

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİOKSOTETRAHİDROİZOKİROLİNİL
AMİNOBENZOİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Muharrem KALAYCI

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa ARSLAN

Mayıs 2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİOKSOTETRAHİDROİZOKİNOLİNİL
AMİNOBENZOİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Muharrem KALAYCI

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 20/05/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN



Üye
Prof. Dr. Mustafa ZENGİN



Üye
Dr. Öğretim Üyesi Hülya
DEMİRHAN

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir şekilde tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.



Muharrem KALAYCI

20/05/2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Mustafa ARSLAN'a ve aynı ortamda çalıştığım, deneyim ve bilgileri ile çalışmalarına yardımcı olan diğer hocalarım; Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU'na, Prof. Dr. Musatafa ZENGİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, kimya bölümünün değerli öğretim üyelerine, çalışanlarına ve tüm personeline teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen değerli bilim insanları Ali KESTANE'ye, Ar. Gör. Yavuz DERİN'E, Dr. Öğr. Üyesi Gökay AYDIN'a ve ismini sayamadığım tüm arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Öğrenim hayatım süresince maddi ve manevi her türlü destekleriyle yanımda olan; babama, anneme, abime ve bilim yolculuğunda desteğini gördüğüm herkese teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY	viii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Alkaloidler	3
2.1.1. Alkaloidlerin tanımı ve özellikleri	3
2.1.2. Alkaloidlerin kimyasal süreci ve gelişimi	5
2.1.3. Alkaloidlerin farmakolojik etkileri.....	5
2.1.4. Alkaloidlerin sınıflandırılması	7
2.1.4.1. Gerçek alkaloidler	7
2.1.4.2. Protoalkaloidler	7
2.1.4.3. Yalancı alkaloidler	7
2.1.4.4. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırma	8
2.2. İzokinolin.....	8
2.2.1. İzokinolinlerin elde edilme yöntemleri.....	8
2.2.1.1. Bischler-napieralski yöntemi	8

2.2.1.2. Beta-Halojenalkilbenzen ve Nitril-Metal halojenür kompleksi siklizasyon	10
2.2.1.3. Pictet-Spengler sentezi	10
2.2.1.4. Pictet-Gams elde ediliş yöntemi.....	12
2.2.1.5. Pomeranz-Fritasch elde ediliş yöntemi	12
2.3. Tetraizokinolinillerin Bazı Reaksiyonları.....	13
2.3.1. N-Alkilleme ve kuvaternerizasyon	13
2.3.2. Yükseltgenme	14
2.4. Benzoik Asit	15
2.5. Paraaminobenzoik asit	16
 BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOD	18
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar.....	18
3.2. Deneysel Çalışmalar	19
3.2.1. Genel sentez yöntemleri	19
3.2.1.1. Metilenamino benzoik asit türevlerinin sentezi	19
3.2.1.2. Tetrahidroizokinolin bileşiklerinin sentezi	21
 BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR VE SONUÇLAR	24
 BÖLÜM 5.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER	30
KAYNAKLAR	33
EKLER.....	36
ÖZGEÇMİŞ	52

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

A	: Alfa
Ar	: Aril
PABA	: Paraaminobenzoik asit
β	: Beta
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat derece
cm	: Santimetre
^{13}C	: Karbon
d	: Dublet (ikili)
DMF	: N,N-dimetil formamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
EtOH	: Etanol
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometre
gr	: Gram
^1H	: Proton
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
ppm	: Milyonda bir
S	: Singlet (tekli)
Δ	: Kimyasal kayma
KOT	: Potasyum terbutoksit

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. En çok bilinen alkaloitlere örnekler; a. Morfin, b. Nikotin, c. Efedrin, d. Kinin [12].	4
Şekil 2.2. Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre 1-(aminoalkil) izokinolin sentezi [24].	9
Şekil 2.3. Beta-alkilhalojenalkilbenzen ve nitril-metal halojenür kompleksi etkileşim siklizasyonu [26].	10
Şekil 2.4. Pictet-Spengler Sentezi [26].	11
Şekil 2.5. Sekonder aminler kullanıldığında Pictet-Spengler sentezi [26].	11
Şekil 2.6. Pictet-Gams Elde Ediliş Yöntemi [27].	12
Şekil 2.7. Pomeranz-Fritasch Elde Ediliş Yöntemi [28].	13
Şekil 2.8. Tetrahidroizokinolinlerin N-alkillenmesi [35].	13
Şekil 2.9. Tetrahidroizokinolinlerin Kuvaternerizasyonu [30].	14
Şekil 2.10. Tetrahidroizokinolinillerin 3,4-dihidroizokinolinillere yükseltgenme mekanizması [31].	14
Şekil 2.11. 3,4-dihidroizokinolinilin izokinolinile yükseltgenme mekanizması [32].	15
Şekil 2.12. Benzoik asidin kimyasal yapısı [35].	15
Şekil 2.13. Paraamino benzoik asitin molekül yapısı [41].	16
Şekil 3.1. Metilamino benzoik asit türevlerinin sentezi	19
Şekil 3.2. Metilenamino benzoik asit türevlerinin sentezi için kullanılan başlangıç maddeleri.	20
Şekil 3.3. Metilenamino benzoik asit türevleri.	21
Şekil 3.4. Tetrahidroizokinolin bileşiklerinin sentezi.	22
Şekil 3.5. Sentezlenen tetrahidroizokinolin bileşikleri.	23
Şekil 5.1. Metilenamino benzoik asit türevlerinin sentezi için bir mekanizma.	30
Şekil 5.2. Tetrahidroizokinolin bileşiklerinin sentezi için bir mekanizma.	31

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Benzoik aside ait bazı fiziksel özellikler [35]..... 15

Tablo 2.2. Paraaminobenzoik aside ait bazı fiziksel özellikler [41]. 17



ÖZET

Anahtar Kelimeler: Aminobenzoik asit, dioksotetrahidroizokinolinil

4-Aminobenzoik asit türevlerinin biyolojik aktiviteleri yüksek maddelerdir. Aktivitelerinin yüksek oluşu tıp alanında geniş kullanım alanına sahip oluşturmaktadır. 4-Amino benzoik asit bileşiğinin bazı türevleri antioksidan, diüretik, antibakteriyel, antihertansiyon, anti-HIV ve anti tümör özellikleri ön plana çıkmaktadır.

Bu çalışmada 4-Aminobenzoik asit ile 1,3-diketon bileşikler trietilortoformiat reaktifi ile DMF çözücüsü içerisinde beş (5) saat 100 °C sıcaklıkta karıştırılarak, dioksosikloheksilidenmetilaminobenzoik asit türevi bileşikler gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bu bileşikler DMF içerisinde etilsiyonoasetat ile potasyum tersiyer bütoksit katalizörlüğünde oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmasıyla halkalaşmanın oluşması sonucu dioksotetrahidroizokinolinil benzoik asit türevi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları NMR, IR gibi spektroskopik yöntemler ve Elemental Analizi ile aydınlatılmıştır.

SYNTHESIS OF DIOXOTETRAHYDROIZOQUINOLINE AMINO BENZOIC ACID DERIVATIVES

SUMMARY

Keywords: Amino benzoic acid, dioxotetrahydroizoquinoline

The biological activities of 4-amino benzoic acid derivatives are high. The high degree of activity of the activities has a wide use in the field of medicine. Antioxidant, diuretic, antibacterial, antihypertensive, anti-HIV and anti tumor features are some of the derivatives of 4-amino benzoic acid compound.

In this work, dioxocyclohexylidene methylaminobenzoic acid derivative compounds were made by mixing 4-amino benzoic acid and 1,3-diketone compounds with triethylorthoformate reactant in DMF solvent for five hours at one hundred degrees centigrade. These synthesized compounds were mixed with ethylscianoacetate in DMF under potassium tertiary butoxide catalysis for 3 hours at room temperature to synthesize dioxotetrahydroisoquinolinyl benzoic acid derivative compounds resulting in ring formation. NMR, IR, Elemental Analysis of the synthesized compounds.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

4-Aminobenzoik asit türevlerinin biyolojik aktiviteleri yüksek maddelerdir. Aktivitelerinin yüksek oluşu tıp alanında geniş kullanım alanına sahip olmuştur. 4-Amino benzoik asit bileşiğinin bazı türevleri antioksidan, diüretik, antibakteriyel, antihertansiyon, anti-HIV ve anti tümör özellikleri ön plana çıkmaktadır.

Paraaminobenzoik asit içeren bileşikler genel olarak farklı yan zincirlerin karboksil grubuna ve amino grubuna bağlandığı görülür [1]. Karboksil grubunda rastlanılan sübstitie gruplar; amit, aldehit, ester, keton, hidrazittir [2]. Değişik fonksiyonel gruplarının olması değişik aktivitelerin olmasını sağlar. Ester grubu hem lokal anestezi için hem de güneşten koruyucu kremlerde ajan olarak bulunur [3]. İlaç sentezinde karboksil grubunun var olması hemde amino grubunun varlığı önemli bir yarardır [4]. PABA bulunduran ilaçlardan bazıları bazı enzimlerin inhibitörleri veya substratlarıdır [5].

Paraaminobenzoik asit toksik olarak kabul görmemektedir, hipervitaminoz tanımlanmasına dâhil edilmemiştir. Bunun yanında aşırı doz kullanımında depresif durum, hipotansiyon durumları oluşabilir. Günde 4-6 gram doz dolayında PABA kullanımı riketsiyozun karmaşık tedavisinde etkisinin büyük olduğu kanıtlanmıştır. Terapötik yönleme göre kıyaslandığında iyileşmenin daha önce olduğu görülmüştür. Fotoprotektif etkisinden kaynaklı olarak güneş yanığından korunma amaçlı kozmetik kremler de kullanılmaktadır [6].

Paraaminobenzoik asit türevleri çok değişik farmakolojik özellikler göstermektedir [7]. Paraaminobenzoik asit türevlerinden bazıları alzhemier hastalığının tedavisinde kullanılır[8]. Paraaminobenzoik asit suda çözünme özelliği bulunan, zehirleme etkisinin olmadığı ilaç grubunda değerlendirmek mümkündür [9]. Paraaminobenzoik

asit aynı zamanda tifüs, güneş yanığına karşı mücadele de ajan olarak kullanılmaktadır [10]. Aynı zamanda paraaminobenzoik asit türevlerinin HIV-1 proteaz inhibitörleri astım patolojisinde triptaz inhibitörü olduğu anlaşılmıştır [11].

Yapılan bu çalışma da paraaminobenzoik asit bileşiği ile diketonların etkileşimden elde edilen ürünlerin etilsiyanoasetat bileşiği ile halkalaşmanın sağlanması sonucunda izokinolinil bileşiklerinin türevleri sentezlenmiştir.



BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alkaloitler

2.1.1. Alkaloitlerin tanımı ve özellikleri

Alkaloitler doğal olarak bitkiler tarafından sentezlenen heterosiklik yapıda, azot temelinde hetero atomlu bazik özelliği bulunan kimyasal bileşik sınıfında maddelerdir. Aynı zamanda hayvan anatomisinde ve mantarlar tarafından sentezlenen amin sınıfı bileşiklerine de alkaloit denir [12].

Alkaloitler bitkilerde ot ile beslenen hayvalara ve patojenlere karşı bitkinin korunmasında önemli görev üstlenmektedir. 12 bin civarında alkaloit farmasötik, narkoz etkisi uyarma özelliği ve zehir olarak kullanıldığı bilinmektedir [13].

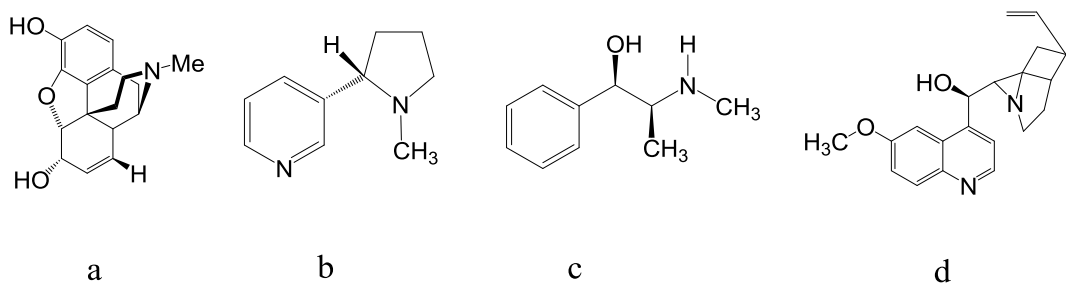
Alkaloitler bitkilerin belirli organlarında bulunurlar. Bunlar kök, yaprak, meyve, kabuk ve tohumlarıdır. Alkaloitler tuzları olarak bitki hücrelerinde kofullarda bulunur. Alkaloitler yaprak, çiçek, meyve çekirdek ve kabuk organlarında hücrelerinin koful kısmının yanında kök organında da eser miktarında da olsa bulunur. Yüksek rakımlarda ki bitkilerde alkaloit miktarı fazladır. Yüksek rakımda yaşayan bitkilerin alkaloit bulundurma miktarı %25 civarındadır. %0.01 oranından daha az alkaloit bulunduran bitkiler alkaloit içeren bitkiler sınıfına dâhil edilmezler. Günümüzde 1000'e yakın alkaloit türünde çalışmalar yapılmaktadır [14].

Alkaloitlerin bitkilerde fazla bulunmadığı yönünde bilgiler bulunsa da pancar betaini bu bilinenin dışında kalmıştır. Pancar betaininde yeter miktarda alkaloit barındırır. Aynı zamanda bitkiler bir cins alkaloit yerine çeşitli alkaloitleri bulundurur. Sıklıkla

yapı olarak birbirine benzeyen alkaloitler bir arada bulunur. Bunlar fazlalıkları veya aktifliklerine göre saflaştırılır [13].

Bitkilerin hayvanlardan daha fazla alkaloit bulundurduğu kesindir. Lakin hayvanların da bazıları alkaloit bulundurur. Adrenalin hormonu hayvanlar da alkaloit özellik gösterir. Bitkilerden elde edilen alkaloitler ile birlikte sentetik yollarla novakin, stovain, eroin benzeri alkaloitler sentezlenmektedir [13]. Kimya bilimi ışığında alkaloitler çiftçenekli bitkilerden elde edilen azot heteroatomlu organik madde sınıfına dâhil edilir. Alkali özellik gösterdikleri için alkaloit olarak isimlendirilmeleri uygun görülmüştür. Alkaloitler genellikle camlaşabilme özelliği bulunan katı maddelerdir. Optik açıdan değerlendirildiğinde etkisi gözlemlenebilecek düzeyde olduğu görülmektedir. Çok büyük bir kısmı şeffaf olmak ile birlikte kristal yapıları ile bilinmektedir [15].

Gerçek alkaloitler çok karmaşık yapıya sahip zehirli maddelerdir. Asit ile etkileşiminden tuz elde edilen alkaloitlerin zehirlenme etkileri yüksek düzeydedir. Suda çözünürlükleri az olmasına rağmen organik çözücülerde çözünürlükleri yeterli düzeydedir. Alkaloitler insan ve hayvan organizmasına alındıklarında fizyolojik açıdan etkileri bulunur. Hakkında daha çok bilgi bulunan alkaloitlere Morfin, Nikotin, Striknin, Efedrin, Kinin örnek verilebilir [12].



Şekil 2.1. En çok bilinen alkaloitlere örnekler; a. Morfin, b. Nikotin, c. Efedrin, d. Kinin [12].

2.1.2. Alkaloitlerin kimyasal süreci ve gelişimi

Alkaloitler hakkında ilk bilgiler MÖ. 3000 yıllarına aittir. Bu yıllarda yaşadığı bilinen sümerler yazıtlarında rastlanılmıştır. Bu yazıtlara göre alkaloit içeren bitkiler hakkında bilgiler orataya konulduğu anlaşılmıştır. Alkaloitlerin bitkilerde bulunduğu ve insanlığın var olduğu günden bu güne alkaloitleri kullandığı anlaşılmıştır [16].

Tarihsel süreç incelendiğinde alkaloitlerin ilk uygarlığın başlangıcından bu yana var olduğu ve insanlık tarafından kullanıldığı anlaşılmıştır. O devirlerde alkaloitli bitkiler diğer bitkilerden ayrı tutulmuşlardır. Eski Mısırlılar, Yunanlılar ve Romalılar alkaloitli bitkileri hastalık iyileştirici olarak kullanmışlardır. Sokrat İ.Ö. 399’da Baldıran zehiri içirilerek ölüme mahkûm edilmiştir. Savaşlarda savaş aletlerinin uçlarına zehir sürmeleri alkaloitlerin kullanıldığına kanıt olmuştur [17].

1800’lü yıllarda Morfinin izalasyonu ile alkaloit biyokimyasının önemi artmıştır. Molekül yapısının karmaşık olması uzun yıllar yapısının tam olarak açıklanamamasına neden olmuştur. Uzun yıllar alkaloit biyosentezi kimyasal, biyokimyasal ve moleküler incelemeler ile izah edilmeye çalışılmaktadır. Çok uzun yıllardan bu yana alkaloit hakkında bilgi bulunmasına rağmen izalasyonu ve alkaloit kimyasının gelişimi son yıllara dayanmaktadır [18].

Alkaloitler son zamanlarda araştırmacıların ilgisi çekmişlerdir. Daha çok tıp alanında anti-HIV ve antitümör etkileri ile kanser hücrelerin tedavisi için kullanılan ilaçlarda, pıhtılaşmayı önlemek amaçlı, kan basıncının yükselmesini önleyen, astım, nefes darlığı, sinir hastalıklarına bağlı hastalıkların iyileştirilmesinde kısaca ilaç üretiminde etken madde olarak kullanılmaktadır.

2.1.3. Alkaloitlerin farmakolojik etkileri

İksir, ilaç, sıcak içki, yara iyileştirici ve zehir olarak kullanılan alkaloitlerin kullanıma başlanması çok uzun yıllara dayanır. Alkaloitlere son yıllarda artan ilgi sonucu sentetik olarak laboratuvarla sentezlenme çalışmalarına başlanmıştır.

Alkaloitlerin tıp alanındaki önemli etkilerinden biri fizyolojik etkisidir. Alkaloitlerden bazılarının etkileri gözlemlenebilir düzeydedir. Sıtma hastalığını iyileştici özelliğinden dolayı kinin, şiddetli ağrıların giderilmesinde morfin kullanılmaktadır. Ağrı dindirici olarak kullanılan morfin ve onun türevleri haşhaş bitkisinden elde edilmektedir. Solunum düzenleyici olarak Nikotin, sitisin ve koniin kullanılmaktadır. Koniin baldırandan üretilmektedir. Yeter miktarın üzerinde kullanılan koniin zehir etkisi ön plana çıkarak solunum yollarının felç olmasına neden olur ve ölüme sebep olur. Beyinde yan etkisinin olduğu bilinen Atropin solunum uyarıcı alkaloit sınıfındandır [18].

Ergonovin kan damarlarını büzücü özelliği ile bilinen alkaloit sınıfındandır. Bu özelliği onun doğum sonrası kanamaların azaltılması için uygun bir alkaloit yapmaktadır. Nezle, soğuk algınlığı, saman nezlesi, bronşiyal astım ve benzeri hastalıkların tedavisinde efedrin bileşimli ilaçlar kullanılır. Yan etkilerinin varlığı kokain yerine türevlerinin kullanılmasını gerekli kılmaktadır [19].

Alkaloitler ile ilgili yapılan çalışmalar yararlı özelliklerin devamı ve zararlı özelliklerin yok edilmesi yönündedir. Kinin sıtma ile mücadelede iyi bir alkaloit, kurar ise kas gevşetici olması ile bilinen tıpta kullanılan maddelerdir [13].

Alkaloitlerin insan anatomisi üzerine çok farklı etkileri vardır. Bazı alkaloitlerin sinir sistemine etkisi bulunur. Kimi alkaloiter kas sistemine etkisi ile bilinir. Bu özelliklerinin varlığı ölümle sonuçlanmaya yol açabilir. Bunun yanı sıra bazı ilaçların etken maddeleri olarak kullanılmaktadır. Alkaloitler insan anatomisine etkisi bakımından yararlı ve zararlı amaçlarla kullanılabilir. Eski zamanlarda idam cezasının uygulamasında kullanılan baldıran zehiri alkaloit taşıyan bitkilerden elde edilmekteydi. Fayda anlamında ise günümüzde pek çok ilacın etken maddesi olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında kokain, morfin, eroin, kenevir, kahve gibi bitkilerin taşıdıkları alkaloitler güçlü bağımlılık etkisi bulunmaktadır.

Alkaloitlerin alışkanlık yapmaları istenmeyen durumdur. En fazla bağımlılık etkisi bulunan alkaloitlere morfin, kokain, nikotin örnek verilebilir.

Yeter miktarları iyileştirici etkisi bulunan alkaloitlerin yeter miktardan fazlası öldürücü etkiye sahiptir. Bu sebep ile anatomiye dâhil edilen alkaloit miktarının önemi büyüktür. Örnek olarak striknin verilebilir. Strikninin yeter miktarı insana ferahlık etkisinde bulunurken yeter miktardan fazlası solunumun felç olmasına bu sebep ile ölüme neden olmaktadır. Striknin halk arasında köpek zehiri olarak bilinir [20].

