

**YENİ MAKROSİKLIK MOLEKÜLLERİN SENTEZİ,  
SPEKTROSKOPİK KARAKTERİZASYONU  
VE  
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİ**

Mustafa Ulvi GÜRBÜZ

Haziran 2012

**YENİ MAKROSİKLIK MOLEKÜLLERİN SENTEZİ,  
SPEKTROSKOPİK KARAKTERİZASYONU  
VE  
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELER**

Mustafa Ulvi GÜRBÜZ

Fen Bilimleri Enstitüsü

Fatih Üniversitesi

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Bölümü

Haziran 2012  
İstanbul, Türkiye

## ONAYLAMA SAYFASI

Bu tezin şekil ve içerik açısından Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tez Yazım Kılavuzunda belirtilen kurallara uygun formatta yazıldığını onaylıyorum.

Doç. Dr. Abdülhadi BAYKAL  
Anabilim Dalı Başkanı

Kimya Anabilim Dalı 50221002 numaralı öğrencisi Mustafa Ulvi GÜRBÜZ tarafından hazırlanan bu tezin Yüksek Lisans Tezinde bulunması gereken yeterliliğe, kapsama ve niteliğe sahip olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Naz Mohammed AGH ATABAY  
Tez Danışmanı

Tez Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Naz Mohammed AGH ATABAY

Prof. Dr. Ömer Zaim

Doç. Dr. Ahmet ALTUN

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Bu tezin Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tez Yazım Kılavuzunda belirtilen kurallara uygun formatta yazıldığını onaylıyorum.

Doç. Dr. Nurullah ARSLAN  
Müdür

Tarih  
Haziran 2012

**YENİ MAKROSİKLIK MOLEKÜLLERİN SENTEZİ,  
SPEKTROSKOPİK KARAKTERİZASYONU  
VE  
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELER**

Mustafa Ulvi GÜRBÜZ

Yüksek Lisans Tezi – Kimya  
Haziran 2012

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Naz Mohammed AGH ATABAY

**ÖZET**

Aza-tiya içeren 6 farklı diaminli ligantın sentezi ( $L_1$ – $L_6$ ) ve bu ligantların, 2 farklı asitklorürle (isofthaloyl klorür ve piridin-2,6-dikarbonil diklorür) çok seyreltik ortamda ( $CH_2Cl_2$ ), [1+1] kondenzasyon reaksiyonu ile yeni 12-üyeli halkalı amitlerin sentezi gerçekleştirilmiştir ( $M_1$ – $M_{12}$ ). Diaminli ligantların ve makrosiklik bileşiklerinin yapısal özellikleri elementel analiz, Kütle spektroskopisi, FT-IR,  $^1H$ ,  $^{13}C$  NMR spektroskopileri ile incelendi. Sekiz makrosiklik amitin ( $M_5$ – $M_{12}$ ) antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri disk difüzyon yöntemi ve minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) seyreltme yöntemiyle de birçok bakteri ve maya kültürüne karşı uygulanarak incelendi. Sonuçlar bazı bilinen ticari antibiyotik ve antifungi ajanlarla karşılaştırıldı. Ayrıca makrosiklik amitlerin ( $M_1$ ,  $M_6$ ,  $M_9$ )  $Na^+$  ve  $K^+$  iyonlarına karşı geçirgenliği araştırıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Antifungal; Disk difüzyon; İyon geçirgenliği; Makrosiklik.

# SYNTHESIS, SPECTROSCOPIC CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW MACROCYCLIC MOLECULES

Mustafa Ulvi GÜRBÜZ

M. S. Thesis - Chemistry  
June 2012

Supervisor: Prof. Dr. Naz Mohammed AGH ATABAY

## ABSTRACT

The synthesis of six different types of aza-thia containing diamine ligands ( $L_1$ – $L_6$ ) and under high dilution conditions [1+1] condensation reaction of these ligands with two varieties of acid chloride (pyridine-2,6-dicarbonyl dichloride or isophthaloyl chloride) were performed to synthesize new 12-membered macrocyclic amides. The structural feature of the diamine ligands and their macrocyclic compounds were studied by elemental analysis, Mass spectroscopy, FT-IR,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ , NMR spectroscopies. The antimicrobial and antifungal activities of eight cyclic amide ( $M_5$ – $M_{12}$ ) were analyzed by using disk diffusion process and the minimal inhibitory concentration (MIC) dilution method, against several bacteria and yeast cultures. Results are compared with commercial antibiotics and antifungal agents. Besides, permeability of some cyclic amides ( $M_1$ ,  $M_6$ ,  $M_9$ ) against to  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  ions were investigated.

**Keywords:** Antifungal; Disk diffusion; Ion permeability; Macrocyclic.

.

Tezimi aileme ve üzerimde emeği bulunan herkese ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Öncelikle bu zorlu dönemde karşılaştığım zorlukların üstesinden gelmemde benim maddi, manevi ve dualarıyla yanımda olan ailem,

Derin bilgi birikimini ve tecrübesini çalışmalarımda faydalanmam için sunan, hiçbir zaman ilgisini ve bilgisini esirgmeden her türlü sıkıntı ve zorlukta çözüm yollarını bulmamda bana yardımcı olan tez danışmanım saygı değer hocam Sayın Prof. Dr. Naz Mohammed AGH ATABAY 'ya,

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca engin organik kimya ve laboratuvar bilgisini mükemmel bir şekilde aktaran Prof. Dr. Ömer ZAIM'e

Laboratuvarda her zaman beraber çalıştığım, birlikte sıkıntı çekip birlikte üstesinden geldiğim, maddi ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim değerli hocam Yük. Kimyager Özge PARALI'ya

İhtiyacım olduğunda gerekli laboratuvar ekipmanını ve fikirlerini benden esirgemeyen her istediğimde yardımına koşan Dr. Tezcan PARALI'ya

Antimikrobiyal aktivite deneylerini gerçekleştiren Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Biyoloji Bölümündeki Doç. Dr. Başaran DÜLGER'e

Laboratuvarda beraber çalıştığım değerli arkadaşım Ali HASAN GHASEMi'ye

Fatih Üniversitesi NMR spektrum uzmanı İbrahim ŞAŞMAZ'a

P50021101\_G nolu proje kapsamında maddi desteklerinden dolayı Fatih Üniversitesi'ne

Bu tezin araştırma ve yazım aşamasında üzerimde emeği bulunan herkese teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                                                                                                          |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| ÖZET .....                                                                                                                                                                               | iii  |
| ABSTRACT .....                                                                                                                                                                           | iv   |
| TEŞEKKÜR .....                                                                                                                                                                           | vi   |
| TABLO LİSTESİ.....                                                                                                                                                                       | ix   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                                                                                                                                                       | x    |
| SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....                                                                                                                                                            | xiii |
| BÖLÜM 1 GİRİŞ .....                                                                                                                                                                      | 1    |
| BÖLÜM 2 DENEYSEL .....                                                                                                                                                                   | 3    |
| 2.1 GENEL YÖNTEMLER.....                                                                                                                                                                 | 3    |
| 2.1.1. Ligantların Sentez Yöntemi .....                                                                                                                                                  | 3    |
| 2.1.1.1. 1,3-Bis(2-aminotiyofenoksimetil)benzen (L <sub>1</sub> ).....                                                                                                                   | 4    |
| 2.1.1.2. 1,3-Bis(2-amino-4-klorotiyofenoksimetil)benzen (L <sub>2</sub> ).....                                                                                                           | 5    |
| 2.1.1.3. 2,4-Bis(2-aminotiyofenoksimetil)mesitilen (L <sub>3</sub> ) .....                                                                                                               | 6    |
| 2.1.1.4. 2,4-Bis(2-amino-4-klorotiyofenoksimetil)mesitilen (L <sub>4</sub> ) .....                                                                                                       | 6    |
| 2.1.1.5. 1,2,3,5-tetrakloro-4,6-Bis(2-aminotiyofenoksimetil)benzen (L <sub>5</sub> ).....                                                                                                | 7    |
| 2.1.1.6. 1,2,3,5-tetrakloro-4,6-Bis(2-amino-4-klorotiyofenoksimetil)benzen (L <sub>6</sub> ).....                                                                                        | 7    |
| 2.1.2. Genel Makrosiklik Bileşiklerin Sentez Yöntemi .....                                                                                                                               | 8    |
| 2.1.2.1. 1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane (M <sub>1</sub> ).....                                                                          | 10   |
| 2.1.2.2. 1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza- 6,8-diokso-7(2,6)piridinesiklododecaphane (M <sub>2</sub> ).....                                                              | 10   |
| 2.1.2.3. 4 <sup>4</sup> ,10 <sup>4</sup> -dikloro-1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane (M <sub>3</sub> ) .....                                | 11   |
| 2.1.2.4. 4 <sup>4</sup> ,10 <sup>4</sup> -dikloro-1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)piridinsiklododecaphane (M <sub>4</sub> ).....                       | 12   |
| 2.1.2.5. 1 <sup>2,4,6</sup> -trimetil-1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane (M <sub>5</sub> ).....                                             | 12   |
| 2.1.2.6. 1 <sup>2,4,6</sup> -trimetil-1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)-piridinsiklododecaphane (M <sub>6</sub> ).....                                  | 13   |
| 2.1.2.7. 4 <sup>4</sup> ,10 <sup>4</sup> -dikloro-1 <sup>2,4,6</sup> -tetrametil-1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane (M <sub>7</sub> ) ..... | 14   |



|                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.2.8. 4 <sup>4</sup> ,10 <sup>4</sup> -dikloro-1 <sup>2,4,6</sup> -tetrametil-1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)-piridinsiklododecaphane (M <sub>8</sub> ) ..... | 15 |
| 2.1.2.9. 1 <sup>2,4,5,6</sup> -tetrakloro-1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane (M <sub>9</sub> ) .....                                                   | 16 |
| 2.1.2.10. 1 <sup>2,4,5,6</sup> -tetrakloro-1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)-piridinsiklododecaphane (M <sub>10</sub> ) .....                                      | 17 |
| 2.1.2.11. 1 <sup>2,4,5,6</sup> ,4 <sup>4</sup> ,10 <sup>4</sup> -heksakloro-1,7(1,3),4,10,(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane (M <sub>11</sub> ) .....               | 18 |
| 2.1.2.12. 1 <sup>2,4,5,6</sup> ,4 <sup>4</sup> ,10 <sup>4</sup> -heksakloro-1(1,3),4,10,(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)-piridinsiklododecaphane (M <sub>12</sub> ) .....    | 19 |
| 2.2. FARMAKOLOJİ .....                                                                                                                                                                              | 20 |
| 2.2.1. Biyolojik Veriler .....                                                                                                                                                                      | 20 |
| 2.2.2. Yöntemler .....                                                                                                                                                                              | 22 |
| 2.2.2.1. Disk difüzyon yöntemi.....                                                                                                                                                                 | 22 |
| 2.2.2.2. Seyreltme yöntemi .....                                                                                                                                                                    | 22 |
| 2.3. İYON TRANSFER.....                                                                                                                                                                             | 23 |
| BÖLÜM 3 .....                                                                                                                                                                                       | 24 |
| SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR .....                                                                                                                                                                       | 24 |
| 3.1. İNFRARED SPEKTROSKOPİ ÇALIŞMALARI.....                                                                                                                                                         | 24 |
| 3.1.1. Diaminler ve Makrosiklik Bileşiklerin Spektroskopi Çalışmaları.....                                                                                                                          | 24 |
| 3.2. NÜKLEER MANYETİK REZONANS ÇALIŞMALARI.....                                                                                                                                                     | 37 |
| 3.2.1. L <sub>1</sub> -L <sub>6</sub> Nükleer Manyetik Rezonans Çalışması .....                                                                                                                     | 37 |
| 3.2.2. Makrosiklik Bileşiklerin Nükleer Manyetik Rezonans Çalışması.....                                                                                                                            | 44 |
| 3.3. KÜTLE SPEKTRUM ÇALIŞMALARI.....                                                                                                                                                                | 57 |
| 3.3.1. Makrosiklik Bileşiklerin Kütle Spektrum Çalışması .....                                                                                                                                      | 57 |
| 3.4. ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE ÇALIŞMALARI .....                                                                                                                                                      | 61 |
| 3.4.1. M <sub>5</sub> -M <sub>12</sub> Ligantlarının Antibakteriyel Aktivite Çalışması .....                                                                                                        | 61 |
| 3.4.2. M <sub>5</sub> -M <sub>12</sub> Ligantlarının Antifungal Aktivite Çalışması.....                                                                                                             | 62 |
| 3.5. İYON TRANSFER ÇALIŞMALARI.....                                                                                                                                                                 | 67 |
| BÖLÜM 4 .....                                                                                                                                                                                       | 68 |
| SONUÇ VE YORUM.....                                                                                                                                                                                 | 68 |
| REFERANSLAR.....                                                                                                                                                                                    | 70 |

## TABLO LİSTESİ

### TABLO

|                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>3.1.</b> (M <sub>5</sub> –M <sub>8</sub> ) Bileşiklerinin ve standart reaktiflerin (inhibisyon zonu mm) <i>In vitro</i> antimikrobiyal aktiviteleri .....  | 63 |
| <b>3.2.</b> (M <sub>9</sub> –M <sub>12</sub> ) Bileşiklerinin ve standart reaktiflerin (inhibisyon zonu mm) <i>In vitro</i> antimikrobiyal aktiviteleri. .... | 64 |
| <b>3.3.</b> (M <sub>5</sub> –M <sub>8</sub> ) Bileşiklerinin ve standart reaktiflerin <i>In vitro</i> antimikrobiyal aktiviteleri (MIC, µg/mL) .....          | 65 |
| <b>3.4.</b> (M <sub>9</sub> –M <sub>12</sub> ) Bileşiklerinin ve standart reaktiflerin <i>In vitro</i> antimikrobiyal aktiviteleri (MIC, µg/mL) .....         | 66 |

## ŞEKİL LİSTESİ

### ŞEKİL

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1. Diaminli ligantlar için sentez yolu (L <sub>1</sub> -L <sub>6</sub> ). ....                       | 4  |
| 2.2. Makrosiklik ligant L <sub>1</sub> . ....                                                          | 5  |
| 2.3. Makrosiklik ligant L <sub>2</sub> . ....                                                          | 5  |
| 2.4. Makrosiklik ligant L <sub>3</sub> . ....                                                          | 6  |
| 2.5. Makrosiklik ligant L <sub>4</sub> . ....                                                          | 7  |
| 2.6. Makrosiklik ligant L <sub>5</sub> . ....                                                          | 7  |
| 2.7. Makrosiklik ligant L <sub>6</sub> . ....                                                          | 8  |
| 2.8. Deney düzeneği. ....                                                                              | 8  |
| 2.9. Makrosiklik bileşikler için sentez yolu (M <sub>1</sub> -M <sub>12</sub> ). ....                  | 9  |
| 2.10. Makrosiklik Bileşik M <sub>1</sub> . ....                                                        | 10 |
| 2.11. Makrosiklik Bileşik M <sub>2</sub> . ....                                                        | 11 |
| 2.12. Makrosiklik Bileşik M <sub>3</sub> . ....                                                        | 11 |
| 2.13. Makrosiklik Bileşik M <sub>4</sub> . ....                                                        | 12 |
| 2.14. Makrosiklik Bileşik M <sub>5</sub> . ....                                                        | 13 |
| 2.15. Makrosiklik Bileşik M <sub>6</sub> . ....                                                        | 14 |
| 2.16. Makrosiklik Bileşik M <sub>7</sub> . ....                                                        | 15 |
| 2.17. Makrosiklik Bileşik M <sub>8</sub> . ....                                                        | 16 |
| 2.18. Makrosiklik Bileşik M <sub>9</sub> . ....                                                        | 17 |
| 2.19. Makrosiklik Bileşik M <sub>10</sub> . ....                                                       | 18 |
| 2.20. Makrosiklik Bileşik M <sub>11</sub> . ....                                                       | 19 |
| 2.21. Makrosiklik Bileşik M <sub>12</sub> . ....                                                       | 20 |
| 3.1. L <sub>1</sub> ve M <sub>1</sub> ligantların FT-IR spekturumları 4000-600 cm <sup>-1</sup> . .... | 25 |
| 3.2. L <sub>1</sub> ve M <sub>2</sub> ligantların FT-IR spekturumları 4000-600 cm <sup>-1</sup> . .... | 26 |
| 3.3. L <sub>2</sub> ve M <sub>3</sub> ligantların FT-IR spekturumları 4000-600 cm <sup>-1</sup> . .... | 27 |
| 3.4. L <sub>2</sub> ve M <sub>4</sub> ligantların FT-IR spekturumları 4000-600 cm <sup>-1</sup> . .... | 28 |
| 3.5. L <sub>3</sub> ve M <sub>5</sub> ligantların FT-IR spekturumları 4000-600 cm <sup>-1</sup> . .... | 29 |

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.6. L <sub>3</sub> ve M <sub>6</sub> ligantların FT-IR spekturumları 4000-600 cm <sup>-1</sup> .....   | 30 |
| 3.7. L <sub>4</sub> ve M <sub>7</sub> ligantların FT-IR spekturumları 4000-600 cm <sup>-1</sup> .....   | 31 |
| 3.8. L <sub>4</sub> ve M <sub>8</sub> ligantların FT-IR spekturumları 4000-600 cm <sup>-1</sup> .....   | 32 |
| 3.9. L <sub>5</sub> ve M <sub>9</sub> ligantların FT-IR spekturumları 4000-600 cm <sup>-1</sup> .....   | 33 |
| 3.10. L <sub>5</sub> ve M <sub>10</sub> ligantların FT-IR spekturumları 4000-600 cm <sup>-1</sup> ..... | 34 |
| 3.11. L <sub>6</sub> ve M <sub>11</sub> ligantların FT-IR spekturumları 4000-600 cm <sup>-1</sup> ..... | 35 |
| 3.12. L <sub>6</sub> ve M <sub>12</sub> ligantların FT-IR spekturumları 4000-600 cm <sup>-1</sup> ..... | 36 |
| 3.13. L <sub>1</sub> Ligantın <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR. ....                               | 38 |
| 3.14. L <sub>2</sub> Ligantın <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR. ....                               | 39 |
| 3.15. L <sub>3</sub> Ligantın <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR. ....                               | 40 |
| 3.16. L <sub>4</sub> Ligantın <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR. ....                               | 41 |
| 3.17. L <sub>5</sub> Ligantın <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR. ....                               | 42 |
| 3.18. L <sub>6</sub> Ligantın <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR. ....                               | 43 |
| 3.19. M <sub>1</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR. ....                            | 45 |
| 3.20. M <sub>2</sub> Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR. ....                                              | 46 |
| 3.21. M <sub>3</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR. ....                            | 47 |
| 3.22. M <sub>4</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR. ....                            | 48 |
| 3.23. M <sub>5</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR. ....                            | 49 |
| 3.24. M <sub>6</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR. ....                            | 50 |
| 3.25. M <sub>7</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR. ....                                               | 51 |
| 3.26. M <sub>8</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR. ....                            | 52 |
| 3.27. M <sub>9</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR. ....                                               | 53 |
| 3.28. M <sub>10</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR. ....                           | 54 |
| 3.29. M <sub>11</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR. ....                                              | 55 |
| 3.30. M <sub>12</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR. ....                           | 56 |
| 3.31. M <sub>1</sub> Kütle spekturumu. ....                                                             | 57 |
| 3.32. M <sub>5</sub> Kütle spektrumu. ....                                                              | 58 |
| 3.33. M <sub>6</sub> Kütle spektrumu. ....                                                              | 58 |
| 3.34. M <sub>7</sub> Kütle spektrumu. ....                                                              | 59 |
| 3.35. M <sub>8</sub> Kütle spektrumu. ....                                                              | 59 |

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| <b>3.36.</b> $M_9$ Kütle spektrumu. ....    | 60 |
| <b>3.37.</b> $M_{10}$ Kütle spektrumu. .... | 60 |
| <b>3.38.</b> $M_{12}$ Kütle spektrumu. .... | 61 |
| <b>3.39.</b> İyon Transfer Şeması .....     | 67 |

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR

- (L<sub>1</sub>).....1,3-Bis(2-aminotiyofenoksimetil)benzen
- (L<sub>2</sub>).....1,3-Bis(2-amino-4-klorotiyofenoksimetil)benzen
- (L<sub>3</sub>).....2,4-Bis(2-aminotiyofenoksimetil)mesitilen
- (L<sub>4</sub>).....2,4-Bis(2-amino-4-klorotiyofenoksimetil)mesitilen
- (L<sub>5</sub>).....1,2,3,5-tetrakloro-4,6-Bis(2-aminotiyofenoksimetil)benzen
- (L<sub>6</sub>).....1,2,3,5-tetrakloro-4,6-Bis(2-amino-4-klorotiyofenoksimetil)benzen
- (M<sub>1</sub>).....1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane
- (M<sub>2</sub>).....1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza- 6,8-diokso-7(2,6)piridinesiklododecaphane
- (M<sub>3</sub>).....4<sup>4</sup>,10<sup>4</sup>-dikloro-1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane
- (M<sub>4</sub>).....4<sup>4</sup>,10<sup>4</sup>-dikloro-1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)piridinsiklododecaphane
- (M<sub>5</sub>).....1<sup>2,4,6</sup>-trimetil-1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane
- (M<sub>6</sub>).....1<sup>2,4,6</sup>-trimetil-1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)-piridinsiklododecaphane
- (M<sub>7</sub>).....4<sup>4</sup>,10<sup>4</sup>-dikloro-1<sup>2,4,6</sup>-tetrametil-1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane
- (M<sub>8</sub>).....4<sup>4</sup>,10<sup>4</sup>-dikloro-1<sup>2,4,6</sup>-tetrametil-1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)-piridinsiklododecaphane
- (M<sub>9</sub>).....1<sup>2,4,5,6</sup>-tetrakloro-1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane
- (M<sub>10</sub>).....1<sup>2,4,5,6</sup>-tetrakloro-1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)-piridinsiklododecaphane

|                         |                                                                                                                                                               |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (M <sub>11</sub> )..... | 1 <sup>2,4,5,6</sup> ,4 <sup>4</sup> ,10 <sup>4</sup> -heksakloro-1,7(1,3),4,10,(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-siklododecaphane           |
| (M <sub>12</sub> )..... | 1 <sup>2,4,5,6</sup> ,4 <sup>4</sup> ,10 <sup>4</sup> -heksakloro-1(1,3),4,10,(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)-piridinsiklododecaphane |
| DMSO .....              | Dimetilsülfoksit                                                                                                                                              |
| CDCl <sub>3</sub> ..... | Triklorometan                                                                                                                                                 |
| e.n. ....               | Erime noktası                                                                                                                                                 |
| NMR.....                | Nükleer Magnetik Rezonans                                                                                                                                     |
| FT-IR.....              | Matematiksel Fourier Dönüşümülü Kızıl ötesi spektroskopisi                                                                                                    |
| MIC.....                | Minimum engelleyici konsantrasyon                                                                                                                             |
| δ.....                  | eğilme                                                                                                                                                        |
| ν.....                  | gerilme                                                                                                                                                       |
| s.....                  | singlet                                                                                                                                                       |
| d.....                  | dublet                                                                                                                                                        |
| t.....                  | .triplet                                                                                                                                                      |
| dd.....                 | dubletin dubleti                                                                                                                                              |
| td.....                 | tripletin dubleti                                                                                                                                             |
| J.....                  | kuplaj sabiti                                                                                                                                                 |

## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

Penicillium Notatum adlı küfte keşfedilen Penisilin, güçlü bir antibiyotik olarak bilinmekte ve antibakteriyel ajan olarak kullanılmaktadır. Amit bağı içeren bu tür bileşiklerin farmakolojik aktiviteleri nedeniyle, doğal kökenli maddelerden izole edilmesi ve sentetik yöntemlerin iyileştirilmesi bu ilgiyi arttırmaktadır [1–7]. Farklı yapısal özellikleri olan ve biyolojik metabolizmalarda yeni ilaç geliştirmek için alternatif yol olan makrosiklik peptitlerin ve onların sentetik analoglarının oluşturulması zengin bir kaynak olarak ilgi çekmeye devam etmektedir [8–14].

Halkalı peptitler, hücredeki özel molekülleri hedef almak ve uygun bir etkileşim için hassas bir işlevsellik sağlamak, kısıtlı yapısı ile ribozom aracılığıyla üretilmemek gibi birçok ortak özelliğe sahiptirler. Halkalı peptitler proteolitik enzimlere karşı dirençli olduğundan asiklik peptitlere göre avantajlıdır [12,14]. Bu ligantların siklo katılma reaksiyonu yöntemiyle amin ve karboksilik asitler aracılığıyla sentezi literatürde yaygın bir hale gelmiştir [15–18].

Sentetik değişiklikler için yapısal yönlülüğü ve uygunluğu nedeniyle, amit sikloheterofanlar piridin ünitesi ile birleşerek çok farklı özellikleri sağlayacaktır. Bu maddelerin olası bir uygulama yöntemi olan organik katalizör ve metal ile kompleks oluşturularak yapıların moleküler özelliğini arttırabilir. Yapılan çalışmalarda azot, kükürt ve oksijen içeren hetero donör atomlarına sahip aza-okso-tiyo multi-donör makrosiklik ligant serileri rapor edilmiş ve birçok potansiyel donör merkezine sahip olduklarından ve biyomoleküllere bağlanabilme özelliğinden dolayı çeşitli metal iyonlarına koordine olabilmektedirler [19–21].

Doğal ve sentetik makromoleküller son yıllarda önemli derecede bir gelişim göstermişlerdir; multi-fonksiyonel karmaşık materyaller olarak organik kimya ve



koordinasyon kimyasında, antimikrobiyal ve antikanser uygulamaları olarak ilaç kimyasında, boya ve fotoğrafçılık alanında da yeni malzemeler olarak kullanılmaktadırlar [22–27].

Halkalı amitler, moleküler reseptörler ve anti HIV aktif ajanlar içeren substratların biyolojik etkileşiminde moleküler tanıtıcı olarakta denenmektedir [28]. Birçok önemli biyolojik fonksiyon için doğanın makrosiklik ligantları ve onların komplekslerini tercih ettiği bir gerçektir. B12 vitaminin oluşumu, memelilerde oksijenin taşınımı ve diğer solunum sistemleri bu biyolojik fonksiyonlara birkaç örnektir. *In vivo* çalışmalarda, halkalı peptitlerin lineer halde olanlara göre daha kararlı olduğu dolayısıyla ilaç taşınımı içinde daha elverişli ve kısmen proteolitik bozunmaya da daha dayanıklı olmaları diğer bir özelliğidir [29].

Bazı kükürt içeren makrosiklikler, yumuşak ağır metal zehirlenmelerinin bertarafında kritik rol oynamışlardır. Çünkü makrosiklik yapı içindeki kükürt atomları çoğu toksik olan bu metallerin (Hg, Cd, v.b.) tutulmasında önemli ajanlar olarak kullanılabilirler [30,31].

Bazı makrosiklik bileşikler potasyum iyonları ile kompleks oluşturularak hücre zarının lipid engelini geçmesinde yardımcı olurlar [32–34]. Halkalı peptitlerdeki boşluklar sayesinde biyolojik açıdan önemli iyonları ( $K^+$ ,  $Na^+$ ...) nötr molekülleri ( $O_2$ ,  $CO_2$ ...) veya diğer iyonları taşıması için kullanılabilirler [35–38].

Makrosiklik ligantların yapısal özellikleri elemental analiz, Kütle spektroskopisi, FT-IR,  $^1H$  ve  $^{13}C$  NMR spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Birkaç seri makrosiklik bileşiğin ( $M_5$ – $M_{12}$ ) antimikrobiyal aktiviteleri bazı bakterilere (Gram+ ve Gram– bakteri) karşı ve antifungal aktiviteleri de birkaç maya kültürüne karşı iki farklı yöntemle belirlenmiştir. Bu yöntemler, antibiyotiklerin seri halde seyreltildikten sonra mikroorganizmalar ile etkileştirildiği ‘seyreltme yöntemi’ ve besi yerine test edilecek kültürün çekilmesinden sonra besi yeri yüzeyine test maddesi emdirilmiş disk yerleştirmek suretiyle yapılan ‘diffüzyon yöntemleri’dir.

Makrosiklik amitlerin belli bir oyuk çapı olması dolayısıyla biyolojik sistemlerde gerçekleşen iyon transfer olayının benzer bir şeklini siklofan yapılarla yapılması amaçlanmaktadır. Bileşikler, IUPAC Sınıflandırması Fan Sistemi ile verilmiştir [39,40].

## BÖLÜM 2

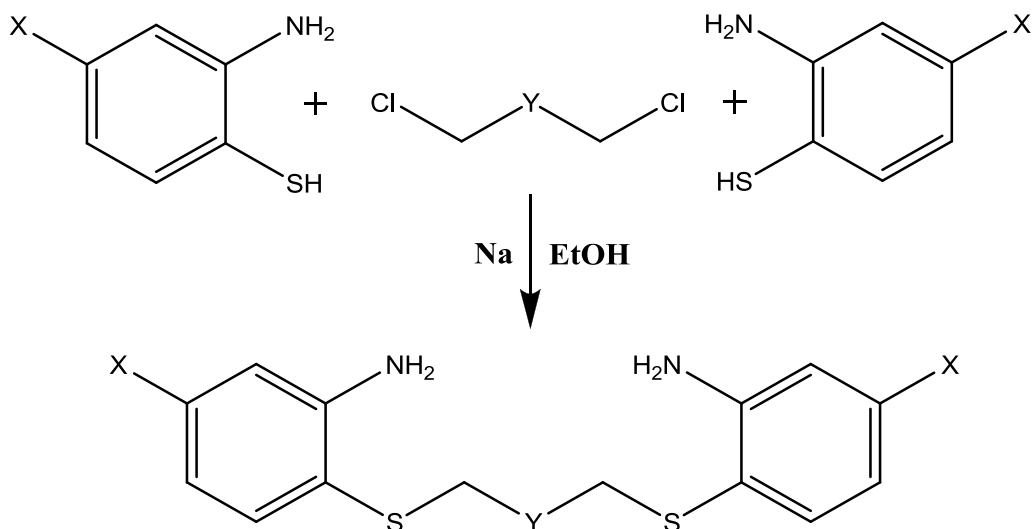
### DENEYSEL

#### 2.1 GENEL YÖNTEMLER

Tüm kimyasallar ve çözücüler reaktif sınıfındadırlar ve saf olarak alınmışlardır. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (CaH) ve THF (benzofenon ve Na) geri soğutucu altında kaynatılarak kurutuldu. Erime noktası Elektrotermal 9100 cihazıyla ölçüldü. Elementel analiz Flash 2000 cihazıyla ölçüldü. FT-IR spektrumları (4000–600 cm<sup>-1</sup>) Perkin Elmer BX Spektrometresi ile kaydedildi. <sup>1</sup>H (400 MHz) ve <sup>13</sup>C (100 MHz) spektrumları CDCl<sub>3</sub> veya DMSO-d<sub>6</sub>'da kaydedildi. Kimyasal kaymalar TMS'le ilişkili olarak ppm şeklinde ifade edildi. Kütle (ESI) spektrum analizleri pozitif iyon modeline dayanarak m/z oranında ölçüm yapılarak kaydedildi. Bazı bileşikler ChemBioDraw Ultra 11.0 ve Cache programları kullanarak çizildi ve optimize edildi. Disk difüzyon ve seyreltme yöntemleri kullanarak antimikrobiyal aktiviteler, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere ve maya kültürlerine karşı değerlendirildi.

##### 2.1.1. Ligantların Sentez Yöntemi

2-Aminotiyofenol ve 2-amino-4-klorotiyofenoksimetil bileşikleri güçlü bazlar yardımıyla (KOH veya Na/EtOH) benzil halojenlerle S<sub>N</sub>2 reaksiyon verirler. Oluşan ürün soğuk suya atılarak yıkandı ve uygun çözücülerde kristallendirildi.



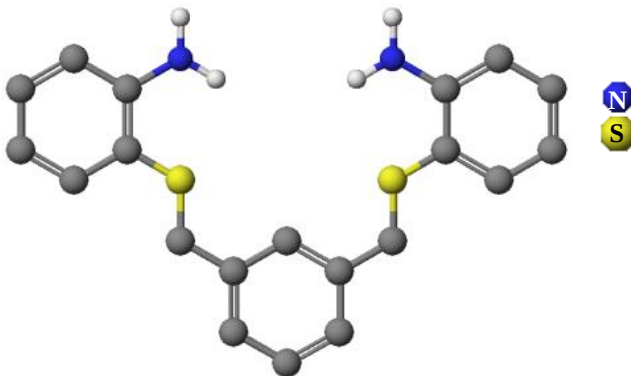
- L<sub>1</sub>: X = H, Y = *m*-ksilen  
 L<sub>2</sub>: X = Cl, Y = *m*-ksilen  
 L<sub>3</sub>: X = H, Y = 2,4-mesitilen  
 L<sub>4</sub>: X = Cl, Y = 2,4-mesitilen  
 L<sub>5</sub>: X = H, Y = 2,4,5,6-tetrakloro-*m*-ksilen  
 L<sub>6</sub>: X = Cl, Y = 2,4,5,6-tetrakloro-*m*-ksilen

**Şekil 2.1.** Diaminli ligantlar için sentez yolu (L<sub>1</sub>-L<sub>6</sub>).

#### 2.1.1.1. 1,3-Bis(2-aminotiyofenoksimetil)benzen (L<sub>1</sub>)

Saf EtOH (5 mL) içerisinde (0.25 g, 11 mmol) Na ile etoksit oluşturularak geleneksel ısıtma yöntemi ile saf EtOH (5 mL) içerisindeki 2-aminotiyofenol (1.25 g, 10 mmol) ile reaksiyona sokuldu. 30 dakika boyunca  $\alpha,\alpha$ -dibromo-*m*-ksilen (0.87 g, 5 mmol) katı halde azar azar ilave edildi. Karışım 3 saat boyunca 60°C sıcaklıkta karıştırıldı. Çözücü döner buharlaştırıcıda uçuruldu ve kalan kısım 1000 mL soğuk suya atıldı. Süzme işlemi yapıldıktan sonra oluşan yağimsı madde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> çözücüyle alınarak aktif karbon ve kuru MgSO<sub>4</sub> ile saflaştırıldı. Elde edilen açık sarı sıvı madde kurutuldu. (1.50 g, 85%). FT-IR (sıvı, cm<sup>-1</sup>): 3444, 3348  $\nu$ (N-H), 3058  $\nu$ (C-H), 2920  $\nu$ (C-H), 1604  $\nu$ (C $\equiv$ C), 748  $\delta$ (C-H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ <sub>H</sub> ppm: 3.87 (s, 2CH<sub>2</sub>), 4.26 (s, 2NH<sub>2</sub>), 6.62 (td, J<sub>1</sub> = 7.5, J<sub>2</sub> = 1.3 Hz, 2H<sub>e</sub>), 6.69 (dd, J<sub>1</sub> = 8, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 2H<sub>d</sub>), 6.93 (t, J = 1.5 Hz, H<sub>c</sub>), 6.99 (dd, J<sub>1</sub> = 7.5, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 2H<sub>b</sub>), 7.11 (td, J<sub>1</sub> = 7.5, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 2H<sub>f</sub>), 7.11 (t, J

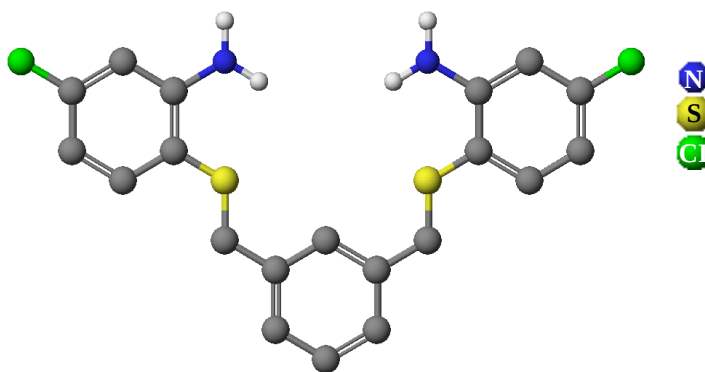
= 7.5 Hz, H<sub>a</sub>), 7.20 (dd, J<sub>1</sub> = 7.6, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 2H<sub>g</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub> ppm: 39.53 (CH<sub>2</sub>), 114.95, 117.42, 118.52, 127.38, 128.39, 129.43, 130.10, 136.54, 138.41, 148.61.



Şekil 2.2. Makrosiklik ligant L<sub>1</sub>.

#### 2.1.1.2. 1,3-Bis(2-amino-4-klorotiyofenoksimetil)benzen (L<sub>2</sub>)

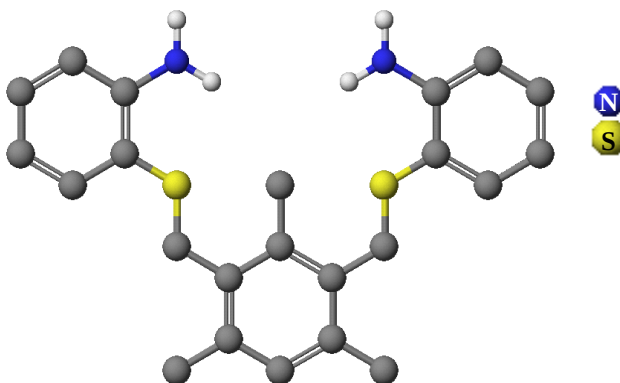
L<sub>1</sub> ligantında yapılan yöntemin aynısı tekrarlandı. Açık sarı sıvı madde elde edildi (1.83 g, 87%). FT-IR (sıvı, cm<sup>-1</sup>): 3458, 3357 ν(N-H), 3048 ν(C-H), 2920 ν(C-H), 1596 ν(C≡C), 702 δ(C-H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>H</sub> ppm: 3.81 (s, 2CH<sub>2</sub>), 4.36 (s, 2NH<sub>2</sub>), 6.62 (dd, J<sub>1</sub> = 8.2, J<sub>2</sub> = 2.1 Hz, 2H<sub>e</sub>), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 2H<sub>f</sub>), 6.88 (s, H<sub>c</sub>), 7.02 (dd, J<sub>1</sub> = 7.7, J<sub>2</sub> = 1.6 Hz, 2H<sub>d</sub>), 7.1 (d, J = 8 Hz, 2H<sub>b</sub>), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, H<sub>a</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub> ppm: 39.46 (CH<sub>2</sub>), 114.47, 115.53, 118.41, 127.70, 128.57, 129.39, 135.80, 137.75, 138.20, 149.59.



Şekil 2.3. Makrosiklik ligant L<sub>2</sub>.

### 2.1.1.3. 2,4-Bis(2-aminotiyofenoksimetil)mesitilen ( $L_3$ )

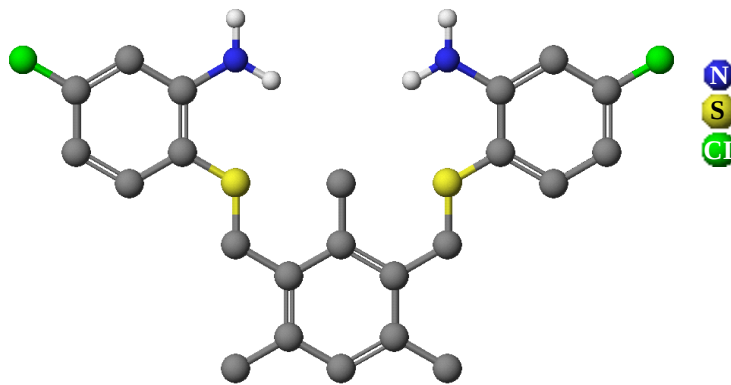
Saf EtOH (5 mL) içerisinde (0.25 g, 11 mmol) Na ile etoksit oluşturularak geleneksel ısıtma metodu ile 2-Aminotiyofenol (1.25 g, 10 mmol) reaksiyona sokuldu. 30 dakika boyunca 2,4-Bis(klorometil)mesitilen (1.08 g, 5 mmol) katı halde azar azar ilave edildi. Karışım 3 saat boyunca 60°C sıcaklıkta karıştırıldı. Çözücü döner buharlaştırıcıda uçuruldu ve kalan kısım 1000 mL soğuk suya atıldı. Filtre edilerek beyaz katı madde elde edildi (1.67 g, 85%). E.n. 115°C. FT-IR (katı,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3427, 3313  $\nu(\text{N-H})$ , 3054  $\nu(\text{C-H})$ , 2910  $\nu(\text{C-H})$ , 1599  $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ , 739  $\delta(\text{C-H})$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{H}}$  ppm: 2.3 (s, 2 $\text{CH}_3$ ), 2.33 (s,  $\text{CH}_3$ ), 3.97 (2 $\text{CH}_2$ ), 4.28 (s, 2 $\text{NH}_2$ ), 6.66 (td,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 1.1$  Hz, 2 $\text{H}_c$ ), 6.72 (dd,  $J_1 = 7.9$ ,  $J_2 = 1.1$  Hz, 2 $\text{H}_b$ ), 6.83 (s,  $\text{H}_a$ ), 7.12 (td,  $J_1 = 7.7$ ,  $J_2 = 1.5$  Hz, 2 $\text{H}_d$ ), 7.32 (dd,  $J_1 = 7.7$ ,  $J_2 = 1.4$  Hz, 2 $\text{H}_e$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$  ppm: 15.26 ( $\text{CH}_3$ ), 19.83 (2 $\text{CH}_3$ ), 35.04 (2 $\text{CH}_2$ ), 114.91, 118.37, 118.86, 130.02, 130.29, 132.13, 136.20, 136.31, 136.54, 148.61.



Şekil 2.4. Makrosiklik ligant  $L_3$ .

### 2.1.1.4. 2,4-Bis(2-amino-4-klorotiyofenoksimetil)mesitilen ( $L_4$ )

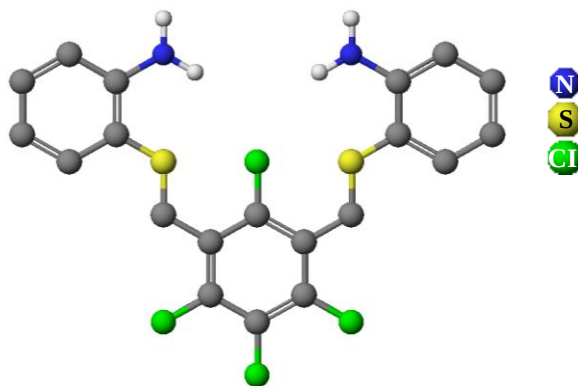
$L_3$  ligantında yapılan yöntemin aynısı tekrarlandı. Beyaz katı madde elde edildi (1.92 g, 83%). E.n.152°C. FT-IR (katı,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 3307  $\nu(\text{N-H})$ , 2950  $\nu(\text{C-H})$ , 1600  $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ , 780  $\delta(\text{C-H})$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$  ppm: 2.23 (s, 2 $\text{CH}_3$ ), 2.30 (s,  $\text{CH}_3$ ), 3.94 (s, 2 $\text{CH}_2$ ), 5.66 (s, 2 $\text{NH}_2$ ), 6.5 (dd,  $J_1 = 8$ ,  $J_2 = 2.3$  Hz, 2 $\text{H}_c$ ), 6.79 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2 $\text{H}_d$ ), 6.83 (s,  $\text{H}_a$ ), 7.11 (d,  $J = 8$  Hz, 2 $\text{H}_b$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$  ppm: 14.92 ( $\text{CH}_3$ ), 19.31 (2 $\text{CH}_3$ ), 37.74 ( $\text{CH}_2$ ), 113.14, 115.21, 115.91, 129.73, 131.60, 133.84, 135.66, 136.21, 136.34, 150.69.



Şekil 2.5. Makrosiklik ligant L<sub>4</sub>.

#### 2.1.1.5. 1,2,3,5-tetrakloro-4,6-Bis(2-aminotiyofenoksimetil)benzen (L<sub>5</sub>)

L<sub>3</sub> ligantında yapılan yöntemin aynısı tekrarlandı. Beyaz katı madde elde edildi (1.96 g, 80%). E.n. 150 °C. FT-IR (katı, cm<sup>-1</sup>): 3414, 3309  $\nu$ (N–H), 3071  $\nu$ (C–H), 2955  $\nu$ (C–H), 1609  $\nu$ (C $\equiv$ C), 739  $\delta$ (C–H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ <sub>H</sub> ppm: 4.24 (s, 2CH<sub>2</sub>), 4.42 (s, 2NH<sub>2</sub>), 6.62 (td, J<sub>1</sub> = 7.5, J<sub>2</sub> = 1.4 Hz, 2H<sub>c</sub>), 6.7 (dd, J<sub>1</sub> = 8, J<sub>2</sub> = 1.3 Hz, 2H<sub>d</sub>), 7.14 (td, J<sub>1</sub> = 7.6, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 2H<sub>b</sub>), 7.23 (dd, J<sub>1</sub> = 7.6, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 2H<sub>a</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub> ppm: 36.86 (CH<sub>2</sub>), 114.87, 115.96, 118.49, 130.98, 131.41, 133.74, 134.62, 135.03, 137.39, 149.26.

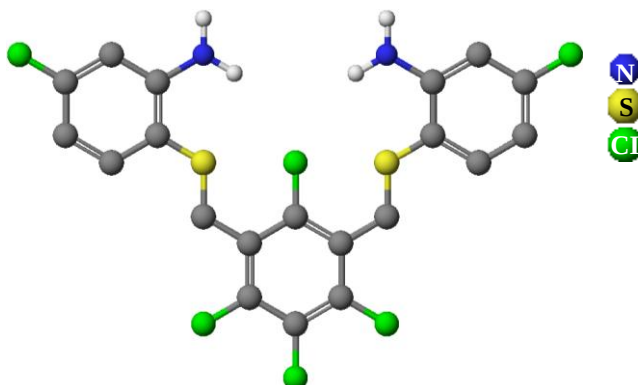


Şekil 2.6. Makrosiklik ligant L<sub>5</sub>.

#### 2.1.1.6. 1,2,3,5-tetrakloro-4,6-Bis(2-amino-4-klorotiyofenoksimetil)benzen (L<sub>6</sub>)

L<sub>3</sub> ligantında yapılan yöntemin aynısı tekrarlandı. Beyaz katı madde elde edildi (2.4 g, 86%). E.n. 181°C. FT-IR (katı, cm<sup>-1</sup>): 3421, 3321  $\nu$ (N–H), 3001  $\nu$ (C–H), 2958  $\nu$ (C–H), 1601  $\nu$ (C $\equiv$ C), 717  $\delta$ (C–H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>H</sub> ppm: 4.17 (s, 2CH<sub>2</sub>), 5.76 (s, 2NH<sub>2</sub>), 6.41 (dd, J<sub>1</sub> = 8 J<sub>2</sub> = 1.8 Hz, 2H<sub>b</sub>), 6.76 (d, J = 1.8 Hz, 2H<sub>c</sub>), 6.92 (d, J =

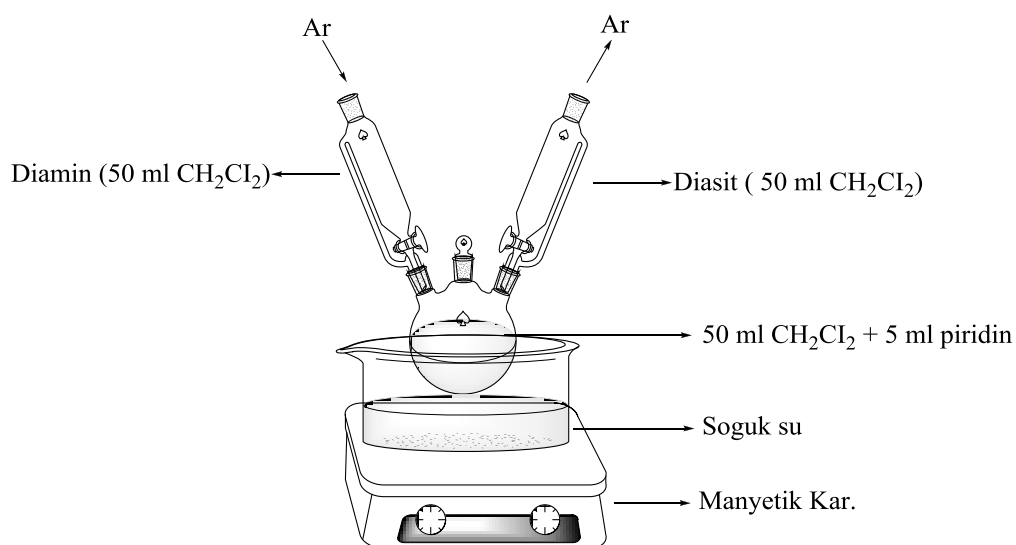
8.3 Hz, 2H<sub>a</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub> ppm: 35.53 (CH<sub>2</sub>), 112.30, 113.21, 115.63, 130.04, 132.53, 134.14, 135.11, 135.47, 137.94, 151.74.



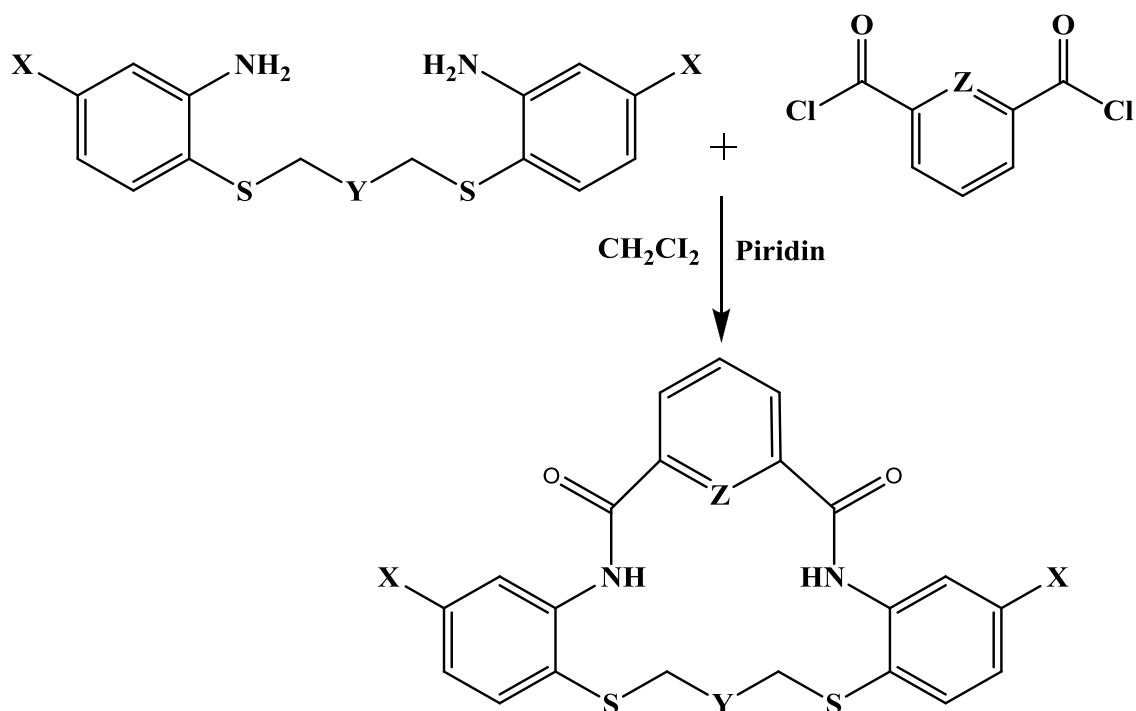
Şekil 2.7. Makrosiklik ligant L<sub>6</sub>.

### 2.1.2. Genel Makrosiklik Bileşiklerin Sentez Yöntemi

250 mL üç boyunlu reaksiyon balonunda kuru CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) ve kuru piridin (3 mL) karıştırıldı. Damlatma hunilerinin birine CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) çözücüsü içerisinde diaminli madde (1 mmol) ve diğer damlatma hunisine CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) çözücüsü içerisinde diasitli madde (1 mmol) konuldu. Argon atmosferi altında 0°C sıcaklıkta 5 saat boyunca damla damla maddeler ilave edildi. Bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü döner buharlaştırıcıda uçuruldu ve 1000 mL soğuk suyla atıldı. Kurutulup uygun çözücülerle (aseton, DCM gibi) saflaştırma işlemi yapıldı.



Şekil 2.8. Deney düzeneği.



**Şekil 2.9.** Makrosiklik bileşikler için sentez yolu ( $\text{M}_1$ – $\text{M}_{12}$ ).

$\text{M}_1$ : X = H, Y = *m*-ksilen, Z = CH

$\text{M}_2$ : X = H, Y = *m*-ksilen, Z = N

$\text{M}_3$ : X = Cl, Y = *m*-ksilen, Z = CH

$\text{M}_4$ : X = Cl, Y = *m*-ksilen, Z = N

$\text{M}_5$ : X = H, Y = 2,4-mesitilen, Z = CH

$\text{M}_6$ : X = H, Y = 2,4-mesitilen, Z = N

$\text{M}_7$ : X = Cl, Y = 2,4-mesitilen, Z = CH

$\text{M}_8$ : X = Cl, Y = 2,4-mesitilen, Z = N

$\text{M}_9$ : X = H, Y = 2,4,5,6-tetrakloro-*m*-ksilen, Z = CH

$\text{M}_{10}$ : X = H, Y = 2,4,5,6-tetrakloro-*m*-ksilen, Z = N

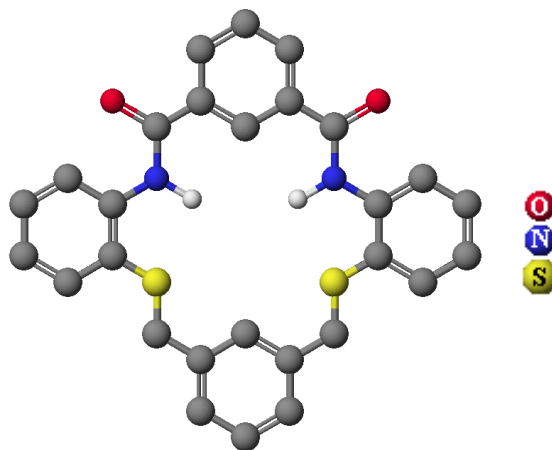
$\text{M}_{11}$ : X = Cl, Y = 2,4,5,6-tetrakloro-*m*-ksilen, Z = CH

$\text{M}_{12}$ : X = Cl, Y = 2,4,5,6-tetrakloro-*m*-ksilen, Z = N



**2.1.2.1. 1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane ( $M_1$ )**

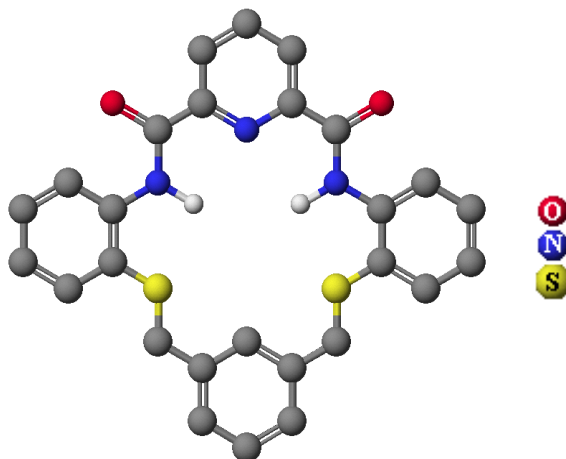
Beyaz katı ürün elde edildi (0.347 g, 72%). E.n. 205°C. MS (ESI) m/z,  $C_{28}H_{22}N_2O_2S_2$  hesaplanan: 482.1 bulunan: 483.2 [M + H]. FT-IR (katı,  $cm^{-1}$ ): 3308, 3247  $\nu$ (N-H), 3063  $\nu$ (C-H), 2918  $\nu$ (C-H), 1682  $\nu$ (C=O), 1647  $\delta$ (N-H), 1578  $\nu$ (C $\equiv$ C), 1513  $\delta$ (N-H), 744  $\delta$ (C-H).  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ),  $\delta_H$  ppm: 4.22 (s, 2CH<sub>2</sub>), 7.17 (m, H<sub>c</sub>, 2H<sub>g</sub>), 7.30 (td,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 1.0$  Hz, 2H<sub>e</sub>), 7.37 (td,  $J_1 = 7.6$ ,  $J_2 = 1.1$  Hz, 2H<sub>f</sub>), 7.73–7.82 (m, 2H<sub>d</sub>, 2H<sub>b</sub>, H<sub>a</sub>, H<sub>i</sub>), 8.12 (dd,  $J_1 = 7.8$ ,  $J_2 = 1.0$  Hz, 2H<sub>h</sub>), 8.59 (s, H<sub>j</sub>), 10.08 (s, 2NH).  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ ),  $\delta_C$  ppm: 38.94 (CH<sub>2</sub>), 124.58, 125.60, 126.19, 127.95, 128.01, 128.02, 129.44, 129.79, 130.10, 131.19, 132.88, 134.97, 137.32, 137.85, 165.23 (CO).



Şekil 2.10. Makrosiklik Bileşik  $M_1$ .

**2.1.2.2. 1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza- 6,8-diokso-7(2,6)piridinesiklododecaphane ( $M_2$ )**

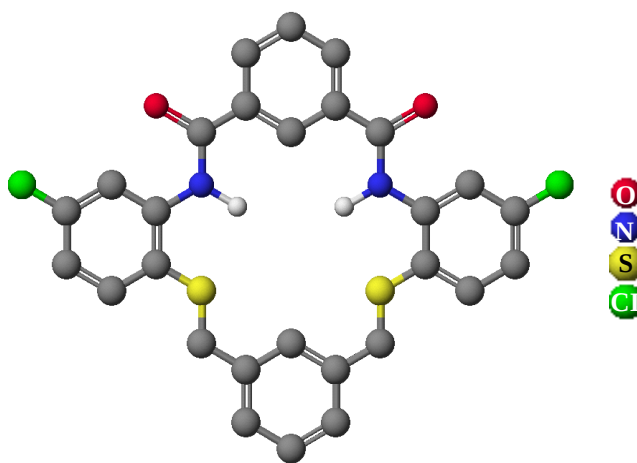
Beyaz katı ürün elde edildi (0.3 g, 62%). E.n. 167–169°C. Bulunan (hesaplanan) [ $C_{27}H_{21}N_3O_2S_2$ ]: C, 68.88 (67.06); H, 4.44 (4.38); N, 8.92 (8.69); S, 13.32 (13.26). FT-IR (katı,  $cm^{-1}$ ): 3314, 3280  $\nu$ (N-H), 3055  $\nu$ (C-H), 2922  $\nu$ (C-H), 1682  $\nu$ (C=O), 1576  $\nu$ (C $\equiv$ C), 1505  $\delta$ (N-H), 746  $\delta$ (C-H).  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_H$  ppm: 3.67 (s, 2CH<sub>2</sub>), 6.88–8.26 (m, 15H), 10.58 (s, 2NH).  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_C$  ppm: 41.06 (CH<sub>2</sub>), 120.67, 124.17, 124.79, 125.17, 126.97, 127.74, 128.27, 129.87, 135.92, 137.32, 139.04, 139.23, 148.78, 160.74 (CO).



Şekil 2.11. Makrosiklik Bileşik  $M_2$ .

**2.1.2.3.  $4^4,10^4$ -dikloro-1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane ( $M_3$ )**

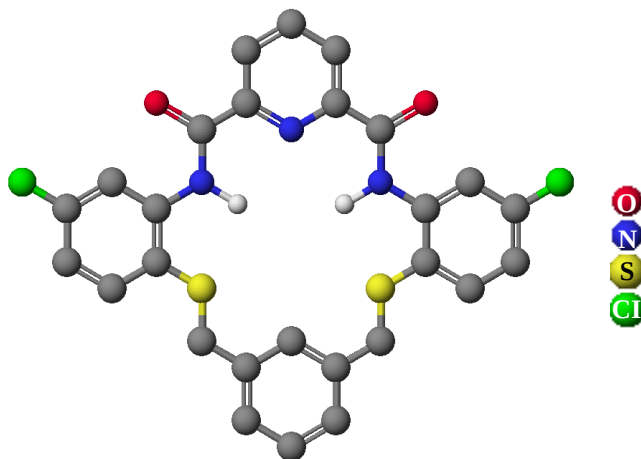
Beyaz katı ürün elde edildi (0.479 g, 87%). E.n. 230°C. FT-IR (katı,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3329  $\nu(\text{N-H})$ , 2922  $\nu(\text{C-H})$ , 1677  $\nu(\text{C=O})$ , 1567  $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ , 1505  $\delta(\text{N-H})$ , 705  $\delta(\text{C-H})$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$  ppm: 4.23 (s,  $2\text{CH}_2$ ), 7.17 (m,  $\text{H}_c$ ,  $2\text{H}_d$ ), 7.37 (dd,  $J_1 = 8.5$ ,  $J_2 = 2.3$  Hz,  $2\text{H}_e$ ), 7.77 (t,  $J = 7.8 \times (2)$  Hz,  $\text{H}_h$ ), 7.84 (m,  $2\text{H}_b$ ,  $\text{H}_a$ ), 7.86 (s,  $2\text{H}_f$ ), 8.13 (dd,  $J_1=7.5$ ,  $J_2=1.3$  Hz,  $2\text{H}_g$ ), 8.53 (s,  $\text{H}_i$ ), 10.18 (s,  $2\text{NH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$  ppm: 38.95 ( $\text{CH}_2$ ), 123.69, 125.78, 125.82, 128.03, 128.66, 129.57, 129.79, 131.49, 132.13, 134.52, 134.66, 137.17, 139.22, 165.27 (CO).



Şekil 2.12. Makrosiklik Bileşik  $M_3$ .

**2.1.2.4  $4^4,10^4$ -dikloro-1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)piridinsiklododecaphane ( $M_4$ )**

Beyaz katı ürün elde edildi (0.386 g, 70%). E.n. 70°C. FT-IR (katı,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3344, 3266  $\nu(\text{N-H})$ , 3090  $\nu(\text{C-H})$ , 2916  $\nu(\text{C-H})$ , 1690  $\nu(\text{C=O})$ , 1565  $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ , 1508  $\delta(\text{N-H})$ , 733  $\delta(\text{C-H})$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$  ppm: 4.19 (s, 2 $\text{CH}_2$ ), 7.10 (d,  $J = 1.3$  Hz, 2 $\text{H}_b$ ), 7.31 (dd,  $J_1 = 8.5$ ,  $J_2 = 2.3$  Hz, 2 $\text{H}_e$ ), 7.56 (s,  $\text{H}_c$ ), 7.83 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 $\text{H}_d$ ), 7.95 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2 $\text{H}_f$ ), 8.26 (t,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{H}_h$ ), 8.39 (m,  $\text{H}_a$ , 2 $\text{H}_g$ ), 11.01 (s, 2NH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$  ppm: 39.02 ( $\text{CH}_2$ ), 122.66, 125.51, 125.65, 127.85, 127.97, 128.05, 128.20, 132.23, 134.99, 136.97, 139.18, 140.57, 148.22, 161.82 (CO).

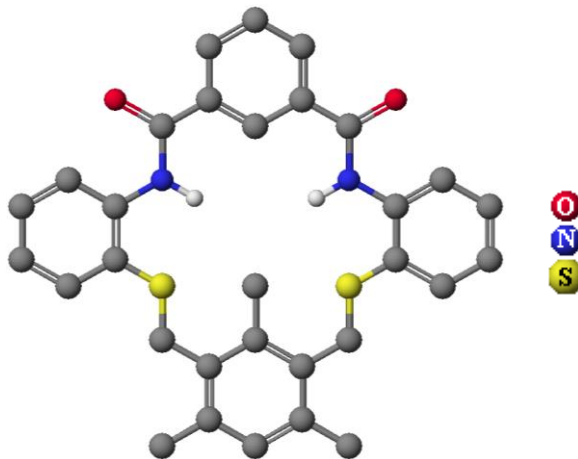


Şekil 2.13. Makrosiklik Bileşik  $M_4$ .

**2.1.2.5.  $1^{2,4,6}$ -trimetil-1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane ( $M_5$ )**

Beyaz katı ürün elde edildi (0.393 g, 75%). E.n. 292°C. Bulunan (hesaplanan) [ $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ ]: C, 71.05 (70.96); H, 5.41 (5.38); N, 5.16 (5.34). MS (ESI)  $m/z$ ,  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  hesaplanan 524.70; bulunan: 525.12 [ $\text{M} + \text{H}$ ]. FT-IR (katı,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3323, 3174  $\nu(\text{N-H})$ , 3060  $\nu(\text{C-H})$ , 2963  $\nu(\text{C-H})$ , 1679  $\nu(\text{C=O})$ , 1577  $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ , 1514  $\delta(\text{N-H})$ , 747  $\delta(\text{C-H})$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{H}}$  ppm: 2.31 (s, 2 $\text{CH}_3$ ), 2.52 (s,  $\text{CH}_3$ ), 4.19 (s, 2 $\text{CH}_2$ ), 6.82 (s,  $\text{H}_a$ ), 7.21 (td,  $J_1 = 7.6$ ,  $J_2 = 1.4$  Hz, 2 $\text{H}_c$ ), 7.39 (td,  $J_1 = 7.8$ ,  $J_2 = 1.5$  Hz, 2 $\text{H}_d$ ), 7.64 (t,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{H}_g$ ), 7.69 (dd,  $J_1 = 7.8$ ,  $J_2 = 1.3$  Hz, 2 $\text{H}_b$ ), 7.89 (t,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{H}_h$ ), 8.14 (dd,  $J_1 = 7.8$ ,  $J_2 = 1.8$  Hz, 2 $\text{H}_e$ ), 8.29 (dd,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 1.1$  Hz, 2 $\text{H}_f$ ), 8.87 (s, 2NH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$  ppm: 15.94 ( $\text{CH}_3$ ), 19.91 (2 $\text{CH}_3$ ), 37.41 ( $\text{CH}_2$ ), 121.78, 121.96,

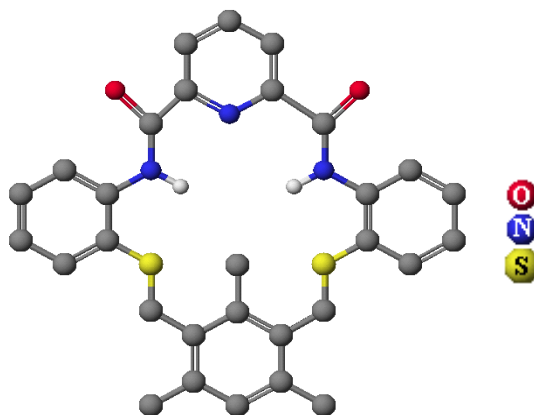
125.26, 126.32, 128.97, 130.13, 130.51, 132.00, 132.41, 133.79, 133.85, 135.99, 136.20, 138.35, 165.63 (CO).



Şekil 2.14. Makrosiklik Bileşik M<sub>5</sub>.

**2.1.2.6.  $1^{2,4,6}$ -trimetil-1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)-piridinsiklododecaphane (M<sub>6</sub>)**

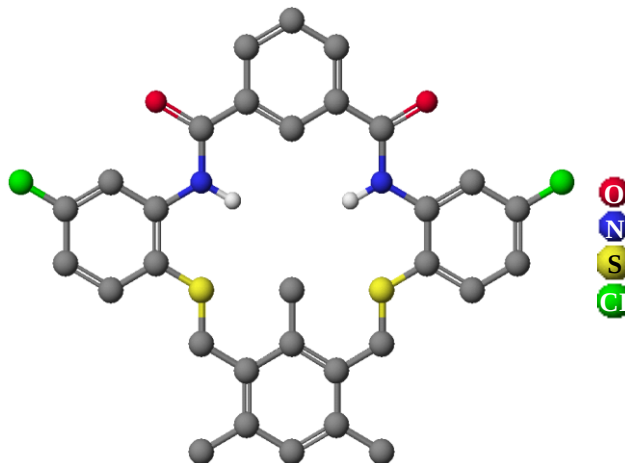
Beyaz katı ürün elde edildi (0.383 g, 73%). E.n. 273°C. Bulunan (hesaplanan) [C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]: C, 68.51 (68.54); H, 5.17 (5.18); N, 7.73 (7.99). MS (ESI) m/z, C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> hesaplanan: 525.68; bulunan: 526.158 [M + H]. FT-IR (katı, cm<sup>-1</sup>): 3382, 3256 ν(N-H), 3055 ν(C-H), 2970 ν(C-H), 1689 ν(C=O), 1577 ν(C≡C), 1521 δ(N-H), 741 δ(C-H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>H</sub> ppm: 2.22 (s, 2CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, CH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 2CH<sub>2</sub>), 6.48 (s, H<sub>a</sub>), 7.19 (td, J<sub>1</sub> = 7.5×(2), J<sub>2</sub> = 1.3 Hz, 2H<sub>c</sub>), 7.36 (td, J<sub>1</sub> = 7.7×(2), J<sub>2</sub> = 1.4 Hz, 2H<sub>d</sub>), 7.78 (dd, J<sub>1</sub> = 7.5, J<sub>2</sub> = 1.3 Hz, 2H<sub>b</sub>), 7.93 (dd, J<sub>1</sub> = 8, J<sub>2</sub> = 0.8 Hz, 2H<sub>e</sub>), 8.15 (t, J = 7.8×(2) Hz, H<sub>g</sub>), 8.5 (d, J = 7.5 Hz, 2H<sub>f</sub>), 10.57 (s, 2NH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub> ppm: 15.91 (CH<sub>3</sub>), 20.24 (2CH<sub>3</sub>), 36.73 (CH<sub>2</sub>), 122.71, 125.58, 125.89, 127.63, 130.11, 130.15, 131.75, 135.60, 135.76, 136.96, 139.40, 139.60, 148.57, 161.46 (CO).



Şekil 2.15. Makrosiklik Bileşik M<sub>6</sub>.

**2.1.2.7. *4<sup>4</sup>,10<sup>4</sup>-dikloro-1<sup>2,4,6</sup>-tetrametil-1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane (M<sub>7</sub>)***

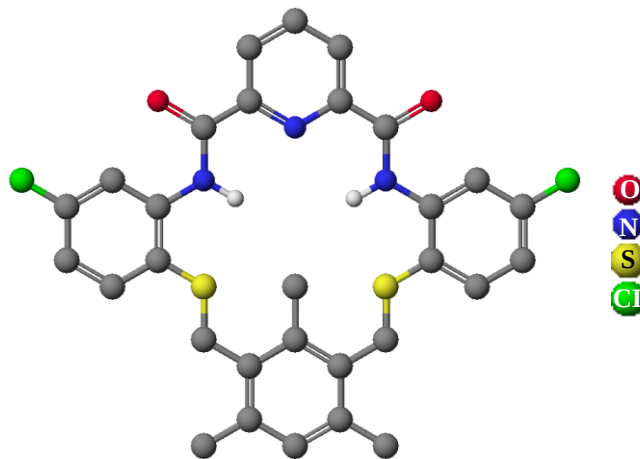
Beyaz katı ürün elde edildi (0.450 g, 76%). E.n. 250°C. Bulunan (hesaplanan) [C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]: C, 62.74 (62.73); H, 4.61 (4.41); N, 4.67 (4.72). MS (ESI) m/z, C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> hesaplanan: 593.59; bulunan: 594.57 [M + H]. FT-IR (katı, cm<sup>-1</sup>): 3278 ν(N-H), 3056 ν(C-H), 2950 ν(C-H), 1666 ν(C=O), 1565 ν(C≡C), 1506 δ(N-H), 730 δ(C-H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub> ppm: 2.35 (s, 2CH<sub>3</sub>), 2.44 (s, CH<sub>3</sub>), 4.18 (s, 2CH<sub>2</sub>), 6.84 (s, H<sub>a</sub>), 7.41 (dd, J<sub>1</sub> = 8.4, J<sub>2</sub> = 2.3 Hz, 2H<sub>c</sub>), 7.65 (s, H<sub>g</sub>), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 2H<sub>d</sub>), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H<sub>b</sub>), 7.93 (dd, J<sub>1</sub> = 7.8, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 2H<sub>e</sub>), 8.21 (t, J = 1.5 Hz, H<sub>f</sub>), 10.08 (s, 2NH). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub> ppm: 15.03 (CH<sub>3</sub>), 19.34 (2CH<sub>3</sub>), 35.20 (CH<sub>2</sub>), 124.87, 126.13, 126.44, 129.50, 130.47, 130.51, 130.89, 131.49, 132.02, 133.48, 135.43, 135.78, 137.66, 138.78, 166.51 (CO).



Şekil 2.16. Makrosiklik Bileşik M<sub>7</sub>.

**2.1.2.8. 4<sup>4</sup>,10<sup>4</sup>-dikloro-1<sup>2,4,6</sup>-tetrametil-1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)-piridinsiklododecaphane (M<sub>8</sub>)**

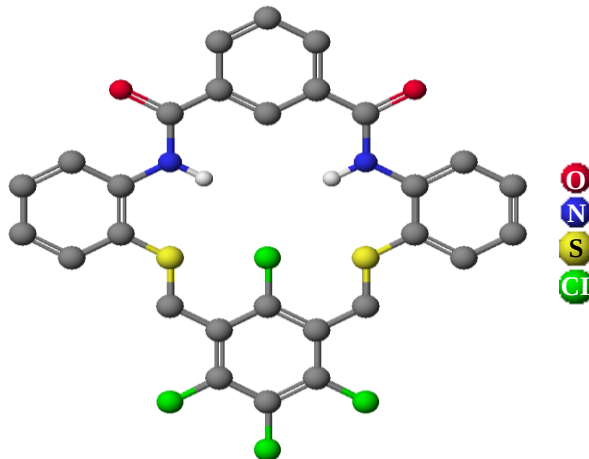
Beyaz katı ürün elde edildi (0.457 g, 77%). E.n. 271°C. Bulunan (hesaplanan) [C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]: C, 60.69 (60.60); H, 4.17 (4.24); N, 7.04 (7.07). MS (ESI) m/z, C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> hesaplanan: 594.57; bulunan: 595.64 [M + H]. FT-IR (katı, cm<sup>-1</sup>): 3268 ν(N-H), 3070 ν(C-H), 2952 ν(C-H), 1688 ν(C=O), 1567 ν(C≡C), 1510 δ(N-H), 734 δ(C-H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub> ppm: 1.87 (s, 2CH<sub>3</sub>), 2.0 (s, CH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 2CH<sub>2</sub>), 6.3 (s, H<sub>a</sub>), 7.26 (dd, J<sub>1</sub> = 8.3, J<sub>2</sub> = 2.3 Hz, 2H<sub>c</sub>), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H<sub>b</sub>), 8.23 (m, H<sub>f</sub>, 2H<sub>d</sub>), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 2H<sub>e</sub>), 10.86 (s, 2NH). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub> ppm: 14.68 (CH<sub>3</sub>), 19.11 (2CH<sub>3</sub>), 35.28 (CH<sub>2</sub>), 120.16, 123.90, 124.68, 124.79, 127.57, 129.47, 131.16, 133.91, 135.49, 135.94, 136.89, 140.15, 148.49, 161.10 (CO).



Şekil 2.17. Makrosiklik Bileşik M<sub>8</sub>.

**2.1.2.9. *1<sup>2,4,5,6</sup>-tetrakloro-1,7(1,3),4,10(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane (M<sub>9</sub>)***

Beyaz katı ürün elde edildi (0.440 g, 71%). E.n. 300°C üstü. Bulunan (hesaplanan) [C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]: C, 54.06 (54.21); H, 2.90 (2.92); N, 4.43 (4.52). MS (ESI) m/z, C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> hesaplanan: 620.40; bulunan: 621.30 [M + H]. FT-IR (katı, cm<sup>-1</sup>): 3267 ν(N-H), 3060 ν(C-H), 2950 ν(C-H), 1667 ν(C=O), 1580 ν(C≡C), 1520 δ(N-H), 752 δ(C-H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub> ppm: 4.48 (s, 2CH<sub>2</sub>), 7.37 (dd, J<sub>1</sub> = 7.5, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 2H<sub>a</sub>), 7.43 (td, J<sub>1</sub> = 7.3, J<sub>2</sub> = 1.3 Hz, 2H<sub>b</sub>), 7.62 (dd, J<sub>1</sub> = 6.3, J<sub>2</sub> = 1.4 Hz, 2H<sub>d</sub>), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, H<sub>f</sub>), 7.9 (dd, J<sub>1</sub> = 7.8, J<sub>2</sub> = 1.3 Hz, 2H<sub>c</sub>), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H<sub>e</sub>), 8.26 (s, H<sub>g</sub>), 9.89 (s, 2NH). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub> ppm: 38.13 (CH<sub>2</sub>), 124.88, 125.59, 126.65, 128.58, 129.37, 130.84, 132.38, 133.75, 130.12, 135.20, 135.25, 135.29, 135.36, 138.05, 165.99 (CO).

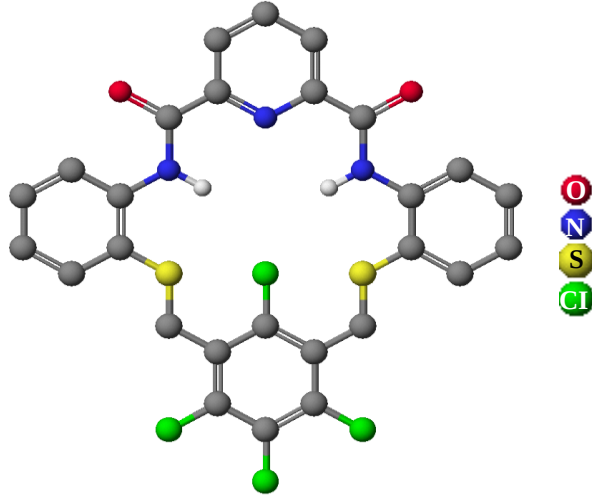


Şekil 2.18. Makrosiklik Bileşik M<sub>9</sub>.

**2.1.2.10. 1<sup>2,4,5,6</sup>-tetrakloro-1(1,3),4,10(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)-piridinsiklododecaphane (M<sub>10</sub>)**

Beyaz katı ürün elde edildi (0.447 g, 72%). E.n. 175°C. Bulunan (hesaplanan) [C<sub>27</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]: C, 52.29 (52.19); H, 2.85 (2.76); N, 6.63 (6.76). MS (ESI) m/z, C<sub>27</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> hesaplanan: 621.38; bulunan: 622.39 [M + H]. FT-IR (katı, cm<sup>-1</sup>): 3353, 3281 ν(N-H), 3059 ν(C-H), 1684 ν(C=O), 1577 ν(C≡C), 1520 δ(N-H), 744 δ(C-H). NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>H</sub> ppm: 4.26 (s, 2CH<sub>2</sub>), 7.25 (td, J<sub>1</sub> = 7.5, J<sub>2</sub> = 1.1 Hz, 2H<sub>b</sub>), 7.46 (td, J<sub>1</sub> = 7.8, J<sub>2</sub> = 1.4 Hz, 2H<sub>c</sub>), 7.83 (dd, J<sub>1</sub> = 7.8, J<sub>2</sub> = 1.3 Hz, 2H<sub>d</sub>), 7.98 (d, J = 8 Hz, 2H<sub>a</sub>), 8.15 (t, J = 7.8 Hz, H<sub>f</sub>), 8.47 (d, J = 7.8 Hz, 2H<sub>e</sub>), 10.36 (s, 2NH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub> ppm: 39.61 (CH<sub>2</sub>), 122.96, 125.42, 126.37, 127.39, 131.06, 131.81, 132.95, 133.22, 135.99, 137.37, 137.82, 139.80, 148.18, 160.96 (CO).

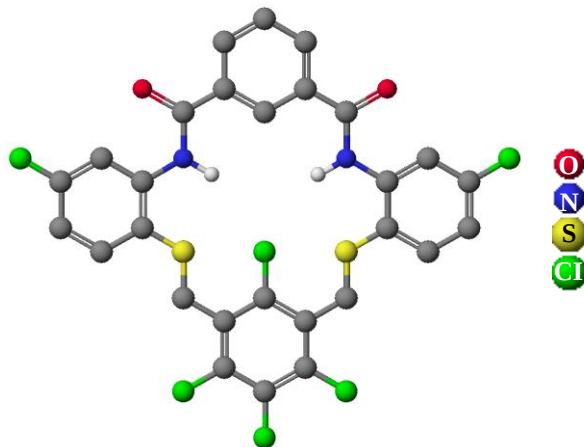




Şekil 2.19. Makrosiklik Bileşik  $M_{10}$ .

**2.1.2.11.  $1^{2,4,5,6},4^4,10^4$ -heksakloro-1,7(1,3),4,10,(1,2)-tetrabenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-dioksosiklododecaphane ( $M_{11}$ )**

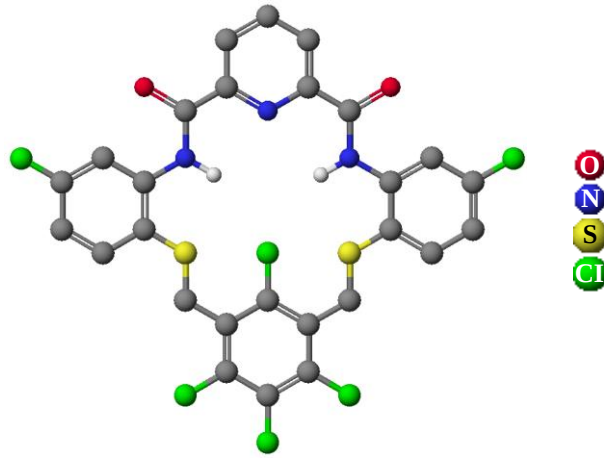
Beyaz katı ürün elde edildi (0.537 g, 78%). E.n. 140°C. Bulunan (hesaplanan)  $[C_{28}H_{16}Cl_6N_2O_2S_2]$ : C, 48.84 (48.79); H, 2.40 (2.34); N, 4.25 (4.06). FT-IR (katı,  $cm^{-1}$ ): 3321  $\nu(N-H)$ , 3063  $\nu(C-H)$ , 2960  $\nu(C-H)$ , 1682  $\nu(C=O)$ , 1600  $\nu(C\equiv C)$ , 1567, 1508  $\delta(N-H)$ , 714  $\delta(C-H)$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ),  $\delta_H$  ppm: 4.49 (s, 2CH<sub>2</sub>), 7.44 (dd,  $J_1 = 8.5$ ,  $J_2 = 2.3$  Hz, 2H<sub>b</sub>), 7.70 (t,  $J = 7.8$  Hz, H<sub>e</sub>), 7.76 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H<sub>c</sub>), 7.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H<sub>a</sub>), 7.98 (dd,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 1.5$  Hz, 2H<sub>d</sub>), 8.17 (t,  $J = 1.5$  Hz, H<sub>f</sub>), 10 (s, 2NH).



Şekil 2.20. Makrosiklik Bileşik M<sub>11</sub>.

**2.1.2.12.  $1^{2,4,5,6},4^4,10^4$ -heksakloro-1(1,3),4,10,(1,2)-tribenzen-3,11-ditiyo-5,9-diaza-6,8-diokso-7(2,6)-piridinsiklododecaphane (M<sub>12</sub>)**

Beyaz katı ürün elde edildi (0.579 g, 84%). E.n. 278°C. Bulunan (hesaplanan) [C<sub>27</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]: C, 47.20 (46.98); H, 2.23 (2.19); N, 6.20 (6.09). MS (ESI) m/z, C<sub>27</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> hesaplanan: 690.27; bulunan: 691.75 [M + H]. FT-IR (katı, cm<sup>-1</sup>): 3348, 3273  $\nu$ (N–H), 2959  $\nu$ (C–H), 1694  $\nu$ (C=O), 1570  $\nu$ (C $\equiv$ C), 1523  $\delta$ (N–H), 749  $\delta$ (C–H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>H</sub> ppm: 4.26 (s, 2CH<sub>2</sub>), 7.24 (dd, J<sub>1</sub> = 8.2, J<sub>2</sub> = 2.3 Hz, 2H<sub>b</sub>), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H<sub>a</sub>), 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 2H<sub>c</sub>), 8.17 (t, J = 7.8 $\times$ (2) Hz, H<sub>e</sub>), 8.47 (d, J = 7.8 Hz, 2H<sub>d</sub>), 10.22 (s, 2NH). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub> ppm: 39.73 (CH<sub>2</sub>), 123.08, 125.77, 125.91, 126.55, 132.04, 132.85, 133.29, 136.05, 136.85, 138.53, 139.97, 140.72, 147.95, 160.91 (CO).



Şekil 2.21. Makrosiklik Bileşik M<sub>12</sub>.

## 2.2. FARMAKOLOJİ

Antimikrobiyal aktiviteler için gram pozitif karşı (*Escherichia coli*, *Enterobacter Aerogenes*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Salmonella Typhi*, *Salmonella Typhimurium*, *Proteus Vulgaris*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Pseudomonas Fluorescens*, *Pseudomonas Extorquens*) gram negatif karşı (*Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus Epidermidis*, *Bacillus Cereus*, *Bacillus Subtilis*, *Bacillus Brevis*, *Bacillus Megaterium*, *Micrococcus Luteus*, *Micrococcus Flavus*, *Listeria Monocytogenes*, *Mycobacterium Smegmatis*), bakterileri ve maya kültürüne karşı (*Kluyveromyces Fragilis*, *Rhodotorula Rubra*, *Candida Albicans*, *Candida Parapsilosis*, *Candida Tropicalis*, *Cryptococcus Neoformans*, *Cryptococcus Laurentii*, *Hanseniaspora Guilliermondii*, *Debaryomyces Hansenii*) disk difüzyon ve seyreltme yöntemi kullanıldı.

### 2.2.1. Biyolojik Veriler

Standardize edilen örnekler şunlardır: Amikacin (en çok ciddi tedavilerde kullanılır, birçok ilaca direnç gösteren gram negatif bakteriler *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* ile hastane enfeksiyonlarında kullanılır), Cefotaxime (Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahiptir), Ampicilin (Gram pozitif ve bazı gram negatif bakterilere nüfuz edebilir), Vancomycin (Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde ve korunma için kullanılan glycopeptid antibiyotiktir).

**Nystatin:** (Candida içeren, birçok küf ve maya enfeksiyonlarına duyarlı olan polien bir antifungal ilaçtır), Ketoconazole (cilt tedavisi ve mantar enfeksiyonlarını önlemek için kullanılan sentetik bir antifungal ilaçtır), Clotrimazole (mantar enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan antifungal bir ilaçtır), Gentamicin (özellikle Gram-negatif bakterilerin neden olduğu birçok çeşit bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir aminoglikozid antibiyotiktir) [41].

**Amikacin:** Bakteriyel inaktivasyona karşı yüksek direnç gösterir. Çoğu bakteri inaktif enzimler tarafından saldırılara dayanıklıdır. Bu Lhydroxyaminobuteroyl Amid (L-HABA) tarafından gerçekleştirilir. Amino şeker halkada Asetilasyonu, fosforilasyonu ve adeninleşmeyi inhibe eden N-3 e bağlı parçadır. (C-2, C-3, C-4) [41].

**Cefotaxime:** Hücre duvarlarının peptidoglikan sentezinin son transpeptidation adımını inhibe eden bir veya daha fazla penisilin bağlayıcı proteinlere (PBPs) bağlanarak bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe eder. Hücre duvarı birleşimi tutulurken Otolitik enzimlerin (otoliz ve mürein hidroliz) sürekli aktif olması sebebiyle bakteri parçalanması gerçekleşir [41].

**Nystatin:** Mantar hücre zarının önemli bir bileşeni olan ergosterolü bağlar. Hücre içinde yeterli konsantrasyonda  $K^+$  sızıntısına ve mantar ölümüne yol açan porlara dönüşür. Bu yüzden Ergosterol, mantarlar için oldukça benzersizdir [41].

**Ketoconazole:** Antifungal olarak, mantar sentezini engelleyen ergosterole ve yapısal olarak imidazole benzerdir. Ketoconazoleun esas işi tüm azol antifungal ajanlar gibi, cytochrome alphasubscript{14}demethylase enzimi (P45014DM) inhibe etmektir [41].

**Ampicillin:** Ağızdan alındığında aktif bileşiktir ve genellikle yaygın enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattıdır. Elektron varlığı nedeniyle bu bileşikler dirençli bir asittir.

**Vancomycin:** Hekzapeptidin sabit konformasyonu Vancomycin'in eşsiz mekanizmasının etkisi için önemlidir. Bu etki hücre duvarının yapı taşları yerine bir

protein ya da nükleik asit hedeflemeyi içerir. Çünkü Vankomisin büyük bir moleküldür ve sterik engel görevi görür. Thetransglycosidase enzimlerinin erişimini engeller.

**Gentamicin:** Bakteriyal ribozomlara bağlanma ile protein sentezi inhibe olur. Bağlanma 30S ribozomal alt birime ve mRNA boyunca ribozomun hareketinin önlenmesine özgüdür. Böylelikle mRNA üzerinde üçlü kod artık okunabilir. Bazı durumlarda, protein sentezi sona erer ve kısaltılmış proteinler hücre zarı içinde bağlanır. Bu hücre geçirgenliğinin daha da artmasına sebep olabilir.

## 2.2.2. Yöntemler

### 2.2.2.1. Disk difüzyon yöntemi

Literatürdeki sterilize edilmiş antibiyotik diskler (6 mm) kullanıldı. Deneyler için gerekli konsantrasyona göre makromoleküler ligantların taze stok solüsyonları DMSO'da hazırlandı. Solventin bakteri büyümesi üzerine etkisi yoktur. Bundan emin olmak için aynen deneylerde kullanılan prosedürler gibi DMSO takviye edilerek kontrol testleri yapıldı. Tüm bakteriler sıvı besiyerinde 24 saat için 30°C' de inkübe edildi. Maya 48 saat Malt ekstraktı besiyerinde inkübe edildi. Diskler solüsyon ile aşılınmış agara yerleştirilir ve sırasıyla bakteri ve maya için 35°C (24 saat) ve 25°C (72 saat) inhibe edildi. Her iki durumda da üç nüsha test yapılır ve ortalaması alınarak son değer bulundu [41,42].

### 2.2.2.2. Seyreltme yöntemi

Klinik mikrobiyal el kitabında ki yöntem takip edilerek, hazırlanan küçük sıvı besiyerinin antibakteriyel ve antifungal aktivitelere bakılır. Tüm bakteriler inhibe edilir ve besin sıvı besiyeri içinde 30°C'de 24 saat aşılınarak aktive edilir. Tüm mayalar ise malt ekstraktı besiyerinde 48 saat inkübe edilir. Bileşikler (2 mg ml<sup>-1</sup>) DMSO içerisinde çözündürülür sonra düzeltilmiş Mueller Hinton besiyerinde seyreltilir. 200 µg ml<sup>-1</sup>'den 1.56 µg ml<sup>-1</sup> ya kadar MIC değerlerini belirlemek için bileşiklerin iki kat seri konsantrasyonları istihdam edilir. Kültürler 37°C'de (20 saat) yetiştirilir.

Son aşılama (mikroorganizmaya) yaklaşık 106 cfu ml<sup>-1</sup> dir. Test kültürleri 37°C'de (24 saat) inkübe edilir. Antimikrobiyal ajanların düşük konsantrasyonlarda 22

mikroorganizmanın tam inhibisyonu sonucunda (MIC)  $\mu\text{g ml}^{-1}$  değerleri temsil edilir. Her iki durumda da üç nüsha testler yapılır ve sonuç ifade edilir [43].

### 2.3. İYON TRANSFER

$\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyonlarının fiziksel ve kimyasal özellikleri birbirine oldukça benzemektedir. Özdeş koordinasyon geometrisine sahip ve su molekülleri ile benzer bağlar kurabilmektedir. Bu benzerliğe rağmen biyolojik olaylarda transmembran proteinler sorumluluğunda  $\text{K}^+$  iyonu  $\text{Na}^+$  iyonuna nazaran  $10^3$ – $10^4$  kat daha seçicilikle ayırım yapılabilmektedir. Açık gözenekleri ve farklı oyuk çaplarına sahip yeni siklophane yapılar amfipatik özellik göstermesiyle biyolojik sistemlerde iyon taşımında ve iyon filtreleme sistemlerinde yararlı olacaktır [36].

Makrosiklik amit bileşiği ( $\text{M}_9$ ) (65 mg 0.1 mmol) diklorometan çözücüsü içinde çözülerek (60 mL) U tüpü (Şekil 3.39) şeklindeki cam kapa aktarıldı. Eş zamanlı olarak U tüpün bir kolonuna, NaCl (1.17 g/6 mL saf su) çözeltisi koyulurken, diğer kolona ise 6 mL saf su koyuldu. Başka bir U tüpüne, benzer bir işlemde KCl (1,49 g/6 mL saf su) çözeltisi koyuldu. Diklorometan çözeltisi 72 saat boyunca karıştırıldı. 72 saat sonra kolonlardaki NaCl ve KCl miktarı tespit edildi. Bu işlem  $\text{M}_1$  ve  $\text{M}_6$  bileşiklerinde uygulandı.

## BÖLÜM 3

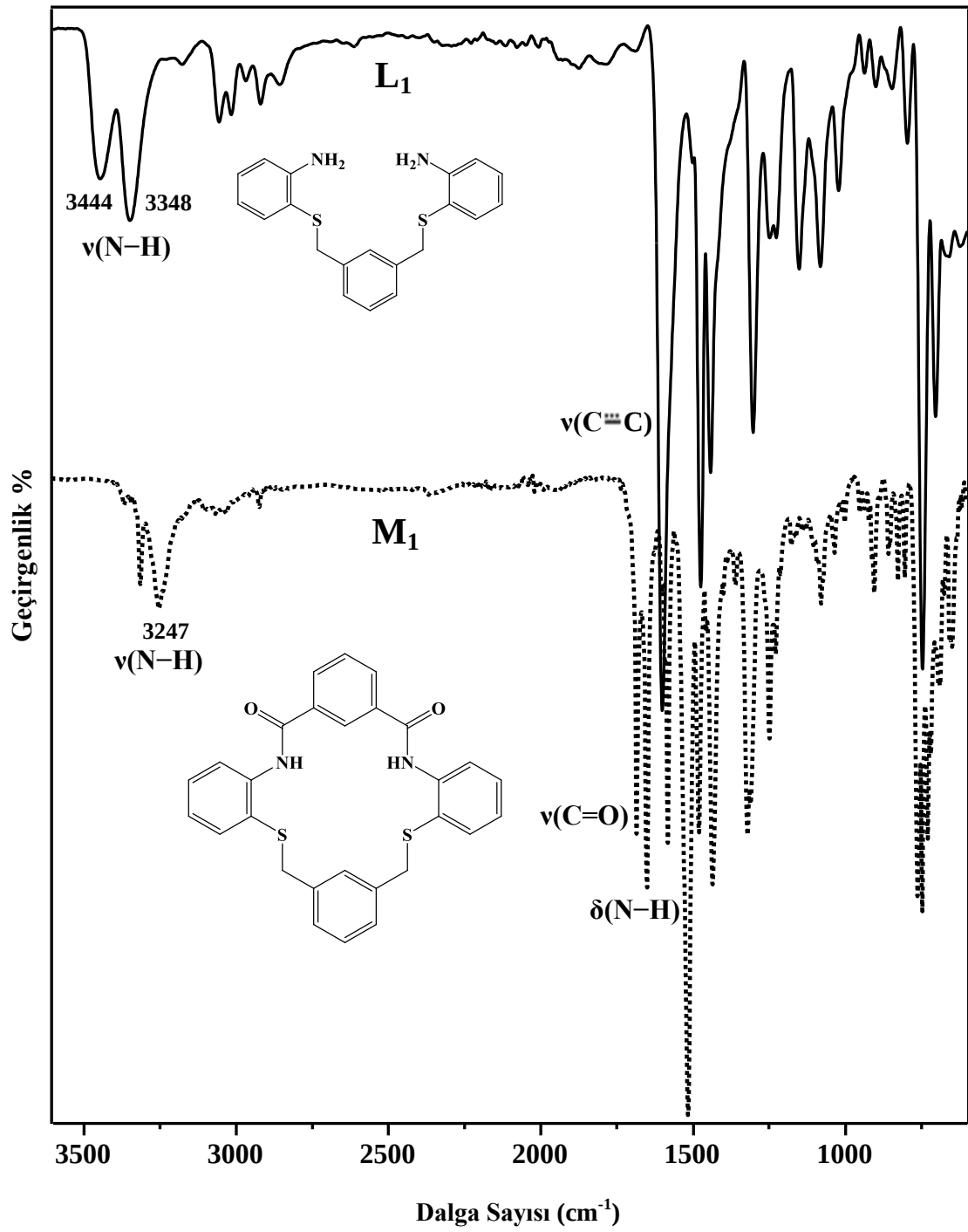
### SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

#### 3.1. İNFRARED SPEKTROSKOPİ ÇALIŞMALARI

##### 3.1.1. Diaminler ve Makrosiklik Bileşiklerin Spektroskopi Çalışmaları

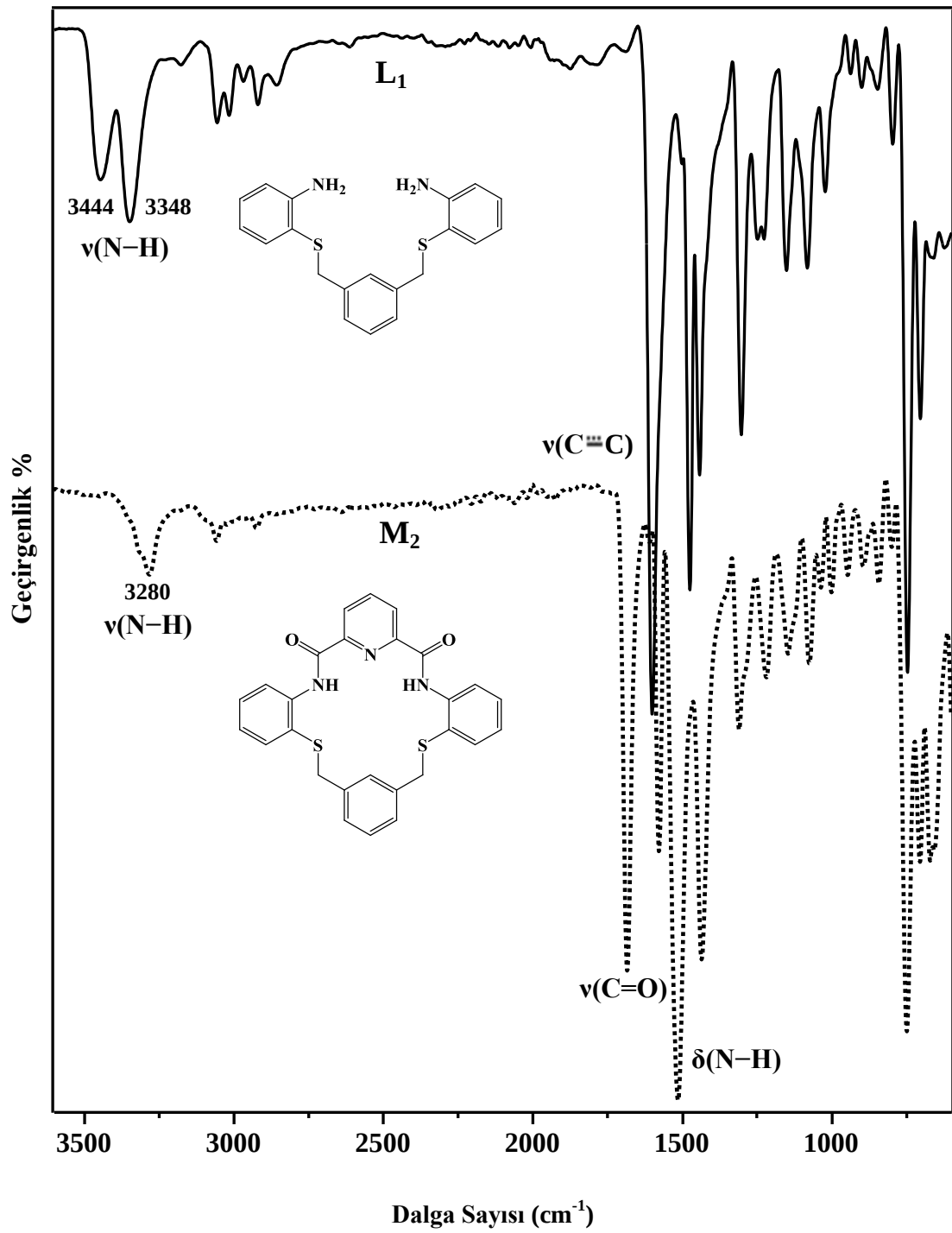
$L_1$ – $L_6$  ligantların spektrumları 3 karakteristik bölgeye ayrılarak incelenebilir: 3460–2900  $\text{cm}^{-1}$  arasında  $-\text{NH}_2$  (asimetrik ve simetrik gerilme),  $\nu(\text{C}-\text{H})$  aromatik,  $\nu(\text{C}-\text{H})$  alifatik titreşimler, 1610–1590  $\text{cm}^{-1}$  arasında aromatik halka gerilmesi  $\nu(\text{C}=\text{C})$  ve 780–702  $\text{cm}^{-1}$  arasında ise  $\delta(\text{C}=\text{H})$  titreşimi görünmektedir. Ayrıca 2-aminotiyofenol ve 2-amino-4-klorotiyofenoksimetil de bulunan ( $-\text{SH}$ ) pikinin ( $\approx 2550 \text{ cm}^{-1}$ ) kaybolduğunu titreşim spektrumlarında görünmektedir.

Halkalı bileşikler için titreşim spektrumları, iki karakteristik bölgeye ayrılarak ele alınabilir: 3380–3170  $\text{cm}^{-1}$  arasında  $\nu_{\text{as}}(\text{N}-\text{H})$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{N}-\text{H})$  titreşimleri, 1700–1500  $\text{cm}^{-1}$  arasında ise  $\nu(\text{C}=\text{O})$ ,  $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ ,  $\delta(\text{N}-\text{H})$  titreşim dalgaları görünmektedir. Ligantlarda görülen  $-\text{NH}_2$  ( $\text{N}-\text{H}$ ) ( $\approx 3400 \text{ cm}^{-1}$ ) ve asit klorür  $\text{COCl}$  ( $\nu(\text{CO})$ , (1750  $\text{cm}^{-1}$ ) grupları yapılan bileşiklerde gözlenmedi. Yapılan makrosiklik bileşiklerde peptit bağı oluşumu nedeniyle 1690–1660  $\text{cm}^{-1}$  arasında  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , ve 1523–1500  $\text{cm}^{-1}$  arasında  $\delta(\text{N}-\text{H})$  titreşiminin görülmesi amit bağının oluştuğunu göstermektedir (Şekil 3.1–3.12).

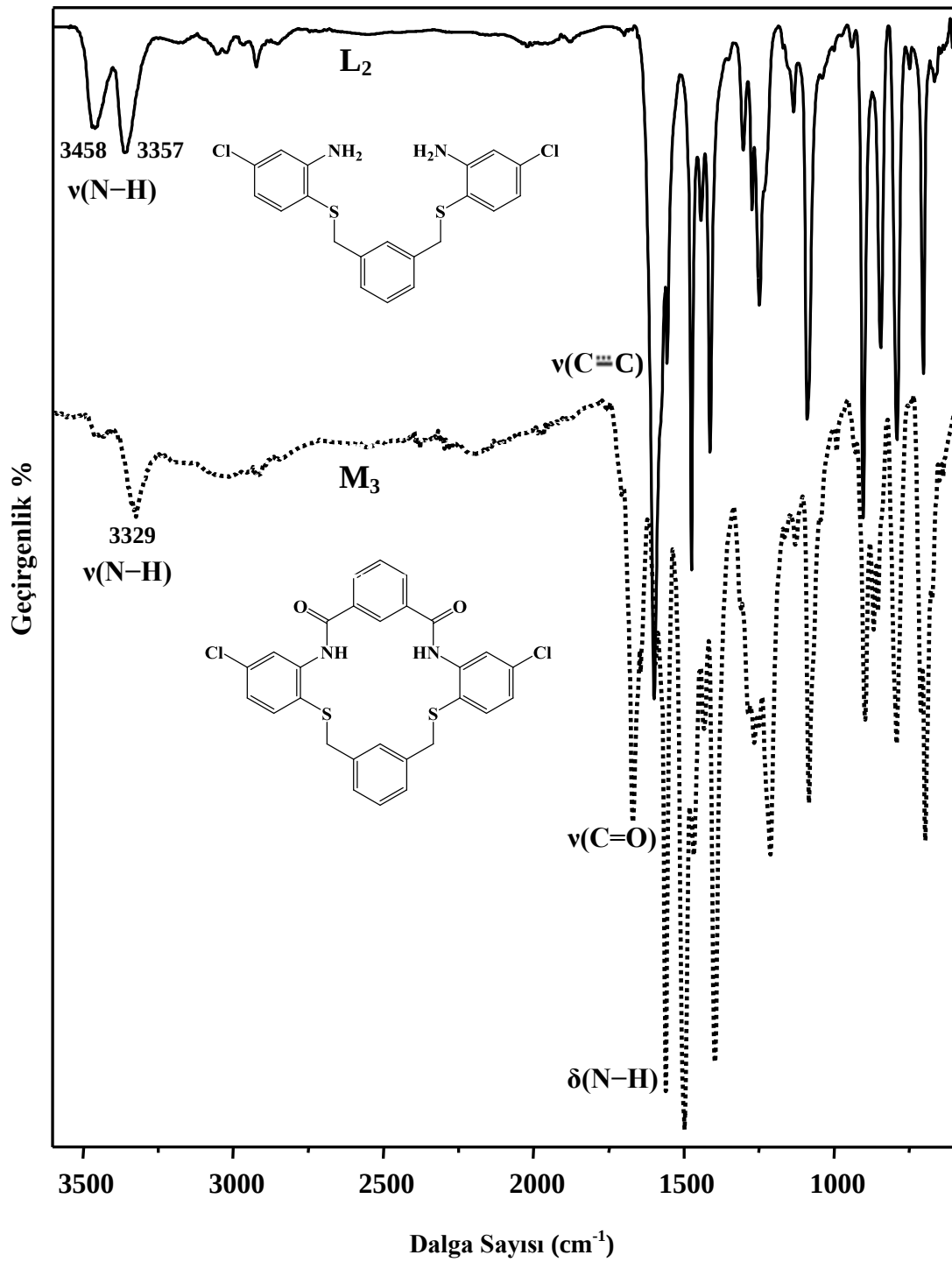


Şekil 3.1.  $L_1$  ve  $M_1$  ligantların FT-IR spekturumları  $4000\text{--}600 \text{ cm}^{-1}$ .

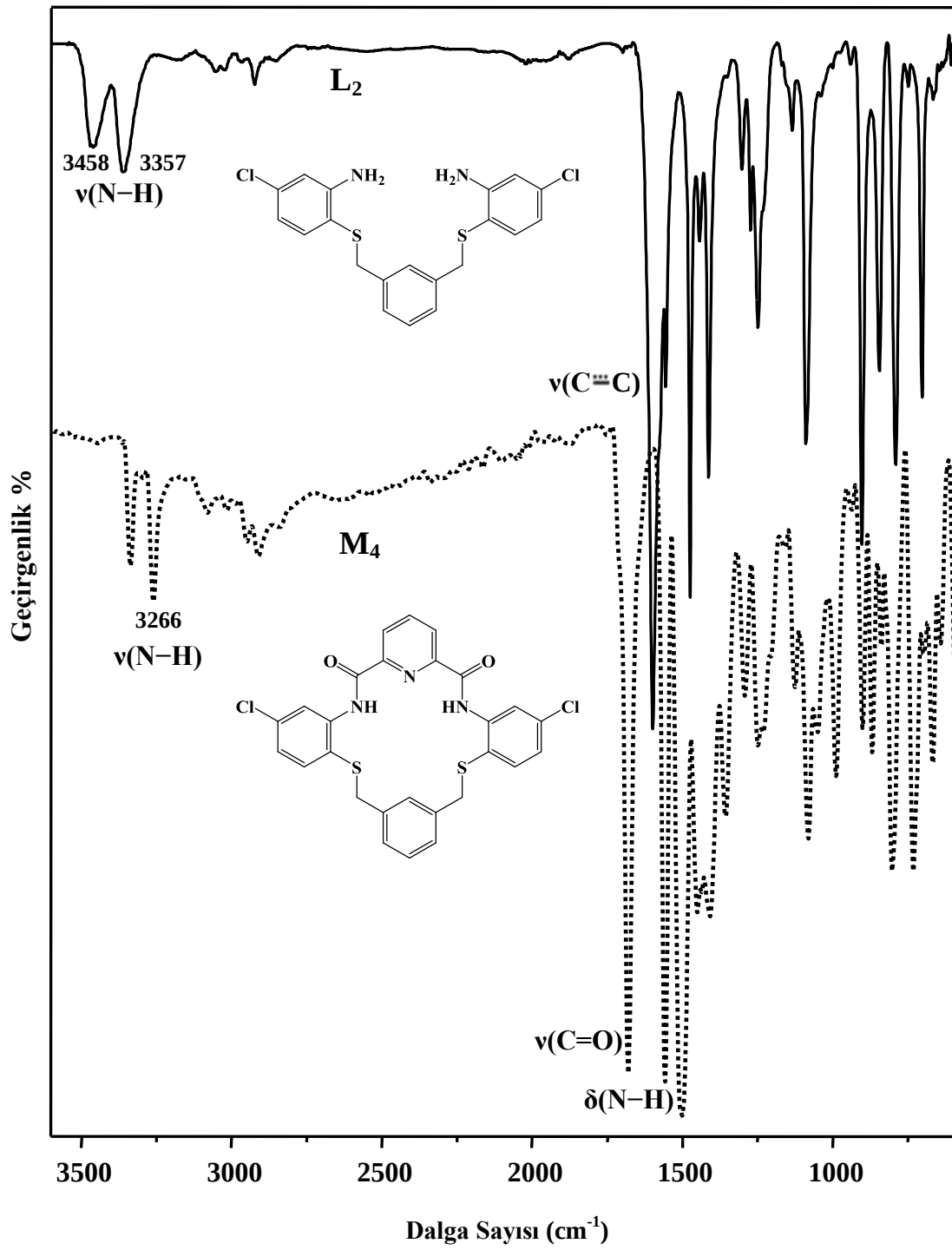




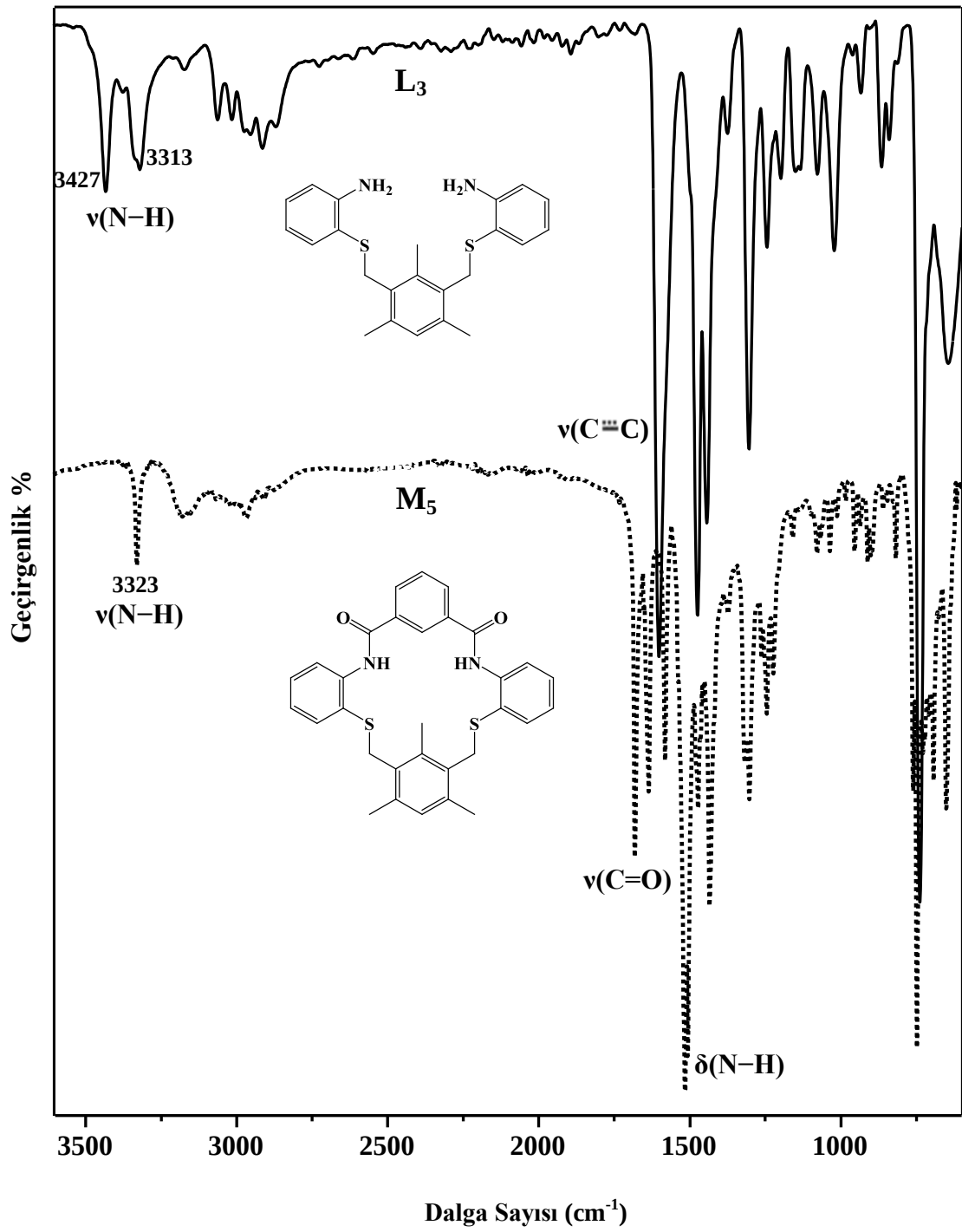
Şekil 3.2.  $L_1$  ve  $M_2$  ligantların FT-IR spekturumları 4000–600  $\text{cm}^{-1}$ .



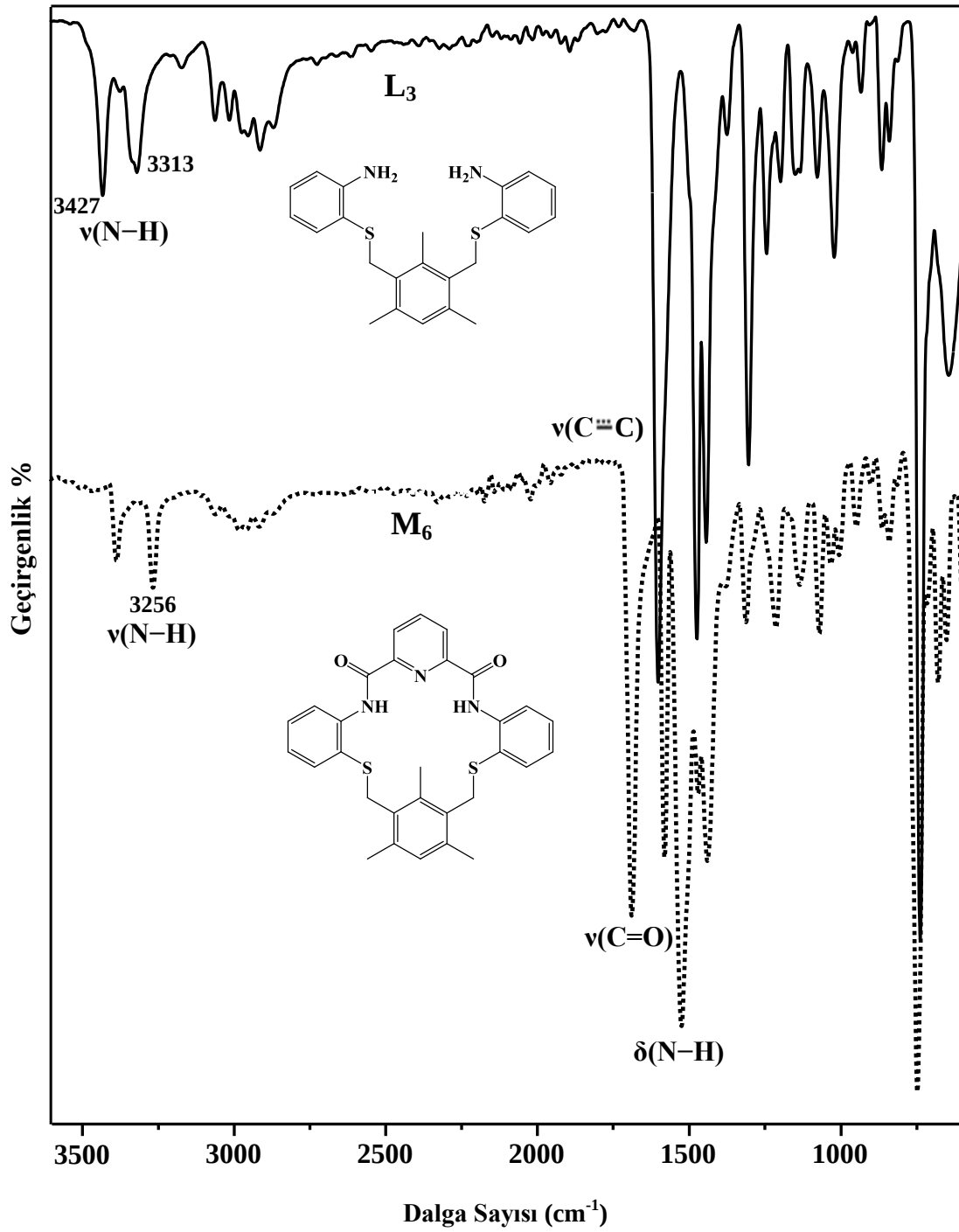
Şekil 3.3.  $L_2$  ve  $M_3$  ligantların FT-IR spekturumları  $4000\text{--}600 \text{ cm}^{-1}$ .



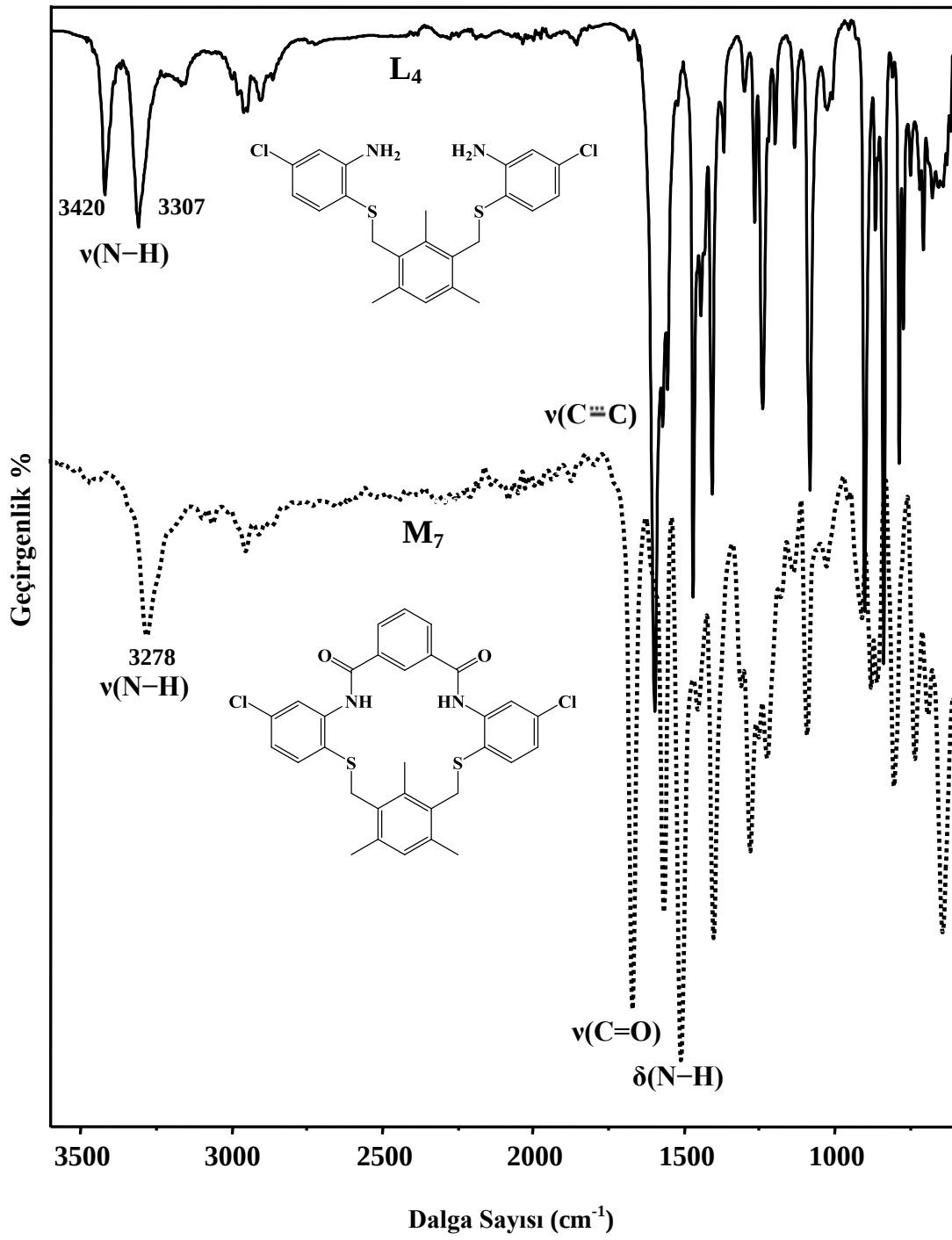
Şekil 3.4.  $L_2$  ve  $M_4$  ligantların FT-IR spekturumları 4000–600  $\text{cm}^{-1}$ .



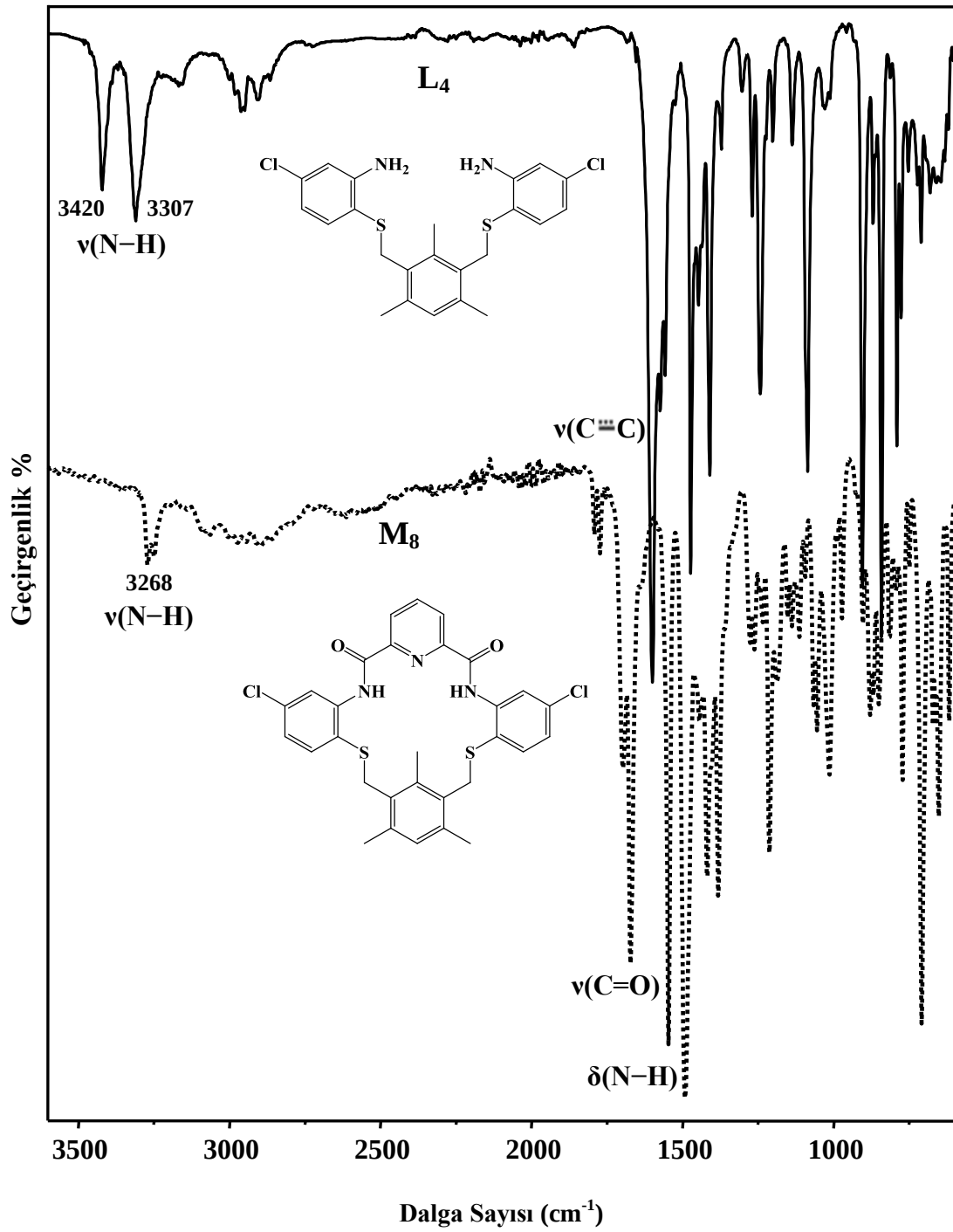
Şekil 3.5.  $L_3$  ve  $M_5$  ligantların FT-IR spekturumları 4000–600  $\text{cm}^{-1}$ .



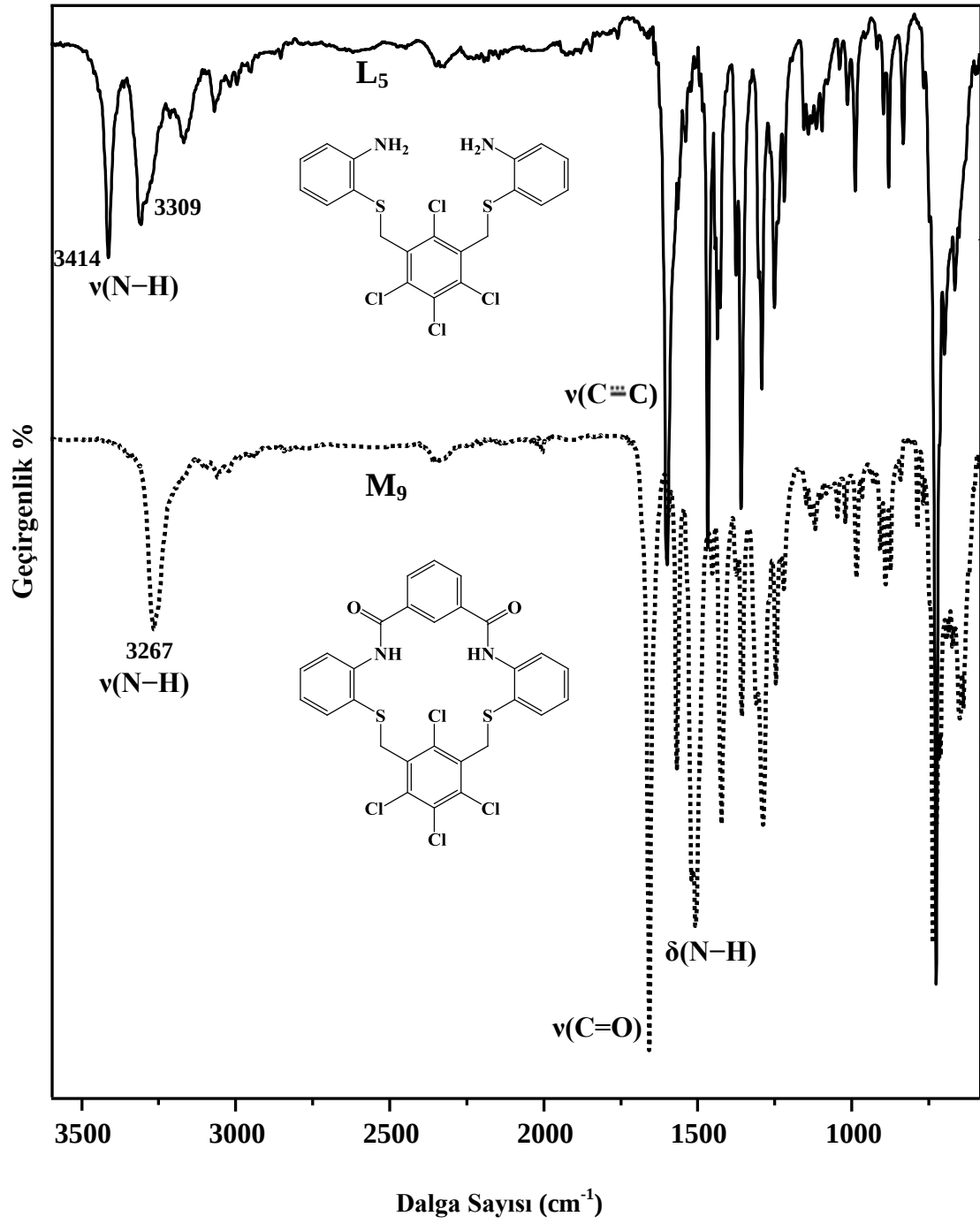
Şekil 3.6.  $L_3$  ve  $M_6$  ligantların FT-IR spekturumları 4000–600  $\text{cm}^{-1}$ .



Şekil 3.7.  $L_4$  ve  $M_7$  ligantların FT-IR spekturumları 4000–600  $\text{cm}^{-1}$ .

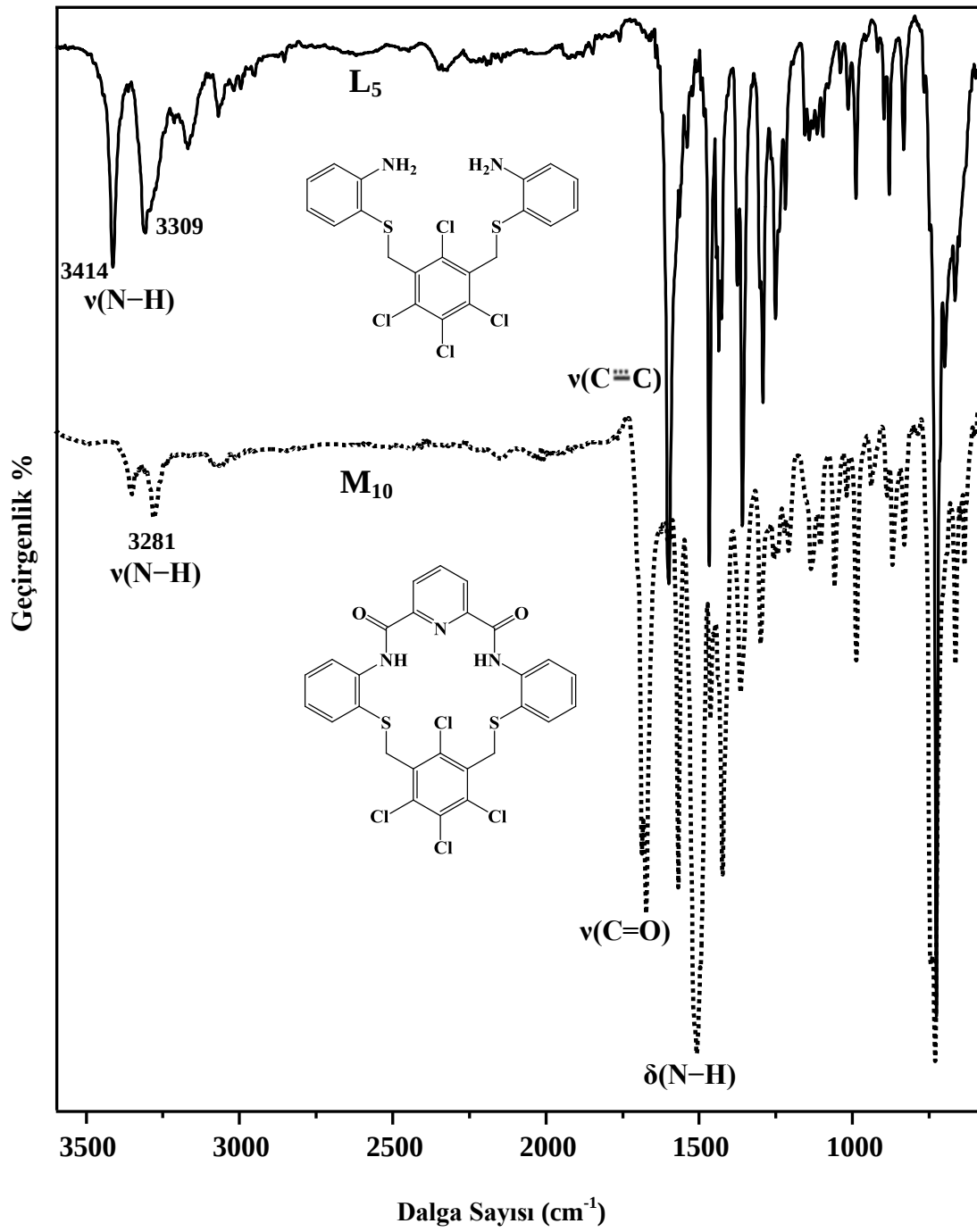


Şekil 3.8.  $L_4$  ve  $M_8$  ligantların FT-IR spekturumları 4000–600  $\text{cm}^{-1}$ .

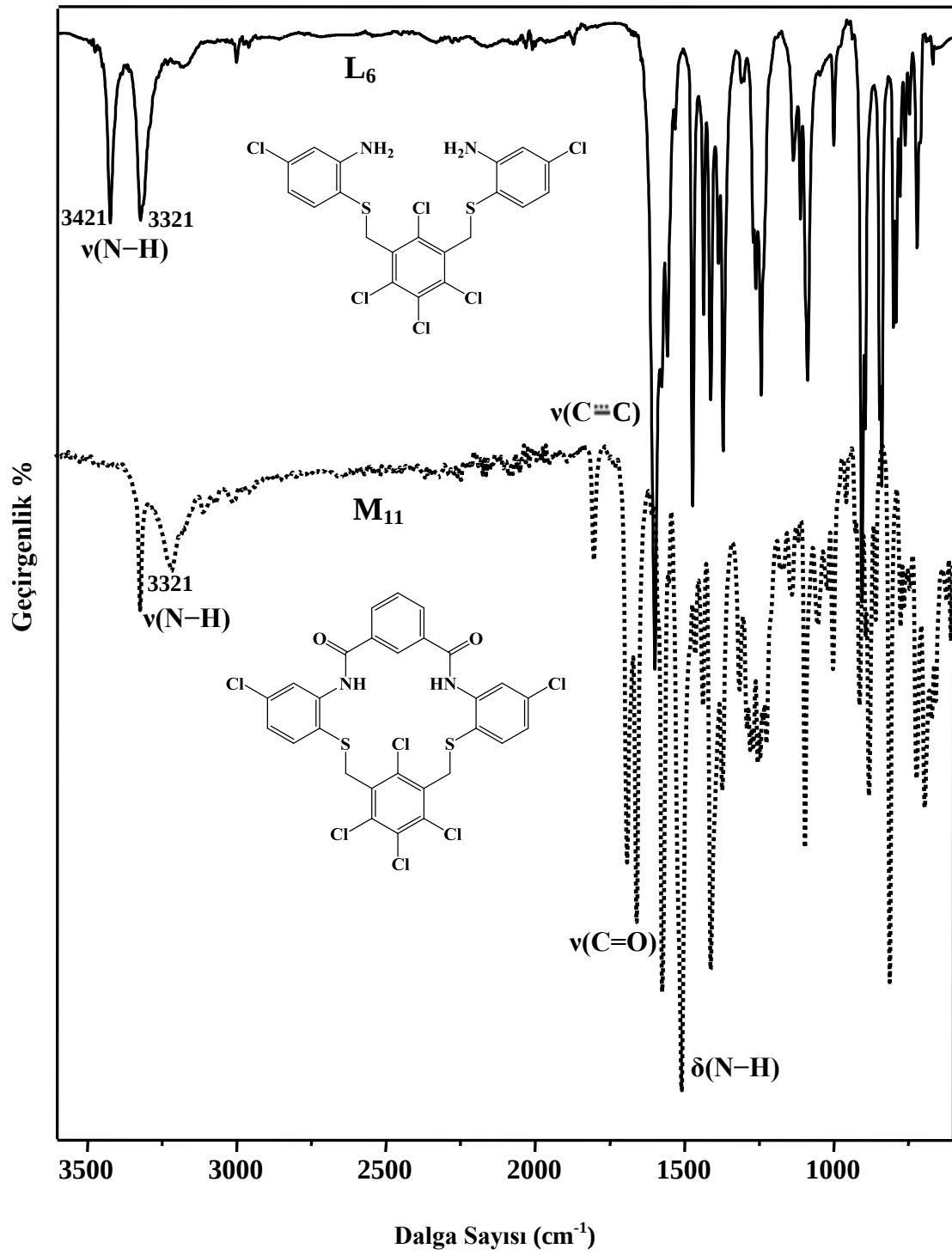


Şekil 3.9.  $L_5$  ve  $M_9$  ligantların FT-IR spekturumları 4000–600  $\text{cm}^{-1}$ .

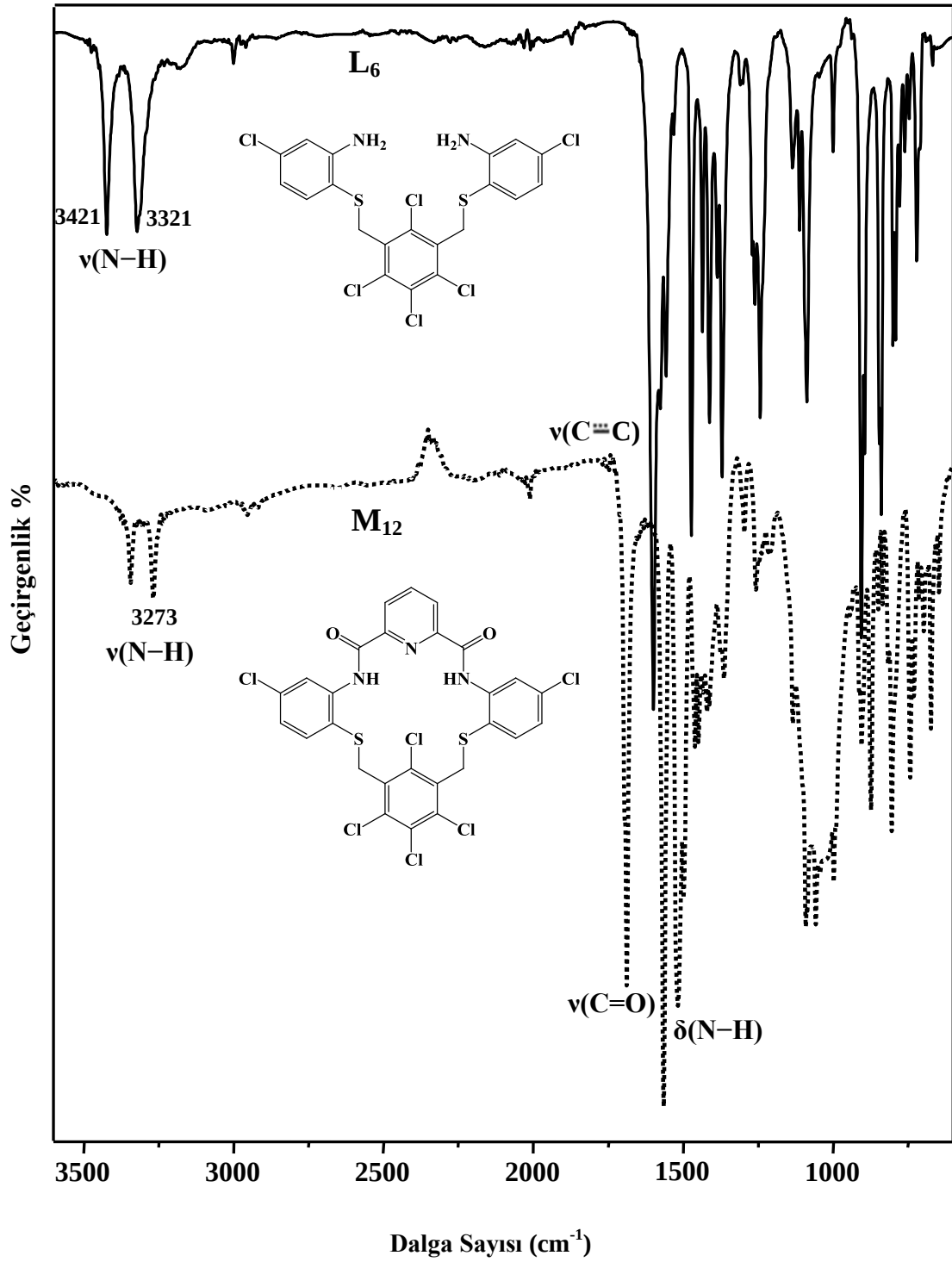




Şekil 3.10.  $L_5$  ve  $M_{10}$  ligandların FT-IR spektrumları 4000–600  $\text{cm}^{-1}$ .



Şekil 3.11.  $L_6$  ve  $M_{11}$  ligantların FT-IR spektrumları 4000–600  $\text{cm}^{-1}$ .

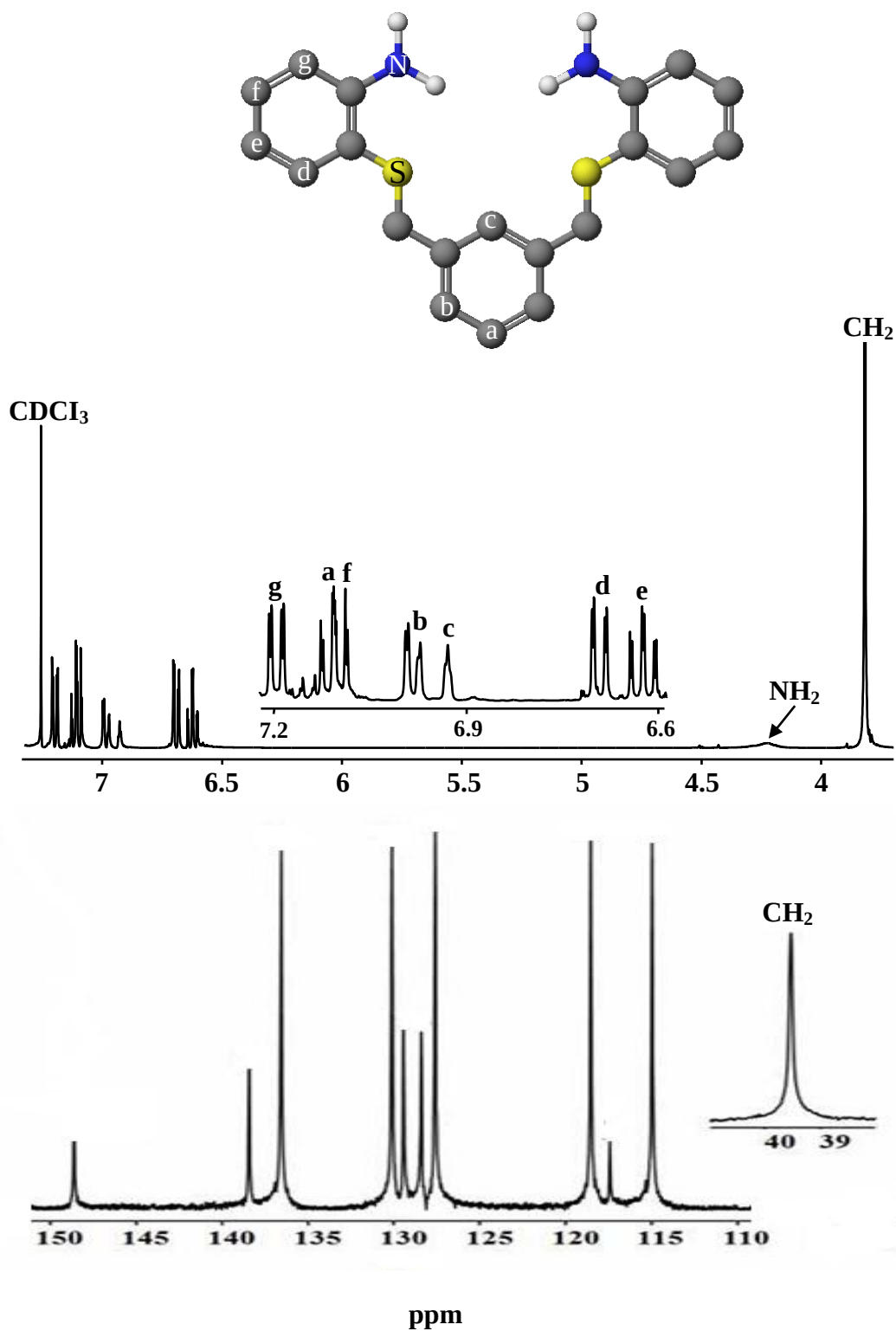


Şekil 3.12.  $L_6$  ve  $M_{12}$  ligantların FT-IR spektrumları 4000–600  $\text{cm}^{-1}$ .

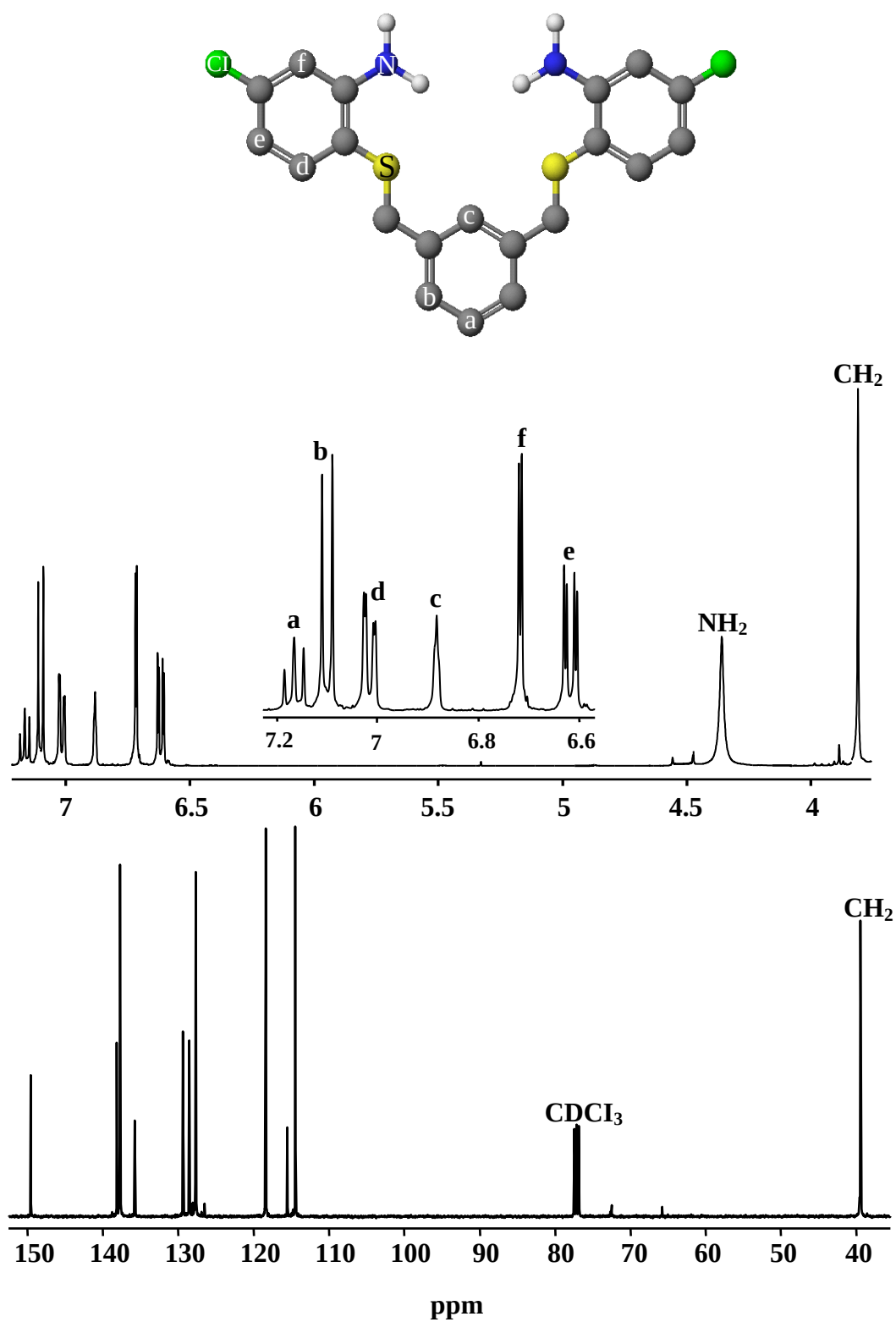
## 3.2. NÜKLEER MANYETİK REZONANS ÇALIŞMALARI

### 3.2.1. L<sub>1</sub>-L<sub>6</sub> Nükleer Manyetik Rezonans Çalışması

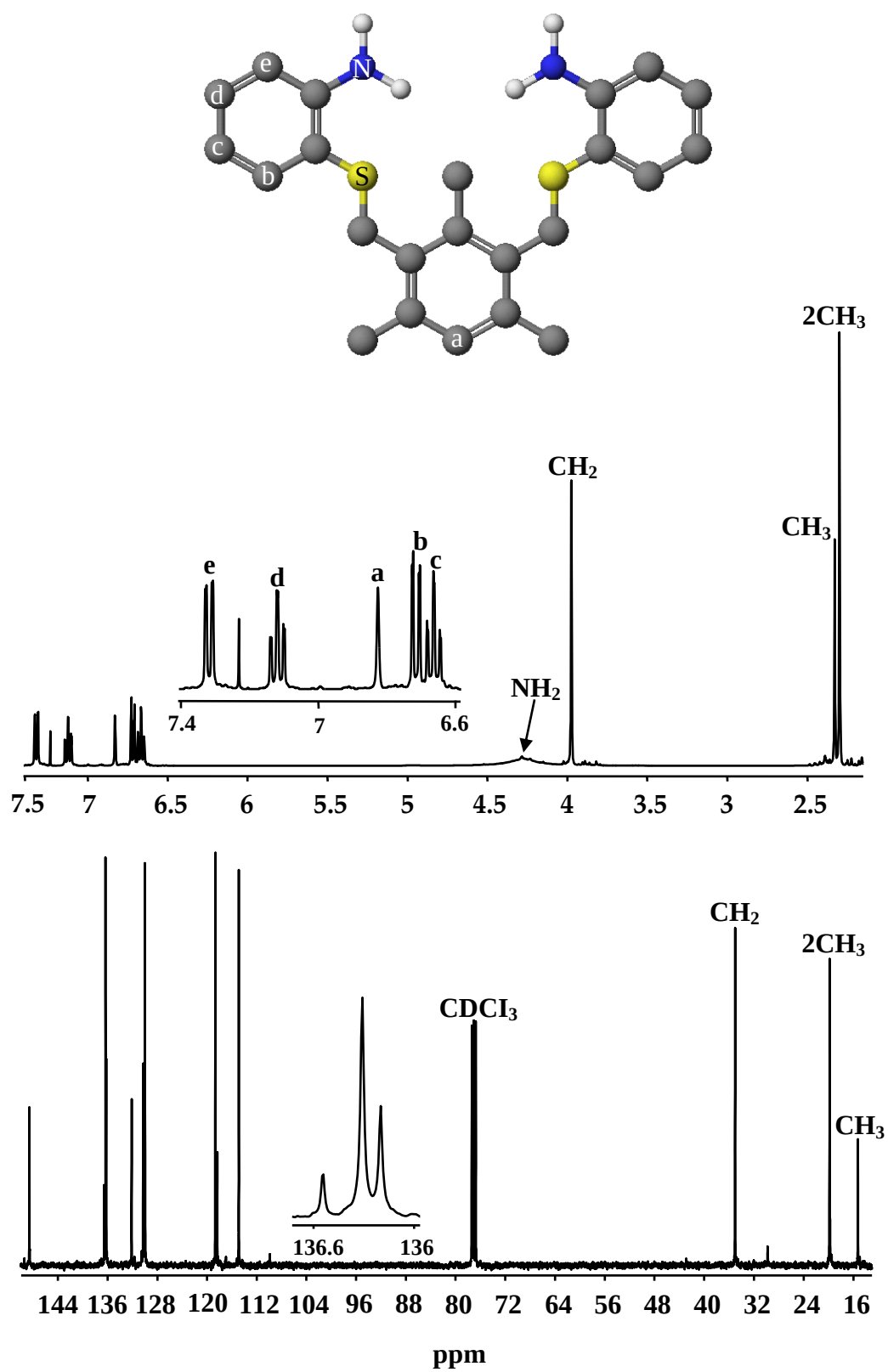
<sup>1</sup>H NMR spektrumunda L<sub>1</sub>-L<sub>6</sub> ligantlarında bulunan -CH<sub>2</sub>- proton pikleri 3.80–4.25 ppm arasında görünmekte ve bu ligantlarda bulunan primer amino grup protonları 4.20–5.70 ppm arasında geniş pik olarak gelmektedir. Aromatik protonlar 6.40–7.35 ppm arasında pikler vermektedir. L<sub>3</sub> ligantına D<sub>2</sub>O ilave ederek NH<sub>2</sub> (4.28 ppm) pikinin kaybolduğunu yerine DOH (4.78 ppm) pikinin geldiği görüldü. L<sub>3</sub> ve L<sub>4</sub> de bulunan -CH<sub>3</sub> protonları 2.20–2.35 ppm arasında gelmektedir. <sup>13</sup>C NMR spektrumunda -CH<sub>2</sub>- karbon atomları 35–40 ppm arasında, L<sub>3</sub> ve L<sub>4</sub> de bulunan -CH<sub>3</sub> karbon atomları 14.90–19.85 ppm arasında, aromatik yapılarıdaki karbon pikleri 112.3–151.75 ppm arasında görünmektedir (Şekil 3.13–3.18).



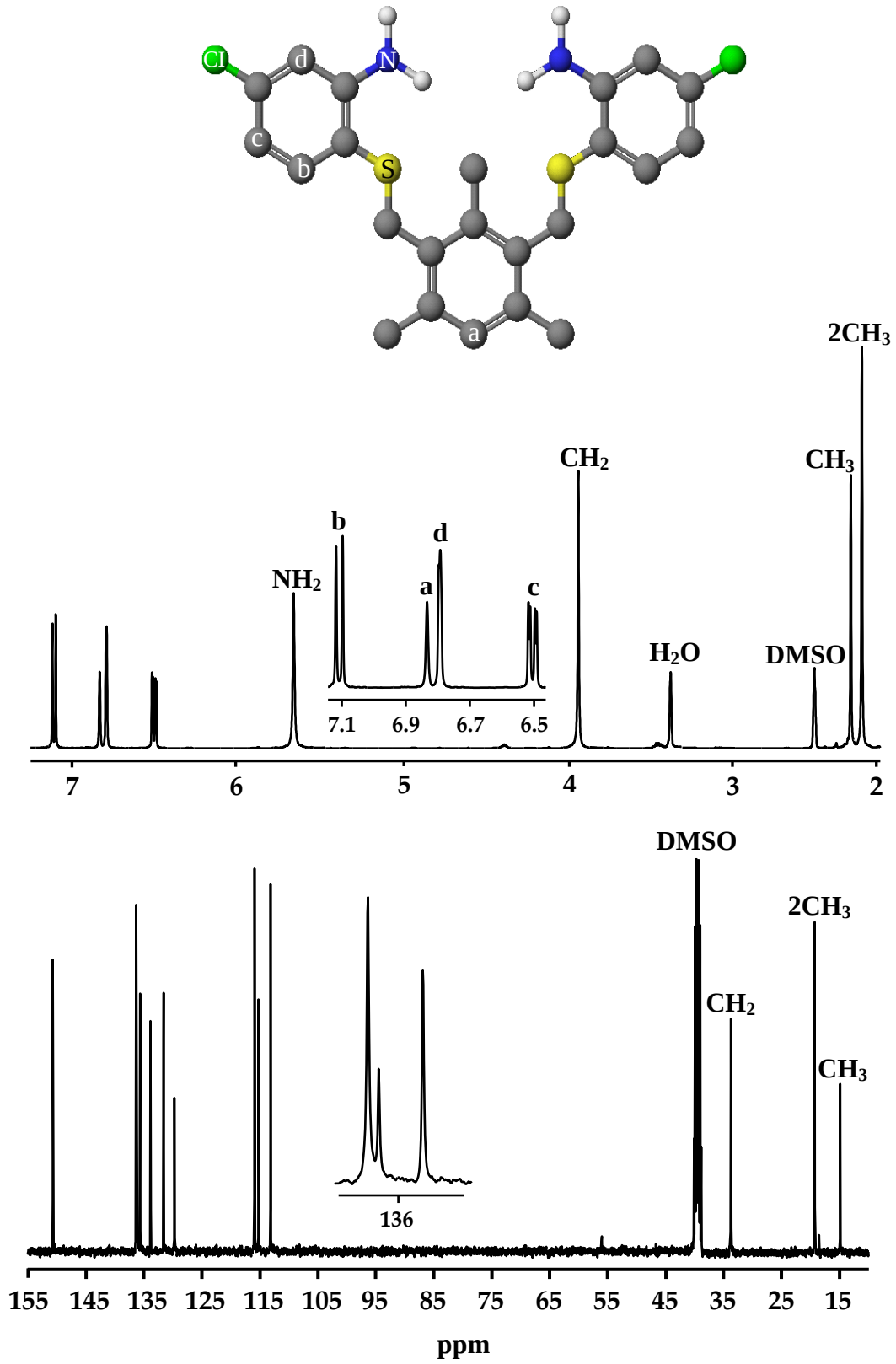
Şekil 3.13.  $L_1$  Ligantın  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR.



Şekil 3.14. L<sub>2</sub> Ligantın <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR.

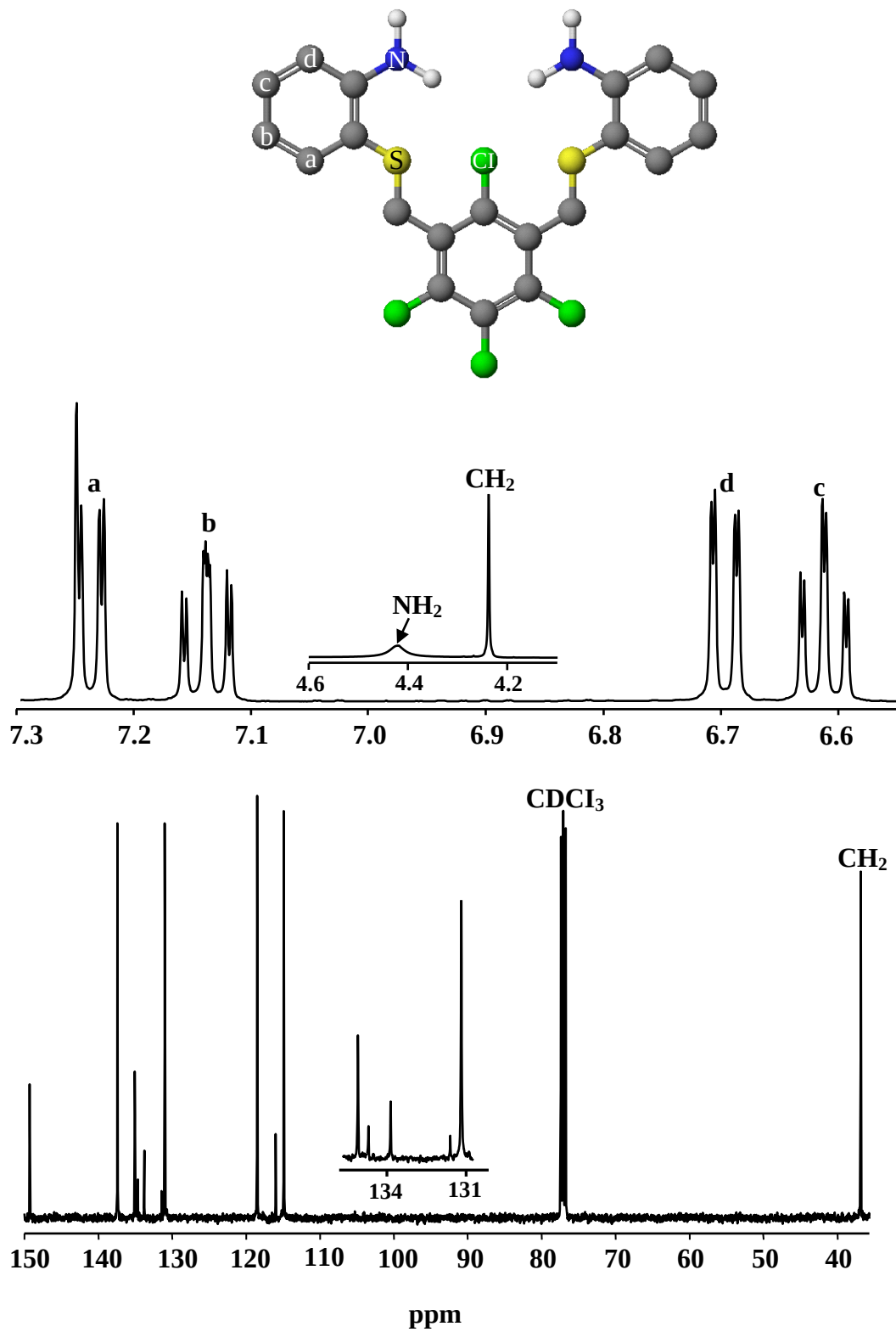


Şekil 3.15. L<sub>3</sub> Ligantın <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR.

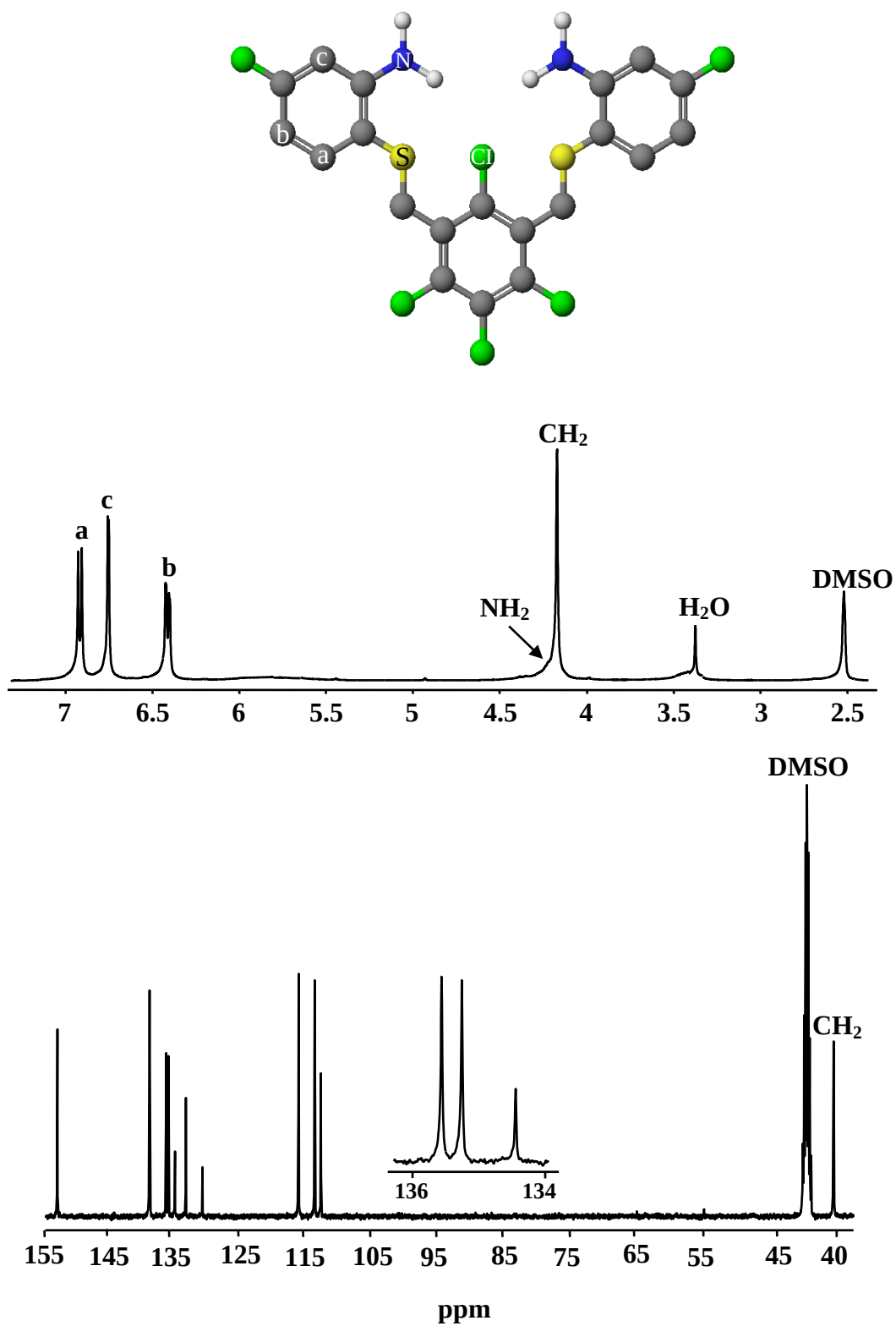


Şekil 3.16. L<sub>4</sub> Ligantın <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR.





Şekil 3.17.  $L_5$  Ligantın  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR.

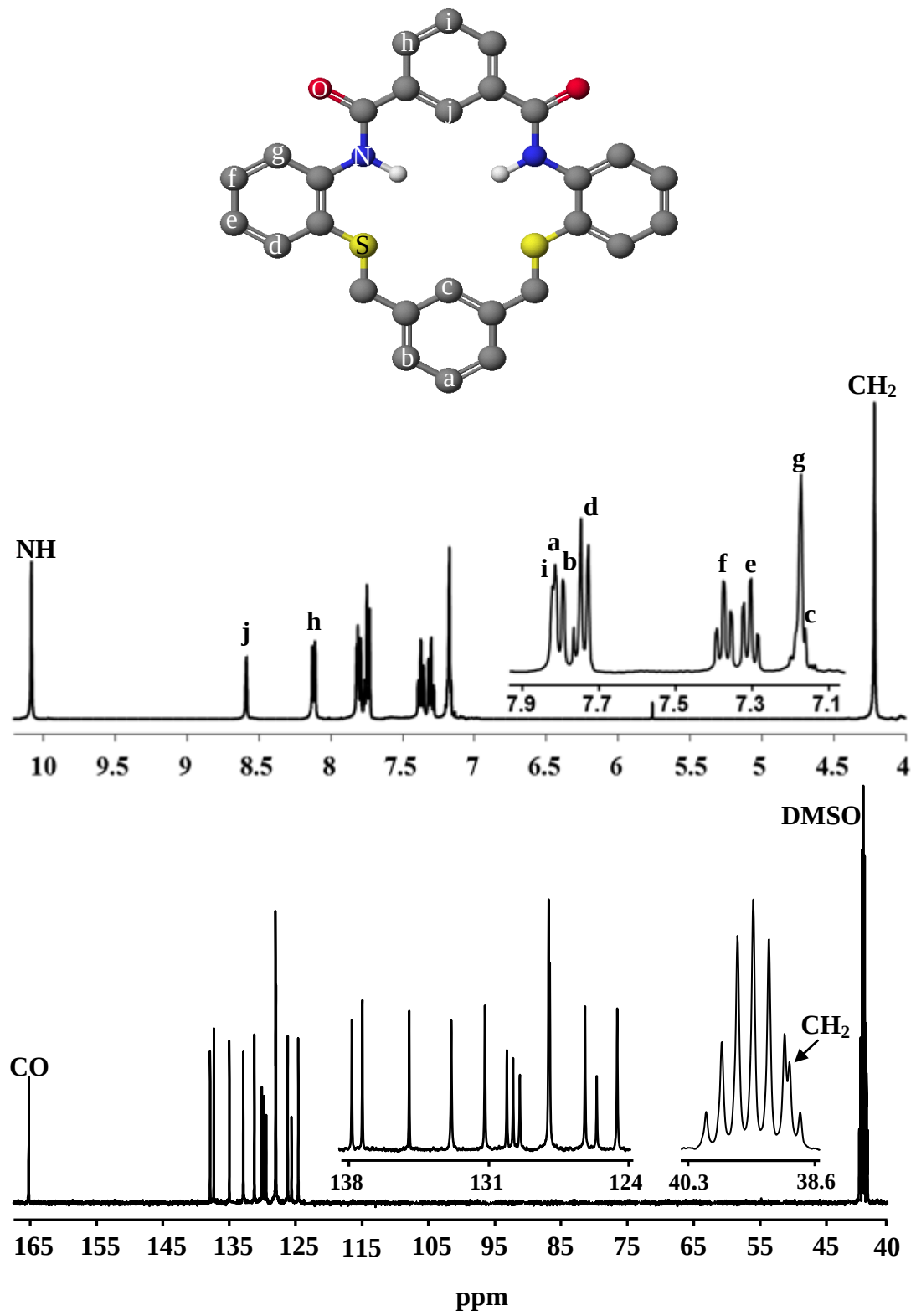


Şekil 3.18.  $L_6$  Ligantın  $^1H$  ve  $^{13}C$  NMR.

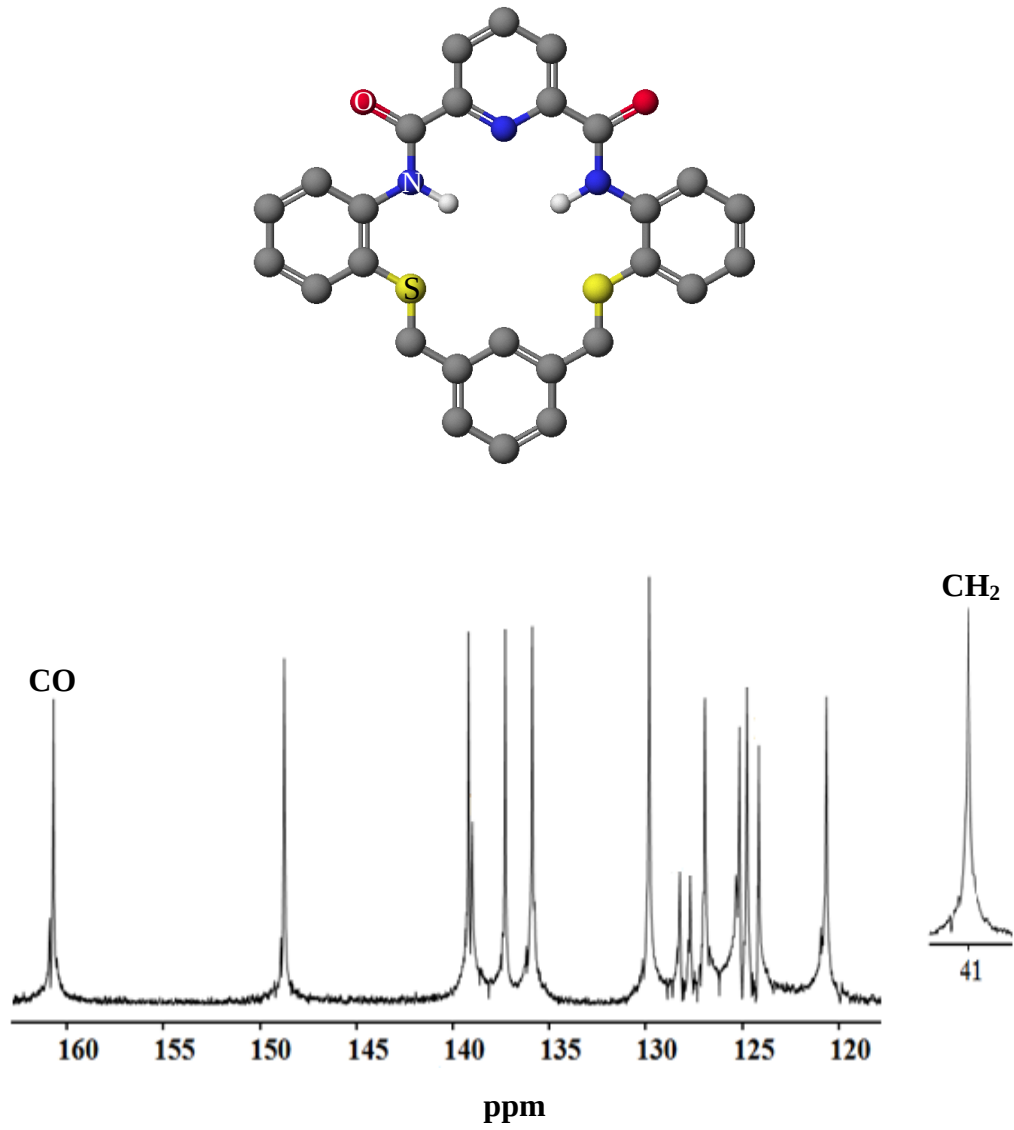
### 3.2.2. Makrosiklik Bileşiklerin Nükleer Manyetik Rezonans Çalışması

$^1\text{H}$  NMR spektrumunda  $\text{L}_1\text{--L}_6$ 'da görülen  $\text{--NH}_2$  (4.26–5.76 ppm) piki kaybolarak yerine makrosiklik bileşiklerde bulunan (CONH) amit bağındaki protonlar 8.85–11.05 ppm arasında pikler vererek istenilen molekülün olduğunu bize göstermektedir. Aromatik protonların ise 6.3–8.6 ppm arasında pikler verdiği görünmektedir. Oluşan amit bağı metilen gruplarına uzak kaldığı için metilen gruplarında kayma gözlenmemiş, ligantla hemen hemen aynı yerde pik vermiştir.

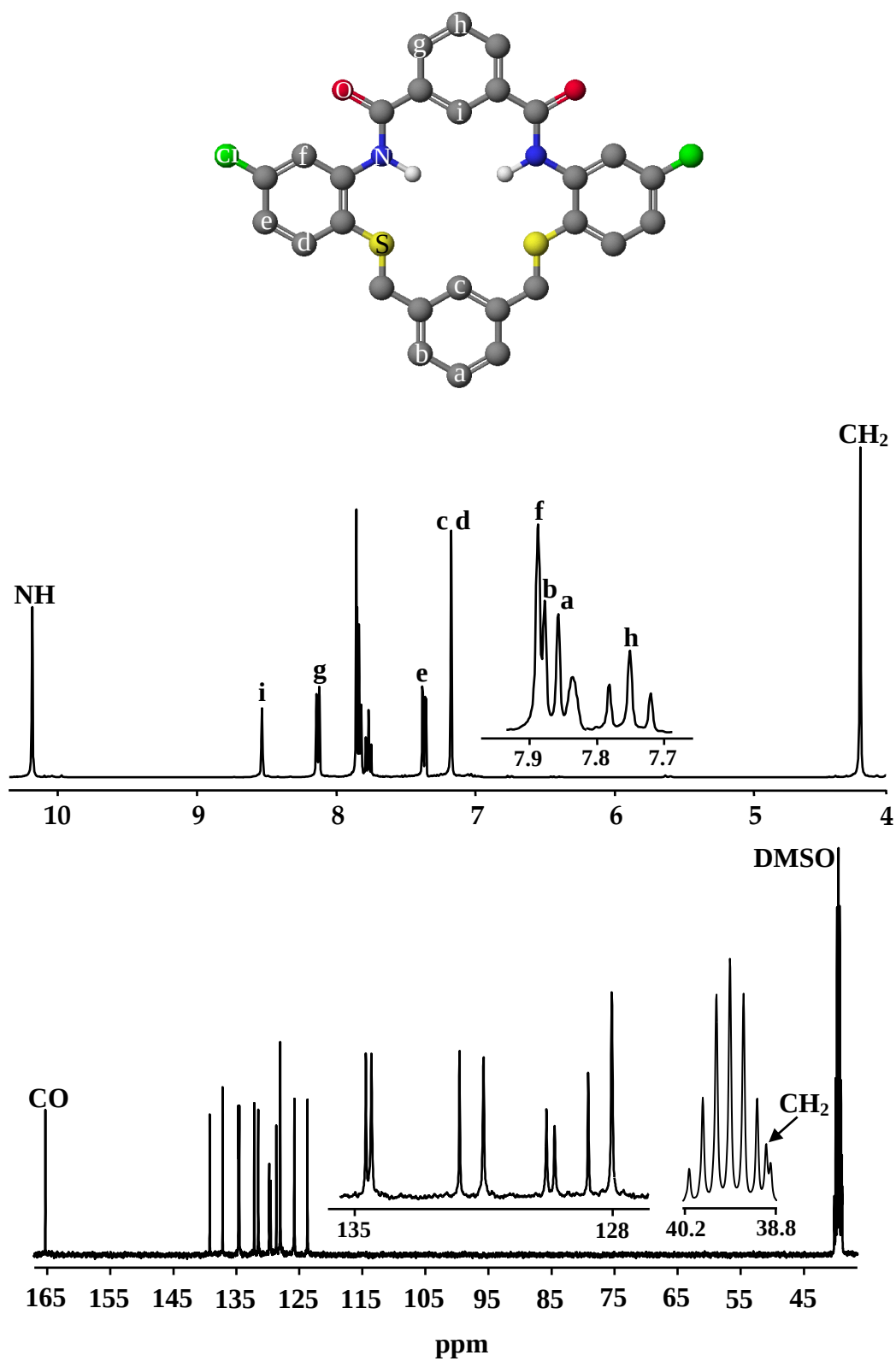
$^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda makrosiklik yapılardaki ( $2\text{CH}_2$ ) karbon atomları 35.20–41.05 ppm arasında görünmekte ve ligantlarda bulunan metilen gruplarının önemli bir kimyasal kaymaya uğramadığı fikrini vermektedir. Asit klorür yapısındaki  $\text{COCl}$   $\nu(\text{C=O})$  grubu ( $\approx 170$  ppm)'de pik verirken, makrosiklik yapıların  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda bu grup görünmeyip yerine 160.70–166.50 ppm arasında amit bağı (CONH) piki oluşarak istenilen bileşiğin olduğu görünmektedir.  $\text{M}_5\text{--M}_8$  de bulunan ( $3\text{CH}_3$ ) karbon atomları herhangi bir kimyasal kaymaya uğramayarak 15.05–20.25 ppm arasında pikler verdiği görünmektedir.



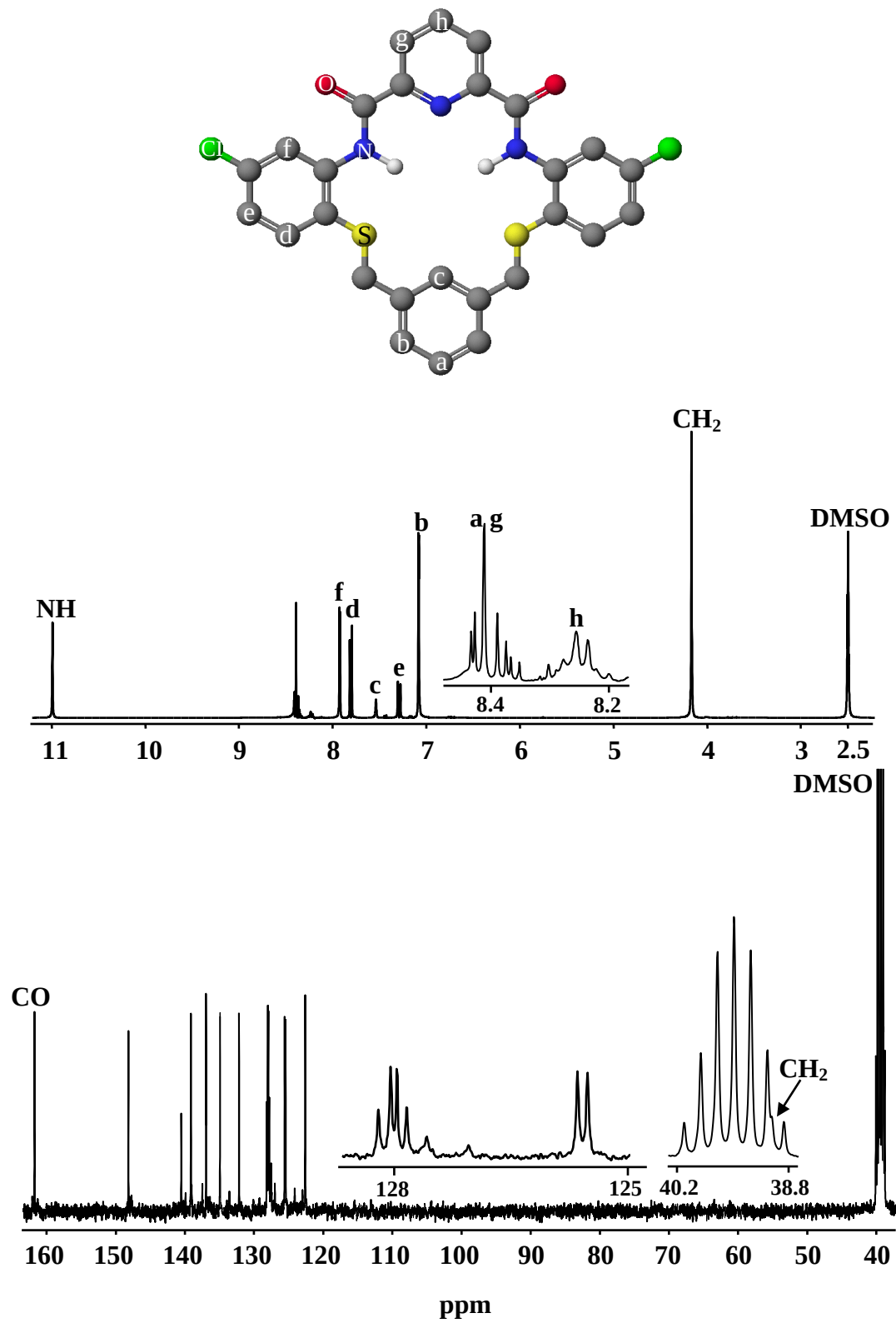
Şekil 3.19.  $M_1$  Bileşiğinin  $^1H$  ve  $^{13}C$  NMR.



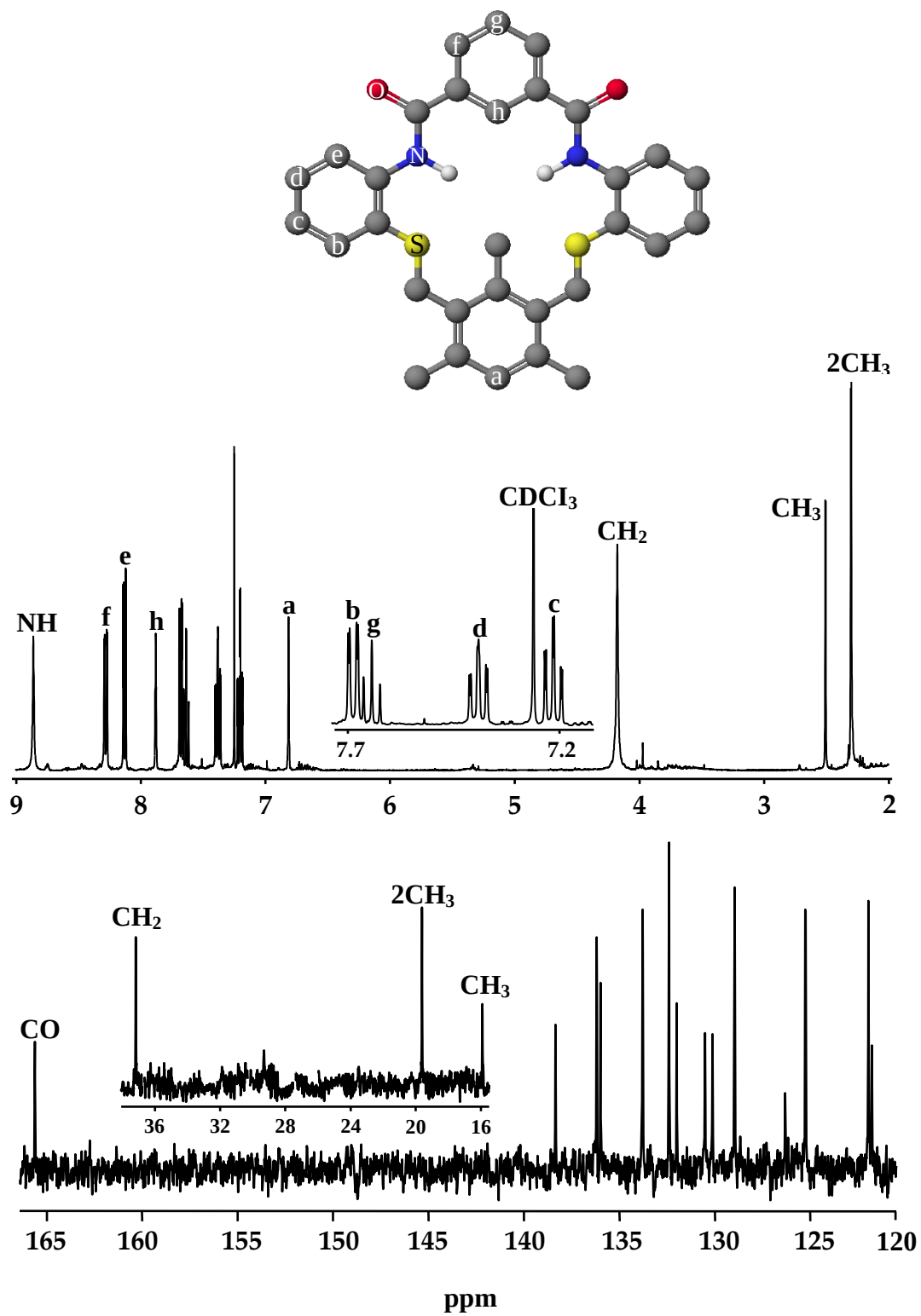
Şekil 3.20. M<sub>2</sub> Bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR.



Şekil 3.21. M<sub>3</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR.

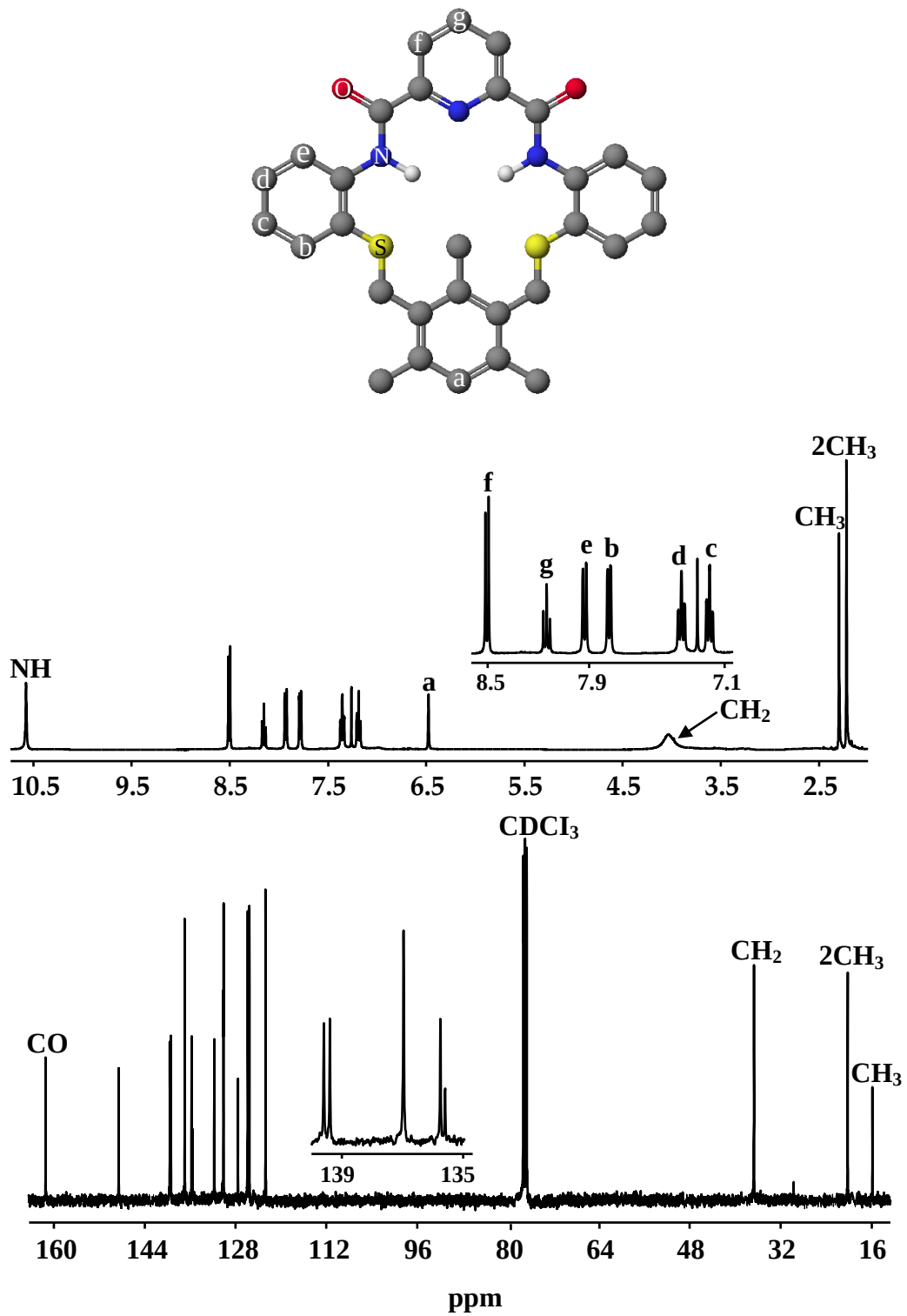


Şekil 3.22.  $M_4$  Bileşiğinin  $^1H$  ve  $^{13}C$  NMR.

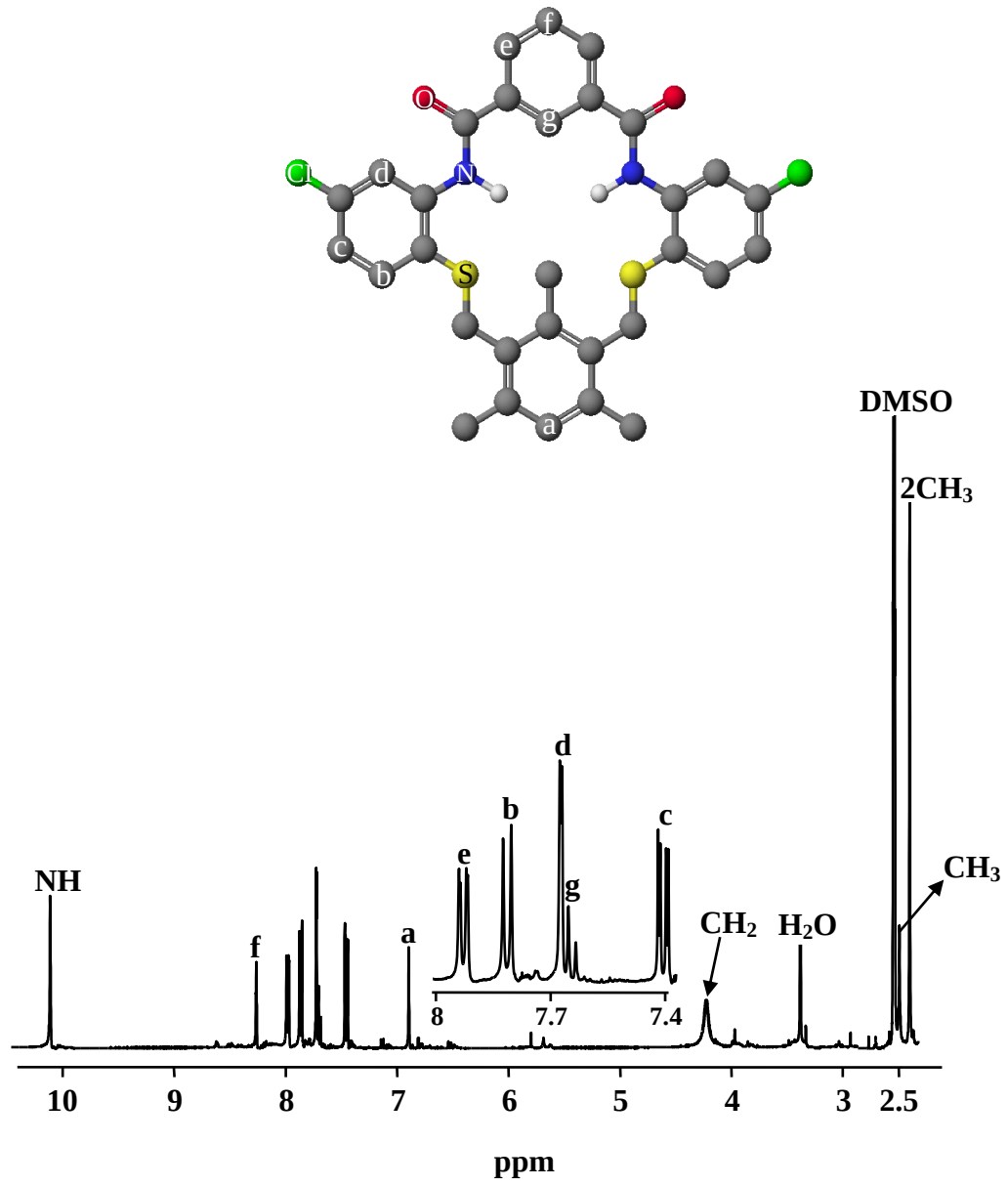


Şekil 3.23. M<sub>5</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR.

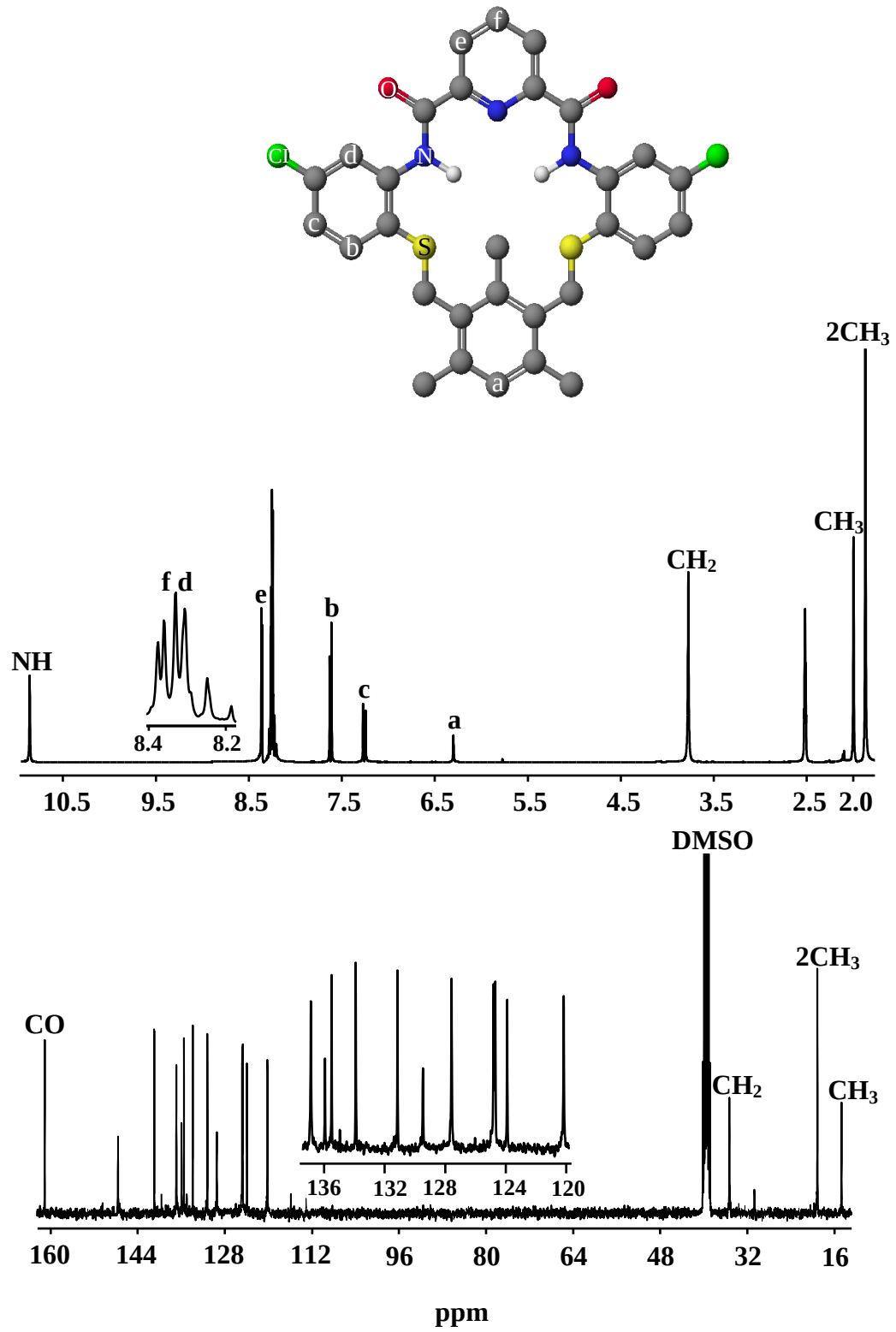




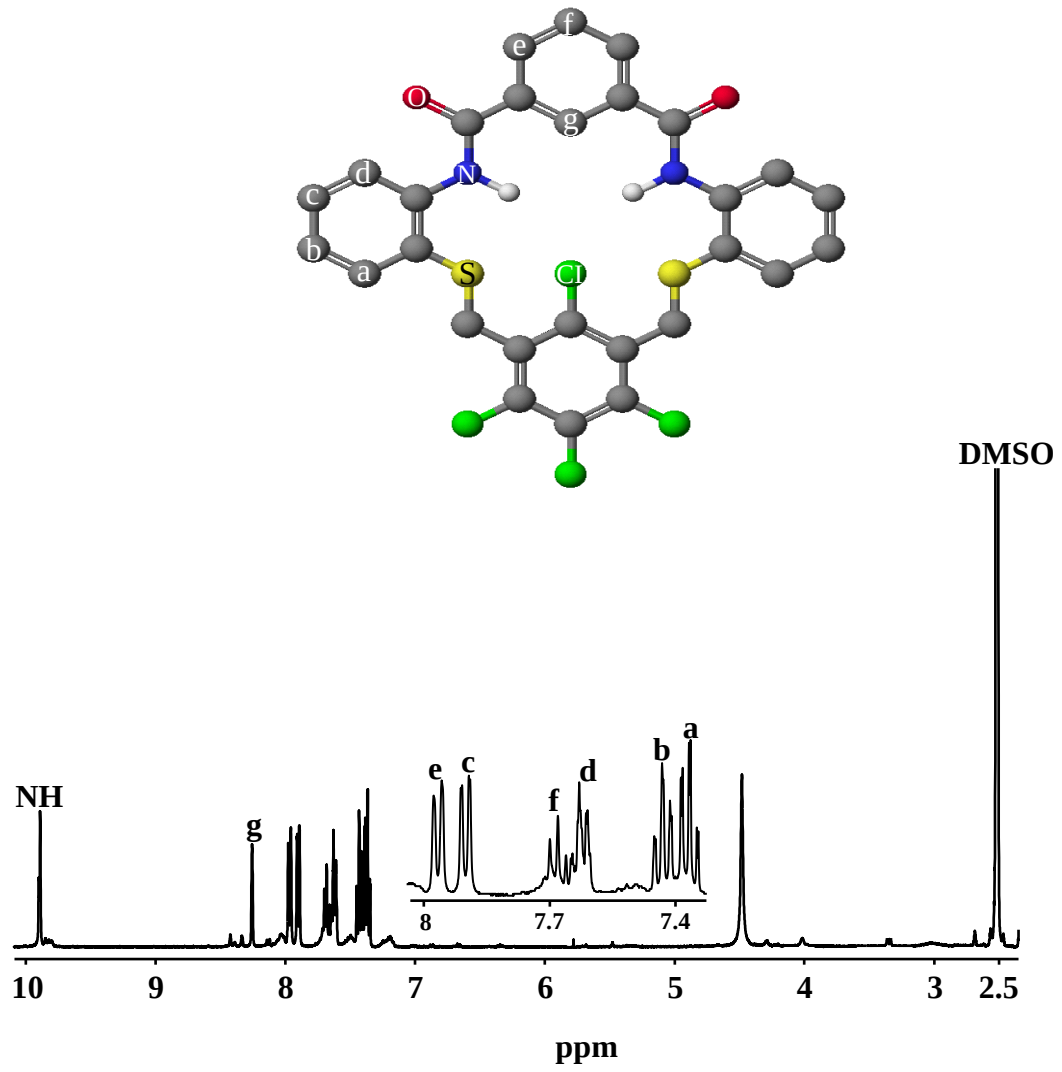
Şekil 3.24. M<sub>6</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR.



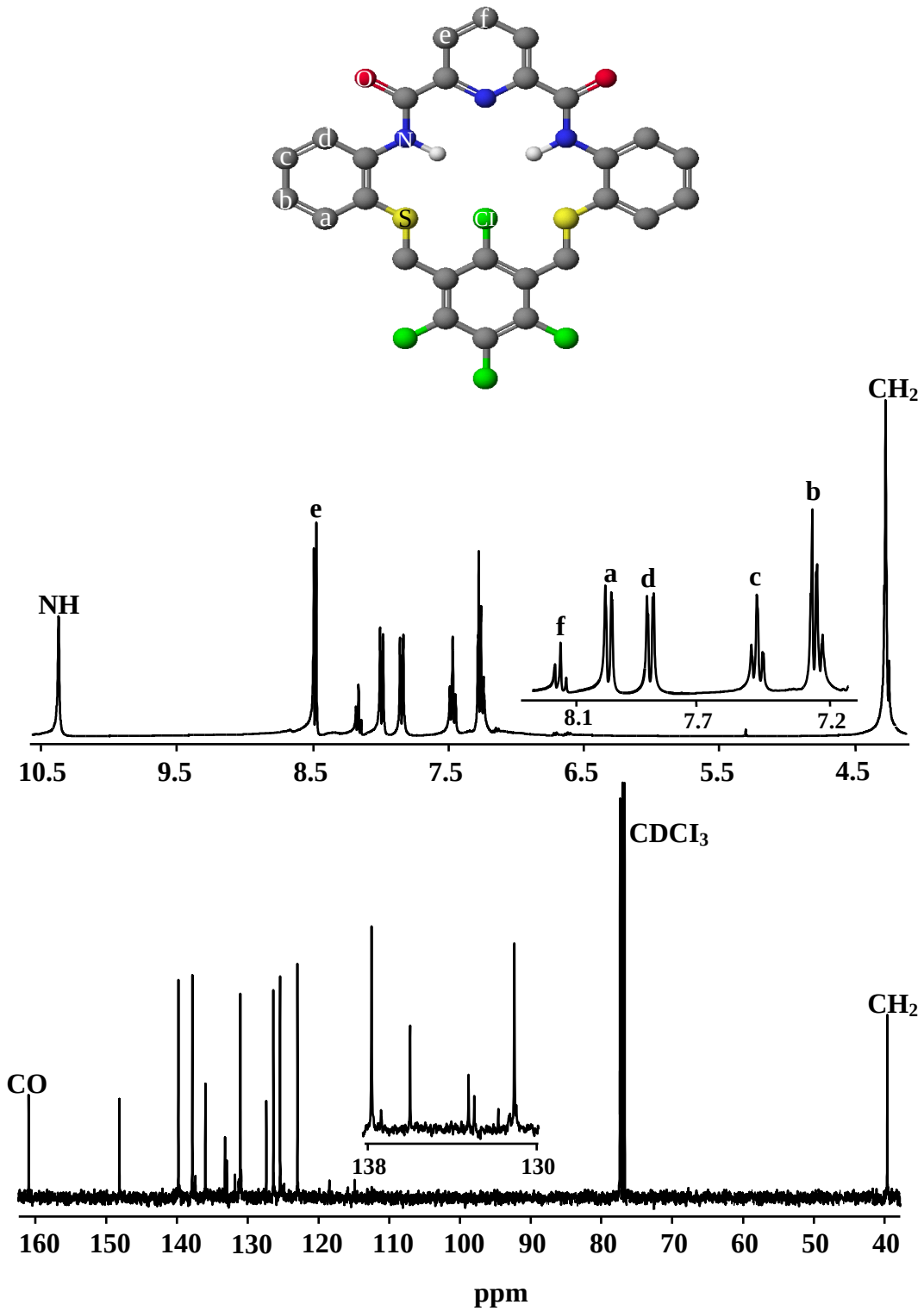
Şekil 3.25. M<sub>7</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR.



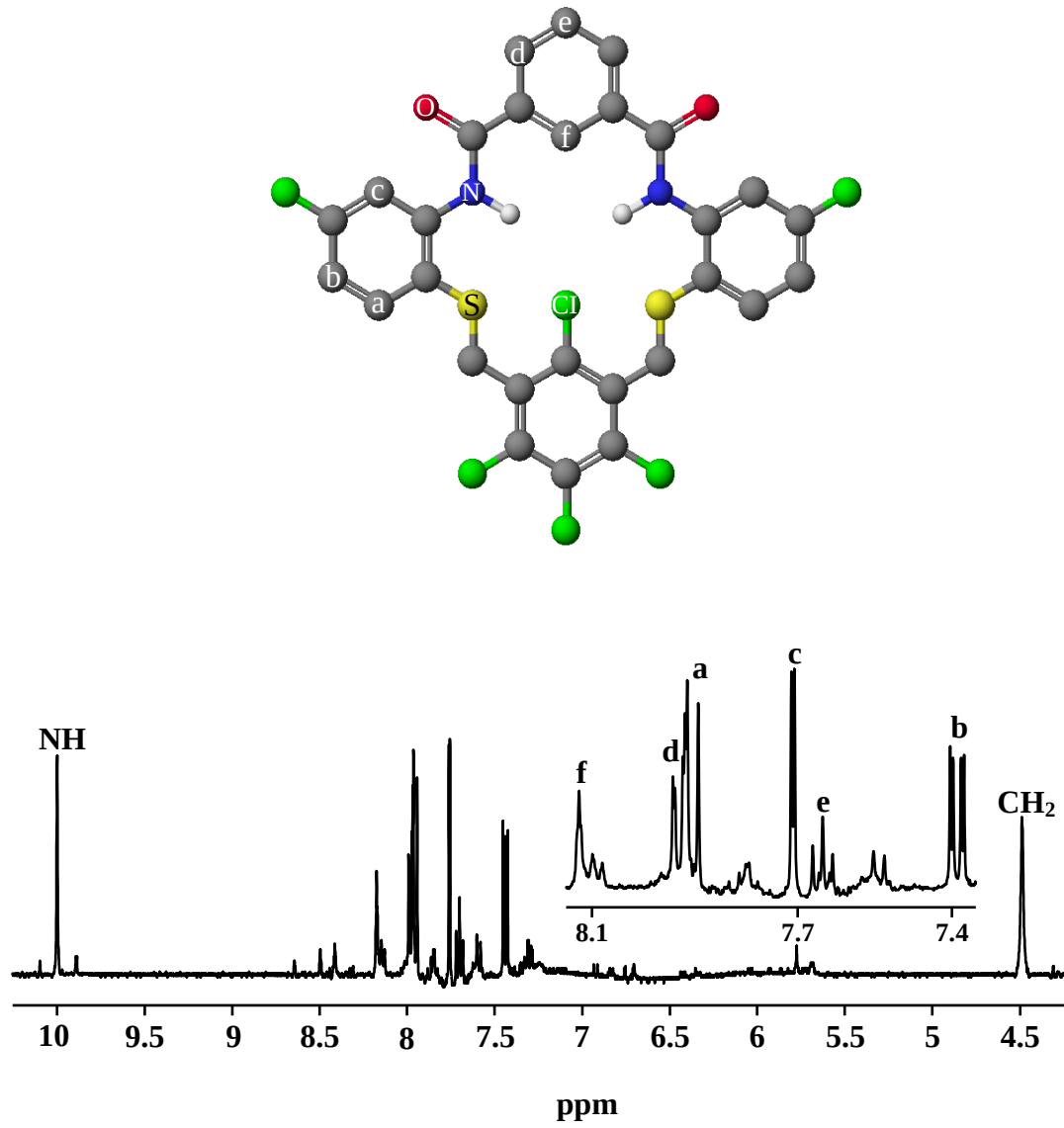
Şekil 3.26.  $M_8$  Bileşiğinin  $^1H$  ve  $^{13}C$  NMR.



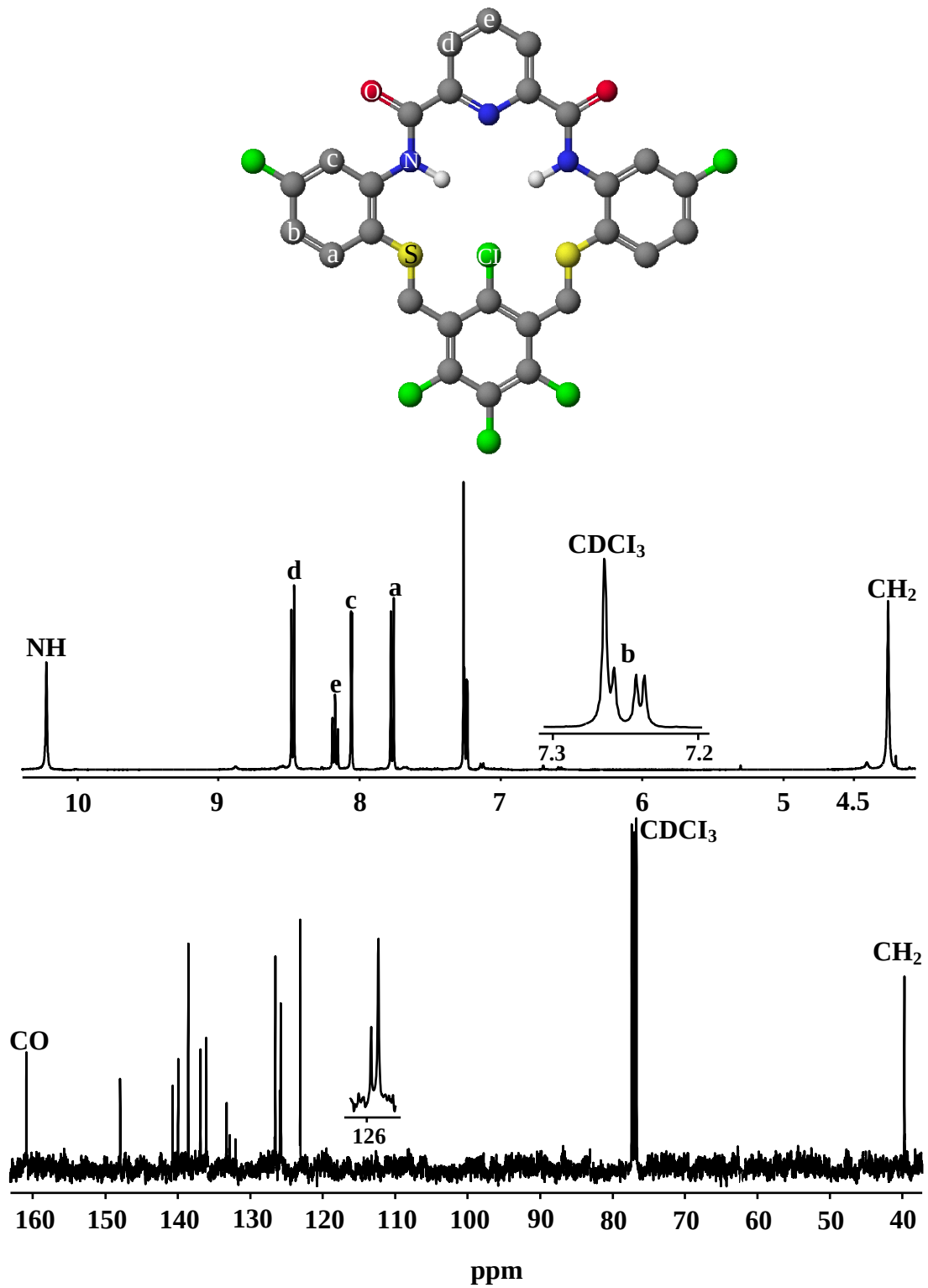
Şekil 3.27. **M<sub>9</sub>** Bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR.



Şekil 3.28.  $M_{10}$  Bileşiğinin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR.



Şekil 3.29. M<sub>11</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR.

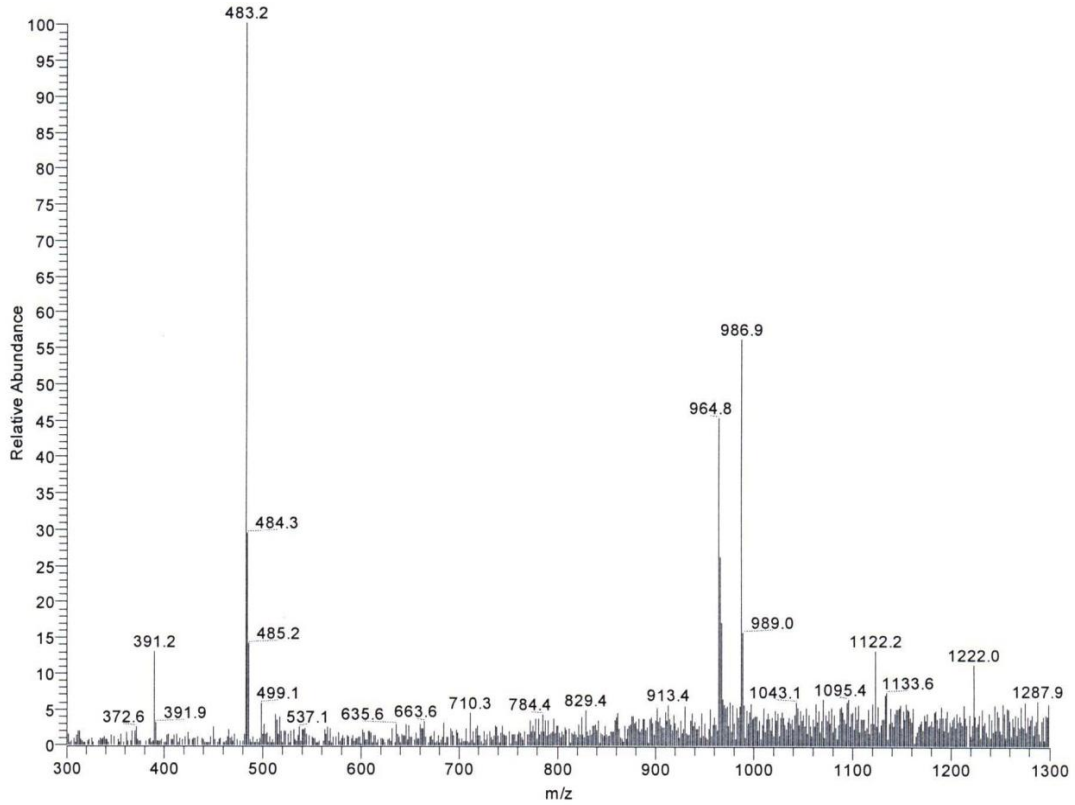


Şekil 3.30.  $M_{12}$  Bileşiğinin  $^1H$  ve  $^{13}C$  NMR.

### 3.3. KÜTLE SPEKTRUM ÇALIŞMALARI

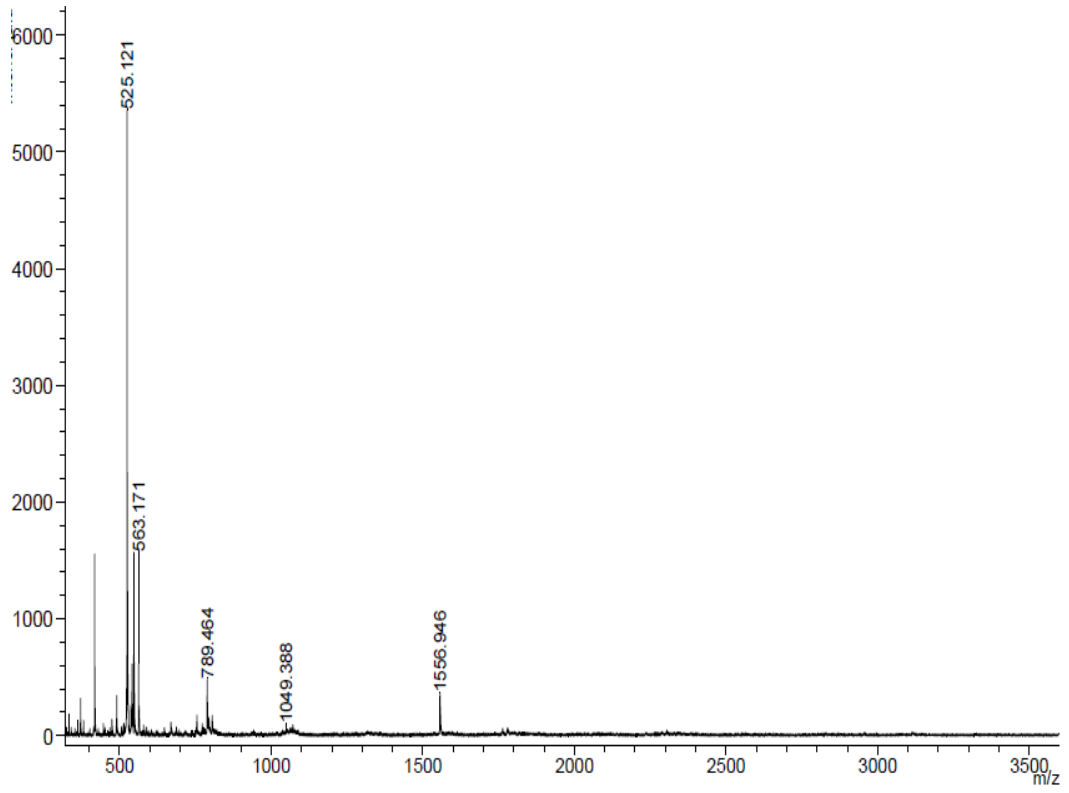
#### 3.3.1. Makrosiklik Bileşiklerin Kütle Spektrum Çalışması

Kütle spektrumunda elektronik etki sayesinde halkalı peptitlerin yapısının aydınlatılması hakkında önemli bilgiler vermektedir. Bu bileşiklerin aynı zamanda parçalanmış moleküllere karşılık gelen iyon piklerine bakılarakta yapının parçalanış biçimini hakkında fikir verebilir. Genellikle yapılan halkalı peptitlerde  $[M + H]^+$  değerlerine bakıldığında bileşiklerin  $[1+1]$  katılma reaksiyonuna girdiği görülmektedir.

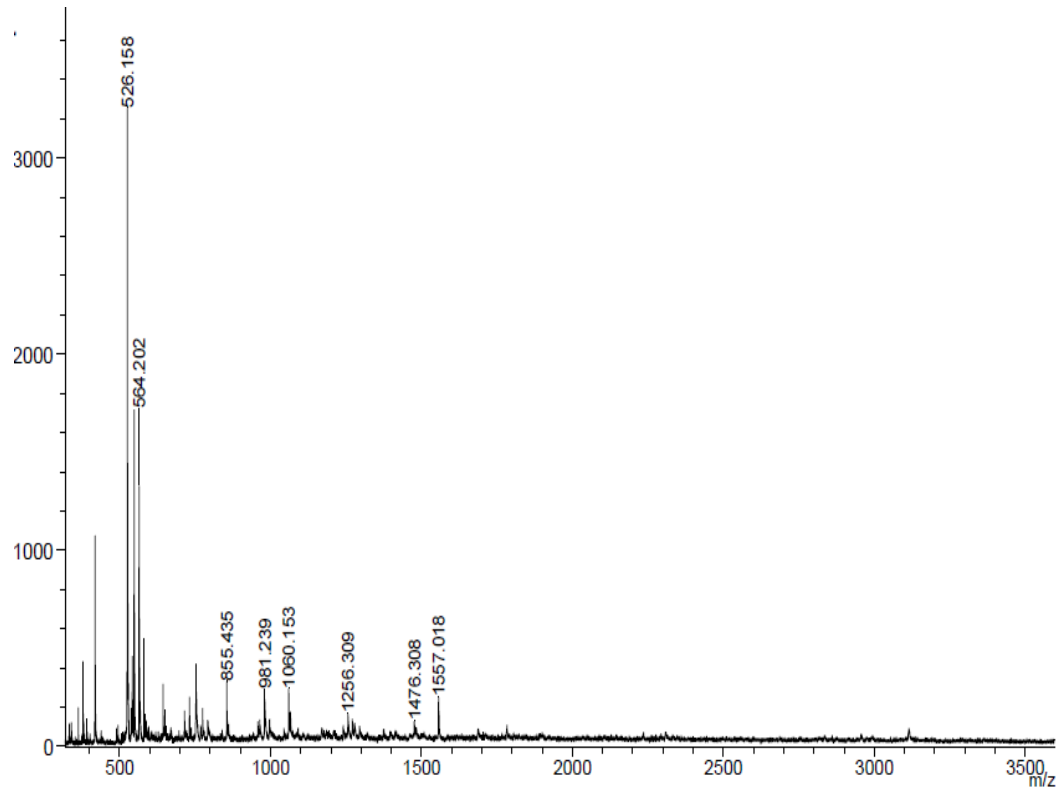


Şekil 3.31. M<sub>1</sub> Kütle spekturumu.

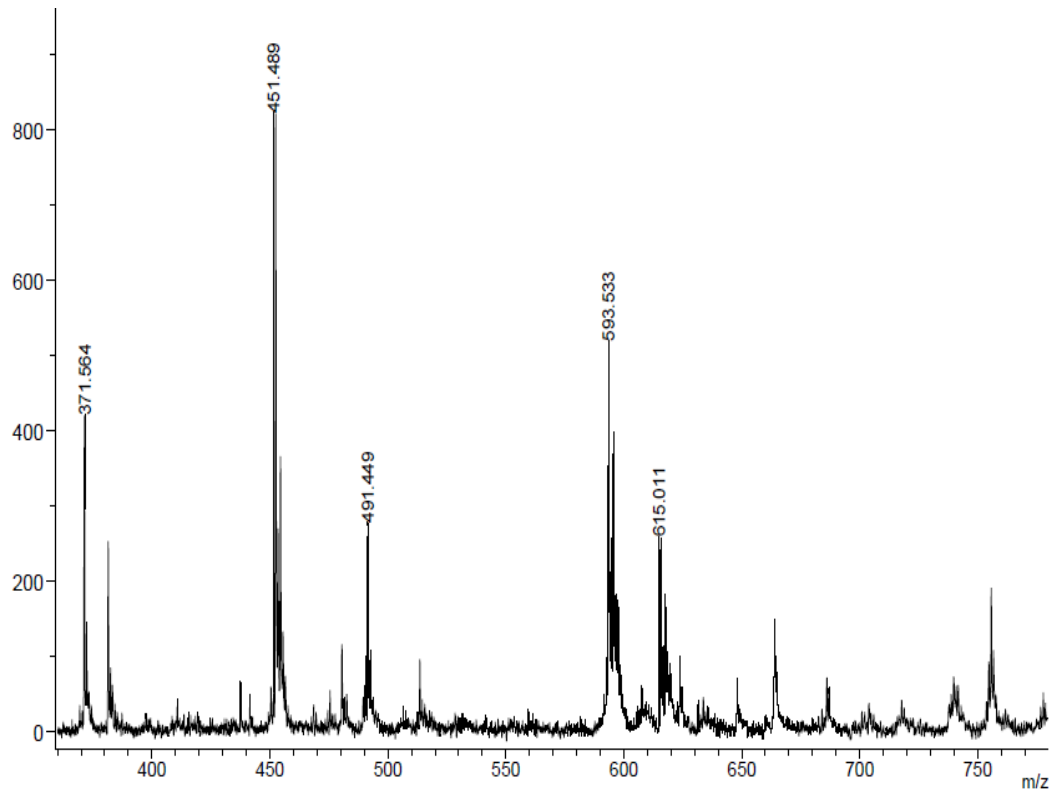




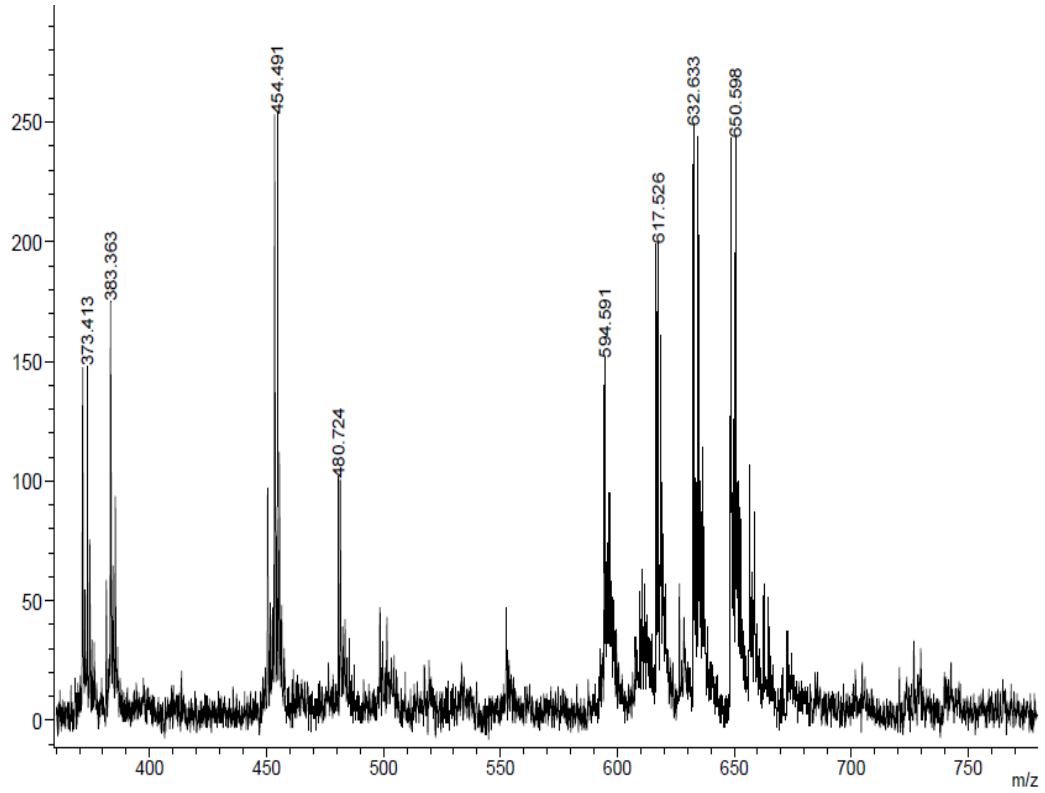
Şekil 3.32.  $M_5$  Kütle spektrumu.



