



**DOPAMİN İÇEREN ASETOFENON TÜREVLİ SCHIFF BAZLARIN
SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Ayşe ÜNLÜ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2022

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ayşe ÜNLÜ

26/01/2022

DOPAMİN İÇEREN ASETOFENON TÜREVLİ SCHIFF BAZLARIN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Ayşe ÜNLÜ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2022

ÖZET

Bu çalışmada, dopamin içeren asetofenon türevli Schiff bazları sentezlenmiş ve bunların antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* olarak incelenmiştir. Bu çalışma iki aşamada tasarlanmıştır; İlk aşamada, önemli farmakolojik özelliklere sahip dopamin bileşiği kullanılarak, farklı substitue gruplarına sahip asetofenon içeren bir dizi Schiff bazları; 2-hidroksiasetofenondopamin (afdop), 5-flor-2-hidroksiasetofenondopamin (5F-afdop), 5-klor-2-hidroksiasetofenondopamin (5Cl-afdop), 5-brom-2-hidroksiasetofenondopamin (5-Br-afdop), 5-metil-2-hidroksiasetofenondopamin (5CH₃-afdop), 5-nitro-2-hidroksiasetofenondopamin (5NO₂-afdop), 5-metoksi-2-hidroksiasetofenondopamin (5OCH₃-afdop), 4-metoksi-2-hidroksiasetofenondopamin (4OCH₃-afdop) ilk kez sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları elementel analiz, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve FT-IR yöntemleri ile karakterize edilmiştir. İkinci aşamada, sentezlenen dopamin Schiff bazlarının antimikrobiyal aktiviteleri yedi farklı izolatlar üzerinde (dört Gram-negatif bakteri; E. coli, P. aeruginosa, K. pneumoniae ve S. maltophilia, iki Gram-pozitif bakteri; S. aureus ve S. epidermidis ve bir mantar olan C. albicans) incelenmiştir. Sonuçlara göre, sentezlenen bileşiklerin tümünde test edilen izolatlar karşı 0.078->10 µg/ml aralığında geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çoğunun antimikrobiyal aktiviteleri referans ilaçlardan (bakteriler için Sülfisoksazol ve Sülfametoksazol mantar için Flukonazol) çok daha iyi sonuç vermiştir. Bunların arasında en güçlü antibakteriyal aktiviteyi S. aureus karşı; 0.078 µg/ml derişimleri ile (Sülfisoksazol ve Sülfametoksazol 0.312 µg/ml) Afdop, 5NO₂-afdop bileşikleri gösterdi. En güçlü antifungal aktiviteyi de C. albicans'a karşı 0.156 µg/ml derişim ile 5Br-afdop bileşiği (Flukonazol 0.625 µg/ml) göstermiştir.

Bilim Kodu : 20103
Anahtar Kelimeler : Dopamin, Asetofenon Schiff bazları, Spektroskopik metod, Antimikrobiyal aktivite
Sayfa Adedi : 69
Danışman : Prof. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN

SYNTHESIS OF ACETOPHENONE DERIVED-SCHIFF BASES CONTAINING
DOPAMINE AND INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

(M. Sc. Thesis)

Ayşe ÜNLÜ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2022

ABSTRACT

In this work, acetophenone-derived Schiff bases containing dopamine were synthesized and their antimicrobial activities were investigated in vitro. This study was designed in two stages; In the first step, a series of Schiff bases containing acetophenone with different substituents, using the dopamine compound with important pharmacological properties; 2-hydroxyacetophenondopamine (afdop), 5-fluoro-2-hydroxyacetophenondopamine (5F-afdop), 5-chlor-2-hydroxyacetophenondopamine (5Cl-afdop), 5-bromo-2-hydroxyacetophenondopamine (5Br-afdop), 5-methyl-2-hydroxyacetophenondopamine (5CH₃-afdop), 5-nitro-2-hydroxyacetophenondopamine (5NO₂-afdop), 5-methoxy-2-hydroxyacetophenondopamine (5OCH₃-afdop), 4-methoxy-2-hydroxyacetophenondopamine (4OCH₃-afdop) synthesized for the first time. The structures of the compounds were characterized by elemental analysis, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and FT-IR methods. In the second step, the antimicrobial activities of the synthesized dopamine Schiff bases on seven different isolates (four Gram-negative bacteria; *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* and *S. maltophilia*, two Gram-positive bacteria; *S. aureus* and *S. epidermidis* and a fungus (*C. albicans*) were studied. According to the results, broad-spectrum antimicrobial activity was observed in the range of 0.078->10 µg/ml against the tested isolates in all of the synthesized compounds. The antimicrobial activities of most of the synthesized compounds showed much better results than the reference drugs (Sulfisaxazole for bacteria and fluconazole for fungi). Among them, Afdop and 5NO₂-afdop compounds with 0.078 µg/ml concentrations showed the strongest antibacterial activity against *S. aureus* (Sulfisaxazol and Sulfomethoxazole 0.312 µg/ml). 5Br-afdop compound with a concentration 0.156 µg/ml was also showed the strongest antifungal activity against *C. albicans* (flukonazol 0.625 µg/ml).

Science Code : 20103
Key Words : Dopamine, Acetophenone Schiff bases, Spectroscopic method, Antimicrobial activity
Page Number : 69
Supervisor : Prof. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca değerli katkılarıyla ve yardımlarıyla beni yönlendiren, her türlü hayat tecrübesi kazanmamı sağlayan, yüksek lisans tezimin her aşamasında bana yol gösteren, kendisi ile çalışma imkanını veren, her konuda ilgisini, bilgisini ve manevi desteğini benden esirgemeyen canım hocam Prof. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Sentez çalışmalarım da her türlü bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan ve yol gösteren Esra BİLEN'e teşekkürlerimi sunarım. Bugüne kadar hep yanımda olan beni yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem Asiye ÜNLÜ'ye, sevgili babam Mehmet ÜNLÜ'ye ve canım kardeşim Alper ÜNLÜ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Dopamin	5
2.2. Dopaminin Biyosentezi	6
2.3. Dopaminin Etkisi	9
2.4. Kaynak Araştırması.....	12
2.4.1. Dopamin bileşikleri ve kullanım alanları	12
2.4.2. Dopamin içeren Schiff bazlarının uygulamaları	19
3. ARAÇ-GEREÇ VE DENEYSEL YÖNTEMLER	27
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler	27
3.2. Analizlerde Kullanılan Cihazlar	27
3.3. Deneysel Yöntemler	28
3.3.1. 2-hidroksiasetofenondopamin (Afdop) sentezi	28
3.3.2. 5F-2-hidroksiasetofenondopamin (5F-afdop) sentezi	28
3.3.3. 5Cl-2-hidroksiasetofenondopamin (5Cl-afdop) sentezi	29
3.3.4. 5Br-2-hidroksiasetofenondopamin (5Br-afdop) sentezi	29
3.3.5. 5CH ₃ -2-hidroksiasetofenondopamin (5CH ₃ -afdop) sentezi.....	29

	Sayfa
3.3.6. 5NO ₂ -2-hidroksiasetofenondopamin (5NO ₂ -afdop) sentezi	30
3.3.7. 5OCH ₃ -2-hidroksiasetofenondopamin (5OCH ₃ -afdop) sentezi	30
3.3.8. 4OCH ₃ -2-hidroksiasetofenondopamin (4OCH ₃ -afdop) sentezi	31
3.4. İn Vitro Antimikrobiyal Duyarlılık Testi	32
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI	33
4.1. Sentezlenen Dopamin Schiff Bazların Spektrofotometrik Yorumları	33
4.1.1. 2-hidroksiasetofenondopamin (afdop)	33
4.1.2. 5F-2-hidroksiasetofenondopamin (5F-afdop)	38
4.1.3. 5Cl-2-hidroksiasetofenondopamin (5Cl-afdop)	40
4.1.4. 5Br-2-hidroksiasetofenondopamin (5Br-afdop)	43
4.1.5. 5CH ₃ -2-hidroksiasetofenondopamin (5CH ₃ -afdop)	46
4.1.6. 5NO ₂ -2-hidroksiasetofenondopamin (5NO ₂ -afdop)	49
4.1.7. 5OCH ₃ -2-hidroksiasetofenondopamin (5OCH ₃ -afdop)	52
4.1.8. 4OCH ₃ -2-hidroksiasetofenondopamin (4OCH ₃ -afdop)	55
4.2. Bileşiklerin İn Vitro Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları	58
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	69

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Sentezlenen dopamin içeren Schiff bazlarının molekül yapıları	3
Çizelge 4.1. ¹ H-NMR spektroskopik verileri	35
Çizelge 4.2. ¹³ C-NMR spektroskopik verileri	36
Çizelge 4.3. Dopamin Schiff bazlarının seçilmiş FT-IR titreşim dalga sayıları	37
Çizelge 4.4. Bileşiklerin Antimikrobiyal aktivite sonuçları (MİK değerleri (µg/mL))....	58

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Dopamin Schiff bazlarının genel gösterimi.....	4
Şekil 2.1. Dopaminin molekül ve üç boyutlu kimyasal yapısı	6
Şekil 2.2. Dopaminin o-dopaminkinona yükseltgenme tepkimesi	6
Şekil 2.3. Fenilalanin ve tirozinin biyolojik olarak önemli türevlerine dönüşümü	8
Şekil 2.4. Dopaminin yıkımı.....	9
Şekil 2.5. Kirlenme önleyici polimerlerin yüzeylere aşılınması için biyolojik şematik gösterimi.....	13
Şekil 2.6. Polidopamin sentezi ile kovalent bağ oluşturan oksidatif polimerizasyon yolu.....	14
Şekil 2.7. Nanomanyetik Cu koordinasyon kompozitinin sentez kökü.....	15
Şekil 2.8. Fe ₃ O ₄ @dopa@MnLCl partiküllerinin hazırlanmasının şematik gösterimi...	16
Şekil 2.9. Pramepeksol karbamoditiyolat metal kompleksinin sentezi.....	17
Şekil 2.10. Tris (dopamin) şelatörünün sentezi, L ¹ H ₆	18
Şekil 2.11. Dopamin analoglarının kompleks bileşikleri.....	18
Şekil 2.12. Çalışmada kullanılan bileşiklerin (1-3) kimyasal yapısı ve Al ³⁺ ile 3 nolu bileşiğin önerilen etkileşim şekli	19
Şekil 2.13. Ligandların (L ¹ H ve L ² H) ve Ru(II) komplekslerinin (1 ve 2) sentezi.....	20
Şekil 2.14. Dopamin içeren yeni bir Schiff bazının sentezi.....	21
Şekil 2.15. Tripodal Oxy-Schiff baz ligandı ve Tripodal-Trinükleer kompleks modelleri.....	21
Şekil 2.16. Schiff baz ligandları L ¹ H ve L ² H ve komplekslerinin sentezi.....	22
Şekil 2.17. Ligandların (L ¹ H ve L ² H) ve komplekslerin (1-4) sentezi	23
Şekil 2.18. HL ² ligandının Pd ve Ni metali ile oluşturulan sentez yapısı.....	24
Şekil 2.19. Schiff baz ligandının sentezi.....	25
Şekil 2.20. Schiff bazı Metal komplekslerinin (ML) M= Co(II), Ni(II) ve Zn(II) ve Cu(II) kompleksinin sentezi	25
Şekil 3.1. Afdop bileşiğinin sentez yöntemi	28

Şekil	Sayfa
Şekil 3.2. 5F-afdop bileşiğinin sentez yöntemi.....	28
Şekil 3.3. 5Cl-afdop bileşiğinin sentez yöntemi	29
Şekil 3.4. 5Br-afdop bileşiğinin sentez yöntemi.....	29
Şekil 3.5. 5CH ₃ -afdop bileşiğinin sentez yöntemi	30
Şekil 3.6. 5NO ₂ -afdop bileşiğinin sentez yöntemi	30
Şekil 3.7. 5OCH ₃ -afdop bileşiğinin sentez yöntemi	31
Şekil 3.8. 4OCH ₃ -afdop bileşiğinin sentez yöntemi	31
Şekil 4.1. Dopamin bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli	33
Şekil 4.2. Afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli.....	33
Şekil 4.3. Afdop bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	34
Şekil 4.4. Afdop bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	35
Şekil 4.5. Afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu	37
Şekil 4.6. 5F-afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli.....	38
Şekil 4.7. 5F-afdop bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	38
Şekil 4.8. 5F-afdop bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	39
Şekil 4.9. 5F-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	40
Şekil 4.10. 5Cl-afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli.....	40
Şekil 4.11. 5Cl-afdop bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.12. 5Cl-afdop bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	42
Şekil 4.13. 5Cl-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu	43
Şekil 4.14. 5Br-afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli.....	43
Şekil 4.15. 5Br-afdop bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.16. 5Br-afdop bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	45
Şekil 4.17. 5Br-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu	46
Şekil 4.18. 5CH ₃ -afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli.....	46
Şekil 4.19. 5CH ₃ -afdop bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	47

Şekil	Sayfa
Şekil 4.20. 5CH ₃ -afdop bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	48
Şekil 4.21. 5CH ₃ -afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu	49
Şekil 4.22. 5NO ₂ -afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli.....	49
Şekil 4.23. 5NO ₂ -afdop bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.24. 5NO ₂ -afdop bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	51
Şekil 4.25. 5NO ₂ -afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu	52
Şekil 4.26. 5OCH ₃ -afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli.....	52
Şekil 4.27. 5OCH ₃ -afdop bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	53
Şekil 4.28. 5OCH ₃ -afdop bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	54
Şekil 4.29. 5OCH ₃ -afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu	55
Şekil 4.30. 4OCH ₃ -afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli.....	55
Şekil 4.31. 4OCH ₃ -afdop bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	56
Şekil 4.32. 4OCH ₃ -afdop bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	57
Şekil 4.33. 4OCH ₃ -afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
°C	Derece Celcius
E.N.	Erime noktası
g	Gram
M	Molar derişim
MK	Molekül kütlesi
mg	Miligram
mL	Mililitre
nm	Nanometre
v	Gerilme titreşimi

Kısaltmalar	Açıklamalar
AAS	Atomik absorbsiyon spektroskopisi
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMSO-d ⁶	Dötorodimetilsülfoksit
EtOH	Etanol
FTIR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi

1. GİRİŞ

Motivasyon denilince, dopamin, oksitosin, serotonin, ve endorfin gibi ruh halimizi belirleyen sorumlu beyin kimyasalları akla gelir. Bu kimyasallar, her an tetiklenebilir ve biz her ne kadar onları kontrol edemediğimizi düşünsek de bilim onları bilinçli bir şekilde arttırabileceğimizi kanıtlamıştır (Schultz, 2007; Salamone vd., 2012). Hayatımızın gidişatını önemli ölçüde etkileyen iyi ve mutlu bir zihindir. Başarımız sağlığımız, ve mutluluğumuz zihnimize bağlıdır. Dopamin hormonu son zamanlarda en çok araştırılan beyinde salgılanan elektriksel sinyalin hammaddeleri olan kimyasallardan biridir. Dopamin, serotonin hormonunda olduğu gibi mutluluk hormonu olarak bilirse de onun etkisi daha çok kas hareketlerini kontrol etmektir. Dopaminin, motor kontrolden duygudurum düzenlemesine, biliş, bağımlılık ve ödüle kadar, davranışın neredeyse tüm yönlerinde temel bir role sahip olduğu ortaya çıkmıştır (Berke, 2018). Dopamin, belirlediğiniz hedefleri tamamladığınızda aktif hale gelir. Büyük hedefleri küçük hedefler haline getirerek bitiş çizgisine daha çabuk ulaşırsınız bu da her hedefi tamamladığınızda dopaminin salınmasını sağlar. Dopamin, inhibe edici veya uyarıcı aktiviteye sahip olabilir. İnsanlar da dahil olmak üzere birçok türde yapılan çalışmada, dopaminin önemini göstermektedir (McClure vd., 2003). İncelenen canlılarda etkileşimlerinin nedensel yapısını algılamasına, modellemesine ve yönlendirmesine izin verir (Schultz vd., 1997). Farklı türlerde elde edilen nörofizyolojik kanıtlar, beyindeki tek nöronlar üzerinde dopaminin baskın bir şekilde inhibe edici aktivitesine işaret etmektedir (Bayer vd., 2005). Dopamin, hem öğrenme hem de motivasyon için kritik bir modülatördür.

Dopamin, teşvik edici motivasyon ve pekiştirmeli öğrenmede çok önemli bir rol oynayan kilit bir nörotransmitter olarak ortaya çıktı. Dopamin nöronları, gecikmeli yanıt görevlerini öğrenmek ve gerçekleştirmek için tespiti çok önemli olan davranışsal öneme sahip dış uyaranları uyarmak için aşamalı olarak yanıt verir. Sürekli aktivitenin olmaması, dopamin nöronlarının çalışan bellek, dış uyaran veya ödül beklentisi veya hareket hazırlığı gibi temsili süreçleri kodlamadığını göstermektedir. Aksine, dopamin nöronları, öğrenme ve bilişsel davranışın altında yatan temel dikkat ve motivasyon süreçlerinde dürtü aktivitesindeki geçici değişikliklerle ilgilidir (Schultz vd., 1993).

Dopamin; lokomotor aktivite, biliş, duygu, besin alımı, endokrin regülasyonu, ödülünden hormonal düzenleme ve hipertansiyona dahil olmak üzere çeşitli fonksiyonları kontrol ettiği memeli beyindeki baskın katekolamin nörotransmitterdir (Bromberg vd., 2010).

Dopamin salınımı, ödüllere tetiklenir. Az sayıda dopaminerjik nörondan elde edilen çıktılarının geniş ölçüde farklılaşması, dopaminin mekansal olarak seçici olmayan bir eylemini düşündürür, ancak ödüle yol açan belirli eylemleri güçlendirir. Dopamin hücre artışı, adaptif davranışa ilişkin hesaplamalı teorilerdeki hayati öğrenme sinyalleri olan tahmin hatalarını kodlayabilir. Bunun aksine, hayvanlar ödüllere yaklaştıkça dopamin salınımı artar ve ödül beklentisini yansıtır. Bu uyumsuzluk, davranışsal görevlerdeki farklılıkları, dopamin hücre artışıdaki daha yavaş değişiklikleri veya dopamin salınımının ani artıştan bağımsız modülasyonunu yansıtabilir (Mohebi vd., 2019). Elektrofizyoloji veya voltametri ile ölçüldüğü üzere dopamin seviyesi yüksek olduğu zaman psikolojik sorunlar, az olduğu zaman ise parkinson gibi kas ve sinir hastalıkları ortaya çıkmaktadır.

Çeşitli patolojik durumların dopaminerjik iletim düzensizliği ile bağlantılı olmasından dolayı odak noktası olmuştur. Dopamin gibi nöromodülatörler, bilişsel bozukluklarda merkezi bir role sahiptir. Dopamin işlevi hakkındaki biyolojik bulgular, pekiştirmeli öğrenme hesaplamalı teorilerinden alınan kavramlarla aşılabilir. Bu daha soyut yaklaşımlar, artık değer yargıları oluşturduğumuz ve seçimler yaptığımızda beynimizdeki biyolojik algoritmaları tanımlamak için uygulanıyor (Montague vd., 2004).

Dopamin hayvan vücudunda bulunmasının yanı sıra birçok bitkilerde çok sayıda bulunan bir moleküldür. Dopamin, bitkiler ve patojenler arasındaki etkileşimlerde rol oynamada etkindir (Liu vd., 2020). Ezilmiş ve berelenmiş muzlarda midyede olduğu gibi yapıştırıcı maddeye benzer bir madde salgılar. Meyvenin hasar görmesi sonucu tetiklenen bu mekanizmayla, yapıştırıcı özelliği olan bu salgı çürümeyi yavaşlatır, dayanıklılığı artırır ve mikropların saldırısına karşı da koruma sistemini harekete geçirir (Kanazawa ve Sakakibara, 2000).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Schiff bazları ve komplekslerinin antimikrobiyal, antifungal ve antikanser gibi biyolojik aktivitelerinin yanında alimünyum alaşımı üzerinde inhibe edici özelliklere de sahiptir (Aytac vd., 2005). Dopamin kaynaklı Schiff bazlarında biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir (Lingaraju vd., 2019). Bu çalışmada,

dopamin ile asetofenon türevleri içeren bir dizi dopamin analogu bileşiklerin sentezlenmesi amaçlandı ve bu bileşiklerin bakteri ve mantar üzerindeki aktiviteleri belirlenerek antibakteriyal ve antifungal ajan olarak kullanılma potansiyelleri incelendi. Yapılan araştırmalar ışığında bileşiklerdeki substitue grupların biyolojik aktiviteye etkisinin belirlenmesi, etkili türevlerin hazırlanmasında ve yeni verimli ilaçların tasarımında kolaylık sağlayacaktır.

Dopamin içeren farklı substitue gruplu asetofenon Schiff bazlarının adları ve açık molekül yapıları (Çizelge 1.1) aşağıda görülmektedir. Ayrıca genel gösterimleri Şekil 1.1’ de verilmiştir.

2-hidroksiasetofenondopamin (afdop)

5-flor-2-hidroksiasetofenondopamin (5F-afdop)

5-klor-2-hidroksiasetofenondopamin (5Cl-afdop)

5-brom-2-hidroksiasetofenondopamin (5Br-afdop)

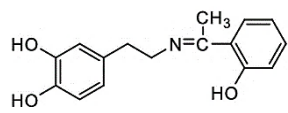
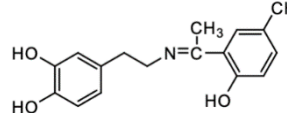
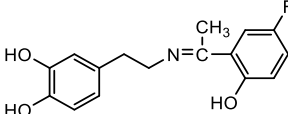
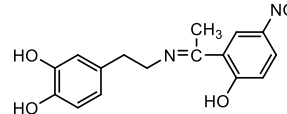
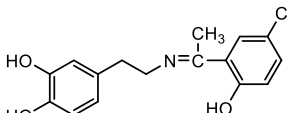
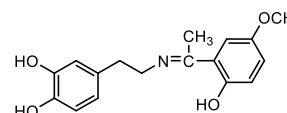
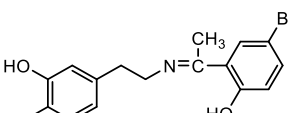
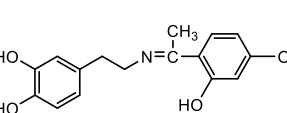
5-metil-2-hidroksiasetofenondopamin (5CH₃-afdop)

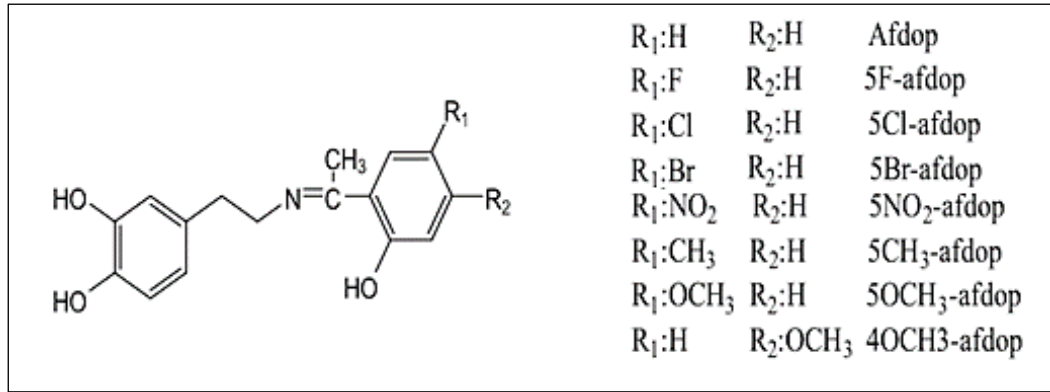
5-nitro-2-hidroksiasetofenondopamin (5NO₂-afdop)

5-metoksi-2-hidroksiasetofenondopamin (5OCH₃-afdop)

4-metoksi-2-hidroksiasetofenondopamin (4OCH₃-afdop)

Çizelge 1.1. Sentezlenen dopamin içeren Schiff bazlarının molekül yapıları

Afdop		5CH ₃ -afdop	
5F-afdop		5NO ₂ -afdop	
5Cl-afdop		5OCH ₃ -afdop	
5Br-afdop		4OCH ₃ -afdop	



Şekil 1.1. Dopamin Schiff bazlarının genel gösterimi

2. GENEL BİLGİLER

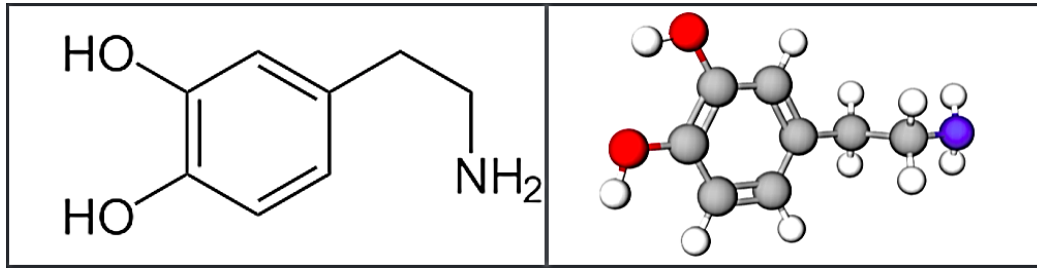
2.1. Dopamin

Dopamin (DA); kimyasal formülü, $C_8H_{11}NO_2$ veya $C_6H_3(OH)_2-CH_2-CH_2-NH_2$, olan 4-(2-amino-etil)-benzen-1,2-diol veya 3,4-dihidroksifen etilamin olarak okunan iki etilden oluşan zincire eklenen bir amin grubu ile bir katekol yapısına (iki hidroksil yan grubu içeren bir benzen halkası) sahip katekolamin ve fenetilamin ailelerinin organik bir kimyasal bileşiğidir (Şekil 2.1.).

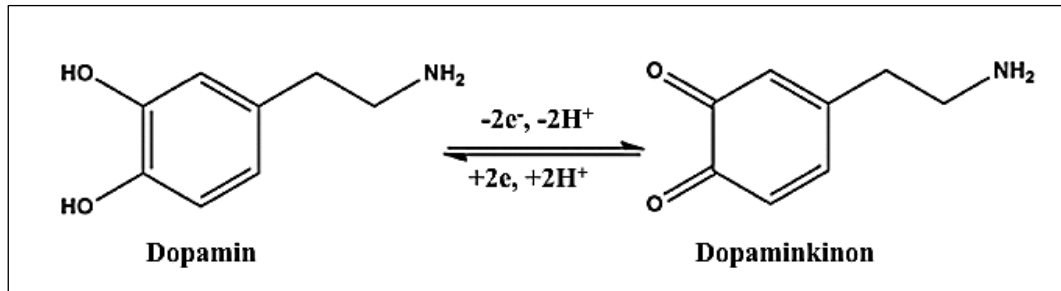
Dopamin sentezi ilk kez 1910 senesinde James Ewens ve George Barger tarafından yapılmıştır (Hornykiewicz, 2002). 1938 senesinde L-DOPA dekarboksilaz (DDC) yapısının ortaya çıkarılması ile odak noktası haline gelmiştir. 1950'lerde Arvid Carlsson çalışmalarında bir katekolamin olan dopaminin, sinir hücreleri arasında nörotransmitter olarak hareket ettiğini gözlemiştir (Carlsson vd., 1957). Carlsson, rezerpin verilerek dopamin seviyesi düşürülmüş hayvanlara, L-Dopa takviyesi yapılarak beyinlerini yeni geliştirilmiş bir cihaz olan spektro fotofluorimetriyi kullanarak dopaminin varlığını doğrulamış, beyinde özel olarak bazal ganglionlarda arttığını ve vücudun doğal maddesi olduğunu göstermiştir. Dopamin seviyesinde azalma görülen hayvanların alışlagelmiş hareketlerinde kısıtlamalar yaşandığını, ancak dopamin öncüsü L-dopa ile yapılan tedavinin normal motor davranışı geri yüklediğini göstermiştir. Carlsson, dopamin seviyesinde azalma görülen hayvanların semptomlarının Parkinson hastalığına sahip olan hastaların semptomlarına benzer olduğu sonucunu elde etmiştir ve bu tür hastaların da bazal ganglionlarda düşük dopamin seviyelerine sahip olduğu ve L-dopa ile tedavi edilebileceği bulgusuna yol açtığı gözlenmiştir (Andén vd., 1964; Bogetofte vd., 2020). Dopaminin vücutta işleyen mekanizma içindeki miktarının hızlı ve doğru bir şekilde ölçülmesi elde edilen bulguların teşhisi açısından önem teşkil etmektedir. Dopamin tayininde araştırılan yöntemler arasında; kemilüminesans yöntemle (Zhu vd.,2015), spektrofotometrik yöntemle (Moghadam vd., 2011), kromatografik yöntemle(Virag vd., 2002; Baranyi vd., 2006) ve elektrokimyasal yöntemle (Xue vd., 2013) dopamin tayini çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda elektrokimyasal olarak dopamin tayini daha çok tercih edilmiştir. Tercih edilmesinin başlıca nedenleri elektrokimyasal olarak daha hızlı zaman diliminde güvenilir olarak ölçülebilmesidir (Yu vd., 2012). Dopamin tayininde kullanılan elektrokimyasal teknik genellikle voltametri teknikleridir. Dopaminin sulu çözeltisi içerisindeki

elektrokimyasal yükseltgenmesi tek basamakta gerçekleşir. Dopamin iki elektronunu vererek ve o-dopaminkinon adı verilen indirgenmiş haline dönüşür (Zare vd., 2006). Dopaminin yükseltgenme tepkimesi Şekil 2.2' de verilmiştir.

