

**ÇEŞİTLİ FONKSİYONEL GRUPLARA SAHİP  
KALİKSARENLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTE  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İhsan KOCAAĞA

Danışman  
Doç. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ

KİMYA ANABİLİM DALI

OCAK, 2018

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ÇEŞİTLİ FONKSİYONEL GRUPLARA SAHİP  
KALİKSARENLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTE  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**İhsan KOCAAĞA**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**OCAK, 2018**

## TEZ ONAY SAYFASI

İhsan KOCAAĞA tarafından hazırlanan “Çeşitli Fonksiyonel Gruplara Sahip Kaliksarenlerin Biyolojik Aktivite Özelliklerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması, lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 15/01/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman** : Doç. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ

**Başkan** : Prof. Dr. S. Elif KORCAN  
Uşak Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO



**Üye** : Doç. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ  
Afyon Kocatepe Üniv., Fen Edebiyat Fak.



**Üye** : Doç. Dr. Laçine AKSOY  
Afyon Kocatepe Üniv., Fen Edebiyat Fak.



Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun  
... / ... / 2018 tarih ve  
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....  
Prof. Dr. İbrahim EROL  
Enstitü Müdürü

**BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI**  
**Afyon Kocatepe Üniversitesi**

**Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;**

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

**beyan ederim.**

**15 / 01 / 2018**

**İhsan KOCAAĞA**

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### ÇEŞİTLİ FONKSİYONEL GRUPLARA SAHİP KALİKSARENLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

İhsan KOCAAĞA

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

**Danışman:** Doç. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ

Bu çalışma 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bis- (4-nitrobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (K1); 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bisbenziloksi- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (K2); 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bis- (pentaflorobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (K3); 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27-bis(propargil)kaliks[4]aren (K4) ve 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil- 25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (K5) bileşiklerinin sentezlenmesi ve bu bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmalarını içermektedir.

Sentez çalışmalarında, literatürde belirtilen metodlara göre çıkış bileşiği olan 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren sentezlendi.

Daha sonra yine literatürde belirtilen metodlara göre sırasıyla 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bis- (4-nitrobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K1**); 5, 11, 17, 23-tetra-*ter*-bütil-25, 27-bisbenziloksi-26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K2**); 5, 11, 17, 23-tetra-*ter*-bütil-25, 27-bis-(pentaflorobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K3**); 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27 -bis(propargil)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K4**); 5, 11, 17, 23-tetra-*ter*-bütil-25, 27-dimetoksikarbonilmetoksi-26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K5**) sentezlendi.

Sentezlenen bileşiklerin (**K1-K5**) antimikrobiyal özelliklerini araştırmak için mikroorganizma türlerinden *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Pseudomonas Aeruginosa* ATCC27853, *Escherichia Coli* ATCC35218, *Bacillus subtilis*, *Candida glabrata* kullanılarak biyolojik aktivite çalışması yapıldı. Yapılan incelemenin sonucunda en fazla antimikrobiyal etki **K4** ve **K5** de *Pseudomonas aeruginosa* ' a karşı, **K1**, **K2**, **K4** ve **K5** bileşiklerinin ise *C. glabrata*'ya karşı etkili olduğu gözlemlendi.

**2018, xiv + 86 sayfa**

**Anahtar kelime:** Kaliksaren, biyolojik aktivite, antimikrobiyal etki

## ABSTRACT

M. Sc Thesis

### INVESTIGATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY PROPERTIES OF CALIXARENES HAVING VARIOUS FUNCTIONAL GROUPS

İhsan KOCAAĞA

Afyon Kocatepe University

Graduate School of Natural and Applied Science

Department of Chemistry

**Supervisor:** Assoc. Prof. Gülderen Uysal AKKUŞ

This work involves the synthesis of 5, 11, 17, 23-tetra-*ter*-butyl-25,27-bis- (4-nitrobenzyloxy) -26,28-dihydroxy calix [4] aren (**K1**); 5, 11, 17, 23-tetra-*ter*-butyl-25,27-bisbenzyloxy-26,28-dihydroxy calix [4] aren (**K2**); 5, 11, 17, 23-tetra-*ter*-butyl-25,27-bis- (pentafluorobenzyloxy) -26,28-dihydroxy calix [4] aren (**K3**); 5,11,17,23- tetra-*ter*-butyl-25,27-bis(propargil) -26,28-dihydroxy calix [4] arene (**K4**) and 5, 11, 17, 23-tetra-*ter*-butyl-25,27-dimethoxycarbonylmethoxy-26,28-dihydroxy calix [4] arene (**K5**) compounds and the biological activity of these compounds.

In the synthesis studies, the starting compound 5,11,17,23-tetra-*ter*-butyl-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4] arene was synthesized according to methods described in the literature.

Then, 5, 11, 17, 23-tetra-*ter*-butyl-25,27-bis-(4-nitrobenzyloxy)-26,28-dihydroxy calix [4] arene (**K1**), 5, 11, 17, 23-tetra-*ter*-butyl-25,27-bisbenzyloxy-26,28-dihydroxy calix [4] arene (**K2**); 5, 11, 17, 23-tetra-*ter*-butyl-25,27-bis- (pentafluorobenzyloxy)-26,28-dihydroxy calix [4] arene (**K3**); 5,11,17,23- tetra-*ter*-butyl-25,27-bis(propargil) 26,28-dihydroxy calix [4] arene (**K4**); 5,11,17,23-tetra-*ter*-butyl-25,27-

dimethoxycarbonylmethoxy-26,28-dihydroxy calix [4] aren (**K5**) were synthesized respectively, according to the methods described in the literature.

Biological activity studies were carried out using *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas Aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Bacillus subtilis* and *Candida glabrata* to investigate the antimicrobial properties of the synthesized compounds (**K1-K5**). As a result of the investigation, it was observed that the antimicrobial effects of **K4** and **K5** were most effective against *Pseudomonas aeruginosa*, while those of **K1**, **K2**, **K4** and **K5** were effective against *C. glabrata*.

**2018, xiv + 86 pages**

**Keywords:** Calixarene, biological activity, antimicrobial effect



## TEŐEKKÜR

Bu alıŐma Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakóltesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ yönetiminde hazırlanarak Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne yüksek lisans tezi olarak sunulmuŐtur.

Yüksek lisans çalıŐmamın seçimi, planlanması ve yürütölmesi sırasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, tecrübelerinden ve hoŐgörülerinden faydalandığım Sayın Hocam Doç. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ'a sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar teŐekkür ederim.

Ayrıca mikrobiyal çalışmaların gerçekleŐmesinde yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen UŞak Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. S. Elif KORCAN hocama en derin Őükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans süresince bana laboratuvar imkanı sunan başta Kimya bölüm baŐkanı Sayın Prof. Dr. İbrahim EROL olmak üzere tüm kimya bölümü öğretim elemanlarına sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

İlköğretim, lise, lisans ve lisans üstü eğitim hayatım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim canım aileme sonsuz teŐekkür ederim.

**İhsan KOCAAĞA**

**AFYONKARAHİSAR, 2018**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜRLER.....	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Kaliksarenler.....	3
2.2 Kaliksarenlerin Tarihçesi .....	3
2.3 Kaliksarenlerin Adlandırılması.....	5
2.4 <i>para-ter</i> -bütilkaliks[4]areninin Sentezi.....	6
2.5 Kaliksarenlerin Fiziksel Özellikleri.....	7
2.5.1 Erime Noktası.....	7
2.5.2 Çözünürlük.....	7
2.6 Kaliksarenlerin Spektral Özellikleri.....	9
2.7 Kaliksarenlerin Oluşmasında Etkili Olan Etmenler .....	10
2.7.1 Çözücünün Etkisi.....	10
2.7.2 Sıcaklığın Etkisi .....	10
2.7.3 Bazın Etkisi .....	10
2.7.4 Katyon Çapının Etkisi.....	11
2.8 Kaliksaren Oluşum Reaksiyon Mekanizması .....	11
2.9 Kaliksarenlerin Konformasyonları.....	14
2.10 Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması.....	15
2.10.1 Kaliksarenlerin <i>p</i> -pozisyonundan Fonksiyonlandırılması.....	16
2.10.2 Kaliksarenlerin Fenolik Oksijen Üzerinden Fonksiyonlandırılması.....	17
2.11 Kaliksarenlerin Kullanıldığı Yerler.....	19
2.11.1 İyon ya da Molekül Taşıyıcı Olarak Kullanılan Kaliksarenler.....	19

2.11.2 Kaliksarenlerin Sensör ve Membranı Tekniklerinde Kullanılması.....	28
2.11.3 Kaliksarenlerin Enzim-Mimik Katalizörü Olarak Kullanılması.....	29
2.11.4 Kaliksarenlerin Sıvı Kristal Sistemleri Olarak Kullanılması.....	30
2.11.5 Kolon Dolgu Maddesi Olarak Kaliksarenlerin Kromotografide Kullanılması.....	31
2.12 Bakteriler.....	32
2.12.1 Bakterilerin Genel Özellikleri.....	32
2.12.2 Bakterilerin Sınıflandırılması.....	32
2.12.2.1 Şekillerine Göre Bakteriler.....	32
2.12.2.2 Boyanmalarına Göre bakteriler .....	33
2.12.2.3 Beslenmelerine Göre Bakteriler.....	34
2.12.2.4 Solunum Şekillerine Göre Bakteriler.....	34
2.12.3 Bakterilerin Kullanım Alanları.....	34
2.12.4 Çalışmalarda Kullanılan Bazı Bakteriler.....	34
3. LİTERATÜR BİLGİLERİ.....	38
4. MATERYOL ve METOT.....	46
4.1 Materyal .....	46
4.1.1 Enstrümental Teknikler .....	46
4.2 Metod.....	46
4.2.1 5, 11, 17, 23-tetra- <i>ter</i> -bütil-25, 26, 27, 28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1).....	46
4.2.2 5, 11, 17, 23-tetra- <i>ter</i> -bütil-25, 27-bis-(4-nitrobenziloksi)-26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (K1).....	47
4.2.3 5, 11, 17, 23- tetra- <i>ter</i> -bütil-25, 27-bisbenziloksi- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (K2) .....	48
4.2.4 5, 11, 17, 23- tetra- <i>ter</i> -bütil-25, 27-bis- (pentaflorobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (K3).....	49
4.2.5 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -bütil-25,27- bis(propargil)- 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (K4).....	50
4.2.6 5, 11, 17, 23-tetra- <i>ter</i> -bütil-25, 27-dimetoksikarbonilmetoksi-26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (K5).....	51
4.3 Sentezlenen Bileşiklerin Antibakteriyel Aktiflikleri .....	52

5. BULGULAR.....	54
5.1 Disüstitüe Kaliksarenlerin Sentezi.....	54
5.2 Antibakterial ve Antifungal Özelliklerin İncelenmesi.....	57
5.3 Disk difüzyon yöntemi.....	57
6. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	58
6.1 Sentez Çalışmalar.....	58
6.2 Antibakterial Çalışmalar.....	60
7. KAYNAKLAR.....	62
EKLER.....	76
EK-1 Sentezlenen Bileşiklere Ait IR Sonuçları.....	76
EK-2 Sentezlenen Bileşiklere Ait <sup>1</sup> H NMR Sonuçları.....	81
ÖZGEÇMİŞ.....	86

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

### Simgeler

---

L	Litre
m	Metre
mm	Milimetre
g	Gram
mg	Miligram
mmol	Milimol
n	Mol
$\mu\text{m}$	Mikrometre
M	Molarite
ppm	Milyonda Bir Birim
a.k.b	Atomik Kütle Birimi
Å	Angstrom
$\text{cm}^{-1}$	Santimetrenin Onda Bir Birimi
~	Yaklaşık Değer Birim
%	Yüzde Değer Birimi
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
(+)	Pozitif
(-)	Negatif
[n]	Fenolik Birimlerin Adedi
>	Büyüktür

---

### Kısaltmalar

---

mmHg	Milimetre Civa
THF	Tetrahidrofur
DMF	Dimetilformamid
Ar	Aromatik
PhOH	Fenol
<i>p</i> -	Para
<i>o</i> -	Orto
<i>ter</i> -	Tersiyer
<i>p-ter</i> -Bu	Para-Tersiyer-Bütül
dak.	Dakika
vb.	Ve Benzeri
vd.	Ve Diğerleri
IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği

ATP	Adenozin Trifosfat
OH	Hidroksil
H <sub>2</sub> O	Su
CHCl <sub>3</sub>	Kloroform
NaOH	Sodyum Hidroksit
HCHO	Formaldehit
LiOH	Lityum Hidroksit
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Potasyum Karbonat
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Sodyum Karbonat
KOH	Potasyum Hidroksit
NaH	Sodyum Hidrür
PVC	Polivinil Klorür
HPNP	Hidroksipropil Nitrofenilfosfat
Hg	Civa
Zn	Çinko
C	Karbon
O	Oksijen
Fe	Demir
Na	Sodyum
K	Potasyum
P	Fosfor
Ba	Baryum
Sr	Stronsiyum
Mg	Magnezyum
Ca	Kalsiyum
Pb	Kurşun
Ag	Gümüş

---

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 1.1 <i>p-ter</i> -bütil kaliks[4]arenin yapısı.....	1
Şekil 2.1 Kaliks[n]arenlerin oluşum rekaksiyonu.....	3
Şekil 2.2 Kaliks[n]arenlerin yapısı.....	4
Şekil 2.3 <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]arenin farklı gösterimleri.....	5
Şekil 2.4 <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]arenin numaralandırılması (5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -bütil-25,26,27,28- tetrahidroksikaliks[4]aren).....	6
Şekil 2.5 <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]arenin sentezi.....	6
Şekil 2.6 Suda çözünen kaliksarenler.....	9
Şekil 2.7 <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]arenin oluşmasında baz konsantrasyonu etkisi.....	11
Şekil 2.8 İlk ürünün (precursor) aşamaları.....	12
Şekil 2.9 İlk ürünün (precursor) aşamaları (Devam).....	12
Şekil 2.10 İlk ürünün (precursor) aşamaları (Devam).....	13
Şekil 2.11 İlk ürünün (precursor) aşamaları (Devam).....	13
Şekil 2.12 Kaliks[8]aren yapısının kaliks[4]aren yapısına çevrilmesi: “Moleküler Mitosis”.....	14
Şekil 2.13 <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]arenin değişik özgül konformasyonları ve <sup>1</sup> H NMR spektrumları .....	15
Şekil 2.14 Kaliks[4]arenin <i>p</i> -pozisyonunun ve fenolik oksijen alanının şematik hali.....	16
Şekil 2.15 <i>para-ter</i> -bütilikaliks[4]arenin dealkillenmesi.....	16
Şekil 2.16 Kaliksarenin süstitüsyon reaksiyonları.....	17
Şekil 2.17 Kaliks[4]aren tetraeterlerinin konformasyonlarının oluşumu.....	18
Şekil 2.18 Kaliks[4]aren ester ve keton benzerleri.....	19
Şekil 2.19 <i>para</i> -alkilikaliks[4]arenin kompleks oluşum mekanizması.....	20
Şekil 2.20 Kaliks[4]arenin toluenli karışımı.....	20
Şekil 2.21 Kalik[4]arenin hem üst hem de alt kısımlarından fonksiyonlandırılması .....	21
Şekil 2.22 Floresans ışık geçişinin mekanizması.....	22
Şekil 2.23 Çift kaliks[4]arenin x-ray kristal şekli.....	22
Şekil 2.24 Bileşik 3 ve 4 ün sentezi .....	23
Şekil 2.25 di-ionize olabilen kaliks[4]aren-1,2-crown-4.....	24
Şekil 2.26 Ba <sup>+2</sup> ile kompleks oluşturan 1 ve 2 nolu bileşikler.....	25

Şekil 2.27 HPNP bileşiği ve 6 nolu ester bileşiği.....	25
Şekil 2.28 Zn <sup>+2</sup> ile kompleks oluşturan 3, 4 ve 5 numaralı bileşikler.....	25
Şekil 2.29 HPNP transferi içinde 4-Zn <sup>2+</sup> 'nin bifonksiyonel katalitik mekanizması.....	26
Şekil 2.30 <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]arenin türevlendirilmesi.....	26
Şekil 2.31 Oligomerik kaliks[4]arenin nitril türevi.....	27
Şekil 2.32 PVC elektrotlarında kullanılan kaliksarenler.....	27
Şekil 2.33 Ag <sup>+</sup> iyonuna karşı seçimli olan ligandlar.....	28
Şekil 2.34 Sensör ve membran tekniklerinde tek tabaka olarak kullanılan kaliksaren.....	28
Şekil 2.35 Fonksiyonlandırma işleminden sonra kaliksarenlerdeki enzim yapılarının şeması .....	29
Şekil 2.36 Kaliksnükleositlerin sentezi.....	30
Şekil 2.37 Sıvı kristal fazları olarak kaliksarenler.....	30
Şekil 2.38 Silikaya bağlı kaliks[4]crown-5.....	31
Şekil 2.39 Şekillerine göre bakteriler.....	33
Şekil 2.40 Gram boyama tekniğinde bakterilerin renkleri.....	33
Şekil 2.41 Staphylococcus aureus bakterisi.....	35
Şekil 2.42 Pseudomonas Aeruginosa bakterisi.....	35
Şekil 2.43 Escherichia Coli bakterisi.....	36
Şekil 2.44 Bacillus subtilis bakterisi.....	36
Şekil 2.45 Candida glabrata mayası.....	37
Şekil 3.1 Suda çözünen kaliksarenler.....	38
Şekil 3.2 Kaliks[n]arene temel yapısı.....	39
Şekil 3.3 Oktametilkaliks [4] pirol yapısı.....	39
Şekil 3.4 Tetrasyanoresorin [4] aren ve <i>p</i> -sulfonatokaliks [4] aren.....	40
Şekil 3.5 Dopamin ve serotoninin taşınması .....	41
Şekil 3.6 Kontrollü nükleerlik kaliks[4]aren kompleksleri.....	41
Şekil 3.7 Kaliks [n] aren polihidroksiamin türevlerinin sentezi (3a-3m).....	42
Şekil 3.8 Ağır metal katyonlarına (25 ° C, 1 saat, Ci = 0.02 mmol L <sup>-1</sup> ) karşı çitöz ve C[4]BCP emme kapasiteleri (q, mmol / g).....	43
Şekil 3.9 Sırasıyla SC4, SC6 ve SC8 için para-sülfonato-kaliks [n] arenlerin yapısı....	43
Şekil 3.10 Kaliks [n] arenin çeşitli uygulamaları (n = 4, 6, 8).....	44
Şekil 3.11 Karvalrolun yapısı.....	44



<b>Şekil 4.1</b> 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -bütil-25,26,27,28-tetrahidroksi kaliks[4]aren.....	47
<b>Şekil 4.2</b> 5, 11, 17, 23- tetra- <i>ter</i> -bütil-25, 27-bis- (4-nitrobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (K1).....	48
<b>Şekil 4.3</b> 5, 11, 17, 23- tetra- <i>ter</i> -bütil-25, 27-bisbenziloksi- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (K2).....	49
<b>Şekil 4.4</b> 5, 11, 17, 23- tetra- <i>ter</i> -bütil-25, 27-bis- (pentaflorobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (K3).....	50
<b>Şekil 4.5</b> 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -bütil-25,27- bis(propargil)- 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (K4).....	51
<b>Şekil 4.5</b> 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (K5).....	52
<b>Şekil.5.1</b> 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -bütilkaliks[4]aren.....	54
<b>Şekil 5.2</b> 5, 11, 17, 23- tetra- <i>ter</i> -bütil-25, 27-bis- (4-nitrobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (K1).....	54
<b>Şekil 5.3</b> 5, 11, 17, 23- tetra- <i>ter</i> -bütil-25, 27-bisbenziloksi- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (K2).....	55
<b>Şekil 5.4</b> 5, 11, 17, 23- tetra- <i>ter</i> -bütil-25, 27-bis- (pentaflorobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (K3).....	55
<b>Şekil 5.5</b> 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -bütil-25,27- bis(propargil)- 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (K4).....	56
<b>Şekil 5.6</b> 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (K5).....	56

## ÇİZELGELER DİZİNİ

### Sayfa

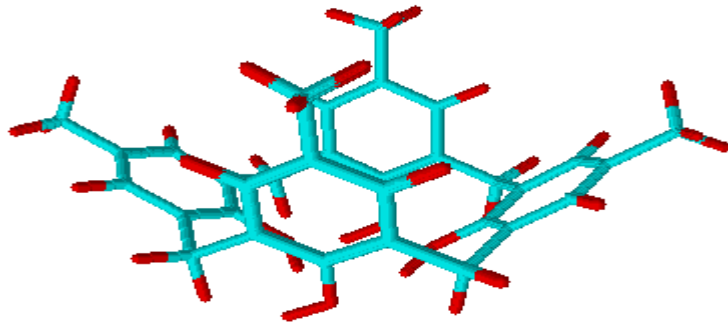
**Çizelge 5.1.** Disk difüzyon yöntemi sonucunda oluşan inhibisyon zon çapları (mm).....57

## 1. GİRİŞ

Günümüzde teknoloji çok hızlı bir şekilde ilerlemektedir. İlerleyen zamanda yapılabilecek olan teknolojik aletlerin, buluşların düşünülemez olduğu inkar edilemez. Ancak teknolojinin sağladığı yenilikler ve kolaylıkların yanında doğaya, insanlara ve yaşama verdiği zarar da görülmeye başlanmıştır.

Sağlıksız bir doğa, sağlıksız bir hayat, sağlıksız bir tabiata doğru ilerlenmekte ve her geçen yıl doğanın temizliği, saflığı bir önceki yılı aratır düze ulaşmaktadır. Bunu engellemek ise insanların elindedir. Bunun bilincinde olan bilim insanları çalışmalarını daha çok çevre temizliği ve toksik maddeleri çevreden uzaklaştırmak üzerine yapmaktadır. Bu çalışmalarda en çok kullanılan metot nanofiltrasyon metodudur. Nanofiltrasyon metodu, ultrafiltrasyon ve ters osmoz arasında olan bir membran ayırma tekniğidir. Bakterilerin, toksik maddelerin ve endüstriyel kalıntıların uzaklaştırılmasında kullanılan bir yöntemdir. Bu metotta kullanılan absorban ise en önemli etmendir. Burada absorban olarak genellikle bir fenol formaldehit oligomeri olan ve farklı fonksiyonel gruplarla kolaylıkla türevlendirilebilen “kaliksarenler” kullanılmaktadır.

Kaliksarenler şekilleri itibariyle vazoya benzetilen oligomer yapıdaki bileşiklerdir. Kaliksarenlerin sentezinde asit ve baz katalizörler kullanılmaktadır. Genellikle baz katalizörler reaksiyonun daha basit olmasını sağlayarak, daha saf ürünlerin oluşmasını sağlamaktadır. Asit katalizörler ise hem daha zor ilerlemekte hem de çok farklı ürün karışımlarının oluşmasına neden olmaktadır.



Şekil 1.1 *p-ter*-bütil kaliks[4]arenin yapısı

Kaliksarenler (Gutsche 1989), hidroksil gruplarının *orto* pozisyonlarından metilen grupları ile bağlı fenil halkalarının oluşturduğu bir metasiklofan sınıfı olarak da bilinmektedir. Kaliksarenler, halkalı yapıda olması, kolaylıkla fonksiyonlandırılması ve farklı büyüklüğe sahip molekül boşluğu bulundurmaları nedeniyle katyon, anyon ve nötral moleküller için önemli birer ev sahibi moleküllerdir. Bu özellikleri sayesinde de oldukça fazla uygulama alanına sahiptirler. Son yıllarda farklı fonksiyonel gruplar ile elde edilen kaliksaren türevleri bazı katyon ve anyonların sıvı-sıvı, katı-sıvı ekstraksiyon ve membran tekniklerinde kullanılmaktadır (Yılmaz 2001, Tabakci 2004, Demirel 2006, Alpoğuz 2007).

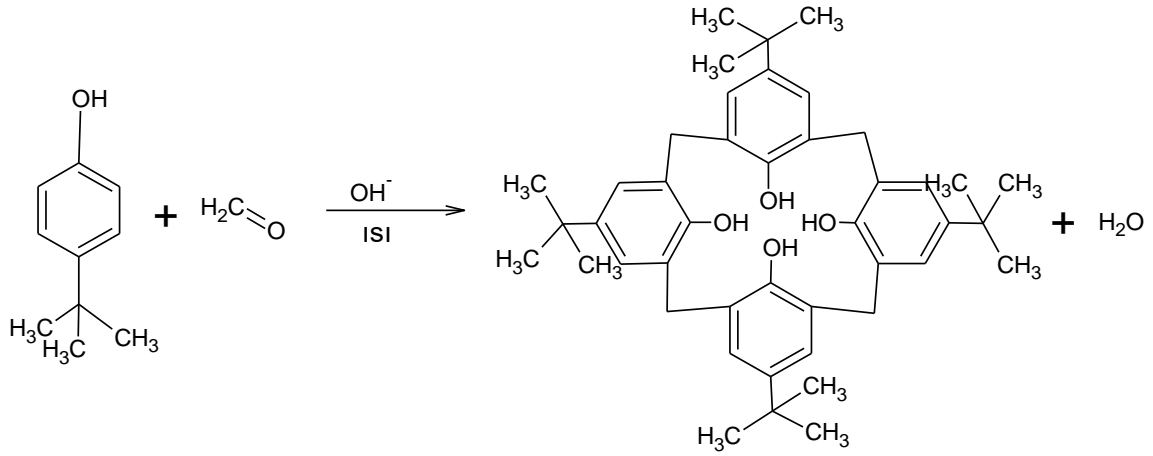
Kaliksarenler, son yıllarda birçok alanda (elektronik, ağaç, deri, seramik, plastik ve metal endüstrisinde) uygulama alanı bulmuştur. Bunlar; nükleer atıklardan Cs'un geri kazanılması, deniz suyundan  $UO_2^{2+}$  'un uzaklaştırılması, laktik asidin geri kazanılması, sağ boyalarında kullanılması, metallerin ekstraksiyonu ile ayırma işlemlerinde kullanılması, kromotoğrafide sabit faz olarak kullanılması ve bazı tepkimelerde katalizör olarak kullanılmasıdır.

Yapılan bu çalışmada kullanılan kaliksarenleri seçerken, farklı fonksiyonel gruplar içermesine dikkate edilmiştir. Nitrobenziloksi grubu (**K1**), bisbenziloksi grubu (**K2**), pentaflorobenziloksi grubu (**K3**), bisporpargil grubu (**K4**), dimetoksikarbonilmetoksi grubu (**K5**) içeren kaliks[n]arenler kullanılmıştır. Bunun esas amacı antimikrobiyal çalışmada fonksiyonel grupların herhangi bir etkiye sahip olup olmadığını gözlemlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kaliks[n]arenler

Kaliks [n] arenler Şekil 2.1’de görüldüğü gibi formaldehit ile *para* süstitüe fenollerin arasında, bazik şartlarda organik molekülden küçük, polar olan molekülün ayrılmasıyla oluşmuş bir yapıdır. Hidroksil içeren gruplara bakıldığında *orto* pozisyonunda metilen köprüleri ile bağlanmış, halkalı yapıda esnek yapıli oligomer bileşiklerdir (Gutsche 1989, Ma and Jarzak 1998, Wu and Liu 2003).

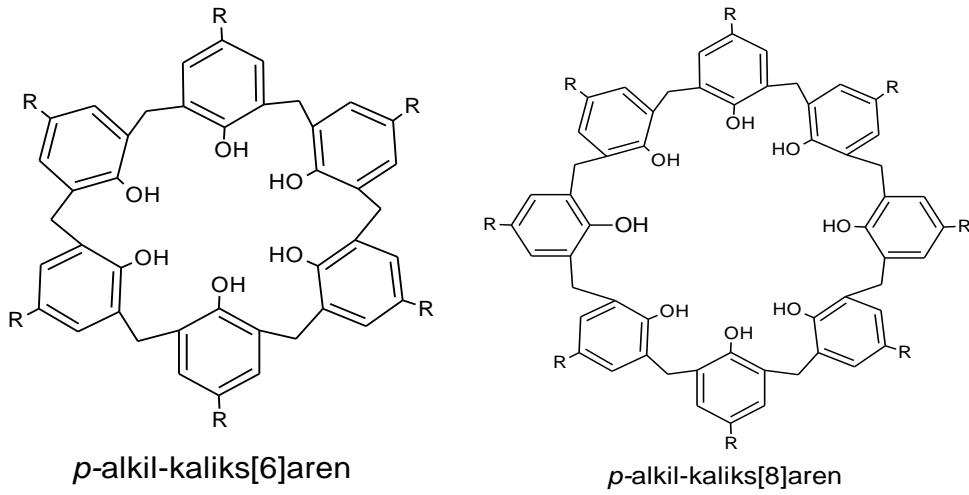


Şekil 2.1 Kaliks[n]arenlerin oluşum reaksiyonu.

### 2.2 Kaliksarenlerin Tarihçesi

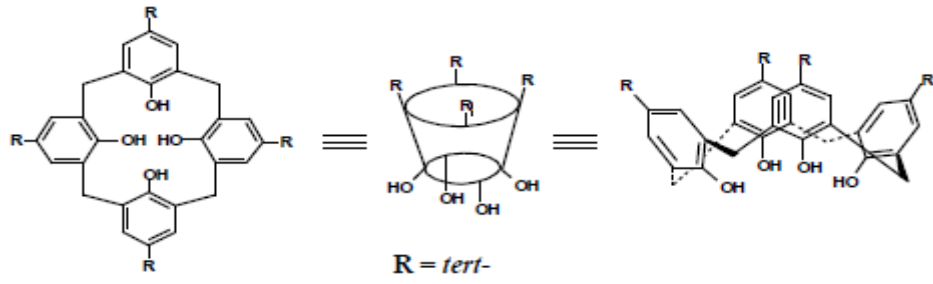
Kaliksarenler, formaldehit ve fenolün baz içerkli şartlarda kondensasyonu ile oluşturulan halkalı yapıdaki esnek makrosiklik bileşikler olarak tanımlanır. Fenolik reçinelerin oluşumu çok eski tarihlere dayanmaktadır. Adolph von Baeyer 1872 yılında yaptığı çalışmada sulu formaldehit ve fenolü ısıtarak yüksek sertlikteki reçinemsi ve kristal haline dönüşmeyen bir ürün elde etti. Fakat elde edilen ürün ticari olarak kullanıma fikri hayata geçirilememiştir. 1905 - 1909 yılları içerisinde Leo Hendrick Baekland fenol-formaldehitten ticarete kullanılabilir “bakalit” şeklinde adı bilinen plastik maddenin eldesini başarmıştır. Bakalit ticari anlamda büyük önem taşımaktadır. 1909 yılında piyasaya sürülen bu reçineler, en başta üretimde olan sentetik plastik malzemeler

olmuştur ancak piyasadaki reçinelerin yapıları tam olarak hala aydınlatılamamıştır. Kimya Profesörü olan Alois Zinke ve çalışma arkadaşı Erich Zeigler 1944 yılında *para tersiyer* bütülfenol ve formaldehitin baz içerikli ortamda ısıtılması sonucundaki ürün, yani kondensasyon ürünü halkalı yapıdaki bir tetramer birleşiktir (Zinke 1944). 1970 yılında C. David Gutsche'nin önderliğindeki çalışmada ise, fenol-formaldehit ürünlerinin kimyası üzerindeki merakın yeniden ortaya çıkmasına neden olmuş ve bu maddelere kaliksarenler (calixarenes) ismi verilmiştir (Gutsche 1981). Aromatik bileşiklere bağlı olan substitüentler, ile kaliksarenler aşağıda gösterilmiştir (Şekil 2.2).



