



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI AMİT FONKSİYONEL GRUPLU KALİKS[4]ARENLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Şeyda Çiğdem ÖZKAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA Anabilim Dalı

Temmuz-2011
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Şeyda Çiğdem ÖZKAN
29.07.2011

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI AMİT FONKSİYONEL GRUPLU KALİKS[4]ARENLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Şeyda Çiğdem ÖZKAN

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Aydan YILMAZ

2011, 99 Sayfa

Jüri
Doç. Dr. Aydan YILMAZ
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Doç. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ

Bu çalışma amit türevli bazı kaliks[4]aren bileşiklerinin sentezini ve bu bileşiklerin antimikrobiyal ve DNA üzerindeki etkilerinin incelenmesini içermektedir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik teknikler (FTIR, ^{1}H NMR), element analizi ile aydınlatıldı. Sentez çalışmalarında, literatürde belirtilen metoda göre 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1) sentezlendikten sonra, bu bileşik asetonun çözücü olarak kullanıldığı ortamda, K_2CO_3 varlığında etil bromasetat ile reaksiyona sokularak diester türevine (2) dönüştürüldü. Daha sonra bu bileşik (2) EtOH/NaOH ortamında hidroliz edilerek bileşik **3** elde edildi. Kaliksarenin OH konumundan farklı amit türevlerini sentezlemek için **2** nolu bileşik primer aminler (Furfuril amin, 2-tetrahidrofurfuril amin ve 3-morfolinopropil amin) ile toluen/metanol ortamında tepkimeye sokularak diamit türevli kaliksarenler (4, 5 ve 6) sentezlendi. Ayrı bir çalışmada **1** nolu bileşiğin farklı diester türevlerini sentezlemek amacıyla, asit türevleri(5-bromovalerik asit ve (4-bromometil)benzoik asit) metanol ve derişik H_2SO_4 ile tepkimeye sokularak metil ester türevlerine (7 ve 8) dönüştürüldü. **1** nolu bileşik **7** ve **8** nolu ester bileşikleri ile asetonun çözücü olarak kullanıldığı ortamda, K_2CO_3 varlığında tepkimeye sokularak diester türevleri(9 ve 14) halinde sentezlendi. Elde edilen diester türevleri EtOH/KOH ortamında hidroliz edilerek diasit türevlerine (10 ve 15) dönüştürüldü. Daha sonra sentezlenen diasit türevleri diklormetanın çözücü olduğu ortamda okzalil klorür ile reaksiyona sokularak asit klorürleri (11 ve 16) haline dönüştürüldü. Sentezlenen asit klorür türevleri primer aminlerle etkileştirilerek çeşitli amit fonksiyonel gruplu kaliks[4]aren bileşikleri halinde sentezlendi (12, 13, 17, 18 ve 19). Son olarak sentezlenen **2-6**, **9**, **10**, **12-15** ve **17-19** nolu bileşiklerin antimikrobiyal ve DNA cleavage etkileri araştırıldı.

Anahtar Kelimeler: Amit, antimikrobiyal, asit, DNA cleavage, ester, kaliksaren

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS OF SOME CALIX[4]ARENE WITH AMIDE FUNCTIONAL GROUPS AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL PROPERTIES

Şeyda Çiğdem ÖZKAN

SELÇUK UNIVERSITY
THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF DEPARTMENT OF CHEMISTRY

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Aydan YILMAZ

2011, 99 Pages

Jury
Assoc. Prof. Dr. Aydan YILMAZ
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Assoc. Prof. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ

This study contains the synthesis of some calix[4]arene amide derivatives and investigation of their antimicrobial and DNA cleavage. The molecular structures of the synthesized compounds were characterized by spectroscopic techniques (FTIR, ^{1}H NMR) and elemental analysis. In the syntheses, according to literature, 5,11,17,23-tetra-*tert*-butyl-25,26,27,28-tetrahidroxycalix[4]arene (1) was synthesized. After that this compound convert to its diester derivative **2** by the treatment with ethylbromacetate in dry acetone in the presence of K_2CO_3. Then 3 was obtained by hydrolyzing this compound in EtOH/NaOH. Compound **2** was reacted with various primary amine [furfuryl amine, 2-tetrahydrofurfuryl amine and 3-morpholinopropyl amine] in toluene/methanol in order to synthesize various amide derivatives of calixarene on the lower rim. In another work, different acide derivative [5-bromvaleric acid and (4-brommetyl)benzoic acid] in methanol and concentrated H_2SO_4 were converted to its different methyl ester derivatives (7,8). After that diester derivative of compounds **9** and **14** was synthesized by the reaction of **1** with compounds **7** and **8** in acetone in the presence of K_2CO_3. The synthesized diester derivative (9 and 14) were hidrolysized that were obtained diacide derivatives (**10** and **15**). After then the acid chloride derivatives (11 and 16) were obtained by the treatment of diacid derivative (10 and 15) with oxalylchloride in dichlormethane. Calix[4]arene with different amide functional groups (12,13,17 and 19) were synthesized by the treatment of these compounds with primary amine. Finaly these obtained compounds **2-6, 9**, **10**, **12-15** and **17-19** have been investigated of their antimicrobial effects and DNA cleavage.

Keywords: Amide, antimicrobiological, acid, calixarene, DNA cleavage, ester

ÖNSÖZ

Bu çalışma Fen Fakültesi Kimya bölümü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Aydan YILMAZ ’ın danışmanlığında hazırlanarak Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’ne yüksek lisans tezi olarak sunulmuştur. Bu çalışma aynı zamanda S. Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından FBE 10201020 no’lu proje olarak desteklenmiştir.

Tez konumun seçiminde, hazırlanmasında ve yürütülmesinde bana destek veren, beni yönlendiren ve yardımlarını hiç eksik etmeyen saygı değer hocam Doç. Dr. Aydan YILMAZ’ a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu çalışmada büyük emeği olan Biyoloji bölümü öğretim üyelerinden Sayın Yrd. Doç. Dr. Emine ARSLAN, Nevşehir Üniversitesi Kimya bölümü öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Fatma KARİPCİN ve Selçuk Üniversitesi Kimya bölümü öğretim üyelerinden Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülşin ARSLAN hocalarıma çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım boyunca bana destek veren değerli hocalarımdan Uz. Dr. Serkan ERDEMİR başta olmak üzere, Araş. Gör. Dr. Begüm TABAKCI, Araş. Gör. Dr. Ezgi AKCEYLAN, Araş. Gör. Dr. Özlem ŞAHİN, Araş. Gör. Arzu UYANIK hocalarıma, doktora öğrencileri Elif GÜLBAHÇE ve Enise AKÖZ ile yüksek lisans öğrencisi Tuba AKSOY’ a ve laboratuvar arkadaşlarım Derya YILDIZ, Ural Ufuk DEMİREL ve Servet ERDEM’ e teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmalarım boyunca benden maddi-manevi hiçbir desteğini esirgemeyen çok değerli ailem ve arkadaşlarıma “iyi ki varsınız” diyerek sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Şeyda Çiğdem ÖZKAN
KONYA-2011

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**

ABSTRACT ..... **ii**

ÖNSÖZ ..... **iii**

İÇİNDEKİLER ..... **iv**

KISALTMALAR ..... **vi**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Kaliksarenler 1
1.2. Kaliksarenlerin İsimlendirilmesi 3
1.3. Kaliksarenlerin Yapısal Özellikleri 4
1.4. Kaliksarenlerin Diğer Fiziksel Özellikleri 7
1.5. Kaliksarenlerin Sentezi 9
1.5.1. *p-ter*-Bütilkaliks[4]arenlerin sentezi 9
1.6. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması 11
1.6.1. Kaliksarenlerin fenolik -OH üzerinden fonksiyonlandırılması 11
1.6.2. Kaliksarenlerin *p*-pozisyonlarından fonksiyonlandırılması 12
1.7. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları 13
1.7.1. Enantiomerlerin ayrılmasında kaliksarenlerin kullanılması 13
1.7.2. Enzim mimik katalizörleri olarak kaliksarenlerin kullanımı 14
1.7.3. Molekül / iyon taşıyıcı olarak kaliksarenlerin kullanımı 16
1.7.4. Sensor (iyon selektif elektrot, ISE) ve membran tekniklerinde kaliksarenlerin kullanımı 22
1.7.5. Sabit faz olarak kaliksarenlerin kromatografide kullanılması 25
1.7.6. Kataliz reaksiyonlarında kaliksarenlerin katalizör olarak kullanılması 26
1.8. Kaliksarenlerin biyolojik uygulamaları 28

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **32**

3. DENEYSEL KISIM **47**

3.1. Enstrümental Teknikler 47
3.2. Sentezler 47
3.2.1. 5,11,17,23-Tetra- *ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1) 48
3.2.2. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dietoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (2) 49
3.2.3. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dietoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (2)'nin hidrolizi) (3) 49
3.2.4. Genel prosedür (4-6) 50
3.2.4.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dietoksikarbonilmetoksi-26,28- di hidroksikaliks[4]aren (2) ile furfuril aminin etkileştirilmesi (4) 50
3.2.4.2. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dietoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (2) ile 2-tetrahidrofurfuril aminin etkileştirilmesi (5) 51

3.2.4.3. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dietoksikarbonilmetoksi-26,28 dihidroksikaliks[4]aren (2) ile 3-morfolinopropil aminin etkileştirilmesi (6) 52
3.2.5. Metil 5-bromo valerat ve 4-(bromometil) metil benzoat'ın sentezi (7 ve 8) 52
3.2.5.1. Metil 5-bromo valerat (7) 53
3.2.5.2. 4-(bromometil)-metil benzoat (8) 53
3.2.6. 5,11,17,23-tetra-ter-bütil-25,27-dimetoksikarbonilbütoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (9) 53
3.2.7. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dikarboksibütoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (9)'nin hidrolizi) (10) 54
3.2.8. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-diklorokarbonilbütoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (11) 55
3.2.9. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-diklorokarbonilbütoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren ile furfuril aminin etkileştirilmesi (12) 55
3.2.10. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-diklorokarbonilbütoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren ile 2-tetrahidrofurfuril aminin etkileştirilmesi (13) 56
3.2.11. 5,11,17,23-tetra-ter-bütil-25,27-dimetoksikarbonilbenziloksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (14) 57
3.2.12. 5,11,17,23-tetra-ter-bütil-25,27-dihidroksikarbonilbenziloksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (15) 58
3.2.13. 5,11,17,23-tetra-ter-bütil-25,27-diklorokarbonilbenziloksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (16) 58
3.2.14. 5,11,17,23-tetra-ter-bütil-25,27-diklorokarbonilbenziloksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (16) ile furfuril aminin etkileştirilmesi (17) 59
3.2.15. 5,11,17,23-tetra-ter-bütil-25,27-diklorokarbonilbenziloksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (16) ile 2-tetrahidrofurfuril aminin etkileştirilmesi (18)..... 60
3.2.16. 5,11,17,23-tetra-ter-bütil-25,27-diklorokarbonilbenziloksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (16) ile 3-morfolinopropil aminin etkileştirilmesi (19) 60

4. SONUÇ VE TARTIŞMA 62

4.1. Kaliksaren Bazlı Ligandların Sentezi..... 62
4.2. Biyolojik Özelliklerin İncelenmesi 68
4.2.1. Antimikrobiyal aktivite testleri..... 68
4.2.2. DNA etkilerinin araştırılma testleri 69

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 79

5.1. Sonuçlar..... 79
5.2. Öneriler 79

6. KAYNAKLAR 81

7. EKLER 88

ÖZGEÇMİŞ 99

KISALTMALAR

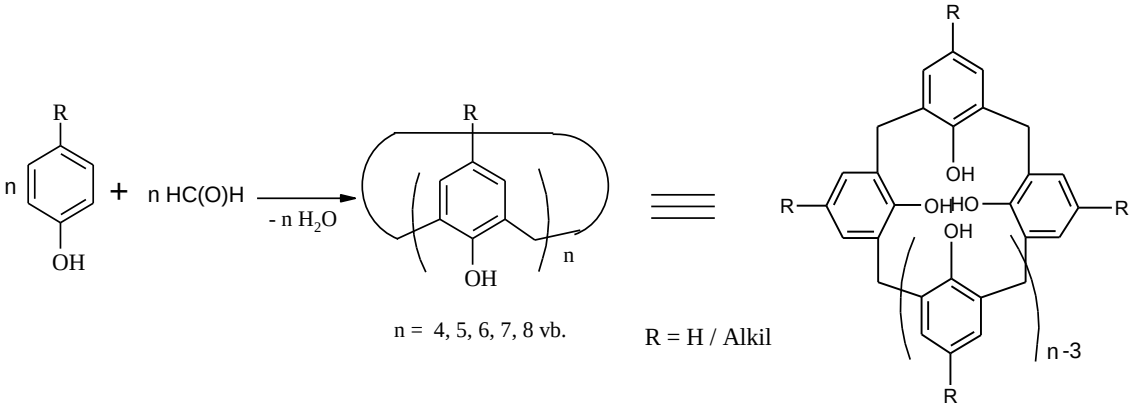
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroscopy
^{1}H NMR	Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance
^{13}C NMR	Carbon Nuclear Magnetic Resonance
EtOH	Etanol
İTK	İnce Tabaka kromatografisi
DNA	Deoksiribonükleik asit

1. GİRİŞ

Gelişen teknolojiyle birlikte bunun yansıması olarak genetik bozukluklar ve bazı hastalıklar ortaya çıkmıştır. Bunlar fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkilerden kaynaklanmaktadır. Her geçen gün artan bu etkilere karşı, yeni ilaçların geliştirilmesi zorunlu hale gelmiştir. Kaliksarenler halkalı yapıda olması, kolaylıkla fonksiyonlandırılabilmesi ve farklı büyüklükte molekül boşluğu oluşturabilmesi sebebiyle pek çok alanda kullanılan makrosiklik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin diğer uygulama alanlarının yanı sıra son zamanlarda biyolojik etkileri de araştırılmaktadır. Bunlardan bir kaçı antimikrobiyal, antifungal, DNA cleavage gibi etkilerinin araştırılmasıdır. Bu çalışmada bazı kaliks[4]aren türevlerinin antimikrobiyal ve DNA cleavage etkileri araştırılmıştır.

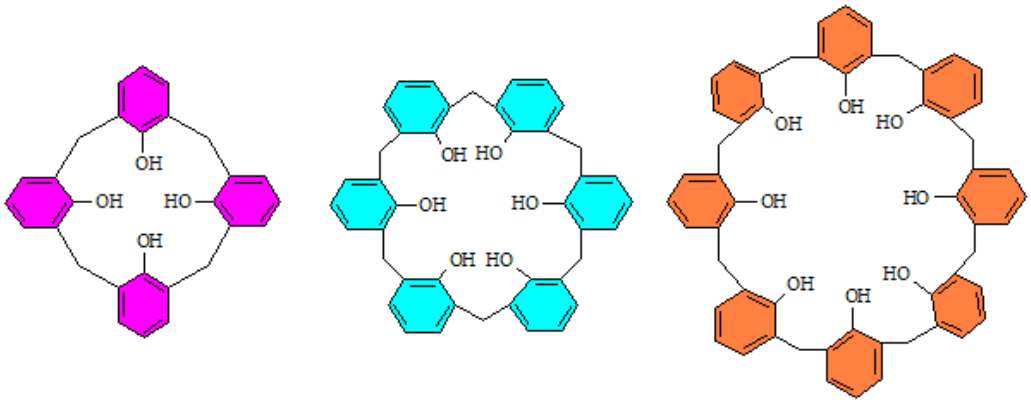
1.1. Kaliksarenler

Kaliks[n]arenler, [1_n]metasiklofanların örnekleri olarak düşünülebilen yapılara sahip, makrosiklik bileşiklerdir. *p*-Sübstitüe fenoller ile formaldehitin kondenzasyonundan meydana gelen bu bileşiklere, siklik oligomerlerin bir ailesini ifade eden "kaliksaren" adı, ilk kez Gutsche tarafından verilmiştir (Gutsche 1989). İlk örneği, tesadüf eseri 1940'larda Zinke ve Ziegler tarafından sentezlenen bu bileşik, formaldehit ile bazı *p*-alkilli fenollerin bazik ortamdaki reaksiyonundan oluşmuştur. 1872'de Baeyer, benzer reaksiyon şartları altında, " resol " olarak isimlendirilen, 300 ^{o}C' nin üzerinde bozulan kristalize bir bileşik sentezlemiş fakat yapısını aydınlatamamıştır. XX. yüzyılda Leo Bakeland fenol formaldehit reaksiyonundan katı, esnek bir reçine elde etmiş ve "Bakalit" olarak bilinen bu reçineyle ticari olarak başarı sağlamıştır. Ziegler, daha sonraki yıllarda yaptığı araştırmaları neticesinde bu ürünleri, siklik oligomerler olarak adlandırmıştır.



Şekil 1.1. Kaliks[n]arenlerin sentezi ve gösterimi

Aynı reaksiyon, 1970'lerde Gutsche ve çalışma arkadaşları tarafından araştırılmıştır ve Gutsche bu siklik oligomerleri oldukça iyi bir verimde ve tekrarlanabilir olarak, tamamen karakterize edebilmeyi başarmıştır. Farklı siklik oligomerler reaksiyon şartları değiştirilerek, büyük miktarlarda elde edilmiştir. Tetramer yani kaliks[4]aren, *p-ter*-bütil fenol ile formaldehitin, NaOH ve difenil eterle birlikte kullanılmasıyla yüksek verimde oluşurken, oktamer kaliks[8]aren, ksilen ve NaOH'in eş değer miktarda kullanılmasıyla oluşmuş ve hegzamer olan kaliks[6]aren ise ksilen ve büyük miktarda KOH kullanıldığı zaman meydana gelmiştir (Şekil 1.2). Gutsche'nin öncülük ettiği çalışmalar, kaliksarenler üzerine olan araştırmalarda adeta bir çığır açmıştır. Günümüzde farklı sayıda aromatik birimden oluşan (3-20) kaliksarenler sentezlenebilmektedir (Mc Mahon 2002). Bunlardan en çok tercih edilenler, yüksek verimlerinden dolayı kaliks[4, 6 ve 8]arenlerdir (Şekil 1.2).

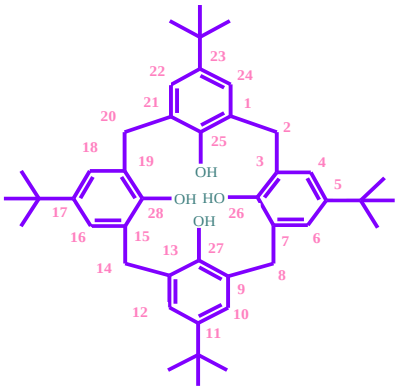


Şekil 1.2. Kaliks[n]arenlerin (n=4, 6 ve 8) açık yapıları ve şematik gösterimleri

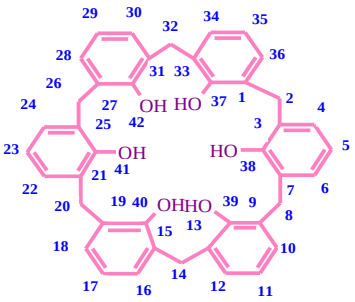
1.2. Kaliksarenlerin İsimlendirilmesi

Kaliksarenler farklı şekillerde isimlendirilebilmektedir. Zinke, *p-ter*-bütil fenol ile formaldehitin kondenzasyonundan oluşan siklik tetrameri, bir "cyclischen benzylene" olarak adlandırmıştır. Bununla birlikte kimyasal literatürlerde bu bileşiklerin isimlendirilmesi oldukça karmaşık ve zordur. Bu yüzden Gutsche tarafından, daha kolay ve kullanışlı olan "*kaliksaren*" kelimesi, bu bileşiklerin sabit yapılarının bir vazo veya kupayı andırması sebebiyle verilmiştir. Yunancada vazo anlamına gelen "*kaliks*" ve mevcut aromatik halkaları ifade eden "*aren*" kelimelerinin birleşiminden oluşan kaliksarenler, farklı sayılarda (4,5,6,7,8 vb.) sentezlenmektedirler. Bu sayılar parantez içerisinde, kaliks ve aren kelimelerinin arasına konumlandırılır ve makrosiklik bileşiğin halka sayısını ifade eder.

Ön takılarla ise aromatik halkalar üzerindeki sübstitüentlerin konumları belirtilir. Örneğin; *p-ter*-bütil fenol ile formaldehitin kondenzasyonundan oluşan siklik tetramer, *p-ter*-bütilkaliks[4]aren olarak isimlendirilir. Aynı bileşik daha sistematik olarak 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren olarak da isimlendirilebilmektedir (Şekil 1.3). Bu metot genellikle hetero-sübstitüe kaliksarenleri tasvir etmede kullanılmaktadır.



5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksi-kaliks[4]aren
veya
p-ter-bütilkaliks[4]aren

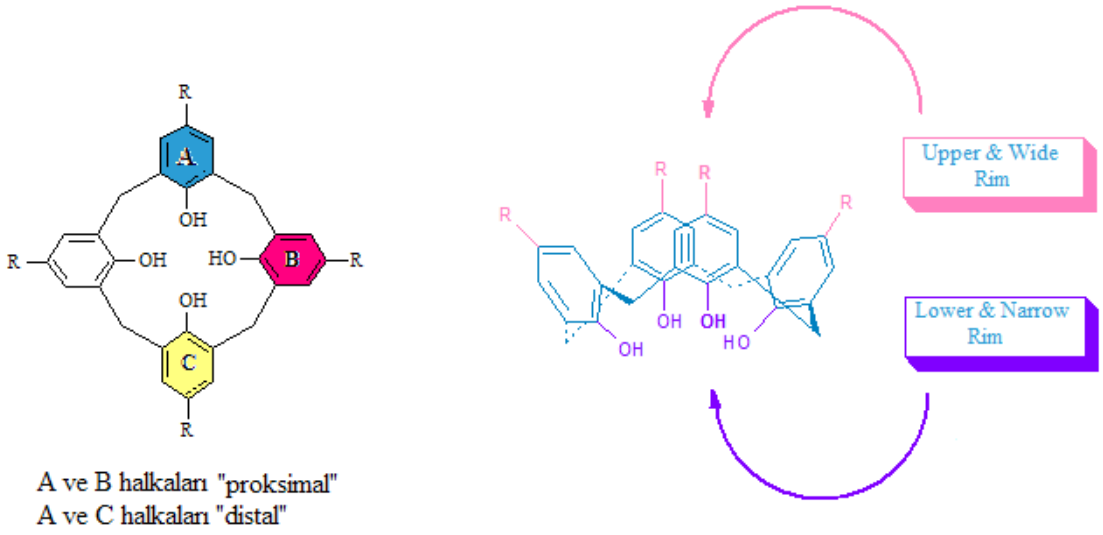


Kaliks[6]aren-37,38,39,40,41,42-tetrahidroksi
veya
Kaliks[6]aren

Şekil 1.3. Kaliksarenlerin isimlendirilmesi

1.3. Kaliksarenlerin Yapısal Özellikleri

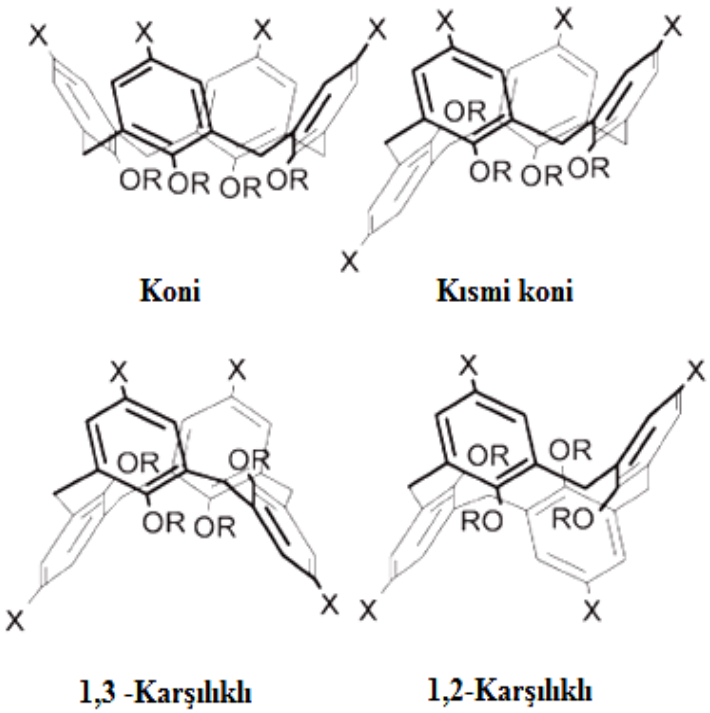
Bir kaliksarenin ayırt edici temel yapısı, silindir şeklinde, boşluk oluşturan metilen grupları ile birleşmiş, tekrarlayan fenolik birimlerden oluşur. Boşluğun geniş tarafında yer alan, para pozisyonundaki fenolik halkaları kapsayan kısım "*upper rim*" veya "*wide rim*" olarak tanımlanırken, diğer taraftaki fenolik hidroksil grupları da "*lower rim*" veya "*narrow rim*" olarak tanımlanmıştır. Proksimal ve distal terimleri de, sırasıyla bitişik ve karşıt durumdaki fenil gruplarını belirtmede kullanılmaktadır (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Kaliks[4]arenin iki farklı gösterimi

Kaliksaren çalışmaları, fenolik birimlerin birbirleriyle ve diğer gruplarla olan ilişkilerine göre değişen konumlarından doğan konformasyonlara göre şekillenmiştir. Kaliksarenlerde fenolik halkaların bağlantılı hareketlerini içeren iki olası dönme modeli vardır. Birincisi, bir veya daha fazla fenolik hidroksil grubunun boşluk boyunca dönmesidir. Diğeri ise bir veya daha fazla para-sübstitüe grubun boşluk boyunca dönmesidir. Bu esneklik farklı konformasyonlar veya antropizomerler oluşturur. Esneklik ve bu konformasyonların sayısı, kaliksaren boşluğunun boyutuna ve narrow- veya wide-rim'lerin üzerine bağlanan türlere bağlı olarak değişir. Örneğin; p-*ter*-bütilkaliks[4]arende gösterilebilen ve karakterize edilen dört farklı konformasyon şekli vardır. Bunlar; *"koni", "kısmi koni", "1,2-karşılıklı"* ve *"1,3-karşılıklı"* olarak adlandırılır (Şekil 1.5). Genel olarak, fenolik halkaların hepsi yukarıya doğru ise bu,

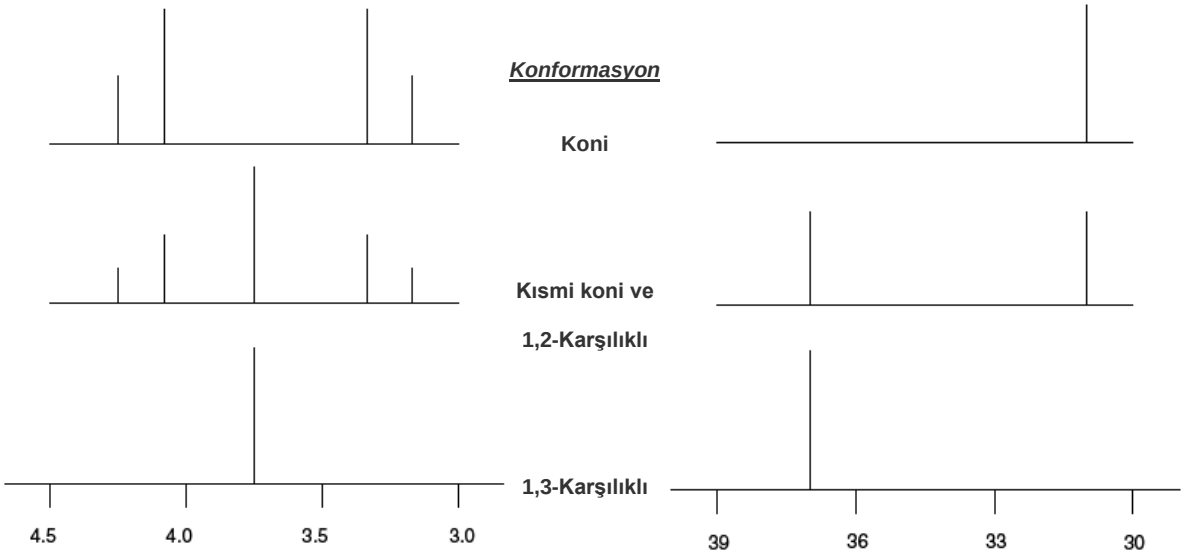
koni konformasyonunu ifade eder. Bir veya ikisi aşağıya doğru ise bu, kısmi koni düzenlenmelerinden birini belirtir.



Şekil 1.5. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin konformasyonlarının şematik gösterimi

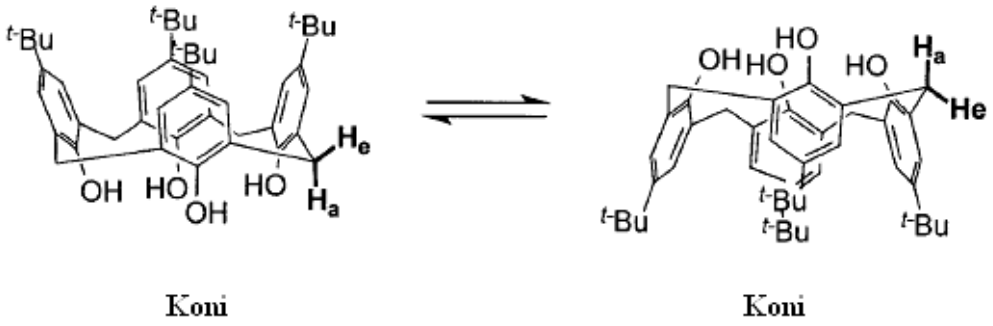
Kaliks[4]arenin konformasyonları, ^{13}C veya ^{1}H-NMR spektroskopisi ile "*De Mendoza Kuralları*" olarak adlandırılan uygulama kullanılarak kolaylıkla ayırt edilebilir. Bu kurallara göre, her kaliks[4]aren için konformasyon temelde, köprü karbonlarının kimyasal kaymalarıyla tespit edilebilir. De Mendoza, her bir köprü karbonunun kimyasal kaymasının açıkça, bitişik fenolik halkalarının hareketine bağlı olduğunu bulmuştur. Koni konformasyonunda tüm bitişik halkalar bir diğerine göre *syn* dir ve köprü karbonları oldukça yüksek alanda, $\delta \approx 30$ ppm'de rezonans olurlar. 1,3-karşılıklı konformasyonda bitişik halkalar bir *anti* yapısındadır ve köprü karbonları daha düşük alanda $\delta \approx 37$ ppm'de rezonans olurlar. Kısmi koni ve 1,2-karşılıklı konformasyonda ise fenil halkaları birinden diğerine sırayla geçen, hem *syn* hem de *anti* yapısına sahiptirler ve beklendiği gibi köprü karbonları $\delta \approx 30$ ve 37 ppm' de rezonans olurlar(Şekil 1.6). Sondaki iki konformasyon da ^{1}H-NMR spektroskopisinde

aromatik protonların rezonansının oluşmasıyla kesin bir şekilde ayırt edilebilir. De Mendoza kuralı, kaliks[5]aren ve kaliks[6]aren gibi daha büyük kaliksarenlere de başarıyla uygulanmaktadır.



Şekil 1.6. Kaliks[4]arenin farklı konformasyonlarının ^{13}C veya ^{1}H-NMR spektroskopisi ile ayırımı

Koni konformasyonu, kaliks[4]aren için oldukça kararlı bir konformer olmasına rağmen koni-koni aradönüşümü meydana gelebilmektedir. Bu aradönüşümün hızı, sıcaklık ve çözücüye bağlı olarak değişir. Diğer konformerler için de gösterilebilen aradönüşüm hareketinin aktivasyon enerjisi, sabit sıcaklık ^{1}H NMR (VT-NMR) spektroskopisi ile ölçülebilmektedir. Örneğin; *p-ter*-bütilkaliks[4]arende eşdeğer olmayan iki metilen protonu, $H_{aksiyal}$ (H_a) ve $H_{ekvatoryal}$ (H_e) 'ın rezonans sinyalinin açığa çıkmasıyla aktivasyon enerjisi ölçülebilir (Şekil 1.7). Kammerer ve ark., 16 ^{0}C veya daha düşük sıcaklıklarda $CDCl_3$ içinde *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin, metilen hidrojenlerinin bir çift dublet olarak göründüğünü söylemişlerdir. Ancak burada açığa çıkan aradönüşümün hızı oldukça yavaştır. Sıcaklık arttırıldığı zaman aradönüşümün de hızı artmaktadır. 59 ^{0}C veya üzerindeki sıcaklıklarda iki sinyal, bir sinyal olarak görünür. Bu sıcaklığa "koalesans sıcaklığı" adı verilir ve ara dönüşümün aktivasyon enerji engelinin, bir ölçüsüdür.



Koni Koni

Şekil 1.7. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin koni-koni aradönüşümü

1.4. Kaliksarenlerin Diğer Fiziksel Özellikleri

Bir kaliksarenin saflığına dair hızlı ve emin yol, erime noktasının ölçümüdür. Çoğu kaliksaren 300^0C'nin üzerinde olan erime noktasına sahiptir. Ancak sübstitüent gruplarında anlaşılması zor, izomerik farklılıkların olması durumunda kaliksaren türevlerinin erime noktalarında radikal farklılıklar görülmektedir. Bu farklılıklar çözünürlüğe de etki edebilir.

Kaliksarenlerin en genel formları, aromatik unsurlarından dolayı suda çözünmezler. Organik çözücülerde de sınırlı oranlarda çözünürler ki bu, onların saflaştırılması ve karakterizasyonunda önemli bir rol oynar. Kloroform, piridin, karbondisülfür, dimetil formamit ve dimetil sülfoksit gibi organik çözücülerde yeteri kadar çözünürler, bu da spektral analizlerde ölçümlerinin yapılmasına olanak sağlar. Türevlendirilmeleri ile farklı çözünürlük özellikleri kazanırlar. Organik çözücülerde çözünmelerinde ilginç olan nokta, daha düşük erime noktasına meyilli sübstütientlerin bağlanmasıyla organik çözücülerdeki çözünürlüğün artmasıdır.

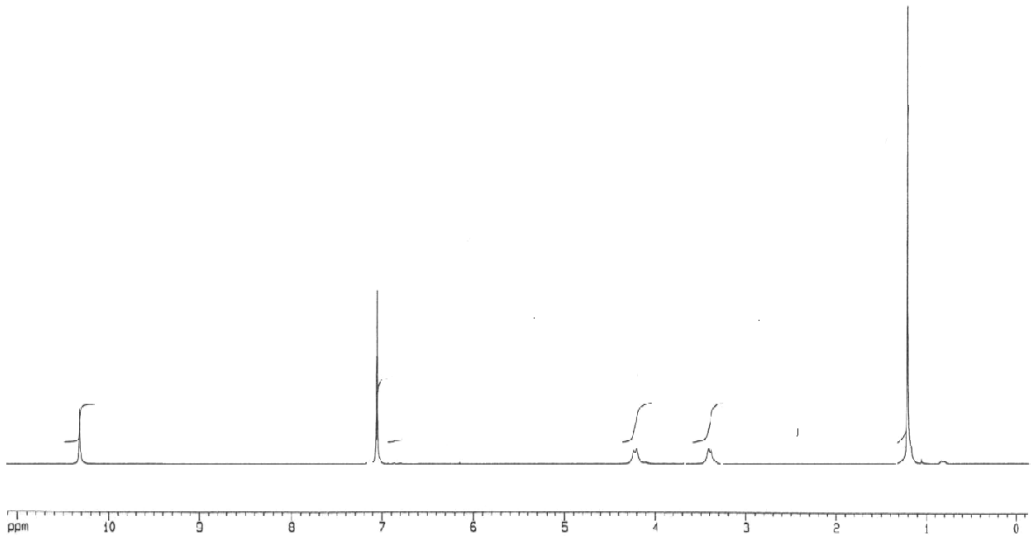
Organik çözücülerde düşük oranda çözünmelerine rağmen, kaliksarenlerin spektral özellikleri, infrared (IR), ultraviyole (UV), nükleer manyetik rezonans (NMR), X-Ray kristalografisi, kütle spektrometresi (MS) ve floresans spektroskopisi kullanılarak araştırılmaktadır. Her teknik, kaliksarenlerin yapısı ve diğer özellikleri hakkında önemli bilgiler sağlar.

Kaliksarenlerin IR spektrumundaki ayırtedici spektral özelliği, molekülün boyutuna bağlı olarak ve yaklaşık 3150 cm^{-1} ila 3300 cm^{-1} arasında değişen, düşük frekanslı OH titreşim bandıdır. Bu bant, lower rim'deki hidroksil grupları arasındaki

moleküller arası, çok güçlü bir hidrojen bağının oluşumundan ileri gelir. Bu hidrojen bağı, tetramerde güçlü iken pentamerde zayıftır.

UV Spektroskopisinde kaliksarenler, 280 ve 288 nm yakınında oluşan bir çift absorpsiyon bandıyla ayırt edilir. Bu iki dalga boyundaki yoğunluğun oranı, kaliksarenlerin boyutuna bağlı olarak değişmekle birlikte bu oranlar, *ter*-bütil türevli kaliks[4]aren, kaliks[6]aren ve kaliks[8]aren için sırasıyla 1.30, 0.90 ve 0.75'tir. Molar absorbanslar ($\varepsilon_{max,}$ L mol^{-1} cm^{-1}), kaliksarenlerin büyüklüğünün artmasıyla birlikte 280 nm.'de 9800-23100 ve 288 nm' de 7700-32000 arasında artış göstermektedir.