2.1.4. Alkaloitlerin sınıflandırılması

2.1.4.1. Gerçek alkaloitler

Biyogenetik bir amino asidin dekarboksilasyon ürünü gerçek alkaloitlerdir. Az miktarı yeter etkisi göstermesinin nedeni biyolojik etkisinin fazla olmasından ileri gelmektedir. Gerçek alkaloitlerin neredeyse tamamının tatları acı, kahverenkli gibi bazıları fiziksel olarak sıvı halde bulunur. Gerçek alkaloitler içinde nikotin gibi bazıları beyaz renkli ve fiziksel hali katıdır [21].

2.1.4.2. Protoalkaloitler

Protoalkaloitlerin tanımlanmasında en iyi yol amino asitlerden ya da biyogenetik aminlerden türevlenen maddelerdir. Triptofan türevleri haricindekiler heterosiklik sistem bulundurmazlar. Yapısal anlamda karmaşık olmayan protoalkaloitler halkalıdır. Alkaloitlerden en az orana sahip protoalkaloitlerdir. Hordein, meskalin, yohimbin protoalkaloitler sınıfının üyesidirler [22].

2.1.4.3. Yalancı alkaloitler

Biyogenetik farklılıklar ve biyosentez mekanizmaları ile gerçek alkaloitlerden ayrılırlar. Aminoasitler türevlendirilmeden amino asitlerin prekürsör ya da postkürsörlerinden oluşturulmaktadır. Bir sonraki aşamada N atomu ilave edilerek oluşturulur. Kapseisin, efedrin, kafein, teobromin yalancı alkaloitler grubundadır [23].

2.1.4.4. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırma

Heterosiklik yapı göz önüne alındığında alkaloitler;

- Pirrolidin-piperidin türü alkaloitler
- Piridin türü alkaloitler
- Kinolin türü alkaloitler
- İzokinolinil türü alkaloitler
- Pürin türü alkaloitler
- Pirolizidin türü alkaloitler
- Feniletilamin türü alkaloitler
- Benzilizokinolinil türü alkaloitler
- İndol türü alkaloitler
- Karbazol türü alkaloitler
- Piridokarbazol türü alkaloitler olarak sınıflandırılabilir.

2.2. İzokinolin

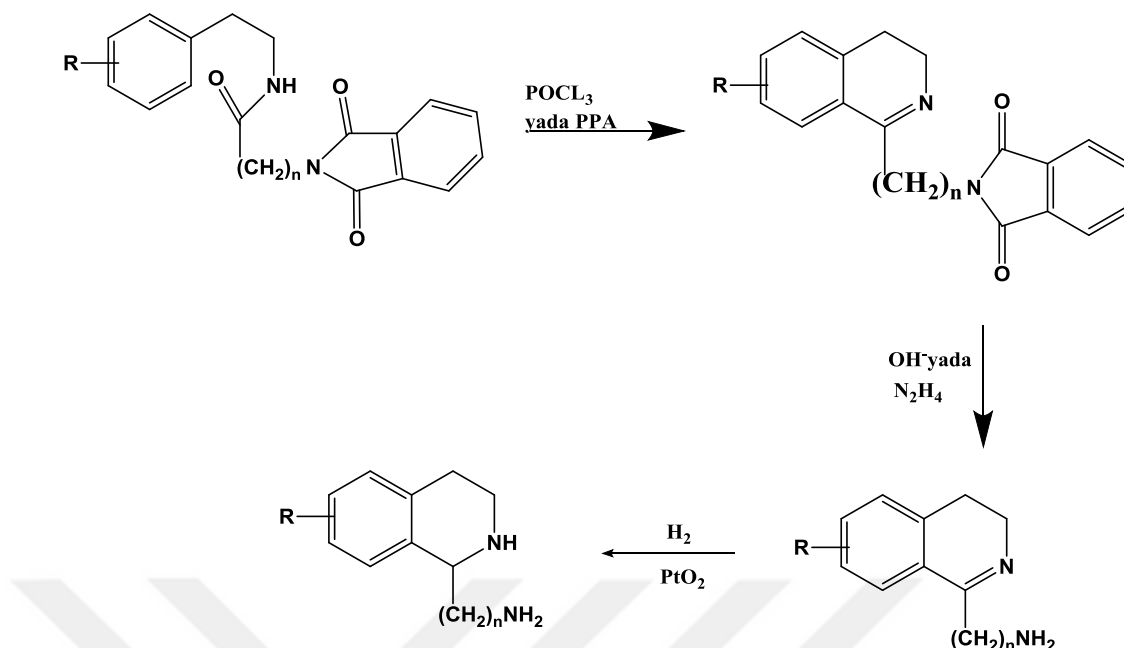
İzokinolinler kinolinlerin yapısal izomeridir. Yapısal izomer bileşikler birbirlerine kimyasal bakımdan benzerdirler. Bunun yanı sıra sentez basamakları birbirinden farklıdır. Kinolin sentezinde aromatik halkanın sentezi hedef olsada izokinolinil sentezi sırasında yan ürünler oluştuğu bilinir.

İzokinolin sentezi için kullanılan sentez yöntemler açıklanacaktır.

2.2.1. İzokinolinlerin elde ediliş yöntemleri

2.2.1.1. Bischler-napieralski yöntemi

Bischler-Napieralski yöntemi ile fenetilaminin açıl halojenür reaksiyonu sonucu oluşan amitlerin toluen, ksilen v.b. inert çözücülerde P_2O_5 veya $ZnCl_2$ katalizörlüğünde ısı eşliğinde halka kapanması sonucu ürün olarak 3,4-dihidroizokinoliniller oluşur [24].



Şekil 2.2. Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre 1-(aminoalkil) izokinolin sentezi [24].

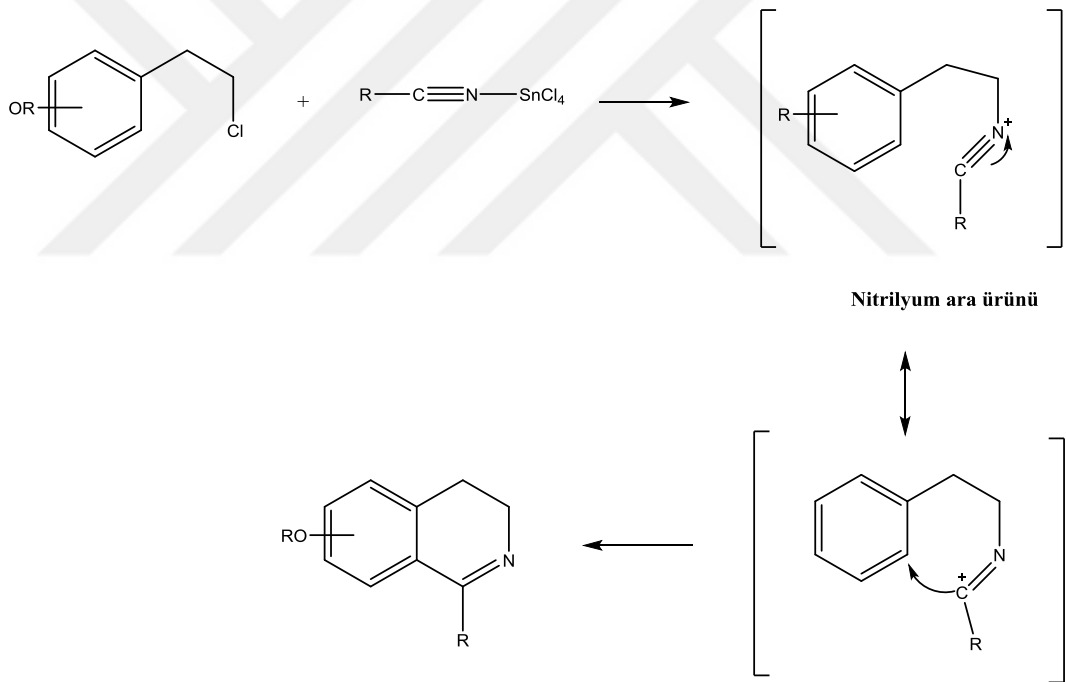
Buradaki siklodehidrasyon benzen halkasının asitlendirilmesiyle intramoleküler elektrofilik substitüsyon olayıdır. Bu yöntem çoğu durumlarda başarılı sonuçlar içerdiği bilinmektedir. Verim değerlendirildiğinde amit fonksiyonel grubunun aril grubuna ve ya azot atomuna alfa/beta konumunda bağlanan gruplara göre farklılık gösterdiği bilinmesinin yanında yüksek verimli ürünler elde edilir. Fenetilamin yapısı incelendiğinde benzen halkasının substitüsyon durumu verime etki eden başka bir yapısal özelliktir. Fenil halkasının elektrofilik substitüsyon katılımının aktiflik yapısı düşük olması verimin azalmasına neden olurken, aktifliği fazla olan metoksi substitütye fenillerde verim yükselmektedir. Bischler-Napieralski sentez yöntemini m-konumundaki fenol ve ya alkoksi gibi elektron sağlayıcılar grupların bulunması reaksiyonu kolaylaştırır. Tepkimede genellikle m-sübsititüe feneetilamin grubunun sübsititüentine p-konumundan bağlanır [25].

m-konumunda fenol yada alkoksi gruplar bulunduran N-(beta-ariletıl)amit türevlerinin siklizasyon durumu, o- ya da p- konumlarına bağlanacak 6- ya da 8-sübsititüye-3,4 dihidroizokinolinil elde edilecektir. Uygulamada o-konumunda reaksiyonun gerçekleşmediği, daima 6-sübsititüye dihidroizokinolinillerin elde edildiği bilinir. Bunun ile N-(2-(3,4-disübsititüyefenil)fenil)amit türevlerinin siklizasyon ürünü 6,7-diübsititüye-3,4-dihidroizokinoliniller olmaktadır[25].

2.2.1.2. Beta-Halojenalkilbenzen ve Nitril-Metal halojenür kompleksi siklizasyon

B-Halojenoalkilbenzen ve nitril-metal kompleksinin reaksiyonu sonucu nitrilyum tuzları, nitrilyum tuzlarının intramoleküler elektrofilik süstitüsyonu siklizasyon ürünlerini oluşturur. 3,4-dihidroizokinolinillerin eldesi bu reaksiyondan elde edilmeye çalışılabilir.

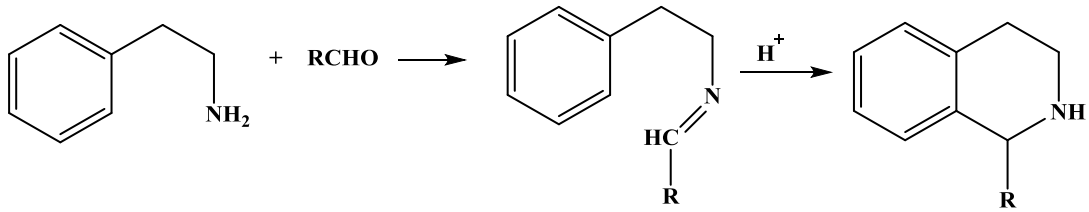
Başlangıç olarak kullanılan farklı alfa-kloro-β-(alkoksifenil)etan bileşikleri elektrofilik nitelik taşıyan uygun nitril-metal halojenür kompleksleriyle reaksiyon verir. Oluşan nitrilyum tuzunun benzen halkasının o- konumuna elektrofilik saldırısı halka kapanmasına neden olur, 3,4-dihidroizokinoliniller oluşur [26].



Şekil 2.3. Beta-alkilhaloalkilbenzen ve nitril-metal halojenür kompleksi etkileşim siklizasyonu [26].

2.2.1.3. Pictet-Spengler sentezi

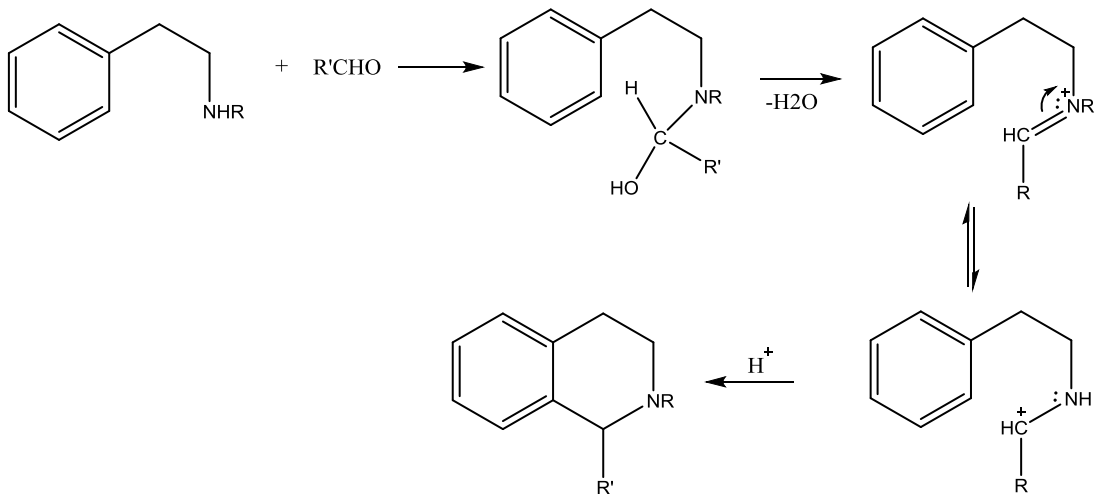
Mannich sentez yönteminin spesifik şeklidir. β-ariletılamin bir karbonil bileşiği arasında sonuçlanan tetrahidroizokinolinilin oluşması olarak değerlendirilebilir.



Şekil 2.4. Pictet-Spengler Sentezi [26].

Bischler-Napieralski elde ediliş yönteminde ki gibi intramoleküler elektrofilik süstitüsyon olayı gerçekleşir. Aldehit ve aminin katalizör varlığında asitli ortamda ısı etkisiyle bir basamaklı olarak elde edileceğinin yanında, basamaklı olarak schiff bazlarının oluşması, halka kapatmanın gerçekleştirilmesi şeklinde de elde edilebilir.

Mekanizma primer amin ve ya sekonder aminler varlığında gerçekleştirilebilir. Amin olarak sekonder amin kullanıldıysa schiff bazları izole edilemez, ara ürün olarak meydana gelen hidroksimetil asit varlığında su kaybeder ve amonyum bileşiği oluşturur.



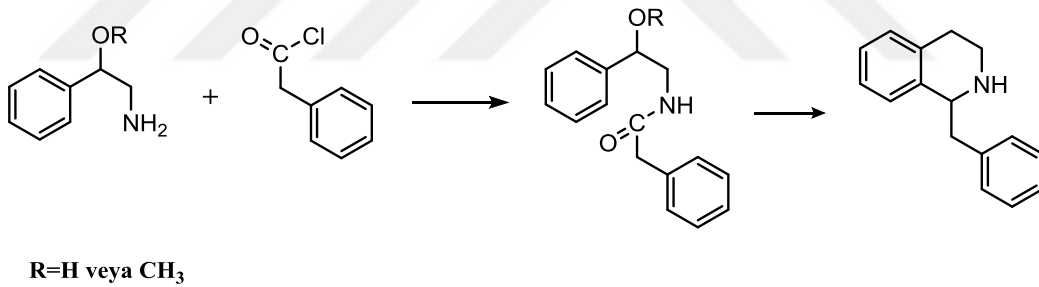
Şekil 2.5. Sekonder aminler kullanıldığında Pictet-Spengler sentezi [26].

Nonsüstitüye feneilaminler siklizasyon vermez ve ya ürün verimi çok düşüktür. Siklizasyon konumuna p- durumda olan alkoksit grublarının belirgin bir aktive etkisi bulunur.

Pictet-Spengler elde edil   yönteminde formaldehit çok fazla tercih edilen karbonildir. Formaldehit haricindeki aldehitler yalnızca alkoksil s  bstit  yentler varlığında aktif olmuş fenetilaminler tepkimesi verimli gerçekleşmemektedir. Bu yüzden fenetilamin üzerinde hidroksit gibi aktivasyonu yükselten s  bstit  yentler bulunması tercih edilir [26].

2.2.1.4. Pictet-Gams elde edil   yöntemi

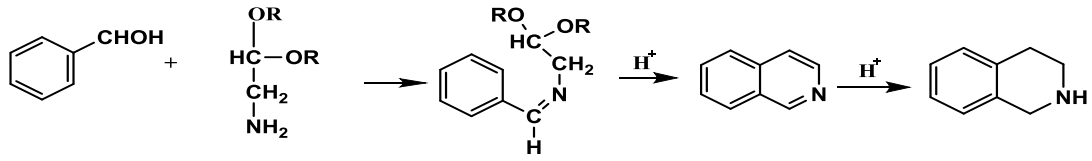
1909 yılında Pictet-Gams tarafından önerilen yöntem Bischler- Napieralski elde edil   yöntemine benzemesi ile birlikte ürün bakımından 3,4-dihidroizokinolinil oluşmamakta, tam aromatik izokinolinil oluşturmaktadır. Bu elde edil   yöntemine göre amin olarak beta-metoksi ve ya beta-hidroksifenetilamin kullanılır. Kullanılan amin a  il halojenür etkileşimi sonucu elde edilen amit tol  ende P₂O₅ kataliz  rl    nde ısı eşliğinde izokinolinil elde edil  nde iki mol su açığa çıkarır. Elde edilen izokinolinil hidrojensasyon sonucu tetrahidroizokinolinil türevleri elde edilebilir [27].



  kil 2.6. Pictet-Gams Elde Edil   Yöntemi [27].

2.2.1.5. Pomeranz-Fritasch elde edil   yöntemi

Pomeranz-Fritasch elde edil   yönteminde benzaldehit çıkış maddesi olarak kullanılır. Benzaldehit bileşiğinin aminoasetal ile kondansasyonu ile elde edilen iminoasetaline sülfirik asit ilavesi Pictet-Gams elde edil   yöntemine benzer durumda tam aromatik izokinolinilleri verdiği htespit edilmiştir. Pomeranz-Fritasch elde edil   yönteminde oluşan izokinolinil hidrohalejansyon sonucu tetrahidroizokinolinillerin türevleri elde edilebilir [28].

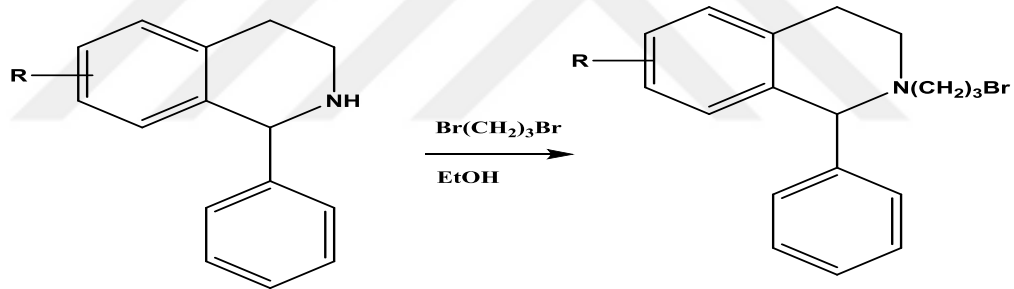


Şekil 2.7. Pomeranz-Fritasch Elde Ediliş Yöntemi [28].

2.3. Tetraizokinolinillerin Bazı Reaksiyonları

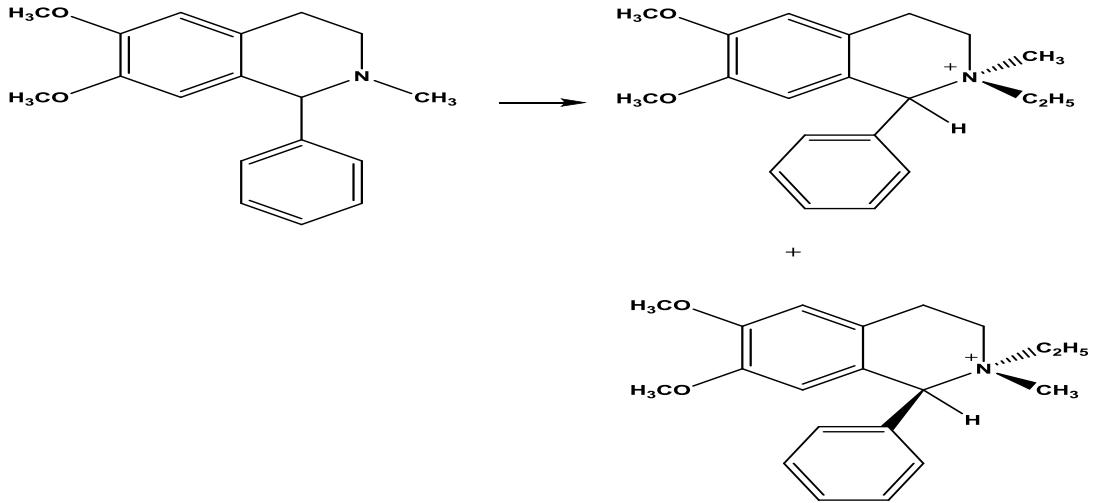
2.3.1. N-Alkilleme ve kuvaternerizasyon

Alkil iyodür haricinde kalan alkil halojenürler bazik ortamda gerçekleşir. Bilinen reaktivlik sıralamasına göre bromürler orta yerde olurlar. Metil iyodür, dimetilsülfat, formalin, raney nikel benzeri indirgeyiciler sodyumborhidrür ve formik asit de uygun N-metilleme olarak kullanılabilen indirgeyicilerdir [29].



Şekil 2.8. Tetrahidroizokinolinlerin N-alkillenmesi [35].

