T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SUDA ÇÖZÜNEN KALİKS[4,8]AREN PROLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BAZI ANTİKANSER ÖZELLİĞİ OLAN FLAVONOİDLERİN (KUERSETİN, MORİN) SUDA ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN ARTIRILMASINDA KULLANILMASI

Anisa AZİMİ

YÜKSEK LİSANS
Kimya Anabilim Dalını

Ağustos- 2020
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SUDA ÇÖZÜNEN KALİKS[4,8]ARENİN PROLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BAZI ANTİKANSER ÖZELLİĞİ OLAN FLAVONOİDLERİN (KUERSETİN, MORİN) SUDA ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN ARTIRILMASINDA KULLANILMASI

Anisa AZİMİ

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

2020, 102

Jüri
Doç. Dr. Arzu UYANIK
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Doç. Dr. Mustafa TOPKAFA

Fenol formaldehitin uygun koşullarda etkileştirilmesi ile sentezlenen kaliks[n]arenler, halkalı yapıda, kolaylıkla hem fenolik-O pozisyonundan hem de fenolik birimlerin *p*-pozisyonundan sınırsız olarak fonksiyonlandırılabilin-diğinden oldukça çok sayıda araştırmaya konu olmaktadır. Kaliksarenler halkalı bir sepet yapısında olmalarından dolayı iyon ve moleküllerin taşınmasında kullanılmaktadırlar. Son yıllarda bazı kaliks[n]aren türevleri ilaçların sudaki çözünürlüğünün arttırmasının yanında bazı biyokimyasal çalışmalarda kullanıldığı görülmektedir.

Bu tez çalışmasında kaliks[4,8]aren molekülleri Mannich reaksiyon koşulları altında L-prolin bileşiği ile reaksiyona sokulalarak kaliks[4,8]aren prolin türevleri sentezlendi. Sentezlenen bileşikler spektroskopik teknikler (FTIR, ^{1}H-NMR, gibi) kullanılarak karakterize edildi.

Yapılan bu çalışmalar ışığında bu projede özellikle suda çözünebilen L-prolin grubu taşıyan kaliks[n]aren türevleri kullanılarak doğal olarak oluşan ve bitkilerden elde edilen ayrıca ticari olarak da satılan antikanser aktivitesine sahip ve sudaki çözünürlüğü düşük olmasından dolayı fizyolojik kullanımı sınırlı olan flavonoid türevlerinden kuersetin ve morinin sudaki çözünürlüğünü arttırılarak elde edilen kaliks[n]aren-kuersetin, kaliks[n]aren-morin kompleksinin antikanser özellikleri incelendi.

Anahtar Kelimeler: Kaliks[4]aren, Kaliks[8]aren, L-prolin, Mannich tepkimesi, Kuersetin Morin

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS OF WATER-SOLUBLE CALIX[4,8]ARENE PROLINE DERIVATIVES, AND USE SOME FLAVONOIDS (QUERCETIN, MORIN) WITH ANTICANCER PROPERTIES FOR INCREASING IN WATER SOLUBILITY

Anisa AZİMİ

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELCUK UNIVERSITY THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN CHEMISTRY

Advisor: Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

2020, 102

Jury
Doç. Dr. Arzu UYANIK
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Doç. Dr. Mustafa TOPKAFA

Calix[n]arenes synthesized by activation of phenol formaldehyde under appropriate conditions, have been subject to many research because of having ring structure which easily and limitless functioned from either phenolic-O-position or *p*-positions. Since calix[n]arenes has basket structure, they have been used to carry many ions and molecules. Recently, some calix[n]arene derivatives have been studied for their capacity on drug solubility and biochemical studies.

In this master thesis calix[4,8] arene derivatives bearing the L-proline group were synthesized under the Mannich reaction conditions. The synthesized calix[4,8] arene derivatives were functionalized with L-proline onto the upper rim of calixarene. The synthesized calix [4,8] arene derivative will be characterized by the spectroscopic methods (^{1}H NMR, FTIR). and complexation studies will be carried out.

In this proposed project, we aim to synthesis L-proline derivative of calix[n]arenes. will use water soluble calixarene derivatives in order to increase solubility of naturally occurring and commercially available flavonoid molecule quercetin and morin that has weak solubility in the water, which limited its usage during treatment of cancer.

Keywords: Calix[4]arene, Calix[8]arene, L-proline, Mannich reaction, Quercetin, Morin

ÖNSÖZ

Artık yolculuğumun sonu geldi..!

Uçmayı seviyordum ama acele etmedim..! Yavaş yavaş yükseldim..! Kendimi Allaha bıraktım, sonsuza kadar çabaladım, büyük bir ümitle..! Bu yolun tüm zorluklarıyla, kolaylıklarıyla devam ettim. Bu zamana kadar hayatımın en güzel günlerinden biri olan “mezuniyet" günüme geldim. Hiçbir zaman unutmayacağım bu yolculuk sırasında benimle birlikte olan kişilerle mutluluğumu paylaşmak istiyorum.

1 Mart 1921 tarihinden beri Türkiye-Afganistan dostluk anlaşması ve bağları devam etmektedir. Umarım bizim bu kardeşliğimiz ve dostluğumuz her zaman daim olsun.

Bu yüksek lisans tezinde kendisine ne zaman danışsam bana zaman ayıran, bir sorun yaşadığımda çözmeye çalışan, gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm sayın danışman hocam Prof. Dr. Mustafa YILMAZ’a teşekkür ve şükranlarımı sunuyorum. Biyokimyasal çalışmalarında bana yardımcı olan sayın hocam Doç. Dr. Serdar KARAKURT’a teşekkür ediyorum.

Bu güzel yıllarda Kimya Bölümü hocalarımdan, derslerime giren, beni yetiştiren ve bana emeği geçen herkese teşekkür ediyorum.

Tez çalışmalarım sürecinde bana maddi anlamda destek olan “Yurtdışı Türkler ve Akraba Topluluklar Başkanlığı’na (YTB)” ve Selçuk Üniversitesi Araştırma Proje Koordinatörlüğü’ne (BAP) desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

Yüksek lisans tezim boyunca deneysel çalışmalarımın sentez ve karekterizasyonunda çok fazla yardımcı olan değerli Öğr. Gör. Mehmet OĞUZ’a ve ne zaman başım sıkışsa çekinmeden yanına gittiğim ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili doktora öğrencisi Alev GÜL’e teşekkürlerimi sunuyorum. Umarım hayatınız bundan sonrasında verdiğiniz emeklerin karşılığını alırsınız. Ayrıca diğer laboratuvar arkadaşlarıma da teşekkür ediyorum.

Ve son olarak: beni bu günlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştirerek getiren ve benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük şansım olan sevgili babam Ghulam Hazrat AZİMİ ve annem Maryam murady’e ve ailemin diğer üyelerine sonsuz teşekkürler.

Anisa AZİMİ

KONYA-2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**
ABSTRACT ..... **v**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **ix**
1. GİRİŞ **1**
1.1 Kaliksarenler 1
1.1.1 Kaliksarenlerin Tarihçesi 1
1.1.2 Kaliksarenlerin Adlandırılması 4
1.1.3 Kaliksarenlerin Çok Basamaklı Sentezi 6
1.1.4 Kaliks[4]arenlerin Tek Basmakta Tepkimesi 7
1.1.5 Kaliksarenlerin Konformasyonları 11
1.1.6 Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması 13
1.1.7 Kaliksarenlerin Uygulama Alanları 20
1.1.8 Suda Çözünen Kaliksarenler 30
1.2 L- prolin 33
1.3 Flavonoidler 35
1.3.1 Flavonoidlerin çeşitleri 36
1.3.2 Flavonoidlerin Etki Alanları 39
1.3.3 Kuersetin 41
1.3.4 Morin 42
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **45**
3. MATERYAL VE YÖNTEM **55**
3.1 Bileşiklerin Kimyasal Sentezleri 55
3.1.1 5, 11, 17, 23- Tetra-*ter*-bütil- 25, 26, 27, 28- tetrahidroksikaliks[4]aren (1) …….. 55
3.1.2 5, 11, 17, 23- (Tetra-ter-bütil)- 25, 26, 27, 28-tetrahidro ksika liks [4] - aren'nin dealkilasyonu (2) 56
3.1.3 Kaliks[4]aren'in L-prolin türevinin sentezi (3) 57
3.1.4 5, 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47- Okta-*ter*-bütil- 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56 Oktahidroksikaliks[8]aren (4) 58
3.1.5 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56- Oktahidroksikaliks[8]aren (5) 58
3.1.6 Kaliks[8]aren'in L-prolin türevinin sentezi (6) 59
3.2 Kompleksleşme Çalışmaları 60

3.2.1 Kaliks[4,8]aren L-prolin- Kuersetin kompleksinin hazırlanmas (CLX4-Q ve CLX8- Q) 60

3.2.2 Kaliks[4,8]aren L-prolin-Morin kompleksinin hazırlanması (CLX4-M ve CLX8-M)..... 60

3.3 Sitotoksisite Çalışması (Kuersetin (Q), Kompleks CLX4- Q, CLX8- Q ve CLX4- M, CLX8- M ‘ lerinin DLD- 1 ve CCD 18C_O hücreleri üzerine etkisi) ... 61

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA 62

4.1 Kaliksaren Türevlerinin Bileşiklerinin Sentezi 62

4.2 Sentezlenen 3 ve 6 nolu bileşikler ile flavonodilerin (Kuersetin ve Morin) Kompleksleşme Çalışmaları (CLX4- Q, CLX8- Q ve CLX4- M, CLX8- M)..... 68

4.3 3 no’lu Bileşik, Kuersetin, Morin, Komplekslerin (CLX4- Q, CLX8- Q ve CLX4- M, CLX8- M) Sitotoksisite Çalışmaları 73

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 76

6. KAYNAKLAR 77

ÖZGEÇMİŞ..... 86

EKLER..... 87

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

-*o*-	Orta
-*p*-	Para
M	Morin
mL	Mililitre
M	Molarite
Ter-	Tersiyer
MeOH	Metanol
T	Sıcaklık
IR	Kızıl ötesi
N	Normalite
Q	Kuersetin
EtAc	Etilasetat
$CHCl_3$	Kloroform
µM	Mikromolar
DCM	Diklormetan
°C	Santigrat Derece
E.N	Erime noktası
DMF	Dimetil formamid
DMSO	Dimetil sülfoksit
HCl	Hidroklorik asit
MA	Molekül Ağırlığı
THF	Tetrahidroforan
Δ	Kimyasal kayma degeri
ITK	İnce tabaka kromotografisi
UV	Ultraviole visible spektroskopisi
HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromotografisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

Kısaltmalar

DLD-1	İnsan kolon kanseri hücre hattı
CCD 18Co	insan sağlıklı epitel hücre hattı
IC_{50}	Toplam Hücre Sayısının Yarısını İnhibe eden miktar
3 no'lu bileşik	25, 26, 27, 28- tetrahidroksi(L-prolin), Kaliksaren[4]aren-L-prolin
6 no'lu bileşik	49,50,51,52,53,54,55,56 oktahidroksi(L-prolin), Kaliks[8]aren -L-prolin
CLX4L-PROLİN	Kaliks[4]aren L-prolin
CLX8L-PROLİN	Kaliks[8]aren L-prolin
CLX4-Q	Kompleks Kuersetin Kaliks[4]aren
CLX4-M	Kompleks Morin Kaliks[4]aren
CLX8-Q	Kompleks Kuersetin Kaliks[8]aren
CLX8-M	Kompleks Morin Kaliks[8]aren

1 GİRİŞ

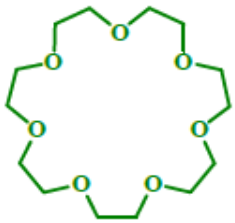
Eski zamanlardan günümüze kadar insanoğlunda bilim ve teknoloji alanında bilinmeyenlere ilerleme ve keşfetme isteği olmuştur. Mevcut araştırmaların da daha çok geliştirilmesi için uğraşmaktadırlar. Bilim insanları supramolekülleri kullanarak, toksik olan maddelerin etkilerini azaltmaya çalışmışlardır. Sepet biçiminde olan kaliksarenler, membran, sensör, enantiomerlerin tanınması, katalizör, katyon, anyon ve moleküllerin taşınması, biyokimyasal çalışmalar gibi çok geniş uygulama alanlarında kullanılmaktadır. Tek kap metodu ile ilk kez 1978 yılında kaliks[n]arenlerin sentezinden sonra anti-fungal, anti-bakteriyel, anti-viral ve anti-karsinojen özelliklerini bilim insanları araştırmaya ve çalışmaya başlamışlardır.