Kaliksarenlerin NMR spektrumu moleküllerin simetrik olmasından dolayı oldukça basittir. ^{1}H NMR spektrumunda 3.5-5.0 ppm bölgesi konformasyonel analiz için oldukça ayırtedicidir çünkü metilen köprü protonları konformasyonel değişimlerden çoğunlukla etkilenir. Koni konformasyonunda hiçbir proton boşluk içinde konumlanamaz. Kaliks[4]aren'in ^{1}H-NMR spektrumunda, biri 3.2 ppm diğeri 4.9 ppm'de oluşan bir çift dublet görülür. Bu yarılmalar diğer konformerler için şu şekilde oluşur: kısmi koni, iki çift dublet (oran 1:1) veya bir çift dublet ve bir singlet (oran 1:1); 1,2-karşılıklı, bir singlet ve iki dublet (oran 1:1); 1,3-karşılıklı, bir singlet. Çeşitli OH gruplarından, kaliksarenlerin boyutuna bağlı olarak değişen, 8-10.0 ppm aralığında bir singlet ortaya çıkar ancak bunlar güçlü hidrojen bağlarıyla ilişkili değildir.



Şekil 1.8. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]arenin ^{1}H NMR spektrumu (koni konformasyonunda)

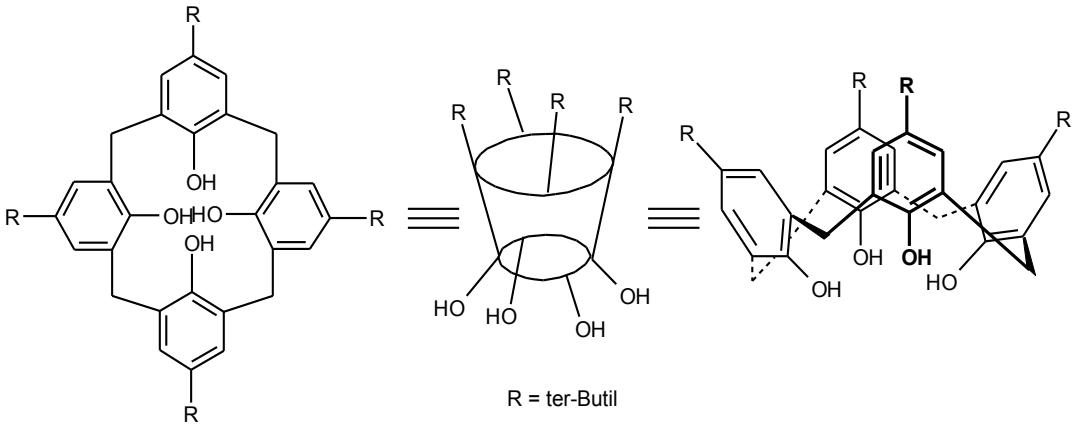
X-ray kristalografisi, bir kaliksarenin yapısına dair kesin kanıtı ortaya çıkarır. İlk örnek, 1979'da İtalya'daki Parma Üniversitesinden Andreetti ve çalışma arkadaşlarının, kaliks[4]aren için tek bir kristal verisi olduğunu söylemeleri ile ortaya çıkmıştır. Kütle spektrometresi kaliksarenlerin molekül ağırlıklarının tespitinde başarılı olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar X-ray kristalografisi veya NMR spektroskopisi kadar yapısal detayları vermese de kaliksarenlerin konuk-konak özellikleri araştırılabilmektedir. Floresans spektroskopisi de kaliksarenlerin kompleks oluşturmalarında ve bu komplekslerin mikro ortamlardaki davranışlarının gözlenmesinde kullanılan yararlı bir cihazdır.

1.5. Kaliksarenlerin Sentezi

Kaliksarenlerin sentezlenmesi üzerine, bugüne kadar çeşitli yollar bulunmuştur ancak bunlardan en geçerli olan yöntem Gutche'nin tek basamakta ve yüksek verimlerde sentez yaptığı yöntemdir. Bu yolla *p-ter*-bütilkaliks[n]arenlerden 4, 6 ve 8 tekrarlanan birimlere sahip türler, kolaylıkla sentezlenebilmektedir (Gutsche 1990).

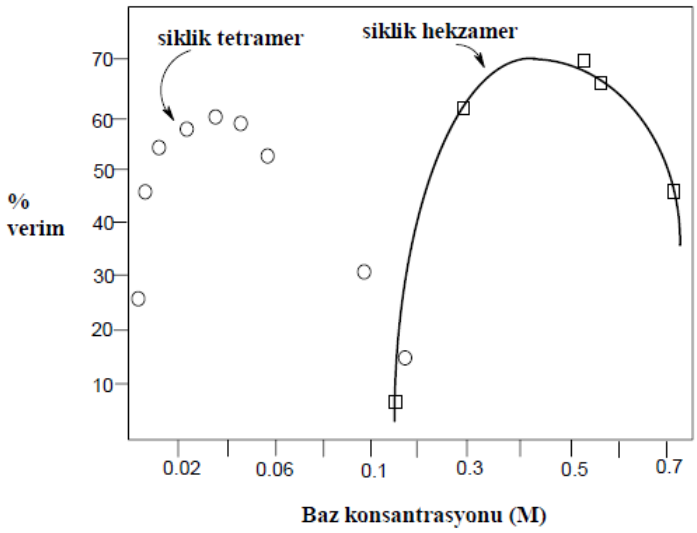
1.5.1. *p-ter*-Bütilkaliks[4]arenlerin sentezi

p-ter-bütilfenol, %37'lik formaldehit ve fenole göre 0.045 eşdeğer oranında sodyum hidroksitten oluşan karışım 110-120^{o}C da 2 saat ısıtıldıktan sonra, oluşan koyu, jelimsi ürün içerisine difenil eter ilave edilerek 2 saat daha karıştırılarak kaynatılır. Daha sonra soğutulan reaksiyon karışımı üzerine etil asetat ilave edilir ve ilk saflaştırma işlemi gerçekleştirilir. Oluşan çökelti süzülür ve sonra da toluenden kristallendirilerek %50 verimle parlak, beyaz ürün elde edilir. Oluşan rombik kristallerin erime noktası 342-344^{o}C dur.



Şekil.1.9. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin farklı gösterilişleri

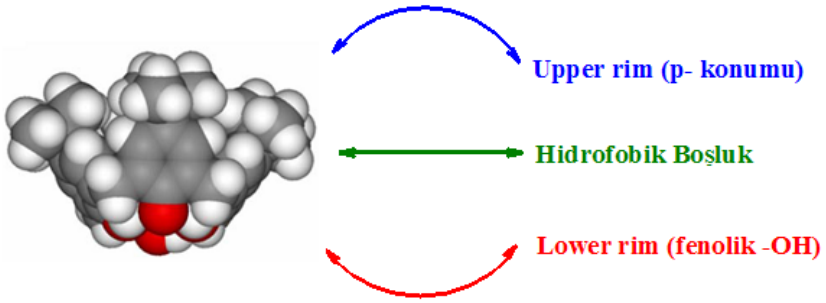
Sentezde kullanılan bazın miktarı üzerine bir seri araştırma yapılmış ve *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin sentezinde maksimum verim elde etmek için bazın yaklaşık 0.03-0.04 eşdeğer oranında olması gerektiği tespit edilmiştir. Bu değerin altında baz kullanıldığında verim azalırken, baz miktarı artırıldığında ise, halkalı tetramer miktarı azalarak sıfıra kadar düştüğü görülmüştür. Eğer baz miktarı daha da fazla alınacak olursa, bu noktada halkalı hekzamer elde edilmektedir. Bu sonuçlara göre halkalı tetramer sentezlenirken kullanılan baz katalitik miktarda, halkalı hekzamer elde edilirken ise stokiyometrik oranda alınması gerekmektedir (Gutsche 1981, Dhawan 1987).



Şekil 1.10. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren'in oluşumunda baz konsantrasyonunun etkisi

1.6. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması

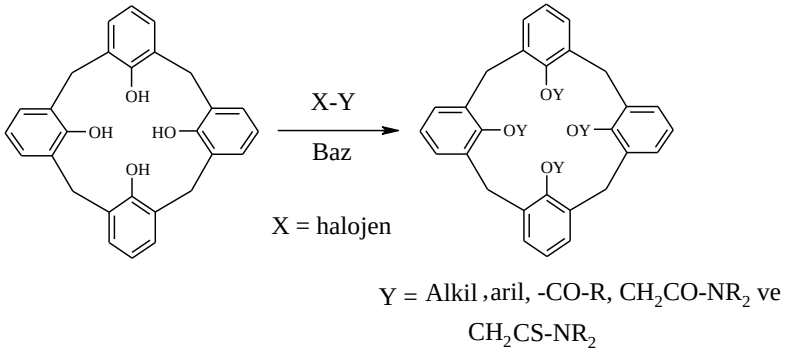
Kaliksarenler halkalı yapıdaki crown eterlere ve siklodekstrinlere göre sentezlerde çok daha fazla tercih edilirler çünkü kolaylıkla türevlendirilebilmektedirler. Bunun yanında, çözünürlüklerinin sınırlı olmasından dolayı, istenilen amaca yönelik kaliksarenler elde etmek için, kaliksarenlerin upper rim (fenil halkasının para konumundan) veya lower rim (fenolik oksijen) üzerinden değişik fonksiyonel gruplarla türevlendirilmesi gerekmektedir (Şekil 1.11).



Şekil 1.11. Kaliksaren bölgelerinin tanımlanması

1.6.1. Kaliksarenlerin fenolik -OH üzerinden fonksiyonlandırılması

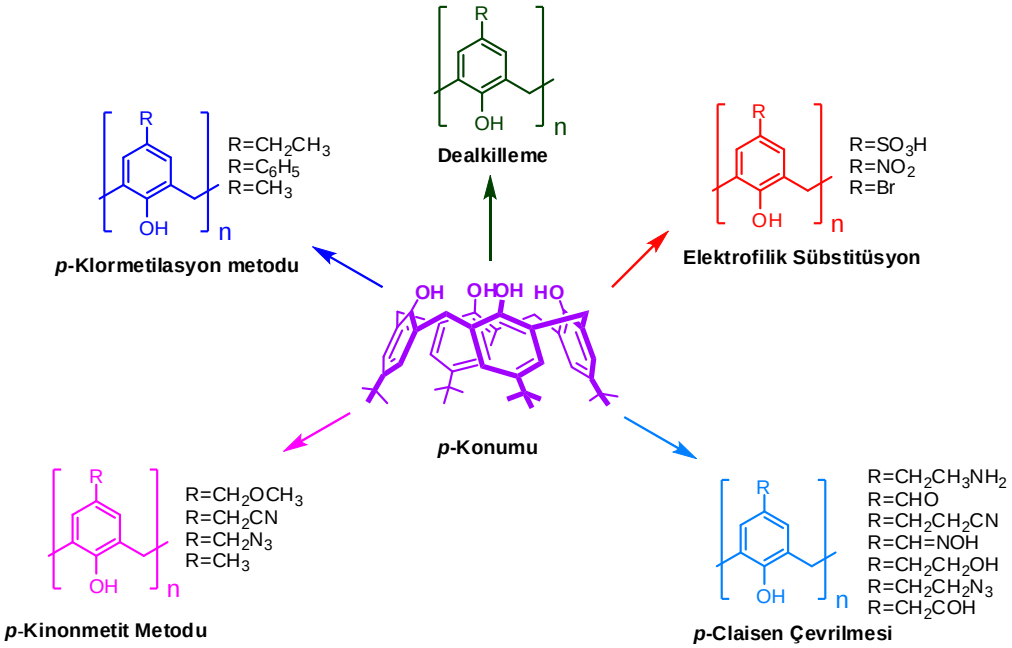
Bu tip fonksiyonlandırma, en genel haliyle O-alkilasyon, O-arilasyon, O-açilasyon, O-amidasyon ve O-tiyoamidasyon reaksiyonlarını kapsar (Şekil 1.12). Yaygın olarak esterleşme ve eterleşme reaksiyonları kullanılır. Bu reaksiyonlarda kullanılan baza ve çözücüye bağlı olarak, kaliksarenlerin mono-, 1,2-di-, 1,3-di-, tri- veya tetra-türevleri seçici bir şekilde sentezlenebilmektedir. Örneğin; kaliksarenlerin mono eter veya ester türevleri CH_3CN çözücü ortamında K_2CO_3 veya DMF çözücü ortamında CsF gibi zayıf bazlar ve uygun reaktifler kullanılarak oluşturulur (Reinhoudt 1991). Aseton veya asetonitril ortamında Na_2CO_3 veya K_2CO_3 gibi bazlar kullanılarak 1,3-difonksiyonlu kaliksarenler, DMF/THF ortamında NaH gibi güçlü bazlar kullanılarak 1,2-difonksiyonlu kaliksarenler ve DMF ortamında $Ba(OH)_2$ kullanılarak trifonksiyonlu kaliks[4]aren türevleri sentezlenebilir (Groenen, 1991). Tetrafonksiyonlu kaliksaren türevleri sentezlenirken aseton veya asetonitril ortamında baz olarak NaOH kullanılırsa koni konformasyon, K_2CO_3 veya Cs_2CO_3 kullanılırsa kısmi koni ve 1,3-karşılıklı konformasyonda ürünler elde edilir (Shinkai, 1990).



Şekil 1.12. Kaliks[4]arenin hidroksil gruplarından fonksiyonlandırılması

1.6.2. Kaliksarenlerin *p*-pozisyonlarından fonksiyonlandırılması

Giriş kısmında da bahsedildiği gibi, kaliksarenler sentezlenirken yüksek verimde elde edilmelerinden dolayı *p*-*ter*-bütil gruplu kaliksarenlerin sentezi tercih edilmektedir. Kaliksarenin fenil halkalarına bağlı *ter*-bütil grupları $AlCl_3$/toluen ortamında kolayca giderilebilir (dealkilleme) ve böylelikle kaliksarenlerin fenolik gruplarının *p*-pozisyonuna birçok fonksiyonel grup bağlanabilir (Şekil 1.13).



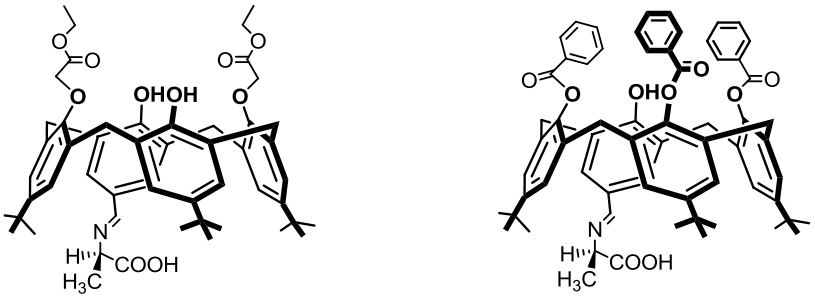
Şekil 1.13. *p*-*ter*-bütilkaliks[4]arenin *p*-pozisyonundan fonksiyonlandırılması

1.7. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları

1.7.1. Enantiomerlerin ayrılmasında kaliksarenlerin kullanılması

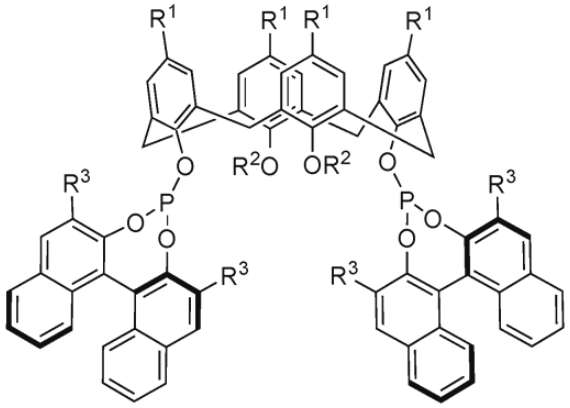
Farmokolojide pek çok ilacın etken maddesi kiral yapılar içerir ve bunlar enantiomerik olarak saf maddelerdir. Kiral bir maddenin enantiomerlerinden birisi vücutta fizyolojik olarak değişiklik yaparken diğer enantiomeri etkili olmaz veya ciddi fizyolojik zararlar verebilir. Bu nedenle biyolojik sistem ve belirli ilaçlar arasındaki kiral tanınma oldukça önemlidir. Bunun sonucu olarak ilaçların etki sistemleri üzerindeki çalışmaların pek çoğu kiral ayırmalar üzerine kurulmuştur. Kiral moleküller asimetrik konak (host) moleküller ile kompleks yapabildikleri için kiral gruplar taşıyan kaliksaren molekülleri enantiomerlerin ayrılması amacıyla kullanılmaktadır.

Gu ve ark. (2008), kiral kaliksaren türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin kiral *L*- ve *D*-Treonini tanıma özelliklerini incelemişlerdir. Sonuç olarak bu bileşiklerden ikisinin bu kiral molekülleri tanıma yeteneğine sahip olduğunu gözlemlemişlerdir.



Şekil 1.14. Enantiomerleri ayırmada kullanılan kaliks[4]aren türevleri

Liua ve ark. (2010), kaliks[4]areni kiral binol-bazlı difosfit ligandlarıyla modifiye ederek, metil-(Z)-2-(asetamido)akrilat ve metil-(Z)-2-(asetamido)sinnamat substrat modellerinin asimetrik hidrojenizasyonla katalizlenmiş Rh-komplekslerini oluşturabilecek hale dönüştürmüşlerdir. (S/S)- katalizinde (R)-ürün elde edilirken, kaliksarenin upper rim(R^1) ve 1,3-O-alkilasyon (R^2) sübstütie ürünleri katalitik aktiviteyi ve kiral indüksiyonu güçlü olarak etkilemişlerdir. Optimum sonuçlar R^1 ter-bütil ve R^2 propil grubu olduğu zaman ortaya çıkmıştır.



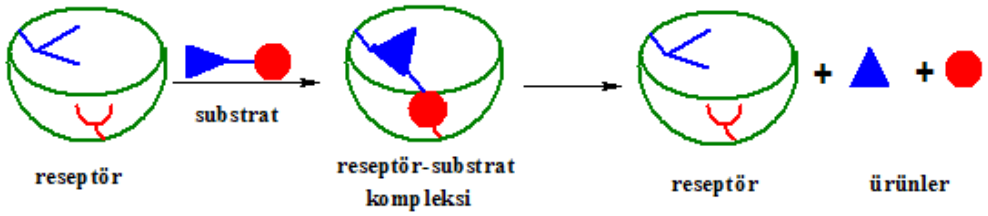
(*S*,*S*)-

$R^1 = C(CH_3)_3$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$
$R^1 = C(CH_3)_3$, $R^2 = CH_2CH_2CH_3$, $R^3 = H$
$R^1 = C(CH_3)_3$, $R^2 = (CH_2)_3CH_3$, $R^3 = H$
$R^1 = C(CH_3)_3$, $R^2 = CH_2C_6H_5$, $R^3 = H$
$R^1 = C(CH_3)_3$, $R^2 = CH_2C_6H_5$, $R^3 = CH_3$
$R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$
$R^1 = CH_2C_6H_5$, $R^2 = CH_2C_6H_5$, $R^3 = H$

Şekil 1.15. Sentezlenen kiral binol-bazlı difosfit kaliks[4]aren ligantları

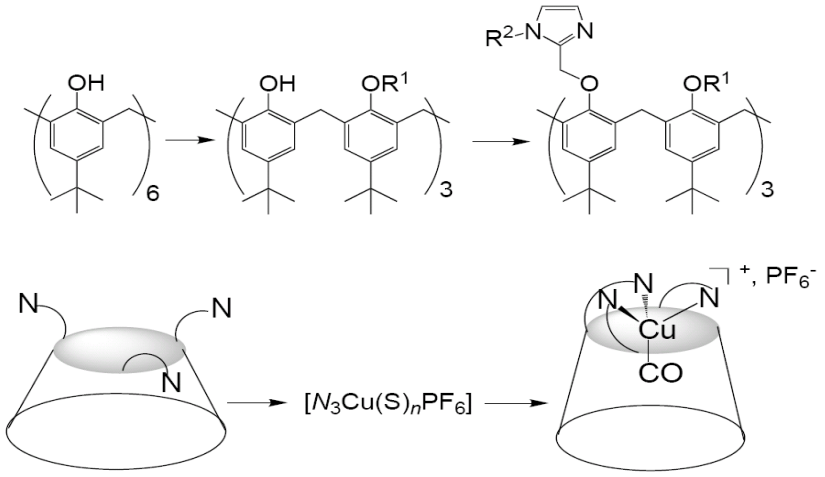
1.7.2. Enzim mimik katalizörleri olarak kaliksarenlerin kullanımı

Uygun bir şekilde fonksiyonlandırmayla kaliksarenlere, potansiyel enzim mimik veya kompleksleşme özelliği kazandırılabilir. Bu fikir, Gutsche tarafından 1970'lerde ileriye sürülmüştür (Gutsche 1983). Enzim mimik yapısının temel düşüncesi, enzim aktif bölgesi olarak kaliksaren bazlı sentetik bir model kullanmaya dayanmaktadır. Bu modelde enzim, diğer fonksiyonel gruplarla beraber bağlanan substratlar için bir boşluk meydana getirecektir. Böylece substratlarla etkileşim, katalitik olarak substratların ürünlere dönüşmesini sağlayacaktır (Şekil 1.17) (Breslow 1995).



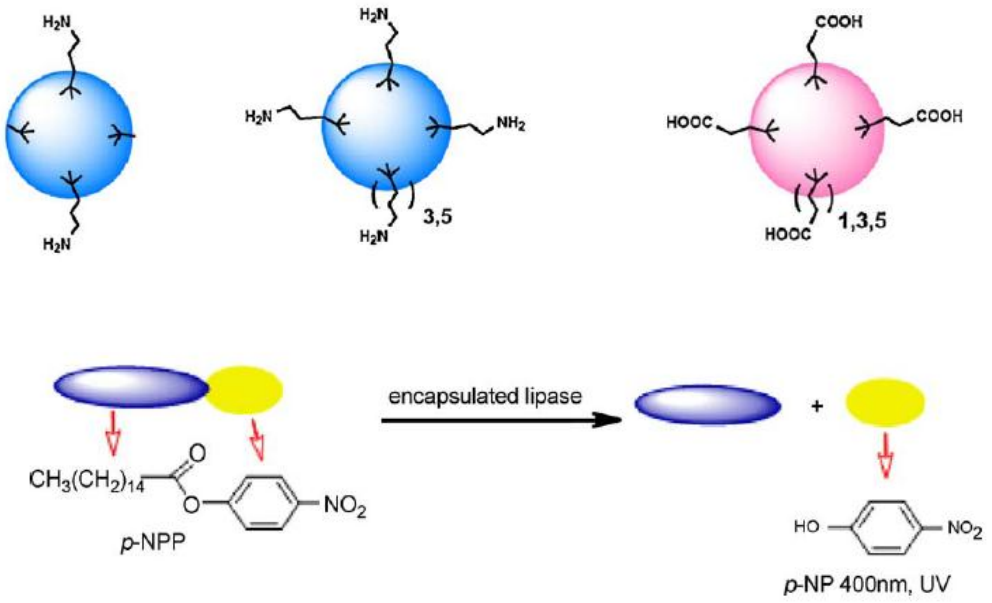
Şekil 1.16. Fonksiyonlaştırılmış kaliksarenler üzerinde enzim modellerinin şematik gösterimi

Rondelez ve ark. (2000), *p-ter*-bütilkaliks[6]aren imidazol türevini (Şekil 1.17) Cu^{2+} katyonu enzim-mimik çalışmalarında kullanmıştır.



Şekil 1.17. *p-ter*-Bütilkaliks[6]aren imidazol türevinin sentezi ve Cu^{2+} iyonu ile biyomimetik etkileşimi, (R_1 = Metil, R_2 = Etil)

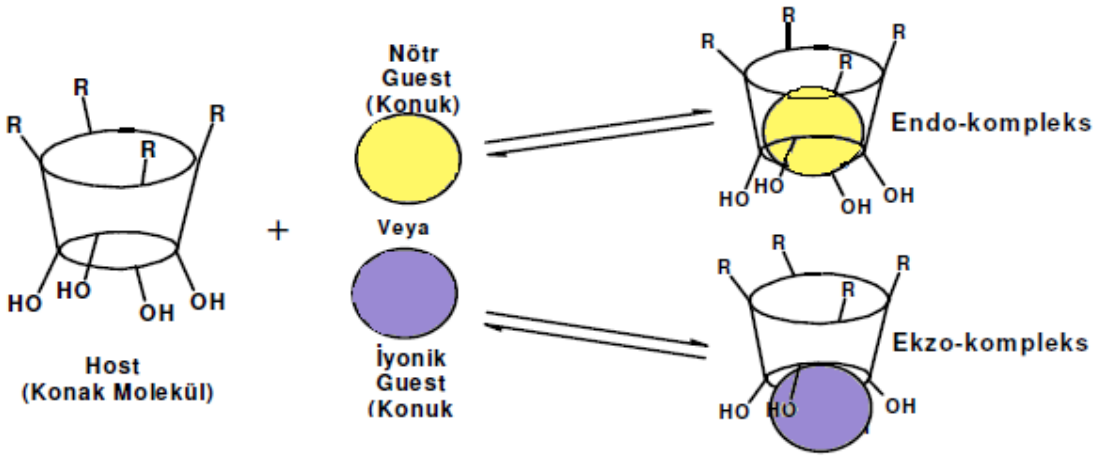
Yılmaz ve grubu (Şahin, 2009), kaliks[n]arenlerin 4, 6 ve 8 birimli türevlerini sentezleyip, karboksilik asit ve amin grupları ile fonksiyonlandırmışlardır. Daha sonra Kandida rugosa lipaz enzimini tetraetoksisilan (TEOS) ve oktiltrietoksisilan (OTES) ile polikondensasyon yoluyla inert sol-jel içerisinde kimyasal olarak enkapsülize etmişler ve bu lipaz enziminin, sentezledikleri kaliksarenlerle etkileşimlerini incelemişlerdir. Enkapsülize edilmiş lipazın katalitik aktivitesini *p*-nitrofenilpalmitatın hidrolizi gibi model reaksiyonlarla değerlendirmişler ve rasemik naproksen metil esterinin enantio-seçici hidrolizini, sulu tampon çözelti/izooktan reaksiyon sistemi içinde yapmışlardır. Elde edilen sonuçlar, özellikle kaliks[4,6]-NH_2 ve kaliks[6]-COOH bazlı enkapsülize lipaz enzimlerinin sol-jele bağlı serbest lipazla karşılaştırıldığında, daha yüksek enantio-seçicilik gösterdiklerini kanıtlamıştır (Şekil 1.18).



Şekil 1.18. Enzim-mimik çalışmalarında kullanılan kaliks[n]aren türevleri ve *p*-nitropalmitatın hidrolizi

1.7.3. Molekül / iyon taşıyıcı olarak kaliksarenlerin kullanımı

Kaliksarenler, yapıları farklı konuk moleküllerin yerleşebileceği boşluklara sahip olduğundan, hem katı fazda hem de çözeltide katyon, anyon ve nötral bileşiklerle kompleks yapma özelliğine sahiptir. Bu nedenle molekül ve iyon taşıyıcı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Asfari ve ark. 2001). Şekil 1.19'da bu bileşiklerin *endo*- ve *ekzo*-tipindeki kompleksleri görülmektedir.



Şekil 1.19. Kaliksarenlerin oluşturduğu kompleks yapıları

Kompleks kararlılığı ve seçiciliğinin sağlanması için halka boşluğunun metal katyonunu taşıyabilecek yeterli büyüklükte olması gerekir ve ligantta yeterli sayıda dönor atom bulunmalıdır.

Kompleks oluşumu şöyle gerçekleşir;

a) Donör atomlar, koordinasyon küresine denk, uygun pozisyonda sınırlı esneklikleri ile kaliksaren molekülü tarafından tutunurlar.

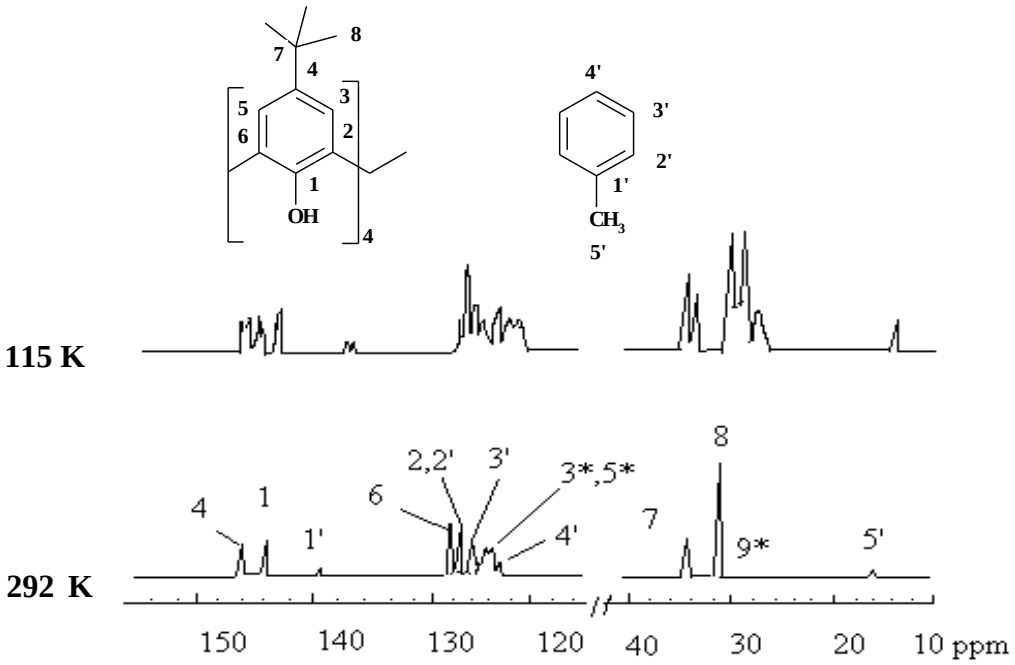
b) Kaliksarenlerde görülen klasik kompleksleşme mekanizması, şelat ve donör grupların iyon değişimi ile veya iyon çifti oluşturarak bir molekül içinde birleştirilmesidir.

c) Kaliksaren molekülü üzerine değişik şelat grupları bağlamak mümkündür. Böylece şelat ve makrosiklik etki birleştirilmiş olur. Ancak şelat grupları ligandın esnekliğini arttırır ve bu da seçiciliği azaltabilir.

d) Alkil grupları, kristalize membran fazlardan kaçınmak ve yüksek hidrofobiklik için fenil halkalarına bağlanabilir.

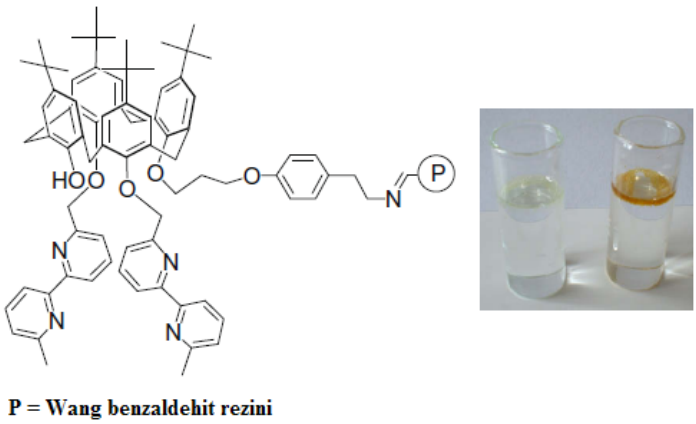
p-ter-bütilkaliks[4]aren kloroform, toluen, benzen, ksilen, anisol veya piridin ile moleküler kompleks vermektedir (Gutsche 1983, Bauer ve Gutsche 1985). *p-ter*-Bütilkaliks[4]arenin toluenle yaptığı kompleksin X-Ray kristalografik analizi sonucunda, toluenin *p-ter*-bütilkaliks[4]aren molekülünün boşluk kısmında tutunduğu gözlenmiştir (Andreetti ve ark. 1981).

Aynı zamanda *p-ter*-bütilkaliks[4]aren ile toluen arasındaki kompleksleşme, katı faz ^{13}C-NMR spektrumu ile de gözlenebilir. Şekil 1.20'de bu kompleks yapıya ait 292 ve 115 K de alınan spektrumlar görülmektedir. 292 K kaliksaren ve toluen molekülüne ait olan bütün atomlar singlet pik verirken 115 K de bu pikler dublete yarılmaktadır. Bu durum, toluenin kaliksaren molekülünün boşluğuna girmesi ile birlikte bütün atomların simetrisinin ve elektronik çevrelerinin değişmesi ile açıklanabilir.



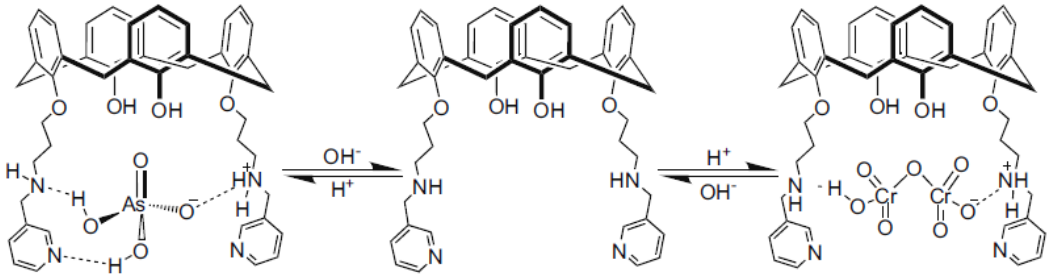
Şekil 1.20. *p-ter*-bütil kaliks[4]aren ve toluen molekülü arasındaki kompleksin farklı sıcaklıklardaki katı faz ^{13}C-NMR spektrumu

Gaetano ve ark. (2009), kaliks[4]areni bir primer amin ve iki bipiridil gruplarıyla etkileştirerek, yeni şelat yapısında kaliks[4]aren türevleri sentezlemişler ve Wang benzaldehit rezinine bağlamışlardır. Yeni materyal Cu(I) ve Zn(II) geçiş metal katyonlarına karşı etkili bir kompleksleşme yeteneği göstermiştir. Bu sonuçlar UV/vis. spektrofotometresi ve iyon kromatografisinde ölçülerek değerlendirilmiştir (Şekil 1.21).



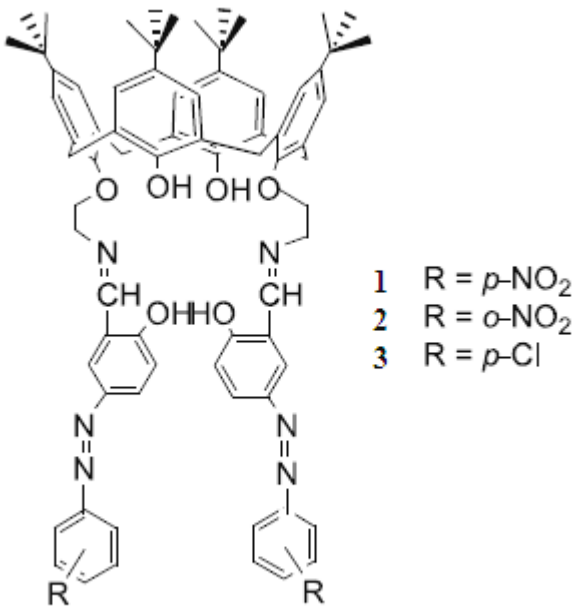
Şekil 1.21. Sentezlenen şelat yapısındaki kaliks[4]aren türevi ve Cu(I) tuzu ile ekstraksiyonu öncesi ve sonrasında gözlenen renk değişimleri

Yılmaz ve ark. (Bayrakçı, 2009), kaliks[4]aren ve dinitro türevli kaliks[4]areni, 2-aminometilpiridin-propoksi ve 3-aminometilpiridin-propoksi ile etkileştirerek yeni kaliks[4]aren türevli iyonoforlar sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin dikromat ve arsenat iyonlarının tanınmasındaki yeteneklerini incelemişler ve protonlanmış alkilamonyum formundaki iyonoforların dikromat ve arsenat iyonlarına karşı yüksek ilgi gösterdiğini ortaya çıkarmışlardır (Şekil 1.22).



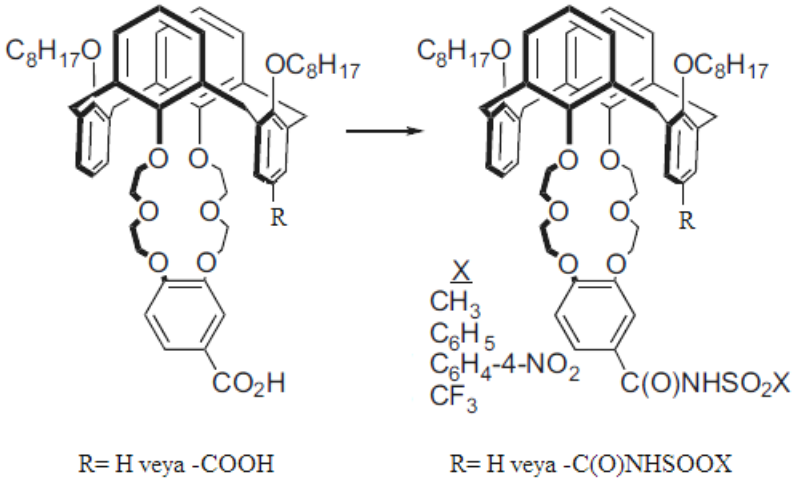
Şekil 1.22. Dikromat ve arsenat anyonlarının kaliks[4]aren piridinyum türeviyle olası kompleksleşme şekilleri

Liu ve ark. (2003), *p-ter*-bütilkaliks[4]areni çeşitli gruplarla reaksiyona sokarak sentezledikleri yeni kaliks[4]aren türevlerini, Na^+ iyonu için seçici kromoiyonofor olarak kullanmışlardır. Bu bileşiklerin kompleksleşme davranışları alkali metal iyonları (Na^+, K^+, Rb^+ ve Cs^+) kullanılarak UV-Vis. Spektoskopisinde ölçülerek araştırılmıştır. UV-Vis. spekturumuyla, bu bileşiklerden ikisinin(1 ve 3 nolu) Na^+ ile yaptığı komplekste açık bir batokromik kayma (λmax= 379-480) gösterdiği ve kompleksleşmeyle çözeltinin renginin sarıdan kırmızıya döndüğü gözlenerek açıklanmıştır (Şekil 1.23).