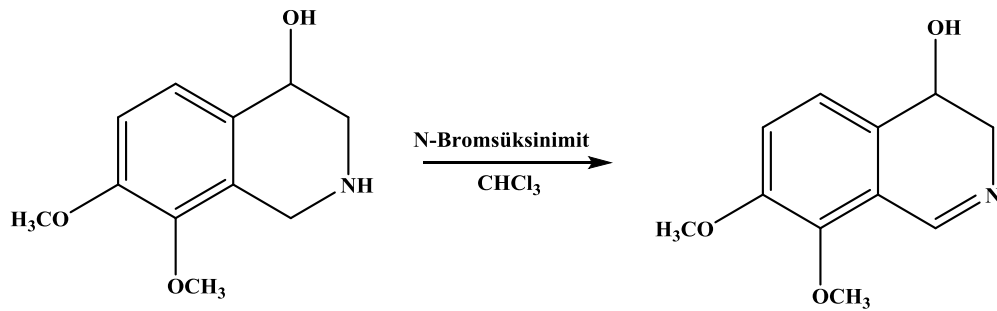
Tetrahidroizokinolinillerin C-1 konumundaki sübstitüyent varlığı N-alkilleme ana ürününde alkil grubu C-1 konumundaki sübstitüye gruba trans durumda bağlıdır [30].



Şekil 2.9. Tetrahidroizokinolinlerin Kuvaternerizasyonu [30].

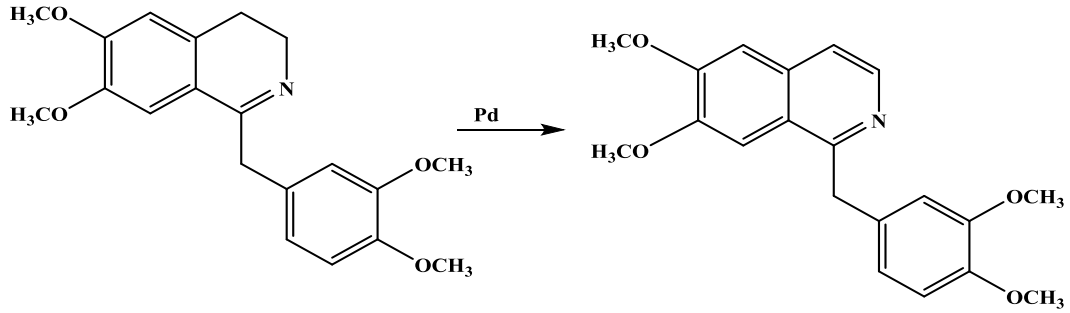
2.3.2. Yükseltgenme

Sodyumhipoklorit, N-bromsüksinimit, Fremy tuzu % 5 potasyum permanganat ve ya rutenyum klorür-fosfin kompleksi ve ter-butilperoksit varlığında 1,2,3,4-tetrahidroizokinoliniller 3,4-dihidroizokinolinillere yükseltgenirler [31].



Şekil 2.10. Tetrahidroizokinolinillerin 3,4-dihidroizokinolinillere yükseltgenme mekanizması [31].

İzokinolinil türevlerinin 3,4-dihidroizokinolinillerin yükseltgenme sonucu elde edilmesi düşük verimde gerçekleşir. Ürün verimi 200 °C sıcaklık, inert çözücü ve paladyum katalizörlüğünde istenen sonuçları vermektedir [32].

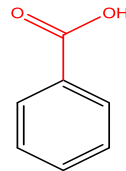


Şekil 2.11. 3,4-dihidroizokinolinin izokinolinile yükseltgenme mekanizması [32].

2.4. Benzoik Asit

Beyaz renkli, kristal yapılı, katı bir madde olan benzoik asit pH' asidik değerlikli olan suda çözünürlülüğü sınırlı bir maddedir [33].

Benzoik aside ait bazı özellikler Tablo 2.1.'de verilerek Şekil 2.12.'de kimyasal yapısı gösterimiştir [34].



Şekil 2.12. Benzoik asidin kimyasal yapısı [35].

Tablo 2.1. Benzoikaside ait bazı fiziksel özellikler [35].

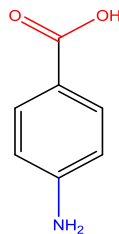
Molekül Formülü	C ₆ H ₅ COOH
Molekül Ağırlığı	122,12 g/mol
Fiziksel Görünüş	Beyaz, Kristal toz
Erime Noktası	122,4 °C
Kaynama Noktası	249,2 °C
Suda Çözünürlük (20 °C)	2,9 g/l

Benzoik asit; gıda ve farmasötik ürünlerde antimikrobiyal koruyucu etkisi, antiseptik, antifungal, tatlandırıcı ajan, tampon görevlisi, diş macunları ile gargaralarda hafif antiseptik özellikli madde olarak, merhemlerde ise antifungal madde olarak çok fazla

kullanılmaktadır [35]. Aynı zamanda latekslerde ve kauçuk ürünlerde sertleştirici özellikli, deterjanlarda kimyasal inhibitör, boya sabitleyici olarak tekstil endüstrisinde, sıcaklık sanitleyici olarak pvc üretiminde, koruyucu ve aroma etkisi katıcı olarak diş macunu ve kozmetik endüstrisinde kullanılır [36]. Benzoik asit ve tuzları maya ve küflere karşı etkili olmasından dolayı antimikotik ajan olarak kullanılmaktadır [37]. Benzoik asit ve tuzları düşük pH'lı gıda ürünlerinde aktif olmasının yanında nötral pH değerinde bu özelliklerini kaybetmektedirler [38]. Gıda zehirlenmesi yapan ve spor oluşturan bakteriler grubu bu koruyuculara karşı güçlü direnç gösterirler [39]. Benzoik asit tuz formunda kullanılması daha yaygın olması tuzlarının sudaki çözünürlüğünün yüksek olmasıdır [40]. Benzoik asit yaklaşık olarak 40 mg/ kg konsantrasyonlarında birçok hayvansal ve bitkisel gıdanın içerisinde bulunmaktadır [41].

2.5. Paraaminobenzoik asit

Vitaminler sınıfına dahil olan para amino benzoik asit aromatik bir bileşiktir [42]. Kimyasal yapısı incelendiğinde bir karboksil grubu (-COOH) ile bir amino grubunun (- NH₂) benzen halkasına para konumunda bağlandığı bir yapı görülür. C₇H₇NO₂ molekül formülüne sahip bir organik asittir. Literatürde PABA olarak ismi ile daha çok karşımıza çıkmaktadır. IUAPC kurallı isimlendirilmesine göre adlandırıldığında 4-aminobenzoik asit olarak adlandırılır. Şekil 2.13.'de molekül yapısı gösterilmiştir. Amino grubu (- NH₂) para konumu oluşturacak şekilde benzen halkasına 4 numaralı karbon atomuna bağlıdır. Bu bileşiğe ait özelliklerden bazıları Tablo 2.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.13. Paraamino benzoik asitin molekül yapısı [41].

Tablo 2.2. Paraaminobenzoik aside ait bazı fiziksel özellikler [41].

Kimyasal adı	4-aminobenzoik asit
Kimyasal formül	$C_7H_7NO_2$
Molekül ağırlığı	197,14 g/mol
Yoğunluğu	1,37 g/cm ³
Erime noktası	187 °C
Bozunma sıcaklığı	285 °C

Beyaz renkli toz halinde olan PABA suda çözünmeyen, bazı organik çözücülerde (kloroform, metil alkol) çözünebilen bir maddedir. Çok iyi koruyucu özellikli olduğu bilinen PABA cilt koruyucu olarak sağlık alanında kullanılır [43]. Cilt üzerine uygulandığı zaman erken yaşlanmayı önlediği ve deri kanserini önlediği anlaşılmıştır. Bağırsaklardaki folik asit üretimine katkısı vardır [41]. Kan hücresi ile normal hücre zarlarının zarar görmesi özelliği bulunduğu bilinmektedir. Alyuvar hücrelerinin oluşumunu kolaylaştırıcı etkisi bulunmaktadır [44]. Sporcuların faal anlarında B6 vitamini ile birlikte oksijeni azaltan bazı anemi (kansızlık) hastalıkları üzerindeki etkisi bilinmektedir. Besin olarak insan vücudu için büyük bir öneme sahip olmasa da mikroorganizmaların büyümesi için önemlidir. Aynı zamanda UV ışınlarına karşı etkisinden dolayı cildi koruma özelliğinden kaynaklı güneş kremlerinde kullanılmaktadır [43]. Kullanım alanı ve faydaları fazla bulunan PABA fazla alındığında karaciğer hasarına neden olduğu bilinmektedir [45]. Aynı zamanda parfüm ve ilaç endüstrisinde de geniş kullanım alanı mevcuttur [32]. PABA Folik asit sentezleyen organizmalar için lazım olan bir besin maddesidir. PABA sülfamidler üstüne antagonist tesir göstererek, folik asidi direk sentezleyen mikroorganizmalara sülfamid verilmek şartıyla yarışmalı inhibisyon sonucu folik asit sentezi bunun nedeni ile de mikroorganizmanın üremesi engellenmiş olur [46].

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Uygulamalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcı özelliği bulunan karıştırıcılar tercih edildi. Çözücü uzaklaştırmak için BUCHI Rotavapor R-114 ve HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazlarından yararlanıldı. Kütle ölçümleri için OHAUS Analytical marka hassas teraziler kullanıldı. Kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvü kullanıldı.

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları tespiti ELEKTROTHERMAL 2000 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak teyit edildi.

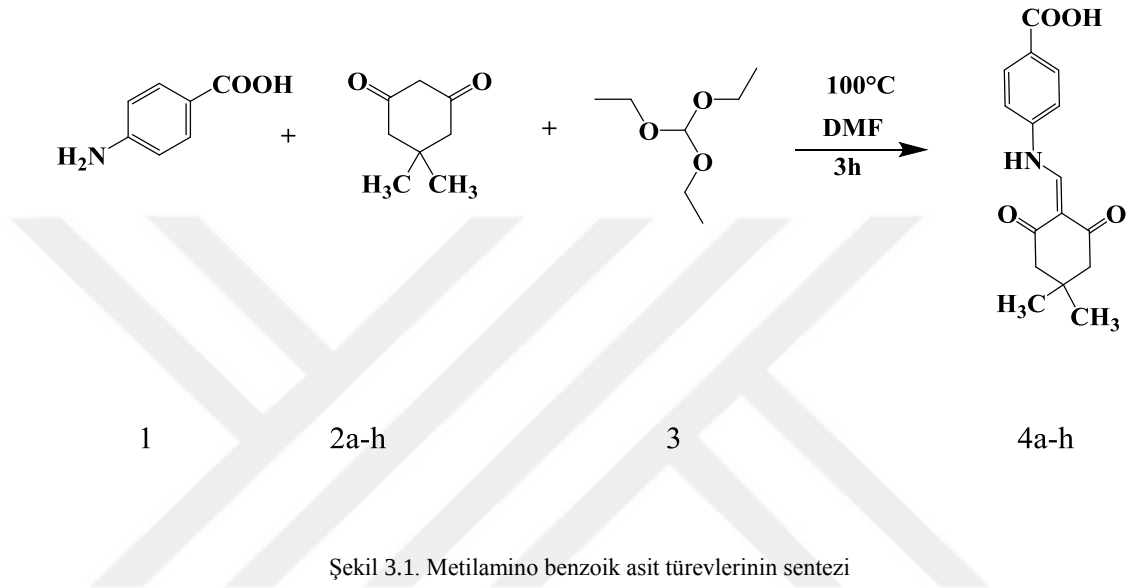
^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları için VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazları kullanıldı.

Bileşiklerin IR spektrumları Perkin Elmer Spectrum Two cihaz kullanıldı. Elde edilen bileşiklerin elementel analizleri Leco CHNS-932 cihazı ile çalışıldı. Uygulamada kullanılan çözücü ve kimyasallar; Fluka, Merck, Alfa Easer ve Sigma firmalarından temini sağlandı.

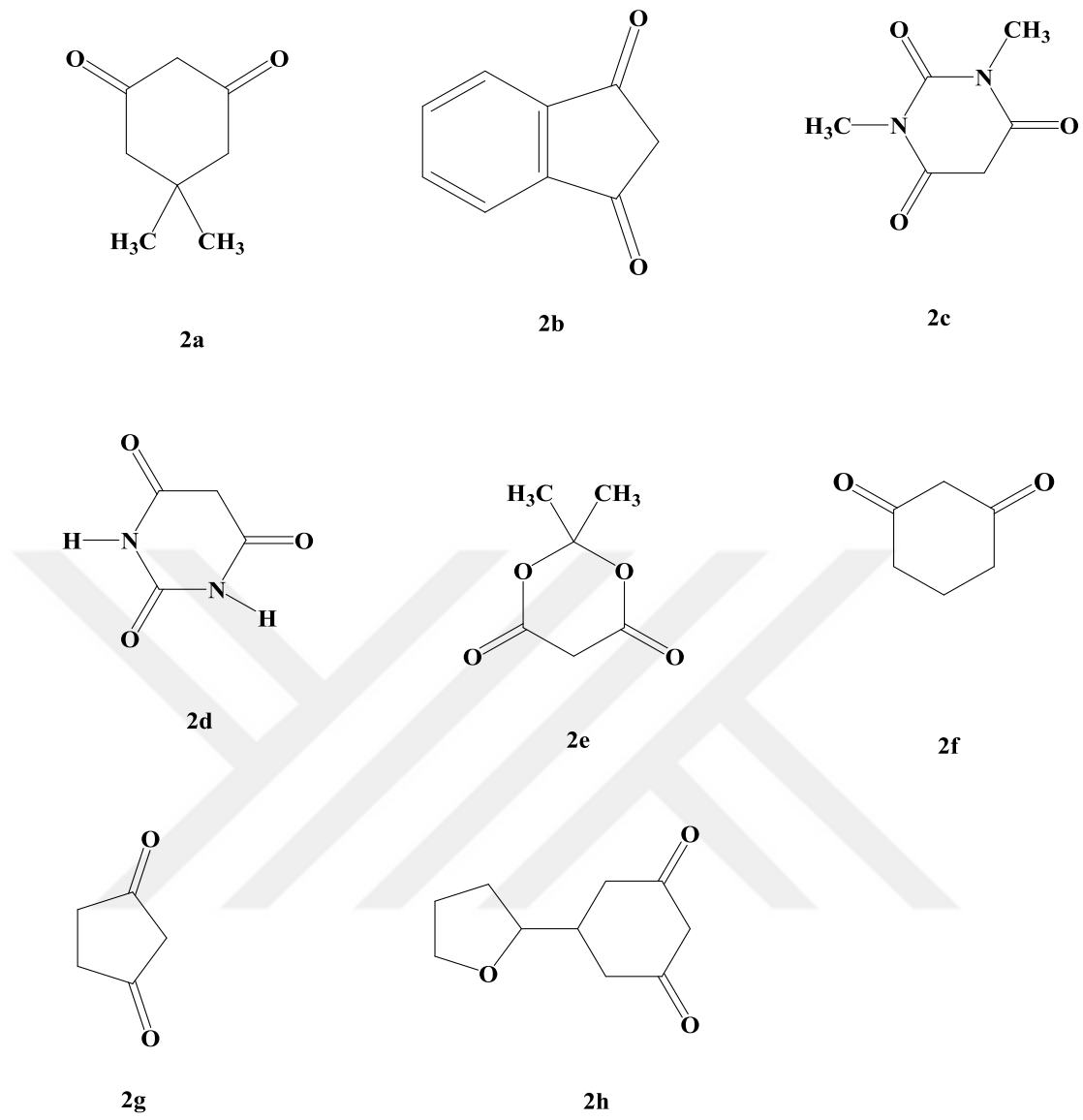
3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. Genel sentez yöntemleri

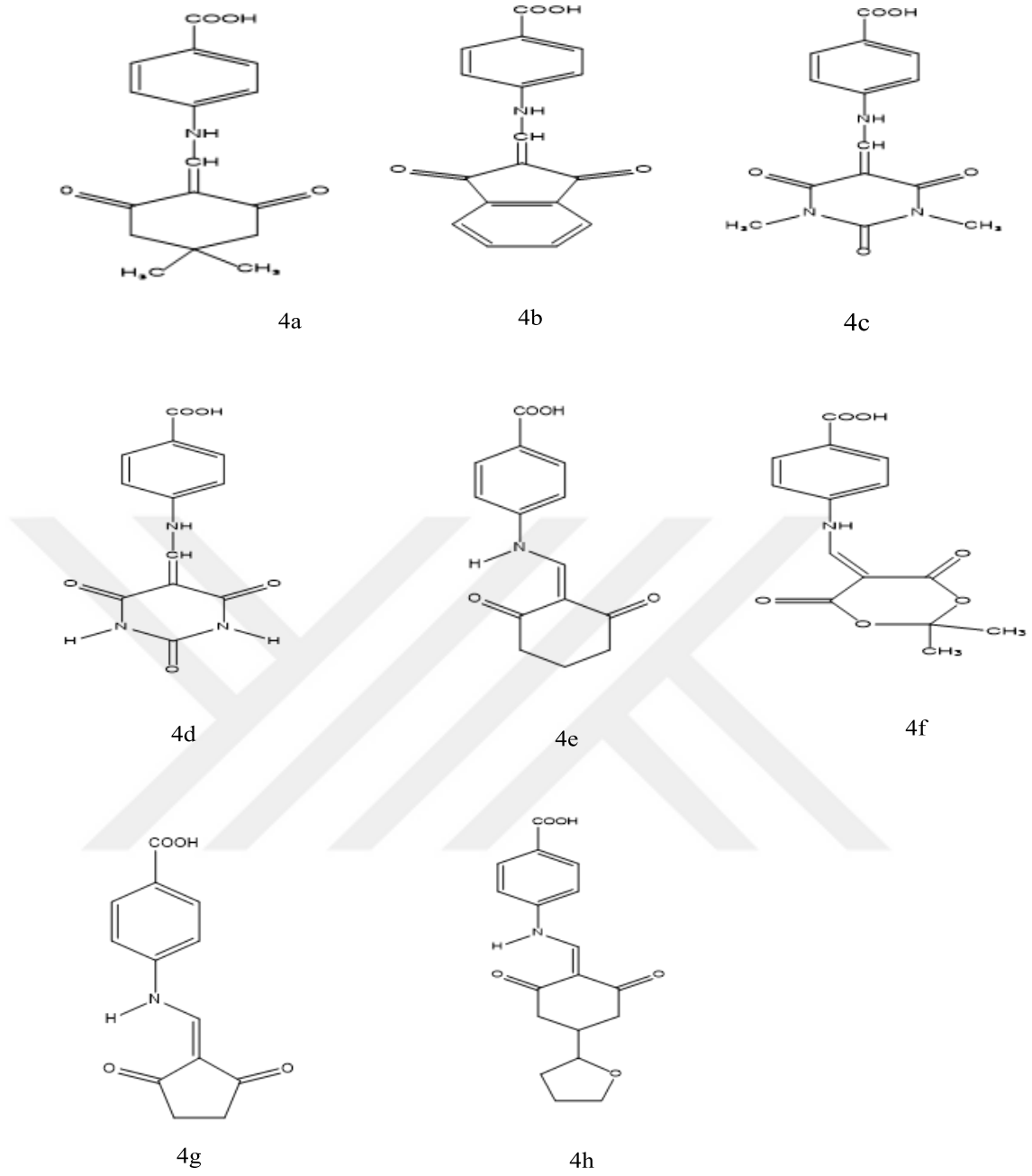
3.2.1.1. Metilenamino benzoik asit türevlerinin sentezi



Diketon bileşiğinden 1 mmol alınarak 5 mL DMF içinde çözünmesi sağlandıktan sonra üzerine 1 mmol PABA, 1.5 mmol trietilformiat eklendi. Karışım 100 °C 'de 5 saat ısıtıldı. Karışım buzlu suya döküldü. Ortamın pH'ının 3,5-4 olması için HCl çözeltisinden bir kaç damla ilave edildi. Yıkama işlemi yapıldı. Ürün vakumda süzme yöntemi ile çözücüsünden ayrıldı. Asetonda kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.2. Metilenamino benzoik asit türevlerinin sentezi için kullanılan başlangıç maddeleri.

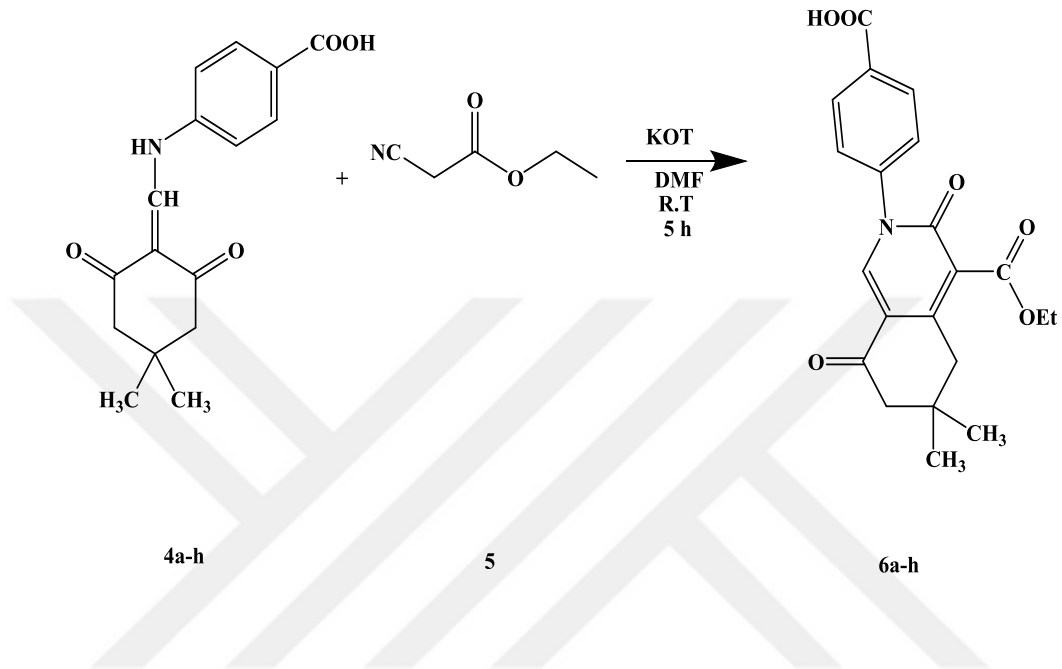


Şekil 3.3. Metilenamino benzoik asit türevleri.

