T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KALİKS[4]ARENİN İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLERLE DNA İLE ETKİLEŞİM ÇALIŞMALARI

Pinar Najdat Rashid BAYATI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalını

Temmuz-2019
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KALİKS[4]ARENİN İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLERLE DNA İLE ETKİLEŞİM ÇALIŞMALARI

Pinar Najdat Rashid BAYATI

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Aydan YILMAZ

2019, 57 Sayfa

Prof. Dr. Aydan YILMAZ
Prof. Dr. S. Beniz GÜNDÜZ
Doç. Dr. Erdal KOCABAŞ

Bu tez çalışmasında, imidazol gruplu bazı *p-ter*-bütilkaliks[4]aren türevleri sentezlenmiş ve sonrasında sentezlenen bileşiklerin ökaryotik DNA'ya (CT-DNA) karşı etkileri incelenmiştir. Sentez için gerçekleştirilen ilk şemada, başlangıç bileşiği *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (1) sentezlenip sırasıyla dimetoksi (2) ve dialdehit (3) türevine dönüştürüldükten sonra, 1-(3-aminopropil)imidazol ile gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda imidazol türevli kaliksarenin Schiff bazı türevi(4) sentezlendi. İkinci şemada kaliksarenin fenolik oksijen üzerinden imidazol türevini olşturmak üzere ilk olarak **1** nolu bileşik 1,3-dibromopropan ile etkileştirildikten sonra elde edilen bileşik(5), imidazol ile asetonitril ve NaI beraberinde reaksiyona sokuldu ve **6** nolu imidazol bileşiği sentezlendi. Yine **5** nolu bileşik siklopentil amin ile asetonitril ve NaI ortamında etkileştirilerek bileşik **7** elde edildi. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları FTIR, ^{1}H NMR, kütle spektroskopisi, elementel analiz ve diğer basit teknikler ile (erime noktası vs.) aydınlatıldı.

Sentezlenen bileşiklerin(4, 6 ve 7) CT-DNA'ya karşı etkileri UV-Vis. spektrofotometresi kullanılarak araştırıldı.

Anahtar Kelimeler: CT-DNA, etkileşim, imidazol, kaliksaren

ABSTRACT

MS THESIS
SYNTHESIS IMIDAZOLE DERIVATIVES OF CALIX[4]ARENE AND INTERACTION STUDIES WITH DNA BY SPECTROSCOPIC METHODS

Pinar Najdat Rashid BAYATI

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

Advisor: Prof. Dr. Aydan YILMAZ

2019, 57 Pages

Jury
Prof. Dr. Aydan YILMAZ
Prof. Dr. S. Beniz GÜNDÜZ
Assoc. Prof. Dr. Erdal KOCABAŞ

In this thesis, some of p-*tert*-butylcalix [4] arene imidazole group derivatives were synthesized and then the effects of synthesized compounds against eukaryotic DNA (CT-DNA) were investigated. In the first scheme for the synthesis, the starting compound p-*tert*-butylcalix [4] arene (1) was synthesized and converted into dimethoxy (2) and than dialdehyde (3) derivatives, followed by reaction with 1- (3-aminopropyl) imidazole, the Schiff base derivative of calixarene with imidazole group(4) was synthesized. In the second scheme, in order to form the imidazole derivative of the calixarene over phenolic oxygen, the compound **1** was firstly reacted with 1,3-dibromopropane, then the resulting compound (5) was reacted with imidazole in the presence of NaI and acetonitrile as solvent and the imidazole compound **6** was synthesized. Again, compound **5** was reacted with cyclopentyl amine in the presence of acetonitrile and NaI to give compound **7**. The structures of all synthesized compounds were characterized by FTIR, ^{1}H NMR, mass spectroscopy, elemental analysis and other simple techniques (melting point, etc.).

Effects of the synthesized compounds(4, 6 and 7) against CT-DNA was investigated *via* UV-Vis. spectrophotometer.

Keywords: CT-DNA, interaction, imidazole, calixarene

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 19201055 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

Tez konumun seçiminde, hazırlanmasında ve yürütülmesinde bana destek veren, beni yönlendiren ve her konuda yardımlarını hiç eksik etmeyen saygı değer hocam Prof. Dr. Aydan YILMAZ' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca laboratuvar çalışmamda bana destek sağlayan Öğretim Görevlisi Dr. Şeyda Çiğdem ÖZKAN'a, laboratuvar arkadaşım Ayşegül KURŞUN'a çok teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmalarım boyunca benden maddi-manevi hiçbir desteğini esirgemeyen çok değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Pinar Najdat Rashid BAYATI
KONYA-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

ÖNSÖZ ..... **vi**

İÇİNDEKİLER ..... **vii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **ix**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Kaliksarenler 1
1.1.1. Kaliksarenlerin sentezi 2
1.1.2. p-*ter*-Bütilkaliks[4]arenlerin konformasyonları 3
1.1.3. Kaliksarenlerin İsimlendirilmesi 4
1.1.4. Kaliksarenlerin fiziksel özellikleri 4
1.1.5. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırması 6
1.1.6. Kaliksarenlerin kullanım alanları 7
1.2. İmidazoller 8
1.3. DNA'nın Yapısı ve Özellikleri 10
1.3.1. Genel bakış 10
1.3.2. DNA'nın kimyasal yapısı 11

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **13**

3. MATERYAL VE YÖNTEM **24**

3.1. Materyal 24
3.1.1. Kullanılan cihazlar 24
3.2. Kimyasal Sentez ve Karakterizasyon 24
3.2.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25, 26, 27, 28-tetrahidroksikaliks[4]aren(1) 25
3.2.2. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-26,28-dimetoksikaliks[4]aren-25,27-diol (2) 25
3.2.3. 5,17-Di-*ter*-bütil-11,23-diformil-26,28-dimetoksikaliks[4]aren-25,27- 26
3.2.4. Bileşik 3 ile 1-(3-aminopropil)imidazolün etkileştirilmesi(4) 26
3.2.5. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (5) 29
3.2.6. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (5) ile imidazolün etkileştirilmesi(6) 29
3.2.7. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (5) ile sikloheksilaminin etkileştirilmesi(7) 30

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA **31**

4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu 31
4.2. CT-DNA ile Etkileşim Çalışmaları 34

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER **37**

5.1 Sonuçlar 37
5.2 Öneriler 37

KAYNAKLAR 38

EKLER 41

ÖZGEÇMİŞ 48

SİMGELER VE KISALTMALAR

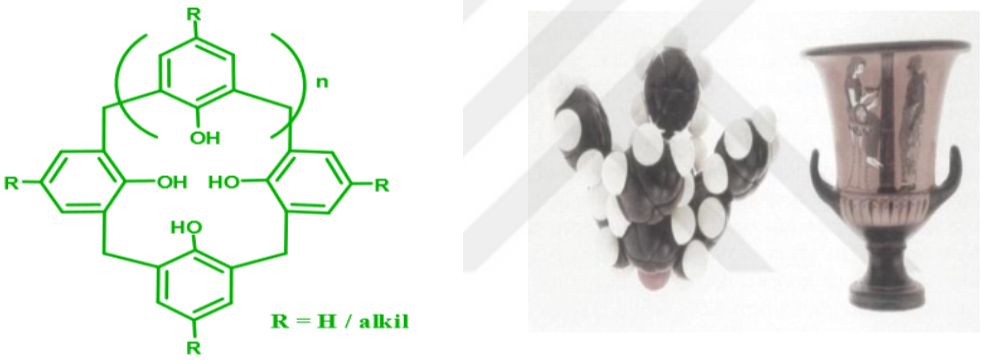
Kısaltmalar

FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroscopy
^{1}H-NMR	Hidrojen Nükleer Manyetik Rezonans
DNA	Deoksiribonükleik asit
CT-DNA	Calf Timus(Dana Timusu) DNA
E.N.	Erime Noktası
DCM	Diklorometan
UV	Ultraviyole
THF	Tetrahidrofuran

1. GİRİŞ

1.1. Kaliksarenler

Kaliks[n]arenler; formaldehit ile p-sübstitüe fenolün bazik ortamındaki kondensasyon reaksiyonundan elde edilmiştir (Şekil 1.1). Son yıllarda kaliksarenler en popüler makrosiklik bileşiklerden olmuştur (Gutsche, 1989). Kaliksarenler anyon, katyon ve nötral moleküller için iyi birer taşıyıcıdırlar çünkü; halkalı yapıdadırlar, farklı büyüklükte molekül boşluğu oluşturabilirler ve kolay türevlendirebilirler (Bohmer, 1995). Son 25 yıldır yapı özelliğinden dolayı kaliksarenlerle yoğun bir şekilde çalışılmaktadır (Asfari ve ark., 2001).



Şekil 1.1. Kaliks[n]arenler

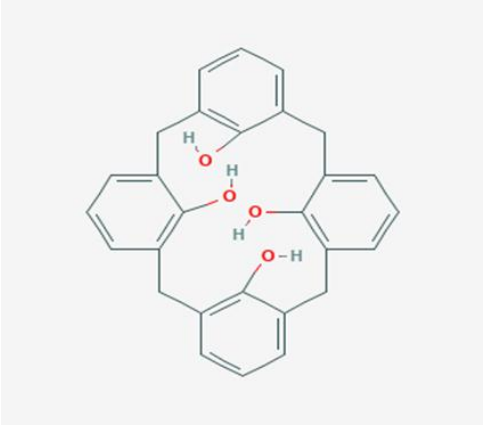
Kaliksaren kelimesi kaliks veya “chalice” kelimesinden türetilmiştir, çünkü bu tip bir molekül bir vazoyu andırmakta ve aromatik yapı taşını ifade eden “aren” kelimesinden oluşmaktadır. Kaliksarenlerde isimlendirme işlemi basittir ve halkadaki tekrar eden birimlerin sayısının rakamla ifade edilmesi ve isme dahil edilmesini içerir. Kaliksarenler, üst ve alt kenarlı silindir şeklinde yapılardır. 1872'de Adolf von Baeyer, formaldehit de dahil olmak üzere çeşitli aldehitleri kuvvetli bir asidik çözelti içinde fenollerle karıştırmıştır. Elde edilen katran yapı karakterizasyonu zorlaştırmıştı. Leo Baekeland, bu katranların "Bakalit" olarak pazarladığı kırılgan bir maddeye dönüştürülebileceğini keşfetti. Bu polimer, ilk ticari sentetik plastikti. Bakalit'in bu başarısı fenol/formaldehit reaksiyon kimyasında bilimsel araştırmaları teşvik etmiştir. Bunun bir sonucu, 1942'de Alois Zinke tarafından yapılan keşif, p-alkil fenollerin ve

formaldehitin kuvvetli bir bazik çözelti içinde siklik tetramerler içeren karışımları verdiğini keşfetti. Yine Joseph Niederl ve HJ Vogel, resorsinol ve benzaldehit gibi aldehitlerin asit katalizörlüğünde reaksiyonundan benzer siklik tetramerler elde etmiştir. Birkaç yıl sonra, John Cornforth, p-*ter*-bütilfenol ve formaldehit ürününün, siklik tetramer ve bir başka belirsiz siklomer karışımı olduğunu gösterdi. 1970'lerin başında C. David Gutsche, siklik tetramerin kaliks şeklini belirledi. Otuz yıl süren bir çalışma başlattı. Bu bileşiklere "kaliksaren" adını verdi.

Gutsche'nin çalışmalarına eşlik eden Hermann Kämmerer ve Volker Böhmer'di. Kaliksarenlerin adım adım sentezi için yöntemler geliştirdiler. Parma Üniversitesi'nden kimyagerler Giovanni Andreetti, Rocco Ungaro ve Andrea Pochini, kaliksarenler'in x-ışını kristalografik görüntülerini ilk çözen insanlardı. 1980'lerin ortalarında, diğer araştırma grupları da kaliksaren kimyası üzerine araştırmalar yapmaya başladılar. Günümüze kadar kaliksarenler supramoleküler kimyanın önemli bir dalı haline gelmiş ve dolayısıyla her geçen gün dünyadaki yüzlerce bilim adamının dikkatini daha da çekmektedir (Alıntılama, 2019b) .

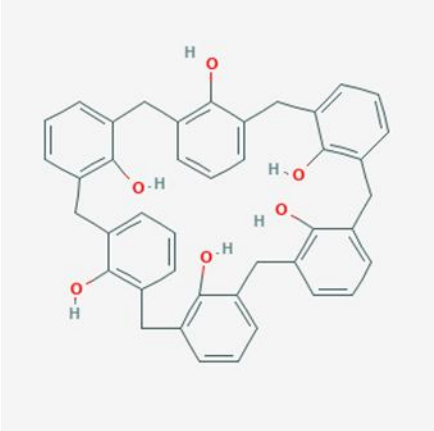
1.1.1. Kaliksarenlerin sentezi

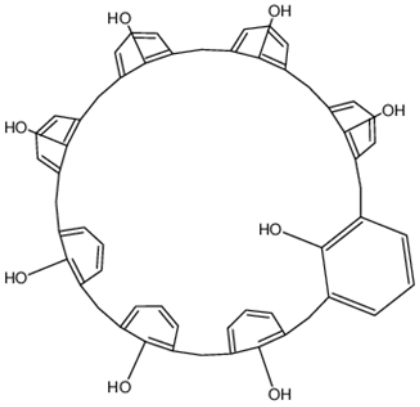
p-*ter*-Bütilkaliks[n]arenlerin (n=4, 6 ve 8) sentezi diğer kaliksarenlere göre daha kolay ve yüksek verimle gerçekleştirilebilmektedir (Gutsche ve Iqbal, 1990). Bugüne kadar birçok sentez metodu geliştirilmiştir. Ancak en yaygın yöntem olarak "Gutsche" yöntemi kullanılmaktadır.



Kaliks[4]arenin 2D Yapısı (Alıntılama, 2019a)

Şekil 1.2. Kaliks[4]arenin yapısı



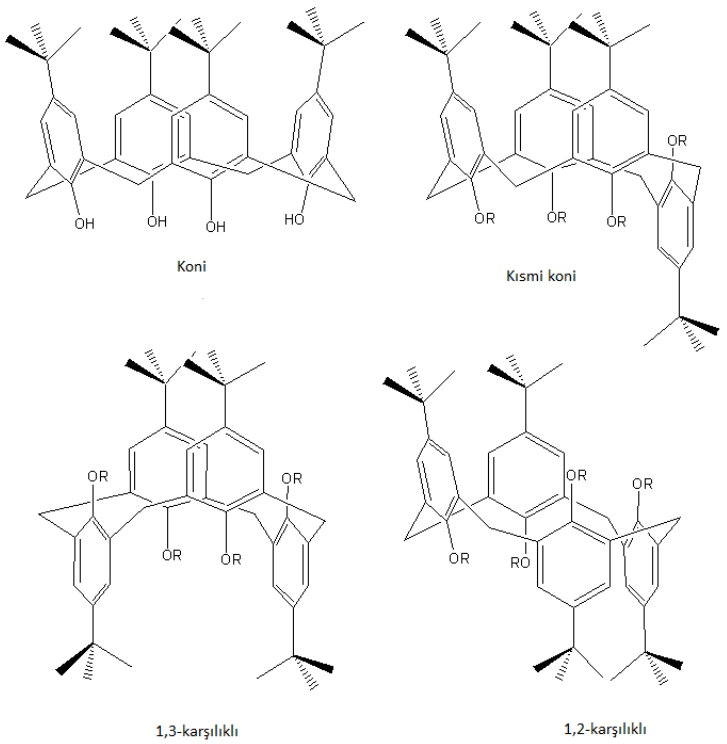


Kaliks[6]arenin 2D Yapısı (Alıntılama, 2019c) Kaliks[8]aren (Alıntılama, 2019d)

Şekil 1.3. Kaliks[6,8]arenlerin yapıları

1.1.2. p-*ter*-Bütilkaliks[4]arenlerin konformasyonları

Kaliksarenler farklı kimyasal yapılarda bulunur, çünkü metilen köprüsünün etrafında dönme zor değildir. Kaliks[4]arende 4 farklı konformasyon mevcuttur, bunlar; koni, kısmi koni, 1,2 karşılıklı ve 1,3 karşılıklı şeklindedir.



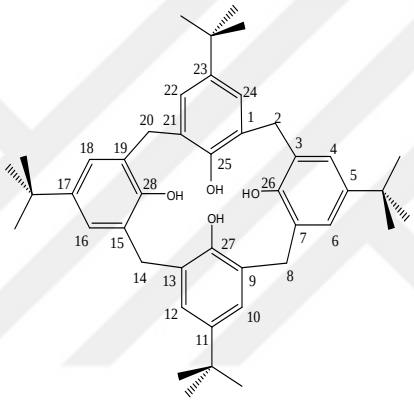
Şekil 1.4. p-*ter*-Bütilkaliks[4]arenlerin farklı konformasyon yapıları (Alıntılama, 2019e)

4 Hidroksil grubu, hidrojen bağı ile etkileşime girer ve koni konformasyonunu stabilize eder. Bu konformasyon, diğer konformasyonlar ile dinamik dengededir.

Konformasyonlar, dönme bariyerini artıran hidroksil gruplarını değiştiren uygun sübstitüentlerle sabitlenebilirler (Alıntılama, 2019b).

1.1.3. Kaliksarenlerin İsimlendirilmesi

Kaliksarenlerin isimlendirilmesi sistematik şekilden ziyade gelenekseldir. Fonksiyonlandırılmamış bir kaliks[4]aren bileşiğinde dört adet benzen ünitesinin (ve dolayısıyla dört adet metilen köprüsünün) yapıda bulunduğu anlaşılmaktadır. Fonksiyonlandırılmış yapılarda ise aşağıda numaralandırılmış şekli görülen ilgili numaralarda bağlı olan yapıların adları isimlendirmeye eklenir. Örneğin, 25,27-dipropoksikaliks[4]aren gibi.

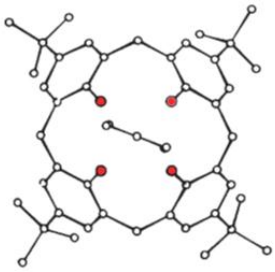


Şekil 1.5. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]arenin numaralandırılması

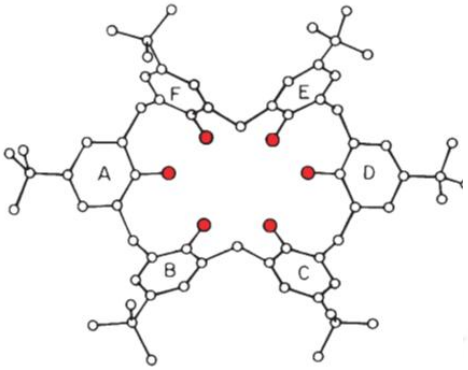
1.1.4. Kaliksarenlerin fiziksel özellikleri

Kaliksaren bileşikleri organik çözücülerde az çözünür. Kloroform, karbon di sülfür, piridin, dimetil sülfoksit ve dimetilformamit gibi çözücülerde ise kısmen çözünmektedir. Yüksek erime noktalarına sahip olan bu bileşikleri kolaylıkla fonksiyonlandırılarak erime noktalarını düşürebilmek mümkündür. Erime noktalarına bakıldığında; kaliks[4]aren 342-344 ^{o}C, kaliks[6]aren 380-381 ^{o}C ve kaliks[8]aren ise 411-412 ^{o}C de gözlenmiştir. Kaliksarenlerin yapıları farklı spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Bunlar arasında X-Işınları Kristalografisi, ^{1}HNMR, ^{13}CNMR, Kızıl Ötesi Spektroskopisi, Ultraviolet spektroskopisi, Kütle spektroskopisi gibi uygulamalar sayılabilir (Huzur, 2017).

