

## Tiyofen ve Furan Halkaları İçeren Makrosiklik Bileşiklerin Sentezleri ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi

Hafize ÖZCAN

Trakya Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 22030, Edirne  
(ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8031-6755>)

(Alınış / Received: 15.10.2018, Kabul / Accepted: 04.03.2019, Online Yayınlanma / Published Online: 24.04.2019)

### Anahtar Kelimeler

Taç eter,  
Makrosiklik,  
Antimikrobiyal,  
Furan,  
Tiyofen

**Özet:** Makrosiklik bileşikler, kimyanın pek çok alanında farklı uygulamalara sahip işlevsel bileşiklerdir. Bu çalışmada da furan ve tiyofen heterosiklik halkalarını içeren yeni makrosiklik eterler farklı reaksiyon şartları denenerek, en verimli şekilde sentezlenmiştir. Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella thphimurium* ATCC 14028, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778 ve *Listeria monocytogenes* ATCC 19115 bakterilerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri, *Candida albicans* ATCC 10231 mayaları üzerinde antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin bazı bakteri türlerine karşı ılımlı etki gösterdiği bulunmuştur.

## Synthesis and Analysis of Antimicrobial Properties of Macrocyclic Compounds Containing Thiophene and Furan Rings

### Keywords

Crown ether,  
Macrocyclic,  
Antimicrobial,  
Furan,  
Thiophene

**Abstract:** Macrocyclic compounds are functional compounds which have different applications in many fields of chemistry. In this work, new macrocyclic ethers containing furan and thiophene rings were obtained in good yields using different methods. In addition, antimicrobial activities of these compounds against *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella thphimurium* ATCC 14028, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778, and *Listeria monocytogenes* ATCC 19115 bacteria and antifungal activity on *Candida albicans* ATCC 10231 were investigated. It has been found that the synthesized compounds show a moderate effect against some bacterial species.

### 1. Giriş

Kimyanın birçok alanında, doğal ve sentetik hetero halkalı bileşikler için geniş bir uygulama alanı vardır. Hetero halka içeren makrosiklik bileşikler de özellikle katyon, anyon veya nötral molekülleri içlerine hapsedebilecek veya bağlayabilecek bir boşluğa sahip olduklarından dolayı oldukça önemli bir bileşik sınıfıdır. Bu bileşiklerin ilaç kimyasında antimikrobiyal, antitümör reaktif, anorganik kimyada ligand, boya ve fotoğraf malzemesi olmaları yanında pek çok biyokimyasal reaksiyonda katalizör olarak da rol aldıkları bilinmektedir [1-3]. Ayrıca B12 vitamininin sentezi, fotosentez gibi temel birçok biyolojik işlev için kullanılan doğal bazı makrosiklik bileşikler ve bu bileşiklerden oluşan farklı metal kompleksleri bilinen en güncel örneklerdendir [4-6]. Bu özelliklerinin dışında hücrelerde Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> seçiciliğini düzenleyebildikleri, sentetik iyonofor, terapeutik oldukları, antibiyotik olarak kullanılabilirler, farklı biyolojik aktivitelere sahip

oldukları ve membranlardan metal katyonlarının taşınmasında kullanıldıkları bulunmuştur [7-8]. Piridin içeren makro halkaların ise floresan redoks açma-kapama, redoks katalizörü, ve antibakteriyal bileşikler olarak görev yaptığı da belirtilmiştir [9-11]. Bu bileşik sınıflarından ilk keşfedilen taç eterlere dair gelişmelere baktığımızda, floresans sensör, faz transfer katalizörü, likit kristaller olarak kullanıldıklarını hatta son yıllarda taç eterlerin kanser araştırmalarında kullanıldığına dair yayınların olduğu bilinmektedir [12-16].