Bu tezde mannich tepkimesi koşullarında L-prolin grubu taşıyan kaliks[4,8]aren türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen kaliks[4,8]aren türevleri fenolik birimlerin p-konumundan L-prolin grupları ile fonksiyonlandırılıp, daha sonra prolin grubu ile türevlendirilen kaliks[4,8]aren türevlerine suda çözünmeyen doğal flavonoidlerin (kuersetin ve morin), sudaki çözünürlüğünü artırma çalışmalarında kullanılmışlardır. Sentezi gerçekleştirilen yeni kaliks[4,8]aren türevleri çeşitli spektroskopik yöntemler (^{1}H NMR, FTIR, UV spektroskopisi) ile karakterize edildikten sonra kompleksleşme çalışmaları yapılmıştır. Oluşturulan kaliks[4,8]arenin flavonoid komplekslerinin sitotoksik özellikleri incelenmiştir. İlaç moleküllerini taşıyabilme özelliklerinden dolayı da kaliks[n]arenler kanser terapötik ilaçların geliştirilmesi için önemli bir aday olabilecektir.

1.1 Kaliksarenler

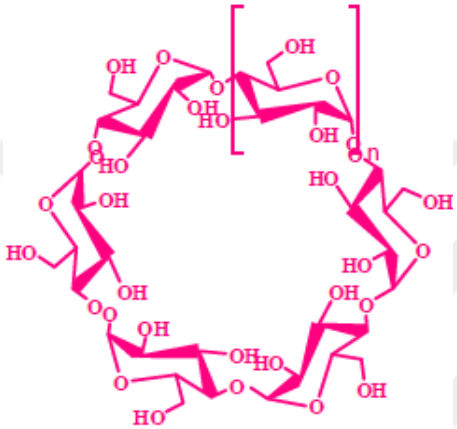
1.1.1 Kaliksarenlerin Tarihçesi

Supramoleküler kimyada, taç eterler ve siklodekstrinler birinci ve ikinci kuşak supramoleküller olarak bilinirken, kaliksarenlerde üçüncü kuşak bileşikler olarak bilinmektedir(Şekil 1.1). Tanınmış bu kaliksarenler, fenol ve formaldehitin bazik ortamdaki kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşan halkalı esnek yapıdaki makrosiklik bileşiklerdir. İlk olarak 1872 yılında Adolph von Baeyer sulu formaldehit ve fenolü ısıtarak oldukça sert reçinemsi ve kristallenmeyen bir ürün sentezlemiştir.

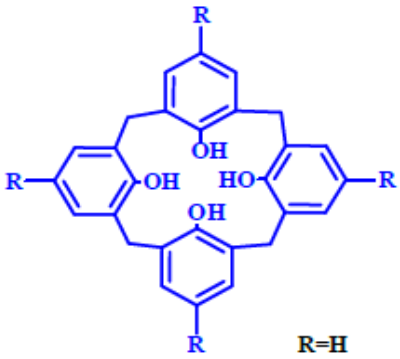


Taç eter

Siklodekstrin

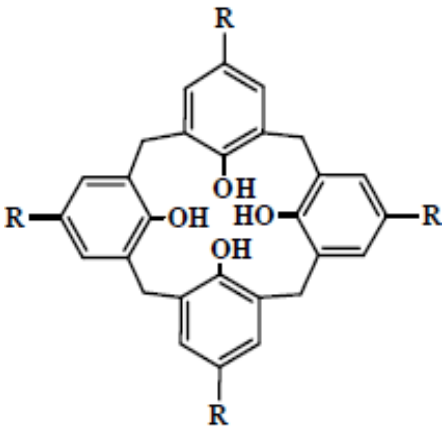


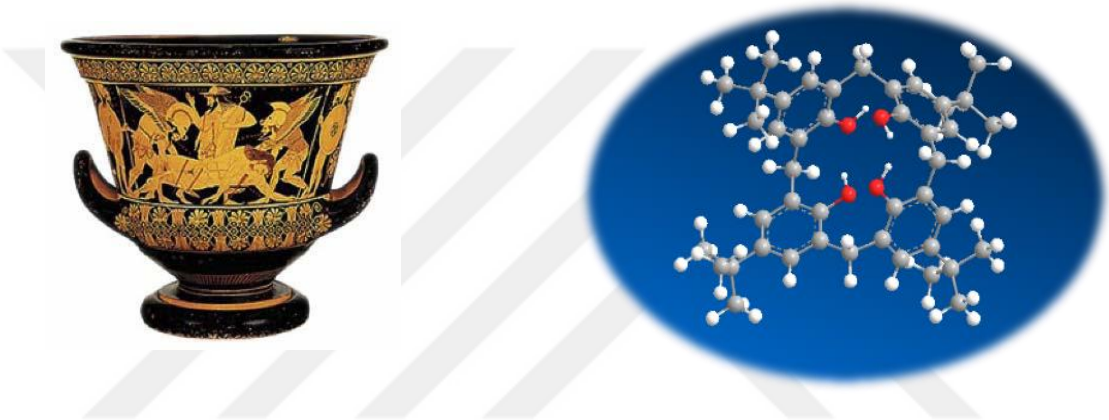
kaliksaren



Şekil 1.1 Taç(crown) eter, siklodekstrin, kaliksarenin gösterim

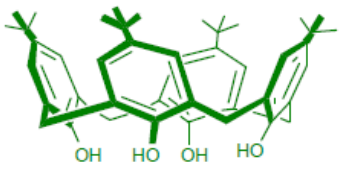
Spektroskopi tekniklerinin yeterince gelişmediği o tarihlerde sentezlenen bu fenolik oligomerlerin yapısı tam olarak anlaşılamamıştır. Leo Hendrick Baekeland 20.yüzyılda fenol-formaldehit reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Sonrasında elastik katı bir reçinenin hazırlanması için sentetik bir metot geliştirerek patentini kazanmıştır (Baekeland, 1908). 1941 yılında Avusturyalı kimyacı Alois Zinke ve Erich Zeigler ‘‘Bakalit oluşum prosesi’’ üzerindeki çalışmalarını yoğunlaştırarak p-subtitüefenol ve sulu formaldehiti bazik ortamda etkinleştirmişler ve olşan ürünün erime noktasını 340^{o}C’nin üzerinde ölçmüşlerdir. Daha sonra çözünürlüğü az olan, yüksek molekül ağırlıklı (Şekil 1.2) halkalı tetramerik yapıda bir madde olduğunu iddia etmişlerdir (Zinke ve Ziegler, 1944).



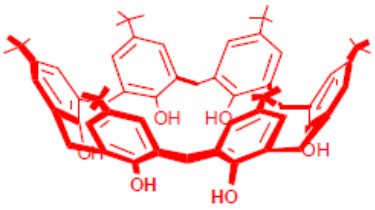


Şekil 1.2 Kaliks[4]arenin farklı gösterimleri (açık yapısı, vazo ve üç boyutlu şeklinde)

Daha sonraki yıllarda Gutsche ve arkadaşları, Zinke ve Ziegler'in elde ettiği ürünün üzerinde daha fazla çalışmışlar yaptığında bu bileşiğin bir tetramer olmayıp; tetramer, hekzamer, oktamer ve bir miktar da lineer oligomer karışımı olduğunu ispatlamışlardır. Gutsche ve arkadaşları *p-ter*-bütilfenol ile formaldehitin kondenzasyonu sonucunu oluşan reaksiyon mekanizmasını gözlemlemişlerdir. Oluşan halkalı(Şekil 1.3) tetramer, hekzamer ve oktameri, reaksiyon şartlarını optimize ederek ayrı ayrı saf olarak ve yüksek verimle elde etmişlerdir (Gutsche, 1990). Ayrıca Gutsche ve arkadaşları halkalı pentamer ve heptamer yapılarını da saf olarak, fakat düşük verimle elde etmişlerdir (Stewart ve Gutsche, 1993).

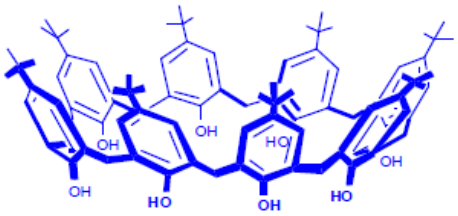


p-*ter*-bütilkaliks[4]aren



p-*ter*-bütilkaliks[6]aren

p-*ter*-bütilkaliks[8]aren



Şekil 1.3 kaliks[4,6,8] aren gösterimi

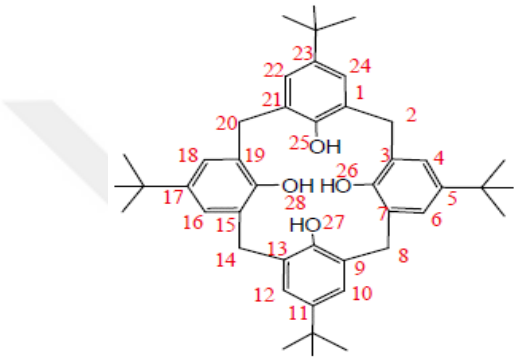
1.1.2 Kaliksarenlerin Adlandırılması

Önceki sistematik adlandırmaya göre halkalı tetramer "Pentasiklo- oktakosa-1- (25) 3, 5, 7, (28) 9, 11, 13(27), -15, 17, 19(26), 21, 23- dodesan 25, 26, 27, 28-tetrol"olarak bu bileşiğin adı tanınmaktadır (Gutsche 1989). Yapılan "Midwest Regional Meeting of the American Chemical Society" kongresinde kaliksarenleri sistematik olarak adlandırmıştır. Aynı zamanda biraz daha kısaltılması gerektiğini belirtmek istemiştir. Bu konuda daha basit bir yol gerektiğini anlamış ve bunu teklif etmiştir (Gutsche 1975). Gutsche, bu öneri üzerine halkalı oligomer ürününün, fenolik halkaların hidroksil gruplarının orto-pozisyonundan karbon atomlarıyla birbirlerine bağlanması ile oluşan taç şeklindeki bir yapı olduğunu fark etmiştir. Sonra yunan alfabesinden esinlenen Gutsche, taç şekline benzeyen bu bileşiği "chalice (kaliks)" kelimesi ile aromatik halkayı belirten "aren" kelimesinin birleşiminden oluşan kaliksaren olarak isimlendirmiştir (Gutsche 1978). Başlangıçta kaliksaren kelimesi ilk olarak halkalı tetramerlerin molekül şeklini tanımlamak için tercih edilmiştir. Adlandırması günümüzde halkalı tetramerlerin molekül şekillerini, onların bulundukları konformasyondan aldıkları bilinmektedir. Yani artık kaliks kelimesi molekülün şekli için isimlendirilmektedir.