3.2.1.2. Tetrahidroizokinolin bileşiklerinin sentezi

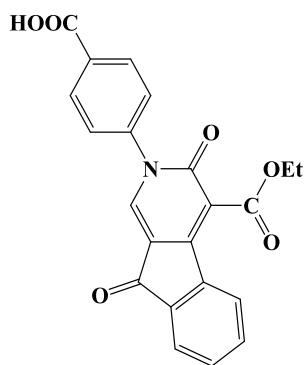
Metilenamino benzoik asit türevleri (1 mmol), etil siyanoasetat (1,2 mmol) 5 mL DMF içerisinde çözüldü. KOT 70 °C'ye ayarlanmış etüvde 2 saat kurutuldu. Karışımın

üzerine ilave edildi. Oda sıcaklığında 5 saat reaksiyon devam ettirildi. Karışım soguk buzlu suya döküldü. pH'ı 3.5-4 civarına getirmek için HCl çözeltisinden bir kaç damla ilave edildi. Elde edilen ürün süzme işlemi ile çözücünden uzaklaştırdı. Asetonda kristallendirilerek saflaştırıldı.

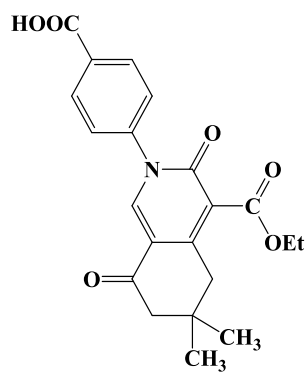


Şekil 3.4. Tetrahidroizokinolin bileşiklerinin sentezi.

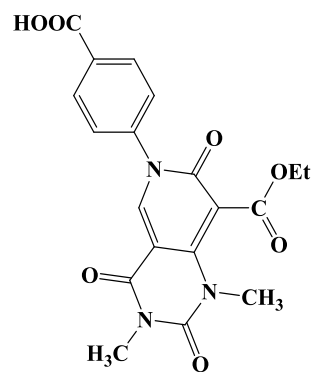
Sentezlenen tetrahidroizokinolin bileşikleri Şekil 3.5.'de gösterilmiştir.



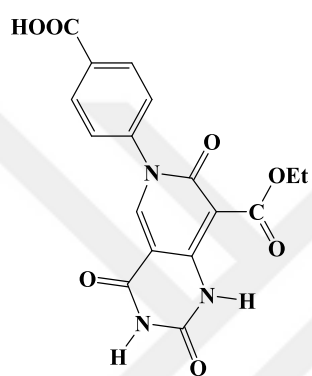
6a



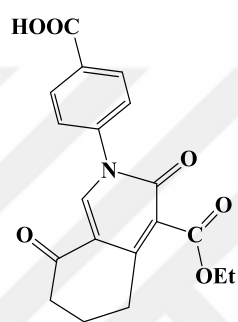
6b



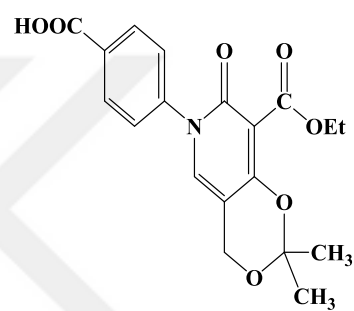
6c



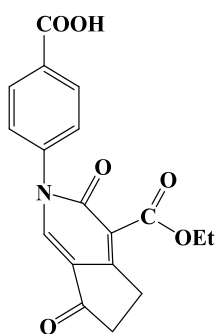
6d



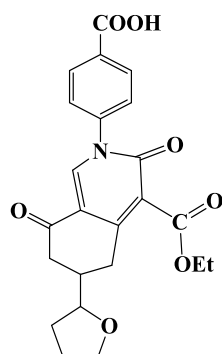
6e



6f



6g



6h

Şekil 3.5. Sentezlenen tetrahydroizokinolin bileşikleri.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR VE SONUÇLAR

Sentezlenen dioksotetrahidroizokinolinil temel yapısının sentezi için gerekli ara ürünler 4a-4g ile dioksotetrahidroizokinolinil türevi ürünler 6a-6g sentezlenmiştir. Sentezlenen maddeler FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopi teknikleri ile elemental analiz yöntemi kullanılarak yapıları aydınlatıldı.

4 - (((4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksiliden) metil) amino) benzoik asit (4a) bileşiği % 72 verimle elde edildi. Erime noktası 264-65 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν, cm⁻¹) : 3333 (N-H), 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.60 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 19.3 Hz, 3H), 2.06 (s, 1H), 0.97 – 0.92 (m, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 194.03, 167.29, 164.33, 161.12, 159.60, 141.82, 132.26, 131.50, 129.18, 118.62, 112.43, 61.36, 49.87, 33.22, 28.26, 14.80.; Hesaplanan C₁₆H₁₇NO₄: C, 66.89; H, 5.96; N, 4.88; O, 22.27 Bulunan: C, 64.69; H, 5.76; N, 5.08; O, 24.27.

4 - (((1,3-diokso-1,3-dihidro-2H-inden-2-iliden) metil) amino) benzoik asit (4b) bileşiği % 70 verimle elde edildi. Erime noktası 320-21 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν, cm⁻¹) : 3333 (N-H), 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.18 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (s, 1H).; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 191.95, 189.63, 167.33, 144.30, 140.18(2C), 134.94(2C), 131.52(3C),

127.89(2C), 122.52, 122.19, 118.62, 107.27.; Hesaplanan $C_{17}H_{11}NO_4$: C, 69.62; H, 3.78; N, 4.78; O, 21.82 Bulunan: C, 66.94; H, 4.56; N, 5.06; O, 22.34.

4 - (((1,3-dimetil-2,4,6-trioksotetrahidropirimidin-5 (2H) -iliden) metil) amino) benzoik asit (4c) % 70 verimle elde edildi. Erime noktası 330-31 °C. 1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3333 (N-H), 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.92 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 11.92 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 2.06 (d, J = 2.1 Hz, 6H).; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO). Çözünme olmadı. Hesaplanan $C_{14}H_{13}N_3O_5$: C, 55.45; H, 4.32; N, 13.86; O, 26.38 Bulunan: C, 53.42; H, 5.02; N, 12.74; O, 25.56.

4 - (((2,4,6-trioksotetrahidropirimidin-5 (2H) -iliden) metil) amino) benzoik asit (4d) % 75 verimle elde edildi. Erime noktası 245-46 °C. 1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3333 (N-H), 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 10.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 10.9 Hz, 2H).; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 167.29, 166.70, 164.13, 151.57, 151.32, 142.78, 131.68(2C), 128.23, 118.80(2C), 94.30.; Hesaplanan $C_{12}H_9N_3O_5$: C, 52.37; H, 3.30; N, 15.27; O, 29.07 Bulunan: C, 51.89; H, 3.26; N, 15.17; O, 28.97.

4 - (((2,6-dioksosikloheksiliden) metil) amino) benzoik asit (4e) % 70 verimle elde edildi. Erime noktası 280-81 °C. 1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3333 (N-H), 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 4H), 2.48 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.19 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 205.41, 201.86, 167.23, 147.00, 142.71, 131.50(2C), 128.61, 119.17(2C),

109.71, 34.46, 33.91, 31.38; Hesaplanan $C_{14}H_{13}NO_4$. C, 64.86; H, 5.05; N, 5.40; O, 24.68 Bulunan: C, 63.94; H, 5.34; N, 5.36; O, 23.98.

4 - (((2,2-dimetil-4,6-diokso-1, 3-dioksan-5-iliden) metil) amino) benzoik asit (4f) % 78 verimle elde edildi. Erime noktası 235-36 °C. 1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3333 (N-H), 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 167.38, 164.55, 163.55, 153.62, 142.63, 131.61(2C), 128.58, 119.27(2C), 105.21, 88.38, 27.09(2C).; Hesaplanan $C_{14}H_{13}NO_6$. C, 57.73; H, 4.50; N, 4.81; O, 32.96 Bulunan: C, 56.96; H, 4.99; N, 4.78; O, 33.01.

4-(((2,5-dioksosiklopentiliden) metil) amino) benzoik asit (4g) % 60 verimle elde edildi. Erime noktası 260-61 °C. 1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3333 (N-H), 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.63 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 7.91 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.22 – 1.95 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 200.67, 196.33, 167.25, 150.46, 142.90, 131.71(2C), 128.47, 118.88(2C), 111.04, 31.37(2C); Hesaplanan $C_{13}H_{11}NO_4$. C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71; O, 26.10 Bulunan: C, 62.98; H, 4.48; N, 5.67; O, 26.80.

4 - (((2,6-diokso-4- (tetrahidrofuran-2-il) sikloheksiliden) metil) amino) benzoik asit (4h) % 68 verimle elde edildi. Erime noktası 260-61 °C. 1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}) : 3333 (NH-H), 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.61 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.44 (m, 2H), 6.36 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.97 – 2.40

(m, 7H), 2.05 (t, $J = 2.5$ Hz, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 198.70, 194.65, 167.26, 156.80, 150.41, 142.68, 131.68(2C), 128.54, 119.01(2C), 110.55, 105.68, 40.66, 40.38, 39.82, 39.54, 39.27; Hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C, 65.64; H, 5.82; N, 4.25; O, 24.29. Bulunan: C, 65.34; H, 5.78; N, 4.25; O, 24.18.

4- (4- (etoksikarbonil) -6,6-dimetil-8-okso-5,6,7,8-tetrahidroizokinolin-2 (3H) -il) benzoik asit (6a) bileşiği % 72 verimle elde edildi. Erime noktası 265-66 °C. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}) : 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.51 – 8.43 (m, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 4.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.50 – 2.29 (m, 4H), 1.28 – 1.18 (m, 4H), 0.92 (d, $J = 11.6$ Hz, 9H).; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 194.03, 167.29, 164.33, 161.12, 159.60, 141.82, 140.79, 132.26, 131.50, 129.18(2C), 118.62, 112.43, 61.36, 49.88, 40.35, 39.80, 39.52, 33.22, 28.26, 14.80.; Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: C, 68.28; H, 6.28; N, 3.79; O, 21.65 Bulunan: C, 67.97; H, 6.23; N, 3.68; O, 21.63.

4- (4- (etoksikarbonil) -3,9-diokso-3,9-dihidro-2H-indeno [2,1-c] piridin-2-il) benzoik asit (6b) bileşiği % 73 verimle elde edildi. Erime noktası 290-91 °C. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}) : 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.27 – 8.15 (m, 3H), 7.77 – 7.67 (m, 3H), 7.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 187.62, 167.21, 164.30, 162.19, 160.01, 141.18, 138.10, 136.23, 135.62, 134.74, 133.81, 133.23, 131.73(2C), 129.22(2C), 124.12, 124.07, 117.07, 111.05, 61.35, 14.78.; Hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_6$: C, 67.87; H, 3.88; N, 3.60; O, 24.65. Bulunan: C, 66.78; H, 3.44; N, 3.55; O, 24.49.

4- (8- (etoksikarbonil) -1,3-dimetil-2,4,7-triokso-1,3,4,7-tetrahidropirido [4,3-d] pirimidin-6 (2H) -il) benzoik asit (6c) bileşiği % 82 verimle elde edildi. Erime noktası 255-56 °C. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}) : 3333 (N-H), 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.92 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 4.3, 1.9 Hz, 5H), 2.06 (d, J = 2.1 Hz, 6H).; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 192.24, 178.28, 167.24, 165.47, 164.58, 152.11, 142.73, 131.64(2C), 128.40, 125.88, 120.25, 118.92(2C), 94.30, 40.66, 40.39, 39.55, 28.34.; Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7$: C, 57.14; H, 4.29; N, 10.52; O, 28.04. Bulunan: C, 56.98; H, 4.18; N, 10.49; O, 27.89.

4- (8- (etoksikarbonil) -2,4,7-triokso-1,3,4,7-tetrahidropirido [4,3-d] pirimidin-6 (2H) -il) benzoik asit (6d) bileşiği % 78 verimle elde edildi. Erime noktası 245-46 °C. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3333 (N-H), 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.89 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 11.02 (d, J = 41.3 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.71 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 2.48 (dt, J = 3.6, 1.8 Hz, 3H).; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) Çözünme olmadı.; Hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_7$: C, 54.99; H, 3.53; N, 11.32; O, 30.16. Bulunan: C, 54.68; H, 3.27; N, 11.13; O, 30.07.

4- (4- (etoksikarbonil) -3,8-diokso-5,6,7,8-tetrahidroizokinolin-2 (3H) -il) benzoik asit (6e) bileşiği % 75 verimle elde edildi. Erime noktası 280-81 °C. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 2H), 1.23 (t, J = 4.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 194.16, 167.26, 164.35, 163.01, 159.30, 141.86, 141.12, 132.26, 131.33(2C), 129.18(2C), 118.68, 113.39, 61.36, 36.48, 29.64, 21.18, 14.78.; Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_6$: C, 64.22; H, 4.82; N, 3.94; O, 27.01. Bulunan: C, 62.21; H, 4.78; N, 3.69; O, 26.99.

4- (8- (etoksikarbonil) -2,2-dimetil-7-okso-4H- [1, 3] dioksino [5,4-c] piridin-6 (7H) -il) benzoik asit (6f) bileşiği % 70 verimle elde edildi. Erime noktası 280-81 °C. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}) : 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.71 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.39 (s, 2H), 4.23 – 4.03 (m, 4H), 1.28 – 1.14 (m, 9H).; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 171.03, 168.85, 168.27, 163.81, 163.58, 162.80, 147.89, 141.21, 108.09, 101.54, 96.32(2C), 61.62, 60.44, 59.58, 59.26, 29.15, 21.42, 14.74.; Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_7$: C, 61.12; H, 5.13; N, 3.75; O, 30.00. Bulunan: C, 60.78; H, 5.07; N, 3.69; O, 29.89.

4- (4- (etoksikarbonil) -3,7-diokso-3,5,6,7-tetrahidro-2H-siklopenta [c] piridin-2-il) benzoik asit (6g) bileşiği % 70 verimle elde edildi. Erime noktası 270-71 °C. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

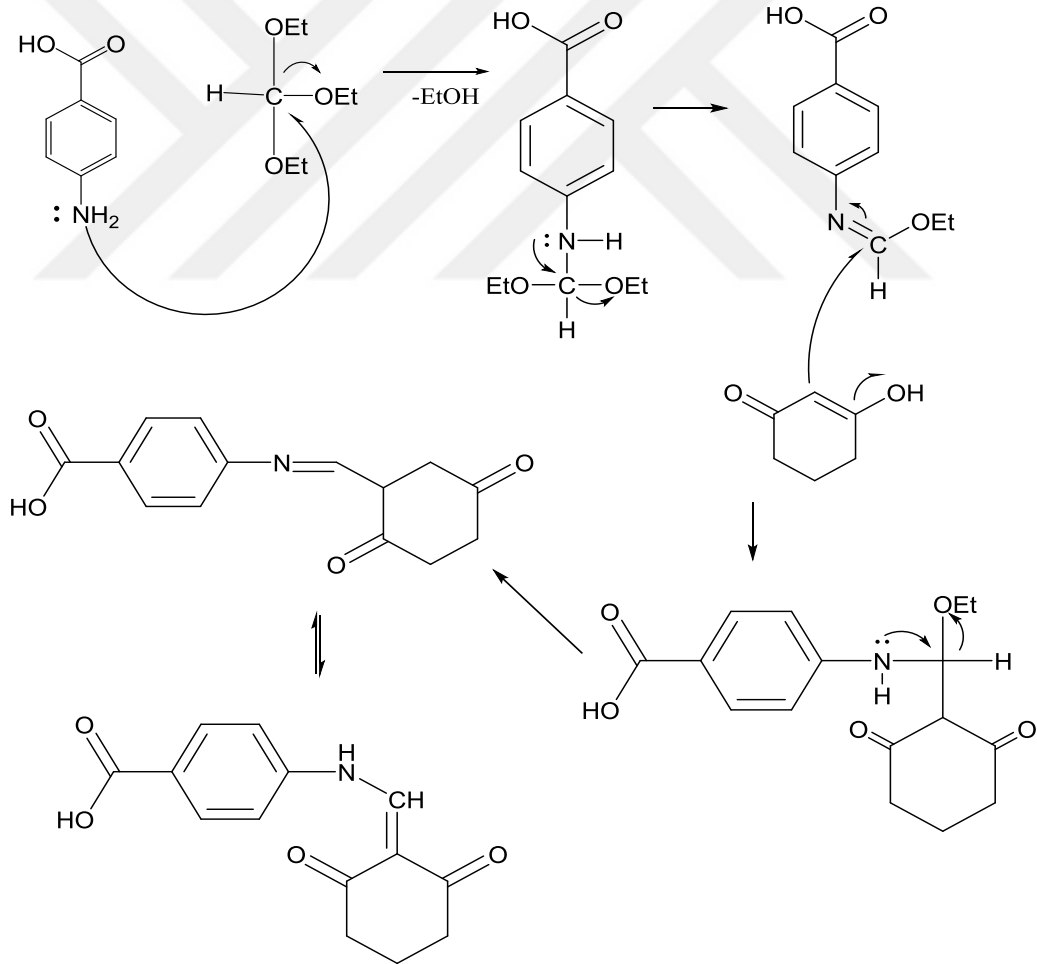
IR (ν , cm^{-1}): 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.31 – 8.04 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.51 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 3.6 Hz, 3H).; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 199.74, 173.29, 167.23, 164.44, 160.02, 140.59, 137.52, 132.52, 131.29(2C), 128.81(2C), 120.02, 116.22, 61.51, 35.19, 26.95, 14.73.; Hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_6$: C, 63.34; H, 4.43; N, 4.10; O, 28.12. Bulunan: C, 62.98; H, 4.22; N, 3.99; O, 22.97

4- (4-etoksi-3,8-diokso-6- (tetrahidrofuran-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroizokinolin-2 (3H) -il) benzoik asit (6h) bileşiği % 75 verimle elde edildi. Erime noktası 290-91 °C. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3112 (=C-H), 1688 (C=O) ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.33 – 8.12 (m, 2H), 7.79 – 7.61 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 5.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.48 (dt, J = 3.4, 1.7 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 10H).; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) Çözünme olmadı. Hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C, 66.49; H, 5.83; N, 3.52; O, 24.15 Bulunan: C, 65.97; H, 5.78; N, 3.529; O, 24.03.

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu çalışmada dioksotetrahidroizokinolinil temel yapısının sentezi için gerekli ara ürünler sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopi teknikleri ile elemental analiz yöntemleri kullanılarak yapıları aydınlatılmıştır. Elde edilen ürünler etilsiyonoasetat ile halkalaşmanın etkileşimi sonucu dioksotetrahidroizokinolinil türevi bileşikler elde edilmiştir.

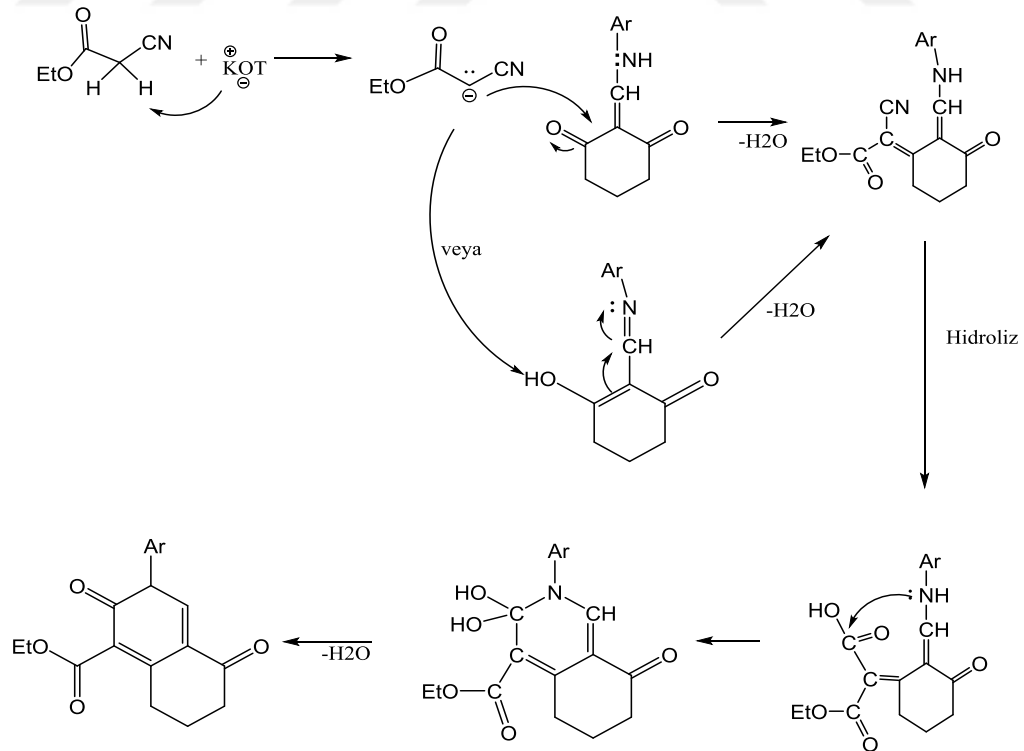


Şekil 5.1. Metilenamino benzoik asit türevlerinin sentezi için bir mekanizma.

