



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



İLAÇLARDA KORUYUCU YARDIMCI MADDELER OLARAK KULLANILABİLECEK SENTETİK BİLEŞİKLER

Mehmet Fatih HAKİMOĞLU
ECZACILIK MESLEK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Meltem TAN

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İLAÇLARDA KORUYUCU YARDIMCI MADDELER OLARAK
KULLANILABİLECEK SENTETİK BİLEŞİKLER**

Mehmet Fatih HAKİMOĞLU
ECZACILIK MESLEK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Meltem TAN

VAN-2019

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Meslek Bilimleri Anabilim Dalında Mehmet Fatih HAKİMOĞLU tarafından hazırlanan “İlaçlarda Koruyucu Yardımcı Maddeler Olarak Kullanılabilecek Sentetik Bileşikler” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: /.... /.....

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Jüri Üyesi

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*İlaçlarda Koruyucu Yardımcı Maddeler Olarak Kullanılabilecek Sentetik Bileşikler*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Mehmet Fatih HAKİMOĞLU

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışmanın planlama ve gerçekleştirme aşamaları boyunca; bilgisini, desteğini benden esirgemedен fikir ve önerilerini paylaşan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, pozitif enerjiyle dolu, deneyimlerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve büyük sabırdan dolayı Hocam Dr. Öğr. Üyesi Meltem TAN'a çalışmamın tümünü gerçekleştirdiğim Farmasötik Kimya Laboratuvarı'nın tüm imkânlarından yararlanmamı sağlayan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Bölümü Başkanlığı'na, çalışmam öncesinde ders aldığım, bana katkılarını unutmayacağım değerli Hocalarım Prof. Dr. İşhak BİLDİRİCİ, Doç. Dr. Nurettin MENGEŐ'e ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Mehmet Fatih HAKİMOĞLU

ÖZET

Hakimoğlu M.F, İlaçlarda Koruyucu Yardımcı Maddeler Olarak Kullanılabilecek Yardımcı Maddeler, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Meslek Bilimleri Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019. Parabenler günümüzde yaygın bir şekilde gıda koruyucuları olarak kullanılırlar. Antimikrobiyal özellikleri ile ürünün raf ömrünü uzatıcı etki gösterirler. Bu bileşikler ilaç, kozmetik ve gıda sektörünün olmazsa omazı olmuştur. Öte taraftan iyi bir antifungal etkiye sahip olmalarına karşın sınırlı düzeyde antibakteriyel etki göstermektedirler. Antibakteriyel etkinlikleri açısından ise gram negatif bakterilere kıyasla, gram pozitif bakteriler üzerinde daha etkili oldukları bilinmektedir. Paraben bileşiklerinin kullanımlarına neden olan bu özelliklerinin dışında birçok bilimsel çalışmaya konu olmuş çeşitli yan etkileri de bilinmektedir. Bu konunun çözümü yönünde çalışmalar yapıldığı da sıklıkla rapor edilmiştir. Bu tez çalışmasıyla paraben bileşiklerinin zararlı etkilerinin en aza indirilerek alternatif bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Paraben bileşiklerinde yer alan grupların değiştirilmesi sonucu, yeni alternatif bileşiklerin sentezi gerçekleştirilerek yapı karakterizasyonları yapılmıştır. İlaçlarda koruyucu yardımcı maddeler olarak kullanılabilecek potansiyele sahip bu sentetik bileşiklerin antimikrobiyal özelliklerinin araştırılması gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla çeşitli gram pozitif ve gram negatif bakterilerden *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Escherichia coli* ATCC 36218, *Basillus megatarium* DSM-32, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve ökaryotik maya olan *Candida albicans* ATCC10231 ve *Yarrovi triplytica* mikroorganizmalarına karşı aktiviteleri incelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Antimikrobiyal özellik, Paraben, Sentetik bileşik.

ABSTRACT

Hakimoğlu M.F, Synthetic Compounds Which Can Be Used As Protective Excipients in Drugs, Van Yuzuncu Yil University Health Sciences Institute, Master of Science in Pharmaceutical Chemistry, Van 2019. Nowadays, parabens are widely used as preservative adjuncts. These compounds possess antimicrobial properties which lengthen the shelf-life of many products, mainly in pharmaceutical, cosmetic and food industry. It has a limited efficacy against bacteria while having substantial antifungal effects. Antibacterial efficacy is more pronounced against gram positive bacteria when compared to gram negative bacteria. Parabens have been found to trigger some untoward effects beside these favorable properties. This study is designed to minimize the hazardous effects attributed to parabens. Some *de novo* alternative molecules have been synthesized via replacing certain groups in paraben compounds. To investigate antimicrobial characteristics of these compounds which can be used as preservatives and adjuncts in the pharmaceutical industry, we have analyzed their efficacy against *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Escherichia coli* ATCC 36218, *Basillus megatarium* DSM-32, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 and eukaryotic fungi, *Candida albicans* ATCC10231 and *Yarrovi triplytica* in the microbiology laboratories.

Key words: Antimicrobial effect, Paraben, Synthetic compound.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	XII
TABLolar LİSTESİ.....	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Parabenler.....	2
2.2. Parabenlerin Üretimi ve Doğada Bulunuşu.....	2
2.2.1 Parabenlerin Gıda İle İlişkili Etkileri	3
2.2.2. Parabenlerin Kozmetik Ürünler İle İlişkili Etkileri	3
2.2.3. Paraben İçerikli İlaçların Etkileri	4
2.2.4. Parabenlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri	6
2.2.5. Parabenlerin Gebelik Sürecindeki Etkileri	8
2.2.6. Birkaç Asya Ülkesinden, Yunanistan'dan ve ABD'den İnsan İdrarında	9
Paraben İlişkisi	9
2.2.7. Parabenlerin Deniz Suyunda Bulunmaları	10
2.2.8. Parabenlerin Dış Alanı Üzerinde Etkileri.....	10
2.3. Parabenlerin İnsanlar İçin Günlük Kullanım Dozları	11
2.4. Parabenlerin Tahmini Günlük Alımı ve Vücuttan Atılımı.....	11
2.5. Paraben Kullanımının Etkileri.....	12
2.6. Mevzuat.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. DeneYlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	14
3.2. DeneYlerde Kullanılan Araç ve Cihazlar	14
3.3. DeneYlerde Kullanılan Metotlar.....	14
3.4. Antimikrobiyal Aktivite Analizi İçin Metod.....	15

4. BULGULAR.....	17
4.1. 4-Hidroksibenzoat Türevleri İçin Genel Prosedür	17
4.1.1. Metil 4-hidroksibenzoat (FH-1)	17
4.1.2. Etil 4-hidroksibenzoat (FH-2)	17
4.1.3. Propil 4-hidroksibenzoat (FH-3)	17
4.2. 4-Etoksibenzoat Türevlerinin Eldesi.....	18
4.2.1. Metil 4- etoksibenzoat (FH-11).....	18
4.2.2. Etil 4-etoksibenzoat (FH-8).....	18
4.2.3. Propil 4- etoksibenzoat (FH-10).....	19
4.3. 4- Propoksibenzoat Türevlerinin Eldesi.....	19
4.3.1. Metil 4- propoksibenzoat (FH-12).....	19
4.3.2 Etil 4- propoksibenzoat (FH-13)	20
4.3.3 Propil 4-propoksibenzoat (FH-9)	20
4.4. 4-Asetoksibenzoat Türevlerinin Eldesi.....	20
4.4.1. Metil 4-asetoksibenzoat (FH-20).....	21
4.4.2. Etil 4-asetoksibenzoat (FH-18).....	21
4.4.3. Propil 4-asetoksibenzoat (FH-17).....	21
4.5. 4-(Benziloksi) benzoat Türevlerinin Eldesi	21
4.5.1. Metil-4- (benziloksi) benzoat (FH-21)	22
4.5.2. Etil-4- (benziloksi) benzoat (FH-22).....	22
4.5.3. Propil 4- (benziloksi) benzoat (FH-23)	22
4.6. 4-(2-Okso-2-feniletoksi) benzoat Türevlerinin Eldesi.....	23
4.6.1. Metil 4- (2-okso-2-feniletoksi) benzoat (FH-14)	23
4.6.2. Etil 4-(2-okso-2-feniletoksi) benzoat (FH-15)	23
4.6.3. Propil-4-(2-okso-2-feniletoksi) benzoat (FH-16)	24
4.7. Antimikrobiyal Aktivite Analizi	24
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	32
5.1. Paraben Türevi Bileşiklerin Sentezi.....	32
5.2. Antimikrobiyal Aktivitelerini Belirlenmesi	35
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	48
EKLER.....	49

EK-1: Etik Kurul Raporu	49
EK-2: Spektrumlar (Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları).....	50
EK-3: Spektrumlar (Bileşiklerin LC/MS Spektrumları).....	68



SİMGELER VE KISALTMALAR

ADI	: Kabul Edilebilir Günlük Alım Miktarı
BEP	: Benzil Paraben
BuP	: Butil Paraben
DI	: Tahmini Günlük Alım Miktarı
DMF	: N ^o N ^o - dimetil formamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
EDC	: Endokrin Bozucu Kimyasallar
EDI	: Parabenlerin Tahmini Günlük Alımı
Et	: Etil
EtP	: Etil Paraben
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GDM	: Gestrasyonel Diabetes Mellitus
GRAS	: Genel Olarak Güvenilir Zararsız Kabul Edilen
IR	: İnfrared Spektroskopisi
KBÜ	: Kişisel Bakım Ürünü
L	: Litre
LAB	: Laktik Asit Bakterileri
LC/MS	: Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometri Sistemi
Me	: Metil
MEA	: Malt Exrack Agar
MEB	: Malt Extract Broth
MeP	: Metil Paraben
MHA	: Nütrient Broth Agar
MHB	: Nütrient Broth
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
PCP	: Kişisel Bakım Ürünleri
pHBA	: <i>Para</i> -Hidroksibenzoik Asit
Pr	: Propil

PrP	: Propil Paraben
PTS	: Fosfo Transferaz Sistem
S	: Streptococcus
THF	: Tetra Hidro Furan
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
TMS	: Tetra Metil Silan
UV	: Ultra Viyole



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. En yaygın kullanılan parabenlerin moleküler yapıları.....	2
Şekil 2. Bireysel Parabenin Tahmini Günlük Alımı.....	12
Şekil 3. MeP'nin UV kaynaklı DNA hasarı.....	12
Şekil 4. Güneş ışınımı ve cilt esterazları ile MeP'nin kombine aktivasyonu, Oksidatif DNA hasarına yol açmaktadır.....	13
Şekil 5. 4-hidroksibenzoat türevleri için genel reaksiyon şeması.....	17
Şekil 6. 4-etoksibenzoat türevleri için genel reaksiyon şeması.....	18
Şekil 7. 4- propoksibenzoat türevleri için genel reaksiyon şeması	19
Şekil 8. 4-asetoksibenzoat türevleri için genel reaksiyon şeması.....	20
Şekil 9. 4-(benziloksi) benzoat türevleri için genel reaksiyon şeması.....	22
Şekil 10. 4-(2-okso-2-feniletoksi) benzoat türevleri için genel reaksiyon şeması.....	23
Şekil 11. 4-hidroksibenzoat türevleri.....	31
Şekil 12. 4-etoksibenzoat türevleri.....	33
Şekil 13. 4- propoksibenzoat türevleri.....	33
Şekil 14. 4-asetoksibenzoat türevleri.....	34
Şekil 15. 4-(benziloksi) benzoat türevleri.....	34
Şekil 16. 4-(2-okso-2-feniletoksi) benzoat türevleri.....	35

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Paraben İçerikli İlaçlar.....	5
Tablo 2. Parabenlerin Endokrin Sisteme Etkileri.....	7
Tablo 3. Birkaç Asya Ülkesinden, Yunanistan'dan ve ABD'den İnsan İdrarında Paraben İlişkisi.....	9
Tablo 4. Parabenlerin S. Sobrinus'a karşı antibakteriyel değerleri (% / h).....	10
Tablo 5. Parabenlerin vücuda alımı ve atılımı.....	12
Tablo 6. Metil 4-hidroksibenzoat bileşiğinin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	25
Tablo 7. Metil 4- etoksibenzoat bileşiğinin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	25
Tablo 8. Metil 4- propoksibenzoat bileşiğinin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	25
Tablo 9. Metil 4- propoksibenzoat bileşiğinin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	26
Tablo 10. Metil 4- (benziloksi) benzoat bileşiğinin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	26
Tablo 11. Metil 4- (2-okso-2-feniletoksi) benzoat bileşiğinin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	26
Tablo 12. Etil 4-hidroksibenzoat bileşiğinin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	27
Tablo 13. Etil 4-etoksibenzoat bileşiğinin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	27
Tablo 14. Etil 4- propoksibenzoat bileşiğinin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	27
Tablo 15. Etil 4-asetoksibenzoat bileşiğinin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	28
Tablo 16. Etil 4- (benziloksi) benzoat bileşiğinin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	28
Tablo 17. Etil 4-(2-okso-2-feniletoksi) benzoat bileşiğinin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	28

Tablo 18. Propil 4-hidroksibenzoat benzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	29
Tablo 19. Propil 4-etoksibenzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	29
Tablo 20. Propil 4-propoksibenzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	29
Tablo 21. Propil 4-asetoksibenzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	30
Tablo 22. Propil 4- (benziloksi) benzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	30
Tablo 23. Propil-4-(2-okso-2-feniletoksi) benzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara gösterdiği karşı minimum inhibisyon çapları.....	30
Tablo 24. Paraben ve paraben türevlerinin yapılarına göre gruplandırılması.....	36
Tablo 25. En yüksek aktivite gösteren paraben ve paraben türevi bileşiklerin mikroorganizmalara karşı minimum inhibisyon çapları.....	37
Tablo 26. Paraben ve paraben türevlerinin hesaplanan LogP, MR, H bağı kapasitesi ve PSA değerleri.....	41

1. GİRİŞ

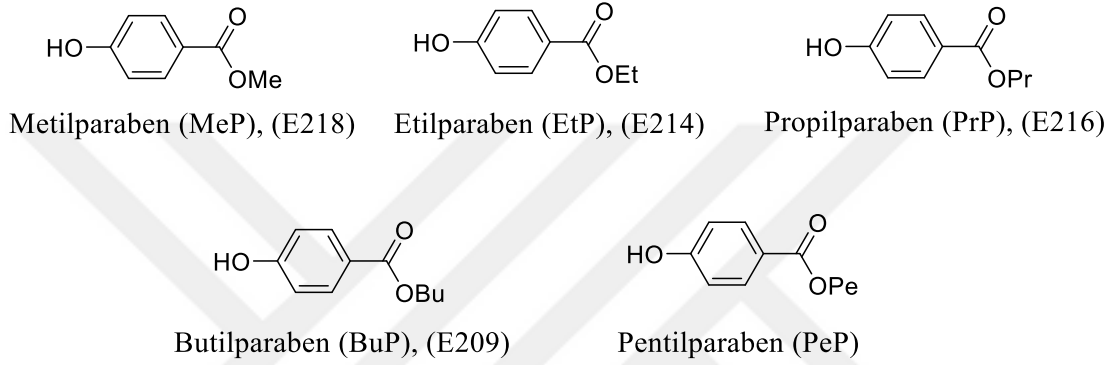
Paraben olarak adlandırılan kimyasal madde gurubu, ilk olarak 1920'lerin ortalarında, farmasötik ürünlerinde koruyucu maddeler olarak tanıtılmıştır. Şu anda, yaygın olarak ilaç, kozmetik ve gıda maddeleri için kullanılan koruyuculardır. Yapılan çalışmalarda, parabenlerin kişisel bakım, gıda ve ilaç ürünlerine eklenmesiyle tüm dünyada yaygın bir endüstriyel ürün haline gelmiştir. Parabenler her yerde ve insanların yaşam alanlarında bulunabilir. Bunlardan bazıları bitkiler ve bakteriler tarafından üretilir. Bu nedenle birçok ortamda parabenler bulunabilir. Koruyucu madde olarak kullanılan bileşikler, mikroorganizmaların üremesini durdurma ve yok etme özelliğine sahiptir. Günlük yaşamda kullandığımız ürünlerin raf ömrünü ve kullanım süresi boyunca ürünü korumayı sağlamada yeterli konsantrasyonda olmalıdır. Burada önemli olan, koruyucu madde miktarının tüketiciyi mikroorganizmalara karşı yeterli düzeyde korumasıdır. Aynı zamanda tüketicinin epitel hücrelerine, toksik etkide bulunmamasıyla birlikte, alerjik reaksiyonlar gibi önemli sorunlara yol açmamak olmalıdır. Bu nedenle, kullanılacak koruyucu maddenin ürünü olumsuz etkileyebilecek her türlü mikroorganizmaya karşı düşük konsantrasyonlarda etkili olmalıdır. Tüketici üzerinde histaminik, toksik ya da irrite edici etkisinin olmaması önemlidir. Üretimi ve ürünün raf ömrü süresince (değişken sıcaklık ve pH değerlerinde) kararlı olmalıdır. Formülasyondaki öteki maddelerle geçimli olması, renksiz, kokusuz, suda çözünebilir olmalıdır. Ürünün yapısal özelliklerini değiştirmemesi, mikroorganizmaların bulunduğu ortama adapte olmaması için çok kısa sürede yok etmesi, belirlenen yasa ve yönetmelik prosedürlerine uygun olması gerekmektedir. Ekonomik ve kolay ulaşılabilir özelliklerine sahip olmalıdır.

Bu çalışmada metil, etil ve propil paraben bileşikleri temel alınarak; çeşitli yeni grupların bağlanmasıyla oluşacak bileşiklerin sentezi ve karakterizasyonu amaçlanmıştır. Koruyucu madde olarak tasarlanan bu bileşiklerin antimikrobiyal özelliklerinin araştırılması nedeniyle gram pozitif ve gram negatif bakterilerden *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Escherichia coli* ATCC 36218, *Basillus megatarium* DSM-32, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve ökaryotik maya olan *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Yarrovi triplytica* mikroorganizmaları kullanılarak bunlara karşı aktivitelerinin ölçülmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parabenler

Parabenler, 1924 yılında hayatımıza giren ve günümüzde yaygın koruyucular olarak; antimikrobiyal özelliği ve ürünün raf ömrünü koruyucu, uzatıcı etkisi gibi amaçlarla kullanılan bileşiklerdir. Parabenler; ilaç, kozmetik ve gıda alanlarında kullanılmaktadır (Soni ve ark., 2005).



Şekil 1: En yaygın kullanılan parabenlerin moleküler yapıları.

Parabenler saf formda, beyaz, monokromik kristal katılardır ve normal şartlarda stabildir. Bunlar kokusuzdur. Yumuşak yanık tadı vardır (Elder, 1984).

2.2. Parabenlerin Üretimi ve Doğada Bulunuşu

Ticari olarak, parabenler *p*-hidroksibenzoik asidin bir katalizörün (örneğin konsantre sülfürik asit veya *p*-toluensülfonik asit) varlığında uygun bir alkol ile esterleştirilmesiyle üretilir (Liao ve ark., 2002).

Parabenler ilk olarak 1920'lerin ortalarında ilaç ürünlerinde koruyucu olarak tanıtılmıştır (Liebert, 1984). Şu anda, yaygın olarak kozmetik ve eczacılıkta, aynı zamanda gıda maddeleri ve sanayi ürünlerinde kullanılan koruyuculardır.

Literatürdeki raporlara göre bir kişi günlük olarak 76 mg parabene maruz kalmaktadır (gıda için: yaklaşık 1 mg gün⁻¹, ilaç için: 25 mg gün⁻¹, kozmetik ve kişisel bakım ürünleri için: 50 mg gün⁻¹) (Soni ve ark., 2005).

Dört ülkede (ABD, Çin, Kore ve Japonya) evlerden, apartmanlardan, ofislerden ve laboratuvarlardan toplanan çevresel örneklerde, parabenler bulunmuştur. Bu analizler,

418 ile 2320 ng g⁻¹ arasında değişen paraben konsantrasyonlarını ortaya çıkarmıştır (Wang ve ark., 2012). Etil paraben, propil paraben ve butil paraben, Kanada'da Quebec eyaletinin farklı bölgelerinden gelen toprakta ve tortullarda 15 ile 23 ng g⁻¹ arasında değişen konsantrasyonlarda bulunmuştur (Viglino ve ark., 2011).

2.2.1 Parabenlerin Gıda İle İlişkili Etkileri

Günümüz gıda endüstrisinde koruyucu olarak kullanılan p-hidroksibenzoik asit (pHBA) ve esterleri, antimikrobiyal etkilerinden kaynaklı çokça kullanılmaktadır. Temel bileşik olarak kullanılan pHBA veya 4 hidroksibenzoik asit, benzoik asidin fenolik bir türevi olup paraben olarak bilinen esterlerinin hazırlanmasında yararlanılan pHBA'in metil, etil ve propil esterleri gıda endüstrisi ürünlerinde koruyucu olarak kullanılmaktadırlar. Güvenilir ve zararsız olarak kabul edilen GRAS statüsünde gıda koruyucusu maddelerdir. Gıdalarda kullanım dozu %0,1 oranındadır. Antimikrobiyal etkisi pH'ya bağlı değildir. Alkil zincirinin uzunluğuna bağlıdır. Alkil zincirindeki uzunluk arttıkça etkinliği de o düzeyde artmaktadır. Bu bileşiklerin sudaki çözünürlüğü, ester grubundaki karbon sayısına bağlıdır. Karbon sayısı arttıkça, çözünürlüğü ters orantılı olarak azalmaktadır. Kabul edilebilir antifungal etkiye sahip olsalarda sınırlı düzeyde antibakteriyel etki göstermektedirler. Antibakteriyel etkinlikleri açısından bakıldığında Gram negatif bakterilere göre, Gram pozitif bakteriler üzerinde daha çok etkilidirler (Yıldırım ve ark., 2014).

2.2.2. Parabenlerin Kozmetik Ürünler İle İlişkili Etkileri

Latince terimi “cosmos” olan Kozmetik sözcüğü “süs, güzellik” anlamından türetilmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 24/03/2005 tarihli ve 5324 sayılı Kozmetik Kanunu'na göre kozmetik ürün “İnsan vücudunun epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlar gibi değişik dış kısımlarına, dişlere ve ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek ve/veya vücut kokularını düzeltmek ve/veya korumak veya iyi bir durumda tutmak olan bütün preparatlar veya maddeler” olarak tanımlanmaktadır.

Koruyucu olarak kullanılan maddeler, mikroorganizmalara karşı öldürücü, üremelerini durdurucu özelliklerdedir. Ürün içeriğinde bulunan koruyucu maddelerin raf ömrü ve kullanım süresi boyunca, korumayı sağlamak için yeterli konsantrasyonda olması şarttır. Burada önemli olan, kullanılan koruyucu madde miktarının tüketiciyi mikroorganizmalardan yeterli düzeyde korumasıyla birlikte, tüketicinin epitel hücrelerine toksik ve tahriş edici etkisinin olmaması ve alerjik reaksiyonlar gibi önemli sorunlara sebebiyet vermemesidir. Bundan dolayı, koruyucu olarak kullanılacak maddeler, ürünle karşılaştığında, toksik ya da tahriş edici etkisinin olmaması, üretim anında ve ürünün raf ömrü süresince (değişken sıcaklık ve pH değerlerinde) kararlı olması gerekmektedir. Formülasyondaki diğer maddelerle geçimli olması, renksiz, kokusuz, suda çözünebilir olması, ürünün yapısal özelliklerini etkilememesi, mikroorganizmaların ortamda üremesini engellemesi ve kısa sürede yok etmesi önemlidir. Parabenler yasal olarak yönetmeliklere uygun olmalı, ekonomik, kolay ulaşılabilir olması gerekmektedir (Tan ve ark.,2013).

Parabenler, çok çeşitli kozmetiklerde koruyucu olarak kullanılan antimikrobiyallerdir. Kozmetiklerin %75-90'ının tipik olarak %0.01-0.3 seviyelerinde paraben içerdiği tahmin edilmektedir (Winter RA, 2009).

2.2.3. Paraben İçerikli İlaçların Etkileri

Parabenler ilaç kimyası uygulama alanında, çeşitli farmasötik formülasyonlarda koruyucu maddeler olarak kullanılmaktadır. Klinik olarak çalışılmış seviyelerde, aktif içerikli ilaç ürünleri FDA tarafından onaylanmıştır. Parabenler, FDA yasasında; olağan tolerans gerekliliklerinden muaf olan “Genel Olarak Güvenli Tanınan” (GRAS) şeklinde adlandırılan bileşikler sınıfına dahil edilmiştir. Uzmanlar tarafından güvenli olarak uygun niteliklere sahip kabul edilen ve tanınan birkaç yüz maddenin listesi 1958'de geliştirilmiştir. Şuanda kullanımda olan ve kabul edilmiş olumsuz etkileri bulunmayan maddelerin kullanımda kalmasına izin verilmiştir (Dodge ve ark., 2015).

Tablo 1: Paraben içeren bazı ilaçlar.

İlaç	Butil Paraben	Metil Paraben	Propil Paraben
Acetaminophen	+		
Acyclovir		+	+
Advil		+	+
Alendronate	+	+	+
Aluminum hydroxide	+	+	
Amantadine		+	+
Aminocaprioc acid		+	+
Amoxicillin		+	+
Aripiprazole		+	+
Benzonatate	+	+	+
Ceftibuten	+	+	+
Cefuroxime		+	+
Cetirizine		+	+
Chlordiazepoxide	+	+	+
Citalopram		+	+
Clomipramine		+	+
Cycloserine	+	+	+
Entecavir		+	+
Flucytosine			
Ibuprofen	+		
Ibuprofen/pseudoephedrine		+	+
Isotretinoin		+	+
Levocarnitine		+	+
Loxapine	+	+	+
Nortriptyline	+	+	+
Piroxicam		+	+
Paroxetine		+	+
Prednisolone	+		

Rimantadine		+	+
Temazepam	+	+	+
Tetracycline	+	+	+
Theophylline	+	+	+

2.2.4. Parabenlerin Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Endokrin sistem, hormon üretimini yapabilen iç organların karmaşık bir yapısıdır. Hormonlar, dolaşım sistemi tarafından varış yerlerine taşınan sinyal molekülleridir. Endokrin sistemin düzgün işleyişi, insan vücudundaki homeostazın korunmasında temel bir ön koşuldur. Hormon fonksiyonlarının bozukluklarına endojen ve eksojen faktörler neden olabilir (Hudson ve ark. 2014).

1990'ların başında, Wisconsin'deki Konferans'taki bilim adamları “Endokrin Bozucu Kimyasallar” (EDC'ler) terimini kullanmışlardır (Colborn ve Clement, 1992).

Parabenlere maruz kalan organizmalarda, paraben kullanımı geniş bir etki yelpazesi oluşturmuş ve bu durum aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 2). Bu bileşikler, doğal endokrin sistem hormonlarının normal işleyişine müdahale etmiştir. Parabenlerin endokrin sistemin işleyişi üzerindeki olumsuz etkileri için çok sayıda örnek gösterilmiştir. Bu nedenle alternatif olarak, daha güvenli koruyucu madde arayışına başlanması gerektiği düşünülmüştür (Nowaka ve ark., 2018).

Tablo 2: Parabenlerin endokrin sisteme etkileri.

Paraben	Endokrin bozucu etkiler	Çalışma konuları	Referanslar
MeP, EtP, PrP, BuP	↔ kortizol konsantrasyonu	İnsan, bebekler ve anneleri	Kang ve ark., 2013
MeP, EtP, PrP	Oles ergenlikte obezite gelişimi	Çocuklar	Deierlein ve ark., 2017
MeP	↑ Cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin konsantrasyonu	Hamile kadın	Aker ve ark., 2016
BuP	↑ serbest tiroksin konsantrasyonu	Hamile kadın	Aker ve ark., 2016
EtP, PrP	↓ serbest tiroksin konsantrasyonu	Kadın	Koeppe ve ark., 2013
EtP, PrP, BuP	Tri serbest triiyodotironin konsantrasyonu	Kadın	Koeppe ve ark., 2013
EtP, PrP, BuP	Tri serbest triiyodotironin konsantrasyonu	Erkek	Koeppe ve ark., 2013
BuP	↑ spermin DNA hasarı	İnsan	Meeker ve diğerleri, 2011
MeP, PrP	↔ Sperm kalitesi	İnsan	Meeker ve ark., 2011 , Scinicariello ve Buser 2016
MeP, EtP, PrP, BuP	Östrojen sülfotransferazların aktivitesi	İnsan epidermal keratinositleri	Prusakiewicz ve ark., 2007
BuP	Doza bağımlı zayıf antiandrojenik aktivite	İnsan meme kanseri hücreleri MDA-kb2	Chen ve ark., 2007
BuP	↓ sperm kalitesi	Rats 'yavruları	Boberg ve ark., 2016 ,Guerra ve ark., 2016 .
BuP	↓ sıçanların üreme organlarının kütlesi	Fareler	Oishi 2001 , 2002a ,2004
MeP, EtP, PrP	↔ sıçanların üreme organlarının kütlesi	Fareler	Oishi 2001 , 2002a ,2004
PrP, BuP	↑ östradiol konsantrasyonu	Fareler	Pollock ve ark., 2017
MeP	↑ serum leptin konsantrasyonu	Dişi fareler	Hu ve ark., 2016
MeP, BuP	Prokollajen tip 1 N-terminal propeptid konsantrasyonu; I tip I kollajen C-terminal telopeptid konsantrasyonu	Dişi fareler	Hu ve ark., 2016
BuP	↓ kortizol konsantrasyonu	Dişi fareler	Taxvig ve ark., 2008

Tablo 2'nin devamı arka sayfadadır.