**Şekil 2.2** Kaliks[n]arenlerin Yapısı

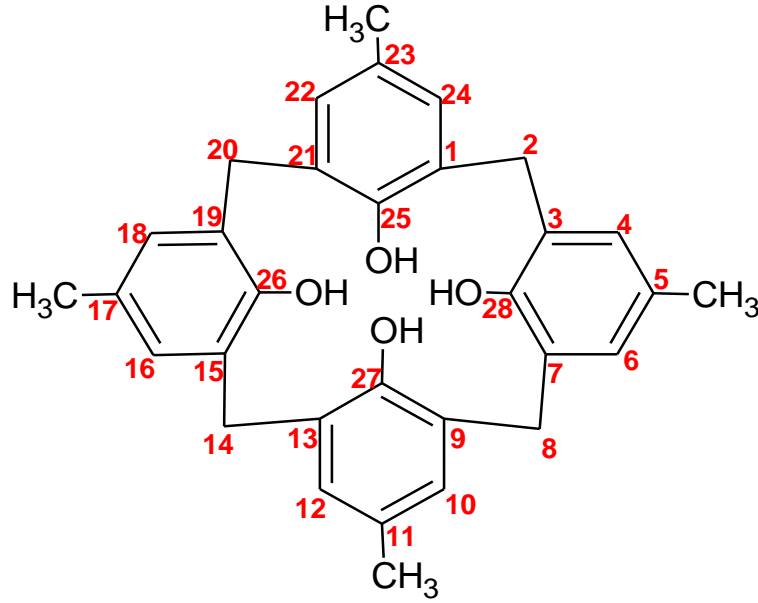
Halka yapılı kaliksarenler, bu halkalı şekillerinden dolayı metal katyonlarını ve (Gutsche1989a) nötr yapıdaki organik (toluen, kloroform, metanol, vb.) bileşikleri tutabilmektedir. Metal (alkali, toprak alkali ve geçiş) katyonlarıyla beraber kompleks oluştururlar. Kaliksarenler bahsedilen özellikleri sayesinde bilim adamlarının dikkatini çekmiş ve son otuz kırk senede çok sayıda çalışma yapılmıştır (Gutsche 1990a, Gutsche 1989b).



Şekil 2.3 *para-ter* -bütilkaliks[4]arenin farklı gösterimleri

### 2.3 Kaliksarenlerin Adlandırılması

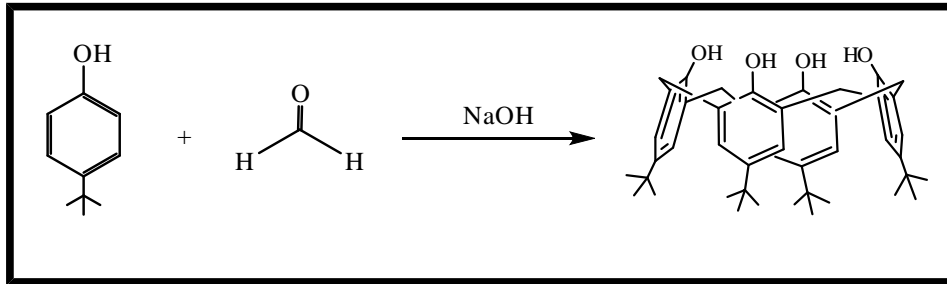
Kaliksarenleri ilk adlandıran bilim insanı Gutsche'dir. Bu basit adlandırma yöntemini IUPAC' da onaylamıştır. Kaliksarenler siklik tetramer bileşikler olup, fenolik halkalardaki metilen yapılarıyla birlikte bağlanmasıyla olan taç şeklindeki yapılardır. Grek alfabesinde "kaliks (chalice)" taç, aren kısmı da organik kimyada aromatikliği ifade eder. Bilim adamı Gutsche bu bilgileri birleştirerek "kaliks[n]aren" şeklinde bir adlandırma geliştirmiştir (Gutsche 1978). Aromatik halka adedi kaliks ve aren ifadelerinin arasında bulunan köşeli parantez içindeki "n" ile gösterilmektedir. Farklı yapılardaki sübstitüentlerin bağlandığı kaliksarenler adlandırılırken fenolün sübstitüe bölümü kaliksaren isminden önce yazılarak adlandırılır. Örnek olarak; dört adet aromatik yapıya sahip olan kaliksaren, *p-ter*-bütilkaliks[4]aren olarak adlandırılır. Bu bileşik IUPAC isimlendimesine göre 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren diye adlandırılır (Şekil 2.4) (Gutsche 1989).



**Şekil 2.4** *para-ter*-bütilkaliks[4]arenin numaralandırması (5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren) (Özkınalı ve Kocaokutgen, 2013).

#### 2.4 *para-ter*-bütilkaliks[4]arenin Sentezi

Kaliks[n]arenlerden literatürde çok çalışma yapılan ve kaliks[n]arenlerin temeli olarak görülen *para-ter*-bütilkaliks[4]arenin sentezi gösterilmektedir (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5** *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in sentezi

*p-ter*-bütilkaliks[4]aren'nin sentez işleminin nasıl gerçekleştiği uzun yıllar açıklanamamıştır. Ancak değişik ısılarda, çalışmalardaki baz katalizörünün farklı gramlarının tesiri hakkında çalışmalar yapılmış ve böylelikle kaliksarenlerin basitçe sentezinin yapılması için önemli bir ipucu elde edilmiştir (Gutsche 1990).



*p-ter*-bütilkaliks[4]aren sentezi hakkında ilk defa Zinke adındaki bilim adamı tarafından bir teori ortaya atıldı. Sonrasında Cornforth ve Gutsche bu teoriyi ileriye taşıyarak genişlettiler. (Zinke 1944, 1948, Gutsche 1986, 1990) Gutsche'nin yöntemine göre *p-ter*-bütilfenol, %37 saflıktaki formaldehit ve fenolle 0,045 eş değer orandaki sodyum hidroksit ortamında 110-120 °C'de iki saat ısıtılması sonucu koyu, yapışkan yapıda katı bir ön (precursor) madde elde edilmiştir. Sonrasında bu madde, bir bir geri soğutucu altında ve su toplama başlığı kullanılarak difenil eterle iki saat kaynatılır (halka yapısı oluşturma). Soğuttuktan sonra reaksiyondaki karışımın içinden saf ürün süzme yöntemiyle ayrıştırılır ve toluenden kristallendirilerek %50 verim ile parlak beyaz kristal yapı meydana gelir. Erime sıcaklığı 342-344°C'dir.

## **2.5 Kaliksarenlerin Fiziksel Özellikleri**

### **2.5.1 Erime Noktası**

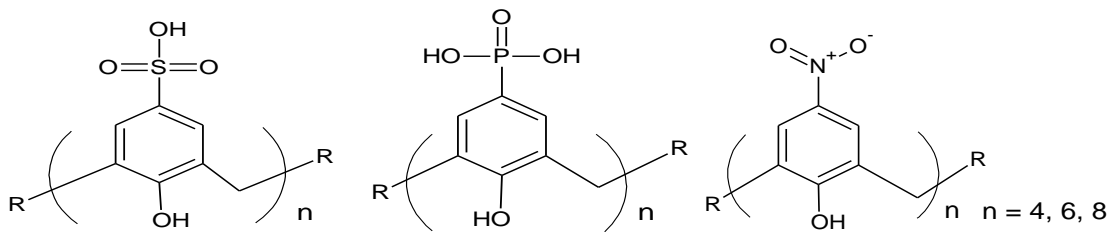
Kaliksarenler kendine özgü birçok özelliklere sahiptir. Bunlardan bir tanesi de erime sıcaklığıdır. *p-ter*-bütil kaliks[4]aren ~344 °C, *p-ter*-bütilkaliks[6]aren ~380 °C' de ve *p-ter*-bütil kaliksaren ise ~412 °C'de erirler. Kaliksarenlerdeki fonksiyonel yapılu gruplar erime noktasına etki eder. Örnek olarak: *p*-fenilkaliks[4]aren ~408 °C' de, *p*-fenilkaliks[8]aren ise 450 °C' nin üstünde bir sıcaklıkta erir. Kaliksarenlerin ester ve eter türevlerinin kendini oluşturan kaliksarenlere göre erime noktaları daha düşüktür. Örneğin, *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin tetrametil ve tetrabenzil eterlerinin erime sıcaklıkları sırasıyla ~ 228 °C ve ~230 °C'dir (Gutsche 1989, Gutsche 1990c).

### **2.5.2 Çözünürlük**

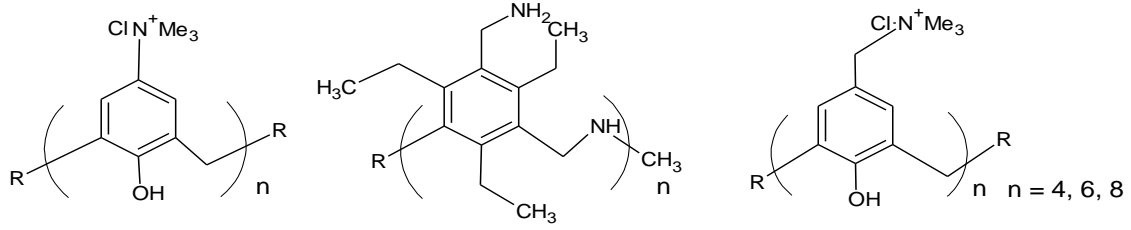
Kaliksaren bileşiklerinin çözünürlükleri kısıtlıdır. Bunun haricinde çoğu kaliksaren kloroform, piridin ve karbondisülfürde çözünür. Para kısmındaki alkil grupları kaliksarenin organik yapı içindeki çözünürlük özelliğini yükseltmektedir.

Yapılarında eter, ester gibi uygun fonksiyonel grupların var olması kaliksarenlerin organik çözücülerde çözünürlüklerini artırır. Bu yüzden araştırmacılar, karışım halindeki kaliksarenleri ayırmada, türevleme veya sürekli ekstraksiyon yöntemini kullanmaktadırlar. (Gutsche 1989a).

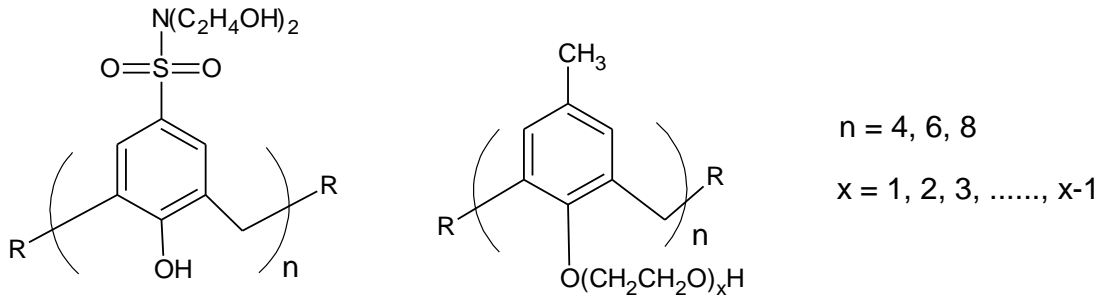
Normal şartlarda suda çözünmezler. Bunun sonucunda kaliksarenler çözeltilerin sulu formlarında oluşan substrat-bağlanma çalışmaları için uygun değildir. Bu sebeple suda çözünen kaliksaren türevlerinin sentezi, kullanım alanını genişletecektir. 1984'te Ungaro ve arkadaşları tarafından sentezlenen *para tersiyer* bütilkaliks[4]arenin tetrakarboksilik asit türevi, suda çözünen ilk kaliksaren özelliğini göstermektedir (Arduini 1984). Araştırmacılar yaptıkları çalışmada alt (fenolik-O) kısmında dört tane karboksil grubu içeren kaliksarenin sulu çözelti içerisindeki özelliklerini incelemişlerdir. Aynı yıl Shinkai de suda çözünen diğer kaliksaren *para*-sülfonato kaliks[6]areni sentezlemiştir (Shinkai 1984). Sülfonatlı tetramer ve oktamerin (Shinkai 1987) eldesinden sonra nitro (Shinkai 1985), fosfonik asit (Almi 1989, Arimura 1989) ve karboksil (Gutsche 1988) uçlu farklı anyonik yapıda suda çözünen türevleri sentezlenmeye başlanmıştır. Shinkai ve ark. (1989), hem anyonik konuk molekülüyle güçlü bir bağ yapan hem de enzim-mimik aktivitesi içeren ilk katyonik suda çözünebilir kaliksareni sentezlemeyi başarmışlardır. Öteki katyonik kaliksarenler de tetraalkilamonyum grupları ve primer aminlerini ihtiva etmektedir (Arimura 1989, Nikura 1999). Özgül özellikleri bulunmayan bağlanmaları (Steed 1995) ya da iyon içeren grupları çıkmasını durdurmak için sülfonamitler (Shinkai 1990) ve OH bulunduran amitler (Newkome 1991), glukozlar (Marra 1994), polioksietilen (Shi 1994) ve polialkoller (Grote 1997) içeren nötr kaliksaren türevleri gerçekleştirmişlerdir. İyon içeren ve nötr çözünebilir kaliksarenlere örnekler Şekil 2.6'da belirtilmiştir.



Suda Çözünen Anyonik Kaliksarenler



### Suda Çözünen Katyonik Kaliksarenler



### Suda Çözünen Nötral Kaliksarenler

Şekil 2.6 Suda çözünen kaliksarenler

## 2.6 Kaliksarenlerin Spektral Özellikleri

Kaliksaren çalışmalarının çoğunda, fiziksel ve kimyasal özellikleri için Ultraviyole (UV), İnfrared spektroskopisi (IR), Nükleer manyetik rezonans (NMR), Kütle spektroskopisi (MS) gibi spektroskopik yöntemlere başvurulmuştur. Kaliksarenlerin yapısındaki fenolik gruplardan dolayı yaklaşık olarak 280 nm'de absorbansının bulunduğu saptanmıştır (Gutsche 1989).

Kaliksarenlerin infrared spektrumlarına bakıldığında ilk dikkat çeken yaklaşık olarak  $3150\text{ cm}^{-1}$  de hidroksillere ait olan düşük frekanslı piklerdir ve bu pikler kaliksarenlerde bulunan güçlü molekül içi hidrojen bağlarının varlığını göstermektedir. Bütün kaliksarenlerin  $900\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$  olan parmak izi bölgesi aynıdır. Sadece kaliksarenlere

bakıldığında 762 cm<sup>-1</sup>' de siklik heksamere, 600- 500 cm<sup>-1</sup>' de siklik oktamere ait bantlar fark edilir. Kaliks[4]aren alkil 18 eterleri 850 cm<sup>-1</sup>' de ve kaliks[6]arenin alkil eterleri 810 cm<sup>-1</sup>' de güçlü pik aralığına sahiptir (Özcan 2009).

Kaliksarenlerin belirtilmesinde ve konformasyonlarının gösteriminde en çok kullanılan spektroskopik yöntem <sup>1</sup>H-NMR'dır. <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarına bakıldığında kaliksarendeki fenolik hidroksil piklerinin 10 ppm yakınlığında olması düşünülürken, molekül içi H bağlarının etkisiyle pikler yukarı alana kaydığı görülmüştür (Özcan 2009).

Kaliksarenlerin molekül ağırlıklarının belirlenmesi, yapılarının anlaşılması için önemli bir etkidir. Kaliksarenlerin düşük çözünürlükte olması ebüliyoskopik ve krisyoskopik metotlar ile molekül ağırlıklarının ölçülmesi oldukça zordur. Molekül kütlelerini daha doğru bir biçimde kütle spektrofotometresi (MS) ile belirlemek mümkündür.

## **2.7 Kaliksarenlerin Oluşmasında Etkili Olan Etmenler**

### **2.7.1 Çözücünün Etkisi**

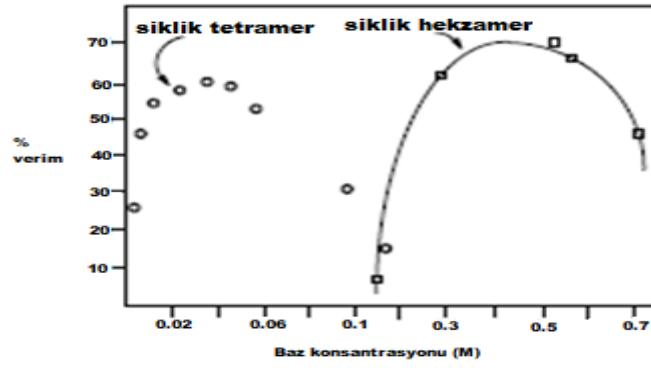
Kaliksarenleri elde etmek için genellikle apolar olan (ksilen, difenileter, tetralin) çözücüler seçilir, kaliksaren oluşumunu engellediği için ise polar çözücülerin büyük bir kısmı (kinolin) kullanılmaz.

### **2.7.2 Sıcaklığın Etkisi**

Siklik oktamer ve siklik heksamere için düşük sıcaklık (~140 °C), siklik tetramer için ise yüksek sıcaklığa ihtiyaç vardır. (~ 256 °C).

### **2.7.3 Bazın Etkisi**

Şekil.2.7'de görüldüğü üzere *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin sentezi için uyumlu NaOH miktarları araştırılmıştır. Şekil 2.7 'ye baktığımızda da en yüksek verim, bazın yaklaşık 0,03-0,04 M eşdeğer olduğu durumdur.



Şekil 2.7 *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren oluşmasında baz konsantrasyonu etkisi

Şekil 2.7' deki miktarların dışına çıkıldıkça ürünlerdeki verimde fark edilir derecede azalma olduğu gözlenmektedir. Bazın az ya da çok olması siklik tetramerin verim oranını sifira kadar düşürebilmektedir. Lakin baz ekleme işlemi sürdürülürse ürün siklik hekzamere dönüşmeye başlar. Siklooligomerizasyon prosesinde baz miktarı, ürün verimini büyük ölçüde etkiler. Siklik tetramerin eldesi için katalitik miktarda, siklik hekzamer için ise stokiometrik oranda baz kullanılması önerilir. (Dhawan 1987). IA grubu bazlarının aşağıda belirtildiği gibi etkileri vardır:

- NaOH, siklik tetramer ve oktamerin üretiminde kullanılır.
- KOH, RbOH, ve CsOH siklik hekzamerin iyi verimle eldesini sağlar (template etkisi).

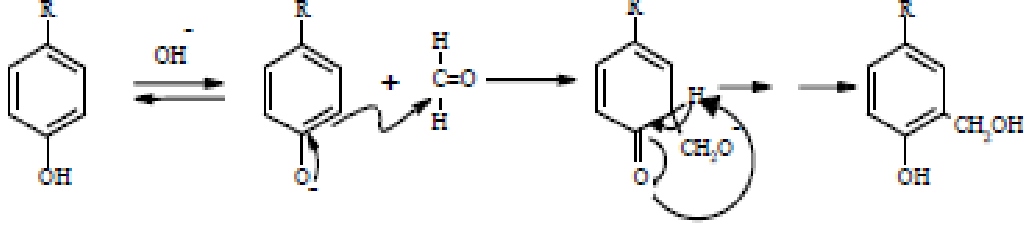
#### 2.7.4 Katyon Çapının Etkisi

Siklik oktamer ve siklik tetramer eldesi için çapı küçük (LiOH, NaOH) katyonlar kullanılır. Siklik hekzamerin eldesinde de çapı büyük katyonlar (RbOH, CsOH) kullanılır.

#### 2.8 Kaliksaren Oluşum Reaksiyon Mekanizması

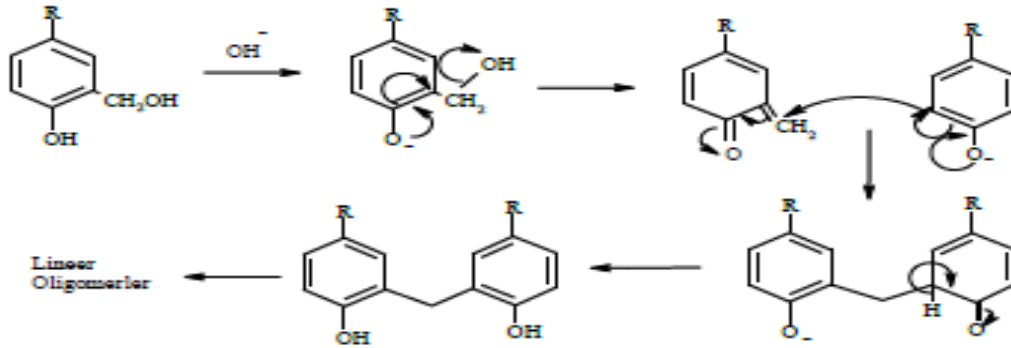
Baz katalizli fenol-formaldehitin oluşum reaksiyon mekanizması uzunca bir zamandır çalışmaların ana maddesi olmuştur. Birinci kısımda karbon nükleofili görevi gören

fenoksit iyonunun oluşturulmasıdır. Oluşan nükleofil, formaldehitin karbonil karbonuyla çok rahat biçimde tepkime verir:



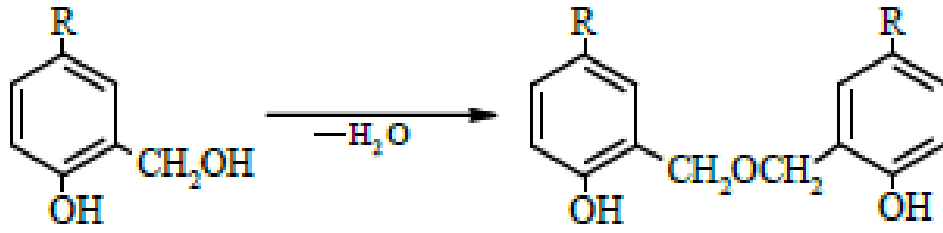
Şekil 2.8 İlk ürünün (precursor) aşamaları

Ortam istenilen hale getirildiğinde tepkime duraklatılır ve hidroksimetil fenoller yalıtılıp karakterize edilebilir. Şartlar biraz daha aktif hale geldiğinde tepkime, büyük olasılıkla Michael prosesindeki benzer şekilde fenolat iyonlarıyla o-kinonmetit ara ürünlerin tepkimeye girmesinin ardından diarilmetil bileşiklerin oluşum basamağıyla devam eder;



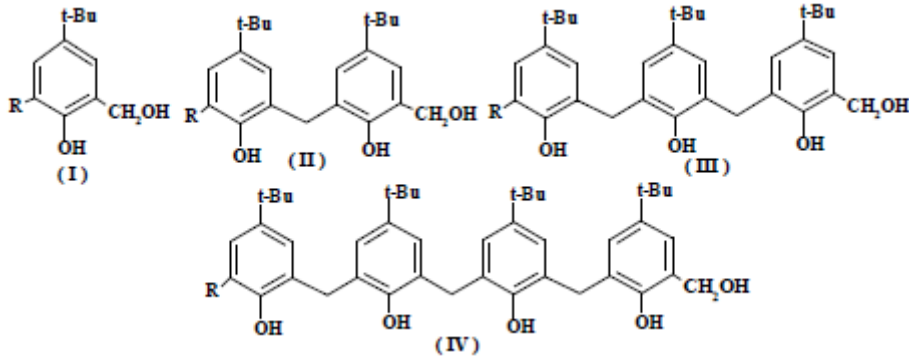
Şekil 2.9 İlk ürünün (precursor) aşamaları (Devam)

Oligomerlerin oluşmasında o-kinonmetitlerin ara ürün şeklinde oluşacağı çok önceden açıklanmıştı (Gutsche 1989). Hidroksimetil fenollerin başka tepkimesi de diarilmetanlardan çok dibenzil eterlerin dehidratasyonla oluşma tepkimesidir.



Şekil 2.10 İlk ürünün (precursor) aşamaları (Devam)

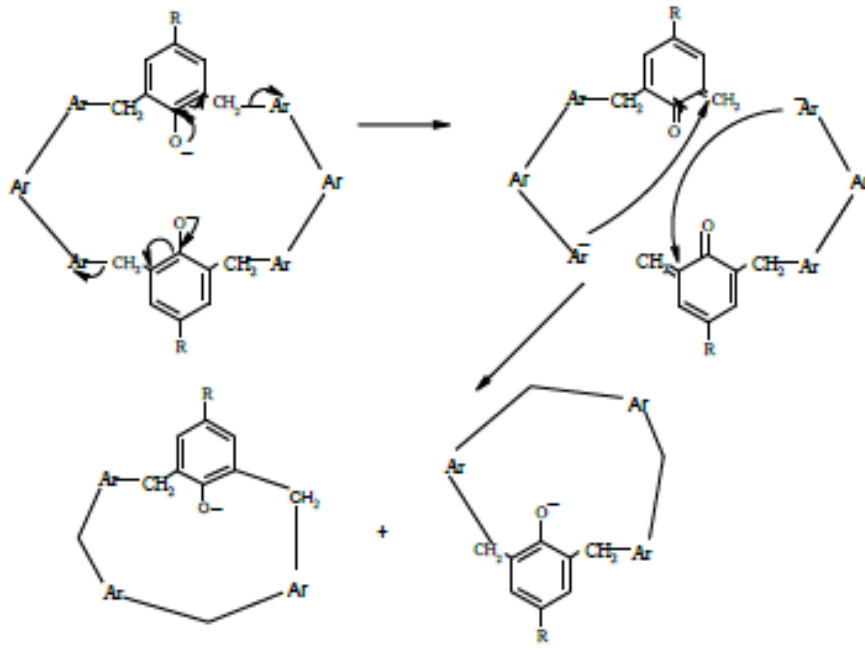
Şekil 2.11’de görüldüğü üzere I-IV bileşiklerin (R=H ve CH<sub>2</sub>OH) tamamı, bir sürü özel koşullar içinde birbirine benzeyen ürünler oluşturur (Dhawan 1987).



Şekil 2.11 İlk ürünün (precursor) aşamaları (Devam)

Bir diğer deyişle *para-ter*-bütilfenol ve su fazlı formaldehitin bileşimi, bir baz ile muameleden sonra oluşan ilk ön ürün yüksek sıcaklıkta ısıtıldığında kaliksarenlere dönüşür.

İlk ürün olan *para-ter*-bütilkaliks[8]aren ya da *para-ter*-bütilkaliks[6]aren’in %70-%75 aralığında yüksek verimlerle *para-ter*-bütilkaliks[4]aren gözlenmiştir. (Gutsche 1986, Dhawan 1987). Gutsche, Şekil 2.12’de gösterildiği gibi önce siklik oktamerin oluştuğunu ve sonrasında da siklik tetramere dönüştüğünü belirtmiş ve bu olaya da “Molecular Mitosis” adını vermiştir.



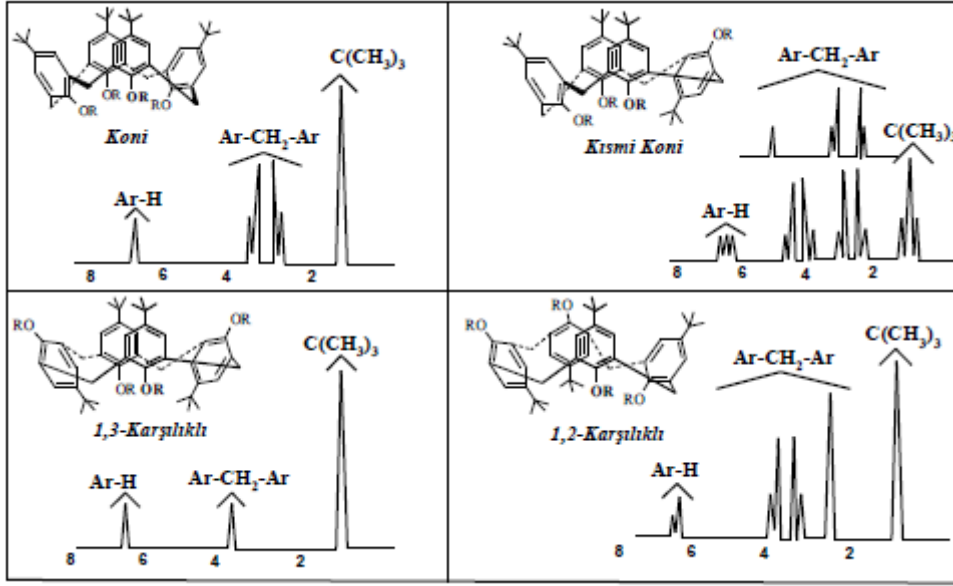
Şekil 2.12 Kaliks[8]aren yapısının kaliks[4]aren yapısına çevrilmesi: “Moleküler Mitosis”

Buradaki dönüşümlerin açıklanmasında lineer ve siklik oligomerlerdeki H bağları kullanılır.

## 2.9 Kaliksarenlerin Konformasyonları

Kaliksarenler, fenolik halkalarının sayısı, ortamın ısısı, kullanılan baz ve çözücüye bağlı olarak konformasyonel değişikliğe uğramaktadır. Kaliksarenlerde aromatik halka, fenolik hidroksil, *p*-alkil ve köprü metilen grupları vardır. <sup>1</sup>H NMR spektroskopisi ile bahsedilen gruplara ait (özellikle köprü metilen grupları) protonların sinyallerinden kaliksarenlerin konformasyonları belirlenebilmektedir. Kaliks[4]arenlerin “*koni*”, “*kısmi koni*”, “*1,2-karşılıklı*” ve “*1,3-karşılıklı*” olarak dört farklı konformasyona sahiptir (Şekil 2.13).