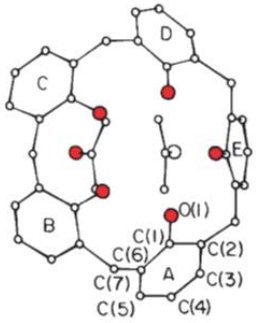
- **Kaliks[n]arenlerin X-Işınları kristalografisi**



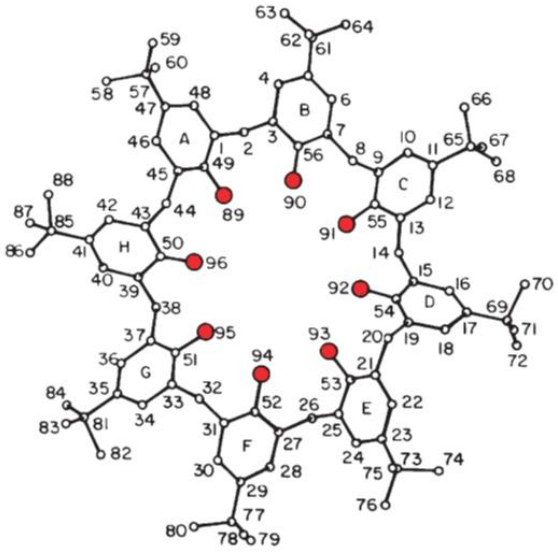
p-ter-Bütilkaliks[4]aren



p-ter-Bütilkaliks[6]aren



Kaliks[5]aren



p-ter-Bütilkaliks[8]aren

Şekil 1.6. Kaliks[n]arenlerin X-ışınları kristalografisi

- **Kaliks[n]arenlerin HNMR analizleri**

p-*ter*-Bütilkaliksarenlerin ^{1}HNMR spektrumuna bakıldığında yapısında bulunan -CH_3 grubundaki hidrojenler yüksek sıcaklıkta bir singlet pik verirken, düşük sıcaklıkta ise bir çift dublet pik vermektedir. Kaliksarenlerin fenolik halkalarına ait 10 ppm civarındaki hidrojenler singlet bir pik oluşturması gerekirken bu pik yukarı alana kaymaktadır çünkü, yapıdaki fenolik hidroksil grubunun molekül iç hidrojen bağları perdeleme etkisi sergilemektedir.

- **Kaliks[n]arenlerin FTIR analizleri**

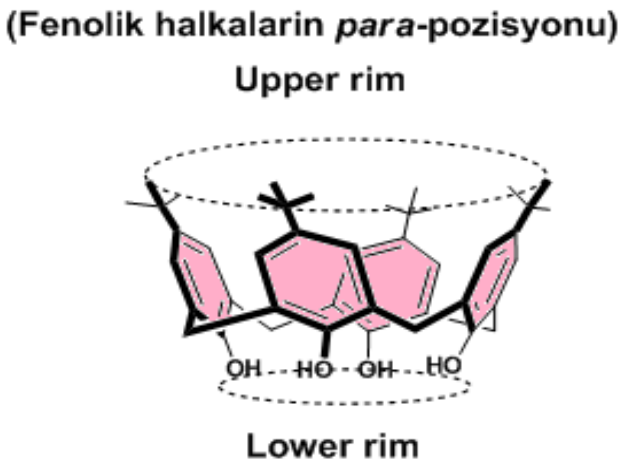
Parmak izi bölge titreşimlerinde ve 900-1500 cm^{-1} frekansta bütün kaliksarenler birbirlerinin aynısıdır.

- **Kaliks[n]arenlerin UV analizleri**

280-288 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermektedir.

1.1.5. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırması

Farklı iki pozisyon içeren kaliksarenlerin üst kısmı "upper rim" alt kısmı ise "lower rim" den oluşmaktadır ve her iki pozisyondan da fonksiyonlandırmak oldukça kolaydır.



Şekil 1.7. Kaliks[4]arenin halkasal gösterimi (Şahin, 2011)

1.1.6. Kaliksarenlerin kullanım alanları

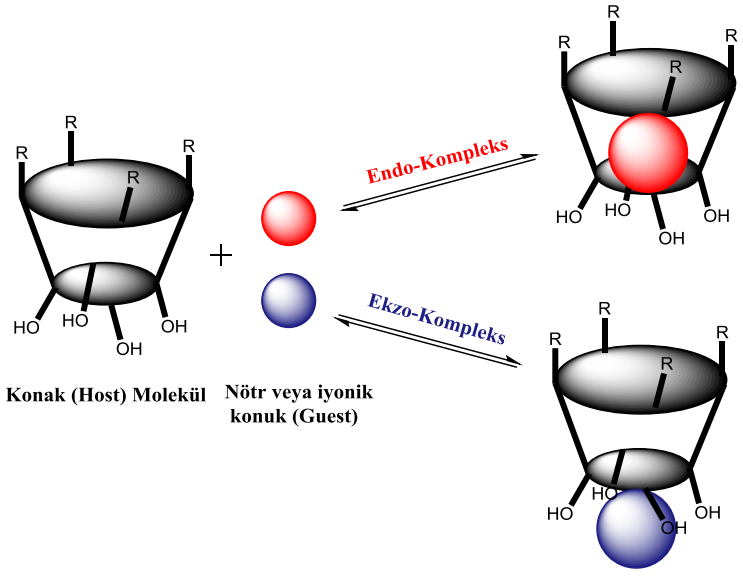
Kaliksarenlerin birçok uygulama alanları mevcuttur. Bunlardan bazıları;

1.1.6.1.Kaliksarenlerin enzim-mimik olarak kullanımı

Kaliksarenler uygun bir şekilde fonksiyonlandırıldıklarında enzim-mimik veya kompleksleşme özelliği gösterebilirler. Bu düşünce Gutsche tarafından 1970'lerde ortaya atılmıştır (Gutsche, 1983). Kaliksarenlerden yapılmış sentetik bir model enzimin aktif bölgesini oluşturmaktadır, bu da enzim-mimik yapısının temel fikrini ifade etmektedir. Böylece substratlarla olan etkileşim substratların ürünlere dönüşmesini katalitik olarak sağlayacaktır (Breslow, 1995).

1.1.6.2.Molekül veya iyon taşıyıcı olarak kullanımı

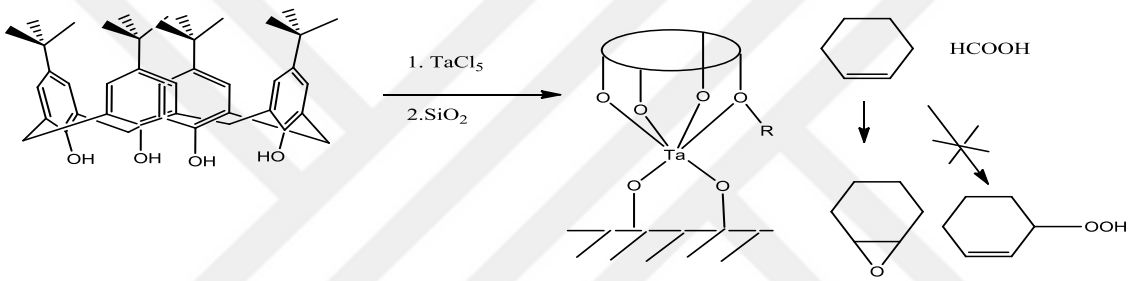
Kaliksarenler vazoyu andıran boşlukları sayesinde farklı iyon veya nötral moleküllerle kompleks yaparak taşıyıcı olarak kullanılmaktadırlar. Kaliksarenlerin bu kompleksleşmesi Endo ve/veya Ekzo kompleks şekillerinde olabilmektedir (Doerfler ve ark., 2001).



Şekil 1.8. Kaliks[4]arenlerin çeşitli konuklarla oluşturduğu kompleks yapılar (Özkan, 2018)

1.1.6.3.Kaliksarenlerin katalizör olarak kullanımı

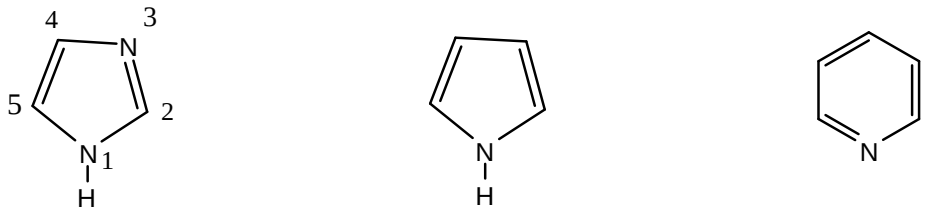
Ta (V) oksit destekli katalizörler, kaliksaren-Ta (V) ve TaX_5 komplekslerin SiO_2 üzerinden 0.25 Ta nm^{-2} den daha düşük değerde graftlanmasıyla hazırlanmıştır. Termogravimetrik ve elementel analizler ve UV-görünür spektroskopi, izole edilmiş katalizörlerin, 1:1 Ta:ligand yüzey alanlarından oluştuğunu gösterir. Bu tek-kap prosedürü ile elde edilen katalizörlerin, sikloheksen ve siklookten içerisinde H_2O_2 ile epoksidasyonu incelenmiştir. Kaliksaren içeren katalizörler, sikloheksen içerisinde direkt epoksidasyonunda turnover oranı $3.9 \pm 0.1 \times 10^{-2}$ s^{-1} olarak hesaplandı. Elde edilen sonuçlara göre kaliksaren içeren katalizörler, $TaCI_5$ bazlı katalizörlere göre 3 kat daha etkindir (Morlanes ve Notestein, 2010).



Şekil 1.9. Kaliksaren-Ta(V) sentezi ve SiO_2 üzerinden aşılanma reaksiyonu

1.2. İmidazoller

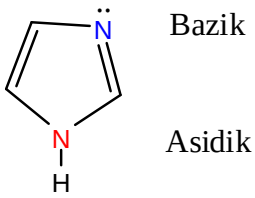
İmidazol, halkada iki azot atomu içeren beş üyeli aromatik bir moleküldür. Rezonans enerjisi 14.2 kcal/mol'dür. Bu yapının sistematik adı 1,3-diazoldür. Azotlardan biri pirol tipi azot, diğeri ise piridin tipi azotla benzerlik göstermektedir.



imidazol pirol piridin

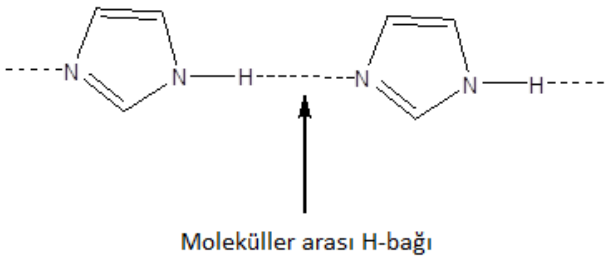
Şekil 1.10. İmidazol, pirol ve piridinin kimyasal yapıları

İmidazol halkasında iki tane N atomu ve üzerlerinde birer adet bağ yapmamış elektron çiftleri vardır. Elektrofilik reaktif bağ yapmamış elektron çiftine sahip N-3'e saldırır, 'pirol' azotundaki bağ yapmamış elektron çiftleri ise aromatik sekstetin bir parçası olarak kullanılır. Sulu çözeltide özgün pKa değeri (pKa=14.5) ile karakterize edilen imidazoller amfoter maddelerdir (Sharma ve Kumar, 2011).



Şekil 1.11. İmidazol bileşiğinin asidik ve bazik bölgeleri

İmidazoller; moleküller arası H-bağı yapabildiklerinden yüksek kaynama noktasına (256 ^{o}C) sahip renksiz bir sıvıdır (Jain ve Sharma 2005).



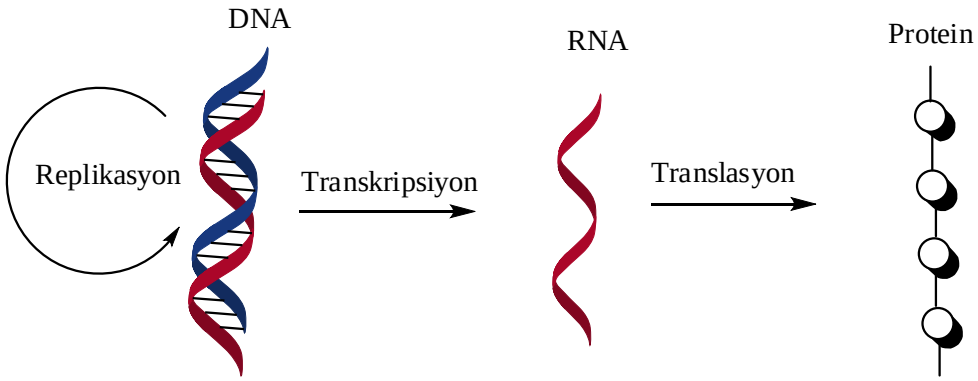
Şekil 1.12. İmidazoller arasındaki H-bağı gösterimi

İmidazol, birçok önemli biyolojik molekülün yapısında yer alır. Bunlar arasında bir imidazol türevi olan histidin birçok protein ve enzimlerde bulunur ve hayati bir rol oynar. Histidin histamine dekarboksile edilebilir, bu bileşik de ayrıca yaygın bir biyolojik bileşiktir. İmidazoller birçok ilacın önemli parçasıdır. Sentetik imidazoller birçok mantar ilacı ve antifungal, antiprotozoal ve antihipertansif ilaçların içeriğinde yer alır. İmidazol, çay yapraklarında ve kahve çekirdeğinde bulunan teofilin molekülünün bir parçasıdır. Bu ise merkezi sinir sistemini uyarır (Sharma ve Kumar, 2011).

1.3. DNA'nın Yapısı ve Özellikleri

1.3.1. Genel bakış

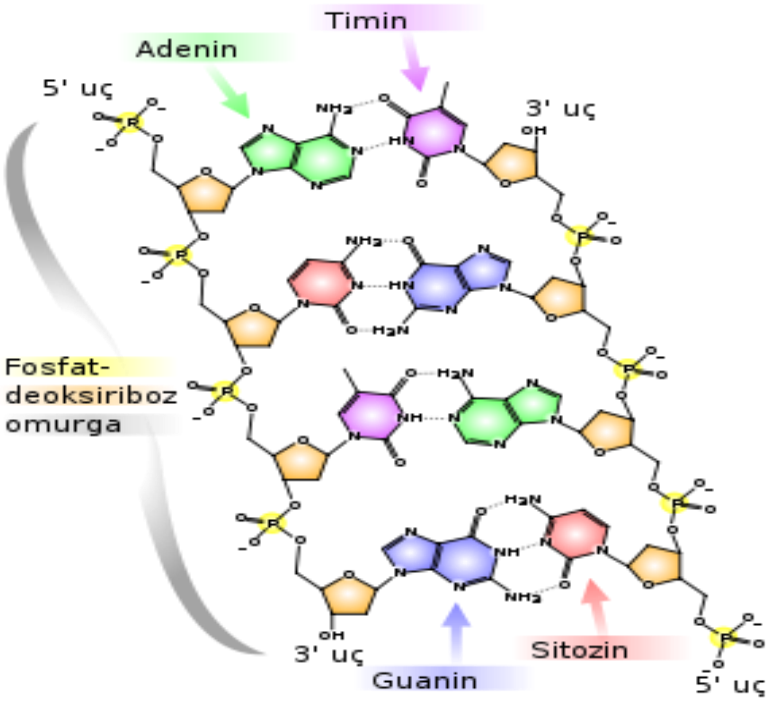
Nükleik asitler genetik bilginin saklanması ve ifadesi için gereklidir. Kimyasal olarak farklı iki türde nükleik asit bulunmaktadır. Deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asittir. Genetik bilginin deposu olan DNA, sadece ökaryotik organizmaların çekirdeğinde yer alan kromozomlarda değil, aynı zamanda mitokondri ve bitkilerin kloroplastlarında da bulunur. Çekirdeği bulunmayan prokaryotik hücreler tek bir kromozum içerirler, fakat aynı zamanda plazmid formunda kromozom dışı DNA'ya sahip olabilirler. DNA'da bulunan genetik bilgi, yavru hücrelere DNA replikasyonu yoluyla kopyalanır ve aktarılır. Fertilize yumurta hücresindeki DNA bir organizmanın oluşumunu yöneten bilgiyi kodlar. Bu oluşum milyarlarca hücrenin üretimini içerebilir. Her bir hücre organizmanın tamamının devamlılığında kendi üzerine düşen rolü yerine getirmek için özelleşir. Bu nedenle, DNA hem her hücre bölünüşünde kendini tam olarak kopyalamalı, hem de içerdiği bilginin seçici bir şekilde ifade edilmesini sağlamalıdır. Transkripsiyon (RNA sentezi) genetik bilginin ifadesinde ilk aşamadır. Ardından, haberci RNA nükleotid dizisinde bulunan kod translasyona uğrar (protien sentezi). Böylece gen ifadesi tamamlanmış olur. DNA'dan RNA'ya ve daha sonra proteine olan bu bilgi akışı 'moleküler biyolojinin merkez dogma'sı olarak adlandırılır (Şekil.1.12.). Bu dogma bazı virüsler dışındaki tüm organizmalar için geçerlidir, ki bu virüsler genetik bilgilerini DNA yerine RNA'da depolarlar (Champe ve ark., 2007).



Şekil 1.13. Moleküler biyolojinin santral dogması

1.3.2. DNA’nın kimyasal yapısı

DNA, yani deoksiribonükleik asit, nükleotit denilen monomerler birimlerinin biyopolimerleridir (Butler ve John, 2001; Alberts ve Bruce, 2002). DNA zinciri 22 ila 26 Ångström arası (2,2-2,6 nanometre) genişliktedir, bir nükleotid birim 3,3 Å (0.33 nm) uzunluğundadır (Mandelkern ve ark., 1981). Her bir nükleotit birimi çok küçük olmasına rağmen, DNA polimerleri milyonlarca nükleotidden oluşmaktadır. DNA'nın yarısı dişi bireyden yarısı da erkek bireyden gelir. Canlılarda DNA genelde tek bir molekül değil, birbirine sıkıca sarılı bir çift molekülden oluşur (Watson ve Crick 1953) (Berg ve ark., 2002). Bu iki uzun iplik sarmaşık gibi birbirine sarılarak bir çift sarmal oluşturur. Nükleotid birimler bir şeker, bir fosfat ve bir bazdan oluşurlar. Şeker ve fosfat DNA molekülünün omurgasını oluşturur, baz ise çifte sarmaldaki öbür DNA ipliği ile etkileşir. DNA ipliğinin omurgası ardışıklı şeker ve fosfat artıklarından oluşur (Ghosh ve Bansal, 2003). 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 nükleotidlerin birbirine bağlanma yönü, öbür ipliktekilerin yönünün tersidir (Alıntılama, 2019g).



