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

# KALİKSARENLERİN BAZI AZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

**Ayşegül KURŞUN**

**YÜKSEK LİSANS**
**Kimya Anabilim Dalını**

**Ocak-2020**
**KONYA**
**Her Hakkı Saklıdır**

## TEZ KABUL VE ONAYI

Ayşegül KURŞUN tarafından hazırlanan "Kaliksarenlerin Bazı Azol Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi" adlı tez çalışması 23/01/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

| **Jüri Üyeleri** | **İmza** |
|---|---|
| **Başkan**<br>Prof. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ | ..... |
| **Danışman**<br>Prof. Dr. Aydan YILMAZ | ..... |
| **Üye**<br>Prof. Dr. S. Beniz GÜNDÜZ | ..... |

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
FBE Müdürü

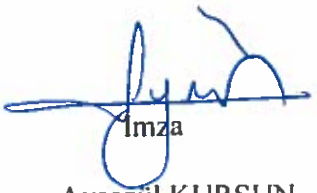
Bu tez çalışması SUBAP tarafından 19201056 no'lu proje ile desteklenmiştir.

## 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.



İmza

Ayşegül KURŞUN

Tarih:07.01.2020

# ÖZET

## YÜKSEK LİSANS

## KALİKSARENLERİN BAZI AZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

**Ayşegül KURŞUN**

**Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**
**Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman: Prof. Dr. Aydan YILMAZ**

**2020, 79 Sayfa**

**Jüri**
**Prof. Dr. Aydan YILMAZ**
**Prof. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ**
**Prof. Dr. S. Beniz GÜNDÜZ**

Bu çalışma imidazol gruplu bazı kaliks[4]aren bileşiklerinin sentezini ve bu bileşiklerin ct-DNA üzerindeki etkilerinin incelenmesini içermektedir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik teknikler (FTIR, $^1$H NMR, kütle) ve element analizi ile aydınlatıldı. *p-ter*-Bütilkaliks[4] aren (1) bileşiği literatürde belirtilen metoda göre sentezlendi. Daha sonra **1** nolu bileşik metilbromasetat ile $K_2CO_3$/aseton ortamında literatüre göre reaksiyona sokularak **2** bileşiği sentezlendi. **2** nolu bileşik NaOH/etanol ortamında hidroliz edilerek kaliksarenin diasit türevine(3), sonra da $SOCl_2$ ile etkileştirilerek kaliksarenin asitklorür türevine(4) dönüştürülmüştür. Kaliksarenin imidazol gruplu amit bileşiğini oluşturmak üzere **4** nolu bileşik 1-(3-aminopropil)imidazol ile THF ortamında tepkimeye sokularak bileşik **5** elde edilmiştir. Elde edilen **5** nolu bileşiğin upper rim üzerinden farklı türevlerini oluşturmak üzere, ilk olarak HMTA/TFA ile dialdehit türevine(6) ve sonrasında farklı primer aminlerle(furfuril amin, sikloheksil amin) Schiff bazı türevlerine(7,8) dönüştürülmüştür. Kaliksarenin hem upper hem de lower rim üzerinden imidazol gruplu türevlerini sentezlemek üzere **2** nolu kaliksarenin diester türevi, HMTA/TFA ile tepkimeye sokulmuştur. Elde edilen **9** nolu bileşiğin 1-(3-aminopropil)imidazol ile reaksiyonundan bileşik **10** elde edilmiştir.

Sentezlenen kaliksaren/imidazol bileşiklerinin(5, 7, 8 ve 10) ct-DNA ya karşı etkileri spektrometrik metod ile incelendi.

**Anahtar Kelimeler:** kaliksaren, azol, imidazol, ct-DNA

# ABSTRACT

## MS THESIS

## SYNTHESIS OF SOME AZOLE DERIVATIVES OF CALIXARENE, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL PROPERTIES

**Ayşegül KURŞUN**

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELÇUK UNIVERSITY**
**THE DEGREE OF MASTER OF CHEMISTRY**

**Advisor: Prof. Dr. Aydan YILMAZ**

**2020, 79 Pages**

**Jury**
**Prof. Dr. Aydan YILMAZ**
**Prof. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ**
**Prof. Dr. S. Beniz GÜNDÜZ**

This study involves the synthesis of some calix [4] arene compounds with imidazole groups and their effects on ct-DNA. The structures of the synthesized compounds were elucidated by spectroscopic techniques (FTIR, $^1$H NMR, mass) and elemental analysis. *p-ter*-Butylcalix [4] arene (1) was synthesized according to the method described in the literature. Compound **1** was then reacted with methyl bromo acetate in $K_2CO_3$ / acetone medium according to the literature to synthesize compound **2**. Compound **2** was converted to the diacid derivative of calixarene (3) by hydrolysis in NaOH /ethanol medium and then to the acid chloride derivative (4) of calixarene by interaction with $SOCl_2$. The compound **4** was reacted with 1- (3-aminopropyl) imidazole in THF medium to form the imidazole group amide compound of calixarene to give compound **5**. In order to form different derivatives of the obtained compound **5** over the upper rim, it was first converted to dialdehyde derivative (6) with HMTA / TFA (6) and then to Schiff base derivatives (7,8) with different primary amines (furfuryl amine, cyclohexyl amine). The diester derivative of calixarene 2 was reacted with HMTA/TFA to synthesize imidazole group derivatives of calixarene both on upper and lower rim. The reaction of the obtained compound 9 with 1- (3-aminopropyl) imidazole gave compound **10**. The effects of synthesized calixarene / imidazole compounds (5, 7,8 and 10) against ct-DNA were examined via spectrometric method.

**Keywords:** calixarene, azole, imidazole, ct-DNA

# ÖNSÖZ

Bu çalışma Fen Fakültesi Kimya bölümü öğretim üyelerinden Prof. 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 19201056 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

Tez konusu seçiminde, hazırlanmasında ve yürütülmesinde benden desteklerini esirgemeyen, bana çalışmamda yol gösteren ve yardımlarını eksik etmeyen saygı değer hocam Prof. Dr. Aydan YILMAZ'a sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca laboratuvar arkadaşım Pinar Najdat Rashid BAYATI'ye teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmalarım boyunca benden maddi-manevi desteklerini eksik etmeyen, beni cesaretlendiren ve bu yolda yanımda olan eşim ve sevgili oğlum Yunus Kağan'a bir ömür sevgilerimi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayşegül KURŞUN
KONYA-2020

# İÇİNDEKİLER

**ÖZET** ..... **iv**

**ABSTRACT** ..... **v**

**ÖNSÖZ** ..... **vi**

**İÇİNDEKİLER** ..... **vii**

**SİMGELER VE KISALTMALAR** ..... **ix**

**1. GİRİŞ** ..... **1**

1.1. Kaliksarenler ..... 4
1.1.1. Kaliksarenlerin tarihsel gelişimi ..... 5
1.1.2. Kaliksarenlerin sentezi ..... 6
1.1.3. Kaliksarenlerin konformasyonları ..... 7
1.1.4. Kaliksarenlerin isimlendirilmesi ..... 8
1.1.5. Kaliksarenlerin fiziksel özellikleri ..... 9
1.1.5.1. Çözünürlük ..... 9
1.1.5.2. Erime noktası ..... 9
1.1.6. Kaliksarenlerin diğer fiziksel özellikleri ..... 9
1.1.6.1. $^{1}$HNMR analizleri ..... 10
1.1.6.2. Kızıl ötesi spektroskopisi ..... 10
1.1.6.3. Ultraviyole spektroskopisi ..... 11
1.1.7. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması ..... 11
1.1.8. Kaliksarenlerin kullanım alanları ..... 12
1.1.8.1. Enzim – mimik olarak kullanımları ..... 12
1.1.8.2 Molekül veya iyon taşıyıcı olarak kullanımları ..... 13
1.1.8.3. Katalizör olarak kullanımları ..... 13
1.2. İmidazoller ..... 14
1.3. DNA'nın Yapısı ve Genel Özellikleri ..... 15
1.3.1. DNA'nın yapısı ve genel özellikleri ..... 15
1.3.2. DNA'nın kimyasal yapısı ..... 16

**2. KAYNAK ARAŞTIRMASI** ..... **19**

**3. MATERYAL VE YÖNTEM** ..... **31**

3.1. Materyal ..... 31
3.1.1. Kullanılan cihazlar ..... 31
3.2. Kimyasal sentez ve karakterizasyon ..... 31
3.2.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25, 26, 27, 28-tetrahidroksikaliks[4]aren(1) ..... 31
3.2.2. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (2) ..... 32
3.2.3. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dihidroksikarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (3) ..... 33

3.2.4. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-diklorokarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (4) ..... 33
3.2.5. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin diamit türevinin sentezi (5) ..... 34
3.2.6. 5 nolu bileşiğin upper rim üzerinden dialdehit oluşumu(6) ..... 35
3.2.7. 6 nolu bileşik ile furfuril aminin etkileştirilmesi(7) ..... 36
3.2.8. 6 nolu bileşik ile sikloheksil aminin etkileştirilmesi (8) ..... 36
3.2.9 2 nolu bileşikten dialdehit eldesi (9) ..... 37
3.2.10. 9 nolu bileşik ile 3-aminopropil imidazolün etkileştirilmesi(10) ..... 38

**4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA ..... 40**

4.1. Sentez ve Karakterizasyon ..... 40
4.1.1. Sentezlenen bileşiklerin ct-DNA ile etkileşimlerinin spektroskopik metotla incelenmesi ..... 46

**5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER ..... 49**

5.1 Sonuçlar ..... 49
5.2 Öneriler ..... 49

**KAYNAKLAR ..... 50**

**EKLER ..... 54**

**ÖZGEÇMİŞ ..... 70**

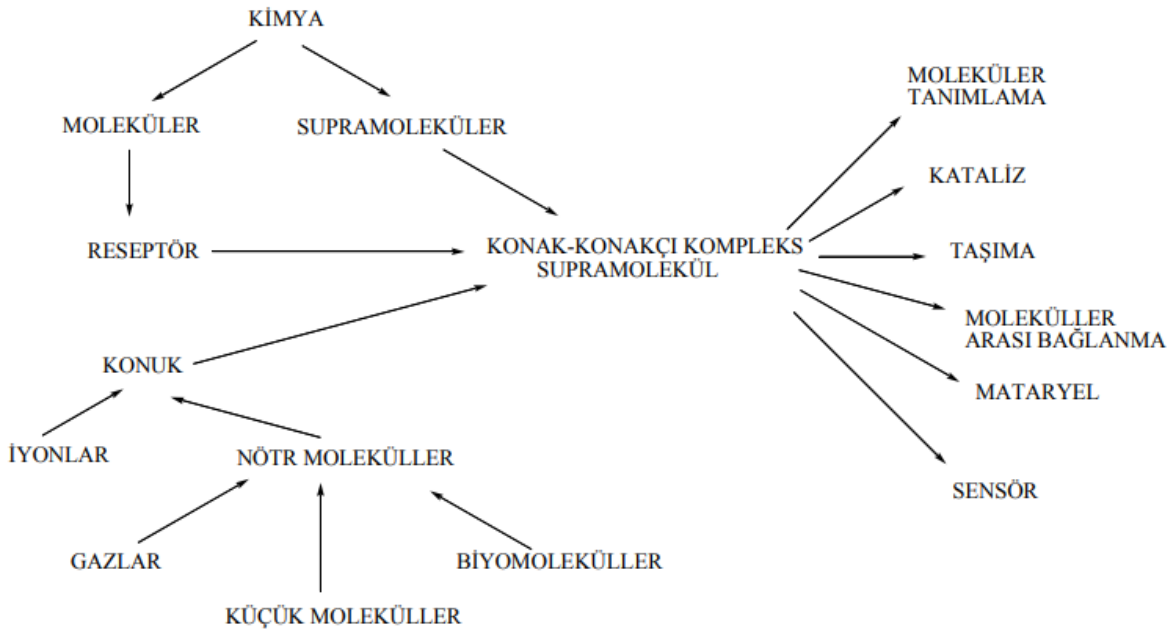
## SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| CPK | Corey–Pauling–Koltun |
| $^{1}$HNMR | Hidrojen Nükleer Manyetik Rezonans |
| $^{13}$CNMR | Karbon Nükleer Manyetik Rezonans |
| FTIR | Fourier Transform İnfrared Spektroskopi |
| ppm | mg çözünen / kg veya litre çözelti |
| IR | Kızılötesi |
| UV | Ultraviyole (morötesi) |
| HPLC | Yüksek performanslı sıvı kromatografisi |
| DNA | Deoksiribonükleik Asit |
| RNA | Ribonükleik Asit |
| Xray | X ışınları |
| Å | Ångström |
| μM | Mikro metre |
| Py-Im | Pirol imidazol |
| THF | Tetrahidrofuran |
| TFA | Trifloroasetik asit |
| HMTA | Hekzametilen tetraamin |
| Tris-HCl | Tris hidroklorür |
| E.n. | Erime noktası |

# 1. GİRİŞ

Son yıllarda yapılan birçok çalışma kimya alanının genişlemesine yardımcı olmuştur. Gelişen ve ilerleyen teknoloji ve teknikler ile artık atomun en küçük parçaları olarak bilinen elektron ve protonun da en ince ayrıntıları irdelenmeye başlamıştır. Bu çalışmaların neticesinde bu küçük parçaların arasındaki moleküler ilişkiyi inceleyen supramoleküler kimyanın temeli atılarak hızla gelişimi sağlanmaktadır.

Supramoleküler kimya, diğer fen bilimleri olan fizik ve biyoloji alanında da moleküller arasındaki ve moleküllerin içindeki etkileşimleri incelemesi sebebi ile etkinliğini artırmış bir alandır. Molekülleri bir bütün olarak ele alan moleküler kimya ile karşılaştırıldığında, molekülleri "moleküler reseptör" ve "subsrat" olarak bilinen türleri ile beraber ele almaktadır. Şekil 1.1'de moleküler ve supramoleküler kimyanın diyagramı verilmiştir.

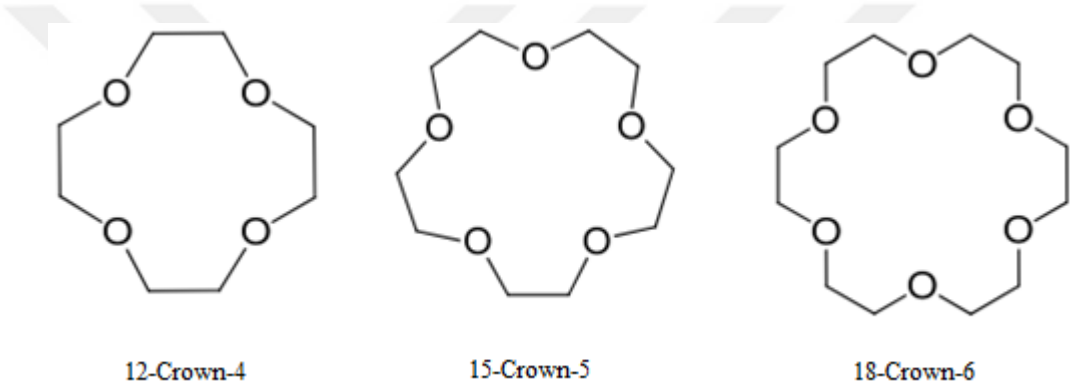



**Şekil 1.1.** Moleküler ve Supramoleküler kimya (Öztürk, 2011)

Supramoleküller, bir subsratın bir reseptör tarafından bağlanması prosesi molekül yapısının doğrulanmasını sağlamaktadır. Kullanılan bu substratlar farklı formlarda (anyon, katyon, vb.) olabilmektedir. Substratlar ile bağlanan reseptör moleküller ise oluşan bağların kovalent olmaması, bu bağların bir şekli ve moleküler bir boyuta sahip olması gibi özellikler göstermesi zorunludur. Reseptör olarak

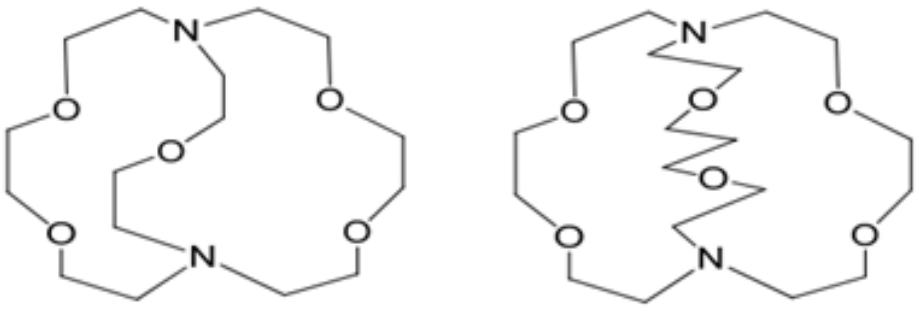
kullanılabilen makrosiklik bileşikler genellikle taç eterler, siklodekstrinler, kriptanlar ve kaliksarenlerdir.

Dupont'da çalışan bir kimyager olan Charles Pedersen 1967 yılında, iki değerli katyonlar için karmaşık bir madde hazırlamaya çalışırken bir taç eteri sentezi için basit bir yöntem keşfetmiştir (Pedersen, 1967). Taç eter olarak da bilinen bu bileşik birden fazla oksijen atomu içeren büyük halkalı bu yapılar crown eterler olarak da adlandırılmaktadır. Farklı boyutlarda olan bu bileşikler Şekil 1.2'de gösterilmiştir. Taç eterlerin sentez ve bağlayıcı özelliklerine dair çalışmalarına devam eden Pedersen, bunları bir dizi rapor haline getirerek organik sentez alanları, faz transfer katalizörleri ve diğer başka disiplinlerin geliştirilmesinde fayda sağlamıştır (Pedersen, 1988).



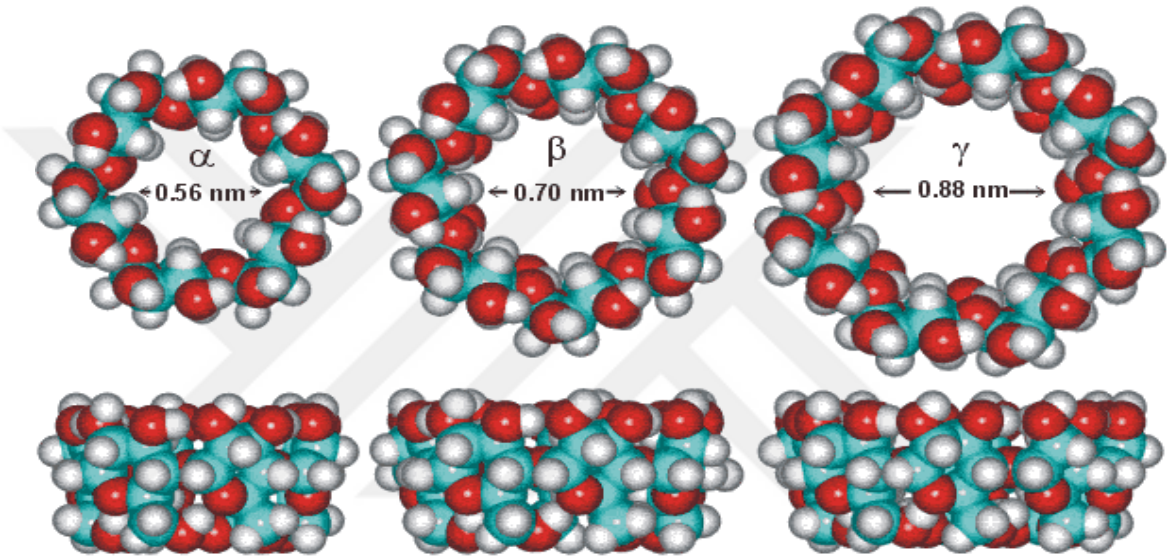

**Şekil 1.2.** Taç (crown) eterlerin yapısı

Diğer bir makrosiklik bileşiklerden olan kriptantlar, üç boyutlu bir yapıya sahip olup içlerinde küresel boşluklar vardır. İyonların etrafını çevreleyerek oluşturdukları yapı, düz yüzeyli makro moleküllerden daha güçlü kompleks bileşiklerdir. İzotop ayrımı, toksik metal bağlama, iyon çiftlerinin ayrıştırılması gibi birçok alanda çalışmalarda kullanılmaktadır.



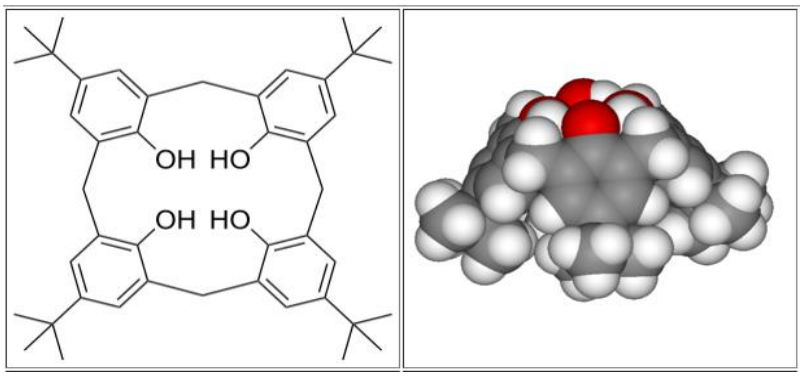
**Şekil 1.3.** Kriptantlar

Günümüzde bilinen siklodekstrinler, A. Villiers tarafından 1981 yılında ilk kez tanımlandığında "selülozin" olarak adlandırılmıştır (Villiers, 1891). Siklodekstrinler, glikozidik bağların birleştiği glikoz alt birimlerinin makrosiklik halkasından oluşan döngüsel oligosakkaritler familyasından oluşmaktadır. Siklodekstrinler enzimatik dönüşüm ile nişastadan üretilir. Gıda, ilaç ve kimya endüstrilerinin yanı sıra tarım ve çevre mühendisliğinde de kullanılmaktadır (Wimmer, 2000). a-1,4 glikozidik bağlarla bir halkaya bağlanan 6,7 ya da 8 d-glukopiranosil kalıntısına (sırasıyla α-, β- ve γ-siklodekstrin) sahip üç yaygın siklodekstrin bulunmaktadır.




**Şekil 1.4.** Alfa, beta ve gama siklodekstrinin karşılaştırılması (Anonim Web a, 2019)

Bir fenol ve bir aldehidin bir hidroksi alkilasyon tepkime sonucu oluşan kaliksarenler, makrosiklik bileşiklerin önemli bir üyesidir. Kaliksarenler, daha küçük molekülleri veya iyonları tutabilen hidrofobik boşluklara sahiptir ve konak-konuk kimyasında bilinen kavite sınıfına ait bir bileşiktir.

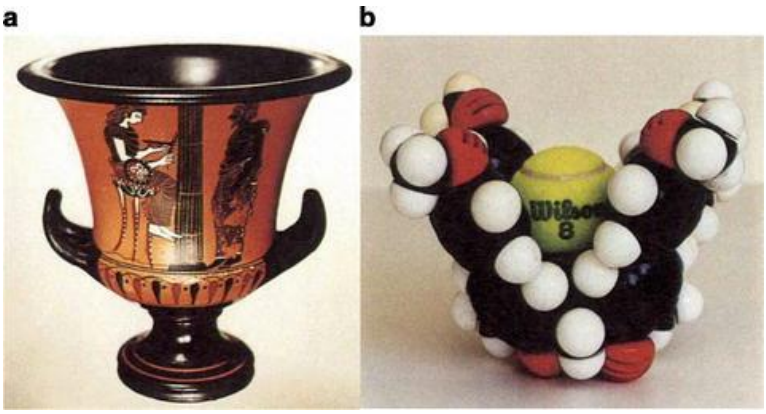



**Şekil 1.5.** Kaliksarenler (Anonim Web b, 2019)

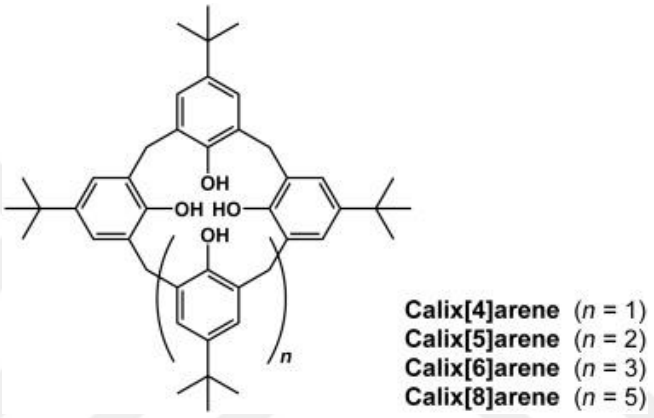
Kaliksarenler, fenollerin ve formaldehitin farklı koşullardaki reaksiyonundan elde edilen metasiklofanlardandır. Bu nedenle, uzun zamandan beri bilinmelerine rağmen yetmişli yılların sonlarında yapılarının hem çözelti içinde hem de katı halde tespit edilince supramoleküler kimya çalışmalarında ilk sıralarda yer almaya başlamıştır. Gutsche, p-alkil fenollerin ve formaldehitin yoğunlaşmasından türetilen siklik tetramerlerin CPK moleküler modellerine bakarak, Latince "calix" (Yunanca xuki) kelimesinden türetilmiş vazo anlamına gelen "calixarenes" ismini vermiştir. Fincan benzeri bu yapı dört aril grubunun aynı yönde bulunduğu konformasyon şeklidir. Bu konformasyon koni olarak adlandırılır ve genellikle katı halde gözlenmektedir. Yeni bileşiğin bu ismi, daha büyük makrosiklik bileşiklere genişletilerek, kaliks ile aren arasında parantez içindeki bir sayı makrosikliğin boyutunu belirtmekte ve p-konumundakinin adı da, kaliksarenin hangi fenolden türetildiğini belirtmek için eklenmektedir (Mandolini ve Ungaro, 2000).

### 1.1. Kaliksarenler

Kaliksarenler p-sübstitüe fenollerin bazik ortamda formaldehitler ile kondensasyon tepkimeleri sonucu elde edilen bileşiklerdir. Kaliksarenler görsel olarak incelendiğinde şekilleri bir sepete benzemektedir (Gutsche ve Muthukrishnan, 1978). Kelime anlamı olarak da “Kaliks” (calix) sözcüğü vazoya benzemesinden dolayı tetramer şeklini özellikle kase benzeri konformasyona dönüştürmektedir (Şekil 1.6). Makrosiklik bileşiklerden biri olan kaliksarenler son yapılan çalışmalarda oldukça popülerdir (Gutsche ve Stoddart, 1989). Yapıları incelendiğinde halkalı bir yapıya sahip olan kaliksarenler (Şekil 1.7.), basit olarak türevlendirilebilir ve farklı boyutta molekül boşluğu meydana getirebilmesinden dolayı, anyon, katyon ve nötral moleküller için tercih edilen iyi bir taşıyıcıdır (Böhmer, 1995). Bu özellikleri sebebiyle son 25 yıldır özellikle yoğun bir şekilde üzerinde çalışılan bir bileşiktir (Asfari ve ark., 2007).




**Şekil 1.6.** Kaliksaren (Patil ve ark., 2016)




**Şekil 1.7.** Kaliksarenlerin 2 boyutlu genel yapısı (Grumezescu, 2017)

### 1.1.1. Kaliksarenlerin tarihsel gelişimi

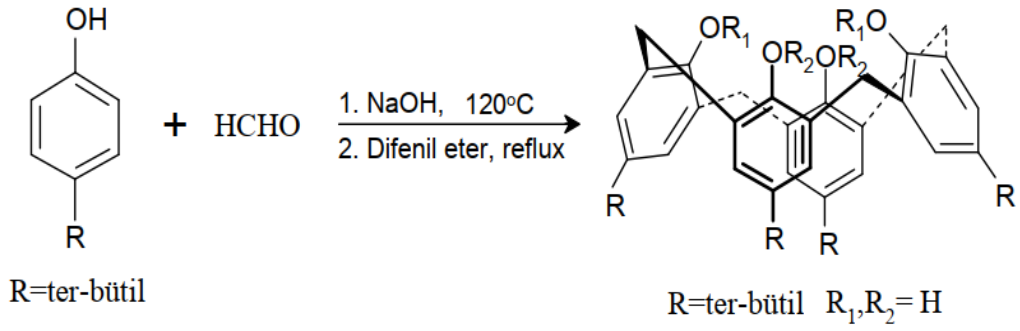
1872 yılında Adolf von Baeyer, formaldehit dahil çeşitli aldehitleri kuvvetli bir asidik çözelti içinde fenollerle karıştırarak elde edilen katran yapının karakterizasyonu zorlaştırmış ve fenol / formaldehit polimerizasyonunun tipik bir türünü elde etmiştir. Daha sonra Leo Baekeland bu katranları "bakalit" olarak pazarlayabileceği kırılgan bir maddeye dönüştürebileceğini keşfederek ilk ticari sentetik plastiği yapmıştır. Bu keşfin başarısı fenol / formaldehit reaksiyonlarının bilimsel olarak araştırılmasını teşvik etmiştir. 1942 yıllarında ise Alois Zinke tarafından yapılan keşif, p-alkil fenollerin ve formaldehitin kuvvetli bir bazik çözelti içinde siklik tetramerler içeren karışımlar olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte Joseph Niederl ve HJ Vogel, resorsinol ve benzaldehit gibi aldehitlerin asit katalizörlü reaksiyonundan benzer siklik tetramerler elde etmişlerdir. Birkaç yıl sonra John Cornforth, *p-ter*-butilfenol ve formaldehit ürününün, siklik tetramer ve bir başka belirsiz siklomer karışımı olduğunu göstermiştir.

C. David Gutsche, 1970 yılının başında siklik tetramerin kaliks şeklini ortaya koyarak otuz yıl gibi bir çalışmanın sonunda bu bileşiğe kaliksaren ismini vermiştir. Gutsche'nin çalışmalarına eşlik eden Hermann Kämmerer ve Volker Böhmer ise, kaliksarenlerin sentezi için adım adım yöntemler geliştirmişlerdir. Daha sonra Parma Üniversitesinden Giovanni Andreetti, Rocco Ungaro ve Andrea Pochini, kaliksarenin x-ışını kristalografik görüntülerini ilk çözen bilim insanları olarak tarihe geçmiştir. 1980'li yılların ortalarında diğer araştırmacıların da katılımı ile supramoleküler kimyanın önemli bir bileşiği haline gelerek bilim adamlarının ilgisini çekmeye devam etmektedir (Anonim Web c, 2019).

