

**AFYONKARAHİSAR**  
**“Flavin Grubu Taşıyan Kaliks[4]aren Türevinin Sentezi”**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Serkan SAYIN**

**DANIŞMAN**  
**Yrd. Doç. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**MAYIS 2008**

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**FLAVİN GRUBU TAŞIYAN KALİKS[4]AREN TÜREVİNİN SENTEZİ**

**SERKAN SAYIN**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**MAYIS 2008**

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### FLAVİN GRUBU TAŞIYAN KALİKS[4]AREN TÜREVİNİN SENTEZİ

Serkan SAYIN

Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ

Bu çalışma N<sup>1</sup>-Kloroasetil-N<sup>3</sup>-metilisoalloksazin (7) ve 25,27-bis-3-siyanopropoksi-kaliks[4]aren (3) bileşiklerin sentezlenmesini ve sentezlenen bu iki bileşiğin uygun şartlarda etkileştirilmesini içermektedir.

Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları spektroskopik teknikler (FTIR, <sup>1</sup>H NMR) ve element analizi ile aydınlatıldı.

Sentez çalışmalarında, literatürde belirtilen metodlardan yararlanarak 5,11,17,23-tetra-*tert*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren 1 sentezlendikten sonra, bu bileşik toluenin çözücü olduğu ortamda AlCl<sub>3</sub> beraberinde fenol ile etkileştirilerek dealkilasyon işlemi gerçekleştirildi ve kaliks[4]aren (2) elde edildi. Sentezlenen bu bileşik asetonitrilin çözücü olduğu ortamda K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve NaI varlığında 4-klorobütilnitril ile etkileştirilerek 25,27-bis-3-siyanopropoksi-kaliks[4]aren (3) elde edildi. Aynı bir çalışmada N<sup>1</sup>-Kloroasetil-N<sup>3</sup>-metilisoalloksazin (7) elde edildi. Bunun için, 1,2-dinitrobenzen bileşiğinin nitro grupları H<sub>2</sub> gazı altında asetik asitli ortamda Pd (%10 C) ile etkileştirilerek amino grubuna indirgendi. Daha sonra bu karışım H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> varlığında 3-metilalloksan ile etkileşerek N<sup>3</sup>-metilisoalloksazin (4) sentezlendi. Daha sonra bu bileşik DMF' nin çözücü olduğu ortamda K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> varlığında etilbromoasetat ile etkileştirilerek Etil-N<sup>3</sup>-metilisoalloksazin-1-asetat (5) elde edildi. Sonra bu bileşiğin ester grubu HCl asit kullanılarak hidroliz edildi (6) ve sonra 6 numaralı bileşik ile tiyonil klorür etkileştirilerek N<sup>1</sup>-Kloroasetil-N<sup>3</sup>-metilisoalloksazin (7) sentezlendi. En son olarak sentezlenen 7 numaralı bileşik asetonitrilin çözücü olduğu ortamda K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> varlığında 3 numaralı bileşik ile etkileştirilerek 8 numaralı bileşik elde edildi.

2008, Sayfa: 67

**Anahtar Kelimeler:** kaliks[4]aren, kaliksflavin, isoalloksazin.

## ABSTRACT

M. Sc. Thesis

### SYNTHESIS OF CALIX[4]AREN DERIVATIVE CONTAINING FLAVIN GROUP

Serkan SAYIN

Afyon Kocatepe University  
Faculty of Science and Arts  
Department of Chemistry

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Gülderen Uysal AKKUŞ

The study comprises synthesis of 25,27-bis-3-cyanopropoxicalix[4]arene (**3**) and N<sup>1</sup>-Chloroacetyl-N<sup>3</sup>-methylisoalloxazine (**7**) and treatment of these two compounds under suitable conditions.

Structures of these compounds were characterized by spectroscopic techniques (FTIR, <sup>1</sup>H NMR) and elemental analysis.

Synthetic work was carried out according to the methods described in the literature. After the synthesis of 5,11,17,23-tetra-*tert*-butyl-25,26,27,28-tetra-hydroxycalix[4]-arene **1**, a solution of this compound in toluene was treated with phenol in the presence of AlCl<sub>3</sub> to obtain calix[4]arene (**2**). 25,27-bis-3-cyanopropoxicalix[4]arene (**3**) obtained by treatment of this compound with 4-chlorobutylnitrile in dry acetonitrile in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and NaI. In another work, N<sup>1</sup>-chloroacetyl-N<sup>3</sup>-methylisoalloxazine (**7**) was synthesized. On the purpose of to synthesise of compound (**7**), first of all nitro groups of 1,2-dinitrobenzen were reduced to amino groups by the treatment of this compound in acetic acid with Pd (%10 C) under H<sub>2</sub> gas. Then it was treated with 3-methylalloxan in the presence of H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> to obtain N<sup>3</sup>-Methylisoalloxazine (**4**). Secondly Ethyl-N<sup>3</sup>-methylisoalloxazine-1-acetate (**5**) was obtained by the treatment of this compound (**5**) with ethylbromoacetate in DMF in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Ester group of this compound (**5**) was hydrolysed to acid derivative (**6**) by the treatment of this compound with HCl. Then N<sup>1</sup>-chloroacetyl-N<sup>3</sup>-methylisoalloxazine (**7**) was synthesized by the treatment of compound **6** with SOCl<sub>2</sub>. Finally compound **7** was treated with compound **3** in CH<sub>3</sub>CN in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> to obtain compound (**8**).

2008, Page: 67

**Keywords:** calix[4]arene, calixflavin, isoalloxazine

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ yönetiminde hazırlanarak Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü' ne yüksek lisans tezi olarak sunulmuştur.

Yüksek lisans çalışmamın seçimi, planlanması ve yürütülmesi sırasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve hoşgörülerinden yararlandığım Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ' a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca bana laboratuvar imkanı sağlayan başta Kimya bölüm başkanı Doç. Dr. İbrahim EROL olmak üzere tüm kimya bölümü öğretim elemanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmamın önemli bir kısmı ERAMUS-SOKRATES öğrenci değişim programıyla Institute of Chemical Technology Üniversitesi' nde (prag-Çek Cumhuriyeti) gerçekleşmiştir. Orada bulunduğum süre içerisinde gerek laboratuvar gerekse malzeme imkanı konusunda yardım ve katkılarını esirgemeyen Institute of Chemical Technology Üniversitesi öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Ivan SİTİBOR'a ayrıca, literatür temininde bilgi ve tecrübeleriyle beni her konuda destekleyen sayın Dr. Radek CİBULKA' ya teşekkürü bir borç bilirim.

Mikrobiyal etkinin incelenme çalışmasını A.K.Ü. biyoloji bölümü mikrobiyoloji laboratuvarında gerçekleştirdim. Bu çalışmada bana yardım ve bilgileriyle destek olan sayın Yrd. Doç. Dr. Elif KORCAN ve öğrencilerine teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam ve öğrenim hayatım boyunca maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Serkan SAYIN

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	iii
<b>ABSTRACT</b>	iv
<b>TEŞEKKÜRLER</b>	v
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	vi
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	x
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	xiii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	2
2.1 Kaliksarenler	2
2.1.1 Tarihi Gelişimi	5
2.1.2 Kaliksarenlerin Sentezi	6
2.1.2.1 Çok Adımlı Sentez Yöntemi	6
2.1.2.2 Tek Adımlı Sentez Yöntemi	8
2.1.3 Kaliksaren Sentezinde Verime Etki Eden Faktörler	10
2.1.3.1 Çözücü	10
2.1.3.2 Sıcaklık	10
2.1.3.3 Baz Konsantrasyonu	10
2.1.3.4 Katyon Çapı	10
2.1.4 Kaliksarenlerin İsimlendirilmesi	10
2.1.5 Kaliksarenlerin Reaksiyon Mekanizmaları	12
2.1.6 Kaliksarenlerin Konformasyonları	14
2.1.7 Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması	17
2.1.7.1 Kaliksarenlerin <i>p</i> - Pozisyonundan Fonksiyonlandırılması	17
2.1.7.2 Kaliksarenlerin Fenolik OH Üzerinden Fonksiyonlandırılması	19
2.1.8 Kaliksarenlerin Kullanım Alanları	20

2.1.8.1 Molekül veya İyon Taşıyıcı Kaliksarenler	20
2.1.8.2 Kaliksarenlerin Enzim-mimik Olarak Kullanılmaları	36
2.1.8.3 Kaliksarenlerin Anyon Kompleksleri	37
2.1.8.4 Kaliksarenlerin Alkali ve Geçiş Metalleriyle Olan Kompleksleri	38
2.2 Flavinler	38
<b>3. MATERYAL ve METOD</b>	<b>43</b>
3.1 Materyal	43
3.1.1 Enstrümental Teknikler	43
3.1.2 Kimyasal Sentezler	43
3.2 Metod	43
3.2.1 5,11,17,23-Tetra- <i>tert</i> -bütil-25,26,27,28-tetrahidroksi-kaliks[4]aren (1)	43
3.2.2 <i>p-ter</i> -Bütilkaliks[4]arenin dealkilasyonu (2)	44
3.2.3 25,27-bis-3-Siyanopropoksi-kaliks[4]aren (3)	45
3.2.4 N <sup>3</sup> -Metilisoallokazine (4)	46
3.2.5 Etil-N <sup>3</sup> -metilisoalloksazin-1-asetat (5)	46
3.2.6 N <sup>1</sup> -Karboksimetil-N <sup>3</sup> -metilisoalloksazin (6)	47
3.2.7 N <sup>1</sup> -Kloroasetil-N <sup>3</sup> -metilisoalloksazin (7)	47
3.2.8 3 ve 7 Numaralı Bileşiklerin Etkileştirilmesi (8)	48
3.3 Antibakterial ve Antifungal Özelliğın İncelenmesi	49
<b>4. BULGULAR</b>	<b>50</b>
4.1 Flavin Grubu Taşıyan Kaliks[4]aren Türevinin Sentezi	50
4.2 Antibakterial ve Antifungal Özelliğın İncelenmesi	57
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>60</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>61</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>xiv</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### 1. Simgeler

°	Derece
L	Litre
m	Metre
V	Hacim
g	Gram
ml	Mililitre
mg	Miligram
mmol	Milimol
cm <sup>3</sup>	Santimetre küp
M	Molar
n	Mol
d	Yoğunluk
M <sub>A</sub>	Molekül ağırlığı
µl	Mikrolitre
µg	Mikrogram
mcg	Mikrogram

### 2. Kısaltmalar

α	Alfa
β	Beta
s	Singlet
d	Dublet
t	Triplet
m	Multiplet
CHCl <sub>3</sub>	Kloroform
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diklormetan
EtOAc	Etilasetat



DMF	N,N-Dimetilformamit
THF	Tetrahidrofraun
CH <sub>3</sub> CN	Asetonitril
CH <sub>3</sub> COOH	Asetikasit
NaOH	Sodyum hidroksit
HOAc	Asetikasit
HCHO	Formaldehit
AlCl <sub>3</sub>	Aluminyum triklorür
NA	Nutrient Agar
ATCC	American Culture Collection
RbOH	Rubidyum hidroksit
CsOH	Sezyum hidroksit
LiOH	Lityum hidroksit
H <sub>2</sub> O	Saf Su
Ar	Aromatik
PhOH	Fenol
Ark.	Arkadaşları
Vd.	Ve diğerleri
%	Yüzde
ATP	Adenozin trifosfat
Et <sub>3</sub> N	Trietilamin
RNA	Ribonükleikasit
HPNP	2-Hidroksipropil-p-nitrofenil-fosfat
NaH	Sodyum hidrür
HCl	Hidroklorikasit
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sülfirikasit
H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	Borikasit
HNO <sub>3</sub>	Nitrikasit
MgSO <sub>4</sub>	Magnezyumsülfat
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Sodyum karbonat

NaHCO <sub>3</sub>	Sodyum bikarbonat
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Potasyum karbonat
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
FMN	Flavin-mononükleotid
FAD	Flavin-adenin-dinükleotid
CH <sub>3</sub> I	Metiliyodür
Me	Metil
Et	Etil
p-Tert-bütil-	Para-terciyer-bütil
Ac	Asetil
Ph	Fenil
TMS	Tetrametilsilan
Nm	Nanometre
Cu	Bakır
Mg	Magnezyum
Ca	Kalsiyum
Pd	Palladyum
Pb	Kurşun
Ba	Baryum
Ag	Gümüş
Hg	Civa
Zn	Çinko
C	Karbon
H	Hidrojen
O	Oksijen
N	Azot
S	Kükürt
Cs	Sezyum
Cd	Kadmiyum

Co	Kobalt
Ni	Nikel
CiPS	Ciprofoxacin
P10	Penisilin g
E15	Eritromycin
AM10	Amikacin
C30	Chloramphenicol

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1 Metilen köprüleri ile birbirine bağlanmış fenol birimlerinden oluşan kaliks[4]aren	2
Şekil 2.2 Halkalı tetramerin eldesi ve değişik yapı modelleri	3
Şekil 2.3 Kaliks[n]arenler	4
Şekil 2.4 <i>p</i> -tert-bütikaliks[n]arenlerin yapı modelleri (n=4, 6 ve 8)	4
Şekil 2.5 <i>p</i> -Metilkaliks[4]arenin çok basamaklı sentezi	7
Şekil 2.6 <i>p</i> -tert-butikaliks[4]arenin 2+2 şeklinde olan çok basamaklı sentezi	8
Şekil 2.7 <i>p</i> -tert-Bütikaliks[4]arenin sentezi	8
Şekil 2.8 Kaliks[n]arenlerin dealkillenmesi	9
Şekil 2.9 <i>p</i> -tert-Bütikaliks[4]arenin oluşumunda bazın konsantrasyonunun etkisi	9
Şekil 2.10 Kaliks[4]aren ve kaliks[6]arenlerin yapıları ve numaralandırılması	11
Şekil 2.11 Hidroksimetil fenol oluşumu	12
Şekil 2.12 Lineer oligomer oluşumu	12
Şekil 2.13 Dibenzil eter oluşumu	13
Şekil 2.14 Ara ürün karışımları	13
Şekil 2.15 Kaliks[8]arenin kaliks[4]arene dönüşümü: Moleküler Bölünme	14
Şekil 2.16 <i>p</i> -tert-Bütikaliks[4]arenin konformasyonları ve <sup>1</sup> H NMR spektrumları	15
Şekil 2.17 1R <sub>4</sub> Bileşiği ve onun konformasyonel izomerleri	16
Şekil 2.18 Kaliksarenlerin fenolik oksijen ve <i>p</i> - köşelerinin gösterimi	17
Şekil 2.19 <i>p</i> -tert-Bütikaliks[4]arenin dealkillenmesi	17

Şekil 2.20 Kaliksarenlerin süstitüsyon reaksiyonları	18
Şekil 2.21 Kaliks[4]arenin alt kısım üzerinden fonksiyonlandırılması	19
Şekil 2.22 Kaliks[n]aren ester ve keton türevleri	20
Şekil 2.23 Kaliksarenlerin kompleks oluşturması	21
Şekil 2.24 Kaliks[4]aren ile toluen molekülünün kompleks yapısı	21
Şekil 2.25 Kalik[4]arenin hem üst hem de alt kısım' larından fonksiyonlandırılması	22
Şekil 2.26 Floresans ışık geçişinin mekanizması	23
Şekil 2.27 Çift kaliks[4]arenin x-ray kristal şekli	23
Şekil 2.28 Bileşik 3 ve 4 ün sentezi	24
Şekil 2.29 3b Bileşiğinin moleküler şekli	25
Şekil 2.30 3b Bileşiğinin kristal yapısındaki hidrojen bağlarının kesik çizgilerle gösterimi	25
Şekil 2.31 $Pb^{+2}$ katyonu için seçimli iyonofor	26
Şekil 2.32 di-ionize olabilen kaliks[4]aren-1,2-crown-4	26
Şekil 2.33 $Ba^{2+}$ ile kompleks oluşturan 1 ve 2 nolu bileşikler	27
Şekil 2.34 HPNP bileşiği ve 6 nolu ester bileşiği	27
Şekil 2.35 $Zn^{2+}$ ile kompleks oluşturan 3, 4 ve 5 numaralı bileşikler	28
Şekil 2.36 HPNP transferi içinde 4- $Zn_2$ 'nin bifonksiyonel katalitik mekanizması	28
Şekil 2.37 p-tert-Bütikaliks[4]arenin türevlendirilmesi	29
Şekil 2.38 Piridin bazlı p-tert-bütikaliks[4]aren türevi	30
Şekil 2.39 Dikromat anyonuyla 9 nolu bileşiğin önerilen etkileşmesi	31
Şekil 2.40 Hem bipiridil hemde piridil grupları taşıyan hetero-fonksiyonlanmış azokaliks[4]arenin sentezi	31

Şekil 2.41 2,2-bipiridin üniteleri ve ester yada amit içeren azokaliks[4]arenler	32
Şekil 2.42 Oligomerik kaliks[4]arenin nitril türevi	32
Şekil 2.43 PVC elektrotlarında kullanılan kaliks[4]arenler	33
Şekil 2.44 Ag <sup>+</sup> iyonuna karşı seçimli olan ligandlar	33
Şekil 2.45 Bir kaliks[4]aren türevi	34
Şekil 2.46 1 Numaralı bileşikle bağ yapan karboksilatlar	34
Şekil 2.47 Guadinyum kaliksarenler	35
Şekil 2.48 Fonksiyonlandırılmış kaliksarenler üzerinde enzim modellerinin şematik gösterimi	36
Şekil 2.49 Kaliksnükleositlerin sentezi	37
Şekil 2.50 Kaliks[4]arenin alkilamonyum türevinin kromat anyonu ile şematik bir gösterimi	38
Şekil 2.51 Riboflavin, FMN, FAD 'ın şekilleri	39
Şekil 2.52 Flavinlerin genel adlandırılması	41
Şekil 2.53 Flavinin oksijen ile indirgenme reaksiyonu	41
Şekil 2.54 NADPH-Sitokrom P450 redüktaz ile katalitik döngü	42
Şekil 4.1 25,27-bis-3-siyanopropoksi-kaliks[4]aren'in <sup>1</sup> H NMR Spektrumu	51
Şekil 4.2 N <sup>3</sup> -Metilisoalloksazin'in <sup>1</sup> H NMR Spektrumu	52
Şekil 4.3 N <sup>3</sup> -Metilisoalloksazin'in Ar-H'lerinin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu	53
Şekil 4.4 Etil-N <sup>3</sup> -metilisoalloksazin-1-asetat'ın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu	54
Şekil 4.5 N <sup>1</sup> -Karboksimetil-N <sup>3</sup> -metilisoalloksazin'in <sup>1</sup> H NMR Spektrumu	55
Şekil 4.6 8 Numaralı Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spekturumu	56
Şekil 4.7 8 Numaralı bileşiğin ve CIPS antijenin <i>Staphylococcus aureus</i> NRRL-B 767 mikroorganizması üzerindeki zone miktarları	59

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1 Kaliks[4]aren konformasyonlarının <sup>1</sup> HNMR spektrumları	15
Çizelge 4.1 Bileşiklerin antimikrobakteriyel ve antimikrofunga1 etkileri	58

## 1. GİRİŞ

Fenol ve formaldehitin bazik ortamdaki kondensasyonu ile oluşan oligomer bileşikler kaliksarenler olarak bilinmektedir (Gutsche 1983). Kaliksarenler kolay sentezlenip fonksiyonlandıklarından ve farklı konformasyonel yapıya sahip olduklarından dolayı pek çok alanda kullanılabilirlerdir.

Son yıllarda artan çevre, hava ve su kirliliğine neden olan ağır metallerin, özellikle de radyoaktif ve toksik metallerin ortamdaki uzaklaştırılması, ve bazı değerli metallerin de tekrar geri kazanılması için kaliksarenler bir çok bilim adamının çalışma konusu olmaktadır.

Kaliksarenler, halkalı esnek bir yapıya sahip olması ve kolayca fonksiyonlandırılmasından dolayı katyon, anyon ve nötral moleküller için iyi bir taşıyıcıdır (Böhmer 1990). Yeryüzünde sağlıklı yaşamak için herşeyden önce temiz bir havaya ve suya ihtiyaç duymaktayız. İşte bu noktada bilim adamlarının insan sağlığını tehlikeye sokan bu ağır metalleri uzaklaştırması özellikle önem arz etmektedir.

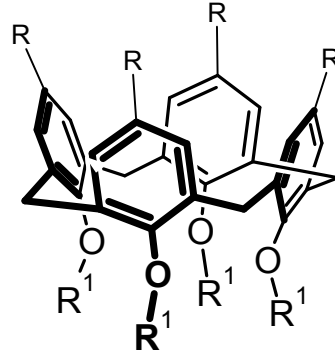
Kaliksarenler ayrıca hücre içinde enzimatik olarak kullanılabilen bileşiklerdir. Keza  $\alpha$ -fenilendiamin ve alloxanın asidik ortamda etkileştirilmesiyle oluşan flavinlerde ölü ya da çok yavaş çalışan hücreleri programlayarak bunları aktif hale getirmektedir. Bu sayede biyolojik özelliği yüksek olan bu iki bileşiğin birleştirilmesiyle elde edilen yapıların daha büyük aktiviteye sahip olacağı düşünülmektedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

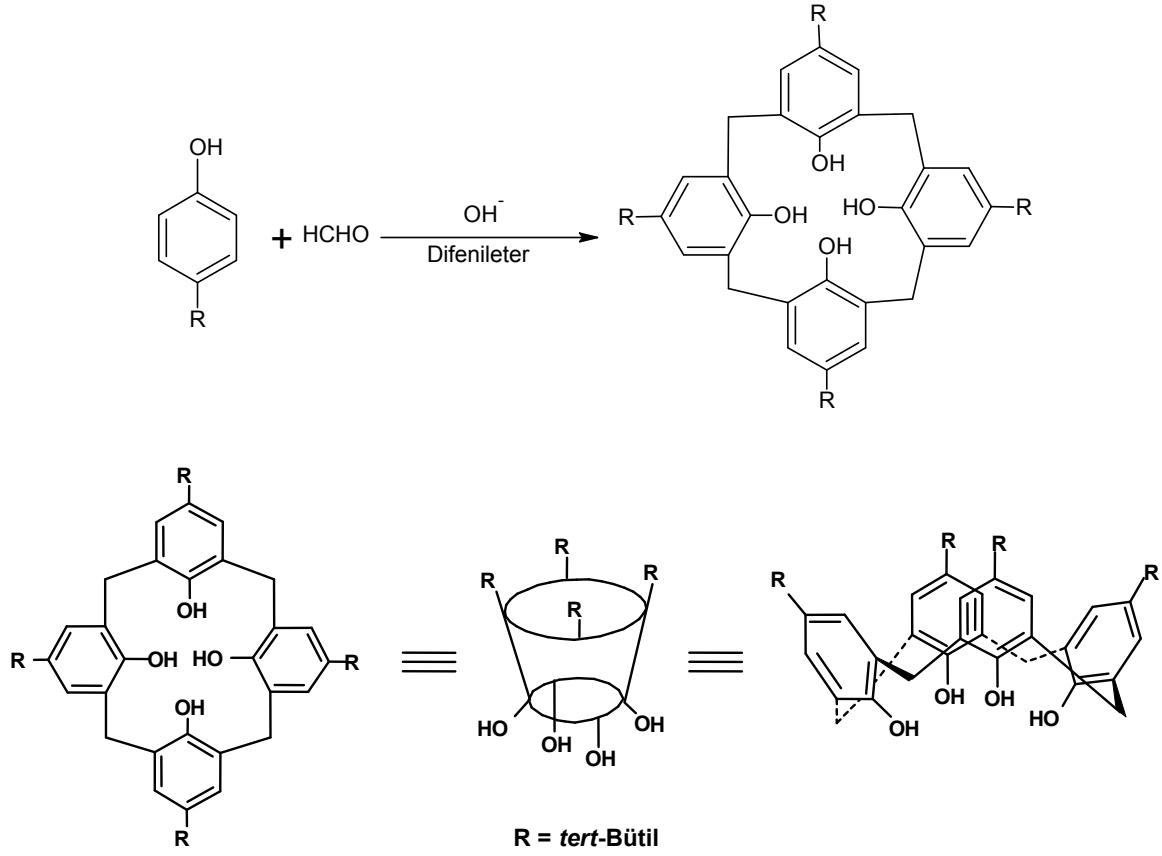
### 2.1 Kaliksarenler

Kaliks[n]arenler, formaldehit ile *p*-süstitüe fenollerin bazık ortamdaki kondensasyon reaksiyonu ile meydana getirilen, hidroksil gruplarına göre orto pozisyonundan metilen köprüleri ile birbirine bağlanmış, halkalı esnek yapıdaki oligomer bileşiklerdir (Gutsche 1997). Uygun boşluğa sahip olmaları nedeniyle makrosiklik bileşikler sınıfında yer alan kaliksarenler hem polar hem de apolar özelliklere sahiptir. Kaliksaren adı, fenol-formaldehit reaksiyonuyla oluşan siklooligomerlerin yeni bir sınıfını tanımlamak için Gutsche tarafından verilmiştir. Her bir kaliksaren, metilen köprüleriyle bir makrosiklik oluşturmak üzere tekrarlanabilir fenol birimlerini içerir (Gutsche, C., D. ve Alam, I. 1990).