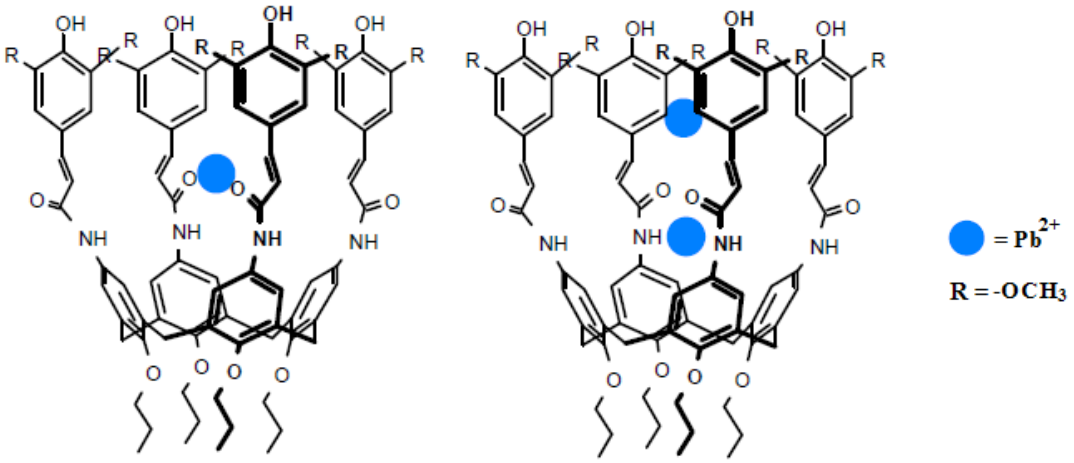
Şekil 1.23. Na^+ iyonu ile kompleksleşme davranışı incelenen *p-ter*-bütilkaliks[4]aren türevleri

Surowiec ve ark. (2009), 1,3-karşılıklı konformasyonda, iki yeni, mono-iyonlaşabilen kalik[4]aren-benzocrown-6 ligantlarını sentezlemişler ve daha sonra bu bileşiklerin aromatik halkalarının para köşelerine, çeşitli iyonlaşabilen-proton grupları bağlamışlardır. Elde ettikleri bu bileşiklerin Ag^+ iyonuna karşı bağlanma özelliklerini, sıvı-sıvı ekstraksiyon metoduyla incelemişlerdir. Sentezlenen mono-iyonlaşabilen kalikscrown bileşiklerinin Ag^+ iyonuna karşı etkili birer ekstraktant olduğu ortaya çıkmıştır (Şekil 1.24).



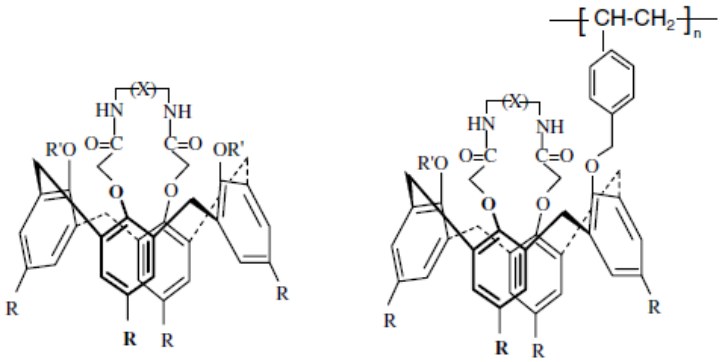
Şekil 1.24. Ag^+ ekstraksiyonunda kullanılmak üzere sentezlenen kalikscrown bileşikleri

Sgarlata ve ark. (2008), kaliks[4]arenin para köşesine dört tane sinapil pendant grubunu bağlayarak sinapik asit-kaliks[4]aren hibriti sentezlemişler ve bu bileşiğin Pb^{2+}, Cd^{2+} ve Hg^{2+} iyonlarına karşı bağlanma yeteneklerini incelemişlerdir. UV.Vis. spektroskopisiyle takip edilen çalışmalar sonucunda, kompleksleşmeye monomerik p-fenetidin türevinden daha ilgili olan bu bileşiğin, her üç iyonla da güçlü kompleksler oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 1.25).



Şekil 1.25. Sinapik asit-kaliks[4]aren türevli bileşiğin Pb^{2+} iyonu ile oluşturduğu kompleks yapıları

Akkuş ve ark. (2007), yeni kaliks(aza)crown monomerleri ve bunların polimer bağlı analoglarını sentezlemişler ve sıvı-sıvı ekstraksiyon prosesiyle katyon-faz transfer çalışmalarını incelemişlerdir. Kaliks(aza)crown bileşiklerinden birisi Cu^{2+}, Co^{2+}, Cd^{2+}, Ni^{2+}, Hg^{2+}, Pb^{2+} iyonlarına karşı tutma özelliği gösterirken diğer ikisi Na^{+}, K^{+} iyonlarına ilgi göstermişlerdir. Polimer bağlı bileşiklerden ikisi tüm geçiş metal katyonlarına karşı etkili olmuş, bir diğeri sadece alkali metal katyonlarını tutmuştur. Bu sonuçlar UV.Vis. spektroskopisiyle açığa çıkarılmıştır (Şekil 1.26).



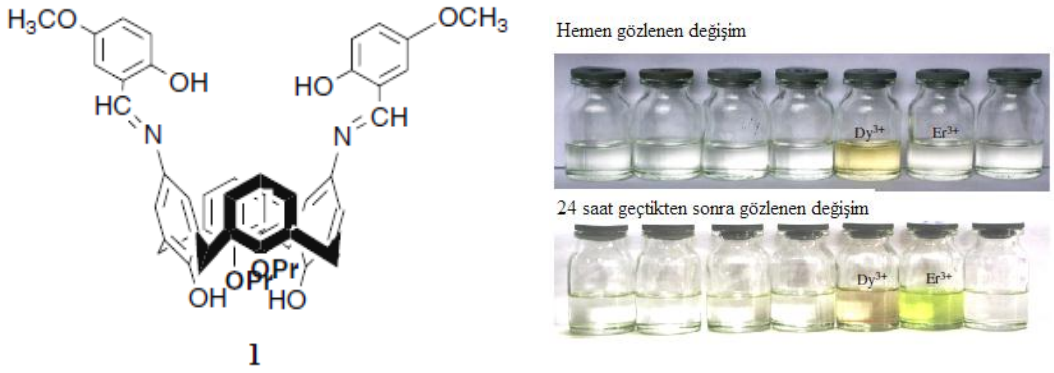
Şekil 1.26. Sentezlenen kaliks(aza)crown monomerleri ve bunların polimer bağlı türevleri

1.7.4. Sensor (iyon selektif elektrot, ISE) ve membran tekniklerinde kaliksarenlerin kullanımı

p-Pozisyonunda veya fenolik-O'de hidrofilik sübstitüent bulunduran kaliksaren türevleri sulu fazda tabaka oluşturma özelliğine sahiptir. Bu tür bileşikler çapraz-bağlanma reaksiyonları sonucu tek ve çok tabakalı olarak kararlı hale getirilip (Markowitz 1988, 1989) Langmuir-Blodgett tekniği kullanılarak uygun taşıyıcılara dönüştürülebilmektedir (Brake 1993, Conner 1993[a], 1993[b]). Ayrıca, kaliksaren çok tabakalı polimerik taşıyıcı materyallere dönüştürülüp membranlar elde edilmektedir. Bu membranların gaz geçirgenliği, moleküler gözeneklerine göre ayarlanabilmektedir (Brake 1993, Conner 1993[a], 1993[b], Dedek 1994).

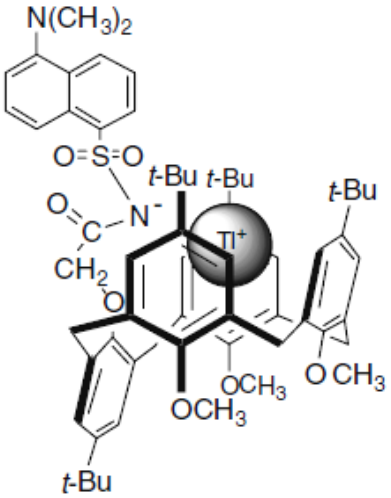
Kaliks[n]aren fosfin oksitler ilk defa 1995 yılında lantanit ve aktinitleri nükleer atıklardan ekstrakte etmek için katyon reseptör olarak kullanılmıştır (Reinhoudt,1994). Daha sonra kaliks[4]aren türevi Ca^{2+}, kaliks[6]aren türevi ise Pb^{2+} iyonu için iyon selektif elektrot olarak kullanılmıştır.

Liang ve ark. (2007), yeni fotokromik schiff bazı türevli kaliks[4]arenler sentezlemişler ve bu bileşikleri çeşitli lantanit iyonları ile etkileştirerek oluşan değişiklikleri gözlemlemişlerdir. 1 nolu bileşiğin çözeltisinde çıplak gözle gözlenebilecek kadar bariz bir renk değişimi olduğu (Şekil 1.27) ve bu bileşiğin Dy^{3+} ve Er^{3+} iyonları için bir kemosensör olduğu belirlenmiştir.



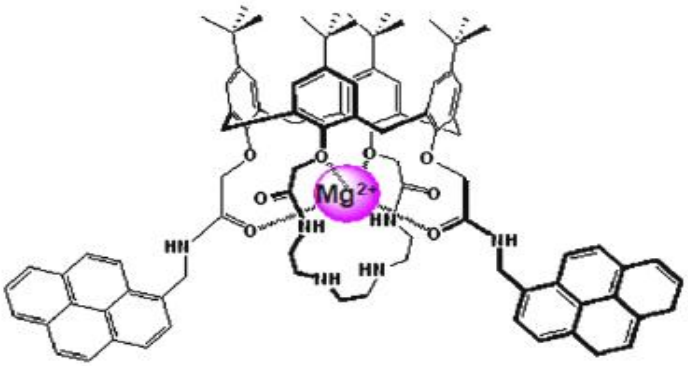
Şekil 1.27. Schiff bazı türevli kaliks[4]arenin şekli ve bu bileşiğin diklormetan içindeki çözeltilerine La^{3+}, Pr^{3+}, Eu^{3+}, Gd^{3+}, Dy^{3+}, Er^{3+} ve Yb^{3+} (soldan sağa) iyonlarının eklenmesinden sonra oluşan renk değişimleri

Talanov ve ark. (2007), kaliks[4]arenin bir pendent N-dansilkarboksamit grubu içeren yeni bir türevini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bu ligantın, yüksek oranda Na^+ içeren sulu çözelti ile yapılan sıvı-sıvı ekstraksiyonda Tl^+ ve Hg^{2+} iyonlarına karşı yüksek seçicilik gösterdiğini ve oluşan kompleksleşmeleri floresans spektrumunda açığa çıkan değişiklikler olarak gözlemlemişlerdir. Tl^+ ile kaliksarenin kompleksleşmesinde kısmi koni yapısı baskın çıkmıştır (Şekil 1.27).



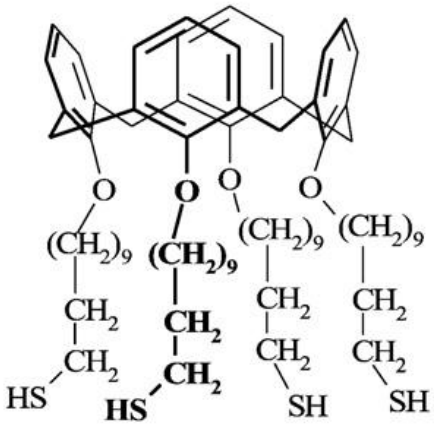
Şekil 1.28. N-dansilkarboksamit türevli *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin Tl^+ ile kompleks oluşumunun gösterimi

Hamdi ve ark. (2009), kaliks[4]arene iki piren grubunu bağlayarak yeni bir florojenik kaliks[4]tetraazacrown bileşiği sentezlemişler ve bu bileşiğin Mg^{2+} iyonuna karşı seçicilik gösterdiğini gözlemlemişlerdir ve piren halkalarına bağlı olan amit gruplarının 1:1 kompleks yaptığı konformasyonel değişimle açığa çıkmıştır (Şekil 1.29).



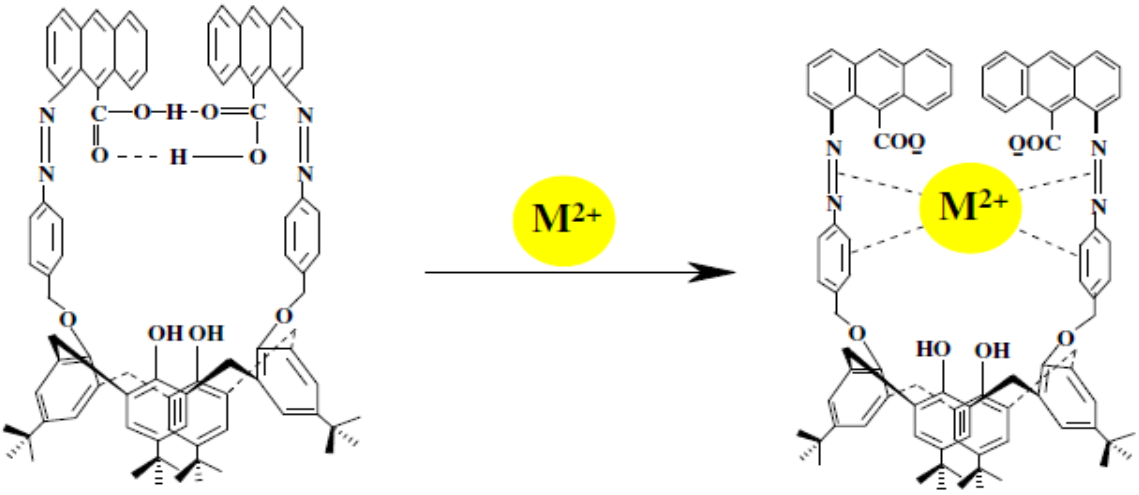
Şekil 1.29. *p-ter*-bütilkaliks[4]tetraazacrown bileşiğinin Mg^{2+} ile kompleks oluşturması

Snejdarkova ve ark. (2010), dopamine duyarlı 25,26,27,28-tetrakis(11-sülfanilundesiloksi)kaliks[4]aren bileşiğini sentezlemişler ve yapısını ^{1}H-NMR ve kütle spektroskopisiyle aydınlatmışlardır. Bu molekülün veya 1-dodekantiyol (DDT) ya da hekzadekantiyol (HDT)' lu ortamdaki karışımlarının kemisorpsiyonu, $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ redoks probunun varlığında siklik voltammetri ile gösterilerek, düşük geçirgenlikteki sabit tekli-tabakaların oluşumuyla sonuçlanmıştır. Oluşan bu tekli-tabakalar(SAMs), dopamin için bir sensör özelliği göstermiş ve sensör, dopamin ile epinefrini birbirinden ayırmıştır (Şekil 1.30).



Şekil 1.30. Dopamine duyarlı 25,26,27,28-tetrakis(11-sülfanilundesiloksi)kaliks[4]aren bileşiği

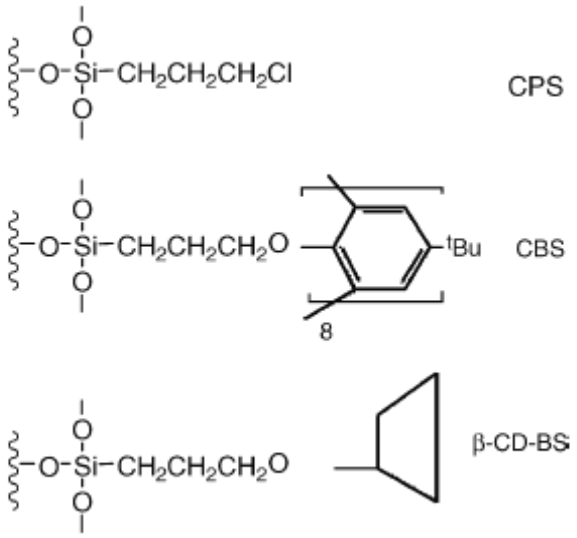
Memon ve ark. (Qazi, 2010), kaliks[4]arene koordinasyon küresi üzerinden sinyal veren gruplar olarak iki antrasenil ünitesini bağlayarak kaliks[4]aren bazlı kemosensör sentezlemiş ve bu bileşiğin kompleksleşme özelliklerini incelemişlerdir. Cu^{2+}, Cd^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+} ve Pb^{2+} iyonlarıyla kompleşmeleri incelenen bu bileşiğin, Cd^{2+} ve Cu^{2+} iyonlarına karşı seçicilik gösterdiği UV-vis. spektroskopisiyle incelenerek bulunmuştur (Şekil 1.31).



Şekil 1.31. Sensör özelliği gösteren kaliks[4]aren bileşiğinin Cu^{2+} ve Cd^{2+} iyonlarıyla olası kompleksleşme mekanizması

1.7.5. Sabit faz olarak kaliksarenlerin kromatografide kullanılması

Liu ve ark. (2004), β-siklodekstrin(β-CD-BS), *p-ter*-bütilkaliks[8]aren(CBS) ve kloropropil(CPS) bağlı silika sabit fazlarını hazırlamışlar ve steroitleri ayırmak amacıyla kromatografik prosedür geliştirerek uygulamışlardır. Analizde kullanılacak en iyi sabit faz türünü seçmek için, makrosiklik sabit fazlardan iki türü aynı araçla, benzer hazırlama işlemleri kullanarak sırasıyla belirlemişlerdir. Elde edilen sonuçlar steroitler için, dört sabit fazın alıkoyma mekanizmalarının açıkça farklılık gösterdiğini ve mükemmel ayırmanın β-siklodekstrin bağlı silika sabit fazla gerçekleştiğini ortaya çıkarmıştır. Alıkoyma prosesinde, *p-ter*-bütilkaliks[8]aren bağlı silika sabit fazında π- π etkileşimi ve hidrojen bağına ek olarak hidrofobik etkileşimler önemli rol oynarken, β-siklodekstrin bağlı silika sabit fazında kompleksleşme, hidrojen bağı ve zayıf hidrofobik etkileşimler etkin rol oynamıştır (Şekil 1.32).

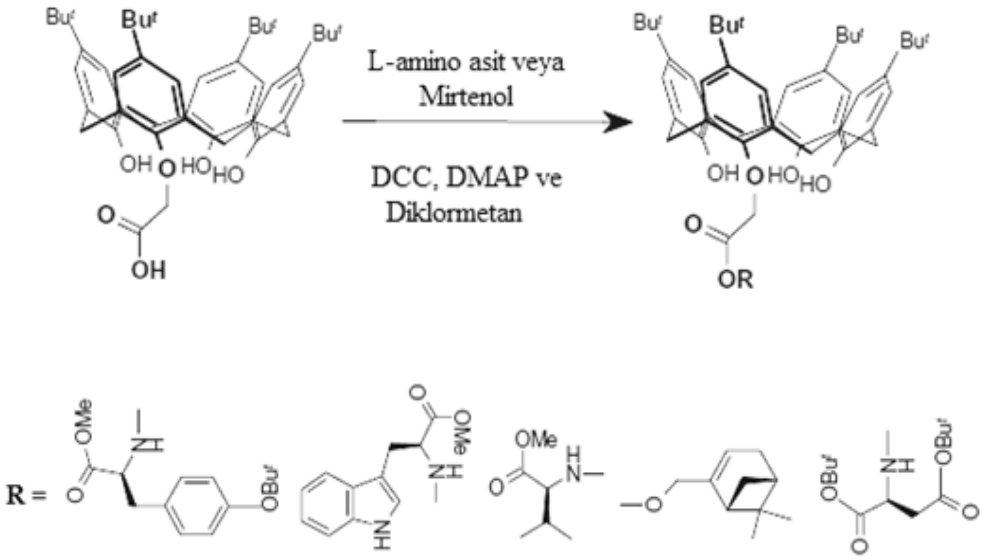


Şekil 1.32. Steroitlerin ayrılmasında kullanılan sabit faz bileşikleri

Schneider ve arkadaşları (2009), HPLC'de kullanılan geleneksel alkil bağlı sabit fazlarla, kaliksaren bağlı sabit fazları karşılaştırmak amacıyla çalışmalar yapmışlar ve 31 tane, çok çeşitli moleküler yapıların eriyiklerini farklı mobil faz oluşumlarında (0–98% (v/v), sabit fazın kromatrografik davranışlarını karakterize etmek ve tahmin edilen alıkoyma faktörlerinden saptanan modellerin uygulanabilirliğini test etmek amacıyla analiz etmişlerdir. Metanol kapasitesinin değişik bir etkisi, non-polar, polar ve iyonik eriyikler için tartışılmış ve farklı kolon tipleri üzerindeki davranışlarda farklılıklar gözlenmiştir.

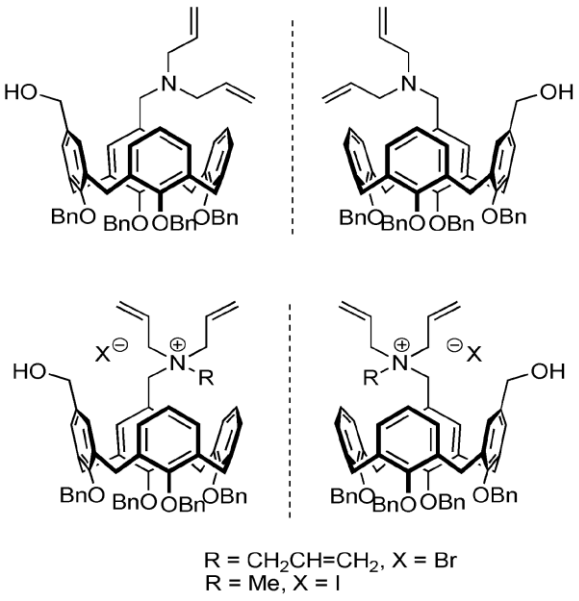
1.7.6. Kataliz reaksiyonlarında kaliksarenlerin katalizör olarak kullanılması

Gaeta ve ark. (2005), kaliks[4]arenin hidroksil gruplarına çeşitli aminoasit gruplarını (L-tirozin, L-aspartik asit, L-valin ve L-triptofan) veya pinene benzer (mirtenil ve homomirtenil) üniteler ile karşılıklı köprü oluşturan binafitil amin gruplarını bağlayarak yeni kiral kaliks[4]arenler sentezlemişlerdir. Daha sonra bu bileşiklerin enantio-seçici katalizlerdeki katalitik aktiviteleri, Ti(IV)/kaliksaren kompleksi halinde asimetrik aldol reaksiyonunda *p*-nitrobenzaldehit ile Chan'ın sililoksidieni kullanılarak ölçülmüştür.



Şekil 1.33. Enantio-seçici katalizlerde kullanılan *p-ter*-bütilkaliks[4]aren bileşikleri

Shirakawa ve Shimuzu (2009), bazı kiral kaliks[4]aren amino asit türevlerini sentezlemişler ve asimetrik reaksiyonlarda organik katalizör olarak kullanımını araştırmışlardır (Şekil 1.34).



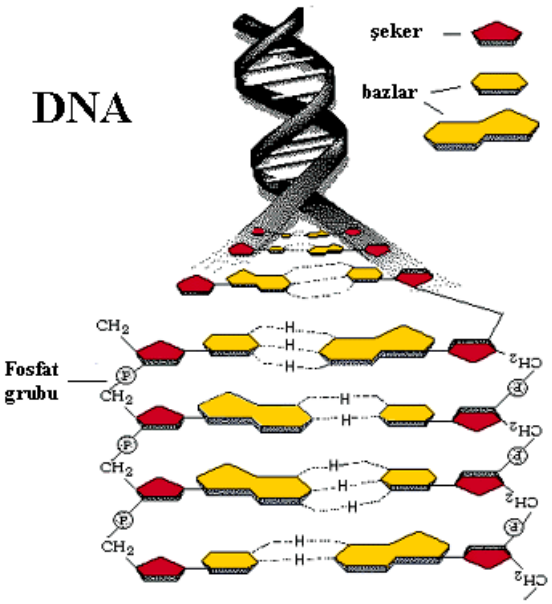
Şekil 1.34. Bazı kiral kaliks[4]aren amino asit türevlerini organik katalizör olarak kullanılması

1.8. Kaliksarenlerin biyolojik uygulamaları

Kaliksarenlerin kullanım alanlarına son yıllarda biyolojik çalışmalar da eklenmiştir. Bunlar; antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal vb. etkilerinin incelenmesi ve DNA molekülü üzerindeki etkilerinin araştırılması; DNA molekülünü kesmesi, yok etmesi, molekülün bir bölgesinden bağlanarak yapısını bozması, DNA'yı belli yerlerden bölen kesim enzimlerine etkisi, replikasyondaki inhibitör aktiviteleri vb. şeklinde gerçekleşmektedir.

Kaliksarenlerin DNA molekülü üzerindeki etkilerinin incelenmesi, bu bileşiklerin günümüzde gittikçe önemli hale gelen kanser tedavisinde ilaç olarak kullanılabileceğinin ve tümörlü hücrelere etkili olup olmayacağının araştırılması yönündeki çalışmalara hız kazandırmıştır.

DNA yani deoksinükleik asitler, genetik bilgilerin saklandığı biyopolimerlerdir. Deoksiriboz (ribofuranaz), çekirdek bazları (Adenin, timin, guanin ve sitozin) ve fosfodiester şeklinde bağlanmış olan fosfat olmak üzere üç öğeden oluşur. Bu öğelerin birbiriyle bağlanmasıyla çift iplikli, sarmal bir yapı oluşur ve genetik bilgilerin kuşaktan kuşağa aktarılması sağlanmış olur (Şekil 1.35).

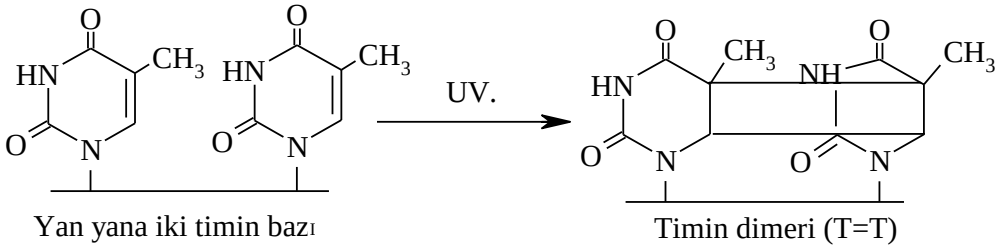


Şekil 1.35. DNA molekülünün çift iplikli sarmal yapısı
(http://www.mezatforum.com/forum/showthread.php?4824-Dna)

Bazı virüs DNA'ları dışarıda tutulacak olursa, diğer bütün canlıların DNA'ları A=T (Adenin=Timin) ve G=C (Guanin=Sitozin) şeklinde baz eşleşmeleriyle oluşmuş

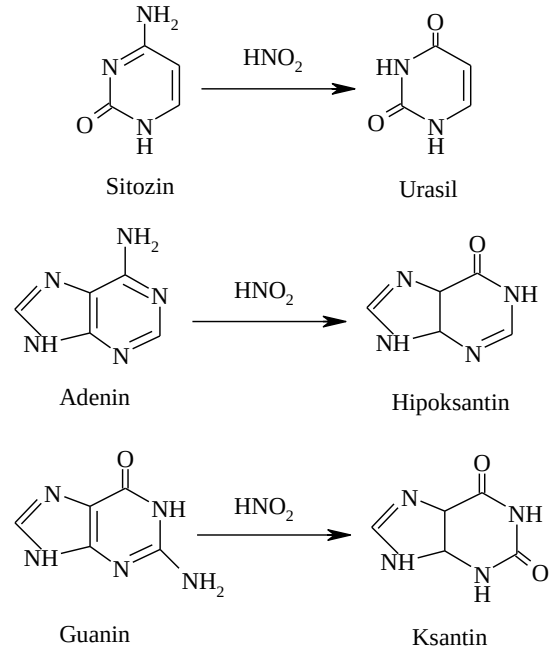
çift ipliklidir. DNA'nın çift iplikli sarmal yapısı sağ-sarmal şeklindedir. Sarmal yapıdaki fosfodiester bağları güçlü asit olduğundan yaşam ortamında anyon halinde bulunur ve elektriksel yük dengesi Mg^{2+}, K^{+} gibi inorganik katyonlarla veya sperminyum, spemidinyum gibi organik katyonlarla nötralleştirilmiştir.

DNA molekülü fiziksel ve kimyasal olmak üzere çeşitli etkilere maruz kaldığında bozulmaktadır. DNA'da hasar oluşturan fiziksel etkiler; mor ötesi ışınları (UV) ve X-ışınlarıdır. UV ışınlarının etkisi; DNA'da pirimidin dimerleri, özellikle timin dimerleri oluşması şeklindedir (Şekil 1.36). X-ışınlarının etkisi daha güçlü olduğundan enerjinin yoğunluğuna göre çentikler, gedikler oluşabilir veya DNA çift iplikçiği kopabilir (Tüzün, C., 2005).



Şekil 1.36. UV. ışınlarının etkisiyle timin dimerinin oluşumu

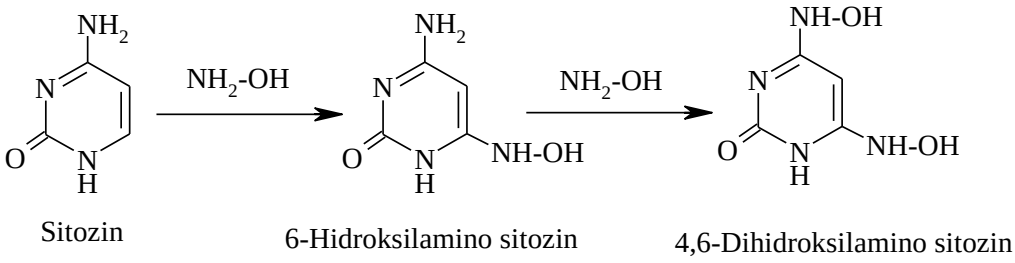
Kimyasal etkilerle de DNA hasarları oluşabilmektedir. Nitröz asit, nükleik asit bazlarının C-NH_2 fonksiyonlu gruplarını deamine ederek ilk önce C-OH fenol grubuna, sonra tautomerleşerek C=O grubuna dönüştürür (Şekil 1.37).



Şekil 1.37. Nitröz asitin DNA bazlarına etkisi

Dimetilsülfat ($(CH_3)_2SO_4$) ve diazometan (CH_2N_2) DNA'nın $-NH_2$ lerini kolaylıkla metilleyen reaktiflerdir. Yine nitrozometil üre, nitrometilnitrozo guanidin gibi reaktifler çok güçlü metilleme araçlarıdır; çok seyreltik halleri bile DNA'da mutasyonlara neden olur. *N*-nitrozoaminler çok güçlü karsinojenlerdir. Birçok yiyecekte, özellikle sodyum nitrit katılarak pişirilmiş etlerde bulunabilir. Etlere ve et ürünlerine, *Clostridium botilinum*'un (botulinus zehrini üreten bakteri) üremesini ve kırmızı etin kahverengiye dönüşmesini önlemek için çoğu kez sodyum nitrit katılır. Sodyum nitrit, asit veya ısı etkisinde, ette her zaman var olan aminlerle *N*-nitrozoamin verir. Ayrıca sigara dumanının *N*-nitrozodimetilamin içerdiği bilinmektedir (Solomons, G. T. W., Fryhle, C. B., 2002).

Hidroksilamin (NH_2OH), güçlü bir mutajen ve kanserojendir; DNA bazlarında, hem halkaya hem $-NH_2$' lere hidroksilamino grubunu sokar (Şekil 1.38). Ticari et ürünlerinin (sucuk, salam, sosis gibi) raf ömrünü uzatmak için konulan nitrit veya nitrat bileşikleri, zamanla bozunarak hidroksil aminlere dönüşürler (Tüzün, C., 2005).



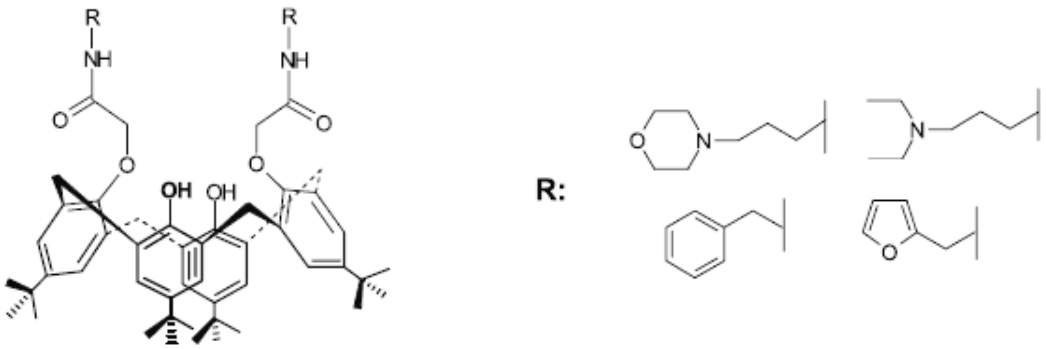
Şekil 1.38. Hidroksilaminin sitozin üzerindeki etkisi

Halojenler ve hipohalojen asitleri DNA'nın bazlarını halojenlerler. Genel olarak elektrofilik reaktiflerdir, DNA üzerine elektrofil bağlama bakımından etkindirler. Nükleofilik reaktifler normal durumlarda DNA üzerinde etkin değillerdir.

Bunların dışında DNA üzerinde etki gösteren ve kansere yol açan çeşitli organik ve anorganik kimyasallar bulunmaktadır. Organik kimyasallardan; halojenohidrokarbonlar, aromatik aminler, aromatik hidrokarbonlar, nitro bileşikleri, hidrazin ve sübstitüe hidrazin tuzları, azo bileşikleri, nitrozo bileşikleri, epoksitler ve benzeri gergin halkalı bileşikler, bazı akrilik asit türevleri, kloroalkil ve bromoalkil grubu içeren bazı eterler, tiyoeterler, aminler ve fosfatlar vb. bileşikler; anorganik kimyasallardan ise berilyum, kadmiyum, kobalt, krom, kurşun, nikel, arsenik ve bazı bileşikleri, bazı alüminyum bileşikleri, potasyum bromat, bazı alkilleme ajanları, cam yünü, asbest kuartz vb. maddelerin tozları DNA'ya etki etmektedirler.

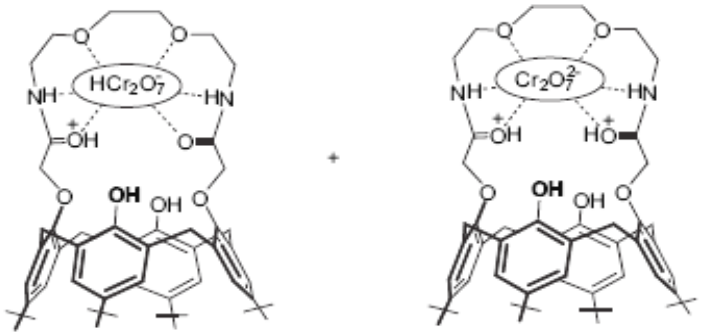
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Yılmaz ve ark. (Bozkurt, 2005), p-*ter*-bütilkaliks[4]arenin diester türevini çeşitli primer aminlerle toluen-metanol çözücü ortamında reaksiyona sokarak diamit türevleri sentezlemiş ve ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR ile bu bileşiklerin yapılarını aydınlatmışlardır. Daha sonra bu bileşiklerin $HCr_2O_7^-/Cr_2O_7^-$ ile ekstraksiyonunu incelemişlerdir. Bu bileşiklerden 3-morfolino propil amin ve 3-etilamino-1-propil amin bağlı olan amit türevlerinin protonlanmış alkilamonyum halinde, Cr^{6+} iyonunu su fazından diklormetan fazına çekerek etkili bir ekstraktant olduğunu gözlemlemişlerdir (Şekil 2.1).



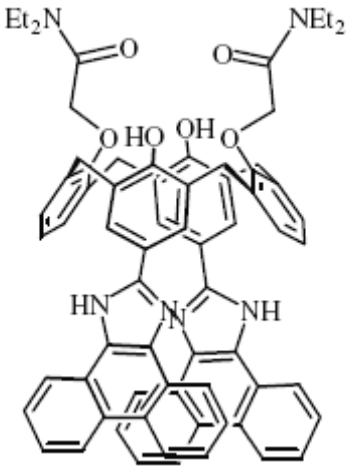
Şekil 2.1. Diamit türevli *p*-ter-bütilkaliks[4]aren bileşikleri

Yılmaz ve ark. (2007), p-*ter*-bütilkaliks[4]areni 3-aminopiridin ve 3,6-dioksa-1,8-diamin oktan ile toluen-metanol çözücü ortamında, *ter*-bütil amini de asit klorür haline dönüştürülmüş halde reaksiyona sokarak diamit türevleri haline dönüştürmüşlerdir. Daha sonra bu bileşikleri sıvı ekstraksiyonda kullanarak $HCr_2O_7^-/Cr_2O_7^-$ iyonlarına karşı davranışlarını incelemişler ve kaliksazacrown yapısındaki bileşiğin Cr(VI) iyonuna karşı yüksek ilgi gösterdiğini gözlemlemişlerdir (Şekil 2.2).