Katekolamin içeren nöronal sistemlerin ve bunların beyindeki sinir uzantılarının temel düzenlenmesini, dopamin nöronlarının klasik floresan histokimyasal teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi (Fuxe vd., 2010). Daha çok yönlü immünohistokimyasal yöntemlerin tanıtımı, bir dizi yüksek hassasiyetli yol izleme yöntemleriyle beraber, giderek daha detaylı bir portre sunarak dopamin sistemini beyindeki iyi bilinen ve tamamen haritalanmış nörotransmitter sistemlerinin bir olgusu haline getirdi. 1968 senesinde William Knowless, asimetrik hidrojenasyonla L-DOPA sentezini bulmuştur (Knowles ve Noyori, 2007), yapmış olduğu bu çalışmayla 2001 senesinde Nobel Kimya Ödülü'nü paylaştı.



Şekil 2.1. Dopaminin molekül ve üç boyutlu kimyasal yapısı



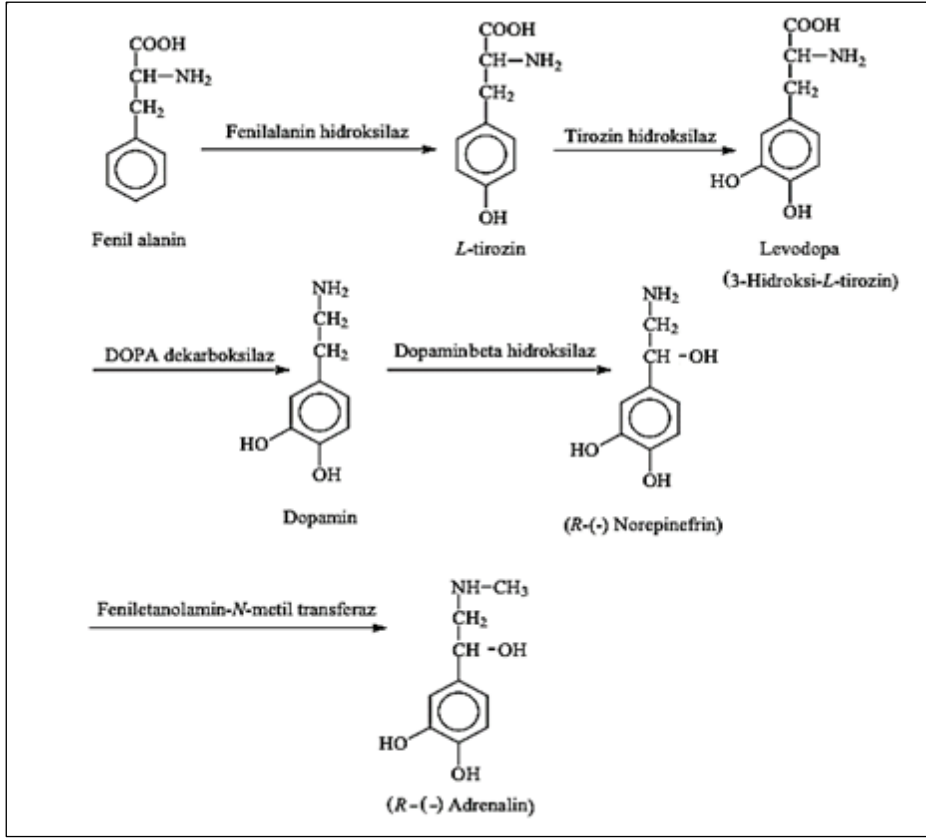
Şekil 2.2. Dopaminin o-dopaminkinona yükseltgenme tepkimesi

2.2. Dopaminin Biyosentezi

Dopamin, insan vücudunda ve beyinde pek çok fonksiyonu olan ve canlı organizmasında doğal bir şekilde sentezlenebilen kimyasaldır. Dopamin, memeli merkezi sinir sistemlerinde sinirler arası geçişi sağlayan bir hormon olarak, katekolaminlerin önemli bir üyesi nörotransmitter olan nörepinefrin ve epinefrin hormonlarının öncü molekülüdür.

Nörotransmitterler, nöronlar arasında veya bir sinir hücresi ile başka tür bir hücre arasında haberleşme imkanını sağlayan kimyasallardır. Nöronlar merkezi sinir sistemindeki sinir hücreleridir ve bunlar elektrokimyasal sinyaller ile mesajların oluşmasını ve iletilmesini sağlarlar (Schultz, 2007). Dopamin, beynin ön üst lobunda substantial nigra olarak bilinen yerden üretilir ve hipotalamustan da salgılanarak kana karışır ve nörohormon işlevi görmektedir. Dopaminin beyinde bir sinir taşıyıcı görevi vardır. Dopamin, beyinde esas olarak substantial nigra ile corpus striatum arasında, spesifik sinyal gönderimini sağlar. Orta beyinde bulunan dopaminerjik nöronlar, merkezi sinir sistemindeki dopaminin ana kaynağıdır. Dopamin, vücutta L-tirozin amino asidinden doğal bir şekilde sentezlenen ve beyinde dopamin reseptörlerini harekete geçirmek suretiyle nörotransmitter olarak görev yapan bir alkaloiddir (Davis vd., 1970).

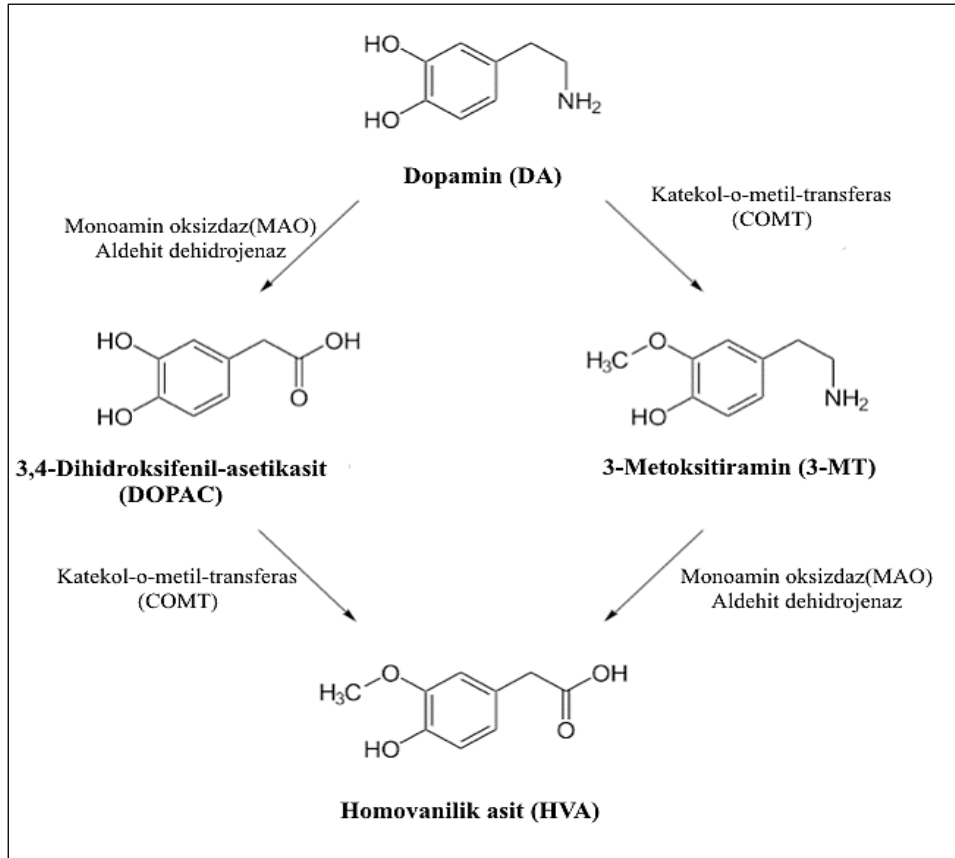
Katekolaminlerin sentezi esas olarak beyin dokusunda, sempatik sinir uçlarında ve böbrek üstü bezinde kromaffin hücrelerde yapılır (Molinoff vd., 1971). İnsanda katekolaminlerin sentezi için ilk basamak bir aminoasit olan L-tirozin'dir. Normal olarak alınan fenilalanin karaciğerde hidrosilasyona uğrar ve L-tirozin sentezlenir. Sistemik dolaşımında aktif transport mekanizmasıyla alınan L-tirozin beyin ve sempatik sinir sisteminin uyardığı dokularda bulunan Tyrosin hidrosilaz enzimi ile dopaya çevrilir. Dopa ise aromatik L-aminoasit dekarboksilaz enzimi tarafından dopamine dönüştürülür. Sentezlenen dopamin, dopaminerjik sinir uçlarında dopamin- β -hidrosilaz enzimi bulunmaz ve sentez zinciri dopaminde durur. Halbuki dopaminerjik sinirler dışındaki sempatik sistemde dopaminden sonra katekolamin sentezi devam ederek dopamin- β -oksidaz enzimi aracılığı ile dopaminden noradrenalin sentezlenir. L-tirozin'den sempatik sinirlerde noradrenalin, böbrek üstü bezinde adrenalin ve santral sinir sisteminde dopamin, noradrenalin ve adrenaline sentezlenerek depolanır (Udenfriend vd., 2016) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Fenilalanin ve tirozinin biyolojik olarak önemli türevlerine dönüşümü

Dopaminerjik nöronlardaki stoplazmada bulunan dopamin, monoaminooksidaz (MAO) enzimi aracılığıyla dihidroksifenilasetik asite (DOPAC) yıkılır. Hücre dışında DOPAC, katekol-o-metil transferaz (COMT) enzimi tarafından metillenir ve bu şekilde dopaminin ana metaboliti olan homovanilik asit (HVA) ve metoksiramin oluşur (Chen vd., 2011) (Şekil 2.4).

Dopamin tirozinden sentez edilir. Tirozin hidroksilaz enzimi dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olarak rol oynamaktadır. Sinaps boşluğunda etkin taşınma ile sinir ucuna geri alınamayan dopamin, sinaps öncesi uçta monoaminooksidaz (MAO) enzimi, hücre dışında sinaps boşluğunda olan katekol-o-metil transferaz (COMT) enzimi aracılığıyla yıkılarak homovanilik asite dönüştürülür (Meiser vd., 2013) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Dopaminin yıkımı

2.3. Dopaminin Etkisi

Bazal gangliyonların ana rolü, en uygun motor veya davranışsal programların öğrenilmesi ve seçilmesidir. Bazal gangliyo doğru bir şekilde çalışma gereksinimi duyarsa kesinlikle dopamine ihtiyacı vardır. Hareketlerde uyum karmaşası yaşıyorsa yani beynin gönderdiği sinyal kas tarafından geç algılanıyorsa bu durumun sebebini dopamin eksikliği olarak belirtilebilir (Smith vd., 2000). Başka yönden hareketler daha hızlı yapılıyorsa veya tik olarak adlandırılan zamansız kas hareketlerinin sebebi dopaminin fazla sentezlenmesidir. Dopamin düzeyi arttıkça beyinde hasar oluşmaya başlar. Dopamin yetersizliğinde ön bellekte bilgi eksiklikleri başlar ve buda unutkanlığa yol açar. Dopamin yetersizliği sonucunda odaklanma problemleri başlar. Dikkat karmaşıklığı, öğrenmede yetersizlik veya konsantrasyon bozukluğu dopamin yetersizliğinin yol açtığı bir durumdur. Dopamin seviyesindeki eksiklik belleğin işleyişini düşürür. Dopamin miktarındaki azalma sonucu titrek kas rahatsızlığı olarak ortaya çıkan beynin alt bölgerindeki gri maddelerin yapısal kusurluluğuna bağlı bir sinir sistemi rahatsızlığı olan Parkinson hastalığıdır (Morgan vd., 2015).

Parkinson rahatsızlığında, merkezi sinir sisteminde dopamin salgılayan nöronların miktarında kayıp söz konusudur. Dopaminin biyolojik düzendeki incelenmesi Parkinson gibi nöronal rahatsızlıkların teşhisinde ciddi bir etkisi olduğundan dopamin derişiminin tayini her geçen süre önemi artmaktadır (Katzenschlager 2002). Parkinson rahatsızlığının kökeninde, bu hücrelerdeki hasarlardan kaynaklanan bir doku bozukluğu olduğu tahmin edilmektedir ve dopaminin bir aminoasit olan öncülü levodopa (l-dopa) çoğu parkinson hastasını iyileştirmektedir.

Parkinson hastaları ve dopa duyarlı istemsiz kas spazmları olan hastaların beyinlerindeki dopamin seviyesini artırmak için, dopamin sentezlenmesinde öncü olarak kullanılan L-DOPA maddesi kullanılır. L-DOPA canlı sistemine alındığında beyinde dopamine dönüştürülür. Dopamin miktarındaki düşüşte, dopaminin kan-beyin bariyerini geçemediği için L-dopa şeklinde verilir. Dopamin merkezi sinir sistemi, hormon, böbrek ve kalp sistemlerinin işleyişinde önemli bir rol oynamaktadır. Dopamin; kalbin kasılma gücünü destekler, kanı kalbe ve beyne yönlendirir, beyin perfüzyon basıncını artırır, kan basıncını artırır, pankreasta insülin üretimini azaltır, merkezi sinir sisteminin haricinde dopamin lokal bir iletilci molekülü olarak fonksiyon taşır, kan damarlarına geçtiğinde nöroadrenalin salınımını kısıtlayarak damarların genişlemesine olanak verir, böbreklerde sodyum ve idrar çıkışını yükseltir ve bağışıklık sisteminde ise lenfositlerin miktarını azaltır etkinliğini kısıtlar. Kan damarları dışında çoğu organların tamamında lokal olarak sentezlenir ve yalnız bu organlardaki hücrelere etki gösterir.

Dopamin, ışık adaptasyonu için kimyasal bir haberci rolü oynar, bir amakrin hücresi tarafından salınır ve retina boyunca dağılmış olan D1 ve D2 dopamin reseptörlerini aktive eder. Çoklu dopamine bağlı fizyolojik mekanizmalar, koni devreleri boyunca artan ve çubuk devreleri boyunca azalan sinyal akışına neden olur. Dopaminin ayrıca retina fonksiyonunda sirkadiyen ritmiklik, hücrede hayatta kalması ve göz büyümesi ile ilgili olarak birden fazla rolü vardır. Dopamin nöronları gelişimin erken aşamalarında ortaya çıkar, hayvanın görme başlangıcından önce işlevsel hale gelir ve yaşlanan hayvanlarda ölmeye başlar. Fotoreseptör işlevini etkileyen bazı hastalıklar, dopamin salınımını azaltır. Parkinson hastalarında olduğu gibi retinal dopaminde bir azalma, görsel kontrast duyarlılığının azalmasına neden olduğunu saptamışlardır (Bodis-Wollner, 1990).

Yapılan birçok çalışmada; dopaminin beyin üzerinde zevk duyma ve acı çekme gibi duygusal reaksiyonlara, hislere etki ettiğini göstermiştir. Vücuttaki dopamin miktarındaki hasar, iştah ve uyku rahatsızlıkları gibi yaşamsal faaliyetleri etkiler. Toplum içine karışamama, içe kapanıklık, endişe ve kaygı gibi duygu durum bozukluklarının da dopamin tarafından etkilenen Prolaktin hormonunun aşırı salınmasıyla oluşabilmektedir. Sosyalleşememe dopamin eksikliğinden dolayı oluşurken, çok fazla sosyalleştikleri gözlenen bipolar bozukluk hastalarının sebebi dopamin miktarının fazlalığı denebilir. Fiziksel ve kavrayış işlevlerinde görevlidir. Seri şekilde kilo alma ve verme, dikkat karmaşıklığı, hareket bozukluğu, tik rahatsızlığı, kemiklerde ağrılar, edinilen kötü alışkanlıklar, duygu durum bozukluğu, keyif veren davranışlar, algıların yüksekliği veya düşüklüğü gibi bir çok sebebin başında dopamin miktarındaki değişimden kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak dopamin; eksikliğin nedenini ya da dopamin fazlalığı direkt hormon eksikliği nedeni ile açıklanabilir. Fazla yemek yeme duygusu, kas ya da kemik ağrıları ve demir yetersizliğinin sebepleri arasında hormonal rahatsızlıklar olduğu görülmektedir. Dopamin fazlalığı bağımlılıkların nedenlerinden biridir (Blum vd., 2012). Dopamin keyif duyulan eylemlerin gerçekleştiği anda salgılandığı belirlenmiştir. Alkol, sigara ve uyuşturucu gibi alışkanlık yapan unsurların kullanılmasıyla sinir uçlarında dopamin birikimini aktifleştirdiği ve edinilen keyfi tekrarlamak istediğinden bu maddeleri yeniden tüketme isteği meydana gelir ve bu şekilde bağımlılık oluşur. Zararlı madde bağımlılığı ve diğer bağımlılıklara ait her türlü arzu dopamin birikimi sonucu ortaya çıkabilir (Gao vd., 2021).

Dopamin, 3,4-dihidroksi ikameli fenil halkasına sahip biyogenik bir amindir ve birçok bitki türünde mevcuttur. Katekolaminler birçok bitkide bulunmuştur, ancak çok azı yüksek konsantrasyonda spesifik olarak dopamin üretir. Bitkilerde, hormonlarının eylemlerini etkilerler ve karbonhidrat metabolizmasını düzenlerler. Katekolaminler bitkileri patojenlere karşı korur. Dopamin, bitkilerde genellikle küçük miktarlarda bulunur ve dopamin miktarları yalnızca muzlarda ve sıradan süpürge tohumlarında bulunmuştur (Kulma ve Szopa, 2007) Dopamin, omurgalılarda, derisidikenlilerde, eklembacaklılarda, yumuşakçalarda ve nematodlarda nörotransmitter olarak işlev görür (Ubuka, 2021).

2.4. Kaynak Araştırması

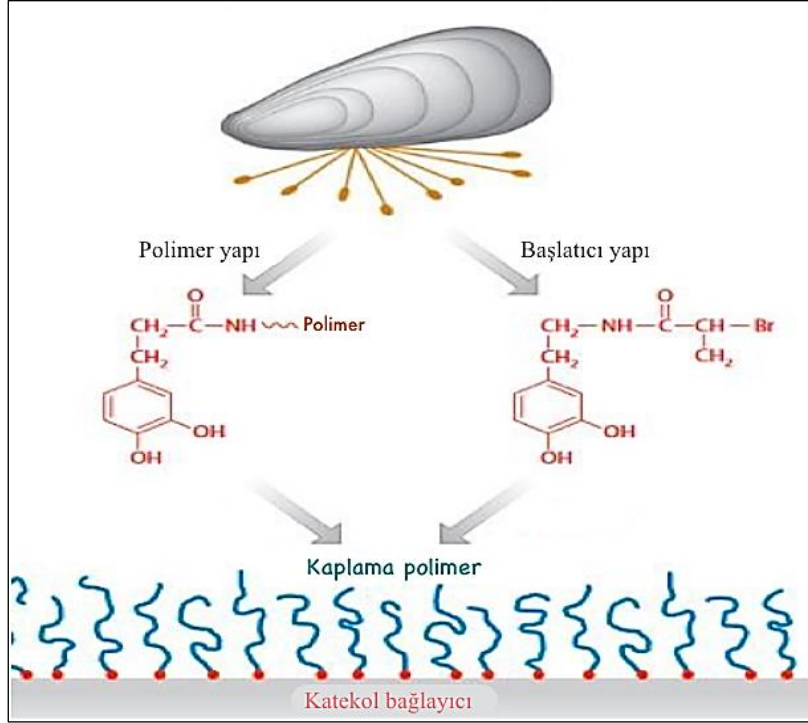
2.4.1. Dopamin bileşikleri ve kullanım alanları

Islak polar yüzeyler için sentetik yapıştırıcıların yetersizliği göz önüne alındığında, midye tarafından uygulanan yapıştırıcı kimyasının temel özelliklerini karakterize edilmiştir (Waite vd., 1981). Deniz midyesi, yapışkan diskleri amino asit 3,4-dihidroksifenilalanin (dopa) açısından zengin olan yan iplikleri bükerek taş, gemi gibi bir çok yüzeye yüksek mukavemette yapışma göstermiştir (Waite vd., 1980). DOPA içeren kolajen yapısındaki bu protein, deniz suyunda bulunan demir ve kalsiyum iyonlarıyla bağ yaparak sertliğinin ve esnekliğinin kuvvetlenmesini sağlıyor. Midyenin yapışkan özellik gösteren yapısı tıpta, dişçilikte, boya kimyasında, gemi ve ilaç endüstrileri ile alakalı çalışmalarda birçok araştırmaya neden olmuştur. Bunlardan en fazla dikkat çeken, anne karnındaki fetüsü koruyan zarın yırtılması ile oluşan zararların midyeden elde edilen yapıştırıcı ile tedavi edilebilmesidir (Song vd., 2021). Katekol, midye yapışkan proteinlerinde önemli bir bileşendir ve güçlü yapışkanlık özelliğinden ve çapraz bağlanma oluşumundan sorumludur (Bandara vd.,2013). Bitki bazlı polifenoller de katekolinkine benzer kimyasal etkileşimlere sahiptir ve doğası gereği antimikrobiyaldir. Katekol, çeşitli tipteki yüzeylere bilinen antimikrobiyal özelliklere sahip monomerleri ve polimerleri yapıştırmak için bir yüzey sabitleme grubu olarak kullanılır (Kord Forooshani ve Lee, 2017).

Poli(dopamin), son yıllarda doğal olarak oluşan melaninlerin kolayca erişilebilen sentetik bir analogu olarak ortaya çıkmıştır. Poli(dopamin) yüzey kaplamaları, biyoteknoloji ve biyotıp ve su arıtma membranları dahil olmak üzere bir dizi uygulamada kullanım alanı bulmuştur (Dreyer vd., 2013). DOPA içeren proteinler, birçok omurgasızda biyo-yapışkan ve sklerotize edici fonksiyonlara sahiptir. DOPA proteinlerinin misklerin bağlanma tendonunda mevcut olduğu ve bazı Annelida türlerinde simanların bulunduğu bilinmektedir. Sklerotize edici öncüler olarak rolleri, örneğin parazitik trematodların yumurta durumunda, doğada bulunan birçok yapısal malzemenin sağlamlığından ve dayanıklılığından sorumludur (Cheah vd., 2016).

Lee vd. (2011), dopaminin inorganik ve organik yüzeylere yapışma etkisini araştırmışlardır. Birkaç PEG (polietilenglikol) bazlı midye mimetik polimerinin dokuya güçlü yapışma gösterdiğini, bu yapıştırıcıların, kesme makası, patlama mukavemeti ve soyma yapışma

testleri dahil olmak üzere çeşitli makroskopik yapışma testlerinde fibrin yapıştırıcısından daha iyi performans gösterdiği gözlemlenmiştir (Lee vd., 2011) (Şekil 2.5).



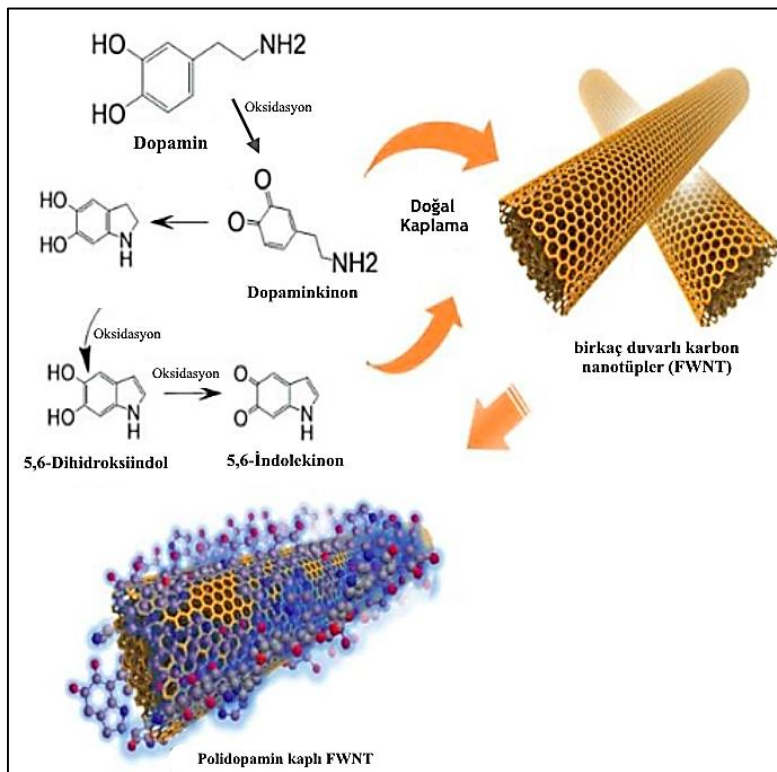
Şekil 2.5. Kirlenme önleyici polimerlerin yüzeylere aşılması için biyolojik şematik gösterimi

Kissler vd. (2010), PEG-katekol yapıştırıcılarının in vivo performansları yakın zamanda farelerde araştırmışlar. Bu çalışmanın amacı, in vivo olarak midyeden esinlenilmiş yapışkan performansını göstermek ve yapışkan doku ara yüzeyinin doku biyoyumluluğu ve bütünlüğüne vurgu yapmak istemişler. Kan şekeri, adacık grefti performansı ve yapışkan biyoyumluluk ölçüsü olarak kullanılmıştır. PEG-katekol immobilize adacıkların in vivo olarak birkaç ay sonra iyi vaskülarize edildiğini ve aktif olarak insülin salgıladığını ortaya koymuşlar (Kissler vd., 2010).

Lee vd. (2020), su altında midyenin yapışmasından ilham alarak, katekol-tiyol bazlı diş yapıştırıcısı midye, su altı bağlanması için 3,4-dihidroksi-1-fenilalanin (DOPA) -tiol redoks kimyası ile yapıştırıldığında asidik bir ortam oluşturarak etkin bir şekilde çalıştırılır. Önerilen yapışma yöntemi, şu anda dentin ve zirkonya yapıştırıcılarında kullanılanlara kıyasla yüksek yapışma mukavemetleri gösterir. İnsan ağız ve midyenin yapıştığı ortamlar göz önüne alındığında, çalışmanın midyelerden esinlenen yapışkan sistemin çevrilmesine önemli ölçüde katkıda bulunacaktır (Lee vd., 2020).

Stokes vd. (1999), polimerleşmede dopaminin oksidasyonu önemini araştırmışlar. Dopamin, katekol halkasının kararsız yapısı nedeniyle reaktif bir kinon molekülüne oksitlenebilir. Bu kinon oluşumu kendiliğinden meydana gelebilir veya elektrokatalitik olarak oluşur. Kendiliğinden polimerleşen dopamin, oksijen ve azot içeren çok yönlü bir kaplama maddesidir (Stokes vd., 1999).

