokimyasal alanı yansıtmaktadır ve moleküllerin oral uygulama için uygun olduğunu göstermektedir [34]. Şekil 6'da sunulan biyoyararlanım radarlarında da görüldüğü üzere sentezlenen bileşikler; esneklik, çözünürlük, lipofiliklik, doygunluk, boyut ve polarite gibi özellikleri bakımından kabul edilebilir sınırlar içinde yer almaktadır.



Şekil 6. Hidrazon bileşiğinin fizikokimyasal özelliklerine ilişkin radar çizimleri (Kriterler: LIPO: $-0,7 < XLOGP3 < +5,0$, SIZE: $150 \text{ g/mol} < MW < 500 \text{ g/mol}$; POLAR: $20 \text{ \AA}^2 < TPSA < 130 \text{ \AA}^2$; INSOLU: $0 < \log S < 6$; FLEX: $0 < \text{dönebilir bağlar} < 9$; INSTATU: $0,25 < Csp3 < 1$). (Radar plots of the physicochemical properties of the hydrazone compound (Criteria: LIPO: $-0.7 < XLOGP3 < +5.0$, SIZE: $150 \text{ g/mol} < MW < 500 \text{ g/mol}$; POLAR: $20 \text{ \AA}^2 < TPSA < 130 \text{ \AA}^2$; INSOLU: $0 < \log S < 6$; FLEX: $0 < \text{rotatable bonds} < 9$; INSTATU: $0.25 < Csp3 < 1$.)

Şekil 7'de verilen BOILED Egg grafiği ise gastrointestinal absorpsiyon (GI) ve kan-beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği ile ilgili parametreleri göstermektedir. Grafikte sarı bölge olası BBB geçirgenliği alanlarını, beyaz bölge ise olası GI absorpsiyonunu temsil etmektedir. Ayrıca, mavi noktalar (PGP^+) bileşiğin P-glikoprotein substratı

olduğunu, kırmızı noktalar (PGP^-) ise substrat olmadığını göstermektedir [32]. İncelenen bileşiklerin beyaz bölgede konumlanması, yüksek gastrointestinal absorpsiyona ve düşük beyin geçirgenliğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, kırmızı nokta (PGP^-) taşınmaları, bu bileşiklerin P-gp substratı olmadığını göstermektedir.



Şekil 7. Hidrazon bileşiğinin haşlanmış yumurta grafiği (Boiled egg graph of hydrazone compound)

4. SONUÇLAR (CONCLUSIONS)

Bu çalışmada pentaflorofenil hidrazin ile 2-hidroksi naftaldehit bileşiklerinin kondenzasyon tepkimesi sonucu 2-hidroksi naftaldehit pentaflorofenil hidrazon Schiff bazı sentezlendi. Sentezlenen bileşiğin yapısı, ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR, FT-IR ve elementel analiz yöntemleri ile karakterize edildi. Son olarak elde edilen bileşiğin ilaç olma potansiyelinin belirlenmesi amacıyla ADME çalışması yapıldı. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur:

- Sentezlenen bileşiğin spektral değerlendirmesi yapıldığında, hedef bileşiğe ait ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR ve FT-IR spektrumlarında Schiff bazlarına özgü pik ve bantlar gözlemlendi.
- Elementel analizi, spektral verileri destekledi.
- İlaç benzerliği ve biyoyararlanım analizleri, sentezlenen hidrazon bileşiğinin farmakokinetik açıdan umut vadeden bir profil sergilediğini göstermektedir. Bileşik, Lipinski, Muegge ve Veber kurallarına uygun olup, oral biyoyararlanım ve yüksek gastrointestinal absorpsiyon açısından kabul edilebilir özellikler taşımaktadır. Kan-beyin bariyerini geçme olasılığının düşük olması ve P-gp substratı olmaması, olası yan etkilerin ve ilaç etkileşimlerinin minimize edilebileceğine işaret etmektedir.

- Bu bulgular, bileşiğin ilerleyen aşamalarda yapılacak in vitro ve in vivo çalışmalarla desteklenmesi durumunda potansiyel bir ilaç adayı olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

TEŞEKKÜR (ACKNOWLEDGMENTS)

Bu çalışmaya sunduğu kıymetli desteklerinden dolayı Prof. Dr. Saliha ALYAR'a teşekkürlerimi sunuyorum.