### 1.1.2. Kaliksarenlerin sentezi

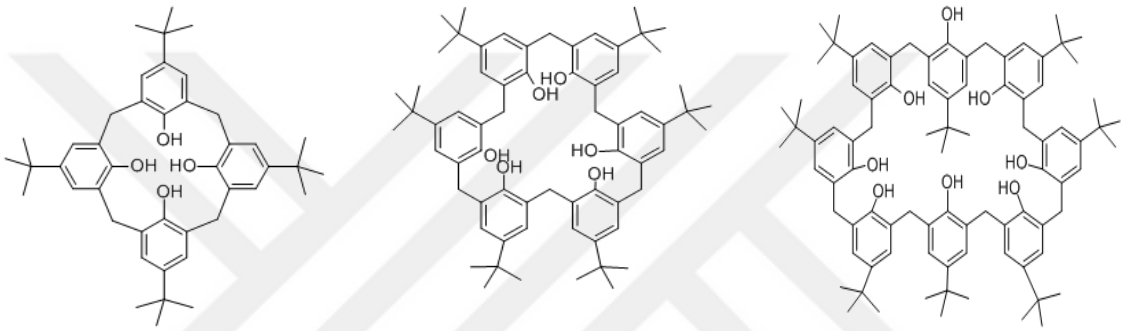
Kaliksarenlerin çok basamaklı metotlarla sentezlenmelerinde düşük verim elde edilmekteydi. Bunun sonucunda sentez basamakları arttıkça zaman kaybı da olmaktaydı. Bu sebepler bilim adamlarının kaliksarenlerin sentezinde yeni yöntem arayışlarını zorunlu hale getirmiştir. 1941 yılında Zinke ve Ziegler kaliksarenlerin yapısını açıklayarak p-substitue fenol ile formaldehiti yüksek sıcaklıkta reaksiyona sokmuş ve yüksek erime noktasına sahip siklik tetramerik yapılar elde etmişlerdir. 1970 yılında ise Gutsche, daha önceki kaliksaren sentez yapılari ile ilgilenmiş ve bunu daha basit bir yönteme dönüştürmeyi önermiştir. *p-ter*-butil fenolden yola çıkarak, bazlar, reaktanların oranları, çözücüler ve diğer şartlar değiştirilerek siklik tetramer ve hekzamer yapılarını yüksek verimde elde etmeyi başarmıştır (Öztürk, 2011).

Kaliksarenlerin sentezinde yaygın olarak kullanılan yöntem Gutsche'nin metodu olan, *p-ter*-bütilfenol, %37 formaldehit ve NaOH' in ısıtılmasıdır. Isının 110-120°C çıkarılarak 2 saat ısıtıldıktan sonra, oluşan maddenin içerisine difenil eter ilave edilip 2 saat daha karışım karıştırılarak kaynatılmaya devam edilir. Daha sonra soğutulmaya bırakılan karışım vakum altında süzülür ve üzerine etil asetat ilave edilerek saf su ile yıkanır ve kurutulmaya bırakılır. Oluşan madde kuruduktan sonra parlak ve beyaz renktedir. Oluşan bu maddenin erime noktası 342-344°C dur (Gutsche, 1983).




**Şekil 1.8.** Kaliksarenin sentezi

*p-ter*-Bütilkaliks[n]arenlerin (n=4, 6 ve 8) sentezi diğer kaliksarenlere göre daha kolay ve yüksek verimle gerçekleştirilebilmektedir (Gutsche ve ark., 1986).



Kaliks[4]arenin 2 Boyutlu Yapısı (Anonim Web d, 2019)

Kaliks[6]arenin 2 Boyutlu Yapısı (Anonim Web e, 2019)

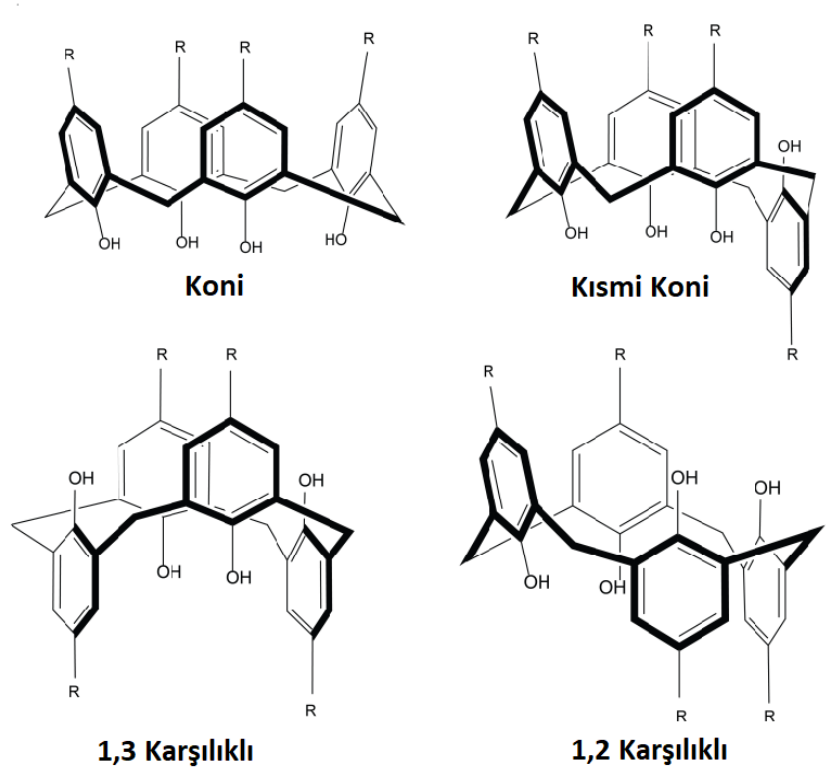
Kaliks[8]arenin 2 Boyutlu Yapısı (Anonim Web f, 2019)

**Şekil 1.9.** Kalis[4,6,8]arenlerin yapısı

### 1.1.3. Kaliksarenlerin konformasyonları

Kaliksarenlerde fenolik halkaların nispi hareketlerine bağlı olarak iki farklı olası dönüş şekli vardır. Bu dönüşlerden birisi, bir ya da birden fazla fenolik hidroksi grubunun halka boşluğuna doğru yönelmesi, diğer olası dönüş ise bir ya da birden fazla para- sübstitüentin boşluğun içine doğru yönelmesidir. Kaliksarenlerin bu şekilde esnek harekete sahip olması sebebiyle değişik farklı konformerlerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu değişik farklı konformerlerin esnekliği ve sayısının fazla olması kaliksarenlerin içindeki boşluk hacmine ve *p*-pozisyonunda veya fenolik-O üzerinde bulunan grupların miktarı ve özelliğine bağlı olarak değişmektedir. Kaliksarenler bu sebeple dört farklı konformasyonda bulunabilmektedir. Bunlardan ilki dört aril grubunun da aynı yöne doğru yöneldiği "koni" konformasyonudur. Diğeri ise üç aril grubunun aynı yöne doğru yöneldiği kalan diğer aril grubunun da farklı yöne yöneldiği "kısmi koni" konformasyonudur. Aril gruplarının yöneldiği komşu olan ve olmayan aril

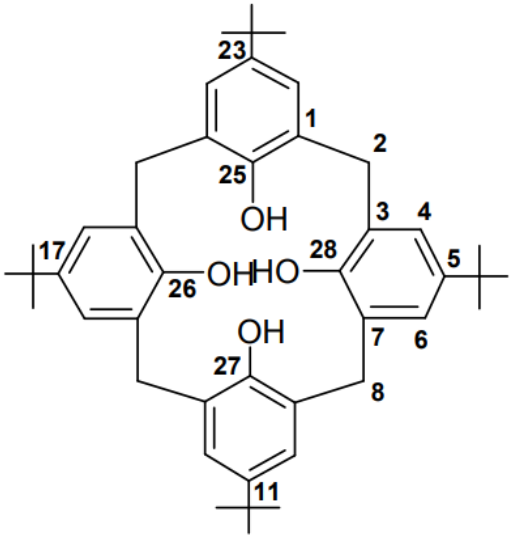
gruplarının aynı yöne doğru yöneldiği konformasyonlar ile "1,2 karşılıklı" ve "1,3 karşılıklı" konformasyon çeşitleridir (Gutsche, 1983; Tabakcı, 2010).




**Şekil 1.10** Kaliksarenlerin farklı konformasyon yapıları (Anonim Web g, 2019)

### 1.1.4. Kaliksarenlerin isimlendirilmesi

İlk olarak Zinke tarafından keşfedilen kaliksarenler, bir dizi reaksiyon sonucu elde ettiği halkalı tetrameri "cyclischen benzylene" olarak ifade edilmiştir. Daha sonra Gutsche, bu bileşiklerin yapısının vazoya benzemesi sebebiyle "kaliksaren" ismini vermiştir. Bu şekilde bahsedilen halkalı tetramer bileşikleri diğer bir adıyla p-*ter*-bütilkaliks[4]aren şeklinde ifade de edilmeye başlanmıştır. Fonksiyonlandırılmış kaliksaren yapılarında ise ön-ekler aromatik halkalar üzerinde bulunan sübstitüent yapılarının konumunu gösterir. Şekil 1.11.'de "5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren" şeklinde adlandırılan bir kaliksarenin 2 boyutlu yapısı verilmiştir.




5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren

**Şekil 1.11.** *p-ter*-Bütilkaliks[4]arenin isimlendirilmesi

### 1.1.5. Kaliksarenlerin fiziksel özellikleri

Kaliksarenlerin fiziksel özelliklerini iki başlık altında incelemek mümkündür. Bunlar çözünürlük ve erime noktasıdır.

#### 1.1.5.1. Çözünürlük

Kaliksarenlerin organik çözücülerdeki çözünürlükleri az olarak bilinmektedir. Kloroform, piridin, karbon disülfür gibi bir çok çözücüde yeterli miktarda çözünseler de su veya bazik ortamlarda kaliksarenler çözünmemektedir. Kaliksarenlerin kolay bir şekilde fonksiyonlandırılabilmesi sayesinde organik çözücülerde ve sudaki çözünürlükleri değiştirilebilmektedir.

#### 1.1.5.2. Erime noktası

Kaliksarenlerin saflığını bulabilmek için tercih edilen güvenilir ve en hızlı yol erime noktasına bakılmasıdır. Çoğu kaliksaren 300°C'nin üzerinde bir erime noktasına sahiptir. Örneğin *p-ter*-bütilkaliks[4]aren 342-344°C'de, *p-ter*-bütilkaliks[6]aren 380-381°C'de ve *p-ter*-bütilkaliks[8]aren 411-412°C'de eridiği bilinmektedir.

### 1.1.6. Kaliksarenlerin diğer fiziksel özellikleri

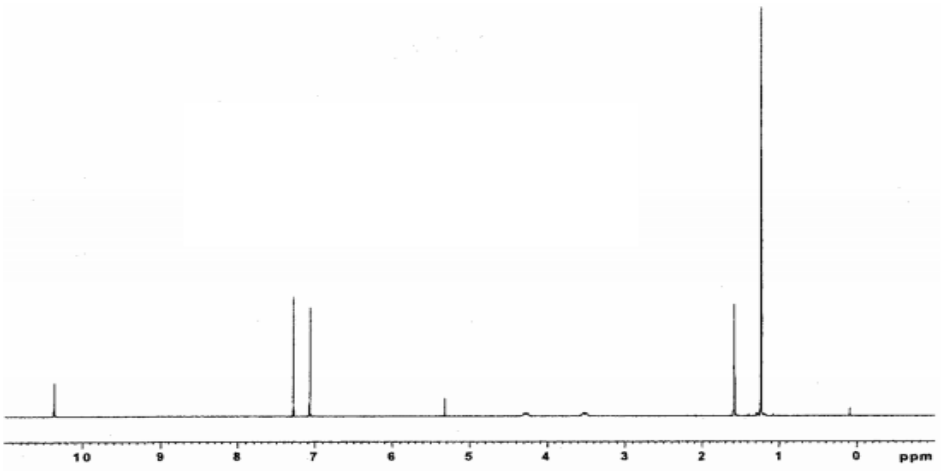
Kaliksarenlerin yapılarının tayin edilmesi için erime noktası ve çözünürlük gibi özelliklerinin yanı sıra farklı spektroskopik yöntemler de kullanılmaktadır. Bunlar;

- X-Işınları Kristalografisi
- $^{1}$HNMR
- $^{13}$CNMR
- Kızıl Ötesi Spektroskopisi
- Ultraviolet spektroskopisi
- Kütle spektroskopisi

gibi uygulamalardır. Bu uygulamalar içinde ise tez çalışmasında kullanılan yöntemler açıklanmaya çalışılmıştır.

#### 1.1.6.1. $^{1}$HNMR analizleri

Kaliksarenlerin yapı tahminleri ve konformasyon şekillerinin tespitinde en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Ölçümlerde fenolik -OH gruplarına ait hidrojenlerin piki 10 ppm civarında olması beklenirken molekül içi hidrojen bağlarının perdeleme etkisinden dolayı yukarı alana doğru kayar ve bir singlet pik verir. Para pozisyonundaki tersiyer bütil gruplarına ait hidrojenler ise 1.20 ppm civarında bir singlet pik vermektedir. Aril halkaları arasındaki metilen köprüsü hidrojenlerinin pikleri ise kaliksarenlerin konformasyonuna göre değişiklik göstererek 3.0-4.5 ppm arasında pik verdiği görülmektedir.




**Şekil 1.12.** Kaliks[4]arenin $^{1}$H NMR spektrumu

#### 1.1.6.2. Kızıl ötesi spektroskopisi

Kızılötesi (IR) Spektroskopisi temel olarak kızılötesi ışığın incelenen madde tarafından soğurulmasına dayanır. Soğurulma, moleküldeki bağların titreşimi ve

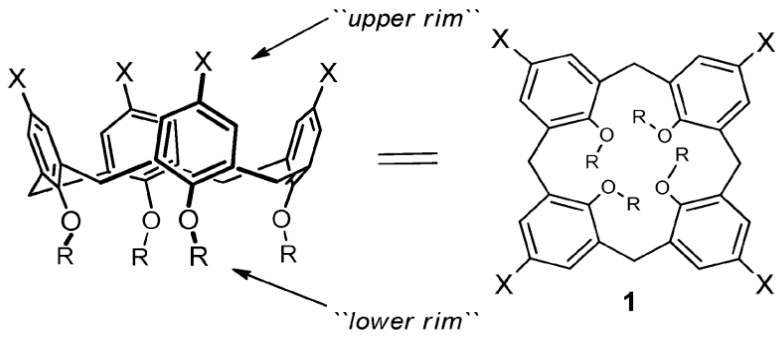
dönüşleri için gerekli miktarda dalga enerjisinin, cihaz tarafından elektromanyetik spektrumun kızılötesi bölgesinden gönderilmesiyle gerçekleşir. Kaliks[n]arenlerin IR spektrumlarında 3150 $cm^{-1}$ civarındaki geniş bir OH piki görülmektedir. Bütün kaliksarenlerin 900-1500 $cm^{-1}$ bölgesi, yani parmak izi bölgesi birbirinin aynısıdır. Kaliksarenler tek başına incelendiğinde 762 $cm^{-1}$'de siklik hekzamere, 600-500 $cm^{-1}$'de siklik oktamere ait pikler vermektedir.

#### 1.1.6.3. Ultraviyole spektroskopisi

Kaliksarenler UV'de 280-288 nm'de maksimum absorpsiyon dalga boyuna sahiptirler. Kaliksarenlerin sahip olduğu halka sayısı absorlanma kapasitesini değiştirmektedir. (Gutsche ve Stoddart, 1989)

### 1.1.7. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması

Halkalı yapıdaki taç eterler ve siklodektrinlere göre daha çok tercih edilen kaliksarenler kolaylıkla türevlendirilebilmektedir. Bunun sebebi de kaliksarenlerin çözünürlüklerinin kısıtlı olmasıdır. Amaca yönelik kaliksaren sentezleyebilmek için "upper rim" (fenil halkasının para konumu) ya da "lower rim" (fenolik oksijen) üzerinden değişik fonksiyonel gruplarla türevlendirilmesi gerekmektedir.




**Şekil 1.13.** Bir kaliksarenin "upper rim" ve "lower rim" yapısı (Georghiou ve ark., 2013)

Kaliksarenlerin fenolik –OH üzerinden fonksiyonladırılması genel olarak O-alkilleme, O-arilleme, O-açilleme, O-amitleme ve O-tiyoamitleme reaksiyonlarını içerir. Genellikle esterleşme ve eterleşme tepkimeleri için kullanılır. Bu tepkimelerde kullanılan baza ve çözücüye bağlı olarak kaliksaren mono-, 1,2-di-, 1,3-di-, tri- veya tetra-türevleri istenilen bir şekilde sentezlenebilmektedir (Özkan, 2018).

Kaliksarenin *p-ter*-bütilfenol kullanılarak yüksek verim elde edildiği önceden belirtilmiştir. Kaliksarenin fenil halkalarına bağlı *ter*-bütil gruplarının "dealkilleme" adı

verilen tepkime ile $AlCl_3$/toluen ortamında kolayca giderilebilir. Bu sayede kaliksarenin fenolik gruplarının p-pozisyonuna, bir çok fonksiyonel grup bağlanmasına imkan sağlanmış olmaktadır.

### 1.1.8. Kaliksarenlerin kullanım alanları

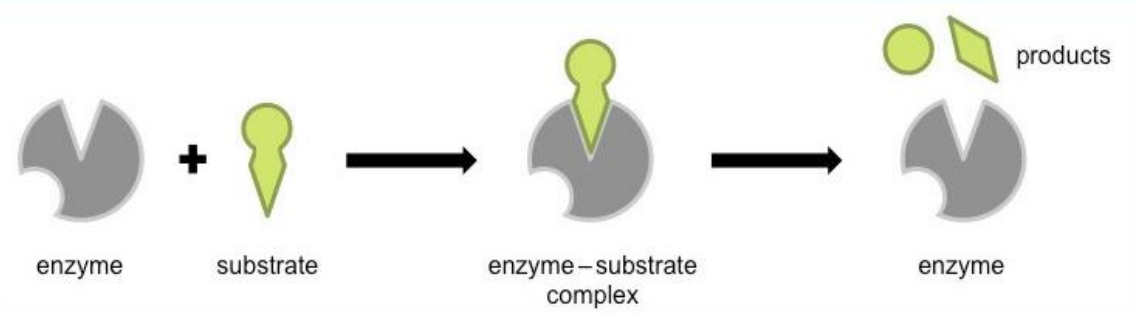
Kaliksarenlerin, molekül ve iyon taşıyıcı, iyon selektif elektrot, HPLC'de sabit faz, monolayer, sıvı membran çalışmalarında taşıyıcı, enzim mimik katalizörü gibi birçok kullanım alanı vardır (Güngör, 2019a)

#### 1.1.8.1. Enzim – mimik olarak kullanımları

Enzimler, kimyasal tepkimelerin hızını artıran (kataliz yapan) katalizör görevi yapan biyomoleküllerdir (Currie, 1998). Enzimlerin katalizör etkisi birçok kimyacının ilgisini çekmiş ve enzimlerin benzerlerini (mimik) yapmak için tetikleyici bir rol oynamıştır (Tabakcı, 2010). Bu sayede araştırmacılar, enzimlerin gösterdiği katalizör etkisini gösterebilecek pek çok enzim-mimik denemeleri yapmışlardır. Araştırmalar sonucu verimli sonuçların elde edildiği supramoleküler bileşiklerden biri de "kaliksarenler" olmuştur.

Gutsche araştırmaları sonucu, kaliksarenlerin kolay bir şekilde fonksiyonlandırılabilmesi özelliğinden de yararlanarak siklodekstrinlere benzer yapılar oluşturmuş onların enzim-mimik aktivite gösterebileceğini bildirmiştir (Gutsche, 1983).

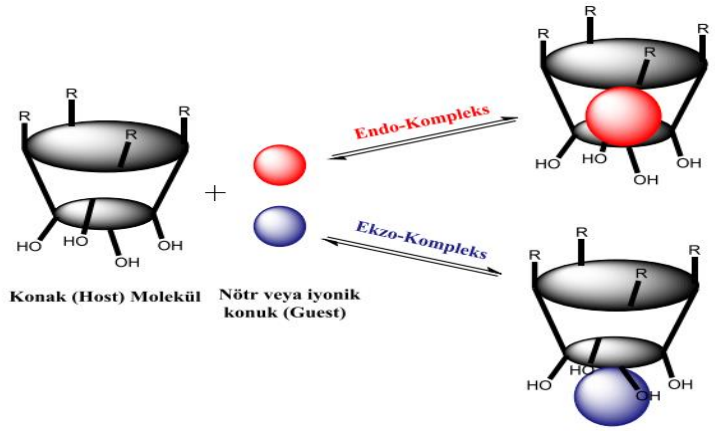
Substrat, enzimlerin etkileyip değişikliğe uğrattığı moleküllerdir (Şekil 1.14.). Enzimler genellikle substratlarını bağlar ve daha sonra kataliz sağlamak için iki veya daha iyi yerleştirilmiş fonksiyonel grupların etkisini kullanmaktadır (Breslow, 1995).




**Şekil 1.14.** Enzim-substrat reaksiyonu (Anonim Web h, 2019b)

### 1.1.8.2 Molekül veya iyon taşıyıcı olarak kullanımları

Yapıları gereği farklı konuk moleküllerin yerleşebileceği boşluklara sahip olan kaliksarenler, katı ve çözelti fazlarında katyon, anyon ve nötral bileşiklerle karmaşık yapılar oluşturma özelliğine sahiptir. Bu sebeple molekül veya iyon taşıyıcı olarak kullanılmaktadır (Asfari ve ark., 2007). Bu bileşikler "ekzo" ve "endo" olmak üzere iki şekilde oluşumları Şekil 1.15.'de gösterilmiştir.

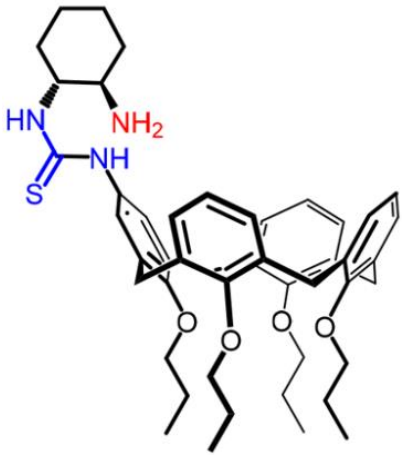



**Şekil 1.15.** Kaliks[4]arenlerin çeşitli konuklarla oluşturduğu kompleks yapılar (Özkan, 2018)

### 1.1.8.3. Katalizör olarak kullanımları

Siklodekstrinlere ve kaliksarenlere dayanan bir dizi supramoleküler metal kompleksi katalitik sistem geliştirilmiştir. Moleküler tanıma kabiliyetine sahip yeni metal komplekslerinin tasarımına özel dikkat gösterilmiştir. Hidroformilasyon ve Wacker - oksidasyonunda "konakçı - konuk" komplekslerinin dahil edilmesini sağlayabilen reseptör moleküllerine dayalı uygulama ile katalitik sistemleri hakkında bilgiler verilmiştir. Metal kompleks supramoleküler katalitik sistemlerin etkinliği, kararlılığı, seçiciliği üzerindeki farklı faktörlerin etkisi tartışılmıştır (Karakhanov ve ark., 2003).

(R,R) -1,2-sikloheksandiamin iskeletine monte edilmiş fonksiyonelleştirilmiş kaliks[4]aren bazlı tiyoüre, enantiyoselektif Michael reaksiyonlarındaki katalitik kabiliyetini araştırmak amacıyla sentezlenmiştir. Tepkimelerin çözücüsüz koşullar altında rahatça ilerlediği, yüksek enantiyoselektiflikleri gözlemlenmiştir. Bu ön çalışmadan, kaliks[4]aren ünitesinin dönüştürmeyi etkilemekte ve van der Waals temasları ve sübstratlarla etkileşimleri yoluyla reaksiyonların stereokimyasal sonucuna daha az ölçüde rol oynama olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir (De Simone ve ark., 2018).

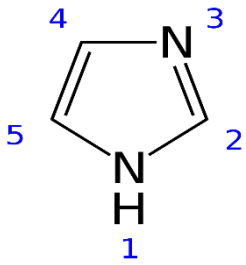



**Şekil 1.16.** Tiyoüre türevli kaliksaren bileşiğinin katalizör olarak kullanılması

## 1.2. İmidazoller

İmidazol, $C_3N_2H_4$ formülü ile organik bir bileşiktir. Suda çözünen, hafif alkali bir çözelti oluşturan beyaz veya renksiz bir katıdır. Kimyada, bir diazol olarak sınıflandırılan aromatik bir heterosikliklerdir ve bitişik olmayan azot atomlarına sahiptir.

Birçok doğal ürün, özellikle alkaloidler, imidazol halkasını içerir. Bu imidazoller 1,3-$C_3N_2$ halkasına sahiptir. Bu halka sistemi histidin ve ilgili hormon histamin gibi önemli biyolojik yapı taşlarında bulunur. Birçok ilaç, bazı antifungal ilaçlar, nitroimidazol antibiyotik serisi ve sedatif midazolam gibi bir imidazol halkası içerir (Grimmett, 1997; Eicher, 1998; Brown, 2012).




**Şekil 1.17.** İmidazolun kimyasal yapısı

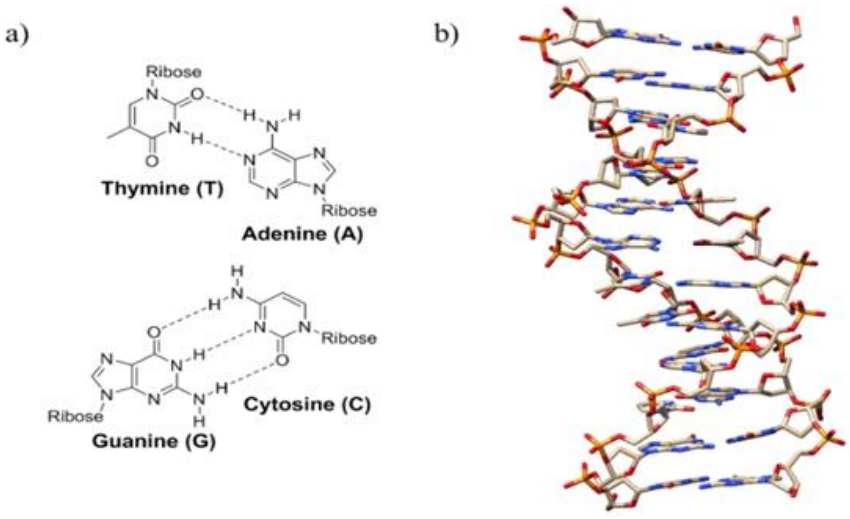
İmidazol birçok önemli biyolojik moleküle dahil edilmiştir. En yaygın olan, bir imidazol yan zincirine sahip olan amino asit histidindir. Histidin birçok protein ve enzimde bulunur ve hemoglobinin yapısı ve bağlanma işlevlerinde hayati bir rol oynar. İmidazol bazlı histidin bileşikleri hücre içi tamponlamada çok önemli bir rol oynamaktadır (Hochachka ve Somero, 2002).

## 1.3. DNA’nın Yapısı ve Genel Özellikleri

Ebeveynler kalıtsal genetik bilgilerini deoksiribonükleik asit (DNA) yoluyla yavrularına aktarırlar. DNA’nın genetik bilgileri içeren kısımlarına “gen” adı verilir. Bu bilgiler sayesinde protein ve ribonükleik asit (RNA) gibi hücrenin diğer bileşenlerinin yapımında kullanır.

### 1.3.1. DNA’nın yapısı ve genel özellikleri

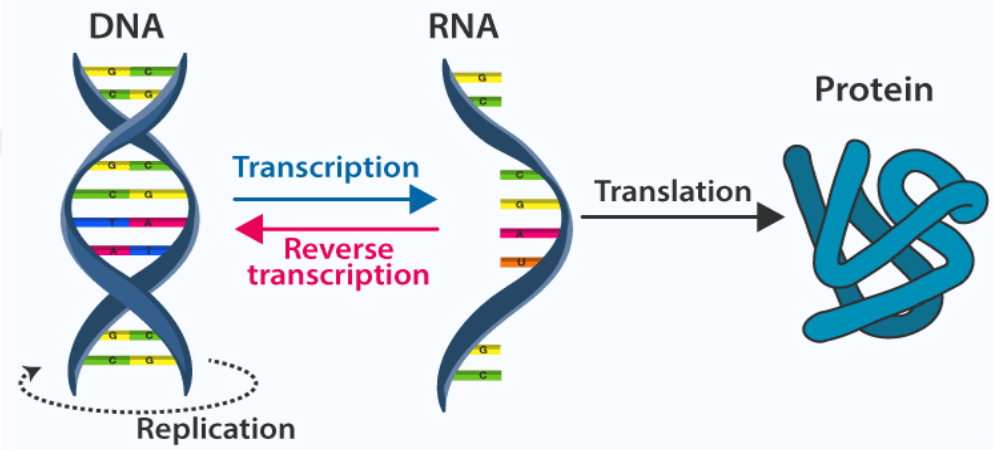
DNA’lar, hücresel düzeyde proteinlerin sentezi için hücrelere “kılavuz kitap” olarak hizmet ederler, hücre döngüsü ve üreme sürecini düzenlerler (Alberts ve ark., 2002). 1869'da Friedrich Miescher ilk önce beyaz kan hücrelerinin çekirdeğinden, daha sonra nüklein denilen gizemli fosfor bakımından zengin bir materyali keşfetti; bu “oligonükleotid” kimyasının başlangıcı oldu (Miescher-Rüsch, 1871; Dahm, 2010). 1940'ların sonlarında, bazik monomer nükleosidlerinin yapıları ve bunların DNA ve RNA'daki (adenin, guanin, timin, urasil ve sitozin) karşılık gelen nükleobazları keşfedildi (Alberts ve ark., 2002). 1953 yılında, iki Cambridge bilimcisi Francis Crick ve James D. Waston, Rosalind Franklin’in X-ray kırınım görüntülerine dayanarak B-form DNA’nın ikincil yapısını öneren bir dönüm noktası olan makalelerini sundu (Franklin ve Gosling, 1953). Bu model, klasik “Watson-Crick” hidrojen bağları (timin için adenin ve sitozin için guanin) ile eşleştirilmiş paralel iki tamamlayıcı DNA zinciri göstermiştir (Watson ve Crick, 1953).




**Şekil 1.18.** a) Watson & Crick baz eşleştirme b) β-DNA'nın yapısı (X-ışını kırınımı) (Drew ve ark., 1981)

Bazı bilim adamları, DNA olmaksızın RNA'nın sentezlenemeyeceğini, bu sebeple de proteinlerin üretilemeyeceğini ve haliyle canlıların varlığını sürdüremeyeceklerini savunmuşlardır. Bu görüş bilim dünyasında "moleküler biyolojinin merkez dogması" olarak isimlendirilmiş ve "ilke" haline gelmiştir. Bu görüşe göre proteinlerimizin yapımı için gereken asıl bilginin DNA'da bulunduğunu ve bu bilgiyi ribozomlara taşıyan habercinin RNA olduğunu söyler. Ribozomlar, hücre içinde bilginin, hayati bir ürüne "çevrildiği" dönüşüm fabrikaları olarak düşünülebilir.