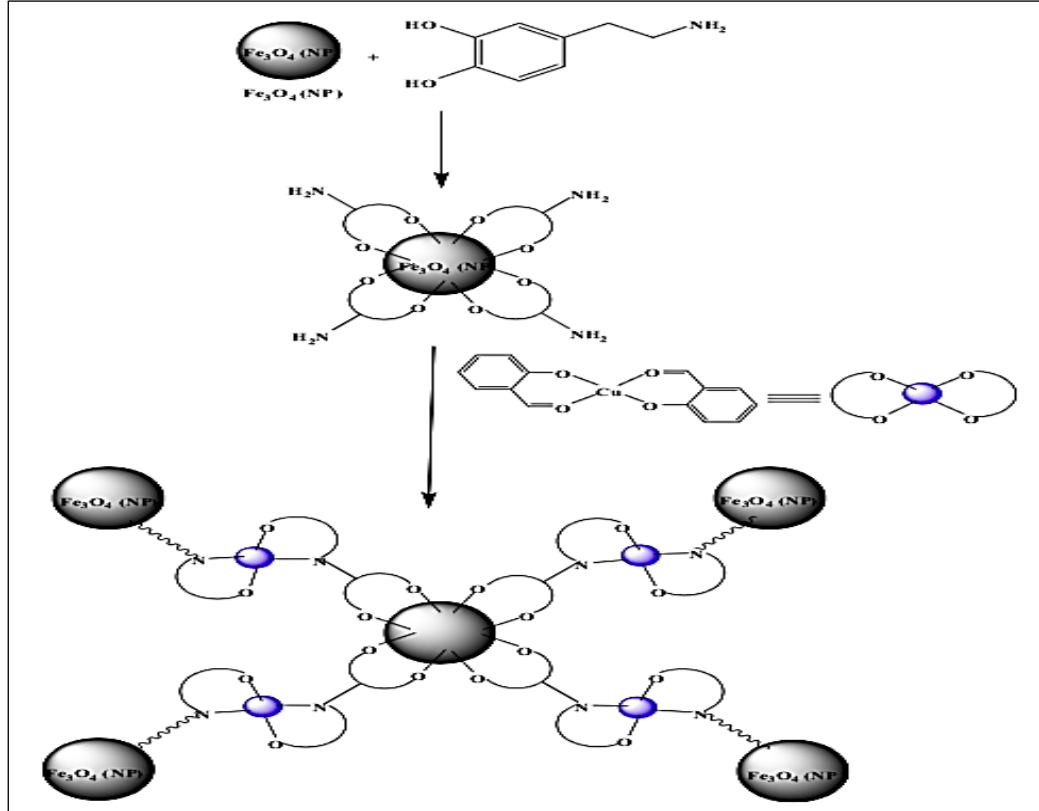
Liu vd. (2017), Li ve Na iyon bataryalarında organik katot olarak kullanılan birkaç duvarlı karbon nanotüp (FWNT) yüzeyinde dopaminin redoks özellikleri dönüşümlü voltametri yöntemi ile Li ve Na iyon hücrelerinde incelemiştir. FWNT yüzeyine polidopamin kaplanmışlar. Polidopamin ve elektrolit (Na ve Li) iyonları arasında gerçekleşen çoklu redox tepkimeleri 2,5 ile 4,1 V arasında yüksek potansiyel aralığında incelenmiştir. Kendiliğinden polimerleşen dopamin, organik şarj edilebilir bataryalar için umut verici bir katot malzemesi olduğu belirtilmiştir (Liu vd., 2017) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Polidopamin sentezi ile kovalent bağ oluşturan oksidatif polimerizasyon yolu

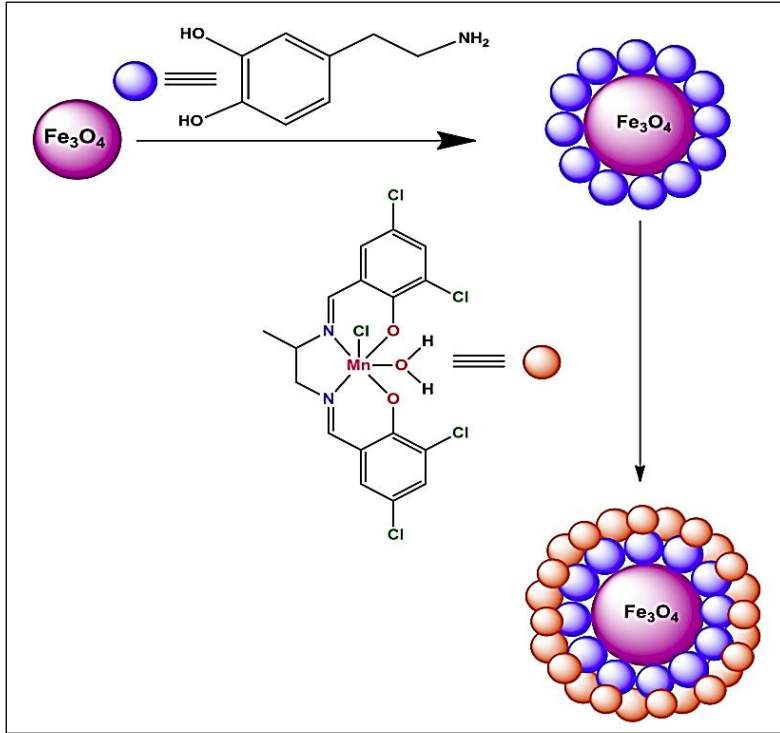
Mardani vd. (2018), nanomanyetik koordinasyon kompoziti, Fe₃O₄ yüzeyine modifiye edilen amin gruplarının ve aldehit gruplarının kondenzasyonu sonucu oluşan bileşik ile Cu kompleksi sentezlemiştir. Fe₃O₄ nanopartiküllerinin boyutu, dopamin yüzeyleri ve Cu kompleksi ile modifikasyonu artırılmıştır (Şekil 2.7). Nano-Fe₃O₄'e kimyasal olarak

bağlanan Cu kompleksinin katalitik aktiviteyi önemli ölçüde arttırdığı gözlenmiştir. Homojen katalizör, bu yöntemde inorganik-organik hibrit fonksiyonu ile kolayca nano-heterojen katalizöre dönüştürülmüştür. Böylece, benzil alkolün oksidasyonu için yeni bir heterojen nanokatalizör hazırlamak mümkün olmuştur (Mardani vd., 2018).



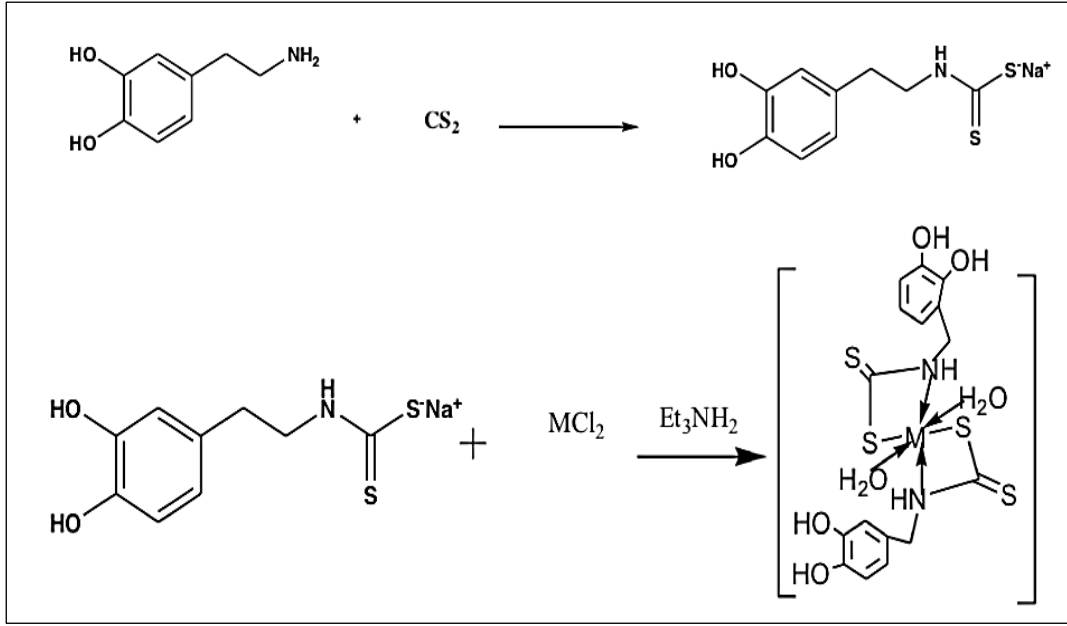
Şekil 2.7. Nanomanyetik Cu koordinasyon kompozitinin sentez kökü

Chakraborty vd. (2017), (R)-1,2-diaminopropanı 3,5-diklorosalisilaldehit ile homojen bir katalizör oluşturmak için manganez klorür heksahidrat ekleyerek bir kiral Schiff baz kompleksi hazırlanmıştır $[\text{MnL}(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]$ (HMN). Daha fazla uygulama için, verimli homojen katalizörü yüzey modifiye manyetik nanopartiküller ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{dopa}$) ile eklenmiş ve böylece yeni bir manyetik ayrılabilir nanokatalizör $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{dopa}@\text{MnLCl}$ (FDM) elde edilmiştir (Şekil 2.8). $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{dopa}$ (dopa=dopamin hidroklorür) işlevselleştirilmiş Mn (III) Schiff baz kompleksi, oksidatif dönüşümler için ümit verici manyetik olarak ayrılabilir heterojen bir katalizör oluşturmuşlardır (Chakraborty vd., 2017).



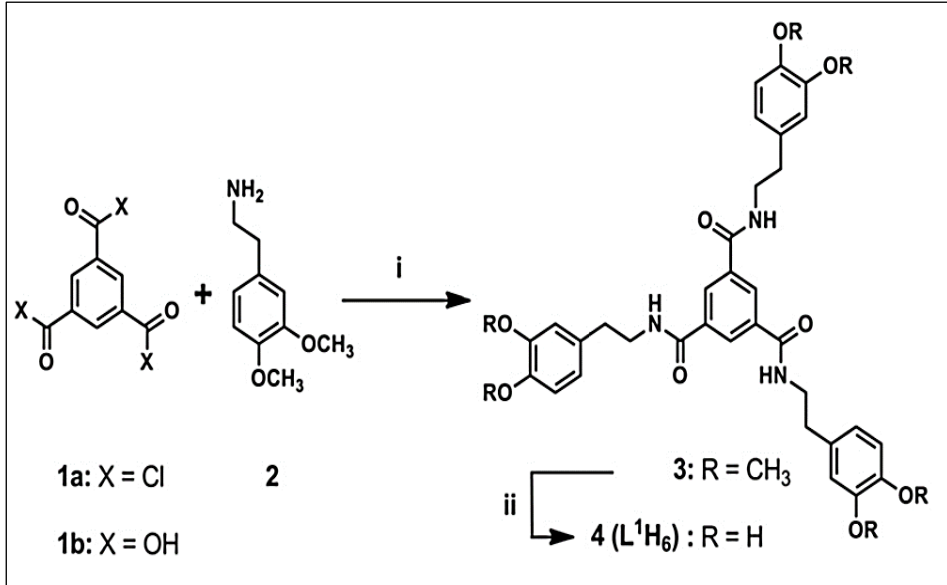
Şekil 2.8. Fe_3O_4 @dopa@MnCl partiküllerinin hazırlanmasının şematik gösterimi

Jayaraju vd. (2016), dopamin ve karbon disülfürden yola çıkarak, tıpta çeşitli uygulamalara sahip kükürt bazlı karbamoditiyolatları daha sonra bu bileşikleri kullanarak yeni [Cu(II) ve Ru(II)] kompleksleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.9). Sentezlenen komplekslerin Gram-pozitif, Gram-negatif bakterilere ve mantarlara karşı seçici antimikrobiyal aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca karbamoditiyolat ligandı ve metal komplekslerinin H3 reseptörü ile moleküler docking çalışmaları yapılmış ve sonuç olarak bileşiklerin, Parkinson hastalığı (PD) ve Alzheimer hastalığı (AD) gibi nörolojik hastalıklarda potansiyel anti-nörolojik özelliklere sahip moleküller olabileceği sonucuna varılmıştır (Jayaraju vd., 2016).



Şekil 2.9. Pramepeksol karbamoditiyolat metal kompleksinin sentezi

Zhang vd. (2017), bir trimerik asit moleküler iskeleye bağlanmış üç dopamin şelat parçası içeren yeni bir tris(dopamin) türevi hazırlanmış ve daha sonra bir dizi metal iyonuna ve antioksidan aktivitesine yönelik çözelti termodinamik davranışı incelenmiştir (Şekil 2.10). Termodinamik davranış sonuçları, tris(dopamin) türevinin, şelatör ve Fe(III) iyon koordinasyon tercihi arasındaki elverişli jeometrik düzenleme nedeniyle yüksek Fe(III) iyon afinitesi ve seçiciliğine sahip olduğunu gösterilmiştir. Bu sonuçlar aynı zamanda tris(dopamin) türevinin, Mg(II) ve Zn(II) iyonları gibi temel metal iyonları tükenmeden aşırı demir yükü durumları için şelatlama ajanı olarak potansiyel uygulama olasılığına sahip olduğu da gösterilmiştir (Zhang vd., 2017).



Şekil 2.10. Tris (dopamin) şelatörünün sentezi, L¹H₆

Fiaz vd. (2013), dopamin ve analoglarının demir ile potansiyometrik yollarla kompleksini oluşturmuşlar. Molar absorptivitesi $1600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ olan 364 nm 'de Fe-Karbidopa kompleksinin belirgin bir zirvesi gözlenirken, Fe-Levodopa ve Fe-Metildopa'nınki $306 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ molar absorptivite ile 730 nm 'de gözlemişler (Şekil 2.11). Demirin dopamin ile bu etkileşimi parkinsonlu beyinde aşırı demir birikimi olduğunu göstermiştir. Parkinsonlu beynine sahip olan hastalarda dopamin yetersizliğinin bir sonucu aşırı demir yükü olduğunu saptamışlardır (Fiaz vd., 2013).

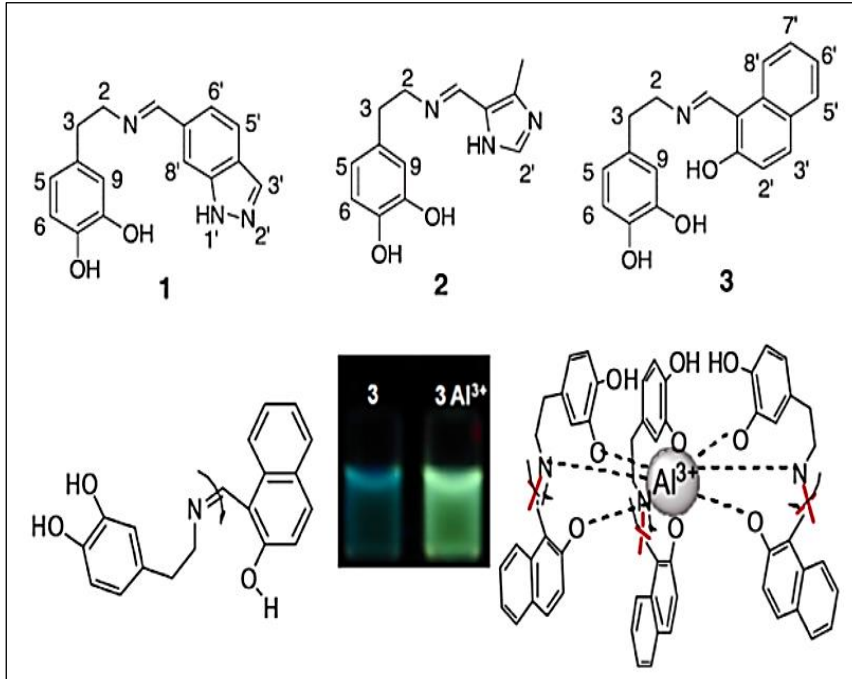
Ligand Yapısı	Kompleks
<p>Karbidopa</p> <p>$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 244.24</p>	Fe-(CD) _n
<p>Metildopa</p> <p>$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 238.24</p>	Fe-(MD) _n
<p>Levodopa</p> <p>$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4$ 197.19</p>	Fe-(LD) _n

Şekil 2.11. Dopamin analoglarının kompleks bileşikleri

2.4.2. Dopamin içeren Schiff bazlarının uygulamaları

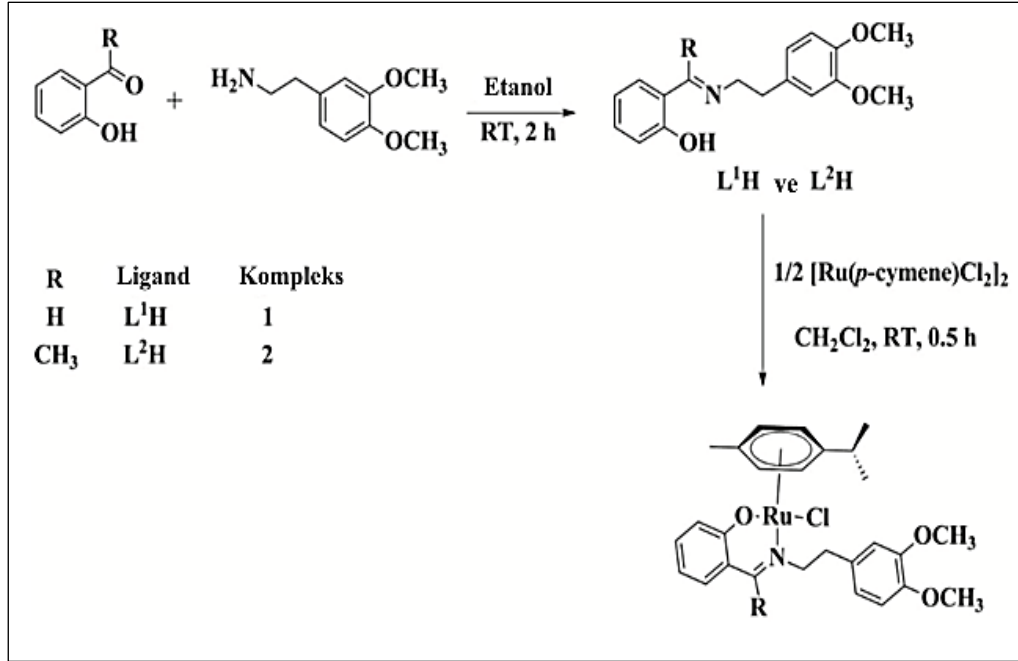
Schiff bazı bileşikleridir kararlı ve kolay sentezlenebilen bileşiklerdir. Schiff bazları, kimyasal yapısı ve biyolojik niteliklerinden dolayı genel olarak kullanılan ligandlar arasında yerini almaktadır ve önemi de gün geçtikçe yükselmektedir. Kimyanın pek çok alanında, endüstride, tıp ve eczacılıkta, biyolojik sistemlerde, kozmetikte, boyar maddelerin üretiminde, elektronik endüstrisinde, plastik sanayinde, tarım alanında, polimer üretiminde, analitik kimyada ve sıvı kristal teknolojisi gibi çeşitli dallarda gittikçe yükselen bir değere sahip maddelerdir. Kapsamlı bir kullanım olanağına sahip olmaları bu bileşiklere olan alakayı artırmış, onları farklı alanlarda genel olarak kullanılabilir hale getirmiştir. Gösterdiği biyolojik etkinliğinden ötürü tıp dünyasındaki önemi giderek artmaktadır (Özmen vd., 2008; Özdemir vd., 2009).

Olivera vd. (2012), dopaminle yapılmış Schiff bazlarının kemosensör özelliğini incelemiştir. Üç tane yeni Schiff bazı sentezlenmiş bu Schiff bazların Li, Na, Mg, Ca, Cd, Zn, Cu, Ni, Ag, Fe ve Al metal iyonlarına karşı etkileri incelenmiştir (Şekil 2.12). Bunların arasında en iyi Al^{3+} 3 numaralı Schiff baza karşı floresans etki gösteren metal olduğunu gözlemlenmiştir (Oliveira vd., 2012) (Şekil 2.12).



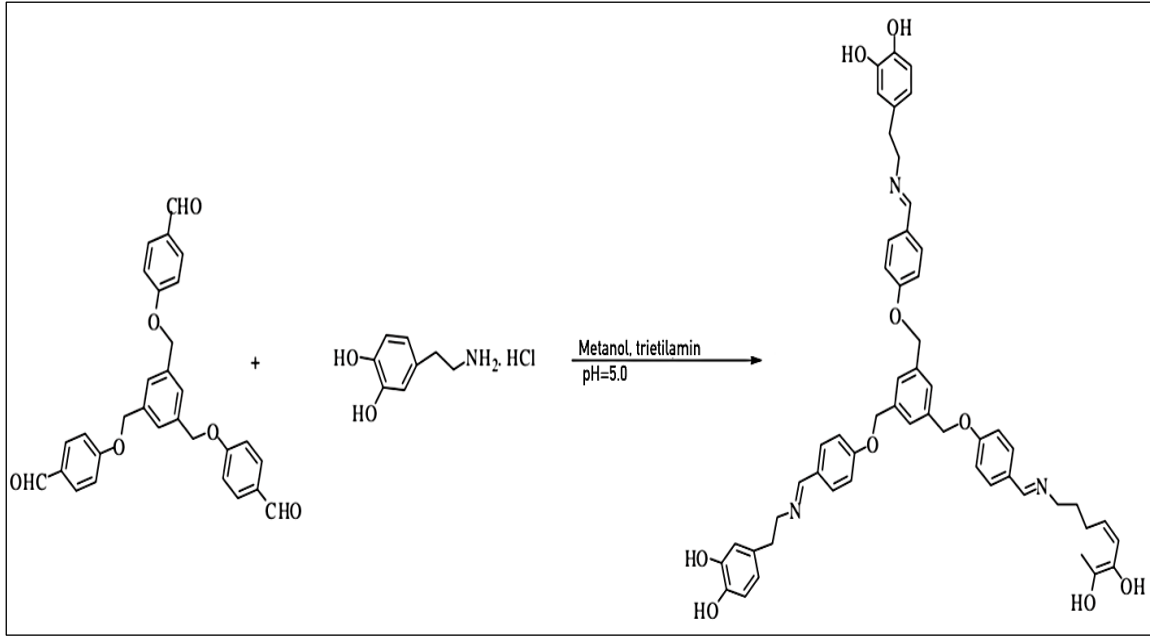
Şekil 2.12. Çalışmada kullanılan bileşiklerin (1-3) kimyasal yapısı ve Al^{3+} ile 3 nolu bileşiğin önerilen etkileşim şekli

Satheesh vd. (2019), dopamin bazlı (N, O) Schiff baz ligandlarını (L^1H ve L^2H) içeren iki yeni Ru(II) (*p*-simen) kompleksi (1 ve 2) sentezlenmiştir (Şekil 2.13). Kompleksler (1 ve 2), baz içermeyen koşullarda 85 °C'de hidrojen kaynağı olarak 2-propanol kullanılarak çeşitli keton türlerinin transfer hidrojenasyonunda aerobik, mükemmel katalizör olarak kullanımını saptamışlardır (Satheesh vd., 2019).

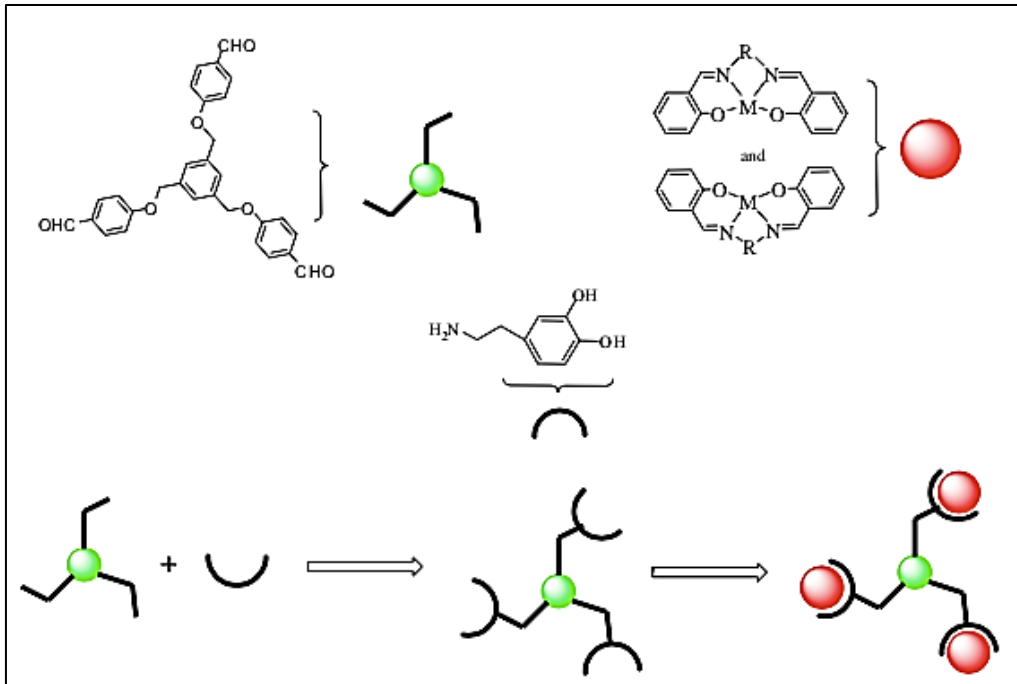


Şekil 2.13. Ligandların (L^1H ve L^2H) ve Ru(II) komplekslerinin (1 ve 2) sentezi

Koçyiğit (2013), önce dopamin içeren yeni bir tripodal oksi-Schiff bazı sentezlemiştir. Daha sonra da, Fe(III) ile Cr(III) metallerini kullanarak dopamin içeren yeni bir tripodal oksi-Schiff bazı ile komplekslerini hazırlamıştır (Şekil 2.14). Hazırlanan kompleksler (Şekil 2.15) katekol ile köprülenmiş tripodal-trinükleer komplekslerini örneklendirmiştir (Koçyiğit, 2013).



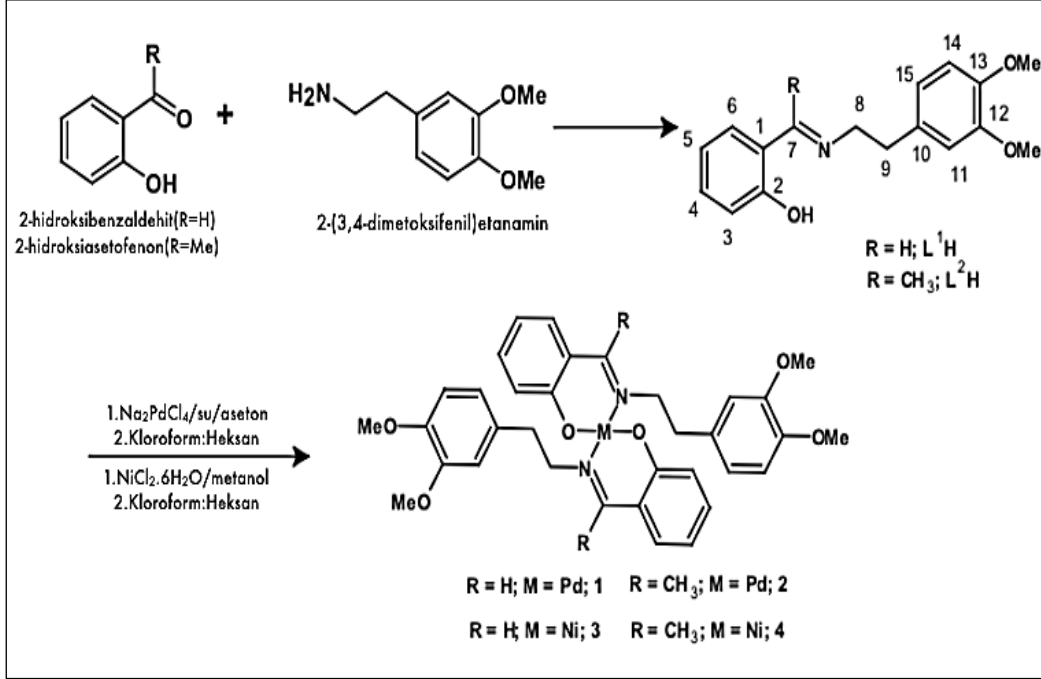
Şekil 2.14. Dopamin içeren yeni bir Schiff bazının sentezi



Şekil 2.15. Tripodal Oxy-Schiff baz ligandı ve Tripodal-Trinükleer kompleks modelleri

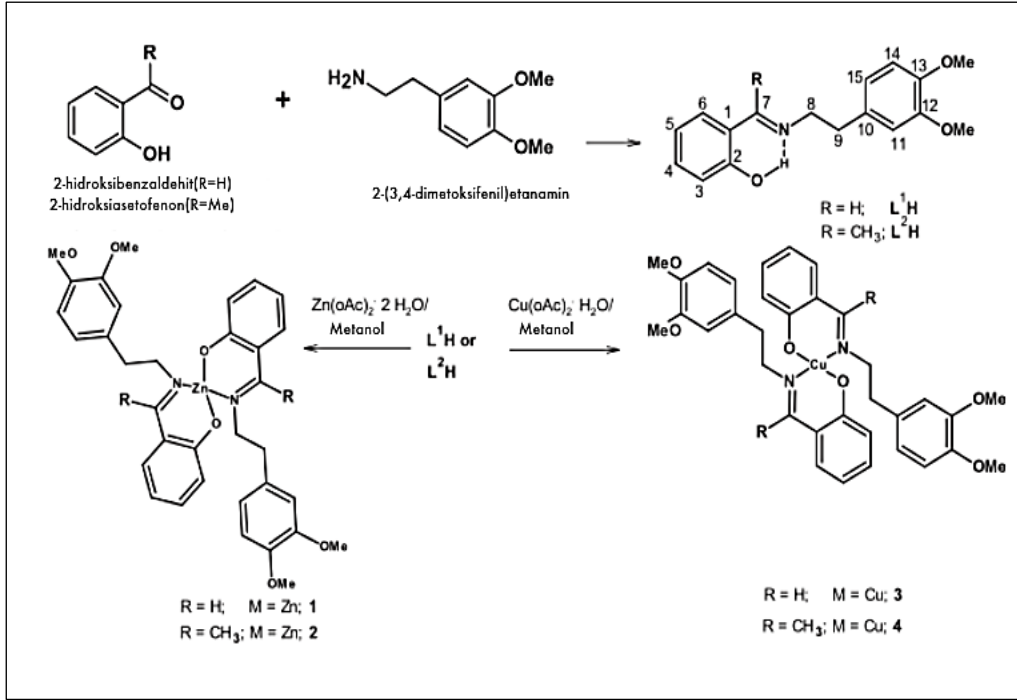
Satheesh vd. (2016), yeni Schiff baz ligandları, 2-(3,4-dimetoksifenil)etanaminin, 2-hidroksi benzaldehit (L^1H) ve 2-hidroksi asetofenon (L^2H) sentezlemişler (Şekil 2.16). Sentezledikleri Schiff baz ligandlarının ve bunların Pd(II) ve Ni(II) komplekslerinin patojenik mikrobiyal suşlara karşı antimikrobiyal aktivitesi yapılmış. Ligandların bakteri ve

mantar büyümesini inhibe etme aktivitesi kompleksleşmeyle artırılmıştır ve kompleksler arasında paladyum komplekslerine karşılık gelen ligandların nikel komplekslerinden daha iyi antibakteriyel ve antifungal maddeler olduğunu saptamışlardır (Satheesh vd., 2016).