Ancak yapılan kapsamlı literatür taramasına rağmen tiyofen, furan ve pirol halkaları ile gerçekleştirilen makrosiklik halka sentezlerine pek rastlanmamıştır ve bu nedenle sentezlenen bileşiklerin de özelliklerinin incelenmesi ve farklı uygulamalarda kullanımı büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada furan ve tiyofen halkası içeren iki yeni makrosiklik bileşik literatürde bulunan metodlara

benzer olarak sentezlenip, yapıları  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C}$  ve HRMS ile aydınlatılmıştır ve antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri incelenmiştir.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Cihazlar

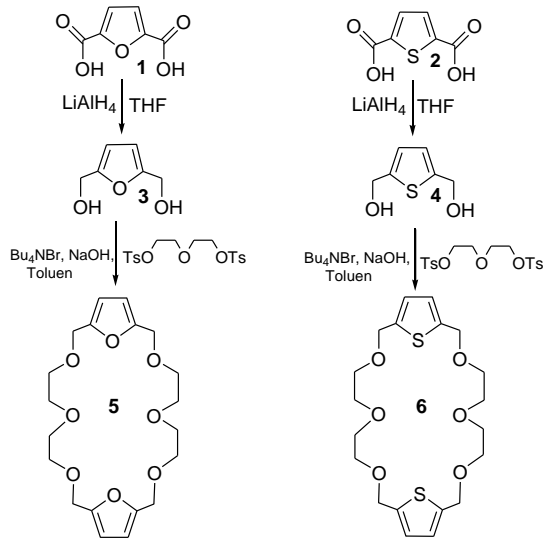
Sentezlenen moleküllerin yapılarını aydınlatmak amacıyla,  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları dötero kloroform ( $d_1\text{-CDCl}_3$ ) içinde sırasıyla Varian 300 MHz ve Varian 75,5 MHz'de alınmıştır. Kütle ölçümleri için, LC Q-TOF elektron sprey iyonizasyon (ESI) modu ve atmosfer basıncı kimyasal iyonizasyon (APCI) modu kullanılmıştır.

Biyolojik aktivitelerin belirlenmesinde absorban ölçümleri için Thermoscientific Multiskan Go multiplate spektrofotometresi kullanılmıştır.

### 2.2. Sentez

Hedeflenen bileşiklerin sentezinde, öncelikle başlangıç maddeleri olan 2,5-dihidroksimetil furan ve 2,5-dihidroksimetil tiyofen kendilerine karşılık gelen diasitlerden  $\text{LiAlH}_4$  varlığında THF çözücüsü içinde indirgenerek elde edildi [17]. Elde edilen ürünlerin yapısı literatürle karşılaştırılarak belirlenmiştir. Sentezlenen dioller, çeşitli reaktiflerle farklı reaksiyon şartlarında muamele edildi. Yapılan reaksiyonlara göre en iyi verimle, en saf şekilde elde edilen ürünün yapısı aydınlatıldı.

1,11(2,5)-difurana-3,6,9,13,16,19-heksaoksasiklo-eikosafan (5) ve 1,11(2,5)-ditiyofena-3,6,9,13,16,19-heksaoksasiklo-eikosafan (6) bileşiklerinin sentezleri için izlenen yol aşağıda Şekil 1'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Furan ve Tiyofen halkaları içeren makrosiklik eterlerin eldesi reaksiyonları

Reaksiyon için gerekli başlangıç maddeleri 2,5-dihidroksimetil tiyofen ve 2,5-dihidroksimetil furan sentezlendikten sonra, ilgili makrosiklik bileşikleri

sentezlemek için farklı bazlar ve farklı reaktifler denendi ve en iyi verimle ürün elde edilmeye çalışıldı. Çalışılan bazlar ve reaktifler Tablo 1'de verilmiştir.