DNA'da bulunan bilgilerin (gen) iki önemli aşaması vardır. Bunlar; yazım (transkripsiyon) ve çevrim (translasyon). Birinci aşama olan transkripsiyon, DNA'da bulunan bilgi, RNA mesajlarına dönüştürülür. Bu mesajlar, hücrede bulunan ana DNA'ya benzer belirli proteinlerin yapılması için "bilgileri" ribozomlara götürülerek, ribozomlar tarafından translasyon işlevi yerine getirilir. Fakat yeni yapılan araştırmalar bilginin RNA'dan da DNA'ya aktarılmasının mümkün olabileceğini göstermektedir (Anonim Web i, 2019).



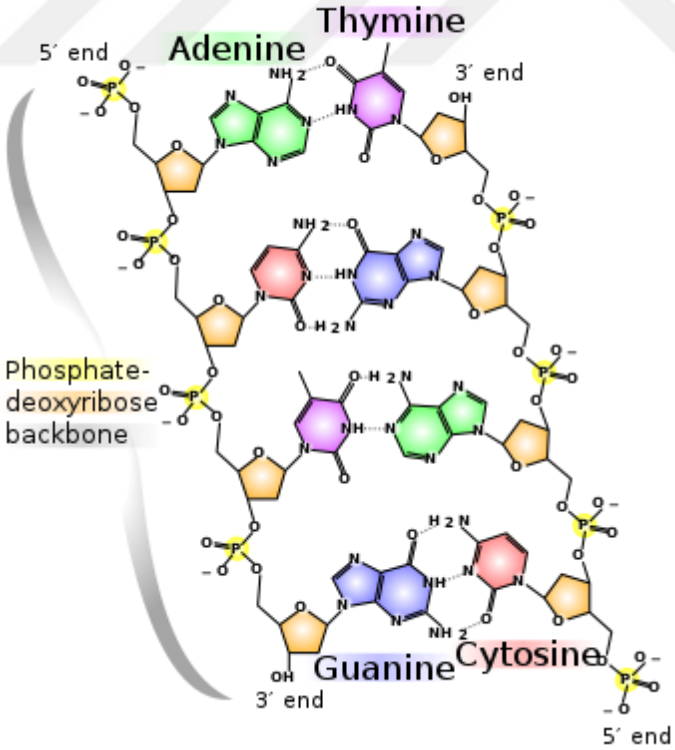

**Şekil 1.19.** Moleküler biyolojinin merkez dogması (Anonim Web j, 2019)

### 1.3.2. DNA'nın kimyasal yapısı

Her insan hücresinin çekirdeğinde bulunan DNA molekülü, 5 mikron çapında, küçük bir top halinde sarılı duran "nükleik asit"ten oluşmaktadır. Bu nükleik asitleri oluşturan "nükleotit" olarak bildiğimiz yapılar ise bir polimerdir (Butler, 2001; Bruce ve ark., 2002). DNA zinciri 22 ila 26 Ångström arası (2,2-2,6 nanometre) genişlikte ve her bir nükleotit birim 3,3 Å (0.33 nm) uzunluğa sahiptir (Mandelkern ve ark., 1981). Nükleotit birimlerin yapısı bir şeker, bir fosfat ve bir bazdan oluşmaktadır. Şeker ve

fosfat DNA molekülünün iskeletini oluşturur, baz ise DNA çifti sarmalındaki diğer DNA ipliği ile etkileşmektedir. Genel olarak bir şekere bağlı olan baza nükleosit, bir şeker ve bir veya birden çok fosfata bağlı baza ise nükleotit denir. Birden çok nükleotidin birbirine bağlanarak oluşturdukları yapıya ise "polinükleotit" denir.

DNA'da bulunan şeker 2-deoksiribozdur, bu bir pentozdur (beş karbonlu şekerdir). Bitişik iki şekerden birinin 3 numaralı karbonu ile öbürünün 5 numaralı karbon atomu arasındaki fosfat grubu, bir fosfodiester bağı oluşturarak şekerleri birbirine bağlar. Fosfodiester bağın asimetrik olması nedeniyle DNA ipliğinin bir yönü vardır. Çifte sarmalda bir iplikteki nükleotitlerin birbirine bağlanma yönü, öbür ipliktekilerin yönünün tersidir. DNA ipliklerinin bu düzenine anti-paralel denir. DNA ipliklerin asimetrik olan uçları 5' (beş üssü) ve 3' (üç üssü) olarak adlandırılır, 5' uç bir fosfat grubu, 3' uç ise bir hidroksil grubu taşır. DNA ve RNA arasındaki başlıca farklardan biri, içerdikleri şekerdir, RNA'da 2-deoksiriboz yerine başka bir pentoz şeker olan riboz bulunur (Anonim Web h, 2019a).



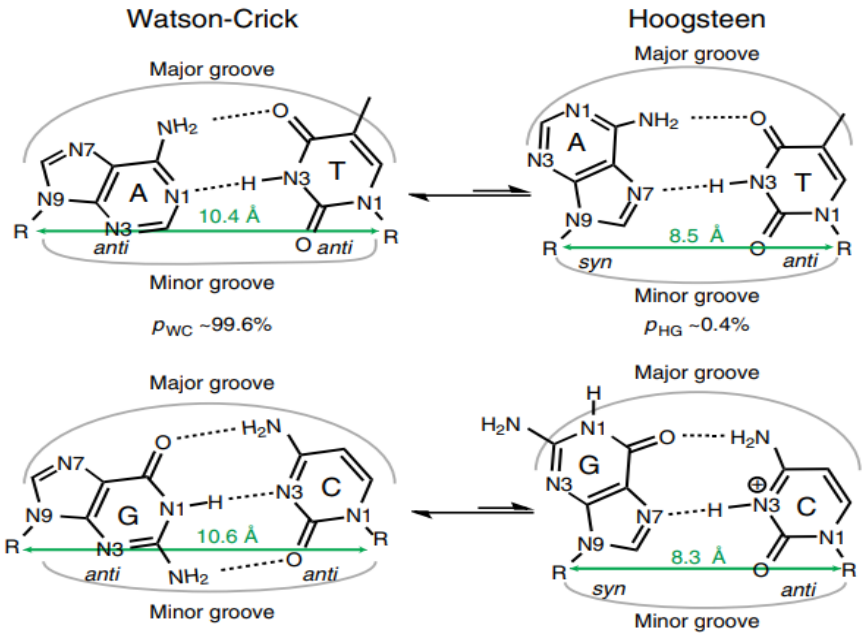

**Şekil 1.20.** DNA'nın kimyasal yapısı (Anonim Web h, 2019a)

DNA'da bulunan dört baz, adenin (A), sitozin (C), guanin (G) ve timin (T) olarak adlandırılır. Bu dört baz şeker-fosfata bağlanarak bir nükleotit oluşturmaktadır.

DNA'da bulunan bu bazlar iki sınıfa ayrılırlar: adenin ve guanin bazları, pürin türevleridir, bunlar beş ve altı üyeli halkaların kaynaşmasından oluşmuş "heterosiklik" bileşiklerdir; sitozin ve timin bazları ise pirimidin türevleridir, bunlar altı üyeli bir halkadan oluşur (Anonim Web h, 2019a).

Proteinlerin ve ligandların DNA'yı nasıl tanıdığına dair moleküler bir anlayış arayışı, çift sarmalın tamamen Watson-Crick baz çiftlerinden (bps) oluşan bir yapı oluşturduğu varsayımına dayanarak geleneksel olarak takip edilmiştir.

Son nükleer manyetik rezonans (NMR) çalışmaları, yalın kanonik dubleks DNA'da, G-C ve A-T Watson-Crick baz çiftlerinin, kısa ömürlü düşük-bolluğa sahip Hoogsteen baz çiftleri ile dinamik bir dengede bulunduğunu göstermeye başlamıştır. Hoogsteen baz çiftleri, glikozidik bağın etrafında 180°C pürin bazlarını çevirerek ve ardından yeni bir hidrojen bağı seti (H-bağları) oluşturmak için ortak baz çiftlerinin ~2 Å ile daralmasıyla oluşur. Bazen " Hoogsteen Breathing" olarak adlandırılan bu dinamik sürecin, çok çeşitli diziler ve konumsal bağlamlarda DNA çift sarmallarında sağlam bir şekilde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Geçici Hoogsteen baz çiftlerinin kararlılığı ve ömürleri, diziye bağımlı DNA işlemleri için potansiyel olarak yeni mekanizmalar sağlayan diziye de bağlıdır (Xu ve ark., 2018).




**Şekil 1.21.** Watson-Crick ve Hoogsteen baz çiftleri arasındaki dinamik denge

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Kaliksarenler, moleküler reseptörlerin ve spesifik biyolojik fonksiyonları taklit edebilen veya etkileyebilen çok değerlikli ligandların tasarımı ve sentezi için çok yönlü platformlardır. Yapılan çalışma, küçük peptidlerin ve karbonhidratların membranlardan iyon taşınmasına, biyomimetik kataliz, DNA yoğunlaşması ve hücre transfeksiyonu, protein bağlama, algılama ve inhibisyon tanınmasını kapsayan örnekleri göstermektedir ve biyo-supramoleküler kimyada kaliksaren makrosikliklerinin kullanımı için farklı bakış açıları vermektedir (Sansone ve ark., 2010).

Yapılan bir çalışmada, iyon taşıma için kaliksaren tipi makrosikliklerin moleküler tasarım prensipleri araştırılmış ve tüm farklı yaklaşımları kapsayan, yapı ve seçicilik arasındaki ilişkiye örnekler verilmiştir (Ludwig ve Dzung, 2002).

Son 15 yılda metal iyonları ve küçük nötr moleküller için reseptörlerin hazırlanması için önceden bilinen bir platform olarak başarılı bir şekilde kullanıldıktan sonra, "kaliksarenler", proteinler/enzimler, nükleik asitler ve lipitler gibi makromolekülleri verimli ve seçici olarak taşıyabilen ligandlardır. Supramoleküler kimyada oldukça popüler bileşiklerdir. Bu özelliğinden dolayı bu çalışmaya özgü olarak, kaliksaren yapısını ve özelliklerini karakterize eden faktörler yanı sıra, ana hatları biyo-makromoleküller bu sınıflar için etkili ve başarılı ligand makrosikliklerin kullanılabilir olması için ana kuralları özetlemektedir. Boyut, konformasyon ve bağlayıcı grubun stereokimyasal sunum veya amfifilisitesinin ve melez karakteri olarak kaliksaren multivalent özelliklerini etkileyen faktörler literatürden seçilen birkaç örneğin kullanımı ile ayrıntılı olarak tarif edilmiştir. Yaklaşımlar ve protein algılama ve inhibisyonu, gen teslimi, hedefli ilaç dağıtım ve hücre görüntüleme olarak biyonanoteknoloji ve nanotıpta bu ligandların uygulamaları ayrıca tartışılmaktadır (Giuliani ve ark., 2015).

Ludwig çalışmasında, biyoaktif moleküllerin kaliksarenler tarafından moleküler olarak tanınması ile ilgili referans verileri özetlemiştir. Seçicilik, konakçı moleküllerin tasarım ilkeleri ve yeni analitik ve ayırma yöntemleri için temel olarak etkileşimlerin türünü vurgulamıştır. Şu bileşik sınıfları tartışılmıştır: amino asitler, peptitler ve proteinler, lektinler, enzimler, nükleotitler ve nükleositler, sakaritler, steroidler ve diğer moleküller. Ayrıca biyomoleküllere tamamlayıcı ikame ediciler ile indüklenen kiralite

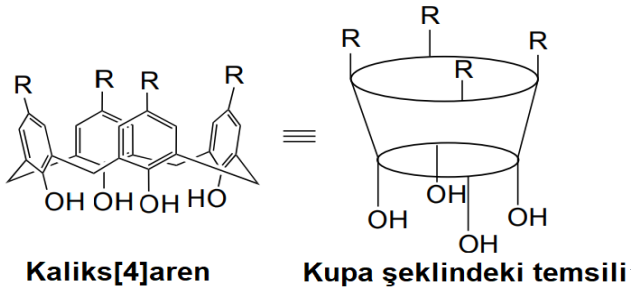
ve kaliksarenlerin de dikkate alınmasını önermiş, enzim taklitleri ve aminler kısaca tartışılmıştır. (Ludwig, 2005).

Organokataliz temelde reaksiyonlar, kimyasal reaksiyonları hızlandırmak için organik tabanlı metal içermeyen katalizör, reaksiyonda basitlik ve düşük zehir etkisi sağlamayı gerektirmektedir. Metal içermeyen bu organik bileşikler sayesinde, organokatalizörler zararsız kimyasal gıda, ilaç ve kozmetik sanayi ilişkilendiren birçok alanda çok dikkat çekmiştir. Bazı araştırma grupları, sikloheksanon ve aromatik aldehitlerin doğrudan aldol reaksiyonu için prolin içeren kaliksaren türevlerini etkili asimetrik katalizörler olarak ele aldı. Katalitik faaliyetleri için hidrofobik/hidrofilik özellikleri gibi bu kiral kaliksarenlerin doğasından bahsettiler. Prolin yerine kullanılmış kaliksaren türevlerinin mono-analoglarından daha yüksek katalitik aktivite ve enantioselektivite sergilediğini açıkça göstermektedir. Bu, kaliksarenlerin birliktelik ve kavite iskelet yakınlıklarının doğrudan aldol reaksiyonlarında katalizörlerin katalitik ve enantioselektif özelliklerini etkilediğini göstermektedir (Yilmaz ve Sayin, 2016).

Kaliks[4]aren türevlerinin terapötik uygulamaları üzerine yapılan araştırmalar, yeni bir ilgi alanı ortaya çıkarmıştır. Çeşitli fonksiyonel kaliksarenlerin, antikanser aktivitesi çeşitli araştırma grupları tarafından bildirilmiştir. Üstün geometrik şekillerinden dolayı, kaliks[4]arenler kompleks yapılar oluşturarak ilaç moleküllerini barındırabilir. Kaliks[4]arenler tarafından antikanser ilaçların kontrollü salınımı hedeflenen kemoterapide yardımcı olabilir. Bu derlemede kaliks[4]arenlerin antikanser potansiyeli ve bunların ilaç yükleme özellikleri özetlenmiştir. Kaliksarenlerin kemoradyoterapide potansiyel kullanımı da kısaca vurgulanmaktadır (Yousaf ve ark., 2015).

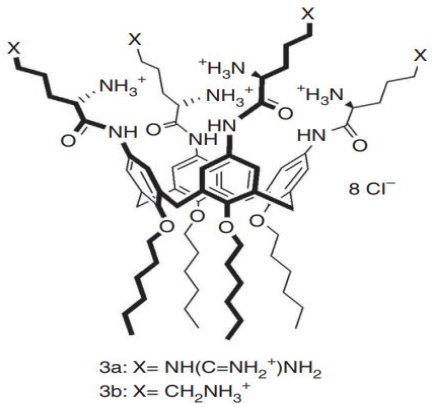
Koni konformasyonunda bloke edilen ve üst kenarda iki ila dört guanidinyum ünitesi ile fonksiyonel hale gelen kaliksaren türevleri sentezlenmiş ve RNA model bileşiği 2-hidroksipropil p-nitrofenil fosfatın bölünmesinde katalizör olarak araştırılmıştır. Tek fonksiyonlu bir model bileşiğinin davranışı ile karşılaştırıldığında, kaliksaren türevlerinin katalitik üstünlüğü katalitik gruplar arasında yüksek düzeyde işbirliğine işaret etmiştir. Etkili kataliz için gerekli bir koşul eş zamanlı varlığı, aynı moleküler çerçevesinde, genel bir taban ve elektrofilik bir aktivatör olarak hareket eden protonlandırılmış bir guanidin gibi davranan tarafsız bir guanidin üzerine tümden

katalitik düşük pH bağımlılığı ile asitlik ölçümleri kombinasyonu göstermiştir (Baldini ve ark., 2012).




**Şekil 2.1.** Kaliksarenin halkalı molekül ve fincan şeklinde gösterimi.

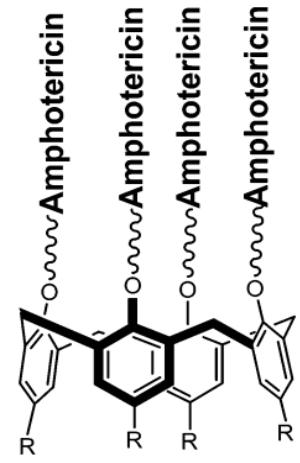
Hücreye nüfuz eden peptitler, proteinler ve nükleik asitler de dahil olmak üzere çeşitli yükler moleküler taşıyıcılar olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Arginin açısından zengin peptitler ve oligoargininler kovalent olarak bağlanmış özel bir rolleri vardır. Burada, arginin ünitelerinin makrosiklik bir iskele üzerinde kümelendiği hücre delici ajanların tespit edildiği sonucuna ulaşılmıştır. Uzun peptitler kullanmak yerine, dört tek arginin ünitesi, bir 'paralel' döngüsel bir dizi oluşturan koni konformasyonunda tutulan bir kaliks[4]arenin üst veya alt kenarına kovalent olarak bağlanmıştır. Bu yeni makrosiklik taşıyıcılar, çeşitli hücre hatlarında DNA iletiminde ve transfeksiyonda yüksek verim göstermektedir (Bagnacani ve ark., 2013).




**Şekil 2.2.** Peptido kaliksarenlerin sentezi (Bagnacani ve ark., 2013)

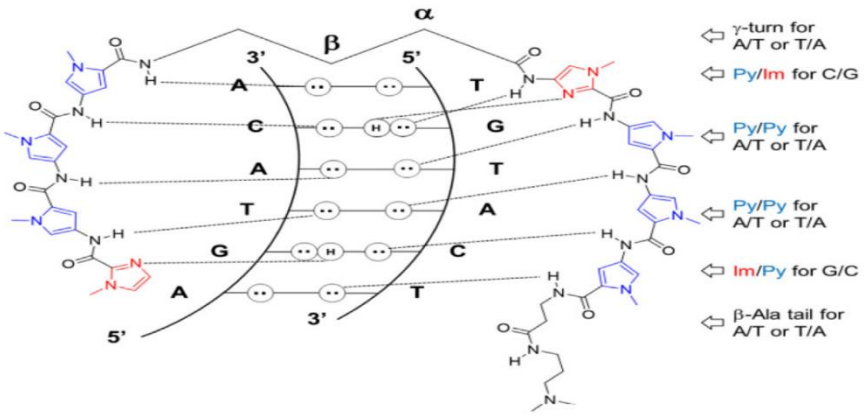
Paquet ve arkadaşları, amphotericin B iyon kanallarının araştırılması için gerekli araçları sağlamak amacıyla, dört amphotericin B molekülüne kovalent bağlı bir kaliks[4]aren iskelesi taşıyan yeni konjugatlar sentezlendi. Bu makromoleküller, transmembran gözeneğin yapısını taklit eden bir koni konformasyonu benimsemişlerdir. Konjugatların 3 ve 4'ün antifungal aktivitesi sırasıyla 0.10 ve 0.25 μM minimum

inhibitör konsantrasyon değerleri ile doğal amphotericin B'ninkine benzer veya daha üstün olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, yeni konjugatların hemotoksisitesi monomerik amphotericin B hemotoksisitesi çok daha (en 10 kat daha) düşük olduğu bildirilmiştir. Son olarak, lipid çift katmanlı iyon kanallarının amphotericin B tetramer tarafından oluşumu çeşitli lipozomlardan $K^+$ efflux pompası ile ölçülerek izlenmiştir (Paquet ve ark., 2006).




**Şekil 2.3.** Trans membran iyon kanalını taklit eden amfoterisin B-kaliksaren konjugat.

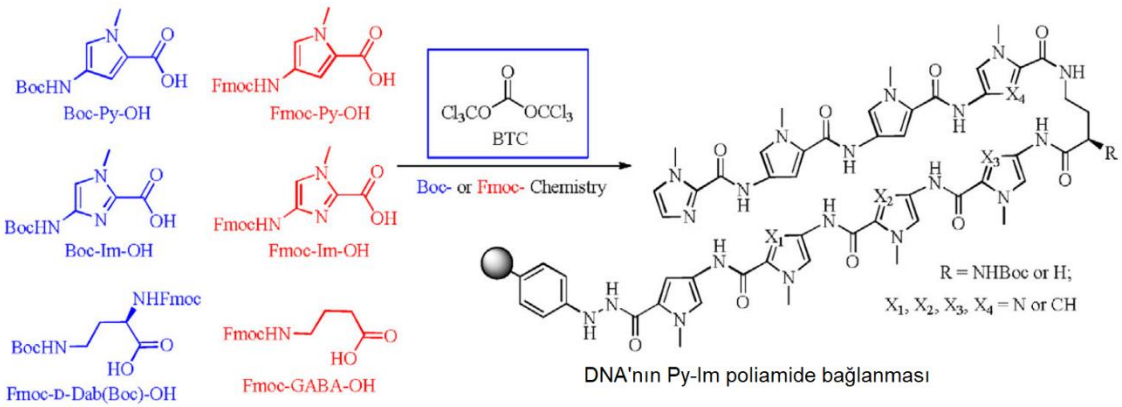
Pirol-imidazol poliamidler (Py-Im poliamidler) DNA denatürasyonuna neden olmadan çift iplikli DNA'nın minör oluğuna bağlı hücre geçirgen bileşiklerdir. Bu bileşikler gen ekspresyonunu kontrol etmek ve hücrelerdeki belirli dizileri belirlemek için kullanılabilir. Bu çalışmada Py-Im poliamidlerinin tarihi, yapısal varyasyonları ve fonksiyonel araştırmalarına değinilmiştir (Kawamoto ve ark., 2018).




**Şekil 2.4.** dsDNA'nın Py-Im poliamid tarafından moleküler olarak tanınması

Kaliksarenler, supramoleküler kimyada en ilgi çekici ve çok çalışılmış kimyasal iskeleler arasında yer almaktadır. Bu, hem üst hem de alt jantlarındaki fonksiyonel ve ayarlanabilir çeşitlilikten, önceden örgütlenmiş polar olmayan boşluklarından ve önceden örgütlenmiş iyon bağlama alanlarından ve iyi tanımlanmış konformasyonlarından kaynaklanmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı kaliksaren iskelelerinin çeşitli florojenik gruplarla konjugasyonu, moleküler sensörler, biyogörüntüleme, ilaç ve gen dağıtımı, kendi kendine montaj/agregasyon ve akıllı malzemeler olarak kullanılan akıllı floresan probların gelişmesine imkân sağlamıştır (Kumar ve ark., 2019).

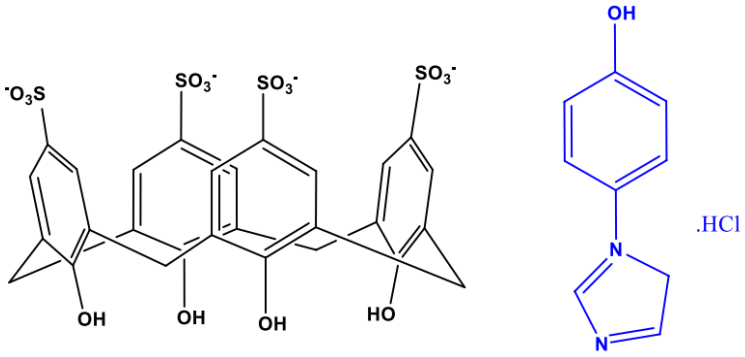
Firkete pirol-imidazol (Py-im) poliamidler, yüksek yakınlık ve özgüllük ile önceden belirlenmiş DNA çift sarmalları tanıyan programlanabilir minör bağlayıcı bir sınıfıdır. Bunlar, transkripsiyon faktörlerinin aktivitesinin modüle edilmesi suretiyle gen ekspresyonunu düzenlemek yeteneğine sahiptir. Bugüne kadar, Py-Im poliamidler başarıyla DNA işlevlerini etkileyecek güçlü bir araç olarak uygulanmıştır. Bu derlemede, Py-Im poliamidlerinin sentezinden moleküler düzeyde çeşitli modifikasyonlar yoluyla uygulamalarına kadar olan son gelişmeleri özetlenmiştir (Wu ve ark., 2018).




**Şekil 2.5.** BTC aktivasyonu yoluyla Py-Im poliamidlerin sentezi

N-(4-hidroksifenil)-imidazolün p-sulfonatokaliks[4]aren ile etkileşimi, floresan tekniği kullanılarak incelenmiştir. Floresan yoğunluğunun söndürülmesi, bağlanma sabiti ve söndürme sabiti ile bağlanmanın verimliliğini açıklamaktadır. N-(4-hidroksifenil) -imidazol IS uyarılmış durum ömrü, p- sulfonatokaliks[4]aren ile etkileşim sonrası düşmüştür. Siklik voltametrik çalışmalar, n-(4-hidroksifenil)-imidazolün p- sulfonatokaliks[4]aren ile etkileşimini vurgulamıştır. Kuantum kimyasal

hesaplamalar, kompleksleşme üzerine konak ve konuk arasındaki etkileşimlerin yanı sıra yük transferini incelemek için gerçekleştirilmiştir. Simüle edilen sonuçlar, n-(4-hidroksifenil)-imidazolün p-sulfonatokaliks[4]aren ile p-sulfonatokaliks[4]aren boşluğunda yatay yönlendirme ile etkileşime girdiğini ortaya koymuştur (Senthilkumaran ve ark., 2017).




**Şekil 2.6.** P-Sulfonatokaliks[4]aren (p-SC4) ve N-(4-hidroksilfenil) imidazol (NHIP) yapısı

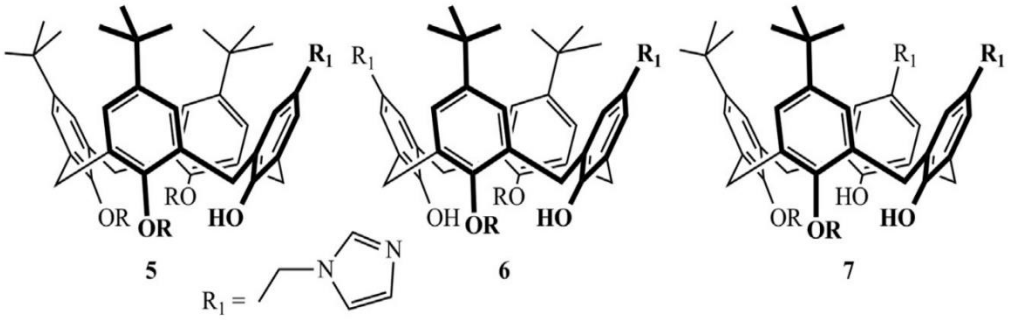
Kaliks[4]aren ve kaliks[8]aren taşıyan 4-nitrobenziloksi, 4-aminobenziloksi ve 3-aminopropiloksi gruplarının bileşikleri için literatür yöntemlerine göre sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin iyon taşıma özelliklerini görüntülemek için sıvı-sıvı ekstraksiyon çalışmaları metal katyonları ($K^+$, $Na^+$, $Cs^+$, $Co^{2+}$, $Cd^{2+}$, $Ni^{2+}$, $Cu^{2+}$, $Hg^{2+}$, ve $Pb^{2+}$) ve kromat iyonları ile gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyon çalışmaları sonucuna göre, amin grubu içeren kaliksarenlerin, nitro grubu taşıyan kaliksarenlere göre metallerle etkileşime bağlı olarak sulu fazdan organik faza taşınmasının büyük miktarlarda olduğunu göstermiştir (Güngör, 2019b).




**Şekil 2.7.** Çalışmada kullanılan kaliks[4]arenlerin kimyasal yapıları

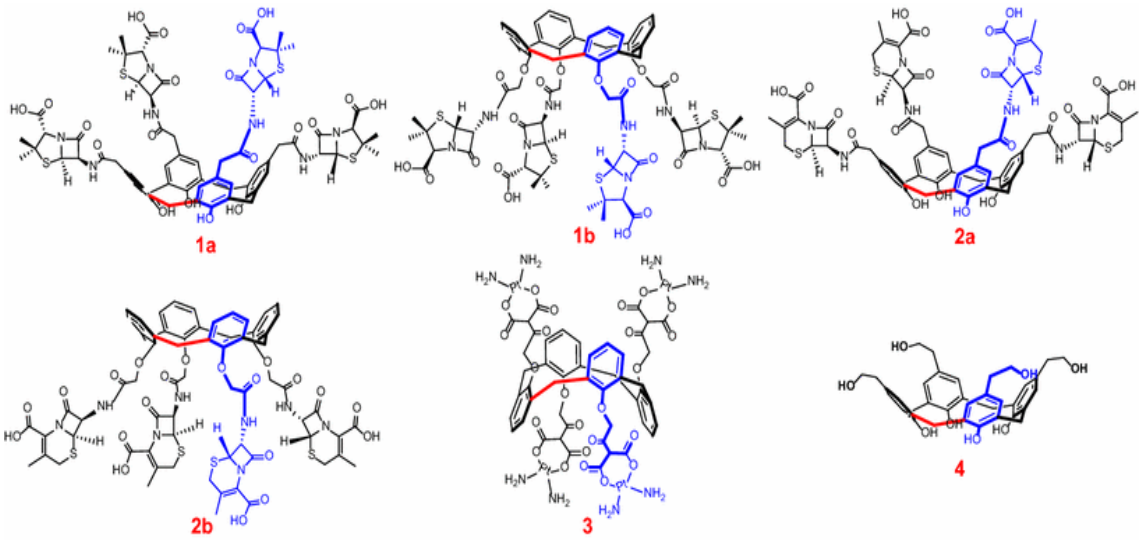
Supramoleküler bileşiklerin oluşumu, kataliz alanında önemli ve umut vericidir. Kaliksaren bazlı katalitik sistemler çoğu organik reaksiyonlarda doğru seçicilik sergilemektedir. Bu katalizörlerin etkinliği ana molekül boşluğun büyüklüğünün uygunluğuna bağlıdır ve böylece konuk molekülünün substrat seçiciliği

gözlemlenmiştir. Bu boşlukların büyüklüğü ve dolayısıyla bazı yüzeylerin seçici dönüşümü reseptör bileşimi ile ayarlanabilir. Kaliksarenler 5-7 bir ya da daha fazla imidazol fragmanları ile tampon çözeltisi içinde hidroliz 4-nitrofenilbenzoat reaksiyonu ve asetat katalizörler olarak kullanılmıştır. Benzil radikali ihtiva eden bileşikler, yüksek katalitik aktivite gösterenler R ile göstermiştir (Stoikov ve ark., 2016).