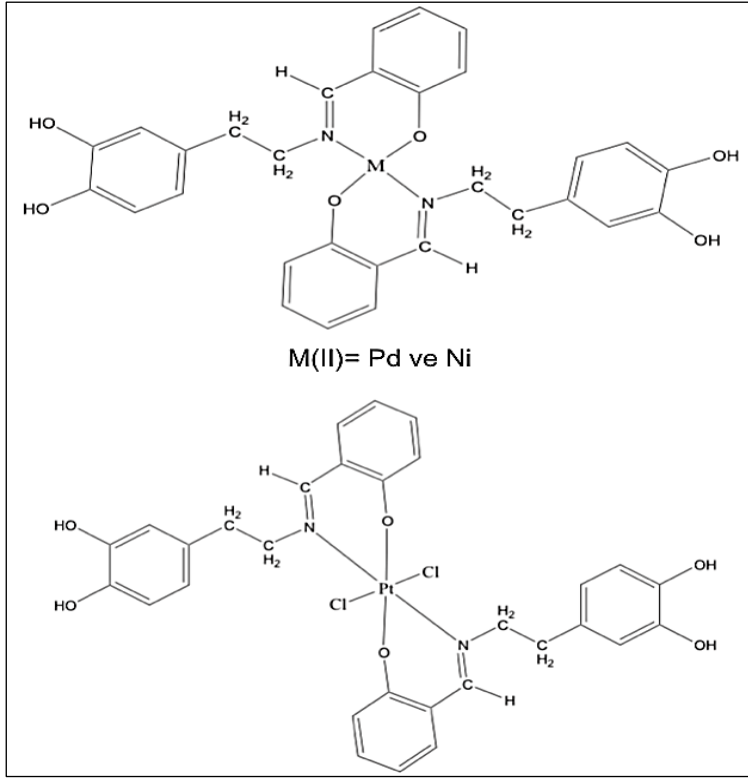
Şekil 2.16. Schiff baz ligandları L¹H ve L²H ve komplekslerinin sentezi

Lingaraju vd. (2019), bir dimetil türevi olan 2-(3,4-dimetoksifenil) etan-1-aminden (5) türetilen iki Schiff baz ligandının (L¹H ve L²H) dört yeni homoleptik çinko (1 ve 2) ve bakır (3 ve 4) kompleksleri dopamin sentezlemişlerdir (Şekil 2.17). Komplekslerin karakterizasyon verileri, bileşimin NO donörleri olarak protonu giderilmiş ligandların (L¹ ve L²) azometin nitrojen (N) ve fenolat oksijeni (O) yoluyla güçlü koordinasyonunu [Zn / Cu (L1-2) 2] (1-4) ortaya koymuşlar. Bileşikler (1-5) patojenik antibakteriyel suşlara, E. coli, S. aureus ve antifungal suşlara, C. albicans'a karşı agar kuyusu difüzyon yöntemi ile doza bağlı antimikrobiyal aktivite açısından taramışlar. Bileşikler, bu patojenlere karşı önemli toksisite gösterdiği saptanmıştır (Lingaraju vd., 2019).



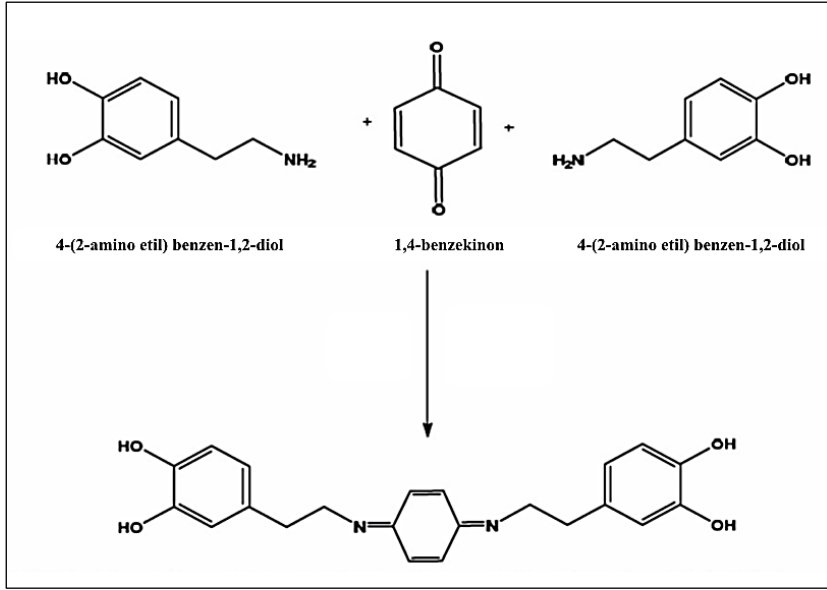
Şekil 2.17. Ligandların (L^1H ve L^2H) ve komplekslerin (1-4) sentezi

Kareem vd.(2020), dopamin ve metal Ni (II), Pd (II) ve Pt (IV) komplekslerinden türetilen bidentat kompleksleri, 1: 2 (metal: ligand) molar oranında metal iyonları ve bir Schiff bazı arasındaki etkileşim ile sentezlemiştir ve sentezlenen bileşiklerin Pd ve Ni metalleri ile kompleks yapılarını sentezlemiştir (Şekil 19). Sentezlenen yapıların spektroskopik çalışması ve antioksidan olarak aktivitesini belirlemiştir. Yeni bir Schiff bazı (HL^2) ligandı, (4-{2-[(2-hidroksi-benziliden)-amino]-etil}-benzen-1,2-diol), 4-(2-amino-etil)-benzen-1,2-diol ve 2-hidroksi-benzaldehit ile hazırlandı. Hazırlanan bileşiklerin antioksidan performansı, DPPH radikal süpürme yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Bileşikler, serbest radikalleri temizlemeye yönelik antioksidan aktiviteler göstermiştir ve ticari olarak temin edilebilen ligandlarla karşılaştırıldığında da daha yüksek aktivite göstermiştir (Kareem vd., 2021).

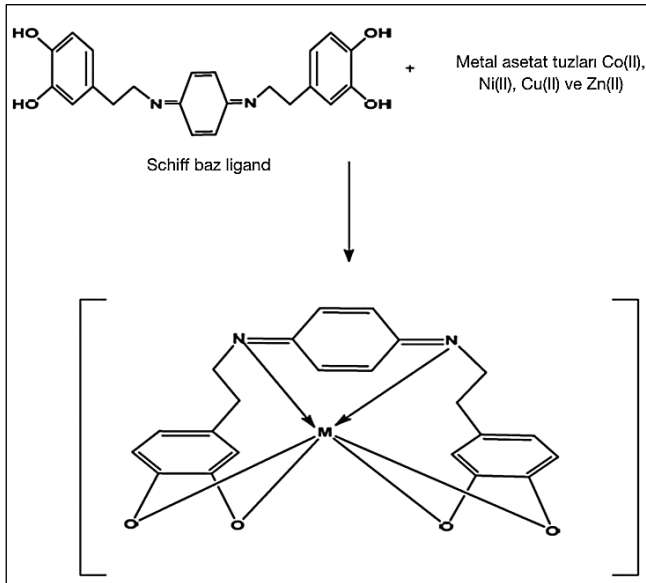


Şekil 2.18. HL^2 ligandının Pd ve Ni metali ile oluşturulan sentez yapısı

Vedanayaki vd. (2021), 4-(2-amino etil) benzen-1,2-diol (dopamin) ve 1,4 benzokinon kullanılarak yeni bir Schiff bazı ligandı (L) sentezlemiştir (Şekil 19). Bu heksadentat ligand ile Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri metal:ligand (1:1) stokiyometrisi ile sentezlenmiştir (Şekil 20). Elektronik, manyetik, ESR ve kütle verileri Co(II), Ni(II) ve Zn(II) kompleksleri için oktahedral geometriyi ve Cu(II) için çarpık oktahedral geometride olduğu belirlenmiştir. Schiff bazı ligandı ve metal kompleksleri, gram-pozitif bakterilere, gram-negatif bakterilere ve bir mantar suşuna karşı taramışlardır. Verilerle, ligand ve metal komplekslerinin önemli aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir. Antimikrobiyal verilerden Cu(II) kompleksinin Schiff bazı ligandı, Co(II), Ni(II) ve Zn(II) komplekslerine kıyasla daha iyi inhibisyon aktivitesi sergilediğini belirlemiştir. Schiff bazı ligandı ve bakır(II) kompleksi, HRBC membran stabilizasyon yöntemi ile anti-inflamatuar etkisi incelenmiş ayrıca bakır(II) kompleksinin MTT tahlil yöntemi ile in vitro anti-kanser çalışmaları, insan meme kanseri hücre hatlarına karşı daha güvenli antikanser ajanı olduğunu göstermiştir. Schiff bazı ligandının ve bakır(II) kompleksinin anti-diyabetik aktivitesi de alfa-amilaz yöntemiyle incelenmiştir (Vedanayaki vd., 2021).



Şekil 2.19. Schiff baz ligandının sentezi



Şekil 2.20. Schiff bazı Metal komplekslerinin (ML) M= Co(II), Ni(II) ve Zn(II) ve Cu(II) kompleksinin sentezi

3. ARAÇ-GEREÇ VE DENEYSEL YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir ve aşağıda yazılmıştır.

- Sigma-Aldrich; Dopamin, 2-hidroksiasetofenon, 5-flor-2-hidroksiasetofenon, 5-klor-2-hidroksiasetofenon, 5-brom-2-hidroksiasetofenon, 5-nitro-2-hidroksiasetofenon, 5-metil-2hidrosiasetofenon, 5-metoksi-2-hidroksiasetofenon, 4-metoksi-2-hidroksiasetofenon, Trietil amin, DMSO (Dimetil sülfoksit)
- Merck; Etanol, Hidroklorik asit.

3.2. Analizlerde Kullanılan Cihazlar

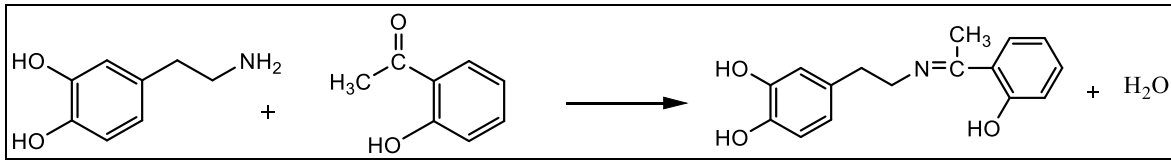
- Sentezlenen bileşiklerin yapı analizleri için kullanılan FT-IR spektrumları Mattson-1000 Model FT-IR spektrofotometresi ile 4000-400 cm^{-1} aralığında, Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünde alınmıştır.
- Sentezlenen bileşiklerin yapı analizleri için kullanılan $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları DMSO ortamında Bruker Ultrashield 300 MHz sıvı NMR spektrometresi kullanılarak Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünde alınmıştır.
- Element analizleri Thermo Scientific Flash 2000 organic elemental analyzer model element analiz cihazı ile Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Araştırma Laboratuvarında alınmıştır.
- Bileşiklerin sentezi için Heidolph marka manyetik karıştırıcılar kullanılmıştır.
- Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılması aşamasında Büchi marka Evaporatör kullanılmıştır.
- Ligandların erime noktası tayini SRS Optimelt erime noktası cihazı ile yapılmıştır.
- Kimyasal maddeler 0,1 miligrama duyarlı Shimadzu marka AUX120 model hassas terazi ile tartılmıştır.

3.3. Deneysel Yöntemler

Bu bölümde, dopamin ile farklı asetofenon türevleri kullanılarak yeni Schiff bazları sentezlenmiştir. Sentez yöntemi ve bileşiklerin element analizi sonuçları Çizelge 3.2’de verilmektedir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin bazı bakteriler üzerindeki aktivitelerini incelemek için kullanılan yöntem belirtilecektir.

3.3.1. 2-hidroksiasetofenondopamin (Afdop) sentezi

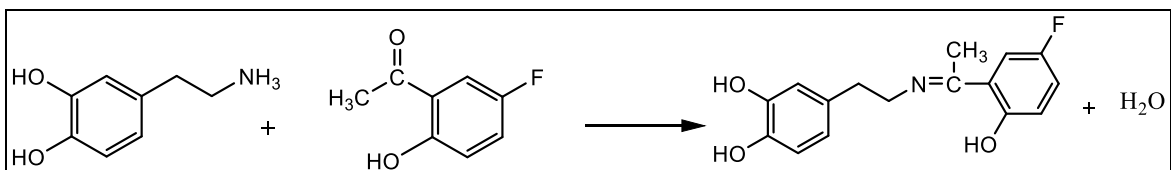
100 ml’lik balon içinde 1 mol (0.10mg) dopamin 10 ml etanolde çözüldü, pH 6 olması için 7 damla trietilamin eklendi. 1.5 mol (0.11mg) 2-hidroksiasetofenon 5 ml etanol içerisinde çözünerek dopamin çözeltisine ilave edildi. Çözelti geri soğutucu altında 40-45 °C sıcaklıkta 3 saat karıştırıldı. Oluşan sarı renkli ürün süzüldü, etanol ve etil asetat ile yıkandı. Süzülen madde etüvde 55 °C de bir gece kurutuldu ve vakum desikatöründe saklandı. (MK: 271,32 g/mol, E.n.: 190-195 °C, verim: % 75)



Şekil 3.1. Afdop bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.2. 5F-2-hidroksiasetofenondopamin (5F-afdop) sentezi

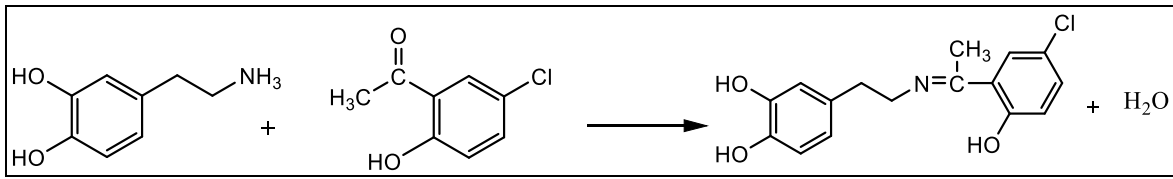
100 ml’lik balon içinde 1 mol (0.10mg) dopamin 10 ml etanolde çözüldü, pH 6 olması için 7 damla trietilamin eklendi. 1.5 mol (0.13mg) 5Flor-2-hidroksiasetofenon 5 ml etanol içerisinde çözünerek dopamin çözeltisine ilave edildi. Çözelti geri soğutucu altında 40-45 °C sıcaklıkta 3 saat karıştırıldı. Oluşan yeşil renkli ürün süzüldü, etanol ve etil asetat ile yıkandı. Süzülen madde etüvde 55 °C de bir gece kurutuldu ve vakum desikatöründe saklandı. (MK: 289,31g/mol, E.n.: 220-250 °C, verim: % 72)



Şekil 3.2. 5F-afdop bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.3. 5Cl-2-hidroksiasetofenondopamin (5Cl-afdop) sentezi

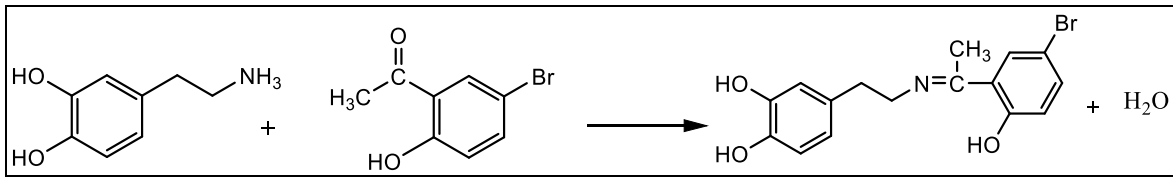
100 ml'lik balon içinde 1 mol (0.10mg) dopamin 10 ml etanolde çözüldü, pH 6 olması için 7 damla trietilamin eklendi. 1.5 mol (0.13mg) 5Klor-2-hidroksiasetofenon 5 ml etanol içerisinde çözünerek dopamin çözeltisine ilave edildi. Çözelti geri soğutucu altında 40-45 °C sıcaklıkta 3 saat karıştırıldı. Oluşan sarı renkli ürün süzüldü, etanol ve etil asetat ile yıkandı. Süzülen madde etüvde 55 °C de bir gece kurutuldu ve vakum desikatöründe saklandı. (MK: 305,5 g/mol, E.n.: 240-250 °C, verim: % 77)



Şekil 3.3. 5Cl-afdop bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.4. 5Br-2-hidroksiasetofenondopamin (5Br-afdop) sentezi

100 ml'lik balon içinde 1 mol (0.10mg) dopamin 10 ml etanolde çözüldü, pH 6 olması için 7 damla trietilamin eklendi. 1.5 mol (0.12mg) 5Brom-2-hidroksiasetofenon 5 ml etanol içerisinde çözünerek dopamin çözeltisine ilave edildi. Çözelti geri soğutucu altında 40-45 °C sıcaklıkta 3 saat karıştırıldı. Oluşan sarı renkli ürün süzüldü, etanol ve etil asetat ile yıkandı. Süzülen madde etüvde 55 °C de bir gece kurutuldu ve vakum desikatöründe saklandı. (MK: 350,21 g/mol, E.n.: 240-250 °C, verim: % 75)

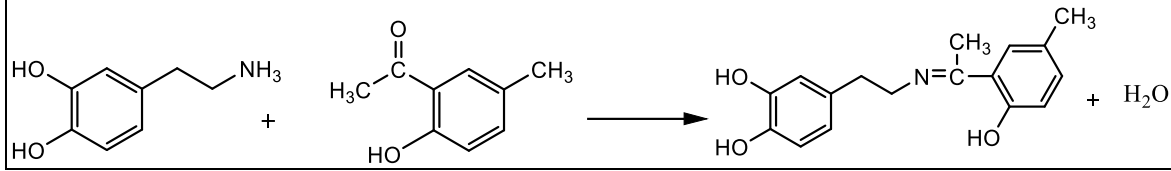


Şekil 3.4. 5Br-afdop bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.5. 5CH₃-2-hidroksiasetofenondopamin (5CH₃-afdop) sentezi

100 ml'lik balon içinde 1 mol (0.10mg) dopamin 10 ml etanolde çözüldü, pH 6 olması için 7 damla trietilamin eklendi. 1.5 mol (0.12mg) 5CH₃-2-hidroksiasetofenon 5 ml etanol içerisinde çözünerek dopamin çözeltisine ilave edildi. Çözelti geri soğutucu altında 40-45

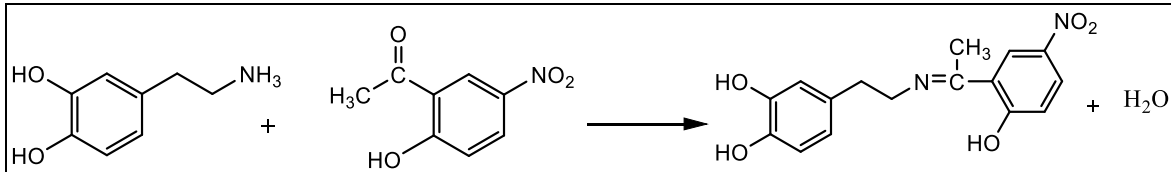
°C sıcaklıkta 3 saat karıştırıldı. Oluşan sarı renkli ürün süzüldü, etanol ve etil asetat ile yıkandı. Süzülen madde etüvde 55 °C de bir gece kurutuldu ve vakum desikatöründe saklandı. (MK: 285,34 g/mol, E.n.: 210-220 °C, verim: % 60)



Şekil 3.5. 5CH₃-afdop bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.6. 5NO₂-2-hidroksiasetofenondopamin (5NO₂-afdop) sentezi

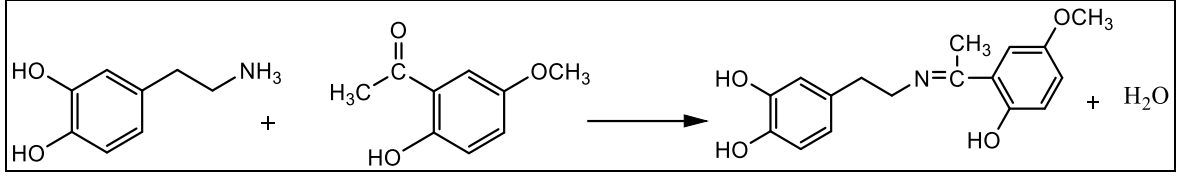
100 ml'lik balon içinde 1 mol (0.10mg) dopamin 10 ml etanolde çözüldü, pH 6 olması için 7 damla trietilamin eklendi. 1.5 mol (0.14mg) 5Nitro-2-hidroksiasetofenon 5 ml etanol içerisinde çözünerek dopamin çözeltisine ilave edildi. Çözelti geri soğutucu altında 40-45 °C sıcaklıkta 3 saat karıştırıldı. Oluşan sarı renkli ürün süzüldü, etanol ve etil asetat ile yıkandı. Süzülen madde etüvde 55 °C de bir gece kurutuldu ve vakum desikatöründe saklandı. (MK: 316,31 g/mol, E.n.: 250-260 °C, verim: % 65)



Şekil 3.6. 5NO₂-afdop bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.7. 5OCH₃-2-hidroksiasetofenondopamin (5OCH₃-afdop) sentezi

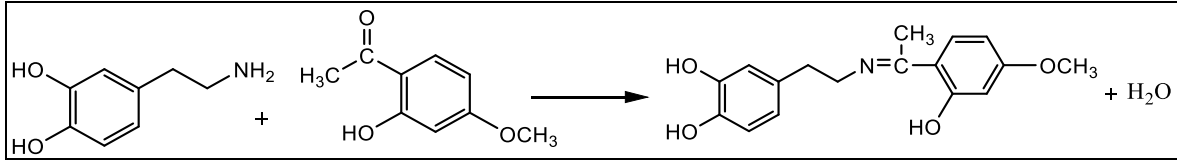
100 ml'lik balon içinde 1 mol (0.10mg) dopamin 10 ml etanolde çözüldü, pH 6 olması için 7 damla trietilamin eklendi. 1.5 mol (0.13mg) 5OCH₃-2-hidroksiasetofenon 5 ml etanol içerisinde çözünerek dopamin çözeltisine ilave edildi. Çözelti geri soğutucu altında 40-45 °C sıcaklıkta 3 saat karıştırıldı. Oluşan sarı renkli ürün süzüldü, etanol ve etil asetat ile yıkandı. Süzülen madde etüvde 55 °C de bir gece kurutuldu ve vakum desikatöründe saklandı. (MK: 301,34 g/mol, E.n.: 220-230 °C, verim: % 65)



Şekil 3.7. 5OCH₃-afdop bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.8. 4OCH₃-2-hidroksiasetofenondopamin (4OCH₃-afdop) sentezi

100 ml'lik balon içinde 1 mol (0.10mg) dopamin 10 ml etanolde çözüldü, pH 6 olması için 7 damla trietilamin eklendi. 1.5 mol (0.13mg) 4OCH₃-2-hidroksiasetofenon 5 ml etanol içerisinde çözünerek dopamin çözeltisine ilave edildi. Çözelti geri soğutucu altında 40-45 °C sıcaklıkta 3 saat karıştırıldı. Oluşan sarı renkli ürün süzüldü, etanol ve etil asetat ile yıkandı. Süzülen madde etüvde 55 °C de bir gece kurutuldu ve vakum desikatöründe saklandı. (MK: 301,34 g/mol, E.n: 220-230 °C, verim: % 80)



Şekil 3.8. 4OCH₃-afdop bileşiğinin sentez yöntemi

Çizelge 3.1. Bileşiklerin element analizi sonuçları

BİLEŞİKLER	KAPALI FORMÜLÜ (MOL KÜTLESİ)	RENK	E.N.	% C	% H	% N
Afdop	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃ (271,32 g/mol)	Sarı	192	70,32 (69,95)	6,25 (6,38)	5,16 (4,69)
5F-afdop	C ₁₆ H ₁₆ FNO ₃ (289,31 g/mol)	Yeşil	220	66,43 (65,11)	5,57 (4,74)	4,84 (4,85)
5Cl-afdop	C ₁₆ H ₁₆ ClNO ₃ (305,5 g/mol)	Sarı	247	62,85 (62,22)	5,27 (5,44)	4,58 (4,20)
5Br-afdop	C ₁₆ H ₁₆ BrNO ₃ (350,21 g/mol)	Sarı	241	54,87 (53,91)	4,61 (4,73)	4,00 (4,32)
5CH ₃ -afdop	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ (285,34 g/mol)	Sarı	213	71,56 (70,82)	5,10 (5,05)	4,91 (4,81)
5NO ₂ -afdop	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₅ (316,31 g/mol)	Sarı	253	60,76 (61,28)	5,10 (5,05)	8,86 (9,15)

Çizelge 3.1 (devam). Bileşiklerin element analizi sonuçları

BİLEŞİKLER	KAPALI FORMÜLÜ (MOL KÜTLESİ)	RENK	E.N.	% C	% H	% N
5OCH ₃ -afdop	C ₁₇ H ₁₉ NO ₄ (301,34 g/mol)	Gri	230	67,76 (69,89)	5,10 (5,05)	4,65 (4,60)
4OCH ₃ -afdop	C ₁₇ H ₁₉ NO ₄ (301,34 g/mol)	Gri	228	67,76 (67,70)	5,10 (5,05)	4,65 (4,33)

*Teorik değerler parantez içinde belirtilmiştir.

3.4. İn Vitro Antimikrobiyal Duyarlılık Testi

Sentezlenen bileşiklerin in vitro duyarlılık testi “Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)” rehberinde bakteri ve mantarlar için önerilen brot mikrodilüsyon (BMD) yöntemine göre yapıldı. Deneyler Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji anabilim dalı üyesi Dr. Öğretim Üyesi Ali Öztürk tarafından yapıldı. Deneyde kültür koleksiyonunda bulunan ve klinik olarak izole edilen bakteri (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia*) ve mantar (*Candida albicans*) izolatları kullanıldı. Bakteri ve mantar süspansiyonlarının final konsantrasyonları 5x10⁵ bakteri/ml ve 0.5 x 10³ mantar/ml olarak hazırlandı. Steril 96 kuyucuklu U-tabanlı plaklar kullanıldı.

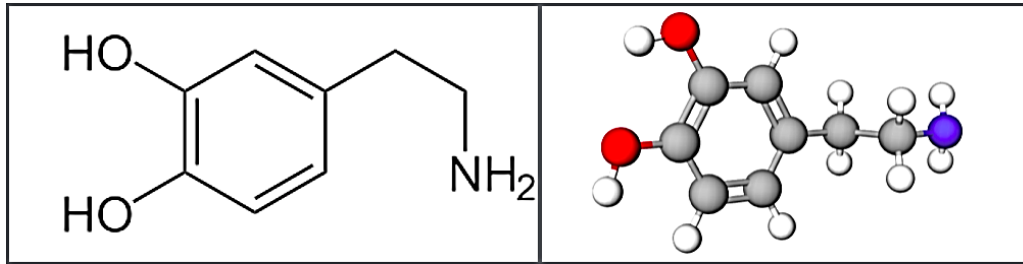
Bakteriler için bütün kuyucuklara 100'er µl Mueller Hinton sıvı (MHB) ve mantarlar için de RPMI-1640 besiyerleri eklendi. Bileşiklerin 10-0,02 µg/ml arasında seri sulandırımı yapıldı. Hazırlanan bakteri ve mantar süspansiyonları negatif kontrol kuyucukları hariç 10'er µl bütün kuyucuklara eklendi. Plaklarda sadece bakteri/mantar süspansiyonu ve besiyeri içeren kuyucuk pozitif kontrol, sadece besiyeri içeren kuyucuklar da negatif kontrol olarak belirlendi. Mikroplaklar 37 °C'de 24-48 saat inkübe edildi ve mikrobiyal üremenin varlığı veya inhibisyonu görsel olarak belirlendi. Daha sonra her köken için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK: mikroorganizmaların üremelerini durduran en düşük ilaç konsantrasyonu) değerleri belirlendi. Deneyde referans ilaç olarak bakteriler için Sülfizoksazol ve Sülfametoksazol ilaçları ve mantarlar için de Flukonazol kullanıldı.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI

Bu bölümde sentezlenen dopamin içeren Schiff bazlı bileşiklerin deneysel verileri incelenecektir. Bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve FT-IR spektrumlarının sonuçları verilecektir.

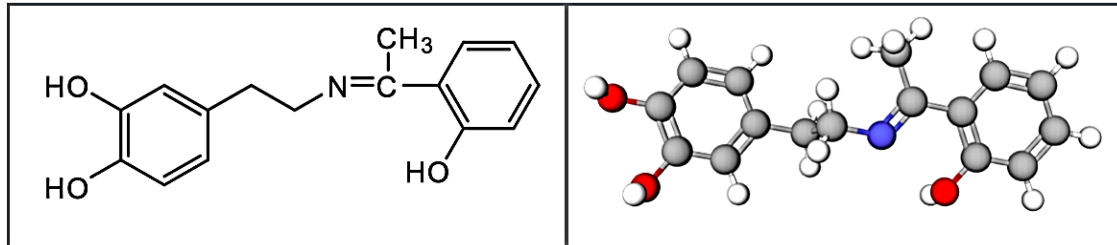
4.1. Sentezlenen Dopamin Schiff Bazların Spektrofotometrik Yorumları

Bu çalışmada aşağıda üç boyutlu modeli gösterilen dopamin ile asetofenon türevleri kullanılarak sekiz adet 2-hidroksiasetofenon dopamin içeren yeni Schiff bazları sentezlenmiştir. Yapıları $^1\text{H-NMR}$ (Çizelge 4.1), $^{13}\text{C-NMR}$ (Çizelge 4.2) ve FT-IR (Çizelge 4.3) spektrofotometrik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca bileşiklerin Element analiz verileri de yapıların tayininde önemli rol oynamaktadır. Bileşiklerin HyperChem 8 (MM+) programında çizilmiş üç boyutlu (3D) yapıları verilmektedir.