Bu bileşiklerin halkalı oligomerlerin farklı boyutlardaki türevleri arasındaki karışıklığı önlemek için Gutsche ve ark. 'kaliks' ve 'aren' kelimelerinin arasına parantez

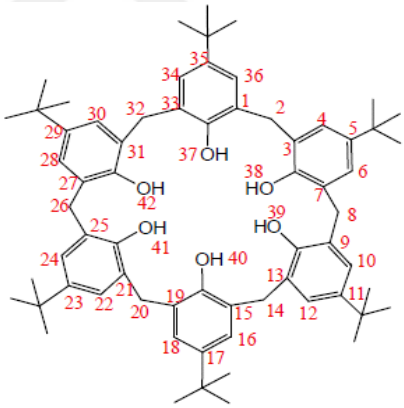
içinde belirtmişlerdir. Sayı ile yapıdaki aromatik birimlerin sayısı gösterilmektedir. Ayrıca ürün hangi fenolden elde ediliyorsa ürünün adının başına sübstitüe eki getirmenin adlandırmada büyük kolaylık sağlayacağını ifade etmiştir (Gutsche 1990). Bu çalışmaların sonucunda 'kaliks[n]aren' kelimesi temel alınarak tüm sübstitüentlerin yerleri ve onların spesifik pozisyonlarını numaralandırarak adlandırmıştır ve "Journal of Organic Chemistry" dergisinde ilk kez paylaşmıştır (Gutsche 1978).

Yeni adlandırmaya göre (Şekil 1.4) p-ter-bütilfenol ve formaldehitten sentezlenen halkalı tetramer 5, 11, 17, 23- tetra-ter-bütil-25, 26, 27, 28-tetrahidroksikaliks[4] aren olarak tanıtılmıştır.



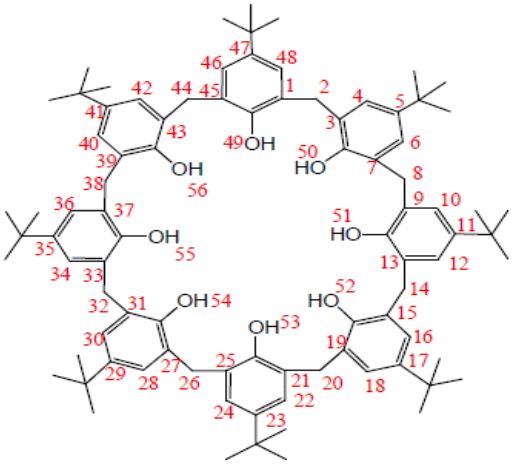
Kaliks[4]aren

5,11,17,23- tetra- ter- bütil-
25,26,27,28- tetrahidroksikaliks[4]aren



Kaliks[6]aren

5,11,17,23,29,35- Heksa- ter- bütil-
37,38,39,40,41,42- hekzahidroksikaliks[6]aren



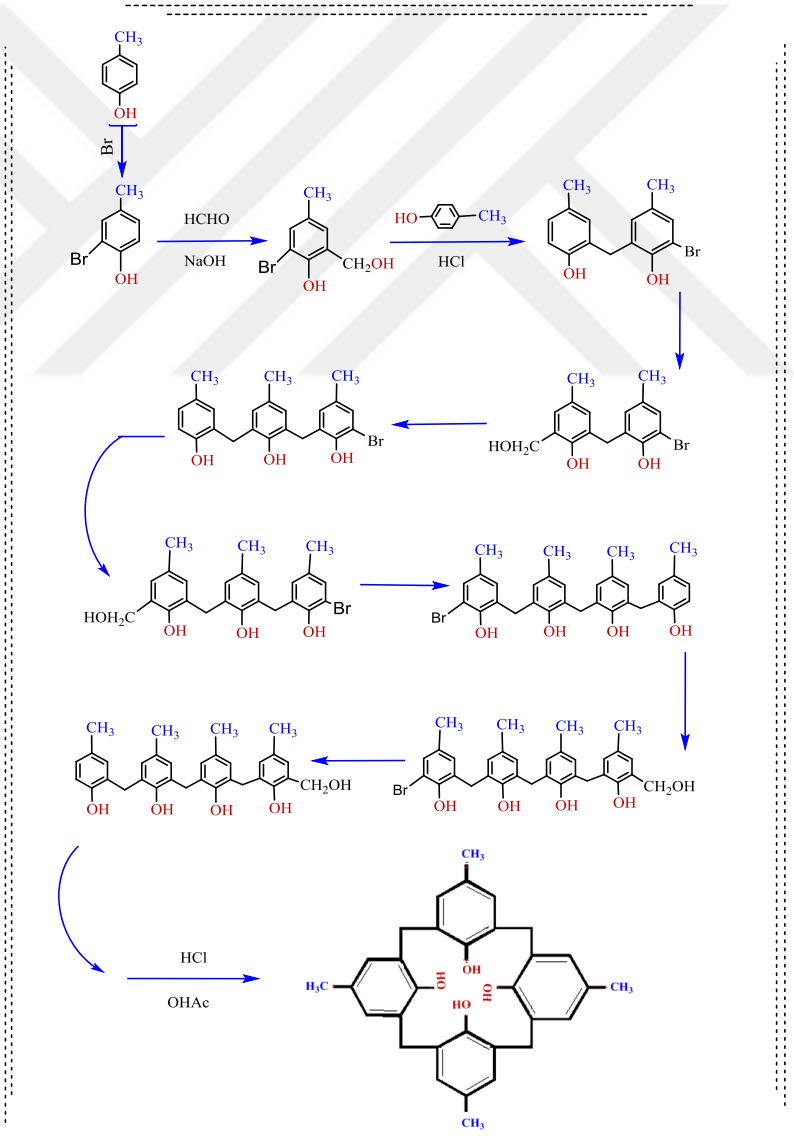
Kaliks[8]aren

5,11,17,23,29,35,41,47- okta- ter- bütil-
49,50,51,52,53,54,55,56 oktahidroksikaliks[8]are

Şekil 1.4 Kaliks[4.6.8]arenlerin adlandırılması

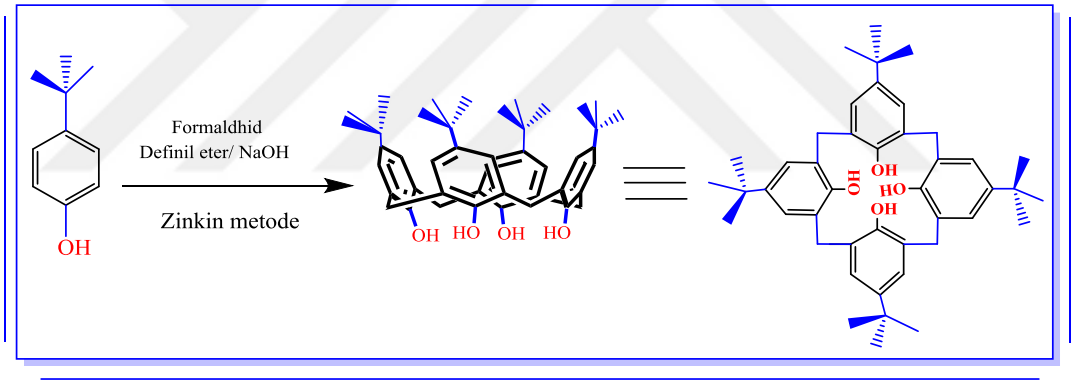
1.1.3 Kaliksarenlerin Çok Basamaklı Sentezi

1956 yılındaki bir çalışmada Hayes ve Hunter yapmış olduğu kaliksarenlerin çok basamaklı sentezi üzerine çalışmışlardır. Bu çalışmayı Happel ve Kammerer daha da ilerleterek sistematik hale dönüştürmüşlerdir (Gutsche ve ark 1979). Kammerer ve Happel'in geliştirdiği metoda göre *para* krozolün orta konumunun herhangi biri bromla tekrarlamışlardır. Daha sonrasında arilleme ve hidroksimetilleme uygulamışlar ve sonuç olarak düz tetramer elde etmişlerdir Yeni meydana gelen tetramer hidrojenlenir ve debromlandıktan sonra seyreltik hidroklorik asit ile reaksiyon ortamında halka oluşma tepkimesiyle *p- ter-* bütilkaliks[4] aren oluşumu ortaya çıkmıştır(Şekil 1.5).



Şekil 1.5 p-*ter*- kaliksaren[4]aren'in çok basamaklı sentezi

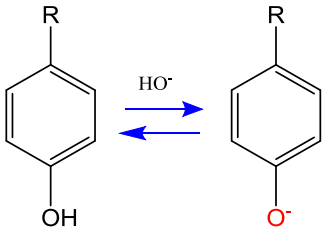
p-*ter*-Bütilkaliks[4]arenlerin çok basamaklı sentezi tercih edilmemektedir. Sebebi ise verimin düşük olması ve sentezin uzun zaman almasıdır. Gutsche'nin (1989) geliştirdiği tek basamakta sentez metoduna göre kaliksareni sentezlemiştir. p-*ter*-bütilfenol'e eşdeğer oranda NaOH ve % 37 formaldehit çözeltisi ile etkinleştirmiştir. 110-120 ºC arasında 2 saat kaynatma işlemi yapılarak katı sarı bir ürün oluşmuştur. Katı olan maddeye difenil eter ilave edilerek 2 saat geri soğutucu altında ısıtılmıştır. Ardından oda sıcaklığında bekletmiş ve karışım etil asetat ilavesiyle çöktürülmüş ve sonrasında süzme işlemi yapılmıştır. Sırayla etil asetat, asetik asit ve su ile yıkanarak pH nötr olana kadar saf ürün toluen içerisinde kristallendirme işlemi yapılır. 342-344 ºC arasında ısıtılarak eriyen beyazımsı renkli p-*ter*-bütilkaliks[4]aren elde edilir. Tek basamaklı sentezinde öncelikle Gutsche fenol bileşiklerin para köşesinde farklı gruplar bağlamış daha sonra metal hidroksitleri reaksiyona sokulmuş ancak fenolik bileşiklerin sadece bir tanesinin saf madde verdiğini bulmuştur(Şekil 1.6).



