T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PİROL, FURAN VE TİYOFEN İÇEREN MAKROSİKLİK PEPTİT LİGANTLARIN SENTEZİ VE ANTİFUNGAL VE ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ

BETÜL ŞAHİN

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömer Zaim

EDİRNE-2017

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof. Dr. Murat YURTCAN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin **Doktora** tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

Prof. Dr. Mesut KAÇAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ömer ZAİM

Tez Danışmanı

Bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından **Kimya** Anabilim Dalında bir **Doktora** tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	İmza
Prof. Dr. Ömer ZAİM	
Prof. Dr. Temine ŞABUDAK	
Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN	
Yrd. Doç. Dr. Hasan ÖZYILDIRIM	
Yrd. Doç. Dr. Mesut BOZ	

Tarih: 02/10/2017

T.Ü. FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA DOKTORA PROGRAMI

DOĞRULUK BEYANI

Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında, tüm verilerin bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini, kullanılan verilerde tahrifat yapılmadığını, tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını, kullanılan tüm literatür bilgilerinin bilimsel normlara uygun bir şekilde kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını ve bu tezin tamamı ya da herhangi bir bölümünün daha önceden Trakya Üniversitesi ya da farklı bir üniversitede tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

02/10/2017

Betül ŞAHİN



Doktora Tezi

Pirol, Furan Ve Tiyofen İçeren Makrosiklik Peptit Ligantların Sentezi Ve Antifungal Ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, heteroaromatik bileşikler sınıfına giren ve halka yapısı 5 üyeden oluşan pirol, furan ve tiyofen türevlerinden başlanarak 18 tane büyük halkalı (makrosiklik) amitlerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Ancak furan ve tiyofen türevlerinden elde edilen toplam 12 tane makrosiklik amit sentezlenebilmiştir. Pirol türevi üzerinden sentezlenmesi planlanan 6 tane bileşik sentezlenememiştir. Elde edilen bu bileşiklerin NMR, IR ve kütle spektroskopisi ile yapıları doğrulanmıştır. Saf olarak elde edilen bileşikler için antibakteriyal-antifungal aktivite analizi yaptırılarak yorumlanmıştır. Ayrıca elde edilen bazı bileşikler için Na^+ ve K^+ iyon taşıma özelliklerinin incelenmiştir.

Yıl : 2017

Sayfa Sayısı : 155

Anahtar Kelimeler : Makrosiklik peptit ligand, Sikloheterofan amit, antimikrobiyal-antifungal özellik, iyon transferi

PhD Thesis

Synthesis Of Pyrrole, Furane And Thiophene Containing Macrocyclic Peptide Ligands And Examination Of Their Antifungal And Antimicrobial Properties

Trakya UniversityInstitute of Natural Sciences
Department of Chemistry

ABSTRACT

The aim of this study was to synthesize 18 large ring (macrocyclic) amides starting from pyrrole, furane and thiophene which are the basic 5 membered heteroaromatic compounds. However, a total number of 12 macrocyclic amides derived from furane and thiophene could be synthesized whereas 6 compounds planned to be synthesized from pyrrole could not be obtained. Chemical structures of the compounds were confirmed by NMR, IR, and mass spectroscopy. Analyses of antibacterial-antifungal activities were made for purely isolated compounds and the results were interpreted. Additionally, Na^+ and K^+ ion transport properties were investigated for some of the products.

Year : 2017

Number of Pages : 155

Keywords : macrocyclic peptide ligands, cycloheterophane amid, antifungal-antimicrobial properties, ion transport

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ve doktora eğitim sürecimde bilgi ve deneyimleri ile her zaman destek olan, bir baba gibi gölgesinin yettiği hocam Prof. Dr. Ömer ZAİM'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Her türlü soruma, sorunuma çözüm bulan güler yüzlü hocam Doç. Dr. H.R.Ferhat KARABULUT'a teşekkür ederim.

Yrd. Doç. Dr. Mesut BOZ, Yrd. Doç. Dr. Hasan ÖZYILDIRIM, Doç. Dr. Özlem DEMİRKIRAN, Araş. Gör. Dr. Hafize ÖZCAN hocalarıma destekleri için ayrı ayrı teşekkür ederim.

Arkadaşlarım Öğr. Gör. Gülce ÖZCAN, Araş. Gör. Dr. Ayşen YILMAZ, Gülçin AKAGÜN, Büşra-Anıl DELİORMAN, Nükte TOPRAKSEVER, Ece ÇAYIR, Bedirhan KOLAY ve organik kimya araştırma laboratuvarında on yıldır birçok çalışma arkadaşım oldu hepsinin ismini ayrı ayrı yazamasam da hepsine tek tek teşekkür ederim.

Hep destekçim olan aileme özellikle eğitim hayatım boyunca en büyük destekçim olan babama minnettarım.

Bu zorlu sürecin en stresli döneminde eşim olma talihsizliği yaşayan ama bana olan sevgisi ve desteği ile kendimi şanslı hissettiren eşim Emre ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Tez çalışma süresinin bir kısmında TÜBAP 2012/11 nolu projeden kaynak sağlanmıştır. Desteğinden dolayı TÜBAP'a teşekkür ederim.

Ayrıca TÜTAGEM ve ODTÜ Merkez Laboratuvarı'ndan hizmet alımı yapılmıştır. Katkılarından dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET i
ABSTRACT ii
TEŞEKKÜR iii
SİMGELER VE KISALTMALAR vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
BÖLÜM 1 1
GİRİŞ 1
BÖLÜM 2 3
KAYNAK ARAŞTIRMASI 3
2.1. Makrosiklik Bileşikler 3
2.1.1. Doğada Bulunan Makrosiklik Bileşikler 7
2.1.2. Makrosiklik Bileşiklerin Sentez Yöntemleri 9
2.1.3. Makrosiklik Bileşiklerin Adlandırılması 12
2.1.4. Makrosiklik Bileşiklerin Uygulamaları 15
BÖLÜM 3 19
MALZEME VE YÖNTEM 19
3.1. Kullanılan Kimyasallar 19
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler 20
3.3. Yöntem 21
BÖLÜM 4 25
DENEYSEL KISIM 25
4.1. 5-(Hidroksimetil)furfural (6) Eldesi 25
4.2. 2,5-Bis(hidroksimetil) Furan (3) Eldesi 26
4.3. 2,5-Bis(klorometil) Furan (7) Eldesi 27

4.4. 2,5-Bis(2-aminotiyofenoksimetil) Furan (8) Eldesi 28

4.5. 1,9(1,2)-dibenzena- 2,8-diaza- 3,7-diokzo- 5,10,14- tritiya- 12(2,5)-furanasiklotetradekafan (9) Eldesi 29

4.6. 1,11(1,2)-dibenzena- 2,10-diaza- 3,9-diokso- 6,12,16-tritiya- 14(2,5)-furanasiklohekzadekafan (10) Eldesi 31

4.7. 1,12(1,2)-dibenzena- 2,11-diaza- 3,10-diokso- 6,7,13,17-tetratiya- 15(2,5)-furanasikloheptadekafan (11) Eldesi 33

4.8. 1,10(1,2)-dibenzena- 2,9-diaza- 3,8-diokso- 11,15-ditiya- 13(2,5)-furanasiklopentadekafan (12) Eldesi 35

4.9. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-furanasiklododekafan (13) Eldesi 37

4.10. 1,7(1,2)-dibenzena-4(2,6)piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-furanasiklododekafan (14) Eldesi 39

4.11. Tiyofen-2,5-dikarboksilik asit dimetil ester (16) Eldesi 41

4.12. 2,5-Bis(hidroksimetil) tiyofen (4) Eldesi 42

4.13. 2,5-Tiyofendimetil metansülfonat (17) Eldesi 43

4.14. 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) tiyofen (18) Eldesi 44

4.15. 1,9- (1,2)dibenzena- 2,8-diaza- 3,7-diokzo- 5,10,14- tritiya- 12-(2,5)-tiyofenasiklotetradekafan (19) Eldesi 45

4.16. 1,11(1,2)-dibenzena- 2,10-diaza- 3,9-diokso- 6,12,16-tritiya- 14(2,5)-tiyofenasiklohekzadekafan (20) Eldesi 47

4.17. 1,12(1,2)-dibenzena- 2,11-diaza- 3,10-diokso- 6,7,13,17-tetratiya- 15(2,5)-tiyofenasikloheptadekafan (21) Eldesi 49

4.18. 1,10(1,2)-dibenzena- 2,9-diaza- 3,8-diokso- 11,15-ditiya- 13(2,5)-tiyofenasiklopentadekafan (22) Eldesi 51

4.19. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-tiyofenasiklododekafan (23) Eldesi 53

4.20. 1,7(1,2)-dibenzena-4(2,6)piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-tiyofenasiklododekafan (24) Eldesi.....55
4.21. 2,5-Bis(hidroksimetil) Pirol (2) Eldesi.....57
BÖLÜM 5 60
SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR 60
5.1. Elde Edilen Sikloheterofan Amitlerin Spektrum Analizleri 60
5.2. Antimikrobiyal-Antifungal Aktivite Test Analizleri 71
5.3. İyon Taşıma Çalışması Analizi 72
BÖLÜM 6 73
EK-1 73
EK 2 127
REFERANSLAR 135
ÖZGEÇMİŞ 141

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

°C	Celsius derece
δ	Kimyasal kayma
cm^{-1}	Dalga sayısı birimi
mmol	Milimol

Kısaltmalar

DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
E.N.	Erime noktası
IR	İnfrared
NMR	Nükleer manyetik rezonans
s	Singlet
d	Dublet
t	Triplet
m	Multiplet
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografisi
Et_3N	Trietilamin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Makrosiklik bileşikler 5

Şekil 2.2. Katyonlarla kompleks oluşturma 5

Şekil 2.3. Siklodekstrin ve kaliksaren yapısı 6

Şekil 2.4. Doğal makrosiklik bileşikler 7

Şekil 2.5. Plitidepsin (Aplidin) Aplidium albicans 8

Şekil 2.6. Vankomisin 9

Şekil 2.7. Seyreltik çalışma yöntemi 11

Şekil 2.8. Templat etkisi 12

Şekil 2.9. FAN sisteminde basitleştirme 13

Şekil 2.10. Doğru Numaralandırma 13

Şekil 2.11. Yanlış numaralandırma 13

Şekil 2.12. Daptomisin yapısı 16

Şekil 2.13. Romidepsin yapısı 16

Şekil 2.14. Kaspofungin yapısı 17

Şekil 2.15. Katenan yapısına örnek 18

Şekil 2.16. Rotaksan yapısına örnek 18

Şekil 2.17. Knot yapısına örnek 18

Şekil 3.1. Makrosiklik peptit ligand iskelet yapısı 21

Şekil 3.2 2,5-bis(hidroksimetil) pirol **(2)**, 2,5-bis(hidroksimetil) furan **(3)** ve 2,5-bis(hidroksimetil) tiyofenin **(4)** yapısı 22

Şekil 3.3. Başlangıç maddeleri olan **2,3,4** nolu bileşiklerin sentez yöntemleri 22

Şekil 3.4. Pirol, furan ve tiyofen-2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) sentez yöntemi 23

Diamino bileşiği de seyreltik koşullarda, altı farklı diasit klorürle reaksiyona sokularak makrosiklik yapıda bileşikler elde edilecektir (Zaim, 2014). 24

Şekil 3.5. Sikloheterofan amitlerin sentez yöntemi 24

Şekil 4.1. 5-(Hidroksimetil)furfural **(6)** eldesi 25

Şekil 4.2. 2,5-Bis(hidroksimetil) furan **(3)** eldesi 26

Şekil 4.3. 2,5-bis(klorometil) furan **(7)** eldesi.....27

Şekil 4.4. 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) furan **(8)** eldesi.....28

Şekil 4.5. 1,9(1,2)-dibenzena- 2,8-diaza- 3,7-diokzo- 5,10,14- tritiya- 12(2,5)-furanasiklotetradekafan **(9)** eldesi 29

Şekil 4.6. 1,11(1,2)-dibenzena- 2,10-diaza- 3,9-diokso- 6,12,16-tritiya- 14(2,5)-furanasiklohekzadekafan **(10)** eldesi.....31

Şekil 4.21. 1,12(1,2)-dibenzena- 2,11-diaza- 3,10-diokso- 6,7,13,17-tetratiya- 15(2,5)-furanasikloheptadekafan **(11)** eldesi 33

Şekil 4.8. 1,10(1,2)-dibenzena- 2,9-diaza- 3,8-diokso- 11,15-ditiya- 13(2,5)-furanasiklopentadekafan **(12)** eldesi 35

Şekil 4.9. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-furanasiklododekafan **(13)** eldesi 37

Şekil 4.10. 1,7(1,2)-dibenzena-4(2,6)piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya-10(2,5)-furanasiklododekafan **(14)** eldesi 39

Şekil 4.11. Tiyofen-2,5-dikarboksilik asit dimetil ester **(16)** eldesi 41

Şekil 4.12. 2,5-Bis(hidroksimetil) tiyofen **(4)** eldesi 42

Şekil 4.13. 2,5-Tiyofendimetil metan sülfonat **(17)** eldesi 43

Şekil 4.14. 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) tiyofen **(18)** eldesi.....44

Şekil 4.15. 1,9(1,2)-dibenzena- 2,8-diaza- 3,7-diokzo- 5,10,14- tritiya- 12(2,5)-tiyofenasiklotetradekafan **(19)** eldesi 45

Şekil 4.16. 1,11(1,2)-dibenzena- 2,10-diaza- 3,9-diokso- 6,12,16-tritiya- 14(2,5)-tiyofenasiklohekzadekafan **(20)** eldesi.....47

Şekil 4.17. 1,12(1,2)-dibenzena- 2,11-diaza- 3,10-diokso- 6,7,13,17-tetratiya- 15(2,5)-tiyofenasikloheptadekafan **(21)** eldesi.....49

Şekil 4.18. 1,10(1,2)-dibenzena- 2,9-diaza- 3,8-diokso- 11,15-ditiya- 13(2,5)-tiyofenasiklopentadekafan **(22)** eldesi.....51

Şekil 4.19. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-tiyofenasiklododekafan **(23)** eldesi 53

Şekil 4.20. 1,7(1,2)-tribenzena-4(2,6)-piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya-10(2,5)-tiyofenasiklotridekafan **(24)** eldesi.....55

Şekil 4.21. 2,5-Bis(hidroksimetil) Pirol **(2)** Eldesi 57

Şekil 4.22. İyon taşıma sistemi 59

Şekil 4.23. (23) ve **(24)** Nolu Bileşikler İle Na^+ ve K^+ iyonlarının taşınma yüzdeleri ...59

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Doğal ve sentetik hetero halkalı bileşikler, kimyanın birçok alanındaki potansiyel uygulamaları ile geniş kapsamlı araştırma konularından birini oluşturmaktadırlar. Bu bileşikler, çalışma konusu olarak oldukça ilgi çekici olmakla beraber, uygulama alanındaki çeşitliliği de her geçen gün artmaktadır. Anorganik kimyada ligand, ilaç kimyasında antimikrobiyal, antitümör reaktif, boya ve fotoğraf malzemesi olmanın yanı sıra pek çok biyolojik süreçte katalizör olarak kullanılmaktadırlar (Aghatabay, 2008, Bokesch, 2001, Fenton, 2002, Hughes, 2005, Kuhnert, 2007, Napolitano, 2003, Rajakumar, 2006). Makrosiklik bileşikler organik kimyanın yanında özellikle analitik kimyada da önemleri artmaktadır. Bu bileşiklerin ilk sentezlendiği 1967 yılından günümüze kadar geçen süre zarfında, bu alanda büyük bir ilerleme kaydedilmiş ve bu gelişmeler iyon seçici sıvı-sıvı ekstraksiyonu, yarı geçirgen sıvı zar sistemleri oluşturma, kromatografik yöntemler, iyon seçici teknikler gibi alanlarda gelişimini sürdürmektedir. Gerçekte doğa, birçok temel biyolojik işlevin yerine getirilmesinde bazı büyük halkalı bileşikler ve bunların metal komplekslerini kullanmaktadır. Fotosentez, B12 vitamininin sentezi, memelilerin ve diğer bazı canlıların solunum sistemlerinde oksijen depolanması ve taşınımında rol aldıkları uzunca bir zamandır bilinmektedir. Bu konjuge sistemlere ek olarak antibiyotik nonaktin veya benzer iskelet yapısına sahip bazı büyük halkalı bileşikler doğada bulunurlar. Bu tür bileşikler seçici olarak potasyum iyonuna bağlanırlar ve bu iyonu,

hücre zarının lipit engellerini aşarak hücre dışına taşırlar (Coutable, 2008, van Dijk, 1985, Kusche, 2009).

Peptitler, amid bağı içerirler. Hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalar peptitlerin doğal kaynaklarıdırlar. Bu peptitler, antimikrobiyal, antiviral, antiinflamatuar, antifungal ve antikanser aktiviteleri gibi farmasötik etkinliklere sahiptirler (Tamilarasu, 2000). Büyük halkalı peptitler, halkalı olmayan peptitlerden daha üstündür çünkü proteolitik bozunuma karşı dirençli oluşları onlara ilacın vücuttaki ulaşımını sağlamaya yarayan bir özellik kazandırır. Olağanüstü kararlılıkları nedeniyle zorlu biyolojik ortamlarda işlevsel olabilmektedirler ve bu sayede ilaç tasarımında çok çeşitli uygulamalara imkan sağlamaktadırlar. Literatürde, doğal ve sentetik büyük halkalı peptitlerle ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışma ile 5 üyeli heteroaromatik bileşiklerden olan pirol, furan ve tiyofen türevlerinden başlanarak makrosiklik amitler sentezlenmiştir. Bu iskelet yapısında daha önce sentezlenmiş bileşiklerin antifungal ve antimikrobiyal özellik gösterdikleri, bununla birlikte iyon taşıma kapasitelerinin de olduğu bilinmektedir. Bundan yola çıkarak sentezlenen bu moleküllerin de aynı özellikleri göstereceği düşünülerek elde edilen bileşikler antifungal ve antimikrobiyal testlere tabi tutulup iyon taşıma kapasiteleri incelenmiştir.

BÖLÜM 2

KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Makrosiklik Bileşikler

Makrosiklik kelimesi, makro (yunanca büyük anlamına gelen makros) ve siklik (yunanca halka anlamına gelen kyklos) sözcüklerinden türetilerek büyük halkalı anlamında kullanılmıştır. En geniş tanımıyla makrosiklik bileşikler, hidrokarbon ve heteroatom içeren büyük halkalı bileşiklerdir denilebilir. Fakat büyük halkalı aromatik bileşiklerden olan anulenler, aromatik kimya, büyük halkalı alifatik bileşikler ise, alisiklik kimya kapsamına girdiği için kimya literatüründe makrosiklik bileşik kavramı daha çok heteroatom içeren büyük halkalı bileşiklere özgü bir terim olarak kullanılmaktadır.

Makrosiklik bileşikler, ilk kez 1967 yılında Charles J. Pedersen'in taç eteler üzerine yaptığı çalışmasıyla ilgi çekmiştir.



Charles J. Pedersen

Pedersen, yeni bir organik bileşik türü olan taç eter sentezini gerçekleştirmiştir. Bununla birlikte bu bileşiklerin katyona bağlanarak iyonofor özellik gösterdiğini keşfetmiştir. Bu sayede vücuttaki iyonlar kompleks hale getirilerek biyolojik süreçlerin düzenleyicileri olarak hareket etme yeteneğine sahip olabileceklerini ortaya çıkarmıştır. Pedersen, bu çalışmasıyla 1987'de Donald J. Cram ve Jean-Marie Lehn ile birlikte Nobel Kimya ödülüne layık görülmüştür.

Makrosiklik bileşikler için genel bir tanımlama yapılacak olursa; dokuz veya daha fazla sayıda üye ve bu üyelerden en az üçü heteroatom içeren halkalı bileşiklerdir denilebilir. Yani makrosiklik bileşik sözcüğü ile sadece heteroatom içeren büyük halkalı bileşikler kastedilmektedir (Linstead, 1952).

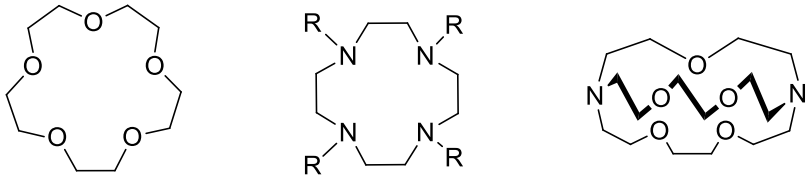
Makrosiklik bileşiklerin yapılarında yer alan başlıca heteroatomlar azot, oksijen, kükürt ve fosfor atomlarıdır (Ficken, 1952). Halkada yer alan heteroatomlar aynı veya farklı cinsten olabilir.

Makrosiklik bileşikler genel olarak, taşıdıkları heteroatomlara ve yapılarına göre;

a) Makromonosiklik bileşikler: Tek halkadan oluşan makrosiklik yapılar;

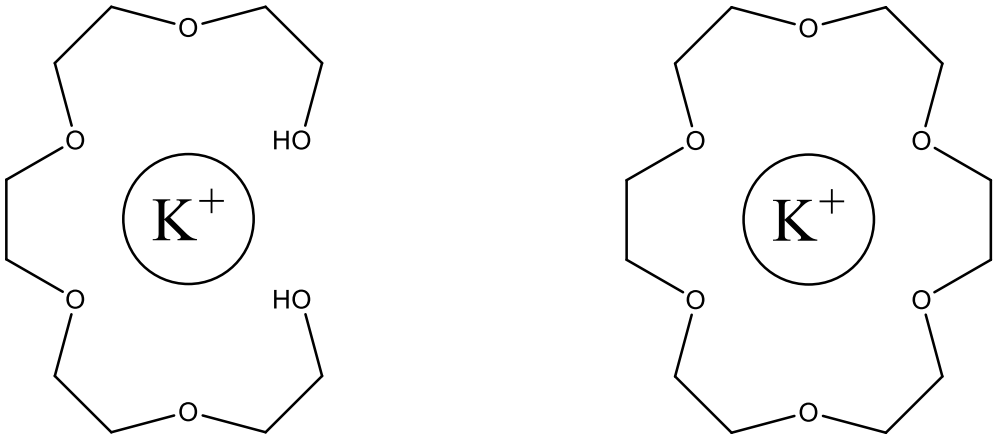
b) Makropolisiklik bileşikler: Birden fazla halkadan oluşan makrosiklik yapılar;

olarak sınıflandırılabilmektedir. Şekil 2.1.'de bu iki tür makrosiklik bileşiklere örnekler verilmiştir.



Şekil 2.1. Makrosiklik bileşikler

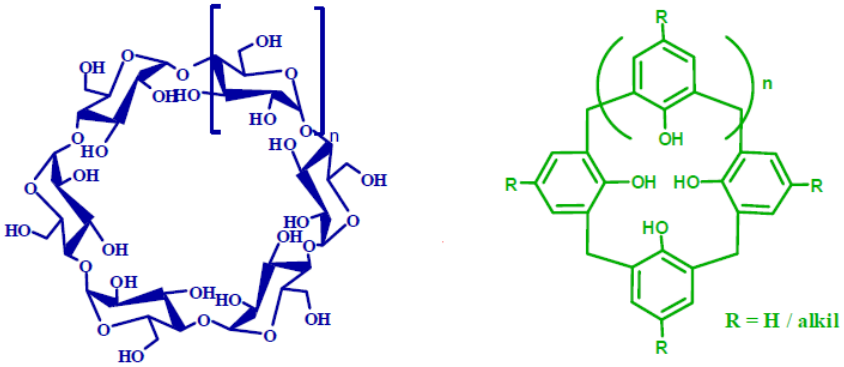
Makrosiklik bileşikler, donör atom olarak azot, oksijen, kükürt, fosfor heteroatomlar bulundurduklarından iyi birer liganttırlar. Uygun katyonlarla çok iyi kompleks oluşturabilmektedirler. Bu kompleksler, düz zincirli ligandların komplekslerine göre daha kararlı olduğu görülmektedir (Şekil 2.2). Bu etki, makrosiklik etki olarak bilinmektedir (Elvidge, 1952).



Şekil 2.2. Katyonlarla kompleks oluşturma

Oksijen heteroatomu taşıyan makrosiklik bileşikler, yapıları ve kompleks yapma özellikleri bakımından diğerlerine göre çok çarpıcı farklılıklar gösterirler. Yapı bakımından, halkalı polieter bileşikleri bir taç görünümünde oldukları için, taç eterler

olarak bilinirler. Bu bileşikler, geçiş elementleri ile kompleks yaptıkları gibi, kompleks yapma eğilimleri olmadığı varsayılan toprak alkali (Be, Mg, Sr, Ba, Rb) ve alkali metal (Li, Na, K, Cs) iyonları ile kararlı kompleksler oluşturdukları için, organik ve inorganik kimyada yeni ufukların açılmasına neden olmuşlardır. Bu nedenle, ilk olarak sentezlendikleri yıl olan 1967 yılından günümüze kadar taç eterler hakkında araştırma ve incelemeler devam ederken; yalnızca iyonik türler değil aynı zamanda organik molekülleri de içinde barındıran kararlı karmaşık makrosiklik yapılar sentezlenmiştir. Örneğin, halkalı yapıda bir fenol-formaldehit oligomeri olan kaliksarenler, aromatik kısımlar sunan ve dolayısıyla π-π etkileşimini sağlayabilen moleküllere ev sahipliği yapabilmektedirler. Doğal bir glikoz oligomeri olan siklodekstrinler ise bir lipofil boşluğuna ve bir hidrofil dış yapısına sahiptir, bu nedenle hem polar hem de apolar moleküller ile farklı şekillerde etkileşime girebilmektedirler (Şekil 2.3.).

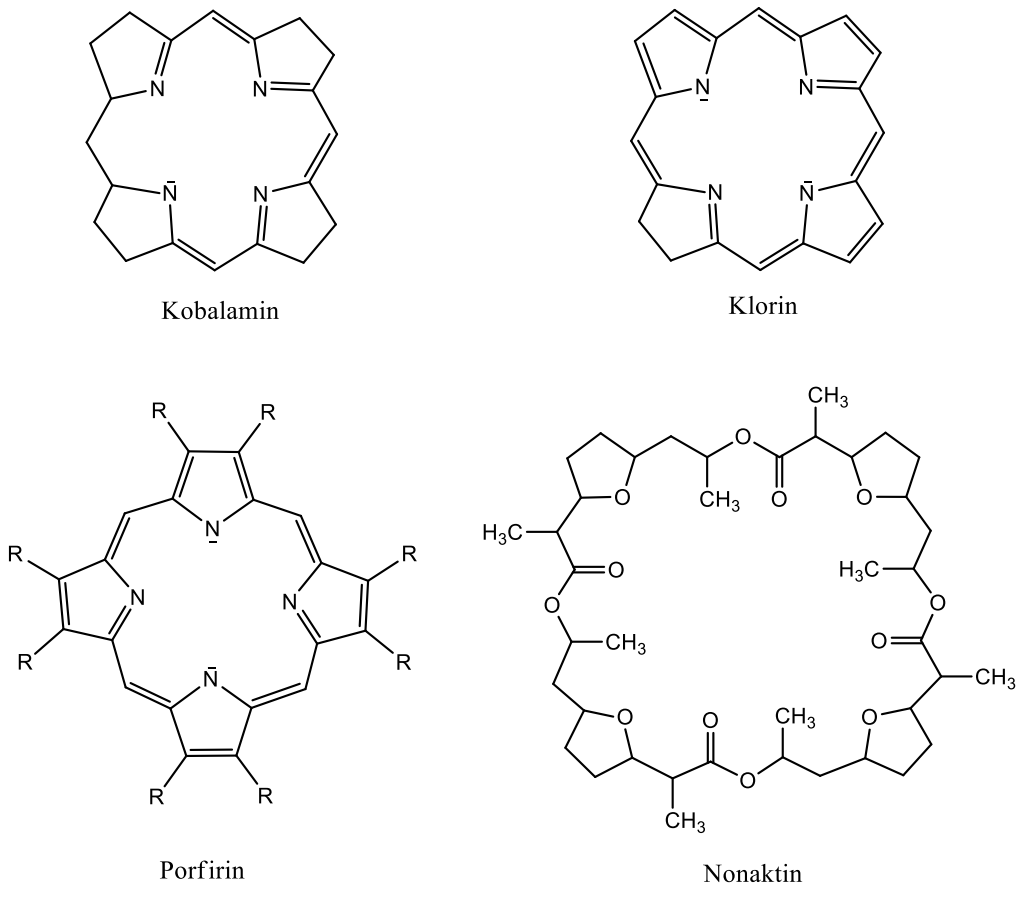


Şekil 2.3. Siklodekstrin ve kaliksaren yapısı

Bu bileşikler, diğer makrosiklik bileşiklere göre daha kolay sentezlenmekte ve fonksiyonlandırılabilmektedirler. Özellikle kaliksarenler supramoleküler kimyada, makrosiklik bileşikler içerisinde son yıllardaki en popüler bileşiklerdendir.

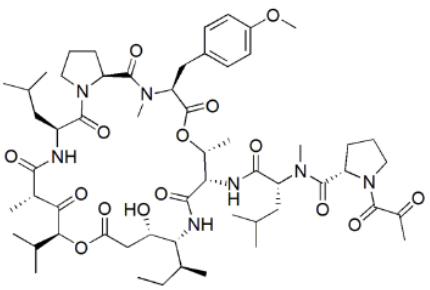
2.1.1. Doğada Bulunan Makrosiklik Bileşikler

Makrosiklik bileşikler, hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalar dahil olmak üzere birçok biyolojik sistemde doğal olarak bulunmaktadırlar. Fotosentezde ve bazı canlıların solunum sistemlerinde oksijen taşınmasında önemli rol oynamaktadır. Fotosentez olayında klorfilde bulunan klorinin magnezyum kompleksi, B12 vitamininin kobalt kompleksi olan kobalamin, demir içeren hemoglobinin porfirin halkası, doğal antibiyotik olan nonaktin potasyum kompleksi doğal makrosiklik yapılara örnektir (Şekil 2.4.) (Newman, 2004).



Şekil 2.4. Doğal makrosiklik bileşikler

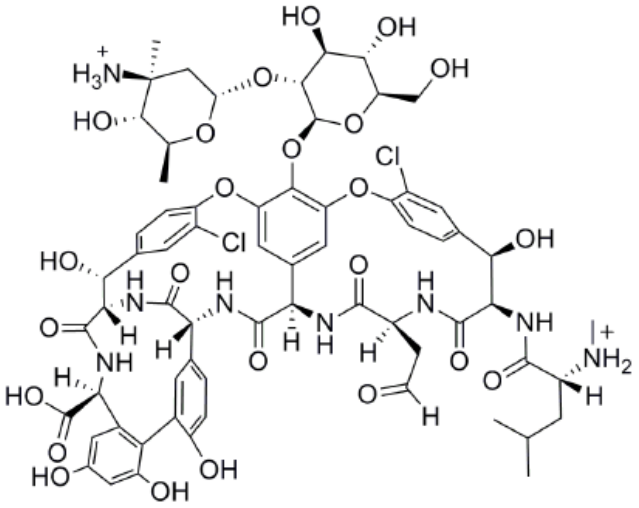
Halkalı peptidler tıpta kanser dahil birçok hastalığın tedavisinde önemli katkılar sağlamıştır. Örneğin; Aplidin ticari isimli plitidepsin bir deniz salyangozundan çıkarılan halkalı bir depsipeptittir **(Şekil 2.5.)**. Depsipeptit yapısında amit bağının yanısıra ester bağı da bulunmaktadır. Aplidium albicanlardan izole edilen bu bileşik, pankreas, mide, mesane ve prostat kanserlerinde tümörlerin küçülmesine etki etmiştir (Mayer, 2010). Son yıllarda ABD'de faz II klinik araştırmalarında akut lenfoma tedavisinde kemoterapötik madde olarak kullanılmaktadır.





Şekil 2.5. Plitidepsin (Aplidin) Aplidium albicans

Diğer popüler makrosiklik peptid ilaç Vankomisin'dir (Şekil 2.6). Bu antibiyotik, 1956 yılında bir mikrop olan Amycolatopsis orientalis'ten izole edilmiştir. Gram pozitif bakterilerde hücre duvar sentezini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu ilaç diğer antibiyotikler başarısız olduğunda "son çare" ilacı olarak kullanılmaktadır (Zaffiri, 2013). Bakteriyel patojenler sürekli evrim geçirdiğinden kullanılan antibiyotiklere direnç geliştirmektedirler. Bu yüzden yeni antibakteriyal maddelerin geliştirilmesine büyük ihtiyaç duyulmaktadır.



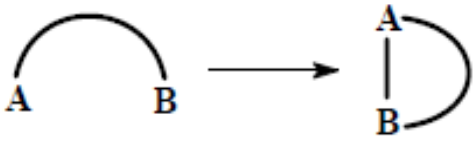
Şekil 2.6. Vankomisin

2.1.2. Makrosiklik Bileşiklerin Sentez Yöntemleri

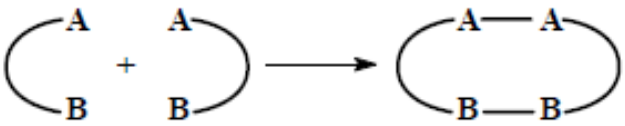
Doğal sistemler, her zaman bilimin yolunu aydınlatmıştır. Makrosiklik bileşiklerin sentezlenmesinde ve türevlendirilmesinde de doğal makrosiklik yapılardan esinlenilmiştir.

Makrosiklik bileşiklerin sentezinde halka oluşumu, üç farklı şekilde sağlanabilir:

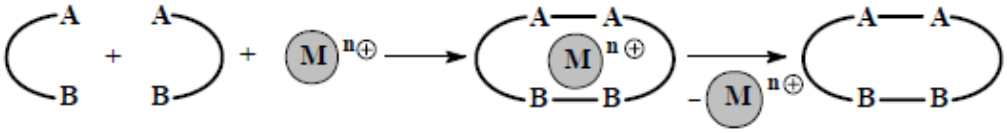
i) Düz zincirli bir bileşiğin halkalaşması



ii) İki bileşiğin kondenzasyonu

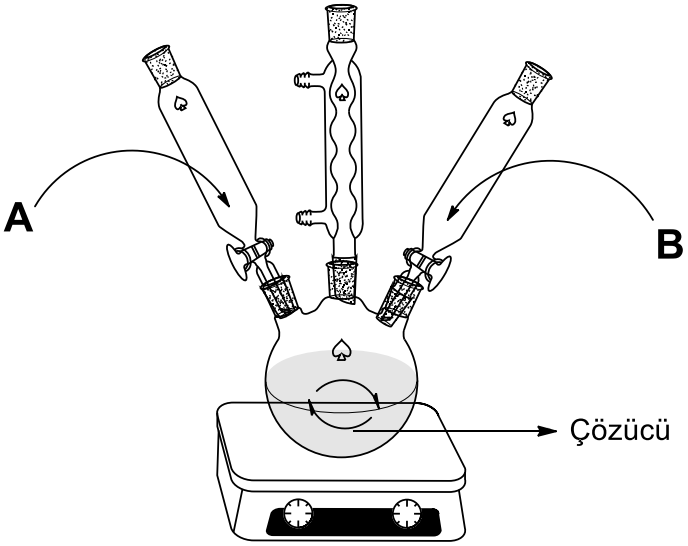


iii) Template reaksiyonları



Burada A ve B iki heteroatom, bir heteroatom bir karbon atomu veya her ikisi de karbon atomu olabilir. Ancak genellikle bir heteroatomun nükleofil bir karbon atomunun da elektrofil karakterde olduğu nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu ile halkalaşma gerçekleşmektedir. Nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonlarında kullanılan başlangıç maddelerinin reaksiyona girme yatkınlıkları kuvvetli olmalıdır. Bu da nükleofilik ve elektrofilik gücün yüksek olmasıyla alakalıdır. Nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonlarında polimerleşme oluşumu da gerçekleşebilmektedir. Bunu önlemek amacıyla seyreltik reaksiyon ortamı sağlanmalı ya da templat (kalıp) reaksiyonları uygulanmalıdır.

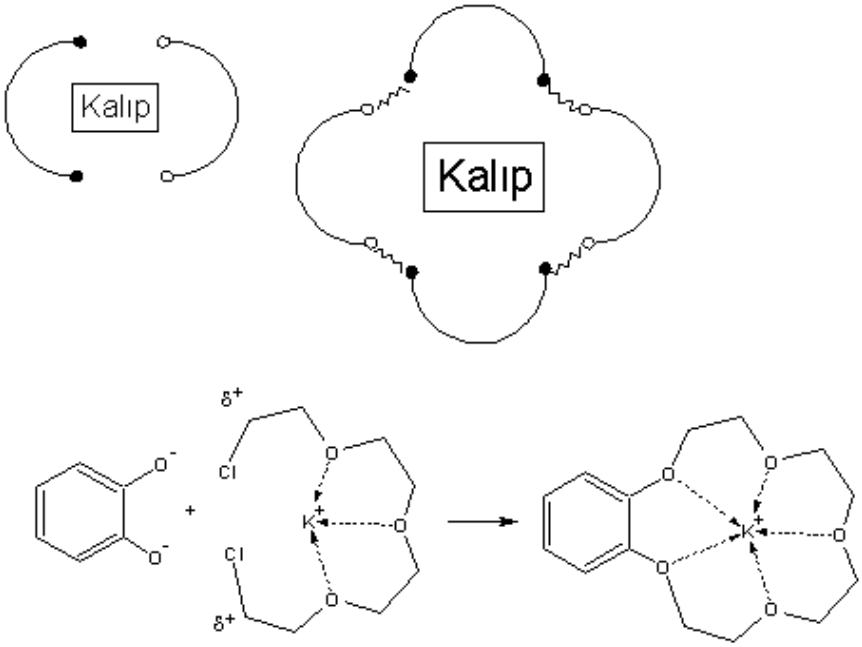
Seyreltik çalışma yönteminde çözücü miktarı fazla tutulup reaktantlar çözücü ortamına damlatma hunileri ile damla damla ilave edilmelidir ki polimerleşmenin önüne geçilebilsin (Gokel, 1974).



Şekil 2.7. Seyreltik çalışma yöntemi

Seyreltik çalışma prensibinde reaksiyon ürününün oluşmasında, başlangıç maddelerinin konsantrasyonu ve reaksiyona katılma hızı önemlidir.

Seyreltik çalışma yöntemine alternatif olarak geliştirilen templat reaksiyonları metal iyonları varlığında kondenzasyon tepkimesidir. Metal iyonları varlığında kondenzasyon reaksiyonları yapıldığında, iki molekülün aktif uçlarının birbirlerine doğru yönlendiği ve istenen bileşiğin oluştuğu görülmüştür. Bu reaksiyonu oluşturan etkiye templat etkisi adı verilmektedir. Gerçekleşen reaksiyon **Şekil 2.8.**'de gösterilmektedir.



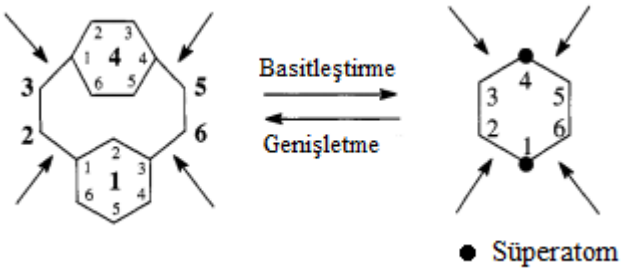
Şekil 2.8. Templat etkisi

Templat reaksiyonlarında ise oluşacak makrosiklik yapının kavitesine uygun bir metal iyonu seçilip bu metal iyonu ile kompleks oluşumu sağlanmaktadır. Makrohalkaların oluşması, templat iyonunun büyüklüğüne ve kullanılan çıkış bileşiklerinin zincir uzunluğuna bağlıdır (Cabral, 1978). Bu yöntemin dezavantajı ise reaksiyon sonunda oluşan makrosiklik bileşikten metal iyonunun uzaklaştırılmasının zor olmasıdır. Elde edilen komplekse kolon kromatografisi, ekstraksiyon veya destilasyon tekniklerinden biri uygulanabilir ya da kompleks sulu KCN, NaOH veya NaCN kullanılarak metal iyonu uzaklaştırılabilir.

2.1.3. Makrosiklik Bileşiklerin Adlandırılması

IUPAC karmaşık makrosiklik bileşikler için FAN adlandırma sistemini geliştirmiştir (Powell, 1998). Bu adlandırma sisteminde öncelikle molekül basitleştirilmiş bir iskelet yapısında numaralandırılmaktadır. Moleküldeki halkalı

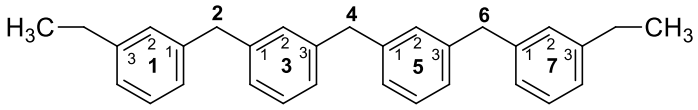
yapılar süperatom olarak işaretlenmiştir. Şekil 2.9.'da molekülün basitleştirilmesine bir örnek verilmiştir.



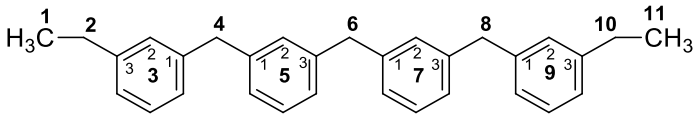
Şekil 2.9. FAN sisteminde basitleştirme

İsimlendirme yapılırken dikkat edilecek kurallar şunlardır:

1. IUPAC isimlendirme sistemine göre öncelikle halkalı sistemler süper atom olarak belirlenir ve molekül basitleştirilmiş halde numaralandırılır.
2. Fonsiyonel gruplara en küçük numara gelecek şekilde numaralandırma yapılır.
3. Halkalı yapılar aldıkları süper atom numarasıyla numaralandırılırlar. Halkanın üzerindeki fonksiyonel gruplar halka numarasının üst indisi olarak yazılır.
4. Süperatom ile yerdeğiştirilen halka sistemleri kendi içinde bağlantı noktaları en küçük numarayı alacak şekilde numaralandırılır
5. Benzen, pirol ve benzeri halkalı moleküller isimlendirilirken sonuna "a" alırlar
6. Basitleştirilmiş iskeletin sonuna "fan" adlandırılması getirilir
7. İsimlendirme alfabetik sıraya göre yapılır.

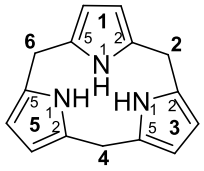


Şekil 2.10. Doğru Numaralandırma

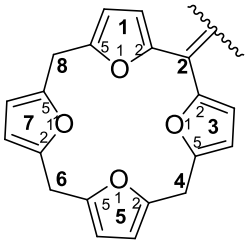


Şekil 2.11. Yanlış numaralandırma

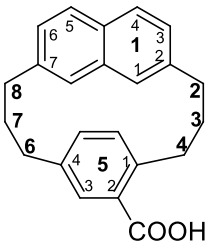
IUPAC FAN sistemine göre adlandırma örnekleri aşağıda verilmiştir (Favre, 2002).



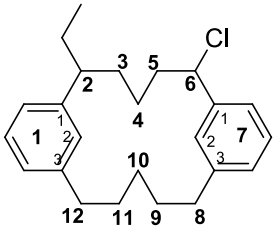
$1^{1}H,3^{1}H,5^{1}H$-1,3,5(2,5)-tripirolasiklohegzafan



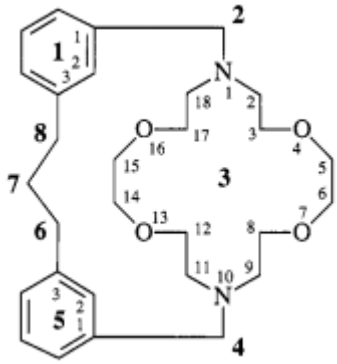
1,3,5,7(2,5)-tetrafuranasiklooktafan-2-alkenil



1(2,7)-naftalina-5(1,4)-benzenasiklooktafan-5^{2}karboksilik asit



2-etil-6-kloro-1,7(1,3)-dibenzenasiklododekafan



$3^{4},3^{7},3^{13},3^{16}$-tetraokza-$3^{1},3^{10}$-diaza-3(l,l0)-siklooktadekana-1,5(1,3)-dibenzenasiklooktafan

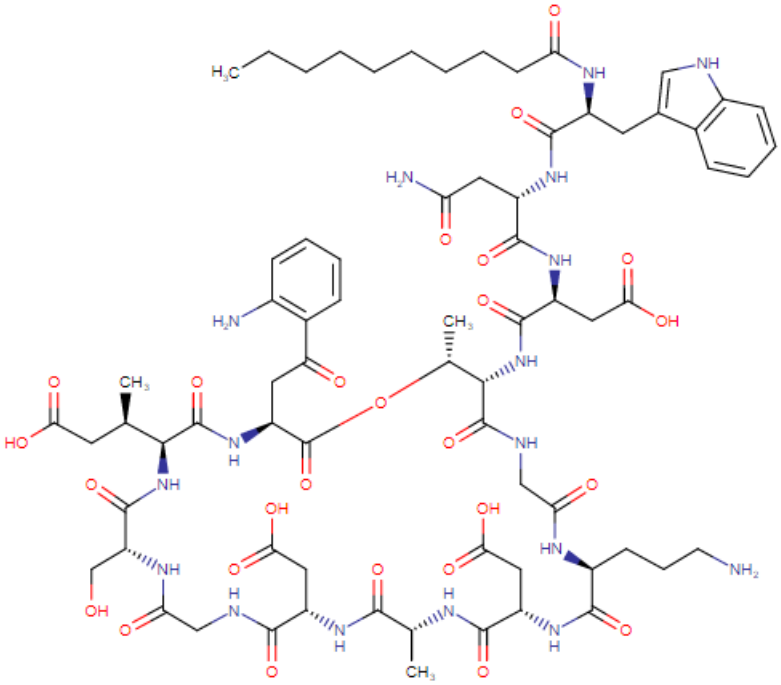
2.1.4. Makrosiklik Bileşiklerin Uygulamaları

Makrosiklik bileşiklerin yapı ve etkinliği anlaşıldıkça uygulamaları da çeşitlilik kazanmıştır. Analitik kimyada ise iyon seçici sıvı-sıvı ekstraksiyon, yarı geçirgen sıvı zar sistemleri oluşturma, kromatografik yöntemler, iyon seçici teknikler gibi çalışma alanlarında kullanılmaktadır. Bu tip bileşikler, çeşitli boyutlardaki kavite ve amfipatik özelliklerinden dolayı biyolojik süreçte iyon transferinde taşıyıcı olarak da kullanılma potansiyeline sahiptirler.

Makrosiklik bileşikler, tıbbi görüntüleme işlemlerinde de kullanılmaktadırlar. Daha çok kükürt içeren makro halkalar tercih edilmektedir. Bunun sebebi radyoaktif iyon olan teknesyum ile kompleks vermesi ve sonrasında teknesyum iyonunu kolaylıkla serbest bırakmasıdır.

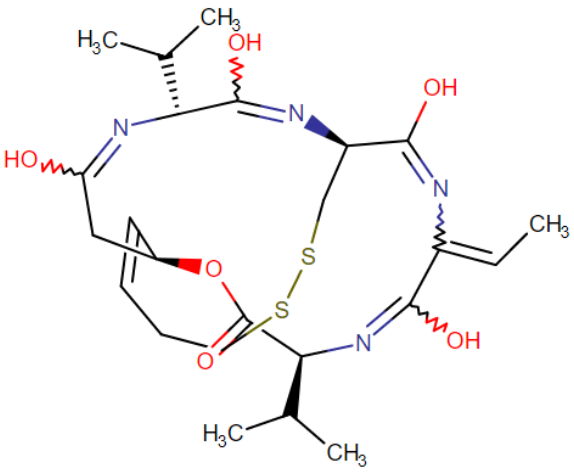
Makrosiklik bileşikler, antibakteriyal, antifungal, antikanser gibi biyolojik aktivitelere sahiptirler. Ayrıca iyon taşıma özelliklerinden dolayı da seçici olarak iyonları hücre dışına taşırlar. Bu özelliklerinden dolayı birçok hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere ilaç olarak da karşımıza çıkmaktadırlar. Aşağıda bazı örneklerle makrosiklik bileşikler açıklanmıştır.

Daptomisin, gram pozitif bakterilere karşı etkin bir lipopeptit antibiyotiktir. Bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılır (Woodworth, 1992).



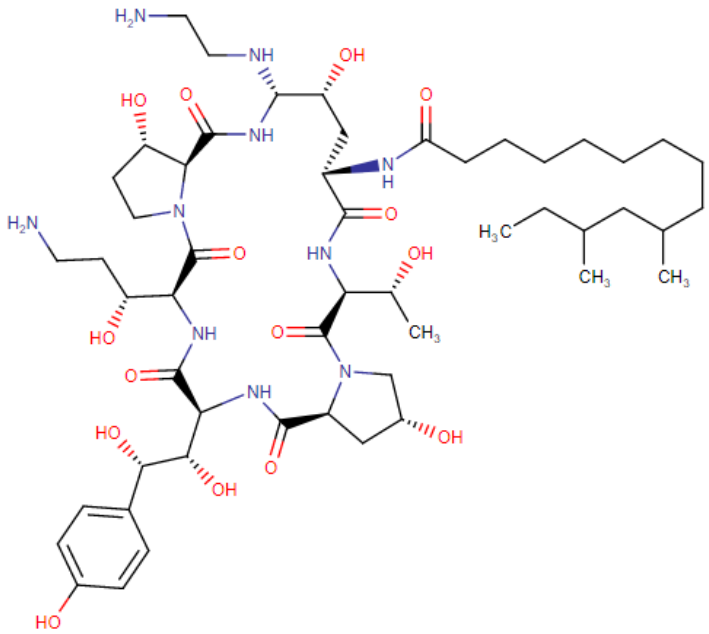
Şekil 2.12. Daptomisin yapısı

Romidepsin lenfoma tedavisinde kullanılan makrosiklik yapıda bir ilaçtır (VanderMolen, 2011).



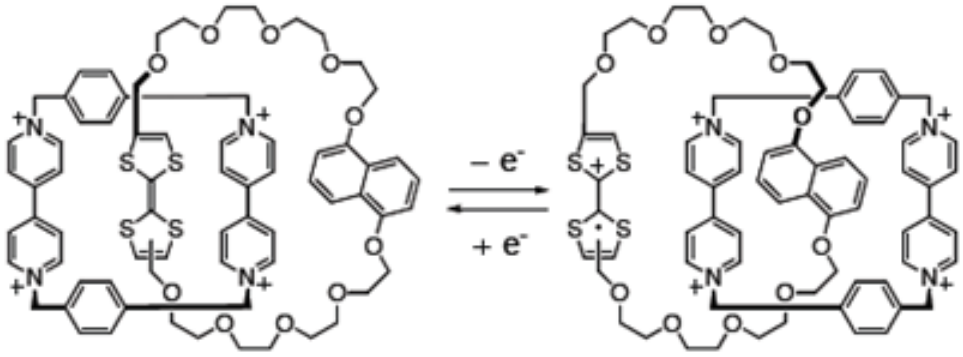
Şekil 2.13. Romidepsin yapısı

Kaspofungin, Aspergillus ve Candida enfeksiyonlarına karşı aktivite gösterir ve fungal hücre duvarının β (1,3) -D-Glukan'ı inhibe ederek etki eder (Sucher, 2009).

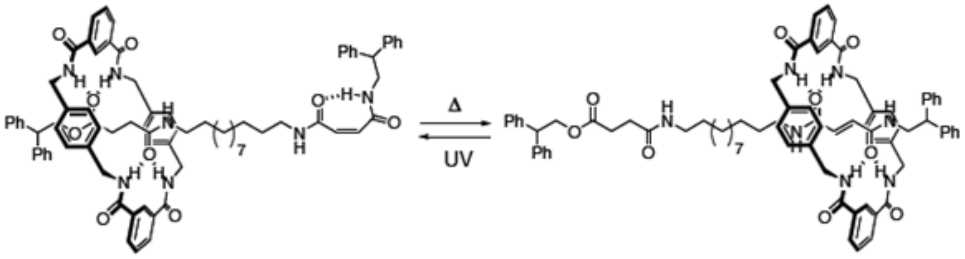


Şekil 2.14. Kaspofungin yapısı

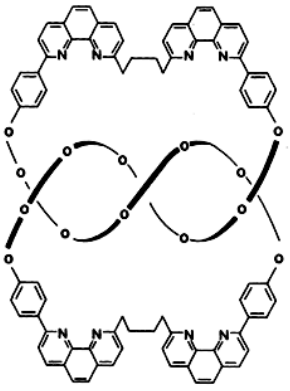
Ayrıca nanoteknolojinin gelişmesiyle nanometre boyutunda üretilebilecek moleküler aygıtlar ve çok işlevli akıllı malzemelerin hazırlanmasında yine makrosiklik bileşiklerden yararlanılmaktadır. Katenan, rotaksan ve knot olarak adlandırılan bu türler kimyasal, elektriksel ya da optiksel enerjiyi mekanik enerjiye çevirebilen ve bu özelliklerinden dolayı moleküler anahtar ve makina olarak kullanılabilecek akıllı moleküllerdir. Katenan ve rotaksanlara mekanik olarak kilitlenmiş moleküller de denilmektedir (Altieri, 2003, Balzani, 2000, Dietrich-Buchecker, 1989).