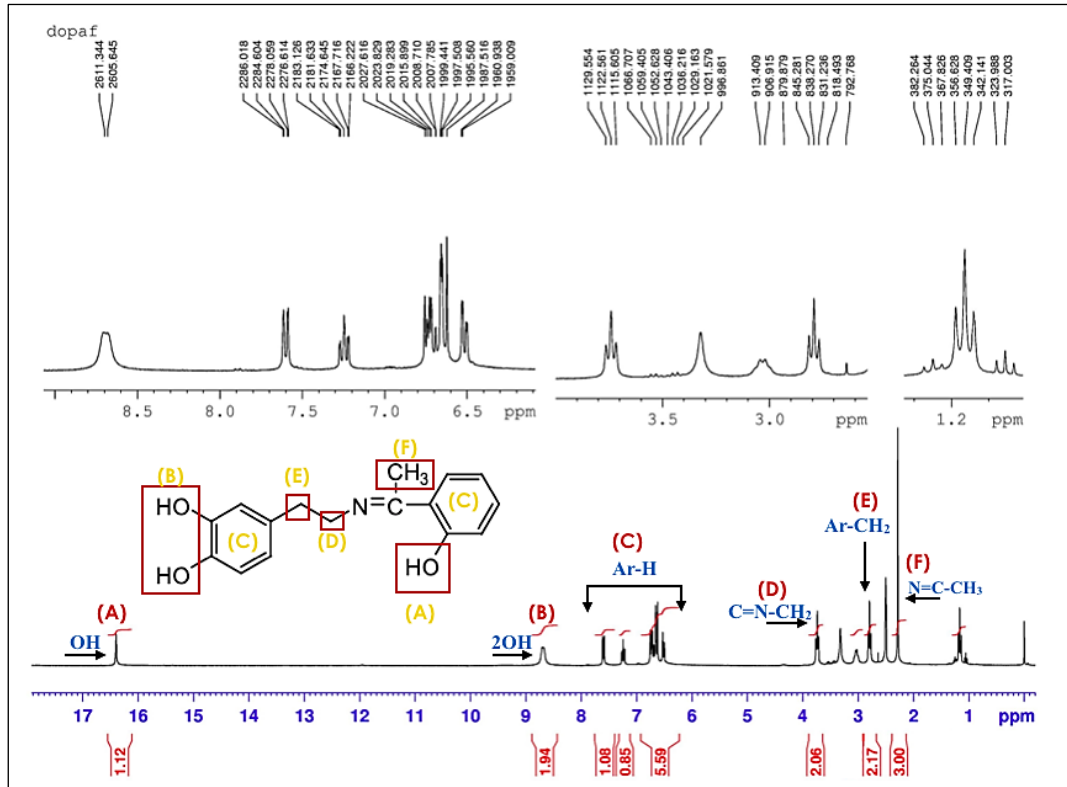


Şekil 4.1. Dopamin bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli

4.1.1. 2-hidroksiasetofenondopamin (afdop)



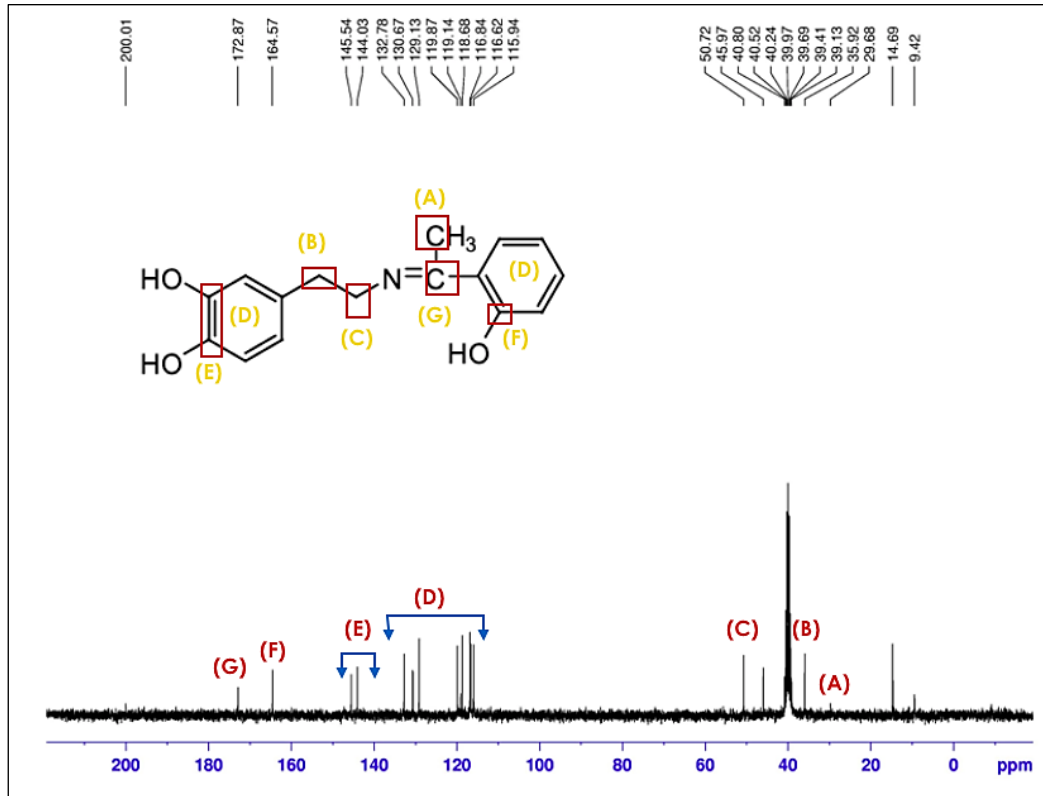
Şekil 4.2. Afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli

¹H-NMR Spektrum yorumuŞekil 4.3. Afdop bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

Afdop Schiff bazının DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.3’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1’de verilmektedir. 2,25 ppm deki tekli pik imin azotuna bağlı 3 protona karşılık gelen CH₃ (N=C-CH₃) protonlarına (F), 2,80 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, aromatik halkaya bağlı CH₂ protonlarına (E), 3,78 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, imin azotuna bağlı CH₂ (-H₂C-C=N) protonlarına (D), 6,30-7,60 ppm aralığında görülen çoklu pikler aromatik halka protonlarına (C), 8,65 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, katekol halkasındaki OH protonlarına (B), 16,35 ppm de gözlenen 1 protona karşılık gelen pik, fenol halkasındaki OH protonuna (A) aittir

Çizelge 4.1. $^1\text{H-NMR}$ spektroskopik verileri

İşaretleme	Afdop	5F-afdop	5Cl-afdop	5Br-afdop	5CH ₃ -afdop	5NO ₂ -afdop	5OCH ₃ -afdop	4OCH ₃ -afdop
CN-CH ₃	2,25 (s, 3H)	2,28 (s, 3H)	2,26 (s, 3H)	2,27 (s, 3H)	2,25 (s, 3H)	2,48 (s, 3H)	2,32 (s, 3H)	2,25 (s, 3H)
Halka-CH ₃	-	-	-	-	2,25 (s, 3H)	-	-	-
Ar-CH ₂	2,80 (t, 2H)	2,75 (t, 2H)	2,78 (t, 2H)	2,83 (t, 2H)	2,84 (t, 2H)	2,82 (t, 2H)	2,83 (t, 2H)	2,79 (t, 2H)
Halka-OCH ₃	-	-	-	-	-	-	3,75 (t, 3H)	3,78 (s, 3H)
CN-CH ₂	3,78 (t, 2H)	3,75 (t, 2H)	3,78 (t, 2H)	3,80 (t, 2H)	3,82 (t, 2H)	3,89 (t, 2H)	3,75 (t, 2H)	3,78 (t, 2H)
Ar-H	7,68- 6,35 (m, 7H)	7,60- 6,20 (m, 6H)	7,67- 6,40 (m, 6H)	7,66- 6,45 (m, 6H)	7,58-6,50 (m, 6H)	6,90- 6,40 (m, 6H)	7,36- 6,55 (m, 6H)	7,70- 6,10 (m, 6H)
Dop-OH	8,65 (s, 2H)	8,75 (s, 2H)	8,67 (s, 2H)	8,70 (s, 2H)	8,65 (s, 2H)	8,78 (s, 2H)	8,67 (s, 2H)	8,75 (s, 2H)

 $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum yorumuŞekil 4.4. Afdop bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

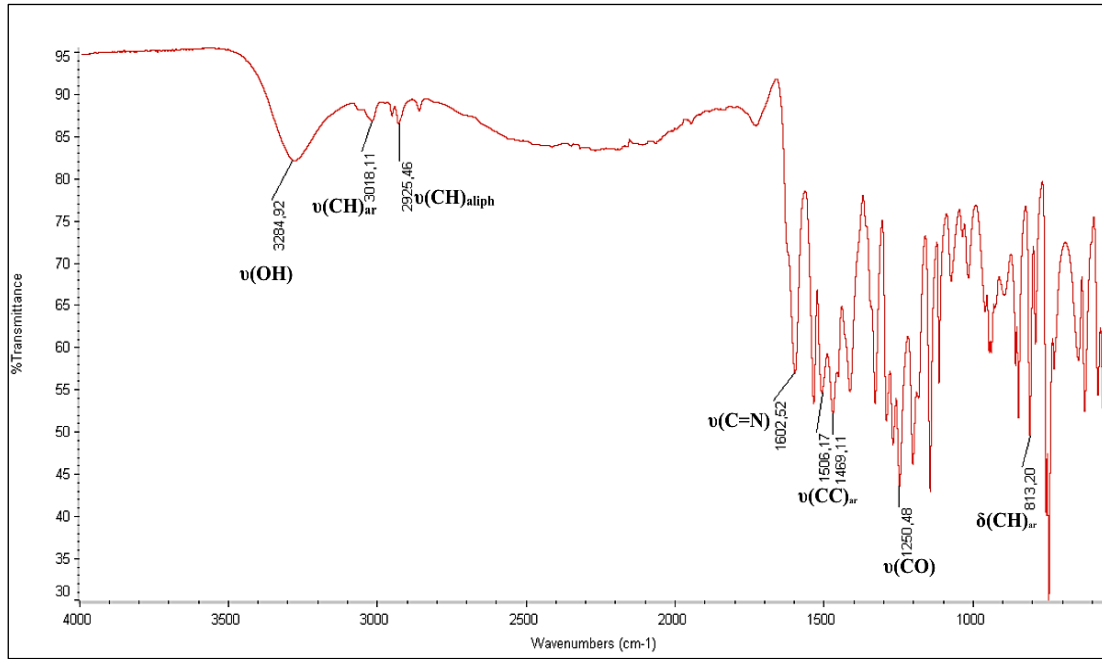
Afdop bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu için çözücü olarak DMSO- d_6 kullanıldı. Şekil 4.4’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.2’de verilmektedir.

Bileşikteki imin karbonuna bağlı metil grubundaki karbona ait pik (CH_3) 29.68 ppm’de (A), katekol halkasına bağlı $-\text{CH}_2-$ karbonuna ait pik 39.13 ppm de (B), imin azotuna bağlı CH_2 karbonuna ait pik 50,72 ppm’de (C), katekol halkasındaki OH’ların bağlı olduğu karbon pikleri ($_1\text{C-OH}$, $_2\text{C-OH}$) sırasıyla 144,03; 145,54 ppm’de (E), fenolik HO-C karbonuna ait pik 164,57 pmm’de (F), C=N karbonuna ait pik 172,87 ppm’de (G), katekol ve fenol halkalarındaki aromatik $-\text{CH}$ karbonlarına ait pikler 115,94; 116,6; 116,84; 118,68; 119,14; 119,87; 129,13; 130,67; 132,78 ppm’de (D) gözlenmiştir. 40,24-39,97 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir. Karbon-NMR spektrumunda ise toplamda onaltı adet sinyal belirlenmiş olup bu sinyallerin yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.2. ^{13}C -NMR spektroskopik verileri

İşaretleme	Afdop	5F-afdop	5Cl-afdop	5Br-afdop	5CH ₃ -afdop	5NO ₂ -afdop	5OCH ₃ -afdop	4OCH ₃ -afdop
Halka-CH ₃	-	-	-	-	21,00	-	-	-
N=C-CH ₃	29,68	28,00	27,33	27,00	21,00	34,38	20,68	35,61
Ar-CH ₂	39,13	35,00	38,18	36,00	37,00	39,10	39,65	39,55
N-CH ₂	50,72	52,00	50,36	51,00	52,00	47,79	51,29	48,67
Halka(5-OCH ₃)	-	-	-	-	-	-	56,03	-
Halka(4-OCH ₃)	-	-	-	-	-	-	-	55,40
Ar(CH)	115,94; 116,62; 116,84; 118,68; 119,14; 119,87; 129,13; 130,67; 132,78	114,00; 115,00; 116,00; 118,00; 119,00; 120,00; 123,00; 131,00	115,94; 116,60; 118,66; 121,08; 127,53; 129,85; 130,39; 132,75; 133,56	115,00; 116,00; 118,00; 119,00; 120,00; 122,00; 129,00; 131,00; 132,00	116,00; 117,00; 122,00; 124,00; 130,00; 131,00; 133,00; 134,00	114,00; 116,03; 116,65; 119,98; 123,68; 128,88; 129,05; 129,08; 133,56	115,93; 116,61; 118,22; 119,66; 125,40; 128,89; 130,87; 133,46	102,46; 104,62; 111,78; 115,92; 116,63; 119,93; 130,27; 130,76
Kateko($_1\text{C-OH}$) Katekol($_2\text{C-OH}$)	144,03; 145,54	144,0; 145,00	144,72; 145,55	144,00; 145,00	144,00; 145,00	144,41; 145,68	144,00; 145,54	144,11; 145,54
C(F)-OCH ₃	-	156,00	-	-	-	-	157,60	163,98
Ar(C-OH)	164,57	161,00	164,50	165,00	162,00	176,52	161,76	171,42
N=C-	172,87	172,00	172,64	173,00	172,00	178,53	172,6	172,38

FT-IR Spektrum yorumu



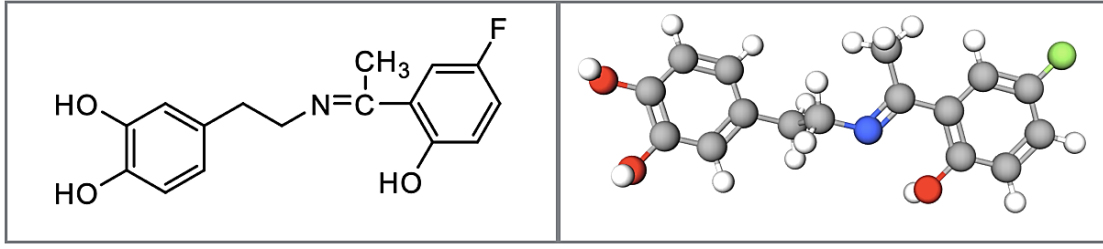
Şekil 4.5. Afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu

Afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.5’de, seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 4.3’de verilmektedir. Spektrumda; halkaya bağlı O-H gerilme, $\nu(\text{OH})$, $3284,92 \text{ cm}^{-1}$ de, aromatik CH gerilme, $\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$, $3018,11 \text{ cm}^{-1}$ de, alifatik CH gerilme, $\nu(\text{CH})$, $2925,46 \text{ cm}^{-1}$ de, imin gerilme $\nu(\text{C}=\text{N})$, $1602,52 \text{ cm}^{-1}$ de, $\nu(\text{CC})_{\text{Ar}}$ gerilme $1506,17$; $1469,11 \text{ cm}^{-1}$ de, $\nu(\text{CO})$ gerilme $1250,48 \text{ cm}^{-1}$ de, $\delta(\text{CH})_{\text{Ar}}$ aromatik eğilme $813,20 \text{ cm}^{-1}$ de olmak üzere beklenen titreşimler gözlemlendi.

Çizelge 4.3. Dopamin Schiff bazlarının seçilmiş FT-IR titreşim dalga sayıları

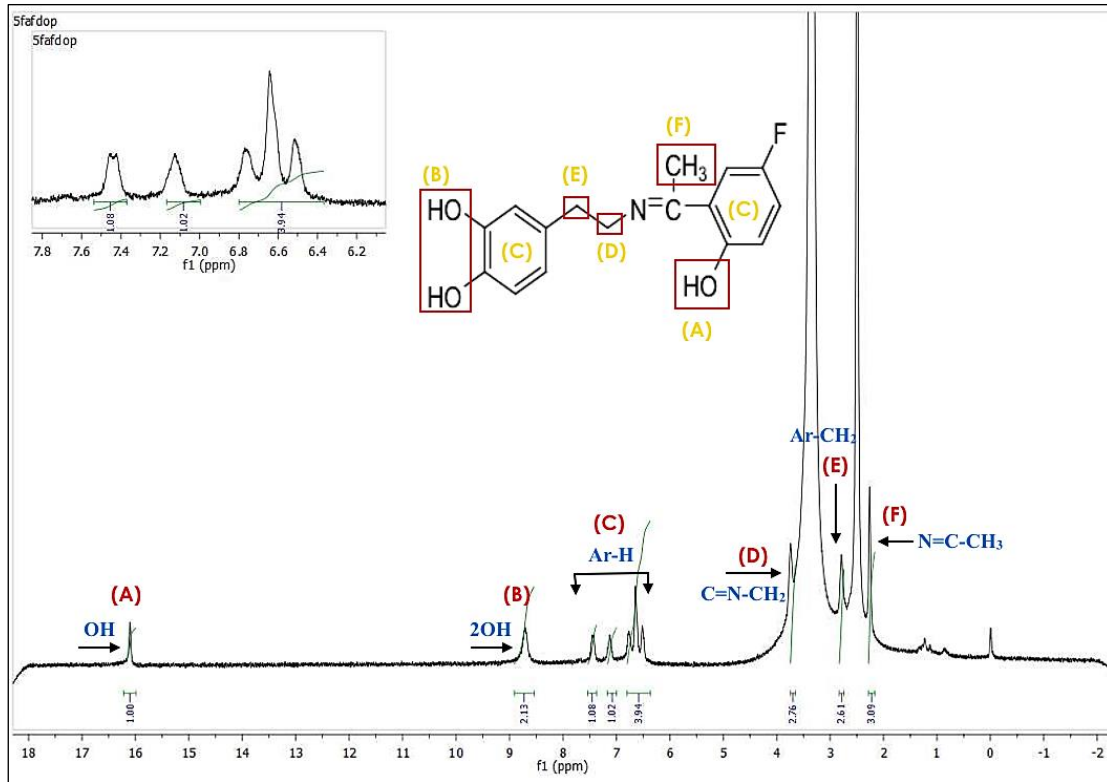
İşaretleme	Afdop	5F-afdop	5Cl-afdop	5Br-afdop	5CH ₃ -afdop	5NO ₂ -afdop	5OCH ₃ -afdop	4OCH ₃ -afdop
$\nu(\text{OH})$	3284,92	3307,15	3307,15	3307,15	3344,21	3347,92	3040,34	3244,16
$\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$	3018,11	2992,17	3021,81	3028,40	2999,58	2973,64	2981,05	3003,28
$\nu(\text{CH})_{\text{Alif}}$	2925,46	2921,76	2925,46	2932,87	2936,58	2892,11	2943,99	2940,29
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1602,52	1621,05	1602,52	1602,52	1621,05	1606,23	1613,64	1595,11
$\nu(\text{CC})_{\text{Ar}}$	1506,17 1469,11	1517,29 1476,53	1506,17 1469,11	1502,47 1472,82	1502,47 1476,53	1354,24 1320,89	1498,76 1472,82	1483,94 1450,59
$\nu(\text{CO})$	1250,48	1250,48	1246,77	1250,48	1213,42	1231,95	1231,95	1231,95
$\delta(\text{CH})_{\text{Ar}}$	813,20	809,50	839,14	816,91	820,32	805,79	809,50	820,61

4.1.2. 5F-2-hidroksiasetofenondopamin (5F-afdop)



Şekil 4.6. 5F-afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli

¹H-NMR Spektrum yorumu

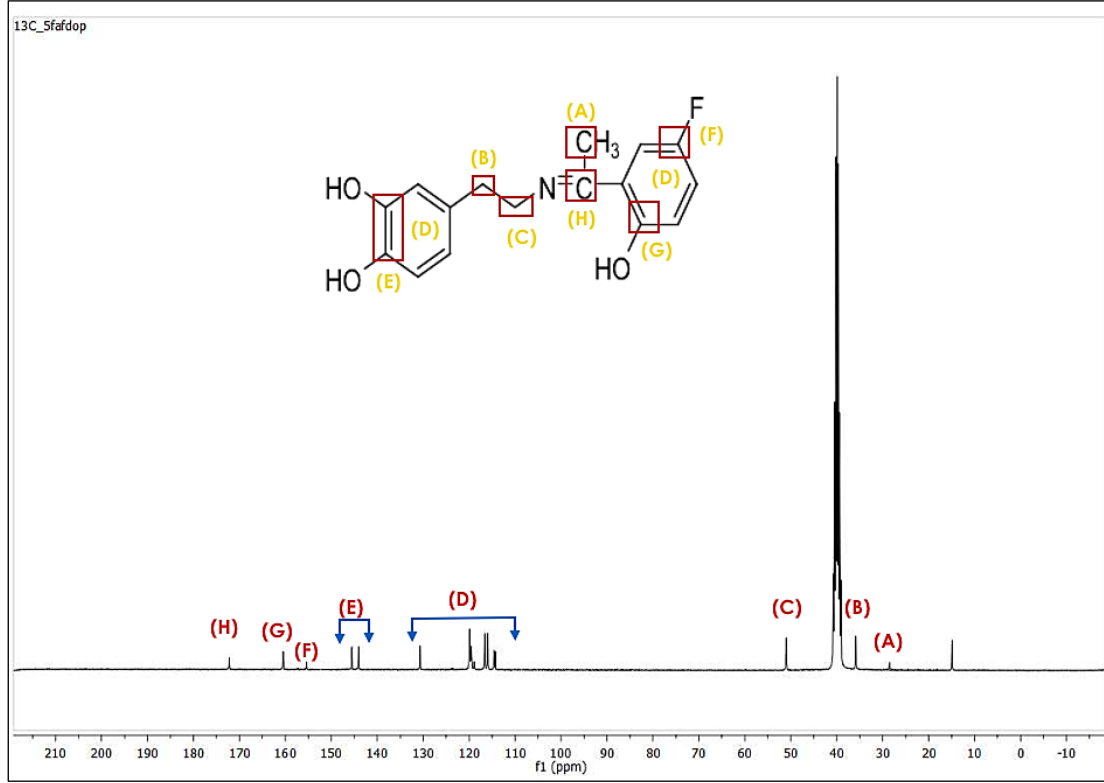


Şekil 4.7. 5F-afdop bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

5F-afdop Schiff bazının DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.7’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1’de verilmektedir. 2,28 ppm deki tekli pik imin azotuna bağlı 3 protona karşılık gelen CH₃ (N=C-CH₃) protonlarına (F), 2,75 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, aromatik halkaya bağlı CH₂ protonlarına (E), 3,75 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, imin azotuna bağlı CH₂ (-H₂C-C=N) protonlarına (D), 6,20;7,60 ppm aralığında görülen çoklu pikler aromatik halka protonlarına (C), 8,75 ppm deki 2

protona karşılık gelen pik, katekol halkasındaki OH protonlarına (B), 16,10 ppm de gözlenen 1 protona karşılık gelen pik, fenol halkasındaki OH protonuna (A) aittir.

^{13}C -NMR Spektrum yorumu



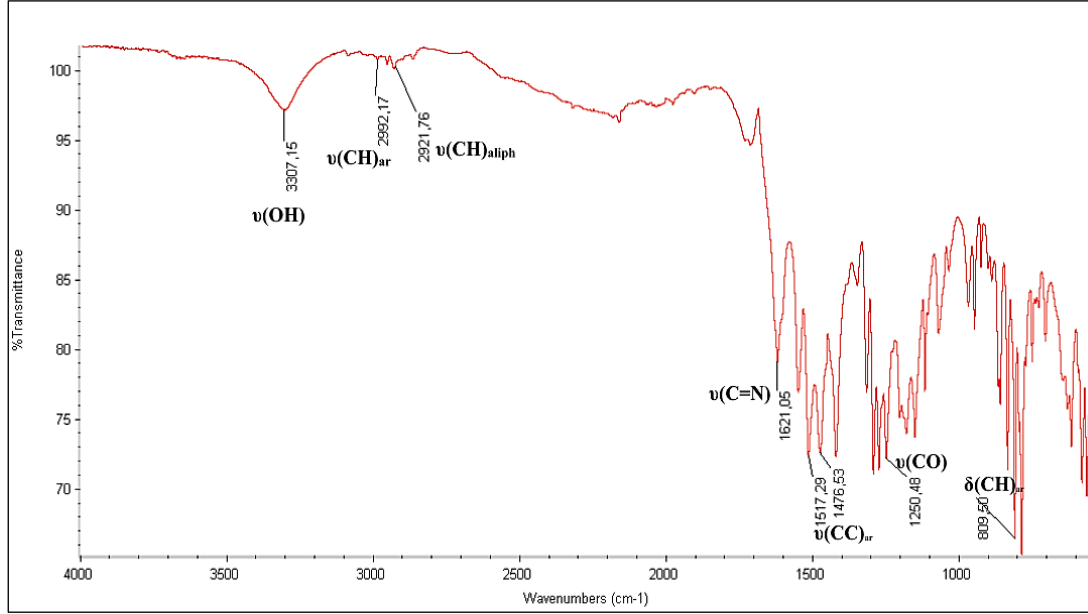
Şekil 4.8. 5F-afdop bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

5F-afdop bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu için çözücü olarak DMSO-d₆ kullanıldı. Şekil 4.8’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.2’de verilmektedir.

Bileşikteki imin karbonuna bağlı metil grubundaki karbona ait pik (CH_3) 28,00 ppm’de (A), katekol halkasına bağlı $-\text{CH}_2-$ karbonuna ait pik 35,00 ppm’de (B), imin azotuna bağlı CH_2 karbonuna ait pik 52,00 ppm’de (C), katekol halkasındaki OH’ların bağlı olduğu karbon pikleri (${}_1\text{C-OH}$, ${}_2\text{C-OH}$) sırasıyla 144,00; 145,00 ppm’de (E), fenolik grupta flor atomuna bağlı karbona ait pik 156,00 ppm de (F), fenolik HO-C karbonuna ait pik 161,00 pmm’de (G), C=N karbonuna ait pik 172,00 ppm’de (H), katekol ve fenol halkalarındaki aromatik -CH karbonlarına ait pikler 114,00; 115,00; 116,00; 118,00; 119,00; 120,00; 123,00; 131,00 ppm’de (D) gözlenmiştir. 40,00-39,00 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir.

Karbon-NMR spektrumunda ise toplamda onaltı adet sinyal belirlenmiş olup bu sinyallerin yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.

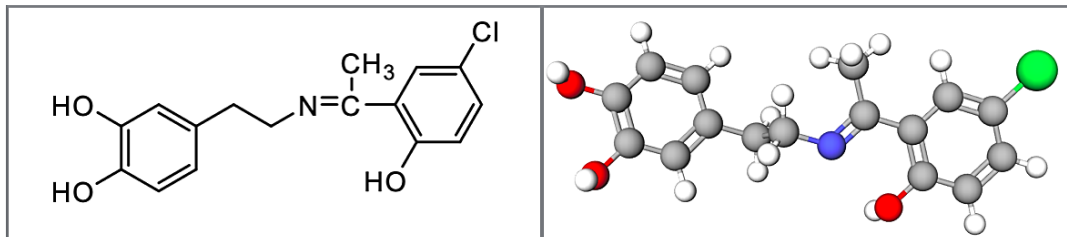
FT-IR Spektrum yorumu



Şekil 4.9. 5F-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu

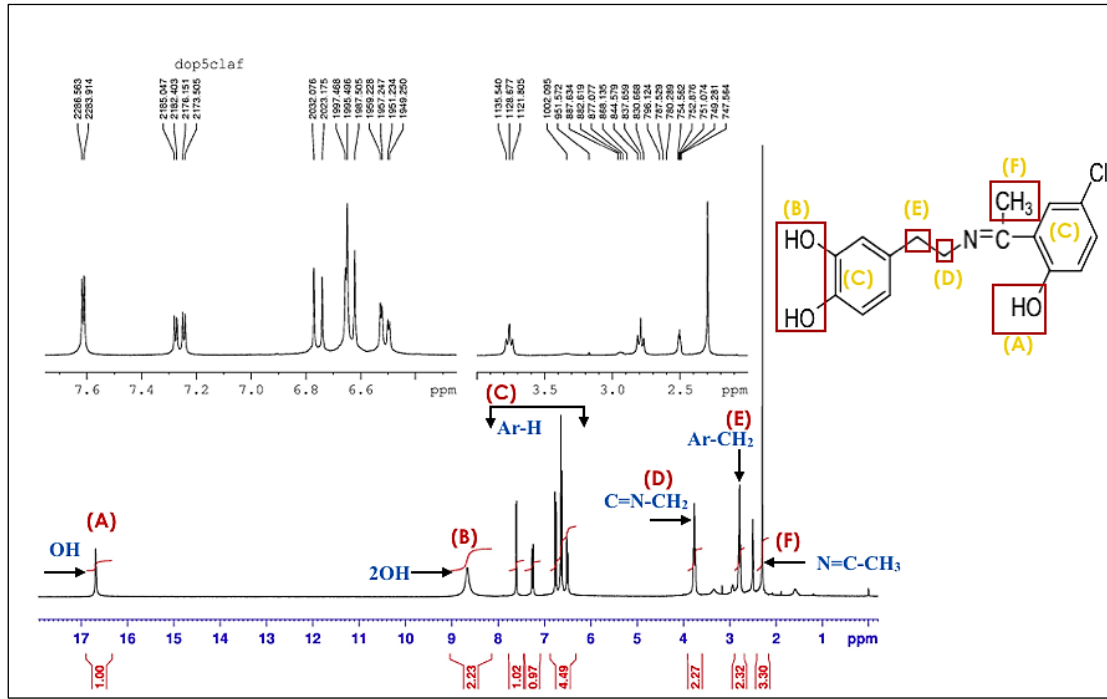
5F-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.9’da, seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 4.3’de verilmektedir. Spektrumda; halkaya bağlı O-H gerilme, $\nu(\text{OH})$, 3307,15 cm⁻¹ de, aromatik CH gerilme, $\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$, 2992,17 cm⁻¹ de, alifatik CH gerilme, $\nu(\text{CH})$, 2921,76 cm⁻¹ de, imin gerilme $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1621,05 cm⁻¹ de, $\nu(\text{CC})_{\text{Ar}}$ gerilme 1517,29; 1476,53 cm⁻¹ de, $\nu(\text{CO})$ gerilme 1250,48 cm⁻¹ de, $\delta(\text{CH})_{\text{Ar}}$ aromatik eğilme 809,50 cm⁻¹ de olmak üzere beklenen titreşimler gözlemlendi.

