



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SUDA ÇÖZÜNEBİLEN KALİKSFOSFONATLARIN SENTEZİ, ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE FUROSEMİT, NİKLOSAMİT VE NİFEDİPİN GİBİ BİOAKTİF MOLEKÜLLERİN ÇÖZÜNÜRLEŞTİRİLMESİNDE KULLANIMI

Mevlüt BAYRAKCI

DOKTORA TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Nisan – 2012
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ BİLDİRİMİ

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

DECLARATION PAGE

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

Mevlüt BAYRAKCI

17.04.2012

ÖZET

DOKTORA TEZİ

SUDA ÇÖZÜNEBİLEN KALİKSFOSFONATLARIN SENTEZİ, ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE FUROSEMİT, NİKLOSAMİT VE NİFEDİPİN GİBİ BİOAKTİF MOLEKÜLLERİN ÇÖZÜNÜRLEŞTİRİLMESİNDE KULLANIMI

Mevlüt BAYRAKCI

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman (lar): Yrd. Doç. Dr. Şeref ERTUL
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

2012, 180 Sayfa

Jüri
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT
Doç Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ
Yrd. Doç. Dr. Şeref ERTUL

Bu çalışma kapsamında, supramoleküler kimyada en çok kullanılan makrosiklik yapılar olan kaliksarenler fenolik-O ve fenolik birimlerin *p*-pozisyonundan foksiyonlandırılarak suda çözüne bilen kaliksfosfonat bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen yapıların karakterizasyonunda F-TIR (ATR), ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and ^{31}P NMR gibi spektroskopik metodlar kullanıldı.

Elde edilen kaliksaren moleküllerinin, sıvı-sıvı ekstraksiyon ve faz-çözünürlük çalışmaları yapılarak bazı ilaç molekülleri için çözünürlük ajanı olarak etkinliği HPLC ve UV-Vis spektrofotometre teknikleri kullanılarak incelendi. HPLC ile yapılan ilaç çözünürlük denemelerinde farklı halka boşluk çapına sahip kaliks[n]arenlerin ilaç moleküllerinin çözünürlüğünü arttırdığı ve sıvı-sıvı ekstraksiyon çalışmalarında ise organik fazdan sulu faza ilaç moleküllerinin etkili bir şekilde taşındığı gözlemlendi. Ayrıca ilaç moleküllerinin çözünürlüğüne, farklı halka çapının yanı sıra artan kaliksaren konsantrasyonunun ve kaliksaren iskeletine bağlı fonksiyonel grupların etkiside incelendi. İlaç moleküllerinin yapısına göre gerek halka çapının gerekse fenolik-O ve fenolik birimlerin *p*-pozisyonunda mevcut fonksiyonel grupların sırası ile furosemide, niklosamide ve nifedipin ilaç moleküllerinin çözünürlüğünü arttırdığı gözlemlendi.

Ayrıca sentezlenen kaliksfosfonat bileşiklerinin bazı bakteri türlerine karşı olan antibakteriyel etkileri disk-difüzyon yöntemi kullanılarak incelendi. Elde edilen sonuçlardan fenolik-O üzerinden fonksiyonlandırılmış kaliksarenlerin *S. aureus* bakterisine karşı etkili olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Kaliksaren, furosemit, niklosamit, nifedipin, ilaç, faz-çözünürlük çalışması, ekstraksiyon, supramoleküler kimya.

ABSTRACT

Ph.D THESIS

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF WATER-SOLUBLE CALIXPHOSPHONATES AND THEIR USE IN SOLUBILIZATION OF BIOACTIVE COMPOUNDS SUCH AS FUROSEMIDE, NICLOSAMIDE AND NIFEDIPINE

Mevlüt BAYRAKCI

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELÇUK UNIVERSITY
DOCTOR OF PHILOSOPHY IN CHEMISTRY

Advisor (s) : Asst. Prof. Dr. Şeref ERTUL
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

2012 180 Pages

Jury
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT
Assoc. Prof. Dr. Gülderen UYSAL AKKUŞ
Asst. Prof. Dr. Şeref ERTUL

In the scope of this study, water-soluble calixphosphonate compounds which are macrocyclic structures mostly used in supramolecular chemistry have been synthesized via functionalization of phenolic-O or *p*-position of phenolic units of calixarene molecules. For the characterization of synthesized structures, spectroscopic methods such as F-TIR (ATR), ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and ^{31}P NMR have been used. The effectiveness of obtained calixarene molecules as drug solubilizing agent have been investigated doing liquid-liquid extraction and phase-solubility studies by using HPLC and UV-Vis spectroscopy techniques. In drug solubilizing experiments doing with HPLC it has been observed that calix[n]arenes having different ring cavity diameter increase solubility of drug molecules and also effectively transportation of drug molecules from the organic phase to the aqueous phase in liquid-liquid extraction studies has been observed. Additionally, effect of increasing calixarene concentration and functional groups bounded on calixarene skeleton as well as different ring diameter has been investigated. According to structure of the drug molecules, it has been observed that both ring diameter and functional groups onto the upper rim and lower rim increased the solubility of furosemide, niclosamide and nifedipine drug molecules respectively.

Furthermore, anti-bacterial effects of the synthesized calixphosphonate compounds towards some bacterial species have been investigated by using disc-diffusion method. From the obtained results, it has been determined that lower rim functionalized calixarene molecules become effective toward *S. aureus* bacteria.

Keywords: Calixarene, furosemide, niclosamide, nifedipine, drug, phase-solubility studies, extraction, supramolecular chemistry.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Şeref ERTUL ve Prof. Dr. Mustafa YILMAZ danışmanlıklarında tamamlanarak, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Doktora Tezi olarak sunuldu.

Tez projemin planlanması ile başlayan ve çalışmalarım boyunca devam eden dönemde destek ve yardımlarını gördüğüm danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Şeref ERTUL'a, tez projemin konusu hakkındaki tecrübesi ile çalışmalarım boyunca yanımda olan Sayın Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a, sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım boyunca yardım ve desteğini gördüğüm Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyelerinden ve aynı zamanda Tez İzleme Komitesi üyesi Prof. Dr. Mehmet SEZGİN' e ve yine Tez İzleme Komitesi üyesi Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyelerinden Doç Dr. Gülderen Uysal AKKUŞ'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında yardım ve desteklerini gördüğüm değerli çalışma arkadaşlarım Şengül YİĞİTER'e, Arş. Gör. Dr. Salih Zeki BAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Orhan GEZİCİ'ye, Arş. Gör. Dr. Elif YILMAZ'a, Arş. Gör. Dr. Ezgi AKCEYLAN'a, Arş. Gör. Dr. Özlem ŞAHİN'e, Arş. Gör. Dr. Arzu UYANIK'a, Arş. Gör. Mustafa ARSLAN'a, Uzman Mustafa TOPKAFA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora çalışmalarımda sağladığı destekten ötürü Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (BAP: 10101016) teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak değerli eşim Ayşe Gül BAYRAKCI'ya ve canım kızım yaşama sebebim Marziye Naz BAYRAKCI'ya bana gösterdikleri sevgi ve eve yorgun gittiğimde üzerimden aldıkları o yük için sonsuz teşekkürlerimi sunarım; iyiki varsınız.

Mevlüt BAYRAKCI

Konya - 2012

Kızım Marziye Naz'a

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

ÖNSÖZ ..... **vi**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Kaliksarenler 2
1.2. *p-ter*-Bütilkaliks[n]arenlerin Sentezi 4
1.3. Kaliksarenlerin Reaksiyon Mekanizması 5
1.4. Kaliksarenlerin Konformasyonları 8
1.5. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılmaları 10
1.5.1. Kaliksarenlerin fenolik-OH üzerinden fonksiyonlandırılması 10
1.5.2. Kaliksarenlerin para-pozisyonlarından fonksiyonlandırılması 13
1.6. Suda Çözünen Kaliksarenler 17
1.6.1. Karboksilik asitler 18
1.6.2. Boronik asitler 19
1.6.3. Amino kalisarenler 19
1.6.4. Sülfonik asitler 20
1.6.5. Fosfonik asitler 20
1.7. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları 21
1.7.1. Enzim-mimik olarak kaliksarenler 21
1.7.2. Sabit faz olarak kromotoğrafide kullanılması 23
1.7.3. Katalizör olarak kaliksarenler 24
1.7.4. Sensör olarak kaliksarenler 26
1.7.3. Molekül / iyon taşıyıcı kaliksarenler 27

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **31**

2.1. Kaliksarenlerin Biyoaktif Özellikleri 43
2.1.1. Antiviral özellikleri 43
2.1.2. Bakteriyel özellikleri 44
2.1.3. Antitüberküloz özellikleri 45
2.1.4. Antifungal özellikleri 45
2.1.5. Antikanser özellikleri 46
2.2. Kaliksarenlerin Toksik Özellikleri 49

3. MATERYAL VE METOT **51**

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Aletler 51
3.2. Kimyasal Sentezler 51
3.2.1. *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (1) 52
3.2.2. Kaliks[4]aren (2) 52
3.2.3. *p-ter*-butilkaliks[4]aren dibenzoat (3) 53
3.2.4. 5,17-Di-*ter*-bütilkaliks[4]aren dibenzoat (4) 54
3.2.5. 5,17-Di-*ter*-bütilkaliks[4]aren (5) 55
3.2.6. *p-ter*-butilkaliks[4]aren tri benzoat (6) 55
3.2.7. 5,11,17-Tri-*ter*-butilkaliks[4]aren tri benzoat (7) 56

3.2.8. 5,11,17-Tri-*ter*-butilkaliks[4]aren (8) 57
3.2.9. *p*-*ter*-bütilkaliks[6]aren (9) 57
3.2.10. Kaliks[6]aren (10) 58
3.2.11. Hekzametoksi kaliks[6]aren (11) 58
3.2.12. *p*-*ter*-bütilkaliks[8]aren (12) 59
3.2.13. Kaliks[8]aren (13) 60
3.2.14. Oktametoksi kaliks[8]aren (14) 60
3.2.15. *p*-klorometilkaliks[4]aren (15) 61
3.2.16. 5,17-Bis(klorometil)-11,23-di-*ter*-bütilkaliks[4]aren (16) 61
3.2.17. 5,11,17-tris-(*p*-*ter*-bütil)-23-klormetil kaliks[41aren (17) 62
3.2.18. *p*-klorometil-hekzametoksikaliks[6]aren (18) 63
3.2.19. *p*-klorometil-oktametoksikaliks[8]aren (19) 63
3.2.20. Kaliksarenlerin *p*-fosfonato ester türevlerinin sentezi (20-24) 64
3.2.21. Kaliksarenlerin *p*-fosfonik asit ve sodyum tuzlarının sentezi (25-34) 67
3.2.22. 25,27-di(metoksikarbonilmetoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (35) 72
3.2.23. Kaliksazacrown eterlerin sentezi (36-38) 72
3.2.24. Kaliksazacrown eterlerin klorometilasyonu (39-41) 74
3.2.25. Kaliksazacrown eterlerin fosfat esterlerinin sentezi (42-44) 76
3.2.26. Kaliksazacrown eterlerin *p*-fosfonik asit ve sodyum tuzlarının sentezi (45-50) 78
3.2.27. Kaliksarenlerin *O*-fosfonato diester türevlerinin sentezi (51 ve-52) 81
3.2.28. Kaliksarenlerin *O*-fosfonato tetra ve oktaester türevlerinin sentezi (53-55) 83
3.2.29. Kaliksarenlerin *O*-fosfonik asit ve sodyum tuzlarının sentezi (56-66) 85
3.3. Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon Çalışmaları 89
3.4. İlaç Çözünürlük Çalışmaları 90
3.5. Disk Difüzyon Yöntemi ile Bakterilerin Duyarlılık Çalışmaları 90

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA 91

4.1. Kaliksaren Bileşiklerinin Sentezi 91
4.2. İlaçların Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon Çalışmaları 101
4.3. İlaçların Çözünürlük Çalışmaları 103
4.4. Antibakteriyel Çalışmaları 114

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 118

5.1. Sonuçlar 118
5.2. Öneriler 119

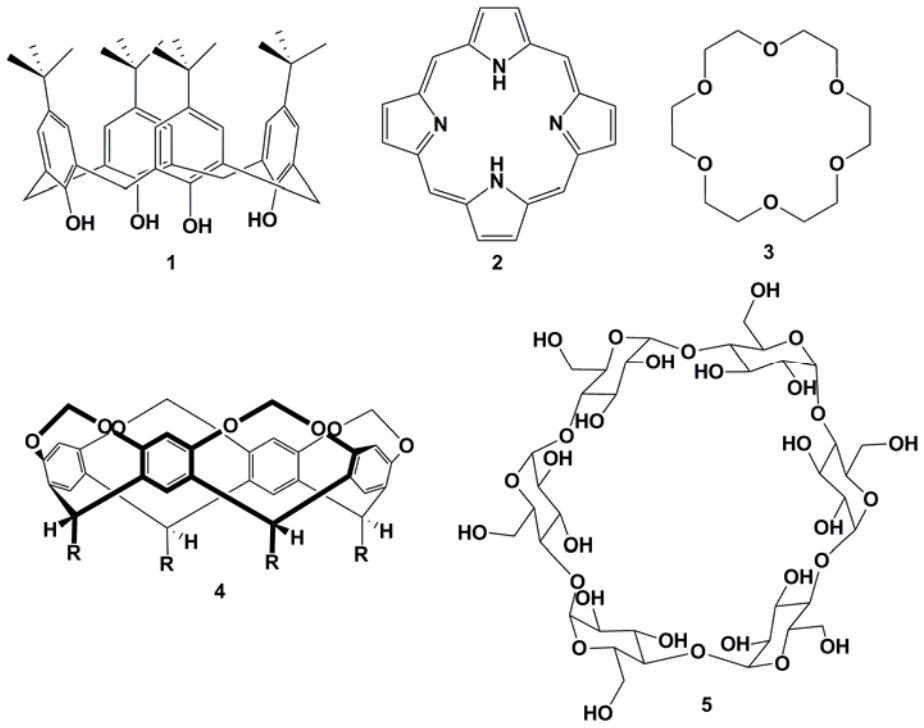
KAYNAKLAR 120

EKLER 130

ÖZGEÇMİŞ 170

1. GİRİŞ

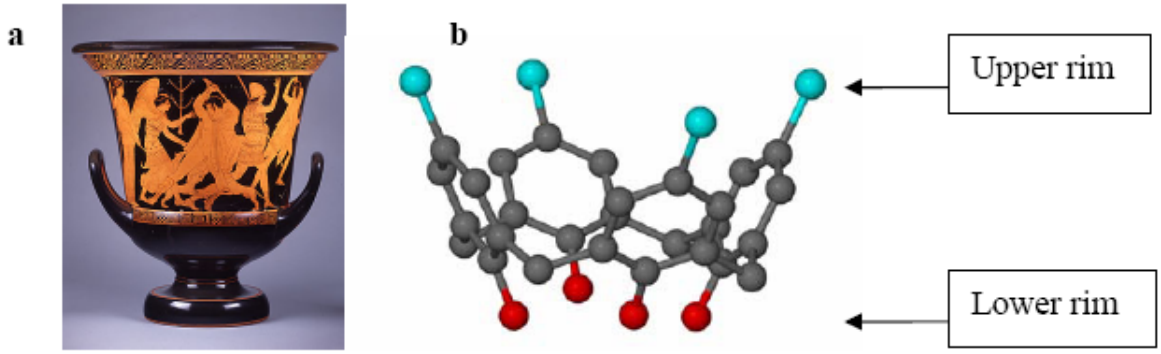
Supramoleküler kimya, moleküllerin hidrojen bağları, iyon-dipol, dipol-dipol etkileşimleri ve Van der Waals kuvvetleri gibi zayıf kuvvetlerle etkileşerek konuk-konak (host-guest) türü bileşikler oluşturabilen bir dal olarak tanımlanmakta ve bünyesinde birçok makromolekülü barındırmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda özellikle farmakolojik alanda ilaç molekülleri ile makromoleküllerin etkileşimlerine olan ilgi büyük oranda artmıştır. Farmakolojik endüstrisinde kullanılan ilaç moleküllerinin biyolojik mevcudiyetini artırma, çözünürlük problemini ortadan kaldırma, ilaç moleküllerinin hedef hücrede kontrollü bir biçimde salınması ve özellikle farmakolojik olarak aktif olan moleküllerin stabilasyonunu sağlama konusunda karşılaşılan güçlükler supramoleküler kimya alanında makromoleküllerin sentezi ve özellikle de bu grubun yeni üyesi olan kaliksarenlerin değişik fonksiyonel grup taşıyan türevlerinin sentezi üzerine birçok çalışma yapılmasına sebep olmuştur. Supramoleküler kimya adından da anlaşılacağı gibi içinde taç eter, siklodekstrin, rezorsinarenler ve kaliksareneler gibi birçok makrosiklik ligand molekülünü barındırmaktadır. Ancak bu tezde sadece kaliksarenler ayrıntılı bir şekilde incelenecektir.



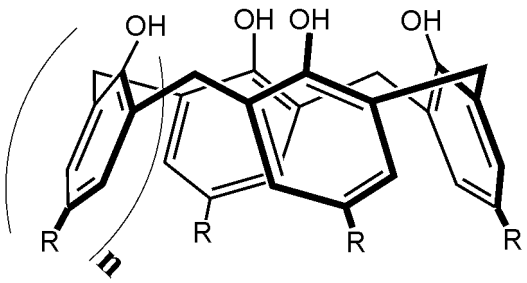
Şekil 1. 1. Makrosiklik yapılar. (1) Kaliks[n]arenler, (2) Porfirinler, (3) Taç eterler, (4) Rezorsinler, (5) β-Siklodekstrinler

1.1. Kaliksarenler

Kaliksarenler metilen köprüleri ile birbirine bağlanmış olan fenolik birimlerin meydan getirmiş oldukları halkalı makrosiklik bileşiklerdir. Bu tür moleküllerin yapısı arkeolojik kazılardan çıkarılan sunak, tas, vazo, sepet veya saksı görünümündeki kaplara benzediği için *Calix* kelimesiyle adlandırılmıştır.



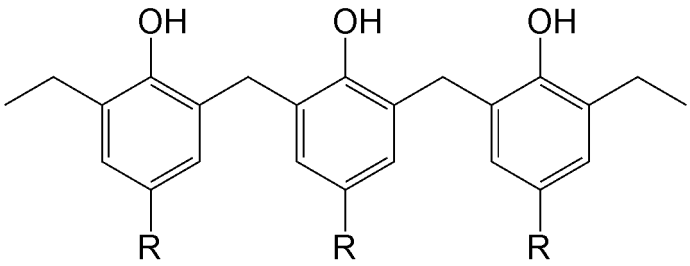
Şekil 1. 2. (a) Antik bir vazo (b) koni konformasyonunda bir kaliksaren yapısı



Şekil 1. 3. Kaliks[n]arenlerin isimlendirme şeması (R: H veya *ter*-bütil, n: 1-5)

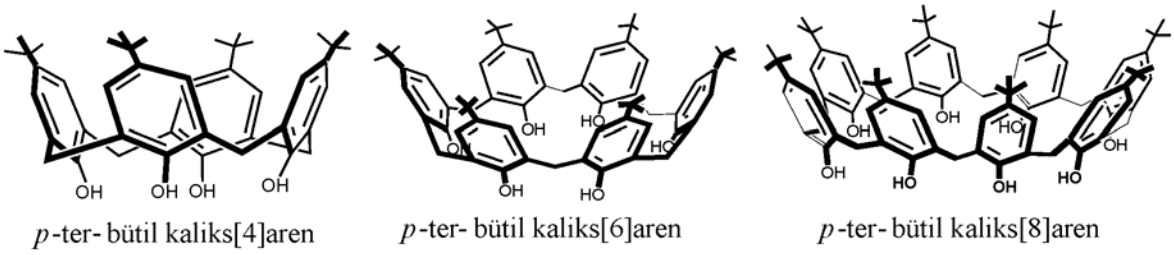
Kaliksarenlerin oluşumu fenol-formaldehit reçineleriyle benzerlik göstermektedir. Aradaki tek fark, fenol formaldehit reçinelerinin polimer yapılı olmasına karşın, kaliksarenlerin daha küçük oligomerlerin halkalaşması şeklinde olmasıdır. Bu yüzden, öncelikle tarihsel gelişimi daha iyi anlayabilmek için fenol-formaldehit reçinelerinin oluşumuna bakalım. Fenol hidroksilinin orto konumları ile ve para konumuna formaldehidin saldırmasıyla buralarda metilen köprüleri oluşmakta ve ikinci bir fenol molekülü bu bölgelerden bağlanmaktadır. Bu türden bileşiklerin ilk ciddi sentezini 1872'de Adolf von Bäyer yapmış (Gusche 1989), sulu formaldehit ile fenolü ısıtarak oldukça sert, reçinemsi ve kristal olmayan bir ürün elde etmiştir, daha

sonra Leo Bäkeland bu işi ticari anlamda oldukça geliştirmiştir (Bakeland 1908). Daha sonra, kendi adına "Bakalit" adı verilen reçineyi bulmuştur. Bakalit ve benzeri maddeler kuvvetli plastik özelliğinde ve yalıtkan olduğundan özellikle elektrikli cihazlarda 1970'li yıllara kadar ihtiyacı başarıyla karşılamıştır. Bakalit gibi düzensiz polimerler yerine daha çizgisel (lineer) polimerlerin yapılması, fenol birimlerinin para pozisyonunda sübstitüent bulunmasıyla mümkün olmuştur. Böylece yalnızca orto konumları serbest kalacağından "tespih tanesi" gibi bir dizilmiş bileşikler elde edilmesi mümkün olmuştur.



Şekil 1. 4. Lineer olarak sıralanmış polimer yapısı.

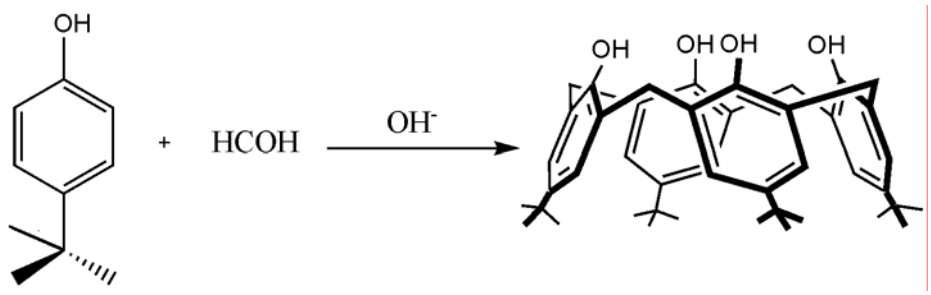
Alois Zinke'nin 1942 yılında yaptığı araştırmaların ürünü olan bu tür bileşiklerde kullanılan sübstitüentler alkil, Bu_t, izobutil, sikloheksil, fenil, benzil gibi sübstitüentlerdir. Erich Zeigler 1944 de *p*-ter-bütilfenol ve formaldehitin bazik ortamda kondensasyon ürünü olan bir halkasal tetramerik yapı önermiştir (Zinke 1944). 1970'lerde C.David Gutsche öncülüğünde yapılan çalışmada ise, fenol-formaldehit ürünlerinin kimyası üzerindeki ilgili artmaya başlamıştır (Gutsche 1981). Daha sonra Gutsche ve ark. *p-ter*-bütilfenol ile formaldehitin kondensasyonu sonucunda halkalı tetramer, hekzamer ve oktameri ayrı ayrı saf olarak, yüksek verimle elde etmeyi başarmıştır (Gutsche 1990). (Şekil 1.5) Halkalı pentamer ve heptameri de saf olarak fakat oldukça düşük verimlerle elde edebilmiştir (Stewart ve Gutsche, 1993). Ayrıca 9-20 aromatik halka taşıyan kaliksarenlerde elde edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır (Stewart ve Gutsche 1999).



Şekil 1. 5. *p*-alkil-kaliks[n]aren türevleri

1.2. *p-ter*-Bütilkaliks[n]arenlerin Sentezi

Kaliks[n]arenler konuk (host) moleküller olup, konuk-konak (host-guest) kimyasının önemli bir sınıfını teşkil etmektedir. Literatürde daha çok halkalı tetramer (Gutsche ve Iqbal 1990), hekzamer (Gutsche 1983) ve oktamer (Gutsche ve Bauer 1985) şeklindeki kaliks[n]aren ve türevleri üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır, çünkü bu tür kaliksarenler kolay, yüksek verimle ve tek basamakta sentezlenebilmektedir.

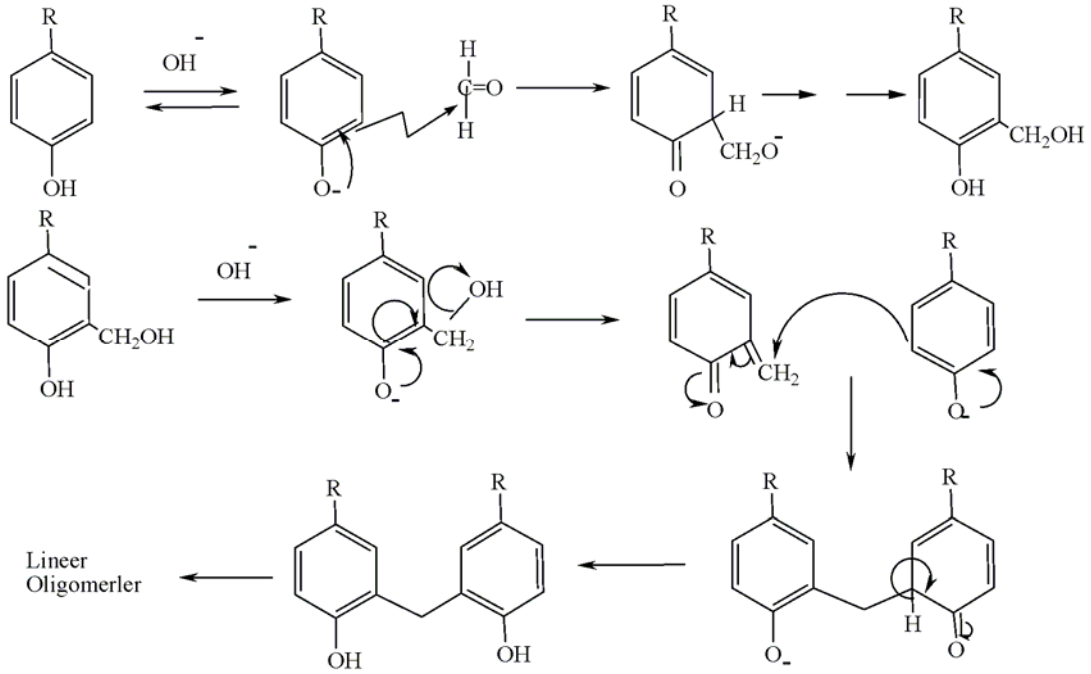


Şekil 1. 6. *p-ter*-bütil kaliks[4]aren sentezi

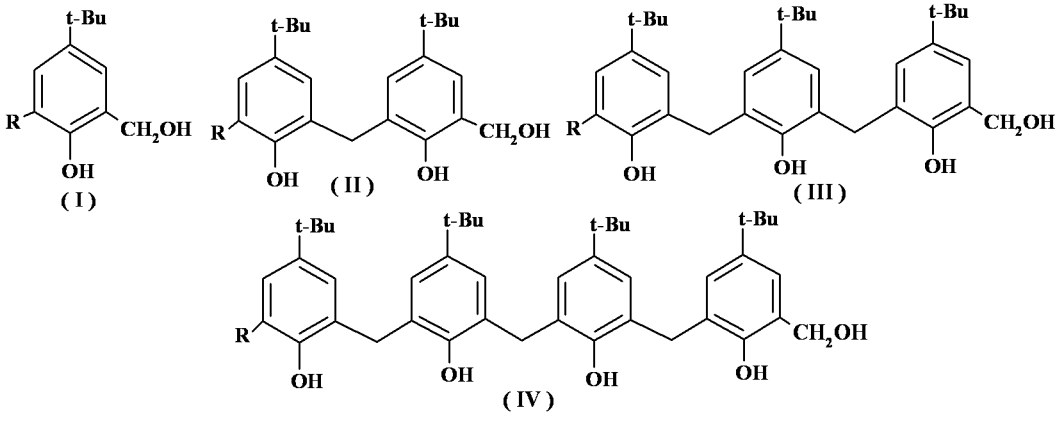
p-ter-bütil kaliks[4]arenlerin sentez metodu: Bunun için *p-ter*-bütilfenol, %37'lik formaldehit ve fenole göre 0.045 eşdeğer oranında sodyum hidroksitten oluşan karışım 110-120ºC de 2 saat ısıtıldıktan sonra, oluşan koyu, jelimsi ürün içerisine difenil eter ilave edilerek 2 saat daha karıştırılarak kaynatılır. Daha sonra soğutulan reaksiyon karışımı üzerine etil asetat ilave edilir ve ilk saflaştırma işlemi gerçekleştirilir. Oluşan çökelti süzülür ve sonra da toluenden kristallendirilerek %50 verimle parlak, beyaz ürün elde edilir. Oluşan rombik kristallerin erime noktası 342-344 ^{o}C dir.

1.3. Kaliksarenlerin Reaksiyon Mekanizması

Fenol-formaldehit oligomeri olan kaliksarenlerin reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir: İlk aşama bazın etkisiyle nükleofilik olarak rol oynayan fenoksit iyonunun oluşmasıdır. Etkin hale gelen bu nükleofil formaldehitin karbonil karbonu ile reaksiyona girmektedir.



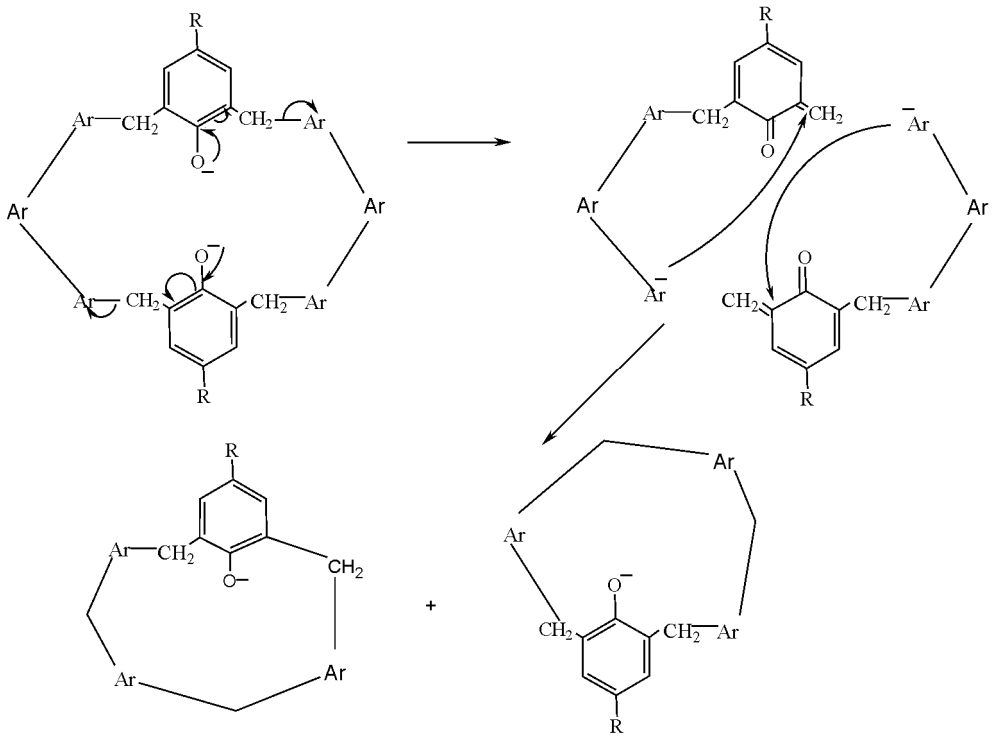
Şekil 1. 7. Kaliksarenlerin reaksiyon mekanizması



Şekil 1. 8. Ön ürünün (precursor) bileşimleri

Daha sonra oluşan hidroksimetilfenoller o-kinon metit ara ürünlerine dönüşür ve fenolat iyonu ile reaksiyona girerek diarilmetil bileşiklerini meydana getirir. Oluşan

dimerik yapı reaksiyonun devam etmesiyle önce trimere, daha sonra ise tetramere dönüşmektedir (Şekil 1.7). Oluşan *p-ter*-bütilkaliks[8]aren veya *p-ter*-bütilkaliks[6]aren'in %75 kadarı yüksek verimlerde *p-ter*-bütilkaliks[4]arene dönüştüğü görülmüştür (Gutsche 1986, Dhawan 1987). Isı ve baz etkisiyle bu proses, Gutsche tarafından "Molecular Mitosis" olarak karakterize edilmiştir.

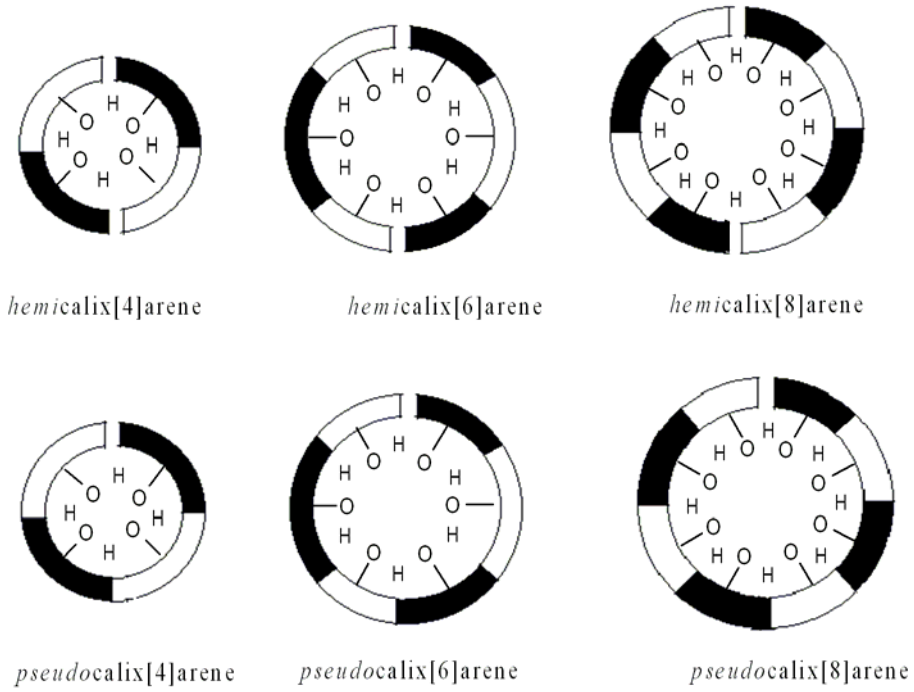


Şekil 1. 9. Kaliks[8]arenin kaliks[4]arene dönüşümü: "Molekuler Mitosis"

Gutsche, Şekil 1.9'da anlatıldığı gibi siklik oktamerin oluştuğunu ve daha sonra da bu bileşiğin bir çift siklik tetramere dönüştüğünü iddia etmiştir. Her ne kadar burada bazı kanıtlar olsa da dönüşüm, daha küçük moleküllerden büyük moleküllere de olabilir. Bunun kuvvetli delilleri vardır. Bu sebeple "Kimyasal Mitosis Deneyi" nin temelinde siklik tetramerin oluşumu sırasında siklik oktamerin zorunlu bir araürün olduğu varsayılır. Bu dönüşümler, hem siklik hem de lineer oligomerlerdeki hidrojen bağı göz önünde bulundurularak açıklanılabilir.

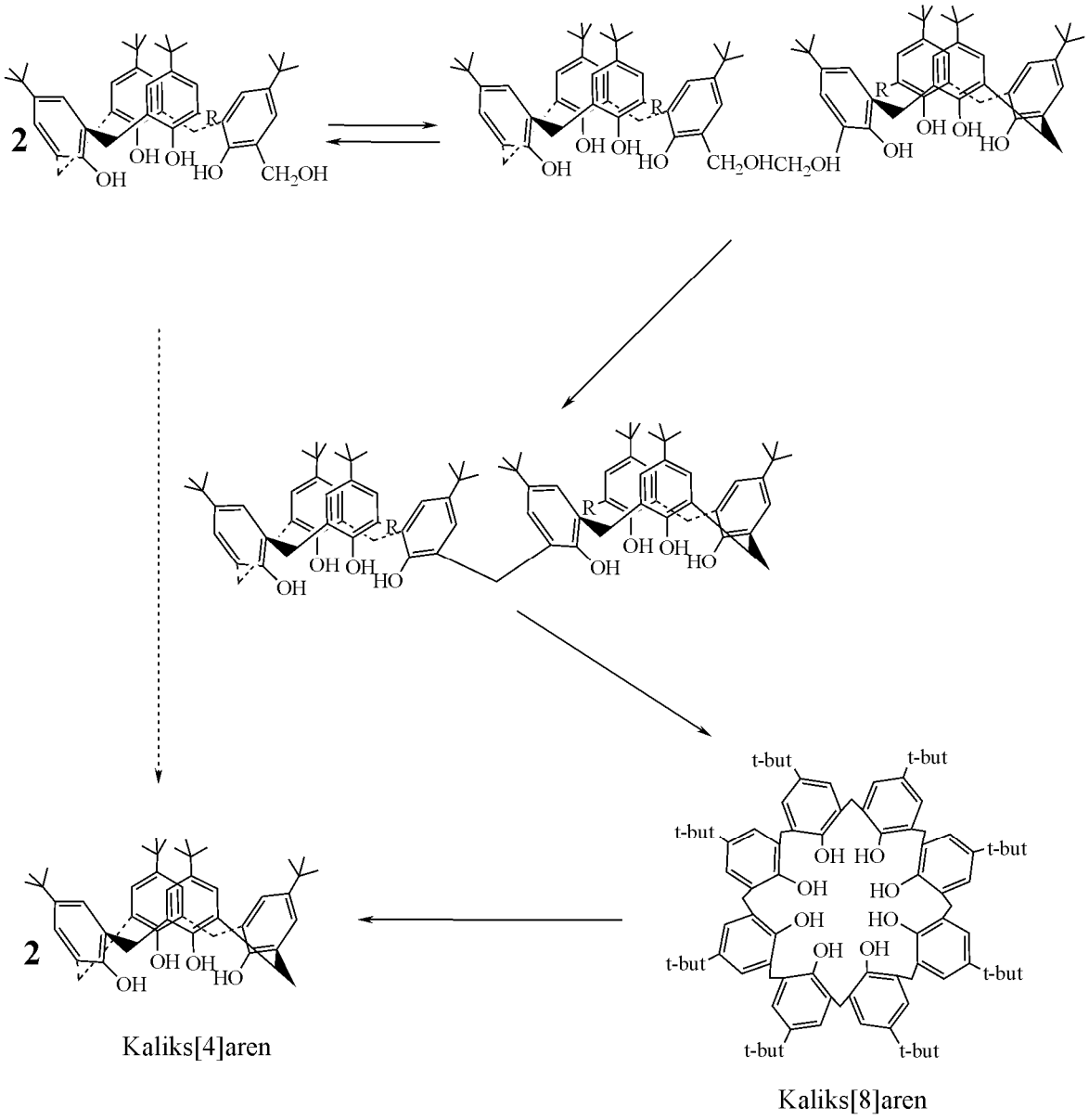
Molekül içi hidrojen bağı, lineer oligomerlerin konformasyonunun sabitleşmesinde önemli bir rol oynar. Lineer tetramerin siklik tetramere dönüşmesi bir konformasyonel ters dönüşüm ile olur. Bunun için molekülün merkezinden geçen eksen etrafında bir dönme olmalıdır. Hilal şeklindeki bu ürün türleri "Pseudokaliksaren" olarak isimlendirilmiştir (Dhawan 1983) (Şekil 1.10). Burada zig-zag konfomasyonu tutulan bir çift lineer tetramerlerin moleküller arası etkileşme enerjisinin daha düşük

olduğu düşünülmektedir (Dhawan 1987). Oluşan türler ise "Hemikaliksaren" olarak isimlendirilmiştir (Dhawan ve Gutsche 1983).



Şekil 1. 10. Hemikaliksaren ve Pseudokaliksaren'lerin şematik göstermesi

Hemikaliks[8]arenin kararlılığını artıran faktör etkili dairesel bir biçimde hidrojen bağı oluşturabilmesidir. Buna göre siklik tetramer oluşum prosesi Şekil 1.11'de anlatıldığı şekilde tasarlanmıştır.



Şekil 1. 11. Lineer tetramerin kaliks[8]arene ve daha sonra kaliks[4]arene dönüşümü

1.4. Kaliksarenlerin Konformasyonları

Kaliksarenlerin bir başka ilginç tarafı ise aril halkalarının (yukarı) ve (aşağı) yönlenmelerinden dolayı farklı konformasyonlar göstermeleridir. Kaliks[4]arenler dört farklı konformasyonda bulunabilirler. Bir kaliks[4]arenin hangi konformasyonda olduğu bu bileşiğin köprü $ArCH_2Ar$ protonlarının ^1H NMR sinyallerine bakılarak anlaşılır.

Çizelge 1.1. Kaliksarenlerinin konformasyonlarının ^{1}H NMR spektrumları

Konformasyon	Ar-CH_2-Ar ^{1}H NMR spektrumu
Koni	Bir çift dublet
Kısmi koni	İki çift dublet (1:1) veya bir çift dublet ve bir singlet (1:1)
1,2-karşılıklı	Bir singlet ve iki dublet (1:1)
1,3- karşılıklı	Bir singlet

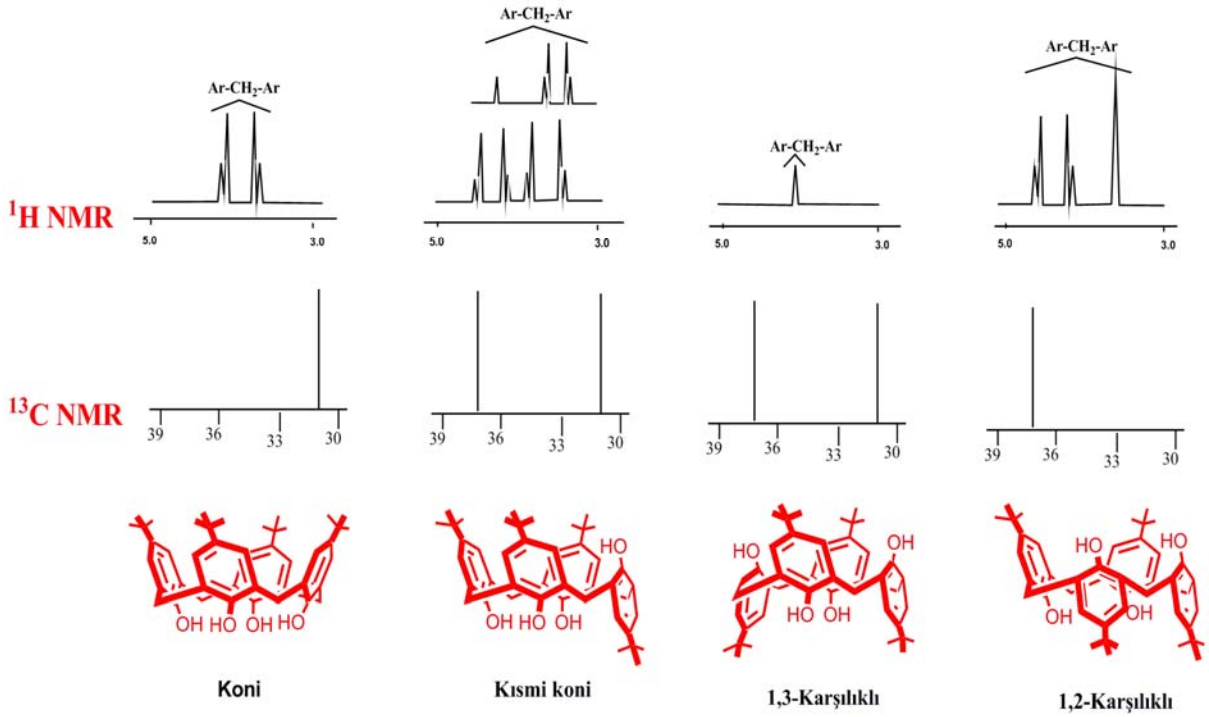
Bunlar Şekil 1.12'de gösterildiği gibi koni, kısmi koni, 1,3-karşılıklı, 1,2-karşılıklı konformasyonlardır. (Gutsche 1989). Genellikle bu konformasyonlar, Çizelge 1.1'de gösterildiği gibi metilen köprüsü hidrojenlerinin ^{1}H NMR spektrumlarına bakılarak kolaylıkla ayırt edilebilmektedir.

Genellikle sübstitüe olmamış kaliksarenler oda sıcaklığında ve çözelti içerisinde hareketli bir konformasyona sahiptir. Burada konformasyonel ara dönüşümün azaltılması için başlıca iki yol vardır (Gutsche 1989).

a) Fenolik-O'den ve *p*-pozisyonundan büyük hacimli gruplar bağlamak

b) Her bir aril halkasına molekül içi köprüler kurmak (Takeshita 1995).

Konformasyonlar arasındaki dönüşüm hızına sübstitüentlerin yanısıra çözücüler de etki etmektedir. Kloroform, toluen, brombenzen ve karbondisülfür gibi çözücüler konformasyon dönüşüm serbest enerjisini yükseltir. Bu da çözücünün kaliksarenlerle (endokaliks) kompleks oluşturduğunu gösterir. Aseton ve asetonitril gibi çözücülerin bilhassa piridinin molekül içi hidrojen bağlarını bozması sebebiyle konformasyon dönüşümüne etkisinin büyük olduğu düşünülmektedir (Gutsche 1981).

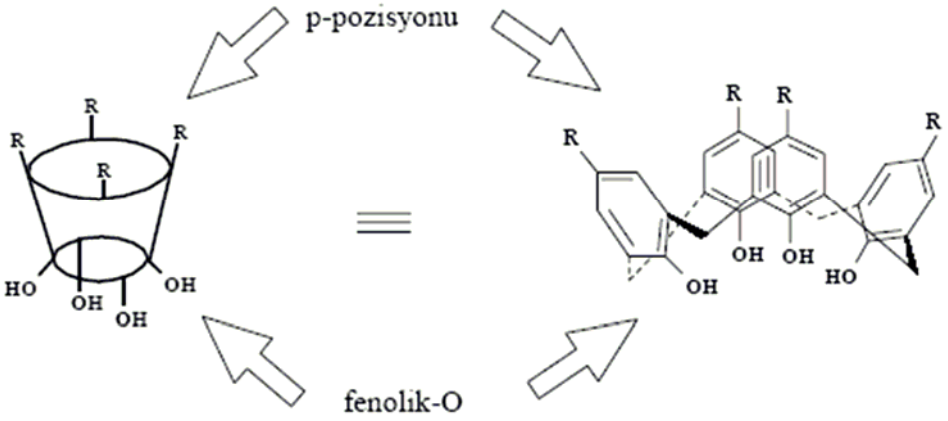


Şekil 1. 12. *p-ter*-bütilkaliks[4]aren' in konformasyonları

1.5. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılmaları

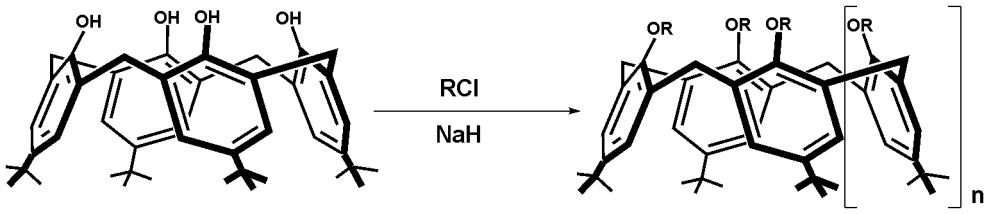
1.5.1. Kaliksarenlerin fenolik-OH üzerinden fonksiyonlandırılması

Kaliks[n]arenlerin koni şekilleri fenolik bir metasiklofan yapılarında olduklarından, bunların üst kenarları (upper-rim) aromatik halkanın para pozisyonlarını, alt kenarları (lower-rim) ise fenolik oksijen atomlarının olduğu yerlerdir. Bu sınıf bileşiklerin her iki kenarına değişik fonksiyonel grupların bağlanması ile türevlendirilebilir.



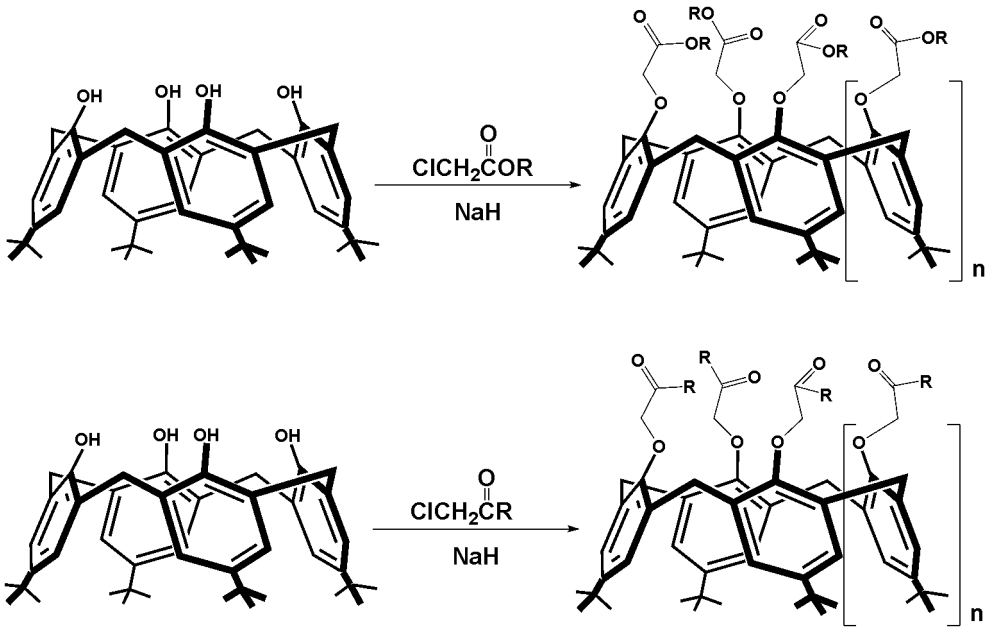
Şekil 1. 13. Kaliksarenlerin fenolik oksijen ve p- köşelerinin gösterimi

Kaliksarenlerin fenolik hidroksil gruplarına, ester ve eter grupları kolaylıkla bağlanabilir. Oluşan yeni kaliksaren türevlerinin çıkış maddelerine göre daha düşük erime noktasına sahip olması sebebiyle üzerlerindeki çalışma artmıştır. Ayrıca hareketli konformasyonları olan kaliksarenler, bu grupların takılmasıyla kolaylıkla hareketsiz yapılar oluşur. Kaliksarenlerin eter türevleri genellikle NaH katalizörlüğünde THF-DMF çözücüsü içerisinde alkil halojenürler ile etkileştirilerek elde edilmektedir. Bu metotla kaliksarenlerin metil, etil, allil ve benzil eterleri yüksek verimle elde edilebilmektedir (Gutsche 1983).



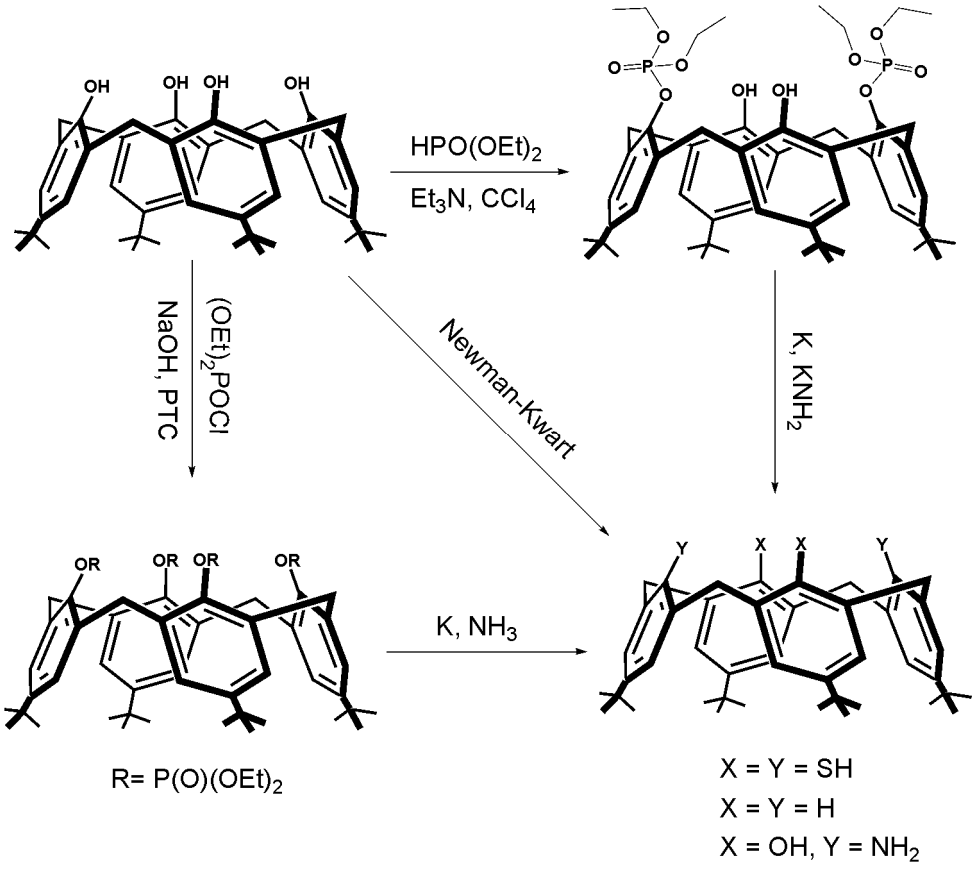
Şekil 1. 14. Kaliks[n]aren eter türevleri

Kaliksarenlere oksijen üzerinden keton ve ester gruplarının bağlanmasıda NaH kullanılarak gerçekleştirilir (Gutsche 1985, Arnaud-Neu 1989).



Şekil 1. 15. Kaliks[n]aren ester ve keton türevleri

Ayrıca kaliksarenelerin fenolik oksijenleri dietilhidroksi fosfat veya dietilkloro fosfat reaktifleri kullanılarak elde edilen fosfat esterlerinin K/NH_3 varlığında indirgenmesi ile H ve NH_2 gibi gruplara dönüştürülmüştür. Ayrıca kaliksarenler Newman-Kwart prosedürü kullanılarak Şekil 1.16.'da gösterildiği gibi fenolik oksijenler SH gibi gruplara dönüştürülmüştür. (Goren ve Biali 1990, Ohseto 1992, Gibbs 1993).

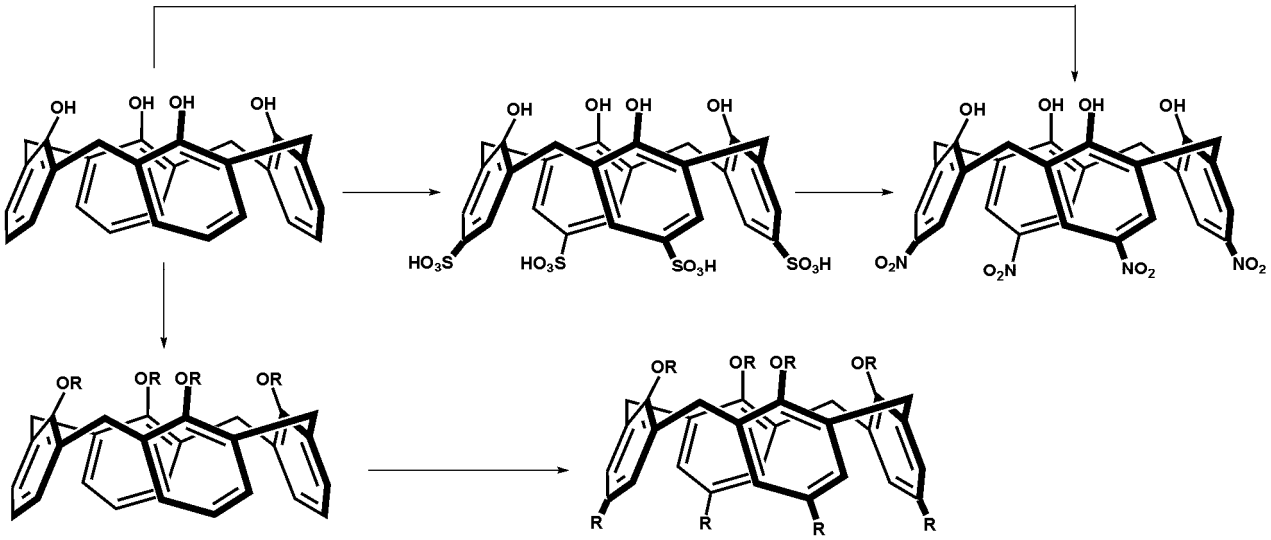


Şekil 1. 16. OH ile H, NH_2 ve SH yer değiştirme reaksiyonları

1.5.2. Kaliksarenlerin para-pozisyonlarından fonksiyonlandırılması

1.5.2.1. Elektrofilik sübstitüsyon

p-pozisyonunun fonksiyonlandırılması için en fazla kullanılan metot aromatik elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarıdır. Shinkai ve ark. kaliks[6]arenin 100 ºC 'de sülfirik asit ile reaksiyonundan % 75 verimle suda çözünen *p*-sülfonato kaliks[6]areni sentezlediler. Daha sonra aynı metotla *p*-sülfonato kaliks[4] ve kaliks[8]aren 'leri de sentezlediler (Shinkai 1986). Bir başka çalışmada kaliks[n]arenler sülfolandıktan sonra –5 ºC de 10 saat nitrik asitle etkileştirerek normal verimle *p*-nitrokaliks[6]aren elde etmişlerdir. Yüksek verimle *p*-nitrokaliks[n]aren elde etmek için benzen, nitrik asit ve asetik asit karışımından oluşan direk nitrolama metodu da kullanılmaktadır (Verboom 1992, Beer 1993).

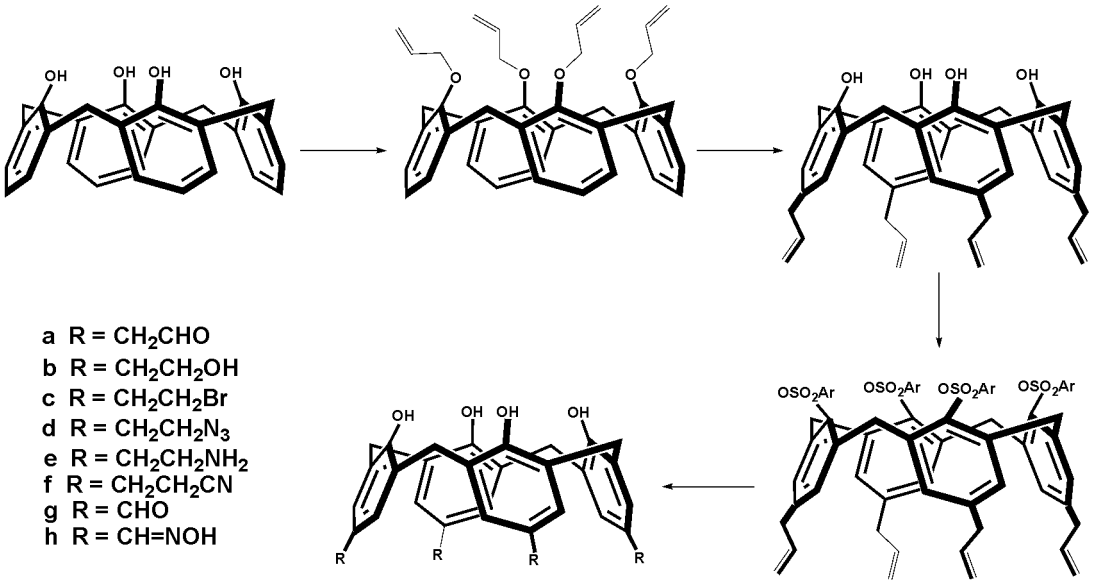


Şekil 1. 17. Kaliksarenlerin elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları

Ayrıca nitrolama, (Verboom 1992), bromlama, (Gutsche 1985, Hamada 1990) iyotlama, (Arduini 1990, Timmerman 1994), sülfolama (Gutsche 1985, Shinkai 1986), klor sülfolama, (Morzherin 1993), klor metilleme , (Almi 1989, Nagasaki 1993) açilleme (Gutsche1986), diazolama (Morita 1992, Deligöz 2002) ve formilasyon, (Arduini 1991), ve aminometilleme (Alam 1994) gibi kısmi substitüsyon reaksiyonları da gerçekleştirilmiştir.

1.5.2.2. *p*-Claisen çevrilmesi

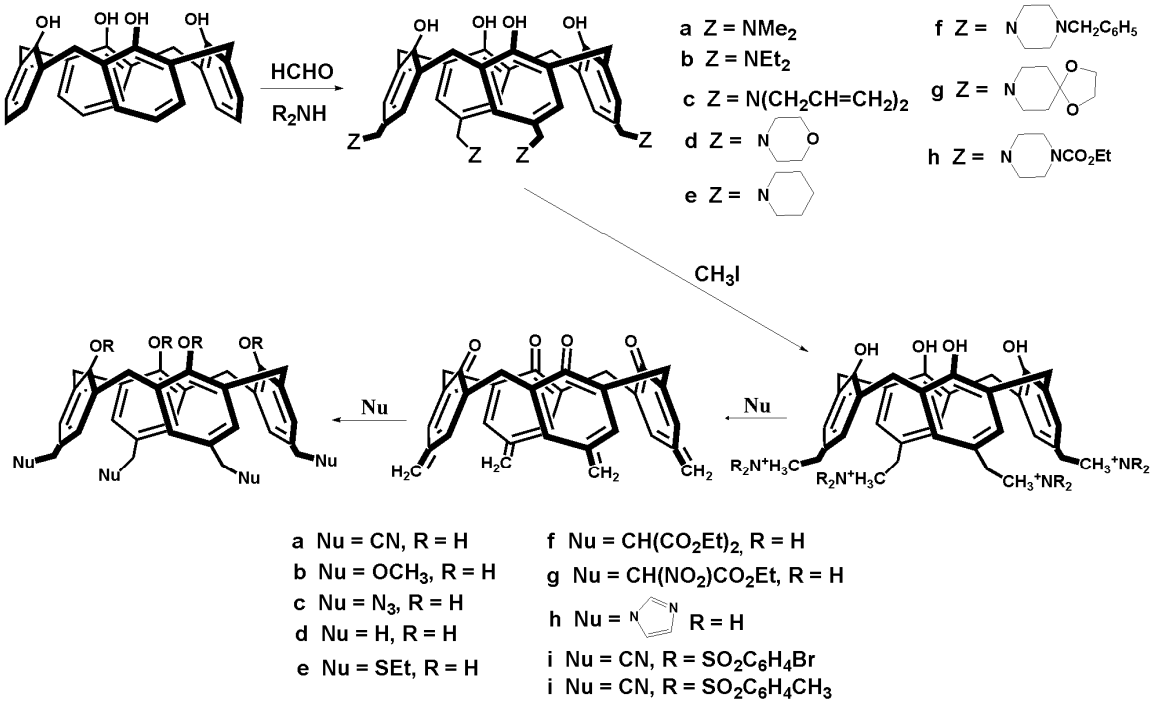
Kaliksaren türevlerini sentezlemek için kullanılan diğer bir alternatif yol ise *p*-Claisen çevrilmesidir. Kaliks[4]arenin bazik ortamda allil bromür ile reaksiyonundan kaliks[4]aren tetraallil eteri oluşur. Bu bileşik N,N-dimetil anilin ile geri soğutucu altında ısıtılırsa, %75 verimle *p*-alkil kaliks[4]aren elde edilir. *p*-Alkil kaliks[4]aren sülfonilklorür ile etkileştirilerek fenolik oksijeni korunur. Bundan sonra kaliks[4]arenlere çeşitli fonksiyonel gruplar bağlanabilir (Gutsche 1982, 1986).



Şekil 1. 18. *p*-Claisen çevrilmesi ile kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması

1.5.2.3. *p*-Kinonmetit metodu

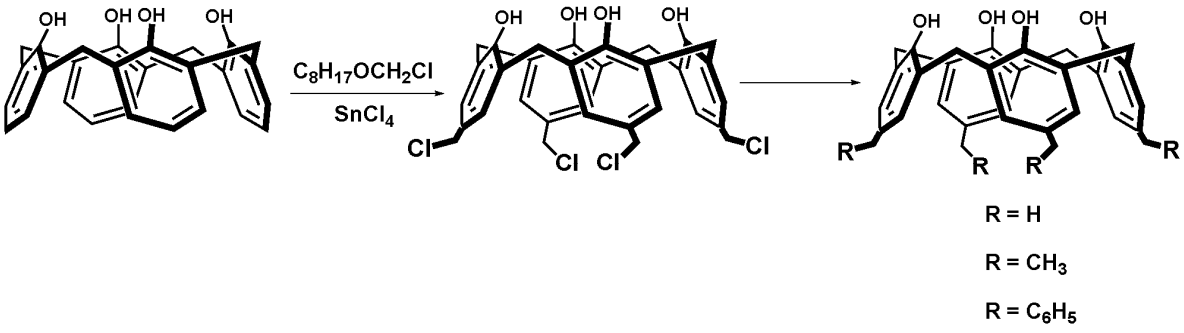
Kaliksaren türevlerini elde etmenin bir diğer yolu da, fenolatların *p*-pozisyonunun nükleofilik reaksiyon verme özelliğinden yararlanılan p-kinonmetit metodudur. Kaliks[n]aren THF-asetik asit çözücüsü içerisinde çözünmüş dialkil amin ve formaldehit ile reaksiyona sokulursa, *p*-alkil amino kaliks[n]aren bileşikleri elde edilir. Bu bileşiğin metil iyodürle reaksiyonundan kuaterner amonyum tuzu meydana gelir. Daha sonra çeşitli nükleofillerle etkileştirilerek kaliksaren türevleri sentezlenir (Gutsche 1985,1986,1982).



Şekil 1. 19. *p*-Kinonmetit yöntemi ile kaliksarenlerin fonksiyonlanması

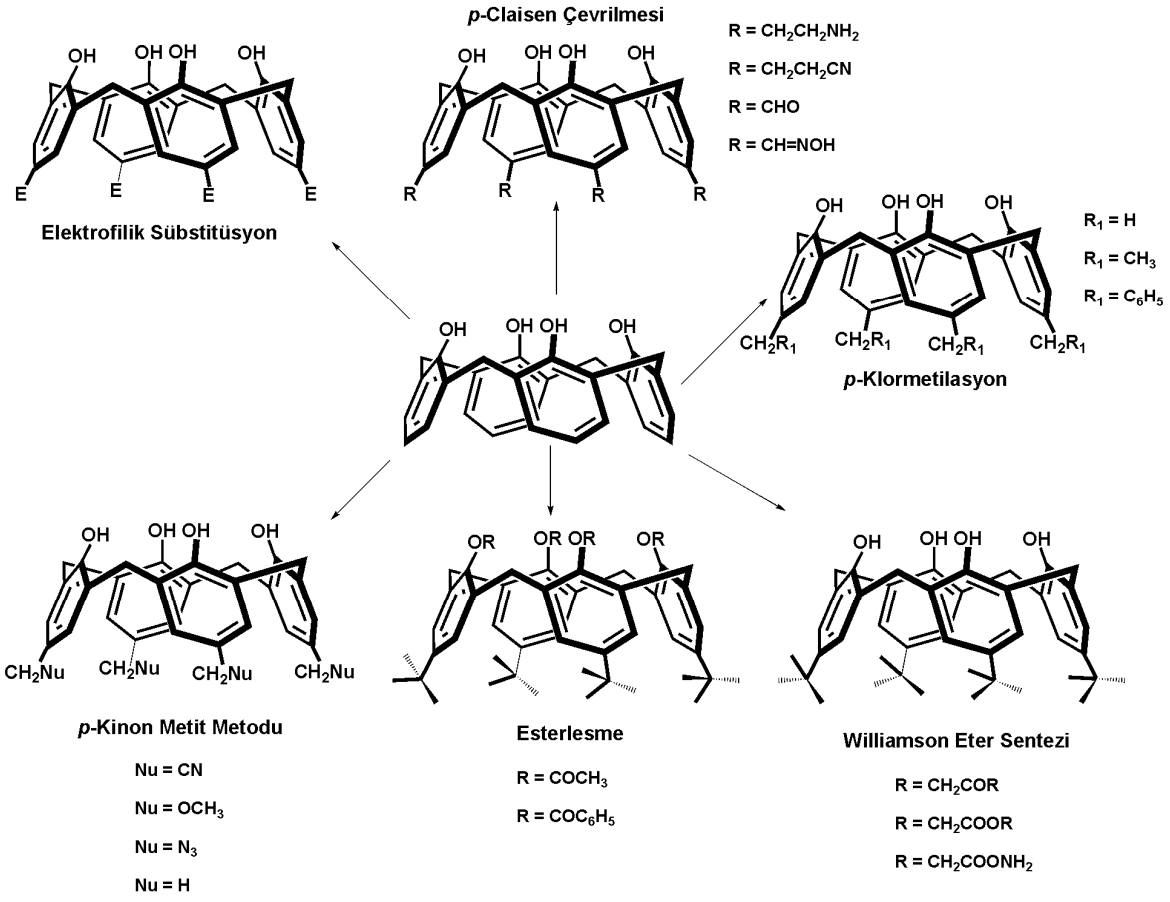
1.5.2.4. *p*-Klormetilasyon metodu

Kaliksarenlerin türevlendirilmesinde bilinen yöntemlerden bir diğeri de *p*-klor metillemedir. Kaliks[4]arenin oktil klormetil eter ve $SnCl_4$ ile reaksiyonundan %80 verimle p-klor metil kaliks[4]aren elde dilir.