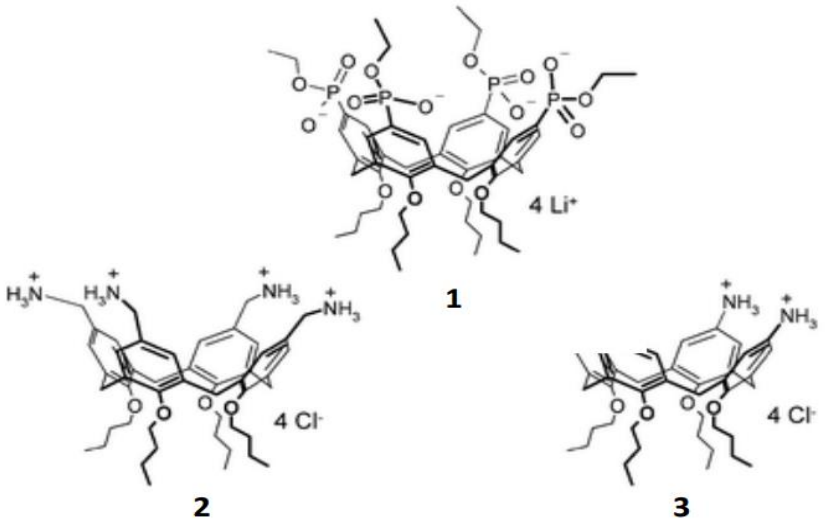

**Şekil 2.8.** Hidroliz reaksiyonunun katalizörleri olarak imidazol gruplu kaliksarenler 5-7.

Kaliksdruglar, sırasıyla kalikspenam, kalikscephem, kalikstirosol ve kaliksplatin olarak adlandırılan, yerleşik terapötik ilaçların (örneğin, penisilin, sefalosporin, tirosol ve karboplatin) kaliksaren tabanlı kümelerdir (kadeh şekillerinden dolayı). Küme bileşiklerinin yapıları üzerine dönülecek olunursa, kaliksarenin iskelet yapısının kadeh şeklinde olmasından ortaya çıkmaktadır ve bu da kümenin ayrılmaz bir parçasıdır. Aslında, monomer ilaçlar ilgili kümenin 1/4 oranında katkıda bulunur. Bunlara ek olarak, muhtemelen çok-değerliğine, mekansal ön düzenleme ve kaliksdrugların yapılarındaki dört etkilenen ilaç ünitesinin sinerjik etkisi, onların karşılık gelen monomerlerin fazla hedef bölgeler ile etkileşimlerinde daha etkilidir (Pur, 2016).




**Şekil 2.9.** Kaliksdrug yapıları: kalikspenam (1a,b), kalikscephem (2a,b), kaliksplatin (3) ve kalikstyrosol(4)

2004 yılında, Schrader'ın grubu yeni bir protein kavramı tanıttı. Schrader'ın grubunda Zadmard ve ark. Tetra fosfonat kaliksaren ve tetra amonyum kaliksaren ile büyük peptidler ve proteinlerin etkileşimi üzerinde çalışmış ve tetra fosfonat kaliksaren tek tabakanın, argininler ve lisinlerle kaplı geniş düz bir yüzeye sahip protein ile optimum şekilde bağlandığını göstermiştir (Zadmard ve ark., 2004).

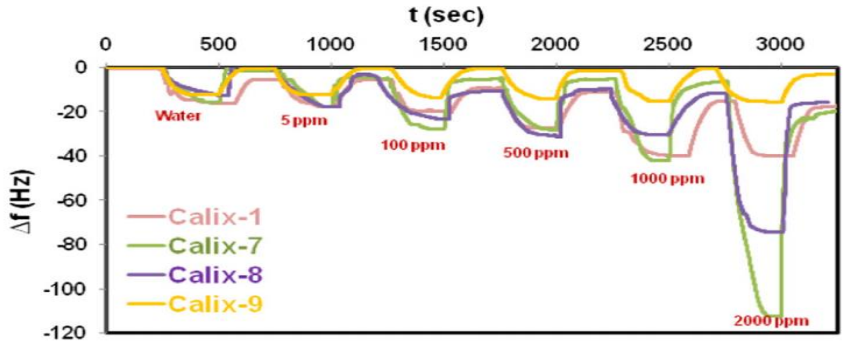



**Şekil 2.10.** Yüklü kaliksaren türevlerinin yapıları

Tabakcı ve arkadaşları çalışmalarında, imidazol veya triazol grupları içeren monomerik ve polimerik kaliksarenler sentezlemişlerdir. Bu kaliksarenlerin enzimatik performansı, p–nitrofenil asetatın hidroliz reaksiyonu için Michaelis-Menten kinetiği karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. Sonuçlar, yeni sentezlenen hem monomerik hem de polimerik kaliksarenlerin açiltransferaz benzeri olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Monomerik mimiklerin sonuçları, imidazol grupları içeren kaliksarenlerin triazole bağlı olanlardan daha etkili açiltransferaz mimikleri olduğunu göstermiş ve karboksilik asite bağlı mimik durumunda, H-bağının katalitik verimin artmasına katkıda bulunduğu da gözlemlendiği bildirilmiştir. Polimerik mimiklerin katalitik çalışmaları, polimerlerin kaliksaren içeriğinin hidrolitik faaliyetleri için çok önemli olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bazı polimerik kaliksarenlerin geri dönüşüm çalışmaları, merrifield reçinesinin polimerik katalizörler için en iyi destekleyici malzeme olduğunu ortaya koymuştur (Tabakci ve ark., 2012).

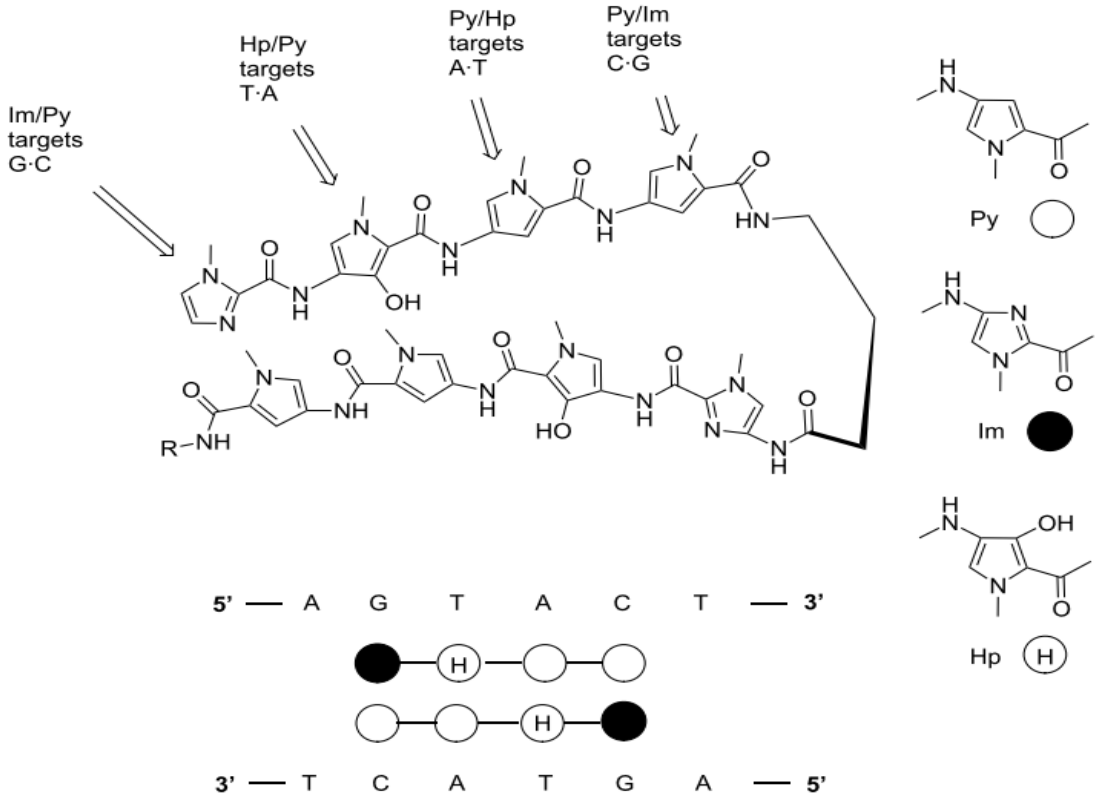
Aseton, asetonitril, karbon tetraklorür gibi bazı seçilmiş uçucu organik bileşikler için farklı fonksiyonel gruplar taşıyan bazı kalibre türevleri ile kaplanmış QCM

sensörlerinin algılama çalışmaları açıklanmaktadır. İlk deneyler, kaliksarene modifiye QCM sensörlerinin tamamının mc emisyonlarına karşı en güçlü algılama yeteneğini sergilediğini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle, sulu ortamdaki MC emisyonları için nispeten daha etkili kaliks kaplı QCM sensörlerinin belirlenmesinden sonra sadece MC emisyonları için ayrıntılı çalışmalar yapılmıştır. Sonuçlar, hem amino hem de imidazol gruplarını taşıyan calix-7 ile kaplanmış QCM sensörünün, 54.1 ppm algılama sınırına sahip MC emisyonları için en yararlı sensör olduğunu göstermiştir. Ayrıca, kaliksaren türevlerinin döngüsel yapıları, H-bağlanma yetenekleri ve iyi ön düzenleme özelliklerinin VOC algılama süreçlerinde önemli bir rol oynadığı anlaşılmıştır (Temel ve Tabakci, 2016).



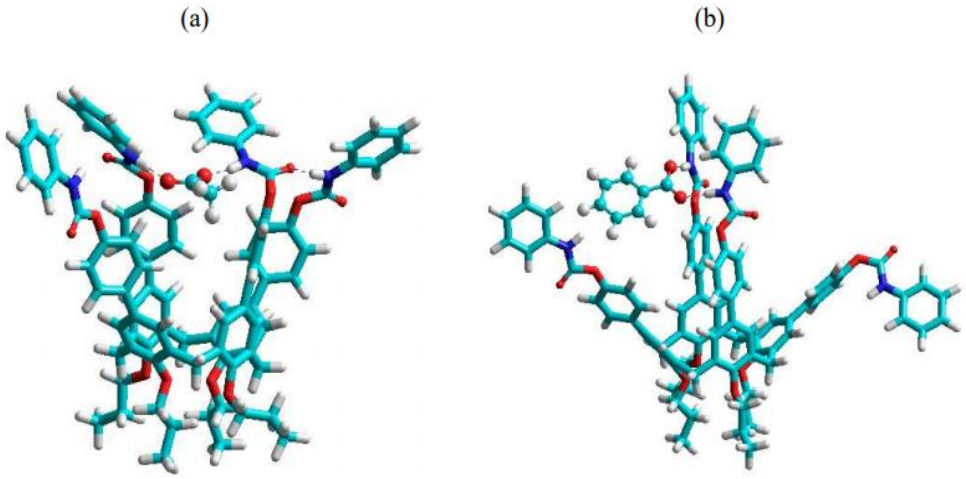

**Şekil 2.11.** Kaliksaren kaplı QCM sensörlerinin sulu numunelerde farklı konsantrasyonlarda MC buharlarına karşı tepkileri

Genetik bilginin taşıyıcısı olarak, DNA çift sarmal hücre döngüsü sırasında birçok doğal ligand ile etkileşime girer ve kanser biyogenezi gibi hastalıklara bu tür müdahaleler uygundur. Proteinler, DNA'yı sadece ana ve küçük olukların geometrisini ayırt etmekle kalmayıp, aynı zamanda yerel sarmal mimarisi içindeki bireysel üslerle yakın temaslar yaparak, bölgeye özgü bir şekilde bağlar. Son kırk yılda, ya blok için terapötik olarak küçük doğal olmayan ligandların gelişimi üzerine ya da bazı durumlarda ilgi çeken bir DNA-protein etkileşimini taklit ettiği konusunda çok fazla araştırma bildirilmiştir. Bu derleme, yeni sentetik DNA bağlayıcılarının peşinde en son bulguları sunmaktadır. Bu makale, son birkaç yılın önemli eserlerine vurgu yaparak, küçük moleküller tarafından dubleks DNA tanımada benimsenen önemli stratejilerin (kanal tanıma, interkalasyon ve çapraz bağlama gibi) son kapsamını sunmaktadır (Bhaduri ve ark., 2018).



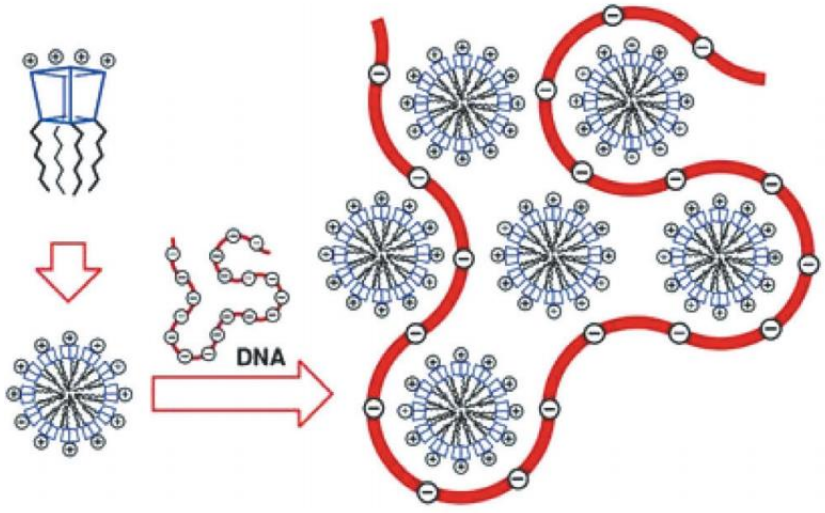

**Şekil 2.1012.** Küçük kanal temel eşleştirme tanıma kuralına dayanan pirol–imidazol (Py/Im) poliamidlerin bağlanma modelinin resimsel gösterimi

Tanıma ve algılama alanındaki son gelişmeler, çoklu π-konjuge floroforik veya kromoforik sistemleri taşıyan genişletilmiş kaliksarenlerden türetilen yapay reseptörlerin, hedeflenen bir iyonun veya molekülün tanınması ve algılanması için bağlanma afinitesini, seçiciliğini ve duyarlılığını arttırmak için yararlı olduğunu göstermiştir. Tanıma ve algılama için tasarım ve bağlayıcı karakterizasyonu üzerine vurgulanan çeşitli π-konjugasyon-genişletilmiş kaliksaren tabanlı reseptörlerin kapsamlı bir incelemesi sunulmuştur. Son yıllarda, hidrojen bağlama, iyon eşleştirme veya tanıma için metal koordinasyonu gibi çok çeşitli kovalent olmayan etkileşimlere dayanan genişletilmiş bir π konjuge kaliksaren iskeletine dayanan anyon reseptörleri geliştirilmiştir (Lo ve Wong, 2008).




**Şekil 2.1113.** (a) 20·$CH_3COO^-$ ve (b) 20·Ph-$COO^-$ optimize edilmiş yapılar

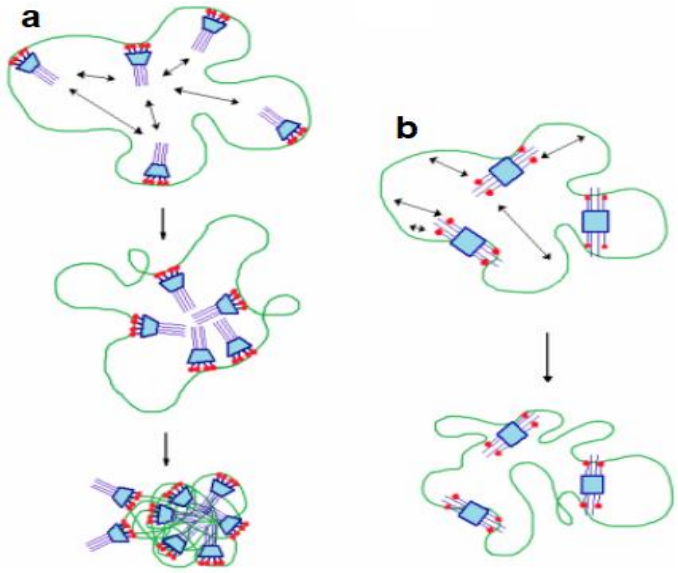
Rodik ve arkadaşları modifiye kaliksarenlerin biyo-tıbbi uygulaması ve nano-ortakları alanındaki araştırmalarını özetlemektedir. Çalışmada, Ca ve Na katyonlarının hücre içi taşıma modülatörleri ile etkili ve seçici fosfataz inhibitörleri olarak kaliksarenlerin tasarım ve araştırmasının sonuçlarını içerir. Suda çözünür pozitif veya negatif yüklü kaliksarenlerin antibakteriyel ve antikoagülan özellikleri tanımlanmıştır. Ayrıca, nanobiyoteknolojik uygulama için nanopartiküllerin hiyerarşik oluşumu için kaliksarenlerin kullanımı (DNA transfeksiyonu ve biyo-görüntüleme) tartışılmıştır (Rodik ve ark., 2016).




**Şekil 2.14.** Polikasyonik kaliksarenin bir DNA molekülüne bağlanmasının şematik bir temsili

Geçtiğimiz on yıllarda, peptid nükleik asitler veya poliamid ligandlar gibi öngörülebilir biyolojik etkilerle bağlayıcı olmayan bir spesifik DNA için çeşitli madde sınıfları geliştirilmiştir. Kaliksarenler, boyut olarak ayarlanabilen kompakt bir aromatik

çekirdekten oluşmalarına ve üst ve alt jantlarında katyonik işlevlerin kullanılmasına izin vermelerine rağmen, çok fazla dikkat çekmemiştir. Eskiden konukların boşluklarında karmaşıklaşma olasılığı nedeniyle reseptör kısımları olarak kullanılmakta olan kaliksarenlar artık çok değerlikli ligandlar için moleküler yapı iskeleleri olarak da kullanılmaktadır ve bu nedenle ortak DNA kompleksleşmesi için uygun araçlardır. İncelenen bu çalışmada, kaliksaren türevleri ve nükleik asitler arasındaki spesifik supramoleküler etkileşimler, kaliksaren'deki yapısal elemanlara ve karmaşık oluşumlarının DNA iplikçikleri ile biyolojik sonuçlarına vurgu yapılmaktadır (Peters ve ark., 2012).




**Şekil 2.15.** DNA yoğunlaşma sürecinin varsayılan modelleri için; (a) koni kaliksarenler; (b) 1,3 - alternatif kaliksarenler

# 3. MATERYAL VE YÖNTEM

## 3.1. Materyal

### 3.1.1. Kullanılan cihazlar

Erime noktası tespiti Buchi B-540 marka erime noktası tayin cihazı ile yapıldı. $^1$H NMR spektrumları Varian 400 MHz spektrofotometresi ile alındı. FT-IR spektrumları Bruker FT-IR (universal/ATR Sampling Accessary) spektrofotometresi ile alındı. Elementel analizler Leco CHNS-932 cihazı ile yapıldı. UV-vis. ölçümlerinde Shimadzu 160A UVvisible spektrofotometresi kullanıldı.

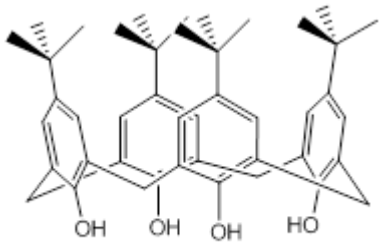
## 3.2. Kimyasal sentez ve karakterizasyon

Bu tez çalışması için kaliksarenin upper rim ve/veya lower rim üzerinde imidazol grupları içeren türevleri sentezlendi ve spektroskopik yöntemlerle CT-DNA ile etkileşim özellikleri incelendi.

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

50.0 g (332.5 mmol) *p-ter*-bütilfenol, 31.15 mL (415 mmol) %37‟lik formaldehit ve 0.6 g (15 mmol) NaOH 1 L'lik bir balona alınır. Isıtıcının sıcaklığı 110-120 $^o$C'da sabit tutulur. Reaksiyon karışımı bir geri soğutucu sisteminde azot gazı geçirilerek 1.5-2 saat ısıtılır. Bu sırada reaksiyon karışımı sıvı beyaz saydam renge daha sonra katı sarı bir kütleye dönüşür. Bu esnada reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutulur. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra 400-500 mL difenil eter ilave edilir ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Daha sonra azot girişi ve bir ksilol cihazı takılır. Balon ısıtılmaya başlanır. Su çıkışı tamamlandığı zaman karışıma bir geri soğutucu takılır ve 1.5-2 saat kaynatılır. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur ve üzerine 0.5 L etil asetat eklenerek 1 saat karıştırılır. Bu sırada da çökmenin tamamlanması beklenir. Elde edilen beyazımsı çökelek süzülür ve iki kez etil asetatla (50 mL), bir kez asetik asitle (100 mL) ve en son olarak su ile yıkanır. Kurutulan çökelek 33.25 g (%62) ham ürün elde edilir. Daha sonra toluende kristallendirme işlemi yapılarak 30.8 g beyaz, parlak, kristal yapıda, erime noktası 344 $^o$C olan **1** elde edilir (lit: 344-346 $^o$C) (Gutsche ve Iqbal, 1990a). $^1$H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.20 (s, 36H, $C(CH_3)_3$), 3.45 (d, 4H, *J*=13 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.25

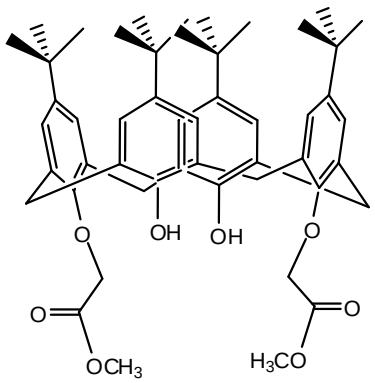
(d, 4H, *J*=13 Hz, $ArCH_2Ar$), 7.05 ( s, 8H, ArH), 10.35 (s, 4H, OH). Anal. Hesaplanan: $C_{44}H_{56}O_4$: C, 81.44; H,8.70%. Bulunan: C, 82.26; H, 8.38%.




(1)

### 3.2.2. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (2)

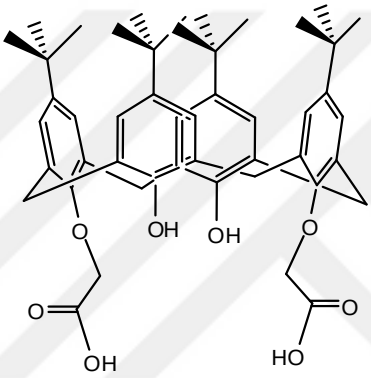
5.0 g (7.71 mmol) *p-ter*-bütilkaliks[4]aren ve 1.29 g (9.4 mmol) potasyum karbonat 250 mL aseton içerisinde 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra 1.48 mL (16.19 mmol) metil bromoasetat ilave edildi ve 24 saat kaynatılarak karıştırıldı. Soğutulan karışım süzüldü, süzüntü destillendi. Kalan katı etanol içerisinde kristallendirildi. Verim % 65, E.n. 180-182 $^oC$ (lit. 182-184 $^oC$) (Collins ve ark., 1991). IR: 1757$cm^{-1}$ (C=O). $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.96 (s, 18H, $Bu^t$), 1.26 (s, 18H, $Bu^t$), 3.32 (d, 4H, *J*=13.3 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.84 (s, 6H, $OCH_3$), 4.48 (d, 4H, *J*=13.3 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.74 (s, 4H, $OCH_2$), 6.81 (s, 4H, ArH), 7.02 (s, 4H, ArH), 7.25 (s, 2H, OH). Anal. Hesaplanan: $C_{50}H_{64}O_8$: C,75.73; H,8.13%. Bulunan: C, 75.56; H, 8.34%.




(2)

### 3.2.3. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dihidroksikarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (3)

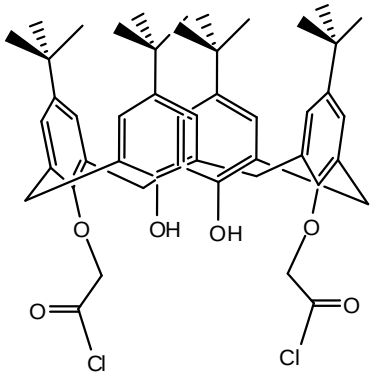
5.0 g (6.30 mmol) kaliksaren'in diester türevi 200 mL etanol içerisinde çözüldü. Üzerine KOH 'ın sulu çözeltisi ilave edilerek 8 saat kaynatıldı. Sonra çözücü tamamen destillendi ve kalan kısım asitli su ile çöktürüldü. Daha sonra süzüldü ve su ile yıkandı. % 92 verimle diasit türevli kaliksaren **3** elde edildi (Shinkai ve ark., 1989). IR: 3433 $cm^{-1}$ (OH), 1740$cm^{-1}$ (C=O. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.02 (s, 18H, $Bu^t$ ), 1.28 (s, 18H, $Bu^t$ ), 3.39 (d, 4H, *J*=13.8 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.16 (d, 4H, *J*=13.8 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.65 (s, 4H, $OCH_2$), 6.87 (s, 4H, ArH), 7.06 (s, 4H, ArH), 7.26(s, 2H, OH). Anal. Hesaplanan: $C_{48}H_{60}O_8$: C,75.36; H, 7.91%. Bulunan: C, 75.66; H, 7.74%.




(3)

### 3.2.4. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-diklorokarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (4)

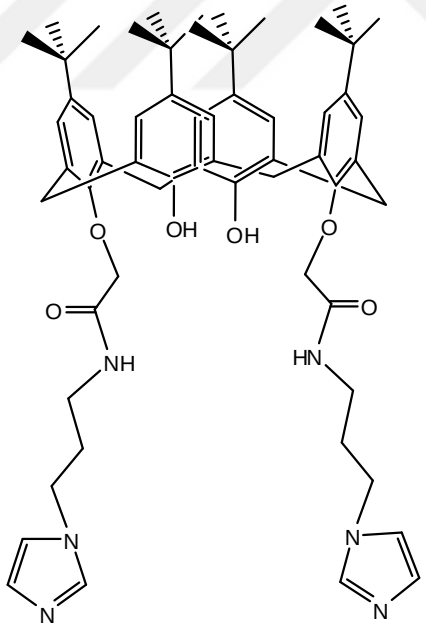
3.57 g (4.67 mmol) *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin diasit türevi (3) alınarak 178.5 mL THF'de çözüldü. Üzerine 22.85 mmol tiyonilklorür ilave edildi ve 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra çözücü vakum altında tamamen destile edildi ve daha fazla saflaştırılmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.




(4)

### 3.2.5. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin diamit türevinin sentezi (5)

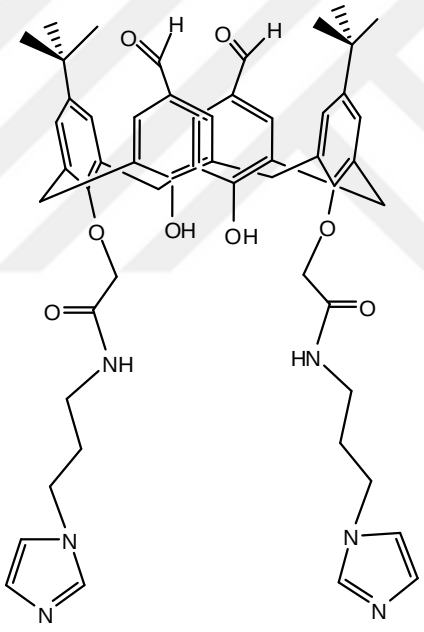
Bir önceki adımda elde edilen asitklorür türevi 112.5 mL THF içerisinde çözüldükten sonra üzerine 4.64g (4.42 mL, 37.0 mmol) 1-(3-aminopropil)imidazol ilave edildi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Sonra karışım süzüldü ve süzüntü evoparatörde destillendi. Kalan katı kısım diklormetanda çözülüp, su ile yıkandı. Organik faz ayrıldı ve MgSO4 üzerinden kurutuldu. Çözücü evoparatörde destillendi ve oluşan ürün n-hekzan ve dietileter ile yıkanıp kloroformdan kristallendirildi. Verim % 72, E.n. 138-142 $^{o}$C. IR: 1673cm$^{-1}$ (C=O). $^{1}$H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.08 (s, 18H, Bu$^{t}$), 1.25 (s, 18H, Bu$^{t}$), 2.07(p, 4H, *J*=6.9 Hz, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 3.36(q, 4H, *J*=6.9Hz, $NH\underline{CH_2}$), 3.47 (d, 4H, *J*=13.1Hz, $ArCH_2Ar$), 3.97(t, 4H, *J*=6.9Hz, $NCH_2$), 4.07 (d, 4H, *J*=13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.55 (s, 4H, $OCH_2$), 6.83(bs, 2H, im-H) 6.98 (s, 4H, ArH), 7.02 (s, 2H, OH), 7.09 (s, 4H, ArH), 7.36(bs, 2H, im-H), 8.01(s, 2H, im-H), 9.14(t, 2H, *J*=5.6Hz, NH). Anal. Hesaplanan: $C_{60}H_{78}N_6O_6$: C, 73.59; H, 8.03; N, 8.58%. Bulunan: C, 73.26; H, 8.23; N, 8.22%.




(5)

### 3.2.6. 5 nolu bileşiğin upper rim üzerinden dialdehit türevinin oluşumu(6)

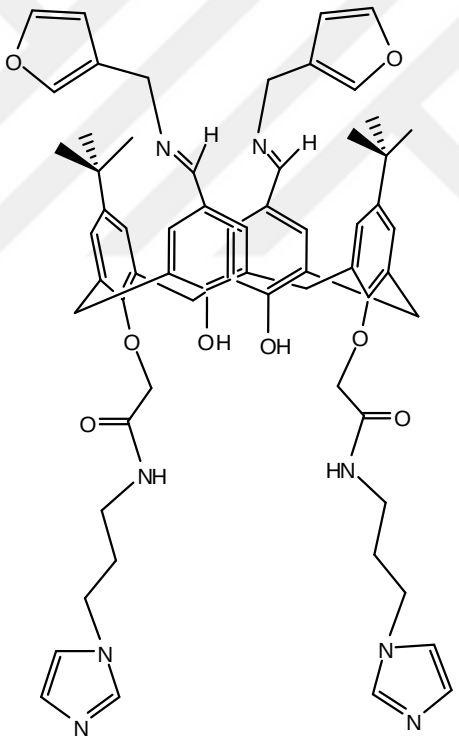
1.23 g (1.26 mmol) **5** nolu bileşik 7.12 g (38.9 mmol) hekzametilentertaamin, 60 mL TFA içerisinde çözüldü. 45 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Destile edildi. Daha sonra asitli suda çöktürüldü, su ile yıkandı, kurutuldu.%78 verimle bileşik **6** elde edildi. E.n. 156 $^{o}$C. IR:1675cm$^{-1}$ (C=O). $^{1}$H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.04 (s, 18H, Bu$^{t}$), 2.06(p, 4H, *J*=6.2 Hz, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 3.35(m, 4H, $NH\underline{CH_2}$), 3.59 (d, 4H, *J*=13.3Hz, $ArCH_2Ar$), 3.99(t, 4H, *J*=6.2 Hz, $NCH_2$), 4.15 (d, 4H, *J*=13.3 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.56 (s, 4H, $OCH_2$), 6.80-7.13(m, 8H, im-H, ArH, OH), 7.69 (s, 4H, ArH), 7.46(bs, 2H, im-H), 8.43(s, 2H, im-H), 8.76(bs, 2H, NH), 9.83(s, 2H, CHO). Anal. Hesaplanan: $C_{54}H_{62}N_6O_8$: C,70.26; H, 6.77; N, 9.10. Bulunan: C, 70.38; H, 6.52 N, 9.32%.