4.1.3. 5Cl-2-hidroksiasetofenondopamin (5Cl-afdop)



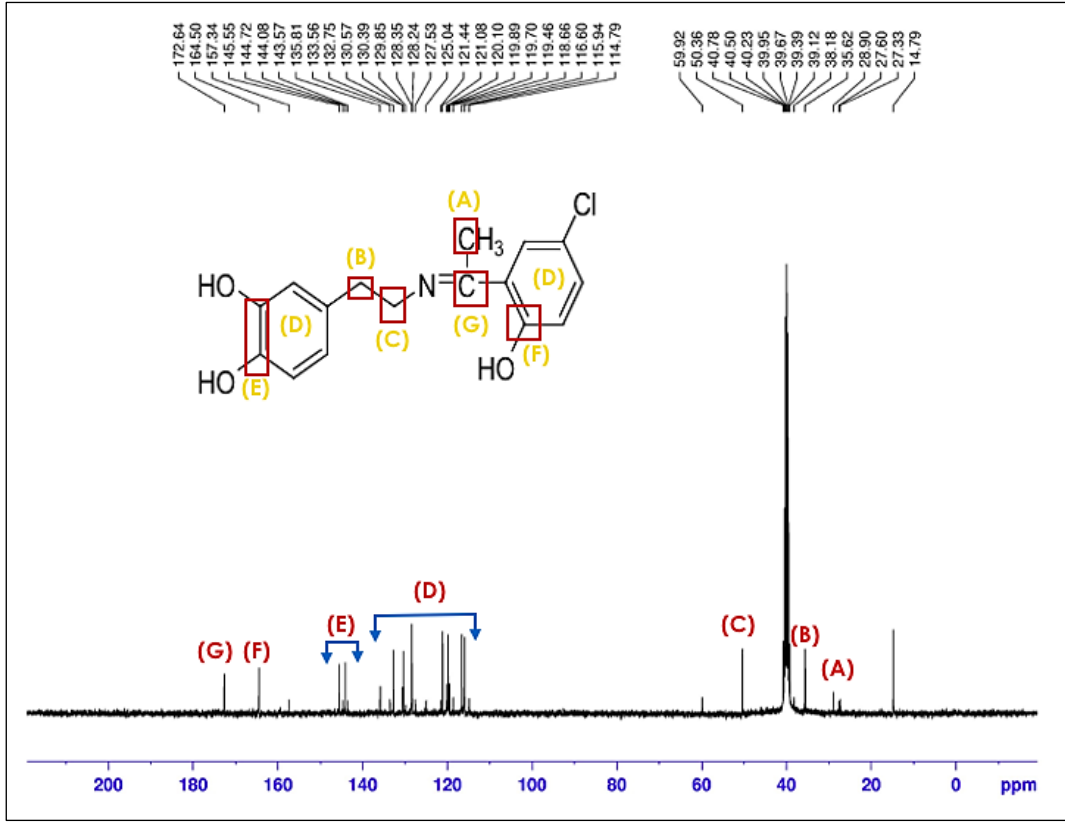
Şekil 4.10. 5Cl-afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli

¹H-NMR Spektrum yorumu



Şekil 4.11. 5Cl-afdop bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

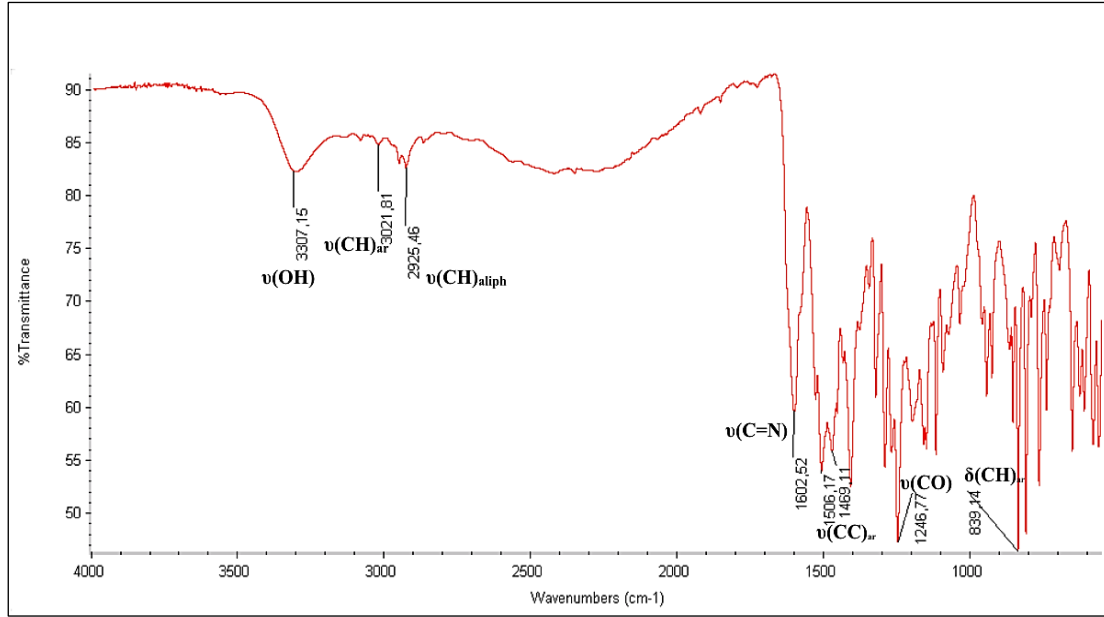
5Cl-afdop Schiff bazının DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.11’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1’de verilmektedir. 2,26 ppm deki tekli pik imin azotuna bağlı 3 protona karşılık gelen CH₃ (N=C-CH₃) protonlarına (F), 2,78 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, aromatik halkaya bağlı CH₂ protonlarına (E), 3,78 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, imin azotuna bağlı CH₂ (-H₂C-C=N) protonlarına (D), 6,40-7,67 ppm aralığında görülen çoklu pikler aromatik halka protonlarına (C), 8,67 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, katekol halkasındaki OH protonlarına (B), 16,68 ppm de gözlenen 1 protona karşılık gelen pik, fenol halkasındaki OH protonuna (A) aittir.

^{13}C -NMR Spektrum yorumuŞekil 4.12. 5Cl-afdop bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

5Cl-afdop bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu için çözücü olarak DMSO-d₆ kullanıldı. Şekil 4.12’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.2’de verilmektedir.

Bileşikteki imin karbonuna bağlı metil grubundaki karbona ait pik (CH_3) 27,33 ppm’de (A), katekol halkasına bağlı $-\text{CH}_2-$ karbonuna ait pik 38,18 ppm’de (B), imin azotuna bağlı CH_2 karbonuna ait pik 50,36 ppm’de (C), katekol halkasındaki OH’ların bağlı olduğu karbon pikleri ($_1\text{C-OH}$, $_2\text{C-OH}$) sırasıyla 144,72; 145,55 ppm’de (E), fenolik HO-C karbonuna ait pik 164,50 pmm’de (F), C=N karbonuna ait pik 172,64 ppm’de (G), katekol ve fenol halkalarındaki aromatik $-\text{CH}$ karbonlarına ait pikler 115,94; 116,60; 118,66; 121,08; 127,53; 129,85; 130,39; 132,75; 133,56 ppm’de (D) gözlenmiştir. 40,23-39,95 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir. Karbon-NMR spektrumunda ise toplamda onaltı adet sinyal belirlenmiş olup bu sinyallerin yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.

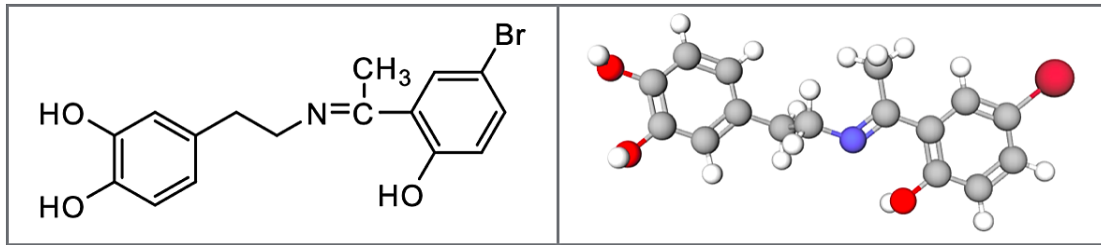
FT-IR Spektrum yorum



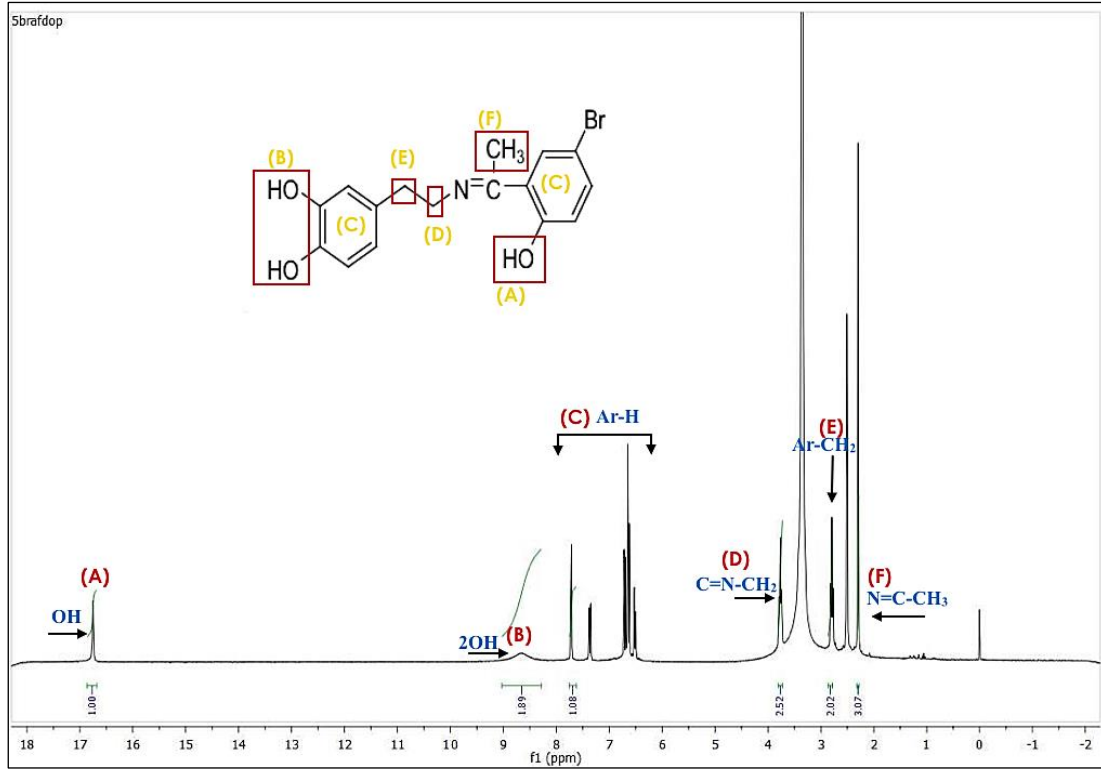
Şekil 4.13. 5Cl-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu

5Cl-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.13’de, seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 4.3’de verilmektedir. Spektrumda; halkaya bağlı O-H gerilme, $\nu(\text{OH})$, $3307,15 \text{ cm}^{-1}$ de, aromatik CH gerilme, $\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$, $3021,81 \text{ cm}^{-1}$ de, alifatik CH gerilme, $\nu(\text{CH})$, $2925,46 \text{ cm}^{-1}$ de, imin gerilme $\nu(\text{C}=\text{N})$, $1602,52 \text{ cm}^{-1}$ de, $\nu(\text{CC})_{\text{Ar}}$ gerilme $1506,17; 1469,11 \text{ cm}^{-1}$ de, $\nu(\text{CO})$ gerilme $1246,77 \text{ cm}^{-1}$ de, $\delta(\text{CH})_{\text{Ar}}$ aromatik eğilme $839,14 \text{ cm}^{-1}$ de olmak üzere beklenen titreşimler gözlemlendi.

4.1.4. 5Br-2-hidroksiasetofenondopamin (5Br-afdop)

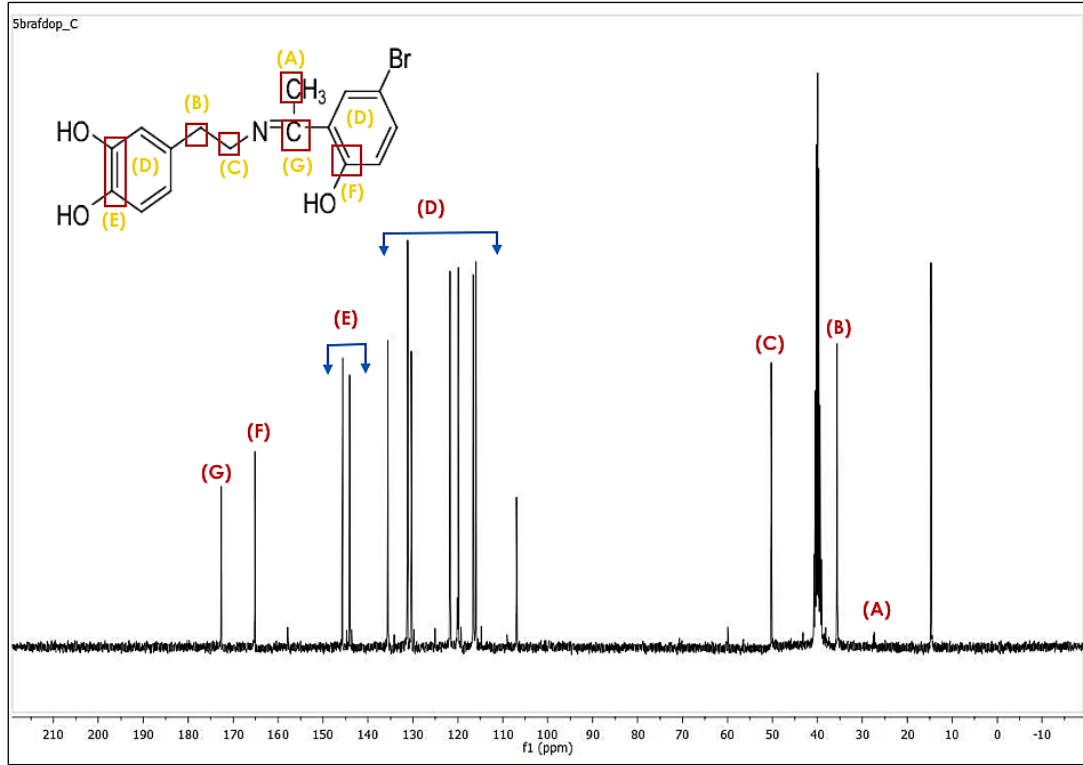


Şekil 4.14. 5Br-afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli

^1H -NMR Spektrum yorumuŞekil 4.15. 5Br-afdop bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

5Br-afdop Schiff bazının DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.15’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1’de verilmektedir. 2,27 ppm deki tekli pik imin azotuna bağlı 3 protona karşılık gelen CH_3 ($\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$) protonlarına (F), 2,83 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, aromatik halkaya bağlı CH_2 protonlarına (E), 3,80 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, imin azotuna bağlı CH_2 ($-\text{H}_2\text{C}-\text{C}=\text{N}$) protonlarına (D), 6,45-7,66 ppm aralığında görülen çoklu pikler aromatik halka protonlarına (C), 8,70 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, katekol halkasındaki OH protonlarına (B), 16,65 ppm de gözlenen 1 protona karşılık gelen pik, fenol halkasındaki OH protonuna (A) aittir.

^{13}C -NMR Spektrum yorumu

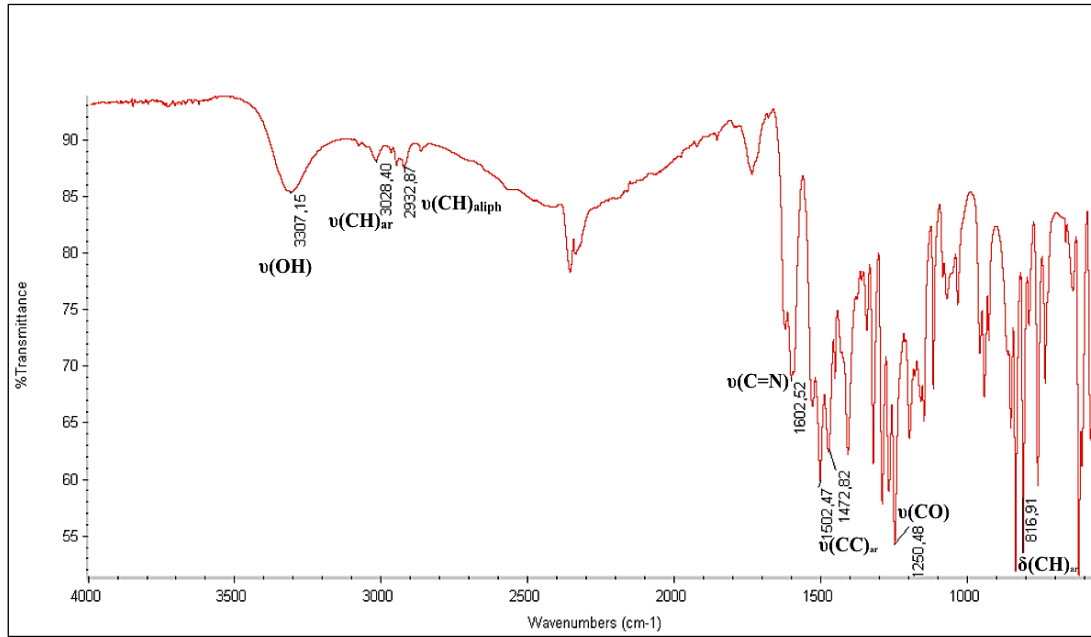


Şekil 4.16. 5Br-afdop bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

5Br-afdop bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu için çözücü olarak DMSO-d₆ kullanıldı. Şekil 4.16’da, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.2’de verilmektedir.

Bileşikteki imin karbonuna bağlı metil grubundaki karbona ait pik (CH_3) 27,00 ppm de (A), katekol halkasına bağlı $-\text{CH}_2-$ karbonuna ait pik 36,00 ppm de (B), imin azotuna bağlı CH_2 karbonuna ait pik 51,00 ppm de (C), katekol halkasındaki OH’ların bağlı olduğu karbon pikleri ($_1\text{C-OH}$, $_2\text{C-OH}$) sırasıyla 144,00; 145,00 ppm’de (E), fenolik HO-C karbonuna ait pik 165,00 pmm’de (F), C=N karbonuna ait pik 173,00 ppm’de (G), katekol ve fenol halkalarındaki aromatik $-\text{CH}$ karbonlarına ait pikler 115,00; 116,00; 118,00; 119,00; 120,00; 122,00; 129,00; 131,00; 132,00 ppm’de (D) gözlenmiştir. 40,00-39,00 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir. Karbon-NMR spektrumunda ise toplamda onaltı adet sinyal belirlenmiş olup bu sinyallerin yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.

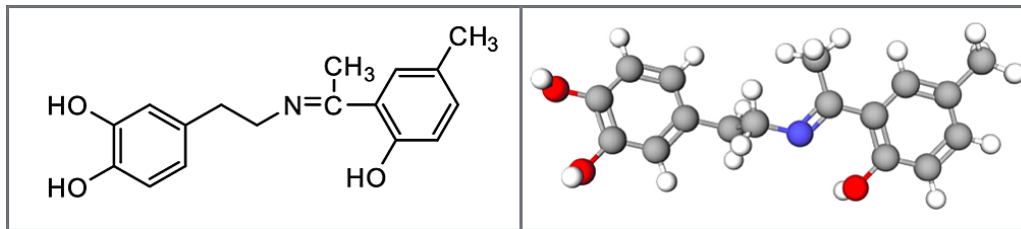
FT-IR Spektrum yorumu



Şekil 4.17. 5Br-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu

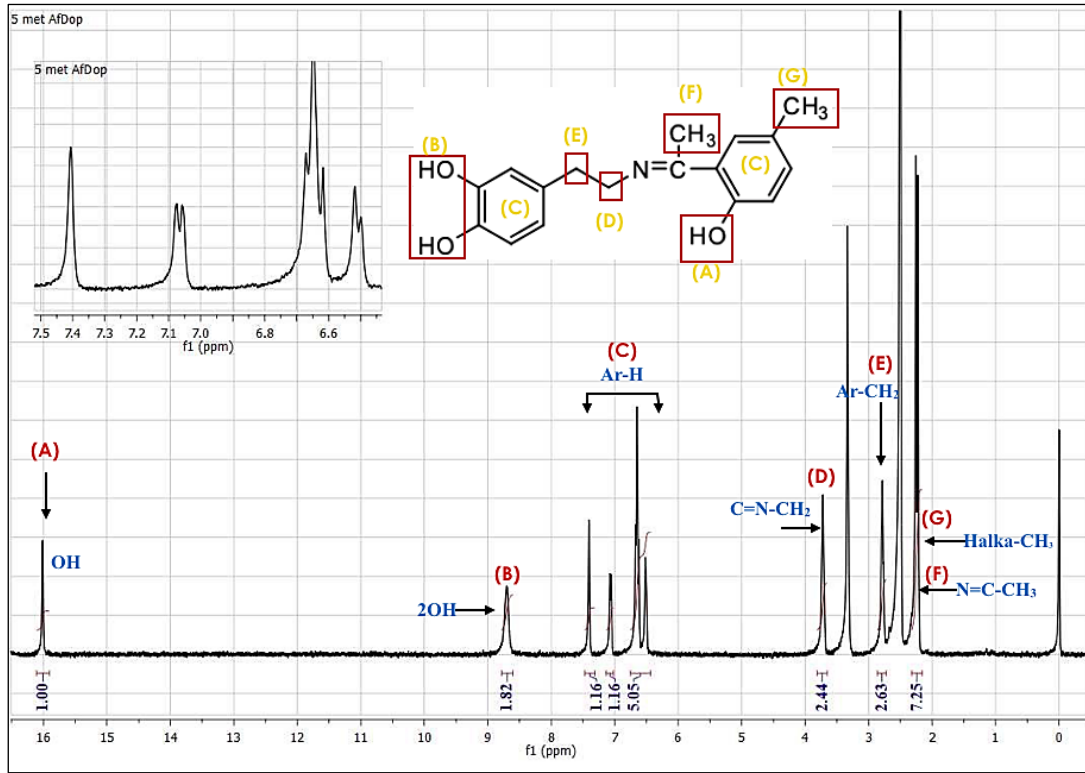
5Br-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.17’de, seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 4.3’de verilmektedir. Spektrumda; halkaya bağlı O-H gerilme, $\nu(\text{OH})$, $3307,15 \text{ cm}^{-1}$ de, aromatik CH gerilme, $\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$, $3028,40 \text{ cm}^{-1}$ de, alifatik CH gerilme, $\nu(\text{CH})$, $2932,87 \text{ cm}^{-1}$ de, imin gerilme $\nu(\text{C}=\text{N})$, $1602,52 \text{ cm}^{-1}$ de, $\nu(\text{CC})_{\text{Ar}}$ gerilme $1502,47$; $1472,82 \text{ cm}^{-1}$ de, $\nu(\text{CO})$ gerilme $1250,48 \text{ cm}^{-1}$ de, $\delta(\text{CH})_{\text{Ar}}$ aromatik eğilme $816,91 \text{ cm}^{-1}$ de olmak üzere beklenen titreşimler gözlemlendi.

4.1.5. 5CH₃-2-hidroksiasetofenondopamin (5CH₃-afdop)



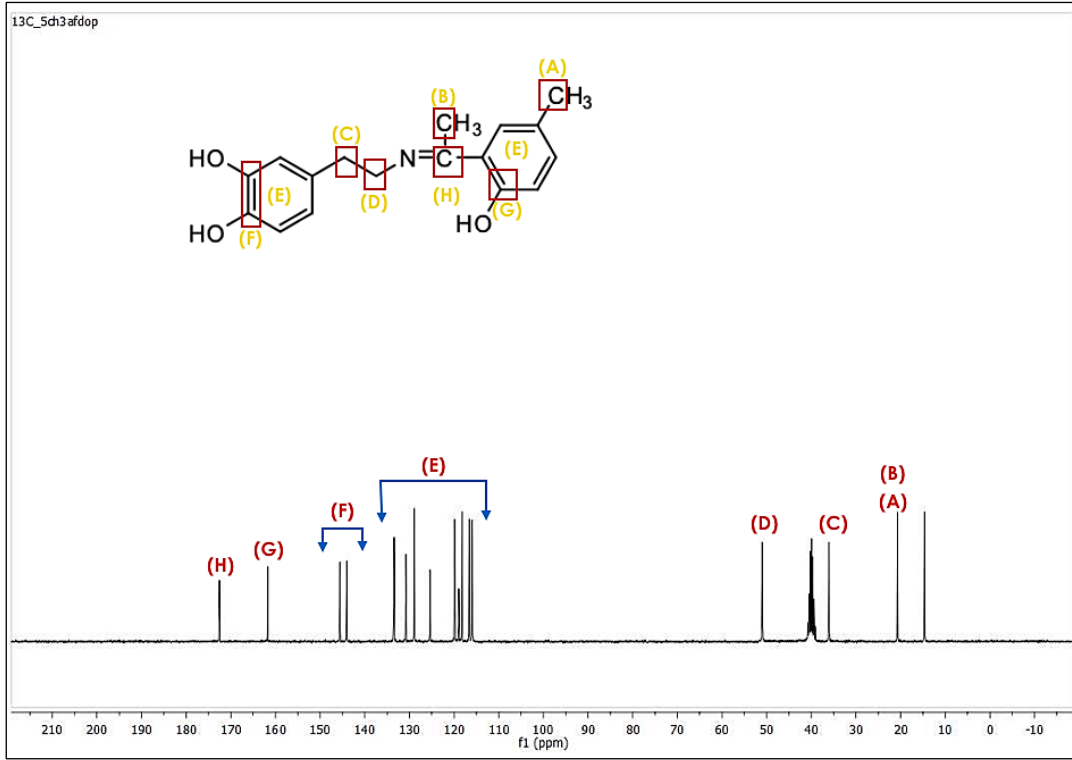
Şekil 4.18. 5CH₃-afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli

^1H -NMR Spektrum yorumu



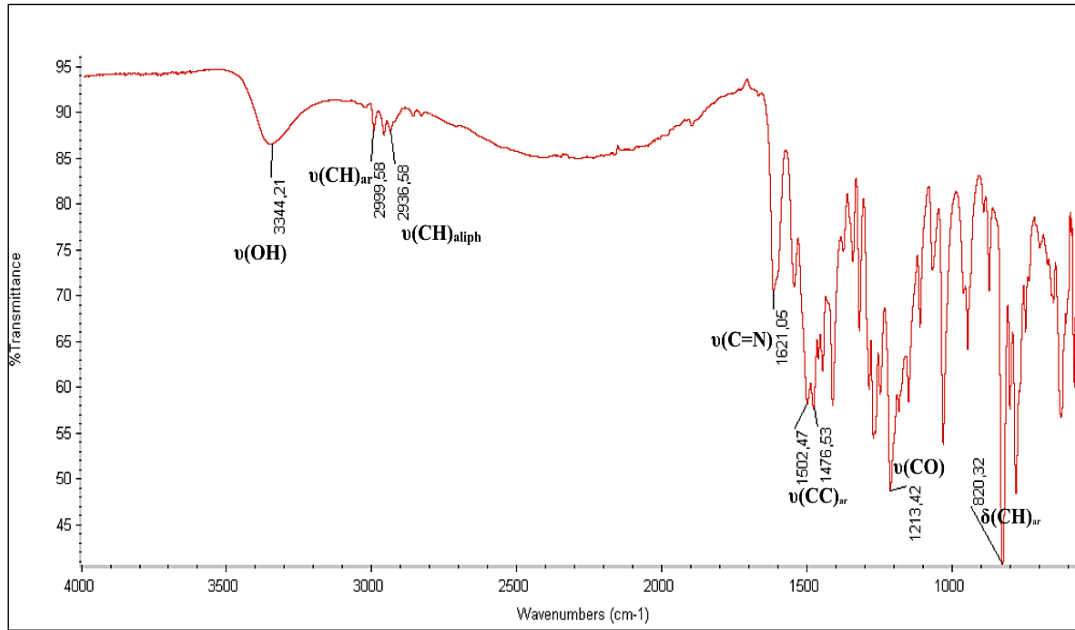
Şekil 4.19. 5CH₃-afdop bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

5CH₃-afdop Schiff bazının DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.19’da, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1’de verilmektedir. 2,25 ppm deki 7 protona karşılık gelen tekli pik halkaya bağlı CH₃ protonlarına (G) ve imin azotuna bağlı CH₃ (N=C-CH₃) protonlarına (F), 2,84 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik aromatik halkaya bağlı CH₂ protonlarına (E), 3,82 ppm deki 2 protana karşılık gelen pik imin azotuna bağlı CH₂ (-H₂C-C=N) (D), 6,50-7,58 ppm aralığında görülen çoklu pikler aromatik halka protonlarına (C), 8,75 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, katekol halkasındaki OH protonlarına (B), 16,00 ppm de gözlenen 1 protona karşılık gelen pik, fenol halkasındaki OH protonuna (A) aittir.