PrP, BuP	İdi epididimde sperm rezervi	Erkek sıçanlar	Oishi 2001 ,Zielińska ve ark., 2016
EtP, BuP	↔ kortizol konsantrasyonu	Erkek sıçanlar	Taxvig ve ark., 2008
MeP, EtP	To testosteron konsantrasyonu; Ute luteinize edici hormonun konsantrasyonu; ↔ folikül uyarıcı hormon konsantrasyonu	Sıçanlar	Oishi 2004
MeP, EtP, PrP, iso- Prp, BuP	↓ tiroksin konsantrasyonu; ↓ Tiroid bezinin ağırlığı; ↑ yumurtalıkların ağırlığı ↑ adrenal bezlerin ağırlığı;	Sıçanlar	Vo ark., 2010
BuP	To testosteron konsantrasyonu	Sıçanlar	Zhang ve ark.,2014
MeP, PrP	Membrane İntegral membranla ilişkili protein-1, bağırsak kalsiyum bağlayıcı protein, progesteron reseptörü genlerinin ekspresyonu	Sıçanlar	Sun ve ark., 2016
BuP	↓ CYP19a1 geninin ifadesi	Sıçanlar	Boberg ve ark., 2016

2.2.5. Parabenlerin Gebelik Sürecindeki Etkileri

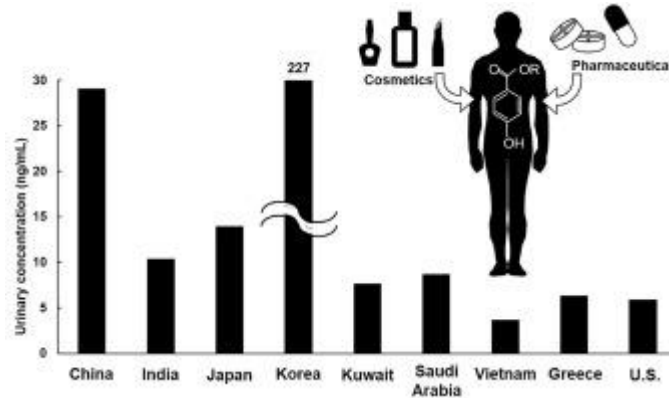
Parabellere yaygın maruz kalma, özellikle hamile kadınlar arasında bir endişe kaynağı olmuştur. Sadece bir çalışmada, parabenlerin hamile kadınlar arasında glikoz seviyeleri ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Bununla birlikte, paraben maruziyeti ve Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) konusundaki çalışmalar eksiktir. Bu çalışmada erken gebelikte, parabenlere maruz kalmanın GDM ile ilişkili olup olmadığını araştırılmıştır.

Bu raporun bulguları, erken gebelikte EtP'ye maruz kalmanın GDM için potansiyel bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Ancak, bu bulguları diğer çalışma popülasyonlarında doğrulamak için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu ortaya çıkmıştır (Liu ve ark., 2019).

2.2.6. Birkaç Asya Ülkesinden, Yunanistan'dan ve ABD'den İnsan İdrarında Paraben İlişkisi

Birçok çalışma, insanların Batı ülkelerinde parabenlere maruz kaldığını bildirmesine rağmen, Asya ülkelerinde insanların parabenlere maruz kalması hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu çalışmada, dokuz ülkeden toplanan spotidrar örneklerinde altı paraben konsantrasyonunu, tahmini günlük alım miktarı (DI) ve potansiyel sağlık riskleri belirlenmiştir. Parabenler; Etil-paraben, Metil-paraben ve Propil-paraben, dokuz ülkenin tamamı için sırasıyla, 0.68, 7.02 ve 1.21 ng / mL temsili ortalama konsantrasyonları ile sırasıyla % 100, 98.0 ve % 80.3'te tespit edilmiştir. Dişilerden gelen idrar örnekleri (toplam medyan konsantrasyonu: 32.3 ng / mL), erkeklerden (5.46 ng / mL) olduğundan daha yüksek paraben konsantrasyonları içermiştir. Kore'den yapılan idrar numunelerinde (toplam medyan paraben konsantrasyonu: 227 ng / mL), diğer ülkelerde bulunanlara göre (3.67-29.1 ng / mL) bir ile iki büyüklük sırası olan en yüksek konsantrasyonlara sahiptir. Tahmini parabenler (idrarda ölçülen konsantrasyonlara dayanarak) geniş ölçüde değişmiş ve bazı örnekler kabul edilebilir DI'nin üzerinde Propil-paraben maruziyetine sahiptir. Sonuçlarda Asya ülkelerinde, paraben maruziyetinin her yerde bulunabileceğini göstermektedir.

Tablo 3: Birkaç Asya ülkesinden, Yunanistan'dan ve ABD'den insan idrarında paraben ilişkisi.



Araştırma sonucunda; Birkaç Asya ülkesinde idrar paraben konsantrasyonlarının ilk temel araştırması olmuş, MeP ve EtP, çalışılan ülkelerden gelen idrarda her yerde bulunuyor olması. MeP + EtP'nin EDI değerleri, ADI'ninkinden dört büyüklük

derecesindedir. MeP ve EtP ile karşılaştırıldığında, PrP daha az saptanmış ancak EDI ADI'ye yaklaşırken sağlık açısından daha yüksek riskler göstermiştir. Ölçülen çeşitli paraben konsantrasyonları, maruz kaldıklarının PCP (Kişisel Bakım Ürünleri), kozmetik ve ilaç kullanımına bağlı olduğunu göstermektedir (Honda ve ark., 2018).

2.2.7. Parabenlerin Deniz Suyunda Bulumaları

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bilim adamları, balıklarda, deniz bitkilerinde, omurgasızlarda, deniz makroalgalarında, deniz suyunda, okyanus çökellerinde, mangrovlarda parabenlerin ve metabolitlerinin yaygın oluşumu belgelenmiştir (Xue ve ark.,2017). Ayrıca, parabenler toz ve iç mekân havasında bulunur ve bu da bu EDC'lere maruz kalma düzeyini artırmaktadır (Canosa ve ark. 2007).

2.2.8. Parabenlerin Dış Alanı Üzerinde Etkileri

Parabenler (hidroksibenzoatlar), gıda ve ilaç endüstrisinde en yaygın koruyucu ajanlardandır. Parabenler minimum yan etkiye sahiptir. Son zamanlarda bu alanda kullanımlarına dikkat çekilmiştir. Örneğin dış alanındaki antibakteriyel maddeler olarak Parabenler Streptococcus Mutans'ın Glikolizini, Fosfo Transferaz Sistemini (PTS) geri dönüşümsüz bir şekilde inhibe ederek etkileyebileceğini göstermiştir. Ayrıca, birkaç oral Streptokok Parabenlerde arginolizin güçlü inhibitörleri olduğu bulunmuştur.

Sonuçlarda parabenlerin S'ye karşı, doza bağımlı bir antibakteriyel etkisi olduğunu göstermektedir. Sobrinus Paraben türevleri için antibakteriyel etkiler S'ye karşı test edilmiştir (metil, etil, propil, butil). Biyofilm içerisinde immobilize edilmiş sobrinus %0,5 ile %0,062 arasındadır. (MP> EP> PP = BP) (Tablo 4). Antibakteriyel değerlerdeki benzer eğilimler planktonik bakterilerde de elde edilmiştir (MP> EP = PP> BP).

Tablo 4: Parabenlerin s. sobrinus'a karşı antibakteriyel değerleri.

	MP	EP	PP	BP
İmmobilize bakteri	0,5-0,25	0,25-,125	0,125-0,062	0,125-0,062
Planktonik bakteri	0,5-0,25	0,25-,125	0,25-,125	0,125-0,062

İmmobilize ve Planktonik S'ye karşı minimal inhibitör konsantrasyonlarda metil paraben (MeP), etil paraben (EtP), propil paraben (PrP), butil paraben (BuP) aralığı (Doron ve ark., 2001).

2.3. Parabelerin İnsanlar İçin Günlük Kullanım Dozları

Paraben içerebilen kozmetik ürünlerin günlük kullanımının sanayi tahminleri yetişkinler için 17.76, bebekler için 0,378 gramdır. Bu bilgiden, parabenlerin izin verilen en yüksek konsantrasyonda (%0,8) kullanıldığı farz edilerek, kozmetik ürünlerinden toplam parabenlerin günlük dozu, yetişkinler ve bebekler için sırasıyla 142,08 mg ve 3.024 mg olarak tahmin edilmiştir. 60 kg ağırlığındaki bir yetişkin için paraben dozu, 2.368 mg / kg vücut ağırlığı (bw)/güne eşittir (Bledzka ve ark, 2014).

Ortalama günlük toplam kişisel paraben maruziyeti, 76 mg (1,26 mg / kg bw / gün) değerine eşittir ve bu değer 2.368 mg / kg'dan daha düşüktür. Bu toplam kişisel paraben maruziyet oranı hesaplandığında; kozmetik ve kişisel bakım ürünleri (KBÜ) için 50 mg (0.833 mg/kg bw/gün), farmasötik ürünler için 25 mg (0.417 mg / kg bw / gün) ve gıda ürünleri için yaklaşık 1 mg (10–13 µg / kg bw / gün) içerir (Soni ve ark. 2005). Hesaplarda, yazarlar KBÜ'de toplam paraben içeriğinin %1'e eşit olduğunu varsayarken, tahminlerimizde toplam PB konsantrasyonunu %0.8 olarak kullanılmıştır. Daha yüksek PB yüzdesinin hesaplanmasına rağmen (%1) daha düşük dozlar almıştır (Soni ve ark. 2005). Aradaki fark parabenler içeren kozmetiklerin günlük kullanımının 5 g olduğudur (Bledzka ve ark., 2014).

2.4. Parabenlerin Tahmini Günlük Alımı ve Vücuttan Atılımı

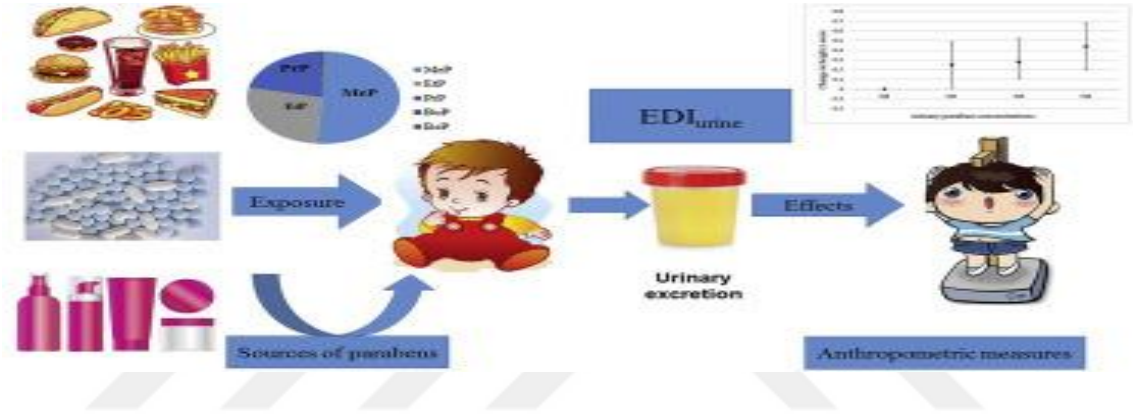
Parabenlerin Tahmini Günlük Alımı (EDI idrar), parabenlerin ölçülen idrar konsantrasyonları ve basit bir kararlı durum toksikokinetik modeline dayanılarak hesaplanmıştır. Çocuklar için parabenlerin EDI idrarı, Ma ve arkadaşları tarafından tarif edildiği gibi aşağıdaki formülü kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

$$EDI_{\text{üriner}} = \frac{50 \times C \times V}{BW}$$

Şekil 2: Bireysel Parabenin Tahmini Günlük Alımı

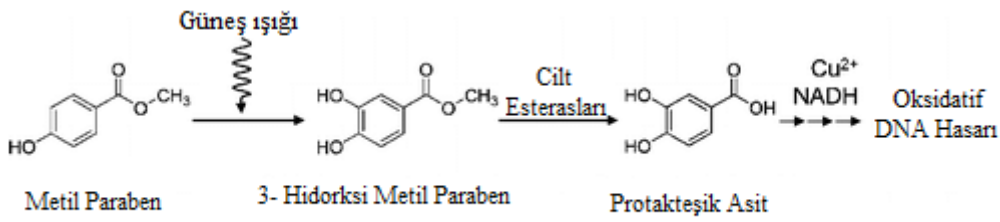
EDI idrarı ($\mu\text{g} / \text{kg bw} / \text{gün}$), bireysel parabenin tahmini günlük alımıdır; C ($\mu\text{g} / \text{L}$), ölçülen idrar paraben konsantrasyonudur. Bu çalışmada V ($\text{L} / \text{gün}$) günlük idrar atılımı $0,6 \text{ L} / \text{gün}$ olarak bulunmuştur. BW (kg), çocuğun vücut ağırlığıdır (Pei ve Wen, 2004).

Tablo 5: Parabenlerin vücuda alımı ve atılımı.



Genel olarak, parabenler hızla emilir, metabolize edilir ve vücuttan idrarla atılır (Moos ve ark., 2015).

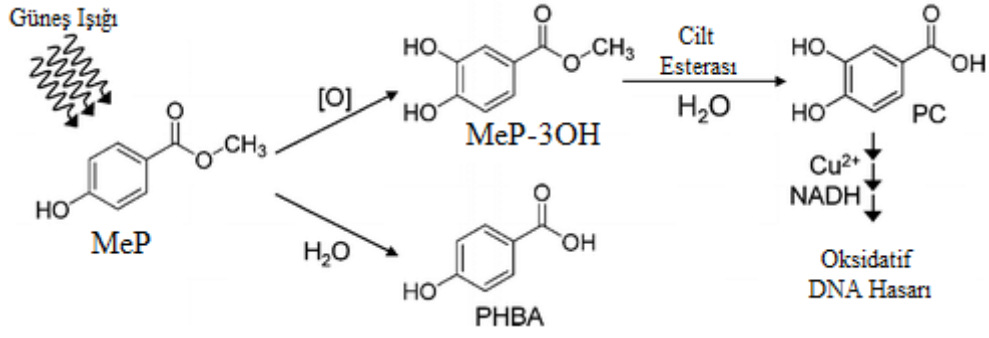
2.5. Paraben Kullanımının Etkileri



Son

zamanlarda, MeP'nin keratinositlerin UV kaynaklı hasarını arttırdığı bildirilmiştir (Handa ve ark.2006).

Şekil 3: MeP'nin UV kaynaklı DNA hasarı



Şekil 4: Güneş ışınımı ve cilt esterazları ile MeP'nin kombine aktivasyonu, oksidatif DNA hasarına yol açmaktadır.

2.6. Mevzuat

Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde, kozmetik ürünlerde parabenlerin izin verilen içeriği, tek ester için %0.4 ve tüm parabenler için %0.8'dir (Official Journal of the European Union, 2009). Japonya'da izin verilen maksimum toplam paraben konsantrasyonu %1'e eşittir (Masten, 2005). 2011 yılında, Danimarka hükümeti, 3 yaşından küçük çocuklara yönelik kişisel bakım ürünlerinde bazı parabenlerin (propil-, izopropil-, butil- ve izobutil-parabenler) kullanımını yasaklayan ek kısıtlamalar getirmeye karar verilmiştir (SCCS, 2011).

Tüketici Güvenliği Bilim Komitesi'nin (SSCB) parabenlerle ilgili görüşüne göre, kozmetik ürünlerde bütülpapaben ve propilparaben toplam içeriğinin %0.19'u aşmadığı sürece tüketicinin güvenliğinin sağlandığını değerlendirilmiştir (SCCS, 2010).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DeneYlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

DeneYlerde kullanılan başlıca kimyasal maddeler, Merck, Sigma Aldrich, Fluka ve Alfa Easer gibi firmalardan ithal edilen özel reaktifler olup, analitik saflıktadırlar. Reaksiyon ortamında ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan dimetilformamid, etil alkol, metil alkol, propil alkol, sulfirik asit, etil asetat, hekzan, v.b. organik çözücüler ise laboratuvarımızda çeşitli işlemlerle saflaştırılarak kullanılmıştır.

3.2. DeneYlerde Kullanılan Araç ve Cihazlar

Nükleer Magnetik Rezonans ($^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$) spektrumları Agilent 400 MHz cihazı üzerinden, içerisinde referans miktarda TMS bulunan CDCl_3 ve DMSO çözücülerini kullanarak alınmıştır. Kimyasal kaymalar (δ) ppm birimi ile verilmiştir. Likit Kromatografi-Kütle Spektrometresi (LC/MS) spektrumları ise Thermo Scientific Q Exactive cihazı kullanılarak alınmıştır. İnce tabaka kromatografisi (TLC) için Merck marka 0.25 mm silika jel ile kaplı 20×20 cm çapındaki tabaklar kullanılmıştır. Tezde yer alan bileşiklerin adlandırılmasında Chem Draw 11.0 programı kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi ve bazı hassas reaksiyonlar için kullanılan yüksek saflıktaki çözücülerin saflaştırılması için organik çözücülerin saflaştırılması ile ilgili kaynak kitaplar kullanılmıştır.

3.3. DeneYlerde Kullanılan Metotlar

Kimyasal reaksiyonların gidişini belirleyen en önemli parametreler; sıcaklık, zaman, konsantrasyon, çözücünün cinsi, katalizör, reaktiflerin yapısı ve aktifliğidir. Çalışmalarımızda her bir reaksiyon için bu parametreler göz önüne alınarak, defalarca yapılan denemelerle, en ideal reaksiyon şartları belirlenmiştir.

Genelde bütün reaksiyonlar, organik kimya preparatif çalışma metotlarına göre, kurutma başlıklı geri soğutucu altında, uygun çözücülerde reaktiflerin kaynatılmasıyla ve belirtilen parametreler göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonların yürüyüşü ve sentezlenen ürünlerin saflığı ince tabaka kromatografisi (TLC) ile takip ve

kontrol edilmiştir. Elde edilen yeni bileşiklerin NMR spektrumlarının alınması için standart TMS bileşiğine sahip farklı türde döteryumlu çözücüler kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise; LC/MS, ¹H-NMR ¹³C-NMR spektrofotometresinden faydalanılmıştır. LC/MS ve NMR spektrumlarının değerlendirilmesinde literatür bilgileri ve bazı yardımcı kitaplardan faydalanılmıştır.

Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında ise Malt Extract Agar (MEA), Nutrient Broth Agar (MHA), Malt Extract Broth (MEB), Nutrient Broth (MHB), Dimetil Sülfoksit (DMSO), Steril Disk Kağıtları, Pipetör, Pipet Uçları, Özel Petri Kapları, Deney Tüpleri, Ependorf tüpler Evaporatör, Otoklav, Hassas Terazî, Etüv, Vorteks, Gentamisin, Flukonazol kullanılmıştır.

3.4. Antimikrobiyal Aktivite Analizi İçin Metod

Sentezlenen paraben gruplarının antimikrobiyal aktivitelerini belirlemek için disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Bu sebeple *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Escherichia coli* ATCC 36218, *Basillus megatarium* DSM-32, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, ökaryotik maya olan *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Yarrowi triplytica* mikroorganizmaları kullanıldı. Pozitif kontrol grubu olarak bakterilerde Gentamisin (10 µl), maya suşlarında ise Fluconazole (FCA-25) standart antibiyotikleri kullanılmıştır. Negatif kontrol grubunda Dimetil Sülfoksit (DMSO) kullanılarak farklı (5µl, 10 µl, 15 µl ve 20µl) dozlar kullanılmıştır. DMSO'nun kullanılan mikroorganizmalar üzerinde herhangi bir aktivitesi bulunmadığı ayrıca tespit edilmiştir.

Mikroorganizmaların gelişmesi için, bakteriler için Nutrient Broth sıvı besiyerine aşılansak 37 °C de 24 saat ve maya suşları ise Malt Extract Broth sıvı besiyerine göre aşılansak 27 °C de 48 saat süre ile aktivasyonu sağlanmıştır. Erlanmayer kaplarında sterilize edilen Nutrient Agar ve Malt Eksrakt Agar kullanılmıştır. Antimikrobiyal aktivite sırasında mikroorganizmaların üremesi için aşılansak olan mikroorganizmalar 30-35 µl besiyeri üzerine damlatılarak diligaski ile homojen bir şekilde yayılması sağlanmıştır. Paraben gruplarında sentezlenen maddelerin her biri 0.02 gr tartılıp 200ul DMSO'da çözülmüştür. Dozlar 4 farklı şekilde seyreltilerek hazırlanmıştır. Daha sonra 6 mm'lik boş steril disklere hazırlanmış olan dozlardan 5ul emdirilerek besiyerlerine yerleştirilmiştir. Bu şekilde hazırlanan bakteri suşlarını 37 °C de 24 saat ve maya suşlarını

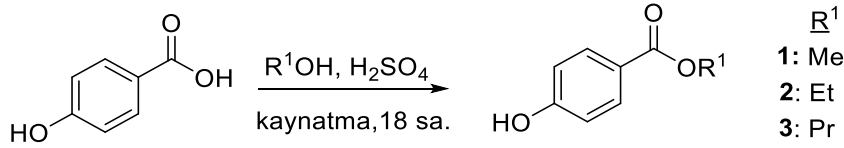
ise 27 °C de 48 saat içinde inkübe bırakılmıştır. Süre sonunda besiyeri üzerinde oluşan inhibisyon zonları mm olarak cetvelle ölçülerek not edilmiştir.



4. BULGULAR

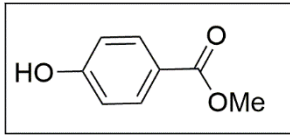
4.1. 4-Hidroksibenzoat Türevleri İçin Genel Prosedür

Bir balon içine 1 mmol *p*-hidroksibenzoik asit alındı. Üzerine 10 ml ilgili alkol ilave edildi. 3-5 damla H₂SO₄ eklenmesinden sonra 18 saat kaynatıldı. Alkolün fazlası rotaryde uzaklaştırıldı (Şekil 5).



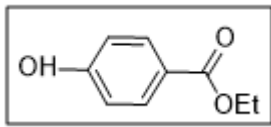
Şekil 5: 4-hidroksibenzoat türevleri için genel reaksiyon şeması.

4.1.1. Metil 4-hidroksibenzoat (FH-1)



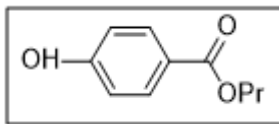
Beyaz Katı. E.N: 125-127 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.34 (bs, 1H, OH), 7.83-7.79 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 6.86-6.83 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 166.1, 162.0, 131.4, 120.3, 115.3, 51.6. LC/MS: [M+H] Teorik: 153.0546, Deneysel: 153.0533

4.1.2. Etil 4-hidroksibenzoat (FH-2)



Beyaz katı. E.N: 111-113 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (bs, 1H, OH), 7.82-7.79 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 6.86-6.82 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 4.24 (q, J=7.1 Hz, 2H, OCH₂), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165.6, 161.9, 131.4, 120.5, 115.3, 60.1, 14.3. LC/MS: [M+Na] Teorik: 189.0522, Deneysel: 189.0539

4.1.3. Propil 4-hidroksibenzoat (FH-3)

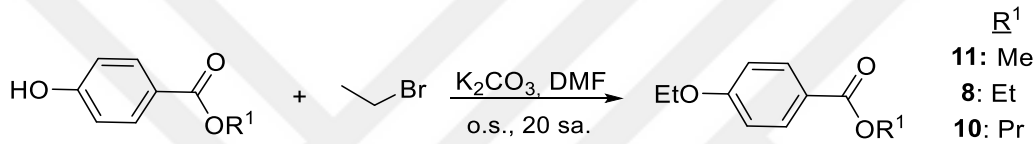


Beyaz katı. E.N: 92-94 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (bs, 1H, OH), 7.83-7.79 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 6.86-6.83 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 4.15 (t, J=6.6 Hz, 2H, OCH₂), 1.73-1.64 (m, 2H, CH₂), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz,

DMSO) δ 165.6, 161.9, 131.4, 120.5, 115.3, 65.5, 21.7, 10.4. LC/MS: [M+H] Teorik: 181.0859, Deneysel: 181.0850

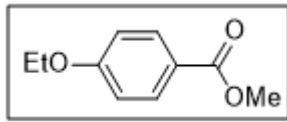
4.2. 4-Etoksibenzoat Türevlerinin Eldesi

Bir balona 1mmol ilgili 4-hidroksibenzoat türevinden alındı. Üzerine 10 ml DMF ilave edildikten sonra 3,6 mmol K_2CO_3 eklendi ve yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine 1 mmol etil bromür ilavesinden sonra 20 saat daha karıştırıldı. Balona su ilavesiyle reaksiyon sonlandırıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz $MgSO_4$ ile kurutuldu ve çözücünün fazlası rotaryde uzaklaştırıldı (Şekil 6).



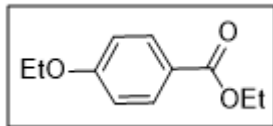
Şekil 6: 4-etoksibenzoat türevleri için genel reaksiyon şeması.

4.2.1. Metil 4- etoksibenzoat (FH-11)



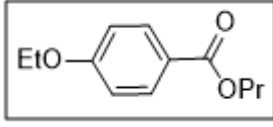
Beyaz katı. E.N: 259-261°C. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 – 7.87 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 7.04 – 6.99 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 4.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3).LC/MS: [M+Na] Teorik: 203.0678, Deneysel: 203.0693

4.2.2. Etil 4-etoksibenzoat (FH-8)



Sarı sıvı. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99-7.96 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 6.90-6.86 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 4.33 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 4.06 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 1.42 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.37 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166.4, 162.7, 131.5, 122.7, 114.0, 63.6, 60.6, 14.7, 14.4. LC/MS: [M+H] Teorik: 195.1015, Deneysel: 195.1007

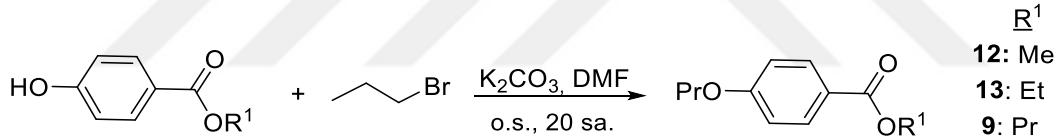
4.2.3. Propil 4- etoksibenzoat (FH-10)



Koyu sarı sıvı. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.96 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 6.90-6.87 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 4.23 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{-Pr}$), 4.07 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{-Et}$), 1.81-1.72 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Pr}$), 1.42 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-Et}$), 1.01 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-Pr}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 162.8, 131.6, 122.8, 114.1, 66.3, 63.8, 22.3, 14.8, 10.6. LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]$ Teorik: 209.1172, Deneysel: 209.1164

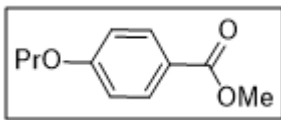
4.3. 4- Propoksibenzoat Türevlerinin Eldesi

Bir balona 1 mmol 4-hidroksibenzoat türevinden alındı, üzerine 10 ml DMF ilave edildikten sonra 3,6 mmol K_2CO_3 eklendi ve yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine 1 mmol propil bromür ilavesinden sonra 20 saat daha karıştırıldı. Balona su ilavesiyle reaksiyon sonlandırıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz MgSO_4 ile kurutuldu ve çözücünün fazlası rotaryde uzaklaştırıldı (Şekil 7).



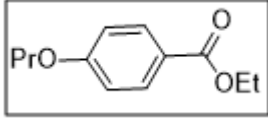
Şekil 7: 4- propoksibenzoat türevleri için genel reaksiyon şeması.