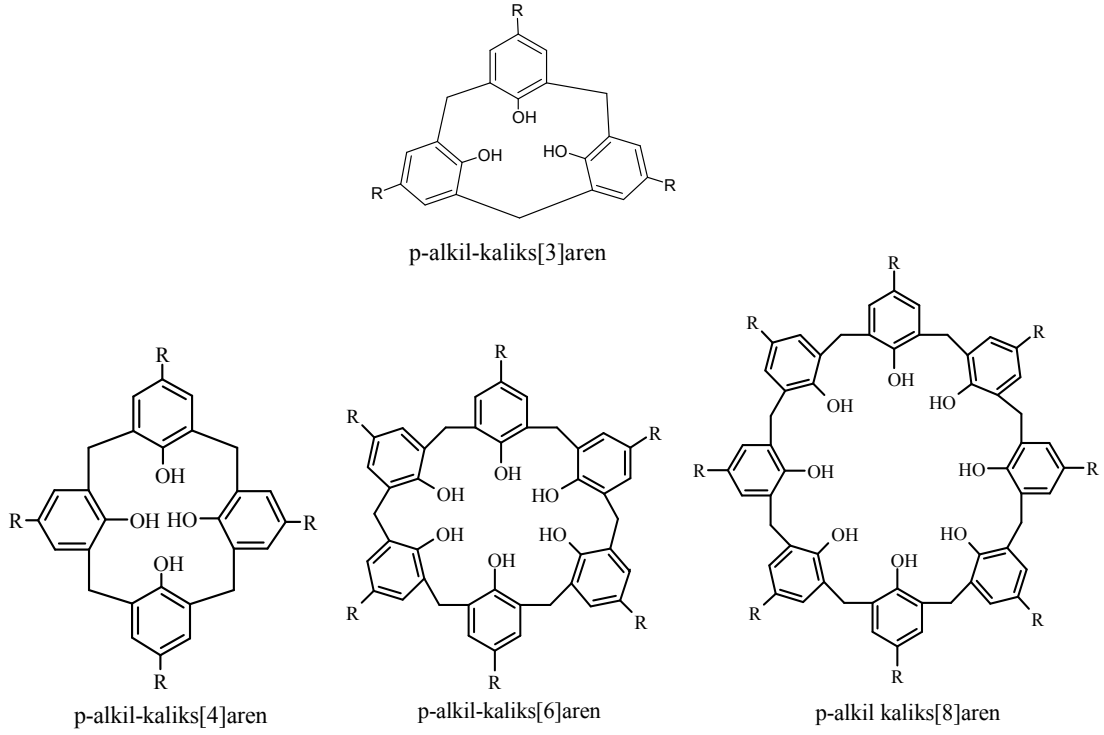
**Şekil 2.1** Metilen köprüleri ile birbirine bağlanmış fenol birimlerinden oluşan kaliks[4]aren

Fenolik gruplar arasındaki köprüler, çeşitli dönme konformasyonlarına neden olurlar. Kaliksarenlerin konformasyonu “*tas*” veya geniş “*ağızlı*” bardağa benzemektedir.

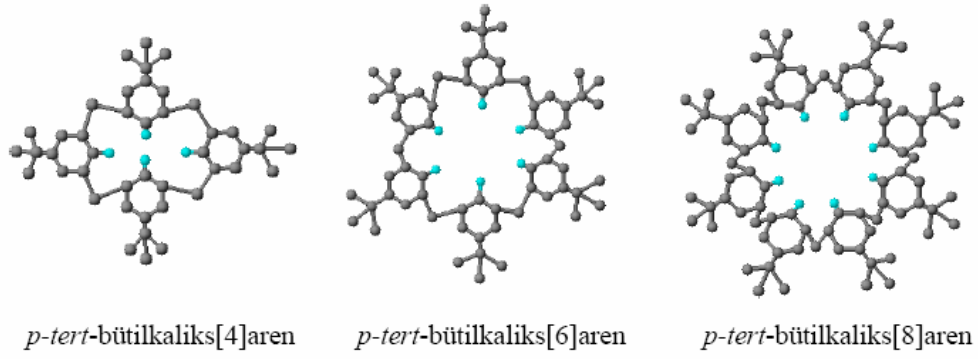


Şekil 2.2 Halkalı tetramerin eldesi ve değişik yapı modelleri

Kaliksarenlerin kararsız üçlü ve nispeten kararlı olan kaliks[4]arenden daha büyük çapta ve daha esnek beşli, altılı, yedili ve sekizli üyeleri de vardır.



**Şekil 2.3** Kaliks[n]arenler



**Şekil 2.4** *p-tert*-bütilkaliks[n]arenlerin yapı modelleri (n=4, 6 ve 8)

En yaygın olan kaliksarenler tetramer, heksamer ve oktamer olanlardır. Bunun yanında 9-20 aralık halkası içeren daha büyük hacimli kaliksarenler de bulunup yapıları aydınlatılmıştır (Leverd 2000).

### 2.1.1 Tarihi gelişimi

Kaliksarenler, fenol ve formaldehit arasındaki reaksiyondan elde edilmiştir. Fenol formaldehit kimyasının çok eski tarihi vardır. İlk kez Alman kimyacı Adolph Von Beayer sulu formaldehit ile fenolü ısıtarak oldukça sert, reçinemsiz ve kristallenmeyen bir madde elde etmiştir (Adolph Von Beayer 1872). Ancak o yıllardaki enstrümental analiz tekniklerinin kısıtlı olması nedeniyle 70 yıl kadar yapısı karakterize edilememiştir (1905-1909). Leo Hendrick Baekeland fenol formaldehit reaksiyonuyla oluşan elastik katı bir reçinenin sentez yönteminin patentini almıştır (Baekeland 1908). Bulunan bu reçine ilk fenoplast olarak bilinmiş ve ticarete de “bakalit” adıyla pazarlanmıştır. Bu ticari başarı bir çok araştırmacının ilgisini fenol formaldehit kimyasına çekmiştir.

Yapılan araştırmalardan en önemlisi Avusturya Graz Üniversitesindeki Alois Zinke ve ekibi tarafından ileri sürülmüştür. Zinke *p-tert*-bütil fenolü, sulu formaldehit ve sodyumhidroksit ile önce 50-55 °C’ de daha sonra 110-120 °C’ de 2 saat etkileştirdikten sonra süspansiyon halindeki maddeyi yağ banyosu içerisinde 200 °C’ de birkaç saat etkileştirdiğinde erime noktası yaklaşık 340 °C olan bir madde elde etmiştir. Aynı şekilde fenolün farklı çeşitini kullandığında ise, aynı işlemleri uygulayarak çok sert ve yüksek erime noktasına sahip ürün elde etmiştir. Elde ettiği bu ürünün *p*-alkil fenolle formaldehitin reaksiyonu sonucunda oluşan lineer tetramerin halkalaşmasıyla oluşan tetramer yapıda olduğunu savunmuştur (Zinke 1944), ancak ilerleyen yıllarda Gutsche vd., elde edilen bu ürünlerin gerçekte bir tetramer olmadığını, tetramer, heksamer ve oktamer ve bir miktarda lineer oligomer karışımı olduğunu ileri sürmüşlerdir (Gutsche 1981, 1983).

1970’ lerin sonuna doğru Zinke’ nin metoduna benzer bir yöntemi Webster Groves adındaki bilim adamı gerçekleştirmiş ve patentini almıştır (Gutsche 1989).

Bu alanlar ile ilgili en önemli çalışmalar C. David Gutsche tarafından gerçekleştirilmiştir. Gutsche, çalışmalarını siklik oligomerik bileşikler üzerine yoğunlaştırmış ve bu türden siklik tetramerleri, bioorganik reaksiyonlar için sentetik

enzim olarak kullanmayı tasarlamıştır (Gutsche 1989). Bu fikir ilk kez 1972' den beri Washington Üniversitesinde sürdürülmüştür. Daha sonra kaliksarenler metal iyonlarının (alkali, toprak alkali, geçiş metalleri ve lantanitler) ve anyonların ekstraksiyon çalışmalarında kullanılmıştır. Kaliksarenler anyon ve katyonların faz-transfer katalizörlüğünde konuk molekülleri olarak kullanıldığı için supramoleküler kimyanın en ilgi çeken konularından biri olmuştur.

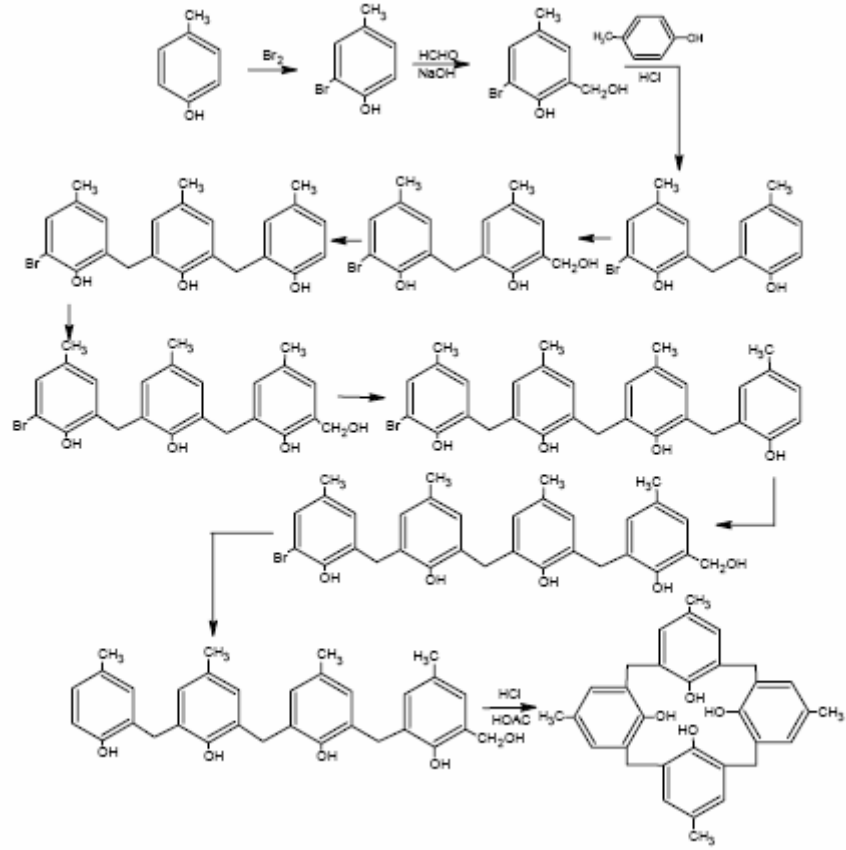
### **2.1.2 Kaliksarenlerin Sentezi**

Kaliksarenlerin sentezinde asit ve baz katalizörler kullanılmıştır. Genel olarak bazik katalizörlerle yapılan reaksiyonlar daha basit olmaktadır. Buna karşılık asit katalizörlerle yapılan reaksiyonlar daha zordur, ancak farklı ürünlerin elde edilmesi mümkündür.

#### **2.1.2.1 Çok Basamaklı Sentez Yöntemi**

Çok basamaklı sentez yöntemi ilk olarak (1956) Hayes ve Hunter tarafından gerçekleştirildi. Daha sonra Kammerer ve Happel bu yöntemi geliştirmeye çalışmışlardır (Gutsche 1989).

Bu yöntemde göre çıkış maddesi olan *p*-krezolün orto yerlerinden biri bromla korunur. Sonra hidrosimetilleme ve arilleme işlemleri ile lineer tetramer elde edilir. Elde edilen lineer yapıdaki tetramere hidrojenleme ve debromlama işlemi uygulanır. Daha sonra seyreltik asidik ortamda halkalaşma işlemiyle *p*-metilkaliks[4]aren elde edilir.

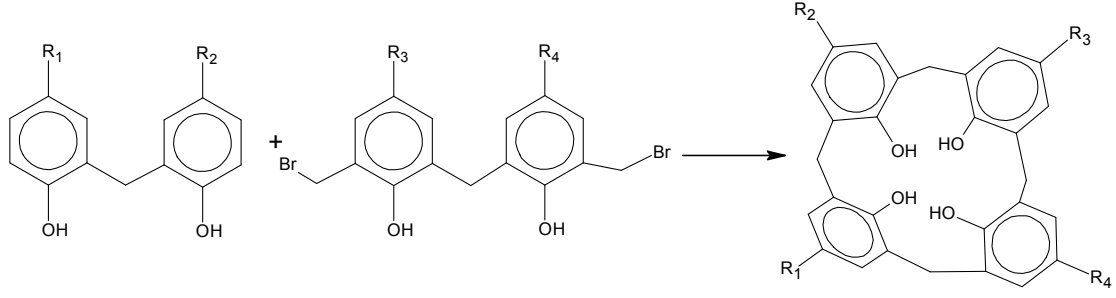


**Şekil 2.5** *p*-Metilkaliks[4]arenin çok basamaklı sentezi

Bu metod, verimin çok düşük olması ve uzun bir yol olması sebebiyle tercih edilmemiştir. Ancak yine de halojen ve nitro grubu bulunduran fenolik bileşiklerden kaliksarenlerin sentezlenmesinde kullanılabilir (Gutsche 1987).

Bunun dışında yönelmesiz ve yönelmeli sentez olanakları da bulunmaktadır. Yönelmeli sentezde toplam verim %10 civarında kalmaktadır. Yönelmeli sentezde hidrojen köprüleri oluşur.

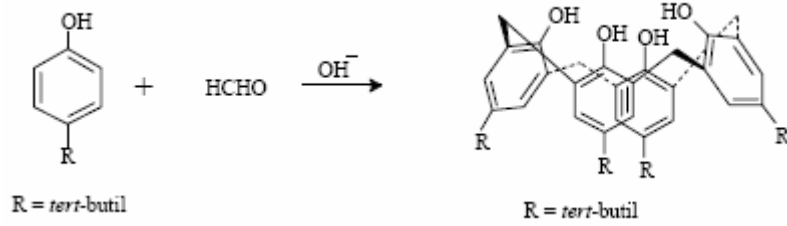
Bu yöntemde görüldüğü gibi üç üyeli bir halka zinciri ile tek üyeli bir halka zinciri birleşmektedir. Keza buna nazaran 2+2 şeklinde bir sentez de yapılabilmektedir.



**Şekil 2.6** *p-tert*-butilkaliks[4]arenin 2+2 şeklinde olan çok basamaklı sentezi

### 2.1.2.2 Tek Basamaklı Sentez Yöntemi

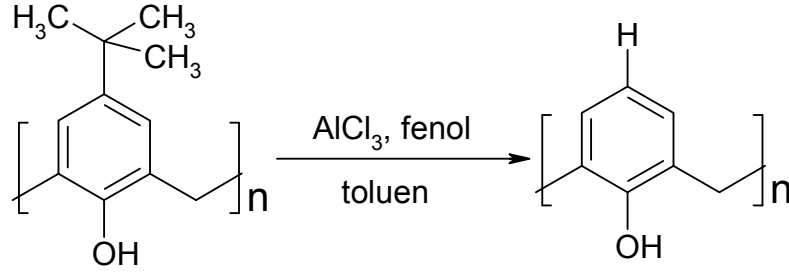
Bu yöntemde göre *p-tert*-bütilfenol, formaldehit ve fenole bağlı olarak 0.045 eşdeğer orana karşılık gelen miktarda sodyum hidroksit karışımı önce 2 saat 110-120 °C' de ısıtıldıktan sonra oluşan ürün 2 saat difenil eterle geri soğutucu altında kaynatılır. Karışım daha sonra soğutulur, oluşan ham ürün süzülerek ayrılır ve toluenden kristallendirilerek saflaştırılır.



**Şekil 2.7** *p-tert*-Bütilkaliks[4]arenin sentezi

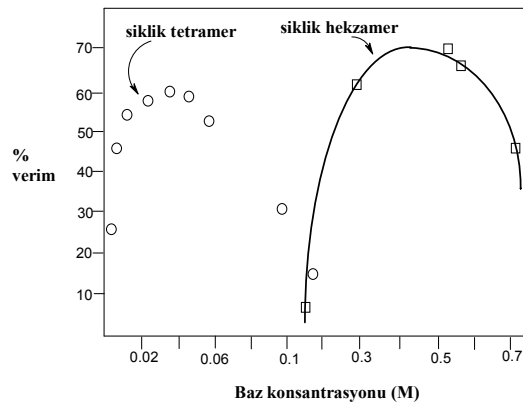
Gutsche kaliksarenleri tek basamakta sentezlemek için *p*-pozisyonunda farklı fonksiyonel gruplar bulunduran fenoller 1A grubu metallerinin hidroksitleriyle etkileştirerek bu fenollerden sadece *p-tert*-bütilfenolden saf ürünler izole edilebileceğini, farklı fenoller kullanıldığında ise birden çok ürün veya reçinemi

ürünler oluştuğunu gözlemlemiştir. *p-tert*-Bütil fenolün kullanılmasının bir avantajı da *tert*-bütil gruplarının kolaylıkla dealkilleme yapılarak kaliksarenlerden ayrılmasıdır (Gutsche 1986).



Şekil 2.8 Kaliks[n]arenlerin dealkillenmesi

Gutsche kaliksarenlerin halka sayısının, kullanılan metal hidroksitin fenole oranına göre değiştiğini görmüştür. Halkalı oktamer ve halkalı tetramerin oluşması için katalitik miktarda baz kullanılması gereklidir. Halkalı heksamer için ise stokiyometrik oranda baz kullanılır. Tetramer veriminin baz oranınının 0.03-0.04 eşdeğer oranında maksimuma ulaştığı bunların dışında ise azaldığı bildirilmiştir. Kullanılan bazın az ya da çok olması siklik tetramer verimini azaltır. Şayet baz oranı artırılmaya devam edilirse siklik heksamer oluşmaya başlar. Kısaca siklooligomerizasyon reaksiyonunda kullanılan bazın miktarı, ürün verimi için son derece önemlidir (Gutsche 1981, Dhawan 1987).



Şekil 2.9 *p-tert*-Bütilkaliks[4]arenin oluşumunda bazın konsantrasyonunun etkisi



Burada kullanılan bazın türü önemlidir. Örneğin NaOH genellikle halkalı tetramer için tavsiye edilirken, diğer şartlar aynı olmak kaydıyla KOH, RbOH ve CsOH halkalı heksamerin daha yüksek verimle oluşmasını sağlar.

### **2.1.3 Kaliksaren Sentezinde Verime Etki Eden Faktörler**

#### **2.1.3.1 Çözücü**

Apolar çözücüler (ksilen, difenileter, tetralin) kaliksaren oluşumu için tercih edilirken, polar çözücüler (kinolin) kaliksaren oluşumunu engeller.

#### **2.1.3.2 Sıcaklık**

Siklik oktamer ve siklik heksamer için düşük sıcaklık tercih edilirken ( $\sim 140$  °C), siklik tetramer için daha yüksek sıcaklıklar gerekmektedir ( $\sim 256$  °C). Siklik oktamer ve heksamer eldesinde karışım, ksilen içinde geri soğutucu altında ısıtılırken, siklik tetramer eldesinde difenil eter içinde kaynatılır.

#### **2.1.3.3 Baz Konsantrasyonu**

Kaliks[4]aren ve kaliks[8]arenin sentezlenmesinde kullanılan baz katalitik miktarda alınırken, kaliks[6]aren için stokiyometrik oranda alınır.

#### **2.1.3.4 Katyon Çapı**

Siklik oktamer ve siklik tetramer elde etmek için küçük çaplı (LiOH, NaOH) katyonlar tercih edilirken, siklik heksamer için büyük çaplı (KOH, RbOH, CsOH) katyonlar kullanılır.

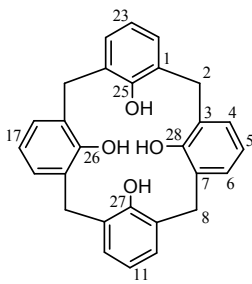
### **2.1.4 Kaliksarenlerin İsimlendirilmesi**

Kaliksarenleri ilk sentezleyen Zincke ve çalışma grubu bu bileşikleri "Halkalı çok çekirdekli metilen fenol bileşikleri" şeklinde adlandırmıştır. Hayes ve Hunter ise

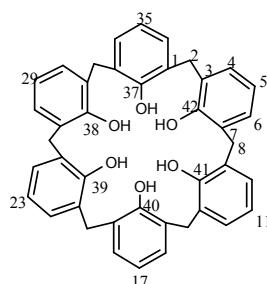
hidroksimetil grupları bulunduran fenol-formaldehit oligomerlerini açıklamak için “Tetrahidroksi siklotetra-*m*- benzilen” olarak, Cornforth ve grubu ise “Siklotetra nükleer novalak” olarak, Patrick ve Egan ise köprülü aromatik bileşiklerin isimlendirmesine benzeterek “Metasiklofanlar” olarak isimlendirmişlerdir.

Sistematik adlandırmaya göre halkalı tetramer “Pentasiklo[19.3.1.3,71.9,131.15,191] oktakosa- 1-(25),3,5,7-(28),9,11,13-(27),15,17,19-(26) 21,23- dodesan- 25,26,27,28-tetrol” olarak adlandırılmaktadır (Gutsche 1989). IUPAC kongresinde David Gutsche kaliksarenlere daha kısa olan bir isimlendirme önermiş ve bu isimlendirme kabul edilmiştir. Buna göre Gutsche, *p*-*tert*-bütil fenol ve formaldehitten oluşmuş siklik tetramer olan kaliksareni 5,11,17,23-tetra-*tert*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksi kaliks[4]aren olarak isimlendirirken altı üyeli olan siklik hekzameri ise 5,11,17,23,29,35-hekza-*tert*-bütil-37,38,39,40,41,42-hekzahidroksikaliks[6]aren olarak adlandırmıştır.

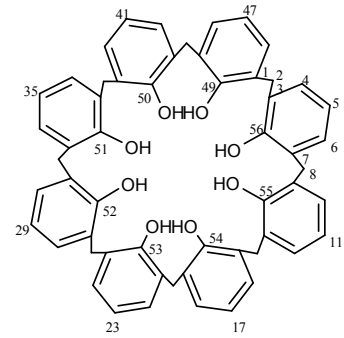
Burada kaliks[n]aren yunanca taç anlamına gelen ‘Chalice’, ve organik kimyada aromatik halkayı ifade eden ‘aren’ kelimelerini köşeli parantez içindeki ‘n’ ise aromatik halkaların sayısını göstermektedir. Son yıllarda bu bileşiklerin isimlendirilmesinde fenolün süstitüe kısmı ile fenolik birim miktarını ifade eden daha kısa isimlendirme kullanılır. Buna göre dört üyeli bir siklik tetramer *p*-*tert*-bütil-kaliks[4]aren olarak adlandırılır.



25,26,27,28-tetrahidroksi-  
kaliks[4]aren



36,37,38,39,40,41,42-hekzahidroksi-  
kaliks[6]aren

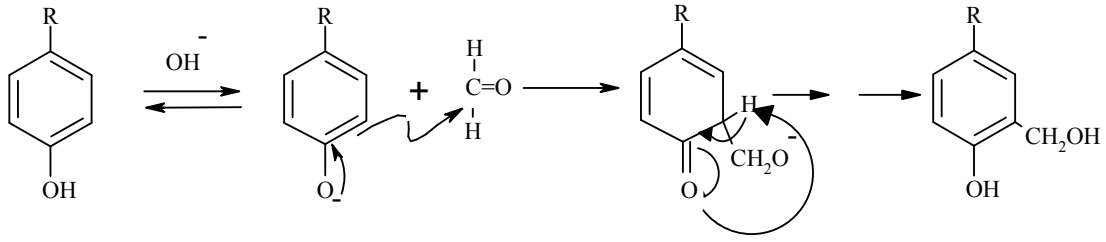


49,50,51,52,53,54,55,56-oktahidroksi-  
kaliks[8]aren

**Şekil 2.10** Kaliks[4]aren, kaliks[6]aren ve kaliks[8]arenlerin yapıları ve numaralandırılması

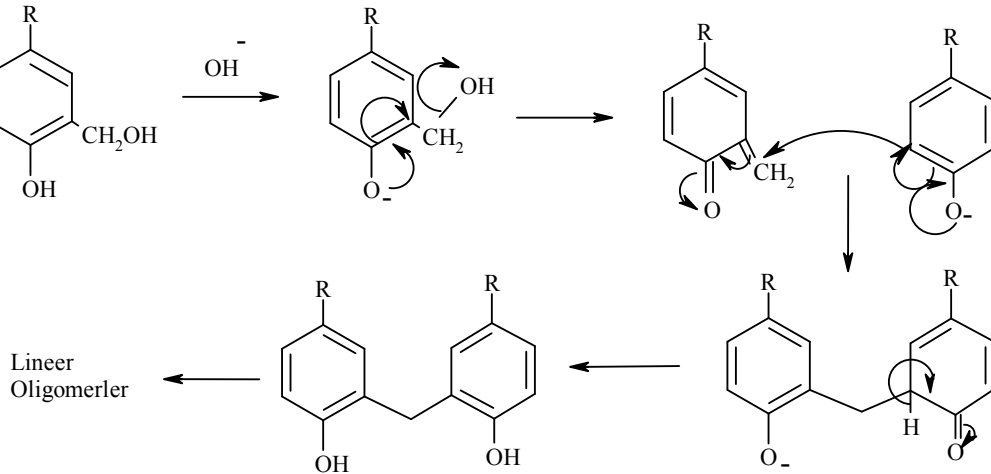
## 2.1.5 Kaliksarenlerin Reaksiyon Mekanizmaları

Fenol ve formaldehitin baz katalizli mekanizmasında ilk adım asidik olan fenol hidrojeni ile bazın reaksiyonu sonucu fenoksit iyonunun oluşumuyla başlar. Sonra bu fenoksit iyonunun rezonansı ile oluşan karbon nükleofili formaldehitin karbonil karbonu ile kolaylıkla reaksiyona girer. Uygun koşullarda reaksiyon bu basamakta durdurulabilir ve oluşan hidroksimetil fenoller izole edilip karakterize edilebilirler (Gutsche 1989).