(6)

### 3.2.7. 6 nolu bileşik ile furfurilamin'in etkileştirilmesi(7)

0.5 g (0.54mmol) **6** nolu bileşik 247 mL (4.34mmol) furfurilamin kloroform/metanol(20/20 mL) içerisinde 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra çözücü destillendikten sonra çözücü uzaklaştırılıp geriye kalan kalıntı n-hekzan ile yıkandı. Verim % 60, E.n. 106-109 $^{o}$C. IR: 1641 $cm^{-1}$ (C=N), 1674$cm^{-1}$ (C=O). $^{1}$H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.04 (s, 18H, $Bu^t$), 1.96-2.11(bs, 4H, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 3.27-3.40(bs, 4H, $NHCH_2$), 3.54 (d, 4H, *J*=13.1Hz, $ArCH_2Ar$), 3.86-4.13(m, 8H, $NCH_2$, $ArCH_2Ar$), 4.53(s, 4H, $OCH_2$), 4.72(s, 4H, $N\underline{CH_2}$-furfuril), 6.13-6.40(m, 4H, furfuril-H, im-H), 6.63-7.15(m, 10H, furfuril-H, ArH, OH), 7.35(s, 4H, ArH), 7.55(s, 2H, im-H), 8.20(s, 2H, im-H), 8.32-8.54(m, 2H, NH), 8.75(s, 2H, N=CH). Anal. Hesaplanan: $C_{64}H_{72}N_8O_8$: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36%. Bulunan: C, 71.38; H, 6.51 N, 10.52%.

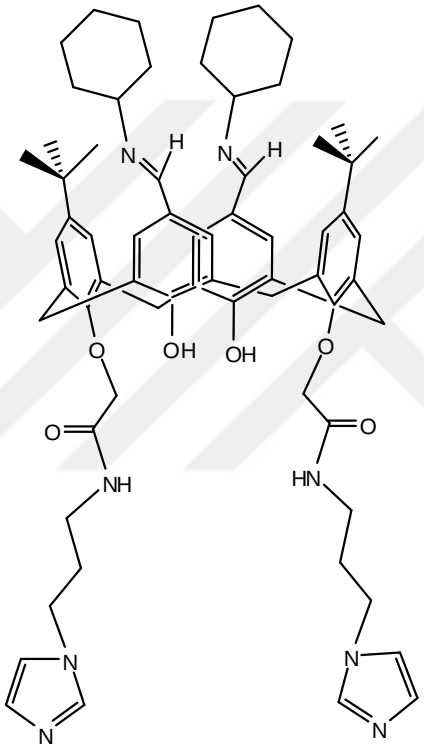


(7)

### 3.2.8. 6 nolu bileşik ile sikloheksilamin'in etkileştirilmesi (8)

0.5 g (0.54mmol) **6** nolu bileşik 2.47 mL siklohekzilamin kloroform/metanol (20/20 mL) içerisinde 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra çözücü destillendikten sonra çözücü uzaklaştırılıp geriye kalan kalıntı n-hekzan ile yıkandı.

Verim % 51, E.n. 120-125 $^{o}$C. IR: 1639 cm$^{-1}$ (C=N), 1670cm$^{-1}$ (C=O). $^{1}$H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.07 (s, 18H, Bu$^{t}$), 1.40-1.88(m, 20H, sikloheksil-$CH_2$), 2.03(p, 4H, *J*=6.6 Hz, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 3.03-3.17(m, 2H, sikloheksil-CH), 3.33(q, 4H, *J*=6.6 Hz, $NH\underline{CH_2}$), 3.55 (d, 4H, *J*=13.3Hz, $ArCH_2Ar$), 3.95(t, 4H, *J*=6.6 Hz, $NCH_2$), 4.07 (d, 4H, *J*=13.3 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.53(s, 4H, $OCH_2$), 6.84(bs, 2H, im-H), 6.93-7.11 (m, 6H, ArH, OH), 7.38(bs, 2H, im-H), 7.48 (s, 4H, ArH), 8.13(s, 2H, im-H), 8.43(bs, 2H, NH), 8.86(s, 2H, N=CH). Anal. Hesaplanan: $C_{66}H_{84}N_8O_6$: C, 73.03; H, 7.80; N, 10.32%. Bulunan: C, 73.26; H, 7.36; N, 10.45%.

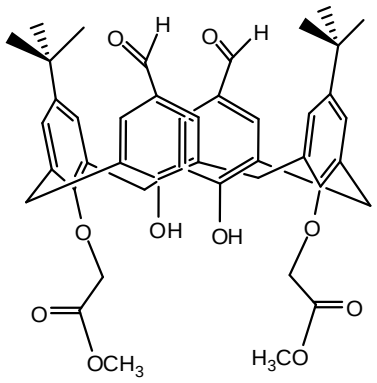



(8)

### 3.2.9 2 nolu bileşikten dialdehit türevinin eldesi (9)

1.17 g (1.48 mmol) **2** nolu bileşik 8.5g (mmol) hekzametilentetraamin ve 60 mL TFA içerisinde çözüldü. 48 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Destile suda çöktürüldü, su ile yıkandı, kurutuldu. %90 verimle bileşik **9** elde edildi. , E.n. 144-150 $^{o}$C. IR: 1681 cm$^{-1}$ (C=O), 1751cm$^{-1}$ (C=O). $^{1}$H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.05 (s, 18H, Bu$^{t}$), 3.37 (d, 4H, *J*=14.6 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.88 (s, 6H, $OCH_3$), 4.42 (d, 4H, *J*=14.6 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.58 (s, 4H, $OCH_2$), 6.83 (s, 4H, ArH), 6.96 (s, 2H, OH), 7.08 (s, 4H, ArH),

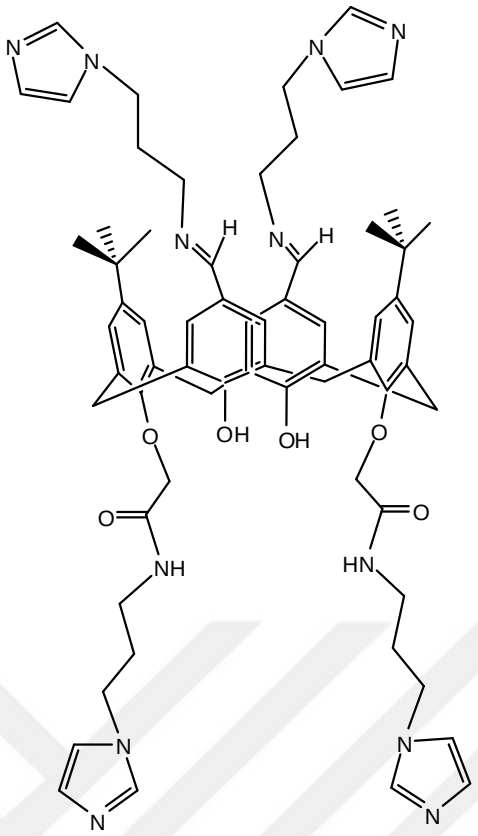
9.83(s, 2H, CHO).Anal. Hesaplanan: $C_{44}H_{48}O_{10}$: C, 71.72; H, 6.57%. Bulunan: C, 72.12; H, 6.36%.



(9)

**3.2.10. 9 nolu bileşik ile 3-aminopropil imidazolün etkileştirilmesi(10)**

1.05g (1.68 mmol) **9** nolu bileşik 0.80 mL (6.73 mmol) 1-(3-aminopropil) imidazol 1:1 oranında kloroform-metanol (12.5 mL) ortamında 48 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra çözücü evoparatörde uzaklaştırıldı. Geriye kalan madde üzerine 1:1 toluen-metanol(12.5 mL) çözücü ortamında 0.80 mL(6.73 mmol)1-(3-aminopropil)imidazol ilave edildi ve 48 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücü evoparatörde uzaklaştırıldı. Geriye kalan madde asitli suda çöktürüldü, n-heksan ile yıkandı ve kurutuldu. Verim:%60. E.n. 98-102 $^{o}$C. IR: 1641 $cm^{-1}$ (C=N), 1667$cm^{-1}$ (C=O). $^{1}$H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.09 (s, 18H, $Bu^{t}$), 1.94-2.24 (m, 8H, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 3.28-3.62 (m, 12H, $NH\underline{CH_2}$, $C{=}NCH_2$, $ArCH_2Ar$), 3.91-4.17 (m, 12H, $NCH_2$, $NCH_2$, $ArCH_2Ar$), 4.54 (s, 4H, $OCH_2$), 6.76-7.14 (m, 12H, im-H, ArH, OH), 7.30-7.69(m, 6H, im-H, ArH), 8.07(s, 2H, im-H), 8.53(bs, 2H, im-H), 8.81(t, 2H, *J*=5.2Hz, NH), 9.01(bs, 2H, N= CH). Anal. Hesaplanan: $C_{66}H_{80}N_{12}O_6$: C, 69.69; H, 7.09; N, 14.78%. Bulunan: C, 69.25; H, 6. 95; N, 14.42%.



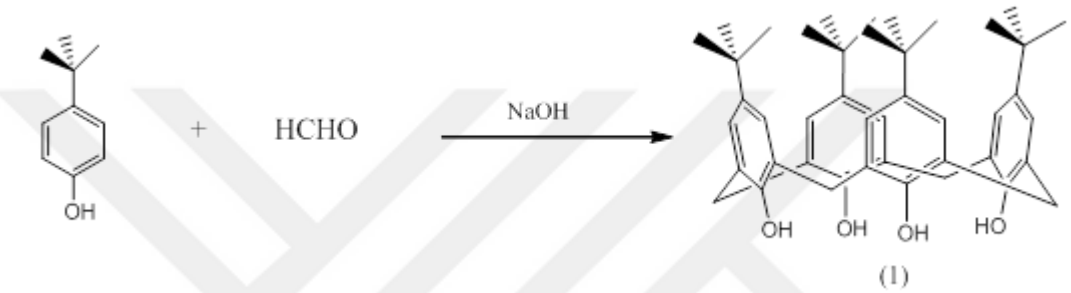
(10)

# 4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

## 4.1. Sentez ve Karakterizasyon

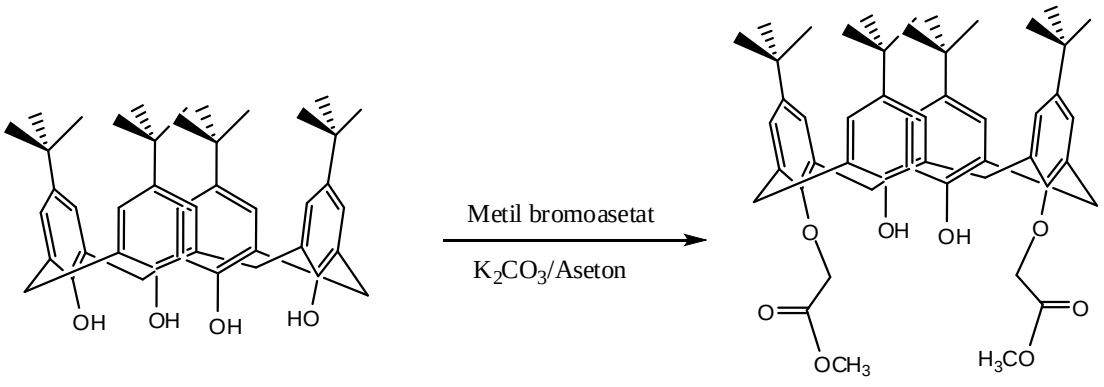
Bu çalışmada birçok ilacın yapısında bulunan "imidazol" gruplu farklı kaliks[4]aren türevleri sentezlendi. Sentezlenen kaliks-imidazol bileşiklerinin ct-DNA ile etkileşimleri UV-Vis spektroskopisi ile incelendi.

Başlangıç maddesi olan, 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1) literatüre(Gutsche ve Iqbal, 1990b) göre sentezlendi.



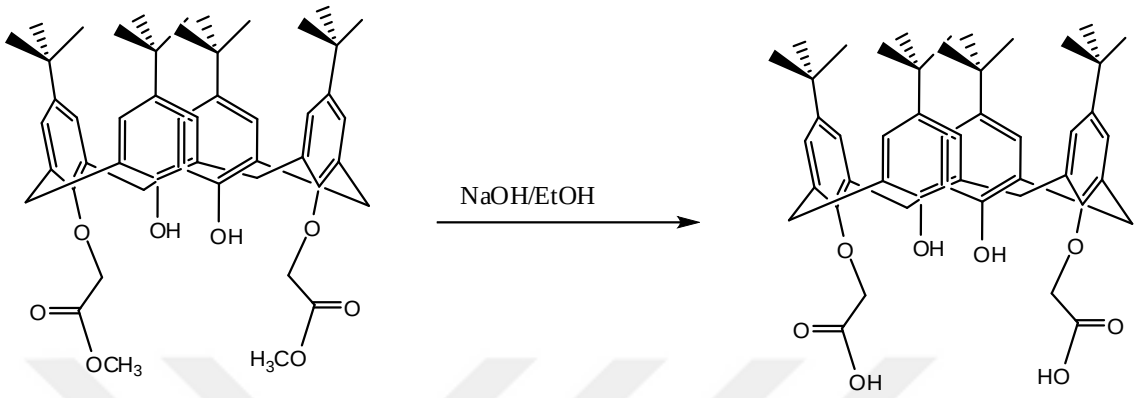

(1)

*p-ter*-bütilkaliks[4]aren(1)'in diester türevini(2) sentezlemek üzere **1** nolu bileşik asetonun çözücü olduğu ortamda $K_2CO_3$ varlığında metil bromoasetat ile etkileştirilerek **2** nolu bileşik literatüre göre (Collins, 1991) sentezlendi. Sentezlenen bileşiğin FTIR spektrumu incelendiğinde 1757$cm^{-1}$ de ester karboniline (C=O) ait bir band görülmektedir.



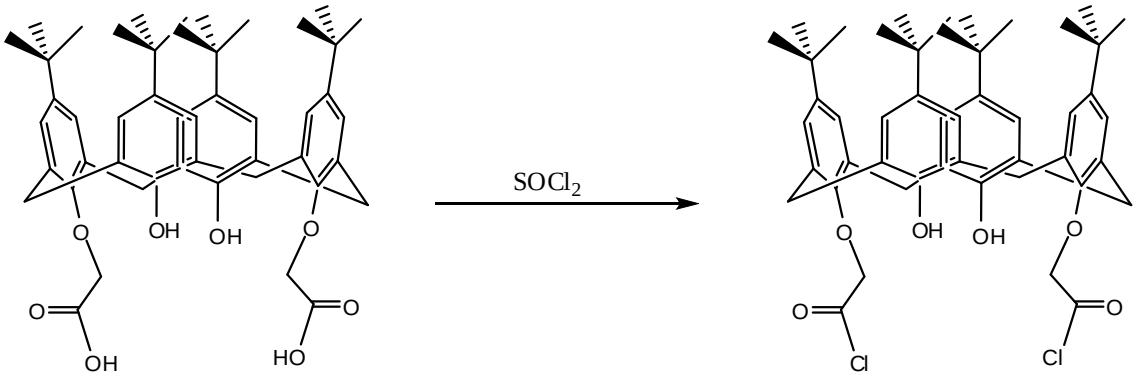

(1) (2)

**2** nolu bileşik daha sonra literatüre göre (Shinkai ve ark., 1989) etanol/sulu NaOH ortamında hidroliz edilerek **3** nolu diasit türevine dönüştürüldü. FTIR spektrumuna göre karbonil(C=O) bandı 1757 $cm^{-1}$ den 1740 $cm^{-1}$ e kaymıştır. Sonuçlar $^{1}$HNMR spektroskopisi ile desteklenmiştir.




(2) (3)

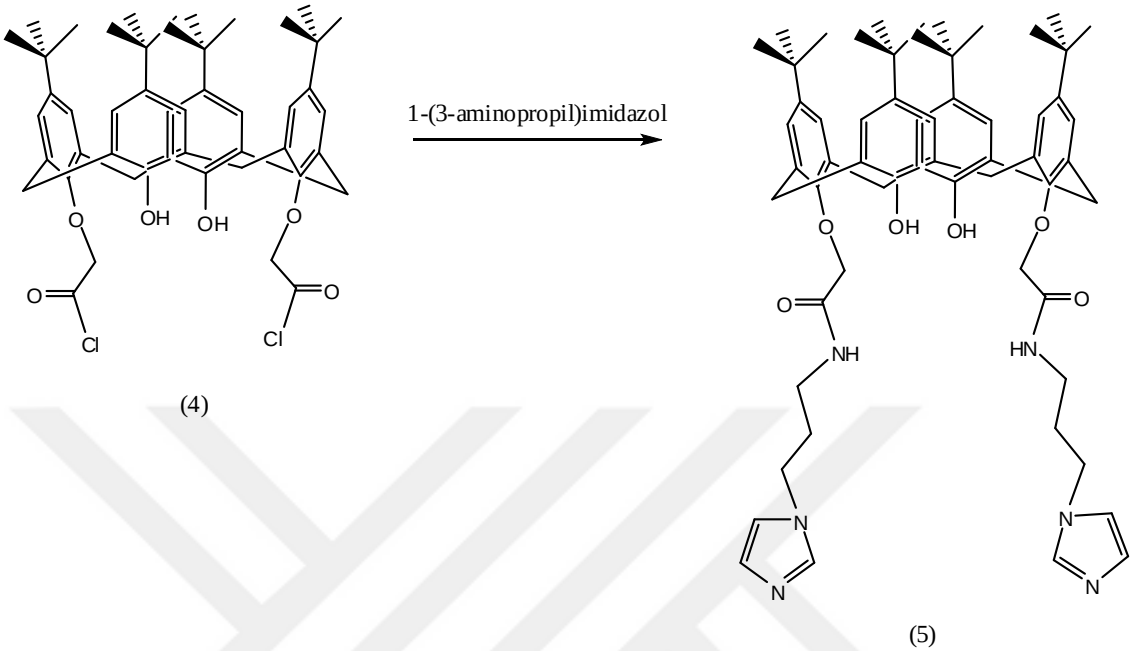
Kaliksarenin diasitklorür türevini oluşturmak üzere **3** nolu bileşik tiyonil klorür ile THF reaksiyon ortamında geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Çözücü vakum altında uzaklaştırılarak **4** nolu bileşik elde edildi ve bu aşamada bir diğer reaksiyona geçildi.




(3) (4)

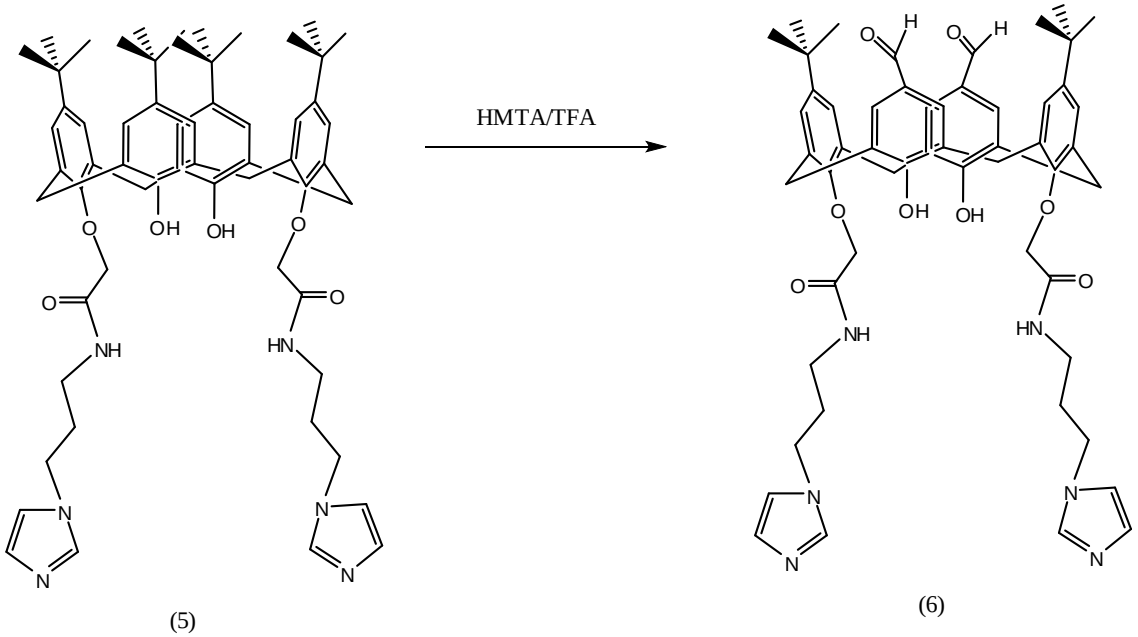
Kaliksarenin imidazol gruplu diamit türevini(5) oluşturmak üzere **4** nolu bileşik 1-(3-aminopropil)imidazol ile THF ortamında reaksiyona sokularak bileşik **5** %72 verimle elde edilmiştir. Bu bileşiğin FTIR spektrumunda 1673$cm^{-1}$ de amit karboniline (C=O) ait bir band gözlenmiştir. Ayrıca $^{1}$H-NMR spektrumunda 1.08 ve 1.25 ppm de görülen iki singlet pik bu bileşiğin eşdeğer iki farklı *ter*-bütil gruplarına aittir. 4.55 ppm'deki singlet pik fenolik oksijene bağlı metilen protonlarına aittir. 3.47 ve 4.07 ppm deki halka içerisindeki köprü metilen $CH_2$ protonlarına ait *AB* spin sistemindeki bir çift

dublet bileşiğin koni konformasyonunda olduğunu göstermektedir. Aromatik bölgede yer alan piklerden ikisi kaliksarenin fenil hidrojenlerine ait olup, diğer üç pik imidazol hidrojenlere işaret etmektedir.



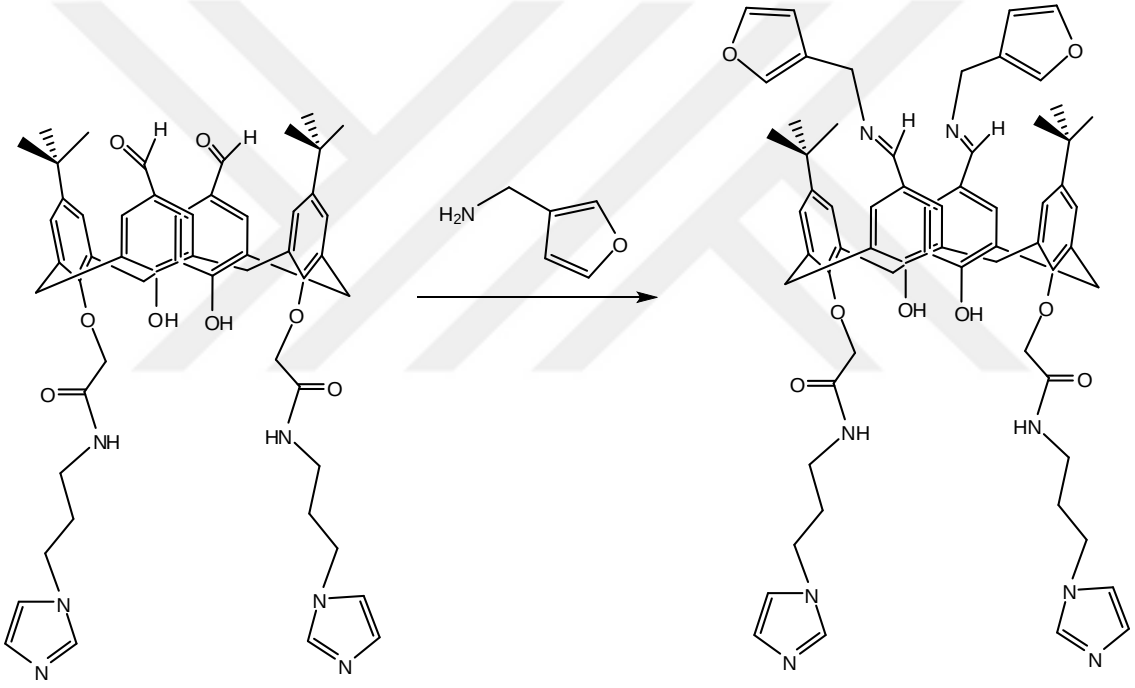

(4) (5)

DNA çalışmalarında **5** nolu bileşiğin upper rim üzerinde farklı grupların etkisini incelemek üzere **5** nolu bileşik, ilk olarak HMTA/TFA ortamında etkileştirilerek dialdehit türevi olan **6** nolu bileşik sentezlendi. İmidazol-aldehit (**6**) bileşiğinin $^{1}$H-NMR spektrumu incelendiğinde 3.59 ve 4.15ppm'de yer alan köprü $CH_2$ protonlarına ait iki tane *AB* tipi dublet pik bileşiğin koni konformasyonunda olduğunu göstermektedir. Ayrıca 9.83 ppm'de aldehit protonlarına ait pik yer almaktadır.



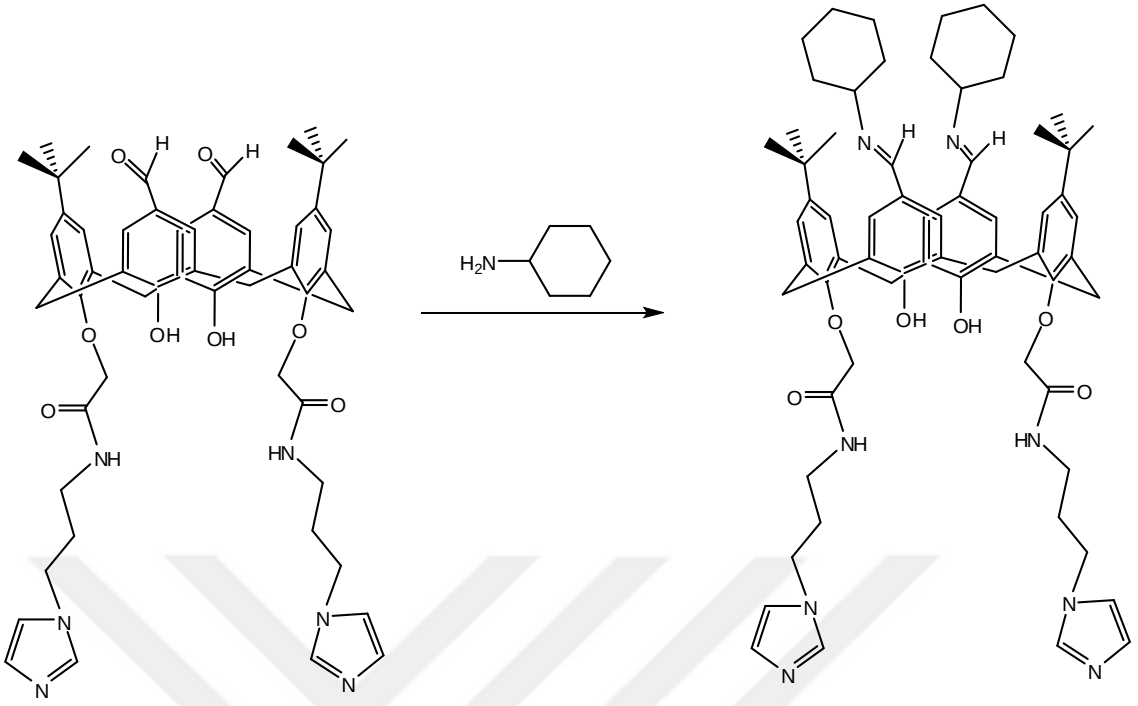

(5) (6)

Elde edilen aldehit gruplu **6** nolu bileşik kloroform/metanol ortamında farklı primer aminlerle (furfurilamin, sikloheksilamin) etkileştirilerek Schiff bazı türevleri sentezlendi. %60 verimle elde edilen bileşik **7**'ye ait FTIR spektrumu incelendiğinde 1641 $cm^{-1}$'de C=N grubuna ait yeni bir band gözlenmiştir. Ayrıca bu bileşiğin $^{1}$H-NMR spektrumu incelendiğinde halka içerisinde köprü konumunda olan $CH_2$ protonlarına ait dublet piklerden bir tanesi 3.54 ppm'de gözlenmiştir. 4.72 ppm'deki singlet pik furfuril $CH_2$ protonlarına aittir, yine 8.75 ppm deki pik CH=N protonlarına aittir, 9.83ppm deki aldehit protonlarına ait pik kaybolmuştur. $^{1}$HNMR spektrumundaki gözlemlenen diğer değerler hedeflenen bileşiğin yapısını doğrulamıştır.



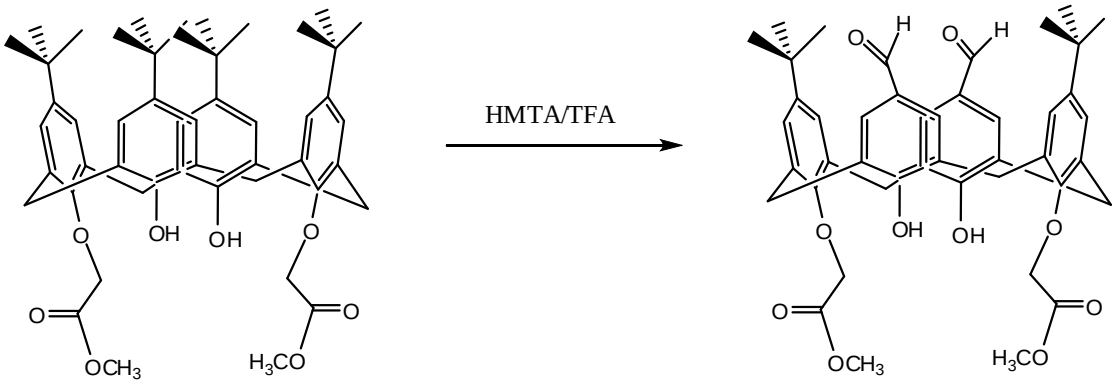

(6) (7)

Bileşik **8**, %51 verimle elde edilmiştir. FTIR spektrumunda 1670 $cm^{-1}$ 'de amit karbonile (C=O) ve 1639 $cm^{-1}$'de oluşan yeni band imin(C=N) grubuna aittir. $^{1}$H NMR spektrumunda ise 1.40-1.88 ppm arası multiplet pik siklopentil $CH_2$ protonlarına aittir. Ayrıca 9.83 ppm'deki aldehit protonuna ait pik kaybolmuş, 8.86 ppm'deki pik CH=N protonuna ait olup, sentezin gerçekleştiğini desteklemektedir.