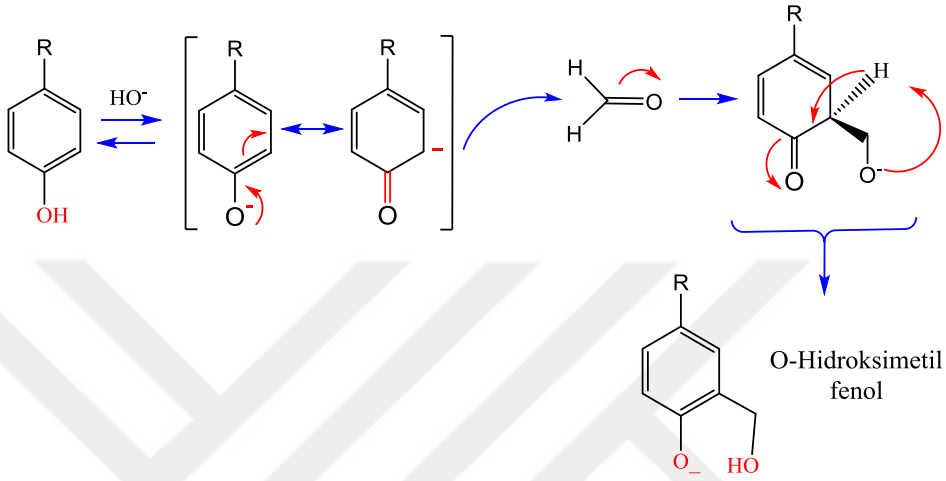
Şekil 1.6 p-ter-bütilkaliks[4]arenin tek basamak sentezi

1.1.4 Kaliks[4]arenlerin Tek Basmakta Tepkimesi

Aşağıdaki reaksiyonda(Şekil 1.7)'de önce aktif metal hidroksitlerinin bir OH grubu ve fenolik kısmının oksijeni ile fenoksit oluşmasıyla başlangıç noktası gösterilmiştir. Formaldehitin karbonil kısmıyla oluşan fenoloksit nükleofili ile reaksiyon gerçekleşir. Sonraki aşamada(Şekil 1.8) reaksiyon durdurularak, O-hidroksimetil fenol bu basamakta oluşur.

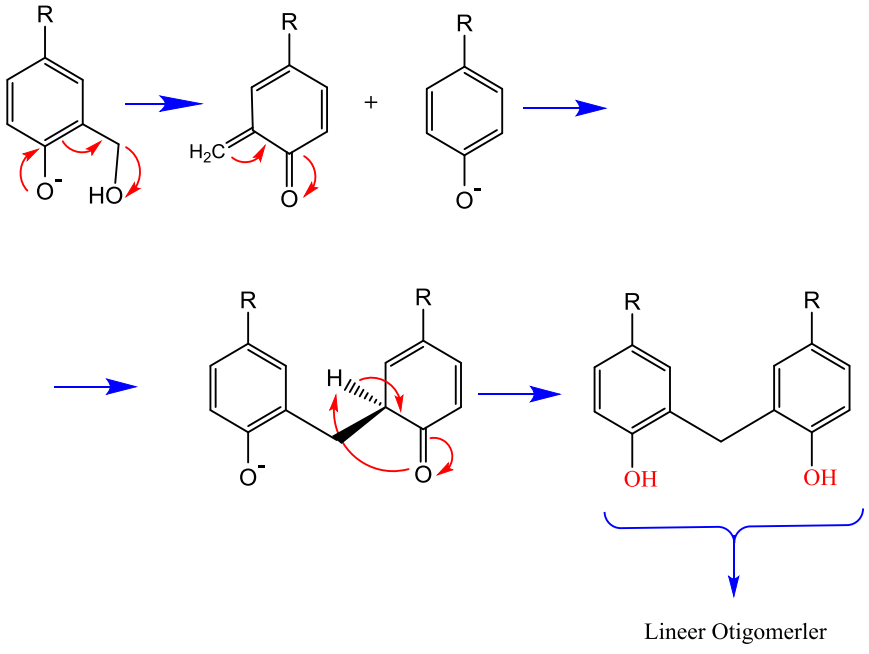


Şekil 1.7 Fenoksit iyonu oluşumu



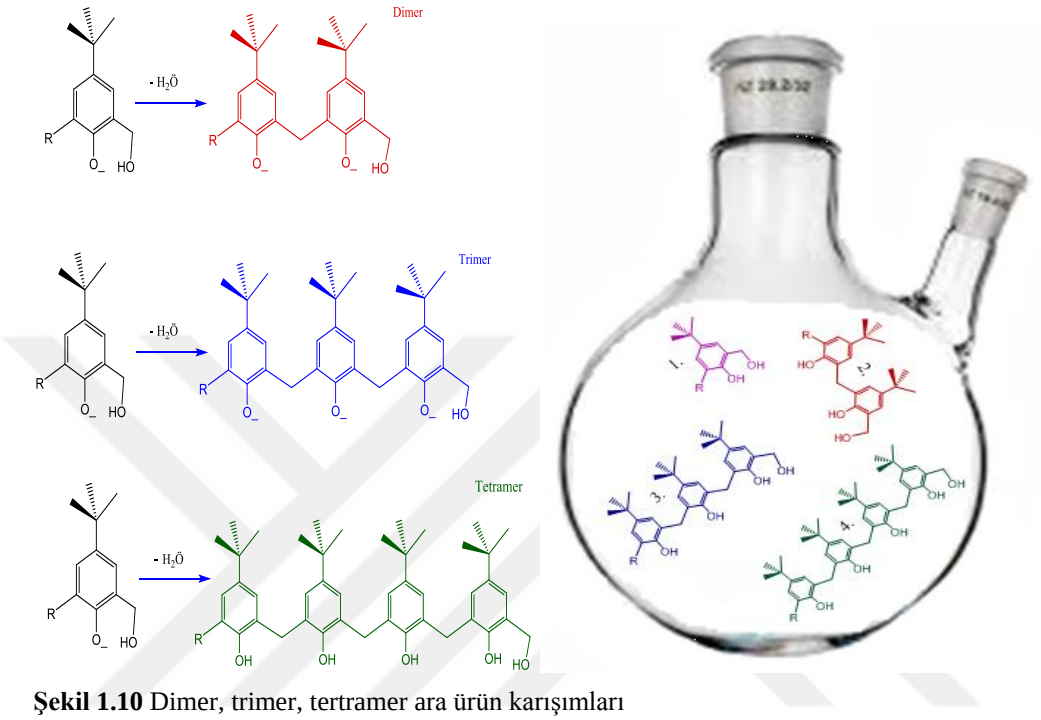
Şekil 1.8 Hidroksimetilfenol oluşumu

O-hidroksimetil fenol elde ettikten sonra hidrosimetil fenol grupları aktif metallerin hidroksitleri ile izole eder. O-kinonmetil ara ürünü oluşumu Şekil 1.9 ve bu ara ürünün bileşiği fenoksit nükleofiliyle tepkimesi sonucunda diarilmetil bileşiğini ortaya çıkarır**.**



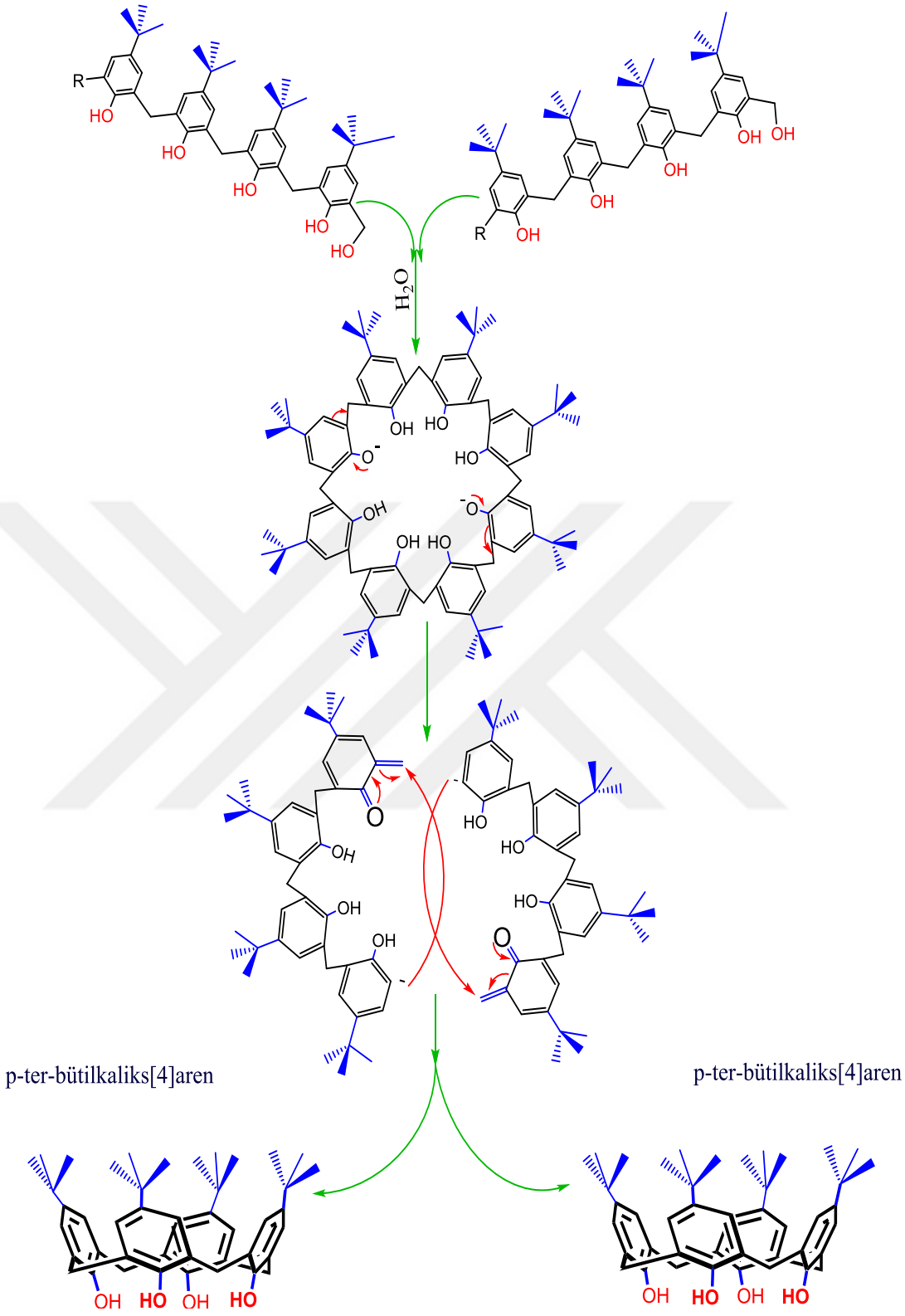
Şekil 1.9 Diarilmetil bileşiklerinin oluşumu

Daha sonra oluşan hidrosimetil fenoller, hidrasyon işlemi yapılarak ortamdaki su uzaklaştırılır. Su uzaklaştırıldıktan sonra karışımın içerisinde tetramer, trimer ve dimer gerçekleşir karışımda 4 farklı ara grup gösterilmektedir(Şekil 1.10).