I would like to thank Prof. Dr. Saliha ALYAR for her valuable support to this study.

ETİK STANDARTLARIN BEYANI (DECLARATION OF ETHICAL STANDARDS)

Bu makale kullanılan materyal ve yöntemler etik kurul izni ve/veya yasal-özel bir izin gerektirmemektedir.

The materials and methods used in this article do not require ethics committee approval and/or legal-specific permission.

YAZARLARIN KATKILARI (AUTHORS' CONTRIBUTIONS)

Fatma HAMURCU: Deneyleri yaptı, sonuçları analiz etti ve yazma sürecini gerçekleştirdi.

She conducted the experiments, analyzed the results and performed the writing process.

ÇIKAR ÇATIŞMASI (CONFLICT OF INTEREST)

Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

There is no conflict of interest in this study.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

- [1] Li S, Chen S, Lei S, Ma H, Yu R and Liu D, Investigation on some Schiff bases as HCl corrosion inhibitors for copper. *Corrosion Science*. 1999; 41:1273-1287.
- [2] Cimerman Z, Miljanic S, Galic N. Schiff Bases Derived from Aminopyridines as Spectrofluorimetric Analytical Reagents. *Croatica Chemica Acta*. 2000; 73:81- 95.
- [3] Perry BF, Beezer AE, Miles RJ, Smith BW, Miller J, Nascimento MG. *Microbois*. 1998; 45:181.
- [4] Kabak M, Elmali A, Elerman Y. Keto-enol tautomerism, conformations and structure of N- (2 - hydroxy- 5- methylphenyl), 2-hydroxy benzaldehydeimine. *Journal of Molecular Structure*. 1999; 477:151-1588.
- [5] Nartop D, Gurkan P, Sarı N, Çete S. Tetradentate asymmetric Schiff bases and their Ni (II) and Fe (III) complexes. *Journal of Coordination Chemistry*. 2008; 61:3516-3524.
- [6] Mermer A, Alyar S. Synthesis, characterization, DFT calculation, antioxidant activity, ADMET and molecular docking of thiosemicarbazide derivatives and their Cu (II) complexes. *Chemico - Biological Interactions*. 2022; 351:109742).
- [7] Mondal K, Mistri S. Schiff Base-Based Metal Complexes: A Review of Their Catalytic Activity on Aldol and Henry Reaction. *Comments on Inorganic Chemistry*. 2022; 43:77–105.
- [8] Tsacheva I, Todorova Z, Momekova D, Momekov G, Koseva N. Pharmacological activities of Schiff bases and their derivatives with low and high molecular phosphonates. *Pharmaceuticals*. 2023; 16: 938.
- [9] Mushtaq I, Ahmad M, Saleem M, Ahmed A. Pharmaceutical significance of Schiff bases: an overview. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2024; 10:16.
- [10] Berhanu AL, Gaurav, Mohiuddin I, Malik AK, Aulakh JS, Kumar V, Kim KH. A review of the applications of Schiff bases as optical chemical sensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2019; 116: 74-91.
- [11] da Silva CM, da Silva DL, Modolo LV, Alves RB, de Resende MA, Martins CVB, de Fatima A. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*. 2011; 2: 1-8.
- [12] Müller IM, Spillmann S, Franck H, Pietschnig R. Rational Design of the First Closed Coordination Capsule with Octahedral Outer Shape. *Chemistry – A European Journal*. 2024; 10: 2207-2213.
- [13] Prakash A, Adhikari D. Application of Schiff bases and their metal complexes-A Review. *International Journal of ChemTech Research*. 2003; 3: 1891-1896.
- [14] Marinova PE, Tamahkyarova KD. Synthesis, Investigation, Biological Evaluation, and Application of Coordination Compounds with Schiff Base—A Review. 2025; *Compounds* 5:2.
- [15] Krishnamoorth P, Sathyadevi P, Muthiah, PT, Dharmaraj N. Nickel and cobalt complexes of benzoic acid (2-hydroxy-benzylidene)-hydrazide ligand: synthesis, structure and comparative in vitro evaluations of biological perspectives. *RSC Advances*. 2012; 2:12190-12203.
- [16] Aslam MA, Mahmood SU, Shahid M, Saeed, A, Iqbal J. Synthesis, biological assay in vitro and molecular docking studies of new Schiff base derivatives as potential urease inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011; 46: 5473-5479.
- [17] Alagesan M, Sathyadevi P, Krishnamoorthy P, Bhuvanesh NS, Dharmaraj N. DMSO containing ruthenium(ii) hydrazone complexes: in vitro evaluation of biomolecular interaction and anticancer activity. *Dalton Transactions*. 2014; 43: 15829-15840.
- [18] Liu Y, Jiao S, Yin D, Hong X, Xiaoming Y, Qianyu Q, Yang Z. Ferrocenyl chalcone-based Schiff bases and their metal complexes: Highly efficient, solvent-free synthesis, characterization, biological research. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2018; 856: 27-33.
- [19] Chen H, Vie, S, Ziarelli F, Peng, L. ¹⁹F NMR: a valuable tool for studying biological events. *Chemical Society Reviews*. 2013; 42: 7971-7982.
- [20] Doherty B, Nieuwenhuyzen M, Saunders GC, Sloan MS. Functionalized fluorinated arylethers by ring-opening of 1,2,3,4-tetrafluorodibenz[b,f][1,4]oxazepine. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2003; 119: 15-19.
- [21] Peng-Yu C, Yang B, Yi C, Li L, Juan L, Qi L. Rationally utilizing F-...π interaction: A simple colorimetric sensor for sequential visual detection of F- and Ag+. *Journal of Molecular Structure*. 2025; 1342: 142735.