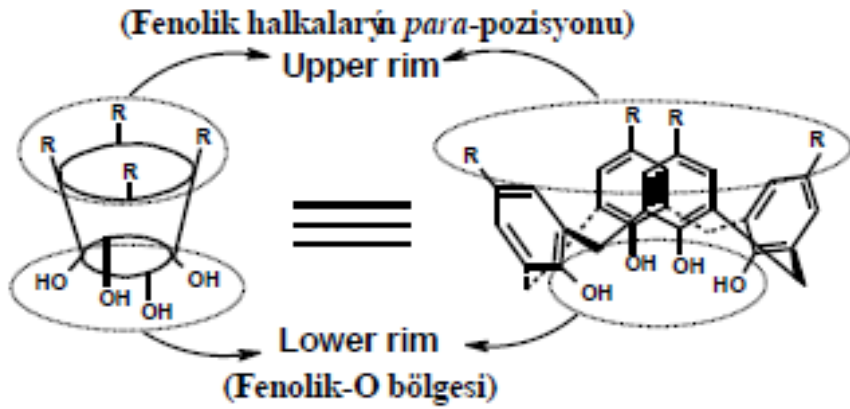


Şekil 2.13 *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin değişik konformasyonları ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumları

Konformasyonel dönüşüm sıcaklıkla doğrudan alakalıdır. Örnek olarak *para-ter*-bütilkaliks[4]arenin koni şeklindeki konformasyonunda metilen protonları ortalama  $10^\circ\text{C}$ ' da bir çift dublet verir,  $60^\circ\text{C}$ ' da belirgin bir singlet verir (Gutsche 1985). Ayrıca kullanılan bazın cinsinin de konformasyona etkisi vardır. NaH ya da  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  baz olarak kullanıldığında koni,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  kullanıldığında ise 1,3-karşılıklı konformasyona sahip kaliksaren oluşur.

## 2.10 Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması

Kaliksarenler, makrosiklik bileşik sınıfındadır. Crown eterler ve siklodekstrinlere nazaran kaliksarenlerin tercih edilmesinin sebebi bunların kolaylıkla fonksiyonlandırılabilmesidir. Koni şeklindeki kaliksarenlerin fenolik hidroksil yapılarının olduğu dar görünen bölümüne “lower rim (narrow rim)”, aril halkalarının *p*-pozisyonunda olduğu geniş olan bölümüne de “upper rim (wide rim)” adı verilmiştir (Şekil 2.14).

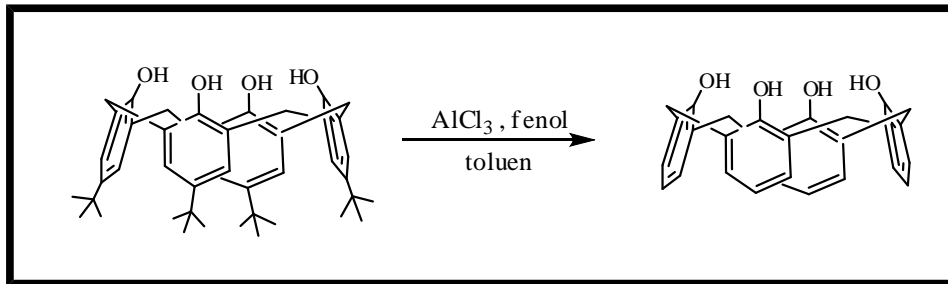


Şekil 2.14 Kaliks[4]arenin *p*-pozisyonunun ve fenolik oksijen alanının şematik hali

Kaliksarenlerin fenolik oksijenlerine eter ve ester grupları basitçe bağlanabilir. Diğer taraftan kaliksarenlerin hareketli durumdaki konformasyonları, bu grupların bağlanmasıyla hareketsiz duruma gelir.

### 2.10.1 Kaliksarenlerin *p*-pozisyonundan Fonksiyonlandırılması

Kaliksarenlerin dealkilasyonu, kaliksaren kimyasının önemli ölçüde ilerlemesini sağlamıştır (Şekil 2.15).

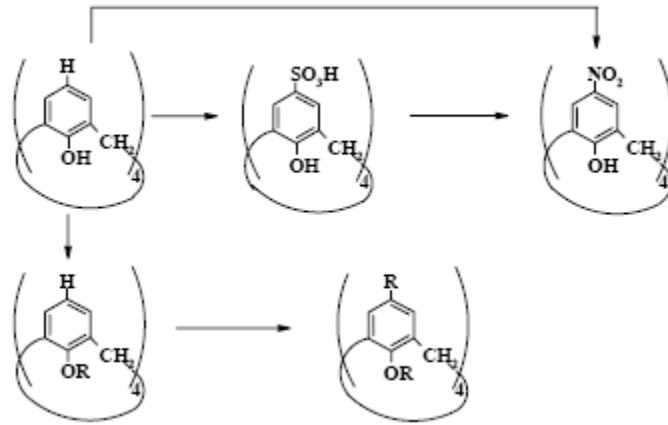


Şekil 2.15 *para-ter*-bütilkaliks[4]arenin dealkilenmesi

Shinkai vd. kaliks[6]arenin 100 °C sıcaklıkta sülfirik asit ile tepkimesinden % 75 verimle, suda çözünebilen *para*-sülfonat-kaliks[6]areni sentezlemiştir. Sonrasında metod değişikliği yapmadan *para*-sülfonat-kaliks[4] ve kaliks[8]arenlerin sentezlerini de gerçekleştirdiler (Shinkai 1986).

Başka deneyde de kaliks[n]arenler sülfolama işleminin ardından  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de ve yaklaşık 10 saat nitrik asit ile etkileştirildikten sonra *para*-nitrokaliks[6]aren dönüştürülmüştür. Verimi oldukça yüksek bir nitrokaliksaren eldesi için kaliks[n]areni nitrik asit ve asetik asit ile etkileştirerek *p*-nitrokaliks[n]aren oluşturulmaktadır (Verboom 1992).

Bunlarla birlikte bromlama (Gutsche 1985b, Hamada 1990), iyotlama (Arduini 1990, Timmerman 1994), sülfolama (Gutsche 1985, Shinkai 1986), klor sülfolama (Morzherin 1993), klor metilleme (Almi 1989 Nagasaki 1993), açilleme (Gutsche 1986), diazolama (Morita 1992, Deligöz 2002), formilasyon (Arduini 1991) ve aminometilleme (Alam 1994) şeklinde farklı süstitüe çalışmaları da yapılmıştır. (Şekil 2.16).

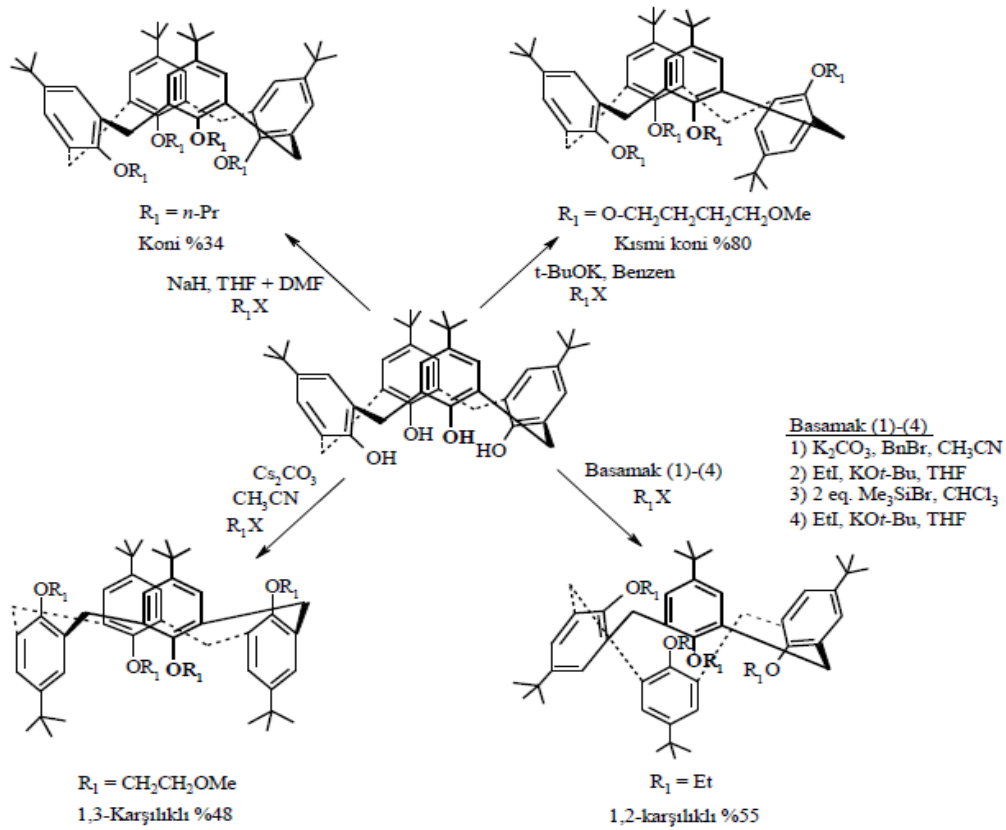


Şekil 2.16 Kaliksarenlerin süstitüsyon reaksiyonları

### 2.10.2 Kaliksarenlerin Fenolik Oksijen Üzerinden Fonksiyonlandırılması

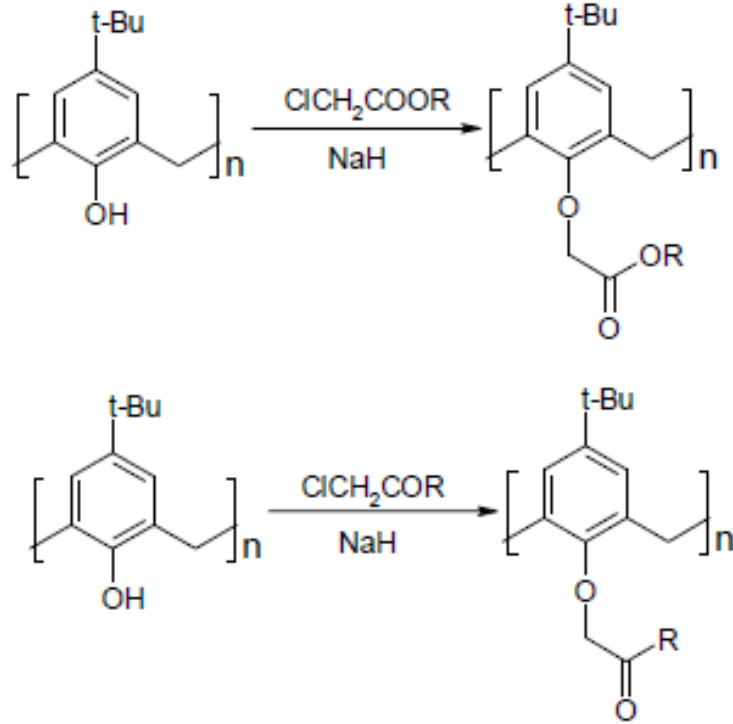
Kaliksarenlerin alt kısım (lower rim) fonksiyonlandırma işlemleri; alkil, karbonat, amit, keton, asetat, ester, amin, ve kiral alkil grupları vb. yapıların eklenmesiyle oluşturulur (Bott 1986; Arduini 1984; McKervey 1985; Ungaro 1984; Sırt 2005; Yılmaz 2005; Durmaz 2006). Eter türevleri “Williamson Eter Sentezi” ne göre alkil halojenürlerle reaksiyon sonucu oluşur. *α*-halokarbonil bileşikleriyle yapılan reaksiyonları oldukça önemlidir; sebebi esterler, amit, asit ve keton türevleri iyonofor yerine kullanılabilen maddelerdir.

Fenolik oksijenlerden tetra fonksiyonlandırma yapılabilir (Yoshimura 1996). *para-ter*-bütilkaliks[4]arenin tetraalkil eterleri ve esterlerinin oluşumu için tam olarak alkillenmesi veya açılması değişik tepkime koşulları içinde yapılabilir. Fakat büyük hacme sahip gruplar *alt kısma* eklendiğinde genellikle konformasyonel karışımlar elde edilir (Groenen 1991). Stereokimyanın kontrol edilebilmesi uyumlu baz ve çözücünün seçilmesiyle mümkündür. Bunun sayesinde kaliks[4]arenin 1,2-di, 1,3-di, tri veya tetra eter veya ester türevleri basitçe yapılabilir. Örnek; *para-ter*-bütilkaliks[4]arenin hidrojeninin alkil köküyle değiştirilmesinde NaH'ı baz, DMF ve THF'i de çözücü olarak kullanıp yapıldığında bir tek koni konformasyon elde edilir (Shinkai 1993). Asetonitril içinde Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kullanıldığı takdirde 1,3 karşılıklı konformasyon oluşurken, benzen içinde potasyum *ter*-bütoksitin kullanılmasıyla da kısmi koni konformasyonlu yapılar oluştuğu görülür. 1,2 karşılıklı konformasyon dört basamakta gerçekleştirilir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17 Kaliks[4]aren tetraeterlerinin konformasyonlarının oluşumu

Eter türevleri kaliksarenlerde genellikle NaH katalizörlüğünde THF-DMF içindeki alkil halojenürlerle etkileştirerek yapılır. Kullanılan yöntem sayesinde kaliksarenlerin metil, etil, allil ve benzil eter türevleri elde edilir (Gutsche 1983, 1983b). Ayrıca kaliksarenlerin fenolik O' lerinin ester ve keton yapılarına dönüşmesi de yine NaH ortamında gerçekleşmektedir (Gutsche 1983b, 1985; Arnaud-Neu 1989) (Şekil 2.18).

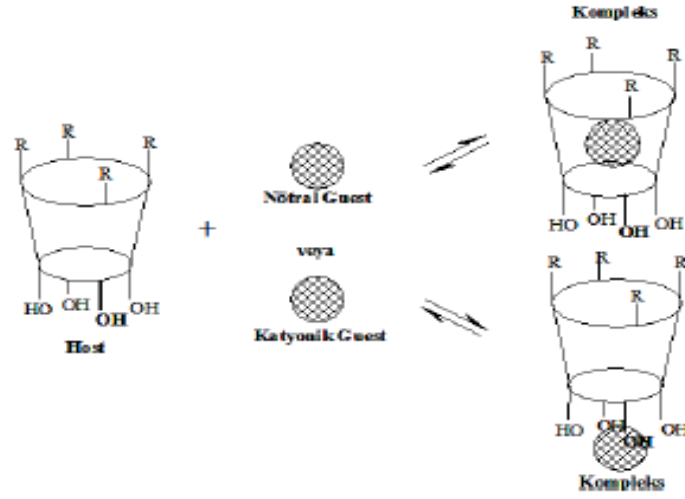


Şekil 2.18 Kaliks[n]aren keton ve ester benzerleri

## 2.11 Kaliksarenlerin Kullanıldığı Yerler

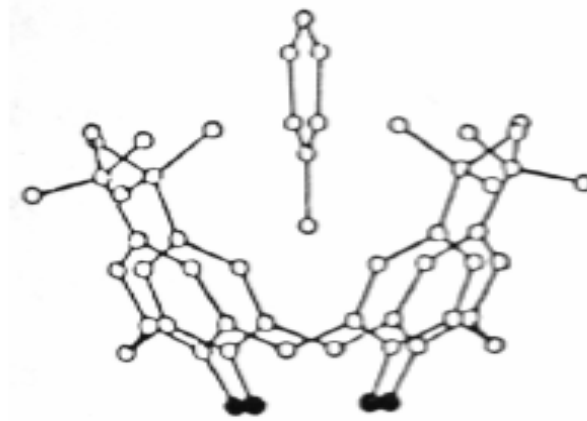
### 2.11.1 İyon ya da Molekül Taşıyıcı Olarak Kullanılan Kaliksarenler

Kaliks[n]arenler halkalı yapı, kova benzeri boşluğa sahip olmalarından ötürü farklı yapıdaki birçok organik bileşik ya da iyonlarla kompleks yapma özelliğindedirler. Bu özelliklerinden dolayı kaliksarenler iyon veya molekül taşıyıcı olarak da kullanılabilirler. Kaliksarenler bu iyon ve moleküllerle iki tip kompleks oluşturmaktadır. Bunlar endo ve ekzo komplekslerdir.



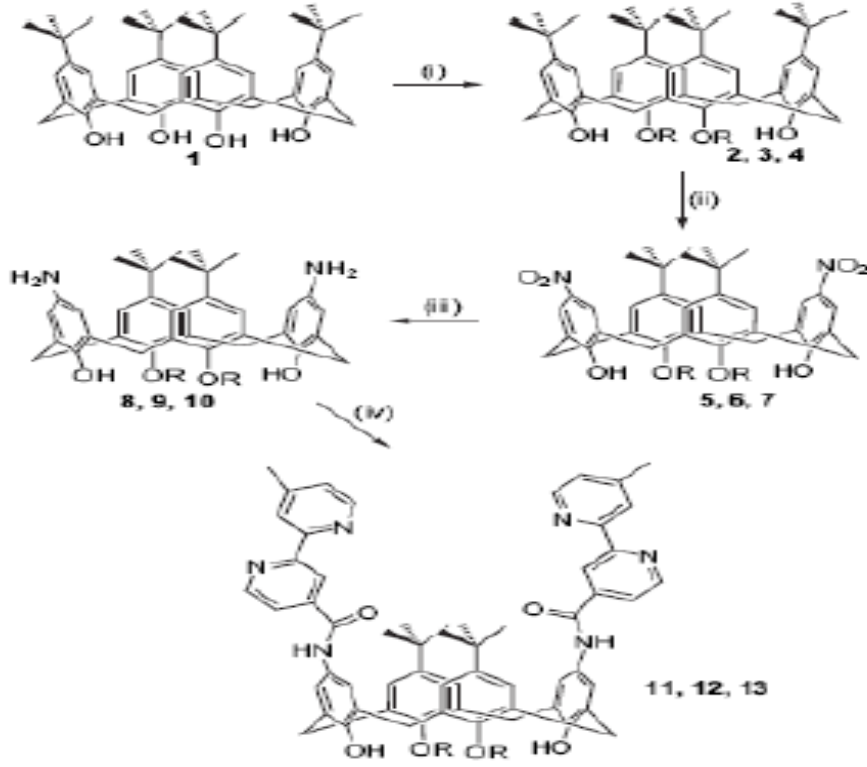
**Şekil 2.19** *para*-alkilkaliks[4]aren' in kompleks oluşum mekanizması

*para-ter*-bütilkaliks[4]aren kloroform, toluen, tetrahidrofuran (THF), benzen, anisol ya da piridinle, *para-ter*-bütilkaliks[6]aren kloroform ya da metanolle, *para-ter*-bütilkaliks[8]aren kloroform molekülleriyle moleküler karışım oluşturmaktadır (Şekil 2.19). *para-ter*-Bütilkaliks[8]aren kloroformu, normal şartlarda geri bırakırken kaliks[6]aren 1 mmHg basınç ve 257 °C sıcaklıkta altı günde bırakmaktadır (Gutsche 1983, Gutsche, Bauer 1985). *para-ter*-bütilkaliks[4]arenin toluenle yaptığı kompleksin X-ray analizi şekil 2.20'da görülmektedir (Andretti 1979) (Şekil 2.20).



**Şekil 2.20** Kaliks[4]arenin tolüenli karışımı

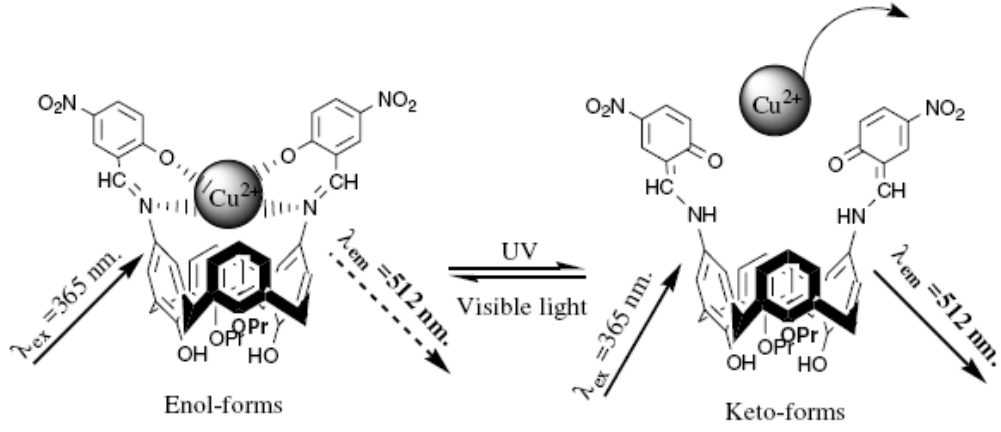
Creaven vd. (2006), yaptıkları çalışmada, kaliks[4]arenin üst kısımlarını bir amit bağıyla bağlı bipiridin içerikli bileşikle, alt kısımlarını ise bir bütül bağıyla bağlı benzil grubuyla veya bir alkil ester ile fonksiyonlandırarak bu bileşiklerin tamamının yapılarını  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopisini kullanarak doğruluğunu gösterdiler. Sentezlenen bu bileşiklerin bakır (I/II) ile kompleksleşme çalışmalarını gerçekleştirdiler.



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

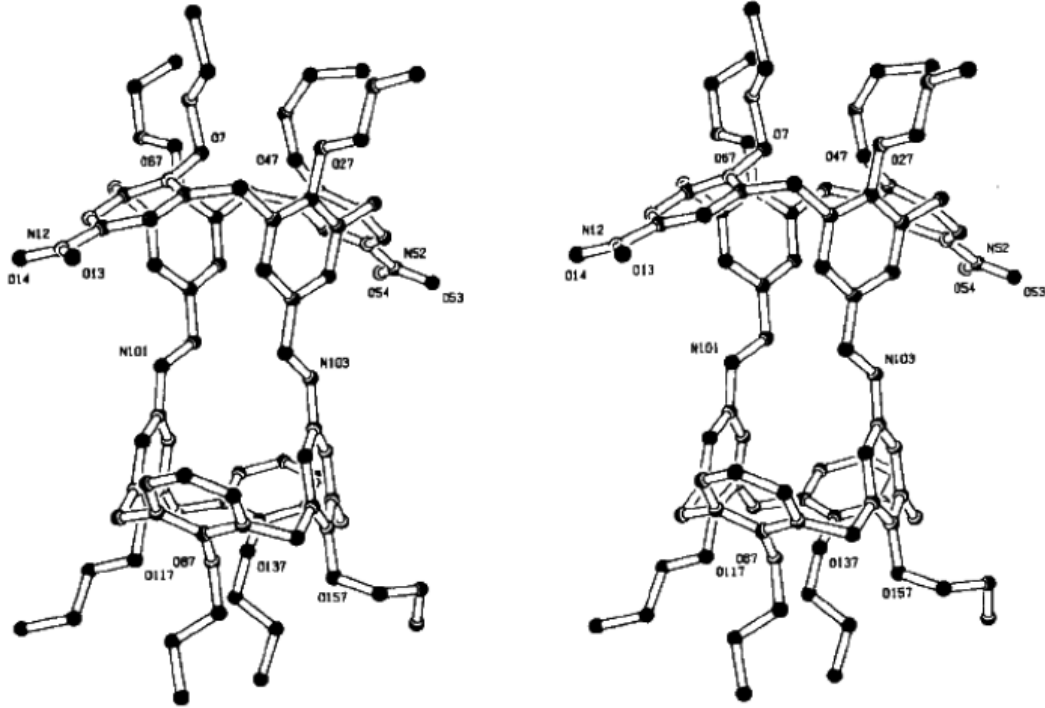
**Şekil 2.21** Kalik[4]arenin hem üst hem de alt kısımlarından fonksiyonlandırılması

Liang vd. (2007) kaliks[4]arenin üst kısmına iki adet 5-nitro-salisilaldehit gruplarını bağlayarak floresans özellik gösteren bileşik sentezlediler ve bu kimyasal alıcıların bakır (II) iyonuna karşı tepkisini incelediler. Bu incelemenin sonucunda bu bileşik ve Cu<sup>2+</sup> ile oluşturulan çözelti karışımına ışık tutarak kapalı-açık-kapalı hallerinde floresans oluşturduğunu gördüler (Şekil 2.22).



Şekil 2.22 Floresans ışık geçişinin mekanizması

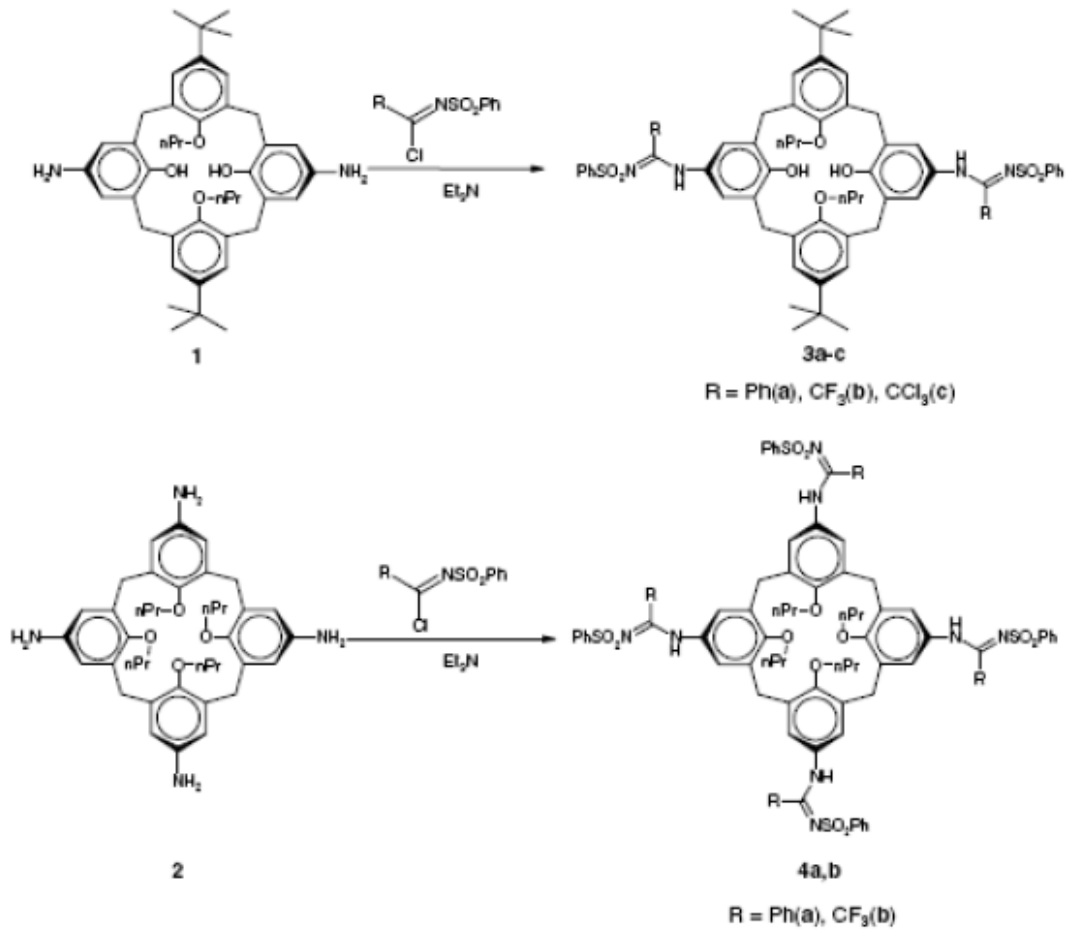
Reinhoudt vd. (1996) kaliks[4]arenin üst kısmındaki 5- ve 17- kısımlarını amino ve formil gruplarıyla fonksiyonlandırarak bu bileşiklerin gümüş (I) iyonuna karşı seçici bir kompleks oluşturduğunu gözlemlemişlerdir (Şekil 2.23).



Şekil 2.23 Çift kaliks[4]arenin x-ray kristal şekli



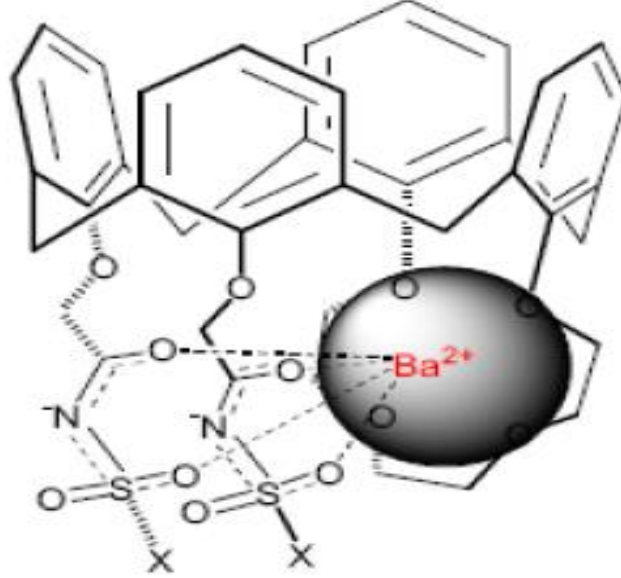
Kalchenko vd. (2005) iki veya dört N<sub>2</sub>-sülfolamit grubuyla lower rim den fonksiyonlandırılmış kaliks[4]aren sentezlediler. Kase biçimli olan bu kaliks[4]aren-bis-N-sülfolamit (3b) kristallerinde, ph-SO<sub>2</sub> gruplarının fenil halkaları bu bileşiğin moleküler boşluk kısmının yanında bulunurken NH ve O=S molekülleri arasında da hidrojen bağlarının oluşumunu gözlemlediler. Bu kaliksaren (4b) bileşiğinin Mg<sup>2+</sup> un yanında Ca<sup>2+</sup> nin geçişini sağlayarak ATP'nin kalsiyum pompasını oluşturduğunu ortaya çıkarmışlardır (Şekil 2.24).



Şekil 2.24 Bileşik 3 ve 4 ün sentezi

Tu vd. (2007), çalışmalarında di-ionize olabilen kaliks[4]aren-1,2-crown-4 eter bileşiğinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Sonrasında sentezlenen kaliksarenin IIA grubu metal katyonlarının taşınmasını irdelemişler ve Ba<sup>2+</sup> >> Sr<sup>2+</sup> > Ca<sup>2+</sup> > Mg<sup>2+</sup> sırasında

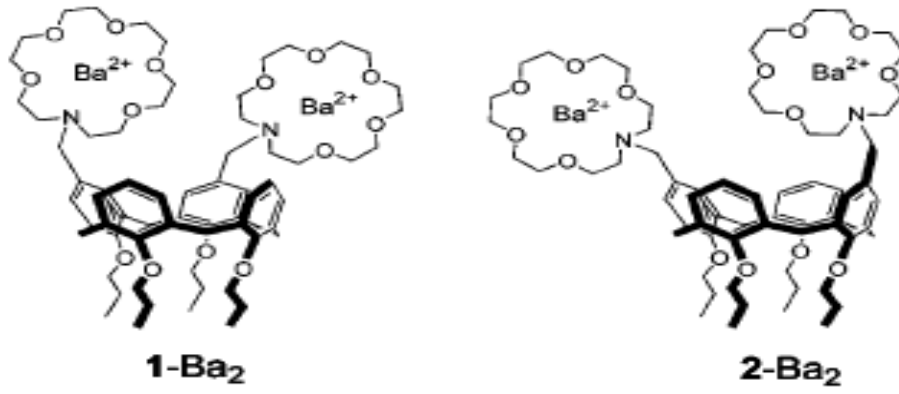
azaldığını keşfetmişlerdir. Fakat bu katyonlar içinden  $Ba^{2+}$  a karşı en çok seçicilik gösterildiğini gözlemişlerdir (Şekil 2.25).