4.3.1. Metil 4- propoksibenzoat (FH-12)



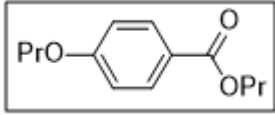
Sarı sıvı. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98-7.95 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 6.91-6.87 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 3.94 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, OCH_2), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 1.85-1.76 (m, 2H, CH_2), 1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 163.0, 131.6, 122.4, 114.1, 69.7, 51.9, 22.5, 10.5. LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]$ Teorik: 195.1015, Deneysel: 195.1006

4.3.2 Etil 4- propoksibenzoat (FH-13)



Açık sarı sıvı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.96 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 6.92-6.88 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2H, OCH₂-Et), 3.96 (t, J=6.6 Hz, 2H, OCH₂-Pr), 1.87-1.78 (m, 2H, CH₂), 1.37 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH₃-Et), 1.04 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH₃-Pr). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 163.0, 131.6, 122.7, 114.1, 69.7, 60.7, 22.6, 14.5, 10.5. LC/MS: [M+H] Teorik: 209.1172, Deneysel: 209.1160

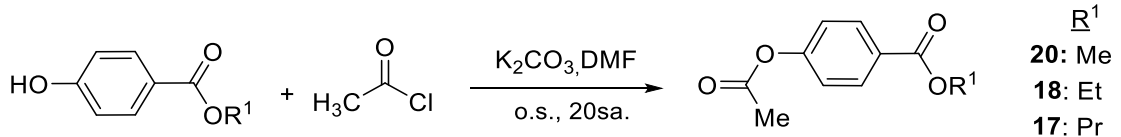
4.3.3 Propil 4-propoksibenzoat (FH-9)



Koyu sarı sıvı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.97 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 6.92-6.88 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 4.24 (t, J=6.7 Hz, 2H, OCH₂), 3.96 (t, J=6.6 Hz, 2H, OCH₂), 1.86-1.73 (m, 4H, 2CH₂), 1.06-1.00 (m, 6H, 2CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 163.0, 131.6, 122.8, 114.1, 69.7, 66.3, 22.6, 22.3, 10.6, 10.6. LC/MS: [M+Na] Teorik: 245.1148, Deneysel: 245.1165

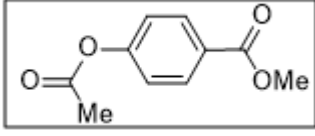
4.4. 4-Asetoksibenzoat Türevlerinin Eldesi

Bir balona 1 mmol 4-hidroksibenzoat türevinden alındı, üzerine 10 ml DMF ilave edildikten sonra 3,6 mmol K₂CO₃ eklendi ve yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine 1 mmol asetil klorür ilavesinden sonra 20 saat daha karıştırıldı. Balona su ilavesiyle reaksiyon sonlandırıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücünün fazlası rotaryde uzaklaştırıldı (Şekil 8).



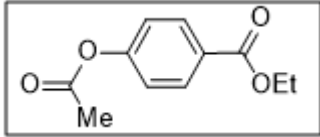
Şekil 8: 4-asetoksibenzoat türevleri için genel reaksiyon şeması.

4.4.1. Metil 4-asetoksibenzoat (FH-20)



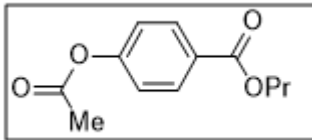
Beyaz katı.E.N: 74-77°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.05 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 7.19-7.15 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.00, 166.4, 154.4, 131.3, 127.9, 121.7, 52.3, 21.3. LC/MS: [M+Na] Teorik: 195.0651, Deneysel: 195.0659

4.4.2. Etil 4-asetoksibenzoat (FH-18)



Sarı sıvı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.06 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 7.18-7.15 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 4.37 (q, J=7.1 Hz, 2H, OCH₂-Et), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.39 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH₃-Et). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.0, 165.9, 154.3, 131.2, 128.2, 121.7, 61.2, 21.3, 14.5. LC/MS: [M+H] Teorik: 209.0808, Deneysel: 209.0823

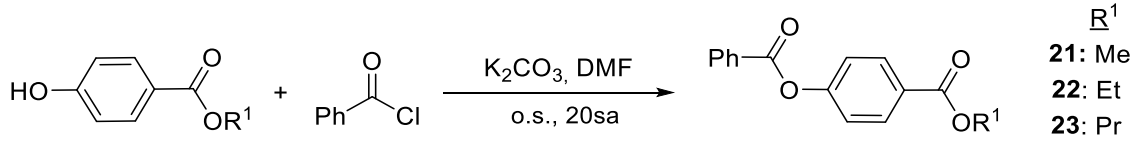
4.4.3. Propil 4-asetoksibenzoat (FH-17)



Sarı sıvı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 – 8.04 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 7.18 – 7.14 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 4.27 (t, J = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 2.31 (s, J = 1H, COCH₃), 1.83 – 1.73 (m, 1H, CH₂), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃). LC/MS: [M+H] Teorik: 223.0964, Deneysel: 223.0982

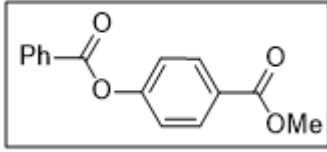
4.5. 4-(Benziloksi) benzoat Türevlerinin Eldesi

Bir balona 1 mmol 4-hidroksibenzoat türevinden alındı, üzerine 10 ml DMF ilave edildikten sonra 3,6 mmol K₂CO₃ eklendi ve yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine 1 mmol benzoil klorür ilavesinden sonra 20 saat daha karıştırıldı. Balona su ilavesiyle reaksiyon sonlandırıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücünün fazlası rotaryde uzaklaştırıldı (Şekil 9).



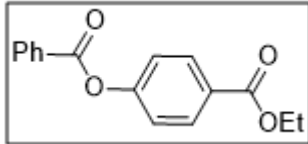
Şekil 9: 4-(benziloksi) benzoat türevleri için genel reaksiyon şeması.

4.5.1. Metil-4- (benziloksi) benzoat (FH-21)



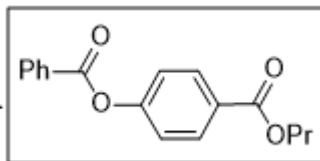
Beyaz katı.E.N: 128-129 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22-8.19 (m, 2H, Ar-H), 8.15-8.11 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 7.66 (tt, $J=1.3$ ve 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.55-7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.33-7.29 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 3.93 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 164.8, 154.7, 134.0, 131.4, 130.4, 129.2, 128.8, 127.9, 121.9, 52.4. LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]$: Teorik: 279.0627, Deneysel: 279.0643

4.5.2. Etil-4- (benziloksi) benzoat (FH-22)



Beyaz katı.E.N: 85-87 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22-8.19 (m, 2H, Ar-H), 8.15-8.12 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 7.66 (tt, $J=1.3$ ve 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.55-7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.32-7.29 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 1.41 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3). LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]$: Teorik: 293.0784, Deneysel: 293.0805

4.5.3. Propil 4- (benziloksi) benzoat (FH-23)

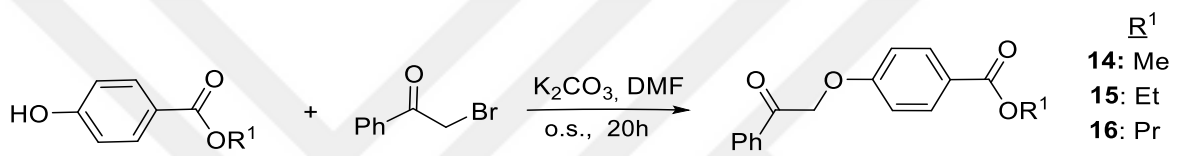


Beyaz katı.E. N: 45-48 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22-8.19 (m, 2H, Ar-H), 8.16-8.12 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 7.65 (tt, $J=1.3$ ve 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.55-7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.32-7.29 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 4.30 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, OCH_2), 1.85-1.76 (m, 2H, CH_2), 1.04 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 164.8, 154.7, 134.0, 131.3, 130.4, 129.2, 128.8, 128.3, 121.8, 66.8, 22.2, 10.6. LC/MS: [M+Na] Teorik: 307.0940, Deneysel: 307.0955

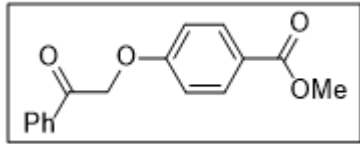
4.6. 4-(2-Okso-2-feniletoksi) benzoat Türevlerinin Eldesi

Bir balona 1 mmol 4-hidroksibenzoat türevinden alındı, üzerine 10 ml DMF ilave edildikten sonra 3,6 mmol K₂CO₃ eklendi ve yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine 1 mmol 2-bromo-1-feniletan-1-on ilavesinden sonra 20 saat daha karıştırıldı. Balona su ilavesiyle reaksiyon sonlandırıldı. Etil asetat ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücünün fazlası rotaryde uzaklaştırıldı (Şekil 10).



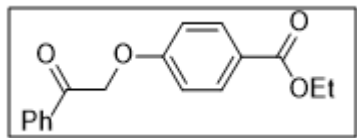
Şekil 10: 4-(2-okso-2-feniletoksi) benzoat türevleri için genel reaksiyon şeması

4.6.1. Metil 4-(2-okso-2-feniletoksi) benzoat (FH-14)



Beyaz katı. E.N: 90-94°C¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.97 (m, 4H, AA'BB' sistem-Ar-H ve Ar-H), 7.66 (tt, J=1.3 ve 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.54-7.49 (m, 2H, Ar-H), 6.97-6.93 (m, 2H, AA'BB' sistem-Ar-H), 5.35 (s, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.8, 166.8, 161.8, 134.5, 134.3, 131.8, 129.1, 128.2, 123.7, 114.5, 70.6, 52.1. LC/MS: [M+H] Teorik: 271.0964, Deneysel: 271.0982

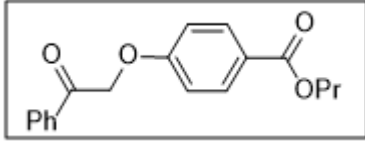
4.6.2. Etil 4-(2-okso-2-feniletoksi) benzoat (FH-15)



Beyaz katı. E. N: 111-113 °C.¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.98 (m, 4H, Ar-H), 7.64 (t, J=7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.53-7.49 (m, 2H, Ar-H), 6.97-6.93 (m, 2H, Ar-H), 5.35 (s, 2H, CH₂), 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2H, OCH₂), 1.37 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100

MHz, CDCl₃) δ 193.8, 166.3, 161.7, 134.5, 134.2, 131.7, 129.1, 128.2, 124.0, 114.4, 70.6, 60.9, 14.5. LC/MS: [M+Na] Teorik: 307.0940, Deneysel: 307.0961

4.6.3. Propil-4-(2-okso-2-feniletoksi) benzoat (FH-16)



Beyaz katı. E. N: 69-78 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.98 (m, 4H, Ar-H), 7.64 (tt, J=1.3 ve 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.54-7.49 (m, 2H, Ar-H), 6.97-6.93 (m, 2H, Ar-), 5.35 (s, 2H, CH₂), 4.24 (t, J=6.7 Hz, 2H, OCH₂), 1.81-1.72 (m, 2H, CH₂), 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.8, 166.4, 161.7, 134.5, 134.2, 131.8, 129.1, 128.2, 124.0, 114.5, 70.6, 66.5, 22.3, 10.7. LC/MS: [M+H] Teorik: 209.1277, Deneysel: 209.1299

4.7. Antimikrobiyal Aktivite Analizi

Sentezlenen paraben ve paraben türevlerinin, Bölüm 3.5'te bahsedilen derişimlerinin yine aynı bölümde geçen antimikrobiyal aktivite ve kültür hazırlama prosedürü ile gram negatif bakterilerden *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 ve *Escherichia coli* ATCC 36218, gram pozitif bakterilerden ise *Basillus megatarium* DSM-32 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve ökaryotik maya olan *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Yarrovi triplytica* mikroorganizmalarına uygulanması ile elde edilen minimum inhibisyon çap verileri aşağıdaki tablolarda derlenmiştir.

Tablo 6: Metil-4-hidroksibenzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhibisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-1 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megaterium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>
1.Doç	11mm	13mm	11mm	12mm	22mm	9mm
2.Doç	10mm	10mm	9mm	11mm	12mm	8mm
3.Doç	9mm	7mm	8mm	8mm	8mm	-
4.Doç	8mm	7mm	7mm	8mm	-	-
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 7: Metil 4- etoksibenzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhibisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-11 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megaterium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>
1.Doç	9mm	8mm	8mm	8mm	18mm	7mm
2.Doç	8mm	7mm	-	-	13mm	7mm
3.Doç	7mm	-	-	-	-	7mm
4.Doç	7mm	-	-	-	-	7mm
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 8: Metil 4- propoksibenzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhibisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-12 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megaterium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>
1.Doç	10mm	9mm	10mm	10mm	9mm	8mm
2.Doç	8mm	8mm	9mm	10mm	8mm	8mm
3.Doç	7mm	7mm	8mm	8mm	8mm	7mm
4.Doç	7mm	7mm	7mm	7mm	7mm	7mm
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 9: Metil-4- propoksibenzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhibisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-21 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowia tripolitica</i>
1.Doç	-	-	-	-	-	-
2.Doç	-	-	-	-	-	-
3.Doç	-	-	-	-	-	-
4.Doç	-	-	-	-	-	-
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 10: Metil 4- (benziloksi) benzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhibisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-14 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowia tripolitica</i>
1.Doç	9mm	9mm	10mm	9mm	9mm	8mm
2.Doç	8mm	8mm	9mm	8mm	8mm	8mm
3.Doç	7mm	7mm	8mm	-	8mm	7mm
4.Doç	7mm	7mm	7mm	-	7mm	7mm
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 11: Metil 4- (2-okso-2-feniletoksi) benzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhibisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-20 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowia tripolitica</i>
1.Doç	10mm	11mm	9mm	11mm	18mm	9mm
2.Doç	9mm	8mm	8mm	9mm	13mm	7mm
3.Doç	7mm	8mm	7mm	8mm	10mm	7mm
4.Doç	-	7mm	7mm	8mm	8mm	-
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 12: Etil 4-hidroksibenzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhibisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-2 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowia tripolitica</i>
1.Doç	13mm	14mm	13mm	11mm	21mm	10mm
2.Doç	10mm	10mm	9mm	8mm	17mm	8mm
3.Doç	7mm	7mm	8mm	8mm	13mm	7mm
4.Doç	6mm	-	7mm	7mm	8mm	7mm
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 13: Etil 4- propoksibenzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhibisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-8 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowia tripolitica</i>
1.Doç	9mm	9mm	9mm	9mm	14mm	10mm
2.Doç	8mm	8mm	8mm	8mm	11mm	8mm
3.Doç	7mm	7mm	7mm	7mm	8mm	7mm
4.Doç	7mm	7mm	-	-	7mm	7mm
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 14: Etil 4- propoksibenzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhibisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-13 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowia tripolitica</i>
1.Doç	9mm	8mm	8mm	8mm	11mm	9mm
2.Doç	8mm	7mm	7mm	7mm	10mm	8mm
3.Doç	-	7mm	7mm	7mm	8mm	7mm
4.Doç	-	6mm	7mm	7mm	8mm	6mm
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 15: Etil 4-asetoksibenzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhibisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-18 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowia tripolitica</i>
1.Doç	13mm	13mm	12mm	12mm	21mm	8mm
2.Doç	12mm	11mm	10mm	11mm	16mm	-
3.Doç	8mm	9mm	8mm	8mm	8mm	-
4.Doç	7mm	7mm	-	-	8mm	-
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 16: Etil-4- (benziloksi) benzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhibisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-22 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowia tripolitica</i>
1.Doç	8mm	8mm	-	9mm	8mm	10mm
2.Doç	7mm	8mm	-	8mm	8mm	8mm
3.Doç	7mm	7mm	-	7mm	7mm	7mm
4.Doç	6mm	7mm	-	7mm	7mm	7mm
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 17: Etil 4-(2-okso-2-feniletoksi) benzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhibisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-15 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowia tripolitica</i>
1.Doç	7mm	8mm	9mm	8mm	8mm	9mm
2.Doç	-	7mm	8mm	7mm	-	8mm
3.Doç	-	-	8mm	-	-	7mm
4.Doç	-	-	7mm	-	-	-
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 18: Propil 4-hidroksibenzoat benzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Minimum İnhibisyon Zon (mm)						
Bakteriler ve Maddeler	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-3 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowi tripolitica</i>
1.Doz	12mm	13mm	11mm	12mm	25mm	12mm
2.Doz	10mm	10mm	10mm	10mm	21mm	10mm
3.Doz	9mm	9mm	7mm	8mm	18mm	9mm
4.Doz	8mm	7mm	7mm	7mm	14mm	8mm
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 19: Propil 4-etoksibenzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Minimum İnhibisyon Zon (mm)						
Bakteriler ve Maddeler	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-10 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowi tripolitica</i>
1.Doz	7mm	9mm	8mm	8mm	16mm	8mm
2.Doz	7mm	8mm	7mm	8mm	13mm	8mm
3.Doz	6mm	7mm	7mm	7mm	13mm	7mm
4.Doz	-	7mm	-	7mm	9mm	6mm
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 20: Propil 4-propoksibenzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Minimum İnhibisyon Zon (mm)						
Bakteriler ve Maddeler	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-9 Maddesi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowi tripolitica</i>
1.Doz	10mm	12mm	9mm	10mm	10mm	8mm
2.Doz	8mm	10mm	8mm	9mm	9mm	7mm
3.Doz	8mm	8mm	7mm	9mm	8mm	7mm
4.Doz	7mm	7mm	-	7mm	8mm	-
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 21: Propil 4-asetoksibenzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-17 Maddesi	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Esheria coli</i>	<i>Basillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarovi tripolitica</i>
1.Doç	14mm	15mm	14mm	13mm	30mm	10mm
2.Doç	10mm	10mm	12mm	10mm	24mm	8mm
3.Doç	8mm	8mm	9mm	8mm	18mm	8mm
4.Doç	7mm	7mm	7mm	7mm	10mm	7mm
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

Tablo 22: Propil 4- (benziloksi)benzoat bileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-23 Maddesi	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Esheria coli</i>	<i>Basillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarovi tripolitica</i>
1.Doç	10mm	9mm	9mm	10mm	15mm	9mm
2.Doç	9mm	8mm	8mm	9mm	8mm	8mm
3.Doç	8mm	8mm	-	8mm	-	7mm
4.Doç	7mm	7mm	-	7mm	-	7mm
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

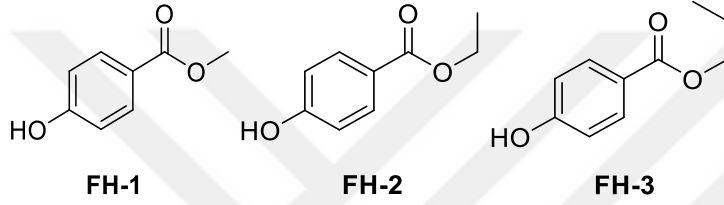
Tablo 23: Propil-4-(2-okso-2-feniletoksi) benzoatbileşiminin farklı dozlarda mikroorganizmalara karşı gösterdiği minimum inhibisyon çapları.

Bakteriler ve Maddeler	Minimum İnhisyon Zon (mm)					
	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
FH-16 Maddesi	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Esheria coli</i>	<i>Basillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarovi tripolitica</i>
1.Doç	-	-	-	-	8mm	8mm
2.Doç	-	-	-	-	8mm	7mm
3.Doç	-	-	-	-	-	-
4.Doç	-	-	-	-	-	-
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35	22

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Paraben Türevi Bileşiklerin Sentezi

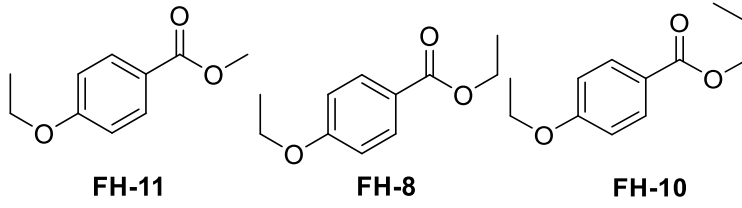
Bu tez çalışmasında biyolojik aktivitelerini ve parabenlere karşı üstünlüklerinin varlığını analiz etmek amacıyla *p*-hidroksi benzoik asit bileşiğinden yola çıkılarak bir seri (18 adet) türev hazırlanmıştır. Bu nedenle öncelikle *p*-hidroksi benzoik asitten yola çıkılarak sırasıyla metil, etil ve propil alkol ile Fischer esterleşme reaksiyonları sonrasında aktivite çalışmalarında referans olarak kullanılacak metil, etil ve propil parabenler sentezlenmiştir (Şekil 11).



Şekil 11: 4-hidroksibenzoat türevleri

Bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan ¹H-NMR spektrumuna göre FH-1 bileşiğine ait olan ve 3.87 ppm’de gözlenen singlet rezonans metoksi grubuna aittir. Benzer şekilde FH-2 bileşiğinin spektrumunda yer alan ve 4.24 ile 1.28 ppm’lerde ve sırasıyla kuartet ile triplet olarak yarılmaya uğrayan sinyaller bileşikteki etoksi grubuna aittir. Son olarak FH-3 bileşiğinin spektrumu incelendiğinde 4.15 ppm’de triplet, 1.73-1.64 ppm’lerde multipler ve 0.95 ppm’de triplet olarak gözlenen sinyallerin propiloksi grubuna ait olması sonucu yapı doğrulanmıştır.

Referans bileşiklerin sentezinin ardından, her üç bileşik referans alınarak, bunların -OH grupları üzerinden türevlendirilme çalışması yapılmıştır. Türevlendirme için önce FH-1, FH-2 ve FH-3 bileşiklerinin lipofilitesini arttırmak için etil bromür ile reaksiyonlarının incelenmesi ile başlanmıştır ve aşağıda özetlenen bileşikler elde edilmiştir (Şekil 12).

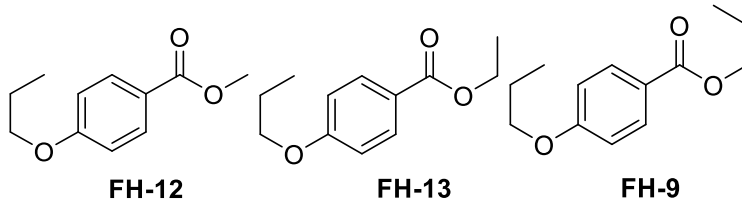


Şekil 12: 4-etoksibenzoat türevleri.

FH-11 bileşiğinin spektrumuna göre yapıya katılan metil grubu ve sırasıyla kuartet ve triplet olarak yarılmaya uğrayan sinyaller.

FH-8 bileşiğinin spektrumunda ise 4.06 ve 1.37 ppm'lerde gözlenen sinyaller bileşikte yer alan etil grubuna aittir. Aynı şekilde FH-10 bileşiğinin spektrumunda 4.07 ve 1.42 ppm'lerde yer alan sinyaller yine etil grubuna aittir.

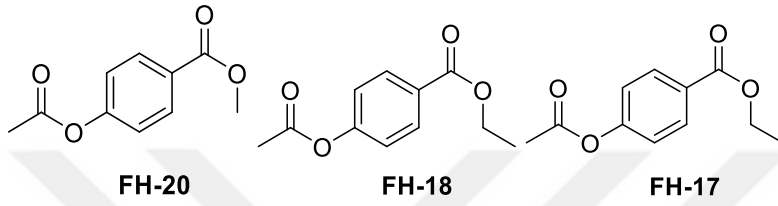
Daha uzun bir alkil zincirin aktivite üzerindeki etkisinin araştırılması amacıyla paraben bileşiklerinin propil bromür varlığında reaksiyonu araştırılmıştır. Bu nedenle bu bileşiklerden yola çıkılarak sırasıyla FH-12, FH-13 ve FH-9 bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Yapıdaki –OH grubunun kaybolduğu, bu grubun yerine propil grubunun bağlandığı gözlenmiştir (Şekil 13).



Şekil 13: 4- propoksibenzoat türevleri.

Yapılara ait olan ¹H-NMR spektrumlarına göre FH-12 bileşiğinde alkil bölgesinde artan ve 3.94, 1.85-1.76 ve 1.03 ppm'lerde sırasıyla triplet, multipler ve triplet olarak yarılan sinyaller propil grubunun hidroksil protonu ile yer değiştirmeye uğradığının ispatıdır. FH-13 bileşiğinde ise bu sinyaller 3.96, 1.87-1.78 ve 1.04 ppm'lerde gözlenmiştir. Son türev olan FH-9 bileşiğine ait spektrumda propil sinyalleri ise 3.96, 1.86-1.73 ve 1.06-1.00 ppm'lerde gözlenmiştir.

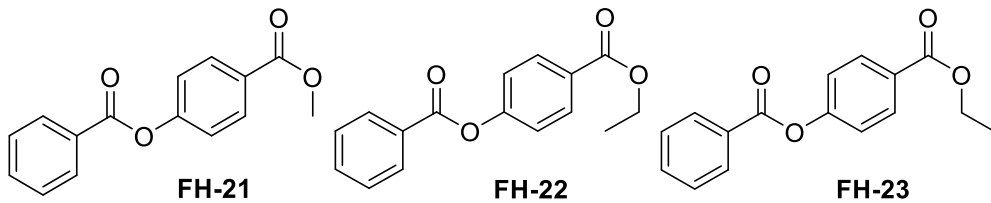
Alkil gruplarının yapıya girmeleri sonucu metil, etil ve propil parabenlerin biyolojik aktivitesinin nasıl değişeceğinin gözlenmesi sebebiyle yapılan ve eter karakterindeki bileşiklerin sentez çalışmalarının ardından, yapıya ester grubunun girmesiyle aktivite üzerindeki değişikliklerin araştırılması için tekrar paraben bileşikleri ve asetil klorür ile bir seri reaksiyon yapılarak FH-20, FH-18 ve FH-17 bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonlar sonrası meydana gelen bileşikler aşağıda özetlenmiştir (Şekil 14).



Şekil 14: 4-asetoksibenzoat türevleri.

Bileşiklerin yapı karakterizasyonu sonrasında FH-20 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda 2.32 ppm'deki singlet sinyalin yapıya giren COCH₃ grubuna ait olduğuna karar verilmiştir. Benzer şekilde bu sinyal FH-18 bileşiği için 2.32 ppm'de ve FH-17 bileşiği için gözlenmiştir.

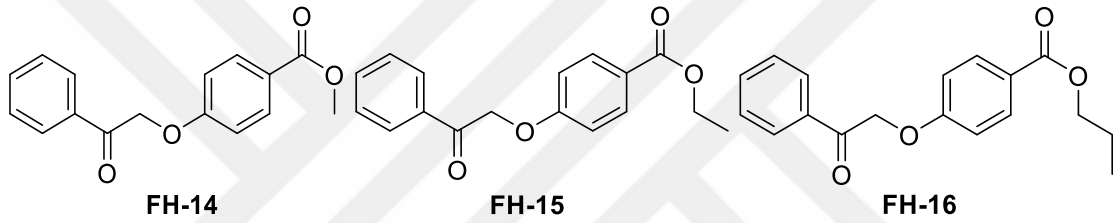
Alkiloil klorür ile paraben bileşiklerine alkil içeren ester gruplarının katılmasının ardından, aroil klorür ile reaksiyonlarla elde edilecek ve bileşiklere aromatik grupların katılmasıyla bu grupların biyolojik aktivite üzerindeki etkisinin incelenebilmesi için yeni bileşikler sentezlenmiştir. Bu amaçla metil, etil ve propil paraben bileşikleri ile benzoil klorür arasında meydana gelen reaksiyonlar sonrasında sırasıyla FH-21, FH-22 ve FH-23 türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 15).



Şekil 15: 4-(benziloksi) benzoat türevleri.

Karakterizasyon için kullanılan ¹H-NMR spektrumlarına göre aromatik sahada artan sinyaller paraben yapısına benzen grubunun eklendiğini göstermektedir. FH-21 nolu bileşik için bu sinyaller 7.66, 7.55-7.51 ve 7.33-7.29 ppm'lerde gözlenmektedir. Aynı benzen sinyalleri, FH-22 ve FH-23 bileşikleri için için aynı kimyasal kayma değerlerinde gözlenmiştir.

Son türevlendirme serisinde, ester karbonili ve paraben oksijeni arasına bir metilen köprüsünün yerleşmesiyle meydana gelecek aktivite değişiminin gözlenmesi sebebiyle paraben bileşiklerinin 2-bromo-1-phenylethan-1-one bileşiği ile reaksiyonları incelenmiştir. Bu reaksiyonlardan metil paraben ile FH-14, etil paraben ile FH-15 ve propil paraben ile FH-16 nolu bileşikler elde edilmiştir (Şekil 16).



Şekil 16: 4-(2-okso-2-feniletoksi) benzoat türevleri.