Şekil 1.14. DNA'nın çift iplikli kimyasal yapısı (Alıntılama, 2019f)

DNA ipliklerinin bu düzenine anti-paralel denir. Çift sarmalı iki ipliğe bağlı bazlar arasındaki hidrojen bağları DNA'yı stabilize eder. DNA'da bulunan dört baz, adenin (A olarak kısaltılır), sitozin (C), guanin (G) ve timin (T) olarak adlandırılır. Bu dört baz şeker-fosfata bağlanarak bir nükleotid oluşturur. Çift iplikli DNA oluşurken A-T ile G–C ile hidrojen bağı oluşturarak eşleşir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

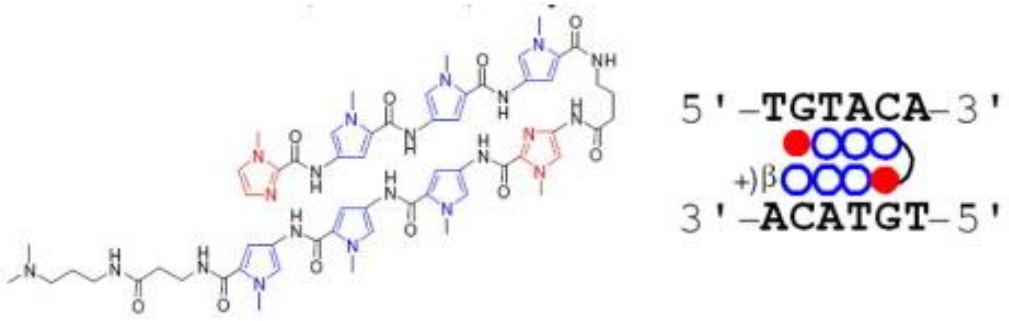
Li ve arkadaşları (2014) tarafından Taurin Schiff bazı ve imidazol içeren yeni bir binükleer bakır (II) kompleksi (kompleks 1) sentezlendi ve karakterize edildi. Kompleks 1 ile DNA arasındaki etkileşim, UV, fluoresans, dairesel dikroizm (CD) spektrumları ve agaroz jel elektroforezi ile araştırılmıştır. Ayrıca, kompleks **1** hücre döngüsü ve apoptoz üzerinde antitümör etkisi göstermiştir.



Şekil 2.1. Taurin Schiff bazı ve imidazol içeren yeni bir binükleer bakır (II) kompleksi (kompleks 1)

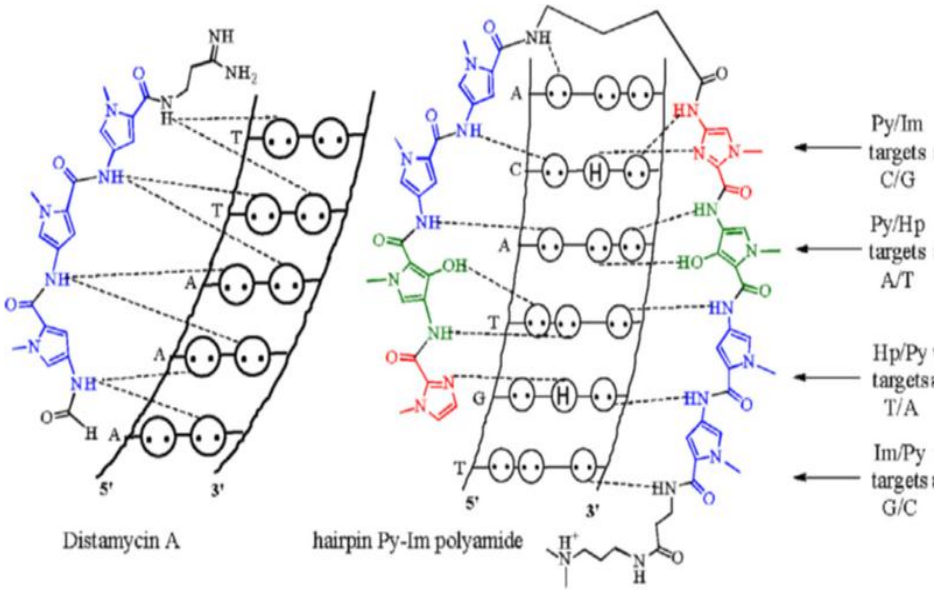
Deneysel sonuçlar, kompleks 1'in bir interkalatif mod aracılığıyla CT-DNA'ya bağlanabileceğini ve etkili bir yarılma aktivitesi gösterebileceğini belirlemişlerdir. Ayrıca hücre döngüsü ve apoptoz üzerinde antitümör etkisinin olduğu görülmüştür. Akış sitometrik analizi, MGC-803 hücrelerinin, kompleks **1** ile muamelesinden sonra S fazında tutuklandığını ortaya koymuştur (Li ve ark., 2014).

Kawamoto ve arkadaşlarına (2018) göre pirol-imidazol poliamidler (Py-Im poliamidler), DNA'nın denatürasyonuna neden olmadan sekansa özgü bir şekilde çift sarmallı DNA minör oluğuna bağlanan hücre geçirgen bileşiklerdir. Bu bileşikler, gen ekspresyonunu kontrol etmek ve hücrelerdeki spesifik sekansları belirlemek için kullanılabilir. Burada, Py–Im poliamidlerin tarihçesi ve yapısal farklılıkları incelenmiştir (Kawamoto ve ark., 2018).



Şekil 2.2. Sekansa özgü DNA bağlayıcı

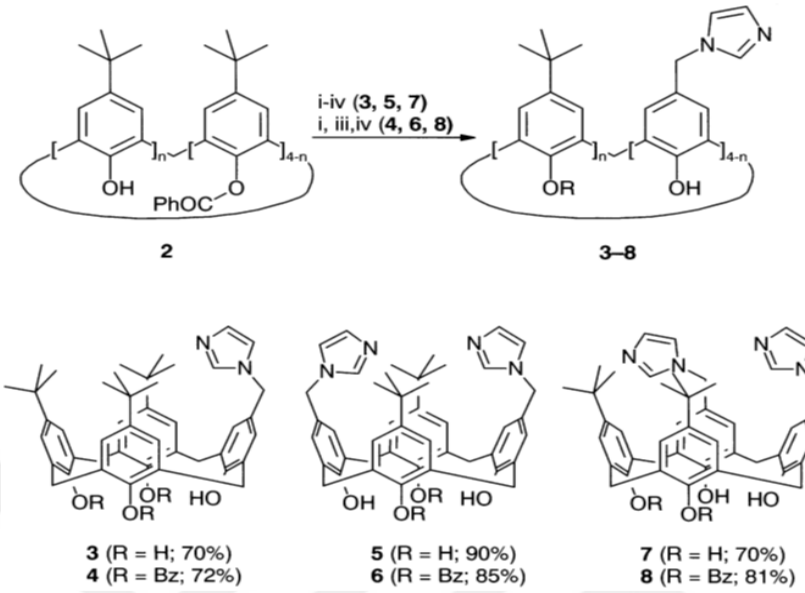
Wu ve arkadaşlarının (2018) yaptıkları bu çalışmada açıklamalarına göre, pirol-imidazol (Py-Im) poliamidleri, önceden belirlenmiş DNA çift sarmallarını yüksek afiniteli ve özgünlüğü ile tanıyan, programlanabilir küçük oluklu bir bağlayıcı sınıfıdır. Transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini modüle ederek gen ekspresyonunu düzenleyebilirler. Py-Im poliamidleri bugüne kadar DNA fonksiyonlarını bozmak için güçlü bir araç olarak başarıyla uygulanmış ve klinik uygulamalar için umut vaat eden bir grup aday olarak kabul edilmiştir(Wu ve ark., 2018).



Şekil 2.3. Distamisin A ve firkete Py-Im poliamid'in dsDNA ile bağlanma modelleri

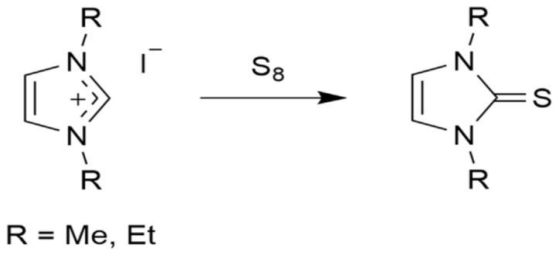
Dospil ve arkadaşları (2001) tarafından yapılan çalışmada kaliks[4]arenin fenolik birimlerinin para pozisyonundaki farklı bölgelerde imidazol grupları taşıyan

yapıların, tamponlanmış çözeltide p-nitrofenolün p-nitrofenil esterlerinden enzim benzeri salınımı için katalizör etkisi gösterdiğini tespit etmişlerdir (Dospil ve Schatz, 2001).

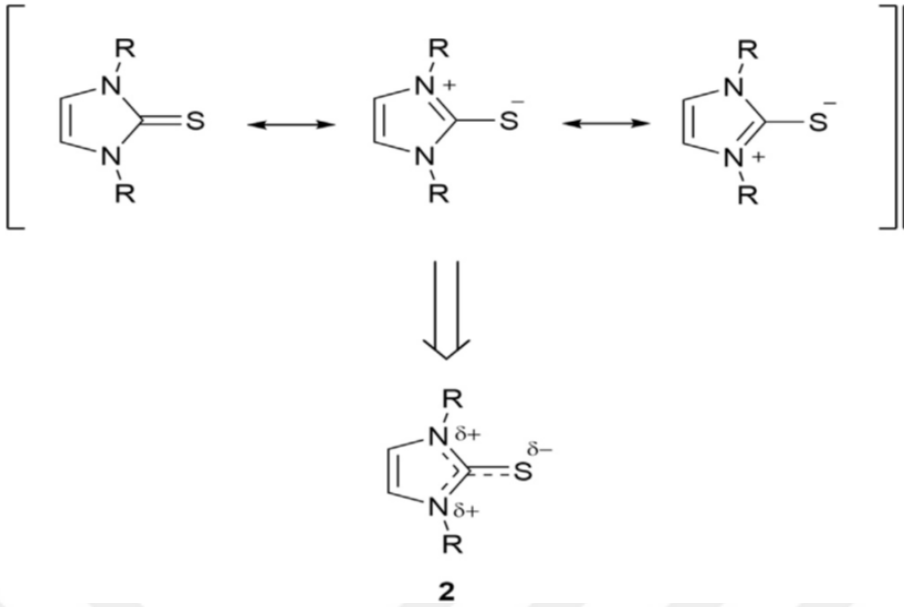


Şekil 2.4. Kaliks[4]arenlerin farklı imidazol bileşikleri

Mageed ve arkadaşları (2018) tarafından iki ksilen grubu ile bağlanmış iki imidazol-2-tiyon parçası içeren yeni siklofanlar, K_2CO_3 varlığında imidazolium bağlı siklofanların kükürt ile tepkimesiyle sentezlenmiştir. Yeni siklofanların konformasyonel davranışı NMR spektroskopisi ve X ışını difraksiyon çalışmaları ile araştırılmıştır. O-ksililen veya 2,4,6-trimetil-m-ksililen bağlama grupları içeren siklofanlarda, imidazol-2-tiyon grupları, hem katı halde hem de çözelti içinde karşılıklı olarak bulunmaktaydı ki konformasyonları koni konformasyonundaki kaliks[4]arenleri hatırlatmaktaydı. p-Ksililen veya m-ksililen bağlanma grupları içeren siklofanlar, çözelti içerisinde birinde imidazol-2-tiyon gruplarının karşılıklı olarak eşleşmiş, diğerinin karşılıklı olarak anti oldukları ve bu yapılarının da birbirine dönüşmediği NMR zaman skalasında trspit etmişlerdir (Mageed ve ark., 2018).



Şema 1



Şema 2

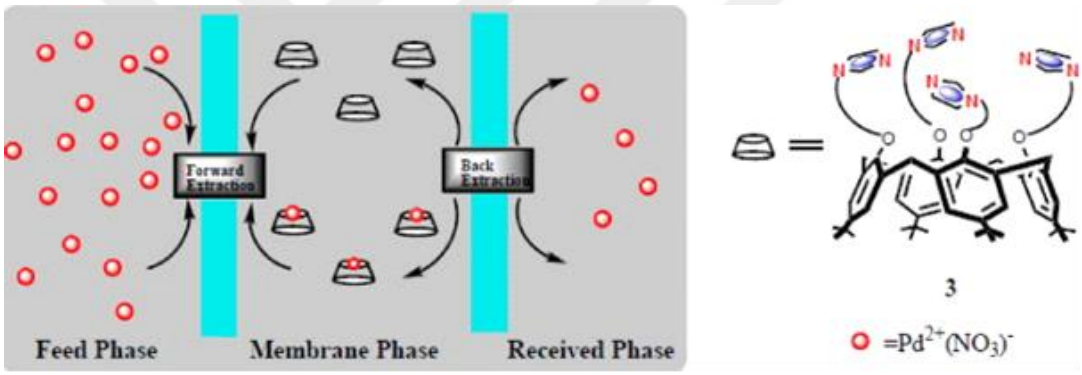
Şekil 2.5. İmidazol-2-tiyon siklofanların yapıları ve rezonans şekilleri(Şema1 ve Şema 2)

Krowicki ve arkadaşları (1987) tarafından oligopeptid küçük oyuk bağlama ajanları netropsin ve distamisin için sırasıyla $(AT)_4$ ve $(AT)_5$'in katı DNA baz sekansı tanıması için yapısal ve stereokimyasal gerekliliklerin analizi, değiştirilmiş baz ve sekans tanıma için rasyonel yapı modifikasyonu için bir öneri sunulmuştur. Bu hipotezi test etmek için, doğal oligopeptid antiviral, antibiyotik netropsin, pirol yerine bir veya daha fazla imidazol parçası taşıyan yeni analogları sentezlenmiştir. Bu bağlamda, etil 1-metilimidazol-2-karboksilatın nitratlanması incelenmiştir. Nitroimidazol türevlerinin kalay klorür ile indirgenmesi sırasında, imidazol çekirdeğinin yeni bir klorlanması ile karşılaşılmıştır (Krowicki ve Lown, 1987).

Wang ve arkadaşları (2011) tarafından, bir seri yeni imidazollü geçiş metali (Cu, Zn, Ni) perklorat kompleksleri sentezlenmiş ve elementel analiz, kızılötesi (IR), UV-Vis spektroskopisi ve tek çekirdek X ışını kırınımı ile karakterize edilmiştir. Elementel ve spektral verilere dayanarak, kompleksler M $(C_3H_4N_2)_x(C_{14})_2$ (M=Cu, Zn, x=4; M=Ni, x=6; $C_3H_4N_2$=imidazol) yapısındadır. $Cu(C_3H_4N_2)_4(ClO_4)_2$(1) ve Zn $(C_3H_4N_2)_4(ClO_4)_2$ (2)'nin kristal yapıları metallerin dört imidazol azotlarıyla çevriliyken, nikel kompleksi $Ni(C_3H_4N_2)_6(ClO_4)_2$ (3) altı imidazol azotu içerir. İmidazol ve perklorat oksijenleri arasında molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları bulunur. 1, 2 ve

3'ün farklı ısıtma oranlarındaki (β=5^{o}Cmin^{-1}, 10^{o}Cmin^{-1} ve 15^{o}Cmin^{-1}) termal kararlılıkları tüm komplekslerin iki termal bozunma aşaması gösterdiğini; termal kararlılık dizisi 24143'tür. 1, 2, 3 ve imidazolün DNA bağlanma kabiliyeti, UV-Vis titrasyon görüntüsü ile belirlenmiştir (Wang ve ark., 2011).

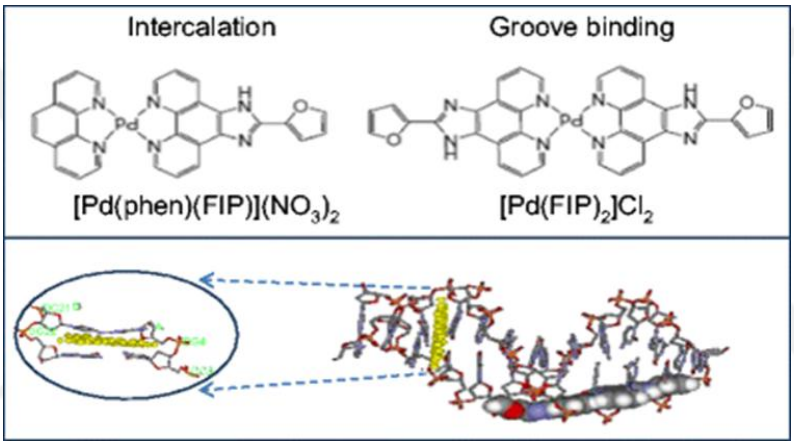
Akin ve arkadaşları (2012), İmidazol grup içeren kaliks [4] arenin bileşiğinin diklorometan bulk sıvı membran yoluyla palladyum (II) taşınmasına yönelik aktivitesini incelemişlerdir. Optimum taşıma koşulları pH, besleme konsantrasyonu, taşıyıcı konsantrasyonu, alıcı faz konsantrasyonu ve taşıma süresinin etkisi üzerine yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir. Metal iyonunun maksimum taşınması için 1M hidroklorik asit (HCl) çözeltisi alıcı faz olarak görev yapmıştır. Pd (II) iyonu için maksimum taşıma verimliliği 10^{-3}M konsantrasyonunda ve 24 saat sonunda % 95 olarak bulunmuştur (Akin ve ark., 2012).



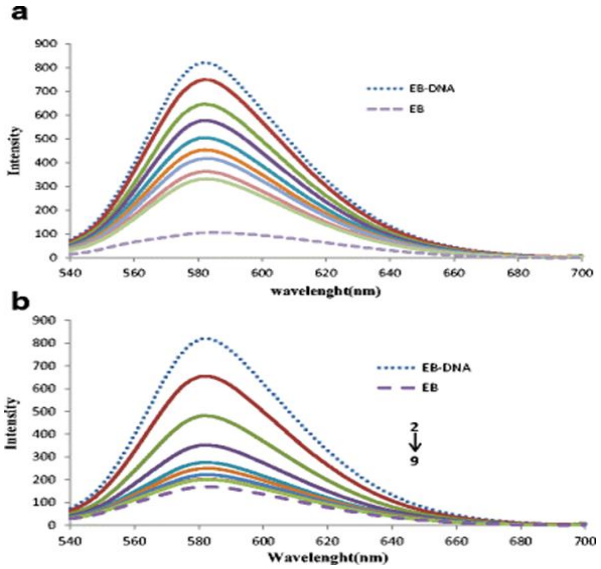
Şekil 2.6. Dökme sıvı membran kullanılarak 3 nolu bileşiğin Pd(II) taşıma mekanizması

Efimenko ve arkadaşları (1994) tarafından Platin(II)nin purin veya pirimidin ve imidazol türevleri ile ligand kompleksler karışımı hazırlandı ve IR, Raman ve elektronik spektroskopi ile karakterize edildi. Bileşikler, genel formülü [Pd(L1)(L2)(X2)]'dır, burada L1=adenin, guanin, hipoksantin, sitosin, 2-aminopirimidin, 4(6)-hydroksipirimidin ; L2=N-metilimidazol, N-etilimidazol veya N–propilimidazol; X=Cl veya Br'dur. Kompleksler cis-halojen içeren bir kare düzlemsel yapıya sahiptir. Pürin, pirimidin ve imidazol bazları, pürinin N(7)ile koordine ve pirimidin ve imidazolün N (3) aracılığıyla koordine edilen monodentat ligandları şeklindedir (Efimenko ve ark., 1994).