### 2.2.1. 1,11(2,5)-difurana-3,6,9,13,16,19-heksaoksasiklo-eikosafan bileşiğinin eldesi (5)

0.2 g 2,5-dihidroksimetilfuran, 0.12 g tetrabutül amonyum bromür 10 mL toluende çözüldü ve 60 °C'de ısıtıldı. Ardından içine 7 mL % 50'lik NaOH eklendi ve 30 dk ısıtıldıktan sonra 10 mL toluende çözülmüş 0.99 g bis(2-tosiloksietil) eter eklendi ve 16 saat ısıtıldı. Organik faz ayrıldı ve 3 kez su ile yıkama yapıldı. Organik faz  $\text{MgSO}_4$  üzerinden kurutuldu ve toluen uçuruldu [18]. Kalıntı *n*-heksan ile kaynatıldı ve *n*-heksan fazı ayrıldı. *n*-Heksanda çözünen kısım flash kromatografisi ile *n*-heksan kullanılarak saflaştırıldı. Verim: % 50

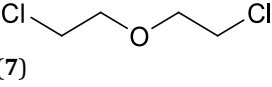
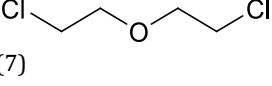
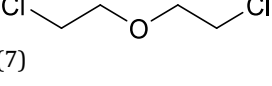


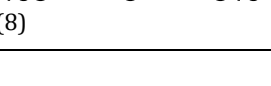
### 2.2.2. 1,11(2,5)-ditiyofena-3,6,9,13,16,19-heksaoksasiklo-eikosafan bileşiğinin eldesi (6)

0.5 g 2,5-dihidroksimetiltiyofen, 0.3 g tetrabutül amonyum bromür 25 mL toluende çözüldü ve 60 °C'de ısıtıldı. Ardından içine 15 mL % 50'lik NaOH eklendi ve 30 dk ısıtıldıktan sonra 20 mL toluende çözülmüş 1.45 g bis(2-tosiloksietil) eter eklendi ve 24 saat ısıtıldı. Organik faz ayrıldı ve 3 kez su ile yıkama yapıldı. Organik faz  $\text{MgSO}_4$  üzerinden kurutuldu ve toluen uçuruldu [18]. Kalıntı *n*-heksan ile kaynatıldı ve uçurulan *n*-heksan fazı silika üzerinden çözücü olarak *n*-heksan ile flash kromatografisi yapıldı. Verim: % 60

### 2.3. Antibakteriyal ve antifungal aktiviteler

Çalışmada Klinik Laboratuar Standartlar Enstitüsü (CLSI) tarafından önerilen Besiyeri Mikro-Seyreltme (Broth Microdilution) yöntemi kullanılarak minimum inhibisyon konsantrasyon (MIC) değerleri belirlenmiştir [19]. Bu amaçla Gram- *Escherichia coli* ATCC 25922, Gram + *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Gram - *Listeria monocytogenes* ATCC 19115, Gram - *Salmonella thymurium* ATCC 14028, *Bacillus cereus* bakterileri ve *Candida albicans* ATCC 10231 mayası ile çalışılmıştır. Bakteriler 24 saat 37 °C'de Tryptic Soy besiyerinde inkübe edilmiştir ve McFarland Skalası da 0.5'e ayarlanmıştır. Antibiyotik kontrolü olarak bakteri kültüründe Ampisilin ve Gentamisin, maya kültüründe ise Amphotericin B kullanılmıştır. Sterilite amacıyla antibiyotikler ve çözünen madde stok çözeltileri 0,45 µm steril filtreden süzölmüşlerdir. Kontrol olarak da antibiyotik ve DMSO kullanılmıştır. Madde konsantrasyonları 16-256 ppm olacak şekilde ayarlanmıştır. Her bir kuyuya bakteri ve maya kültürlerinden ve sentezlenen 1,11(2,5)-difurana-3,6,9,13,16,19 heksaoksasiklo-eikosafan ve 1,11(2,5)-ditiyofena-3,6,9,13,16,19-heksaoksasiklo-eikosafan ilave edilmiştir. Bütün mikro plâtelere 24 saat 37 °C'de inkübe edilmiştir ve 600 nm'de absorban ölçülerek sonuçlar belirlenmiştir.