Şekil 2.15. Katenan yapısına örnek



Şekil 2.16. Rotaksan yapısına örnek



Şekil 2.17. Knot yapısına örnek

BÖLÜM 3

MALZEME VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasallar

- 2-aminotiyofenol (Merck)
- Pirol (Aldrich)
- Tiyofen-2,5-dikarboksilik asit (Aldrich)
- D-Fruktoz (Aldrich)
- Aseton (Tekkim)
- Diklorometan (Tekkim)
- Dötero-aseton (Merck)
- Dötero-kloroform (Merck)
- Etanol (Merck)
- Etil asetat (Merck)
- Formaldehit (Merck)
- Hekzan (Merck)
- Hidroklorik asit (%37'lik) (Merck)
- Kloroform (Merck)
- Lityum alüminyumhidrür (Merck)
- Magnezyum sülfat (Merck)
- Metanol (Merck)
- Metansülfonil klorür (Merck)
- N,N-dimetil formamit (Merck)

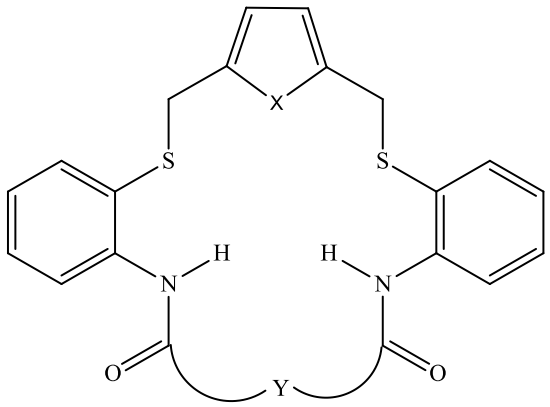
- 2-Propanol (Merck)
- Piridin (Merck)
- Silika jel 60 (Merck)
- Sodyum bikarbonat (Merck)
- Sodyum borohidrür (Merck)
- Sodyum hidroksit (Tekkim)
- Sülfürik asit (Merck)
- Tetrahidrofuran (Merck)
- Tiyonil klorür (Merck)
- Trietil amin (Merck)

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Azot ve Argon Tüpü
- Brook Crompton 2 aşamlı vakum pompası
- Desega Sarstedt-Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası
- Elekto-manyetik, 300 °C termostatlı ısıtıcı
- Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450 °C termostatlı ısıtıcı
- Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi
- Perkin Elmer Frontier İnfrared Spektrofotometre
- Likit Kromatografi-Uçuş Zamanlı Kütle Spektroskopisi (LC-Q-TOF): Abi-Sciex
- Döner Buharlaştırıcı: Heidolph, 0-100 °C arası
- Etüv:Memmert, 0-300°C arası
- Vakum Pompası: Edwars E2M2
- Soğutmalı Su Devirdaim: Heidolph
- Erime noktası tayini cihazi
- Buz Makinesi: Fiochetti

3.3. Yöntem

Bu çalışmada, 5 üyeli heterohalkalı aromatik bileşiklerden olan pirol, furan ve tiyofenin türevleri olan 2,5-bis(hidroksimetil) pirol (2), 2,5-bis(hidroksimetil) furan (3) ve 2,5-bis(hidroksimetil) tiyofenden (4) yola çıkarak **1** nolu iskelet yapısına sahip bileşik türevleri sentezlenmeye çalışılmıştır.



X= S,O,NH

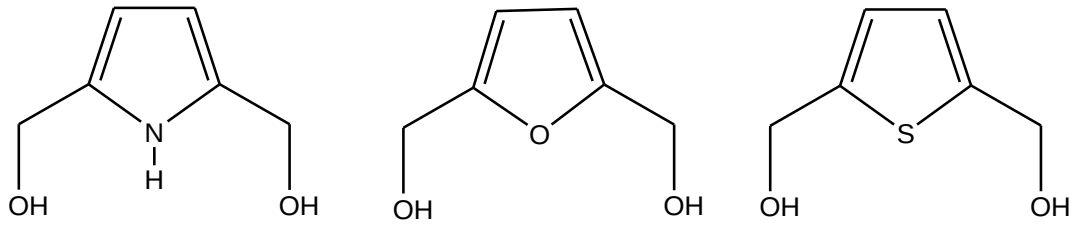
Y= CH_2SCH_2, $CH_2CH_2SSCH_2CH_2$,

$CH_2CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$,

1,3-C_6H_4 (benzenil) ve 2,6-C_5H_3N (piridil)

(1)

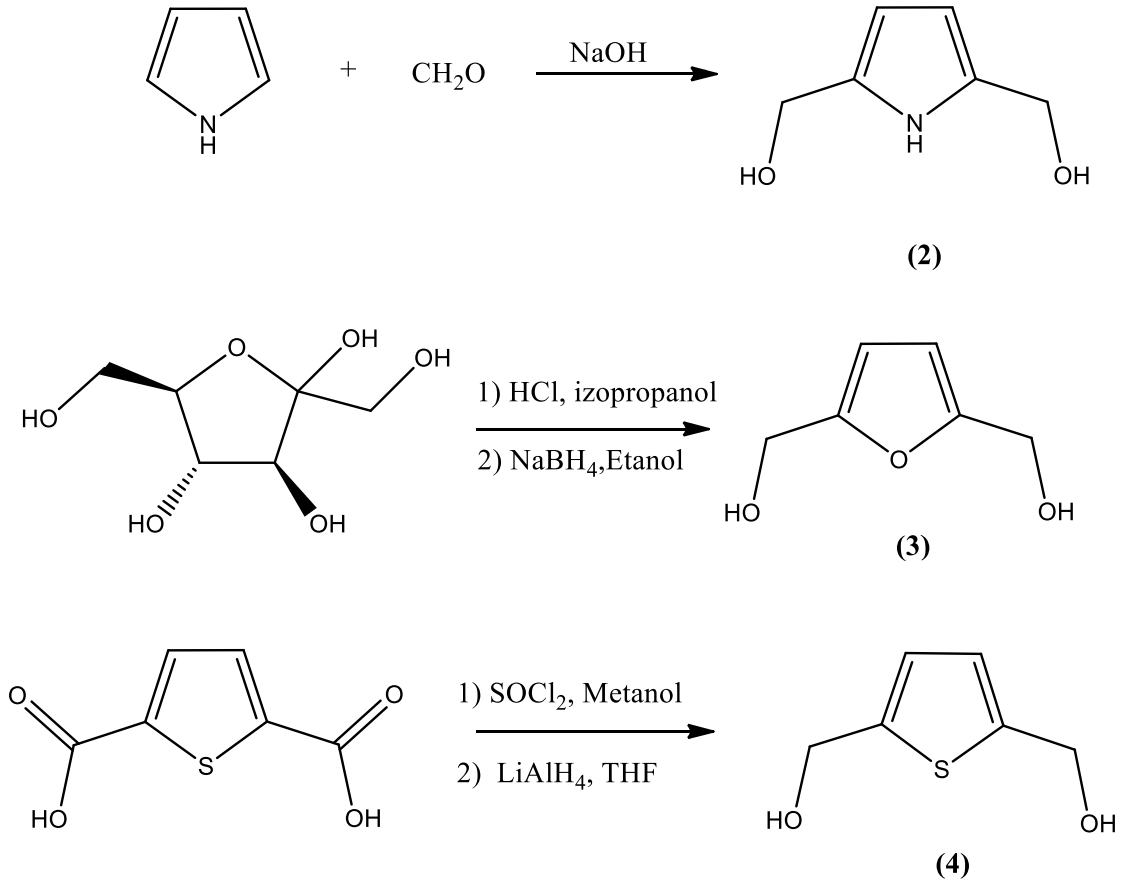
Şekil 3.1. Makrosiklik peptit ligand iskelet yapısı



(2) **(3)** **(4)**

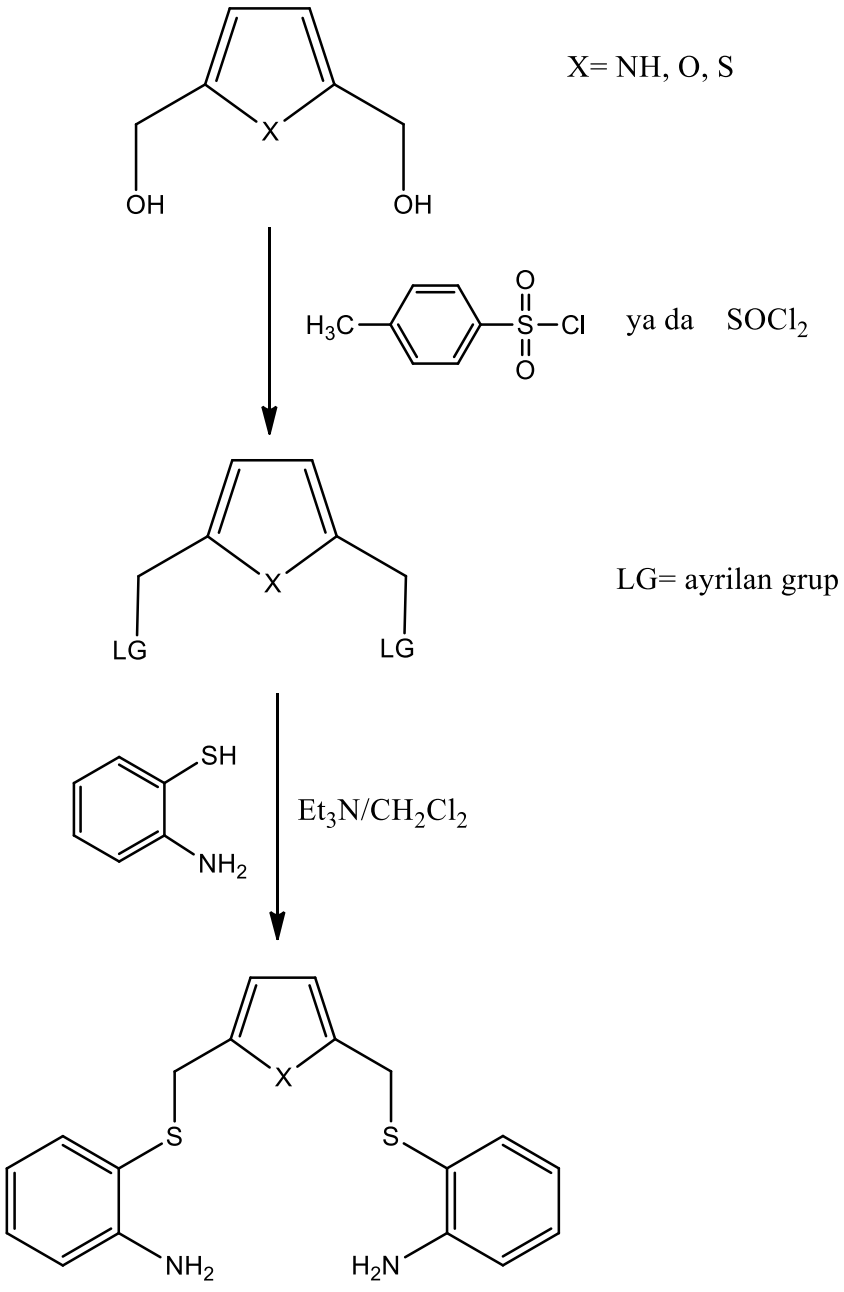
Şekil 3.2 2,5-bis(hidroksimetil) pirol **(2)**, 2,5-bis(hidroksimetil) furan **(3)** ve 2,5-bis(hidroksimetil) tiyofenin **(4)** yapısı

Bu bileşikler ticari olarak mevcut değildir fakat literatürde sentezleri bulunmaktadır. Bu bileşikler için sentez yöntemleri **Şekil 3.3**'de verilmiştir:



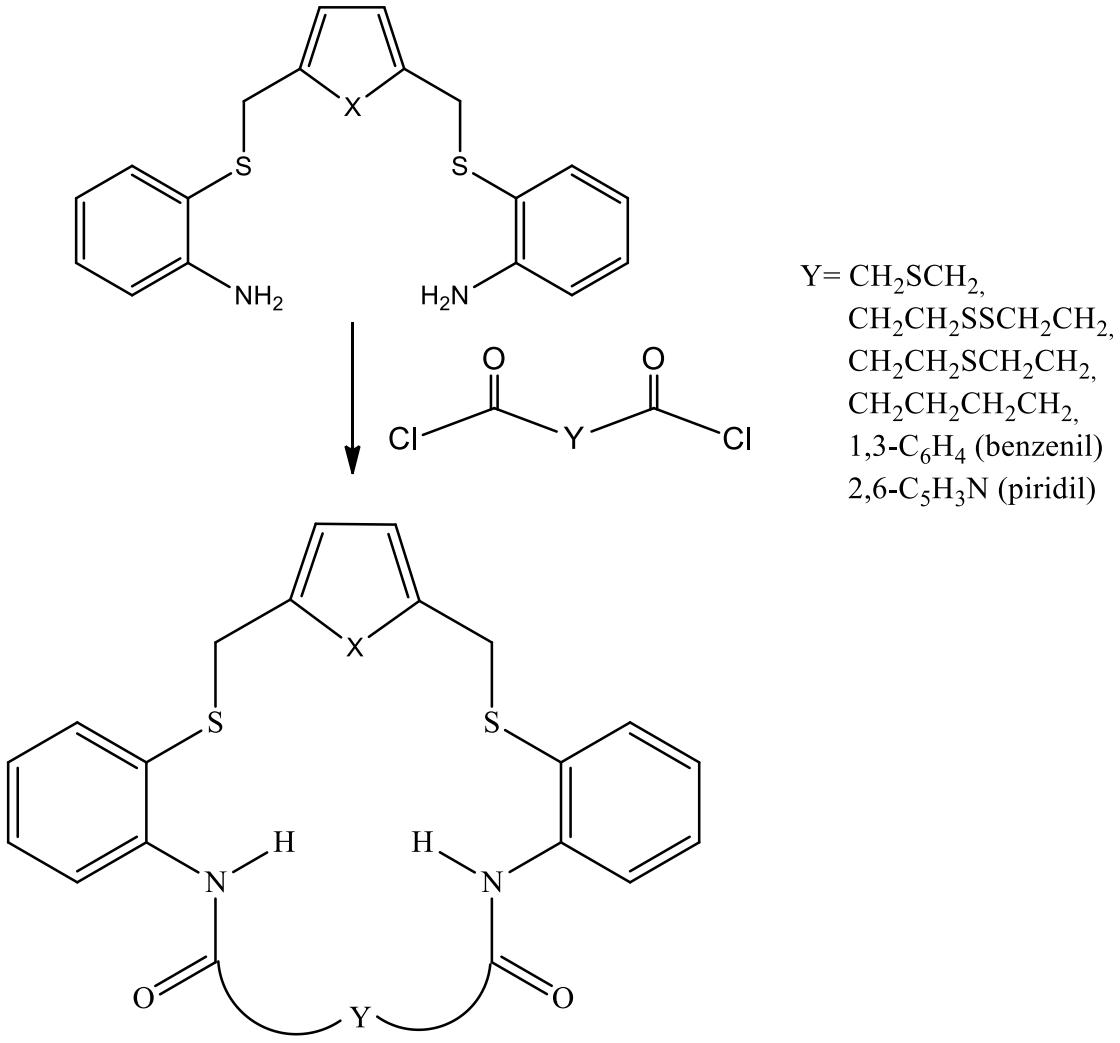
Şekil 3.3. Başlangıç maddeleri olan **2,3,4** nolu bileşiklerin sentez yöntemleri

2, **3** ve **4** nolu bileşikler sentezlendikten sonraki işlem basamakları **Şekil 3.4.**'de belirtilmiştir. **2**, **3** ve **4** nolu bileşikler tiyonil klorür ile klorlama ya da metansülfonil klorür ile mesilleme yapıldıktan sonra bazik ortamda 2-amino tiyofenol ile reaksiyona sokularak diamino bileşiğinin sentezlenmesi planlanmıştır.



Şekil 3.4. Pirol, furan ve tiyofen-2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) sentez yöntemi

Diamino bileşiği de seyreltik koşullarda, altı farklı diasit klorürle reaksiyona sokularak makrosiklik yapıda bileşikler elde edilecektir (Zaim, 2014).



Y= CH_2SCH_2,
$CH_2CH_2SSCH_2CH_2$,
$CH_2CH_2SCH_2CH_2$,
$CH_2CH_2CH_2CH_2$,
1,3-C_6H_4 (benzenil)
2,6-C_5H_3N (piridil)

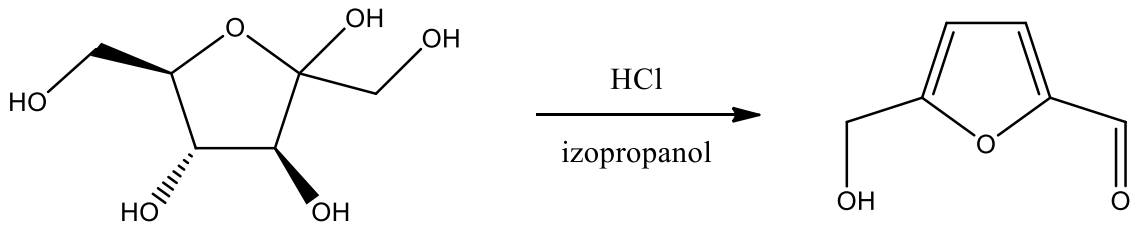
Şekil 3.5. Sikloheterofan amitlerin sentez yöntemi

Sentezlenecek olan 18 farklı sikloheterofan amit çeşitli saflaştırma işlemleri ile saflaştırılacaktır. Saf olarak elde edilen sikloheterofan amitler için antimikrobiyal ve antifungal özellikleri incelenecektir. Ayrıca iyon taşıma kapasiteleri üzerine de çalışma yapılacaktır.

BÖLÜM 4

DENEYSEL KISIM

4.1. 5-(Hidroksimetil)furfural (6) Eldesi



(5) **(6)**

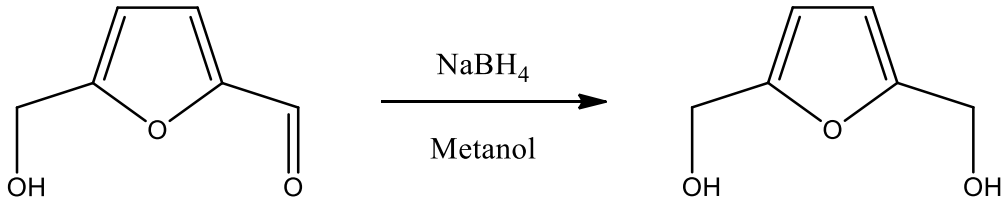
Şekil 4.1. 5-(Hidroksimetil)furfural **(6)** eldesi

50 mL izo-propil alkol içinde 4.50 g fruktoz (25 mmol) **(5)** çözüldükten sonra üzerine 0.1 mL HCl (12.5 M) ilave edildi. 120 °C'lik yağ banyosunda 4 saat boyunca geri yıkama yapıldı. Reaksiyon sonunda karışım süzüldü. Süzüntü alınarak çözücüsü uzaklaştırıldı. Kalıntı kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Metilen klorür/Metanol:10/1) (Lai, 2011). Saf olarak elde edilen madde için NMR analizi yapıldı.

Kahverengi viskoz (2.81 g) verim: % 89

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 1.96 (s, OH), 4.73 (s, CH_2), 6.54 (d, CH, J=6.54Hz), 7.23 (d, CH, J=6.54Hz), 9.61 (s, CHO)

4.2. 2,5-Bis(hidroksimetil) Furan (3) Eldesi



(6) **(3)**

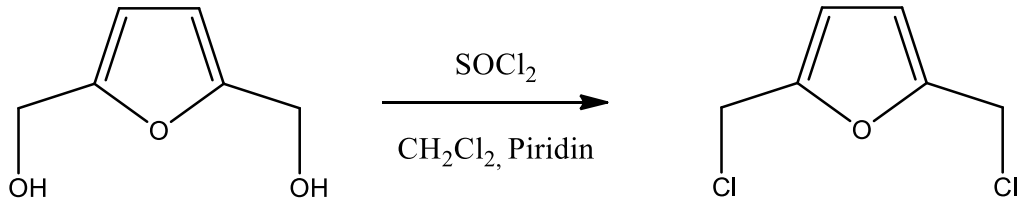
Şekil 4.2. 2,5-Bis(hidroksimetil) furan **(3)** eldesi

50 mL metanol içinde 3.00 g 5-(hidroksimetil)furfural (23.7 mmol) **(6)** çözüldü. Soğukta reaksiyon ortamına porsiyonlar halinde 3.88 g $NaBH_4$ (102.6 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uçuruldu. Kalan maddenin üzerine 30 mL saf su ilave edildi ve karışım 2 M HCl ile nötralleştirildi. Etil asetat ile (20 mLx7) ekstrakte edilerek $MgSO_4$ ile kurutuldu (Cottier, 2003). Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Metilen klorür/Etilasetat:10/1).

Açık sarı viskoz (1.62 g) verim: % 54

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 2.99 (s, 2OH), 4.53 (s, 2CH_2), 6.20 (s, 2CH)

4.3. 2,5-Bis(klorometil) Furan (7) Eldesi



(3) **(7)**

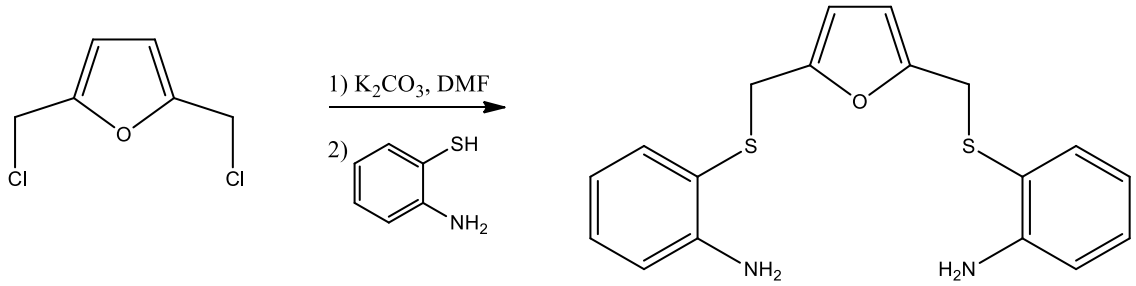
Şekil 4.3. 2,5-bis(klorometil) furan **(7)** eldesi

2.20 g 2,5-Bis(hidroksimetil) furan (17.2 mmol) **(3)**, 20 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Üzerine 3 mL piridin (37.09 mmol, d=0.978 g/mL) eklendi. Daha sonra 0 °C'de damla damla 5 mL tiyonil klorür (68.5 mmol, d=1.631 g/mL) ilave edildi. Reaksiyon 1 saat boyunca, buz banyosunda karıştırıldı. Devamında 1 gece boyunca oda sıcaklığında azot gazı altında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda 15 mL doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutuldu (Tarrago, 1990). Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra bir süre vakumda bekletildi.

Kahverengi viskoz (1.65 g) verim: % 58

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 4.51 (s, $2CH_2$), 6.27 (s, 2CH)

4.4. 2,5-Bis(2-aminotiyofenoksimetil) Furan (8) Eldesi



(7) **(8)**

Şekil 4.4. 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) furan **(8)** eldesi

Azot gazı altında 50 mL DMF içinde 2.00 g (14.5 mmol) K_2CO_3 çözüldü. Üzerine 3 g 2-aminotiyofenol ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Daha sonra 1.50 g (9 mmol) 2,5-diklorometil furan **(4)** DMF'de çözülerek damla damla reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyon 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı (Dang, 2004). Reaksiyon sonunda çözücü uzaklaştırıldı. Kalan madde 1 L saf suya atılarak 2 gün karıştırıldı. Çöken madde dekante edilerek ayrıldıktan sonra vakum altında kurutuldu.

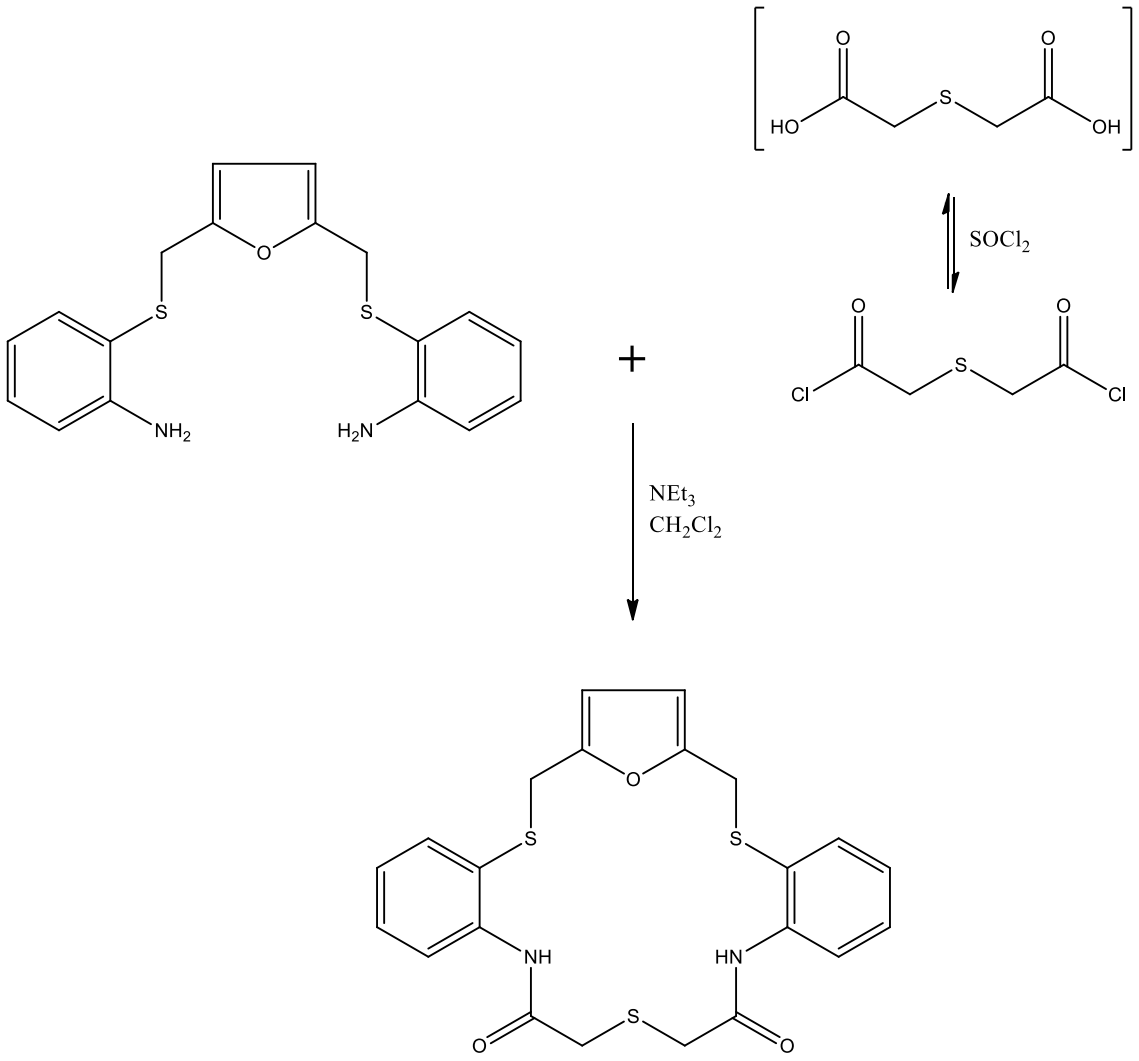
Koyu kahverengi viskoz (2.62 g) verim: % 84

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 3.85 (s, $2CH_2$), 4.33 (s, $2NH_2$), 5.78 (s, 2CH), 6.57, 6.72 (m, 4CH), 7.12, 7.21 (m, 4CH)

^{13}C-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_C ppm: 38.90 ($2CH_2$), 109.08 (2CH), 115.47 (2CH), 118.45 (2CH), 130.55 (2C), 131.84 (2CH), 137.06 (2CH), 148.87 (2C), 151.07 (2C)

IR (katı, cm^{-1}): 747, 1019, 1229, 1285, 1486, 2963, 3087, 3261, 3317

4.5. 1,9(1,2)-dibenzena- 2,8-diaza- 3,7-diokzo- 5,10,14- tritiya- 12(2,5)-furanasiklotetradekafan (9) Eldesi



(9)

Şekil 4.5. 1,9(1,2)-dibenzena- 2,8-diaza- 3,7-diokzo- 5,10,14- tritiya- 12(2,5)-furanasiklotetradekafan **(9)** eldesi

1.5 mL $SOCl_2$ içerisinde 0,15 g 2,2'-tiyodiasetik asit (1 mmol) konularak 3 saat boyunca geri yıkama yapıldı. Bu sürenin sonunda $SOCl_2$'nin fazlası vakum pompası ile uzaklaştırıldı. Elde edilen 2,2'-tiyodiasetil klorür bekletilmeden reaksiyona sokuldu. 100 mL CH_2Cl_2 içine 3 mL Et_3N eklenerek üç boyunlu balona alındı. 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülen 0,09 g 2,2'-tiyodiasetil klorür (0.5 mmol) damlatma hunisine alındı. Başka bir

damlatma hunisine de 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülmüş 0.17 g 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) furan (0.5 mmol) konularak, 0 °C'de argon gazı atmosferinde reaksiyon balonuna damla damla eklendi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü ve fazla trietilamin düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde 3 mL CH_2Cl_2'de çözülerek damla damla 1 L soğuk saf suyun içine ilave edildi. 3 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan katı süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.

Koyu kahverengi katı (573 mg) verim: % 86

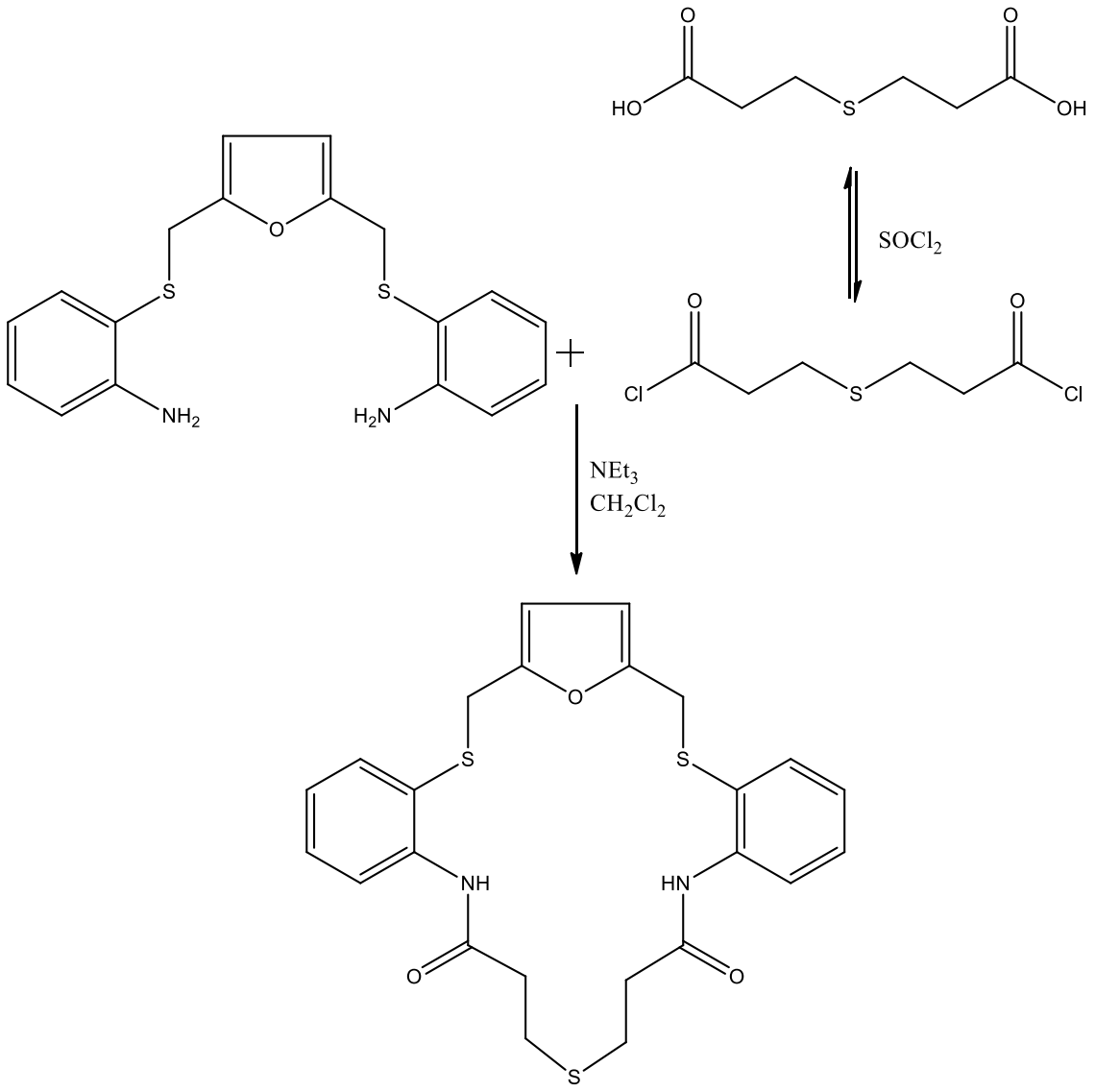
Bozunma Sıcaklığı: 125 ^{o}C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 3.46 (s, $2CH_2$), 3.85 (s, $2CH_2$), 6.74 (s, 2CH), 6.99-7.49 (m, 8CH), 8.18 (s, 2NH)
IR (katı, cm^{-1}): 3269 ν(N-H), 2928 ν(C-H), 1677 ν(C=O), 1470 ν(C=C), 798 ν(C-H)

Mutlak Kütle (+H): 457.0714

MALDI/TOF (+H): 457.0735

4.6. 1,11(1,2)-dibenzena- 2,10-diaza- 3,9-diokso- 6,12,16-tritiya- 14(2,5)-furanasiklohekzadekafan (10) Eldesi



(10)

Şekil 4.6. 1,11(1,2)-dibenzena- 2,10-diaza- 3,9-diokso- 6,12,16-tritiya- 14(2,5)-furanasiklohekzadekafan **(10)** eldesi

1.5 mL $SOCl_2$ içerisinde 0,18 g 3,3'-tiyodipropanoik asit (1 mmol) konularak 3 saat boyunca geri yıkama yapıldı. Bu sürenin sonunda $SOCl_2$'nin fazlası vakum pompası ile uzaklaştırıldı. Elde edilen 3,3'-tiyodipropanoil klorür bekletilmeden reaksiyona sokuldu.

100 mL CH_2Cl_2 içine 3 mL Et_3N eklenerek üç boyunlu balona alındı. 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülen 0,11 g 3,3'-tiyodipropanoil klorür (0.5 mmol) damlatma hunisine alındı. Başka bir damlatma hunisine de 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülmüş 0.18 g 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) furan (0.5 mmol) konularak, 0 °C'de argon gazı atmosferinde reaksiyon balonuna damla damla eklendi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü ve fazla trietilamin düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde 3 mL CH_2Cl_2'de çözülerek damla damla 1 L soğuk saf suyun içine ilave edildi. 3 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan katı süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.

Açık kahverengi katı (43 mg) verim: % 6

Bozunma sıcaklığı: 158 ^{o}C

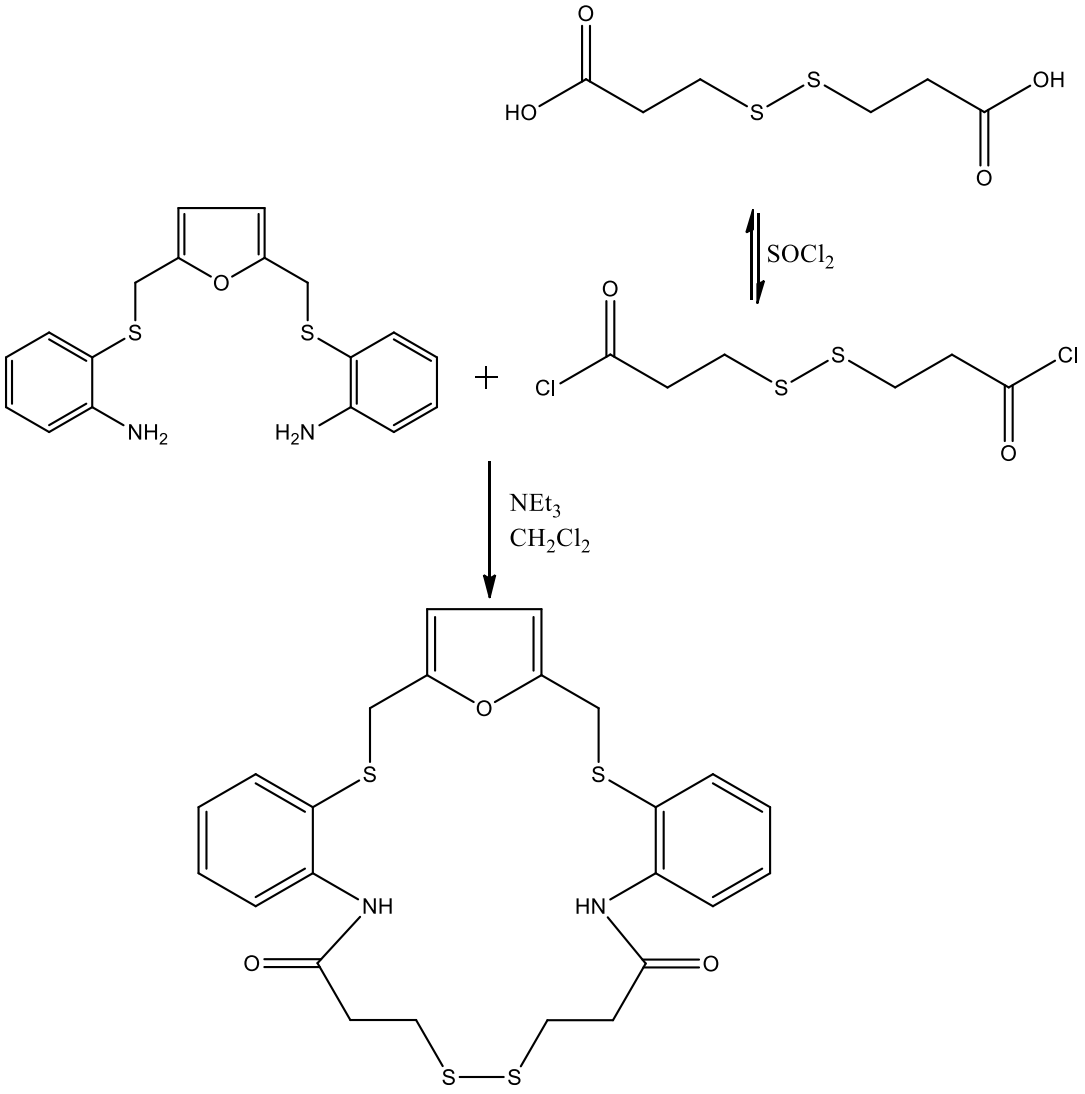
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 2.63 (s, $2CH_2$), 2.93 (s, $2CH_2$), 3.86 (s, $2CH_2$), 5.91 (s, 2CH), 7.00 (t, 2CH, J=7.54Hz), 7.29 (t, 2CH, J=7.34Hz), 7.50 (d, 2CH, J=7.57Hz), 8.36 (d, 2CH, J=8.32Hz), 8.60 (s, 2NH)

IR (katı, cm^{-1}): 3323 ν(N-H), 2911 ν(C-H), 1676 ν(C=O), 1577 ν(C=C), 752 ν(C-H)

Mutlak Kütle (+H): 485.1027

MALDI/TOF (+H): 485.1048

4.7. 1,12(1,2)-dibenzena- 2,11-diaza- 3,10-diokso- 6,7,13,17-tetratiya- 15(2,5)-furanasikloheptadekafan (11) Eldesi



(11)

Şekil 4.21. 1,12(1,2)-dibenzena- 2,11-diaza- 3,10-diokso- 6,7,13,17-tetratiya- 15(2,5)-furanasikloheptadekafan **(11)** eldesi

1.5 mL $SOCl_2$ içerisinde 0,21 g 3,3'-disulfanadil dipropanoik asit (1 mmol) konularak 3 saat boyunca geri yıkama yapıldı. Bu sürenin sonunda $SOCl_2$'nin fazlası vakum pompası ile uzaklaştırıldı. Elde edilen 3,3'-disülfanadil dipropanoil klorür bekletilmeden reaksiyona sokuldu. 100 mL CH_2Cl_2 içine 3 mL trietilamin eklenerek üç boyunlu balona alındı. 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülen 0,12 g 3,3'-disülfanadil dipropanoil klorür (0.5

mmol) damlatma hunisine alındı. Başka bir damlatma hunisine de 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülmüş 0.18 g 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) furan (0.5 mmol) konularak, 0 °C'de argon gazı atmosferinde reaksiyon balonuna damla damla eklendi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü ve fazla trietilamin düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde 3 mL CH_2Cl_2'de çözülerek damla damla 1L soğuk saf suyun içine ilave edildi. 3 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan katı süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.

Koyu kahverengi katı (57 mg) verim: % 8

Bozunma sıcaklığı: 122 ^{o}C

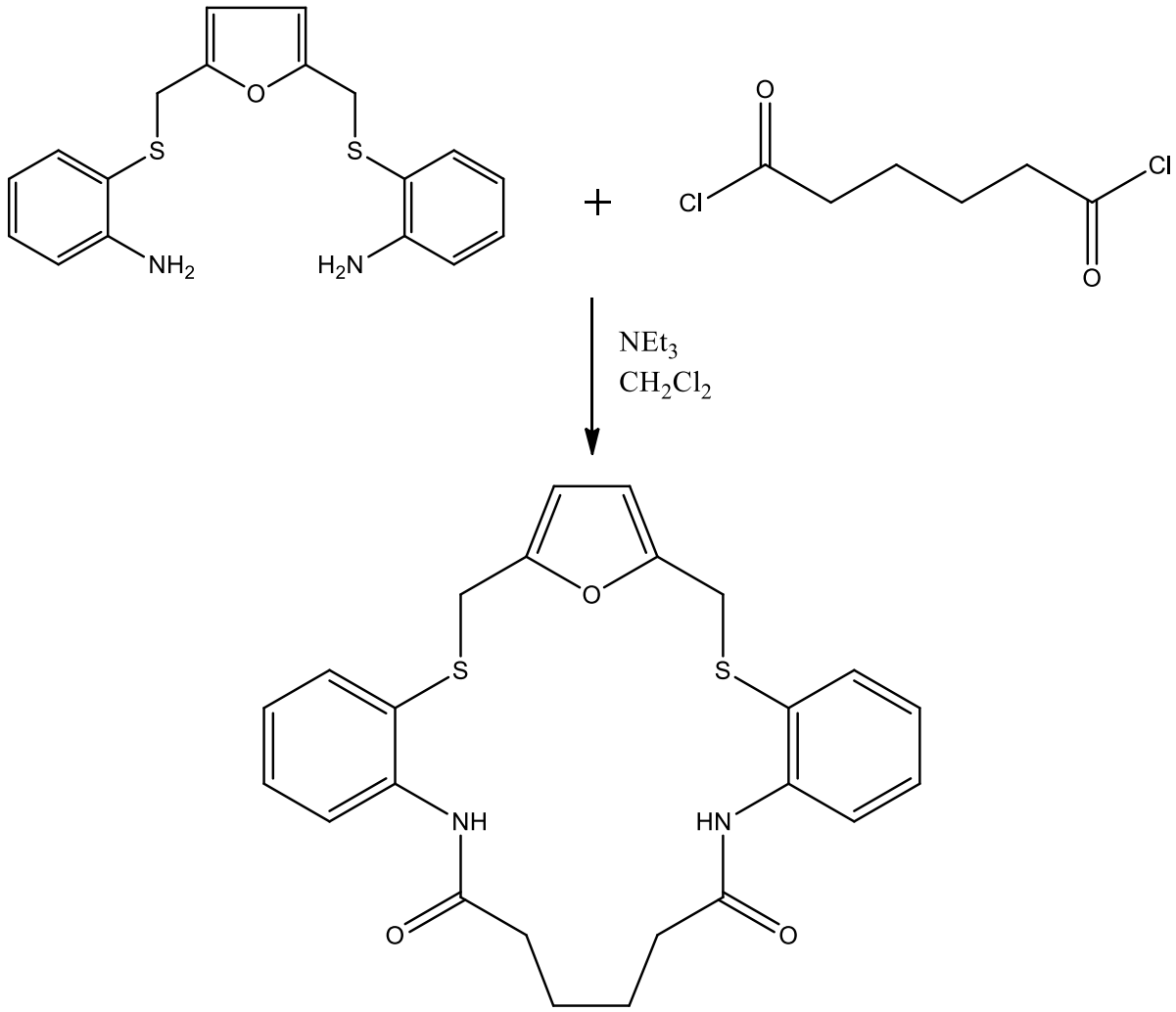
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 1.61 (s, $2CH_2$), 2.83 (s, $2CH_2$), 4.14 (s, $2CH_2$), 6.60 (s, 2CH), 7.01-7.48 (m, 4CH), 7.65 (s, 2NH)

IR (katı, cm^{-1}): 3324 ν(N-H), 2923 ν(C-H), 1680 ν(C=O), 1577 ν(C=C), 753 ν(C-H)

Mutlak Kütle (+Na): 539.0567

MALDI/TOF (+Na): 539.0591

4.8. 1,10(1,2)-dibenzena- 2,9-diaza- 3,8-diokso- 11,15-ditiya- 13(2,5)-furanasiklopentadekafan (12) Eldesi



(12)

Şekil 4.8. 1,10(1,2)-dibenzena- 2,9-diaza- 3,8-diokso- 11,15-ditiya- 13(2,5)-furanasiklopentadekafan **(12)** eldesi

100 mL CH_2Cl_2 içine 3 mL trietilamin eklenerek üç boyunlu balona alındı. 50 ml CH_2Cl_2 içinde çözülen 0,09 g adipoil klorür (0.5 mmol) damlatma hunisine alındı. Başka bir damlatma hunisine de 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülmüş 0.18 g 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) furan (0.5 mmol) konularak, 0 °C'de argon gazı atmosferinde reaksiyon balonuna damla damla eklendi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı.

Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü ve fazla trietilamin düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde 3 mL CH_2Cl_2'de çözülerek damla damla 1 L soğuk saf suyun içine ilave edildi. 3 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan katı süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.

Açık sarı katı (342 mg) verim: % 52

Bozunma sıcaklığı: 216 ^oC

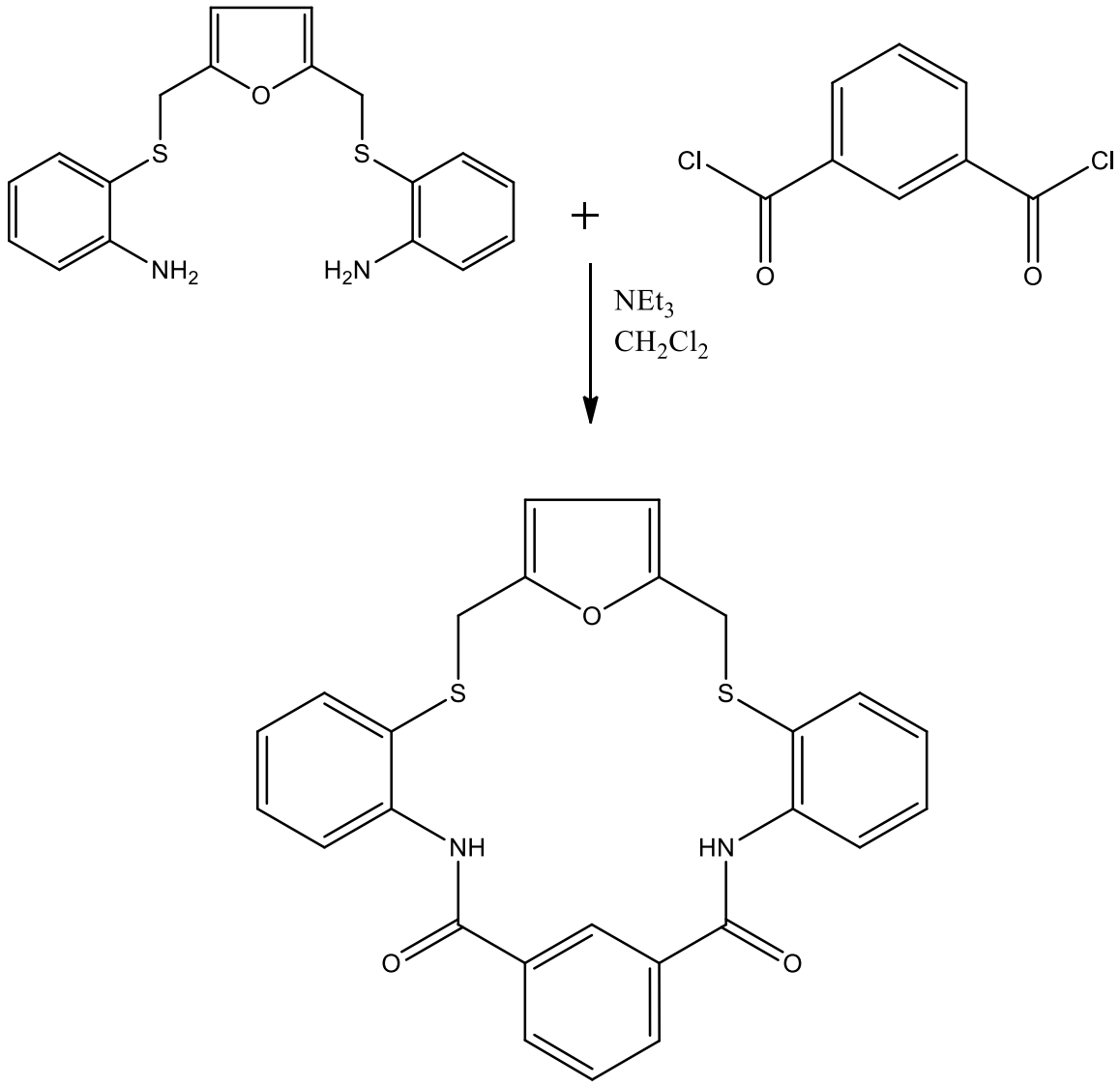
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 1.81 (s, $2CH_2$), 2.43 (s, $2CH_2$), 4.01 (s, $2CH_2$), 6.44 (s, 2CH), 7.03 (d, 4CH, J=7.03Hz), 7.29 (t, CH, J= 7.29Hz), 7.51 (t, CH, J=7.51Hz), 8.31 (d, 2CH, J=8.31Hz), 8.47 (s, 2NH)

IR (katı, cm^{-1}): 3314 ν(N-H), 2927 ν(C-H), 1662 ν(C=O), 1575 ν(C=C), 758 ν(C-H)

Mutlak Kütle (+K): 491.0865

MALDI/TOF (+K): 491.0897

4.9. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-furanasiklododekafan (13) Eldesi



(13)

Şekil 4.9. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-furanasiklododekafan **(13)** eldesi

100 mL CH_2Cl_2 içine 3 mL Et_3N eklenerek üç boyunlu balona alındı. 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülen 0,10 g 2-6 dikarbonilklorür benzen (0.5 mmol) damlatma hunisine alındı. Başka bir damlatma hunisine de 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülmüş 0.18 g 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) furan (0.5 mmol) konularak, 0 °C'de argon gazı atmosferinde

reaksiyon balonuna damla damla eklendi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü ve fazla trietilamin düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde 3 mL CH_2Cl_2'de çözülerek damla damla 1 L soğuk saf suyun içine ilave edildi. 3 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan katı süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.

Açık kahverengi katı (212 mg) verim: % 31

Bozunma sıcaklığı: 168 ^{o}C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 4.06 (s, $2CH_2$), 5.85 (s, 2CH), 7.21 (t, 2CH, J=7.43Hz), 7.42 (t, 2CH, J=7.42Hz), 7.62 (d, 2CH, J=7.74Hz), 7.70 (d, CH, J=7.91Hz), 7.96 (s, 2NH), 8.24 (d, 2CH, J=7.92Hz), 8.37 (d, 2CH, J=7.76Hz), 9.00 (s, CH)

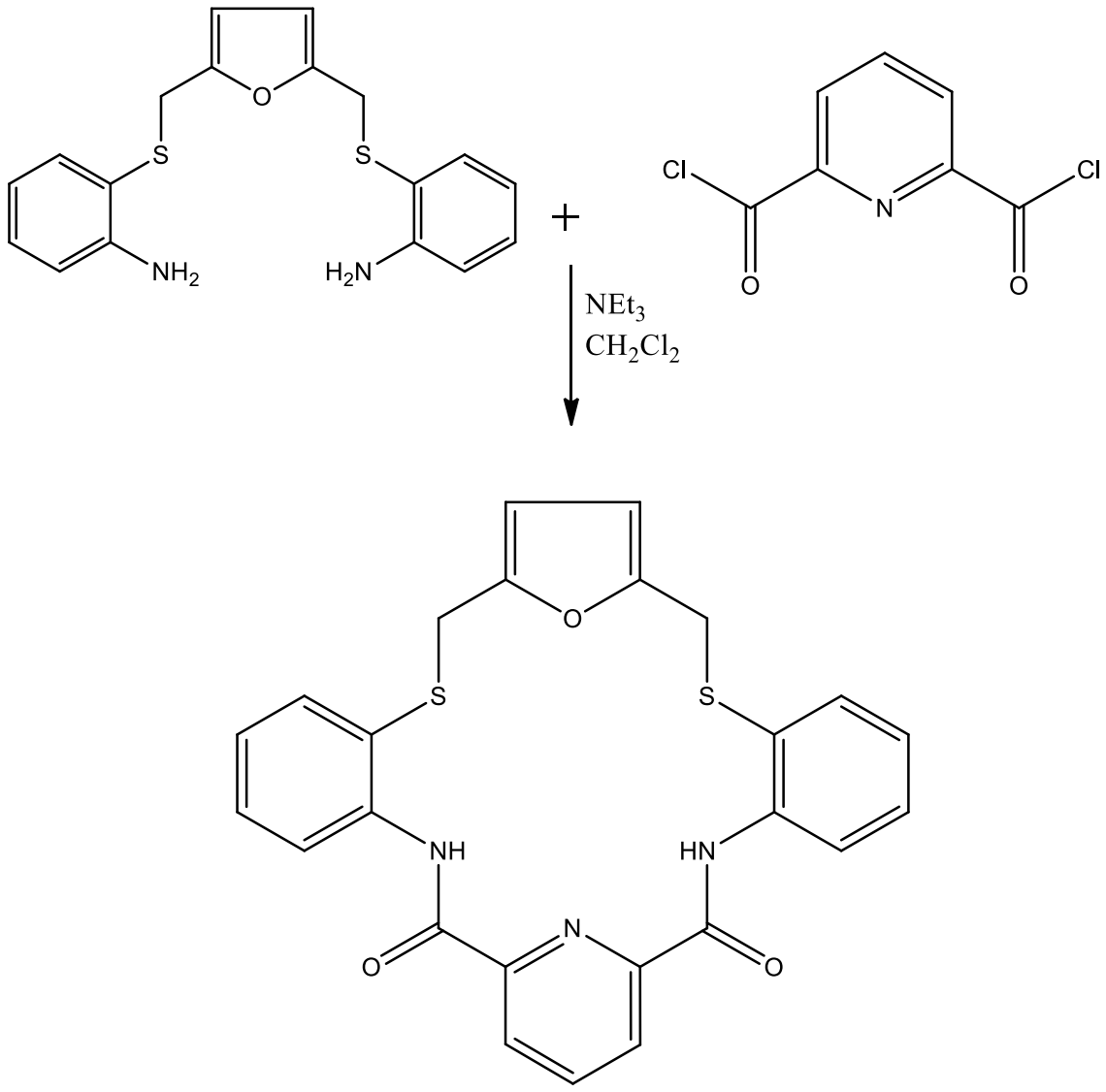
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C ppm: 34.05 ($2CH_2$), 109.53 (2CH), 121.84 (2CH), 122.05 (2CH), 124.39 (2C), 125.38 (C), 130.00 (CH), 130.49 (2C), 132.85 (2CH), 134.36 (2C), 135.68 (2CH), 139.21 (2C), 149.87 (2C), 165.18 (2C)

IR (cm^{-1}): 3357, 3337 ν(N-H), 2923 ν(C-H), 1675 ν(C=O), 1578 ν(C=C), 751 ν(C-H)

Mutlak Kütle (+H): 473.099362

LC-Q/TOF (+H): 473.0996

4.10. 1,7(1,2)-dibenzena-4(2,6)piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-furanasiklododekafan (14) Eldesi



(14)

Şekil 4.10. 1,7(1,2)-dibenzena-4(2,6)piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya-10(2,5)-furanasiklododekafan **(14)** eldesi

100 mL CH_2Cl_2 içine 3 mL Et_3N eklenerek üç boyunlu balona alındı. 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülen 0,10 g piridin-2,6-dikarbonilklorür (0.5 mmol) damlatma hunisine alındı.