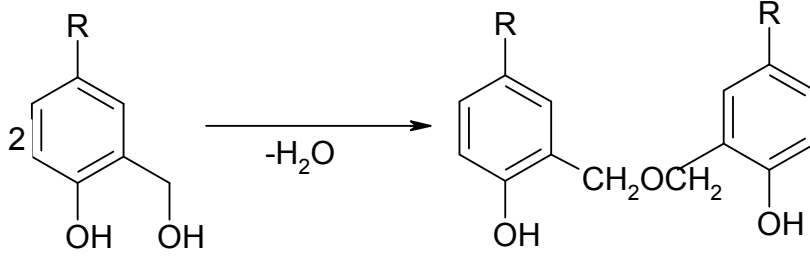
Şekil 2.11 Hidroksimetil fenol oluşumu

İkinci adımda elde edilen bu hidroksimetil fenolün bazik ortamda *o*-kinonmetit ara ürününe dönüşümüyle bu ürünü, fenoksit iyonunun rezonansı ile oluşan nükleofilin reaksiyonu sonucu diarilmetil bileşiklerinin oluşması takip eder.



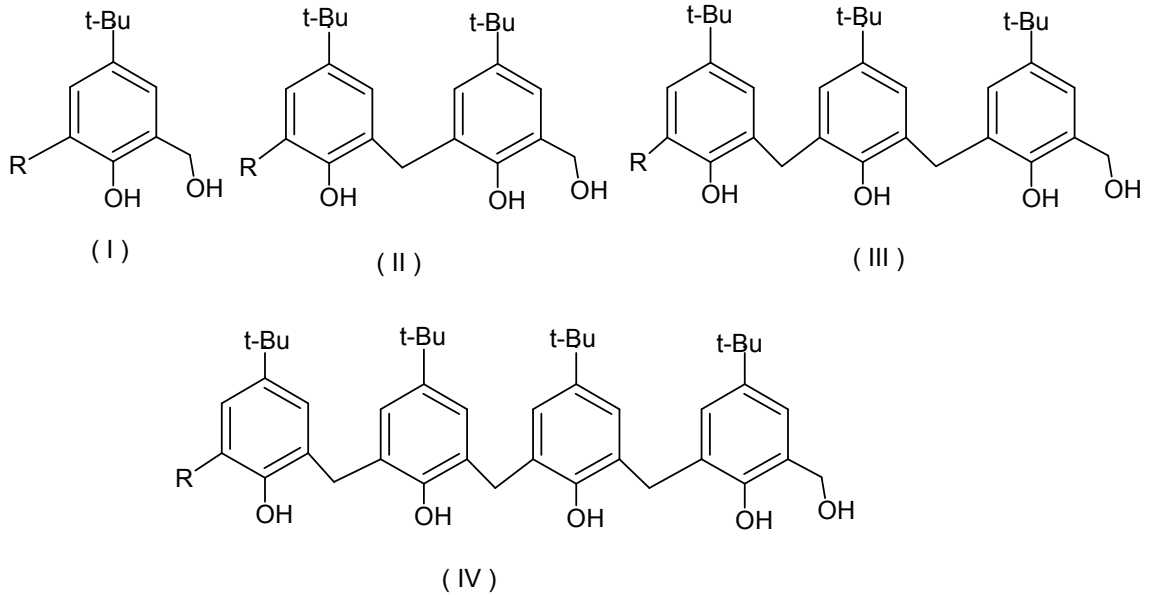
Şekil 2.12 Lineer oligomer oluşumu

Hidroksimetilfenollerin diğerk bir reaksiyonu da diarilmetanların yerine, dibenzil eterlerin dehidratasyonla oluşum reaksiyonudur.



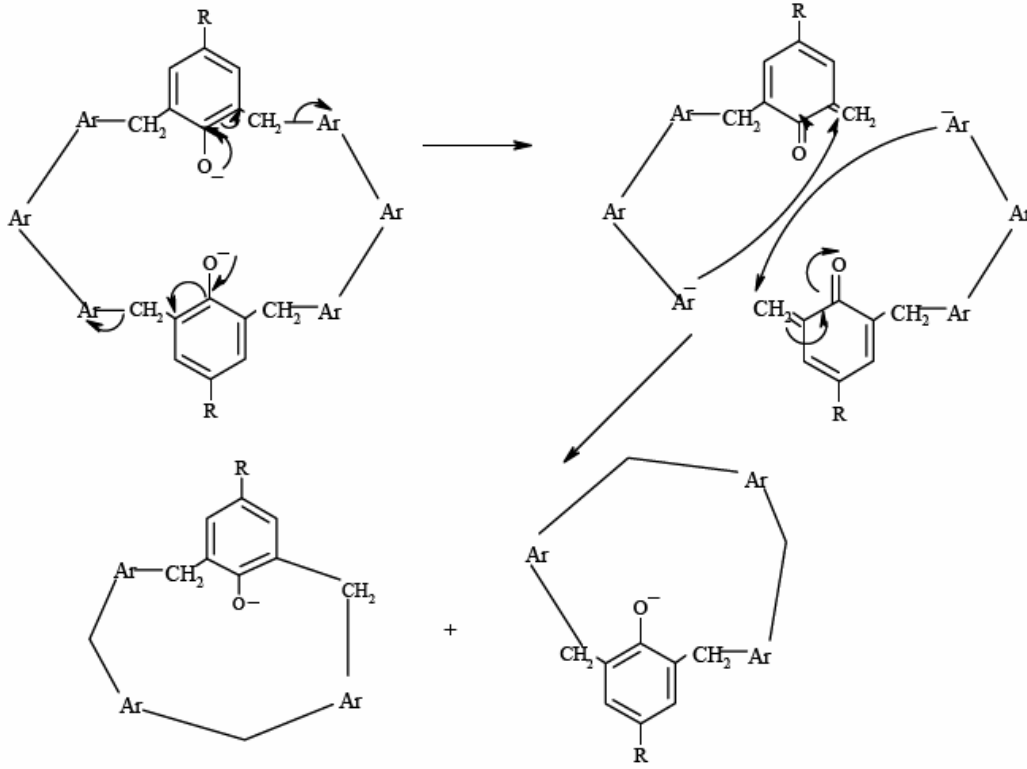
Şekil 2.13 Dibenzil eter oluşumu

Meydana gelen kaliksaren karışımı (I-IV), oligomerizasyonun farklı basamaklarında oluşan difenil metan türü ve dibenzil eter türü bileşikler içerir. Ara ürün olarak oluşan bu farklı bileşikler özel şartlar altında tamamen benzer ürün karışımlarını verir (Dhawan 1987). Yani *p-tert*-bütilfenol ve sulu formaldehitin karışımı, bazla etkileştirilip oluşan ara ürün yüksek sıcaklıklarda ısıtıldığı zaman kaliksarenlere dönüşürler.



Şekil 2.14 Ara ürün karışımları

*p*-*tert*-Bütilkaliks[8]aren veya *p*-*tert*-bütikaliks[6]arenin % 75 civarı gibi yüksek bir verimle *p*-*tert*-bütikaliks[4]arene dönüştüğü görülmüştür (Gutsche 1986, Dhawan 1987).



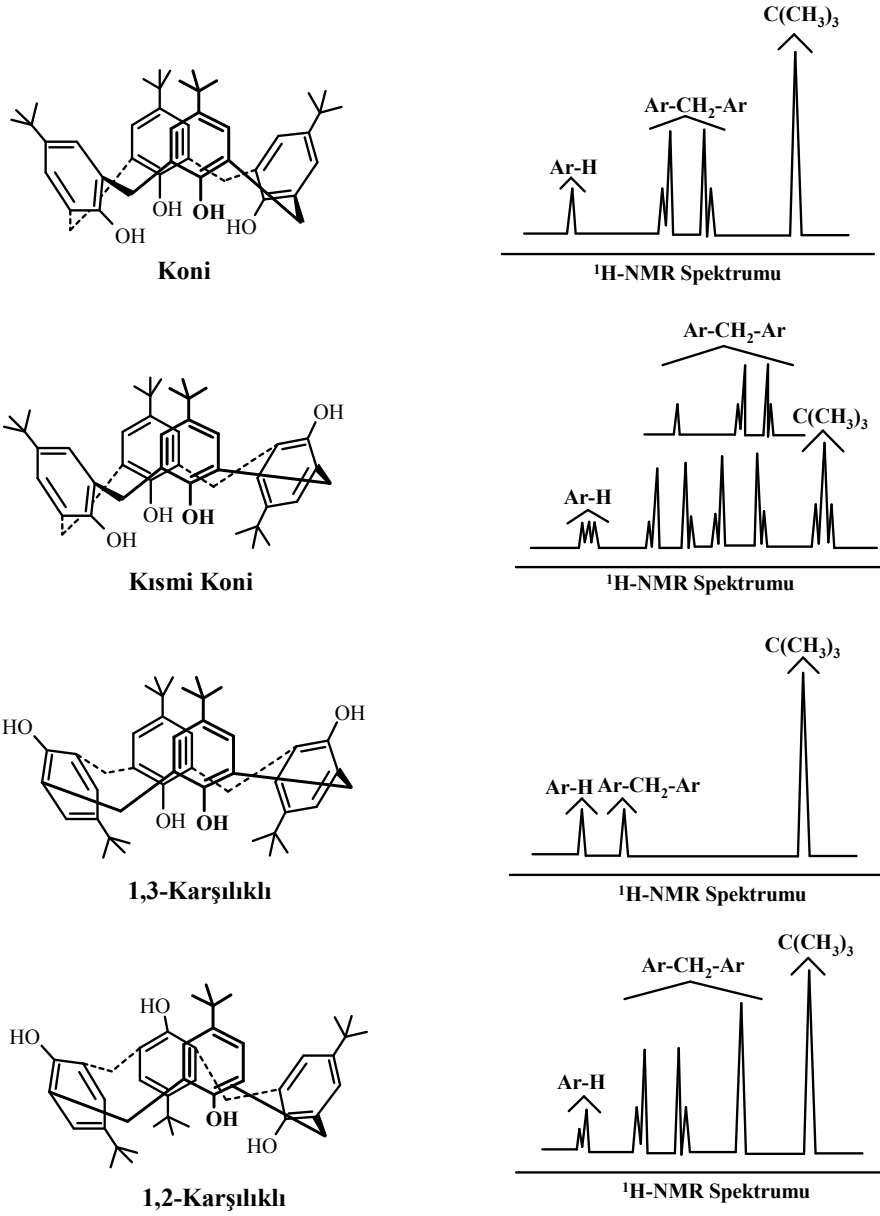
**Şekil 2.15** Kaliks[8]arenin kaliks[4]arene dönüşümü: Moleküler Bölünme

### 2.1.6 Kaliksarenlerin Konformasyonları

Süstitüe olmamış kaliksarenlerin oda sıcaklığında ve çözelti içinde hareketli bir konformasyonları vardır. Bu ilginç özellik kaliksarenlerin yapısında bulunan aril halkalarının “yukarı” ve “aşağı” doğru yönlendirmelerinden kaynaklanır. Kaliks[4]aren bu özellikten dolayı dört farklı konformasyonda bulunur. Bunlar koni, kısmi koni, 1,3-karşılıklı, 1,2-karşılıklı konformasyonlardır (Gutsche 1989) (Şekil 2.17). Kaliks[4]arenin hangi konformasyonda olduğu bu bileşiğin, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar protonlarının <sup>1</sup>H NMR sinyallerine bakılarak anlaşılabilir (Gutsche 1989).

**Çizelge 2.1** Kaliks[4]aren konformasyonlarının  $^1\text{H}$  NMR spektrumları

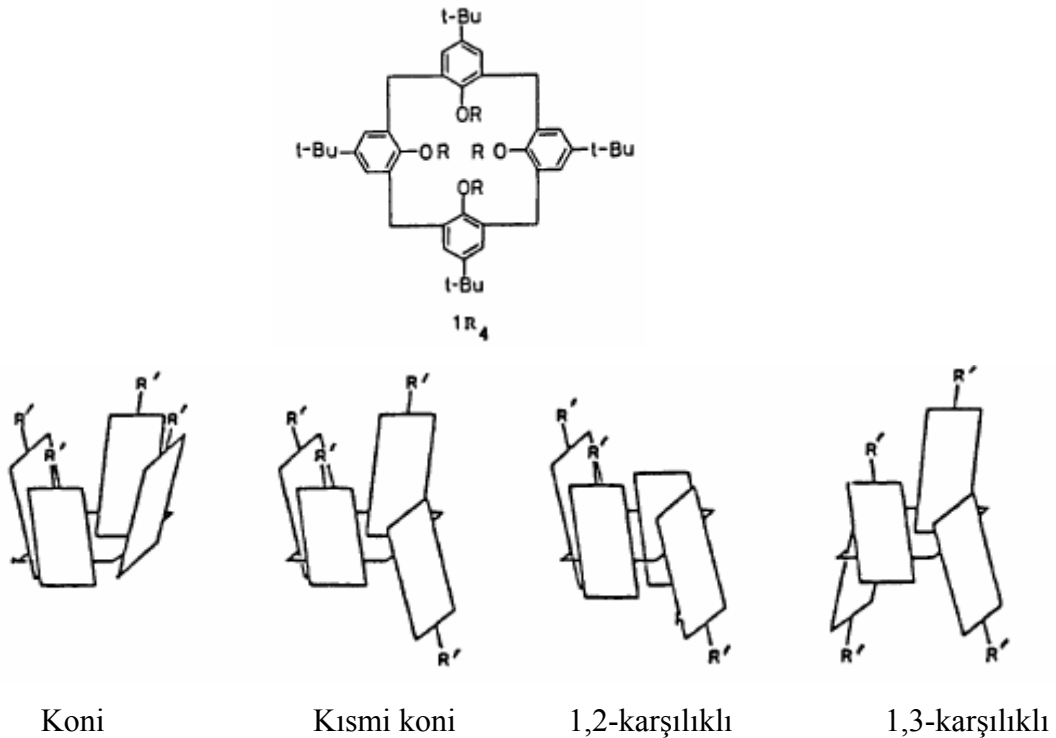
Konformasyon	$^1\text{H}$ NMR Spektrumu
Koni	Bir çift dublet.
Kısmi Koni	İki çift dublet (1:1) veya bir çift dublet ve bir singlet (1:1)
1,2-Karşılıklı	Bir singlet ve iki dublet (1:1)
1,3-Karşılıklı	Bir singlet



**Şekil 2.16** *p-tert*-Bütilkaliks[4]arenin konformasyonları ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumları

Sübstitüentler konformasyonlar arasındaki dönüşüm hızına çok az etki etmesine rağmen, çözücüler çok daha fazla etki etmektedir. Toluen, kloroform, karbondisülfür ve brombenzen gibi polar çözücüler konformasyon dönüşüm serbest enerjisini yükseltir. Bu da kullanılan çözücünün kaliksarenle kompleks oluşturduğunu gösterir. Gutsche aseton, asetonitril gibi polar çözücüler ve özellikle piridinin molekül içi hidrojen bağlarını bozmaları sebebiyle konformasyonel dönüşümde büyük bir etkisinin olduğunu düşünmüştür (Gutsche 1981).

Genellikle süstitüe olmamış kaliksarenler oda sıcaklığında ve çözelti içerisinde hareketli bir konformasyona sahiptir. Burada konformasyonel hareketliliği azaltmak için ya fenolik-O üzerinden veya *p*-pozisyonundan büyük hacimli gruplar bağlanmalı, ya da her bir aril halkasına molekül içi köprüler kurulmalıdır (Gutsche 1989). Konformasyonel dönüşüm sıcaklığa da bağlıdır. Yüksek sıcaklıklarda (60 °C) aromatik halka arasındaki metilen hidrojenleri singlet pik verirken düşük sıcaklıklarda (10 °C) bir çift dublet verir (Gutsche 1985).

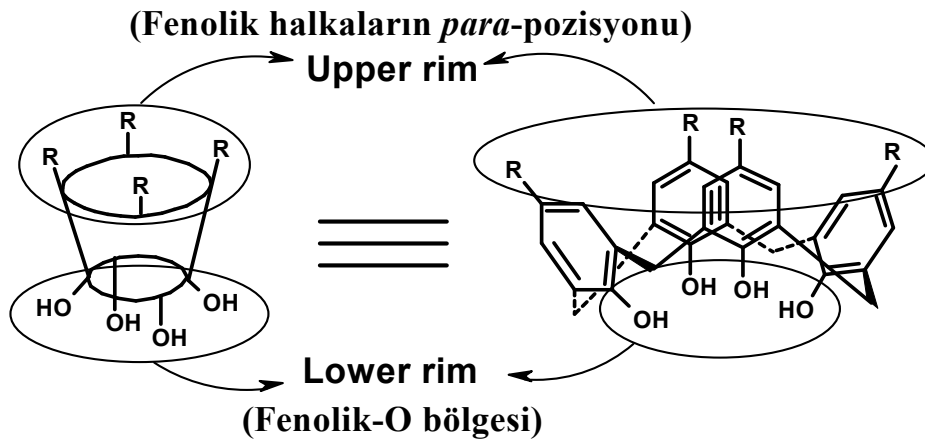


Şekil 2.17 1R<sub>4</sub> Bileşiği ve onun konformasyonel izomerleri

## 2.1.7 Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması

Kaliks[n]arenlerin alt kenarları fenolik oksijen atomlarının olduğu yerler olup, üst kenarları ise aromatik halkanın para pozisyonlarını oluşturmaktadır. Böyle bileşikler her iki kenarına farklı fonksiyonel grupların bağlanması ile türevlenebilmektedirler.

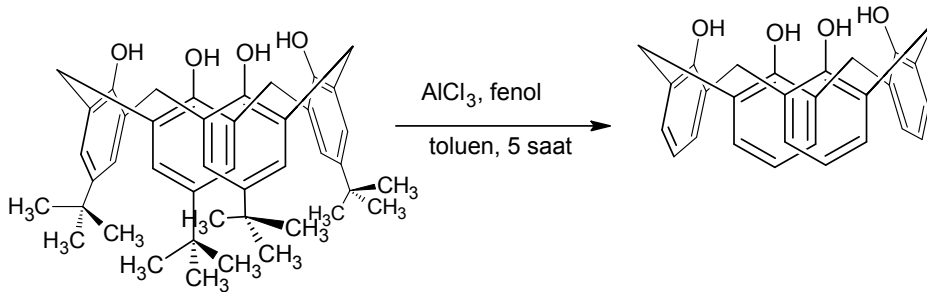
Kaliksarenlerin fenolik oksijenlerine eter ve ester grupları kolaylıkla bağlanabilir. Ayrıca kaliksarenlerin hareketli olan konformasyonları, bu grupların bağlanmasıyla hareketsiz yapılar meydana gelir.



Şekil 2.18 Kaliksarenlerin fenolik oksijen ve *p*- köşelerinin gösterimi

### 2.1.7.1 Kaliksarenlerin *p*- Pozisyonundan Fonksiyonlandırılması

Kaliksarenlerin dealkilasyonu, kaliksaren kimyasının daha da genişlemesini sağlamıştır.

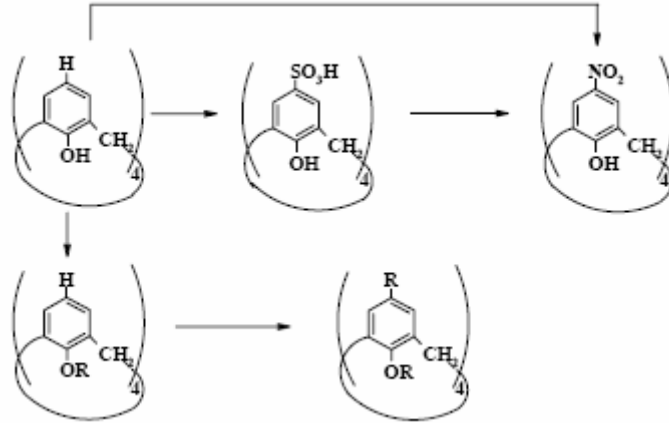


Şekil 2.19 *p*-tert-Bütikaliks[4]arenin dealkillenmesi



Shinkai vd. kaliks[6]arenin 100 °C’ de sülfirik asit ile reaksiyonundan % 75 gibi bir verimle suda çözünen *p*-sülfonat-kaliks[6]areni sentezlediler. Daha sonra aynı metodu kullanarak *p*-sülfonat-kaliks[4] ve kaliks[8]aren’ leri de sentezlediler (Shinkai 1986).

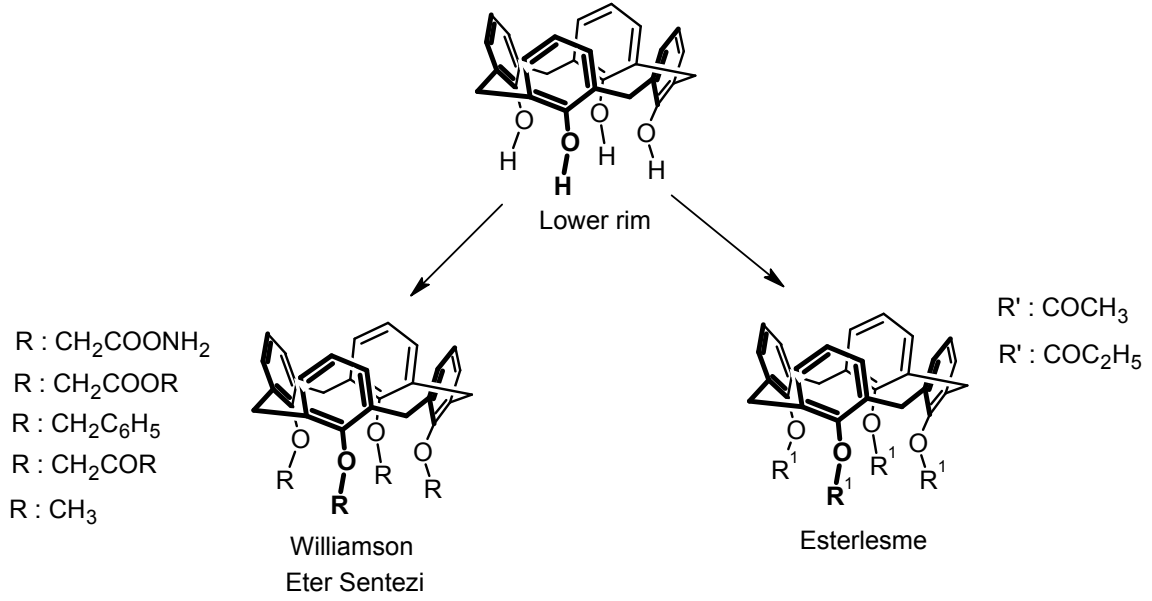
Yine yapılan başka bir çalışmada kaliks[n]arenler sülfolandıktan sonra -5 °C’ de ve yaklaşık 10 saat nitrik asitle etkileştirildikten sonra *p*-nitrokaliks[6]aren elde edilmiştir. Yüksek verimle nitrokaliksaren elde etmek için kaliks[n]areni nitrik asit ve asetik asit ile etkileştirerek *p*-nitrokaliks[n]aren elde edilmektedir (Verboom 1992). Bunun yanında bromlama (Gutsche 1985<sup>b</sup> ve Hamada 1990), iyotlama (Arduini 1990 ve Timmerman 1994), sülfolama (Gutsche 1985 ve Shinkai 1986), klor sülfolama (Morzherin 1993), klor metilleme (Almi 1989 ve Nagasaki 1993), açılme (Gutsche 1986), diazolama (Morita 1992 ve Deligöz 2002), formilasyon (Arduini 1991) ve aminometilleme (Alam 1994) gibi çeşitli süstitüsyon reaksiyonları yapılmıştır.



**Şekil 2.20** Kaliksarenlerin süstitüsyon reaksiyonları

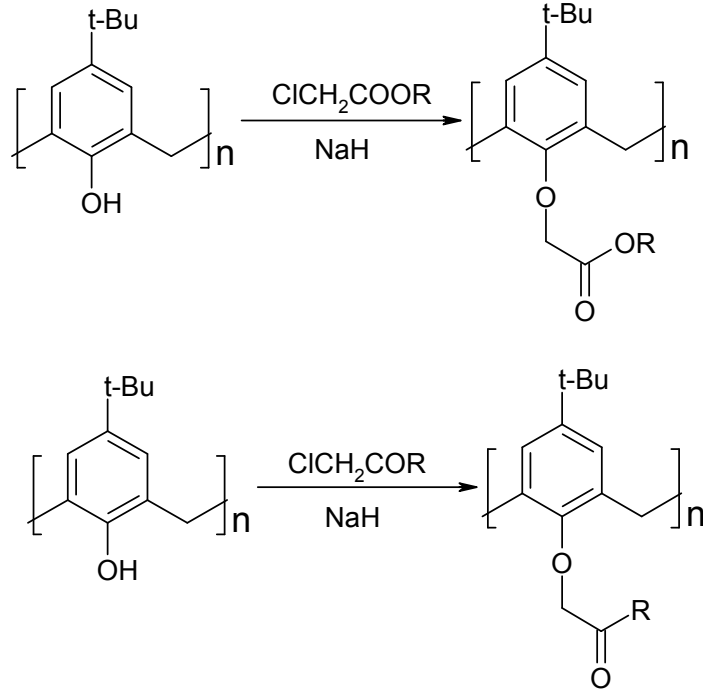
### 2.1.7.2 Kaliksarenlerin Fenolik OH Üzerinden Fonksiyonlandırılması

Kaliksarenler fenolik –OH üzerinden kolaylıkla fonksiyonlandırılmaktadır.