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde yapıda var olan metilen protonlarına ait sinyalin tüm bileşiklerde 5.35 ppm'de singlet olarak rezonans olduğu ve aromatik sahada artan sinyallerin benzen halkasından kaynaklı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu veriler yapıları ile uyumludur.

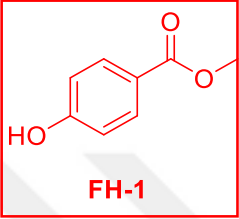
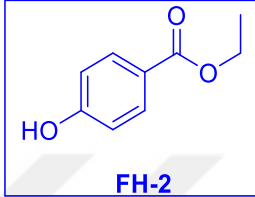
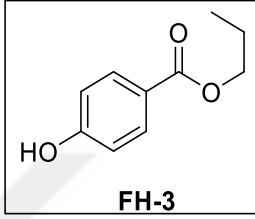
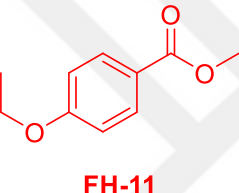
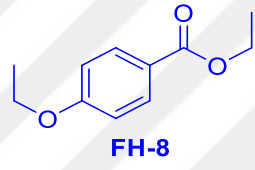
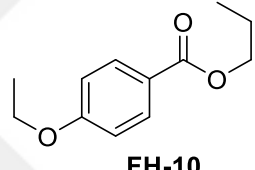
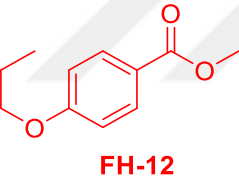
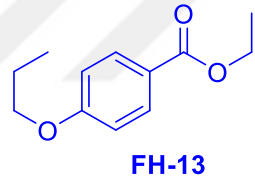
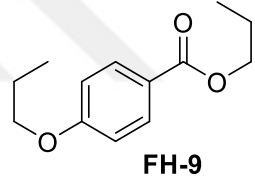
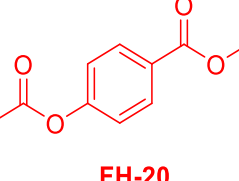
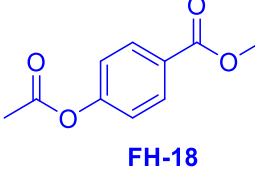
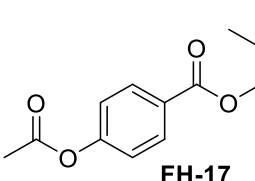
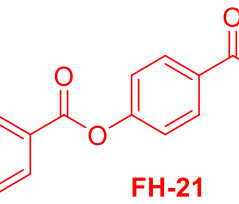
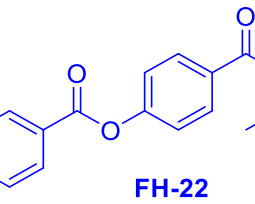
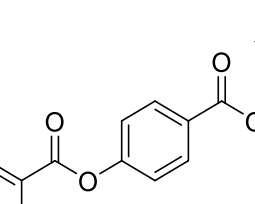
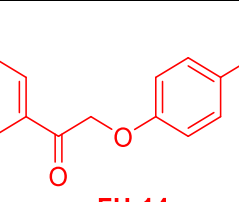
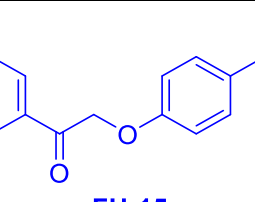
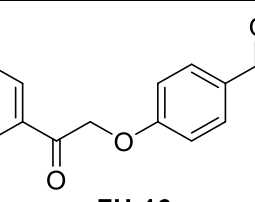
5.2. Antimikrobiyal Aktivitelerini Belirlenmesi

Genel bilgiler kısmında da bahsedildiği gibi parabenler, antibakteriyel özellikli bileşiklerdir. Parabenler gibi koruyucu yardımcı maddeler yerine ve de parabenlerin yan etkilerinden kurtulmanın yanısıra bu bileşiklerin kullanım dozunu azaltmak için yeni türevlerin sentezi ardından biyolojik aktivite çalışmalarına başlanmıştır. Bu nedenle, sentezlenen 18 bileşikten ilk üç bileşik parabenlerin kendileri olduğundan referans olarak seçilmiştir (FH1-3). Diğer 15 bileşik ise bağlı olduğu paraben grubuna göre sınıflandırılmıştır (FH8-23) (Tablo 25). Yeni paraben türevlerinin *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Escherichia coli* ATCC 36218 *Basillus megatarium* DSM-32,

Staphylococcus aureus ATCC 25923, ökaryotik maya olan *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Yarrowia triplytica* mikroorganizmalarına karşı davranışları araştırılmıştır.

Bu çalışmalar için kullanılan analiz metodu ve kültürlerin nasıl hazırlandığı “Gereç ve Yöntem” kısmında ayrıntılarıyla yer almaktadır. Çalışmadan elde edilen veriler ise “Bulgular” bölümünde tablolaştırılmıştır.

Tablo 24: Paraben ve paraben türevlerinin yapılarına göre gruplandırılması.

 FH-1	 FH-2	 FH-3
 FH-11	 FH-8	 FH-10
 FH-12	 FH-13	 FH-9
 FH-20	 FH-18	 FH-17
 FH-21	 FH-22	 FH-23
 FH-14	 FH-15	 FH-16

Bulgular kısmında yer alan verilerden yola çıkılarak paraben türevlerinin en etkili dozunun besi yerinde meydana getirdiği minimum inhibisyon çap genişliğine dayalı veriler tablolaştırılmıştır (Tablo 25). Bu tabloya göre, metil, etil ve propil parabenler ile bu bileşiklerin türevlendirilmeleri ile elde edilen yeni bileşikler ayrı sınıflandırılmıştır. Buna göre; metil parabenin (FH-1) referans olarak seçildiği grupta metil paraben türevleri (FH-11,12,20,21,14) yer almaktadır. Etil paraben (FH-2) ve türevleri (FH-8,13,18,22,15) ile propil paraben (FH-3) ve türevleri ise kendi içlerinde gruplandırılmışlardır.



Tablo 25: En yüksek aktivite gösteren paraben ve paraben türevi bileşiklerin mikroorganizmalara karşı minimum inhibisyon çapları.

Minimum İnhibisyon Zon (mm)						
Bakteriler ve Maddeler	Gram negatif bakteriler		Gram pozitif bakteriler		Mantar türleri	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megatarium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Yarrowia triplytica</i>
FH-1	11mm	13mm	11mm	12mm	22mm	9mm
FH-11	9mm	8mm	8mm	8mm	18mm	7mm
FH-12	10mm	9mm	10mm	10mm	9mm	8mm
FH-20	10mm	11mm	9mm	11mm	18mm	9mm
FH-21	-	-	-	-	-	-
FH-14	9mm	9mm	10mm	9mm	9mm	8mm
FH-2	13mm	14mm	13mm	11mm	21mm	10mm
FH-8	9mm	9mm	9mm	9mm	14mm	10mm
FH-13	9mm	8mm	8mm	8mm	11mm	9mm
FH-18	13mm	13mm	12mm	12mm	21mm	8mm
FH-22	8mm	8mm	-	9mm	8mm	10mm
FH-15	7mm	8mm	9mm	8mm	8mm	9mm
FH-3	12mm	13mm	11mm	12mm	25mm	12mm
FH-10	7mm	9mm	8mm	8mm	16mm	8mm
FH-9	10mm	12mm	9mm	10mm	10mm	8mm
FH-17	14mm	15mm	14mm	13mm	30mm	10mm
FH-23	10mm	9mm	9mm	10mm	15mm	9mm
FH-16	-	-	-	-	8mm	8mm
Gentamisin	20mm	20mm	22mm	22mm	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	35mm	22mm

Tabloya göre, ilk grupta yer alan metil parabenin (FH-1) gram negatif bakterilerden olan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* mikroorganizmalarına karşı minimum inhibisyon çapı sırasıyla 11 mm ve 13 mm'dir. Ayrıca gram pozitif bakterilerden *Bacillus megatarium* ve *Staphylococcus aureus* mikroorganizmalarına karşı minimum inhibisyon çapı ise sırasıyla 11 mm ve 12 mm'dir. Bunların dışında ökaryotik maya olan *Candida albicans* ve *Yarrowia triplytica* mikroorganizmalarına karşı da 22 mm

ve 9 mm çaplarında minimum inhibisyon göstermiştir. Bu bileşiğin referans alındığı gruba ait paraben türevlerinin minimum inhibisyon çapları kıyaslandığında ise FH-20 nolu asetil türevinin referans ile en yakın inhibisyon çapına sahip olduğu görülmektedir (Tablo 25). Bu bileşiğin *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* mikroorganizmalarına karşı minimum inhibisyon çapı 10 mm ve 11 mm iken, *Basillus megatarium* ve *Staphylococcus aureus* mikroorganizmalarına karşı minimum inhibisyon çapı 9 mm ve 11 mm'dir. *Candida albicans* ve *Yarrovi triplytica* mikroorganizmalarına karşı ise 21 mm ve 10 mm inhibisyon çapı oluşturmuştur.

İkinci grupta yer alan etil paraben (FH-2) bileşiğinin ise *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* mikroorganizmalarına karşı minimum inhibisyon çapı sırasıyla 13 mm ve 14 mm'dir. Gram pozitif bakterilerden *Basillus megatarium* ve *Staphylococcus aureus* mikroorganizmalarına karşı minimum inhibisyon çapı ise sırasıyla 13 mm ve 11 mm'dir. Son olarak ökaryotik maya olan *Candida albicans* ve *Yarrovi triplytica* mikroorganizmalarına karşı da 21 mm ve 10 mm çaplarında minimum inhibisyon göstermiştir. Etil paraben bileşiğinin referans alındığı gruba ait paraben türevlerinin minimum inhibisyon çapları kıyaslandığında ise yine FH-18 nolu asetil türevinin referans ile en yakın inhibisyon çapına sahip olduğu görülmektedir (Tablo 25). Asetil türevinin *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* mikroorganizmalarının her ikisine karşı minimum inhibisyon çapı 13 mm iken, *Basillus megatarium* ve *Staphylococcus aureus* mikroorganizmalarına karşı minimum inhibisyon çapı 12 mm'dir. *Candida albicans* ve *Yarrovi triplytica* mikroorganizmalarına karşı ise 21 mm ve 8 mm inhibisyon çapı oluşturmuştur.

Son grubun bakteri ve mantarlara karşı aktiviteleri incelenecek olursa bu grubun referans bileşiği olan FH-3 nolu propil paraben bileşiğinin gram negatif bakterilerden olan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* mikroorganizmalarına karşı minimum inhibisyon çapı 12 mm ve 13 mm'dir. Bunu yanısıra gram pozitif bakterilerden *Basillus megatarium* ve *Staphylococcus aureus* mikroorganizmalarına karşı minimum inhibisyon çapı sırasıyla 11 mm ve 12 mm'dir. Ökaryotik maya olan *Candida albicans* ve *Yarrovi triplytica* mikroorganizmalarına karşı ise 25 mm ve 12 mm çaplarında minimum inhibisyon göstermiştir. Bu grupta yer alan ve propil paraben ile kıyaslandığında en iyi aktiviteye sahip olan bileşik diğer gruplarda olduğu gibi FH-17 nolu propil parabenin

asetil türevidir. Bu bileşiğin *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* mikroorganizmalarına karşı minimum inhibisyon çapı 14 mm ve 15 mm iken, *Basillus megatarium* ve *Staphylococcus aureus* mikroorganizmalarına karşı minimum inhibisyon çapı 14 mm ve 13 mm'dir. Ayrıca *Candida albicans* ve *Yarovi triplytica* mikroorganizmalarına karşı ise 30 mm ve 10 mm inhibisyon çapı oluşturmuştur.

Her grubun kendi referansı ile kıyaslandığında minimum ihhibisyon çapı en büyük olan bileşiklerin birinci grup için FH-20, ikinci grup için FH-18 ve üçüncü grup için FH-17 olduğu belirlenmiştir. Bu üç bileşiğin ortak özelliği ilgili paraben bileşiğinin asetil klorür ile reaksiyonu sonucunda meydana gelen, asetil grubu içeren ve ester özelliğinde olmalarıdır. Bu ortak özellik bileşiklerin yapıları ile aktiviteleri arasında bir ilişkinin olabileceği düşüncesini doğurmuştur. Aynı bileşikler kendi aralarında incelendiğinde ester grubuna bağlı alkil zincirinin uzaması ile aktivitede artış meydana geldiği görülmüştür.

Her grup için en düşük aktiviteye sahip bileşikler kıyaslandığında ise; birinci grup için FH-21, ikinci grup için FH-22 ile FH-15 ve son grup için FH-16 nolu bileşiklerin tüm mikroorganizmalara karşı minimum inhibisyon çaplarının en küçük olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiklerden FH-21 nolu olan metil paraben türevinin aktiviteye sahip olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca FH-16 nolu propil paraben türevinin de bakterilere karşı aktivitesinin olmadığı fakat az da olsa mantarlara karşı aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Metil paraben türevleri içinde aktivitesi en yüksek bileşik olan FH-20 ile grubun diğer bileşiklerinin gram negatif bakterilere (*Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*) karşı aktiviteleri kıyaslanacak olursa, bileşiğe en yakın aktiviteye sahip olanın FH-12 olduğu, ikinci grupta ise FH-18 bileşiğine göre bu yakınlığın en çok FH-13'te ve son grupta FH-17 bileşiğine göre FH-9 bileşiğinde gözlemlendiği fark edilmiştir. Her üç bileşik ise ilgili parabenlerin propiloksi türevleridir. Metoksi ve etoksi türevleri ile kıyaslanacak olursa bu gruplara göre daha yüksek aktiviteye sahiptirler. Bu sonuca göre aktivitesi en yüksek bileşikler ile kıyaslandığında lipofilitenin artış ile aktivitede düşüş olduğu söylenebilir.

Yine aktivitesi en yüksek olan bileşikler ile kıyaslandığında gram negatif bakterilere karşı en düşük aktivite gösteren bileşiğin birinci grupta FH-21, ikinci grupta FH-22 ile FH-15 ve son grupta FH-16 olduğu görülmektedir. FH-21 nolu bileşik benzoil klorür ile reaksiyon sonrası elde edilen ve benzoil grubu içeren ester yapısında bir bileşiktir. Aynı şekilde FH-22 nolu bileşikte aynı özelliktedir. Fakat FH-15 ve FH-16 bileşikleri incelenecek olursa bu bileşiklerin de yapısında benzoil grubu bulunduğu ve fakat ester karbonili ile oksijen arasında bir $-CH_2-$ grubu içerdikleri görülmektedir. Bu bileşiklerin tamamında ise düşük aktivitesinden bahsi geçen benzoil grubunun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Birinci grup içinde yer alan paraben türevleri gram pozitif bakterilere (*Bacillus megatarium* ve *Staphylococcus aureus*) karşı en yüksek aktivite gösteren bileşikler kıyaslandığında, en yakın aktiviteye sahip türevin FH-12 ve FH-14, ikinci grup için FH-8 ve FH-13 ve son grup olan propil paraben türevlerinde ise FH-9 ve FH-23 olduğu gözlenmektedir. Bu bileşiklerden FH-12, FH-13 ve FH-9 için aktiviteledeki düşüş yine gram negatif bakterilere karşı yapılan yapı ile aktivite arasındaki ilişki ile açıklanabilir. Buna göre lipofilitenin artışı aktivitede düşüşe sebep olmuştur. Gram pozitif bakterilere karşı en düşük aktiviteyi ise metil paraben türevleri içinde FH-21, etil paraben türevlerinden FH-22 ve propil paraben türevlerinden FH-16 nolu bileşikler sergilemişlerdir. Bu bileşiklerin yapı ile aktivitele arasındaki ilişki incelenecek olursa her üç bileşikte benzoil yapısı taşıdıkları ve dahası FH-21 ve FH-22 bileşiklerinin aromatik ester yapısında oldukları, FH-16 bileşiğinin ise bu bileşiklerden farklı olarak aromatik ester kısmında ester karbonili ile oksijen arasında bir metilen grubu içerdiği gözlenmiştir.

Son olarak ökaryotik maya olan *Candida albicans* ve *Yarrowia lipolytica* mikroorganizmalarına karşı metil paraben türevi bileşik grubuna ait olan ve aktivitesi en yüksek olan FH-20 bileşiğine en yakın aktiviteye sahip bileşik incelenecek olursa tabloya göre bu FH-11 nolu bileşiktir. Etil paraben türevlerini içeren grupta ise aktivitesi en yüksek olan FH-18 bileşiğine en yakın aktiviteyi FH-8 bileşiği sergilemiştir. Propil paraben türevlerinin bulunduğu son grupta ise, bu gruptaki en yüksek aktiviteye sahip olan FH-17 ile kıyaslandığında en yakın aktiviteye sahip bileşiğin FH-10 olduğu görülecektir.

Ökaryotik mayalara olan aktivitelerine göre yapı ve aktivite arasındaki ilişki incelenecek olursa yine lipofilitenin artışı ile aktivitede düşüş olduğu söylenebilir. Çünkü aktivitesi en fazla olan bileşiklerde ester grubunun varlığı gözlenirken bunlara yakın aktiviteye sahip olan FH-11, FH-8 ve FH-10 nolu bileşiklerde yapıda eter gruplarının bağlı olduğu görülmüştür. Bileşikler içinde aktivitesi en düşük olanların ise tabloya göre, metil paraben türevleri içinde FH-21, etil paraben türevlerinde FH-22 ile FH-15 ve son grupta ise FH-16 olduğu gözlenmiştir. Yapı ve aktivite ilişkisi incelenecek olursa en yüksek aktiviteye sahip olan bileşiklerde asetil, bu bileşiklerde ise benzoil grubunun varlığı görülmektedir. En yüksek aktiviteli olanlar ile kıyaslandığında, aktivitedeki düşüşün benzoil grubuyla ilişkili olduğu söylenebilir.

Sentezi yapılan tüm bileşiklerin yapı-aktivite ilişkileri yukarıda incelendikten sonra, ilaç endüstrisinde kullanılan bazı fizikokimyasal parametreler olan yağ/su partiyon katsayısı (LogP), molar refraktivite (MR), hidrojen bağı yapabilme özelliği (H bond acceptor/donor) ve polar yüzey alanı (PSA) hesaplanarak biyolojik aktivitedeki ilişkileri değerlendirilmiş ve elde edilen veriler aşağıda tablolatırılmıştır (Tablo 26).

Tablo 26: Paraben ve paraben türevlerinin hesaplanan LogP, MR, H bağı kapasitesi ve PSA değerleri.

Parben türevleri	LogP	MR	H bond acceptor	H bond donor	PSA
FH-1	1.55	39.28	2	1	46.5
FH-11	2.29	48.80	2	0	35.5
FH-12	2.63	53.32	2	0	35.5
FH-20	1.75	48.72	2	0	52.6
FH-21	3.49	68.89	2	0	52.6
FH-14	3.21	73.95	3	0	52.6
FH-2	1.98	44.03	2	1	46.5
FH-8	2.72	53.55	2	0	35.5
FH-13	3.06	58.07	2	0	35.5
FH-18	2.18	53.47	2	0	52.6
FH-22	3.92	73.64	2	0	52.6
FH-15	3.64	78.70	3	0	52.6
FH-3	2.32	48.55	2	1	46.5
FH-10	3.06	58.07	2	0	35.5
FH-9	3.40	62.59	2	0	35.5
FH-17	2.52	57.99	2	0	52.6
FH-23	4.26	78.16	2	0	52.6
FH-16	3.98	83.22	3	0	52.6

Kendi referansı olan metil, etil ve propil paraben (FH-1, FH-2 ve FH-3) ile kıyaslandığında minimum inhibisyon çapı en büyük olan bileşiklerin birinci grup için FH-20, ikinci grup için FH-18 ve üçüncü grup için FH-17 olduğu ve bunların ester yapısında oldukları daha önce belirtilmiştir. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri ile yapıları kıyaslandığında lipofilitedeki artışın aktivitede düşüşe sebep olduğu söylenebilir. Yapılan bilgisayarlı hesaplamalara göre de bu sonuca varılır. Gruplar içinde aktivitesi en yüksek olan FH-1, FH-2 ve FH-3 bileşiklerinin LogP değerleri sırasıyla 1.55, 1.98 ve 2.32'dir. Bu bileşiklere en yakın aktiviteye sahip olan FH-20, FH-18 ve FH-17 bileşikleri içinse bu değerler yine sırasıyla 1.75, 2.18 ve 2.52 olarak hesaplanmıştır. LogP değeri maddenin lipofilitésinin bir ölçütü olmakla beraber bu değerin artması lipofilitedeki artmayı gösterir. Bileşiklerin yapılarına bakıldığında ise parabende yer alan -OH grubunun daha lipofil karakterdeki -OCOCH₃ ile yer değiştirdiği görülmektedir. Bunun yanısıra tablo incelendiğinde parabenlere en yakın LogP değerine yine bu bileşiklerin sahip olduğu görülmektedir. Aynı grup bileşiklerin Hidrojen bağı oluşturabilme özellikleri incelenecek olursa Hidrojen bağı yapabilme için proton alabilme kapasitesi tüm gruptaki bileşikler için aynı iken hidrojen verebilme özelliği sadece parabenlerde vardır. Aktivitenin parabenlerden sonra azalıyor olması hidrojen bağının önemli bir parametre olduğunu ve aktiviteden sorumlu olabileceğini göstermektedir. FH-20, FH-18 ve FH-17 bileşikleri kendi aralarında incelendiğinde ise aktivitesi en yüksek olan ve en uzun alkil zincirine sahip FH-17 bileşiğinin LogP değerinin en yüksek olması yapı-aktivite ilişkisiyle uyumludur.

Gruplar içinde birinci grup için mikroorganizmalara karşı en az aktiviteye sahip olan FH-21, ikinci grup için FH-22 ile FH-15 ve son grup için FH-16 nolu bileşiklerin sırasıyla 3.49, 3.92 ile 3.64 ve 3.98 olan en yüksek LogP değerlerine sahip olduğu dikkat çekmektedir. Buna göre lipofilitedeki artışın aktivitede azalmaya yol açtığı söylenebilir.

Aynı grup içinde yapı ve aktivite ilişkisi incelenecek olursa, metil paraben türevlerinden en yüksek aktiviteye sahip olan FH-20 bileşiği ile grubun diğer bileşiklerinin hem gram negatif (*Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*) ve hem de gram pozitif bakterilere (*Basillus megatarium* ve *Staphylococcus aureus*) karşı aktivitelerinin kıyaslanması sonrasında, bileşiğe en yakın aktiviteye sahip olanın FH-12 olduğu, ikinci grupta ise FH-18 bileşiğine göre bu yakınlığın en çok FH-13'te ve son

grupta FH-17 bileşiğine göre FH-9 bileşiğinde gözlemlendiğine daha önce değinilmiştir. Aktivitesi yüksek bileşiklerin yapılarına bakıldığında bu bileşiklerin ester yapısında oldukları, daha düşük aktiviteye sahip olanların ise propiloksi grubu içerdikleri görülmektedir. Buna göre daha düşük aktiviteye sahip olanların lipofiliteyi daha fazla olacaktır. Dolayısıyla LogP değerlerinin daha yüksek olması beklenmektedir. Tablo 26 incelenecek olursa bu bileşiklerin LogP değerlerinin sırasıyla 2.63, 3.06 ve 3.40 olduğu ve aktivitesi daha yüksek olan bileşiklerden (sırasıyla 1.75, 2.18 ve 2.52) daha büyük olduğu görülmüştür. Etoksi türevleri ile kıyaslanacak olursa bu gruplara göre daha yüksek aktiviteye sahiptirler. Etoksi türevlerinin lipofilitesinin daha düşük olması beklenir ve tablo incelenecek olursa LogP değerleri FH-11, FH-8 ve FH-10 için sırasıyla 2.29, 2.72 ve 3.06 olarak görülür. Bu sonuç yapıyla uyumludur.

Yine aynı grup içinde aktivitesi en yüksek olan bileşikler ile kıyaslandığında gram negatif ve pozitif bakterilere karşı en düşük aktivite gösteren bileşiğin birinci grupta FH-21, ikinci grupta FH-22 ile FH-15 ve son grupta FH-16 olduğu görülmektedir. Bu bileşiklerden FH-21 ve FH-22 nolu olanlar da aktivitesi en yüksek olanlar gibi ester yapısındadırlar fakat molekül büyümüş ve yapıya benzoil grubu girmiştir. Bu sebeple LogP değerlerinin daha büyük olması beklenir. Tablo 26'ya bakılırsa bu değerlerin sırasıyla 3.49 ve 3.92 olduğu görülür. Bu değerler beklenildiği gibidir. Fakat FH-15 ve FH-16 bileşiklerinin ester karbonili ile oksijen arasında bir $-CH_2-$ grubu içerdikleri görülmektedir. Buna göre bu bileşiklerinde LogP değerleri yine FH-18 ve FH-17 ile kıyaslanacak olursa daha büyük olacaktır. Tablo 26'ya göre bu değerlerin sırasıyla 3.64 ve 3.98 olduğu görülür. Bu değerler yapıyla uyum içindedir. Aktivitedeki azalmanın artan lipofilite ile doğru orantılı olduğu söylenebilir.

Son olarak aynı grup içinde ökaryotik maya olan *Candida albicans* ve *Yarrowia lipolytica* mikroorganizmalarına karşı paraben türevlerinin en çok aktivite gösteren FH-20, FH-18 ve FH-17 ester bileşiklerinin LogP değerleri (sırasıyla 1.75, 2.18 ve 2.52) ile bu bileşiklere en yakın aktivite gösteren FH-11, FH-8 ve FH-10 eter bileşiklerinin LogP değerleri kıyaslandığında, eter bileşiklerinin daha lipofilik karaktere sahip olmalarından, bu değerlerinin daha büyük olması beklenir. Buna göre bu bileşiklerin Tablo 26'ya göre LogP değerleri sırasıyla 2.29, 2.72 ve 3.06 olmakla beraber yapı ve aktivite ilişkisine uygundur. Gram pozitif ve gram negatif bakterilerde de olduğu gibi en düşük aktiviteye

sahip ilk grup bileşiklerinden FH-21, ikinci gruptan FH-22 ile FH-15 ve son gruptan ise FH-16 bileşiklerinin yapılarındaki benzoil grubunun varlığı sebebiyle daha lipofilik karakterde olmaları beklenmektedir. Bu bileşiklerin sırasıyla LogP değerleri 3.49, 3.92 ile 3.64, 3.98'dir. Beklenildiği gibi olan sonuçlara göre lipofilitenin artması aktivitede düşüşe sebep olmuştur.

Yukarıda bahsedilen bilgiler özetlenecek olursa bu çalışmada paraben ve paraben türevi bileşiklerin sentezi yapılmıştır. Bu bileşiklerin gram negatif bakterilerden *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*, gram pozitif bakterilerden *Bacillus megatarium* ve *Staphylococcus aureus* ve ökaryotik maya olan *Candida albicans* ve *Yarovi triplytica* mikroorganizmalarına karşı aktiviteleri ölçülerek gözlenen minimum inhibisyon çapları belirlenmiştir. Buna göre bahsedilen mikroorganizmalara karşı metil, etil ve propil paraben yerine bu bileşiklerden daha lipofilik olan asetilli türevleri tercih edilebilir. Böylece parabenlerden kaynaklı toksik özellikler azaltılmış olabilir. Tablo 26 incelendiğinde, bu bileşiklerin LogP değerleri parabenlere en yakın olanlardır ve 1.44-2.26 arasındadır. Ayrıca başka bir parametre olan ve toplam kutuplaşmayı belirten molar refraktivite (MR) değerinin 48.72-57.99 arasında olacağı belirlenmiştir. Bunun dışında yüzey kutup alanı olan polar surface area (PSA) değerinin 35.5-52.6 arasında olmasının en uygun olacağı tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Bledzka D, Gromadzinska J, Wasowicz W. Parabens from environmental studies to human health. *Environ. Int.* 2014;67:27-42.
- Canosa P, Perez-Palacios D, Garrido-Lopez A, Tena MT, Rodríguez I, Rubí E, Cela R. Pressurized liquid extraction with in-cell clean-up followed by gas chromatography-tandem mass spectrometry for the selective determination of parabens and triclosan in indoor dust. *Chromatogr Abstr J Chromatogr A.* 2007;1161:105-112.
- Colborn C, Clement C. Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/human connection advances in modern environmental toxicology. *Sci Publ Princeton NJ.* 1992;21:403.
- Dodge EL, Kelley EK, Williams LP, Williams AM, Diaz HS, Stacey A, Missmer AS, Hauser R. *Reprod Toxicol.* 2015;52:93-100.
- Doron S, Friedman M, Falach M., Sadovnic E, Zvia H. Antibacterial effect of parabens against planktonic and biofilm *Streptococcus sobrinus*. *J Chromatogr A.* 2001;18:575-578.
- Elder RL. Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben. *J Am Coll Toxicol.* 1984;3:147-209.
- Handa O, Kokura S, Adachi S, Takagi T, Naito Y, Tanigawa T, Yoshida N, Yoshikawa. Methylparaben potentiates UV-induced damage of skin keratinocytes. *Toxicology.* 2006;227:62-72.
- Honda M, Robinson M, Kannan K. Parabens in human urine from several Asian countries, Greece, and the United States. *Chemosphere.* 2018;201:13-19.
- Hudson WH, Youn C, Ortlund EA. Crystal structure of the mineralocorticoid receptor DNA binding domain in complex with DNA. 2014;9:1-10.
- Kirchhof MG, Gannes GC. The health controversies of parabens. *Skin Therapy Lett.* 2013;18:5-7.
- Liao X, Raghavan G, Yaylayan VA. Novel way to prepare n-butylparaben under microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* 2002;43(1):45-48.
- Libert NA. Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben and butylparaben. *J Am Coll Toxicol.* 1984;3(5):147 – 209.
- Liu W, Zhou Y, Li J, Sun X, Liu H, Jiang Y, ve ark., Parabens exposure in early pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Environ Int.* 2019;126:468-475.
- Masten SA. Butylparaben review of toxicological literature butylparaben. *Rev Toxicol Lit.* 2005;1-64.
- Moos RK, Angerer J, Dierkes G, Brüning T, Koch HM. Metabolism and elimination of methyl, iso- and n-butyl paraben in human urine after single oral dosage. *Arch Toxicol.* 2015;10:204.
- Nowak K, Wrona RW, Gorska M, Jablonska E. Parabens and their effects on the endocrine system. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;474:238-251.