4a-4h bileşiklerinin sentez mekanizması yukarıdaki gibi olduğu düşünülmekte olup elde edilen bileşikler FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır. ^1H -NMR spektroskopisi ile sonuçlar analiz edildiğinde, aromatik halkadaki hidrojen atomları 7.0-8.50 ppm arasında rezonans oldukları görülmüş, 4-amino benzoik asit bileşiğinin NH protonları 11.50 ppm civarında dublet yapıda rezonans olmuştur. Halkadaki $=\text{C}-\text{H}$ proton da 9.00 ppm civarlarında dublet olarak görülmüştür. Yapıda bulunan metil grubuna ait protonlar 2 ppm civarında sinyal vermiştir. ^1H NMR analiz sonuçları ile birlikte, ^{13}C NMR ve IR spektrumları ile bu yapıların varlığı desteklenmiştir. 170 ppm civarında görülen pikler, ^{13}C NMR spektrumunda karbonil grubuna ait karakteristik karbon atomuna aittir.

IR spektrumunda sentezlenen bileşikler için belirleyici NH ve karbonil grupları sırasıyla 3300 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} tespit edilmiştir.

Hedef bileşikler olan 6a-6h bileşiklerinin sentez mekanizması aşağıdaki gibi olduğu düşünülmektedir.



Şekil 5.2. Tetrahidroizokinolin bileşiklerinin sentezi için bir mekanizma.

Elde edilen bu bileşikler FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. ^1H -NMR yöntemi ile sonuçlar analiz edildiğinde aromatik halkadaki karbonlar 7.0-8.50 ppm arasında rezonans olduğu doğrulanmış ve metil protonlarına ait sinyal 2 ppm civarında görülmüştür. Halkadaki $=\text{C-H}$ proton da 9.00 ppm civarlarında pik vermiştir. Metilenamino benzoik asit türevi bileşiklerinin 9 ve 11 ppm civarındaki dubletlerin kaybolması halka kapanması ile izokinolin bileşiklerinin oluşumugöstermektedir. ^1H NMR analiz sonuçlarına ilave olarak, ^{13}C NMR ve IR spektrumları da bileşiklerin yapılarını doğrulamıştır. ^{13}C NMR spektrumunda, 180 ve 153 ppm civarında ki pikler karbonil grubuna ait karbonu ifade etmiştir. IR spektrumunda, maddeye ait karakteristik pikler ise 3300 ve 3500 cm^{-1} larde N-H, 1700 cm^{-1} 'de karbonil grubuna(C =O) ait gerilmeler görülmüştür.

4- Aminobenzoikasit türevlerinin biyolojik aktivitelerinin yüksek olması bunların sentezlenmesi yapılarının aydınlatılması önemli olduğu kabul edilmektedir. Aktivitelerinin yüksek oluşu tıp alanında geniş kullanım alanına sahip olur. 4-Amino benzoik asit bileşiğinin bazı türevleri antioksidan, diüretik, antibakteriyel, antihertansiyon, anti-HIV ve anti tümör özellikleri ön plana çıkmaktadır [7-9]. Bunlardan dolayı, burada sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirilebilir. Elde edilen ürünlerin tuzlarının elde edilmesi, elde edilen ürünlerin mikrobiyolojik özellikleri incelenmesi önemli görülmektedir.

Paraaminobenzoik asit türevleri çok değişik farmakolojik özellikler göstermektedir. Paraaminobenzoik asit türevlerinden bazıları alzhemier hastalığının tedavisinde kullanılır. Paraaminobenzoik asit suda çözünme özelliği bulunan, zehirlleme etkisinin olmadığı ilaç grubunda değerlendirmek mümkündür. Paraaminobenzoik asit aynı zamanda tifüs, güneş yanığına karşı mücadele de ajan olarak kullanılmaktadır [10-11].

Burada sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin çeşitli enzim aktivite çalışmalarının önemli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Strichartz, G.R., Sanchez, V., Arthur, G.R., Chafetz, R.; Martin, D. *Anesth. Analg.*, 71, 158-170., 1990.
- [2] Dromgoole, S.H., Maibach, H.I. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 22, 1068-1078., 1990.
- [3] Williams, F.M. *Clin. Pharmacokinet.* 10, 392-403., 1985.
- [4] Du Souich, P., Erill, S. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 14, 21-27., 1978.
- [5] Dankwardt, S.M., Newman, S.R.; Krstenansky, J.L. *Tetrahedron Lett.*, 36, 4923-4926., 1995.
- [6] Gustafson, G.R., Baldino, C.M.; O'Donnell, M.-M.E.; Sheldon, A.; Tarsa, R.J.; Verni, C.J.; Coffen, D.L. *Tetrahedron*, 54, 4051-4065., 1998.
- [7] Kabbani T.A. ; Hammud H.H. ; Ghannoum M.A. ; *Chem Pharm Bull.*, 55, 446, 2007.
- [8] Correa-Basurto J.C., Alca'ntara IV ; *Eur. J. Med. Chem.*, 40, 732., 2005.
- [9] Little G.R. US Patent, 6,436,660; 2002.
- [10] Bruze M.,Gruvberger B, Thulin I, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1990.
- [11] Stamatiou G., Kolocouris A., Kolocouris N., Fytas G., Foscolos G.B., Neyts J., De Clercq E., *Bioorg Med Chem Lett.*, 11, 2137., 2001.
- [12] Pelletier, W. (Ed.). (1970). *Chemistry of alkaloids*. NY: Van Nostrand Reinhold Co.
- [13] Liscombe, D.K., Ashihara, H. and Facchini, P.J. (2006). *Alkaloids* (Crozier, A., Clifford, N., Ashihara, H.). *Plant secondary metabolites in: alkaloids*. Blackwell Publishing.
- [14] Virginia Commonwealth University, 8 Nisan 2008.
- [15] New York: *The Alkaloids*. Academic Press, 25, 89-304.
- [16] *The plant alkaloids*(4th ed.). Philadelphia: Blakeston.

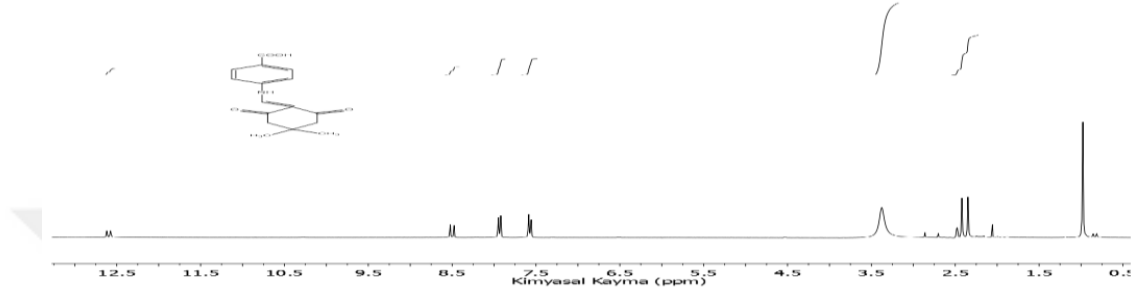
- [17] Alkaloid biosynthesis in plants: Biochemistry, cell biology, molecular regulation, and metabolic engineering applications. Annual Review Plant Physiology Plant Molecular Biology, 52, 29-66.
- [18] Alkaloid biosynthesis. Quarterly Reviews Chemical Society, 15, 259-286.
- [19] Alkaloids of ochrasia elliptica labill. Journal of the American Chemical Society, 81, 1903-1908.
- [20] Typology and occurrence of alkaloids. Alkaloids – Secrets of Life, Elsevier. 1-54.
- [21] Model studies of the synthesis of echitamine and related indole alkaloids. The Journal of Organic Chemistry, 38, 2882-2886.
- [22] Parmaksız, İ., Boztepe G., Kaymak, E. (2010). Teknolojik araştırmalar: BTED, 33 (2), 31-45.
- [23] Bischler and G. Napieralski, Ber., 1903(1893).
- [24] W. J. Gensler, in “Heterocyclic Compounds”, R.C. Elderfield (Ed), 4,p.344, John Wiley and Sons.New York., 1952.
- [25] Tamayo, M. L., Madronero, R., Munoz, G. G., Marzal, J.M. and Stud, M. Chem. Ber., 199.,1961.
- [26] Pictet A. and A. Spengler, Ber., 42, 2943.,1909.
- [27] Pomeranz Monaths C., 14, 116.,1893.
- [28] Bremner J. B., Browne E. J, Davies P. E., Van Thuc L., Aust. H. Chem., 33, 883., 1980.
- [29] Friedlander P. and Ostermaler H., Doga-Tr. J. Of Pharmacy, 1,138 .,1991.
- [30] SHAMMA M. “The Isoquinoline Alkaloids”,P. 37, Academic Press, New York ., 1972.
- [31] Lundstom J., in “The Alkaloids”, A. Brossi (Ed), 21, Academic Press, Orlando., 1983.
- [32] Fahrenholz J.M., Smith K.M. Adverse Reactions to Benzoates and Parabens. In: Metcalfe D.D, Sampson H.A, Simon R.A, editörs. Food Allergy Adverse Reactions to Foods and Food Additives. 4 th ed. USA: Blackwell Publishing, p. 394-400., 2008.
- [33] Visti A, Viljakainen S, Laakso S. Preparation of fermentable Lingonberry Juice through removal of benzoic acid by Saccharomyces Cerevisiae Yeast Food Research International., 36: 597-602., 2003.

- [34] Qi P, Hong H, Liang X, Liu D. Assesment of benzoic acid levels in milk in China. *Food Control*, 20: 414-418., 2009.
- [35] Wood R, Foster L, Andrew D, Key P. *Analitical Methods for Food Additives*. New York: CRC Press, p.54-69., 2004.
- [36] Küçüköner E. Yeni ürün geliştirmede gıda katkı maddelerinin fonksiyonları ve önemi. *Gıda* 31(3): 175-181., 2006.
- [37] Gonzalez M, Gallego M, Valcarcel M, et al. Simultaneous gas chromatographic determination of food preservatives Following solidphase extraction. *Journal of Chromatography A*, 823: 321-329., 1998.
- [38] Altuğ T. *Gıda Katkı Maddeleri*. 3. İzmir: Sidař Medya Ltd. şti., s.4-7,108-109, 112-113, 217-218, 2009.
- [39] Zengin N, Yüzbaşıoğlu D, Ünal F, Yılmaz S, Aksoy H. The Evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: Sodium benzoate and potassium benzoate. *Food and Chemical Toxicology* 49: 763- 769, 2011.
- [40] Rangan C, Barceloux D.G. Food additives and sensitivities. *Medical Toxicology* 55: 292-311., 2009.
- [41] Gientka, I., Gut, K., Duszkiewicz-Reinhard,W., “Role oF P-aminobenzoic acid (PABA) in modeling Selected properties of bakery yeast”, *Acta scientiaarum polonorum*, 8 (2), 41-51, 2009.
- [42] Cascaval, D., Galaction, A.I., Kloetzer, L., “Mathematical modeling of paminobenzoic acid reactive extraction without and with phase modifier”, *Romanian Biotechnological Letters*, 15 (2), 5146-5153, 2010.
- [43] Mirzaei, M., Khayat, M., Saeidi, A., “Determination of para-aminobenzoic acid (PABA) in B-complex tablets using the Multivariate Curve Resolution-Alternating Least Squares (MCR-ALS) method”, *Scientia Iranica*, 19 (3), 561-564, 2011.
- [44] Tekin, S., “Platin elektrot yüzeylerine tutturulmuş organik moleküllerin elektrokimyasal tekniklerle pKa değerlerinin tayini”, *Yüksek Lisans Tezi*, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Ankara, 2008.
- [45] *Farmasötik kimya pratikleri 3-4*, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi, 44, 2004.

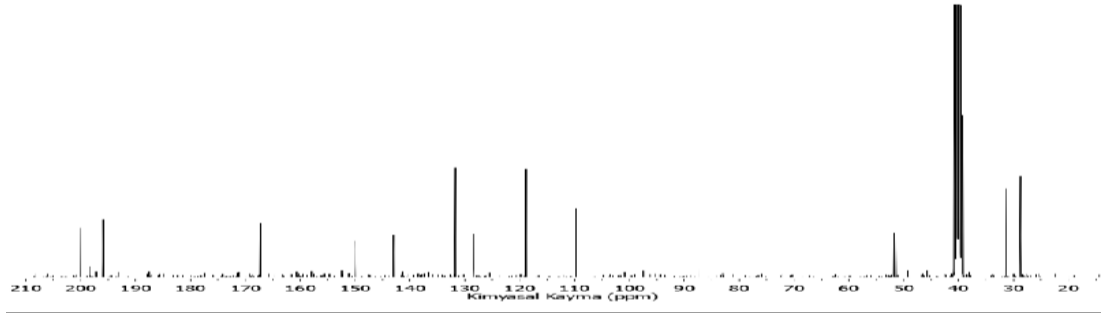
EKLER

EK 1: 4a Bileşiminin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

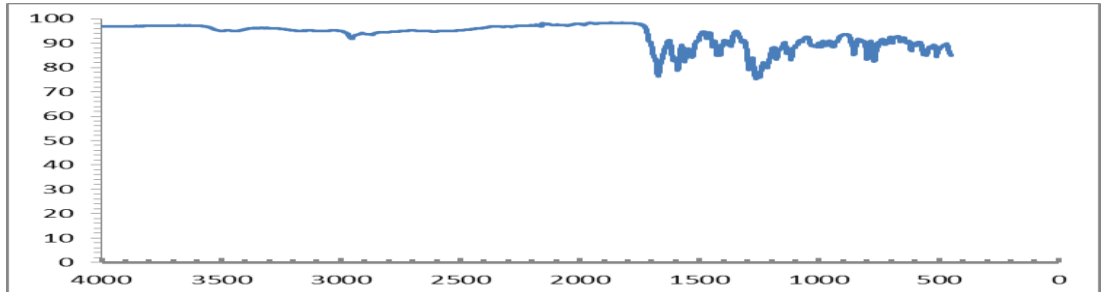
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

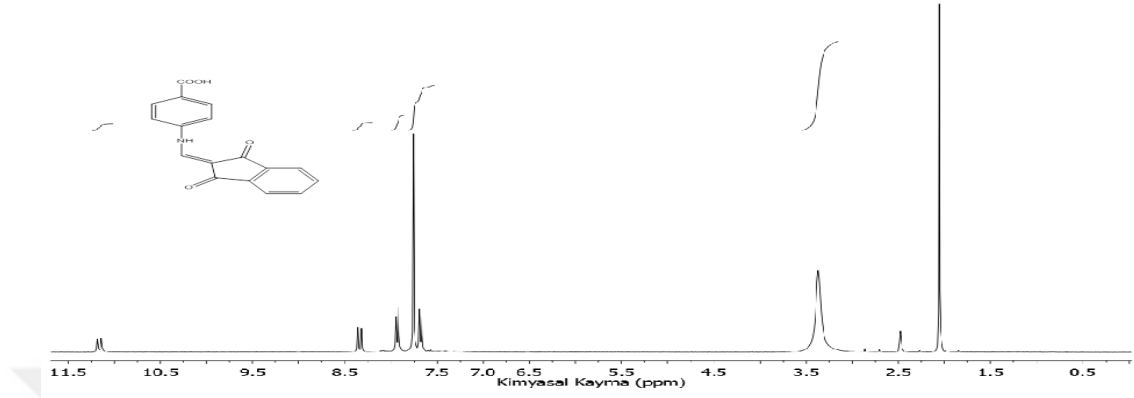


FT-IR spektrumu

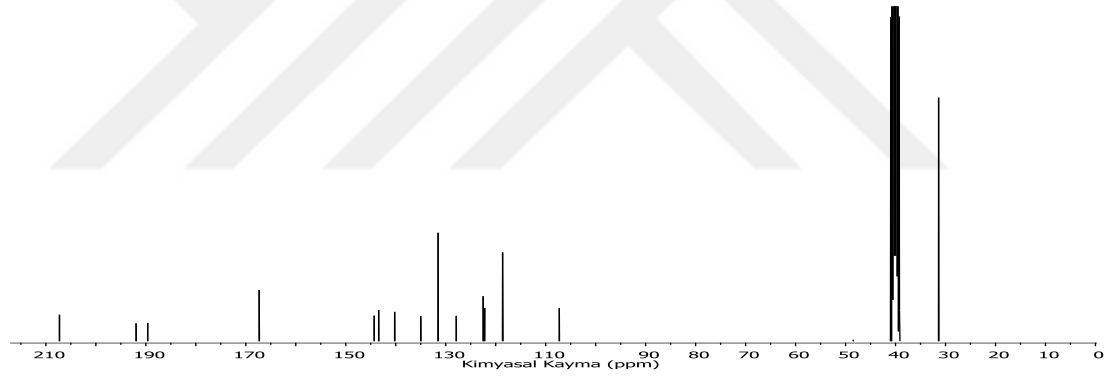


EK 2: 4b Bileşiğinin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

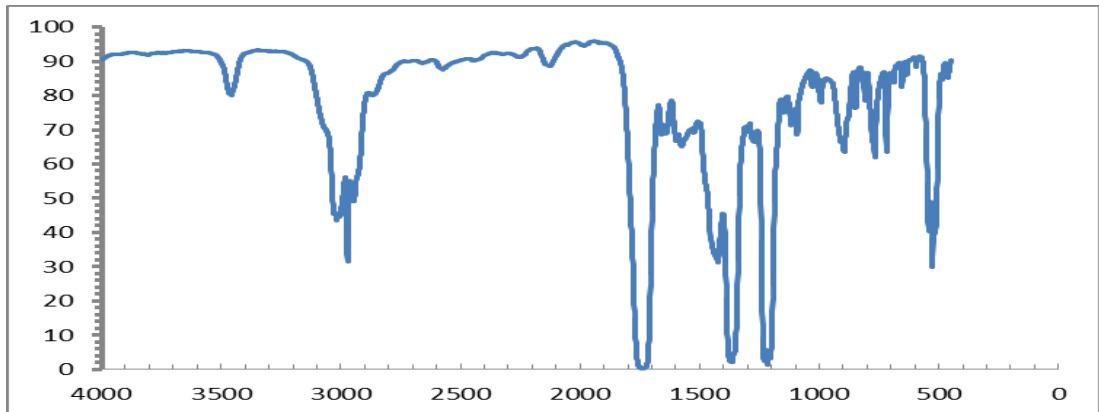
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

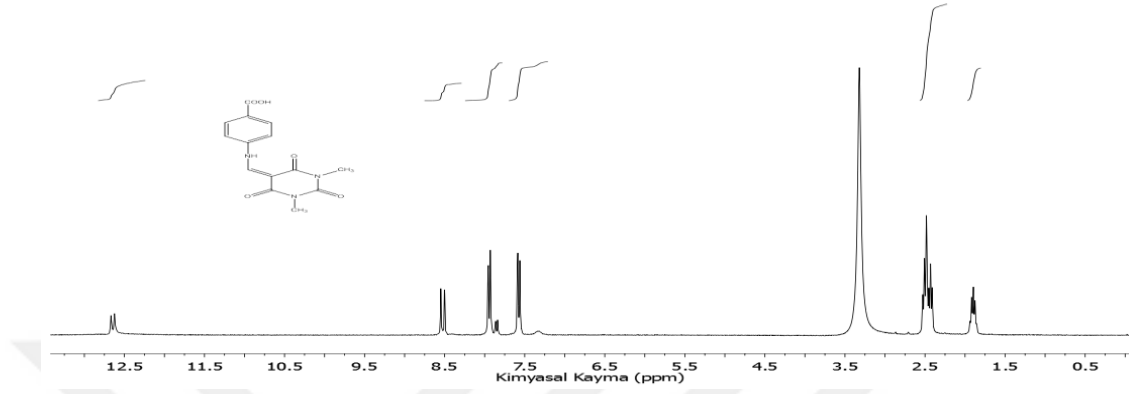


FT-IR spektrumu

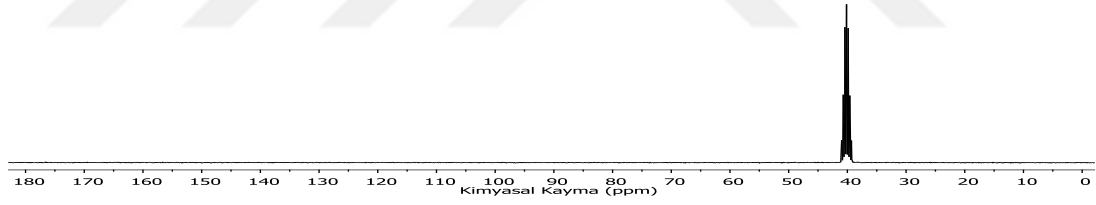


EK 3: 4c Bileşğinin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

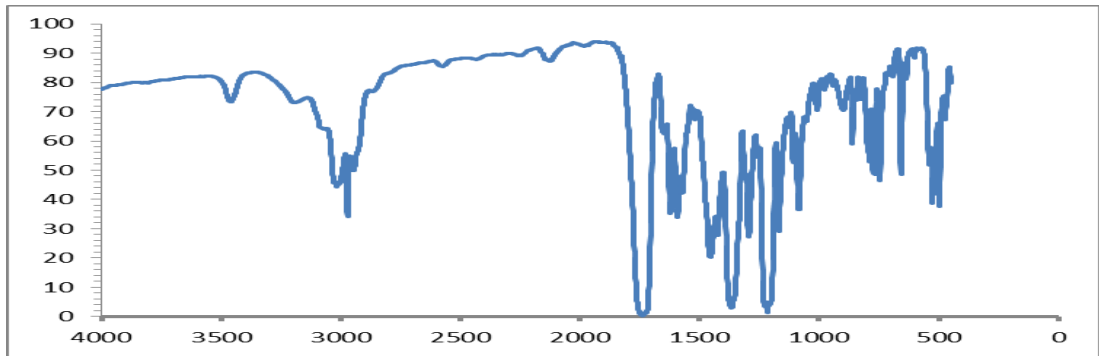
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