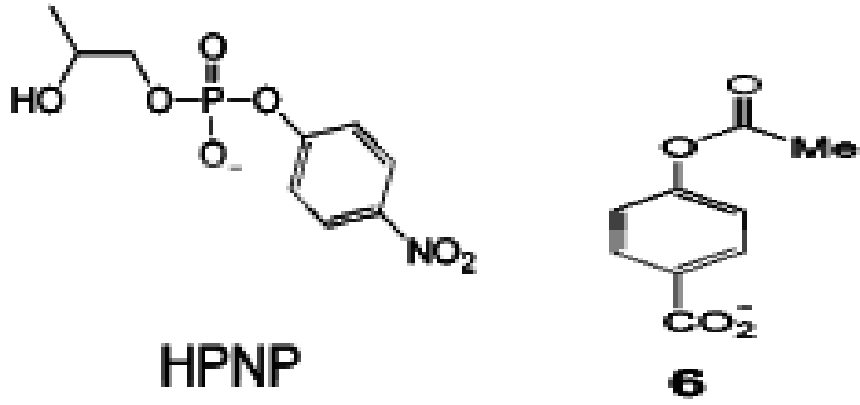
Şekil 2.25 di-ionize olabilen kaliks[4]aren-1,2-crown-4

Ungaro vd. (2005) kaliks[4]arenin lower rimlerindeki OH gruplarını kaliksarene uygun alkil gruplarıyla fonksiyonlandırarak kaliks[4]arenin koni konformasyonunda bi- ve trimetalik bloklarını elde etmişlerdir. Bunun dışında da yapı izomerleri olan 1 ve 2 numaralı ligandların sentezini ve bunların  $Ba^{2+}$  ile kompleksleşmesinin büyük bir katalitik aktivitesinin olduğunu gözlemlerler (Şekil 2.26).

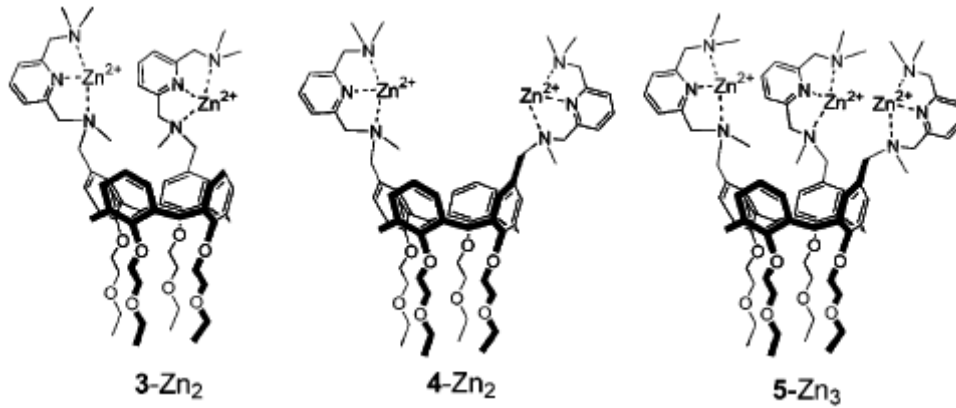
Ayrıca üst kısımda yapı izomeri olan 1,2- ve 1,3- bimetalik  $Zn^{2+}$  komplekslerinin (**3**- $Zn^{2+}$  ve **4**- $Zn^{2+}$ ) katalitik aktivitelerini ve **3**- $Zn^{2+}$  ve **4**- $Zn^{2+}$ 'nin yapı izomerlerinin katalitik aktivitelerini farklılıklarını inceledirler (Şekil 2.26,27,28).



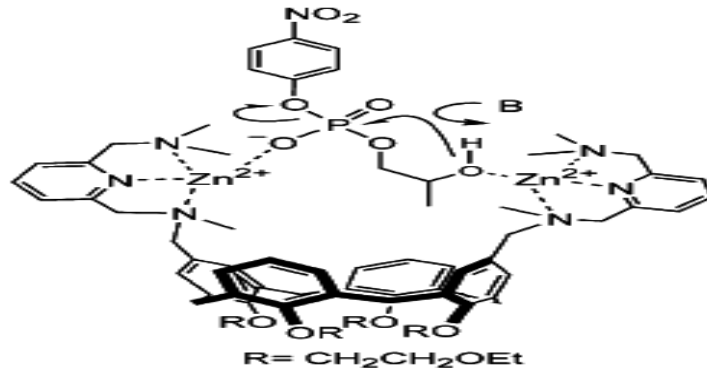
Şekil 2.26 Ba<sup>2+</sup> ile kompleks oluşturan 1 ve 2 nolu bileşikler



Şekil 2.24 HPNP bileşiği ve 6 nolu ester bileşiği

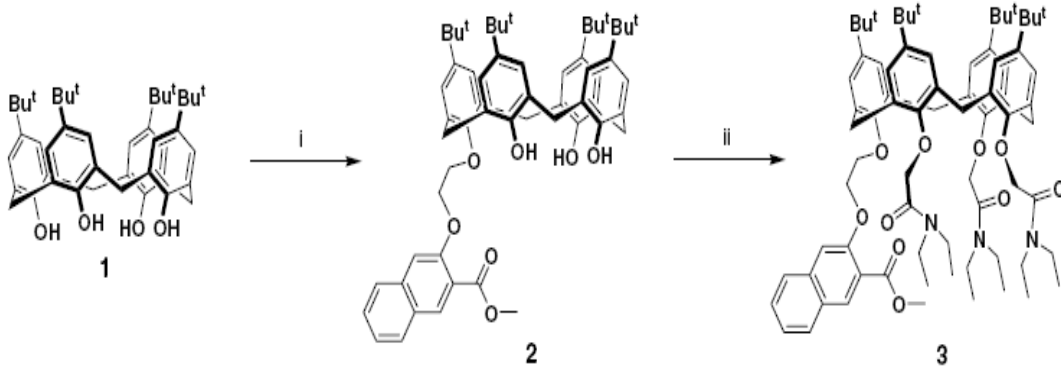


Şekil 2.28 Zn<sup>2+</sup> ile kompleks oluşturan 3, 4 ve 5 numaralı bileşikler



Şekil 2.29 HPNP transferi içinde 4-Zn<sup>2+</sup>'nin bifonksiyonel katalitik mekanizması

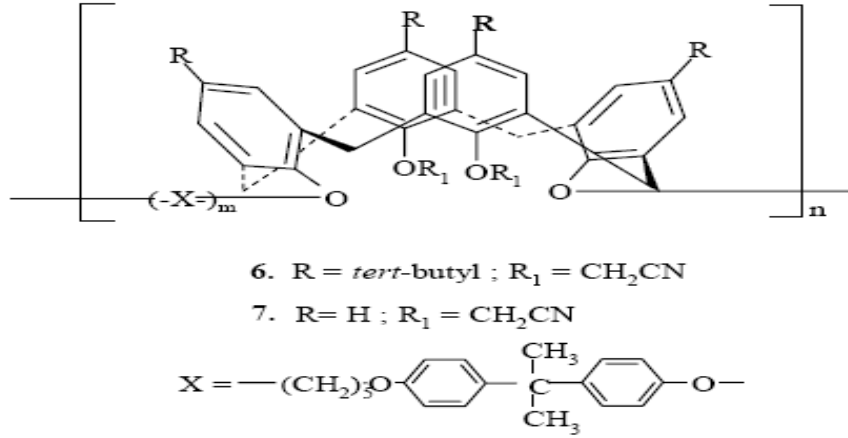
Chuan-Feng Chen vd. (2006) yeni bir kimyasal alıcı sentezlemek için üç adet N,N-dietil-2-kloroasetamit grubu ve bir adet dimetoksikarbonil-3-(2'-bromoetoksi)naftalini kullanarak *p-ter*-bütilkaliks[4]areni alkillediler. Sonrasında sentezlenen bileşiğin CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O karışımı içerisinde alkali, toprak alkali metal iyonları ile bazı geçiş metal iyonları için ve özellikle de Pb<sup>2+</sup> için yüksek derecede seçici bir floresans özellik gösterdiğini tayin etmişlerdir (Şekil 2.30).



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

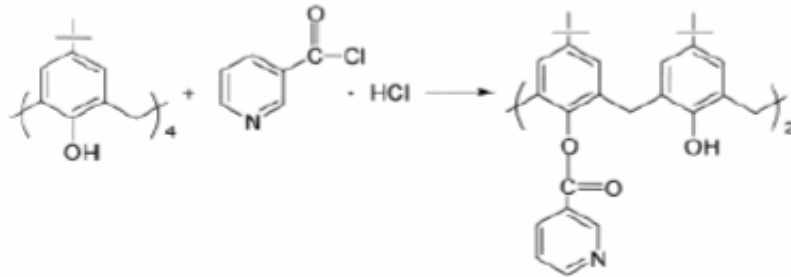
Şekil 2.30 *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin türevlendirilmesi

Alpoguz vd. (2002) yüksek hacime sahip bir sıvı membran yardımıyla oligomerik kaliks[4]aren nitril bileşiğini sentezlediler. Sonrasında bileşiğin Hg<sup>2+</sup> katyonunu sulu fazdan organik faza taşıma durumlarını gözlemlədiler (Şekil 2.31).



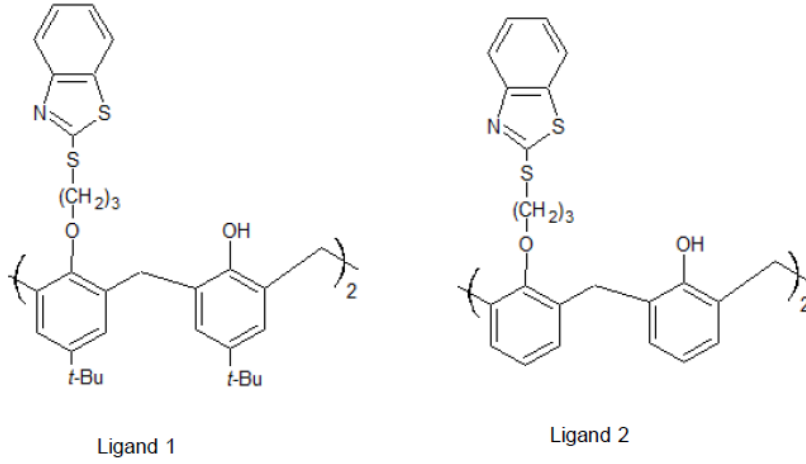
**Şekil 2.31** Oligomerik kaliks[4]arenin nitril türevi

Liu vd. (2000) bis-(3-piridinkarboksilat) kaliks[4]aren bileşğinin Ag<sup>+</sup> ve Hg<sup>2+</sup> katyonlarına karşı daha seçici davranan PVC elektrotlarını çalışmışlardır (Şekil 2.32).



**Şekil 2.32** PVC elektrotlarında kullanılan kaliksarenler

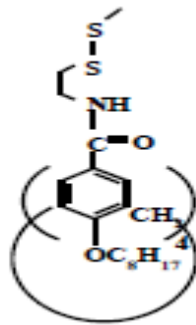
Chen vd. (2001) çalışmasında benzotiyazolil kaliks[4]arenin Ag<sup>+</sup> katyonuna karşı seçici PVC elektrotlarını incelemişlerdir (Şekil 2.33).



Şekil 2.33 Ag<sup>+</sup> iyonuna karşı seçimli olan ligandlar

### 2.11.2 Kaliksarenlerin Sensor ve Membran Tekniklerinde Kullanılması

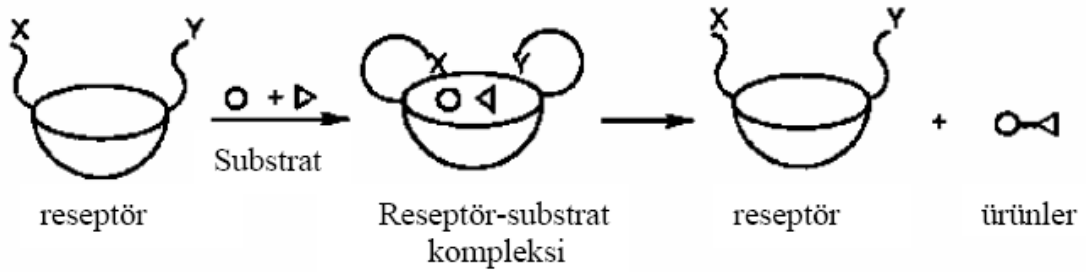
Kaliksarenler, *para*-konumunda ya da fenolik oksijende hidrofilik grupların yapılmasıyla, sulu fazda tabaka oluşturacaktır. Bu ve benzeri yapılar çapraz-bağlanma tepkimeleri sonrasında ya tek ya da çok tabakalı olarak kararlı hale getirilip (Markowitz 1988, 1989), Langmuir-Blodgett metodu yardımıyla uygun taşıyıcılara çevrilmektedir (Brake 1993, Conner 1993a, 1993b). Bunun yanı sıra, kaliksaren tek tabakalı polimerik taşıyıcı materyallere dönüştürülüp membranlar oluşturulmuştur (Şekil 2.34). Bu membranların fazları geçirgenlik oranı, moleküler boşluklara bakılarak düzenlenebilmektedir (Brake 1993, Conner 1993a, 1993b, Dedek 1994).



Şekil 2.34 Sensor ve membran tekniklerinde tek tabaka olarak kullanılan kaliksaren

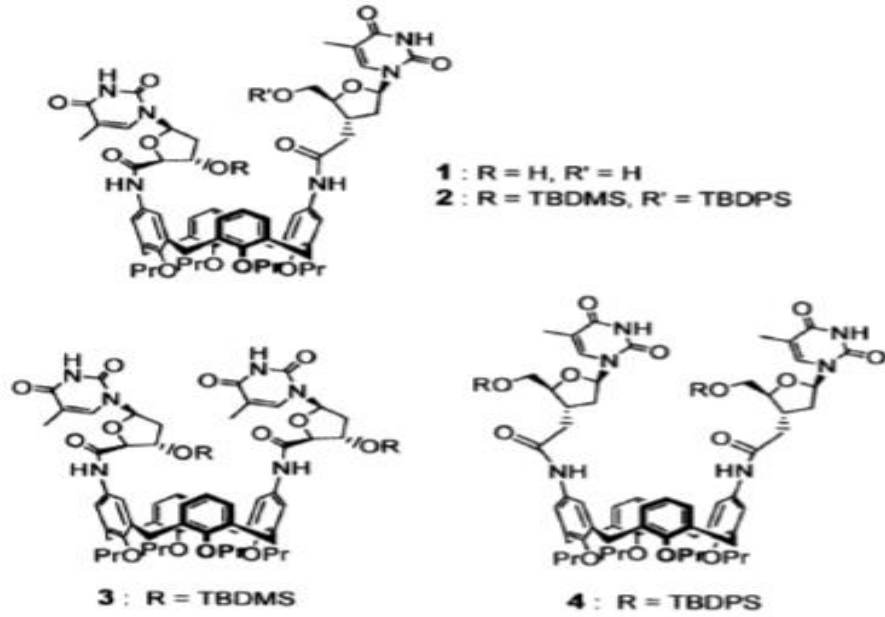
### 2.11.3 Kaliksarenlerin Enzim-mimik Katalizörü Olarak Kullanılmaları

Gutsche kaliksarenlere, enzim-mimik özelliği ya da kompleksleşmeyi kazandırılabilmesine olanak sağlayabilecek bileşiklerle fonksiyonlandırılması gerektiğini belirtmiştir (Gutsche 1983). Enzim-mimik modelinin ana fikri, enzimin faal olduğu kısmını kaliksaren bazlı sentetik bir yapı oluşturmaktır. Böylelikle enzim, diğer fonksiyonel yapılarla birlikte bağlanan substratlar için boşluk bulunduracaktır. Bu sayede substratlarla etkileşmesi, katalitik olarak substratların ürüne dönüşmesine yol açacaktır (Breslow 1995). (Şekil 2.35).



Şekil 2.35 Fonksiyonlandırma işleminden sonra kaliksarenlerdeki enzim yapısının şeması

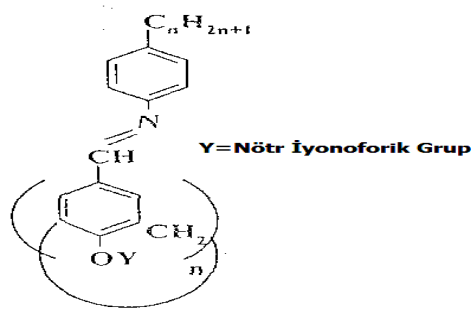
Hyean ve Kim (2002), kaliksnükleositleri (kaliks[4]arenler ve nükleositler arasındaki hibrit molekülleri) sentezlemek için para-1,3-diaminokaliks[4]arenin amin fonksiyonlu gruplarını ve timidin nükleositlerin karboksilik asit grupları arasında olan amit bağlarıyla gerçekleştirdiler. Sentezledikleri bu bileşiklerin biyolojik reaksiyonlarda etkisinin olduğunu fark ettiler. Bunu yanı sıra, bir mimik şeklindeki DNA sarmalının bir yapı iskeleti olarak kaliks[4]arennükleosit hibritlerini (kaliksnükleositler) kullanarak 1-4 bileşiklerini sentezleyip bunların enzimatik etkisini araştırdılar (Şekil 2.36).



Şekil 2.36 Kalixnükleositlerin sentezi

#### 2.11.4 Kaliksarenlerin Sıvı Kristal Sistemleri Olarak Kullanımı

Sıvı kristaller, sıvılar gibi akışkan ve katılar gibi optik özelliklere sahiptir. Sıvı kristallere en çok organik bileşiklerde karşılaşılr. Bu bileşiklerin yaklaşık %0,5'i sıvı kristal özelliği gösterir. Fakat bir bileşiğin sıvı-kristal özelliği gösterebilmesi için silindirik biçimde, molekül ağırlığı 200 – 500 a.k.b. ve uzunluğu, yarıçapının 4 – 8 katı civarında olmalıdır. Kaliksarenlerin ise sıvı kristal özelliği gösterebilen türevleri (Şekil 2.37) üzerinde gerçekleştirilen deneyde azometin türevli kaliksarenlerin kristallerinin sıvı fazda olduğu farkedilmiştir (Gutsche 2001).



Şekil 2.37 Sıvı kristal fazları olarak kaliksarenler

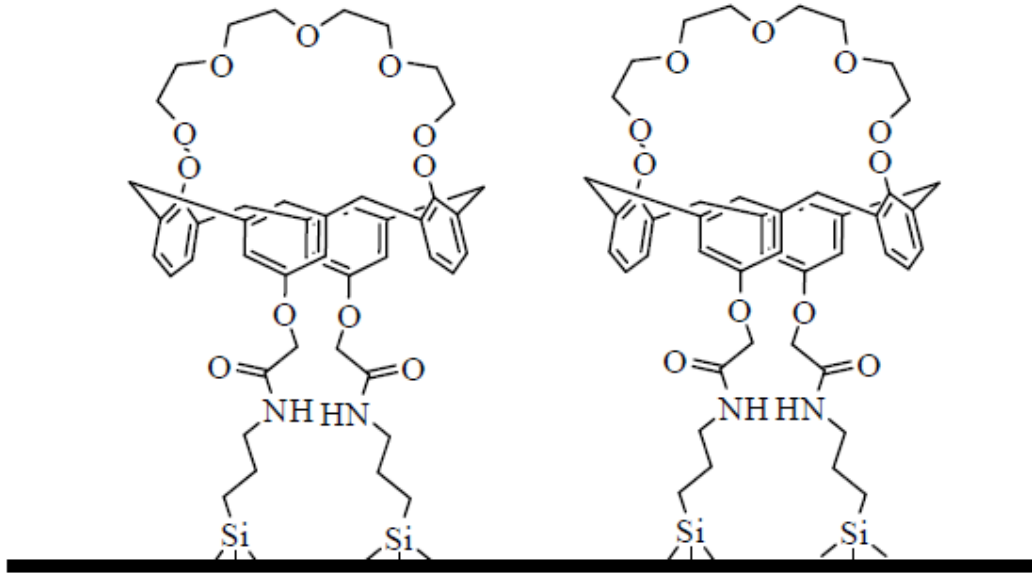


### 2.11.5 Kolon dolgu maddesi olarak kaliksarenlerin kromatografide kullanılması.

Kaliksarenler sıvı ve gaz kromatografilerinde, kapiler elektroforez için hareketli faza eklenmiş olarak veya durgun faz olarak immobilize edilmiştir. Sonuçlardan anlaşılıyor ki çoğu molekül ve aromatikler için makrosiklik bileşiklerin seçiciliğine büyük oranda fayda sağladığı gözlenmiştir.

Glennon vd. (1994), ilk silikaya bağlı kaliks[4]aren tetraesterini oluşturmuşlar ve bu arenleri HPLC’de aminoasit esterlerini ve metal iyonlarını ayırmada kullanmışlardır.

Erdemir ve Yılmaz (2011), yaptıkları bir çalışmada silikaya bağlanabilen yeni bir kaliks[4]crown-5 sentezlemeyi başarmışlar ve aromatik aminler, fenoller ve bazı ilaçların ayırımında kullanmışlardır. Gerçekleştirilen deneylerde aromatik aminler, fenoller ve ilaçlarda yüksek oranda seçimlilik gösterdiği farkedilmiştir (Şekil 2.38).



Şekil 2.38. Silikaya bağlı kaliks[4]crown-5.

## **2.12 BAKTERİLER**

Bakteriler tek hücreli mikroskobik bir canlı türüdür. Bitkiler ile hayvanlar arasında ayrı bir canlı kategorisidir. Toprakta, yer kabuğunda, suda, deride, midede vs. her yerde bulunabilirler. Bütün bunların yanı sıra, asitli sıcak su kaynaklarında, radyoaktif atıklarda bulunabilen ve çoğalabilen tipleri vardır (Fredrickson *et al.* 2004). Bakterilerin keşfi ilk 17.yüzyılda Antoni Van Lövenhuk sayesinde gözlenmiştir ve şekilleri hakkında fikir sahibi olunmuştur. Bakterilerin bilindiği üzere hastalığa sebep olduğu da kabul edilir.

### **2.12.1 Bakterilerin Genel Özellikleri**

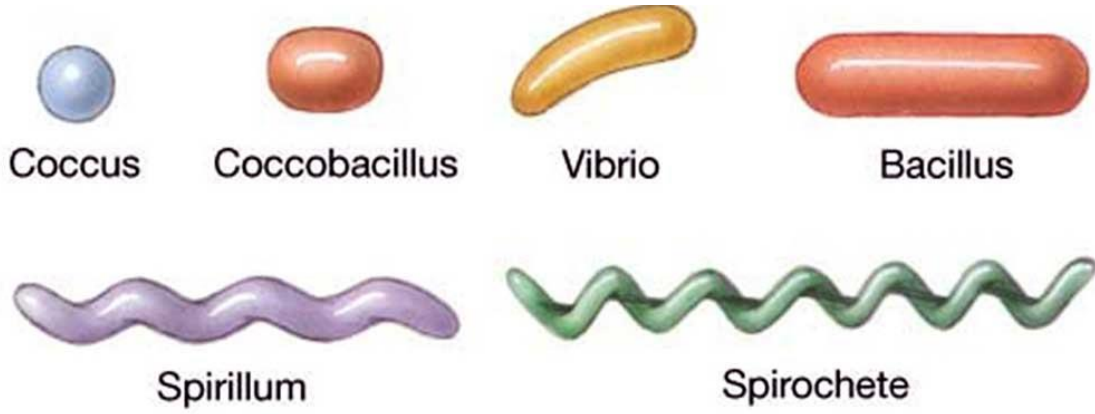
Tek hücreli prokaryotik canlılardır ve büyüklükleri 0,1-10 µm arasında değişir. Bakterileri sadece mikroskopla bakıldığında görülmektedir. Bakteriler bağımsız olarak yaşayabilen en küçük hücrelerdir. Özellikle organik atıkların bulunduğu yerlerde ve sulara yaşarlar. Genelde ılıman şartlarda yaşarlar, fakat -90 °C buzullarda ve +80 °C sıcaklıktaki kaplıcalarda da yaşayabilen bakterilerde bulunmaktadır.

### **2.12.2 Bakterilerin Sınıflandırılması**

Bakterilerin sınıflandırılması çeşitli farklı özelliklerinden kaynaklıdır. Bu sınıflandırmalarda genellikle şekilleri, boyanmaları, beslenmeleri ve oksijen ihtiyaçlarına göre dörde ayrılır (Özhavzalı 2004).

#### **2.12.2.1 Şekillerine Göre Bakteriler**

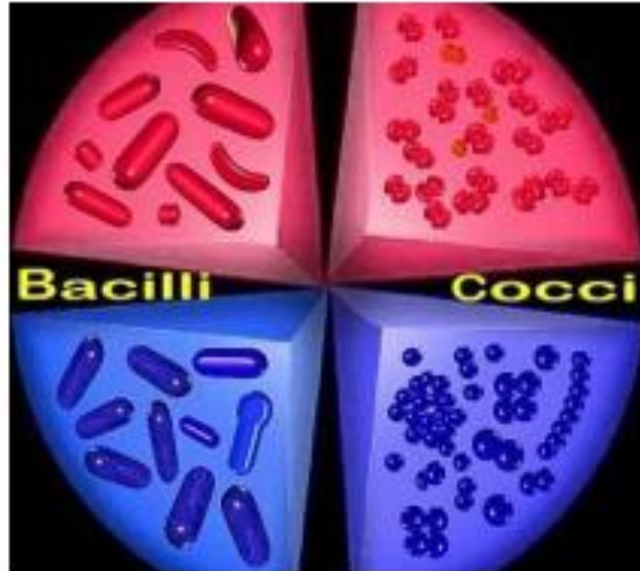
Çubuk (Bacillus), Yuvarlak (Coccus), Spiral (Spirillum) ve Virgül (Vibrio) şeklindedir.



Şekil 2.39 Şekillerine göre bakteriler

### 2.12.2.2 Boyanmalarına Göre Bakteriler

Gram (+) ve Gram (-) olarak ikiye ayrılırlar. Bu yöntemi Danimarkalı bakteriyolog Gram tarafından geliştirilmiştir ve bu yönetime göre, boyanabilen bakterilere gram (+), boyanamayanlara da gram (-) bakterileri denmektedir. Gram boyama tekniği, mikrobiyolojide en çok kullanılan bir metottur. Bu fark hücre duvarlarına bakılarak anlaşılır. Bu hücre duvarları boyandığında, pembe (-) veya mor (+) renkler gözlenir ve bu (+,-) işaretlerle belirtilir (İnt.Kyn.1).



Şekil 2.40 Gram boyama tekniğinde bakterilerin renkleri

### **2.12.2.3 Beslenmelerine Göre Bakteriler**

Ototrof ve Heterotrof olarak ikiye ayrılırlar. Bu ayırmda temel etmen, canlının hayatını sürdürmek, yani metabolizma faaliyetlerini sürdürülebilmesidir. Ototrof canlılar enerjiyi doğadan doğduran elde eder, heterotrof canlılar ise diğer canlıların biyokütlelerindeki depolanan enerjiyi kullanarak elde ederler. Yani heterotrof canlılar diğer organizmaları "yiyerek" beslenme ihtiyacını giderirler

### **2.12.2.4 Solunum Şekillerine Göre Bakteriler**

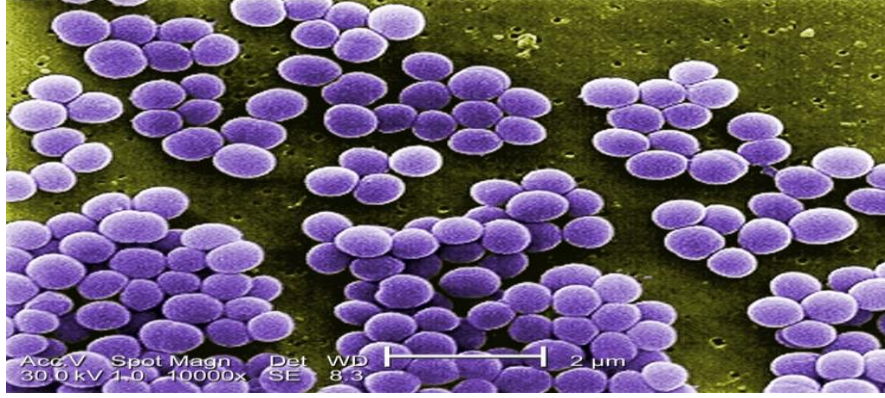
Anaerob, aerob ve fakültatif olmak üzere üç grupta incelenir. Anaeroblar solunumda oksijene gerek duymazlar ve rahatça oksijensiz ortamda yaşamını sürdürürler. Aeroblar oksijene ihtiyaç duyar ve oksijenli ortamda yaşarlar. Fakültatifler ise iki ortamda da (oksijenli ve oksijensiz) rahatlıkla yaşayabilen bakteri türüdür (İnt.Kyn.2).

### **2.12.3 Bakterilerin Kullanım Alanları**

Genetik bilimin ve DNA yapıların açıklanmasındaki ilerlemeler, bilim çalışmalarında bakterilerin önemli ölçüde kullanılır düzeye gelmesini sağlamıştır. Bakteriler genetik yapısı değiştirilmesi düşünülen canlılara bu genleri aktarmak için kullanılır. Çevre açısından da tehlikeli olan bazı maddelerin yok olmasını sağlamak için biyoteknoloji çalışmalarında kullanılmıştır. 1989 yılında Alaska'da Exxon Valdez petrol tankeri kazasında, denize dökülen petrolü parçalamak için bakterilerden faydalanılmıştır (İnt.Kyn.3).

### **2.12.4 Çalışmalarda Kullanılan Bazı Bakteriler**

*Staphylococcus aureus*: Bu bakteriler gram(+) (mor) türündendir. Sıcağa dayanıklı olan bu bakteri türü 0,5-1,5 µm çapındaki tekli çiftlerden oluşmuştur ve kısa zincir şeklinde bulunurlar (Şekil 2.41) (İnt.Kyn.4).



Şekil 2.41 Staphylococcus aureus bakterisi

*Pseudomonas Aeruginosa*: Genellikle toprak ve sularda bulunan bir bakteri türüdür. Glikozu parçalarlar. Kendileri için gerekli olan vitaminleri sentezleme yeteneğine sahiptirler (Şekil 2.42) (İnt.Kyn.5).