Official Journal of the European Union, 2009. Official Journal of the European Union Regulation (EC) no 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic Products.

Guo J, Wu C, Lu D, Jiang S, Weijiu L, Chang X, Xu H, Wang G, Zhou Z. *Environ Pollut*. 2017;222:307-314.

Pei Y, Wen J. A study of staccato urine flow curve in healthy Chinese children. *Chin. J. Pediatr Surg*. 2004;6:538-541.

SCCS 2010. Scientific committee on consumer safety. Opinion on parabens. 2010;1-36.

SCCS 2011. Scientific committee on consumer safety clarification on opinion SCCS/1348/10 in the light of the danish clause of safeguard banning the use of parabens in cosmetic Products intended for children under three years of age 2011;1-51.

Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol*. 2005;43(7):985-1015.

Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol*. 2005;43:985-1015.

Tan BAS, Tüysüz M. *ANKEM*. 2013;27(2):83-91.

Vigilino L, Prevost M, Sauve S. High throughput analysis of solid-bound endocrine disruptors by LDTD-APCI-MS/MSJ. *Environ. Environ Monit Assess*. 2011;13:583-590.

Wang L, Liao C, Liu F, Wu Q, Guo Y, Moon HB, Nakata H, Kannan K. Occurrence and human exposure of p-hydroxybenzoic acid esters (parabens), bisphenol a diglycidyl ether (BADGE), and their hydrolysis products in indoor dust from the United States and three East Asian countries. *Environ Sci Technol*. 2012;46:11584-11593.

Winter RA, *Consumer's Dictionary of Cosmetic Ingredients* Three Rivers Press, New York. 2009;7.

Xue X, Xue J, Liu W, Adams DH, Kannan K. Trophic magnification of parabens and their metabolites in a subtropical marine food web. *Environ Sci Technol*. 2017;51:780-789.

Yıldırım Z, İlk Y, Yıldırım M. *Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji*. 2014;2(1):1-5.

ÖZGEÇMİŞ

Siirt'te doğdu. İlk ve Ortaöğretimini Siirt'te tamamladı. Dokuz Eylül Üniversitesi ve İstanbul Üniversitesini bitirdi. 2019 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi'nde Yüksek Lisans yaptı.



EKLER

Ek-1: Etik Kurul Raporu



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ONAY BELGESİ

YUZUNCU YIL UNIVERSITY (TURKEY)
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE
APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmanın Adı İlaçlarda Koruyucu Yardımcı Maddeler Olarak Kullanılabilecek Sentetik Bileşikler
Title of the Research Synthetic Compounds Which Can Be Used as Protective Ingredients in Medicines
Araştırmacı(lar) Yürütücü / Chief investigator: Dr. Öğr. Üyesi Meltem TAN
Investigator(s) Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-investigator(s): Mehmet Fatih HAKİMOĞLU

Araştırmada kullanılacak hayvanlar / Animals to be used in the research:

Tür / species: Sayı / Numbers:

Yaş /Age: Cinsiyet / Sex:

Araştırmanın Öngörülen Başlama Tarihi / Proposed Research Starting Date: 15.05.2018

Araştırmanın Öngörülen Bitiş Tarihi / Proposed Research Completion Date: 15.09.2018

Dosya no / File no:

Karar:

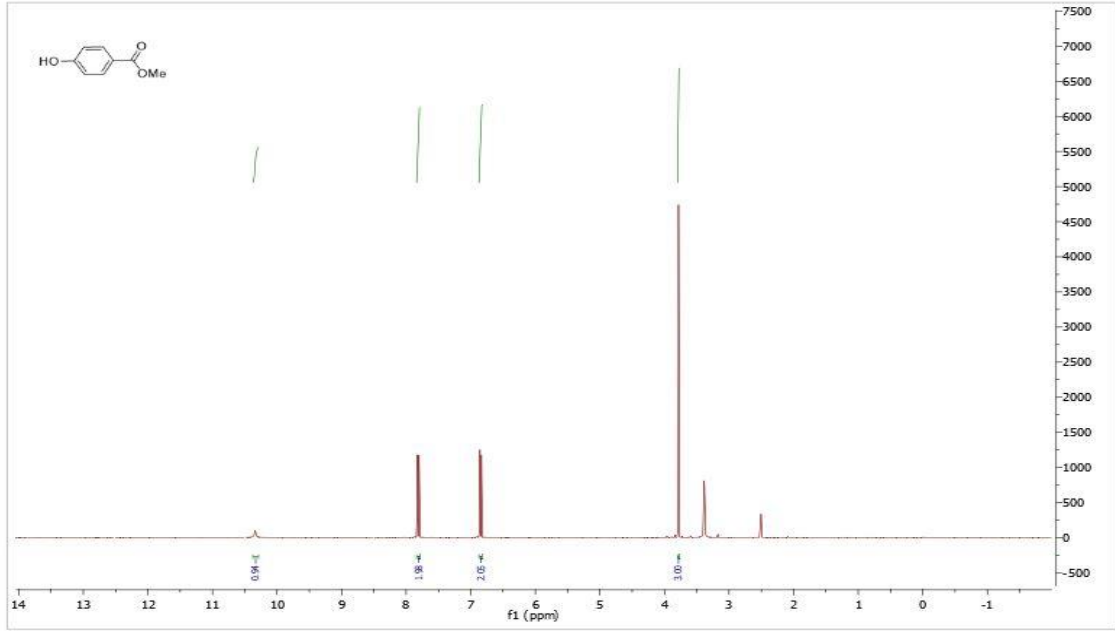
Yukarıda bilgileri verilen planlanan araştırma projesi için Hayvan Deneyleri Etik Kurul Onayı gerekmektedir. Tarih: 26/04/2018 ; Karar no: 2018/04

Decision:

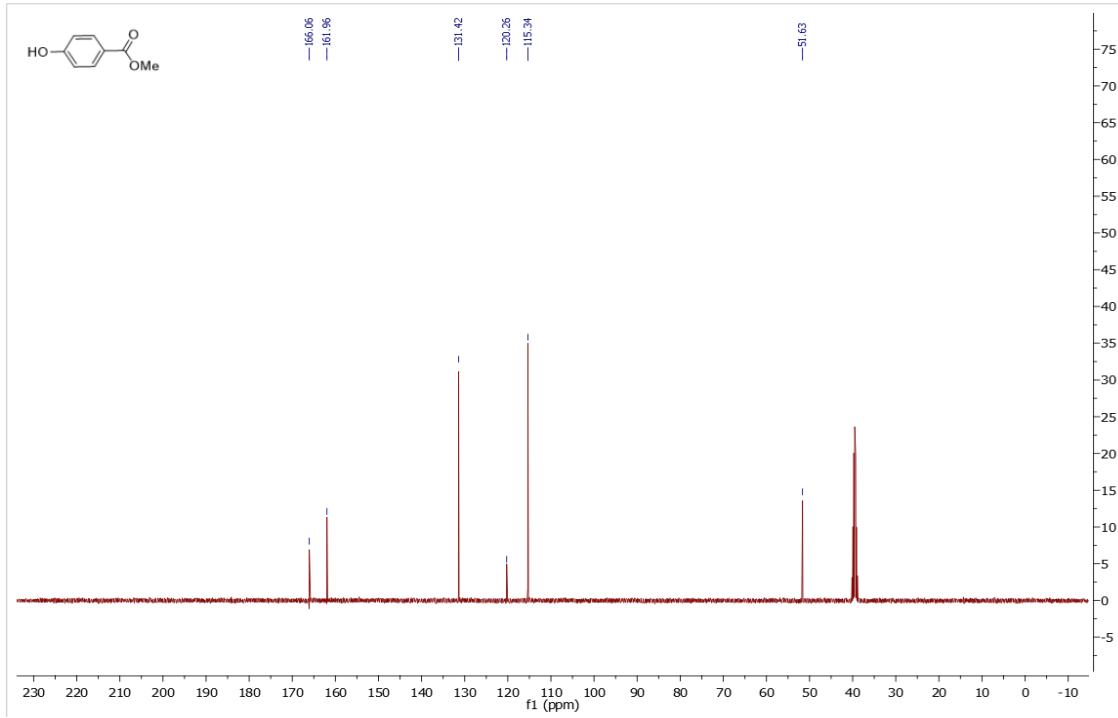
The proposed research project detailed above does not need Animal Researches Ethic Committee Approval. Date: 26/04/2018 Decision number 2018/04

	BASKAN/CHAIR Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	ÜYE Prof. Dr. Siddik KESKIN	ÜYE Prof. Dr. Suphi DENİZ
ÜYE Prof. Dr. Nalan ÖZDAL	ÜYE Doç. Dr. Atilla DÜRMÜŞ	ÜYE Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
ÜYE Dr. Öğr. Ü. Ferda KARAKUŞ	ÜYE Dr. Öğr. Ü. Oruc ALLAHVERDİYEY	ÜYE Dr. Öğr. Ü. Canser Yılmaz DEMİR
ÜYE Dr. Öğr. Ü. Hacer ŞAHİN AYDINYURT	ÜYE Dr. Öğr. Ü. Şükrü ÖNALAN	ÜYE Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET
ÜYE Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU		

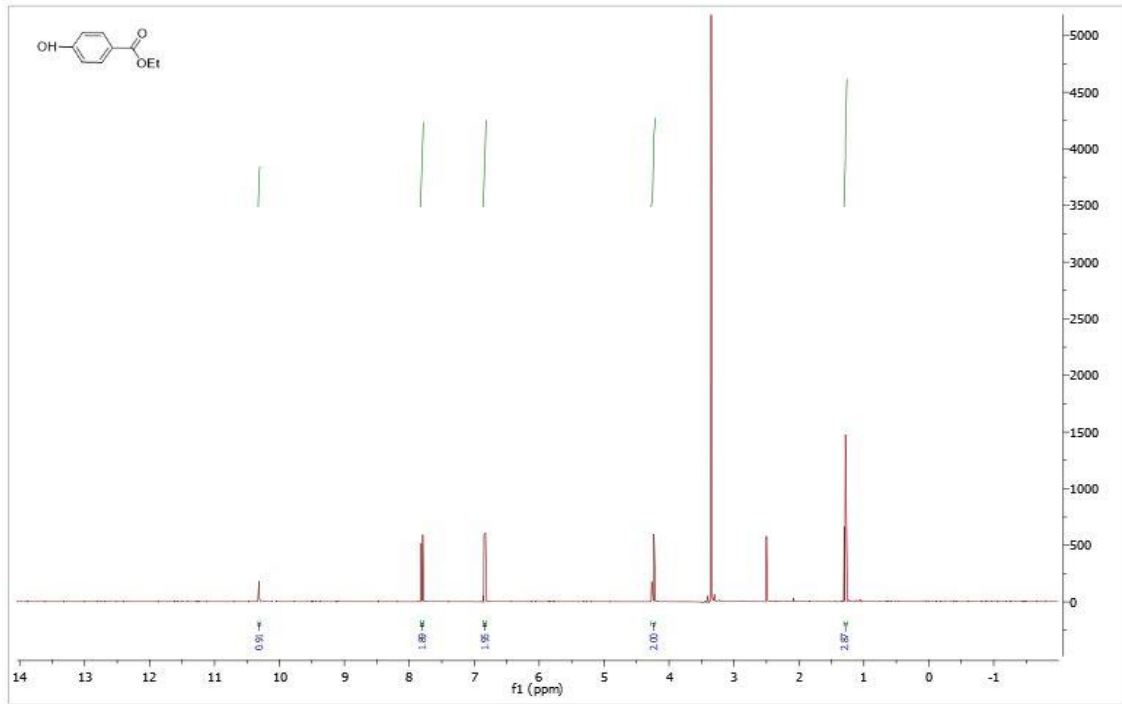
Ek-2: Spektrumlar (Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları)



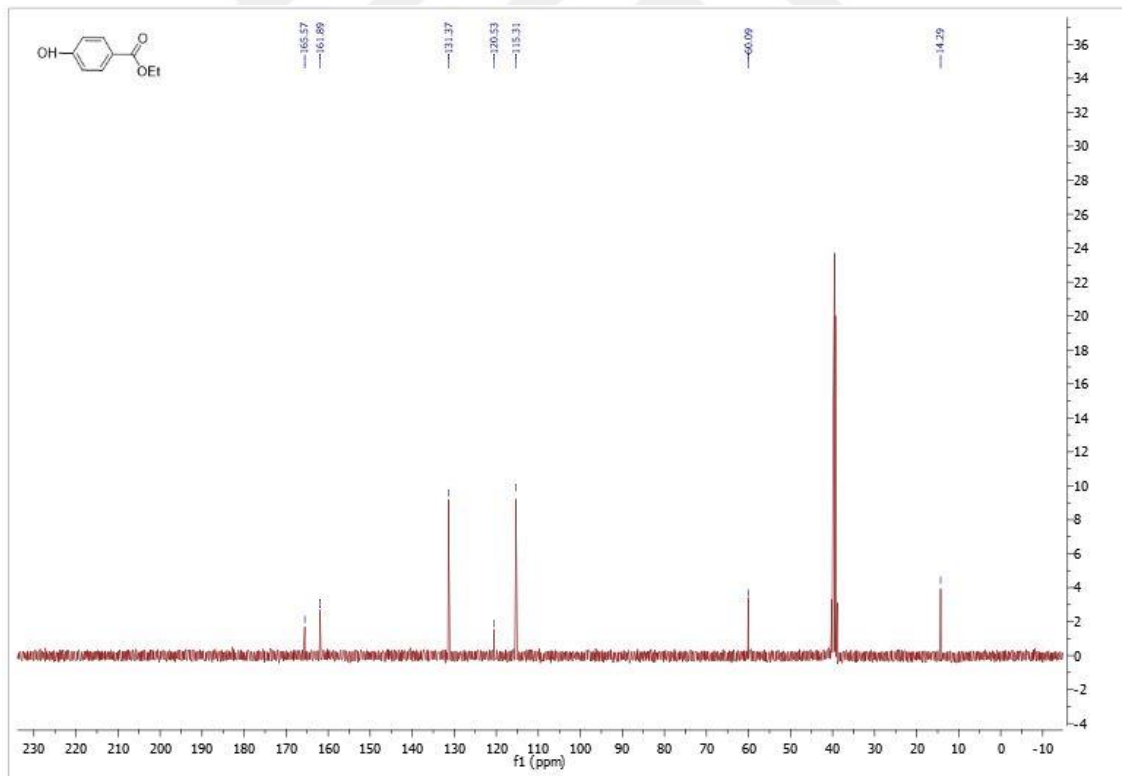
FH-1 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



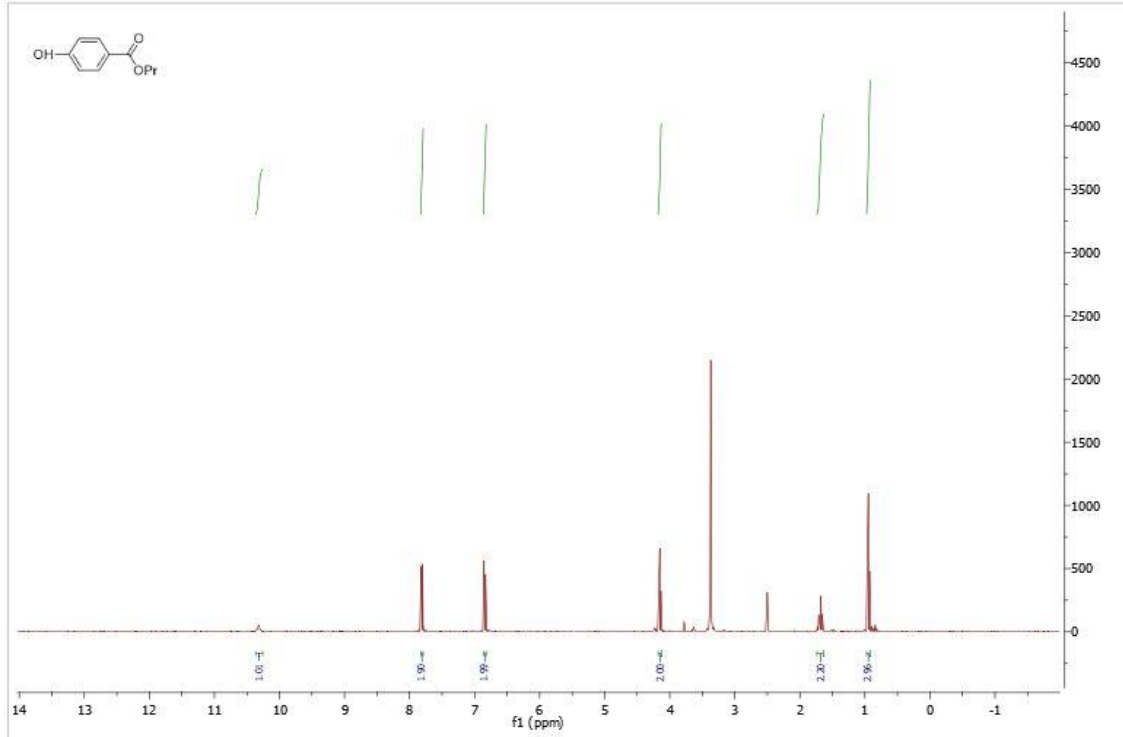
FH-1 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



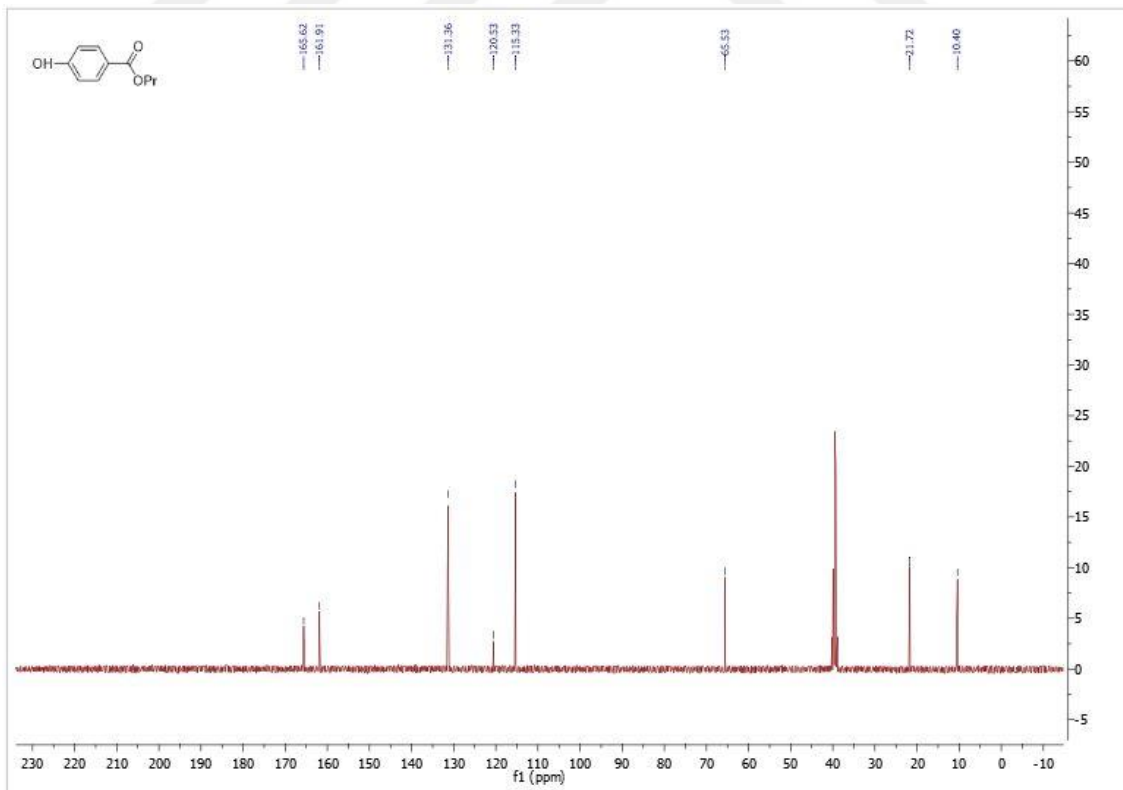
FH-2 bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



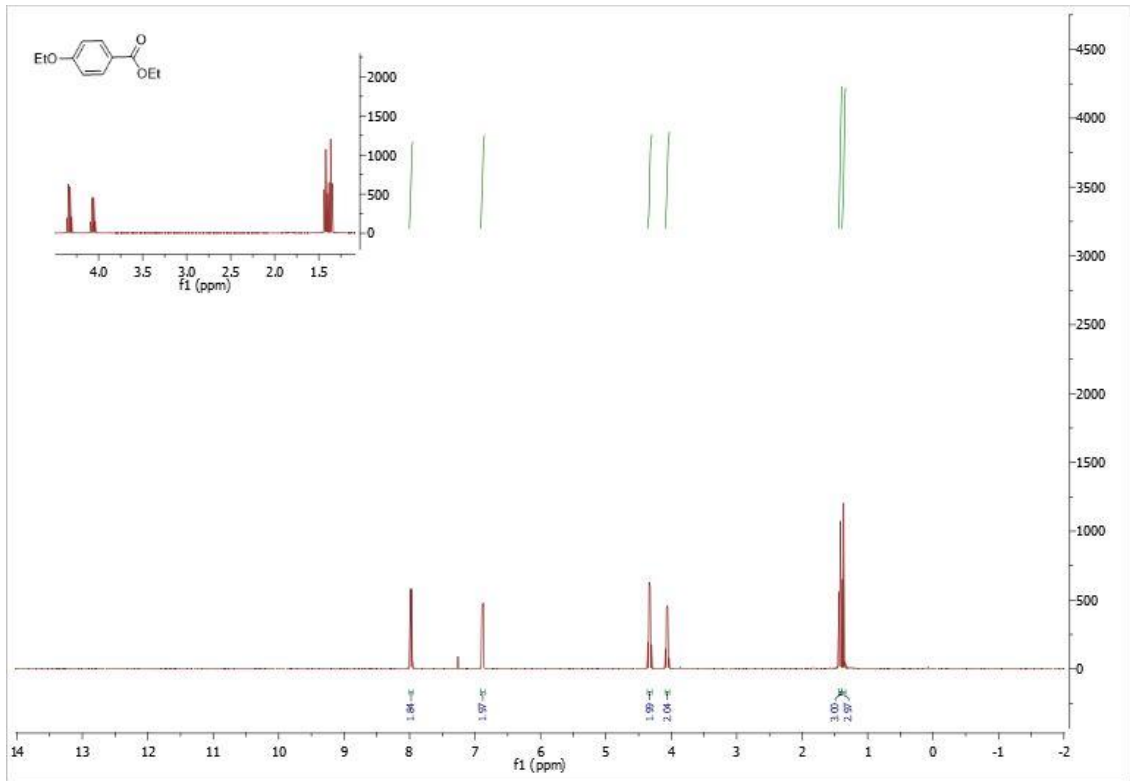
FH-2 bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



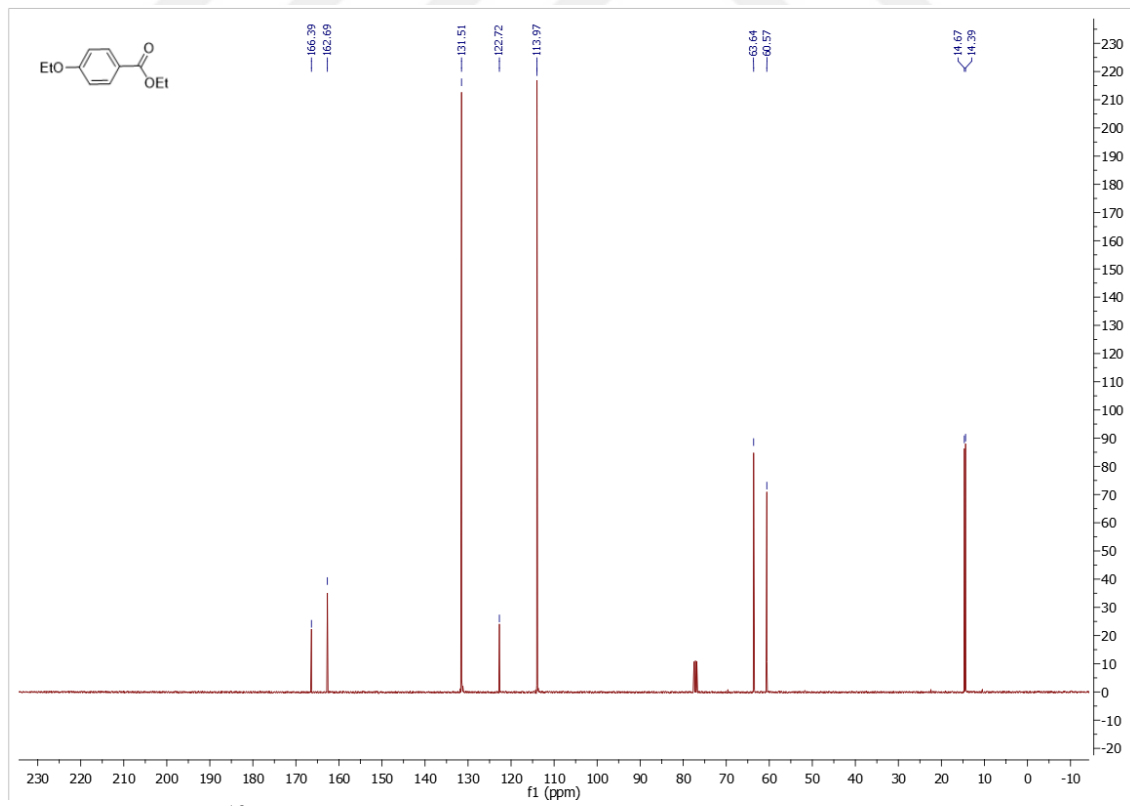
FH-3 bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