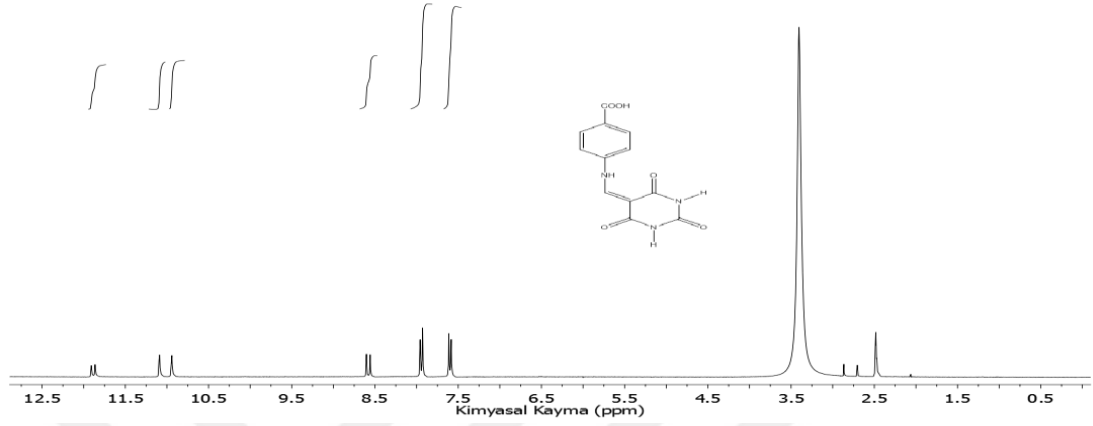


FT-IR spektrumu

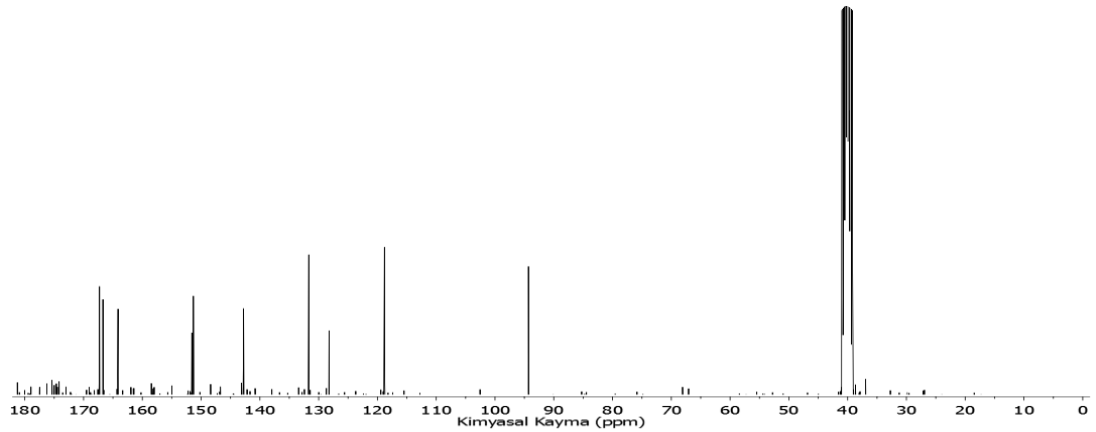


EK 4: 4d Bileşiğinin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

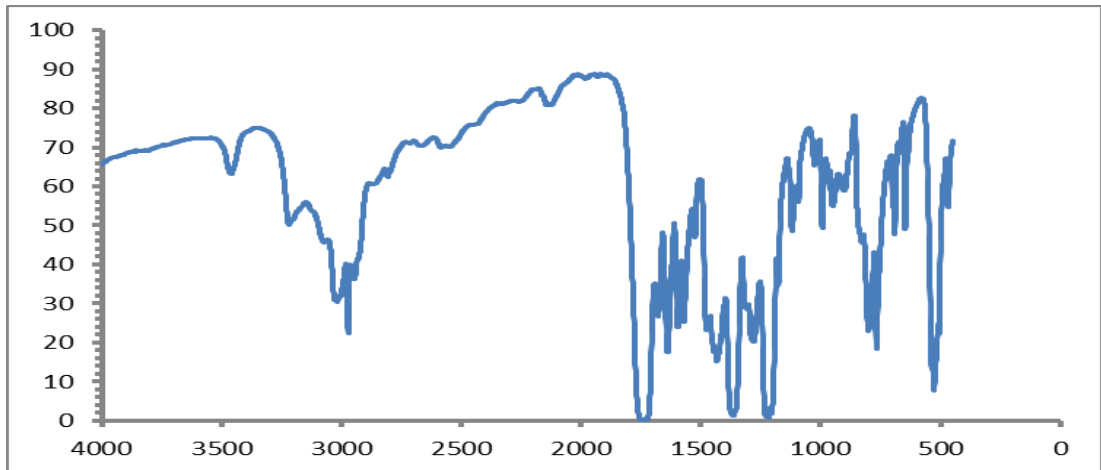
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

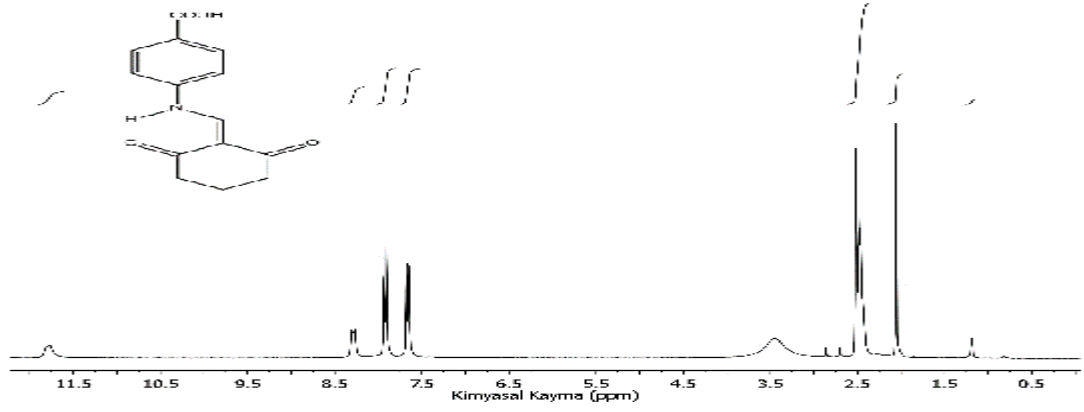


FT-IR spektrumu

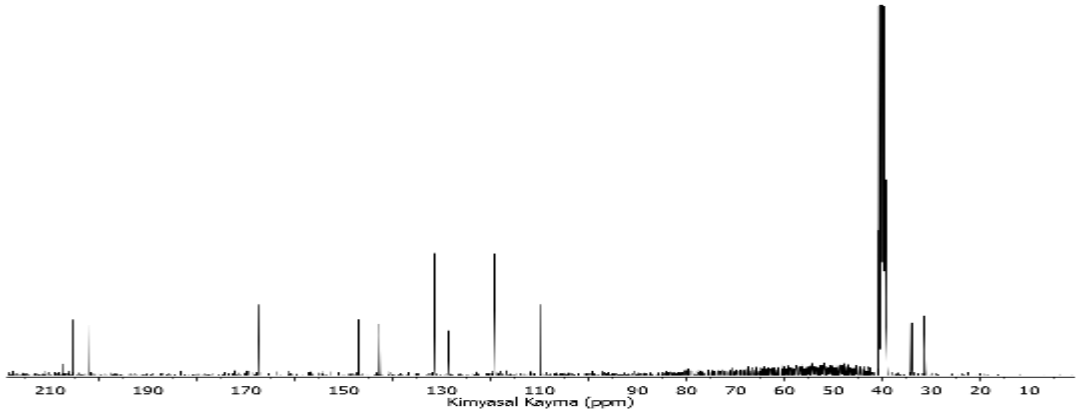


EK 5: 4e Bileşğinin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

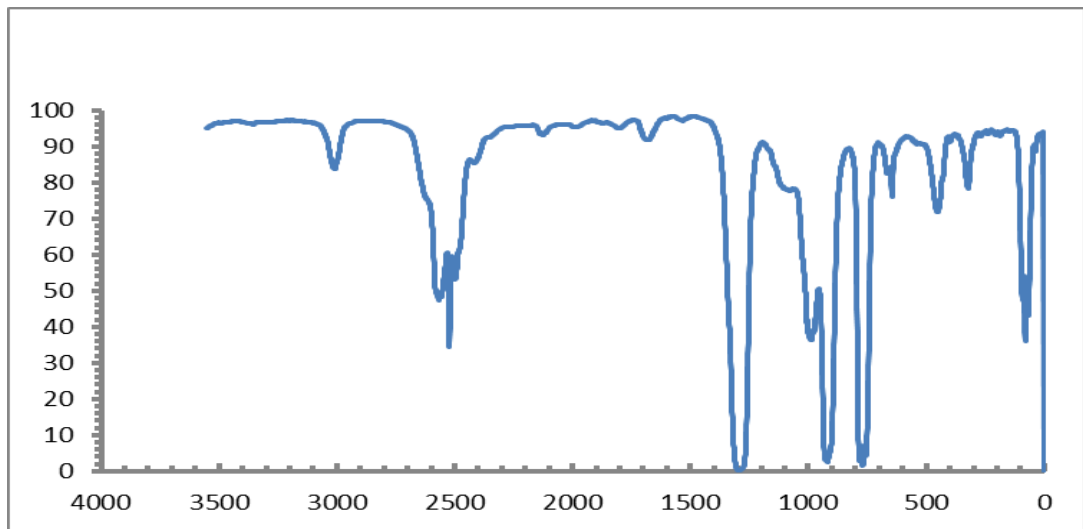
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

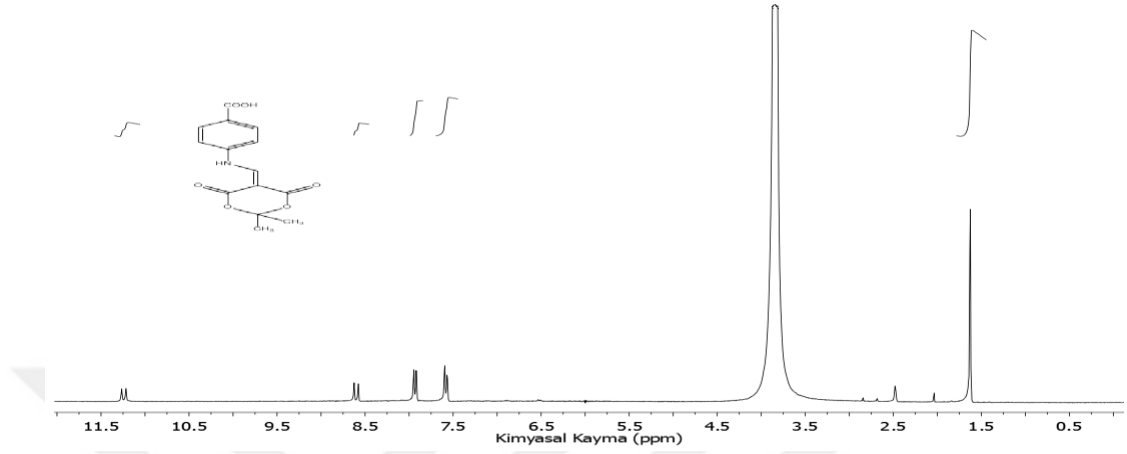


FT-IR spektrumu

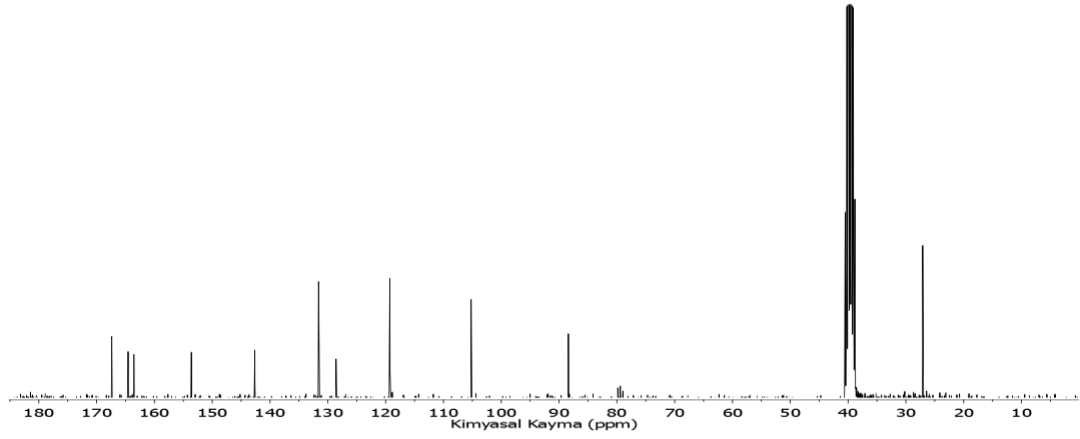


EK 6: 4f Bileşiminin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

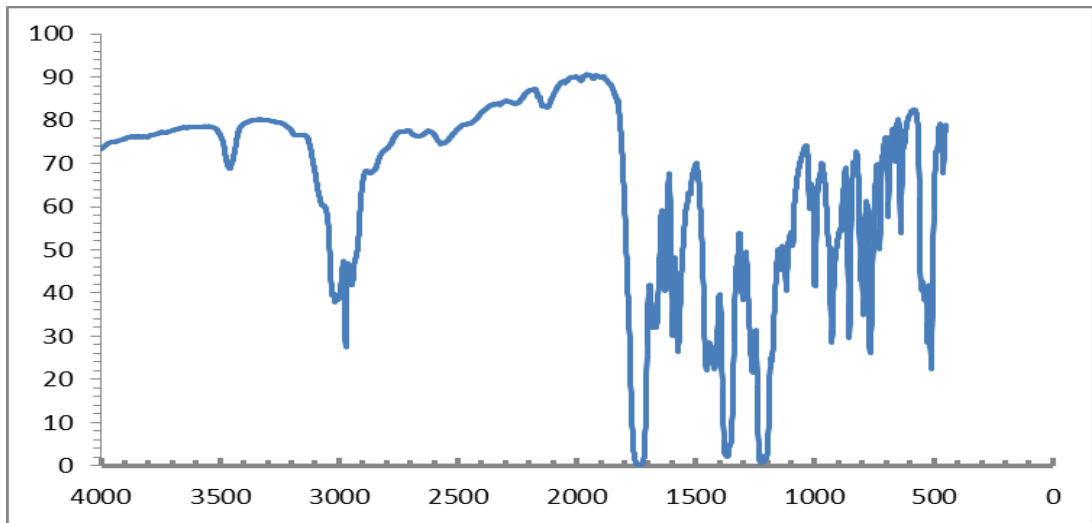
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

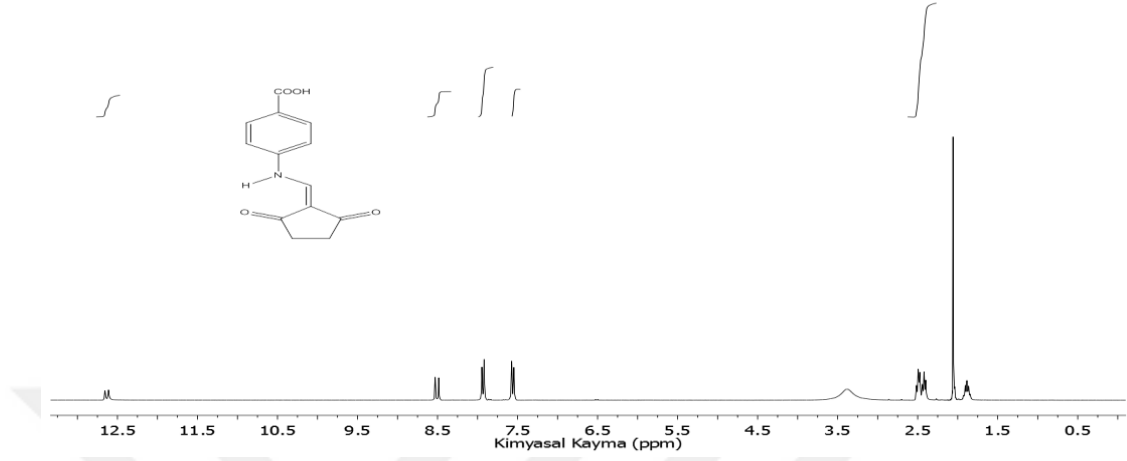


FT-IR spektrumu

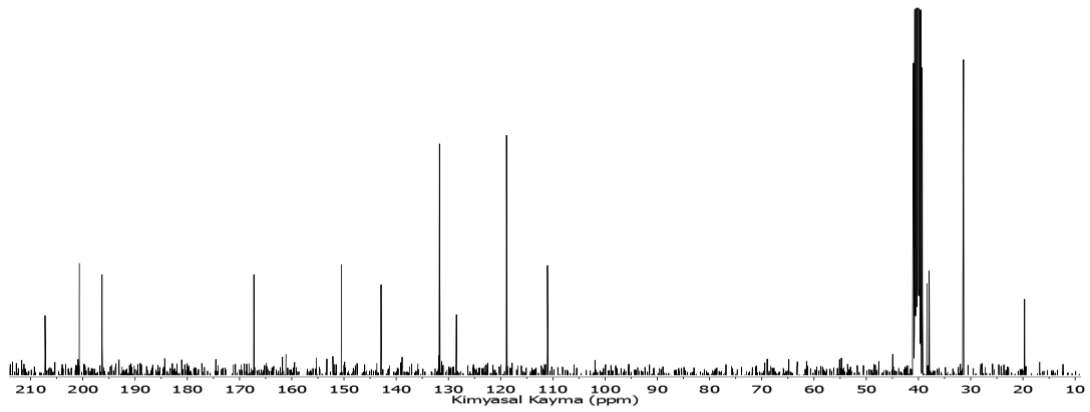


EK 7: 4g Bileşiminin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

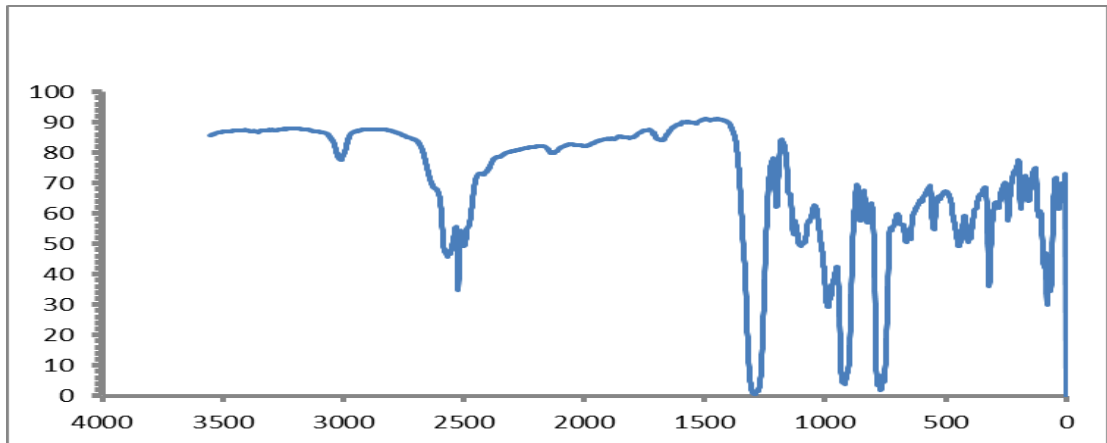
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