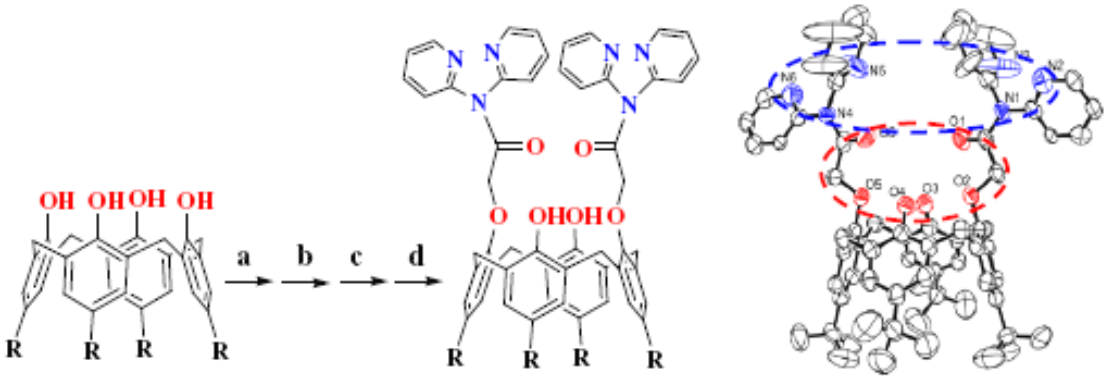
Şekil 2.2. Kaliksazacrown yapısındaki p-*ter*-bütilkaliks[4]aren bileşiğinin dikromat anyonları ile olası tutunma şekilleri

Song ve ark. (2007), kaliks[4]areni bir fenantroimidazol bileşiği ile etkileştirerek diamit türevi halinde yeni bir kemosensör sentezlemişler ve bu bileşiğin Mg^{2+} iyonuna karşı seçici floroiyonofor özelliklerini araştırmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre bu bileşik diğer fizyolojik ilgili metal iyonları arasında Mg^{2+} ' ye floroiyonoforik bir seçicilik göstermiştir (Şekil 2.3).



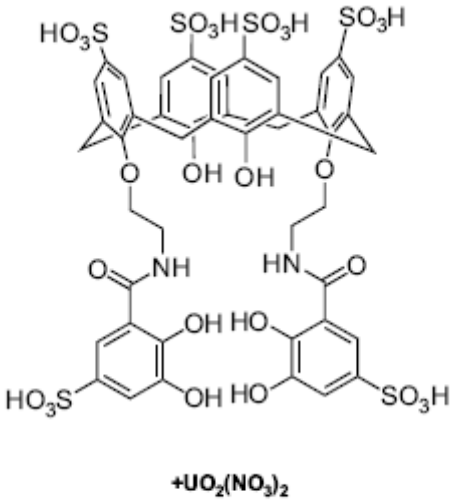
Şekil 2.3. Mg^{2+} iyonuna karşı sensör özelliği gösteren diamit türevli kaliks[4]aren bileşiği

Joseph ve ark. (2008), bis-(N-2,2'-dipiridilamit) pendant grubu taşıyan 1,3-diamit türevli kaliks[4]areni sentezlemişler ve yapısının tek kristal XRD şeklinde olduğunu belirlemişlerdir. Bu bileşiğin Zn^{2+}'ye karşı "switch-on" seçiciliğinde iken Ni^{2+}'ye karşı "switch-off" seçicilikte olduğu floresans spektrumundan, 1:1 kompleks oluşturduğu da bulunarak açıklanmıştır (Şekil 2.4).



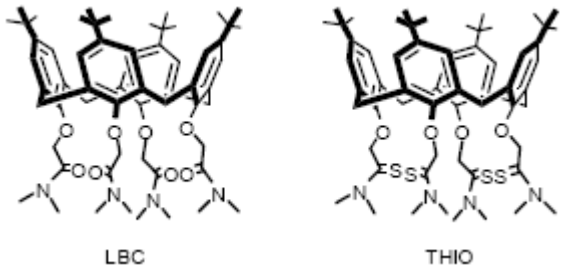
Şekil 2.4. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenden çıkılarak sensör özelliği gösteren diamit türevinin sentezi ve ORTEP diyagramıyla N_4- ve O_6- bağlarının gösterimi

Leydier ve ark. (2008), sülfokatekolamit(CAMS) ve hidroksipiridinon(HOPO) türevli kaliksaren ligantlarını sentezleyerek uranil katyonuna karşı bağlanma yeteneklerini araştırmışlardır. Şelatlaşma özellikleri, sulu ortamdaki çeşitli pH'larda UV-Spektoskopisi ile incelenmiş ve aynı zamanda şelatlaşmış grupların aromatik protonlarının her ikisinin rezonans sinyali ^{1}H-NMR tekniğiyle aydınlatılmıştır. HOPO kaliksareni asidik ortamda uranil iyonuna karşı önemli bir ilgi gösterirken CAMS kaliksareni bazik ortamda daha etkili olmuştur (Şekil 2.5).



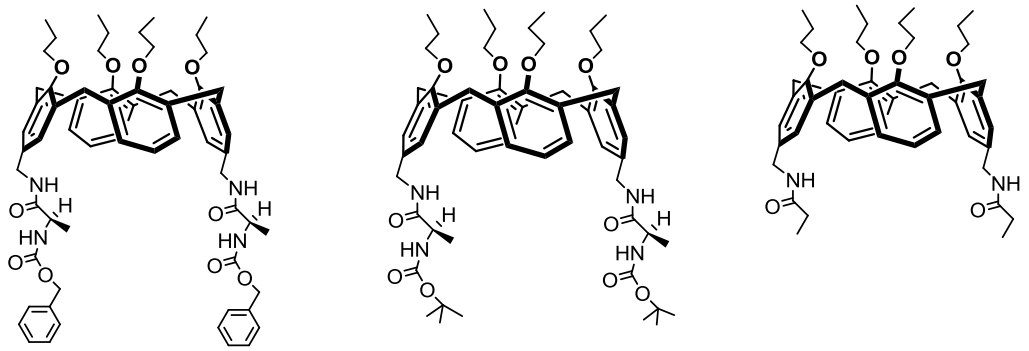
Şekil 2.5. Uranil katyonunu tutma özelliği gösteren sülfo-amit türevli kaliks[4]aren

Stankovic ve ark. (2009), tiyo-analog(THIO) ve tetra-amit(LBC) fonksiyonel grubu içeren kaliks[4]aren bileşiklerinin, nitrik asitte çözünmüş Ag^{+} iyonunu geri kazanmak amacıyla sıvı ekstraksiyonunu incelemişlerdir. Ekstraksiyon sonuçları, THIO bileşiğinin hem asidik hem de nötral çözeltilerde Ag^{+} iyonunun tutulmasında etkin bir ekstraktant olduğunu ve LBC bileşiğinin yüksek asitlikteki çözeltilerde daha etkin bir rol oynadığını göstermiştir. Bir gümüş iyonu LBC'nin tek bir molekülü ile reaksiyona girerken, THIO molekülünün bir tanesi iki gümüş iyonu ile etkileşmiştir (Şekil 2.6).



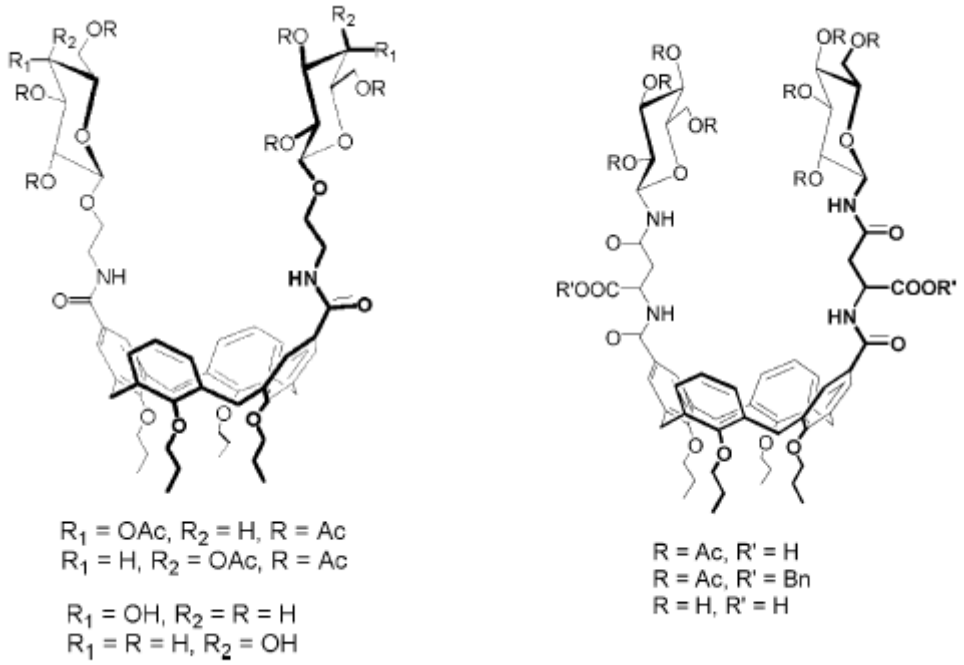
Şekil 2.6.. Gümüş iyonuna karşı etkileşim gösteren kaliksaren bileşikleri

Baldini ve ark. (2006), bir karboksilik asit veya korunan bir amino asit gruplu kaliks[4]aren aminometil türevlerinin reaksiyonundan türetilen katı haldeki tektonların self-assembly özelliklerini, sıvı içindeki konformasyonel özelliklerini dikkate alarak açıklamışlardır. X-ray kristal yapıları, bu bileşiklerin kendi montajlama özelliklerinin, amit gruplarının arasındaki hidrojen bağlarının oluşturduğu bir ağ boyunca kafes oluşturduğunu göstermiştir. Buradan yola çıkarak tükenmez nano tüplerin yapımında kullanılmak üzere yeni nano-poroz kristalize materyallerin oluşturulması ve dizaynı adına çalışmalar yapmışlardır (Şekil 2.7).



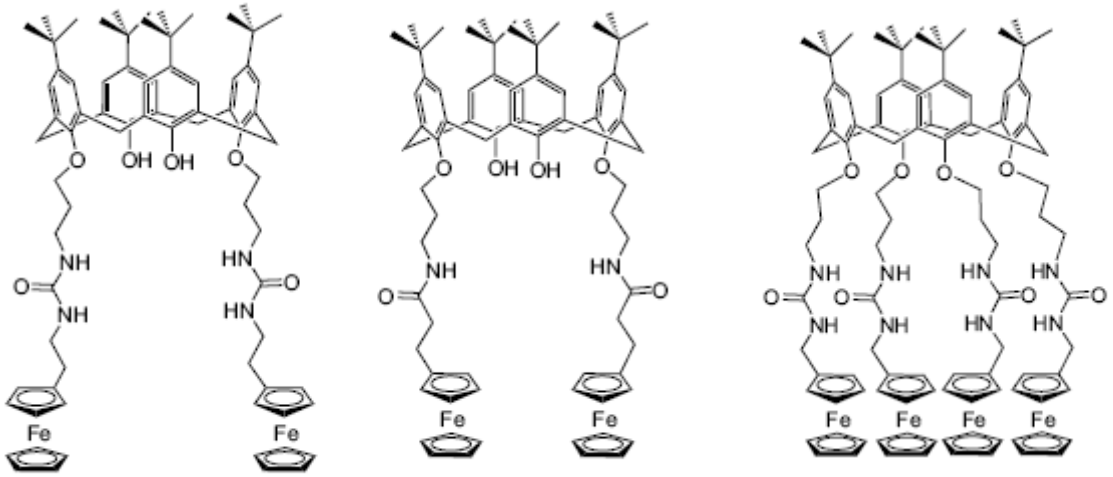
Şekil 2.7. Nano-poroz kristalize materyaller oluşturmak için sentezlenen diamit türevli kaliks[4]arenler

Schadel ve ark. (2004), koni konformasyonundaki kaliks[4]arenin para köşesine iki şeker birimini bağlayıp amit bağlarını oluşturmak amacıyla sentetik yollar araştırmışlardır. Kaliks[4]arenin dikarboksilik asit türevinin basit aminoglikozitler ile birleşmesinin sterik engeller yüzünden önlendiğini ancak iki veya üç karbon atomunun bağlı olduğu karbonhidratlarla ilgili reaksiyon primer bir amin grubu ile sonlanırken, kimyasal glikobiyoloji ve supramoleküler kimyada oldukça çekici olan, çeşitli difonksiyonlanmış kaliks[4]aren neoglikokonjugelerinin sentezine izin verdiğini açıklamışlardır (Şekil 2.8).



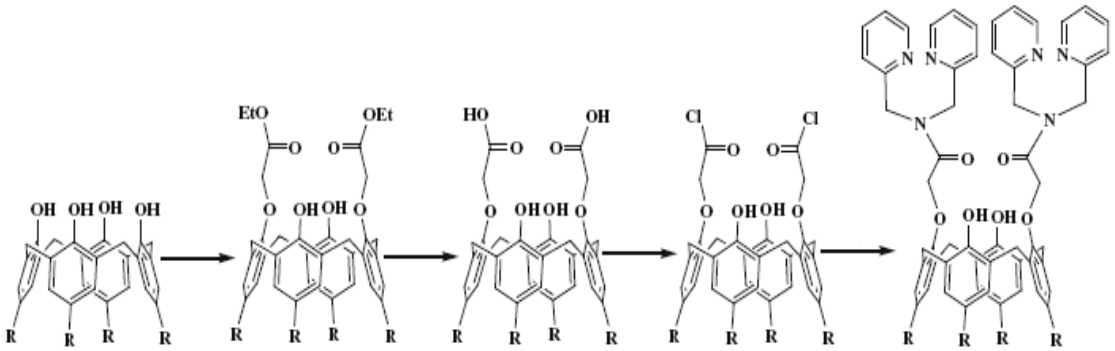
Şekil 2.8. Sentezlenen digliko-amit türevli kaliks[4]aren bileşikleri

Metay ve ark. (2008), redoks-aktif kaliksaren bazlı reseptörler sentezlemek amacıyla, kaliksarenin lower riminde bulunan anyon bağlayıcı üre veya amit grupları aracılığıyla, kaliksarene ferrosen parçacıklarını bağlamışlardır. Kaliksaren ferrosen reseptörlerinin hareket halindeki kendi bağlarının ortak özelliklerini ve redoks özellikleriyle moleküler yapılarının arasındaki ilişkiyi anlamak maksadıyla bir dizi ayrıntılı ^{1}H-NMR araştırması yapmışlardır (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Redoks-aktif özellikteki kaliksaren ferrosen reseptörleri

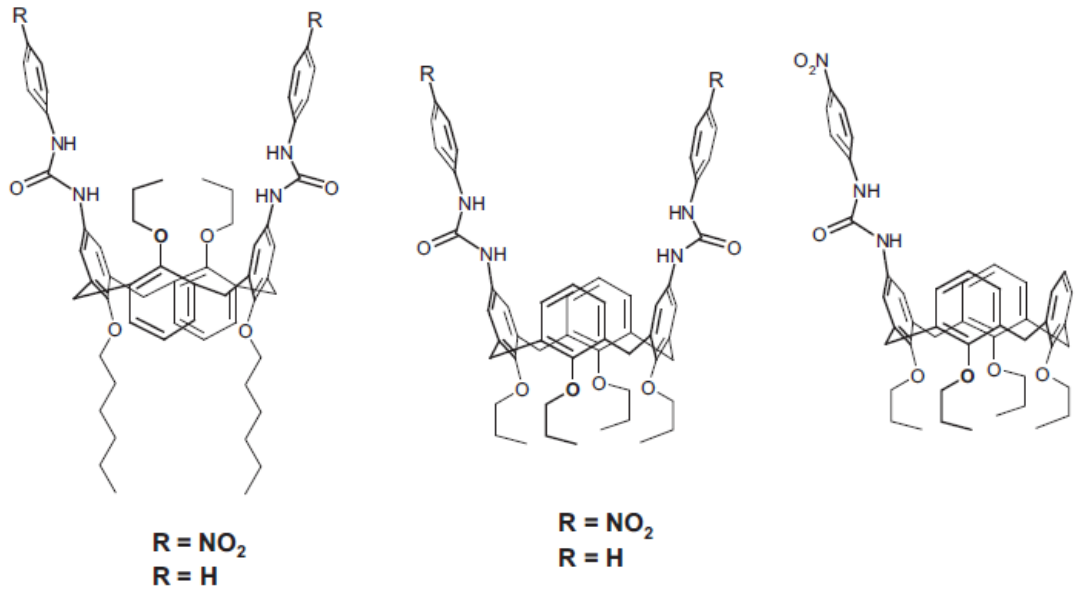
Joseph ve ark. (2009), kaliks[4]arene 1,3-bis(2-pikolil) amin grubunu hidroksil grubundan bağlayarak amit türevli kaliks[4]aren sentezlemişler ve bu bileşiğin çeşitli iyonlara karşı bağlanma özelliklerini floresans ve absorbsiyon spektroskopileriyle araştırmışlardır. Metanol ve sulu-metanol çözücülerinin kullanıldığı ortamlarda, bu bileşiğin Cu^{2+}'yi seçici olarak tanıdığı görülmüştür. Kompleksleşmenin 1:1 olduğu Job metodu ve ESI MS tekniği kullanılarak tespit edilmiştir (Şekil 2.10).



R = *ter*-bütil

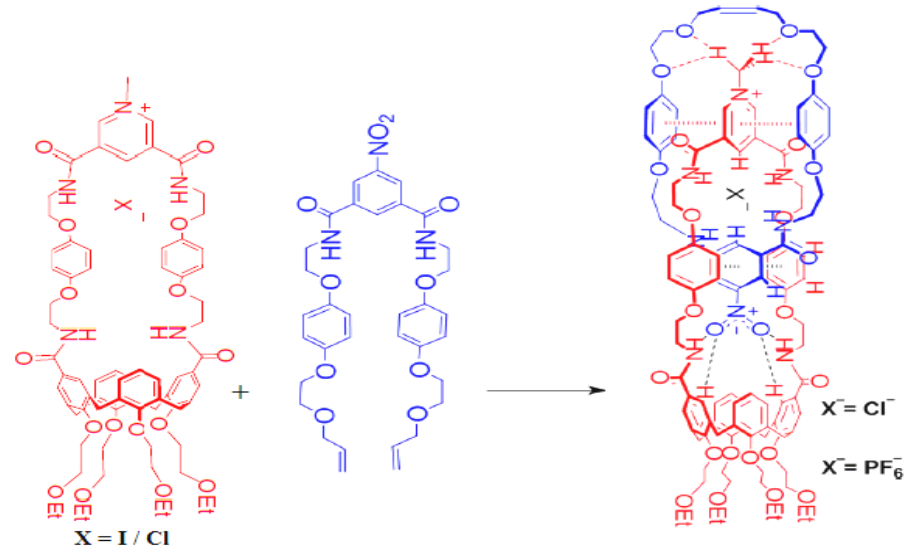
Şekil 2.10. 1,3-diamit türevli kaliks[4]arenin sentezlenme basamakları

Curinova ve ark. (2010), bis-(N'-p-nitrofenilüreido)kaliks[4]areni orijinal olarak anyon tanınması için düzenlemelerine rağmen, 1,3-karşılıklı konformasyonda immobilize ederek, sülfoksitler ve ketonlar gibi küçük nötral moleküller için reseptör olarak davranabildiğini açıklamışlardır. Bu bileşiklerin bağlanma özellikleri hem katı hem de sıvı ortamlarda çalışılarak, UV-Vis., NMR ve X-Ray kristalografisi teknikleri kullanılarak araştırılmıştır (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Nötral molekülleri tutabilen diamit türevli kaliks[4]aren bileşikleri

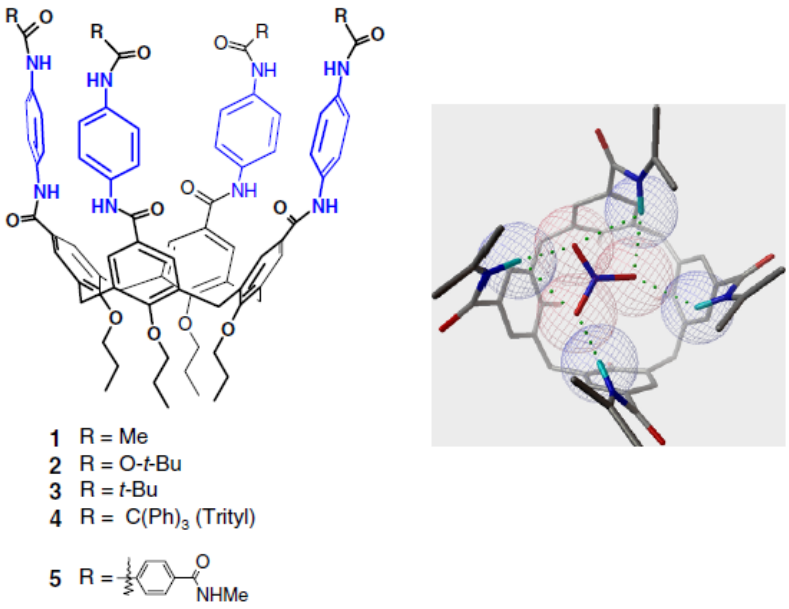
Phipps ve ark. (2009), kaliks[4]arenden yola çıkarak, yeni bir [2]katenan türevini sentezlemişlerdir. Halojen anyon şablonu söküldükten sonra oluşan katenan host molekülü, organik çözücü karışımı içerisindeki klorürlere karşı yüksek bir ilgi göstermiştir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Bazı anyonlara karşı ilgi gösteren kaliks[4]aren türevi [2]katenan bileşiği

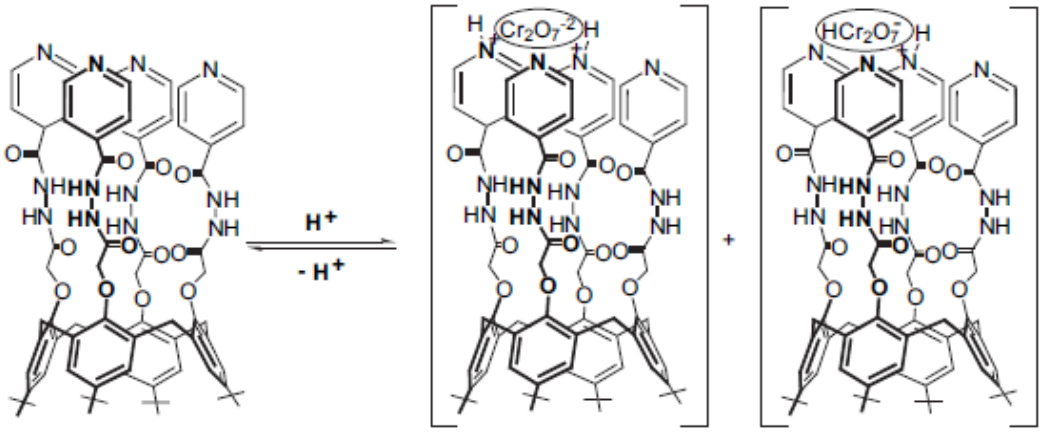
Troisi ve ark. (2007), kaliks[4]arenin para köşesine bağlı aromatik amitlerin (aramit) anyonların tanınmasında, özellikle planar trigonal nitrat ve Y-şeklindeki benzoat yapılarına karşı ilginç etkiler gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Moleküler modelleme ve DFT hesaplamaları, aramidokaliks[4]arenlerden iki bileşiğin, nitrat iyonlarıyla olağandışı olarak altı tane hidrojen bağı yapan NH gruplarının planar

etkileşimlerinden dolayı, NO_3^- iyonlarına karşı yüksek ilgi gösterdiğini kanıtlamıştır (Şekil 2.13).



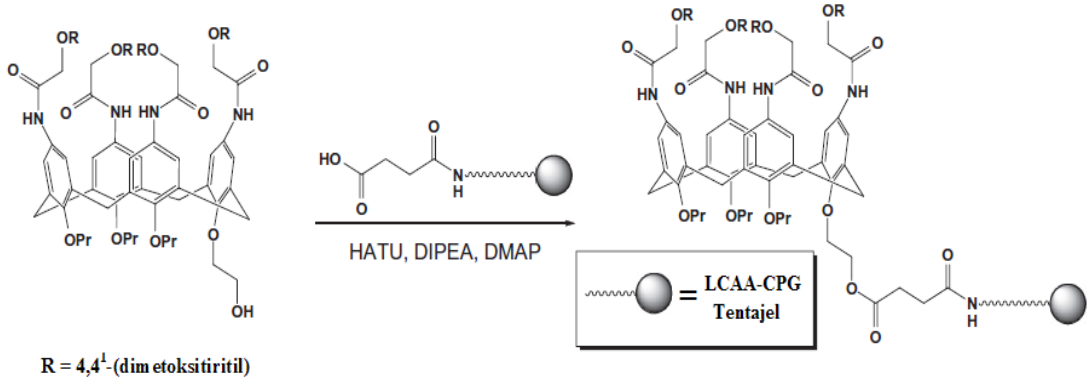
Şekil 2.13. Aramido kaliks[4]aren türevleri (1-5) ve 3 nolu bileşik ile NO_3^- iyonunun oluşturduğu kompleksin minimize edilmiş enerji yapısının geometrik gösterimi

Tabakcı ve ark. (2007), *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin çeşitli tetra- ve tri-amit türevlerini sentezledikten sonra bu bileşikleri metil iyodürle etkileştirerek artı yüklü türevleri halinde dikromat anyon ekstraksiyonunda kullanmışlar ve dikromat anyonunu tuttuğunu gözlemlemişlerdir (Şekil 2.14).



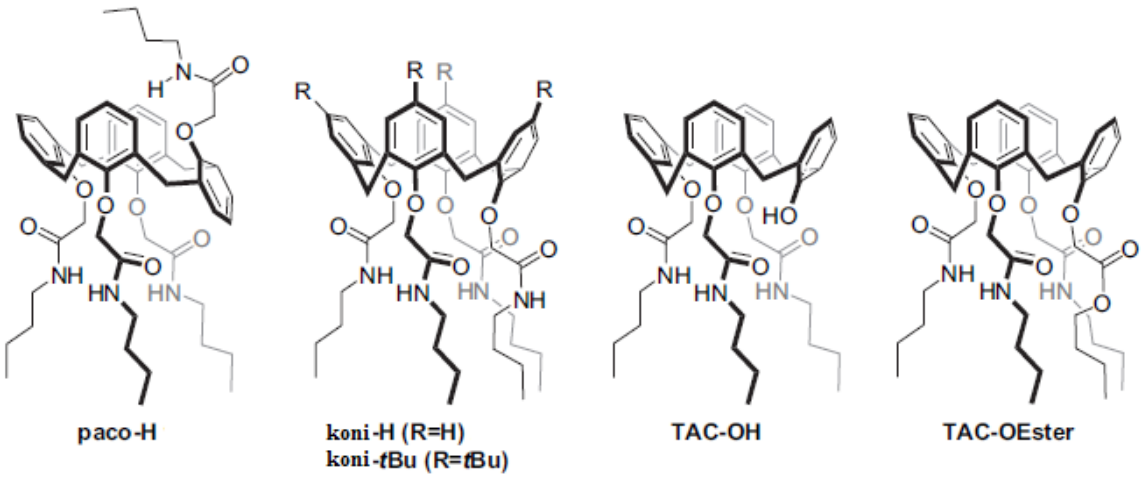
Şekil 2.14. Tetra amit türevli *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin dikromat iyonlarıyla olası etkileşimi

Granata ve ark. (2010), bir kaliks[4]aren türevini, karboksil CPG ve tentajel desteklerine, UV.Vis. spektroskopisi tekniği ile basit olarak değerlendirilen ve kolay olarak ayrılabilen ester bağı ve UMI grupları aracılığıyla sabitlemişler ve daha sonra tentajel rezini üzerine kaliksareni yükleyerek HR-MAS NMR deneyleri ile bu olayı takip etmişlerdir. Katı faz sentezindeki polimer destekli kaliksarenin potansiyeli, dört timin nükleotit biriminin kaliks[4]aren iskeletinin geniş kısmına kondenzasyonu ile test edilmiştir (Şekil 2.15).



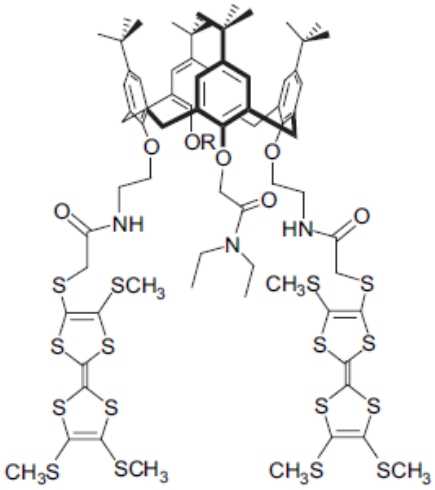
Şekil 2.15. Polimer destekli bazı kaliks[4]aren türevlerinin sentezi

Okunola ve ark. (2007), kaliksarenin amit türevlerini anyon taşıyıcı ve taşıyıcı-membran olarak kullanabilmek için çalışmalar yapmışlar ve tamamı koni konformasyonunda olan bazı lipofilik kaliksarenlerin aracı olarak kullanıldığı fosfolipit membranlarla Cl^- iyonunun taşınmasını incelemişlerdir (Şekil 2.16).



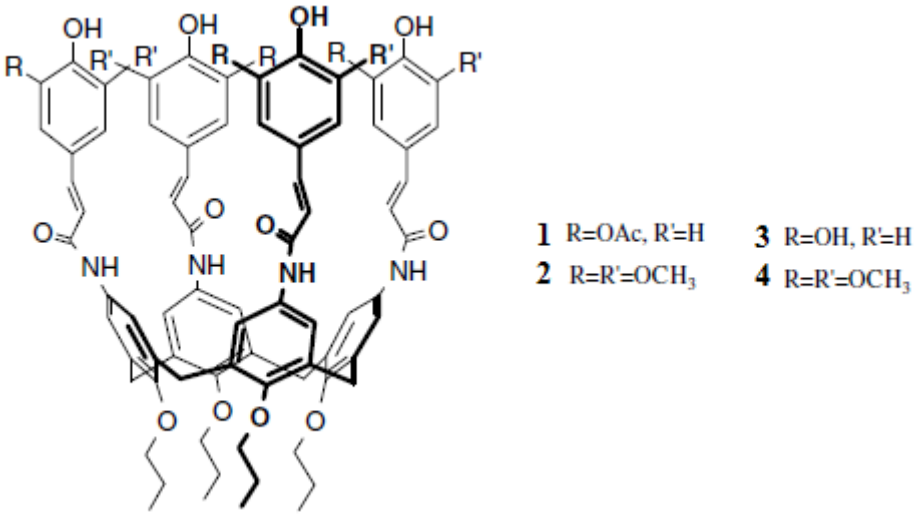
Şekil 2.16. Cl^- iyonunun taşınmasında taşıyıcı-membran olarak kullanılan kaliksaren bileşikleri

Zhao ve ark. (2007), kaliksarenin amit bağlı birimlerden oluşan tetratiyafulvalen(TTF) türevlerini sentezleyerek anyon tanınmasında rol oynayacak reseptörler haline dönüştürmüş ve karakterize etmişlerdir. Bu bağlamda sentetik olarak iki TTF karboksilik asit türevini hazırladıktan sonra, bu bileşikleri X-ray difraksiyonuyla inceleyerek, sıvı ortamdaki etkileşimlerde karboksilik fonksiyonel gruplarının kritik rol oynadığını gözlemlemişlerdir. Bazı kaliksaren-amit TTF birleşimlerinin, çeşitli anyonlara karşı güçlü bir bağlanma özelliği gösterdiği, ^{1}H-NMR çalışmalarıyla gösterilmiş ve bir reseptörün $H_2PO_4^-$, $C_6H_5CO_2^-$ veya $CH_3CO_2^-$ anyonlarının varlığında elektrokimyasal olarak karşılık verebildiği gözlenmiştir (Şekil 2.17).



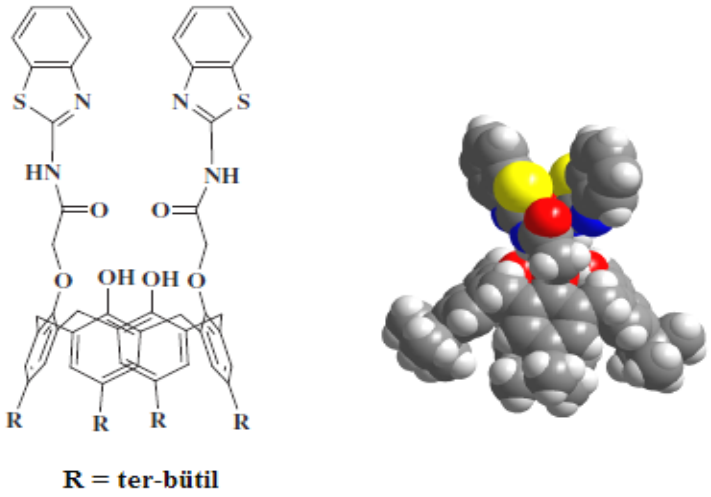
Şekil 2.17. $H_2PO_4^-$, $C_6H_5CO_2^-$, $CH_3CO_2^-$ ve Br^- anyonlarına karşı önemli değişiklikler gösteren kaliksaren-amit TTF türevi

Consoli ve ark. (2006), yeni hidroksisinnamik asit-kaliks[4]aren hibritleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin antioksidant aktivitelerini, DPPHF· radikali ve AIBN· içeren linoleik asit peroksidasyon testini kullanarak incelemişlerdir. Yapılan çalışmalar, şekilde gösterilen 3 ve 4 nolu bileşiklerin, hidroksisinnamik asit ve fenetidin türeviyle ilişkili olarak gelişmiş aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Antioksidant aktiviteleri incelenen hidroksisinnamik asit-kaliks[4]aren türevleri

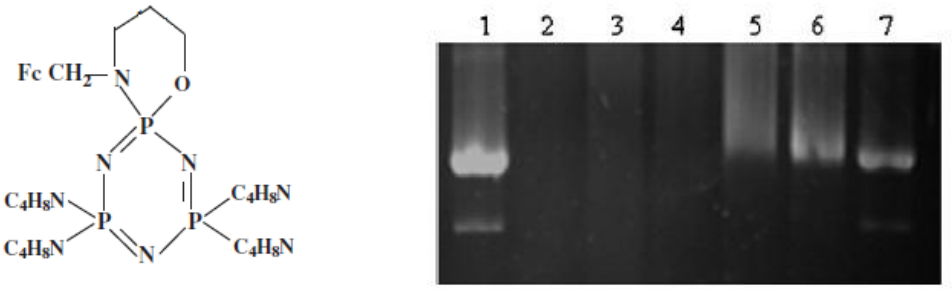
Joseph ve ark. (2010), *p-ter*-bütilkaliks[4]areni benzotiyazol ile etkileştirerek amit yapısında 1,3-di-fonksiyonlu yeni bir floresan sensör sentezlemişlerdir. Bu reseptör molekül, 2+ değerlikli çeşitli iyonlar arasında Cu^{2+}'ye karşı floresansı söndürücü yönde bir özellik göstermiş ve Cu^{2+} ile 1:1 kompleks oluşturduğu elektronik absorbsiyon ve ESI MS teknikleri kullanılarak açığa çıkarılmıştır. Cu^{2+} kompleksi iyodür anyonunun meydana getirdiği renk değişimiyle tanınmıştır (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin diamit türevinin şekli ve molekülün kristal yapısının modelleştirilmiş biçimi

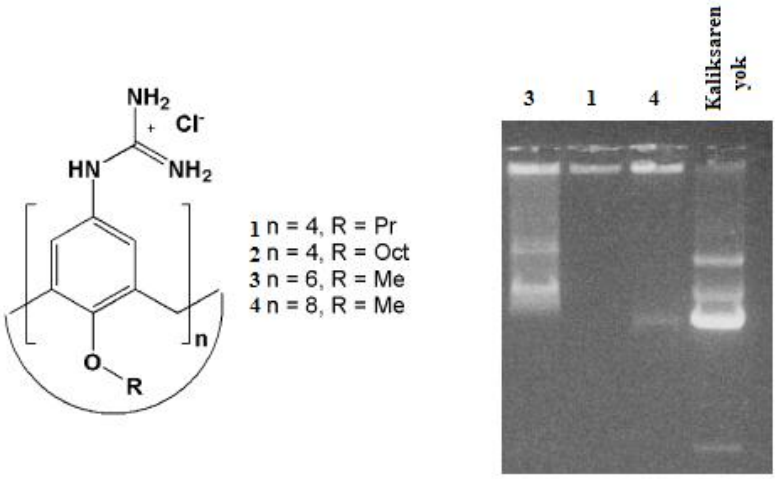
İlter ve ark. (2010), N-alkil-N-ferrosenilmetiletilen diaminlerin, hekzaklorosiklotrifosfazatrien ve sodyum [3-(N-ferrosenilmetilamino)-1-propanoksit ile

olan reaksiyonlarından spirosiklik monoferrosenil tetraklorofosfazenleri sentezlemişler ve bu bileşikleri aşırı pirrolidinli ve morfolinli ortamlarda muamele ederek pirrolidin ve morfolin türevli fosfazenler haline dönüştürmüşlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapılarını IR, MS, ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P NMR, DEPT, HETCOR ve HMBC teknikleriyle aydınlatmışlardır. Bu bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antitüberküloz aktivitelerini incelemişler ve aynı zamanda jel elektroforezini kullanarak plazmit DNA'sı üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Şekilde gösterilen bileşiğin, hemen hemen tüm konsantrasyonlarda DNA yapısını güçlü bir şekilde etkilediği gözlenmiştir (Şekil 2.20).