Şekil 1. 20. *p*-Klormetilen reaksiyon mekanizması

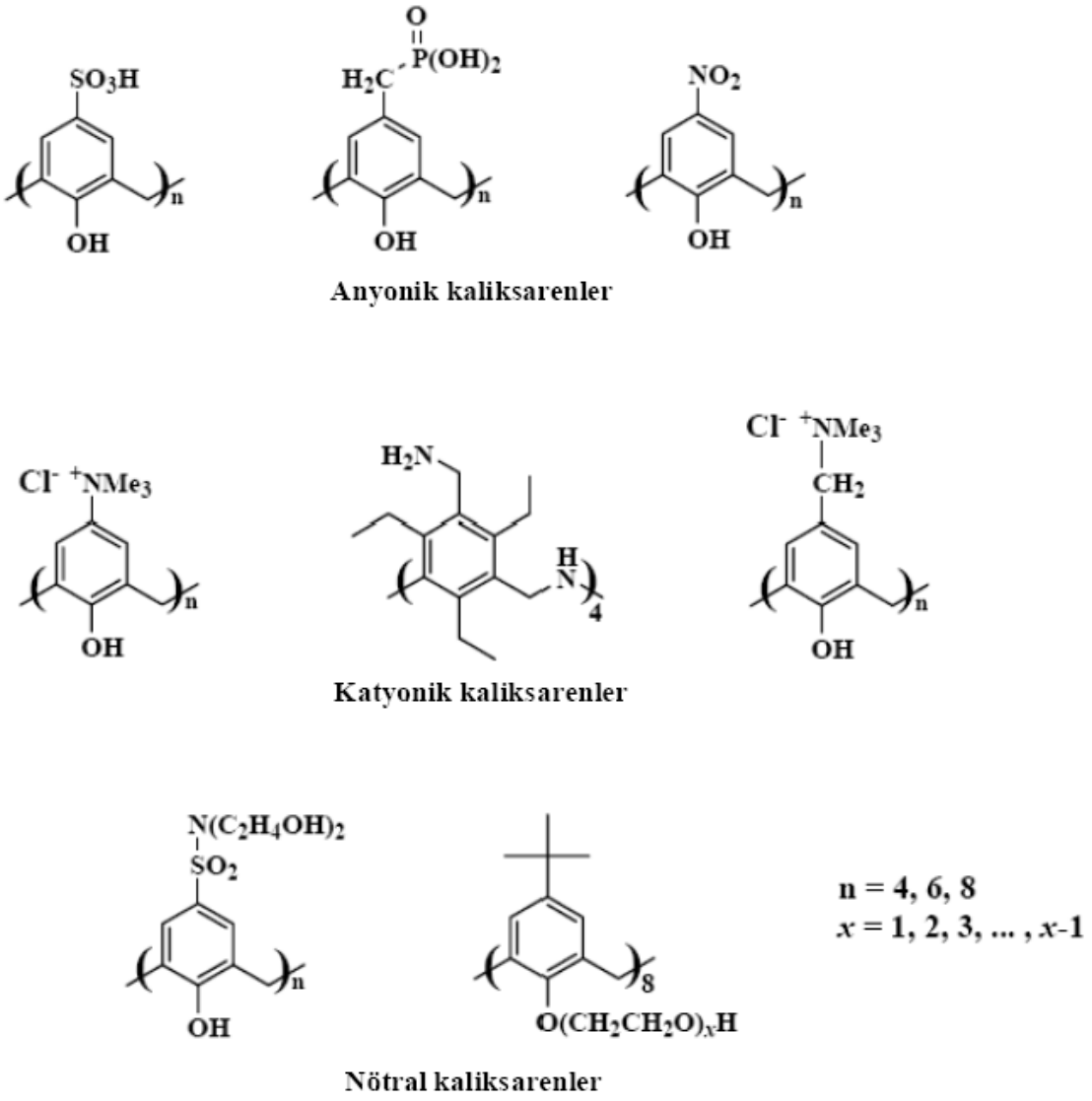
Kullanılan tüm bu metodları şu şekilde özetleyebiliriz.



Şekil 1. 21. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması

1.6. Suda Çözünen Kaliksarenler

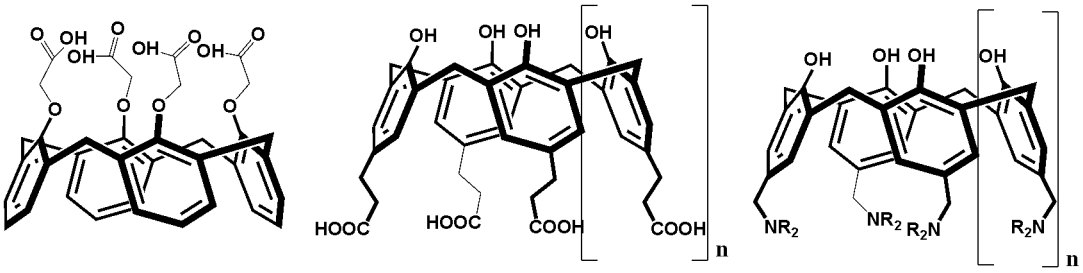
Kaliksaren molekülleri suda çözünmediğinden biyofarmokolojik uygulamalardaki kullanımı sınırlıdır. Suda çözünebilen kaliksaren bileşiklerinin sentezi için birçok metod denenmiştir. Bunlar genellikle, sudaki çözünürlüğü artırmak için tetraalkilamonyum ve primer amin grupları gibi pozitif veya karboksilik asit, fosfonik asit veya sülfonik asitler gibi negatif veya sülfonamit, şeker veya polioksoetilen gibi yüksek hidrofilik gruplara sahip nötral yapılarla kaliksaren moleküllerinin fenolik oksijen veya *para* pozisyonlarından fonksiyonlandırılması ile gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. İyonik ve nötral yapılı suda çözünen kaliksaren türevleri Şekil 1.22.'de sunulmuştur.



Şekil 1. 22. Suda çözünen kaliksaren türevleri

1.6.1. Karboksilik asitler

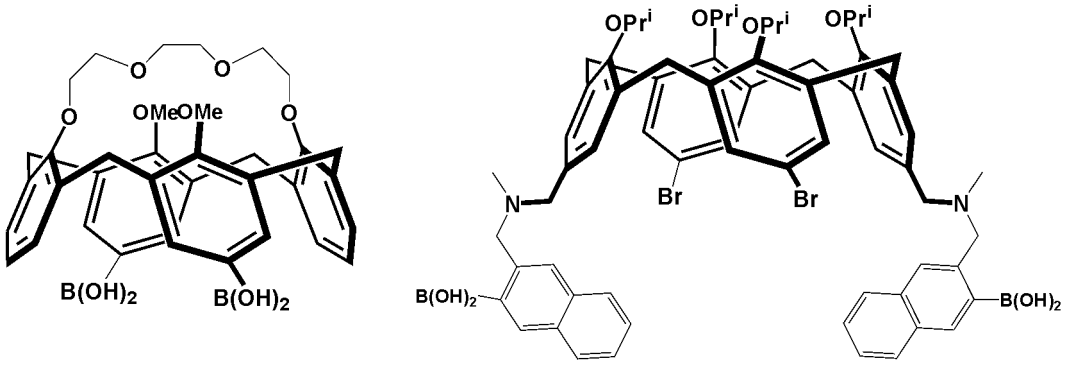
İlk suda çözünen kaliksaren bileşiği, fenolik oksijenlerden dörtlü karboksilik asit grupları ile fonksiyonlandırılarak gerçekleştirilmiştir (Arduini 1984). Şekil 1.23'de de gösterildiği gibi elde elden bu bileşikler, konsantrasyonları $5 \cdot 10^{-4}$ ile $5 \cdot 10^{-3}$ molar arasında değişen alkali ve amonyum tuzlarının varlığında su içerisinde çözünme gerçekleştirilmiştir. Kaliksarenlerin para pozisyonlarından karboksilik veya amit grupları ile fonksiyonlandırıldıklarında değişen halka çapında suda çözünebilen farklı kaliks[5-8]arenler türevleri sentezlenmiştir (Almi 1989).



Şekil 1. 23. Karboksilik asit veya amit polar grupları ile fonksiyonlandırılmış suda çözünen kaliksarenler (n: 2-5)

1.6.2. Boronik asitler

Boronik asit türevli suda çözünen kaliksaren bileşikleri ilk olarak sulu ortamda sakkarit moleküllerinin bağlanması için yapılan çalışmalar ile ortaya çıkmıştır. 1,2-boronik asit gruplarının kaliksarenin fenolik birimlerin *p*-pozisyonundan fonksiyonlandırılması ile alkali tuzların varlığında saakkaritler için güçlü moleküler reseptörler sentezlenilmiştir (Ohseto 1995, Linnane 1995).

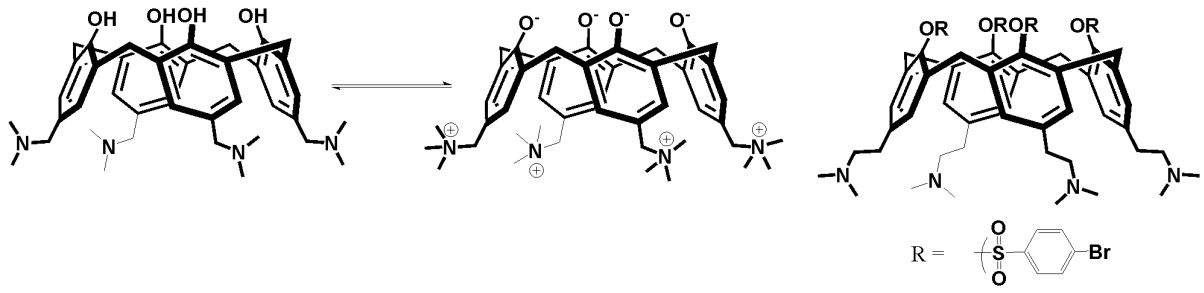


Şekil 1. 24. Boronik asit türevli kaliksarenler

1.6.3. Amino kalisarenler

Amino kaliksarenler sulu ortamda nükleik asitler gibi farklı anyonik substratlar ile etkileşebilirler. Sulu ortamda fenoksit iyonu ile amonyum katyonu oluşturarak molekül içi proton transferi ile zwitter iyonik karakter gösterirler. Kaliksarenin fenolik-O den *p*-bromobenzen sülfonat grupları ile fonksiyonlandırıldıklarında ise hiçbir metal

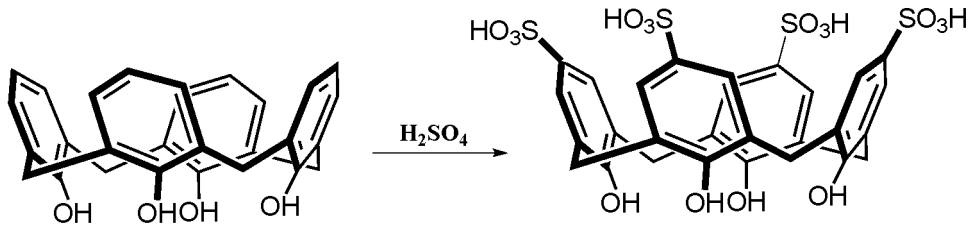
iyonu ile etkileşim göztermezler bu yüzden metal taşıma çalışmalarında tercih edilmeyen kaliks türevleridir (Gutsche 1988).



Şekil 1. 25. Zwitter iyonik karakterli kaliksarenler ve *p*-(2-amino-etil) kaliksaren

1.6.4. Sülfonik asitler

En çok kullanılan suda çözünen kaliksaren bileşikleri sulu çözületileri 0.1 M'dan daha büyük konsantrasyonlarda hazırlanabilen *p*-sülfonato kaliks[n]arenlerdir (n: 4, 5, 6 ve 8). Gerek kaliks[4] gerekse kaliks[5]arenlerin sodyum tuzlarının hem sulu hemde katı kompleksleşme çalışmaları yoğun bir şekilde ilgi görmektedir. Biyolojik sistemlerde önemli bir yere sahip olan katı moleküllerde aril yapılarına bağlı olan sülfo gruplarının varlığı sayesinde su ile hidrojen bağı yapabilmektedir (Atwood 1991).

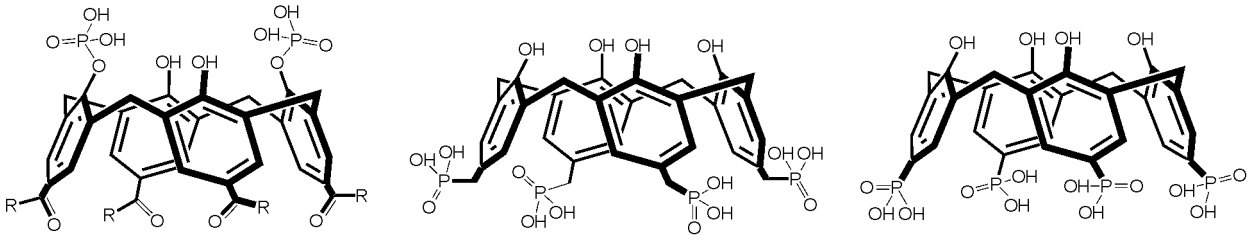


Şekil 1.26. Suda çözünen kaliks[4]aren sülfonik asit

1.6.5. Fosfonik asitler

Sentetik prosedürün karmaşıklığından ve zorluğundan dolayı literatürde en az ilgi gören suda çözünen kaliksaren bileşikleri fosfonato kaliksarenlerdir. Bu durumun üstesinden gelmek için gerek fenolik oksijenler gerekse kaliksarenler moleküllerinin

para poszisyonlarından yola çıkılarak bir çok sentetik prosedür sunulmuştur (Almi 1989, Kalchenko 1992, Shahgaldian 2001).



Şekil 1. 27. Farklı yöntemlerle sentezlenen orto ve para kaliksfosfonatlar

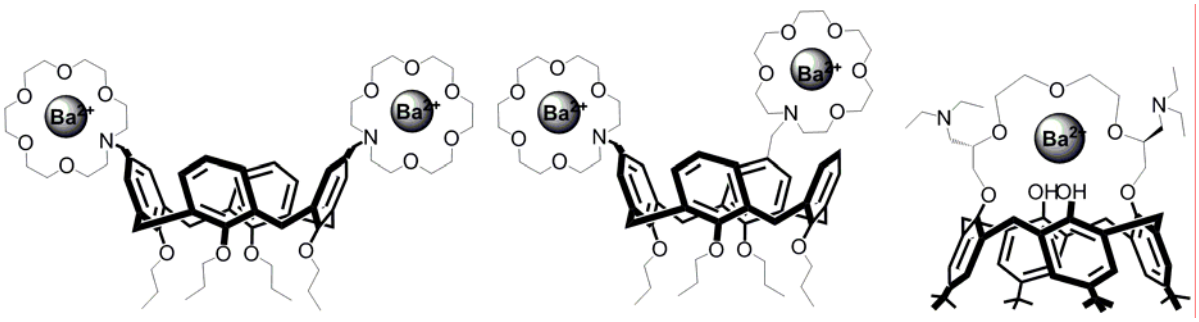
1.7. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları

1.7.1. Enzim-mimik olarak kaliksarenler

Uygun bir şekilde fonksiyonlandırılması kaliksarenlere, potansiyel enzim-mimik veya kompleksleşme özelliği kazandırabilir fikri, Gutsche tarafından 1970'lerde ileriye sürülmüştür (Gutsche 1983). Enzim-mimik yapısının temel fikri, enzimin aktif bölgesini kaliksaren bazlı sentetik bir model yapmaktır. Bu durumda enzim, diğer fonksiyonel gruplarla beraber bağlanan substratlar için bir boşluk içerecektir. Böylece substratlarla etkileşim, katalitik olarak substratların ürünlere dönüşmesini sağlayacaktır.

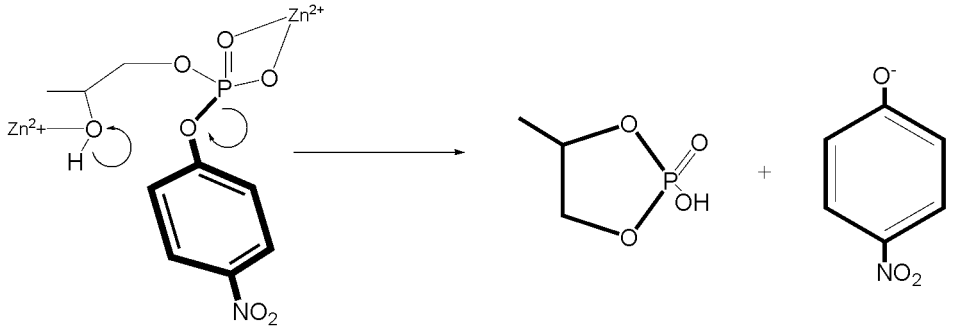
Baldini ve ark. (Baldini 2000), *p-ter*-bütil kaliks[4]arenin taç eter türevini sentezleyip aynı molekülün baryum kompleksini bir açil-tansferaz katalizi olarak bir dizi aril ester türevinin hidrolizinde kullanmışlardır (Şekl 1.28).

Cacciapaglia ve ark. (Cacciapaglia 2004) yapmış oldukları benzer bir çalışmada ise esterlerin etanolizini kaliksaren iskeleti üzerinde mevcut olan taç eterler ile baryumum ikili kompleks yapılarını kullanarak bazı ester türevlerinin açilaz reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Gerek metal-metal etkileşiminin gerekse birbirine komşu pozisyonunda olan taç eter yapılarının bazı fenolik esterlerin etanoliz reaksiyonunu katalizlediğini tespit etmişlerdir (Şekil 1.28).

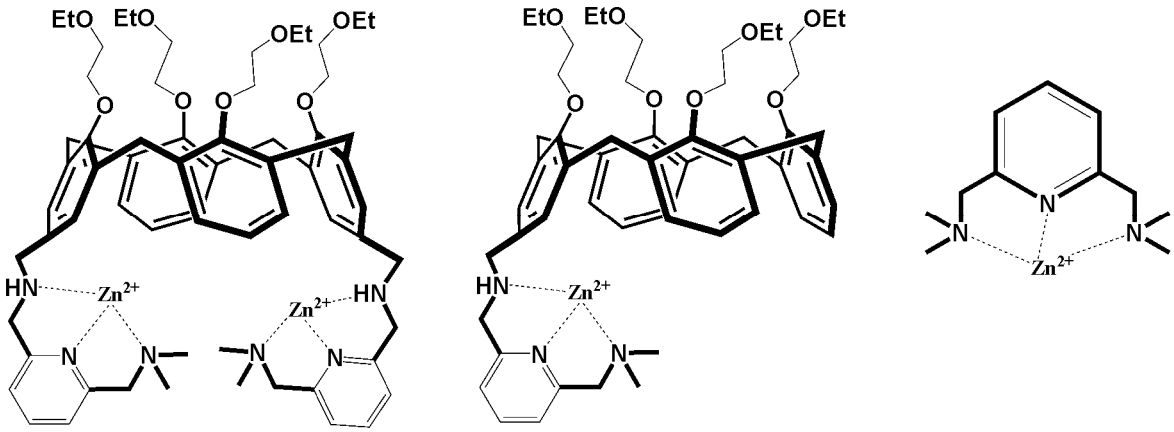


Şekil 1. 28. Baryum içeren açil-transferaz ve açilaz mimik kaliks[4]aren türevleri

Molenveld ve ark. (Molenveld, 1997) kaliks[4]arenin mono ve dipridin çinko türevini hem fosfat esterine kolay bir şekilde bağlamış hemde RNA model substratının (HPNP) halkalaşma reaksiyonunu katalizlediğini gözlemlemişlerdir. Mono ve di çinko komplek yapılarından ikili kompleksin birli çinko kompleksine göre daha aktif olduğunu göstermişlerdir.

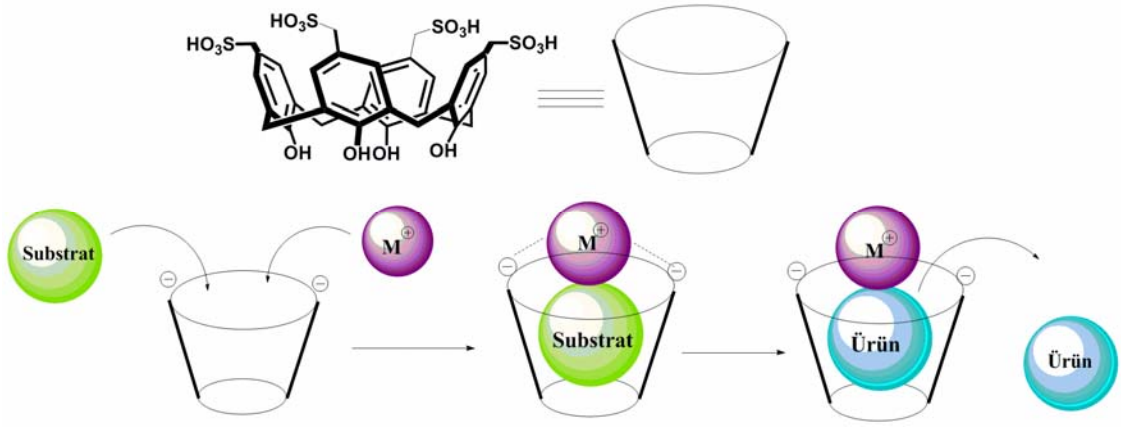


Şekil 1. 29. HPNP nin katalitik bölünme reaksiyonu



Şekil 1. 30. Kaliks[4]arenin piridin çinko kompleks yapıları ve referans piridin kompleks yapısı

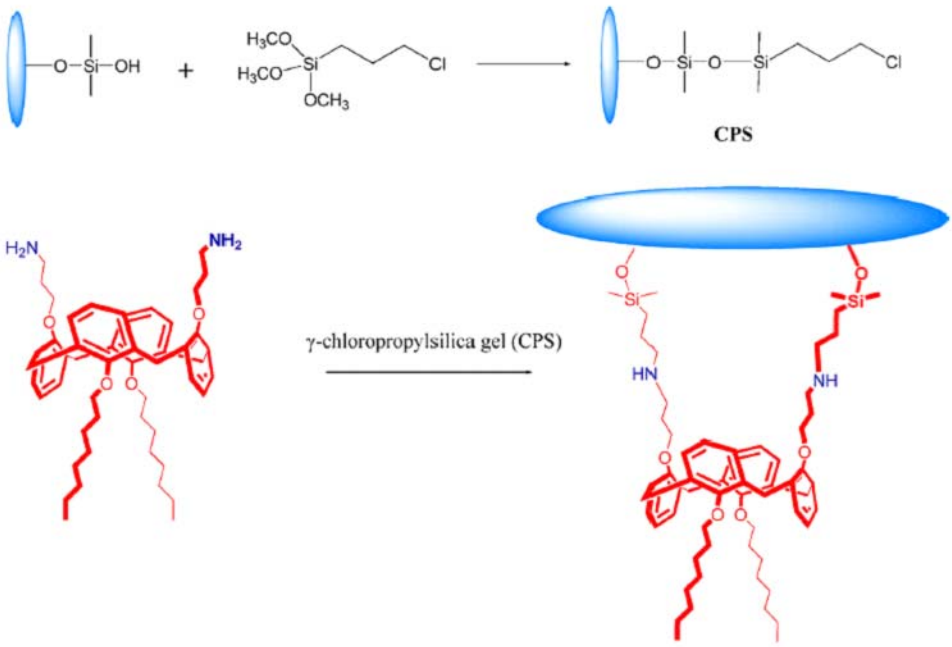
Bakirci ve ark. (Bakirci, 2006) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada sulu ortamda kendi kendine bir araya gelebilen (self-assembly) *p*-sulfonatokaliks[4]aren içeren makrosiklik yapıların metalloenzim olarak kullanımını incelemişler ve model yapılar sunmuşlardır (Şekil 1.31).



Şekil 1. 31. Kaliksaren içeren ve kendi kendine toplana bilen metalloenzim model yapısı

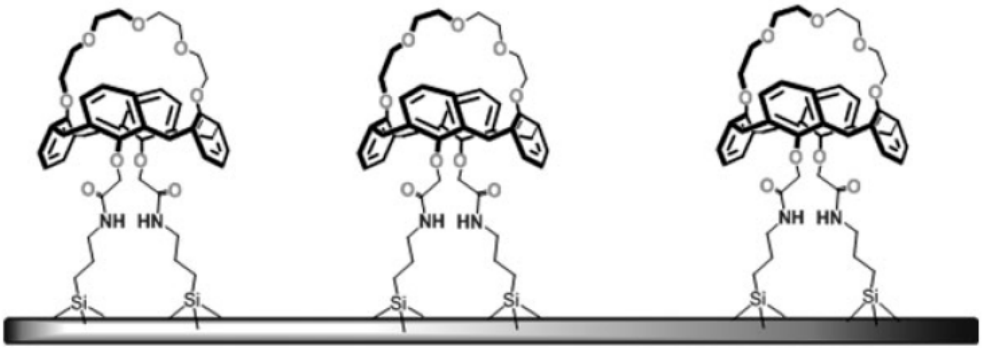
1.7.2. Sabit faz olarak kromotoğrafide kullanılması

Erdemir ve Yilmaz (Erdemir, 2010) silikajel yüzeyine 1,3-karşılıklı pozisyondaki kaliks[4]arenin oktil yapısını bağlayarak HPLC'de bazı fenol, aromatik amin ve ilaç türevlerinin ayrılmasında kullanmışlardır.



Şekil 1.32. Silika jel üzerine kaliks[4]arenin immobilizasyonu

Yine Erdemir ve Yilmaz (2011) silikajel yüzeyine kaliks[4]crown-5 molekülünü bağlayarak HPLC'de bazı fenol, aromatik amin ve ilaç türevlerinin ayrılmasında kullanmışlardır.

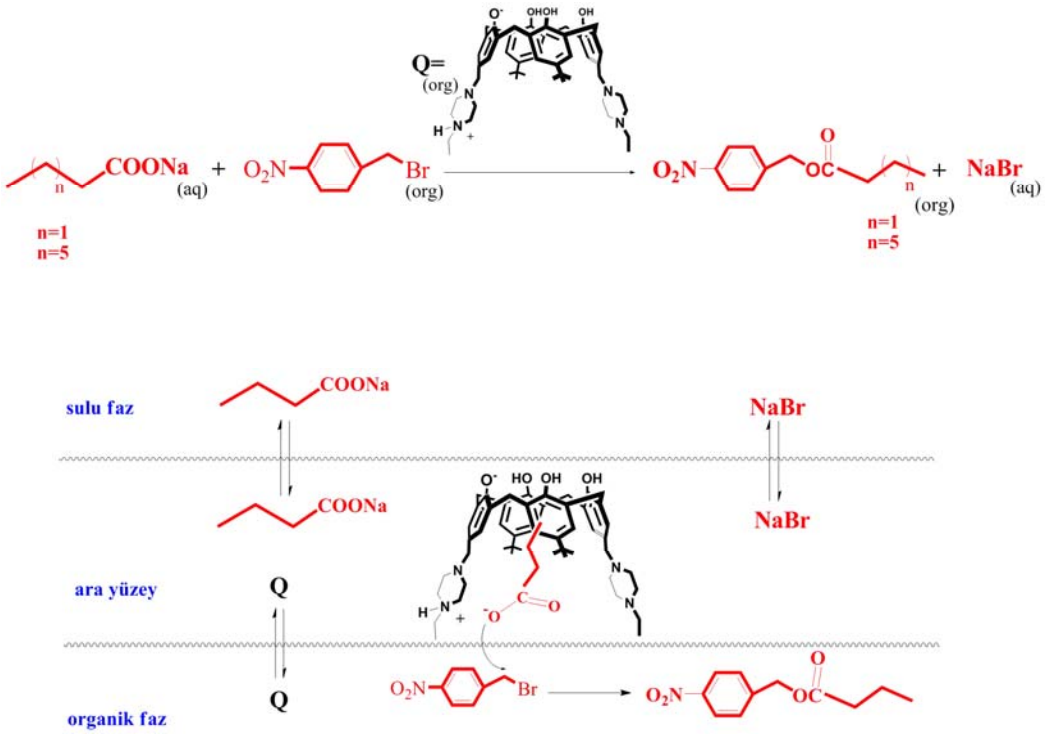


Şekil 1.33. İmmobilize olmuş kaliks[4]crown5 sabit fazı

1.7.3. Katalizör olarak kaliksarenler

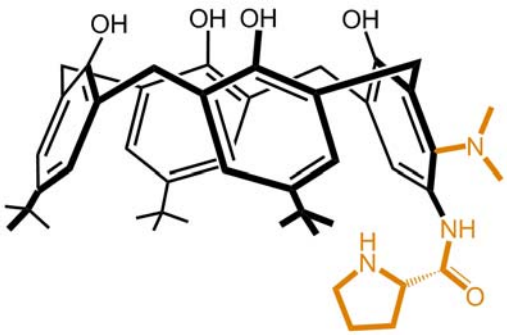
Akceylan ve Yilmaz (Akceylan 2011) yapmış oldukları bir çalışmada kaliks[4]arenlerin fenolik birimlerinin *p*-pozisyonunda alkil amin grupları bulunduran kaliks[4]arenleri sentezlemiş ve bu yapıları *p*-nitrobenzil bromür ile bazı alkali metal karboksilatlar arasında gerçekleşen ester oluşum reaksiyonlarında katalizör olarak

kullanmışlardır. *N*-etilpiperazin amin türevli kaliks[4]aren bileşiğinin bu ester oluşum reaksiyonunu yüksek verimle katalizlediğini tespit etmişlerdir.



Şekil 1.34. *N*-etilpiperazin amin türevli kaliks[4]arenin katalizlediği ester oluşum reaksiyon mekanizması

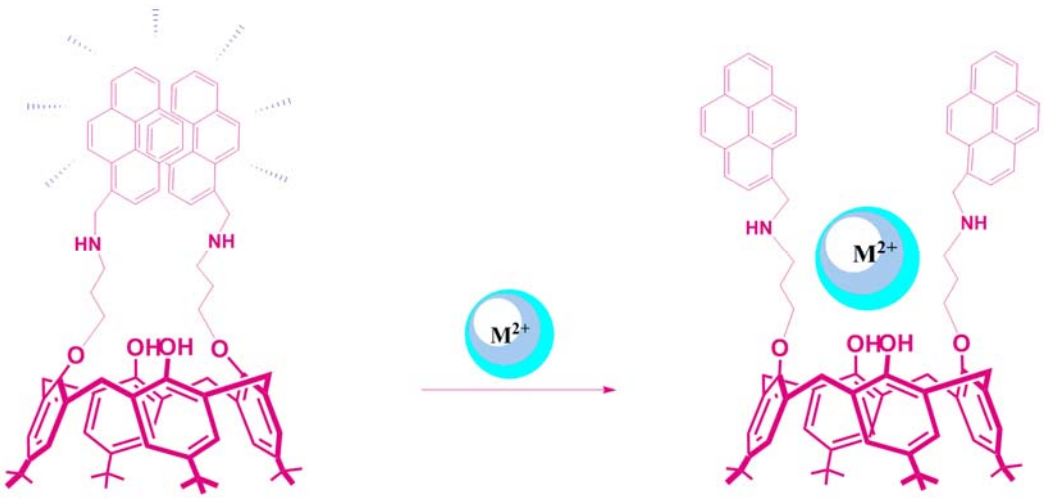
Huang ve grubu (Xu, 2008) L-pirolinamit içeren kaliks[4]aren bileşiğin sentezlemiş ve bu bileşiği aldehit ve ketonlar arasında gerçekleşen Aldol tipi reaksiyonlarda katalizör olarak kullanıp, asitik ortamda *p*-nitro benzaldehit ile siklopentanon arasında gerçekleşen reaksiyonda anti-aldol ürünü (%94ee) olarak katalizlediğini tespit etmişlerdir.



Şekil 1.35. L-pirolin amit grubu içeren amino türevli kaliks[4]aren yapısı

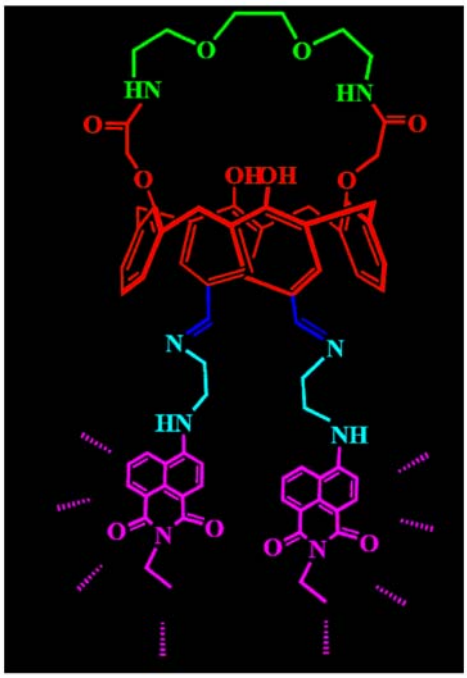
1.7.4. Sensör olarak kaliksarenler

Sahin ve Yilmaz (Sahin, 2011) yaptıkları bir çalışmada florojenik piren grubları içeren *p-ter*-bütil kaliks[4]aren bileşiği sentezleyip Cu^{2+} ve Pb^{2+} için sensör özelliği gösterdiğini bulmuşlardır.



Şekil 1.36. Piren grupları içeren *p-ter*-bütil kaliks[4]aren ile metal iyonunun kompleks yapısı

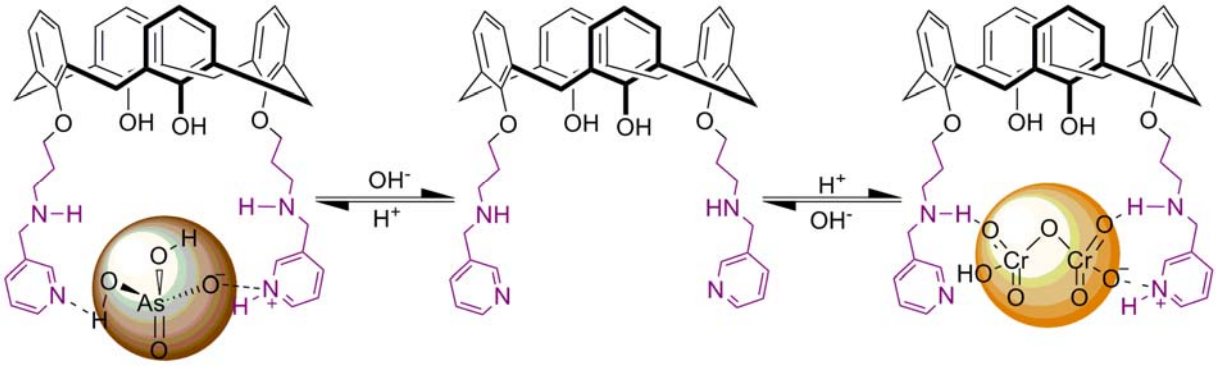
Sahin ve Yilmaz (Sahin, 2011) yaptıkları bir diğer çalışmada bakır iyonuna karşı seçimli florojenik naftil amit grubları içeren kaliks[4]aren bileşiği sentezlemişlerdir. Ayrıca ortamda katyon olarak (Na^+, Li^+, Mg^{2+}, Ni^{2+}, Ba^{2+}, Ca^{2+}, Cu^{2+}, Pb^{2+}, Zn^{2+}) ve anyon olarakda (F^-, Cl^-, Br^-, $H_2PO_4^-$, NO_3^-, I^-, HSO_4^-, CH_3COO^-) gibi yabancı iyonların varlığında bu iyonların seçimliliğe etkilerinide UV, NMR ve florumetri gibi teknikler kullanarak incelemişlerdir.



Şekil 1.37. Naftilamit grupları içeren kaliks[4]aren yapısı

1.7.3. Molekül / iyon taşıyıcı kaliksarenler

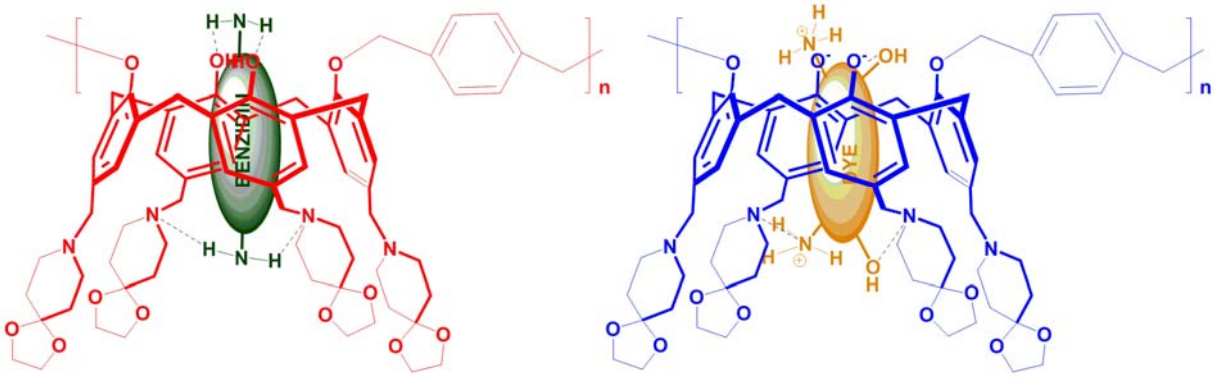
Bayrakcı ve ark. (Bayrakcı, 2009) sentezledikleri farklı piridin grupları ihtiva eden kaliks[4]aren bileşikleri ile hem kromat hemde arsenat molekülleri arasındaki kompleksleşme çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 1. 38. Piridin türevli kaliks[4]arenlerin anyon kompleks yapıları

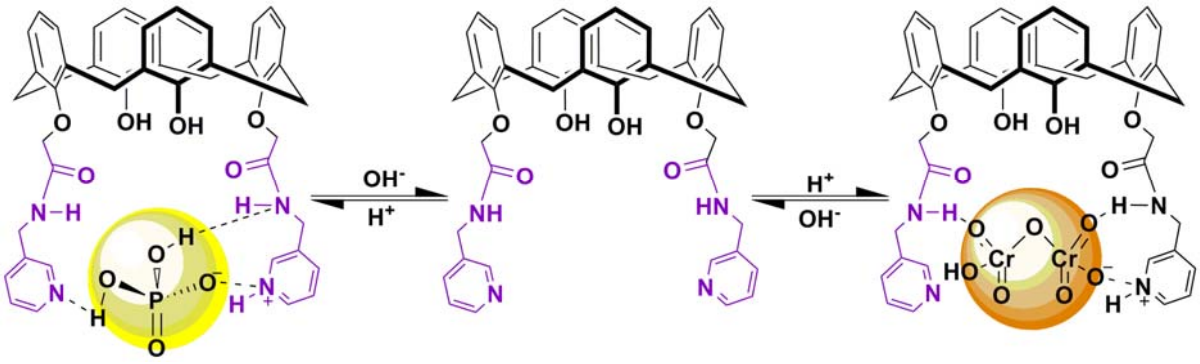
Akceylan ve ark. (Akceylan, 2009) kaliks[4]arenin Mannich baz tipi bir türevini sentezleyip dibromoksilen ile etkileştirerek bir kaliks-kopolimer yapısı sentelemişler ve

bu yapının kanserojen azo boyaların ve aromatik aminlerin uzaklaştırımasında kullanmışlardır.



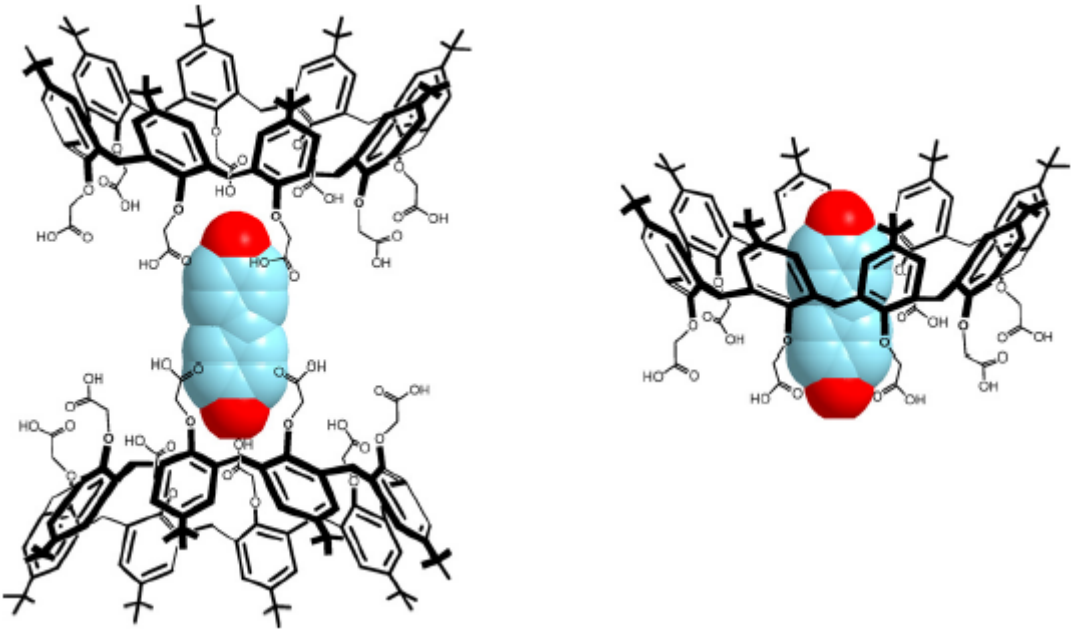
Şekil 1. 39. Azo boya ve aromatik aminler ile kaliks-kopolimerin yapmış olduğu kompleks yapısı

Yine bayrakcı ve ark. (Bayrakcı, 2010) farklı piridin amit yapılı kaliks[4]aren bileşiklerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin fosfat ve kromata karşı anyon bağlama çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir.



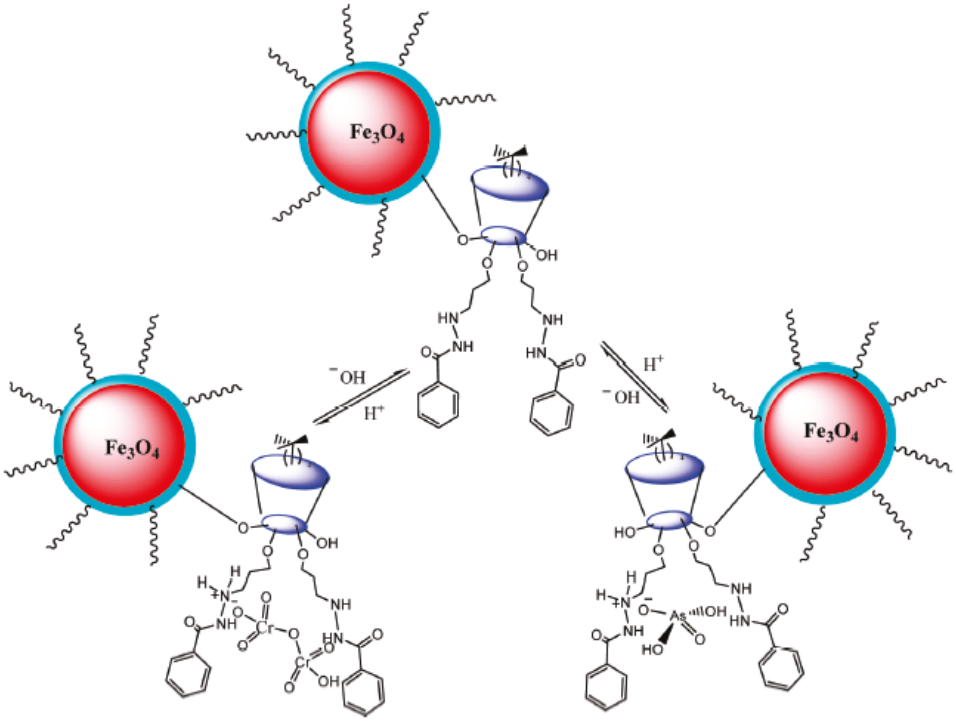
Şekil 1.40. Piridin amit yapılı kaliks[4]aren ve anyon kompleksleri

Erdemir ve ark. (Erdemir, 2009) yapmış oldukları bir çalışmada, farklı halka çaplarına sahip kaliksaren türevlerinin karboksilik asit ve metil esterlerini sentezleyerek kanserojen aromatik amin yapılarının sulu ortamdan uzaklaştırma çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Elde edilen sonuçlardan karboksilik asit türevlerinin amin yapıları ile güçlü hidrojen bağları yaparak aromatik aminlerin sulu ortamdan etkili bir şekilde taşındığını tespit etmişlerdir.



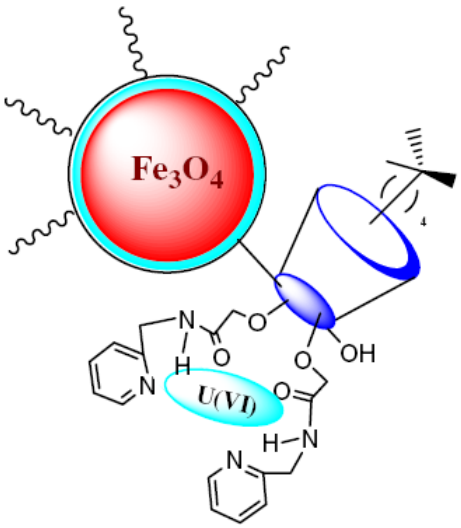
Şekil 1.41. Farklı halka çaplarına sahip kaliksarenlerin karboksilik asit yapıları ile aromatik aminlerin muhtemel kompleks yapıları

Sayin ve Yilmaz (Sayin, 2011) manyetik nano parçacık üzerine immobilize olmuş kaliks[4]aren bileşiklerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin arsenat, kromat ve uranyum bağlama yeteneklerini incelemişlerdir.



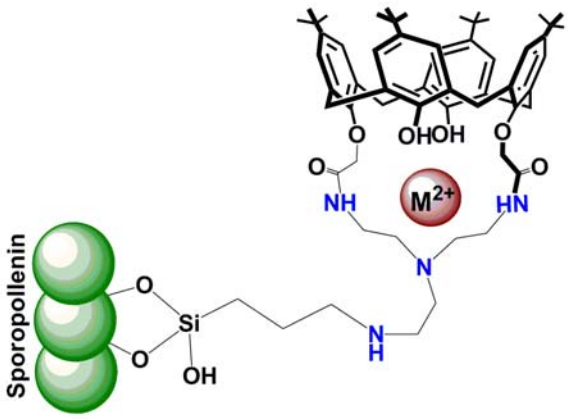
Şekil 1.42. Manyetik nano parçacık ile arsenat ve kromat kompleks yapıları

Sayin ve Yilmaz (Sayin, 2011) yapmış oldukları bir diğer çalışmada kaliks[4]arenin fenolik birimlerinden amit bağları ile fonksiyonlandırılmış yeni kaliksaren yapıları sentezleyerek bu yapıları manyetik nano parçacık üzerine immobilize etmişlerdir. Kaliksaren içeren bu manyetik nano parçacıklarının uranyum bağlama yeteneklerini incelemişlerdir.



Şekil 1.43. Kaliksaren içeren manyetik nano parçacık ve uranyum kompleks yapısı

Gubbuk ve ark. (Gubbuk, 2012) gerçekleştirdikleri bir çalışmada kaliks[4arenin taç eter türevlerini sporopollen üzerine immobilize ederek bakır, kurşun ve çinko bağlama özelliklerini incelemişlerdir.

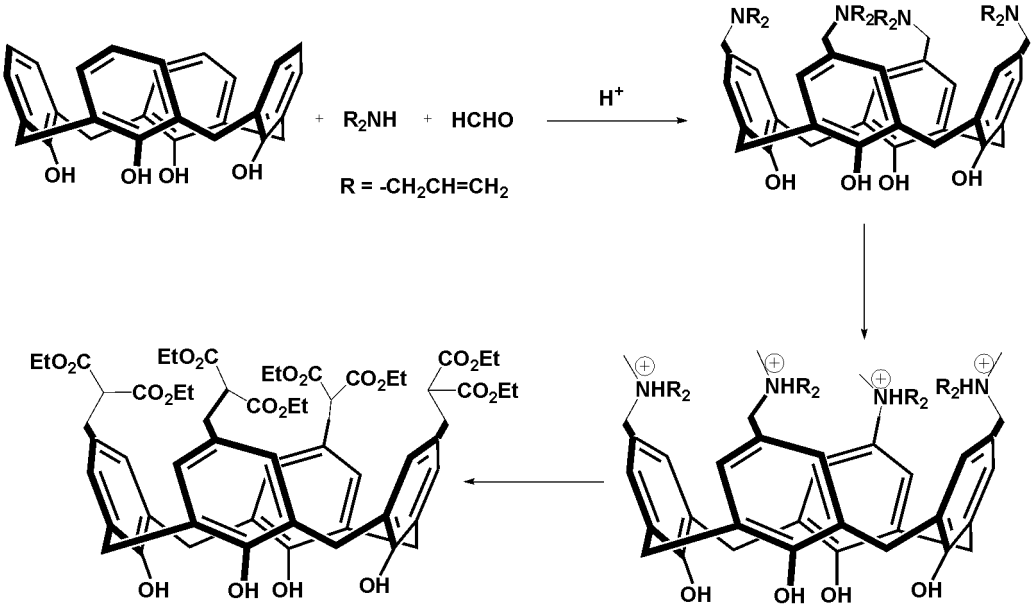


Şekil 1.44. Sporopollen üzerine immobilize olmuş kaliks taç eter ve metal kompleks yapısı

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

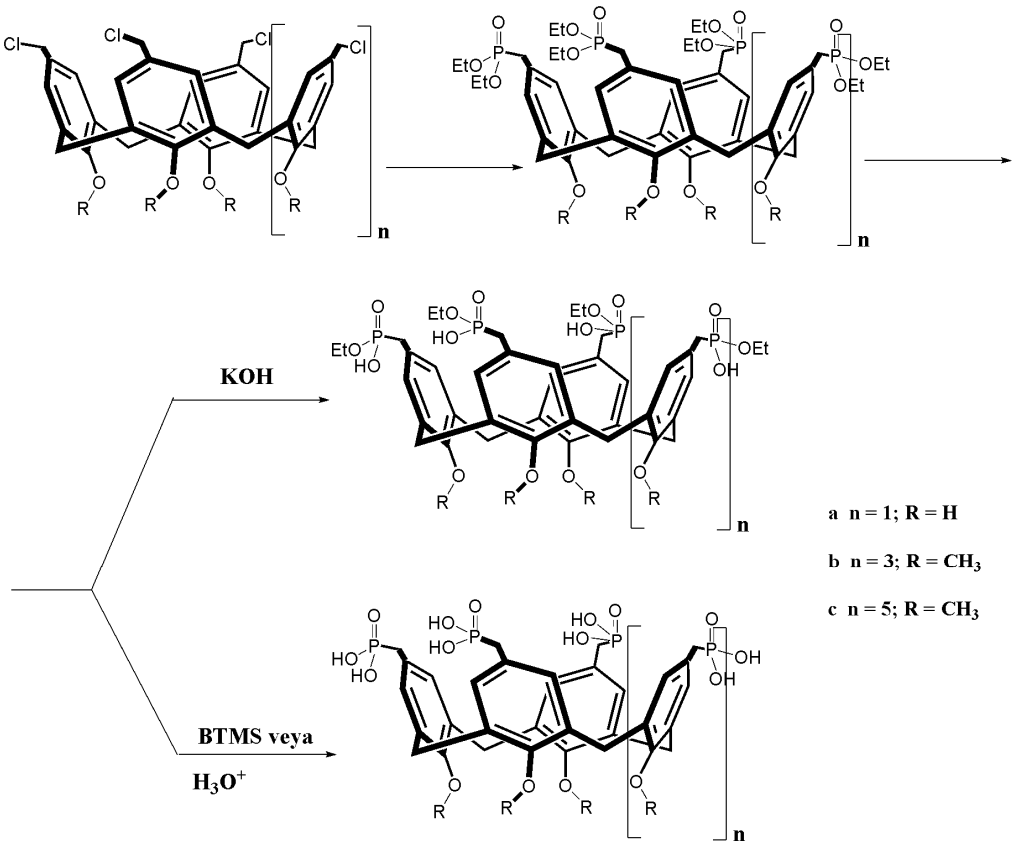
Kaliksarenler hem polar hem de apolar bölgeler içeren makromoleküllerdir. Aromatik halkanın para pozisyonuna veya fenolik oksijen atomuna değişik gruplar bağlanarak kolaylıkla modifiye edilebilinir ve amaca uygun yapılar sentezlenebilir. Genel itibari ile kaliksaren moleküllerinin sudaki çözünürlüğü düşük olduğundan birçok biyolojik uygulamada kullanımını sınırlı hale getirmiştir. Bu zorluğu aşmak için yapının para pozisyonundan veya fenolik oksijen kısımlarından nötr, katyonik veya anyonik farklı gruplar ile fonksiyonlandırılması ile suda çözünebilen formları sentezlenmiştir. Modifiye edilen bu bileşiklerin sayesinde birçok biyolojik alanda kaliksaren moleküllerinin varlığıda kabul görmüştür.

Gutsche ve Alam (Gutsche, 1988) yaptıkları bir çalışmada Mannich reaksiyonu üzerinden gerçekleşen bir sentez çalışmasında suda çözünebilen aminometil kaliks[n]aren ve karboksietil kaliks[n]aren yapılarını sentezlemiş ve bu yapıların bazı aromatik hidrokarbon bileşikleri ile olan kompleksleşme çalışmalarını gerçekleştirmiştir.



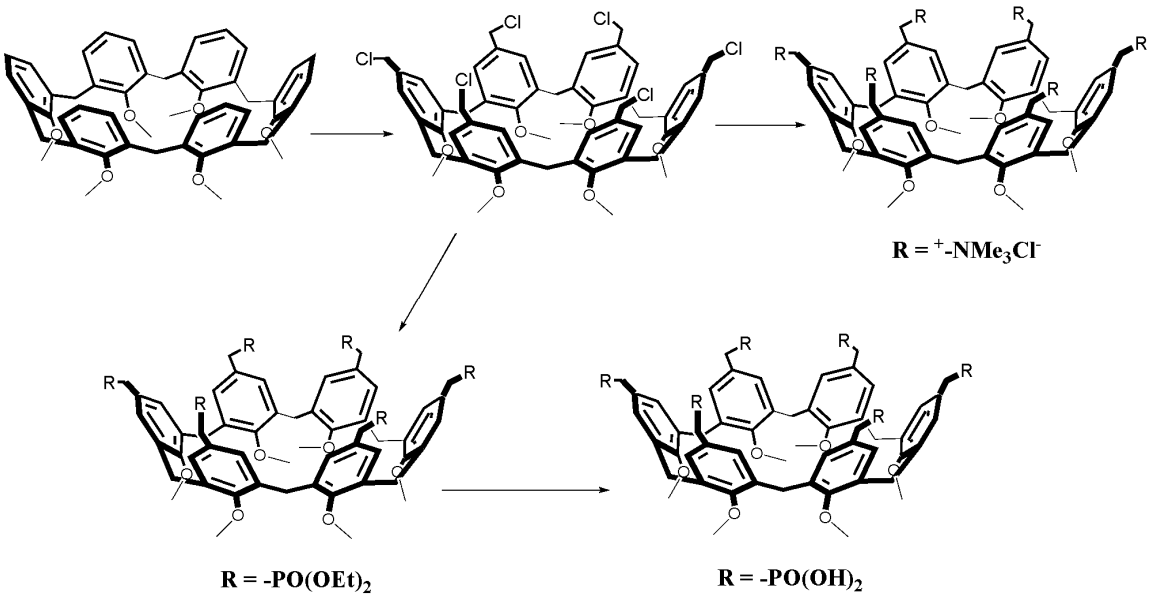
Şekil 2. 1. Aminometil kaliks[n]aren ve karboksietil kaliks[n]aren yapıları

Almi ve ark. (Almi, 1989) yaptıkları bir çalışmada farklı halka boşluklarına sahip kaliksaren yapılarını sentezlemiş ve bu yapılarının para pozisyonundan kloro metilleyerek suda çözünebilen kaliksfosfonat yapılarını sentezlemişlerdir.



Şekil 2. 2. Suda çözünebilen *p*-fosfonato kaliks[n]aren yapıları

Arimura ve ark. (Arimura, 1989) yaptıkları bir çalışmada hem anyonik hemde katyonik türevli suda çözünebilen kaliks[6]aren yapılarını sentezlemişler ve bu yapıların host-guest kompleks yeteneklerini 1-anilinonaftalen-8-sülfonat molekülüne karşı incelemişler ve sulu ortamda hidrofobik yapıların kompleksleşmeyi olumlu yönde etkilerken seçimliliğin ise elektrostatik etkileşimlerle gerçekleştiğini vurgulamışlardır.

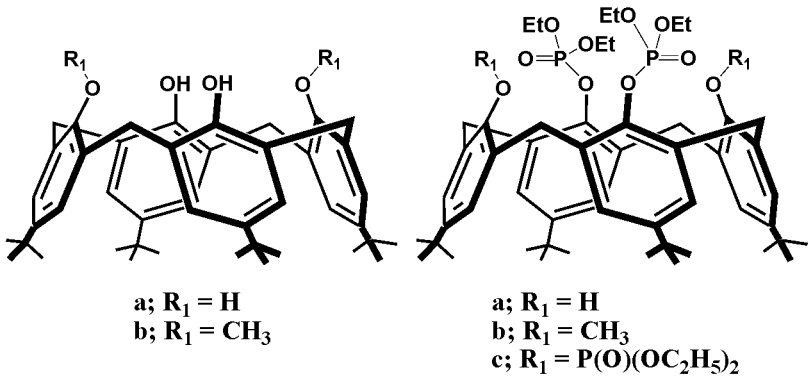


Şekil 2. 1. Anyonik ve katyonik türevli suda çözünebilen kaliks[6]aren yapıları

Nagasaki ve ark. (Nagasaki, 1991) gerçekleştirdikleri bir başka çalışmada uranyum iyonunun sulu ortamda fosfat yapıları ile kompleksleşme yeteneklerini incelemek için *p*-fosfonato kaliks[6]aren yapılarını sentezlemiş ve bu yapıların uranyum molekülü ile mükemmel kompleks yaptıklarını göstermişlerdir.

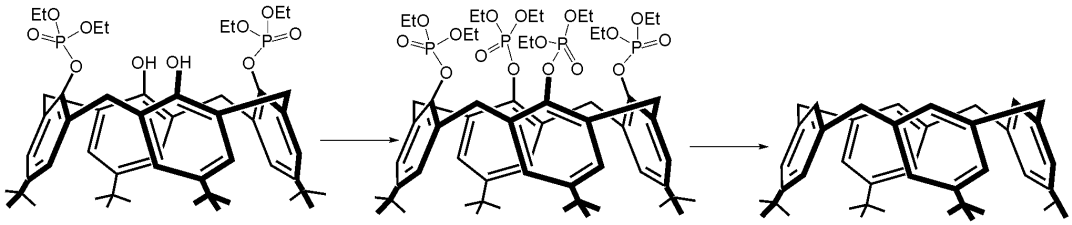
Kaliksaren bileşiklerini fosfat türevlerine dönüştürme çalışmalarından bazılarıda fenolik OH grupları (orto) üzerinden gerçekleştirilen reaksiyonlardır. Burada elde edilen *o*-fosfonato kaliksaren türevleri, kaliksaren yapısı üzerinde mevcut olan fenolik OH gruplarının tersiyer gupları gibi yapıdan uzaklaştırılması için anahtar rol oynamıştır. Bu *o*-fosfonato kaliksarenlerden yola çıkılarak de-hidroksillenmiş kaliks[n]aren yapıları yüksek verimde sentezlenmiştir.

Ting ve ark. (Ting, 1990) yapmış oldukları bir çalışmada kaliks[4]aren yapılarının de-hidroksilasyon reaksiyonlarını ilk kez gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmalarında gerek seçimli gerekse dörtlü türevlendirme ile *o*-fosfonato kaliksaren yapılarını uygun bazik ortamda dietil klorofosfat ile reaksiyonundan sentezlenmişler ve elde edilen fosfat yapılarını sıvı amonyum ile potasyum varlığında -60 ºC de reaksiyona sokarak de-hidroksillenmiş türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır (şekil 2.4).

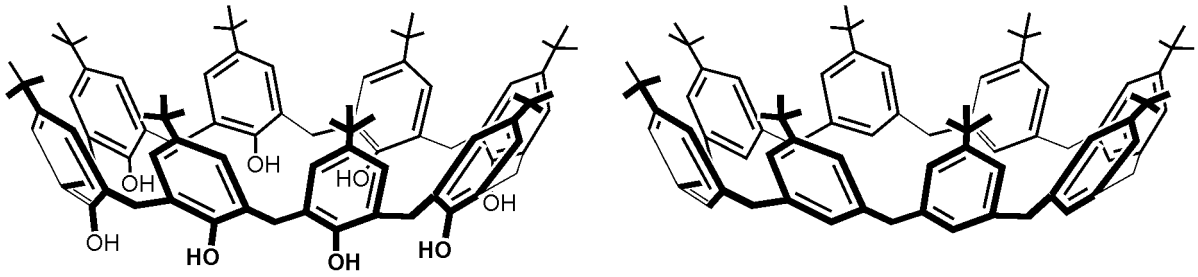


Şekil 2. 4. De-hidroksillenmiş kaliks[4]aren yapıları

Goren ve Biali (1990) gerçekleştirdikleri bir çalışmada kaliks[4 ve 8]arenlerin dietil fosfat esterlerini sentezlemişler ve bu yapıların sıvı amonyak varlığında indirgenme reaksiyonlarını gerçekleştirerek ve tetra-*p*-t-butil[l^4] ve okta-*p*-t-butil[1^8] metasiklofanları sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.5 ve 2.6).



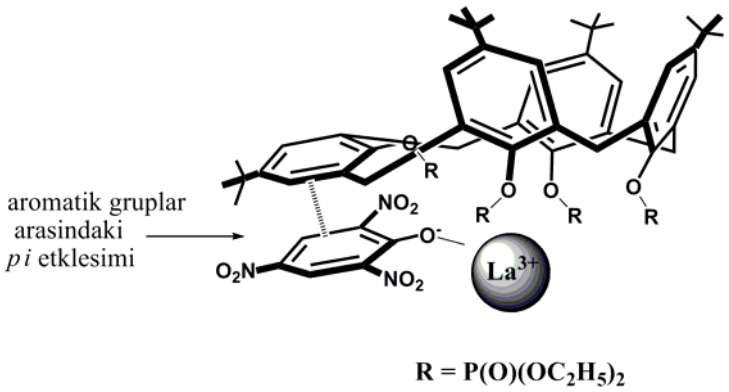
Şekil 2. 52. tetra-*p*-t-butil[l^4]-metasiklofan yapısının sentez şeması



Şekil 2. 6. okta-*p*-t-butilkaliks[8]aren ve okta-*p*-t-butil[l^8]-metasiklofan yapısı

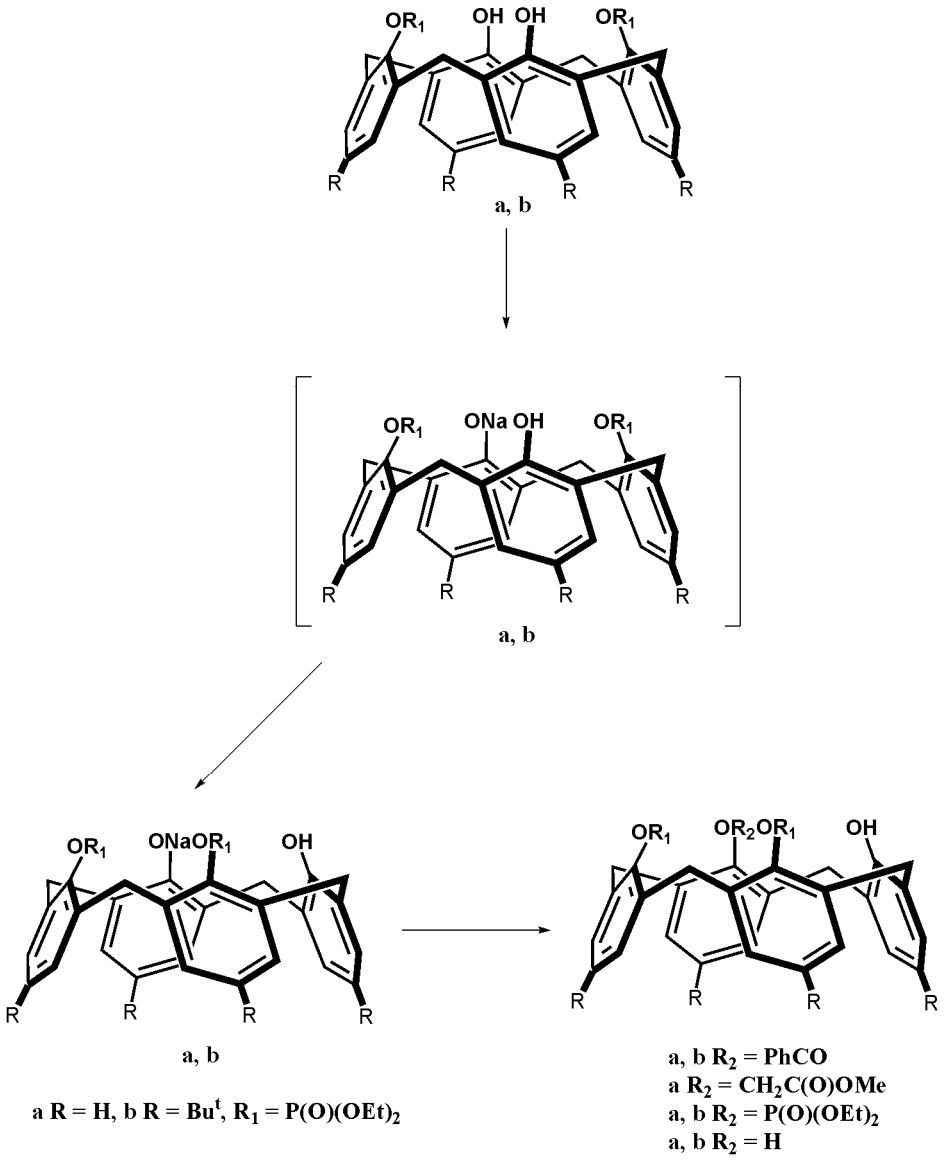
Harrowfield ve ark. (Harrowfield, 1996) *o*-fosfonato kaliks[n]arenler ve nadir toprak metallerinin ekstraksiyonu üzerine gerçekleştirdikleri bir çalışmada, bu metallerin pikrat tuzlarının sulu fazdan organik faza fosfat ester grupları sayesinde yüksek oranda taşındığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bazı 1:1 ve 2:1 (M:L) oranlı

kompleks yapılarının x-ray çalışmalarınıda gerçekleştirerek bağlanma oranları hakkında bilgi vermişlerdir (Şekil 2.7).