^{13}C -NMR Spektrum yorumuŞekil 4.20. 5CH₃-afdop bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

5CH₃-afdop bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu için çözücü olarak DMSO-d₆ kullanıldı. Şekil 4.20’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.2’de verilmektedir. Bileşikteki fenol halkasına bağlı metil karbonuna (CH₃) ait pik 21,00 ppm’de (A), imin karbonuna bağlı metil grubundaki karbona ait pik (CH₃) 21,00 ppm’de (B), katekol halkasına bağlı -CH₂- karbonuna ait pik 37,00 ppm’de (C), imin azotuna bağlı CH₂ karbonuna ait pik 52,00 ppm’de (D), katekol halkasındaki OH’ların bağlı olduğu karbon pikleri (₁C-OH, ₂C-OH) sırasıyla 144,00; 145,00 ppm’de (F), fenolik HO-C karbonuna ait pik 162,00 pmm’de (G), C=N karbonuna ait pik 172,00 ppm de (H), katekol ve fenol halkalarındaki aromatik -CH karbonlarına ait pikler 116,00; 117,00; 122,00; 124,00; 130,00; 131,00; 133,00; 134,00 ppm de (E) gözlenmiştir. 40,00-39,00 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir. Karbon-NMR spektrumunda ise toplamda onaltı adet sinyal belirlenmiş olup bu sinyallerin yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.

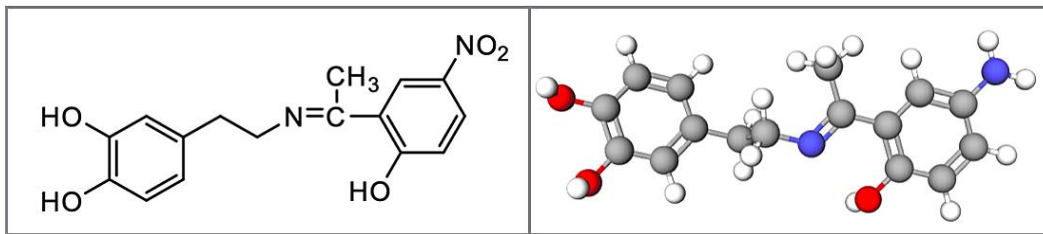
FT-IR Spektrum yorumu



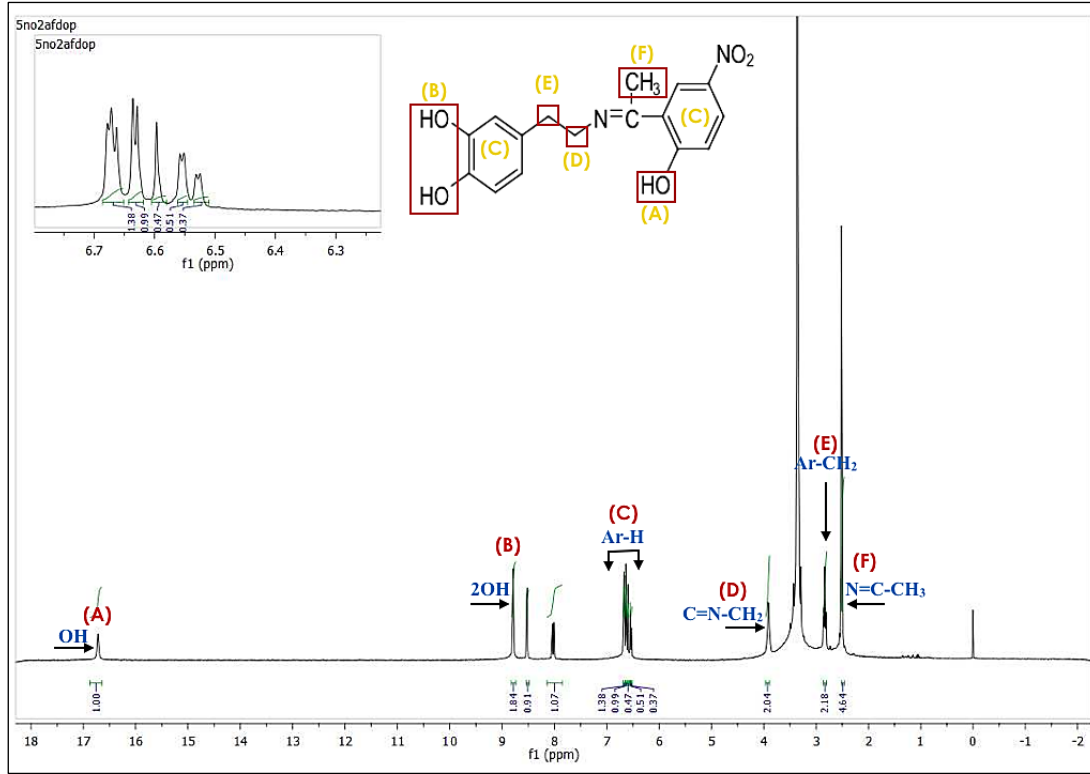
Şekil 4.21. 5CH₃-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu

5CH₃-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.21’de, seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 4.3’de verilmektedir. Spektrumda; halkaya bağlı O-H gerilme, $\nu(\text{OH})$, 3344,21 cm^{-1} de, aromatik CH gerilme, $\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$, 2999,58 cm^{-1} de, alifatik CH gerilme, $\nu(\text{CH})$, 2936,58 cm^{-1} de, imin gerilme $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1621,05 cm^{-1} de, $\nu(\text{CC})_{\text{Ar}}$ gerilme 1502,47; 1476,53 cm^{-1} de, $\nu(\text{CO})$ gerilme 1213,42 cm^{-1} de, $\delta(\text{CH})_{\text{Ar}}$ aromatik eğilme 820,32 cm^{-1} de olmak üzere beklenen titreşimler gözlemlendi.

4.1.6. 5NO₂-2-hidroksiasetofenondopamin (5NO₂-afdop)

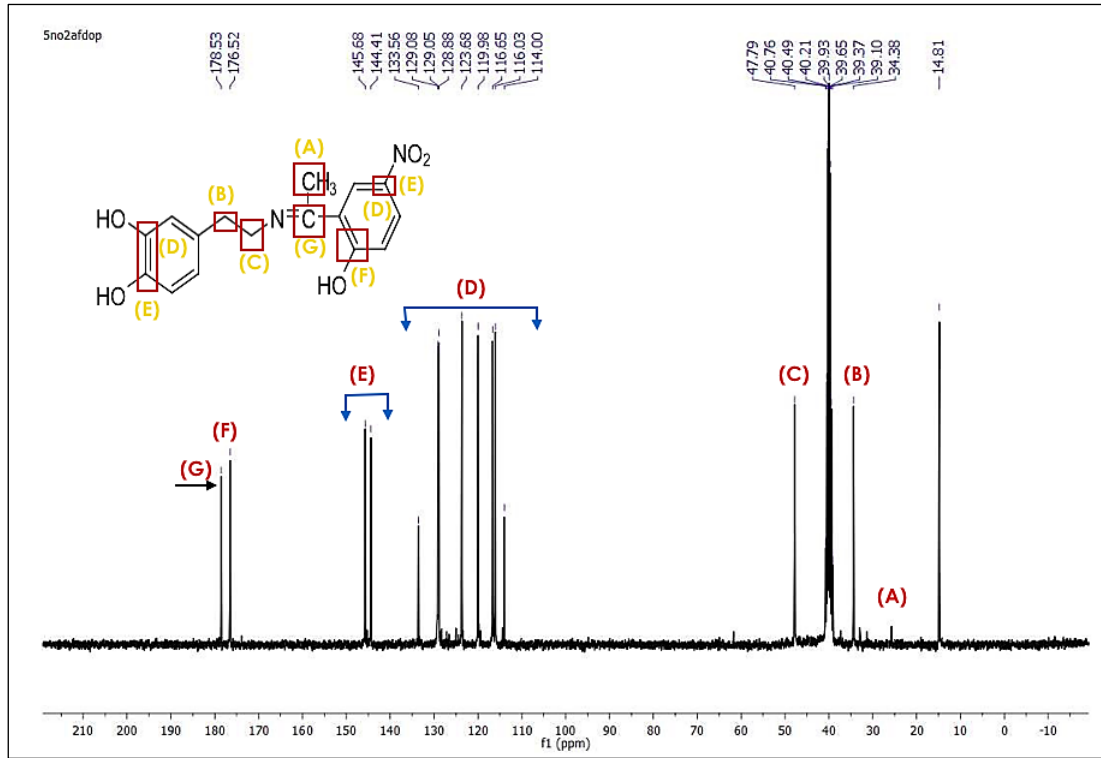


Şekil 4.22. 5NO₂-afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli

^1H -NMR Spektrum yorumuŞekil 4.23. 5NO₂-afdop bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

5NO₂-afdop Schiff bazının DMSO-d₆ içindeki ^1H -NMR spektrumu Şekil 5.23’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1’de verilmektedir. 2,48 ppm deki tekli pik imin azotuna bağlı 3 protona karşılık gelen CH₃ (N=C-CH₃) protonlarına (F), 2,82 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, aromatik halkaya bağlı CH₂ protonlarına (E), 3,89 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, imin azotuna bağlı CH₂ (-H₂C-C=N) protonlarına (D), 6,90-6,40 ppm aralığında görülen çoklu pikler aromatik halka protonlarına (C), 8,78 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, katekol halkasındaki OH protonlarına (B), 16,70 ppm de gözlenen 1 protona karşılık gelen pik, fenol halkasındaki OH protonuna (A) aittir.

^{13}C -NMR Spektrum yorumu

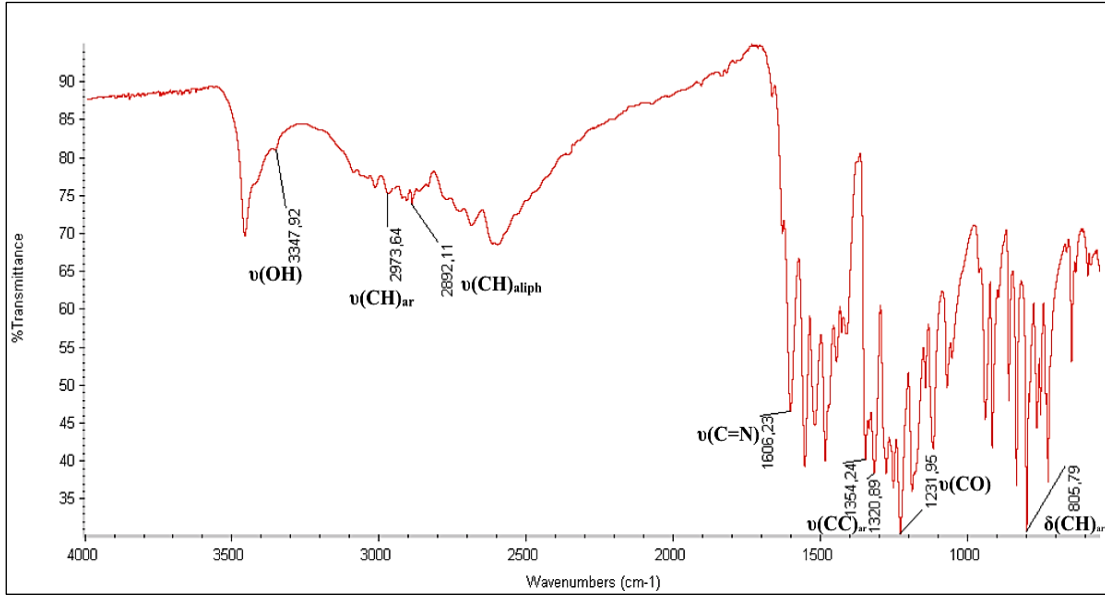


Şekil 4.24. 5NO₂-afdop bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

5NO₂-afdop bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu için çözücü olarak DMSO-d₆ kullanıldı. Şekil 4.24'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.2'de verilmektedir.

Bileşikteki imin karbonuna bağlı metil grubundaki karbona ait pik (CH₃) 34,38 ppm'de (A), katekol halkasına bağlı -CH₂-karbonuna ait pik 39,10 ppm'de (B), imin azotuna bağlı CH₂ karbonuna ait pik 47,79 ppm'de (C), katekol halkasındaki OH'ların bağlı olduğu karbon pikleri (₁C-OH, ₂C-OH) sırasıyla 144,41; 145,68 ppm'de (E), fenolik HO-C karbonuna ait pik 176,52 pmm'de (F), C=N karbonuna ait pik 178,53 ppm'de (G), katekol ve fenol halkalarındaki aromatik -CH karbonlarına ait pikler 114,00; 116,03; 116,65; 119,98; 123,68; 128,88; 129,05; 129,08; 133,56 ppm'de (D) gözlenmiştir. 40,21-39,93 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir. Karbon-NMR spektrumunda ise toplamda onaltı adet sinyal belirlenmiş olup bu sinyallerin yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.

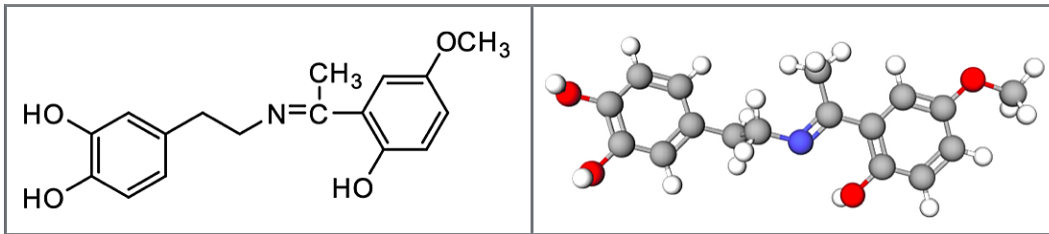
FT-IR Spektrum yorumu



Şekil 4.25. 5NO₂-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu

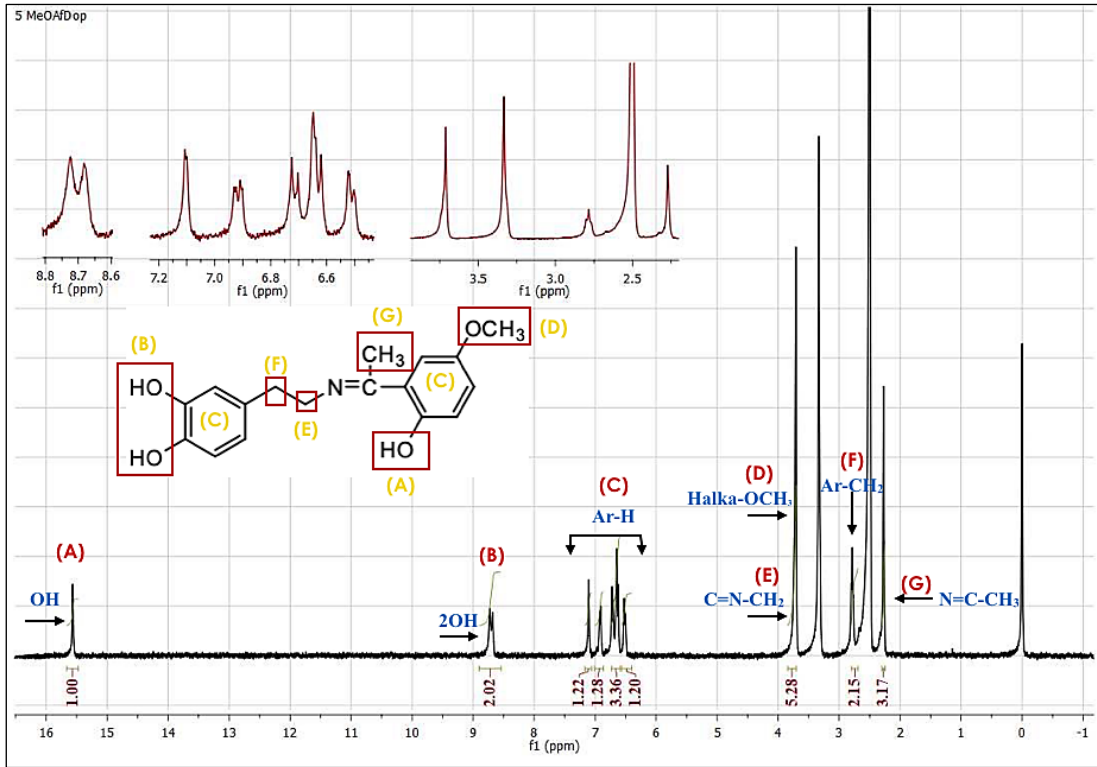
5NO₂-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.25’de, seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 4.3’de verilmektedir. Spektrumda; halkaya bağlı O-H gerilme, $\nu(\text{OH})$, 3347,92 cm⁻¹ de, aromatik CH gerilme, $\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$, 2973,64 cm⁻¹ de, alifatik CH gerilme, $\nu(\text{CH})$, 2892,11 cm⁻¹ de, imin gerilme $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1606,23 cm⁻¹ de, $\nu(\text{CC})_{\text{Ar}}$ gerilme 1354,24; 1320,89 cm⁻¹ de, $\nu(\text{CO})$ gerilme 1231,95 cm⁻¹ de, $\delta(\text{CH})_{\text{Ar}}$ aromatik eğilme 805,79 cm⁻¹ de olmak üzere beklenen titreşimler gözlemlendi.

4.1.7. 5OCH₃-2-hidroksiasetofenondopamin (5OCH₃-afdop)



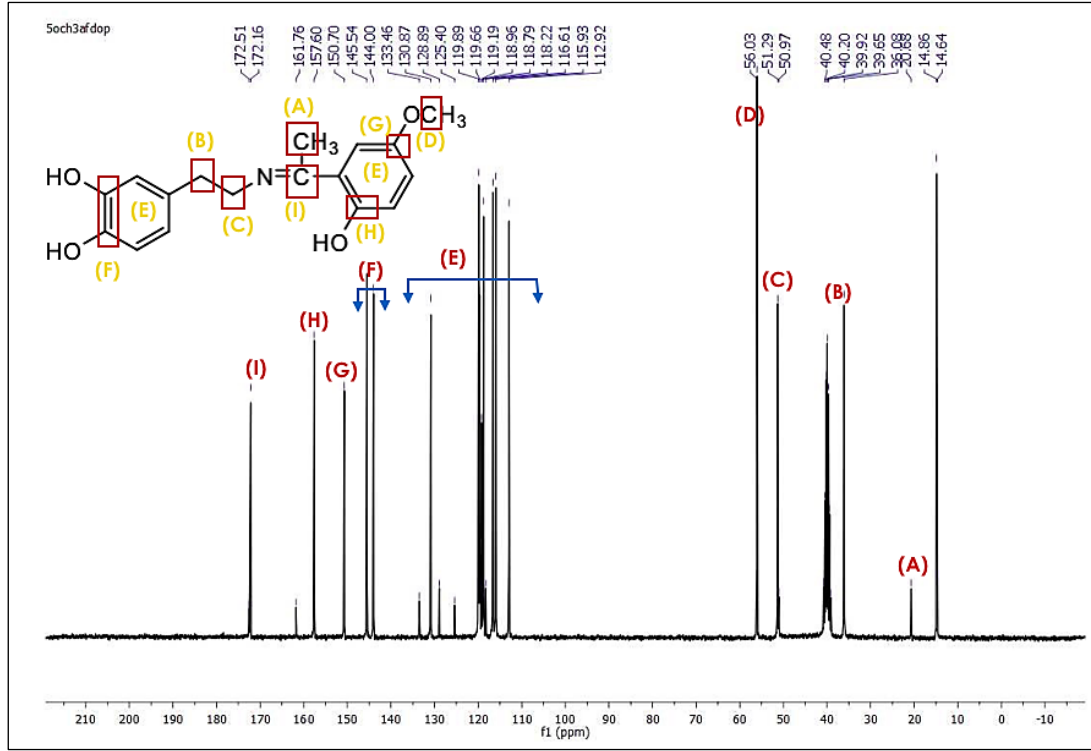
Şekil 4.26. 5OCH₃-afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli

$^1\text{H-NMR}$ Spektrum yorumu



Şekil 4.27. 5OCH₃-afdop bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

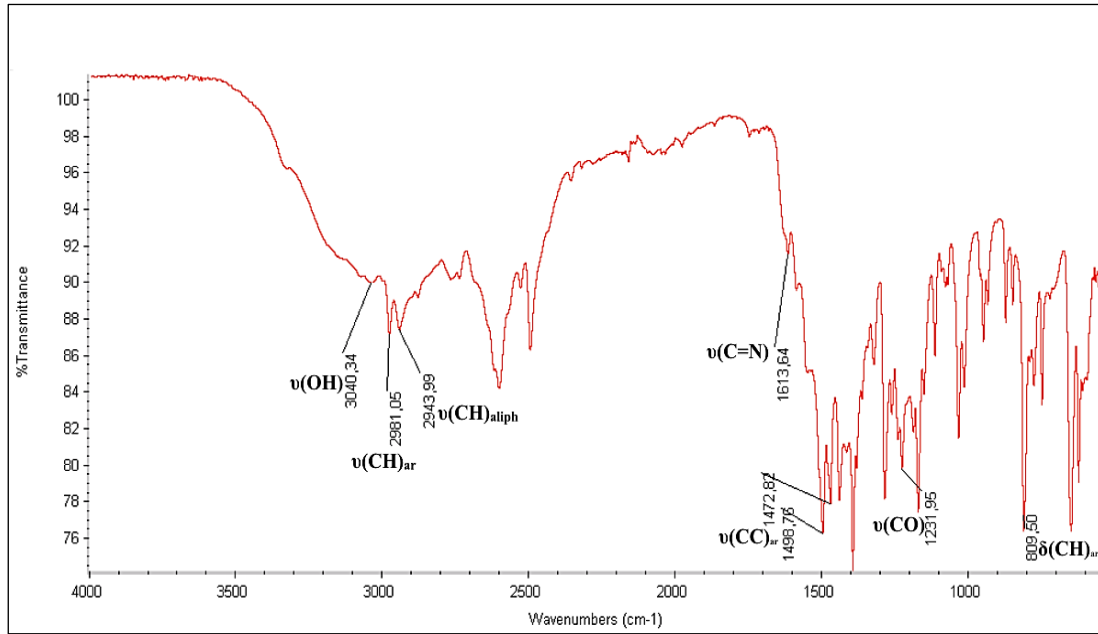
5OCH₃-afdop Schiff bazının DMSO-d₆ içindeki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 4.27’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1’de verilmektedir. 2,32 ppm deki tekli pik imin azotuna bağlı 3 protona karşılık gelen CH₃ (N=C-CH₃) protonlarına (G), 2,83 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, aromatik halkaya bağlı CH₂ protonlarına (F), 3,75 ppm deki 5 protona karşılık gelen pik imin azotuna bağlı CH₂ (CH₂-N=C) (E) ve halka CH₃ protonlarına (D), 6,55-7,36 ppm aralığında görülen çoklu pikler aromatik halka protonlarına (C), 8,67 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, katekol halkasındaki OH protonlarına (B), 15,63 ppm de gözlenen 1 protona karşılık gelen pik, fenol halkasındaki OH protonuna (A) aittir.

^{13}C -NMR Spektrum yorumuŞekil 4.28. 5OCH₃-afdop bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

5OCH₃-afdop bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu için çözücü olarak DMSO-d₆ kullanıldı. Şekil 4.28’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.2’de verilmektedir.

Bileşikteki imin karbonuna bağlı metil grubundaki karbona ait pik (CH₃) 20,68 ppm’de (A), katekol halkasına bağlı -CH₂- karbonuna ait pik 39,65 ppm’de (B), imin azotuna bağlı CH₂ karbonuna ait pik 51,29 ppm’de (C), fenolik HO-C karbonuna ait pik 56,03 pmm’de (D), katekol halkasındaki OH’ların bağlı olduğu karbon pikleri (₁C-OH, ₂C-OH) sırasıyla 144.00; 145.54 ppm’de (F), C=N karbonuna ait pik 157,60 ppm’de (G), fenolik HO-C karbonuna ait pik 161.76 pmm’de (H), C=N karbonuna ait pik 172,16 ppm’de (I), katekol ve fenol halkalarındaki aromatik -CH karbonlarına ait pikler 115,93; 116,61; 118,22; 119,66; 125,40; 128,89; 130,87; 133,46 ppm’de (E) gözlenmiştir. 40,20-39,92 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir. Karbon-NMR spektrumunda ise toplamda onaltı adet sinyal belirlenmiş olup bu sinyallerin yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.

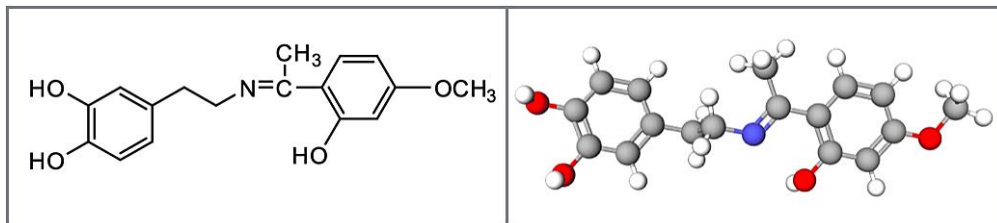
FT-IR Spektrum yorumu



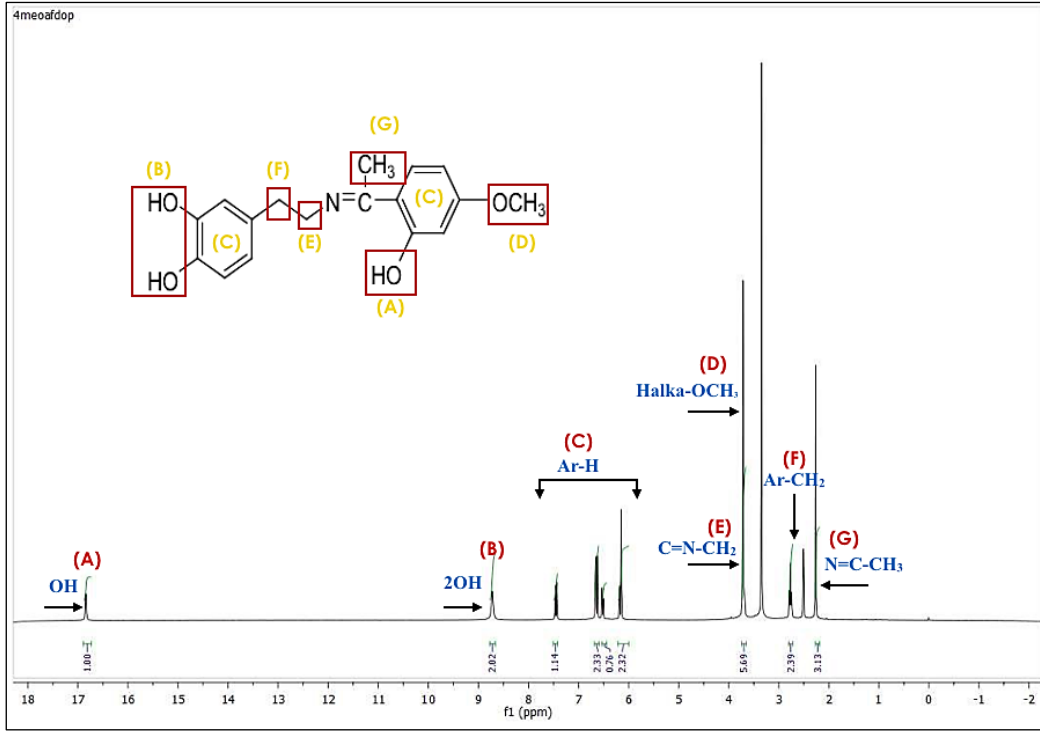
Şekil 4.29. 5OCH₃-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu

5OCH₃-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 3.1’de, seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 4.3’de verilmektedir. Spektrumda; halkaya bağlı O-H gerilme, $\nu(\text{OH})$, 3040,34 cm^{-1} de, aromatik CH gerilme, $\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$, 2981,05 cm^{-1} de, alifatik CH gerilme, $\nu(\text{CH})$, 2943,99 cm^{-1} de, imin gerilme $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1613,64 cm^{-1} de, $\nu(\text{CC})_{\text{Ar}}$ gerilme 1498,76; 1472,82 cm^{-1} de, $\nu(\text{CO})$ gerilme 1231,95 cm^{-1} de, $\delta(\text{CH})_{\text{Ar}}$ aromatik eğilme 809,50 cm^{-1} de olmak üzere beklenen titreşimler gözlemlendi.

