

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI HETEROATOMLU MAKROSİKLİK
LİGANTLARIN SENTEZİ VE ANTİFUNGAL VE
ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Çağlar BAYDAR
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Ömer ZAIM

EDİRNE-2012

**BAZI HETEROATOMLU MAKROSİKLIK LİGANTLARIN SENTEZİ VE
ANTİFUNGAL VE ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

TEZİ YAPAN ÖĞRENCİNİN ADI VE SOYADI

Çağlar BAYDAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ORGANİK KİMYA ANA BİLİM DALI

2012

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kabul ve onay sayfası

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü onayı



Doç. Dr. Mustafa ÖZCAN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans olarak gerekli şartları sağladığımı onaylarım.



Prof. Dr. Ayten SAĞIROĞLU

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca (tarafımızca) okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Ömer ZAIM

Tez Danışmanı

Bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından Kimya Anabilim Dalında bir Yüksek lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Prof. Dr. Ömer ZAIM



Yrd. Doç. Dr. Hasan ÖZYILDIRIM



Yrd. Doç. Dr. H.R. Ferhat KARABULUT



Tarih:/...../.....

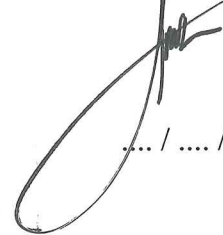
T.Ü.FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ORGANİK KİMYA YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

DOĞRULUK BEYANI

İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.

ÇAĞLAR BAYDAR



... / ... / 2012

Yüksek Lisans Tezi

Bazı Heteroatomlu Makrosiklik Ligantların Sentezi Ve Antifungal ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

2,6-piridindikarboksilik asitten başlayarak altı yeni makro-heterosiklik amit sentezlenmiştir. Bu amaçla 2,6-piridindikarboksilik asit önce esterleştirilmiş, ardından diester NaBH_4 ile indirgenerek alkole dönüştürülmüş, alkol p-TsCl yardımıyla tosilata dönüştürüldükten sonra bu ditosilat bazik ortamda 2-aminotiyofenol ile reaksiyona sokulmuştur. Ele geçen molekül altı farklı diasit klorür ile kloroform içinde reaksiyona sokularak seyreltik ortamda halka kapanması sağlanmıştır. Daha sonra elde edilen bileşikler kolon kromatografisi ile saflaştırılmış, IR, NMR ve kütle spektroskopisi yardımıyla yapıları açıklanmıştır. Son olarakta antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri belirlenmiştir.

Yıl : 2012

Sayfa Sayısı : 64

Anahtar Kelimeler : Antifungal; Makro-heterosiklik amit.

Master's Thesis

**Synthesis Some Heteroatom Macrocyclic Ligands and Investigation of Their
Antimicrobial and Antifungal Properties**

Trakya University Institute of Natural Sciences

Department of Chemistry

ABSTRACT

Starting from 2,6-pyridinedicarboxylic acid, six new macro-heterocyclic amides were synthesized. As a first step, 2,6 pyridinedinedicarboxylic acid was esterified, then reduced with NaBH₄ to obtain corresponding alcohol. Next, the alcohol was converted to its tosylate by using TsCl and followed by reaction with 2-aminothiophenol in basic media. Resulting aromatic diamine were treated with six different diacid dichlorides in a very dilute solution of chloroform to afford the cyclization products. Finally compounds were chromatographed and their structures were proven by using IR, NMR and mass spectroscopy. At last antibacterial and antifungal activities of these compounds were investigated.

Year : 2012

Number of Pages : 64

Keywords : Antifungal; Macro-heterocyclic amide.

TEŞEKÜRLER

Yüksek lisans eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Organik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. **Ömer ZAİM**' e,

Yüksek lisans eğitimimi destekleyen Sayın, MEDİCHECK Can Radyofarmasötik Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş. Tesis Müdürü **İshak KILIÇ**'a, Sayın Tesis Müdür Yrd. **Mehmet CAN**'a, Mesül Müdürümüz **Hüseyin ÖNEY**'e, Üretim Sorumlumuz **Deniz KONYALI**' ya birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan Yrd. Doç. Dr. H.R. **Ferhat KARABULUT**'a, Yrd. Doç. Dr. **Hasan ÖZYILDIRIM**'a, Öğr. Görevlisi **Hatice PALUZAR**'a, her zaman benimle olan desteklerini esirgemeyen Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Bölümündeki tüm çalışanlara ve saygı değer hocalarıma,

Ayrıca benim bugünlere gelmemi sağlayan aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| ÖZET | i |
| ABSTRACT | ii |
| TEŞEKÜRLER..... | iii |
| İÇİNDEKİLER..... | iv |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | vii |
| FİGÜRLER DİZİNİ | viii |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI | 4 |
| 2.1. Makrosiklik Ligandlar | 4 |
| 2.1.1. Doğal Makrosiklik Bileşikler | 5 |
| 2.1.2. Sentetik Makrosiklik Bileşikler | 6 |
| 2.2. Makrosiklik Ligand Tarihçesi..... | 7 |
| 2.3. Makrosiklik Bileşiklerin İsimlendirilmesi..... | 9 |
| 2.4. Makrosiklik Ligandların Sentezi | 10 |
| 2.4.1. Direkt Sentezler | 11 |
| 2.4.1.1. Seyreltik Çalışma Yöntemi | 11 |
| 2.4.1.2. Diğer Halkalaşma Reaksiyonları | 12 |
| 2.4.2. Kalp Etkisi (metal-iyon kontrollü) ile Makrosiklik Ligand Sentezi | 14 |
| 2.4.3. Polimer Destekli Makrosiklik Ligand Sentezi | 15 |
| 2.5. Antimikrobiyal ve Antifungal Özellikler..... | 16 |
| 2.5.1. Antimikrobiyal Bileşikler ve Etki Mekanizmaları | 16 |
| 2.5.2. Antimikrobiklerin Etki Mekanizmaları | 17 |
| 2.6. Makrosiklik Halka Sentezlerine Bazı Örnekler | 17 |
| 3. MATERYAL VE METOD | 20 |
| 3.1. Kullanılan Kimyasallar | 20 |
| 3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler | 21 |
| 3.3. Metot | 22 |
| 4. SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR..... | 23 |

| | |
|--|-----------|
| 4.1. DENEYSSEL BÖLÜM | 23 |
| 4.1.1. DENEY 1: Piridin-2,6 dikarboksilik asit dietil ester eldesi | 23 |
| 4.1.2. DENEY 2: Piridin 2,6-bis(hidroksimetil) eldesi | 24 |
| 4.1.3. DENEY 3: Piridin-2,6-[(tosiloksi)metil] eldesi..... | 25 |
| 4.1.4. DENEY 4: Piridin 2,6-Bis(2-aminotiyofenoksimetil) eldesi..... | 26 |
| 4.1.5. DENEY 5: 1,7,13,19(2,6)-tetrapiridin-2,12,14,24-tetraokza-3,11,15,23-tetraaza— 4,10,16,22(1,2) –tetrabenzana-5,9,17,21-tetratiyasiklotettrakosafan eldesi..... | 27 |
| 4.1.6. DENEY 6: 1,13(1,3),4,10,16,22(1,2)-hekzabenza-2,12,14,24-tetraokzo-3,11,15,23- tetra-aza-5,9,17,21-tetratiya-7,19(2,6)-dipiridinasiktettrakosafan eldesi | 29 |
| 4.1.7. DENEY 7: 1,9 (1,2) dibenzena-2,8-diaza-3,7-diokzo-5,10,14- tritiya – 12 (2,6) piridinasiklotetradekafan eldesi..... | 30 |
| 4.1.8. DENEY 8: 1,10(1,2)-dibenzena-2,9-diaza-3,8-diokzo-5,6,11,15-tetratiya-13(2,6)- piridinasiklopentadekafan eldesi | 31 |
| 4.1.9. DENEY 9: 1,11(1,2)-dibenzena-2,10-diaza-3,9-diokzo-6,12,16-tritiya-14(2,6)- piridinasiklohegzadekafan eldesi | 32 |
| 4.1.10. DENEY 10: 1,10(1,2)-dibenzena-2,9-diaza-3,8-diokzo-11,15-ditiya-13(2,6)- piridinasiklopentadekafan eldesi | 33 |
| 4.2. NMR IR ve Kütle Spektrumları..... | 34 |
| 4.2.1. Piridin-2,6 dikarboksilik asit dietil ester (65) ait spektrumlar..... | 34 |
| 4.2.2. Piridin 2,6-bis(hidroksimetil) (66) ait spektrumlar | 35 |
| 4.2.3. Piridin-2,6-[(tosiloksi)metil] (67) ait spektrumlar | 36 |
| 4.2.4. Piridin 2,6-Bis(2-aminotiyofenoksimetil) (68) ait spektrumlar | 37 |
| 4.2.5. 1,7,13,19(2,6)-tetrapiridin-2,12,14,24-tetraokza-3,11,15,23-tetraaza— 4,10,16,22(1,2) –tetrabenzana-5,9,17,21-tetratiyasiklotettrakosafan (71) ait spektrumlar | 40 |
| 4.2.6. 1,13(1,3),4,10,16,22(1,2)-hekzabenza-2,12,14,24-tetraokzo-3,11,15,23-tetra-aza- 5,9,17,21-tetratiya-7,19(2,6)-dipiridinasiktettrakosafan (74) ait spektrumlar | 42 |
| 4.2.7. 1,9 (1,2) dibenzena-2,8-diaza-3,7-diokzo-5,10,14- tritiya – 12 (2,6) piridinasiklotetradekafan (77) ait spektrumlar | 44 |
| 4.2.8. 1,10(1,2)-dibenzena-2,9-diaza-3,8-diokzo-5,6,11,15-tetratiya-13(2,6)- piridinasiklopentadekafan (80) ait spektrumlar..... | 47 |
| 4.2.9. 1,11(1,2)-dibenzena-2,10-diaza-3,9-diokzo-6,12,16-tritiya-14(2,6)- piridinasiklohegzadekafan (83) ait spektrumlar | 49 |
| 4.2.10. 1,10(1,2)-dibenzena-2,9-diaza-3,8-diokzo-11,15-ditiya-13(2,6)- piridinasiklopentadekafan (86) ait spektrumlar..... | 52 |
| 4.3. Antimikrobiyal Etkilerin Taranması..... | 55 |
| 4.4. Spektroskopik Çalışmaların Değerlendirilmesi..... | 58 |

| | |
|--|-----------|
| 4.4.1. İnfared Spektroskopi Çalışmaları..... | 58 |
| 4.4.2. Nükleer Manyetik Rezonans Çalışması..... | 58 |
| 4.4.3. Kütle Spektrum Çalışması..... | 59 |
| 5. YORUM..... | 59 |
| KAYNAKLAR..... | 60 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 64 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. 1 Kanser tedavisinde kullanılmak üzere sentezlenmiş makrosiklik ligandın yapısı..... | 2 |
| Şekil 1. 2 Biyolojik fonksiyonları olan sentezlenmiş makrosiklik karbazolfan amit yapıları | 2 |
| Şekil 2. 1 Başlıca hetero atom bulunduran makro hetero multi donör ligand yapıları..... | 4 |
| Şekil 2. 2 Biyolojik sistemlerde mevcut bazı makrosiklik ligandların yapıları | 6 |
| Şekil 2. 3 Sentetik makrosiklik bileşik yapıları | 7 |
| Şekil 2. 4 C. J. Pedersen ‘nin 1967 yılında sentezlediği makrosiklik yapı..... | 7 |
| Şekil 2. 5 C. J. Pedersen ‘nin gerçekleştirmek istediği reaksiyon | 8 |
| Şekil 2. 6 C. J. Pedersen ‘nin yan ürün olarak elde ettiği makrosiklik bileşik..... | 8 |
| Şekil 2. 7 IUPAC Phane isimlendirme sistemine göre bileşiğin isimlendirilmesi | 9 |
| Şekil 2. 8 IUPAC Fan isimlendirme sistemine göre bazı örnekler | 10 |
| Şekil 2. 10 Antibakteriyel ajan olarak sentezlenmiş karbazollerin yapıları..... | 11 |
| Şekil 2. 11 Kinetik açıdan incelenen makrosiklik yapı | 12 |
| Şekil 2. 12 N- Tosil gruplarını içeren makrohalka sentezi..... | 13 |
| Şekil 2. 13 14-22 arasında üyeye sahip makrosiklik ligand yapısı | 13 |
| Şekil 2. 14 Kalıp (template) etkisinin şematik gösterimi | 14 |
| Şekil 2. 15 Potasyum metali ile kalıp etkisi yaratılarak sentezlenmiş makrosiklik yapı..... | 14 |
| Şekil 2. 16 Polimer destekle makrosiklik ligand sentezinin şematik gösterimi | 15 |
| Şekil 2. 17 Seyreltik ortamda çalıştığımız deneylerimizin temsili gösterimi | 15 |

FİGÜRLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Figür 1: FT-IR spektrumu | 34 |
| Figür 2: ¹ H NMR spektrumu | 34 |
| Figür 3: FT-IR spektrumu | 35 |
| Figür 4: ¹ H NMR spektrumu | 35 |
| Figür 5: FT-IR spektrumu | 36 |
| Figür 6: ¹ H NMR spektrumu | 36 |
| Figür 7: FT-IR spektrumu | 37 |
| Figür 8: ¹ H NMR spektrumu | 37 |
| Figür 9: ¹³ C NMR spektrumu | 38 |
| Figür 10: Kütle spektrumu | 39 |
| Figür 11: FT-IR spektrumu | 39 |
| Figür 12: ¹ H NMR spektrumu | 40 |
| Figür 13: ¹³ C NMR spektrumu | 40 |
| Figür 14: Kütle spektrumu | 41 |
| Figür 15: FT-IR spektrumu | 41 |
| Figür 16: ¹ H NMR spektrumu | 42 |
| Figür 17: Kütle spektrumu | 43 |
| Figür 18: FT-IR spektrumu | 44 |
| Figür 19: ¹ H NMR spektrumu | 45 |
| Figür 20: ¹³ C NMR spektrumu | 45 |
| Figür 21: Kütle spektrumu | 46 |
| Figür 22: FT-IR spektrumu | 46 |
| Figür 23: ¹ H NMR spektrumu | 47 |
| Figür 24: Kütle spektrumu | 48 |
| Figür 25: FT-IR spektrumu | 49 |

| | |
|---|-----------|
| Figür 26: ^1H NMR spektrumu | 50 |
| Figür 27: ^{13}C NMR spektrumu | 51 |
| Figür 28: Kütle spektrumu | 52 |
| Figür 29: FT-IR spektrumu..... | 52 |
| Figür 30: ^1H NMR spektrumu | 53 |
| Figür 31: ^{13}C NMR spektrumu | 54 |

1. GİRİŞ

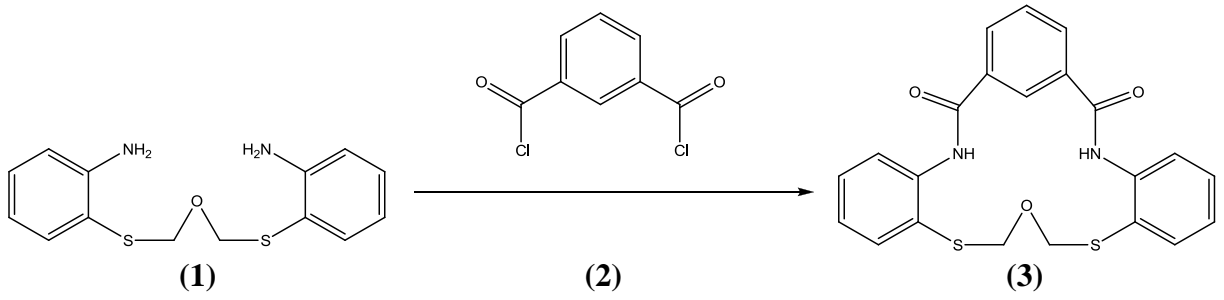
Son yıllarda heteroatom içeren makrosiklik ligandların tasarımı ve sentezi organik kimya, anorganik kimya, biyokimya, çevre kimyası, ilaç kimyası, boya sanayisi ve koordinasyon kimyasında önemli bir yer almıştır. Özellikle metallerin sudan uzaklaştırılmasına dayanan analitik yöntemlerde çeşitli metaller ile oluşturdukları komplekslerden yararlanılması bu ligandların önemini gün geçtikçe arttırmıştır. Bu nedenle ligand olarak kullanılacak yeni maddelerin ve bunların komplekslerinin sentezlenerek yapılarının aydınlatılması günümüzde büyük önem taşımaktadır.

Bazı durumlarda doğa, fotosentez, depolama, moleküler oksijen taşınması ve diğer solunum sistemleri gibi birçok biyolojik fonksiyon için makrosiklik türevleri tercih etmektedir. Taç eterdeki oksijen donör atomunun kükürt veya azot atomu ile yer değiştirilmesiyle ve halkada amit, ester, eter gibi farklı fonksiyonel grupların bulunması ile biyolojik sistemler için protein- metal bağlı modeller yapılabilir [1].

Makrosiklik ligantların çeşitli donör merkezlerinin olması ile son derece spesifik moleküler işlevleri yerine getirebilen alışılmışın dışında yeni supramoleküller oluşturulabilir. Son yıllarda bu bileşikler ve konukları olan, geçiş metal iyonları ve biyomoleküllerin (nükleik asit, proteinler, ...) arasındaki kesin moleküler tanıma biyoorganik kimya, biyo koordinasyon kimyası, biyoloji, tıp ve ilgili bilim ve teknoloji alanlarını kapsayan dallar için supramoleküler kimyanın çalışma konularını oluşturmaktadır [2].

Sentetik değişiklikler için yapısal yönlülüğü ve uygunluğu nedeniyle, amit sikloheterofanlar piridin ünitesi ile birleşerek çok farklı özellikleri sağlayacaktır. Bu maddelerin olası bir uygulama yöntemi olan organik katalizör ve metal ile kompleks oluşturularak yapıların moleküler özelliği artırılabilir. Yapılan çalışmalarda azot, kükürt ve oksijen içeren hetero donör atomlarına sahip aza-tiyo-okso makrosiklik ligand serileri rapor edilmiş ve birçok potansiyel donör merkezine sahip olduklarından ve biyomoleküllere bağlanabilme özelliğinden dolayı çeşitli metal iyonlarına koordine olabilmektedir [3,4].

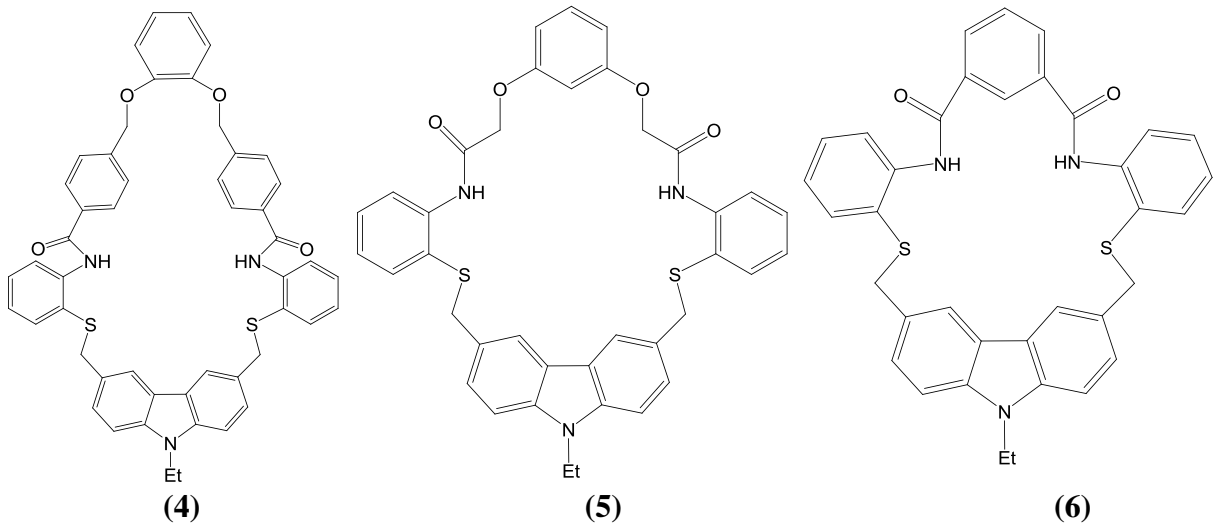
Örneğin şekil 1.1'de sentezlenen ligantın (3) gümüş kompleksinden, ayırma ve uzaklaştırma tekniklerinin gelişimi, fotoğraf malzemeleri ve kanser radyoimino terapisinde faydalanılır [5].



Şekil 1. 1 Kanser tedavisinde kullanılmak üzere sentezlenmiş makrosiklik ligandın yapısı

Tasarlanan yeni supramoleküllerin sentezi ve biyomoleküler etkileşimlerini çalışmak için basit modellerin geliştirilmesinin potansiyel önemi sentez kimyacılarının ilgisini çekmektedir.

Bakterilere karşı bifenomisin B, vankomisin tipi glikopeptid antibiyotikler ve 1.1 o-binafil karbazolü kapsayan yeni makrosiklik peptid antibiyotiklerin sentetik gelişimi son birkaç yıl süresince etkileyici değişimlere maruz kalmıştır. Açık gözenekli siklik peptidler biyolojik olarak önemli iyon ve nötral moleküller için taşıma aracı olarak çok yararlıdır. Şekil 1.2' deki bileşikler bunun için sentezlenmiş karbozollerdir [6].



Şekil 1. 2 Biyolojik fonksiyonları olan sentezlenmiş makrosiklik karbazolfan amit yapıları

Halkalı amitler, moleküler reseptörler ve anti HIV aktif ajanlar içeren substratların biyolojik etkileşiminde moleküler tanıtıcı olarakta denenmektedir. Bir çok biyolojik fonksiyon için doğanın makrosiklik ligandları ve onların komplekslerini tercih ettiği bir gerçektir. B12 vitaminin oluşumu, memelilerde oksijenin taşınımı ve diğer solunum sistemleri bu biyolojik fonksiyonlara birkaç örnektir. *In vivo* çalışmalarda, halkalı peptitlerin lineer halde olanlara göre daha kararlı olduğu dolayısıyla ilaç taşınımı içinde daha elverişli ve kısmen proteolitik bozunmaya da daha dayanıklı olmaları diğer bir özelliğidir [7,8].

Yapılan çalışmalar incelendiğinde makrosiklik amit sentezlerken difonksiyonlu asit klorürlerden ve difonksiyonlu aminlerden faydalanılmıştır. Taç yapılı amitleri sentezlemenin bir çok yolu olmasına rağmen, aminleri ve açıl klorürleri kullanarak sentezi gerçekleştirmenin en uygun yol olduğu düşünülmüştür [9].

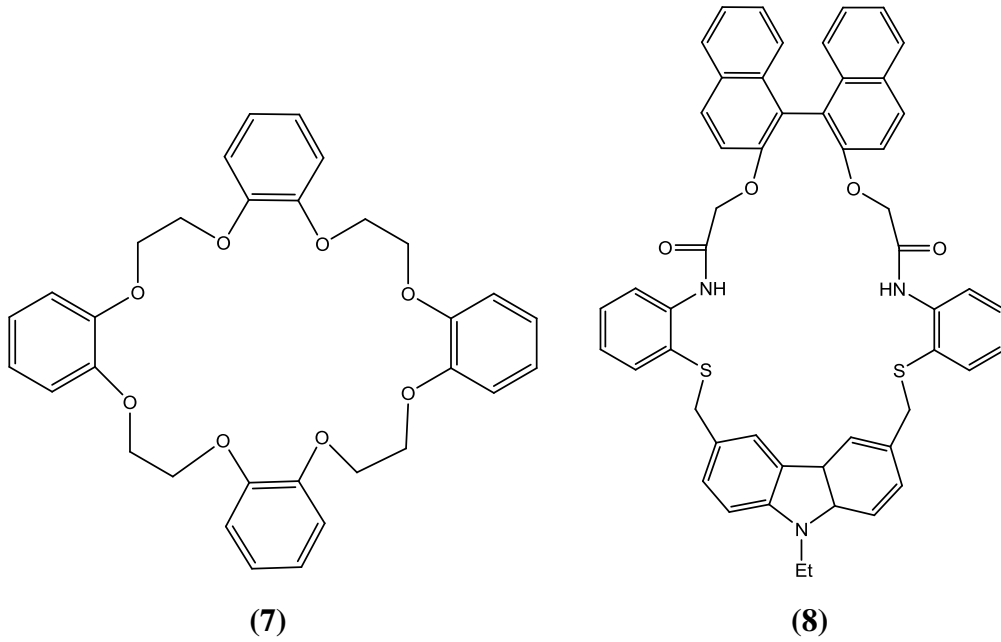
Makrosiklik ligandların yapısal özellikleri Kütle spektroskopisi, FT-IR, ^1H ve ^{13}C NMR spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Birkaç makrosiklik ligandın antimikrobiyal aktiviteleri bazı bakterilere karşı ve antifungal özellikleri de birkaç maya kültürüne karşı iki farklı yöntemle belirlenmiştir. Bu yöntemler 'seyreltme yöntemi' ve 'difüzyon yöntemleri' dir. Bileşikler, IUPAC Sınıflandırması Fan Sistemi ile verilmiştir [10,11].

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Makrosiklik Ligandlar

Makrosiklik ligandların genel tanımı şu şekilde yapılabilir; dokuz veya daha fazla sayıda üye bu üyelerden en az üçü hetero atom olan halkalı bileşikler makrosiklik ligand olarak bilinir. Makrosiklik kelimesi, makro ve siklik kelimelerinden türetilmiş olup büyük halkalı anlamını taşımaktadır. Makrosiklik bileşik denildiği zaman, en geniş anlamı ile hidrokarbonlar ve hetero atom içeren büyük halkalı bileşiklerin gelmesi doğaldır. Makrosiklik ligandların metal-iyon kimyası, günümüzde inorganik kimyanın büyük bir kolunu oluşturmakta ve bu alandaki ilginç gelişmeler artan bir yoğunlukla devam etmektedir.

Makrosiklik ligandların yapılarında yer alan başlıca hetero atomlar azot, oksijen, kükürt nadiren de olsa fosfor, arsenik, selenyum ve silisyum atomlarıdır. Halkada yer alan atomlar aynı cinsten şekil 2.1'de **7** veya farklı cinsten şekil 2.1'de **8** olabilir. Yapısal olarak incelendiklerinde merkezde elektro pozitif atomları bağlayabilen hidrofilik bir kavite (boşluk) ve dışta hidrofobik karakter gösteren esnek bir yapının olduğu görülür [12].



Şekil 2. 1 Başlıca hetero atom bulunduran makrosiklik ligand yapıları

Makrosiklik ligandlar anyon ya da kation bağladıklarında belli konformasyonel değişikliklere uğrarlar [33].