Şekil 1.10 Dimer, trimer, tertramer ara ürün karışımları

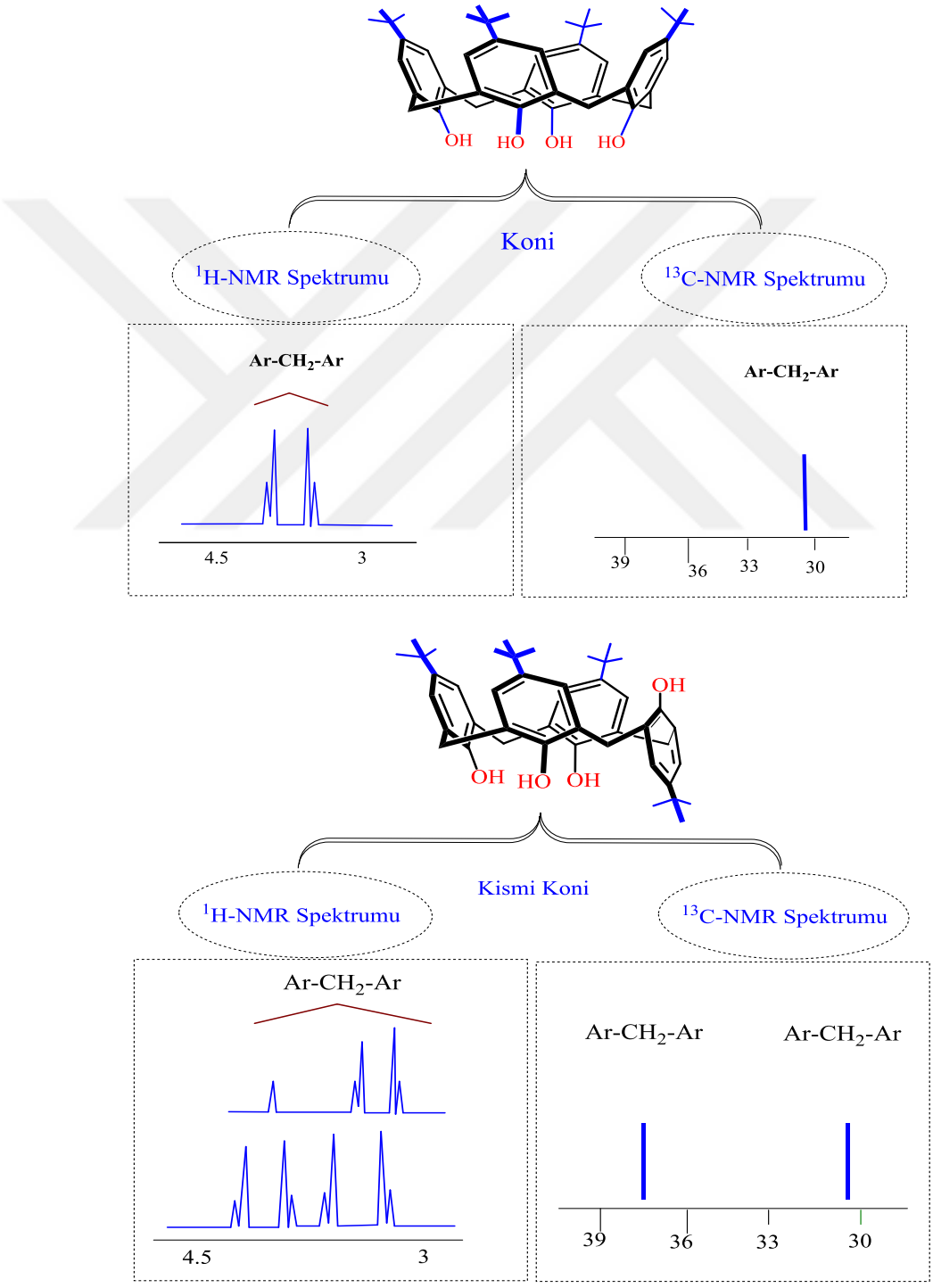
En son basamakta ise ortamda bulunan ara ürünlerin bazı koşullar ve yüksek sıcaklıkta halkalı yapıda kaliksarenlere dönüştüğü görülmüştür (Dhawan ve ark 1987). Hidrojen bağlarının varlığı ortamda kaliksarenlere halkalı yapıya dönüşebilirler (Şekil 1.11).

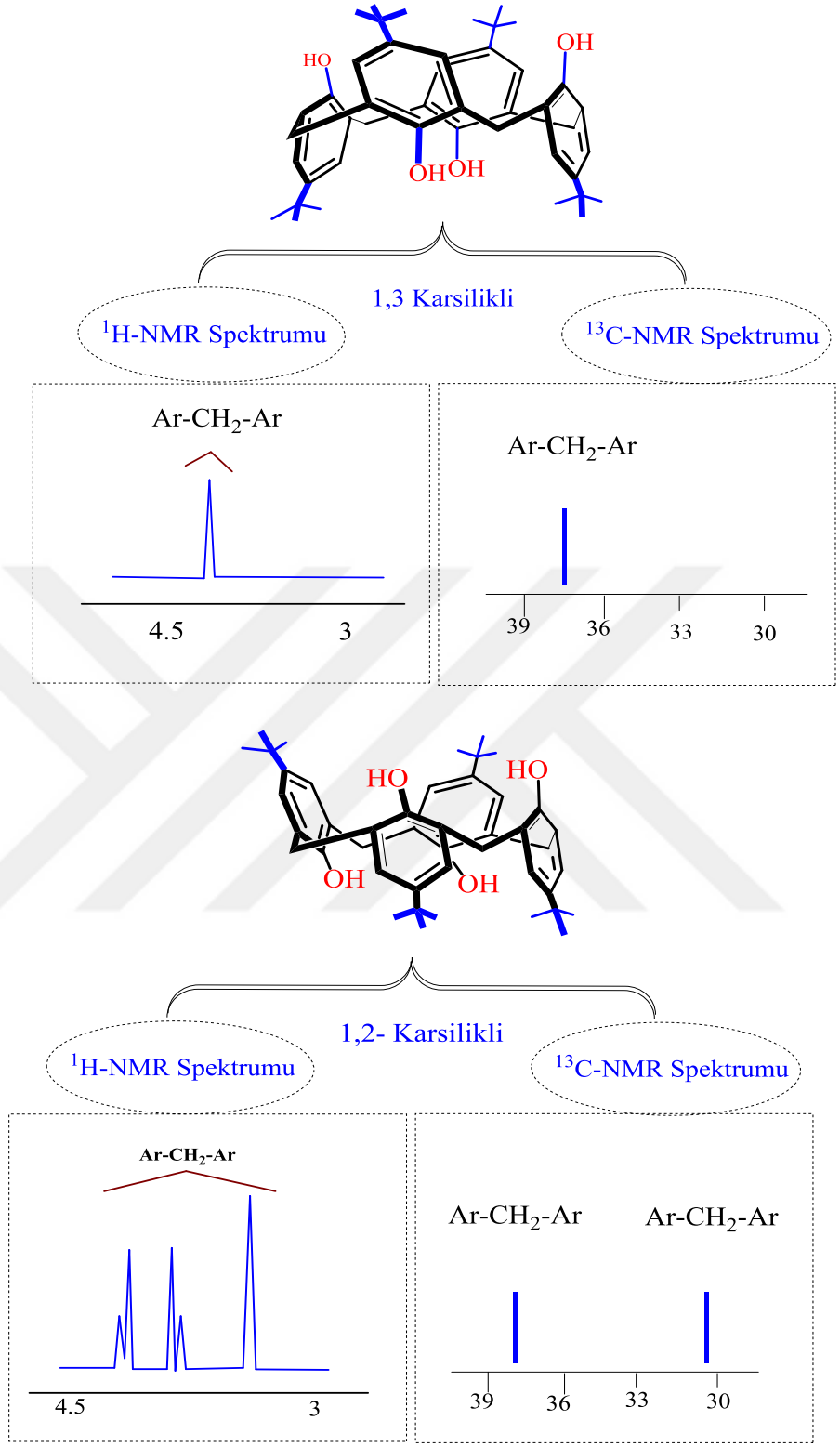


Şekil 1.11 Lineer tetramerlerin halkalı kaliksarenlrin dönüşümü

1.1.5 Kaliksarenlerin Konformasyonları

Kaliksarenlerin bir başka ilginç yönü; Aril halkalarının (yukarı) ve (aşağı) yönlenmelerinden dolayı farklı konformasyonlar gösterirler. Kaliksarenlerin aralarında kaliks[4]aren dört farklı konformasyona sahiptirlar. Hangi konformasyonda olduğu bu bileşiğin bir kaliks[4]arenin köprü $ArCH_2Ar$ protonlarının ^{1}H-NMR sinyallerine bakılarak fark edilir.





Şekil 1.12 p-ter-bütilkaliks[4]aren'in konformasyonları ve ^{13}C-NMR ve ^{1}H-NMR spektrumları

Şekil 1.12' de kaliks[4]arenler konformasyonlarının ^{1}H-NMR spektrumları değişik konformasıyonlar koni kısmı, 1, 3-karşılıklı, konformasyonu göstermektedir(Gutsche 1989). Sübstitüe olmamış kaliksarenler genellikle oda

sıcaklığında ve çözelti içerisinde hareketli bir konformasyon göstermektedir. Konformasyonel ara dönüşümün azaltılması için başlıca iki yol bulunmaktadır (Gutsche 1989).