Heydari ve arkadaşlarına (2017) göre imidazol halkası birçok doğal veya sentetik ilaç molekülünde bilinen bir yapıdır ve metal kompleksleri DNA ile etkileşime girebilir ve kesim yapabilir. Bu nedenle, ligandın yapısının ve boyutunun metal komplekslerinin biyolojik davranışı üzerindeki etkisini incelemek için, fen ve FIP ligandlarının iki tane suda çözünür Pd (II) kompleksi (burada fen 1,10-fenantrol ve FIP 2-) (Furan- 2-il) -lH-imidazo [4,5-f] [1,10] fenantrolin) [Pd (fen) (FIP)] $(NO_3)_2$ ve [Pd $(FIP)_2$] Cl_2 formülüne sahip aktive edilmiş kronik miyeloid lösemi hücre hattı, K562, seçilmiştir. Ayrıca, bu antikanser Pd (II) komplekslerinin yüksek polimerize edilmiş dana timüs DNA'sı ile etkileşimi, Tris tamponunda elektronik absorpsiyon, floresans ve dairesel dikroizm vasıtasıyla kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Heydari ve ark., 2017).

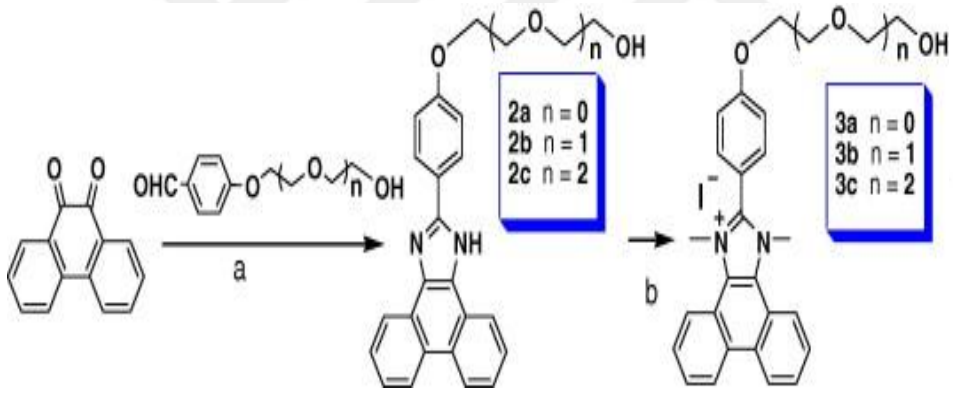


Şekil 2.7. Pd (II) imidazol türevlerinin DNA'ya interkalasyon[Pd(fenil)(FIP)]$(NO_3)_2$ ve oyuk bağlanma [P $(FIP)_2$]CI_2 kompleks yapıları

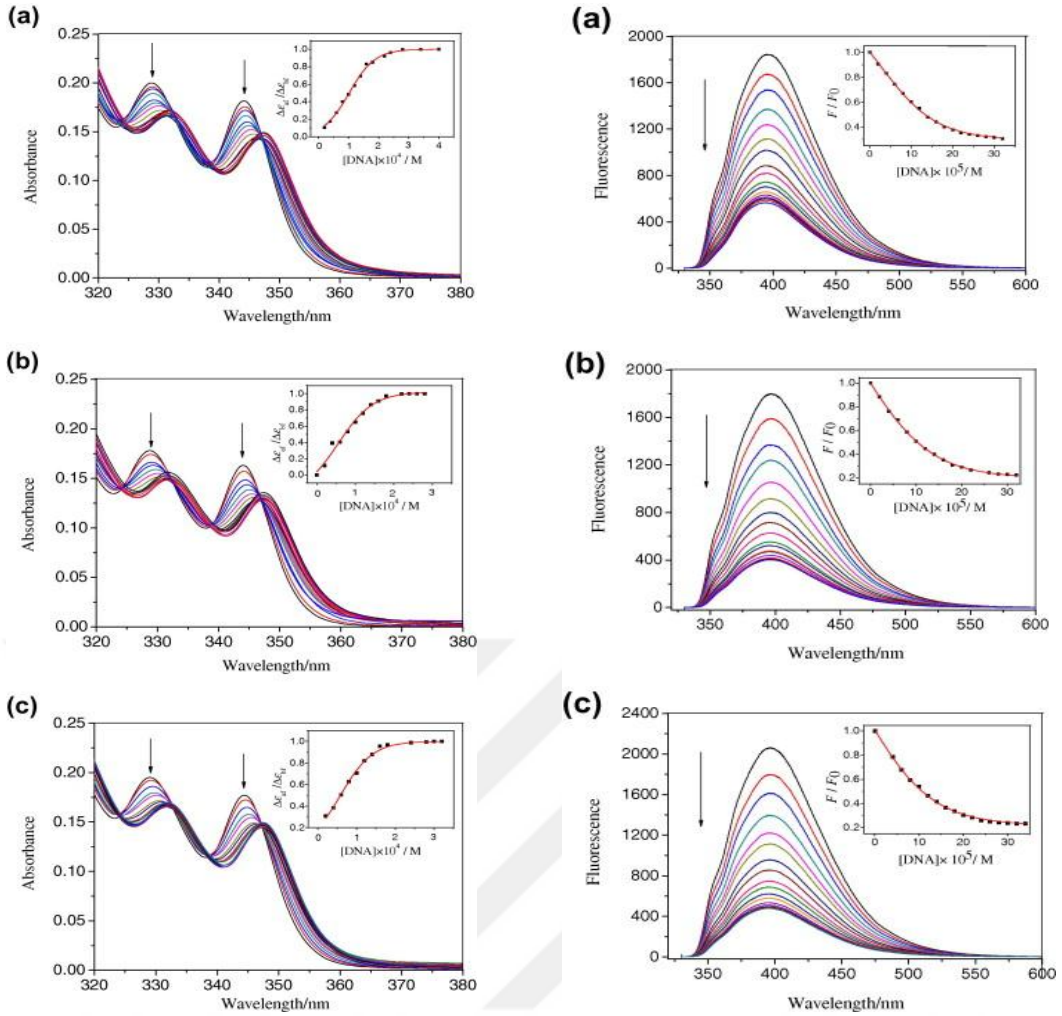


Şekil 2.8. DNA-EB sistemine ait emisyon spektrumu, λex = 471 nm, (a)[$Pd(FIP)_2$]Cl_2 ve [b) [Pd (fenil) (FIP)] (NO_3) kompleksleri (0 - 120 μM)

Wang ve arkadaşları (2012) tarafından bir seri poliglikol yan zincirli (2a-2c ve 3a – 3c) bir dizi fenantren imidazoller sentezlendi ve IR, NMR ve MS ile karakterize edildi. 2a – 2c ve 3a-3c'nin kanser hücre hatlarına (HL-60, BGC-823, Bel-7402 ve KB) karşı sitotoksisitesi in vitro MTT yöntemi kullanılarak ölçüldü. 3a-3c'nin DNA bağlama özellikleri UV, floresans, CD spektroskopileri ve termal denatürasyon ile araştırılmıştır. Sonuçlar, 2a'nın BGC-823 ve Bel-7402 hücre hatlarına karşı sisplatinden daha yüksek sitotoksisite göstermiş, 3b ve 3c'nin, BGC-823, Bel-7402 ve KB hücre hatlarına karşı 2b ve 2c'den daha yüksek sitotoksisite göstermiştir. 2a-2c'nin BGC-823, Bel-7402 ve KB hücre hatlarına karşı sitotoksik etkisi yan zincirlerin uzunluğu arttıkça azalır, yan zincirlerin uzunluğu arttıkça 3a-3c'nin sitotoksik etkisi artar. CT-DNA ile 3a-3c'nin bağlanma sabitleri sırasıyla 1.68x10(6), 1.51x10(6) ve 0.709x10(6) M^{-1}'dir. 3a-3c'nin CT-DNA ile bağlanma esnekliği, artan poliglikol yan zincirlerinin uzunluğu ile azalma yönündedir. (Wang ve ark., 2012).



Şekil 2.9. 2a–2c ve 3a–3c'nın sentez şeması[(a) HOAc, NH_4OAc, reflux, 3 saat; (b) THF, CH_3I, reflux, 20 saat]

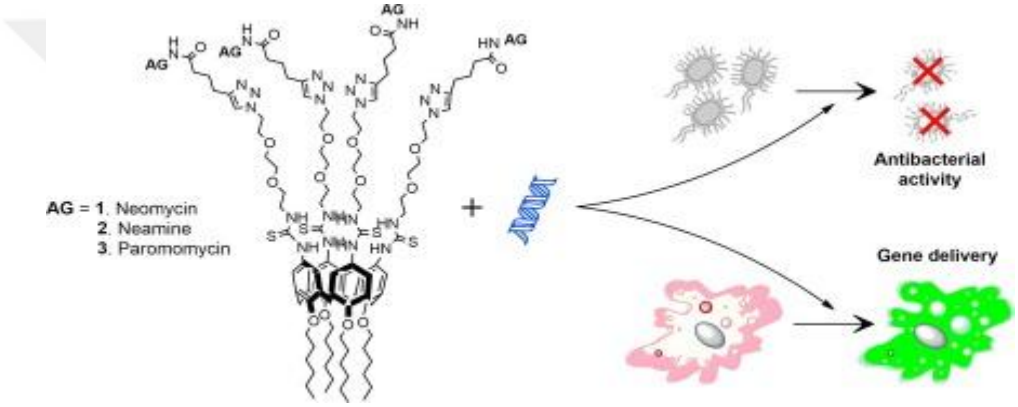


[A] [B]

Şekil 2.10. [A] CT-DNA yokluğunda ve varlığında 3a-3c'nin UV-vis Spekrumları ve ekli küçük resim maksimum absorbans bandında elde edilen CT-DNA ile 3a-3c için bağlama sabiti eğrisi; [B] CT-DNA yokluğunda ve varlığında 3a-3c Floresans spektrumları ve ekli küçük resim, CT-DNA'nın fenantren imidazol türevine eklenmesiyle floresans sönümlemeye ait Stern-Volmer grafiği

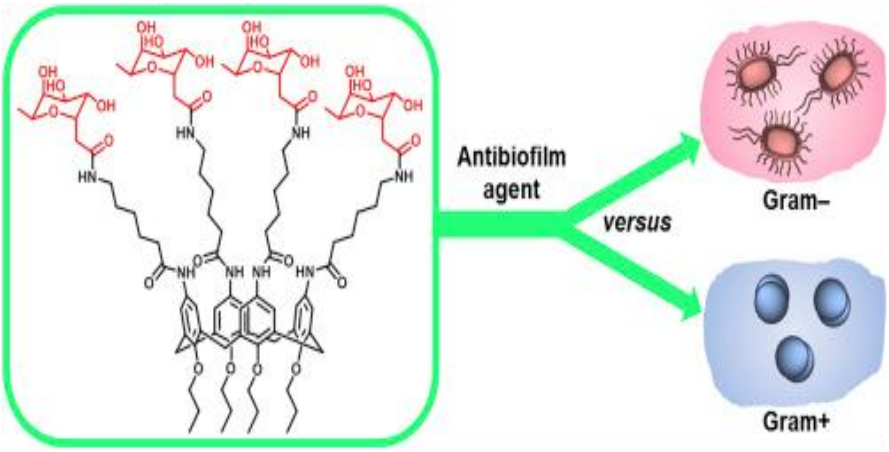
Bono ve arkadaşlarına(2018) göre Gram-negatif-aktif antibiyotikler olarak büyük bir aileye sahip anti-bakteriyel etkili katyonik lipid olarak oligomerik aminoglikozitler (AG'ler) ile bir lipofilik parçayı kovalent olarak bağlamayı tasarlamak umut verici bir stratejidir. Burada, tetramino-tetraheksiloksikaliks [4] aren (4A4Hex-calix-calix [4]) iskeleti üzerine inşa edilmiş yeni multikatyonik-merkezli AG bazlı amfifik sınıfının gelişimi bildirilmiştir. Üç farklı konjugat, yani 4A4Hex-calix-calix [4] -neomisin, -neamin ve -paromomisin, sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Bileşikle yapılan transfeksiyon çalışmalarda etkili sonuçlar alınmıştır. Transfeksiyonlar için

kullanılan DNA/4A4Hex-calix-calix[4]-AG kompleksleri yük oranlarında (CRs, +/−) iyi bir koloidal stabilite sergilerken, -150 nm hidrodinamik çapları ve ± 30 mV'lik bir ortalama yüzey yükü sergilemektedir. DNA /4A4Hex-calix [4] -nanoyapılar, en uygun CR'de test edilmiş, yok denecek kadar düşük sitotoksisite ile birlikte iki hücre hattında kaçınılmaz olarak iyi transfeksiyon etkinliği göstermiştir. DNA/4A4Hex-calix-calix [4] -AG kompleksleri, kompleks olmayan 4A4Hex-calix-calix [4] -AG'lerden bile daha büyük olan Gram negatif bakterilere karşı kayda değer bir antimikrobiyal aktivite sergilemiştir. Toplamda, bu sonuçlar A4-Hex-calix[4]-AG'lerin benzersiz antibakteriyel özelliklere sahip, gelecek vaat eden gen dağılım araçları olabileceklerini ortaya koymaktadır (Bono ve ark., 2018).



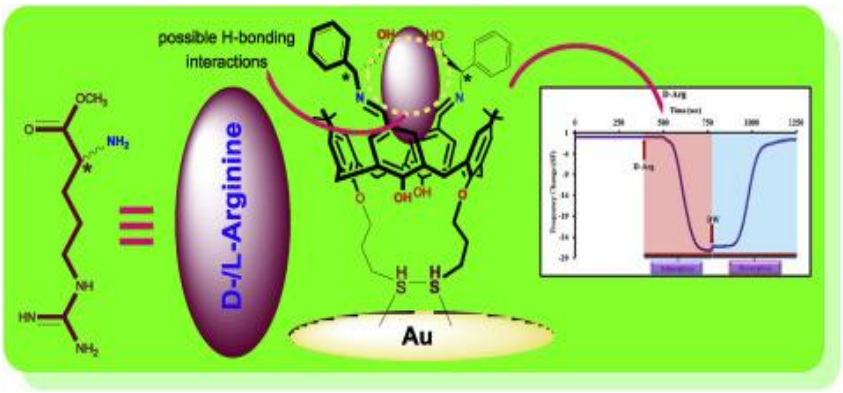
Şekil 2.11. Biyolojik aktif 4A4Hex-kaliks-kaliks[4]-neomisin, -neamin ve –paromomisin bileşikleri

Granata ve arkadaşları (2019) tarafından dört α -L-C-fukosil birimi taşıyan kaliks [4] aren türevi (1) ve tek bir fukoz birimi içeren bir monomerik analog (2) sentezlenmiştir. Bileşikler **1** ve **2**'nin *Psödomonas aeruginosa* (Gram–) ve *Staphylococcus epidermidis* (Gram +) 'ye karşı anti-biyofilm aktivitesi incelenmiştir. Makrosiklik bileşik (1), iki farklı bakteri suşuna karşı çok yüksek bir biyofilm inhibisyonu sergilerken, makrosiklik yapıya sahip olmayan bileşik **2** *P.aeruginosa*'ya karşı sadece orta derecede biyofilm inhibisyonu gösterirken, *S.epidermidis*'e karşı biyofilm inhibisyonu göstermemiştir. Fukoz multivalent türevi, yeni geniş spektrumlu antibiyofilm ajanı olabileceği ifade edilmiştir (Granata ve ark., 2019).



Şekil 2.12. Gram negatif (Pseudomonas aeruginosa) ve Gram pozitif (Staphylococcus epidermidis) bakterilere karşı biyofilm inhibisyon aktivitesi gösterebilen Fukoz birimi taşıyan bir fenetidin türevli kaliksaren bileşiği

Temel ve arkadaşları (2019) bu çalışmada, Quartz Kristal Mikrobalans (QCM) tekniği kullanarak, (R) -2-fenilglisinole sahip bir kiral kaliks[4]aren reseptörü (5)in arginin enantiyomerleri (D-/L-arginin) için sensör çalışmaları yapmışlardır.

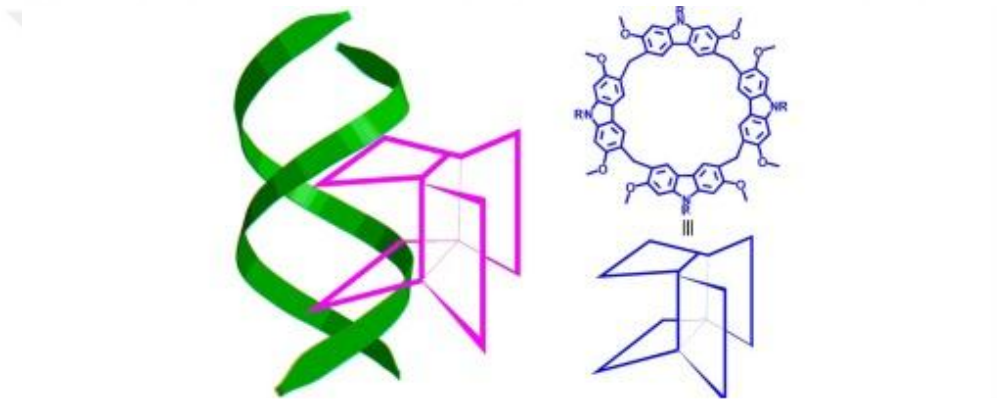


Şekil 2.13. Arginin enantiyomerleri (D-/L-arginin) için (R) -2-fenilglisinole sahip kiral bir kaliks[4]aren reseptörü

İlk deneylerde, kiral kaliks [4] aren kaplı QCM (CCC-QCM) sensörünün, arginin enantiyomerlerinden, D-argininine karşı L-argininden daha yüksek algılama göstermiştir. D-/L-arginin çözeltileri için CCC-QCM sensörünün duyarlılık, algılama değerleri sınırı sırasıyla 0.024/0.023Hz/μM ve 0.38/1.29 μM olarak tespit edilmiştir. Öte yandan, rasemik karışım çalışmaları, merkezi kompozit tasarımlı yüzey metodolojisi

kullanılarak optimize edilmiştir. Sonuç olarak, QCM sensörünün simetrik merkezleri taşıyan bir kaliks[4]aren reseptörü ile modifikasyonunun, arginin enantiyomerlerinin hızlı, gerçek zamanlı, hassas ve etkili bir algılanmasını sağladığı gösterilmiştir (Temel ve ark., 2019)

Li ve arkadaşları (2018). Transkripsiyon faktörleri gibi doğal olarak ortaya çıkan biyomoleküller, büyük oyuğa bağlanarak spesifik DNA dizilerini tanırken, sentetik dizi-spesifik büyük-oyuk bağlayıcıları daha nadirdir. Çalışmada sentetik bir kaliks [4] karbazolün ana oyuğuna bağlanarak A-kanallarının (B *-form DNA) optik ligandı olarak görev yapabileceği UV-ışını, fluoresans, CD ve NMR titrasyonları ile belirlenmiştir(Li ve ark., 2018).