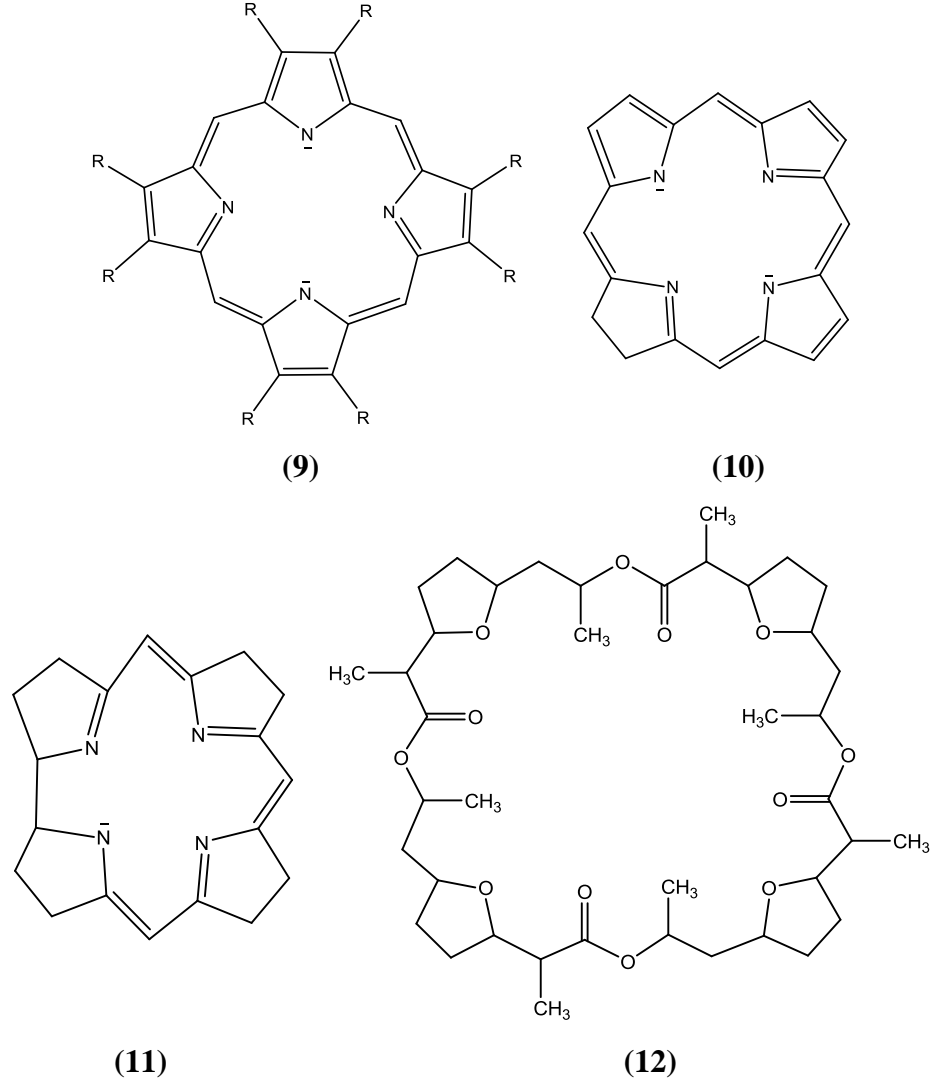
Makrosiklik ligandlarda metal kationunun iyon-dipol etkileşimi (makrosiklik yapının içinde bulunan alkali metal iyonları, halkadaki donör atomları ile etkileşimi) ile makrosiklik halkadaki donör atomlara bağlanabileceği boşluk mevcuttur. Bu boşluğun çapı makrosiklik yapıda yer alan atomların sayısı ile doğru orantılıdır [34,35].

2.1.1. Doğal Makrosiklik Bileşikler

Makrosiklik ligand komplekslerinin incelenmesi, biyokimya yönünden de çok önemlidir. Bu sistemlerin önemi solunum sistemlerinde, fotosentez olaylarında oksijen taşınımlarında ortaya çıkar. Sentezlenecek makrosiklik ligandların biyolojik sistemler için model teşkil etmesi bu bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasının önemini arttırmıştır. Makrosiklik ligand kimyasının gelişimi doğal sistemlerin incelenebileceği kıymetli bir zemin hazırlamıştır.

Demir içeren hemi proteinlerin (kırmızı kan hücrelerindeki oksijen taşıyan protein) porfirin halkası (9) , klorofilde magnezyumun bağlı olduğu klorin kompleksi (10), B12 vitamininin korrin halkası (11) doğal makrohalkalara örnek olarak gösterilebilir.

Tabiatta oldukça farklı yapıda makrosiklik ligandlar mevcuttur. Seçici olarak potasyumu bağlayabilen antibiyotik nonaktin (12) buna bir örnektir. Bu antibiyotik sulu ortamda potasyum iyonunu seçimli olarak bağlar ve böylelikle sodyum iyonunun değil, potasyum iyonunun hücre zarından ve suni yağ fazlarından geçmesini sağlar [13,28].



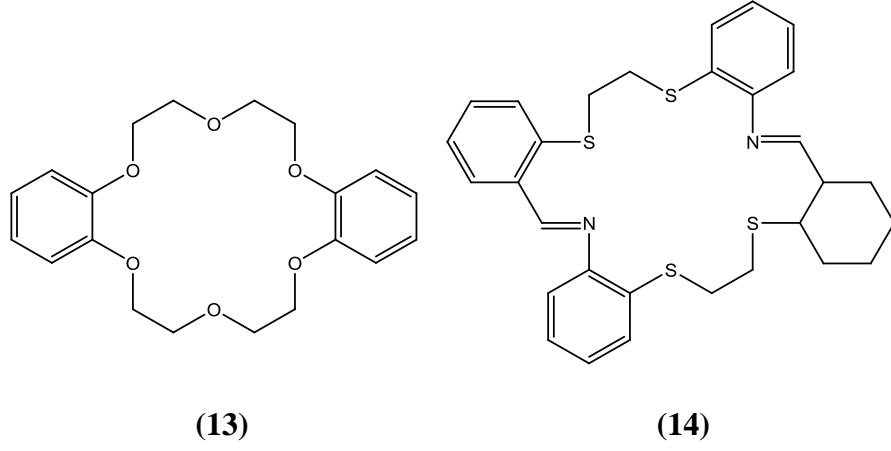
Şekil 2. 2 Biyolojik sistemlerde mevcut bazı makrosiklik ligandların yapıları

2.1.2. Sentetik Makrosiklik Bileşikler

Doğal olanlar kadar sentetik makrosiklik ligandlar hakkında da çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda siklik ligand komplekslerinde spesifik özelliklerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Özellikle makrosiklik kompleks oluşumunun elektrokimyasal, yapısal, termodinamik ve kinetik özellikleri üzerine çalışmalar yapılmıştır [37].

Sentetik makrosiklik bileşikler yapısında yer alan donör atomlara göre ikiye ayrılırlar. Birincisi oksijen donör atomunu içeren ve yapısı taça benzediğinden taç eter olarak adlandırılan makrosiklik ligandlardır (13). İkincisi, azot donörleri (azamakrosiklik), sülfür donörleri (tiyoeterler), fosfor ve arsenik donörleri ve karışık donörler içeren ligandlardır.

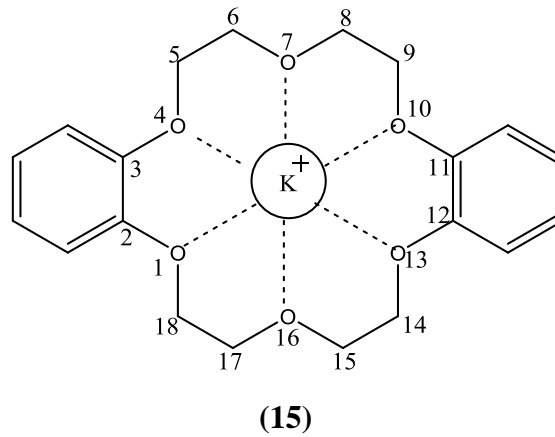
Dörtten fazla ve karışık donör atoma sahip makrosiklik ligand için şekil 2.3 örnek olarak verilmiştir **(14)** [14].



Şekil 2. 3 Sentetik makrosiklik bileşik yapıları

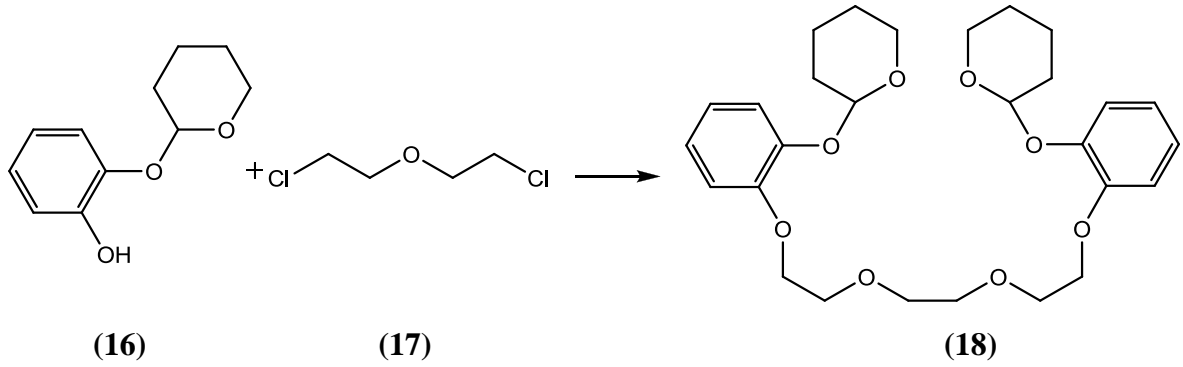
2.2. Makrosiklik Ligand Tarihçesi

Makrosiklik bileşiklerle ilgili en büyük atılım, 1967 yılında C. J. Pedersen'in taç eterlerle ilgili yaptığı bir çalışmadır. Pedersen, bu çalışmasıyla 1987'de Nobel Kimya ödülünü almıştır. Pedersen'in incelemeleri sonucunda yan ürün olarak elde ettiği bileşiklerin, örneğin potasyum permanganat bileşiğindeki potasyum iyonunu **15** no'lu yapıdaki gibi şu şekilde tuttuğu anlaşılmıştır (Şekil 2.4) [15].

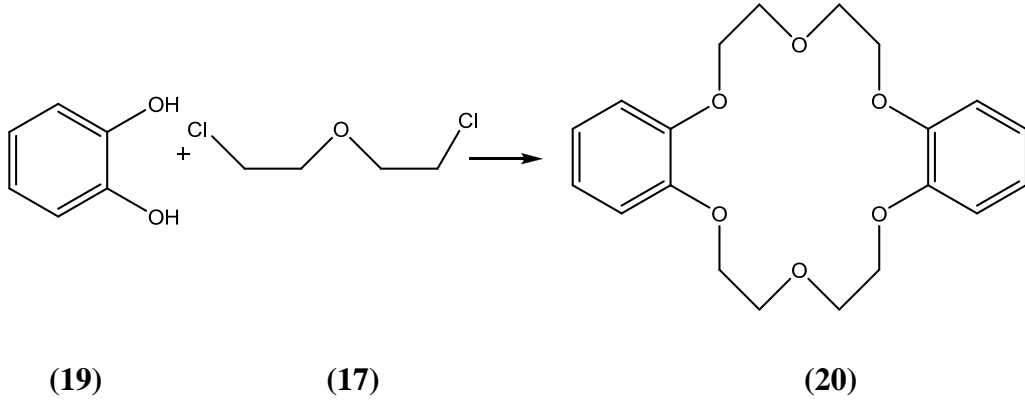


Şekil 2. 4 C. J. Pedersen 'nin 1967 yılında sentezlediği makrosiklik yapı

Bu bileşikte, eterik yapıların içinde bulunan alkali metal iyonları, halkadaki oksijen atomlarıyla iyon-dipol etkileşimi yapmaktadır. Bunlar bilinen koordine kovalent bağlardan farklıdır. Bu yapının pek çok alışılmadık özelliği vardır. Bunlardan en önemlisi, organik çözücülerde fevkalade iyi çözünebilir eterik bir yapının alkali metal iyonuyla etkileşimi nedeniyle organik ortamlara alkali metal iyonu ve karşı anyonunu taşıma olanağı vermesidir. Anyon bu ortamda iyi çözünemeyeceğinden, reaktivitesi çok artar. Böyle iyonlara “çıplak iyon” anlamında naked ion denilmektedir.



Şekil 2. 5 C. J. Pedersen ‘nin gerçekleştirmek istediği reaksiyon

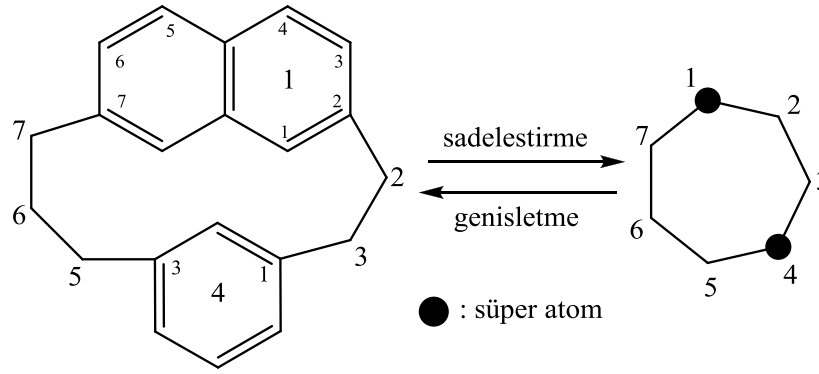


Şekil 2. 6 C. J. Pedersen ‘nin yan ürün olarak elde ettiği makrosiklik bileşik

Pedersen, yukarıda görülen iki benzen halkalı taç eter molekülünü (potasyum iyonu hariç) dibenzo-18-crown-6 olarak isimlendirmeyi önermiştir. Burada 18, toplam üye sayısını, crown taç anlamında halkalı bir yapıyı, 6 molekül içinde heteroatom sayısını ve dibenzo da yapıda iki adet benzen halkasının bulunduğunu anlatmak için kullanılan ifadelerdir.

2.3. Makrosiklik Bileşiklerin İsimlendirilmesi

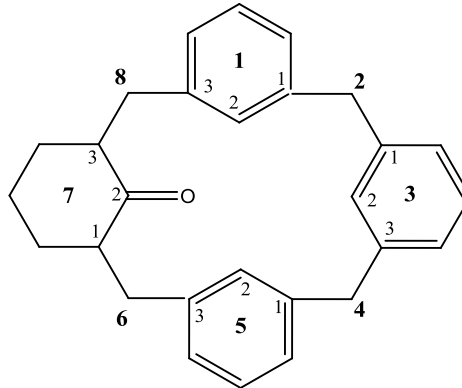
Tasarlanan ve sentezlenen maddelerin artmasıyla, bu konularda bir isimlendirme sistematüğini zorunlu kılmıştır. IUPAC'ın tavsiyeleri dikkate alınarak, IUPAC Fan isimlendirme sistemi yapılmıştır. Organik yapılara yeni adlandırma isimleri monte edilerek oluşturulmuştur. Karmaşık yapıyı bileşenin parçaları tanımlar. Bu diğer isimlendirme sistemlerine göre daha basit bir fikre dayanmaktadır. Ana iskelet "sadeleştirme" işlemi olarak adlandırılan bir işlemle değıştirilir. Bu çok atomlu yapılarda basitleştirilmiş iskeletin özel atomları süper atom yerini alır. IUPAC Fan isimlendirme sistemine göre eğer basitleştirilmiş iskelet yapısında bir sübstitüe grup varsa bu da dikkate alınmalıdır [10,11].



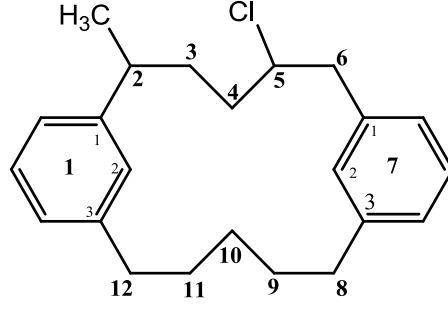
Basitleştirilmiş iskelet adı: sikloheptafan

Fan sisteme göre isimlendirme: 1-(2,7)-naftalin-4-(1,3)-benzenasikloheptafan

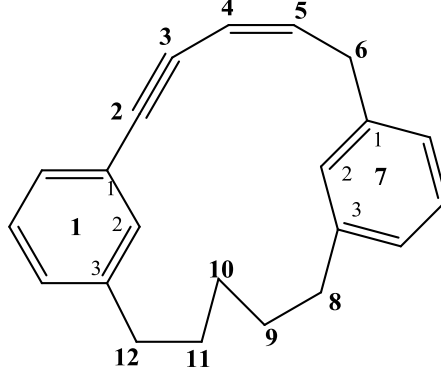
Şekil 2. 7 IUPAC Phane isimlendirme sistemine göre bileşüğün isimlendirilmesi



1,3,5-(1,3)-tribenzana-7-(1,3)-siklohegzanasiklooktofana-7²-on



5-kloro-2-metil-1,7-(1.3)-dibenzanasiklododekafan



1,7-(1.3)-dibenzanasiklododekafan-4-en-2-in

Şekil 2. 8 IUPAC Fan isimlendirme sistemine göre bazı örnekler

2.4. Makrosiklik Ligandların Sentezi

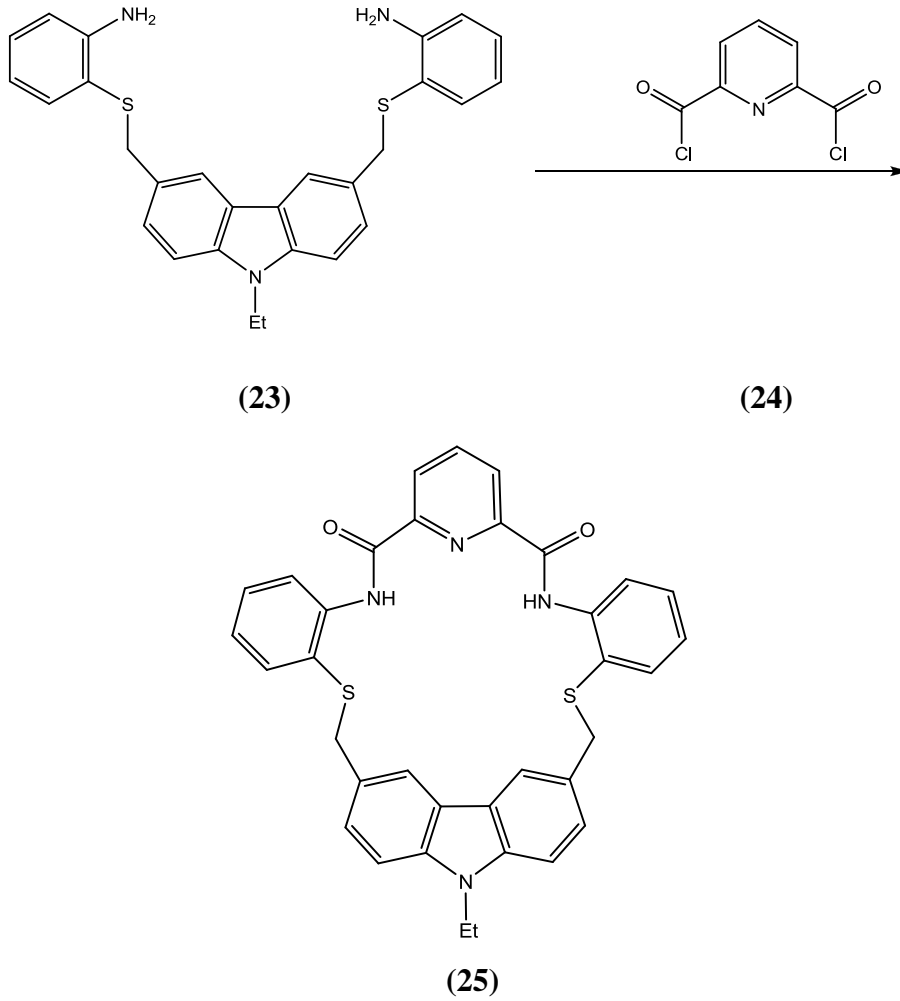
Makrosiklik ligandların oluşumu için genelde difonksiyonlu alkol türevleri ve difonksiyonlu halojen türevleri kullanılır. Bu tür reaksiyonlarda polimer ürünler doğal ve beklenen ürünler olarak karşımıza çıkmaktadır. Polimer ürün elde edilmeksizin istenen bileşikler elde edilmesi için türlü tekniklere başvurulmaktadır. Makrosiklik ligand sentezleme yöntemleri çok sayıda ve çeşitlidir. Ancak yayınlanan halkalaşma reaksiyonları iki önemli kategoriye ayrılabilir.

Bu tekniklerden ilki direkt sentezdir. Bu tür sentezlerde halkalaşma reaksiyonu alışlagelen bir organik reaksiyonla yürür ve halkalaşma reaksiyonu bir metal iyonunun direkt etkisinden bağımsızdır. İkinci tür reaksiyonlarda halkalı ürünün oluşumu için bir metal iyonunun varlığından etkilenir. Metal iyonu halkalaşma reaksiyonunda kalıp (template) olarak davranır.

Hem direkt sentezde hem de kalıp (metal-iyon kontrollü) sentezlerde normal öncelik lineer polimerisasyonu ve diğer reaksiyonları engelleyen stratejinin seçilmesiyle istenen ürünün verimi maksimumlaştırılır.

2.4.1. Direkt Sentezler

2.4.1.1. Seyreltik Çalışma Yöntemi



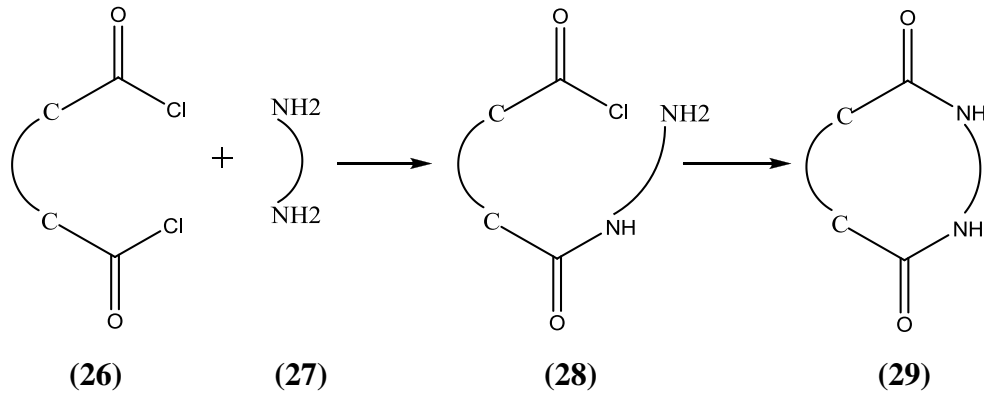
Şekil 2. 9 Antibakteriyel ajan olarak sentezlenmiş karbazollerin yapıları

Polimerik ürün oluşmaması için istenen 23. ve 24. reaktifler, çok seyreltik ortamda çok yavaş mümkünse aynı hızda damlatılır. Bu koşullar yarım kondanse olmuş parçanın reaksiyon çözeltisi içerisinde başka bir molekülle moleküller arası bir kondenzasyona maruz

kalması yerine kendi kendine (head-to-tail) reaksiyonu verme olasılığını arttırarak halkalaşmayı destekleme eğilimindedir (Şekil 2.10) [1].

Bu yöntemin sakıncası son derece küçük miktarda ürün elde etmek için çok miktarda çözücü ve büyük reaktör hacimleri kullanılmasıdır. Diğer sentetik problem ise, çoğu başlangıç reaktiflerinin sudan etkilenmesidir. Reaksiyon kaplarından tamamen suyu uzaklaştırmak çok zordur ve kullanılan çözücülerin çoğu higroskopiktir [36].

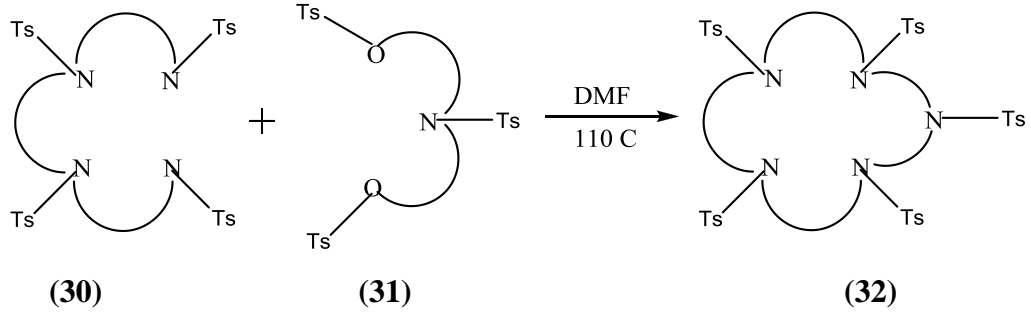
Seyreltik çalışma yönteminin kinetik açıdan incelenmesinde önemi vardır. Difonksiyonlu bileşiklerin kaynaşması, her iki bileşiğe de bağlı olduğundan reaksiyonun bu aşaması her iki bileşiğin konsantrasyonunda bağlıdır ve reaksiyon 2. derecedendir. Oysa birer uçları kaynaştığında meydana gelen ürün birinci mertebeden bir kinetik reaksiyonu mümkün kılar (Şekil 2.11).



Şekil 2. 10 Kinetik açıdan incelenen makrosiklik yapı

2.4.1.2. Diğer Halkalaşma Reaksiyonları

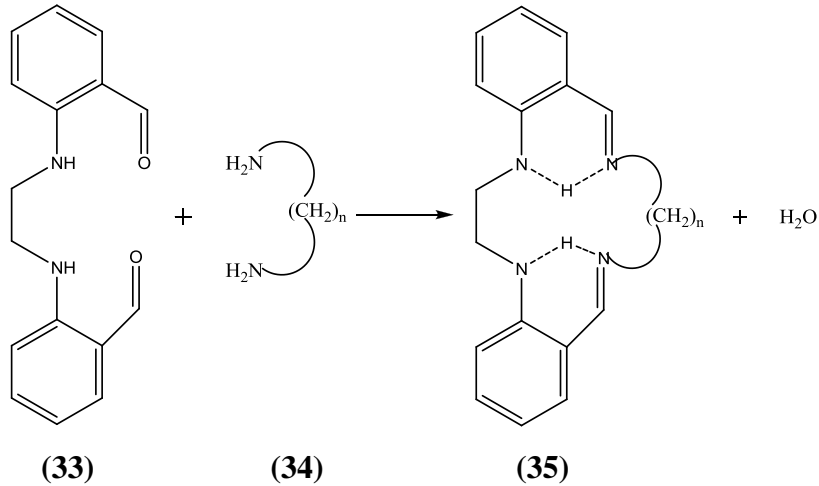
Makrosikliklerin N-tosil grublarını içeren bir serisi tosilli (tosil = p-toluensülfonül) reaktiflerden başlanarak direkt yolla sentezlenebilir. Şekil 2.12 bu tip reaksiyonların bir özetidir.



Şekil 2. 11 N- Tosil gruplarını içeren makrohalka sentezi

Bu tip reaksiyonlar az seyreltik ortamda uygulanmasına rağmen başarılıdır. Halkalı tosilatlı ürünlerinin verimleri de oldukça yüksektir. Aşırı seyreltik ortam koşulları uygulanmamasına rağmen sentezlenen halkalı tosilatlı ürünlerin veriminin oldukça yüksek olmasının nedeni tosil gruplarının hacminden ileri gelmektedir. Bu gruplar reaktantlarda veya ara ürünlerde bağ rotasyonu gibi serbestlik derecesini azaltır. Bu azalmanın bu sistemler için polimerisasyona oranla halkalaşmayı arttırdığı düşünülmektedir.

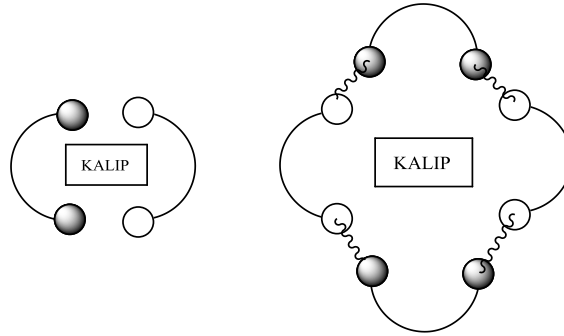
Seyreltik çalışma prensibi ve kalıp (template) etki ile direkt olarak makrosiklik ligand sentezlemenin dışında birde özel şartların yerine getirilmesiyle makrosiklik ligand sentezlenebilir. Örneğin orta derecede seyreltik koşullarda 14-22 arasında üyeye sahip makro halkalar direkt kondensasyonla sentezlenebilir (Şekil 2.12). Bu ligand serisinde hidrojen bağları olduğu görülür. Halka içinde elektron çiftleri arasında olabilecek elektron çiftleri itmesini azaltır. Bu sistemde hidrojen bağları bir metal katyonuna benzer şekilde davranarak halka oluşuma yardımcı olur ve onu kararlı kılar [16,17].



Şekil 2. 12 14-22 arasında üyeye sahip makrosiklik ligand yapısı

2.4.2. Kalıp Etkisi (metal-iyon kontrollü) ile Makrosiklik Ligand Sentezi

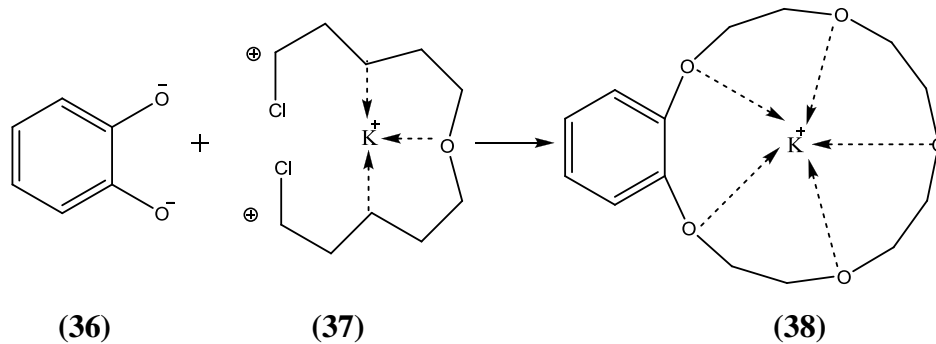
Kalıp etkisinden kısaca bahsetmek gerekirse; metal iyonları varlığında kaynaşma reaksiyonları yapıldığı zaman, iki molekülün aktif uçlarının birbirine doğru yönelmesi ve istenen reaksiyonun gerçekleşmesinin mümkün olduğu bulunmuştur. Bu olaya “kalıp etkisi” adı verilmektedir. Olayı aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz (Şekil 2.14) [31,32].