Başka bir damlatma hunisine de 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülmüş 0.18 g 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) furan (0.5 mmol) konularak, 0 °C'de argon gazı altında reaksiyon balonuna damla damla eklendi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü ve fazla trietilamin düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde 3 mL CH_2Cl_2'de çözülerek damla damla 1 L soğuk saf suyun içine ilave edildi. 3 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan katı süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.

Açık kahverengi katı (195 mg) verim: % 28

Bozunma sıcaklığı: 170 ^oC

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 3.91 (s, $2CH_2$), 5.67 (s, 2CH), 7.15 (t, 2CH, J=7.69Hz), 7.34 (t, 2CH, J=7.44Hz), 7.59 (d, 2CH, J=7.69Hz), 8.03 (d, 2CH, J=7.99Hz), 8.08 (t, CH, J=7.44Hz), 8.41(d, 2CH, J=7.74Hz), 10.40 (s, 2NH)

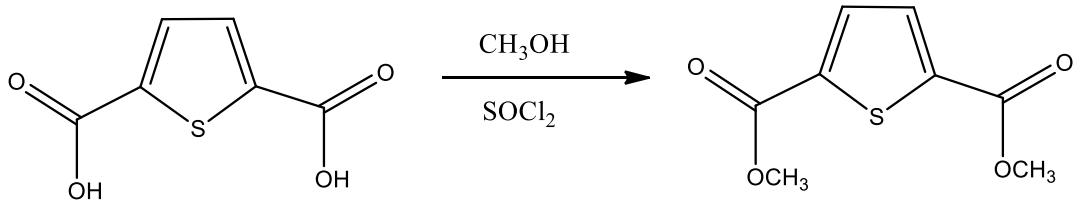
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C ppm: 39.01 ($2CH_2$), 109.9 (2CH), 123.4 (2CH), 125.8 (2CH), 126.3 (2C), 127.7 (2CH), 129.8 (2CH), 135.3 (2CH), 138.8 (2CH), 139.8(CH), 149.0 (2C), 150.30 (2C), 162.22 (2C)

IR (katı, cm^{-1}): 3376, 3265ν(N-H), 1684 ν(C=O), 1525 ν(C=C), 747 ν(C-H)

Mutlak Kütle (+H): 474.0946

LC-Q/TOF (Deneysel +H): 474.0965

4.11. Tiyofen-2,5-dikarboksilik asit dimetil ester (16) Eldesi



(15) **(16)**

Şekil 4.11. Tiyofen-2,5-dikarboksilik asit dimetil ester **(16)** eldesi

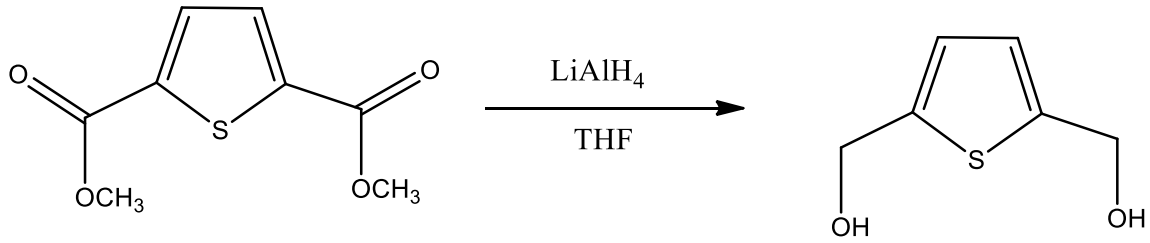
4,87 g (28.28 mmol) 2.5 tiyofen dikarboksilikasit, 150 mL metanol içerisinde çözüldü. Buz banyosunda 0 °C'ye soğutulduktan sonra üzerine damla damla 5 mL $SOCl_2$ ilave edildi. İlave bittikten sonra 24 saat geri yıkama yapıldı. Bu sürenin sonunda çözücü indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı. Kalan katı metanolden kristallendirildi (Dang, 2004).

Beyaz kristal (4.75 g) verim: % 84

E.N.=145 °C

^{1}H NMR (300MHz , $CDCl_3$) δ_H ppm: 7.76 (s, 2H,CH) , 3.92 (s, 6H, CH_3)

4.12. 2,5-Bis(hidroksimetil) tiyofen (4) Eldesi



(16) **(4)**

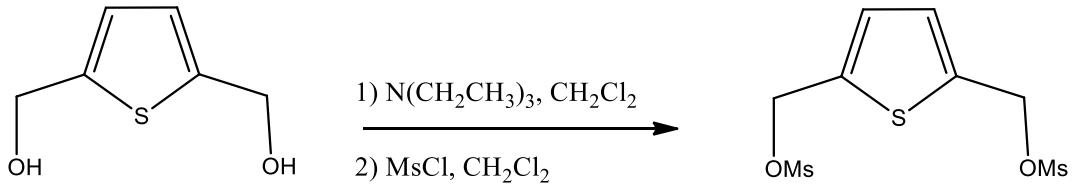
Şekil 4.12. 2,5-Bis(hidroksimetil) tiyofen **(4)** eldesi

100 mL'lik bir balona 0,65 g $LiAlH_4$ azot gazı altında 50 mL kuru THF içerisinde çözüldü. Bu karışım buz banyosunda 0°C'ye soğutulduktan sonra üzerine yavaş yavaş 1,65 g tiyofen-2,5-dikarboksilik asit dimetil ester (8,24 mmol) ilave edildi. İlave bittikten sonra 2 saat süreli geri yıkama işlemi yapıldı. Bu sürenin sonunda karışım soğutularak su ilave edildi. Daha sonra %15'lik NaOH çözeltisi gaz çıkışı bitene kadar ilave edildi. Süzme işleminden sonra eterle ekstraksiyon işlemi yapıldı. Daha sonra doygun tuz çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. $MgSO_4$ ilavesiyle kurutulan eter fazı indirgenmiş basınç altında çözücü uzaklaştırıldı (Banishoeib, 2008).

Sarımsı viskoz (1.11g) verim: % 93

^{1}H NMR (300MHz , D-Aseton) δ_H ppm: 6,81 (s, 2H, CH), 4,71 (s , 4H, CH_2)

4.13. 2,5-Tiyofendimetil metansülfonat (17) Eldesi



(4) **(17)**

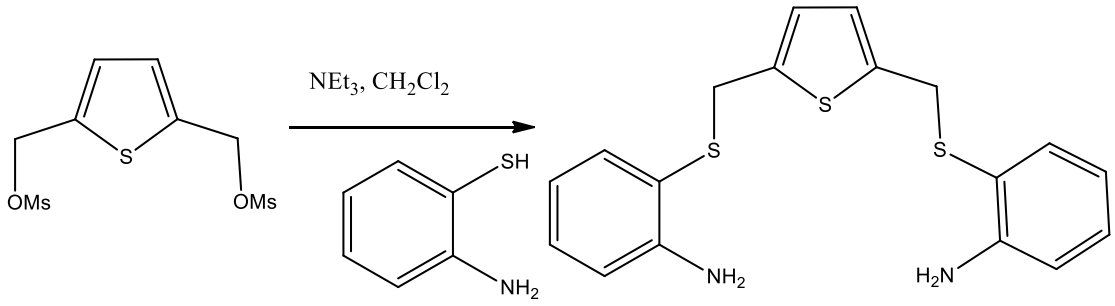
Şekil 4.13. 2,5-Tiyofendimetil metan sülfonat **(17)** eldesi

2.21 g 2,5-Dihidroksimetil tiyofen (19,35mmol) 75 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Üzerine 0°C'de 6 mL trietilamin (d=0.73 g/mL) damla damla ilave edilerek 30 dk boyunca karıştırıldı. Daha sonra damla damla 2.5 mL metansülfonil klorür (32.3 mmol, d=1.48 g/mL) ilave edildi. Reaksiyon 1 saat boyunca, buz banyosunda karıştırıldı. Süre tamamlandığında 15 mL sulu doymuş $NaHCO_3$ ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Su fazı 3 kez 25 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Toplanan organik faz $MgSO_4$ ile kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra bir süre vakumda bekletildi.

Kahverengi viskoz (2.5 g) verim: % 38

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 3.15 (s, 6H, CH_3), 4.58 (s, 4H, CH_2), 6.34 (s, 2H, CH)

4.14. 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) tiyofen (18) Eldesi



(17) **(18)**

Şekil 4.14. 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) tiyofen **(18)** eldesi

Azot gazı altında 0.5 g NaH, 100 mL CH_2Cl_2 içinde 30 dk karıştırıldı. 100 mL CH_2Cl_2 içinde çözülmüş 2-aminotiyofenol bileşiği damla damla reaksiyon ortamına eklendi. Ardından 100 mL CH_2Cl_2 içinde çözülmüş 2.25 g 2,5-tiyofendimetil metansülfonat (6.76 mmol) yarım saat boyunca yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 6 saat boyunca karıştırıldı (Dang, 2004). Reaksiyon TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Reaksiyon karışımına 8 ml saf su ilave edildi. Çözücünün tamamı düşük basınçta uzaklaştırıldı. Kalan madde 1 L saf suyun içine atıldı ve 3 gün karıştırıldı. Oluşan katı dekante edilerek ayrıldı.

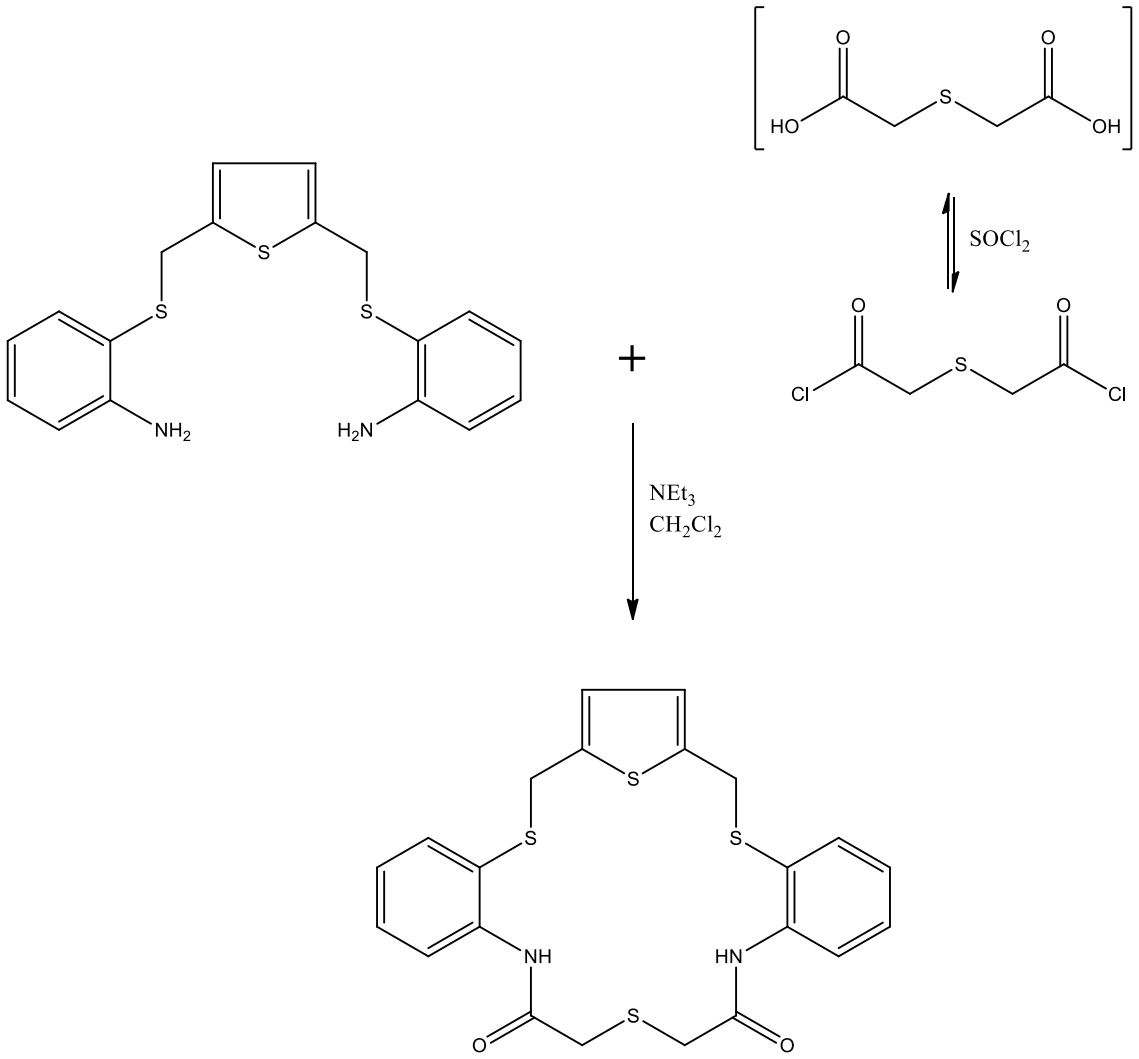
Koyu sarı viskoz (2.02 g) verim: % 83

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 4.03 (s, $2CH_2$), 4.21 (s, $2NH_2$), 6.40 (s, 2CH), 6.73 (m, 4CH), 7.16 (m, 4CH)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C ppm: 34.70 ($2CH_2$), 115.56 (2CH), 117.30 (2CH), 118.81 (2CH), 126.15 (2C), 130.39 (2CH), 136.77 (2CH), 140.97 (2C), 149.17 (2C)

IR (katı, cm^{-1}): 3464, 3352 ν(N-H), 2928 ν(C-H), 1625 ν(C=O), 1497 ν(C=C), 783 ν(C-H)

4.15. 1,9- (1,2)dibenzena- 2,8-diaza- 3,7-diokzo- 5,10,14- tritiya- 12-(2,5)-tiyofenasiklotetradekafan (19) Eldesi



(19)

Şekil 4.15. 1,9(1,2)-dibenzena- 2,8-diaza- 3,7-diokzo- 5,10,14- tritiya- 12(2,5)-tiyofenasiklotetradekafan **(19)** eldesi

1.5 mL $SOCl_2$ İçerisinde 0,16 g 2,2-tiyodiasetik asit (1 mmol) konularak 3 saat boyunca geri yıkama yapıldı. Bu sürenin sonunda $SOCl_2$'nin fazlası vakum pompası ile uzaklaştırıldı. Elde edilen 2,2'-tiyodiasetil klorür bekletilmeden reaksiyona sokuldu. 100 mL CH_2Cl_2 içine 3 mL Et_3N eklenerek üç boyunlu balona alındı. 50 mL CH_2Cl_2

içinde çözülen 0,10 g 2,2'-tiyodiasetil klorür (0.5 mmol) damlatma hunisine alındı. Başka bir damlatma hunisine de 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülmüş 0.18 g 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) tiyofen (0.5 mmol) konularak, 0 °C'de argon gazı atmosferinde reaksiyon balonuna damla damla eklendi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü ve fazla trietilamin düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde 3 mL CH_2Cl_2'de çözülerek damla damla 1 L soğuk saf suyun içine ilave edildi. 3 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan katı süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.

Açık kahverengi katı (412 mg) verim: % 58

Bozunma sıcaklığı: 127 ^{o}C

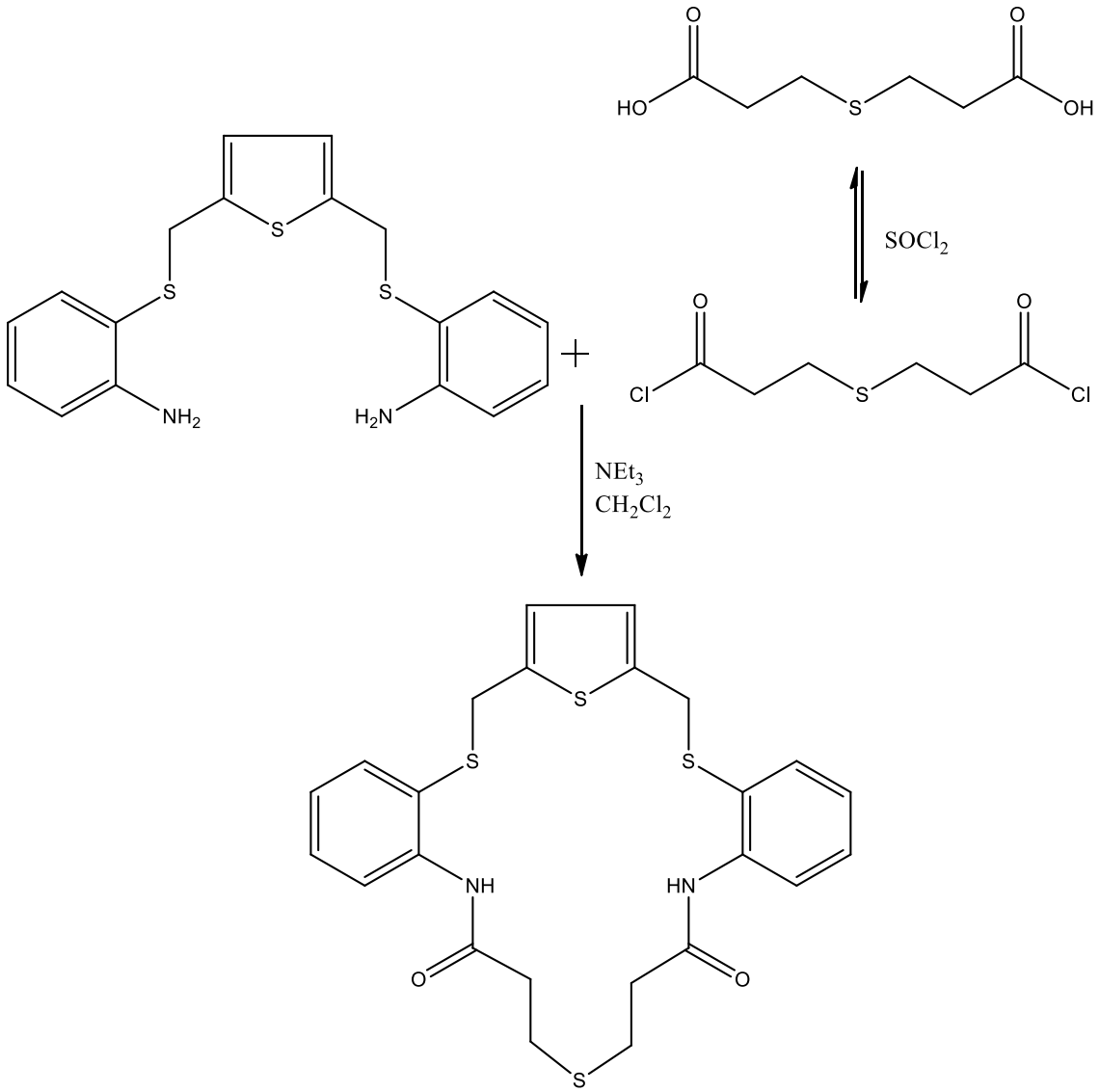
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 3.42 (s, $2CH_2$), 4.01 (s, $2CH_2$), 6.32 (s, 2CH), 7.08, 7.35 (m, 6CH), 7.54 (d, 2CH, J=7.65Hz), 8.21 (s, 2NH)

IR (katı, cm^{-1}): 3296, 3267 ν(N-H), 2922 ν(C-H), 1681 ν(C=O), 1511 ν(C=C), 759 ν(C-H)

Mutlak Kütle (+H): 473.048591

LC-Q/TOF (+H): 473.0480

4.16. 1,11(1,2)-dibenzena- 2,10-diaza- 3,9-diokso- 6,12,16-tritiya- 14(2,5)-tiyofenasiklohekzadekafan (20) Eldesi



(20)

Şekil 4.16. 1,11(1,2)-dibenzena- 2,10-diaza- 3,9-diokso- 6,12,16-tritiya- 14(2,5)-tiyofenasiklohekzadekafan **(20)** eldesi

1.5 mL $SOCl_2$ İçerisinde 0,18 g 3,3'-tiyodipropanoik asit (1 mmol) konularak 3 saat boyunca geri yıkama yapıldı. Bu sürenin sonunda $SOCl_2$'nin fazlası vakum pompası ile

uzaklaştırıldı. Elde edilen 3,3'-tiyodipropanoil klorür bekletilmeden reaksiyona sokuldu. 100 mL CH_2Cl_2 içine 3 mL Et_3N eklenerek üç boyunlu balona alındı. 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülen 0,11 g 3,3'-tiyodipropanoil klorür (0.5 mmol) damlatma hunisine konuldu. Diğer bir damlatma hunisine de 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülmüş 0.18 g 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) tiyofen (0.5 mmol) konularak, 0 °C'de argon gazı atmosferinde reaksiyon balonuna damla damla eklendi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü ve fazla trietilamin düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde 3 mL CH_2Cl_2'de çözülerek damla damla 1 L soğuk saf suyun içine ilave edildi. 3 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan katı süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.

Açık sarı katı (250 mg) verim: % 33

Bozunma sıcaklığı: 143 ^{o}C

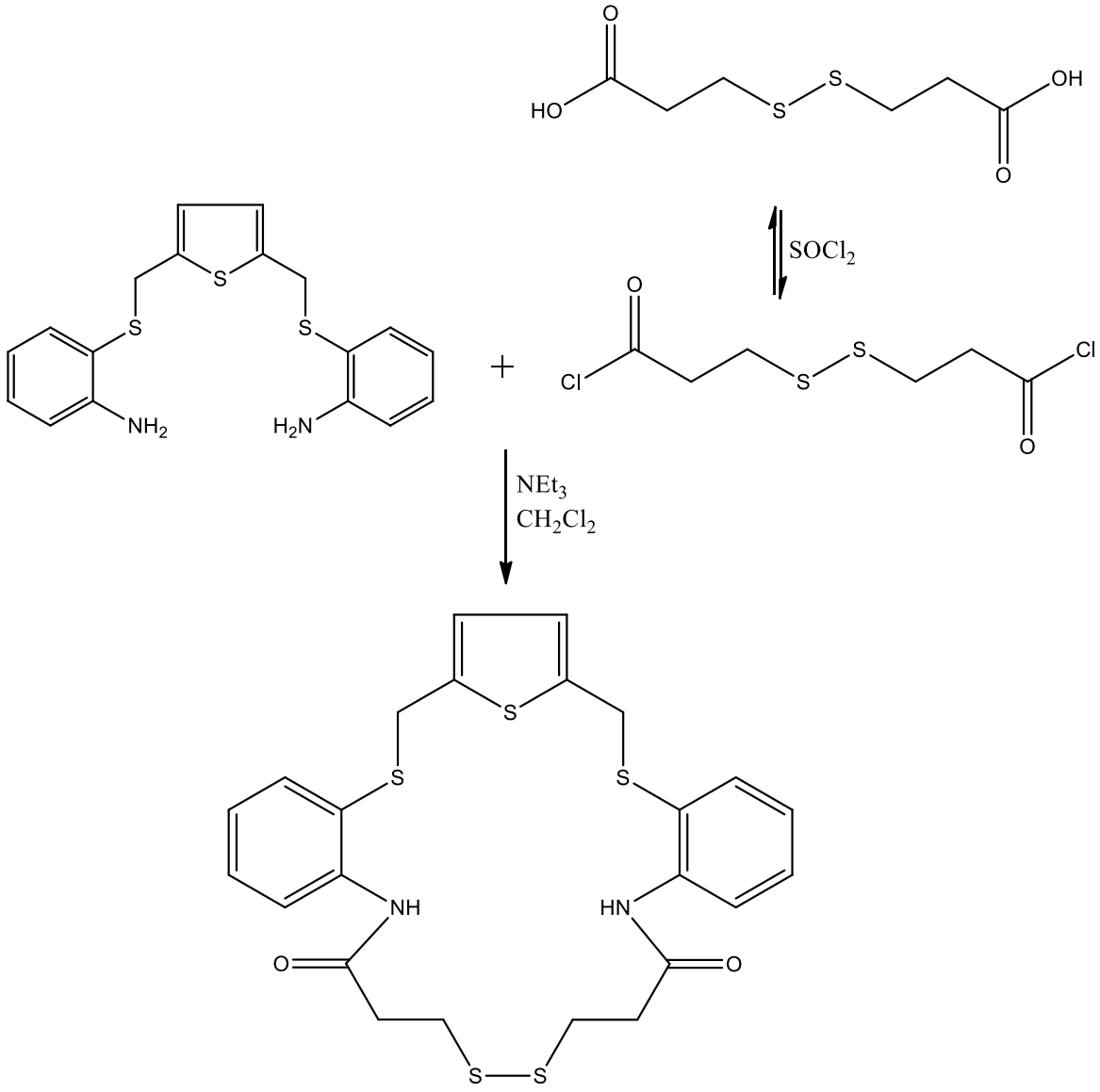
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 1.89 (s, $2CH_2$, J=1.89Hz), 2.60 (s, $2CH_2$, J=2.60Hz), 3.99 (s, $2CH_2$), 6.39 (s, 2CH, J=6.39Hz), 7.05, 7.62 (m, 8CH), 8.38 (s, 2NH)

IR (katı, cm^{-1}): 3335 ν(N-H), 2962 ν(C-H), 1680 ν(C=O), 1511 ν(C=C), 754 ν(C-H)

Mutlak Kütle (+H): 501.0799

MALDI/TOF (+H): 501.0812

4.17. 1,12(1,2)-dibenzena- 2,11-diaza- 3,10-diokso- 6,7,13,17-tetratiya- 15(2,5)-tiyofenasikloheptadekafan (21) Eldesi



(21)

Şekil 4.17. 1,12(1,2)-dibenzena- 2,11-diaza- 3,10-diokso- 6,7,13,17-tetratiya- 15(2,5)-tiyofenasikloheptadekafan **(21)** eldesi

1.5 mL $SOCl_2$ içerisinde 0,21 g 3,3'-disulfanadil dipropanoik asit (1 mmol) konularak 3 saat boyunca geri yıkama yapıldı. Bu sürenin sonunda $SOCl_2$'nin fazlası vakum pompası ile uzaklaştırıldı. Elde edilen 3,3'-disülfanadil dipropanoil klorür bekletilmeden

reaksiyona sokuldu. 100 mL CH_2Cl_2 içine 3 mL Et_3N eklenerek üç boyunlu balona alındı. 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülen 0,12 g 3,3'-disülfanadil dipropanoil klorür (0.5 mmol) damlatma hunisine alındı. Başka bir damlatma hunisine de 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülmüş 0.18 g 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) tiyofen (0.5 mmol) konularak, 0 °C'de argon gazı atmosferinde reaksiyon balonuna damla damla eklendi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü ve fazla trietilamin düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde 3 mL CH_2Cl_2'de çözülerek damla damla 1 L soğuk saf suyun içine ilave edildi. 3 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan katı süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.

Koyu sarı katı (172 mg) verim: % 22

Bozunma sıcaklığı: 104 ^{o}C

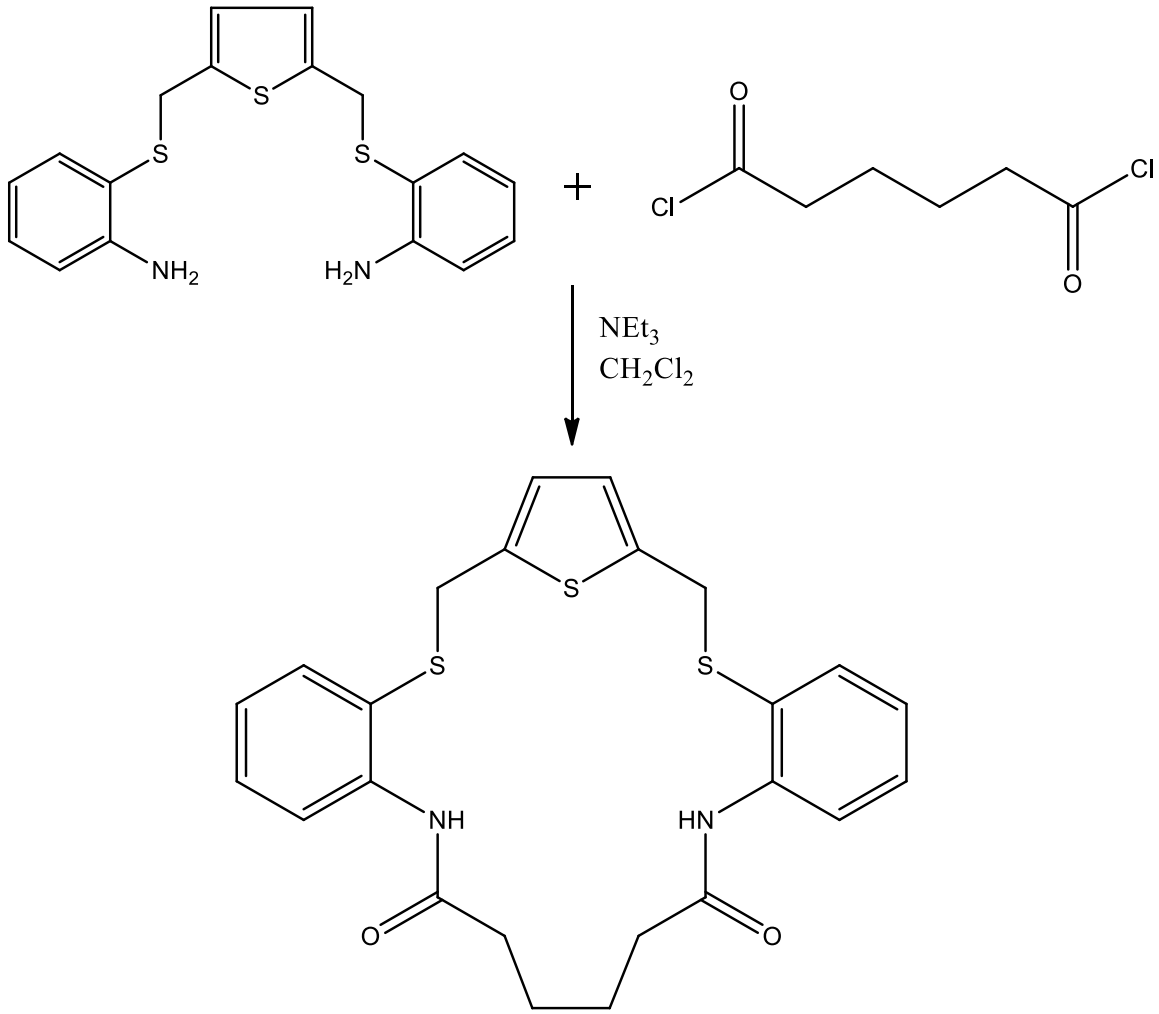
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 2.85-3.02 (m, $4CH_2$), 3.93 (s, $2CH_2$), 6.25 (s, 2CH), 6.99-7.30 (m, 8CH), 8.35 (s, 2NH)

IR (katı, cm^{-1}): 3342 ν(N-H), 2962 ν(C-H), 1676 ν(C=O), 1508 ν(C=C), 751 ν(C-H)

Mutlak Kütle (+H): 533.0520

MALDI/TOF (+H): 533.0510

4.18. 1,10(1,2)-dibenzena- 2,9-diaza- 3,8-diokso- 11,15-ditiya- 13(2,5)-tiyofenasiklopentadekafan (22) Eldesi



(22)

Şekil 4.18. 1,10(1,2)-dibenzena- 2,9-diaza- 3,8-diokso- 11,15-ditiya- 13(2,5)-tiyofenasiklopentadekafan **(22)** eldesi

100 mL CH_2Cl_2 içine 3 mL Et_3N eklenerek üç boyunlu balona alındı. 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülen 0,09 g adipoil klorür (0.5 mmol) damlatma hunisine alındı. Başka bir damlatma hunisine de 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülmüş 0.18 g 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) tiyofen (0.5 mmol) konularak, 0 °C'de argon gazı atmosferinde reaksiyon balonuna damla damla eklendi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü ve fazla

trietilamin düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde 3 mL CH_2Cl_2'de çözülerek damla damla 1 L soğuk saf suyun içine ilave edildi. 3 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan katı süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.

Koyu sarı katı (143 mg) verim: % 20

Bozunma sıcaklığı: 137 ^oC

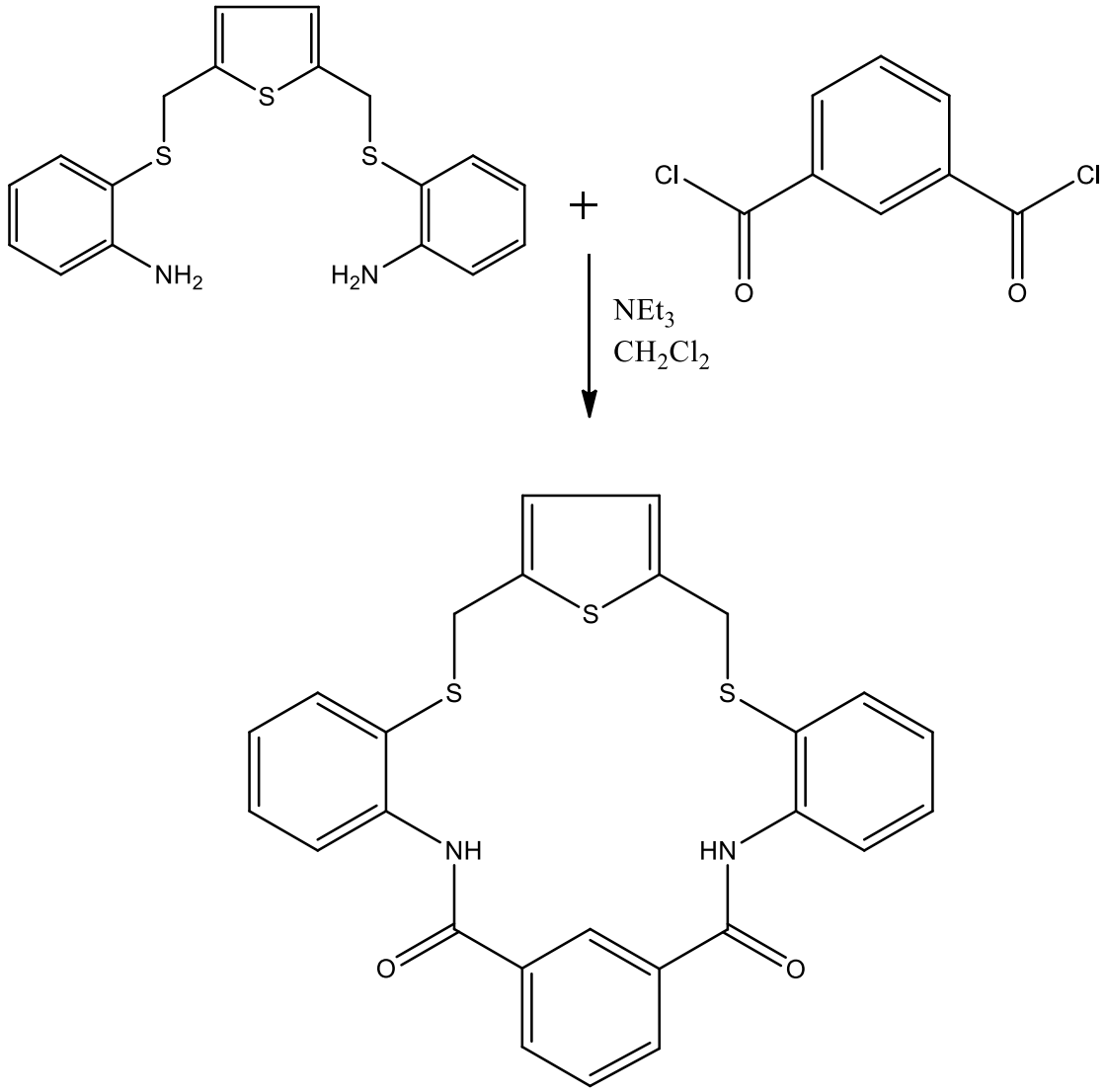
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 1.93 (s, $2CH_2$), 2.53 (s, $2CH_2$,), 3.91 (s, $2CH_2$), 5.99 (s, 2CH), 7.08 (t, 2CH, J=7.56Hz), 7.37 (t, 2CH, J=7.56Hz), 7.60 (d, 2CH, J=Hz) 8.41 (d, 2CH, J=8.40Hz), 8.66 (s, 2NH)

IR (katı, cm^{-1}): 3224 ν(N-H), 2923 ν(C-H), 1653 ν(C=O), 1514 ν(C=C), 741 ν(C-H)

Mutlak Kütle (+Na): 491.0898

MALDI/TOF (+Na): 491.0875

4.19. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-tiyofenasiklododekafan (23) Eldesi



(23)

Şekil 4.19. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-tiyofenasiklododekafan **(23)** eldesi

100 mL CH_2Cl_2 içine 3 mL trietilamin eklenerek üç boyunlu balona alındı. 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülen 0,10 g 2,6-dikarbonilklorür benzen (0.5 mmol) damlatma hunisine alındı. Başka bir damlatma hunisine de 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülmüş 0.18 g

2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) tiyofen (0.5 mmol) konularak, 0 °C'de argon gazı atmosferinde reaksiyon balonuna damla damla eklendi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü ve fazla trietilamin düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde 3 mL CH_2Cl_2'de çözülerek damla damla 1 L soğuk saf suyun içine ilave edildi. 3 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan katı süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.

Açık sarı katı (250 mg) verim: % 34

Bozunma sıcaklığı: 186 ^{o}C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 4.07 (s, $2CH_2$), 6.17 (s, 2CH), 7.15 (t, 2CH, J=7.43Hz), 7.42 (t, 2CH, J=7.82Hz), 7.61 (m, 4CH), 8.09 (d, 2CH, J=10.16Hz), 8.44 (d, 2CH, J=8.31Hz), 9.08 (s, NH)

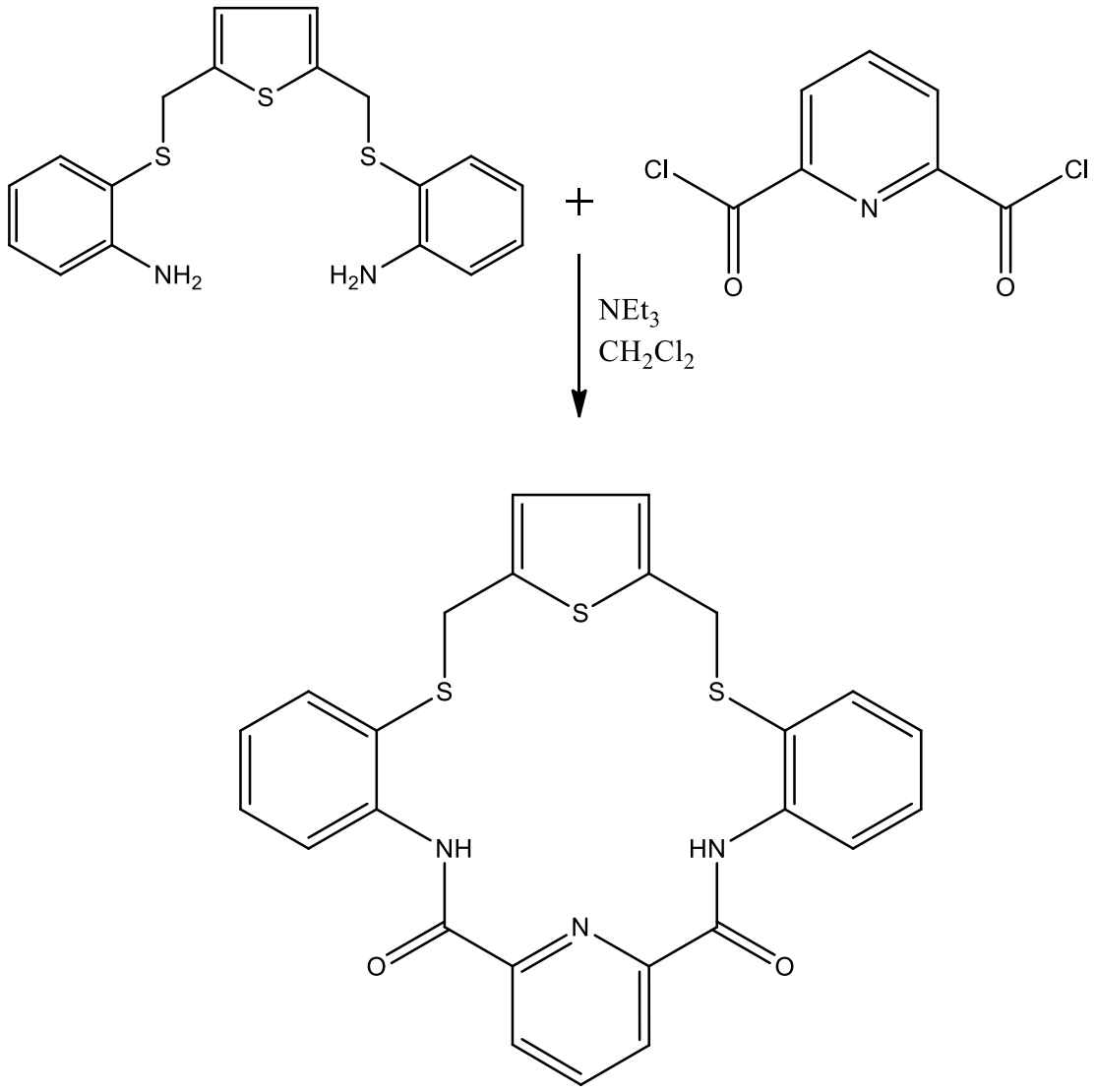
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C ppm: 36.1 ($2CH_2$), 119.4 (2CH), 121.4 (2CH), 122.2 (2CH), 125.0 (2C), 125.23 (2CH), 129.2 (2CH), 131.1 (2CH), 134.1 (2CH), 134.8 (2C), 139.1 (2C), 139.7 (2C), 163.9 (2C)

IR (katı, cm^{-1}): 3377, 3360 ν(N-H), 1672 ν(C=O), 1501 ν(C=C), 760 ν(C-H)

Mutlak Kütle (+H): 489.076518

LC-Q/TOF (+H): 489.0740

4.20. 1,7(1,2)-dibenzena-4(2,6)piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-tiyofenasiklododekafan (24) Eldesi



(24)

Şekil 4.20. 1,7(1,2)-tribenzena-4(2,6)-piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya-10(2,5)-tiyofenasiklotridekafan **(24)** eldesi

100 mL CH_2Cl_2 içine 3 mL Et_3N eklenerek üç boyunlu balona alındı. 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülen 0,10 g piridin-2,6-dikarbonil klorür (0.5 mmol) damlatma hunisine alındı. Başka bir damlatma hunisine de 50 mL CH_2Cl_2 içinde çözülmüş 0.18 g 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) tiyofen (0.5 mmol) konularak, 0 °C'de argon gazı atmosferinde reaksiyon balonuna damla damla eklendi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında

karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü ve fazla trietilamin düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde 3 mL CH_2Cl_2'de çözülerek damla damla 1 L soğuk saf suyun içine ilave edildi. 3 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan katı süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.

Açık sarı katı (350 mg) verim: % 48

Bozunma sıcaklığı: 166 ^oC

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm: 4.05 (s, CH_2), 6.14 (s, 2CH), 7.20 (d, 2CH, J=7.19Hz), 7.30 (t, 2CH, J=7.69Hz), 7.62 (d, 2CH, J=8.00Hz), 8.06 (m, 3CH), 8.42 (d, 2CH, J=7.79Hz), 10.09 (s, 2NH)

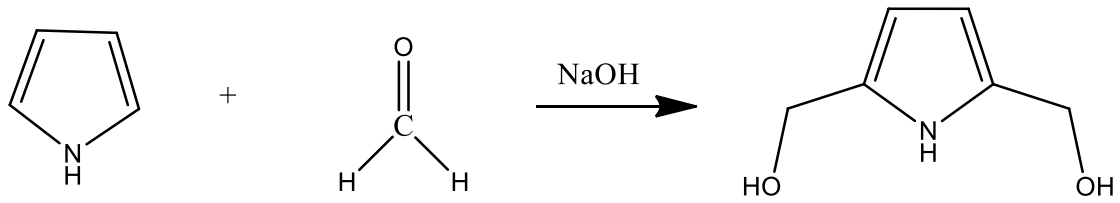
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C ppm: 37.4 ($2CH_2$), 123.6 (2CH), 125.5 (2CH), 126.0 (2CH), 126.3 (2C), 126.9 (2CH), 129.9 (2CH), 135.4 (2CH), 139.4 (2C),139.6 (CH), 141.6 (2C), 149.6 (2C), 162.3 (2C)

IR (katı, cm^{-1}): 3367, 3290 ν(N-H), 2924 ν(C-H), 1687 ν(C=O), 1515 ν(C=C), 750 ν(C-H)

Mutlak Kütle (+H): 490.071768

LC-Q/TOF (+H): 490.0716

4.21. 2,5-Bis(hidroksimetil) Pirol (2) Eldesi



(2)

Şekil 4.21. 2,5-Bis(hidroksimetil) Pirol **(2)** Eldesi

6,7 g. Pirol balona konuldu. Üzerine 6 g. paraformaldehit ilave edildi ve 0,1 mL NaOH ilave edilerek 3 saat karıştırılmaya bırakıldı. 3 saatin sonunda 30 mL kloroform ilave edilip bir süre karıştırıldı. Beyaz katı oluştuğu gözlendi (Taniguchia, 2001). Oluşan beyaz katı süzüldü ve tekrar kloroformla yıkandı. Vakum altında kurutuldu.

Beyaz katı (3.05 g) verim: % 24

E.N: 113°C

^{1}H-NMR (300 MHz, D-Aseton) δ_H ppm: 3.62 (s, 2H, OH), 4.38 (s, 4H, CH_2), 5.68 (s, 2H, CH)

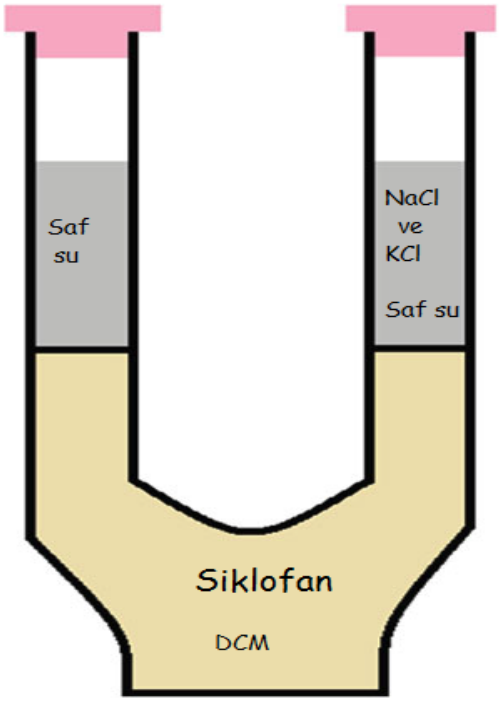
4.22. Antimikrobiyal-Antifungal Aktivite Çalışmaları

Bu çalışma için Trakya Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (TUTAGEM) hizmet alımı yapılmıştır. Verilen sonuç raporuna göre bu çalışmada, CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) mikrobroth dilisyon yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla, Gram (-) Escherichia coli ATCC 25922, Gram (+) Staphylococus aureus ATTC 25923, Gram (-) Listeria monocytogenes ATCC 19115, Gram (-) Salmonella thphimurium ATCC 14028, Gram (+) Bacillus cereus ATCC 11778 ve maya türü olan Candida albicans ATCC 10231 mikroorganizmaları, 24 saat süre ile 37°C'de Tryptic Soy Broth (TSB) da inkübe edilmiş, MC Farland Skalasında 0.5 e ayarlanmıştır. Antibiyotik kontrolü olarak bakteri kültürlerinde Ampisilin ve Gentamisin, maya kültüründe ise Amphoteriricin B kullanılmıştır. Sterilite amacıyla antibiyotikler ve çözünen madde stok solüsyonları 0.45 μm steril filtreden süzülmüştür. Madde konsantrasyonları 100-3.125 ppb olarak ayarlanmıştır. Her bir kuyuya bakteri veya maya kültürleri aşılanmıştır. Bütün mikroplateler 24 ve 48 saat süre ile 37°C'de inkübe edilmiştir. 600nm'de absorbans ölçülerek % canlılık değerleri belirlenmiştir.

Antimikrobiyal-Antifungal aktivite çalışmaları, tez kapsamında saf olarak elde edilen **(13)**, **(14)**, **(23)** ve **(24)** nolu bileşikler için yapılmıştır.

4.23. İyon Taşıma Çalışmaları

İyon taşıma çalışmaları, tez kapsamında saf olarak elde edilen **(23)** ve **(24)** nolu bileşikler için yapılmıştır. Aşağıdaki gibi bir cam aparatın bir koluna sodyum klorür ve potasyum klorür çözeltisi diğer koluna ise bidestile su, balon kısmına ise diklorometan içinde çözülmüş ligand konularak 72 saat karıştırdıktan sonra her iki su fazı için FAAS'de elementel analiz yapılmıştır (Aghatabay, 2013).



Şekil 4.22. İyon taşıma sistemi

Makrosiklik Ligand	Na^+	K^+
(23)	% 1,87	% 1.89
(24)	% 1,82	% 1,89

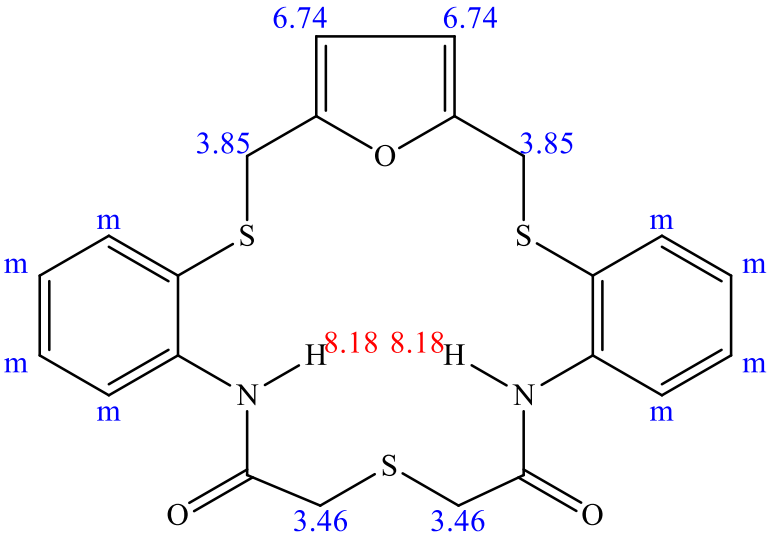
Şekil 4.23. **(23)** ve **(24)** Nolu Bileşikler İle Na^+ ve K^+ iyonlarının taşınma yüzdeleri

BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

5.1. Elde Edilen Sikloheterofan Amitlerin Spektrum Analizleri

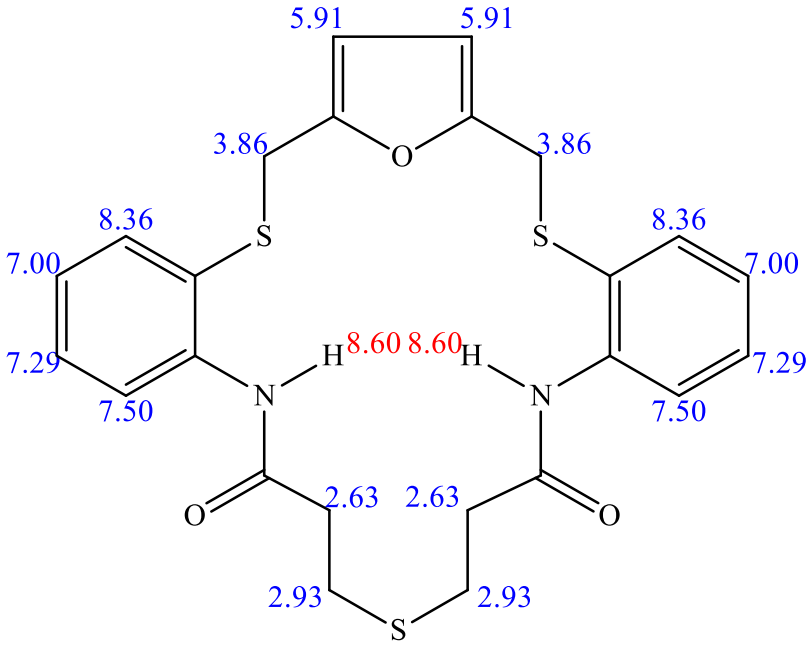
9 nolu bileşiğin ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda gözlenen3.46 (s, $2CH_2$), 3.85 (s, $2CH_2$), 6.74 (s, 2CH), 6.99-7.49 (m, 8CH), 8.18 (s, 2NH) kimyasal kayma değerleri molekül yapısı üzerinde gösterilmiştir.