Şekil 2.14. Kaliks[4]karbazolün çift iplikli DNA'ya (B *-form DNA) bağlanma modeli

3. MATERYAL VE YÖNTEM

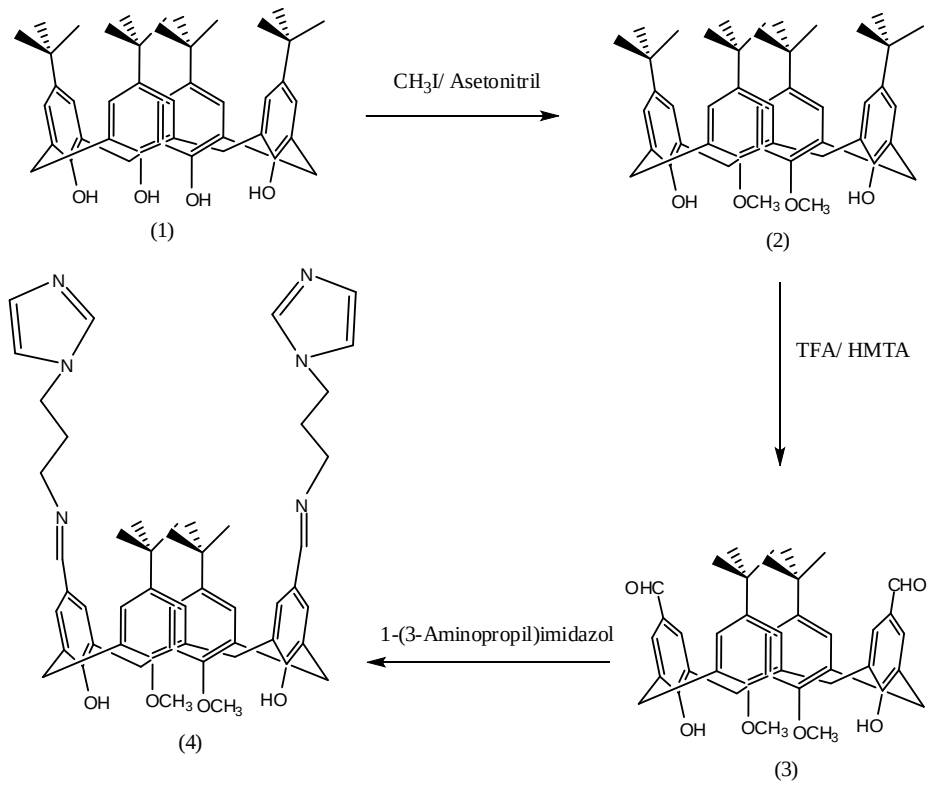
3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan cihazlar

Erime noktası Buchi 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 UV-visible spektrofotometresi kullanıldı.

3.2. Kimyasal Sentez ve Karakterizasyon

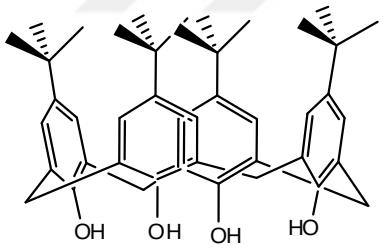
Kaliksaren türevlerinin CT-DNA ile etkileşim özelliklerini incelemek üzere hem upper rim hem de lower rim üzerinde imidazol grupları içeren kaliksaren türevleri sentezlendi. Ayrıca imidazol grubunun biyolojik uygulamada etkisini kıyaslayabilmek için kaliksarenin siklopentil amin türevi de sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin sentez yöntemleri aşağıda sırayla verilmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında ise sentezlenen kaliks[4]aren türevlerinin CT-DNA ile etkileşimleri spektrometrik olarak incelendi.



Şema 3.1. Kaliksarenin upper rim üzerinden imidazol bileşiğinin(4) sentez şeması

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

50 g (332.5 mmol) *p-ter*-bütilfenol, 31.15 mL (415 mmol) %37'lik formaldehit ve 0.6 g (15 mmol) NaOH 500 mL'lik bir balona alınır. Mantolu ısıtıcının sıcaklığı 110-120 ^{o}C'da sabit tutulur. Bu sırada reaksiyon karışımı sıvı bayaz saydam renge daha sonra katı sarı bir kütleye dönüşür. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra 500 mL difenil eter ilave edilerek ısıtmaya devam edilir. Su çıkışı başladığında azot gazı verilir. Reaksiyon karışımı berrak kahverengi olana kadar bu işleme devam edilir. Su çıkışı tamamlandığı zaman 1.5-2 saat daha kaynatılır. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur ve üzerine 500 mL 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 su ile yıkanır. Kurutulduktan sonra 33.25 g (%62) ham ürün elde edilir. Daha sonra toluenden yeniden kristallendirme yapılarak 61.6 g beyaz, parlak, kristal yapıda, erime noktası 344 ^{o}C olan **1** elde edilir (lit: 344-346 ^{o}C) (Gutsche ve Iqbal, 1990). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.20 (s, 36H, Bu^t, 3.45 (d, 4H, *J*=13.0 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.25 (d, 4H, *J*=13.0 Hz, $ArCH_2Ar$), 7.05 (s, 8H, ArH), 10.35 (s, 4H, OH).

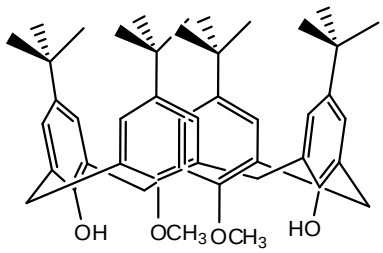


(1)

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

5 g(7.71 mmol) **1** nolu bileşik, 220 mL asetonitrilde çözülür. Daha sonra karışıma 4.2 g(30 mmol) K_2CO_3 ilave edilerek 30 dakika geri soğutucu altında kaynatılır. Soğutulan karışıma 1 mL(15.7 mmol) CH_3I ilave edilir. Karışım 72 saat geri soğutucu altnda kaynatılır. Soğutulan karışım süzülür, süzüntü kısmı alınarak evoparasyona tutulur. Kalan madde diklormetan/metanol içerisinde kristallendirilir. Verim:3.10 g(%59) E.n.:250^{o}C (Collins ve ark., 1991). ^{1}H NMR($CDCl_3$): δ ppm 0.95 (s, 18H, Bu^t), 1.28 (s, 18H, Bu^t), 3.35 (d, *J*= 13.1 Hz, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.95 (s, 6H, OCH_3), 4.28(d, *J*=13.1 Hz, 4H, $ArCH_2Ar$), 6.82 (s, 4H, ArH), 7.06 (s, 4H, ArH), 7.39

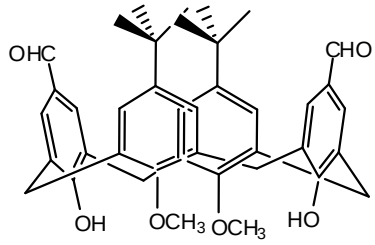
(s, 2H, OH) Anal. Hesaplanan: $C_{46}H_{60}O_4$: C, 81.65; H, 8.87%. Bulunan: C, 81.18; H, 8.24%.



(2)

3.2.3. 5,17-Di-*ter*-bütil-11,23-diformil-26,28-dimetoksikaliks[4]aren-25,27-diol (3)

1 g (1.48 mmol) **2** nolu bileşik, 8.5 g HMTA ve 60 mL TFA beraberinde 48 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Soğutulan karışım destile suya ilave edilerek karıştırılır, çöken katı kısım süzülür ve n-heksan ile yıkanır(Sap ve ark., 2012). Ürün: 0.80 g (%87). E.n.:310-314^{o}C. FTIR: 1682 cm^{-1}(C=O). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ ppm 1.05 (s, 18H, Bu^{t}), 3.62 (d, *J*= 13.3 Hz, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.92 (s, 6H, OCH_3), 4.18 (d, *J*= 13.3 Hz, 4H, $ArCH_2Ar$), 7.13 (s, 4H, ArH), 7.80 (s, 4H, ArH), 9.32 (s, 2H, OH), 9.74 (s, 2H, CHO). Anal. Hesaplanan: $C_{38}H_{42}O_6$: C, 73.19; H, 6.74%. Bulunan: C, 72.56; H, 6.38%.

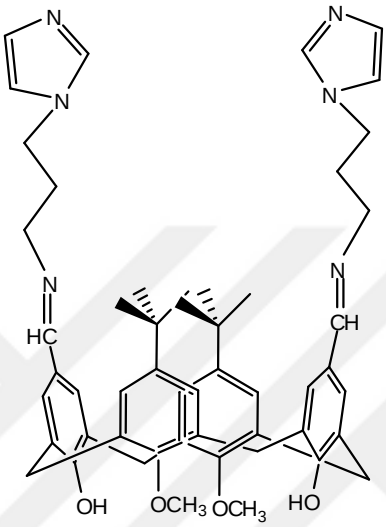


(3)

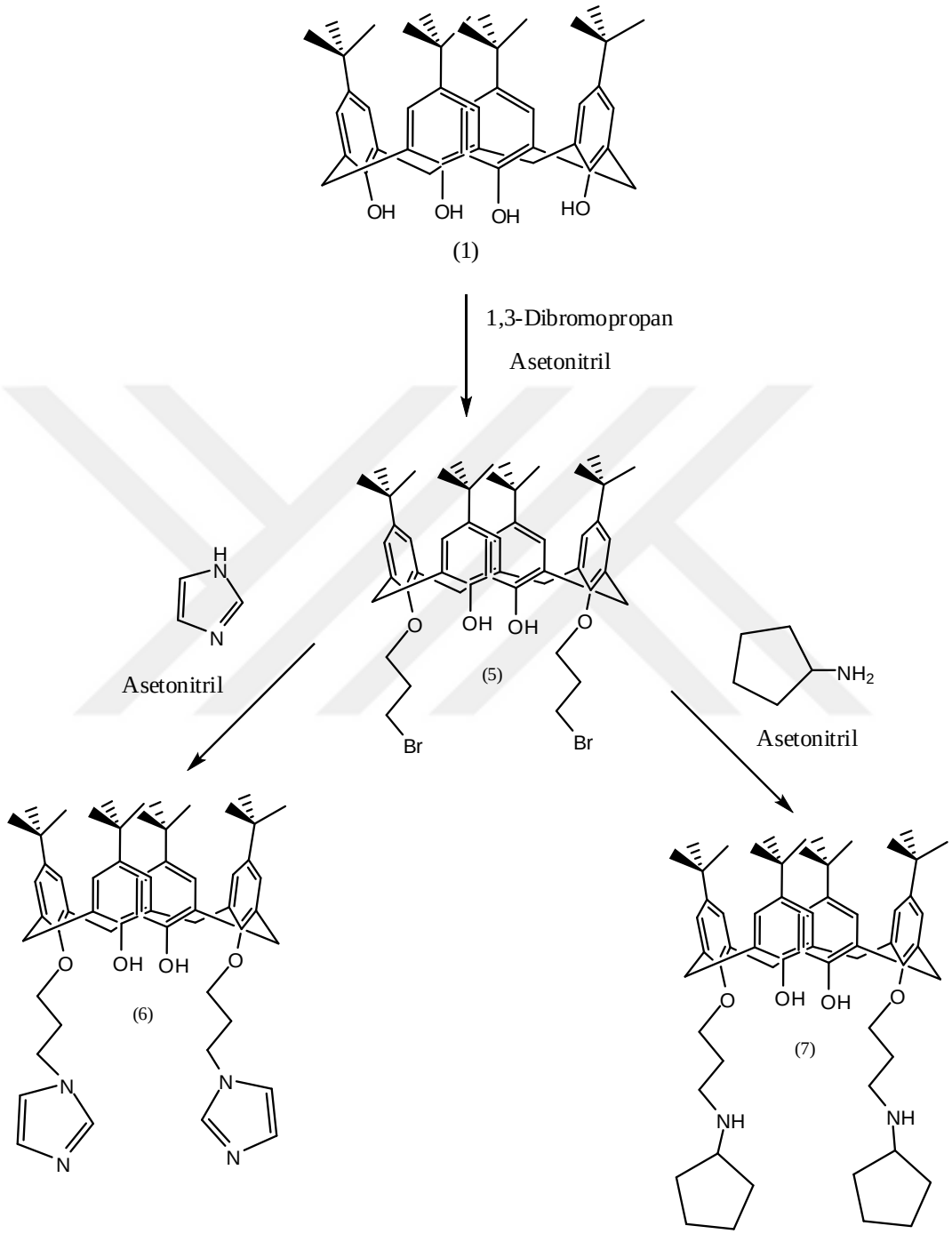
3.2.4. Bileşik 3 ile 1-(3-aminopropil)imidazolün etkileştirilmesi(4)

0.5 g (0.76 mmol) Kaliks[4]arenin dialdehit türevine (3) 1-(3-aminopropil)imidazol (0.48 g, 3.8mmol) 1:1 metanol/THF ortamında ilave edilir ve 72 saat kaynatılır. Oluşan açık sarı çökelek süzülür, metanol ile yıkanır. Diklormetan/metanol karışımında kristallendirilerek **4** numaralı kaliks[4]arenin imidazol gruplu Schiff baz türevi elde edilir. Verim (%80), E.n.:185 ^{o}C. FTIR: 1639 cm^{-1}(C=N). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ ppm

0.98 (s, 18H, Bu^t), 2.18(p, *J*= 6.4 Hz, 4H, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 3.45 (d, *J*= 13.0 Hz, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.52(t, *J*= 6.4 Hz, 4H, $\underline{CH_2}CH_2CH_2$), 3.97 (s, 6H, OCH_3), 4.03(t, *J*= 6.4 Hz, 4H, $CH_2CH_2\underline{CH_2}$), 4.27 (d, *J*= 13.0 Hz, 4H, $ArCH_2Ar$), 6.77-7.00(m, 6H, imidazol, ArH), 7.06(s, 2H, imidazol), 7.38-7.60(m, 6H, imidazol, ArH), 8.02(s, 2H, OH), 8.09 (s, 2H, =CH). Anal. Hesaplanan: $C_{52}H_{62}N_6O_4$: C, 74.79; H, 7.48; N,10.06 %. Bulunan: C, 74.56; H, 7.38; N, 10.22%.



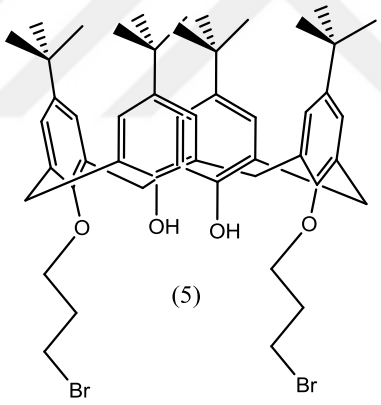
(4)



Şema 3.2. Kaliksarenin fenolik oksijen üzerinden imidazol türevi(6) ve siklopentilamin türevi(7)nin sentez şeması

3.2.5. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (5)

5 g (7.71 mmol) p-*ter*-bütilkaliks[4]aren(1) 200 mL asetonitril içerisinde çözülür. Üzerine 2.66 g(19.29 mmol) K_2CO_3 ilave edilerek 30 dakika karıştırılır. Bu karışıma 7.86 mL(14.4 mmol) 1.3-dibromopropan eklenerek 24 saat kaynatılır. Daha sonra reaksiyon karışımı süzülerek çözücü uzaklaştırılır. Kalan kısma metanol ilave edilerek çöktürüldükten sonra süzülüp kurutulur. CH_2Cl_2/MeOH den kristallendirilir. Bileşik 5 %72 verimle elde edildi. Erime noktası 285-288 ^oC(lit. 288-290 ^oC). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.99 (s, 18H, Bu^t), 1.23 (s, 18H, Bu^t), 2.48 (p, 4H, *J*=6.1 Hz, CH_2), 3.31 (d, 4H, *J*=12.7 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.02 (t, 4H, *J*=6.1 Hz, CH_2), 4.15 (t, 4H, *J*=6.1 Hz, CH_2), 4.27 (d, 4H, *J*=12.7 Hz, $ArCH_2Ar$), 6.84 (s, 4H, ArH), 7.01(s, 4H, ArH), 7.67 (s, 2H, OH).

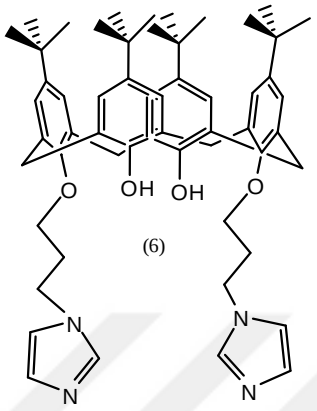


(5)

3.2.6. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (5) ile imidazolün etkileştirilmesi(6)

0.5 g (0.56 mmol) p-*ter*-bütilkaliks[4]arenin dibromo propan türevi 50 mL kuru asetonitril içerisinde çözülür. Üzerine 0.185 g(1.33 mmol) NaI ilave edilerek 2 saat ısıtılarak karıştırılır. Sonra bu karışıma 0.20 g(2.9 mmol) imidazol eklenip 72 saat kaynatılır. Daha sonra reaksiyon karışımı süzülüp çözücü uzaklaştırılır. Kalan katı kısım metanolde çözülür, su ilave edilerek çöktürüldükten sonra süzülüp kurutulur. Bileşik **6** % 70 verimle elde edildi. Erime noktası 206-208 ^oC. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.04 (s,

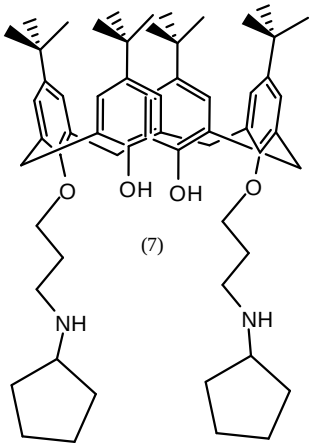
18H, Bu^t), 1.20 (s, 18H, Bu^t), 2.41-2.58 (m, 4H, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 3.45 (d, 4H, *J*=12.5 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.03(t, *J*=5.2 Hz, 4H, $\underline{CH_2}CH_2CH_2$), 4.10 (d, 4H, *J*=12.5 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.59-4.70(m, 4H, $CH_2CH_2CH_2$), 6.92-7.07 (m, 4H, imH, ArH), 7.08-7.31 (m, 8H, imH, ArH), 7.44 (s, 2H, OH), 7.96(bs, 2H, imH). Anal. Hesaplanan. $C_{56}H_{72}N_4O_4$: C, 77.74; H, 8.39; N, 6.48 %. Bulunan: C, 77.82; H, 8.51 ; N, 6.23 %.