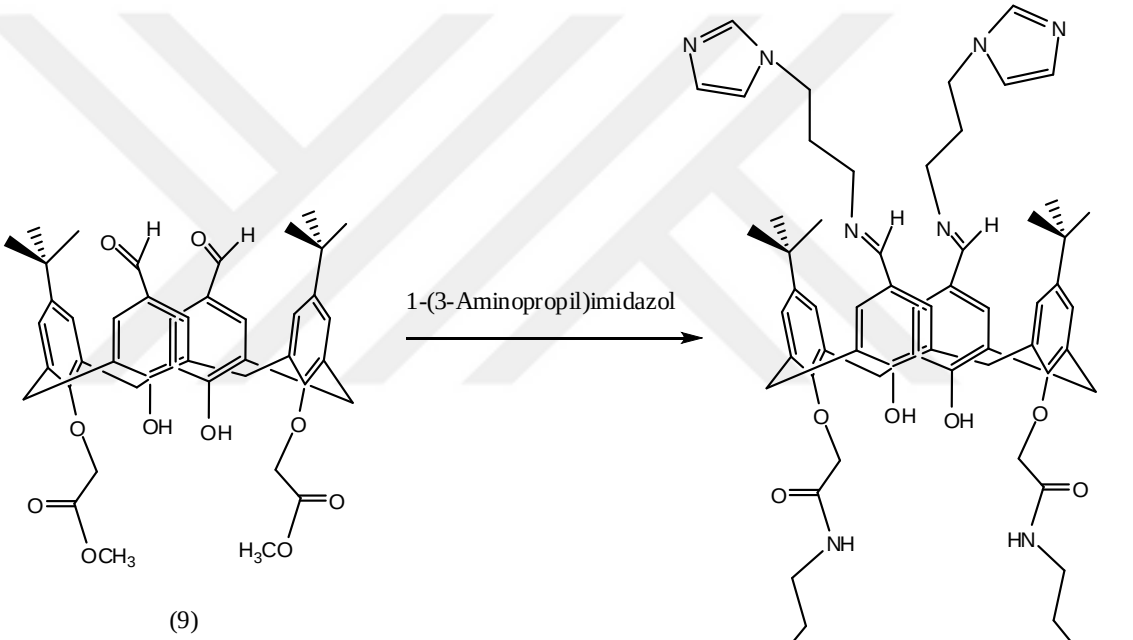
(6) (8)

Hem lower hem de upper rim üzerinden imidazol grupları ile kaliksarenin türevlerini oluşturmak üzere ilk olarak **2** nolu kaliksarenin diester türevi HMTA/TFA ile reaksiyona sokularak %90 verimle kaliksarenin aldehit türevi olan **9** nolu bileşik elde edildi. FTIR spektrumunda 1751cm$^{-1}$'de ester karboniline ait band ve 1681 cm$^{-1}$'de aldehit karboniline ait band reaksiyonun gerçekleştiğini desteklemektedir. $^{1}$HNMR spektrumunda *ter*-bütil protonlarına ait 18 hidrojenlik tek bir pik ve 9.83 ppm'de aldehit protonuna ait singlet bir pik görülmüştür. 3.37 ve 4.42 ppm'de köprü $CH_2$ protonlarına ait bir çift dublet pikler, molekülün koni konformasyonunda olduğunu göstermektedir.



(2) (9)

Bileşik **10** iki aşamada sentezlenmiştir. 1. Aşamada bileşik **9**, kloroform-metanol ortamında 1-(3-aminopropil) imidazol ile geri soğutucu altında 48 saat karıştırılarak kaynatıldı. Çözücü evoparatörde uzaklaştırıldıktan sonra toluen-metanol ortamında 1-(3-aminopropil) imidazol tekrar ilave edilerek 48 saat daha karıştırılarak kaynatıldı. Saflaştırma işleminden sonra %60 verimle bileşik **10** elde edildi. FTIR spektrumunda 1751cm$^{-1}$'de ester karboniline(C=O) ait band ve 1681 cm$^{-1}$'de aldehit karboniline (C=O) ait bandlar kaybolmuş, 1641 cm$^{-1}$' de imin (C=N) ve 1667 cm$^{-1}$'de amit karboniline (C=O) ait bandlar oluşmuştur. $^{1}$HNMR spektrumunda 9.83 ppm'de aldehit protonuna ait pik kaybolmuş, 8.81 ppm'de NH ve 9.01 ppm'de CH=N protonuna ait pikler görülmüştür. Sonuçlar $^{1}$HNMR ile desteklenmiştir.




(9)

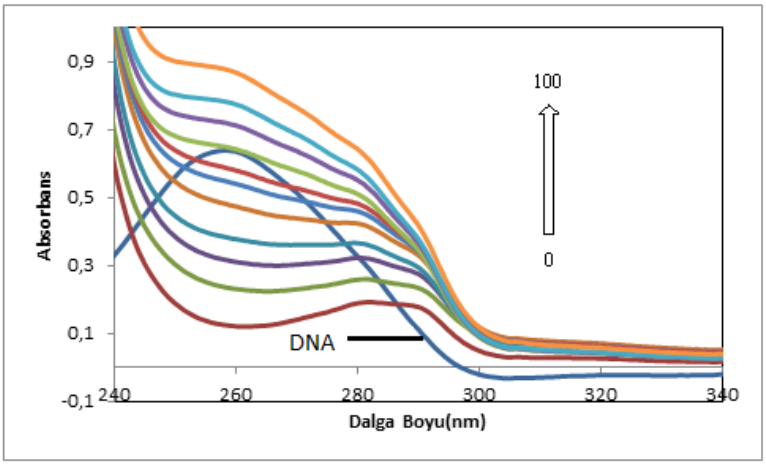
(10)

### 4.1.1. Sentezlenen bileşiklerin ct-DNA ile etkileşimlerinin spektroskopik metotla incelenmesi

Madde-DNA etkileşimlerini incelemede en sık kullanılan metodlardan biri de absorpsiyon spektroskopisidir. Bileşiğin ve/veya DNA'nın absorpsiyon özelliklerindeki değişim, etkileşim üzerine yorum yapılmasına olanak sağlamaktadır.

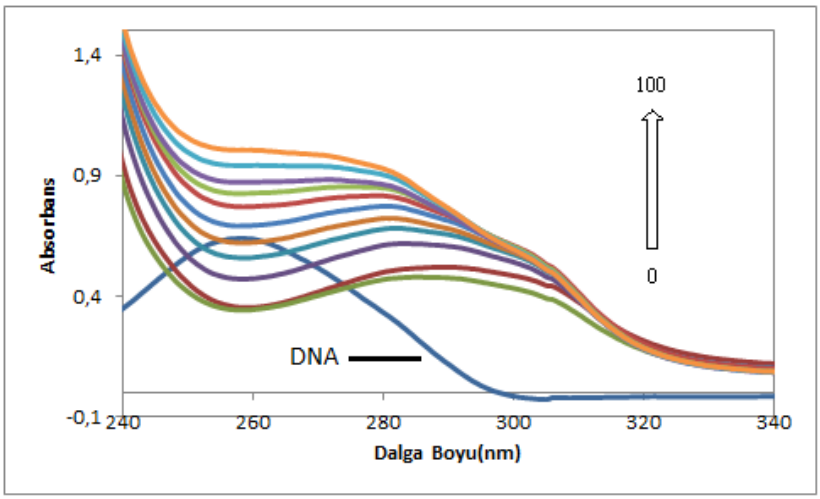
Absorpsiyon spektrumlarının ölçülmesi için kaliksarenlerin farklı imidazol bileşiklerinin (5, 7, 8 ve 10) $5.10^{-3}$M'lık dimetilsülfoksit (DMSO) deki stok çözeltileri hazırlandı. Daha sonra bu ligandlar (20 µM) ile ct-DNA'nın 50 mM NaCl içeren Tris-HCl (10 mM, pH 7.2) tamponundaki farklı konsantrasyonlardaki (0-100 µM) çözeltilerinden ayrı ayrı karışım hazırlandı.

Hazırlanan uygun karışımlar için absorpsiyon ölçümleri gerçekleştirildi. ct-DNA tek olarak 260 nm'de absorpsiyon göstermektedir. Kaliksarenler de yine UV bölgede absorbans göstermektedir. Sentezlenen kaliksaren bileşiklerinin (5, 7, 8 ve 10) ct-DNA ile etkileşimleri absorpsiyon spektrumlarında gözlenen soğurma bantları izlenerek araştırıldı. Kaliksaren/ct-DNA çözeltilerinin UV-Vis spektrumları 240 ile 340 nm dalga boyu aralığında ve referans çözelti olarak Tris-HCl tampon çözeltisi (pH 7.2) kullanılarak elde edildi. Kaliksaren türevlerinin konsantrasyonu sabit tutularak (20µM) üzerine ct-DNA'nın artan konsantrasyonlardaki çözeltilerin eklenmesi ile elde edilen farklı konsantrasyonlardaki karışımlarının UV spektrumları Şekil 4.1.'de verilmiştir.

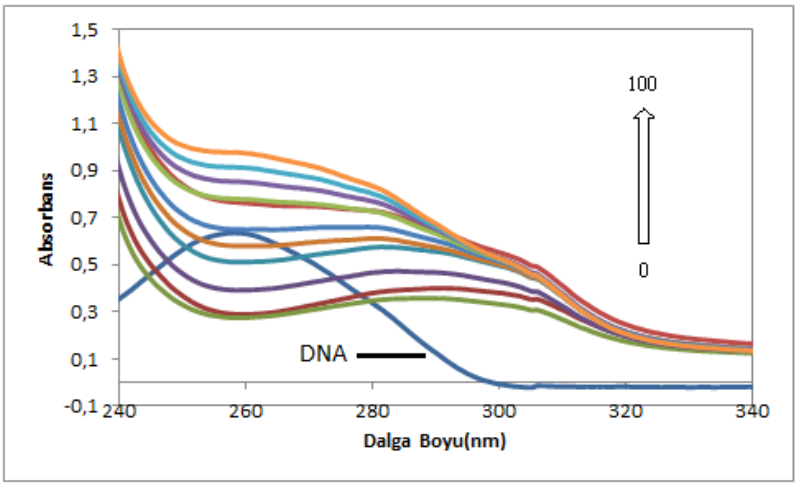



**Şekil 4.1.** Bileşik **5** (20µM) ile Tris-HCl tamponu (10mM, pH 7.2) ve NaCl (50mM) çözeltisindeki ct-DNA (0-100µM)'nın artan konsantrasyonlardaki absorpsiyon spektrumları

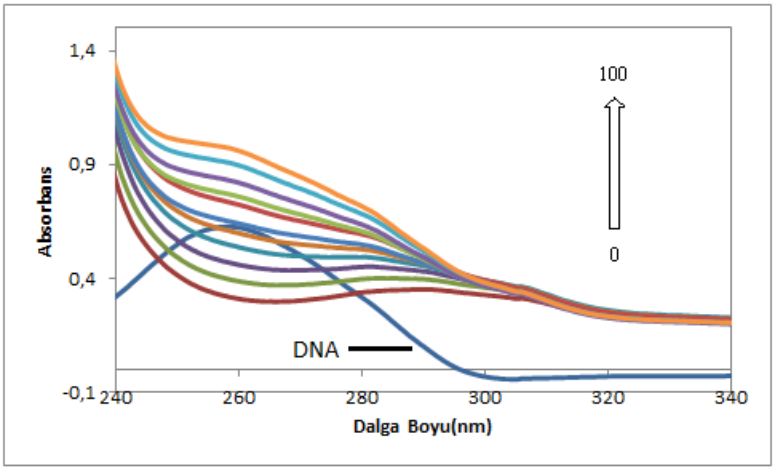
Şekil 4.1. incelendiğinde 240-340 nm aralığında mavi renkli spektrumda, ct-DNA (100 µM)'nın tek başına 260 nm'de maksimum absorbans verdiği görülmektedir. Bileşik **5** ise yaklaşık 295 nm'de absorbans vermiştir. Bu bölgede ct-DNA'nın absorbansı düşüktür. Ligandın konsantrasyonu sabit tutularak DNA konsantrasyonu arttırıldığında 295 nm'deki absorbansının doğrusal olarak arttığı gözlenmiştir. Benzer sonuçlar **Şekil 4.2**, **4.3** ve **4.4**'de sırayla bileşik **7**, **8** ve **10** nolu bileşikler için de elde edilmiştir.




**Şekil 4.2.** Bileşik **7** (20µM) ile Tris-HCl tamponu (10mM, pH 7.2) ve NaCl (50mM) çözeltisindeki ct-DNA (0-100µM)'nın artan konsantrasyonlardaki absorpsiyon spektrumları




**Şekil 4.3.** Bileşik **8** (20µM) ile Tris-HCl tamponu (10mM, pH 7.2) ve NaCl (50mM) çözeltisindeki ct-DNA (0-100µM)'nın artan konsantrasyonlardaki absorpsiyon spektrumları




**Şekil 4.4.** Bileşik **10** (20µM) ile Tris-HCl tamponu (10mM, pH 7.2) ve NaCl (50mM) çözeltisindeki ct-DNA (0-100µM)'nın artan konsantrasyonlardaki absorpsiyon spektrumları

# 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

## 5.1 Sonuçlar

- Bu çalışmada, kaliksarenlerin upper ve/veya lower rim üzerinden imidazol grup taşıyan farklı kaliks[4]aren bileşikleri sentezlendi.
- Sentezlenen bileşiklerin analizleri FT-IR, $^{1}$HNMR, elementel analiz ve diğer metodlarla yapıldı.
- Sentezlenen bileşiklerin ct-DNA ile etkileşimleri UV ile incelendi ve elde edilen absorbans grafiğine göre imidazol bileşiklerinin etkili olduğu belirlendi.

.

## 5.2 Öneriler

Birçok biyolojik ajanın etken maddesinde imidazol grupları yer almaktadır. Bu çalışmada kaliksarenin farklı imidazol bileşiklerinin ct-DNA ya etkili olduğu görülmüş olup, ileriki çalışmalarda kanserli hücre DNA'sına etkisi araştırılabilir.

**KAYNAKLAR**


Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. ve Walter, P., 2002, Molecular Biology of the Cell 4th edn (New York: Garland Science), *Ann Bot*, 91, 401.

Anonim Web a, 2019, http://www1.lsbu.ac.uk/water/images/cyclodextrins.gif: [24.11.2019].

Anonim Web b, 2019, https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/33/P-tert-butylcalix-4-arene.svg/300px-P-tert-butylcalix-4-arene.svg.png: [24.11.2019].

Anonim Web c, 2019, https://en.wikipedia.org/wiki/Calixarene: [24.11.2019].

Anonim Web d, 2019, 4-TERT-BUTYLCALIX[4]ARENE, https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB3297797.htm : [10.11.2019].

Anonim Web e, 2019, 4-TERT-BUTYLCALIX[6]ARENE, https://www.chemicalbook.com/ProductList_en.aspx?kwd=4-tert-Butylcalix[6]arene: [10.11.2019].

Anonim Web f, 2019, 4-TERT-BUTYLCALIX[8]ARENE, https://www.chemicalbook.com/ProductList_En.aspx?kwd=4-TERT-BUTYLCALIX%5B8%5DARENE: [10.11.2019].

Anonim Web g, 2019, conformations of calix[4]arenes, https://www.researchgate.net/figure/Fig-2-The-four-limiting-conformations-of-calix4arenes-cone-partial-cone_fig10_287375786: [15.11.2019].

Anonim Web h, 2019a, DNA'nın kimyasal yapısı, https://tr.wikipedia.org/wiki/DNA: [2.12.2019].

Anonim Web h, 2019b, Enzim-substrat reaksiyonu, https://ib.bioninja.com.au/higher-level/topic-8-metabolism-cell/untitled-6/enzyme-inhibition.html: [27.11.2019].

Anonim Web i, 2019, Santral Dogma https://bilimfili.com/santral-dogma-nedir/: [29.11.2019].

Anonim Web j, 2019, Santral dogma resim, https://byjus.com/biology/central-dogma-inheritance-mechanism/: [29.11.2019].

Asfari, M.-Z., Böhmer, V., Harrowfield, J. ve Vicens, J., 2007, Calixarenes 2001, Springer Science & Business Media, p.

Bagnacani, V., Franceschi, V., Bassi, M., Lomazzi, M., Donofrio, G., Sansone, F., Casnati, A. ve Ungaro, R., 2013, Arginine clustering on calix [4] arene macrocycles for improved cell penetration and DNA delivery, *Nature communications*, 4, 1721.

Baldini, L., Cacciapaglia, R., Casnati, A., Mandolini, L., Salvio, R., Sansone, F. ve Ungaro, R., 2012, Upper rim guanidinocalix [4] arenes as artificial phosphodiesterases, *The Journal of Organic Chemistry*, 77 (7), 3381-3389.

Bhaduri, S., Ranjan, N. ve Arya, D. P., 2018, An overview of recent advances in duplex DNA recognition by small molecules, *Beilstein journal of organic chemistry*, 14 (1), 1051-1086.

Böhmer, V., 1995, Calixarenes, macrocycles with (almost) unlimited possibilities, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34 (7), 713-745.

Breslow, R., 1995, Biomimetic chemistry and artificial enzymes: catalysis by design, *Accounts of Chemical Research*, 28 (3), 146-153.

Brown, E. G., 2012, Ring nitrogen and key biomolecules: The biochemistry of N-heterocycles, Springer Science & Business Media, p.

Bruce, A., Alexander, J., Julian, L., Martin, R., Keith, R. ve Peter, W., 2002, Molecular biology of the cell. 4 th, *Garland Science*, 1313-1362.

Butler, J. M., 2001, Forensic DNA Typing "Elsevier", *ISBN 978-0-12-147951-0*.

Collins, E. M., McKervey, M. A., Madigan, E., Moran, M. B., Owens, M., Ferguson, G. ve 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 diphenol-dinitrile, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (12), 3137-3142.

Currie, B. L., 1998, Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology Edited by A. D. Smith, S. P. Datta, G. H. Smith, P. N. Campbell, R. Bentley, and H. A. McKenzie. Oxford University Press, Oxford. 1997. xi + pp. 20.5 x 26 cm. ISBN 0-19-854768-4. $60.00, *Journal of Medicinal Chemistry*, 41 (14), 2661-2661.

Dahm, R., 2010, From discovering to understanding, *EMBO reports*, 11 (3), 153-160.

De Simone, N. A., Meninno, S., Talotta, C., Gaeta, C., Neri, P. ve Lattanzi, A., 2018, Solvent-free enantioselective Michael reactions catalyzed by a calixarene-based primary amine thiourea, *The Journal of Organic Chemistry*, 83 (17), 10318-10325.

Drew, H. R., Wing, R. M., Takano, T., Broka, C., Tanaka, S., Itakura, K. ve Dickerson, R. E., 1981, Structure of a B-DNA dodecamer: conformation and dynamics, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78 (4), 2179-2183.

Eicher, T., 1998, A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov und A. R. Katritzky, Heterocycles in life and society, 1st. ed., 301 p., Chichester–New York–Weinheim–Brisbane–Singapore–Toronto, John Wiley & Sons, 1997, £ 19.99, ISBN 0471960349, *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung*, 340 (5), 487-488.

Franklin, R. E. ve Gosling, R. G., 1953, Molecular configuration in sodium thymonucleate, *Nature*, 171 (4356), 740.

Georghiou, P. E., Rahman, S., Valluru, G., Dawe, L. N., Rahman, S. S., Alodhayb, A. N. ve Beaulieu, L., 2013, Synthesis of an upper-and lower-rim functionalized calix [4] arene for detecting calcium ions using a microcantilever sensor, *New Journal of Chemistry*, 37 (5), 1298-1301.

Giuliani, M., Morbioli, I., Sansone, F. ve Casnati, A., 2015, Moulding calixarenes for biomacromolecule targeting, *Chemical Communications*, 51 (75), 14140-14159.

Grimmett, M. R., 1997, Imidazole and benzimidazole synthesis, Academic press, p.

Grumezescu, A. M., 2017, Design and development of new nanocarriers, William Andrew, p.

Gutsche, C. ve Iqbal, M., 1990a, Para-tert-butylcalix [4] arene, *Organic Syntheses*, 68, 234-237.

Gutsche, C. D. ve Muthukrishnan, R., 1978, Calixarenes. 1. Analysis of the product mixtures produced by the base-catalyzed condensation of formaldehyde with para-substituted phenols, *The Journal of Organic Chemistry*, 43 (25), 4905-4906.

Gutsche, C. D., 1983, Calixarenes, *Accounts of Chemical Research*, 16 (5), 161-170.

Gutsche, C. D., Iqbal, M. ve Stewart, D., 1986, Calixarenes. 19. Syntheses procedures for p-tert-butylcalix [4] arene, *The Journal of Organic Chemistry*, 51 (5), 742-745.

Gutsche, C. D. ve Stoddart, J., 1989, Monographs in supramolecular chemistry, Royal Society of Chemistry, Cambridge. 1.

Gutsche, C. D. ve Iqbal, M., 1990b, Para-Tert-Butylcalix[4]Arene, *Organic Syntheses*, 68, 234-237.

Güngör, Ö., 2019a, Pirazin Sübstitüe Kaliks [4] arenin Bazı Toksik Metal ve Oksianyon Ekstraksiyon Özelliklerinin İncelenmesi, *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 8 (3), 787-794.

Güngör, Ö., 2019b, Bazı Kaliks [4, 8] aren Türevlerinin Metal ve Kromat İyon Taşıma Özelliklerinin İncelenmesi, *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 23 (2), 354-358.

Hochachka, P. W. ve Somero, G. N., 2002, Biochemical adaptation: mechanism and process in physiological evolution, Oxford University Press, p.

Karakhanov, E. E., Maksimov, A. L., Runova, E. A., Kardasheva, Y. S., Terenina, M. F., Buchneva, T. S. ve Guchkova, A. Y., 2003, Supramolecular catalytic systems based on calixarenes and cyclodextrins, *Macromolecular Symposia*, 159-174.

Kawamoto, Y., Bando, T. ve Sugiyama, H., 2018, Sequence-specific DNA binding Pyrrole–imidazole polyamides and their applications, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 26 (8), 1393-1411.

Kumar, R., Sharma, A., Singh, H., Suating, P., Kim, H. S., Sunwoo, K., Shim, I., Gibb, B. C. ve Kim, J. S., 2019, Revisiting fluorescent calixarenes: from molecular sensors to smart materials, *Chemical reviews*, 119 (16), 9657-9721.

Lo, P. K. ve Wong, M. S., 2008, Extended calix [4] arene-based receptors for molecular recognition and sensing, *Sensors*, 8 (9), 5313-5335.

Ludwig, R. ve Dzung, N. T. K., 2002, Calixarene-based molecules for cation recognition, *Sensors*, 2 (10), 397-416.

Ludwig, R., 2005, Calixarenes for biochemical recognition and separation, *Microchimica Acta*, 152 (1-2), 1-19.

Mandelkern, M., Elias, J. G., Eden, D. ve Crothers, D. M., 1981, The dimensions of DNA in solution, *Journal of molecular biology*, 152 (1), 153-161.

Mandolini, L. ve Ungaro, R., 2000, Calixarenes in action, Distributed by World Scientific Pub. Co., p.

Miescher-Rüsch, F., 1871, Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen, p.

Özkan, Ş. Ç., 2018, BAZI HETEROSİKLİK GRUPLAR İÇEREN KALİKSARENLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.

Öztürk, H., 2011, Kaliksaren bileşiklerinin sentezi, *Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.

Paquet, V., Zumbuehl, A. ve Carreira, E. M., 2006, Biologically active amphotericin B-calix [4] arene conjugates, *Bioconjugate chemistry*, 17 (6), 1460-1463.

Patil, R. S., Banerjee, D., Atwood, J. L. ve Thallapally, P. K., 2016, Gas Sorption and Storage Properties of Calixarenes, In: Calixarenes and Beyond, Eds: Springer, p. 1037-1056.

Pedersen, C. J., 1967, Cyclic polyethers and their complexes with metal salts, *Journal of the American Chemical Society*, 89 (26), 7017-7036.

Pedersen, C. J., 1988, Macrocyclic Polyethers: Dibenzo-18-crown-6 Polyether and Dicyclohexyl-18-crown-6 Polyether, *Organic Syntheses*, 66-66.

Peters, M. S., Li, M. ve Schrader, T., 2012, Interactions of calix [n] arenes with nucleic acids, *Natural product communications*, 7 (3), 1934578X1200700325.

Pur, F. N., 2016, Calixdrugs: calixarene-based clusters of established therapeutic drug agents, *Molecular diversity*, 20 (3), 781-787.

Rodik, R. V., Boyko, V. I. ve Kalchenko, V. I., 2016, Calixarenes in Biotechnology and Bio-Medical Research, *Frontiers in Medicinal Chemistry: Volume: 8*, 8, 206.

Sansone, F., Baldini, L., Casnati, A. ve Ungaro, R., 2010, Calixarenes: from biomimetic receptors to multivalent ligands for biomolecular recognition, *New Journal of Chemistry*, 34 (12), 2715-2728.

Senthilkumaran, M., Maruthanayagam, K., Vigneshkumar, G., Chitumalla, R. K., Jang, J. ve Mareeswaran, P. M., 2017, Spectral, electrochemical and computational investigations of binding of n-(4-hydroxyphenyl)-imidazole with p-sulfonatocalix [4] arene, *Journal of fluorescence*, 27 (6), 2159-2168.

Shinkai, S., Shiramama, Y., Satoh, H., Manabe, O., Arimura, T., Fujimoto, K. ve Matsuda, T., 1989, Selective extraction and transport of UO 2 2+ with calixarene-based uranophiles, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* (8), 1167-1171.

Stoikov, I. I., Yakimova, L. S., Puplampu, J. B. ve Vavilova, A. A., 2016, Systems Based on Calixarenes as the Basis for the Creation of Catalysts and Nanocontainers, In: Organic Nanoreactors, Eds: Elsevier, p. 85-110.

Tabakci, B., Yilmaz, M. ve Beduk, A. D., 2012, Novel calix [4] arene-based polymeric catalysts as acyltransferase enzyme mimics, *Journal of Applied Polymer Science*, 125 (2), 1012-1019.

Tabakcı, B., 2010, Bazı monomerik ve polimerik kaliksarenlerin sentezi ve enzim-mimik özelliklerinin incelenmesi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.

Temel, F. ve Tabakci, M., 2016, Calix [4] arene coated QCM sensors for detection of VOC emissions: Methylene chloride sensing studies, *Talanta*, 153, 221-227.

Villiers, A., 1891, Sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique, *Compt. Rend. Acad. Sci*, 112, 536-538.

Watson, J. D. ve Crick, F. H., 1953, Molecular structure of nucleic acids, *Nature*, 171 (4356), 737-738.

Wimmer, T., 2000, Cyclodextrins, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*.

Wu, C., Wang, W., Fang, L. ve Su, W., 2018, Programmable pyrrole-imidazole polyamides: A potent tool for DNA targeting, *Chinese Chemical Letters*, 29 (7), 1105-1112.

Xu, Y., McSally, J., Andricioaei, I. ve Al-Hashimi, H. M., 2018, Modulation of Hoogsteen dynamics on DNA recognition, *Nature communications*, 9 (1), 1473.

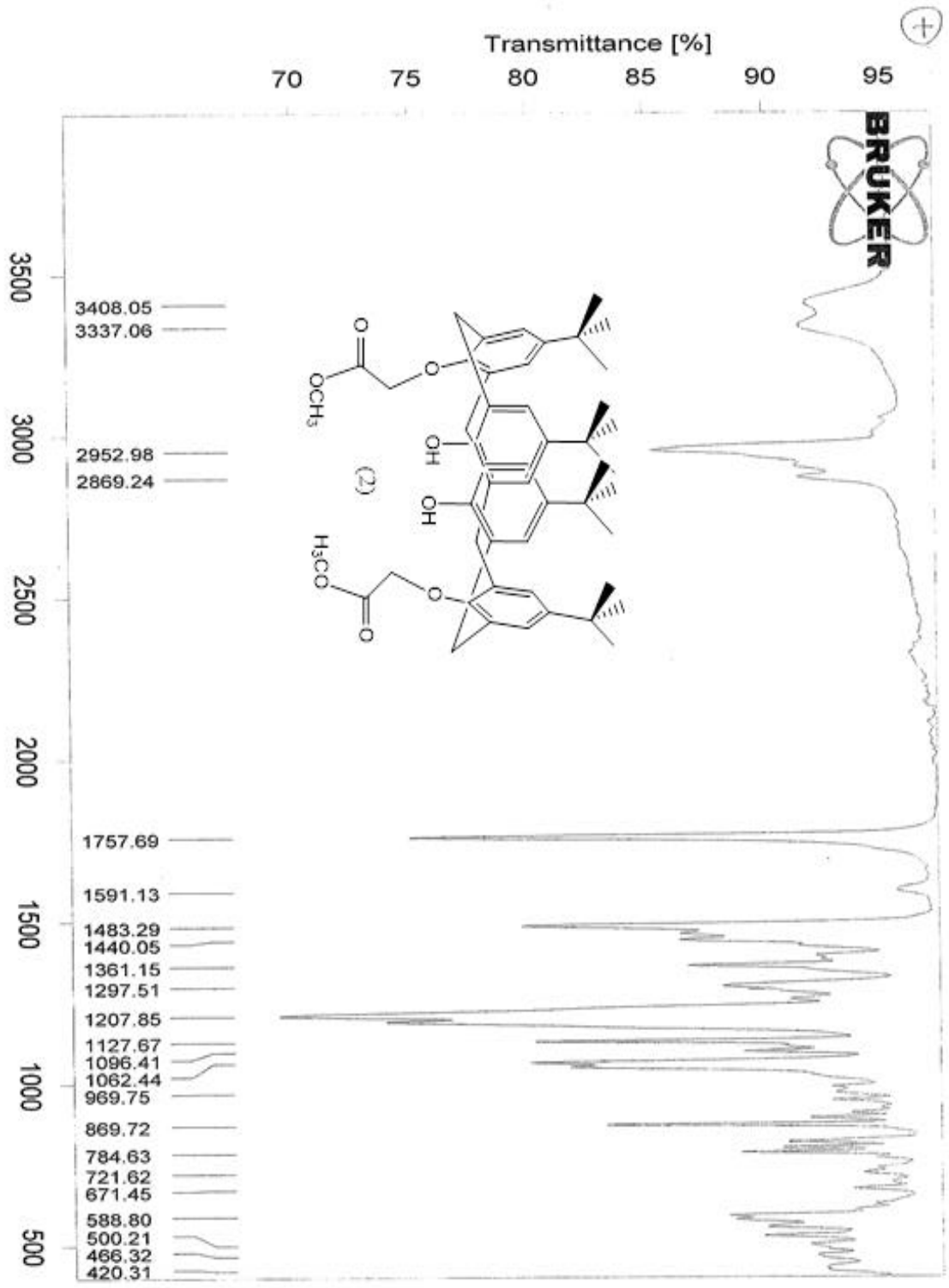
Yilmaz, M. ve Sayin, S., 2016, Calixarenes in organo and biomimetic catalysis, In: Calixarenes and Beyond, Eds: Springer, p. 719-742.