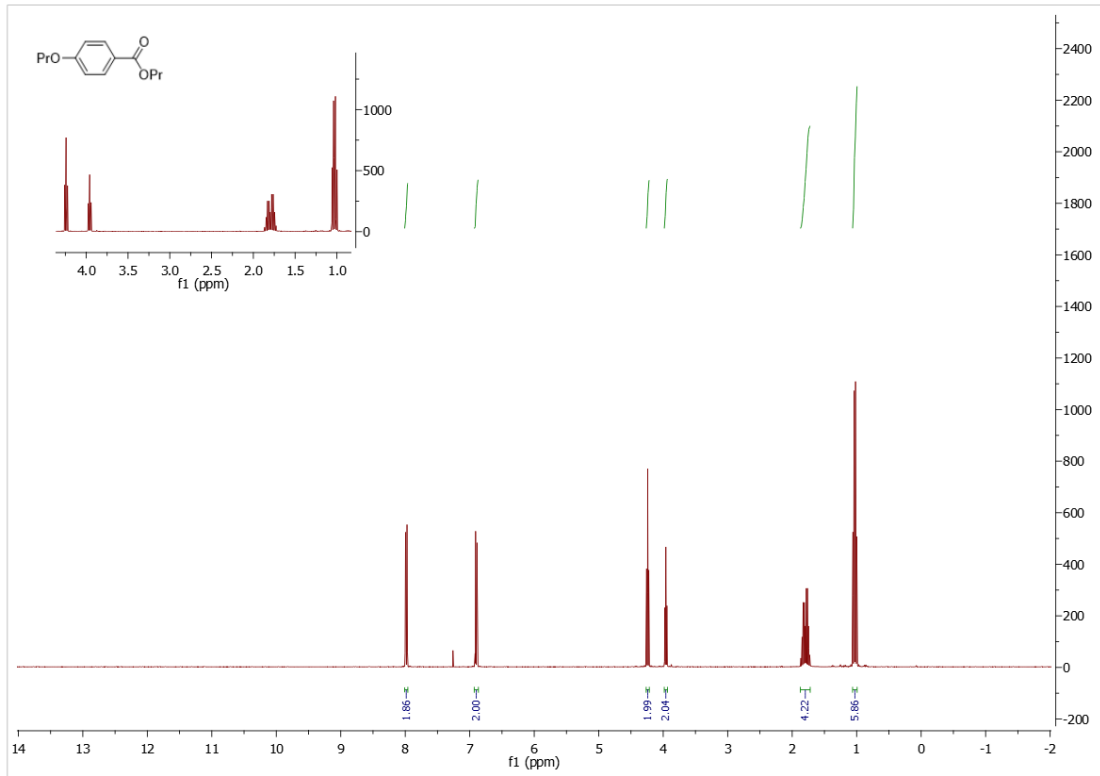
FH-3 bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



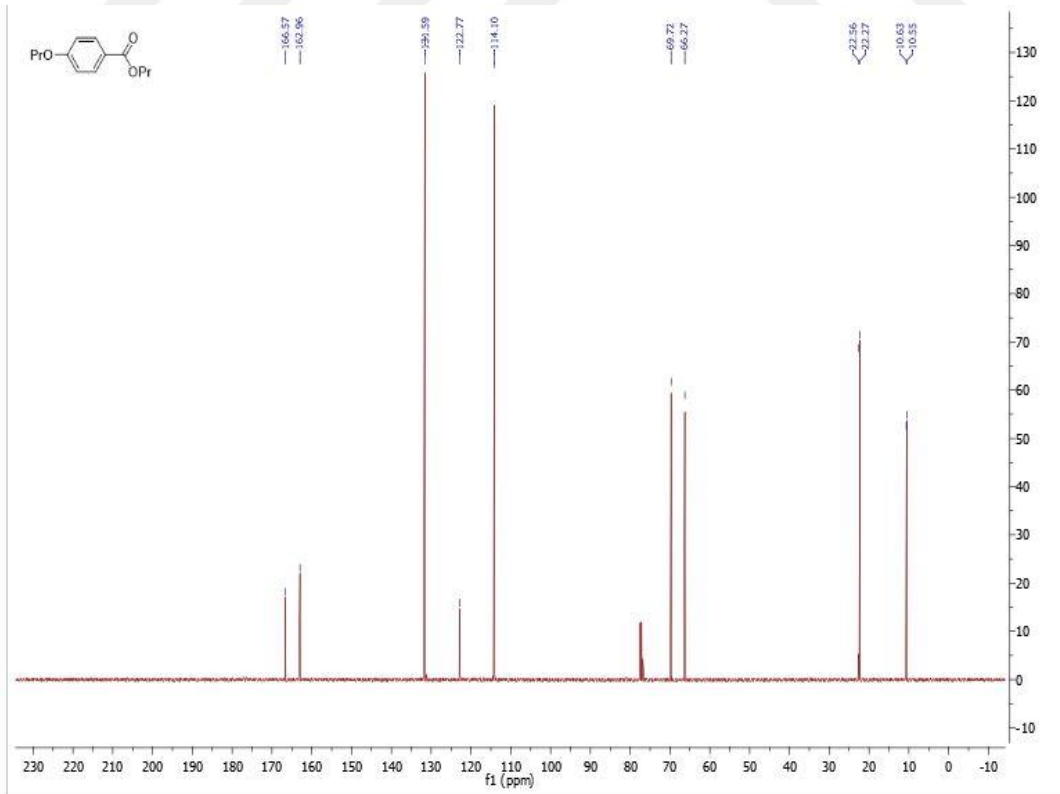
FH-8 bileşinin ¹H-NMR Spektrumu



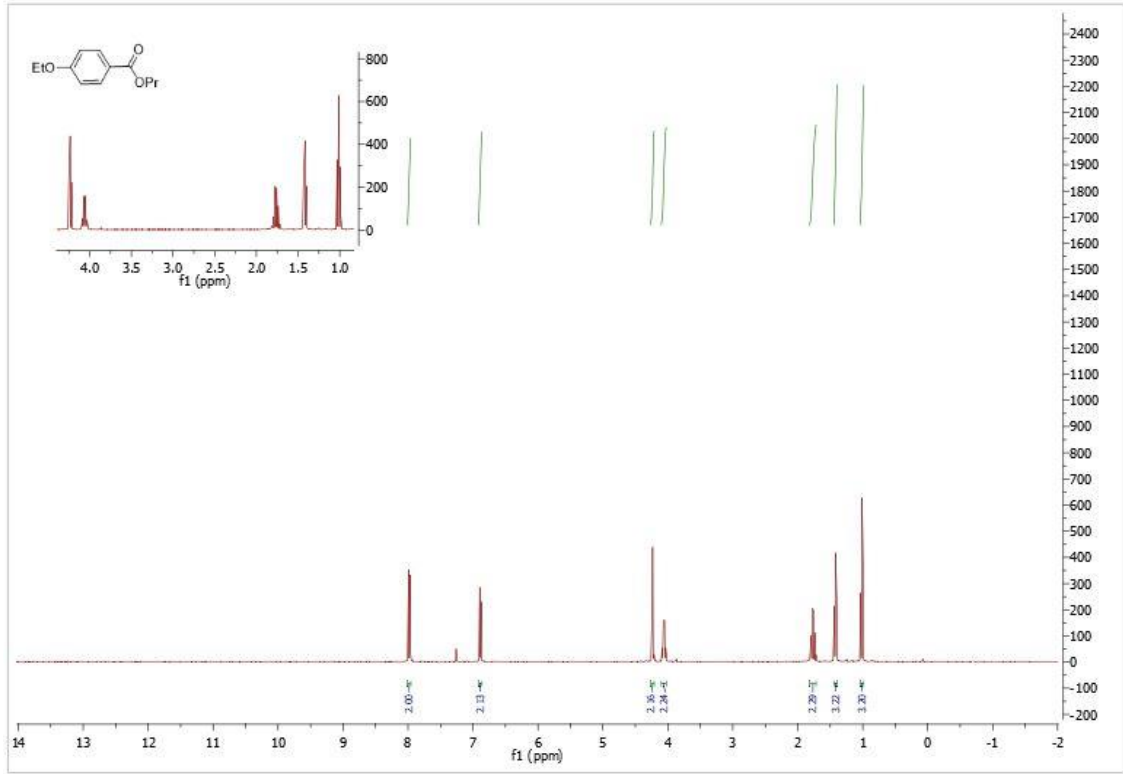
FH-8 bileşinin ¹³C-NMR Spektrumu



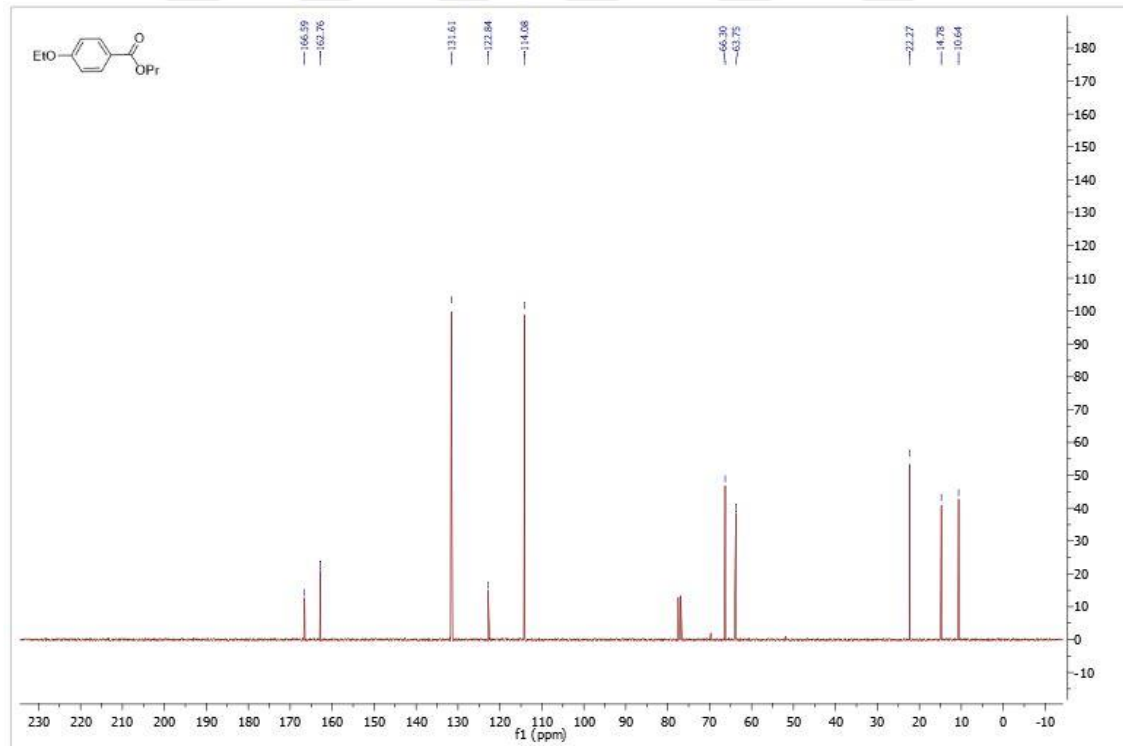
FH-9 H bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



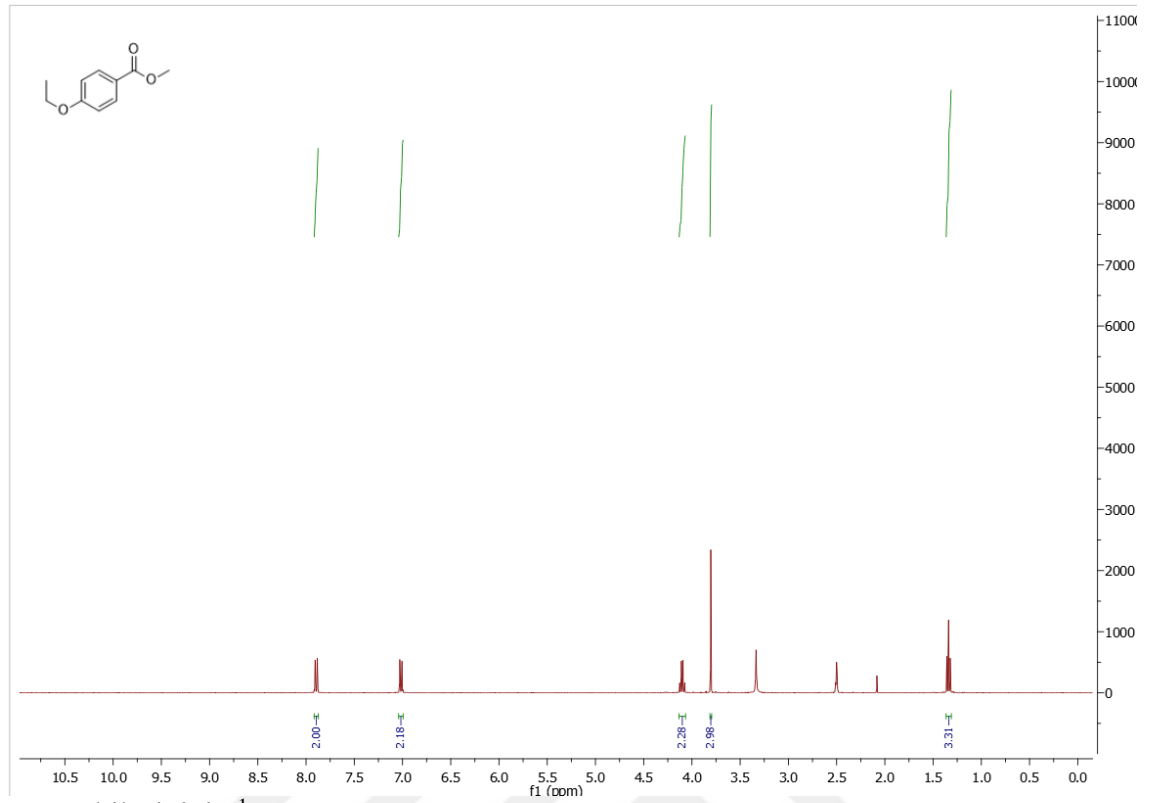
FH-9 C bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



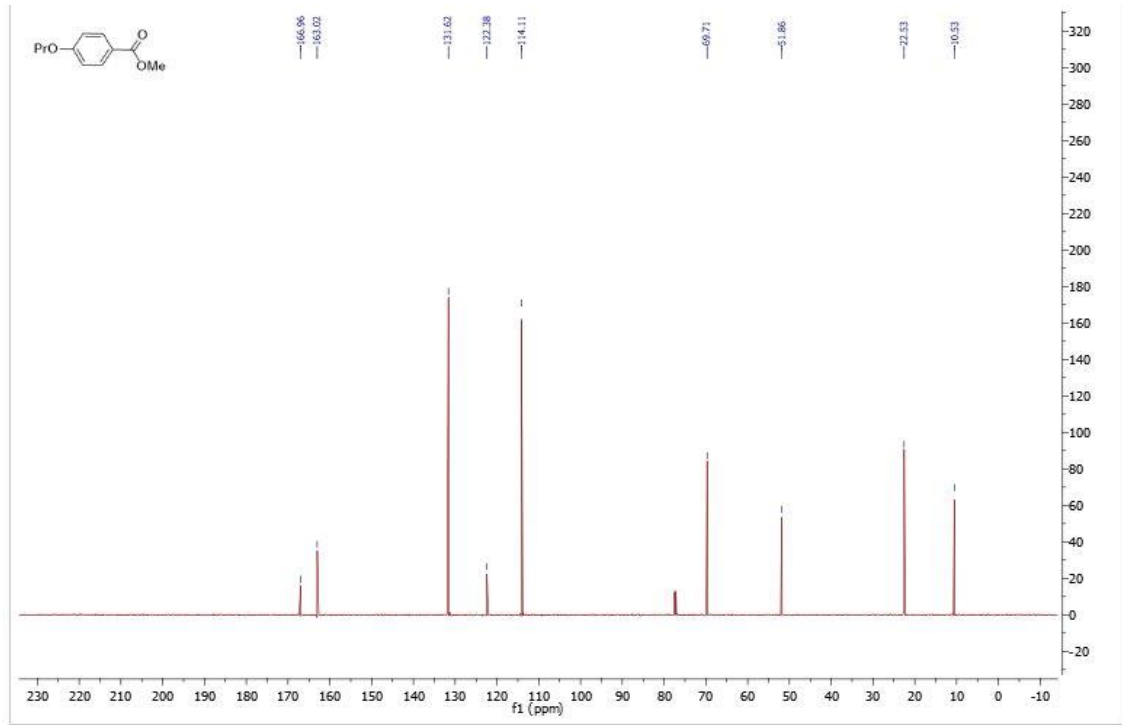
FH-10 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



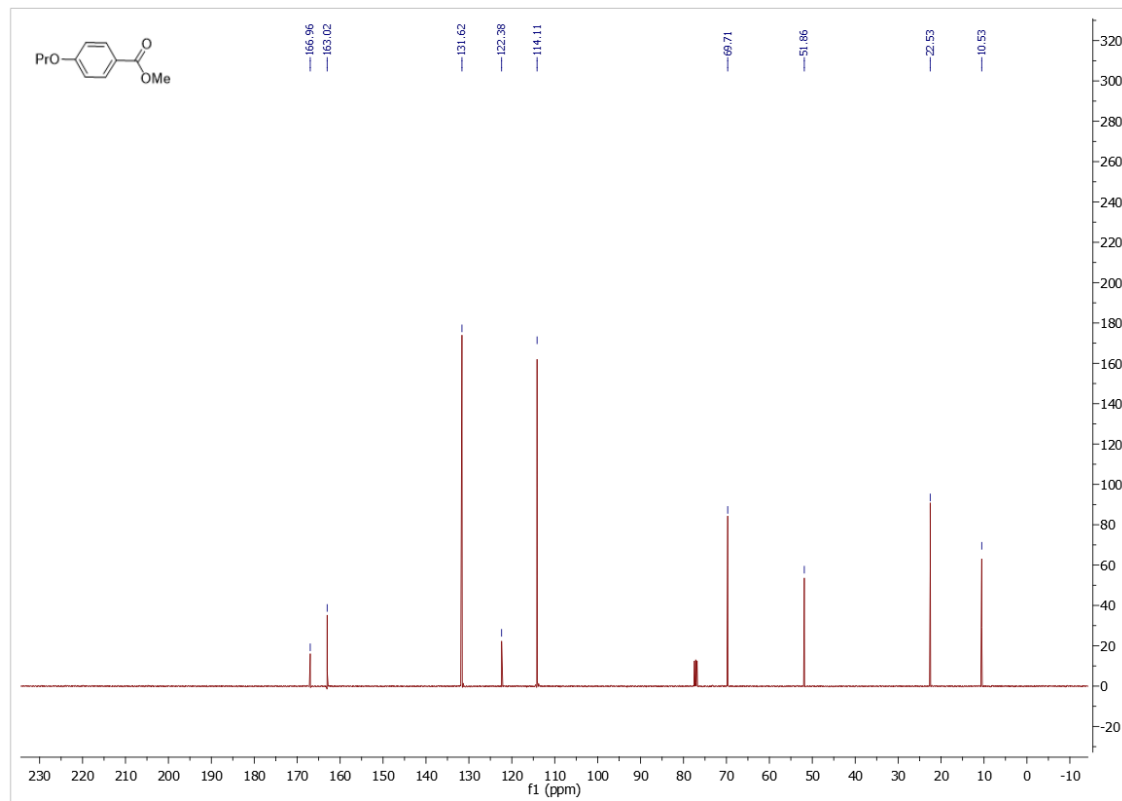
FH-10 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



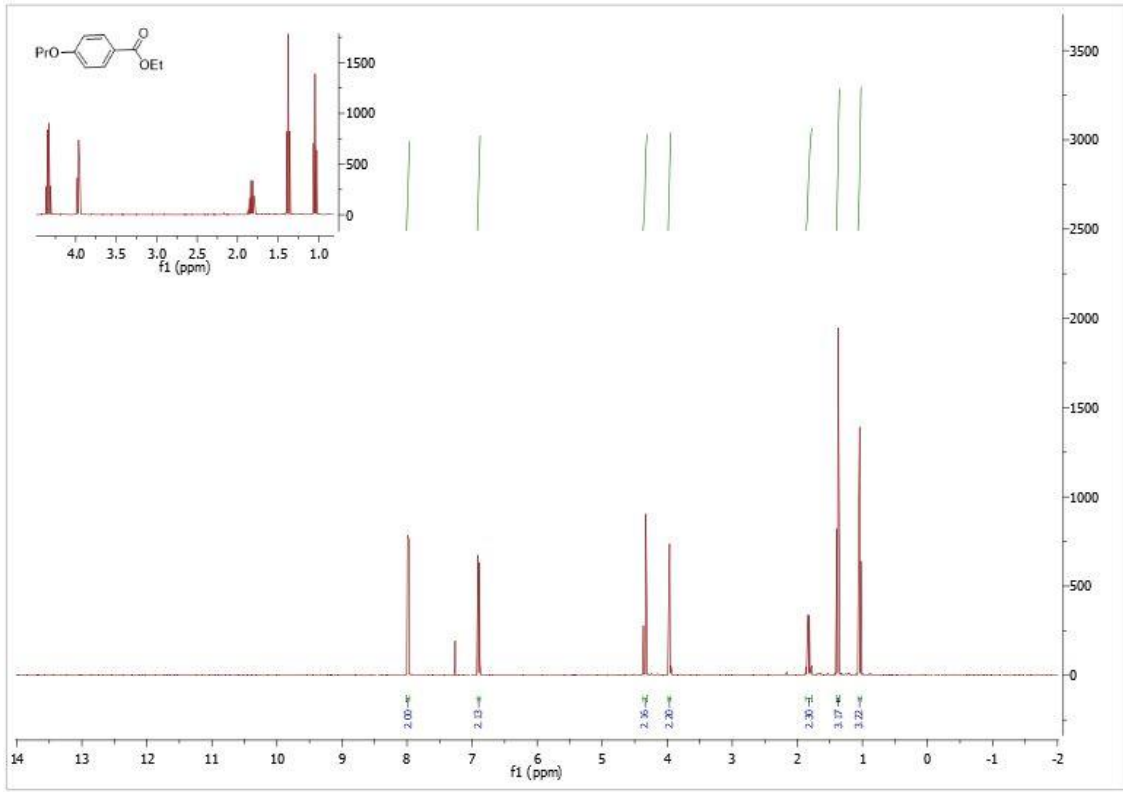
FH-11 bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



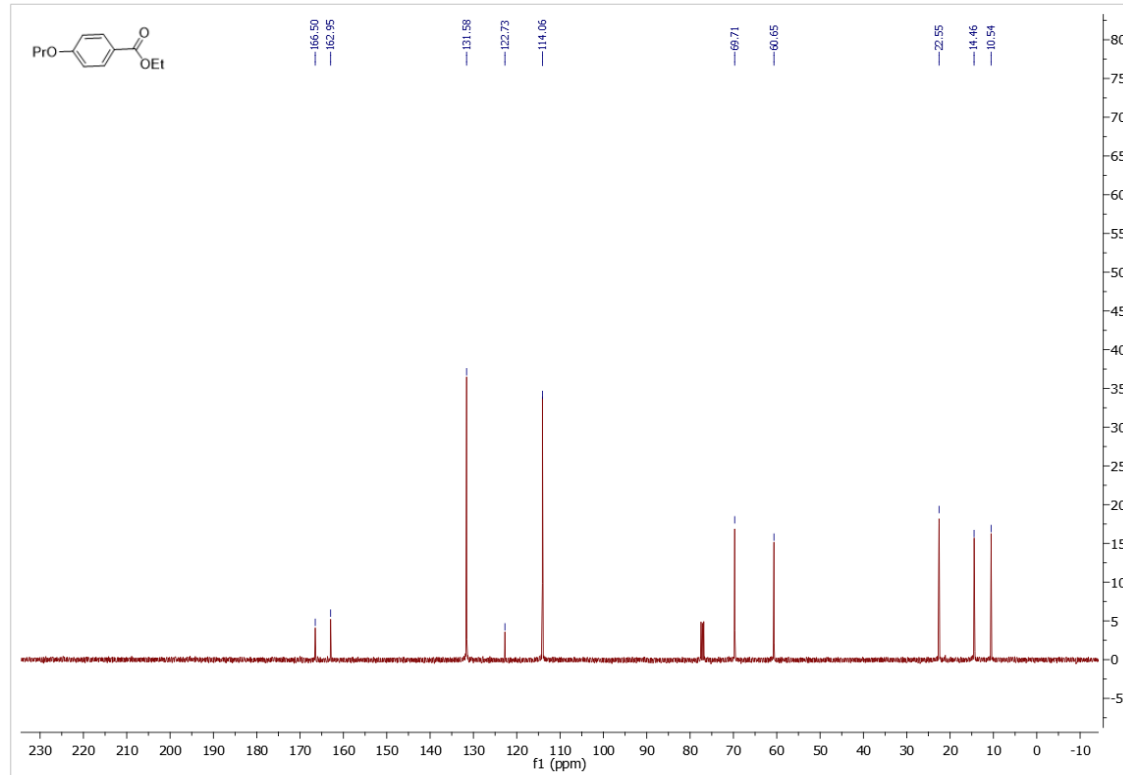
FH-12 bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu



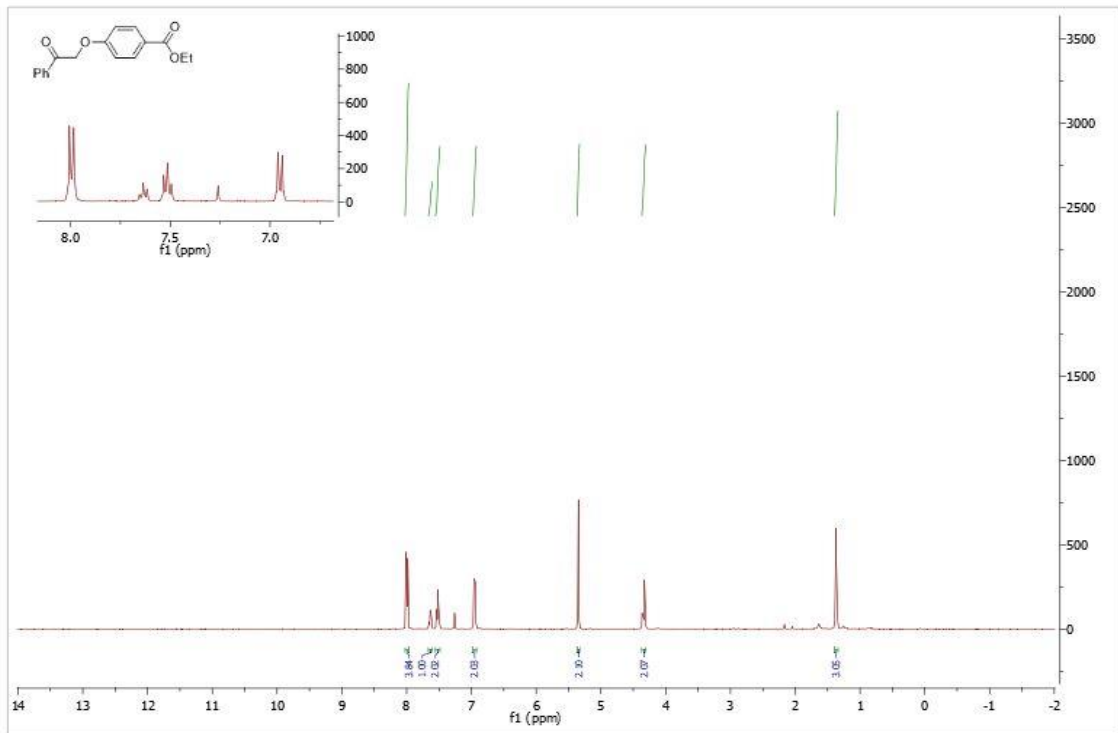
FH-12 bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



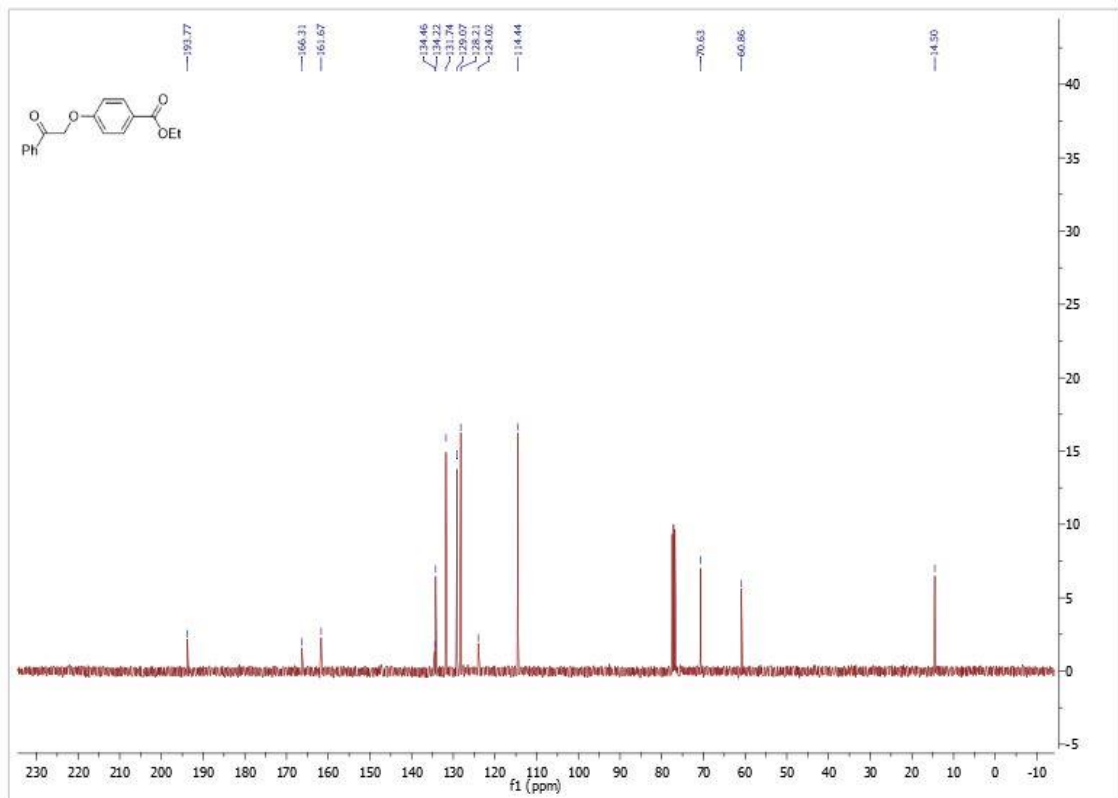
FH-13 bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