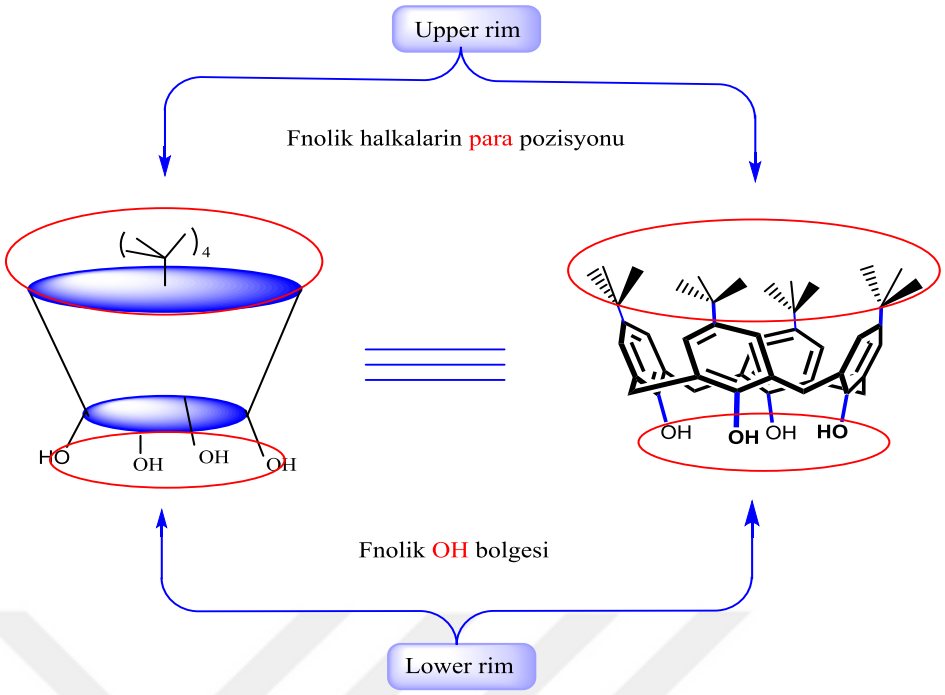
a) Büyük hacimli gruplar fenolik-O'den ve *p*-pozisyonundan bağlamak

b) Aril halkasına her bir molekül içi köprüler kurmak (Takeshita 1995)

Dönüşüm hızına konformasyonlar arasındaki sübstitüentlerin yanısıra çözücüler de etki etmektedir. Toluen, kloroform, brombenzen ve karbondisülfür gibi çözücüler konformasyon dönüşüm serbest enerjisini yükseltebilir. Asetonitril ve aseton gibi çözücülerin bilhassa piridinin molekül içi hidrojen bağlarını bozmasına sebep olur ve konformasyon dönüşümünü ortaya çıkarır (Gutsche, 1981).

1.1.6 Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması

Kaliksarenler, fenol bileşiklerin birbirine metilen köprüleri ile bağlanmış halkalı yapıdaki makrosiklik bileşiklerdir. Şimdiye kadar kaliksaren molekülünün en küçük üyesi üç aromatik halkalı iken en büyük üyesi ise 20 aromatik halkaya sahip kaliksaren bileşiği tespit edilmiştir. Kaliksarenlerin aromatik yapıdaki fenolik-O bulunduğu dar kısım "lower rim", *ter*-bütil grupların bulunduğu geniş kısım ise "upper rim" olarak adlandırılır(Şekil 1.13).

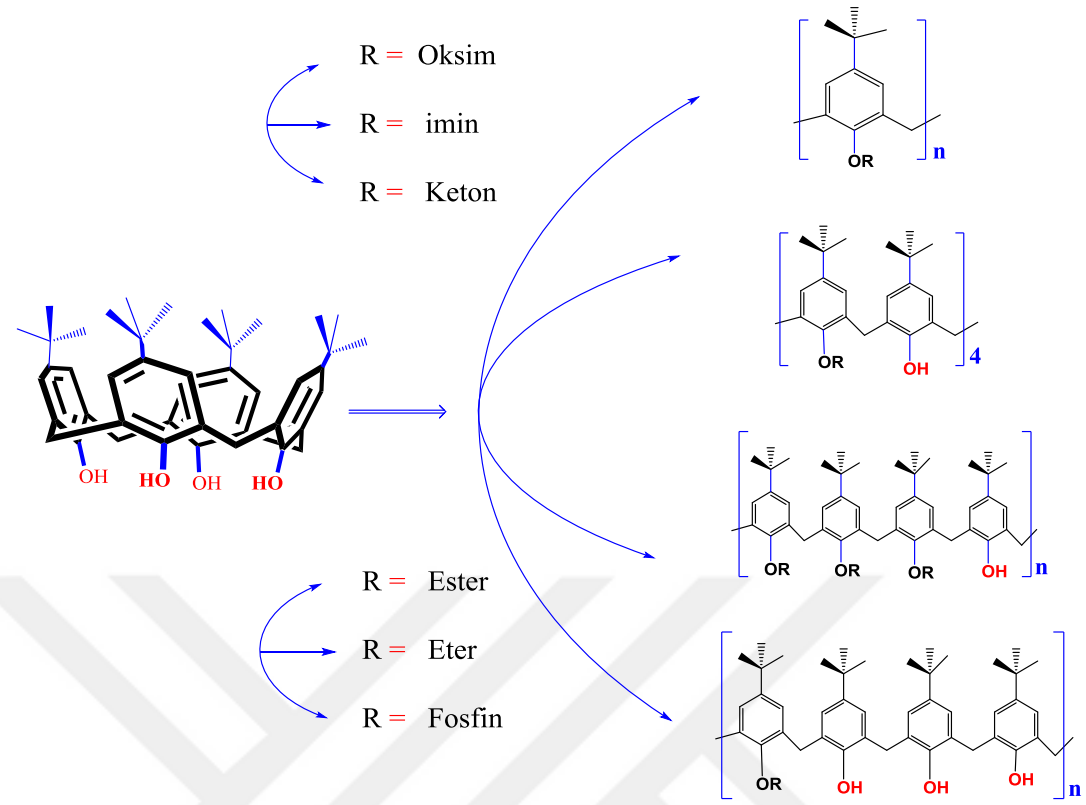


Şekil 1.13 Kaliksarenlerin fenolik-O konumu ve para-konumu

Fiziksel özellikleri, kaliksarenlerde bulunan fenolik-OH grupları ile meydana gelen molekül içi hidrojen bağı ile belli olur. Kaliksarenlerin, erime noktası 300 ^{o}C'nin üzerinde bulunmuştur. Ester ve eter gibi kaliksarenler türlerinin erime noktası, normal kaliksarenlere göre daha düşük derecede gösterilmiştir. Piridin, Formamit kloroform, karbondisülfür, dimetil ve dimetil sülfoksit gibi organik çözücülerde çözünürlükleri gözlenmiştir. Ayrıca kaliksarenlere farklı gruplar bağlanarak fonsiyonlandırılması sonucunda sudaki çözünürlükleri ve organik çözücülerde çözünürlükleri yüksek oranda artırılabilir (Gutsche, 2008).

1.1.6.1 Kaliksarenlerin fenolik-O kısmından fonksiyonlandırılması

Kaliks[n]arenler Şekil 1.14' de eter, ester, fosfin, oksim ve keton gibi grupların fenolik-O'dan bağlanması ile fonksiyonlandırılabileceğini göstermişlerdir (Ting ve ark 1990; Cameron ve Loeb, 1997; Yilmaz, 2016). Farklı reaksiyon şartları ve değişik reaktifler seçilerek kaliksarenlerin foksiyonlanırılması gerçekleşebilir. Uygun şartlarda kaliks[4]arenin 1,3-di-, 1,2-di-, tri-, tetra- esterleri veya eterlerin sentezi gerçekleşmektedir (Gutsche ve Lin, 1986; Böhmer ve ark 1993). Zayıf bazlar kullanılarak kaliksarenlerin mono eter veya ester türevleri, uygun reaktifler kullanılarak, CH_3CN çözücüsü içerisinde K_2CO_3 veya DMF çözücüsü içerisinde CsF elde edilmiştir (Groenen ve ark., 1991).

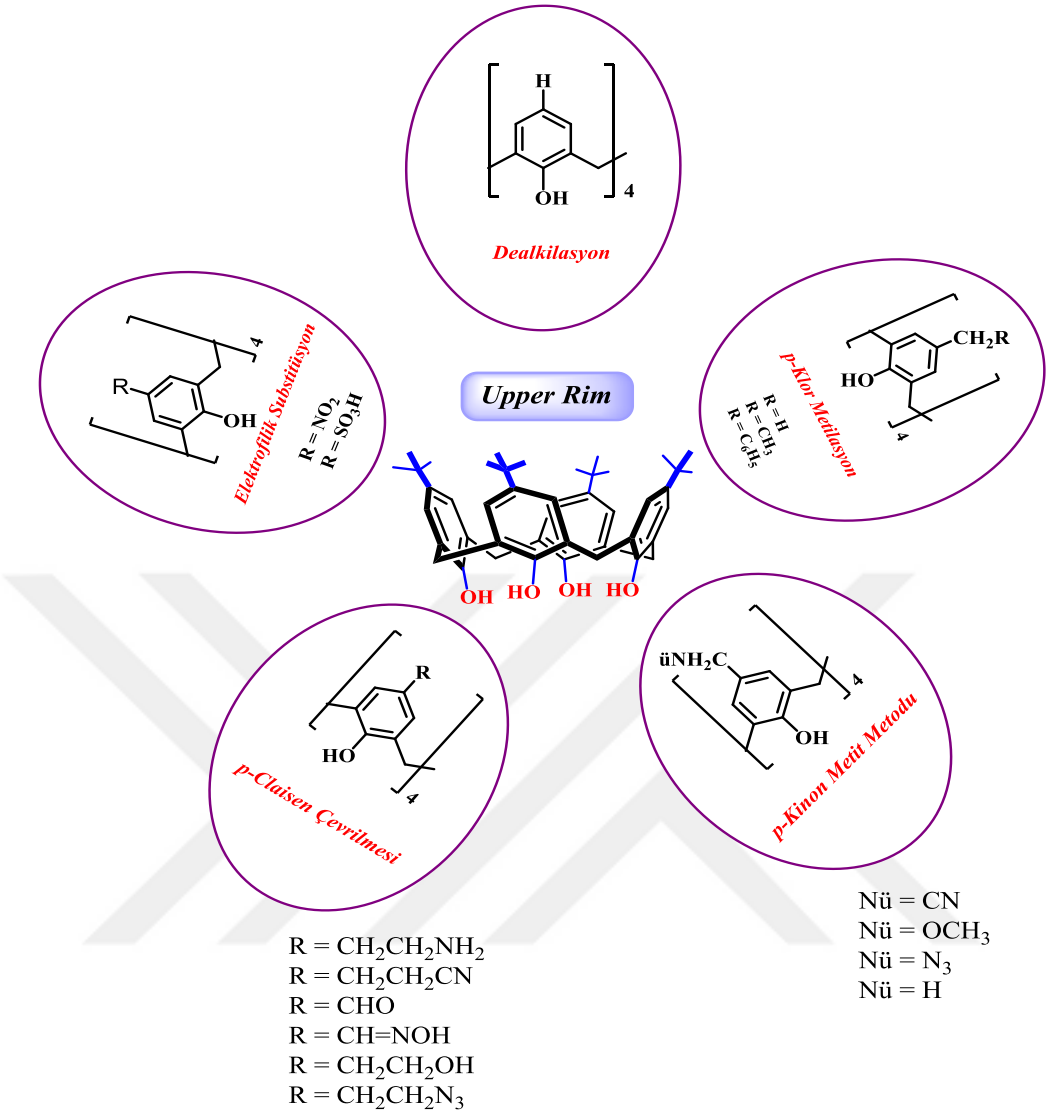


Şekil 1.14 Kaliks[n]arenlerin fenolik-O grubundan fonksiyonlandırılması

Ayrıca fenolik-O üzerinden 1,3-konumda difonksiyonlu kaliksarenler, asetonitril ve aseton içerisinde Na_2CO_3 veya K_2CO_3 gibi bazlar kullanılarak sentezlenebilirler. 1,2 difonksiyonlu kaliksarenler DMF/THF içerisinde NaH gibi daha güçlü bazlar kullanılarak sentez gerçekleşir. Trifonksiyonlu kaliksarenleri, DMF içerisinde BaO/ $Ba(OH)_2$ kullanılarak kaliksaren türevleri de sentezlemek mümkündür (Ungaro ve ark., 1994). Değişik ürünler asetonitril veya aseton içerisinde baz olarak NaOH, kullanılırsa tetrafonksiyonlu kaliksarenin koni konformasyonu, baz olarak K_2CO_3 veya $CsCO_3$ kullanır. Sonraki aşamada 1,3-karşılıklı ve kısmi koni gibi kaliksaren türevleri elde edilir (Shinkai ve ark 1990).