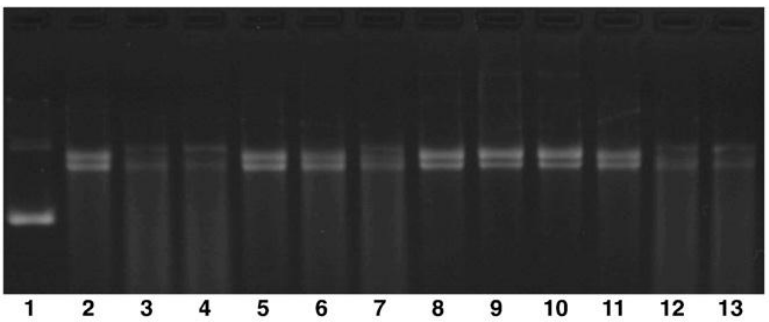
Şekil 2.20. Tetrapirrolidinofosfazen türevli bileşiğin şekli ve pUC18 DNA'sına etkisini gösteren elektroforez görüntüsü (1= pUC18 , 2→7= 10.000 µM, 2.500 µM , 1.250 µM, 625 µM ve 312 µM konsantrasyonlardaki bileşik çözeltileri)

Ungaro ve ark. (2004), N,N'-di(*ter*-bütoksikarbonil)tiyoüre ile O-alkillenmiş *p*-aminokaliks[n]arenlerin (n=4,6,8) $HgCl_2$ varlığında gerçekleşen reaksiyondan hidroklorik asit ile korunan grupları koparark, suda çözünen yeni kaliks[n]guanidinyum türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin plazmit DNA'sı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerden şekilde gösterilen 1 nolu bileşiğin, 25 µM ve daha yüksek konsantrasyonlarda DNA'yı yok ettiği elektroforez görüntüsünden yorumlanmıştır (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. Kaliks[n]guanidinyum türevleri ve plazmit pEGFP DNA'sına etkilerinin gözlendiği agaroz jel elektroforez görüntüsü

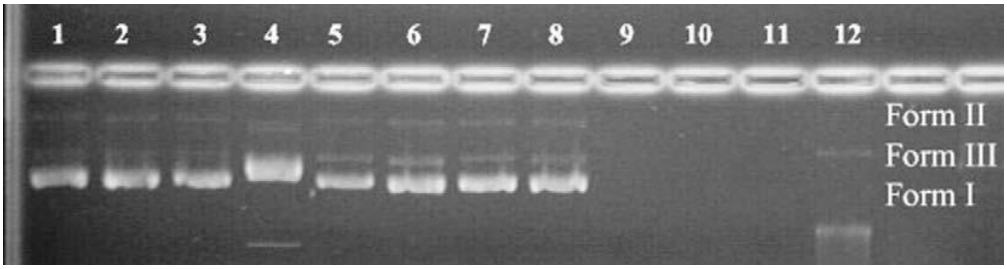
Jang ve ark. (2010), $[M(Hdpa)_2(NO_3)_n]^{x+}$ (M=Zn^{II}, Cd^{II}, Cu^{II} ve Ni^{II}, n=1,2 ve x=0, 1) şeklinde kompleksler sentezlemiş ve bu bileşiklerin DNA cleavage reaksiyonlarındaki katalitik aktivitelerini incelemişlerdir. Çalışmalar elektroforez ve lineer dikrozim (LD) tekniği kullanılarak yapılmıştır. Dört metal kompleksinin tamamının pBR322 super-coiled DNA'sını etkili bir şekilde böldüğü gözlenmiştir. Elektroforez analizi Zn^{II} ve Cd^{II} komplekslerinin en etkili olduğunu, Ni^{II} kompleksinin ise daha az etkili olduğunu göstermiştir (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. $[M(Hdpa)_2(NO_3)_n]^{x+}$ komplekslerinin pBR322 super-coiled DNA'sına etkilerinin jel elektroforezindeki görüntüleri (1: sadece DNA, 2-4: $CuCl_2$ çözeltisi ve DNA karışımı içinde $[Cd(Hdpa)_2(NO_3)_2]$ (25-50-100 μM), 5-7: DNA içinde $[Cu(Hdpa)_2(NO_3)_2]$ kompleksi (Aynı molariteler), 8-10: $[Ni(Hdpa)_2(NO_3)_2]$, 11-13: $[Zn(Hdpa)_2(NO_3)_2]$)

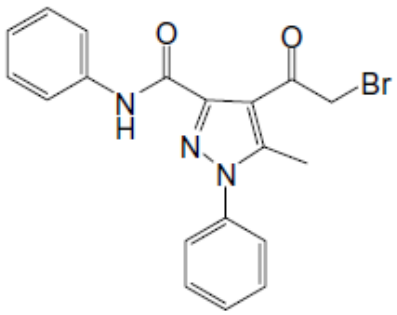
Dede ve ark. (2009), bir seri N_4 donörü içeren tetra dişli yeni diimin-dioksim ligandlarını ve bunların çeşitli Cu(II) komplekslerini sentezlemiş ve çeşitli yollarla (FT-IR, ^1H ve ^{13}C NMR spektroskopisi, molar kondüktivite ve manyetik moment ölçümleri)

karakterize etmişlerdir. N,N'' -bis[1-bifenil-2-hidroksiimino-1-etilidin]-dietilentriamin'in ekstraksiyon yeteneğini kloroform içinde, çeşitli geçiş metal pikratlarıyla (Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Pb(II), Cd(II) ve Hg(II)) araştırmışlar ve bu maddenin Cu(II) iyonuna karşı güçlü bir bağlanma yeteneği gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Bu bileşiğin komplekslerinin H_2O_2'li ve H_2O_2'siz ortamda, agaroz jel elektroforezinde DNA üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve H_2O_2' li komplekslerin DNA'yı yok ettiğini gözlemlemişlerdir (Şekil 2.23).



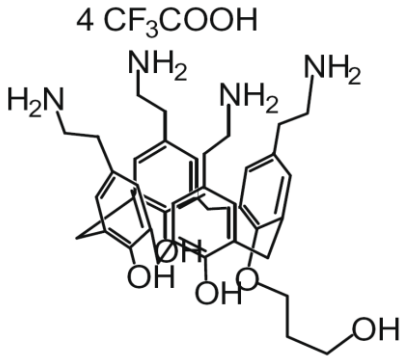
Şekil 2.23. Bileşik-Cu(II) komplekslerinin pBR322 DNA'sına etkilerinin jel elektroforezindeki görüntüleri (1: Sadece plazmit DNA, 2: Plazmit DNA ve H_2O_2, 3-7: DNA içinde Cu(II) kompleksleri , 8-12: Plazmit DNA, bileşikler, H_2O_2)

Farag ve ark. (2008), 4-(2-bromoasetil)-5-metil-1-fenil-3-fenilkarbamoil-*1H*-pirazol ve 4-[(E)-3-(dimetil-amino)akriloil)-5-metil-1-fenil-3-fenilkarbamoil-*1H*-pirazol bileşiklerini, bir seri fenilpirazollerin farklı aromatik halka sistemleriyle sentezi için başlatıcı olarak kullanmışlardır. Yeni olarak sentezlenen bu bileşiklerin antimikrobiyal değerlendirmeleri, antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılarak yapılmış ve bileşiklerden birkaçı ilginç denebilecek antimikrobiyal özellikler sergilemişlerdir. Özellikle şekilde gösterilen bileşiğin patojenik Aspergillus'a karşı mükemmel aktivite gösterdiği gözlenmiştir (Şekil 2. 24).



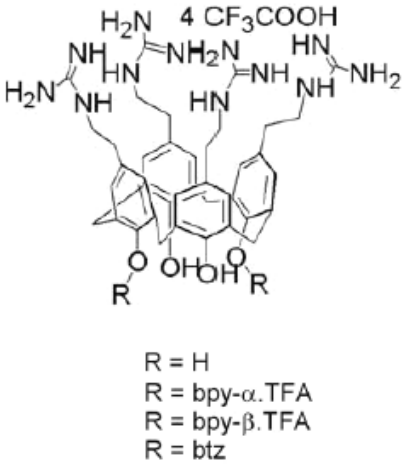
Şekil 2.24. Yüksek antimikrobiyal özellik gösteren bileşik

Dibama ve ark. (2009), kinolon antibiyotik birimi ve nalidiksik asit taşıyan suda çözünebilen bir kaliksaren türevi sentezlemişler ve tamamen karakterize etmişlerdir. Biyolojik model şartları altında HPLC kullanarak yaptıkları mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda bu bileşiğin anti bakteriyel özelliğe sahip olduğu ortaya çıkmıştır.



Şekil 2.25. Kinolon antibiyotik birimi ve nalidiksik asit taşıyan suda çözünebilen bir kaliksaren türevinin mikrobiyolojik çalışmaları

Mourer ve ark. (2009), *p*-guanidinoetilfenol ve tetra-*p*-guanidinoetil-kaliks[4]areni ve de bu bileşiklerin karşılıklı olarak disübstütie olmuş, 2,2'-bitiyazolil- veya 2,2'-bipiridil-metil grupları içeren eter türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin antibakteriyel özelliklerini incelemişlerdir. Gram pozitif ve gram negatif bakterilerle yapılan çalışmalar, basit fenol türlerinin kaliksaren analoglarından daha düşük aktiviteye sahip olduğunu ve basit fenol türlerine bitiyazolil ve bipiridil sübstütientlerinin bağlanmasının etkinliklerini arttırdığını göstermiştir.



Şekil 2.26. Antibakteriyel aktiviteleri araştırılan kaliks[4]aren bileşikleri

3. DENEYSEL KISIM

3.1. Enstrümental Teknikler

Erime noktası Büchi B-540 marka erime noktası tayin cihazı ile yapıldı. ^{1}H NMR spektrumları $CDCl_3$ içinde 400 MHz Varian 6105 spektrofotometreleri ile alındı ve standart olarak TMS kullanıldı. NMR spektrumunda kimyasal kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirtildi. IR spektrumları Perkin Elmer 100 FTIR spektrofotometresinden alındı. Elementel analiz tayinleri, Leco CHNS-932 cihazı ile yapıldı.

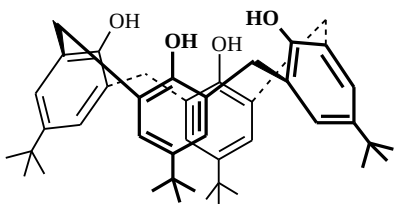
Analitik TLC'ler silika jel tabakasıyla (SiO_2 , Merck 60 F_{254}) kaplanmış aluminyum plakalar kullanılarak yapıldı. Asetonitril, ve toluen (BDH) CaH_2 ile, tetrahidrofuran sodyum/benzofenon üzerinden geri soğutucu altında kaynatılarak kurutulduktan sonra fraksiyonlu destilasyonla destillenip kullanıldı. CH_2Cl_2 , $CaCl_2$'den ve MeOH, Mg üzerinden destillenip kullanıldı. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su saflaştırma cihazıyla saflaştırılan saf su ile hazırlandı.

3.2. Sentezler

Bu çalışmada literatürdeki metodlara göre sentezlenen bileşikler daha sonra yeni sentetik metodların modifiye edilmesiyle hazırlanmıştır. Sentezlenen bileşiklere (**1-19**) ait prosedürler aşağıda verimiştir.

3.2.1. 5,11,17,23-Tetra- *ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1)

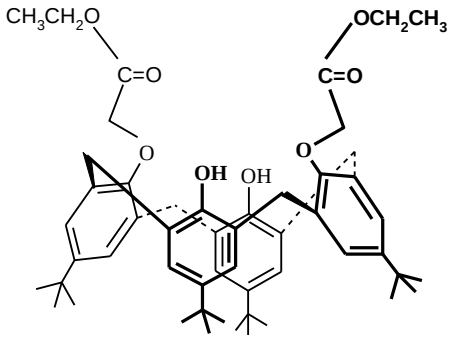
1 L'lik bir balona, 100 g (0.665 mol) *p*-*t*-bütilfenol, 62.3 mL (0.83 mol) %37'lik formaldehit ve 1.2 g (0.03 mol) NaOH alınır. Reaksiyon karışımı banyonun (yağ banyosu) sıcaklığı 110-120 ^{o}C da sabit tutularak ksilol cihazı takılı bir geri soğutucu sisteminde azot gazı altında 1.5-2 saat ısıtılır. Bu esnada reaksiyon karışımı viskoz bir halden önce turuncu renge daha sonra katı sarı bir kütleye dönüşür. Bu noktada karışım oda sıcaklığına kadar soğutulur ve 800-1000 mL difenil eter ile süspanse edilip 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır , azot girişi ve bir ksilol cihazı takılır, balon ısıtılarak suyun ortamdan uzaklaştırılması ve karışımın berraklaşması sağlanır. Su çıkışı tamamlandığında karışım bir geri soğutucu takılarak 1.5-2 saat kaynatılır. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur, 1 L etil asetat ile muamele edilerek 1 saat karıştırılır ve sonra da çökmenin tamamlanması beklenir. Oluşan beyazımsı çökelek süzülüp iki kez 100 mL etil asetatla, bir kez 200 mL asetik asitle ve en son su ile yıkanır. Kurutulan 66.5 g (%62) ham ürün toluenden yeniden kristallendirilerek 61.6 g parlak, beyaz kristal yapıda, erime noktası 344 ^{o}C (lit: 344-346 ^{o}C) (Gutsche 1990) olan **1** elde edilir. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 1.20 (s, 36H, Bu^t), 3.45 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.25 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 7.05 (s, 8H, ArH), 10.35 (s, 4H, OH). Anal. Hesapl. $C_{44}H_{56}O_4$: C, 81.44; H, 8.69%. Bulunan: C, 81.75; H, 8.51%.



(1)

3.2.2. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dietoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (2)

500 mL lik iki boyunlu balona 2 g (3.0) mmol *p-ter*-bütilkaliks[4]aren, 0.82 g (5.9 mmol) potasyum karbonat ve 0.68 mL (6.0 mmol) etil bromasetat 100 mL aseton içerisinde 24 saat kaynatılarak karıştırıldı. Soğutulan karışım süzüldü, süzüntü destillendi. Kalan katı etanol içerisinde kristallendirildi. Verim: %63, E.n: 182-184^{o}C. IR :1754 cm^{-1}(C=O). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 0.96 (s, 18H, Bu^{t}), 1.24 (s, 18H, Bu^{t}), 1.30 (t, 6H, CH_3), 3.25 (d, 4H, *J*= 12.6 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.23 (q, 4H, $\underline{CH_2}CH_3$), 4.48 (d, 4H, *J*= 12.6, $ArCH_2Ar$), 4.75 (s, 4H, OCH_2CO), 6.91 (s, 4H, ArH), 7.11 (s, 4H, ArH), 7.12 (s, 2H, OH). Anal. Hesaplanan: $C_{52}H_{68}O_8 \cdot EtOH$: C, 74.2; H, 8.5. Bulunan: C, 74.1; H, 8.5.

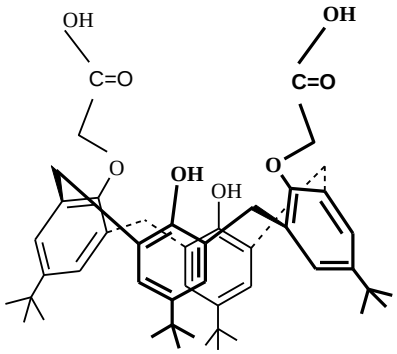


(2)

3.2.3. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dietoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (2)'nin hidrolizi) (3)

2 g **2** nolu bileşik ve 6.5 mL %15'lik sulu NaOH çözeltisi 95 mL etanol içerisinde mikrodalga fırında 10 dakika tutulduktan sonra (İTK ile izlenerek) reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü destillendi. Geriye kalan kısım 300 mL su ve 3 M HCl den 25 mL ilave edilerek pH=1'e ayarlandı. Çökelti süzüldü, kloroform fazına alınarak 3 M HCl ve daha sonra da su ile yıkandı ve kurutuldu. Oluşan ham ürün sıcak etanolden kristallendirilerek %85 verimle elde edildi. E.n.>220 ^{o}C bozunma(Lit. COLLINS,1991, E.n.>220 ^{o}C (bozunma). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 1.03 (s, 18H, Bu^{t}), 1.30 (s, 18H, Bu^{t}), 3.38 (d, 4H, *J*= 13.8 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.23 (d, 4H, *J*= 13.8 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.70 (s,

4H, OCH_2CO), 6.88 (s, 4H, ArH), 7.08 (s, 4H, ArH), 7.93 (brs, 4H, OH, COOH). Anal. Hesaplanan: $C_{48}H_{60}O_8$: C, 75.4; H, 7.9. Bulunan: C, 75.0; H, 8.2.



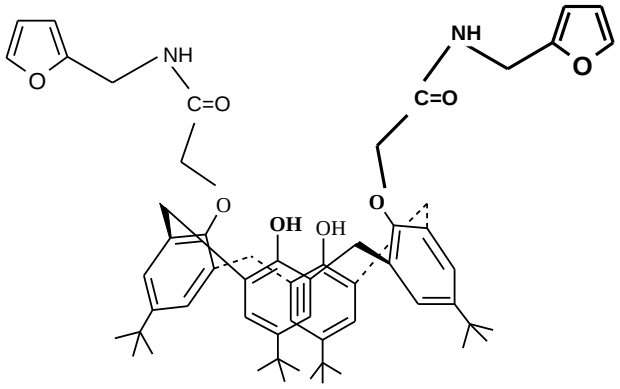
(3)

3.2.4. Genel prosedür (4-6)

2 g (2.52 mmol) **2** nolu bileşik Toluen:Metanol (50 mL / 45 mL) içerisinde çözülür. Üzerine 12.6 mmol aminin 5 mL metanoldeki çözeltisi ilave edilir ve 72 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon İTK ile izlenir. Bu sürenin sonunda çözücü destillenir, geriye kalan ham ürün metanolden saflaştırılır.

3.2.4.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dietoksikarbonilmetoksi-26,28- di hidroksikaliks[4]aren (2) ile furfuril aminin etkileştirilmesi (4)

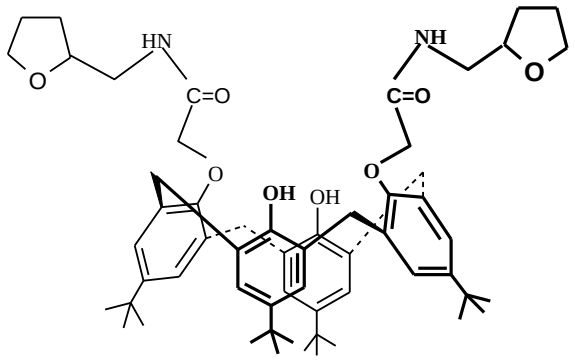
Bileşik **4** % 75 verimle elde edildi. E.n: 288-290^oC. IR :1683cm^{-1}(C=O). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 1.00 (s, 18H, Bu^t), 1.26 (s, 18H, Bu^t), 3.32 (d, 4H *J* = 13.3 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.98 (d, 4H *J* = 13.3 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.49 (s, 4H, OCH_2CO), 4.53 (d, *J*=5.8Hz, 4H, $NHCH_2$), 6.30 (s, 4H, ArH), 6.84 (s, 4H, ArH), 7.01 (s, 4H, ArH), 7.12 (s, 4H, ArH), 7.15 (s, 2H, OH), 9.07 (t, 2H, *J*=4.49, NH). Anal. Hesaplanan: $C_{58}H_{70}O_8N_2$: C, 75.4; H, 7,6; N, 3.0%. Bulunan: C, 74.9; H, 7.7; N, 2.9%.



(4)

3.2.4.2. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dietoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (2) ile 2-tetrahidrofurfuril aminin etkileştirilmesi (5)

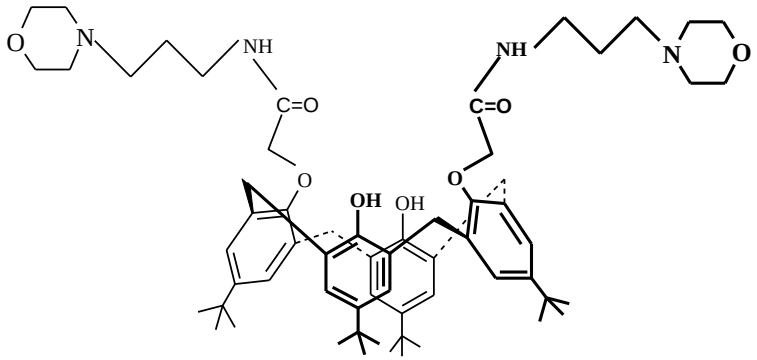
Bileşik **5** %75 verimle elde edildi. E.n: 251-254 ^{o}C . IR : 1677cm^{-1}(C=O). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 1.02 (s, 18H, Bu^t), 1.26 (s, 18H, Bu^t), 1.52-1.58 (m, 4H, $OCH_2CH_2\underline{CH_2}$), 1.83 (p, 4H, *J*= 7.1 Hz, $OCH_2\underline{CH_2}CH_2$), 3.22-3.47 (overlapped, 6H, $ArCH_2Ar$, $NHCH_2$) 3.62-3.85 (overlapped, 6H, $ArCH_2Ar$, $NHCH_2$), 3.97-4.07 (m, 2H, OCH), 4.10- 4.21(m, 4H, $O\underline{CH_2}CH_2$), 4.46-4.65 (m, 4H, OCH_2CO), 6.90 (bs, 4H, ArH), 7.06 (bs, 4H, ArH), 7.70 (bs, 2H, OH), 9.08 (t, 2H, *J*= 5.2 Hz, NH). Anal. Hesaplanan: $C_{58}H_{78}O_8N_2$: C, 74.8; H, 8.4; N, 3.0%. Bulunan: C, 75.0; H, 8.2; N, 2.9%.



(5)

3.2.4.3. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dietoksikarbonilmetoksi-26,28 dihidroksikaliks[4]aren (2) ile 3-morfolinopropil aminin etkileştirilmesi (6)

Bileşik **6** % 80 verimle elde edildi. E.n.: 245-246 ^{o}C. IR : 1685cm^{-1}(C=O). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 1.05 (s, 18H, Bu^{t}), 1.25 (s, 18H, Bu^{t}), 1.79 (p, 4H, *J*= 7.0 Hz, $CH_2CH_2CH_2$), 2.19-2.25 (m, 8H, NCH_2CH_2O), 2.34 (t, 4H, *J*= 7.4 Hz, NCH_2), 3.38-3.49 (m, 8H, $ArCH_2Ar$, $NHCH_2$), 3.58 (t, *J*= 4.9 Hz, 8H, OCH_2CH_2), 4.11 (d, 4H, *J*= 13.3 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.56 (s, 4H, OCH_2CO), 6.94 (s, 4H, ArH), 7.06 (s, 4H, ArH), 7.95 (s, 2H, OH), 8.97 (t, 2H, *J*=5.4 Hz ,NH). Anal. Hesaplanan: $C_{62}H_{88}O_8N_4$: C, 73.2; H, 8.7; N, 5.5%. Bulunan: 72.8; H, 8.5; N, 5.2%.



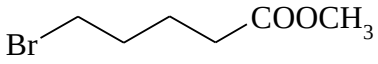
(6)

3.2.5. Metil 5-bromo valerat ve 4-(bromometil) metil benzoat'ın sentezi (7 ve 8)

50 mL. metanol içerisinde 19.91 g(110.0 mmol) karboksilik asit türevi ve 3 mL. derişik H_2SO_4 3 saat karıştırılarak kaynatıldı. Metanolün fazlası evaparatörde uzaklaştırıldı. 100 mL. saf su ve 100 mL. kloroform ilave edildi. Su fazı birkaç defa 50 mL.' lik kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz %5'lik $NaHCO_3$ ile yıkanıp susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü evaparatörde uzaklaştırıldı. Şeffaf renkte sıvı ürün elde edildi.

3.2.5.1. Metil 5-bromo valerat (7)

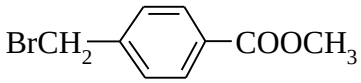
IR: 1738 cm^{-1} (C=O) ^1H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 1.60-1.67 (p, 2H, -CH_2), 1.72-1.80 (p, 2H, -CH_2), 2.21 (t, 2H, Br-CH_2), 3.28 (t, 2H, CO-CH_2), 3.53 (s, 3H, O-CH_3).



(7)

3.2.5.2. 4-(bromometil)-metil benzoat (8)

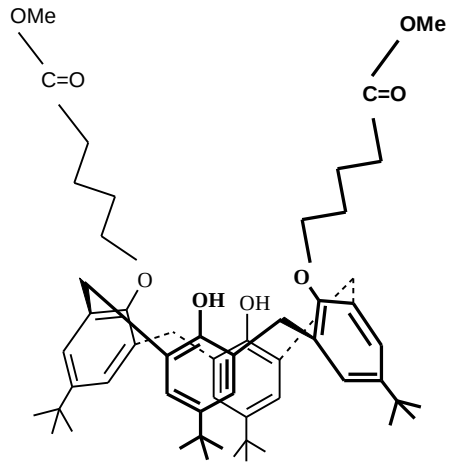
IR: 1716 cm^{-1} (C=O) ^1H NMR ($CDCl_3$):): δ ppm 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.44-4.47(m, 2H, CH_2), 7.34-7.44 (m, 2H, ArH), 7.95-8.02 (m, 2H, ArH).



(8)

3.2.6. 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27-dimetoksikarbonilbütoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (9)

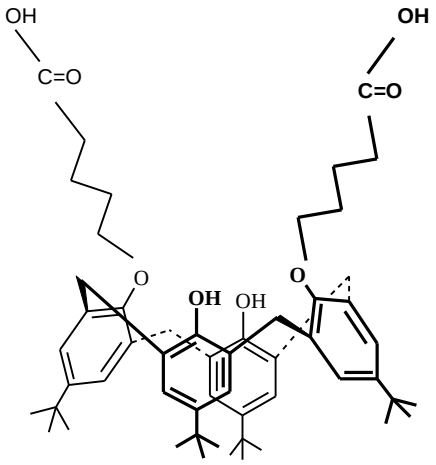
5 g (7,71 mmol) *p-ter*-bütilkaliks[4]aren**,** 2.04 g (14.78 mmol) potasyum karbonat ve 3.1 g(15.13 mmol) 5-bromo metil valerat 250 mL susuz aseton içerisinde azot atmosferi ve bir geri soğutucu altında 72 saat karıştırılarak kaynatılır. Soğutulan çözelti süzülür, çözücü kuruluğa kadar evoparatörde destillenir. Geriye kalan ham ürün diklormetan-etanol karışımından yeniden kristallendirilerek bileşik **9** elde edilir. Verim: 2.84 g (%42). En:160-162^oC IR: 3331 cm^{-1}(OH), 1736 cm^{-1}(C=O). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 0.96 (s, 18H, But), 1.28 (s, 18H, But), 1.98-2.10 (m, 8H, $OCH_2\underline{CH_2CH_2}$), 2.50 (t, 4H, *J* =6.8 Hz $COCH_2$), 3.30 (d, 4H, *J* =13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.69 (s, 6H, OCH_3), 3.98 (t, 4H, *J* =5.9Hz, OCH_2), 4.25 (d, 4H, *J* =13 Hz, $ArCH_2Ar$), 6.80 (s, 4H, ArH), 7.04 (s, 4H, ArH), 7.48 (s, 2H, OH). Anal. Hesaplanan: $C_{56}H_{76}O_8$: C, 76.6; H, 8.7. Bulunan: C, 77.0; H, 8.5.



(9)

3.2.7. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dikarboksibütoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (9)'nin hidrolizi) (10)

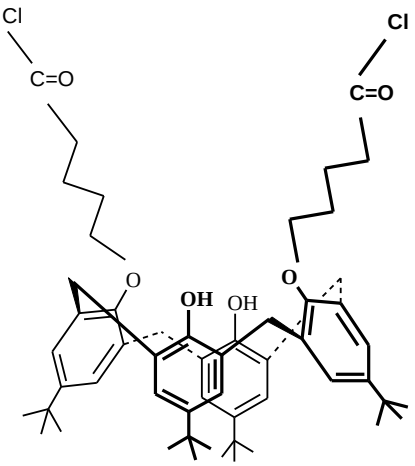
Bileşik **3** ile aynı şekilde sentezlenerek % 82 verimle elde edildi. E.n.: 252-253 ^{o}C IR: 2953 cm^{-1}(CO<u>OH</u>), 1706 cm^{-1}(C=O). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 0.97 (s, 18H, Bu^t), 1.28 (s, 18H, Bu^t), 2.00-2.18 (m, 8H, $OCH_2\underline{CH_2CH_2}$), 2.57 (t, 4H, *J* =7.0 Hz, $COCH_2$), 3.31 (d, 4H, *J* =13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.98 (t, 4H, *J* =5.9 Hz, OCH_2), 4.25 (d, 4H, *J* =12.9 Hz, $ArCH_2Ar$), 6.81 (s, 4H, ArH), 7.04 (s, 4H, ArH), 7.61 (s, 2H, OH). Anal. Hesaplanan: $C_{54}H_{72}O_8$: C, 76.4; H, 8.5. Bulunan: C, 76.1; H, 8.8.



(10)

3.2.8. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-diklorokarbonilbütoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (11)

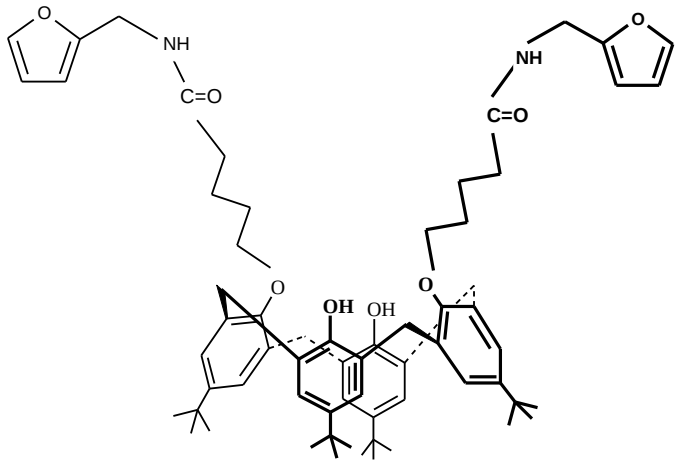
1.5 g (1.77 mmol) kaliksarenin diasit türevi alınarak 20 mL diklormetanda çözüldü. Üzerine 1mL (7.85 mmol) okzalilklorür ve 4 damla DMF ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Daha sonra 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücü vakum altında tamamen destillendi.



(11)

3.2.9. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-diklorokarbonilbütoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren ile furfuril aminin etkileştirilmesi (12)

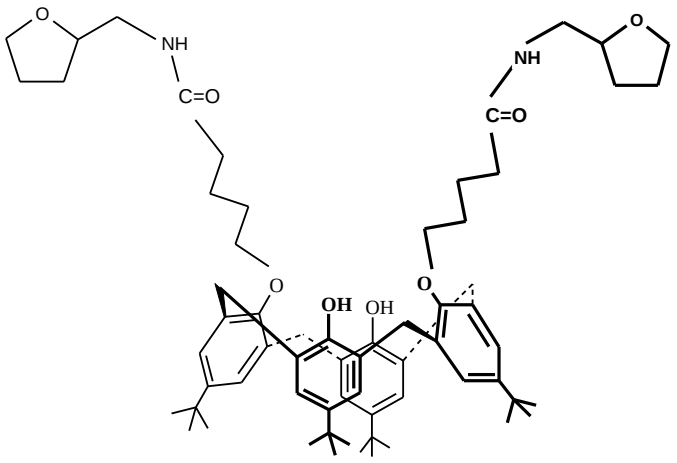
Çözücüsü destillenen kaliksarenin asitklorür (**11**) bileşiği THF' de çözüldü. Üzerine 0.82 mL (8.85 mmol) furfuril amin ilave edildi, reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Süzüldü, süzüntü evoparatörde destillendi. Geriye kalan katı kısım diklormetanda çözülüp, su ile yıkandı. Organik faz ayrıldı ve $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Çözücü evoparatörde destillendi ve sıcak etanolden kristallendirilerek % 50 verimle bileşik **12** elde edildi. En>88 ^{0}C.(Bozunma) IR: 1648 cm^{-1} (C=O). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 0.90 (s, 18H, Bu^t), 1.31 (s, 18H, Bu^t), 1.79-2.10 (m, 8H, $OCH_2\underline{CH_2CH_2}$), 2.51 (t, 4H, *J* =7.2 Hz, $COCH_2$), 3.30 (d, 4H, *J* =13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.90 (t, 4H, *J* =5.6 Hz, OCH_2),4.14 (d, 4H, *J* =13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.43 (d, 4H, *J* =5.2 Hz, $NHCH_2$), 6.12-6.17 (m, 2H, Furfuril), 6.18-6.24 (m, 2H, Furfuril), 6.73 (s, 4H, ArH), 6.77-6.79(m, 2H, Furfuril), 7.07 (s, 4H, ArH), 7.16 (s, 2H, OH), 7.38-7.44 (m, 2H, NH). Anal. Hesaplanan: $C_{64}H_{82}O_8N_2$: C, 76.3; H, 8.2; N, 2.8. Bulunan: C, 76.5; H, 8.1; N, 3.1.



(12)

3.2.10. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-diklorokarbonilbütoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren ile 2-tetrahidrofurfuril aminin etkileştirilmesi (13)

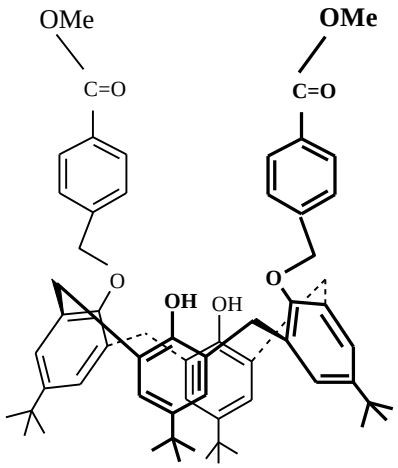
Bileşik **13** % 65 verimle elde edildi. E.n.: 100-102 ^{o}C. IR : 1650 cm^{-1}(C=O).^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 0.93 (s, 18H, Bu^{t}), 1.29 (s, 18H, Bu^{t}), 1.73-2.14 (m, 16H, $OCH_2\underline{CH_2CH_2}$ CH_2CO, $OCH_2\underline{CH_2CH_2}$), 2.51 (t, 4H, *J* =7.2 Hz, $COCH_2$), 3.33 (d, 4H, *J* =13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.39-3.52 (m, 4H, $NHCH_2$), 3.66-3.76 (m, 4H, OCH_2), 3.88-4.06 (overlapped, 6H, OCH_2, OCH), 4.25 (d, 4H, *J* =13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 6.76 (s, 4H, ArH), 7.07-7.11(overlapped, 6H, ArH, OH), 7.37 (t, 2H, *J*= 5.4 Hz, NH). Anal. Hesaplanan: $C_{64}H_{90}O_8N_2$: C, 75.7; H, 8.9; N, 2.7%. Bulunan: 75.5; H, 8.5; N, 2.9%.



(13)

3.2.11. 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27-dimetoksikarbonilbenziloksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (14)

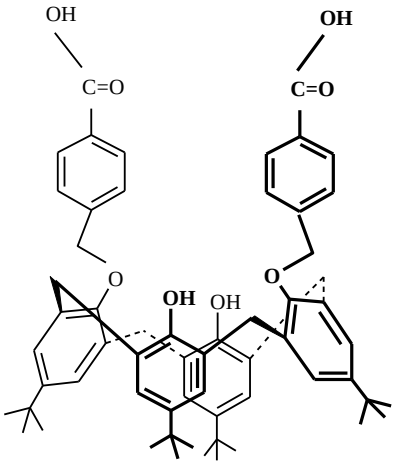
1.73 g (5 mmol) *p-ter*-bütilkaliks[4]aren**,** 2.76 g (20 mmol) potasyum karbonat ve 1.16 mL (11 mmol) 4-bromometil metil benzoat 200 mL susuz aseton içerisinde azot atmosferi ve bir geri soğutucu altında 48 saat karıştırılarak kaynatılır. Soğutulan çözelti süzülür, çözücü kuruluğa kadar evoparatörde destillenir. Geriye kalan ham ürün diklormetan-etanol karışımından yeniden kristallendirilerek bileşik **15** elde edilir. Verim: 1.65 g (%75). En:243-245 ^{o}C. IR: 3394 cm^{-1}(OH), 1721 cm^{-1}(C=O). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 0.94 (s, 18H, Bu^t), 1.28 (s, 18H, Bu^t), 3.28 (d, 4H, *J*= 13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.93(s, 6H, OCH_3), 4.24 (d, 4H, *J*= 13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 5.11 (s, 4H, OCH_2), 6.80 (s, 4H, kaliks- ArH), 7.04(s, 4H, kaliks-ArH), 7.21 (s, 2H, OH), 7.76 (d, 4H, *J*= 8.4 Hz, ArH), 8.01(d, 4H, *J*= 8.4 Hz, ArH) Anal. Hesaplanan: $C_{62}H_{72}O_8$: C, 78.8; H, 7.6. Bulunan: C, 78.1; H, 7.3.



(14)

3.2.12. 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27-dihidroksikarbonilbenziloksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (15)

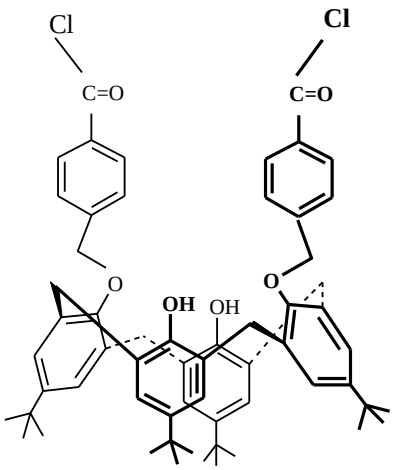
2 g **14** nolu bileşik ve 6 mL %15'lik sulu KOH çözeltisi 87 mL etanol içerisinde mikrodalga fırında 4 dakika tutulduktan sonra (İTK ile izlenerek) reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü destillendi. Geriye kalan kısım 300 mL su ve 3 M HCl den 25 mL ilave edilerek pH=1'e ayarlandı. Çökelti süzüldü, kloroform fazına alınarak 3 M HCl ve daha sonra da su ile yıkandı ve kurutuldu. Oluşan ham ürün sıcak etanolden kristallendirilerek % 78 verimle elde edildi. E.n.: 290-293 ^{o}C IR: 2953 cm^{-1}(COOH), 1696 cm^{-1}(C=O). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 1.01 (s, 18H, Bu^t), 1.30 (s, 18H, Bu^t), 3.40 (d, 4H, *J*= 12.9 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.37 (d, 4H, *J*= 12.9 Hz, $ArCH_2Ar$), 5.15 (s, 4H, OCH_2), 6.91 (s, 4H, kaliks-ArH), 7.09 (s, 4H, kaliks-ArH), 7.76 (s, 2H, OH), 7.84-8.00 (m, 8H, ArH). Anal. Hesaplanan: $C_{60}H_{68}O_8$: C, 78.6; H, 7.5. Bulunan: C, 77.9; H, 7.0.