Şekil 2. 13 Kalıp (template) etkisinin şematik gösterimi

Kalıp etkisi altında gerçekleşen reaksiyonlar, koordinasyonun bir sonucu olarak başlangıçtaki ligantların etkileşimlerinin uygun uzaysal yöntemlerle ya şartlanmış ya da önemli ölçüde kolaylaştırılmış dönüşümler olarak adlandırılır. Burada metal iyonu veya başka bir merkez reaktivite üzerinde organizatör ve yönlendirici olarak rol oynar [18].

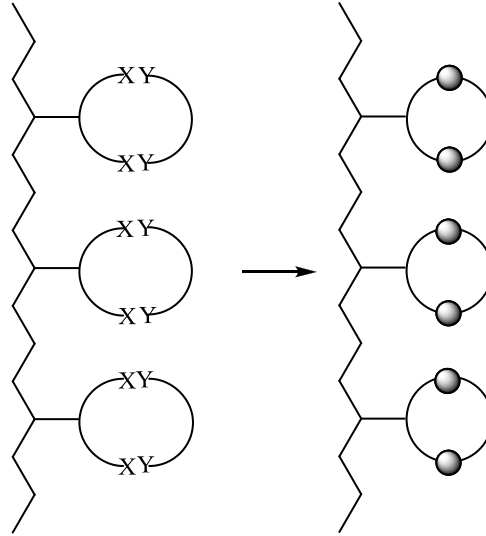
Öyle reaksiyonlar vardır ki, metal iyonu olmaksızın gerçekleşmesi imkansızdır. Kalıp etkisi molekül içi veya moleküller arası olmak üzere iki türe ayrılabilir.



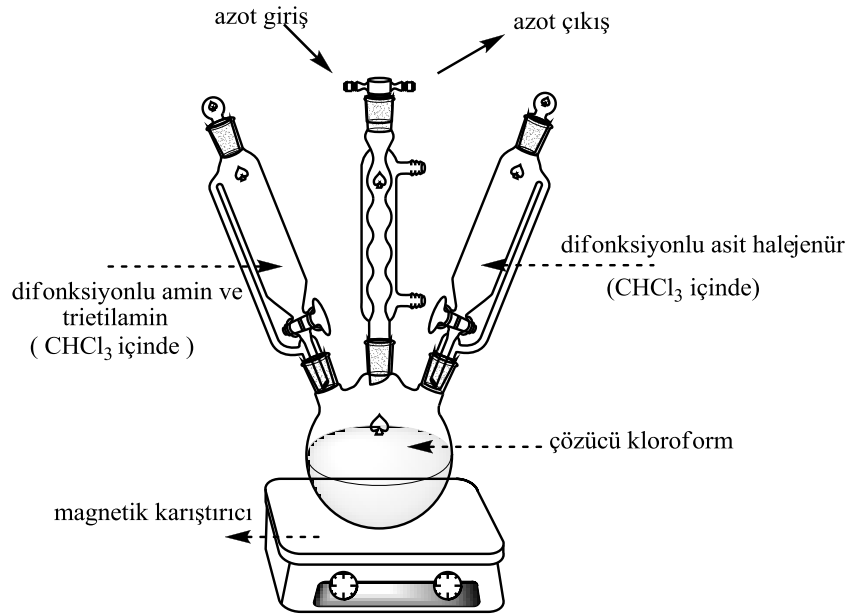
Şekil 2. 14 Potasyum metali ile kalıp etkisi yaratılarak sentezlenmiş makrosiklik yapı

2.4.3. Polimer Destekli Makrosiklik Ligand Sentezi

Yeni bir teknik türüdür. Seyreltik çalışma yönteminin getirdiği dezavantajlar yeni tekniklerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu yöntemin esası polimer bir madde üzerinde birbirinden yeterince uzakta iki fonksiyonlu grup oluşturulması ve seyreltik bir ortam sağlandığında polimerleşmeye gitmeksizin reaksiyonun yürütülmesi şeklinde özetlenebilir (Şekil 2.16) [19].



Şekil 2. 15 Polimer destekle makrosiklik ligand sentezinin şematik gösterimi



Şekil 2. 16 Seyreltik ortamda çalışığımız deneylerimizin temsili gösterimi

2.5. Antimikrobiyal ve Antifungal Özellikler

2.5.1. Antimikrobiyal Bileşikler ve Etki Mekanizmaları

“Yeryüzünde bulunan canlılar devamlı olarak birbirleriyle karşılıklı ilişki içerisindeyler. Canlılar arasında bu ilişki; bazen birbirine zarar vermeksizin kommensal, bazen birisi birisinden vazgeçemeyeceği simbiyoz şekilde sürer gider.

İnsanlarla zararına ilişki kuran ya da kurmaya çalışan mikroorganizmalar patojen olarak isimlendirilir. Patojen bir mikroorganizma insan vücuduna yerleştikten sonra çoğalma olanağı bulup çoğalarak kendisine ve kendisine ait ürünlerle, vücut savunma sistemleri arasında çatışma ve bu savaş sonucu insan vücudunda meydana gelen belirtilerin toplamı ile kendisini gösteren duruma enfeksiyon denir. İnsanlar, enfeksiyon ve enfeksiyon hastalıklarıyla savaşlarını çok eski dönemlerde başlatmışlardır. 19. Yüzyıl sonlarında, Luis Pasteur (1822-1895) ve Robert Koch (1845-1910) mikrobiyolojinin altın çağını başlatmışlardır. Paul Ehrlich (1845-1915) vücudu hastalandıran mikropları veya kanser hücrelerini kimyasal maddeler ile yok etme metodu olan kemoterapiye giriş sağlamıştır.

Pasteur; mikroorganizmaların üretilmesine uğraş gösterdiğinde; bazı bakterilerin kültür ortamlarında diğer bazı bakterilerin gelişimini engellediğini ve bazen bunların öldürücü olduklarını gözlemiş ve bu olaya “antibiosiz” ismini vermişti (1871). Aynı olay; Alexander Fleming (1881-1955) tarafından da incelenmiştir. Aslında mantardan salgılanan ve mantar etrafında bakterileri öldüren mantar salgısına “penisilin” ismi verilmiştir. Canlılardan elde edilip başka canlıları öldürmek için kullanılan etkenlere “antibiyotik” adı verilmiştir.

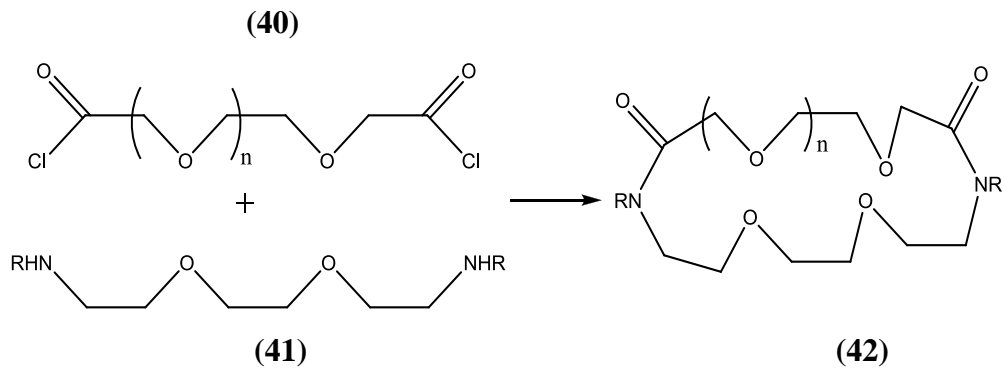
Bir antimikrobik bir organizmaya etkili olurken her zaman üremesini geri dönüşümsüz olarak durduramaz, yani öldüremez sadece üremesini durdurur. Bu şekildeki etki “bakteriyostatik” etki olarak isimlendirilir. Bazı antimikrobikler ise bakteriyi tam olarak öldürücü etki gösterirler bu tip antimikrobiklere ise “bakterisit” etkili antimikrobikler denir [20,29].

2.5.2. Antimikrobiklerin Etki Mekanizmaları

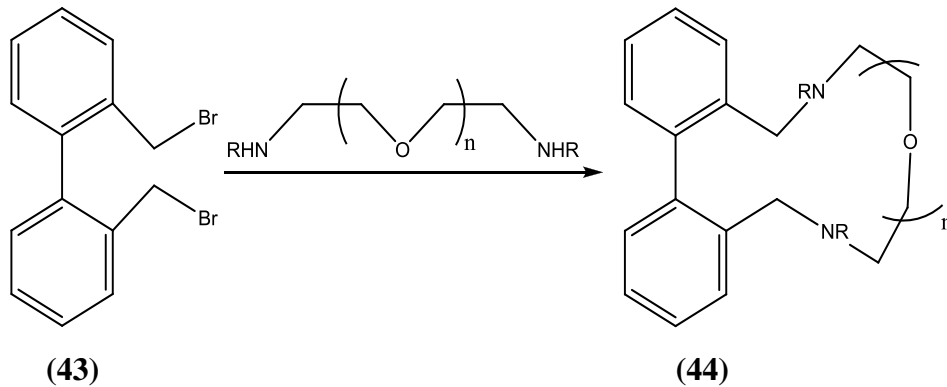
- 1- Bakteri hücre çeperinin yapımını engelleyerek,
- 2- Hücre zarı üzerine etki ederek,
- 3- Hücrede protein yapımını bozarak yada etki ederek,
- 4- Nükleik asit yapımını bozarak,
- 5- Metabolik olarak engelleyerek,

2.6. Makrosiklik Halka Sentezlerine Bazı Örnekler

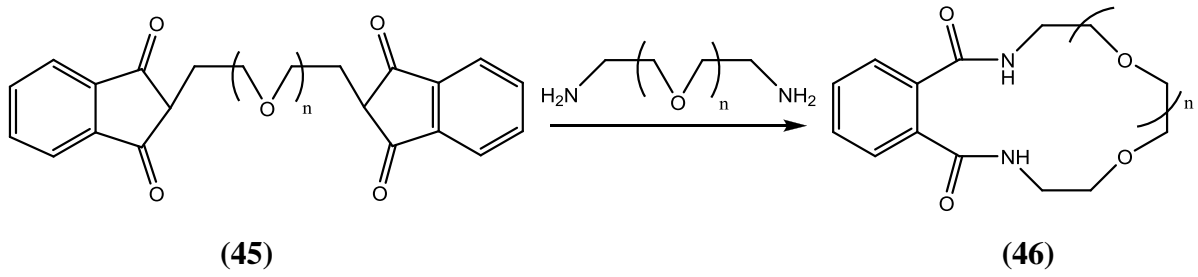
1- Stetter metodunu kullanarak Lehn ve arkadaşları büyük hacimdeki çözücü içerisinde diasit klorür ve daimini aynı anda koyarak dilaktamı yaptılar. Katılma işlemi geniş bir zaman aralığında yapılarak seyreltik ortam korunmak istenmiştir [21,30].



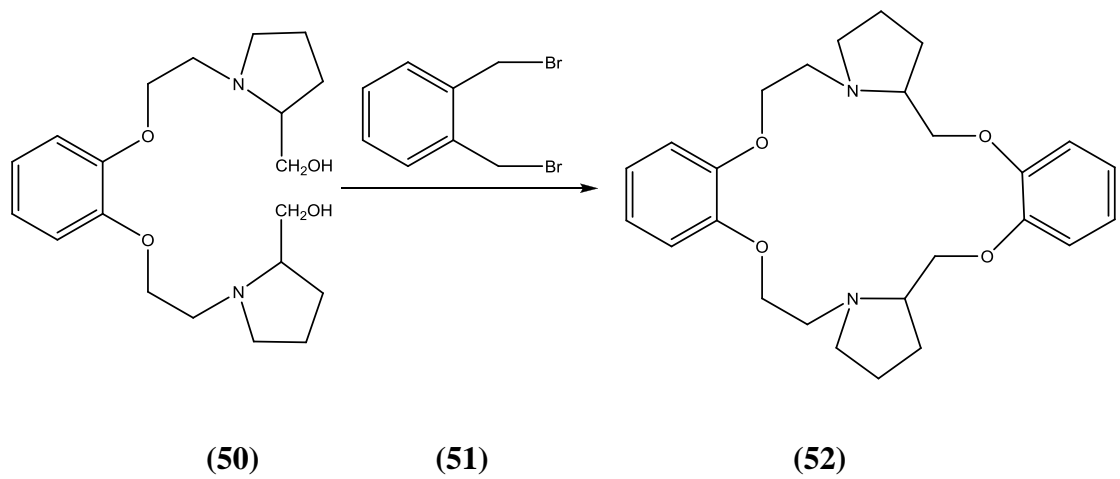
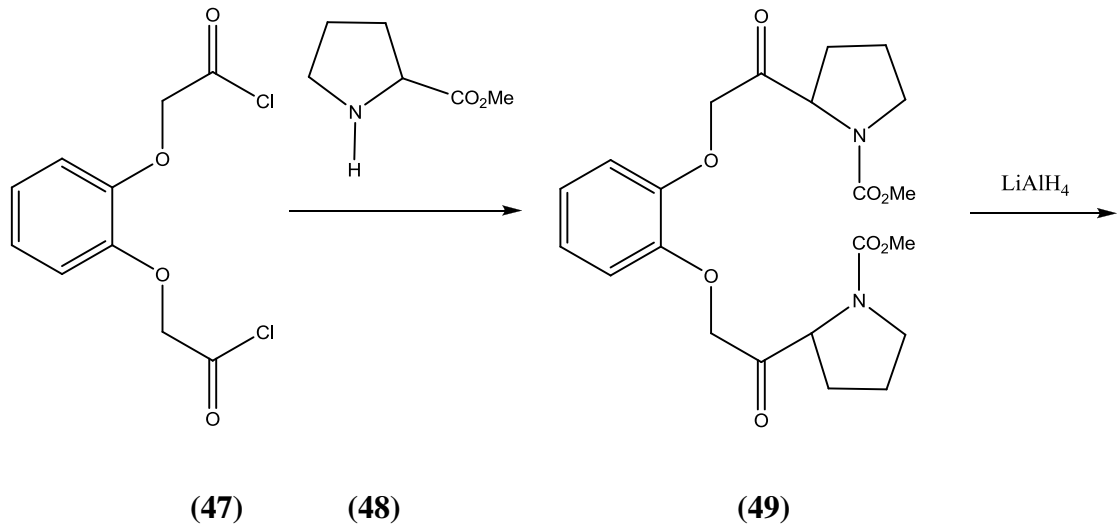
2- Sutherland ve arkadaşları bi fenil grubu içeren makrosiklik ligand hazırladılar [22].



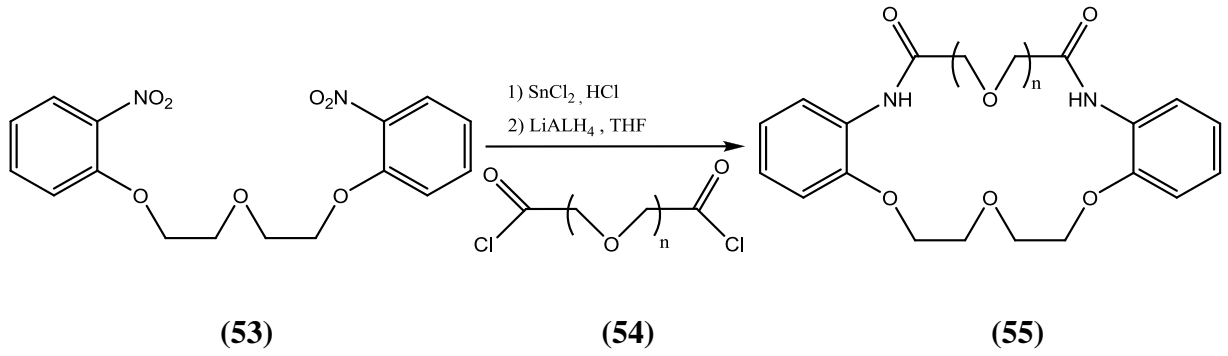
3- Kamalow ve arkadaşları metanol- su karışımı içinde oligo-etilen glikollerin bis (ftalamit) türevlerini kullanarak kromatografi ile ayrılabilen ftalamit kısmı içeren halka sentezlediler [23].



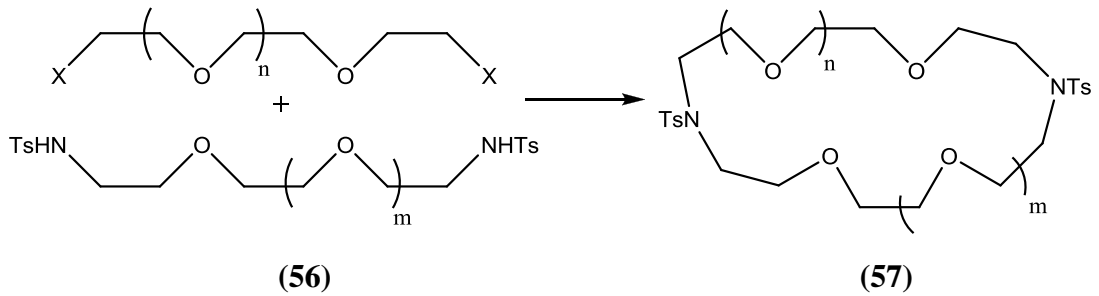
4- Wudl ve Gaeta iki benzo ve iki pirolidin halkası içeren bir makro halka elde etmek için optikçe aktif pirolin kullandılar [24].



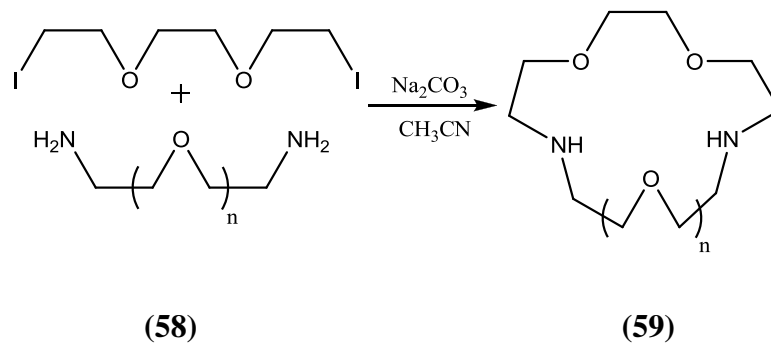
5- Lockhart ve Thompsan, bu metotta indirgeme ve onu takip eden halka kapatma basamağında bir triglikolil diklorür kullanarak dibenzo diaza crown sentezlediler [25].



6- Richman ve Atkins, trietilen glikolün di tosil türevleri ile trietilen glikol daiminin N,N'-bis (p-toluensulfonamit) in tepkimesiyle diaza-18-crown-6 nın N,N'-bis (p-toluensulfonamit) türevini hazırladılar [26].



7- Kulstad ve Malmsten, sodyum ve potasyum karbonatlarını kullanarak diiyodo eter ile bir diamino eterin reaksiyonu ile makrosiklik halka hazırladılar [27].



3. MATERYAL VE METOD

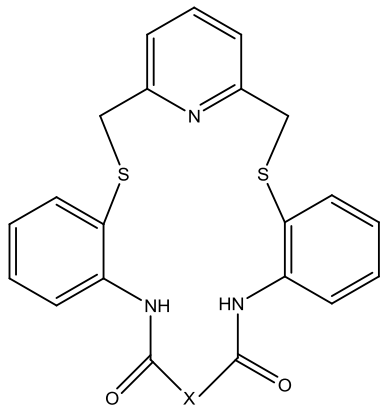
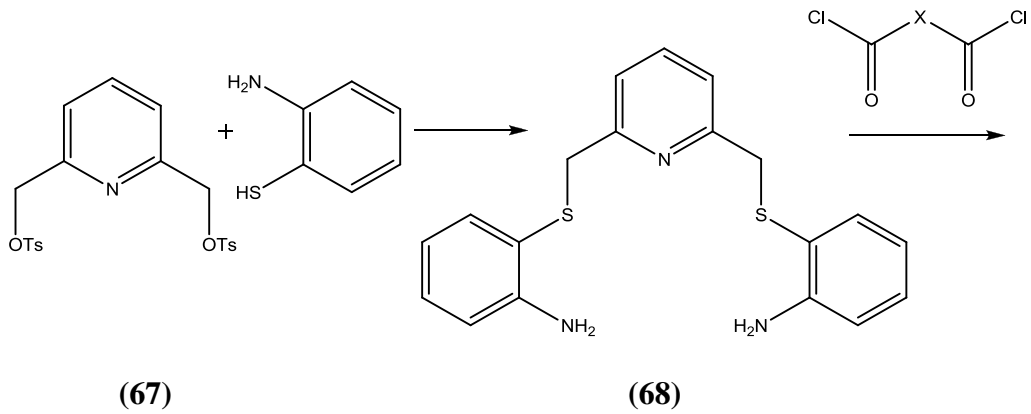
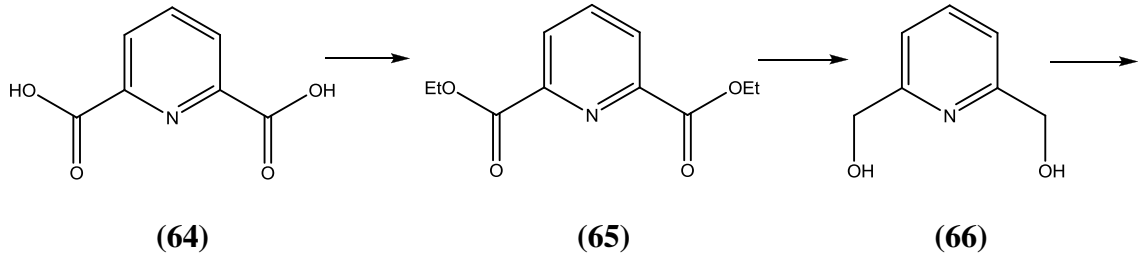
3.1. Kullanılan Kimyasallar

- Aseton (Teknik)
- Diklorometan (Teknik)
- Dietileter (Merck)
- Dötero kloroform (Merck)
- Dötero dimetil sülfoksit (Merck)
- Etanol (Merck)
- Etil asetat (Teknik)
- Hekzan (Teknik)
- %35'lik Hidroklorik asit (Merck)
- Kalsiyum klorür (Teknik)
- Kalsiyum sülfat (Merck)
- Kloroform (Teknik)
- Magnezyum sülfat (Merck)
- Moleküler sieve 4A (Fluka)
- Metanol (Merck)
- Silika jel 60 (70-230 mesh) (Aldirich)
- Sodyum bikarbonat (Teknik)
- Sodyum bor hidrür (Merck)
- Sodyum hidroksit (Teknik)
- Sülfürik asit (Teknik)
- Tetrahidrofuran (Teknik)
- Tiyonül klorür (Teknik)
- 2-aminotiyofenol (Aldirich)

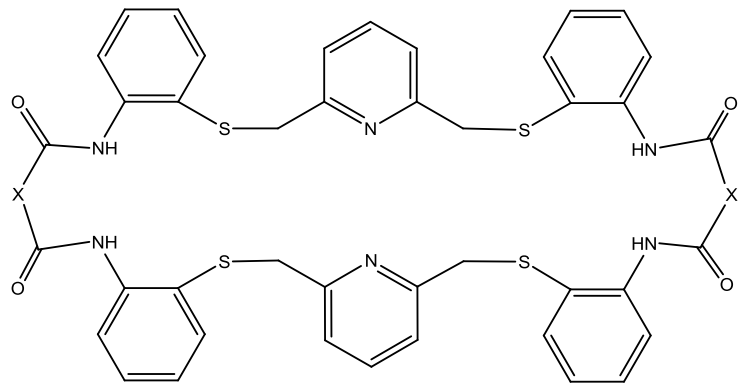
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Azot tüpü
- Brook Crompton 2 aşamalı vakum pompası
- Buchi Labrotechnik AG, R-114a29 B-480 Rotevaporatör
- Chittern Scientific magnetik karıştırıcı ısıtıcı; 4 kademe sıcaklık, 10 kademeye kadar hız ayarlı karıştırıcı
- Desaga Saarstedt-Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası
- Elektro-mag, 300°C termostatlı ısıtıcı
- Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450°C termostatlı ısıtıcı
- Gec Avery dört haneli terazi
- Nüve EV= (Vakum etüvü, 250°C, -760mm Hg vakumetre)
- Shimadzu IR 470 İnfrared Spektrofotometresi
- Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometresi

3.3. Metot



[1+1] Kondensasyonu



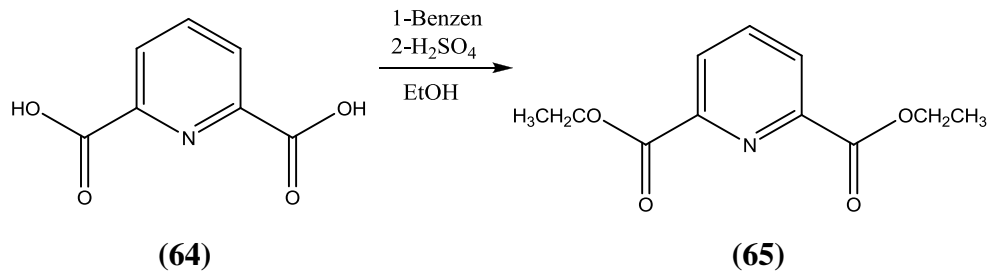
[2+2] Kondensasyonu

Bu çalışmada 2,6-piridindikarboksilik asitten başlayarak (**64**) altı yeni makro-heterosiklik amit sentezlenmiştir. Bu amaçla 2,6-piridindikarboksilik asit önce etanol içinde benzen ve H_2SO_4 kullanılarak esterleştirilmiş (**65**), ardından diester $NaBH_4$ ile indirgenerek alkole dönüştürülmüş (**66**), , alkol p-TsCl yardımıyla tosilata dönüştürüldükten sonra bu ditosilat (**67**) bazik ortamda 2-aminotiyofenol ile reaksiyona sokulmuştur. Ele geçen molekül (**68**) altı farklı diasit klorür ile kloroform içinde reaksiyona sokularak seyreltik ortamda, [1+1] veya [2+2] Kondensasyon reaksiyonu ile halka kapanması sağlanmıştır.

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR

4.1. DENEYSEL BÖLÜM

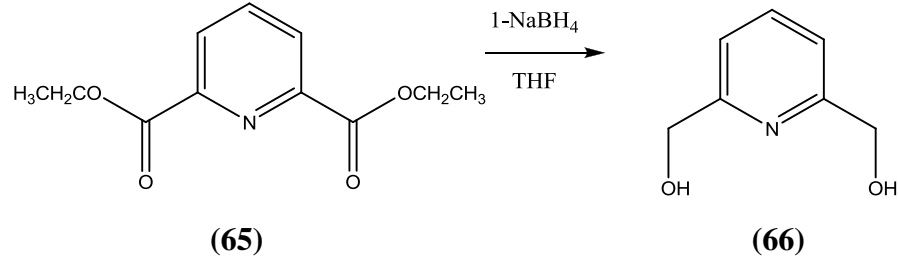
4.1.1. DENEY 1: Piridin-2,6 dikarboksilik asit dietil ester eldesi



33.4 gram dipikolinik asit (0.2 mol) (64) 400 mL susuz etanol' de çözüldü. Karışım, azot gazı altında Dean-Strak tuzağı kurularak 24 saat boyunca geri yıkandı. Tuzak bölümüne 8 mL H₂SO₄ ve 20 mL benzen konuldu. Etanol rotevaporatörde uçurulduktan sonra 100 mL su eklenerek Na₂CO₃ ile pH yaklaşık 6.5-7 yapılarak kalan asitler nötrale edildi. Meydana gelen karışım, CHCl₃ (3×50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutulduktan sonra rotevaporatörde uçuruldu. Vakum altında kurutuldu. 37.02 gram olarak elde edilen ürün beyaz renkli ve kristal yapıydı. Verim % 83. Erime noktası 40.5-41 °C. (Literatürde 41-41.5 °C).