1.1.6.2 Kaliksarenlerin fenolik birimlerin *para*-konumundan fonksiyonlandırılması

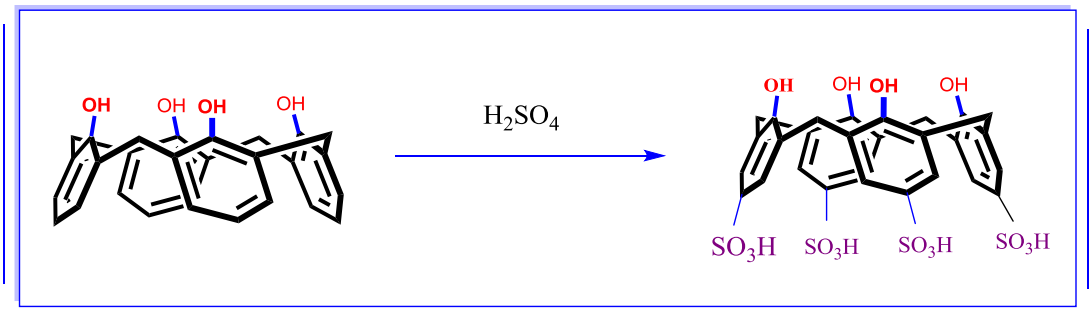
Kaliksarenlerin türevlendirilmesi aşağıdaki yöntemler ile fenolik birimlerin *para* konumundan farklı fonksiyonel gruplar tarafından gerçekleşir. Bunlar Şekil 1.15'de gösterilmiştir;



Şekil 1.15 Kaliksarenlerin para konumundan farklı fonksiyonlu gruplar ile etkileştirilmesi

Elektrofilik sübstitüsyon:

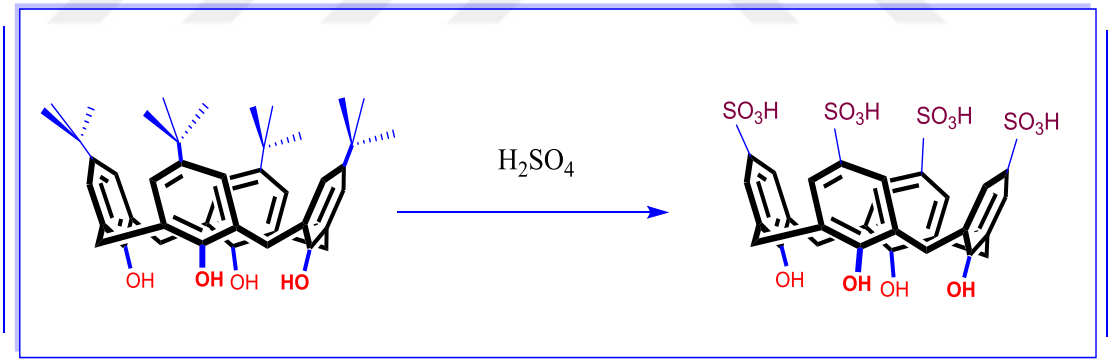
Kaliksarenlerin para konumundan fonksiyonlandırılması için en çok kullanılan yöntem elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyon çalışmasıdır (Shinkai ve ark). Kaliks[4]aren ve kaliks[8]aren'lerin 80 ºC'de derişik sülfirik asit ile reaksiyonunda etkileştirerek suda çözünen para-sülfonato kaliks[4]aren Şekil 1.16 ve kaliks[8]arenler sentezlemişlerdir. Yapılan işlemlerin sonrasında aynı yöntemle *p*-sülfonato kaliks[6]aren elde edilmiştir. (Shinkai ve ark 1986a).



Şekil 1.16 Kaliksarenlerin elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu

İpso sübstitüsyon reaksiyonu elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonlarının ayrı özel bir türüdür. Ayrılan grup bu reaksiyonda hidrojenden farklı bir grup olmakla beraber kaliksarenler ipso fonksiyonlandırma tepkimesi yapılabilir. Bu durumda kaliksarenin para konumundaki (Şekil 1.17) *t*-bütil grupları giderilmeden derişik H_2SO_4 ile tepkimeye sokularak yer değiştirme reaksiyonu oluşabilir.

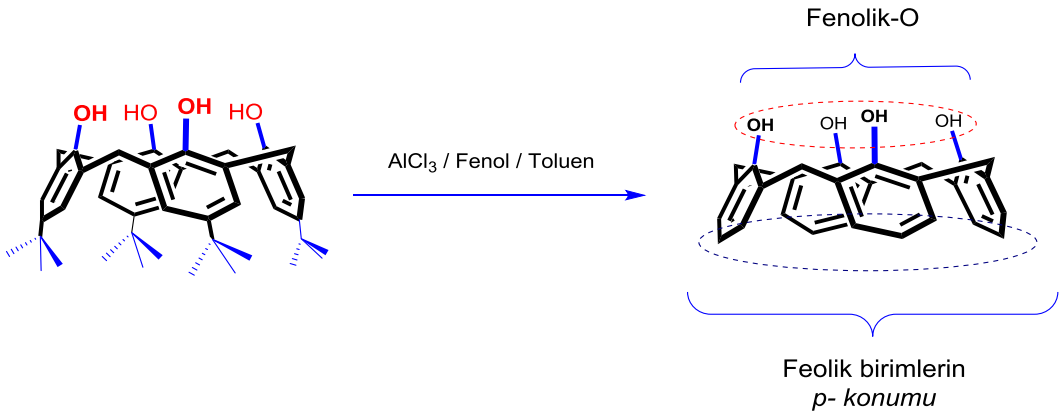
Bir başka ilginç çalışmada *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin tersiyer grupları giderilmeden ipso sübstitüsyonla triflorasetik asit içerisinde hekzametilentetraamin ilave edilerek direk olarak bileşik aldehit türevine dönüştürülmüştür (Chawla ve ark 2006).



Şekil 1.17 Kaliksarenleri ipso yöntemi ile sülfolama

Dealkilasyon tepkimesi:

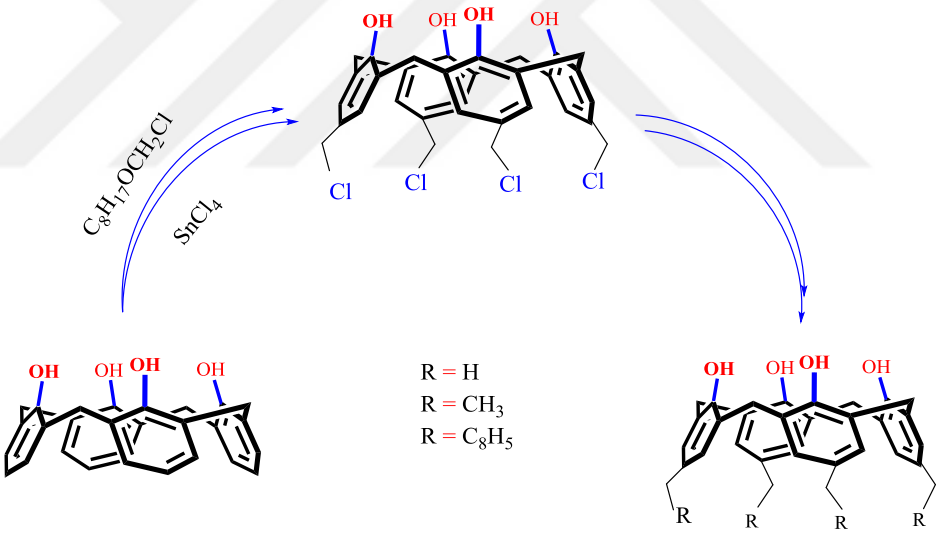
Fenil halkalarına bağlı olan *p-ter*-bütil grupları toluen içerinde susuz $AlCl_3$ ve fenol ilave edilerek kolaylıkla giderildiği (dealkilasyonu) Gutsche tarafından belirlenmiştir. Fenolik birimlerin p-konumundan kaliksarenler Şekil 1.18 birçok farklı fonksiyonel grubun bağlanması mümkündür (Gutsche ve Iqbal, 1990a).



Şekil 1.18 *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin dealkilasyonu

p- Klormetilasyon tepkimesi:

Kaliksarenlerin türevlendirilmesinde, *p*-klormetilleme kullanılan yöntemlerden biridir. Şekil 1.19'de $SnCl_4$ ve oktilklormetil eter ile kaliks[4]arenin reaksiyona sokulması sonucunda %80 verimle klormetil kaliks[4]aren elde edilebilir.