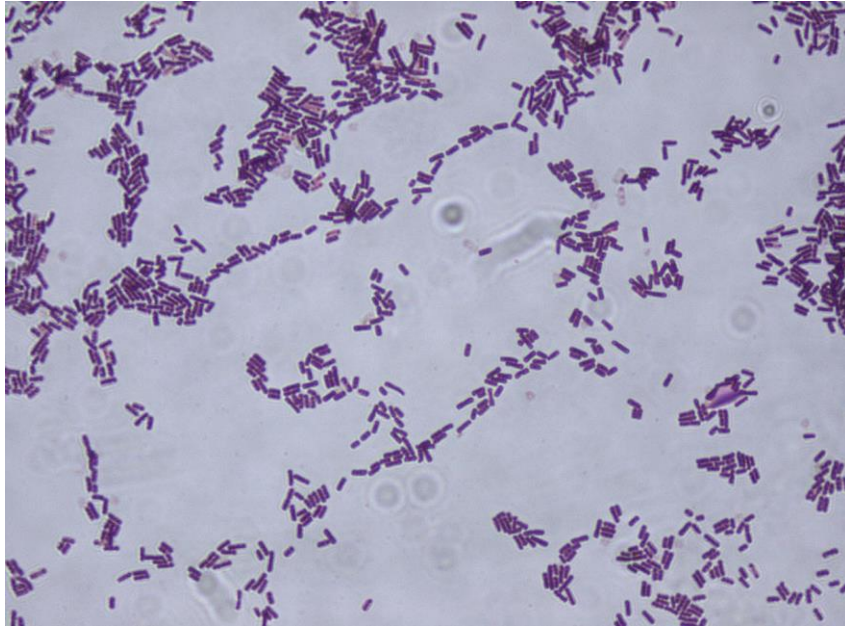
Şekil 2.42 Pseudomonas Aeruginosa bakterisi

*Escherichia Coli*: Genelde *E. coli* kısaltması ile veya koli basili olarak bilinen *Escherichia coli* (okunuşu Eşerihya koli), memeli hayvanların kalın bağırsağında yaşayan bakteri türlerinden biridir. Normalde bağırsakta yaşadığı için, *E. coli* 'nin çevresel sularda varlığı dışkı kirlenmesinin bir belirtisidir (Şekil 2.43) (İnt.Kyn.6).



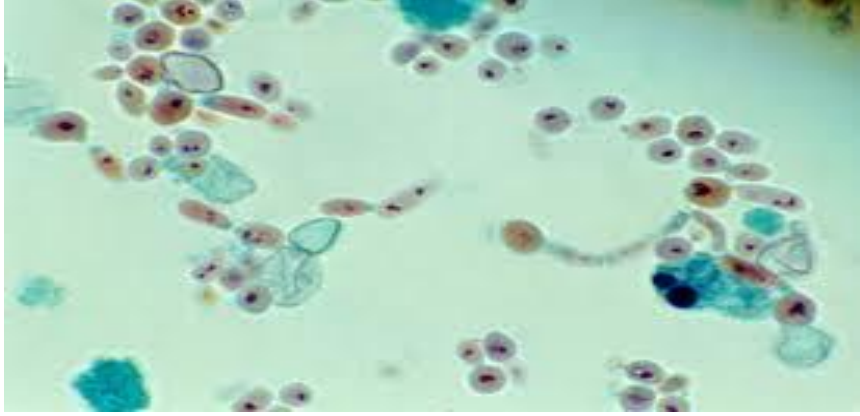
**Şekil 2.43** Escherichia Coli bakterisi

*Bacillus subtilis*: Gram (+) (mor) olan bakteri türüdür. Oksijenli veya geçici oksijenli solunum yapan bu bakteriler 20-30 °C’ de ürerler (Şekil 2.44) (İnt.Kyn.7)



**Şekil 2.44** Bacillus subtilis bakterisi

*Candida glabrata*: *Candida glabrata*, daha önce *Torulopsis glabrata* olarak bilinen *Candida* cinsinin bir haploid mayasıdır. Bu maya türü dimorfik değildir ve hiçbir çiftleşme aktivitesi gözlenmemiştir. Lokal enfeksiyonların yanı sıra ölümcül enfeksiyonlara da sebep olabilen bir maya türüdür (Şekil 2.45) (İnt.Kyn.8)



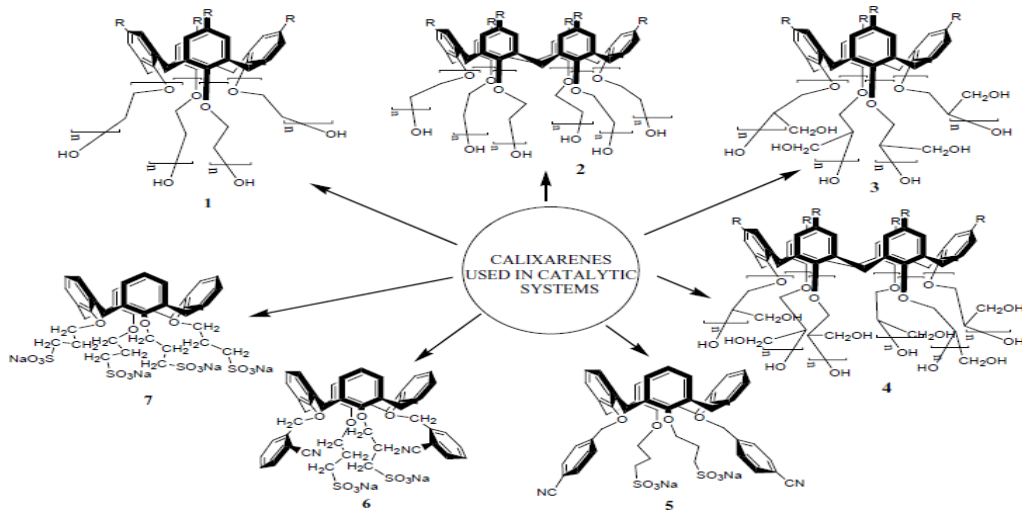
Şekil 2.45 *Candida glabrata* mayası

### 3. LİTERATÜR BİLGİLERİ

Supramoleküler kimyada son senelerde kaliksarenlerin üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bunun en önemli sebebi de kaliksarenlerin sahip olduğu geniş bir kullanım alanı olmasıdır.

Walkowiak vd. (2004) yaptıkları çalışmada makrosiklik ve makromoleküler bileşikleri, yani taç eterleri, iyonize olabilen lariat eterleri, kaliksarenleri, kaliks taçları ve makrosiklik polimerleri (örneğin siklodekstrinler) ve makromoleküler bileşikleri, yani iyon taşıyıcıları olarak kullanılan asiklik polieterleri kapsayan 60'dan fazla sıvı membran olarak kullanılacak olan bileşikleri incelemiştir.

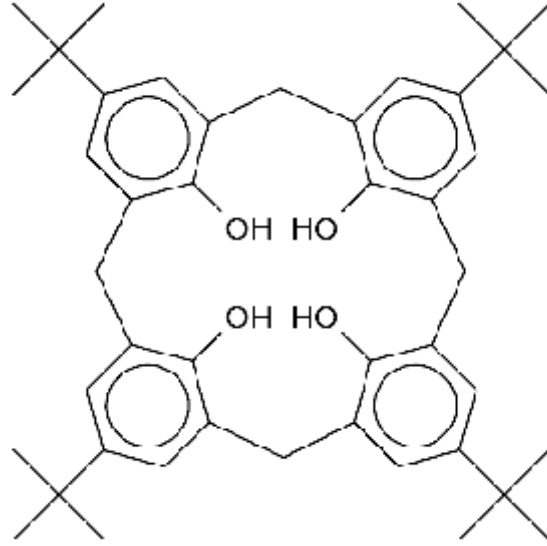
Maksimov vd. (2004) bir dizi lineer alken (hekzen-1'den dodesene-1'e) ve stiren içeren suda çözünen kaliksaren esaslı sistemlerin Bifazik Wacker-oksidasyonu çalışmasını yapmışlardır. Yaptıkları çalışmaların sonucunda substrat seçiciliğinin, kullanılan kaliksarene bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterdiğini gözlemişlerdir. Kaliksaren esaslı katalitik sistemlerin daha yüksek alkenlerin Wacker-oksidasyonu için uygun olduğu bulmuşlardır.



Şekil 3.1 Suda çözünen kaliksarenler

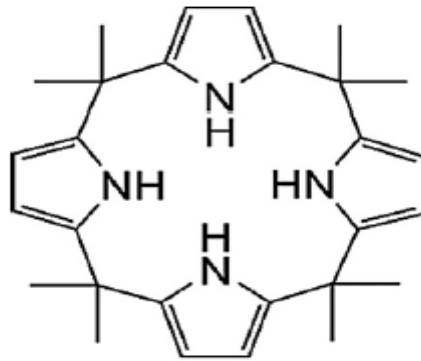


Palermo vd. (2016) yaptıkları çalışmada B-ketoesterleri, aromatik aldehytleri ve *p*-sülfonik asidi kullanarak çeşitli aminlerin kombinasyonu yoluyla, piperidin türevlerinin sentezi için katalizör olarak kaliks[n]aren kullanarak etkili, uygun ve yüksek verimli bir yöntem geliştirmişlerdir.



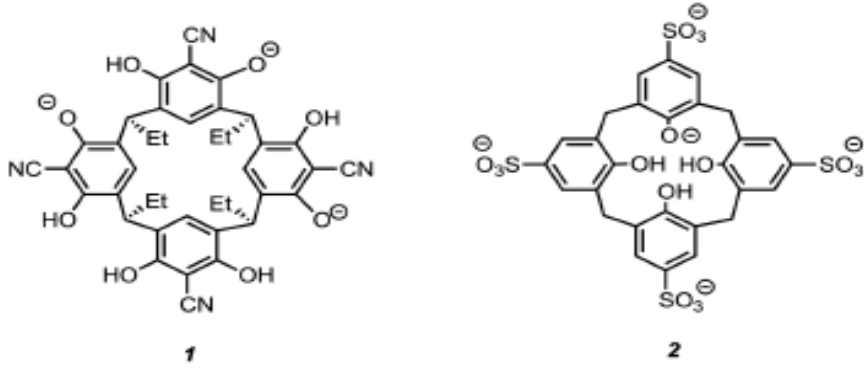
Şekil 3.2 Kaliks[n]arene temel yapısı.

Baysak vd. (2017) yaptıkları çalışmada piren taşıyan kaliks [4] pirol ile karbon nanotüpün kovalent olmayan yan duvarlı fonksiyonizasyon reaksiyonunu çalışmışlardır. Elde ettikleri bu modifiye karbonnanotüp bileşimini SEM ve TGA ile analiz etmişlerdir.



Şekil 3.3 Oktametilkaliks[4] pirol yapısı

Peacock vd. (2016) çalışmalarında ise lizinin proteinler içindeki N-metilasyonunun, gen kontrolünde kullanılıp kullanılmayacağını çalışmışlardır. Çalışmalarının sonunda, tetrasyanoresorin [4] arenin (**1**) N-trimetilysin'i seçici olarak bağladığını gözlemişlerdir. Bağlanma özellikleri, p-sulfonatokaliks [4] arene (**2**) ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca hem **1** hem de **2**'nin, histone türevi peptid içerisindeki N-trimetilysin'in demetilasyonunu, histon demetilaz KDM4A ile inhibe ettiğini göstermişlerdir.



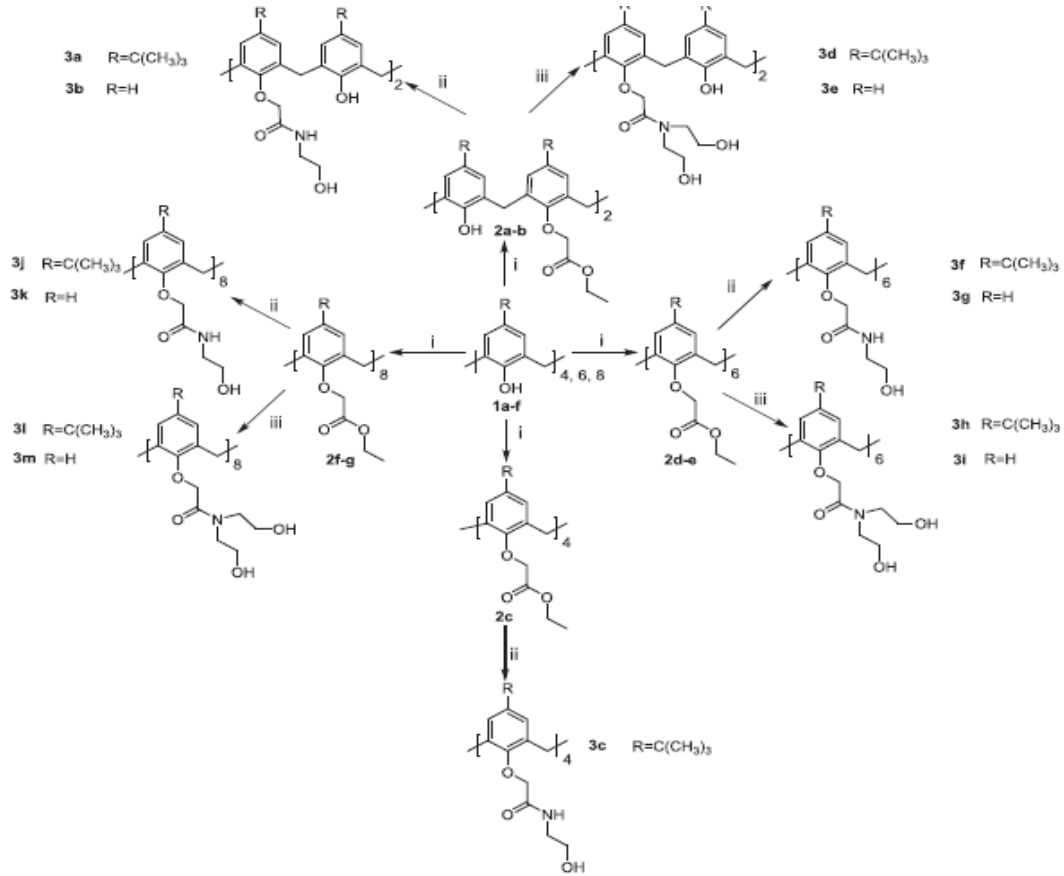
**Şekil 3.4** Tetrasyanoresorin [4] aren ve p-sulfonatokaliks [4] arene

Sulak vd. (2017) yaptıkları çalışmada civa için oldukça seçici ve duyarlı bir fluoresan sensörü, click kimyası ile türetilmiş bodipy ve kaliks [4] aren kombinasyonundan elde etmişlerdir. Kaliks [4] -B, bir kaliks [4] arene ve iki Bodipy birimi de dahil olmak üzere, Hg (II) için iyi bir fluoresan sensörü olduğunu göstermişlerdir.

Collins vd. (2017) Üst kısım fosfonik asit fonksiyonlu kaliks [4] arenin, bir sıvı membrandan seçimli olarak çoklu moleküler yüklerin taşınmasını incelemişlerdir. Trimetilamonyum etilen grubunun uyuşturucu ve uyuşturucu benzeri türlerin taşınmasında etken rol oynadığını gözlemişlerdir. Bu grubun serotonin ve dopaminin taşınmasına karşı etkisini de karşılaştırmışlardır.

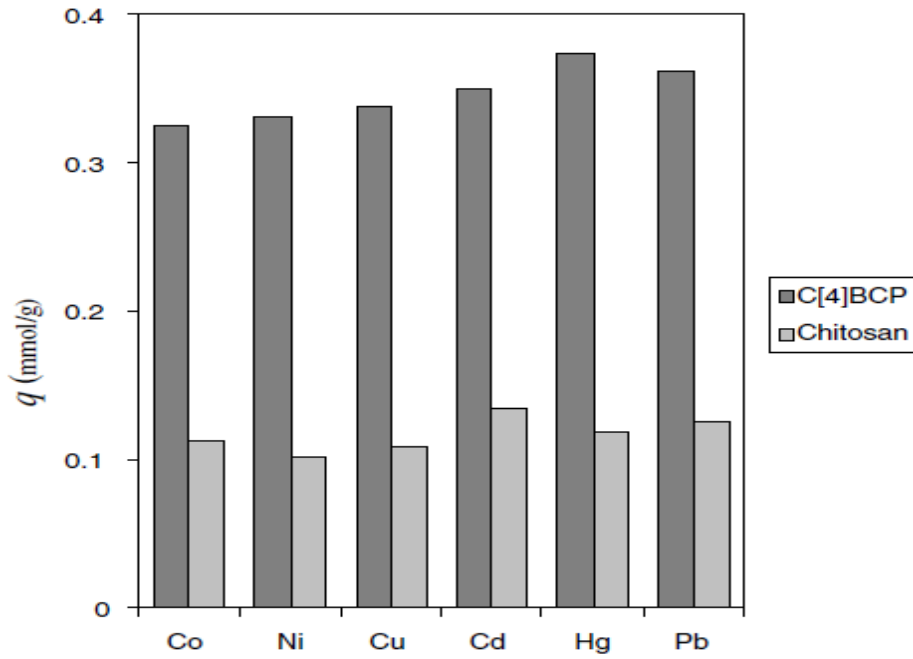


An vd. (2016) çalışmalarında, bir dizi kaliks[n] aren ( $n = 4, 6, 8$ ) polihidroksiamin türevleri (3ae3m) hazırlayarak bunun potansiyel antitümör aktivitelerini incelemişlerdir. Oluşan kaliks[n]aren polihidroksiamin türevlerinin altı hastalıklı hücre dizisinde sitotoksisiteyi azalttığı, kanser hücresi büyüme inhibisyonunu gerçekleştirdiğini gözlemlediler.



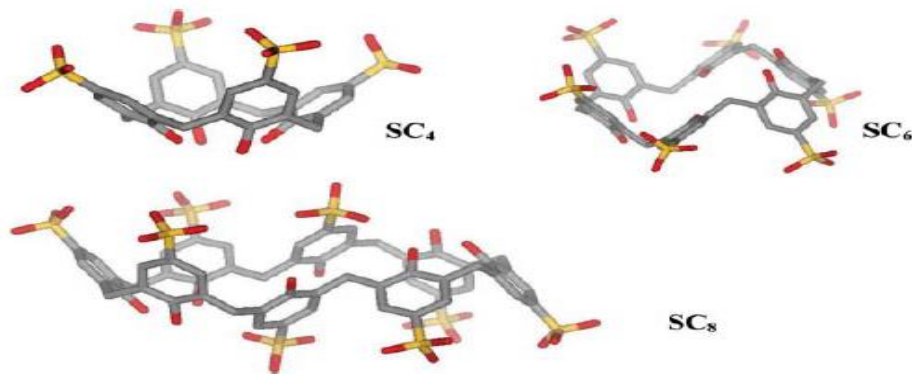
Şekil 3.7 Kaliks [n] aren polihidroksiamin türevlerinin sentezi (3a-3m)

Tabakçi vd. (2008) çalışmalarında, bir kaliks [4] aren bazlı kitosan polimerinin (C[4] BCP) sorpsiyon özelliklerinin incelemişlerdir. Bu çalışmalarında C[4]BCP bazı ağır metal katyonlarının ( $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$  ve  $\text{Pb}^{2+}$ ) ve dikromat anyonlarını ( $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  /  $\text{HCr}_2\text{O}_7^-$ ) emici madde olarak kullandılar. Sonuçta C[4]BCP'nin mükemmel bir sorbent olduğunu ortaya çıkarmışlardır.



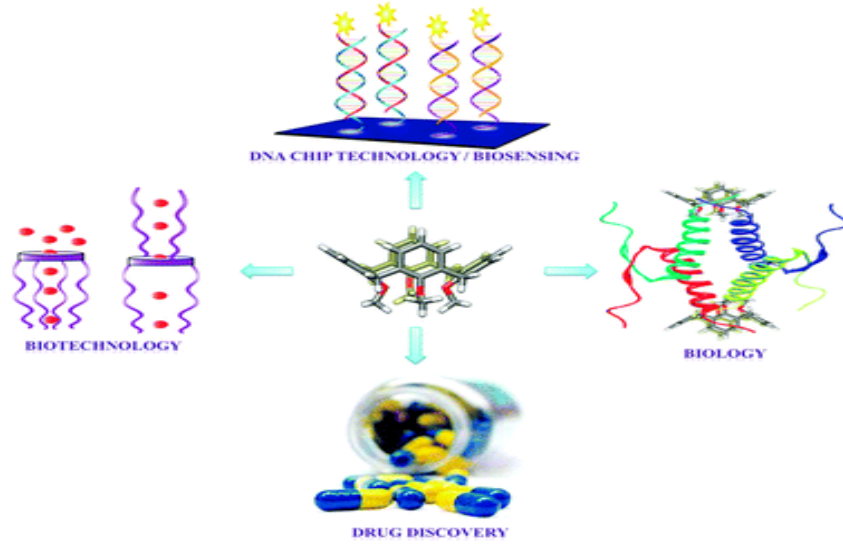
**Şekil 3.8** Ağır metal katyonlarına (25 ° C, 1 saat,  $C_i = 0.02 \text{ mmol L}^{-1}$ ) karşı çitoz ve C[4]BCP emme kapasiteleri ( $q$ , mmol / g)

Perret vd. (2006) *p*-sülfonato-kaliks [n] arenlerin biyokimyasını çalışmışlardır. Bu moleküllerin çok çeşitli biyomedikal uygulamaları sonucunda antiviral, anti-trombotik aktiviteler, enzim bloke etme ve protein kompleksleşmesini içerdiğini ortaya çıkarmışlardır.



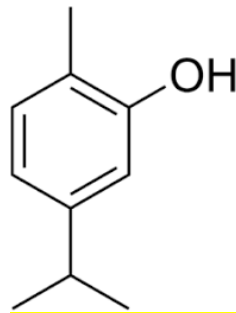
**Şekil 3.9** Sırasıyla SC<sub>4</sub>, SC<sub>6</sub> ve SC<sub>8</sub> için para-sülfonato-kaliks [n] arenlerin yapısı.

Nimse vd. (2013) çalışmalarında fonksiyonel hale getirilmiş kaliksaren türevlerinin organik ve biyoorganik moleküllere karşı dikkat çekici özelliklere sahip olduğunu gözlemişlerdir.



Şekil 3.10 Kaliks [n] arenin çeşitli uygulamaları (n = 4, 6, 8)

Ultee vd. (2000) çalışmalarında oreganum ve kekikte uçucu yağ fraksiyonunda bulunan bir bileşik olan karvakrolün, pirinçte gıda kaynaklı patojen *bacillus cereus*'a karşı antimikrobiyal aktivitesini incelemişlerdir. Soya sosu gibi ortak bir tat arttırıcı maddenin karvakrolün *bacillus cereus*'a karşı antimikrobiyal etkisini arttırdığı da göstermişlerdir. Karvakrolün simen veya soya sosu ile antimikrobiyal aktivitesi NaCl ilavesiyle etkilendiğini gözlemişlerdir.



Şekil 3.11 Karvakrolün yapısı

Shahverdi vd. (2007) çalışmalarında gümüş nanopartiküllerin *staphylococcus aureus* ve *escherichia coli*'ye karşı çeşitli antibiyotiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin artırılmasında rol aldığını gözlemişlerdir. Penisilin G, amoksisilin, eritromisin, klindamisin ve vankomisin antibakteriyel aktiviteleri, her iki test suşuna karşı gümüş nanopartiküllerin varlığını arttırdığını açıklamışlardır. Vankomisin, amoksisilin ve penisilin G'nin *S. aureus*'a karşı en fazla gelişen etkileri olduğunu gözlemişlerdir.

Hammer vd. (2004) çalışmalarında çay ağacı yapı ve bileşenlerinin *candida albicans*, *candida glabrata* ve *saccharomyces cerevisiae*'ye karşı etkisini araştırmışlardır.

Çaska vd. (2017) çalışmalarında pulsatilla cinsinden bitkilerin biyolojik aktiviteye sahip çeşitli ikincil metabolitler ürettiklerini bilerek bu bitkilerinin ham özlerinin antifungal etkinliğini gözlemişlerdir.

## 4. MATERYAL VE METOD

### 4.1 Materyal

#### 4.1.1 Enstrümental Teknikler

Erime noktası tayinleri, Barnsted / Electrothermal marka cihaz ile yapıldı. <sup>1</sup>H NMR spektrumları CDCl<sub>3</sub> içinde Bruker Avance DPX 400 MHz spektrofotometre cihazı ile yapıldı. <sup>1</sup>H NMR spektrumunda standart olarak TMS kullanıldı ve kimyasal kayma değerleri (δ) ppm olarak ölçüldü. IR spektrumları, KBr diskleri halinde Perkin Elmer 1605 FTIR System Spectrum BX spektrofotometresi kullanılarak alındı.

Analitik TLC'ler silika jel tabakasıyla (SiO<sub>2</sub>, Merck 60 F<sub>254</sub>) kaplanmış alüminyum plakalar kullanılarak yapıldı. Kullanılan tüm başlangıç malzemeleri ve reaktifleri, Merck veya Aldrich firmalarından alındı. Asetonitril, aseton, kloroform, metanol, etil asetat ve n-hekzan gibi organik çözücüler moleküler elekler (4 Å) üzerinden damıtılarak saklandı. Kurutucu madde olarak susuz MgSO<sub>4</sub> kullanıldı.

Tüm mikroorganizma suşları, Uşak Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edildi.

### 4.2 Metod

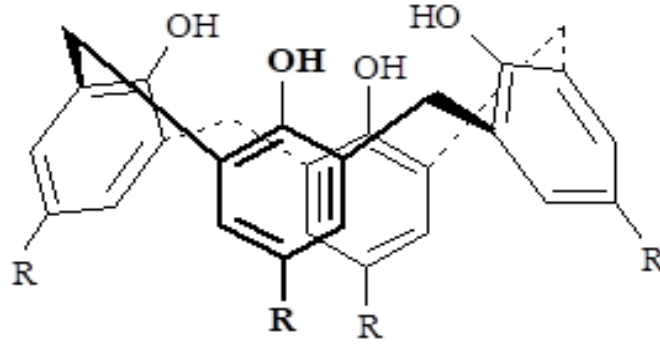
Bu çalışmada sentezlenen bileşikler literatürde olan metotlara uygun şekilde elde edilmiştir. Elde ettiğimiz bileşiklerin genel sentetik prosedürleri aşağıda verildi.

#### 4.2.1 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1)

1 L'lik bir balona, *p-ter*-bütilfenol (100g, 0.665 mol), 37 %'lik formaldehit (62.3 mL, 0.83 mol), ve NaOH (1.2g, 0.03 mol) az bir miktar suda çözülerek alındı. Reaksiyon karışımı banyonun (yağ banyosu) sıcaklığı 110-120 °C'da sabit tutularak bir geri soğutucu altında 1.5-2 saat ısıtıldı. Bu esnada reaksiyon karışımı viskoz bir halden önce



turuncu renge daha sonra katı sarı bir kütleye dönüştü. Bu noktada karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve 800-1000 mL difenil eter ile süspanse edilip balona mekanik bir karıştırıcı, azot girişi ve bir ksilol cihazı takıldı ve balon ısıtılarak suyun ortamdan uzaklaştırılması sağlandı. Su çıkışı tamamlandığında ve çökelti oluşmaya başladığında karışım bir geri soğutucu takılarak 1.5-2 saat kaynatıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu, 1 L etil asetatla muamele edilerek 15-30 dak. karıştırıldı ve 30 dak. kendi halinde bekletildi. Oluşan beyazımsı çökelek süzülüp iki kez 100 mL etil asetatla ve bir kez de 200 mL asetik asitle yıkandı ve asetik asit kokusu gidinceye kadar su ile yıkandı. Kurutulan 66.5 g (62 %) ham ürün toluenden yeniden kristallendirilerek 61.6 g parlak beyaz kristalli erime noktası 342-344 °C (lit: 344-346 °C) (Gutsche 1990) olan **1** elde edildi.



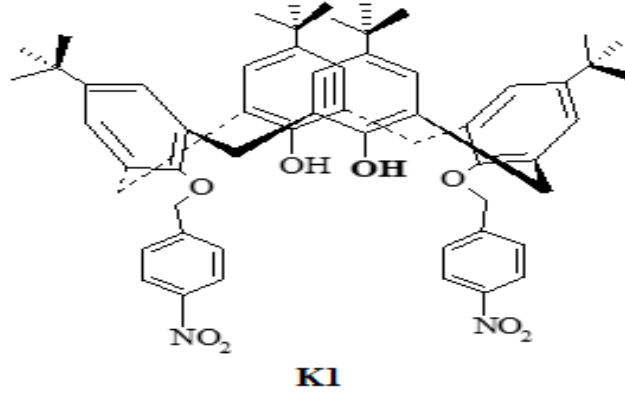
**1R = *ter* - bütül**

**Şekil 4.1** 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütül-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (**1**)

#### **4.2.2 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütül-25, 27-bis- (4-nitrobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K1**)**

500 ml'lik bir balona *p-ter*-bütülkaliks[4]aren (2.0 g, 3.08 mmol) potasyum karbonat (0.42 g, 3.08 mmol) ve asetonitril (100 mL) konularak 30 dakika ısıtıldı. Sonra *p*-nitrobenzilbromür (1.32 g, 6.16 mmol) bu reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 8 saat süreyle kaynatıldı. Kaynatma süresinin bitiminde karışım sıcak olarak süzülde ve kristallenmesi için bekletildi. Oluşan kristaller süzülüp, evaporatöre alınan süzöntü çözücüsünün yarısı uzaklaştırıldı. Geriye kalan süzöntüde

kristallerin tekrar oluşması için bekletildi. Yeniden oluşan kristaller süzülüp diğer kristallerle birleştirilerek MeOH ile yıkandı. Daha sonra asetonitril ile kristellendirilerek **K1** nolu bileşik elde edildi. Verim 1.27 g (%45); en: 146 °C ; IR (KBr) 3448 cm<sup>-1</sup> (OH), 1522 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>); 0.96 ppm (s, 18H, Bu<sup>t</sup>), 1.30 ppm (s, 18H, Bu<sup>t</sup>), 3.35 ppm (d, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.0 Hz, 4H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.20 ppm (d, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.0 Hz, 4H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.72 ppm (s, 4H, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.83 ppm (s, 4H, ArH), 6.98 ppm (s, 4H, ArH), 7.10 ppm (s, 2H, ArOH), 7.28 ppm (d, <sup>2</sup>J(H,H) = 8 Hz, 4H, ArH), 7.41 ppm (d, <sup>2</sup>J(H,H) = 9 Hz, 4H, ArH). Anal. Hesaplanan: C<sub>58</sub>H<sub>66</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: C, 75,79, H, 7.24; N, 3.05. Bulunan: C, 75.81, H, 7.20, N, 3.07 (Tabakçı 2004).