FT-IR (cm⁻¹): 2968 ν (C-H), 1696 ν (C=O), 1243 ν (C-O) ¹H NMR (CDCl₃), δ _H ppm: 1.47 (t, 2CH₃, J=7.25 Hz), 4.50 (q, 2CH₂, J= 7.16 Hz), 8.01 (t, 2H, J=7.75 Hz), 8.29 (d, 1H, J=7.92 Hz).

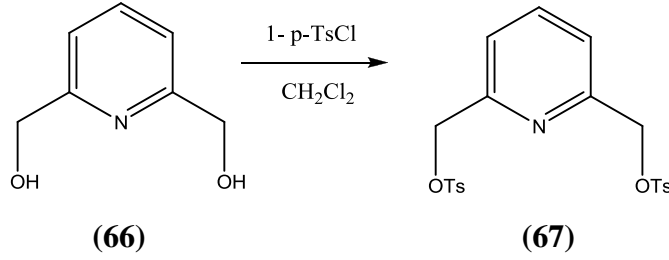
4.1.2. DENEY 2: Piridin 2,6-bis(hidroksimetil) eldesi



5.71 gram Piridin 2,6-dikarboksilik asit dietil esteri (25.6mmol) (65) 50 mL THF içinde çözüldü. Yavaş yavaş 4.21 gram NaBH₄ (110.5 mmol) eklendi. Oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. THF rotevaporatörde uçurulup karışıma 30 mL su eklendi, 2 M HCl ile pH 3'e getirildi. Sonra doymuş Na₂CO₃ kullanılarak pH 9'a getirildi. rotevaporatör yardımı ile su uçuruldu. Kalan kalıntı süzgeç kâğıdına sarılarak 300 mL CHCl₃ içinde 10 saat boyunca sürekli (soxhlet) ekstraksiyona bırakıldı. Rotevaporatör ile kloroform uçurularak vakum altında kurutma yapıldı. Elde edilen ürün 3.1 gram beyaz renkli ve kristal yapıydı. Verim %85,2. Erime noktası 115-120 °C. (Literatürde 112-114 °C).

FT-IR (cm⁻¹): 3346 v(O-H), 3099 v(C-H). ¹H NMR (CDCl₃), δ_H ppm: 4.79 (s, 4H), 7.20-7.79 (m, 3H).

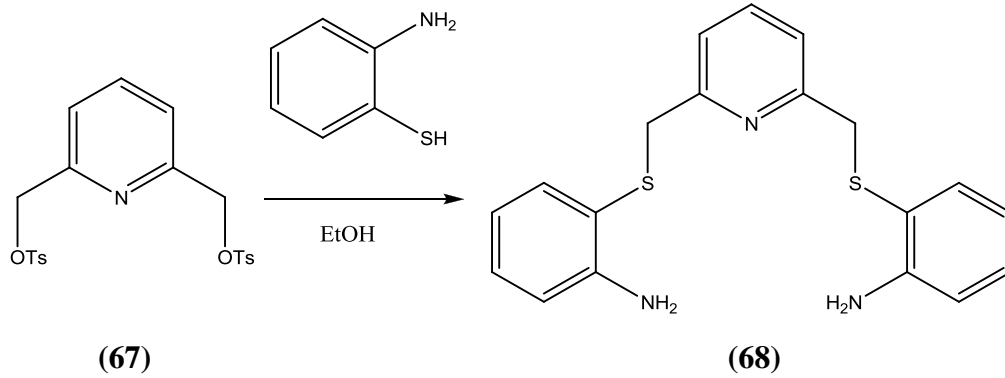
4.1.3. DENEY 3: Piridin-2,6-[(tosiloksi)metil] eldesi



8.48 gram piridin 2,6-dimetanol (61 mmol) (66) 200 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. 200 mL sulu % 40'lık KOH çözeltisi yavaş yavaş eklendi. Reaksiyon karışımı 0°C de 30 dakika karıştırıldı. 23.25 gram p-toluen sülfonil klorür (122 mmol) eklendi. Reaksiyon 0°C de 1 saat daha karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığına getirilerek TLC kontrollü sonlandırıldı. Ekstraksiyon balonunda 3 kez 200 mL CH₂Cl₂ ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutularak CH₂Cl₂ rotevaporatör yardımı ile uzaklaştırıldı. Vakum altında kurutma yapıldı. 25.18 gram olarak elde edilen ürün beyaz renkli kristal yapıdadır. Verim % 91. Erime noktası 119-121°C . (literatürde 121-122 °C).

FT-IR (cm⁻¹): 3070, 3038 ν (C-H) 1596 ν (C=C). ¹HNMR (CDCl₃), δ _H ppm: 2.46 (s, 6H, CH₃), 5.08 (s, 4H, CH₂), 7.34-7.83 (m, 11H).

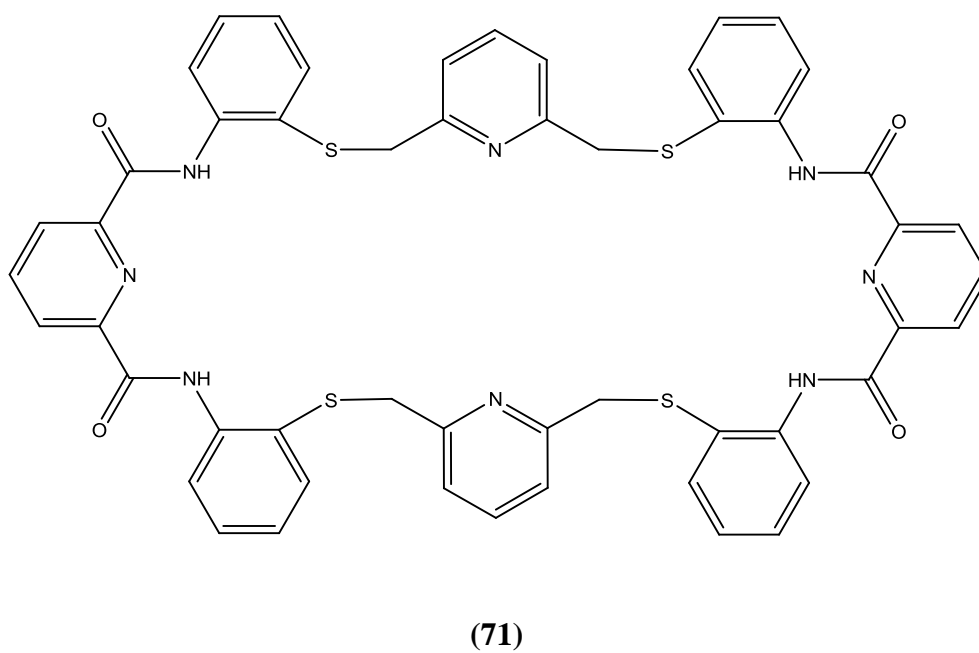
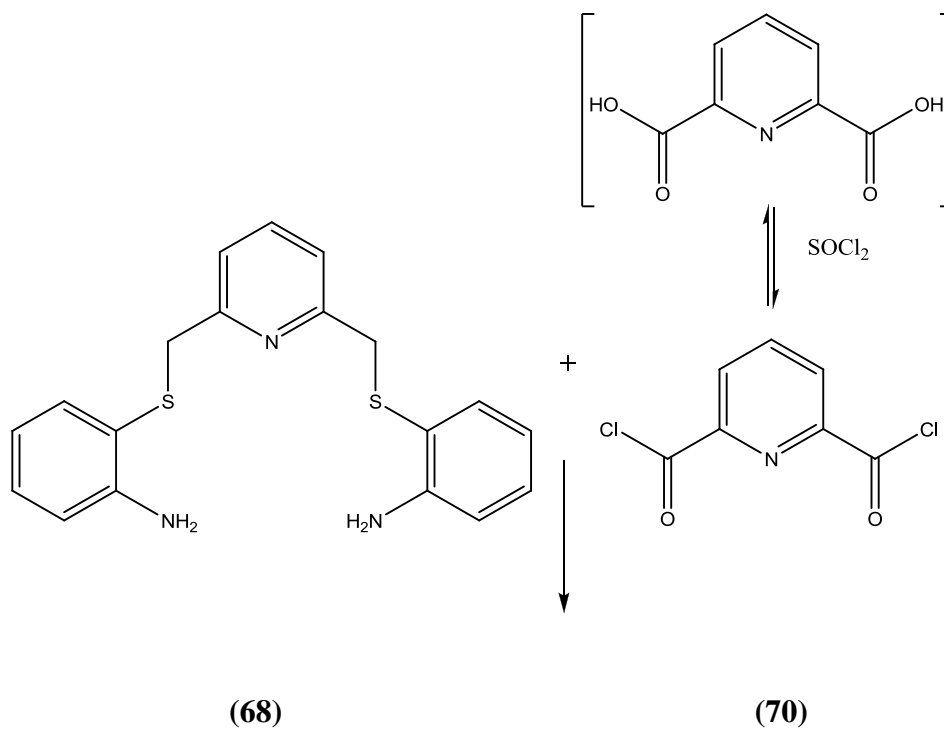
4.1.4. DENEY 4: Piridin 2,6-Bis(2-aminotiyofenoksimetil) eldesi



Azot gazı altında sodyum etoksit (30 mL susuz etanolde 0.23 gram (10.5 mmol) metalik sodyum) çözeltilisine, 15 mL susuz etanoldeki 1.25 gram (10 mmol) 2-aminotiyofenol çözeltilisi yarım saat içinde ve oda sıcaklığında damlatıldı. Üzerine 2.24 gram Piridin-2,6-[(tosiloksi)metil] (5 mmol) (67) yarım saat süre içerisinde yavaş yavaş eklendi. ve karışım beş saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilip sonlandırıldı. Etil alkol rotevaporatör yardımı ile uzaklaştırıldı. Kloroform-su ekstaksiyonu yapıldı. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutuldu. Kloroform rotevaporatörde ile uzaklaştırılarak vakum altında kurutma yapıldı. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1.45 gram olarak elde edilen ürün beyaz katı yapıdadır. Verimi %82. Erime noktası 80-82 °C . (literatürde 80-82 °C)

FT-IR (cm⁻¹): 3410, 3310 v(N-H); 1605 δ(N-C). ¹H NMR (CDCl₃), δ_H ppm: 4.00 (s,4H, CH₂) 4,38 (s, 4H, NH), 6,58-7.38 (m, 11H). ¹³C NMR (CDCl₃), δ_c ppm: 41.48 (CH₂), 115,09, 117.12, 118.42, 121.66, 130.37, 136.82, 136.76 148.97, 158.01.

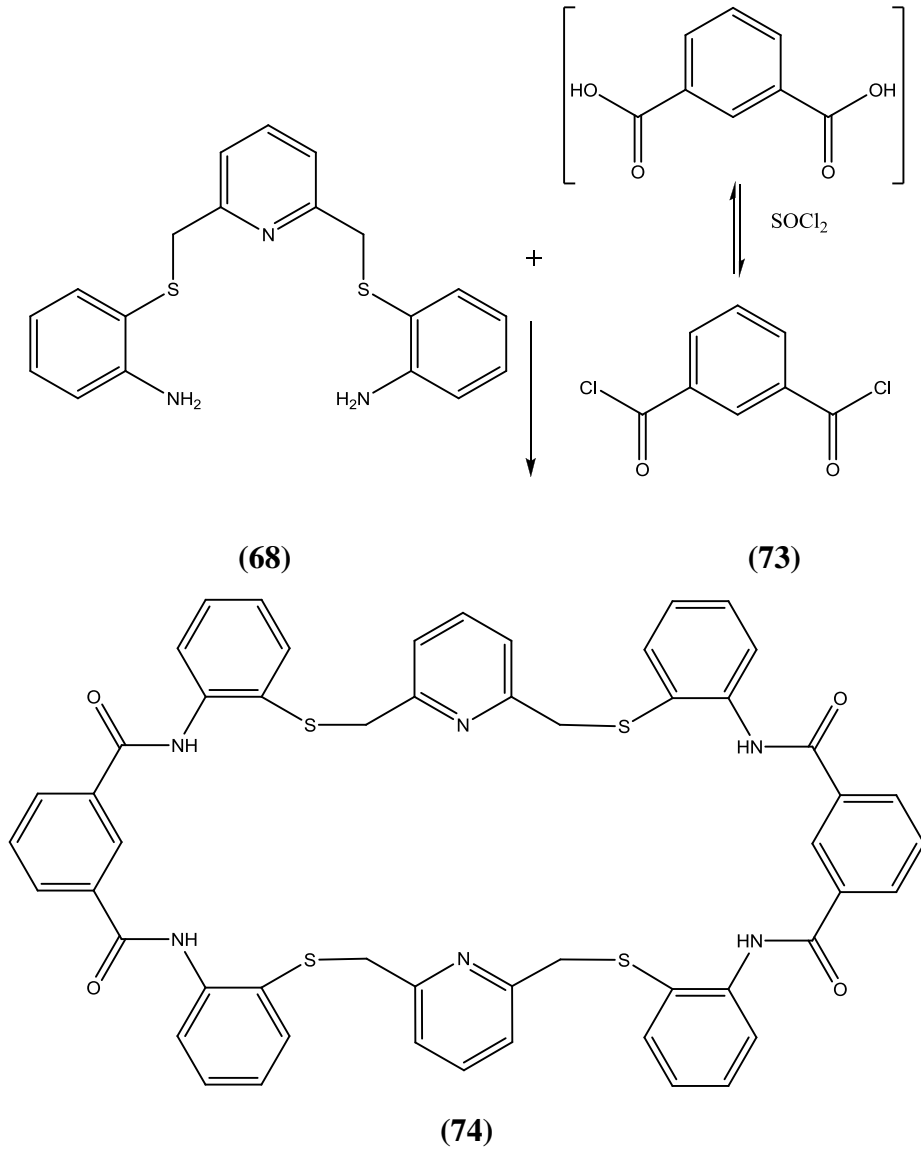
**4.1.5. DENEY 5: 1,7,13,19(2,6)-tetrapiridin-2,12,14,24-tetraokza-3,11,15,23-tetraaza—
4,10,16,22(1,2) –tetrabenzana-5,9,17,21-tetratiyasiklotetrakosafan eldesi**



1.5 mL SOCl_2 içerisinde 0,167 gram piridin-2,6-dikarboksilik asit (1 mmol) konularak 3 saat kaynatıldı. SOCl_2 fazlası vakum destilasyonu kullanılarak uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün (**70**) bekletilmeden kullanıldı. 50 mL CHCl_3 ve 3 mL trietilamin içerisinde 0,102 gram piridin-2,6-dikarbonil diklorür (0.5 mmol) (**70**) damlatma hunisine çözülerek konuldu. Diğer bir damlatma hunisine 50 mL CHCl_3 ve 0.176 gram 2,6-bis(2-aminotiyofenoksimetil)piridin (0.5 mmol) (**68**) konularak, 0°C de buz banyosunda azot gazı altında içerisinde 200 mL CHCl_3 bulunan balona damla damla damlatıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Çözücünün yarısı rotevaporatörde uçurularak su ile ekstraksiyon balonunda yıkama yapıldı. Organik faz susuz MgSO_4 ile kurutulurak, çözücü rotevaporatörde uzaklaştırıldı. Vakum altında kurutma yapıldı. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 0.164 gram olarak elde edilen ürün beyaz katı yapıdadır. Verimi %68. Erime noktası $172-174^\circ\text{C}$ olarak kaydedildi.

$\text{C}_{52}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_4$: C, 64.38 (64.44); H, 4.27 (4.16); N, 11.48 (11.56); S, 13.12 (13.23). MS (ESI) m/z hesaplanan $\text{C}_{52}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_4$, $\text{C}_{52}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_4$, 968.21; bulunan: 968.27 (M) (%25), 990.13 (M+Na) (%15). FT-IR (cm^{-1}): 3318, 3245 $\nu(\text{N-H})$, 3086, 3070 $\nu(\text{C-H})$, 2926 $\nu(\text{C-H})$, 1679 $\nu(\text{C=O})$, 1576 $\delta(\text{N-H})$, 744 $\delta(\text{C-H})$. ^1H NMR (CDCl_3), δ_{H} ppm: 4.74 (s, 4 CH_2), 7.00-8.60 (m, 28H), 10.72 (s, 4NH). ^{13}C (^1H) NMR (CDCl_3), δ_{C} ppm: 41.66 (4 CH_2), 122.69, 124.41, 125.68, 126.69, 127.71, 129.83, 135.10, 135.20, 138.98, 139.85, 148.81, 156.74, 161.95 (4CO).

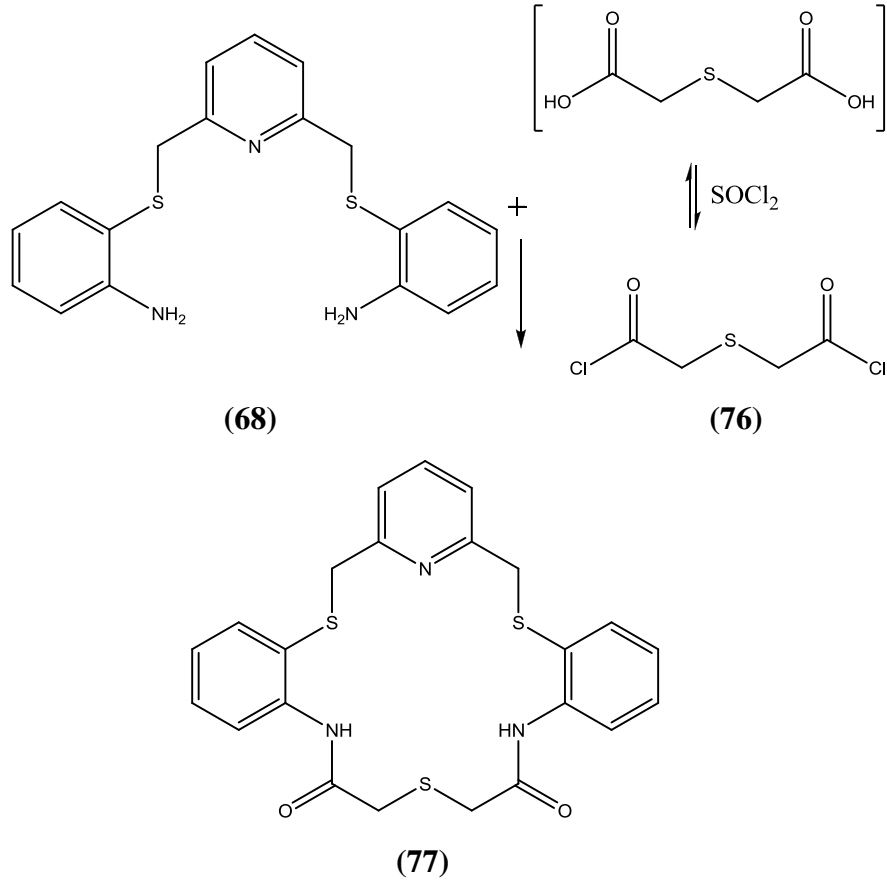
4.1.6. DENEY 6: 1,13(1,3),4,10,16,22(1,2)-hekzabenza-2,12,14,24-tetraokzo-3,11,15,23-tetra-aza-5,9,17,21-tetratiya-7,19(2,6)-dipiridinasiktetrasilokosafan eldesi



Deney 5 teki prosedürün aynısı uygulanmıştır. 1.5 mL SOCl_2 içerisinde 0,202 gram 2,6-dikarboksilik asit benzen (1 mmol). 50 mL kuru CHCl_3 ve 3 mL trietilamin içerisinde 0,102 gram 2-6 dikarbonil diklorür benzen (0.5 mmol) (73). 50 mL kuru CHCl_3 içerisinde 0.176 gram 2,6-bis(2-aminotiyofenoksümetil)piridin (0.5 mmol) (68). 0.156 gram olarak elde edilen ürün beyaz katı yapıdadır. Verimi %65. Erime noktası 218-220 °C .

$\text{C}_{54}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_4$: C, 66.96 (67.06); H, 4.42 (4.38); N, 8.61 (8.69); S, 13.10 (13.26). MS (ESI) m/z hesaplanan $\text{C}_{54}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_4$, 966.22; bulunan 967.07 (M+Na) (%46). FT-IR (cm^{-1}): 3386,3312 $\nu(\text{N-H})$, 3060 $\nu(\text{C-H})$, 2907 $\nu(\text{C-H})$, 1673 $\nu(\text{C=O})$, 1578 $\delta(\text{N-H})$, 744 $\delta(\text{C-H})$. ^1H NMR (CDCl_3), δ_{H} ppm: 4.21 (s, 4 CH_2), 6.87-8.38 (m, 30H), 9.08 (s, 4NH).

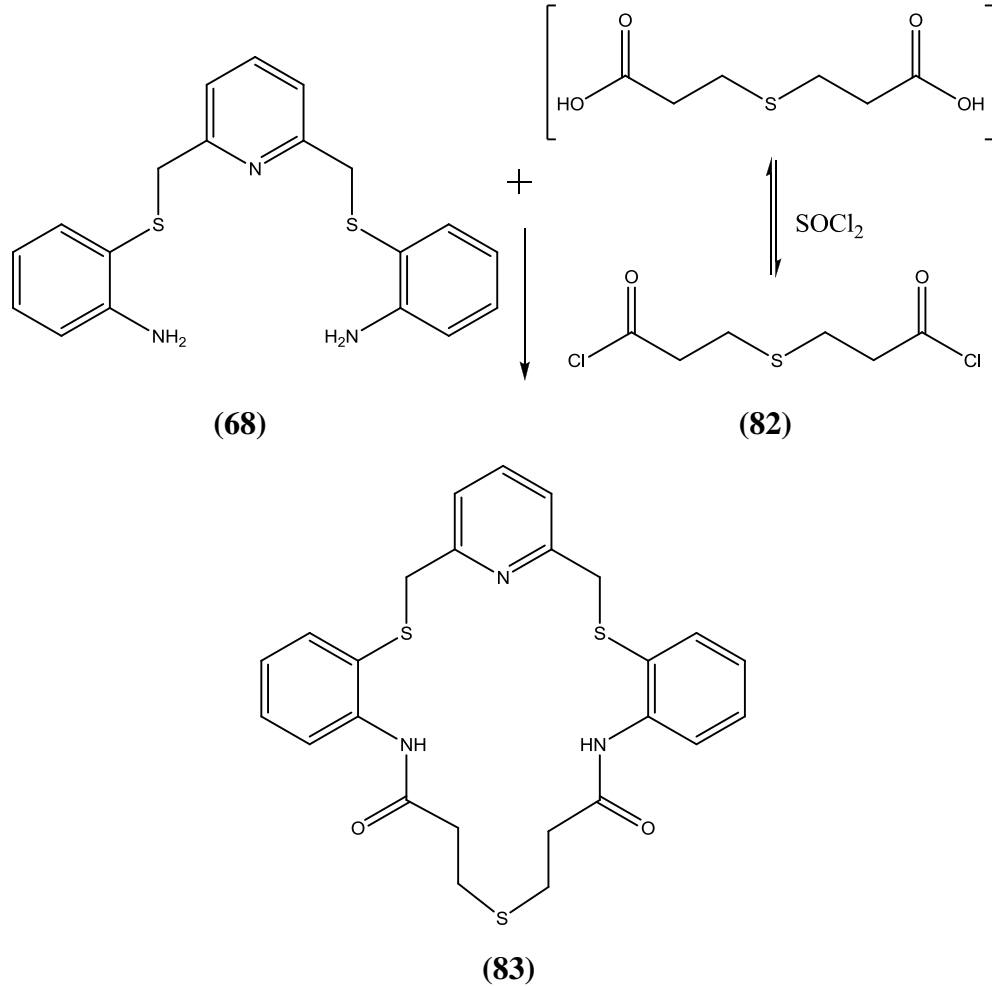
4.1.7. DENEY 7: 1,9 (1,2) dibenzena-2,8-diaza-3,7-diokzo-5,10,14- tritiya – 12 (2,6) pirdinasiklotetradekafan eldesi



Deney 5 teki prosedürün aynısı uygulanmıştır. 1.5 mL SOCl_2 içerisinde 0,150 gram 2,2-tiyo di asetik asit (1 mmol). 50 mL kuru CHCl_3 ve 3 mL trietilamin içerisinde 0,094 gram 2,2-tiyo di asetil klorür (0.5 mmol) **(76)**. 50 mL kuru CHCl_3 ve 0.176 gram 2,6-bis(2-aminotiyofenoksimetil)piridin (0.5 mmol) **(68)**. 0.145 gram olarak elde edilen ürün beyaz katı yapıdadır. Verimi %62. Erime noktası 218-220 °C.

MS (ESI) hesaplanan $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$, 467.63; bulunan: 468.33 [M + H] (%81). FT-IR (cm^{-1}): 3274 $\nu(\text{N-H})$, 1659 $\nu(\text{C=O})$, 1576 $\nu(\text{C}=\text{C})$, 1505 $\delta(\text{N-H})$, 757 $\delta(\text{C-H})$. ^1H NMR (CDCl_3), δ_{H} ppm: 3.63 (s, 2 CH_2), 4.09 (s, 2 CH_2), 6.9–8.25 (m, 11H), 9.28 (s, 2NH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3), δ_{C} ppm: 43.93 (2 CH_2), 44.5 (2 CH_2), 120.28, 122.01, 122.88, 124.93, 130.77, 136.5, 137.68, 140.07, 157.01, 166.4 (2CO).

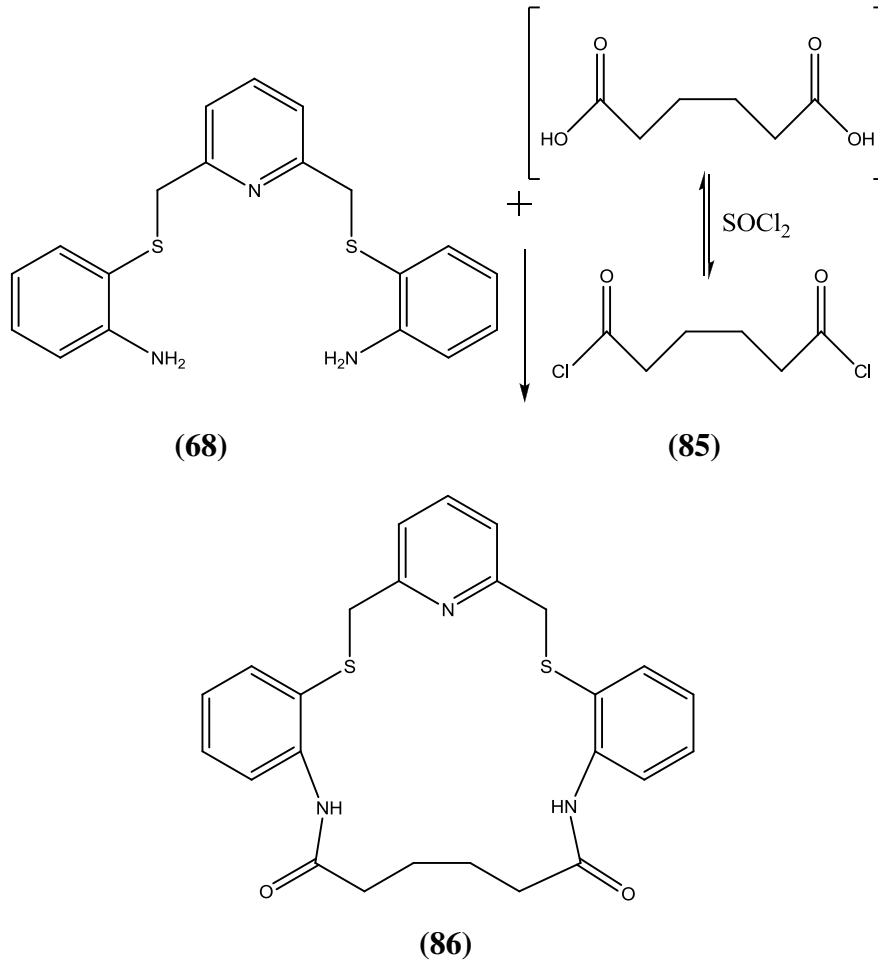
4.1.9. DENEY 9: 1,11(1,2)-dibenzena-2,10-diaza-3,9-diokzo-6,12,16-tritiya-14(2,6)-piridinasiklohegzadekafan eldesi



Deney 5 teki prosedürün aynısı uygulanmıştır. 1.5 mL SOCl_2 içerisinde 0,179 gram 3,3-tiyodiproponoil asit (1 mmol). 50 mL kuru CHCl_3 ve 3 mL trietilamin içerisinde 0.107 gram 3,3-tiyodiproponoil klorür (0.5 mmol) **(82)**. 50 mL kuru CHCl_3 ve 0.176 gram 2,6-bis(2-aminotiyofenoksimetil)piridin (0.5 mmol) **(68)**. Verimi %63. Erime noktası 172-174 °C .