(15)

3.2.13. 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27-diklorokarbonilbenziloksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (16)

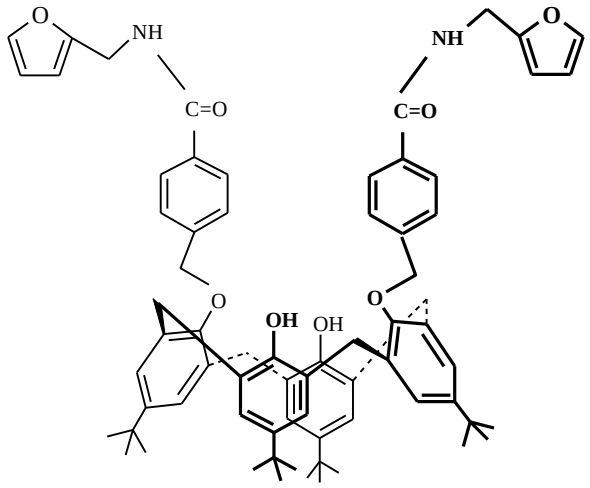
1.5 g (1.77 mmol) kaliksarenin diasit türevi alınarak 20 mL diklormetanda çözüldü. Üzerine 1mL (7.85 mmol) okzalilklorür ve 4 damla DMF ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Daha sonra 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücü vakum altında tamamen destillendi.



(16)

3.2.14. 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27-diklorokarbonilbenziloksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (16) ile furfuril aminin etkileştirilmesi (17)

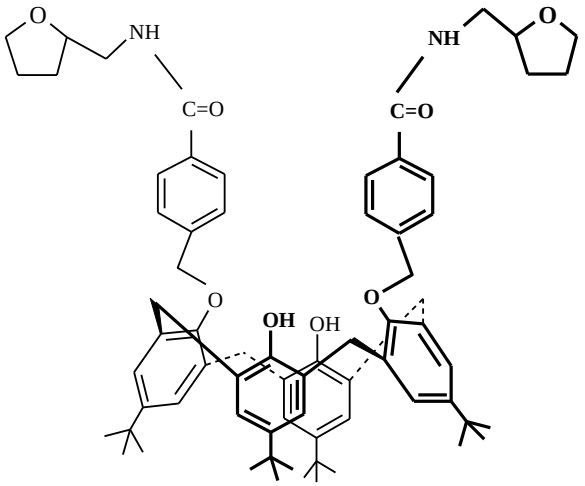
Bileşik **12** ile aynı şekilde sentezlendi. Verim: % 65 E.n.: 226-229 ^{o}C IR:1639 cm^{-1} (C=O). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 0.92 (s, 18H, Bu^{t}), 1.30 (s, 18H, Bu^{t}), 3.34 (d, 4H, *J*= 13.1Hz, ArCH_2Ar), 4.28 (d, 4H, *J*= 13 Hz, ArCH_2Ar), 4.69 (d, 4H, *J*= 11.5 Hz, NHCH_2), 5.08 (s, 4H, OCH_2), 6.25-6.34 (m, 4H, kaliks-ArH), 6.78 (s, 4H, kaliks-ArH), 7.07 -7.09 (m, 6H, furfuril-H), 7.34 (s, 2H, OH), 7.56 (t, 2H, *J*= 5.6 Hz, NH), 7.62 (d, 4H, *J*= 8.4 Hz, ArH), 7.96 (d, 4H, *J*= 8.4 Hz, ArH). Anal. Hesaplanan: $C_{70}H_{78}O_8N_2$: C, 78.1; H, 7.3, N, 2.6. Bulunan: C, 77.6; H, 7.5, N, 2.2.



(17)

3.2.15. 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27-diklorokarbonilbenziloksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (16) ile 2-tetrahidrofurfuril aminin etkileştirilmesi (18)

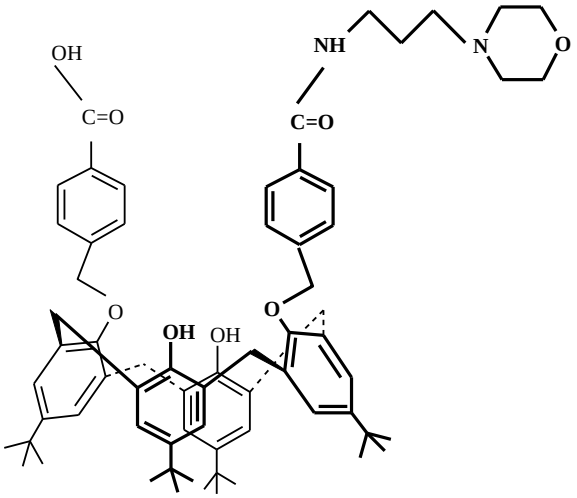
Bileşik **18** % 60 verimle sentezlendi. E.n.: 150-153 ^{o}C IR: 1657 cm^{-1}(C=O). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 0.93 (s, 18H, Bu^{t}), 1.29 (s, 18H, Bu^{t}), 1.59-1.77 (m, 4H $OCH_2\underline{CH_2}$), 1.86-1.98 (m, 4H, $OCH\underline{CH_2}$), 3.31 (d, 4H, *J*= 13.0 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.44-3.54 (m, 2H, $NHCH_2$), 3.73-3.84(m, 4H, OCH_2), 3.86-3.95 (m, 2H, $NHCH_2$), 4.14 (p, 2H, *J*= 5.4Hz, OCH),4.27 (d, 4H, *J*= 13.0 Hz, $ArCH_2Ar$), 5.09 (s, 4H, OCH_2Ar), 6.78 (s, 4H, kaliks-ArH), 7.05 (s, 4H, kaliks-ArH), 7.13 (s, 2H, OH), 7.28 (t, 2H, *J*= 5.4 Hz, NH), 7.75 (d, 4H, *J*= 8.3 Hz, ArH), 7.91 (d, 4H, *J*= 8.4 Hz, ArH). Anal. Hesaplanan: $C_{70}H_{86}O_8N_2$: C, 77.6; H, 8.0; N, 2.5. Bulunan: C, 78.1; H, 7.8; N, 2.3.



(18)

3.2.16. 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27-diklorokarbonilbenziloksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (16) ile 3-morfolinopropil aminin etkileştirilmesi (19)

Bileşik **19** % 70 verimle elde edildi. E.n.>155 ^{o}C (Bozunma) IR: 1640 cm^{-1}(C=O) 1713 cm^{-1}(OH). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm 0.91 (s, 18H, Bu^{t}), 1.29 (s, 18H, Bu^{t}), 2.26-2.28 (m, 2H, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 2.32 (t, 2H, *J*=5.4Hz, NCH_2) 2.94-3.47 (overlapped, 10H, $NHCH_2$, CH_2NCH_2O, $ArCH_2Ar$), 4.05 (bs, 4H, CH_2OCH_2), 4.27 (d, 4H, *J*= 13.3 Hz, $ArCH_2Ar$), 5.08 (s, 4H, OCH_2), 6.75-6.81 (m, 4H, ArH), 7.02-7.14 (overlapped, 6H, ArH, OH), 7.81 (d, 4H, *J*= 8.0 Hz, ArH), 8.09 (d, 4H, *J*= 8.0 Hz, ArH), 8.67 (t, 1H, *J*= 5.2 Hz, NH) Anal. Hesaplanan: $C_{67}H_{82}O_8N_2$: C, 77.1; H, 7.9; N, 2.7. Bulunan: C, 76.7; H, 8.1; N, 2.5.

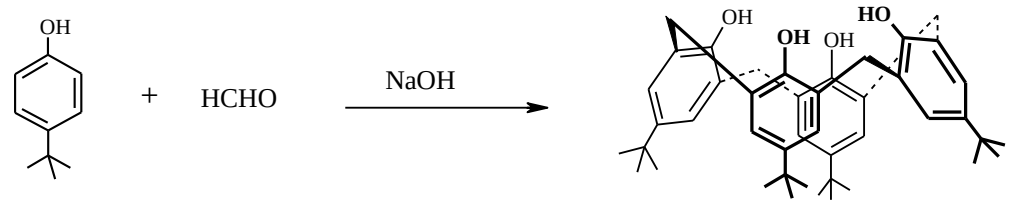


(19)

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

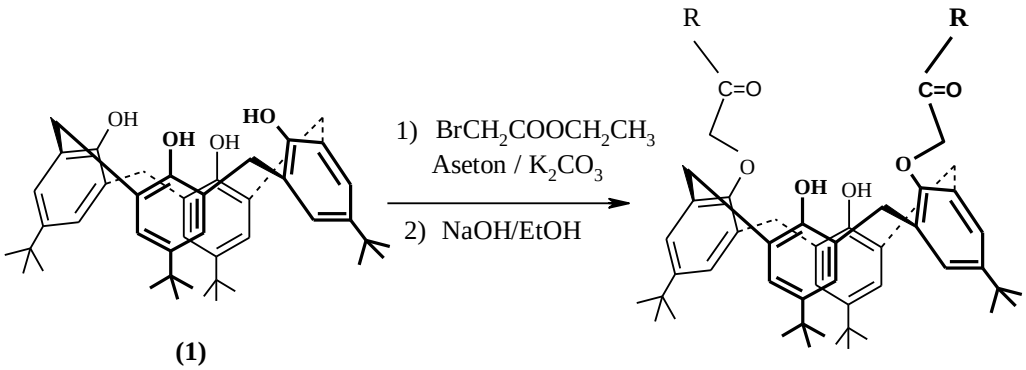
4.1. Kaliksaren Bazlı Ligandların Sentezi

Bu çalışmada amaç, farklı yapıda yeni kaliks[4]arenin amit türevlerini sentezleyerek, biyolojik özelliklerini incelemektir. İlk olarak başlangıç maddesi olan 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütilkaliks[4]aren (1) literatüre (Gutsche 1990) göre sentezlendi.



(1)

Elde edilen bileşik **1** fenolik oksijen (lower rim) üzerinden değişik gruplarla amit türevlerini sentezlemek amacıyla ilk olarak literatürdeki metoda göre (Collins ve ark. 1991) bileşik **1**'in iki eşdeğer oranında metil bromoasetat ile K_2CO_3 varlığında ve asetonun çözücü olduğu ortamda reaksiyonundan bileşik **2** elde edildi. Bu bileşiğin ester karboniline ait bant IR spektrumunda 1735 cm^{-1} de gözlemlenmiştir. Sentezlenen bileşik **2** NaOH/Etanol ortamında hidroliz edilerek asit türevine (3) dönüştürüldü.

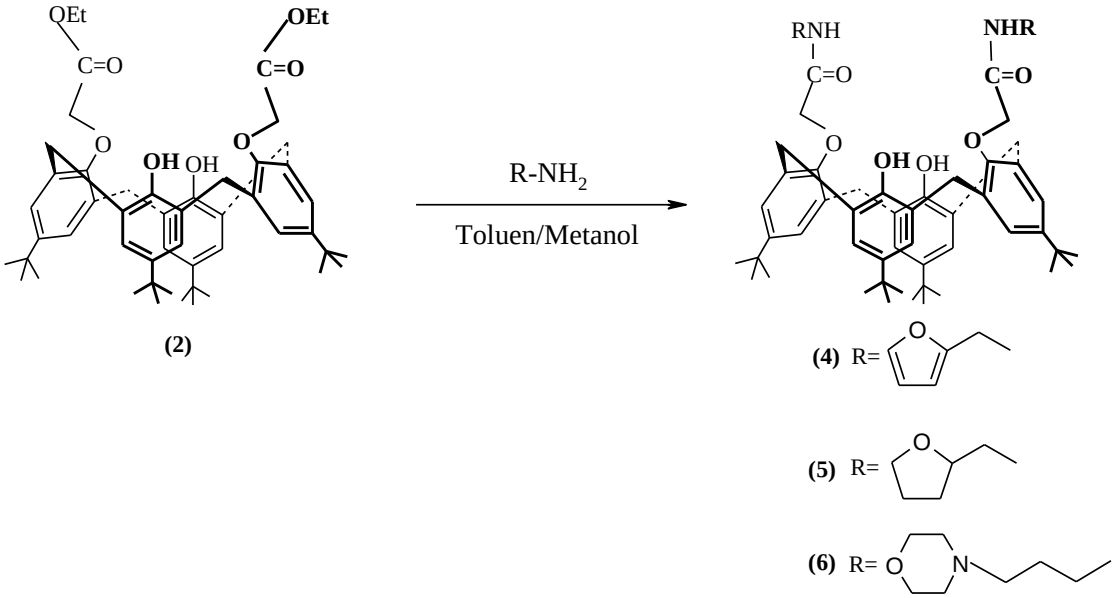


(1)

(2) R = OCH_2CH_3

(3) R = OH

Elde edilen kaliks[4]arenin diester türevinden farklı amit bileşiklerinin sentezlenmesi amacıyla bu bileşik sırasıyla furfuril amin, tetrahidrofurfuril amin ve 3-morfolino propil amin ile toluen/metanol ortamında karıştırılarak kaynatıldı. Reaksiyon İTK ile takip edildi. Saflaştırma işleminden sonra IR spektrumunda ester karboniline ait 1735 cm^{-1} deki pikin tamamen kaybolduğu ve amit karboniline ait pikin oluştuğu gözlendi.



(2)

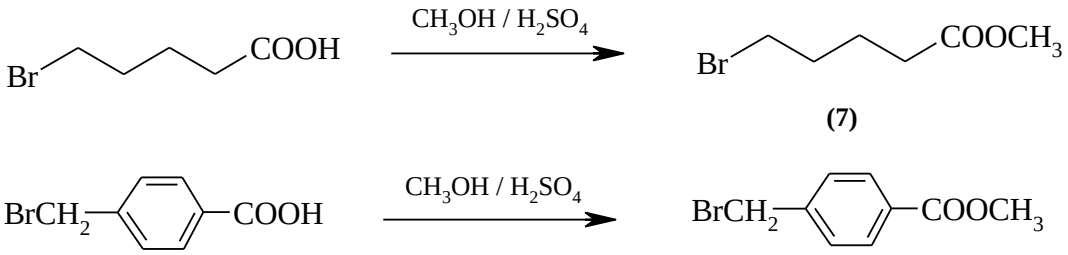
(4) R=

(5) R=

(6) R=

Kaliks[4]arenin furfuril amin ile reaksiyonundan elde edilen kaliks[4]arenin furfuril amit türevinin (4) karboniline ait IR spektrumundaki 1683 cm^{-1} de bant vermiştir. Bu bileşiğin ^{1}H NMR spektrum sonuçlarına göre bu bileşiğin koni konformasyonunda olduğu tespit edilmiştir (δ 3.32 ve 3.98 ppm de iki çift *AB* tipi dublet gözlendi). Bileşik **5** % 75 verimle elde edilmiştir. Sentezlenen kaliks[4]arenin tetrahidrofurfuril amit türevine (5) ait amit karbonil bandı 1677 cm^{-1}'de gözlenmiştir. Kaliks[4]arenin 3-morfolino propil amit türevi (6) ise % 80 verimle sentezlenmiştir. FT-IR spektrumunda görülen 1685 cm^{-1}'deki amit karbonil bandına ait pik bağlanmanın gerçekleştiğini gösterdi. Ayrıca bileşik **6** ^{1}H NMR spektroskopisi ile karakterize edildi ve amit türevinin oluştuğu doğrulandı.

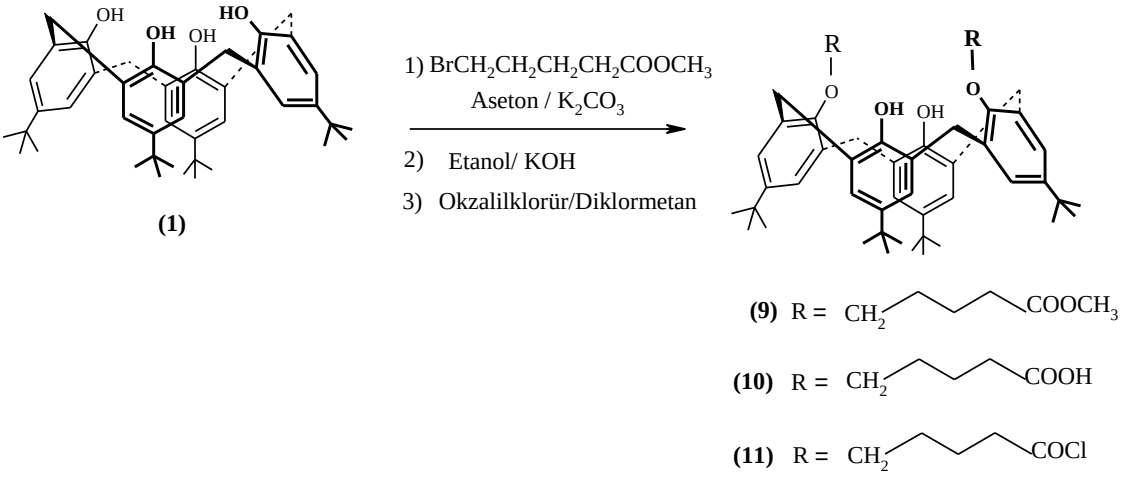
Kaliksarenin uzun zincirli alifatik ester ve aromatik esterlerinin sentezlenip amit türevine dönüştürmek amacıyla ilk olarak 5-bromo valerik asit ve 4-(bromometil) benzoik asit metanol içerisinde derişik H_2SO_4 ile karıştırılarak kaynatıldı ve reaksiyon sonunda bu bileşiklerin metil ester türevleri (**7,8**) sentezlendi.



(7)

(8)

Kaliks[4]aren (1) sentezlenen 5-bromo metil valerat (7) ile K_2CO_3 varlığında kuru aseton içerisinde etkileştirilerek diester türevine dönüştürüldü. Sonuçta bileşik **9** % 42 verimle elde edildi. FT-IR spektrumunda görülen 1736 cm^{-1}'deki ester karbonil bandına ait pik reaksiyonun gerçekleştiğini gösterdi. Ayrıca sentezlenen bu bileşik (9) ^1H NMR spektroskopisi ile karakterize edildi ve bileşiğin oluştuğu doğrulandı. Bileşiğe ait ^1H NMR spektrumundaki $ArCH_2Ar$ protonlarının 3.30 ve 4.25 ppm'deki sinyalleri bileşiğin koni konformasyonunda olduğunu gösterdi. Uzun zincirli alifatik esterik gruplu kaliksarenden amit türevinin sentezlenmesi amacıyla **9** nolu bileşik önce KOH/EtOH ortamında mikrodalgada 10 dakika hidroliz edilerek %82 verimle asit türevine (10), daha sonra da okzalil klorür ile asit klorür türevine (11) dönüştürüldü.



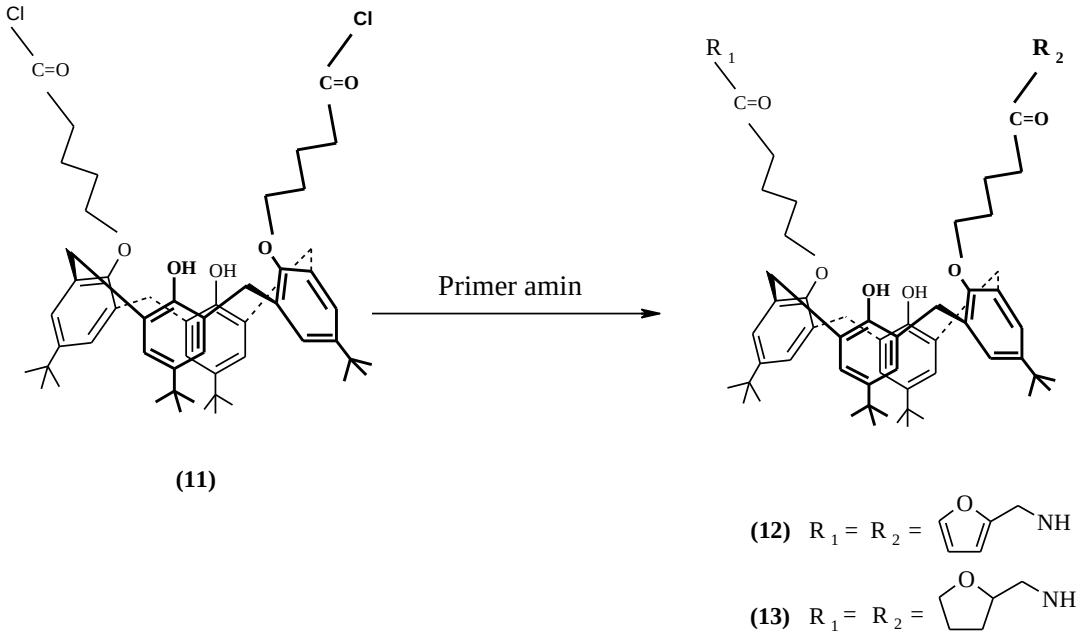
(1)

(9) R = CH_2 $COOCH_3$

(10) R = CH_2 $COOH$

(11) R = CH_2 $COCl$

Elde edilen bileşiğin farklı diamit türevlerini oluşturmak üzere bileşik **11** farklı primer aminlerle (furfuril amin, tetrahidrofurfuril amin) THF'in çözücü olduğu ortamda oda sıcaklığında etkileştirilerek bileşik **12** ve **13** sırasıyla %50 ve %65 verimle elde edildi. Bileşikler ^{1}H NMR ile karakterize edildi. ^{1}H NMR spektrumlarından bileşik **12** için görülen 3.30 ve 4.14 ppm (J=13.1 Hz) ve bileşik **13** için görülen 3.33 ve 4.25 ppm'deki (J=13.1 Hz) $ArCH_2Ar$ protonlarına ait dublet pikler, bileşiklerin koni konformasyonuna sahip olduklarını gösterdi.

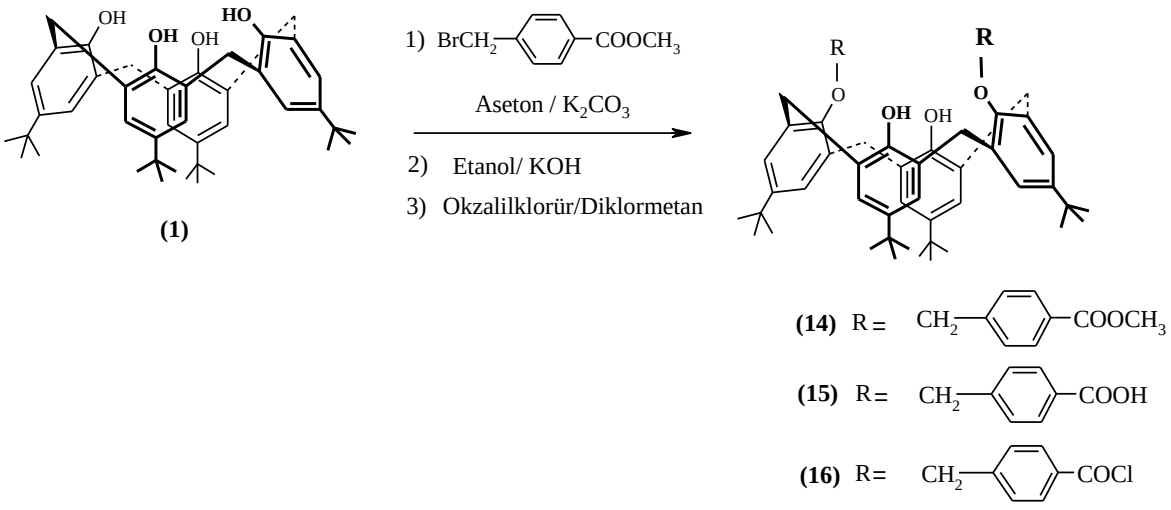


(11)

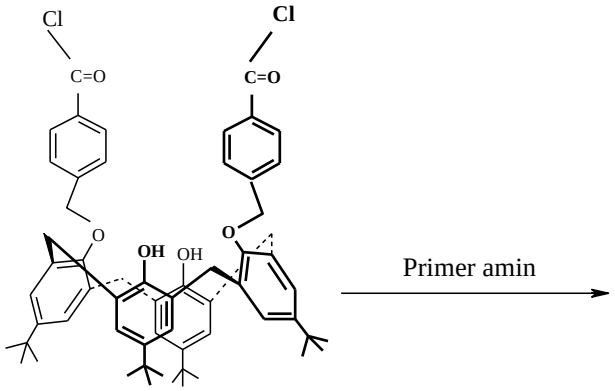
(12) $R_1 = R_2 =$

(13) $R_1 = R_2 =$

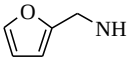
Diğer bir seri kaliks[4]arenin amit türevini sentezlemek amacıyla kaliks[4]aren (1), 4-(bromometil)-metil benzoat (8) ile aseton ortamında reaksiyonundan % 75 verimle bileşik **14** sentezlendi. Ester grupları taşıyan bileşik **14**, KOH/etanol ortamında mikrodalgada hidroliz edilerek bileşik **15**'e %78 verimle dönüştürüldü. Elde edilen bileşik ^{1}H NMR spektroskopisiyle karakterize edildi. Buna göre bileşik **15**'de OCH_3 grubuna ait 3.93 ppm'deki pikin kaybolması hidrolizin gerçekleştiğini kanıtlamıştır. Kaliksarenin amit türevlerinin oluşturulması amacıyla ilk olarak bileşik **15** diklormetan içerisinde okzalilklorür beraberinde tepkimeye sokularak asitklorür türevine (16) dönüştürüldü.

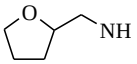


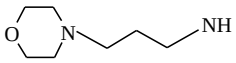
Elde edilen bileşik **16** yine sırasıyla furfuril amin, tetrahidrofurfuril amin ve 3-morfolinopropil amin ile THF ortamında etkileştirilerek kaliksarenin amit türevleri olan bileşik **17**, **18** ve **19** sırasıyla %65, %60 ve %70 verimle sentezlendi. FT-IR de amit oluşumu sırasıyla 1639 cm^{-1}, 1657 cm^{-1} deki bandlardan anlaşılmıştır. **19** nolu bileşik ise mono amit yapısında olup amit ve asit karboniline ait bandlar 1640 cm^{-1} ve 1713 cm^{1}'de görülmüştür. Bu bileşiklerin oluşumu ^{1}H NMR ile doğrulandı. ^{1}H NMR spektrumlarından bileşik **17** için görülen 3.34 ve 4.28 ppm (J=13.1 Hz) , bileşik **18** için 3.3 ve 4.27 ppm (J=13.0 Hz) ve bileşik **19** için görülen 3.32 ve 4.27 ppm'deki $ArCH_2Ar$ protonlarına ait dublet pikler (J= 13.3 Hz), bu bileşiklerin koni konformasyona sahip olduklarını gösterdi.



(16)

(17) $R_1 = R_2 =$ 

(18) $R_1 = R_2 =$ 

(19) $R_1 =$ 

$R_2 =$ OH

4.2. Biyolojik Özelliklerin İncelenmesi

4.2.1. Antimikrobiyal aktivite testleri

Antimikrobiyal aktivite çalışmasında mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Mikrodilüsyon yönteminde standart sayıda bakteri topluluğu (inokulum), iki katlı dilüsyonlar şeklinde değişen yoğunluklarda antimikrobik ajan ile karşılaştırılır. Bu sürenin sonunda gözle görünür üremeyi engelleyen en düşük antimikrobik ilaç yoğunluğu saptanır. Buna "Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu" (MİK) denir ve (mg/L) şeklinde ifade edilir. Bu çalışmada sentezlenen **2-6** nolu bileşiklerin bazı gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmış ve sonuçlar Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Sentezlenen **2-6** nolu bileşiklerinin bakterilere karşı oluşan MİK değerleri (µM)

Bileşikler **Bakteriler**	2 nolu bileşik	3 nolu bileşik	4 nolu bileşik	5 nolu bileşik	6 nolu bileşik
B.subtilis	78	5000	1250	5000	10.000
B.cereus	39	10.000	39	2500	10.000
E.fecalis	156	10.000	39	1250	10.000
S.aureus	156	10.000	39	1250	10.000
E.coli 35218	39	10.000	625	10.000	10.000
E.coli 25922	39	5000	78	5000	2500
P.aeroginosa	1250	5000	5000	5000	2500
P.vulgaris	156	10.000	5000	5000	2500

Escherichia coli, Pseudomonas aeroginosa ve Proteus vulgaris gram negatif bakterilerdir. Çalışmada bu grubu temsilen Escherichia coli ATCC (American of Typical Culture Collection) 25922, Escherichia coli ATCC 35218, Pseudomonas aeroginosa ATCC 27853 ve Proteus vulgaris seçildi.

Çalışmaya alınan maddelerden kaliks[4]arenin diester(2), diasit(3), furfuril amit(4) tetrahidrofurfuril amit(5) ve morfolin amit(6) türevlerinin Escherichia coli ATCC 25922 ve Escherichia coli ATCC 35218 bakterilerine karşı elde edilen MİK değerlerine göre özellikle **2** numaralı bileşik ve **4** numaralı kaliksarenin furfuril amit türevinin duyarlı olduğu görülmektedir. Pseudomonas aeroginosa ATCC 27853 ve Proteus vulgaris bakterileri için sırasıyla **2** nolu bileşik ve **6** nolu bileşikler daha duyarlı iken kaliksarenin diasit türevi(3) P.vulgaris için çalışılan konsantrasyonlarda dirençli olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada gram pozitif bakterilerden Bacillus subtilis, Bacillus cereus, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus kullanıldı.

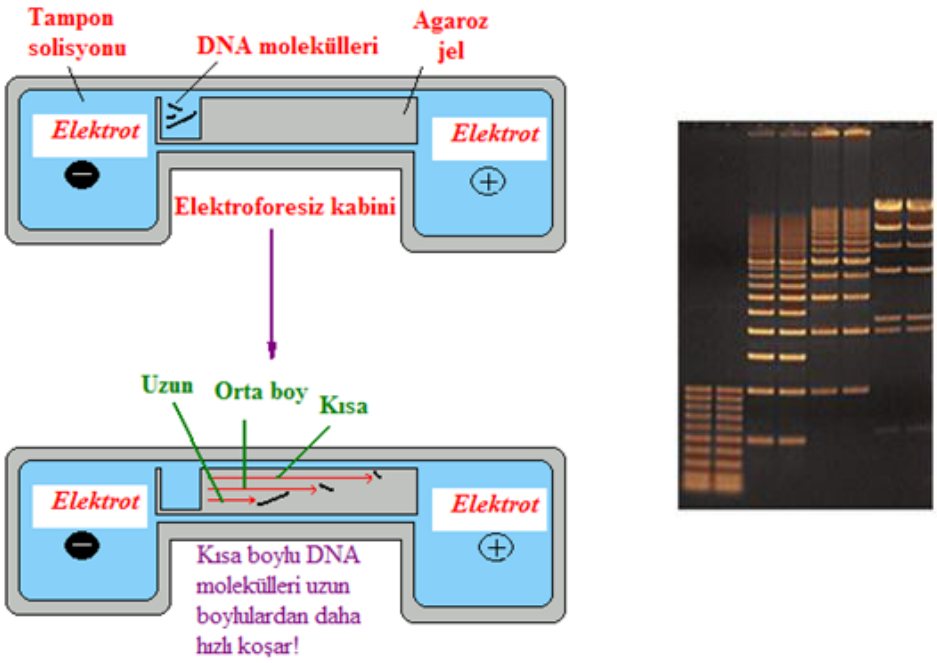
Bacillus subtilis bakterisiyle elde edilen MİK değerlerine göre **2** nolu bileşiğin duyarlı olduğu gözlenmiş, **4** nolu bileşik ise daha az duyarlılık göstermiştir. Bu bakteride **3** ve **5** nolu bileşikler duyarlılık göstermemiş buna karşın **6** nolu bileşik dirençli olmuştur. B. Cereus bakterisiyle elde edilen sonuçlardan (MİK değerleri 39.06 μM) **2** ve **4** nolu bileşiklerin duyarlı olduğu, **5** nolu bileşiğin daha az duyarlı, **3** ve **6** nolu bileşiklerin ise dirençli oldukları görülmüştür. E. faecalis ve S. Aureus bakterileriyle elde edilen sonuçlardan 4 nolu bileşiğin oldukça duyarlı olduğu **2** nolu bileşiğin ise daha az duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir. **5** nolu bileşik çok az bir duyarlılık gösterirken, **3** ve **6** nolu bileşikler dirençli olmuşlardır.

4.2.2. DNA etkilerinin araştırılma testleri

Bu çalışmada farklı zincir yapısında kaliks[4]arenin farklı amit türevleri sentezlenerek DNA üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Araştırmada elektroforez metodu uygulandı. Bu metodun temel prensibi, DNA ve RNA moleküllerinin şekillerine, büyüklüklerine ve topolojik özelliklerine (sekonder yapı) ayrıştırılmasıdır. DNA ve RNA molekülleri negatif yüke sahiptirler, bu nedenle iki kutuplu bir jel matriksine konulduklarında pozitif yüklü kutuba yönelirler. Pozitif yüklü kutuba yönelmede lineer DNA molekülleri boylarına göre hareket edebilirler.

Küçükler büyüklere göre daha hızlı hareket ederler. Halka şeklindeki DNA'ların topolojileri dolayısıyla hareket hızları farklıdır. Aynı büyüklükte DNA'lardan ancak farklı şekilde olanlar farklı hızlarda hareket ederler. Süper kıvrımlı DNA lineer DNA'dan hızlıdır, lineer DNA da kesikli veya halkalı DNA'lardan daha hızlıdır (Şekil 4.1) (Karaca, M.).



Şekil 4.1. Elektroforezde DNA moleküllerinin yürüme şeklinin ve etidium bromür ile boyanmış halinin gösterimi

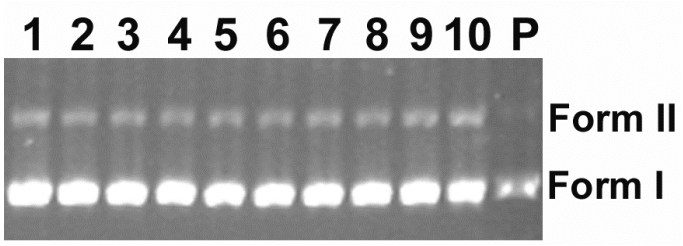
Bu çalışmada matriks olarak agaroz jel kullanılmıştır. Enzim olarak restriksiyon enzimleri kullanılmıştır. Restriksiyon endonükleaz enzimleri, bakterilerden yalıtılan ve DNA'yı belirli şifrelerin bulunduğu yerlerden bölen (ve başka yerlerden bölmeyen) özel endonükleazlardır. Bu enzimler çift sarmallı DNA'nın her bir sarmalından fosfodiester bağlarını keser. Günümüzde gen teknolojisinde 200 kadar restriksiyon enzimi kullanılmaktadır. Bu çalışmada kullanılan BamHI ve HindIII'ün DNA'yı kesme şifreleri sırasıyla şu şekildedir: 5'-G/GATCC-3' ve 5' –A/AGCTT-3' . Bunun sonucunda Form I ve Form II DNA'yı, lineer yapıdaki Form III DNA'ya dönüştürmektedir.

DNA üzerindeki etkilerin incelenmesi deneylerinde agaroz jel elektroforezi uygulanmıştır. Bir gram agaroz tartılıp içerisine 100 mL. TBE(1X) tamponu ilave edildikten sonra mikrodalga fırında orta seviyede 5 dakika ısıtılarak, agarozun tampon çözeltisi içinde çözünmesi sağlandı. Çözeltinin sıcaklığı 55 ^{0}C'ye düştükten sonra

içerisinde yerleştirilmiş tarak bulunan elektroforez tankına döküldü. Tankın içerisindeki jel soğuduktan sonra taraklar düzgün bir şekilde çıkartıldı. DNA üzerindeki etkisine bakılacak olan örnekler 10.000 μM olacak şekilde tartılıp pBR322 plazmit DNA'sı (bazılarında restriksiyon enzimleri eklenerek) ile karıştırıldıktan sonra santrifüj edildi. Bu işlemden sonra 37^0C'de 2 saat süreyle inkübe edildi. Hazırlanan örnek karışımlarından mikropipet yardımıyla alınan maddeler jel çukurlarına (kuyucuk) yükleme yapıldı. Yükleme işleminden sonra uygun voltaj değerleri ayarlanarak (katotdan anota doğru olacak şekilde) belli sürelerde (30 dk., 1 saat, 2 saat gibi) yürütme işlemi yapıldı. Yürütme işlemi sona erdikten sonra etidium bromür ile DNA görünür hale getirildi ve görüntüleme (transiluminatör) cihazı ile bantlar gözlendi.

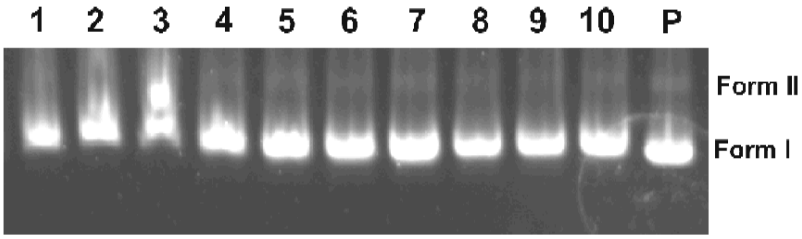
Sentezlenen bileşiklerden **2**, **3**, **4**, **5**, ve **6** nolu bileşiklerin 10.000 μM' dan on kere dilüe edilerek 19.5 μM' a kadar azalan konsantrasyonlarda, pBR322 DNA'nın süpercoil ve açık halkasal formları kullanılarak elektroforezde incelenmiştir.

2 nolu bileşik tüm konsantrasyonlarda eşit şekilde plazmit DNA'nın hem Form I hem Form II'sinin elektroforetik mobilitesini değiştirmiş ve hızlandırmıştır (Şekil 4.2). DNA'ya bağlanan bileşik supercoil olan Form I'den daha hızlı ilerlemiştir. Bu da DNA' ya bağlanan bileşiğin DNA'yı daha sıkılaştırdığı ve yoğunlaştırdığı fikrini vermektedir.