Şekil 2.21 Kaliks[4]arenin alt kısım üzerinden fonksiyonlandırılması

Kaliksarenlerin eter türevleri genellikle NaH katalizörlüğünde THF-DMF içerisinde alkil halojenürlerle etkileştirilerek elde edilmektedir. Bu yöntem sayesinde kaliksarenlerin metil, etil, allil ve benzil eterleri elde edilmektedir (Gutsche 1983, 1983<sup>b</sup>). Ayrıca kaliksarenlere fenolik oksijen üzerinden keton ve ester gruplarının bağlanması da NaH kullanılarak gerçekleşmektedir (Gutsche 1983<sup>b</sup>, 1985, Arnaud-Neu 1989).

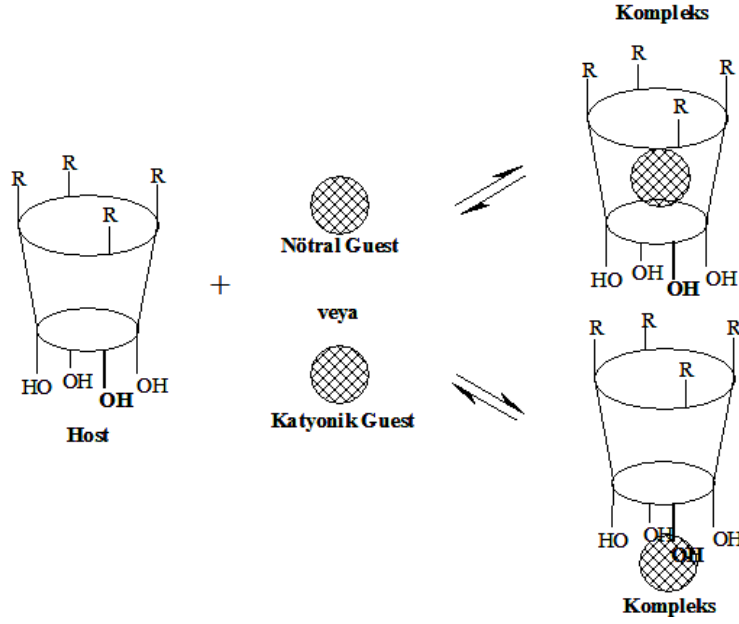


Şekil 2.22 Kaliks[n]aren ester ve keton türevleri

## 2.1.8 Kaliksarenlerin Kullanım Alanları

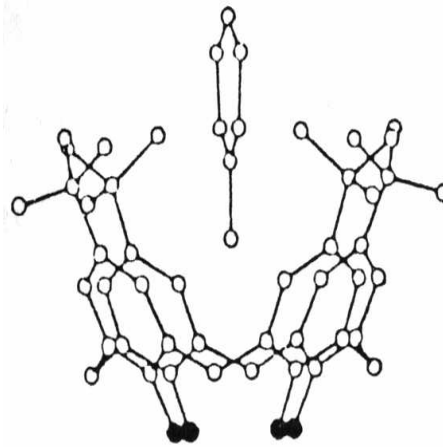
### 2.1.8.1 Molekül veya İyon Taşıyıcı Kaliksarenler

Kaliksarenler halkalı yapı ve sepet gibi boşluğa sahip olmalarından dolayı farklı yapıdaki birçok organik bileşik veya iyonlarla kompleks yapma özelliğine sahiptir. Bu özelliğinden dolayı kaliksarenler molekül yada iyon taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin kompleksleri endo- ve ekzo- kompleks şeklindedir.



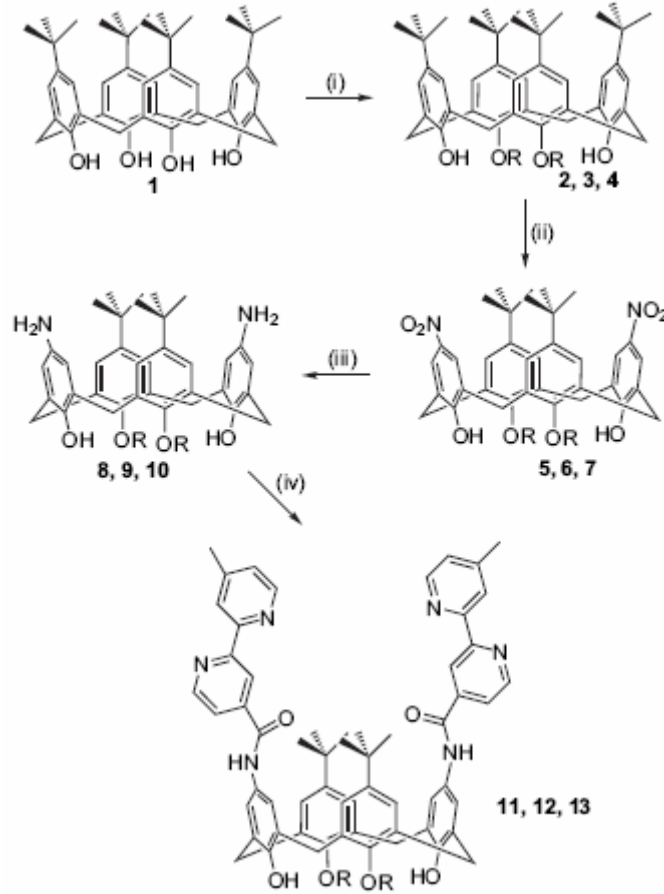
Şekil 2.23 Kaliksarenlerin kompleks oluşturması

*p*-*tert*-Bütikaliks[4]aren kloroform, toluen, tetrahidrofur (THF), benzen, ksilen, anisol veya piridin ile, *p*-*tert*-bütikaliks[6]aren kloroform veya metanol ile, *p*-*tert*-bütikaliks[8]aren kloroform molekülleri ile moleküler kompleks yapmaktadır. *p*-*tert*-Bütikaliks[8]aren kloroformu, atmosfer basıncında ve oda sıcaklığında geri bırakırken kaliks[6]aren 1 mmHg basınç, 257 °C sıcaklık ve 6 günde bırakmaktadır (Gutsche 1983, Gutsche ve Bauer 1985). *p*-*tert*-Bütikaliks[4]arenin toluen ile yaptığı kompleksin x-ray analizi sonucunda, toluenin *p*-*tert*-bütikaliks[4]aren molekülünün boşluk kısmında tutunduğu bulunmuştur (Andretti 1979).



Şekil 2.24 Kaliks[4]aren ile toluen molekülünün kompleks yapısı

Creaven Bernadette S. ve ark. (2006), yapmış oldukları bir çalışmada, kaliks[4]arenin üst kısımlarını bir amit bağıyla bağlı bipiridin içeren bileşik ile, alt kısımlarını ise bir bütül bağıyla bağlı benzil grubuyla ya da bir alkil ester ile fonksiyonlandırarak bu bileşiklerin hepsinin yapılarını  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopisini kullanarak doğruladılar. Ayrıca hem üst hem de alt kısımlarındaki çeşitli fonksiyonel grupların etkileşmesini inceleyerek sentezlemiş oldukları bu bileşiklerin bakır (I/II) ile kompleksleşme çalışmalarını yaptılar.

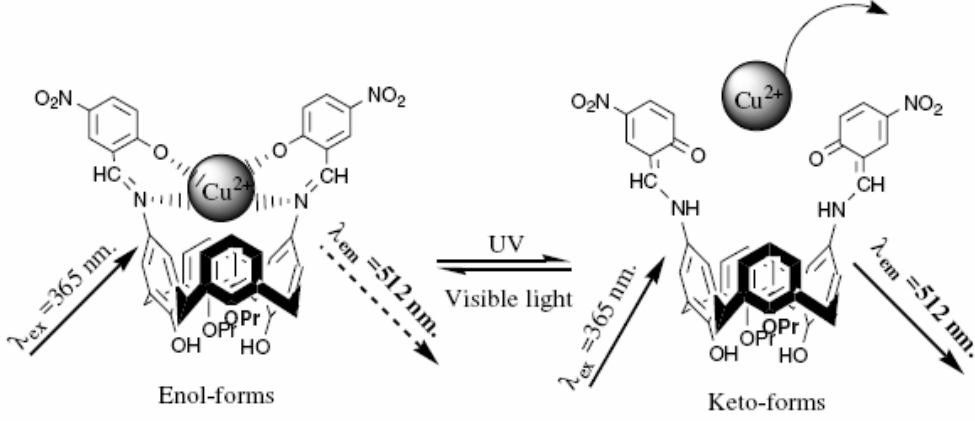


R= n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, benzil yada CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

**Şekil 2.25** Kalik[4]arenin hem üst hem de alt kısımlarından fonksiyonlandırılması

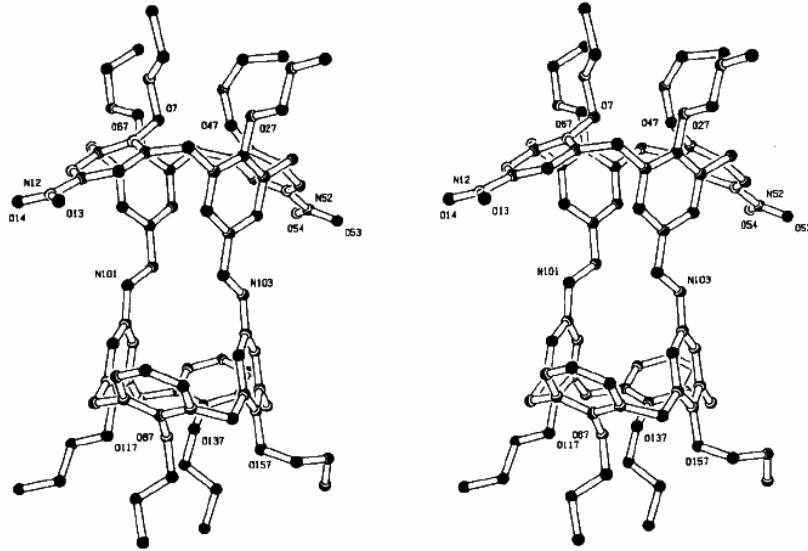
Yunhua Gao ve çalışma gurubu (2007) kaliks[4]arenin üst kısmına iki tane 5-nitro-salisilaldehit grublarını bağlayarak floresans özellik gösteren bir bileşik sentezlediler ve

bu kimyasal alıcıların bakır (II) iyonuna karşı etkisini incelediler. Sonuçta bu bileşik ve  $\text{Cu}^{2+}$  ile oluşturulan çözelti karışımına ışık yansıtarak kapalı-açık-kapalı hallerinde floresans oluşturduğunu gözlemlədiler.



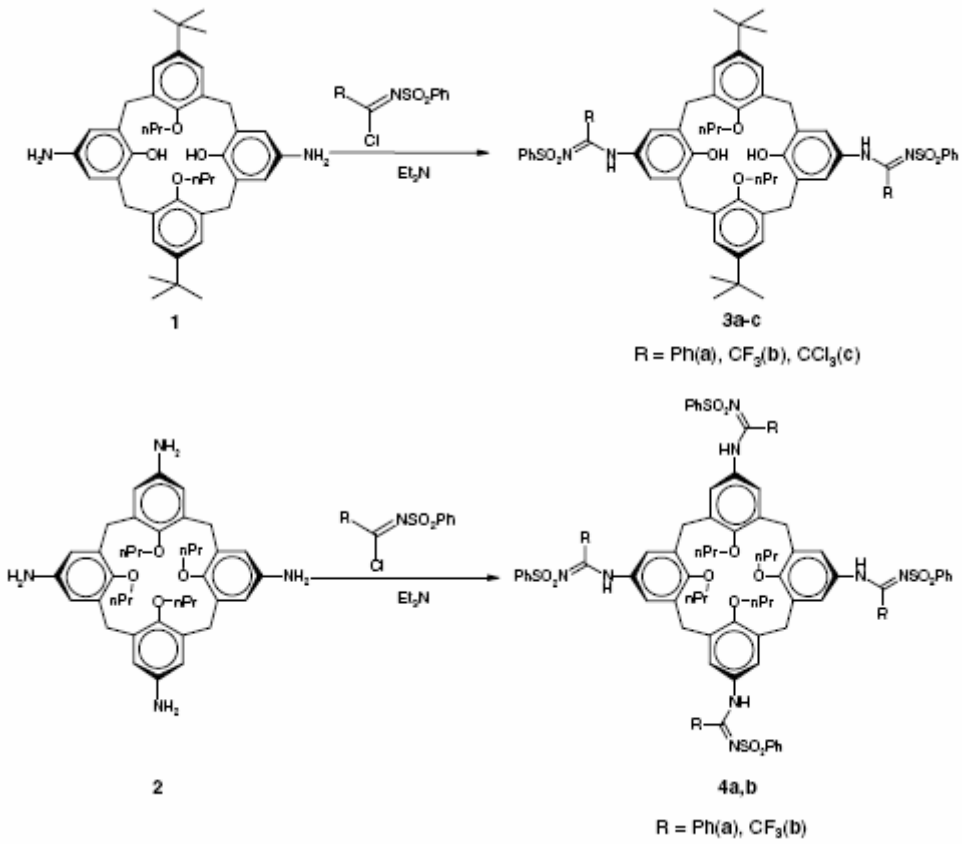
Şekil 2.26 Floresans ışık geçişinin mekanizması

Reinhouldt ve ark. (1996) kaliks[4]arenin üst kısmındaki 5- ve 17- pozisyonlarını amino ve formil gruplarıyla fonksiyonlandırarak bu bileşiklerin gümüş (I) iyonuna karşı yüksek bir kompleks oluşturduğunu göstermişlerdir.

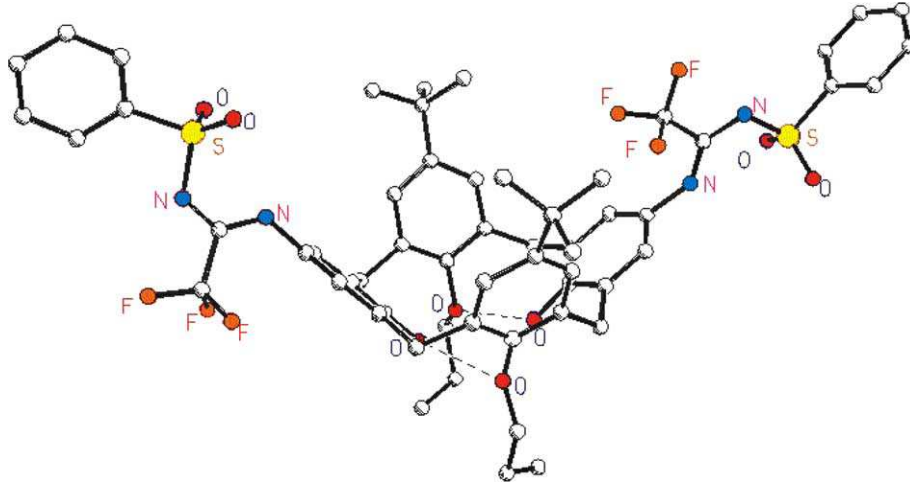


Şekil 2.27 Çift kaliks[4]arenin x-ray kristal şekli

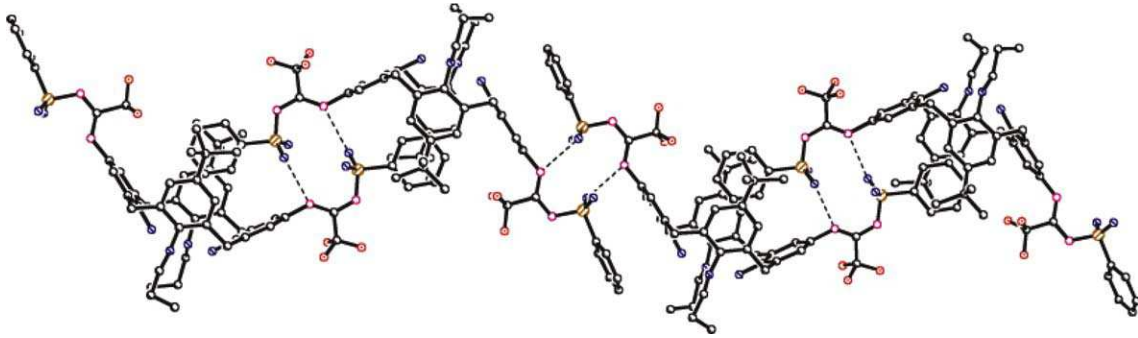
Kalchenko ve ark. (2005) iki ya da dört N<sup>2</sup>-sülfonilamit grubuyla alt kısımlarından fonksiyonlandırılmış kaliks[4]aren sentezlediler. Kase biçimli olan bu kaliks[4]aren-bis-N-sülfoniltriflorometilasetamit (3b) kristallerinde, ph-SO<sub>2</sub> gruplarının fenil halkaları bu bileşiğin moleküler boşluğunun yakınında bulunurken NH...O=S molekülleri arasında hidrojen bağlarının oluştuğunu gözlemlədiler. Ayrıca, kaliksaren (4b) bileşiğinin Mg<sup>2+</sup>, un yanında Ca<sup>2+</sup>, nin geçişini sağlayarak ATP'nin kalsiyum pompasını oluşturduğunu bulmuşlardır.



**Şekil 2.28** Bileşik 3 ve 4 ün sentezi



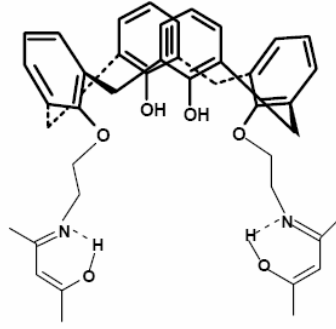
Şekil 2.29 3b Bileşiğinin moleküler şekli



Şekil 2.30 3b Bileşiğinin kristal yapısındaki hidrojen bağlarının kesik çizgilerle gösterimi

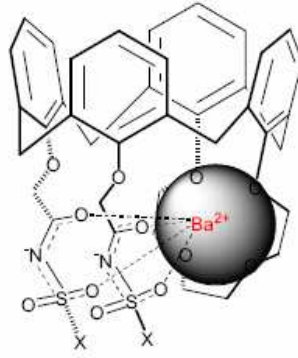
Halouani ve ark. (2004), kaliks[4]arenin  $\beta$ -ketoimin türevini sentezleyerek bu bileşiğin bazik ortamda yapılan ekstraksiyon çalışmalarında  $Pb^{+2}$  iyonu için seçici olduğunu tespit etmişlerdir.





**Şekil 2.31**  $Pb^{+2}$  katyonu için seçimli iyonofor

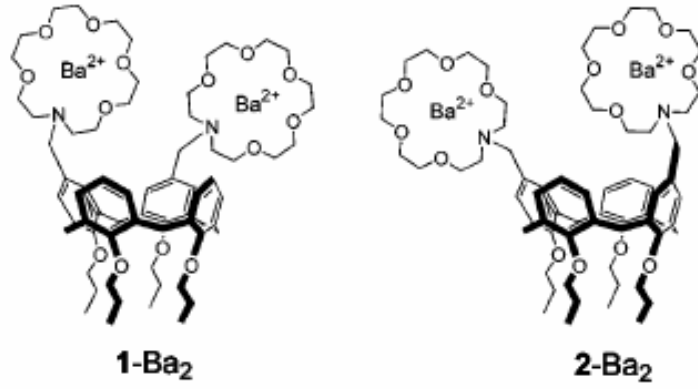
Tu ve ark. (2007), yaptıkları bir çalışmada di-ionize olabilen kaliks[4]aren-1,2-crown-4 eter bileşiğini sentezlemişlerdir. Daha sonra bu bileşiğin toprak alkali metal katyonların taşıma özelliklerini incelemişler ve sırasıyla  $Ba^{+2} \gg Sr^{+2} > Ca^{+2} > Mg^{+2}$  karşı seçicilik gösterdiğini bulmuşlardır. Fakat bu metal katyonlarından en çok  $Ba^{+2}$  a karşı seçicilik gösterdiğini gözlemlemişlerdir.



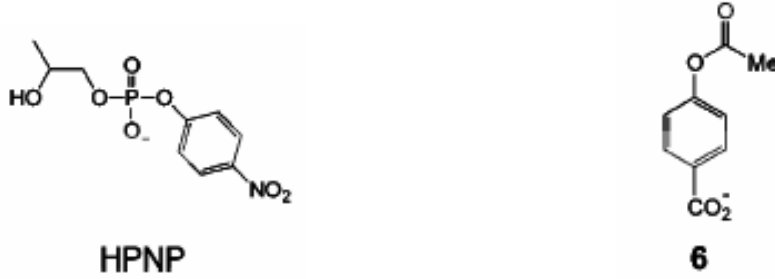
**Şekil 2.32** di-ionize olabilen kaliks[4]aren-1,2-crown-4

Ungaro ve ark. (2005) kaliks[4]arenin lower rimlerindeki hidroksil gruplarını uygun alkil gruplarıyla fonksiyonlandırarak  $Zn^{2+}$ 'ye karşı kaliks[4]arenin koni konformasyonunda bi- ve trimetalik bloklar oluşturular. Aynı zamanda yapı izomerleri olan 1 ve 2 numaralı ligandların sentezini ve bunların  $Ba^{2+}$  ile kompleksleşmesinin büyük bir katalitik aktivitesinin olduğunu bildirdiler.

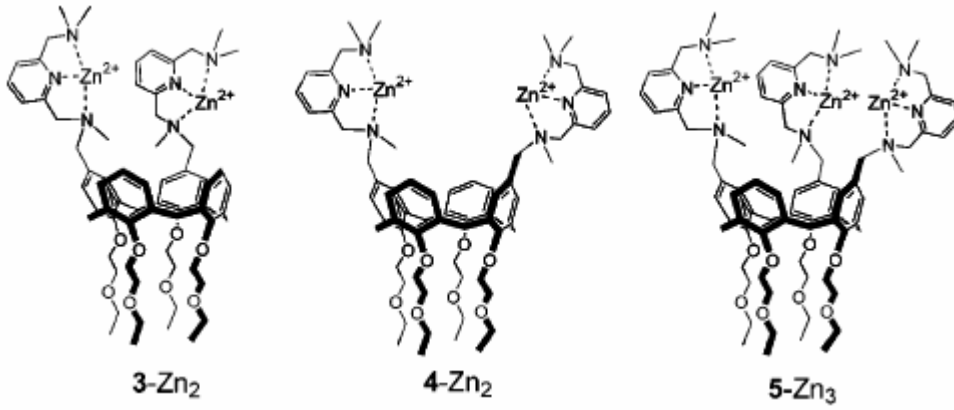
Ayrıca üst kısımda yapı izomeri olan 1,2- ve 1,3- bimetalik  $Zn^{2+}$  komplekslerinin (**3-Zn<sub>2</sub>** ve **4-Zn<sub>2</sub>**) katalitik aktivitelerinin kantitatif bir araştırmasını ve esterin (6) metanolis içinde **5-Zn<sub>3</sub>**'ün trimetalik kompleksi ile birlikte, RNA modeli olan 2-hidroksipropil *p*-nitrofenil-fosfat (HPNP) bileşiğinin oluşturduğu yarık içindeki **3-Zn<sub>2</sub>** ve **4-Zn<sub>2</sub>**'nin yapı izomerlerinin katalitik aktivitelerini karşılaştırdılar.