MS (ESI) m/z hesaplanan $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$, 495.68; bulunan: 496.33 [M + H] (%100). FT-IR (solid, cm^{-1}): 3358, 3256 $\nu(\text{N-H})$, 1684 $\nu(\text{C=O})$, 1658 $\delta(\text{N-H})$, 1575 $\nu(\text{C=C})$, 1508 $\delta(\text{N-H})$, 751 $\delta(\text{C-H})$. ^1H NMR (CDCl_3), δH ppm: 2.71 (t, 2 CH_2 , J = 6.2 Hz), 3 (t, 2 CH_2 , J = 5.8 Hz), 4.1 (s, 2 CH_2), 7–8.41 (m, 11H), 8.73 (s, 2NH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3), δC ppm: 29.92 (2 CH_2), 38.47 (2 CH_2), 43.31 (2 CH_2), 121.41, 122.14, 123.55, 125.25, 130.49, 135.88, 137.60, 139.57, 156.97, 166.06 (2CO).

4.1.10. DENEY 10: 1,10(1,2)-dibenzena-2,9-diaza-3,8-diokzo-11,15-ditiya-13(2,6)-piridinasiklopentadekafan eldesi

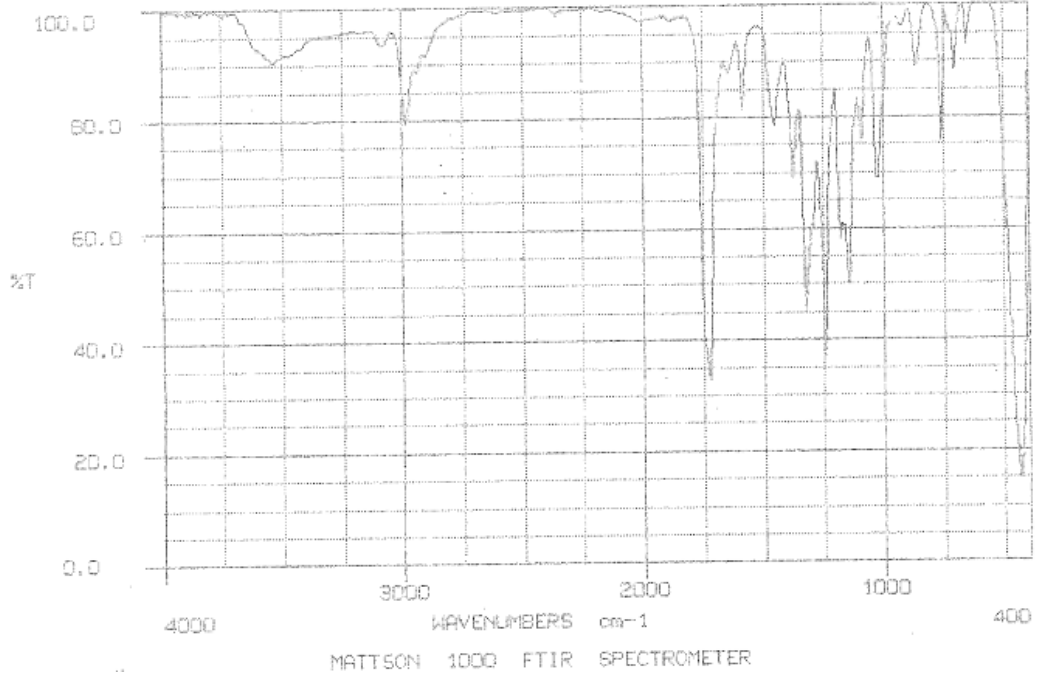


Deney 5 teki prosedürün aynısı uygulanmıştır. 1.5 mL SOCl_2 içerisinde 0,148 gram adipik asit (1 mmol). 50 mL kuru CHCl_3 ve 3 mL trietilamin içerisinde 0.091 gram adipoyildiklorür (0.5 mmol) (85). 50 mL kuru CHCl_3 ve 0.176 gram 2,6-bis(2-aminotiyofenoksümetil)piridin (0.5 mmol) (68). Verimi %60. Erime noktası 167-169 °C.

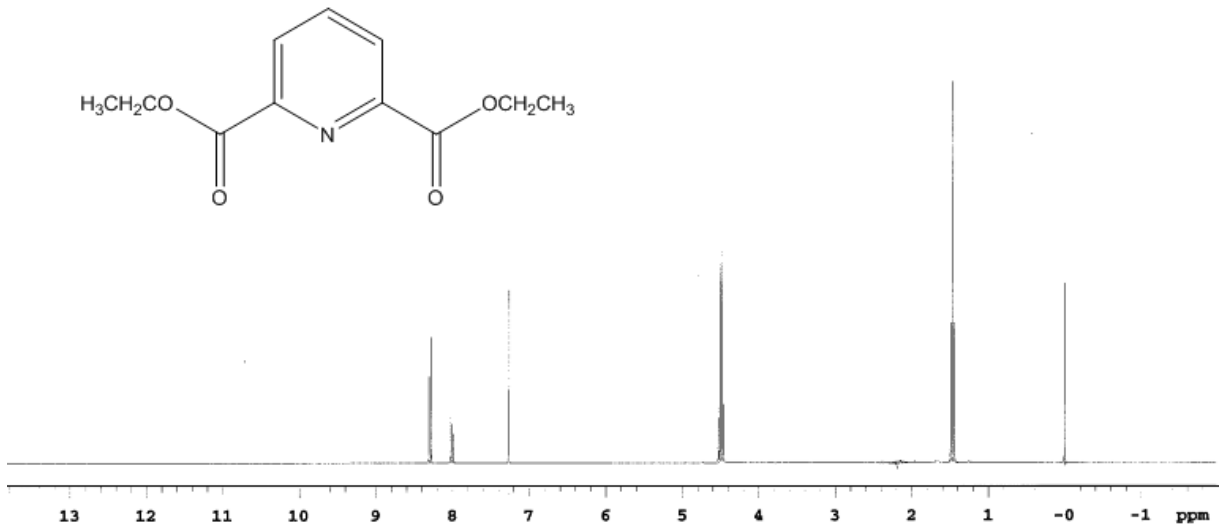
MS (ESI) m/z hesaplanan $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$, 463.61; bulunan: 464.40 [M + H] (%75). FT-IR (solid, cm^{-1}): 3324, 3255 $\nu(\text{N-H})$, 3050 $\nu(\text{C-H})$, 2950 $\nu(\text{C-H})$, 1689 $\nu(\text{C=O})$, 1658 $\delta(\text{N-H})$, 1576 $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$, 1506 $\delta(\text{N-H})$, 755 $\delta(\text{C-H})$. ^1H NMR (CDCl_3), δ_{H} ppm: 1.93 (t, 2 CH_2), 2.54 (t, 2 CH_2), 4.04 (s, 2 CH_2), 7.05–8.37 (m, 11H), 8.71 (s, 2NH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3), δ_{C} ppm: 29.11 (2 CH_2), 38.65 (2 CH_2), 43.31 (2 CH_2), 120.86, 122.26, 124.62, 130.76, 130.98, 136.16, 137.78, 140.12, 157.18, 169.67 (2CO).

4.2. NMR IR ve Kütle Spektrumları

4.2.1. Piridin-2,6 dikarboksilik asit dietil ester (65) ait spektrumlar

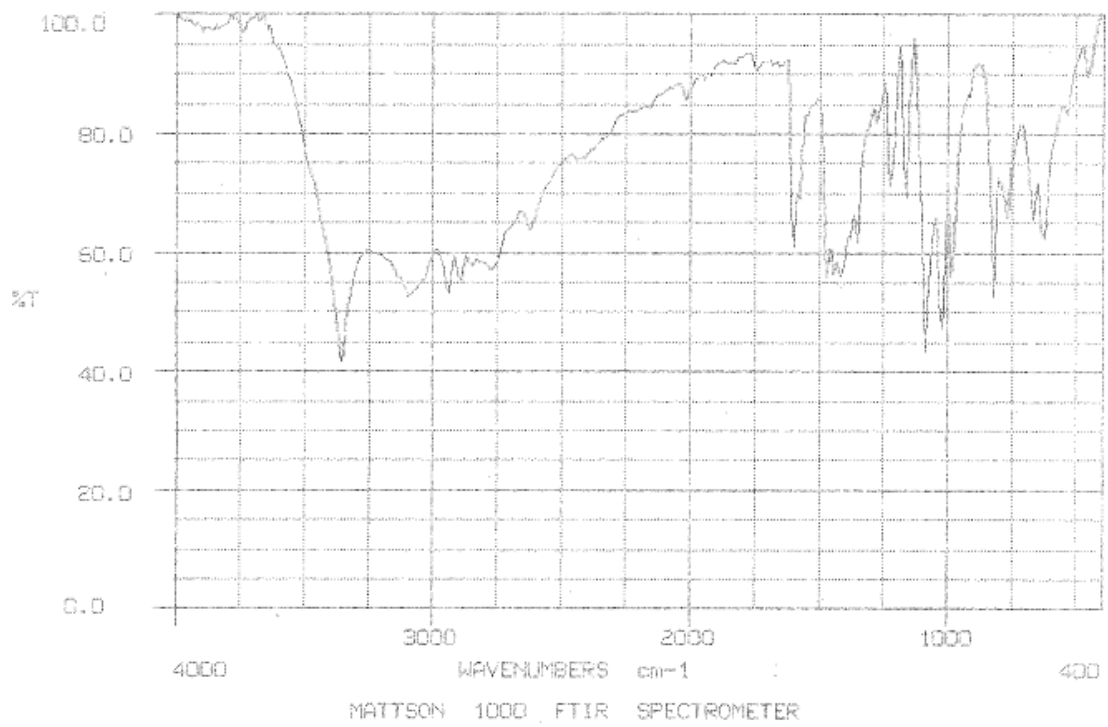


Figür 1: FT-IR spektrumu

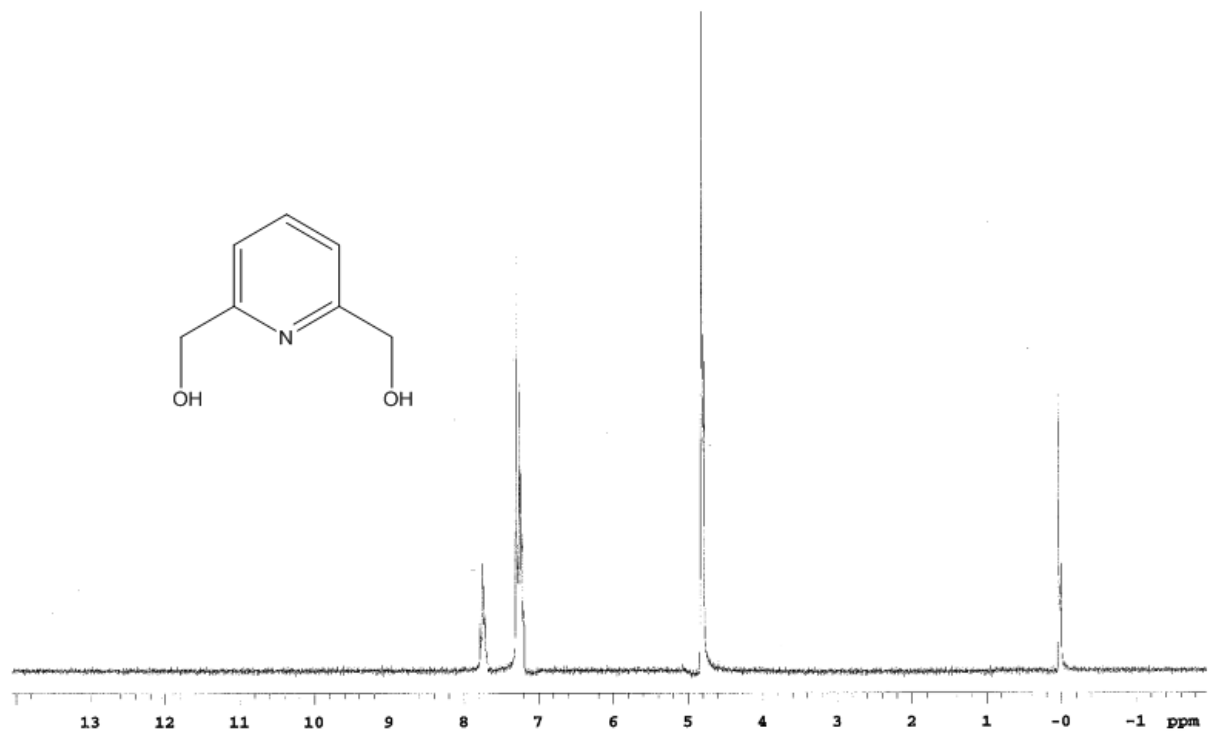


Figür 2: ¹H NMR spektrumu

4.2.2. Piridin 2,6-bis(hidroksimetil) (66) ait spektrumlar

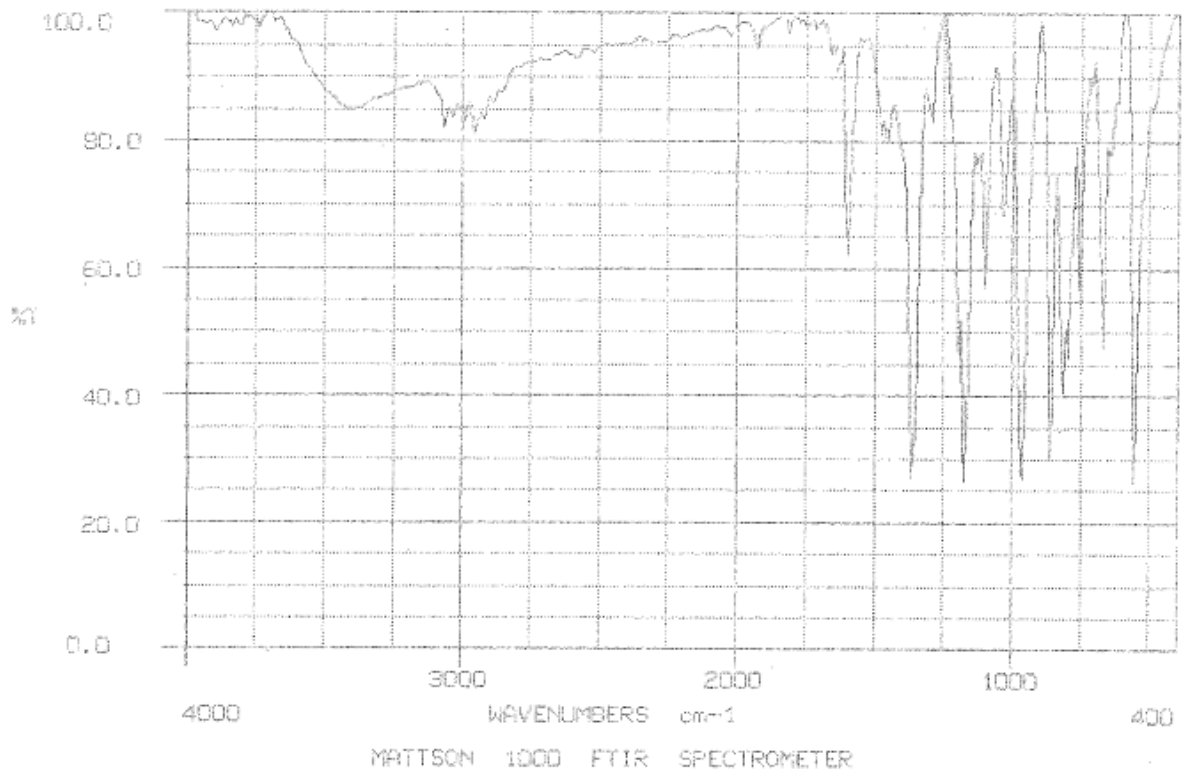


Figür 3: FT-IR spektrumu

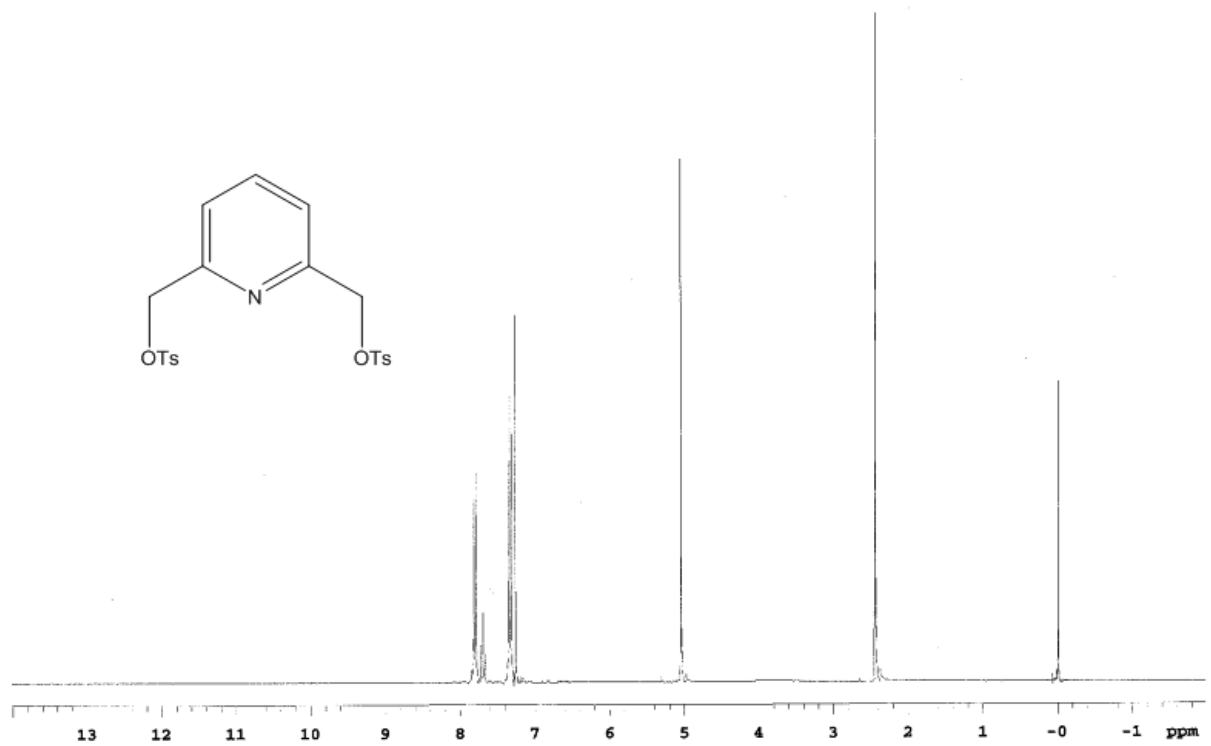


Figür 4: ^1H NMR spektrumu

4.2.3. Piridin-2,6-[(tosiloksi)metil] (67) ait spektrumlar

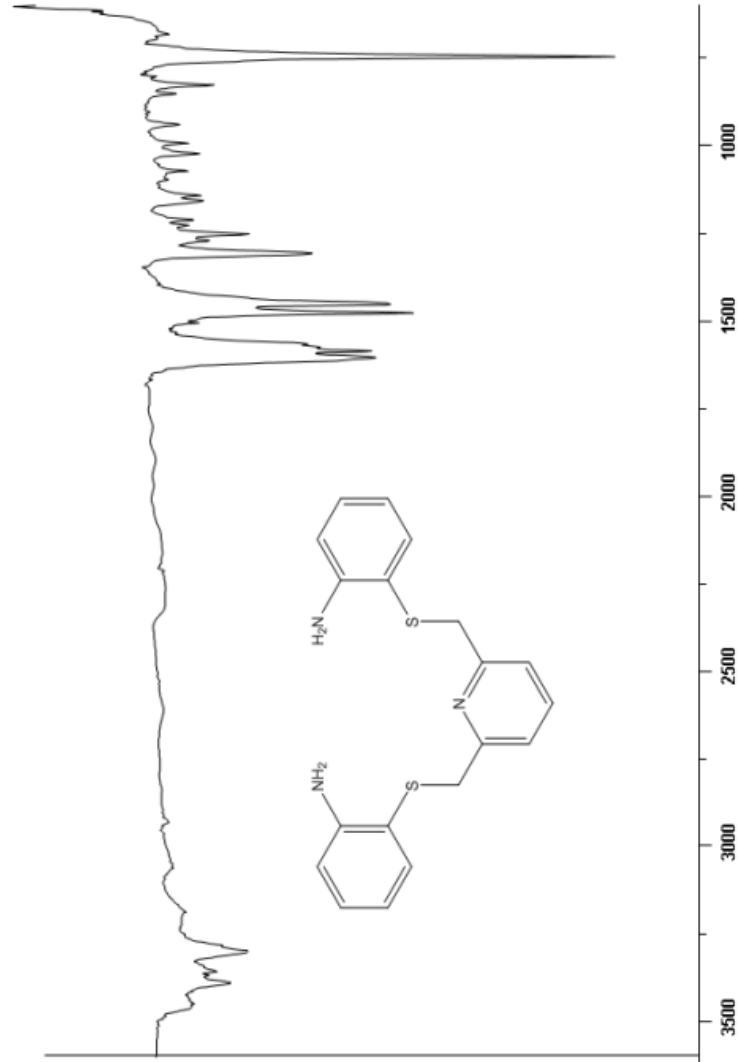


Figür 5: FT-IR spektrumu

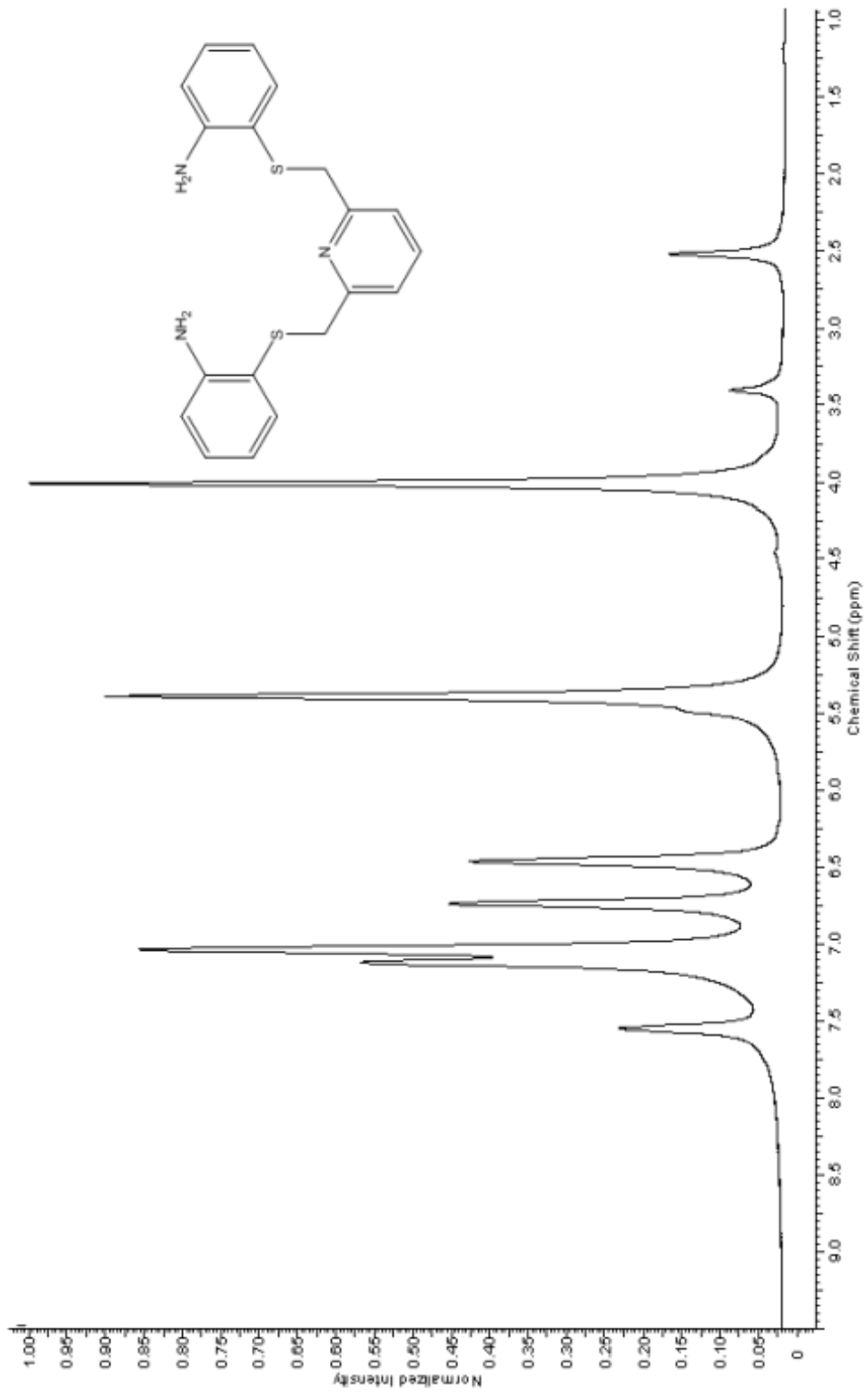


Figür 6: ¹H NMR spektrumu

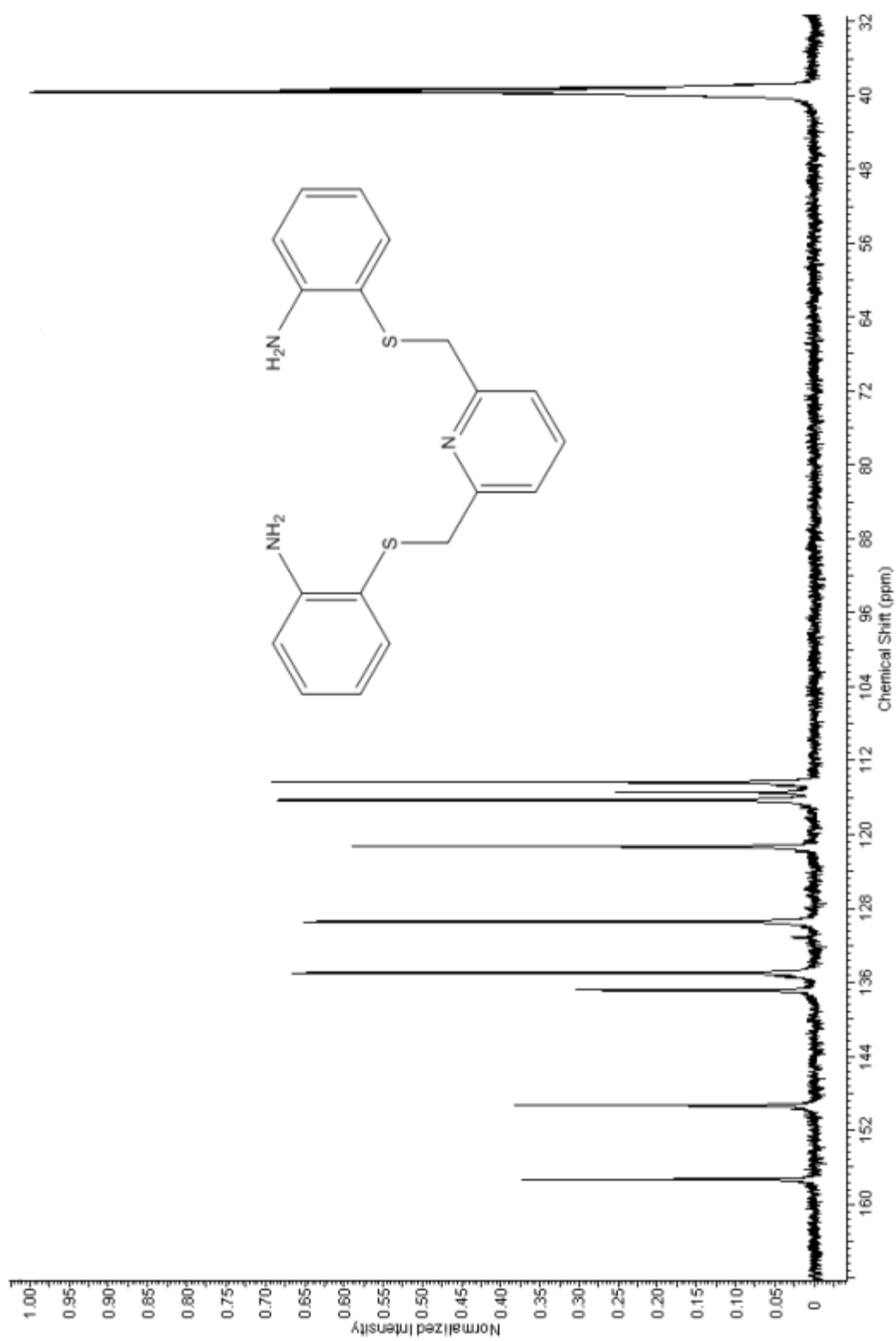
4.2.4. Piridin 2,6-Bis(2-aminotiyofenoksimetil) (68) ait spektrumlar