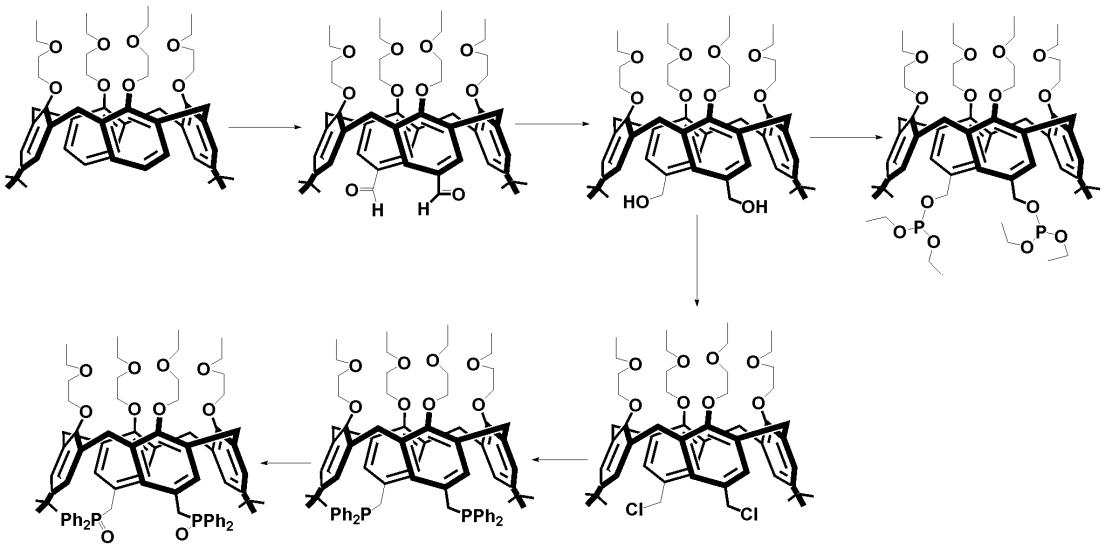
Şekil 2. 7. o-Fosfonato kaliks[4]aren pikrat molekülünün muhtemel etkileşimi ve kaliksaren-lantanit kompleksi

Markovsky ve ark. (Markovsky, 1996) asimetrik sübstitüe kaliks[4]aren yapılarını sentezlemek amacı ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada, 1,3-bis(dietoksifosforil)-kaliks[4]arenlerin mono sodyum türevlerini 1,2-bis(dietoksifosforil)-kaliks[4]arenlerine dönüştürmeyi başarmışlardır. Ayrıca bu çalışmada şaşırtıcı olarak yapının *O,O*-fosforotropik yeniden düzenleme reaksiyonu üzerinden bir fosfat esterinin komşu OH grubuna doğru kayarak 1,3 pozisyonunda 1,2 pozisyonuna dönüştüğünü tespit etmişlerdir (Şekil 2.8).

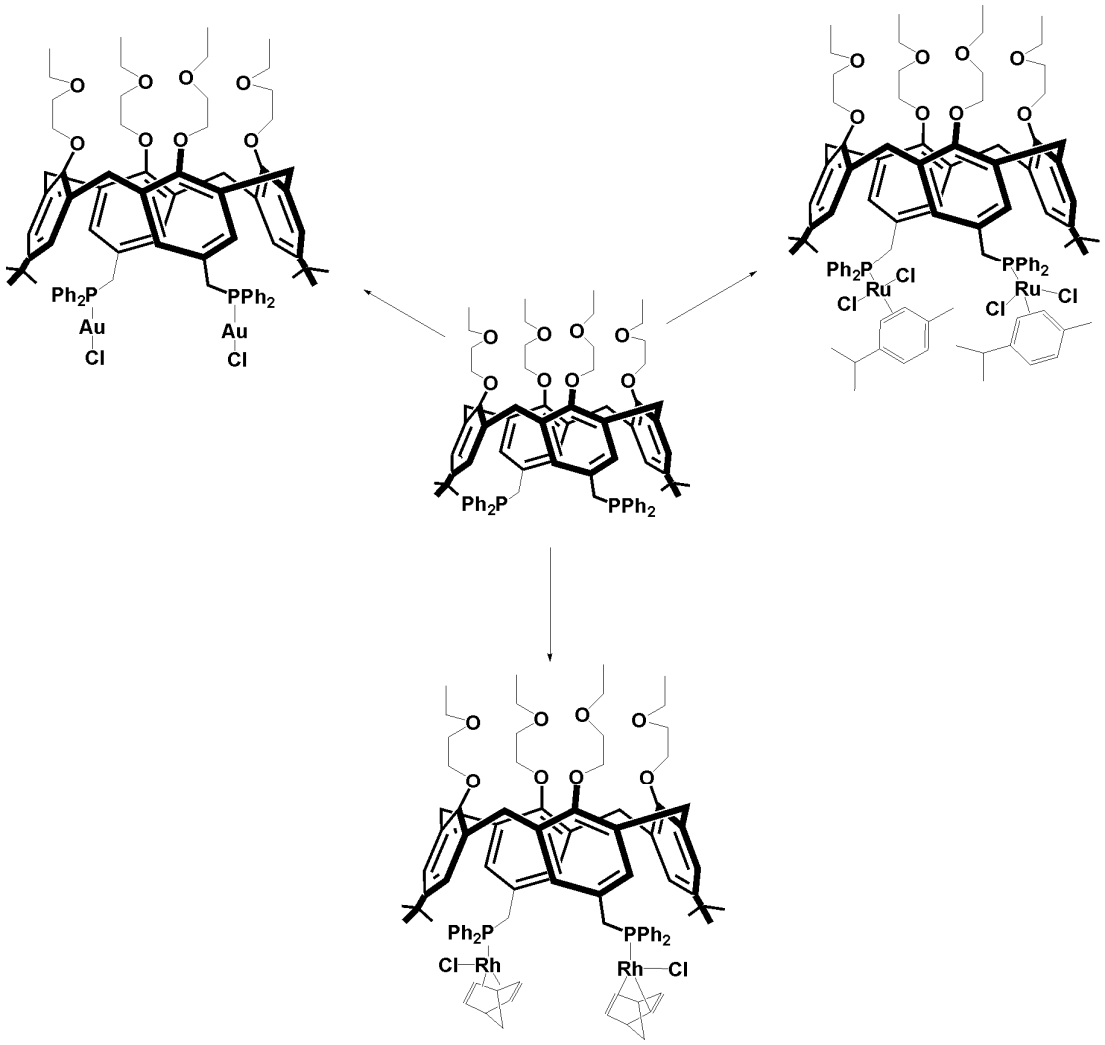


Şekil 2. 8. 1,2-bis(dietoksifosforil)-kaliks[4]aren yapılarının sentez şeması

Bagatin ve ark. (Bagatin, 1999) fenolik birimlerin *p*-pozisyonunda fosfor içeren yeni kaliks[4]aren ligandarı sentezlemiş ve bu ligandların altın, rutenyum ve rodyum metal komplekslerini oluşturmuşlardır. Bu ligantlar içerisinde rodyum içeren molekülün, trietilamin varlığında strenin hidroformilasyon reaksiyonunu katalizlediğini gözlemlemiş ve bu yapının olefinlerin hidroformilasyon reaksiyonları için önemli bir katalitik aktiviteye sahip olabileceği sonucuna varmışlardır (Şekil 2.9 ve 2.10).

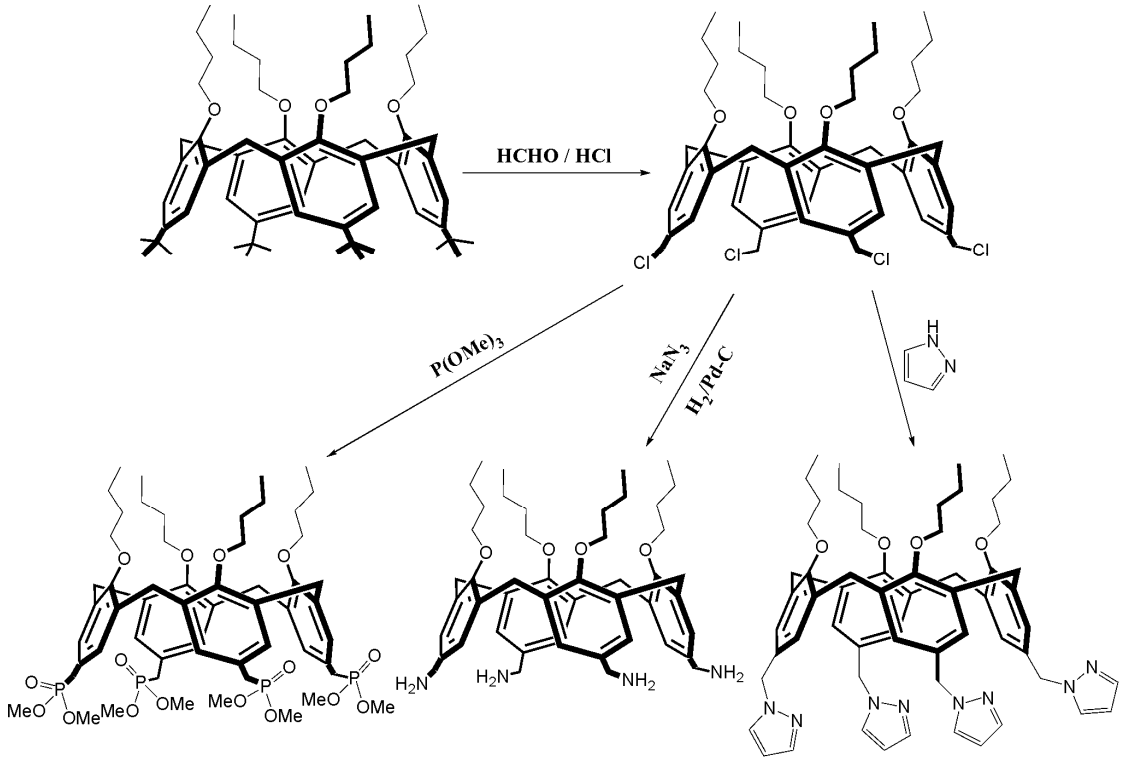


Şekil 2. 9. Fenolik birimlerin *p*-pozisyonundan fonksiyonlandırılmış kaliks[4]fosfonatların sentezi



Şekil 2.10. Tetraeterik kaliks[4]fosfonat ve metal kompleks yapılarının sentezi

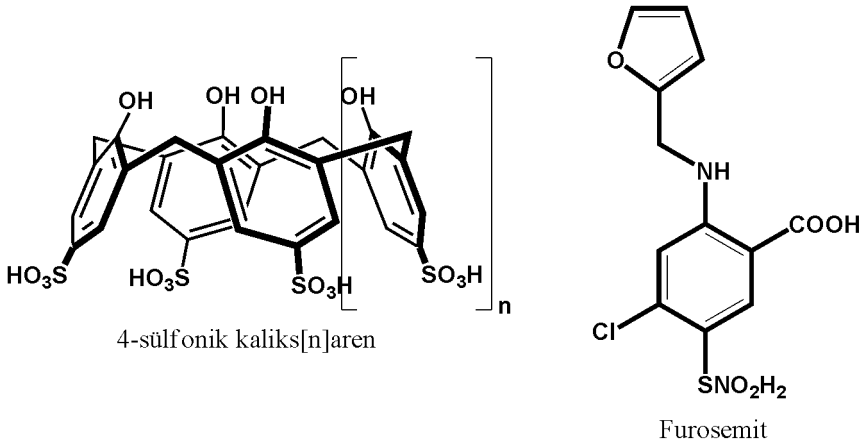
Zadmard ve ark. (Zadmard, 2002) polar çözücülerde suda çözünebilen kaliksaren yapılarının kendi kendine toplanma (self-assembly) çalışmaları için farklı polar ve apolar gruplara sahip suda çözünen katyonik ve anyonik kaliksaren yapıları sentezlemişlerdir. Bu çalışmada katyonik ve anyonik türevlerin polar sistemlerde bir arada kaldıklarını ve bu yapının gerek hassas organik moleküllerin çözücü çerisinde korunumunu gerekse ilaçların kontrollü salınımını ve kapsül içindeki katalizi için bir model kompleks yapısı olduğunu vurgulamışlardır.



Şekil 2. 11. Self-assembly model çalışması ve suda çözünebilen kaliks[4]aren yapıları

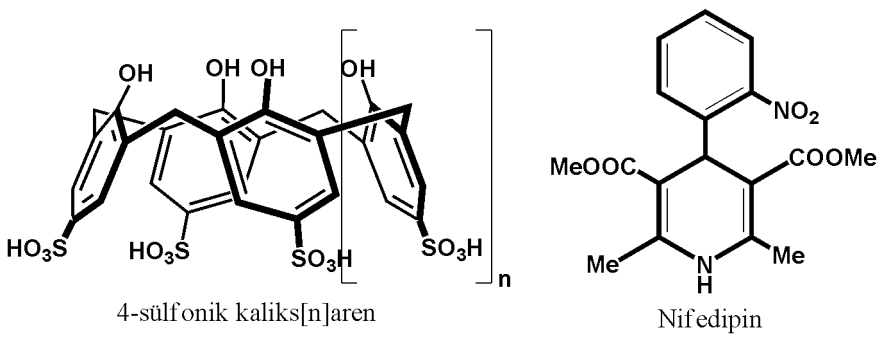
Yang ve Villiers (Yang, 2004[a]) suda çözünen sülfonato kaliks[n]arenleri kullanarak gerçekleştirdikleri bir çalışmada, farmakolojik alanda sıklıkla kullanılan siklodekstrinlere benzer boşluklu yapıya sahip olan kaliksarenlerin ilaç çözünürlük ajanı olarak kullanımını furosemit ilaç molekülüne karşı denemişler ve elde edilen sonuçlardan kaliksaren molekülleri ile idrar söktürücü olarak kullanılan ve sudaki çözünürlüğü çok düşük olan furosemit ilaç molekülünün konuk-konak kompleks yapısı oluşturduğunu gözlemlemişler ve kompleksin yapısını incelemişlerdir. Yine aynı çalışmada hem bu boşluklu kaliksaren yapısının hem de artan kaliksaren konsantrasyonunun furosemit molekülünün sudaki çözünürlüğüne olan etkisini

incelemişler ve kayda değer ölçüde ilaç molekülünün çözünürlüğünün artırıldığını rapor etmişlerdir (Şekil 2.12).



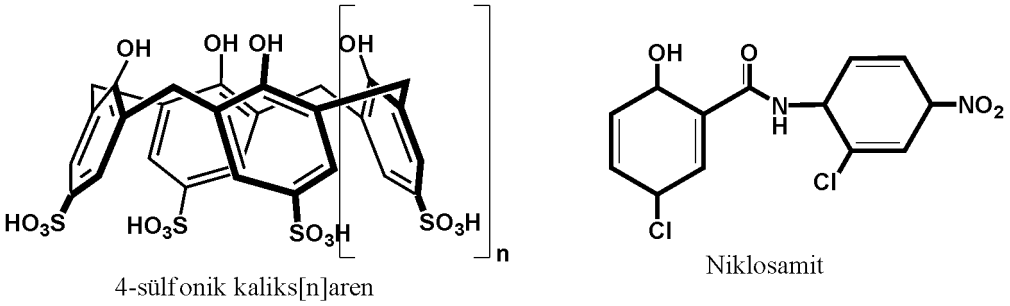
Şekil 2. 12. Furosemit ve 4-sülfonik kaliks[n]aren yapıları (n: 1, 3 ve 5)

Yine aynı yıl Yang ve Villiers (Yang, 2004[b]) suda çözünen sülfonato kaliks[n]arenleri kullanarak özellikle kalp-damar hastalıklarında, hipertansiyon ve beyinsel iskemi (kansızlık) gibi bir çok hastalığın tedavisinde sıklıkla kullanılan ve sudaki çözünürlüğü 5-6 μg/mL gibi çok düşük seviyelerde seyreden nifedipin ilaç molekülünün çözünürlüğünü artırmayı başarmışlardır. Bu çalışmada gerek kaliksaren iskeletinin boşluk çapının gerekse artan kaliksaren konsantrasyonunun ilaç çözünürlüğünü artırdığını gözlemlemişlerdir. Faz çözünürlük deneylerinden elde edilen sonuçlara göre, ilacın çözünürülüğünü artıran kompleks yapısının; 1:1 oranında (ilaç:kaliksaren) olduğunu ve kaliksarenin boşluk yapısına bir ilaç molekülünün konuk-konak kompleksleşme ile yerleştiğini rapor etmişlerdir (Şekil 2.13).



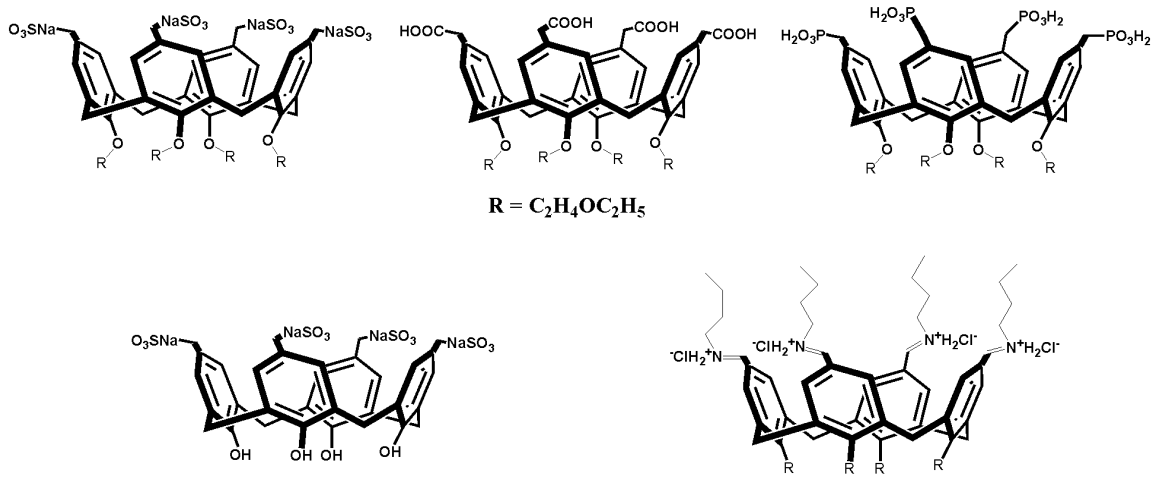
Şekil 2. 133. Nifedipin molekülünün ve 4-sülfonik kaliks[n]aren yapıları (n: 1, 3 ve 5)

Yang ve Villiers (Yang, 2005) gerçekleştirdikleri bir diğer çalışmada sudaki çözünürlüğü 230 ng/mL olan ve tenya ve solucanlara karşı solucan düşürücü olarak kullanılan niklosamit ilaç molekülü üzerine sülfonato kaliks[n]arenlerin çözünürlük etikisini inceleyen bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada kaliksaren-ilaç konuk-konak kompleks yapısı incelenmiş ve faz çözünürlük deneyleriylede kompleks yapısı hakkında bilgi vermişlerdir. Ayrıca farmolojik alanda ilaç çözünürlük ajanı olarak sıklıkla kullanılan siklodekstrin molekülleri ile kaliksaren moleküllerinin karışım halinde niklosamidin çözünürlüğü üzerine olan etkileşimlerini incelemişlerdir. Artan kaliksaren konsantrasyonu ve boşluk çapına göre niklosamit molekülünün sudaki çözünürlüğünü artırmayı başarmışlardır.



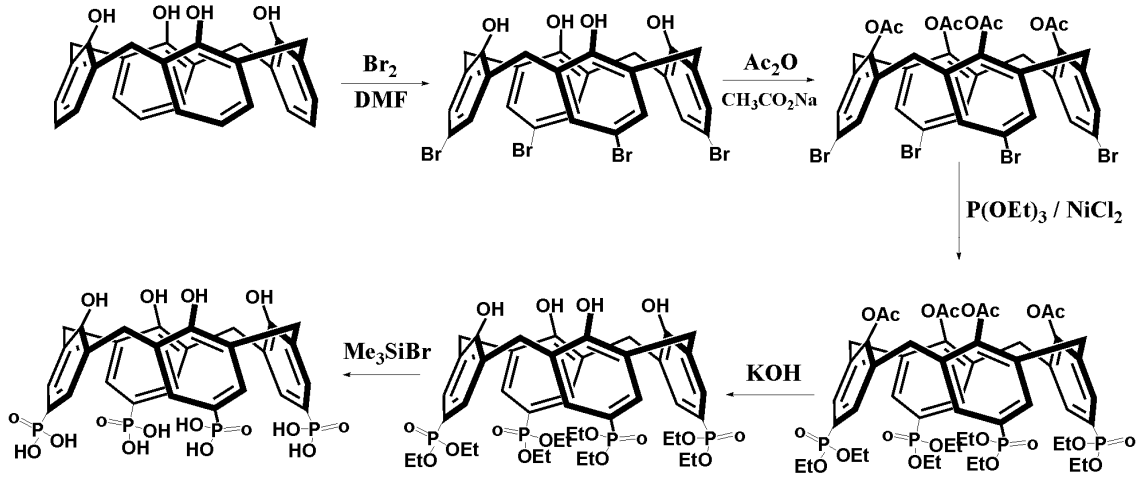
Şekil 2. 4. Niklosamit ve 4-sülfonik kaliks[n]aren yapıları (n: 1, 3 ve 5)

Corbellini ve ark. (Corbellini, 2005) yaptıkları bir çalışmada tetraamidinyum, sülfat, karboksil ve fosfat türevli farklı zıt yüklü kaliksaren yapıları sentezlemişler ve metanol-su gibi polar sistemlerde bu yapıları moleküler kapsül oluşturma özelliklerini incelemişlerdir.



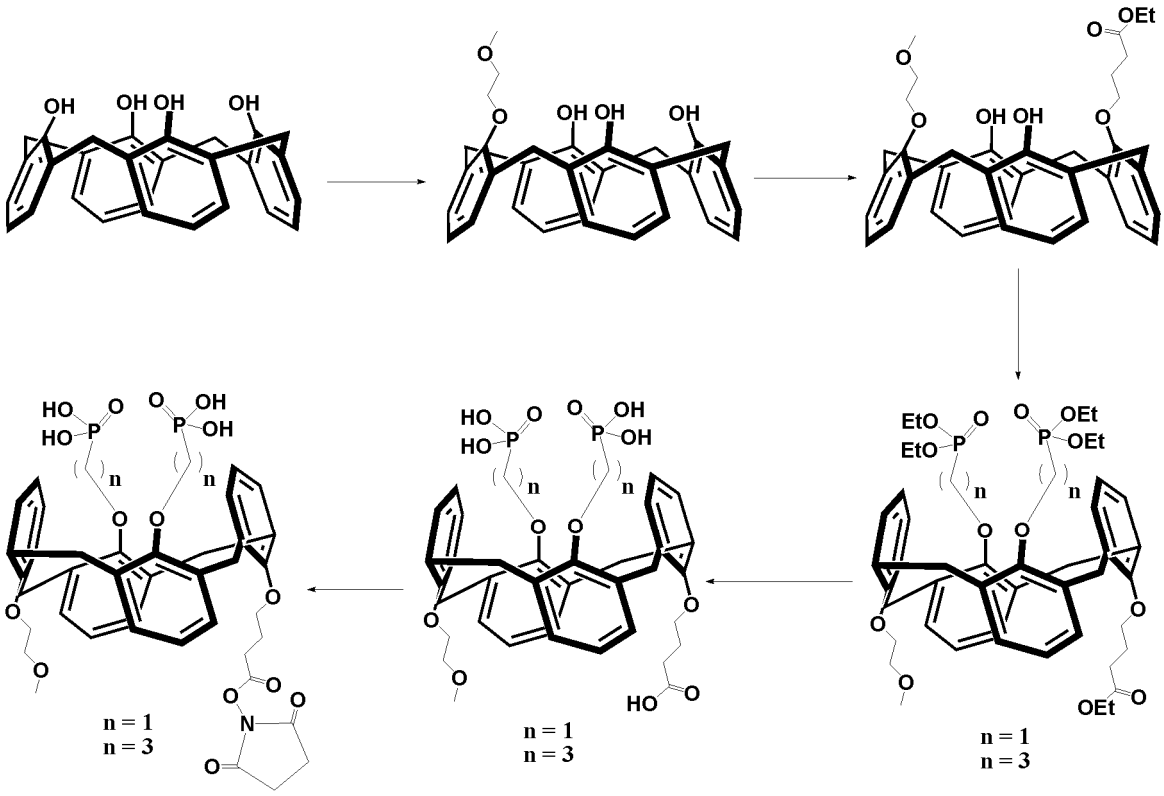
Şekil 2. 15. Tetraamidinyum, sülfat, karboksil ve fosfat türevli farklı zıt yüklü kaliks[4]aren yapıları

Clark ve ekibi. (Clark, 2008) yaptıkları bir çalışmada yüksek verimde suda çözüne bilen *p*-substitue kaliks[4]aren fosfonik asit türevleri sentezleyerek bu moleküllerin kendi kendine toplanma (self-assembly) çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.16).



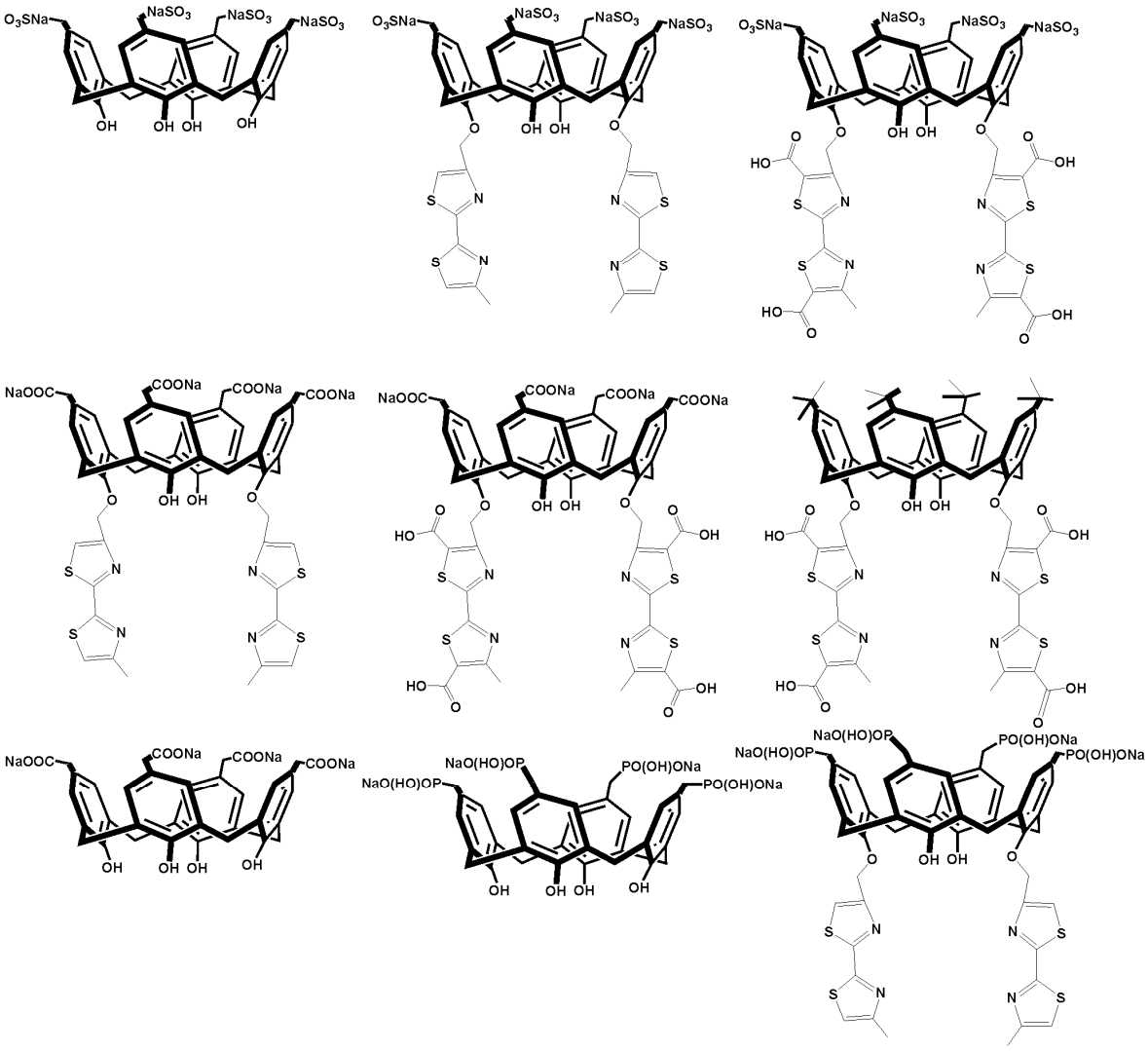
Şekil 2. 5. *p*-Fosfonik asit kaliks[4]arenlerin sentez şeması

Maroun ve ark. (Maroun, 2009) gerçekleştirdikleri bir çalışmada hem fosfat grupları hemde *N*-süksinimit-4okza-bütirat grupları içeren 1,3-alterna kaliks[4]aren yapıları sentezlemişler ve bu yapıları uranyum immobilizasyon çalışmalarında başarı ile kullanmışlardır (Şekil 2.17).



Şekil 2. 17. Fosfat ve *N*-süksinimit-4-okza-bütirat grupları içeren 1,3-alterna kaliks[4]aren bileşiğinin sentezi

Mourer ve ark. (Mourer, 2010) gerçekleştirdikleri bir çalışmada suda çözüne bilen farklı bitiazol türevli kaliks[4]aren yapıları sentezlemişler ve bu yapıların (HIV-1 III B/MT4, HIV-1 LAI/CEM-SS, HIV-1 Bal/PBMC) gibi bazı HIV virüslü hücreler üzerine anti-HIV özelliklerini ve toksik özelliklerini incelemişler ve 10-50 μM kaliks konsantrasyon aralığında antiviral aktiviteler sergilediklerini tespit etmişlerdir (Şekil 2.18).

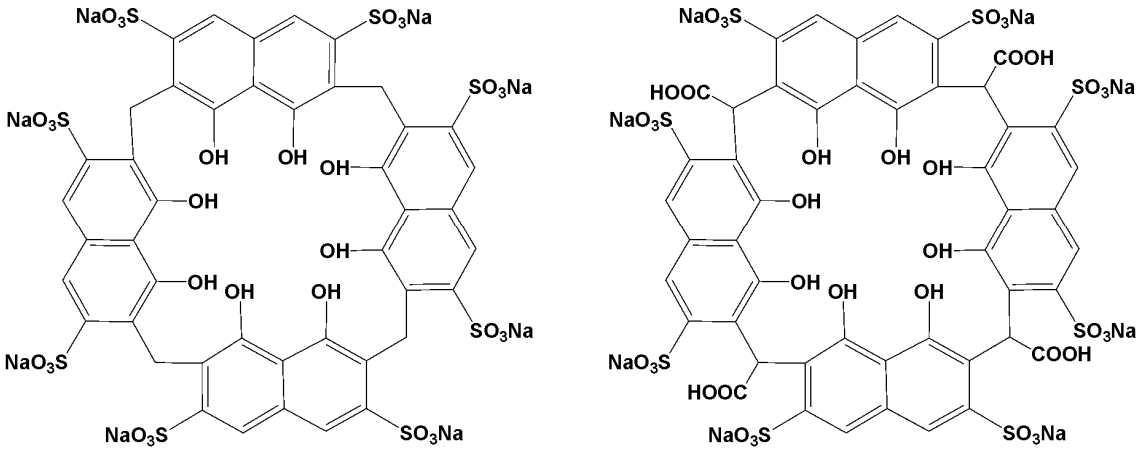


Şekil 2.18. Antiviral aktivitelere sahip bitiyazol türevli kaliks[4]aren yapıları

2.1. Kaliksarenlerin Biyoaktif Özellikleri

2.1.1. Antiviral özellikleri

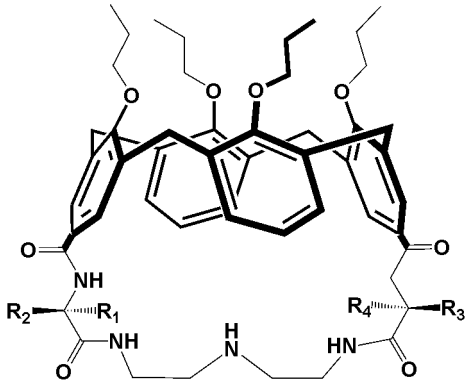
Hwang ve ark. (Hwang, 1994) gerçekleştirmiş oldukları bir patent çalışmasında, *in vitro* testlerinde deri üzerindeki virüslere (Herpes viruses, herpes simplex viruse 1 (HSV-1), herpes simplex viruse 2 (HSV-2), HIV, influenza A ve B, adenovirus ve rhinovirus) karşı olan davranışlarını incelemişler ve hücrelerin sahip oldukları hastalıkları inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Elde edilen bu verilerden, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç molekülleri ile bu kaliksaren yapıları kıyaslandığında kaliksaren yapılarının bu viruslere karşı daha etkili olduklarını göstermişlerdir.



Şekil 2.19. Antiviral özelliklere sahip kaliksaren yapıları

2.1.2. Bakteriyel özellikleri

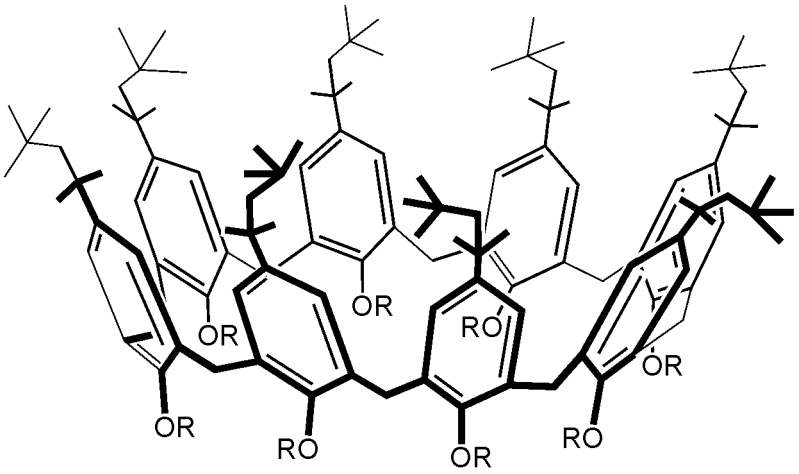
Casnati ve ark. (Casnati, 1996) poli fonksiyonel zincirinde D-ve L- alanin birimleri içeren ve dietilentriamin yapıları ile fonksiyonlandırılarak vancomysin yapısına benzeyen farklı kaliksaren yapıları sentezlemiş ve *Acholeplasma laidlawii* bakterisine karşı antibakteriyel çalışmaları gerçekleştirmişlerdir. Vancomysin kadar etkili olmasada sentezlenen yapıların antibakteriyel özelliklere sahip olduklarını gözlemlemişlerdir.



Şekil 2.20. Antibakteriyel özelliklere sahip kaliksaren yapıları

2.1.3. Antitüberküloz özellikleri

Hart ve ekibi (Hart, 1996) polioksoetilen grupları içeren kaliks[8]aren türevi sentezleyerek, bu yapının belli bir konsantrasyonunu dişi farelere enjekte edip, fakosit hücreleri içerisindeki tüberküloz ilerlemesini durdurduğunu gözlemlemişlerdir. Hücre içerisinde mevcut olan kaliksaren yapılarının lipaz aktivitesini etkilediğini göstermişlerdir.

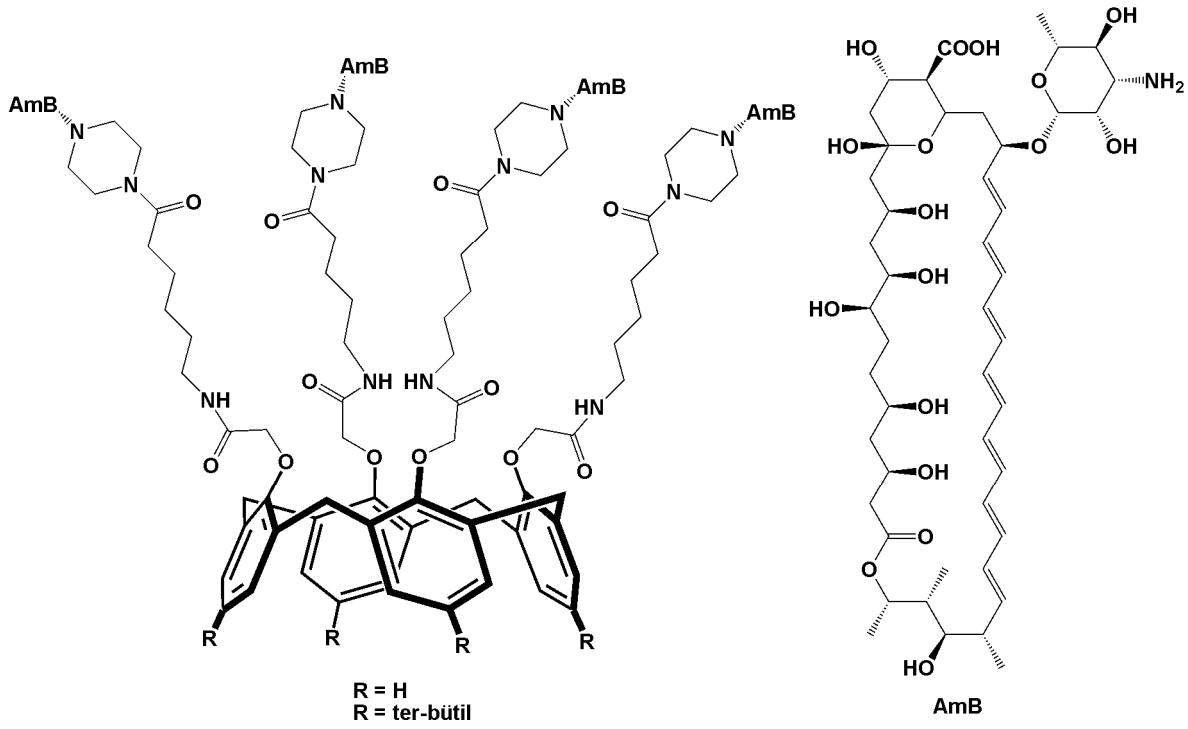


R = $(CH_2CH_2O)_nC_2H_5$

Şekil 2.21. Polioksoetilen yapıları içeren antitübörküloz özelliğine sahip kaliks[8]aren yapısı

2.1.4. Antifungal özellikleri

Paquet ve ark. (Paquet, 2006) amfoterisin B (AmB) molekülleri ile fonksiyonlandırılmış kaliks[4]aren amit molekülleri sentezlemiş ve bu moleküllerin amfoterisin molekül gibi antifungal aktiviteye sahip olduklarını göstermişlerdir. Bu moleküllerin hem *S. Cerevisiae* fungisitine karşı amfoterisin (AmB) gibi etkili olduğunu hem de keseciklerden K^+ sızıntısını engellediğini de aynı çalışmada göstermişlerdir.

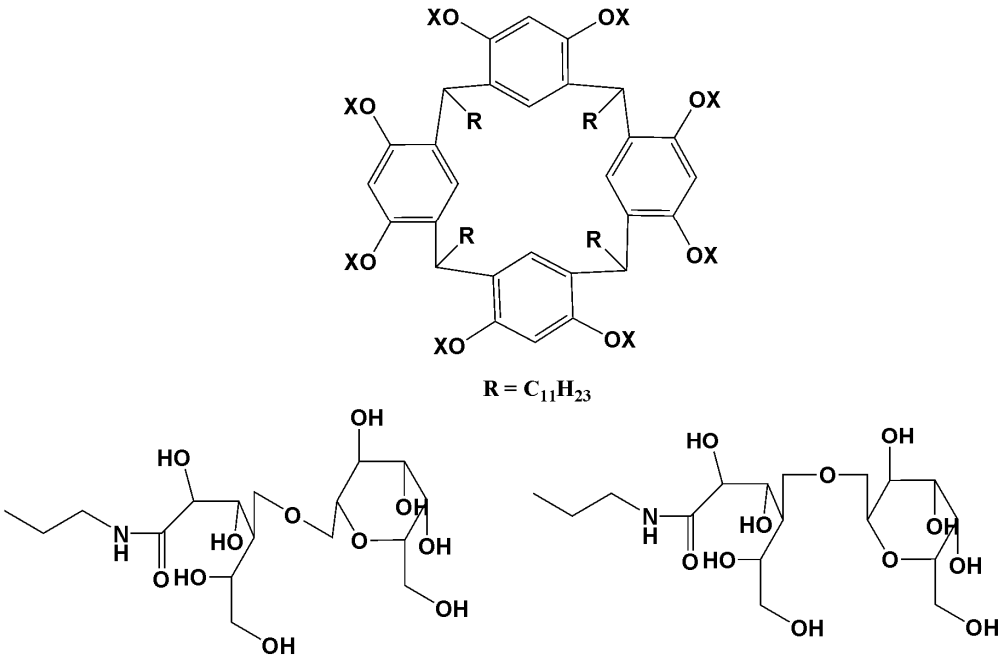


Şekil 2.22. Amfoterisin B (AmB) ve amfoterisin B (AmB) bağlı koni kaliks[4]aren yapısı

2.1.5. Antikanser özellikleri

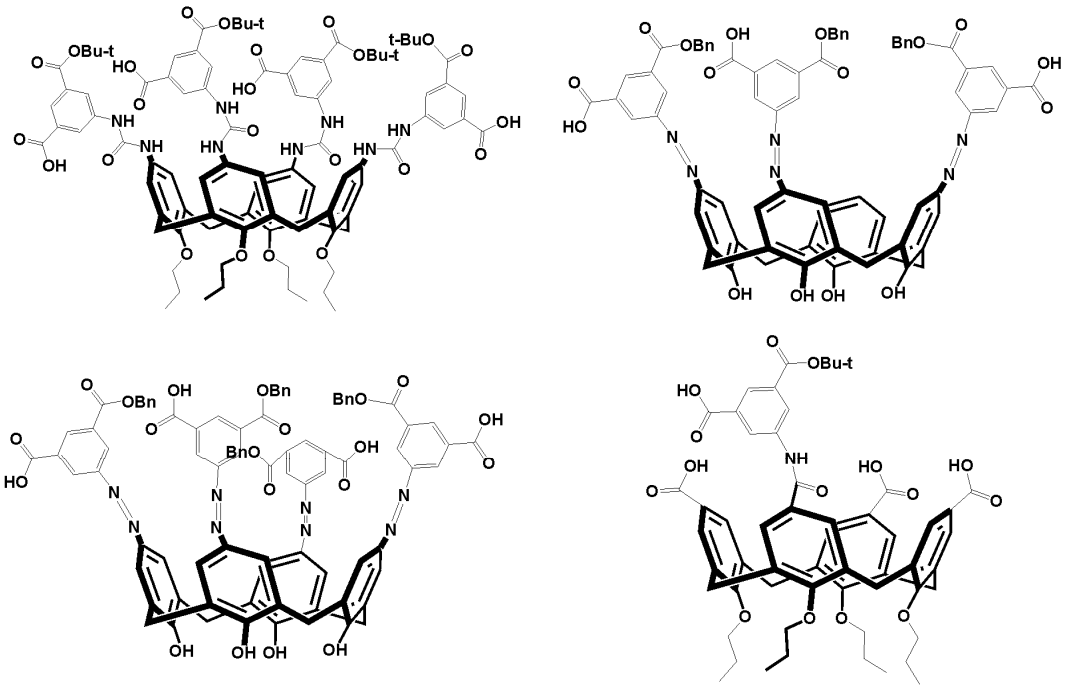
Kaliksaren moleküllerinin anti kanser çalışmalarında kullanılması yoğun bir şekilde literatür de ilgi gören konulardan biridir. Öyleki bir çok kaliksaren yapısının antikanser özellikleri bir çok literatür çalışmasında yer almaktadır.

Fujimoto ve ark. (Fujimoto, 2000) sakkarit yapıları ile fonksiyonlandırılmış kaliksrezorsin yapıları sentezlemiş ve antikanser çalışmalarını gerçekleştirmiş ve elde edilen verilerden hücrelerin bu yapılar ile etkileştiğini gözlemlemişlerdir.

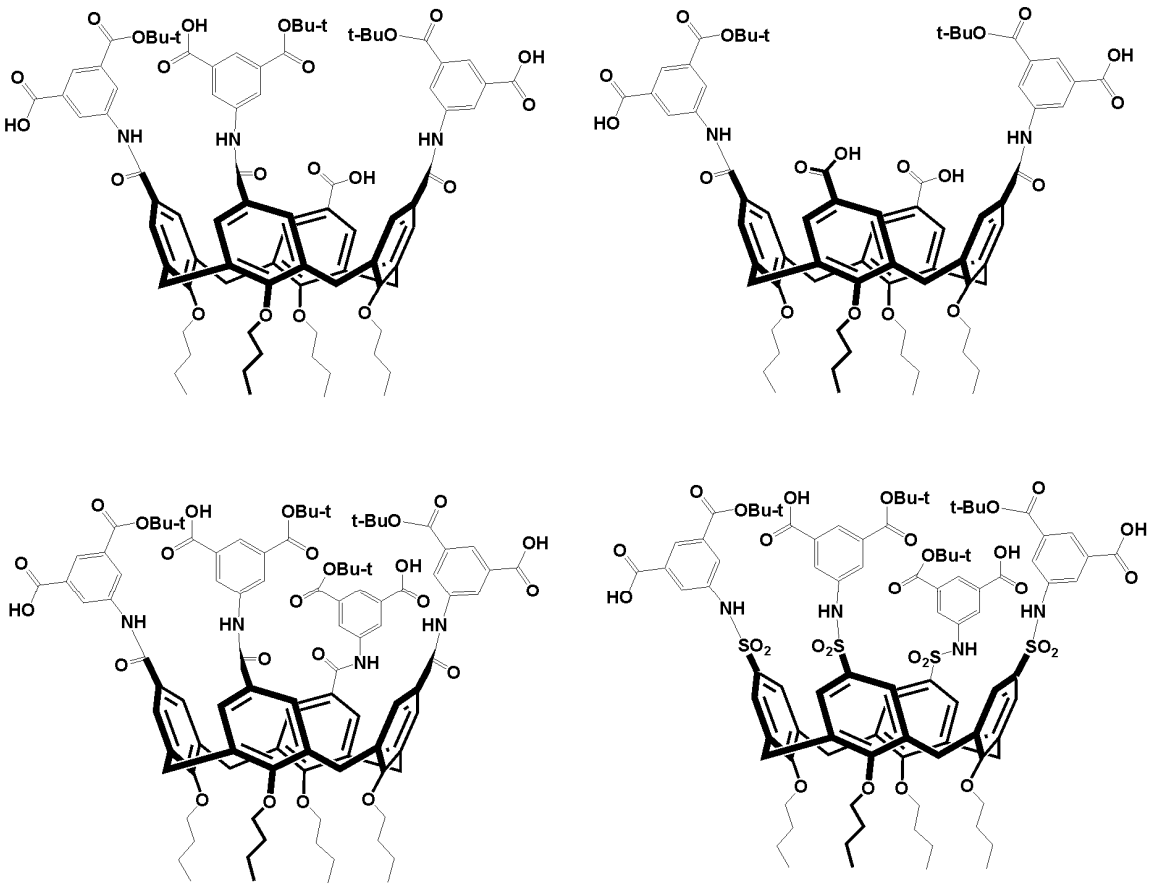


Şekil 2.23. Sakkarit yapılı kaliksrezorsinler

Zhou ve ark. (Zhou, 2006) tümör büyümesi ve damar gelişim için gerekli olan PDGFR reseptörü içeren kaliks[4]aren yapıları sentezlemiş ve bu yapıların hücresel aktivitelerini incelemişlerdir. Diazo ve amit bağarı içeren kaliks yapılarının hücre yapısında yeteri derece aktiviteye sahipken (Şekil 1.51.), üre ve süfonamid yapıları içeren kaliksaren moleküllerin (Şekil 1.52.) daha düşük aktiviteye sahip olduklarını gözlemlemişlerdir. Aynı zaman da bu çalışmada kalksarenin koni yapısınında etkili olduğunu ve fenolik oksijenlerin hiçbir şekilde alkillenmemesi gerektiğinide vurgulamışlardır.



Şekil 2. 24. Diazo ve amit yapıları içeren hidroksi ve bütoksi kaliks[4]aren molekülleri



Şekil 2. 25. Üre ve süfonamid yapıları içeren bütoksi kaliks[4]aren molekülleri

2.2. Kaliksarenlerin Toksik Özellikleri

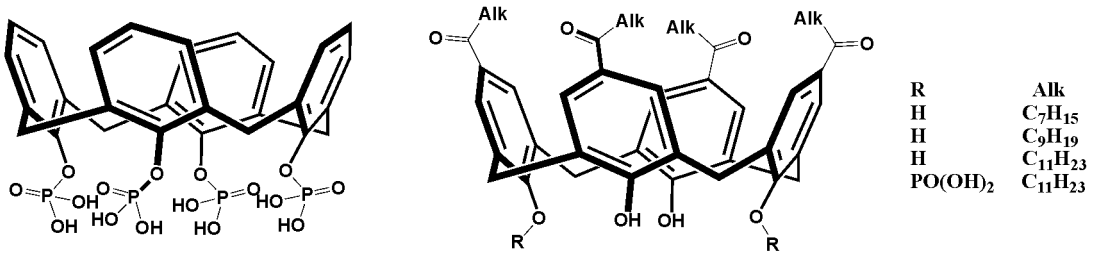
Birçok çalışmada kaliksaren moleküllerin biyoaktif özelliklerinin incelenmesi bu moleküllerin toksik etki gösterip göstermedikleri gibi bir soruyu akla getirebilir. Literatürde kaliksaren moleküllerinin toksik etkilerini ayrıntılı bir şekilde inceleyen çalışmalar da mevcuttur.

Gustche 1985 yılında yayınlamış olduğu bir tarama çalışmasında kaliksaren iskeletinin toksik etkisini görmek için, belli konsantrasyon da kaliksaren moleküllerinin farelere enjekte edilmesi ile (Ames test) gerçekleştirilen bir deneyde kaliksaren molekülerinin toksik hiçbir aktivite göstermediğini vurgulamıştır.

Perret ve ark. (Perret, 2000) sülfolanmış kaliksareneler ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada, farklı halka boşluklarına sahip sülfolanmış kaliksarenlerden kaliks[6] ve kaliks[8]arenlerin insanlarda mevcut olan bağ dokularındaki büyüme hücreleri üzerine en az glukoz molekülü kadar toksik bir etkiye sahip olduklarını göstermişler. Kaliks[4]arenin ise diğer kaliks[6 ve 8]arene göre büyüme hücreleri üzerine düşük toksik etki gösterdiğini saptamışlardır.

Yine aynı çalışmada fosfonatokaliksarenlerin ise hiçbir şekilde bağ dokularındaki büyüme hücreleri üzerine karşı bir toksik özellik sergilemediklerini göstermişlerdir.

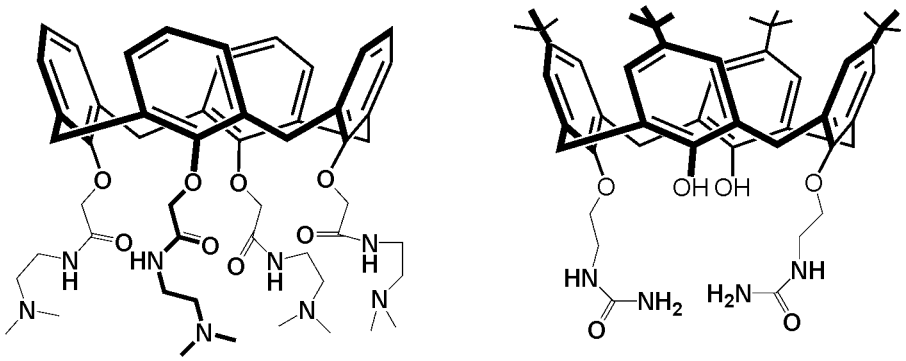
Shahgaldian ve ark. (Shahgaldian, 2003) amfipilik kaliksarenler üzerine gerçekleştirdikleri bir çalışmada 300mg/L gibi konsantrasyon aralığında bu moleküllerin hiçbir hemolitik etki (alyuvarların yıkımı) göstermediklerini vurgulamışlardır. Farmakolojide önemli bir yere sahip olan siklodekstrin molekülü ise benzer şartlarda hemolitik etki gösterdiği Memisoğlu ve ark (2003) tarafından ispatlanmıştır. Bu çalışma özellikle biyofarmakolojik alanlarda kullanılan siklodekstrin molekülünün hemolitik etkisini kıyaslamada ve siklodekstrin gibi boşluklu yapıya sahip olan kaliksaren moleküllerinin bu alanda kullanımını artırmada önemli bir çalışmadır.



Şekil 2.26. Amfipilik kaliksarenler ve fosfonato kaliksaren yapıları

Yine benzer bir çalışmada Silva ve ark. (Silva, 2004) sırası ile *para*-sülfonatokaliks[8]aren > *para*-sülfonatokaliks[6]aren > *para*-sülfonatokaliks[4]aren yapılarının 20, 50 ve 200 mM konsantrasyon aralığında %5 hemoliz etkisi gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Fareler üzerine gerçekleştirilen bir başka çalışmada Dings ve ark. (2006) sentezledikleri farklı kaliks[4]aren yapılarının farelerin hematokrit düzeyinde, vücut ağırlık değişiminde ve davranışlarında herhangi toksik etki gerçekleştirmediklerini gözlemlemişlerdir.



Şekil 2.27. Fareler üzerinde denenen kaliks[4]aren yapıları

Bu çalışmada farklı halka boşluk çapına sahip kaliks[n]aren bileşikleri, fenolik-O birimlerinden veya fenolik-O birimlerinin *p*-pozisyonlarından fonksiyonlandırılarak suda çözüne bilen kaliksfosfonat bileşikleri sentezlendi. Sentezlenen bu bileşikler sudaki çözünürlüğü düşük olan bazı ilaç moleküllerinin (Niklosamit, Nifedipin ve Furosemit) organik fazdan sulu faza ekstraksiyon çalışmalarında ve sulu ortamda çözünürlük arttırma çalışmalarında kullanıldı. Ayrıca sentezlenen kaliksaren bileşiklerinin bazı bakteri türleri üzerine anti-bakteriyel etkileri de incelendi.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Aletler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Merck (Darmstadt, Germany), Sigma-Aldrich ve Fluka (Milwaukee, USA) firmalarından temin edildi. Reaksiyonların pek çoğu analitik TLC silika jel tabakaları (SiO_2, Merck 60 F_{254}) ile kaplanmış olan alüminyum plakalar kullanılarak takip edilmiştir. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su arıtma cihazından elde edilen saf su kullanılarak hazırlanmıştır. pH ölçümleri ise Orion 2 Star pH Benchtop digital pH metre ile yapıldı

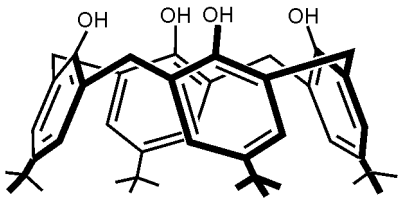
Erime noktası tayinleri Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı ile yapıldı. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları $CDCl_3$ veya D_2O içinde Varian 400 MHz spektrometre ile alındı. NMR spektrumunda kimyasal kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirtildi. IR spektrumları ATR probe ile Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spektrometresinden alındı. UV-vis. ölçümlerinde Shimadzu 160A UV-visible spektrofotometresi kullanıldı. HPLC analizleri Agilent 1200 serisi analiz cihazlarında Supelco Discovery RP Amide C16 kolon (25 cm x 4.6 mm, 5 µm, Bellefonate, PA) kullanılarak gerçekleştirildi. Elemental analiz verileri Leco CHNS-932 cihazından elde edildi. Antibakteriyel çalışmalarında disk üzerindeki bakteri yoğunluğu Densimat (Biosan) dansitometre cihazında ölçüldü.

3.2. Kimyasal Sentezler

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerden bazıları literatürdeki metotlara göre bazılarıda yeni sentetik metodlar geliştirilerek elde edildi. Bu sentez metotları ve sentezlenen bileşikler (**1-65**) aşağıda verildi.

3.2.1. *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (1)

1 L'lik bir balona, 50 g (0.33 mol) *p-ter*-bütilfenol, 31 mL (0.41 mol) %37'lik formaldehit ve 0.6 g (0.015 mol) NaOH alınır. Reaksiyon karışımı banyonun (yağ banyosu) sıcaklığı 110-120 ^{o}C da sabit tutularak ksilol cihazı takılı bir geri soğutucu sisteminde azot gazı altında 1.5-2 saat ısıtılır. Bu esnada reaksiyon karışımı viskoz bir halden önce turuncu renge daha sonra katı sarı bir kütleye dönüşür. Bu noktada karışım oda sıcaklığına kadar soğutulur ve 400 mL difenil eter ile süspanse edilip 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır, azot girişi ve bir ksilol cihazı takılır, balon ısıtılarak suyun ortamdan uzaklaştırılması ve karışımın berraklaşması sağlanır. Su çıkışı tamamlandığında karışım bir geri soğutucu takılarak 1.5-2 saat kaynatılır. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur, 750 mL etil asetat ile muamele edilerek 1 saat karıştırılır ve sonra da çökmenin tamamlanması beklenir. Oluşan beyazımsı çökelek süzülüp iki kez 100 mL etilasetat, bir kez 200 mL asetik asitle ve en son bol su ile asitliği gidene kadar yıkanır. Kurutulan 30 g (%62) ham ürün toluenden yeniden kristallendirilerek 29 g parlak, beyaz kristal yapıda, erime noktası 344-345 ^{o}C (lit: 344-346 °C) (Gutsche, 1990) olan bileşik **1** elde edilir. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.20 (s, 36H, Bu^t), 3.45 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.25 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 7.05 (s, 8H, ArH), 10.35 (s, 4H, OH).

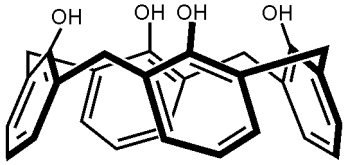


1

3.2.2. Kaliks[4]aren (2)

5 g (7.7mmol) *p-ter*-butilkaliks[4]arenin (**1**) 50 mL toluendeki çözeltisine, 0.875 g (9.3 mmol) fenol ilave edilerek manyetik karıştırıcı ile yarım saat karıştırıldı. Daha sonra karışıma 5 g (37.5 mmol) $AlCl_3$ yavaş yavaş ilave edildi. Karışım 3 saat daha oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. 3 saatin sonunda reaksiyon karışımı 70 g buzun üzerine yavaşça döküldü. Ayırma hunisine alınan su-toluen karışımında alınan

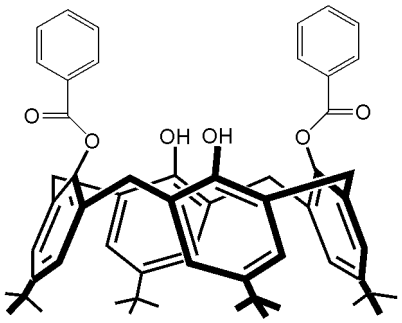
organik faz 1 M HCl (3x50 mL) ile tekrar ekstakte edildi. Elde edilen sulu fazlar 200 mL kloroform ile tekrar ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi. Ekstraksiyon sonunda organik fazlar birleştirilerek sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücünün fazlası evaporatörde alınarak kalıntı az miktarda kloroformda çözülüp metanol ile çöktürüldü. Elde edilen hafif pembemsi çökelek diklorometan-metanol çözücü karışımından tekrar kristallendirilerek beyaz renkte erime noktası 313-315 °C (lit: 314 °C) (Collins, 1991) olan 2.8 g (85%) saf kaliks[4]aren bileşiği (**2**) elde edildi. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.54 (4H, br, $ArCH_2Ar$), 4.26 (4H, br,$ArCH_2Ar$), 6.77 (4H, t, ArH), 7.06 (8H, m, ArH), 10.18 (4H, s, -OH).



2

3.2.3. *p-ter*-butilkaliks[4]aren dibenzoat (3)

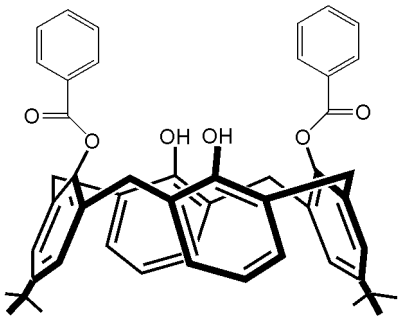
10 g (15.4 mmol) *p-ter*-butilkaliks[4]aren (**1**) ve 4.66 g (17 mmol) K_2CO_3 500 mL asetonitril içerisinde 80 ºC de karıştırıldı. Ardından 3.6 mL (30.8 mmol) benzoil klorür ilave edilerek 4 saat süre ile 80 ºC de karıştırıldı. Reaksiyon karışımının soğutulması ardından çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen kalıntı 100 mL diklorometanda çözülerek (3x50 mL) su ile ekstrakte edildi ve organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu ve 50 mLye kadar konsantre edilerek 300 mL metanol ile çöktürme gerçekleştirildi. Elde edilen çökelek diklorometan-metanol çözücü karışımından tekrar kristallendirilerek beyaz renkte erime noktası 315-320 °C (lit: 320-330 °C) (Dalbavie, 2000) olan 12 g (91%) saf kaliks[4]aren bileşiği (**3**) elde edildi. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.06 (s, 18 H, Bu^t), 1.15 (s, 18 H, Bu^t), 3.49 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.95 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 6.90 (s, 4H, Ar), 7.07 (s, 4H, Ar);,7.47 (t, *J*= 7.4 Hz, 4H, C_6H_5), 7.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, C_6H_5), 8.33 (d, *J*= 7.1 Hz, 4H, C_6H_5).



3

3.2.4. 5,17-Di-*ter*-bütilkaliks[4]aren dibenzoat (4)

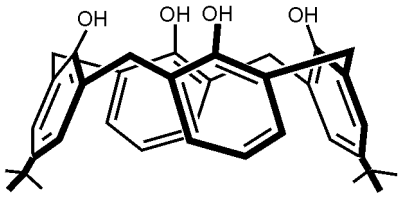
6 g (7 mmol) bileşik **3** ve 4.7 g (35 mmol) $AlCl_3$ 300 mL toluen içerisinde karıştırıldı, ve karışım sürekli bir kırmızı renk gösterinceye kadar ısıtıldı. Ardından 2 saat süre ile oda sıcaklığında karıştırılarak üzerine 100 mL su ilave edilerek oluşan emülsiyon 30 dakika süre ile karıştırıldı. Ayırma hunisine alınan emülsiyondan, organik faz alınarak 3x100 mL su ile tekrar ekstrakte edildi. Sulu faz daha sonra 100 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilerek organik fazla sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Aşırı organik çözücü evaporatörde uçurularak elde edilen sarımsı kalıntı 50 mL CH_2Cl_2 de çözülerek 250 mL metanol ile çöktürülerek saf halde beyaz renkli 4.2 g (80%) bileşik **4** elde edildi e.n. 320 ºC (lit: 320 °C) (Dalbavie, 2000). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.06 (s, 18 H, Bu^t), 3.52 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.89 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 6.93 (s, 4H, Ar), 7.17-7.22 (m, 6H, Ar), 7.47 (t, *J*= 7.3 Hz, 4H, C_6H_5), 7.68 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, C_6H_5), 8.27 (d, *J*= 7.2 Hz, 4H, C_6H_5).



4

3.2.5. 5,17-Di-*ter*-bütilkaliks[4]aren (5)

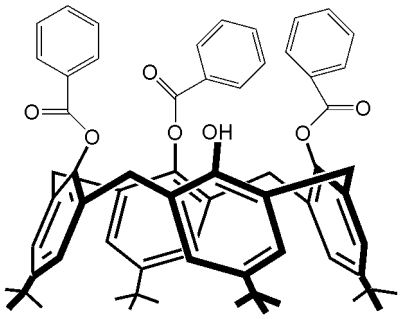
4.2 g (5.6 mmol) bileşik **4** ve 8 g (200 mmol) NaOH 120 mL etanol ve 20 mL su karışımı içerisinde 12 saat refluks edildi. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra pH sı derişik HCl asit ile 5-6 civarına çekildi ve elde edilen beyaz çökelek az miktarda CH_2Cl_2 de çözünerek metanol ile çöktürülüp 3 g (90%) bileşik **5** elde edildi e.n. 300 ºC (lit: 300 °C) (Dalbavie, 2000). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.05 (s, 18 H, Bu^t), 3.47 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.83 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 6.97 (s, 2H, Ar), 7.14 (s, 4H, Ar), 7.17 (s, 4H, Ar), 10.27 (s, 4H, OH).



5

3.2.6. *p-ter*-butilkaliks[4]aren tri benzoat (6)

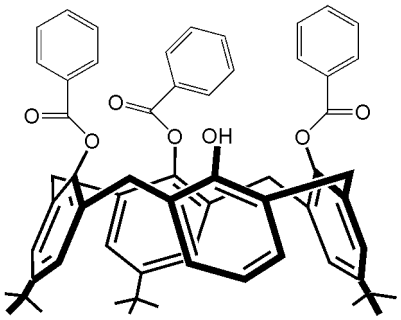
1.6 g (2.15 mmol) bileşik **1** ve 1 mL (12.5 mmol) N-metil imidazol 100 mL toluen içerisinde karıştırılarak üzerine 0.8 mL (6.9 mmol) benzoil klorür damla damla ilave edildi, ısı tabancası ile hızlı bir şekilde ısıtılarak çözünme sağlandı ve 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra tekrar 0.35 mL (4.3 mmol) N-metil imidazol ve 0.25 mL benzoil klorür damla damla ilave edildi ve 24 saat tekrar oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu işlem bir kez daha tekrarlanarak toplamda 72 saat karıştırma işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra bu karışıma 100 mL soğuk su ilave edilerek bir saat süreyle karıştırma işlemi sürdürüldü. Organik faz ayrılarak soğuk su ile (3x25 mL) ekstrakte edildi. Sodyum sülfat ile kurutulan organik faz evaporatörde uçurulduktan sonra asetonitril ile çöktürülerek beyaz renkte 1.5 g (70%) bileşk 6 elde edildi e.n. 335-336 ºC (lit: 335-336 °C) (Berthalone, 1996). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0.68 (s, 18H, Bu^t), 0.87 (s, 9 H, Bu^t), 1.36 (s, 9 H, Bu^t), 3.45 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.16 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 6.45-6.69 (m, 7H, Ar), 6.85-7.0 (m, 4H, Ar), 7.28-7.33 (m, 6H, Ar), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H, C_6H_5), 8.11 (d, J= 7.1 Hz, 4H, C_6H_5).



6

3.2.7. 5,11,17-Tri-*ter*-butilkaliks[4]aren tri benzoat (7)

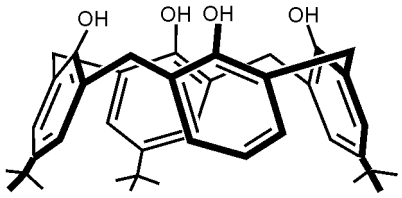
2 g (2.1 mmol) tri benzoat **6** ve 7.8 g (58 mmol) $AlCl_3$ 150 mL toluen içerisinde karıştırıldı ve 5 dakika süre ile ısı tabancası ile ısıtıldı ve 4 saat süre ile oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı, 1 N 50 mL HCl çözeltisi üzerine dökülerek 1 saat süre ile karıştırıldı. Fazların ayrılmasından sonra asidik faz $CHCl_3$ (3x25 mL) ile ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirilip sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Organik çözücünün fazlasının uçurulmasından sonra asetonitril ile çöktürme gerçekleştirilip 1.7 g (70 %) beyaz saf bileşik 7 elde edildi e.n. 293-295 (lit: 293.6-295.6 °C) (Berthalone, 1996). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0.73 (s, 18H, Bu^t), 0.83 (s, 9 H, Bu^t), 3.49 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.06 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 6.49-6.69 (m, 7H, Ar), 6.85-7.21 (m, 4H, Ar), 7.23-7.38 (m, 6H, Ar), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, C_6H_5), 8.14 (d, *J*= 7.1 Hz, 4H, C_6H_5).