Yousaf, A., Hamid, S. A., Bunnori, N. M. ve Ishola, A., 2015, Applications of calixarenes in cancer chemotherapy: facts and perspectives, *Drug design, development and therapy*, 9, 2831.

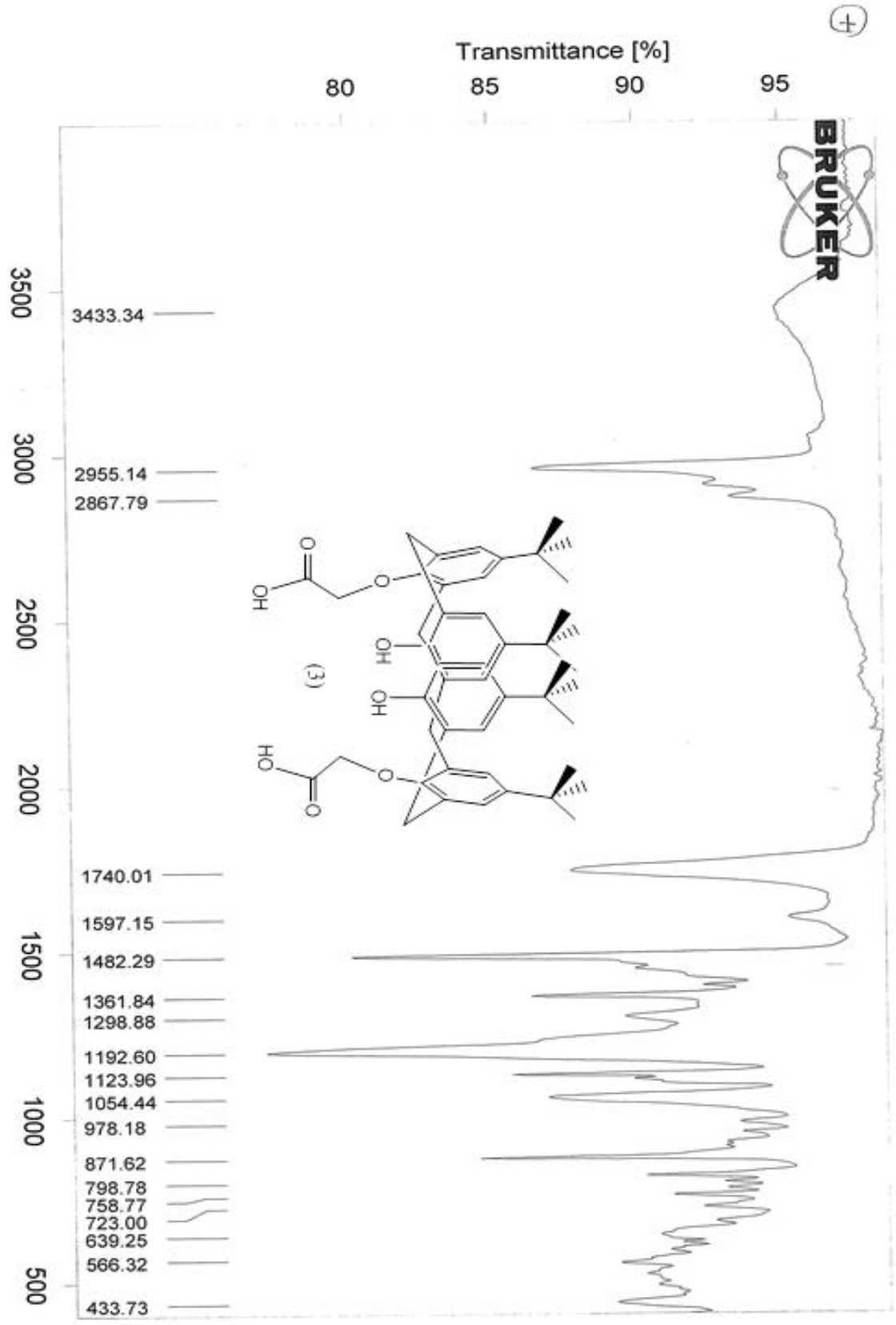
Zadmard, R., Arendt, M. ve Schrader, T., 2004, Multipoint recognition of basic proteins at a membrane model, *Journal of the American Chemical Society*, 126 (25), 7752-7753.

**EKLER**

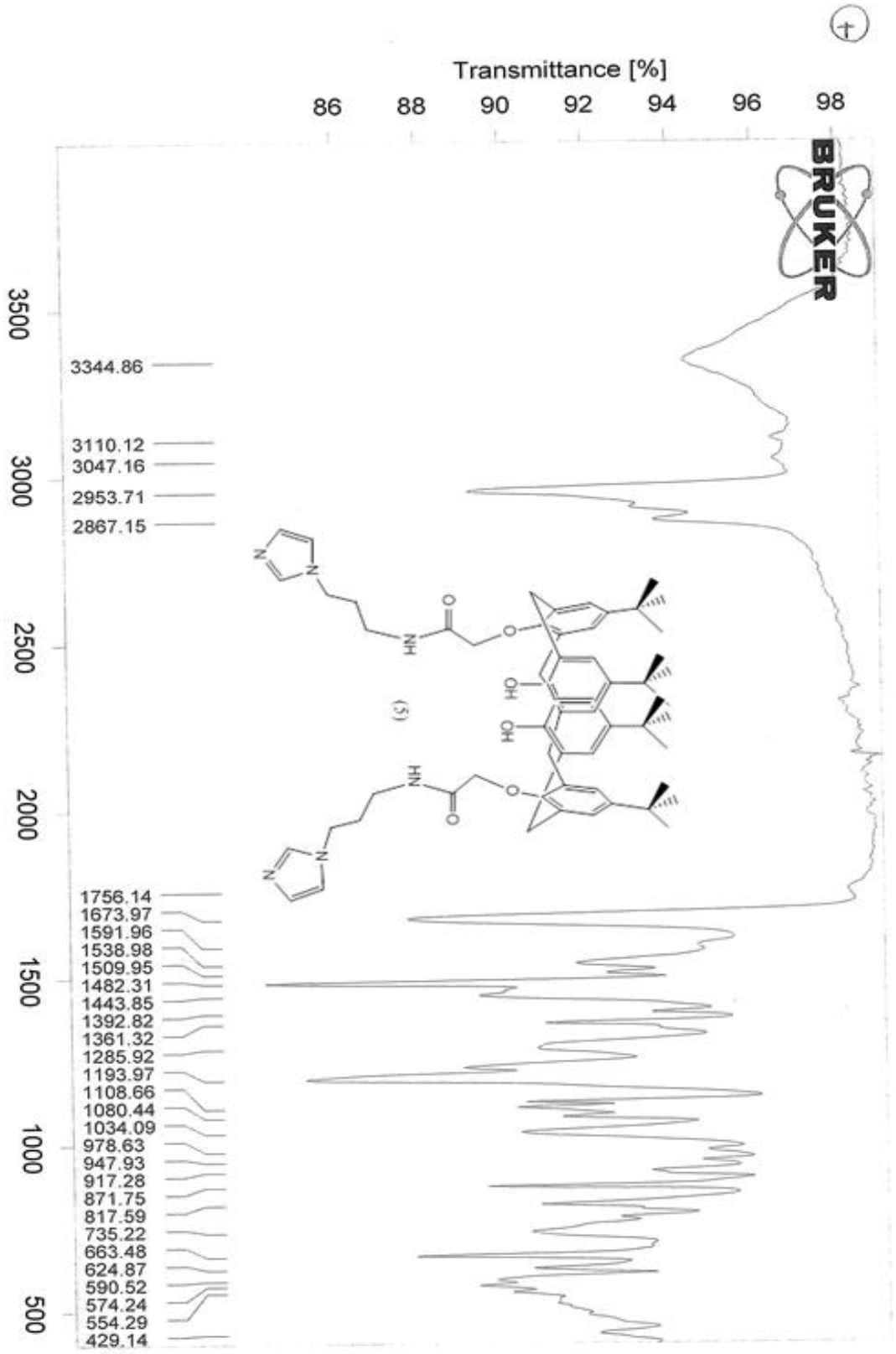
**EK-1 Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Spektrumları**



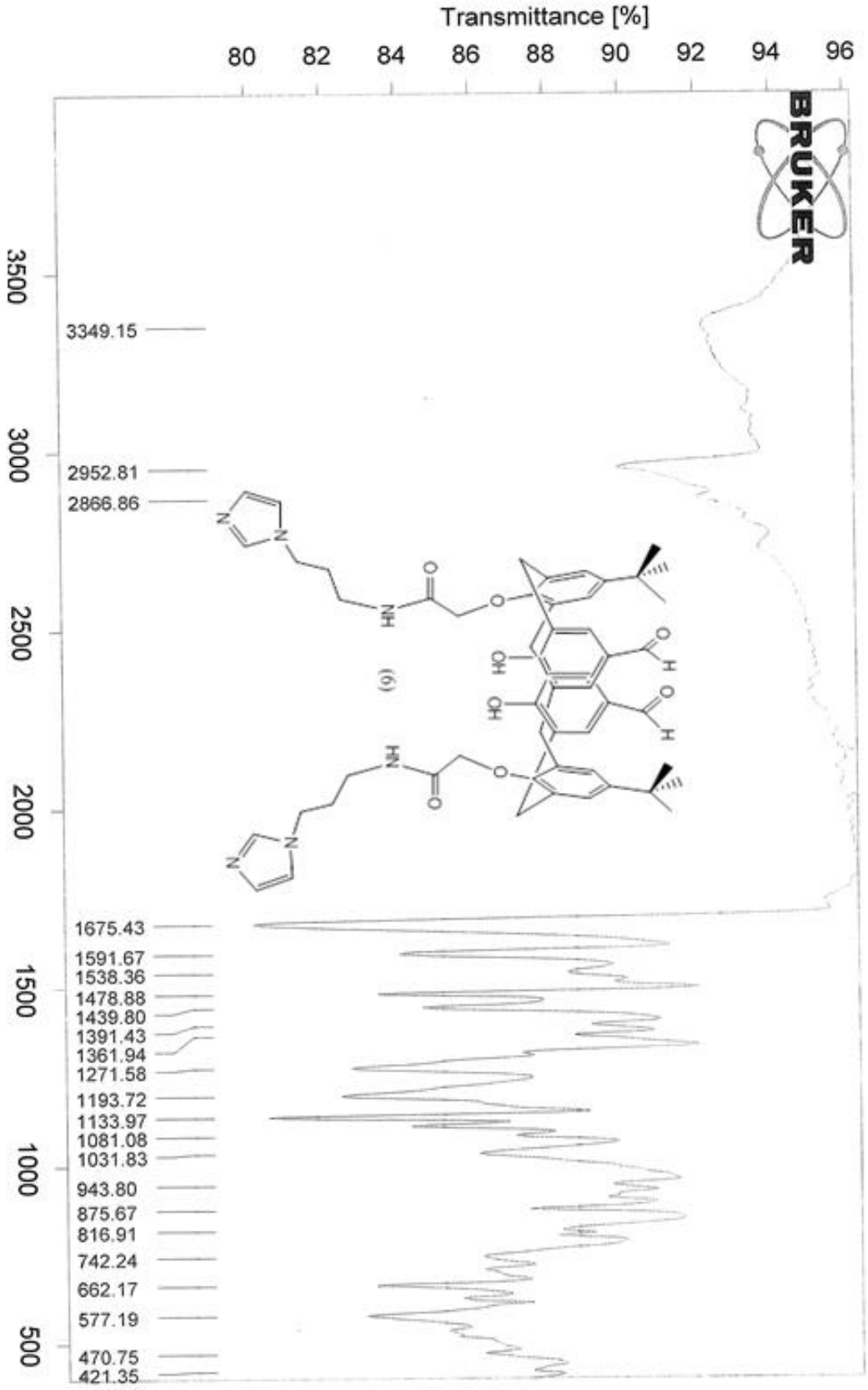

**Bileşik-2**


Transmittance [%]
80
85
90
95
BRUKER
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
3433.34
2955.14
2867.79
1740.01
1597.15
1482.29
1361.84
1298.88
1192.60
1123.96
1054.44
978.18
871.62
798.78
758.77
723.00
639.25
566.32
433.73
OH
O
OH
OH
HO
O
(3)

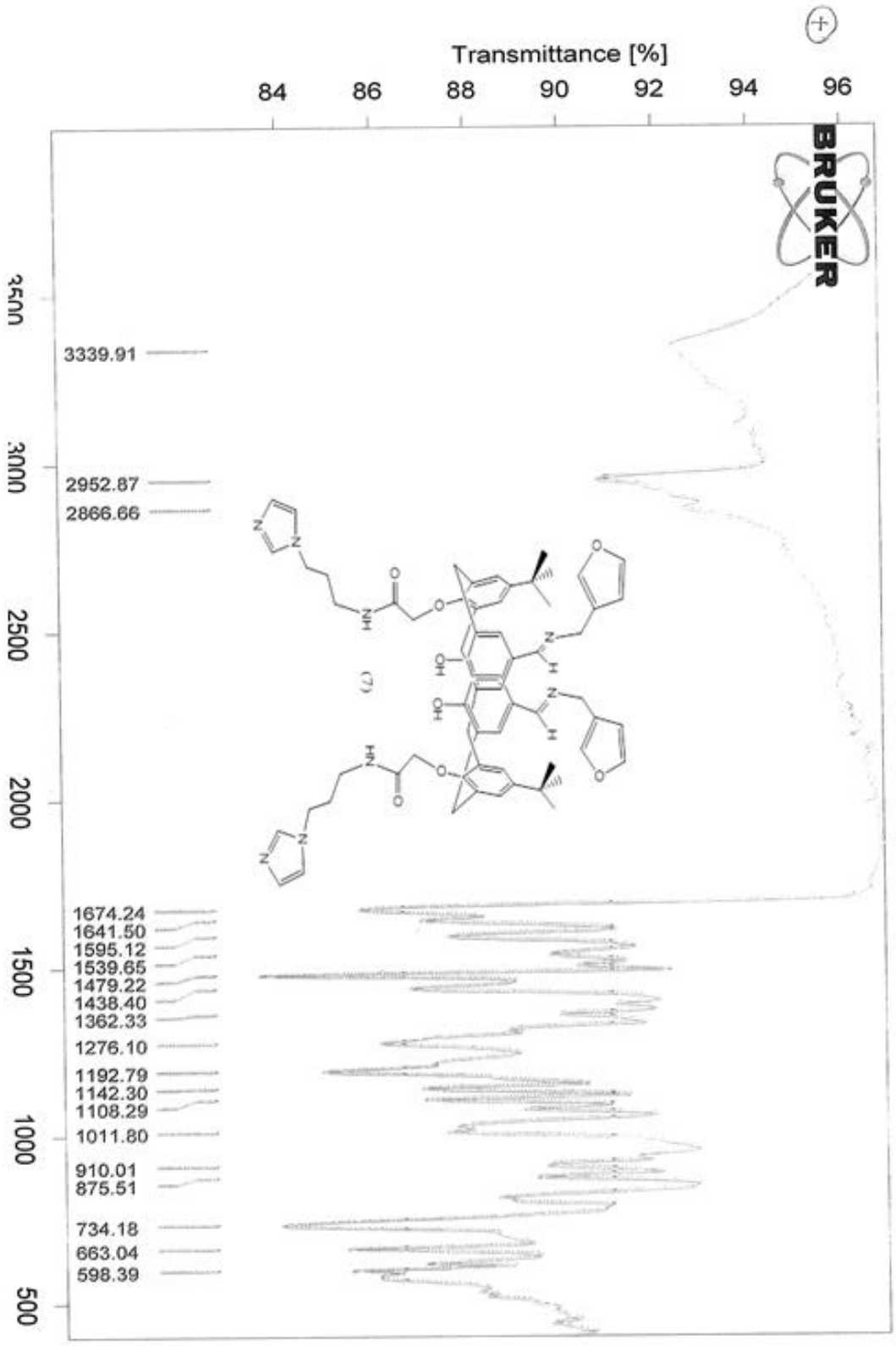
**Bileşik-3**


Transmittance [%]
86
88
90
92
94
96
98
BRUKER
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
3344.86
3110.12
3047.16
2953.71
2867.15
1756.14
1673.97
1591.96
1538.98
1509.95
1482.31
1443.85
1392.82
1361.32
1285.92
1193.97
1108.66
1080.44
1034.09
978.63
947.93
917.28
871.75
817.59
735.22
663.48
624.87
590.52
574.24
554.29
429.14
(5)

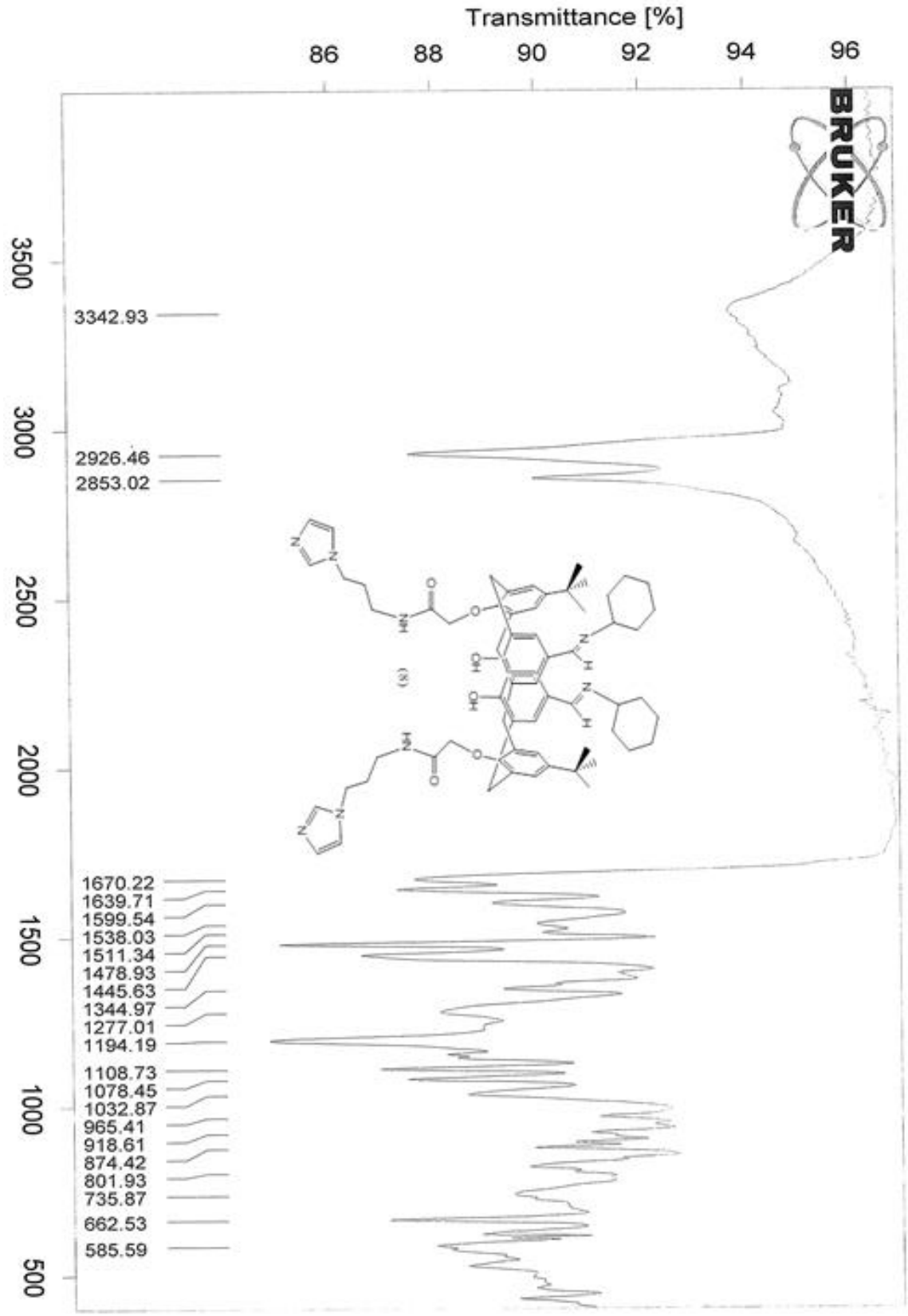
**Bileşik-5**


Transmittance [%]
80
82
84
86
88
90
92
94
96
BRUKER
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
3349.15
2952.81
2866.86
1675.43
1591.67
1538.36
1478.88
1439.80
1391.43
1361.94
1271.58
1193.72
1133.97
1081.08
1031.83
943.80
875.67
816.91
742.24
662.17
577.19
470.75
421.35
(6)

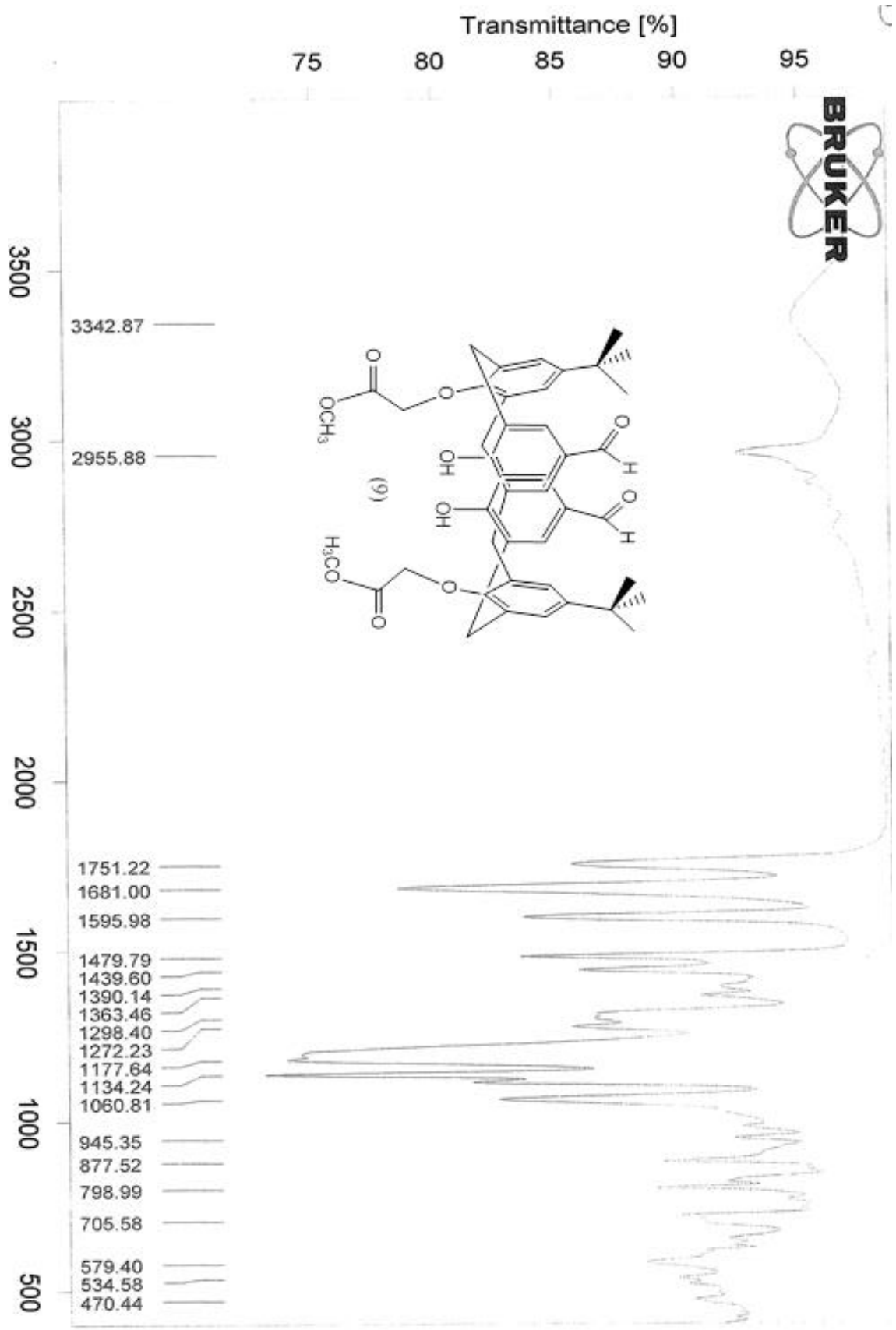
**Bileşik-6**


Transmittance [%]
84
86
88
90
92
94
96
BRUKER
3339.91
2952.87
2866.66
1674.24
1641.50
1595.12
1539.65
1479.22
1438.40
1362.33
1276.10
1192.79
1142.30
1108.29
1011.80
910.01
875.51
734.18
663.04
598.39
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500

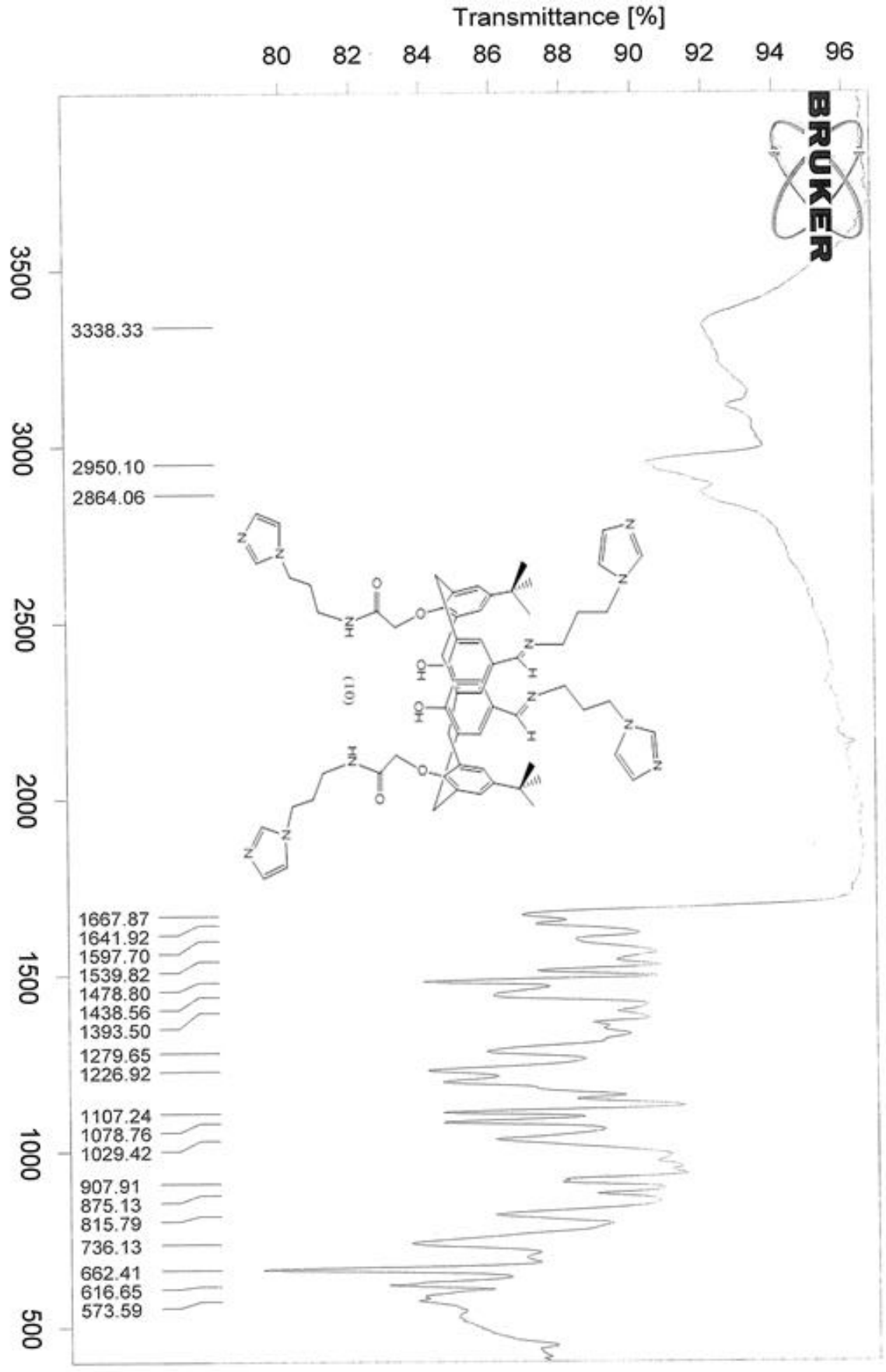
**Bileşik-7**


Transmittance [%]
86
88
90
92
94
96
BRUKER
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
3342.93
2926.46
2853.02
1670.22
1639.71
1599.54
1538.03
1511.34
1478.93
1445.63
1344.97
1277.01
1194.19
1108.73
1078.45
1032.87
965.41
918.61
874.42
801.93
735.87
662.53
585.59