Figür 7: FT-IR spektrumu

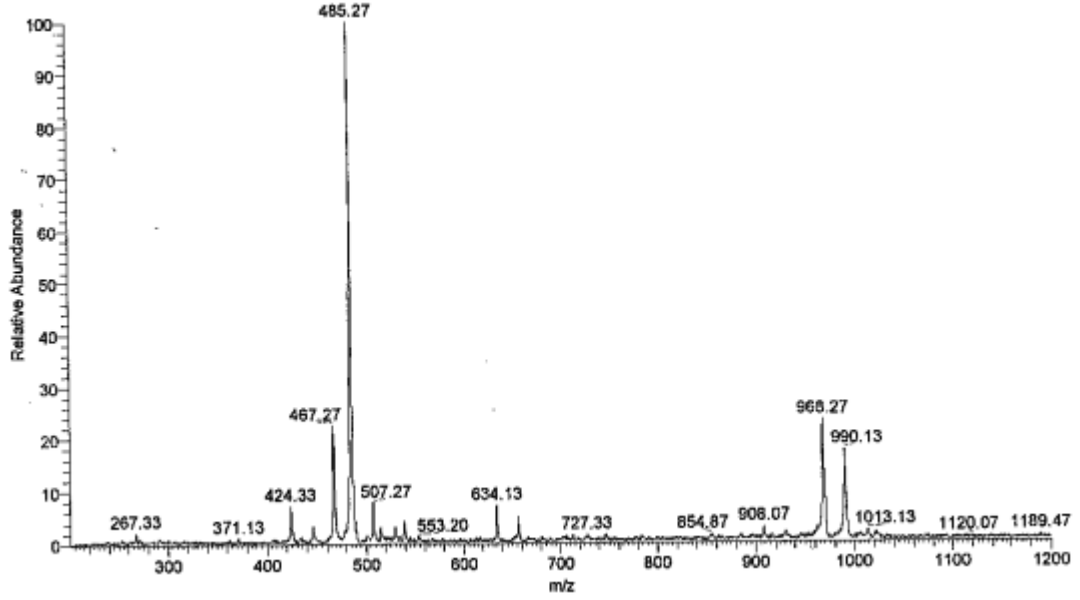


Figür 8: ^1H NMR spektrumu

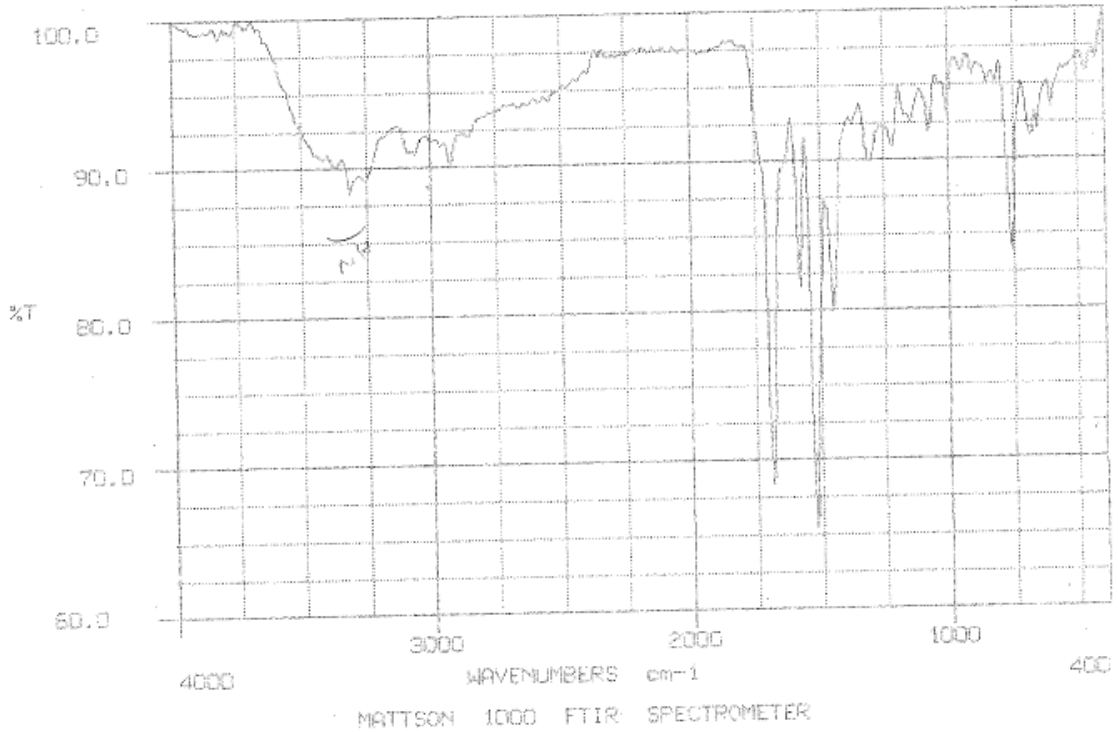


Figür 9: ^{13}C NMR spektrumu

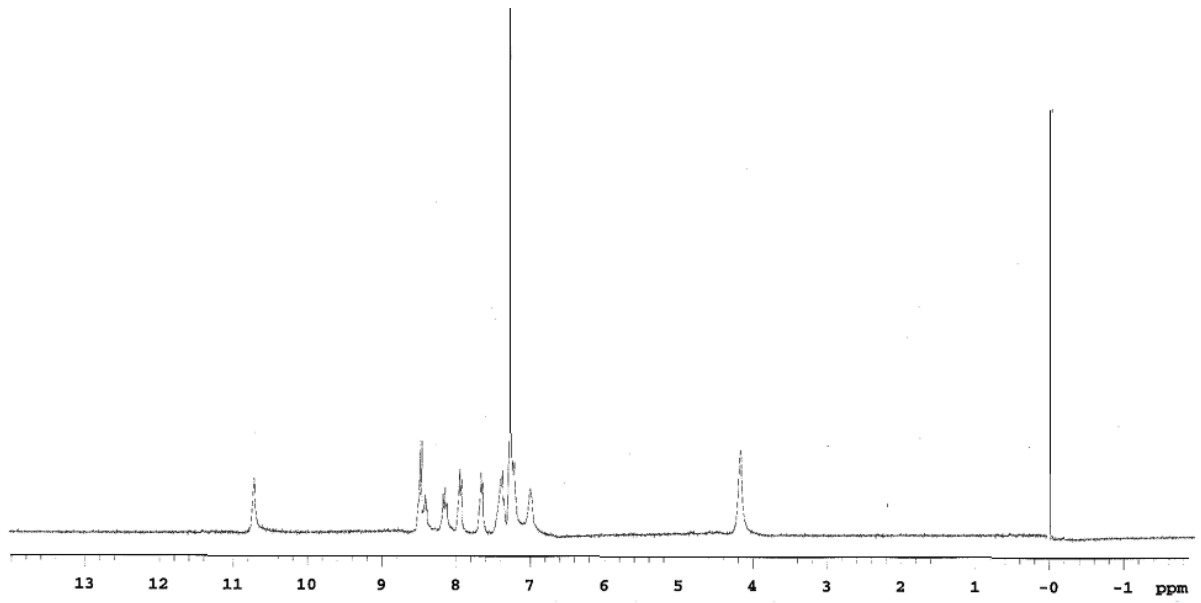
4.2.5. 1,7,13,19(2,6)-tetrapiridin-2,12,14,24-tetraokza-3,11,15,23-tetraaza—
4,10,16,22(1,2) –tetrabenzana-5,9,17,21-tetratiyasiklotetrakosafan (71) ait spektrumlar



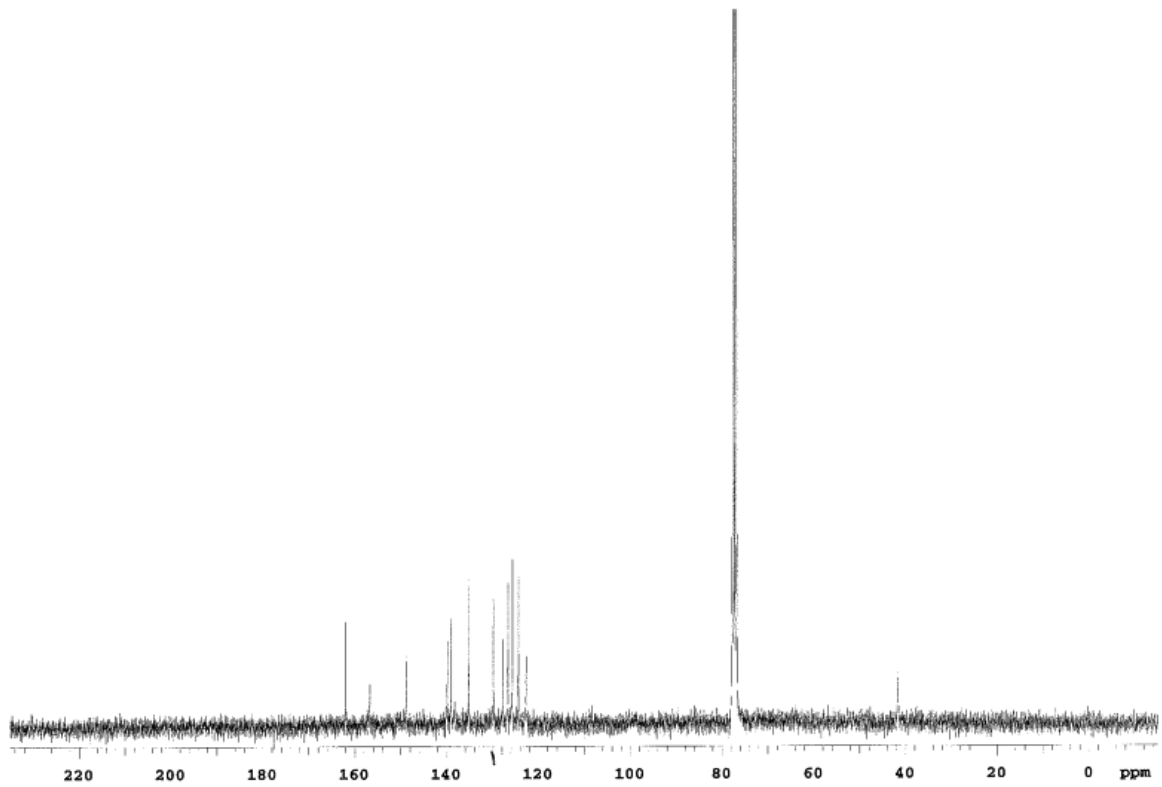
Figür 10: Kütle spektrumu



Figür 11: FT-IR spektrumu

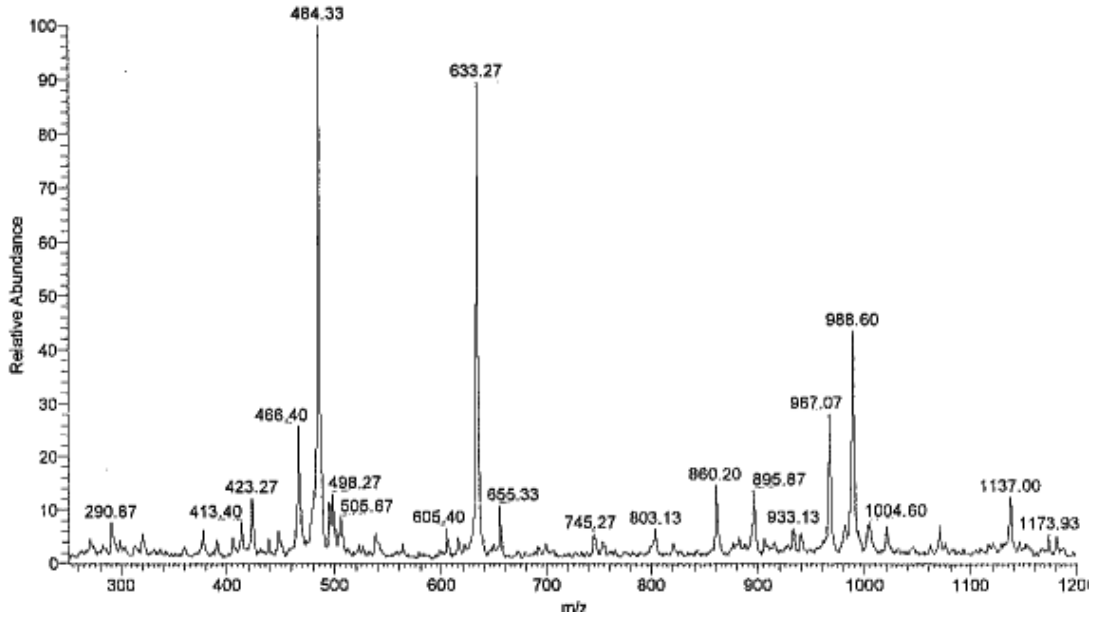


Figür 12: ^1H NMR spektrumu

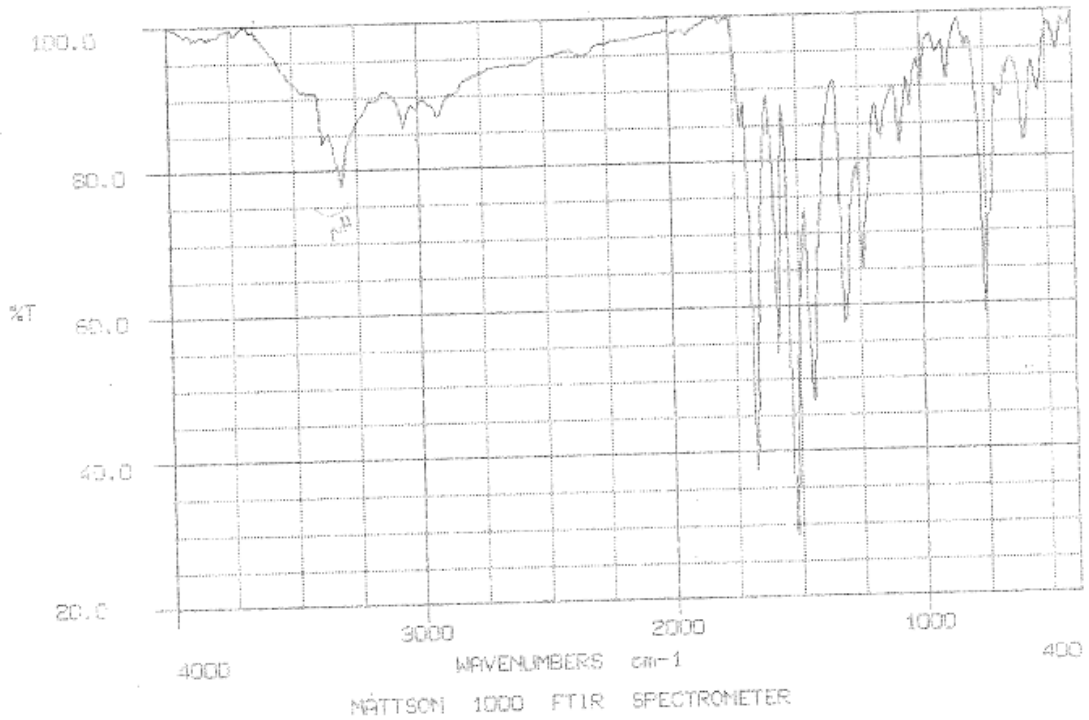


Figür 13: ^{13}C NMR spektrumu

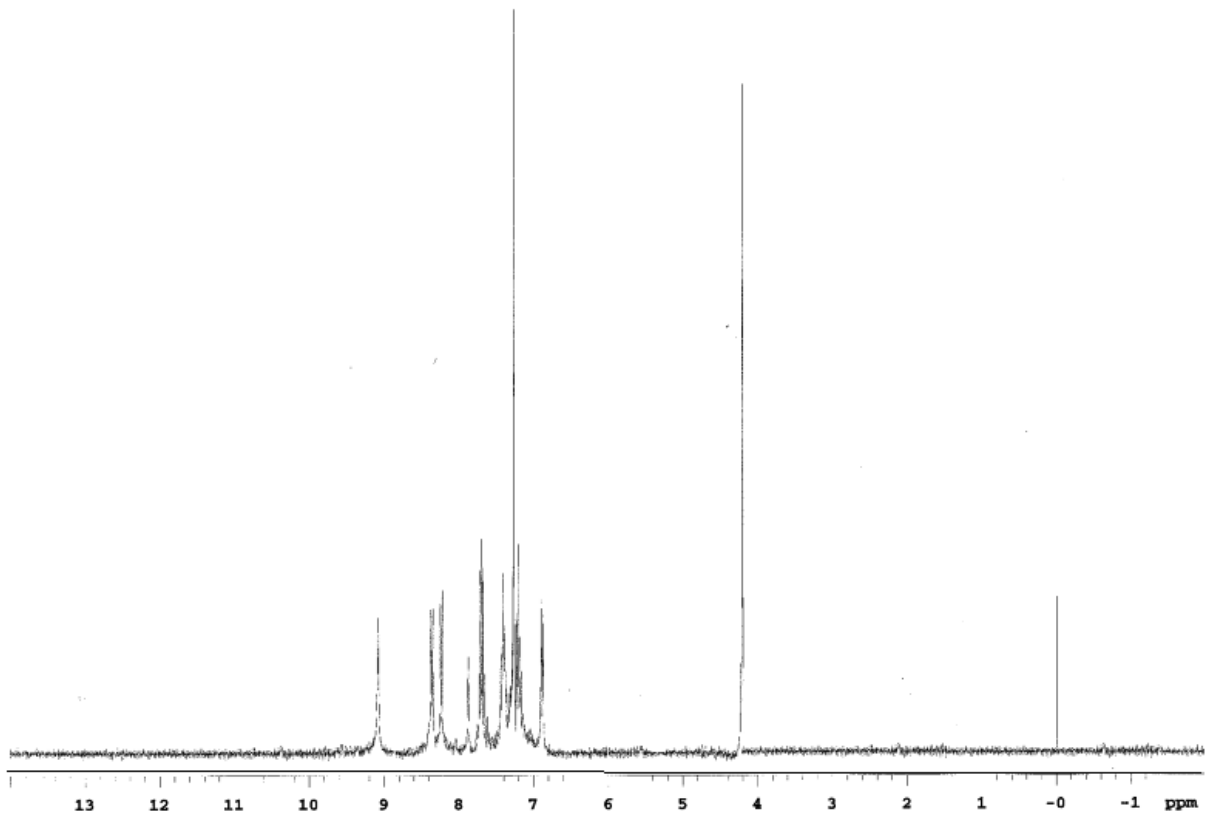
4.2.6. 1,13(1,3),4,10,16,22(1,2)-hekzabenza-2,12,14,24-tetraokzo-3,11,15,23-tetra-aza-5,9,17,21-tetratiya-7,19(2,6)-dipiridinasiktetrafosan (74) ait spektrumlar



Figür 14: Kütle spektrumu

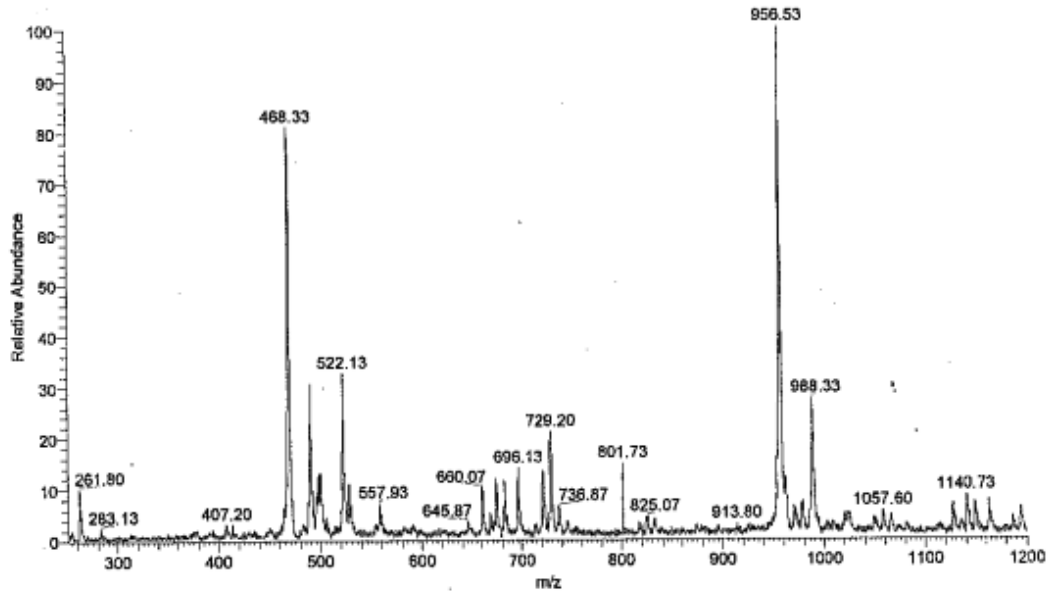


Figür 15: FT-IR spektrumu

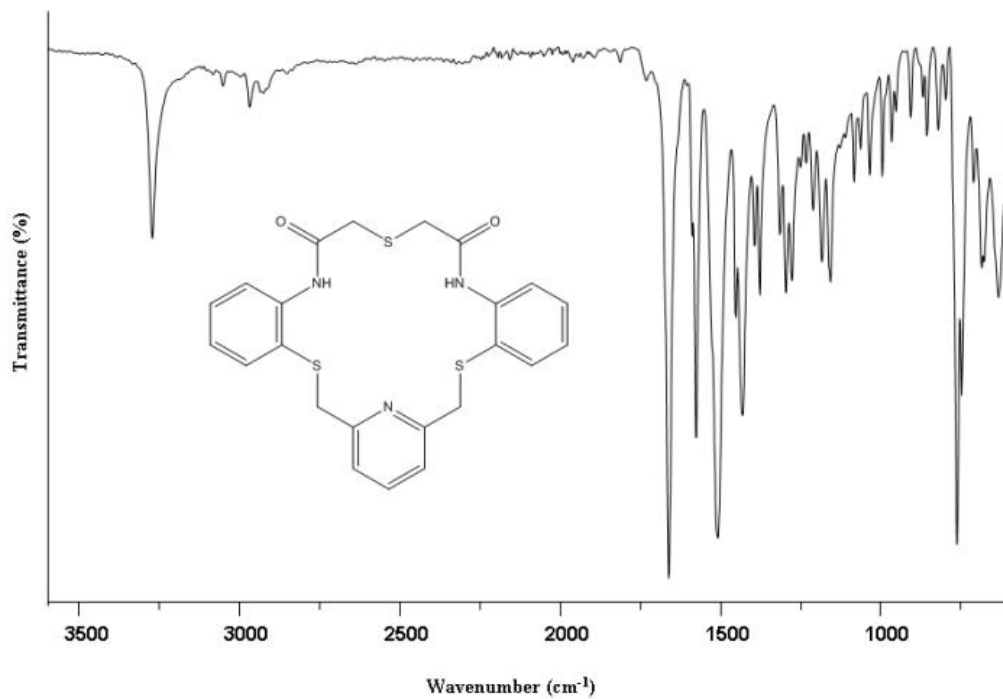


Figür 16: ^1H NMR spektrumu

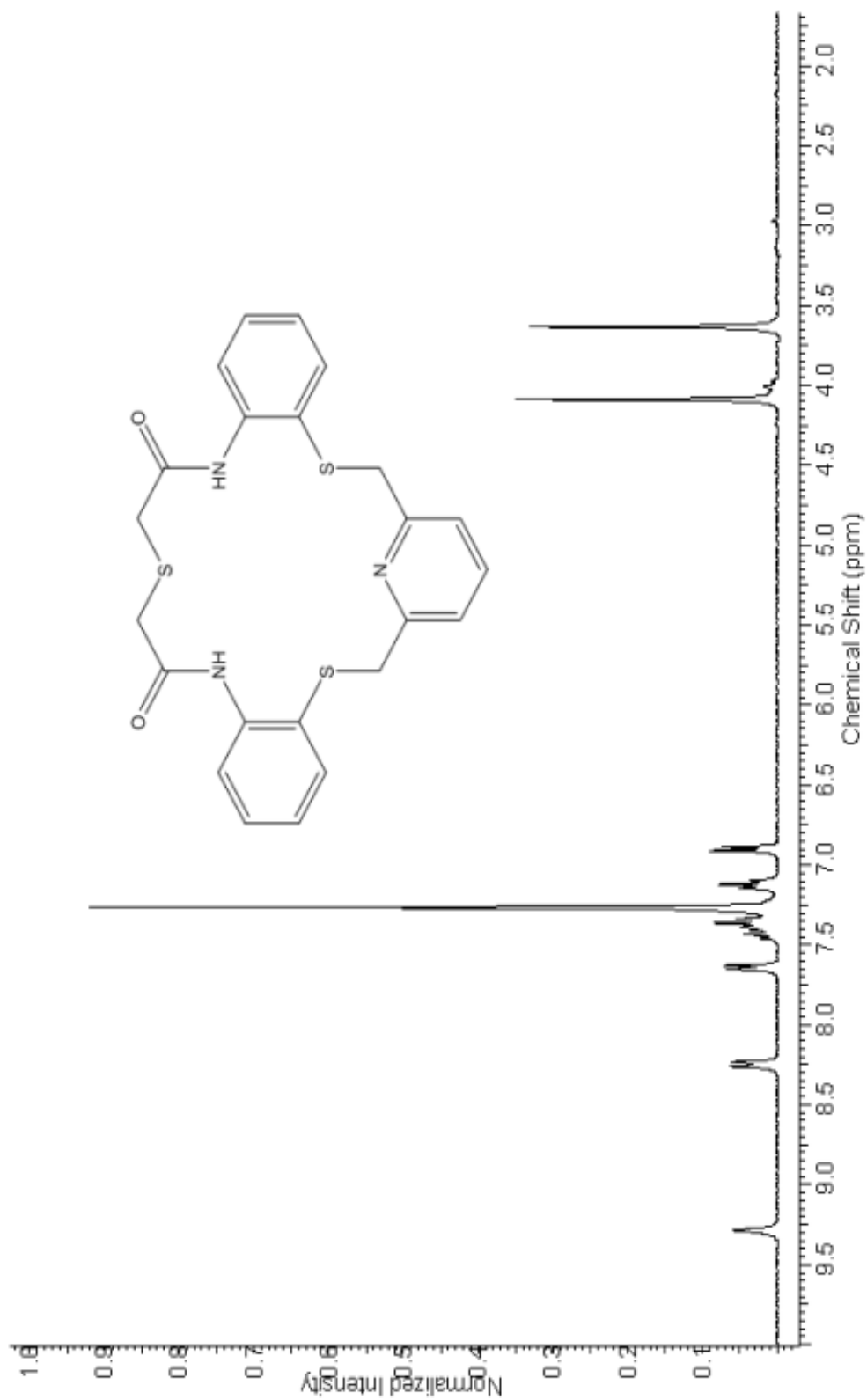
4.2.7. 1,9 (1,2) dibenzena-2,8-diaza-3,7-diokzo-5,10,14- tritiya – 12 (2,6) piridinasiklotetradekafan (77) ait spektrumlar