7

3.2.8. 5,11,17-Tri-*ter*-butilkaliks[4]aren (8)

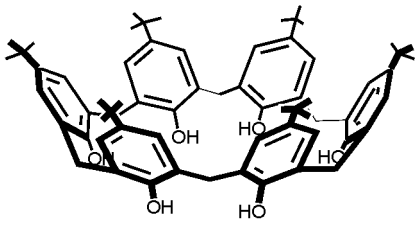
0.5 g (0.55 mmol) bileşik 7 ve 2 g (50 mmol) NaOH 20 mL etanol ve 20 mL su içerisinde 24 saat 60 ºC de karıştırıldı. Daha sonra soğutulan karışım 2 N HCl ile çökme tamamlanıncaya kadar asitlendirildi. Elde edilen çökelek metanol ile yıkandı ve beyaz saf halde 0.29 g (90%) bileşik **8** elde edildi e.n. 324-325 ºC (lit: 324-325 °C) (Berthalone, 1996). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.13 (s, 9H, Bu^t), 1.23 (s, 18 H, Bu^t), 3.50 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.26 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 6.71 (t, 1H, Ar), 6.85-7.15 (m, 8H, Ar), 10.30 (s, 4H, OH).



8

3.2.9. *p-ter*-bütilkaliks[6]aren (9)

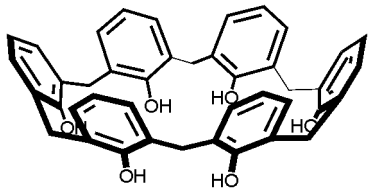
62.5 mL (2.1 mol) 37% lik formaldehit, 50 g (0.332 mol) *p-ter*-bütilfenol ve 75. g (0.133 mol) KOH 1 litrelik bir balon içerisinde karıştırılarak sıcaklık 120 ºC de 2 saat karıştırılır. Bu süre içerisinde reaksiyon kabından hızlı bir şekilde N_2 gazı geçirilir. Berrak haldeki çözelti limon sarısı halini alınca, biraz daha ısıtılarak reaksiyon karışımı altın sarsı halini aldı. Daha sonra soğutulan reaksiyon kabına 500 mL ksilen (isomer karışımı) ilave edildi ve reaksiyon kabı hızlı bir şekilde 190 ºC ye getirildi. 3 saatin sonunda beyaz kolloidal hal alan reaksiyon kabı soğutularak süzüldü ve çökelek ksilen ile yıkandı 45-50 g arası reksiz ürün elde edildi. Katı ürün 1 litre kloroform içerisinde çözülerek 400 mL 1 N HCl ile yıkandı. Organik faz sodyum sülfat üzerinde kurutularak aşırı çözücü uçuruldu. Elde edilen karışıma sıcak halde 500 mL aseton ilave edildi. 35 g (85%) beyaz saf ürün **9** elde edildi e.n. 373 ºC (lit: 372-374 °C) (Gutsche, 1985). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.22 (s, 54H, Bu^t), 3,9 (s, 12 H, $ArCH_2Ar$), 8.0 (s, 12, ArH), 10.5 (s, 6H, OH).



9

3.2.10. Kaliks[6]aren (10)

5.3 g (5.5 mmol) *p-ter*-butilkaliks[6]arenin **9** 100 mL toluendeki çözeltisine, 3.10 g (33 mmol) fenol ilave edilerek manyetik karıştırıcı ile yarım saat karıştırıldı. Daha sonra karışıma 5.9 g (44 mmol) $AlCl_3$ yavaş yavaş ilave edildi. Karışım 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. 1 saatin sonunda reaksiyon karışımı 75 g buz-su karışımı üzerine yavaşça döküldü. Ayırma hunisine alınan su-toluen karışımında alınan organik faz 1 M HCl (3x50 mL) ile tekrar ekstakte edildi. Elde edilen sulu fazlar 200 mL kloroform ile tekrar ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi. Ekstraksiyon sonunda organik fazlar birleştirilerek sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücünün fazlası evaporatörde alınarak kalıntı az miktarda kloroformda çözülüp metanol ile çöktürüldü. Elde edilen çökelek diklorometan-metanol çözücü karışımından tekrar kristallendirilerek beyaz renkte e.n.:> 340 °C (lit: 417-418 °C) (Gutsche, 1985) olan 3.0 g (85%) saf kaliks[6]aren bileşiği **10** elde edildi. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,0 (s, 12 H, $ArCH_2Ar$), 6.9-7.5 (m, 18, ArH), 10.5 (s, 6H, OH).

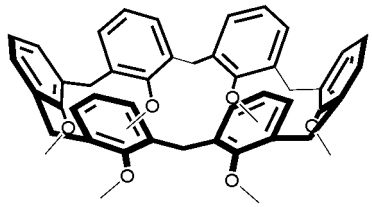


10

3.2.11. Hekzametoksi kaliks[6]aren (11)

100 mL THF ve 10 mL DMF içeren bir çözelti içerisine 1.52 g (2.4 mmol) kaliks[6]aren 10 ve 2.2 g (92 mmol) NaH ilave edilerek yarım saat karıştırıldı. Ardından 18 g (127 mmol) CH_3I ilave edilerek çözleti karışımı 12 saat süreyle refluks edildi. 12 saation sonunda organik çözücüler evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen katı kalıntıya

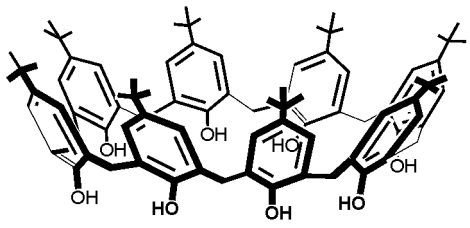
100 mL su ilave edilerek elde edilen beyaz çökelekler süzüldü ve metanol-diklorometan karışımından kristallendirildi. 1.3 g (75%) saf renksiz ürün **11** reaksiyon sonunda elde edildi e.n. 326-328 ºC (lit: 326-328 °C) (Gutsche, 1986). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.2 (s, 18H, CH_3O), 3.9 (s, 12 H, $ArCH_2Ar$), 6.9 (m, 18, ArH).



11

3.2.12. *p-ter*-bütilkaliks[8]aren (12)

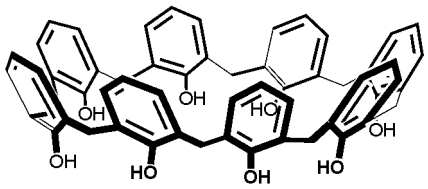
35 g (1.1 mol) paraformaldehit ve 100 g (0.67 mol) *p-ter*-bütilfenol içerisinde 600 mL ksilen bulunan 2 litrelik bir balon içerisinde karıştırılarak üzerine 2.0 mL 10 N NaOH (0.02 mol) ilave edilerek 120 ºC de 2 saat karıştırıldı. Bu süre içerisinde reaksiyon kabından hızlı bir şekilde N_2 gazı geçirilir. Yarım saat içerisinde homojen bir karışım elde edildi. Ardından beyaz çökelekler koloidal bir halde reaksiyon karışımında gözlemlendi. 4 saat sonunda reaksiyon karışımı soğutularak süzüldü ve çökelek toluen, dietileter ve aseton ile yıkanarak vakumda kurutuldu. Elde edilen katı ürün kloroformdan kristallendirilerek 28.0 g (63%) saf bileşik **12** elde edildi e.n. 360> °C (lit: 417-418 °C) (Gutsche, 1985). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (s, 72H, Bu^t), 3,45 (d, 8H, $ArCH_2Ar$), 4.35 (d, 8H, $ArCH_2Ar$) 7.16 (s, 16, ArH), 8.11 (s, 8H, OH).



12

3.2.13. Kaliks[8]aren (13)

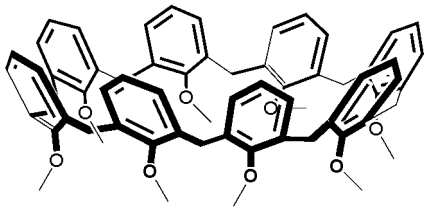
15.0 g (11.5 mmol) *p-ter*-butilkaliks[6]arenin **12** 200 mL toluendeki çözeltisine, 8.7 g (93 mmol) fenol ilave edilerek manyetik karıştırıcı ile yarım saat karıştırıldı. Daha sonra karışıma 18.5 g (140 mmol) $AlCl_3$ yavaş yavaş ilave edildi. Karışım 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. 1 saatin sonunda reaksiyon karışımı 250 mL 0.2 N HCl içersine ilave edildi. Organik faz ayrıldı ve (3x50 mL) saf su ile ile tekrar ekstakte edildi. Ekstraksiyon sonunda organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücünün fazlası evaporatörde alınarak kalıntı 500 mL asidik metanolle etkileştirildi. Elde edilen çökelekler 200 mL klorofom ile 2 saat süreyle refluks edildi. Soğutulan reaksiyon karışımı süzülerek aynı işlem aseton metanol ve dietil eter ile tekrar edildi. Beyaz renkte 6.88 g (70%) saf kaliks[8]aren bileşiği **13** elde edildi e.n.:> 340 °C (lit: 350 °C) (Gutsche, 1985). ^{1}H NMR (400 MHz, C_5D_5N): δ 3.5 (bs, 16 H, $ArCH_2Ar$), 6.9-7.5 (m, 24, ArH).



13

3.2.14. Oktametoksi kaliks[8]aren (14)

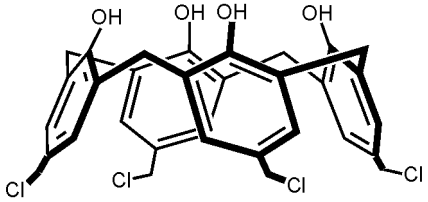
100 mL THF ve 10 mL DMF içeren bir çözelti içerisine 2.0 g (2.4 mmol) kaliks[8]aren **13** ve 2.2 g (92 mmol) NaH ilave edilerek yarım saat karıştırıldı. Ardından 18 g (127 mmol) CH_3I ilave edilerek çözleti karışımı 12 saat süreyle refluks edildi. 12 saation sonunda organik çözücüler evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen katı kalıntıya 100 mL su ilave edilerek elde edilen beyaz çökelekler süzüldü ve metanol-diklorometan karışımından kristallendirildi. 1.7 g (75%) saf renksiz ürün **14** reaksiyon sonunda elde edildi e.n. 255 ºC (lit: 256-258 °C) (Gutsche, 1986). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.5 (s, 24H, CH_3O), 3.9 (s, 16 H, $ArCH_2Ar$), 6.7 (m, 24, ArH).



14

3.2.15. *p*-klorometilkaliks[4]aren (15)

0.5 g (1.2 mmol) kaliks[4]aren **2** ve 7.8 mL (40.5 mmol) klorometil n-oktil eter 50 mL kloroform içersinde karıştırılarak üzerine 2.35 mL (20.15 mmol) $SnCl_4$ -10 ºC'de ilave edildi. 50 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra karışıma 20 mL soğuk su ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Organik faz su ile (2x25 mL) tekrar ekstrakte edildi ve organik faz sodyum sülfatta kurutuldu. Çözücünü fazlasının evaporatörde uzaklaştırılmasından sonra n-hekzan ile etkileştirilerek 0.6 g (80%) saf ürün **15** elde edildi e.n.:> 300 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.53 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.18 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.40 (s, 8H, CH_2Cl), 7.05 (s, 8H, ArH), 10.35 (s, 4H, OH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 31.5, 45.8, 128.4, 129.5, 131.4, 148.9. Anal. Hesapl. $C_{32}H_{28}O_4Cl_4$: C, 62.15; H, 4.56%. Bulunan: C, 62.25; H, 4.47%.

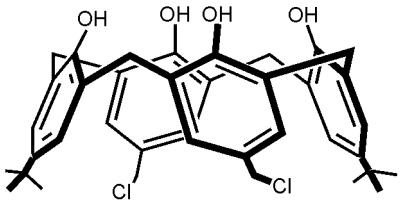


15

3.2.16. 5,17-Bis(klorometil)-11,23-di-*ter*-bütilkaliks[4]aren (16)

1.1 g (2 mmol) di-ter-bütilkaliks[4]aren **5** ve 6.0 mL (31 mmol) klorometil n-oktil eter 100 mL kloroform içersinde karıştırılarak üzerine 2.35 mL (20.15 mmol) $SnCl_4$ -10 ºC'de ilave edildi. 1.5 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra karışıma 20 mL soğuk su ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Organik faz su ile tekrar ekstrakte edildi ve organik faz sodyum sülfatta kurutuldu. Çözücünü fazlasının evaporatörde uzaklaştırılmasından sonra n-hekzan ile etkileştirilerek 0.7 g (55%) saf ürün **16** elde

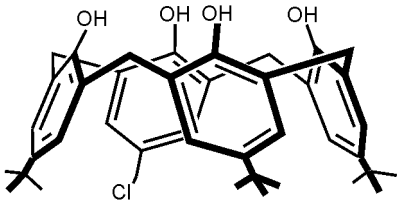
edildi (e.n. 234 ºC). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.22 (s, 18H, Bu^t), 3.50 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.21 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.38 (s, 4H, CH_2Cl), 7.05 (s, 4H, ArH), 7.09 (s, 4H, ArH), 10.21 (s, 4H, OH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 148.9, 146.6, 144.9, 131.0, 129.4, 128.7, 127.2, 126.0, 46.1, 34.1, 32.1, 31.5. Anal. Hesapl. $C_{38}H_{42}O_4Cl_2$: C, 72.03; H, 6.68%. Bulunan: C, 72.09; H, 6.57%.



16

3.2.17. 5,11,17-tris-(*p-ter*-bütil)-23-klormetil kaliks[41aren (17)

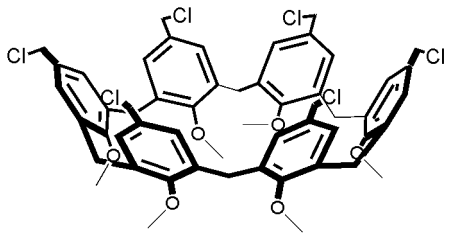
0.5 g (0.8 mmol) tris(*p-ter*-bütil)kaliks[4]aren **8** ve 1.25 mL (4.8 mmol) klorometil n-oktil eter 100 mL kloroform içersinde karıştırılarak üzerine 0.75 mL (4.8 mmol) $SnCl_4$ -10 ºC'de ilave edildi. 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra karışıma 20 mL soğuk su ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Organik faz su ile tekrar ekstrakte edildi ve organik faz sodyum sülfatta kurutuldu. Çözücünü fazlasının evaporatörde uzaklaştırılmasından sonra n-hekzan ile etkileştirilerek 0.5 g (90%) saf ürün **16** elde edildi (e.n. 274-275 ºC). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.17 (s, 9H, Bu^t), 1.23 (s,18H, Bu^t), 3.51 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.23 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.41 (s, 2H, CH_2Cl), 7.05-7.07 (m, 8H, ArH), 10.25 (s, 4H, OH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 31.53, 32.33, 32.52, 34.21, 46.31, 125.83, 126.01, 126.4, 129.41, 127.09, 127.69, 128.21, 129.13, 130.91, 144.67, 146.31, 146.72, 149.34. Anal. Hesapl. $C_{41}H_{49}O_4Cl$: C, 76.79; H, 7.70%. Bulunan: C, 76.71; H, 7.67%.



17

3.2.18. *p*-klorometil-hekzametoksikaliks[6]aren (18)

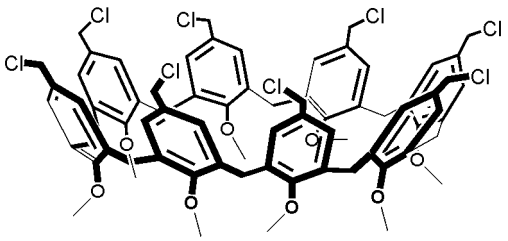
1.9 g (2.64 mmol) hekzametoksikaliks[6]aren **11** ve 34.7 mL (180 mmol) klorometil n-oktil eter 100 mL kloroform içersinde karıştırılarak üzerine 8.0 mL (67.2 mmol) $SnCl_4$ -10 ºC'de ilave edildi. 1 saat süre ile oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra karışıma 20 mL soğuk su ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Organik faz su ile (2x25 mL) tekrar ekstrakte edildi ve organik faz sodyum sülfatta kurutuldu. Çözücünü fazlasının evaporatörde uzaklaştırılmasından sonra elde edilen katı kalıntı diklorometan-metanol çözücü karışımından yeniden kristallendirildi. 2.3 g (90%) saf ürün **18** elde edildi (e.n. 274 ºC). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.70 (b, 18H, OCH_3), 3.93 (bs, 12H, $ArCH_2Ar$), 3.96 (s, 12H, CH_2Cl), 6.69 (s, 12H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 31.1, 45.9, 61.05, 129.4, 133.4, 134,1, 152.9. Anal. Hesapl. $C_{54}H_{54}O_6Cl_6$: C, 64.11; H, 5.38%. Bulunan: C, 64.19; H, 5.48%.



18

3.2.19. *p*-klorometil-oktametoksikaliks[8]aren (19)

1.15 g (1.2 mmol) oktametoksikaliks[8]aren **14** ve 18.3 mL (95 mmol) klorometil n-oktil eter 50 mL kloroform içersinde karıştırılarak üzerine 4.5 mL (38 mmol) $SnCl_4$ -10 ºC'de ilave edildi. 1 saat süre ile oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra karışıma 20 mL soğuk su ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Organik faz sodyum sülfatta kurutuldu. Çözücünü fazlasının evaporatörde uzaklaştırılmasından sonra elde edilen katı kalıntı asetonitrilden yeniden kristallendirildi. 1.55 g (90%) saf ürün **19** elde edildi (e.n. 231 ºC). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.51 (s, 24H, OCH_3), 4.00 (s, 16H, $ArCH_2Ar$), 4.31 (s, 16H, CH_2Cl), 6.91 (s, 16H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 30.5, 46.1, 61.0, 129.6, 133.1, 134,1, 157.9. Anal. Hesapl. $C_{72}H_{72}O_8Cl_8$: C, 64.11; H, 5.38%. Bulunan: C, 64.19; H, 5.48%.



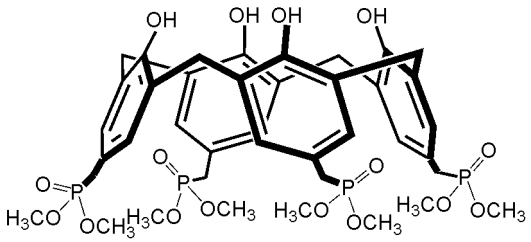
19

3.2.20. Kaliksarenlerin *p*-fosfonato ester türevlerinin sentezi (20-24)

Uygun klorometillenmiş kaliks[n]aren bileşiğinin **15-19** (0.48 mmol) 5 mL klorofomdaki çözeltisine 5 mL trimetilfosfit ilave edilerek 5 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonunda aşırı trimetilfosfit uzaklaştırıldı. Elde edilen yagımsı kalıntı minimum miktar kloroformda çözülerek dietileterle çöktürüldü.

3.2.20.1. 5,11,17,23-Tetrakis(dimetoksifosfonil)metil-25,26,27,28-tetrahidrokskaliks[4]aren (20)

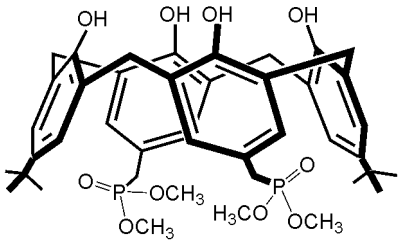
Verim = (80%, açık sarı) e.n.: 220 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.03 (s, 4H, OH), 6.96 (s, 8H, ArH), 4.16-4.13 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.65-3.62 (d, 24H, *J*=10.6 Hz, $POCH_3$), 3.52-3.50 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 2.93-2.90 (d, 8H, *J*=21.2 Hz,CH_2PO). ^{13}C NMR($CDCl_3$): δ 147.11, 129.89, 128.93, 128.81, 53.21, 33.47, 31.63. ^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ 29.33. Anal. Hesapl.: $C_{40}H_{52}O_{16}P_4$. C, 52.64; H, 5.74; P, 13.57 %. Bulunan: C, 52.61; H, 5.72; P, 13.53%.



20

3.2.20.2. 5,17-Bis(dimetoksifosfonil)metil-11,23-di-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (21)

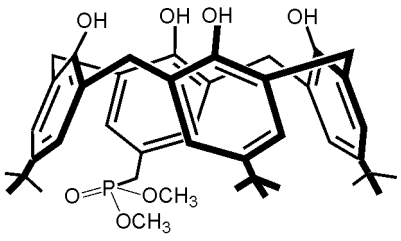
Verim = (77%, açık sarı) e.n.:> 300 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.18 (s, 4H, OH), 7.06 (s, 4H, ArH), 6.94 (s, 4H, ArH), 4.22-4.19 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.65-3.62 (d, 12H, *J*=10.5 Hz, $POCH_3$), 3.56-3.52 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 2.91-2.86 (d, 4H, *J*=21.2 Hz, CH_2PO), 1.23 (s, 18H, $C(CH_3)$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 149.91, 143.55 129.81, 128.88, 128.79, 53.43, 34.79, 33.57, 32.03, 31.61. ^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ 29.31. Anal. Hesapl.: $C_{42}H_{54}O_{10}P_2$. C, 64.61; H, 6.97; P, 7.93 %. Bulunan: C, 64.57; H, 6.92; P, 7.91%.



21

3.2.20.3. 5,11,17-Tris(*p-ter*-bütil)-23-dimetoksifosfonilmetil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (22)

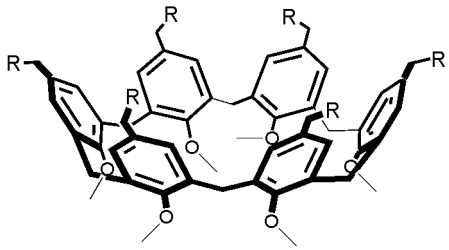
Verim = (83%, açık sarı) e.n.:> 300 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.28 (s, 4H, OH), 7.08-6.98 (m, 8H, ArH), 4.26-4.23 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.67-3.64 (d, 6H, *J*=10.8 Hz, $POCH_3$), 3.53-3.47 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 2.96-2.91 (d, 2H, *J*=21.2 Hz, CH_2PO), 1.22 (m, 27H, $C(CH_3)$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 148.43, 146.86, 146.50, 144.77, 130.50, 129.08, 128.16, 127.85, 127.38, 126.34, 126.08, 125.90, 124.55, 53.17, 34.29, 34.20, 32.71, 32.40, 31.67. ^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ 29.34. Anal. Hesapl.: $C_{43}H_{55}O_7P$. C, 72.25; H, 7.75; P, 4.33 %. Bulunan: C, 72.68; H, 7.82; P, 4.31%.



22

2.2.20.4. 5,11,17,23,29,35-Hekzakis(dimetoksifosfonil)metil- 37,38,39,40,41,42-hekzametoksikaliks[6]aren (23)

Verim= (73%, açık sarı) e.n.:> 300 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.81 (bs, 12H, ArH), 3.96-3.84 (m, 48H, $POCH_3$ ve $ArCH_2Ar$), 3.69 (bs, 18H, OCH_3), 2.90-2.87 (m, 12H, CH_2PO). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 151.53, 133.96, 128.65, 126.83, 61.03, 53.18, 33.41, 31.06. ^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ 29.11. Anal. Hesapl.: $C_{66}H_{90}O_{24}P_6$. C, 54.55; H, 6.24; P, 12.79 %. Bulunan: C, 54.58; H, 6.32; P, 12.74%.

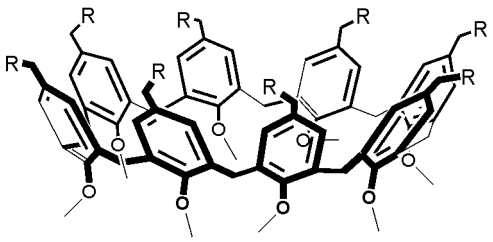


R= -PO(OCH$_3$)$_2$

23

2.2.20.5. 5,11,17,23,29,35,41,47-Oktakis(dimetoksifosfonil)metil-49,50,51,52,53,54,55,56-oktametoksikaliks[8]aren (24)

Verim= (70%, açık sarı) e.n.:> 300 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.90 (bs, 16H, ArH), 3.60-3.58 (m, 48H, $POCH_3$), 4.01 (s, 16H, $ArCH_2Ar$), 3.56 (s, 24H, OCH_3), 2.90-2.88 (m, 16H, CH_2PO). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 151.53, 133.96, 128.65, 126.83, 61.03, 53.18, 33.41, 31.06. ^{31}PNMR ($CDCl_3$): δ 29.33. Anal. Hesapl.: $C_{88}H_{120}O_{32}P_8$. C, 54.55; H, 6.24; P, 12.79 %. Bulunan: C, 54.46; H, 6.27; P, 12.69%.



R= -PO(OCH$_3$)$_2$

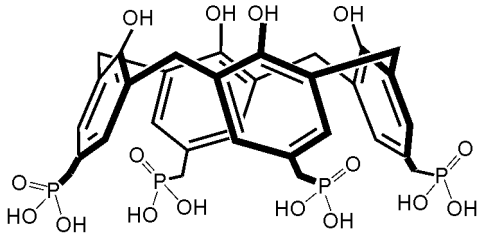
24

3.2.21. Kaliksarenlerin *p*-fosfonik asit ve sodyum tuzlarının sentezi (25-34)

Kaliks[n]aren fosfat esterlerinin **20-24** (1.1 mmol) 2 mL klorofomdaki çözeltisine 5 mL bromotrimetilsilan (BTMS) ilave edilerek 24 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda aşırı bromotrimetilsilan evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen yagımsı kalıntı 2 mL metanolde çözülerek 24 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı ve metanol uçuruldu ve beyaz renkte *p*-fosfonik asit türevleri (**25-29**) elde edildi. Elde edilen *p*-fosfonik asit kaliks[n]arenler 0.05 N NaOH ile pH 7.45 civarına kadar titre edildi. Bu aşamada suda kolloidal olarak hareket eden *p*-fosfonik asit türevleri pH 7.45'e doğru yaklaştıkca tamamen çözünme gözlemlendi ve sodyum tuzları elde edildi **30-34**.

3.2.21.1. 5,11,17,23-Tetrakis(dihidroksifosfonil)metil-25,26,-27,28-tetrahidrokskaliks[4]aren (25)

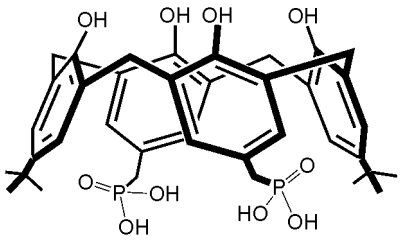
Verim = (90%, beyaz) e.n.:> 300 °C. Anal. Hesapl.: $C_{40}H_{52}O_{16}P_4$. C, 52.64; H, 5.74; P, 13.57 %. Bulunan: C, 52.61; H, 5.72; P, 13.53%.



25

3.2.21.2. 5,17-Bis(dihidroksifosfonil)metil-11,23-di-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (26)

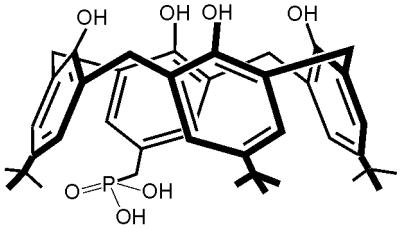
Verim = (90%, beyaz) e.n.:> 300 °C. Anal. Hesapl.: $C_{42}H_{54}O_{10}P_2$. C, 64.61; H, 6.97; P, 7.93 %. Bulunan: C, 64.57; H, 6.92; P, 7.91%.



26

3.2.21.3. 5,11,17-Tris(*p-ter*-bütil)-23-dihidroksifosfonilmetil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (27)

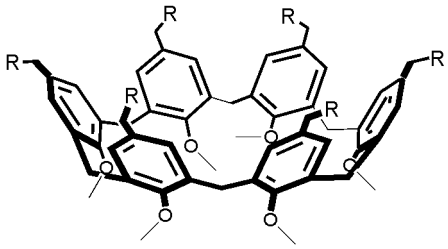
Verim = (93%, beyaz) e.n.:> 300 °C. Anal. Hesapl.: $C_{43}H_{55}O_7P$. C, 72.25; H, 7.75; P, 4.33 %. Bulunan: C, 72.68; H, 7.82; P, 4.31%.



27

3.2.21.4. 5,11,17,23,29,35-Hekzakis(dihidroksifosfonil)metil- 37,38,39,40,41,42-hekzametoksikaliks[6]aren (28)

Verim = (91%, beyaz) e.n.:> 300 °C. Anal. Hesapl.: $C_{66}H_{90}O_{24}P_6$. C, 54.55; H, 6.24; P, 12.79 %. Bulunan: C, 54.58; H, 6.32; P, 12.74%.

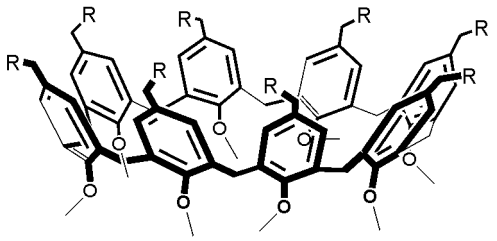


R= -PO(OH)$_2$

28

3.2.21.5. 5,11,17,23,29,35,41,47-Oktakis(dihidroksifosfonil)metil-49,50,51,52,53,54,55,56-oktametoksikaliks[8]aren (29)

Verim= (90%, beyaz) e.n.:> 300 °C. Anal. Hesapl.: $C_{88}H_{120}O_{32}P_8$. C, 54.55; H, 6.24; P, 12.79 %. Bulunan: C, 54.46; H, 6.27; P, 12.69%.

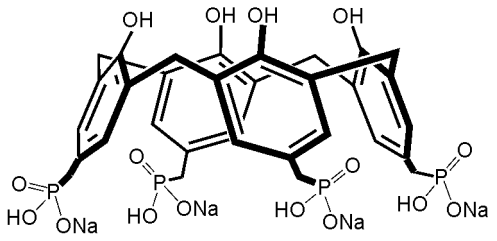


R= -PO(OH)$_2$

29

3.2.21.6. 5,11,17,23-Tetrakis(monohidroksifosfonil)metil-25,26,-27,28-tetrahidrokskaliks[4]aren sodyum tuzu (30)

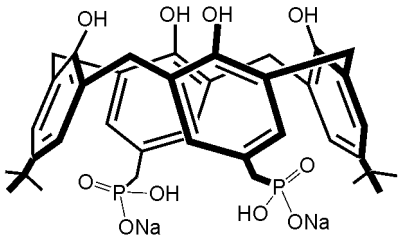
Verim = (97%, açık kahverengi) e.n.:> 300 °C. ^{1}H NMR (D_2O): δ 6.89 (s, 8H, ArH), 3.72 (bs, 8H, $ArCH_2Ar$), 2.61 (d, 8H, *J*=20.2 Hz,CH_2PO). ^{31}P NMR (D_2O): δ 20.17. Anal. Hesapl.: $C_{32}H_{32}O_{16}P_4Na_4 \cdot 4H_2O$. C, 40.01; H, 4.20; P, 12.90%. Bulunan: C, 39.88; H, 4.32; P, 13.01%.



30

3.2.21.7. 5,17-Bis(monohidroksifosfonil)metil-11,23-di-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren sodyum tuzu (31)

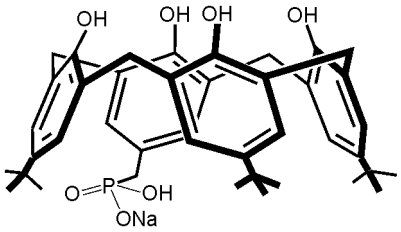
Verim = (98%, açık kahverengi) e.n.:> 300 °C. ^{1}H NMR (D_2O): δ 7.04-7.10 (m, 8H, ArH), 4.20 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.65 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 2.82 (d, 8H, *J*=19.2 Hz,CH_2PO), 1.24 (s, 18H, $C(CH_3)$). ^{31}P NMR (D_2O): δ 20.04. Anal. Hesapl.: $C_{38}H_{44}O_{10}P_2Na_2 \cdot 5H_2O$. C, 53.15; H, 6.34; P, 7.21%. Bulunan: C, 53.07; H, 6.29; P, 7.33%.



31

3.2.21.8. 5,11,17-Tris(*p*-*ter*-bütil)-23-monohidroksifosfonilmetil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren sodyum tuzu (32)

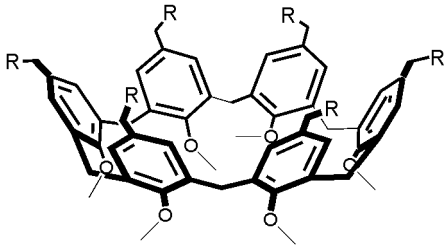
Verim = (96%, açık kahverengi) e.n.:> 300 °C. ^{1}H NMR (D_2O): δ 7.08-6.98-7.08 (m, 8H, ArH), 4.25-4.28 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.51-3.53 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 2.84 (d, 2H, *J*=19.8 Hz, CH_2PO), 1.21 (m, 27H, $C(CH_3)$). ^{31}P NMR (D_2O): δ 21.30. Anal. Hesapl.: $C_{41}H_{50}O_7PNa \cdot 3H_2O$. C, 64.55; H, 7.40; P, 4.06%. Bulunan: C, 64.68; H, 7.33; P, 4.11%.



32

4.2.20.9. 5,11,17,23,29,35-Hekzakis(monohidroksifosfonil)metil- 37,38,39,40,41,42-hekzametoksikaliks[6]aren sodyum tuzu (33)

Verim= (98%, açık kahverengi) e.n.:> 300 °C. ^{1}H NMR (D_2O): δ 6.87 (s, 12H, ArH), 3.87 (bs, 12H, $ArCH_2Ar$), 3.19 (s, 18H, OCH_3), 2.69 (d, 12H, *J*=19.4 Hz, CH_2PO). ^{31}P NMR (D_2O): δ 19.85. Anal. Hesapl.: $C_{54}H_{60}O_{24}P_6Na_6 \cdot 7H_2O$. C, 42.04; H, 4.83; P, 12.04%. Bulunan: C, 42.11; H, 4.93; P, 12.14%.

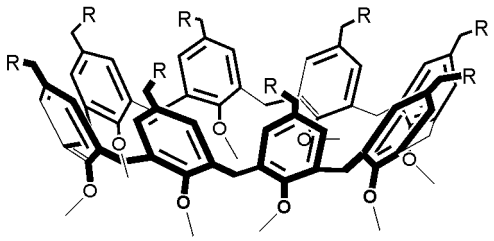


R= -POOHO$^-$Na$^+$

33

3.2.21.10. 5,11,17,23,29,35,41,47-Oktakis(monohidroksifosfonil)metil-49,50,51,52,53,54,55,56-oktametoksikaliks[8]aren sodyum tuzu (34)

Verim= (96%, açık kahverengi) e.n.:> 300 °C. ^{1}H NMR (D_2O): δ 6.93 (s, 16H, ArH), 3.92 (s, 16H, $ArCH_2Ar$), 3.53 (s, 24H, OCH_3), 2.83 (m, 16H, CH_2PO). ^{31}P NMR (D_2O): δ 20.05. Anal. Hesapl.: $C_{72}H_{80}O_{32}P_8Na_8 \cdot 5H_2O$. C, 44.24; H, 4.82; P, 12.33 %. Bulunan: C, 44.31; H, 4.78; P, 12.21%.

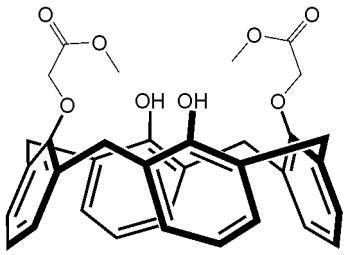


R= -POOHO$^-$Na$^+$

34

3.2.22. 25,27-di(metoksikarbonilmetoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (35)

6.03 g (14.4 mmol) kaliks[4]aren **2** ve 2.16 g (15.06 mmol) K_2CO_3 240 mL asetonitril içerisinde 30 dakika refluks edildi. Ardından 2.65 mL (28.5 mmol) bromometilasetat ilave edildi ve 18 saat refluks edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı süzülerek fazla çözücü evaporatörde alındı. Elde edilen yağımsı kalıntı diklorometan-metanol çözücü karışımından kristallendirildi. 70 % verimle beyaz saf diester bileşiği **35** elde edildi e.n. 214-215 ºC (lit. 214-215 ºC) (Collins, 1991). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.39 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.87 (s, 6H, $COOCH_3$), 4.46 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.73 (s, 4H, CH_2CO), 6.49-6.69 (m, 4H, Ar), 6.85-7.21 (m, 4H, Ar), 7.23-7.38 (m, 4H, Ar), 7.52 (s, 2H, OH). Anal. Hesapl. $C_{34}H_{32}O_8$: C, 71.80; H, 5.63%. Bulunan: C, 71.77; H, 5.71%.



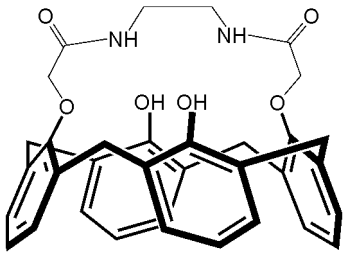
35

3.2.23. Kaliksazacrown eterlerin sentezi (36-38)

10 mmol diester kaliksaren **35** ve 30 mmol uygun daimin bileşiği (etilen, propilen veya bütilen diamin) 100 mL toluen ve 100 mL metanol çözücü karışımında 72 saat oda sıcaklığında etkileştirildi. Reaksiyon sonunda organik çözücüler evaporatörde uzaklaştırıldı ve kalıntı metanolle tekrar çöktürülüp diklorometan-metanol çözücü karışımından yeniden kristallendirildi.

3.2.23.1. Kaliks[4]aren(etilenamido)crown (36)

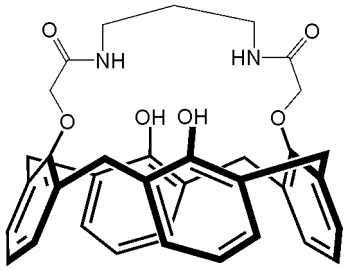
Verim= (83%, beyaz) e.n.:> 353 ºC (lit. 351-352 ºC) (Bitter, 1997). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 8.41 (brs, 2H, NH), 8.21 (s, 2H, OH), 7.11 (d, 4H, ArH), 7.03 (d, 4H, ArH), 6.91 (t, 2H, ArH), 6.68 (t, 2H, ArH), 4.51 (s, 4H, OCH_2), 4.10 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.65 (brs, 4H, NCH_2), 3.46 (d, 4H, $ArCH_2Ar$).



36

3.2.23.2. Kaliks[4]aren(propilenamido)crown (37)

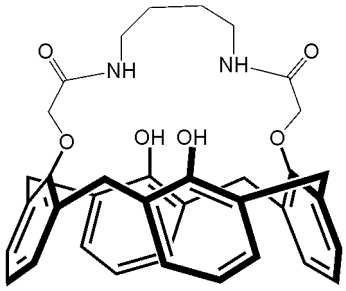
Verim= (80%, beyaz) e.n.:> 300 ºC (lit. e.n:> 380 ºC) (Bitter, 1997). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 8.27 (t, 2H, NH), 8.11 (s, 2H, OH), 7.01 (d, 4H, ArH), 6.96 (d, 4H, ArH), 6.91 (t, 2H, ArH), 6.65 (t, 2H, ArH), 4.49 (s, 4H, OCH_2), 4.10 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.63 (brs, 4H, NCH_2), 3.39 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 1.71 (bs, 2H, NCH_2CH_2).



37

3.2.23.3. Kaliks[4]aren(bütilenamido)crown (38)

Verim= (82%, beyaz) e.n.: 262 ºC (lit. 260 ºC) (Chawla, 2006). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 8.39 (brs, 2H, NH), 8.24 (s, 2H, OH), 7.03 (d, 4H, ArH), 6.96 (d, 4H, ArH), 6.90 (t, 2H, ArH), 6.70 (t, 2H, ArH), 4.49 (s, 4H, OCH_2), 4.12 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.62 (brs, 4H, NCH_2), 3.41 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 1.81 (bs, 4H, NCH_2CH_2).



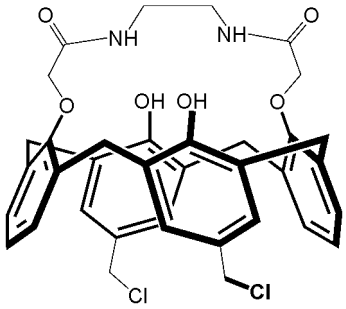
38

3.2.24. Kaliksazacrown eterlerin klorometilasyonu (39-41)

Uygun kaliksazacrown eter bileşiğinin 1.2 mmol'ü ve klorometil-n-oktil eterin 40.5 mmol'ü -15 ºC ye kadar soğutulmuş 50 mL kloroform içerisinde karıştırıldı. Ardından 20.15 mmol $SnCl_4$ ilave edildi ve karışım 50 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Raksiyonu sonlandırmak için 20 mL soğuk su ilave edildi ve organik faz ekstraksiyon sonunda sodyum sülfat ile kurutuldu. Organik çözücü evaporatörde bir kısmı uzaklaştırıldıkdan sonra n-hekzan ile çöktürme gerçekleştirildi. Elde edilen çökelek dietileter ile yıkanarak saf halde klorometillenmiş crown eterler (**39-41**) elde edildi.

3.2.24.1. 5,17-diklorometil-kaliks[4]aren(etilenamido)crown (39)

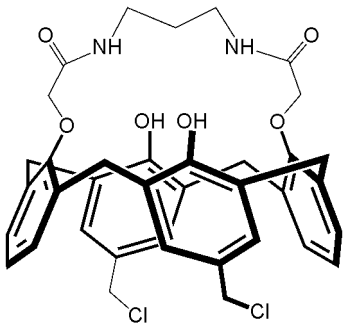
Verim = (90%, açık pembe) e.n.: 296 ºC. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.48 (s, 2H, OH), 8.44 (bs, 2H, NH), 7.13 (s, 4H, ArH), 7.07 (d, 4H, *J*= 7.6 Hz, ArH), 6.95-6.93 (m, 2H, ArH), 4.57 (s, 4H, OCH_2CO), 4.48 (s, 4H, CH_2Cl), 4.15-4.12 (d, 4H, *J*= 13.3 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.70 (bs, 4H, $NHCH_2$) 3.54-3.51 (d, 4H, *J*= 13.4 Hz, $ArCH_2Ar$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 167.65, 152.32, 149.13, 132.84, 129.97, 129.89, 129.81, 127.84, 127.41, 74.96, 46.36, 39.50, 31.50. Anal. Hesapl.: $C_{36}H_{34}Cl_2N_2O_6$. C, 65.36; H, 5.18; Cl, 10.72, N, 4.23%. Bulunan: C, 65.39; H, 5.22; Cl, 10.68; N, 4.28%.



39

3.2.24.2. 5,17-diklorometil-kaliks[4]aren(propilenamido)crown (40)

Verim = (90%, açık sarı) e.n. >300 ºC. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.75 (bs, 2H, NH), 8.55 (s, 2H, OH), 7.14 (s, 4H, ArH), 7.05 (d, 4H, *J*= 7.6 Hz, ArH), 6.95-6.91 (m, 2H, ArH), 4.58 (s, 4H, OCH_2CO), 4.48 (s, 4H, CH_2Cl), 4.13-4.09 (d, 4H, *J*= 13.3 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.55-3.51 (m, 8H, $NHCH_2$ ve $ArCH_2Ar$) 2.34-2.31 (m, 2H, $NHCH_2\underline{CH_2}$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 168.11, 150.32, 149.43, 132.81, 130.07, 129.85, 127.81, 127.35, 127.01, 74.77, 46.30, 39.48, 31.22, 23.41. Anal. Hesapl.: $C_{37}H_{36}Cl_2N_2O_6$. C, 65.78; H, 5.37; Cl, 10.50, N, 4.15%. Bulunan: C, 65.74; H, 5.32; Cl, 10.48; N, 4.18%.

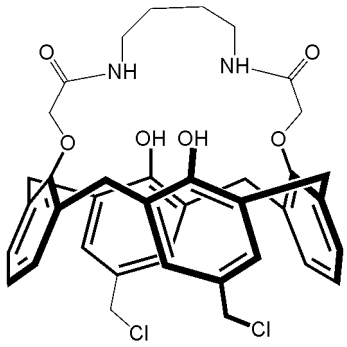


40

3.2.24.3. 5,17-diklorometil-kaliks[4]aren(bütilenamido)crown (41)

Verim = (90%, açık pembe) e.n.: 226-227 ºC. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.64 (bs, 2H, NH), 7.33 (s, 2H, OH), 7.16 (s, 4H, ArH), 6.91-6.85 (m, 6H, ArH), 4.53 (s, 4H, OCH_2CO), 4.51 (s, 4H, CH_2Cl), 4.16-4.12 (d, 4H, *J*= 13.6 Hz, ArCH2Ar), 3.61 (bs, 4H, $NHCH_2$) 3.51-3.47 (d, 4H, *J*= 13.6 Hz, $ArCH_2Ar$) 1.76 (bs, 4H, $NHCH_2CH_2CH_2$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 168.33, 152.46, 150.59, 132.38, 129.78, 127.83, 126.68, 126.63, 120.78,

75.26, 46.63, 37.88, 31.41, 25.33. Anal. Hesapl.: $C_{38}H_{38}Cl_2N_2O_6$. C, 66.18; H, 5.55; Cl, 10.28, N, 4.06%. Bulunan: C, 66.14; H, 5.51; Cl, 10.33; N, 4.02%.



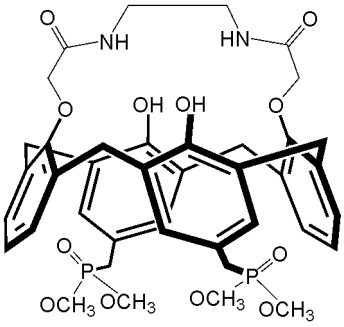
41

3.2.25. Kaliksazacrown eterlerin fosfat esterlerinin sentezi (42-44)

0.48 mmol uygun klorometillenmiş kaliks[4]aren (**39-41**) ve 5 mL trimetil fosfit 5 mL kloroform içerisinde 5 saat refluks edilidi. Reaksiyon sonunda aşırı trimetil fosfit düşük basınç altında distillenerek alındı ve elde edilen sarı yağımsı ürün az miktar kloroformda çözünerek dietil eter ile çöktürüldü. Elde edilen beyaz ürün aşırı miktarda dietil eter ile yıkandı ve saf halde ürünler elde edildi.

3.2.25.1. 5,17-Bis(dimetoksifosfonil)metil-kaliks[4]aren(etilenamido)crown (42)

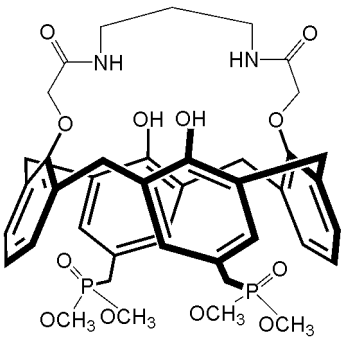
Verim = (80%, beyaz) e.n.:> 300. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.46 (bs, 2H, NH), 8.35 (s, 2H, OH), 7.06-7.03 (m, 8H, ArH), 6.91-6.87 (m, 2H, ArH), 4.56 (s, 4H, OCH_2CO), 4.13-4.10 (d, 4H, *J*= 13.4 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.67 (bs, 4H, $NHCH_2$), 3.62-3.59 (d, 12H, *J*= 10.7 Hz, $POCH_3$), 3.53-3.49 (d, 4H, *J*= 13.4 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.05-2.99 (d, 4H, *J*= 21.2 Hz, CH_2PO). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 167.62, 151.34, 149.06, 133.04, 130.55, 129.79, 127.84, 127.27, 123.11, 74.85, 53.21, 39.47, 32.71, 31.49. ^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ 29.21. Anal. Hesapl.: $C_{40}H_{46}N_2O_{12}P_2$. C, 59.40; H, 5.73; N, 3.46; P, 7.66 %. Bulunan: C, 59.37; H, 5.72; N, 3.51; P, 7.61%.



42

3.2.25.2. 5,17-Bis(dimetoksifosfonil)metil-kaliks[4]aren(propilenamido)crown (43)

Verim = (80%, beyaz) e.n.:> 300. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.77 (bs, 2H, NH), 8.40 (s, 2H, OH), 7.06-6.88 (m, 10H, ArH), 4.57 (s, 4H, OCH_2CO), 4.10-4.07 (d, 4H, *J*= 13.4 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.63-3.50 (m, 20H, $NHCH_2$, $POCH_3$, $ArCH_2Ar$), 3.05-3.00 (d, 4H, *J*= 21.2 Hz, CH_2PO), 2.31 (bs, 2H, $NHCH_2\underline{CH_2}$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 168.15, 151.24, 149.59, 132.94, 130.63, 129.83, 127.82, 127.22, 123.26, 74.73, 53.22, 36.28, 32.69, 31.55, 23.67. ^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ 29.19. Anal. Hesapl.: $C_{41}H_{48}N_2O_{12}P_2$. C, 59.85; H, 5.88; N, 3.40; P, 7.53 %. Bulunan: C, 59.87; H, 5.94; N, 3.39; P, 7.51%.

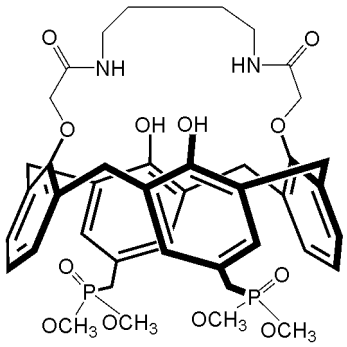


43

3.2.25.3. 5,17-Bis(dimetoksifosfonil)metil-kaliks[4]aren(bütilenamido)crown (44)

Verim = (76%, beyaz) e.n.:> 300. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.68 (bs, 2H, NH), 7.13-6.77 (m, 12H, OH, ArH), 4.49-4.47 (bs, 4H, OCH_2CO), 4.13-4.09 (m, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.77-3.44 (m, 20H, $NHCH_2$, $POCH_3$, $ArCH_2Ar$), 3.09-3.03 (m, 4H, CH_2PO), 1.74 (bs, 4H, $NHCH_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 167.95, 152.48, 149.33, 131.88, 130.03, 128.68, 127.18, 126.32, 122.26, 74.63, 54.03, 36.12, 32.33, 31.47, 23.07. ^{31}P NMR

($CDCl_3$): δ 29.29. Anal. Hesapl.: $C_{42}H_{50}N_2O_{12}P_2$. C, 60.28; H, 6.02; N, 3.35; P, 7.40 %. Bulunan: C, 60.21; H, 5.97; N, 3.30; P, 7.38%.



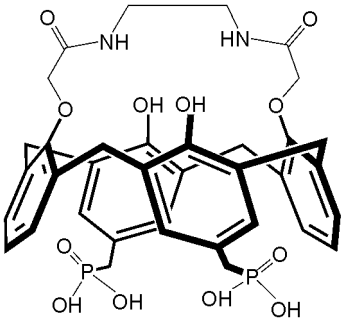
44

3.2.26. Kaliksazacrown eterlerin *p*-fosfonik asit ve sodyum tuzlarının sentezi (45-50)

Kaliksazacrown fosfat esterlerinin **42-44** (1.1 mmol) 2 mL klorofomdaki çözeltisine 5 mL bromotrimetilsilan (BTMS) ilave edilerek 24 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda aşırı bromotrimetilsilan evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen yagımsı kalıntı 2 mL metanolde çözülerek 24 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı ve metanol uçuruldu ve beyaz renkte *p*-fosfonik asit türevleri (**45-47**) elde edildi. Elde edilen *p*-fosfonik asit kaliks[n]arenler 0.05 N NaOH ile pH 7.45 civarına kadar titre edildi. Bu aşamada suda kolloidal olarak hareket eden *p*-fosfonik asit türevleri pH 7.45'e doğru yaklaştıkca tamamen çözünme gözlemlendi ve sodyum tuzları elde edildi **48-50**.

3.2.26.1. 5,17-Bis(dihidroksifosfonil)metil-kaliks[4]aren(etilenamido)crown (45)

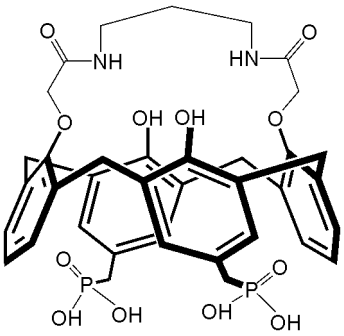
Verim= (90%, açık sarı) e.n.:> 300 °C. Anal. Hesapl.: $C_{36}H_{38}N_2O_{12}P_2$. C, 57.45; H, 5.09; N, 3.72; P, 8.23 %. Bulunan: C, 57.48; H, 5.07; N, 3.70; P, 8.28%.



45

3.2.26.2. 5,17-Bis(dihidroksifosfonil)metil-kaliks[4]aren(propilenamido)crown (46)

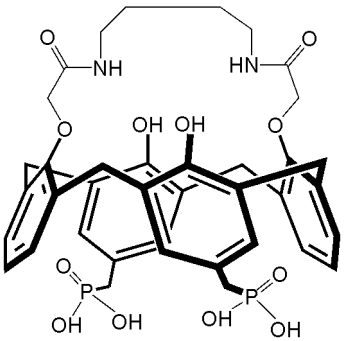
Verim= (90%, sarı) e.n.:> 300 °C. Anal. Hesapl.: $C_{37}H_{40}N_2O_{12}P_2$. C, 57.96; H, 5.26; N, 3.65; P, 8.08 %. Bulunan: C, 57.89; H, 5.21; N, 3.72; P, 8.02%.



46

3.2.26.3. 5,17-Bis(dihidroksifosfonil)metil-kaliks[4]aren(bütilenamido)crown (47)

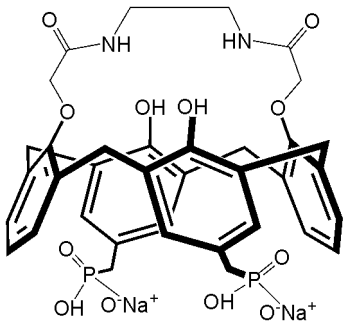
Verim= (85%, açık sarı) e.n.:> 300 °C.Anal. Hesapl.: $C_{38}H_{42}N_2O_{12}P_2$. C, 58.46; H, 5.42; N, 3. 59; P, 7.93 %. Bulunan: C, 58.45; H, 5.47; N, 3.63; P, 7.99%.



47

3.2.26.4. 5,17-Bis(monohidroksifosfonil)metil-kaliks[4]aren(etilenamido)crown sodyum tuzu (48)

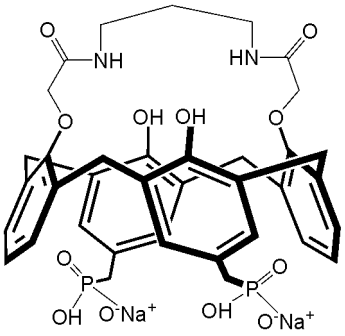
Verim= (97%, açık sarı) e.n.:> 300 °C. ^{1}H NMR (D_2O): δ 7.05-6.87 (m, 10H, ArH), 6.54 (bs, 2H, NH), 4.56 (s, 4H, OCH_2CO), 4.00-3.97 (d, 4H, *J*= 13.7 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.49 (m, 8H, $NHCH_2$, $ArCH_2Ar$), 2.74-2.69 (d, 4H, *J*= 20.1 Hz, CH_2PO). ^{31}P NMR (D_2O): δ 20.25. Anal. Hesapl.: $C_{36}H_{36}N_2Na_2O_{12}P_2{\cdot}4H_2O$. C, 49.78; H, 5.11; N, 3.22; P, 7.13; Na, 5.29%. Bulunan: C, 49.71; H, 5.14; N, 3.19; P, 7.16; Na, 5.23%.



48

3.2.26.5. 5,17-Bis(monohidroksifosfonil)metil-kaliks[4]aren(propilenamido)crown sodyum tuzu (49)

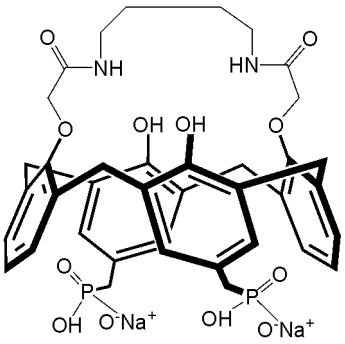
Verim= (98%, açık sarı) e.n.:> 300 °C. ^{1}H NMR (D_2O): δ 7.06-6.89 (m, 10H, ArH), 6.64 (bs, 2H, NH), 4.03-3.97 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.50-3.41 (m, 8H, $NHCH_2$, $ArCH_2Ar$), 2.74-2.67 (bs, 4H, CH_2PO), 2.08-2.00 (bs, 2H, $NHCH_2\underline{CH_2}$), 4 proton (OCH_2CO) çözücü pikleri ile çakıştığından gözlemlenemedi. ^{31}P NMR (D_2O): δ 20.61. Anal. Hesapl.: $C_{37}H_{38}N_2Na_2O_{12}P_2{\cdot}4H_2O$. C, 50.35; H, 5.25; N, 3.17; P, 7.02; Na, 5.21%. Bulunan: C, 50.37; H, 5.29; N, 3.21; P, 7.06; Na, 5.28%.



49

3.2.26.6. 5,17-Bis(monohidroksifosfonil)metil-kaliks[4]aren(bütilenamido)crown sodyum tuzu (50)

Verim= (96%, sarı) e.n.:> 300 °C. ^{1}H NMR (D_2O): δ 7.09-6.76 (m, 10H, ArH), 6.40 (bs, 2H, NH), 4.45-4.40 (bs, 4H, OCH_2CO), 4.00-3.93 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.42-3.27 (m, 8H, $NHCH_2$, $ArCH_2Ar$), 2.79-2.70 (bs, 4H, CH_2PO), 1.51-1.40 (bs, 4H, $NHCH_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}$). ^{31}P NMR ($D_2O$): δ 19.96. Anal. Hesapl.: $C_{38}H_{40}N_2Na_2O_{12}P_2{\cdot}5H_2O$. C, 49.90; H, 5.51; N, 3.06; P, 6.77; Na, 5.03%. Bulunan: C, 49.84; H, 5.56; N, 3.00; P, 6.80; Na, 4.97%.



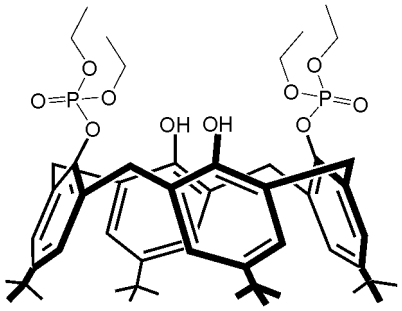
50

3.2.27. Kaliksarenlerin *O*-fosfonato diester türevlerinin sentezi (51 ve-52)

8 mmol kaliks[4]aren **1** veya **2**, 24 mmol dietilklorofosfat ve 2.4 mmol trietil amin, 20 mL kloroform içerisinde 24 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra soğutulan reaksiyon karışımı su ile (2x200 mL) yıkandı. Ayrılan organik faz sodyum sülfat ile kurutularak fazla çözücü uçuruldu. Elde edilen kalıntı kloroform-metanol çözücü karışımından yeniden kristallendirilerek saf ve iri halde şeffaf kristaller elde edildi.

3.2.27.1. 25,27-Bis(dietoksifosfonoksi)-5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil- 26,28-dihidroksikaliks[4]aren (51)

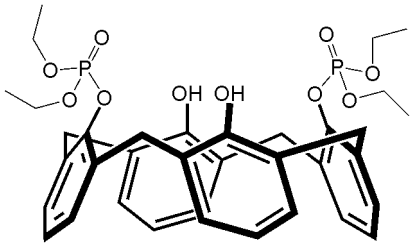
Verim = (89%, şeffaf). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.16 (s, 4H, ArH), 6.75 (s, 4H, ArH), 5.03 (s**,** 2H, OH), 4.40 (4H, *J*= 14.3, $ArCH_2Ar$), 3.42 (4H, *J*= 14.1, $ArCH_2Ar$), 4.31-4.20 (m, 8H, $P(O)OCH_2CH_3$), 1.35 (m, 30H, $P\text{-}(O)CH_2CH_3$ ve Bu^t), 0.83 (s, 18H, Bu^t). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 152.3, 141.4, 139.4, 132.4, 131.4, 129.9, 129.5, 129.3, 128.3, 126.2, 121.4, 65.1, 65.0, 31.5, 16.4, 16.2, 15,5. Anal. Hesapl.: $C_{52}H_{74}O_{10}P_2$: C, 67.81; H, 8.10. P, 6.73%. Bulunan: C, 67.77; H, 8.04, P, 6.69%.



51

3.2.27.2. 25,27-Bis(dietoksifosfonoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (52)

Verim = (83%, beyaz) e.n. 228 °C (lit. 226-229 °C) (Cobben, 1992). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.09 (d, 4H, *J*= 7.5 Hz, ArH), 6.85-6.70 (m, 8H, ArH), 5.41 (s**,** 2H, OH), 4.47 (d, 4H, *J*= 14.1, $ArCH_2Ar$), 3.46 (d, 4H, *J*= 14.1, $ArCH_2Ar$), 4.43-4.14 (m, 8H, $P(O)OCH_2CH_3$), 1.33 (m, 12H, $P\text{-}(O)CH_2CH_3$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 151.3, 142.7, 141.1, 132.1, 131.3, 129.4, 127.4, 129.3, 128.3, 125.2, 120.2, 65.1, 65.0, 31.3, 16.2, 16.1. Anal. Hesapl.: $C_{36}H_{42}O_{10}P_2$: C, 62.07; H, 6.08. P, 8.89%. Bulunan: C, 61.91; H, 6.13, P, 8.93%.



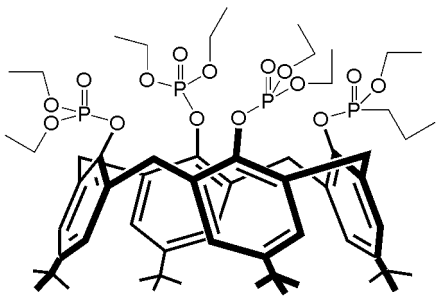
52

3.2.28. Kaliksarenlerin *O*-fosfonato tetra ve oktaester türevlerinin sentezi (53-55)

3.08 mmol kaliksaren **1**, **2** veya **12** 18.48 mmol NaH (bileşik **12** için 30.3 mmol NaH) 100 mL THF içerisinde yarım saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra 15.4 mmol dietilklorofosfat (bileşik **12** için 30.8 mmol dietilklorofosfat) reaksiyon karışımına yavaşca ilave edildi ve 24 saat süre ile refluks edildi. Daha sonra soğutulan reaksiyon karışımı su ile (3x200 mL) yıkandı. Ayrılan organik faz sodyum sülfat ile kurutularak fazla çözücü uçuruldu. Elde edilen kalıntı kloroform-metanol çözücü karışımından yeniden kristallendirildi.

3.2.28.1. 25,26,27,28-Tetrakis(dietoksifosfonoksi)-5,11,17,23-tetra-*ter*-bütilkaliks[4]aren (53)

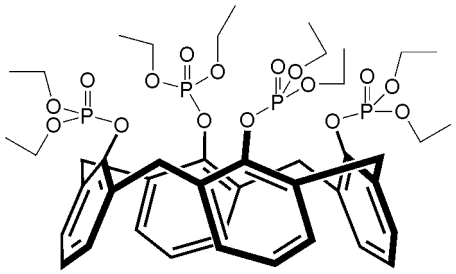
Verim = (83%, beyaz) e.n. 244 °C (lit. 242 °C) (Goren, 1990). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.81 (s, 8H, ArH), 4.77 (d, 4H, *J*= 14.1, $ArCH_2Ar$), 3.24 (d, 4H, *J*= 14.1, $ArCH_2Ar$), 4.38-4.20 (m, 16H, $P(O)OCH_2CH_3$), 1.36-1.22 (m, 24H, $P\text{-}(O)CH_2CH_3$), 1.13 (s, 36H, Bu^t). Anal. Hesapl.: $C_{60}H_{92}O_{16}P_4$: C, 60.39; H, 7.77. P, 10.38%. Bulunan: C, 60.29; H, 7.83, P, 10.29%.



53

3.2.28.2. 25,26,27,28-Tetrakis(dietoksifosfonoksi)kaliks[4]aren (54)

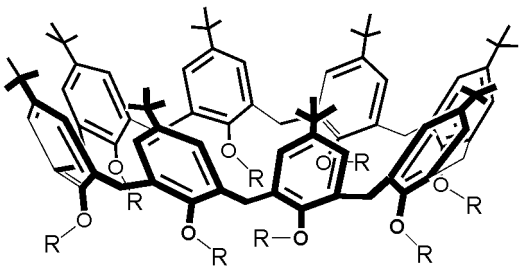
Verim = (83%, beyaz). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.11-6.80 (m, 12H, ArH), 4.70 (d, 4H, *J*= 14.1, $ArCH_2Ar$), 3.20 (d, 4H, *J*= 14.1, $ArCH_2Ar$), 4.38-4.20 (m, 16 H, $P(O)OCH_2CH_3$), 1.36-1.22 (m, 24H, $P\text{-}(O)CH_2CH_3$). Anal. Hesapl.: $C_{44}H_{60}O_{16}P_4$: C, 54.55; H, 6.24. P, 12.79%. Bulunan: C, 54.62; H, 6.23, P, 12.69%.



54

3.2.28.3. Oktakis-*O*-(dietoksifosforil)-*p*-*ter*-bütilkaliks[8]aren (55)

Verim = (67%, beyaz) e.n. 142 °C (lit. 137-140 °C). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.01 (s, 16H, ArH), 4.33 (bs, 16H, $ArCH_2Ar$), 4.10-4.02 (m, 32 H, $P(O)OCH_2CH_3$), 1.12-1.08 (m, 120H, $P\text{-}(O)CH_2CH_3$ ve Bu^t). Anal. Hesapl.: $C_{120}H_{184}O_{32}P_8$: C, 60.04; H, 7.75. P, 10.40%. Bulunan: C, 59.88; H, 7.73, P, 10.10%.



R: $-PO(OCH_2CH_3)_2$

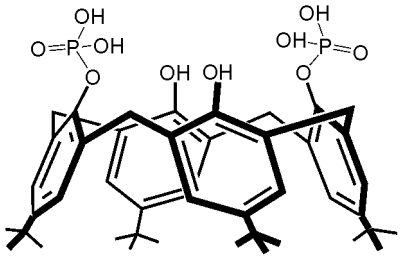
55

3.2.29. Kaliksarenlerin *O*-fosfonik asit ve sodyum tuzlarının sentezi (56-66)

Kaliksaren *O*-fosfat esterlerinin **51-55** (1.1 mmol) 1 mL klorofomdaki çözeltisine 3 mL bromotrimetilsilan (BTMS) ilave edilerek 48 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda aşırı bromotrimetilsilan evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen yagımsı kalıntı 50 mL metanolde çözülerek 24 saat refluks edildi ve daha sonra metanol uçuruldu ve beyaz renkte *p*-fosfonik asit türevleri (**56-60**) elde edildi. Elde edilen *O*-fosfonik asit kaliksarenler 0.05 N NaOH ile pH 7.45 civarına kadar titre edildi ve sodyum tuzları elde edildi **61-65**.

3.2.29.1. 25,27-Bis(dihidroksifosfonoksi)-5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil- 26,28-dihidroksikaliks[4]aren (56)

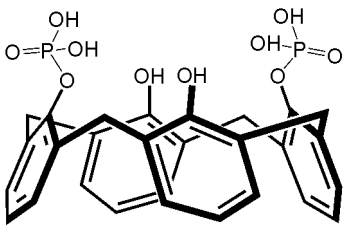
Verim = (90%, beyaz) e.n.: >300 °C. Anal. Hesapl.: $C_{44}H_{58}O_{10}P_2$. C, 65.33; H, 7.23; P, 7.66%. Bulunan: C, 65.27; H, 7.21; P, 7.65%.



56

3.2.29.2. 25,27-Bis(dihidroksifosfonoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (57)

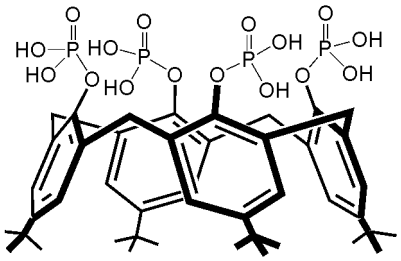
Verim = (91%, beyaz) e.n.: >300 °C. Anal. Hesapl.: $C_{28}H_{26}O_{10}P_2$. C, 57.54; H, 4.48; P, 10.60 %. Bulunan: C, 57.49; H, 4.47; P, 10.59%.