4.1.8. 4OCH₃-2-hidroksiasetofenondopamin (4OCH₃-afdop)



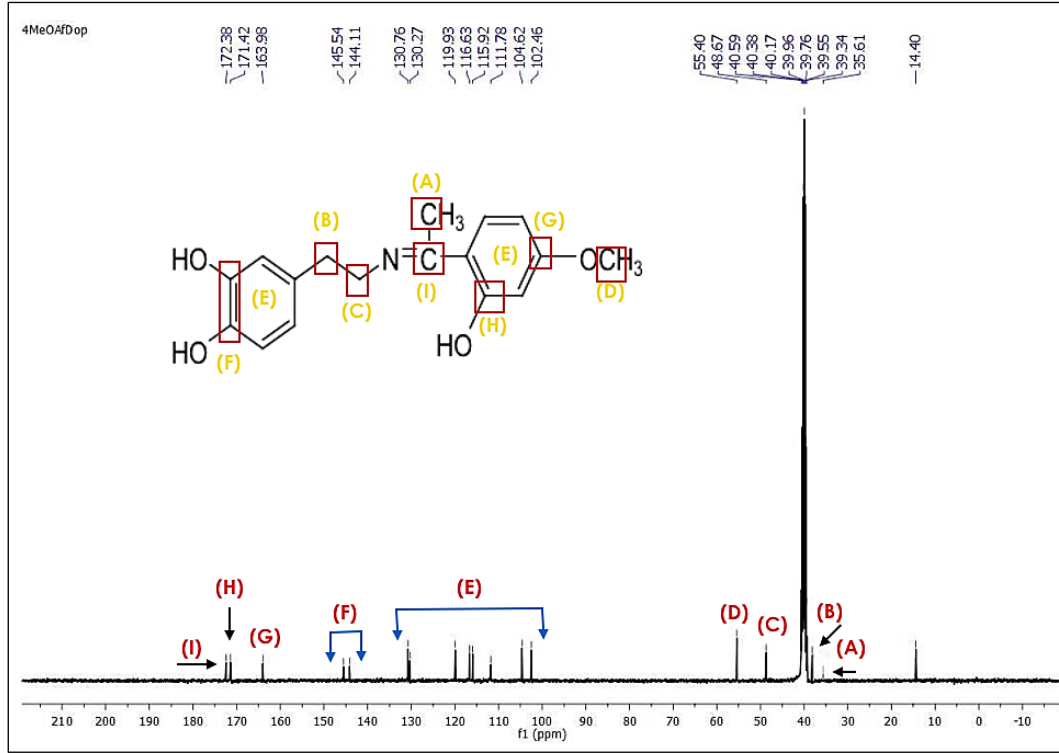
Şekil 4.30. 4OCH₃-afdop bileşiğinin iki ve üç boyutlu modeli

^1H -NMR Spektrum yorumu

Şekil 4.31. 4OCH₃-afdop bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

4OCH₃-afdop Schiff bazının DMSO-d₆ içindeki ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.31’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.1’de verilmektedir. 2,25 ppm deki tekli pik imin azotuna bağlı 3 protona karşılık gelen CH₃ (N=C-CH₃) protonlarına (G), 2,79 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, aromatik halkaya bağlı CH₂ protonlarına (F), 3,78 ppm deki 5 protona karşılık gelen pik imin azotuna bağlı CH₂ (CH₂-N=C) (E) ve halka CH₃ protonlarına (D), 6,10-7,70 ppm aralığında görülen çoklu pikler aromatik halka protonlarına (C), 8,75 ppm deki 2 protona karşılık gelen pik, katekol halkasındaki OH protonlarına (B), 16,88 ppm de gözlenen 1 protona karşılık gelen pik, fenol halkasındaki OH protonuna (A) aittir.

^{13}C -NMR Spektrum yorumu

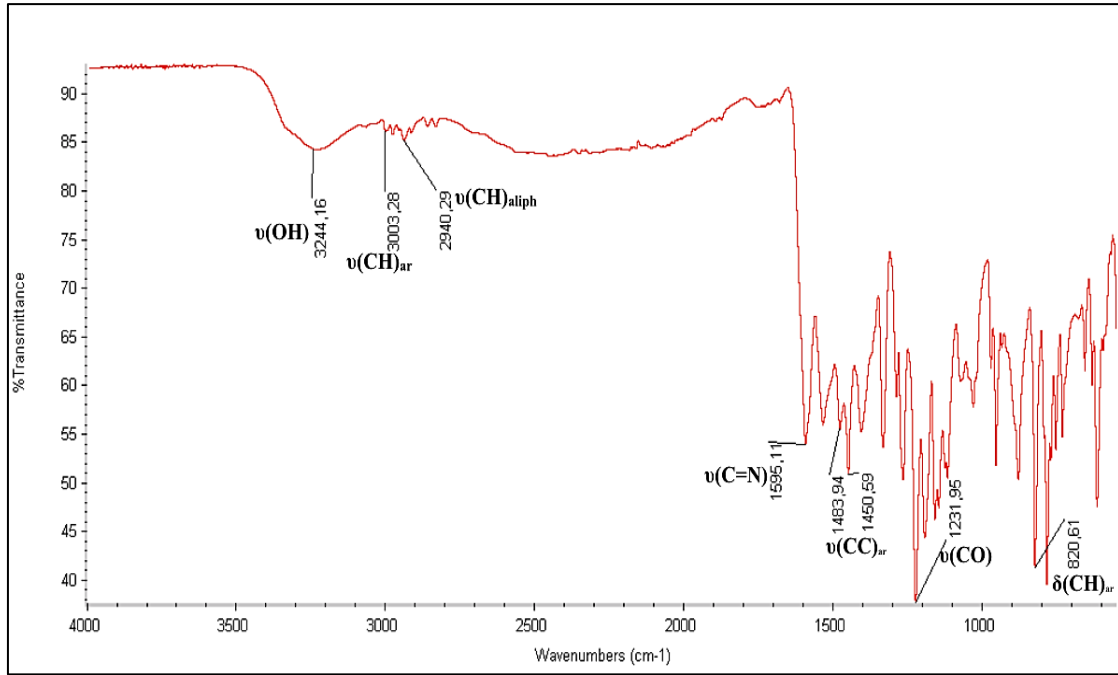


Şekil 4.32. 4OCH₃-afdop bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

5CH₃-afdop bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu için çözücü olarak DMSO-d₆ kullanıldı. Şekil 4.32’de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.2’de verilmektedir.

Bileşikteki imin karbonuna bağlı metil grubundaki karbona ait pik (CH₃) 35,61 ppm’de (A), katekol halkasına bağlı -CH₂- karbonuna ait pik 39,55 ppm’de (B), imin azotuna bağlı CH₂ karbonuna ait pik 58,67 ppm’de (C), fenolik HO-C karbonuna ait pik 55,40 pmm’de (D), katekol halkasındaki OH’ların bağlı olduğu karbon pikleri (₁C-OH, ₂C-OH) sırasıyla 144,11; 145,54 ppm’de (F), C=N karbonuna ait pik 178,53 ppm’de fenol halkasında -OCH₃ bağlı olduğu karbona ait pik 163,98 ppm de (G), fenolik HO-C karbonuna ait pik 171,42 pmm’de (H), C=N karbonuna ait pik 172,38 ppm’de (I), katekol ve fenol halkalarındaki aromatik -CH karbonlarına ait pikler 102,46; 104,62; 111,78; 115,92; 116,63; 119,93; 130,27; 130,76 ppm’de (E) gözlenmiştir. 40,20-39,92 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir. Karbon-NMR spektrumunda ise toplamda onaltı adet sinyal belirlenmiş olup bu sinyallerin yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.

FT-IR Spektrum yorumu



Şekil 4.33. 4OCH₃-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu

4OCH₃-afdop bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.33’de, seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 4.3’de verilmektedir. Spektrumda; halkaya bağlı O-H gerilme, ν(OH), 3244,16 cm⁻¹ de, aromatik CH gerilme, ν(CH)_{Ar}, 3003,28 cm⁻¹ de, alifatik CH gerilme, ν(CH), 2940,29 cm⁻¹ de, imin gerilme ν(C=N), 1595,11 cm⁻¹ de, ν(CC)_{Ar} gerilme 1483,94; 1450,59 cm⁻¹ de, ν(CO) gerilme 1231,95 cm⁻¹ de, δ(CH)_{Ar} aromatik eğilme 820,61 cm⁻¹ de olmak üzere beklenen titreşimler gözlemlendi.

4.2. Bileşiklerin İn Vitro Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Sentezlenen yeni Schiff bazları, farklı bakteriyel ve fungal türler üzerindeki Broth Mikrodilüsyon Yöntemi (mM cinsinden MIC değerleri) ile antimikrobiyal aktiviteleri için üzerinde çözücü olarak DMSO kullanılarak biyolojik aktiviteleri açısından in vitro olarak taranmıştır. Toplam yedi izolat, dört Gram-negatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Stenotrophomonas*), iki Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*) ve bir mantar (*Candida albicans*) izolatı bu çalışma için seçilmiştir. Çalışmada bakteriler için standart kontrol ilaçları olarak Sülfizoksazol ve Sülfametoksazol; mantarlar için referans ilaç olarak Flukonazol

kullanılmıştır Değerleri Çizelge 4.4'te, verilmektedir. *E.Coli* bakterisine karşı referans ilaçların miktarlarından çok daha az miktarda sentezlenen maddelerden kullanarak aynı etki görülmüştür. Her antimikrobiyal ajan grubunun etkili olduğu bakteriler farklıdır. Hatta aynı gruba ait ajanlar arasında bile etkili oldukları bakteriler açısından farklılıklar görülebilir. Hem elektron çeken hem de elektron veren grupları içeren asetofenon türevli dopamin bileşikleri standart kontrol ilaçları ile karşılaştırılırsa tüm bakterilere ve mantar türüne karşı çok iyi aktivite göstermiştir

Sonuçlar şu şekilde değerlendirilebilir:

Antimikrobiyal tarama verileri, sentezlenen bileşiklerin tümünde test edilen izolatlar karşı 0,078-2,5 mg/ml aralığında geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını ortaya koymuştur. Sentezlenen bileşiklerin arasında en güçlü antibakteriyal aktivite *Staphylococcus aureus* karşı; 0,078 mg/ml derişimi ile Afdop, 5NO₂-afdop; *Escherichia coli* 'ye karşı 0,156 mg/ml derişimi ile 5F-afdop, 5CH₃-afdop, 5NO₂-afdop bileşikleri; *Pseudomonas aeruginosa* karşı 0,125 mg/ml derişimi ile 4OCH₃-afdop, *Klebsiella pneumoniae* karşı 0,125 mg/ml derişimi ile 5OCH₃-afdop, *Staphylococcus epidermidis* 'e karşı 0,156 mg/ml derişim ile 5F-afdop, 5Cl-afdop, 5Br-afdop, 5CH₃-afdop bileşikleri referans ilaçlardan (Sülfizoksazol ve Sülfametoksazol) çok daha iyi antibakteriyal aktivite sergilemiştir. Test edilen bileşiklerden 5Br-afdop bileşiği *C.albicans'a* karşı 0,156 mg/ml derişim ile referans ilaç Flukonazol (0,625 mg/ml) den çok daha iyi antifungal aktivite göstermiştir. Deneyde referans ilaçlar olarak kullanılan Sülfizoksazol ve Sülfametoksazol 0,078-2.5 mg/ml arasında bakterilere karşı antibakteriyal etkinlik göstermiştir. Mantara karşı kullanılan Flukonazol ilacı da 0,625 µg/ml'de antifungal aktivite sergilemiştir. Elde edilen MİK değerleri deneyde kullanılan referans ilaçların MİK değerleri ile karşılaştırıldığında sentezlenen bileşikler daha güçlü bir antimikrobiyal aktivite sergilemiştir.

Sonuç olarak, in vitro antimikrobiyal aktivite sonuçları topluca değerlendirildiğinde, sentezlenen dopamin Schiff bazlarının klinik bakterilere ve mantar izolatına karşı etkili olup, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların kontrolü ve tedavisi için umut verici yeni ajanlar olacağını göstermektedir.

Çizelge 4.4. Bileşiklerin Antimikrobiyal aktivite sonuçları (MİK değerleri (µg/mL).

Bileşikler	<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>	<i>P.aerug</i>	<i>K.pneum.</i>	<i>S.epider.</i>	<i>S.maltop</i>	<i>C.albicans</i>
Dopamin	0,156	0,312	0,625	0,156	0,78	0,625	0,312
Afdop	0,078	0,625	0,312	1,25	1,25	0,625	0,312
5F-afdop	0,625	0,156	0,312	0,312	0,156	0,625	0,625
5Cl-afdop	0,156	0,312	1,25	0,312	0,156	0,312	0,625
5Br-afdop	>10	0,625	0,625	0,625	0,156	0,625	0,156
5CH ₃ -afdop	1,25	0,156	0,312	0,312	0,156	0,625	0,312
5NO ₂ -afdop	0,078	0,156	0,625	0,625	0,78	0,625	0,625
5OCH ₃ -afdop	2,5	0,312	0,625	0,125	0,312	0,312	0,312
4OCH ₃ -afdop	>10	0,312	0,125	0,625	0,625	0,312	0,625
Sülfizoksazol	0,312	2,5	2,5	2,5	0,625	0,078	-
Sülfametoksazol	0,312	2,5	0,625	2,5	2,5	0,078	-
Flukonazol	-	-	-	-	-	-	0,625

Bileşik ve referans ilaçların başlangıç derişimi 5µg/ml'dir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, dopamin ile asetofenon türevleri içeren bir dizi dopamin Schiff bazları sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin farklı bakteriyel (dört Gram-negatif ; *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *S. maltophilia*, iki Gram-pozitif; *S. aureus* ve *S. epidermidis*) ve fungal (*C. albicans*) türler üzerindeki antimikrobiyal aktiviteleri in vitro olarak taranmıştır.

Bu bileşikler üzerine yapılması düşünülen çalışmalar şöyledir:

- 1- Çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre; sentezlenen yeni bir dizi dopamin Schiff bazlarının in vitro antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Bu maddelerin in vivo deneyleri yapılarak dokular üzerinde etkilerinin incelenmesi önemlidir. Bu nedenle farklı deney protokolleri hazırlanarak in vivo araştırmalar yapılabilir.
- 2- Literatüre göre, dopaminin inorganik ve organik yüzeylere yapışma etkisinin araştırıldığı görülmektedir (Lee vd., 2011). Sentezlenen dopamin içeren bu bileşiklerin yapıstırıcı malzeme olarak kullanılma özellikleri incelenebilir.
- 3- Dopamin, katekol halkanın kararsız yapısı nedeniyle reaktif bir kinon molekülüne oksitlenebilir. Bu kinon oluşumu kendiliğinden meydana gelebilir veya elektrokatalitik olarak gerçekleşir. Kendiliğinden polimerleşen dopamin, oksijen ve azot içeren çok yönlü bir kaplama maddesidir (Stokes vd., 1999). Sentezlenen dopamin içeren bu bileşiklerin kaplama maddesi olarak kullanılma özellikleri incelenebilir.
- 4- Literatürde, dopaminle yapılmış Schiff bazlarının kemosensör özelliği incelenmiştir. Sentezlenen dopamin içeren bu bileşiklerin kemsensör özellikleri incelenebilir (Olivera vd. 2012).
- 5- Literatürde dopamin ve metal Ni (II), Pd (II) ve Pt (IV) komplekslerinden türetilen bidentat komplekslerinin antioksidan aktivitesi incelenmiş ve bileşiklerin serbest radikalleri temizlemeye yönelik antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve hatta ticari olarak temin edilebilen bileşiklerle karşılaştırıldığında daha yüksek aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Kareem vd., 2021). Sentezlenen dopamin içeren bu bileşiklerin kompleksleri de sentezlenerek antioksidan aktiviteleri incelenebilir.

- 6- Sentezlenen bileşiklerin farklı biyolojik aktiviteleri incelenebilir (anti-kanser, anti-nörolojik) (Özmen vd., 2008; Özdemir vd., 2009; Aytaç vd., 2005)).
- 7- Bundan sonraki çalışmalarda; daha önceden ve bu tez çalışması sırasında sentezlenen dopamin içeren Schiff bazlarından yararlanılarak bunların ilaç olarak kullanımı için Gaussian 4.1. programı ile yapı-aktivite ilişkileri (SAR) belirlenebilir

KAYNAKLAR

- Andén, N. E., Carlsson, A., Dahlström, A., Fuxe, K., Hillarp, N. Å., and Larsson, K. (1964). Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons. *Life Sciences*, 3(6), 523–530.
- Aytaç, A., Özmen, Ü., and Kabasakaloğlu, M. (2005). Investigation of some Schiff bases as acidic corrosion of alloy AA3102. *Materials Chemistry and Physics*, 89(1), 176–181.
- Bandara, N., Zeng, H., and Wu, J. (2013). Marine mussel adhesion: Biochemistry, mechanisms, and biomimetics. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 27(18–19), 2139–2162.
- Baranyi, M., Milusheva, E., Vizi, E. S., and Sperlágh, B. (2006). Chromatographic analysis of dopamine metabolism in a Parkinsonian model. *Journal of Chromatography A*, 1120(1–2), 13–20.
- Bayer, H. M., and Glimcher, P. W. (2005). Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal. *Neuron*, 47(1), 129–141.
- Berke, J. D. (2018). What does dopamine mean? *Nature Neuroscience*, 21(6), 787–793.
- Blum, K., Cshen, A. L. C., Giordano, J., Borsten, J., Chen, T. J. H., Hauser, M., Simpatico, T., Femino, J., Braverman, E. R., and Barh, D. (2012). The addictive brain: All roads lead to dopamine. *Journal of Psychoactive Drugs*, 44(2), 134–143.
- Bodis-Wollner, I. (1990). Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 296–302.
- Bogetofte, H., Alamyar, A., Blaabjerg, M., and Meyer, M. (2020). Levodopa therapy for Parkinson's disease: History, current status and perspectives. *CNS and Neurological Disorders - Drug Targets*, 19(8), 572–583.
- Bromberg-Martin, E. S., Matsumoto, M., and Hikosaka, O. (2010). Dopamine in motivational control: Rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, 68(5), 815–834.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., and Magnusson, T. O. R. (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, 180(4596), 1200.
- Chakraborty, A., and Chattopadhyay, T. (2017). Fe₃O₄@dopa (dopa = dopamine hydrochloride) functionalized Mn(III) Schiff base complex: A promising magnetically separable heterogeneous catalyst for oxidative transformations. *Journal of Coordination Chemistry*, 70(19), 3293–3307.
- Cheah, Y. S., Santhanakrishnan, S., Sullivan, M. B., Neoh, K. G., and Chai, C. L. L. (2016). The chemical reactivities of DOPA and dopamine derivatives and their regioselectivities upon oxidative nucleophilic trapping. *Tetrahedron*, 72(41), 6543–6550.

- Chen, J., Song, J., Yuan, P., Tian, Q., Ji, Y., Ren-Patterson, R., Liu, G., Sei, Y., and Weinberger, D. R. (2011). Orientation and cellular distribution of membrane-bound catechol-O-methyltransferase in cortical neurons: Implications for drug development. *Journal of Biological Chemistry*, 286(40), 34752–34760.
- Dreyer, D. R., Miller, D. J., Freeman, B. D., Paul, D. R., and Bielawski, C. W. (2013). Perspectives on poly(dopamine). *Chemical Science*, 4(10), 3796–3802.
- Fiaz, T., Fatima, N., and Zaidi, S. Z. A. (2013). Complexation of iron by dopamine analogs; a spectrophotometric and potentiometric study. *Pakistan Journal of Chemistry*, 3(2), 75–80.
- Fuxe, K., Dahlström, A. B., Jonsson, G., Marcellino, D., Guescini, M., Dam, M., Manger, P., and Agnati, L. (2010). The discovery of central monoamine neurons gave volume transmission to the wired brain. *Progress in Neurobiology*, 90(2), 82–100.
- Gao, Z., Wang, H., Lu, C., Lu, T., Froudust-Walsh, S., Chen, M., Wang, X. J., Hu, J., and Sun, W. (2021). The neural basis of delayed gratification. *Science Advances*, 7(49), 6611.
- Garrett Morgan, R., Gibbs, J. T., Melief, E. J., Postupna, N. O., Sherfield, E. E., Wilson, A., Dirk Keene, C., Montine, T. J., Palmiter, R. D., and Darvas, M. (2015). Relative contributions of severe dopaminergic neuron ablation and dopamine depletion to cognitive impairment. *Experimental Neurology*, 271, 205–214.
- Hornykiewicz, O. (2002). Dopamine miracle: From brain homogenate to dopamine replacement. *Movement Disorders*, 17(3), 501–508.
- Jayaraju, A., and Sreeramulu, J. (2016). Design, synthesis, molecular docking and biological evaluation of dopamine carbamodithiolates metal complexes. *Journal of Advanced Chemical Sciences*, 2(2), 289-292.
- Kanazawa, K., and Sakakibara, H. (2000). High content of dopamine, a strong antioxidant, in cavendish banana. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(3), 844–848.
- Kareem, M. J., Al-Hamdani, A. A. S., Jirjees, V. Y., Khan, M. E., Allaf, A. W., and Al Zoubi, W. (2021). Preparation, spectroscopic study of Schiff base derived from dopamine and metal Ni(II), Pd(II), and Pt(IV) complexes, and activity determination as antioxidants. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 34(3), 4156.
- Katzenschlager, R., and Lees, A. J. (2002). Treatment of Parkinson's disease: Levodopa as the first choice. *Journal of Neurology, Supplement*, 249(2), 19-24.
- Knowles, W. S., and Noyori, R. (2007). Pioneering perspectives on asymmetric hydrogenation. *Accounts of Chemical Research*, 40(12), 1238–1239.
- Kocyigit, O. (2013). A novel Schiff base bearing dopamine groups with tripodal structure. Synthesis and its salen/salophen-bridged Fe/Cr(III) capped complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1034, 69–74.

- Kord Forooshani, P., and Lee, B. P. (2017). Recent approaches in designing bioadhesive materials inspired by mussel adhesive protein. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 55(1), 9–33.
- Kulma, A., and Szopa, J. (2007). Catecholamines are active compounds in plants. *Plant Science*, 172(3), 433–440.
- Lee, B. P., Messersmith, P. B., Israelachvili, J. N., and Waite, J. H. (2011). Mussel-inspired adhesives and coatings. *Annual Review of Materials Research*, 41, 99–132.
- Lee, D., Bae, H., Ahn, J., Kang, T., Seo, D. G., and Hwang, D. S. (2020). Catechol-thiol-based dental adhesive inspired by underwater mussel adhesion. *Acta Biomaterialia*, 103, 92–101.
- Liu, Q., Gao, T., Liu, W., Liu, Yusong, Zhao, Y., Liu, Yuerong, Li, W., Ding, K., Ma, F., and Li, C. (2020). Functions of dopamine in plants: a review. *Plant Signaling and Behavior*, 15(12), 1827782.
- Liu, T., Kim, K. C., Lee, B., Chen, Z., Noda, S., Jang, S. S., and Lee, S. W. (2017). Self-polymerized dopamine as an organic cathode for Li- and Na-ion batteries. *Energy and Environmental Science*, 10(1), 205–215.
- Mardani, H. R., and Ziari, M. (2018). Synthesis and characterization of a new nanomagnetic coordination composite from Fe₃O₄ and Cu(II) complex: as an efficient catalyst in oxidation of benzyl alcohol. *Research on Chemical Intermediates*, 44(11), 6605–6619.
- McClure, S. M., Berns, G. S., and Montague, P. R. (2003). Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron*, 38(2), 339–346.
- Meiser, J., Weindl, D., and Hiller, K. (2013). Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling*, 11(1), 1–18.
- Miller, J. D., Farber, J., Gatz, P., Roffwarg, H., and German, D. C. (1983). Activity of mesencephalic dopamine and non-dopamine neurons across stages of sleep and waking in the rat. *Brain Research*, 273(1), 133–141.
- Moghadam, M. R., Dadfarnia, S., Shabani, A. M. H., and Shahbazikhah, P. (2011). Chemometric-assisted kinetic-spectrophotometric method for simultaneous determination of ascorbic acid, uric acid, and dopamine. *Analytical Biochemistry*, 410(2), 289–295.
- Mohebi, A., Pettibone, J. R., Hamid, A. A., Wong, J. M. T., Vinson, L. T., Patriarchi, T., Tian, L., Kennedy, R. T., and Berke, J. D. (2019). Dissociable dopamine dynamics for learning and motivation. *Nature*, 570(7759), 65–70.
- Molinoff, P. B., and Axelrod, J. (1971). Biochemistry of catecholamines. *Annual Review of Biochemistry*, 40, 465–500.
- Montague, P. R., Hyman, S. E., and Cohen, J. D. (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature*, 431(7010), 760–767.

- Oliveira, E., Santos, H. M., Capelo, J. L., and Lodeiro, C. (2012). New emissive dopamine derivatives as fluorescent chemosensors for metal ions: A CHEF effect for Al(III) interaction. *Inorganica Chimica Acta*, 381(1), 203–211.
- Özdemir, Ü. Ö., Güvenç, P., Şahin, E., and Hamurcu, F. (2009). Synthesis, characterization and antibacterial activity of new sulfonamide derivatives and their nickel(II), cobalt(II) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 362(8), 2613–2618.
- Özmen, Ü. Ö., and Olgun, G. (2008). Synthesis, characterization and antibacterial activity of new sulfonyl hydrazone derivatives and their nickel(II) complexes. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 70(3), 641–645.
- Salamone, J. D., and Correa, M. (2012). The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron*, 76(3), 470–485.
- Satheesh, C E, Raghavendra Kumar, P., Shivakumar, N., Lingaraju, K., Murali Krishna, P., Rajanaika, H., and Hosamani, A. (2019). Synthesis, structural characterization, antimicrobial and DNA binding studies of homoleptic zinc and copper complexes of NO Schiff bases derived from homoveratrylamine. *Inorganica Chimica Acta*, 495, 118929.
- Satheesh, C. E., Raghavendra Kumar, P., Sharma, P., Lingaraju, K., Palakshamurthy, B. S., and Raja Naika, H. (2016). Synthesis, characterisation and antimicrobial activity of new palladium and nickel complexes containing Schiff bases. *Inorganica Chimica Acta*, 442, 1–9.
- Satheesh, C. E., Sathish Kumar, P. N., Kumara, P. R., Karvembu, R., Hosamani, A., and Nethaji, M. (2019). Half-sandwich Ru (II) complexes containing (N, O) Schiff base ligands: Catalysts for base-free transfer hydrogenation of ketones. *Applied Organometallic Chemistry*, 33(10), 5111.
- Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 203–210.
- Schultz, W., Apicella, P., and Ljungberg, T. (1993). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *Journal of Neuroscience*, 13(3), 900–913.
- Schultz, W., Dayan, P., and Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593–1599.
- Smith, Y., and Kieval, J. Z. (2000). Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 23(10), 28–33.
- Song, F., Zhang, J., Lu, J., Cheng, Y., Tao, Y., Shao, C., and Wang, H. (2021). A mussel-inspired flexible chitosan-based bio-hydrogel as a tailored medical adhesive. *International Journal of Biological Macromolecules*, 189, 183–193.
- Stokes, A. H., Hastings, T. G., and Vrana, K. E. (1999). Cytotoxic and genotoxic potential of dopamine. *Journal of Neuroscience Research*, 55(6), 659–665.

- Thulasimani, G., Somasundaram, K., and Subramaniam, V. (2021). Synthesis, characterization and biological studies on Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes derived from 4-(2-amino ethyl) benzene-1,2-diol and 1,4 benzoquinone. *Indian Journal of Chemistry -Section A (IJCA)*, 60(1), 26–36.
- Ubuka, T. (2021). Dopamine. *Handbook of Hormones*, 2, 1037–1039.
- Udenfriend, S., and Cooper, J. R. (1952). The enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine. *The Journal of Biological Chemistry*, 194(2), 503–511.
- Virag, L., and Whittington, R. A. (2002). Highly sensitive chromatographic assay for dopamine determination during in vivo cerebral microdialysis in the rat. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 772(2), 267–272.
- Waite, J. H., and Tanzer, M. L. (1980). The bioadhesive of *Mytilus byssus*: A protein containing L-DOPA. *Topics in Catalysis*, 96(4), 1554–1561.
- Waite, J. H., and Tanzer, M. L. (1981). Polyphenolic substance of *Mytilus edulis*: Novel adhesive containing L-dopa and hydroxyproline. *Science*, 212(4498), 1038–1040.
- Walsh, M. J., Davis, V. E., and Yamanaka, Y. (1970). Tetrahydropapaveroline: an alkaloid metabolite of dopamine in vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 174(3), 388–400.
- Xue, C., Han, Q., Wang, Y., Wu, J., Wen, T., Wang, R., Hong, J., Zhou, X., and Jiang, H. (2013). Amperometric detection of dopamine in human serum by electrochemical sensor based on gold nanoparticles doped molecularly imprinted polymers. *Biosensors and Bioelectronics*, 49, 199–203.
- Yao, W., Zhang, X., and Lin, Z. (2022). A sensitive biosensor for glucose determination based on the unique catalytic chemiluminescence of sodium molybdate. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 265, 120401.
- Yu, D., Zeng, Y., Qi, Y., Zhou, T., and Shi, G. (2012). A novel electrochemical sensor for determination of dopamine based on AuNPs@SiO₂ core-shell imprinted composite. *Biosensors and Bioelectronics*, 38(1), 270–277.
- Zare, H. R., Rajabzadeh, N., Nasirizadeh, N., and Mazloun Ardakani, M. (2006). Voltammetric studies of an oracet blue modified glassy carbon electrode and its application for the simultaneous determination of dopamine, ascorbic acid and uric acid. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 589(1), 60–69.
- Zhang, Q., Jin, B., Shi, Z., Wang, X., Lei, S., Tang, X., Liang, H., Liu, Q., Gong, M., and Peng, R. (2017). New tris(dopamine) derivative as an iron chelator. Synthesis, solution thermodynamic stability, and antioxidant research. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 171, 29–36.



GAZİ GELECEKTİR..