**Tablo 1.** Makrosiklik eterleri sentezleme yöntemleri

No	Reaksiyonda kullanılan reaktif	Reaksiyon şartları	Süre	Sonuç	
				5	6
1		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Piridin	72 saat	Başlangıç maddesi geri kazanıldı	Başlangıç maddesi geri kazanıldı
2		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN	72 saat	Başlangıç maddesi geri kazanıldı	Başlangıç maddesi geri kazanıldı
3		KtBuO, THF	72 saat	~% 5 verim	~% 5 verim
4		NaH, THF ve NaH, DMF	72 saat	~%10 verim ve çok fazla yan ürün	~%10 verim ve çok fazla yan ürün
5		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , KBF <sub>4</sub> , CH <sub>3</sub> CN	72 saat	Başlangıç maddesi geri kazanıldı	Başlangıç maddesi geri kazanıldı
6		Bu <sub>4</sub> NBr, NaOH, Toluen	24 saat	% 50 verim	% 60 verim

### 3. Bulgular

Yukarıdaki Tablo 1'i incelediğimizde, **1** no'lu reaksiyonda baz olarak piridin, çözücü olarak CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, **2** no'lu reaksiyonda baz olarak potasyum karbonat, çözücü olarak CH<sub>3</sub>CN, **3** no'lu reaksiyonda baz olarak potasyum ter-bütoksit, çözücü olarak THF, **4** no'lu reaksiyonda, baz olarak sodyum hidrür, çözücü olarak THF yada DMF, **5** no'lu reaksiyonda baz olarak K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, katalizör olarak KBF<sub>4</sub>, çözücü olarak CH<sub>3</sub>CN, **6** no'lu reaksiyonda baz olarak NaOH, katalizör olarak Bu<sub>4</sub>NBr, ve çözücü olarak toluen kullanıldı. **1-4** arası reaksiyonlarda reaktif olarak bis-2-kloroetil eter kullanılırken, **5** ve **6** no'lu reaksiyonda ise reaktif olarak bis(2-tosiloksietil) eter kullanıldı. Bu reaktif de literatürde var olan metoda göre, 2-oksietandiol'den başlanarak p-toluensülfonil klorür, KOH ve CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> varlığında sentezlendi [20]. Literatürle karşılaştırılarak yapı desteklenmiştir.

#### (5)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 3.52-3.80(m, 4H, CH<sub>2</sub>), 4.56 (dd, j= 27.9, 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.26 (s, 1H, CH).  
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 66.98, 70.50, 71.79, 128.24, 145.96.  
 LC-Q/TOF (DeneySEL) : 397.1862 [M+1]<sup>+</sup>  
 LC-Q/TOF (Teorik + H) : 397.1862 [M+1]<sup>+</sup>

#### (6)

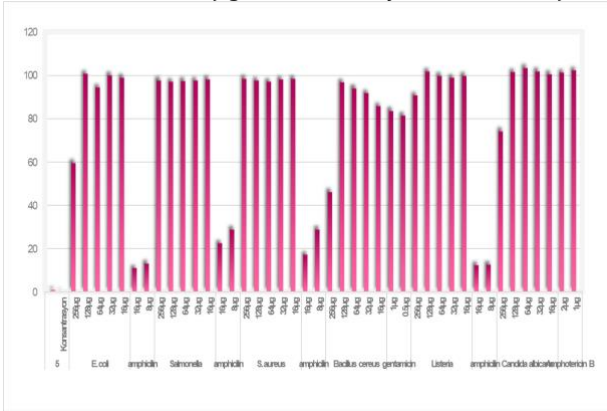
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 3.54-3.72 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 4.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.84 (s, 1H, CH).  
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 68.12, 69.04, 70.92, 126.20, 141.49.  
 LC-Q/TOF (DeneySEL): 429.092[M+1]<sup>+</sup>  
 LC-Q/TOF (Teorik +H) 429.1405 [M+1]<sup>+</sup>

Makrosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılan başlangıç maddeleri, 2,5-dihidroksimetil furan ve 2,5-dihidroksimetil tiyofen, ticari olarak satılan 2,5-furandikarboksilik asit ve 2,5-tiyofendikarboksilik asitten LiAlH<sub>4</sub> varlığında THF çözücüsü içinde indirgenme reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Elde edilen alkollerin yapıları <sup>1</sup>H-NMR alınıp literatürle karşılaştırıldıktan sonra aydınlatılmış ve Tablo 1'deki reaksiyonlar ayrı ayrı denenmiş ve en iyi reaksiyon şartları tespit edilmiştir. Tablo 1'deki **1** no'lu reaksiyon çözücü olarak CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içinde piridin varlığında gerçekleştirilerek istenilen ürün elde edilememiştir. **2** no'lu reaksiyonda ise baz olarak potasyum karbonat kullanılmış ve çözücü olarak asetonitril kullanılarak sentez gerçekleştirilmiştir. Bu çözücü ile de istenilen ürün elde edilememiştir. Aynı maddenin sentezi potasyum ter-bütoksit, THF ile tekrarlandığında sadece % 5 gibi oldukça düşük bir verimle **5** ve **6** no'lu bileşikler elde edilebilmiştir. **4** no'lu deney ise baz olarak NaH kullanılarak iki farklı çözücüde (THF ve DMF) denenmiştir. Fakat elde edilen ürün miktarı çok az olduğu için, kullanılan

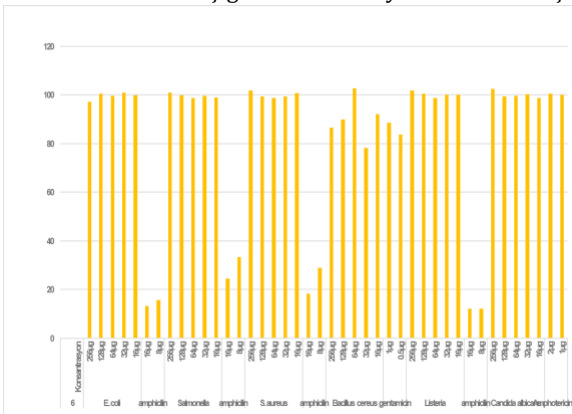
reaktif değiştirilip, bis(2-tosiloksietil) eter literatürdeki metoda göre sentezlenip, diğer deneylerde kullanılmıştır. Bis(2-tosiloksietil) eter ile gerçekleştirilen deneylerde  $K_2CO_3$ ,  $KBF_4$ ,  $CH_3CN$  veya  $Bu_4NBr$ ,  $NaOH$ , toluen sistemleri kullanılmıştır. Bu sistemlerden en iyi çalışan  $Bu_4NBr$ ,  $NaOH$ , toluen sistemi olmuştur. İstenilen ürünler iyi verimlerle elde edilmiştir. Elde edilen ürünlerin yapıları aydınlatıldıktan sonra, antifungal ve antibakteriyel özellikleri araştırılmıştır.

5 ve 6 no'lu bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri 16, 32, 64, 128 ve 256  $\mu M$ 'lık konsantrasyonlarda beş bakteri ve bir maya üzerinde araştırılmıştır. Bakterilerde ampisilin ve gentamisin, mayada ise amphotericin-b antibiyotikleri 8 ve 16  $\mu M$ 'lık konsantrasyonlarda kontrol olarak kullanılmıştır. 96 kuyucuklu plakalara ekilen bakteri ve maya üzerine 5 ve 6 no'lu bileşikler ve farklı antibiyotik konsantrasyonları ayrı ayrı ilave edilmiş ve 37 °C de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda elisa plaka okuyucuda 600 nm dalga boyunda okumaları yapılarak absorbans değerleri ölçülmüştür. Aktivite testlerinin uygulandığı bakteriler *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella thymurium* ATCC 14028, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778, ve *Listeria monocytogenes* ATCC 19115 iken, antifungal aktivite *Candida albicans* ATCC 10231 mayası üzerinde belirlenmiştir. Alınan sonuçların grafiği çizilmiştir ve bu sonuçlar grafiklerden izlenebilir.