57

3.2.29.3. 25,26,27,28-Tetrakis(dihidroksifosfonoksi)-5,11,17,23-tetra-*ter*-bütilkaliks[4]are (58)

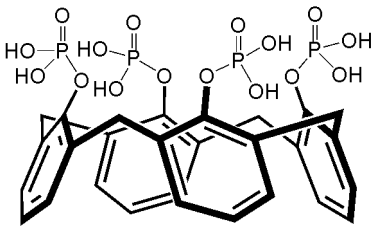
Verim = (91%, beyaz) e.n.: >300 °C. Anal. Hesapl.: $C_{44}H_{60}O_{16}P_4$. C, 54.55; H, 6.24; P, 12.79 %. Bulunan: C, 54.49; H, 6.32; P, 12.74%.



58

3.2.29.4. 25,26,27,28-Tetrakis(dihidroksifosfonoksi)kaliks[4]are (59)

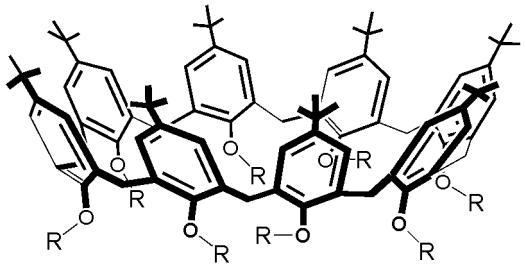
Verim = (90%, beyaz) e.n.: >300 °C. Anal. Hesapl.: $C_{28}H_{28}O_{16}P_4$. C, 45.18; H, 3.79; P, 16.64 %. Bulunan: C, 45.28; H, 3.85; P, 16.71%.



59

3.2.29.5. Oktakis-*O*-(dihidroksifosforil)-*p*-*ter*-bütilkaliks[8]aren (60)

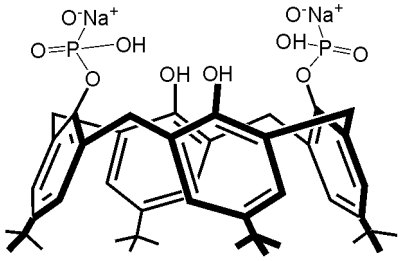
Verim = (91%, beyaz) e.n.: >300 °C. Anal. Hesapl.: $C_{88}H_{120}O_{32}P_8$. C, 54.55; H, 6.24; P, 12.79 %. Bulunan: C, 54.53; H, 6.30; P, 12.77%.



60

3.2.29.6. 25,27-Bis(monohidroksifosfonoksi)-5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil- 26,28-dihidroksikaliks[4]aren sodyum tuzu (61)

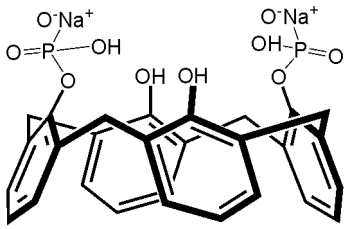
Verim = (99%, beyaz) e.n.: >300 °C. ^{1}H NMR (D_2O): δ 7.05 (s, 4H, ArH), 6.70 (s, 4H, ArH), 4.40 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.40 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$) 1.15 (s, 18H, Bu^t), 0.85 (s, 18H, Bu^t). Anal. Hesapl.: $C_{44}H_{56}O_{10}P_2Na_2 \cdot 3H_2O$. C, 58.27; H, 6.89; P, 6.83%. Bulunan: C, 58.33; H, 6.91; P, 6.90%.



61

3.2.29.7. 25,27-Bis(monohidroksifosfonoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren sodyum tuzu (62)

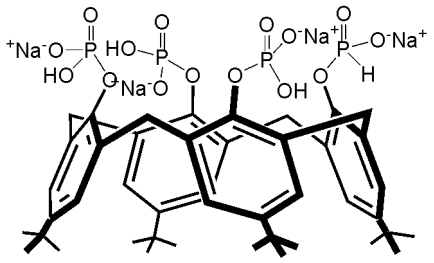
Verim = (99%, beyaz) e.n.: >300 °C. ^{1}H NMR (D_2O): δ 7.20 (d, 4H, ArH), 6.80-6.70 (m, 8H, ArH), 4.45 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.45 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$). Anal. Hesapl.: $C_{28}H_{24}O_{10}P_2Na_2 \cdot 2H_2O$. C, 50.61; H, 4.25; P, 9.32%. Bulunan: C, 50.57; H, 4.25; P, 9.33%.



62

3.2.29.8. 25,26,27,28-Tetrakis(monohidroksifosfonoksi)-5,11,17,23-tetra-*ter*-bütilkaliks[4]aren sodyum tuzu (63)

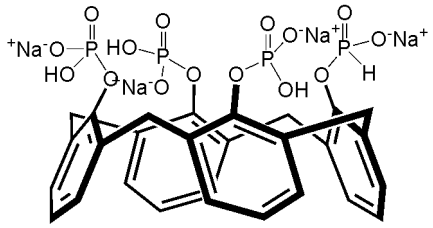
Verim = (99%, beyaz) e.n.: >300 °C. ^{1}H NMR (D_2O): δ 6.85 (s, 8H, ArH), 4.70 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.25 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 1.13 (s, 36H, Bu^t). Anal. Hesapl.: $C_{44}H_{56}O_{16}P_4Na_4 \cdot 6H_2O$. C, 46.00; H, 5.97; P, 10.78%. Bulunan: C, 45.88; H, 5.89; P, 10.66%.



63

3.2.29.9. 25,26,27,28-Tetrakis(monohidroksifosfonoksi)kaliks[4]aren sodyum tzu (64)

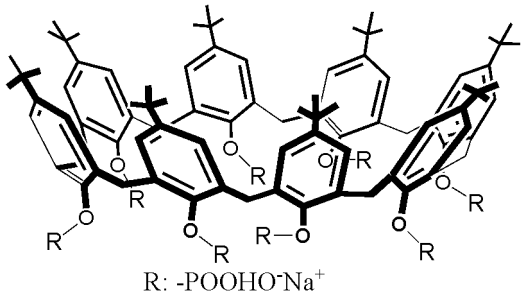
Verim = (99%, beyaz) e.n.: >300 °C. ^{1}H NMR (D_2O): δ 7.10-6.83 (m, 12H, ArH), 4.40 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.25 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$). Anal. Hesapl.: $C_{28}H_{24}O_{16}P_4Na_4 \cdot 4H_2O$. C, 37.85; H, 3.63; P, 13.95%. Bulunan: C, 37.80; H, 3.61; P, 13.99%.



64

3.2.29.10. Oktakis-*O*-(monohidroksifosforil)-*p*-*ter*-bütilkaliks[8]aren sodyum tuzu (65)

Verim = (99%, beyaz) e.n.: >300 °C. ^{1}H NMR (D_2O): δ 7.07 (s, 16H, ArH), 4.30 (bs, 16H, $ArCH_2Ar$), 1.11 (s, 72H, Bu^t).Anal. Hesapl.: $C_{88}H_{112}O_{32}P_8Na_8 \cdot 6H_2O$. C, 48.01; H, 5.82; P, 11.00%. Bulunan: C, 48.21; H, 5.77; P, 10.88%.



65

3.3. Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon Çalışmaları

10 mL $2 \cdot 10^{-4}$ molar ($mol \cdot L^{-1}$) ilaç numunelerinin kloroformdaki çözeltisi ve 10 mL $4 \cdot 10^{-3}$ molar ($mol \cdot L^{-1}$) kaliksarenin sudaki çözeltisi ağzı kapaklı erlenlere alındı, bir mekanik sallayıcıyla 2 dakika kuvvetle sallandı. Daha sonra termostatlı bir su banyosunda 25 °C'de 5 saat manyetik olarak karıştırılır. Bu sürenin sonunda fazların ayrılması için 30 dakika beklendi. Organik fazda kalan ilaç moleküllerinin konsantrasyonu furosemit için 347, niklosamit için 339 ve nifedipin için 319 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ekstraksiyon çalışmaları ortamda kaliksaren bulunmadığı zaman (blank denemeleri) ilaç moleküllerinin sırası ile furosemit için 1%, niklosamit için 3.5% ve nifedipin için 4.6% oranında sulu faza taşındığı tespit edildi.

3.4. İlaç Çözünürlük Çalışmaları

Aşırı miktarda (100mg) toz halindeki ilaç numunesi, içerisinde 3 mL su ve değişen konsantrasyon değerlerinde ($1.0\text{-}7.0\cdot10^{-3}$ molar) kaliksaren numunesi bulunan ağzı kapaklı deney tüplerine ilave edildi ve 30 ºC de 60 rpm hızında 3 saat karıştırıldı. Bunun sonunda yaklaşık yarım saat bekledikten sonra dengeye gelen numuneler 0.45-μm selüloz asetat filtrelerinden geçirildi ve çözünen ilaç konsantrasyon değerleri HPLC cihazı kullanılarak analiz edildi. Faz-çözünürlük grafikleri çözünen ilaç numunesinin konsantrasyonuna karşı suda çözünen kaliksarenlerin artan konsantrasyon değerleri kullanılarak elde edildi. Tüm ilaç çözünürlük çalışmaları ve HPLC ölçümleri ilaçların muhtemel bozunmalarını engellemek için karanlık ortamda gerçekleştirildi.

3.5. Disk Difüzyon Yöntemi ile Bakterilerin Duyarlılık Çalışmaları

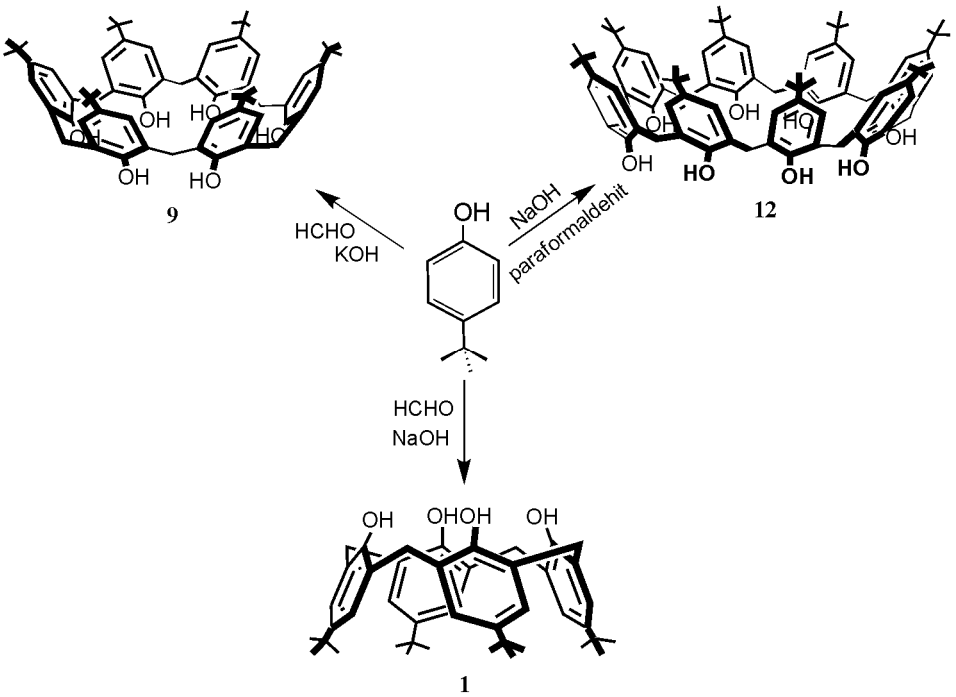
Liyofilize haldeki kültürler öncelikli olarak derin dondurucudan çıkarıldı. Steril Brain Heart Infusion Broth içerisine inoküle edildi. 37 °C'de 18-24 saat inkübe edilerek canlandırıldı. İnkübasyondan sonra, taze gecelik kültürlerden Mueller Hinton Broth besiyeri içerisine belirli miktar aktarıldı. Bakteriyel süspansiyon, kültürlerin yoğunluğu Mc Farland standart bulanıklık derecesine göre 0.5 olacak şekilde Densimat (Biosan) dansitometre cihazında ayarlanarak hazırlandı. Bakteriyel süspansiyon hazırlandıktan sonra, 100 μL alınarak besiyerlerinin üzerine yayıldı. Besiyerlerinin yüzeyinin kuruması için petri kutuları etüvde 5 dk süreyle bekletildi. Her kimyasal steril distile su 50 mg/mL olacak şekilde önceden hazırlanmış ve filtrasyonla steril edilmiş solüsyonları, ticari olarak elde edilen 6 mm çapındaki steril boş antibiyotik disklerine (Oxoid, Schleicher & Shüll No: 2668, Germany) 20'şer μL olacak şekilde emdirildi. Daha sonra besiyerinin yüzeyine belirli aralıklarla yerleştirildi. Pozitif kontrol olarak amoksisilin klavulanik asit (10 μg/disk) ve gentamisin (10 μg/disk) ticari diskleri kullanıldı. Petriler 37 °C'de 18 saat inkübe edildikten sonra, oluşan inhibisyon zonlarının çapı ölçülerek kaydedildi (Çetin ve Gürler 1989).

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Kaliksaren Bileşiklerinin Sentezi

Bu çalışmada fenolik oksijen bölgesinde ve fenolik birimlerin *p*-pozisyonunda fosfat grupları ihtiva eden ve değişik halka boşluklarına sahip olan suda çözüne bilen kaliksaren molekülleri sentezlendi. Elde edilen bu moleküllerin, furosemit, niklosamit ve nifedipin gibi sudaki çözünürlüğü çok az olan ilaç moleküllerinin çözünürlüğü üzerine olan etkileri hem sıvı-sıvı hemde faz çözünürlük çalışmaları yapılarak incelendi.

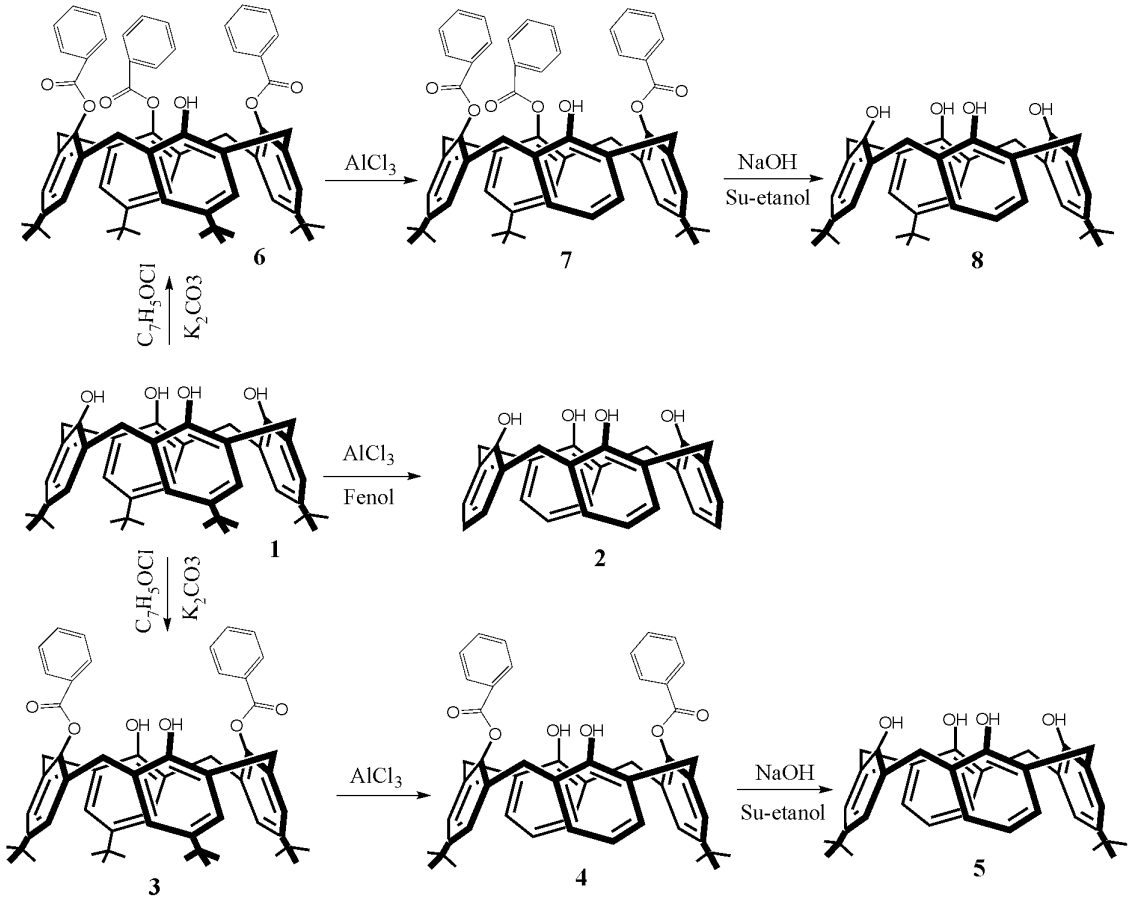
Bu amaçla öncelikle fosfat grupları içeren kaliksaren yapılarının sentezi için başlangıç maddesi olarak kullanılacak olan farklı boşluk yapısına sahip *p-ter*-bütilkaliks[n]arenler (**1, 9 ve 12**) yapıları literatüre göre sentezlendi (Gutsche 1990, Gutsche 1986, Percec 2001) (Şekil 4.1.).



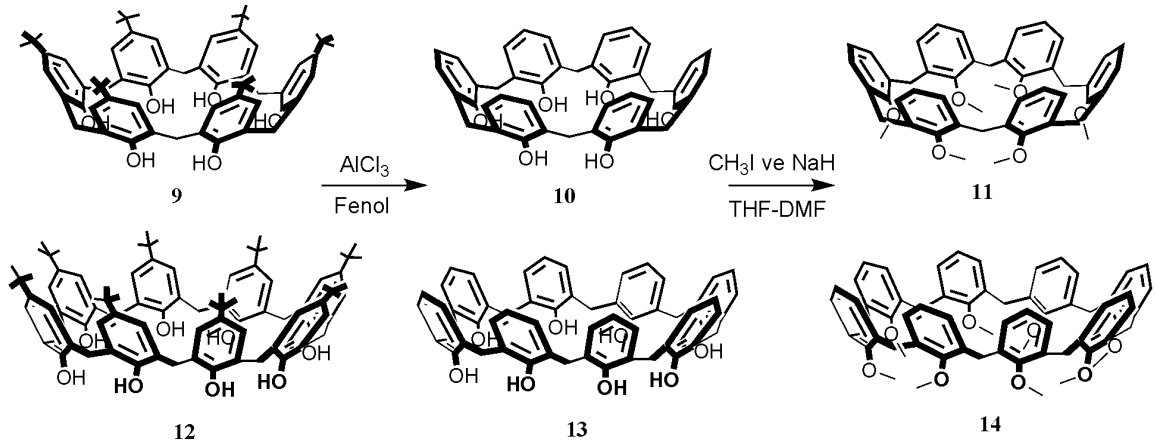
Şekil 4.1. *p-ter*-bütilkaliks[n]aren bileşiklerinin sentez şeması n:4, 6 ve 8.

Elde edilen bileşik **1, 9** ve **12** *para* pozisyonlarından fosfat grupları ile fonksiyonlandırılabilmek için aynı pozisyonda bulunan tersiyer bütil grupları literatürde mevcut sentetik metotlar kullanılarak dealkilasyon ile giderildi (Collins 1991, Gutsche

1986, Percec 2001). Bu işlem bileşik **2, 10** ve **13** için fenol ve $AlCl_3$ varlığında susuz toluende oda sıcaklığında %85 verimle gerçekleştirildi. Kısmi *p-ter*-bütil gruplu kaliks[4]aren türevleri **5** ve **8** için ise öncelikle dibenzoat **3** ve tribenzoat **6** türevleri benzoil klorür ve N-metil-imidazol varlığında bileşik **1** den elde edildi (Şekil 4.2.). Daha sonra bileşik **3** ve **6** susuz $AlCl_3$ varlığında susuz toluende etkileştirilerek 5,17-Di-ter-bütilkaliks[4]aren dibenzoat **4** ve 5,11,17-Tri-*ter*-butilkaliks[4]aren tri benzoat **7** elde edildi. Bileşik **4** ve **7**'nin benzil yapıları sodyum hidroksit varlığında etanol-su çözücü ortamında hidroliz edilerek kısmi kuyruklu **5** ve **8** %90 verimle elde edildi (Berthalon 1996, Dalbavie 2000). *p-ter*-bütil grupları giderilmiş bu bileşiklerin **2** ve *p-ter*-bütil gruplu **5** ve **8** yapılarının koni konformasyonunda olduğu ^1H NMR analizlerinde 3.45 ve 4.20 ppm civarında görülen bir çift dubletin varlığı ile kanıtlandı. Ayrıca iki *p-ter*-bütil gruplu **5** yapısı için 1.05 ppm civarında tersiyer gruplarına ait olan ve 18 hidrojene karşılık gelen bir singlet pik gözlemlenirken aynı pik bileşik **8** de bir çift singlet olarak 1.13 ve 1.23 ppm civarında sırası ile 9 ve 18 hidrojene karşılık olarak gözlemlendi.



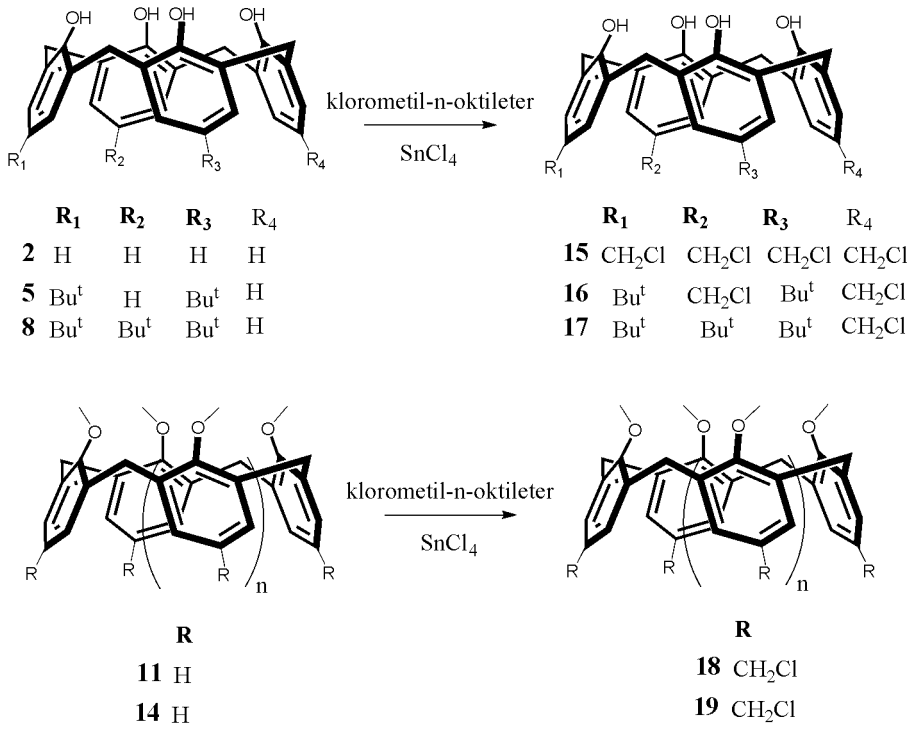
Şekil 4.2. Kuyruksuz ve kısmi kuyruklu kaliks[4]arenlerin sentez şeması



Şekil 4.3. Farklı halka büyüklüklerine sahip kaliksaren yapılarının sentez şeması

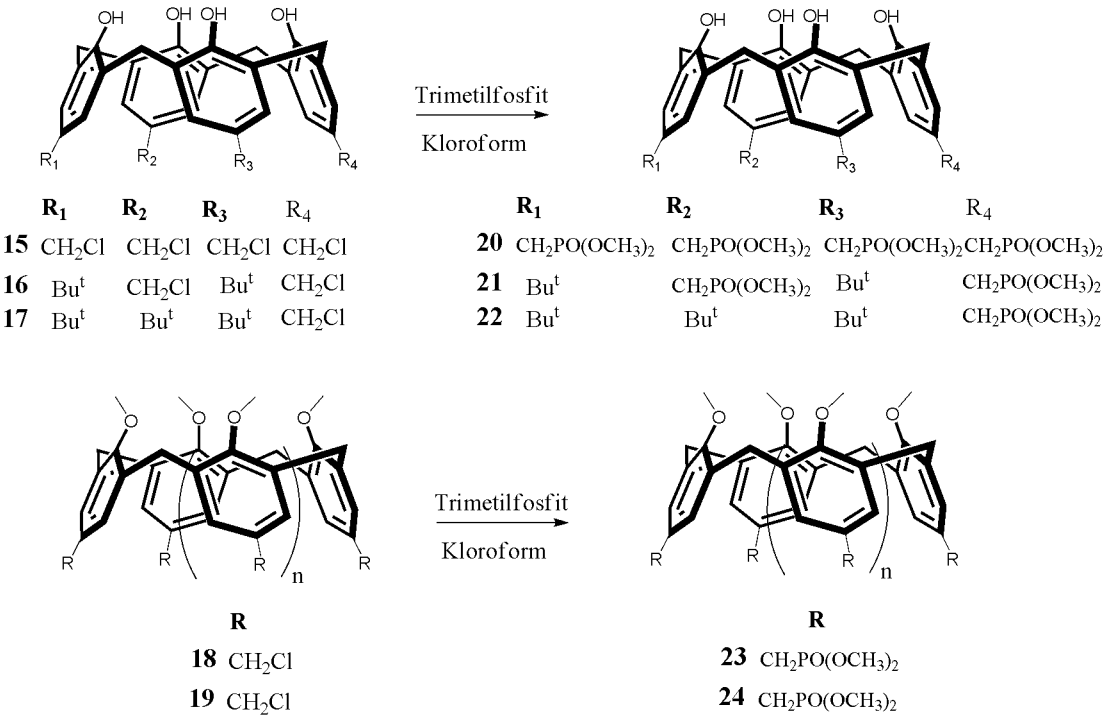
Kaliks[6] ve kaliks[8]aren yapılarının organik çözücülerdeki mevcut çözünürlük problemlerinden dolayı bu yapıların çözünürlüğünü artırmak amacı ile iyodometan ve NaH varlığında THF-DMF çözücü karışımda etkileştirilerek uygun metoksi eter türevlerine dönüştürüldü (Gutsche 1992, Chawla 2001) (Şekil 4.3.). Bileşik **11** ve **14**'ün ^{1}H NMR spektrumlarında 8.00 ppm civarında fenolik hidrojenlere ait hiçbir singlet pikin görülmemesi ve 3.20 ile 3.50 civarında metoksi protonlarına ait singlet piklerin gözlemlenmesi ile yapılar aydınlatıldı.

Elde edilen kaliksarenler **2**, **5, 8, 11 ve 14** yapıları klorometil-n-oktileter ve $SnCl_4$ varlığında oda sıcaklığında kloroform çözücü ortamında *para* konumlarından klorometillenerek, fosfonato yapılarının sentezinde kilit başlangıç maddesi olan klorometillenmiş kaliks[n]aren bileşikleri **15-19** sentezlendi (Almi 1989, Berthalon 1997, Gutsche 1998) (Şekil 4.4.). Yapıların koni konformasyonunda olduğu ^{1}H NMR analizlerinde 3.50 ve 4.20 ppm civarında görülen bir çift dubletin varlığı ile kanıtlandı. Moleküller üzerinde mevcut olan klorometil (–$\underline{CH_2}$Cl) protonları ise 4.40 ppm civarında bir singlet olarak gözlemlendi. Ayrıca bileşikler **15-19**'un ^{13}C NMR spectrumunda 31.5 ppm civarında görülen singlet pik yapıların koni konformasyonlarında olduğunu gösterirken, 46 ppm civarında görülen singlet pikte klorometilasyon reaksiyonunun tamamlandığı konusunda ^{1}H NMR verilerini destekledi.



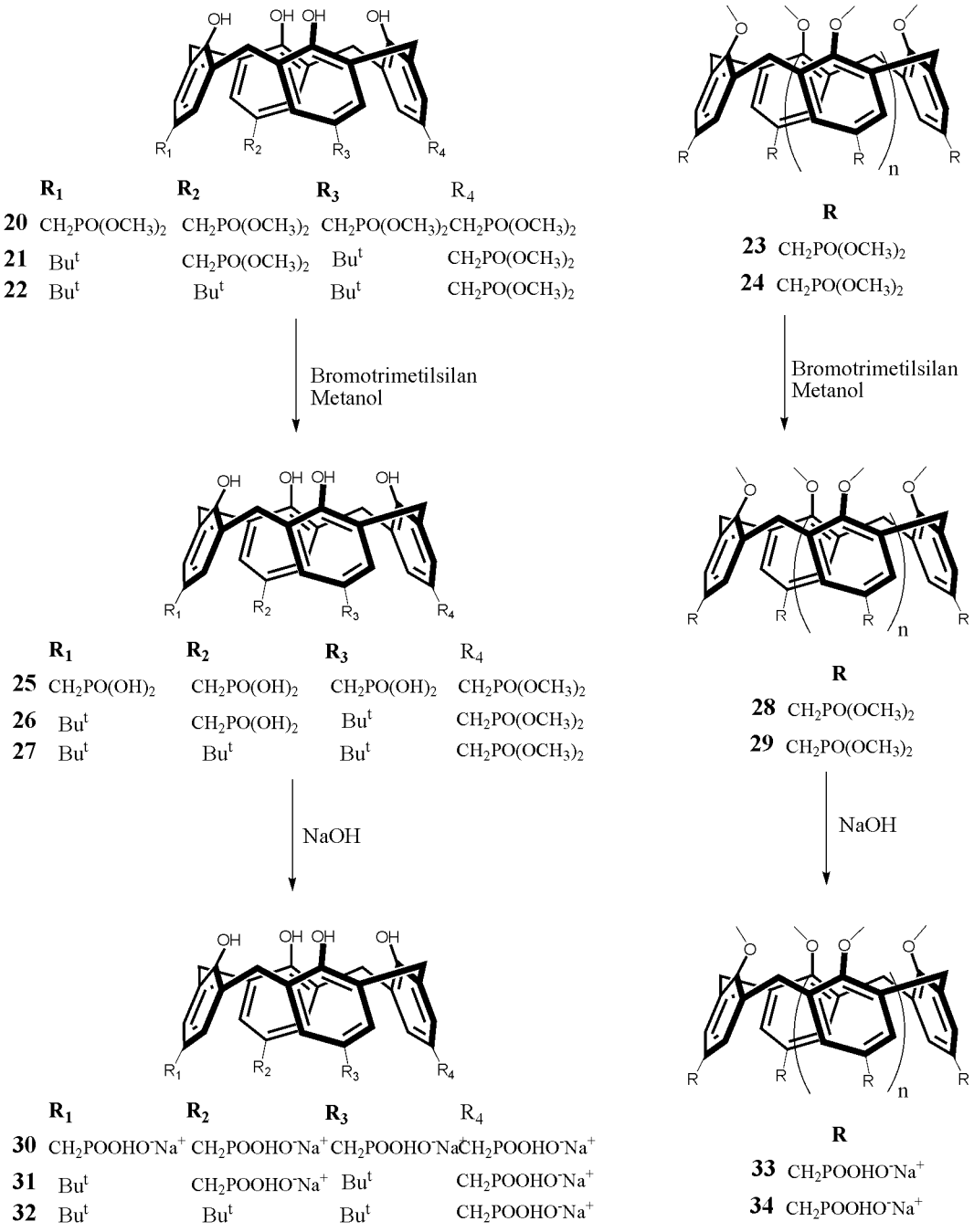
Şekil 4.4. Kaliks[n]arenlerin klorometilasyon sentez şeması n: 3 ve 5.

Klorometillenmiş kaliks[n]arenler sahip oldukları aşırı reaktif benzilik klorür yapılarından dolayı birçok reaksiyon için anahtar çıkış maddesi olarak kullanılabilmektedir. Bu aşamada elde edilen klorometilkaliks[n]arenler **15-19** kloroform ortamında aşırı miktarda trimetilfosfit ile etkileştirildi ve kaliksfosfonato ester türevleri **20-24** yüksek verimle elde edildi (Şekil 4.5.). Literatürde fosfatlama ajanı olarak trietilfosfit kullanılırken (Almi 1989) bu tez çalışmasında tüm fosfat reaksiyonlarında trimetil fosfit kullanılmıştır. Gerek düşük kaynama noktasına sahip olması gerekse çözünürlük özelliklerinden dolayı saflaştırma aşamasında trimetilfosfitin çok büyük avantajları gözlendi. Bileşik **20-24**'ün ^{1}H ve ^{13}C NMR analizlerinde yapıların koni konformasyonunda olduğu sırası ile 4.20-3.50 ppm ve 31.6 ppm de gözlemlenen piklerle tespit edildi. Bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarında klorometillenmiş yapıların sahip olduğu ve 4.40 ppm civarında bir singlet olarak görülen –$\underline{CH_2}$Cl pikleri ortadan kaybolarak 2.95 ppm (J_{CH2P}=21.1 Hz). civarında –$\underline{CH_2}$PO gruplarına ait yeni bir dublet pikin varlığı yapıya fosfat gruplarının bağlandığını göstermiştir. Ayrıca fosfat gruplarının sahip olduğu metoksi yapılarda –PO($\underline{OCH_3}$)$_2$ 3.65 ppm (J_{POCH3}= 10.0 Hz) civarında bir dublet olarak gözlemlendi. ^{31}P NMR analizlerinde, 29.10 ppm civarında gözlemlenen singlet piklerlede fosfatlama reaksiyonlarının tamamlandığı desteklenmiştir.



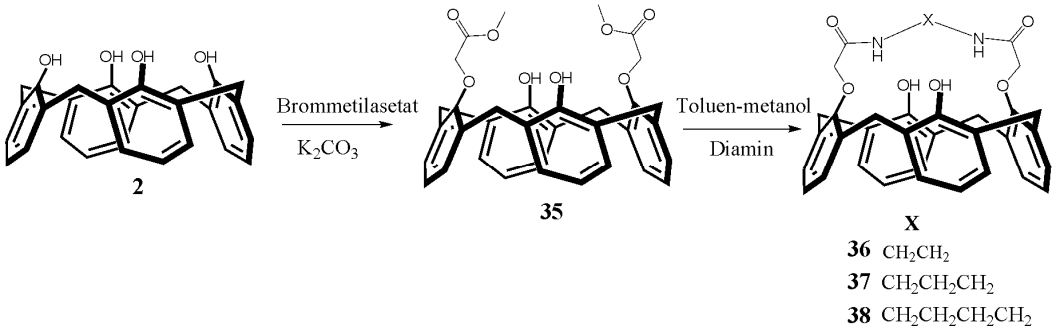
Şekil 4. 5. Kaliks[n]arenlerin fosforilasyon sentez şeması n: 3 ve 5.

Bileşik **20-24** kloroform çözücü ortamında bromotrimetilsilan ve metanol ile etkileştirilerek fosfatester grupları hidroliz edildi ve kaliks[n]arenlerin *para* fosfonik asit türevleri **25-29** sentezlendi. Elde edilen fosfonik asit grupları 0.05 N NaOH ile pH 7.45 civarına kadar titre edilerek suda çözünebilen kaliksaren bileşikleri **30-34** sentezlendi (Almi 1989) (Şekil 4.6.). Bileşik **30-34**'ün ^{1}H NMR analizleri D_2O da alındı ve yapıların koni konformasyonunda olduğu sırası ile 4.22 ve 3.55 ppm de gözlemlenen piklerle tespit edildi. Ayrıca ^{1}H NMR spektrumlarında 3.65 ppm civarında bir dublet olarak fosfatesterlerine –PO($\underline{OCH_3}$)$_2$ ait olan pikler hidroliz reaksiyonunun ardından ortadan kaybolduğu gözlemlendi. Yine –$\underline{CH_2}$PO gruplarına ait dublet pikler 2.80 ile 2.70 ppm (J_{CH2P}=19.2 Hz) arasında gözlemlendi. ^{31}P NMR analizlerinde ise fosfat esterlerinin **20-24** aksine, 29.10 ppm civarında gözlemlenen singlet piklerin 20.0 ppm civarına kaydığı tespit edildi.



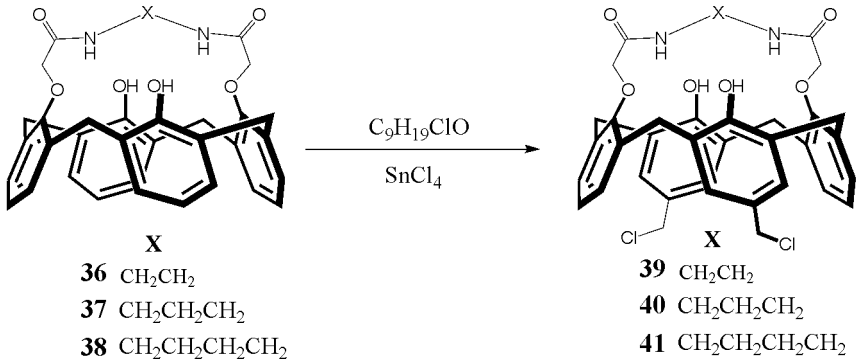
Şekil 4. 6. Suda çözünen kaliks[n]arenlerin sentez şeması n: 3 ve 5.

Çalışmanın bu aşamasında literatürde de sıklıkla çalışılan kaliksazacrown eter türevleri sentezlendi ve fosfotlandı. Bu amaçla öncelikle kaliks[4]arenin diester türevi **35** literatüre uygun olarak K_2CO_3 varlığında asetonitril çözücü ortamında bileşik **2** ile brommetilasetat ile etkileştirilerek sentezlendi (Collins 1991) (Şekil 4.7.). Ardından farklı zincir uzunluğuna sahip alifatik aminlerle toluen-metanol çözücü ortamında oda sıcaklığında etkileştirilerek kaliks[4]azacrown eter türevleri **36-38** sentezlendi (Bitter 1997, Chawla 2006).



Şekil 4. 7. Kaliks[4]aren diester ve kaliks[4]azacrown eterlerin sentezi

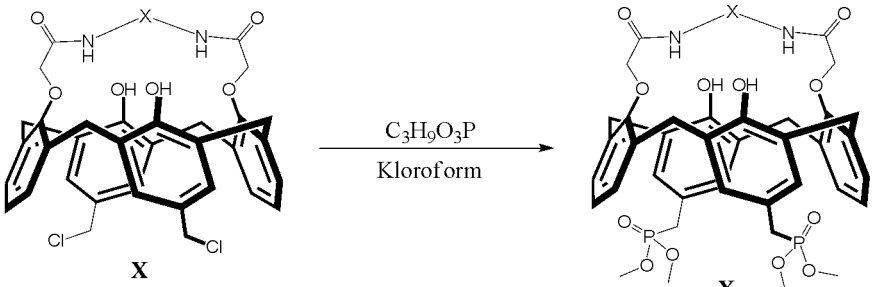
Elde edilen kaliks[4]azacrown eter türevleri **36-38** yapıları klorometil-n-oktileter ve $SnCl_4$ varlığında oda sıcaklığında kloroform çözücü ortamında *para* konumlarından klorometillenerek, fosfonato yapılarının sentezinde kilit başlangıç maddesi olan klorometillenmiş kaliks[4]azacrown eter türevleri **39-41** sentezlendi (Şekil 4.8.). Yapıların koni konformasyonunda olduğu ^{1}H NMR analizlerinde 3.47-3.50 ppm (J_{AB}= 13.1 Hz) ve 4.12-4.16 ppm civarında görülen bir çift dubletin varlığı ile kanıtlandı. Moleküller üzerinde mevcut olan klorometil (–$\underline{CH_2}$Cl) protonları ise 4.48 ppm civarında bir singlet olarak gözlemlendi. Ayrıca bileşikler **39-41**'un ^{13}C NMR spektrumunda 31.5 ppm civarında görülen singlet pik yapıların koni konformasyonlarında olduğunu desteklerken, 46 ppm civarında görülen singlet pik de klorometilasyon reaksiyonunun tamamlandığı konusunda ^{1}H NMR verilerini destekledi.



Şekil 4. 8. Kaliks[4]azacrown eter türevlerinin klorometilasyon sentez şeması

Bu aşamada elde edilen klorometillenmiş kaliks[4]azacrown eter türevleri **39-41** kloroform ortamında aşırı miktarda trimetilfosfit ile geri soğutucu altında etkileştirildi ve klorometillenmiş kaliks[4]azacrown fosfonato ester türevleri **42-44** yüksek verimle elde edildi (Şekil 4.9.). Bileşik **42-44**'ün ^{1}H ve ^{13}C NMR analizlerinde yapıların koni konformasyonunda olduğu sırası ile 3.50 ppm (J_{AB}= 13.1 Hz) ve 4.15 ppm de

gözlemlenen piklerle tespit edildi. Bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarında klorometillenmiş yapıların sahip olduğu ve 4.48 ppm civarında bir singlet olarak görülen –$\underline{CH_2}$Cl pikleri ortadan kaybolarak 3.00 ppm (J_{CH2P}=21.1 Hz). civarında –$\underline{CH_2}$PO gruplarına ait yeni bir dublet pikin varlığı yapıya fosfat gruplarının bağlandığını göstermektedir. Ayrıca fosfat gruplarının sahip olduğu metoksi yapılarıda –PO($\underline{OCH_3}$)$_2$ 3.60-3.63 ppm (J_{POCH3}= 10.0 Hz) civarında bir dublet olarak gözlemlendi. ^{31}P NMR analizlerinde, 29.00 ppm civarında gözlemlenen singlet piklerlede fosfatlama reaksiyonlarının tamamlandığı desteklenmektedir.

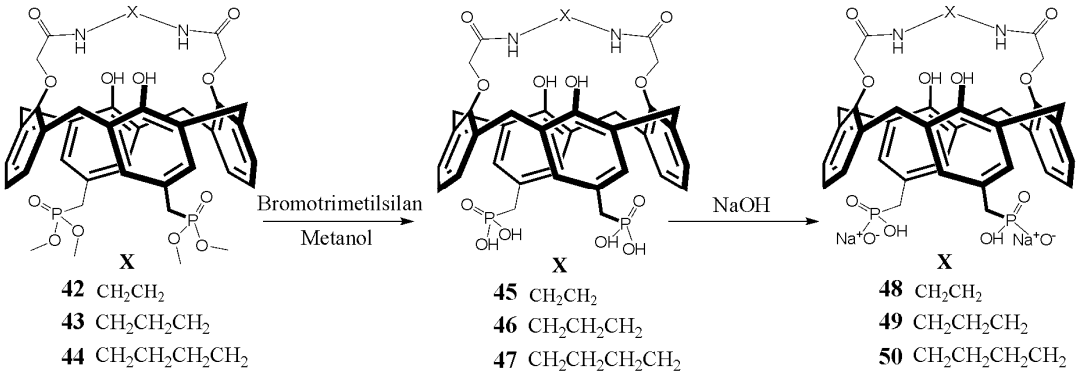


39 CH_2CH_2
40 $CH_2CH_2CH_2$
41 $CH_2CH_2CH_2CH_2$

42 CH_2CH_2
43 $CH_2CH_2CH_2$
44 $CH_2CH_2CH_2CH_2$

Şekil 4. 9. Kaliks[4]azacrown eter türevlerinin fosforilasyon sentez şeması

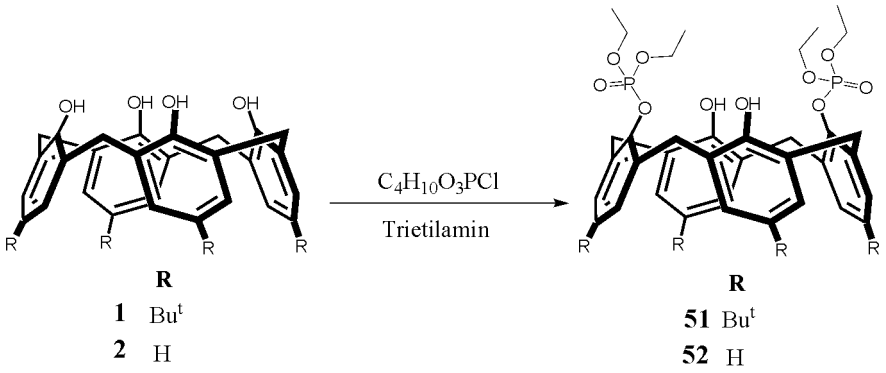
Bileşik **42-44** kloroform çözücü ortamında bromotrimetilsilan ve metanol ile etkileştirilerek fosfatester grupları hidroliz edildi ve kaliks[4]azacrown eter türevlerinin *para* fosfonik asit türevleri **45-47** sentezlendi. Elde edilen fosfonik asit grupları 0.05 N NaOH ile pH 7.45 civarına kadar titre edilerek suda çözünebilen kaliks[4]azacrown eter bileşikleri **48-50** sentezlendi (Şekil 4.10.). Bileşik **48-50**'ün ^{1}H NMR analizleri D_2O da alındı ve yapıların koni konformasyonunda olduğu sırası ile 4.20 ve 3.50 ppm de gözlemlenen piklerle tespit edildi. Ayrıca ^{1}H NMR spektrumlarında 3.60-3.63 ppm civarında bir dublet olarak fosfatesterlerine –PO($\underline{OCH_3}$)$_2$ ait olan pikler hidroliz reaksiyonunun ardından ortadan kaybolduğu gözlemlendi. Yine –$\underline{CH_2}$PO gruplarına ait dublet pikler 2.80 ile 2.70 ppm (J_{CH2P}=19.2 Hz) arasında gözlemlendi. ^{31}P NMR analizlerinde ise fosfat esterlerinin **42-44** aksine, 29.10 ppm civarında gözlemlenen singlet piklerin 20.0 ppm civarına kaydığı tespit edildi.



Şekil 4. 10. Suda çözünen kaliks[4]azacrown eter türevlerinin sentez şeması

Tezin bu aşamasında ise kaliksaren bileşiklerinin fenolik-O üzerinden yapılan fosfatlama reaksiyonları gerçekleştirildi.

Bileşikler **1** ve **2** literatürde mevcut olan prosedürler takip edilerek kloroform çözücü ortamında dietilklorofosfat ve trietil amin ile 24 saat süreyle etkileştirildi ve bileşik **49** ve **50** elde edildi (Reinhoudt 1990 ve 1992) (Şekil 4.11.).

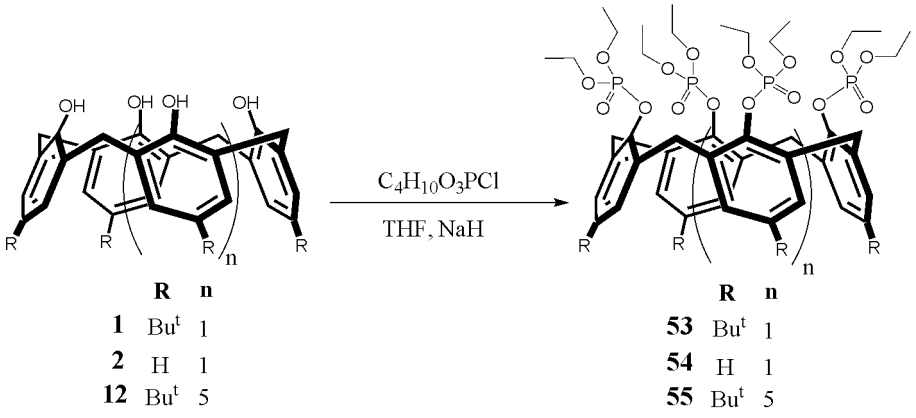


Şekil 4. 11. Kaliks[4]arenlerin *orto* difosfat esterlerinin sentez şeması

Bileşik **51** ve **52**'ün ^{1}H NMR analizlerinde yapıların koni konformasyonunda olduğu sırası ile 3.40 ppm (J_{AB}= 14.1 Hz) ve 4.40 ppm civarlarında gözlemlenen bir çift dublet pikin varlığı ile tespit edildi. Bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarında fosfat esterlerinin etil grupları sırası ile 4.30-4.20 ppm arasında bir multiplet –PO($\underline{CH_2}CH_3)_2$ ve 1.30 ppm civarında ise fosfat esterlerinin metil gruplarına ait bir triplet pik gözlemlenmiş ve fosfatlama reaksiyonunun tamamlandığı ispatlandı. Ayrıca fenolik-O birimlerinin *p*-pozisyonunda fosfatlanan kaliksaren bileşiklerinin aksine fenolik-O birimlerinden fosfatlanmış bileşiklerin fenolik OH pikleri 8.00 ppm civarında çıkmak yerine, bileşik **51** ve **52** de 5.00 ppm civarında gözlemlendi. Bileşiklerin ^{31}P NMR

analizlerinde ise, 29.00 ppm civarında gözlemlenen singlet piklerlede fosfatlama reaksiyonlarının tamamlandığı desteklendi.

Tetra ve okta fosforlanmış kaliks[n]aren bileşikleri yine literatürde mevcut olan metotlar takip edilerek sentezlendi. Bunun için bileşikler **1, 2** ve **12** tetrahidrofuran çözücü ortamında dietilklorofosfat ve güçlü bir baz olarak sodyum hidrür ile 24 saat süreyle geri soğutucu altında etkileştirildi ve bileşik **53-55** elde edildi (Reinhoudt 1990 ve 1992) (Şekil 4.12.).

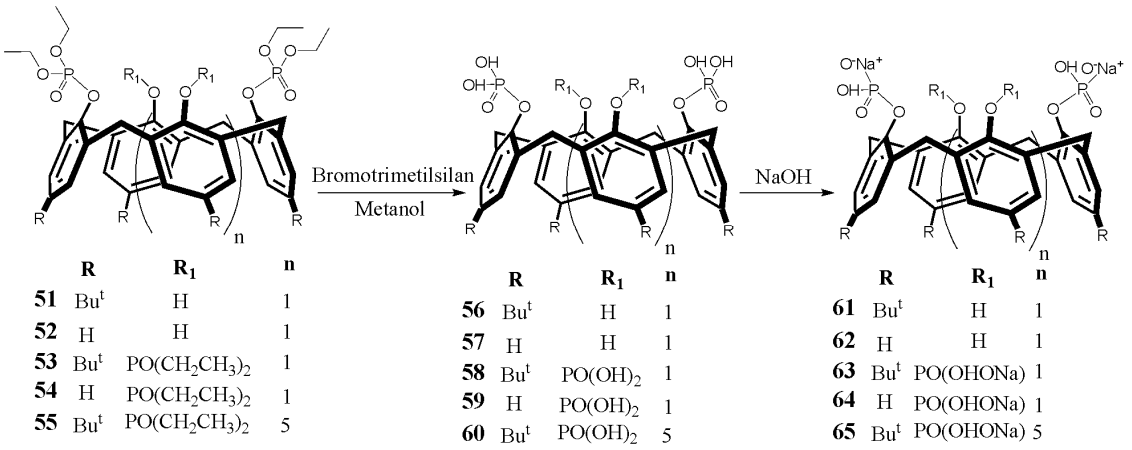


	R	n
1	Bu^t	1
2	H	1
12	Bu^t	5

	R	n
53	Bu^t	1
54	H	1
55	Bu^t	5

Şekil 4. 12. Kaliks[n]arenlerin tetra ve oktafosfat esterlerinin sentez şeması

Bileşik **51-55** kloroform çözücü ortamında bromotrimetilsilan ve metanol ile etkileştirilerek fosfatester grupları hidroliz edildi ve kaliks[n]arenlerin *orto* fosfonik asit türevleri **56-60** sentezlendi. Elde edilen fosfonik asit grupları 0.05 N NaOH ile pH 7.45 civarına kadar titre edilerek suda çözünebilen *orto* fosfonatokaliks[n]aren bileşikleri **61-64** sentezlendi (Reinhoudt 1992, Markovsky 1996, Gloede 1997) (Şekil 4.13.). Bileşik **61-64**'ün ^{1}H NMR analizleri D_2O da alındı ve yapıların koni konformasyonunda olduğu sırası ile 4.45-4.40 ve 3.40-3.25 ppm de gözlemlenen piklerle tespit edildi. Ayrıca ^{1}H NMR spektrumlarında 4.30-4.20 ppm civarında fosfat esterlerinin etil gruplarına ve 1.30 ppm civarında ise fosfat esterlerinin metil gruplarına ait olan piklerin gözlemlenmemesi ise yapılan hidroliz reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir.



	R	R_1	n
51	Bu^t	H	1
52	H	H	1
53	Bu^t	$PO(CH_2CH_3)_2$	1
54	H	$PO(CH_2CH_3)_2$	1
55	Bu^t	$PO(CH_2CH_3)_2$	5

	R	R_1	n
56	Bu^t	H	1
57	H	H	1
58	Bu^t	$PO(OH)_2$	1
59	H	$PO(OH)_2$	1
60	Bu^t	$PO(OH)_2$	5

	R	R_1	n
61	Bu^t	H	1
62	H	H	1
63	Bu^t	PO(OHONa)	1
64	H	PO(OHONa)	1
65	Bu^t	PO(OHONa)	5

Şekil 4. 13. Suda çözünen *orto* kaliks[n]aren türevlerinin sentez şeması

4.2. İlaçların Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon Çalışmaları

İlaç moleküllerinin suda çözünen *para* fosfonatokaliks[n]areneler **30-34** vasıtası ile organik fazdan sulu faza taşınma kapasitelerini ölçmek amacı ile sıvı-sıvı ekstraksiyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada $2 \cdot 10^{-4}$ molar ($mol \cdot L^{-1}$) ilaç numunelerinin kloroformdaki çözeltisi hazırlanmış ve $4 \cdot 10^{-3}$ molar ($mol \cdot L^{-1}$) kaliksarenin sudaki çözeltisi ile etkileştirilmiştir. Organik fazda kalan ilaç numunesinin içeriği ilacın türüne göre furosemit için 347, niklosamit için 339 ve nifedipin için 319 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Ayrıca ekstraksiyon çalışmalarında ortamda kaliksaren bulunmadığı zaman (blank denemeleri) ilaç moleküllerinin taşınıp taşınmadığıda gözlemlenmiş ve sırası ile furosemit için 1%, niklosamit için 3.5% ve nifedipin için 4.6% oranında ilaç moleküllerinin organik fazdan sulu faza taşındığı tespit edilmiştir.

Bileşik **30-34** ile yapılan ilaç taşıma çalışmalarında elde edilen sonuçlar Çizelge 4.1.'de verilmiştir. İlaç taşıma çalışmalarına bakıldığında özellikle bileşik **33**'ün niklosamit ve furosemit ilaç moleküllerini kaydadeğer bir şekilde taşıdığı gözlemlenmiştir. Aynı ilaç molekülleri için elde edilen veriler dikkate alındığında bileşik **32** ile yapılan taşımanın çok etkili olmadığı gözlemlenmiştir. Nifedipin ilaç molekülü için ise bileşik **34** daha çok etki gösteririken yine bileşik **32** bu ilaç içinde minimum değerde bir taşıma sergilemiştir (Çizelge 4.1.). Kaliksaren moleküllerinin yapıları incelendiğinde bileşikler **30-32** kaliks[4]aren yapısında iken, bileşik **33**

kaliks[6]aren ve bileşik **34** de kaliks[8]aren yapısındadır. Farklı halka çapı dikkate alındığında özellikle çalışılan bu üç ilaç için halka çapı büyük önem göstermektedir. Kaliks[4]aren yapılarını kendi arasında değerlendirecek olursak artan apolar karaktere sahip olan bileşik **32** diğer kaliks[4]arenlere göre çok daha düşük bir taşıma etkisi göstermektedir. Bu durum muhtemelen tek fosfat grubuna sahip olan bileşik **32**'nin sudaki çözünme kapasitesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Furosemit, niklosamit ve nifedipin ilaç moleküllerinin büyük halka çapına sahip kaliksarenler **33** ve **36** ile daha çok taşınması literatür sonuçları ile uyum içindedir (Yang ve Villers 2004 ve 2005).

Çizelge 4.1. Bileşik **30**-**34** ile yapılan ilaç taşıma değerleri[a, b,c]

Bileşikler	Nifedipin	Niklosamit	Furosemit
30	11.3±0.1	19.9±0.1	21.5±0.1
31	13.1±0.1	16.4±0.1	19.8±0.1
32	5.1±0.1	4.7±0.1	6.1±0.1
33	7.3±0.1	**38.8±0.1**	**33.6±0.1**
34	43.3±0.1	21.5±0.1	27.6±0.1
48	17.5±0.1	**40.3±0.2**	**56.9±0.1**
49	20.1±0.2	**42.4±0.2**	**58.8±0.1**
50	22.8±0.2	**38.7±0.2**	**54.5±0.1**
Blank	< 4.1±0.3	< 3.5±0.3	< 1±0.3

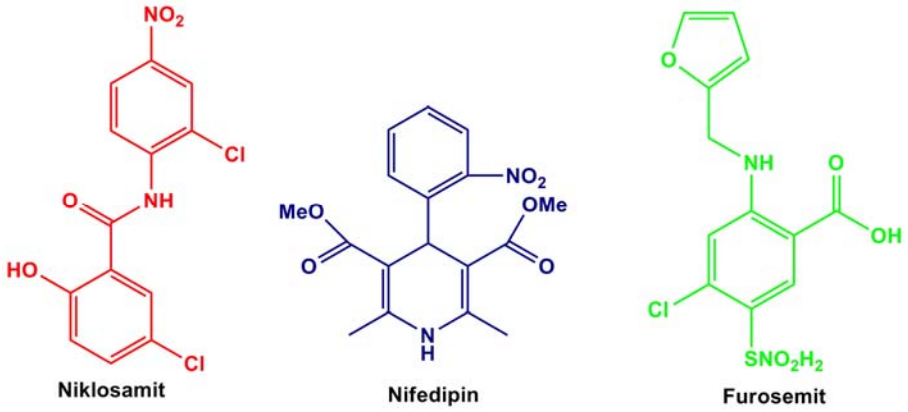
[a] Ortalama ve standart sapma değerleri.
[b] Sulu faz [ligand]: $4 \cdot 10^{-3}$ M; organic faz: [ilaç molekülü]: $2 \cdot 10^{-4}$ M; 25 ºC, 5 saat.
[c]%E = Başlangıçta organik fazdaki ilaç iyon konsantrasyonu – Ekstraksiyon sonunda organik fazdaki ilaç iyonu konsantrasyonu / Başlangıçta organik fazdaki ilaç iyon konsantrasyonu x 100

Kaliks[4]azacrown bileşikleri **48**-**50** ile yapılan ekstraksiyon çalışmalarında ise özellikle apolar karakterdeki alifatik crown zincirinin ve yapıların sahip olduğu amit grubunun ilaçların taşınmasında büyük bir etkisi olduğu elde edilen sonuçlarla görüldü. Furosemit ilaç molekülü için uygun halka çapına sahip olan kaliks[6]aren **33** ile daha küçük halka çapına sahip kaliks[4]azacrown bileşikleri **48**-**50** kıyaslandığında literatürün aksine ilaç taşıma üzerine fonksiyonel gruplarında büyük etkisi olduğu görülmektedir. Furosemit için bileşik **33** ile elde edilen taşıma değeri %33.6 iken aynı değer bileşik **48**-**50** için sırası ile %56.9, 58.8 ve 54.5 olarak tespit edilmiştir. Literatürde nötral moleküllerin taşınması ve bu çalışmalarda fonksiyonel grupların

etkisi ile ilgili elde edilen sonuçlar dikkate alındığında furosemit, niklosamit ve nifedipin ilaç molekülleri için elde edilen taşıma değerlerinin literatür ile uyum içinde olduğunu bir kez daha bu çalışma ile ispatlanmıştır.

4.3. İlaçların Çözünürlük Çalışmaları

Soysal hayatta büyük öneme sahip olan ilaçlar, sahip oldukları yan etkiler ve fiziksel özellikleri dikkate alındığında teşhis ve tedavide bu moleküllerin kullanılmasında bazı kısıtlamalar getirebilmektedir. Ya da değişik çözümler üreterek gerek yan etkileri gerekse fiziksel bazı özelliklerinden kaynaklanan sınırlamalar pozitif yönde düzeltilmeye çalışılmıştır. Günümüzde birçok önemli hastalığın tedavisinde kullanılan ilaç moleküllerinin enbüyük dezavantajı sahip oldukları yapılardan dolayı biyolojik ortam olarak kabul edilen sulu ortamdaki çözünürlüklerinin çok düşük olmasıdır. Bu alanda en büyük çalışmalar gerek konuk-konak gerekse nötral kompleksleşme çalışmaları ile supramoleküler kimyada olmuştur (Kleinbloesem 1984, Al-Omar 1999, Garcia-Rodriguez 2001). Dünyada birçok ilaç devi bu çözünürlük sınırlamasını, yapmış olduğu nötral kompleksleşme çalışmaları ile aşmış ve bu alanda siklodekstrin moleküllerini çok kullanmış ve halada kullanmaktadır (Uekama 1998). Supramoleküler kimyanın birinci kuşağı olarak siklodektrinler sahip oldukları boşluklu yapı ile yine supramoleküler kimyanın üçüncü kuşağı olan kaliksarenler ile benzerlik göstermektedir. Bu anlamda kaliksaren moleküllerininde farmakolojik kimyada ilaç çözünürlük ajanı olarak kullanılması kaçınılmazdır. Literatürde benzer çalışmalar çok sınırlı sayıda olduğu için bu tez kapsamında furosemit, niklosamit ve nifedipin gibi sudaki çözünürlüğü düşük olan ilaç moleküllerinin çözünürlüğü üzerine farklı halka boşluğuna sahip fosfonatokaliks[n]türevlerinin etkileri yapılan çözünürlük çalışmaları ile incelenmiştir.



Şekil 4.14. İlaç moleküllerinin açık yapısı

Açık yapısı 5-(aminosülfonil)-4-kloro-2-[(2-furanil metil) amino] benzoik asit olan furosemit, kalp rahatsızlıklarında ve hipertansiyon hastalarının tedavisinde yoğun bir şekilde kullanılan ilaç türlerinden biridir (Reynolds 1989). Enbüyük dezavantajı ise sudaki çözünürlüğünün oldukça düşük olmasıdır. Bu olumsuz etkiyi ortadan kaldırmak için literatürde bir çok çalışma gerçekleştirilmiştir. Bunların başında en çok kullanılan teknik ise siklodekstrin gibi boşluklu yapıya sahip olan molekülleri kullanarak yapılan konuk-konak kompleksleşme çalışmalarıdır (Özdemir ve Ordu 1998, Ammar 1999).

Siklodekstrin gibi boşluklu yapıya sahip olan bileşik **30–34, 48–50** ve **61–65** ile furosemit ilaç molekülü arasında yapılan çözünürlük çalışmalarında elde edilen sonuçlar Çizelge 4.2. ve Şekil 4.15’ de sunulmuştur.

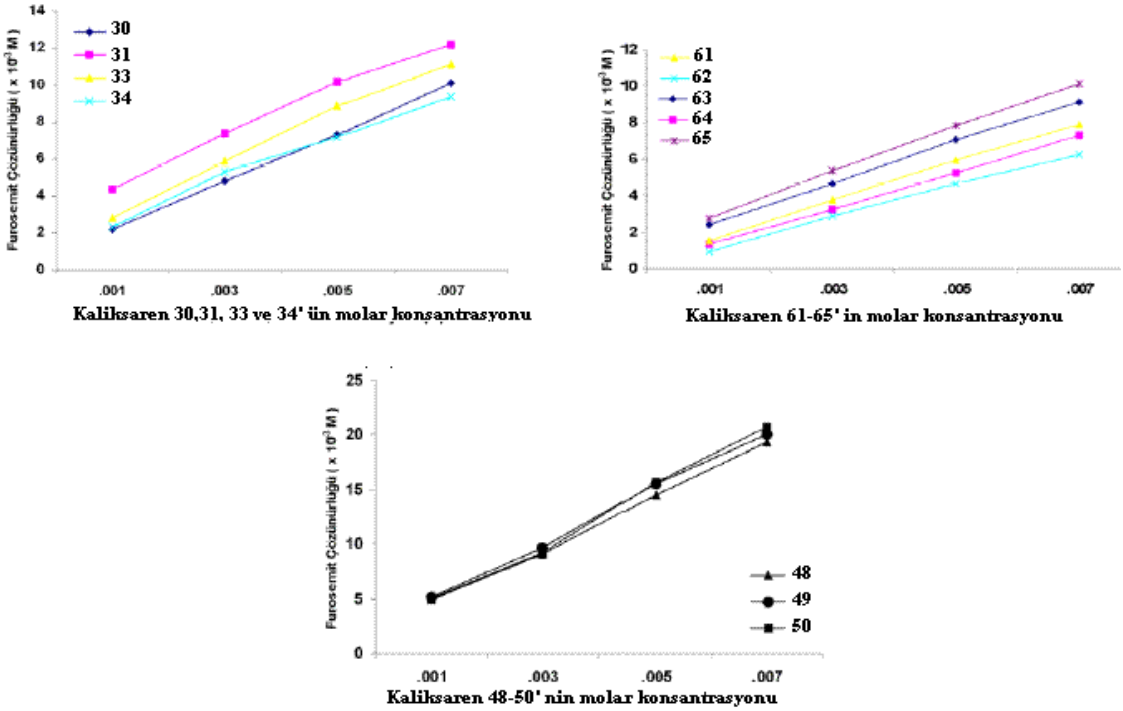
Çizelge 4.2. Furosemit ve *orto* ve *para* fosfonatokaliksarenler ile yapılan ilaç çözünürlük değerleri.[a,b]

Bileşikler	Konsantrasyon Değerleri (mol·L^{-1})			
	0.001[a]	**0.003[a]**	**0.005[a]**	**0.007[a]**
30	$2.2\cdot10^{-3}\pm 0.03$[b]	$4.8\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$7.3\cdot10^{-3}\pm 0.04$	$10.1\cdot10^{-3}\pm 0.04$
31	$4.4\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$7.4\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$10.2\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$12.2\cdot10^{-3}\pm 0.03$
32	$1.2\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$1.2\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$1.4\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$1.6\cdot10^{-3}\pm 0.03$
33	$2.8\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$5.9\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$8.9\cdot10^{-3}\pm 0.04$	$11.1\cdot10^{-3}\pm 0.04$
34	$2.3\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$5.3\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$7.2\cdot10^{-3}\pm 0.04$	$9.3\cdot10^{-3}\pm 0.04$
48	$4.8\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$8.1\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$13.8\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$18.2\cdot10^{-3}\pm 0.03$
49	$4.8\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$8.8\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$14.1\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$18.7\cdot10^{-3}\pm 0.03$
50	$5.0\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$8.5\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$14.5\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$18.8\cdot10^{-3}\pm 0.03$
61	$2.4\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$4.6\cdot10^{-3}\pm 0.04$	$7.04\cdot10^{-3}\pm 0.04$	$9.1\cdot10^{-3}\pm 0.04$
62	$1.3\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$3.2\cdot10^{-3}\pm 0.04$	$5.2\cdot10^{-3}\pm 0.04$	$7.3\cdot10^{-3}\pm 0.03$
63	$1.5\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$3.7\cdot10^{-3}\pm 0.04$	$5.9\cdot10^{-3}\pm 0.04$	$7.9\cdot10^{-3}\pm 0.03$
64	$0.9\cdot10^{-3}\pm 0.03$	$2.8\cdot10^{-3}\pm 0.04$	$4.6\cdot10^{-3}\pm 0.04$	$6.2\cdot10^{-3}\pm 0.04$
65	$2.7\cdot10^{-3}\pm 0.04$	$5.3\cdot10^{-3}\pm 0.04$	$7.8\cdot10^{-3}\pm 0.04$	$10.1\cdot10^{-3}\pm 0.03$

[a] Kaliksarenlerin konsantrasyon değerleri.
[b] Ortalama ve standart sapma değerleri.