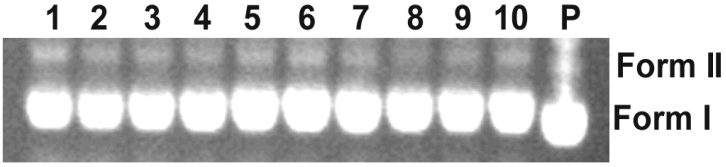
Şekil 4.2. 2 nolu bileşiğin pBR322 DNA ile etkileştiği elektroforez görüntüsü (10→1: 10.000 μM, 5000 μM, 2500 μM, 1250 μM, 625 μM, 312.5 μM, 156.25 μM, 78.125 μM, 39 μM, 19.5 μM, P: Plazmit DNA)

3 nolu bileşiğin ilk üç yüksek konsantrasyonunda, plazmit DNA'sının kırıldığı veya parçalandığı gözlenmiştir (Şekil 4.3). Özellikle bu üç konsantrasyonda hareketlilik ve yoğunluk azalmıştır. Diğer konsantrasyonlarda da bileşik plazmit DNA'nın Form I ve Form II'sinin mobilitesini değiştirmiştir. Kontrol gruptaki Form I ve Form II' den farklı olarak daha yavaş yürüdüğü gözlenmiştir. Bu da bileşiğin DNA'ya bağlanarak çözdüğü, bundan dolayı elektroforezde DNA'dan daha yüksekte bant gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır.



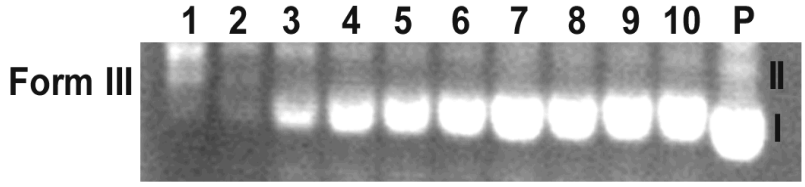
Şekil 4.3. 3 nolu bileşiğin pBR322 DNA ile etkileştiği elektroforez görüntüsü (1→10: 10.000 µM, 5000 µM, 2500 µM, 1250 µM, 625 µM, 312.5 µM, 156.25 µM, 78.125 µM, 39 µM, 19.5 µM, P: Plazmit DNA)

4 nolu bileşiğin bütün konsantrasyonları plazmit DNA'sı üzerinde aynı etkiyi göstermiştir. Ancak kontrol plazmit DNA'sından farklı olarak bütün konsantrasyonlarda DNA'nın hareketliliğinin azaldığı gözlenmiştir. Yani bileşik plazmit DNA'nın hem Form I hem de Form II 'nin mobilitesini değiştirmiştir (Şekil 4.4).



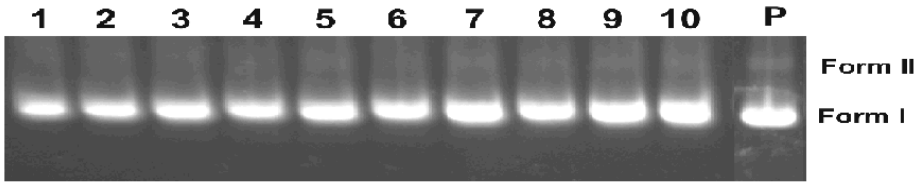
Şekil 4.4. 4 nolu bileşiğin pBR322 DNA ile etkileştiği elektroforez görüntüsü (1→10: 10.000 µM, 5000 µM, 2500 µM, 1250 µM, 625 µM, 312.5 µM, 156.25 µM, 78.125 µM, 39 µM, 19.5 µM, P: Plazmit DNA)

5 nolu bileşiğin bütün konsantrasyonları, süpercoil formun (Form I) ve açık halkasal formlarının (Form II) hareketliliğini azaltmıştır. 10.000 ve 5.000 µM'lık bu bileşiğin çözeltisi plazmit DNA interaksiyonu sonucunda en yüksek iki konsantrasyonda Form I'in tamamen parçalanmasına yol açmıştır ve Form III oluşmuştur (Şekil 4.5). 2500 µM – 19.5 µM azalan konsantrasyonlarında Form I'nin yoğunluğunun giderek arttığı ve kontrole yaklaştığı gözlenmiştir. Kontrol plazmit DNA'sı ile kıyaslandığında bileşiğin bütün konsantrasyonlarında DNA'ya bağlandığı ve hem süpercoil (Form I) hem de açık halkasal yapıda daha fazla çözülmelere sebep olduğu bundan ötürü de elektroforegramda daha yavaş yürüdüğü gözlenmiştir. Form I ve Form II arasında 5.000-10.000 µM konsantrasyonlarında bir bant daha gözlenmiştir. Bu da bileşiğin plazmit DNA'sının her iki ipliğinde de kırık yaparak halkasal yapıdan lineer yapıya (Form-III) dönüştüğü şeklinde yorumlanmıştır.



Şekil 4.5. 5 nolu bileşiğin pBR322 DNA ile etkileştiği elektroforez görüntüsü (1→10: 10.000 µM, 5000 µM, 2500 µM, 1250 µM, 625 µM, 312.5 µM, 156.25 µM, 78.125 µM, 39 µM, 19.5 µM, P: Plazmit DNA)

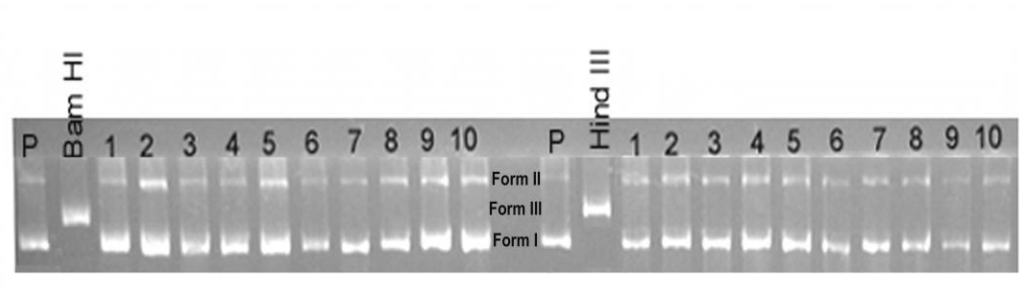
6 nolu bileşiğin bütün konsantrasyonlarında plazmit DNA ile interaksiyonunun sonucunda bileşiğin DNA'ya bağlandığı ve kontrol plazmit ile kıyaslandığında elektroforetik mobiliteyi değiştirdiği ve yavaşlattığı açıkça görülmüştür. Aynı zamanda bu bileşik giderek azalan konsantrasyonlarında plazmit DNA'nın Form I yoğunluğunu artırmış ve kontrol plazmit DNA'sının hareketliliğine yaklaşmıştır. En düşük son iki konsantrasyondaki Form I ve II plazmit DNA ile aynı mobiliteye sahip olduğu görülmüştür (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. 6 nolu bileşiğin pBR322 DNA ile etkileştiği elektroforez görüntüsü (1→10: 10.000 µM, 5000 µM, 2500 µM, 1250 µM, 625 µM, 312.5 µM, 156.25 µM, 78.125 µM, 39 µM, 19.5 µM, P: Plazmit DNA)

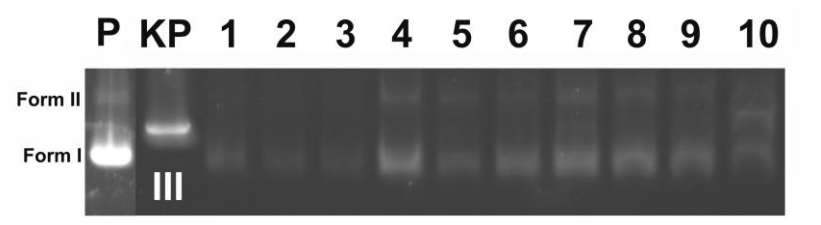
Sentezlenen *p-ter*-bütilkaliks[4]aren türevlerinden **2**, **3**, **4**, **5**, ve **6** nolu bileşiklerin Guanin-Guanin(G-G) veya Adenin-Adenin (A-A) bölgelerine ilgi gösterip göstermediklerini belirlemek için bu çalışmada BamHI ve HindIII enzimleriyle bileşik-pBR322 plazmit DNA eklentilerinin restriksiyon endonükleaz analizi gerçekleştirilmiştir.

2 nolu bileşik hem G-G hem de A-A bazlarına bağlandığı için her iki enzimle de plazmit DNA'yı kesmemiştir (Şekil 4.7).

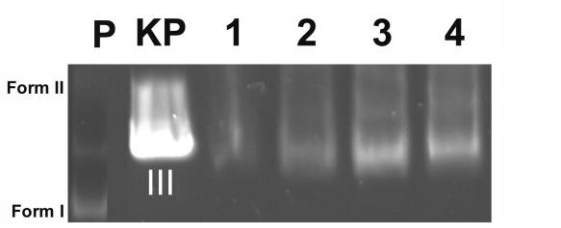


Şekil 4.7. 2 nolu bileşik-pBR322 plazmit DNA'sının BamHI ve HindIII enzimleriyle yürütüldüğü elektroforez görüntüsü (1→10: 10.000 µM, 5000 µM, 2500 µM, 1250 µM, 625 µM, 312.5 µM, 156.25 µM, 78.125 µM, 39 µM, 19.5 µM, P: Plazmit DNA)

3 nolu bileşikle muamele edilmiş plazmit DNA BamHI tarafından Şekil 4.8' de görüldüğü gibi kesilmiştir. HindIII Şekil 4.8' de görüldüğü gibi sadece en düşük konsantrasyonda kısmi kesim yapmıştır. Bu da maddenin diğer konsantrasyonlarında plazmit DNA üzerinde etkili ve A-A bazlarına bağlandığını göstermektedir.



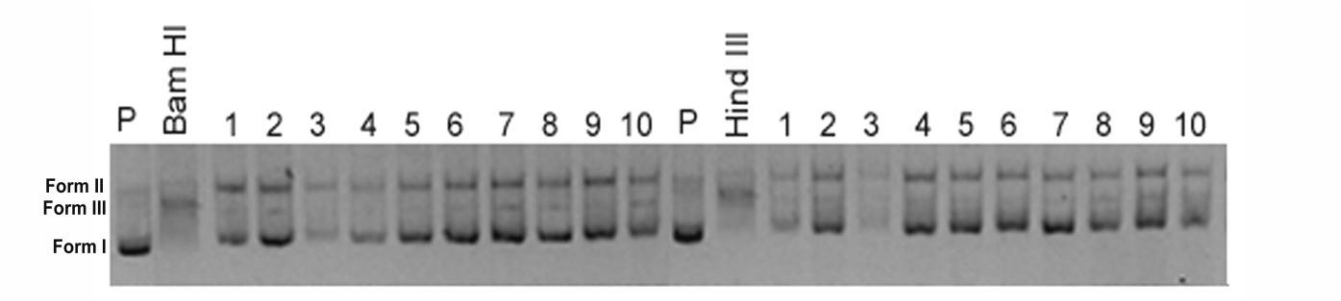
HindIII



BamHI

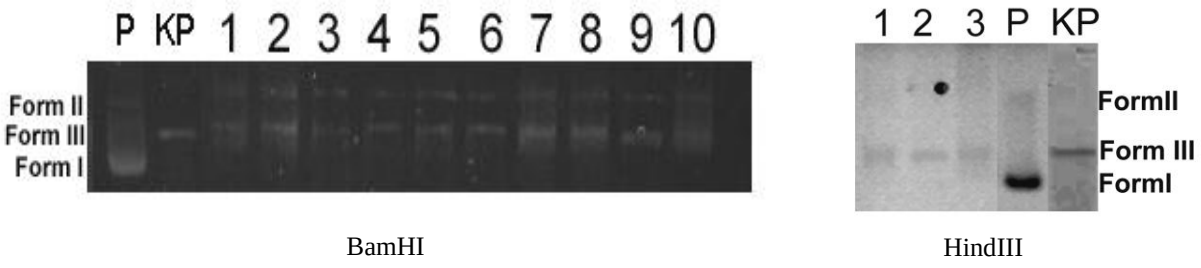
Şekil 4.8. 3 nolu bileşik-pBR322 plazmit DNA'sının BamHI ve HindIII enzimleriyle yürütüldüğü elektroforez görüntüsü (1→10: 10.000 µM, 5000 µM, 2500 µM, 1250 µM, 625 µM, 312.5 µM, 156.25 µM, 78.125 µM, 39 µM, 19.5 µM, P: Plazmit DNA, KP: Kesilmiş plazmit)

4 nolu bileşik plazmit DNA'ya bağlanmıştır bu nedenle her iki enzimle de tam bir kesim olmamıştır. Şekil 4.9' da görüldüğü gibi kısmi kesim gerçekleşmiştir.



Şekil 4.9. 4 nolu bileşik-pBR322 plazmit DNA'sının BamHI ve HindIII enzimleriyle yürütüldüğü elektroforez görüntüsü (1→10: 10.000 µM, 5000 µM, 2500 µM, 1250 µM, 625 µM, 312.5 µM, 156.25 µM, 78.125 µM, 39 µM, 19.5 µM, P: Plazmit DNA)

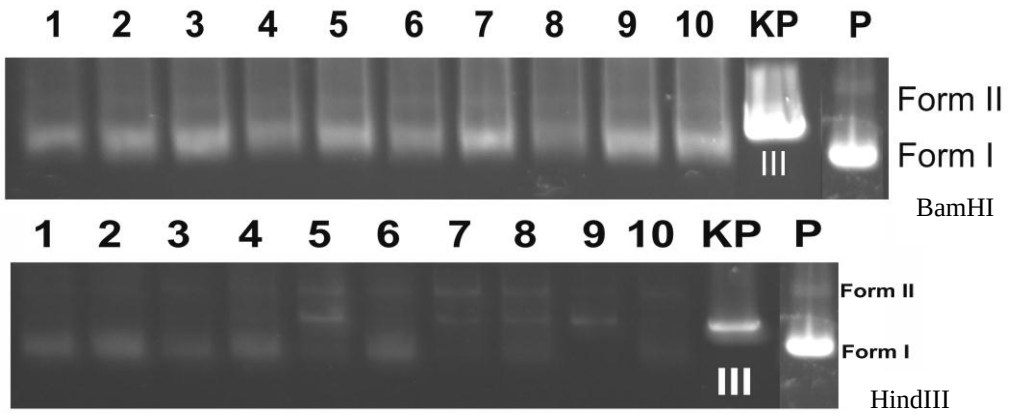
5 nolu bileşik ile muamele edilmiş plazmit DNA'yı BamHI kısmi olarak kesmiştir. Tam bir kesim gerçekleşmemiştir. Form I tamamen kaybolmuştur. Bu da kısmi kesimden dolayı süper sarmalların relax olduğunu ve lineer DNA'ya dönüştürdüğünü göstermektedir (Şekil 4.10). Bu bileşiğin ilk üç yüksek konsantrasyonda HindIII ile kesimi denenmiştir ve Şekil 4.10' da görüldüğü gibi hepsini kesmiştir.



BamHI HindIII

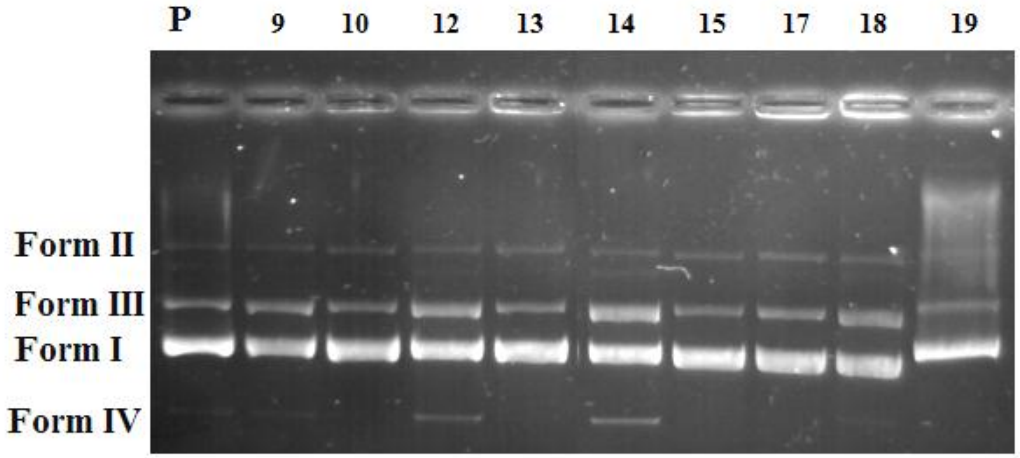
Şekil 4.10. 5 nolu bileşik-pBR322 plazmit DNA'sının BamHI ve HindIII enzimleriyle yürütüldüğü elektroforez görüntüsü (1→10: 10.000 µM, 5000 µM, 2500 µM, 1250 µM, 625 µM, 312.5 µM, 156.25 µM, 78.125 µM, 39 µM, 19.5 µM, P: Plazmit DNA, KP: Kesilmiş plazmit)

6 nolu bileşik ile muamele edilmiş plazmit DNA'nın bütün konsantrasyonlarında Bam HI kesim yapmamıştır. Hind III bileşiğin beşinci konsantrasyondan sonraki örneklerini (azalan konsantrasyonlar) kesmiştir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. 6 nolu bileşik-pBR322 plazmit DNA'sının BamHI ve HindIII enzimleriyle yürütüldüğü elektroforez görüntüsü (1→10: 10.000 µM, 5000 µM, 2500 µM, 1250 µM, 625 µM, 312.5 µM, 156.25 µM, 78.125 µM, 39 µM, 19.5 µM, P: Plazmit DNA, KP: Kesilmiş plazmit)

Sentezlenen diğer bileşiklerden **9**, **10**, **12**, **13**, **14**, **15**, **17**, **18** ve **19** nolu bileşiklerin 10.000 µM konsantrasyonlarında pBR322 DNA'sı ile etkileşimleri elektroforezde araştırılmıştır. Bu bileşiklerin pBR322 DNA'sı ile elektroforezde yürütüldükten sonraki hali Şekil 4.12' de görülmektedir.



Şekil 4.12. Bileşiklerin pBR322 plazmit DNA'sı ile yürütüldüğü elektroforez görüntüsü (P: Plazmit DNA)

Elektroforez görüntülerinden elde edilen hesaplamalara dayanılarak bileşiklerin etkili olup olmadıkları yorumlanmıştır. Çizelge 4.2' de bileşiklerin elektroforez görüntülerinde açığa çıkan bantların yoğunluk hesaplamalarından bulunan yüzdeler verilmiştir.

Çizelge 4.2. Bileşiklerin pBR322 DNA'sıyla yürütüldükten sonra oluşan Form I, Form II, Form III ve Form IV'ün yüzdeleri

Bileşikler	Form II	Form III	Form I	Form IV
pBR322 DNA	0,9	12.2	86.9	
9 nolu bileşik	2.6	22.6	74.8	
10 nolu bileşik	3.9	13.0	83.1	
12 nolu bileşik	7.3	26.2	62.1	4.4
13 nolu bileşik	11.2	15.5	73.3	
14 nolu bileşik	9.7	31.2	51.7	7.4
15 nolu bileşik	13.1	15.6	71.3	
17 nolu bileşik	13.1	19.8	67.1	
18 nolu bileşik	11.8	27.8	60.4	
19 nolu bileşik	27.9	17.0	55.1	

9 nolu bileşiğin elektroforez görüntülerinden elde edilen sayısal veriler, plazmit DNA'yla kıyaslandığında, Form I yoğunluğunun azaldığı buna karşılık Form II ve Form III yoğunluklarında artış olduğu görülmektedir. Bu da bileşiğin plazmit DNA'nın lineer ve açık halkasal yapısını artırdığı, süpersarmal yapısını ise azalttığı şeklinde yorumlanmıştır.

10 nolu bileşik plazmit DNA'yla karşılaştırıldığında Form I, Form II ve Form III yoğunluklarında çok fazla değişme olmadığı gözlenmiştir. **12** nolu bileşik plazmit DNA'sının Form I kısmının yoğunluğunu azaltırken, Form II ve Form III kısımlarının yoğunluklarını azaltmıştır. Ayrıca bu bileşikte Form IV oluştuğu gözlenmiştir ki bu da DNA'nın daha küçük kısımlara parçalandığını göstermektedir.

13 nolu bileşik plazmit DNA'sıyla kıyaslandığında Form I yoğunluğunun kısmen azaldığı, Form III'ün kısmen arttığı buna karşılık Form II yoğunluğunun daha belirgin bir şekilde arttığı görülmüştür.

14 nolu bileşiğin elektroforez görüntüsünden Form I yoğunluğunun belirgin bir şekilde azaldığı, Form II ve Form III yoğunluğunun arttığı gözlenmiştir. **12** nolu bileşikte olduğu gibi Form IV oluştuğu gözlenmiştir. **15** ve **17** nolu bileşikler plazmit DNA'yla karşılaştırıldığında Form I yoğunluğunda belirgin bir azalma göstermiş, buna karşılık Form II ve Form III yoğunlukları kısmen artış göstermiştir. **18** nolu bileşik

Form I yoğunluğunda belirgin bir azalma göstermiş, Form II ve Form III yoğunluklarında ise kısmen artma olmuştur. **19** nolu bileşikte Form I, Form II ve Form III'ün diğer bileşiklere göre daha yavaş ilerlediği gözlenmiş, bu da kaliksarenin DNA üzerine tutunarak molekül kütlesinde artış meydana getirdiği, bunun sonucunda da daha yavaş yürüdüğü şeklinde yorumlanmıştır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

- Sonuç olarak yapılan bu çalışmada değişik fonksiyonel gruplar (ester, asit, amit) taşıyan kaliks[4]aren türevleri sentezlendi.
- Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu FT-IR, NMR, elementel analiz ve diğer metodlarla yapıldı.
- Sentezlenen bileşiklerin bazı gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelendi.
- **2** ve **4** nolu bileşiklerin kullanılan bakterilere karşı etkili olduğu gözlendi.
- Sentezlenen bileşiklerin plazmit DNA üzerindeki etkileri araştırılmıştır.
- Özellikle **5** nolu tetrahidrofurfuril amit türevinin derişik konsantrasyonda DNA'nın Form I ve Form II'sini tamamen yok ettiği gözlenmiştir.
- **2**, **3**, **4** ve **6** nolu bileşikler plazmit DNA'nın elektroforetik mobilitesinde değişikliklere sebep olmuşlar ancak çok etkinlik göstermemişlerdir.
- Sentezlenen bileşiklerden **2**, **3**, **4**, **5** ve **6** nolu bileşiklerin BamHI ve HindIII kesim enzimleri ile yapılan denemelerden **2** nolu bileşiğin her iki kesim enzimiyle de kesimi engellediği gözlenmiştir.
- Sentezlenen diğer bileşiklerin (**9**, **10**, **12**, **13**, **14**, **15**, **17**, **18** ve **19**) plazmit DNA ile etkileri araştırıldığında **9, 10**, **13** ve **15** nolu bileşiklerin çok etkili olmadıkları gözlenirken, **17** ve **18** nolu bileşiklerde Form I belirgin bir şekilde azalmış, Form II ve Form III artmıştır.
- Bileşik **12** ve **14** çok etkili olmuş, Form I azalırken, Form II, Form III ve bunun yanında Form IV oluşmuştur.
- **19** nolu bileşiğin elektroforez görüntüsü diğer bileşiklerden farklıdır. Bu bileşikte Form I, Form II ve Form III'ün farklılaştığı gözlenmiştir.

5.2. Öneriler

- Sonuç olarak bu çalışmada sentezlenen bileşiklerden bazılarının antimikrobiyal özellik göstermesi bu bileşiklerin farmakolojik araştırmalarda kullanılabileceği yönündeki çalışmalara ışık tutacaktır.

- Ayrıca DNA cleavage çalışmalarından elde edilen sonuçlar, günümüzde önemli bir sorun haline gelen kanser tedavisi için yapılacak olan bilimsel çalışmalara katkıda bulunacaktır.
- Literatür araştırmaları sonucuna göre DNA cleavage ve biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılan ligandın metal komplekslerinin liganda göre daha etkili olabileceği anlaşılmaktadır. Bu çalışmanın bundan sonraki aşamasında sentezlenen ligandların metal kompleksleri sentezlenerek biyolojik özellikleri araştırılacaktır.

6. KAYNAKLAR

Akkuş, G. U., Memon S., Gürkaş D. E., Aslan S., Yılmaz M., 2008, The synthesis and metal cation extraction studies of novel polymer-bound calix(aza)crowns, *Reactive & Functional Polymers*, 68, 125–132.

Andreetti, G.D., Ungaro R., Pochini A., 1981, X-Ray Crystal and Molecular Structure of The p-t-Butylphenol-Formaldehyde Cyclic Octamer Cyclo(Octa((5-T-Butyl-2-Acetoxy-1,3 Phenylene)Methylene), *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 11, 533.

Asfari, Z., Böhmer V., Harrowfield M.McB., Vicens J., 2001, Kluwer Academic Publishers Dordrecht.

Baekeland, L. H., 1908, Method of Making Insoluble Products of Phenol and Formaldehyde, *U. S. Patent Number(s),* 942, 699.

Baldini, L., Sansone F., Massera C., Casnati A., Ugozzoli F., Ungaro R., 2007, Designing nanoporous crystalline materials by self-assembly: 2D hydrogen-bonded networks from upper rim calix[4]arene diamide derivatives, *İnorganica Chimica Acta*, 360, 970-980.

Bayrakcı, M., Ertul Ş., Yilmaz M., 2009, Synthesis of di-substituted calix[4]arene-based receptors for extraction of chromate and arsenate anions, *Tetrahedron,* 65, 7963–7968.

Bozkurt, S., Karaküçük A., Sırıt A., Yılmaz M., 2005, Synthesis of two calix[4]arene diamide derivatives for extraction of chromium(VI), *Tetrahedron*, 61, 10443-10448.

Brake, M., Böhmer, V., Krämer, P., Vogt, W., Wortmann, R., 1993, O-Alkylated P-Nitrocalix[4]arenes, Syntheses, LB-Monolayers and NLO-Properties, *Supramol. Chem.,* 2, 65.

Breslow, R., 1995, Biomimetic Chemistry and Artificial enzymes, *Acc. Chem. Res.* 28, 146-153.

Chen, L., Zhang J., Zhao W., He X., Liu Y., 2006, Double-armed calix[4]arene amide derivatives as ionophores for lead ion-selective electrodes, *Journal Of Electroanalytical Chemistry,* 589, 106-111.

Collins, E.M., McKervey M.A., Madigan E., Moran M. B., Owens M., Ferguson G., Harris S.J., 1991, Chemically Modified Calix[4]arenes. Regioselective Synthesis of 1,3-(distal) Derivatives and Related Compounds. X-ray Crystal Structure of a Diphenoldinitrile, *J. Chem. Soc., Perkin Trans*. I, 3137.

Conner, M., Janout, V., Kudelka, I., Dedek, P., Zhu, J., Regen, S. L., 1993[a], Perforated Monolayers-Fabrication of Calix[6]arene-Based Composite Membranes that Function as Molecular-Sieves, *Langmuir*, 9, 2389.

Conner, M., Janout, V., Regen, S.L., 1993[b], Molecular-Sieving by A Perforated Langmuir-Blodgett-Film, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 1178.

Consoli, G. M.L. , Galente E., Daquino C., Granata G., Cunsolo F., Geraci C., 2006, Hydroxycinnamic acid clustered by a calixarene platform: radical scavenging and antioxidant activity, *Tetrahedron Letters*, 47, 6611-6614.

Curinova, P., Pojarova M., Budka J., Lang K., Stibor I., Lhotak P., 2010, Binding of neutral molecules by p-nitrophenylureido substituted calix[4]arenes, *Tetrahedron*, 66, 8047-8050.

Dede, B., Karipcin, F., Özmen İ., 2009, Synthesis, characterization, catalase functions and DNA cleavage studies of new homo and heteronuclear Schiff base copper(II) complexes, *Polyhedron* , 28, 3967–3974.

Dedek, P., Webber, A. S., Janout, V., Hendel, R. A., Regen, S. L., 1994, Probıng The Pore Structure of Calix[n]arene-Based Langmuir-Blodgett-Film By Gas Permeation Selectivity, *Langmuir*, 10, 3943.

De Mendoza, J., Prados, P., Campillo, N., Nieto, P. M., Sachez, C., Fayet, J.-P., Vertut, M. C., Jaime, C., Elguero, J., 1993, Dipole Moments Can Be Used To Determine The Conformation Of Calix[4]arenes, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 112, 367-369.

Dhawan, B., Chen S.-I., Gutsche C. D., 1987, Calixarenes .19. Studies of The Formation Of Calixarenes *via* Condensation of para-Alkylphenols And Formaldehyde, *Makromol. Chem.*, 188, 921-950.

Dibama, H. M., Clarot I., Fontanay S., Salem A. B., Mourer M., Finance C., Duval R. E., Regnouf-de-Vains J.-B., 2009, Towards calixarene-based prodrugs: Drug release and antibacterial behaviour of a water-soluble nalidixic acid/calix[4]arene ester adduct, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, 2679–2682.

DNA şekli: http://www.mezatforum.com/forum/showthread.php?4824-Dna [Ziyaret tarihi: 04.07.2011]

Etidium bromür ile boyanmış elektroforez görüntüsü: http://www.biorad.com/webroot/web/images/lsr/products/electrophoresis/product_detail/global/lsr_ethidium_bromide_stain.jpg [Ziyaret tarihi: 07.06.2011]

Farag, A. M., Mayhoub A. S., Barakatb S. E., Bayomic A. H., 2008, Synthesis of new N-phenylpyrazole derivatives with potent antimicrobial activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 4569–4578.

Gaeta, C., De Rosa M., Fruilo M., Soriente A., Neri P., 2005, Synthesis of calix[4]arene derivatives bearing chiral pendant groups as ligands for enantioselective catalysis, *Tetrahedron: Asymmetry*, 16, 2333–2340.

Gaetano, Y. D., Clarot, I., Regnouf-de-Vains, J.-B., 2009, Cu(I) and Zn(II) chelations on polymer beads modified by attachment of a bipyridyl-calixarene-based chelate, *Tetrahedron Lett.,* 50, 5793-5797.

Granata, G., Consoli G. M. L., Sciuto S., Geraci C., 2010, Polymer supported calixarene derivative useful for solid-phase synthesis application, Tetrahedron Letters, 51, 6139-6142.

Groenen, L.C., Ruel, B.H.M., Casnati, A., Timmerman, P., Verboom, W., Harkema, S., Pochini, A., Ungaro, R., Reinhoudt, D.N., 1991, Syn-1,2-Dialkylated Calix[4]arenes-General Intermediates In The Nah/Dmf Tetraalkylation of Calix[4]arenas, *Tetrahedron Lett.,* 32, 2675-2678.

Gu, J.-Y., Hea, W.-P., Shia, X.-F., Jia,L.-N., 2008, New Chiral Calixarene Derivatives: Syntheses and Their Chiral Recognition Toward Amino Acids by UV-Vis Spectroscopy, *Chemical Research in Chinese Universities*, 24, 106-109.

Gutsche, C.D. and Mukhukrishnan R., 1978, Calixarenes.1. Analysis of the Product Mixtures Produce by the Base-Catalyzed Condensation of Formaldehyde with *p*-Substitued Phenols, *J. Org. Chem.,* 43(25), 4905-6.

Gutsche, C. D., Dhawan B., No K. H., Muthukrishnan R., 1981, Calixarenes. 4. The Synthesis, Characterization and Properties of the Calixarenes from p- *ter*-Butylphenol. *J. Am. Chem. Soc.,* 103, 3782-92.

Gutsche, C. D., Levine J. A., 1982, Calixarenes. 6. Synthesis of a Functionalizable Calix[4]arene in a Conformationally Rigid Cone Conformation, *J. Am. Chem. Soc.,* 104, 2652-3.

Gutsche, C. D., 1983, Calixarenes, *Acc. Chem. Res.,* 16, 161.

Gutsche, C. D., Bauer L. J., 1985, Calixarenes. 14. The Conformational Properties of The Ethers and Esters of the Calix[6]arene and the Calix[8]arene, *J. Am. Chem. Soc.,* 107, 6059-6063.

Gutsche, C.D. and Pagoria P.F., 1985, Calixarenes. 16. Functionalized Calixarenes: Direct Substitution Route, *J. Org. Chem*., 50, 5795-5802.

Gutsche, C.D., Lin L.-G., 1986, Calixarenes. 12. The Synthesis of Functionalized Calixarenes, *Tetrahedron,* 42 (16), 1633-40.

Gutsche, C. D., Iqbal M., Stewart, D., 1986, Calixarenes. 18. Synthesis Procedures for p-*ter*-Butylcalix[4]arene, *J. Org. Chem.,* 51, 742-5.

Gutsche, C. D., Calixarenes, 1987, *Prog. Macrocyclic Chem.,* 3, 93.

Gutsche, C. D., Alam I., 1988, Calixarenes. 23. The Complexation and Catalytic Properties of Water Soluble Calixarenes, *Tetrahedron,* 44, 4689.

Gutsche, C.D., Nam K.C., 1988, Calixarenes. 22. Synthesis, Properties and Metal Complexation of Aminocalixarenes, *J. Am. Chem. Soc.,* 110, 6153-62.

Gutsche, C.D., 1989, Monograph in Supramolecular Chemistry: *Calixarenes*. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, London.

Gutsche, C. D., Iqbal, M., 1990, p-*ter*-Butylcalix[4]arene, *Org.Syn.,* 68, 234-7.

Gutsche, C. D., 1998, Calixarenes Revisited. The Royal Society of Chemistry Cambridge.

Hamdi, A., Kim S. H., Abidi R., Thuery P., Kim J. S., 2009, A dipyrenyl calixazacrown chemosensor for Mg^{2+}, *Tetrahedron,* 65, 2818-2823.

İlter, E. E., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Açık, L., Yavuz, M., Bali, B. E., Solak, A. O., Büyükkaya, F., Dal, H., Hökelek, T., 2010, Phosphorus-nitrogen compounds: Part 19. Syntheses, structural and electrochemical investigations, biological activities, and DNA interactions of new spirocyclic monoferrocenylcyclotriphosphazenes, *Polyhedron,* 29, 2933-2944.

Jaime, C., de Mendoza, J., Prados, P., Nieto, P. D., Sanchez, C., 1991, Journal Organik Chemistry, 56, 3372.

Jang, K. J., Yeo, G.-Y., Cho, T. S., Eom, G. H., Kim, C., Kim, S. K., 2010, Real-time detection of DNA cleavage induced by $[M(2,2'\text{-dipyridylamine})_2(NO_3)n]^{x+}$ (M=Cd, Cu, Ni, Zn, n=1,2, x=0,1): Effect of central metal ions, *Biophysical Chemistry*, 148, 138–143.

Joseph, R., Ramanujam B., Pal H., Rao C. P., 2008, Lower rim 1,3-di-amide-derivative of calix[4]arene possessing bis-{N-(2,2′-dipyridylamide)} pendants: a dual fluorescence sensor for Zn^{2+} and Ni^{2+}, *Tetrahedron Letters*, 49, 6257-6261.

Joseph, R., Ramanujam B., Acharya A., Rao P. C., 2009, Fluorescence switch-on sensor for Cu^{2+} by an amide linked lower rim 1,3-bis(2-picolyl)amine derivative of calix[4]arene in aqueous methanol, *Tetrahedron Letters,* 50, 2735-2739.

Joseph, R., Chinta J. P., Rao C. P., 2010, Benzothiazole appended lower rim 1,3-di-amido-derivative of calix[4]arene: Synthesis, structure, receptor properties towards Cu^{2+}, iodide recognition and computational modeling, *Inorganica Chimica Acta*, 363, 2833-2839.

Kammerer H., Happel G., Ceasser F., 1972, *Makromol. Chem.*, 162, 179.

Karaca, M., http://www.belgeler.com/blg/1psf/genetikmuh-04 [Ziyaret Tarihi: 05.07.2011]

Leydier, A., Lecercle D., Pellet-Rostaing S., Favre-Reguillon A., Taran F., Lemaire M., 2008, Sequestering agents for uranyl chelation: new calixarene ligands, *Tetrahedron*, 64, 11319-11324.

Liang, Z., Liub Z., Gaoa Y., 2007, A selective colorimetric chemosensor based on calixarene framework for lanthanide ions-Dy^{3+} and Er^{3+}, *Tetrahedron Letters*, 48, 3587–3590.

Liu, Y., Wang H., Wang L.-H., Li Z., Zhang H.-Y., Zhang Q., 2003, Synthesis of novel p-tert-butyl-calix[4]arene derivatives and their cation binding ability: chromogenic effect upon side arms binding, *Tetrahedron*, 59, 7967–7972.

Liu, M., Li L.-S., Da S.-L., Feng Y.-Q., 2005, High performance liquid chromatography with cyclodextrin and calixarene macrocycle bonded silica stationary phases for separation of steroids, *Talanta*, 66, 479–486.

Liua, S., Sandoval C. A., 2010, Evaluation of calix[4]arene-based chiral diphosphite ligands in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of simple dehydroamino acid derivatives, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 325, 65–72.

Markowitz, M. A., Bielski, R., Regen, S. L., 1988, Perforated Monolayers - Porous and Cohesive Monolayers From Mercurated Calix[6]arenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 7545.

Markowitz, M. A., Janout, V., Castner, D. G., 1989, Regen, S.L., Perforated Monolayers Design and Synthesis of Porous and Cohesive Monolayers fom Mercurated Calix[n]arenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8192.

Mc Mahon, G., Wall, R., Nolan, K. And Diamond, D., 2002, Characterisation of the ester-substituted products of the reaction of p-t-butyl calix[4]arene and ethyl bromoacetate using LC-UV-MS and LC-DAD, *Talanta*, 57, 1119.