**Bileşik-8**

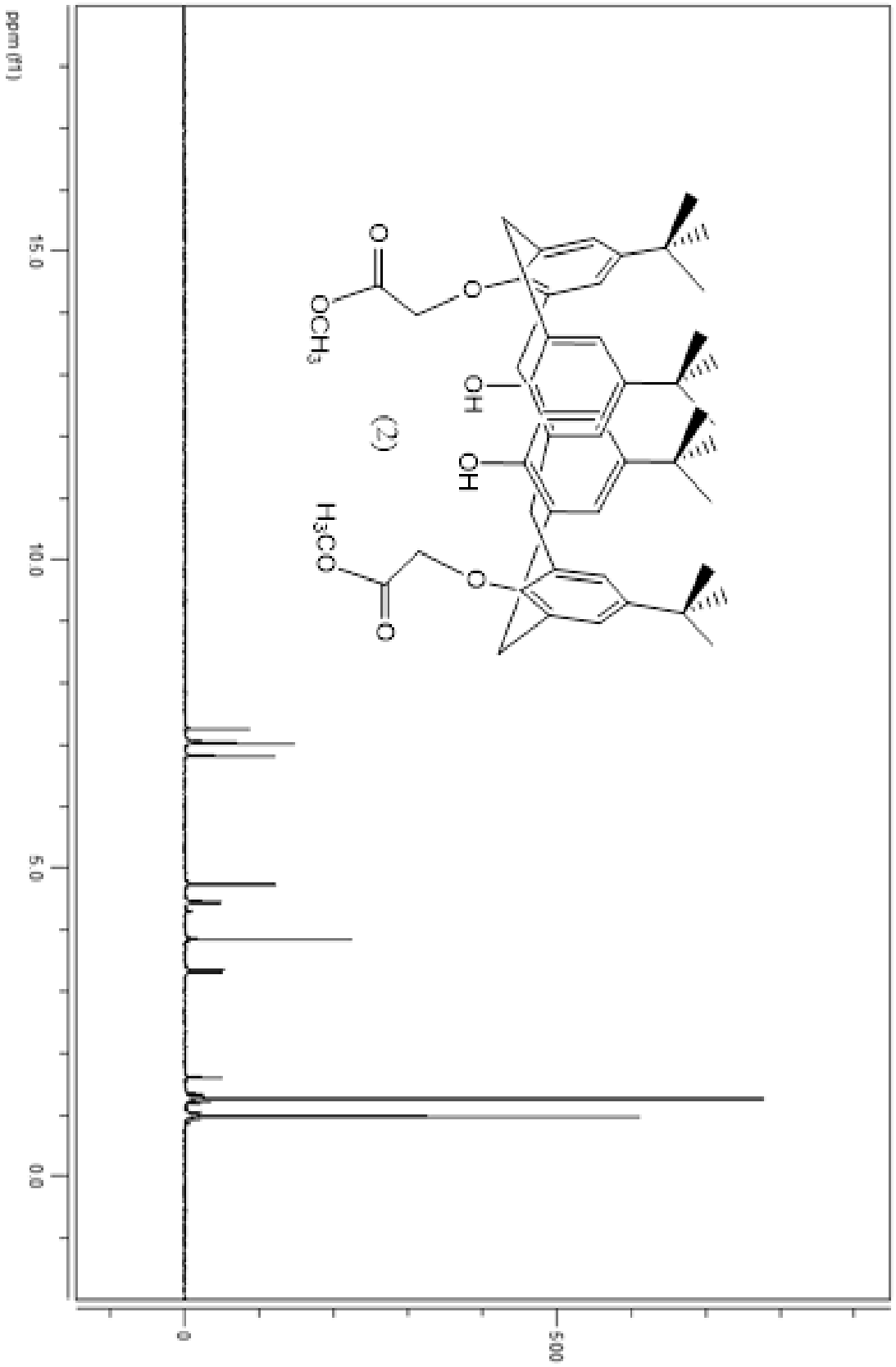

Transmittance [%]
75
80
85
90
95
BRUKER
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
3342.87
2955.88
1751.22
1681.00
1595.98
1479.79
1439.60
1390.14
1363.46
1298.40
1272.23
1177.64
1134.24
1060.81
945.35
877.52
798.99
705.58
579.40
534.58
470.44
(9)

**Bileşik-9**

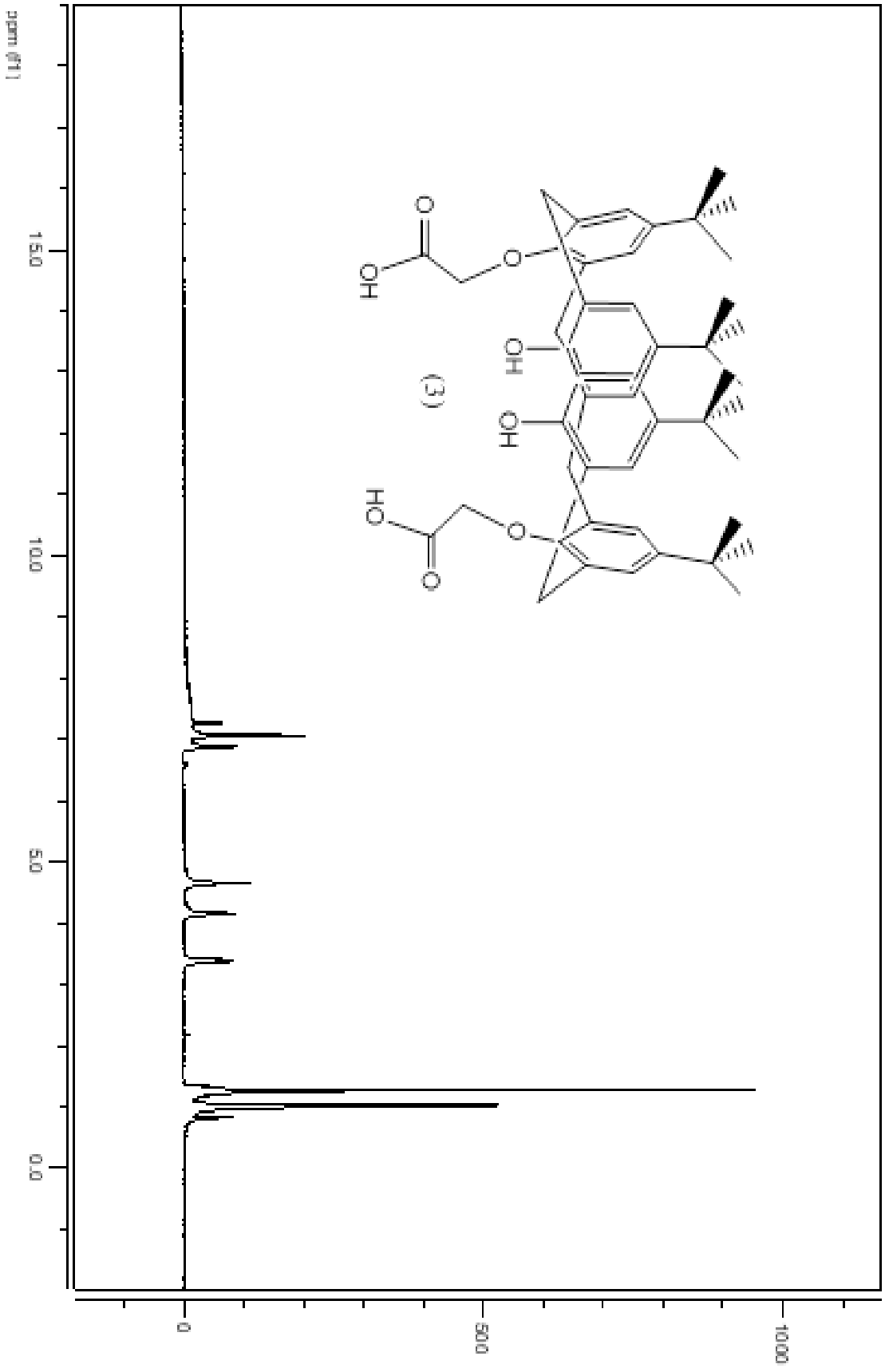

Transmittance [%]
80
82
84
86
88
90
92
94
96
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
3338.33
2950.10
2864.06
1667.87
1641.92
1597.70
1539.82
1478.80
1438.56
1393.50
1279.65
1226.92
1107.24
1078.76
1029.42
907.91
875.13
815.79
736.13
662.41
616.65
573.59
BRUKER

**Bileşik-10**

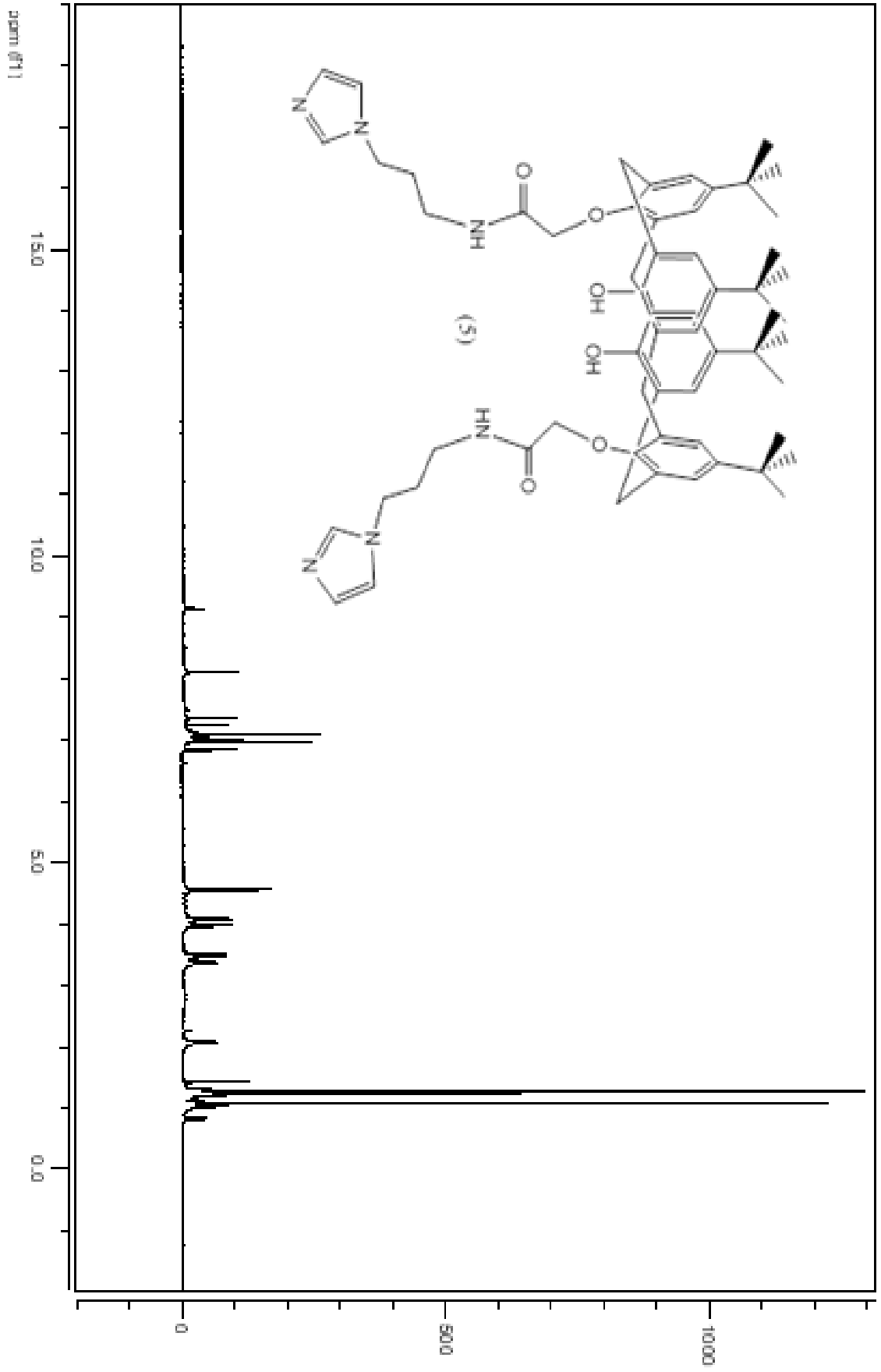
**EK-2 Sentezlenen Bileşiklerin $^{1}$H-NMR Spektrumları**



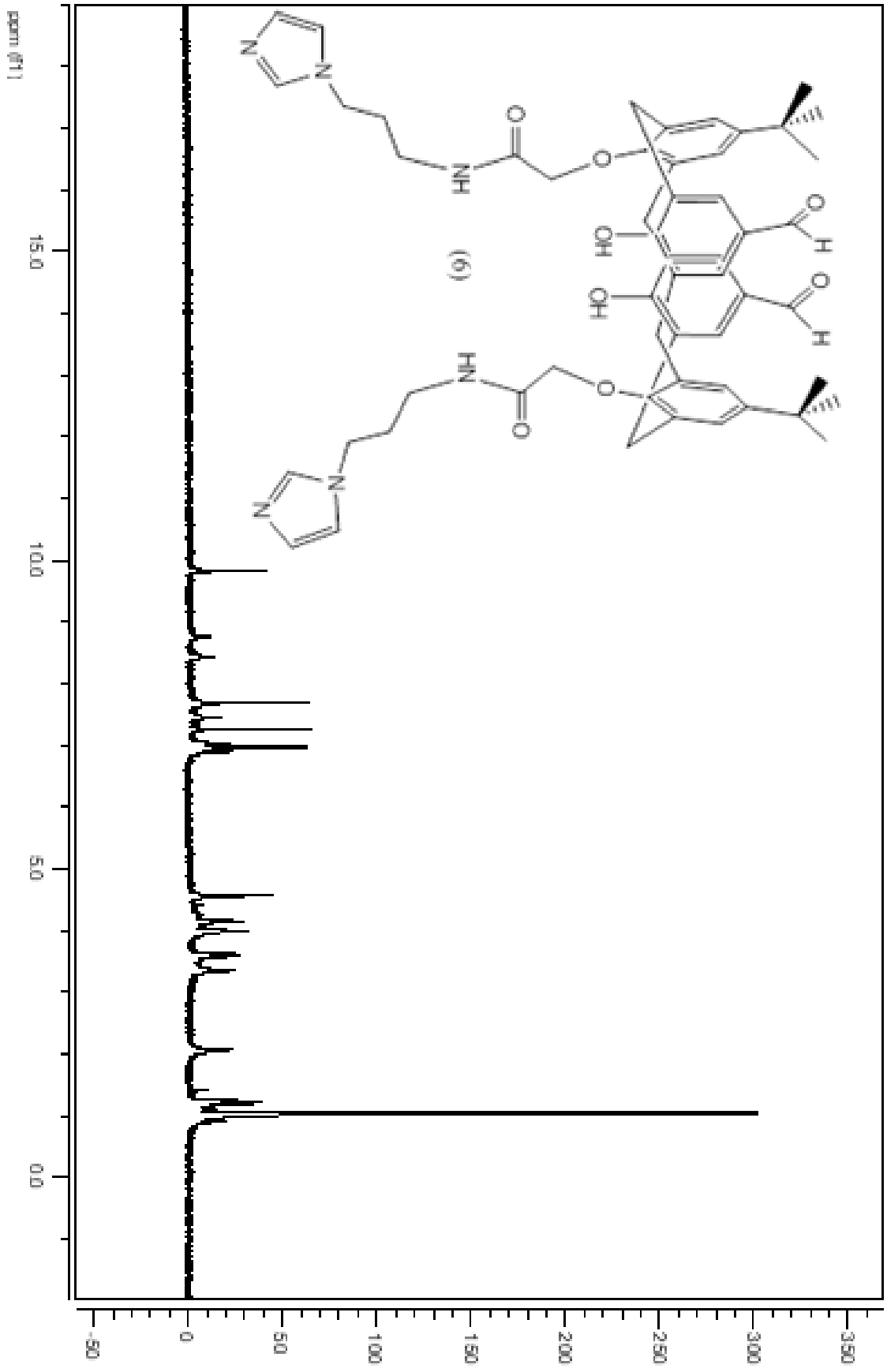

**Bileşik-2**



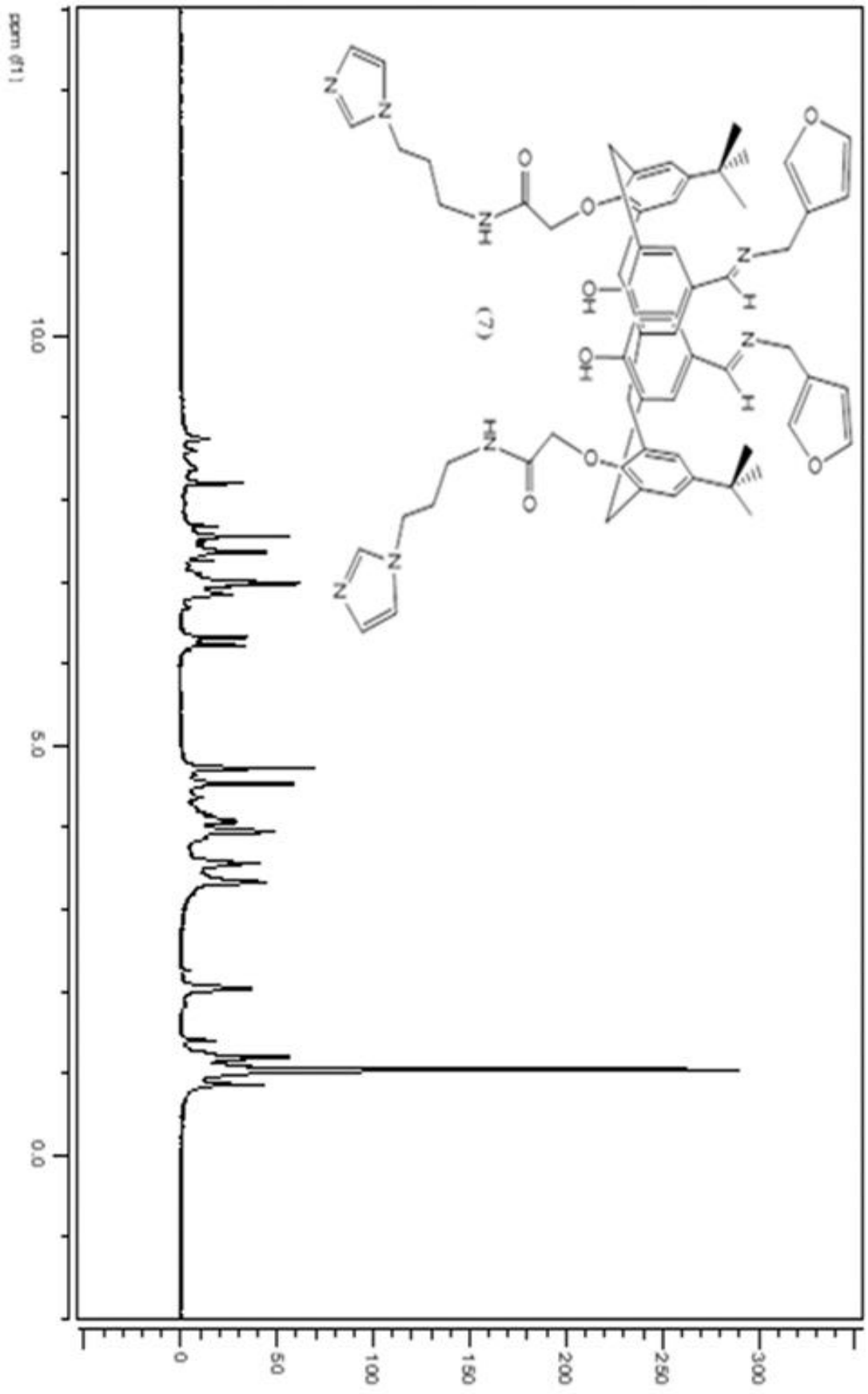

**Bileşik-3**



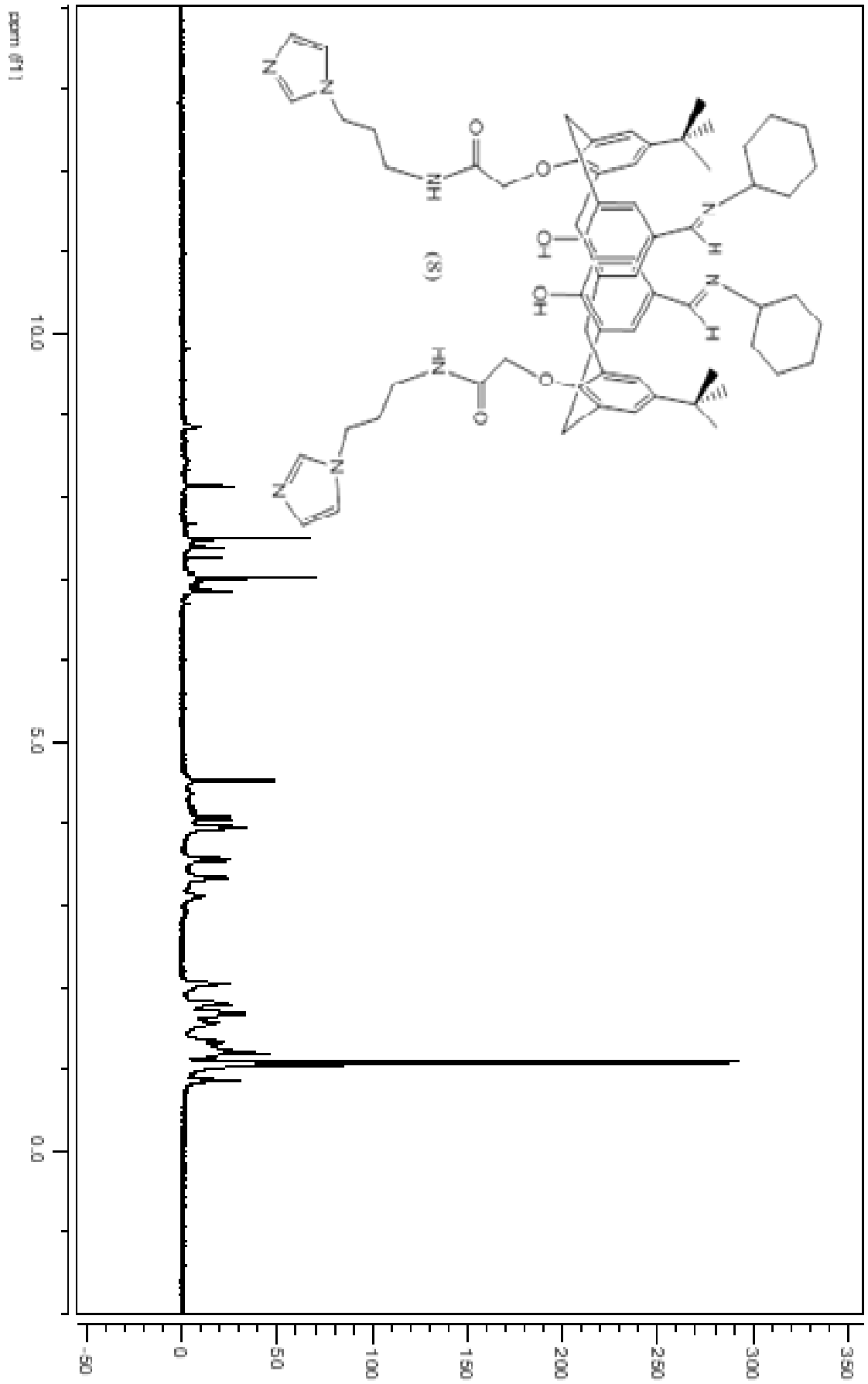

**Bileşik-5**



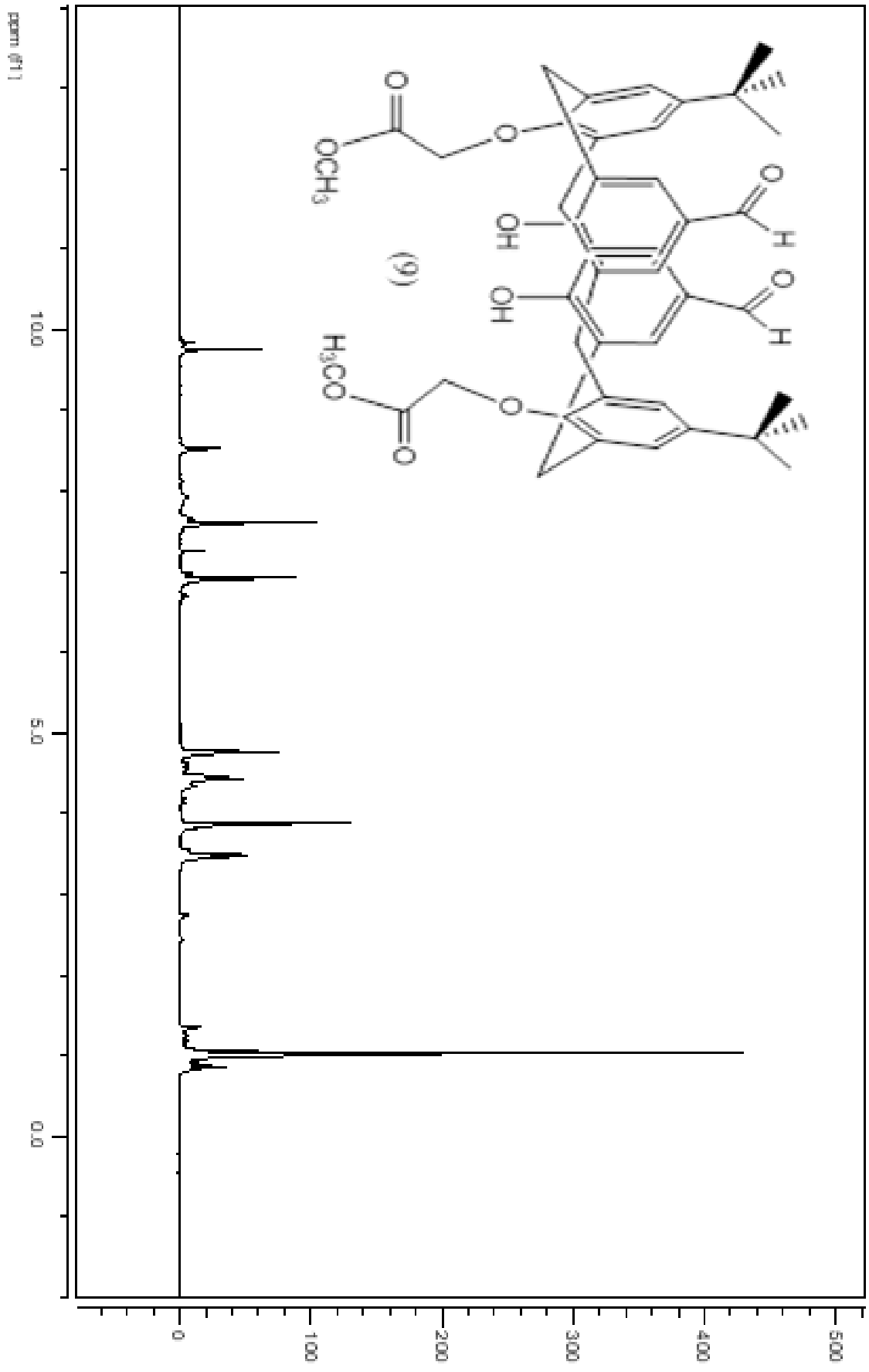

**Bileşik-6**



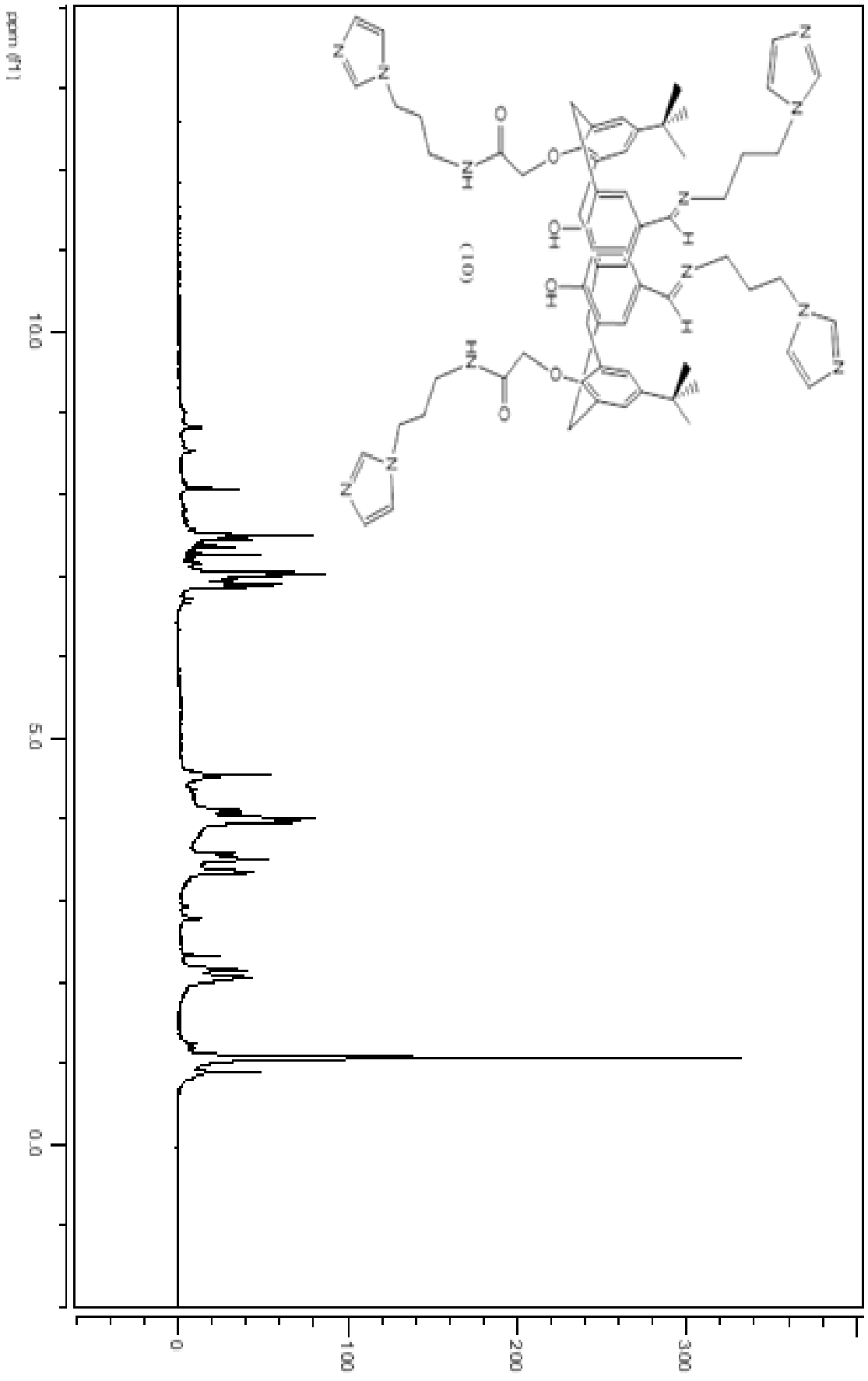

**Bileşik-7**




**Bileşik-8**




**Bileşik-9**




**Bileşik-10**

# ÖZGEÇMİŞ

## KİŞİSEL BİLGİLER


| | | |
|---|---|---|
| **Adı Soyadı** | **:** | Ayşegül KURŞUN |
| **Uyruğu** | **:** | T.C. |
| **Doğum Yeri ve Tarihi** | **:** | BOZKIR 10.01.1987 |
| **Telefon** | **:** | |
| **Faks** | **:** | |
| **e-mail** | **:** | aysegulbabur1@gmail.com |


## EĞİTİM

| **Derece** | | **Adı,İlçe, İl** | **Bitirme Yılı** |
|---|---|---|---|
| Lise | : | Akkise Mustafa Kemal Lisesi Ahırlı/KONYA | 2004 |
| Üniversite | : | Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Ahmet Keleşoğlu Ortaöğretim Fen ve Matematik Alanlar Eğitimi /Kimya Eğitimi/Öğretmenliği Meram/KONYA | 2009 |
| Yüksek Lisans | : | | |
| Doktora | : | | |

## İŞ DENEYİMLERİ

| **Yıl** | **Kurum** | **Görevi** |
|---|---|---|
| 06/09/2011 | MEB | Öğretmen |

**UZMANLIK ALANI:**KİMYA

**YABANCI DİLLER:**İNGİLİZCE

## BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

**YAYINLAR:** Ayşegül Kurşun, Aydan Yılmaz, Azol Türevli Kaliks[4]aren Bileşiğinin sentezi, karakterizasyonu ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi, International Marmara Science and social Sciences congress, 26-28 Nisan 2019, Kocaeli, Türkiye