Elde edilen sonuçlardan *orto* fosfonatokaliksarenler ile *para* fosfonatokaliksarenler arasında gerek kaliksarenlerin halka boşluk çapına göre gerek üzerindeki fonksiyonel gruplara göre gereksede artan kaliksaren konsantrasyonuna göre furosemit ilaç molekülünün çözünürlük değerlerinde farklılıklar gözlemlenmiştir. *Para* pozisyonunda fosfatlı gruplar ihtiva eden kaliks[4]aren yapısındaki bileşikler **30**-**32** kendi içinde değerlendirildiklerinde tersiyer gruplarına sahip olan bileşik **31** $12.2\cdot10^{-3}$ M ile en yüksek ilaç konsantrasyon artışını sağladığı gözlemlenmiştir. En düşük artış ise yine tersiyer gruplarına sahip olan bileşik **32** de $1.6\cdot10^{-3}$ M olarak tespit edilmiştir. Elde edilen bu değerdeki düşüklük bileşik **32**'nin sudaki çözünürlüğünü artırmada enbüyük etkiye sahip olan fosfat grubundan bir tane olması ve yapının diğer bileşiklere göre daha çok apolar olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tersiyer grupları dikkate alındığında yapılan birçok çalışmada tersiyer gruplarının yanı sıra bu grupları uzaklaştırarak elde edilen yapıların nötral organik moleküller ile olan etkileşimleri incelendiğinde konuk-konak kompleksleşme üzerinde büyük etkiye sahip oldukları gözlemlenmiştir (Talanova 2002, Zhou 2007). Kaliks[6]aren yapısındaki bileşik **33** ile

kaliks[8]aren yapısındaki bileşik **34** de ise yine artan kaliksaren konsantrasyonunda furosemit ilaç molekülünün çözünürlüğünün arttığı tespit edilmiş be bu değerler sırası ile $11 \cdot 10^{-3}$ M ile $9 \cdot 10^{-3}$ M olarak gözlemlenmiştir. Furosemit ilaç moleküllerinin çözünürlüğünü artırmada en yüksek değerler ise $18 \cdot 10^{-3}$ M gibi bir değerle kaliksazacrown bileşikleri **48-50** ile yapılan denemelerde gözlemlenmiştir. Ancak burada en büyük etkinin yapılarda bulunan gerek apolar alkil zinciri ile gerekse polar amit yapılarının ilaç kompleksleşmesinde büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Literatürde hem kalikcrown yapılarının hemde fosforil (P=O) gruplarının gerek nötral gerekse iyonik yapıların taşınmasında ve kompleksleşme çalışmalarında önemli etkiye sahip oldukları bilinmektedir (Lukin 2001, Chen 2007, Gawley 2002). *Orto* fosfonatokaliksaren yapıları **61-65** kıyaslandığında ise gerek tersiyer gruplarının gerekse halka boşluğunun (Shinkai 1988) etkisi açık bir şekilde görülmektedir. Bu yapılar dikkate alındığında ise en yüksek değer hem tersiyer hemde geniş halka boşluğuna sahip olan kaliks[8]aren bileşiği **65** ile yapılan denemelerde gözlemlenmiştir. Çizelge 5.2. ve Şekil 4.15' de yine özellikle artan kaliksaren konsantrasyonu ile suda çözünen ilaç konsantrasyon değerleri artış göstermiştir. Ayrıca ilaçların çözünürlüğünde elde edilen bu artışda ilaç molekülleri ile kaliksaren molekülleri arasında olan ve zayıf moleküler etkileşimler olarak tanımlanan hidrojen bağlarının, π-π etkileşimlerinin, dipol-dipol veya elektrostatik etkileşimlerininde büyük etkisi olduğu düşünülmektedir. Buda literatürde yapılan benzer çalışmalar ile uyum içindedir. Literatürde furosemit ilaç molekülü ile sülfonatokaliks[n]arenler arasında gerçekleştirilen çalışmada hem artan halka çapına göre hemde artan kaliksaren konsantrasyonuna göre furosemit ilaç molekülünün sudaki çözünürlüğünün arttığı gözlemlenmiştir. Özellikle kaliks[6]aren yapısının furosemit ilaç molekülü ile olası konuk-konak komleksleşmesinde en ideal halka boşluğuna sahip olduğu vurgulanmıştır (Yang 2004).



Şekil 4.15. Furosemit ilaç molekülleri ve fosfonatokaliksarenler ile yapılan faz çözünürlük grafikleri

Çizelge 4.3. Nifedipin ve *orto* ve *para* fosfonatokaliksarenler ile yapılan ilaç çözünürlük değerleri.[a,b]

Bileşikler	Konsantrasyon Değerleri (mol·L^{-1})			
	0.001[a]	**0.003**[a]	**0.005**[a]	**0.007**[a]
30	$4.4\cdot10^{-5}\pm 0.04$[b]	$5.6\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$6.5\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$7.1\cdot10^{-5}\pm 0.03$
31	$5.5\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$8.2\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$10.2\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$12.2\cdot10^{-5}\pm 0.04$
32	$3.2\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$2.9\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$3.1\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$3.2\cdot10^{-5}\pm 0.03$
33	$4.3\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$5.3\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$5.9\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$6.6\cdot10^{-5}\pm 0.04$
34	$4.6\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$6.5\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$8.3\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$9.6\cdot10^{-5}\pm 0.04$
48	$3.4\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$4.8\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$5.1\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$5.2\cdot10^{-5}\pm 0.03$
49	$3.8\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$4.9\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$5.3\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$5.3\cdot10^{-5}\pm 0.03$
50	$3.8\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$4.9\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$5.3\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$5.2\cdot10^{-5}\pm 0.03$
61	$5.9\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$7.8\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$9.5\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$11.2\cdot10^{-5}\pm 0.04$
62	$3.8\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$4.5\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$5.2\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$6.3\cdot10^{-5}\pm 0.04$
63	$3.5\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$4.3\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$4.9\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$5.1\cdot10^{-5}\pm 0.04$
64	$3.7\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$4.1\cdot10^{-5}\pm 0.03$	$4.3\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$4.7\cdot10^{-5}\pm 0.04$
65	$4.6\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$5.9\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$6.9\cdot10^{-5}\pm 0.04$	$8.1\cdot10^{-5}\pm 0.04$

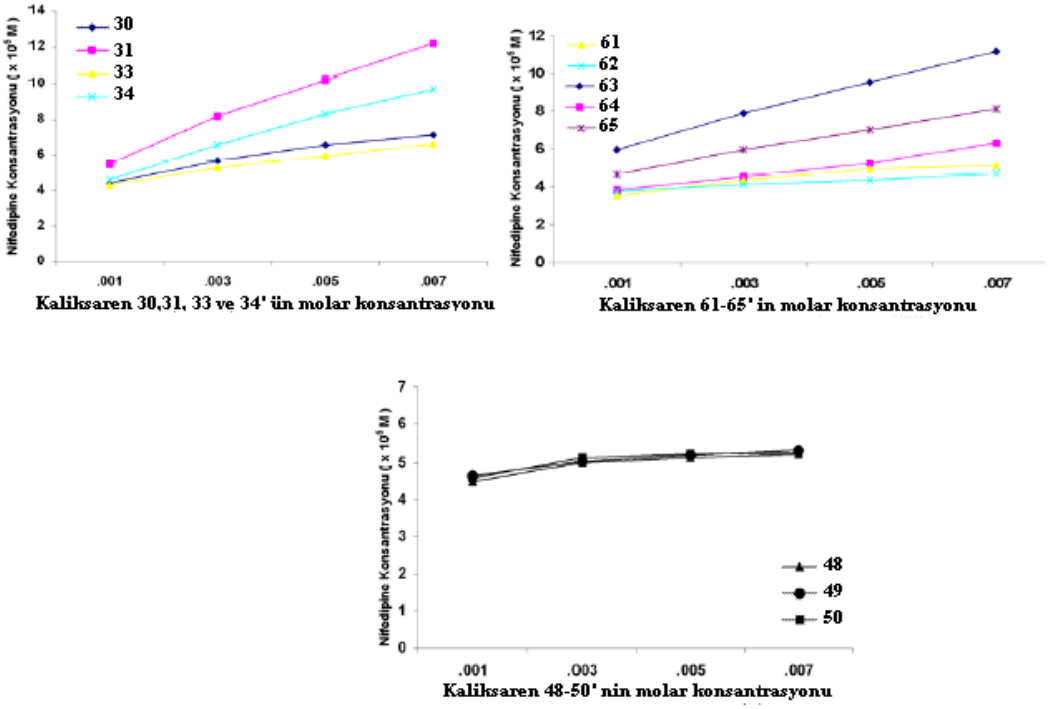
[a] Kaliksarenlerin konsantrasyon değerleri.
[b] Ortalama ve standart sapma değerleri.

Açık yapısı 3,5-dimetil 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat olan nifedipin (Şekil 4.14.), kardiyovasküler tedavilerde yoğun bir biçimde, L-tipi kalsiyum kanal blokır olarak kullanılan ilaç türlerinden biridir (Reynolds 1989). Enbüyük dezavantajı ise furosemit ilaç molekülünde olduğu gibi sudaki çözünürlüğünün oldukça düşük olmasıdır. Değişen pH aralığında 1 mL sudaki çözünürlüğü 5 ila 6 µg arasında değişmektedir (Ali 1989, Boje 1988). Bu olumsuz etkiyi ortadan kaldırmak için literatürde siklodekstrin türevli bir çok kompleksleştirme ajanları kullanılmıştır (Boje 1998, Chowdary 2002, Worthington 1996).

Siklodekstrinler ile benzer yapıya sahip olan ve ilaçlar için kompleksleşme ajanı olarak kullanılan bileşik **30–34**, **48–50** ve **61–65** ile nifedipin ilaç molekülü arasında yapılan çözünürlük çalışmalarında elde edilen sonuçlar Çizelge 4.3. ve Şekil 4.16.' da sunulmuştur.

Nifedipin ilaç molekülü ile yapılan çözünürlük denemelerinden elde edilen sonuçlardan yine furosemit ilaç molekülü ile olan sonuçlara benzer değerler elde

edilmiştir. Gerek kaliksarenlerin halka boşluk çapına göre gerek üzerindeki fonksiyonel gruplara göre gereksede artan kaliksaren konsantrasyonuna göre çözünürlük değerlerinde farklılıklar gözlemlenmiştir. *Para* pozisyonunda fosfatlı gruplar ihtiva eden bileşik **30-34** kendi içinde değerlendirildiklerinde en yüksek ilaç konsantrasyonu $12.2 \cdot 10^{-5}$ M ile tersiyer gruplarına sahip olan bileşik **31** ile elde edilirken en düşük artış ise $3.2 \cdot 10^{-5}$ M ile bileşik **32** de tespit edilmiştir. Burada en büyük etkinin tek fosfat grubuna sahip olan bileşik **32**'ün sudaki çözünürlüğünün diğer bileşiklere göre çok az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan deneylerde yine tersiyer gruplarına sahib bir diğer yapı olan *orto* fosfonatokaliksaren bileşiği **61**'in de $11.2 \cdot 10^{-5}$ M ile enyüksek çözünürlük değerine sahip olduğu görülmüştür. Boşluk çapı dikkate alındığında benzer boşluk çapına sahip bileşik **34** ve **65** ile yapılan denemelerde ise sırası ile $9 \cdot 10^{-5}$ ve $8 \cdot 10^{-5}$ M gibi ilaç çözünürlüğünde artan ve birbirine yakın olan değerler bulunmuştur. Gerek kaliksazacrown bileşikleri **48-50** ile gerekse bileşik **62-64** ile yapılan denemelerde ise nifedipin molekülünün çözünürlüğünün kayda değer bir şekilde artırılmadığı tespit edilmiştir. Furosemit molekülünde olduğu gibi nifedipin molekülündede en büyük etkiyi tersiyer yapıları, artan kaliksaren konsantrasyonu ve belli bir dereceye kadarda artan halka çapı göstermiştir. Ayrıca yine furosemit molekülünde olduğu gibi nifedipin ilaç molekülü için elde edilen bu artışda ilaç ile kaliksaren molekülünün boşluğu arasında olan apolar konuk-konak kompleksleşmeyi destekleyen hidrojen bağı, π-π etkileşimleri, dipol-dipol veya elektrostatik etkileşimleri gibi zayıf moleküler etkileşimlerinde büyük katkısı olduğu bilinmektedir. Literatürde nifedipin ilaç molekülü ile sülfonatokaliks[n]arenler arasında gerçekleştirilen çalışmada hem artan halka çapına göre hemde artan kaliksaren konsantrasyonuna göre nifedipin ilaç molekülünün sudaki çözünürlüğünün arttığı gözlemlenmiştir. Özellikle kaliks[8]aren yapısının nifedipin ilaç molekülü ile olası konuk-konak komleksleşmesinde en ideal halka boşluğuna sahip olduğu vurgulanmıştır (Yang ve Villers 2004).

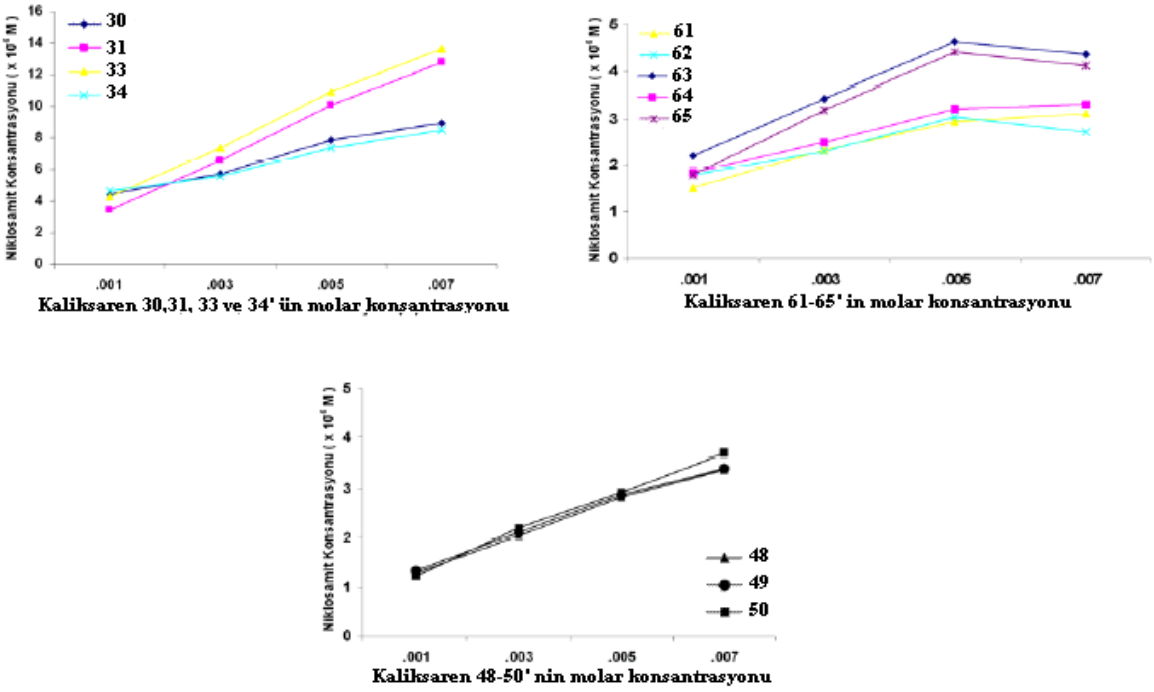


Şekil 4.16. Nifedipin ilaç molekülleri ve fosfonatokaliksarenler ile yapılan faz çözünürlük grafikleri

Çizelge 4.4. Niklosamit ve *orto* ve *para* fosfonatokaliksarenler ile yapılan ilaç çözünürlük değerleri.[a,b]

Bileşikler	Konsantrasyon Değerleri (mol·L^{-1})			
	0.001[a]	**0.003[a]**	**0.005[a]**	**0.007[a]**
30	$4.4\cdot10^{-6}\pm 0.03$[b]	$5.6\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$7.8\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$8.9\cdot10^{-6}\pm 0.04$
31	$3.4\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$6.5\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$10.1\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$12.8\cdot10^{-6}\pm 0.04$
32	$3.9\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$3.7\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$4.2\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$4.2\cdot10^{-6}\pm 0.03$
33	$4.3\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$7.3\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$10.9\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$13.6\cdot10^{-6}\pm 0.04$
34	$4.6\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$5.5\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$7.3\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$8.5\cdot10^{-6}\pm 0.04$
48	$1.3\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$1.9\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$2.6\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$3.0\cdot10^{-6}\pm 0.03$
49	$1.4\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$1.9\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$2.7\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$3.3\cdot10^{-6}\pm 0.03$
50	$1.1\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$2.1\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$2.8\cdot10^{-6}\pm 0.03$	$3.4\cdot10^{-6}\pm 0.03$
61	$2.2\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$3.4\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$4.6\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$4.3\cdot10^{-6}\pm 0.04$
62	$1.8\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$2.5\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$3.2\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$3.3\cdot10^{-6}\pm 0.04$
63	$1.5\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$2.3\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$2.9\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$3.1\cdot10^{-6}\pm 0.04$
64	$1.7\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$2.3\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$3.0\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$2.7\cdot10^{-6}\pm 0.04$
65	$1.7\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$3.1\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$4.4\cdot10^{-6}\pm 0.04$	$4.1\cdot10^{-6}\pm 0.04$

[a] Kaliksarenlerin konsantrasyon değerleri.
[b] Ortalama ve standart sapma değerleri.



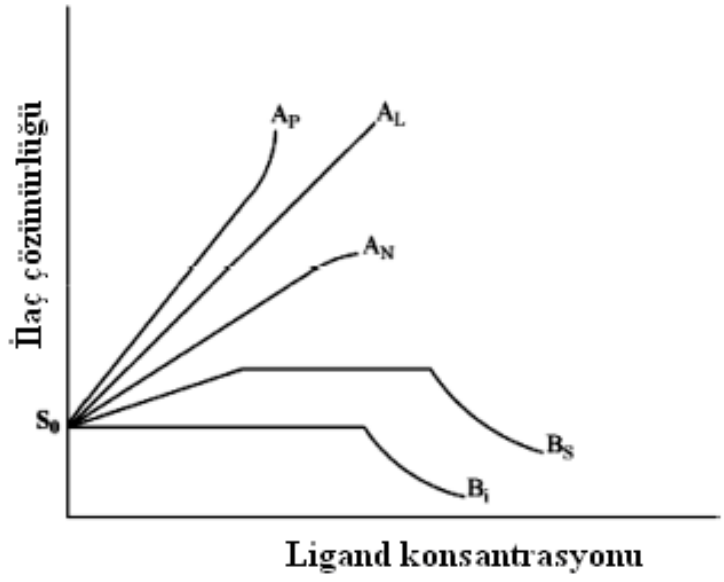
Şekil 4.17. Niklosamit ilaç molekülleri ve fosfonatokaliksarenler ile yapılan faz çözünürlük grafikleri

Açık yapısı 5-kloro-N-2-kloro-4-nitrofenil-2-hidroksibenzamit olan niklosamit (Şekil 4.14.), bir çok bağırsak kurdu (tenya) tedavisinde yoğun bir şekilde kullanılan ilaç türlerinden biridir (Reynolds 1989). Enbüyük dezavantajı ise 1 mL suda 230 ng gibi çok düşük çözünürlük değerine sahip olmasıdır (Merck 2001). Bu olumsuz etki, literatürde ilaç molekülleri ile konuk-konukçu komplekleşme sistemleri yapabilen kompleksleşme ajanları kullanılarak giderilmeye çalışılmıştır (Szejtli 1988).

Bileşik **30–34**, **48–50** ve **61–65** ile niklosamit ilaç molekülü arasında yapılan çözünürlük çalışmalarında elde edilen sonuçlar Çizelge 4.4. ve Şekil 4.17.' de sunulmuştur.

Elde edilen sonuçlardan diğer ilaçlarda olduğu gibi kaliksarenin yapısının ve artan konsantrasyonunun niklosamitin sudaki çözünürlüğünü etkilediği görülmüştür. Bileşik **30–34**, **48–50** ve **61–65** karşılaştırıldığında en yüksek çözünürlük değerine $12.8 \cdot 10^{-6}$ M ile bileşik **31** ve $13.6 \cdot 10^{-6}$ M ile de kaliks[6]aren yapısındaki bileşik **33** ile yapılan çözünürlük çalışmalarında ulaşılmıştır. Ayrıca büyük halka boşluğuna sahip bileşik **34** ile yapılan çözünürlük deneyinde ise en yüksek değer $8.5 \cdot 10^{-6}$ M olarak tespit

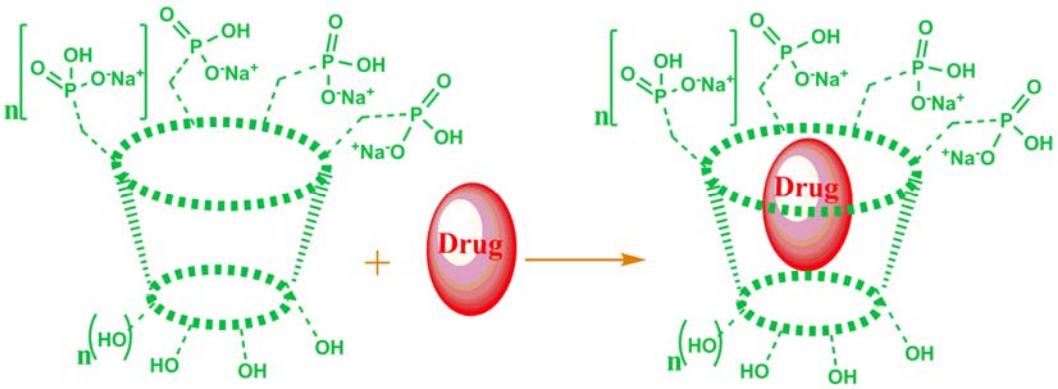
edilmiştir. Diğer yandan *orto* fosfonatokaliksaren bileşikleri **61-65** ile yapılan denemelerde ise artan kaliksaren konsantrasyonunun belli derecede ilaç moleküllerinin çözünürlüğünün artırdığı daha sonra yeniden ilaç moleküllerinin çözünürlüğünü düşürdüğü tespit edilmiştir. Burada sulu ortamda ilaç molekülleri ile kaliksaren moleküllerinin kaliksarenlerin 0.006 M konsantrasyon değerinde maksimum etkileşim sergileyerek suda çözünen ilaç/kaliksaren konuk-konak kompleks yaptığı ve daha sonra 0.007 M konsantrasyon değerinde ise çözünmeyen farklı kompleks yapıları oluşturulduğu düşünülmektedir. Bu düşüş şaşırtıcı bir durum olmamakla birlikte literatürde benzer sonuçlar elde edilmiştir (Yang ve Villers 2005). Niklosamit ilaç molekülleri ile yapılan çözünürlük çalışmalarında yine önceki ilaç moleküllerinde olduğu gibi kaliksaren moleküllerinin boşluk çapı, tersiyer grupları ve artan kaliksaren konsantrasyonunun büyük etkisinin olduğu tespit edilmiş ve elde edilen bu veriler literatür sonuçlarınıda desteklemiştir (Talanova 2002, Zhou 2007). Literatürde niklosamit ilaç molekülü ve sülfonatokaliks[n]arenler arasında gerçekleştirilen çözünürlük çalışmalarında hem artan halka çapına göre hemde artan kaliksaren konsantrasyonuna göre niklosamit ilaç molekülünün sudaki çözünürlüğünün arttığı gözlemlenmiştir. Özellikle kaliks[6]aren yapısının niklosamit ilaç molekülü ile olası konuk-konak komleksleşmesinde en ideal halka boşluğuna sahip olduğu vurgulanmıştır (Yang ve Villers 2005).



Şekil 4.18. Faz Çözünürlük Profilleri

Furosemit, niklosamit ve nifedipinin faz çözünürlük grafiklerinden ilaçların çözünürlüğünün lineer bir artış sergilediği gözlemlenmiştir. Bu lineer artış Higuchi ve Connors (1965) tarafından ilaçların kompleksleşme çalışmalarında konuk ile konukçunun 1:1 kompleks yaptığını gösteren A_L tipi faz çözünürlük profili olarak tanımlanmıştır. Higuchi ve Connors Şekil 4.3.4.'de de gösterildiği gibi kompleks türlerini, elde edilen faz çözünürlük profillerine göre birkaç sınıfa ayırmıştır. Artan ligand konsantrasyonuna karşı ilacın çözünürlüğü arttığı zaman elde edilen profile A tipi faz-çözünürlük profili tanımını yapmışlar ve bu A tipi profilide kendi içinde ikiye ayırmışlardır. Eğer bir molekül ligand ile bir molekül ilaç kompleks ($K_{1:1}$) oluşturursa bunu A_L tipi faz-çözünürlük profili olarak tanımlarken iki molekül ligand ile bir molekül ilaç kompleks ($K_{1:2}$) oluşturursada A_P tipi olarak tanımlanmıştır. Ayrıca A_N tipi grafik tipide mevcut olmasına rağmen en az karşılaşılan faz-çözünürlük profili olarak belirtilmiştir. A_N tipinde ise artan ligand konsantrasyonu ile ilaç molekülünün çözünürlüğü önce artış gösterirken bir müddet sonrada azalan bir grafik türüdür. İlaç çözünürlük çalışmalarında en çok karşılaşılan faz çözünürlük profili ilaç molekülleri ile ligand moleküllerinin 1:1 stokiyometriye sahip olduğu türleridir. B tipi türler ise ilaç moleküllerinin sulu ortamda ligand molekülleri ile olan komplekleşmelerinin sınırlı olduğu gösteren grafik türleridir.

Kaliksaren moleküllerinin boşluk yapısına yerleşen nötral ilaç molekülleri ile oluşan ve polar ve apolar etkileşimler sayesinde gerçekleşen tahmini $K_{1:1}$ kaliksaren:ilaç konuk-konak kompleks yapısı Şekil 4.19'da gösterilmektedir.



Şekil 4.19. Kaliksaren ile ilaç molekülü arasında gerçekleşen konuk-konak kompleks yapısı

4.4. Antibakteriyel Çalışmaları

Suda çözünebilen kaliksfosfonat bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için yapılan deneylerde insan, hayvan ve gıdalarda patojen olan mikroorganizmalar seçilmiştir. Bu çalışmada, *Escherichia coli* ATCC 25922, Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Streptococcus salivarius* RSHE 606, *Proteus mirabilis* ATCC 43071, *Listeria monocytogenes* Tip 2 Pasteur Enstitüsü 5434, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70063 olmak üzere sekiz adet standart bakteri suşu kullanılmıştır.

Bacillus cereus; toprakta ve suda yaygın olarak bulunan kapsülsüz, hareketli, sporlu, gram pozitif, basil şeklinde bakterilerdir. (Ustaçelebi, 1999). Sporları pastörize sütte sağlam olarak kaldıklarından, sonradan açıldığında bakterilerin çıkmasına sebep olur. Oda sıcaklında üreyerek sütün bozulmasına yol açan başlıca bakteridir (Bilgehan, 2000). İnsanlarda, besin zehirlenmesi dışında enfeksiyon oluşturmaz. Ancak, direnci kırılmış kişilerde fırsatçı patojen olarak abse, sellüloid, göz içi enfeksiyonu, menenjit, endokardit, akciğer ve böbrek enfeksiyonu ile osteomiyelit yapabilir. *B. cereus* geniş spektrumlu beta laktamaz ürettiği için penisilin, ampisilin ve sefalosporine dirençlidir (Ustaçelebi, 1999). *Escherichia coli* ise yaklaşık olarak 2-6 μm boyunda, 1- 1.5 μm eninde, düz, uçları yuvarlak basil şeklinde bakterilerdir. Peritriş kirpikleri ile hareketlidir, fakat hareketleri yavaştır. Hareketsiz suşlar da vardır. Bazı suşları kapsüllüdür. Bakteriyolojik boyalarla iyi boyanır ve gram negatiftir (Ustaçelebi, 1999). Bağırsakların normal flora üyesi olan *E. coli,* bağırsakların patojen mikroorganizmalar tarafından kolonizasyonunu önlemeye çalışır. *E. coli* aynı zamanda insan için önemli bir fırsatçı patojendir ve çoğu bakteriyel enfeksiyonun sorumlusudur. Bağırsak dışındaki *E. coli* enfeksiyonları*,* üriner yol enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, menenjit (özellikle yenidoğanda) ve bakteriyemi'dir. Aynı zamanda septik artrit, endoftalmit, karaciğer absesi, endokardit, osteomiyelit, prostatit, sinüzit, tromboflebit ve diğer enfeksiyonlar da görülebilir (Ustaçelebi, 1999). *Staphylococcus aureus* bakterisi üzüm salkımı şeklinde düzensiz kümeler oluşturan, hareketsiz, aerop ya da fakültatif anaerop, oksidaz negatif, katalaz pozitif, kok şeklinde bakterilerdir. Çeşitli bakteriyolojik boyalarla kolay boyanırlar ve Gram pozitiftirler (Ustaçelebi, 1999). *S. aureus,* fronkül ve çıbanlar, çeşitli abseler, yara enfeksiyonları, pnömoni ve daha ileri derecede deri lezyonlarını içeren çeşitli enfeksiyonlara neden olur (Baron ve Finegold, 1990). Ayrıca

toksik şok sendromu, solunum sistemi enfeksiyonları, endokardit, tromboflebit, protit, metastatik abseler ve besin zehirlenmelerine yol açarlar (Ustaçelebi, 1999). *Streptococcus salivarius* ise yuvarlak ve yaklaşık 0.6-1.0 µm çapında, sporsuz, hareketsiz koklardır. Genel olarak bakteriyolojik boyalarla iyi boyanır ve Gram pozitiftir. İnsanda normal ağız florasında bulunurlar ve değişik oranlarda diş yüzeyi, diş eti aralıkları, diş kökü kanalı, damak, dil ve farinks mukozalarında bulunurlar. Yerlerini değiştirmeleri ve organizmanın direncinin kırılması durumuna bağlı olarak çeşitli hastalıklar oluştururlar. Yaptıkları başlıca hastalıklar fokal enfeksiyonlar ve subakut bakteriyel endokarditтir (Bilgehan, 2000). Yine çalışma kapsamında kullanılan *Klebsiella penumoniae* bakterisi hareketsiz, sporsuz, genellikle kapsüllü, kısa, uçları yuvarlak, gram negatif çomakçıklardır. *Klebsiella pneumoniae*, insan sağlığı açısından çok önemli olan nazokomiyal enfeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve yara enfeksiyonları oluşmasında rol alan fırsatçı patojenlerdir. Bakteriyel pnömonilerin % 2'si *Klebsiella pneumoniae* tarafından meydana getirilir. Bunun dışında prostat, periton, menenjlere, kulağa ve sinüs boşluklarına yerleşerek ve kanda yayılarak çeşitli tipte ve şiddette enfeksiyonlara neden olurlar (Bilgehan 2000). *Proteus mirabilis*; gram negatif, sporsuz, kapsülsüz, çok hareketli ve bağırsak bakterilerinin genel karakterlerini gösteren çomakçık şeklinde bakterilerdir. Genel olarak insan bağırsak florasında, lağım sularında, kokmuş organik maddelerde ve kirli sularda bulunurlar. Özellikle üriner sistem enfeksiyonları başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara ve yine idrar yollarında kronik enfeksiyonların oluşmasına, ayrıca tek başlarına veya başka bakterilerle birlikte hastane enfeksiyonlarına sebep olabildiğinden önemli patojenlerden biridir. Yara yeri enfeksiyonları, organ apseleri, pnömoni ve septisemi olgularından sıklıkla izole edilirler. Özellikle yeni doğanlarda göbek kordonundan kaynaklanan sepsis ve menenjitler yapabilirler (Kurtoğlu ve ark., 2008). Yine bu çalışmada kullanılan *Listeria monocytogenes* ise Gram-pozitif, fakültatif anaerobik, kapsülsüz ve sporsuz bir bakteridir. Hücreler kısa, yuvarlak uçlu çubuk veya kokobasil (0.5-2.0µm uzunluğunda ve0.4-0.5µm eninde) şeklindedir. *L. monocytogenes* geniş bir alana yayılmakta ve su, silaj, lağım suyu, mezbaha atıkları, sağlıklı ve mastitisli ineklerin sütleri, insan ve hayvan dışkısında olduğu gibi pek çok yerde bulunabilmektedir (Farber ve Peterkin, 1991). *Listeria monocytogenes* önemli derecede bir patojendir. Kontamine gıdaların alınmasıyla ortaya çıkan Listeriozisin yanında, insanlarda menenjit, septisemi, konjuktivit, deri ve mukoza lokalizasyonları ve kan tablosunda monositoza neden olmaktadır. Kontamine gıda tüketimi ile düşük miktarda

Listeria monocytogenes alımı, sağlıklı yetişkinlerde herhangi bir klinik belirtiye yol açmaz iken çocuk ve bebek, yaşlı, hamile, ilaç veya hastalık nedeniyle bağışıklık sistemi bozuk olan kişilerin bu canlıya daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (Yavuz ve Korukluoğlu, 2010).

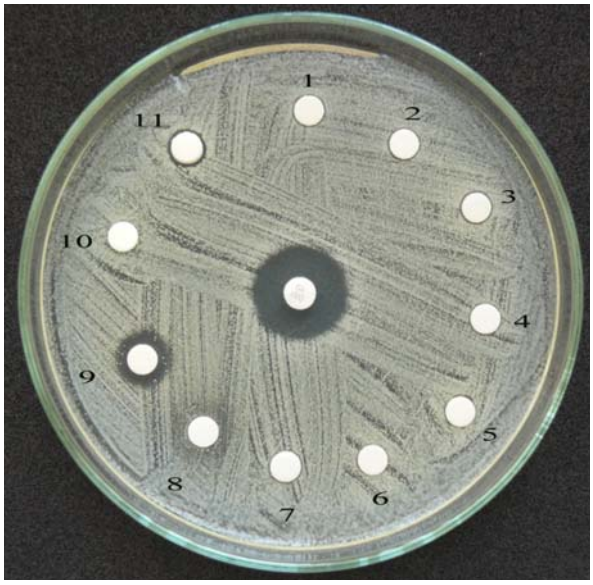
Disk difüzyon yöntemiyle yapılan çalışmada toplam 11 madde, standart sekiz bakteri suşu üzerinde antibakteriyel aktivite yönünden değerlendirilmiştir. Maddeler steril saf su ile 50 mg/ml olacak şekilde hazırlanmıştır. Daha sonra 0.45 µm çapındaki enjektör filtresinden geçirilerek steril edilmiştir. 6 mm çapındaki steril kağıt disklere, hazırlanan çözeltiden 20 µl emdirilmiş ve kurumaya bırakılmıştır. Besiyerine bakteri ekiminden sonra, farklı maddeleri içeren kağıt diskler belirli aralıklarla petri kutusuna yerleştirilmiş ve inkübasyona bırakılmıştır. Kontrol antibiyotikleri olarak Amoxicillin/clavulanic acid ve Gentamicin diskleri kullanılmıştır. İnkübasyondan sonra meydana gelen inhibisyon zon çapları ölçülmüş ve belirlenen zon çapları Tablo 4.4.1' de verilmiştir.

Çizelge 4.5. Bazı kaliksfosfonat bileşikleri ve kontrol antibiyotiklerinin seçilmiş bakteri türleri üzerinde oluşturduğu inhibisyon çapları

	İnhibisyon zonları (mm)												
Test maddeleri	**30**	**31**	**33**	**34**	**48**	**49**	**50**	**61**	**63**	**64**	**65**	**Amoxic./clav. acid**	**Gentamicin**
Test bakterileri													
Escherichia coli ATCC 25922	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	20	21
Staphylococcus aureus (MSSA) ATCC 25923	6	6	6	6	6	6	6	6	**11**	6	**8**	30	20
Bacillus cereus ATCC 11778	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	30	16
Streptococcus salivarius RSHE 606	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	30	30
Proteus mirabilis ATCC 43071	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	30	30
Listeria monocytogenes Tip 2 Past. Enst. 5434	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	20	12
Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	34	18
Klebsiella pneumoniae ATCC 70063	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	20	12

Yapılan çalışma sonucunda; mikroorganizmaların çoğunun denenen maddelere karşı dirençli oldukları tespit edilmiştir. **63** nolu bileşiğin, 11 mm'lik zon çapı ile *S. aureus* üzerinde orta dereceli bir antibakteriyel aktivite gösterdiği bulunmuştur. Benzer

şekilde **65** nolu bileşiğin de *S. aureus* suşu üzerinde antibakteriyel aktivitesi olduğu gözlemlenmiştir. **63** nolu bileşik ile kıyaslandığında, **65** nolu bileşiğin daha zayıf bir antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. **61** nolu bileşik ise, aynı suş üzerinde öldürücü bir etkiden ziyade üremesini yavaşlatıcı yani bakteriyostatik bir etki gösterdiği tespit edilmiştir. Diğer test maddeleri ise bu suş üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. *P. aeruginosa* ve *Str. salivarius* suşları **63** nolu bileşikden statik olarak etkilenmiştir.



Şekil 4.4.1. *Staphylococcus aureus ATCC 25923* bakterisi üzerine kaliksfosfonatların antibakteriyel etkileri (1-**30**, 2-**31**, 3-**33**, 4-**34**, 5-**48**, 6-**49**, 7-**50**, 8-**61**, 9-**63**, 10-**64**, 11-**65,** Kontrol- Gentamicin 10 µg/disk)

Sonuç olarak **63** nolu bileşiğin özellikle *S. aureus* suşu üzerinde anti stafilokokkal bir aktive gösterdiği söylenebilir. Aynı maddenin bazı bakteriler üzerinde de bakteriyostatik etki göstermesi; bu madde ile yapılacak ileri çalışmaların, mikroorganizmalara etkili ajanlar üretmede faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmada kullanılan mikroorganizmaların büyük çoğunluğu hastalık yapıcı yani patojen karakterli olduğundan dolayı, diğer maddelere karşı dirençli olmaları doğal bir durumdur.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

- Bu tez kapsamında farklı hakla boşluğuna sahip kaliks[n]aren bileşikleri fenolik-O den ve fenolik birimlerin *para* pozisyonundan klorometillenip daha sonra fosfonato grupları ile foksiyonlandırılarak suda çözüne bilen kaliksaren türevleri sentezlendi.
- Ayrıca fenolik-O üzerinden kaliksazacrown eter yapıları sentezlenerek bu bileşiklerin fenolik birimlerinin *para* pozisyonundan seçimli olarak klorometillenmesinden sonra fosfonato grupları ile foksiyonlandırılma çalışması yapılarak suda çözüne bilen kaliksazacrown eter türevleri sentezlendi.
- Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR ve elementel analiz teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.
- **30-34**, **48-50** ve **61-65** numaralı bileşiklerin, sudaki çözünürlüğü sınırlı olan furosemit, niklosamit ve nifedipin gibi ilaç moleküllerine karşı çözünürlük ajanı olarak etkisi hem sıvı-sıvı ekstraksiyon hemde faz çözünürlük deneyleri yaplarak UV ve HPLC analizleri ile incelendi.
- Ekstraksiyon çalışmalarında özellikle fenolik oksijen üzerinde crown eter yapıları olan *p*-fosfonatokaliks[4]aren **48-50** bileşikleri furosemit ilaç molekülünü organik fazdan sulu faza %50 den fazla oranda taşıdığı tespit edildi.
- Aynı bileşikler **48-50** faz çözünürlük çalışmalarında ise yine aynı furosemit ilaç molekülünün çözünürlüğünü $4.8\cdot10^{-3}$ M'dan kadar $18\cdot10^{-3}$ M civarlarına kadar arttırdığı gözlemlendi.
- Gerçekleştirilen çözünürlük çalışmalarında literatürde mevcut olan kaliksaren molekülünün halka boşluğunun etkisine artı olarak, tersiyer bütil gruplarınında çözünürlük üzerine büyük etkisi olduğu gözlemlenmiştir.
- Tersiyer bütil grupları taşıyan kaliks[8]arenler büyük ve aynı halka boşluğuna sahip bileşikler **34** ve **65** kıysalandığında tersiyer bütil gruplarına sahip olan bileşik **65** furosemit ilaç molekülünün çözünürlüğünü $2.7\cdot10^{-3}$ M'dan $10.1\cdot10^{-3}$ M'a kadar artan kaliksaren konsantrasyonu ile artırdığı gözlemlendi. Tersiyer bütil gruplarını taşımayan bileşik **34** de furosemit ilaç molekülünün çözünürlüğünü $2.3\cdot10^{-3}$ M'dan $9.3\cdot10^{-3}$ M'a kadar arttırdığı iki molekül kıyaslandığında tersiyer bütil yapılarınında ilaç çözünürlük çalışmalarında etkili olduğu tespit edildi.

- Yine benzer halka boşluğuna sahip olan ve kaliks[4]aren yapısında olan bileşik **30** ve **31** kıyaslandığında tersiyer gruplarına sahip olan bileşik **31**, furosemit ilaç molekülünün çözünürlüğünü $4.4 \cdot 10^{-3}$ M'dan $12.2 \cdot 10^{-3}$ M'a kadar arttırırırken bileşik **30** $2.2 \cdot 10^{-3}$ M'dan $10.1 \cdot 10^{-3}$ M'a kadar arttırdığı gözlemlendi. Bu iki molekül kıyaslandığında tersiyer bütil gruplarının furosemit ilaç molekülünün sudaki çözünürlüğünü arttırmada pozitif yönde etki gösterdiği bir kez daha kanıtlandı.
- Nifedipin ve niklosamit ilaç moleküllerinin çözünürlüğü için kaliks[n]arenin tersiyer bütil gruplarının pozitif yönde büyük etkisinin olduğu gözlemlendi. Tersiyer bütil gruplar ı taşıyan bileşik **31** niklosamit ilaç molekülünün konsantrasyonunu $3{,}4 \cdot 10^{-5}$ M'dan $12{,}8 \cdot 10^{-5}$ M'a kadar arttırırken, nifedipinin çözünürlüğü ise $5{,}5 \cdot 10^{-5}$ M'dan $12{,}2 \cdot 10^{-5}$ M'a kadar arttırdığı gözlemlendi.
- Hem çözünürlük hemde sıvı-sıvı ekstraksiyon deneylerinden kaliksaren moleküllerinin ilaçlar ile etkileştiği gözlemlendi. Özellikle çözünürlük denemelerinden gerek artan kaliksaren konsantrasyonunun ve boşluk yapısının gerekse kaliksaren üzerinde mevcut olan fonksiyonel gruplarının ilaçlar ile olan supramoleküler kompleksleşmede etkin rol alarak ilaçların çözünürlüğünü arttırdığı gözlemlendi.
- Ayrıca bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin bazı bakteriler üzerine antibakteriyel özellikleri incelendi ve **63** nolu bileşiğin özellikle *S. aureus* bakterisi üzerinde anti stafilokokkal bir aktive gösterdiği bulundu. Aynı bileşiğin bazı bakteri türlerine karşıda bakteriyostatik etki sergilediği yapılan disk-difüzyon tekniği ile tespit edildi.

5.2. Öneriler

- Bu çalışma kapsamında elde edilen bileşikler ile gerçekleştiririlen ilaç çözünürlük çalışmaları dikkate alındığında, kaliksaren moleküllerinin ilaç çözünürlük ajanı olarak farmakolojik alanda kullanımı konusunda büyük bir öneme sahip olacağı gibi bu alanda yapılacak olan birçok bilimsel çalışmayada ışık tutacaktır. Bu alanda sıklıkla kullanılan siklodekstrin yapıları ile kıyaslandığında benzer moleküler yapıya sahip olması ve özlellikle siklodekstrin yapılarına göre düşük toksititeye sahip olmasından dolayı yakın bir zamanda ilaç çözünürlük ajanı olarak kullanıması kaçınılmaz olacaktır.

KAYNAKLAR

Akceylan, E., Bahadir, M., Yılmaz, M., 2009, Removal efficiency of a calix[4]arene-based polymer for water-soluble carcinogenic direct azo dyes and aromatic amines. *J. Hazard. Mater.*, 162, 960-966.

Akceylan, E., Yilmaz, M., 2011, Synthesis of calix[4]arene alkylamine derivatives as new phase-transfer catalysts for esterification reaction. *Tetrahedron*, 67, 6240-6245.

Alam, I., Sharma, S.K. and Gutsche, C.D., 1994, The Quinonemethide Route to Mono- and Tetrasubstituted Calix[4]arenes. *J. Org. Chem*., 50, 3716-3720.

Al-Omar, A., Abdou, S., De Robertis, L., Marsura, A., Finance, C., 1999, Complexation study and anticellular activity enhancement by doxorubicin–cyclodextrin complexes on a multidrugresistant adenocarcinoma cell line. *Bioorg. Med. Chem. Lett*., 9, 1115–1120.

Ali, S.L. in: K. Florey (Ed.), Nifedipine, Analytical Profiles of Drug Substances, vol. 18, Academic Press, New York, 1989, 223–288.

Almi, M., Arduini, A., Casnati, A., Pochini, A. and Ungaro, R., 1989, Cholоromethylation of Calixarenes and Synthesis of New Water Soluble Macrocyclic Hosts, *Tetrahedron*, 45, 2177-2182.

Ammar, H.O., Ghorab, M., El-Nahhas, S.A., Emara, L.H., Makram, T.S., 1999, Inclusion complexation of furosemide in cyclodextrins. *Die Pharm.* 54, 142–144.

Arduini, A., Pochini, A., Raverberi, S., Ungaro, R., 1984, *para-tert*-Butyl-Calix[4]arene Tetracarboxylic Acid - A Water-Soluble Calixarene in a Cone Structure, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.,* 15, 981-982.

Arduini, A., Pochini, A., Sicuri, A.R., Secchi, A. and Ungaro, R., 1990, A Novel Synthesis of p-phenylcalix[4]arenes via Tetraiodo Derivatives, *Tetrahedron Lett*., 31, 4653-4656.

Arduini, A., Manfredi, G., Pochini, A., Sicuri, A.R., Ungaro, R., 1991, Selective Formylation of Calix[4]arenes at The 'Upper Rim' and Synthesis of New Cavitands, *J.Chem.Soc.Chem.Commun*., 14, 936.

Arimura, T., Nagasaki, T., Shinkai, S. and Matsuda, T., 1989, Host-Guest Properties of New Water-Soluble Calixarenes Derived from *p*-(Chloromethyl)calixarenes, *J. Org. Chem.,* 54, 3766-3768.

Arnaud-Neu, F., Collins, E.M., Deasy, M., Ferguson, G., Harris, S.J. Kaitner, B., Lough, A.J., McKervey, M.A., Marques, E., Ruhl, B.L., Schwing-Weill, M.J. and Sewart, E.M., 1989, Synthesis, X-Ray Crystal Structures, and Cation-Binding Properties of Alkyl Calixaryl Esters and Ketones, A New Family of Macrocyclic Molecular Receptors, *J. Am. Chem. Soc.,* 111, 8681-8691.

Atwood J. L., Bott, S. G., 1991, Water Soluble Calixarene Salts. A Class of Compounds with Solid State Structures Resmbling Those of Clays in Calixarenes: A Versalite Class of Macrocyclic Compounds, Kluwer, Dordrecht.

Baekeland, L. H., 1908, "Method of Making Insoluble Products of Phenol and Formaldehyde" U. S. Patent Number(s) 942, 699.

Bagatin, I.A., Matt, D., Thnnessen, H. and Jones, P.G.,1999, Calix[4]arene Ligands with Phosphorus-Containing Groups Tethered at the Upper Rim, *Inorg. Chem.*, 38, 1585-1591.

Baldini L, Bracchini C, Cacciapaglia R, Casnati A, Mandolini L,Ungaro R., 2000, Catalysis of Acyl Group Transfer by a Double-Displacement Mechanism: The Cleavage of Aryl Esters Catalyzed by Calixcrown-Ba^{2+} Complexes, *Chem. Eur. J*., 6, 1322-1330

Bayrakcı, M., Ertul, Ş. and Yilmaz, M., 2009, Synthesis of di-Substituted Calix[4]arene-based Receptors for Extraction of Chromate and Arsenate Anions, *Tetrahedron*, 65, 7963–7968.

Bayrakcı, M., Ertul, Ş. and Yilmaz, M., 2010, Removal of chromate and phosphate anion from aqueous solutions using calix[4]aren receptors containing proton switchable units, *J. Haz. Mater.* 181, 1059-1065.

Berthalon, S., de Vains, J.B.R., Lamartine, R., 1996, Selective Mono-dealkylation of Tetra-*p-tert*-Butyl-Calix[4]arene at The Upper Rim, *Synth. Commun*., 26, 3103-3108.

Berthalon, S., de Vains, J.B.R., Lamartine, R., 1997, Mono-Functionalization of the tris-(p-tert-Butyl)Calix[4]arene., *Tetrahedron Lett*., 38, 8527-8528.

Bilgehan, H, 2000, Klinik mikrobiyoloji (özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları), 10. Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, İstanbul, 1-439

Bitter, I., Grün, A., Toth, G., Balazs, B., Toke, L., 1997, Studies on Calix(aza)crowns, I. Synthesis, Alkylation Reactions and Comprehensive NMR Investigation of Capped Calix[4]arenes., *Tetrahedron*, 53, 9799-9812.

Boje, K.M., Sak, M., Fung, H.L., 1988, Complexation of nifedipine with substituted phenolic ligands, *Pharm. Res.* 5, 655–659.

Boje K.M., Sak, M., Fung, H.L., 1998, Complexation of nifedipine with substituted phenolic ligands. Pharm Res., 5, 655-659.

Cacciapaglia R, Casnati A, Di Stefano S, Mandolini L, Paolemili D, Reinhoudt D.N, Sartori A, Ungaro R., 2004, Dinuclear Barium(II) Complexes Based on a Calix[4]arene Scaffold as Catalysts of Acyl Transfer, *Chem. Eur. J*., 10, 4436-4442.

Casnati, A., Massimo, F., Pelizzi, N., Pochini, Sansone, F., Ungaro, R., Modugno, E.D., Tarzia, G., 1996, Synthesis, antimicrobial activity and binding properties of calix[4]arene based vancomycin mimics, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., 6, 2699-2704.

Chawla, H.M., Santra, A., 2001, Convenıent One Pot Procedure for Synthesıs of Formylated Calix[n]arenes, *Synth. Commun.*, 31, 2605-2611.

Chawla, H.M., Singh, S.P., Upreti, S., 2006, Synthesis of calix[4]arene(amido)monocrowns and their photoresponsive derivatives, *Tetrahedron*, 62, 9758-9768.

Chen, H., Kim, Y.S., Lee, J., Yoon, S.J., Lim, D.S., Choi, H.-J., Koh, K., 2007, Enhancement of BSA Binding on Au Surfaces by calix[4]bisazacrown Monolayer, *Sensors*, 7, 2263-2272.

Chowdary, K.P.R., Reddy, G.K., 2002, Complexes of nifedipine with b- and hydroxypropyl b-cyclodextrins in the design of nifedipine SR tablets, *Indian J. Pharm. Sci*. 64, 142–151.

Clark, T.E., Makha, M., Sobolev, A.N., Rohrs, H., Atwood, J. and Raston, C.L., 2008, Engineering Nanorafts of Calixarene Polyphosphonates, *Chem. Eur. J*., 14, 3931– 3938.

Cobben, P.L.H.M., Egberink, R.J.M., Bomer, J.G., Bergveld, R., Verboom, V. And Reinhoudt, D.N., 1992, Transduction of Selective Recognition of Heavy Metal Ions by Chemically Modified Field Effect Transistors (CHEMFETs), *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 10573-10582.

Collins, E. M., McKervey, M. A., Madigan, E., Moran, M. B., Owens, M., Ferguson G., Harris, S. J., 1991, Chemically Modified Calix[4]arenes. Regioselective Synthesis of 1,3-(distal) Derivatives and Related Compounds. X-ray Crystal Structure of a Diphenoldinitrile, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 3137.

Corbellini, F., van Leeuwen, F.W.B., Beijleveld, H., Kooijman, H., Spek, A.L., Verboom, W., Crego-Calama, M. and Reinhoudt, D.N., 2005, Multiple ionic interactions for noncovalent synthesis of molecular capsules in polar solvents, New. J. Chem., 29, 243-248.

Çetin, E.T., Güler, N., 1989, Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılık deneyinin yapılması. Kükem Dergisi.,12, 97-102.

Dalbavie, J.-O., de Vains, J.B.R., Lamartine, R., Lecocq, S. and Perin M., 2000, Haemolytic properties of some water-soluble *para*-sulphonato-calix-[*n*]-arenes, *Eur. J. Inorg. Chem.,* 683-691.

Da Silva, E., Shahgaldian, P., Coleman, A.W., 2004, Haemolytic properties of some water-soluble *para*-sulphonato-calix-[*n*]-arenes, *Int. J. Pharm*., 273, 57–62.

Deligöz, H., Ercan, N., 2002, The Synthesis of Some New Derivatives of Calix[4]arene Containing Azo Groups, *Tetrahedron*, 58, 2881-2884.

Dhawan, B., Chen, S.-I., Gutsche, C. D., 1987, Calixarenes .19. Studies of The Formation Of Calixarenes via Condensation of para-Alkylphenols and Formaldehyde, Macromol. Chem., 188, 921-950.

Dhawan, B. Gutsche, C.D., Calixarenes. 10. Oxacalixarenes. 1983, *J. Org. Chem.* 48, 1536.

Dinks, R.P.M., Chen, X., Hellebrekers, D.M.E.I., Van Eijik, L.I., Zhang, Y., Hoye, T.R., Griffioen, A.W., Mayo, K.H., 2006, Design of Nonpeptidic Topomimetics of Antiangiogenic Proteins With Antitumor Activities, *J. Natl. Cancer Inst*., 98, 932-936.

Erdemir, S., Bahadir, M., Yilmaz, M., 2009, Extraction of carcinogenic aromatic amines from aqueous solution using calix[*n*]arene derivatives as carrier, *J. Hazard. Mater.*, 168, 1170-1176.

Erdemir, S., Yilmaz, M., 2010, Preparation of a new 1,3-alternate-calix[4]arene-bonded HPLC Stationary Phase for The Seperation of Phenols, Aromatic Amines and Drugs, *Talanta*, 82, 1240-1246.

Erdemir, S., Yilmaz, M., 2011, Preparation and chromatographic performance of calix[4]crown-5 macrocycle-bonded silica stationary phase, *J. Sep. Scienc.*, 34, 393-401.

Farber, J. M., Peterkin, P. I., 1991, *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen, *Microbiological Reviews*, 55, 476-511.

Fujimoto, K., Miyata, T., Aoyama, Y., 2000, Saccharide-Directed Cell Recognition and Molecular Delivery Using Macrocyclic Saccharide Clusters: Masking of Hydrophobicity to Enhance the Saccharide Specificity, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 3558–3559.

Garcia-Rodriguez, J.J., Torrado, J., Bolas, F., 2001, Improving bioavailability and anthelmintic activity of albendazole by preparing albendazole-cyclodextrin complexes. *Parasite*, 8, 188–190.

Gawley, R.E., Pinet, S., Cardona, C.M., Datta, P.K., Ren, T., Guida, W.C., Nydick, J., Leblanc, M., 2002, Chemosensors for the marine toxin saxitoxin, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 13448-13453.

Gloede, J., 1997, Calixarene Phosphates, *Phosphorus, Sulfur and Silicon,*127, 97-111.

Gibbs, Charles G., Gutsche, C.D., 1993, Calixarenes .31. Synthesis and Conformation of *p-Tert*-Butyltetramercaptocalix[4]arene, J. Am. Chem. Soc., 115, 5338-5339.

Goren, Z., Biali, S.E., 1990 Multiple Reductive Cleavage of Calixarene Diethyl Phosphate-Esters - A Route to [1^n]Metacyclophanes *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 5*,* 1484-1487.

Gubbuk, I.H., Gürfidan, L., Erdemir, S., Yilmaz, M., 2012, Surface Modification of Sporopollenin with Calixarene Derivative, *Water Air Soil Pollu., DOI 10.1007/s11270-011-1054-8*.

Gutsche, C. D., 1983, Calixarenes, Acc. Chem. Res., 16, 161.

Gutsche, C. D., 1998, Calixarenes Revisited, The Royal Society of Chemistry Cambridge.

Gutsche, C.D., Alam, I., 1988, Calixarenes 23. The Complexation and Catalytic Properties of Water Solube Calixarene, *Tetrahedron*, 44, 4689-4694.

Gutsche, C.D., Nam, K.C., 1988, Calixarenes 22. Synthesis, Properties, and Metal Complexation of Aminocalixarenes , *J. Am. Chem. Soc*., 110, 6153-6162.

Gutsche, C. D. and See, K.A., 1992, Calixarenes. 27. Synthesis, Characterization, and Complexation Studies of Double-Cavity Calix[4]arenes, *J. Org. Chem*., 57, 16.

Gutsche, C. D.; Bauer, L. J., 1985, Calixarenes. 14. The Conformational Properties of The Ethers and Esters of the Calix[6]arene and the Calix[8]arene, J. Am. Chem. Soc., 107, 6059-6063.

Gutsche, C. D.; Iqbal, M., 1990, p-tert-Butylcalix[4]arene, Org.Syn. 68, 234-237

Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; No, K. H.; Muthukrishnan, R., 1981, Calixarenes. 4. The Synthesis, Characterization and Properties of the Calixarenes from p- tert-Butylphenol, J. Am. Chem. Soc., 103, 3782-92. Idem, ibid., 1984, 106, 1891.

Gutsche, C. D.; Iqbal, M.; Stewart, D., 1986, Calixarenes. 18. Synthesis Procedures for p-tert-Butylcalix[4]arene, J. Org. Chem. 51, 742-5.

Gutsche, C. D.; Levine, J. A., 1982, Calixarenes. 6. Synthesis of a Functionalizable Calix[4]arene in a Conformationally Rigid Cone Conformation, *J. Am. Chem. Soc*., 104, 2652-2653.

Gutsche, C.D. and Lin, L.-G., 1986, Calixarenes. 12. The Synthesis of Functionalized Calixarenes, *Tetrahedron*, 42, 1633-1640.

Gutsche, C.D. and Pagoria, P.F., 1985, Calixarenes. 16. Functionalized Calixarenes: Direct Substitution Route, J. Org. Chem., 50, 5795-5802.

Gutsche, C.D., 1989, Monograph in Supramolecular Chemistry: Calixarenes; The Royal Society of Chemistry, Cambridge, London.

Hamada, F., Bott, S.G., Orr, G.W., Coleman, A.W., Zhang, H. and Atwood, J.L., 1990, Thiocalix[4]arenes .1. Synthesis and Structure of Ethyl-thio-calix[4]arene Methyl-Ether and The Related Structure of Bromocalix[4]arene Methyl-Ether, *Inclusion. Phenom. Mol. Recog. Chem*., 9, 195-206.

Harrowfield, J.M., Mocerino, M., Peachey, B.J., Skelton, B.W. and White, A.H., 1996, Rare-earth-metal solvent extraction with calixarene phosphates, *J. Chem. Soc*. *Dalton Tans.,*1687-1699..

Hart, P.D., Armstrong, J.A., Brodat, E., 1996, Calixarenes with Host-Mediated Potency in Experimental Tuberculosis: Further Evidence that Macrophage Lipids Are Involved in Their Mechanism of Action, *Infect. and Immun*., 64, 1491-1493.

Higuchi, T., Conners, K.A., 1965, Phase-solubility techniques. In: Reilly CN, ed. Advances in analytical chemistry and instrumentation. New York, John Wiley, 117-212.

Hwang, K.M., Qi, Y.M., Liu, S.-Y., 1994, Aryl Macrocyclic Compositions for Treating Viral Infections, *Patent US5312837*.

Kalchenko, V.I., Atmas, L.I., Pirozhenko, W., Markovskıı, L.N., 1992, Phosphorylation of Tetramethyl Ether of 5,11,17,23-Tetrabromocalix[4]arene, *Zh. Obshch. Kim*., 6, 2623-2625.

Kleinbloesem, C.H., Van Harten, J., De Leede, L.J.G., Van Brummelen, P.;, Breimer, D.D., 1984, Nifedipine: kinetics and dynamics in healthy subjects, *Clin. Pharmacol. Ther*., 36, 396–401.

Kurtoğlu, M.G., Bozkurt, H., Güdücüoğlu, H., Bayram, Y., Berktaş, M., 2008, Klinik örneklerden izole edilen *Proteus mirabilis* suşlarının antimikrobial ajanlara duyarlılıkları, 18 , 23-26.

Linnane, P., James, T.D., Shinkai, S., 1995, The Synthesis and Properties of a Calixarene-Based Sugar Bowl, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 19, 1997-1998.

Lukin, O., Vysotsky, M.O., Kalchenko, V.I., 2001, O-Phosphorylated calix[4]arenes as Li+ selective receptors, *J. Phys.Org. Chem.*, 14, 468-473.

Madigan, A., Moran, E., Owens, M.B., Ferguson, M., Harris, G. 1991, Chemically Modified Calix[4]arenes. Regioselective Synthesis of 1,3-(distal) Derivatives and Related Compounds. X-ray Crystal Structure of a Diphenoldinitrile, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 3137.

Markovsky, L.-N. Visotsky, M.A., Pirozhenko, V.V., Kalchenko, V.I., Lipkowski, J. and Simonov, Y.A., 1996, Phosphorotropic rearrangement in synthesis of asymmetricaly substituted calix[4]arenes. *J. Chem. Soc. Chem. Comm*., 69-71.

Maroun, E.B., Hagège, A., Basset, C., Quéméneur, E., Vidaud, C., Asfari, Z., 2009, Synthesis of phosphorylated calix[4]arene derivatives for the design of solid phases immobilising uranyl cations, *Supram. Chem.*, 1-7.

The Merck Index, 13th ed. Rahway, NY: Merck; 2001.

.

Memişoğlu, E., Bochot, A., Ozalp, M., Sen, M., Duchêne, D., Hincal, A.A., 2003, Direct formation of nanospheres from amphiphilic beta-cyclodextrin inclusion complexes, *Pharm Res*., 20, 117-125.

Molenveld, P., Kapsabelis, S., Engbersen, J.F.J., Reinhoudt, D.N., 1997, Highly efficient phosphate diester transesterification by a calix[4]arene-based dinuclear zinc(II) catalyst, *J. Am. Chem. Soc*., 119, 2948-2949.

Mourer, M., Psychogios, N., Laumond, G., Aubertin, A.-M., Regnouf-de-Vains, J.-B., 2010, Synthesis and anti-HIV evaluation of water-soluble calixarene-based bithiazolyl podands, *Bioorg. Med. Chem.* 18, 36–45.

Morita, Y., Agawa, T., Nomura, Y. and Taniguchi, H., 1992, Syntheses and NMR Behavior of Calix[4]Quinone and Calix[4]Hydroquinone *J. Org. Chem*., 57, 3658-3662.

Morzherin, Y., Rudkevich, D.M., Verboom, W. and Reinhoudt, D.N., 1993, Chlorosulfonylated Calix[4]arenes-Precursors for Neutral Anion Receptors With a Selectivity for Hydrogen Sulfate, *J. Org. Chem*., 58, 7602-7605.

Nagasaki, T., Tajiri, Y. and Shinkai, S., 1993, New Water-Soluble Calixarenes Modified with Amino Acids at The Upper Rim *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 112, 407.

Nagasaki, T., Arimura, T., Shinkai, S., 1991, A New Calix[6]arene-Based Uranophile with Phosphonate Groups as Ligands, Bull. Chem. Soc. Jpn., 64, 2575-2577.

Ohseto, F., Murakami, H., Araki, K., Shinkai, S., 1992, Substıtutıon of OH with NH_2 in Calix[4]arenes - An Approach to The Synthesis of Aminocalixarenes, *Tetrahedron Lett*., 33, 1217-1220.

Ohseto, F., Yamamoto, H., Matsumoto, J., Shinkai, S., 1995, Allosteric Communication Between The Metal-Bindıng Lower Rim and The Sugar-Binding Upper Rim on a Calix[4]Crown Platform , *Tetrahedron Lett*., 36, 6911-6914.

Ohseto, F., Yamamoto, H., Matsumoto, J., Shinkai, S., 1995, Allosteric Communication Between The Metal-Bindıng Lower Rim and The Sugar-Binding Upper Rim on a Calix[4]Crown Platform , *Tetrahedron Lett*., 36, 6911-6914.

Özdemir, N., Ordu, S., 1998, Improvement of dissolution properties of furosemide by complexation with *β*-cyclodextrin. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 24, 19–25.

Paquet, V., Zumbuehl, A., Carreira, E.M., 2006, Biologically active amphotericin B-calix[4]arene conjugates, *Bioconjug Chem.,* 17, 1460-1463..

Percec, V., Bera, T.K., De, B.B., Sanai, Y., Smith, J., Holerca, M.N. and Barboiu, B., 2001, Synthesis of Functional Aromatic Multisulfonyl Chlorides and Their Masked Precursors, *J. Org. Chem.***,** 66, 2104-2117.

Perret, F., Mazzorana, M., Shahgaldian, P. and Coleman, A.W., 2000, First Step in The Study of The Celular Toxicity of The Calixarene, Abstracts of ISSC XI, PB-26, 387, Fukuoka, Japan.

Reynolds, J.E.F. (ed.), 1989, Martindale: The ExtraPharmacopoeia, 29th edn. The Pharmaceutical Press, London, 987–991.

Sahin, O., Yilmaz, M., 2012, Synthesis and fluorescence sensing properties of a new naphthalimide derivative of calix[4]arene, *Tetrahedron Lett.*, http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.02.104.

Sahin, O., Yilmaz, M., 2011, Synthesis and fluorescence sensing properties of novel pyrene-armed calix[4]arene derivatives, *Tetrahedron,* 67, 3501-3508.

Sayın, S., Yilmaz, M., 2011, Synthesis of a New Calixarene Derivative and Its Immobilization onto Magnetic Nanoparticle Surfaces for Excellent Extractants Toward Cr(VI), As(V), and U(VI), *J. Chem. Eng. Data*, 56, 2020–2029.

Sayın, S., Yilmaz, M., 2011, Preparation and uranyl ion extraction studies of calix[4]arene-based magnetite nanoparticles, *Desalination*, 276, 328-335.

Shahgaldian, P., Coleman, A.W., Kalchenko, V.I., 2001, Synthesis and properties of novel amphiphilic calix-[4]-arene derivatives, *Tetrahedron Lett*., 42, 577-579.

Shahgaldian, P., Da Silva, E., Coleman, A.W., 2003, A First Approach to the Study of Calixarene Solid Lipid Nanoparticle (SLN) Toxicity, *J. Incl. Phenom*., 46, 175-177.

Shinkai, S., Mori, S., Koreishi, H., Tsubaki, T., Manabe, O., 1986, Hexasulfonated Calix[6]arene Derivatives: A New Class of Catalysts, Surfactants and Host Molecules, *J. Am. Chem. Soc*., 108, 2409-2416.

Shinkai, S., Araki, K., Manabe, O., 1988, Does the calixarene cavity recognize the size of guest molecules? On the 'hole-size selectivity' in water-soluble calixarenes. *J Chem Soc Chem Commun.*,3, 187-189.

Stewart, D.R.; Gutsche, C.D., 1993, "The One-Step Synthesis of p-tert-Butylcalix[5]arene", Org. Prep. Proced. Int., 25, 137-139.

Stewart, D. R., Gutsche, C. D., 1999, "Isolation, Characterization, and Conformational Characteristics of p-tert-Butylcalix[9-20]arenes" J. Am. Chem. Soc., 121, 4136-4146.

Szejtli, J. Cyclodextrin Technology. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1988.

Takeshita, M. and Shinkai, S., 1995, "Recent Topics on Functionalization and Recognition Ability of Calixarenes-The 3rd Host Molecule", Bull. Chem. Soc. Jpn., 68, 1088-1097.

Talanova, G.G., Talanov, V.S., Gorbunova, M.G., Hwang, H.-S., Bartsch, R.A., 2002, Effect of upper rim *para*-alkyl substituents on extraction of alkali and alkaline earth metal cations by di-ionizable calix[4]arenes. *J. Chem. Soc*., *Perkin Trans. 2*, 2072–2077.

Timmerman, P., Verboom, W., Reinhout, D.N., Arduini, A., Grandi, S., Sicuri, A.R., Pochini, A. and Ungaro, R., 1994, Novel Routes For The Synthesis of Upper Rim Amino and Methoxycarbonyl Functionalized Calix[4]arenes Carrying Other Types of Functional-Groups, *Synthesis-Stuttgart*, 2, 185-189.

Ting, Y., Verboom, W., Groenen, L.C., van Loon, J-D. and Reinhoudt, D.N., 1990, Selectively Dehydroxylated Calix[4]arenes and 1,3-Dithiocalix[4]arenes-Novel Classes of Calix[4]arenes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*., 20, 1432-1433.

Uekama, K., Hirayama, F., Irie, T.,1998, Cyclodextrin drug carrier systems. *Chem. Rev*., 98, 2045–2076.

Ustaçelebi, Ş., 1999, Temel ve klinik mikrobiyoloji, *Güneş Kitabevi*, İstanbul, 319-357.

Verboom, W., Durie, A., Egberink, R.J.M., Asfari, Z. and Reinhoudt, D.N., 1992, Ipso Nitration of *p-tert*-Butylcalix[4]arenes, *J. Org. Chem*., 57, 1313-1316.

Worthington, M.S., Glass, B.D., Penkler, L.J., 1996, Phase solubility analysis in studying the interaction of nifedipine with selected cyclodextrins in aqueous solution, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem*. 25, 153–156.