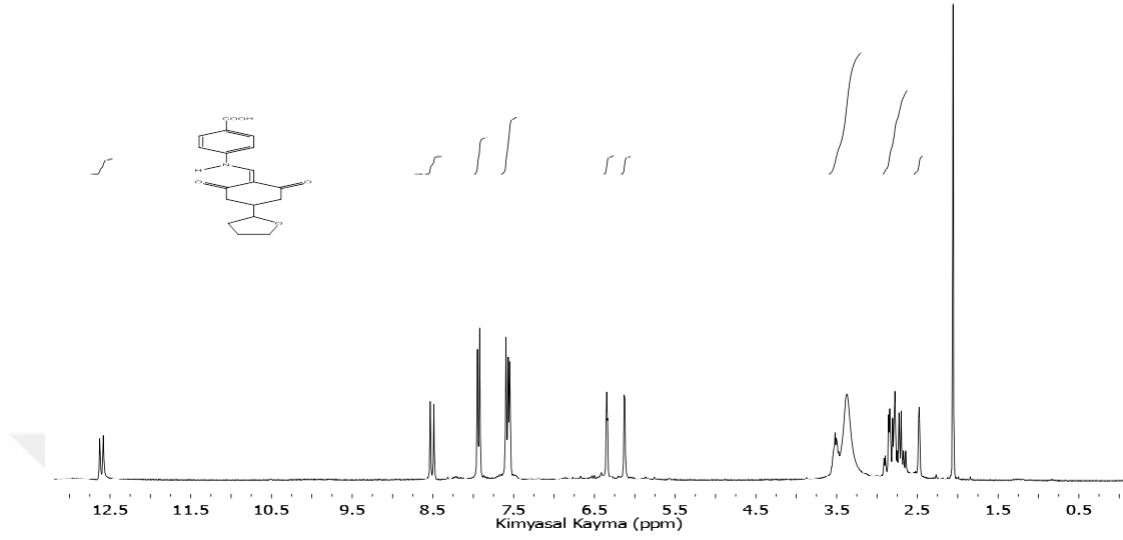


FT-IR spektrumu

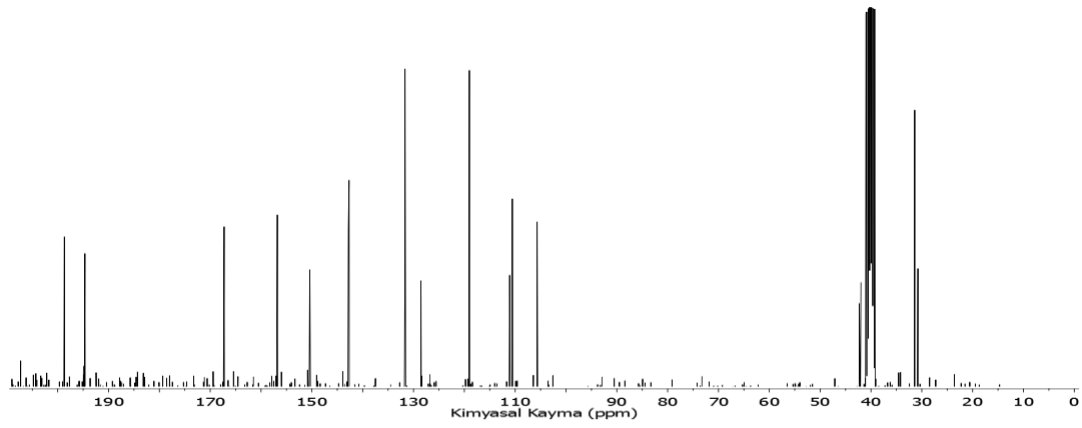


EK 8: 4h Bileşiminin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

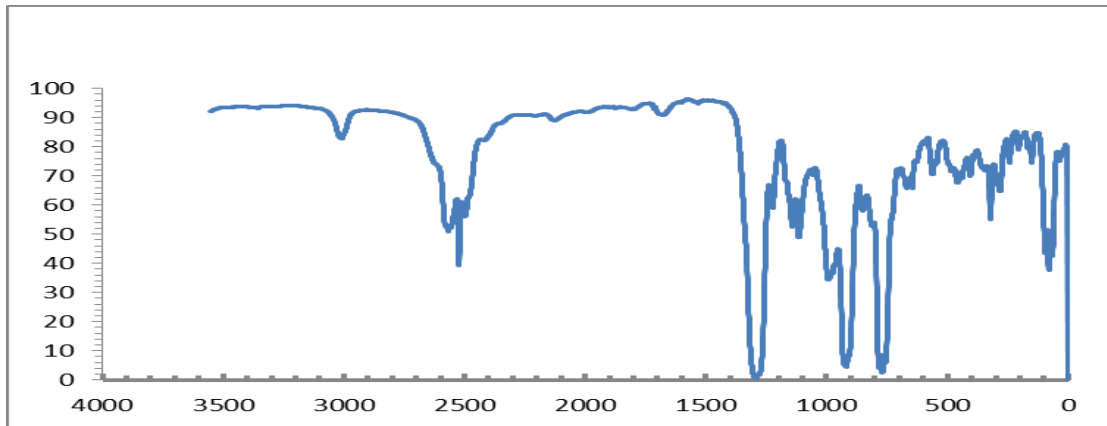
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

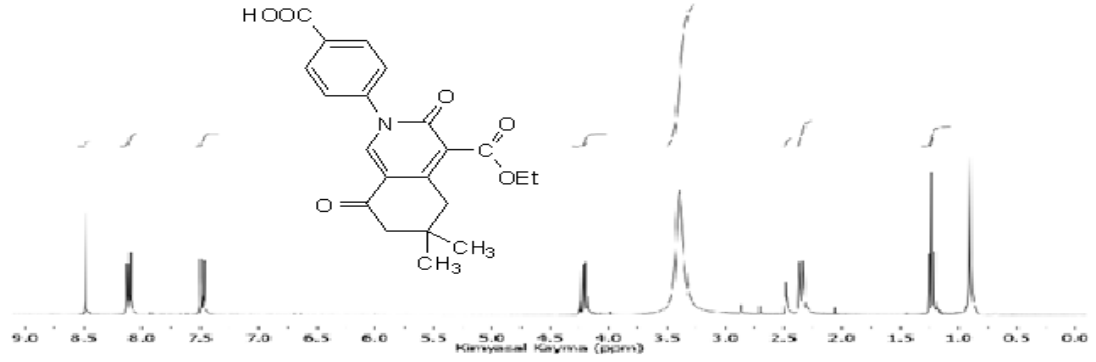


FT-IR spektrumu

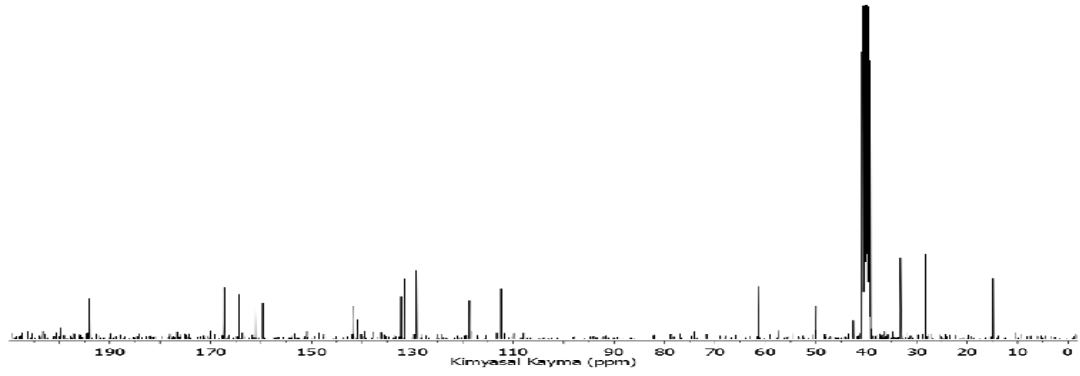


EK 9: 6a Bileşiminin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

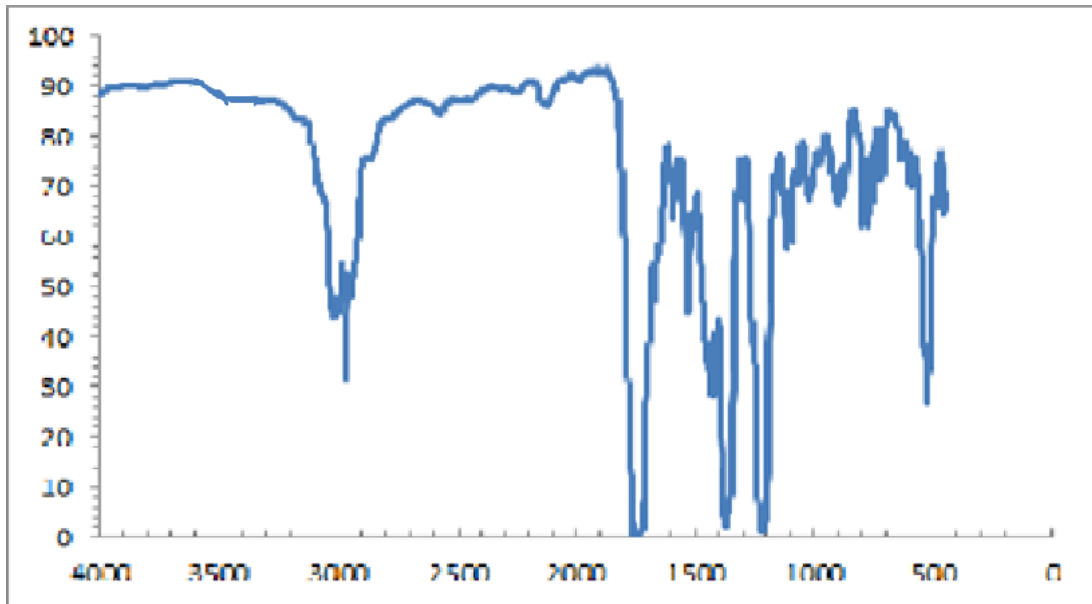
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

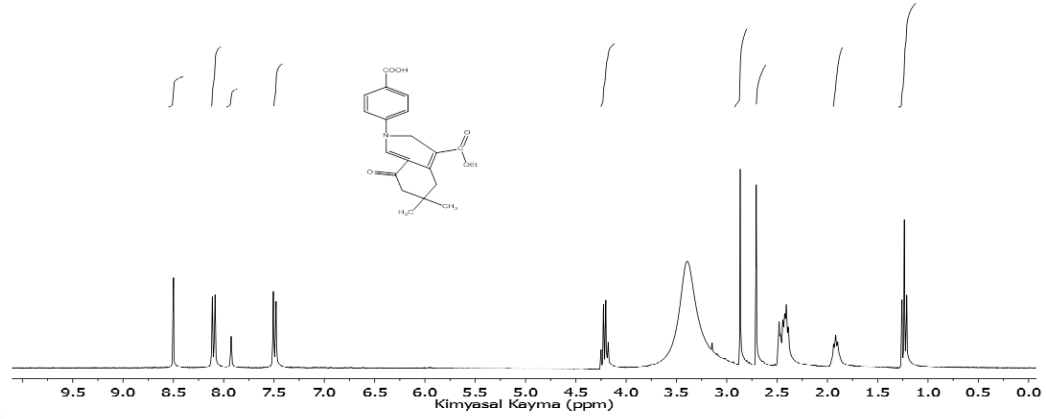


FT-IR spektrumu

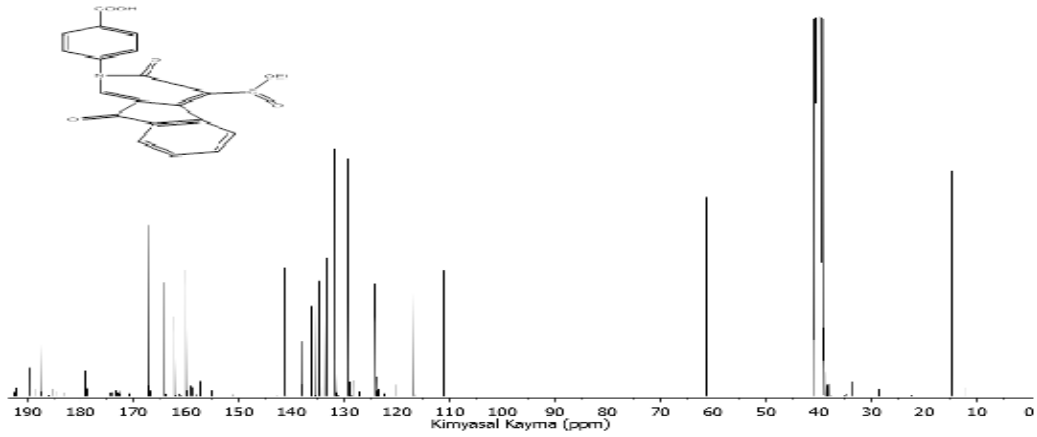


EK 10: 6b Bileşiğinin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

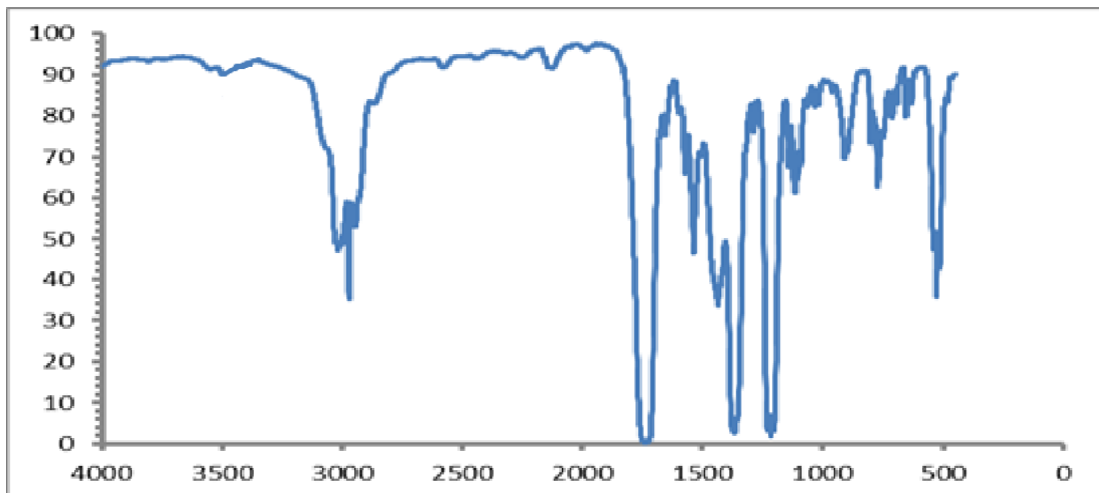
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

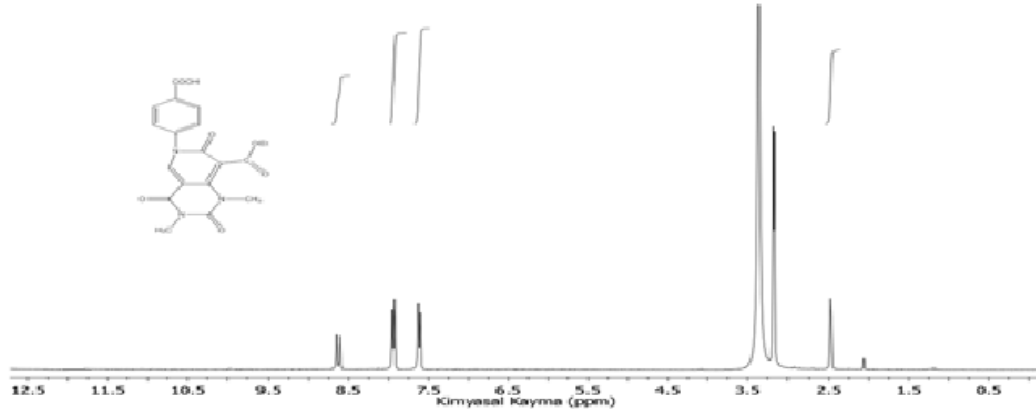


FT-IR spektrumu

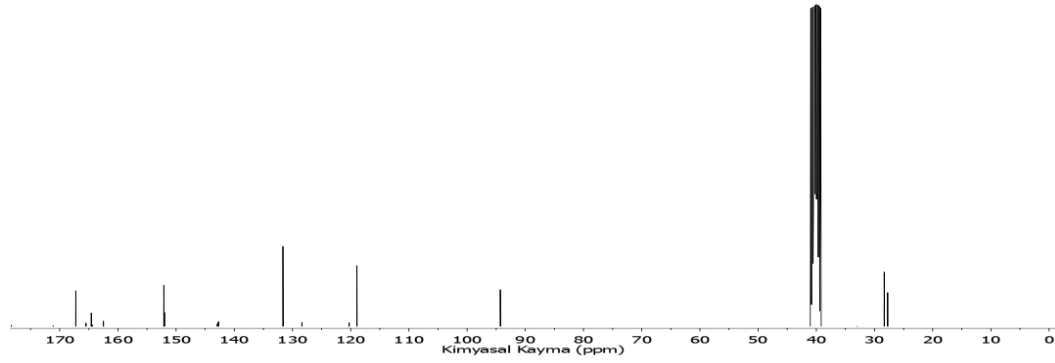


EK 11: 6c Bileşiminin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

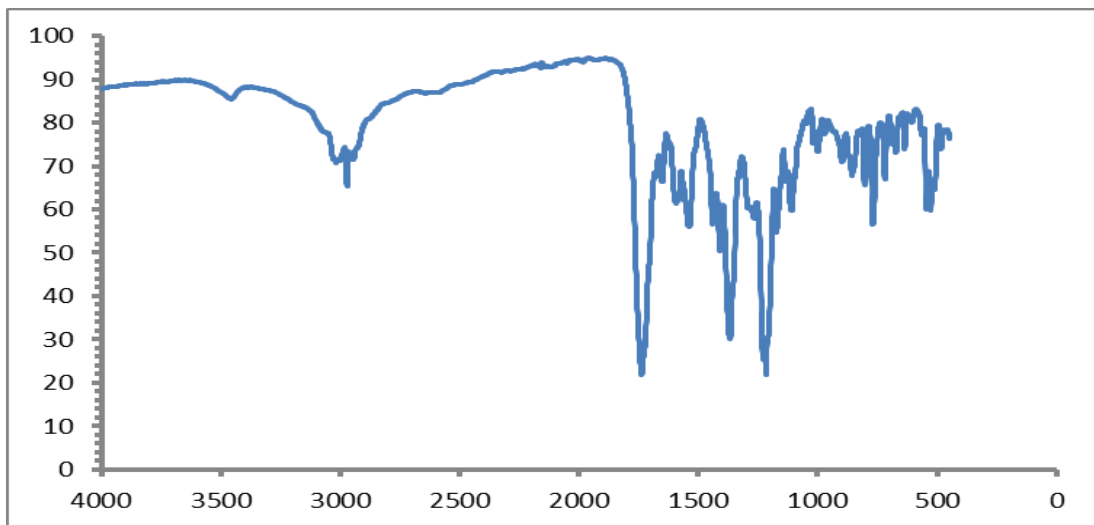
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

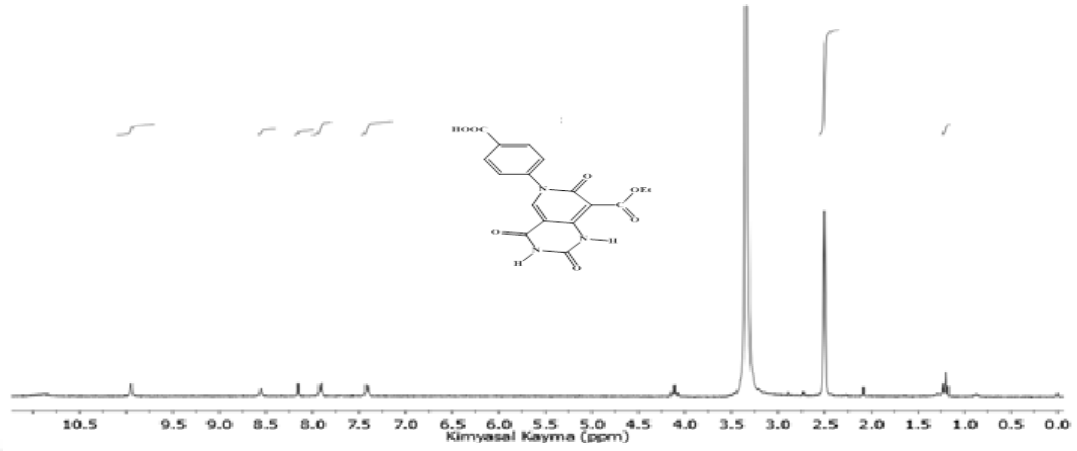


FT-IR spektrumu

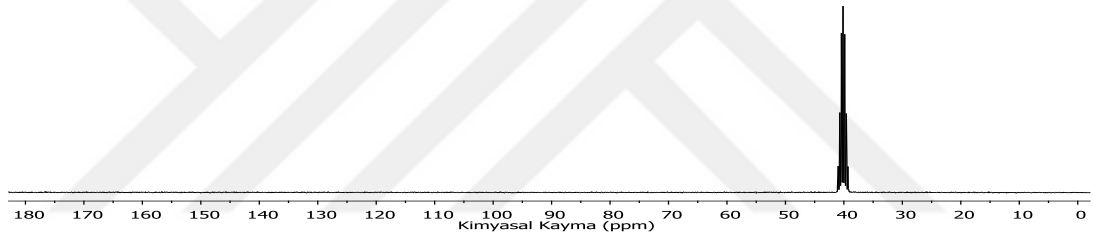


EK 12: 6d Bileşiminin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

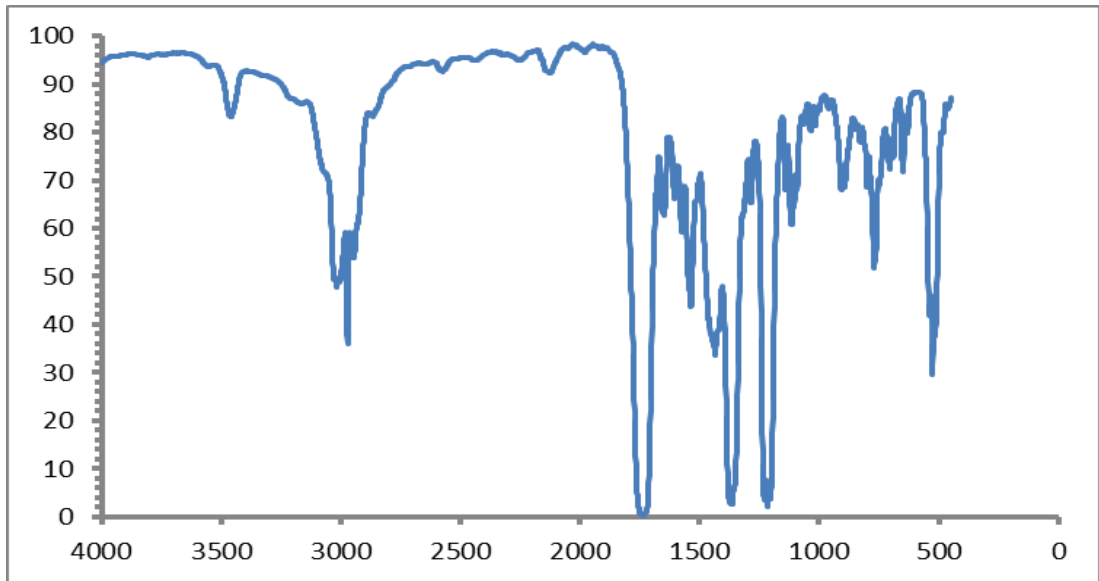
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