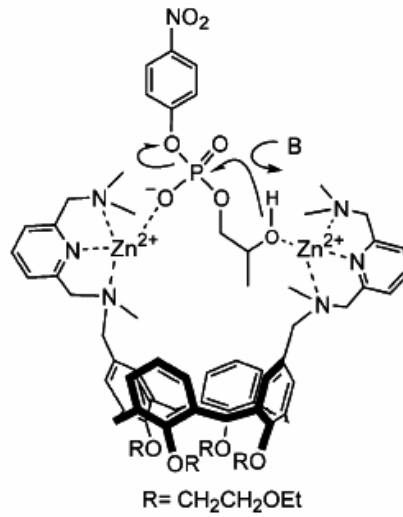
Şekil 2.33 Ba<sup>2+</sup> ile kompleks oluşturan 1 ve 2 nolu bileşikler



Şekil 2.34 HPNP bileşiği ve 6 nolu ester bileşiği

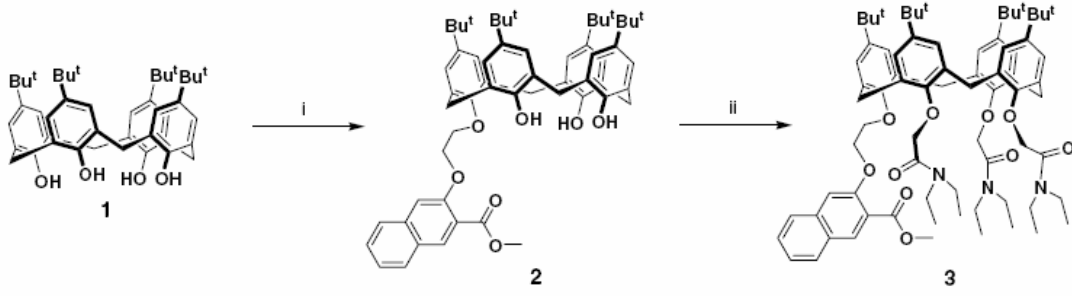


Şekil 2.35 Zn<sup>2+</sup> ile kompleks oluşturan 3, 4 ve 5 numaralı bileşikler



Şekil 2.36 HPNP transferi içinde 4-Zn<sub>2</sub>'nin bifonksiyonel katalitik mekanizması

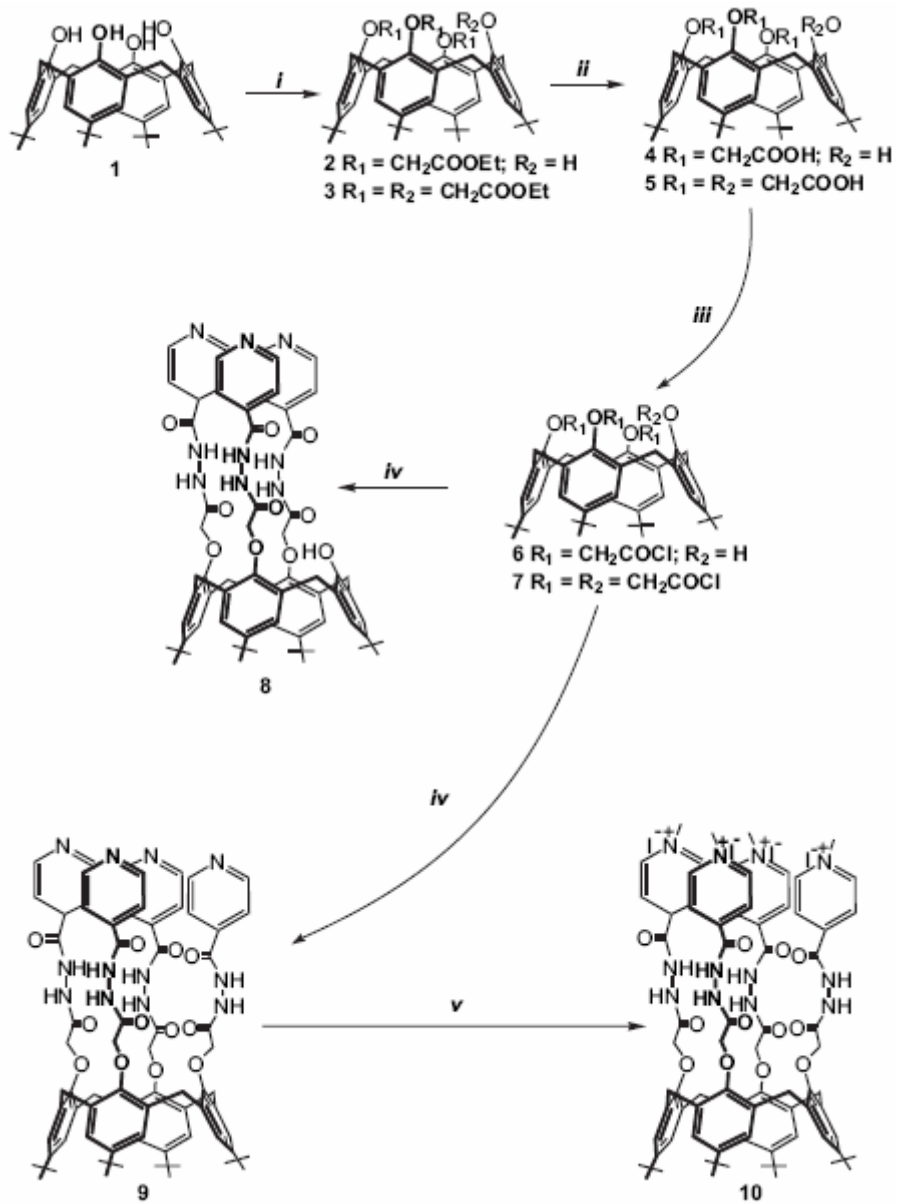
Chuan-Feng Chen ve ark. (2006) yeni bir kimsayal alıcı sentezlemek için üç tane N,N-dietyl-2-kloroasetamit grubu ve bir tane dimetoksikarbonil-3-(2'-bromoetoksi)naftalini kullanarak *p-tert*-bütilkaliks[4]areni alkillediler. Daha sonra sentezlenen bu bileşiğin CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O karışımı içinde alkali, toprak alkali metal iyonları ile bazı geçiş metal iyonları için ve özellikle de Pb<sup>2+</sup> için yüksek derecede seçici bir floresans özellik gösterdiğini tespit etmişlerdir.



i= 2-metoksikarbonil-3-(2'-bromoetoksi)naftalin, ii= N, N-dietil-2-kloroasetamit

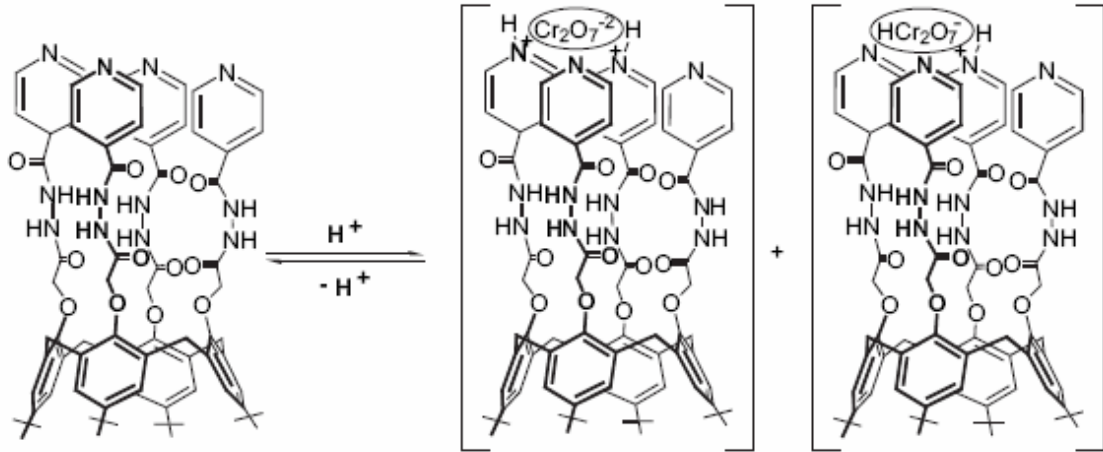
**Şekil 2.37** *p-tert*-Bütikaliks[4]arenin türevlendirilmesi

Tabakçı ve ark. (2007) 5,11,17,23-tetra-*tert*-bütül-25,26,27-tris(klorokarbonilmetoksi)-28-hidroksikaliks[4]aren ve 5,11,17,23-tetra-*tert*-bütül-25,26,27,28-tetrakis(klorokarbonilmetoksi)kaliks[4]aren' den yeni bir piridin bazlı kaliks[4]aren sentezleyerek bu bileşiğin ekstraksiyon çalışmalarını yaptılar. Kompleksleşme çalışmaları sonucunda alkali/geçiş metal katyonları ve  $\text{HCr}_2\text{O}_7^-/\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  anyonlarına karşı seçici olduğunu gördüler. Aynı zamanda sentezlenen bu bileşiğin alkali metal katyonlarını ekstrakte etmediğini ancak geçiş metallerine karşı mükemmel bir seçicilik gösterdiğini tespit ettiler.



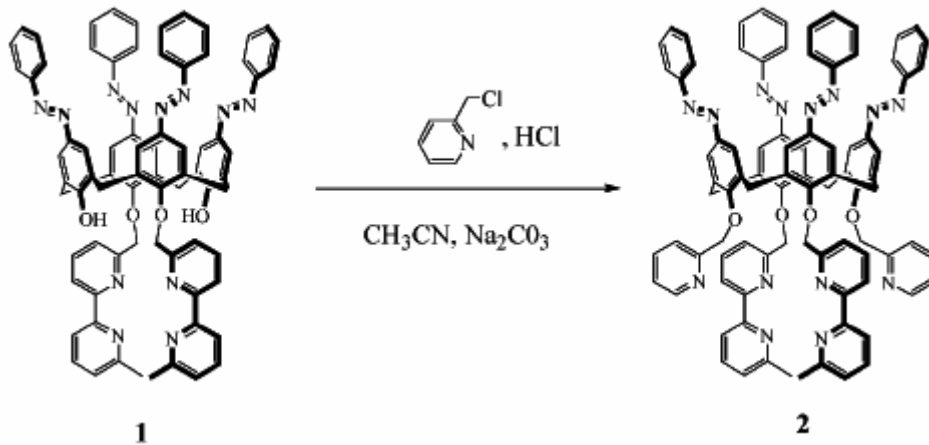
Şekil 2.38 Piridin bazlı *p-tert*-bütilkaliks[4]aren türevi

- (i) Etilbromoasetat,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , aseton; (ii) NaOH, etanol; (iii) tiyonil klorür, THF, piridin;  
(iv) isonikotinic asit hidrazid, THF, piridin; (v)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$

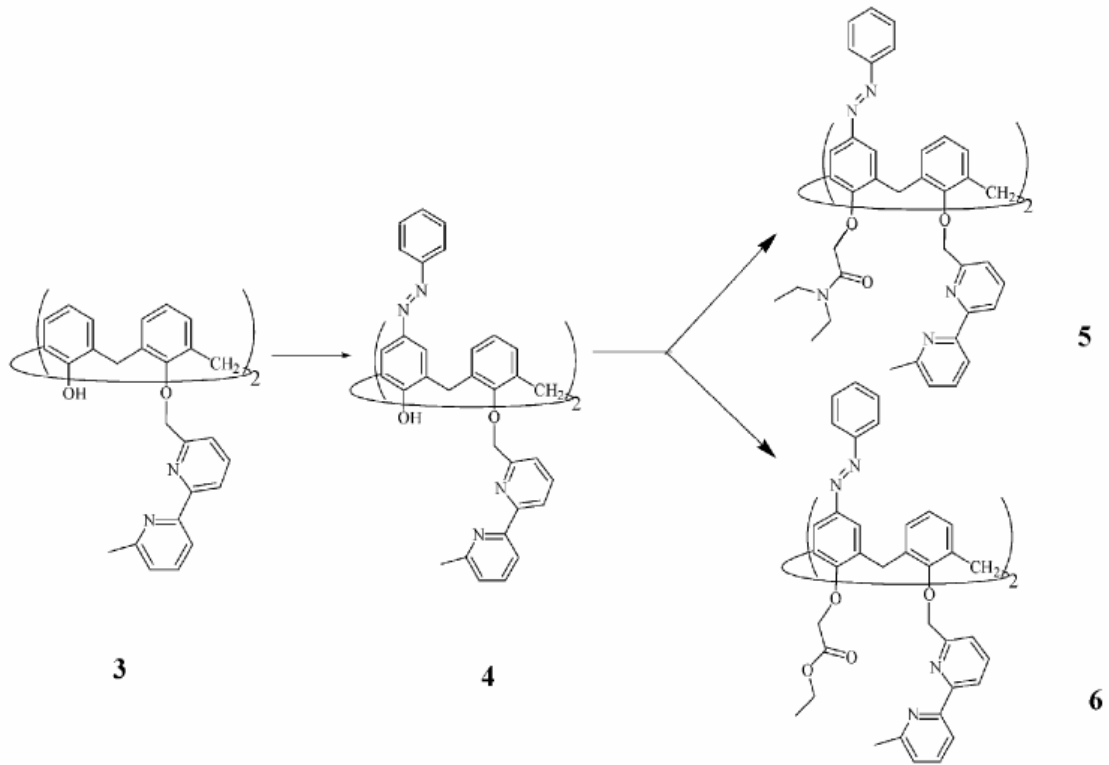


Şekil 2.39 Dikromat anyonuyla 9 nolu bileşiğin önerilen etkileşmesi

Oueslati ve ark. (2004) kaliksarenin fenolik oksijen atomlarına amit, ester ve piridin gibi grupları bağlayarak bipiridil üniteleri taşıyan azokaliksarenin bir serisini sentezlediler. Bu ligandların konformasyonel oranlarını  $^1H$  NMR spektroskopisiyle doğruladılar. Daha sonra 1, 2, 4, 5 ve 6 numaralı bileşiklerin farklı metallere karşı ekstraksiyon çalışmalarını yaptılar ve sonuçta  $Ag^+$  ye karşı seçici olduğunu gördüler.

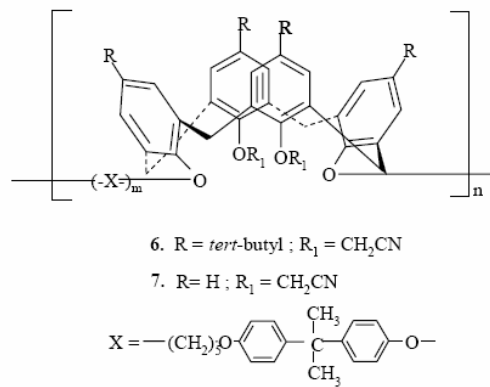


Şekil 2.40 Hem bipiridil hemde piridil grupları taşıyan hetero-fonksiyonlanmış azokaliks[4]arenin sentezi



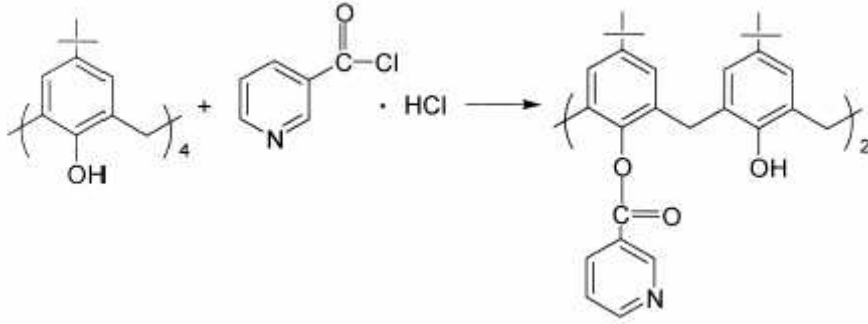
**Şekil 2.41** 2,2-bipiridin üniteleri ve ester ya da amit içeren azokaliks[4]arenler

Alpoguz ve ark. (2002) hacimli bir sıvı membran kullanarak oligomerik kaliks[4]aren nitril bileşiğini sentezlediler. Sonra bu bileşiğin  $Hg^{2+}$  katyonunu sulu fazdan organik faza taşıma özelliklerini incelediler.



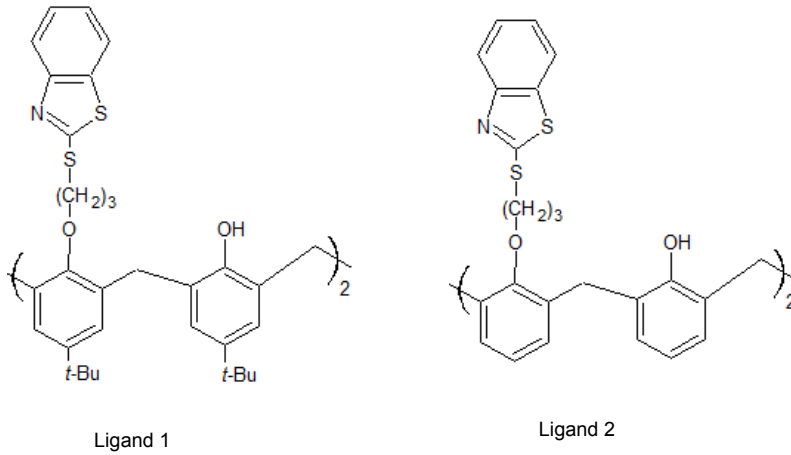
**Şekil 2.42** Oligomerik kaliks[4]arenin nitril türevi

Liu ve ark. (2000) bis-(3-piridinkarboksilat) kaliks[4]aren bileşiğinin  $Ag^+$  ve  $Hg^{2+}$  katyonlarına karşı seçici olan PVC elektrotlarını incelemişlerdir.



**Şekil 2.43** PVC elektrotlarında kullanılan kaliks[4]arenler

Chen ve ark. (2001) yaptıkları bir çalışmada benzotiyazolil kaliks[4]arenin  $Ag^+$  katyonuna karşı seçici PVC elektrotlarını incelemişlerdir.

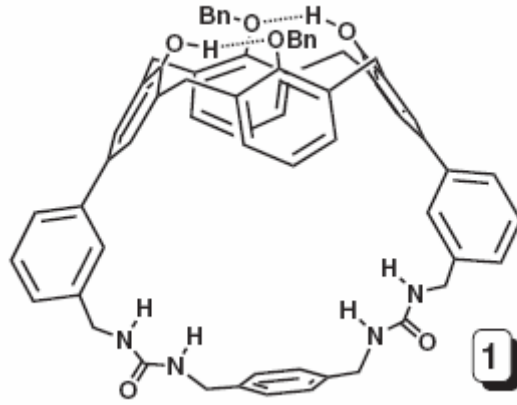


**Şekil 2.44**  $Ag^+$  iyonuna karşı seçimli olan ligandlar

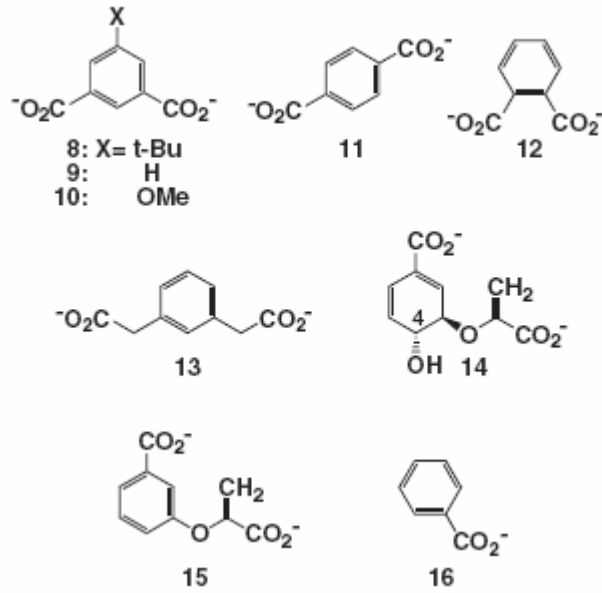
Fukazawa ve ark. (2004) kaliks[4]aren platformunda hidrojen bağı yapan grupların bağlanmasıyla bu bileşiğin karboksilatlar için etkili bir reseptör olabileceğini düşündü-



ler ve sonra DMSO içindeki dikarboksilatlar için seçici olan, iki üre grubu taşıyan bir kaliks[4]aren bazlı reseptör (1) sentezlediler. Sentezledikleri bu bileşiğin biyolojik ürünlerin düzenlenmesinde büyük bir rol oynadığını gördüler.

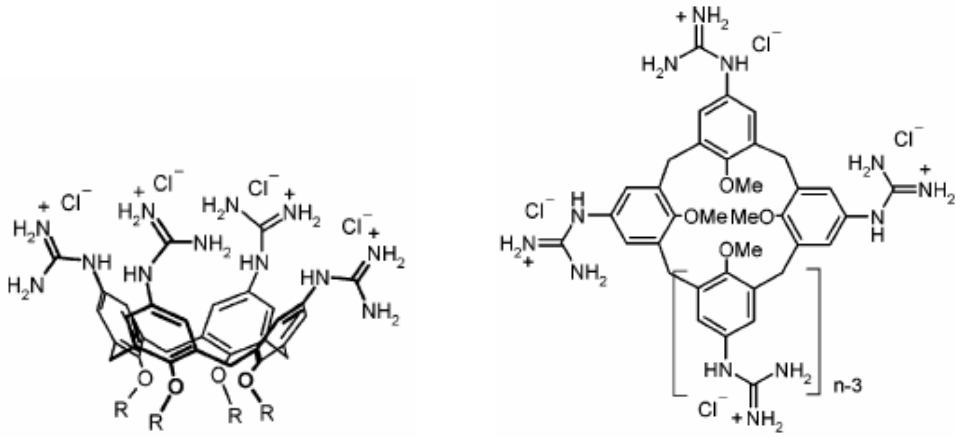


Şekil 2.45 Bir kaliks[4]aren türevi



Şekil 2.46 1 Numaralı bileşikle bağ yapan karboksilatlar

Ungaro ve ark. (2006) kaliks[n]arenlerin DNA'ya karşı aktivitesini ölçmek için kaliksarenlerin upper rimlerine guadiniyum gruplarını, alt kısımlarına ise alkil gruplarını bağlayarak fonksiyonlandırıdılar. Guadiniyum bazlı ligandların hücre içine girişini veya gen transfer etkisini attırdığını gösterdiler. Daha sonra heksil ve oktil grupları taşıyan kaliksarenlerin hücre geçişi kapasitesini arttırdığını buldular. Ayrıca 1,3-karşılıklı konformasyonlu kaliksarenler sentezlerken DNA'nın sıvılaştığını ve bu yüzden de orta seviyede bir etki gösterdiğini gördüler.



R= C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>: **4G4Pr-koni**

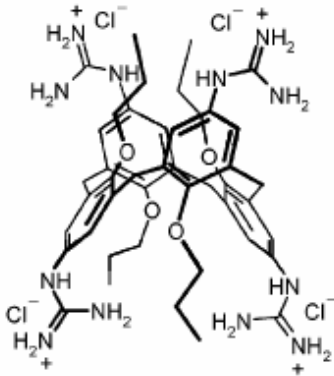
n= 4: **4G4Me-mobil**

R= C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>: **4G4Heksil-koni**

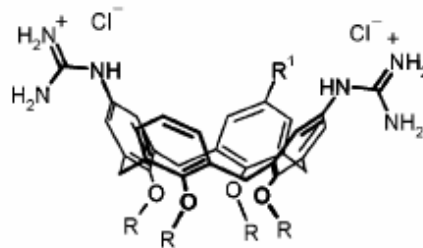
n= 6: **6G6Me-mobil**

R= C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>: **4G4Oktil-koni**

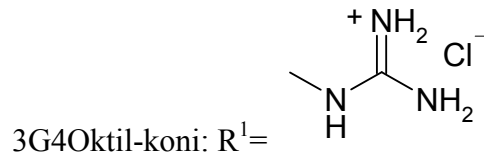
n= 8: **8G8Me-mobil**



4G4Pr-kısmi



2G4Oktil-koni: R<sup>1</sup>= H

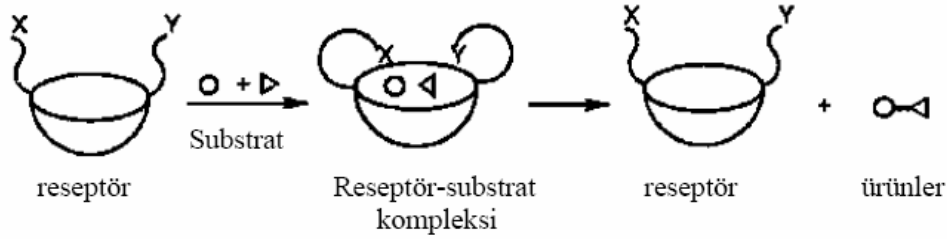


3G4Oktil-koni: R<sup>1</sup>=

Şekil 2.47 Guadiniyum kaliksarenler

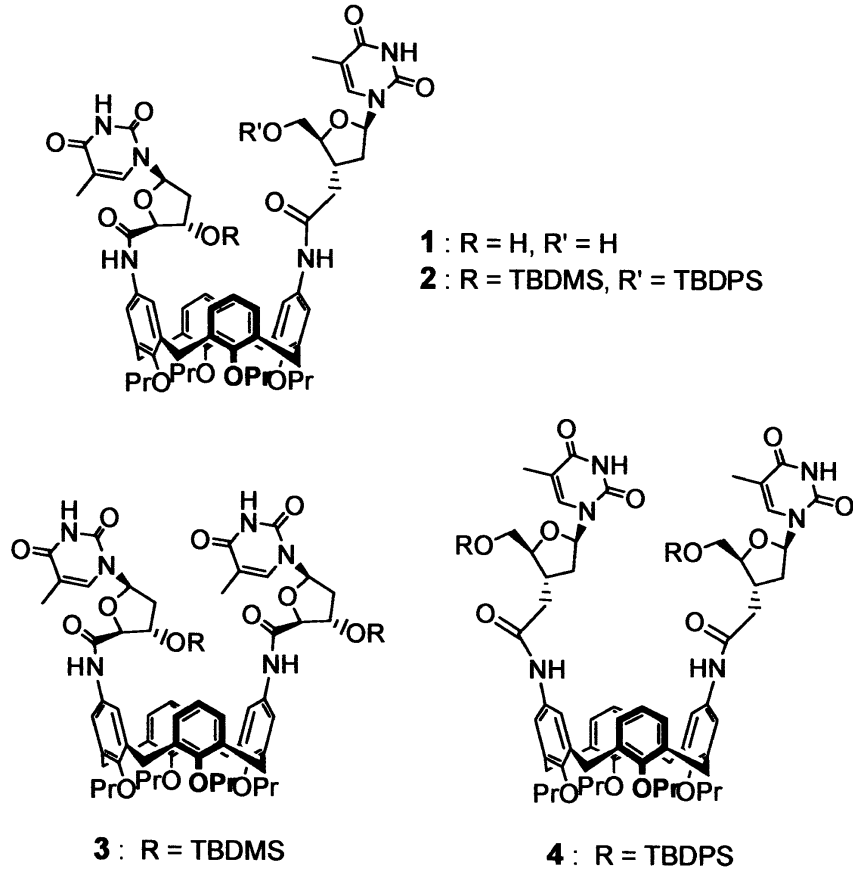
### 2.1.8.2 Kaliksarenlerin Enzim-mimik Olarak Kullanılmaları

Gutsche kaliksarenlere, potansiyel enzim-mimik özelliği veya kompleksleşme özelliği kazandırılabilmesi için uygun bir bileşikle fonksiyonlandırılması gerektiğini ileri sürmüştür (Gutsche 1983). Enzim-mimik yapısının temel fikri, enzimin aktif bölgesini kaliksaren bazlı sentetik bir model yapmaktır. Bu durumda enzim, diğer fonksiyonel gruplarla beraber bağlanan substratlar için bir boşluk içerecektir. Böylece substratlarla etkileşim, katalitik olarak substratların ürünlere dönüşmesini sağlayacaktır (Breslow 1995).