Yang, W. and de Villiers, M.M., 2004[a], Aqueous solubilization of furosemide by supramolecular complexation with 4-sulphonic calix[n]arenes, *J. Parm. Pharmacol.*, 56, 703-708.

Yang, W. and de Villiers, M.M., 2004[b], The Solubilization of The Poorly Water Soluble Drug Nifedipine by Water Soluble 4-sulphonic Calix[n]arenes, *Eur. J. Pharm. Biopharm.,* 58, 629–636.

Yang, W. and de Villiers, M.M., 2005, Effect of 4-Sulphonato-Calix[n]Arenes and Cyclodextrins on the Solubilization of Niclosamide, a Poorly Water Soluble Anthelmintic, *The AAPS Journal,* 241-248.

Yavuz, M., Korukluoğlu, M., 2010, *Listeria monocytogenes'*in Gıdalardaki önemi ve insan sağlığı üzerine etkileri, *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 24 (1), 1-10.

Yordanov, A.T., Wolf, N.J., Georgiew, E.M., Koch, H.F., Falana, O.M. and Roundhill, D.M., 1999, Derivatized Calix[4]arenes as Selective Phase Transfer Extractants for Hevy Metal and Oxyion Salts, *Comments. Inorg. Chem*., 20, 163-175.

Zadmard, R., Schrader, T., Grawe, T. and Kraft, A., 2002, Self-Assembly of Molecular Capsules in Polar Solvents, *Org. Lett.*, 4, 1687-1690.

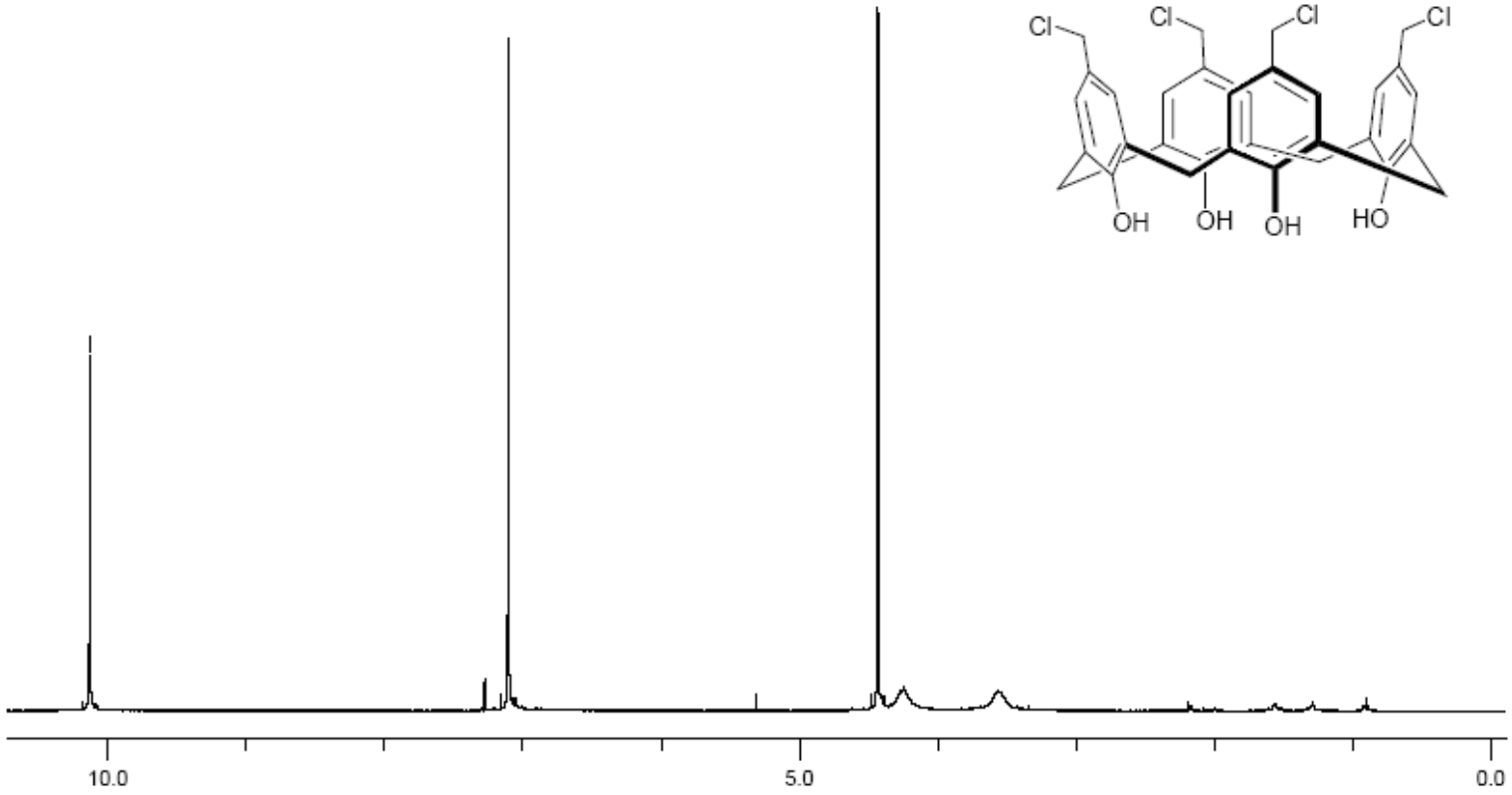
Zhou, H., Wang, D., Baldini, L., Ennis, E., Jain, R., Carie, A., Sebti, S.M. and Hamilton, A.D., 2006, Structure–activity studies on a library of potent calix[4]arene-based PDGF antagonists that inhibit PDGF-stimulated PDGFR tyrosine phosphorylation, *Org. Biomol. Chem.*, 4, 2376-2386.

Zhou, H., Liu, D., Gega, J., Surowiec, K., Purkiss, D.W., Bartsch, R.A., 2007, Effect of *para*-substituents on alkaline earth metal ion extraction by proton di-ionizable calix[4]arene-crown-6 ligands in cone, partial-cone and 1,3-alternate conformations. *Org. Biomol. Chem*.**,** 5, 324–332.

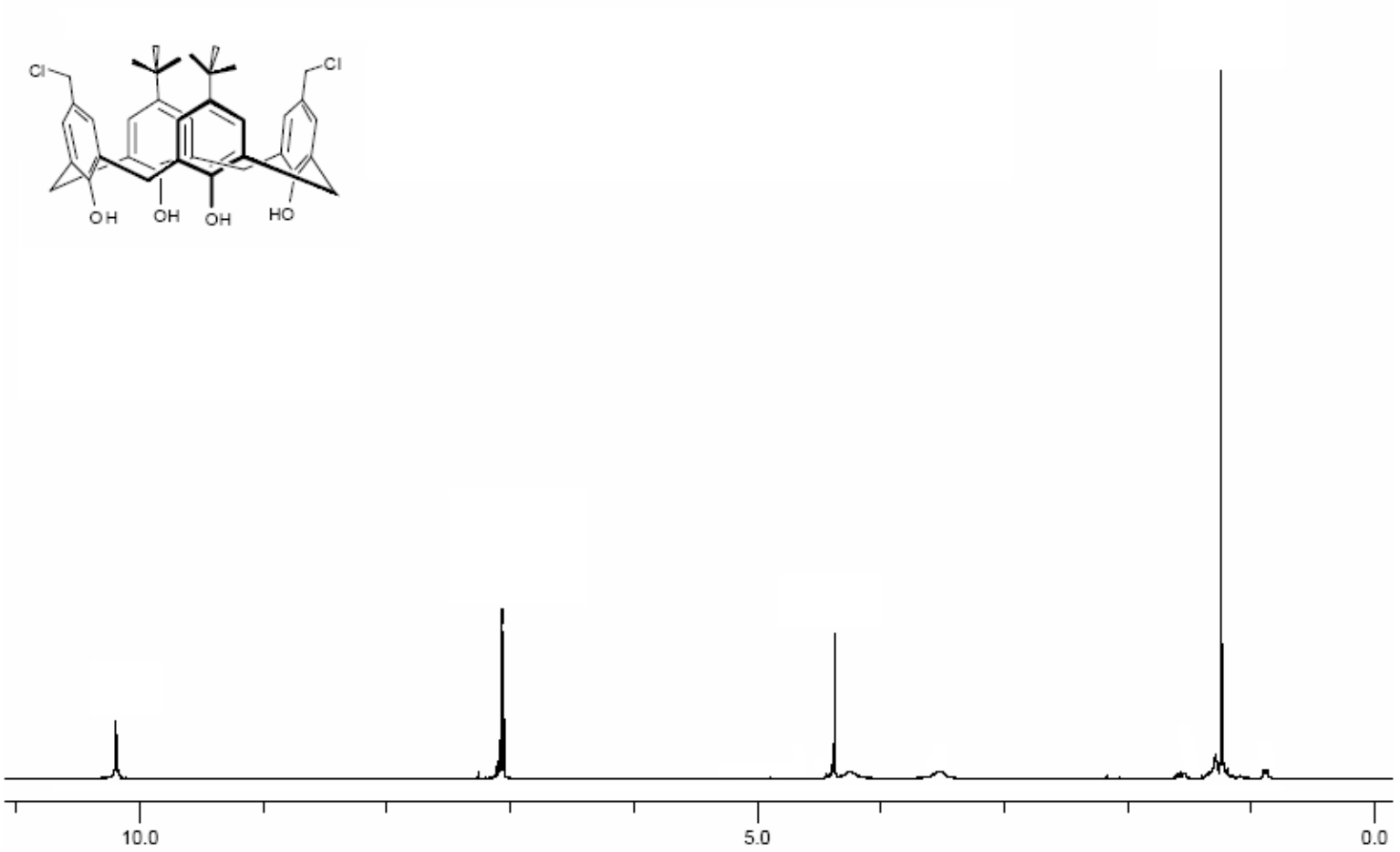
Zinke, A.; Ziegler, E., Berlin, 1944.,"Zur Kenntnis des Hartungs-prozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung" , Ber. Dtsch. Chem. Ges., 77 (B), 264-72.

EKLER

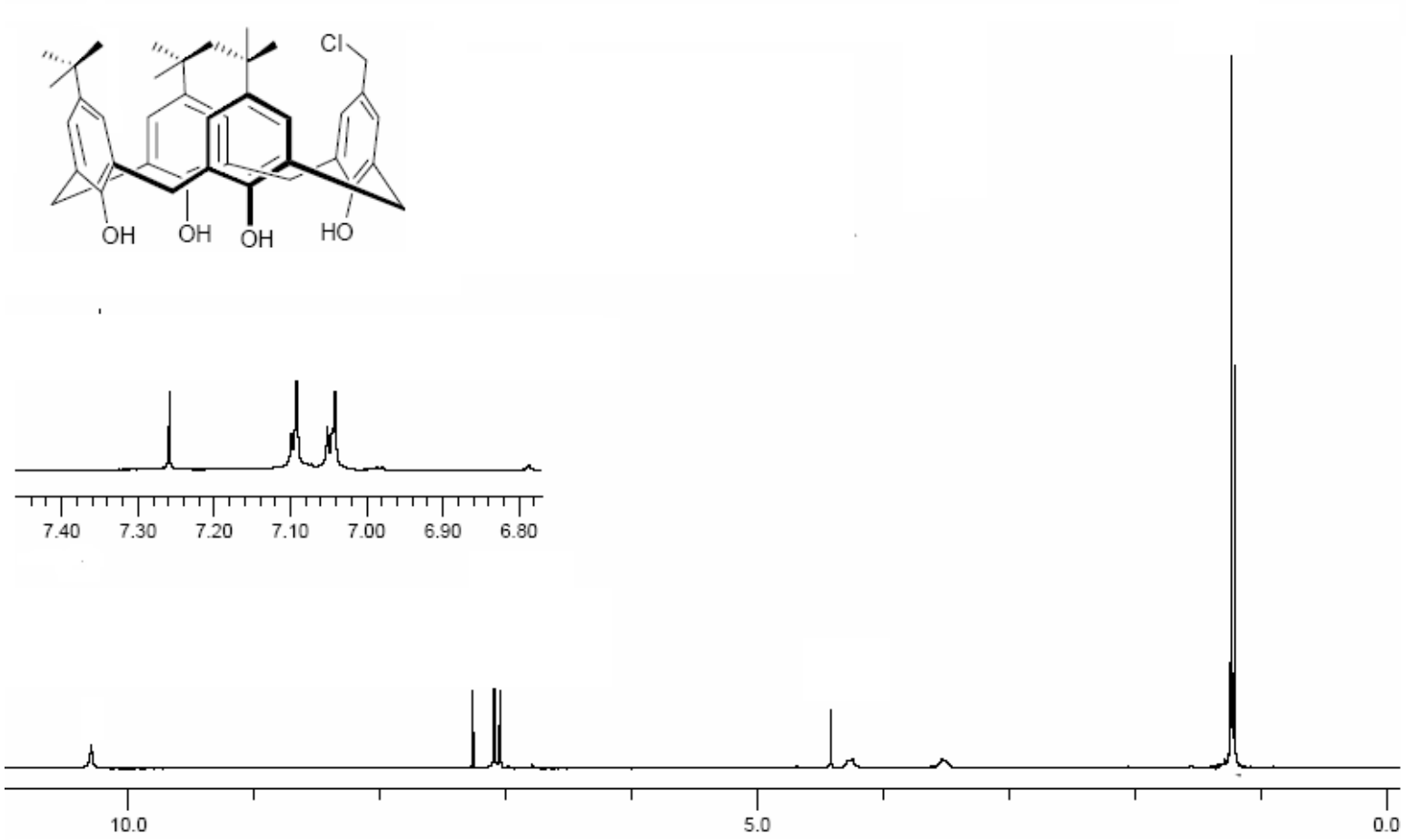
SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN ^{1}H NMR, ^{13}C NMR VE ^{31}P NMR SPEKTRUMLARI



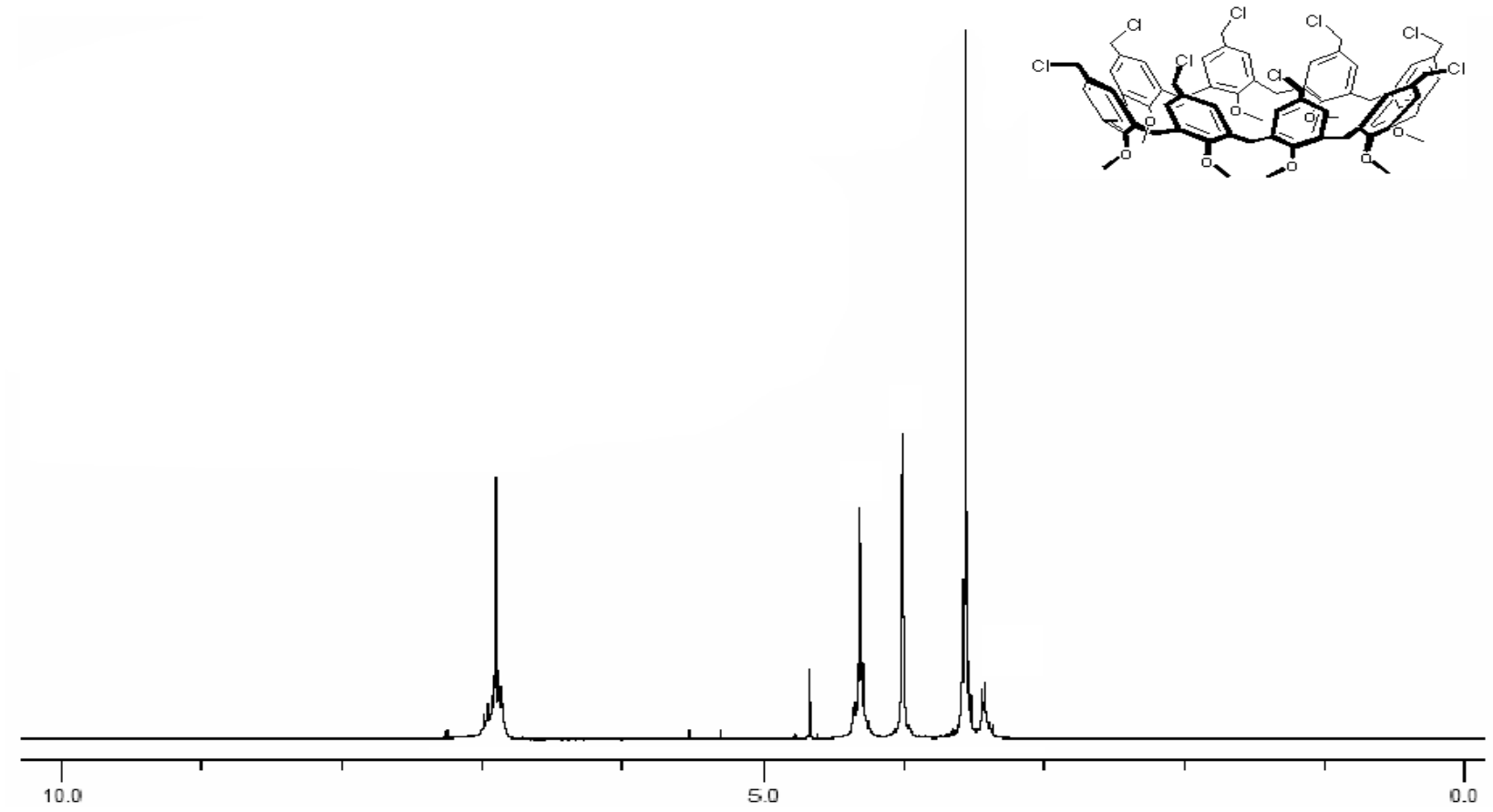
15 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



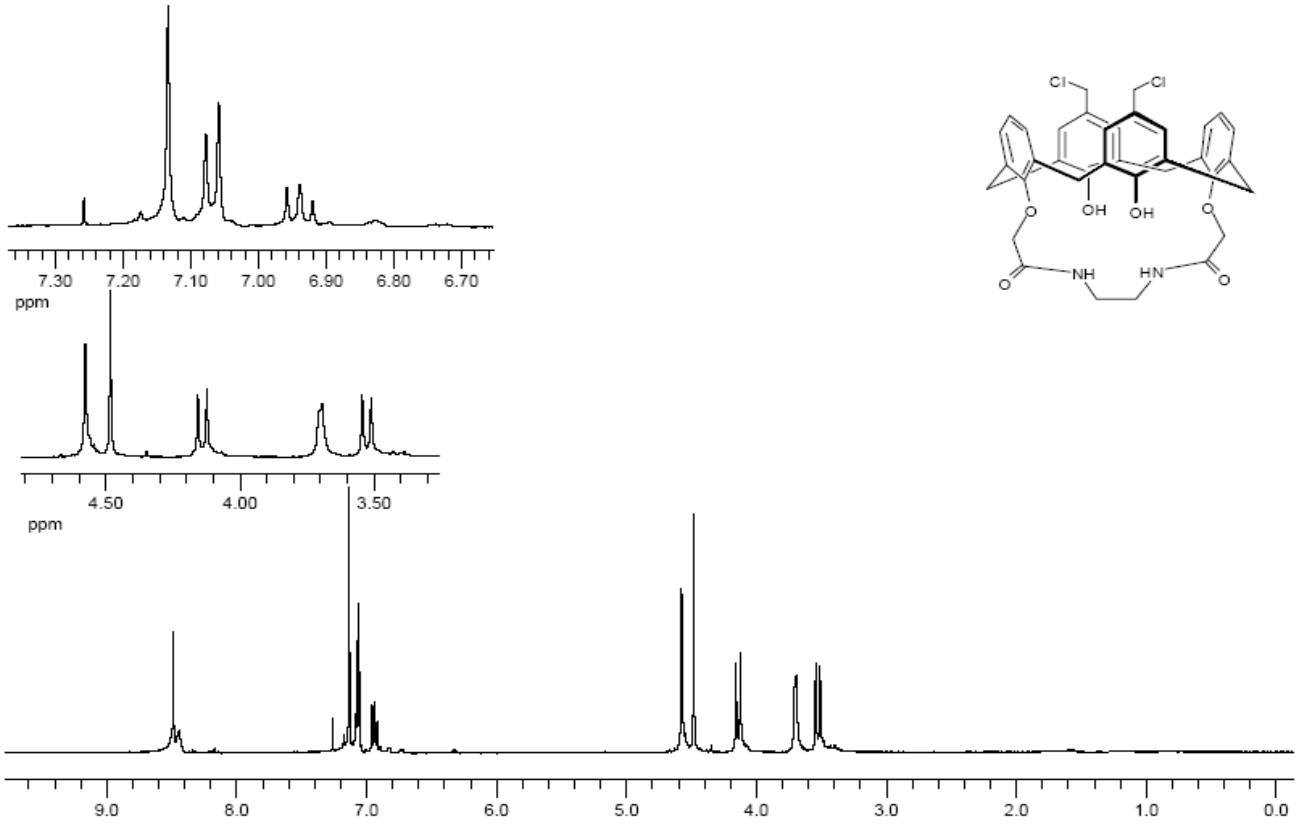
16 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



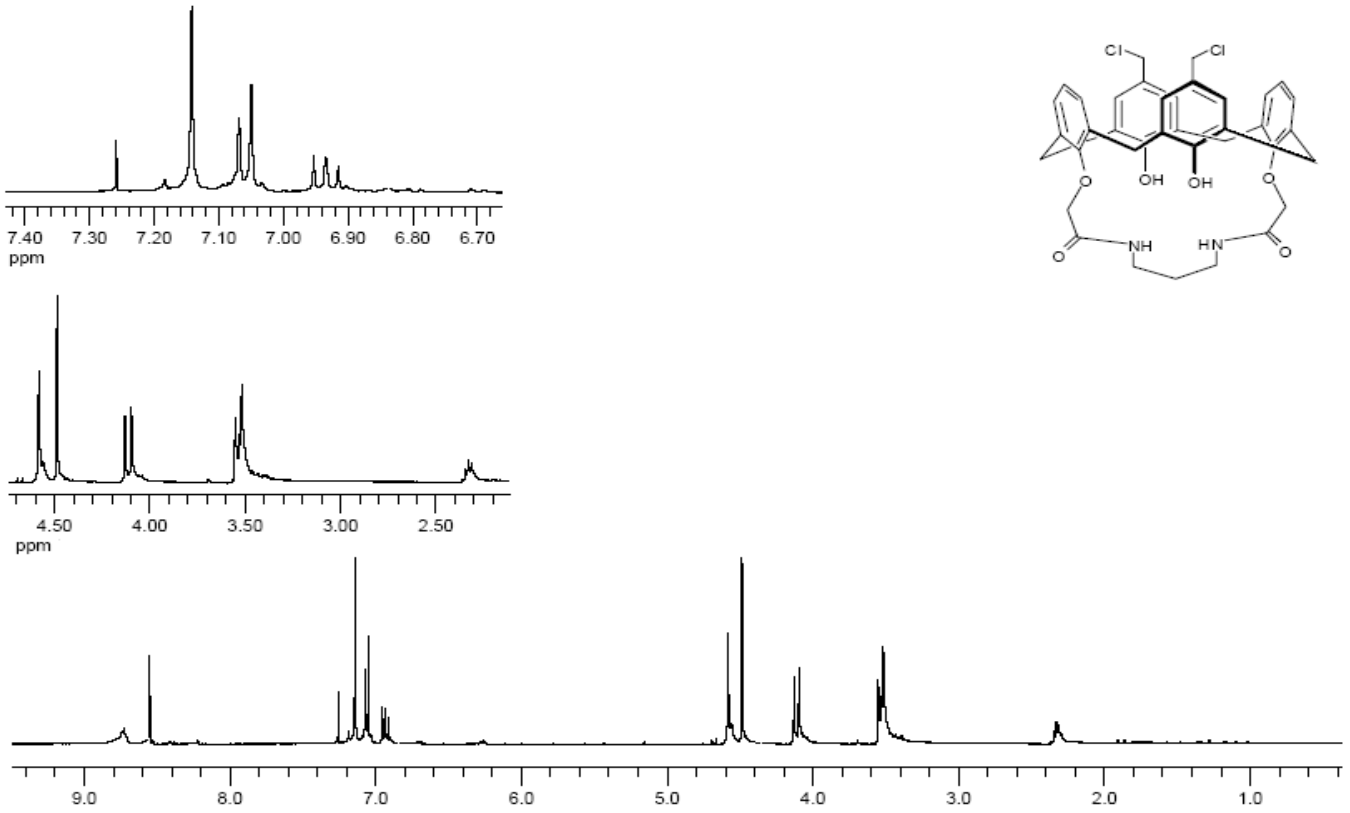
17 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



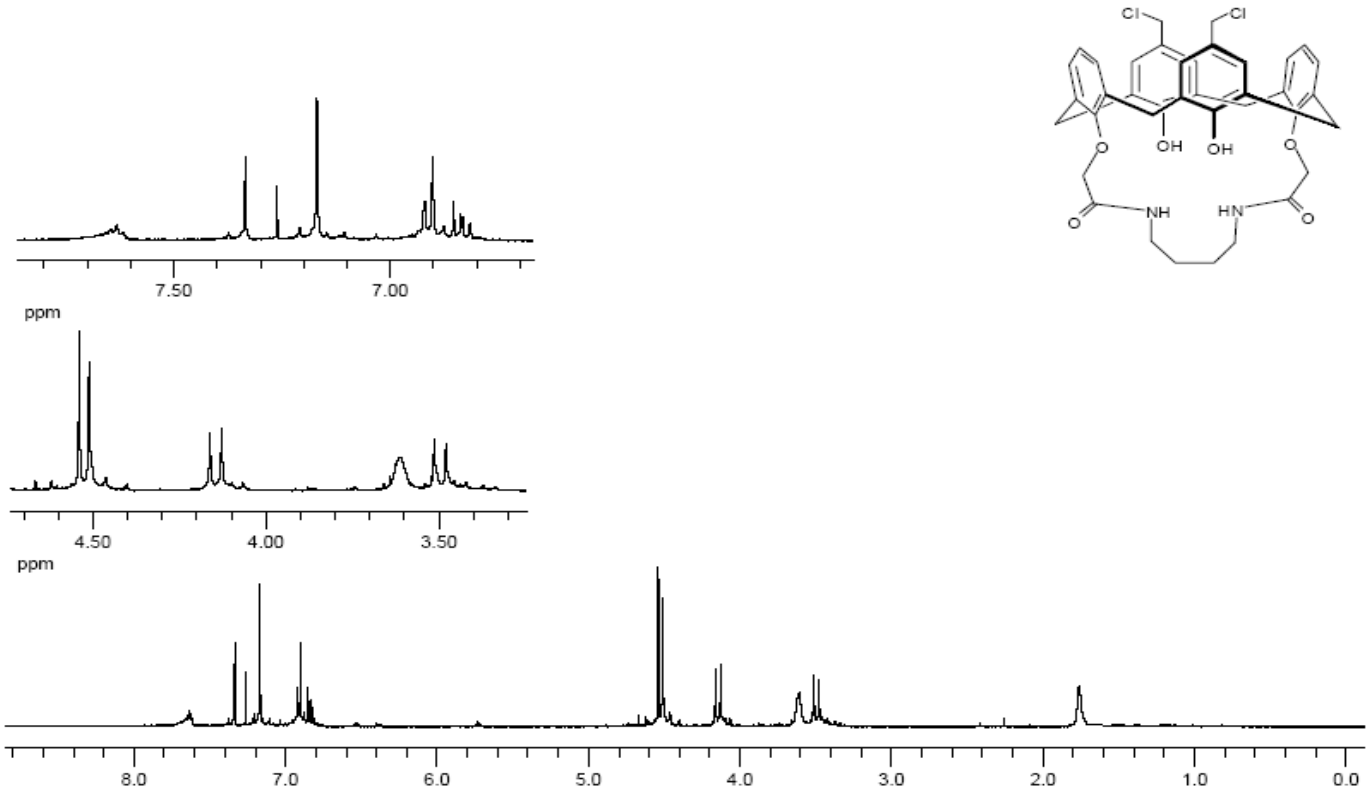
19 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



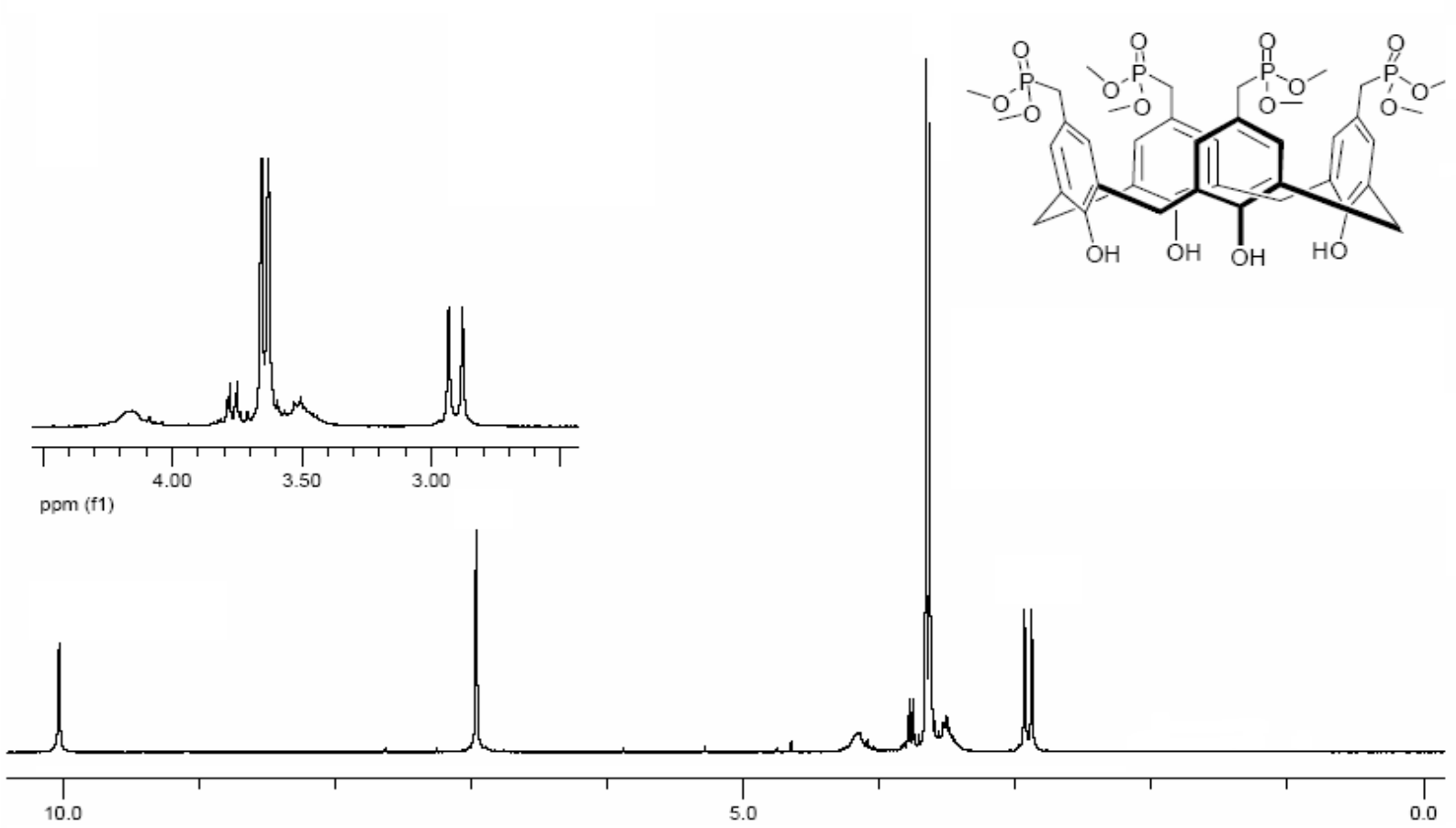
39 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



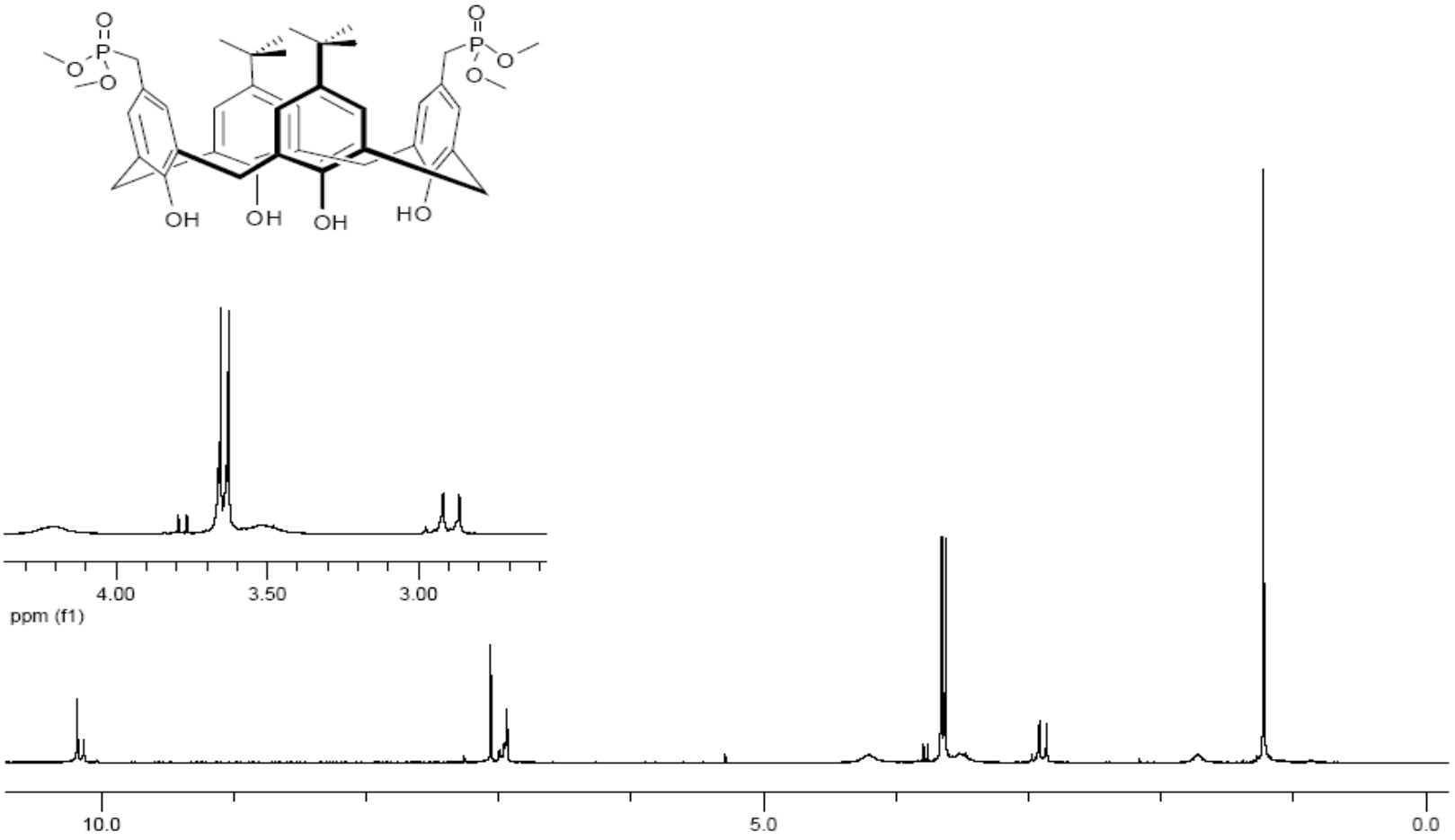
40 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



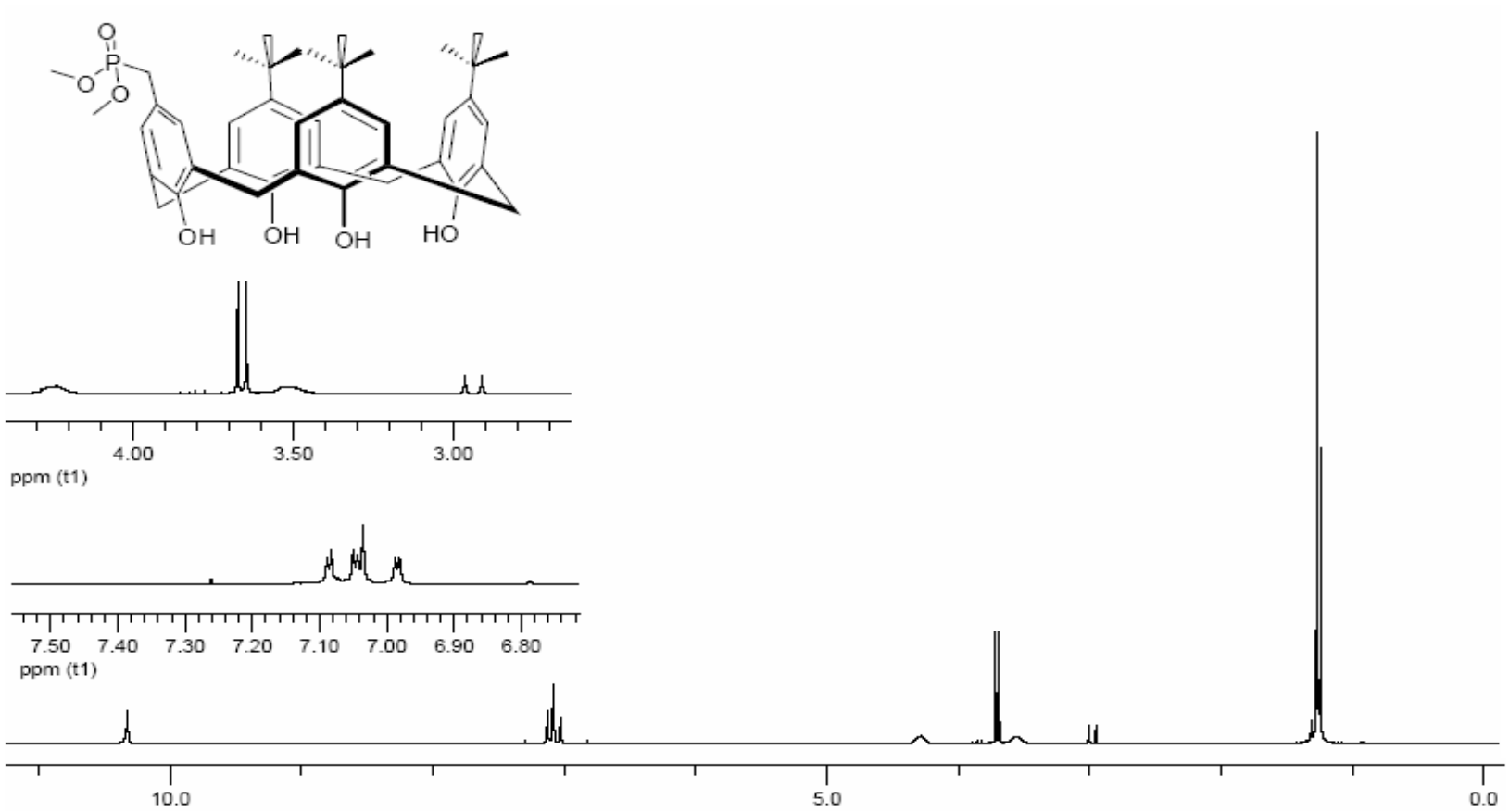
41 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



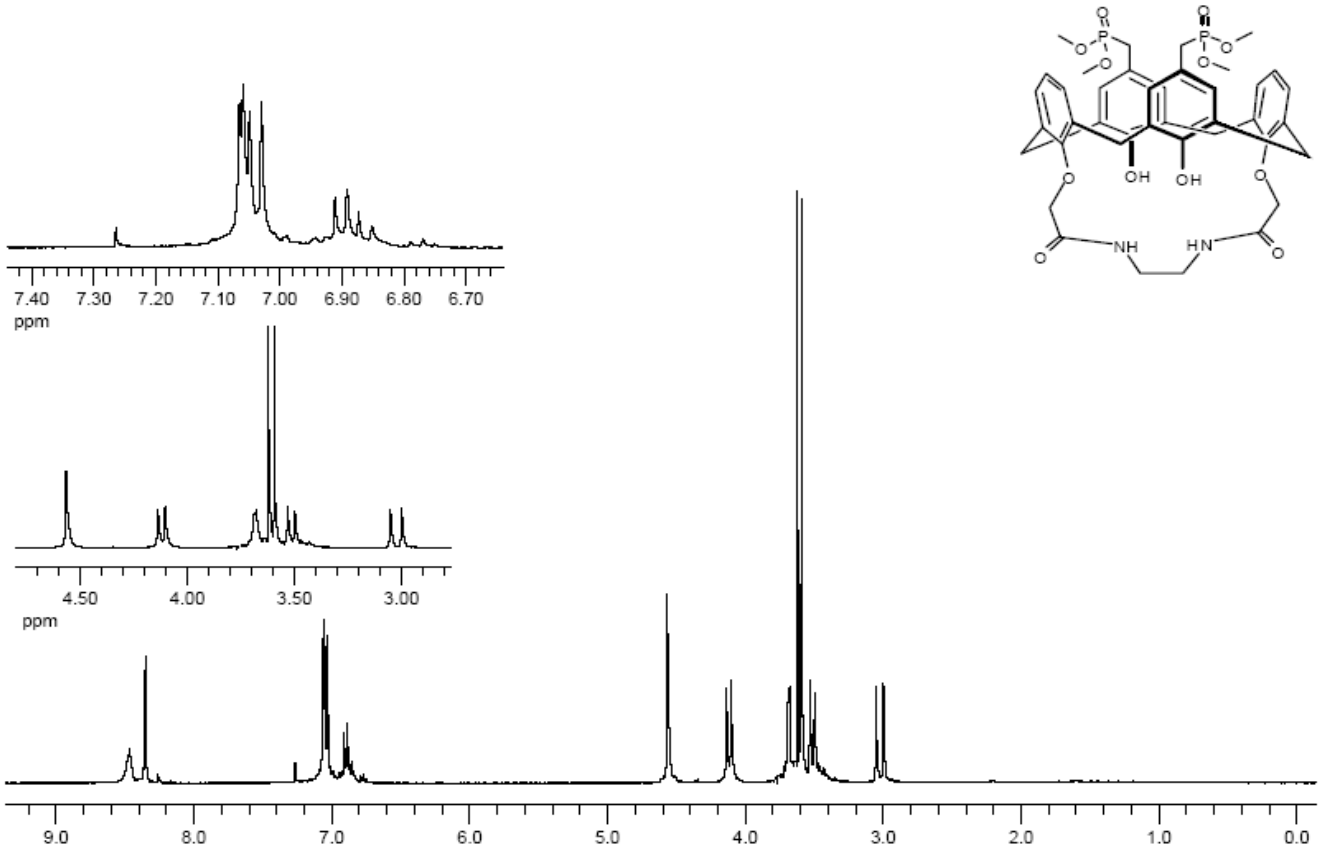
20 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



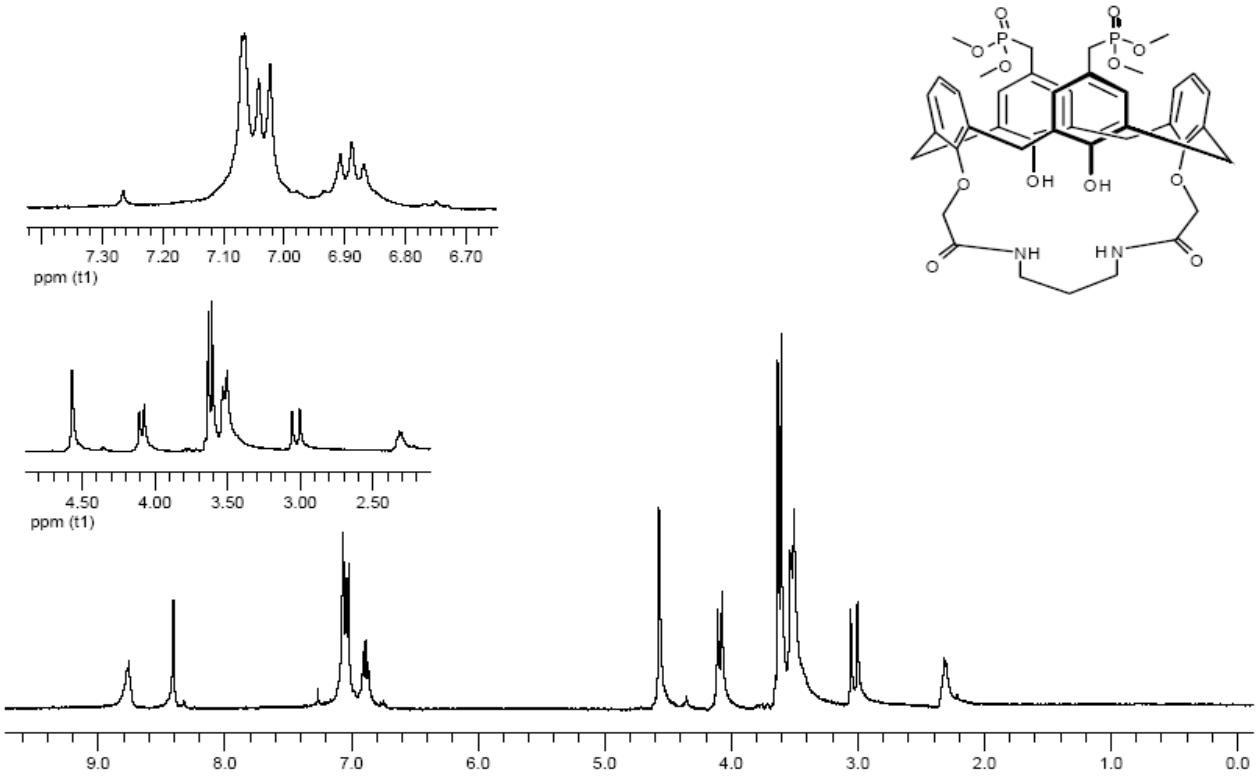
21 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



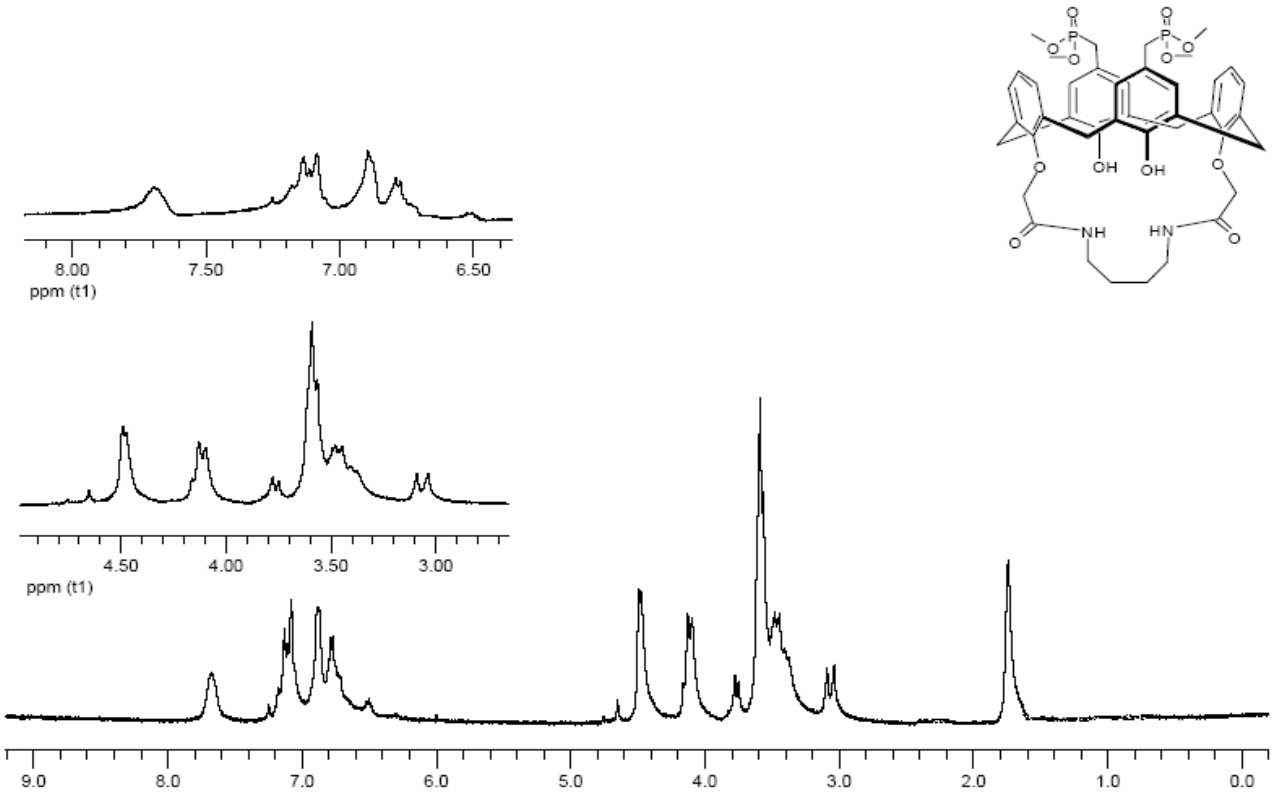
22 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



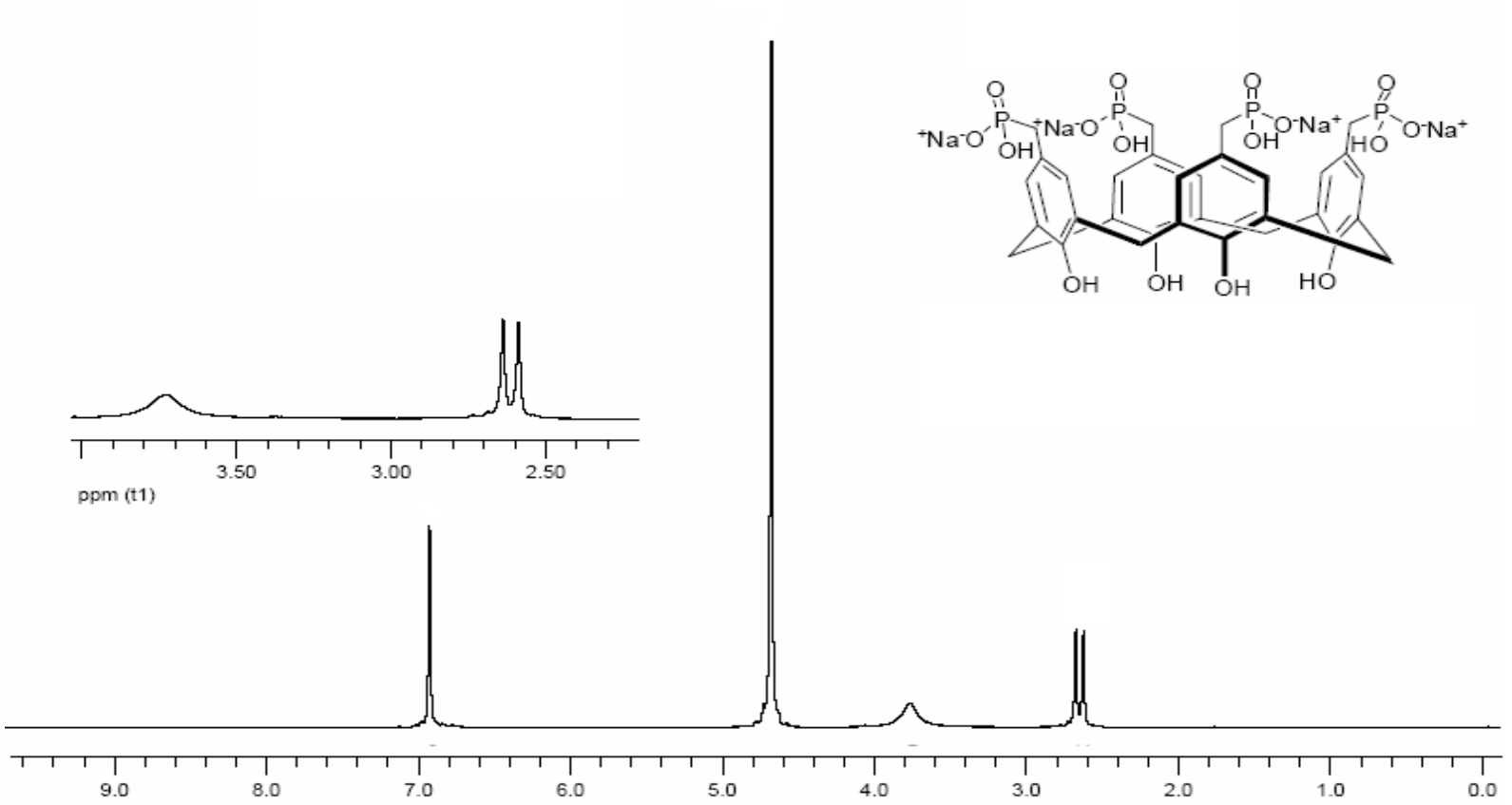
42 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



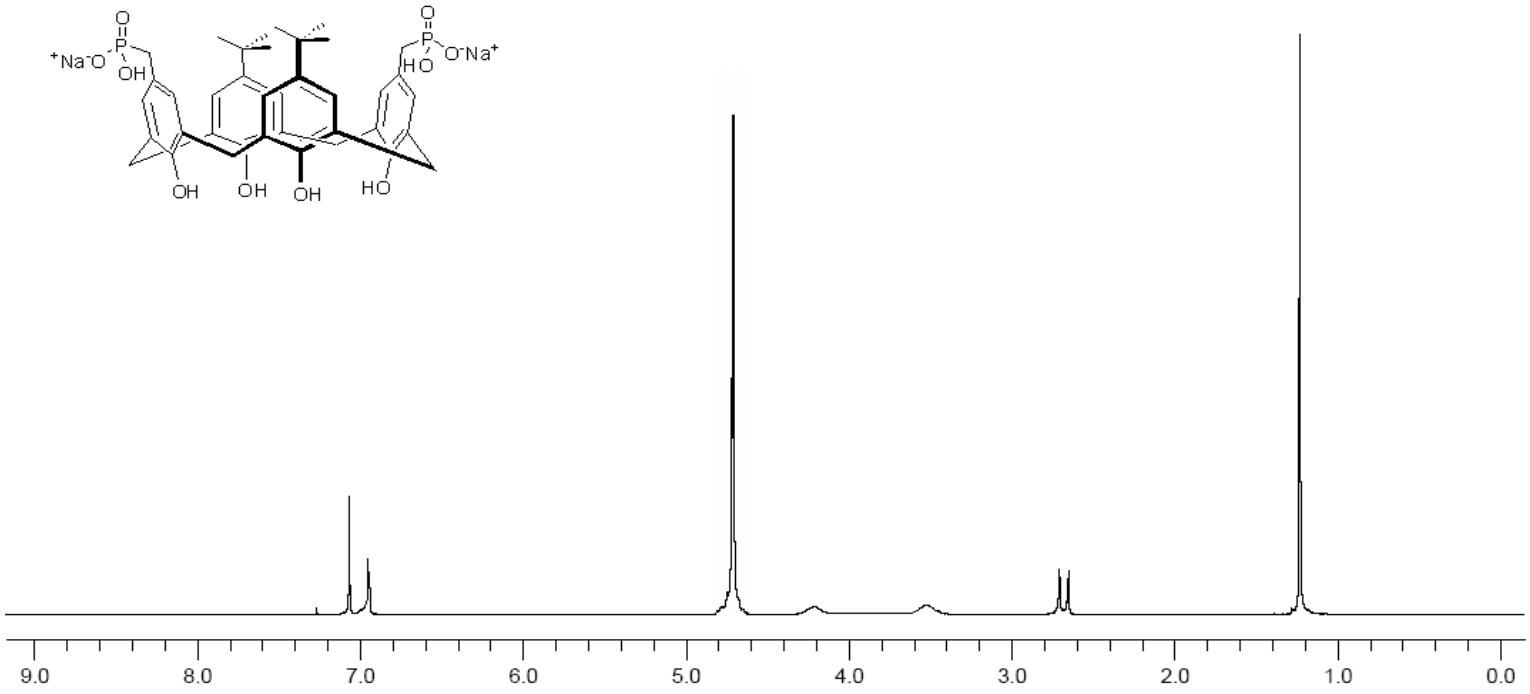
43 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



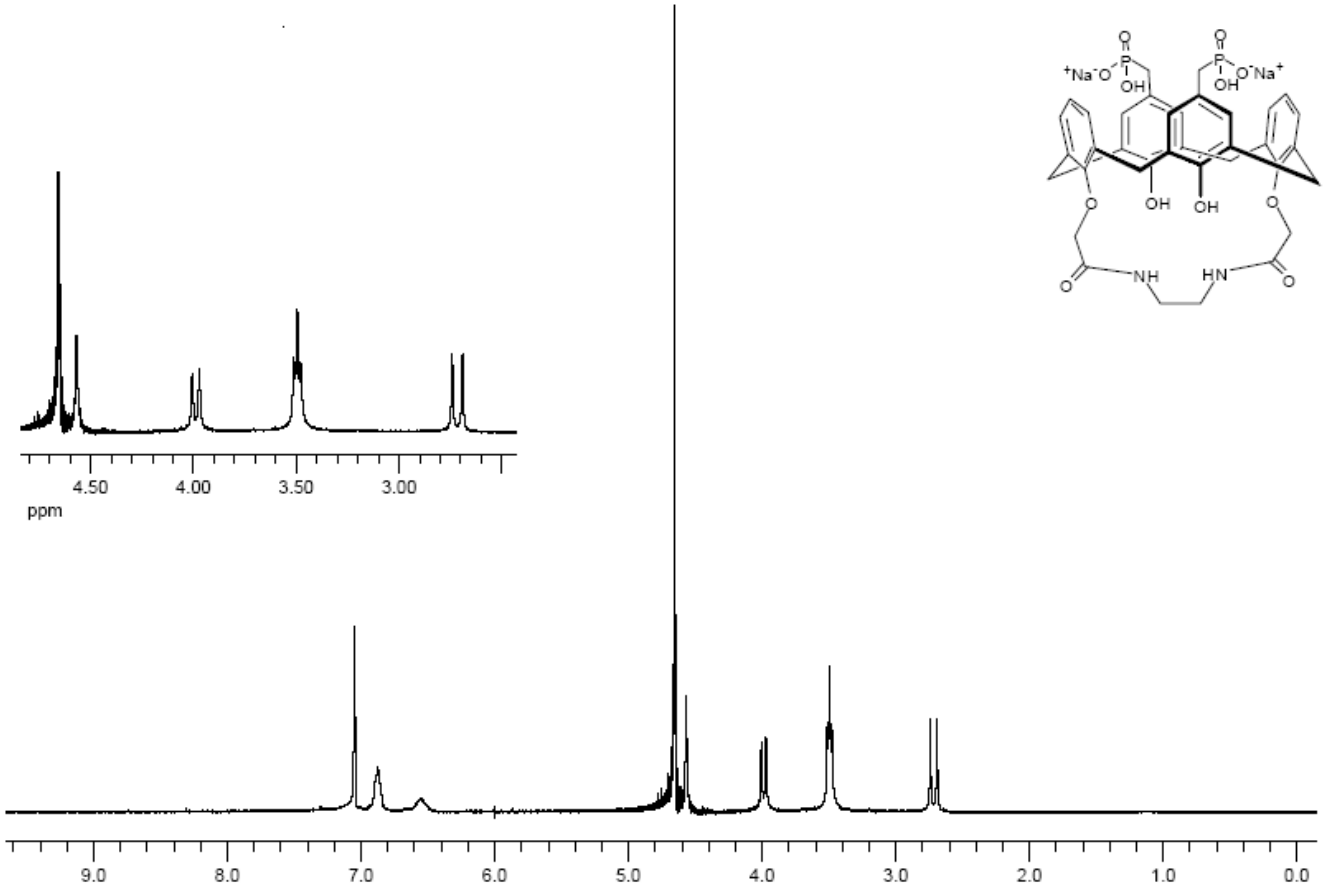
44 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



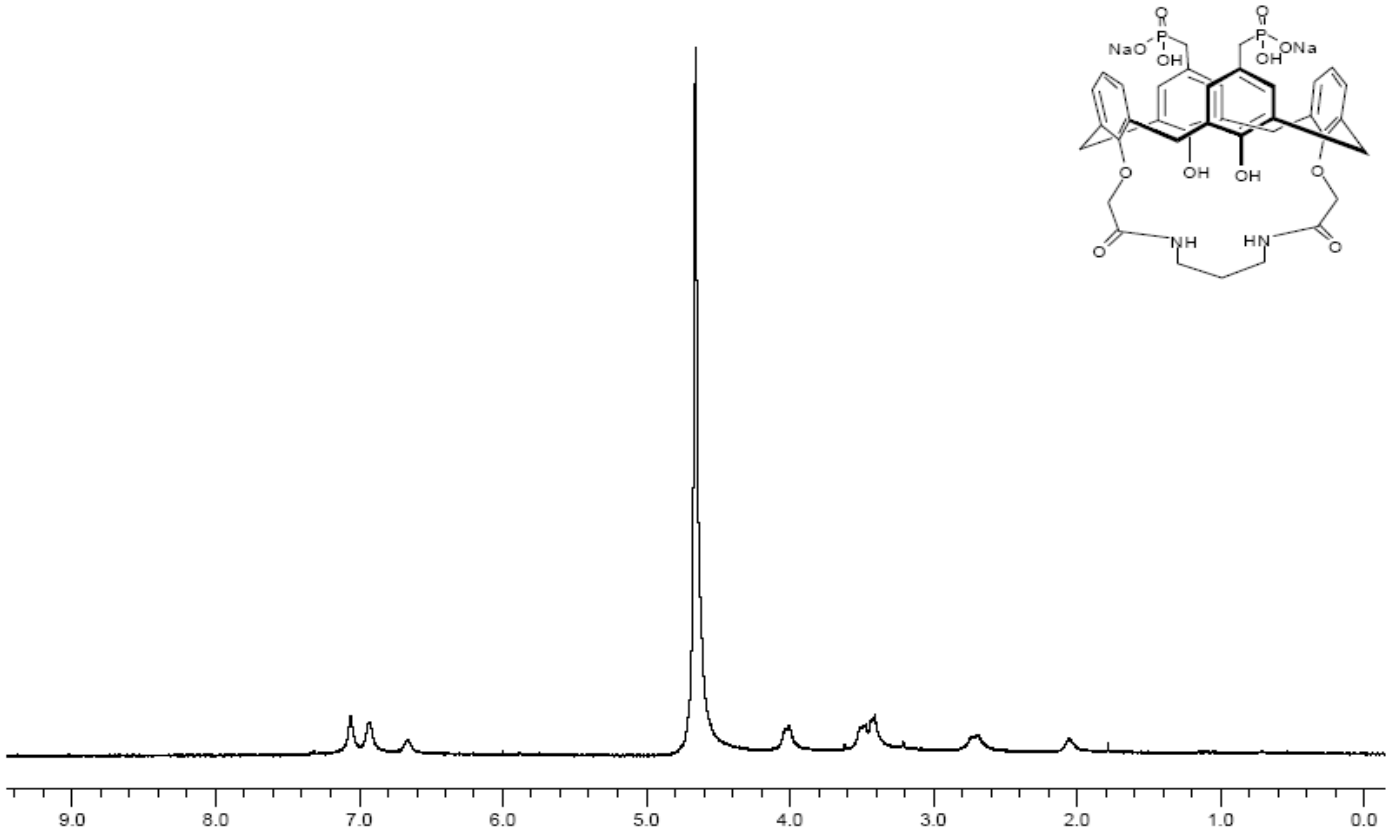
30 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (D_2O)



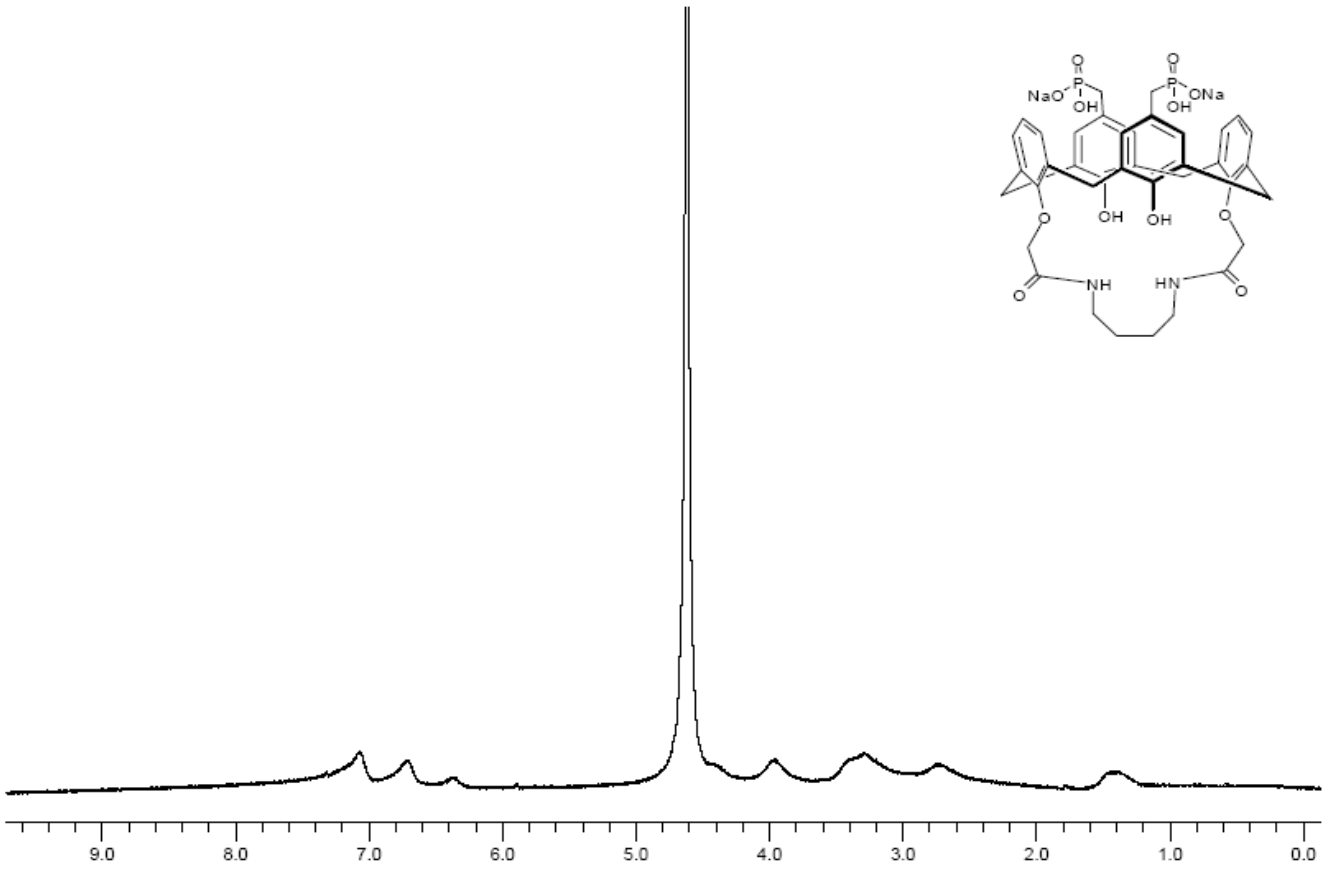
31 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (D_2O)