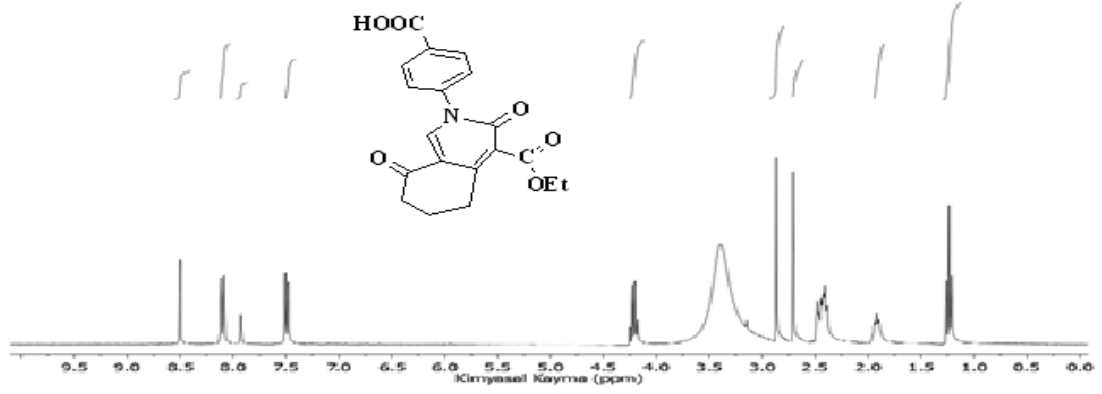


FT-IR spektrumu

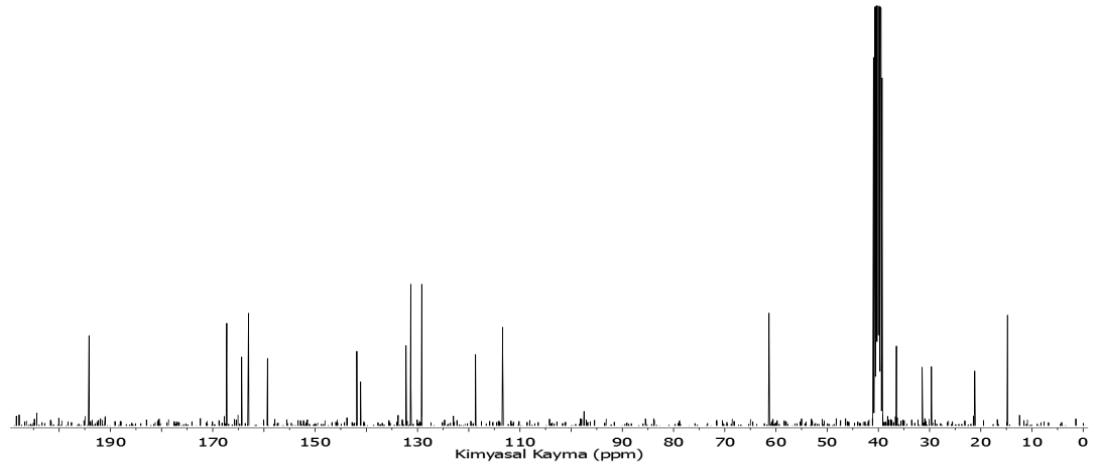


EK 13: 6e Bileşğinin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

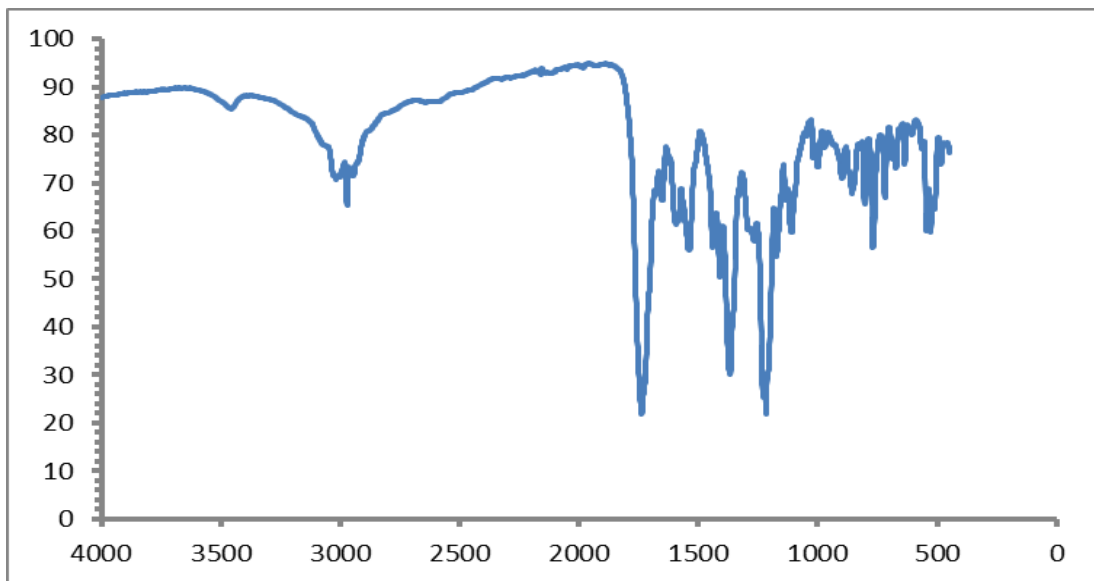
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

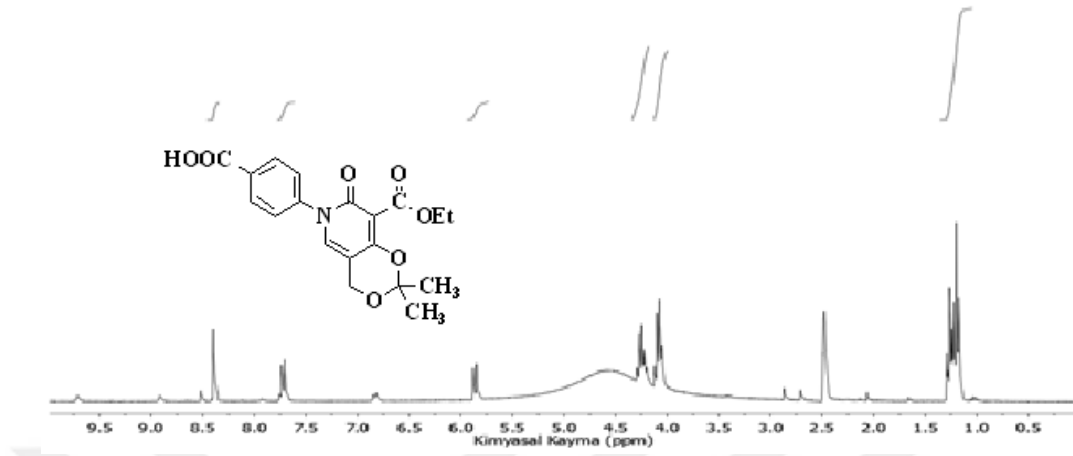


FT-IR spektrumu

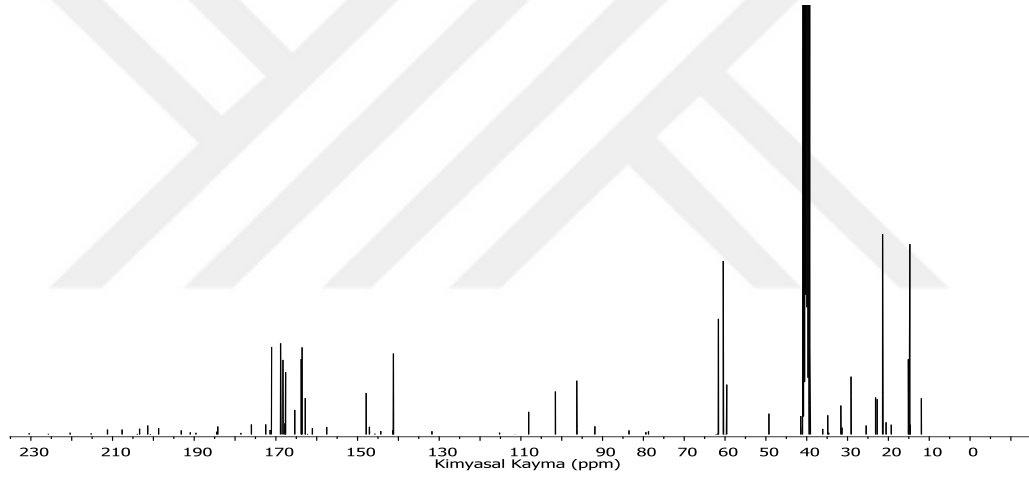


EK 14: 6f Bileşiminin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

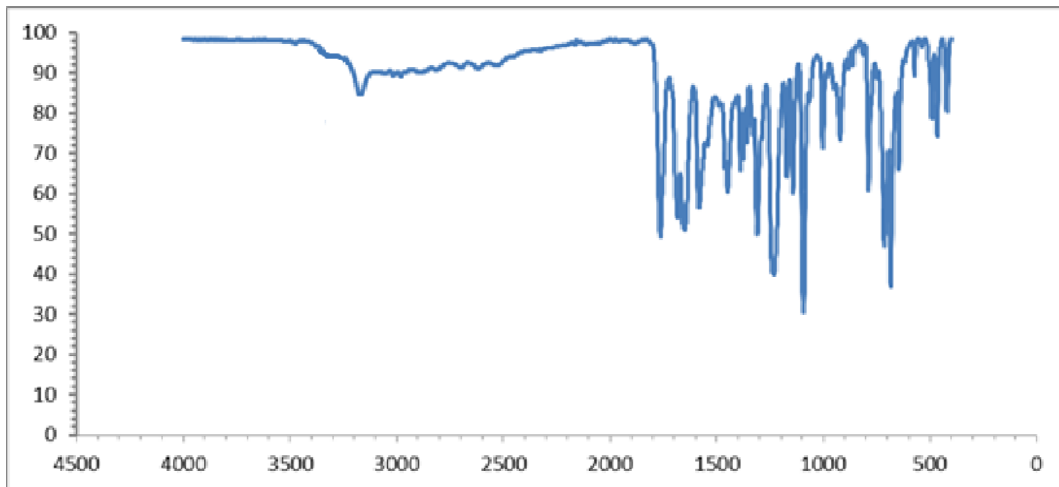
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

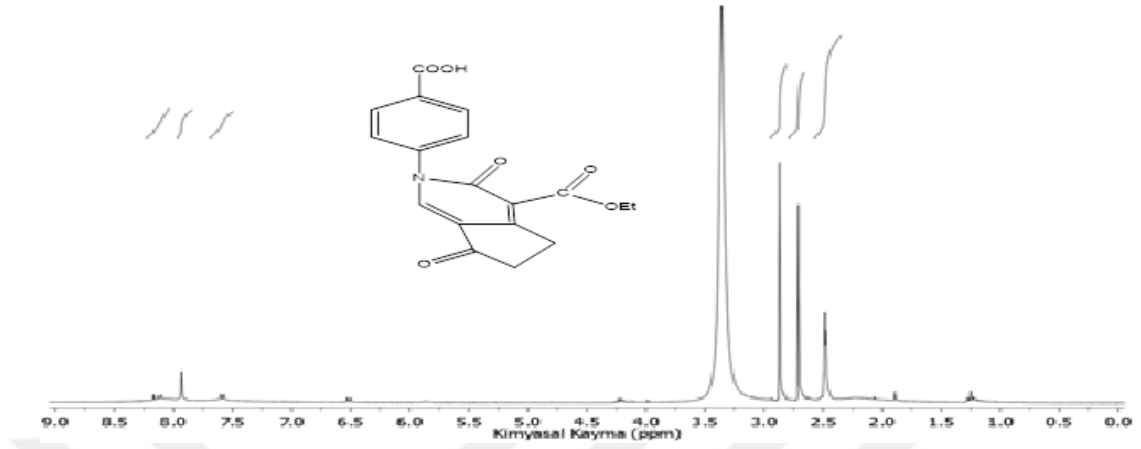


FT-IR spektrumu

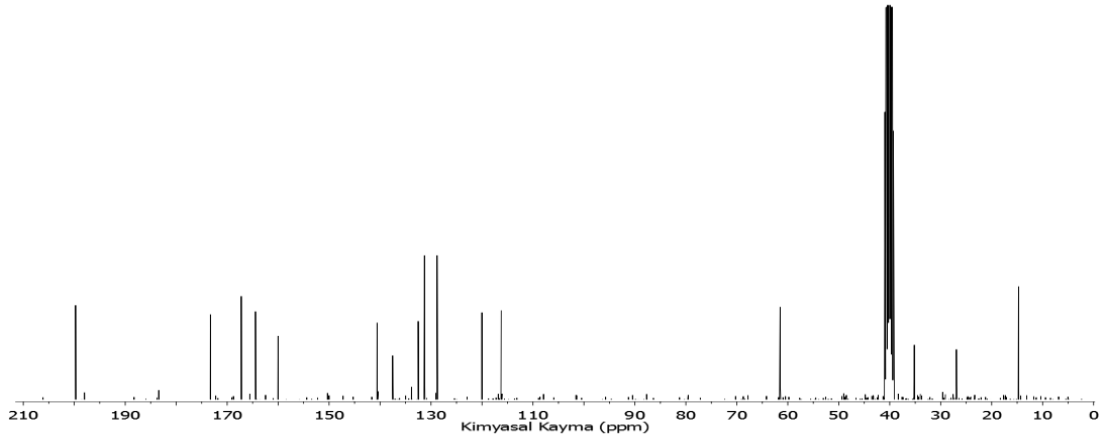


EK 15: 6g Bileşiminin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

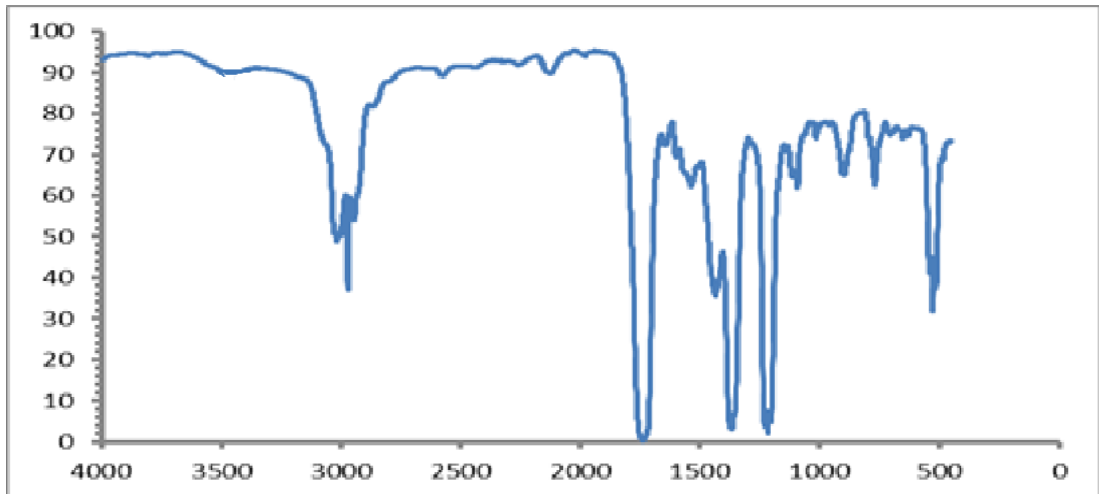
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu

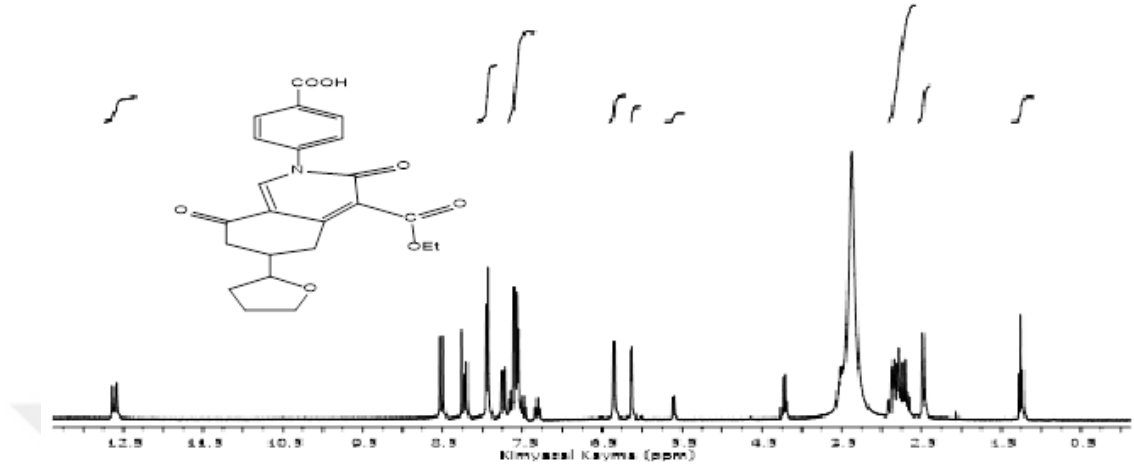


FT-IR spektrumu

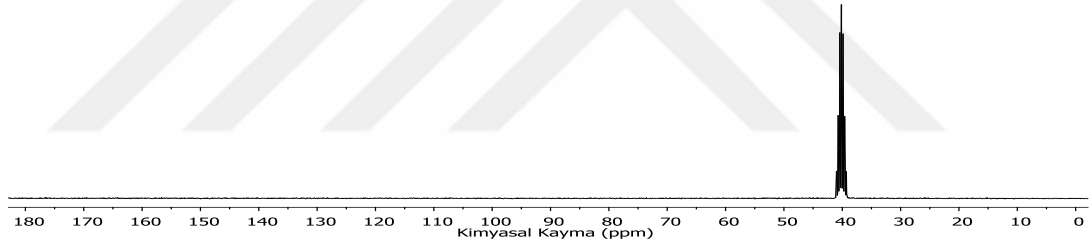


EK 16: 6h Bileşiğinin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

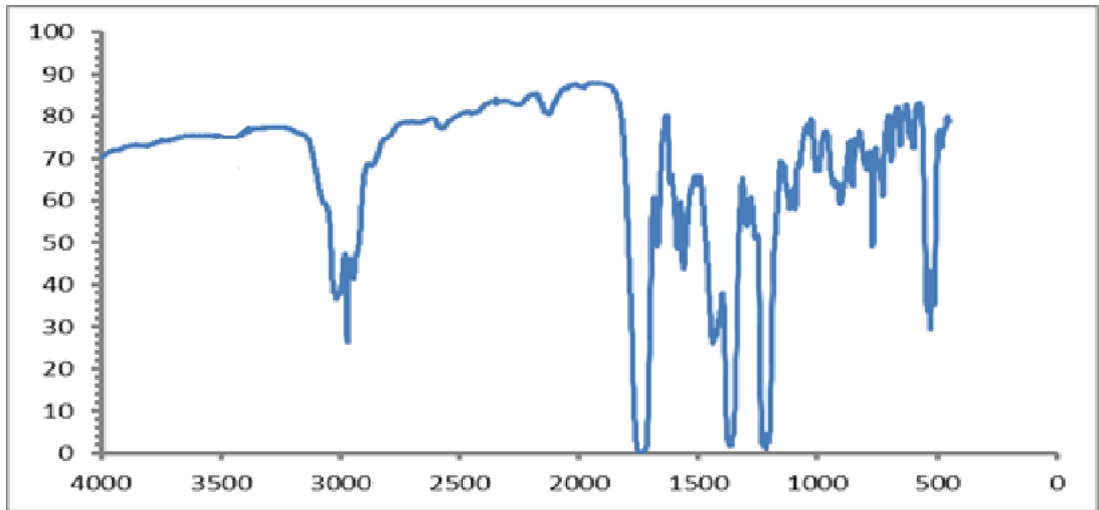
^1H NMR spektrumu



^{13}C NMR spektrumu



FT-IR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

10.01.1985 tarihinde Düzce’de doğdu. İlk ve orta öğretimini Düzce’de tamamladıktan sonra 2003 yılında Azerbaycan devlet pedagoji üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümünü kazandı. 2008-2009 öğretim yılı bahar döneminde Kimya Öğretmenliği Bölümünü bitirdi. 2014-2015 eğitim yılı güz döneminde Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalında Tezli Yüksek Lisans öğretimine başladı. Öğretimi başlamış olduğu Tezli Yüksek Lisans programında tez aşamasında devam etmektedir.