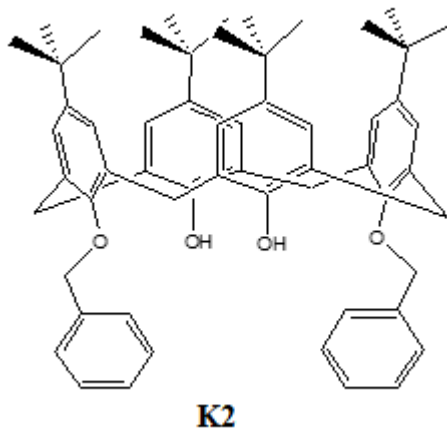


**Şekil 4.2** 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bis- (4-nitrobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K1**)

#### 4.2.3 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bisbenziloksi- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K2**)

500 ml'lik bir balona *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (3.0 g, 4.63 mmol) ve potasyum karbonat (0.64 g, 4.63 mmol) alınarak üzerine asetonitril (100 mL) ilave edilip ve 30 dakika ısıtıldı Benzilbromür (1.57 g, 9.26 mmol) reaksiyon karışımına eklenerek karışım bir geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Kaynatma süresinin bitiminde karışım sıcak olarak süzülüp ve kristallenmesi için bekletildi. Oluşan kristaller süzülerek, evaporatöre alınan süzüntü çözücüsünün yarısı uzaklaştırıldı. Geriye kalan süzüntüde kristallerin tekrar oluşması için bekletildi. Yeniden oluşan kristaller süzülüp diğer kristallerle

birleştirilerek MeOH ile yıkandı Daha sonra asetonitril ile kristallendirilerek **K2** nolu bileşik elde edildi. Verim 7.36 g (%52); en: 145 °C ; IR (KBr) 3440 cm<sup>-1</sup> (OH), 1521 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>); 1.08 ppm (s,18H, Bu<sup>t</sup>), 1.40 ppm (s, 18H, Bu<sup>t</sup>), 3.26 ppm (d, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.0 Hz, 4H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.41 ppm (d, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.0 Hz, 4H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 5.22 ppm (s, 4H, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.85 ppm (s, 4H, ArH), 7.23 ppm (s, 4H, ArH), 7.38 ppm (m, 10H, ArH-benzil), 7.74 ppm (s, 2H, ArOH), Anal. Hesaplanan: C<sub>58</sub>H<sub>68</sub>O<sub>4</sub>: C, 84.02; H, 8.27. Bulunan: C, 85.80, H, 8.22 (Tabakci 2004).

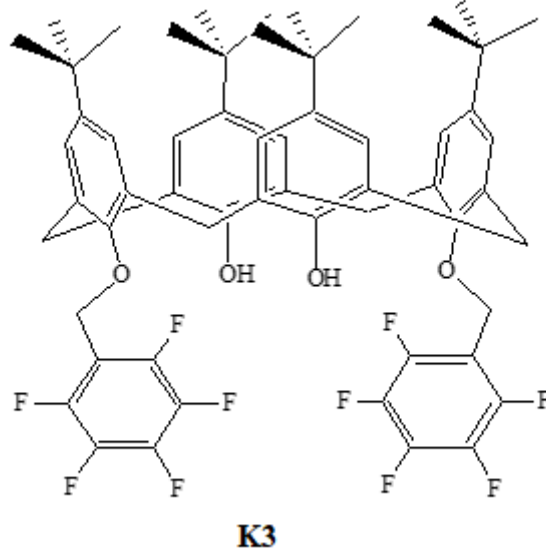


Şekil 4.3 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bisbenziloksi- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K2**)

#### 4.2.4 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bis- (pentaflorobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K3**)

250 ml'lik bir balona *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (2.0 g, 3.08 mmol) potasyum karbonat (0.42 g, 3.08 mmol) ve asetonitril (100 mL) alınarak 30 dakika ısıtıldı. Sonra reaksiyon karışımına penta floro benzil bromür (0,58 g; 3,08 mmol) ilave edilerek karışım azot atmosferinde geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı saf su (100 mL) içine alınıp ve diklormetan ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Daha sonra çözücü distillendi. Kalan katı madde metanol hekzan karışımı kullanılarak kristallendirildi. Verim: 2.23 g (% 72). Erime noktası: 178 °C IR (KBr) 3320 (OH). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 0.96 (s, 18H, Bu<sup>t</sup>), 1.23 (s, 18H, Bu<sup>t</sup>), 3,32 (d, 4H, *J* = 13.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar); 4,27 (d, 4H, *J* = 13.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar); 4.34 (s, 4H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.75 (brs, 2H, OH); 6.79 (s, 4H, ArH); 7.13 (s,

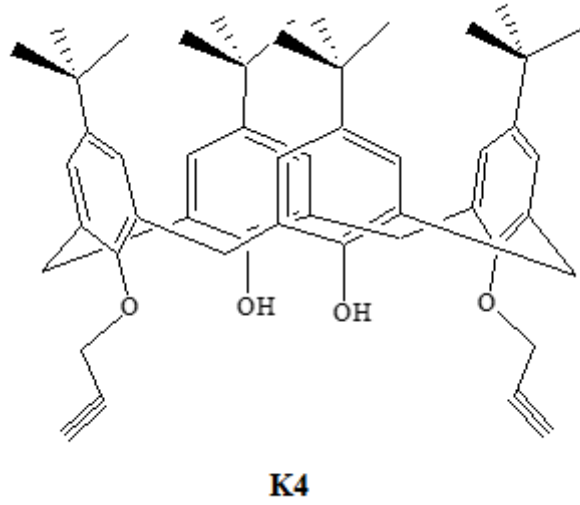
4H, ArH). Analitik hesaplanan: C<sub>58</sub>H<sub>58</sub>F<sub>10</sub>O<sub>4</sub> ; C, 69.04; H, 5.79; F, 18.83; O, 6.34. Bulunan: C, 69.01; H, 5.75; F: 18.76 (Tanin 2014).



**Şekil 4.4** 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bis- (pentaflorobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K3**)

#### 4.2.5 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27- bis(propargil)- 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K4**)

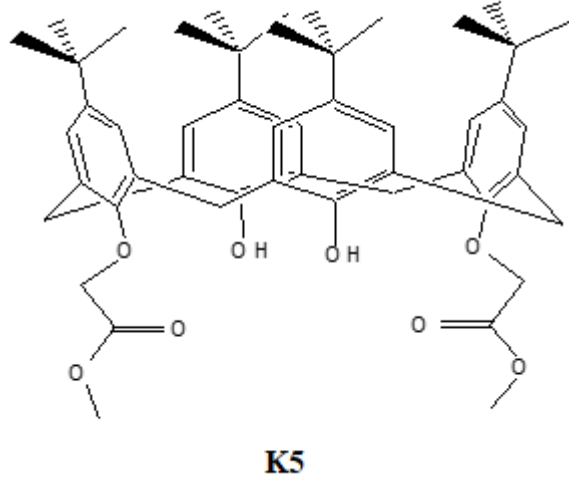
500 ml'lik bir balona *p-ter*-bütilkaliks-[4]aren (3.86 g; 5.90 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.97 g; 14.3 mmol) ve propargil bromür (2.40 g; 20.3 mmol) alınarak üzerine aseton (100 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 15 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı süzülüp, süzüntü kuruluğa kadar evaporatörde tutuldu. Kalan kalıntı madde metanol ile etkileştirilerek beyaz katı halinde ham ürün elde edildi. Kloroform-metanol karışımından yeniden kristallendirilerek saf olarak **K4** nolu bileşik elde edildi. Verim: 3.45 g, % 80. E.N: 215–216°C. IR (KBr) 3325 cm<sup>-1</sup> (OH) ve 2120 cm<sup>-1</sup> (CH). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.94 (s, 18H, Bu<sup>t</sup>), 1.34 (s, 18H, Bu<sup>t</sup>), 4.36 (d, 4H, *J* = 14 Hz, ArCH<sub>2</sub> Ar), 4.42 (d, 4H, *J* = 14 Hz, ArCH<sub>2</sub> Ar), 4.78 (d, 4H, *J* = 3.1 Hz, OCH<sub>2</sub> C), 6.52 (s, 2H, CCH), 6.76 (s, 4H, ArH), 7.16 (s, 4H, ArH), 7.29 (s, 2H, ArOH). Anal. Hesaplanan: C<sub>50</sub>H<sub>60</sub>O<sub>4</sub>: C, 82.83; H, 8.34. Bulunan: C, 82.52; H, 8.12 (Asfari *et al.* 2004).



Şekil 4.5 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27- bis(propargil)- 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K4**)

#### 4.2.6 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K5**)

500 ml'lik bir balona *p-ter*-butilkaliks[4]aren (3.24g; 5 mmol), potasyum karbonat (2.26g; 20 mmol) ve etilbromasetat (1:2 eşdeğer , 10 mmol) alınıp üzerine susuz aseton (200 mL) ilave edilerek azot atmosferinde geri soğutucu altında 15 saat kaynatıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutulup ve süzüldü. Süzülen madde diklormetanla yıkanarak ve süzüntü ile diklormetan yıkantısı birleştirilip çözücüsünün tamamı buharlaşana kadar evaporatörde tutuldu. Daha sonra diklormetan-etanol karışımı kullanılarak kristallendirildi. Verim: 3.01; %76. En: 181-183 °C. IR (KBr) 3425 cm<sup>-1</sup> (OH) ve 1750 cm<sup>-1</sup> (C=O). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.96 (s, 18H, Bu<sup>t</sup>), 1.24 (s, 18H, Bu<sup>t</sup>), 1.30 (t, 6H, CH<sub>3</sub> of Et), 3.25 (d, *J* = 12.6, 4H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.23 (q, 4H, CH<sub>2</sub> of Et), 4.48 (d, *J* = 12.6, 4H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.75 (s, 4H, OCH<sub>2</sub>CO), 6.91 (s, 4H, ArH), 7.11 (s, 4H, ArH), 7.12 (s, 2H, ArOH). Anal. Hesaplanan: C<sub>50</sub>H<sub>64</sub>O<sub>8</sub>·EtOH: C, 75.73; H, 8.13. Bulunan: C, 75.52; H, 8.09 (Yakovenko *et al.* 2007).



**Şekil 4.5** 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K5**)

### 4.3 Sentezlenen Bileşiklerin Antibakteriyel Aktiflikleri

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin , 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bis- (4-nitrobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K1**); 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bisbenziloksi- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K2**); 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bis- (pentaflorobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K3**); 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K4**) ve 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil- 25,27-bis(propargil)kaliks[4]aren (**K5**) bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri yönünden incelemeleri yapıldı. Bunun için Gram (-) bakterilerden *E.coli* ve Gram (+) bakterilerden ise *S.aureus*, sporlu bakteri *Bacillus subtilis*, kapsüllü bakteri *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida glabrata* mayası kullanıldı. Bu testlerde kullanılan standart suşlar, Uşak Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edildi ve çalışma da aynı laboratuvarında gerçekleştirildi.

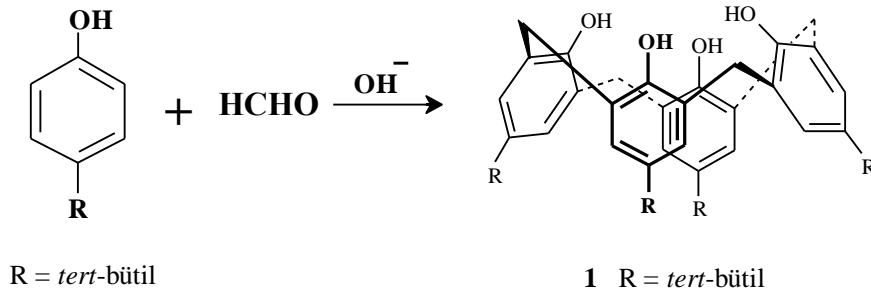
Çalışmada kullanılan test bakterileri Nutrient Broth sıvı besiyeri ortamında 37 °C'de 24 saat inkübe edilerek aktiveleştirildikten sonra 0.5 Mac Farland ( $10^8$  mikroorganizma / ml) bulanıklığına göre hücre yoğunlukları ayarlandıktan sonra antimikrobiyal aktiviteyi saptamak için kullanılmıştır. Bu amaçla steril eküvyon çubukları bakteri içeren besiyerine

daldırılarak Mller Hinton Agar (MHA)lı petri kaplarına tüm yüzeyi kaplayacak Şekilde ekim yapılmıştır. 0.05 gr test maddesi 100 µl kloroform içerisinde süspanse edildikten sonra 20 µl olacak Şekilde ayrı ayrı disklere emdirilmiştir. Diskler petri plakları üzerine yerleştirilerek 24 saat 37 °C'de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda disklerin çevresinde meydana gelen inhibisyon zonları ölçülmüştür. Ayrıca negatif kontrol olarak metanol, pozitif kontrol olarak VA; Vankomisin, C; Kloramfenikol; P; Penisilin; TE, Tetrasiklin, E; Eritromisin kullanılmıştır.

## 5. BULGULAR

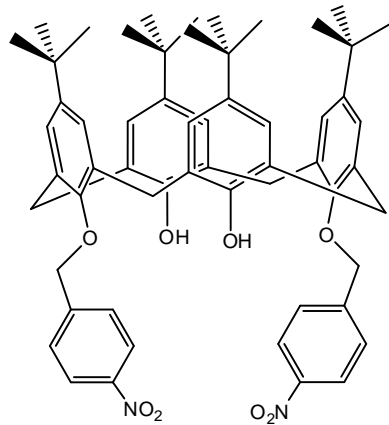
### 5.1 Disübstitüe Kaliksarenlerin Sentezi

Çalışmada kullanılacak başlangıç maddesi olan 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütilkaliks[4]aren **1** bileşiği literatüre göre sentezlendi (Gutsche 1990).



Şekil 5.1 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütilkaliks[4]aren

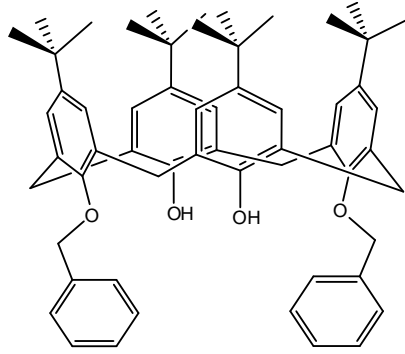
**K1** nolu bileşik literatüre göre sentezlendi (Tabakçı 2004). Bunun için **1** nolu bileşiğin çözücü olarak susuz asetonitrilin kullanılmasıyla  $K_2CO_3$  varlığında *p*-nitro benzil bromür ile reaksiyonundan ham ürün olarak **K1** bileşiği elde edildi. Daha sonra asetonitril ile kristellendirildi. (verim % 48).



Şekil 5.2 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bis- (4-nitrobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K1**)

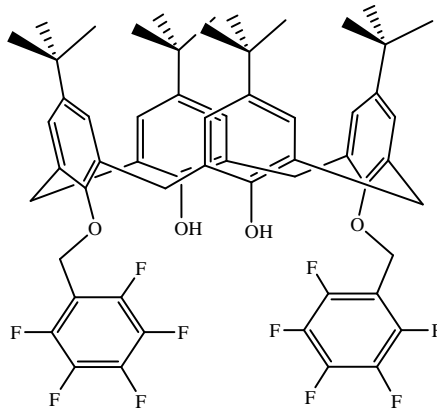


**K2** nolu bileşimini sentezlemek için **1** nolu bileşik literatüre göre; yine asetonitrilin çözücü olarak kullanıldığı reaksiyon ortamında potasyum karbonat varlığında bu sefer de benzil bromür ile etkileştirildi ve gerekli saflaştırma işlemleri yapılarak **K2** nolu bileşik %52 verimle elde edildi (Tabakci 2004).



**Şekil 5.3** 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bisbenziloksi- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K2**)

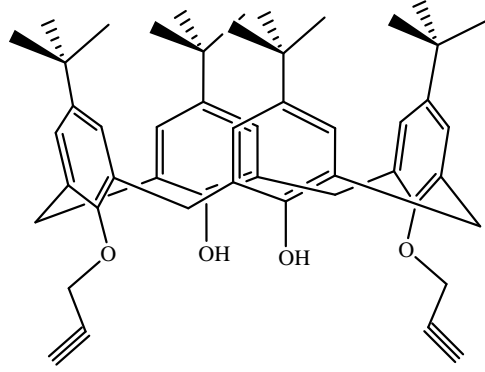
**K3** nolu bileşik yine literatüre göre sentezlendi (Tanin 2014). Bunun için *p-ter*-bütil kaliks[4]aren bileşiği penta floro benzil bromürle potasyum karbonatlı ortamda etkileştirilmesiyle % 72 verimle **K3** nolu bileşik elde edildi.



**Şekil 5.4** 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bis- (pentaflorobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K3**)

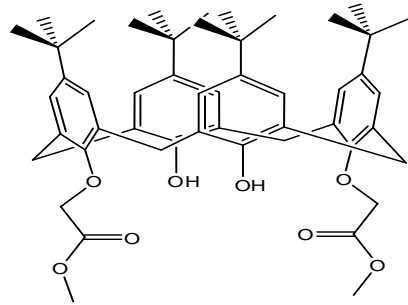
**K4** bileşiği sentezi için yine literatürden yararlanıldı (Asfari *et al.* 2004). Bunun için yine başlangıç bileşiği susuz asetonun çözücü olduğu ortamda  $K_2CO_3$  beraberinde propargil

bromür ile etkileştirildi. Reaksiyon sonunda ele geçen ham ürün kloroform-metanol karışımından yeniden kristallendirilerek saf halde **K4** bileşiği % 80 verimle elde edildi.



**Şekil 5.5** 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27- bis(propargil)- 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K4**)

**K5** bileşiğinin sentezi için literatürden yararlanıldı (Yakovenko *et al.* 2007). Bunun için **1** nolu bileşik bir geri soğutucu altında çözücü olarak asetonun kullanılmasıyla potasyum karbonat beraberinde metilbromasetat ile etkileştirildi. Reaksiyon sonunda madde diklormetan-etanol karışımı ile kristallendirilerek **K5** bileşiği %76 verimle elde edildi.



**Şekil 5.6** 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K5**)

## 5.2 Antibakterial ve Antifungal Özelliklerin İncelenmesi

Bu çalışmada mikroorganizma türlerinden *S.aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida glabrata* ve *E.coli* kullanıldı.

## 5.3 Disk difüzyon yöntemi

Bileşikler **K1**, **K2**, **K3**, **K4** ve **K5** 6 mm çapında boş steril disklere etken maddenin doymuş çözeltisi 10 µL emdirilmiştir. Bakteri kültürleri 0.5 Mc Farland (McF)'a gelinceye kadar Nutrient Broth (NB)'da 37°C 'da inkübasyona bırakılmıştır. 0,5 Mc Farland standardına göre ayarlanan bakteri süspansiyonları agar besiyeri bulunan petri kaplarına steril pamuklu silgiçler kullanılarak ekilmiştir. Bakteri ekimleri yapılan diskler besiyerinin (Nutrient Agar) yüzeyine yerleştirilerek oda sıcaklığında yarım saat bekletilip 24 saat 37 °C'da inkübasyona maruz bırakılmıştır. Bu sürenin sonunda petri kaplarında oluşan zon çapları ölçülmüştür.

Eğer bileşik toksit özellikte ise, örneğin etrafında mikrobiyal gelişimi inhibe edecek böylece mikroorganizmaların çoğalması duracak ve zonlar oluşacaktır. Difüzyonla oluşan bu zon genişlikleri çalışmada kullanılan bileşiğin antibakteriyel ya da antifungal etkisinin olup olmadığını göstermektedir. Üreme süresinin sonunda bu zon çapları milimetrik bir cetvel yardımıyla ölçülerek çizelge 5.1.' de verilmiştir.

**Çizelge 5.1** Disk difüzyon yöntemi sonucunda oluşan inhibisyon zon çapları (mm)

Mikroorganizma	Pozitif Kontrol					K1	K2	K3	K4	K5
	VA(30)	P(10)	C(30)	E(15)	TE(30)					
<i>S.aureus ATCC25923</i>	21	33	22	17	27	10	-	7	7	-
<i>Bacillus subtilis</i>	26	27	29	30	23	-	11	11	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa ATCC27853</i>	-	-	-	15	17	-	-	-	12	14
<i>Candida glabrata</i>	-	-	-	-	-	8	7	-	10	11
<i>E.coli ATCC35218</i>	15	11	9	-	28	10	-	10	11	10

VA; Vankomisin, C; Kloramfenikol; P; Penisilin; TE, Tetrasiklin, E; Eritromisin PK; Pozitif kontrol, NK; Negatif Kontrol

## 6. TARTIŞMA ve SONUÇ

### 6.1 Sentez Çalışmaları

Bu çalışmada, 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bis- (4-nitrobenziloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K1**); 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bisbenziloksi- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K2**); 5, 11, 17, 23- tetra-*ter*-bütil-25, 27-bis-(pentaflorobenxiloksi)- 26, 28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K3**); 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (**K4**) ve 5, 11, 17, 23-tetra-*ter*-bütil- 25,27-bis(propargil)kaliks[4]aren (**K5**) bileşiklerinin sentezlenmesi ve bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Bunun için önce, başlangıç maddesi olan 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütilkaliks[4]aren **1** bileşiği literatüre göre sentezlendi (Gutsche 1990).

Bu kaliks[4]aren bileşiği fenolik-O'leri üzerinden farklı fonksiyonel gruplarla fonksiyonlandırılarak disüstitüe kaliks[4]aren bileşikleri elde edildi. Bunlardan ilki olan **K1** bileşiği literatüre göre sentezlendi (Tabakçı 2004). Bunun için **1** nolu bileşiğin çözücü olarak susuz asetonitrilin kullanıldığı reaksiyon ortamında K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> varlığında *p*-nitrobenzil bromür ile etkileştirilmesiyle ham ürün olarak **K1** bileşiği elde edildi. Daha sonra asetonitril ile kristellendirildi. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Ayrıca IR spektrumunda 1522 cm<sup>-1</sup>'de NO<sub>2</sub>'e grubuna ait olan bir pikin ortaya çıkmasıyla reaksiyonun gerçekleştiği anlaşıldı. Elde edilen **K1** nolu bileşiğin NMR spektrum değerlerine bakıldığında koni konformasyonda olduğu görülmektedir. Çünkü bu bileşiğin NMR spektrumunda Ar-CH<sub>2</sub>-Ar protonlarına ait 3,35 ve 4,72'de bir çift dublet piki bulunmaktadır.

Başka bir disüstitüe kaliksaren bileşiğini sentezlemek için **1** nolu bileşik literatüre göre; yine asetonitrilin çözücü olarak kullanıldığı reaksiyon ortamında potasyum karbonat varlığında bu sefer de benzil bromür ile etkileştirildi ve gerekli saflaştırma işlemleri yapılarak **K2** nolu bileşiği elde edildi (Tabakci 2004). Reaksiyon takibi İTK ile yapıldı. Bu bileşiğin NMR spektrum değerlerine bakıldığında yine koni konformasyona sahip

olduğu görülmektedir. Çünkü sentezlenen bu bileŖiđin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 3.26 ve 4.41 ppm'de Ar-CH<sub>2</sub>-Ar protonlarına ait bir çift dublet piki bulunmaktadır.

**K3** nolu bileŖik yine literatüre göre sentezlendi (Tanin 2014). Bunun için *p*-ter-bütil kaliks[4]aren bileŖiđi penta floro benzil bromürle potasyum karbonatlı ortamda etkileŖtirilmesiyle **K3** nolu bileŖik elde edildi. Reaksiyon takibi ITK ile yapıldı. Bu bileŖiđin NMR spektrum değerlerine göre yine koni konformasyona sahip olduğu söylenebilir. Çünkü bu bileŖiđin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 4.27 ve 4.34 ppm'de Ar-CH<sub>2</sub>-Ar protonlarına ait bir çift dublet pik görülmektedir.

Bir diğer disübstitüe kaliks[4]aren bileŖiđi olan **K4** bileŖiđi sentezlemek için yine literatürden yararlanıldı (Asfari *et al.* 2004). Bunun için yine baŖlangı maddesi susuz asetonun çözücü olduğu ortamda K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> beraberinde propargil bromür ile etkileŖtirildi. Reaksiyon sonunda ele geçen ham ürün kloroform-metanol karıŖımından yeniden kristallendirilerek saf halde **K4** bileŖiđi elde edildi. Reaksiyon takibi ITK ile yapıldı. Ayrıca IR spektrumunda 2120 cm<sup>-1</sup>'de karbon karbon l bağına ait spektrum değerinin ortaya çıkmasıyla reaksiyonun gerekleŖtiđi anlaŖıldı. BileŖiđin NMR spektrum değerlerine göre koni konformasyonda olduğu söylenebilir. Bu bileŖiđin  $^1\text{H}$  NMR spektrum verilerine bakıldığında 4.36 ve 4.42 ppm'de bir çift dublet görülmektedir. Bu da koni konformasyona sahip bu bileŖiđin Ar-CH<sub>2</sub>-Ar protonlarına ait piklerdir.

**K5** bileŖiđinin sentezi için literatürden yararlanıldı (Yakovenko *et al.* 2007). Bunun için **1** nolu bileŖik bir geri soğutucu altında çözücü olarak asetonun kullanılmasıyla potasyum karbonat beraberinde metilbromasetat ile etkileŖtirildi. Reaksiyon sonunda madde diklormetan-etanol karıŖımı ile kristallendirilerek **K5** bileŖiđi saf olarak elde edildi. Reaksiyon takibi ITK ile yapıldı. Ayrıca IR spektrumunda 1750 cm<sup>-1</sup> de karbonil grubuna (C=O) ait spektrumun oluŖmasıyla reaksiyonun gerekleŖtiđi anlaŖıldı. BileŖiđin NMR spektrum değerlerine göre koni konformasyonda olduğu söylenebilir. Bu bileŖiđin  $^1\text{H}$  NMR spektrum verilerine bakıldığında Ar-CH<sub>2</sub>-Ar protonlarına ait 3.25 ve 4.48 ppm'de bir çift dublet pik görülmektedir.

## 6.2 Antibakterial çalışmalar

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal etkiye sahip olup olmadıklarını görmek için mikrobiyal çalışmaları yapıldı. Bunun için mikroorganizma türlerinden *S.aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida glabrata*, ve *E.coli* kullanıldı. Örneklerle karşılaştırma amaçlı olarak pozitif kontrol antibiyotiklerinden (Vankomisin, kloramfenikol, penisilin, tetrasiklin, eritromisin) kullanıldı. Çalışılan bileşik toksit özelliğe sahip olduğunda bu bileşiğin etrafında mikroorganizmaların çoğalması duracak ve zonlar oluşacaktır. Difüzyonla oluşan bu zon genişlikleri çalışmada kullanılan bileşiğin antibakteriyel ya da antifungal etkisinin olup olmadığını göstermektedir.

**Tablo 5.1**'deki verilen değerlerden, maddelerin 7-14 mm inhibisyon zon çapları ölçülmüştür. Maddelerin zon çapları ne kadar büyükse o oranda antimikrobiyal etki göstermektedir. Maddelerin inhibisyon zon çapları pozitif kontrol antibiyotikleri (Vankomisin, kloramfenikol, penisilin, tetrasiklin, eritromisin) ile kıyaslandığında, bazı maddelerin bazı bakterilere karşı güçlü antimikrobiyal etki gösterdiği belirlenmiştir. **Tablo 5.1**'e bakıldığında; çalışmada kullanılan bileşiklerden hiçbiri *S.aureus* ve *Bacillus subtilis* bakterilerine karşı herhangi bir etki göstermemektedir. *Pseudomonas aeruginosa* bakterisine karşı **K1**, **K2**, **K3** bileşikleri herhangi bir antimikrobiyal etki göstermezken **K4** ve **K5** bileşikleri pozitif kontrol olarak kullanılan antibiyotiklerden tetrasiklin ve eritromisin kadar antimikrobiyal etkiye sahip olduğu görülmektedir. *Candida glabrata* mayasına karşı pozitif kontrol amaçlı kullanılan antibiyotiklerin hiçbiri herhangi bir etki göstermemektedir. Halbuki bu bakteriye karşı **K1**, **K2**, **K4** ve **K5** bileşiklerinde sırasıyla 8, 7, 10 ve 11 mm inhibisyon zon çapları belirlenmiştir. *E.coli* bakterisine karşı bileşiklerin az çok bir etki gösterdikleri **K1**, **K3**, **K4** ve **K5** bileşiklerinin kloramfenikol ve penisilin antibiyotikleri kadar etkili olduğu görülmektedir.

Denenen test materyalleri **K1**, **K2**, **K4** ve **K5** bileşiklerinin *C. glabrata*'ya karşı etkili olması bu maddelerin antifungal etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Elde edilen sonuçlar literatürle uyum halindedir. Benzer bir çalışma Akkuş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Akkuş vd. 2015). Araştırmacılar burada primidiltioamit fonksiyonel grubu taşıyan *p-ter*-bütilkaliks[4]aren sentezleyerek bunun mikrobiyal aktivite çalışmasını yapmışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre; bu bileşiğin *Salmonella typhimurium* NRRLB 4420, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Stapylococcus aereus* MRRL B767, *Bacillus subtilis* NRS 744 bakteriler üzerinde iyi bir antibakteriyel etkisi olduğunu gözlemişlerdir.

Yapılan başka bir çalışmada Sayın ve arkadaşları iki yeni flavin süstitüentli kaliks[4]aren bileşiklerini sentezlemişler ve bunların biyolojik aktivite çalışmalarını yapmışlardır (Sayın vd. 2011). Bu çalışmalarının sonucunda her iki bileşiğin de *Escherichia coli* bakterisine karşı önemli bir aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak elde edilen fonksiyonel kaliks[4]aren bileşikleri bakterilere karşı gelecekte yapılacak antibiyotik çalışmalarında kullanılabilecek alanı bulabilir.

## 7. KAYNAKLAR

- Alam, I., Sharma, S. K. and Gutsche, C. D. (1994). The Quinone Methide Route to Mono- and Tetrasubstituted Calix [4] arenes. *The Journal of Organic Chemistry*, **59**: 3716-3720.
- Almi, M., Arduini, A., Casnati, Pochini, A. and Ungaro, R. (1989). Chloromethylation of Calixarenes and Synthesis of New Water Soluble Macrocyclic Hosts, *Tetrahedron*, **45**: 2177-218
- Alpoguz, H. K., Memon, S., Ersoz, M. and Yilmaz, M. (2002). Transport of metals through a liquid membrane containing calix [4] arene derivatives as carrier. *Separation science and technology*, **37**: 2201-2215.
- Alpoguz, H. K., Memon, S., Ersoz, M. and Yilmaz, M. (2005). Transport kinetics of  $Hg^{2+}$  through bulk liquid membrane using calix [4] arene ketone derivative as carrier. *Separation science and technology*, **39**: 799-810.
- An, L., Han, L. L., Zheng, Y. G., Peng, X. N., Xue, Y. S., Gu, X. K., Sun, J. and Yan, C. G. (2016). Synthesis, X-ray crystal structure and anti-tumor activity of calix [n] arene polyhydroxyamine derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, **123**: 21-30.
- Arduini, A., Manfredi, G., Pochini, A., Sicuri, A. R. and Ungaro, R. (1991). Selective Formylation of Calix[4]arenes at The "Upper Rim" and Synthesis of New Cavitands, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **14**: 936-937.
- Arduini, A., Pochini, A., Raverberi, S. and Ungaro, R. (1984). *p-t*-butyl-calix[4]arene tetracarboxylic acid, a water soluble calixarene in a cone structure, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **15**: 981-982.