**Şekil 2.48** Fonksiyonlandırılmış kaliksarenler üzerinde enzim modellerinin şematik gösterimi

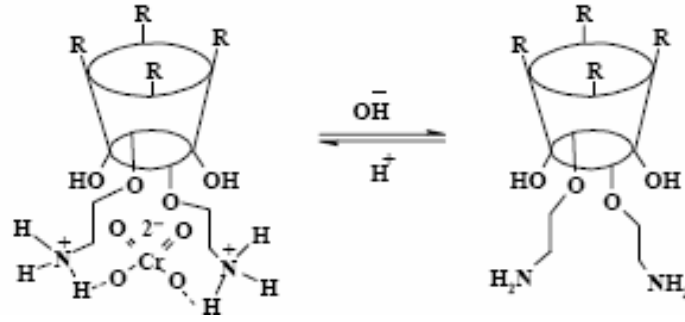
Byeang Hyeon Kim ve Su Jeong Kim (2002) kalixsnükleositleri (kaliks[4]arenler ve nükleositler arasındaki hibrit molekülleri) sentezlemek için para-1,3-diaminokaliks[4]arenin amin fonksiyonlu gruplarını ve timidin nükleositlerin karboksilik asit grupları arasında oluşan amit bağlarını kullandılar. Sentezledikleri bu bileşiklerin biyolojik reaksiyonlarda etkisinin olduğunu gördüler. Ayrıca, bir mimik şeklindeki DNA sarmalının bir yapı iskeleti olarak kaliks[4]aren nükleosit hibritlerini (kalixsnükleositler) kullanarak 1-4 bileşiklerini sentezleyip bunların enzimatik etkisini incelediler.



Şekil 2.49 Kalixnükleositlerin sentezi

### 2.1.8.3 Kaliksarenlerin Anyon Kompleksleri

Yordanov (1999) kaliks[4]arenin alkilamonyum türevinin protonlanmış halinin kromat ve dikromat anyonlarının sulu fazdan kloroformlu faza taşınmasında etkili olduğunu gösterdi.



**Şekil 2.50** Kaliks[4]arenin alkilamonyum türevinin kromat anyonu ile şematik bir gösterimi

#### 2.1.8.4 Kaliksarenlerin Alkali ve Geçiş Metalleriyle Olan Kompleksleri

Chang ve ark. *p-tert*-bütilkaliks[4]arenin fenolik oksijen atomlarını amit, ester ve karboksil gruplarıyla fonksiyonlandırarak bunların 1A ve 2A grubu ile metal komplekslerini incelemişlerdir.

## 2.2 Flavinler

Riboflavinler uzun bir süre sadece bir vitamin olarak bilinmekteydi. Daha sonra bunun karakterize edilebilen harika bir yapısı olduğu anlaşıldı ve buna bağlı olarak pek çok kişinin ilgi alanına girdi. Bu kişileden birisi 1874'ün başlangıcında dünya okyanuslarının ilk sistematik keşfini yapan HMS Challenger'dır. Challenger'e göre:

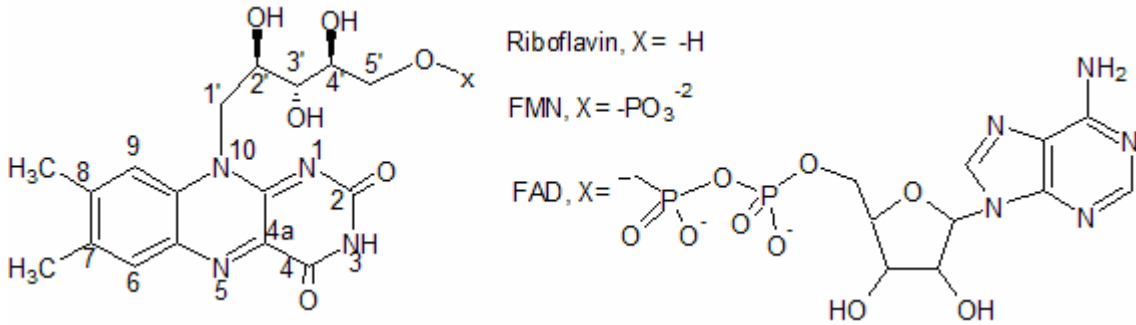
' Ay yoktu, gece tamamen açıktı ve havada görkemle parlayan yıldızlar vardı sonra ay tutulmasıyla deniz oldukça kabardı ve yüzeyde bir kararma görüldü, fakat her yerde tam bir çizgi bırakan, çok parlak dalgalar vardı. Gemi yanlarında yüksek siyah aralıklar vardı ancak yok gibi görünen pırıltı uzaktaydı, gözlerimizle gördüğümüz ışık bir süre sonra kayboluyordu. '

Bu tanımda flavin, oksijen indirgenmesi üzerinde etkili olan lusiferas enzimli deniz bak-

terilerinin luminesanslarının etkisini göstermektedir. Daha sonra flavin ve oksijenin indirgenmesi dikkat çekmiştir.

Yaklaşık 110 yıl önce bir İngiliz kimyacı A. Wynter Blyth tarafından inek sütünün kimyasal yapısı üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmada, bileşenlerden biri laktokrom olarak bilinen parlak sarı renkli bir pigment izole edilmiştir. İzole edilen bu pigment bizim şimdi riboflavin olarak bildiğimiz bileşiktir. Yarım yüzyıl Wynter Blyth' in bilgilerine ek bir bilgi katılmamış ancak 1920 ve 1930 yıllarında araştırmalara hız verilmiş ve berrak yeşilimsi floresans özelliği olan sarı renkli pigmentlerin elde edildiği kaynaklar genişletilmiştir (Massey V., 2000).

Sarı pigmentlerin vitamin B kompleksinin bir ögesi olarak tanımlanması, vitamin izolasyonunun yeşil floresans ile ilişkili etkisinin fark edilmesini sağlamıştır. Bu konuda başta gelen kimyacılar, Richard Kuhn ve Paul Karrer, flavinlerin kimyasal sentezini yapmışlardır. Bu kişiler riboflavine, laktoflavin ve ovoflavin gibi farklı isimler vermişlerdir.



Şekil 2.51 Riboflavin, FMN, FAD'ın şekilleri

Otto Warburg (1933) son oksidant olarak kullanılan moleküler oksijenlerin tek zincirli reaksiyonların canlı hücreler ile değişmiş ve küçük besinlerden elde edilen kullanılabilir enerjinin küçük substratlar ile ilerleyen biyolojik solunumun mekanizması üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışma sonucunda, Warburg NADPH olarak bilinen ve ikinci substrat olarak kullanılan oksijenin başka bir vitaminin kofaktörünün oksidasyon katalizi için maya' dan sarı bir protein izole edildiğini göstermiştir.

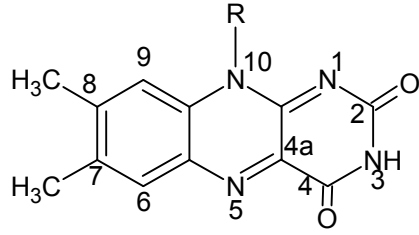
İskoç bir biyokimyacı olan Hugo Theorell, enzim pH'ının 2 civarına ayarlanıp, amonyum sülfat ile çöktürülürse çöken proteinin beyaz ve sarı renkli olacağını söylemiştir (Massey V., 2000). Ne renksiz apoprotein ne de sarı renkli flavin NADPH'ın oksidasyonunu katalizleyebileceğini ve enzimden izole edilen sarı pigment' in riboflavinden ayırt edilemeyen floresans özelliklerinin olduğunu söylemiştir.

Sonda ya da uçta bulunan hidroksil gruplarında bir fosfat bulunduran flavinlerde enzimatik farklılıkların olduğu bulunmuştur. Fosfat grubu taşıyan bu bileşik flavin-mononükleotid (FMN) olarak bilinmektedir.

Birkaç yıl sonra Hans Krebs başka bir flavoprotein olan D- amino asit oksidans'ı buldu ve 1938'de Warburg ve Cristian bu proteinin apoprotein ve flavin içinde ayrılmış bir bileşik olduğunu göstermiştir, bu aynı zamanda sarı renkli maya ile yapılandı. Todd ve grubu (1954) FMN ve AMP' yi sentezleyerek bunların bir kondensasyon ürünü olduğunu gösterdiler. Bu oluşan ürün, flavin adenin dinükleotid (FAD) olarak bilinmektedir.

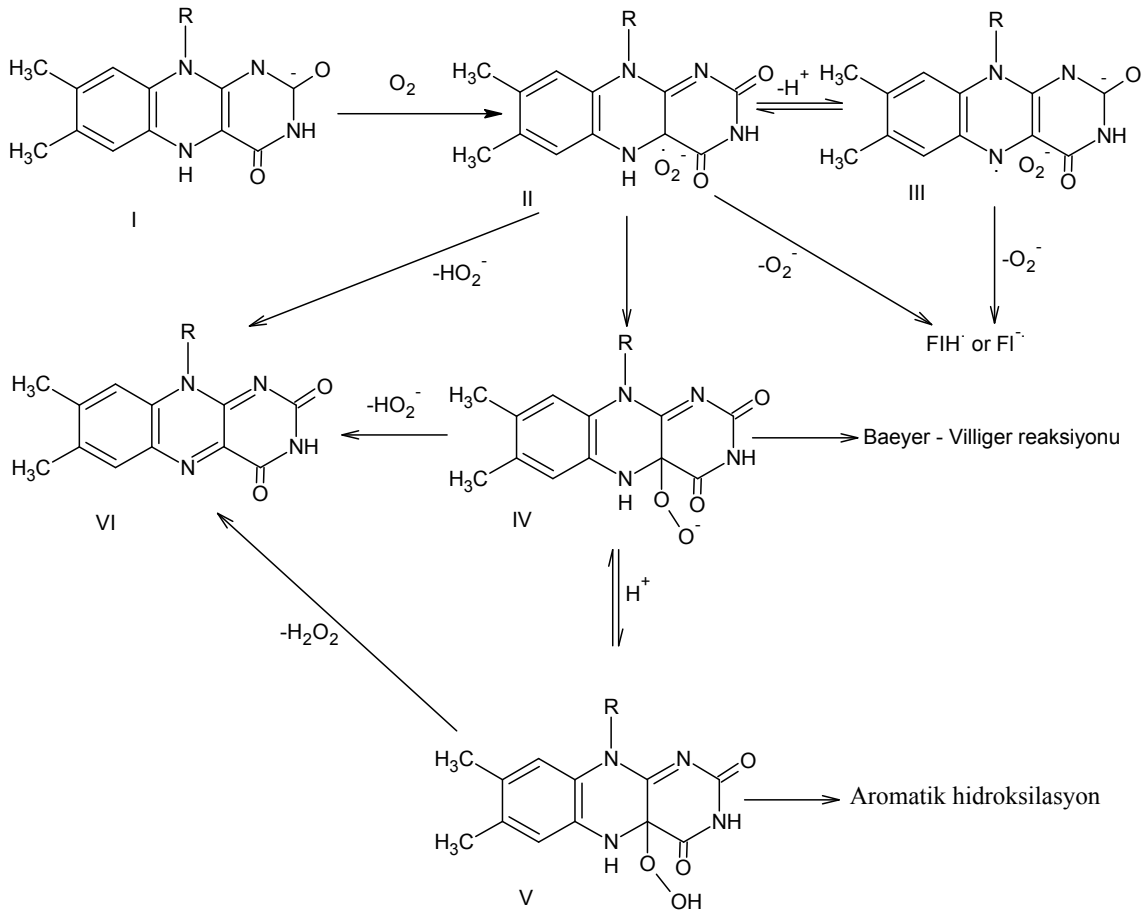
Massey V. 45 yıl önce flavin alanında çalışmaya başladı, ancak o zamanlarda flavoprotein enzimlerinin sadece çok azı bilinmekteydi. Fakat şimdi bu enzimlerden yüzlercesi bilinmekte ve hatta her hafta bunlara yeni bir tanesi eklenmektedir. Bunların çoğu N-10 yan zincirinden fonksiyonlanmış flavoproteinlerdir. Karaciğer mikrozomlarında bulunan sitokrom P450 enzimleri de basit bir flavoproteindir.

Flavinler hem elektrofil hem de nükleofil olarak fonksiyonlandırılabilen bileşiklerdir. Ayrıca flavinler radikal reaksiyonlu oksijen-türevli ürünlerin sentezinde ve özellikle de hidroperoksinin indirgenmesinde rol oynar. Flavoproteinler, çoğu aromatik bileşikleri hidroksilleyerek toprak detoksifikasyonunda önemli bir rol oynar. Biyoluminescent bakterisi içindeki flavinler ışığın üretilmesini, bitki fototropizmi ve nükleik asitin bağlanma metoduna benzer bir şekilde ışığın absorpsiyonunu sağlar. Son zamanlarda ölü hücrelerin canlandırılmasında kullanıldığı da bilinmektedir. Flavoproteinlerin kimyası bunların bağladığı proteinler ile spesifik etkileşmeleri sonucunda kontrol edilmektedir.



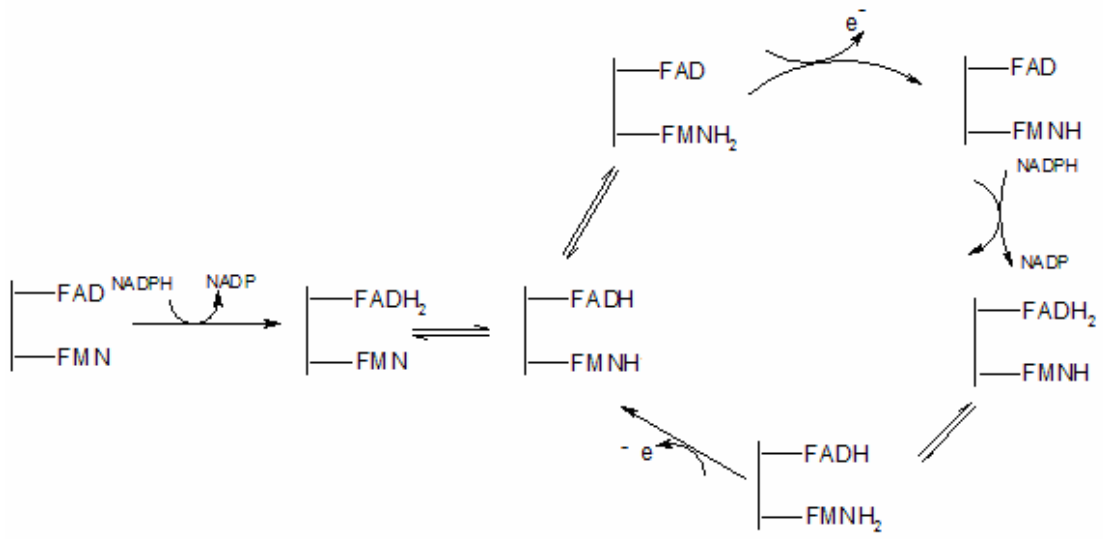
- R= Ph-                      7,8-Dimetil-N<sup>10</sup>-fenilisoalloksazin  
R= Me-                      7,8-Dimetil-N<sup>10</sup>-metilisoalloksazin  
R= C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>-              7,8-Dimetil-N<sup>10</sup>-dodesilisoalloksazin

Şekil 2.52 Flavinlerin genel adlandırılması



Şekil 2.53 Flavinin oksijen ile indirgenme reaksiyonu





Şekil 2.54 NADPH-Sitokrom P450 redüktaz ile katalitik döngü

### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1 Materyal

##### 3.1.1 Enstrümental Teknikler

NMR spektrumları Varian Mercury Plus 300 (<sup>1</sup>H için 299.97 MHz), Bruker Avance DRX 500 spektrametresi (<sup>1</sup>H için 500.13 MHz) ile alındı. NMR spektrumunda standart olarak TMS kullanıldı ve kimyasal kayma değerleri ( $\delta = 0.0$ ) ppm cinsinden belirtildi. Elementel analizler (C, H, N) Perkin-Elmer 240 cihazı ile yapıldı. Erime noktası tayinleri, Barnsted / Electrothermal marka erime noktası tayin cihazı ile yapıldı. IR spektrumları, KBr diskleri halinde Perkin Elmer 1605 FTIR System Spectrum BX spektrofotometresinden alındı. TLC analizleri DC Alufolien Kieselgel 60 F254 (Merck) ile yapıldı. Kolon kromatografisinde silika jel olarak 60 (0.040-0.063 mm) (Merck) kullanıldı. Başlangıç maddeleri ve reaktifler Aldrich, Lancaster, Difco ve Fluka' dan hazır alınıp herhangi bir saflaştırma yapılmadan kullanıldı.

##### 3.1.2 Kimyasal Sentezler

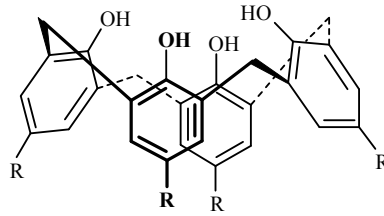
Bu çalışmada sentezlenen bazı bileşikler literatürdeki metotlara göre bazıları da yeni sentetik metotlar geliştirilerek elde edilmiştir. Bu sentez metotları ve sentezlenen bileşikler (1-8) aşağıda verilmiştir.

#### 3.2 Metod

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

1 L'lik bir balona, *p-tert*-bütilfenol (100 g, 0.665 mol), 37 %'lik formaldehit (62.3 mL, 0.83 mol), ve NaOH (1.2 g, 0.03 mol) az bir miktar suda çözülerek alındı. Reaksiyon karışımı banyonun (yağ banyosu) sıcaklığı 110-120 °C'da sabit tutularak bir geri soğutucu altında 1.5-2 saat ısıtıldı. Bu esnada reaksiyon karışımı viskoz bir halden önce turuncu renge daha sonra katı sarı bir kütleye dönüştü. Bu noktada karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve 800-1000 mL difenil eter ile süspanse edilip balona

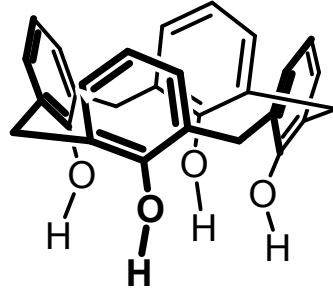
mekanik bir karıştırıcı, azot girişi ve bir ksilol cihazı takıldı ve balon ısıtılarak suyun ortamdan uzaklaştırılması sağlandı. Su çıkışı tamamlandığında ve çökelti oluşmaya başladığında karışım bir geri soğutucu takılarak 1.5-2 saat kaynatıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu, 1 L etil asetatla muamele edilerek 15-30 dak. karıştırıldı ve 30 dak. kendi halinde bekletildi. Oluşan beyazımsı çökelek süzülüp iki kez 100 mL etil asetatla ve bir kez de 200 mL asetik asitle yıkandı ve asetik asit kokusu gidinceye kadar su ile yıkandı. Kurutulan 66.5 g (62 %) ham ürün toluenden yeniden kristallendirilerek 61.6 g parlak beyaz kristalli erime noktası 342-344 °C (lit: 344-346 °C) (Gutsche, 1990) olan **1** elde edildi.



**1** R = *tert*-bütil

### 3.2.2 *p-tert*-Bütilkaliks[4]arenin dealkilasyonu (**2**)

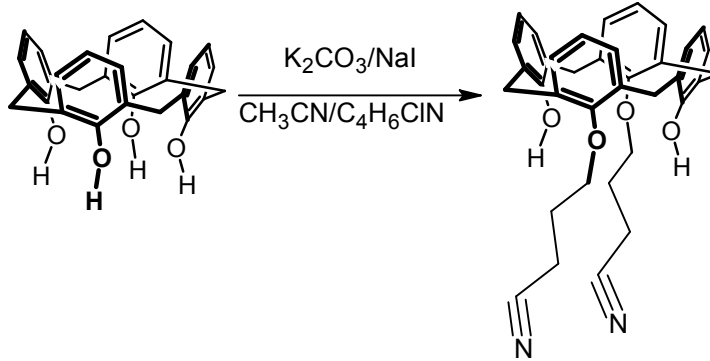
52,4 g (70,71 mmol) *p-tert*-bütilkaliks[4]aren **1**, kuru toluende (675 mL) çözülür ve üzerine fenol (32 g; 340 mmol) ilave edilir. AlCl<sub>3</sub> (76 g; 570 mmol) 10 dakika ara ile üç kısımda ilave edilir. Son AlCl<sub>3</sub> ilavesinden sonra 4 saat azot atmosferinde oda sıcaklığında karıştırılır. Daha sonra buz banyosuna alınır ve üzerine 0,2 M HCl ilave edilir. Organik ve sulu faz ayrılır ve nötrleştirilir. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur. Oluşan sarı renkli çözelti distillenir ve üzerine 500 mL metanol ilave edilir. Metanol ilavesi ile çöken bej renkli madde süzülür, kurutulur. Kloroform–metanol sisteminde kristallendirilir ve %78 verimle beyaz renkli kristaller halinde bileşik **2** elde edilir. Erime noktası: 313-315 °C (Lit., 315-318 °C). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3,35 (d, 4H, ArCH<sub>2</sub>Ar); 4,23 (d, 4H, ArCH<sub>2</sub>Ar); 6,67 (t, 4H, ArH); 7,45 (d, 4H, ArH); 10,16 (s, 4H, OH).



(2)

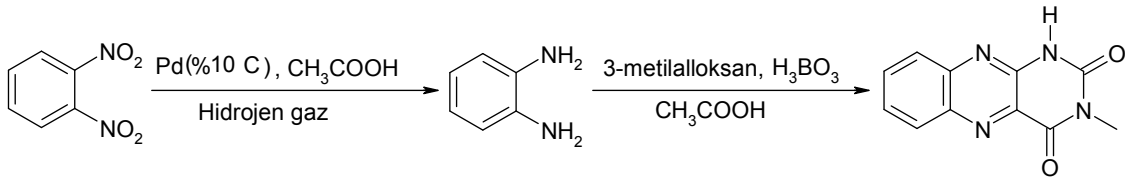
### 3.2.3 25,27-bis-3-siyanopropoksi-kaliks[4]aren (3)

2 numaralı bileşik (8.82 g, 20.8 mmol),  $K_2CO_3$  (6.78 g, 20.8 mmol), sodyum iyodür (6.23 g, 41.6 mmol) asetonitril (540 mL)' de çözülür. Daha sonra 4-klorobütilnitril (4.00 mL, 41.6 mmol) ilave edilerek 24 saat bir geri soğutucu altında kaynatılır. Bu sürenin sonunda karışım soğutulur ve HCl ile muamele edilir. Birkaç kez  $CH_2Cl_2$  ile ekstrakte edilir. Daha sonra organik fazlar birleştirilerek suyla yıkanır ve  $Na_2SO_4$  üzerinde kurutulur. Verim 9.20 g (% 79). En: 244- 246 °C. IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 2363  $cm^{-1}$  (CN).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.39 (m, 4H, C- $CH_2$ -CN), 3.08 (t, 4H,  $OCH_2CH_2$ ), 3.47 (d, 4H,  $ArCH_2Ar$ ), 4.13 (t, 4H,  $OCH_2CH_2$ ), 4.21 (d, 4H,  $ArCH_2Ar$ ), 6.7 (t, 2H, Ar-H), 6.79 (t, 2H, Ar-H), 6.94 (d, 4H, ArH), 7.09 (d, 4H, ArH), 7.79 (s, 2H, OH).  $C_{36}H_{34}N_2O_4$  için hesaplanan: C, 77.4; H, 6.13; N, 5.01. Bulunan: C, 77.01; H, 6.22; N, 4.92.



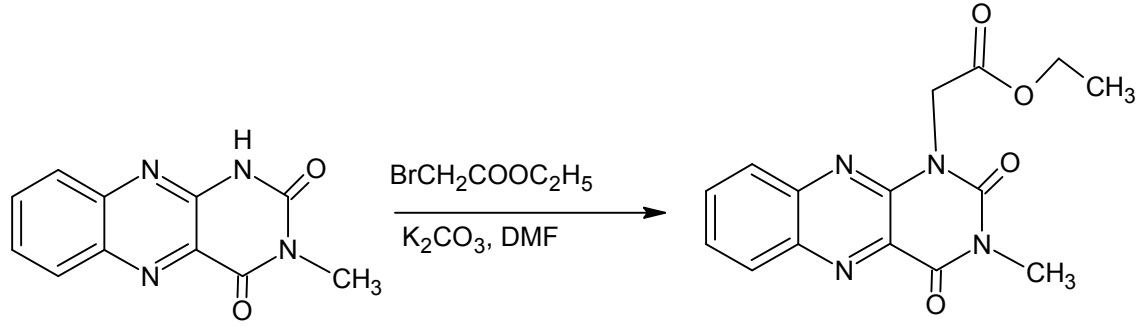
### 3.2.4 N<sup>3</sup>-Metilisoalloksazine (4)

1,2-Dinitrobenzen (2 g, 11.897 mmol), palladyum (%10 C) (0.15 g) karışımının üzerine 100 mL asetik asit ilave edilir ve oda sıcaklığında üç saat H<sub>2</sub> gazı altında karıştırılır. Bu sürenin sonunda, palladyum süzülerek ayrılır, oluşan asetik asit içindeki bu sıvı karışımın üzerine sıcak asetik asit (77 mL) içinde çözülmüş haldeki 3-metilaloksan (2.0714 g, 11.897 mmol) ve H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> (0.8187 g, 13.240 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 19 saat karıştırılır. Reaksiyon sonunda, oluşan krem renkli kristal haldeki (4) numaralı bileşik süzülerek asetik asit ve eter ile yıkanır. Verim 1.75 g (%65). Erime noktası 285 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz): δ=3.29 ppm (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 7.77 ppm (m, 1H, Ar-H), 7.92 ppm (d, 2H, Ar-H), 8.18 ppm (d, 1H, Ar-H), 12.23 ppm (s, 1H, N-H); C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 55.77; H, 3.81; N, 23.65. Bulunan: C, 56.12; H, 3.41; N, 23.55.