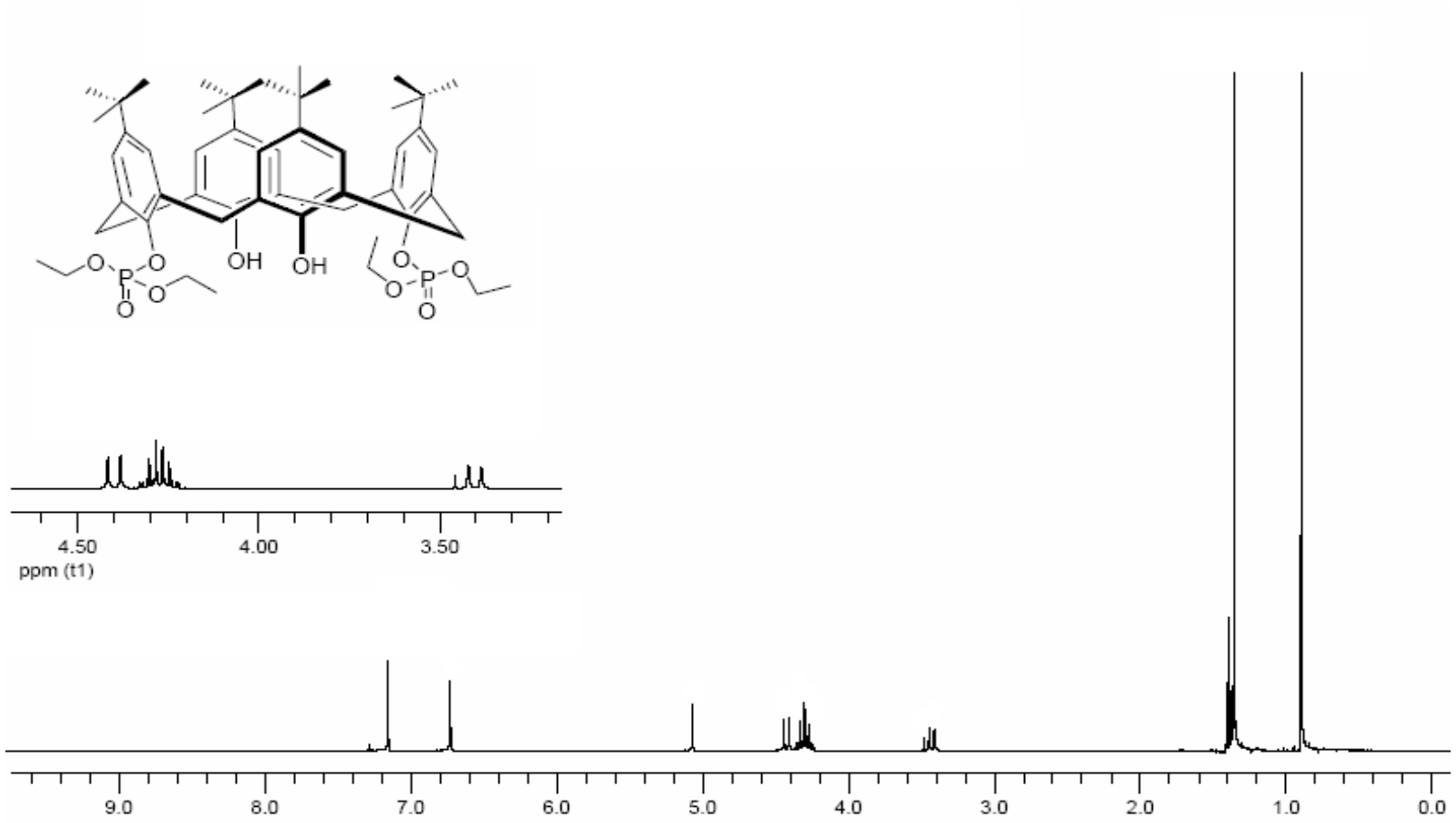
48 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (D_2O)



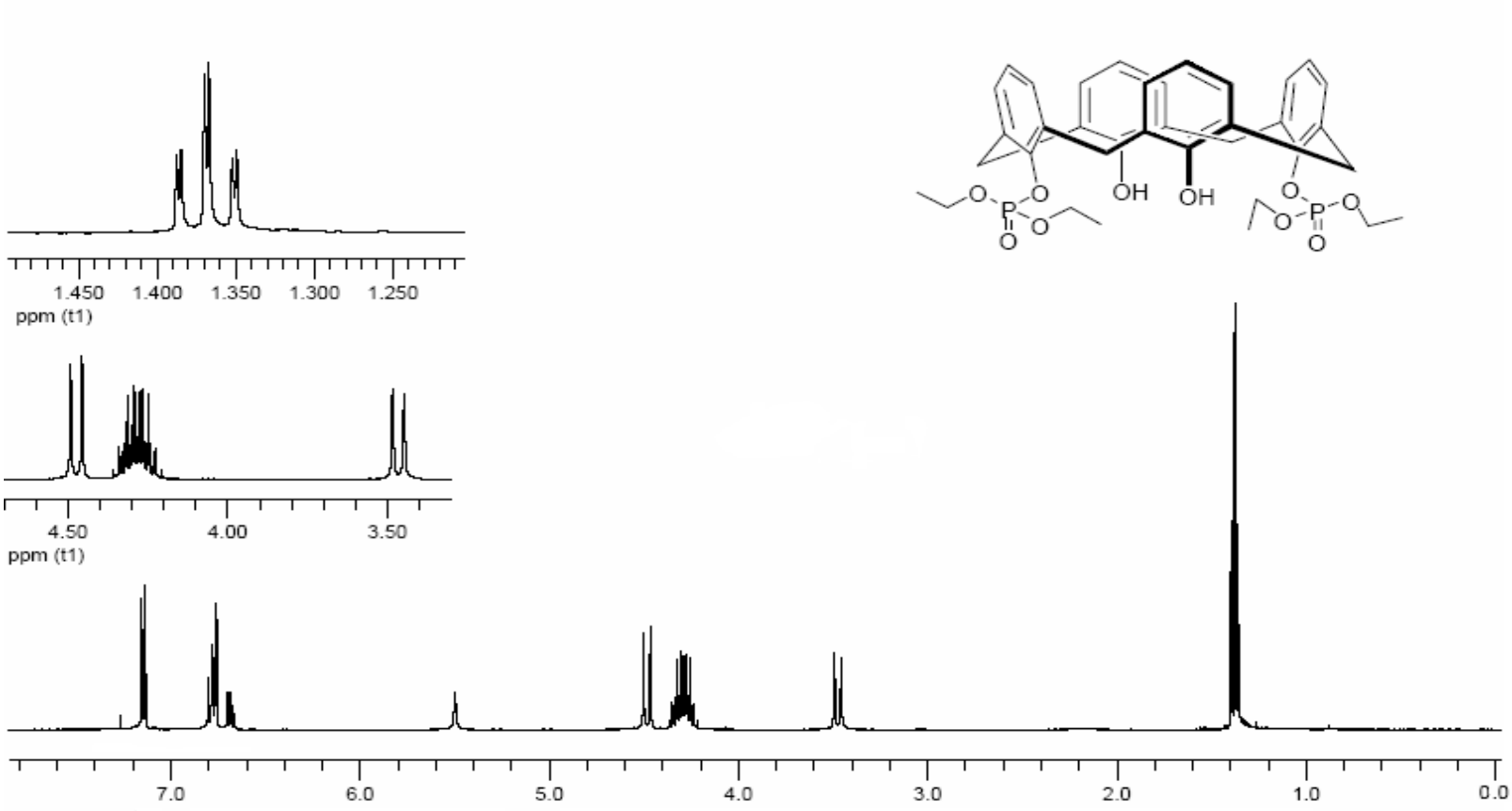
49 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (D_2O)



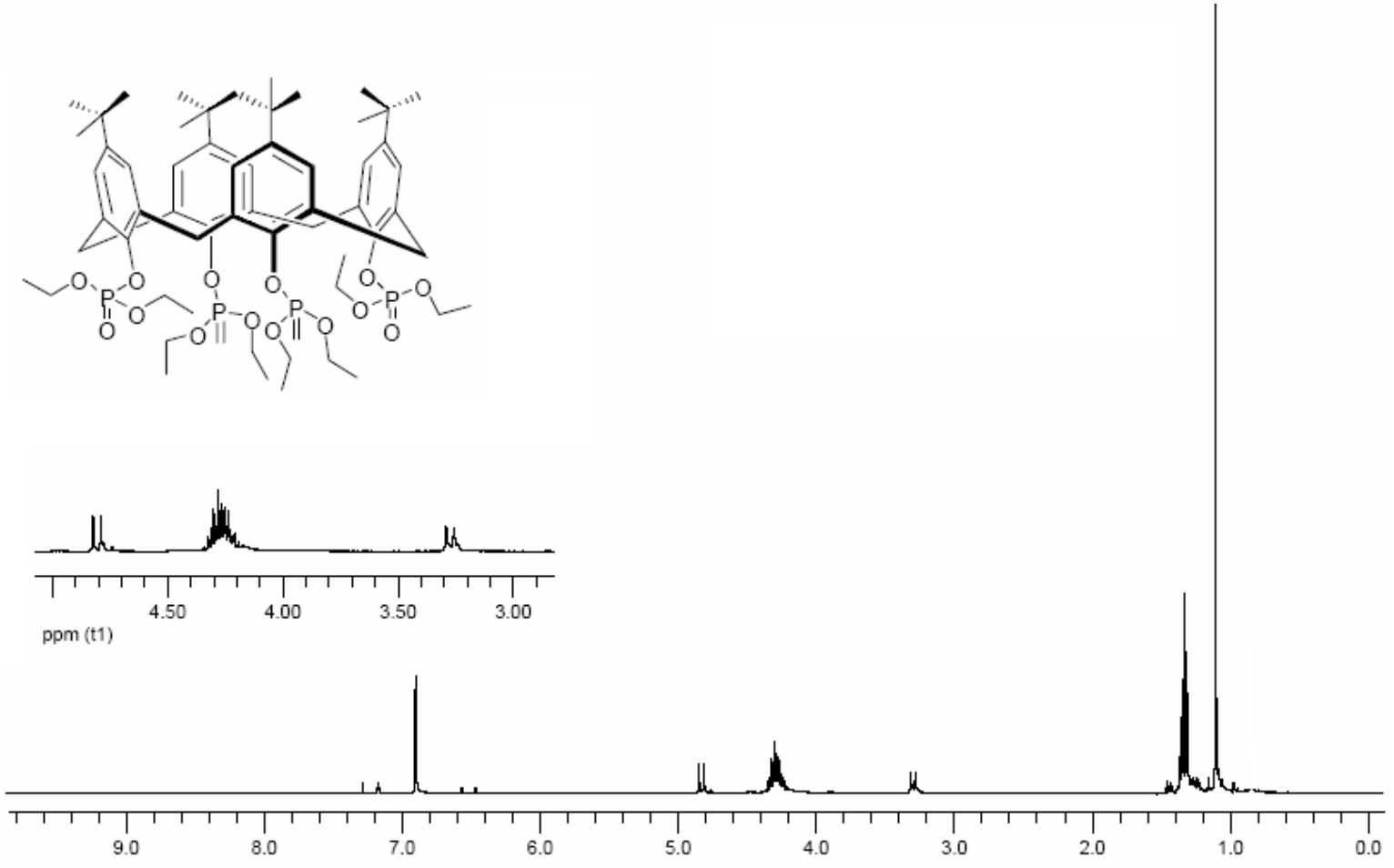
50 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (D_2O)



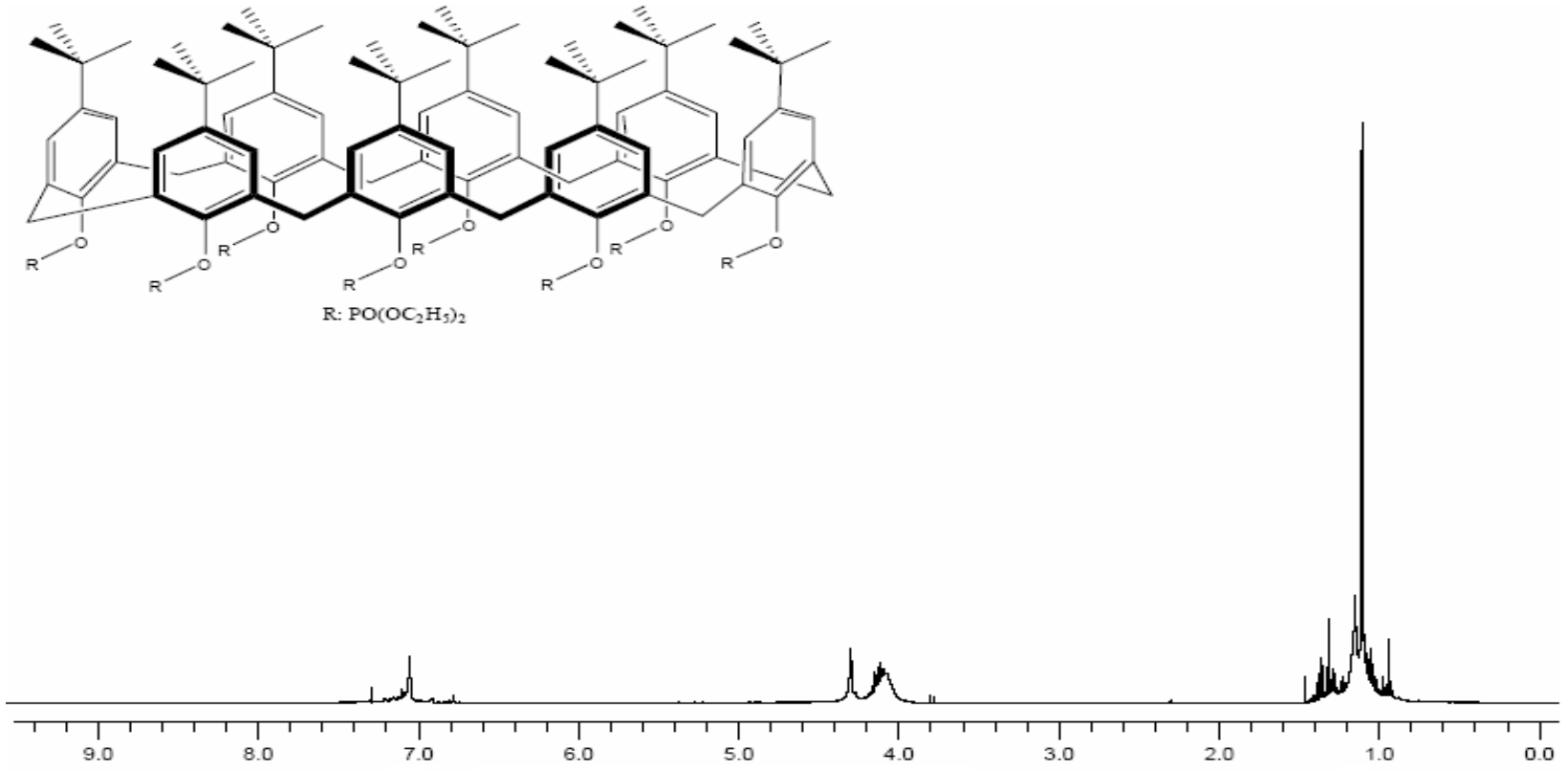
51 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



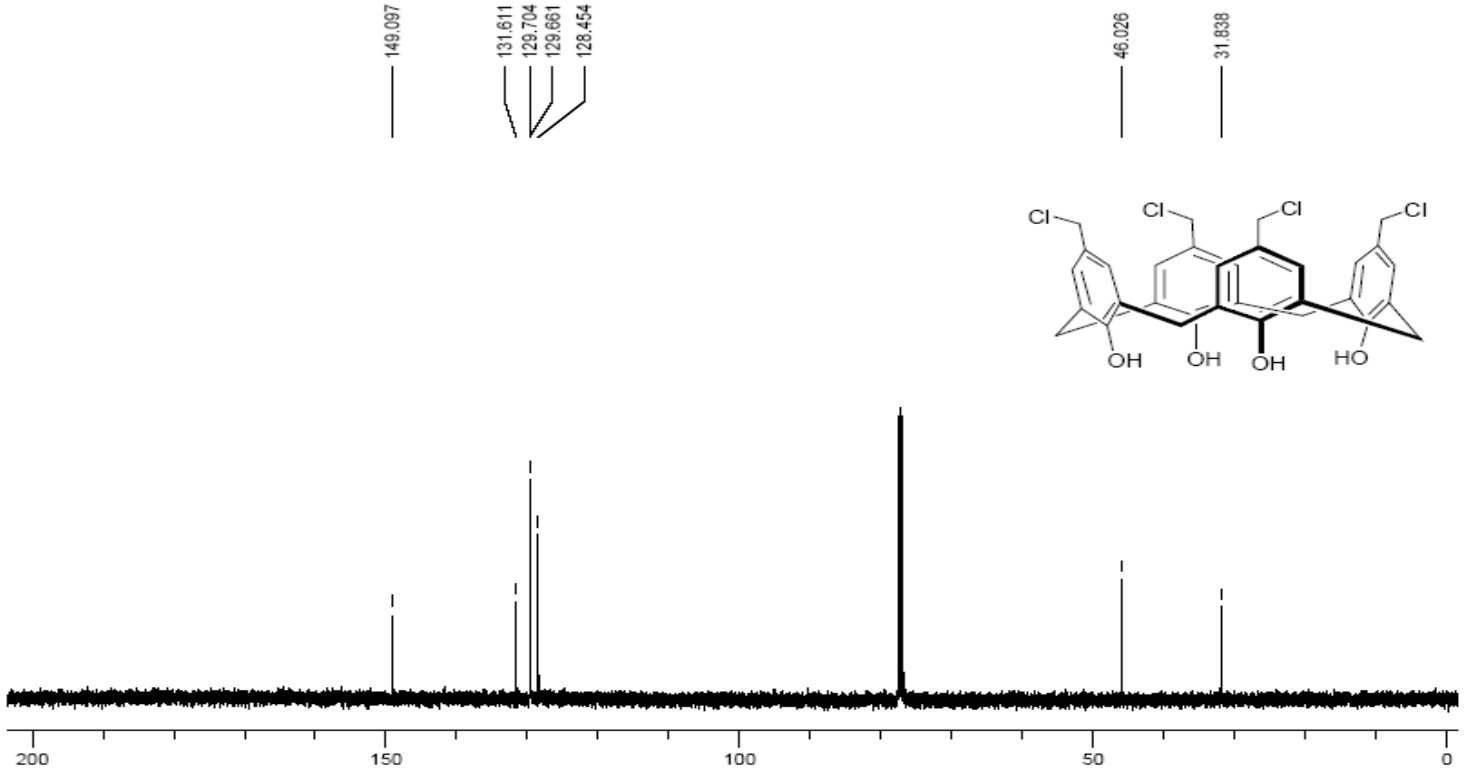
52 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



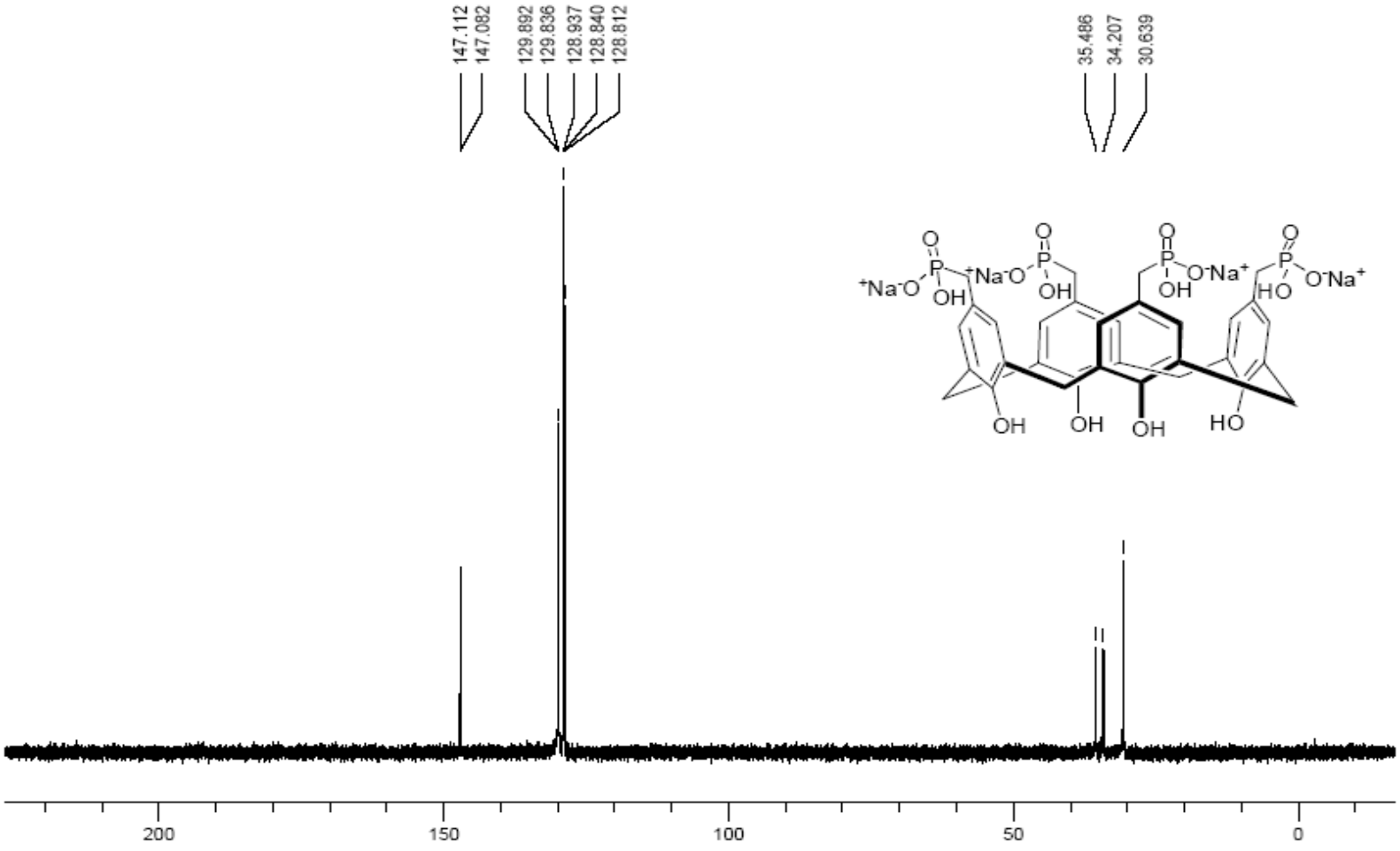
53 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



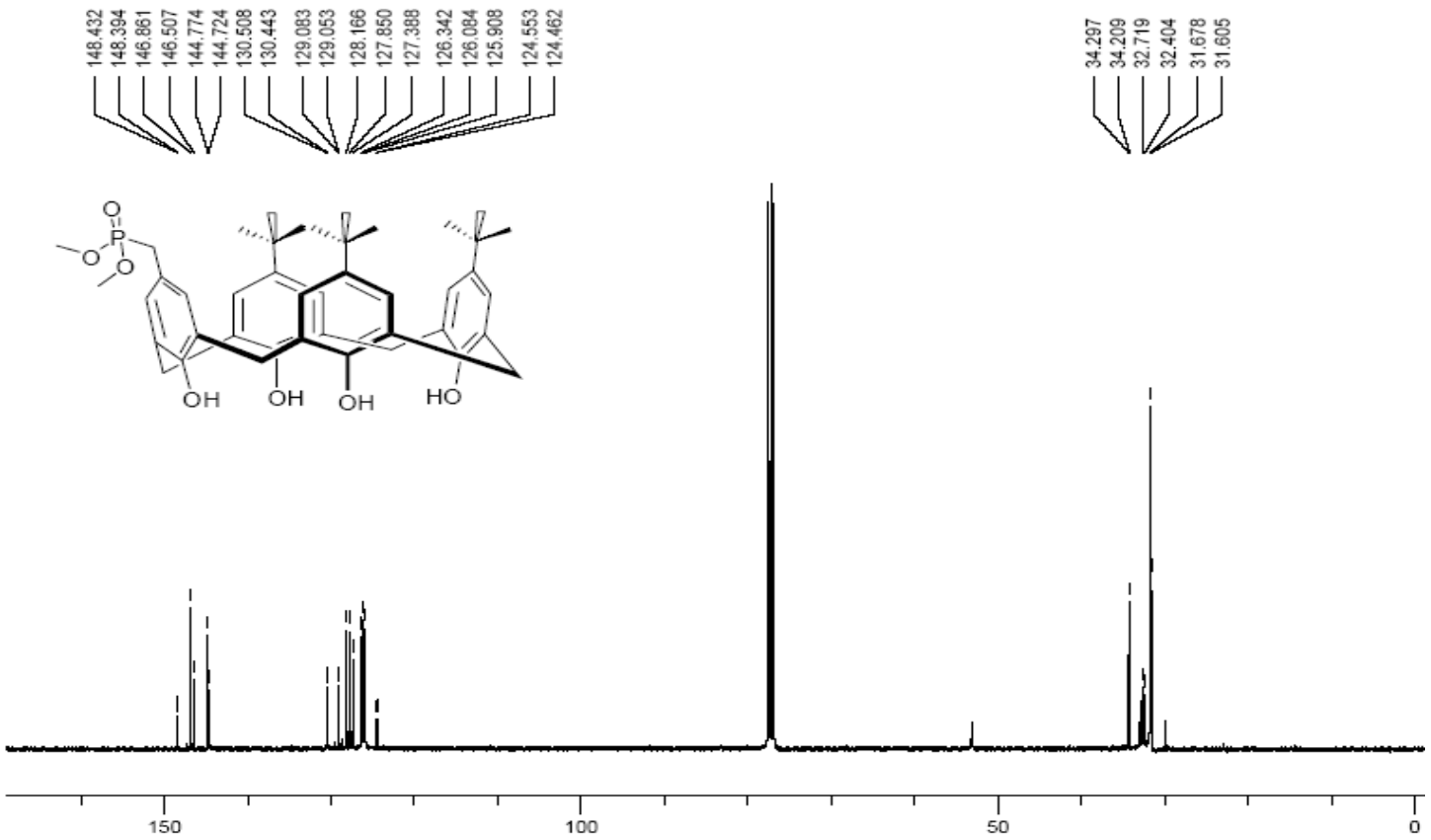
55 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



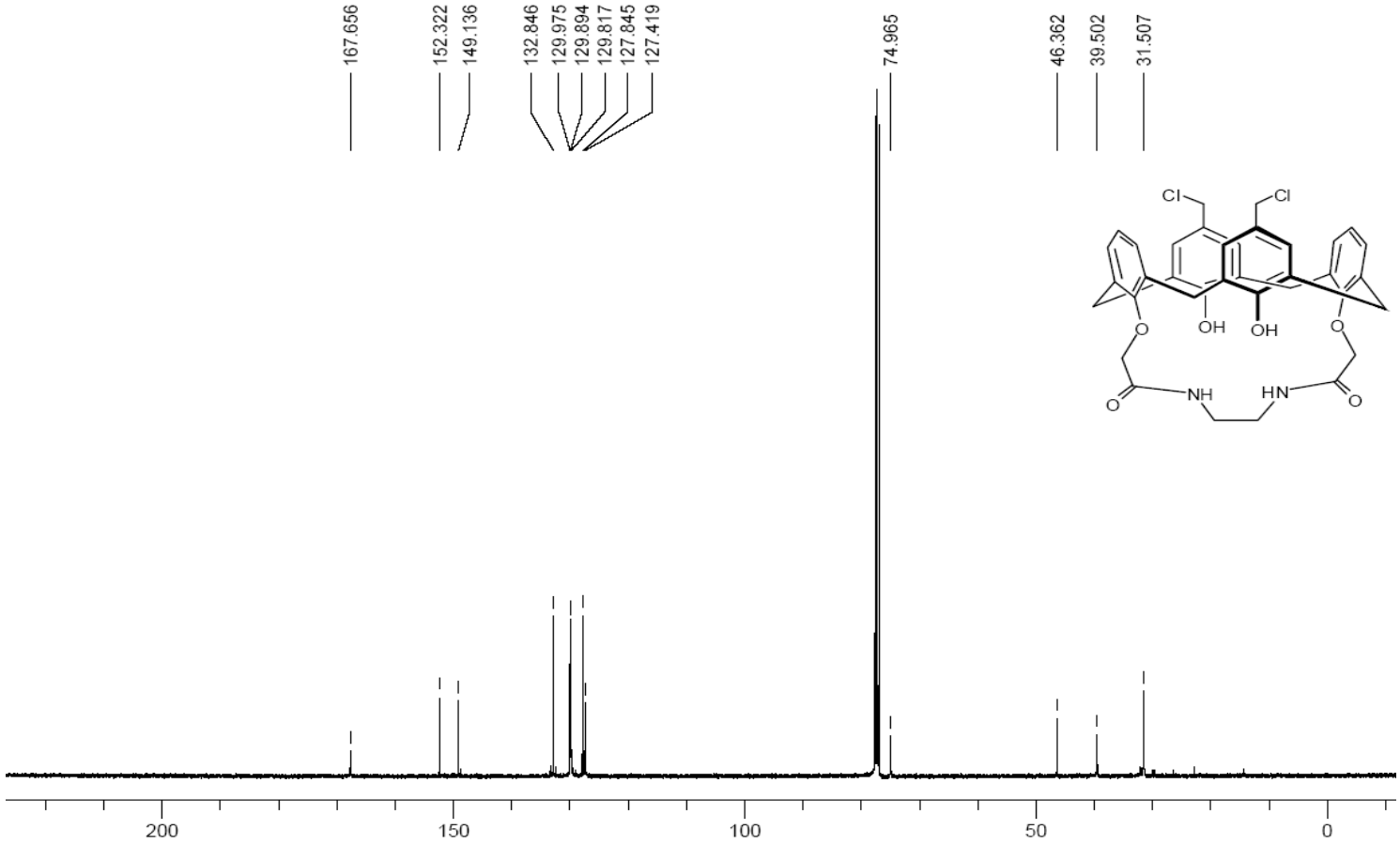
15 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



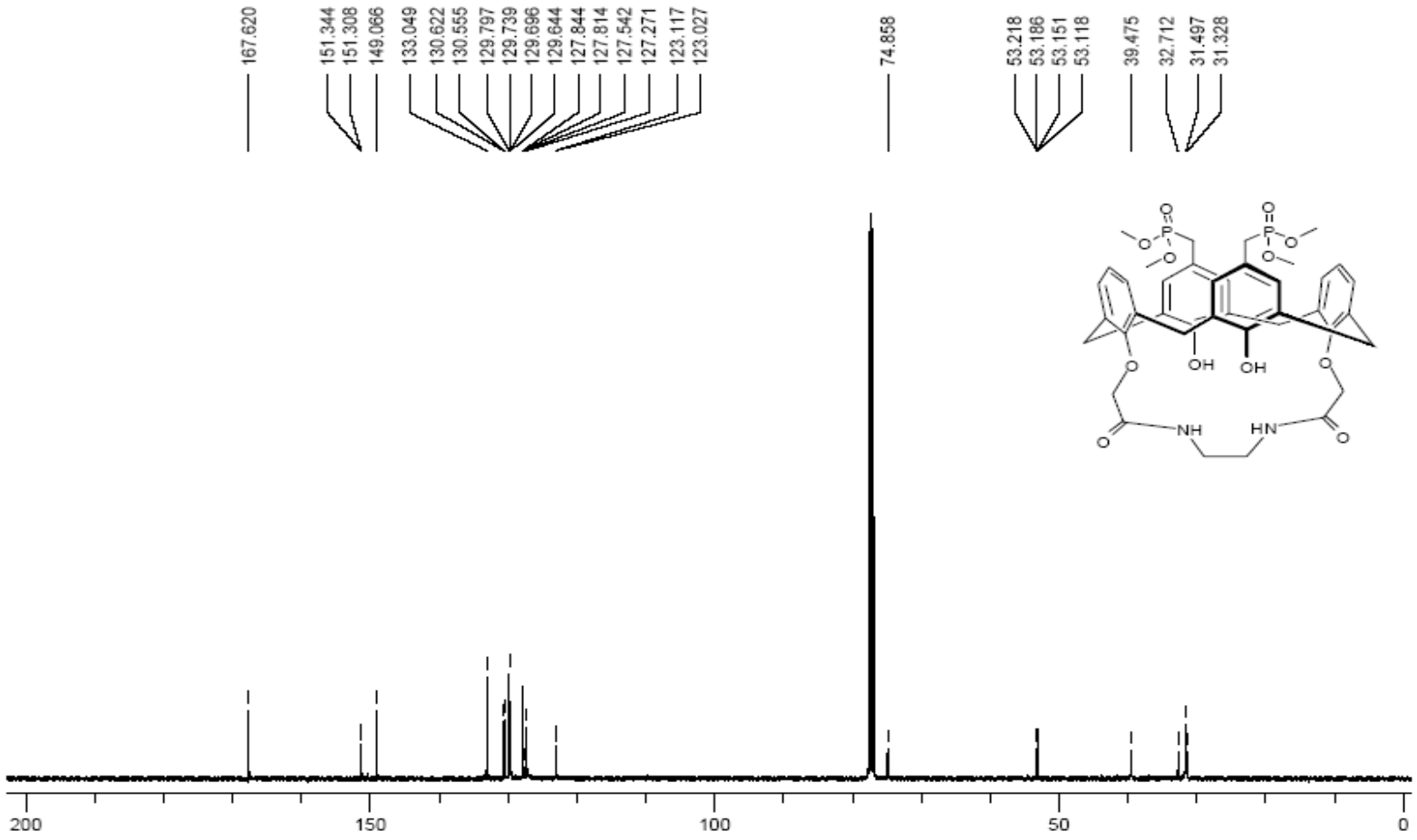
20 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (D_2O)



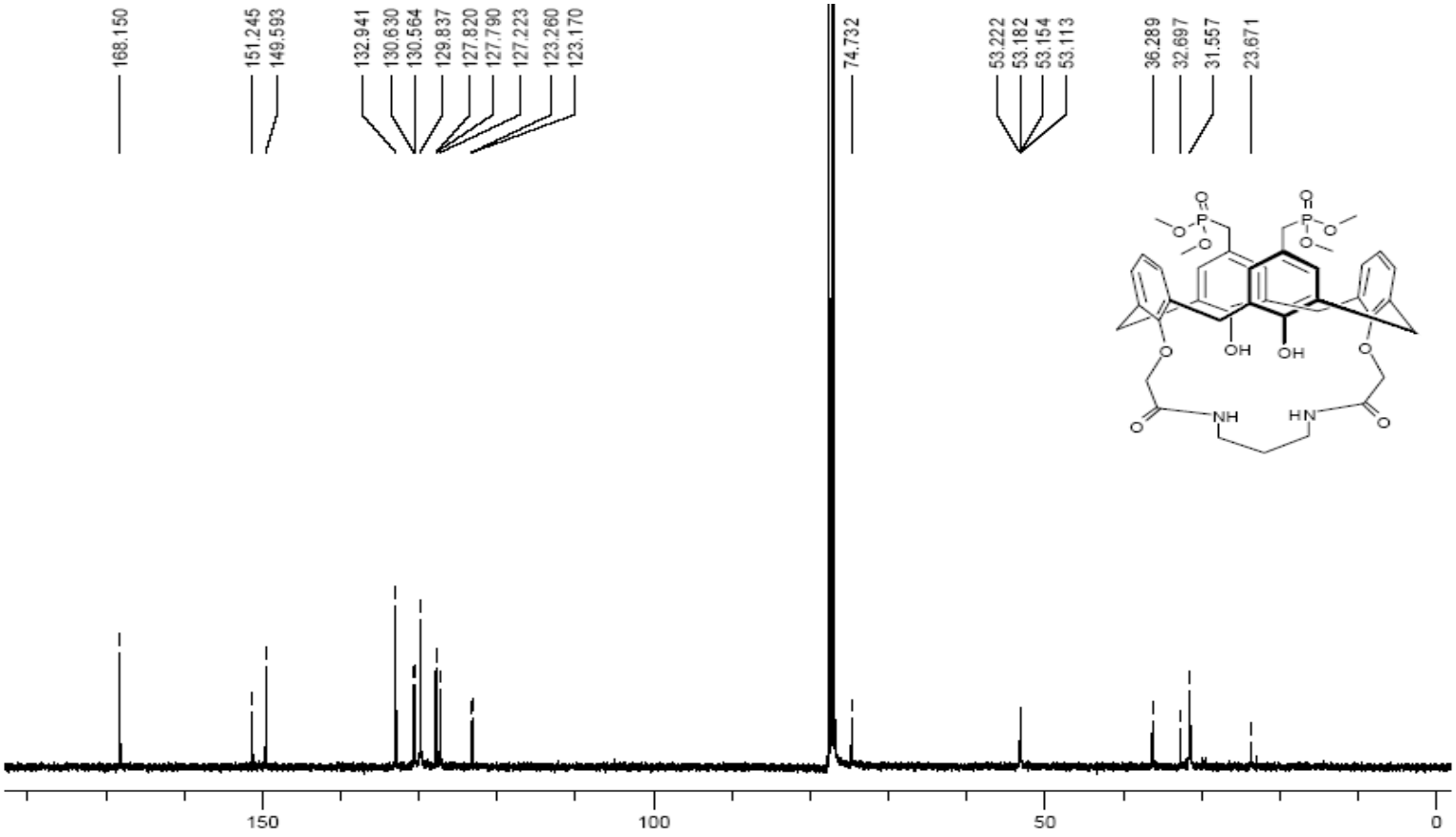
22 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



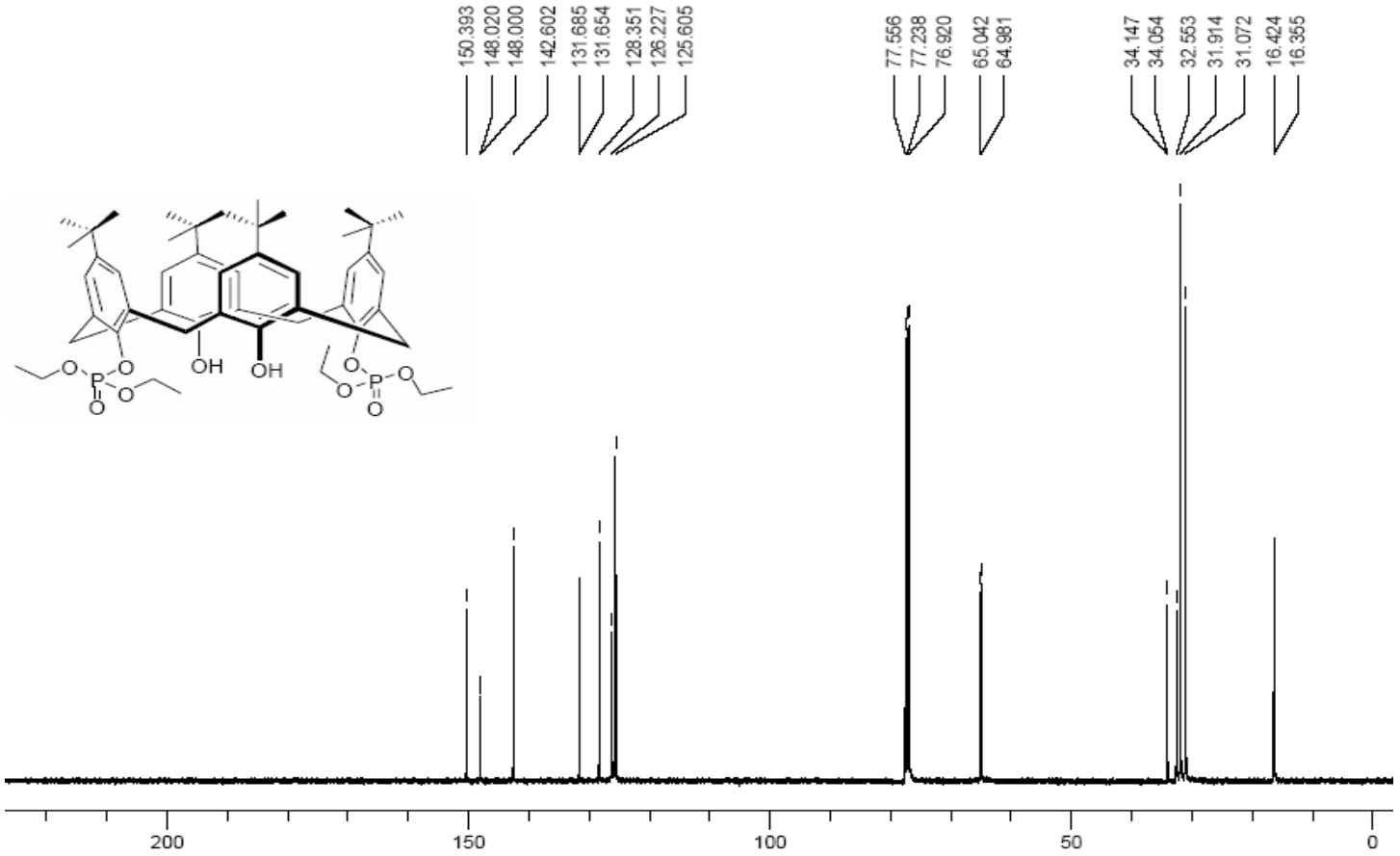
39 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



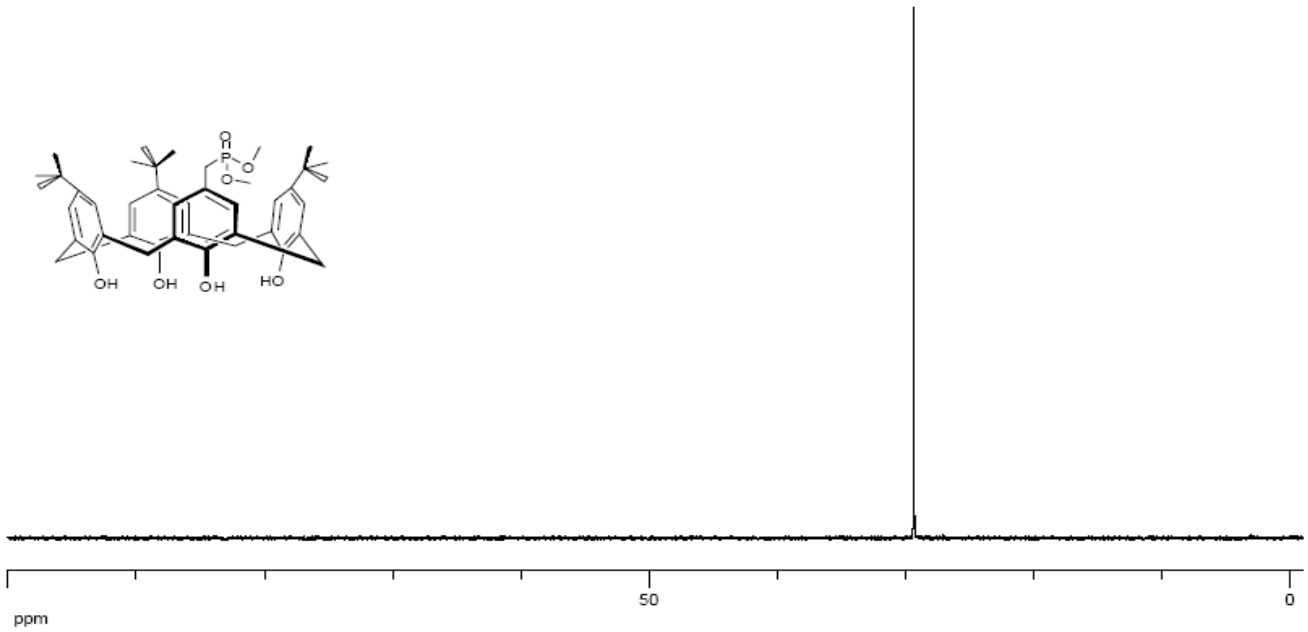
42 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



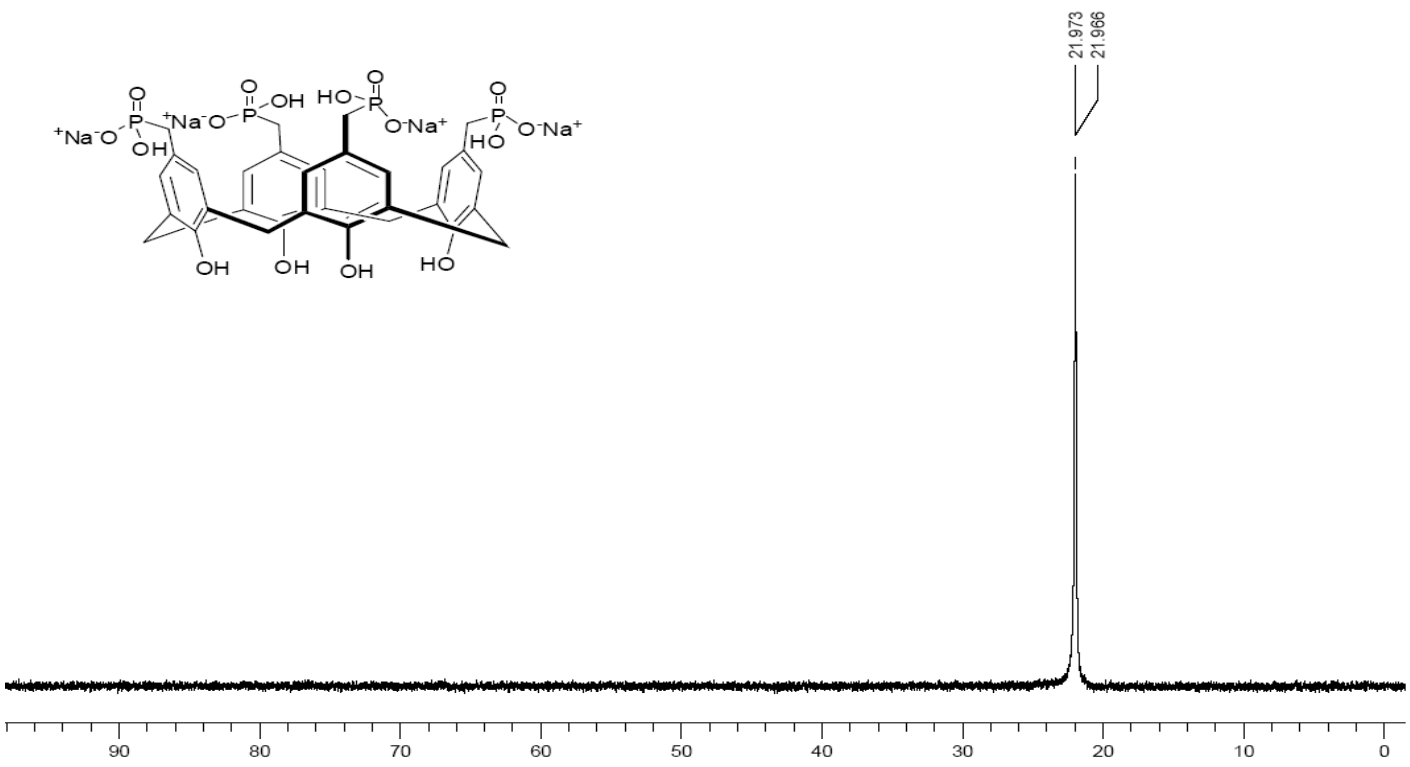
43 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



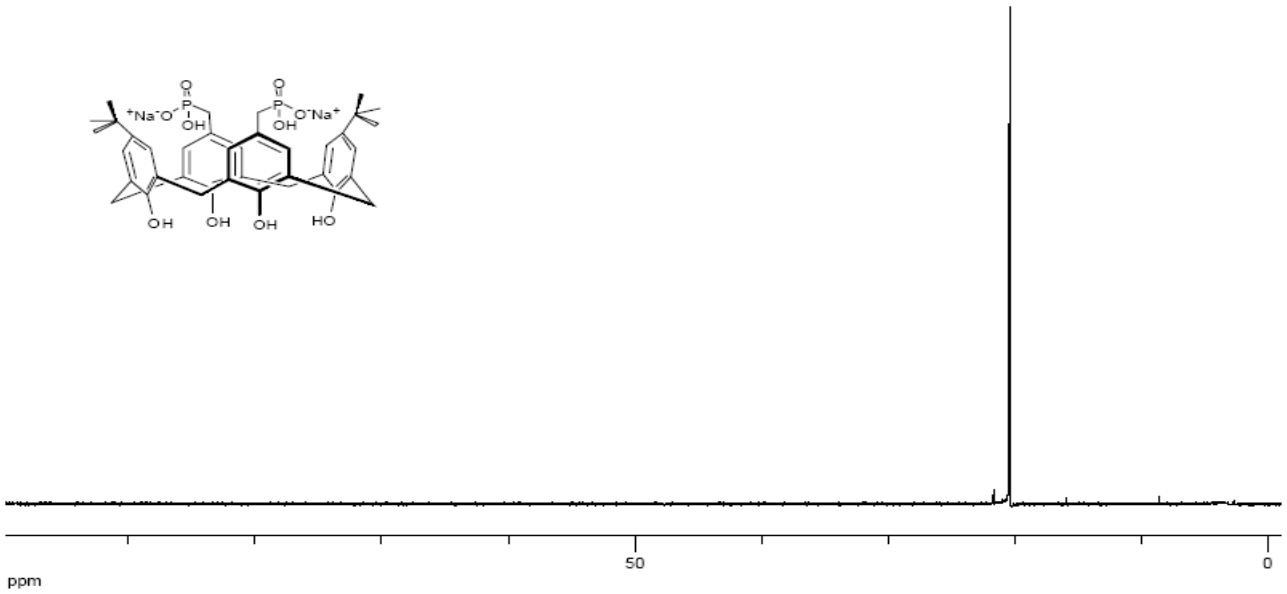
51 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



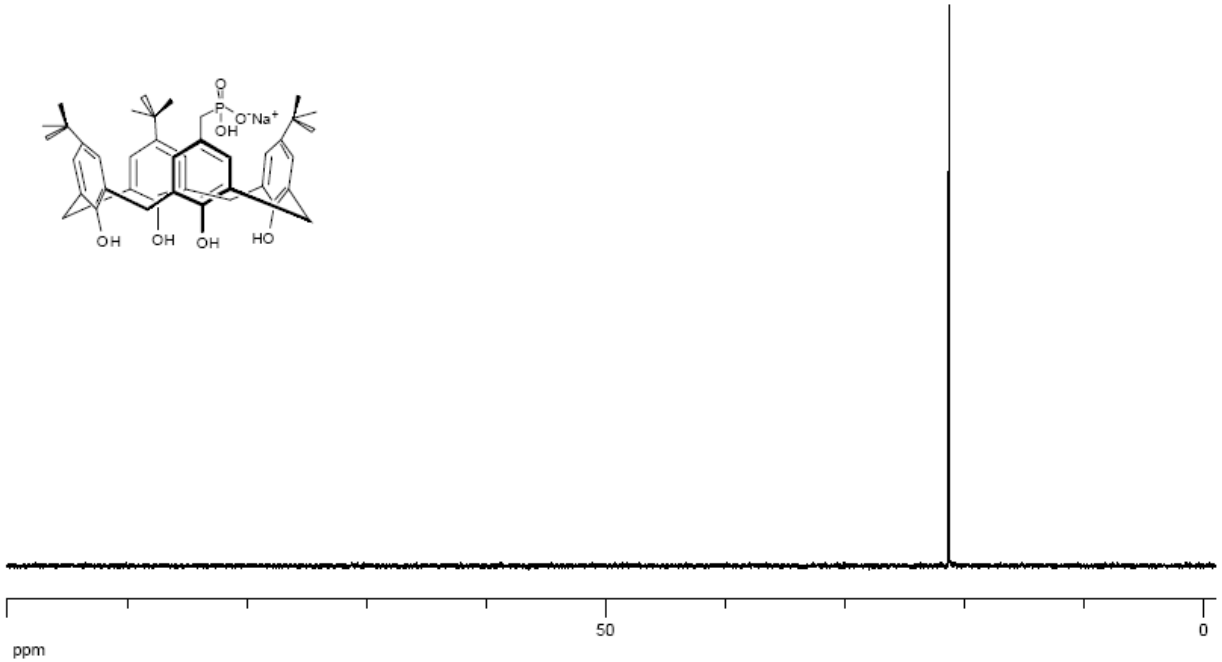
22 numaralı bileşiğin ^{31}P NMR spektrumu ($CDCl_3$)



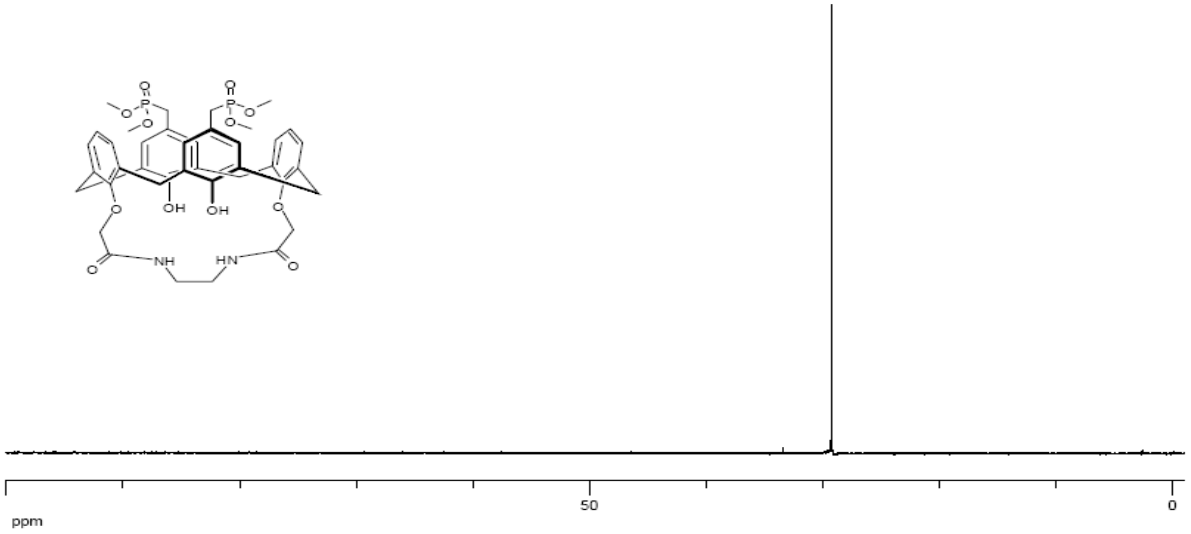
30 numaralı bileşiğin ^{31}P NMR spektrumu (D_2O)



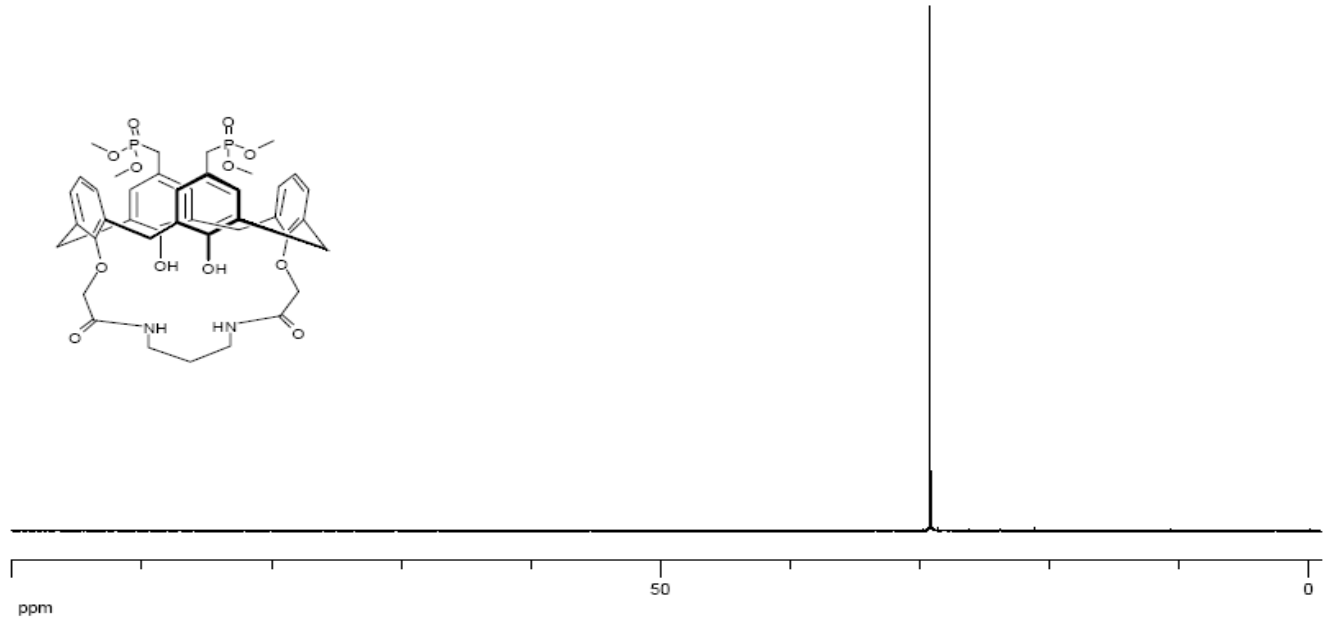
31 numaralı bileşiğin ^{31}P NMR spektrumu (D_2O)



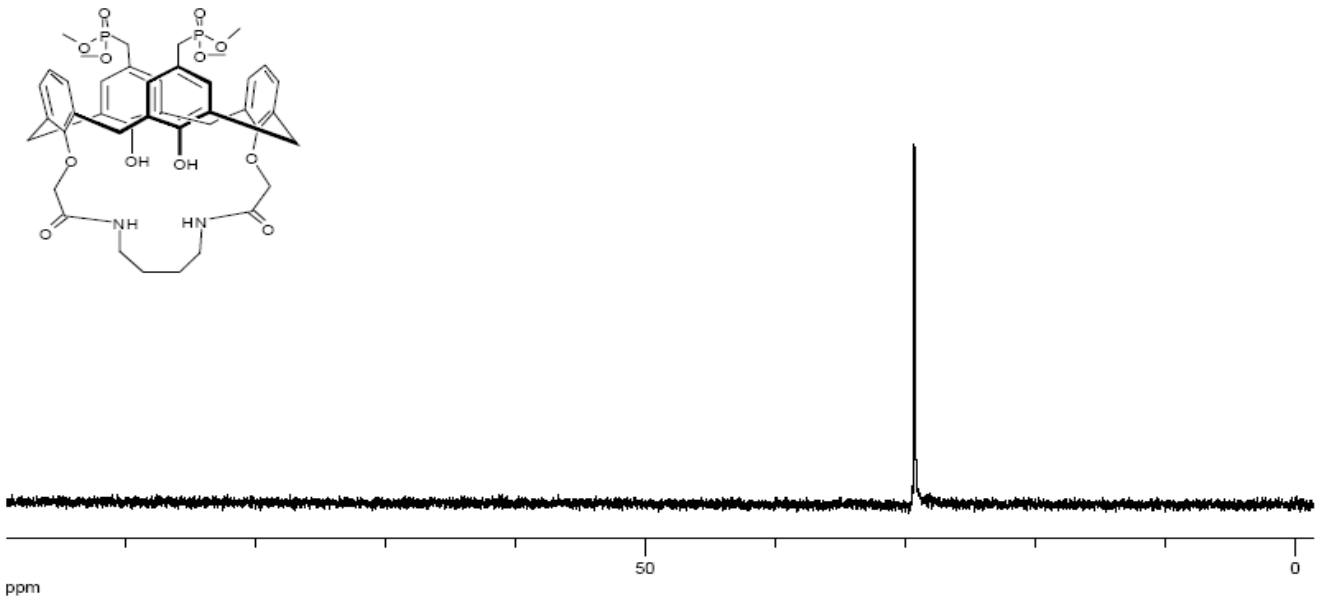
32 numaralı bileşiğin ^{31}P NMR spektrumu (D_2O)



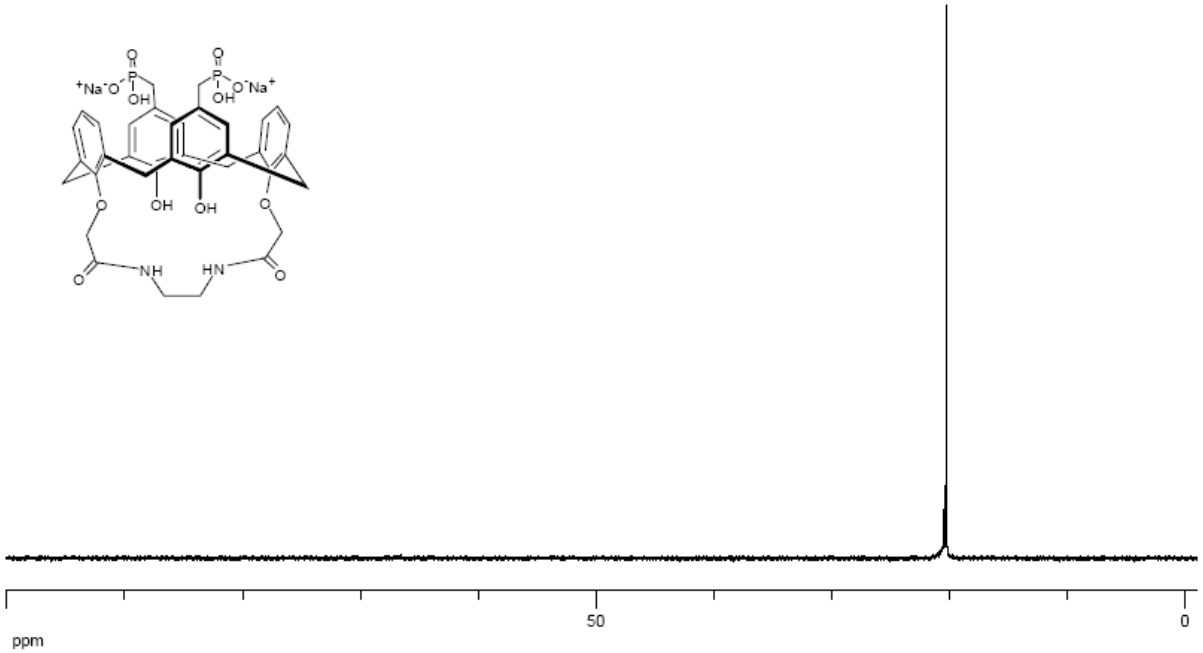
42 numaralı bileşiğin ^{31}P NMR spektrumu ($CDCl_3$)



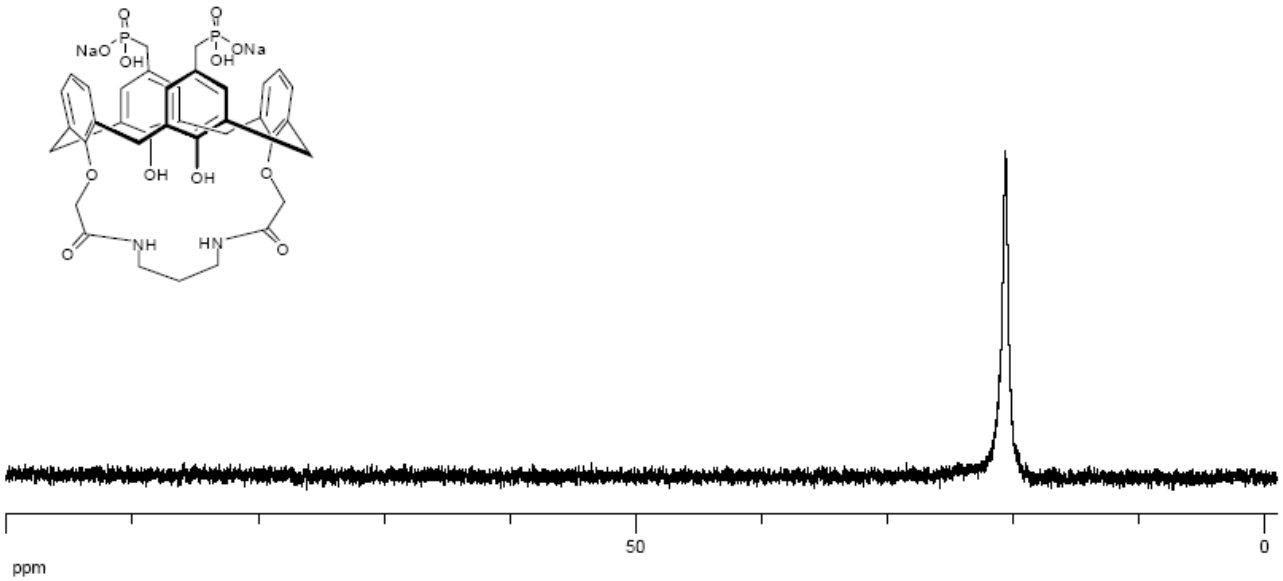
43 numaralı bileşiğin ^{31}P NMR spektrumu ($CDCl_3$)



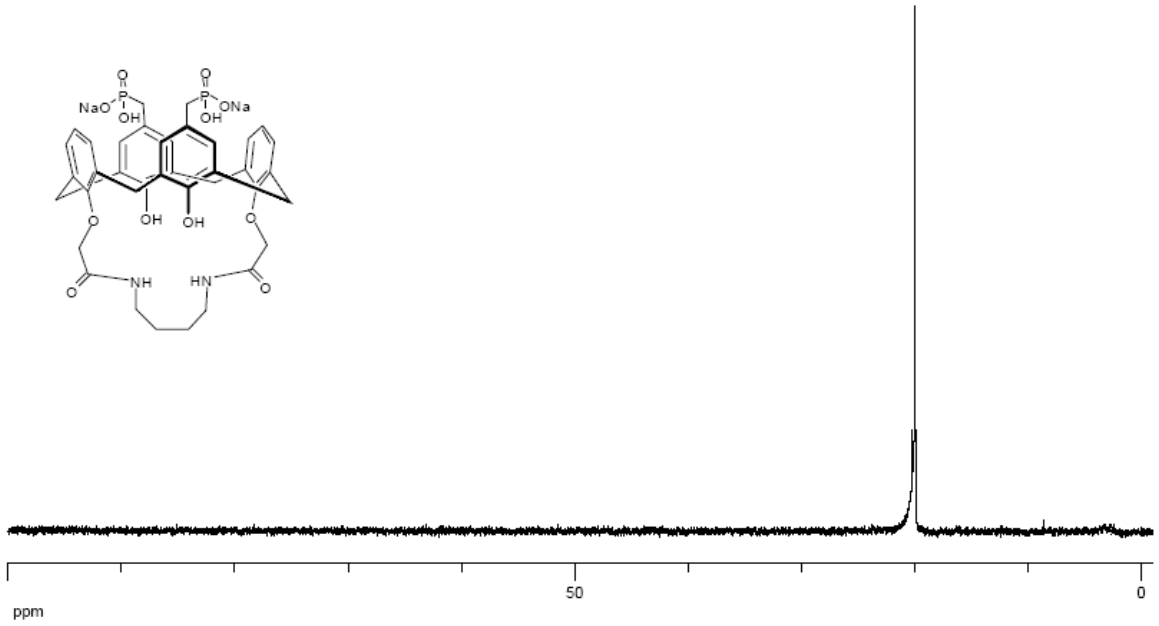
44 numaralı bileşiğin ^{31}P NMR spektrumu ($CDCl_3$)



48 numaralı bileşiğin ^{31}P NMR spektrumu (D_2O)



49 numaralı bileşiğin ^{31}P NMR spektrumu (D_2O)



50 numaralı bileşiğin ^{31}P NMR spektrumu (D_2O)

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Mevlüt BAYRAKCI
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Çumra, 1980
Telefon : +90 03323224868
Faks:
E-mail :mevlutbayrakci@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İl	Bitirme Yılı
Lise	:Doktor Ali Rıza Bahadır Lisesi, Konya	1999
Üniversite	:Niğde Üniversitesi, Niğde	2004
Yüksek Lisans	:Selçuk Üniversitesi, Konya	2007
Doktora	:Selçuk Üniversitesi, Konya	2012

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2006-2006	Niğde Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi	Araştırma Görevlisi
2006-	Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi	Araştırma Görevlisi

UZMANLIK ALANI

Organik kimya, supramoleküler kimya, ilaç taşıma, metal-ametal ekstraksiyonu

YABANCI DİLLER

İngilizce

YAYINLAR

1. **Bayrakci, M.,** Ertul, S., Sahin, O., Yilmaz, M., **2009**, Synthesis of two new *p-tert*-butylcalix[4]arene *β*-ketoimin derivatives for extraction of dichromate anion. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 63, 241-247 (**Yüksek Lisans tezinden yapılmıştır.**)

2. **Bayrakci, M.,** Ertul, S., and Yilmaz, M., **2011**, Transportation of poorly soluble drug molecules from the organic phase to the aqueous phase by using phosphorylated calixarenes. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 56, 4473-4479 (**Doktora tezinden yapılmıştır.**)

3. **Bayrakci, M.,** Ertul, S., and Yilmaz, M., **2012**, Phase solubility studies of poorly soluble drug molecules by using O-phosphorylated calixarenes as drug-solubilizing agents. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 57, 233-239 (**Doktora tezinden yapılmıştır.**)

4. **Bayrakci, M.,** Ertul, S., and Yilmaz, M., **2012**, Solubilizing effect of the *p*-phosphonate calix[n]arenes towards poorly soluble drug molecules such as nifedipine, niclosamide and furosemide. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, *baskıda* (**Doktora tezinden yapılmıştır.**)

5. **Bayrakci, M.,** Ertul, S., and Yilmaz, M., **2012**, Synthesis of new water-soluble phosphonate calixazacrowns and their use as drug solubilizing agents. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, *baskıda DOI 10.1007/s10847-012-0115-y* (**Doktora tezinden yapılmıştır.**)