- Arduini, A., Pochini, A., Sicuri, A. R., Secchi, A. and Ungaro, T. (1990), A novel synthesis of *p*-phenylcalix[4]arenes via tetraiodo derivatives, *Tetrahedron Lett.*, **31**: 4653-4656.
- Arimura, T., Nagasaki, T., Shinkai, S. and Matsuda, T. (1989). Host Guest Properties of New Water-Soluble Calixarenes Derived from Para-(Chloromethyl) Calixarenes, *The Journal of Organic Chemistry*, **54**: 3766-3768.
- Asfari, Z., Bilyk, A., Bond, C., Harrowfield, J. M., Koutsantonis, G. A., Lengkeek, N., Mocerino, M., Skelton, B. W., Sobolev, A. N., Strano, S., White, A. H. and Vicens, J. (2004). Factors influencing solvent adduct formation by calixarenes in the solid state. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2**, 387-396.
- Baysak, E., Yuvayapan, S., Aydogan, A., & Hizal, G. (2018). Calix [4] pyrrole-decorated carbon nanotubes on paper for sensing acetone vapor. *Sensors and Actuators B: Chemical*, **258**: 484-491.
- Bott, S. G., Coleman, A. W. and Atwood, J. L. (1986). Inclusion of both cation and neutral molecule by a calixarene, Structure of the [*p*-*tert*-butylmethoxycalix[4]arene-sodium-toluene] cation, *Journal of The American Chemical Society*, **108**: 1709-1710.
- Brake, M., Böhmer, V., Krämer, P., Vogt, W. and Wortmann, R., (1993). O-Alkylated *p*-Nitrocalix[4]arenes, Syntheses, LB-Monolayers and NLO-Properties, *Supramolecular Chemistry*, **2**: 65-70.
- Breslow, R. (1995). Biomimetic chemistry and artificial enzymes: catalysis by design. *Accounts of Chemical Research*, **28**: 146-153.
- Casnati, A., Pochini, A., Ungaro, R., Bocchi, C., Ugozzoli, F., Egberink, R. J., Struijk, H., Lugtenberg, R., Jong, F. D. and Reinhoudt, D. N. (1996). 1, 3-Alternate Calix

[4] arenecrown-5 Conformers: New Synthetic Ionophores with Better K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> Selectivity than Valinomycin. *Chemistry-A European Journal*, **2**: 436-445.

Chen, L., Ju, H., Zeng, X., He, X., and Zhang, Z. (2001). Silver ion-selective electrodes based on novel containing benzothiazolyl calix [4] arene. *Analytica Chimica Acta*, **437**: 191-197.

Collins, J. L., Fujii, A., Roshandel, S., To, C. A., and Schramm, M. P. (2017). Calixarene-mediated liquid membrane transport of choline conjugates 3: The effect of handle variation on neurotransmitter transport. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **27**: 2953-2956.

Conner, M., Janout, V., Kudelka, I., Dedek, P., Zhu, J. and Regen, S. L., (1993a). Perforated Monolayers-Fabrication of Calix[6]arene-Based Composite Membranes that Function as Molecular-Sieves, *Langmuir*, **9**: 2389

Conner, M., Janout, V. and Regen, S.L., (1993b). Molecular-Sieving by A Perforated Langmuir-Blodgett-Film, *Journal of the American Chemical Society*, **115**: 1178-1180.

Creaven, B. S., Gernon, T. L., McGinley, J., Moore, A. M. and Toftlund, H. (2006). Wide- and narrow-rim functionalised calix [4] arenes: synthesis and characterisation. *Tetrahedron*, **62**: 9066-9071.

Daly, M. J., Gaidamakova, E. K., Matrosova, V. Y., Vasilenko, A., Zhai, M., Venkateswaran, A., Hess, M., Omelchenko, M. V., Konstandarithes, H. M., Makarova, K. S., Fredrickson, J. K., Ghosal, D. and Wackett, L. P. (2004). Accumulation of Mn (II) in *Deinococcus radiodurans* facilitates gamma-radiation resistance. *Science*, **306**: 1025-1028.

- Dedek, P., Webber, A. S., Janout, V., Hendel, R. A. and Regen, S. L. (1994). Probing the pore structure of calix [n] arene-based Langmuir-Blodgett film by gas permeation selectivity. *Langmuir*, **10**: 3943-3945.
- Deligöz, H. ve Ercan, N. (2002). The Synthesis of Some New Derivatives of Calix[4]areneContaining Azo Groups, *Tetrahedron*, **58**: 2881-2284.
- Demirel, A., Doğan, A., Akkuş, G., Yılmaz, M. and Kılıç, E. (2006). Silver (I)-Selective PVC Membrane Potentiometric Sensor Based on a Recently Synthesized Calix [4] arene. *Electroanalysis*, **18**: 1019-1027.
- Dhawan, B., Chen, S.-I. and Gutsche, C. D., (1987). Calixarenes 19: Studies of The Form tion of Calixarenes via Condensation of para-Alkylphenols and Formalde hyde, *Macromolekulare Chemie*, **188**: 921-950.
- Dijkstra, P. J., Brunink, J. A. J., Bugge, K-E, Reinhoudt, D. N., Harkema, S., Ungaro, R., Ugozzoli, F. and Ghidini, E., (1989). Kinetically Stable Complexes of Alkali Cations With Rigified Calix[4]arenes-Synthesis, X-Ray Structures and Complexation of Calixcrowns and Calixspherands, *Journal of the American Chemical Society*, **111**: 7567-7575.
- Erdemir, S. ve Yılmaz, M. (2011) Preparation and chromatographic performance of calix[4]crown-5 macrocyclebonded silica stationary phase., *Journal of Separation Science*, **34**: 393-401.
- Erol, D. ve Akkuş, G, U, (2005). Farklı Fonksiyonel Gruplar İhtiva Eden Kaliks[4]aren'lerin Sentezi ve Faz Transfer Reaksiyonlarının İncelenmesi” Yüksek lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimler Enstitüsü, Afyon.
- Gansey, M. H. G., Steemers, F. J., Verboom, W. and Reinhoudt, D. N. (1997). Synthesis of neutral, water-soluble calix [4] arenes. *Synthesis*, **1997**: 643-648.

- Gaska, G., Sienkiewicz, A., Zjawiony, J. K. and Jacob, M. (2017). Antifungal Activity of the Root Extracts of *Pulsatilla patens* against *Candida glabrata*. *ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA*, **74**: 1143.
- Glennon, J.D., Horne, E., O'Connor, K., Kearney, G.A., Harris, S.J. and McKervey, M.A. (1994). Chromatographic selectivity for amino acid esters and alkali metal ions on a silica bonded calix[4]arene tetraester stationary phase, *Analytical Proceedings including Analytical Communications*, **31**: 33-35.
- Groenen, L. C., Loon V., Verboom, J. D., W., Harkema, S., Casnati, A., Ungaro, R., Pochini, A., Ugozzoli, F. and Reinhoudt, D. N. (1991) The 1,2-alternate conformation of calix[4]arenes: a rare conformation Dynamic <sup>1</sup>H NMR studies of flexible tetraalkylated calix[4]arenes, *Journal of the American Chemical Society*, **113**: 2385-2392.
- Grote Gansey, M. H., de Haan, A. S., Bos, E. S., Verboom, W. and Reinhoudt, D. N. (1999). Conjugation, immunoreactivity, and immunogenicity of calix [4] arenes; model study to potential calix [4] arene-based Ac<sup>3+</sup> chelators. *Bioconjugate Chemistry*, **10**: 613-623.
- Gutsche, C. D. and Bauer, L. J. (1985). Calixarenes. 14. Trh Conformational Properties of The Ethers and Esters of The Calix[6]arene and The Calix[8]arene, *Journal of the American Chemical Society*, **107**: 6059-6063.
- Gutsche, C. D. and Bauer, L. J. (1981). Calixarenes. 5. Dynamic NMR characteristics of p-tert-butylcalix [4]-arene and p-tert-butylcalix [8] arene. *Tetrahedron Letters*, **22**: 4763-4766.
- Gutsche, C. D. and Lin, L. G. (1986). Calixarenes 12: the synthesis of functionalized calixarenes. *Tetrahedron*, **42**: 1633-1640.

- Gutsche, C. D., Alam, I., Iqbal, M., Mangiafico, T., Nam, K. C., Rogers, J. and See, K. A. (1989). Topics in calixarene chemistry. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **7**: 61-72.
- Gutsche, C. D. and Mukhukrishnan, R. (1978). Calixarenes. 1. Analysis of The Product Mixtures Produce by The Base-Catalyzed Condensation of Formaldeyde with p-Substitued Phenols, *The Journal of Organic Chemistry*, **43**: 4905-4906.
- Gutsche, C. D., Dhawan, B., Leonis, M. and Stewart, D. (1990). *p-ter-Butylcalix [6] arene*. *Organic Syntheses*, 77-77.
- Gutsche, C. D., Iqbal, M. and Stewart, D. (1986). Calixarenes 19: Syntheses procedures for p-tert-butylcalix [4] arene. *The Journal of Organic Chemistry*, **51**: 742-745.
- Gutsche, C. D., Dhawan, B., No, K. H. and Muthukrishnan, R. (1981). Calixarenes. 4. The Synthesis, Characterization and Properties of the Calixarenes from *p- ter-Butylphenol*, *Journal of the American Chemical Society*, **103**: 3782-92. *Idem, ibid.*, 1984, 106, 1891
- Gutsche, C.D. (1989a). Monograph in Supramoleculer Chemistry: Calixarenes, *The Royal Society of Chemistry, Cambridge*, **7**: 57-68 London
- Gutsche, C.D. (1989b). Topics in Calixarene Chemistry, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **7**: 61-72
- Gutsche, C.D. (1990a). *p-ter-Butylcalix[4]arene*, *Organic Synthesis*. **68**: 234-237
- Gutsche, C.D. and Lin, L.-G. (1986). Calixarenes 12: The Synthesis of Functionalized Calixarenes, *Tetrahedron*, **42**: 1633-1640
- Hammer, K. A., Carson, C. F. and Riley, T. V. (2004). Antifungal effects of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil and its components on *Candida albicans*, *Candida glabrata*

- and *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **53**: 1081-1085.
- Kim, S. J. and Kim, B. H. (2002). Design and synthesis of calix [4] arene–nucleoside hybrids. *Tetrahedron letters*, **43**: 6367-6371.
- Korkmaz Alpoguz, H., Kaya, A., Memon, S. and Yilmaz, M. (2007). Facilitated supported liquid membrane transport of  $\text{Hg}^{2+}$  using calix [4] arene derivatives. *Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and Applied Chemistry*, **44**: 17-20.
- Liang, Z., Liu, Z. and Gao, Y. (2007). Synthesis, characterization and photochromic studies of three novel calix [4] arene–Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **68**: 1231-1235.
- Liu, J. M., Bu, J. H., Zheng, Q. Y., Chen, C. F. and Huang, Z. T. (2006). Highly selective fluorescent sensing of  $\text{Pb}^{2+}$  by a new calix [4] arene derivative. *Tetrahedron Letters*, **47**: 1905-1908.
- Ma, H., Jarzak, U. and Thiemann, W. (1998). Synthesis and spectroscopic properties of new luminol-linked calixarene derivatives. *Analytica Chimica Acta*, **362**: 121-129.
- Ma, H., Jarzak, U. and Thiemann, W. (1998). Synthesis and spectroscopic properties of new luminol-linked calixarene derivatives. *Analytica Chimica Acta*, **362**: 121-129.
- Maksimov, A. L., Buchneva, T. S. and Karakhanov, E. A. (2004). Supramolecular calixarene-based catalytic systems in the Wacker-oxidation of higher alkenes. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **217**: 59-67.

- Markowitz, M. A., Bielski, R. and Regen, S. L. (1988). Perforated monolayers: porous and cohesive monolayers from mercurated calix [6] arenes. *Journal of the American Chemical Society*, **110**: 7545-7546.
- Markowitz, M. A., Bielski, R. and Regen, S. L. (1989). Ultrathin monolayers and vesicular membranes from calix [6] arenes. *Langmuir*, **5**: 276-278.
- Marra, A., Scherrmann, M. C., Dondoni, A., Casnati, A., Minari, P. and Ungaro, R. (1994). Sugar calixarenes: synthesis of calix [4] arenes with O-glycosyl substituents at upper and lower edges. *Angewandte Chemie International Edition in English*, **33**: 2479-2481.
- McKervey, M. A., Seward, E. M., Ferguson, G., Ruhl, B. and Harris, S. J. (1985). Synthesis, X-ray crystal structures, and cation transfer properties of alkyl calixaryl acetates, a new series of molecular receptors, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 388-390.
- Memon, S., Oguz, O., Yilmaz, A., Tabakci, M., Yilmaz, M. and Ertul, Ş. (2001). Synthesis and extraction study of calix [4] arene dinitrile derivatives incorporated in a polymeric backbone with bisphenol-A. *Journal of Polymers and the Environment*, **9**: 97-101.
- Memon, S. and Yılmaz, M. (2001). A Complimentary Study of Calixarene Based Bifunctional Receptors For Alkali or Transition Metal Cations and  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  Anions, *Journal of Molecular Structure*, **595**: 101-109.
- Morita, Y., Agawa, T., Nomura, E. and Taniguchi, H. (1992). Syntheses and NMR behavior of calix [4] quinone and calix [4] hydroquinone. *The Journal of Organic Chemistry*, **57**: 3658-3662.
- Morzherin, Y., Rudkevich, D.M., Verboom, W. and Reinhoudt, D.N. (1993). Chlorosulfonylated Calix[4]arenes-Precursors for Neutral Anion Receptos with

A Selectivity for Hydrogen Sulfate”, *The Journal of Organic Chemistry*, **58**: 7602-7605.

Newkome, G.R., Hu, Y., Saunders, M.J. and Fronczek, F.R. (1991). “Silvanols-WaterSoluble Calixarenes, *Tetrahedron Letters*, **32**: 1133-1136.

Niikura, K. and Anslyn, E. V. (1999). Azacalixarene: synthesis, conformational analysis, and recognition behavior toward anions. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 2769-2775.

Ozcan, F., Sahin, O. and Yilmaz, M. (2009). Synthesis of a glutaraldehyde derivative of calix [4] arene as a cross-linker reagent for lipase immobilization. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **63**: 123-129.

Özkınalı, S. and Kocaokutgen, H. (2013). Synthesis, spectral characterisation and thermal behaviours of some new *p-ter*-butylcalix [4] arene and calix [4] arene-esters containing acryloyl groups. *Journal of Molecular Structure*, **1031**: 70-78.

Palermo, V., Sathicq, A., Liberto, N., Fernandes, S., Langer, P., Jios, J. and Romanelli, G. (2016). Calix [n] arenes: active organocatalysts for the synthesis of densely functionalized piperidines by one-pot multicomponent procedure. *Tetrahedron Letters*, **57**: 2049-2054.

Peacock, H., Thinnis, C. C., Kawamura, A. and Hamilton, A. D. (2016). Tetracyanoresorcin [4] arene selectively recognises trimethyllysine and inhibits its enzyme-catalysed demethylation. *Supramolecular Chemistry*, **28**: 575-581.

Perret, F., Lazar, A. N. and Coleman, A. W. (2006). Biochemistry of the para-sulfonato-calix [n] arenes. *Chemical Communications*, **23**: 2425-2438.



- Rebilly, J. N. and Reinaud, O. (2014). Calixarenes and resorcinarenes as scaffolds for supramolecular metallo-enzyme mimicry. *Supramolecular Chemistry*, **26**: 454-479.
- Rodik, R., Boiko, V., Danylyuk, O., Suwinska, K., Tsymbal, I., Slinchenko, N., Babich, L., Shlykov, S., Kosterin, S., Lipkowski, J. and Kalchenko, V. (2005). Calix [4] arenesulfonylamidines. Synthesis, structure and influence on  $Mg^{2+}$ , ATP-dependent calcium pumps. *Tetrahedron Letters*, **46**: 7459-7462.
- Sayin, S., Uysal Akkuş, G., Cibulka, R., Stibor, I. and Yilmaz, M. (2011). Synthesis of Flavin–Calix [4] arene Conjugate Derivatives. *Helvetica Chimica Acta*, **94**: 481-486.
- Shahverdi, A. R., Fakhimi, A., Shahverdi, H. R. and Minaian, S. (2007). Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **3**: 168-171.
- Shinkai, S. (1993). Calixarenes – The Third Generation of Supramolecules, *Tetrahedron*, **49**: 8933-8968
- Shinkai, S., Araki, K., Tsubaki, T., Arimura, T. and Manabe, O. (1987). New Syntheses of Calixarene-Para-Sulfonates and Para-Nitrocalixarenes, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, **1**: 2297-2299.
- Shinkai, S., Kawabata, H., Matsuda, T., Kawaguchi, H. and Manabe, O., (1990). Synthesis and Inclusion Properties of Neutral Water-Soluble Calixarenes, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **63**: 1272-1274.
- Shinkai, S., Kawaguchi, H. and Manabe, O. (1988). Selective Adsorption of  $UO_2^{2+}$  to A Polymer Resin Immobilizing Calixarene-Based Uranophiles, *Journal of Polymer Science Part C: Polymer Letters*, **26**: 391-396.

- Shinkai, S., Mori, S., Koreishi, H., Tsubaki, T. and M, Anabe, O. (1986). Hexasulfonated Calix[6]arene Derivatives, A New Class of Catalysts, Surfactants and Host Molecules, *Journal of the American Chemical Society*, **108**: 2409-2416.
- Shinkai, S., Mori, S., Tsubaki, T., Sone, T. and Manabe, O. (1984). New Water-Soluble Host Molecules Derived From Calix[6]arene, *Tetrahedron Letters*, **25**: 5315-5318.
- Shinkai, S., Shirahama, Y., Tsubaki, T. and Manabe, O. (1989). Cationic Water-Soluble Calixarenes-New Host Molecules Which Catalyze Basic Hydrolysis of A Phosphate Ester, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, **1**: 1859-1860.
- Shinkai, S., Tsubaki, T., Sone, T. and Manabe, O. (1985). A New Synthesis of *p*-Nitrocalix[6]arene, *Tetrahedron Letters*, **26**: 3343-3344.
- Sirit, A., Kocabas, E., Memon, S., Karakucuk, A. and Yilmaz, M. (2005) Synthesis and Metal Ion Recognition Properties of A Novel Chiral Calix[4](azoxa)crown-7, *Supramolecular Chemistry*, **17**: 251-256.
- Steed, J.W., Johnson, C.P., Barnes, C.L., Juneja, R.K., Atwood, J.L., Reilly, S., Hollis, R.L., Smith, P.H. and Clark, D.L. (1995). Supramolecular Chemistry of *p*-Sulfonatocalix[5]arene-A Water-Soluble, Bowl-Shaped Host with A Large Molecular Cavity, *Journal of the American Chemical Society*, **117**: 11426-11433.
- Sulak, M., Kursunlu, A. N., Girgin, B., Karakuş, Ö. Ö. and Güler, E. (2017). A highly selective fluorescent sensor for mercury (II) ion based on Bodipy and Calix [4] arene bearing triazolenaphthylene groups; synthesis and photophysical

investigations. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **349**: 129-137.

Tabakci, M. and Yilmaz, M. (2008). Synthesis of a chitosan-linked calix [4] arene chelating polymer and its sorption ability toward heavy metals and dichromate anions, *Bioresource Technology*, **99**: 6642-6645.

Tabakci, M., Memon, S., Yilmaz, M. and Roundhill, D. M. (2004). Synthesis and evaluation of extraction ability of calix [4]-crown-6 cone conformer and its oligomeric analogue. *Reactive and Functional Polymers*, **58**: 27-34.

Tabakçı, M., Memon, S., Sap, B. and Yılmaz, M. (2004). A Calix[4]arene Derived Dibenzylnitrile Receptor Modified at Its “Lower Rim” by a Polymerizable Group, *Journal of Macromolecular Science, Part A*, **41**: 811-825.

Tanin E. (2014). Flor Grubu Taşıyan Suda Çözünebilir Kaliks[4]aren Polimerlerinin Sentezi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.

Timmerman, P., Verboom, W., van Veggel, F. C., van Duynhoven, J. P. and Reinhoudt, D. N. (1994). A Novel Type of Stereoisomerism in Calix [4] arene-Based Carceplexes. *Angewandte Chemie International Edition*, **33**: 2345-2348.

Tu, C., Surowiec, K. and Bartsch, R. A. (2007). Efficient divalent metal cation extractions with di-ionizable calix [4] arene-1, 2-crown-4 compounds. *Tetrahedron*, **63**: 4184-4189.

Ultee, A., Slump, R. A., Steging, G. and Smid, E. J. (2000). Antimicrobial activity of carvacrol toward *Bacillus cereus* on rice. *Journal of Food Protection*, **63**: 620-624.

- Ungaro, R., Pochini, A. and Andreetti, G. D. (1984) New ionizable ligands from *p-t*-butylcalix [4] arene, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **2**: 199-206.
- Uysal Akkuş, G., Al, E. and Korcan, S. E. (2015). Selective extraction of toxic heavy metals and biological activity studies using pyrimidylthioamide functionalised calix [4] arene. *Supramolecular Chemistry*, **27**: 522-526.
- Verboom, W., Durie, A., Egberink, R. J., Asfari, Z. and Reinhoudt, D. N. (1992). Ipso nitration of *p*-tert-butylcalix [4] arenes. *The Journal of Organic Chemistry*, **57**: 1313-1316.
- Walkowiak, W. and Kozłowski, C. A. (2009). Macrocyclic carriers for separation of metal ions in liquid membrane processes—a review. *Desalination*, **240**: 186-197.
- Wu X. and Liu H. (2003). Preparation and Characterization of *p*-tert-butylcalix[8]arene Bonded Capillaries for Open-Tubular Capillary Electrochromatography, **478**: 191-197.
- Yakovenko, A. V., Boyko, V. I., Kalchenko, V. I., Baldini, L., Casnati, A., Sansone, F. and Ungaro, R. (2007). N-linked peptidocalix [4] arene bisureas as enantioselective receptors for amino acid derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, **72**: 3223-3231.
- Yoshimura, K. and Fukazawa, Y. (1996). C-H acidity effect of guest molecules on the complexation with monomethyl ether or monodeoxycalix[4]arene, *Tetrahedron Letters*, **37**: 1435-1438.
- Zinke, A., & Ziegler, E. (1944). Zur Kenntnis des Härtingsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung. *European Journal of Inorganic Chemistry*, **77**: 264-272.

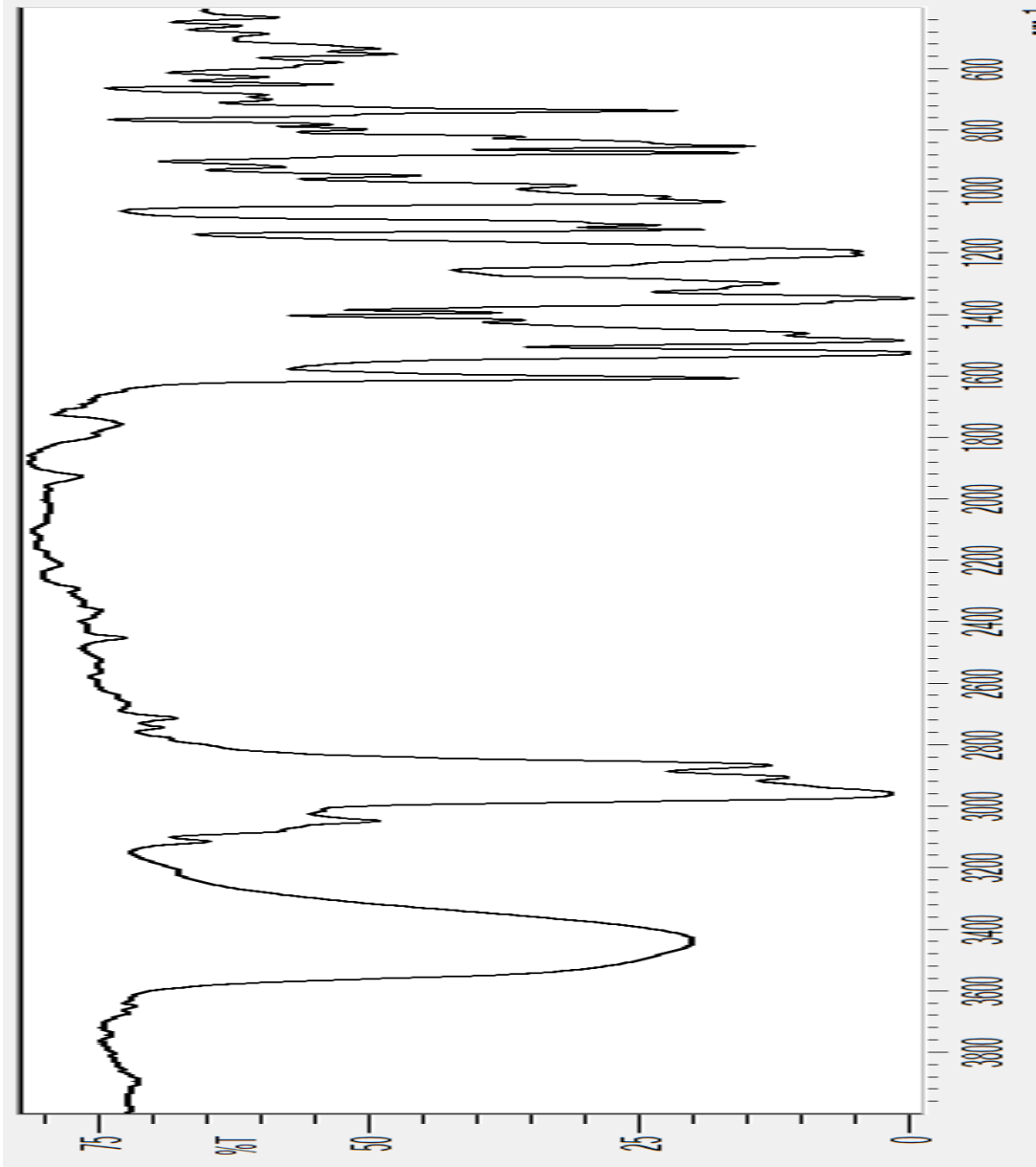
Zinke, A. (1948). Zur Kenntnis des Härtungsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen. *Monatshefte für Chemie und Verwandte Teile Anderer Wissenschaften*, **79**: 26-41.

### İnternet Kaynakları

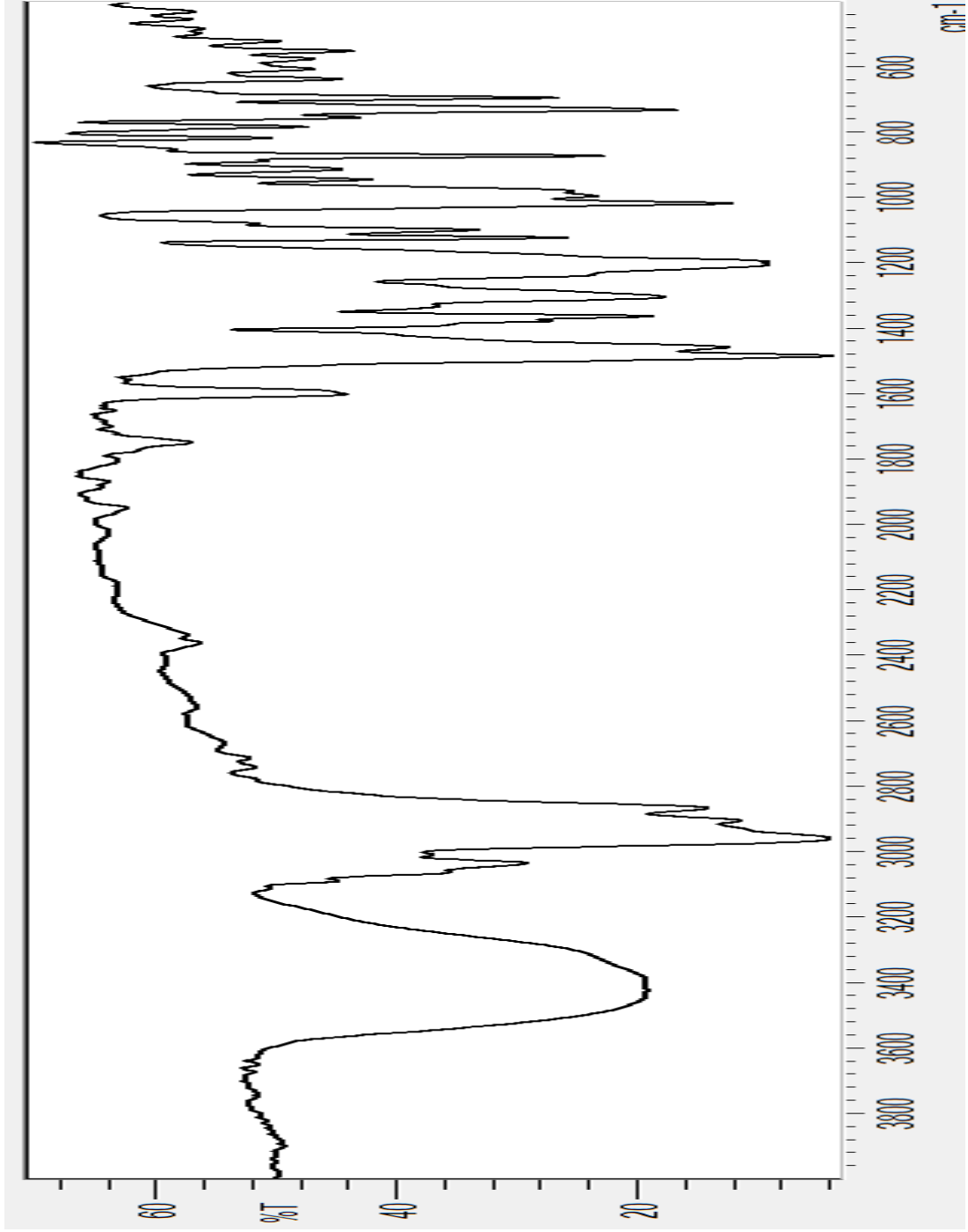
1. [www.baskent-adn.edu.tr/dokumanlar/bakteri%20ders.pdf](http://www.baskent-adn.edu.tr/dokumanlar/bakteri%20ders.pdf) 10.12.2017
2. <https://www.bakteriler.gen.tr/bakterilerin-siniflandirilmesi.html> 10.12.2017
3. [www.bilgiustam.com/bakteri-nedir/](http://www.bilgiustam.com/bakteri-nedir/) 10.12.2017
4. [https://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus\\_aureus](https://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_aureus) 13.12.2017
5. [Pseudomonas aeruginosa - Wikipedia](https://en.wikipedia.org/wiki/Pseudomonas_aeruginosa) 13.12.2017
6. [https://en.wikipedia.org/wiki/Escherichia\\_coli](https://en.wikipedia.org/wiki/Escherichia_coli) 14.12.2017
7. [https://en.wikipedia.org/wiki/Bacillus\\_subtilis](https://en.wikipedia.org/wiki/Bacillus_subtilis) 14.12.2017