Gözlenen piklerin bu maddenin yapısına uyduğu, ancak alifatik bölgede bazı safsızlıkların olduğu da görülmektedir. IR (cm^{-1}) spektrumunda ise 3269'da N-H, 1677'de C=O, 1470'de C=C, 798'de ise C-H absorbans değerleri belirgin olarak

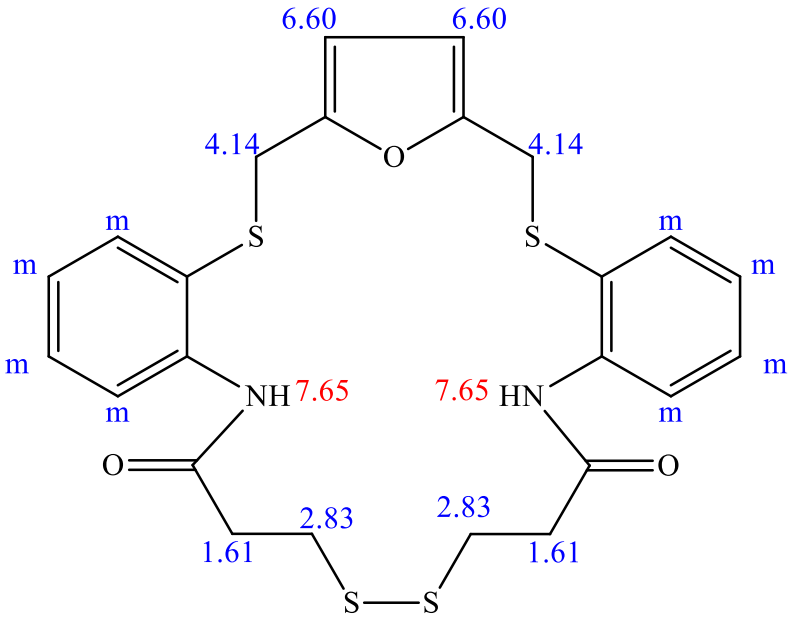
bulunmaktadır. Mutlak kütle (+H) 457.0714 iken deneysel MALDI/TOF (+H) 457.0735 olarak tespit edilmiştir.

10 nolu ürünün ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda gözlenen 2.63 (s, $2CH_2$), 2.93 (s, $2CH_2$), 3.86 (s, $2CH_2$), 5.91 (s, 2CH), 7.00 (t, 2CH, J=7.54Hz), 7.29 (t, 2CH, J=7.34Hz), 7.50 (d, 2CH, J=7.57Hz), 8.36 (d, 2CH, J=8.32Hz), 8.60 (s, 2NH) kimyasal kayma değerleri molekül yapısı üzerinde gösterilmiştir.



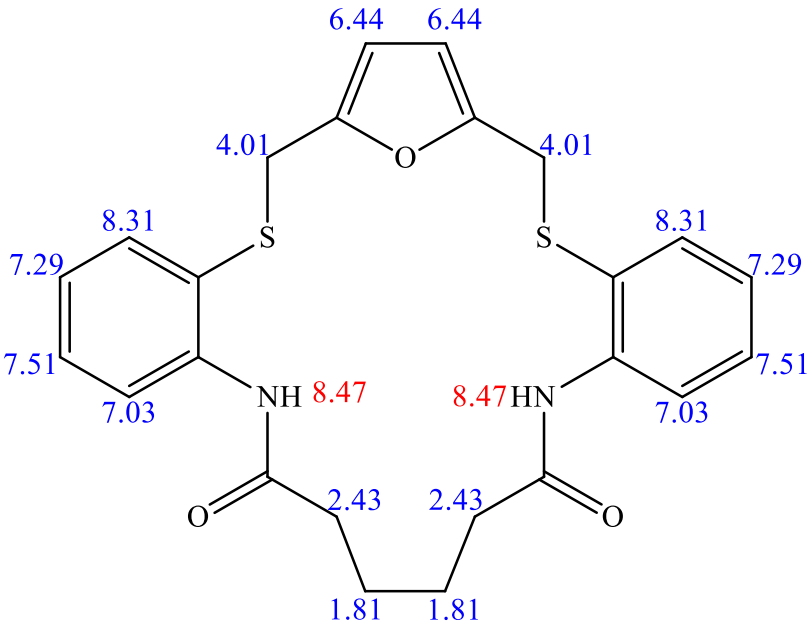
Gözlenen piklerin bu maddenin yapısına uyduğu, ancak alifatik bölgede bazı safsızlıkların olduğu da görülmektedir. IR (cm^{-1}) spektrumunda ise 3323'de N-H, 2911'de C-H, 1676'da C=C, 752'de ise C-H absorbans değerleri belirgin olarak bulunmaktadır. Mutlak kütle (+H) 485.1027 iken deneysel MALDI/TOF (+H) 485.1048 olarak tespit edilmiştir.

11 nolu ürünün ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda gözlenen1.61 (s, $2CH_2$), 2.83 (s, $2CH_2$), 4.14 (s, $2CH_2$), 6.60 (s, 2CH), 7.01-7.48 (m, 4CH), 7.65 (s, 2NH) kimyasal kayma değerleri molekül yapısı üzerinde gösterilmiştir.



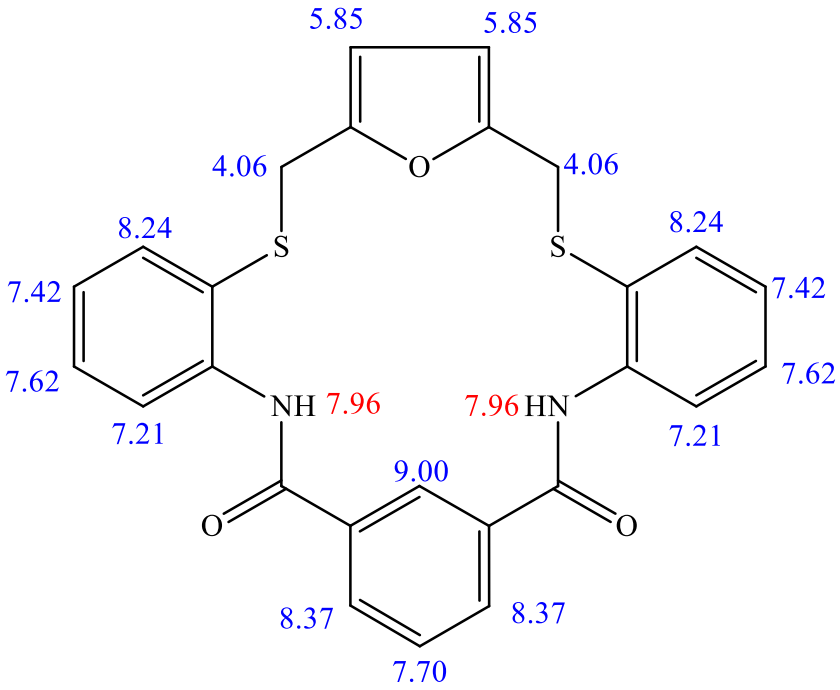
Gözlenen piklerin bu maddenin yapısına uyduğu, ancak hem aromatik bölgede hem alifatik bölgede safsızlıkların da olduğu görülmektedir. FAR-FT-IR (cm^{-1}) spektrumunda ise 3324'de N-H, 2923'de C-H, 1680'de C=O, 1577'de C=C, 753'de ise C-H absorbans değerleri belirgin olarak bulunmaktadır. Mutlak kütle (+Na) 539.0567 iken deneysel MALDI/TOF (+Na) 539.0591 olarak tespit edilmiştir.

12 nolu ürünün^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda gözlenen 1.81 (s, $2CH_2$), 2.43 (s, $2CH_2$), 4.01 (s, $2CH_2$), 6.44 (s, 2CH), 7.03 (d, 4CH, J=7.03Hz), 7.29 (t, CH, J= 7.29Hz), 7.51 (t, CH, J=7.51Hz), 8.31 (d, 2CH, J=8.31Hz), 8.47 (s, 2NH) kimyasal kayma değerleri molekül yapısı üzerinde gösterilmiştir.



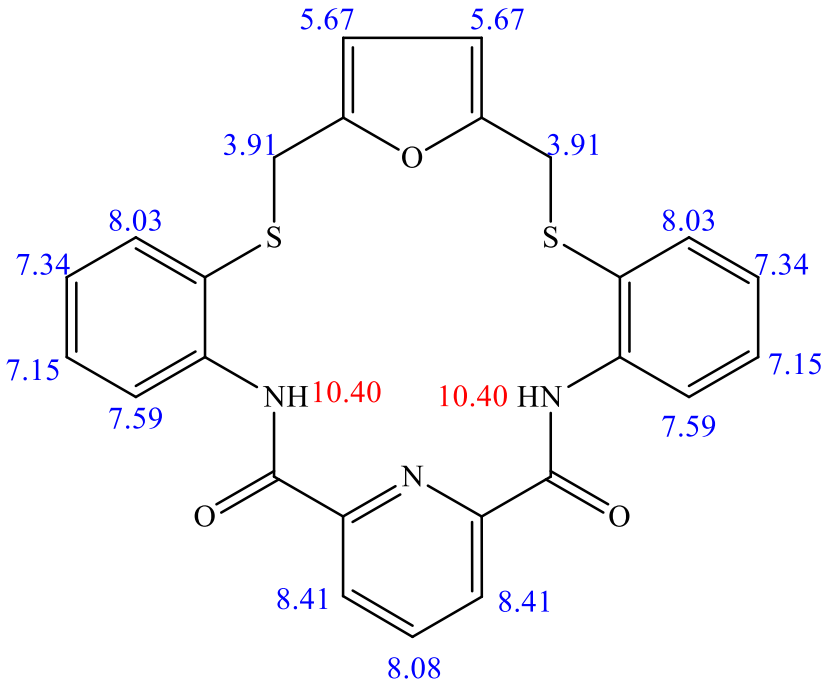
Gözlenen piklerin bu maddenin yapısına uyduğu, ancak alifatik bölgede safsızlıkların olduğu görülmektedir. IR (cm^{-1}) spektrumunda ise 3314'te N-H, 2927'de C-H, 1662'de C=O, 1575'de C=C, 758'de ise C-H absorbans değerleri belirgin olarak bulunmaktadır. Mutlak kütle 491.0865 iken deneysel MALDI/TOF (+K) 491.0897 olarak tespit edilmiştir.

13 nolu ürünün ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda gözlenen 4.06 (s, $2CH_2$), 5.85 (s, 2CH), 7.21 (t, 2CH, J=7.43Hz), 7.42 (t, 2CH, J=7.42Hz), 7.62 (d, 2CH, J=7.74Hz), 7.70 (d, CH, J=7.91Hz), 7.96 (s, 2NH), 8.24 (d, 2CH, J=7.92Hz), 8.37 (d, 2CH, J=7.76Hz), 9.00 (s, CH) kimyasal kayma değerleri molekül yapısı üzerinde gösterilmiştir.



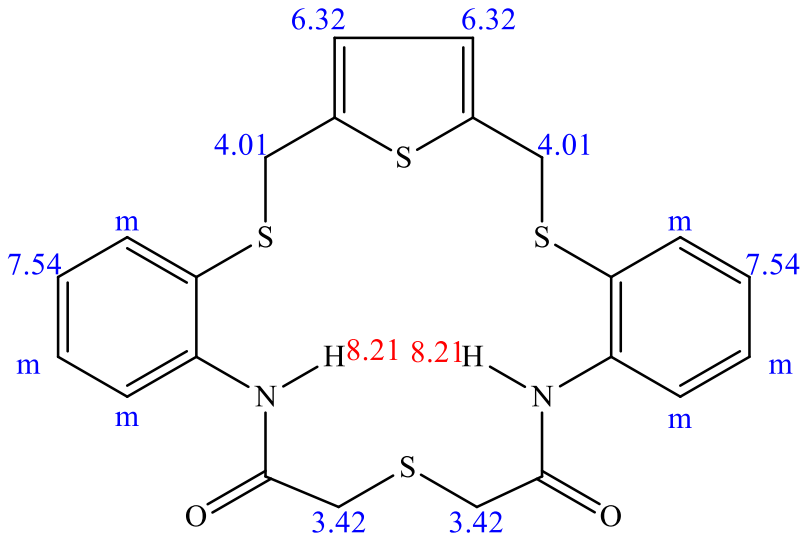
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda da 34.05 ($2CH_2$), 109.53 (2CH), 121.84 (2CH), 122.05 (2CH), 124.39 (2C), 125.38 (C), 130.00 (CH), 130.49 (2C), 132.85 (2CH), 134.36 (2C), 135.68 (2CH), 139.21 (2C), 149.87 (2C), 165.18 (2C) gözlenen piklerin bu maddenin yapısına uyduğu görülmektedir. IR (cm^{-1}) spektrumunda ise 3354-3337'de N-H, 2923'de C-H, 1675'de C=O, 1578'de C=C, 751'de C-H absorbans değerleri belirgin olarak bulunmaktadır. Mutlak kütle (+H) 473.099362 iken deneysel LC-Q/TOF (+H) 473.0996 olarak tespit edilmiştir.

14 nolu ürünün ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda 3.91 (s, $2CH_2$), 5.67 (s, 2CH), 7.15 (t, 2CH, J=7.69Hz), 7.34 (t, 2CH, J=7.44Hz), 7.59 (d, 2CH, J=7.69Hz), 8.03 (d, 2CH, J=7.99Hz), 8.08 (t, CH, J=7.44Hz), 8.41(d, 2CH, J=7.74Hz), 10.40 (s, 2NH) kimyasal kayma değerleri molekül yapısı üzerinde gösterilmiştir.



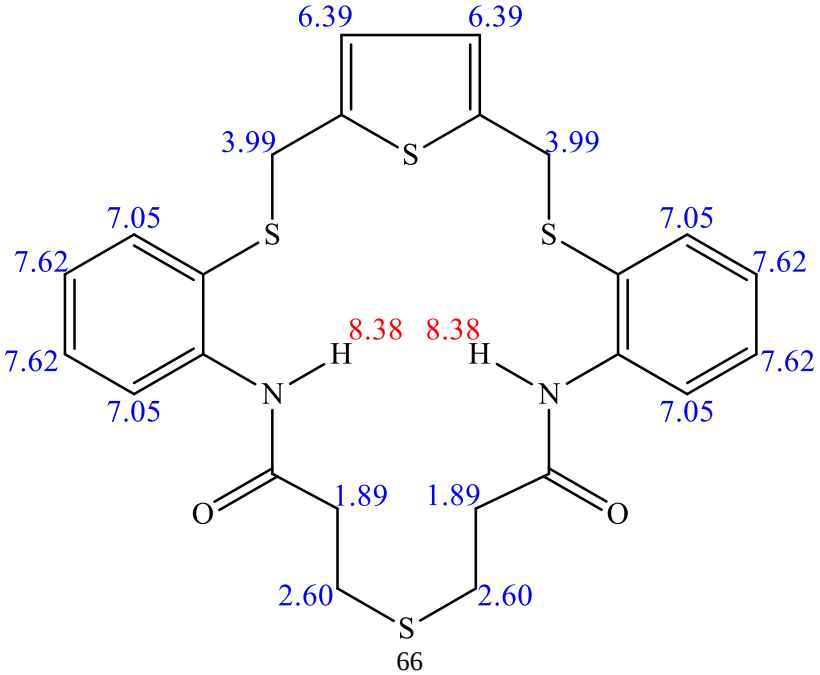
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda 39.01 ($2CH_2$), 109.9 (2CH), 123.4 (2CH), 125.8 (2CH), 126.3 (2C), 127.7 (2CH), 129.8 (2CH), 135.3 (2CH), 138.8 (2CH), 139.8(CH), 149.0 (2C), 150.30 (2C), 162.22 (2C) gözlenen piklerin bu maddenin yapısına uyduğu görülmektedir. IR (cm^{-1}) spektrumunda ise 3376-3265'de N-H, 1684'de C=O, 1525'de C=C ve 747'de C-H absorbans değerleri belirgin olarak bulunmaktadır. Mutlak kütle (+H) 474.094614 iken deneysel LC-Q/TOF (+H) 474.0965 olarak tespit edilmiştir.

19 nolu ürünün ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda 3.42 (s, $2CH_2$), 4.01 (s, $2CH_2$), 6.32 (s, 2CH), 7.08, 7.35 (m, 6CH), 7.54 (d, 2CH, J=7.65Hz), 8.21 (s, 2NH) kimyasal kayma değerleri molekül yapısı üzerinde gösterilmiştir.



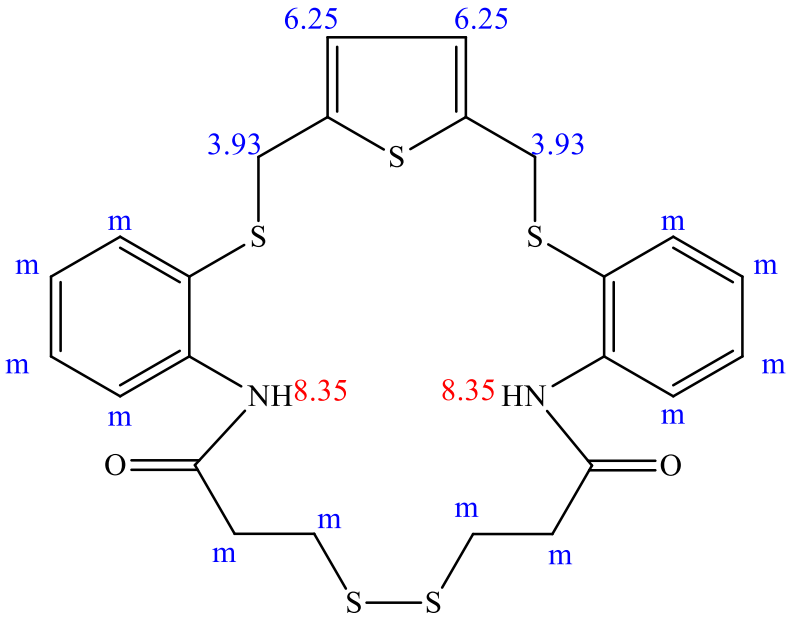
IR (cm^{-1}) spektrumunda ise 3296-3267'de N-H, 2922'de C-H, 1681'de C=O, 1511'de C=C ve 759'da C-H absorbans değerleri belirgin olarak bulunmaktadır. Mutlak kütle (+H) 473.048591 iken deneysel MALDI/TOF (+H) 473.0480 olarak tespit edilmiştir.

20 nolu ürünün ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda 1.89 (t, $2CH_2$, J=1.89Hz), 2.60 (t, $2CH_2$, J=2.60Hz), 3.99 (s, $2CH_2$), 6.39 (d, 2CH, J=6.39Hz), 7.05 (d, 4CH, J=7.05Hz), 7.62 (t, 4CH, J=7.62Hz), 8.38 (s, 2NH) kimyasal kayma değerleri molekül yapısı üzerinde gösterilmiştir.



Gözlenen piklerin bu maddeye uyduğu ancak safsızlıkların da olduğu görülmektedir. IR (cm^{-1}) spektrumunda ise 3335'de N-H, 2962'de C-H, 1680'de C=O, 1511'de C=C ve 754'de C-H absorbans değerleri belirgin olarak bulunmaktadır. Mutlak kütle (+H) 501.0799 iken deneysel MALDI/TOF (+H) 501.0812 olarak tespit edilmiştir.

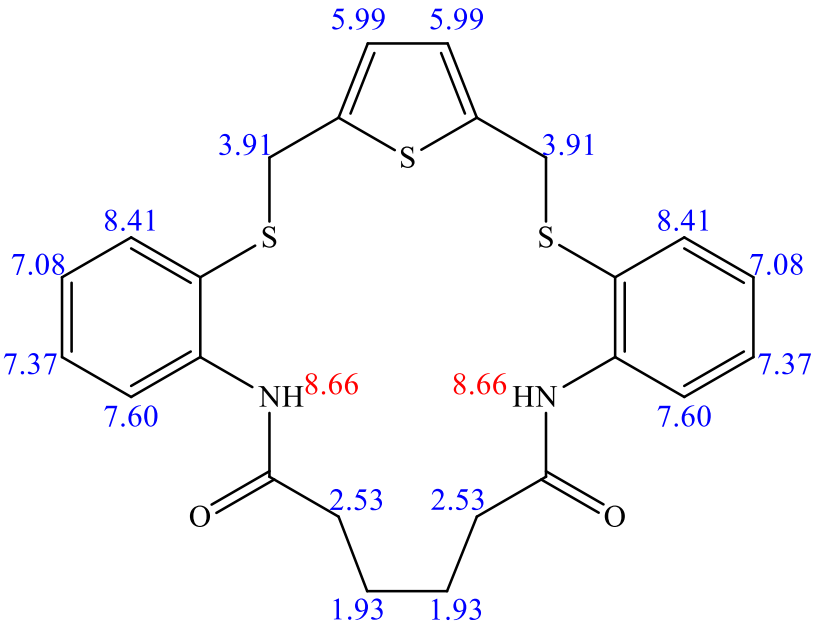
21 nolu ürünün ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda 2.85-3.02 (m, $4CH_2$), 3.93 (s, $2CH_2$), 6.25 (s, 2CH), 6.99-7.30 (m, 8CH), 8.35 (s, 2NH) kimyasal kayma değerleri molekül yapısı üzerinde gösterilmiştir.



Gözlenen piklerin bu maddeye uyduğu ancak safsızlıkların da olduğu görülmektedir. IR (cm^{-1}) spektrumunda ise 3342'de N-H, 2962'de C-H, 1676'da C=O, 1508'de C=C ve 751'de C-H absorbans değerleri belirgin olarak bulunmaktadır. Mutlak kütle (+H) 533.0520 iken deneysel MALDI/TOF (+H) 533.0510 olarak tespit edilmiştir.

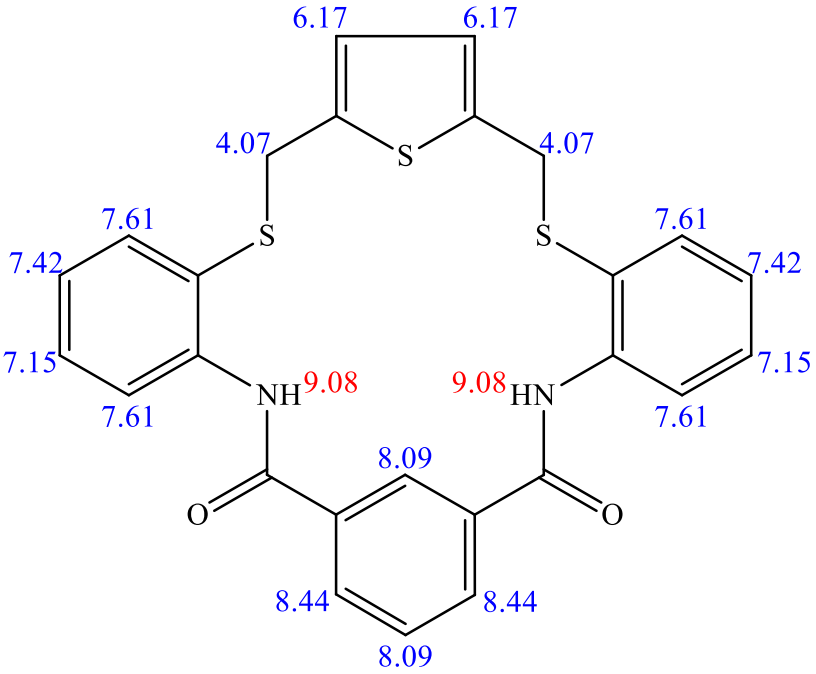
22 nolu ürünün ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda 1.93 (s, $2CH_2$), 2.53 (s, $2CH_2$,), 3.91 (s, $2CH_2$), 5.99 (s, 2CH), 7.08 (t, 2CH, J=7.56Hz), 7.37 (t, 2CH,

J=7.56Hz), 7.60 (d, 2CH, J=Hz) 8.41 (d, 2CH, J=8.40Hz), 8.66 (s, 2NH) kimyasal kayma değerleri molekül yapısı üzerinde gösterilmiştir.



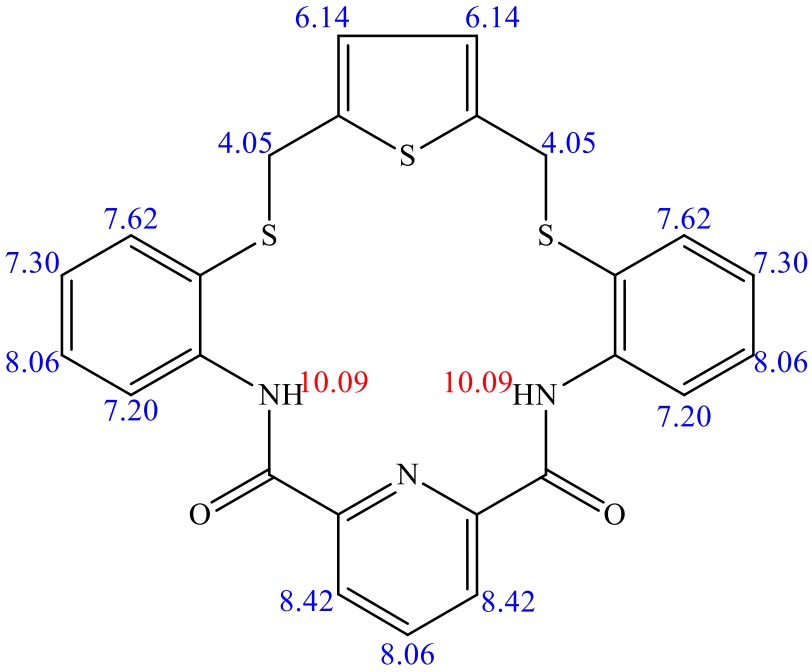
Gözlenen piklerin bu maddeye uyduğu ancak safsızlıkların da olduğu görülmektedir. IR (cm^{-1}) spektrumunda ise 3224'de N-H, 2923'de C-H, 1653'de C=O, 1514'de C=C ve 741'de C-H absorbans değerleri belirgin olarak bulunmaktadır. Mutlak kütle (+Na) 491.0898 iken deneysel MALDI/TOF (+Na) 491.0875 olarak tespit edilmiştir.

23 nolu ürünün ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda 4.07 (s, $2CH_2$), 6.17 (s, 2CH), 7.15 (t, 2CH, J=7.43Hz), 7.42 (t, 2CH, J=7.82Hz), 7.61 (m, 4CH), 8.09 (d, 2CH, J=10.16Hz), 8.44 (d, 2CH, J=8.31Hz), 9.08 (s, NH) kimyasal kayma değerleri molekül yapısı üzerinde gösterilmiştir.



^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda 36.1 ($2CH_2$), 119.4 (2CH), 121.4 (2CH), 122.2 (2CH), 125.0 (2C), 125.23 (2CH), 129.2 (2CH), 131.1 (2CH), 134.1 (2CH), 134.8 (2C), 139.1 (2C), 139.7 (2C), 163.9 (2C) gözlenen piklerin bu maddenin yapısına uyduğu görülmektedir. IR (cm^{-1}) spektrumunda ise 3377-3360'de N-H, 1672'de C=O, 1501'de C=C ve 760'da C-H absorbans değerleri belirgin olarak bulunmaktadır. Mutlak kütle (+H) 489.076518 iken deneysel LC-Q/TOF (+H) 489.0740 olarak tespit edilmiştir.

24 nolu ürünün ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda 4.05 (s, CH_2), 6.14 (s, 2CH), 7.20 (d, 2CH, J=7.19Hz), 7.30 (t, 2CH, J=7.69Hz), 7.62 (d, 2CH, J=8.00Hz), 8.06 (m, 3CH), 8.42 (d, 2CH, J=7.79Hz), 10.09 (s, 2NH) kimyasal kayma değerleri molekül yapısı üzerinde gösterilmiştir.



^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumunda 37.4 ($2CH_2$), 123.6 (2CH), 125.5 (2CH), 126.0 (2CH), 126.3 (2C), 126.9 (2CH), 129.9 (2CH), 135.4 (2CH), 139.4 (2C),139.6 (CH), 141.6 (2C), 149.6 (2C), 162.3 (2C) gözlenen piklerin bu maddenin yapısına uyduğu görülmektedir. IR (cm^{-1}) spektrumunda ise 3367-3290'de N-H, 2924'de C-H, 1687'de C=O, 1515'de C=C ve 750'de C-H absorbans değerleri belirgin olarak bulunmaktadır. Mutlak kütle (+H) 490.071768 iken deneysel LC-Q/TOF (+H) 490.0716 olarak tespit edilmiştir.

2 nolu 2,5-bis(hidroksimetil) pirol bileşiğinin ^{1}H-NMR (300 MHz, D-Aseton) spektrumunda 3.62 (s, 2OH), 4.38 (s, $2CH_2$), 5.68 (s, 2CH) gözlenen pikler ile yapısı doğrulanmıştır. Oda koşullarında kolay bozunan bir madde olduğundan çalışılması oldukça sıkıntılı bir madde olan 2 nolu bileşik tosil klorür, mesil klorür ve tiyonil klorürle reaksiyona sokulmuş ancak hiçbir şekilde reaksiyona girmediği gözlenmiştir. Bu nedenle pirol üzerinden yapılan reaksiyonlar istenilen doğrultuda yürümedi ve amaçladığımız pirol içerikli altı bileşik sentezlenemedi.

5.2. Antimikrobiyal-Antifungal Aktivite Test Analizleri

Antimikrobiyal-Antifungal aktivite testleri saf olarak elde edilen **(13)**, **(14)**, **(23)** ve **(24)** nolu bileşikler için yapıldı. Gram (-) Escherichia coli ATCC 25922, Gram (+) Staphylococus aureus ATTC 25923, Gram (-) Listeria monocytogenes ATCC 19115, Gram (-) Salmonella thphimurium ATCC 14028, Gram (+) Bacillus cereus ATCC 11778 ve maya türü olan Candida albicans ATCC 10231 mikroorganizmalarına karşı etkinlik test sonuçlarına göre;

(13) nolu bileşik 24 saat içinde Listeria üzerinde, 48 saat sonunda ise Listeria ile beraber Bacillusda diğerlerine göre daha etkin olduğu görüldü.

(14) nolu bileşik 24 saat içinde E.Coli, Listeria ve özellikle Bacillus üzerinde etkinlik görülmüştür. 48 saat sonunda ise Bacillus üzerinde etkisi devam ederken Candida üzerinde de etki gözlenmiştir.

(23) nolu bileşik 24 saat içinde Listeria üzerinde, 48 saat sonunda ise Listeria ile beraber Bacillusda, bir miktar da S.Auerusda etkinlik göstermiştir.

(24) nolu bileşik 24 saat içinde Listeria üzerinde, 48 saat sonunda ise daha çok Candida üzerinde etkinlik göstermiştir.

5.3. İyon Taşıma Çalışması Analizi

(23) ve **(24)** nolu bileşikler için yapılan iyon taşıma çalışması sonucunda yapılan FAAS analizinde; **(23)** nolu bileşik % 1.87 oranında Na^+, % 1.89 oranında ise K^+ taşıdığı, **(24)** nolu bileşiğin ise % 1.82 oranında Na^+ ,% 1.89 oranında ise K^+ taşıdığı görülmüştür.

Sonuç

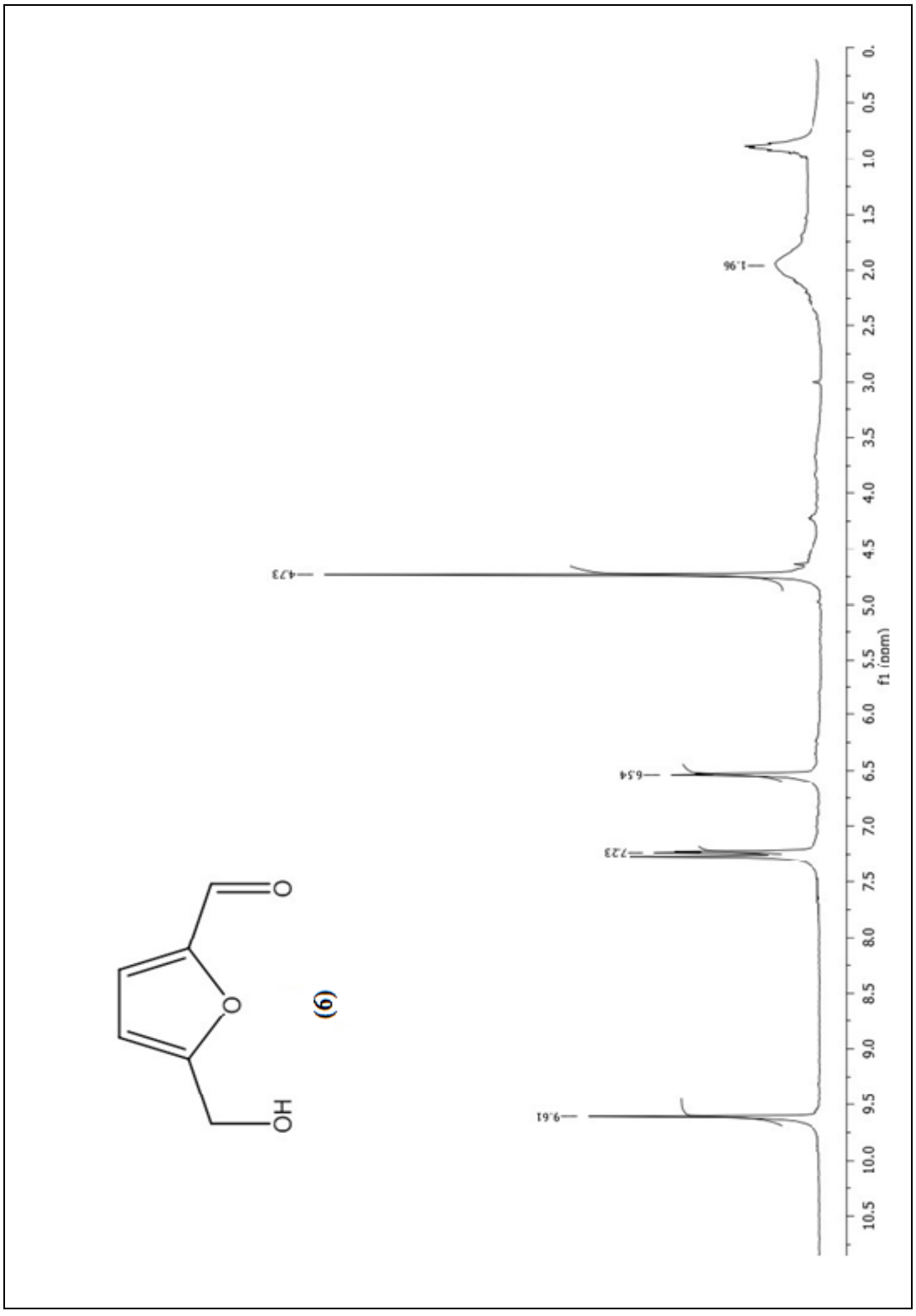
Sonuç olarak elde edilen **14**, **19**, **23** ve **24** nolu bileşikler tüm spektrumlarıyla beraber saf olarak elde edilmiştir. Diğer 8 bileşik için birçok saflaştırma işlemi denenmişse de saflaştırılamamıştır. Daha önce sentezlenmemiş 12 tane yeni makrosiklik peptit ligand sentezlenmiştir. Bu bileşikler ile benzer iskelete sahip literatürde bulunan bileşiklerin birçok alanda etkili bir şekilde kullanıldığı kayıtlara geçmiştir. Bu bileşiklerin de ligand, antimikrobiyal, antifungal, antiviral, antitümör, antikanser ilaç etken maddesi, boya ve fotoğraf malzemesi olarak kullanılma potansiyeline sahip oldukları düşünülmektedir. Ayrıca iyon transfer özelliklerinden dolayı analitik kimyada iyon taşıyıcı olarak kullanılabilirler.

Tez kapsamında yapılan sentez, antimikrobiyal ve antifungal analiz ile iyon transfer özellikleri incelenmiştir. Bu maddeler için antikanser ve toksisite analizleri incelenebilir. Bunun yanında elektrokimyasal özellikleri de araştırılabilir, yeni kullanım alanları da bulunabilir.

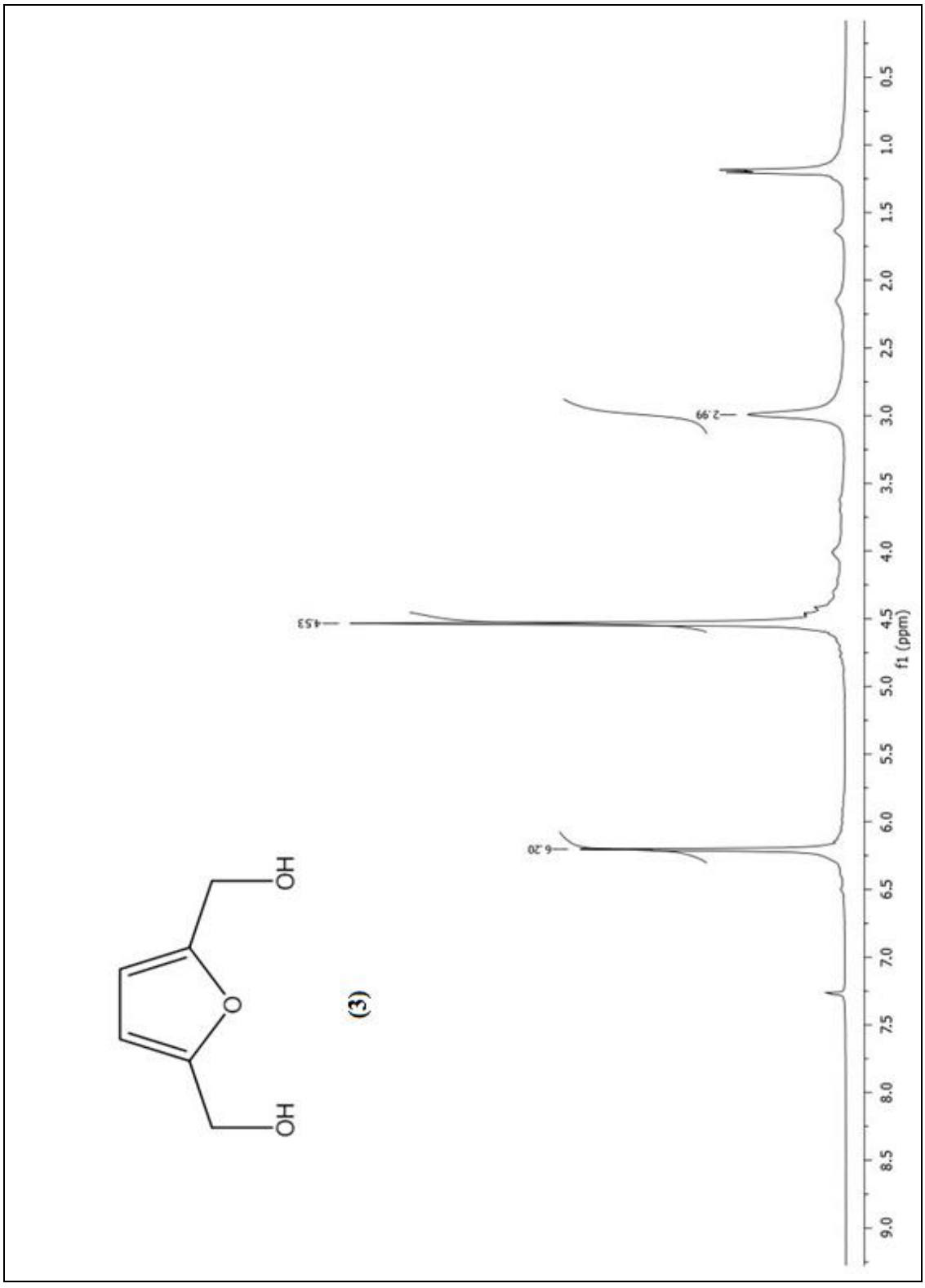
BÖLÜM 6

EK-1

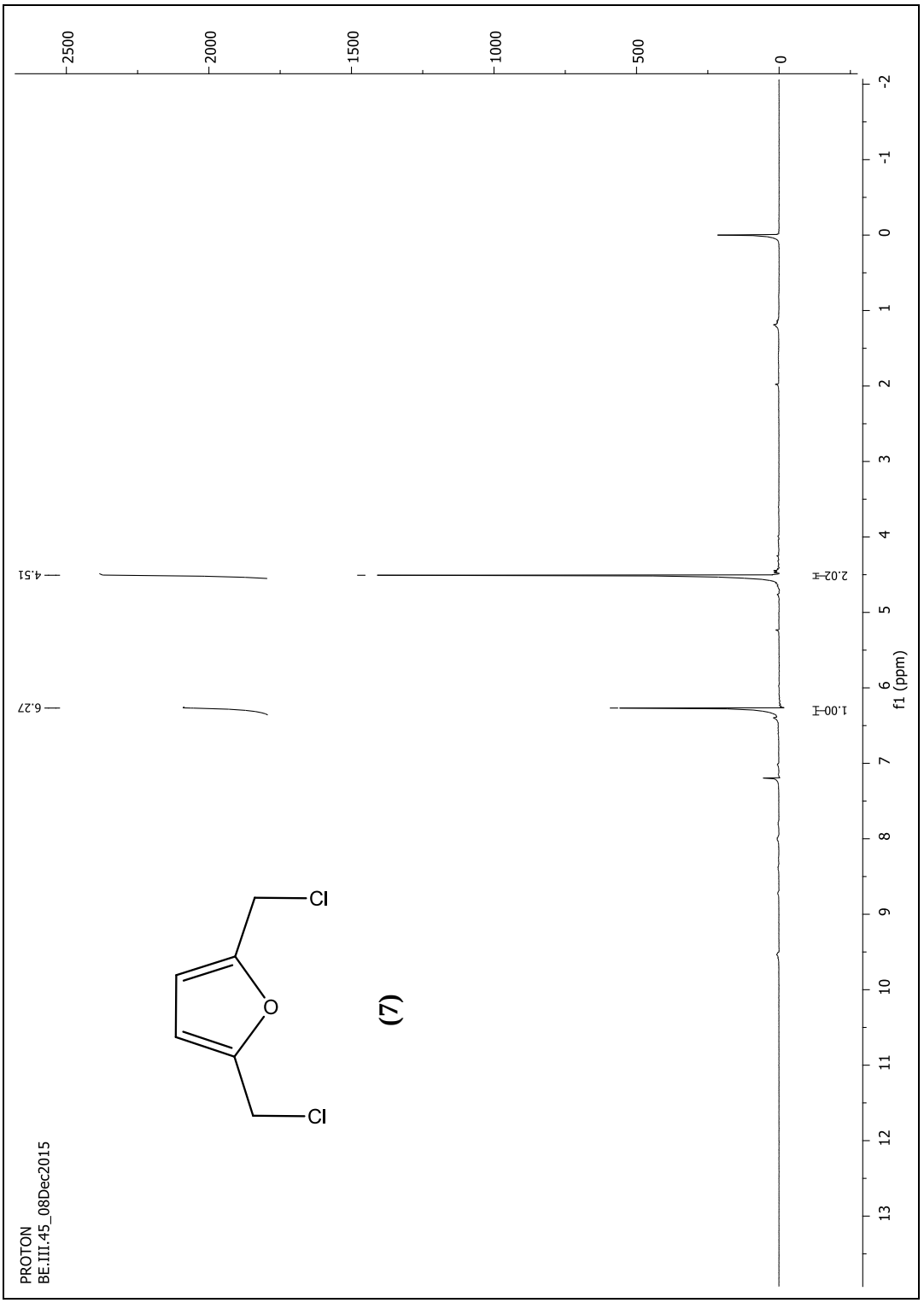
^{1}HMNR, ^{13}CNMR, FAR-FT-IR ve LC-Q/TOF Spektrumları



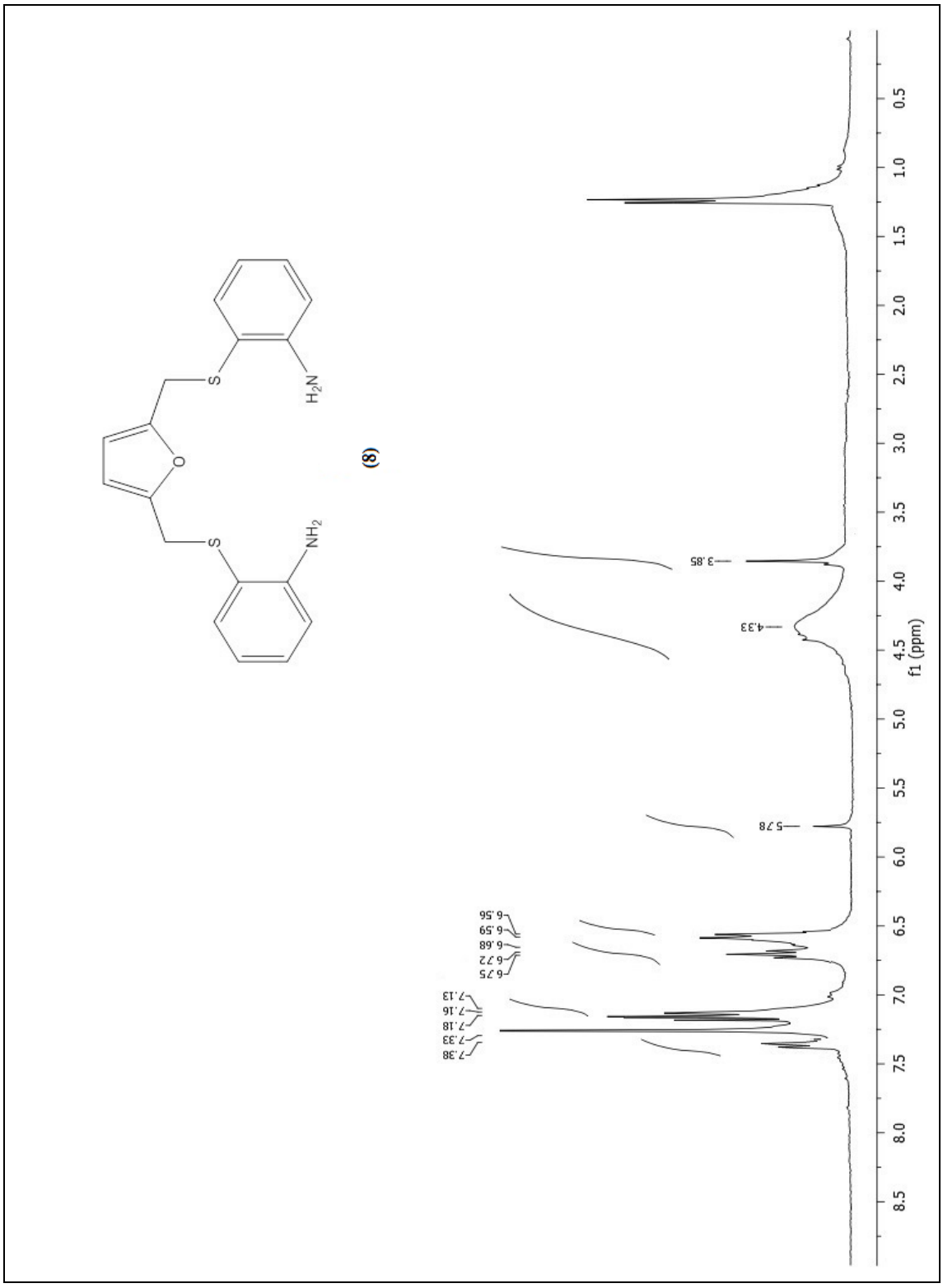
Şekil 6.1. 5-(Hidroksimetil)furfural **(6)** (^{1}H-NMR)



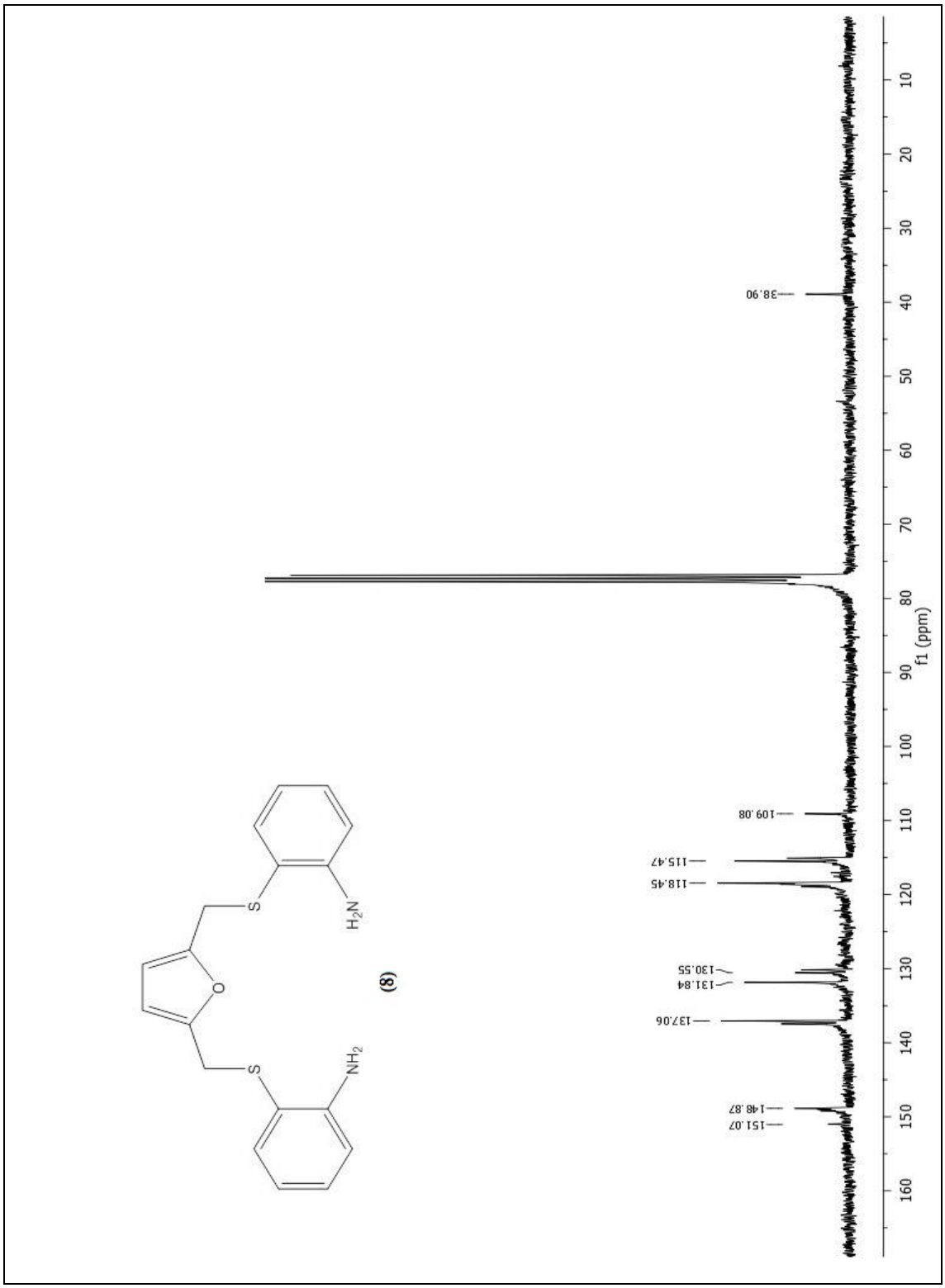
Şekil 6.2. 2,5-Bis(hidroksimetil) furan **(3)** (^{1}H-NMR)



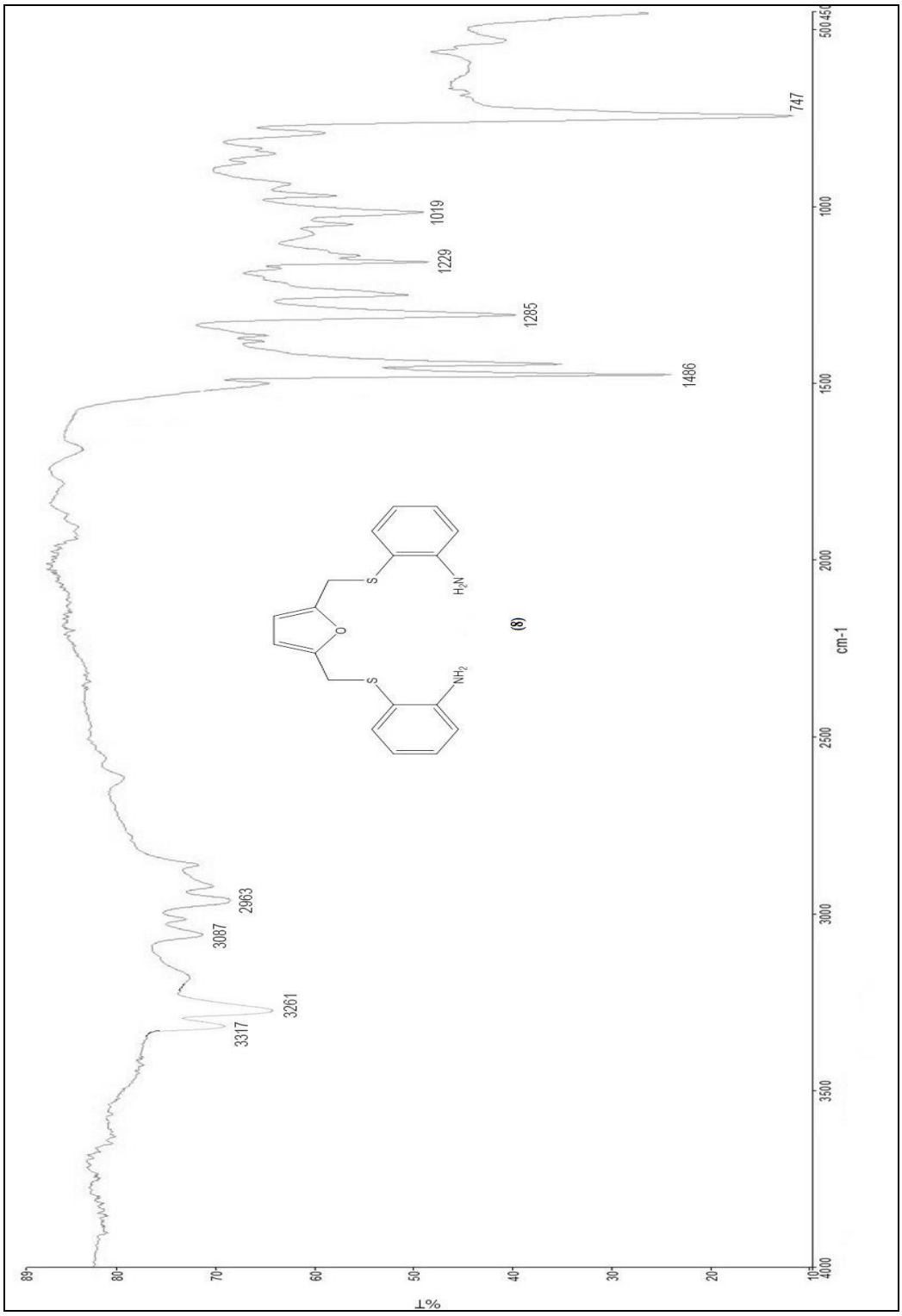
Şekil 6.3. 2,5-bis(klorometil) furan **(7)** (^{1}H-NMR)