Metay, E., Duclos M. C., Rostaing S. P., Lemaire M., Kannappan R., Bucher C., Saint-Aman E., Chaix C., 2009, Synthesis and conformational analysis of redox-active ferrocenyl-calixarenes, *Tetrahedron*, 65, 672-676.

Mourer, M., Dibama, H. M., Fontanay, S., Grare, M., Duval, R. E., Finance, C., Regnouf-de-Vains, J.-B., 2009, *p*-Guanidinoethyl calixarene and parent phenol derivatives exhibiting antibacterial activities: Synthesis and biological evaluation, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 5496-5509.

Okunola, O. A. , Seganish J. L., Salimian K. J.., Zavalii P. Y., Davis J. T., 2007, Membrane-active calixarenes: toward 'gating' transmembrane anion transport, *Tetrahedron*, 63, 10743-10750.

Qazi, M. A., Qureshi I., Memon S., 2010, Calix[4]arene based chemosensor for selective complexation of Cd(II) and Cu(II), *Journal of Molecular Structure*, 975, 69–77.

Phipps, D. E., Beer P. D., 2009, A [2]catenane containing an upper-rim functionalized calix[4]arene for anion recognition, *Tetrahedron Letters*, 50, 3454-3457.

Rondelez, Y., Seneque, O., Rager, M.-N., Duprat, A.F., Reinaud, O., 2000, Biomimetic Copper(I)-CO Complexes: A Structural and Dynamic Study of a Calix[6]arene-Based Supramolecular System, *Chem. Eur. J.*, 6, 4218-4226.

Schadel, U., Sansone F., Casnati A., Ungaro R., 2005, Synthesis of upper rim calix[4]arene divalent glycoclusters via amide bond conjugation, *Tetrahedron*, 61, 1149-1154.

Schneider, C., Jira, T., 2009, Description of retention characteristics of calixarene-bonded stationary phases in dependence of the methanol content in the mobile phase, *Journal of Chromatography A*, 1216, 6285–6294.

Sgarlata, C., Zito V., Arena G., Consoli G. M. L., Galante E., Geraci C., 2009, A sinapic acid–calix[4]arene hybrid selectively binds Pb^{2+} over Hg^{2+} and Cd^{2+} , *Polyhedron*, 28, 343-348.

Shinkai, S., Iwamoto, K., Araki, K., Matsuda, T., 1990, Cone - Partial Cone Isomerism In Tetramethoxy-para-tert-butylcalix[4]arene - Novel Solvent Effects and Metal Template Effects, *Chem. Lett.*, 8, 1263-1266.

Shirakawa, S., Shimizu S., 2009, Synthesis of an Inherently Chiral Calix[4]arene Amino Acid and Its Derivatives: Their Application to Asymmetric Reactions as Organocatalysts, *Eur. J. Org. Chem.*, 1916–1924.

Snejdarkova, M., Poturnayova A., Rybar P., Lhotak P., Himl M., Flidrova K., Hianik T., 2010, High sensitive calixarene-based sensor for detection of dopamine by electrochemical and acoustic methods, *Bioelectrochemistry*, 80, 55-61.

Solomons, G. T. W., Fryhle, C. B., 2002, Organik Kimya, Gürol Okay, Yılmaz Yıldırır, *Literatür Yayınları*, İstanbul.

Song, K. C., Choi M. G., Ryu D. H., Kim K. N., Chang S.- K., 2007, Ratiometric chemosensing of Mg^{2+} ions by a calix[4]arene diamide derivative, *Tetrahedron Letters*, 48, 5397-5400.

Soriente, A., Fruilo M., Gregoli L., Neri P., 2003, Calix[*n*]arene/Ti(IV) complexes as active catalysts in aldol reaction of Chan's diene, *Tetrahedron Letters*, 44, 6195-6198.

Stankovic, V., Outarra L., Zonnevijlle F., Comninellis Ch., 2008, Solvent extraction of silver from nitric acid solutions by calix[4]arene amide derivatives, *Seperation and Purification Technology*, 61, 366-374.

Surowiec, M., Custelcean R., Surowiec K., Bartsch R. A., 2009, Mono-ionizable calix[4]arene-benzocrown-6 ligands in 1,3-alternate conformations: synthesis, structure and silver(I) extraction, *Tetrahedron*, 65, 7777–7783.

Şahin, Ö., Erdemir S., Uyanık A., Yılmaz M., 2009, Enantioselective hydrolysis of (R/S)-Naproxen methyl ester with sol–gel encapculated lipase in presence of calix[n]arene derivatives, *Applied Catalysis A: General,* 369, 36–41.

Tabakcı, M., Memon S., Yılmaz M., 2007, Synthesis and extraction properties of new 'proton-switchable' tri- and tetra-substituted calix[4]arene derivatives bearing pyridinium units, *Tetrahedron,* 63, 6861-6865.

Talanov, S. V., Roper D. E., Buie M. N., Talanova G. G., 2007, A new fluorogenic mono-ionizable calix[4]arene dansylcarboxamide as a selective chemosensor of soft metal ions, Tl^{+} and Hg^{2+} , *Tetrahedron Letters,* 48, 8022-8025.

Troisi, F., Russo A., Gaeta C., Bifulco G., Neri P., 2007, Aramidocalix[4]arenes as new anion receptors, *Tetrahedron Letters*, 48, 7986-7989.

Tüzün, C., 2005, Biyokimya, *Palme Yayıncılık,* Ankara.

Ungaro, R., Colombo A., Sansone F., Casnati A.,Donofrio G., Dudic, 2004, M., A general synthesis of water soluble upper rim calix[n]arene guanidinium derivatives which bind to plasmid DNA, *Tetrahedron,* 60, 11613-11618.

Yılmaz, A., Tabakcı B., Akceylan E., Yılmaz M., 2007, Synthesis and dichromate anion extraction ability of p-tert-butylcalix[4]arene diamide derivatives with different binding sites, *Tetrahedron,* 63, 5000-5005.

Zhao, B.-T., Blesa M.-J., Derf F. L., Canevet D., Benhaoua C., Mazari M., Allain M., Salle M., 2007, Carboxylic acid derivatives of tetrathiafulvalene: key intermediates for the synthesis of redox-active calixarene-based anion receptors, *Tetrahedron*, 63, 10768-10777.

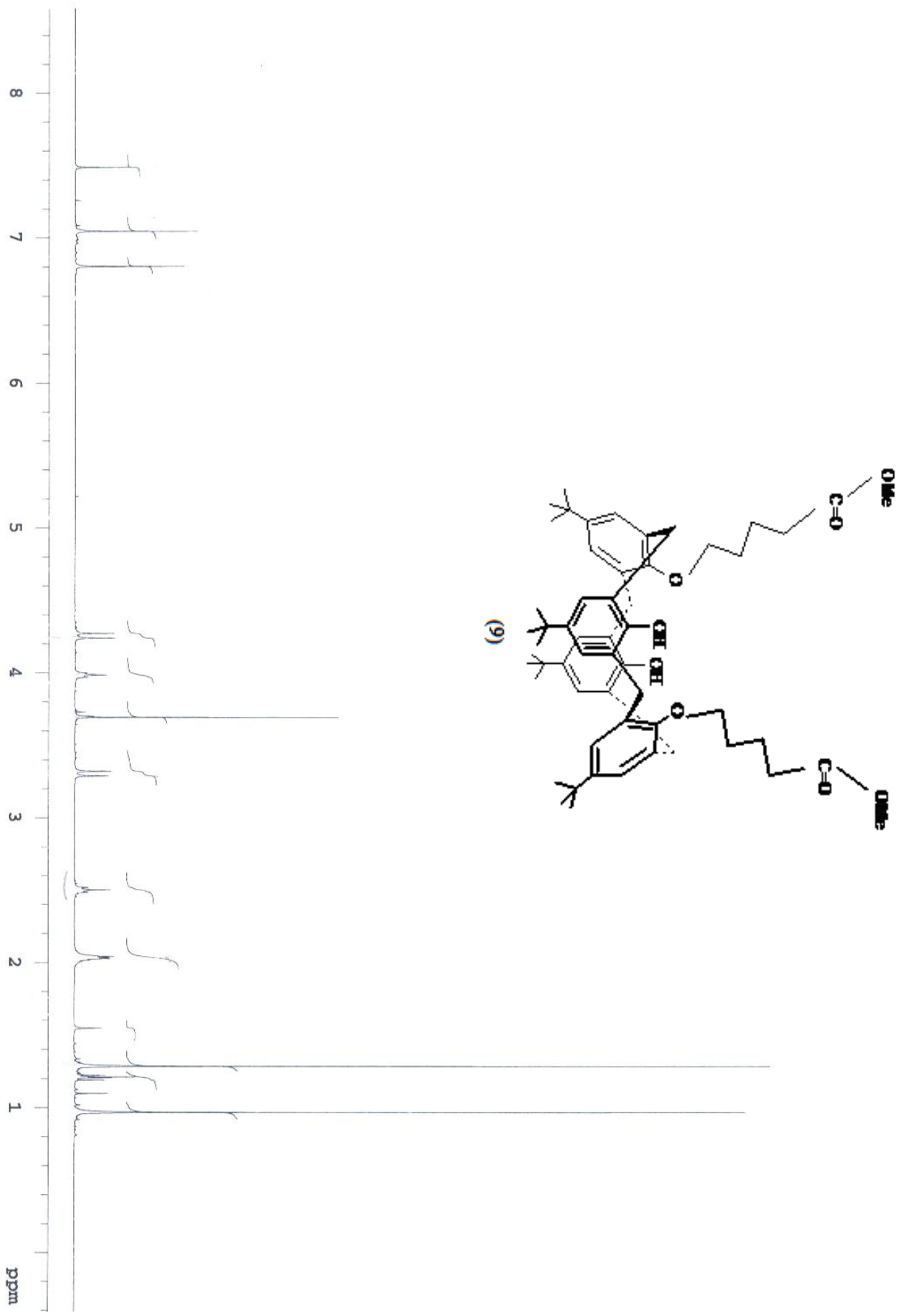
Zinke, A.; Ziegler, E., 1944, Berlin, Zur Kenntnis des Hartungs-prozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.,* 77(B), 264-72.

7. EKLER

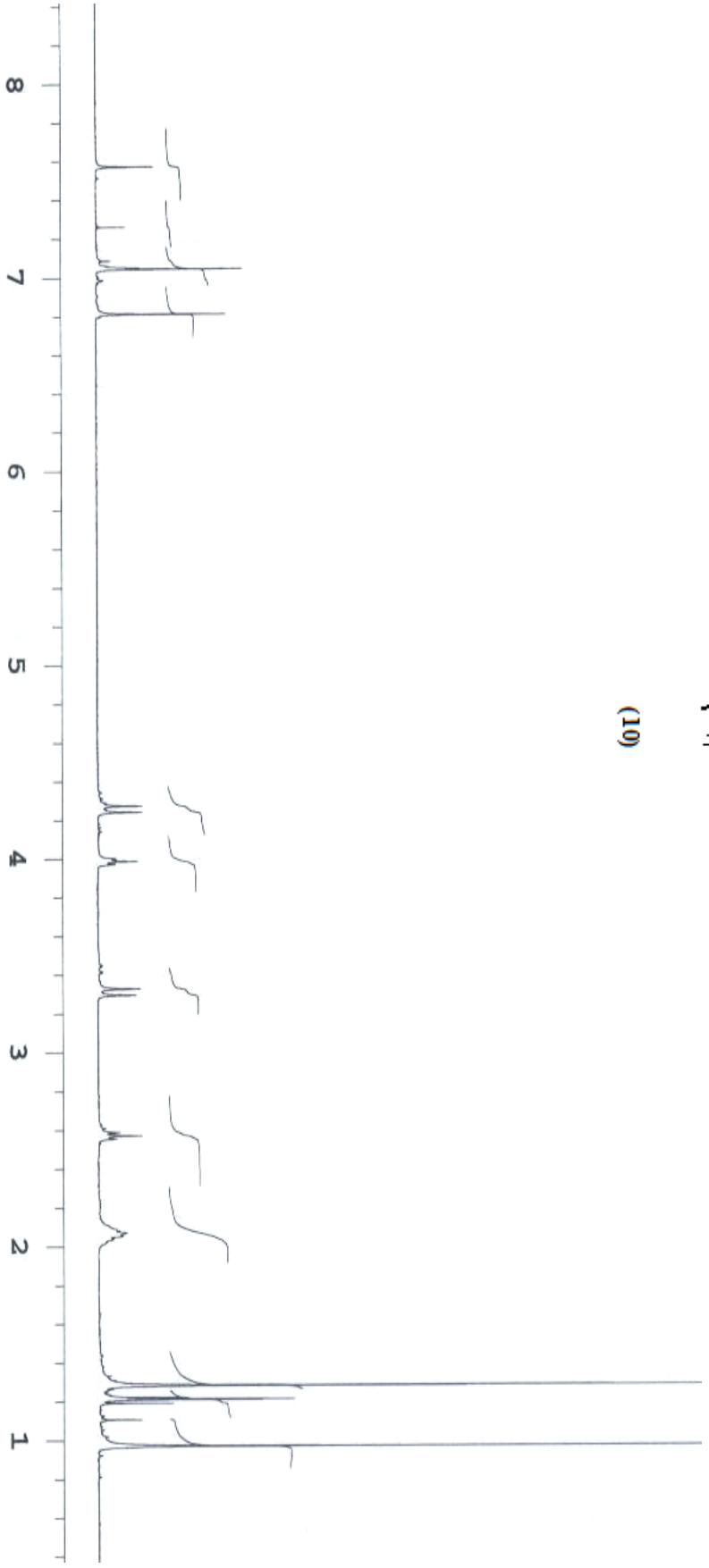
Sentezlenen Bileşiklere ait ^{1}H-NMR Spektrumları

(5)

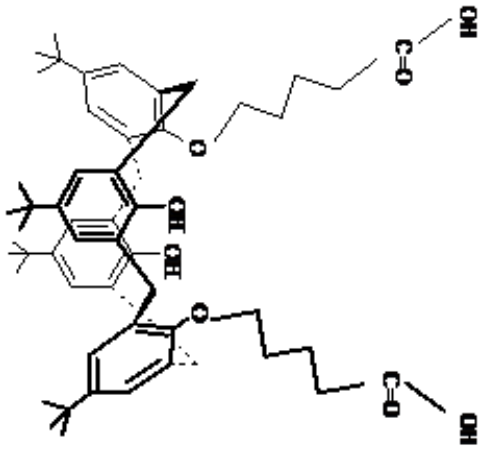
(7)

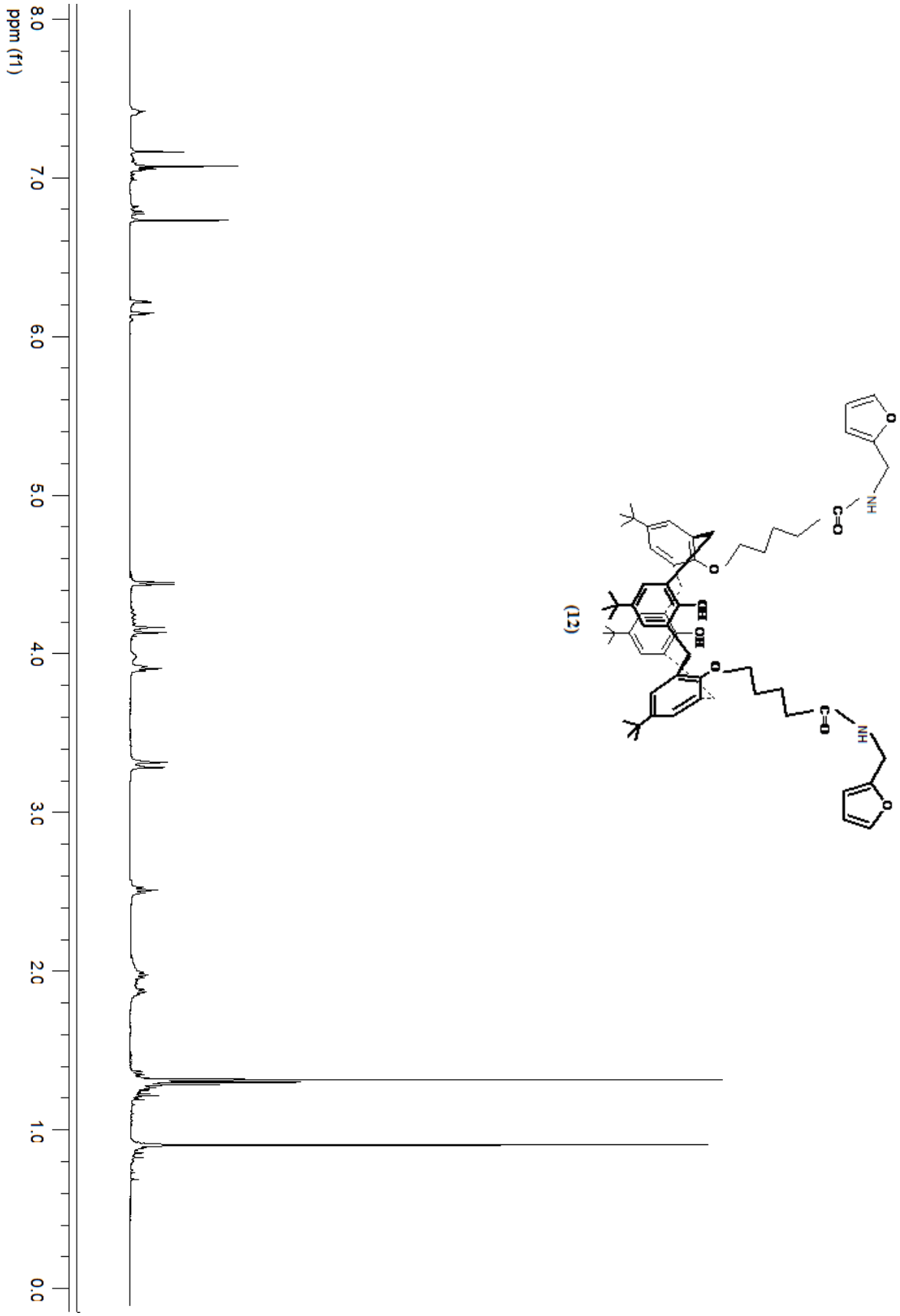


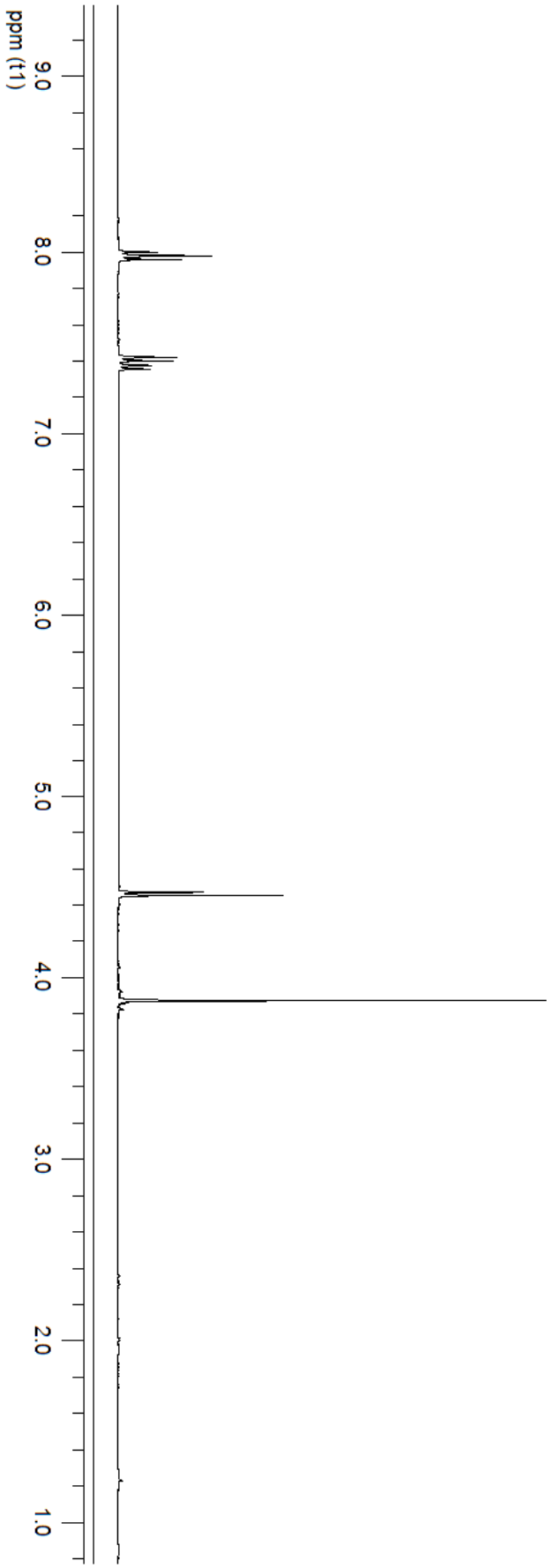
(9)

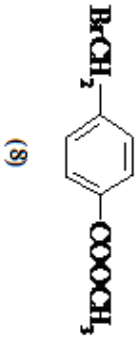


(10)

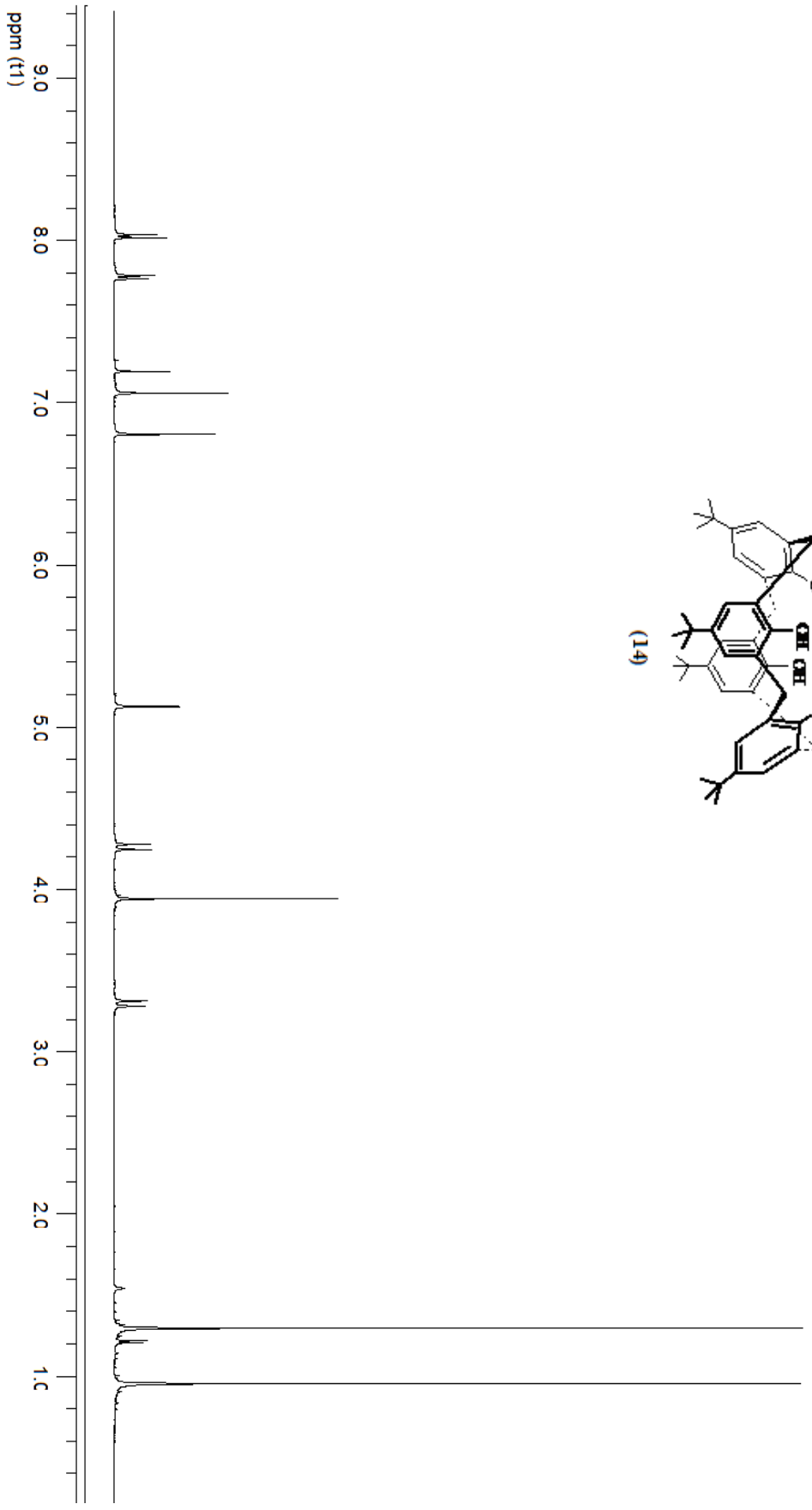


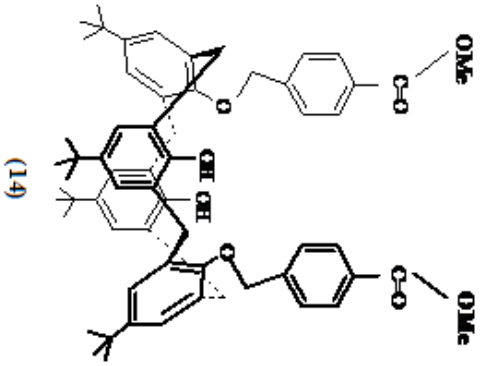

8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)
(12)
O
NH
C=O
OH
OH
O
O
C=O
NH
O



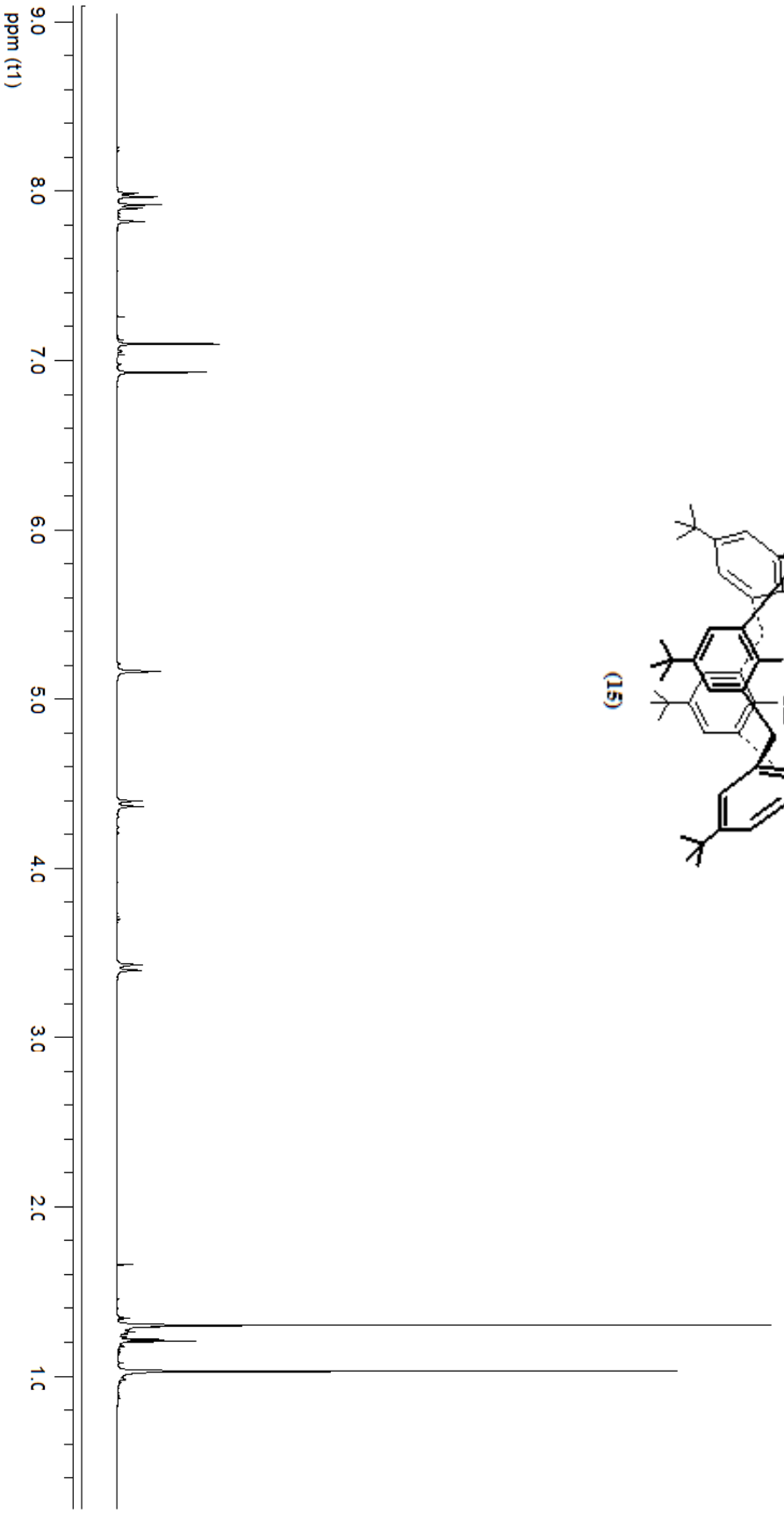


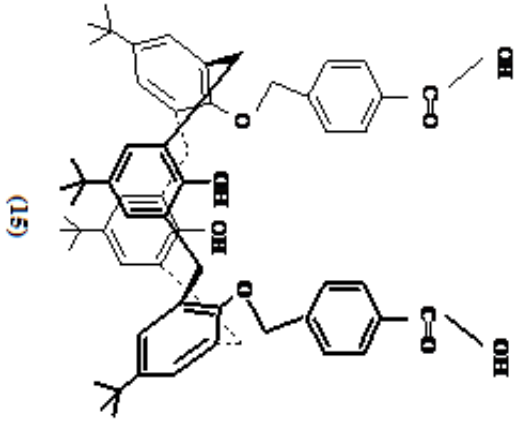
(8)



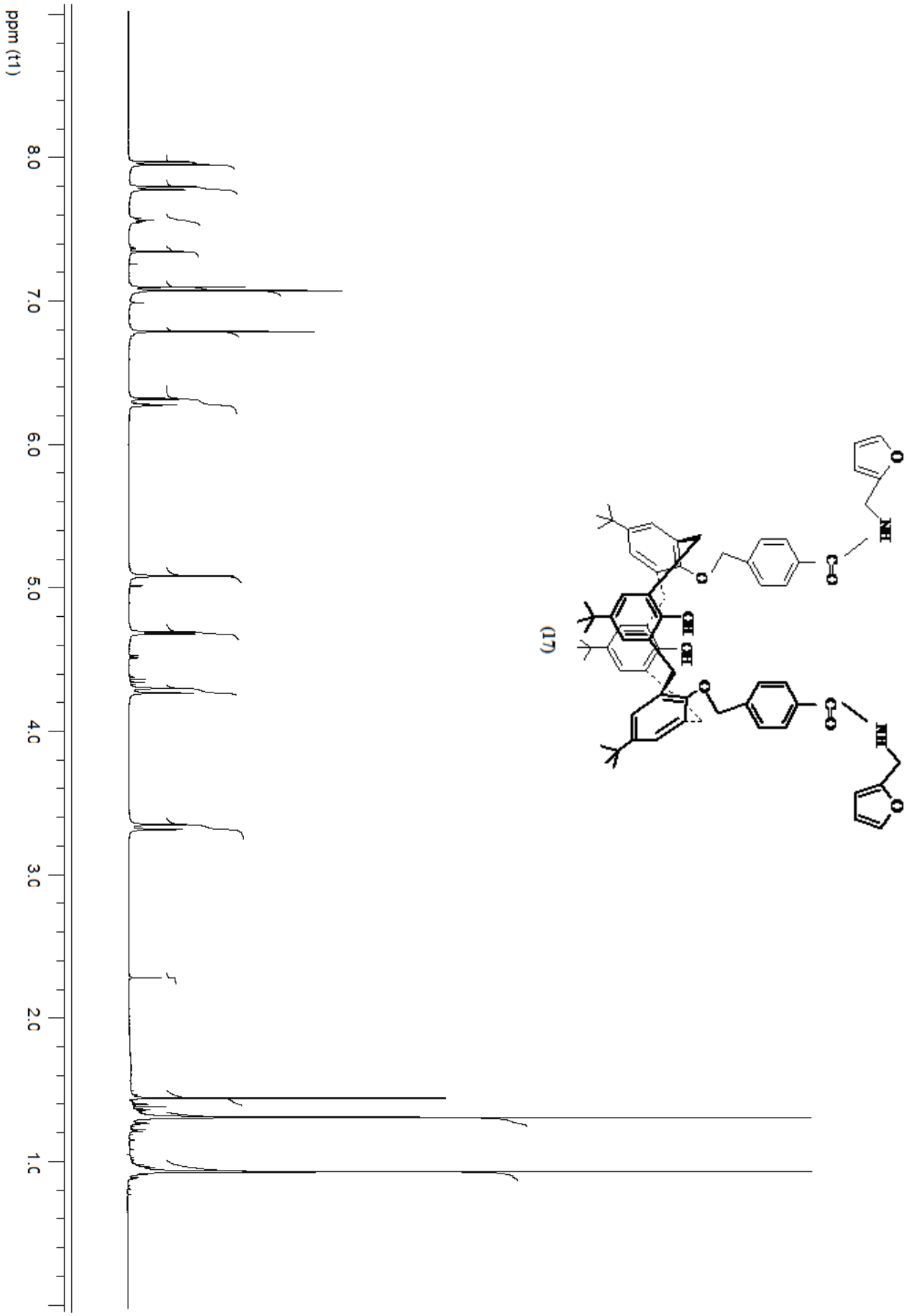


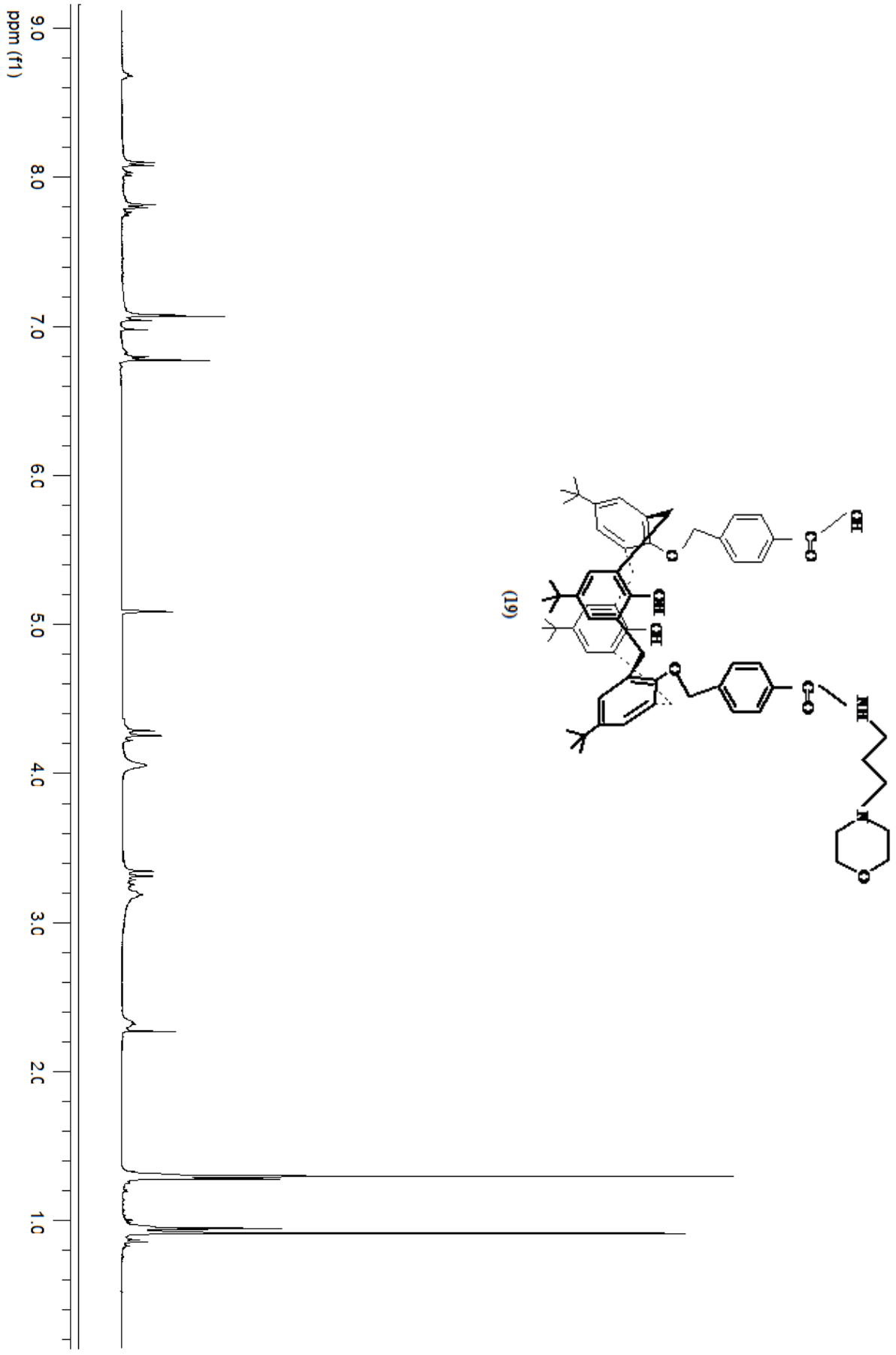
(14)





(15)


ppm (t1)
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
O
NH
C=O
O
O
C=O
NH
O
(17)



(19)

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Şeyda Çiğdem ÖZKAN
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Konya – 11.11.1987
Telefon : 05055487296
Faks :
e-mail : seydaozkan87@gmail.com.tr

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	:	Selçuklu Atatürk Lisesi, Selçuklu, Konya	2004
Üniversite	:	Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümü	2008
Yüksek Lisans	:	Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü	
Doktora	:		

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER İngilizce

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR