



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**Pillar [5]Aren Temelli Makrohalkaların
Bakır/Çinko Komplekslerinin Hazırlanması Ve
Antibakteriyel /Antibiyofilm Aktivitelerinin
İncelenmesi**

MAHİDE TOSUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalını

Temmuz -2024
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Mahide TOSUN tarafından hazırlanan “**Pillar[5]aren Temelli Makrohalkaların Bakır /Çinko Komplekslerinin Hazırlanması ve Antibakteriyel/Antibiyofilm Aktivitelerinin İncelenmesi**” adlı tez çalışması tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Doç. Dr. Ali BİLGİÇ

Danışman

Prof. Dr. Ersin GÜLER

Üye

Prof. Dr. Ahmed Nuri KURŞUNLU

İmza

.....

.....

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Ömer Faruk YÜKSEL
FBE Müdürü

Bu tez çalışması S.Ü. BAP tarafından 22201052 numaralı proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

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

DECLARATION PAGE

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

İmza

Mahide TOSUN

23/07/2024

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PİLLAR[5]AREN TEMELLİ MAKROHALKALARIN BAKIR/ÇİNKO KOMPLEKSLERİNİN HAZIRLANMASI VE ANTİBAKTERİYEL /ANTİBİYOFİLM AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Mahide TOSUN

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

Danışman: Prof. Dr. Ersin GÜLER

2024,64 Sayfa

Jüri

Danışman: Prof. Dr. Ersin GÜLER

Doç. Dr. Ali BİLGİÇ

Prof. Dr. Ahmed Nuri KURŞUNLU

Geleneksel antibiyotiklere karşı artan direncin canlı organizmalar üzerindeki birçok olumsuz etkisi nedeniyle yeni antibiyotik sınıflarının geliştirilmesi zorunlu hale gelmiş ve bu sorunun çözümü için makrosiklik bileşikler ön plana çıkmıştır. Bu tezde, on ve beş kinolin birimi içeren iki adet Pillar[5]arenler türevi sentezlendi. Bu iki makrohalkalı yapı pillar-1 ve pillar-2 olarak kısa ismiyle isimlendirildi. Daha sonra hazırlanan bu bileşiklerin Cu(II) ve Zn(II) kompleks bileşikleri sentezlendi. Elde edilen yapılar ihtiyaca göre manyetik duyarlılık, FT-IR, element analizleri, ¹H NMR, ¹³C NMR, erime noktası gibi metotlarla karakterize edildi. Ayrıca antimikrobiyal etkileri makrosiklik ligandlarla karşılaştırmak için çinko (II) ve bakır (II) kompleksleri hazırlandı. Kompleks bileşiklerde metal:ligand oranları Job yöntemiyle on ve beş kinolin birimi içeren makrohalkalı yapılar için sırasıyla 1:2 ve 1:1 olarak belirlendi. Bakır (II) kompleksleri paramanyetik karaktere sahip olup Bohr magnetonu sırasıyla 1,83 BM ve 1,87 BM'dir. Çinko kompleksleri ise diyamanyetik karaktere sahip oldukları için BM değerleri hesaplanmamıştır. Hedef makrosiklik ligandlar (Pillar 1 ve 2) ve bunların metal kompleksleri (Cu(II) ve Zn(II)) Escherichia coli ATCC 25922, Staphylococcus aureus (MRSA) ATCC 43300, Klebsiella pnömoni bakterilerine karşı antimikrobiyal özellikleri araştırıldı. ATCC 70603, Salmonella enteritidis ATCC 13076, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Bacillus cereus ATCC 11778, Sarcina lutea ATCC 9341 ve maya Candida albicans NRRL Y417 için sıvı besiyeri mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak hazırlandı. Pillar 1, S. aureus (MRSA), B. cereus, C. albicans ve P. aeruginosa mikroorganizmaları için sırasıyla 23.43, 46.87, 93.75 ve 187 µg/mL olarak belirlenen optimum MİK değerlerine sahip olduğu belirlendi. Ayrıca Pillar 2-Cu(II) kompleksinin MRSA, B. cereus ve C. albicans suşlarına karşı mükemmel bir antimikrobiyal ajan olduğu ve her iki bakteri için MİK değerleri 3,9 µg/mL olarak belirlendi. Hedef makrosiklik ligandların metal kompleksleri, reaktanlardan ve hedef makrohalkalardan daha antimikrobiyal etkiye sahip olduğu sonucuna varıldı. Bununla beraber Gram negatif mikroorganizmalara göre Gram pozitif türler için bu bileşiklerin daha iyi antimikrobiyal etkiye sahip oldukları sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Pillar[5]aren, Kinolin, Antibakteriyel, Bakır, Çinko, Kompleks,

ABSTRACT

MS THESIS

PILLAR [5] PREPARATION OF COPPER/ZINC COMPLEXES OF ARENE-BASED MACRORINGS AND EXAMINATION OF THEIR ANTIBACTERIAL / ANTIBIOFILM ACTIVITIES

Mahide TOSUN

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
SELÇUK UNIVERSITY**

Advisor: Prof. Dr. Ersin GÜLER

2024, 64 Pages

Jury

Advisor: Prof. Dr. Ersin GÜLER

Doç. Dr. Ali BİLGİÇ

Prof. Dr. Ahmed Nuri KURŞUNLU

Due to the many negative effects of increasing resistance to traditional antibiotics on living organisms, the development of new antibiotic classes has become necessary and macrocyclic compounds have come to the fore to solve this problem. In this thesis, two Pillar[5]arenes derivatives containing ten and five quinoline units were synthesized. These two macrocycle structures were named pillar-1 and pillar-2. Then, Cu (II) and Zn (II) complex compounds of these prepared compounds were synthesized. The obtained structures were characterized by methods such as magnetic susceptibility, FT-IR, elemental analysis, ¹HNMR, ¹³C NMR, melting point, as needed. Additionally, zinc(II) and copper(II) complexes were prepared to compare the antimicrobial effects with macrocyclic ligands. Metal:ligand ratios in complex compounds were determined by the Job method as 1:2 and 1:1 for macrocyclic structures containing ten and five quinoline units, respectively. Copper (II) complexes have paramagnetic character and the Bohr magneton is 1.83 BM and 1.87 BM, respectively. BM values were not calculated because zinc complexes have diamagnetic character. Target macrocyclic ligands (Pillar 1 and 2) and their metal complexes (Cu(II) and Zn(II)) were investigated for their antimicrobial properties against Escherichia coli ATCC 25922, Staphylococcus aureus (MRSA) ATCC 43300, Klebsiella pneumonia bacteria. Broth for ATCC 70603, Salmonella enteritidis ATCC 13076, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Bacillus cereus ATCC 11778, Sarcina lutea ATCC 9341 and yeast Candida albicans NRRL Y417 was prepared using the microdilution method. Pillar 1 was determined to have optimum MIC values for S. aureus (MRSA), B. cereus, C. albicans and P. aeruginosa microorganisms as 23.43, 46.87, 93.75 and 187 µg/mL, respectively. Additionally, Pillar 2-Cu(II) complex was found to be an excellent antimicrobial agent against MRSA, B. cereus and C. albicans strains, and the MIC values for both bacteria were determined as 3.9 µg/mL. It was concluded that metal complexes of target macrocyclic ligands have more antimicrobial effects than reactants and target macrocycles. However, it was concluded that these compounds had better antimicrobial effects for Gram-positive derivatives than for Gram-negative microorganisms.

Keywords: Antibacterial, Copper/Zinc metal complex, Pillar[5]arene

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın yönetimini üstlenip çalışmalarımın her safhasında ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ersin GÜLER' e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Anorganik kimya alanındaki bilgi ve birikimi ile bu çalışmamın anorganik sentez yönünü geliştirmemde büyük desteğini gördüğüm, her konuda yönlendirici ve teşvik edici sayın hocam Prof. Dr. Ahmed Nuri KURŞUNLU' ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatımın her bir anında maddi ve manevi desteğini yanımda hissettiğim aileme sevgilerimi sunar teşekkür ederim.

Mahide TOSUN
KONYA-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
1.1 Supramoleküler Kimyanın Tanıtımı ve Kapsamı.....	2
1.1.1. Supramoleküler kimyanın tarihsel geçmişi.....	2
1.1.2. Supramoleküler kimyaya giriş	3
1.1.3. Konak- Misafir Kimyası	5
1.1.4. Makrosiklik Bileşikler	6
1.1.5. Pillar[n]aren Kimyası.....	7
1.1.6. Pillar[5]arenlerin Özellikleri.....	7
1.1.7. Pillarenlerin sentezi.....	8
1.2. Kinolin.....	10
1.2.1. Kinolin Sentezinin Yerleşik Yöntemleri	11
1.3. Metallerin Antimikrobiyal Etkisi	13
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	21
3.1. Materyal	21
3.1.1. Kullanılan cihazlar	21
3.1.2. Kullanılan kimyasal malzemeler	21
3.2 Metodoloji.....	23
4. DENEYSEL BÖLÜM.....	25
4.1. Bileşiklerin Hazırlanması	25
4.1.1. 1-(3-kloropropoksi)-4-metoksibenzenin sentezi (3)	25
4.1.2. 1,4-bis(2-bromoetoksi) benzenin sentezi (4)	26
4.1.3. 1-(3-kloropropoksi)-4-metoksi pillar[5]arenin (5) sentezi	27
4.1.4. 1,4-bis(2-bromoetoksi) Pillar[5]arenin (6) sentezi	28
4.1.5. Pillar-1 (7)'nin sentezi	29
4.1.6. Pillar-2(8)'in Sentezi	30
4.1.7. Metal komplekslerinin sentezi (7-Cu(II), 7-Zn(II), 8 -Cu(II) ve 8-Zn(II)).....	31
4.2. Sentezlenen Bileşiklerin Antibakteriyel Aktivite Tayinleri:	32
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	36

5.1 Makrosiklik ligandların ve komplekslerin karakterizasyon	36
5.2. Antimikrobiyal çalışmalar	37
5.3. Öneriler	44
KAYNAKLAR	45
8.EKLER EK-1 FT-IR spektrumları.....	49
ÖZGEÇMİŞ	54



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

A: E.coli

B: P. aeruginosa

C: K. pneumonia

D: S. aureus (MRSA)

E: S. enteritidis

F: S. lutea

G: B. cereus

H: C. albicans

Kısaltmalar

P[5]A : Pillar[5]aren

MOF :Metal Organik Çerçeveseler

1. GİRİŞ

Antibiyotiklerin keşfi, insan sağlığı açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur. 1928'larda penisilinin keşfedilmesinden bu yana, patojenik bakterilerin neden olduğu enfeksiyon sorunlarını çözmeyi amaçlayan farklı tipte ilgi çekici antimikrobiyaller geliştirilmiştir. Bununla birlikte, antibiyotiklerin keşfiyle neredeyse eş zamanlı olarak, mevcut tedavilere dirençli bakterilerle karşılaşmıştır (Allen ve ark., 2010). Bu sorunun temelinde mikroorganizmaların olağanüstü direnç geliştirme mekanizmalarına sahip olmalarının yanı sıra bilinçsiz antibiyotik tüketiminin de önemli bir etkisi olmuştur. Son 20 yılda hızla artan ve kontrol edilemeyen çoklu ilaca dirençli (MDR) bakterilerin neden olduğu antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç sorunu mevcut çağda önemli bir küresel tehdit olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsan sağlığı için çözülmesi gereken en acil sorunlardan biri antibiyotik direncidir (Baptista ve ark., 2018).

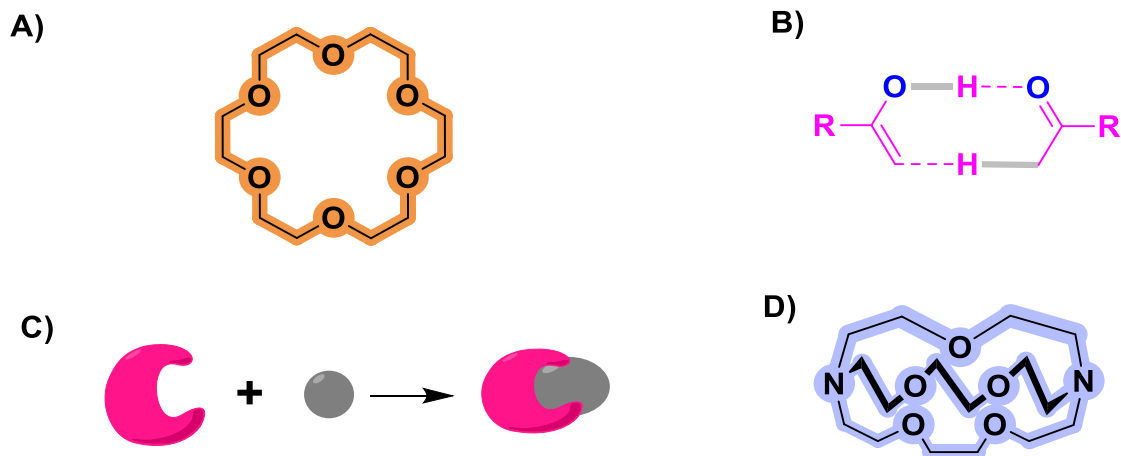
Geleneksel antibiyotiklere karşı direnç probleminin toplum üzerinde birçok olumsuz etkisi vardır. İlaça dirençli bakteriyel enfeksiyonlar, daha fazla ilaç dozuna, daha yüksek tıbbi maliyetlere, daha uzun süreli hastanede kalmaya ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır (Pelgrift ve Friedman, 2013). Bu nedenle yeni antibiyotik sınıflarının araştırılmasına devam edilmekte olup son zamanlarda makro halkalı yapıların (kaliksaren, siklodekstrin, taç eterler) antibakteriyel, antifungal, özelliklerinin araştırılması ilgi uyandırmıştır. Buna rağmen bu bileşiklerin sentezi düşük verim, saflaştırma güçlükleri ve çok basamaklı prosesler içerdiği için daha az tercih edilmesine sebep olmuştur (Cho ve ark., 2007). Pillararen makro halkaları, kukurbiturilleri, siklodekstrinleri, kaliksarenleri ve taç eterleri izleyen supramoleküler kimyanın yeni başrol oyuncularındır (Ogoshi ve ark., 2008). 2008 yılında Ogoshi tarafından rapor edilen Pillar[n]arenler son yıllarda pek çok bilim alanında talep almaya başladı (Ogoshi ve ark., 2008). Mevcut isimlendirmeye Pillar[n]aren olarak bilinir ve burada [n], makro halkadaki aromatik halkaların sayısını gösterir. 5 üyeli bir makrohalka olan Pillar[5]aren konformasyonel olarak kararlıdır ve aromatik halkaların 2-5 pozisyonları arasındaki bağlantı nedeniyle parasilafonun makrohalka ailesinin bir parçasıdır.

1.1 Supramoleküler Kimyanın Tanıtımı ve Kapsamı

1.1.1. Supramoleküler kimyanın tarihsel geçmişi

Supramoleküler kimya, molekülün ötesindeki kimya olarak tanımlanır. Bu araştırma alanı geçen yüzyılda, aralarında Nobel Ödülü sahibi Lehn, Cram ve Pedersen'in de bulunduğu, birleşik araştırma alanlarındaki birçok araştırmacı tarafından başlatılmıştır. Bunlardan biri olan Lehn, supramolekül kelimesini icat etti (Pedersen, 1967; Lehn, 1988); bu kelimeyle supramoleküler kimya, moleküller arası kuvvetler tarafından bir arada tutulan iki veya daha fazla kimyasal türün birleşiminden kaynaklanan daha yüksek karmaşıklığa sahip organize varlıklara dayanan molekülün ötesindeki kimyadır. Supramoleküler yapılar, van der Waals etkileşimi, elektrostatik etkileşim, hidrojen bağı, hidrofobik etkileşim, koordinasyon vb. dahil olmak üzere çeşitli kovalent olmayan etkileşimlerin bir sonucudur ve bunlardan bazıları genellikle tek bir supramoleküler kompleks içinde iş birliği içinde çalışır. Daha da önemlisi, oluşturulan supramoleküler komplekslerin özellikleri, bireysel bileşenlerin toplamının çok ötesindedir.

Supramoleküler kompleksler çeşitli etkileşimlere dayandığından, süper moleküllerin boyutları moleküler boyuttan makroskobik boyuta kadar geniş ölçüde farklılık gösterir. Supramoleküllerin en küçük kategorisi, konak-konuk kompleksi olarak adlandırılan komplekstir. Konak konuk kompleksleri, moleküler tanıma yoluyla spesifik olarak ilişkilendirilen molekül veya iyon çiftleridir (Thoma ve Koshland Jr, 1960). Moleküler tanıma on dokuzuncu yüzyılın ortalarında kadar tartışılmıştı. Moleküler tanımanın kökenine ilişkin açık bir kilometre taşının, 1894 yılında Emil Fischer tarafından önerilen kilit ve anahtar ilkesi olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, 1950'lerde, doğal ürünlerin, aralarında moleküllerin de bulunduğu belirli molekülleri tanıyabildiği biliniyordu. Charles Pedersen, taç eteri 1967'de moleküler tanıma kapasitesine sahip ilk yapay konakçı molekül olarak keşfetti. Donald Cram, bu konsepti geniş moleküler sistemler yelpazesinde geliştirerek kimyada yeni bir alan olan konakçı-konuk kimyasını kurdu. Son olarak, 1978'de Jean-Marie Lehn, konak-konuk kimyası ve moleküler montaj kimyası dahil olmak üzere ilgili kimyasal alanları supramoleküler kimyada birleştirdi (Pedersen, 1967; Lehn, 1988).



Şekil 1.1 (A) taç eterler, (B) karboksilik asit dimer, (C) kilit ve anahtar prensibi ve (D) kriptanların gösterimi.

1.1.2. Supramoleküler kimyaya giriş

Supramoleküler kimya, bireysel moleküllerin kendisinden daha karmaşık olan moleküler düzeneklerin kimyasal, fiziksel ve biyolojik özelliklerini içeren disiplinler arası bir bilim alanıdır. İki veya daha fazla kimyasal varlığın organize bir şekilde moleküller arası bağlanma etkileşimlerinden kaynaklanan süper moleküllerin yapılarının ve fonksiyonlarının incelenmesidir (Steed ve ark., 2007). Geleneksel kimya kovalent bağa odaklanırken, supramoleküler kimya, moleküller arasındaki daha zayıf ve geri dönüşümlü kovalent olmayan etkileşimleri inceler. Bu etkileşim sınıfı, geniş bir bağlanma enerjileri aralığını kapsar ve hidrojen bağı, dipol-dipol ve iyon-dipol etkileşimleri gibi elektrostatik etkileşimleri ve van der Waals, p-p etkileşimleri ve dispersiyon etkileşimleri gibi hidrofobik etkileşimleri kapsar.

Supramoleküler düzeneklerin boyutları nanometreden mikrometreye kadar değişebilir. Jean-Marie Lehn, supramoleküler kimyayı çok yerinde bir şekilde bir 'bilgi bilimi' olarak tanımladı (Lehn, 1988). Büyük bir karmaşık düzeneğin yaratılmasına yönelik talimat seti, onu oluşturan bileşenler içinde yer alıyor. Doğa, supramoleküler kimyanın en muhteşem örneklerini sunar. Enzim-substrat kompleksi, DNA yapısı, karmaşık paketleme ve replikasyon mekanizmaları ve protein-protein etkileşimlerinin tümü, supramoleküler kimyanın iş başındaki örnekleridir. Örneğin, oktahedral demir depolama kabı ferritini gibi süper moleküller, daha büyük yapıya doğru entegrasyonları

için kesin bilgiler içeren birçok daha küçük tekrarlanan alt birimden birleştirilir. Supramoleküler düzenekler hem kümenin stabilitesini hem de oluşum ve yeniden düzenlenme mekanizmasını etkileyen iş birliğini gösterir. Supramoleküler düzeneklerin ayrıntılı mekanik çalışmaları, yalnızca kendi kendine düzenlenme süreçlerini anlamak için değil, aynı zamanda belirli uygulamalara yönelik düzenekleri tasarlamak için de önemlidir.



Şekil 1.2 Kendi kendine birleşen yapının bir örneği olarak bir DNA çift sarmalının temsili

Supramoleküler kimyanın en büyük ilgi alanlarından biri, dinamik ve uyarılara duyarlı özelliklere sahip, yapısal olarak iyi tanımlanmış mimarilerin tasarımıdır. Birden fazla bileşenden kendi kendine birleşen dinamik ve uyarlanabilir supramoleküler malzemeler, malzeme ve ilaçlarda çeşitli uygulamalar bulacaktır. Supramoleküler kimya alanındaki bir dizi temel çalışma, birkaç moleküller arası etkileşimin dikkatli bir şekilde birleştirilmesiyle kovalent olmayan komplekslerden daha karmaşık ve işlevsel malzemelerin tasarlanabileceğini göstermiştir. Bir protein ile bir ilaç veya bir katalizör ile onun substratı veya bir makrosiklik konakçı ile bir konuk arasındaki kimyasal etkileşimler; nanomalzemelerin kendiliğinden birleşmesi ve hatta bazı kimyasal reaksiyonlara kovalent olmayan etkileşimler hakimdir. Kendi kendine toplanma için bir iskele kullanılması özellikle ilginç bir seçenektir, çünkü bir iskele, zayıf şekilde etkileşime giren moleküllerin iyi tanımlanmış kendi kendine birleşen mimarilere organizasyonunu yönlendirebilir. Bu supramoleküler katalitik, foto fiziksel, elektronik veya redoks özellikleri gibi geniş işlevselliğe sahiptir ve sensörler, bilgi depolama malzemeleri ve nano cihazlar için ideal yapı taşlarıdır. Son yıllarda bilim insanları, hedeflenen ilaç dağıtımından fonksiyonel malzemelerin geliştirilmesine kadar çeşitli uygulamaları başarmak amacıyla nano ölçekli düzenekler ve yapılar oluşturma yönünde büyük ilerlemeler kaydedildi.

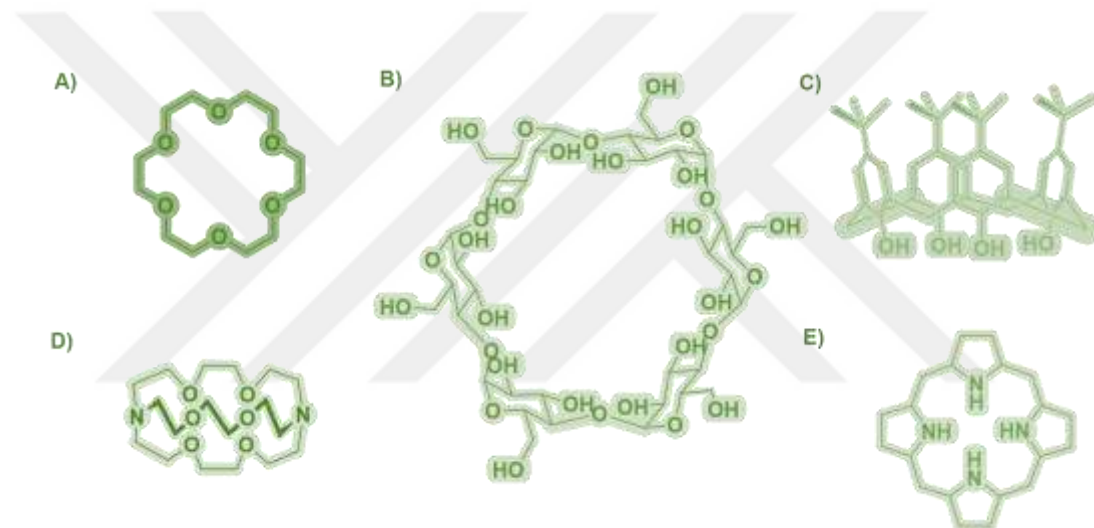
1.1.3. Konak- Misafir Kimyası

Ev sahibi-konuk kimyası, moleküler bileşenleri uygun seçim kriterleri altında tasarımlara göre yönlendirip bağlayabildiği için supramoleküler kimyanın ön saflarında yer almaktadır. Tipik olarak konakçı-konuk kompleksleri, uygun 'konuk' (G) moleküllerini kendi boşlukları içinde kapsülleneren bir 'konakçı' (H) olarak işlev gören makrosiklik bir kaviten molekülünden oluşur. Gerekli steril ve yük özelliklerini karşılayan konuk moleküller, konakçı sistem tarafından bağlanabilir veya tutulabilir. Bu tür supramoleküler düzenekler nispeten zayıf kovalent olmayan etkileşimlerle bir arada tutulduğundan, bu kuvvetlerin tercihli afinitesi ve komplekslerin stokiometrik düzenlemeleri, konukların fizikokimyasal özelliklerinde önemli bir modülasyona neden olur. Birden fazla ev sahibinin veya misafirin işbirlikçi bir bağlanma veya rekabetçi bir yer değiştirme mekanizması yoluyla eş zamanlı olarak ilişkilendirilmesi, farklı özelliklere sahip yeni bir araya getirilmiş sistemler oluşturmak için başka bir fikirdir. Bir dizi tetikleyiciye yanıt olarak düzeneğin oluşumu ve ayrışması üzerinde kesin kontrol, bu özellik birçok biyolojik sistemdeki substrat-katalizör (kilit-anahtar özgüllüğü) bağlanmasına çok benzediğinden zorlu olmaya devam etmektedir. Bu biyomimetik özellikler, sentetik konak-misafir sistemlerini tedavi ve teşhis oluşturma açısından çekici araçlar haline getirmektedir (Thoma ve Koshland Jr, 1960).

Makromolekülleri oluşturmak için en önemli bileşen olan tamamlayıcı etkileşimler, makromoleküllerin bileşenlerinin moleküler şeklinin manipüle edilmesiyle geliştirilebilir. Bu nedenle, hidrojen bağı ve dipol dipol ve ayrıca iyon-dipol gibi moleküller arası etkileşimler orantılı olarak şeklin tamamlayıcılıklarına bağlıdır. Ek olarak, makromolekül yapılarını stabilize eden van der Waals ve hidrofobik kuvvetler, etkileşen grupların hemen yakın olmasını gerektirir. Fischer ve Koshland tarafından önerilen bir enzimin tek bir substrat ile münhasır etkileşimi, doğada meydana gelen tamamlayıcılığın göstergesidir. "Konakçı" terminolojisi, bağlanma bölgelerine sahip bir iyon veya organik moleküle atfedilirken, konakçı tarafından bağlanan başka bir iyon veya molekül, biyolojik olmayan türler için Cram tarafından "konuk" olarak adlandırılır. Bağlanma yeri, geometrik ve kimyasal tamamlayıcılıklar açısından birlikte etkileşime giren hem konakçı hem de konuk moleküller üzerindeki spesifik bir bölgedir.

1.1.4. Makrosiklik Bileşikler

Taç eterler, porfirinler, siklodeksterinler, kaliksarenler ve cucurbituriller, sırasıyla alkil eter, pirol, glikoz, fenol ve glukolüril ile aynı tekrar eden birimlerden oluşan bilinen makrosiklik bileşiklerdir; yapıları, boyutları ve seçicilikleri dikkate alındığında supramoleküler kimyada önemli bir rol oynarlar. Alkil eterler, piroller, glikozlar, fenoller ve glikolüriller gibi basit başlangıç malzemeleri, Şekil 1.3'te gösterildiği gibi taç eterler, porfirinler, siklodeksterinler, kaliksarenler ve cucurbiturilleri vermek üzere reaksiyona sokulabilir. Makro döngülerin ayırt edici şekilleri ve özellikleri, araştırmacıları yapay biyomoleküller ve bunlara karşılık gelen uygulamalar olarak işlev gören aynı makro döngülerin farklı türevlerini sentezlemeye teşvik eder.



Şekil 1.3 (A) taç eter, (B) siklodekstrin, (C) kaliksaren , (D) cucurbituril ve (E) porfirin makrosiklleri.

Kronolojik olarak konuşursak, 1880'lerde Adolf von Baeyer, konsantre asit çözeltisinde bir resorsinol ile bir aldehit arasındaki yoğunlaşma reaksiyonunun resorsinaren makrosikller verdiğini kaydetti. 1891'de Villers tarafından siklodekstrinlerin, 1899'da Pellagrin tarafından metasiklofanların, 1905'te Behrend tarafından cucurbiturillerin, 1920'lerde Dandridge tarafından ftalosiyenin ve 1967'de Pederson tarafından taç eterlerin keşfi, bunların bağlayıcı özelliklerinin büyük önemini yansıtmaktadır. Makrosiklik konakçılarının şekilleri ve özellikleri, işlevselliklerini tanımlar.

1.1.5. Pillar[n]aren Kimyası

Yukarıda tartışılan makrosikllerle ilgili olarak, sentezlerinde bazı dezavantajlar vardır ve bu da araştırmacıların büyük miktarda makrosiklik bileşik gerektiren uygulamaları keşfetmesini engeller. Çok adımlı sentez ve saflaştırma süreçleri ve daha da önemlisi düşük verim göz önüne alındığında, araştırmacı tarafından yapılan girişimlerin çoğu yeni, yüksek verimli ve işlevselleştirilebilir makrosikller elde etmektir. Son zamanlarda, Ogoshi tarafından 2008'de bildirilen Pillar[n]arene makrosiklleri, beklentileri oldukça karşılamıştır. Pillar[n]aren terminolojisindeki [n], makrosikilde metilen köprüleri yoluyla birbirine kaynaşmış aromatik halkaların sayısını temsil eder. Örneğin, Pillar[5]aren (P[5]A), beş aromatik birimden oluşan beş üyeli bir makrosikldir. Aromatik birimlerin 2 ve 5 konumları aracılığıyla bağlanması, parasiklofanlardaki birimlerin bağlantısına benzer (Ogoshi ve ark., 2015).

P[5]A, kolay sentezlenmesi, işlevselleştirilmesi ve ayrıca kristallenmesi nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Ek olarak, ekonomik reaktifleri, P[5]A'yı birçok araştırmacı için yüksek verimle kolayca erişilebilir bir konukçu yapar. On süstitüentin tümünün veya bazılarının P[5]A'nın her iki kenarında yer alması, onun çözünürlüğüne ve daha da önemlisi bağlanma özelliklerine katkıda bulunur (Ogoshi ve ark., 2008).

1.1.6. Pillar[5]arenlerin Özellikleri

Diğer makrohalkalara göre Pillar[5]arenler bazı avantajlara sahiptir: Ucuz reaktifler kullanılarak sentezlenir, kolayca yeniden kristalize edilir ve yüksek verime sahiptir (Ogoshi ve ark., 2016). Pillar[5]aren ana iskelet üzerinde on adet süstitüent bulunması onların organik çözücülerde daha kolay çözünebilmesine katkı sağlamaktadır. Bu makro döngülerin mükemmel simetrik yapısı ve pratik işlevselliği, onlara mükemmel konak-konuk, yüksek kararlılık, multi fonksiyonlandırılabilirliği gibi benzersiz özellikler sağlamıştır. Mükemmel konak-konuk özellikleri sergiledikleri ve düzlemsel kiralitede oldukları için basit bir yapıya sahiptirler. Onlar 2-5- pozisyonlarından metilen köprüleriyle bağlanan 1,4-dialkoksibenzen birimlerinin tekrarladığı bir yapıdadırlar (Ogoshi ve ark., 2008). Özellikle simetrik yapıdadırlar ve Pillar şeklindeki mimarilere sahiptirler. Pillar[5]arenin boşluk büyüklüğü yaklaşık 5,5 Å'dur. Boşluk büyüklüğü nedeniyle iyi bilinen α -siklodekstrin ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu için, Pillar[n]arenlerin boşluğu lineer alkanlar ve basit aromatik konuklara uygundur (Ogoshi ve ark.,

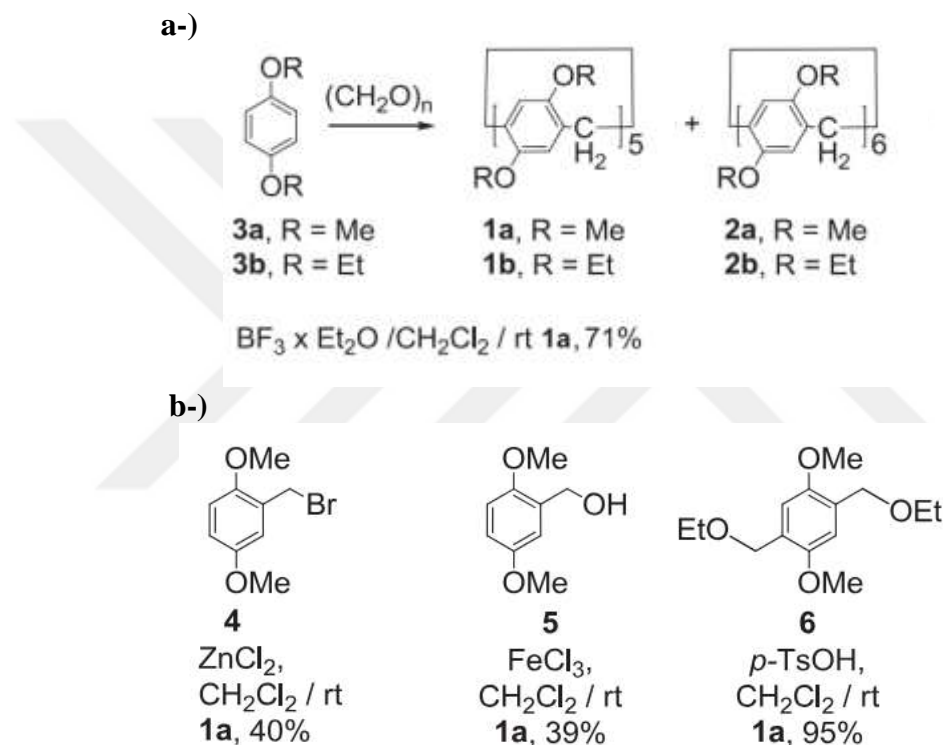
2013). Çok yönlü işlevselliğe sahiptirler. Pillar[5]aren on adet fonksiyonel grubu barındırabilir, öyle ki, bu bileşiğin fonksiyonlandırılması çeşitli organik sentetik yaklaşımlarla başarılabilmektedir (Zhou ve ark., 2019). Her geçen gün, pillararen üzerine yapılan yeni çalışmalar, madde kimyası, biyokimya ve farmakoloji gibi birçok uygulamada, büyüleyici molekül içi etkileşimlerinden dolayı önem kazanmaktadır. Pillar[5]arenin kolay sentezlenen, benzersiz simetrik Pillar şekilli mimarileri ve mükemmel biyouyumlulukları nedeniyle son yıllarda benzeri görülmemiş bir ilgi uyandırmıştır. Bu çalışmaların çoğu, konak-konuk ilkesine bağlı olarak DNA ile etkileşimlerine odaklanmıştır (Nierengarten ve ark., 2013). Bir konak-konuk kompleksi aracılığıyla hedeflenen antikanser ilaç dağıtımı dahil olmak üzere, antikanser ilaçların yanı sıra fotodinamik tedavi ve genlerin iletimi için Pillar[n]aren başlıklarını kullanan çalışmalar bildirilmiştir (Guo ve ark., 2017). Pillararenler ayrıca bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için de araştırılmıştır (Dhanda ve ark., 2019). Pillararen bazlı çoklu tabakaların yapışma önleyici ve antibakteriyel özellikleri, son zamanlarda çok çeşitli konukları tanıma yetenekleri ve fonksiyonel malzemelerin yapımında temel yapı taşları olma potansiyelleri nedeniyle kapsamlı bir şekilde araştırma konusu olmuştur (Basch ve ark., 2018). Diğer makrohalka reseptörlerle göre, biyoaktif moleküller için afiniteleri ve biyouyumlulukları duyarlı olmaları nedeniyle hedeflenen ilaç dağıtım sistemleri olarak giderek artan bir şekilde ilgi çekmiştir (Basch ve ark., 2018). Bilim dünyasında henüz 2008 yılından beri boy gösteren Pillararen makrohalkaları için henüz keşfedilmeyi bekleyen pek çok biyokimyasal uygulama mevcuttur.

1.1.7. Pillarenlerin sentezi

Pillararenler, basit başlangıç malzemelerinden kolayca sentezlenebilir ve eterik pozisyonlarda modifiye edilebilir, bu da onları yeni makrosiklik konakçılar olarak umut verici adaylar haline getirir. 2008 yılında Ogoshi ve Nakamoto tarafından yapılan ilk sentezden bu yana uygulamalarına olan ilginin etkileyici bir hızla artması şaşırtıcı değil. Bu kısa süre boyunca birçok grup, algılama, rotaksanların yapımı, supramoleküler polimerler, anahtarlar veya yapay kanallar dahil olmak üzere çok sayıda uygulama bildirdi. Bu nedenle, pillar[n]arenlerin son derece pratik ve en önemlisi seçici hazırlama yöntemlerinin geliştirilmesine büyük bir ilgi vardır.

Bunlar iki sınıfa ayrılabilir: a) 1,4-dialkoksibenzenler ve paraformaldehitin yoğunlaşmasını içeren doğrudan yöntemler ve b) daha ayrıntılı öncülleri içeren dolaylı

yöntemler. Doğrudan yöntemler arasında en etkili olanı Nakamoto ve Ogoshi tarafından bildirildi. Susuz CH_2Cl_2 'de katalizör olarak $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 'yu kullanır ve %71 verimle permetillenmiş Pillar[5]aren oluşumuna izin verir. Diğer Lewis asitlerinin uygulanması daha kötü sonuçlar verdi. Dolaylı yöntemler öncüllerin, örneğin 2,5-dialkoksibenzil bromürlerin, 2,5-dialkoksibenzil alkollerin veya 2,5-bis(alkoksimetil)-1,4-dialkoksibenzenlerin sentezini içerir. Çeşitli Lewis asitleri veya p-tolüensülfonik asit öncülleri kullanılarak yapılan sonraki birleştirmeden sonra, yüksek verimle makrosiklik ürün elde edilir. Dolaylı yöntemler, metodolojik açıdan ilginç olmasına rağmen sentetik uygulamada doğrudan yöntemlerle rekabet edemez.



Şekil 1.4 Pillar[n]aren sentez yöntemleri a) Doğrudan Metot b) Dolaylı Yöntemlerin Öncülleri

P[5]arenler, Friedel-Crafts reaksiyonu ile aromatik bir halkaya köprü karbonların bağlanmasıyla da elde edilebilir. Nierengarten (Ogoshi, 2012), Yang ve Chupakhin'in araştırma grupları (Bagdi ve ark., 2015), Şekil 1.4'de gösterildiği gibi Pillar[5]arenleri 1,4-metoksibenzenin asitle katalizlenmesiyle elde edilebilmesi üzerine bir oluşum mekanizması önermişlerdir.

Diğer makrosiklik konakçılarla karşılaştırıldığında reaksiyon pillar[n]arenleri sentezlemek için koşullar oldukça ılımlıdır. Pillar[n]arenlerin sentez yöntemleri daha önce iyi bir şekilde özetlenmiş ve gözden geçirilmiştir. Kısaca 1,4-dialkoksibenzen türevlerinin siklooligomerizasyonu (bundan böyle monomerler olarak adlandırılacaktır)

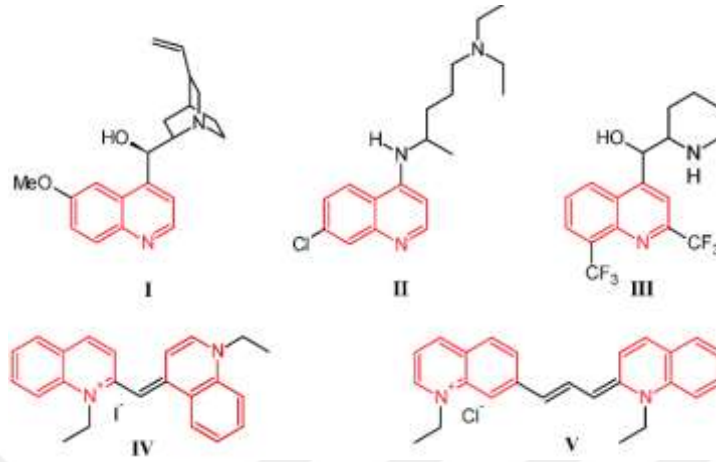
ve katalizör olarak Lewis asidi içeren paraformaldehit, pillararenlerin en çok kullanılan sentetik yoludur. Uygulanabilir Lewis asitleri arasında boron triflorür, trifloroasetik asit, triflorometansülfonik asit, ferrik klorür p-tolüensülfonik asit ve sülfürik asit yer alır.

1.2. Kinolin

Kinolin, 1834 yılında Runge tarafından kömür katranından elde edilen birçok bileşenden biri olarak keşfedilmiştir (Reverdin ve Meldola, 1913). C_9H_7N moleküler formülüne sahip, bir piridin kısmı ile kaynaşmış bir benzen halkası içeren karakteristik bir çift halkalı yapıya sahiptir. Kinolin, hem doğal hem de sentetik bileşiklerin önemli bir segmentidir. Genellikle farmakolojik olarak aktif doğal ürünlerde ve sentetik ürünlerde kinolin bulunur. Bu nitrojen bazlı heterosik kendi başına aşırı derecede kullanışlı olmasa da, basitten karmaşığa işlevselliklerle kolayca modifiye edilerek tıbbi ve endüstriyel kimya alanlarında her yerde bulunan çok sayıda bileşik elde edilir. Bu bileşik esas olarak çeşitli ilaçların sentezi için merkezi bir şablon olarak kullanılır. Kinolin zayıf bir üçüncül bazdır ve asitlerle tuz oluşturabilir. Piridin ve benzene benzer reaksiyonlar gösterir ve hem elektrofilik hem de nükleofilik ikame reaksiyonlarına katılabilir. İnsanlar için toksik değildir. (Marella ve ark., 2013) Bu asil bileşiğin ve türevlerinin yapımı ve işlevselleştirilmesi için çok sayıda sentez tekniği rapor edilmiştir; Bunların arasında geleneksel veya klasik oranlar, geçiş metali parçaları katalize parçacıkları, ultrason ışınlama reaksiyonları ve daha yeşil kimyasal işlemler ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Akademisyenler çoğu zaman (Marella ve ark., 2013) Gould Jacobs, Friedländer, Pfitzinger, Skraup, Doebner–von Miller ve Conrad–Limpach gibi klasik reaksiyon algoritmalarını araştırır ve bunların çevre dostu geçiş metali aracılı ultrasonik değişiklikleri değiştirirler.

Şu anda, bir kinolin iskelesi içeren çok sayıda doğal ürün ve sentetik türevi ortaya koyan çalışmalar, geniş bir yelpazede biyolojik ve farmasötik aktiviteler sergiledikleri için bilim adamlarının dikkatini çekmiştir. Örneğin antibakteriyel, antioksidan, antikanser, anti inflamatuvar, antimalaryal ve antifungal aktiviteler iyi araştırılmıştır. İlk ve en yaygın olarak kullanılan antimalaryal ajan olan kinin (I) ve meflokin (III) gibi, kinolin iskelesini içermektedir. Gelecek vaat eden birçok antiinflamatuvar ve antitümör terapötikleri de bu yapı üzerine inşa edilmiştir. Alternatif olarak kinolinler, organik ışık yayan diyotlar (OLED'ler) ve fotovoltaik hücrelerin yanı sıra terpenler ve reçineler için çözücüler de dahil olmak üzere endüstriyel kullanımlar için çerçeveler sağlar. Ek olarak,

etil kırmızı iyodür (IV) ve pinasiyanol (V) gibi kinolin bazlı boyalar, on dokuzuncu yüzyılın başından beri fotoğraf plakalarında kullanılmaktadır.



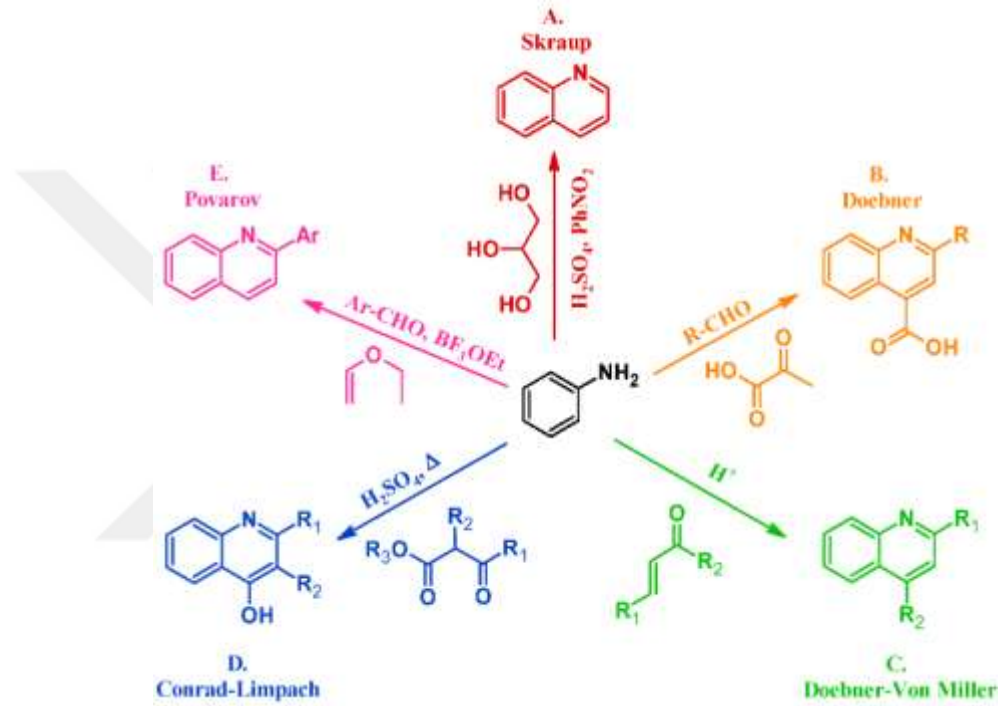
Şekil 1.5. Kinin (I), klorokin (II), meflokin (III), etil kırmızı iyodür (IV) ve pinasiyanol (V) yapıları.

Kinolin halka sisteminin çok çeşitli tıbbi ve endüstriyel ortamlardaki yaygınlığı, esas olarak çok yönlülüğüne ve geniş işlevselleştirme potansiyeline atfedilebilir. Aslında, ona tıbbi kimyada "ayrıcalıklı yapı iskelesi" adını kazandıran da bu çok yönlülüğüdür; bu terim Evans tarafından 1988'de türetilmiş olup, farklı reseptör afiniteleri olan çeşitli terapötik bileşiklerde mevcut olan basit yapısal alt birimlere atıfta bulunmaktadır. Sonuç olarak, çeşitli süstitüe edilmiş kinolinlerin sentezi neredeyse bir buçuk yüzyıldır tekrarlanan bir çaba olmuştur. Bu zaman dilimi içerisinde, kinolin halkasını çeşitli başlangıç malzemelerinden oluşturan ve neredeyse sınırsız işlevsellik kombinasyonuna sahip ürünlerle sonuçlanan çok sayıda sentetik yöntem oluşturulmuştur.

1.2.1. Kinolin Sentezinin Yerleşik Yöntemleri

Kinolin elde etmek amacıyla anilini çeşitli annülasyon ortaklarıyla reaksiyona sokmak için birçok yöntem uygulanmıştır. Bu tür prosedürlerin en eski ve en kalıcılarından biri Skraup reaksiyonudur. 1880'de Çek kimyager Zdenko Hans Skraup, anilin ve gliserolü konsantre sülfürik asit içindeki bir oksidanla ısıttı; bu yöntem, heterohalkalı-ikame edilmemiş kinolinlerin üretiminde hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Oscar Doebner tarafından 1887'de tanıtılan Doebner yöntemi (B), 2-ikameli kinolin-4-karboksilik asitleri vermek üzere anilini bir aldehit ve piruvik asitle birleştirir. Skraup prosedürünün bir varyasyonu olan Doebner-Von Miller reaksiyonu

(C), 1881'de tanıtıldı ve asidik koşullar altında 2- ve 4-sübstitüe edilmiş kinolinler elde etmek için α , β -doymamış aldehytler veya ketonlar kullanıldı. 1887'de bildirilen Conrad-Limpach reaksiyonu (D), aynı zamanda asit içinde geri akışla gerçekleştirilir, ancak 2- ve 3-sübstitüe edilmiş kinolin-4-ol'leri vermek üzere annülasyon ortağı olarak β -keto esterleri kullanır. Çağdaş bir örnek olarak, 1963'te LS Povarov ve arkadaşları aril aldehytleri reaksiyona soktular ve alkenleri aktive ederek 2-arilkinolinleri (E) oluşturdular.



Şekil 1.6. Kinolin Sentez Yöntemleri (Ramann ve Cowen, 2016)

Sonuç olarak, çok sayıda kinolin türevi organik sentezlerin ilerlemesinde ve tıbbi kimyaya uygulanmasında büyük rol oynamaktadır. Son zamanlarda araştırmacılar, farklı prosedürler kullanarak diğer heterosiklik bileşikler içeren bileşiklerle hibrit kinolin yapı iskelelerini sentezlediler. Örneğin, geçiş metali ile katalize edilen veya metal içermeyen reaksiyonlar, ultrason ışınlanması veya çok bileşenli tek kaptaki sentez yoluyla, çeşitli asil ve etkili kinolin türevlerinin sentezlenmesi için değiştirilmiş adlandırılmış reaksiyonlar başlatılabilir. Genel olarak yukarıda bahsedilen prosedürlerden metal içermeyen, iyonik sıvı ve ultrason ışınlamalı sentez metodolojileri yeşil kimyanın gerekliliklerini karşılamaktadır.

Şimdiye kadar bir kinolin iskelesinin sentezi ve modifikasyonu ile biyolojik ve farmasötik aktivitelerini geliştirmeye yönelik araştırmalar sürekli olarak gelişmektedir. Günümüzde araştırmacılar sadece kinolin ve türevlerinin sentezine değil, aynı zamanda çevre dostu reaksiyon prosedürlerinin geliştirilmesine ve tasarlanmasına da odaklanmaktadır. Tipik metal içermeyen, solvent içermeyen, sulu ortamlar ve iyonik sıvıyla katalize edilen reaksiyonlar yeşil protokollerdir. Kinolin ve türevleri, bakteriyel enfeksiyonlar, kanser, sıtma ve mantar enfeksiyonları gibi çeşitli insan enfeksiyonlarını tedavi etmek için potansiyel olarak geniş bir uygulama yelpazesi sergilemiştir. Yeşil sentez prosedürlerine dayalı yukarıda belirtilen sentez protokolleri genellikle bu asil organik bileşiğin ve analoglarının hazırlanması için önerilmektedir.

1.3. Metallerin Antimikrobiyal Etkisi

Antibiyotik direncinin kaçınılmaz olarak ortaya çıkması, bakteriyel enfeksiyonu klinik tedavinin önünde ciddi bir engel haline getirmektedir (Allen ve ark., 2010). Özellikle, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi Gram-pozitif bakteriler için karbapenemlere ve vankomisin duyarlılığını büyük ölçüde azaltmış ve kronik cilt enfeksiyonlarının veya zatürrenin başlıca nedenleri haline gelmiştir. Gram-negatif basiller, kolaylıkla ortadan kaldırılması zor olan ilaca dirençli patojenlere dönüşebilir. Hepsinden, çoklu ilaca dirençli (MDR) *Escherichia coli* ve MDR *Acinetobacter baumannii*, antibiyotiğe dirençli basiller olarak geniş çapta ilgi çekmiştir; ilki ciddi hastane ve idrar yolu enfeksiyonuna neden olurken ve ikincisi ise düşük hayatta kalma oranından sorumlu olan tedavi edilemez enfeksiyona yol açmaktadır. Yoğun bakımdaki tedaviden sonra bile oranlar (<70%) devam etmektedir. (Peleg ve ark., 2008) Bu nedenle, geleneksel antibiyotik bazlı ajanlar artık enfeksiyonu etkili bir şekilde kontrol edemiyor. Bu ciddi sorunun üstesinden gelmek amacıyla soy metaller, (Zhang ve ark., 2012), yarı iletkenler, (Gungorduk ve ark., 2010) veya karbon (Benjamin ve ark., 2018) oluşan çeşitli nanomalzemeler bu sorunu çözmek üzere tasarlanmıştır.

Alternatif antibakteriyel nanomateryal adayları arasında, inorganik metal iyonları veya kümelerinden ve organik ligandlardan periyodik ağlar halinde bir araya getirilen metal-organik çerçeveler (MOF'ler) (Mozaffarian ve ark., 2015) son yıllarda artan ilgi gördü. MOF'ların çoğu, antibakteriyel görevleri, ya özünde bakterisidal katyonları (Zn^{2+} ve Cu^{2+}) ya da kapsüllenmiş antimikrobiyal maddeleri serbest bırakmak için

çerçevelerin kontrollü ayrışması (çoğunlukla pH bazlı ayarlama) yoluyla yerine getirdi. Bununla birlikte, ilkinin asidik durumdaki dengesizlik nedeniyle kontrol edilmesi zor olacak ve aşırı dozda alındığında insan için biyolojik toksisiteye neden olacaktır; ikincisi ise MOF'lardaki antibakteriyel potansiyelin tüm avantajlarından yararlanamayacaktır. Bu nedenle, MOF'ların antibakteriyel amaçlarla araştırılması hala gereklidir.

Metal iyonları ve bunların oksitlerinin nano boyutlu parçacıkları, özellikle antibiyotiklere dirençli bakterilere karşı mükemmel antibakteriyel yeteneklerinden dolayı dikkat çekmektedir(Chen ve ark., 2020).

Çinko oksit (ZnO), membranın parçalanması ve sitoplazmadaki biyomoleküllerle etkileşime girmesi yoluyla bakteri hücrelerinin ölümüne neden olur (Pogrebnyak ve ark., 2019; Turlybekuly ve ark., 2019). ZnO antibakteriyel özelliğinden dolayı hidrojel yara pansumanlarında da kullanılır.

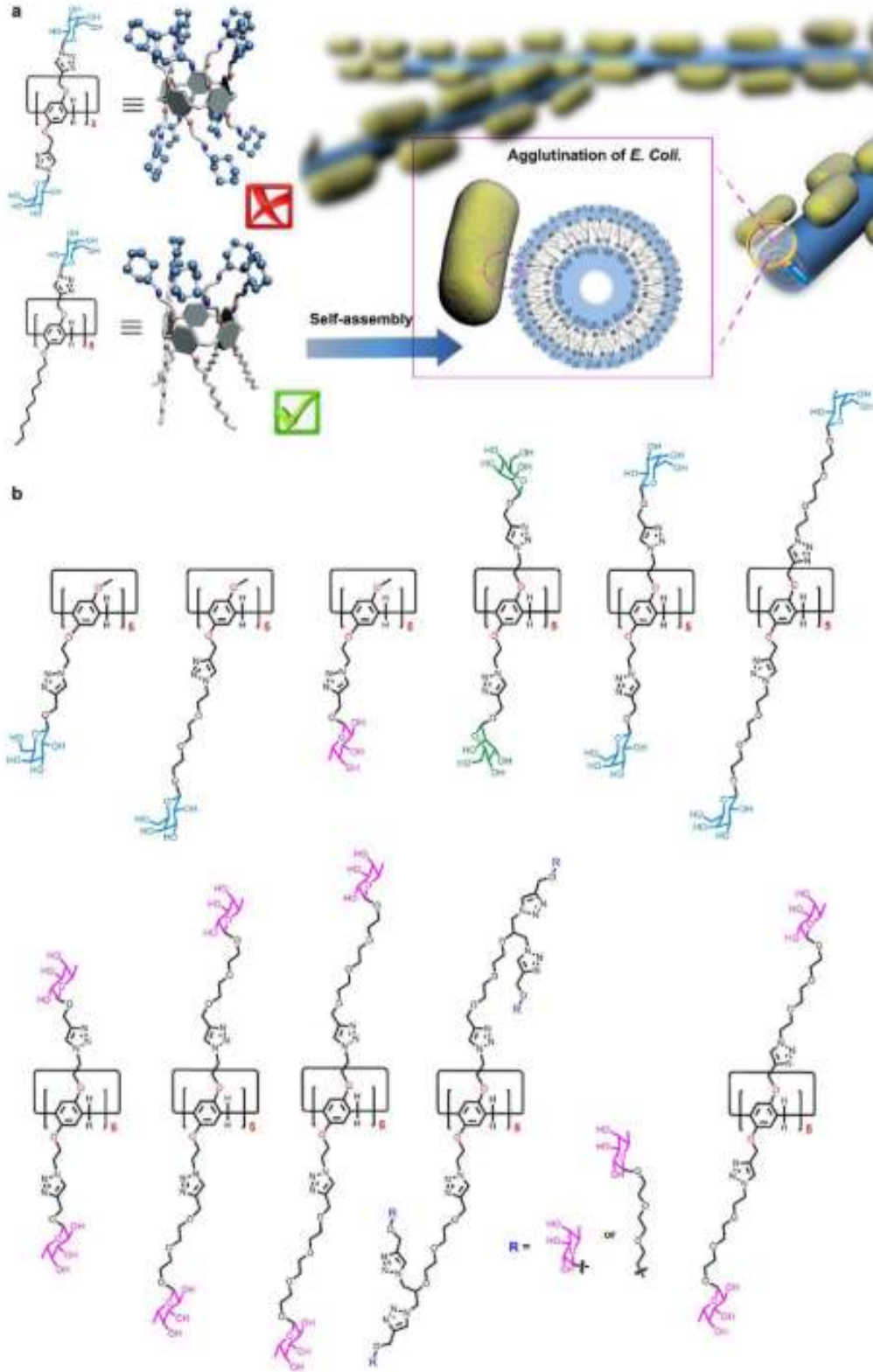
Bakır (Cu^{+2}) nispeten kararlı bir kimyasal yapıya sahiptir, hayvan ve bitki dokularında yeri doldurulamaz bir eser elementtir, hücrelerin enerji üretiminin aktivasyonunda, elastin proteininin sentezinde anahtar rol oynar, uzun süreli bir antimikrobiyal özellik gösterir etkisi (Kornblatt ve ark., 2016). Yara iyileşmesinde birçok faktörün etkisi , enfeksiyon olasılığını azaltan ve yara bölgesinde (Tao ve ark., 2021) bakır iyonlarıyla etkileşimle modüle edilir (Ashino, 2010).

Çinko, DNA ve RNA polimerazlar da dahil olmak üzere birçok enzimin bir bileşenidir ; proteinlerin ve DNA sentezini , mitozu ve hücre çoğalmasını etkiler . Yara iyileşmesi için gerekli olan kolajen sentezi ve hücre bölünmesi çinkoya bağlıdır (Lowe ve ark., 2009). Toksik olmayan bir antimikrobiyal katyon Zn^{2+} dermatolojide sıkılaştırıcı, nemlendirici ve antimikrobiyal bir madde olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Chen ve ark., 2021).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

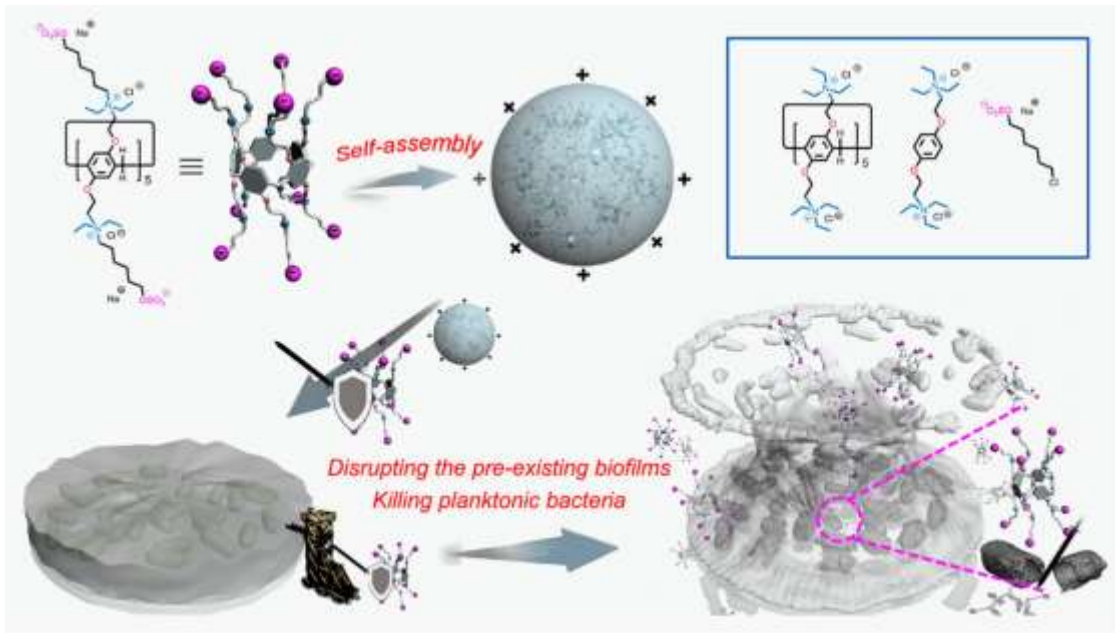
Bu malzemelerin, sentetik çok yönlülükleri ve bol miktarda konakçı-konuk özellikleri nedeniyle ileri moleküller arası işlevleri yerine getirmeleri beklenmektedir. Çoğu PA türevinin suda çözünürlüğünün zayıf olması biyolojik sistemlerde geniş kullanımlarını sınırlasa da ayarlanabilir işlevleri ve benzersiz yapıları, biyolojik uygulamalara yönelik malzemelerin geliştirilmesinde umut vaat etmektedir. Son zamanlarda pillararenlere dayanan çeşitli antibakteriyel sistemler geliştirildi. Simetrik Pillar benzeri mimari, çok çeşitli ikame edicilerle kolayca işlevselleştirilebilir. Huang ve diğerleri. amfifilik PA[5] oluşturmak için PA[5] çerçevesine beş galaktoz birimi ekledi (Yu ve ark., 2013). Şekerle işlevselleştirilmiş bu yapı, nanotüpler halinde kendiliğinden birleşebilir. Karbonhidrat ve karbonhidrat arasındaki moleküler tanıma nedeniyle bakteriyel yüzeyler, kendiliğinden birleşen nanotüpler yüksek gösterdi *Escherichia coli*'ye afinite (Şekil 2.1-a), hücre yapıştırıcısı görevi görür bakterileri aglütine eder. Şekerle işlevselleştirilmiş PA türevleri de Nierengarten ve diğerleri tarafından geliştirildi (Nierengarten ve ark., 2013; Buffet ve ark., 2016).

Bu grup, on adet periferik mannosil grubu ile modifiye edilmiş PA[5] glikoküsterinin, üropatojenik *E. coli* suşunun kırmızı kan hücrelerine yapışmasını engelleyebildiğini buldu (Şekil 2.1-b) (Galanos ve ark., 2016). Vidal, omurga üzerinde beş galaktoz veya beş fukoz parçasına sahip, bakteriyel lektinlere afinite gösteren beş değerli PA[5] bazlı glikoküsterleri bildirdi (Şekil2.1-b). Şekerle işlevselleştirilmiş bu PA[5]'ler, pillararenlerin bakteriyel yüzeylerin tanınması için mükemmel bir platform olduğunu gösterdi. Şeker birimlerinin PA omurgası üzerindeki konjugasyonu, PA bazlı glikoküsterlere bakteri bağlama ve toplama yetenekleri kazandırır. PA'nın kolay işlevselliği nedeniyle, antibakteriyel malzemeler olarak potansiyellerini keşfetmek için makrosiklik çerçeveye farklı kısımlar daha da dahil edildi.



Şekil 2.1 Şekerle işlevselleştirilmiş Pillar[5]arenler: (a) bakteriyel hücre aglütinasyonunda galaktoz ile işlevselleştirilmiş Pillar[5]arenlerin uygulanması ve (b) mannosile edilmiş (yeşil), galaktosile edilmiş (mavi) ve fukosile edilmiş (macenta) Pillar[5]arenler kimyasal yapıları.

Gao ve Haag ve ark. sadece planktonik bakterileri öldürmekle kalmayıp aynı zamanda önceden var olan biyofilmleri de parçalayabilen zwitteriyonik PA'ya[5] dayanan bir antibakteriyel sistem geliştirdiler (Gao ve ark., 2019) (Şekil 2.3). On pozitif kuaterner amonyum grubu ve negatif sülfat grubuyla işlevselleştirilen zwitteriyonik PA[5], pozitif yüklü nanoagregatlar halinde kendiliğinden bir araya gelebildi. Bu nanopartiküller, bakteri hücre zarı ile elektrostatik ve hidrofobik etkileşimler yoluyla etkileşime girerek bakteri hücre zarının deformasyonuna neden oldu ve hücre ölümüne yol açtı.



Şekil 2.3 Zwitteriyonik PA'nın[5] kimyasal yapısı ve şematik gösterimleri ve planktonik bakterilerle savaştan ve biyofilmleri bozan zwitteriyonik PA'nın[5] pozitif yüklü nanoagregatlarının kendi kendine birleşmesi

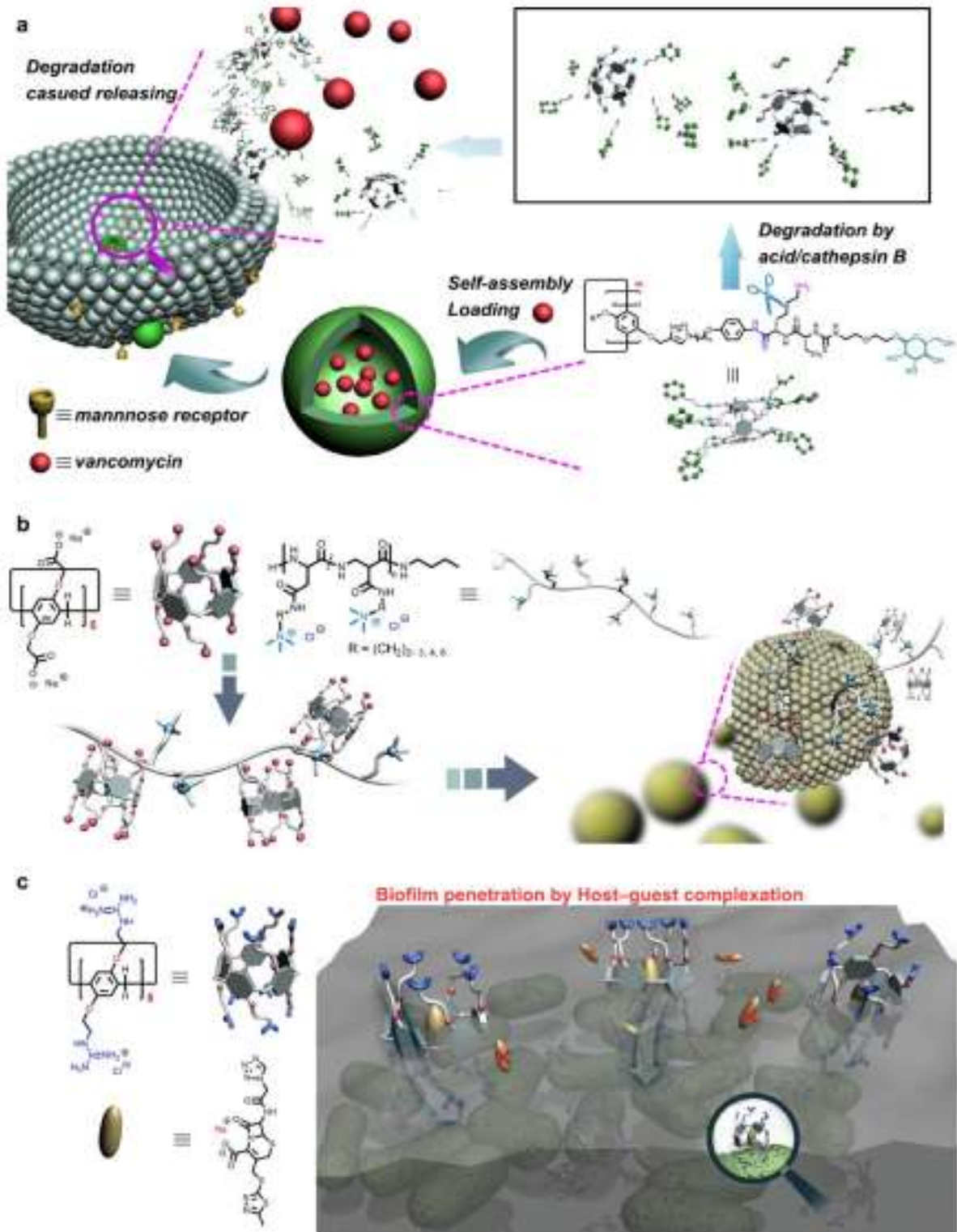
Başka bir çalışmada ise Barbera ve ark. sulu ortamda antibiyotik ilaç amikasin disülfat tuzu için bir ilaç taşıyıcısı üretmek amacıyla supramoleküler bir kap olarak suda çözünür deka-karboksilato-PA[5]'i kullandılar (Barbera ve ark., 2017) . İlaç, suda $(8,48 \pm 0,17) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ve suda $(9,9 \pm 1,28) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ 'lik bir birleşme sabiti ile elektrostatik, katyon- π ve CH- π etkileşimlerinin iş birliği yoluyla hapsedildi. Fosfat tamponlu çözelti. *S. aureus*'a karşı değişen miktarlarda deka-karboksilato-PA[5] miktarı (0.5, 2.0 ve 4.0 eşdeğeri) içeren sabit bir MIC altı amikasin konsantrasyonunun antibakteriyel testi, makrosikl içinde hapsedilmiş amikasinin aynı zamanda mikroorganizmaların varlığı

ekolarak deka-karboksilat-PA[5]'ın pH duyarlılığı nedeniyle kapsüllenmiş amikasin asidik çözelti içinde salınabildi.

Gao ve ark. mannosile edilmiş amfifilik PA'yı temel alan ikili bir pH ve enzime duyarlı antibiyotik dağıtım sistemi geliştirdi (Peng ve ark., 2020). Bu amfifilik PA[5] vankomisini kapsülleyebilir ve supramoleküler kesecikler halinde kendiliğinden birleşebilir (Şekil 2.4) Muhtemelen veziküllerin yüzeyindeki açıkta kalan mannoz grupları nedeniyle , supramoleküler nanoyapılar seçici olarak makrofajları hedef aldı ve vankomisinin makrofajlara verilmesine yardımcı oldu. PA[5] üzerindeki amin grupları protonlanabildiğinden ve PA[5] üzerindeki amido bağları katepsin B tarafından parçalanabildiğinden, kapsüllenmiş vankomisin makrofajların içinde hızla salınabilir ve bu da hücre içi konsantrasyonda bir artışa yol açar. İlaç ve vankomisinin hücre içi metisiline dirençli *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkinliğinin artırılmasıyla sonuçlanır.

Yang ve Gao ve ark. katyonik poliaspartamid türevlerini temel alan biyolojik olarak parçalanabilen antibakteriyel polimer malzemelerin biyouyumluluğunu geliştirmek için karboksilat-PA[5] boşluğunu kullandı (Şekil 2.4-b), pH'a duyarlı özellikler ve Gram-pozitif bakterilerin seçici olarak hedeflenmesiyle birlikte (Yan ve ark., 2019). Guo ve diğerleri bir biyofilm bozucu olarak guanidinyumla işlevselleştirilmiş bir PA[5] rapor etmiştir (Şekil 2.4-c). Biyofilm yok etme sürecinde, bu sistemin bozulma aktivitesini arttırmak için konak-konuk etkileşimleri yoluyla geleneksel bir antibiyotiği de uygulamaya koydular (Guo ve ark., 2021).

PA'ların sentetik çok yönlülüğü, bu makrosikllerin, yeni antibakteriyel ajanlar olarak görev yapacak şekilde iskelet üzerindeki farklı fonksiyonel gruplarla modifiye edilmesini destekler. Ek olarak, sütun şeklindeki boşlukları, yeni antibakteriyel tedavilerin üretilmesi için alternatif bir yaklaşım sağlamak üzere uygun antibiyotikler için iyi reseptörler olarak da hareket edebilir.



Şekil 2.4. (a) Mannosile edilmiş amfifilik sütun[5]aren yüklü vankomisin ve bunun hedeflenen alımı, bozulması ve vankomisin salınımının bir araya getirilmiş keseciğinin kimyasal yapıları ve karikatür gösterimi, (b) biyolojik olarak parçalanabilen poliaspartamid kuarterner amonyum ve karboksilatopillar[5]arenin ve (c) guanidinyumla işlevselleştirilmiş PA ve sefazolin sodyum ve bunların kompleksleri, sinerjistik bir biyofilm parçalama aktivitesi sağladı.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan cihazlar

Anorganik kimya araştırmalarında, bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve özelliklerinin incelenmesi için çeşitli cihazlar kullanılmaktadır. Bu cihazlar arasında Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektrometresi, bileşiklerin atomik çekirdeklerinin konumlarını ve bağlanma yapılarını belirlemek için; Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektrometresi (FT-IR), kristal yapıları çözmek ve tanımlamak için; Ultraviyole-Görünür Spektrofotometre (UV-Vis), bileşiklerin elektronik yapılarını ve geçişlerini incelemek için; Bu cihazlar, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarı ve Kimya Bölümü Spektroskopi Laboratuvarı'nda çalışmaların farklı aşamalarında kullanılmıştır. Her biri, bileşiklerin sentezinden başlayarak yapılarının aydınlatılması ve özelliklerinin incelenmesi süreçlerinde önemli bir rol oynamıştır.

Tartım işlemleri için 0.0001 hassasiyetli ve 220 g kapasiteli Precisa marka hassas terazi, kolon kromatografisi işlemlerinde çözücülerin düşük vakum altında yavaş yavaş uzaklaşması için Heidolph marka bir rotary evaporatör, ara ürün ve hedef ürünlerin sentezinde Velp marka manyetik karıştırıcılı ısıtıcılar kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları belirlenirken, bir miktar madde kapiler tüplere alınmış ve Gallenkamp marka cihaz ile erime noktaları tespit edilmiştir. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ölçümleri, S.Ü. İLTEK biriminde bulunan Varian (400 MHz) marka bir NMR spektrometresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, FT-IR grafikleri Kimya Bölümü'nde bulunan bir spektrofotometre olan Bruker Fourier Transform Infrared (FTIR-ATR) ile elde edilmiştir.

3.1.2. Kullanılan kimyasal malzemeler

Kullanılan bütün kimyasal maddeler; 1-Bromo-3-kloropropan, 4-metoksifenol, Potasyum Karbonat, Aseton, N,N Dimetilform , asetonitril, amid, etil asetat, Trifenilfosfin, 1,4-bis(2-hidroksietoksi) benzen, karbon tetrabromür, azot gazı, metanol, 1-(2-kloroetoksi),4-metoksibenzen, paraformaldehit , BF₃.OEt₂ , 1,2-dikloroetan,

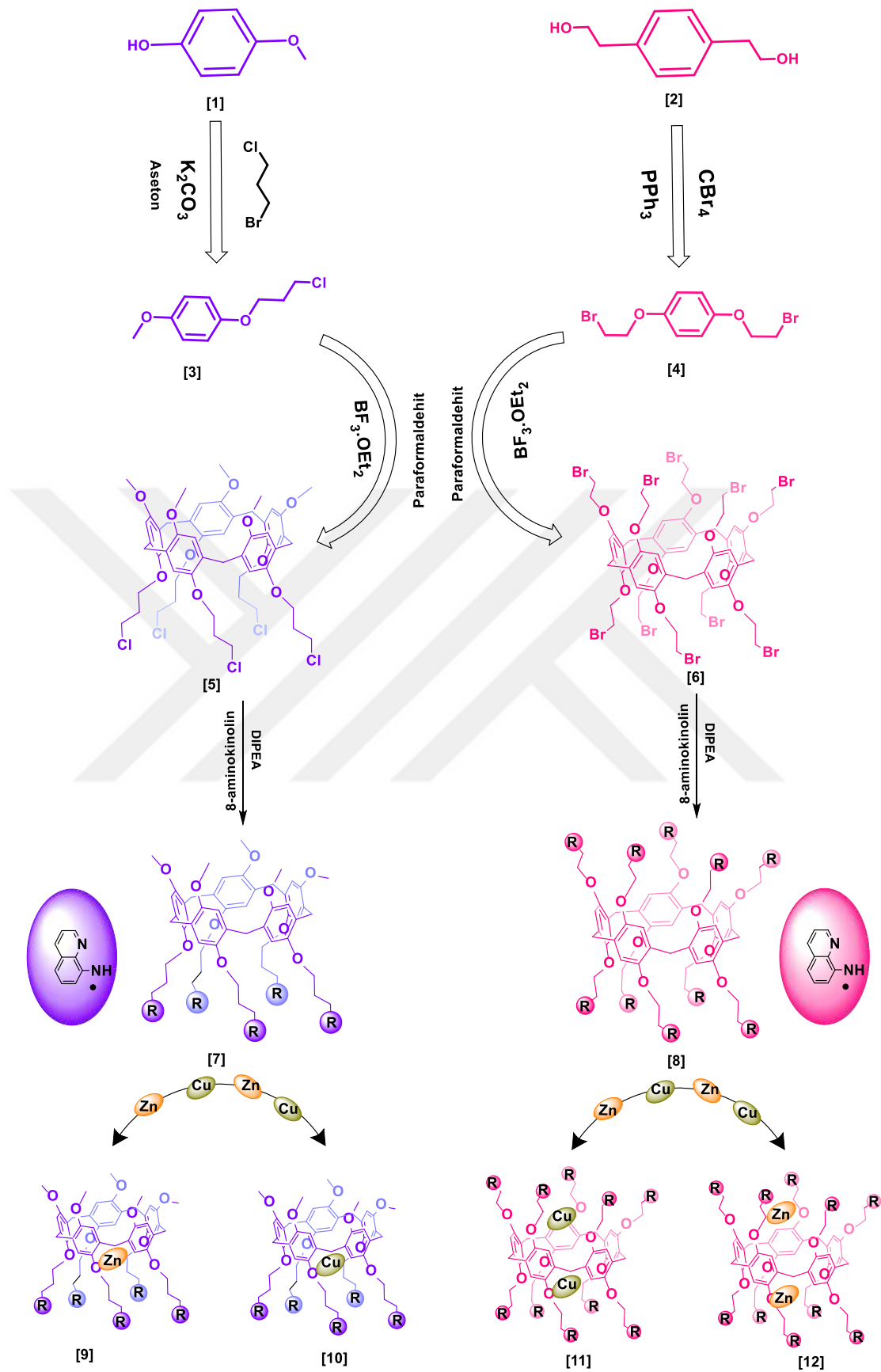
magnezyum sülfat, 8-aminokinolin, N,N-Diizopropiletilamin, sodyum sülfat, etilasetat, kalsiyum klorür, bakır asetat hidrat ve çinko asetat dihidrat metal tuzları

Sentez, saflaştırma ve karakterizasyon işlemlerinde: diklorometan/petrol eter, diklorometan/su, diklorometan/petrol eter



3.2 Metodoloji

Bu tez çalışmada üzerinde on adet kinolin grubu bulunduran simetrik bir Pillar[5]aren türevi ve üzerinde beş kinolin türevi bulunduran asimetrik bir Pillar[5]aren hazırlandı. Bileşiklerin tasarımında kolay kompleks bileşik oluşturabilmesi amacıyla çoklu donör atom içeren triazol halkalaşma reaksiyonu (click reaksiyon) ve bir kinolin türevi tercih edilmiştir. Daha sonra bu makrohalkalı ligandların bakır (II) ve çinko (II) kompleksleri elde edilecektir. Burada antimikrobiyal özellikleri ile bilinen kinolin türevlerinin aynı bileşik üzerine daha fazla bağlanmasıyla -antibakteriyel etkinin artabileceği hem de daha düşük konsantrasyonlarda etkin bir sonuç alınabileceği öngörülmüştür. Benzer şekilde bünyesinde çoklu bakır ve çinko kompleksi barındıran bir makrohalkanın antimikrobiyal çalışmalar için faydalı olacağı değerlendirildi. Öyle ki Pillar[5]aren türevleri ile bazı bakteriler üzerinde ön denemeler gerçekleştirildi ve umut verici sonuçlar gözlemlendi. Pillar[5]aren ve kinolin çıkış ürünleri, iki hedef makrohalkalı ligand ve bunların ikişer kompleksleri olmak üzere toplamda 8 bileşiğin nazokomiyal patojen etmeni ve güçlü biyofilm üreten üç standart stafilokok suş (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213 , Metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ATCC 43300, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984) üzerinde oluşturacağı antibakteriyel ve antibiyofilm etkileri araştırıldı. Burada amaç kinolin türevinin yalın olarak mı yoksa Pillar[5]aren üzerine bağlandıktan sonra mı ve/veya ligandın mı yoksa kompleks bileşiğin mi daha etkin bir antimikrobiyal ajan olabileceği konusunda önemli bilgiler sağladı.

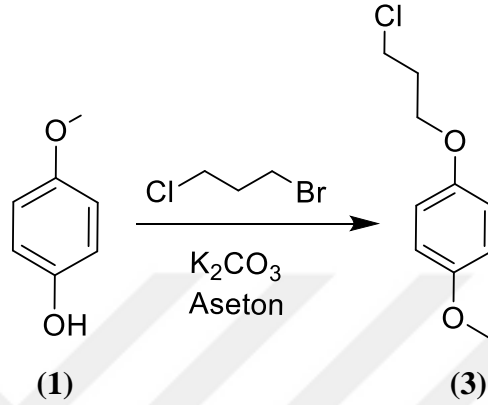


Şekil 3.1 Hedef ürünlerin reaksiyon akış şeması

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1. Bileşiklerin Hazırlanması

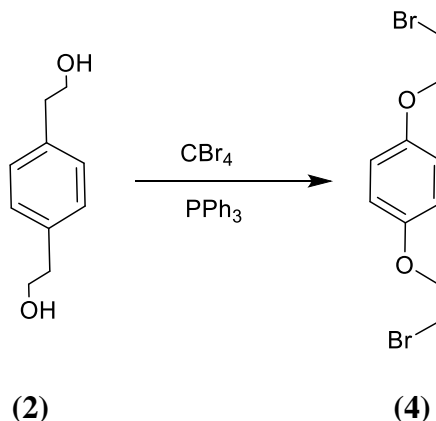
4.1.1. 1-(3-kloropropoksi)-4-metoksibenzenin sentezi (3)



Bileşikler bilinen bir prosedürle hazırlandı (Dehabadi ve ark., 2022). 1-Bromo-3-kloropropan (3.14g, 20 mmol), 4-metoksifenol (2.48 g, 20 mmol ve K_2CO_3 (3 eşdeğer), 50 mL N,N Dimetilformamid içerisinde çözündürüldü ve 90°C 'de 24 saat süreyle geri akıtıldı. Nihai karışımın özü, etil asetat ve soğuk su ile çıkarıldı. Organik fazın çözücüsü vakumlu buharlaştırıcıda çıkarıldı ve soluk bir yağ elde edildi. (3.35 g ,Verim %83).

^1H -NMR (400) MHz, CDCl_3 , rt) δ (ppm): 6,91 (d, 2H, ArH), 6,8 1 (d, 2H , ArH), 4,13 (t, 2H, CH_2), 3,81 (s, 3H, CH_3), 3,70 (t, 2H, CH_2), 2,24 (p, 2H, CH_2). ^{13}C -NMR (100 MHz) δ (ppm): 32.22, 42.28, 55.65, 66.00, 115.59, 116.66, 153.51, 155.37. Hesaplanan $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ için element analizi : C, 59.86; H, 6.53; Bulunan: C, 60.8; H , 6.53. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ için element analizi hesaplanan : C, 59.86; H, 6.53; bulunan: C, 60.9; H, 6.66.

4.1.2. 1,4-bis(2-bromoetoksi) benzenin sentezi (4)

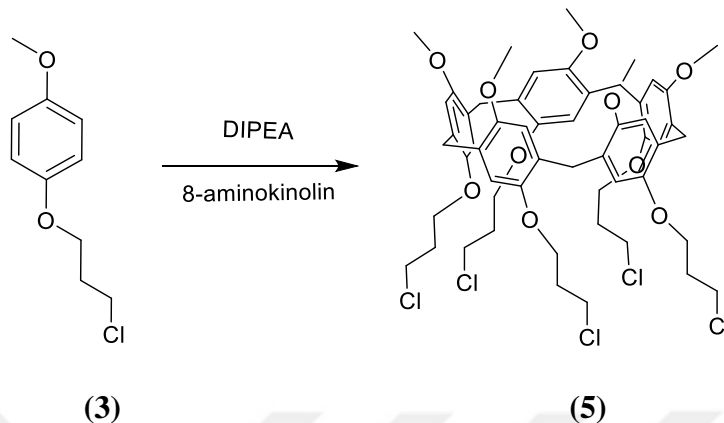


Bileşik bilinen bir prosedürle sentezlendi(Kursunlu ve ark., 2020). Trifenilfosfin (7,55 g, 30 mmol) ve 1,4-bis(2-hidroksietoksi) benzen (2,5 g, 12,5 mmol), 300 mL kuru asetonitril içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımı, 0 °C'ye doğru elde edildi. Karbon tetrabromür (10 g, 30 mmol) küçük porsiyonlar halinde yavaş yavaş döküldü. Çözelti sonraki 6 saat boyunca Argon atmosferi altında karıştırıldı. Reaksiyon süresi tamamlandıktan sonra reaksiyon solüsyonuna soğuk su (150 mL) döküldü ve burada beyaz bir katı halinde ham ürün elde edildi. Ürün su/metanol (40:60) ile yıkandı ve daha sonra metanolden yeniden kristalleştirildi. Nihai katı elde edildi (13.8 g, %85).

¹H-NMR (400 MHz, kloroform-d, rt) 8 (ppm): 3,65 (t, J = 6,3 Hz, 4H, CH₂), 4,28 (t, J = 6,3 Hz, 4H, CH₂), 6,91 (s, 4H, ArH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 8 (ppm): 151.29, 116.49, 68.41, 29.51.

4.1.3. 1-(3-kloropropoksi)-4-metoksi pillar[5]arenin (5) sentezi



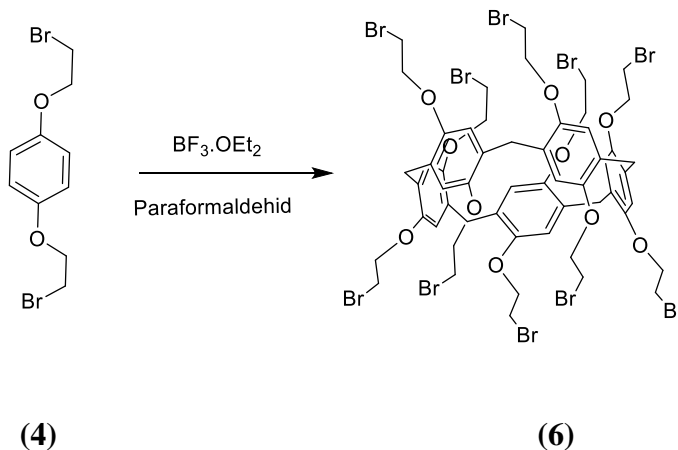
1-(2-kloroetoksi),4-metoksibenzen (25 mmol, 3.700 g) ve paraformaldehitin (70 mmol, 2.1 g) 1,2-dikloroetan (120 mL) içindeki bir çözeltilisine $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.63 g, 11,5 mmol) şırıngayla enjekte edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat boyunca N_2 atmosferi altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımının özü, diklorometan/su (3 x 100 mL) ile çıkarıldı, magnezyum sülfatla kurutuldu ve ham çözeltili, buharlaştırıcıda konsantre edildi. Ham ürün, beyaz bir katı (0.918 g, %39) halinde 1-(3-kloropropoksi)-4-metoksi pillar[5]aren verecek şekilde kolon kromatografisiyle (silika jel; diklorometan/petrol eter:) arıtıldı.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, kloroform-d, rt) δ (ppm): 6,91 (ArH , s , 10H), 4,06 (CH_2 , t, 10H), 3,82 (köprü- CH_2 , CH_3 , m, 25H), 3,76 (CH_2 , t, 10H), 2,22 (CH_2 , p, 10H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz) δ (ppm): 30,37, 43,22, 55,66, 65,19, 115,00, 116,01, 130,14, 153,78, 155,56.

Hesaplanan $\text{C}_{55}\text{H}_{65}\text{Cl}_{15}\text{O}_{10}$ için element analizi C, 62.12; H, 6.16. bulunan: C, 62.63; H, 6.41.

4.1.4. 1,4-bis(2-bromoetoksi) Pillar[5]arenin (6) sentezi



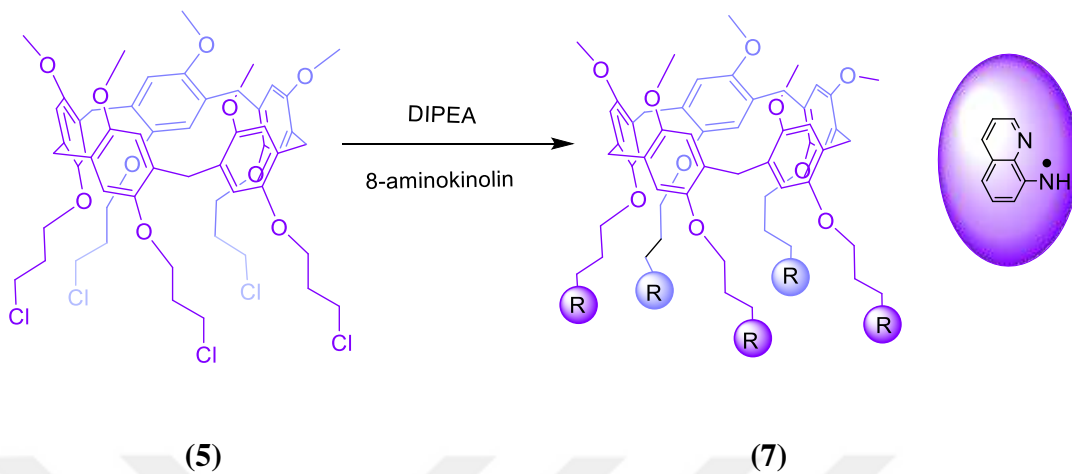
Bileşik bilinen bir prosedürle hazırlandı (Bastug ve ark., 2020). Paraformaldehit (1,04 g, 34,5 mmol) ve 1,4-bis(2-bromoetoksi) benzen (3,75 g, 11,7 mmol), 1,2-dikloroetan (100 mL) içinde çözüldü, ardından bir şırınga ile $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,66 g, 11,55 mmol) mmol) enjekte edildi. Reaksiyon solüsyonu oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözeltisinin özü, diklorometan/su (3x100 mL) ile çıkarıldı, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve ham çözelti, buharlaştırıcıda konsantre edildi. Ham ürün, beyaz bir katı (1.45 g, %39) halinde 1,4-bis(2-bromoetoksi)pillar [5]aren elde etmek üzere kolon kromatografisiyle (silika jel; diklorometan/petrol eter) arıtıldı. En: 96,0-98,0 °C.

^1H -NMR (400 MHz, kloroform-d, rt) 8 (ppm): 3,66 (t, J = 5,7 Hz, 20H, CH_2), 3,88 (s, 10H, CH_2), 4,27 (t, J = 5,7 Hz, 20H, CH_2), 6,94 (s, 10H, CH_2),

^{13}C -NMR (100 MHz, kloroform-d, rt) 8 (ppm): 29,35, 30,68, 68,91, 116,00, 129,00, 149,61. $[\text{M} + \text{Na}^+]$ $\text{C}_{55}\text{H}_{60}\text{Br}_{10}\text{O}_{10}$, bulunan 1702.58.

Hesaplanan $\text{C}_{55}\text{H}_{60}\text{Br}_{10}\text{O}_{10}$ için element analizi: C, 39.32; H, 3.60; bulunan: C, 39.81; H, 3.68.

4.1.5. Pillar-1 (7)'nin sentezi



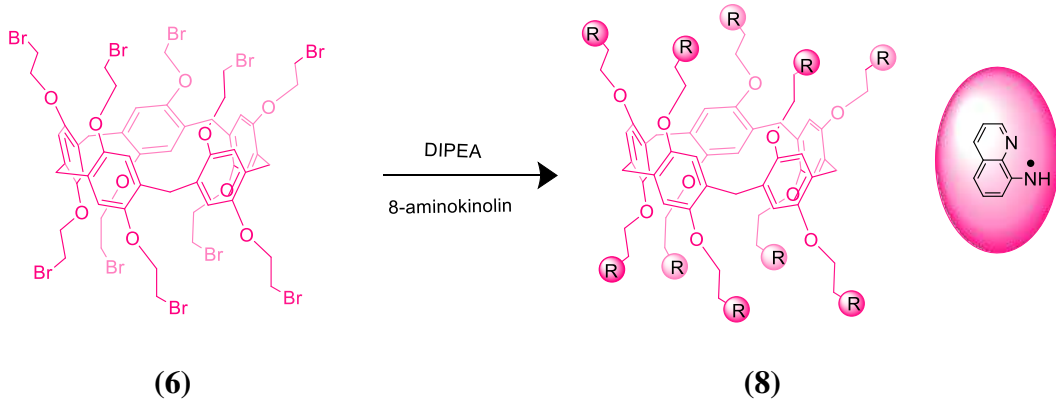
Bileşik 5 (1,06 g, 1 mmol) ve 8-aminokinolin (1,44 g, 10 mmol), kuru diklorometan (50 mL) içinde çözüldü ve ardından 20 mmol N,N-Diizopropiletilamin (DIPEA) ilave edildi. Karışım çözeltisi TLC izlenerek oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Tuzlu su (NaCl çözeltisi hazırlandı) çözeltisi ilave edildi ve üç kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüntüdeki solvent evaporatör ile uzaklaştırıldı ve silis jel (60 mesh) ve etilasetat %40-60 petrol eter:1/4 elüent kullanılarak kolondan saf ürün elde edildi. Verim: %45 . MP: 105–107 °C.

¹H-NMR (400 MHz, kloroform- *d*, rt) 8 (ppm): 8,69 (bs, ArH , 5H), 8,22 (bs, ArH , 5H), 7,35-7,09 (bs, ArH , NH₂ 5H), 6,93 (ArH , s, 20H), 4,11 (CH₂ , bs, 10H), 3,79 (köprü-CH₂ , CH₂ , CH₃ , bs, 35H), 2,23 (CH₂ , p, 10H).

¹³C-NMR (100 MHz) δ (ppm): 158.66, 152.33, 147.44, 144.99, 139.57, 137.68, 131.33, 129.21, 128.78, 124.79, 123.40, 112.61, 105.98, 67.71, 66.91, 31.37, 29.87.

Hesaplanan C₁₀₀H₁₀₀N₁₀O₁₀ için element analizi: C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74. bulunan: C, 74.65; H, 5.98; N, 8.55. [M + H⁺] için hesaplanan m/z, bulunan 1601.9.

4.1.6. Pillar-2(8)'in Sentezi



Bileşik 6 (1,68 g, 1 mmol) ve 8-aminokinolin (1,44 g, 10 mmol), kuru diklorometan (50 mL) içinde çözüldü ve ardından 20 mmol N, N-Diizopropiletilamin (DIPEA) ilave edildi. Karışım çözeltisi TLC izlenerek oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Tuzlu su çözeltisi ilave edildi ve üç kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve Na₂S₄ ile kurutuldu. Süzüntüdeki solvent evaporatör ile uzaklaştırıldı ve silis jel (60 mesh) ve etilasetat /%40-60 petrol eter:1/4 elüent kullanılarak kolondan saf ürün elde edildi. Verim: %51. MP: 199-201 °C.

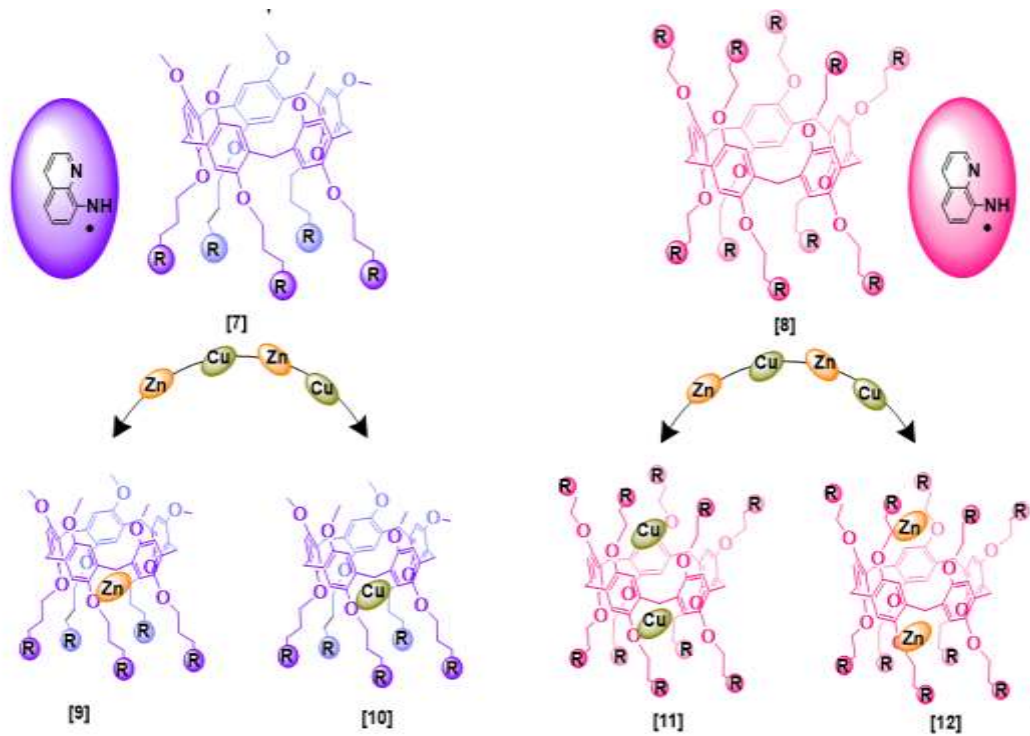
¹H-NMR (400 MHz, kloroform- *d*, oda sıcaklığı) δ (ppm): 8,71 (bs, ArH, 10H), 8,19 (bs, ArH, 10H), 7,37–7,09 (bs, ArH, NH, 50H), 6,97 (bs, ArH, 10H), 3,86 (bs, CH₂, 40H), 3,69 (bs, CH₂, 10H).

¹³C-NMR (100 MHz) δ (ppm): 159.79, 151.89, 146.60, 144.80, 139.14, 136.60, 131.25, 129.66, 129.12, 124.69, 123.33, 112.54, 105.51, 67.79, 66.99, 29.95.

Hesaplanan element analizi C₁₄₅H₁₃₀N₁₀O₁₀: C, 75.30; H, 5.67; N, 12.11; bulunan: C, 74.99; H, 5.59; N, 12.23. [M + H]⁺ için hesaplanan m/z, bulunan 2313.7.

4.1.7. Metal komplekslerinin sentezi (7-Cu(II), 7-Zn(II), 8-Cu(II) ve 8-Zn(II))

Metal kompleksleri, eş molar miktarda (1 mmol) metal tuzları $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{H}_2\text{O}]$ ve $[\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{H}_2\text{O}]$ 'ya sıcak metanol ligand çözeltisinin eklenmesiyle hazırlandı. Uygun reaksiyon karışımları karıştırıldı ve nitrojen altında 3 saat boyunca 80°C 'de geri akıtıldı. Ayrılan kompleksler süzüldü, birkaç kez etanol ile yıkandı ve susuz CaCl_2 varlığında vakum altında kurutuldu. Pillar-2(8)'in metal kompleksleri, metallerin asetat tuzlarından (2 eşdeğer) aynı sentez prosedürüyle hazırlandı. Komplekslerin verimi %70-80 aralığında olup erime noktaları $>300^\circ\text{C}$ 'dir.



4.2. Sentezlenen Bileşiklerin Antibakteriyel Aktivite Tayinleri:

Mikrodilüsyon broth yöntemiyle antibakteriyel aktivite tayini ve MİK dozlarının belirlenmesi: Supramoleküler kimyanın yapı elamanlarının suda düşük çözünürlükleri biyolojik çalışmalarda en büyük sınırlayıcı etken olmuştur. %10'a kadar DMSO içeren sulu çözeltilerde birçok mikroorganizmanın toksisiteye maruz kalmadan üreyebilmesi suda düşük çözünürlüklü yapılarla ilgili çalışmaların yürütülmesine olanak sağlam (Gao ve ark., 2013) (Negin ve ark., 2015); (Mozaffarian ve ark., 2015). Yapılan bazı ön denemelerde benzeri Pillar[5]aren türevlerinin bakteri ve hücre çalışmaları için toksik etki göstermeyen %10'a kadar DMSO içeren sulu çözeltilerde çözüldüğü bulundu. Sentezlenecek yapıların da sulu DMSO'da çözünebilecekleri öngörülmektedir. MİK değerleri mikrodilüsyon broth yöntemine göre 96 kuyucuklu mikrotitrasyon plaklarında gözle, spektrofotometrik ve gerektiği durumlarda 2,3,5-trifenil tetrazolyum klorür (TTC) çözeltisi kullanarak tespit edilecektir (Eloff, 1998). MİK ölçümleri, nazokomiyal patojen etmeni ve güçlü biyofilm üreten standart stafılakok (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, Metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ATCC 43300 ve *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984) suşları üzerinde yapılacaktır. Antibakteriyel etki testi için, sentezlenen maddeler ve başlangıç maddelerinin DMSO+steril distile su içerisinde 2.048 mg/mL stok çözeltileri hazırlanır. Aktif haldeki bakteri kültürlerinden steril mikropipet yardımı ile Mc. Farland 0.5'e göre TSB besiyerine bakteriler eklenir. Mc. Farland 0.5 bulanıklık standardına göre hazırlanan bakterilerden 1/100 oranında TSB ile seyreltme yapılarak yaklaşık olarak 10^6 cfu mL⁻¹ olacak şekilde bakteri stok kültürleri hazırlanır. Mikrodilüsyon Broth yöntemi ile MİK tayini için; 96 kuyucuklu steril mikrotitrasyon plaklarının bütün kuyucuklarına otomatik dispenser cihazı ile 100 µL TSB besiyeri eklenir.

Plakların ilk kuyucuklarına sentezlenen maddelerin stok çözeltilerinden 100 µL ilave edilir. İlk kuyucuktaki maddelerden 8 kanallı mikropipet yardımı ile 100'er µL alınarak 10. kuyucuğa kadar ½ seri dilüsyonlar hazırlanır. 11. kuyucuk besiyeri ve mikroorganizma içeren pozitif kontrol, son kuyucuk sadece besiyeri içeren negatif kontrol olarak seçilir. Daha sonra otomatik dispenser ile mikrotitrasyon plaklarının 12.

sırası hariç bütün kuyucuklara stok bakteri kültürlerinden 100 µL ilave edilerek kapakları kapatılır. Aynı işlemler kontrol standardı olarak kullanılan antibiyotik için de uygulanır. Böylelikle kuyucuklarda 5×10^5 cfu mL⁻¹ yoğunlukta bakteriyle birlikte ilk kuyucukta 512 µg/mL olmak üzere ½ azalan konsantrasyonlarda test edilecek maddeler bulunmaktadır (kontrol antibiyotiği ilk kuyucukta 128 µg/mL olacak şekilde ayarlanacak). 24 saat süreyle 37°C de inkübe edilen plaklarda üremenin görülmediği en düşük konsantrasyonu temsil eden kuyucuk MİK değeri olarak kabul edilir. Bulanıklık aynı zamanda spektrofotometrik olarak da ölçülür. MİK değerleri gerektiğinde ayrıca TTC yöntemiyle de doğrulanacaktır (Eloff, 1998).

Kristal Viyole Mikro Plaka Boyama Yöntemi ile Biyofilm İnhibisyonun Belirlenmesi (Antibiyofilm Aktivite): Sentezlenen maddelerin tespit edilen sub-MİK konsantrasyonlarındaki antibiyofilm etkileri, Kristal Viyole Mikro Plaka Boyama Yöntemiyle tespit edilecektir. Christensen ve arkadaşları tarafından tarif edilen mikro plaka boyama yöntemi yaygın şekilde kullanılır ve biyofilm oluşumunun tespiti için standart test olarak kabul edilir (Christensen ve ark., 1985). Biyofilm inhibisyon çalışması için biyofilm ürettiği bilinen 3 adet stafilokok suş üzerinde Christensen'in metodu modifiye edilerek antibiyofilm aktivite tespit edilecektir. MİK tespiti için kullandığımız mikro plakalar MİK ölçümünden sonra ters çevrilip boşaltılır, yıkama basamağının standart olması için otomatik dispenser kullanarak her bir kuyucuk 250 µL steril PBS ile üç kere yıkanır. Böylece planktonic olan bakterilerin tamamen uzaklaştırılması sağlanır. Ters çevrilerek kurutulan mikro plakaların her bir kuyucuğuna % 0,1 (w/v)'lik Kristal Viyole çözeltisinden (steril su ile hazırlanmış ve 0.45 µm steril şırınga ucu ile filtre edilmiş) 225 µL otomatik dispenser yardımıyla eklenerek 15 dakika oda ısısında inkübe edilir. İnkübasyondan sonra plakalar ters çevrilerek biyofilme tutunmayan boyalar dökülür ve otomatik dispenser yardımıyla her bir kuyucuğa 250 µL olacak şekilde steril saf su eklenerek 3 kere yıkandı.

Plakalar kurutulduktan sonra, boyanmış biyofilm tabakası %33 lük glasiyel asetik asit ile çözündürülüp yeni bir mikro plakaya aktarılarak 570 nm dalgaboyunda mikropilaka okuyucu ile OD (Optik Dansite) ölçümü yapıldı. Plakaların 11. sırasında bulunan sadece besiyeri ve bakteri içeren biyofilm pozitif kuyucukların OD değerlerinin ortalaması alınarak "C" değeri oluşturuldu. Aynı şekilde Plakaların 12. sırasında bulunan sadece besiyeri içeren biyofilm negatif kuyucukların OD değerlerinin ortalaması alınarak

“B” değeri oluşturuldu. Biyofilm inhibisyonu ise aşağıdaki verilen formüle göre hesaplanacaktır.

$$\text{Biyofilm inhibisyon oranı (\%)} = [(C - B) - (T - B) / (C - B)] \times 100$$

B, negatif kontrol (yalnız besiyeri) için ortalama absorbans değeri;

C, pozitif kontrol (yalnız bakteri) için ortalama absorbans değeri;

T, sentez maddeleri ile muamele edilmiş kuyulardaki ortalama absorbans değeridir.

Hedeflenen bileşiklerin yüksek Antibakteriyel ve antibiyofilm aktivite sergilemeleri durumunda sitotoksosite çalışmalarının da projeye dahil edilmesi planlanmıştır.

Hücre kültürü çalışmaları

Bileşiklerin Sitotoksisitelerinin ve İnsan Meme Kanseri Hücre Hattı (MCF-7) Hücresinde Proliferasyonu Üzerine Etkilerinin İncelenmesi:

Pillar[5]aren bileşiklerin sitotoksik etkileri ve insan meme kanseri hücre hattı MCF-7 hücresinin proliferasyonu üzerindeki etkileri araştırıldı. Hücre Hattı ve Büyüme Ortamının Hazırlanması Meme kanseri hücre hattı (MCF-7), ATCC (American Type Culture Collection, Rockville, MD) firmasından satın alınacaktır. Hücre hattının büyüme ortamı EMEM ve %10 FBS (fetal sığır serumu) ve %1 L-glutamin ve %1 penisilinsitreptomisin içeren büyüme ortamları içerisinde 37°C ve %5 CO₂ 'li ortamda büyütülecektir. Bu hücre hatları için kullanılacak olan büyüme ortamları belirlenen bileşiklerin seyreltilmesinde de kullanılacaktır.

Hücre Canlılığı Çalışmaları

T-75 büyüme kaplarında çoğalan hücreler 10 mM PBS (fosfat tamponu) ile yıkandıktan sonra hücreler tripsin-EDTA solüsyonu kullanılarak büyüme kaplarından ayrılacak ve transfeksiyon işlemleri için 6, 12, 24 ve 96 kuyucuklu büyüme plakalarına aktarılacaktır. Uygun büyüme ortamı içerisinde büyütülen hücre hatlarının proliferasyonunu gözlemlemek amacıyla tripsin- EDTA solüsyonu ile T-75 büyüme kaplarına aktarılacak ve 96 kuyucuklu büyüme plaklarına her kuyucukta 1x10⁴ hücre olacak şekilde aktarım

yapılacaktır. 24 saat inkübasyon işleminden sonra hücreler %80-90 büyüme oranına geldiklerinde 0-200 μ M aralığında Pillar[5]aren bileşikler ile muamele edilecektir. Pillar[5]aren bileşikler ile muamele edilen hücreler 48 saat inkübasyon işleminden sonra hücrelerin canlılığı Alamar Blue (Invitrogen, Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA, USA) reaktifi ile tayin edilecektir ve IC 50 değerleri hesaplanacaktır (Liu ve ark., 2017).



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Makrosiklik ligandların ve komplekslerin karakterizasyon

Hedef Pillar[5]aren ligandları (Pillar 1 ve 2) ve Cu(II) veya Zn (II) komplekslerinin çeşitli analiz verileri şu şekilde paylaşılmıştır: Şekil 5.1 deki tablo da Pillar-1 (7) ve Pillar-2 (8)'in Cu(II) kompleksleri, B.M. değerleri sırasıyla 1,83 BM ve 1,87 BM olarak bulunmuştur. Aynı bileşiklerin Zn(II) komplekslerinin BM değerleri diyamanyetik karakterlerinden dolayı sıfırdır. Kompleks bileşiklerin erime noktaları 300 C'nin üzerindeyken, makrosikllerin erime noktaları sırasıyla 105–107 C ve 199–201 C gibi daha düşük erime noktalarına sahiptir (Tablo 5.1). Organik fonksiyonel grupları daha iyi incelemek için Fourier dönüşümü kızılötesi (FTIR) spektrumları gerçekleştirildi (Şekil 8.1-Şekil 8.4). Sentezlenen reaktanların, hedef makrohalkaların ve kompleks bileşiklerin FTIR spektrumlarında, C–H gerilme titreşimleri 2800–3000 2900 cm^{-1} civarında gözlemlendi.

Aromatik C–C bağlarının titreşimleri 1605 ile 1450 cm^{-1} arasında çoklu formda yükseldi. Ayrıca, C–O fragmanlarının tek bağ titreşimleri 1190 cm^{-1} civarında gözlemlendi ve sentezlenen reaktanlar, hedef ürünler ve bunların komplekslerinde bandın daha düşük veya daha yüksek alanlara kaydığı görüldü. Kinolin parçalarının C–N bağı gerilmesi 1650 cm^{-1} civarında küçük bir titreşim olarak ortaya çıktı. Tüm bileşiklerin FTIR spektrumları reaktanlarıyla karşılaştırıldığında, gözle görülür değişiklikler tüm bileşiklerin başarılı sentezini destekler. İkinci olarak, hedef bileşiklerin yapılarını dahili standart trimetilsilan (TMS) ile aydınlatmak için ^{13}C NMR ve ^1H NMR ölçümleri de yapıldı (Şekil 8.5-Şekil 8.10). Ancak özel zirveler, hedef makrosiklik ligandların ^1H NMR spektrumlarına göre yorumlandı. Pillar-1(7)'nin ^1H NMR spektrumunda, hem ana Pillar [5]aren iskeletlerinin hem de kinolin fragmanlarının aromatik bölge hidrojenleri, tekli, çoklu veya tekli geniş formlarda genellikle 6,9 ila 8 ppm arasında görüldü. Öte yandan CH_2 zincir birimlerinin hidrojen sinyalleri üçlü tepe noktaları olarak 4,4 veya 2,2 ppm civarında yükseldi. Ana Pillar[5]aren üzerindeki köprü- CH_2 'nin hidrojenleri iskelettir ve metoksi- CH_3 'ün 3,79 ppm'de üst üste binmiş ve çoklu formda olduğu gözlemlendi. Tüm piklerin ppm değerleri elektronik ortamlara bağlı olarak bir miktar alt alana veya yüksek alana doğru kaymıştır. Pillar-2(8)'in ^1H NMR spektrumu için de benzer sonuçlar belirlendi; buradaki tek fark metoksi hidrojenlerin olmamasıdır. Pikler genel olarak Pillar [5]aren'in ^1H NMR spektrumunda molekül içi etkileşimlerden dolayı geniş tekli olarak gözlemlendi. ^{13}C NMR

spektrumları, tüm değişikliklerin bileşiklerin sentezini kanıtladığını gösteren hedef bileşiklerin karakterizasyonu için ¹H NMR spektrumlarını desteklemektedir.

μ_{eff} değerleri $\mu_{\text{eff}}: \sqrt{2:84 \text{ XM.TB .M. formülünden hesaplandı; burada M, molar duyarlılıktır.}}$

Bileşikler	Renk	Erime Noktası	Ürün	Manyetik Özellik
7	Kirli Beyaz	105-107	45	-
8	Kirli Beyaz	199-201	51	-
7-Cu(II)	Kahverengi-Yeşil	>300	55	1.83
7-Zn(II)	Soluk Sarı	>300	67	Dia.
8-Cu(II)	Kahverengi-Yeşil	>300	51	1.87
8-Zn(II)	Soluk Sarı	>300	72	Dia

Tablo 5.1 Hedef ligandların ve komplekslerin bazı fiziksel analizleri

5.2. Antimikrobiyal çalışmalar

MİK değerleri Şekil 5.2.'de tablo da sunulmuştur; testlerden elde edilen sonuçlar (Şekil S7-S15), Bileşik 5'in testte kullanılan tüm mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olmadığını göstermektedir. Ancak Pillar-1(7) önemli bir sonuç ortaya çıkardı. *S. aureus* (MRSA), *B. cereus*, *C. albicans* ve *P. aeruginosa* mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal etki gösteren ve MİK değerleri sırasıyla 23.43, 46.87, 93.75 ve 187 µg/mL olarak belirlenen Pillar-1 (7), *S. aureus* üzerinde en yüksek etkiye sahiptir. Pillar-1 (7)'nin Cu(II) kompleksi dönüşümünden sonra makrosiklik ligandın antimikrobiyal potansiyeli artırıldı. *S. enteritidis* ve *K. pneumoniae* dışında tüm mikroorganizmalar Cu(II) komplekslerinden etkilenir. MIC. Metisiline dirençli *S. aureus* ve *B. cereus* suşlarında değerler 15,62 µg/mL olarak belirlendi. Bu değeri 31,25 µg/mL dozla *S. lutea* ve *C. albicans* takip etti.

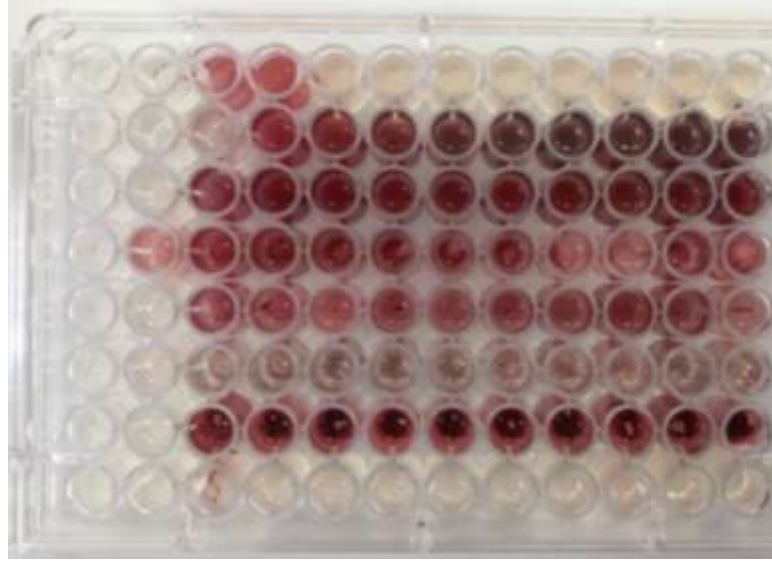
Pillar-1(7) Cu(II), 125 µg/mL dozunda *E. coli*, iki Gram negatif bakteri ve *P. aeruginosa*'ya karşı çok önemli bir antimikrobiyal etki gösterdi. Ancak sonuçlardan kompleks bileşiğin Gram pozitif bakterilere karşı daha etkili olduğu sonucu çıkarılabilir. Ayrıca Pillar-1(7)'deki gibi antifungal kapasiteye sahiptir. Öte yandan Pillar-1 (7)-Zn(II), *E. coli* dışında Gram pozitif bakterilere ve *Candida*'ya karşı önemli bir antimikrobiyal etki ortaya çıkardı. En düşük MİK değerleri 31,25 µg/mL ile *S. aureus* ve *B. cereus*'a karşı bulunurken, onu 62,5 µg/mL ile *S. lutea* ve *C. albicans* takip etti.

Genel olarak gram negatif patojenler olan *K. pneumoniae* ve *S. enteritidis*, Bileşik 5, Pillar-1 (7), Pillar-1 (7)-Cu(II) ve Pillar-1 (7)-Zn(II) bileşiklerine karşı daha dirençlidir. Bileşik 5 dışında Pillar-1(7) ve kompleksleri çoğunlukla MRSA, *B. cereus* ve *C. albicans* suşları üzerinde etkili olmuştur. Hedef makrosiklik ligandların Cu(II) iyonları ile kompleks dönüşümleri, suşlara karşı antimikrobiyal potansiyelin artmasına neden olmuştur.

Mantarlara ve patojen bakterilere karşı kullanılan kimyasalların MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$)

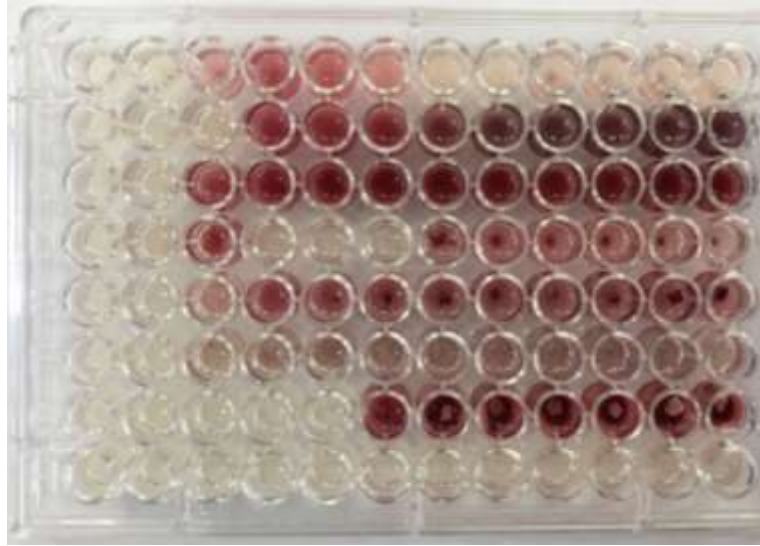
Bakteriler	5	7	7-Cu(II)	7-Zn(II)	6	8	8-Cu(II)	8-Zn(II)	Gentamisin ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 2592	=	-	125	125	-	93.75	62.5	62.5	1.95
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 2785	=	187	125	-	187.5	-	125	-	<0.97
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 7060	=	-	-	-	-	187.5	62.5	-	7.81
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ATCC 4330	=	23.43	15.62	31.25	-	2.92	3.9	7.81	1.95
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 1307	=	-	-	-	-	187.5	-	-	1.95
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 934	=	-	31.25	62.5	-	187.5	7.8	62.5	1.95
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 1177	=	46.87	15.62	31.25	-	2.92	3.9	7.81	1.95
<i>Candida albicans</i> NRRL Y-41	=	93.75	31.25	62.5	-	46.87	3.9	31.25	7.81

Şekil 5.2 Ligandların ve komplekslerin MİK değerleri

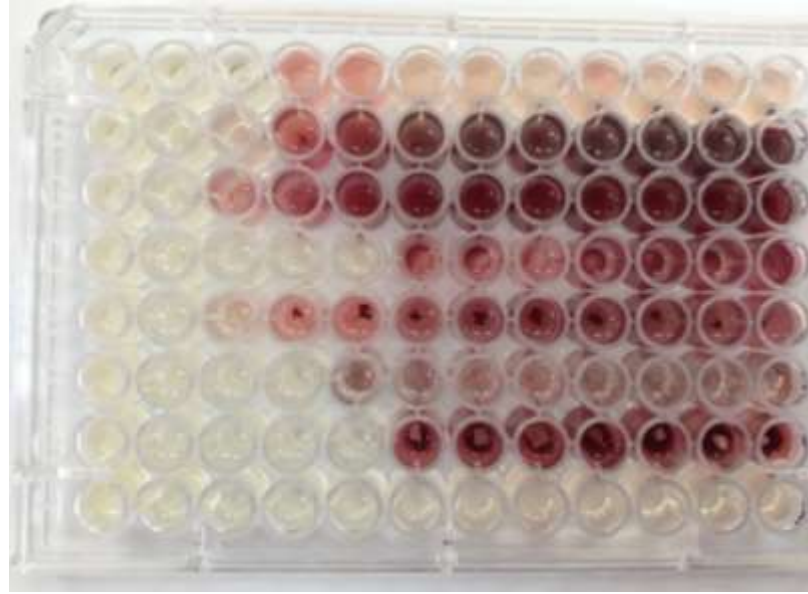


1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
750	375	187,5	93,75	46,87	23,43	11,71	5,85	2,92	1,46	0,73 μg

Şekil 5.3. Bileşik 5 ve bakteri veya maya hüresini içeren mikroplakalar ve ölçümleri

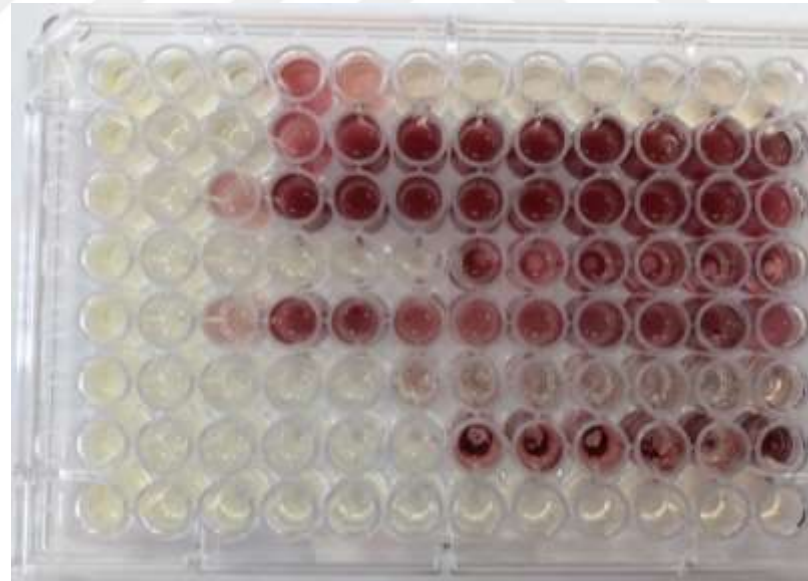


Şekil 5.4. Bileşik 7 ve bakteri veya maya hüresini içeren mikroplakalar



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
500	250	125	62,5	31,25	15,625	7,8125	3,90625	1,953125	0,976563	0,488281

Şekil 5.5 Bileşik 7-Zn(II) ve bakteri veya maya hüresini içeren mikrolakalar ve ölçümleri

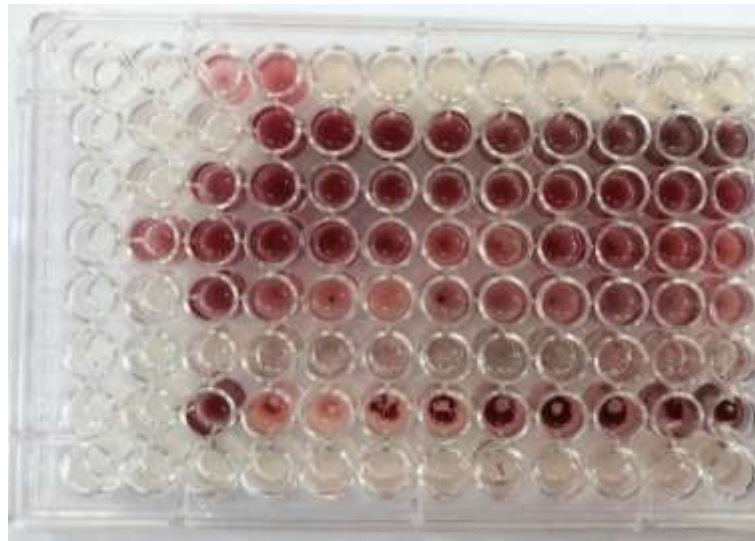


Şekil 5.6 Bileşik 7-Cu(II) ve bakteri veya maya hüresini içeren mikrolakalar

Bileşik 6 (Pillar-2) değerlendirildiğinde tüm mikroorganizmaların Bileşik 6'ya (*P. aeruginosa* hariç) ve MİK'e karşı daha dirençli olduğu görüldü. Pillar-2(8), 2,92 ug/mL'lik bir dozda MRSA ve *B. cereus* türlerine karşı mükemmel bir antibakteriyel etki gösterdi. Pillar-2(8), 2,92 ug/mL'lik bir dozda MRSA ve *B. cereus* türlerine karşı mükemmel bir antibakteriyel etki gösterdi. Pillar-2(8)'den 93,75 µg/mL konsantrasyonda etkilenen *E.*

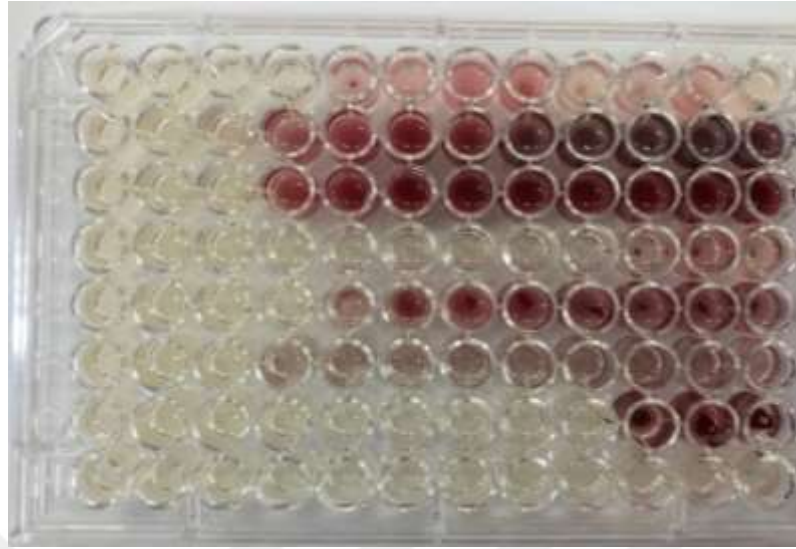
E. coli suşu ve *K. pneumoniae*, *S. enteritidis* için MİK değeri 187,5 µg/mL olarak tanımlandı. Ayrıca 46,87 µg/mL konsantrasyonunda *Candida albicans*'a karşı önemli bir antifungal etki ortaya çıkardı. İlginçtir ki, Pillar-2(8), tüm çalışma değerlendirildiğinde yalnızca *Salmonella enteritidis* üzerinde etkili olmuştur. Pillar-2(8)-Cu(II), MRSA, *B. cereus* ve *C. albicans* türlerine karşı mükemmel bir antimikrobiyal madde olarak tanımlandı. MİK değerleri 3,9 µg/mL olarak belirlenmiş ve bu değeri *S. lutea* için 7,8 µg/mL doz takip etmiş; *E. coli* ve *K. pneumoniae* için 62,5 µg/mL doz. Pillar-2(8)'in (8-Cu(II)) Cu(II) kompleksinin, patojen suşlarına karşı antimikrobiyal aktiviteyi arttırdığı sonucuna varıldı. Gram pozitif mikroorganizmaların Pillar-2(8)-Cu (II)'ye Gram negatiflere göre daha duyarlı değerlere sahip olduğu gözlemlendi. Ayrıca diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında en düşük MİK değeri (7,8 µg/mL) *S. lutea* için belirlendi. Pillar-2(8)-Zn (II), diğerleri gibi MRSA ve *B. cereus*'a karşı büyük bir antimikrobiyal potansiyele sahiptir. Bu suşlarda en düşük MİK değeri 7,81 µg/mL olarak görüldü. Ayrıca 31,25 µg/mL dozunun *C. albicans*'a karşı antifungal potansiyeli tanımlandı. *S. lutea* ve *E. coli*, 62,5 µg/mL konsantrasyonda Pillar-2(8) Zn(II)'den etkilenmiştir.

Test edilen kimyasallar, özellikle hedef makrosiklik ligandların metal kompleksleri, Bileşik 6 ve Pillar-2(8)'in sentezinde kullanılan başlangıç malzemelerinden daha etkiliydi. Bu kimyasallar Gram negatiflere göre Gram pozitif mikroorganizmalara karşı daha iyi etkiye sahiptir. Makrosiklik ligand ve komplekslerinin büyük bir antibakteriyel ve antifungal potansiyele sahip olduğu gözlemlendi.

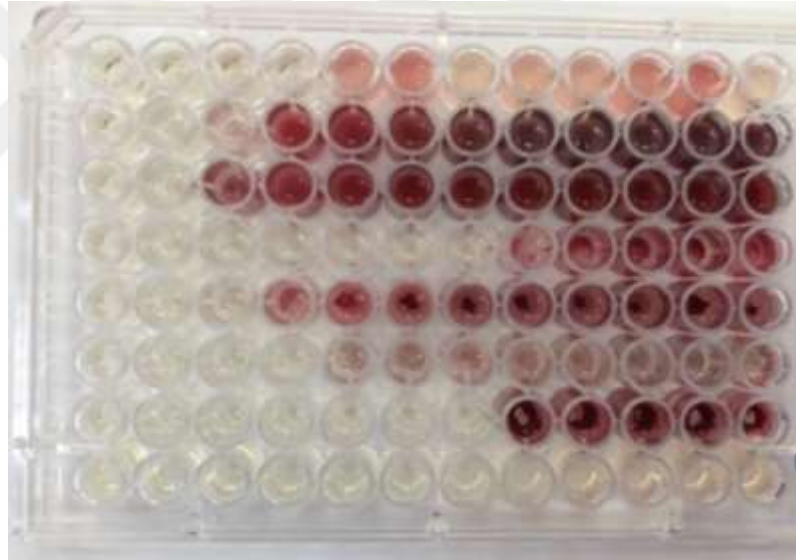


1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
750	375	187,5	93,75	46,87	23,43	11,71	5,85	2,92	1,46	0,73 µg

Şekil 5.6 Bileşik 6 ve bakteri veya maya hücrelerini içeren mikropalakalar ve ölçümleri

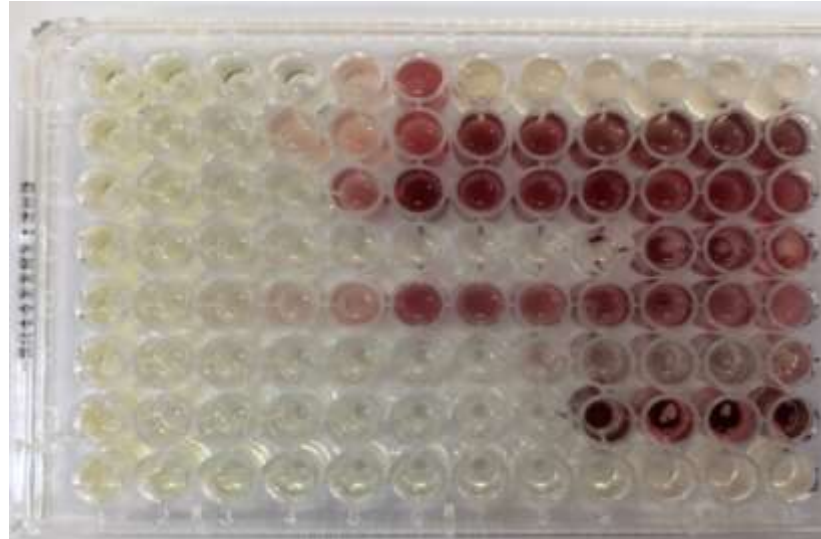


Şekil 5.7 Bileşik 8 ve bakteri veya maya hüresini içeren mikroplakalar

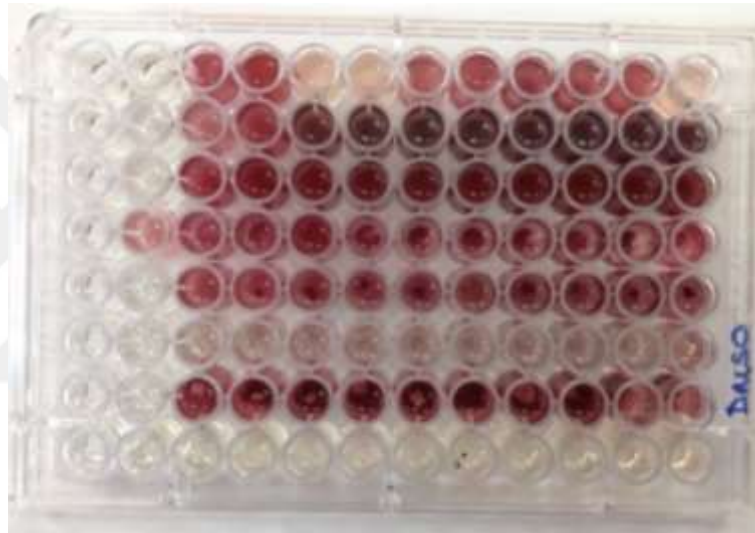


1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
500	250	125	62,5	31,25	15,625	7,8125	3,90625	1,953125	0,976563	0,488281

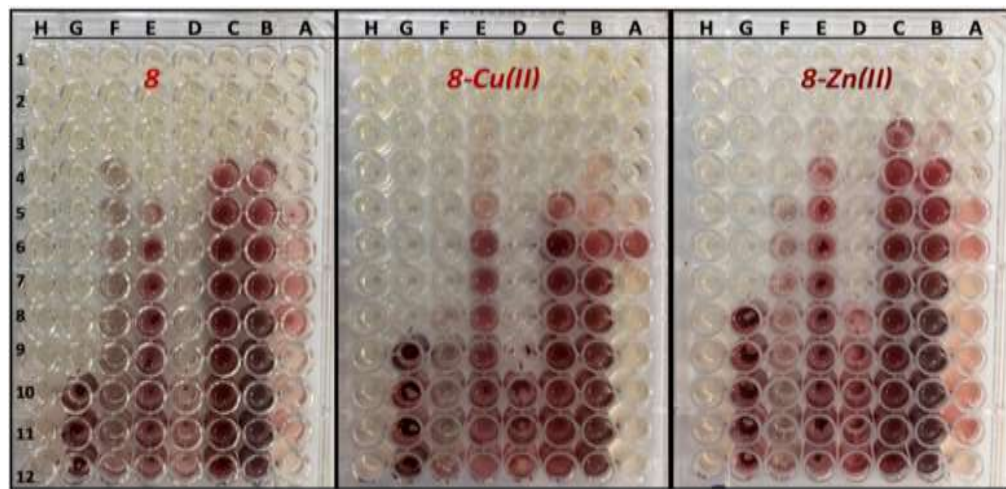
Şekil 5.8 Bileşik 8-Zn(II) ve bakteri veya maya hüresini içeren mikroplakalar ve ölçümleri



Şekil 5.9 Bileşik 8-Cu(II) ve bakteri veya maya hüresini içeren mikrolakalar



Şekil 5.10. DMSO ve bakteri veya maya hüresini içeren mikrolakalar



*A: *E. coli* B: *P. aeruginosa* C: *K. pneumonia* D: *S. aureus* (MRSA) E: *S. enteritidis* F: *S. lutea* G: *B. cereus* H: *C. albicans*

Şekil 5.11 Pillar-2(8)'i veya çeşitli konsantrasyonlardaki komplekslerini ve bakteri veya maya hüresini içeren mikrolakalar

5.3. Öneriler

Pillararenler, kısa bir geçmişe sahip en son makrosiklik konakçılar olmalarına rağmen, yeni antibakteriyellerin üretiminde umut verici adaylar olarak değerlendirilmektedir. Farklı birimlerin çekirdekler üzerinde kolayca değiştirilmesi, yapıların çeşitliliğine farklı işlevler kazandırır. Dahası, omurgalar, biyomoleküller ve bakteri hücreleri ile gelişmiş çok değerlikli etkileşimler elde etmek için büyüleyici çok değerlikli platformlar olarak hareket edebilir. Ayrıca, pillararenlerin sütun şeklindeki boşlukları, farklı moleküllerle bol miktarda konakçı-misafir etkileşimi sağlar; bu, antibakteriyel misafirlerin konakçı-konuk kompleksleri oluşturmak için dahil edilmesiyle geliştirilmiş antibakteriyel etkilerin gerçekleştirilmesine yardımcı olabilir. Her şeyden önce bu ilerlemeler, pillararenlerin büyük bir antibakteriyel potansiyele sahip olduğunu ve antibiyotik direnci krizine karşı devam eden mücadelede dikkate değer sonuçlar elde edebileceğini gösteren kanıtlar sağlıyor.

KAYNAKLAR

- Allen, I. C., TeKippe, E. M., Woodford, R.-M. T., Uronis, J. M., Holl, E. K., Rogers, A. B., Herfarth, H. H., Jobin, C. ve Ting, J. P.-Y., 2010, The NLRP3 inflammasome functions as a negative regulator of tumorigenesis during colitis-associated cancer, *Journal of Experimental Medicine*, 207 (5), 1045-1056.
- Ashino, T., 2010, Materials ontology: An infrastructure for exchanging materials information and knowledge, *Data Science Journal*, 9, 54-61.
- Bagdi, A. K., Santra, S., Monir, K. ve Hajra, A., 2015, Synthesis of imidazo [1, 2-a] pyridines: a decade update, *Chemical Communications*, 51 (9), 1555-1575.
- Baptista, P. V., McCusker, M. P., Carvalho, A., Ferreira, D. A., Mohan, N. M., Martins, M. ve Fernandes, A. R., 2018, Nano-strategies to fight multidrug resistant bacteria—"A Battle of the Titans", *Frontiers in microbiology*, 9, 381070.
- Barbera, L., Franco, D., De Plano, L. M., Gattuso, G., Guglielmino, S. P., Lentini, G., Manganaro, N., Marino, N., Pappalardo, S. ve Parisi, M. F., 2017, A water-soluble pillar [5] arene as a new carrier for an old drug, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 15 (15), 3192-3195.
- Basch, E., Barbera, L., Kerrigan, C. L. ve Velikova, G., 2018, Implementation of patient-reported outcomes in routine medical care, *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 38, 122-134.
- Bastug, E., Kursunlu, A. N. ve Guler, E., 2020, A fluorescent clever macrocycle: Deca-bodipy bearing a pillar [5] arene and its selective binding of asparagine in half-aqueous medium, *Journal of Luminescence*, 225, 117343.
- Benjamin, E. J., Virani, S. S., Callaway, C. W., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Chiuve, S. E., Cushman, M., Dellings, F. N. ve Deo, R., 2018, Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association, *circulation*, 137 (12), e67-e492.
- Buffet, K., Nierengarten, I., Galanos, N., Gillon, E., Holler, M., Imberty, A., Matthews, S. E., Vidal, S., Vincent, S. P. ve Nierengarten, J. F., 2016, Pillar [5] arene-based glycoclusters: Synthesis and multivalent binding to pathogenic bacterial lectins, *Chemistry—A European Journal*, 22 (9), 2955-2963.
- Chen, M., Long, Z., Dong, R., Wang, L., Zhang, J., Li, S., Zhao, X., Hou, X., Shao, H. ve Jiang, X., 2020, Titanium incorporation into Zr-porphyrinic metal-organic frameworks with enhanced antibacterial activity against multidrug-resistant pathogens, *Small*, 16 (7), 1906240.
- Chen, S., Lu, J., You, T. ve Sun, D., 2021, Metal-organic frameworks for improving wound healing, *Coordination Chemistry Reviews*, 439, 213929.
- Cho, E.-S., Jung, C.-G., Sohn, S.-G., Kim, C.-W. ve Han, S.-J., 2007, Population genetic structure of the ark shell *Scapharca broughtonii* Schrenck from Korea, China, and Russia based on COI gene sequences, *Marine Biotechnology*, 9 (2), 203-216.
- Christensen, G. D., Simpson, W. A., Younger, J., Baddour, L., Barrett, F., Melton, D. ve Beachey, E., 1985, Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices, *Journal of clinical microbiology*, 22 (6), 996-1006.
- Dehabadi, M., Yemisci, E., Kursunlu, A. N. ve Kirsanov, D., 2022, Novel pillar [5] arenes show high cross-sensitivity in PVC-plasticized membrane potentiometric sensors, *Chemosensors*, 10 (10), 420.

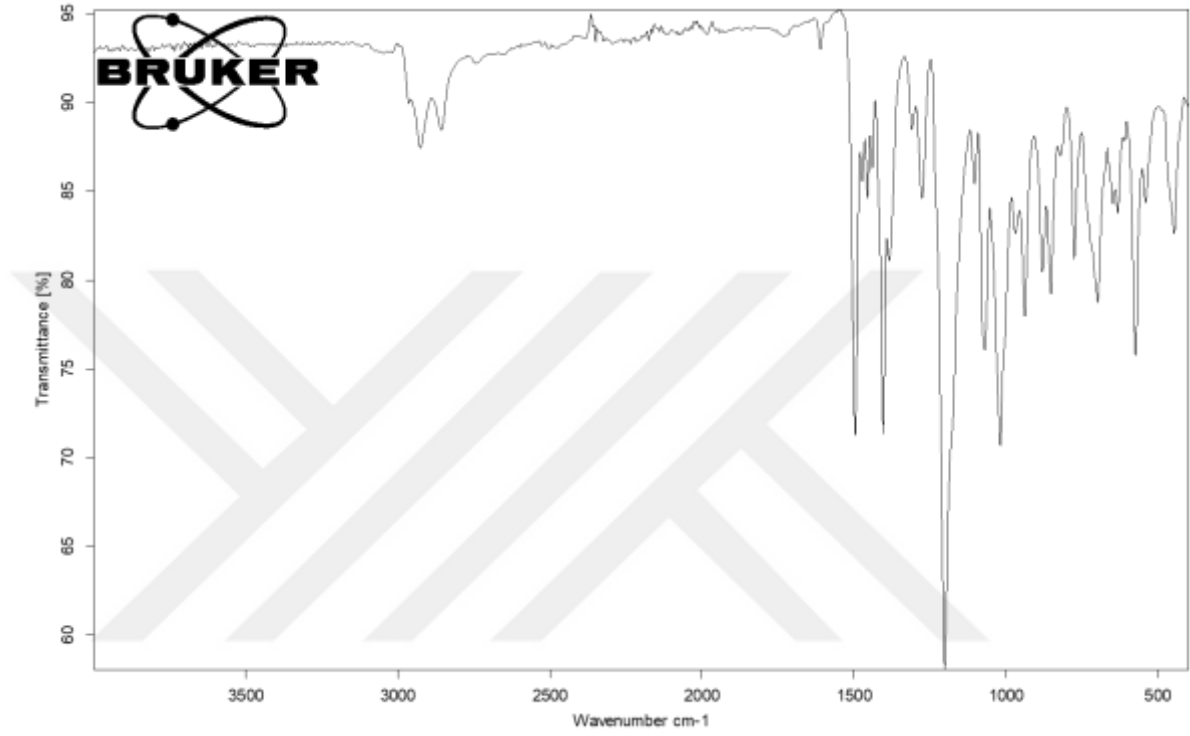
- Dhanda, S. K., Mahajan, S., Paul, S., Yan, Z., Kim, H., Jespersen, M. C., Jurtz, V., Andreatta, M., Greenbaum, J. A. ve Marcatili, P., 2019, IEDB-AR: immune epitope database—analysis resource in 2019, *Nucleic acids research*, 47 (W1), W502-W506.
- Eloff, J. N., 1998, A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria, *Planta medica*, 64 (08), 711-713.
- Galanos, N., Gillon, E., Imberty, A., Matthews, S. E. ve Vidal, S., 2016, Pentavalent pillar [5] arene-based glycoclusters and their multivalent binding to pathogenic bacterial lectins, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14 (13), 3476-3481.
- Gao, L., Li, M., Ehrmann, S., Tu, Z. ve Haag, R., 2019, Positively charged nanoaggregates based on zwitterionic pillar [5] arene that combat planktonic bacteria and disrupt biofilms, *Angewandte Chemie International Edition*, 58 (11), 3645-3649.
- Gao, R., Cao, B., Hu, Y., Feng, Z., Wang, D., Hu, W., Chen, J., Jie, Z., Qiu, H. ve Xu, K., 2013, Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus, *New England Journal of Medicine*, 368 (20), 1888-1897.
- Gungorduk, K., Ascioglu, O., Celikkol, O., Sudolmus, S. ve Ark, C., 2010, Iatrogenic bladder injuries during caesarean delivery: a case control study, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 30 (7), 667-670.
- Guo, J., Li, J., Chen, H., Bond, P. L. ve Yuan, Z., 2017, Metagenomic analysis reveals wastewater treatment plants as hotspots of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements, *Water research*, 123, 468-478.
- Guo, S., Huang, Q., Chen, Y., Wei, J., Zheng, J., Wang, L., Wang, Y. ve Wang, R., 2021, Synthesis and Bioactivity of Guanidinium-Functionalized Pillar [5] arene as a Biofilm Disruptor, *Angewandte Chemie International Edition*, 60 (2), 618-623.
- Kornblatt, A. P., Nicoletti, V. G. ve Travaglia, A., 2016, The neglected role of copper ions in wound healing, *Journal of inorganic biochemistry*, 161, 1-8.
- Kursunlu, A. N., Acikbas, Y., Ozmen, M., Erdogan, M. ve Capan, R., 2020, Fabrication of LB thin film of pillar [5] arene-2-amino-3-hydroxypyridine for the sensing of vapors, *Materials Letters*, 267, 127538.
- Lehn, J. M., 1988, Supramolecular chemistry—scope and perspectives molecules, supermolecules, and molecular devices (Nobel Lecture), *Angewandte Chemie International Edition in English*, 27 (1), 89-112.
- Liu, Y., Ruan, T., Lin, Y., Liu, A., Yu, M., Liu, R., Meng, M., Wang, Y., Liu, J. ve Jiang, G., 2017, Chlorinated polyfluoroalkyl ether sulfonic acids in marine organisms from Bohai Sea, China: occurrence, temporal variations, and trophic transfer behavior, *Environmental Science & Technology*, 51 (8), 4407-4414.
- Lowe, N. M., Fekete, K. ve Decsi, T., 2009, Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review, *The American journal of clinical nutrition*, 89 (6), 2040S-2051S.
- Marella, A., Tanwar, O. P., Saha, R., Ali, M. R., Srivastava, S., Akhter, M., Shaquiquzzaman, M. ve Alam, M. M., 2013, Quinoline: A versatile heterocyclic, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21 (1), 1-12.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., De Ferranti, S., Després, J.-P., Fullerton, H. J. ve Howard, V. J., 2015, Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association, *circulation*, 131 (4), e29-e322.

- Negin, J., Aspin, C., Gadsden, T. ve Reading, C., 2015, HIV among Indigenous peoples: a review of the literature on HIV-related behaviour since the beginning of the epidemic, *AIDS and Behavior*, 19, 1720-1734.
- Nierengarten, I., Buffet, K., Holler, M., Vincent, S. P. ve Nierengarten, J.-F., 2013, A mannosylated pillar [5] arene derivative: chiral information transfer and antiadhesive properties against uropathogenic bacteria, *Tetrahedron Letters*, 54 (19), 2398-2402.
- Ogoshi, T., Kanai, S., Fujinami, S., Yamagishi, T.-a. ve Nakamoto, Y., 2008, para-Bridged symmetrical pillar [5] arenes: their Lewis acid catalyzed synthesis and host-guest property, *Journal of the American Chemical Society*, 130 (15), 5022-5023.
- Ogoshi, T., 2012, Synthesis of novel pillar-shaped cavitands "Pillar [5] arenes" and their application for supramolecular materials, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 72, 247-262.
- Ogoshi, T., Akutsu, T., Yamafuji, D., Aoki, T. ve Yamagishi, T. a., 2013, Solvent-and achiral-guest-triggered chiral inversion in a planar chiral pseudo [1] catenane, *Angewandte Chemie International Edition*, 52 (31).
- Ogoshi, T., Takashima, S. ve Yamagishi, T.-a., 2015, Molecular recognition with microporous multilayer films prepared by layer-by-layer assembly of pillar [5] arenes, *Journal of the American Chemical Society*, 137 (34), 10962-10964.
- Ogoshi, T., Yamagishi, T.-a. ve Nakamoto, Y., 2016, Pillar-shaped macrocyclic hosts pillar [n] arenes: new key players for supramolecular chemistry, *Chemical reviews*, 116 (14), 7937-8002.
- Pedersen, C. J., 1967, Cyclic polyethers and their complexes with metal salts, *Journal of the American Chemical Society*, 89 (26), 7017-7036.
- Peleg, A. Y., Seifert, H. ve Paterson, D. L., 2008, *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen, *Clinical microbiology reviews*, 21 (3), 538-582.
- Pelgrift, R. Y. ve Friedman, A. J., 2013, Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance, *Advanced drug delivery reviews*, 65 (13-14), 1803-1815.
- Peng, H., Xie, B., Yang, X., Dai, J., Wei, G. ve He, Y., 2020, Pillar [5] arene-based, dual pH and enzyme responsive supramolecular vesicles for targeted antibiotic delivery against intracellular MRSA, *Chemical Communications*, 56 (58), 8115-8118.
- Pogrebnyak, A. D., Sukhodub, L., Sukhodub, L., Bondar, O. ve Turlybekuly, A., 2019, *Advances in Thin Films, Nanostructured Materials, and Coatings*, Springer, p.
- Ramann, G. A. ve Cowen, B. J., 2016, Recent advances in metal-free quinoline synthesis, *Molecules*, 21 (8), 986.
- Reverdin, F. ve Meldola, R., 1913, Konstitution der Trinitro-p-aminophenole und der Trinitro-p-anisidine, *Journal für Praktische Chemie*, 88 (1), 785-799.
- Si, W., Li, Z. T. ve Hou, J. L., 2014, Voltage-driven reversible insertion into and leaving from a lipid bilayer: Tuning transmembrane transport of artificial channels, *Angewandte Chemie International Edition*, 53 (18), 4578-4581.
- Steed, J. W., Turner, D. R. ve Wallace, K. J., 2007, *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*, John Wiley & Sons, p.
- Tao, B., Lin, C., Guo, A., Yu, Y., Qin, X., Li, K., Tian, H., Yi, W., Lei, D. ve Chen, L., 2021, Fabrication of copper ions-substituted hydroxyapatite/polydopamine nanocomposites with high antibacterial and angiogenesis effects for promoting infected wound healing, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 104, 345-355.

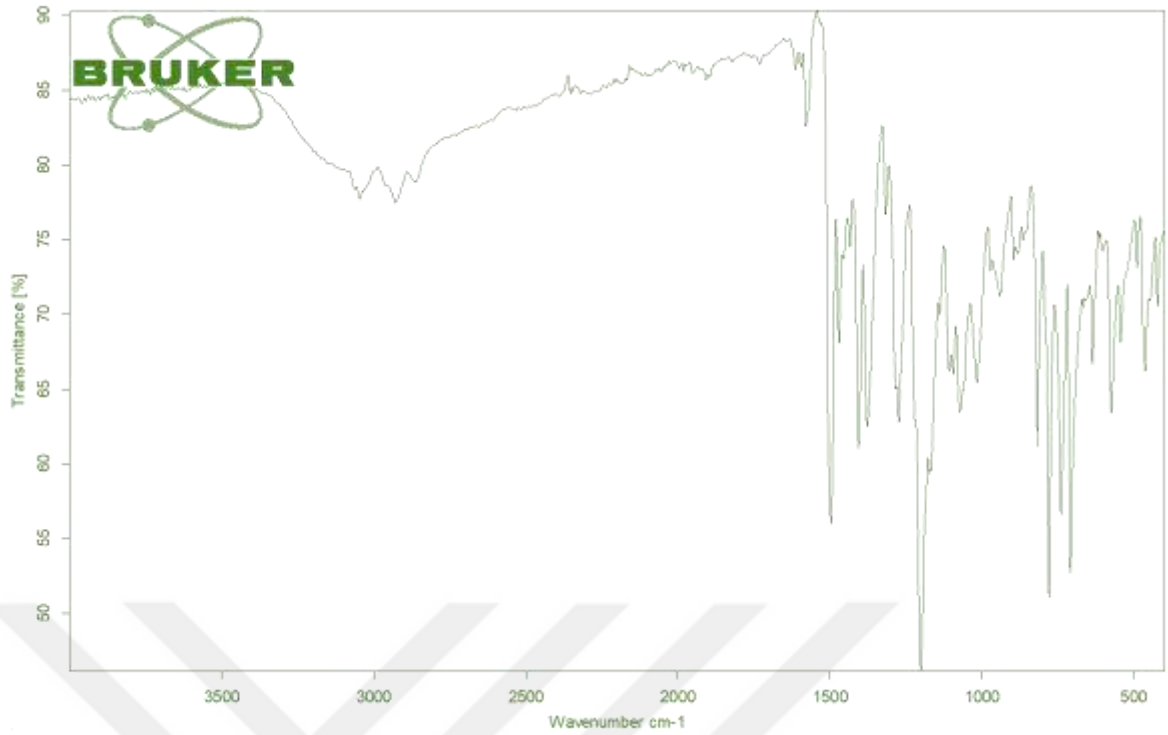
- Thoma, J. A. ve Koshland Jr, D., 1960, Competitive inhibition by substrate during enzyme action. Evidence for the induced-fit theory^{1, 2}, *Journal of the American Chemical Society*, 82 (13), 3329-3333.
- Turlybekuly, A., Pogrebnyak, A., Sukhodub, L., Sukhodub, L. B., Kistaubayeva, A., Savitskaya, I., Shokatayeva, D., Bondar, O. V., Shaimardanov, Z. K. ve Plotnikov, S. V., 2019, Synthesis, characterization, in vitro biocompatibility and antibacterial properties study of nanocomposite materials based on hydroxyapatite-biphasic ZnO micro-and nanoparticles embedded in Alginate matrix, *Materials Science and Engineering: C*, 104, 109965.
- Yan, S., Chen, S., Gou, X., Yang, J., An, J., Jin, X., Yang, Y. W., Chen, L. ve Gao, H., 2019, Biodegradable Supramolecular Materials Based on Cationic Polyaspartamides and Pillar [5] arene for Targeting Gram-Positive Bacteria and Mitigating Antimicrobial Resistance, *Advanced Functional Materials*, 29 (38), 1904683.
- Yu, G., Ma, Y., Han, C., Yao, Y., Tang, G., Mao, Z., Gao, C. ve Huang, F., 2013, A sugar-functionalized amphiphilic pillar [5] arene: synthesis, self-assembly in water, and application in bacterial cell agglutination, *Journal of the American Chemical Society*, 135 (28), 10310-10313.
- Zhang, M., Zhu, P. P., Xin, P., Si, W., Li, Z. T. ve Hou, J. L., 2017, Synthetic Channel Specifically Inserts into the Lipid Bilayer of Gram-Positive Bacteria but not that of Mammalian Erythrocytes, *Angewandte Chemie International Edition*, 56 (11), 2999-3003.
- Zhang, Z.-J., Wang, X.-M. ve McAlonan, G. M., 2012, Neural acupuncture unit: a new concept for interpreting effects and mechanisms of acupuncture, *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2012.
- Zhou, L., Zhao, D., Wu, B., Sun, X., Liu, Z., Zhao, F., Lv, Z., Yang, A., Zhao, Q. ve Zhang, G., 2019, Ark shell *Scapharca broughtonii* hemocyte response against *Vibrio anguillarum* challenge, *Fish & Shellfish Immunology*, 84, 304-311.

8.EKLER

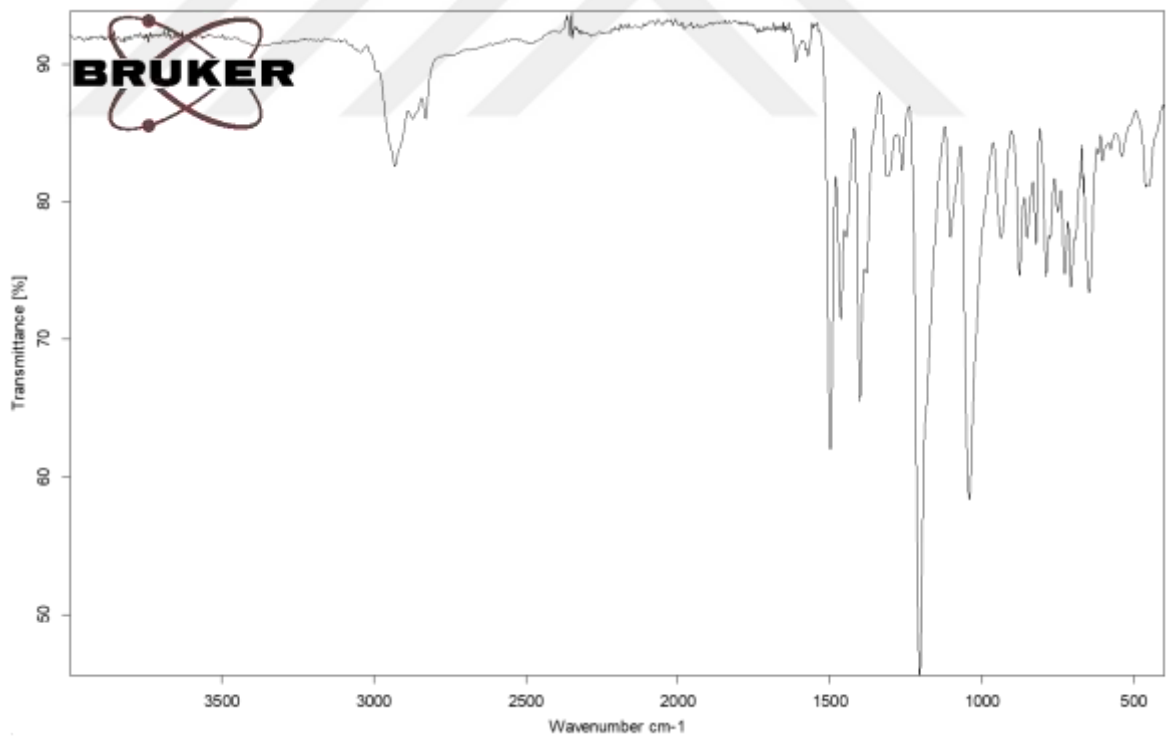
EK-1 FT-IR spektrumları



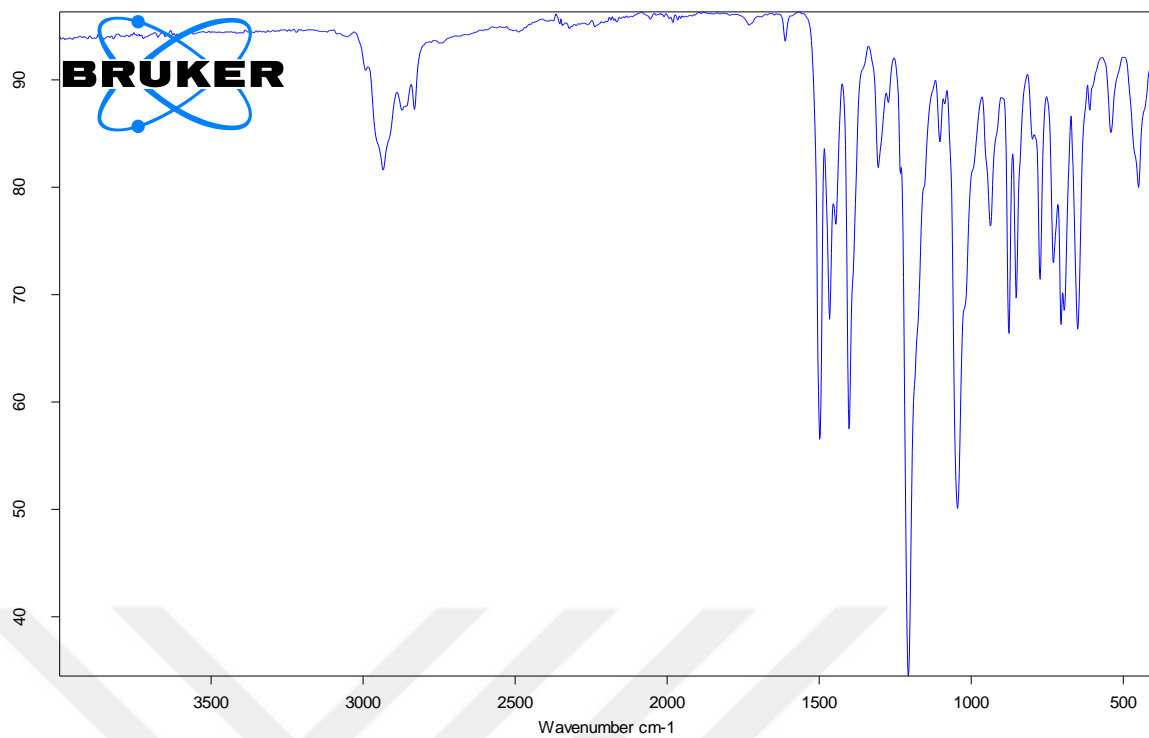
Şekil 8.1. FT-IR spektrumu [Bileşik-6]



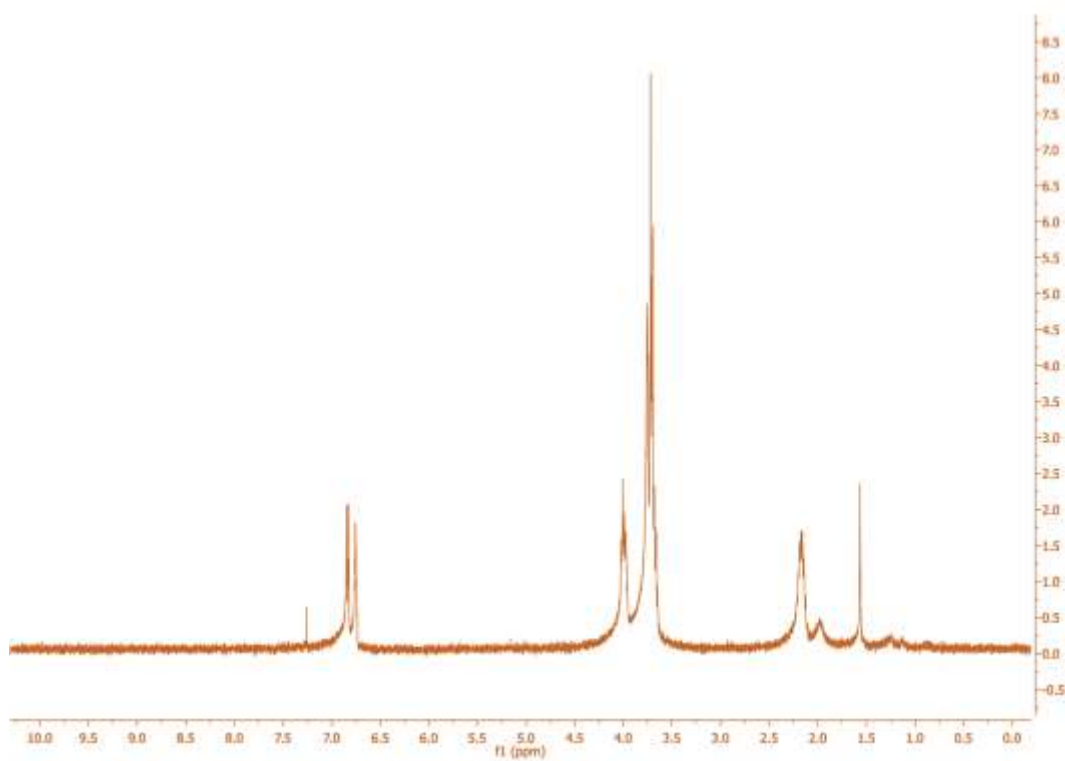
Şekil 8.2. FT-IR spektrumu [Pillar-1(7)]



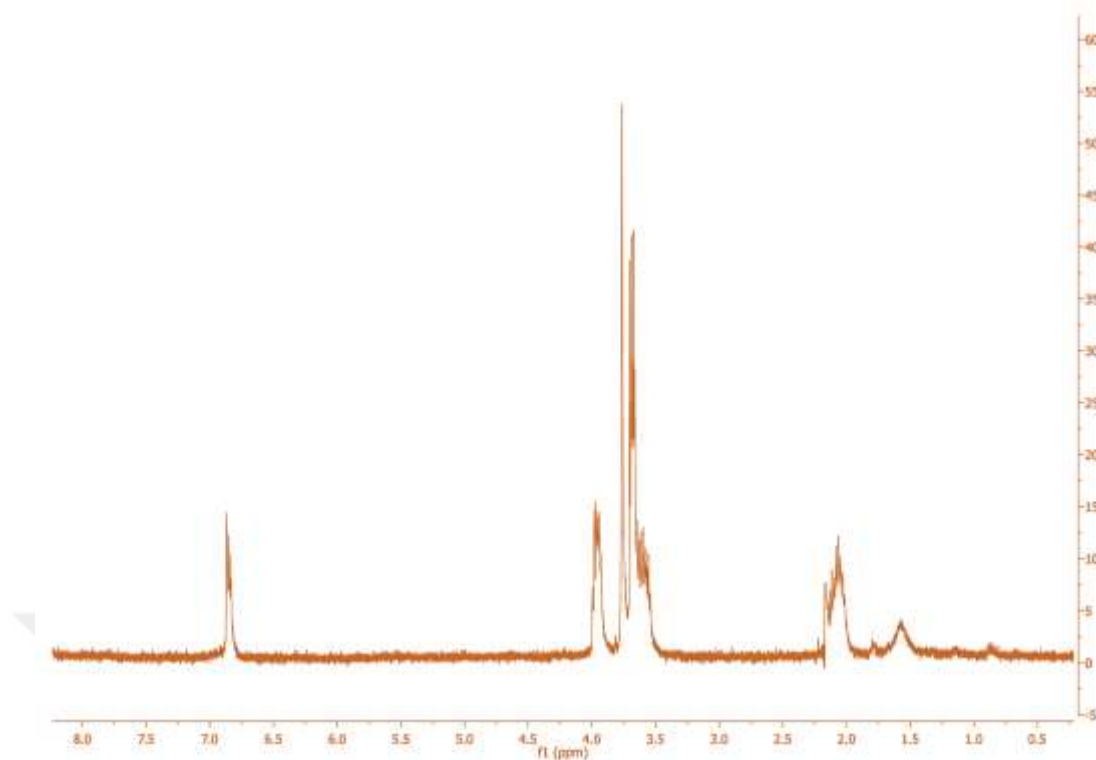
Şekil 8.3. FT-IR spektrumu [Pillar-2(8)]



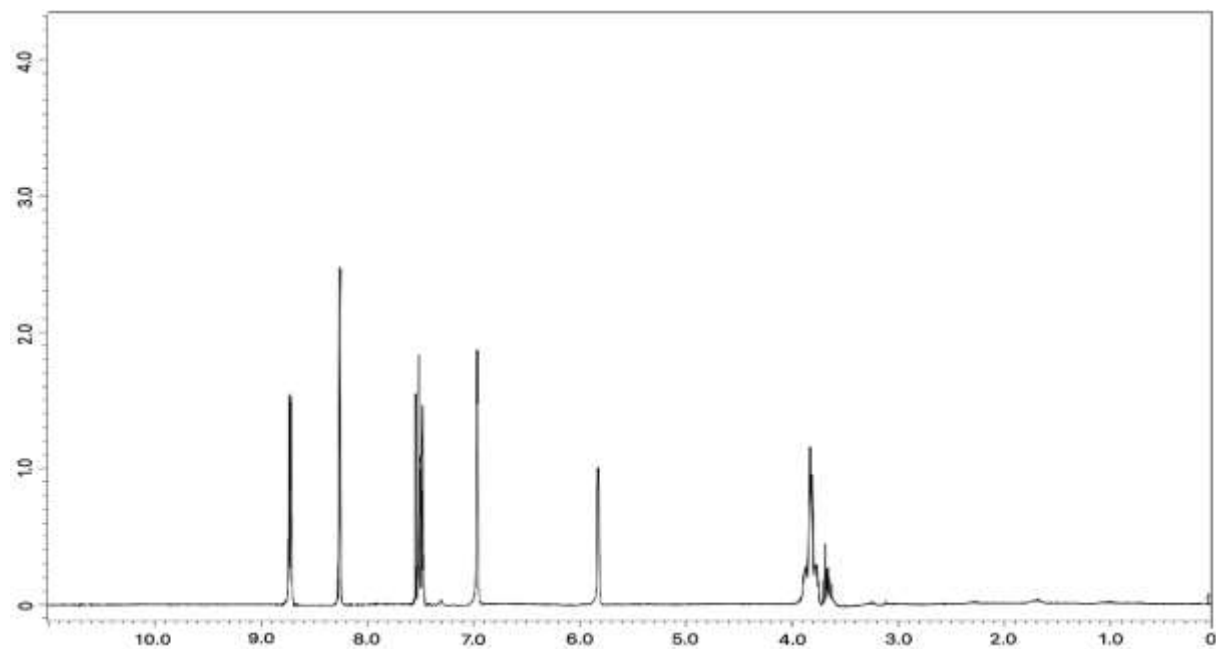
Şekil 8.4. FT-IR spektrumu [Bileşik-5]



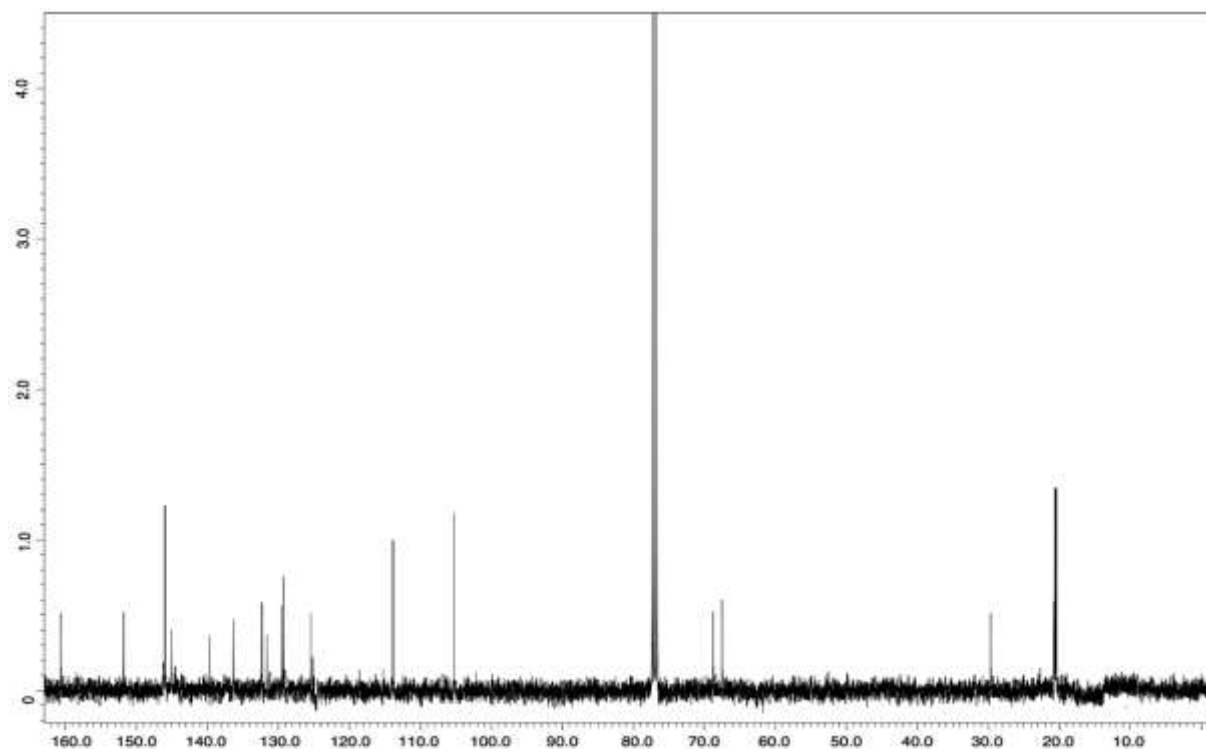
Şekil 8.5. ¹H-NMR of 1-(3-chloropropoxy)-4-methoxybenzene [Bileşik 3]



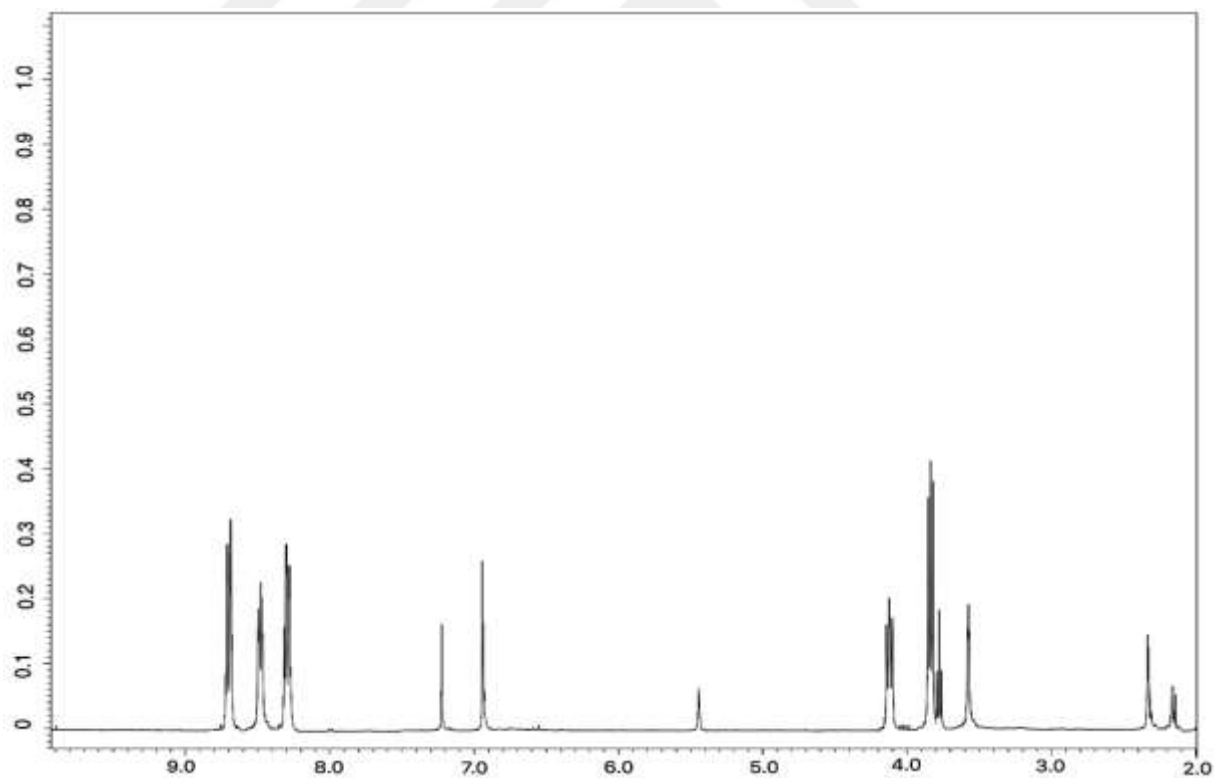
Şekil 8.6. The $^1\text{H-NMR}$ of 1-(3-chloropropoxy)-4-methoxy Pillar[5]arene [Bileşik 5]



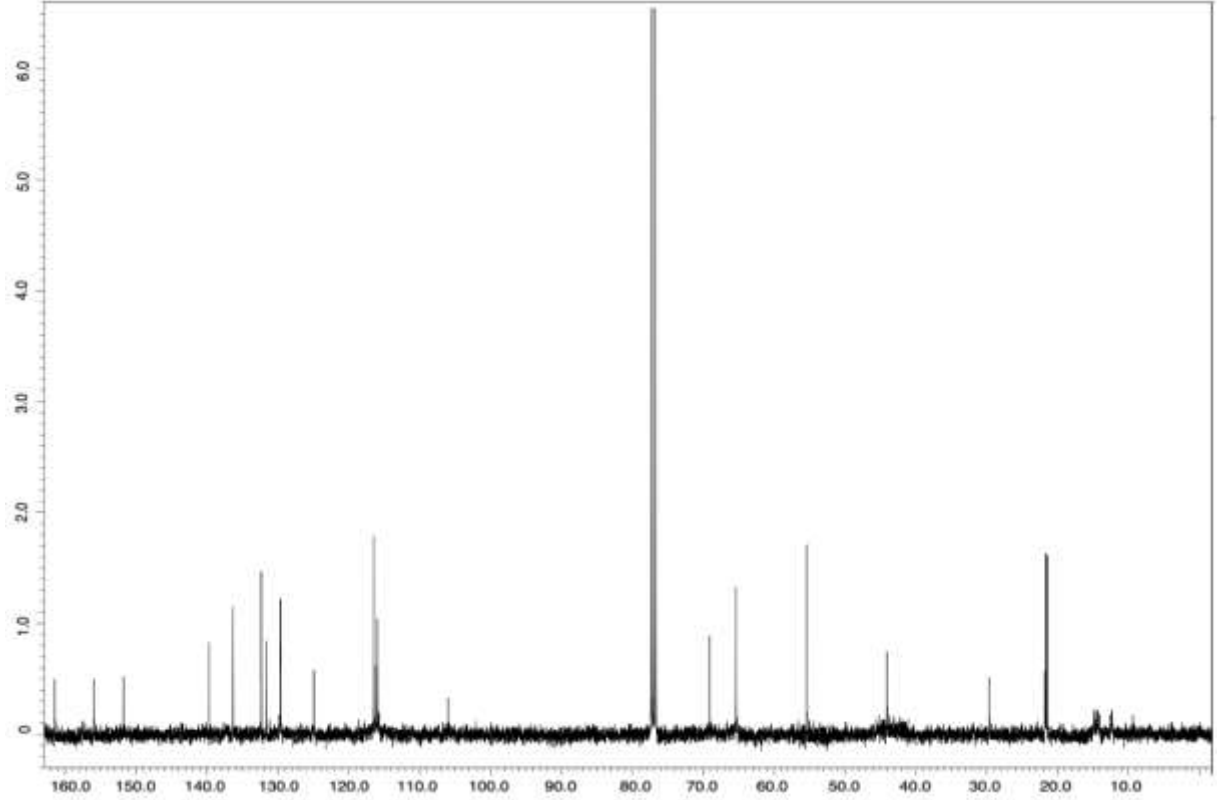
Şekil 8.7. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu [Pillar-2(8)]



Şekil 8.8. ^{13}C -NMR spektrumu [Pillar-2(8)]



Şekil 8.9. ^1H -NMR spektrumu [Pillar-1(7)]



Şekil 8.10. ^{13}C -NMR spektrumu [Pillar-1 (7)]

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Mahide TOSUN
Uyruğu : T.C

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: ÇEAŞ Anadolu Lisesi Düziçi/OSMANİYE	2017
Üniversite	: Selçuk Üniversitesi Selçuklu /KONYA	2021
Yüksek Lisans	: Selçuk Üniversitesi Selçuklu /KONYA	2024
Doktora	:	

İŞ DENEYİMLERİ**UZMANLIK ALANI****YABANCI DİLLER: İNGİLİZCE****BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER****YAYINLAR**

Tosun, M., Uysal, A., Kursunlu, A. N., & Guler, E. (2024). A new family of macrocyclic antibiotics based-on Pillar[5]arene concluding multi quinoline moieties. *Tetrahedron*, 151, 133812.