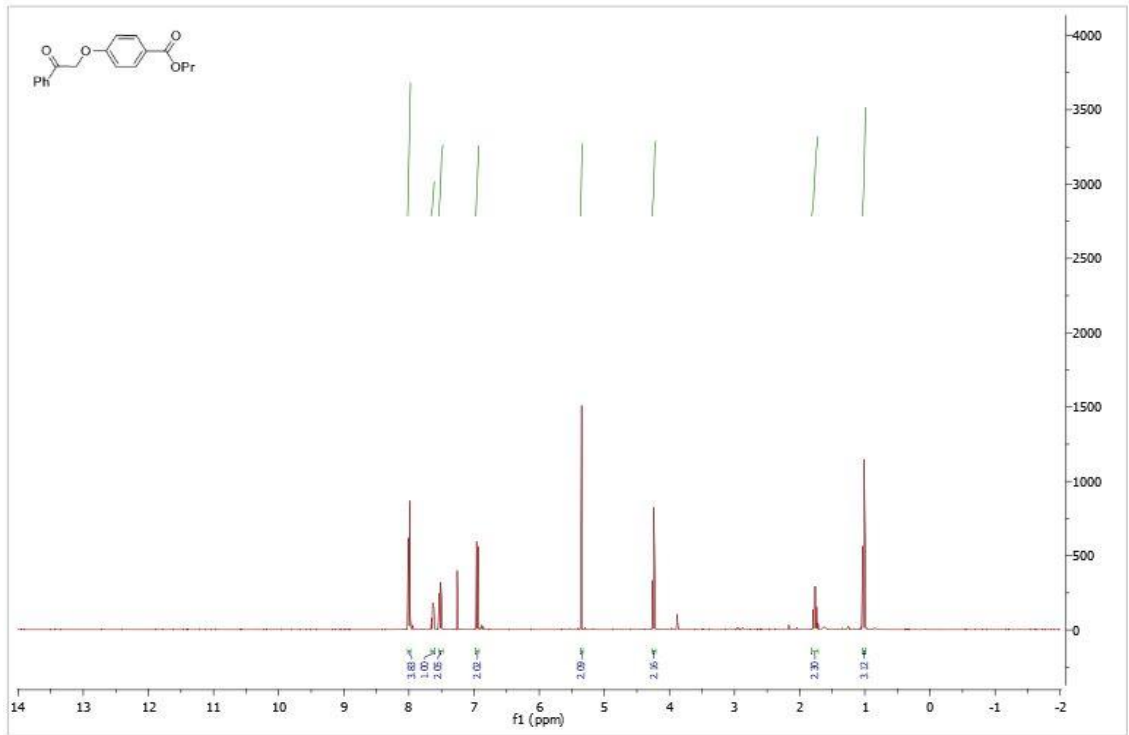
FH-13 bileşiminin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



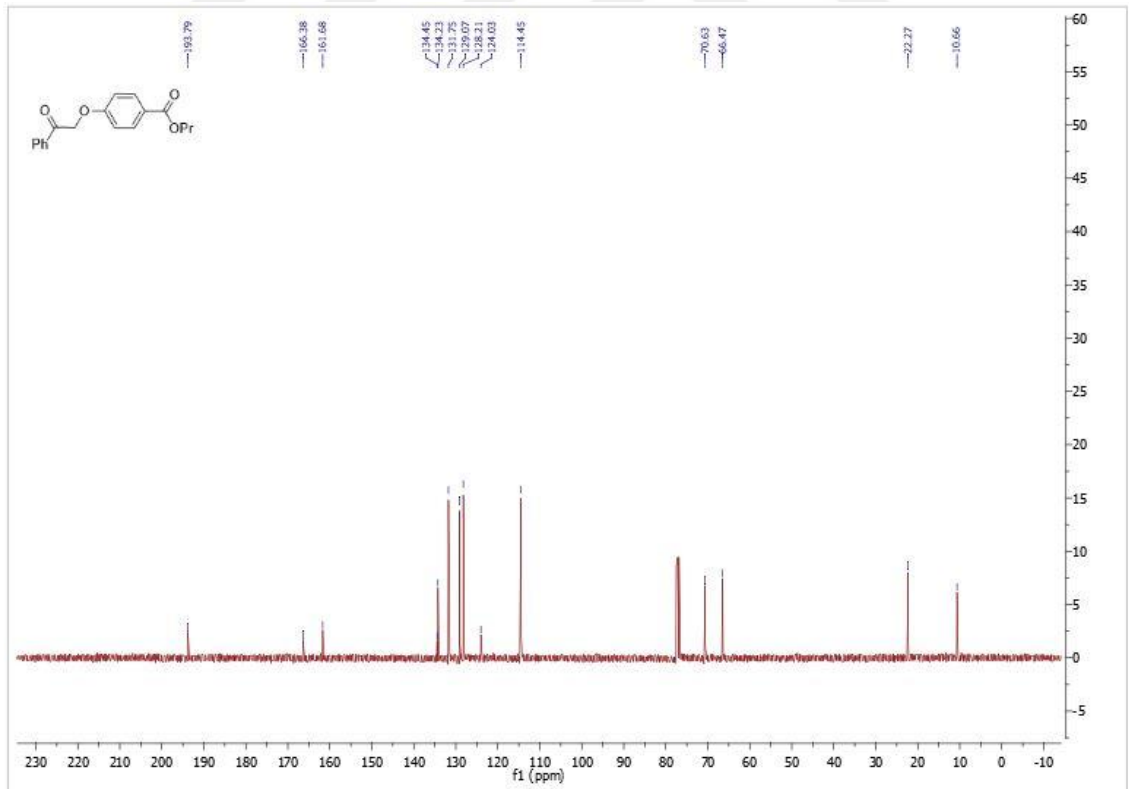
FH-15 bileşinin ¹H-NMR Spektrumu



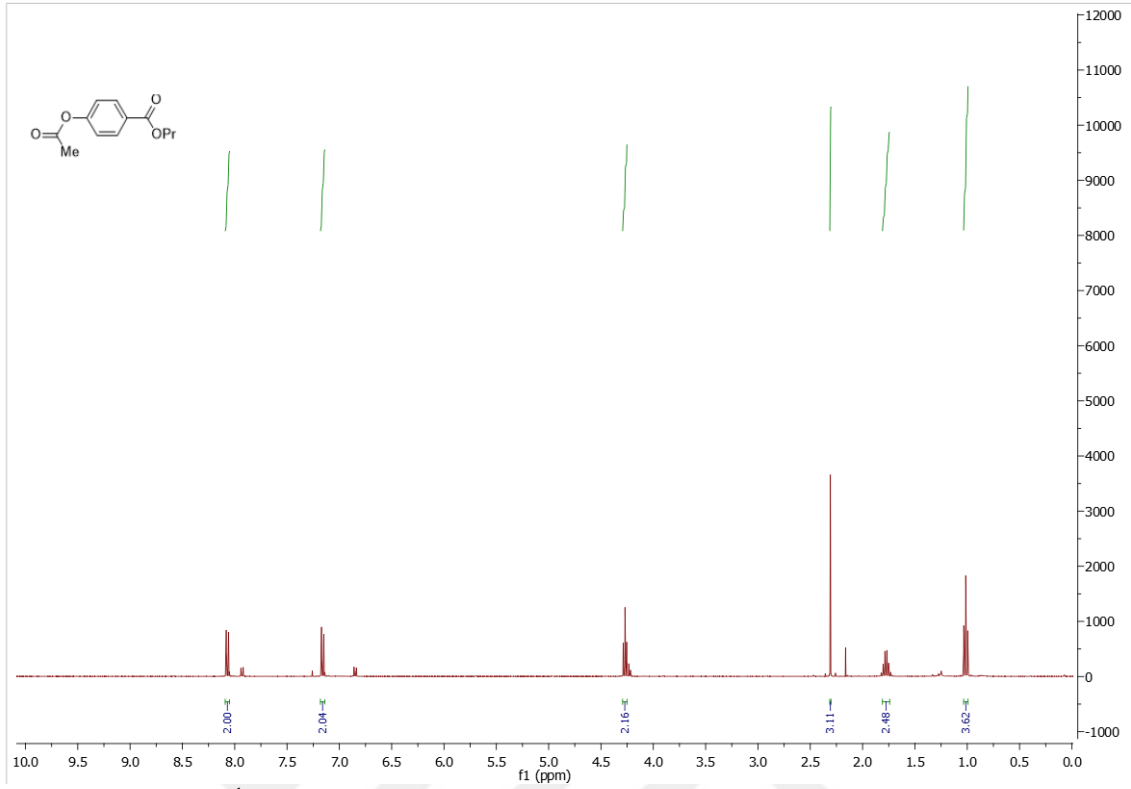
FH-15 bileşinin ¹³C-NMR Spektrumu



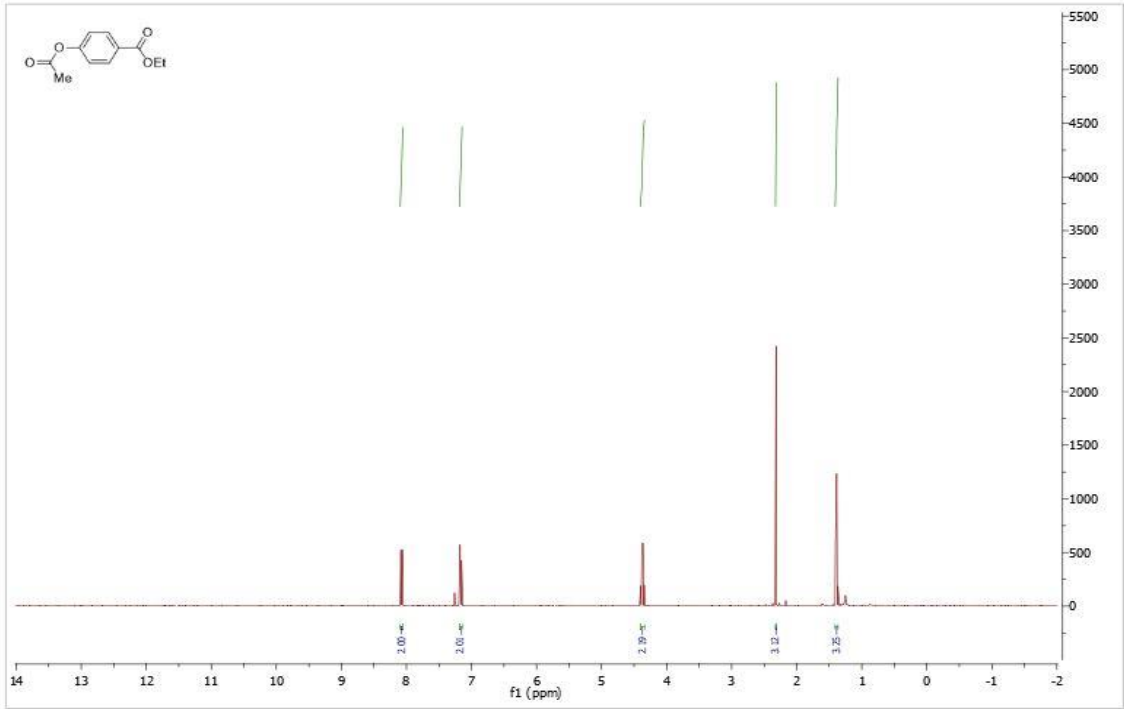
FH-16 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



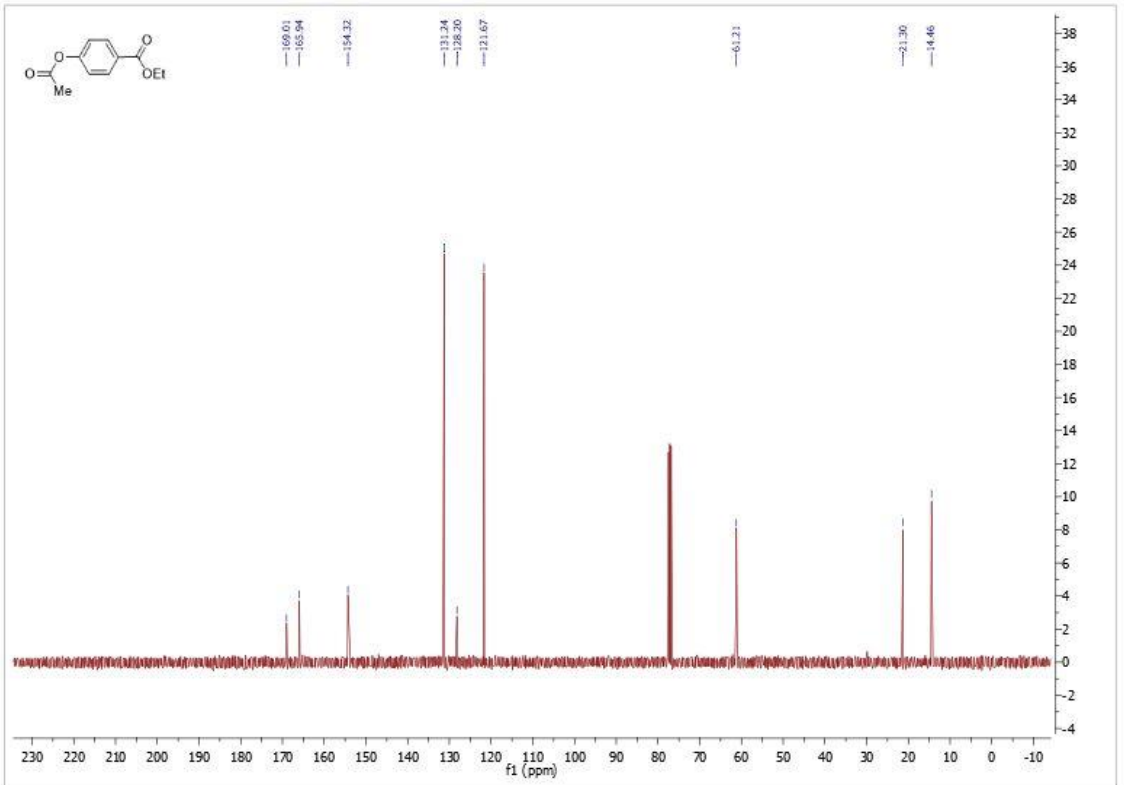
FH-16 C bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



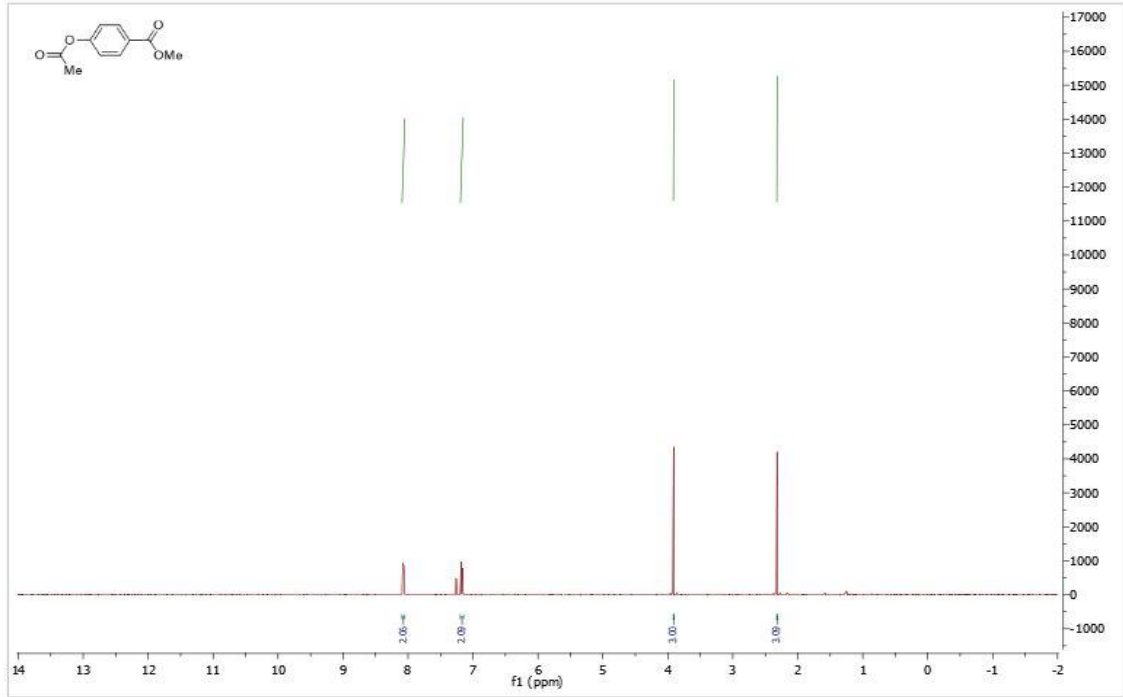
FH-17 bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



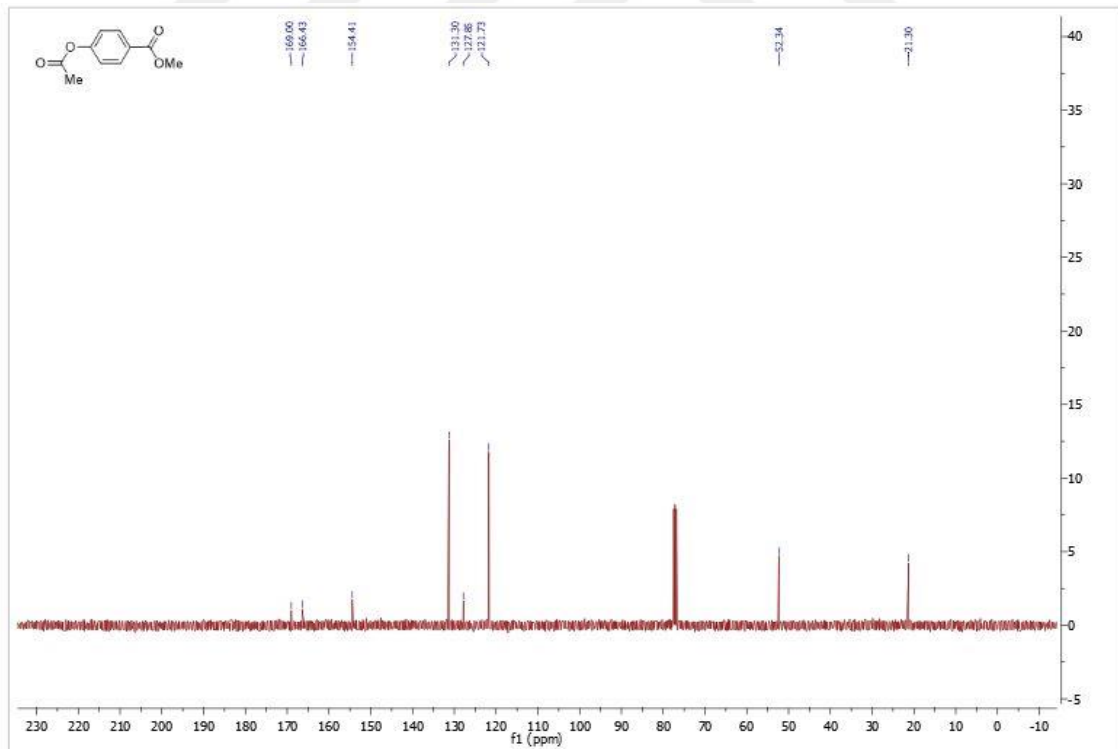
FH-18 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



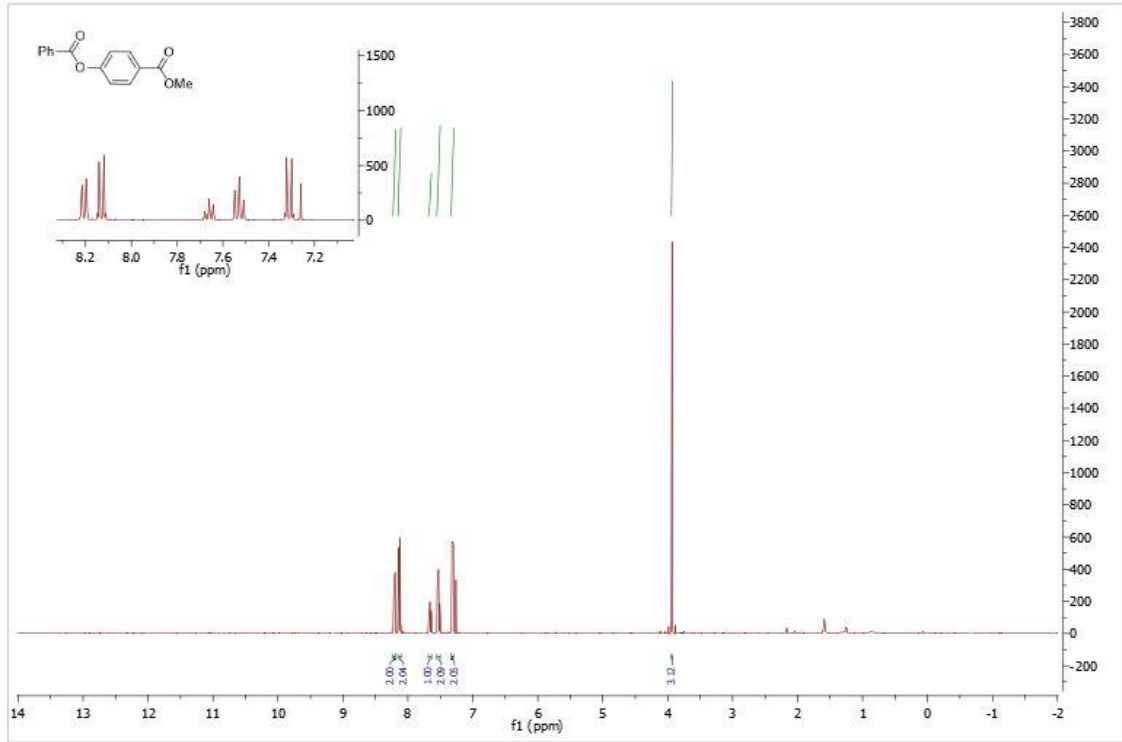
FH-18 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



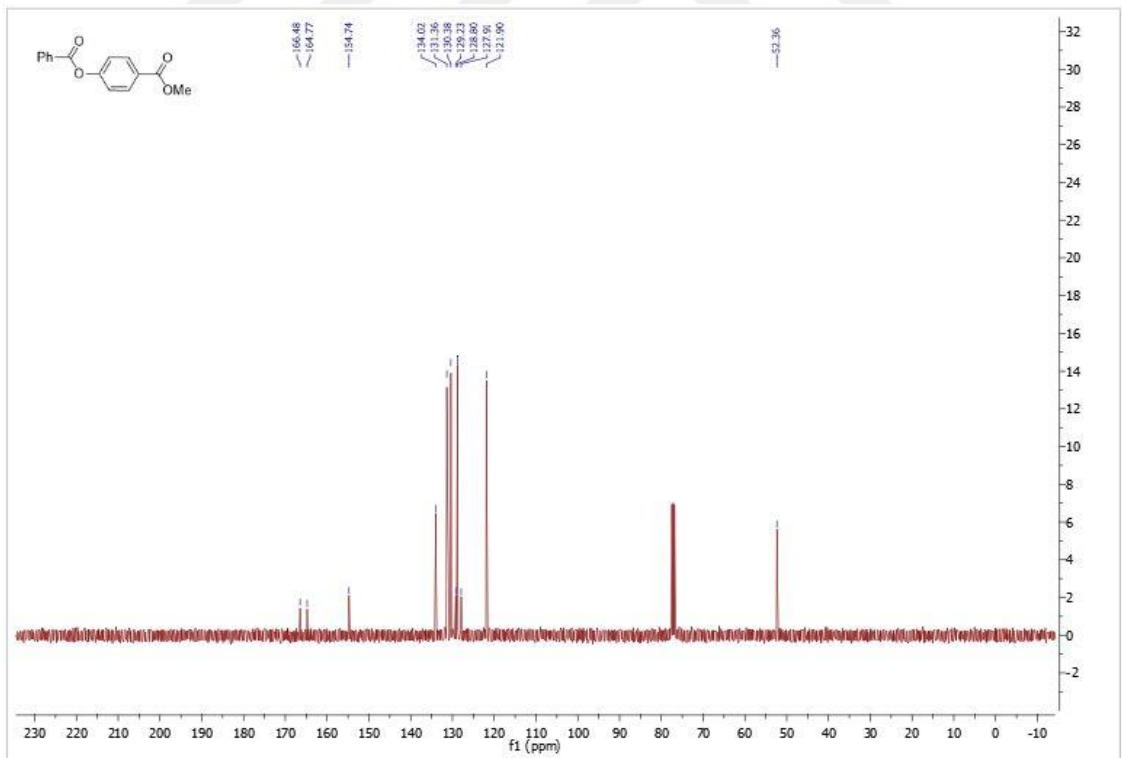
FH-20 bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu



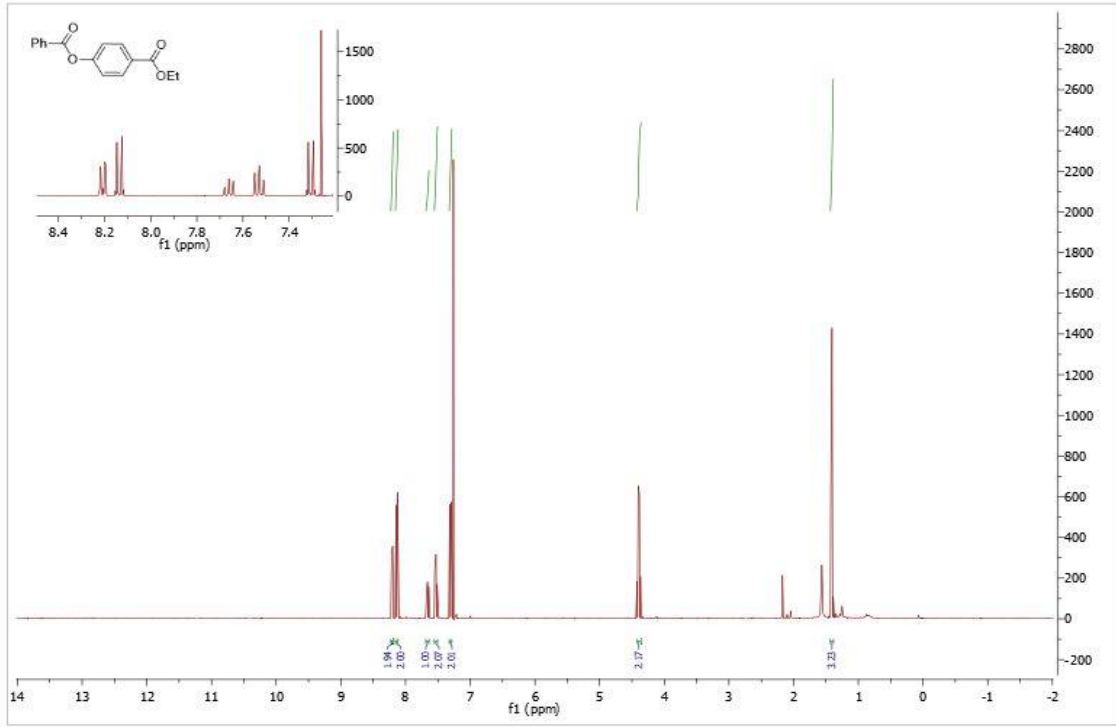
FH-20 bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