## EKLER

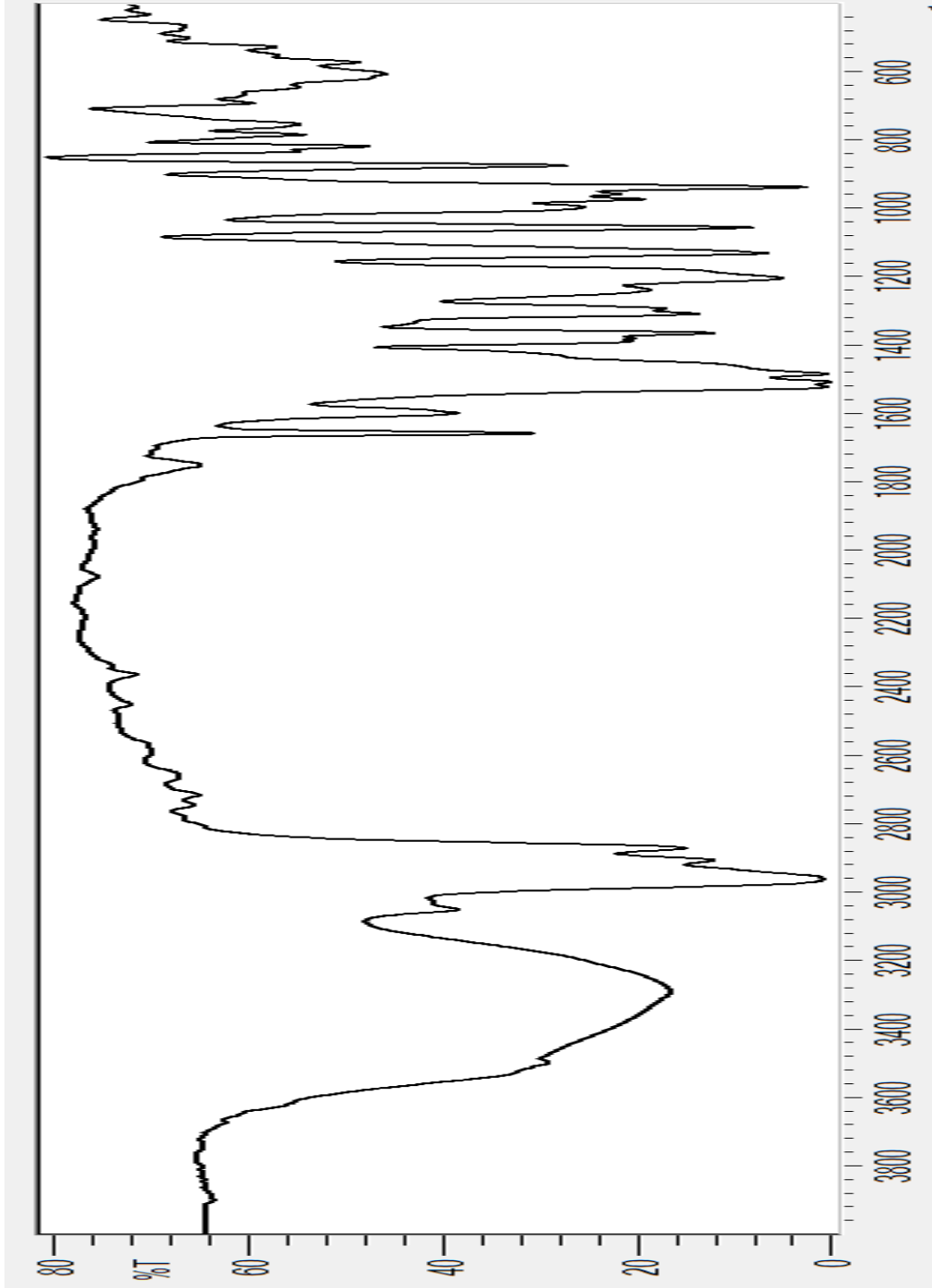
### EK-1 Sentezlenen Bileşiklere Ait IR Soruları



**K1** nolu bileŖiđin IR

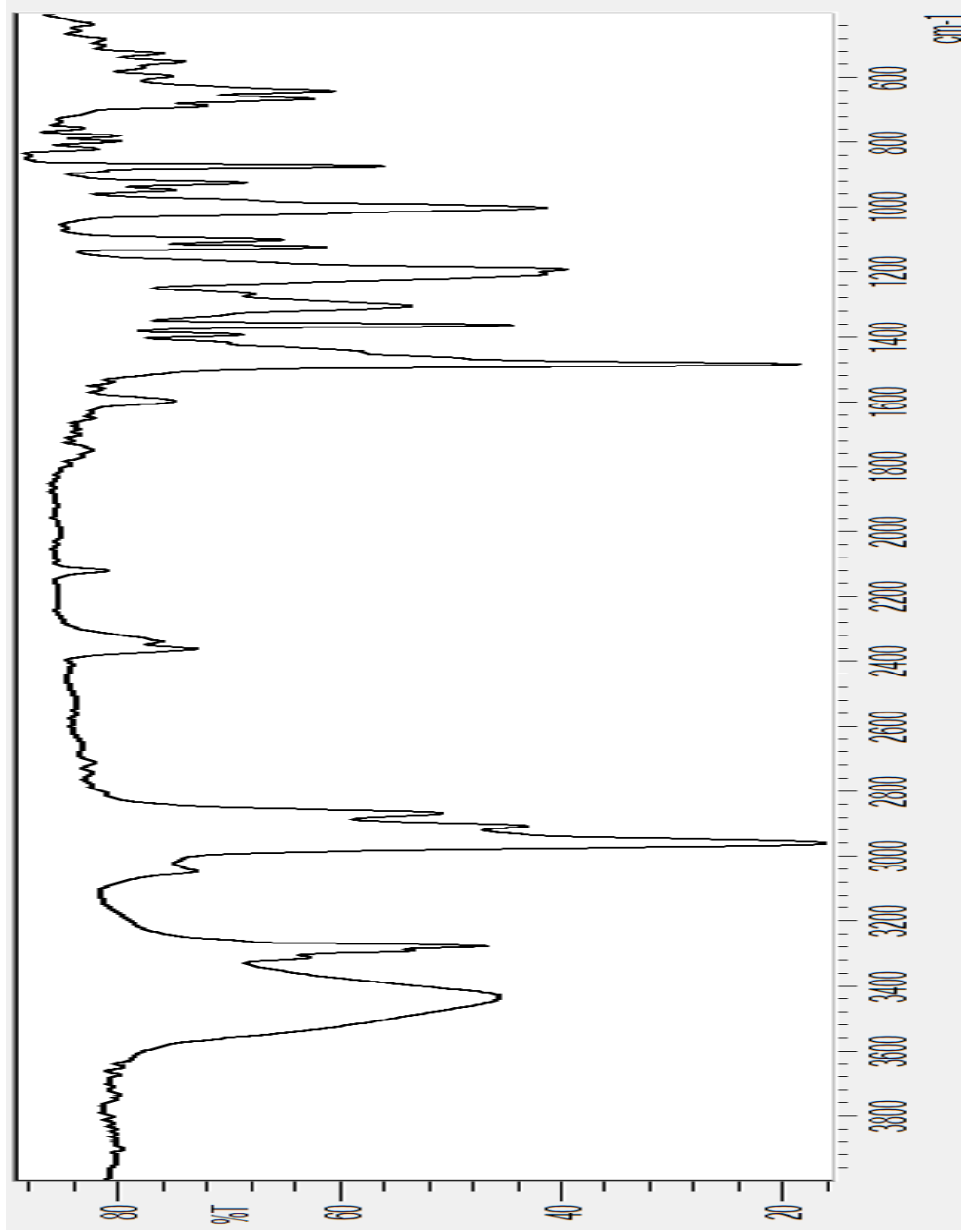


**K2** nolu bileşğin IR

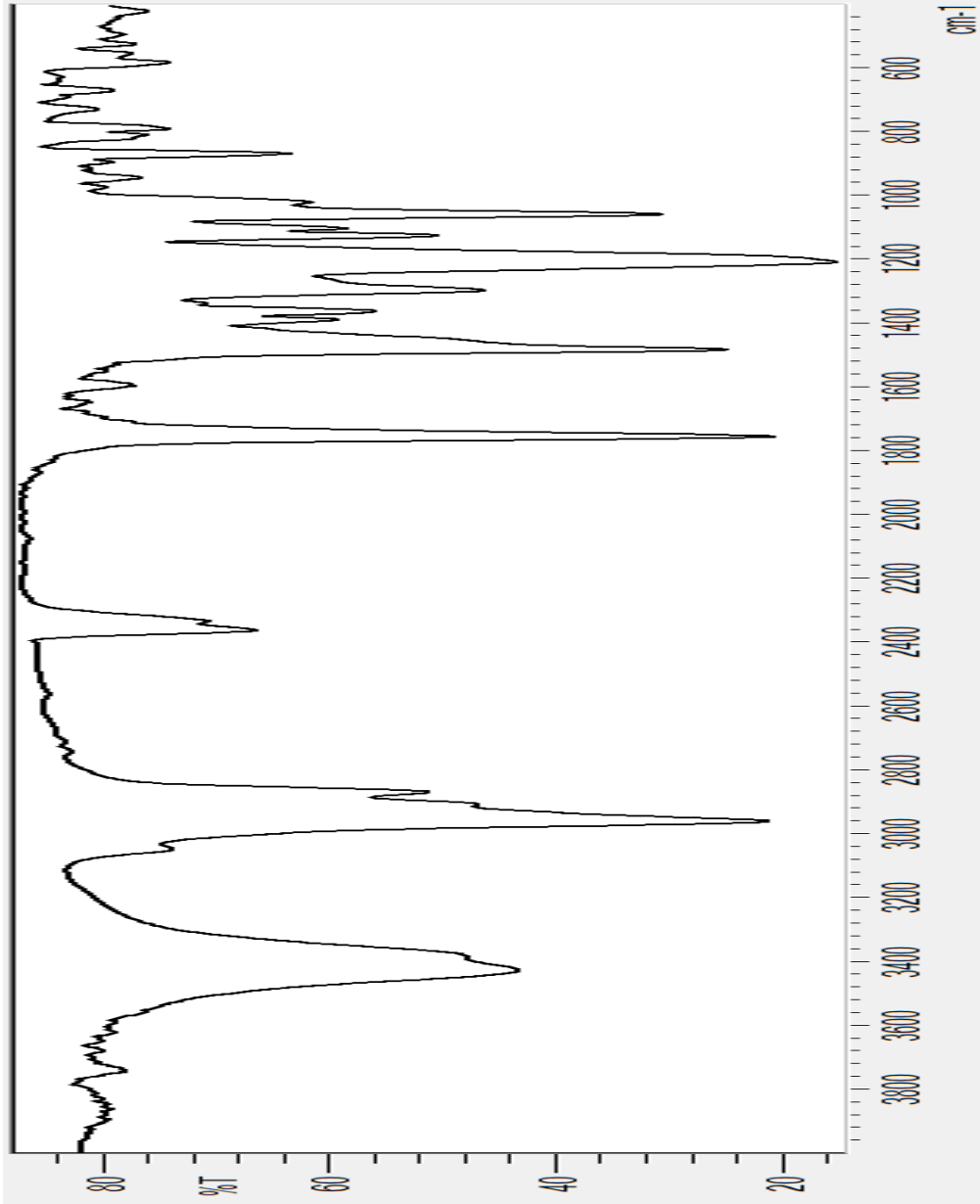


**K3 bileşigi IR**



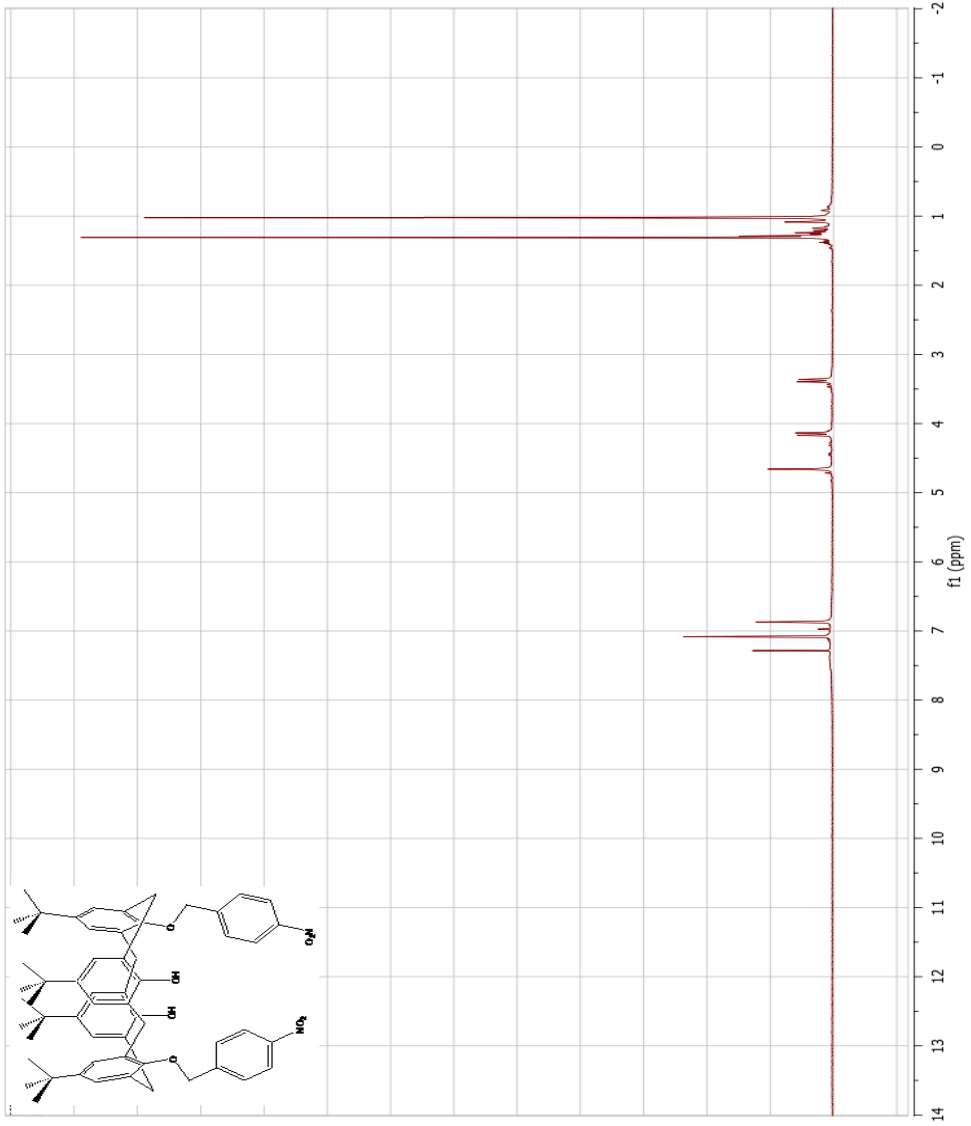


**K4** nolu bileşğin IR

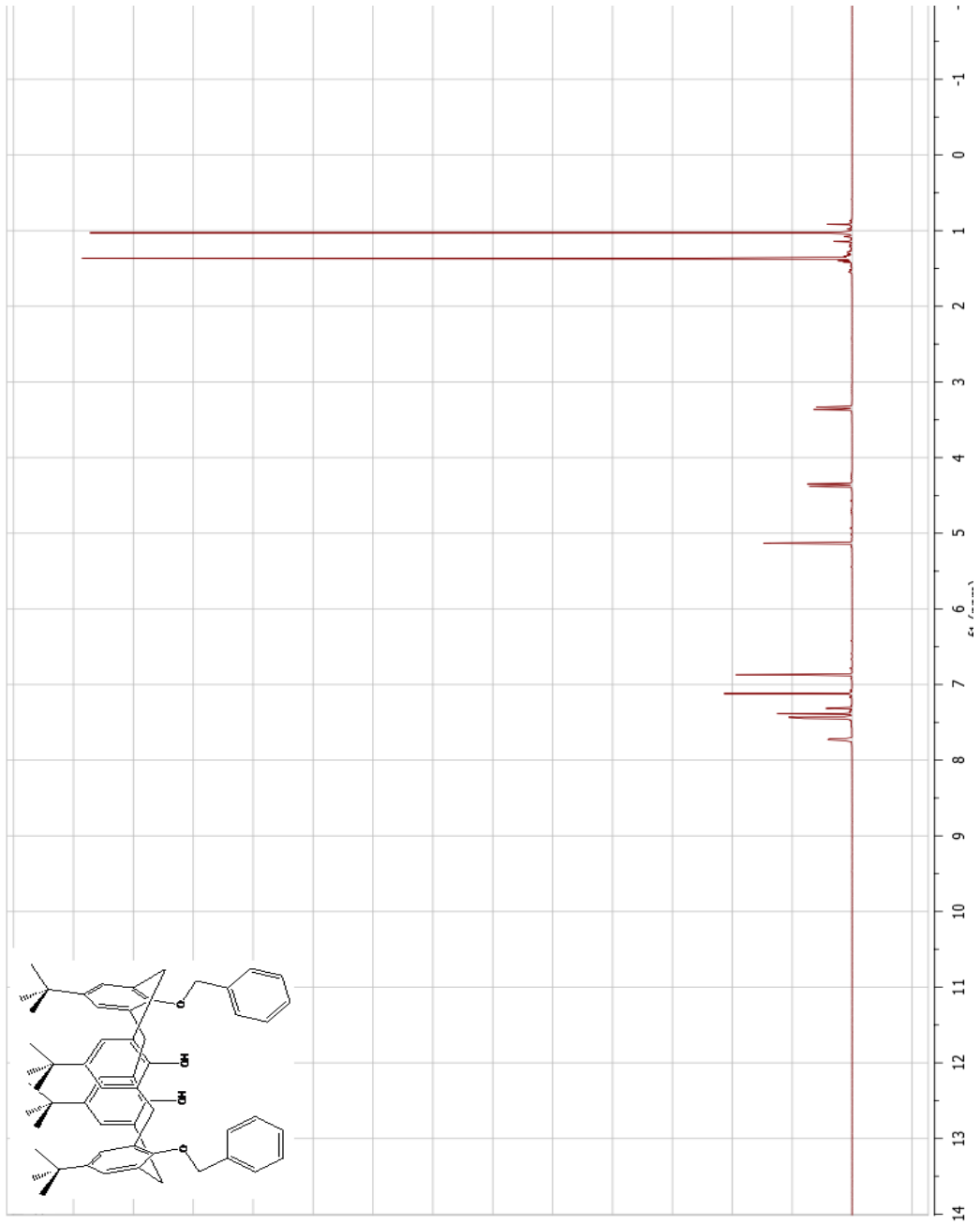


**K5** nolu bileşğin IR

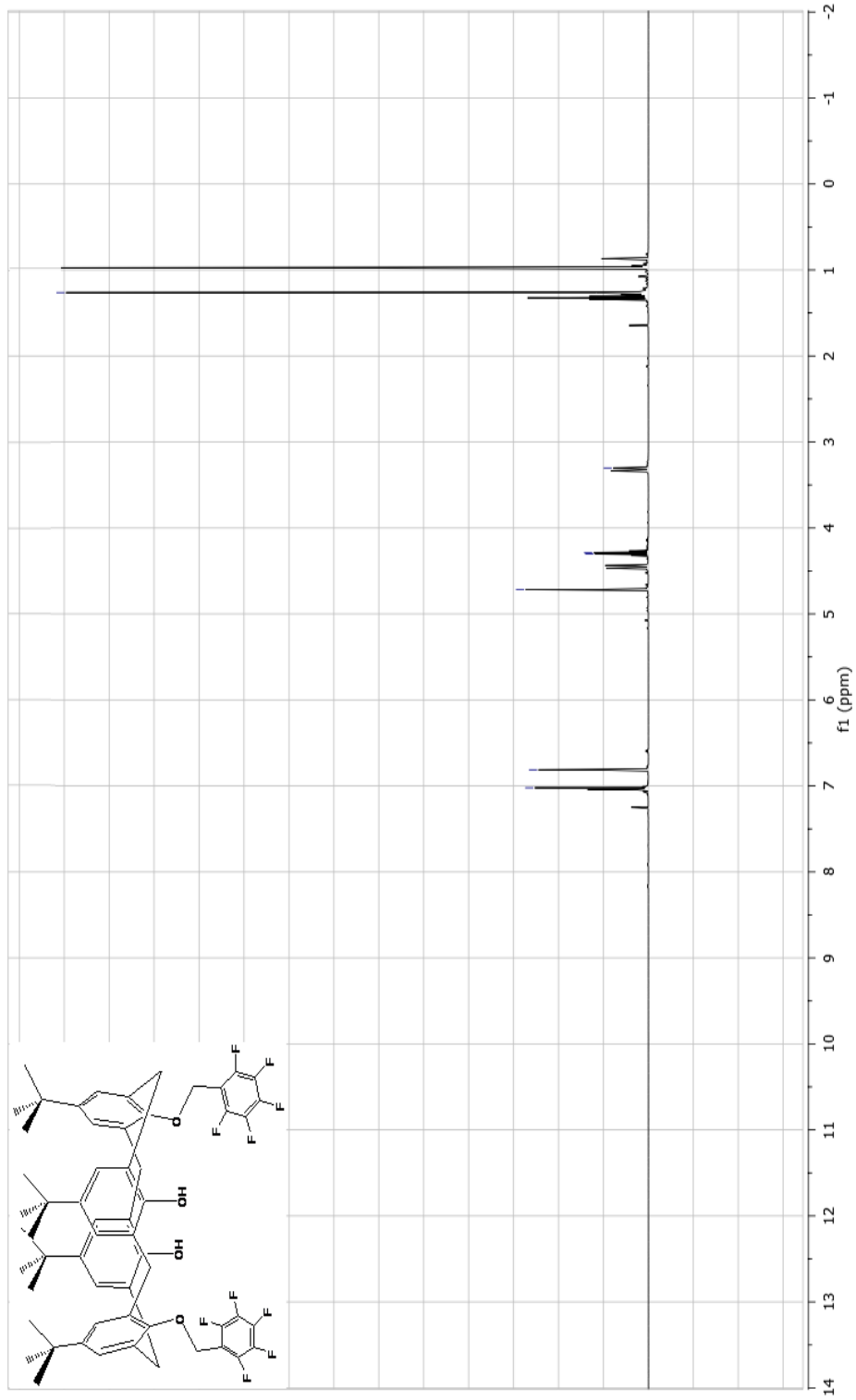
## EK-2 Sentezlenen Bileşiklere Ait $^1\text{H}$ NMR Soruları



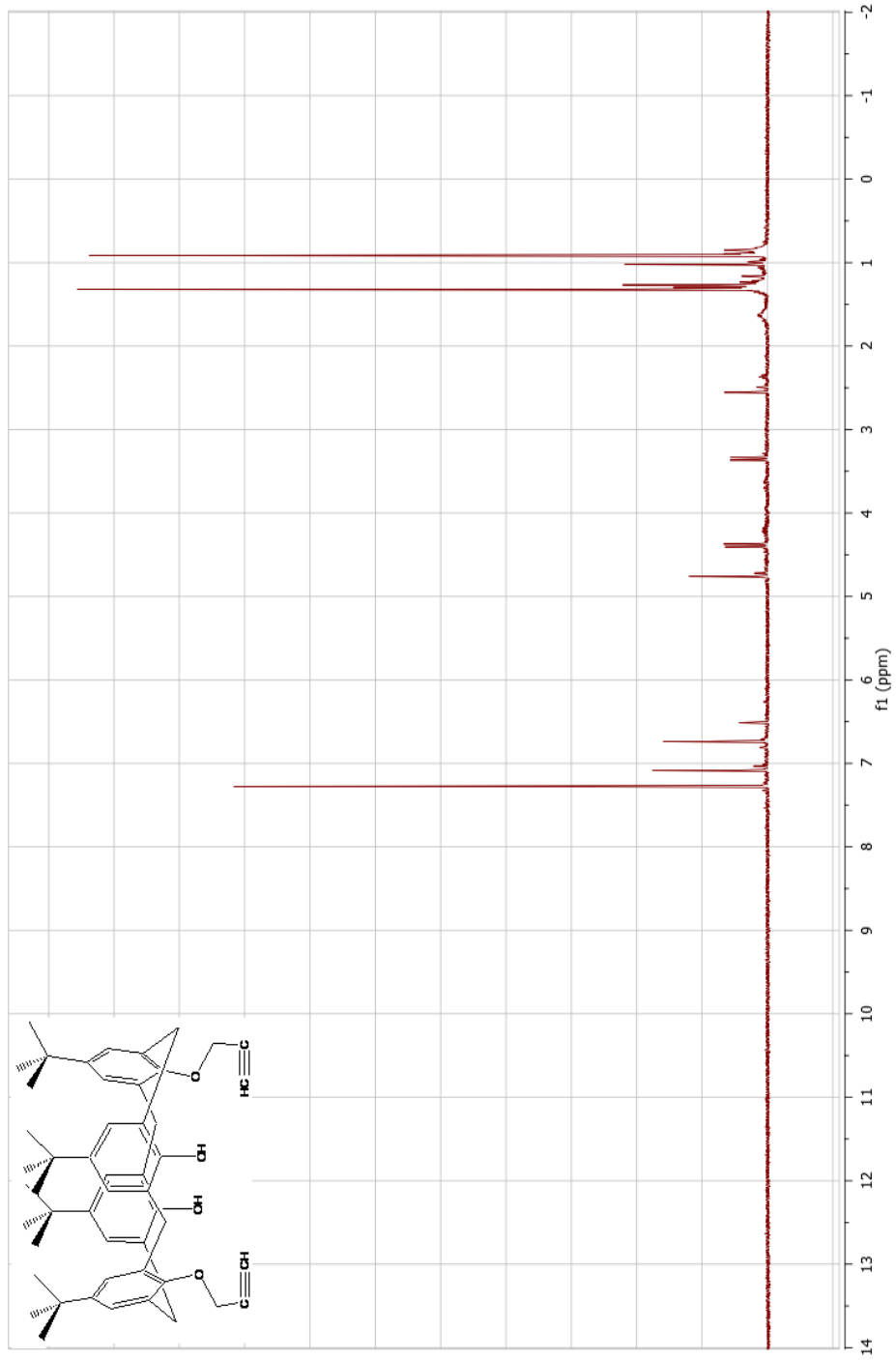
K1 nolu bileşigin  $^1\text{H}$  NMR



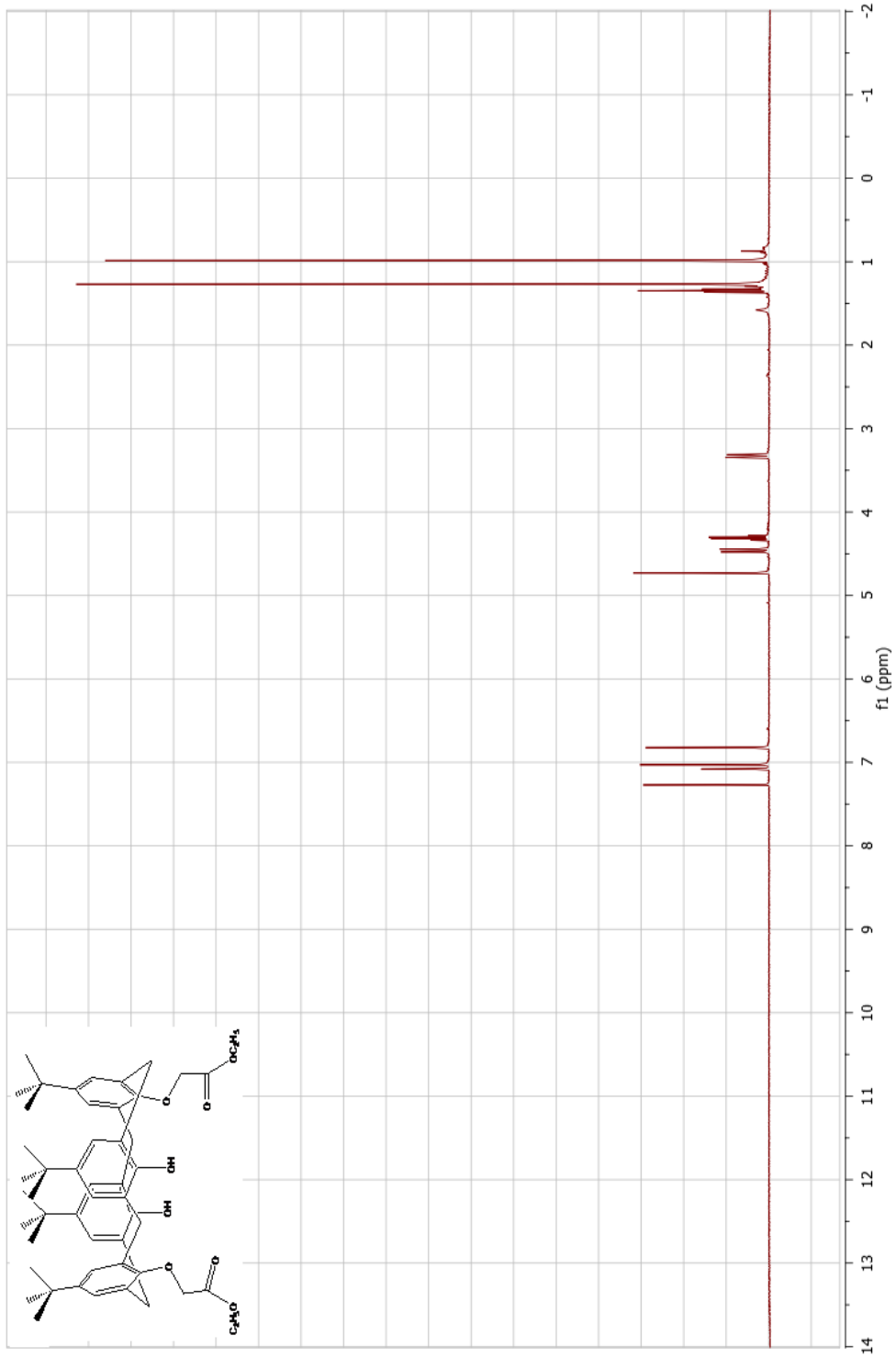
**K2** nolu bileşğin <sup>1</sup>H NMR



K3 nolu bileşğin  $^1\text{H}$  NMR



K4 nolu bileşigin  $^1\text{H}$  NMR



**K5** nolu bileşigin  $^1\text{H}$  NMR

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İhsan KOCAAĞA  
Doğum Yeri ve Tarihi : İNEGÖL / 01.07.1990  
İletişim E-Posta : [i.kocaaga\\_90@hotmail.com](mailto:i.kocaaga_90@hotmail.com)  
İletişim Telefon : 0543 306 90 16

### Eğitim Durumu

Lise : İnegöl Yunus Emre Lisesi (2004-2007)  
Lisans Üniversite : Afyon Kocatepe Üniversitesi (2008-2013)