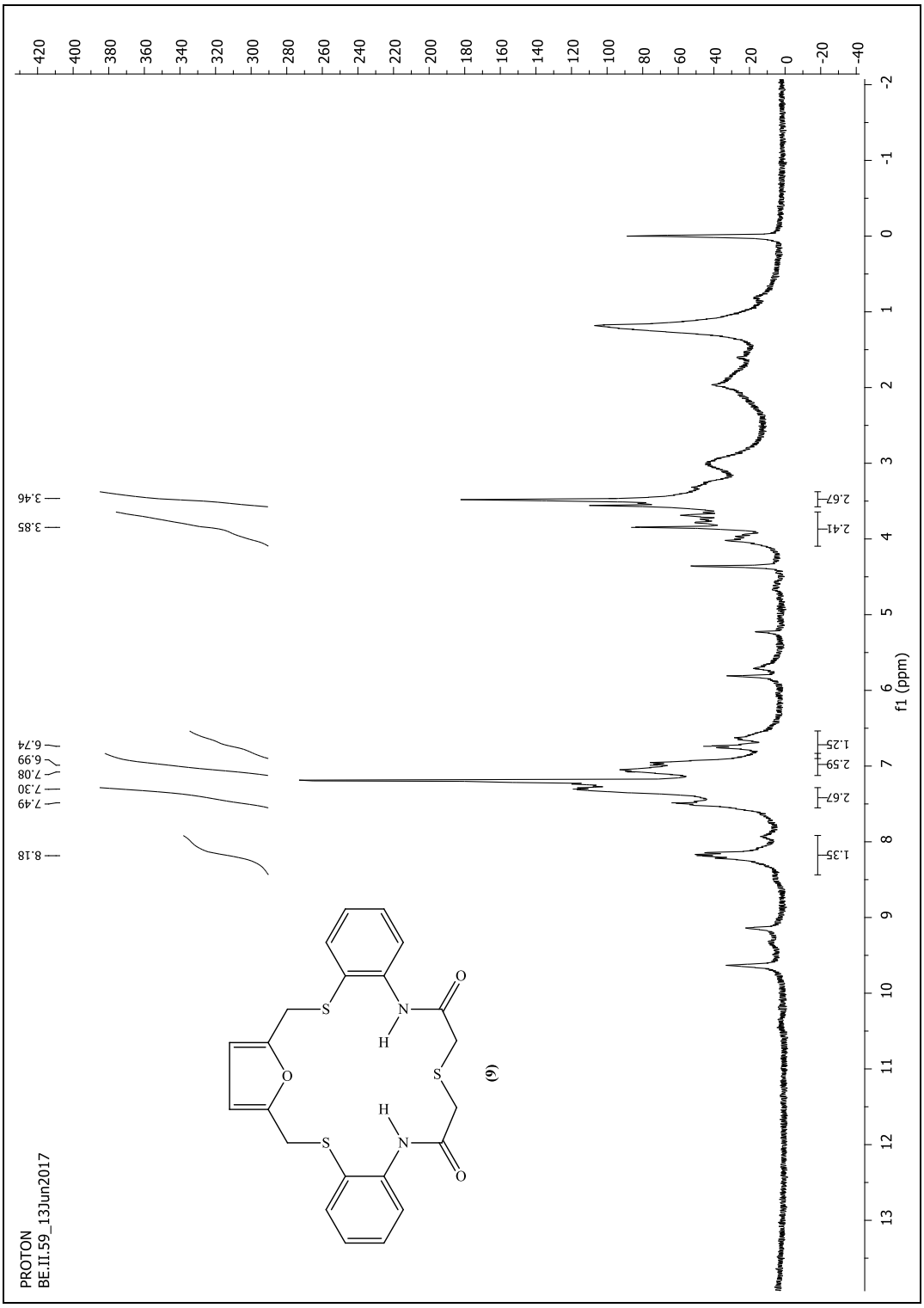
Şekil 6.4. 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) furan **(8)** (^{1}H-NMR)



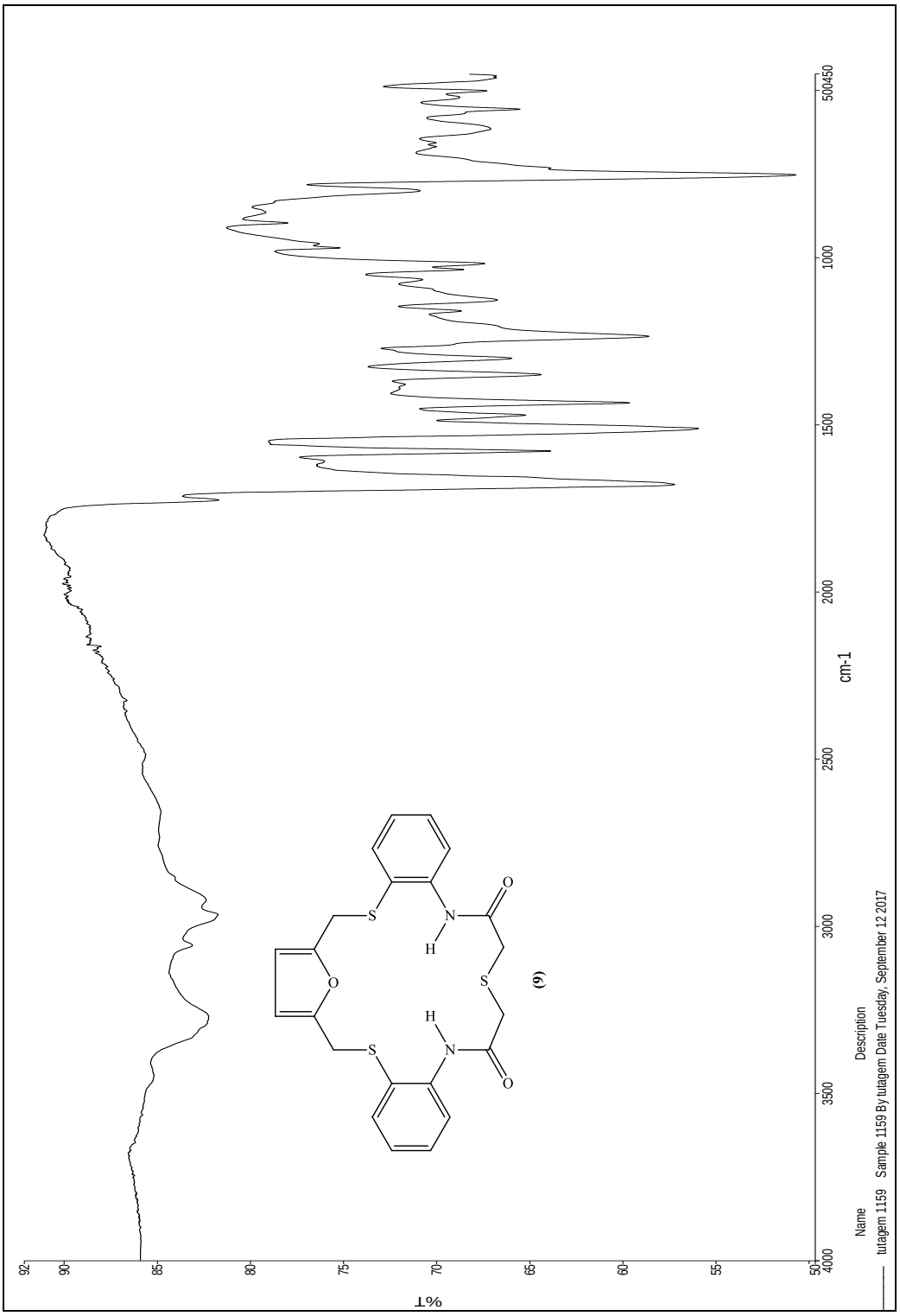
Şekil 6.5. 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) furan **(8)** (^{13}C-NMR)



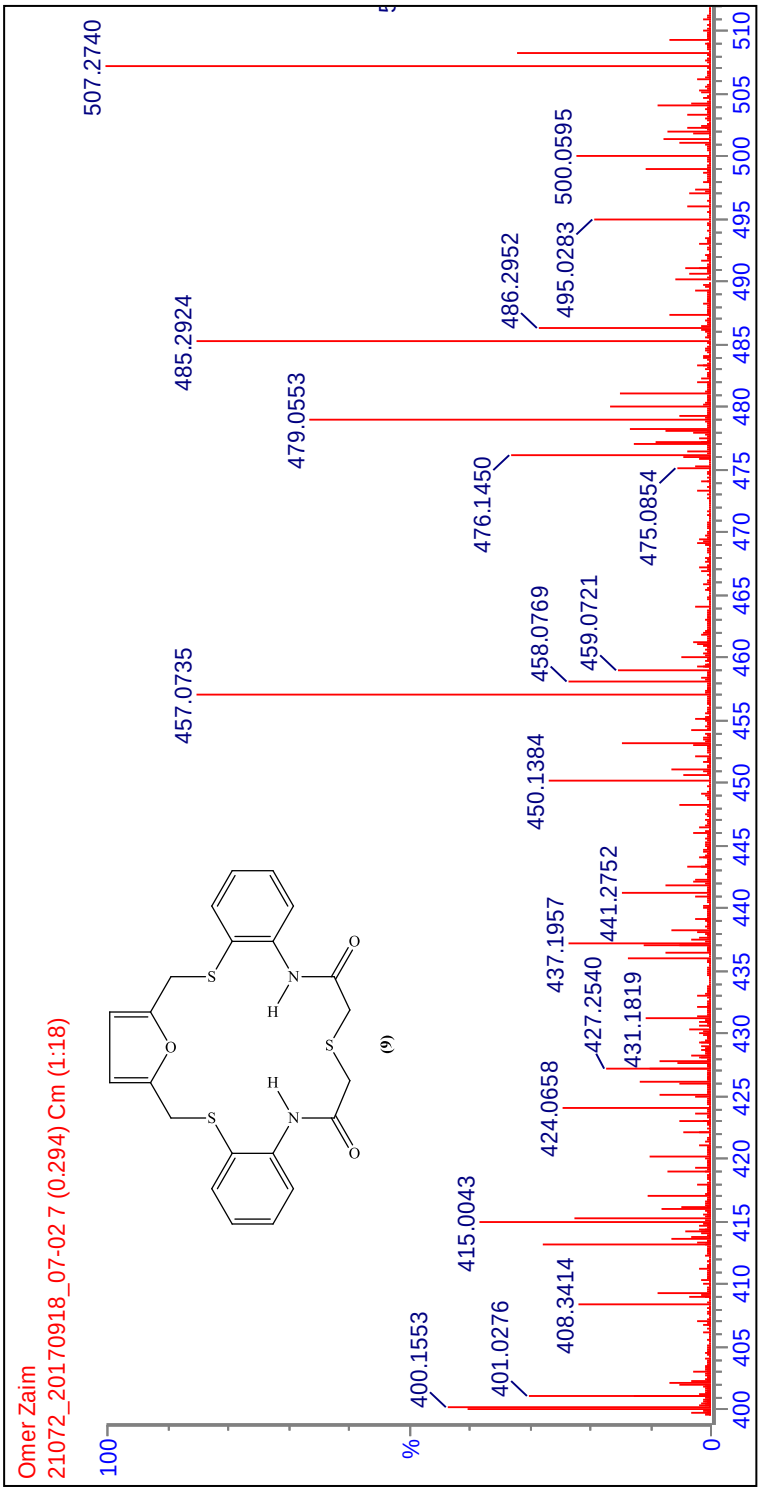
Şekil 6.6. 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) furan **(8)** (FAR-FT-IR)



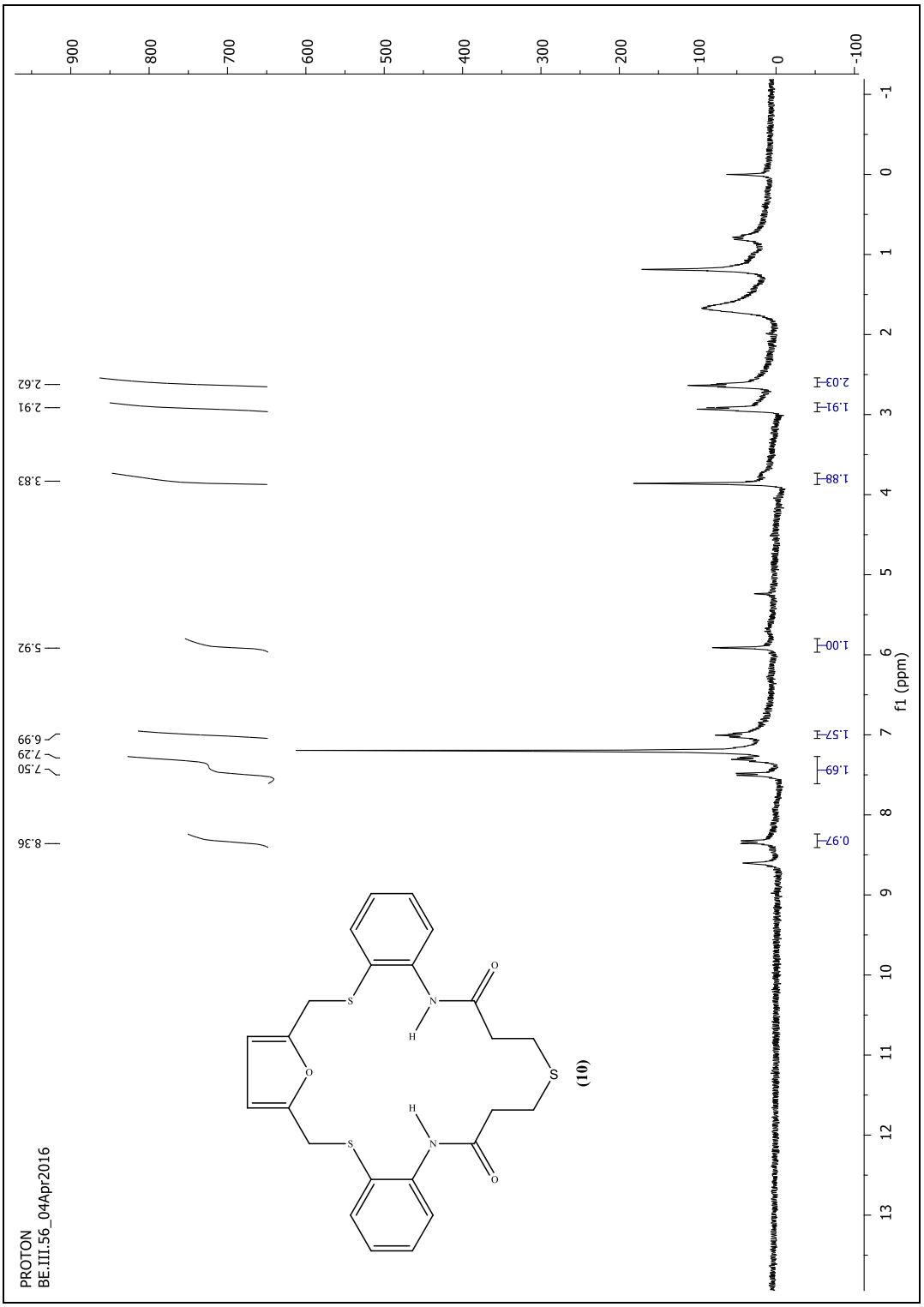
Şekil 6.7. 1,9(1,2)-dibenzena- 2,8-diaza- 3,7-diokzo- 5,10,14- tritiya- 12(2,5)-furanasiklotetradekafan **(9)** ^{1}H-NMR



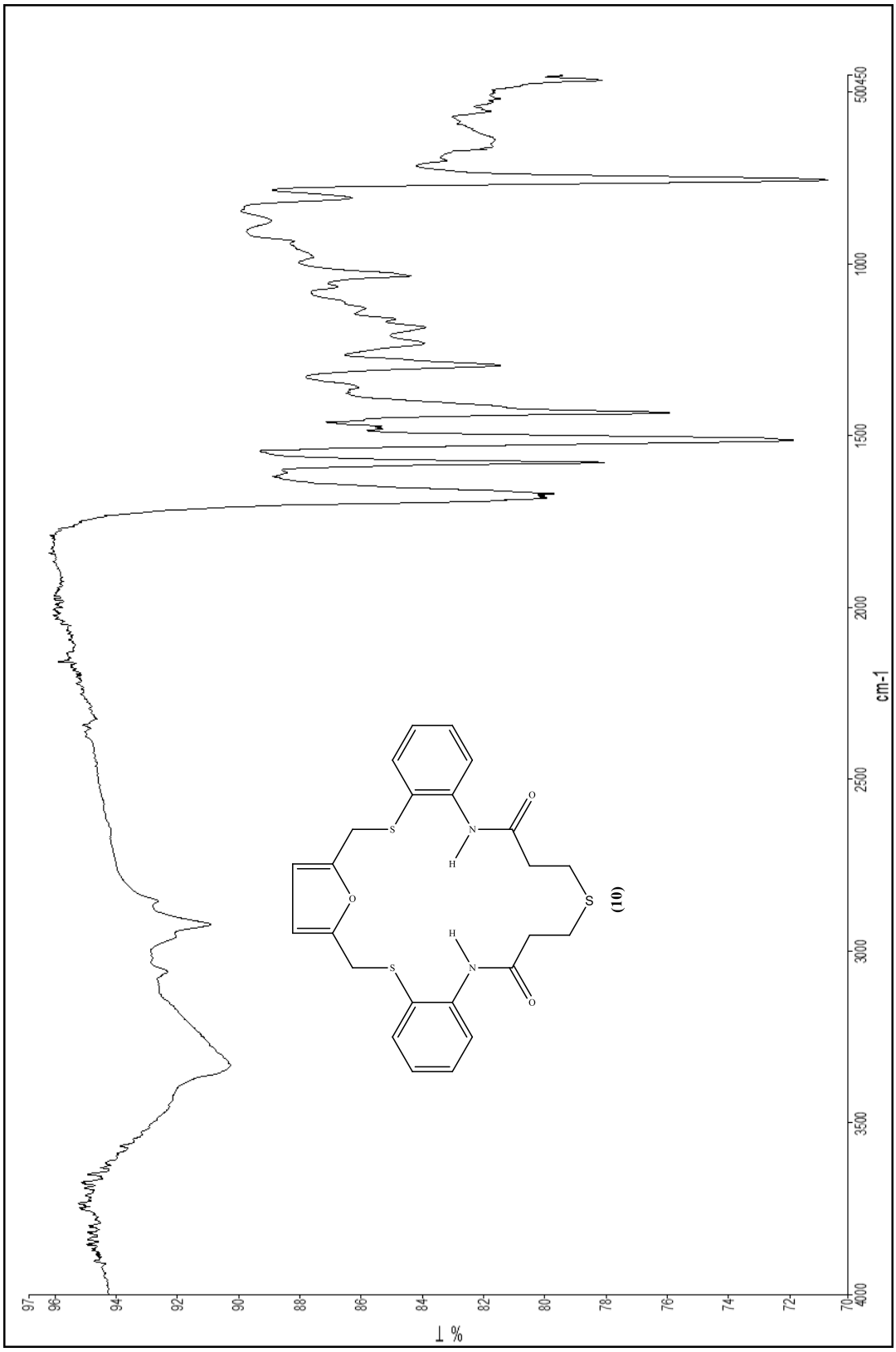
Şekil 6.8. 1,9(1,2)-dibenzena- 2,8-diaza- 3,7-diokzo- 5,10,14- tritiya- 12(2,5)-furanasiklotetradekafan **(9)** (FAR-FT-IR)



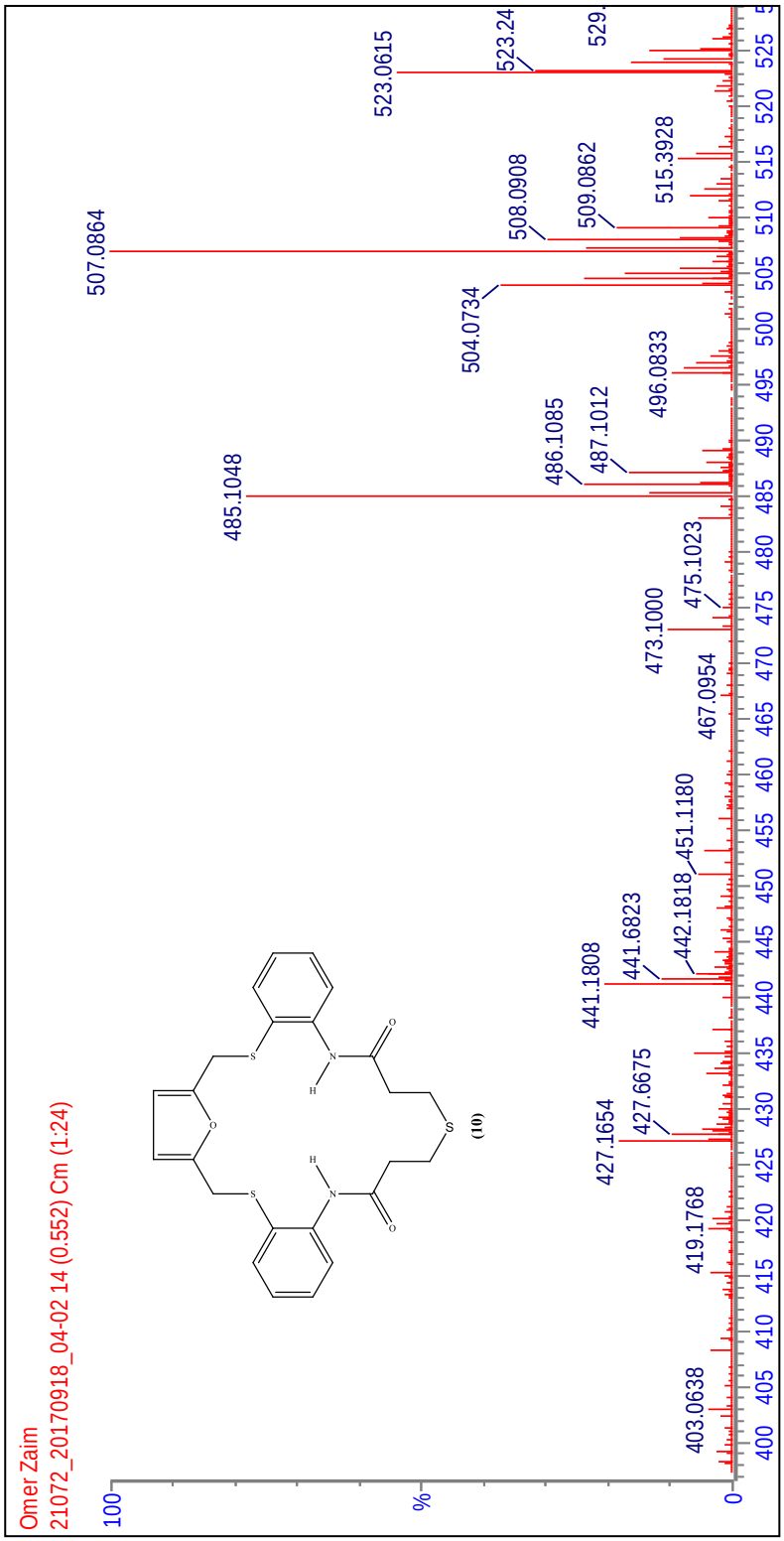
Şekil 6.9. 1,9(1,2)-dibenzena- 2,8-diaza- 3,7-diokzo- 5,10,14- tritiya- 12(2,5)-furanasiklotetradekafan **(9)** (LC-Q/TOF)



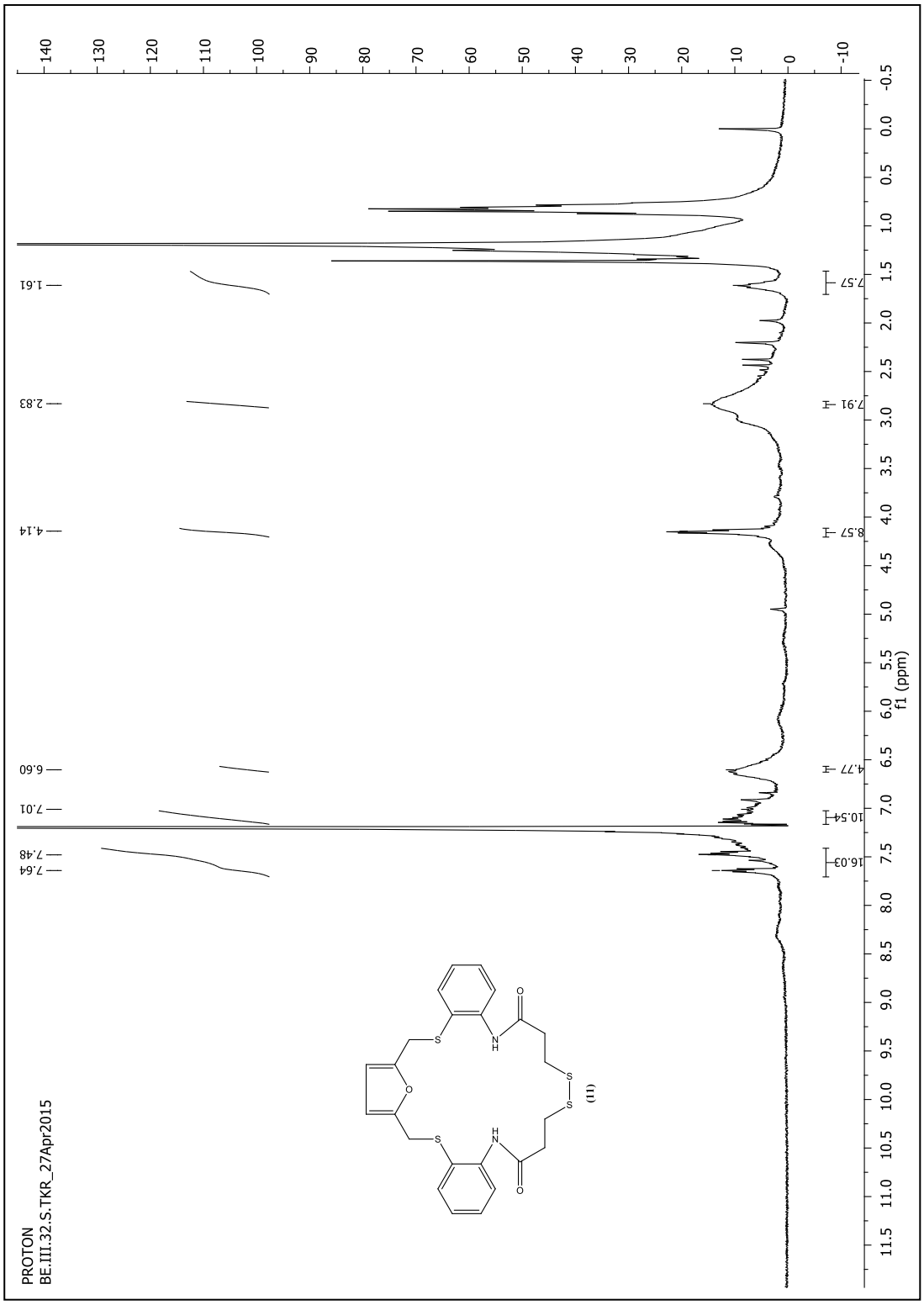
Şekil 6.10. 1,11(1,2)-dibenzena- 2,10-diaza- 3,9-diokso- 6,12,16-tritiya- 14(2,5)-furanasiklohekzadekafan **(10)** ^{1}HNMR



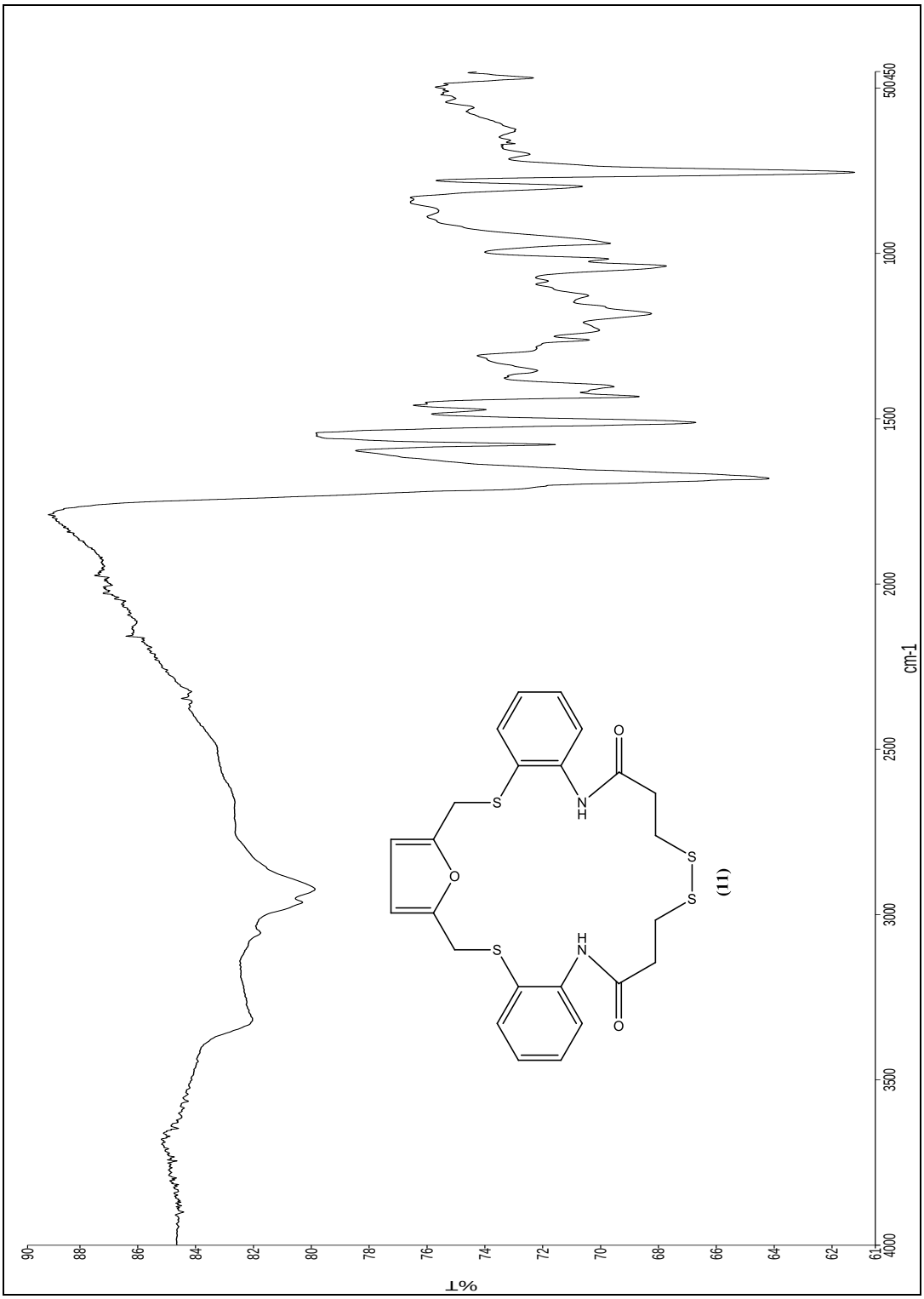
Şekil 6.11. 1,11(1,2)-dibenzena- 2,10-diaza- 3,9-diokso- 6,12,16-tritiya- 14(2,5)-furanasiklohekzadekafan **(10)** (FAR-FT-IR)



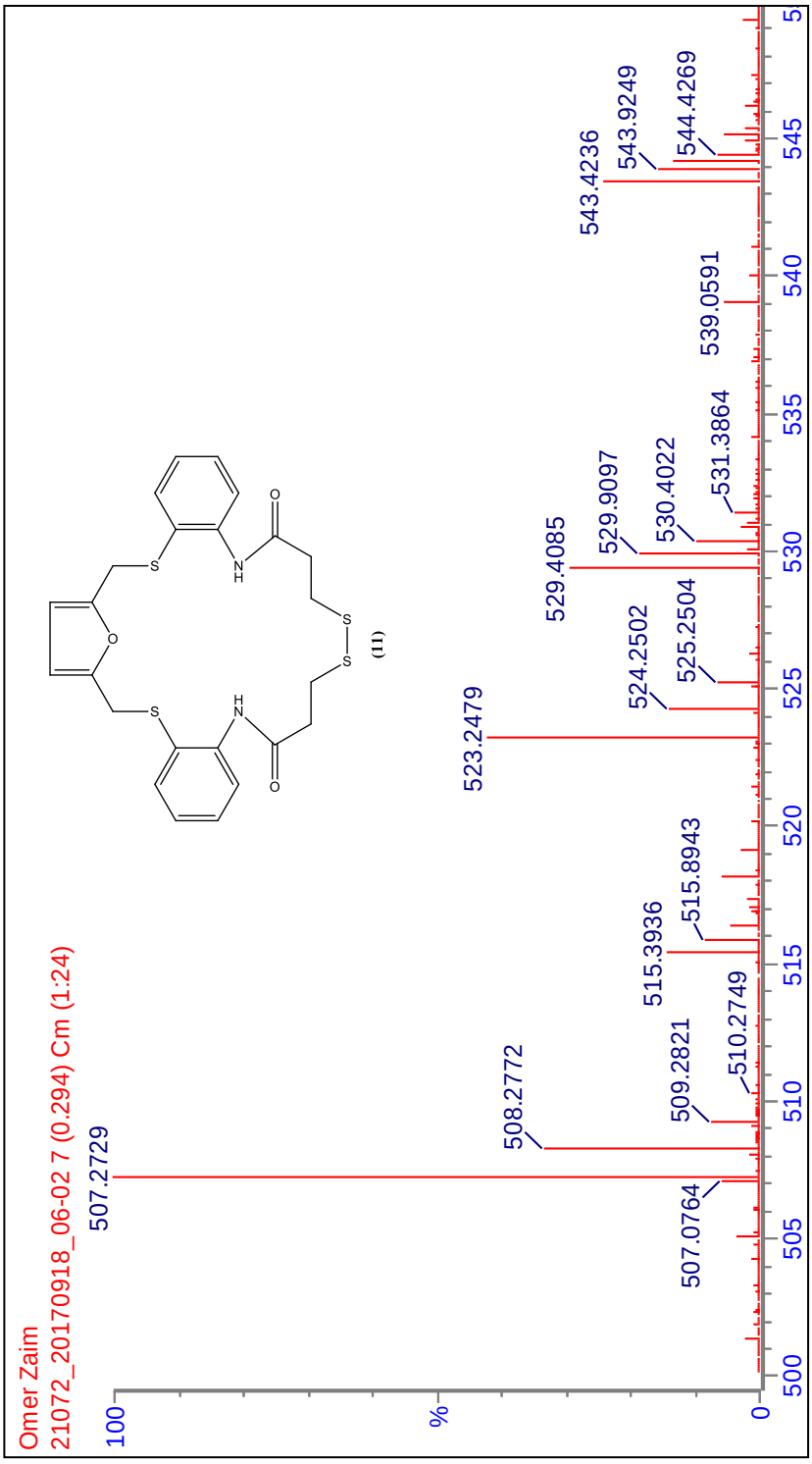
Şekil 6.12. 1,11(1,2)-dibenzena- 2,10-diaza- 3,9-diokso- 6,12,16-tritiya- 14(2,5)-furanasiklohekzadekafan **(10)** (LC-Q/TOF)



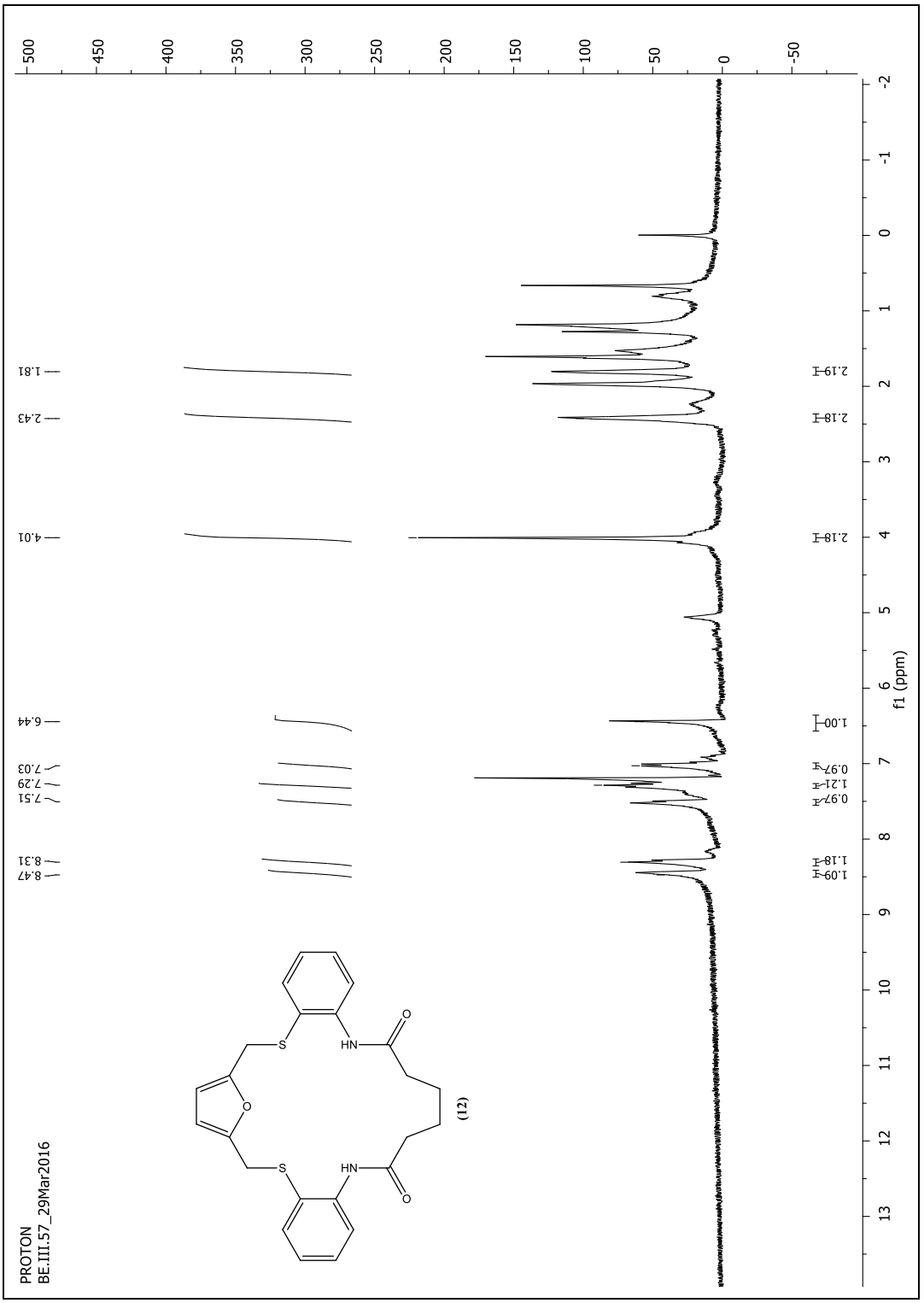
Şekil 6.13. 1,12(1,2)-dibenzena- 2,11-diaza- 3,10-diokso- 6,7,13,17-tetratiya- 15(2,5)-furanasikloheptadekafan **(11)** ^{1}HNMR



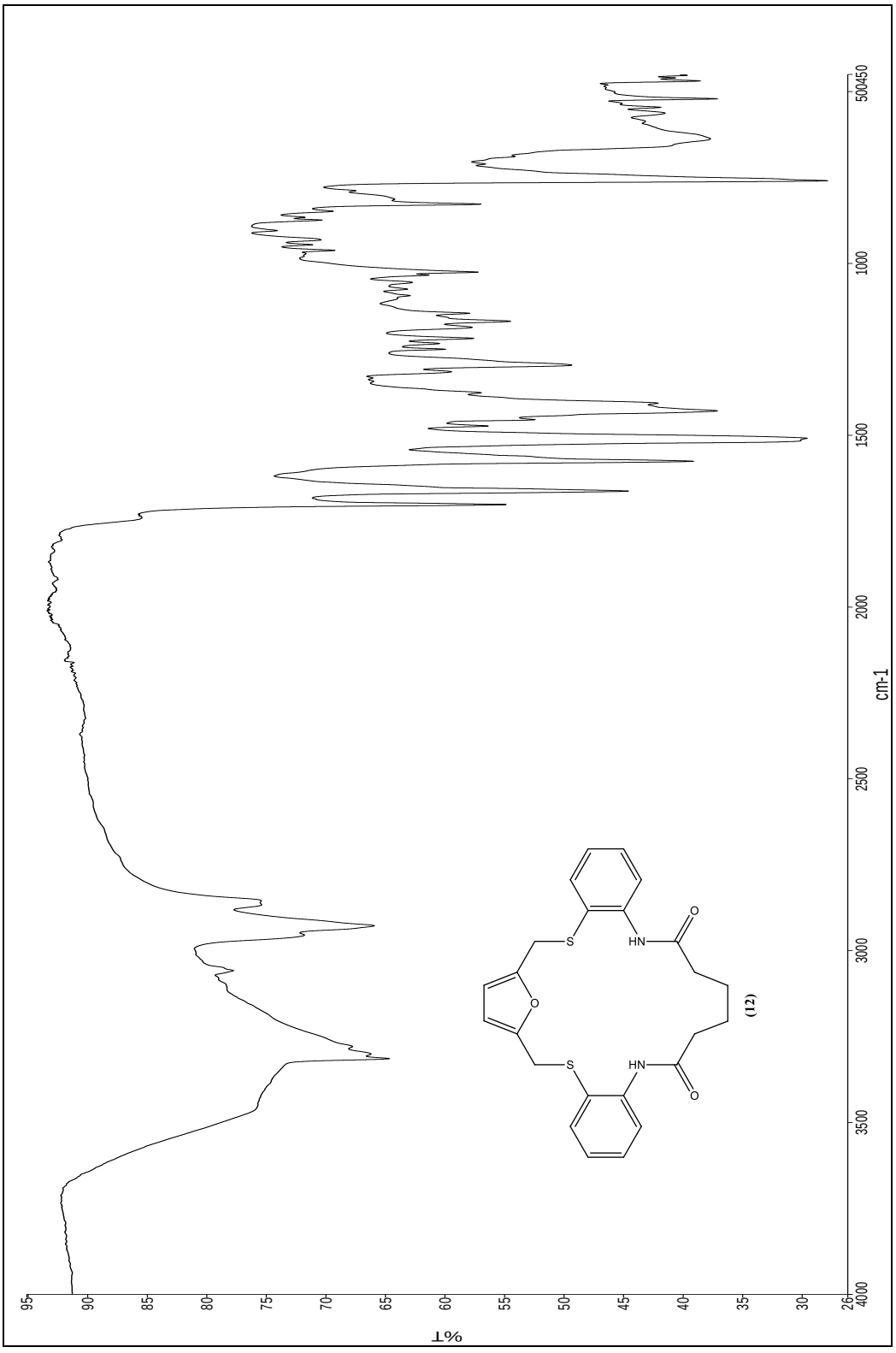
Şekil 6.14. 1,12(1,2)-dibenzena- 2,11-diaza- 3,10-diokso- 6,7,13,17-tetratiya- 15(2,5)-furanasikloheptadekafan **(11)** (FAR-FT-IR)



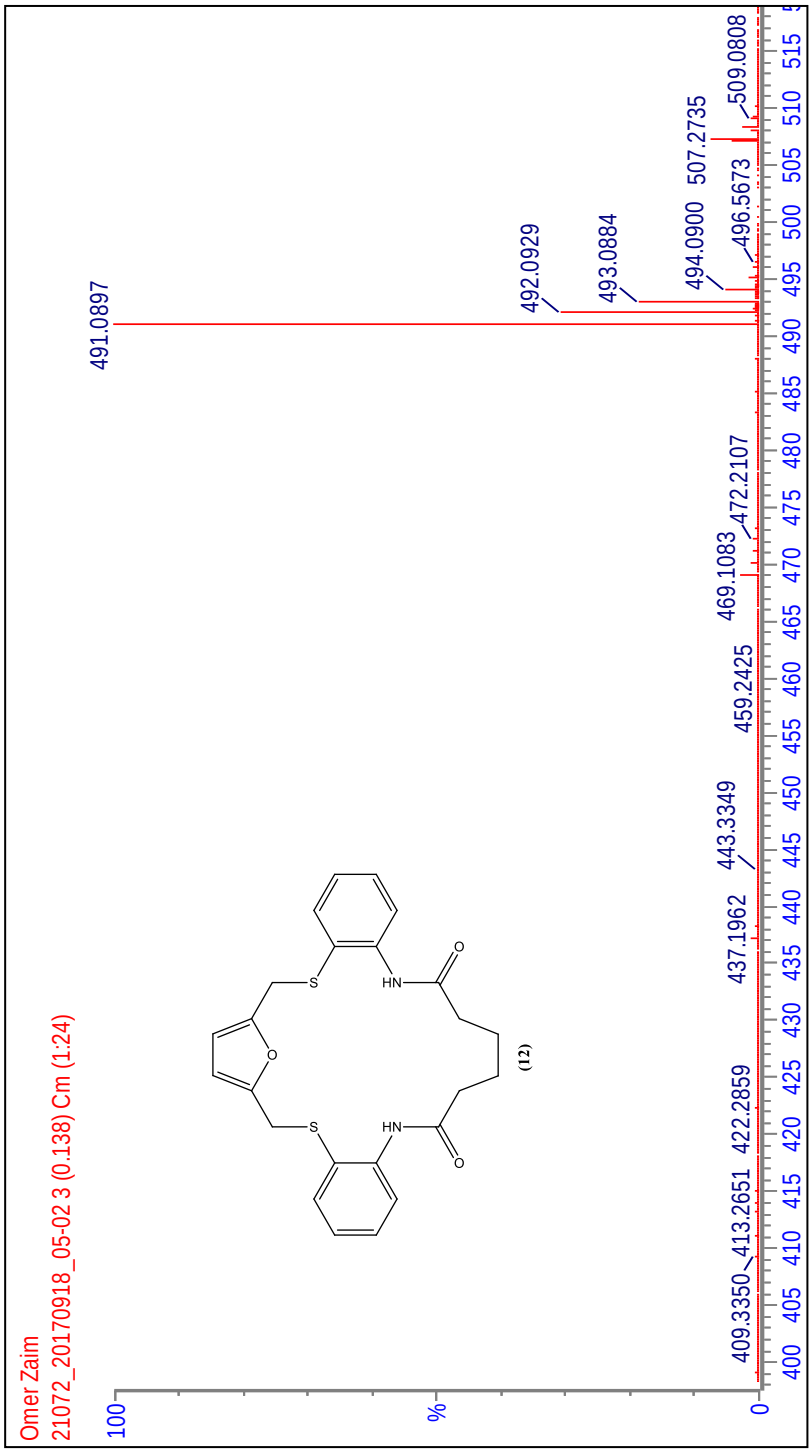
Şekil 6.15. 1,12(1,2)-dibenzena- 2,11-diaza- 3,10-diokso- 6,7,13,17-tetratiya- 15(2,5)-furanasikloheptadekafan **(11)** (LC-Q/TOF)



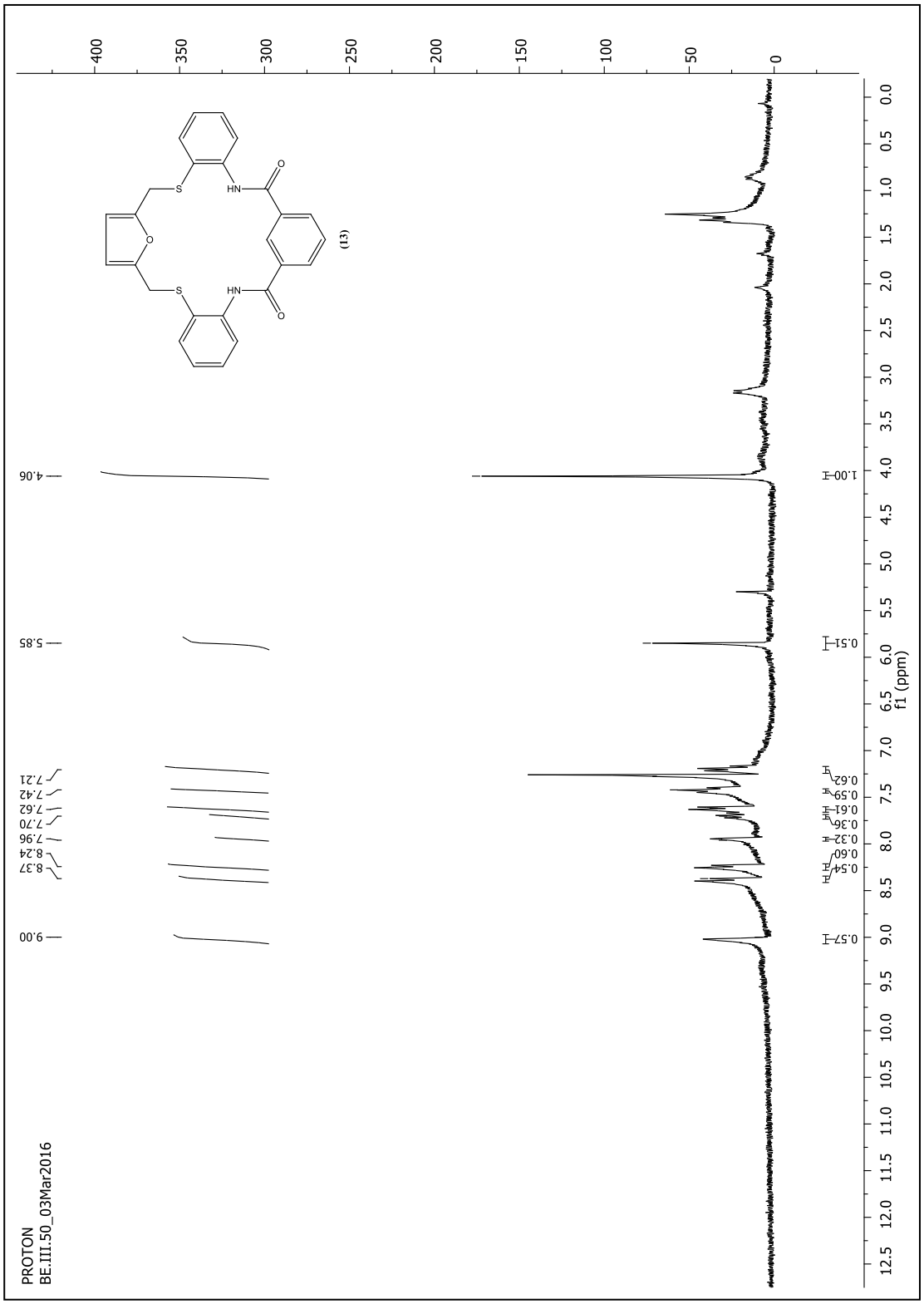
Şekil 6.16. 1,10(1,2)-dibenzena- 2,9-diaza- 3,8-diokso- 11,15-ditiya- 13(2,5)-furanasiklopentadekafan **(12)** (^{1}H-NMR)