**Tablo 2.** 5 No'lu bileşiğin antimikrobiyal aktivite sonuçları



**Tablo 3.** 6 No'lu bileşiğin antimikrobiyal aktivite sonuçları



#### 4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, furan ve tiyofen halkası içeren iki yeni makrosiklik bileşik farklı reaksiyon şartları denenerek elde edilmeye çalışılmış ve en uygun metod belirlenerek iyi verimle hedeflenen bileşikler sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin ayrıca antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve yüzde canlılığa karşılık konsantrasyon grafiği çizilmiştir. Bu sonuçlara göre, (5) no'lu bileşiğin *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı çok az etki gösterdiği, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Bacillus cereus* ATCC 11778'e karşı ılımlı etki gösterdiği, (6) no'lu maddenin ise seçilen mikroorganizmalara karşı etkin olmadığı gözlenmiştir.

#### Teşekkür

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından 2014/042 numaralı proje olarak desteklenmiştir. Katkılarından dolayı Araştırma Fonuna, Prof. Dr. Ömer Zaim'e teşekkürlerimi sunarım.

#### Kaynakça

- [1] Fenton, R. R., Gauci, R., Junk, P.C., Lindoy, L. F., Luckay, R. C., Meehan, G. V., Price, J. R., Turner, P., ve Wei, G. 2002. Macrocyclic ligand design. Structure- function relationships involving the interaction of pyridinyl-containing, mixed oxygen-nitrogen donor macrocycles with cobalt(II), nickel(II), copper(II), zinc(II), cadmium(II), silver(I) and lead(II). *Journal of Chemical Society*, 10 (2002), 2185-2193.
- [2] Aghatabay, N. M., Mahmiani, Y., Cevik, H., Gucin, F., ve Dulger, B. 2008. Synthesis, FT-Raman, FT-IR, NMR spectroscopic characterization and antimicrobial activity of new mixed aza-oxothia macrocyclic compounds. *Structural Chemistry*, 19 (2008), 833-842.
- [3] Hughes, R. A., Thompson, S. P., Alcaraz, L., ve Moody, C. J. 2005. Total Synthesis of the Thiopeptide Antibiotic Amythiamicin D. *Journal of American Chemical Society* 127 (2005), 15644-15651.
- [4] Napolitano, A., Rodriquez, M., Bruno, I., Marzocco, S., Autore, G., Riccio, R., Gomez-Paloma, L.:2003. Synthesis, structural aspects and cytotoxicity of the natural cyclopeptides yunnanins A, C and phakellistatins 1. *Tetrahedron*, 59 (2003), 10203-10211.
- [5] Rajakumar, P., Rasheed, A. M. A., Rabia, A. I., ve Chamundeewari, D. 2006. Synthesis and study of anti-inflammatory activity of some novel cyclophane amides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16 (2006), 6019-6023.
- [6] Bokesch, H.R., Pannell, L.K., Cochran, P.K., Sowder, R.C., McKee, T.C., Boyd, M.R. 2001. A novel anti-