(6)

3.2.7. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (5) ile sikloheksilaminin etkileştirilmesi(7)

0.5 g (0.56 mmol) p-*ter*-bütilkaliks[4]arenin dibromo propan türevi 50 mL kuru asetonitril içerisinde çözülür. Üzerine 0.185 g(1.33 mmol) NaI ilave edilerek 2 saat ısıtılarak karıştırılır. Sonra bu karışıma 0.24 g(2.8 mmol) siklopentilamin eklenip 72 saat kaynatılır. Daha sonra reaksiyon karışımı süzülüp çözücü uzaklaştırılır. Kalan katı kısım metanolde çözülüp, su ilave edilerek çöktürüldükten sonra süzülüp kurutulur. Bileşik 7 % 82 verimle elde edildi. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.98-1.22 (m, 36H, Bu^t), 1.30-2.83 (m, 28H, siklopentil, $NHCH_2\underline{CH_2}$), 3.39(d, 4H, *J*=13.3Hz, $ArCH_2Ar$), 4.01-4.21(overlapped, 8H, $ArCH_2Ar$, OCH_2), 7.00(s, 4H, ArH), 7.08(s, 4H, ArH), 9.08(s, 2H, OH). Anal. Hesaplanan. $C_{60}H_{86}N_2O_4$: C, 80.13; H, 9.64; N, 3.11 %. Bulunan: C, 80.72; H, 9.52 ; N, 3.24 %.



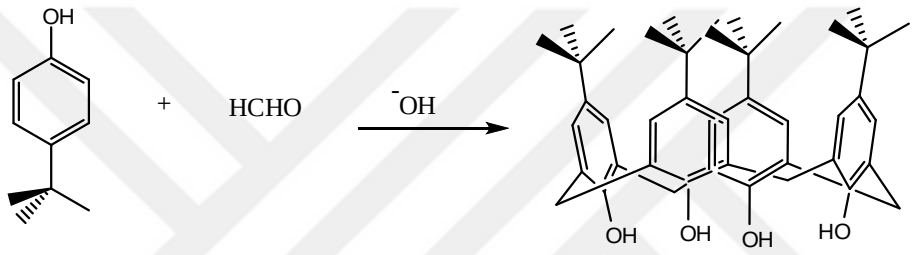
(7)

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

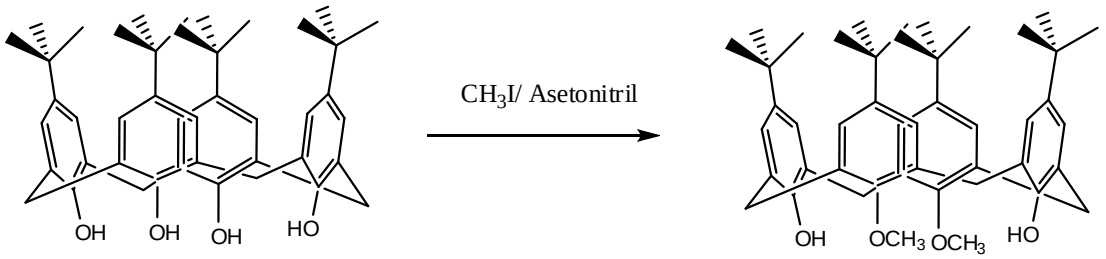
4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu

Bu çalışmada birçok enzim ve proteinin yapısında da bulunan "imidazol" bileşiğinin farklı kaliks[4]aren türevleri sentezlendi. Ayrıca yapıdaki imidazolün biyolojik etkisini kıyaslamak için siklopentil türevi sentezlendi. Daha sonra 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, 1990) göre sentezlendi.



Daha sonra p-*ter*-bütilkaliks[4]aren(1), metil iyodür ve K_2CO_3 varlığında asetonitril ortamında etkileştirilerek **2** numaralı metoksi türevli p-*ter*-bütilkaliks[4]aren bileşiği elde edildi (Collins ve ark., 1991). **2** numaralı bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 0.95 ve 1.28 ppm'deki iki singlet pik bu bileşiğin eşdeğer iki farklı *ter*-bütil gruplarını gösterir. 3.95 ppm deki singlet pik fenolik oksijene bağlı metil protonlarına aittir. $ArCH_2Ar$ protonlarına ait 3.35 ve 4.28 ppm deki AB spin sistemindeki bir çift dublet pik bileşiğin koni konformasyonunda olduğunu gösterir.



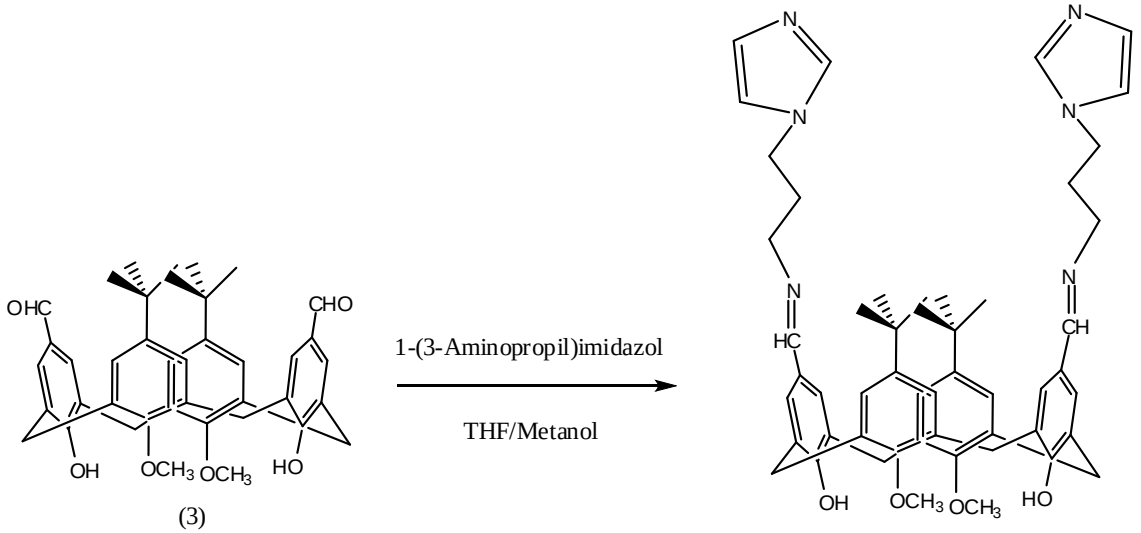
(1) (2)

Kaliksarenin fenolik birimlerinin para köşesinden formilleme reaksiyonu için TFA/HMTA kullanılarak bileşik **3** elde edildi. **3** numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumunda 9.74 ppm deki singlet pik aldehit protonlarına aittir. Ayrıca FTIR spektrumunda 1682cm^{-1} deki band aldehit karboniline (C=O) ait olup aldehit gruplarının varlığını desteklemektedir. 3.62 ve 4.18 ppm de $ArCH_2Ar$ protonlarına ait AB spin sistemindeki bir çift dublet pik bileşiğin koni konformasyonunda olduğunu göstermektedir.



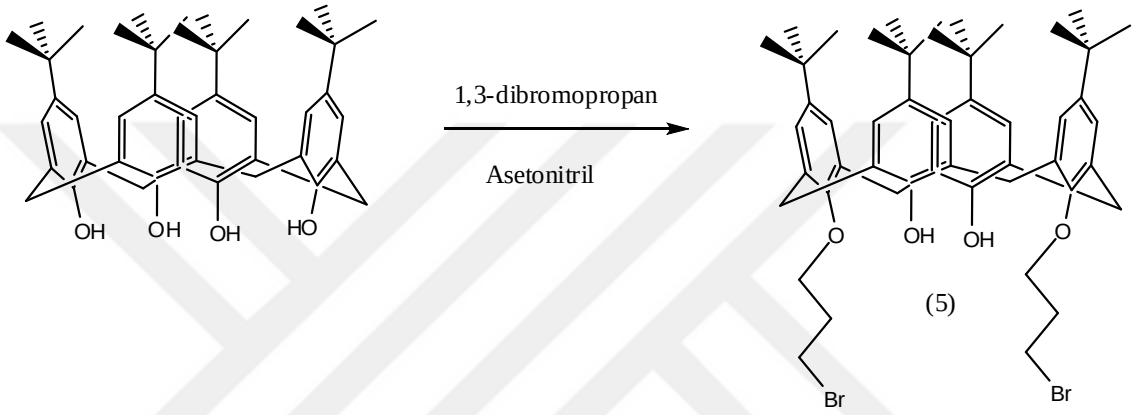
(2) (3)

Daha sonraki basamakta, **3** numaralı bileşik THF/metanol içerisinde 1-(3-aminopropil)imidazol ile etkileştirilerek Schiff baz türevli p-*ter*-bütilkaliks[4]aren bileşiğine (4) dönüştürüldü. **4** numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumunda $ArCH_2Ar$ protonlarına ait 3.45 ve 4.27 ppm deki AB spin sistemindeki bir çift dublet pik bu bileşiğin koni konformasyonunda olduğunu gösterir. 8.09 ppm de gözlenen singlet pik CH=N protonuna aittir. 6.77-7.00 ppm ve 7.38-7.60 ppm arasındaki pikler imidazol ve kaliksarenin fenil halkaları protonlarına aittir. Ayrıca IR spektrumunda 1682cm^{-1} deki aldehit karboniline(C=O) ait band kaybolmuş olup, 1639 cm^{-1} de yeni oluşan imin (HC=N) grubuna olup band reaksiyonun gerçekleştiğini desteklemektedir.

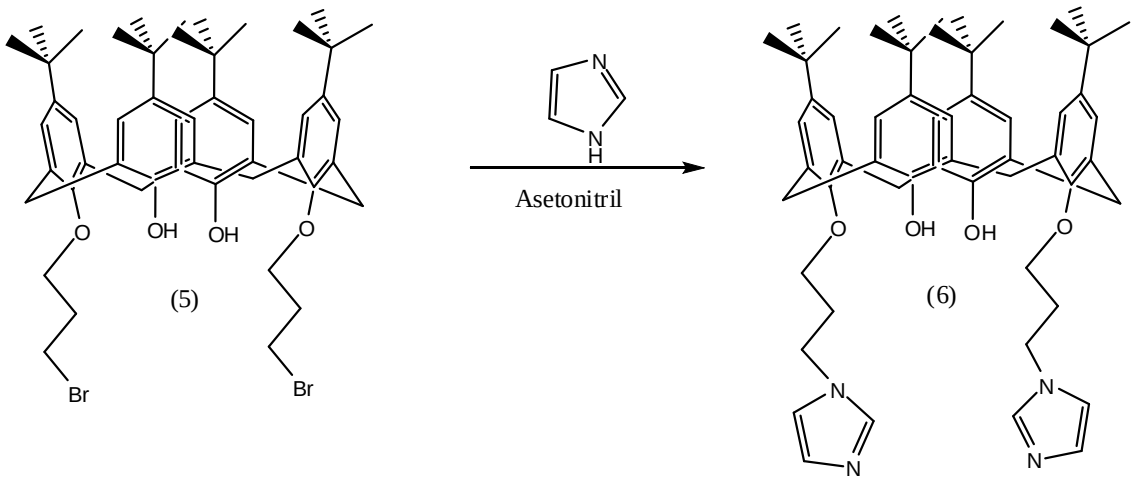


(3) (4)

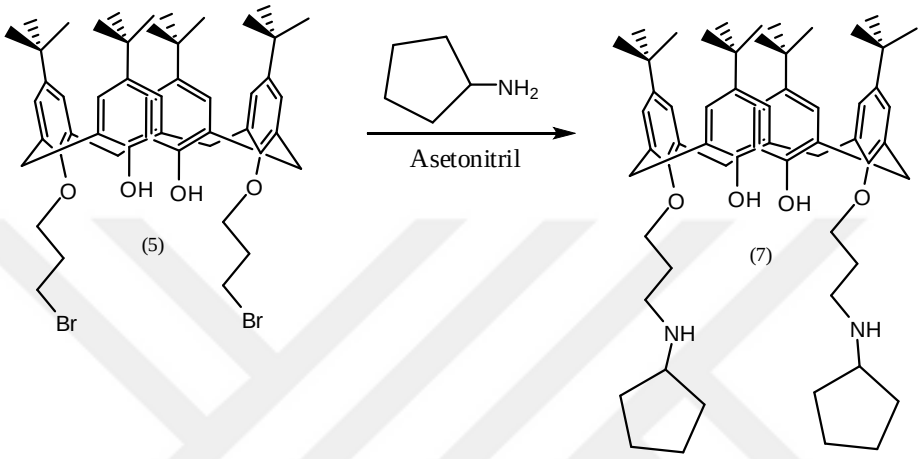
Kaliksarenin fenolik oksijen üzerinden imidazol türevini oluşturmak üzere **1** nolu kaliksaren bileşiği 1,3-dibromopropan ile asetonitril ortamında etkileştirilerek **5** nolu bileşik sentezlendi. Bu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumunda 2.48 ppm deki pentet pik propil grubunun ortadaki CH_2 protonuna, 4.02 ve 4.15 ppm deki triplet pikler propil gruplarının diğer CH_2 protonlarına aittir. Yine $ArCH_2Ar$ protonlarına ait 3.31 ve 4.27 ppm deki AB spin sistemindeki bir çift dublet pik bu bileşiğin koni konformasyonunda olduğunu göstermektedir.



5 numaralı kaliksaren bileşiği imidazol ile asetonitril içerisinde 72 saat kaynatılarak %70 verimle imidazol türevli kaliks[4]aren bileşiği (6) elde edildi. Bu bileşiğin ^{1}HNMR spektrumunda 1.04 ve 1.20 ppm deki iki singlet pik *ter*-bütil gruplarını gösterir. 3.45 ve 4.10 ppm deki AB spin sistemindeki pikler bileşiğin koni konformasyonunda olduğunu gösterir. 6.92-7.07 ppm ve 7.07-7.31 ppm arasındaki pikler fenil ve imidazol halkasına ait protonları gösteren piklerdir. Ayrıca 7.96 ppm deki pik imidazol protonuna aittir.



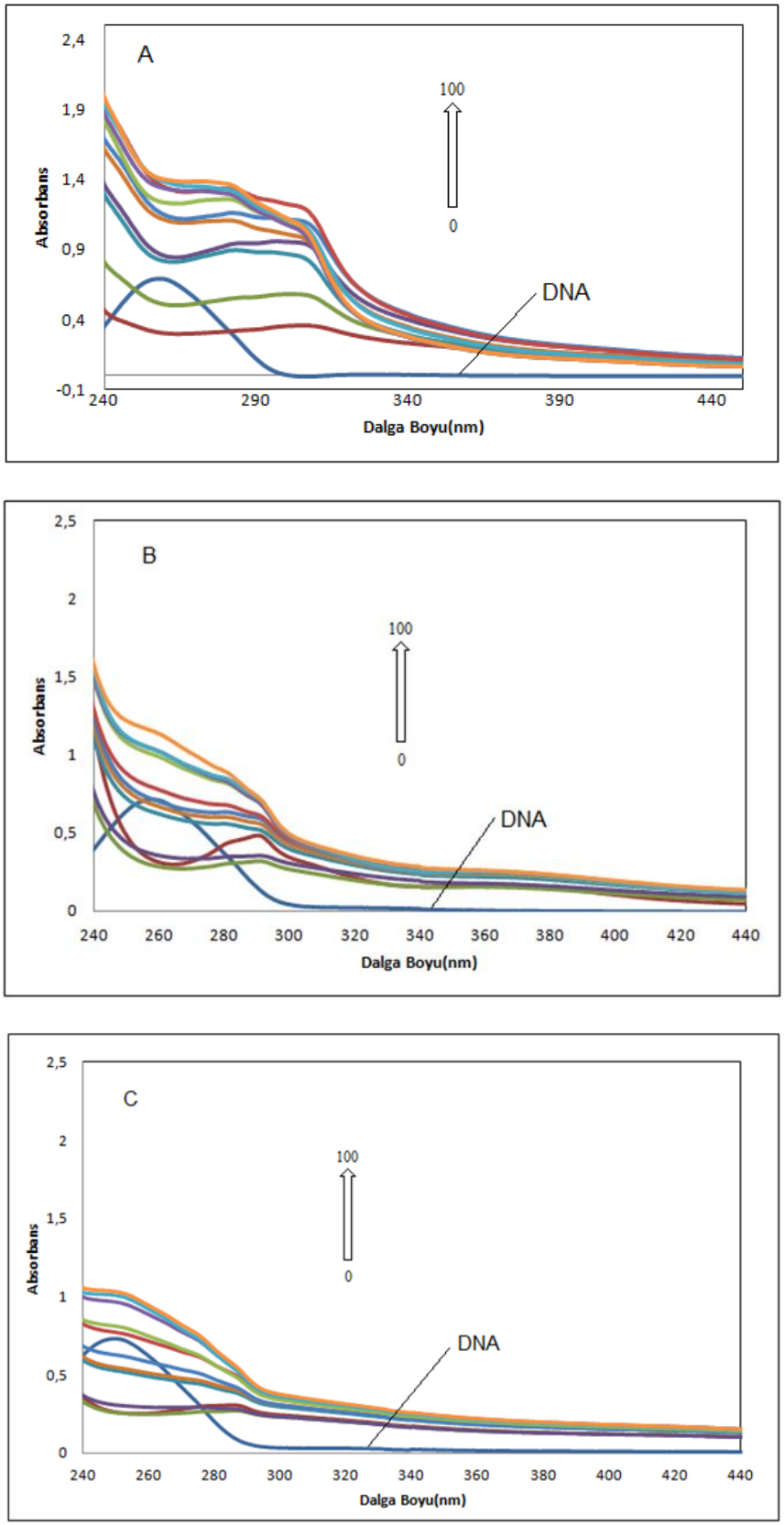
Yine **5** numaralı kaliksaren bileşiği siklopentilamin ile asetonitril içerisinde 72 saat kaynatılarak %82 verimle kaliks[4]aren bileşiği (7) elde edildi. Bu bileşiğin ^{1}HNMR spektrumunda siklopentil protonlarına ait pikler 1.30-2.83 de yer almış, 3.39 da ve 4.01-4.21 ppm aralığında yer alan pikler ise $ArCH_2Ar$ protonlarına ait AB spin sistemindeki protonlara ait olup, bileşiğin koni konformasyonunda olduğunu gösterir.