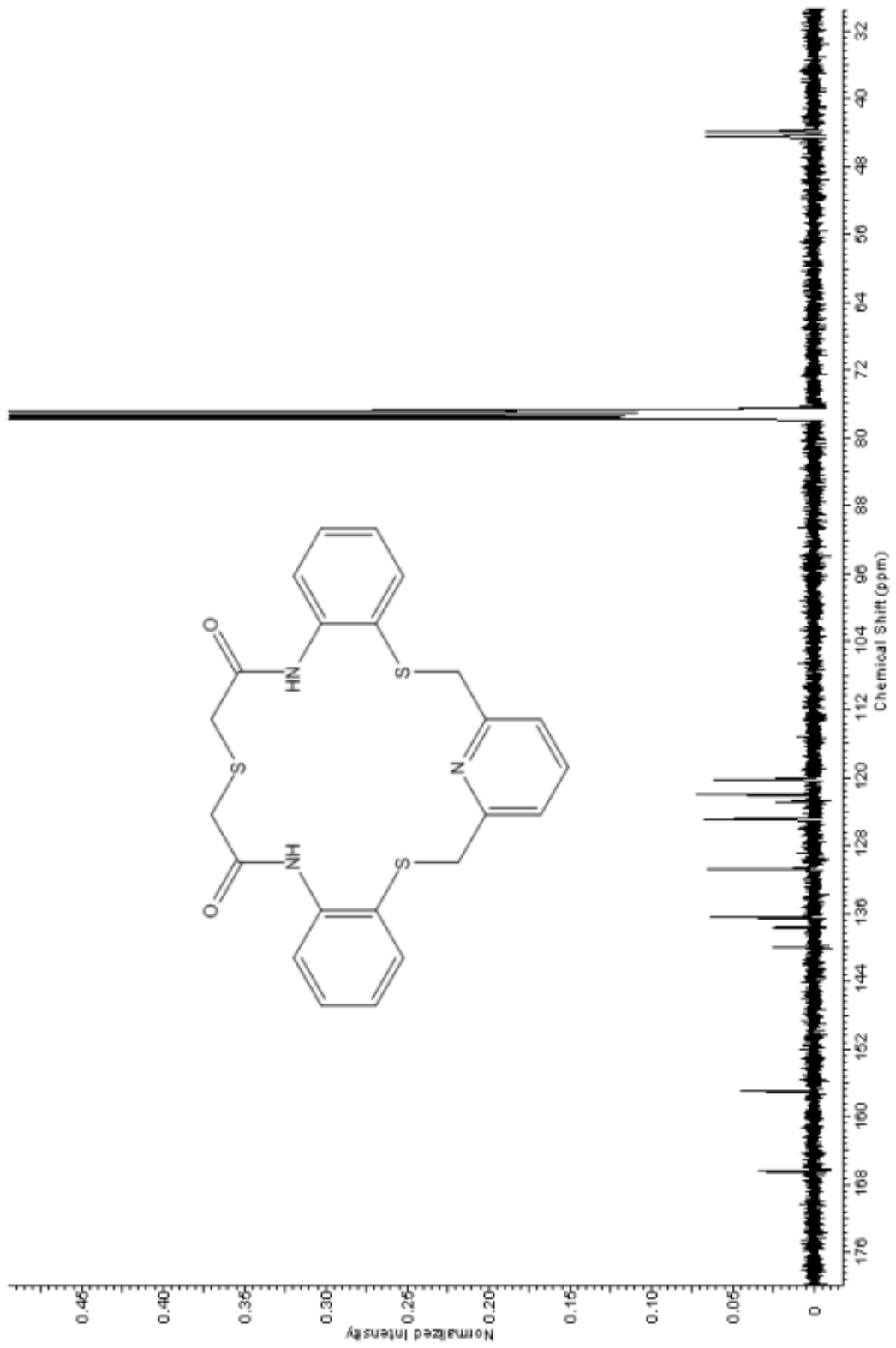
Figür 17: Kütle spektrumu



Figür 18: FT-IR spektrumu

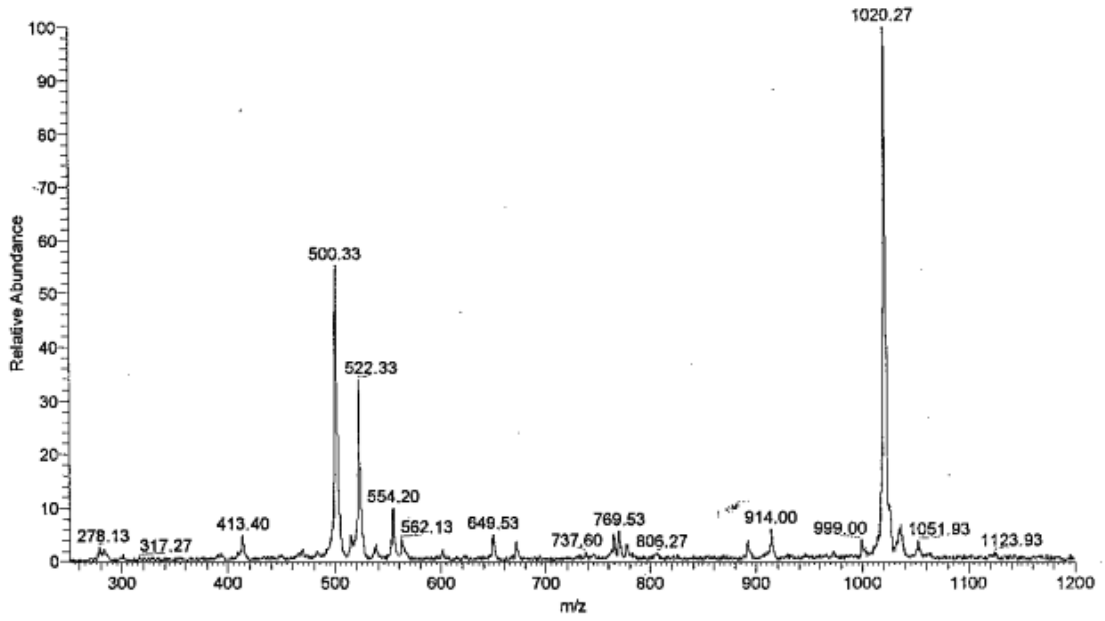


Figür 19: ^1H NMR spektrumu

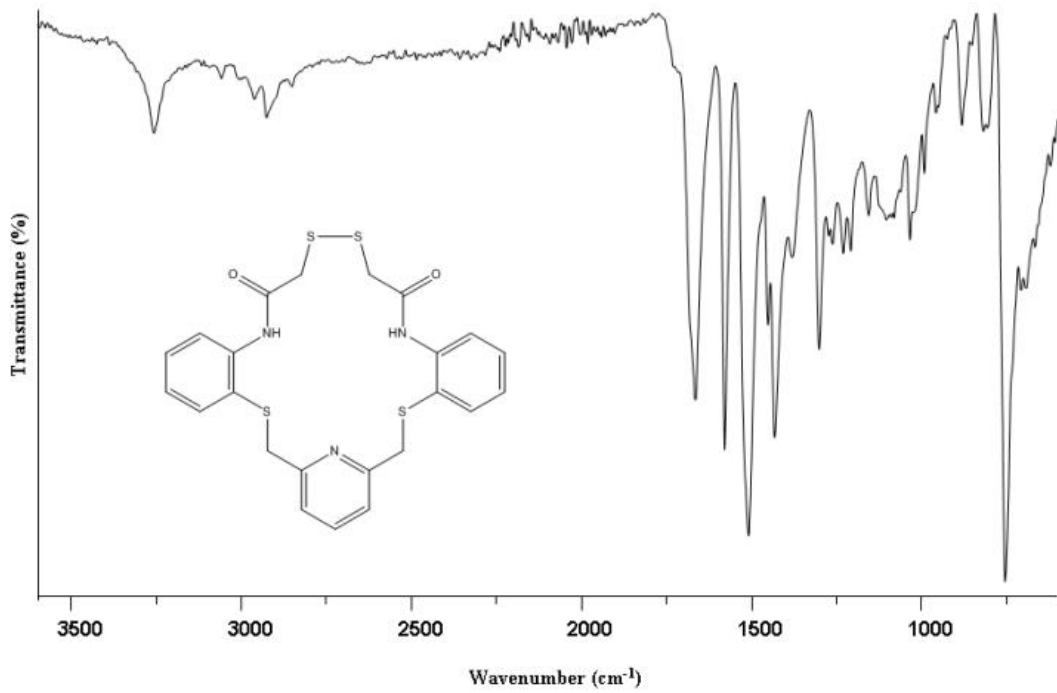


Figür 20: ^{13}C NMR spektrumu

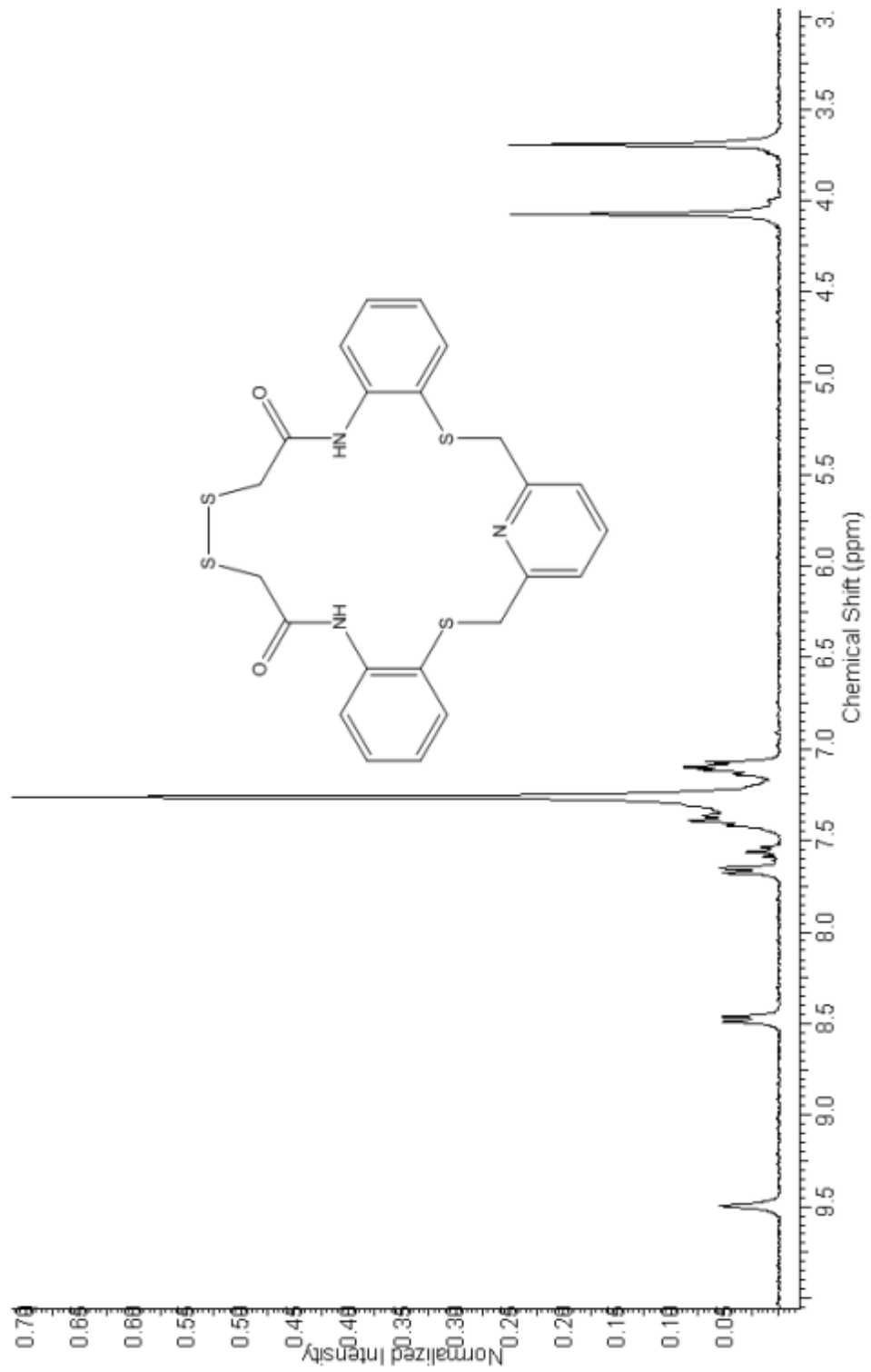
4.2.8. 1,10(1,2)-dibenzena-2,9-diaza-3,8-dioksoo-5,6,11,15-tetratiya-13(2,6)-piridinasiklopentadekafan (80) ait spektrumlar



Figür 21: Kütle spektrumu

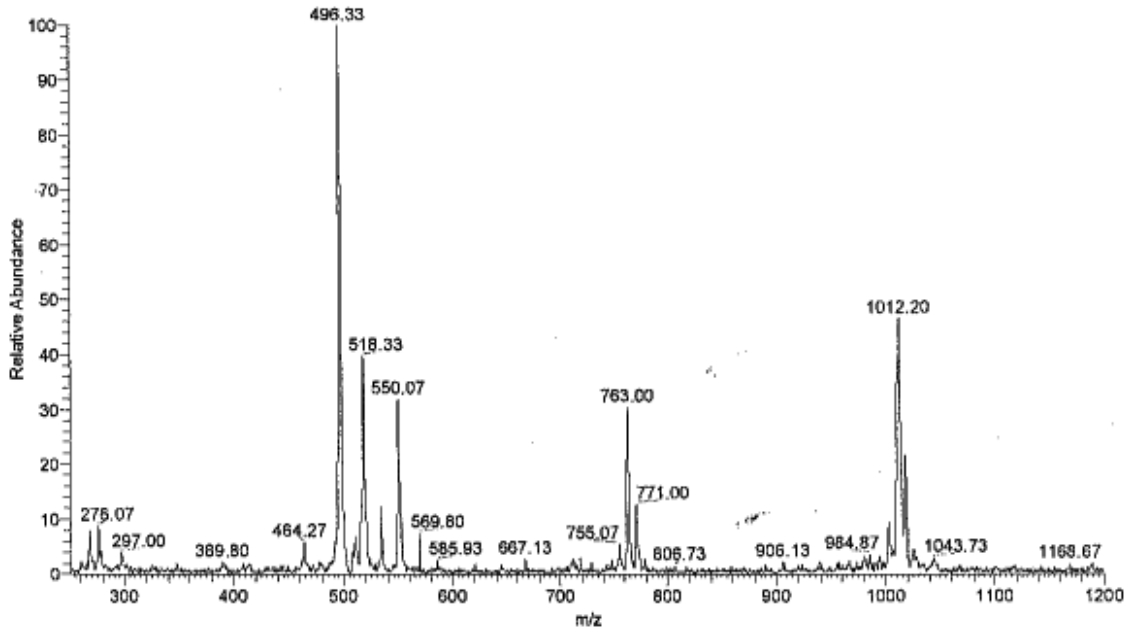


Figür 22: FT-IR spektrumu

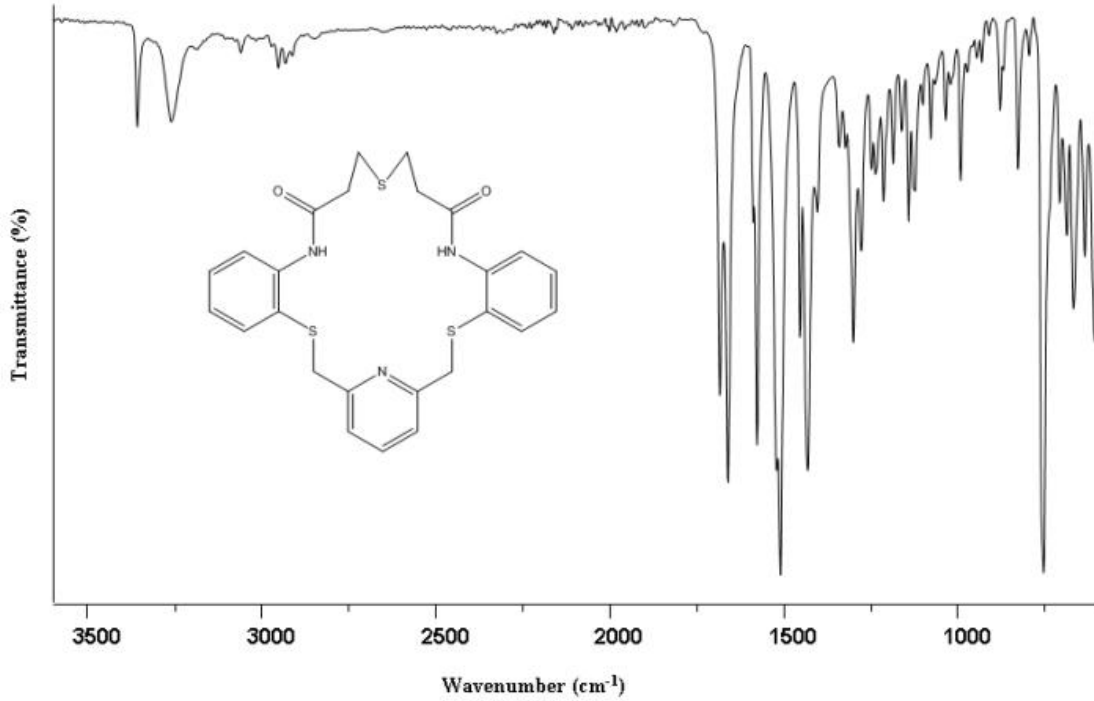


Figür 23: ^1H NMR spektrumu

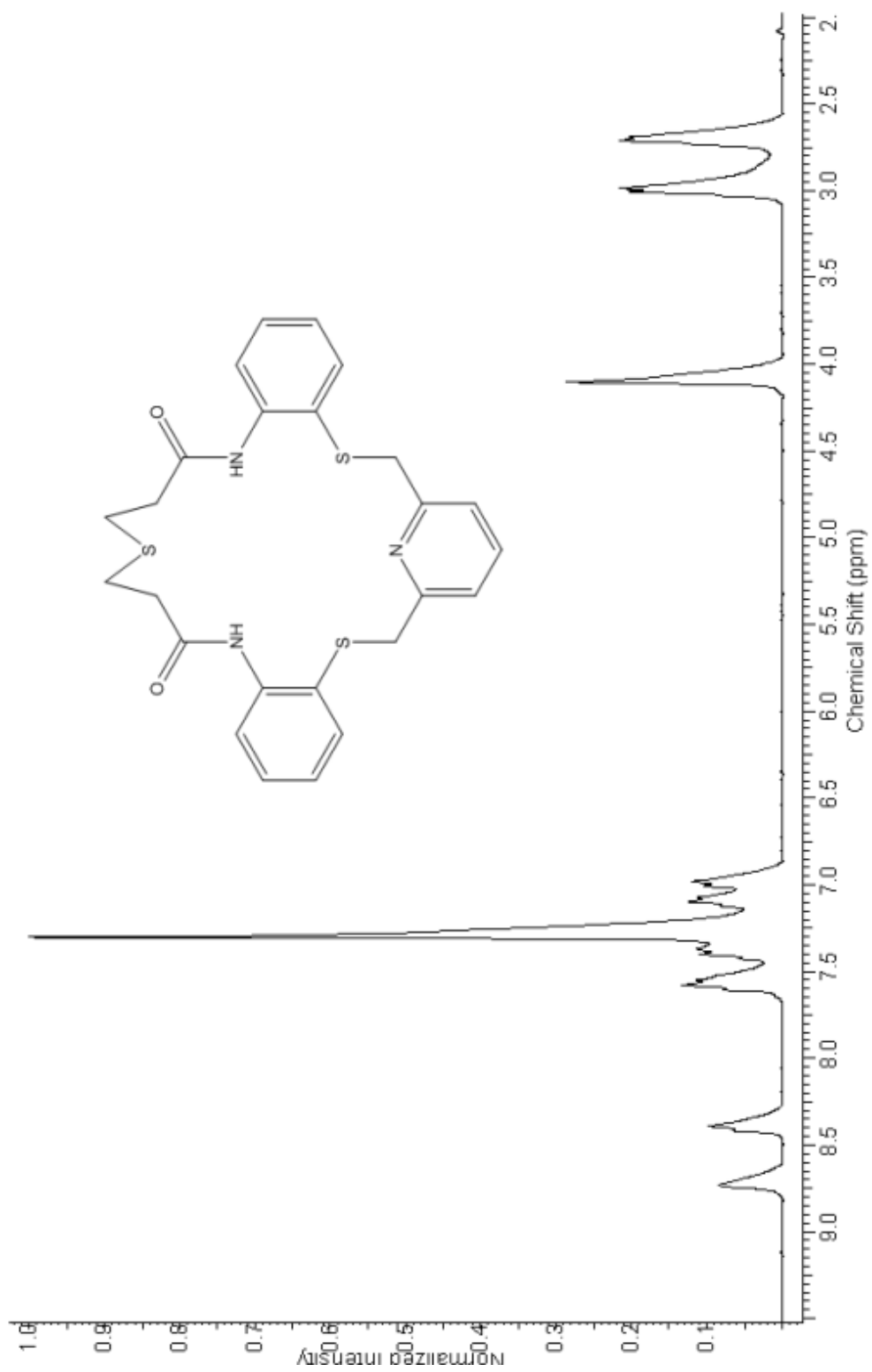
4.2.9. 1,11(1,2)-dibenzena-2,10-diaza-3,9-diokzo-6,12,16-tritiya-14(2,6)-piridinasiklokekzadekafan (83) ait spektrumlar