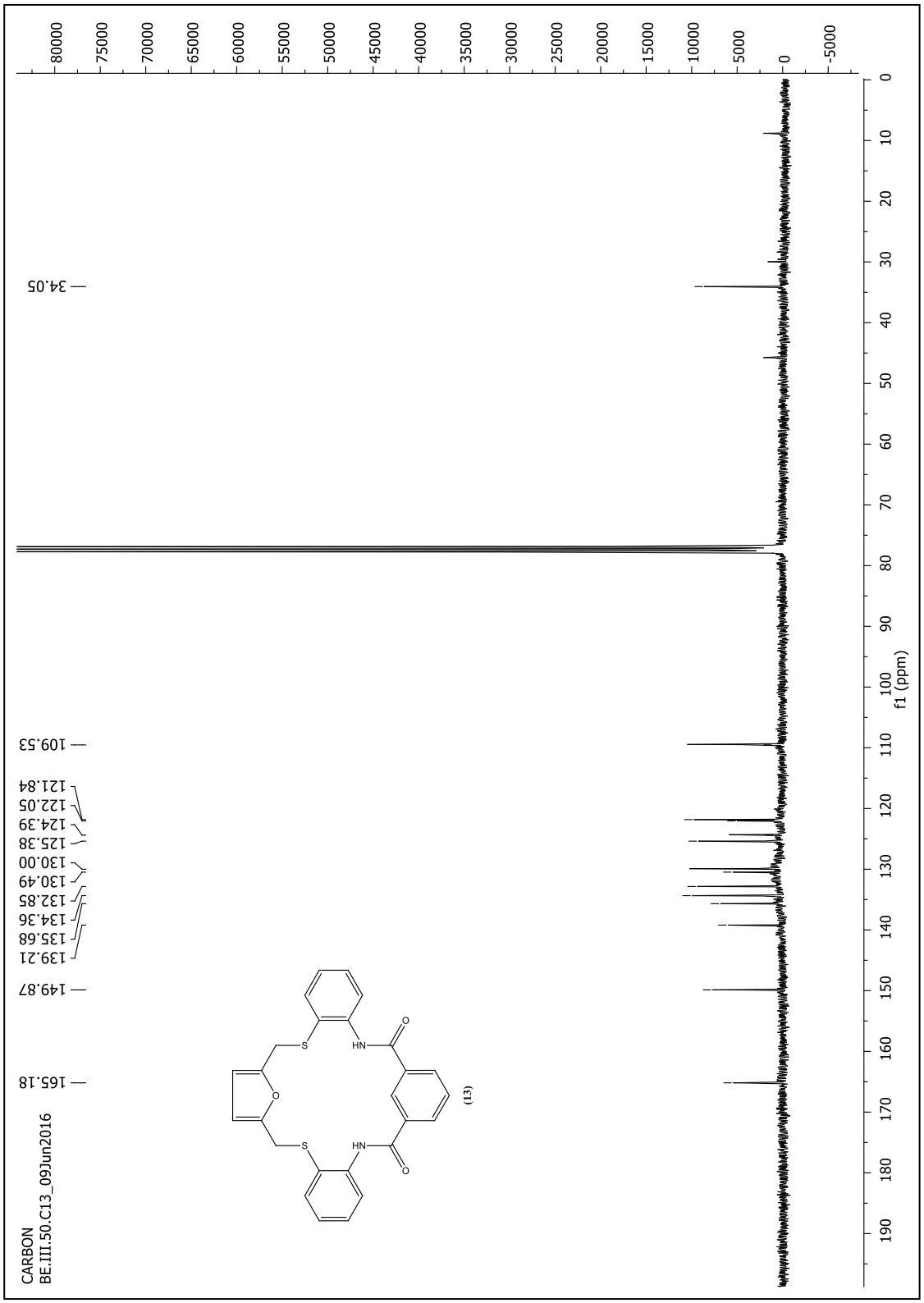
Şekil 6.17. 1,10(1,2)-dibenzena- 2,9-diaza- 3,8-diokso- 11,15-ditiya- 13(2,5)-furanasiklopentadekafan **(12)** (FAR-FT-IR)



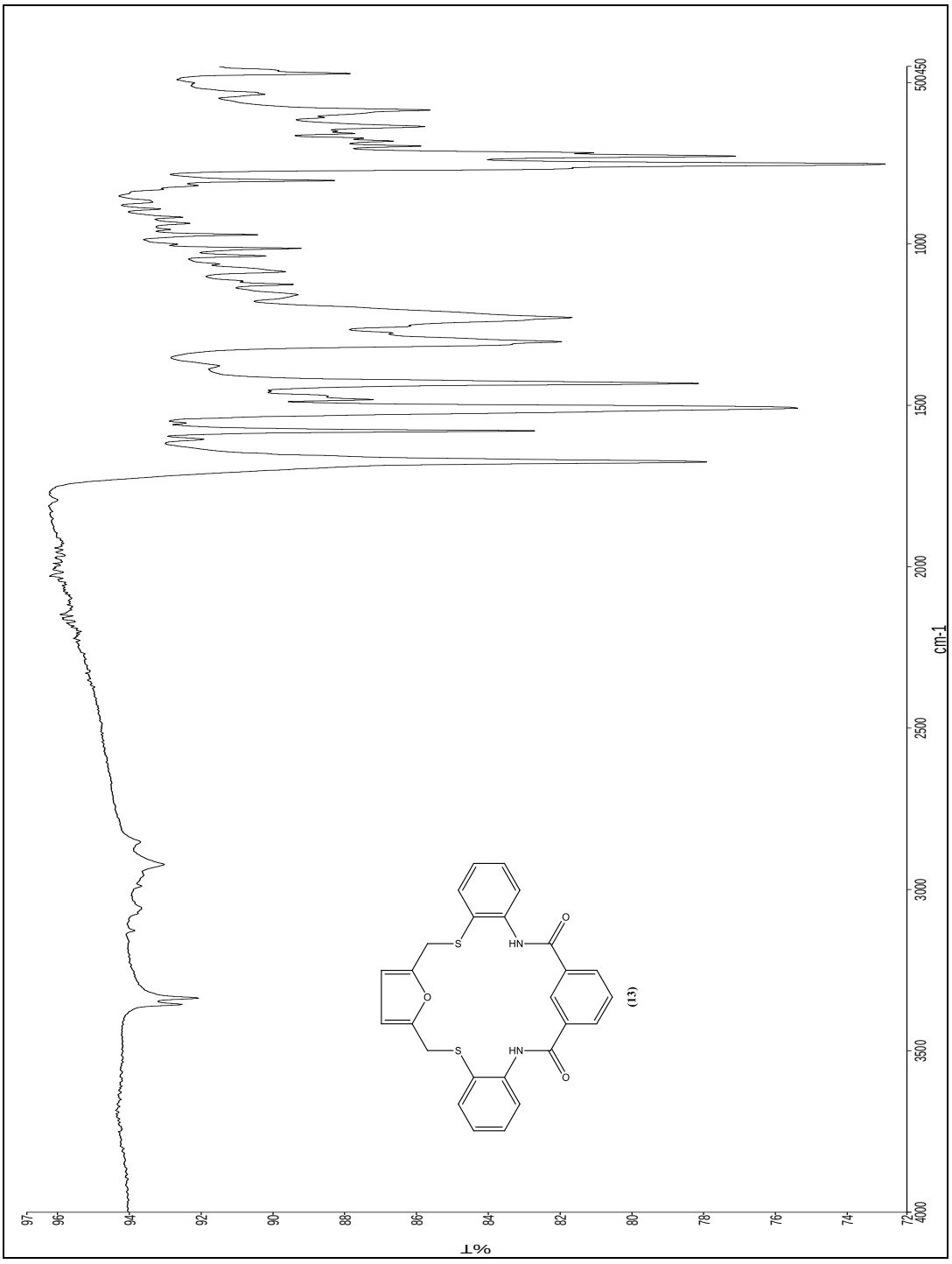
Şekil 6.18. 1,10(1,2)-dibenzena- 2,9-diaza- 3,8-diokso- 11,15-ditiya- 13(2,5)-furanasiklopentadekafan **(12)** (LC-Q/TOF)



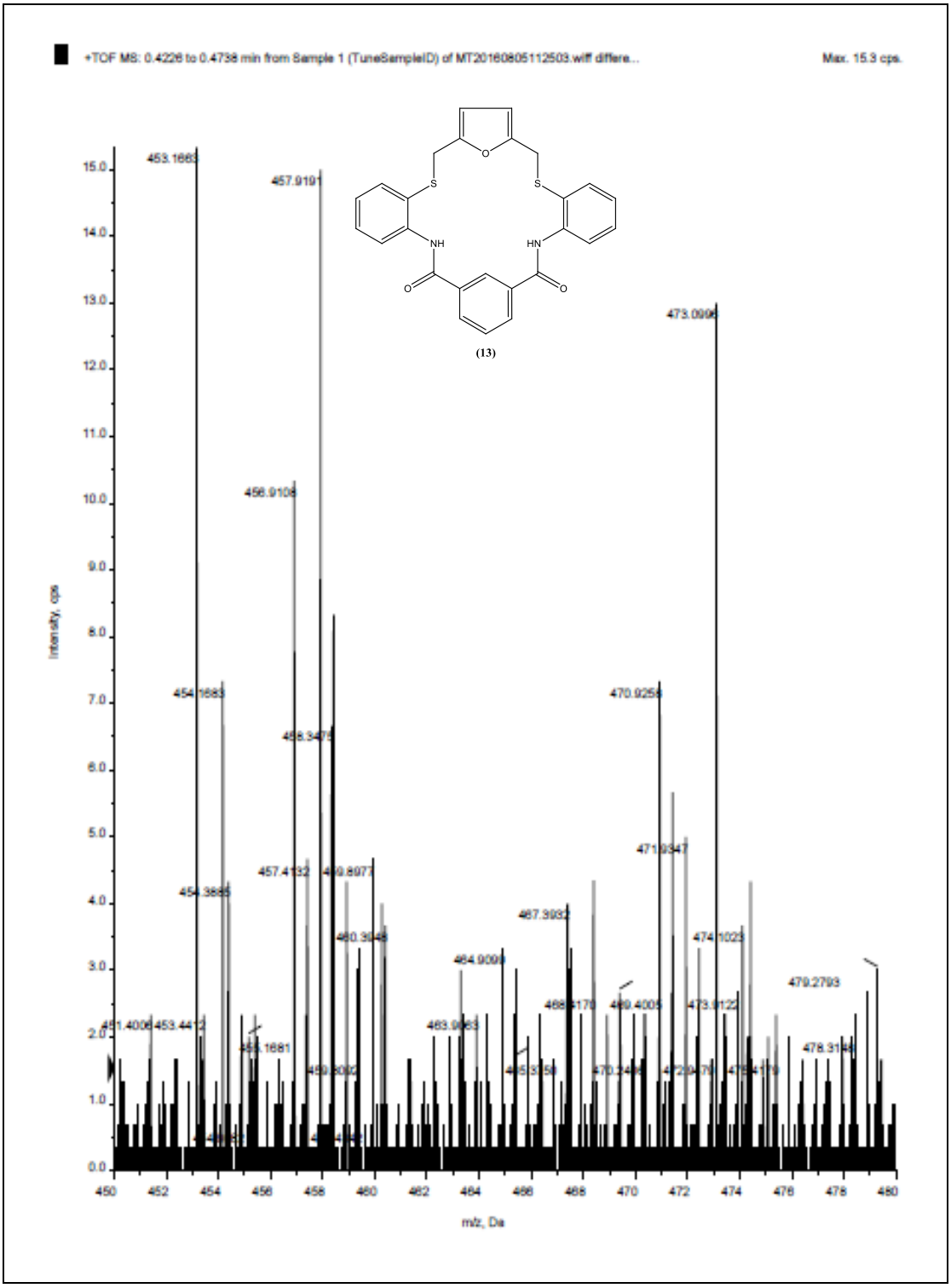
Şekil 6.19. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-furanasiklododekafan **(13)** (^{1}H-NMR)



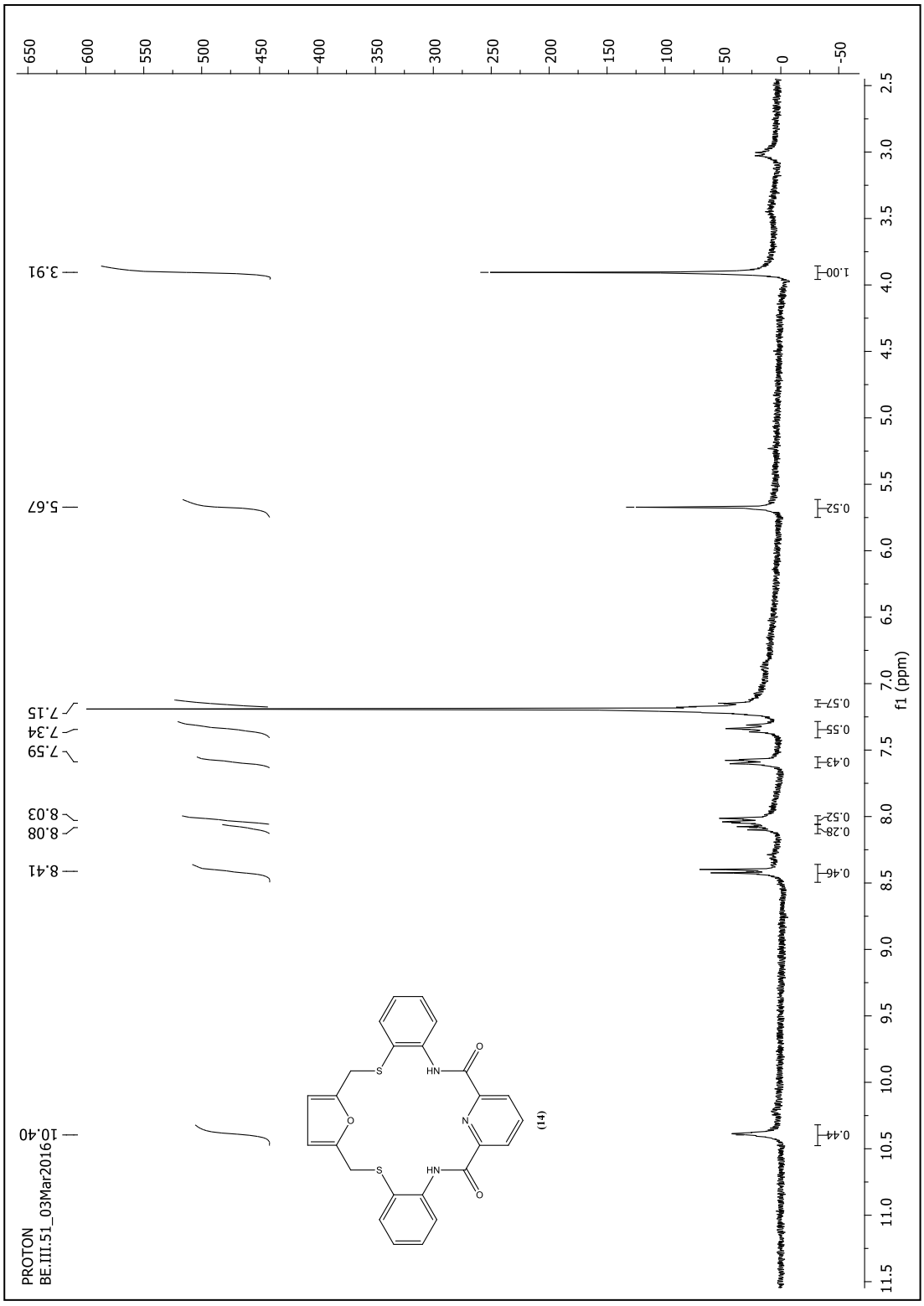
Şekil 6.20. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-furanasiklododekafan **(13)** (^{13}C-NMR)



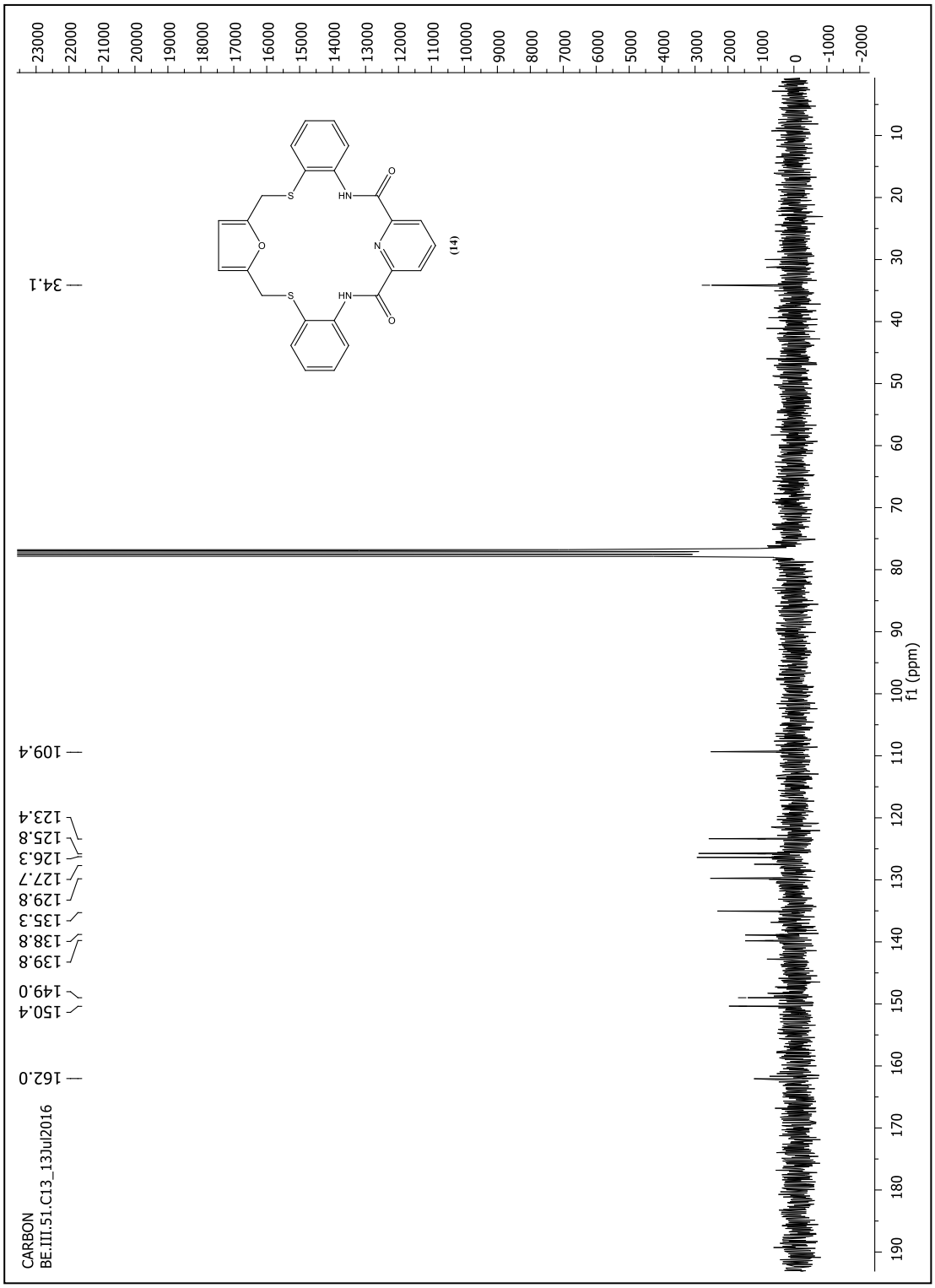
Şekil 6.21. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-furanasiklododekafan **(13)** (FAR-FT-IR)



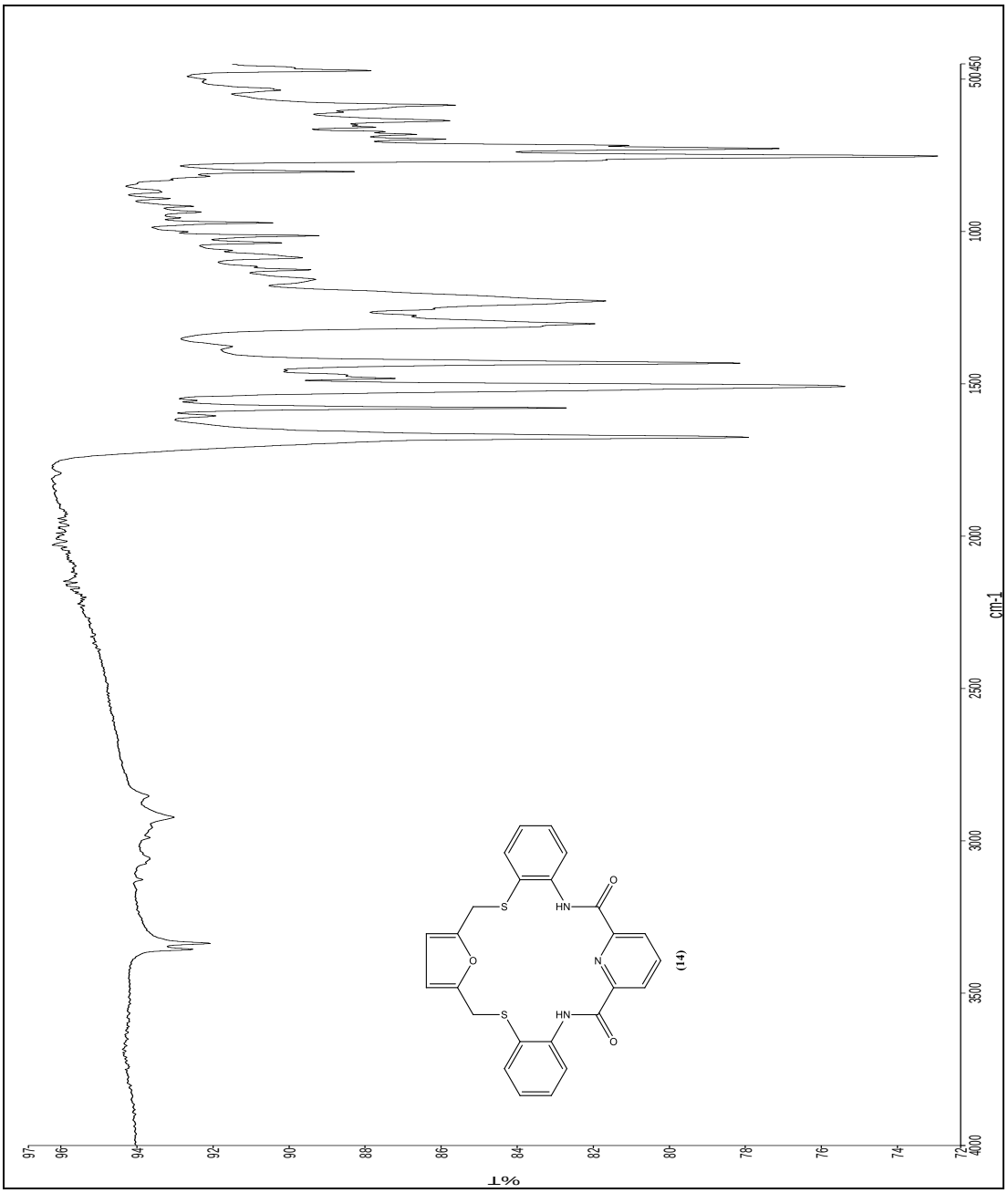
Şekil 6.22. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-furanasiklododekafan **(13)** (LC-Q/TOF)



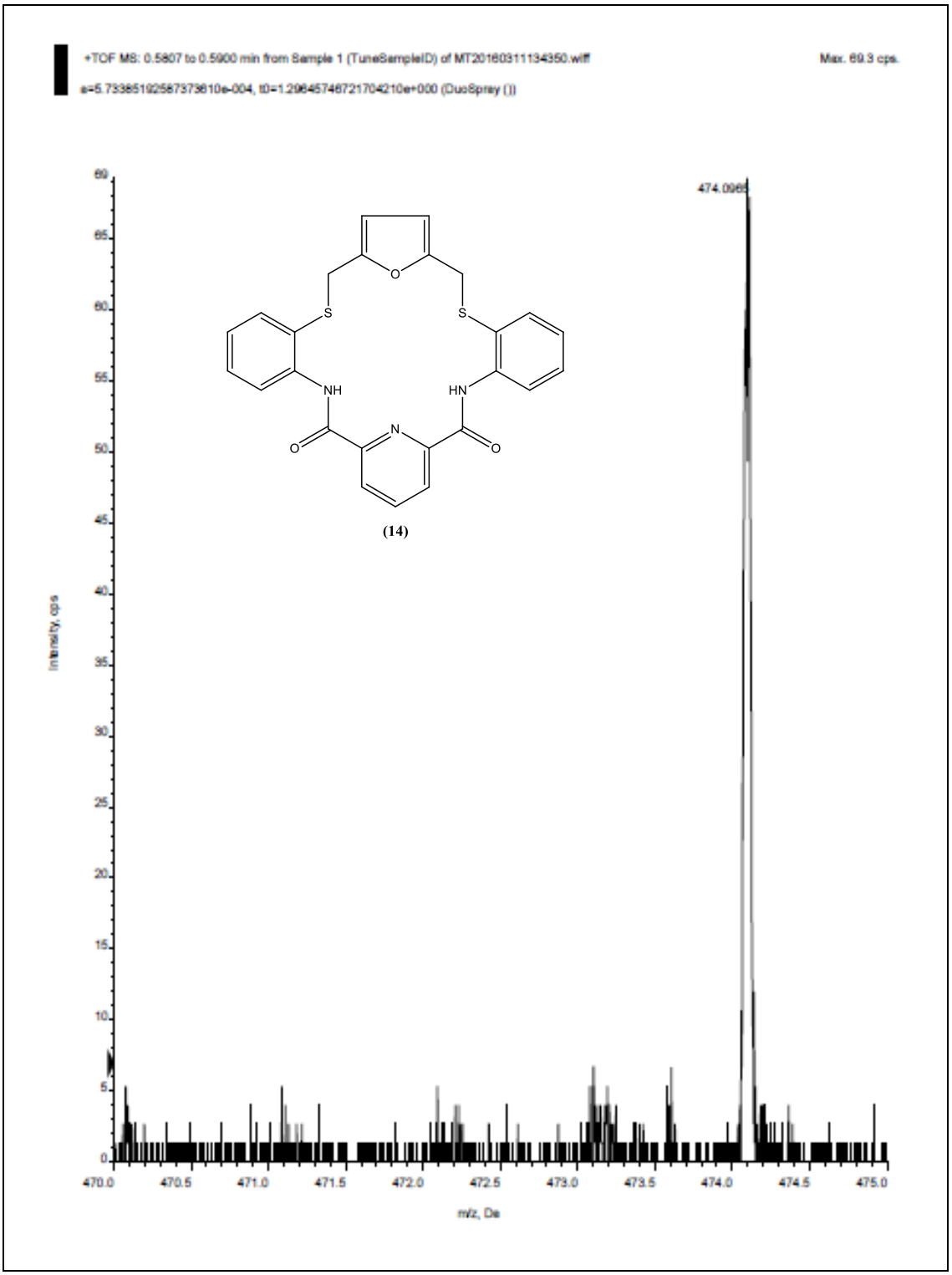
Şekil 6.23. 1,7(1,2)-dibenzena-4(2,6)-piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya-10(2,5)-furanasiklododekafan **(14)** (^{1}H-NMR)



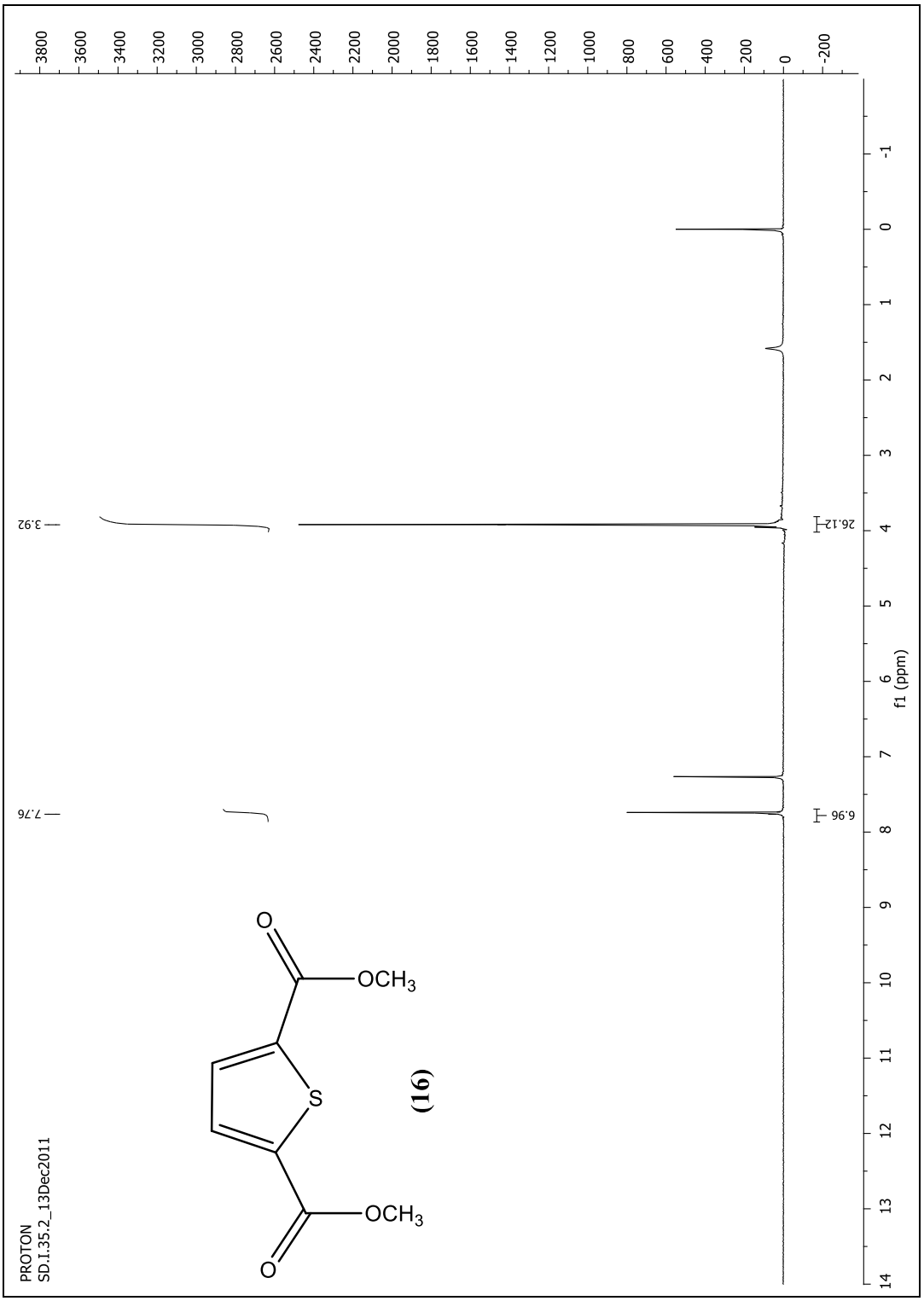
Şekil 6.24. 1,7(1,2)-dibenzena-4(2,6)-piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya-10(2,5)-furanasiklododekafan **(14)** (^{13}C-NMR)



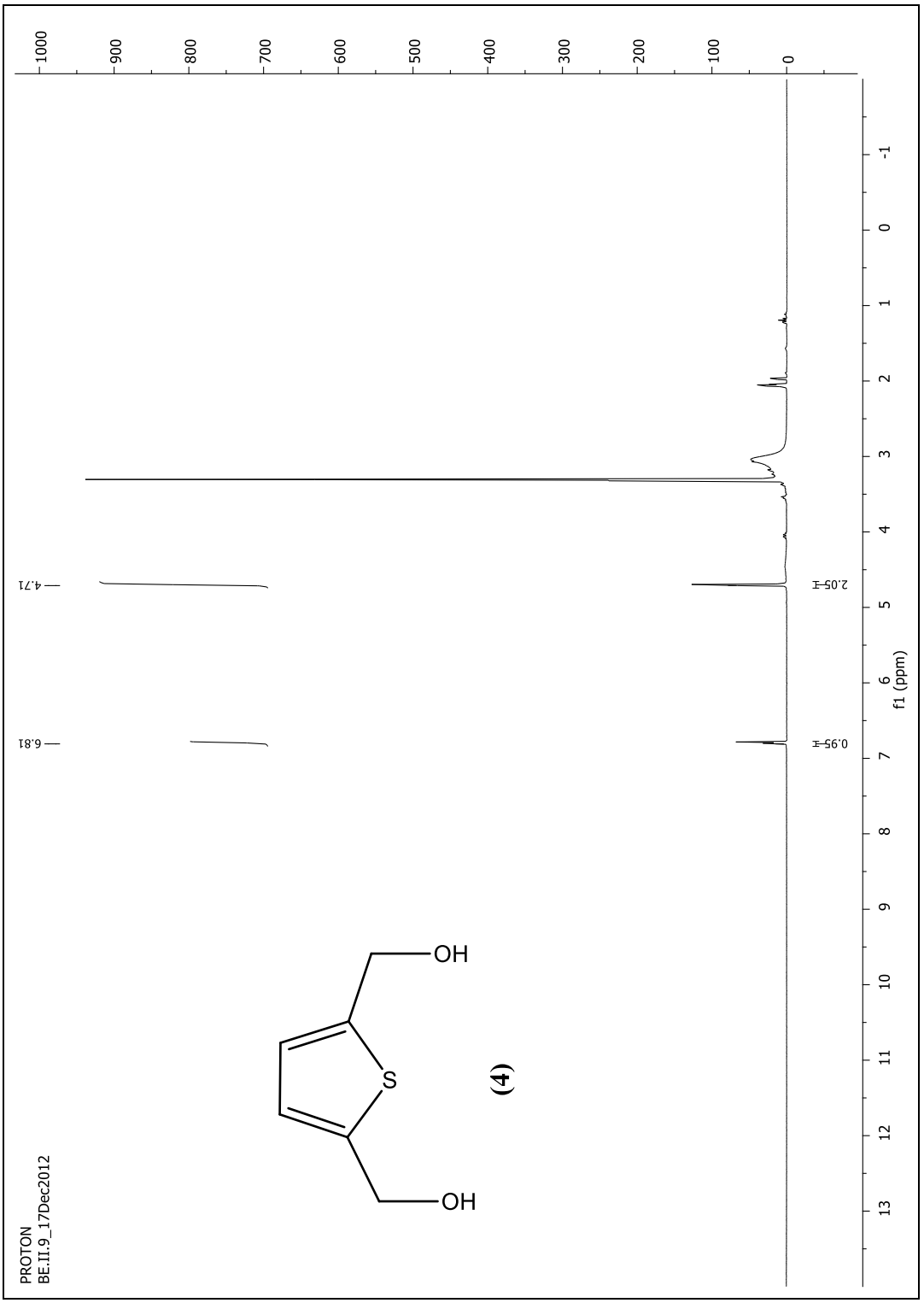
Şekil 6.25. 1,7(1,2)-dibenzena-4(2,6)-piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya-10(2,5)-furanasiklododekafan **(14)** (FAR-FT-IR)



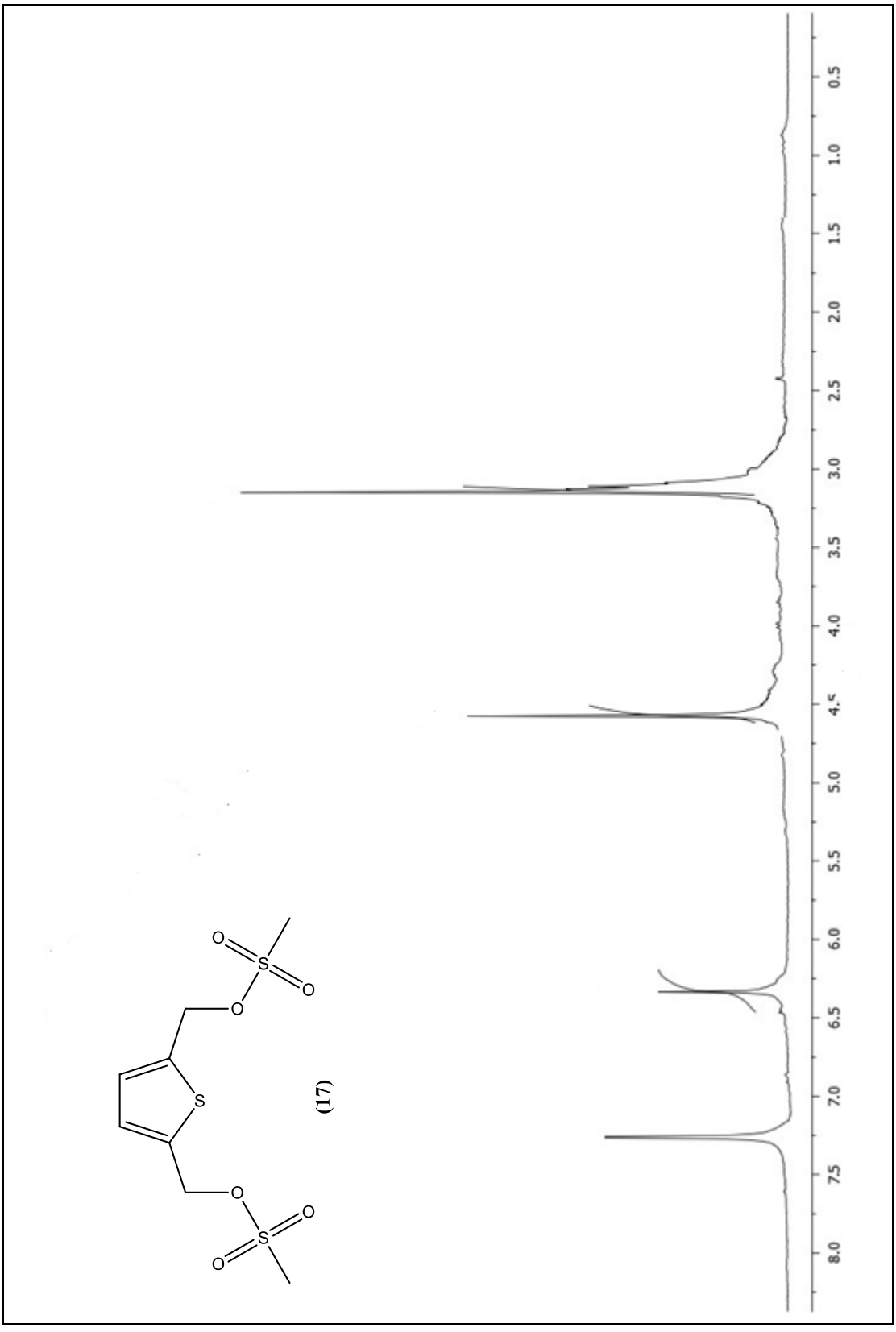
Şekil 6.26. 1,7(1,2)-dibenzena-4(2,6)-piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya-10(2,5)-furanasiklododekafan **(14)** (LC-Q/TOF)



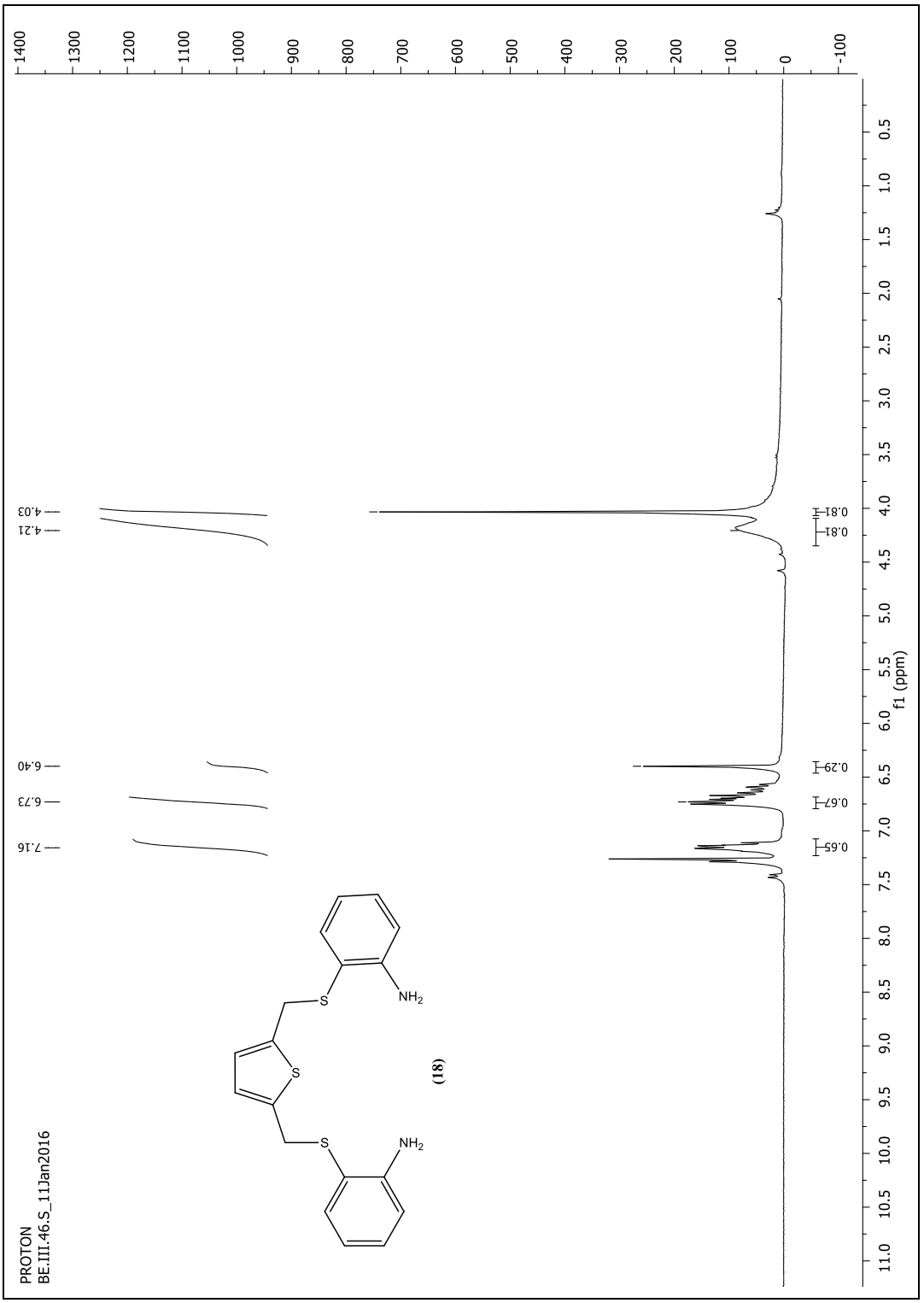
Şekil 6.27. Tiyofen-2,5-dikarboksilik asit dimetil ester **(16)** (^{1}H-NMR)



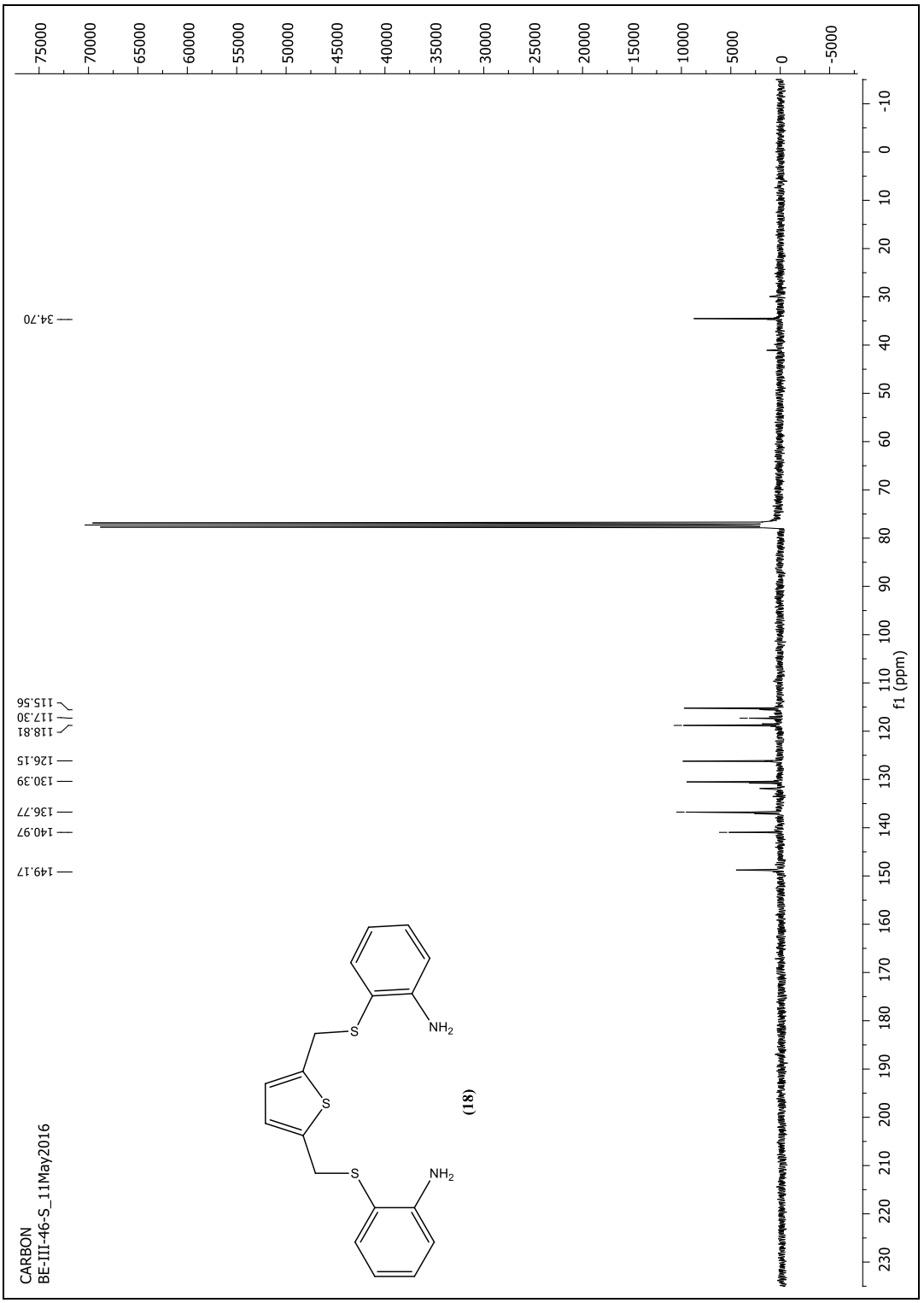
Şekil 6.28. 2,5-bis(hidroksimetil) tiyofen **(4)** (^{1}H-NMR)



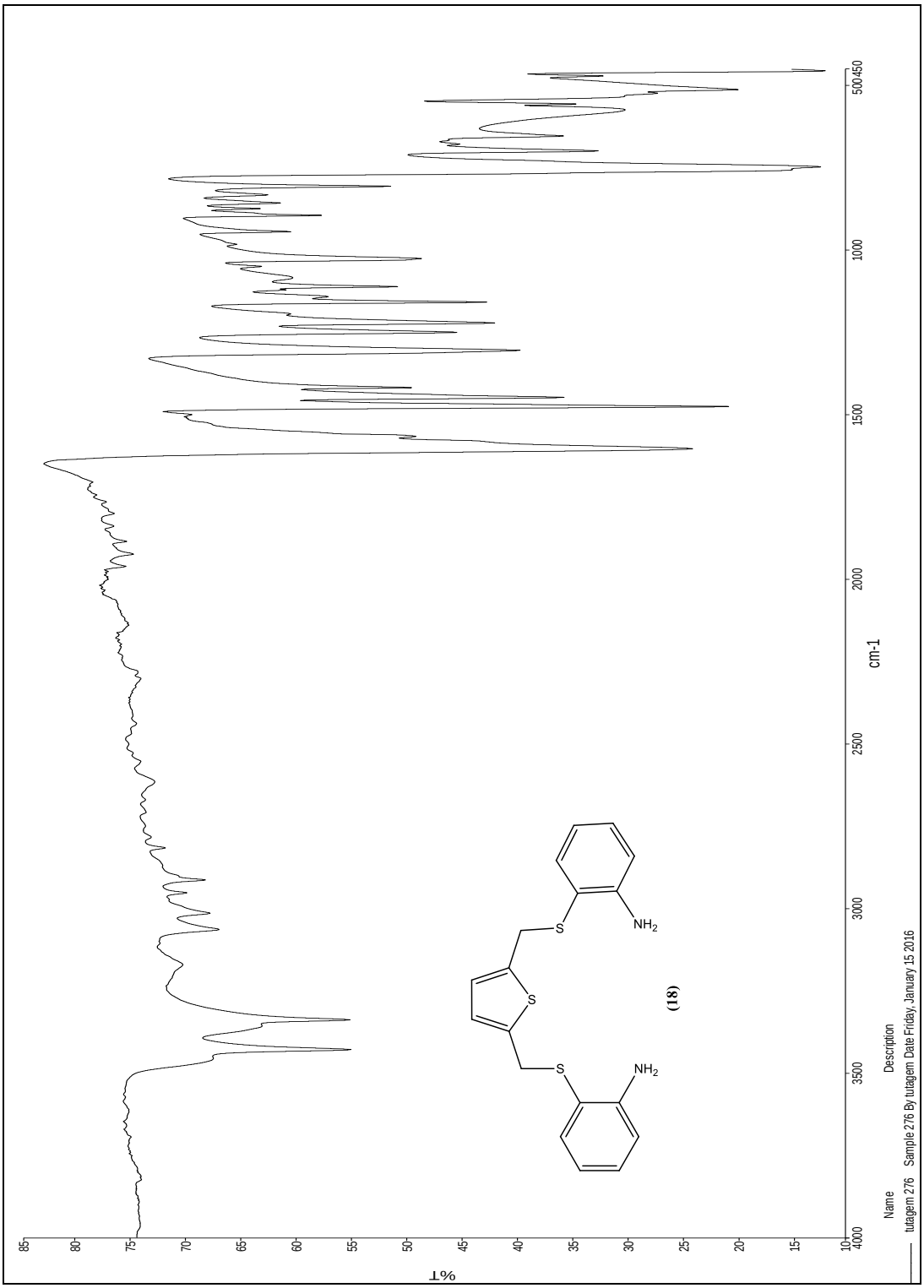
Şekil 6.29. 2,5-Tiyofendimetil metan sülfonat **(17)** (^{1}H-NMR)



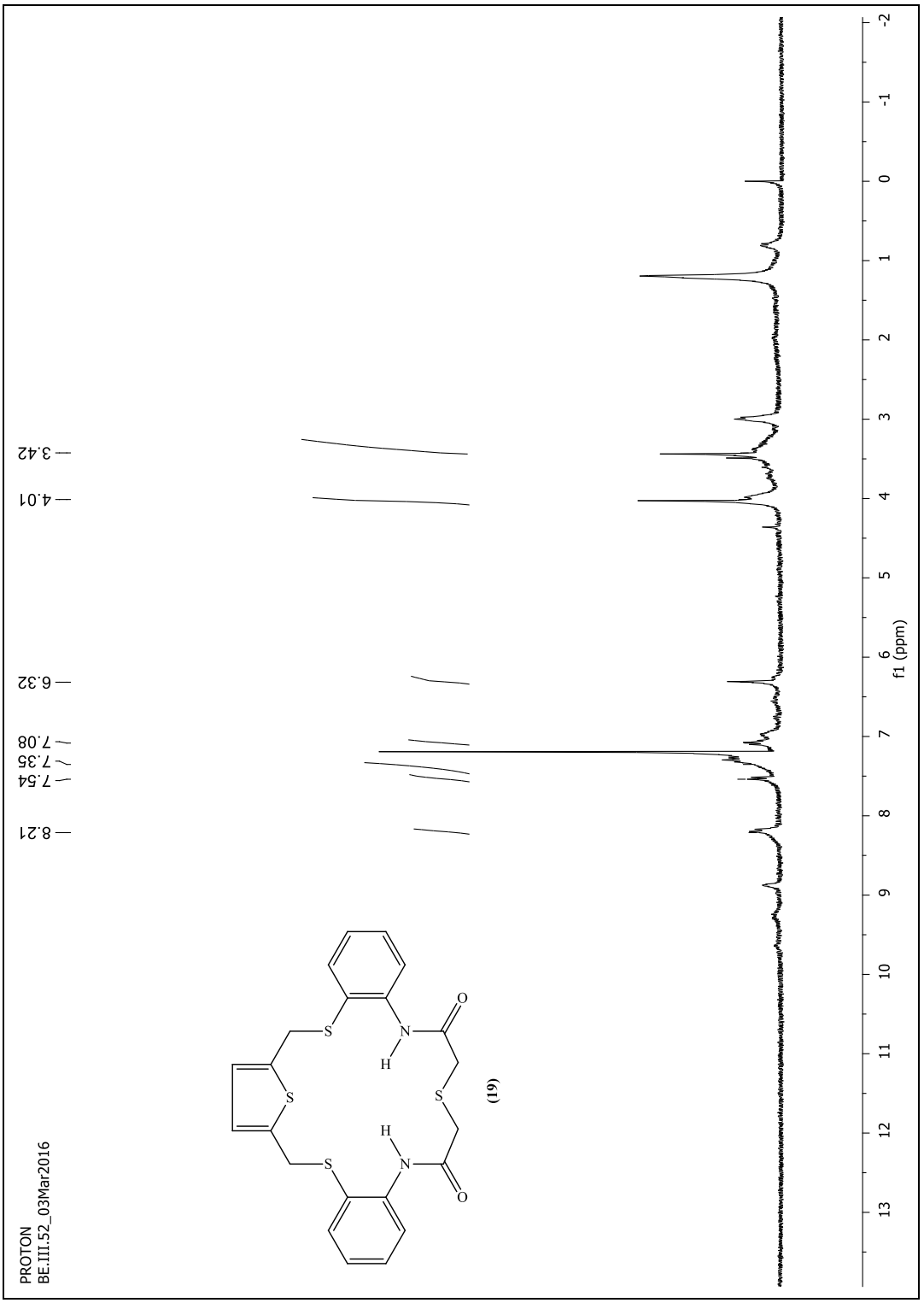
Şekil 6.30. 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) tiyofen **(18)** (^{1}H-NMR)