4.2. CT-DNA ile Etkileşim Çalışmaları

Absorpsiyon spektrumlarının ölçülmesi için ligandların 5.10^{-3} M'lık DMSO'daki stok çözeltileri hazırlandı. Absorpsiyon ölçümleri için CT-DNA'nın tampon çözeltideki (Tris-HCl tamponu) stok çözeltisi hazırlandı ve UV spektrometresinde 260 nm de absorbansı ölçülerek A=εlC den(DNA için ε=6600) konsantrasyonu (c) hesaplandı. Kaliksaren bileşiğinin(4, 6 ve 7) 50 µM ve DNA nın artan konsantrasyonlardaki (0-100 µM) farklı karışımları stok çözeltilerden tampon çözelti kullanılarak 3 mL'lik çözeltileri hazırlandı. 24 saat bekletildikten sonra gerekli ölçümler gerçekleştirildi.

Kaliksaren/CT-DNA çözeltilerinin UV-Vis spektrumları 240 ile 440 nm dalga boyu aralığında ve referans çözelti olarak pH 7.2 olan Tris-HCl tampon çözeltisi kullanılarak elde edildi. Bileşik **4, 6** ve **7** için elde edilen spektrumlar Şekil 4.1'de görülmektedir.



Şekil 4.1. Bileşik 4(A), Bileşik 6(B) ve Bileşik 7(C) (50 µM) ile Tris-HCl tamponu(10mM, pH=7.2) ve NaCl(50mM) çözeltisindeki CT-DNA(0-100µM)'nın artan konsantrasyonlardaki karışımlarının ve DNA'nın tampon çözeltideki absorpsiyon spektrumları

Bileşik **4**'ün 301 nm'deki, bileşik **6**'nın 290 nm'deki ve bileşik **7**'nin 285nm'deki absorbanslarında düzenli bir şekilde artış gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre, bileşik **4, 6** ve **7**'nin CT-DNA'yla bir etkileşim içerisine girdiğini veya DNA'ya bağlandığını söylemek mümkündür.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

- Bu çalışmada imidazol grup taşıyan farklı kaliks[4]aren bileşikleri sentezlendi.
- Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu FT-IR, NMR, elementel analiz ve diğer metodlarla yapıldı.
- Sentezlenen bileşiklerin CT-DNA ile etkileşimleri UV ile incelendi.

5.2 Öneriler

İmidazol bileşikleri birçok enzim ve proteinin yapısında vardır. Ayrıca birçok ilacın etken maddesi de imidazol grupları içermektedir. Bu çalışmada kaliksarenin farklı imidazol bileşiklerinin CT-DNA ya etkisi görülmüş, ileriki çalışmalarda kanserli hücre DNAsına etkisi araştırılabilir.

KAYNAKLAR

Akin, I., Erdemir, S., Yilmaz, M. ve Ersoz, M., 2012, Calix[4]arene derivative bearing imidazole groups as carrier for the transport of palladium by using bulk liquid membrane, *Journal of Hazardous Materials*, 223, 24-30.

Alberts, A. B. ve Bruce, 2002, Molecular Biology of the Cell, *New York and London: Garland Science*, p.

Alıntılama, 2019a, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Calix_4_arene#section=Structures,

Alıntılama, 2019b, https://en.wikipedia.org/wiki/Calixarene

Alıntılama, 2019c, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Calix_6_arene#section=Structures,

Alıntılama, 2019d, http://www.molbase.com/cas/82452-93-5.html,

Alıntılama, 2019e, https://www.researchgate.net/publication/330713289_Chapter4calixarenes,

Alıntılama, 2019f, https://tr.wikipedia.org/wiki/DNA#cite_note-Alberts-1:

Alıntılama, 2019g, https://tr.wikipedia.org/wiki/DNA#cite_note-IUPAC-7,

Asfari, Z., Böhmer, V., M.McB, H. ve J, V., 2001, *Kluwer Academic Publishers Dordrecht*, p.

Berg, J. A. B., Tymoczko, J. ve Stryer , L., 2002, Biochemistry. W. H. Freeman and Company.

Bohmer, V., 1995, Calixarenes, Macrocycles with (Almost) Unlimited Possibilities, *Angewandte Chemie-International Edition in English*, 34 (7), 713-745.

Bono, N., Pennetta, C., Sganappa, A., Giupponi, E., Sansone, F., Volonterio, A. ve Candiani, G., 2018, Design and synthesis of biologically active cationic amphiphiles built on the calix[4]arene scaffold, *International Journal of Pharmaceutics*, 549 (1-2), 436-445.

Breslow, R., 1995, Biomimetic Chemistry and Artificial Enzymes - Catalysis by Design, *Accounts of Chemical Research*, 28 (3), 146-153.

Butler ve John, M., 2001, Forensic DNA Typing, *Elsevier*.

Champe, P. C., Harvey, R. A. ve Ferrier, D. R., 2007, LIPPINCOTT'S IIIustrated Reviews: Biochemistry *Nobel Tıp Kitabevleri* p.

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.

Doerfler, A., Wanke, I., Egelhof, T., Dietrich, U., Asgari, S., Stolke, D. ve Forsting, M., 2001, Aneurysmal rupture during embolization with Guglielmi detachable coils: Causes, management, and outcome, *American Journal of Neuroradiology*, 22 (10), 1825-1832.

Dospil, G. ve Schatz, J., 2001, Synthesis and characterization of imidazole-substituted calix[4]arenes as simple enzyme-mimics with acyltransferase activity, *Tetrahedron Letters*, 42 (44), 7837-7840.

Efimenko, I. A., Kurbakova, A. P., Matovic, Z. D. ve Ponticelli, G., 1994, Synthesis and Structures of Platinum(Ii) Mixed-Ligand Complexes with Purine or Pyrimidine-Bases of DNA and Imidazole Derivatives .2., *Transition Metal Chemistry*, 19 (6), 640-642.

Ghosh, A. ve Bansal, M., 2003, A glossary of DNA structures from A to Z, *Acta Crystallographica Section D-Structural Biology*, 59, 620-626.

Granata, G., Stracquadaniob, S., Consolia, G. M. L., Cafisob, V., Stefanib, S. ve Geracia, C., 2019, Synthesis of a calix[4]arene derivative exposing multiple units of fucose and

preliminary investigation as a potential broad-spectrum antibiofilm agent, *Carbohydrate Research 476 (2019) 60–64*.

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

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

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

Haleel, A., Mahendiran, D., Veena, V., Sakthivel, N. ve Kalilur Rahiman, A., 2016, Antioxidant, DNA interaction, VEGFR2 kinase, topoisomerase I and in

vitro cytotoxic activities of heteroleptic copper(II) complexes of

tetrazolo[1,5-a]pyrimidines and diimines, *Materials Science and Engineering C*.

Heydari, M., Moghadam, M. E., Tarlani, A. ve Farhangian, H., 2017, DNA as a Target for Anticancer Phen-Imidazole Pd(II) Complexes, *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 182 (1), 110-127.

Huzur, A., 2017, Bazı Heterosiklik Kaliksaren Bileşiklerinin Sentezi ve Spektrometrik Metodla DNA ile Etkileşimleri, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi*.

Jain , M. K. ve Sharma , S. C., 2005, Modern Organic Chemistry, *vishal publication*, p.

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.

Krowicki, K. ve Lown, J. W., 1987, Synthesis of Novel Imidazole-Containing DNA Minor Groove Binding Oligopeptides Related to the Antiviral Antibiotic Netropsin, *Journal of Organic Chemistry*, 52 (16), 3493-3501.

Li, G., Song, X. Y., Yu, H., Hu, C., Liu, M. Z., Cai, J., Zhao, L., Chen, Y. ve Yang, P., 2018, Supramolecular recognition of A-tracts DNA by calix[4]carbazole, *Sensors and Actuators B-Chemical*, 259, 177-182.

Li, M., Kong, L. L., Gou, Y., Yang, F. ve Liang, H., 2014, DNA binding, cytotoxicity and apoptosis induction activity of a mixed-ligand copper(II) complex with taurine Schiff base and imidazole, *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 128, 686-693.

Mageed, A. H., Skelton, B. W., Sobolev, A. N. ve Baker, M. V., 2018, Exploring structural and conformational behaviour of cyclophanes incorporating imidazole-2-thiones, *Tetrahedron*, 74 (24), 2956-2966.

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.

Morlanes, N. ve Notestein, J. M., 2010, Grafted Ta-calixarenes: Tunable, selective catalysts for direct olefin epoxidation with aqueous hydrogen peroxide, *Journal of Catalysis*, 275 (2), 191-201.

Özkan, Ş. Ç., 2018, Bazı Heterosiklik Gruplar İçeren Kaliksarenlerin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.

Sap, A., Tabakci, B. ve Yilmaz, A., 2012, Calix[4]arene-based Mannich and Schiff bases as versatile receptors for dichromate anion extraction: synthesis and comparative studies, *Tetrahedron*, 68 (42), 8739-8745.

Sharma, P. K. ve Kumar, N., 2011, Imidazoles": Their Chemistry and Pharmacological Potentials, *International Journal of PharmTech Research CODEN (USA)*.

Şahin, Ö., 2011, Floresans Özelik Gösteren Kaliks[4] Aren Türevlerinin Sentezi,Karekterizasyonu Ve Bazı Özeliklerin İncelenmesi *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, .

Temel, F., Erdemir, S., Ozçelik, E., Tabakci, B. ve Tabakci, M., 2019, Rapid and real-time detection of arginine enantiomers by QCM sensor having a Calix[4]arene receptor bearing asymmetric centers, *Talanta*.

Wang, J., Liu, X. R., Sun, Y. J., Yan, L. Y. ve He, S. Y., 2011, Synthesis, crystal structures, thermal properties, and DNA-binding studies of transition metal complexes with imidazole ligands, *Journal of Coordination Chemistry*, 64 (9), 1554-1565.

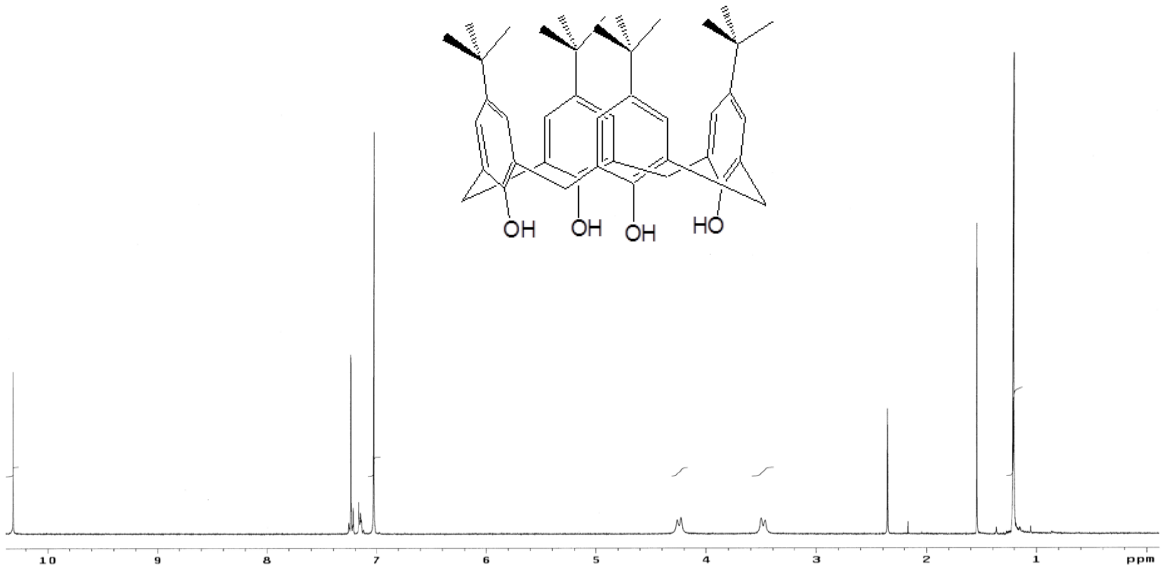
Wang, S. X., Li, H. D., Chen, C., Zhang, J. C., Li, S. H., Qin, X. Y., Li, X. L. ve Wang, K. R., 2012, Cytotoxicity and DNA binding property of phenanthrene imidazole with polyglycol side chains, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (20), 6347-6351.

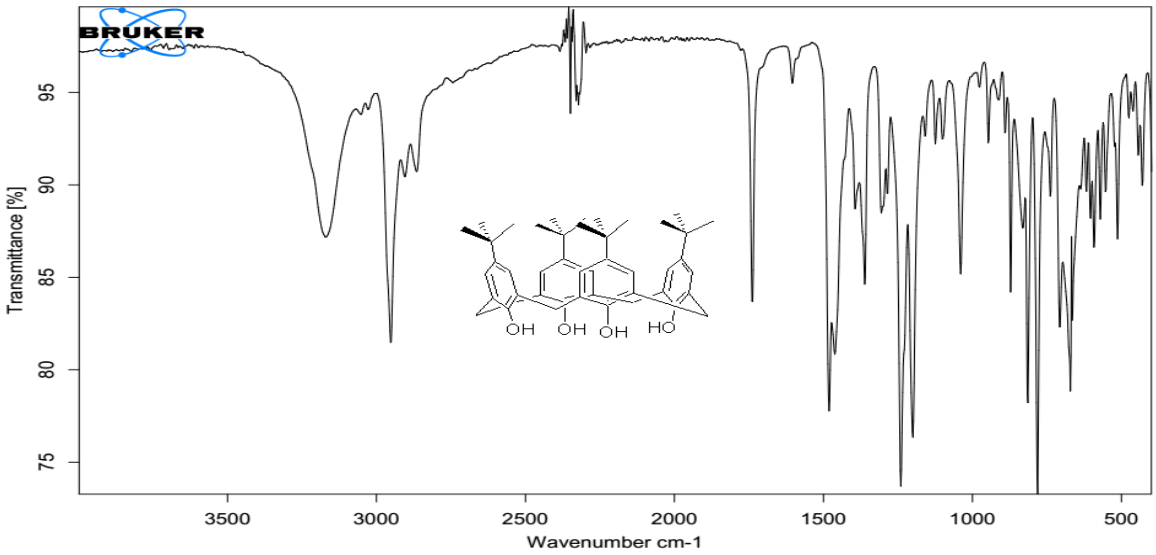
Watson, J. ve Crick , F., 1953, Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid.