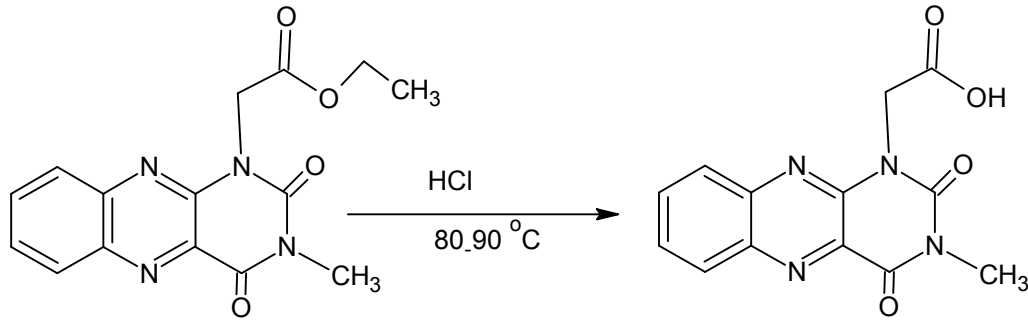
### 3.2.5 Etil-N<sup>3</sup>-metilisoalloksazin-1-asetat (5)

4 Numaralı bileşik (0.3 g, 1.3146 mmol) ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 g, 7.303 mmol) kuru DMF (110 mL)'de çözülmüş, üzerine etilbromoasetat (2.195 g, 13.146 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 5 saat karıştırılır. Sonra karışım süzülür ve 40 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ileve edilerek su ile organik faz 7 kez yıkanır ve MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutulur. Diklormetan düşük basınçta uzaklaştırılır. Oluşan katı, diklormetan ve dietileter ile saflaştırılarak sarı renkli kristal halinde elde edilir. Verim 0.318 g (%77), erime noktası 205-207 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz): δ=1.31 ppm (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.62 ppm (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4.26 ppm (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 5.20 ppm (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.77 ppm (t, 1H, Ar-H), 7.89 ppm (t, 1H, Ar-H), 7.99 ppm (d, 1H, Ar-H), 8.36 ppm (d, 1H, Ar-H); C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> için hesaplanan: C, 57.32; H, 4.49; N, 17.83. Bulunan: C, 57.57; H, 4.32; N, 17.78.



### 3.2.6 N<sup>1</sup>-Karboksimetil-N<sup>3</sup>-metilisoalloksazin (6)

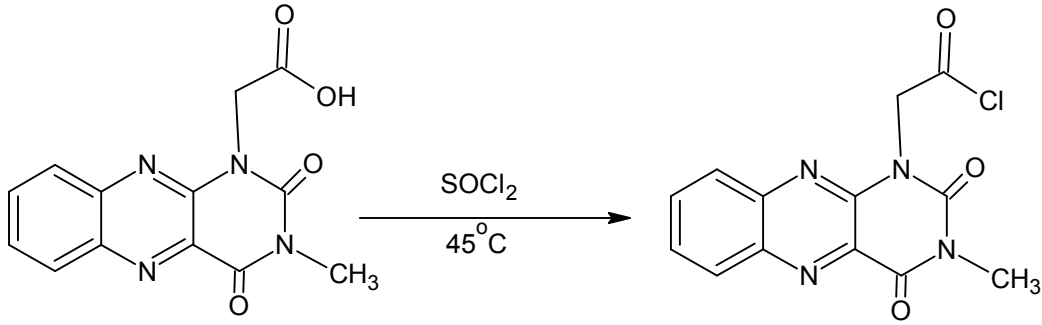
**5** Numaralı bileşik (0.318 g, 1.0118 mmol) ve HCl asit (5 mL) 80-90 °C’ de 105 dakika karıştırılır. Daha sonra üzerine bir miktar saf su ilave edilir ve oluşan madde süzülerek ayrılır. Katı maddenin üzerine bir miktar asetik asit ilavesiyle kristallendirilir. Oluşan sarı renkli kristaller süzülür. Verim 0.158 g (%55), erime noktası 287-294 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz): δ=3.31 ppm (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4.98 ppm (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.85 ppm (t, 1H, Ar-H), 8.00 ppm (d, 2H, Ar-H), 8,26 ppm (d, 1H, Ar-H), 13.15 ppm (s, 1H, OH); C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> için hesaplanan: C, 54.55; H, 3.52; N, 19.57. Bulunan: C, 54.67; H, 3.45; N, 19.53.



### 3.2.7 N<sup>1</sup>-Kloroasetil-N<sup>3</sup>-metilisoalloksazin (7)

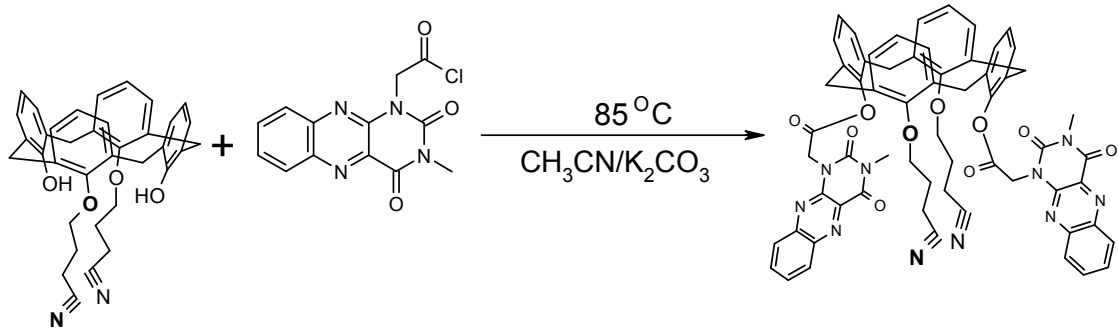
**6** Numaralı bileşik (0.1 g, 0.3493 mmol) ve tiyonil klorür (2.5 mL, 31.9026 mmol)’den oluşan süspansiyon 45 °C’de 2 saat karıştırılır. Reaksiyon sonunda tiyonil klorür 45

°C'den daha düşük sıcaklığa ayarlı olan evaporatörde uzaklaştırılır ve tamamen ayrılmayan tiyonil klorürü uzaklaştırmak için maddenin üzerine az bir miktar benzen ilave edilir ve tekrar evaporatörde buharlaştırılır. Elde edilen madde saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki reaksiyonda kullanılır.



### 3.2.8 3 ve 7 Numaralı Bileşiklerin Birbirleriyle Etkileşmesi (8)

7 Numaralı bileşik (0.11 g, 0.36 mmol) CH<sub>3</sub>CN (6 mL) içinde birkaç dakika oda sıcaklığında karıştırılır. Karışımın üzerine sırasıyla K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1 g, 0.7236 mmol) ve 3 numaralı bileşik (0.092 g, 0.1641 mmol) ilave edilerek 85 °C' de 37 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Daha sonra asetonitrilin tamamı evaporatörde uzaklaştırılır ve bir miktar CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kullanılarak ayırma hunisine alınır ve (5×30 mL) su ile ekstrakte edilir ve diklormetan fazı susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutulur. Evaporatörde 1/3 ü kalıncaya kadar çözücü uzaklaştırılır ve bir miktar etanol ilave edilerek saflaştırılır. Oluşan sarı renkli madde süzülür. Verim 75 mg (% 42). E.N. = 340 °C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1740 cm<sup>-1</sup> (ester karbonili). <sup>1</sup>H NMR (DMSO), δ (ppm): 2.3 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>CN), 3.1 (t, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CN), 3.3 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 3.5 (d, 4H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.07 (t, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.17 (d, 4H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 5.77 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>), 6.63 (t, 2H, ArH), 6.82 (t, 2H, ArH), 7.08 (d, 4H, ArH), 7.18 (d, 4H, ArH), 7.82 (m, 2H, ArH), 8.01 (d, 2H, ArH), 8.24 (d, 4H, ArH). C<sub>62</sub>H<sub>50</sub>N<sub>10</sub>O<sub>10</sub> için hesaplanan: C, 68; H, 4.6; N, 12.79. Bulunan: C, 67.97; H, 4.5; N, 12.93.



### 3.3 Antibakterial ve Antifungal Etkilerinin incelenmesi

Bileşiklerin antibiyotik özelliği Chan ve ark.'nın (1993) metoduna göre hazırlanan antibiyotik disklerle test edildi. Yeast extract %1 (w/v), baktepepton %2 (w/v) ve glukoz %2 (w/v) (YEPD) Difco' dan ve besin agar'ı (NA) Merck' ten hazır alındı. Kullanılan bütün mikroorganizmalar Afyon Kocatepe Üniversitesinin mikrobiyoloji laboratuvarından temin edildi.

YEPD hücre kültürü besi ortamı Connerton' un (1994) metoduna göre hazırlandı. YEPD ortamından 10' ar mililitre tabaka kültüründen her bir hücre ile aşılandı. Mikroorganizmalar 37 °C' de 24 saat üremeye bırakıldı. Her biri 1.5 ml hazırlanan farklı hücre kültürleri 20 ml' lik NA içine aşılandı ve yavaşça karıştırıldı. Karışım tabakalar içine aşılandı ve tabakalar sabit bir şekilde döndürülerek 10 dakika oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı sonra 5 °C' de 30 dakika tutuldu.

Örnek bileşik DMSO' da çözülerek 50 µg ve 100 µg' a konsantre edildi. Hazırlanan antibiyotik diskler Desai (1996)' nin yöntemine göre oda sıcaklığında agar ortamının yüzeyine dikkatli bir şekilde yerleştirildi ardından boş diskler yerleştirildi ve üzerlerine 50 µg ve 100 µg' a konsantre edilmiş çözeltilerden eklenerek oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı sonra 37 °C' de 48 saat bekletildi.

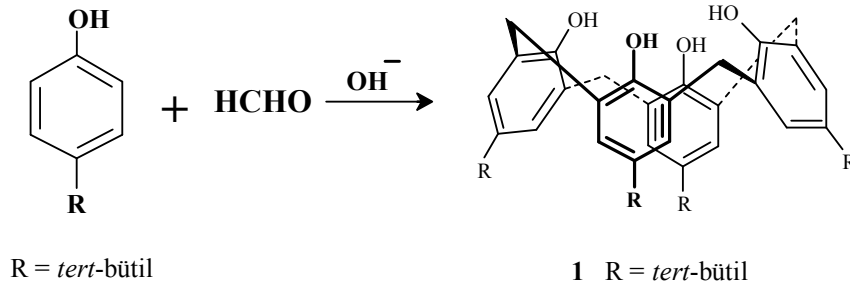


## 4. BULGULAR

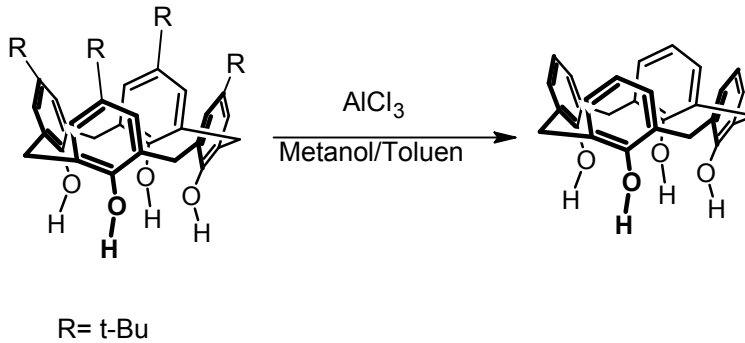
### 4.1 Flavin Grubu Taşıyan Kaliks[4]aren Türevinin Sentezi

Kaliksarenlerin sayısı çeşitli fonksiyonel gruplar bağlanmak suretiyle her geçen gün artmaktadır. Kaliksarenler metallerle kompleks yapabilme özelliğine sahip olup, hücre içinde aktif olan bir bileşik türüdür. Aynı zamanda flavinlerinde enzimatik ve metallerle kompleks yapabilme özelliği vardır. Biz kullanım alanları geniş olan bu iki bileşiği çeşitli gruplar bağlayarak aktif hale getirdik ve daha sonra bu iki aktif bileşiği uygun şartlarda etkileştirerek yeni bir bileşik sentezledik.

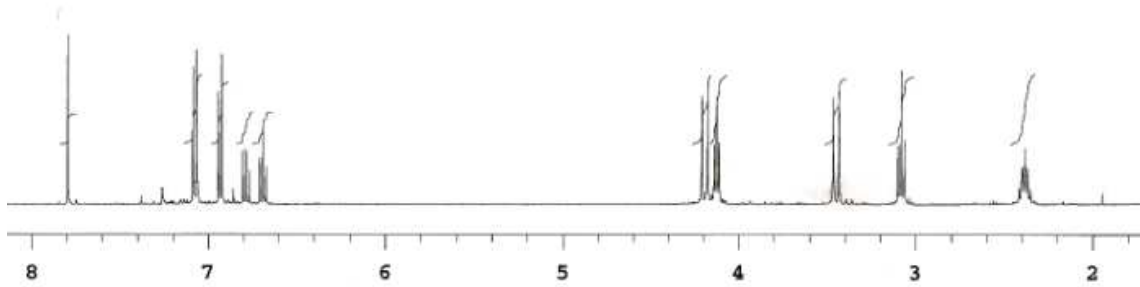
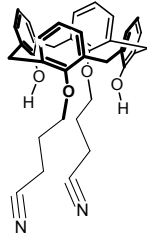
Çalışmaya önce başlangıç maddesi olarak kullanılan 5,11,17,23-tetra-*tert*-bütilkaliks[4]aren **1** literatürdeki (Gutsche 1990) metodlara göre sentezlenerek başlandı.



Daha sonra *p-tert*-bütilkaliks[4]aren (**1**) literatüre göre (Gutsche 1986) metanol/toluen ortamında  $\text{AlCl}_3$  ile etkileştirilerek dealkilasyon işlemi gerçekleştirildi ve kaliks[4]aren (**2**) elde edildi.



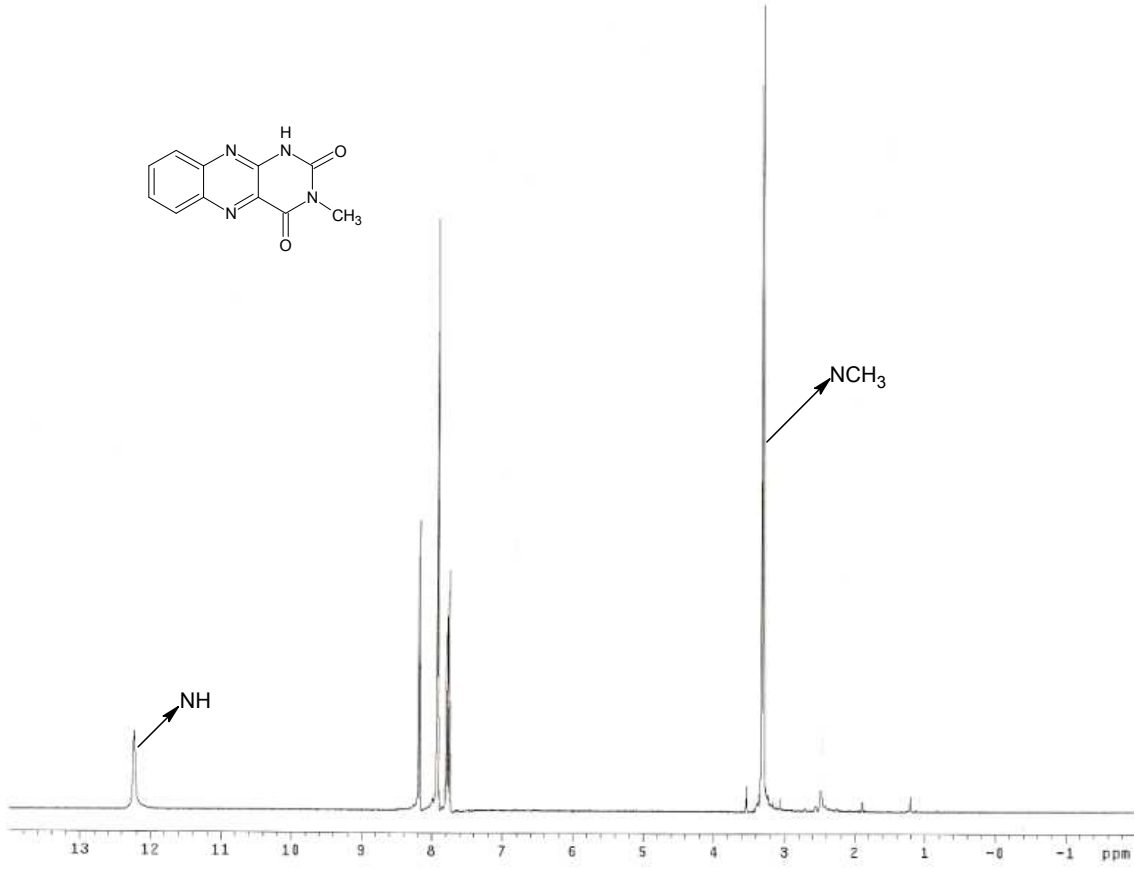
Kaliks[4]aren ve 4-klorobütilnitrilin potasyum karbonat ve sodyum iyodür varlığında asetonitril içinde etkileştirilmesiyle 25,27-bis-3-siyanopropoksi-kaliks[4]aren (**3**) %79 verimle sentezlendi (Collins 1991). **3** Numaralı bileşiğin IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $2363 \text{ cm}^{-1}$  (CN) ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumuna bakıldığında ise  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  protonlarına ait sırasıyla; 2.39 ppm'de bir çift multipler, 3.08 ppm' de bir çift triplet ve 4.13 ppm' de bir çift triplet piklerinin görülmesi bu ürünün doğru olduğunu göstermiştir. Ayrıca  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$  protonlarına ait sırasıyla 4.21-3.47 ppm' de bir çift dublet görülmesi bu bileşiğin koni konformasyonda olduğunu göstermektedir.



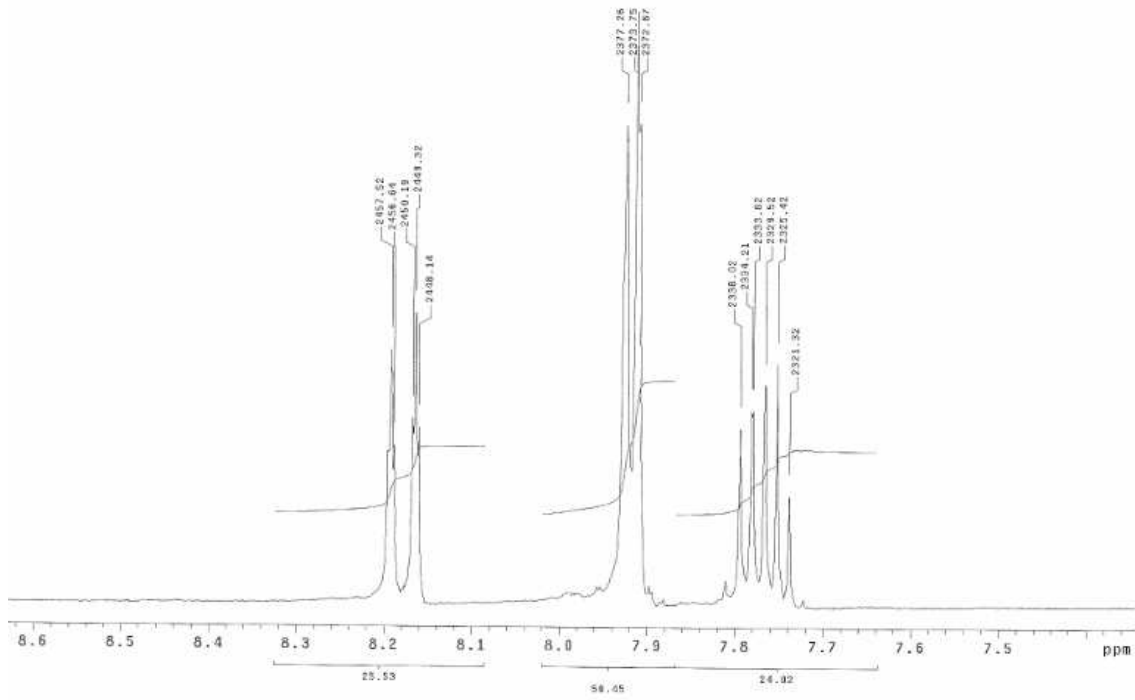
**Şekil 4.1** 25,27-bis-3-siyanopropoksikaliks[4]aren'in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

Ayrı bir çalışmada diğer ana bileşik olan flavin sentezlendi. Bunun için 1,2-dinitrobenzen, palladyum(C, %10) karışımı üzerine asetik asit ilave edildi ve  $\text{H}_2$  gazı altında 1,2-diaminobenzen elde edildi. Daha sonra bu karışıma 3-metilalloksan ve  $\text{H}_3\text{BO}_3$  ilave edilerek %65 verimle **4** numaralı bileşik sentezlendi (Bergstad K. ve Backvall Jan-E, 1998). Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile izlendi ayrıca  $^1\text{H}$  NMR verilerinde  $\text{N-CH}_3$  protonları 3.29 ppm'de singlet,  $\text{Ar-H}$  protonları 7.77 ppm'de multipler,  $\text{Ar-H}$  protonları 7.92 ppm'de bir çift dublet,  $\text{Ar-H}$  protonları 8.18

ppm'de dublet ve N-H protonları 12.23 ppm'de singlet vermesiyle ayrıca elementel analiz sonuçlarının uyuşmasıyla bu bileşiğin yapısı doğrulandı.

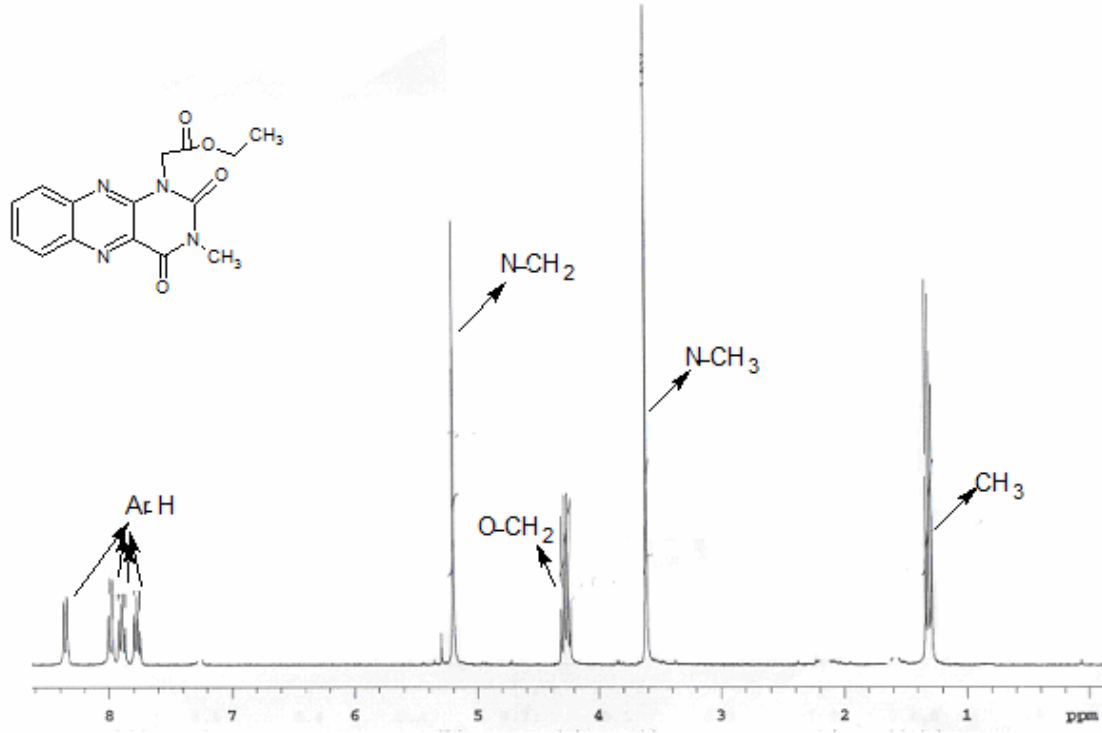


Şekil 4.2 N<sup>3</sup>-Metilisoalloksazin'in <sup>1</sup>H NMR Spekturumu



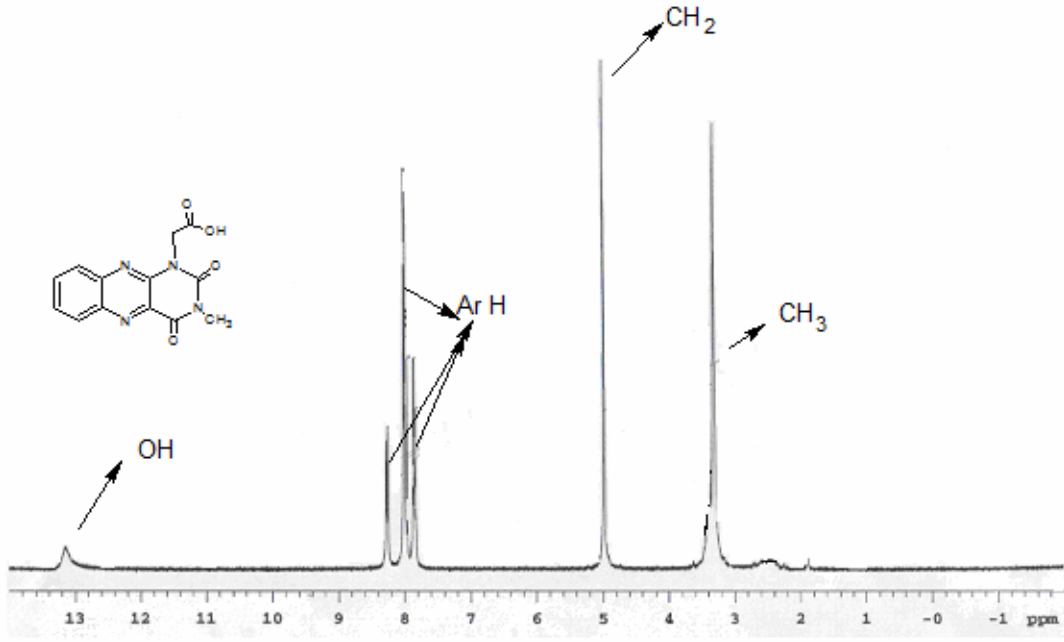
Şekil 4.3 N<sup>3</sup>-Metilisoalloksazin'in Ar-H'lerinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

Daha sonra **4** numaralı bileşik etilbromoasetatla etkileştirilerek %77 verimle **5** numaralı bileşik sentezlendi (Edwards ve Gani D., 1990). Sentezin gerçekleştiğini <sup>1</sup>H NMR verilerinde N-H protonlarının kaybolup yerine CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> protonlarının 1.31'de triplet, O-CH<sub>2</sub> protonlarının 4.26'da multipler, N-CH<sub>2</sub> protonlarının ise 5.20'de singlet vermesiyle anlaşıldı.