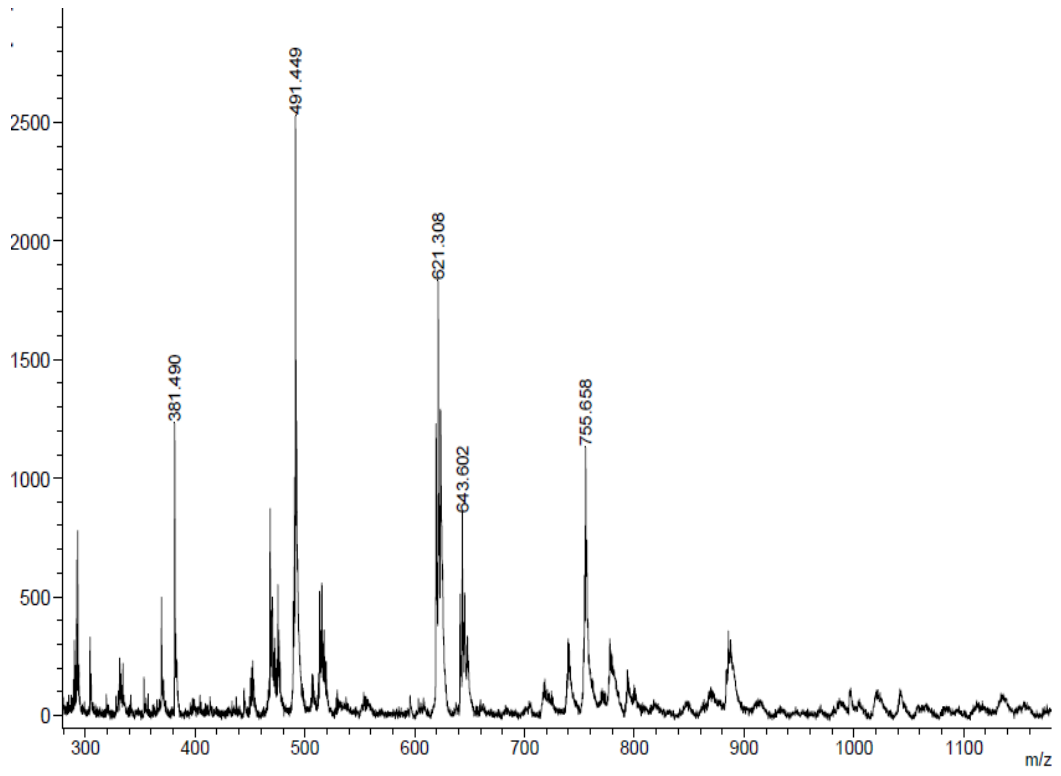
Şekil 3.33.  $M_6$  Kütle spektrumu.



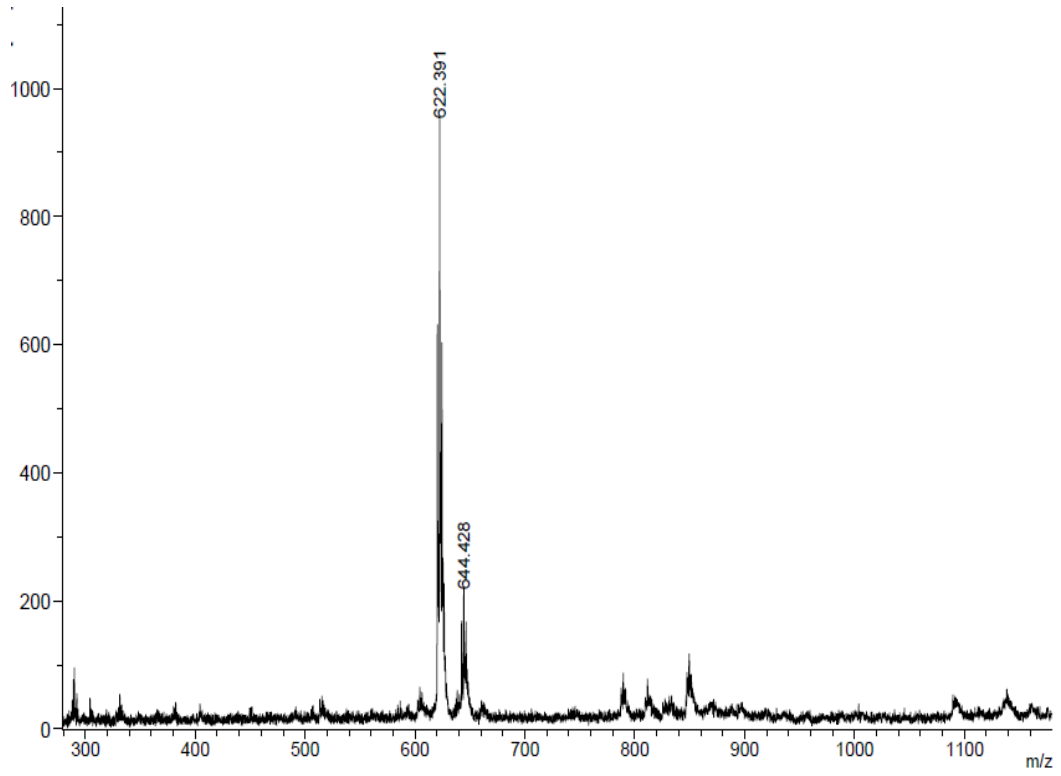
Şekil 3.34.  $M_7$  Kütle spektrumu.



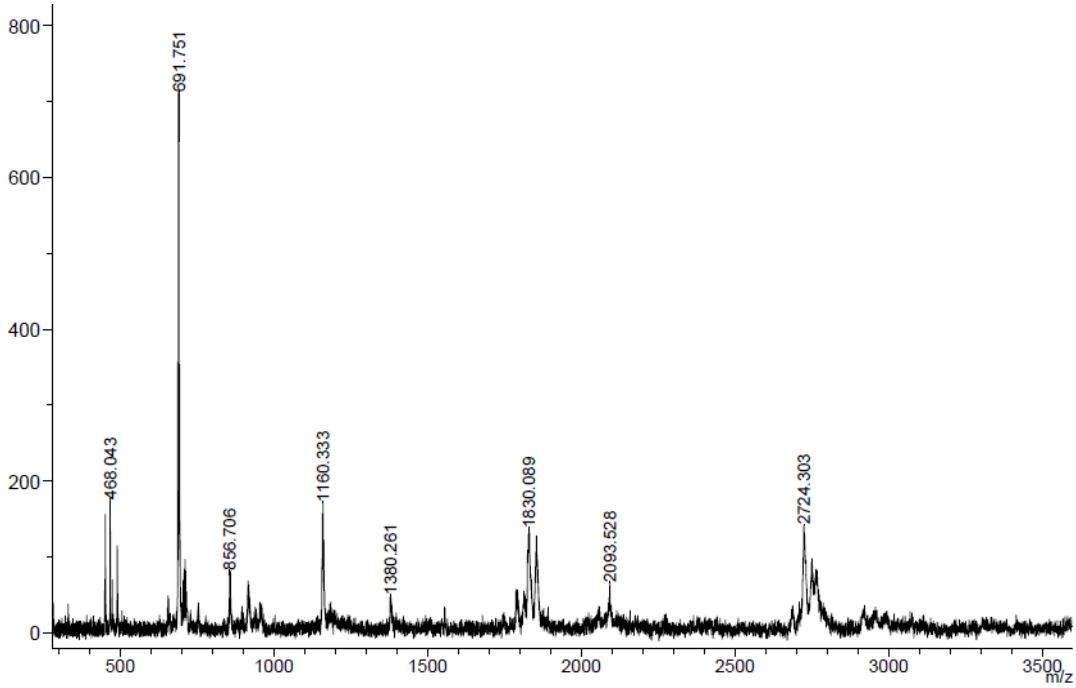
Şekil 3.35.  $M_8$  Kütle spektrumu.



Şekil 3.36.  $M_9$  Kütle spektrumu.



Şekil 3.37.  $M_{10}$  Kütle spektrumu.



Şekil 3.38. M<sub>12</sub> Kütle spektrumu.

### 3.4. ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Makrosiklik bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri canlı dışında inhibisyon bölge(mm) ve MIC değerleri beraber karşılaştırılmış ve sonuçları Tablo 3.1.–3.4.’de verilmiştir. Inhibisyon bölgesi, mikrobiyal ajan tarafından mikrobiyal gelişmenin engellenmesinde etkilidir veya temiz bölgedir yani bulunmama göstergesidir. Eğer bakteriler antibiyotiğe duyarlı ise disk yakınlarında gelişemezler. Bölgenin boyutları organizmanın ne kadar duyarlı olduğu ile orantılıdır. Eğer organizma antibiyotiğe dirençli ise diskin yukarısına doğru büyüyecektir. Yüksek antimikrobiyal aktiviteye karşılık gelen inhibisyon bölgesi daha büyük olur diyebiliriz. Mikroorganizmaların büyümelerini inhibe eden antimikrobiyal ajanların en düşük konsantrasyonu MIC değerlerini verir. Antibiyotiklerin antimikrobiyal aktivitesinin artmasıyla MIC değerleri azalmaktadır.

#### 3.4.1. M<sub>5</sub>–M<sub>12</sub> Ligantlarının Antibakteriyel Aktivite Çalışması

Bütün bişleşikler standart antibakteriyel ajanlarla karşılaştırsak gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı az oranda daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterir. Örneğin Cefotaxim, Penicillin ve Ampilicin ile kıyaslayacak olursak *Staphylococcus*

*aureus* ve *Bacillus cereus* karşı  $M_8$  ligantı daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterir. Veriler  $M_8$  ve  $M_{12}$  ligantının bazı bakterilere karşı (PE, AM, CT ve VA ya karşı *Listeria monocytogenes*, *Proteus vulgaris*) daha yüksek aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Fakat bazı ligantlar gram negatif ve gram pozitif bakterilere (*Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*) karşı aynı yada daha düşük antibakteriyel aktiviteye sahiptir.

### 3.4.2. $M_5$ – $M_{12}$ Ligantlarının Antifungal Aktivite Çalışması

Bazı maya kültürlerine karşı makrosiklik bileşikler ile NY, KE ve CL standart antifungal reaktifleri karşılaştırıldı. Bütün bu bileşikleri standart reaktiflerle karşılaştırsak  $M_8$ ,  $M_{11}$  ve  $M_{12}$  bileşiklerinin yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Bu bileşikler arasından  $M_8$ ,  $M_{12}$  bileşikleri NY, KE, CL ile karşılaştırıldığında *Kluyveromyces Fragilis* ve *Debaryomyces hansenii*'e karşı daha yüksek aktivite göstermektedir.  $M_{11}$  bileşiği *Debaryomyces hansenii*'ye karşı daha yüksek aktiviteye sahiptir.

**Tablo 3.1.** (M<sub>5</sub>–M<sub>8</sub>) Bileşiklerinin ve standart reaktiflerin (inhibisyon zonu mm) *In vitro* antimikrobiyal aktiviteleri

| Mikroorganizma                             | M <sub>5</sub> | M <sub>6</sub> | M <sub>7</sub> | M <sub>8</sub> | PE | AM | CT | VA | NY | KE | CL |
|--------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----|----|----|----|----|----|----|
| <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>+</sup>  | 10             | 14             | 16             | 18             | 13 | 16 | 12 | 13 | -  | -  | -  |
| <i>Bacillus cereus</i> <sup>+</sup>        | 12             | 14             | 17             | 19             | 14 | 12 | 14 | 18 | -  | -  | -  |
| <i>Micrococcus luteus</i> <sup>+</sup>     | 13             | 14             | 15             | 17             | 36 | 32 | 32 | 34 | -  | -  | -  |
| <i>Listeria monocytogenes</i> <sup>+</sup> | 10             | 14             | 16             | 17             | 10 | 12 | 16 | 26 | -  | -  | -  |
| <i>Escherichia coli</i> <sup>-</sup>       | 14             | 14             | 17             | 16             | 18 | 12 | 10 | 22 | -  | -  | -  |
| <i>Proteus vulgaris</i> <sup>-</sup>       | 12             | 15             | 16             | 18             | 10 | 16 | 18 | 20 | -  | -  | -  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>-</sup>  | 12             | 15             | 18             | 16             | 18 | 14 | 13 | 22 | -  | -  | -  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>-</sup> | 10             | 15             | 17             | 16             | 8  | 10 | 54 | 10 | -  | -  | -  |
| <i>Kluyveromyces fragilis</i>              | 13             | 16             | 17             | 30             | -  | -  | -  | -  | 18 | 16 | 18 |
| <i>Rhodotorula rubra</i>                   | 15             | 13             | 16             | 17             | -  | -  | -  | -  | 18 | 22 | 16 |
| <i>Candida albicans</i>                    | 14             | 14             | 16             | 18             | -  | -  | -  | -  | 20 | 21 | 15 |
| <i>Debaryomyces hansenii</i>               | 12             | 14             | 16             | 17             | -  | -  | -  | -  | 16 | 14 | 18 |

Gram<sup>+</sup>, Gram<sup>-</sup>, **PE**, Penicillin G (10 Units); **AM**, Ampicillin 10 µg; **CT**, Cefotaxime 30 µg; **VA**, Vancomycin 30 µg; **NY**, Nystatin 100 µg; **KE**, Ketaconazole 20 µg; **CL**, Clotrimazole 10 µg.

**Tablo 3.2.** (M<sub>9</sub>–M<sub>12</sub>) Bileşiklerinin ve standart reaktiflerin (inhibisyon zonu mm) *In vitro* antimikrobiyal aktiviteleri.

| Mikroorganizma                             | M <sub>9</sub> | M <sub>10</sub> | M <sub>11</sub> | M <sub>12</sub> | PE | AM | CT | VA | NY | KE | CL |
|--------------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|
| <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>+</sup>  | 12             | 14              | 17              | 17              | 13 | 16 | 12 | 13 | -  | -  | -  |
| <i>Bacillus cereus</i> <sup>+</sup>        | 12             | 12              | 15              | 19              | 14 | 12 | 14 | 18 | -  | -  | -  |
| <i>Micrococcus luteus</i> <sup>+</sup>     | 15             | 16              | 18              | 20              | 36 | 32 | 32 | 34 | -  | -  | -  |
| <i>Listeria monocytogenes</i> <sup>+</sup> | 14             | 14              | 20              | 18              | 10 | 12 | 16 | 26 | -  | -  | -  |
| <i>Escherichia coli</i> <sup>-</sup>       | 15             | 14              | 17              | 19              | 18 | 12 | 10 | 22 | -  | -  | -  |
| <i>Proteus vulgaris</i> <sup>-</sup>       | 12             | 15              | 20              | 18              | 10 | 16 | 18 | 20 | -  | -  | -  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>-</sup>  | 14             | 14              | 18              | 16              | 18 | 14 | 13 | 22 | -  | -  | -  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>-</sup> | 10             | 14              | 16              | 18              | 8  | 10 | 54 | 10 | -  | -  | -  |
| <i>Kluyveromyces fragilis</i>              | 13             | 15              | 20              | 26              | -  | -  | -  | -  | 18 | 16 | 18 |
| <i>Rhodotorula rubra</i>                   | 15             | 13              | 16              | 22              | -  | -  | -  | -  | 18 | 22 | 16 |
| <i>Candida albicans</i>                    | 14             | 14              | 22              | 18              | -  | -  | -  | -  | 20 | 21 | 15 |
| <i>Debaryomyces hansenii</i>               | 12             | 14              | 20              | 19              | -  | -  | -  | -  | 16 | 14 | 18 |

Gram<sup>+</sup>, Gram<sup>-</sup>, **PE**, Penicillin G (10 Units); **AM**, Ampicillin 10 µg; **CT**, Cefotaxime 30 µg; **VA**, Vancomycin 30 µg; **NY**, Nystatin 100 µg; **KE**, Ketaconazole 20 µg; **CL**, Clotrimazole 10 µg.

**Tablo 3.3.** (M<sub>5</sub>–M<sub>8</sub>) Bileşiklerinin ve standart reaktiflerin *In vitro* antimikrobiyal aktiviteleri (MIC, µg/mL)

| Mikroorganizma/Bileşik                     | M <sub>5</sub> | M <sub>6</sub> | M <sub>7</sub> | M <sub>8</sub> | GEN  | NY    |
|--------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|-------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>+</sup>  | 25             | 12.5           | 12.5           | 6.25           | 25   | —     |
| <i>Bacillus cereus</i> <sup>+</sup>        | 25             | 12.5           | 12.5           | 6.25           | 6.25 | —     |
| <i>Micrococcus luteus</i> <sup>+</sup>     | 50             | 25             | 25             | 25             | 25   | —     |
| <i>Listeria monocytogenes</i> <sup>+</sup> | 25             | 25             | 6.25           | 6.25           | 12.5 | —     |
| <i>Escherichia coli</i> <sup>−</sup>       | 25             | 12.5           | 6.25           | 3.125          | 6,25 | —     |
| <i>Proteus vulgaris</i> <sup>−</sup>       | 25             | 12.5           | 3.125          | 6.25           | 6.25 | —     |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>−</sup>  | 25             | 12.5           | 6.25           | 3.125          | 6.25 | —     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>−</sup> | 50             | 25             | 12.5           | 6.25           | 6,25 | —     |
| <i>Kluyveromyces fragilis</i>              | 25             | 12.5           | 12.5           | 6.25           | —    | 6,25  |
| <i>Rhodotorula rubra</i>                   | 25             | 12.5           | 6.25           | 3.125          | —    | 6,25  |
| <i>Candida albicans</i>                    | 12.5           | 12.5           | 3.125          | 6.25           | —    | 3,125 |
| <i>Debaryomyces hansenii</i>               | 25             | 12.5           | 12.5           | 6.25           | —    | 12,5  |

Gram<sup>+</sup>, Gram<sup>−</sup>, **GEN**, Gentamycin; **NY**, Nystatin.



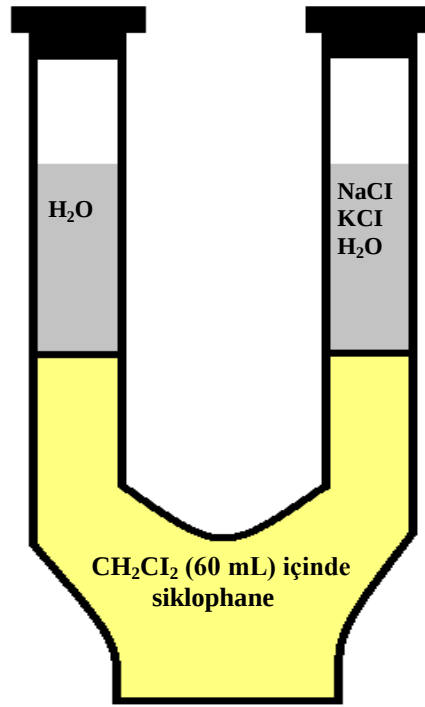
**Tablo 3.4.** (M<sub>9</sub>–M<sub>12</sub>) Bileşiklerinin ve standart reaktiflerin *In vitro* antimikrobiyal aktiviteleri (MIC, µg/mL)

| <i>Mikroorganizma/Bileşik</i>              | <b>M<sub>9</sub></b> | <b>M<sub>10</sub></b> | <b>M<sub>11</sub></b> | <b>M<sub>12</sub></b> | <b>GEN</b> | <b>NY</b> |
|--------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------|-----------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>+</sup>  | 25                   | 25                    | 6.25                  | 6.25                  | 25         | —         |
| <i>Bacillus cereus</i> <sup>+</sup>        | 25                   | 12.5                  | 12.5                  | 6.25                  | 6.25       | —         |
| <i>Micrococcus luteus</i> <sup>+</sup>     | 50                   | 25                    | 12.5                  | 25                    | 25         | —         |
| <i>Listeria monocytogenes</i> <sup>+</sup> | 25                   | 25                    | 6.25                  | 6.25                  | 12.5       | —         |
| <i>Escherichia coli</i> <sup>−</sup>       | 25                   | 12.5                  | 3.125                 | 6.25                  | 6,25       | —         |
| <i>Proteus vulgaris</i> <sup>−</sup>       | 25                   | 12.5                  | 3.125                 | 6.25                  | 6.25       | —         |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>−</sup>  | 25                   | 12.5                  | 6.25                  | 3.125                 | 6.25       | —         |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>−</sup> | 50                   | 25                    | 12.5                  | 6.25                  | 6,25       | —         |
| <i>Kluyveromyces fragilis</i>              | 25                   | 12.5                  | 3.125                 | 6.25                  | —          | 6,25      |
| <i>Rhodotorula rubra</i>                   | 25                   | 12.5                  | 6.25                  | 3.125                 | —          | 6,25      |
| <i>Candida albicans</i>                    | 12.5                 | 12.5                  | 3.125                 | 6.25                  | —          | 3,125     |
| <i>Debaryomyces hansenii</i>               | 25                   | 12.5                  | 6.25                  | 6.25                  | —          | 12,5      |

Gram<sup>+</sup>, Gram<sup>−</sup>, **GEN**, Gentamycin; **NY**, Nystatin.

### 3.5. İYON TRANSFER ÇALIŞMALARI

72 Saat boyunca karıştırılan tüpün kolonlarındaki tuz miktarların bakıldığında  $M_9$  bileşiği için  $K^+$  iyonunun (500 mg) geçtiği,  $Na^+$  iyonunun ise hiç geçmediği göstermiştir. Bu sonuçla  $Na^+$  iyonunun ( $0.95 \text{ Å}$  iyon yarıçapı) çapı ile makrosiklik bileşiğinin ( $M_9$ ) çapının uyuşmadığı ama  $K^+$  ( $1.33 \text{ Å}$  iyon yarıçapı) iyonunun çapı ile makrosiklik bileşiğinin ( $M_9$ ) çapının uyuştüğünü söyleyebiliriz. Başka bir deneyde benzer siklophane bileşiğinde ( $M_1$ ) aynı değerler kullanılarak yapıldığında herhangi bir iyon transferi gözlenmedi. ( $M_6$ ) siklophane bileşiği ile yapıldığında  $Na^+$  (90 mg) ve  $K^+$  (169 mg) iyonunlarını geçirdiği yapılan deneyde görüldü.



Şekil 3.39. İyon Transfer Şeması

## BÖLÜM 4

### SONUÇ VE YORUM

Bu çalışmada yeni diaminlerin ( $L_1$ – $L_6$ ) ve yeni makrosiklik amitlerin ( $M_1$ – $M_{12}$ ) sentezi gerçekleştirilmiştir. 6 farklı diamin ( $L_1$ – $L_6$ ) ve 2 farklı diasit klorür (piridin-2,6-dikarbonil diklorür ve isoftaloil klorür) kullanılarak yeni 12-üyeli makrosiklik amitler ( $M_1$ – $M_{12}$ ) sentezlenmiştir. Elementel analiz, Kütle spektroskopisi, FT-IR,  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları makrosiklik bileşiklerin ve diaminlerin saf olduğunu açıkça göstermektedir.

Makrosiklik amitlerin reaksiyonu, çok seyreltik ortamda ve uzun sürelerde gerçekleştirilmesinden dolayı  $[1 + 1]$  katılması vermesi kütle spektrumlarında görülmektedir. Diğer spektrumlarda, maddenin saf olarak elde edildiğini doğrulamaktadır. Bu makrosiklik yapıların erime noktalarına bakıldığında termal olarak kararlı olduğunu görmekteyiz. Çözünürlükleri ise DMSO hariç diğer organik çözücülerde çok düşüktür, suda hiç çözünmez.

$M_5$ – $M_{12}$  ligandların antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri bazı bakteri ve maya kültürlerine karşı disk difüzyon ve seyreltme yöntemi ile belirlenmiştir. Bazı makrosiklik amitlerin bazı maya ve bakteriler karşı dirençli olduğu gözlemlenmiştir. Disk difüzyon yöntemi uygulanan  $M_8$ ,  $M_{12}$  makrosiklikleri *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus cereus*'a karşı piyasadaki bazı antibiyotiklerden daha yüksek antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Antifungal değerlere bakıldığında  $M_8$ ,  $M_{11}$  ve  $M_{12}$  bileşiklerinin standart antifungallerden (NY, KE ve CL) daha etkili sonuç (özellikle, *Kluyveromyces fragilis* ve *Debaryomyces hansenii* türlerine karşı) verdiği Tablo 3.1-3.2.'de gösterilmiştir.

İyon transfer çalışmalarında, molekülün şekli ve düzlemdeki yeri önemli olup, makrosiklik bileşiklerinin oyuk çapında iyon taşınımında da önemli bir faktör olduğu gözlemlenmiştir. İyon transfer çalışmasında siklofan yapısının biyolojik açıdan önemli olup potansiyel bir iyon filtreleme sistemi olarak kullanılabilir.

## REFERANSLAR

- [1] Cristau P., Vors J.P., Zhua J., Tetrahedron 59 (2003) 7859–7870.
- [2] Maude A.B., Mehrotra A.P., Gani D., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1997) 2513–2526.
- [3] Milne F., Long P.F., Starcevic A., Hranuelic D., Jaspars M., Org. Biomol. Chem. 4 (2006) 631–638.
- [4] Lewis A., Wilkie J., Rutherford T.J., Gani D., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1998) 3777–3793.
- [5] Pilch D.S., Barbieri C.M., Rzuczek S.G., La Voie E.J., J.E. Rice, Biochimie 90 (2008) 1233–1249.
- [6] Hughes R.A., Thompson S.P., Alcaraz L., Moody C.J., J. Am. Chem. Soc. 127 (2005) 5644–5651.
- [7] Gorske B.C., Blackwell H.E., Org. Biomol. Chem. 4 (2006) 1441–1445.
- [8] Herath H., Harris G., Jayasuriya H., Zink D., Smith S., Bioorg. Med. Chem. 19 (2009) 1233–1235.
- [9] Bokesch H.R., Pannell L.K., Cochran P.K., Sowder R.C., McKee T.C., Boyd M.R., J. Nat. Prod. 64 (2001) 249–250.
- [10] Dmitrenok A., Iwashita T., Nakajima T., Sakamoto B., Namikoshic M., Nagaic H., Tetrahedron, 62 (2006) 1301–1308.
- [11] Belofsky G.N., Gloer J.B., Wicklow D.T., Dowd P.F., Tetrahedron Let. 39 (1998) 5497–5500.
- [12] Lmabert J.N., Mitchell J.P., Roberts K.D., J. Chem. Soc. Perkim Trans 1 (2001) 471–484.
- [13] Thorstholm L., Craik D.J., Drug Discov. Today: Technol DOI: 10.1016/j.ddtec. 2011.
- [14] Xiao Q., Pei D., J. Med. Chem. 50 (2007) 3132–3137.
- [15] Rajakumar, P.; Swaroop, M.G.; Jayavelu, S.; Murugesan, K. Tetrahedron 2006, 62,12041–12050.
- [16] Napolitano A., Rodriquez M., Bruno I., Marzocco S., Autore G., Riccioa R.,

- Gomez-Paloma L., *Tetrahedron*, 59 (2003) 10203–10211.
- [17] Fairweather K.A., Sayyadi N., Roussakis C., Jolliffe K.A., *Tetrahedron*, 66 (2010) 935–939.
- [18] Girgis A.S., *Eur. J. Med. Chem.* 43 (2008) 2116–2121.
- [19] Aghatabay N.M., Bas A., Kircali A., Şen G., Yazicioğlu M.B., Gücin F., Dülger B., *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 4681–4689.
- [20] Aghatabay N.M., Mahmiani Y., Cevik H., Gucin F., Dulger B., *Struct. Chem.* 19 (2008) 833–842.
- [21] Aghatabay N.M., Mahmiani Y., Çevik H., Dulger B., *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (2009) 365–372.
- [22] Hambley T.W., Lindoy L.F., Reimers J.R., Turner P., Wei W., Cooper A.N.W., *J. Chem. Soc DaltonTrans* (2001) 614–620.
- [23] Fenton R.R., Gauci R., Junk P.C., Lindoy L.F., Luckay R.C., Meehan G.V., Price J.R., Turner P., Wei G., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2002) 2185–2193.
- [24] Chandra S., Gupta L.K., *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spect.* 60 (2004) 1563–1571.
- [25] Aghatabay N.M., Neshat A., Karabiyik T., Somer M., Hacıu D., Dulger B., *Eur. J. Med. Chem.* 42 (2007) 205–213.
- [26] Fortier D.G., McAuley A., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1 (1991) 101–109.
- [27] Blanco B., Moreno-Manas M., Pleixats R., Mehdi M., Reye C., *J. Mol. Catal. A Chem.* 269 (2007) 204–213.
- [28] Przybylski P., Huczynski A., Pyta K., Brzezinski B., Bartl F., *Curr Org Chem* (2009); 13(2):124–48.
- [29] Shimokawa K., Mashima I., Asai A., Yamada K., Kita M., Uemura D., 47 (2006) 4445–4448.
- [30] Pearson R.G., *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 3353.
- [31] Parr R.G., Pearson R.G., *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 751.
- [32] Kusche B. R., Phillips J. B., Priestley N. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19 (2009) 1233–1235.
- [33] Coutable L., Adil K., Saluzzo C., *Tetrahedron*, 64 (2008) 11296–303.
- [34] Meyet C.D., Joiner C.S., Stoddart J.F., *Chem. Soc. Rev.* 36 (2007) 1705–1723.
- [35] Matthew S., Ross C., Paul V.J., Luesch H., *Tetrahedron*, 64 (2008) 4081–4089.
- [36] Rajakumar P., Abdul-Rasheed A.M., *Tetrahedron*, 61 (2005) 5351–5362.

- [37] Ranganathan D., Haridas V., Madhusudanan K.P., Roy R., Nagaraj R., John G.B., J. Am. Chem. Soc. 119 (1997) 11578–11584.
- [38] Ranganathan D., Haridas V., Kurur S., Nagaraj R., J. Org. Chem. 65 (2000) 365–374.
- [39] Favre H.A., Hellwinkel D., Powell W.H., Smith H.A., Tsay S.C., Pure. Appl. Chem. 74 (2002) 809–834.
- [40] Powell W.H., Pure. Appl. Chem. 70 (1998) 1513–1545.
- [41] Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Approved Standard NCCLS Publication M2-A5, Villanova, PA, USA, (1993), pp.1–32.
- [42] Collins C.H, Lyre P.M, Grange J.M, (1989) Microbiological Methods, 6<sup>th</sup> Butterworth Co Ltd London.
- [43] Lennette E.H., Balows A., Hausler W.J., Shadomy H.J., Manual Clinical Microbiology, 4th ed. American Soc. for Microbiology, Washington DC, (1985) pp 1149 .