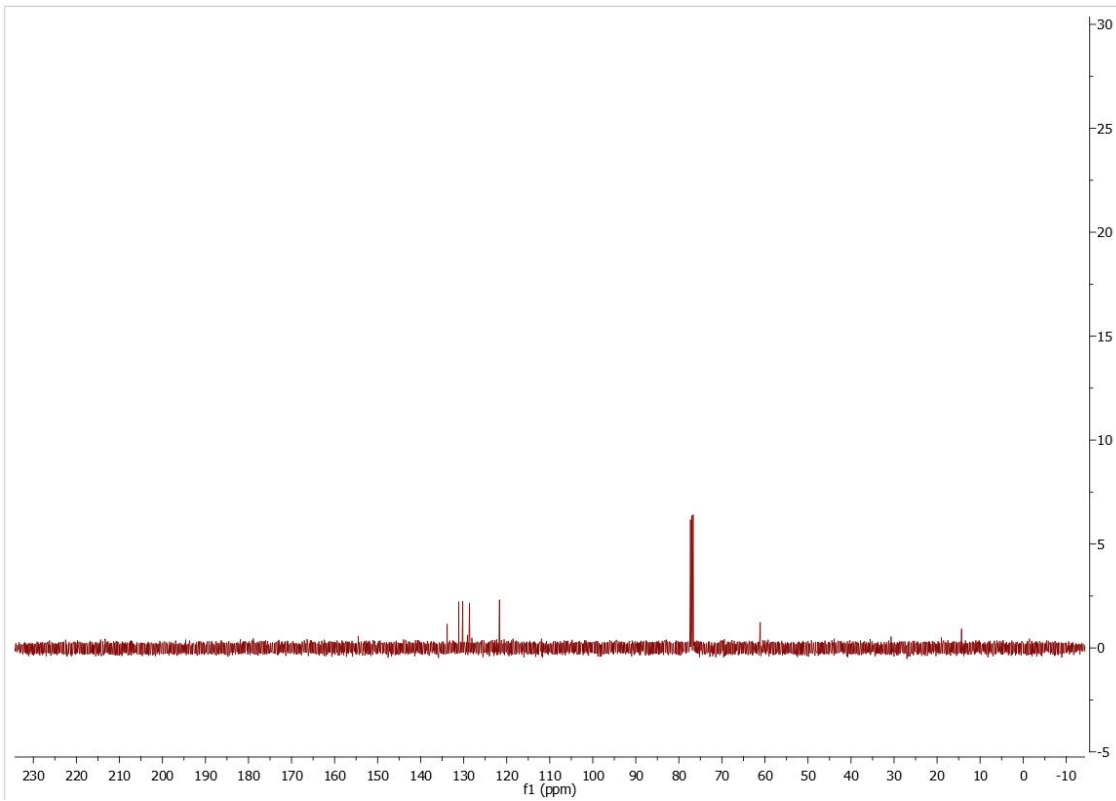
FH-21 bileşinin ¹H-NMR Spektrumu



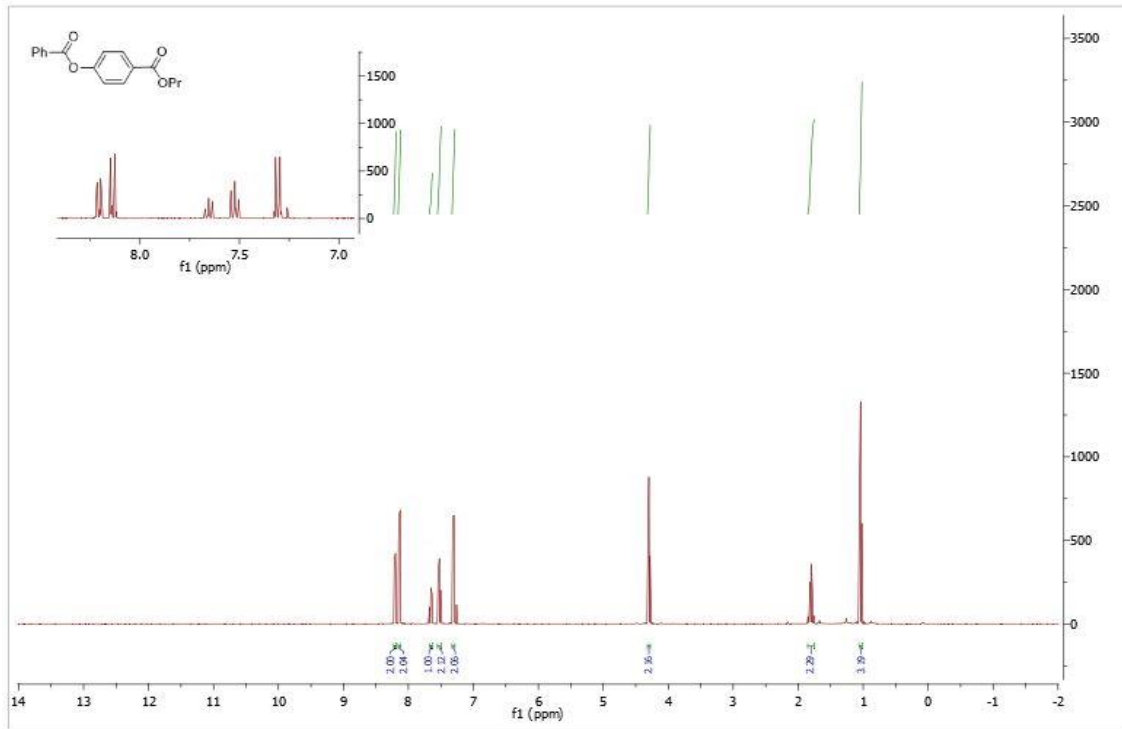
FH-21 bileşinin ¹³C-NMR Spektrumu



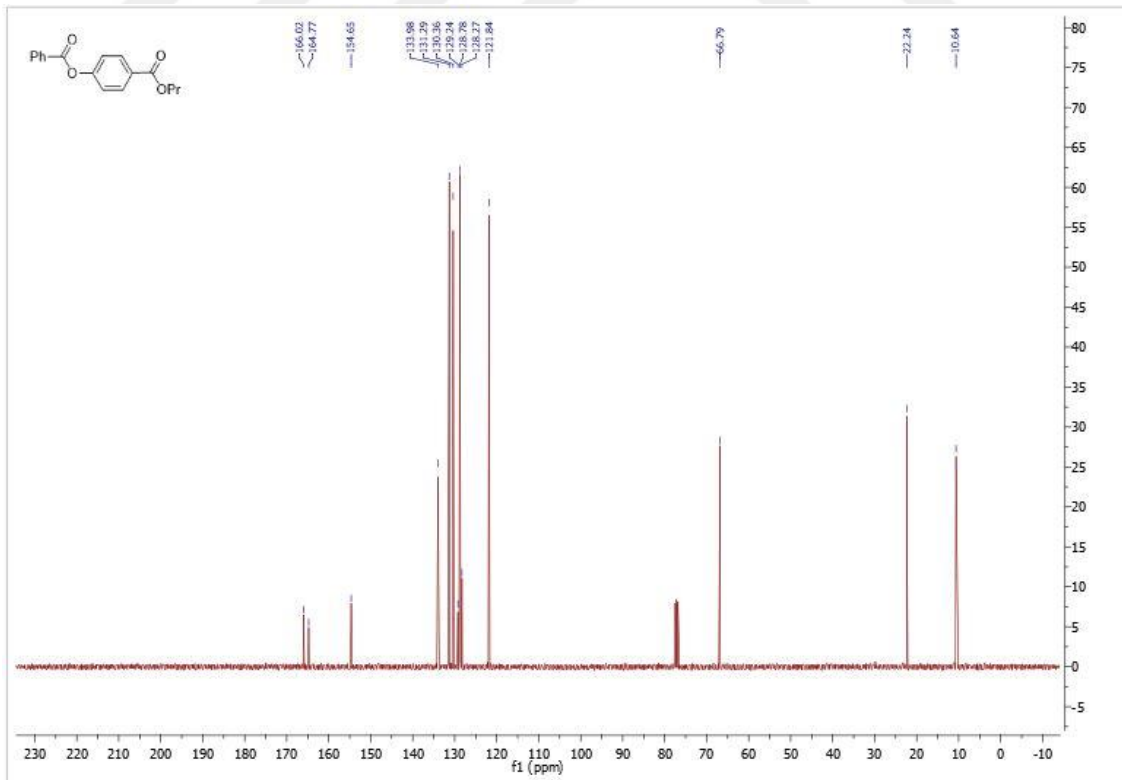
FH-22 bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



FH-22 bileşiminin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu

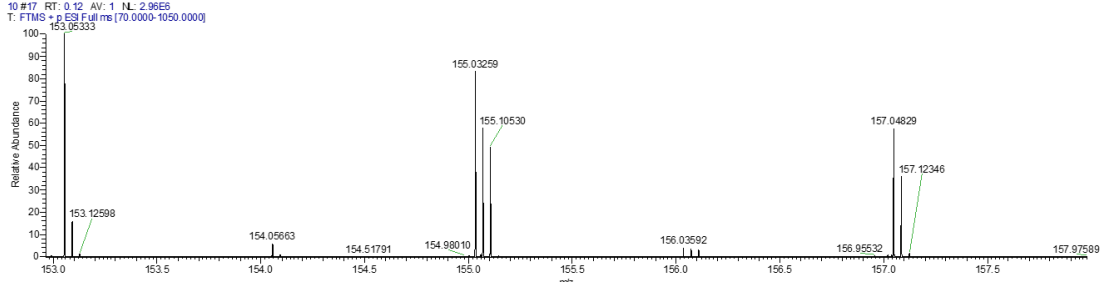


FH-23 bileşığının ^{13}C -NMR Spektrumu

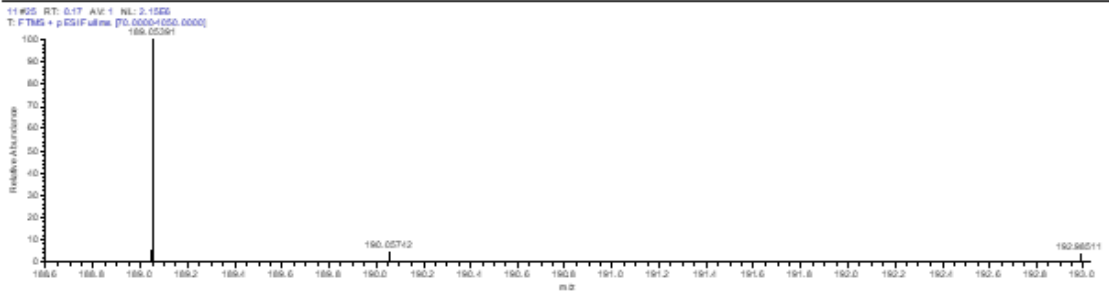


FH-23 bileşığının ^{13}C -NMR Spektrumu

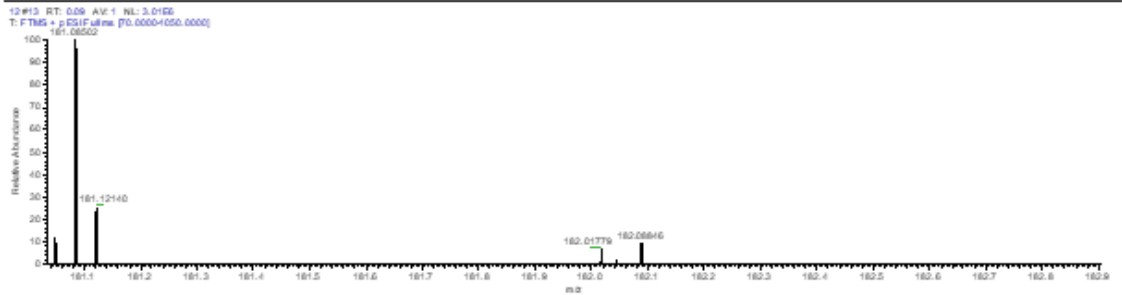
Ek-3: Spektrumlar (Bileşiklerin LC/MS Spektrumları)



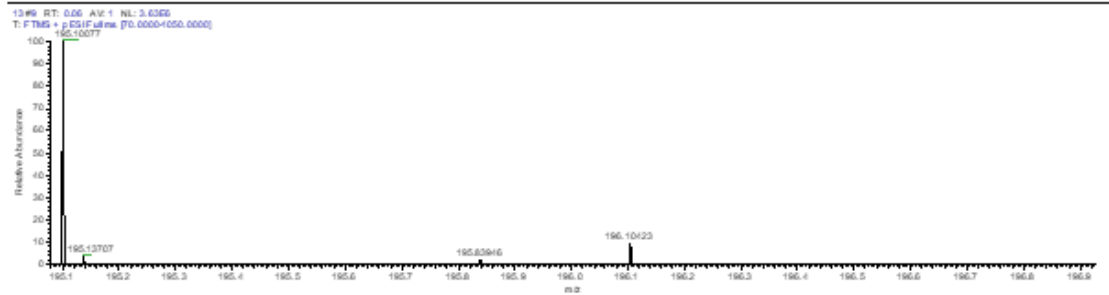
FH-1 bileşiğinin LC/MS spektrumu



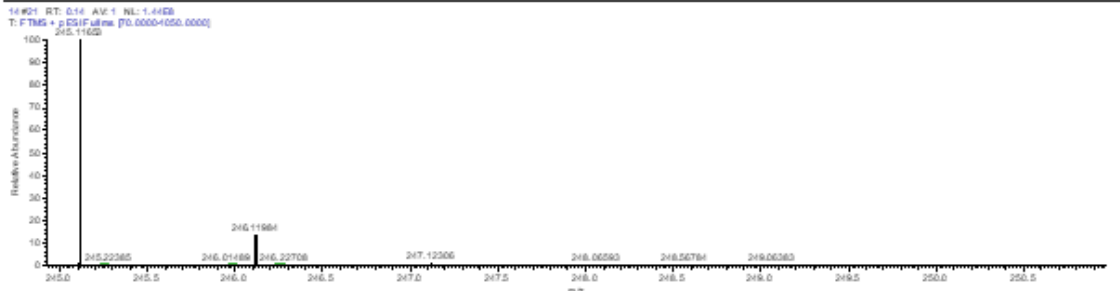
FH-2 bileşiğinin LC/MS spektrumu



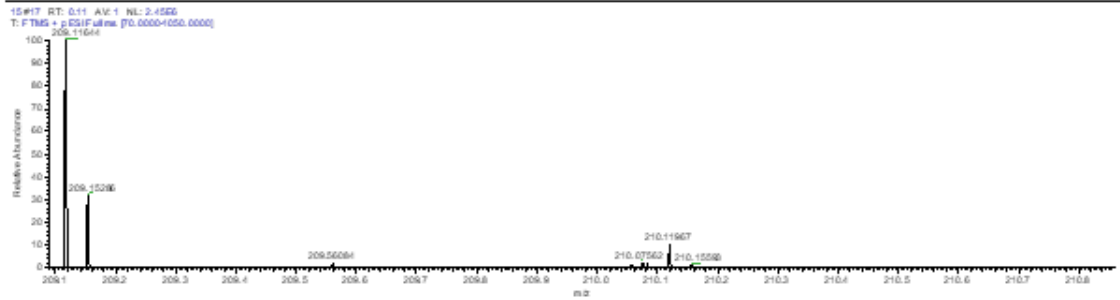
FH-3 bileşiğinin LC/MS spektrumu



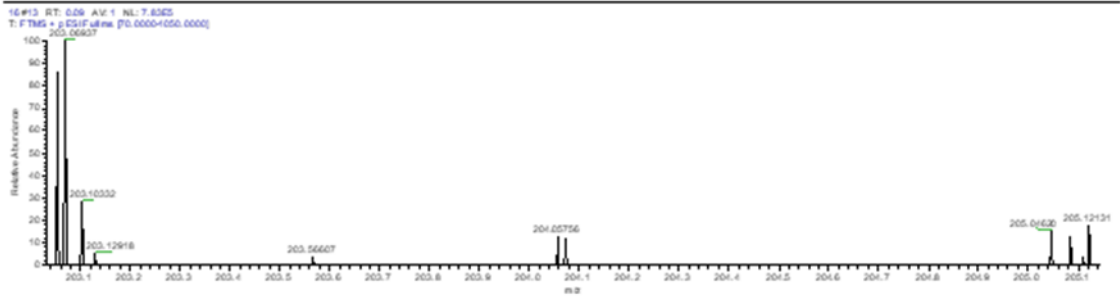
FH-8 bileşiğinin LC/MS spektrumu



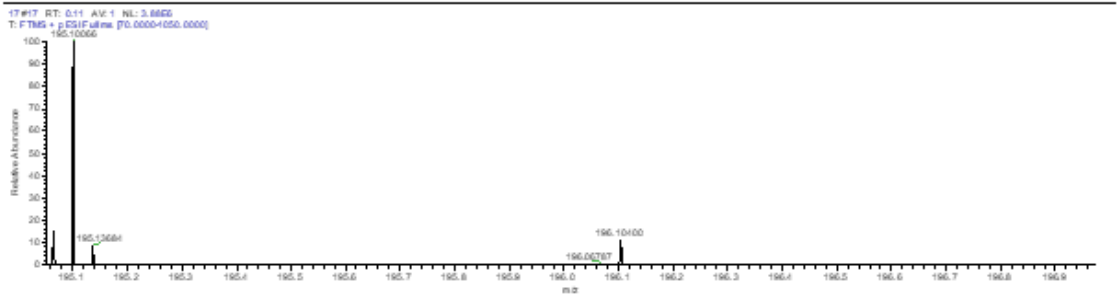
FH-9 bileşiğinin LC/MS spektrumu



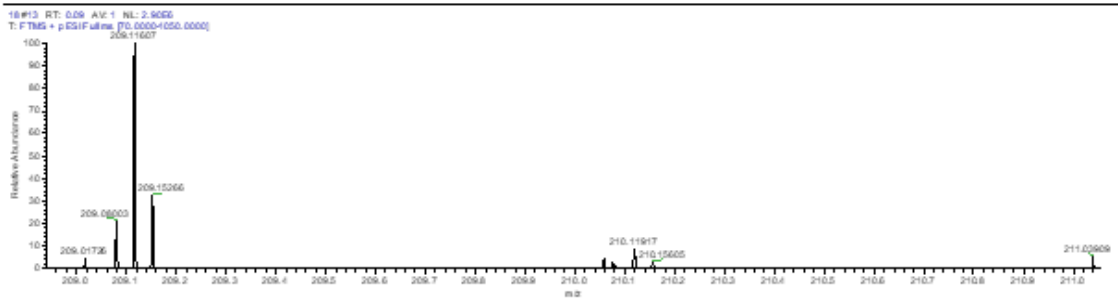
FH-10 bileşiğinin LC/MS spektrumu



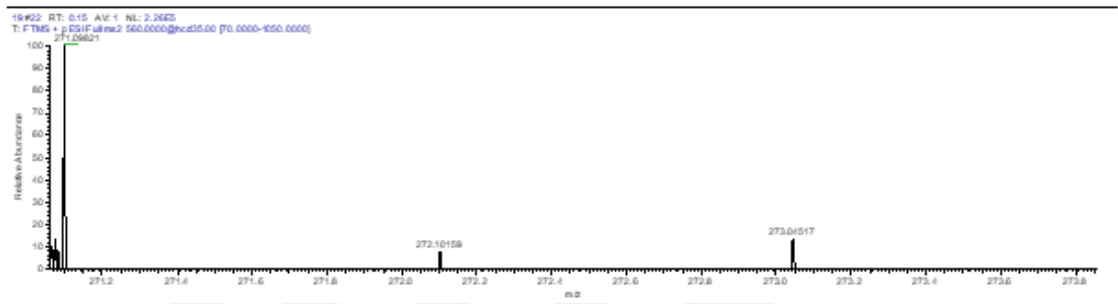
FH-11 bileşiğinin LC/MS spektrumu



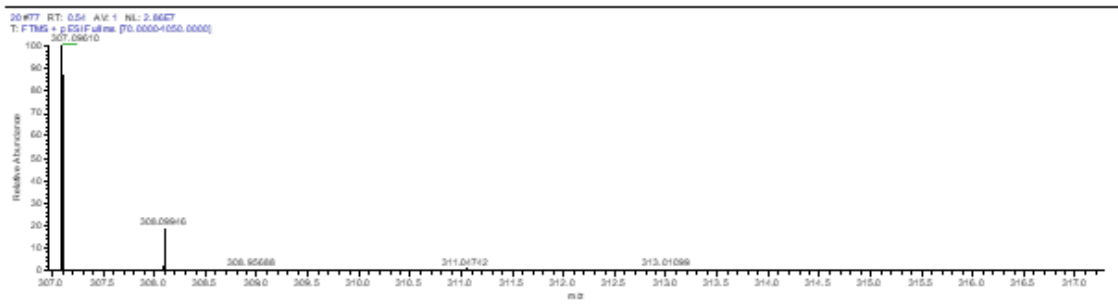
FH-12 bileşiğinin LC/MS spektrum



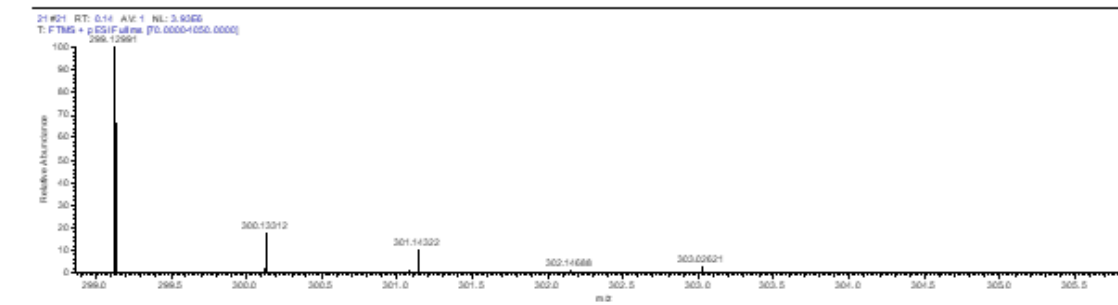
FH-13 bileşiğinin LC/MS spektrumu



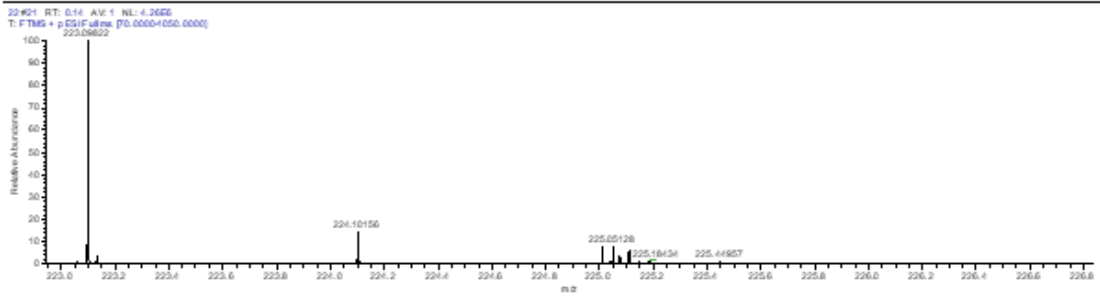
FH-14 bileşiğinin LC/MS spektrumu



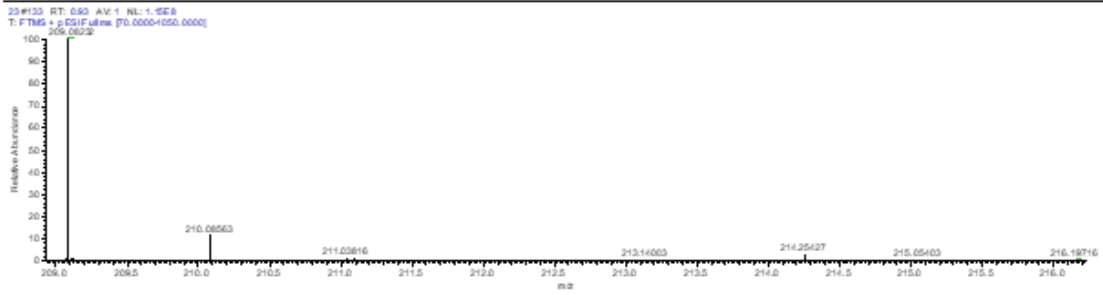
FH-15 bileşiğinin LC/MS spektrumu



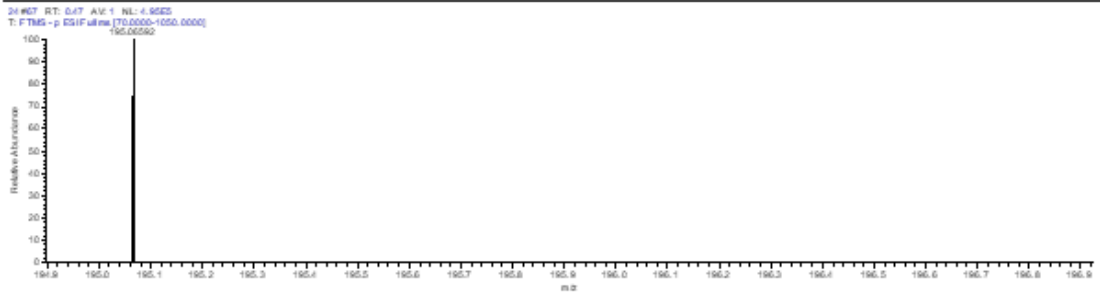
FH-16 bileşiğinin LC/MS spektrumu



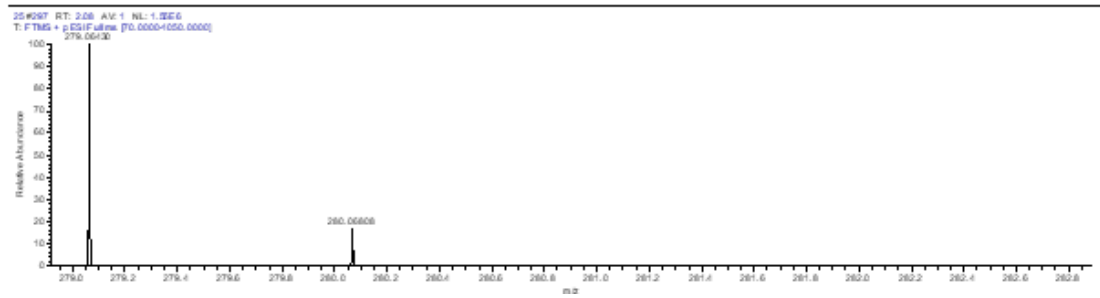
FH-17 bileşğinin LC/MS spektrumu



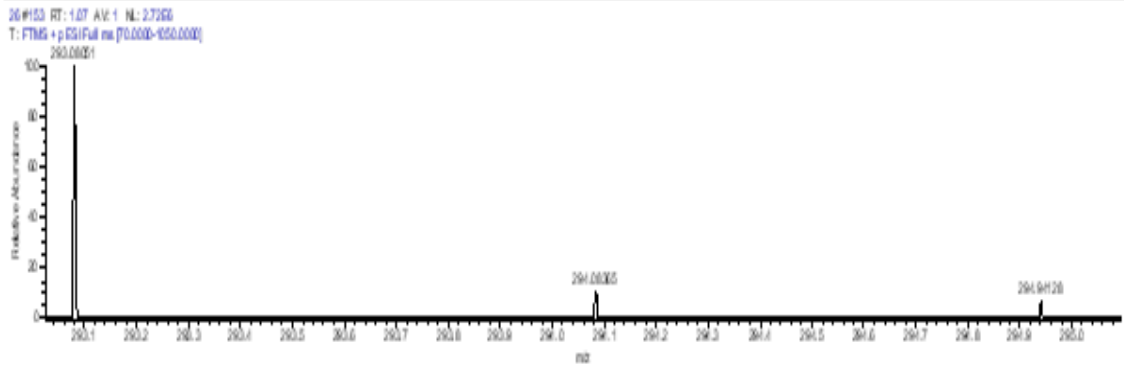
FH-18 bileşğinin LC/MS spektrumu



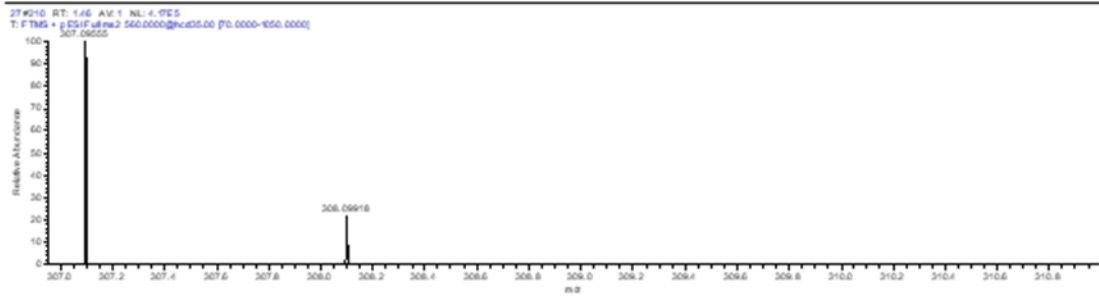
FH-20 bileşğinin LC/MS spektrumu



FH-21 bileşğinin LC/MS spektrumu



FH-22 bileşğinin LC/MS spektrumu



FH-23 bileşğinin LC/MS spektrumu