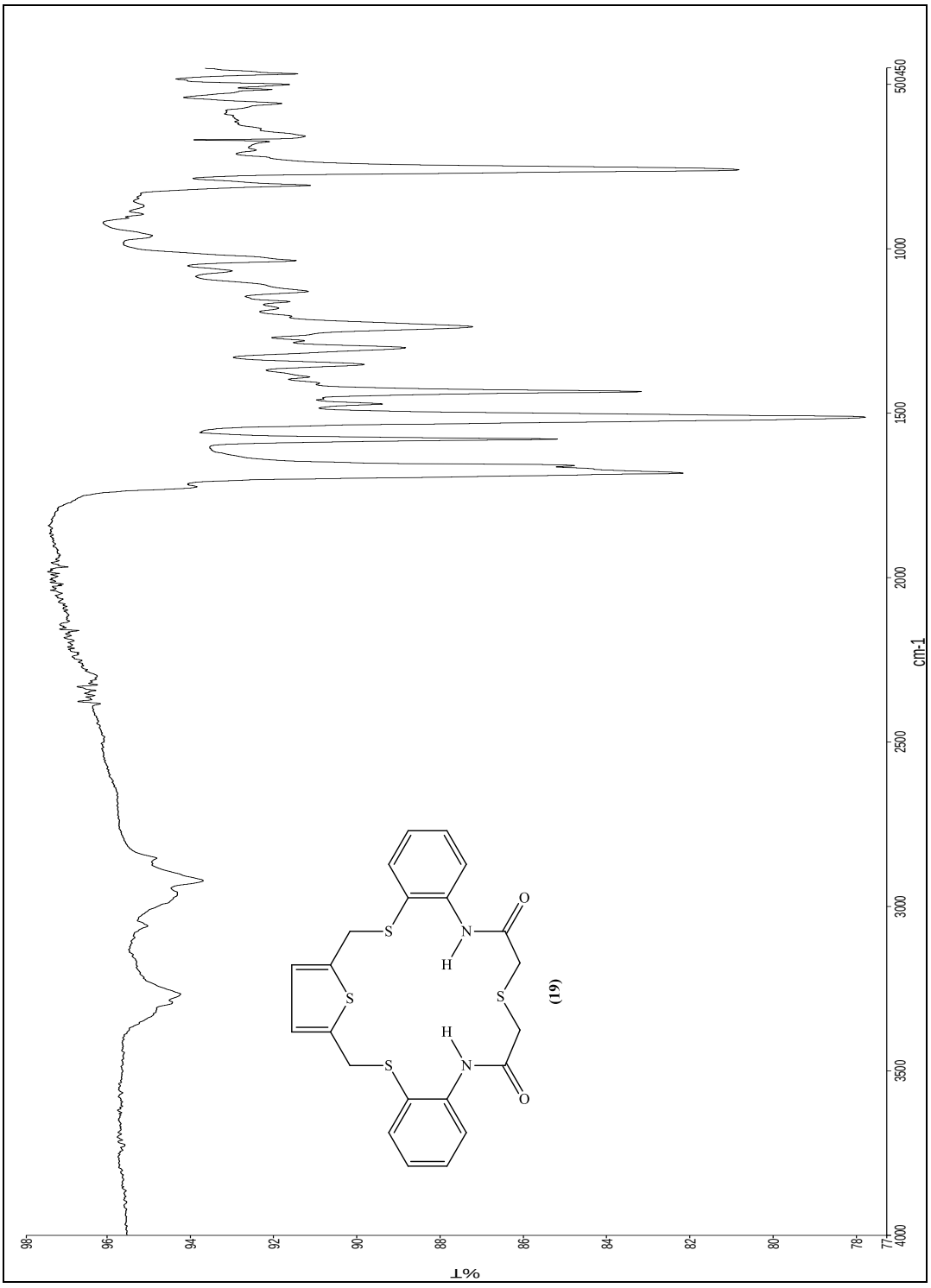
Şekil 6.31. 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) tiyofen **(18)** (^{13}C-NMR)



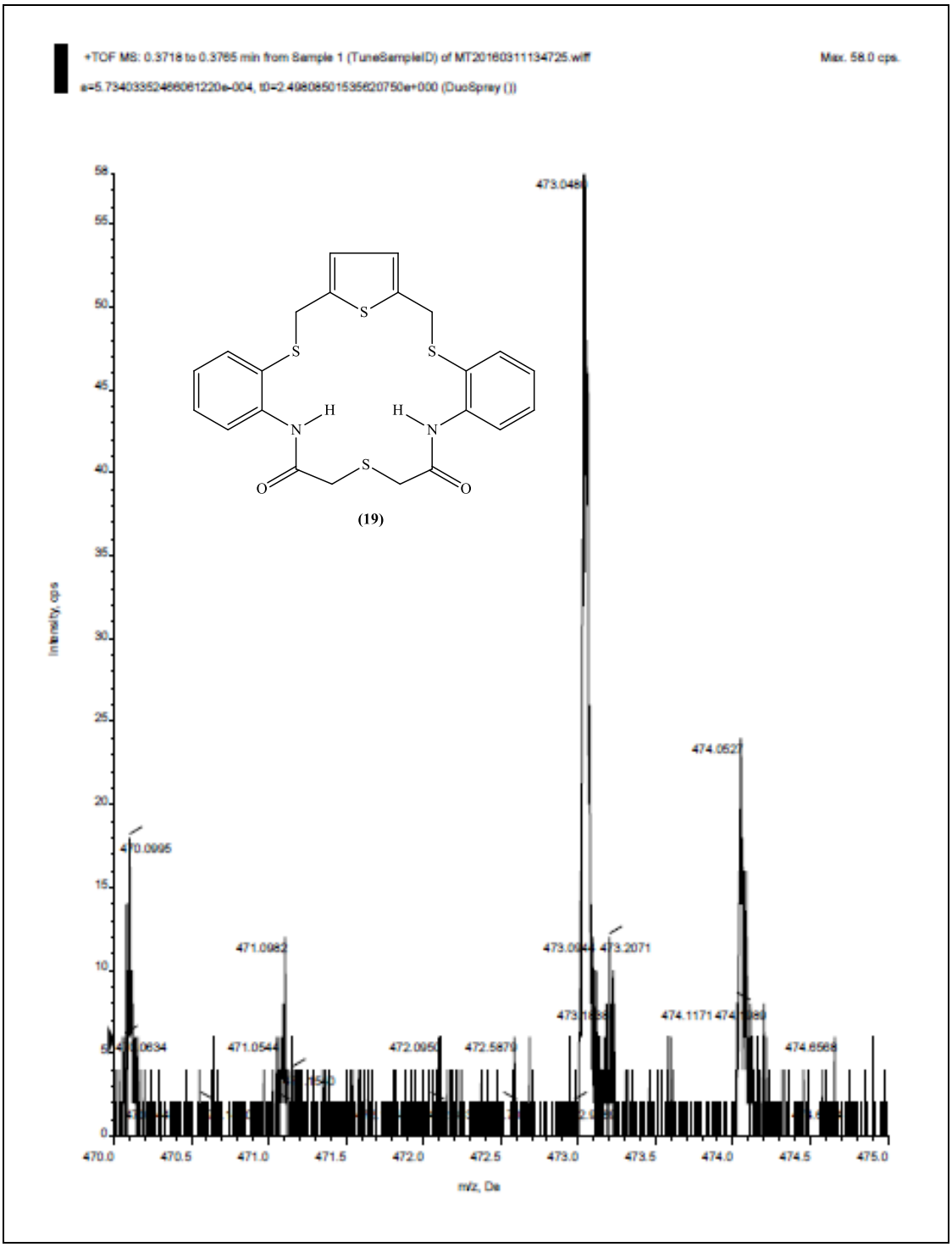
Şekil 6.32. 2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) tiyofen **(18)** (FAR-FT-IR)



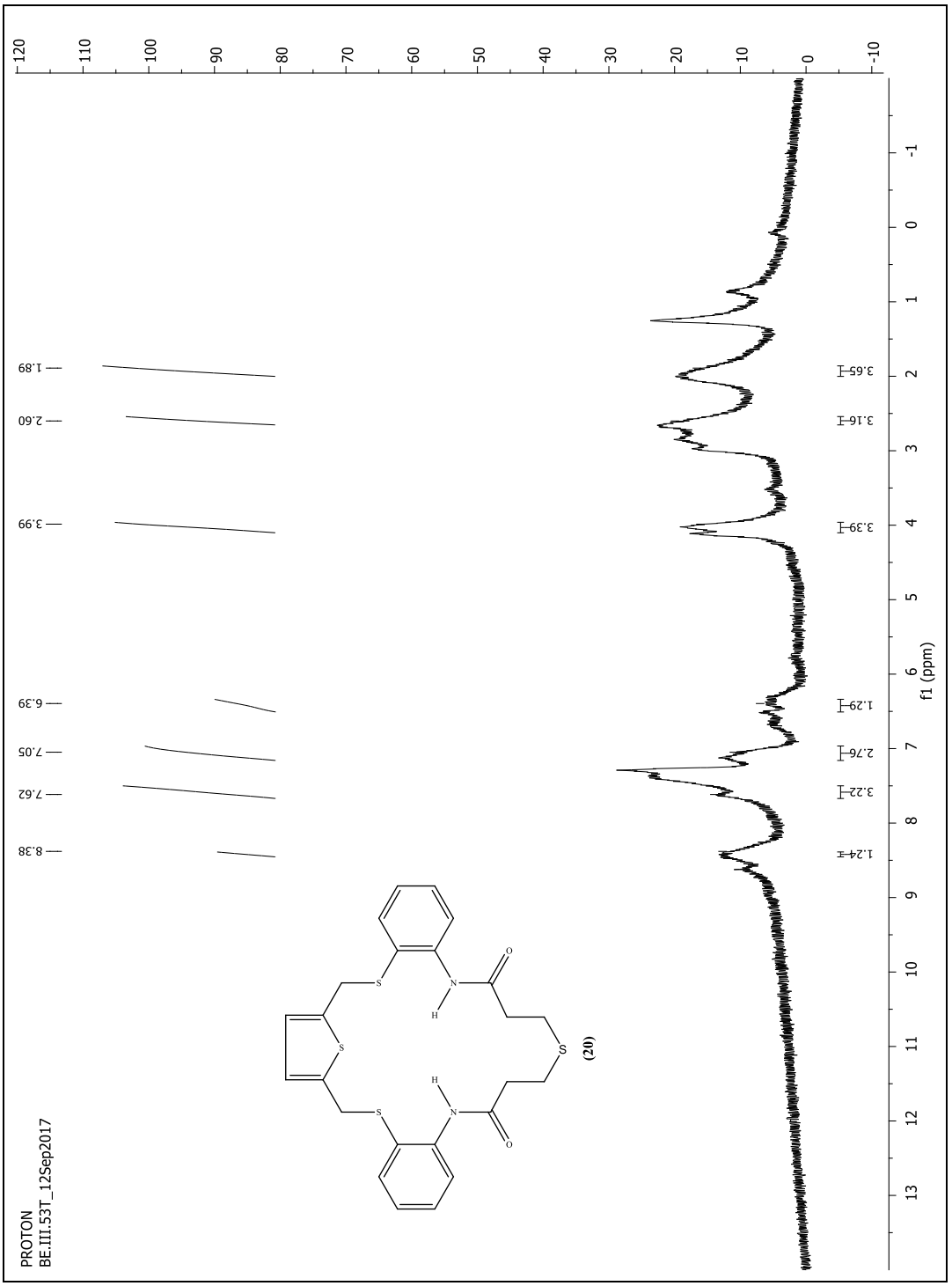
Şekil 6.33. 1,9(1,2)-dibenzena- 2,8-diaza- 3,7-diokzo- 5,10,14- tritiya- 12(2,5)-tiyofenasiklotetradekafan **(19)** (^{1}H-NMR)



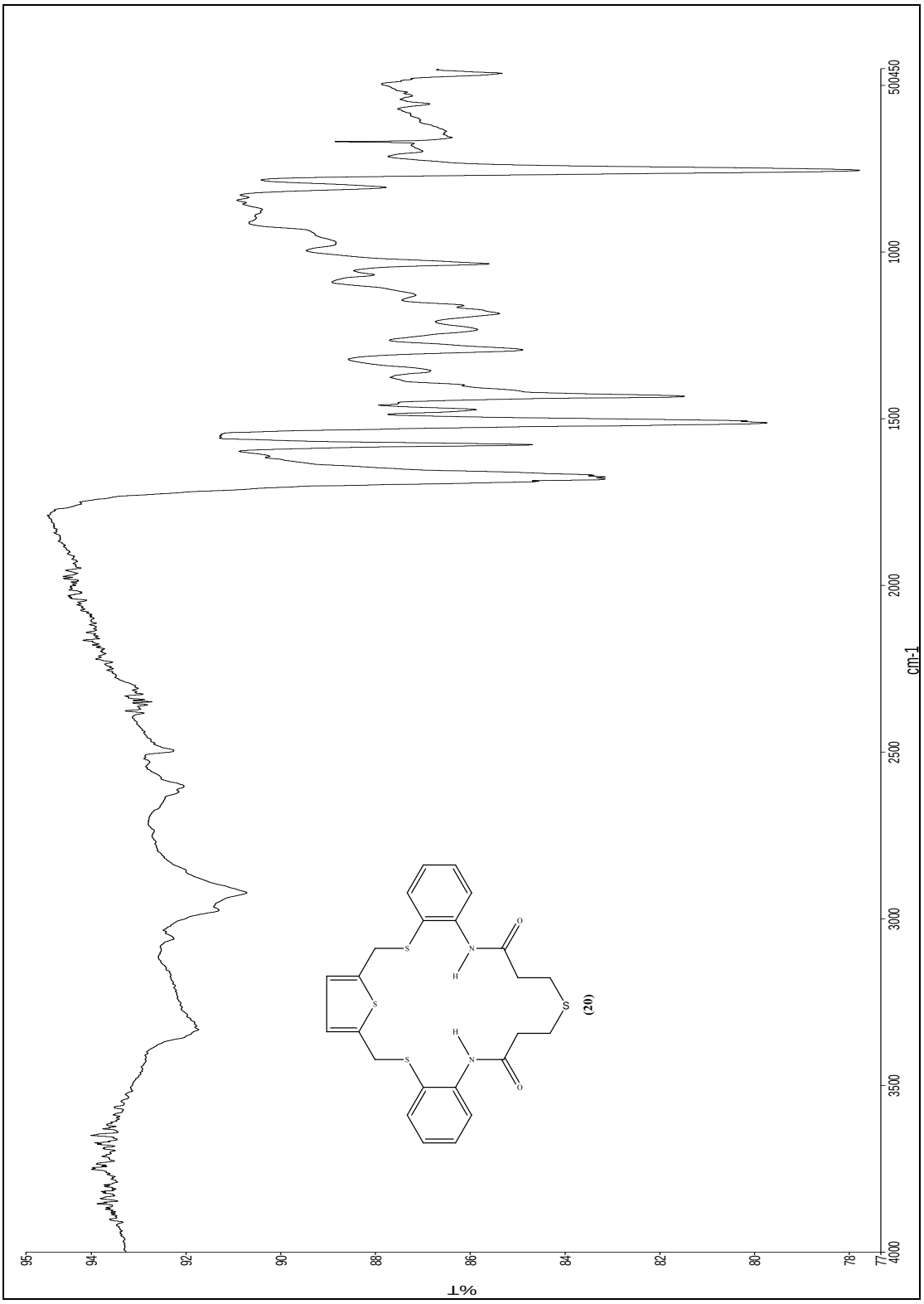
Şekil 6.34. 1,9(1,2)-dibenzena- 2,8-diaza- 3,7-diokzo- 5,10,14- tritiya- 12(2,5)-tiyofenasiklotetradekafan **(19)** (FAR-FT-IR)



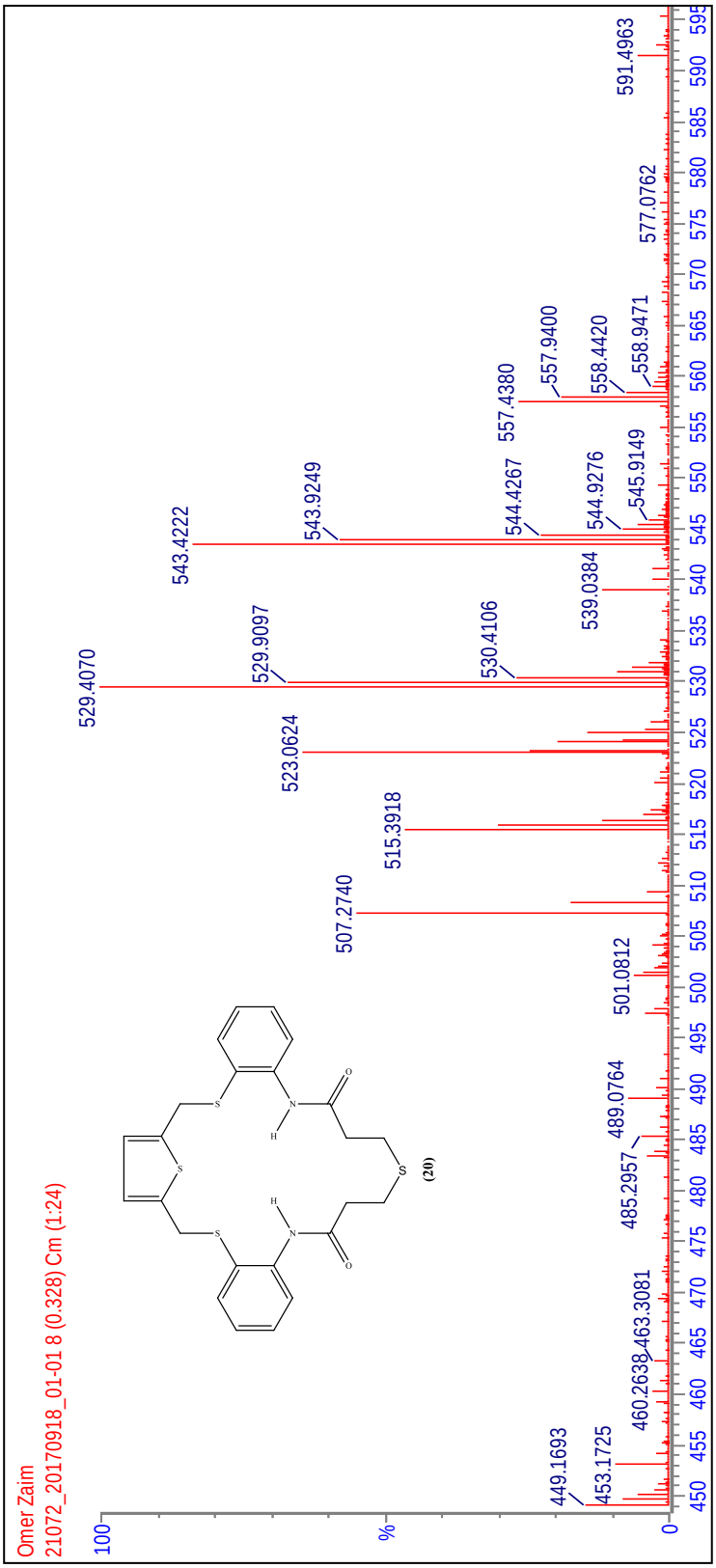
Şekil 6.35. 1,9(1,2)-dibenzena- 2,8-diaza- 3,7-diokzo- 5,10,14- tritiya- 12(2,5)-tiyofenasiklotetradekafan **(19)** (LC-Q/TOF)



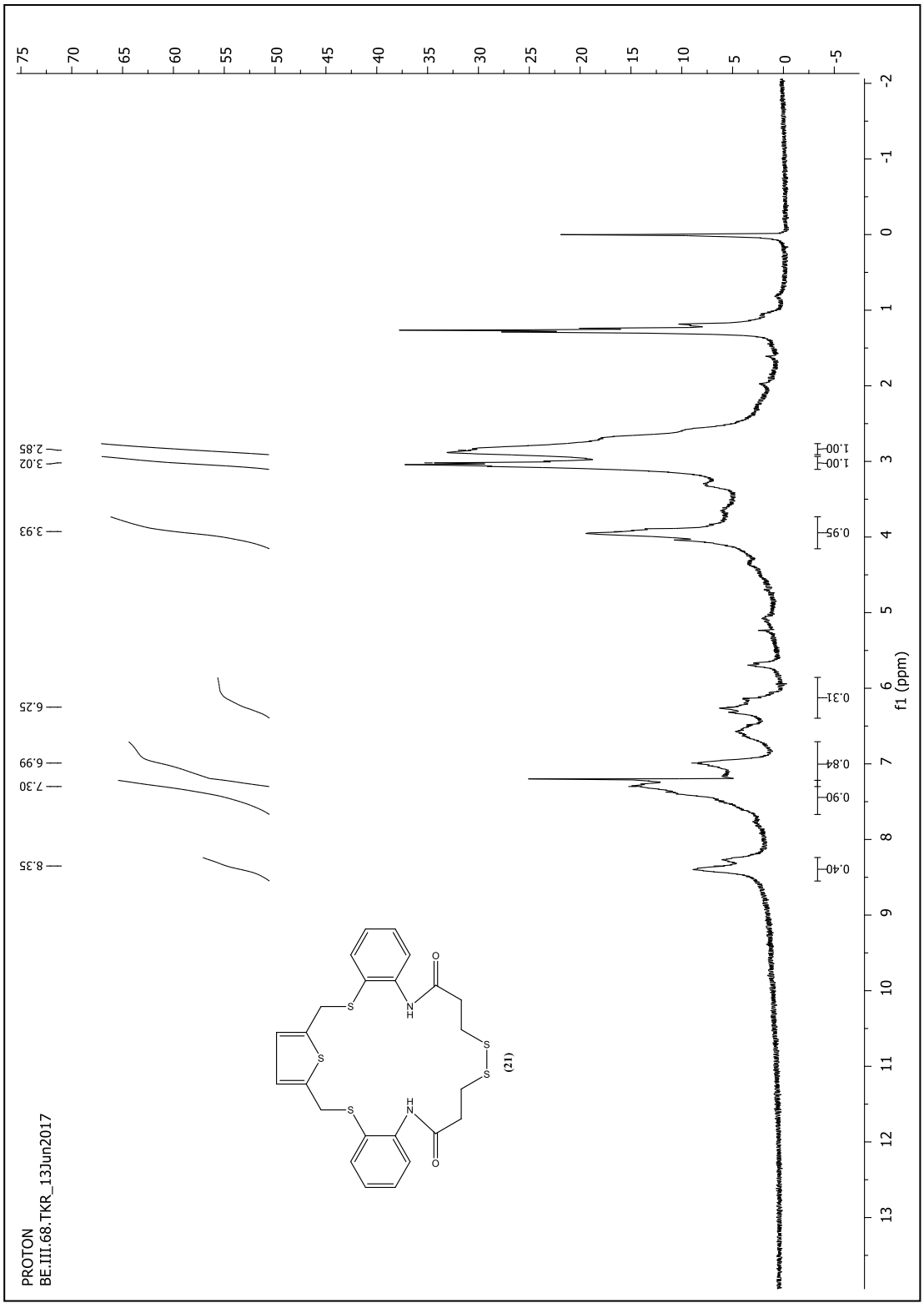
Şekil 6.36. 1,11(1,2)-dibenzena- 2,10-diaza- 3,9-diokso- 6,12,16-tritiya- 14(2,5)-tiyofenasiklohekzadekafan **(20)** (^{1}H-NMR)



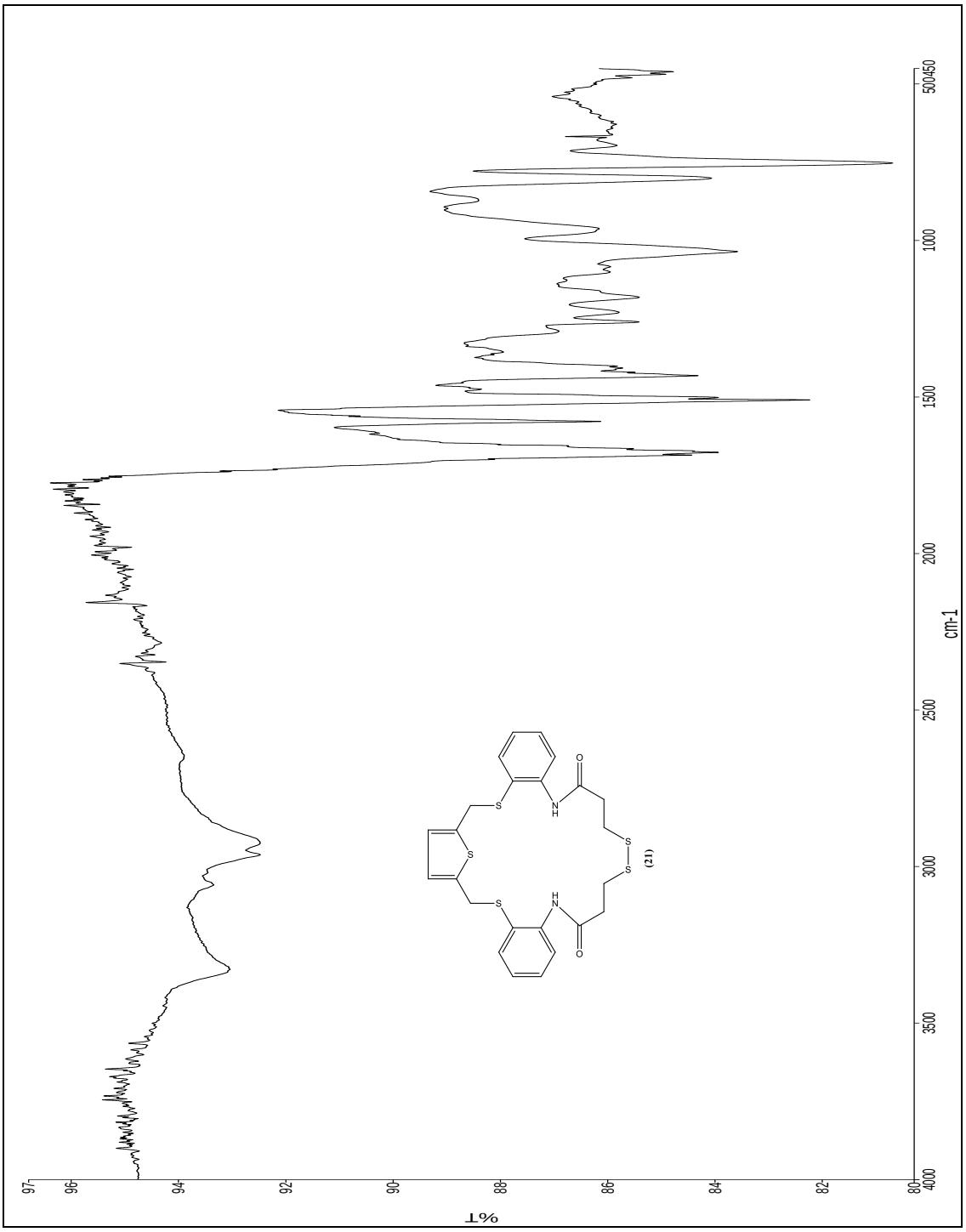
Şekil 6.37. 1,11(1,2)-dibenzena- 2,10-diaza- 3,9-diokso- 6,12,16-tritiya- 14(2,5)-tiyofenasiklohekzadekafan **(20)** (FAR-FT-IR)



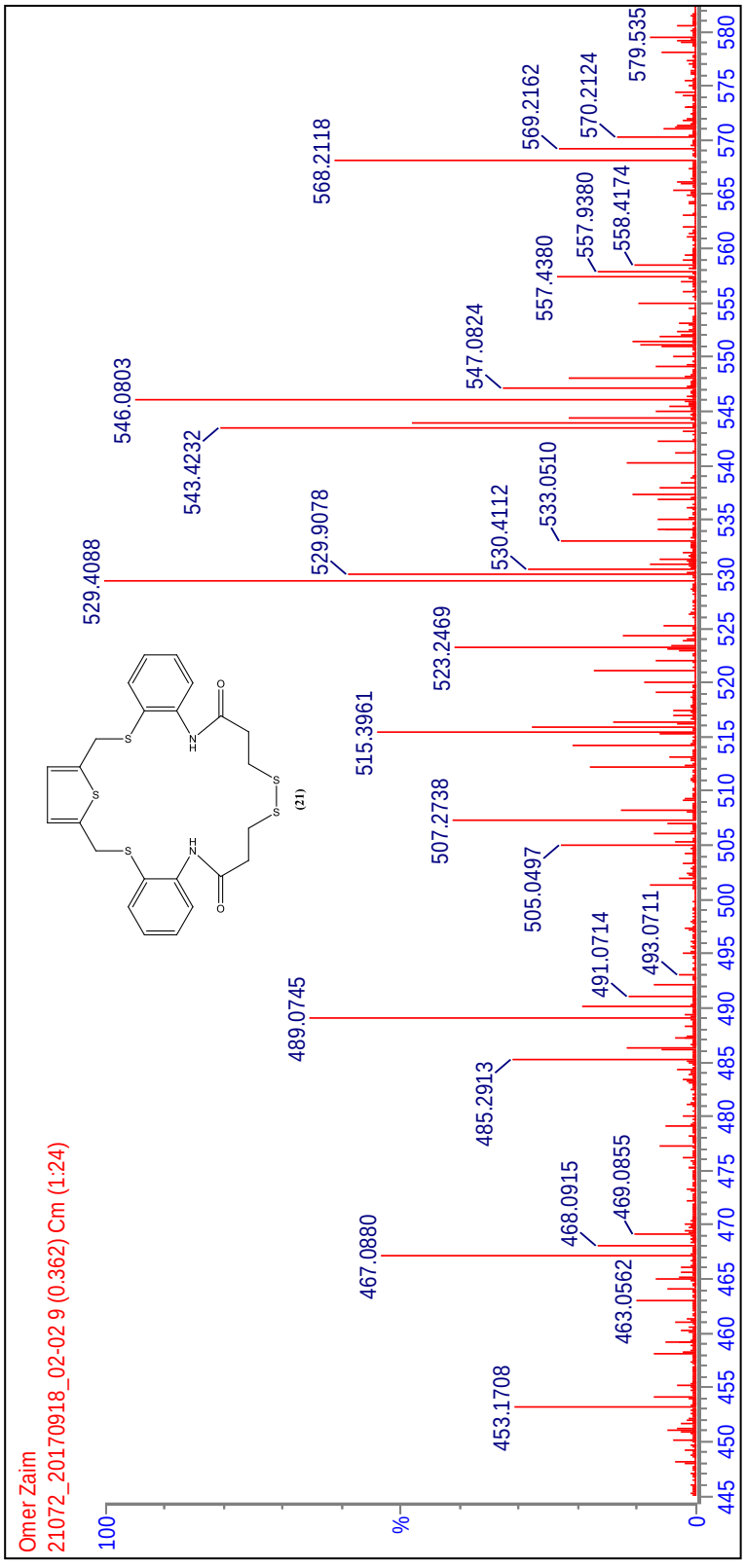
Şekil 6.38. 1,11(1,2)-dibenzena- 2,10-diaza- 3,9-diokso- 6,12,16-tritiya- 14(2,5) tiyofenasiklohekzadekafan **(20)** (LC-Q/TOF)



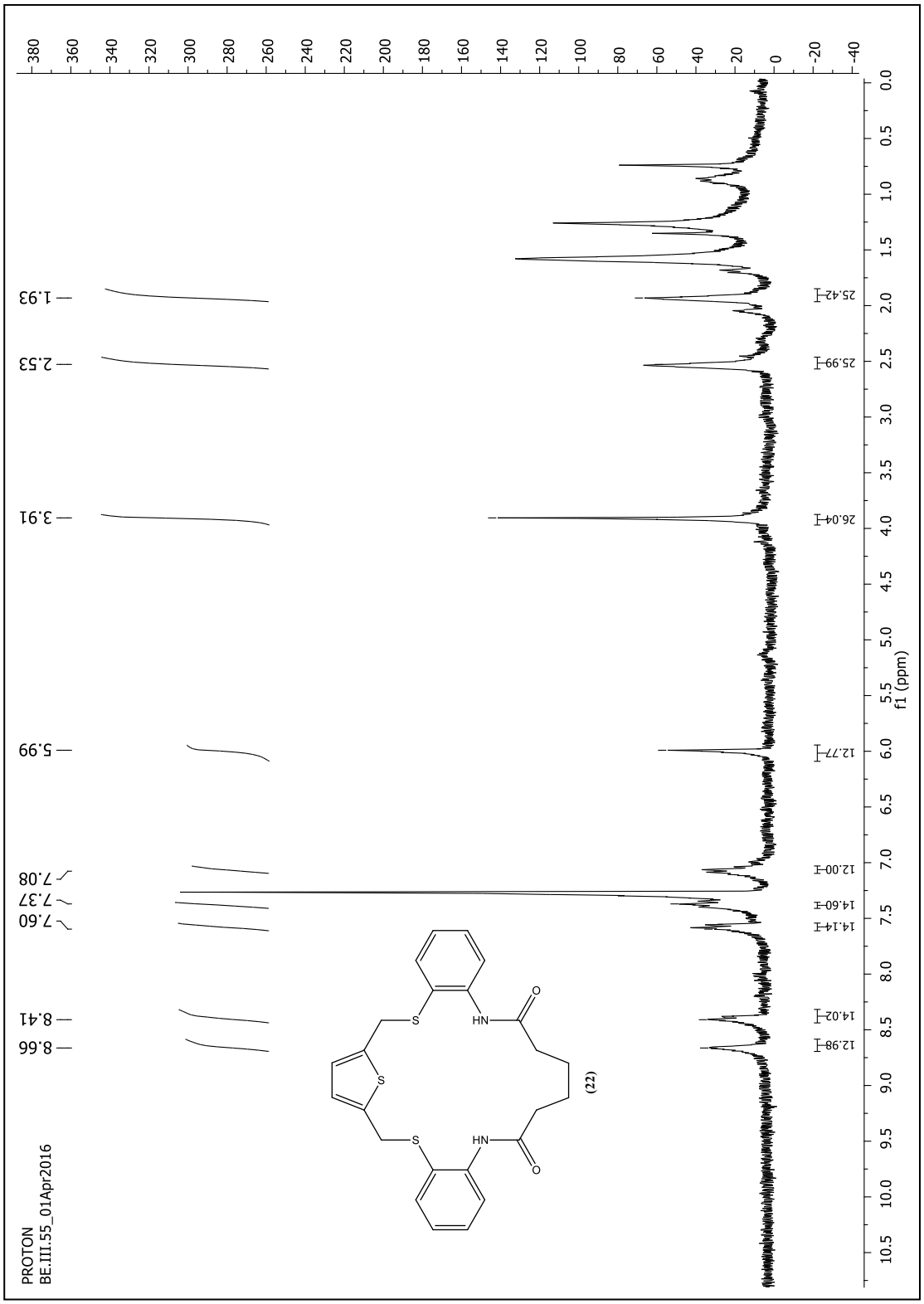
Şekil 6.39. 1,12(1,2)-dibenzena- 2,11-diaza- 3,10-diokso- 6,7,13,17-tetratiya- 15(2,5)-tiyofenasikloheptadekafan **(21)** (^{1}H-NMR)



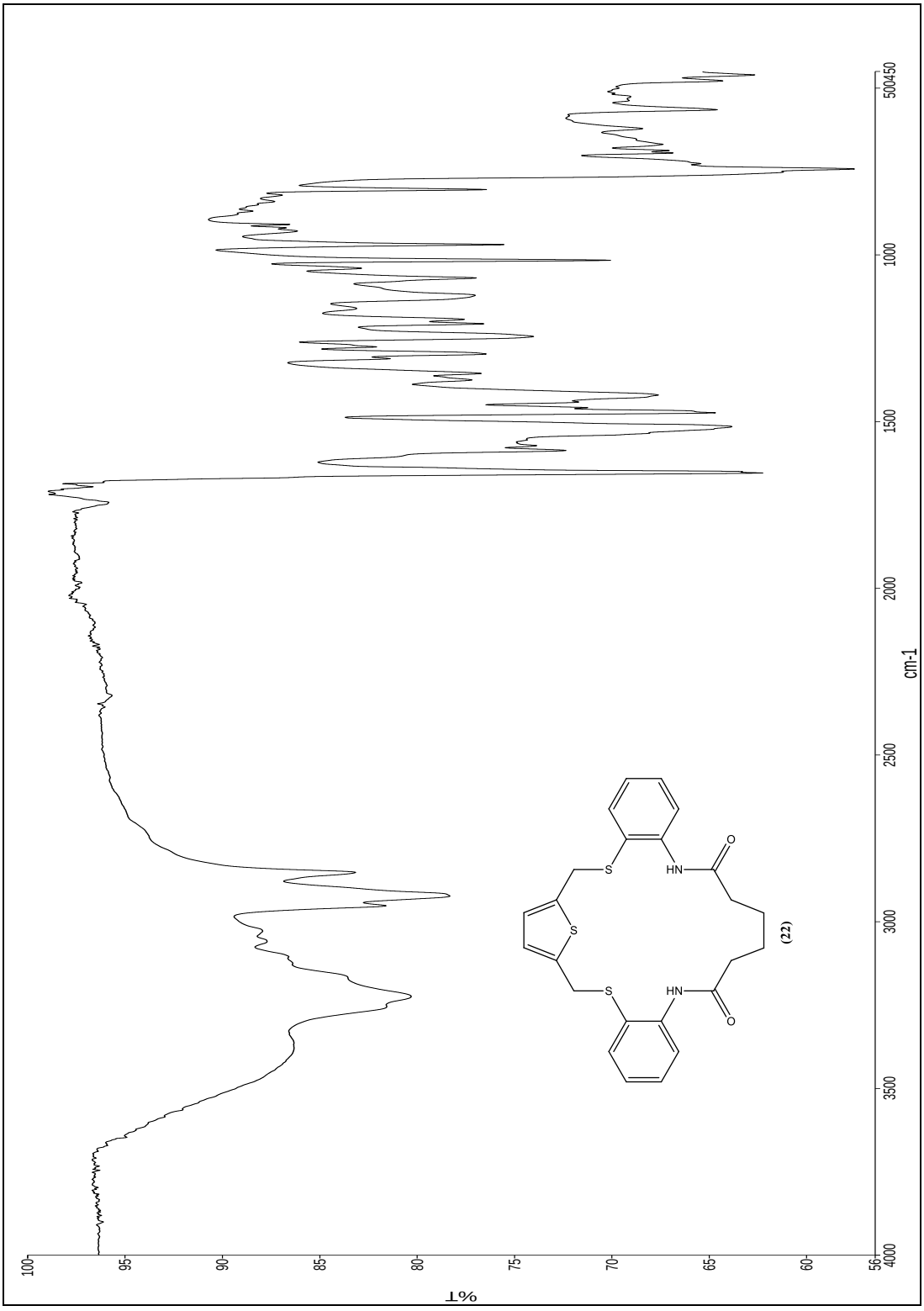
Şekil 6.40. 1,12(1,2)-dibenzena- 2,11-diaza- 3,10-diokso- 6,7,13,17-tetratiya- 15(2,5)-tiyofenasikloheptadekafan **(21)** (FAR-FT-IR)



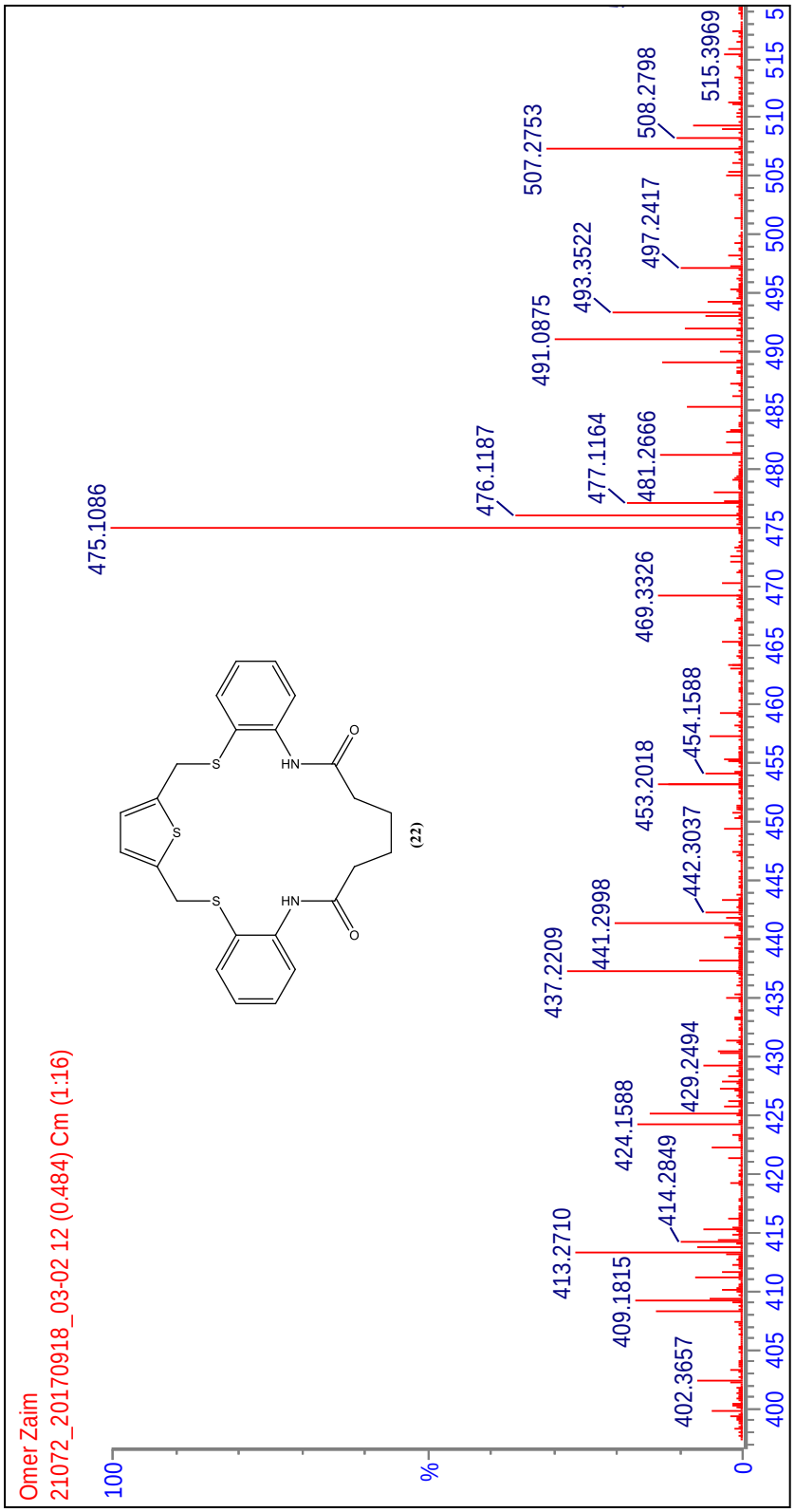
Şekil 6.41. 1,12(1,2)-dibenzena- 2,11-diaza- 3,10-diokso- 6,7,13,17-tetratiya- 15(2,5)-tiyofenasikloheptadekafan **(21)** (LC-Q/TOF)



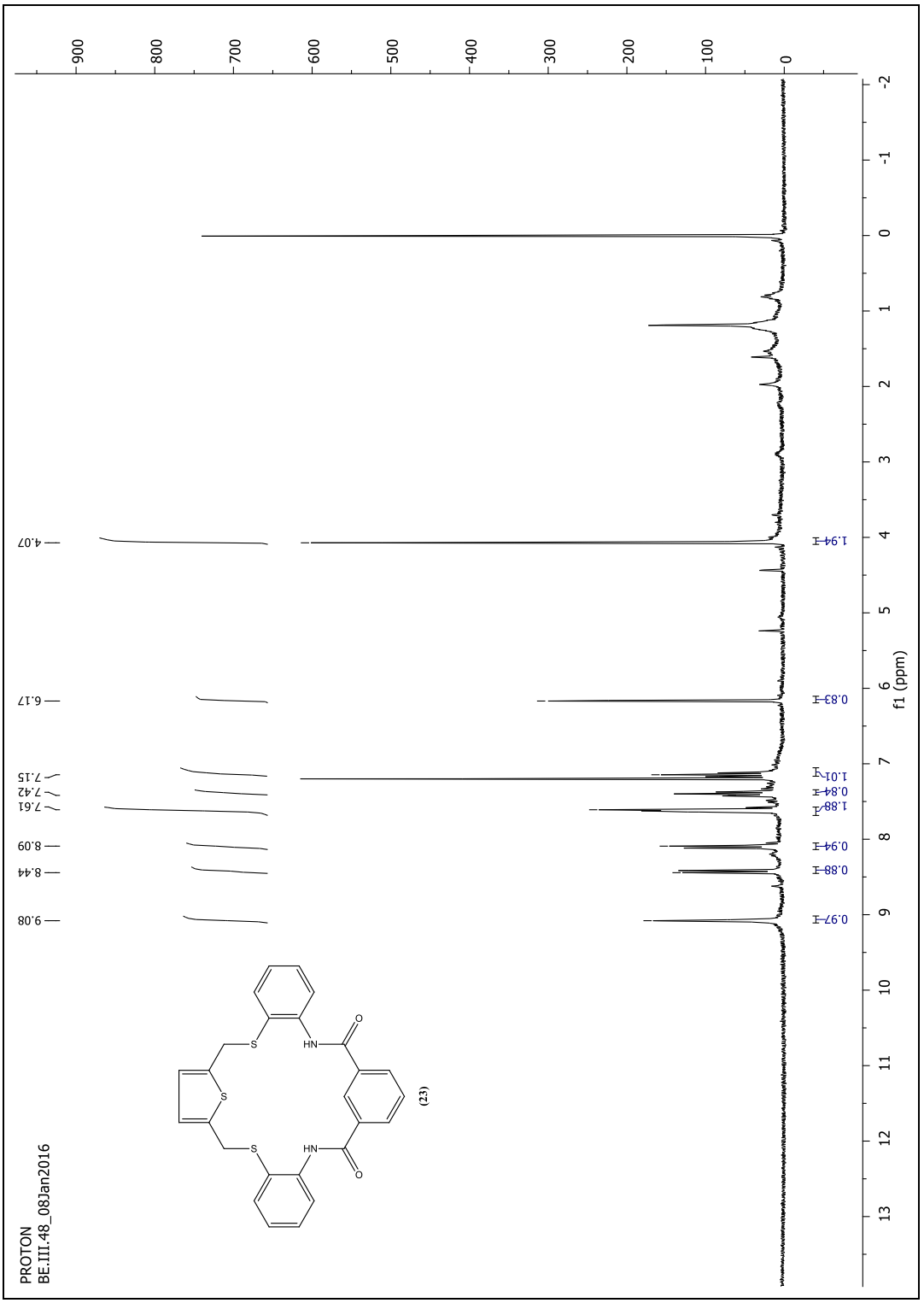
Şekil 6.42. 1,10(1,2)-dibenzena- 2,9-diaza- 3,8-diokso- 11,15-ditiya- 13(2,5)-tiyofenasiklopentadekafan **(22)** (^{1}H-NMR)



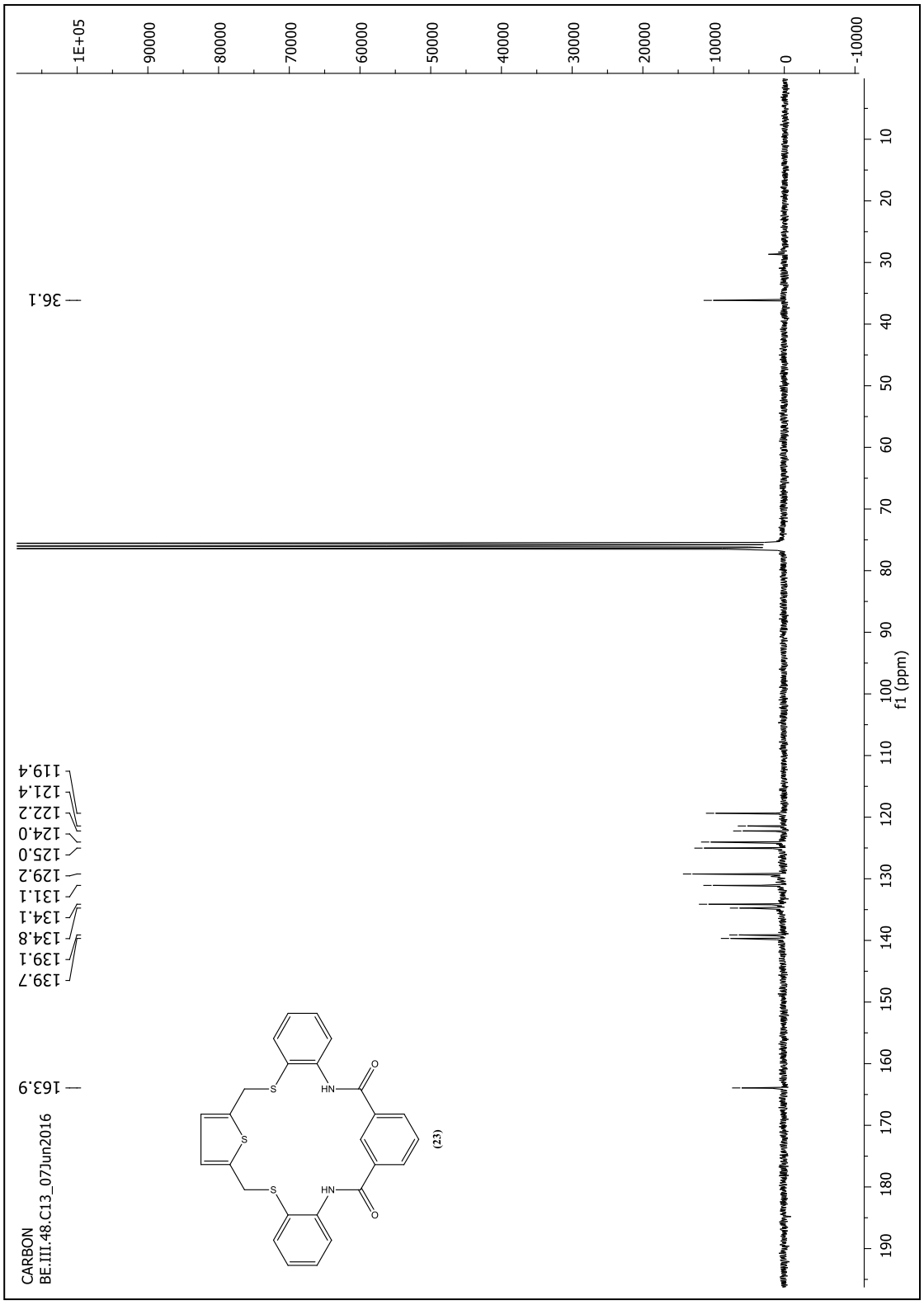
Şekil 6.43. 1,10(1,2)-dibenzena- 2,9-diaza- 3,8-diokso- 11,15-ditiya- 13(2,5) tiyofenasiklopentadekafan **(22)** (FAR-FT-IR)



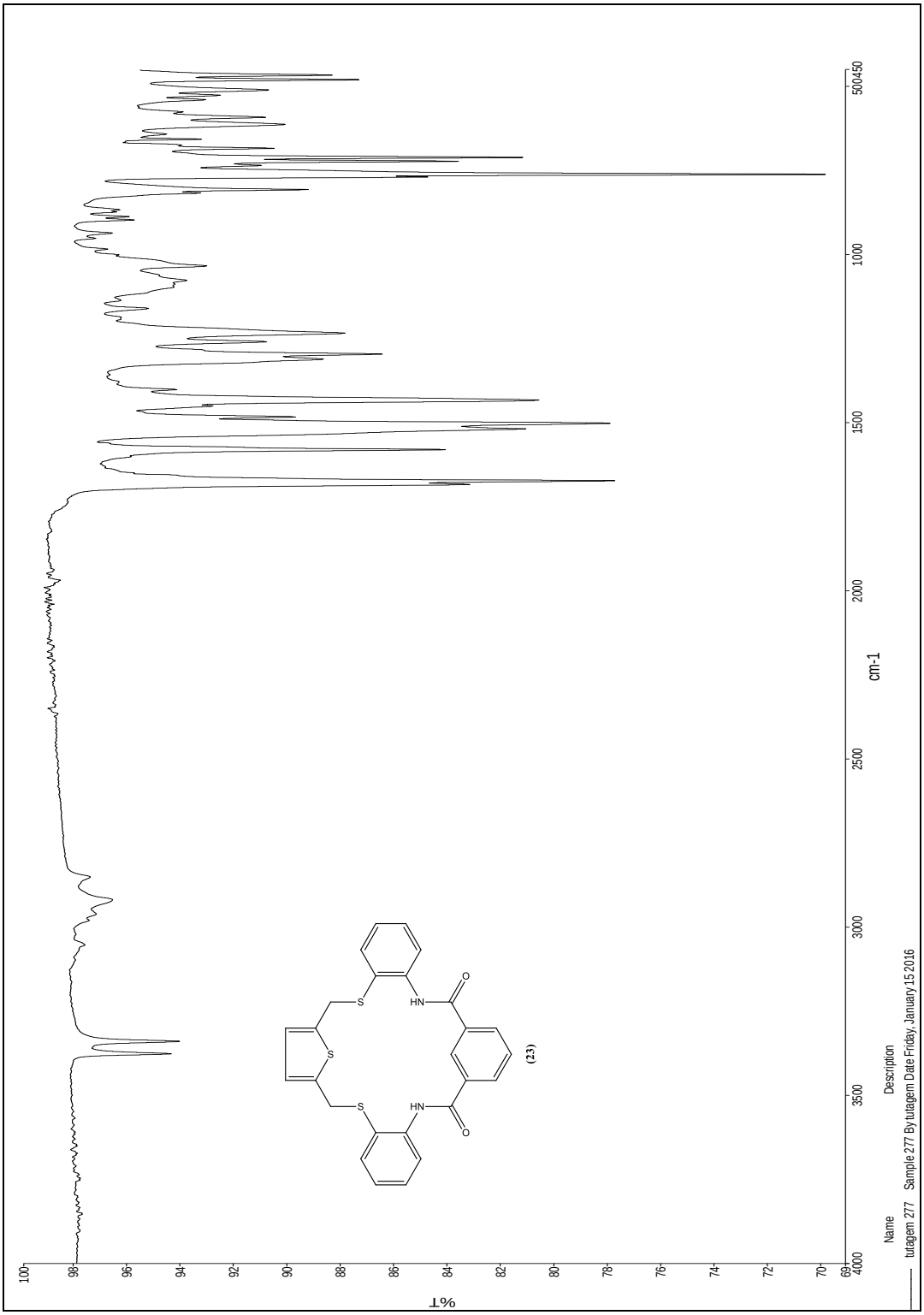
Şekil 6.44. 1,10(1,2)-dibenzena- 2,9-diaza- 3,8-diokso- 11,15-ditiya- 13(2,5)-tiyofenasiklopentadekafan **(22)** (LC-Q/TOF)