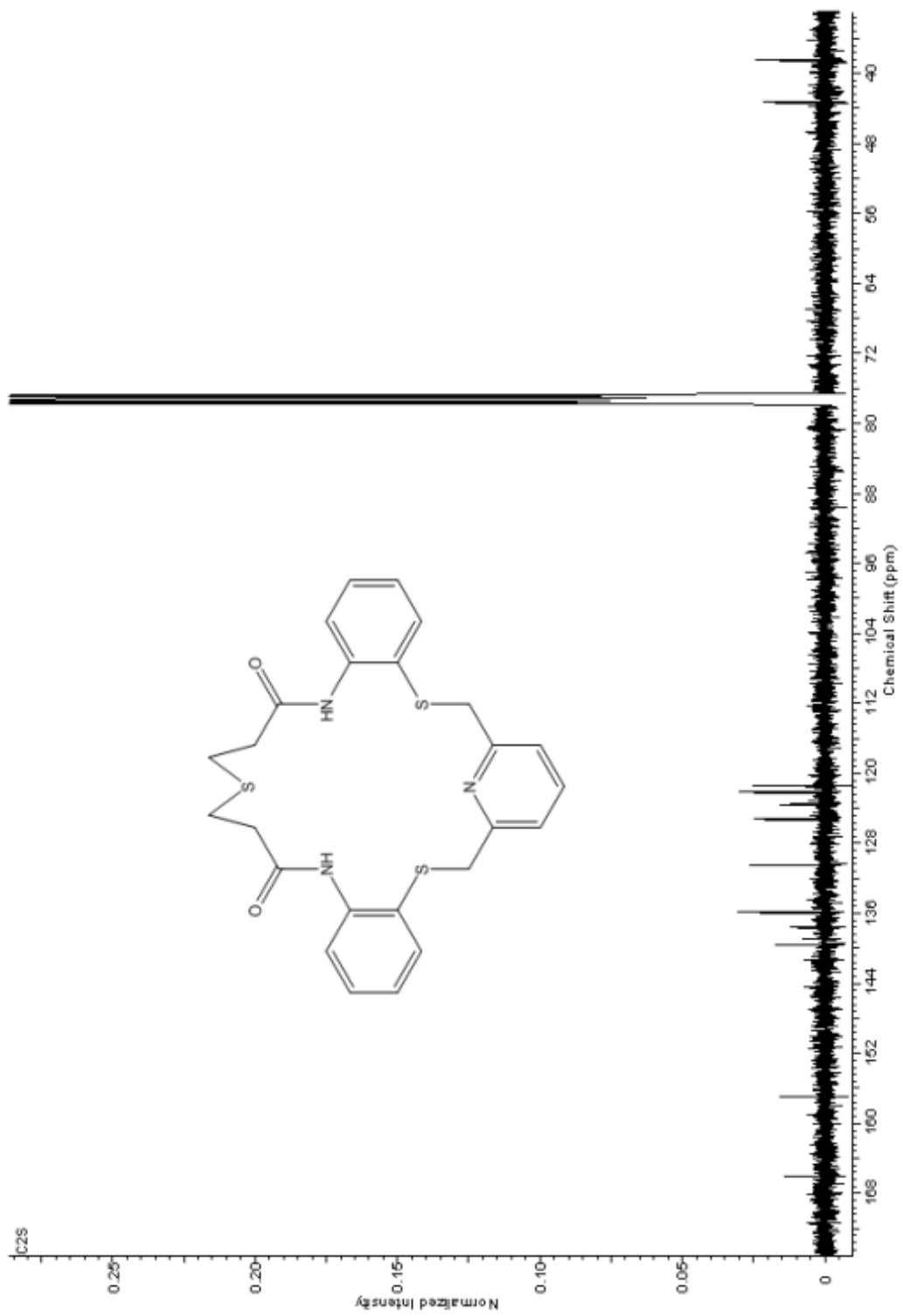
Figür 24: Kütle spektrumu



Figür 25: FT-IR spektrumu

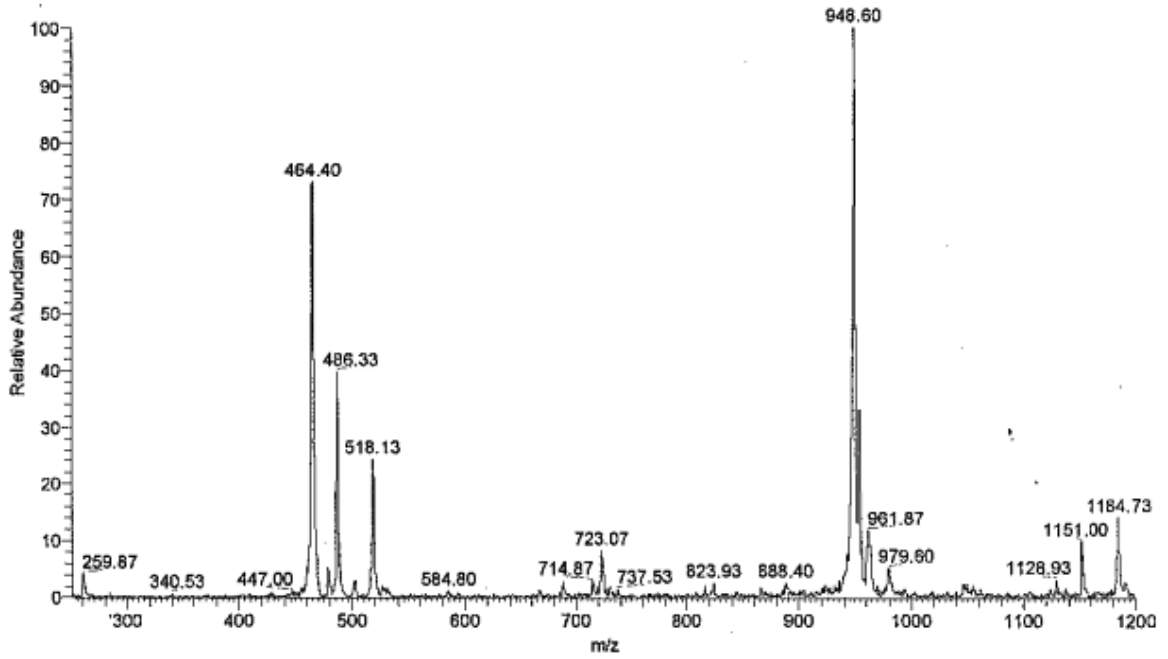


Figür 26: ^1H NMR spektrumu

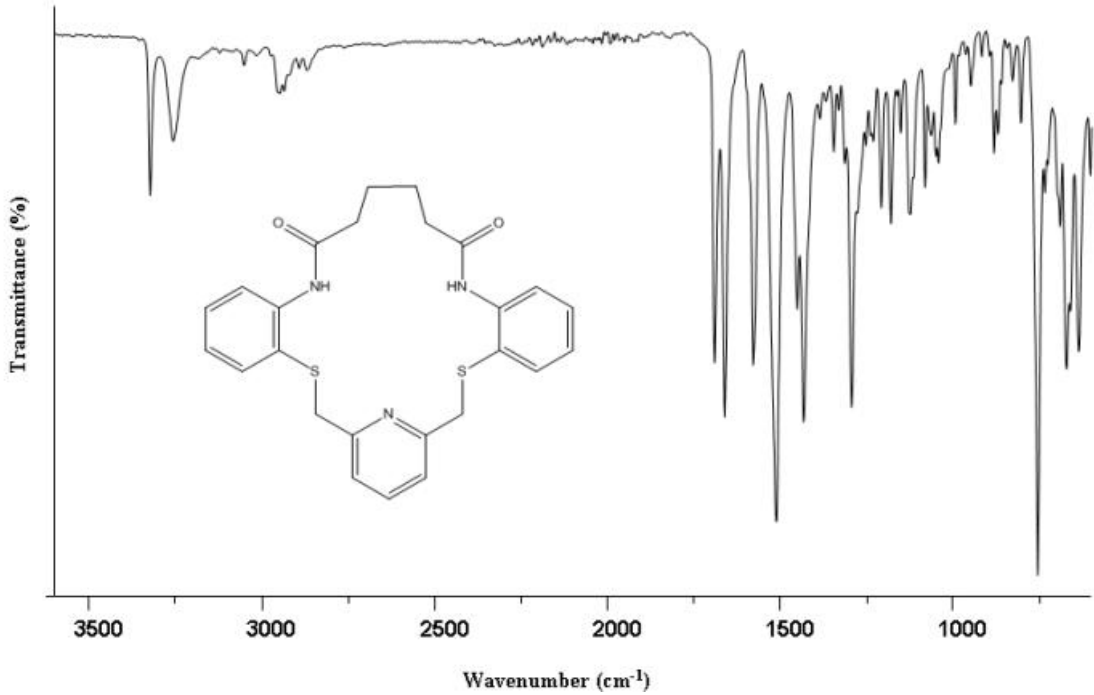


Figür 27: ^{13}C NMR spektrumu

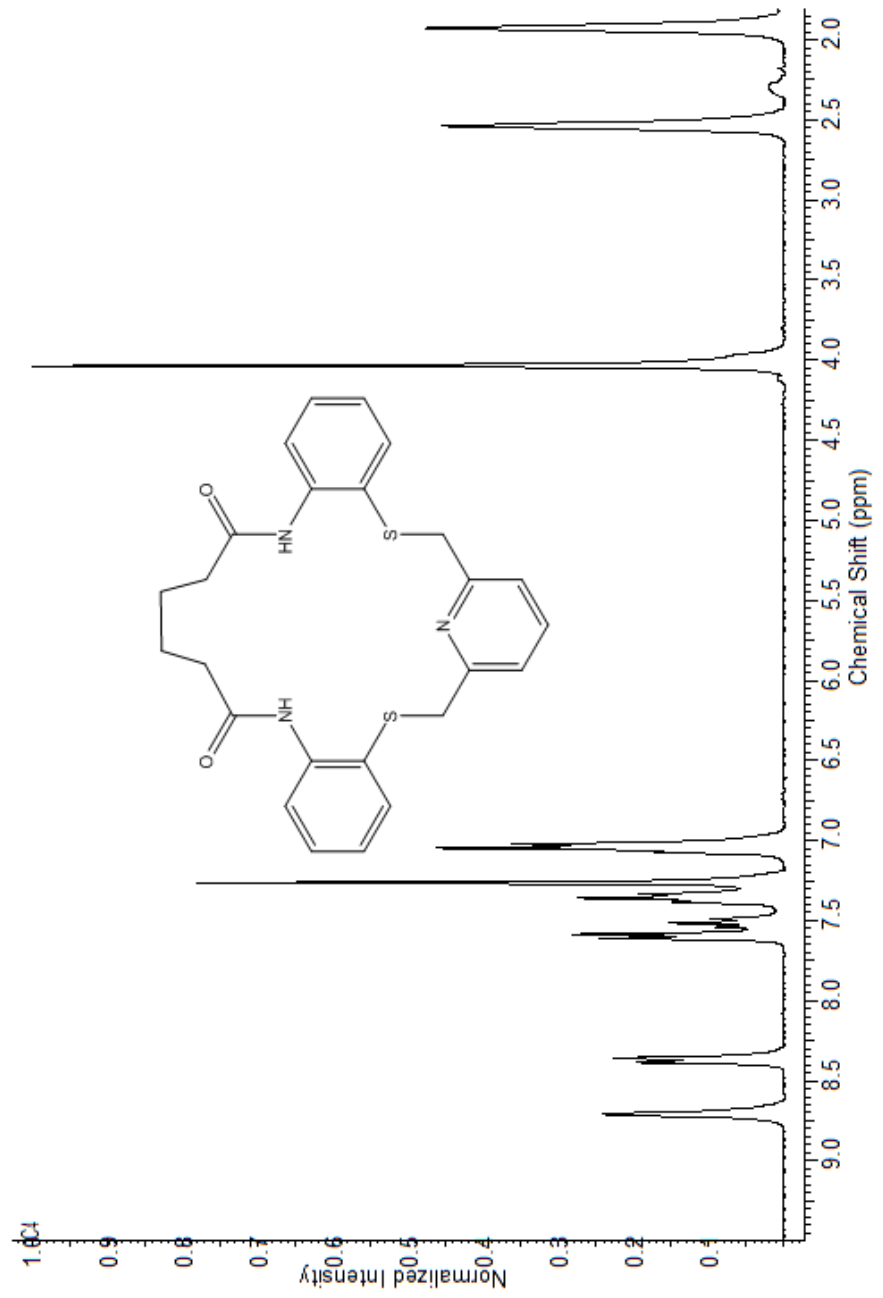
4.2.10. 1,10(1,2)-dibenzena-2,9-diaza-3,8-diokzo-11,15-ditiya-13(2,6)-piridinasiklopentadekafan (86) ait spektrumlar



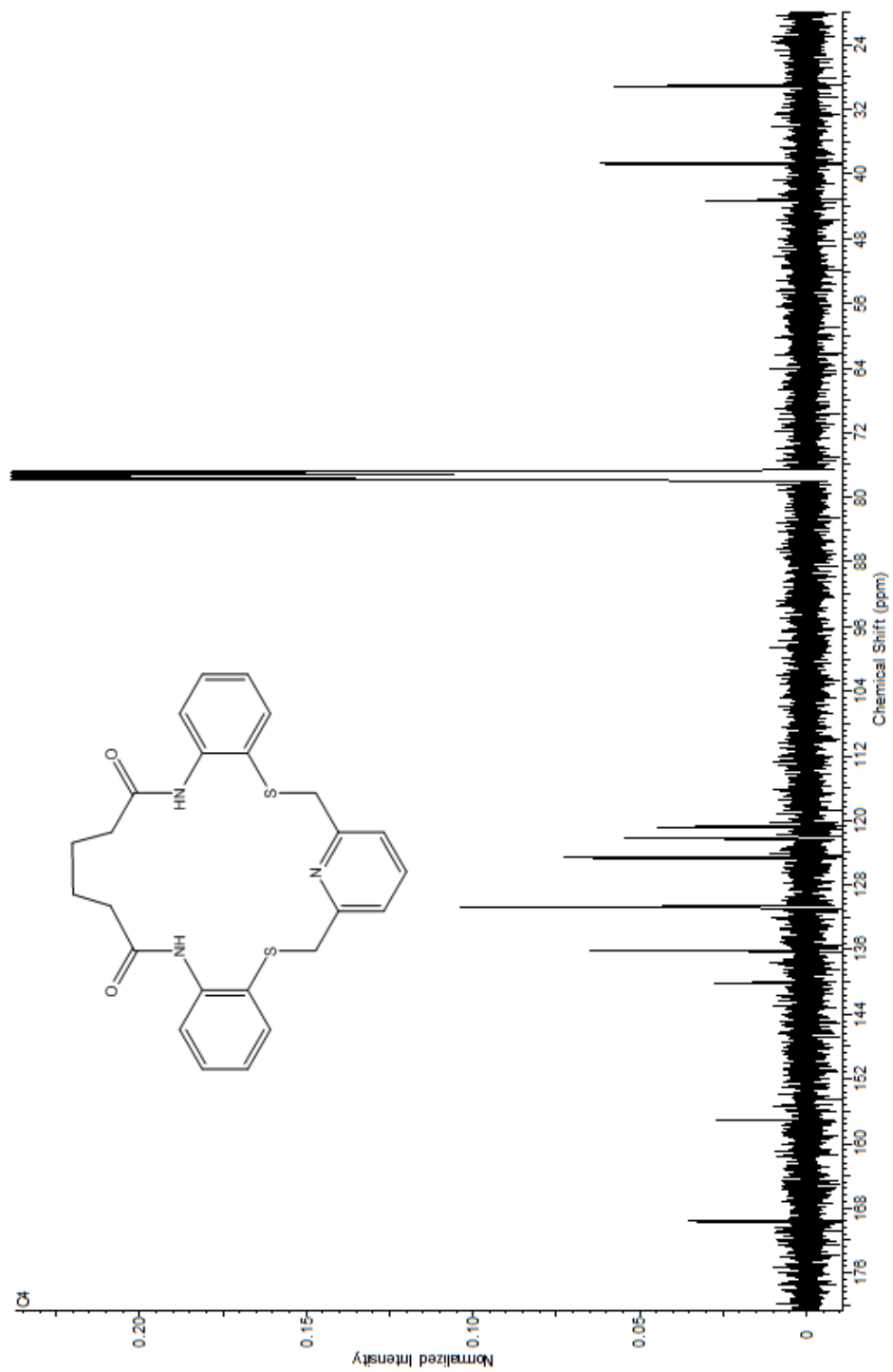
Figür 28: Kütle spektrumu



Figür 29: FT-IR spektrumu



Figür 30: ^1H NMR spektrumu



Figür 31: ^{13}C NMR spektrumu

4.3. Antimikrobiyal Etkilerin Taranması

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri, birçok bakteri ve maya kültürüne karşı Dimetil sülfoksit (DMSO) disk difüzyon yöntemi ve minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) seyreltme yöntemiyle incelendi. Sonuçlar bazı bilinen ticari antibiyotik ve antifungi ajanlarla karşılaştırıldı.

Makrosiklik bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri canlı dışında inhibisyon bölge (mm) ve MIC değerleri beraber karşılaştırılmış ve sonuçları tablo1. ve tablo 2.'de verilmiştir. İnhibisyon bölgesi, mikrobiyal ajan tarafından mikrobiyal gelişmenin engellenmesinde etkilidir veya temiz bölgedir yani bulunmama göstergesidir. Eğer bakteriler antibiyotiğe duyarlı ise disk yakınlarında gelişemezler. Bölgenin boyutları organizmanın ne kadar duyarlı olduğu ile orantılıdır. Eğer organizma antibiyotiğe dirençli ise diskin yukarısına doğru büyüyecektir. Yüksek antimikrobiyal aktiviteye karşılık gelen inhibisyon bölgesi daha büyük olur diyebiliriz. Mikroorganizmaların büyümelerini inhibe eden antimikrobiyal ajanların en düşük konsantrasyonu MIC değerlerini verir. Antibiyotiklerin antimikrobiyal aktivitesinin artmasıyla MIC değerleri azalmaktadır.

(77, 80, 83, 86) 'in in vitro antimikrobiyal aktivitesi (mm zone) ve standart ajanları Tablo 1'de, (77, 80, 83, 86) 'in in vitro antimikrobiyal aktivitesi (MIC, $\mu\text{g mL}^{-1}$) ve standart ajanları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. (77, 80, 83, 86) 'in bileşiklerinin ve standart reaktiflerinin (inhibisyon zonu mm) In vitro antimikrobiyal aktiviteleri

| <i>Microorganisms</i> | 86 | 77 | 80 | 83 | PE | AM | CT | OF | TE | NY | KE | CL |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ⁺ | 15 | 12 | 18 | 15 | 13 | 16 | 12 | 24 | 26 | - | - | - |
| <i>Bacillus cereus</i> ⁺ | 15 | 15 | 17 | 14 | 14 | 12 | 14 | 30 | 25 | - | - | - |
| <i>Micrococcus luteus</i> ⁺ | 13 | 12 | 10 | 11 | 36 | 32 | 32 | 28 | 22 | - | - | - |
| <i>Mycobacterium smegmatis</i> ⁺ | 17 | 13 | 18 | 18 | 15 | 21 | 11 | 32 | 24 | - | - | - |
| <i>Listeria monocytogenes</i> ⁺ | 14 | 12 | 18 | 14 | 10 | 12 | 16 | 30 | 28 | - | - | - |
| <i>Escherichia coli</i> ⁻ | 14 | 12 | 17 | 14 | 18 | 12 | 10 | 30 | 28 | - | - | - |
| <i>Proteus vulgaris</i> ⁻ | 16 | 14 | 15 | 15 | 10 | 16 | 18 | 28 | 26 | - | - | - |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> ⁻ | 16 | 14 | 15 | 16 | 18 | 14 | 13 | 28 | 30 | - | - | - |
| <i>Pseudomonas aeruginose</i> ⁻ | 14 | 11 | 14 | 12 | 8 | 10 | 54 | 44 | 34 | - | - | - |
| <i>Kluyveromyces fragilis</i> | 15 | 17 | 20 | 14 | - | - | - | - | - | 18 | 16 | 18 |
| <i>Rhodotorula rubra</i> | 13 | 17 | 15 | 16 | - | - | - | - | - | 18 | 22 | 16 |
| <i>Candida albicans</i> | 18 | 15 | 17 | 15 | - | - | - | - | - | 20 | 21 | 15 |
| <i>Hanseniaspora guilliermo.</i> | 15 | 16 | 21 | 18 | - | - | - | - | - | 21 | 24 | 22 |
| <i>Debaryomyces hansenii</i> | 16 | 15 | 20 | 18 | - | - | - | - | - | 16 | 14 | 18 |

Her deney üç tekrar edilmiştir ve ortalamaları alınarak yazılmıştır.

Gram⁺, Gram⁻, **PE**, Penicillin G (10 Units); **AM**, Ampicillin 10 µg; **CT**, Cefotaxime 30 µg; **OF**, Ofloxacin 5 µg; **TE**, Tetracycline 30µg; **NY**, Nystatin 100 µg; **KE**, Ketaconazole 20 µg; **CL**, Clotrimazole 10 µg.

Tablo 2. (77, 80, 83, 86) 'in bileşiklerinin ve standart reaktiflerinin In vitro antimikrobiyal aktiviteleri (MIC, µg/ML)

| Microorganisms/Compounds | 86 | 77 | 80 | 83 | GEN | NY |
|---|------|------|-------|------|------|-------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ⁺ | 12.5 | 25 | 12.5 | 12.5 | 25 | - |
| <i>Bacillus cereus</i> ⁺ | 12.5 | 6.25 | 6.25 | 12.5 | 6.25 | - |
| <i>Micrococcus luteus</i> ⁺ | 25 | 25 | 50 | 50 | 25 | - |
| <i>Mycobacterium smegmatis</i> ⁺ | 12.5 | 25 | 12.5 | 12.5 | 12.5 | - |
| <i>Listeria monocytogenes</i> ⁺ | 25 | 25 | 6.25 | 25 | 12.5 | - |
| <i>Escherichia coli</i> ⁻ | 12.5 | 25 | 6.25 | 12.5 | 6,25 | - |
| <i>Proteus vulgaris</i> ⁻ | 12.5 | 25 | 6.25 | 25 | 6.25 | - |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> ⁻ | 12.5 | 12.5 | 12.5 | 12.5 | 6.25 | - |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ⁻ | 25 | 50 | 25 | 50 | 6,25 | - |
| <i>Kluyveromyces fragilis</i> | 12.5 | 12.5 | 6.25 | 25 | - | 6,25 |
| <i>Rhodotorula rubra</i> | 25 | 12.5 | 12.5 | 12.5 | - | 6,25 |
| <i>Candida albicans</i> | 6.25 | 12.5 | 12.5 | 12.5 | - | 3,125 |
| <i>Hanseniaspora guilliermondii</i> | 12.5 | 12.5 | 3.125 | 6.25 | - | 3,125 |
| <i>Debaryomyces hansenii</i> | 12.5 | 12.5 | 3.125 | 6.25 | - | 12,5 |

Her deney üç tekrar edilmiştir ve ortalamaları alınarak yazılmıştır.

Gram⁺, Gram⁻, GEN, Gentamycin; NY, Nystatin.

4.4. Spektroskopik Çalışmaların Değerlendirilmesi

4.4.1. İnfared Spektroskopi Çalışmaları

Piridin 2,6-*Bis*(2-aminotiyofenoksümetil) spektrumları 3 karakteristik bölgeye ayrılarak incelenebilir. 3460-2900 cm^{-1} arasında $-\text{NH}_2$ (asimetrik ve simetrik gerilme), $\nu(\text{C}-\text{H})$ aromatik, $\nu(\text{C}-\text{H})$ alifatik titreşimler 1610-1590 cm^{-1} arasında aromatik halka gerilmesi $\nu(\text{C}=\text{C})$ ve 780-702 cm^{-1} arasında ise $\delta(\text{C}=\text{C})$ titresimi görünmektedir. Ayrıca 2-aminotiyofenol de bulunan $(-\text{SH})$ pikinin ($\sim 2550 \text{ cm}^{-1}$) kaybolduğunu titreşim spektrumlarında görünmektedir.

Halkalı bileşikler için titreşim spektrumları, iki karakteristik bölgeye ayrılarak ele alınabilir: 3380-3170 cm^{-1} arasında $\nu_{\text{as}}(\text{N}-\text{H})$, $\nu_{\text{s}}(\text{N}-\text{H})$ titreşimleri, 1700-1500 cm^{-1} arasında ise $\nu(\text{C}=\text{O})$, $\nu(\text{C}=\text{C})$, $\delta(\text{N}-\text{H})$ titreşim dalgaları görünmektedir. Piridin 2,6-*Bis*(2-aminotiyofenoksümetil) da görülen $-\text{NH}_2$ (N-H) ($\sim 3400 \text{ cm}^{-1}$) ve açıl klorürde COCl $\nu(\text{CO})$, (1750 cm^{-1}) grupları yapılan bileşiklerde görülmedi. Yapılan bileşiklerde peptit bağının oluşumu nedeniyle 1690-1660 cm^{-1} arasında $\nu(\text{C}=\text{O})$, ve 1523-1500 cm^{-1} arasında $\delta(\text{N}-\text{H})$ titreşiminin görülmesi amit bağının oluştuğunu göstermektedir.

4.4.2. Nükleer Manyetik Rezonans Çalışması

Piridin 2,6-*Bis*(2-aminotiyofenoksümetil)'de ^1H NMR spektrumunda $-\text{CH}_2-$ proton pikleri 3.80-4.25 ppm arasında görünmekte ve bu ligandlarda bulunan primer amino grup protonları 4.20-5.70 ppm arasında pikler vermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda $-\text{CH}_2-$ karbon atomları 35-40 ppm arasında, aromatik yapıdaki karbon pikleri 112.0-152 ppm arasında görünmektedir.

Halkalı bileşiklerde ^1H NMR spektrumunda, Piridin 2,6-*Bis*(2-aminotiyofenoksümetil)'de görülen $-\text{NH}_2$ (4.26-5.76 ppm) piki kaybolarak yerine makrosiklik bileşiklerde bulunan (CONH) amit bağındaki protonlar 8.85-11.05 ppm arasında pikler vererek istenilen molekül olduğunu bize göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda makrosiklik yapıdaki (2CH_2) karbon atomları önemli bir kimyasal kaymaya uğramadığı fikrini vermektedir. Asit klorür yapısındaki COCl $\nu(\text{C}=\text{O})$ grubu ($\sim 170 \text{ ppm}$)'de pik verirken makrosiklik yapıların ^{13}C NMR spektrumunda bu grubu görünmeyip yerine 160.0-166.5 ppm arasında amit bağı (CONH) piki oluşarak istenilen bileşiğin olduğu görünmektedir.

4.4.3. Kütle Spektrum Çalışması

Kütle spektrumunda elektronik etki sayesinde halkalı peptitlerin yapısının aydınlatılması hakkında önemli bilgiler vermektedir. Bu bileşiklerin aynı zamanda parçalanmış moleküllere karşılık gelen iyon ve piklerine bakılarakta yapının parçalanış biçimi hakkında fikir verilebilir. Genellikle yapılan halkalı peptidlerde $[M+H]^+$ değerlerine bakıldığında bileşiklerin $[1+1]$ (77, 80, 83, 86) ve $[2+2]$ katılma (71, 74) reaksiyonuna girdiği görülmektedir.

5. YORUM

Bu çalışmada diamin (68) ve yeni makrosiklik, amitlerin (71, 74, 77, 80, 83, 86) sentezi gerçekleştirilmiştir. 1 adet daimin (68) ve 6 farklı diasit klorür kullanılarak yeni makrosiklik amitler (71, 74, 77, 80, 83, 86) sentezlenmiştir. Elementel analiz, kütle spektroskopisi, FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları makrosiklik bileşiklerin ve diaminlerin saf olduğunu açıkça göstermektedir.

Makrosiklik amitlerin reaksiyonu, çok seyreltik ortamda ve uzun sürelerde gerçekleşmesinden dolayı $[1+1]$ (77, 80, 83, 86) ve $[2+2]$ katılması (71, 74) vermesi kütle spektrumlarında görülmektedir. Diğer spektrumlarda maddenin saf olarak elde edildiğini doğrulamaktadır. Bu makrosiklik yapıların erime noktalarına bakıldığında termal olarak kararlı olduklarını görmekteyiz. Çözünürlükleri ise DMSO hariç diğer organik çözücülerde çok düşüktür, suda çözünmez.

(77, 80, 83, 86) ligandlarının antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri bazı bakteri ve maya kültürlerine karşı disk difüzyon ve seyreltme yöntemi ile belirlenmiştir. Bazı maya ve bakterilerin makrosiklik amidlere karşı dirençli olduğu gözlemlenmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Rajakumar, P., Rasheed, M.A., " *Synthesis, Characterization and ion transportation studies of some novel cylophane amides*", Tetrahedron 61 (2005) 5351-5362.
- [2] Aghatabay, N.M., Mahmiani, Yaghup., Çevik, H., Dulger, B., " *Synthesis, Raman, FT-IR, NMR spectroscopic data and antimicrobial activity of mixed aza-oxo-thia macrocyclic compounds*", European Journal of Medicinal Chemistry, 44, (2009), 365-372.
- [3] Aghatabay, N.M., Mahmiani, Yaghup., Çevik, H., Dulger, B., Struct. Chem. 19 (2008) 833-842.
- [4] Aghatabay, N.M., Bas, A., Kırçali, A., Çevik, H., Dulger, B., Gucin, F., Eur. J. Med. Chem. 44 (2009) 4681-4689.
- [5] Kumar, S., Bhalla, V., Singh, H., " *Synthetic Ionophores Part 19: ¹ Synthesis and Ionophore Character of 2-Aminothiophenol Based Silver Selective Acyclic and Cyclic Reseptors*", Tetrahedron, 54, (1998), 5575-5586.
- [6] Rajakumar, P., Sekar, K., Shanmugaiah, V., Mathivanan, N., " *Synthesis of novel Carbozole based macrocyclic amides as potential antimicrobial agents*", European Journal of Medicinal Chemistry 44 (2009) 3040-3045.
- [7] Chhikara, B., Kumar, N., Tandon, V., Mishra, A., " *Synthesis and evaluation of bifunctional chelating agents derived from bis(2-aminophenylthio)aklene for radioimaging with ^{99m}Tc*", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13, (2005), 4613-4720.
- [8] Przybylski, P., Huczynski, A., Pyta, K., Brzezinski, B., Bartl, F., Curr Org Chem. (2009); 13(2): 124-48.

- [9] Karabulut, S., "*Aminlerle Açıklarürlerin Reaksiyonlarının İncelenmesi*", Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006.
- [10] Favre, H.A., Hellwinkel, D., Powel, W.H., Smith, H.A., " *Phane nomenclature. Part II. Modification of the degree of hidrogenation and Substitution derivatives of phane parent hydrides*", Pure Appl. Chem., Vol. 74, No. 5, pp. 809–834, 2002.
- [11] Powell W. H., Pure. Appl. Chem. 70 (1998) 1513-1545.
- [12] Busch, D., "*Distinctive Coordanation Chemistry and Biological Significance of Complexes With Macrociylic Ligands*", ACC. Chem. Res., 11, 1978, 392-400.
- [13] Uyar, T., "*Organik Kimya*", Palme Yayıncılık, 1998, Ankara, 9.Baskı, 241, 396, 507.
- [14] L. F. Lindoy, "*The Chemistry of Macrocylic Ligands Complexes*" Cambridge University Press, 1989.
- [15] Pedersen, C.J., Frensdorf, H.K., Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 1972, 11, 16-25.
- [16] Değirmencioğlu, İ., "*Taç Eter Grubu taşıyan Azot-Oksijen Donorlu Yeni Makrosiklik Ligantların Sentezi ve Kompleks oluşumunun İncelenmesi*", Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik üniversitesi, 1993.
- [17] Başaran, İ., "*Yeni Coumarin Crown Eterlerin Sentezi ve Kompleksleşme Sabitlerinin Saptanması*", Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2007.
- [18] Hoss, R., Vogtle, F., 1994, Templat Syntheses. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 33. 375-384.
- [19] Gümüş, A., "*N,N'-Dialkil Disübstitüte Diaza Crown Eter Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu*", Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2004.

- [20] Babacan, M., "*Klinikte Antimikrobikler*", Atatürk Üniversitesi Yayınları, 1983, No:624, Erzurum, 1-21.
- [21] Lehn, J. M., Struct Bonding, Berlin, 1973, 16, 1.
- [22] Leigh, S. J., Sutherland, I. O., J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1, 1979, 1089.
- [23] Krakowiak, K. E., Bradshaw, J. S., "*Synthesis of Aza Crowns Ethers*", Chem. Rev., 1989, 89, 929-972.
- [24] Wudl, F., Gaeta, F., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1972, 107.
- [25] Lockhart, J. C., Thompsan, M. E., J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1977, 202.
- [26] Richman, J. E., Atkins, T., J. Org. Synth., 1978, 58, 86.
- [27] Kulstad, S. Malmsten, L. A., Tetrahedron, 1980, 36, 521.
- [28] Uluçam, G., "*Yeni Schiff Bazlı Ligantların ve Çeşitli Metal Komplekslerinin Sentezleri*", Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2005.
- [29] Uruş, S., "*Bazı Metal-Fosfin Komplekslerinin Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi*", Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2004
- [30] Lehn, J. M., ACC. Chem. Res., 1978, 11, 49,
- [31] Xiao-Ming, S., Rui-Ren, T., Gua-Ling, G., Ke-Long, H., "*Synthesis and fluorescence properties of lanthanide complexes of a novel bis(pyrazolyl-carboxyl)pyridine-based ligand*", Spectrochimica Acta Part A, 72, (2009), 198–203.

- [32] Xiao, H., Tao, X., Wang, Y., Quin, S., Shi, G., "*Dipicolinate as acceptor in D-p-A chromophores: synthesis, characterization and fluorescence following single- and two-photon excitation*", Tetrahedron Letters, 49, (2008), 6819–6822.
- [33] Su, B., Zhao, J., Chui, Y., Liang, Y., Sun, W., "*Controlled Synthesis of 2-Acetyl-6 carbethoxypyridine and 2,6- Diacetylpipridine from 2,6-Dimethylpyridine*", Synthetic Communication, 35: (2005), 2317-2324.
- [34] Matthew, S., Ross, C., Valerie J. Paul., Hendrik, Luesch., "*Pompanopeptins A and B, new cyclic peptides from the marine cyanobacterium Lyngbya confervoides*", Tetrahedron, 64, (2008), 4081-4089
- [35] Ozer, H., Kocakaya, S., Akgun, A., Hoşgören, H., Togrul, M., "*The enantiomeric recognition of chiral organic ammonium salts by chiral pyridino-macrocycles bearing aminoalcohol subunits*", Tetrahedron: Asymmetry, 20, (2009), 1541–1546.
- [36] Dmitrenok, A., Iwashita, T., Nakajima, T., Sakamoto, B., "*New cyclic depsipeptides from the green alga Bryopsis species; application of a carboxypeptidase hydrolysis reaction to the structure determination*", Tetrahedron, 62, (2006), 1301–1308.
- [37] Heidi, R., Bokesch, Lewis K. Pannell, Pamela, K. Cochran., Raymond, C. Sowder II., Tawnya C. McKee., and Michael R. Boyd., "*A Novel Anti-HIV Macrocyclic Peptide from Palicourea condensata*", J. Nat. Prod., 2001, 64, 249-250.

ÖZGEÇMİŞ

27.Ağustos.1987 tarihinde Tekirdağ'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Tekirdağ'da tamamladım. 2004 senesinde Tekirdağ Namık Kemal Lisesinden mezun olduktan sonra 2005 yılında Lisans eğitimime Trakya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde başladım. 2009 senesinde Lisans eğitimimi tamamladıktan sonra aynı sene Eylül döneminde Trakya Üniversitesi Fen-Ed. Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimi almaya başladım.

15.Eylül.2011 tarihinden beri MEDİCHECK Can Radyofarmosötik Sanayi ve Ticaret A. Ş. de Üretim Uzman Yrd. olarak çalışıyorum.