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

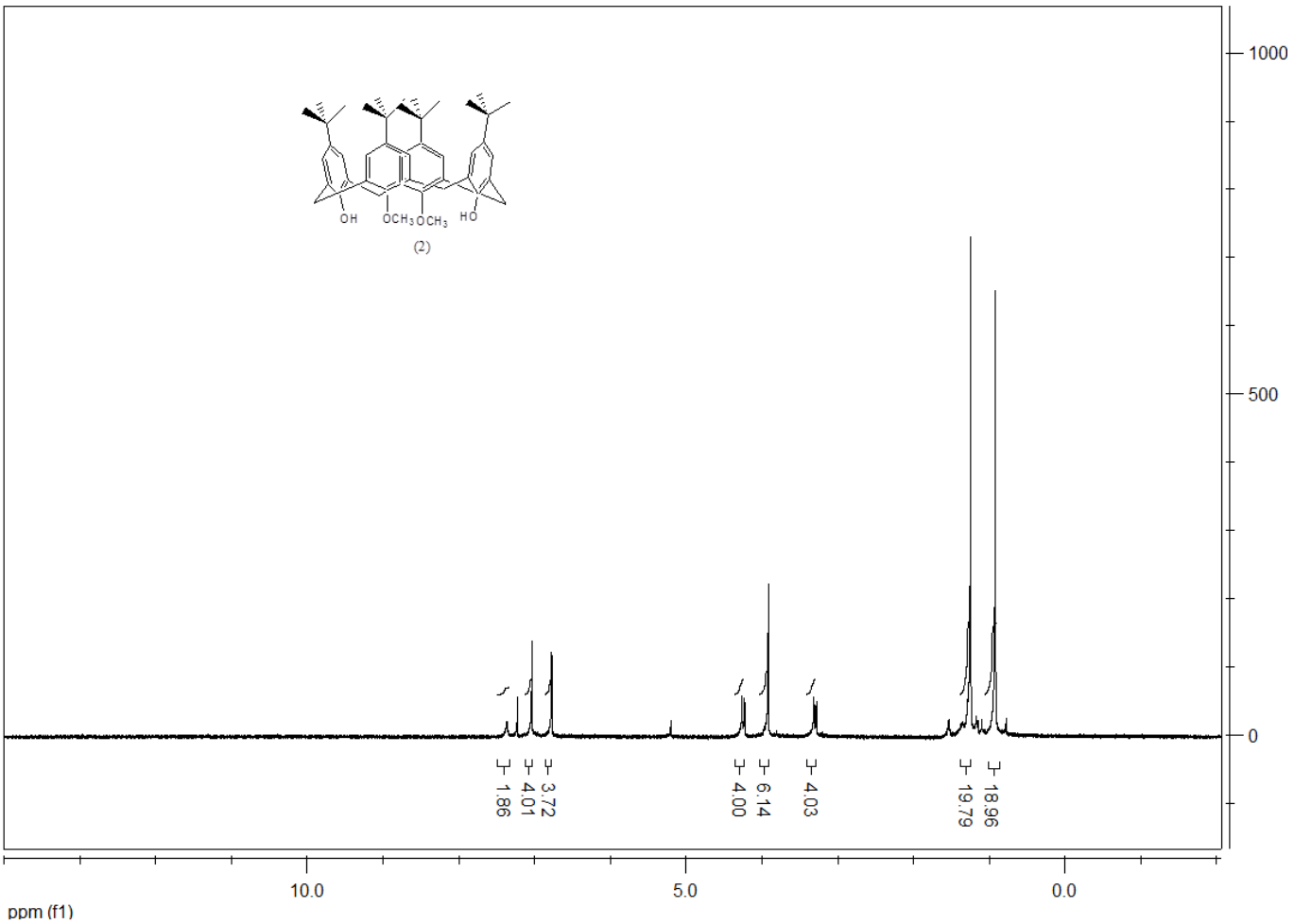
EKLER

EK-1 1 Nolu bileşiğin ^{1}HNMR ve FTIR Spektrumu

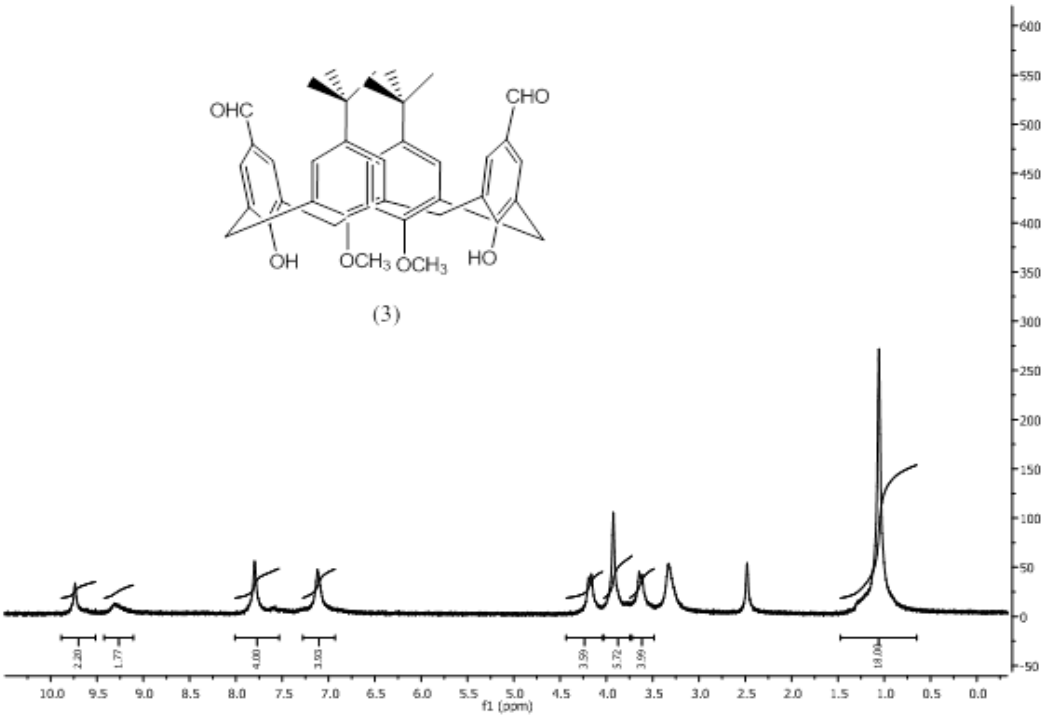


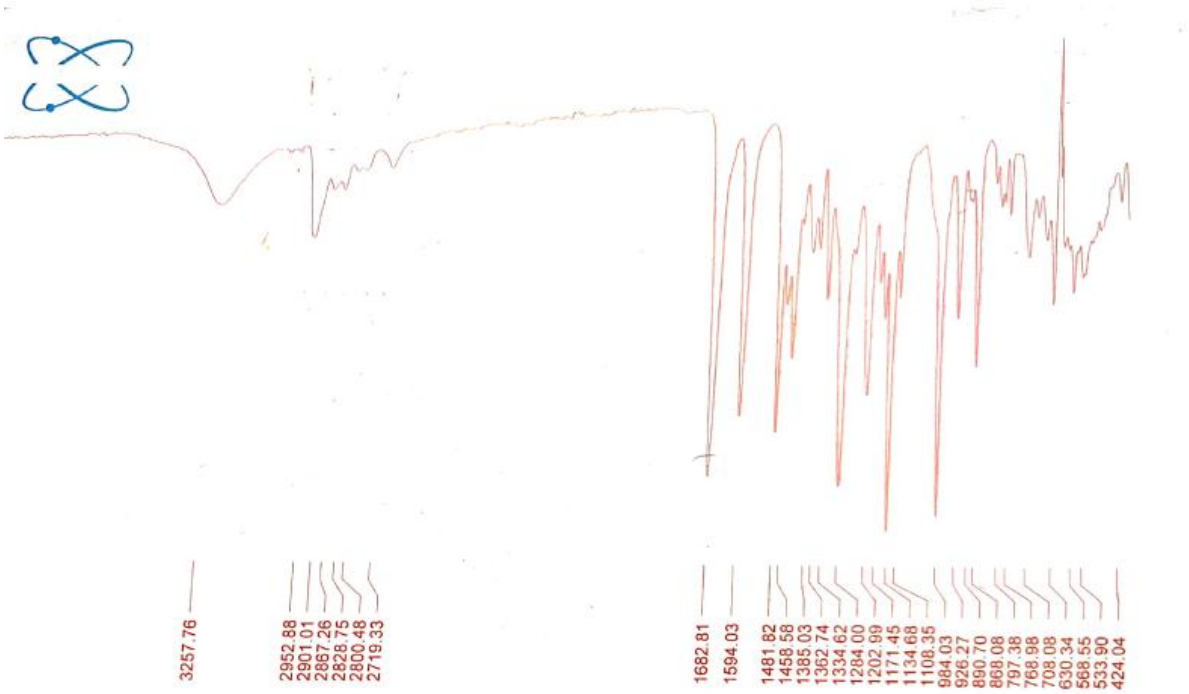


EK-2 2 Nolu bileşiğin ^{1}HNMR Spektrumu

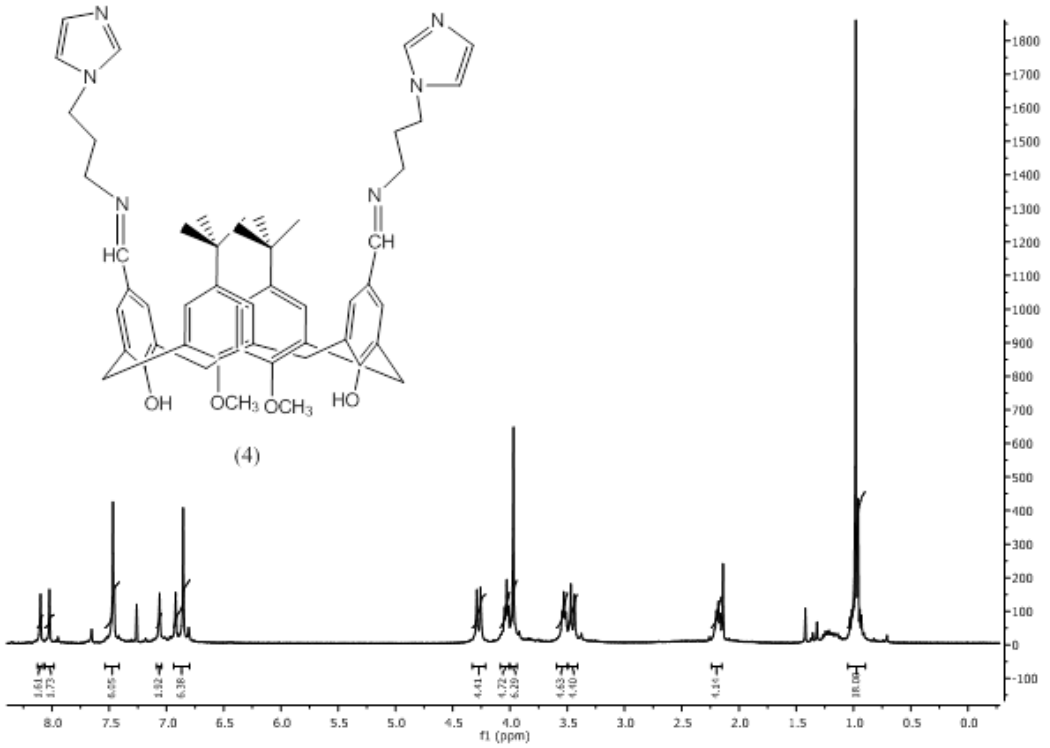


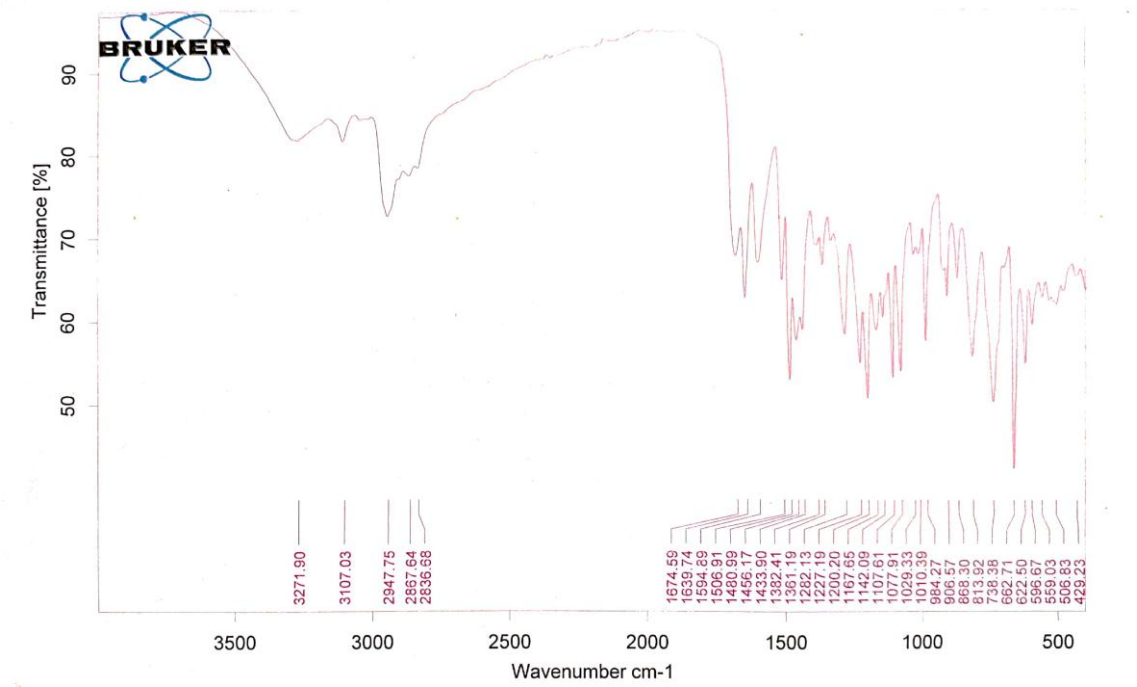
EK-3 3 Nolu bileşiğin ^{1}HNMR ve FTIR Spektrumu



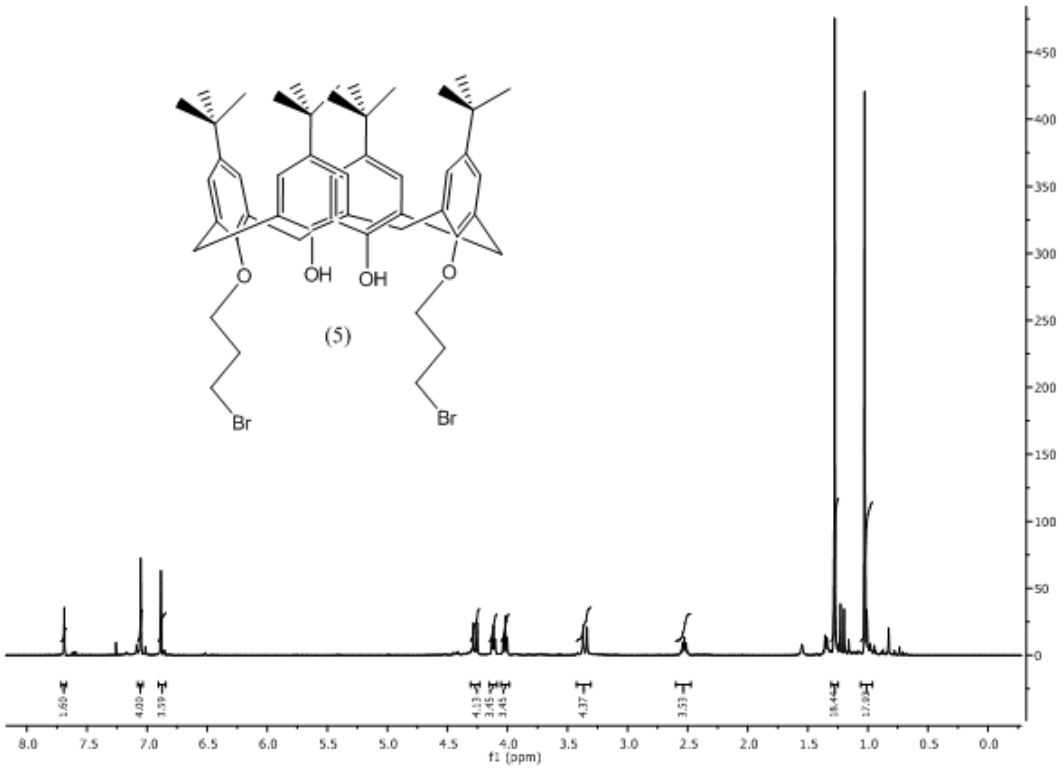


EK-4 4 Nolu bileşiğin ^{1}HNMR ve FTIR Spektrumu

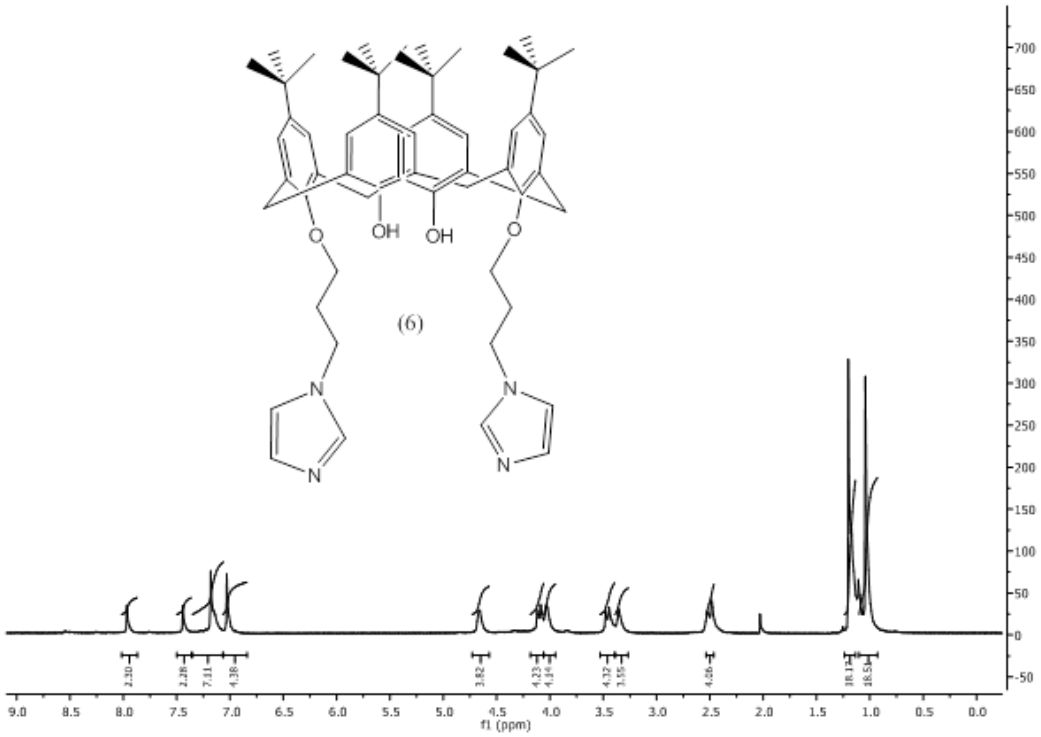




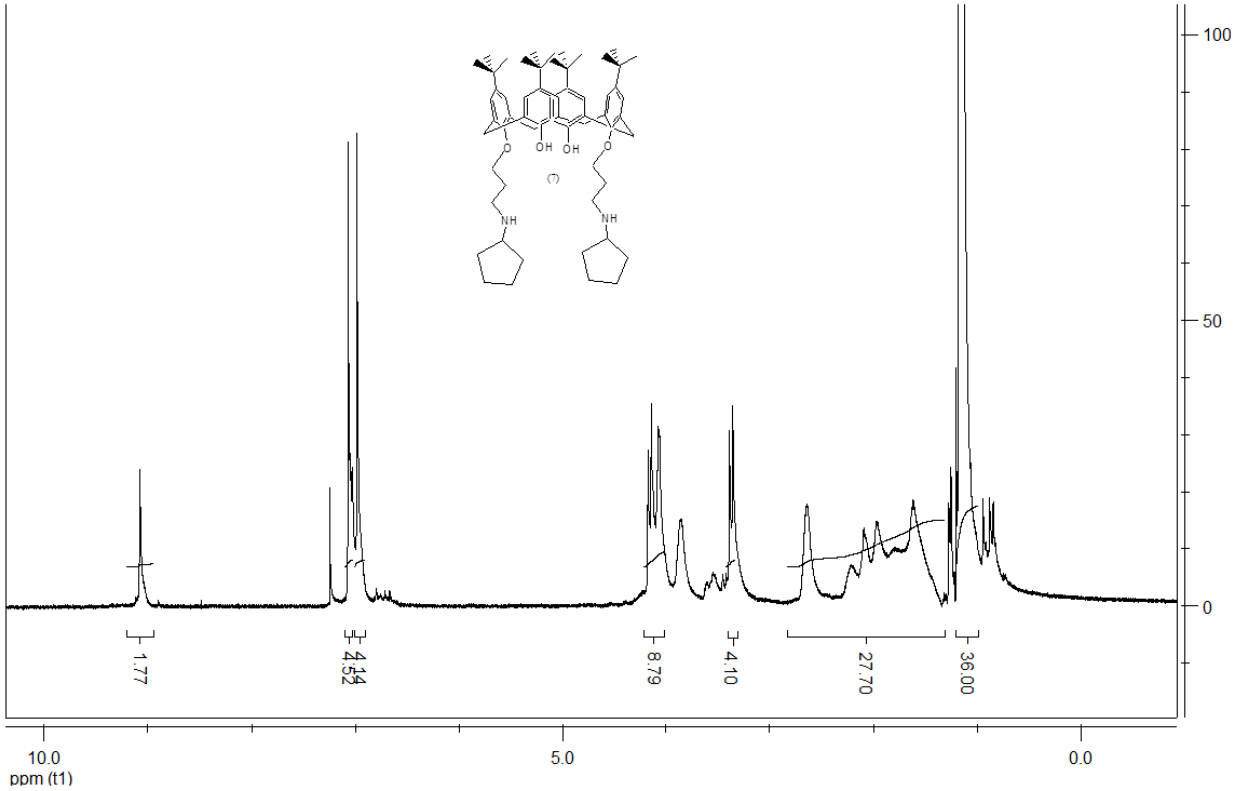
EK-5 5 Nolu bileşiğin ^{1}HNMR Spektrumu



EK-6 6 Nolu bileşiğin ^{1}HNMR Spektrumu



EK-7 7 Nolu bileşiğin ^{1}HNMR Spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Pinar Najdat Rashid BAYATI
Uyruğu : Irak Cumhuriyeti
Doğum Yeri ve Tarihi : Kerkük- 21.08.1991
Telefon : 05389175114
Faks :
e-mail : www.pinar.91@gmail.com

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	:	Celal Rıza Efendi Lisesi, Kerkük/Irak	2009
Üniversite	:	Kerkük Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kerkük/Irak	2013
Yüksek Lisans	:		
Doktora	:		

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görevi**
2015-2016	Güneş Sağlık Laboratuvarı	Laborant

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER: İngilizce, arapça

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR

Pinar Najdat Rashid BAYATI, Aydan YILMAZ, “İmidazol Gruplu Kaliks[4]arenin Shiff Bazı Türevinin Sentezi ve Spektroskopik Metodla DNA Etkileşimlerinin İncelenmesi”, International Marmara Science and Social Sciences Congress, 26-28 Nisan 2019, Kocaeli/Türkiye, Poster Sunum(Yüksek Lisans tezinden yapılmıştır).