- [22] Hamurcu F. Synthesis, characterization, and biological properties of novel Schiff bases containing pentafluorophenyl hydrazine. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2023; 37: 235-12.
- [23] Daoud NEH, Borah P, Deb PK, Venugopala KN, H Wafa, A Muhammed, Bardaweel SK and Tiwari V. ADMET profiling in drug discovery and development: perspectives of in silico, in vitro and integrated approaches. *Current Drug Metabolism*. 2021; 22: 503-522.
- [24] Zhang XJ, Ting-Bong L, and Richard YCK. *Biology of fluoro-organic compounds. Fluorous chemistry*. 2011; 365-404.
- [25] Ravisankar N, Sarathi N, Maruthavanan T, Ramasundaram S, Ramesh M, Sankar C, Umamatheswari S, Kanthimathi G, Hwan Oh T. Synthesis, antimycobacterial screening, molecular docking, ADMET prediction and pharmacological evaluation on novel pyran-4-one bearing hydrazone, triazole and isoxazole moieties: Potential inhibitors of SARS CoV-2. *Journal of Molecular Structure*. 2023;1285: 135461.
- [26] Celebioglu HU, Erden Y, Hamurcu F, Taslimi P, Şentürk OS, Özmen ÜÖ, Tuzun B, Gulçin İ. Cytotoxic effects, carbonic anhydrase isoenzymes, α -glycosidase and acetylcholinesterase inhibitory properties, and molecular docking studies of heteroatom-containing sulfonyl hydrazone derivatives. *J Biomol Struct Dyn*. 2021; 39: 5539-5550.
- [27] <http://www.swissADME.ch>
- [28] Özçeşmeci M, Ecevit ÖB, Sürgün S, Hamuryudan E, Tetracationicfluorinated zinc (ii) phthalocyanine: Synthesis, characterization and DNA-binding properties, *Dyes and Pigments*. 2013; 96: 52-53.
- [29] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney P. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*1997; 23: 3-25.
- [30] Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendolosk JJ. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J. Comb. Chem*. 1999; 1: 55–68.
- [31] Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem*. 2002; 45: 2615–2623.
- [32] Muegge I, Heald SL, Brittelli D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *J. Med. Chem.*2001; 44: 1841–1846.
- [33] Hassan SS, Zhang WD, Jin H, Basha SH, Priya SVSS. In-silico anti-inflammatory potential of guaiane dimers from *Xylopi* vielana targeting COX-2. *J. Biomol. Struct. Dyn*. 2020; 40: 1-15.
- [34] Wójcikowski J, Danek PJ, Basińska-Ziobron A, Pukło R, Daniel WA. In vitro inhibition of human cytochrome P450 enzymes by the novel atypical antipsychotic drug asenapine: a prediction of possible drug-drug interactions. *Pharmacol Reports*. 2020; 72: 612-621.