**Şekil 4.4** Etil-N<sup>3</sup>-metilisoalloksazin-1-asetat'ın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

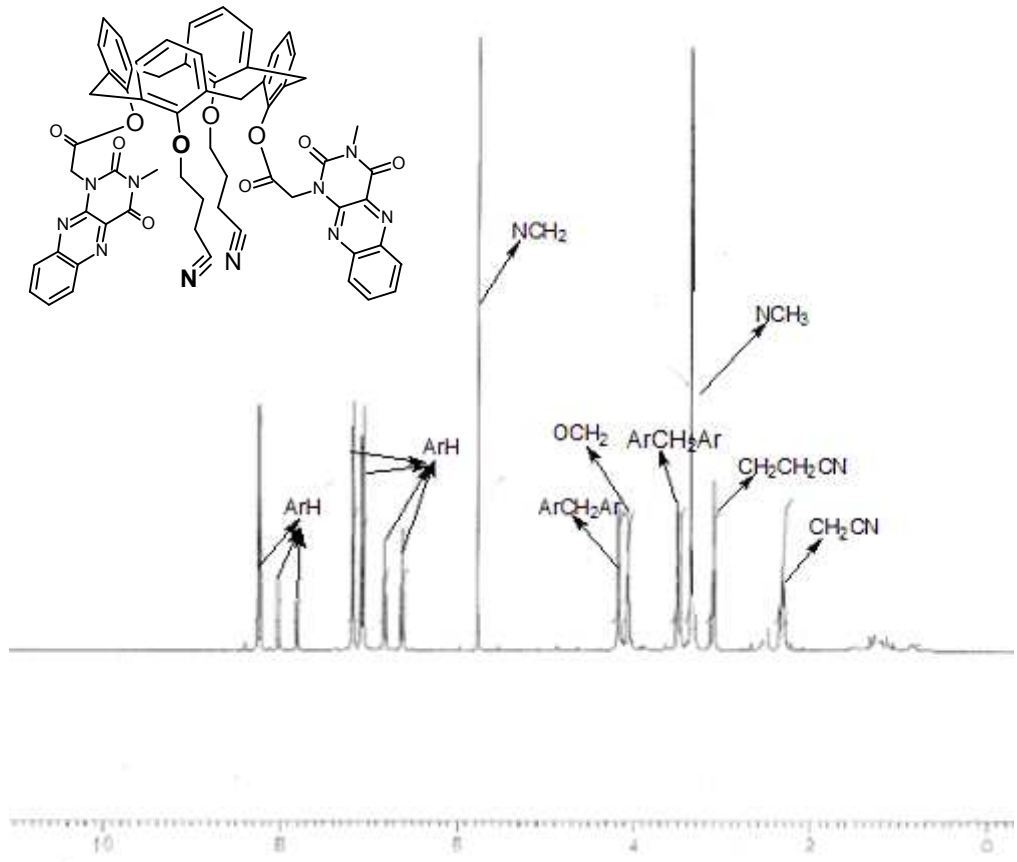
Elde edilen **5** numaralı bileşik HCl asitle hidroliz edilerek %55 verimle **6** numaralı bileşik elde edildi (Edwards ve Gani D., 1990). Bileşiğin oluştuğu <sup>1</sup>H NMR spektrumunda CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub> protonlarına ait piklerin kaybolup yerine OH protonlarının 13.15 ppm'de singlet vermesiyle anlaşıldı.



Şekil 4.5 N<sup>1</sup>-Karboksimetil-N<sup>3</sup>-metilisoalloksazin'ın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

Elde edilen 6 numaralı bileşik tiyonil klorürle etkileştirilerek 7 numaralı bileşik elde edildi ve herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmaksızın bir sonraki aşamada kullanıldı (Edwards ve Gani D., 1990).

Son olarak sentezlenen 7 ve 3 numaralı bileşikler potasyum karbonat varlığında asetonitrilin çözücü olduğu ortamda etkileştirilmesiyle 8 numaralı bileşik %42 verimle elde edildi (Dalbavie, J., O., 2000). IR spektrumunda 1740 cm<sup>-1</sup> (ester karbonili) piki ve <sup>1</sup>H NMR spektrumunda OH protonlarına ait piklerin kaybolup yerine (N-CH<sub>3</sub>) 3.3 ppm' de singlet, (N-CH<sub>2</sub>) 5.77 ppm' de singlet ve Ar-H protonlarının 7.82 ppm' de multiplet, 8.01 ppm ve 8.24 ppm' de bir çift dublet vermesiyle anlaşıldı.



Şekil 4.6 8 Numaralı Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

## 4.2 Antibakterial ve Antifungal Özelliğın İncelenmesi

Bu çalışmada mikroorganizma türlerinden *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Listeria monocytogenes* ATCC 7644 , *Staphylococcus aureus* NRRL-B 767, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis* NRS 744, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus cryhimunium* bakterileri ve *Maya candida* mantarı kullanıldı.

Bileşik 8 DMSO' da çözülerek 50 µg ve 100 µg' a konsantre edildi. Hazırlanan antibiyotik diskler Desai (1996)' nin yöntemine göre oda sıcaklığında agar ortamının yüzeyine dikkatli bir şekilde yerleştirildi ardından boş diskler yerleştirildi ve üzerlerine 50 µg ve 100 µg' a konsantre edilmiş çözeltilerden eklenerek oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı sonra 37 °C' de 48 saat bekletildi.

Eğer bileşik toksit özelliğe sahipse, örnek etrafında mikrobiyal gelişimi inhibe ederek mikroorganizmaların çoğalmasını durduracak ve zonlar oluşturacaktır. Difüzyonla oluşan bu zonların genişliği örneğin antibakteriyel ya da antifungal etkisinin bir göstergesidir. Bu zonların çapı üreme süresinin sonunda milimetrik bir cetvel ile ölçülerek çizelge 4.1' de verilmiştir. Çizelgeden 8 numaralı bileşiğın antimikrobiyal etki gösterdiği görülmektedir. Bu durum bu bileşiğın N ve O donör sistemine sahip olmasından kaynaklanmış olabilir. Elde edilen sonuçlar Ciprolfoxacin (CİPS), Penisilin g. (P10 mcg), Eritromycin (E15 mcg), Amikacin (AM10 mcg) ve Chloramphenicol (C30 mcg) gibi standart ilaçlarla karşılaştırıldığında 8 numaralı bileşiğın aşırı dozda (100 µg) kullanımı sonucu CİPS ve C30 antijenleriyle paralel olarak *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* NRRL-B 767, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis* NRS 744, bakterilerine karşı antibakteriyel bir etki gösterdiği görülmektedir. Ayrıca diğer antijenlerin *Maya candida* mantarına karşı mikrofungal etkisi olmasına rağmen 8 numaralı bileşiğın antimikrofungal aktivitesinin olduğu da görülmektedir.



**Çizelge 4.1** Bileşiklerin antimikrobakteriyel ve antimikrofungall etkileri.

Mikroorganizmalar	Antijenler					8 Numaralı bileşik	
	CİPS	C30	E15	P10	AM10	50µg	100µg
<i>Staphylococcus aureus</i> NRRL-B 767	32	28	24	9	19	-	11
<i>Staphylococcus cryhimunium</i>	41	38	-	9	12	-	-
<i>Enterococcus fecalis</i> ATCC 29212	32	30	18	-	11	-	11
<i>Yersinia Enterocolitica</i>	31	34	-	-	-	-	-
<i>Bacillus subtilis</i> NRS 744	36	32	26	20	20	9	12
<i>Listeria Monocytogenes</i> ATCC 7644	34	39	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	39	36	-	-	-	-	12
<i>Salmonella Typhimurium</i>	39	35	9	10	10	-	10
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	34	30	-	-	-	-	9
<i>Maya candida</i>	-	-	-	-	-	-	9

Bileşik konsantrasyonları: 100 ve 50 µg / disk; (-) işareti bileşiklerin mikroorganizmalara karşı hiçbir etkisinin olmadığını gösterir ve DMSO kontrol olarak kullanılır.



Şekil 4.7 8 Numaralı bileşiğin ve CİPS antijenin *Staphylococcus aureus* NRRL-B 767 mikroorganizması üzerindeki zone miktarları.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

1- Bu çalışmada, 25, 27- bis- 3- siyanopropoksi-kaliks[4]aren (**3**) ve N<sup>1</sup>-Kloroasetil-N<sup>3</sup>-metilisoalloksazin (**7**) bileşikleri sentezlendi.

2- Daha sonra bu iki bileşik uygun koşullarda etkileştirilerek **8** numaralı bileşik sentezlendi.

3- Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik (IR, <sup>1</sup>H NMR) elementel analiz ve diğer metotlarla aydınlatıldı.

4- Sentezlenen bileşiğin (**8**) *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Listeria monocytogenes* ATCC 7644 , *Staphylococcus aureus* NRRL-B 767, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis* NRS 744, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus cryhimunium* bakterilerine ve *Maya candida* mantarına karşı antibakteriyel ve antifungal etkisi incelendi.

5- Sentezlenen bileşik (**8**) *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis* NRS 744 bakteriler üzerinde iyi bir antibakteriyel etkisi olduğu tespit edildi.

6- 50 µg' a konsantre edilmiş bileşiğin (**8**) sadece *Bacillus subtilis* NRS 744 bakterisi üzerinde zone oluşturduğu görüldü. 100 µg' a konsantre olmuş bileşikte (**8**) ise *Listeria monocytogenes* ATCC 7644 , *Yersinia enterocolitic* *Staphylococcus cryhimunium* bakterilerine karşı antibakteriyel etki göstermediği gözlemlendi. Etki göstermemesinin nedeni muhtemelen doz oranının az gelmesinden kaynaklanmaktadır.

7. Sonuç olarak **8** numaralı bileşiğin aşırı dozu kullanılmak şartıyla birçok bakterilere karşı yapılacak antibiyotik çalışmalarında kullanılabileceği kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

- Alam, I., Sharma, S.K. and Gutsche, C.D., 1994, "The Quinonemethide Route to Mono- and Tetrasubstituted Calix[4]arenes". *J. Org. Chem.*, 50, 3716.
- Almi, M., Arduini, A., Casnati, A., Pochini, A. and Ungaro, R., 1989, "Chloromethylation of Calixarenes and Synthesis of New Water Soluble Macrocyclic Hosts". *Tetrahedron*, 45, 2177.
- Alpoguz, H. K., Memon, S., Ersoz, M., Yilmaz, M., 2002, "Transport of  $Hg^{2+}$  through bulk liquid membrane using a bis-calix[4]arene nitrile derivative as carrier: kinetic analysis". *New J. Chem.*, 2002, 26, 477–480.
- Andretti, G. D., Ungaro, R., Pochini, A., 1979, "Crystal and Molecular Structure of Cyclo{quater[(5-t-butyl-2-hydroxy-1,3- phenylene)methylene]} Toluene (1 : 1) Clathrate". *J.C.S. Chem. Comm.*, 1979.
- Arduini, A., Pochini, A., Sicuri, A. R., Secchi, A. and Ungaro, R., 1990, "A Novel Synthesis of p-phenylcalix[4]arenes via Tetraiodo Derivatives" *Tetrahedron Lett.*, 31(32), 4653.
- Arduini, A., Manfredi, G., Pochini, A., Sicuri, A.R., Ungaro, R., 1991, "Selective Formylation of Calix[4]arenes at The 'Upper Rim' and Synthesis of New Cavitands" *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 14, 936.
- Arnaud-Neu, F., Collins, E. M., Deasy, M., Ferguson, G., Harris, S. J., Kaitner, B., Lough, A. J., McKervey, M. A., Marques, E., Ruhl, B. L., Schwing-Weill, M. J., Sewardt, E. M., 1989, "Synthesis, X-ray Crystal Structures, And Cation-Binding Properties of Alkyl Calixaryl Esters and Ketones, a New Family of Macrocyclic Molecular Receptors". *J. Am. Chem. SOC.* 1989, 111 , 8681-8691.

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

Baeyer, A., 1872, Berlin, 5, 25.

Bergstad, K., Backvall, Jan-E., 1998, "Mild and Efficient Flavin-Catalyzed H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Oxidation of Tertiary Amines to Amine N-Oxides". *J. Org. Chem.* 1998, 63, 6650-6655.

Böhmer, W., Loon, J.-D. V., Kraft, D., Ankon, M. J. K., Verboom, W., Harkema, S., Vogt, W., Reinhoudt, D. N., 1990, "Calix[4]arenes Bridged at the Lower Rim". *J. Org. Chem.* 1990,55, 5176-5179.

Breslow, R., 1995, "Biomimetic Chemistry and Artificial Enzymes: Catalysis by Design". *Acc. Chem. Res.* 1995,28, 146-153.

Collins, E., McKerverey, M.A., Madigan, E., Moran, M.B., Owens, M., Ferguson, G., and Haris, S.J., (1991), "Chemically Modified Calix[4]arenes. Regioselective Synthesis of 1,3-(distal) derivatives and related compounds. X-Ray Crystals Structure of a diphenol-dinitrile". *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1: 3137-3142.

Connerton, I. F., 1994, In *Analysis of Membrane Proteins*; Gould, G. W. (ed.); Portland: London. 177.

Chan, E.C.Z., Pelczar, M.J. ve Krieg, N.R., 1993, "Agar diffusion method". In *Laboratory Exercises in Microbiology*; Chan et al. (ed.); Mc-Graw-Hill: New York, 225.

Chen, C.-F., Liu, J.-M., Bu, J.-H., Zheng, Q.-Y., Huang, Z.-T., 2006, "Highly selective fluorescent sensing of Pb<sup>2+</sup> by a new calix[4]arene derivative". *Tetrahedron Letters* 47 (2006) 1905–1908.

- Creaven, B. S., Gernon, T.L., McGinley, J., Moore, Ann-Marie, Toftlund, Hans, 2006, "Wide- and narrow-rim functionalised calix[4]arenes: synthesis and characterisation". *Tetrahedron*, 62, 9066–9071.
- Dalbavie, J. O., Vains, J., B., R., Lamartine, R., Lecocq, S., Perrin, M., 2000, "Complexation of Cobalt(II) at the Upper Rim of Two New Calix[4]arene/Bipyridine-Based Podands". *J. Inorg. Chem.*, 683–691.
- Deligöz, H., Ercan, N., 2002, "The Synthesis of Some New Derivatives of Calix[4]arene Containing Azo Groups". *Tetrahedron*, 58, 2002, 2881-2884.
- Desai, J.A., 1996, *J. Macromol. Sci., Pure and Appl. Chem.*, 33, 1113.
- Dhawan, B., Chen, S.-I, Gutsche, C. D., 1987, "Calixarenes, 19<sup>(a)</sup> Studies of the formation of calixarenes via condensation of *p*-alkylphenols and formaldehyde". *Makromol. Chem.* 188,921 - 950 (1987).
- Edwards, T. R. G., Gani, D., 1990, "Synthesis of Bifunctionalised Flavins for Incorporation into Well Defined Redox Systems". *Tetrahedron*, 1990, 46, 3, 935-956.
- Fukazawa, Y., Haino, T., Nakamura, M., Kato, N., Hiraoka, M., 2004, "Calix[4]arene- based ditopic receptor for dicarboxylates". *Tetrahedron Letters*, 45, 2281-2284.
- Gao, Y., Liu, Z., Liang, Z., 2007, "A selective colorimetric chemosensor based on calixarene framework for lanthanide ions-Dy<sup>3+</sup> and Er<sup>3+</sup>". *Tetrahedron Letters* 48 3587–3590.
- Gutsche, C. D., Iqbal, M., Alam, I., 1987, "Calixarenes. 20. The Interaction of Calixarenes and Amines". *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4314-4320.

- Gutsche, C. D., Bauer, L. J., 1985, "Calixarenes. 13. The Conformational Properties of Calix[4]arenes, Calix[6]arenes, Calix[8]arenes, and Oxacalixarenes". J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 6052-6059.
- Gutsche, C. D., 1997, "Calixarenes Revisited". Monographs in Supramolecular Chemistry, series Editor; J. Fraser Stoddart, FRS. University of California at Los Angeles, USA.
- Gutsche, C. D., Dhawan, B., No, K. H., Muthukrishnan, R., 1981, "Calixarenes. 4. The Synthesis, Characterization, and Properties of the Calixarenes from *p*-tert-Butylphenol". J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 3782-3792.
- Gutsche, C. D., Iqbal, M., Stewart, D., 1986, "Calixarenes. 18. Synthesis Procedures for *p*-tert-Butylcalix[4]arene". J. Org. Chem., Vol. 51, No. 5.
- Gutsche, C. D., Dhawan, B., 1983, "Calixarenes, 10. Oxacalixarenes". J. Org. Chem., 48, 1536-1539.
- Gutsche, C.D., 1989, "Monograph in Supramolecular Chemistry: Calixarenes"; The Royal Society of Chemistry, Cambridge, London.
- Gutsche, C. D., Alam, I., 1990, "Calixarenes. 24. Complexation by Water-Soluble Calixarenes". J. Org. Chem., 1990, 55, 4487-4489.
- Gutsche, C.D. and Lin, L.-G., 1986, "Calixarenes. 12. The Synthesis of Functionalized Calixarenes". Tetrahedron, 42 (16), 1633-40.
- Halouani, H., Dumazet-Bonnamour, I., Perrin, M., Lamartine, R., 2004, "First Synthesis and Structure of Beta-Ketoimine Calix[4]arenes: Complexation and Extraction Studies", J. Org. Chem., 69, 6521-6527.

- Hamada, F., Bott, S.G., Orr, G.W., Coleman, A.W., Zhang, H. and Atwood, J.L., 1990, "Thiocalix[4]arenes .1. Synthesis and Structure of Ethyl-thio-calix[4]arene Methyl-Ether and The Related Structure of Bromocalix[4]arene Methyl-Ether", *Inclusion. Phenom. Mol. Recog. Chem.*, 9, 195.
- Kalchenko, V., Rodik, R., Boiko, V., Danylyuk, O., Suwinska, K., Tsymbal, I., Slinchenko, N., Babich, L., Shlykov, S., Kosterin, S., Lipkowski, J., 2005, "Calix[4]arenesulfonylamidines. Synthesis, structure and influence on  $Mg^{2+}$ , ATP-dependent calcium pumps". *Tetrahedron Letters*, 46, 7459-7462.
- Kim, B., H., Kim, S., J., 2002, "Design and synthesis of calix[4]arene-nucleoside hybrids". *Tetrahedron Letters*, 2002, 43, 6367-6371.
- Leverd, P. C., Nierlich, M., 2000, "Reactions of  $UCl_4$  with t- Bu- Calix[4, 5, and 6]arenes: The first "Non-Uranyl" Calixarene Complexes of Uranium". *Eu. J. Inor. Chem.*, Vol. 2000, Issue 8, Pages 1733-1738.
- Liu, J. G., 2000, "Evaluation of Landsat-7 ETM+ Panchromatic Band for Image Fusion with Multispectral Bands". *Natural Resources Research*, Vol. 9, No. 4.
- Massey, V., 2000, "The Chemical and Biological Versatility of Riboflavin". *Biochemical Society Transactions*, 2000, Volume 28, part 4.
- Morita, Y., Agawa, T., 1992, "Syntheses and NMR Behavior of Calix[4]quinone and Calix[4]hydroquinone". *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 3658-3662.
- Morzherin, Y., Rudkevich, D. M., Verboom, W., Reinhoudt, D. N., 1993, "Chlorosulfonylated Calix[4]arenes: Precursors for Neutral Anion Receptors with a Selectivity for Hydrogen Sulfate". *J. Org. Chem.*



1993,58, 7602-7605.

Nagasaki, T., Tajiri, Y. and Shinkai, S., 1993, "New Water-Soluble Calixarenes Modified with Amino Acids at The Upper Rim" *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, 112, 407.

Oueslati, F., Dumazet-Bonnamour, I., Lamartrae, R., 2004, "Synthesis and extraction properties of multifunctionalized azocalix[4]arenes containing bipyridyl subunits". *New J. Chem.*, 2004, 28, 1575 – 1578.

Reinholdt, D. N., Struck, O., Chrisstoffels, L. A. J., Lugtenberg, R. J. W., Verboom, W., Hummel, G. J. V., Harkema, S., 1996, "Head-to-Head Linked Double Calix[4]arenes: Convenient Synthesis and Complexation Properties". *J. Org. Chem.* 1997, 62, 2487-2493.

Shinkai, S., Mori, S., Koreishi, H., tsubaki, T., Manabe, O., 1986, "Hexasulfonated Calix[6]arene Derivatives: A New Class of Catalysts, Surfactants, and Host Molecules". *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 2409-2416.

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

Timmerman, P., Verboom, W., Reinhout, D.N., Arduini, A., Grandi, S., Sicuri, A.R., Pochini, A., Ungaro, R., 1994, "Novel Routes For The Synthesis of Upper Rim Amino and Methoxycarbonyl Functionalized Calix[4]arenes Carrying Other Types Of Functional-Groups", *Synthesis-Stuttgart*, (2): 185-189.

Tu, C. , Surowiec, K. , Bartsch, R. , A. , 2007, "Efficient divalent metal cation extractions with di-ionizable calix[4]arene-1,2-crown-4 compounds".

Tetrahedron, 63, 4184–4189.

Ungaro, R., Cacciapaglia, R., Casnati, A., Mandolini, L., Reinhoudt, D. N., Salvio, R., Sartori, A., 2005, “Di- and Trinuclear Zn<sup>2+</sup> Complexes of Calix[4]arene Based Ligands as Catalysts of Acyl and Phosphoryl Transfer Reactions”. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 624-630.

Ungaro, R., Sansone, F., Dudic, M., Donofrio, G., Rivetti, C., Baldini, L., Casnati, A., Cellai, S., 2006, “DNA Condensation and Cell Transfection Properties of Guanidinium Calixarenes: Dependence on Macrocycle Lipophilicity, Size, and Conformation”. *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 14528-14536.

Verboom, W., Durie, A., Egberink, R. J. M., Asfari, Z., Reinhoudt, D. N., 1992, “Ipso Nitration of p-tert-Butylcalix[4]arenes”. *J. Org. Chem.*, 57, 1313-1316.

Warburg, O., Christian, W., 1933. *Biochem. Z.* 266, 377-411.

Yordanov, A.T., Gansow, O.A., Brechbiel, M.W., Rogers, L.M., Rogers, R.D., 1999, “The Preparation and X-Ray Crystallographic Characterization of Lead(II) Calix[4]arenesulfonate Complex”, *Polyhedron*, 18, 1055-1059.

Zinke, A., Ziegler, E., Berlin, 1944., “Zur Kenntnis Des Hartungs-Prozesses Von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung”, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 77 (B), 264.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Serkan SAYIN

Doğum yeri: Iğdır

Doğum tarihi: 23.05.1984

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

### Eğitim durumu (Kurum ve Yıl)

**Lise:** Kazım Karabekir Anadolu Öğretmen Lisesi (1997-2001).

**Lisans:** Atatürk Üniversitesi, Ağrı Eğitim Fakültesi, Fenbilgisi Öğretmenliği (2001-2005).

**Yüksek Lisans:** Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Programı (2006-2008).

### Akademik İlgi Alanları ve araştırma konuları

1. Afyon Kocatepe Üniversitesi:
  - a. *p*-tert-Bütikaliks[4]arenlerin Sentezi ve Farklı Akil Gruplarıyla Fonksiyonlandırılma Çalışmaları.
  - b. Sentezlenen *p*-tert-Bütikaliks[4]aren türevlerinin sıvı-sıvı ekstraksiyon çalışmaları.
2. Institute of Chemical Technology, Prag/Çek cumhuriyeti:
  - a. Lipofilik Alkil Zinciri Taşıyan Flavinin Sentezi ve Sentezlenen Flavin Tuzlarının Tiyoanisol'ün Oksidasyonunda Katalizör olarak kullanımı.
  - b. Amino Grubu Taşıyan Kaliks[4]arenlerin Sentezi.