- HIV macrocyclic peptide from *Palicourea condensata*. *Journal of Natural Products*, 64 (2001), 249-250.
- [7] Armstrong, L. G ve Lindoy, L. F. 1975. Nitrogen-oxygen donor macrocyclic ligands. I. Nickel(II) complexes of a new series of cyclic ligands derived from salicylaldehydes. *Inorganic Chemistry*, 14 (1975), 1322-1326.
- [8] Reed, J. J., Bradshaw, J. S., Husathy, P., Izatt, R. M. ve Dalley, N. K. 1998. Synthesis and Complexation Properties of Pyrimidine-Derived Crown Ether Ligands. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 35 (1998), 1-8.
- [9] Herrera, A. M., Kalayda, G. V., Disch, J. S., Wikstrom, J. P., Karendovych, I. V., Staples, R. J., Campana, C. F., Nazarenko, A.Y., Haas, T. E. ve Rybak-Akimovz 2003. Reactions at the azomethine CN bonds in the nickel(II) and copper(II) complexes of pyridine-containing Schiff-base macrocyclic ligands. *Dalton Trans*, (2003), 4482-4492.
- [10] Zaim, Ö., Aghatabay N. M, Gürbüz M.U., Baydar Ç., ve Dülger B. 2014. Synthesis, structural aspects, antimicrobial activity and ion transport investigation of five new [1+1] condensed cycloheterophane peptides. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 78, (2014), 151-159.
- [11] Aghatabay N. M., Parali Ö., Zaim Ö., Baydar Ç., Dülger B. 2014. Synthesis, structural aspects, antimicrobial activity and ion transportation investigation of four new [2 + 2] condensed 24 membered cycloheterophane peptides. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 79, (2014), 415-424.
- [12] Gourdet, B., Singh, K., Stuart, A. M., Vidal, J. A. 2010. Di(1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl)-dibenzo 18-crown-6: A "light fluorous" recyclable phase transfer catalyst. *Journal of Fluorine Chemistry*, 131, (2010), 1133-1143.
- [13] Li, Y., Yang, H., Zhao, Q., Song, W., Han, J., Bu, X. 2012. Ratiometric and Selective Fluorescent Sensor for Zn<sup>2+</sup> as an "Off-On-Off" Switch and Logic Gate. *Inorganic Chemistry*, 51, (2012), 9642-9648.
- [14] Zhang, C., Pu, J., Wu, H., Cheng, S., Zhang, R., Zhagn, A., Zhang, M. 2011. The synthesis and mesophases studies of a novel discotic compound containing two triphenylene cores linked by crown ether. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 542, (2011), 99-105.
- [15] Ihara, T., Sueda, S., Inenaga, A., Fukuda, R. ve Takagi, M. 1997. Synthetic DNA Ligands Conjugated with Metal Binding Moiety. Regulation of the Interaction with DNA by Metal Ions and the Ligand Effect on Metal Assisted DNA Cleaving. *Supramolecular Chemistry*, 8 (1997), 93-111.
- [16] McPhee, M. M. ve Kerwin S. M. 2001. Synthesis, DNA cleavage, and cytotoxicity of a series of bis(propargylic) sulfone crown ethers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 9, (2001), 2809-2818.
- [17] Boyer, A. and Lautens, M. 2011. Rhodium catalyzed domino enantioselective synthesis of bicyclo[2.2.2]lactones. *Angewandte Chemie* 5, (2011), 7346-7349.
- [18] T. Bogaschenko, S. Basok, C. Kulygina, A. Lyapunov, N. Lukyanenko, 2002. A Practical Synthesis of Benzocrown Ethers under Phase-Transfer Catalysis Conditions. *Synthesis*, 15 (2002), 2266-2270.
- [19] CLSI 2006 M7- A7, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically.
- [20] Kimberly M. Bongera, Richard J.B.H.N. van den Berga, Laura H. Heitmanb, Ad P. IJzermanb, Julia Oosteromc, Cornelis M. Timmersd, Herman S. Overkleefta, Gijsbert A. van der Marela, 2007. Synthesis and evaluation of homo-bivalent G<sub>n</sub>RHR ligands. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15, (2007), 4841-4856.