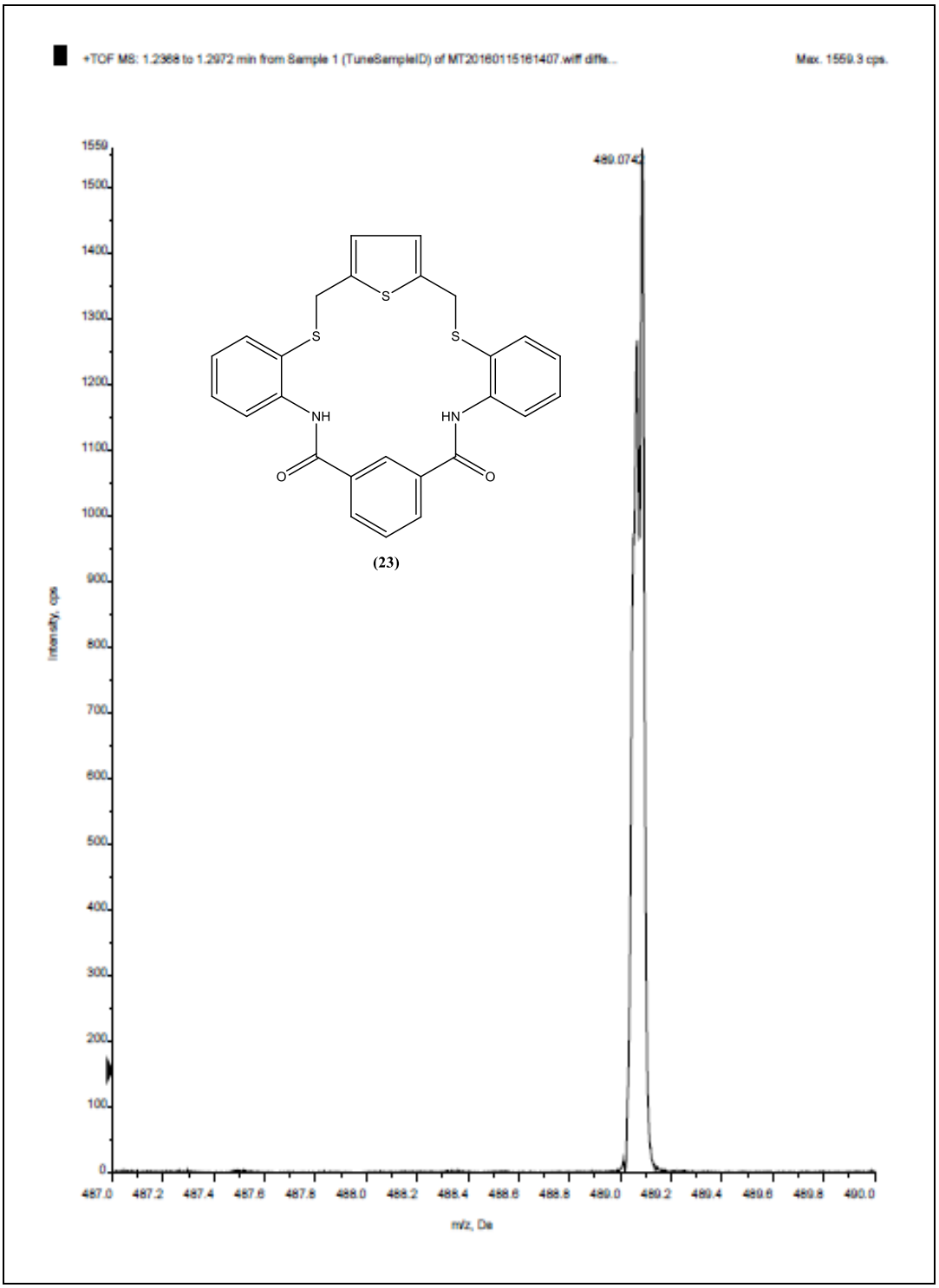
Şekil 6.45. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-tiyofenasiklododekafan **(23)** (^{1}H-NMR)



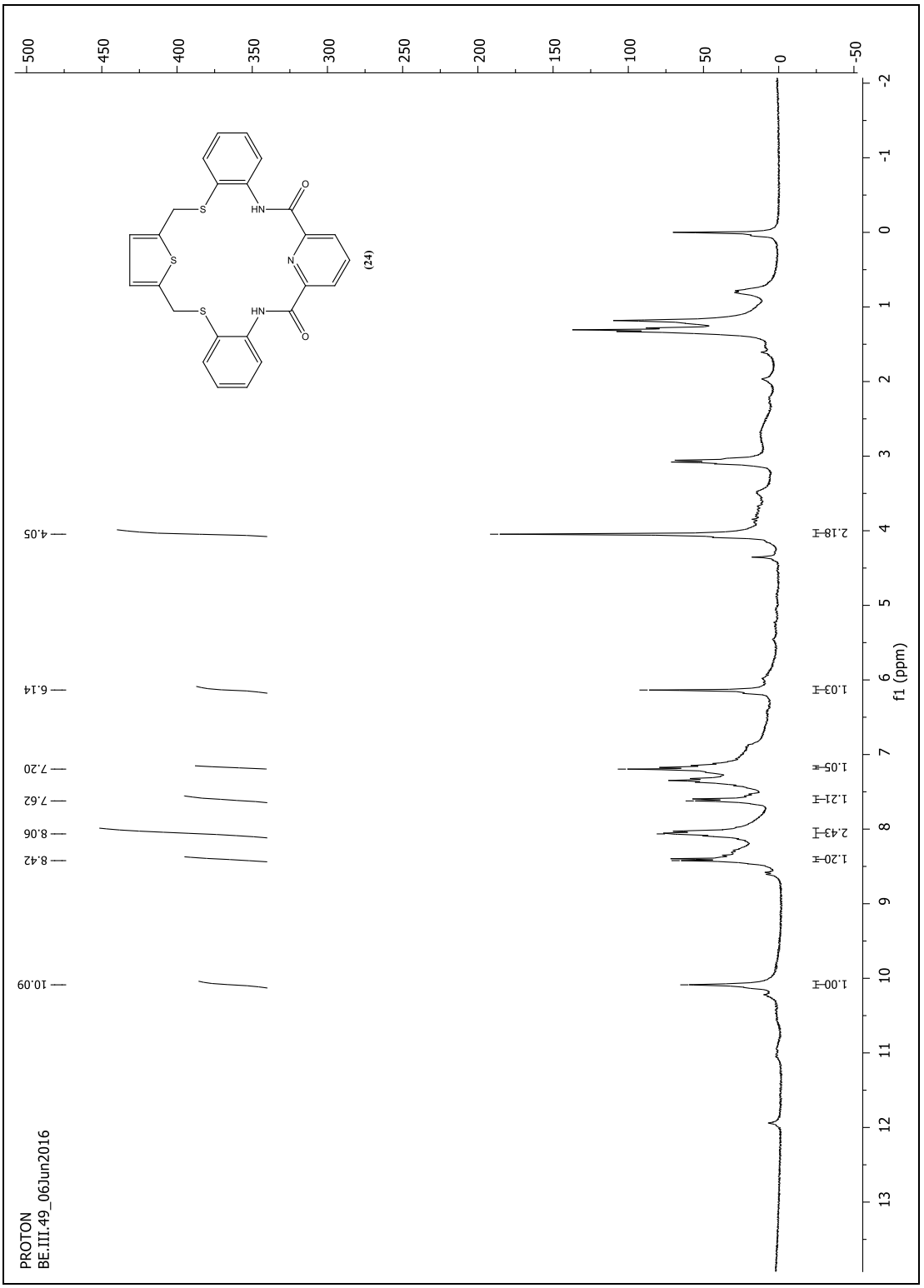
Şekil 6.46. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-tiyofenasiklododekafan **(23)** (^{13}C-NMR)



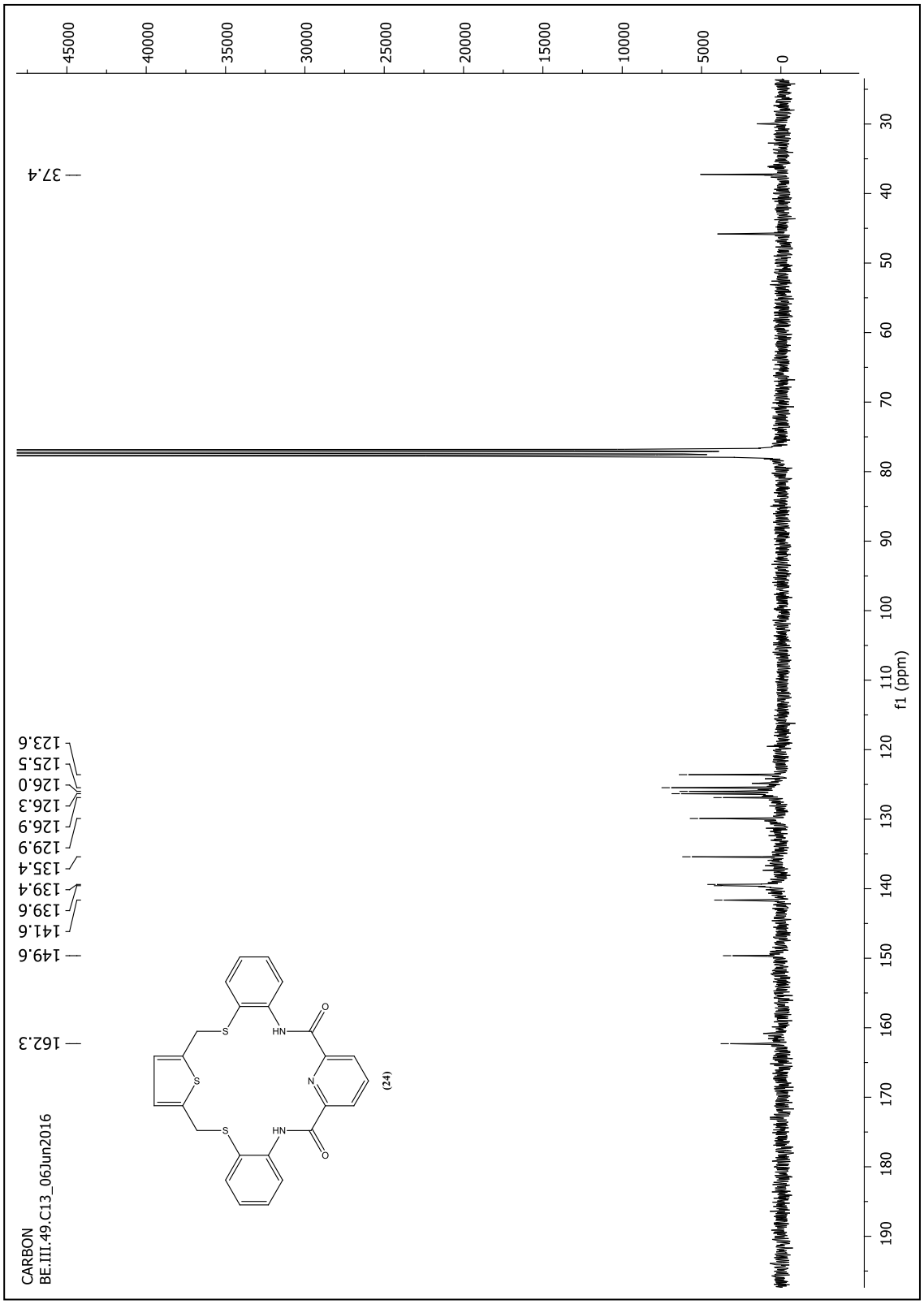
Şekil 6.47. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-tiyofenasiklododekafan **(23)** (FAR-FT-IR)



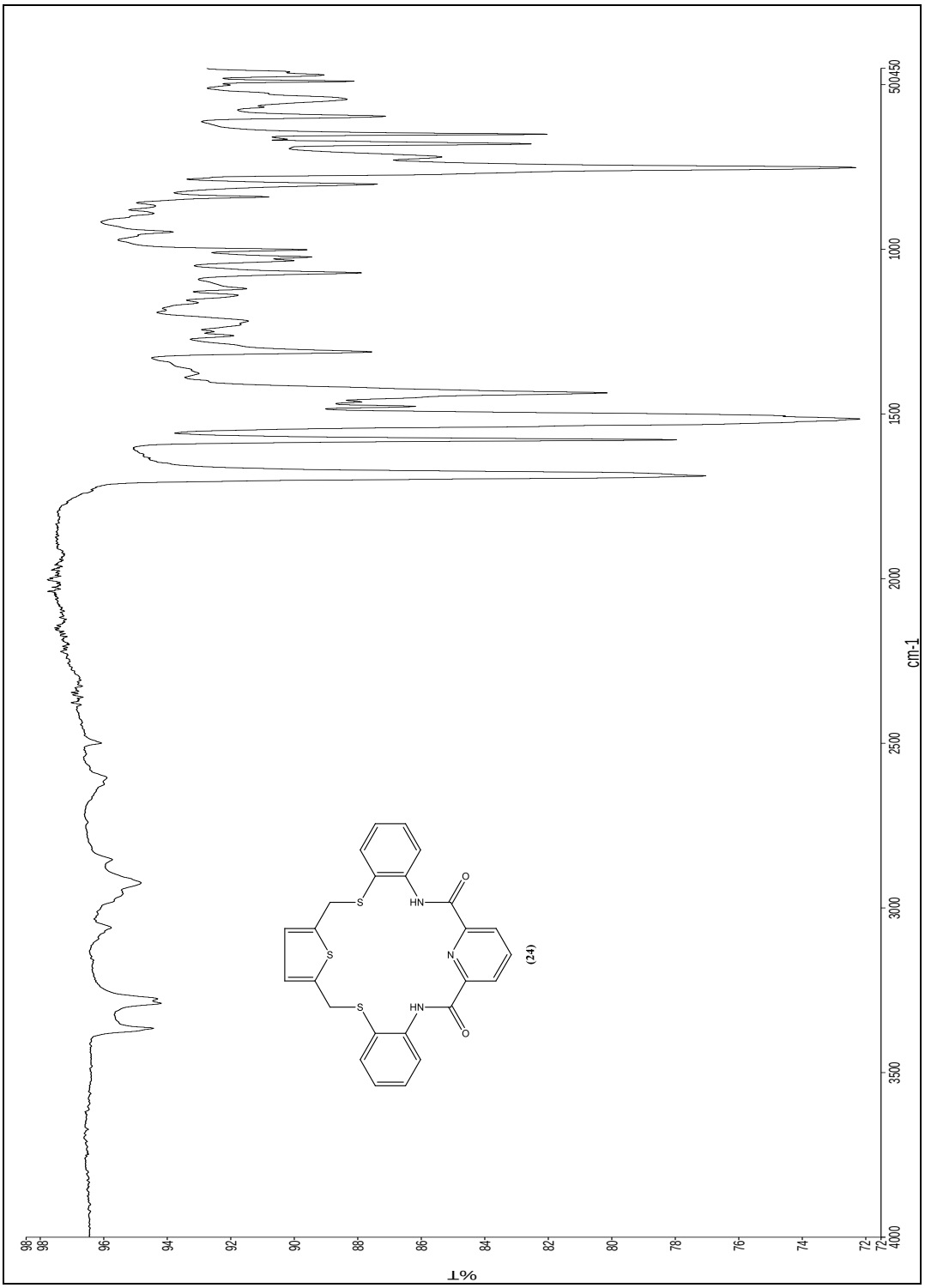
Şekil 6.48. 1,7(1,2),4(1,3)-tribenzena- 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya- 10(2,5)-tiyofenasiklododekafan **(23)** (LC-Q/TOF)



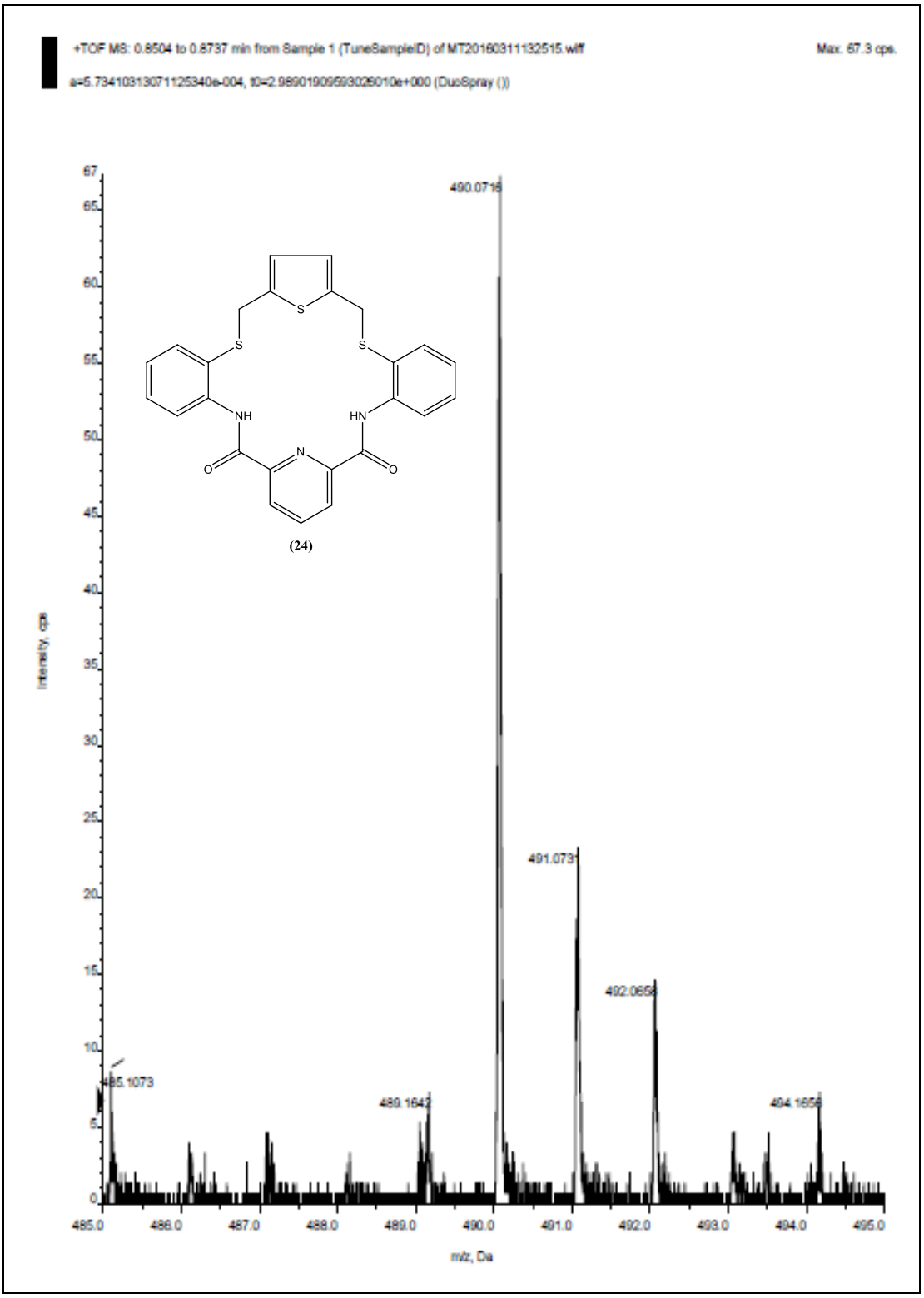
Şekil 6.49. 1,7(1,2)-dibenzena-4(2,6)piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya-10(2,5)-tiyofenasiklododekafan **(24)** (^{1}H-NMR)



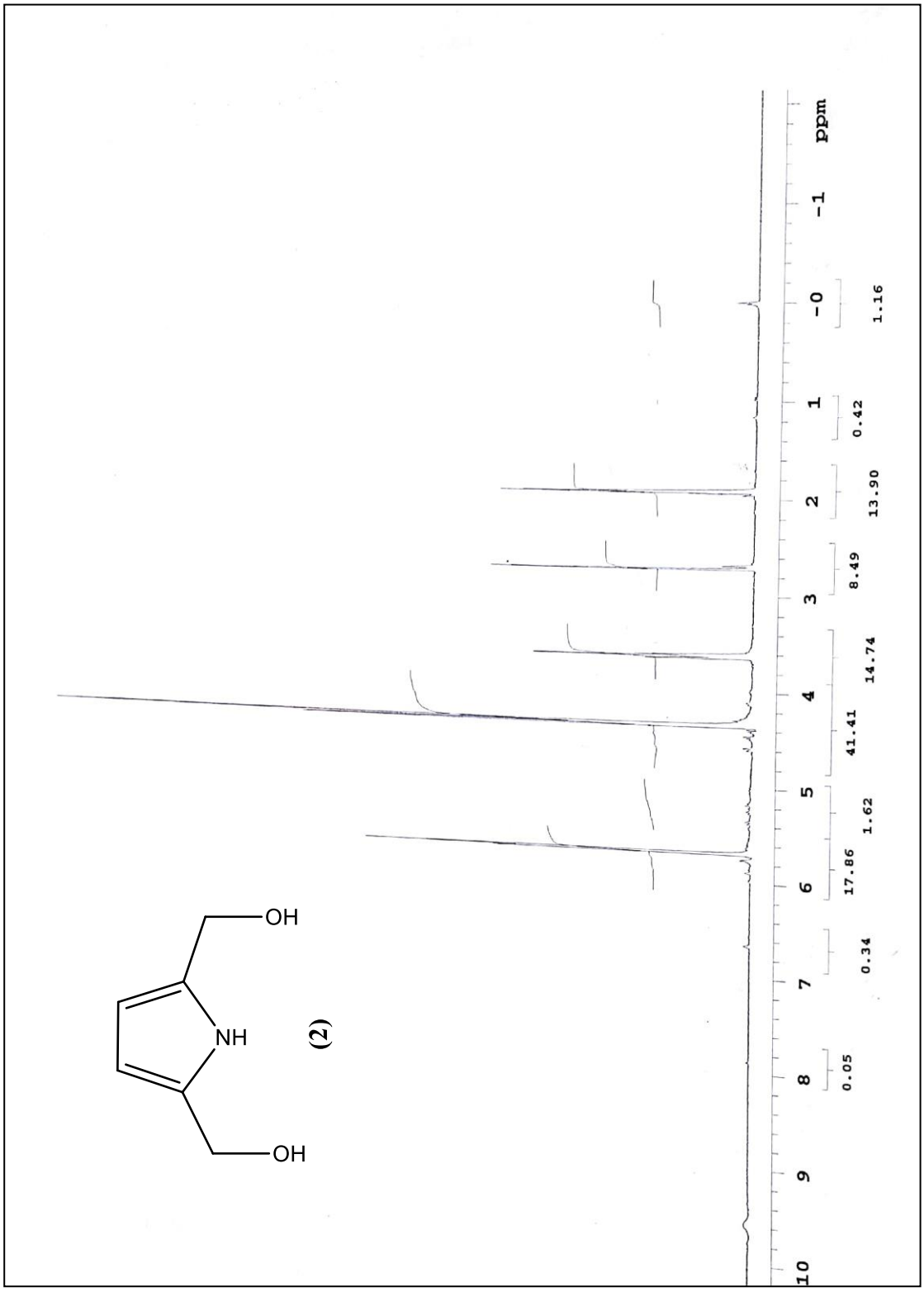
Şekil 6.50. 1,7(1,2)-dibenzena-4(2,6)piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya-10(2,5)-tiyofenasiklododekafan **(24)** (^{13}C-NMR)



Şekil 6.51. 1,7(1,2)-dibenzena-4(2,6)piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya-10(2,5)-tiyofenasiklododekafan **(24)** (FAR-FT-IR)



Şekil 6.52. 1,7(1,2)-dibenzena-4(2,6)piridina 2,6-diaza- 3,5-diokso- 8,12-ditiya-10(2,5)-tiyofenasiklododekafan **(24)** (LC-Q/TOF)

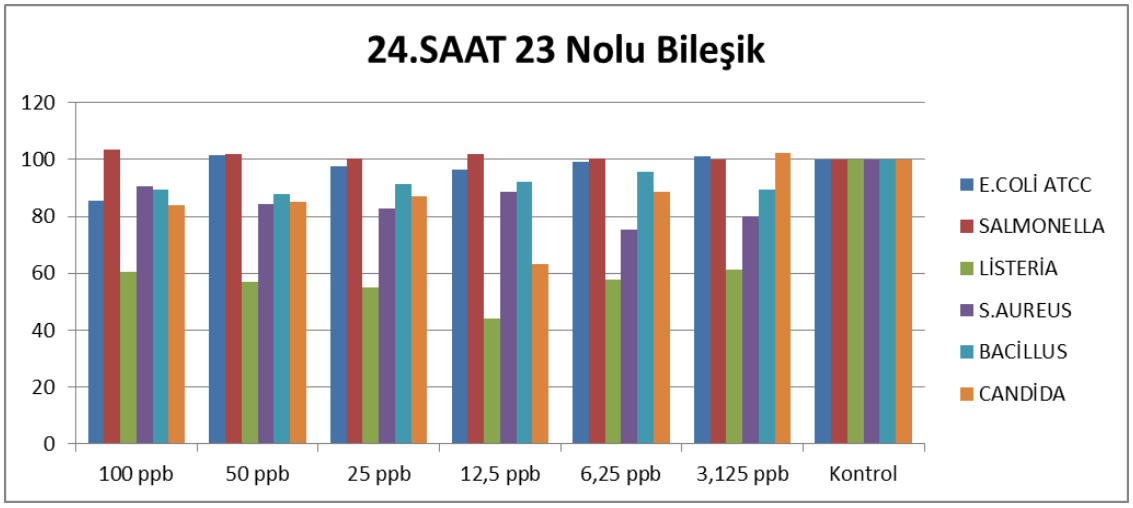


Şekil 6.53. 2,5-bis(hidroksimetil) pirol **(2)** (^{1}H-NMR)

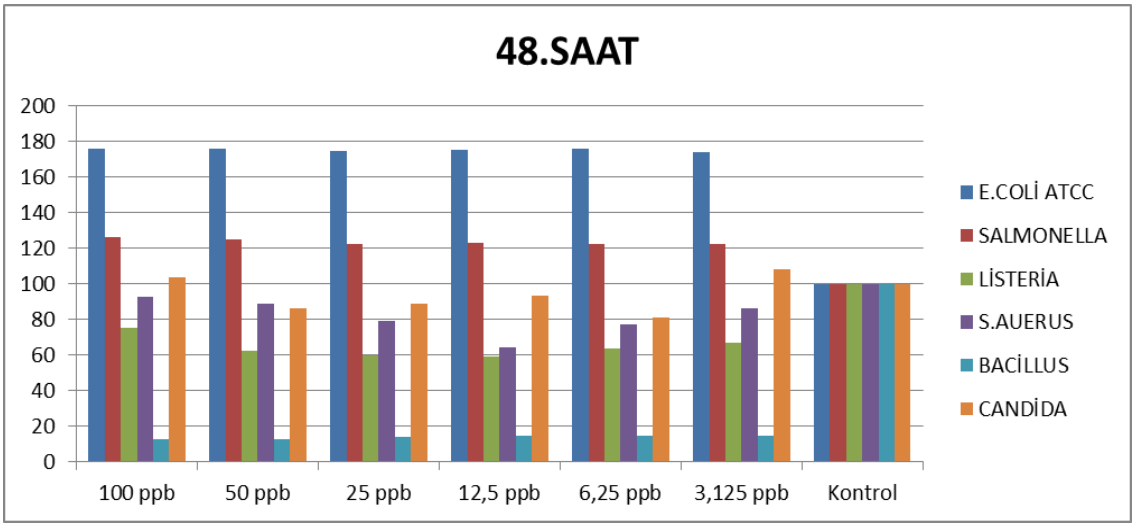
EK 2

Antimikrobiyal- Antifungal Aktivite Test Sonuçları

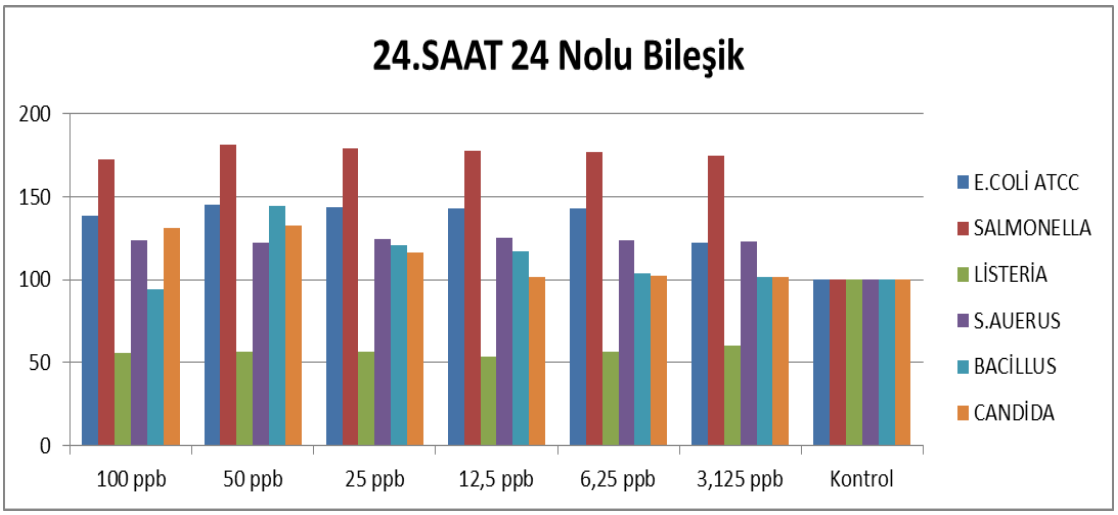
24.SAAT 23.MADDE	E.COLİ ATCC	SALMONELLA	LİSTERİA	S.AUREUS	BACİLLUS	CANDİDA
100 ppb	85,55956679	103,4094348	60,49451	90,47947672	89,522452	83,77463
50 ppb	101,4476177	101,9602569	56,94575	84,45151224	87,66928	84,95779
25 ppb	97,76959645	100,353048	55,05823	82,61821892	91,375624	87,04842
12,5 ppb	96,53286628	101,7248916	43,98697	88,47215554	92,159658	63,02912
6,25 ppb	99,19219359	100,3799469	57,65771	75,41706673	95,794726	88,7887
3,125 ppb	101,1831147	99,97646347	61,36652	80,07681229	89,451176	102,3089
Kontrol 100 ppb	100	100	100	100	100	100



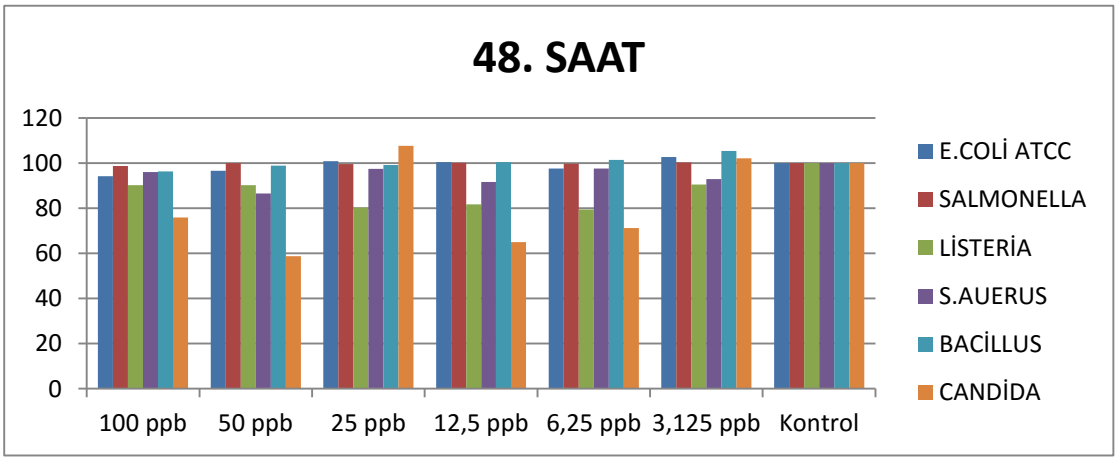
48.SAAT 23.MADDE	E.COLİ ATCC	SALMONELLA	LİSTERİA	S.AUERUS	BACİLLUS	CANDİDA
100 ppb	176,1130189	126,4038	75,12425	92,91718834	13,06205	103,5954
50 ppb	176,0407253	124,6876	62,40518	88,64544208	12,9384	86,47605
25 ppb	174,829809	122,5211	60,12294	79,30900853	14,02878	89,1351
12,5 ppb	175,4804506	123,1378	59,50824	64,41006379	14,96178	93,23088
6,25 ppb	176,2214591	122,0951	63,46456	76,95999523	14,47842	81,43674
3,125 ppb	174,2876077	122,6753	67,06775	86,1503607	14,59083	108,5061
Kontrol 100 ppb	100	100	100	100	100	100



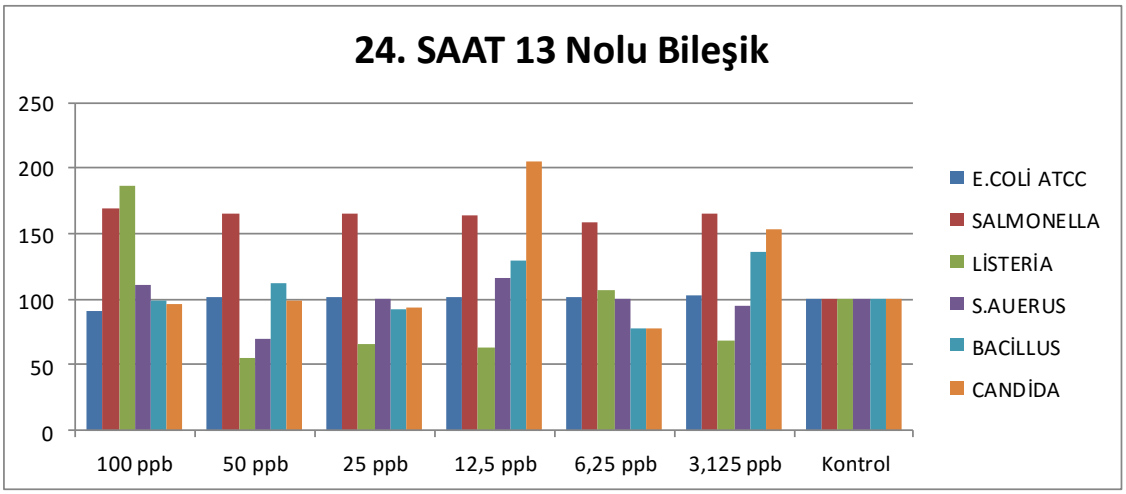
24.SAAT 24.MADDE	E.COLİ ATCC	SALMONELLA	LİSTERİA	S.AUERUS	BACİLLUS	CANDİDA
100 ppb	138,7253927	172,2309988	55,62487422	123,829223	94,3154524	131,2900203
50 ppb	145,2674488	181,4112691	56,38458442	121,917423	144,755805	132,2973606
25 ppb	144,0345993	178,9362823	56,27892936	124,552173	121,056845	116,01593
12,5 ppb	142,7023265	177,6197999	53,45642987	124,937746	117,03763	101,3509293
6,25 ppb	143,0851064	176,8533146	56,37452204	123,937666	103,602882	102,0849602
3,125 ppb	122,4199642	174,7879001	60,07748038	123,162503	101,841473	101,4524442
Kontrol 100 ppb	100	100	100	100	100	100



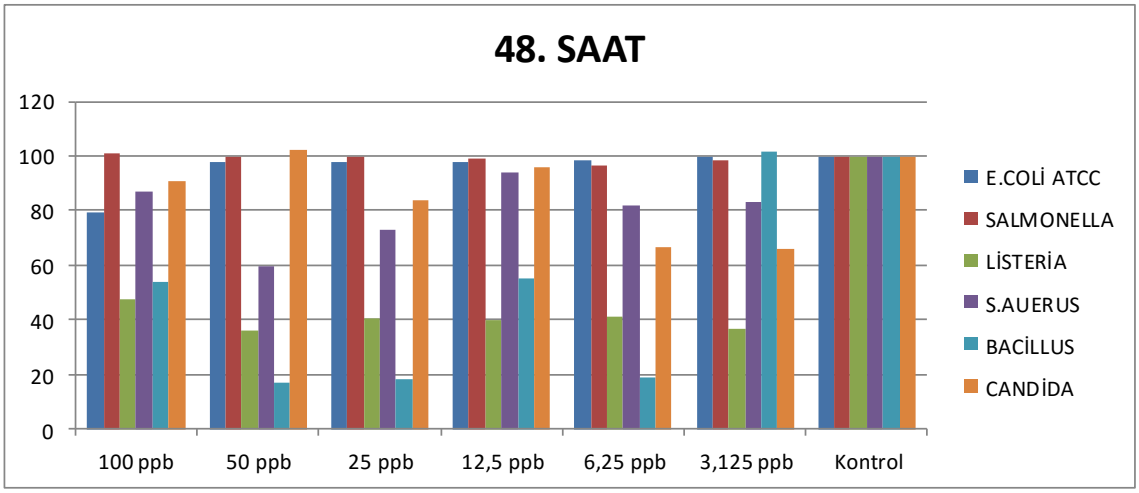
48.SAAT 24.MADDE	E.COLİ ATCC	SALMONELLA	LİSTERİA	S.AUERUS	BACİLLUS	CANDİDA
100 ppb	94,16428931	98,74347638	90,16939	95,98113718	96,25	75,88474
50 ppb	96,61856016	100,0166207	90,20806	86,55573244	98,82353	58,69378
25 ppb	100,7803323	99,58448293	80,29237	97,4589253	99,11765	107,6309
12,5 ppb	100,3649941	100,0565103	81,7542	91,62286367	100,4412	64,97911
6,25 ppb	97,52055714	99,67755875	79,36422	97,56705614	101,3971	71,23986
3,125 ppb	102,6598423	100,2825516	90,43236	92,9444628	105,3676	102,1074
Kontrol 100 ppb	100	100	100	100	100	100



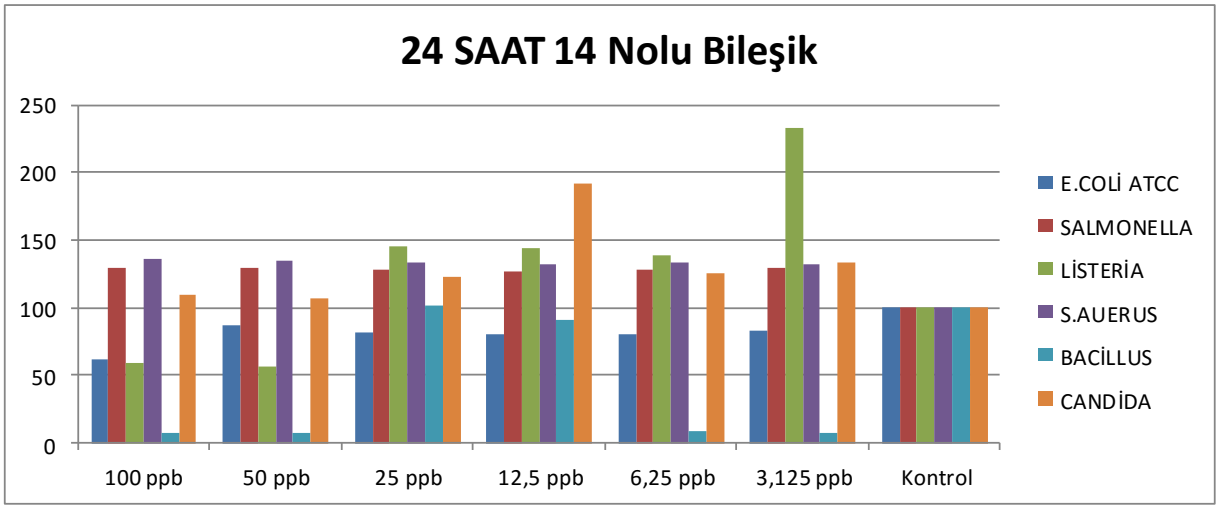
24.SAAT 13.MADDE	E.COLİ ATCC	SALMONELLA	LİSTERİA	S.AUERUS	BACİLLUS	CANDİDA
100 ppb	90,45139696	169,3737881	187,0809	110,4280296	99,42262	95,74523
50 ppb	101,5991818	165,0450553	54,92501	69,41303955	112,3081	99,01665
25 ppb	101,0878155	165,2047451	65,70155	100,841611	92,77567	93,13581
12,5 ppb	100,9390544	163,8302726	62,78881	116,7635904	129,7423	204,7175
6,25 ppb	101,6317233	158,6631687	107,1458	99,97832761	78,2425	77,1772
3,125 ppb	103,3145832	164,8283335	68,04679	95,15622178	136,7131	153,9302
Kontrol 100 ppb	100	100	100	100	100	100



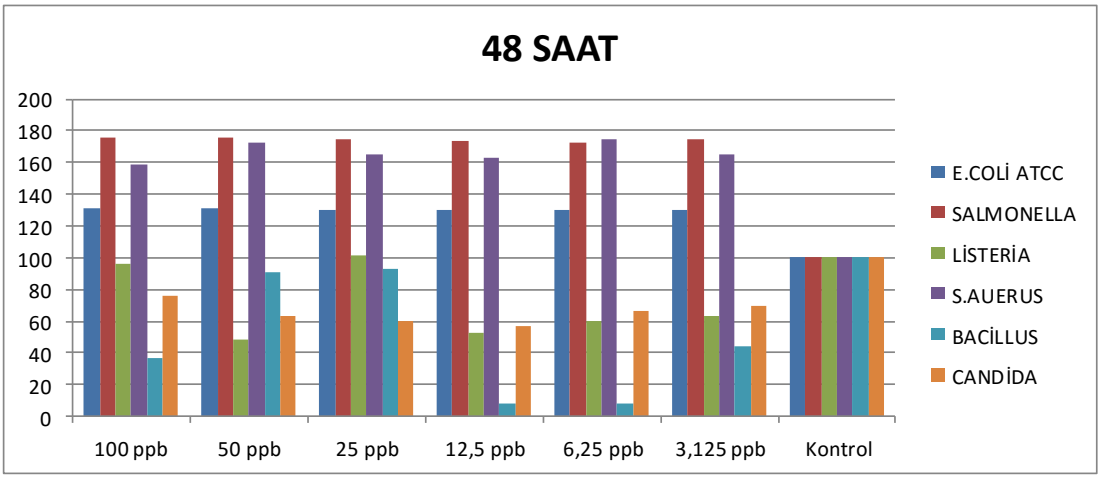
48.SAAT 13.MADDE	E.COLİ ATCC	SALMONELLA	LİSTERİA	S.AUERUS	BACİLLUS	CANDİDA
100 ppb	79,22109	101,2639	47,64867	87,01106	54,1661	90,47248
50 ppb	98,04239	99,89266	36,12282	59,27458	16,86698	102,3735
25 ppb	97,57712	99,50139	40,35721	72,7452	18,28494	83,71317
12,5 ppb	97,65294	99,35942	39,8622	94,19409	55,395	96,11451
6,25 ppb	98,43529	96,50623	41,12315	82,05211	18,90614	66,59811
3,125 ppb	99,5554	98,4072	36,96234	83,05424	101,661	66,20901
Kontrol 100 ppb	100	100	100	100	100	100



24.SAAT 14.MADDE	E.COLİ ATCC	SALMONELLA	LİSTERİA	S.AUERUS	BACİLLUS	CANDİDA
100 ppb	61,33261	129,9238	59,57383	136,6161	7,107781	109,1955
50 ppb	86,95431	129,8892	56,97779	135,2911	7,800302	106,9703
25 ppb	81,24158	128,517	144,7179	133,787	101,4984	122,2138
12,5 ppb	80,77553	127,3959	143,8851	132,7126	90,37396	191,3655
6,25 ppb	80,60076	128,1361	138,2728	133,2299	8,184336	125,0761
3,125 ppb	82,51229	128,9802	232,3679	131,7377	8,033241	134,0719
Kontrol 100 ppb	100	100	100	100	100	100



48.SAAT 14.MADDE	E.COLİ ATCC	SALMONELLA	LİSTERİA	S.AUERUS	BACİLLUS	CANDİDA
100 ppb	131,6429	175,6937	96,57192	158,2895	36,2201	76,26939
50 ppb	130,6404	175,9923	47,89721	172,2993	90,38653	63,62247
25 ppb	130,0217	174,6166	101,1208	165,1629	92,41565	60,21979
12,5 ppb	130,2701	173,3345	53,12768	163,1031	7,590199	56,441
6,25 ppb	129,8591	172,8252	60,37764	174,527	7,63698	66,19652
3,125 ppb	130,3694	174,2302	62,85152	164,5976	44,35413	69,12906
Kontrol 100 ppb	100	100	100	100	100	100



REFERANSLAR

Aghatabay, N. M. , Mahmiani, Y. , Cevik, H. , Gucin, F. , Dulger, B. , (2008). Synthesis, FT-Raman, FT-IR, NMR spectroscopic characterization and antimicrobial activity of new mixed aza-oxo-thia macrocyclic compounds, *Structural Chemistry*, 19, 833-842.

Aghatabay, N. M. , Parali, Ö. , Zaim, Ö. , Baydar, Ç. , Dülger, B. , (2013). Synthesis, structural aspects, antimicrobial activity and ion transportation investigation of four new [2+2] condensed 24-membered cycloheterphane peptides, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 79, 415-424.

Altieri, A. , Bottari, G. , Dehez, F. , Leigh, D. A. , Wong, J. K. Y. , Zerbetto, F. , (2003). Remarkable Positional Discrimination in Bistable Light- and Heat-Switchable Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles, *Angewandte Chemie International Edition*, 42 (20), 2296-2300.

Balzani, V. , Credi, A. , Mattersteig, G. , Matthews, O. A. , Raymo, F. M. , Stoddart, J. F. , Venturi, M. , White, A. J. P. , Williams, D. J. J. , (2000). Switching of Pseudorotaxanes and Catenanes Incorporating a Tetrathiafulvalene Unit by Redox and Chemical Inputs, *Journal of Organic Chemistry*, 65 (7), 1924-1936.

Banishoeib, F. et all. , (2008). Synthesis of poly(2,5-Thienylene Vinylene) and its derivatives: Low band gap materials for photovoltaics, *Thin Solid Films*, 516, 3978-3988.

Bokesch, H. R. , Pannel, L. K. , Cochran, P. K. , Sowder, R. C. , McKee, M. R. , Boyd, M. R. , (2001). A Novel Anti-HIV Macrocyclic Peptide from Palicourea condensata, *Journal of Natural Products*, 64 (2), 249-250.

Cabral, J., Cabral, M. F. , Cummins, W. J. , Drew, G. B. M. , Rodgers, A. , Nelson, S. M. , (1978). Hexagonal Bipyramidal Alkaline Earth and Lead(II) Complexes of a Hexa-imine Macrocyclic Ligand, *Inorganica Chimica Acta*, 30, 313-316.

Cottier, L., Descotes, G. , Soro, Y. , (2003). Heteromacrocycles from Ring-Closing Metathesis of Unsaturated Furanic Ethers, *Synthetic Communications*, 33 (24), 4285-4295.

Coutable, L. , Adil, K. , Saluzzo, C. , (2008). Total Synthesis of a Novel Macotetrolide, *Tetrahedron*, 64, 11296-11303.

Dang, C. K. , (2004). Pharmaceutical Corporation Patent: WO2004/37808 A1, 94.

Dietrich-Buchecker, C. O. , Sauvage, J. P. , (1989). A synthetic Molecular Trefoil Knot, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 28, 189-192.

Elvidge, J. A. , Linstead, R. P. , (1952). Conjugated Macrocycles. Part XXIV. A New Type of Cross-conjugated Macrocycle, related to the Azaporphins, *Journal of the Chemical Society*, 4845, 5008-5012.

Favre, H. A. , Hellwinkel, D. , Powell, W. H. , Smith, H. A. , Tsay S. C. C. , (2002). Phane Nomenclature. Part II Modıficatıon Of The Degree Of Hydrogenatıon And Substıtutıon Derıvatıves Of Phane Parent Hydrıdes, *Pure Application Chemistry*, 74 (5), 809-834.

Fenton, R. R. , Gauci, R. , Junk, P. C. , Lindoy, L. F. , Luckay, R. C. , Meehan, G. V. , Price J. R. , Turner, P. , Wei, G. , (2002). Macrocyclic ligand design. Structure–function relationships involving the interaction of pyridinyl-containing, mixed oxygen–nitrogen donor macrocycles with cobalt(II), nickel(II), copper(II), zinc(II), cadmium(II), silver(I) and lead(II), *Journal of the Chemical Society*, 10, 2185-2193.

Ficken, G. E. , Linstead, R. P. , (1952). Conjugated Macrocycles. Part XXIII. Tetracyclohexeno-tetrazaporphin, *Journal of Chemical Society*, 4846-4854.

Gokel, G. W. , Cram, D. J. , Liotta, C. L. , Harris, H. P. , Cook, F. L. , (1974). Preparation and purification of 18-crown-6[1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane], *Journal of Organic Chemistry*, 39, 2445.

Hughes, R. A. , Thompson, S. P. , Alcaraz, L. , Moody, C. J., (2005). Total Synthesis of the Thiopeptide Antibiotic Amythiamicin D, J*ournal of American Chemical Society*, 127, 15644-15651.

Kuhnert, N. , Marsh, D. , Nicolau, D. C. , (2007). The application of quasi-enantiomeric trianglamine macrocycles as chiral probes for anion recognition in ion trap ESI mass spectrometry, *Tetrahedron: Asymmetry*, 18 (14), 1648-1654.

Kusche, B. R. , Philips, J. B. , Priestley, N. D. , (2009). Nonactin Biosynthesis: Setting limits on what can be achieved with precursor-directed biosynthesis, *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 19, 1233-1235.

Lai, L. , Zhang, Y. , (2011). The Production of 5-Hydroxymethylfurfural from fructose in Isopropyl Alcohol: A Green and Efficient System, *Chemistry&Sustainability*, 4 (12), 1745-1748.

Linstead, R. P. , Whalley, M. , (1952). Conjugated Macrocycles. Part XXII. Tetrazaporphin and its Metallic Derivates, *Journal of American Chemical Society*, 4839-4846.

Mayer, A. M. S. et all, (2010). The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective, *Trends in Pharmacological Sciences*, 31, 255–265.

Napolitano, A. , Rodriquez, M. , Bruno, I. , Marzocco, S. , Autore, G. , Riccioa, R. , Gomez-Palomaa, L. , (2003). Synthesis, structural aspects and cytotoxicity of the natural cyclopeptides yunnanins A, C and phakellistatins 1, 10, *Tetrahedron*, 59 (51), 10203-10211.

Newman, D. J. , Cragg, G. M. , (2004). Marine Natural Products and Related Compounds in Clinical and Advanced Preclinical Trials, *Journal of Natural Products*, 67, 1216-1238.

Powell, W. H. , (1998). Phane Nomenclature Part I: Phane Parent Names, *Pure and Applied Chemistry*, 70 (8), 1513-1545.

Rajakumar, P. , Rasheed, A. M. A. , Rabia, A. I. , Chamundeeswari, D. , (2006). Synthesis and study of anti-inflammatory activity of some novel cyclophane amides, *Bioorganic&Medical Chemistry Letters*, 16, 6019-6023.

Sucher, A. J. , Chahine, E. B. , Balcer, H. E. , (2009). Echinocandins: the newest class of antifungals, *Annals of Pharmacotherapy*, 43 (10), 1647-1657.

Tamilarasu, N. H. L. , Rana, T. M. , (2000). Design, Synthesis and Biological Activity of a Cyclic Peptide: An Inhibitor of HIV tat-TAR Interaction in Human Cells, *Bioorganic&Medial Chemistry Letters*, 10, 971-974.

Taniguchia, S. , Hasegawab, H. , Shoko, Y. , Yusuke, T. , Nakanoc, Y. , Masahiko, T. , (2001). The first isolation of unsubstituted porphyrinogen and unsubstituted 21-oxaporphyrinogen by the '3+1' approach from 2,5-bis(hydroxymethyl)pyrrole and tripyrrane derivatives, *Tetrahedron*, 57 (11) 2103–2108.

Tarrago, G. , Marzin, C. , Najimi, O. , Pellegrin, V. , (1990). New Tetraheterocyclic Macrocycles Containing Triazole, Pyrazole, Pyridine, and/or Furan Subunits. Synthesis and Cation Binding Properties, *Journal of Organic Chemistry*, 55 (2), 421.

VanderMolen, K. M. , McCulloch, W. , Pearce, C. J. , Oberlies, N. H. , (2011). Romidepsin (Istodax, NSC 630176, FR901228, FK228, depsipeptide): a natural product recently approved for cutaneous T-cell lymphoma, *The Journal of Antibiotics*, 64 (8), 525-531.

Van Dijk, C. , De Levie, R. , (1985). An experimental comparison between the continuum and single jump descriptions of nonactin-mediated potassium transport through black lipid membranes, *Biophysical Journal*, 48, 125-136.

Woodworth, J. R. , Nyhart, E. H. , Brier, G. L. , Wolny, J. D. , Black, H. R. , (1992). Single- dose pharmacokinetics and antibacterial activity of daptomycin, a new lipopeptide antibiotic, in healthy volunteers, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36 (2), 318-325.

Zaffiri, L. , Gardner, J. , Toled-Pareyra L. H. , (2013). History of Antibiotics: From Fluoroquinolones to Daptomycin (Part 2), *Journal of Investigative Surgery*, 26, 167-179.

Zaim, Ö. , Aghatabay, N. M. , Gürbüz, M. U. , Baydar, Ç. , Dülger, B. , (2014). Synthesis, structural aspects, antimicrobial activity and ion transport investigation of five new [1+1] condensed cycloheterophane peptides, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 78 (1-4), 151-159.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Çorum'un Sungurlu ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Edirne'de tamamladıktan sonra 2002 yılında Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünü kazandım. 2007 yılında bu bölümden mezun olduktan sonra Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimime başladım ve 2010 yılında bitirdim. 2010 yılında yine aynı bölümde doktora eğitimime başladım.

TEZ ÖĞRENCİSİNE AİT TEZ İLE İLGİLİ BİLİMSEL FAALİYETLER

2.Ulusal Organik Kimya Kongresi Ankara-2014 Poster Sunumu: Tiyofen İçeren Makrosiklik Peptit Ligandların Sentezi

3.Ulusal Organik Kimya Kongresi Trabzon-2016 Poster Sunumu: Tiyofen İçeren Makrosiklik Peptit Ligandların Sentezi Ve Farmakolojik Özelliklerinin İncelenmesi

XIII. Uluslararası Katılımlı Ekoloji ve Çevre Kongresi Edirne-2017 Poster Sunumu: Furan İçeren Makrosiklik Peptit Ligandların Sentezi Ve Ergene Nehri Su Numunesinde İyon Transfer Özelliklerinin İncelenmesi