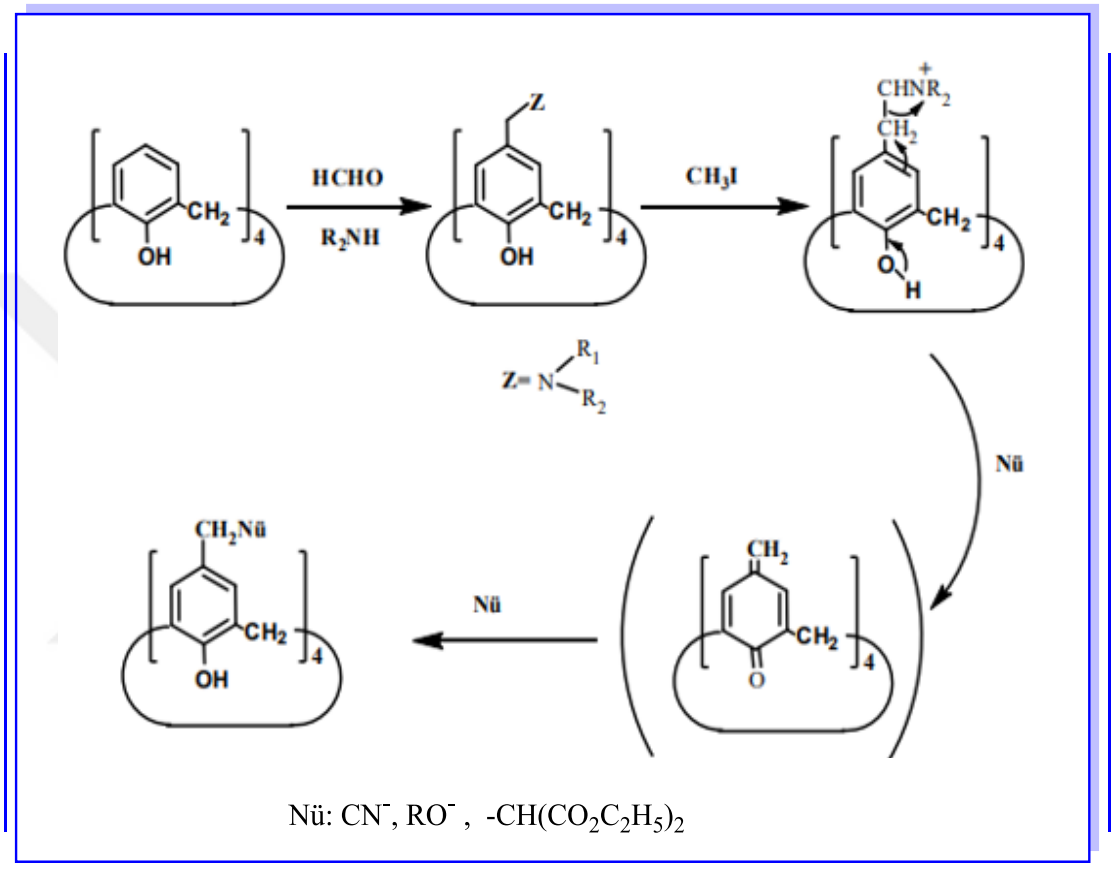


Şekil 1.19 *p*-Klormetilasyon işlemi

p-Kinon metit metodu:

Kaliksarenlerin para konumundan gerçekleştirilen elektrofilik "kinon-metit türü tepkimeler birçok nükleofilin bağlanması mümkündür(Şekil 1.20). Bunlara ilaveten klorsülfolama (Morzherin ve ark 1993), sülfolama (Shinkai ve ark., 1986b), nitrolama (Li ve ark., 1999), klormetilleme (Nagasaki ve ark., 1993), diazolama (Shinkai ve ark., 1989; Deligöz ve Ercan, 2002), iyotlama (Arduini ve ark., 1990), (Arduini ve ark., 1991) bromlama (Hamada ve ark., 1990) ve açilleme (Gutsche ve Lin, 1986), gibi

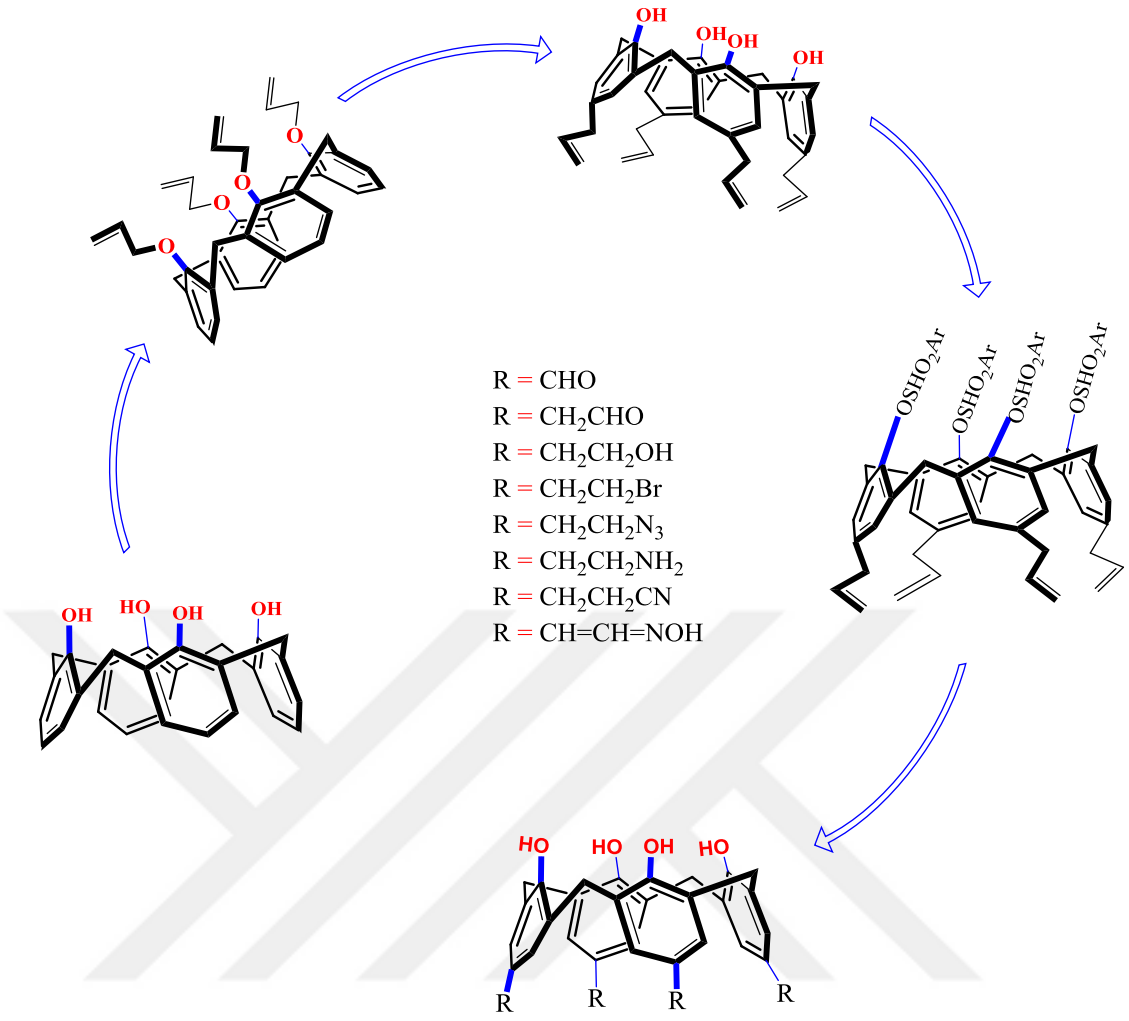
elektrofilik yer değiştirme tepkimeleridir. Kaliksaren bileşiğinin elektrofilik kinon-metit yöntemine göre dealkile olmuş hali, formaldehit ve segonder bir amin ile Mannich prosedürüne göre etkileştirilerek Mannich bazı türevi elde edilir. Mannich bazı metil iyodür ile etkileştirilerek kuarterner amonyum tuzu sentezlenir. Elde edilen kuarterner amonyum tuzlarının farklı nükleofilik gruplarla ile yer değiştirme tepkimeleri verir(Şekil 1.20).



Şekil 1.20 p-Kinonmetit metodu ile kaliksarenlerin fenolik birimlerin Para-konumu üzerinden foksiyonlandırılması

p-Claisen çevrilmesi:

Kaliksaren türevlerini elde etmenin bir başka yolu da *p*-Claisen çevirmesidir. Allilbromürün reaksiyonu sonucunda kaliks[4]aren tetraallil eteri elde edilir. Şekil 1.21'de yeni elde edilen bileşik *N,N*-dimetilanilin ile kaynatılarak *p*-alkil kaliks[4]aren %75 verimle sentezlenir. Elde edilen bu allil grubu farklı gruplara dönüştürülebilir. (Gutsche ve Levine, 1982; Gutsche ve ark 1986).



Şekil 1.21 *p*-Claisen çevrilmesi ile kaliksarenlerin foksiyonlandırılması

1.1.7 Kaliksarenlerin Uygulama Alanları

Kaliksarenler taç eterler ve siklodekstrinlerden sonra üçüncü kuşak supramolekül olarak kabul edilmişlerdir. Kaliksarenlerin pek çok uygulama alanları bulunmaktadır. Ayrıca aromatik halkalı yapıları ve kolay türevlendirilebilmeleri ile konuk-konak kimyasında, en çok çalışılan ve ilgi gösterilen bileşikler olarak önem kazanmıştır. Çevresel atıklardan ağır ve değerli metallerin geri kazanılması, suyu kirletici anyon, katyon ve organik moleküllerden arıtma gibi yöntemlerde kullanılabilir. Bunların yanı sıra; biyolojik sistem için çok önemli olan enzimlere benzer işlev yapabilmeleri ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. Sahip olan tüm bu özellikleriyle kaliksarenler, birçok bilim adamının ilgisini çekmiş ve özellikle son yirmi yıldır, bu konuda yapılan çalışmalar hız kazanmıştır (Ma, 2001; Lu, 2002a,b).

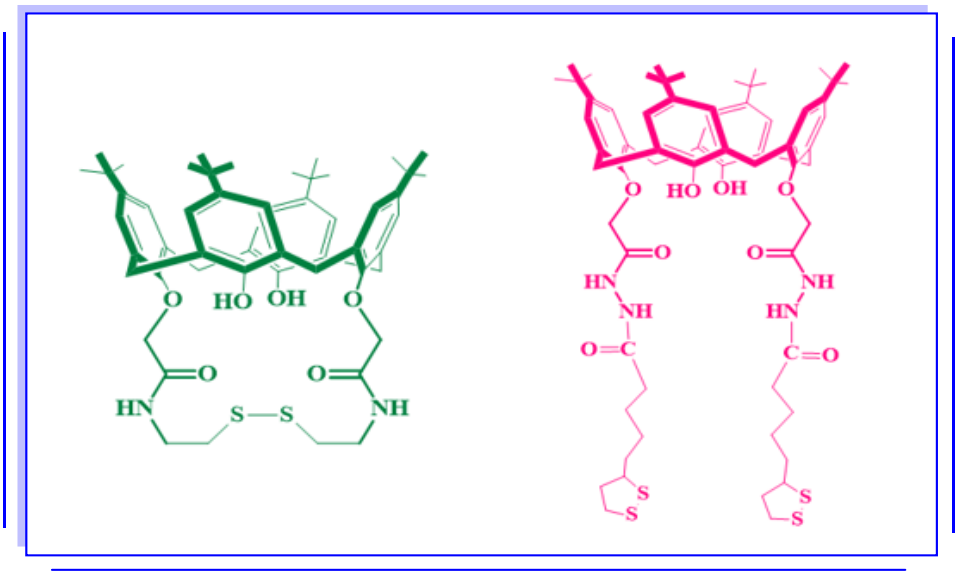
Yapılan bu çalışmalar, kaliksarenlerin farklı uygulama alanlarını ortaya çıkarmıştır. Bu bağlamda kaliksarenlerin uygulama alanları aşağıda sıralanmıştır ;

- Enzim İmmobilizasyonunda
- Faz transfer katalizörü çalışmalarında
- Kromotografi çalışmalarında kolon dolgu maddesi olarak…
- İyon veya molekül taşıma çalışmalarında
- Akiral ve kiral katalizör çalışmalarında
- Sensör (iyon seçici elektrot) çalışmalarında
- Anti kanser çalışmalarında

Kullanılan bu uygulama alanlarıyla ilgili bazı örnekler aşağıda gösterilmektedir;

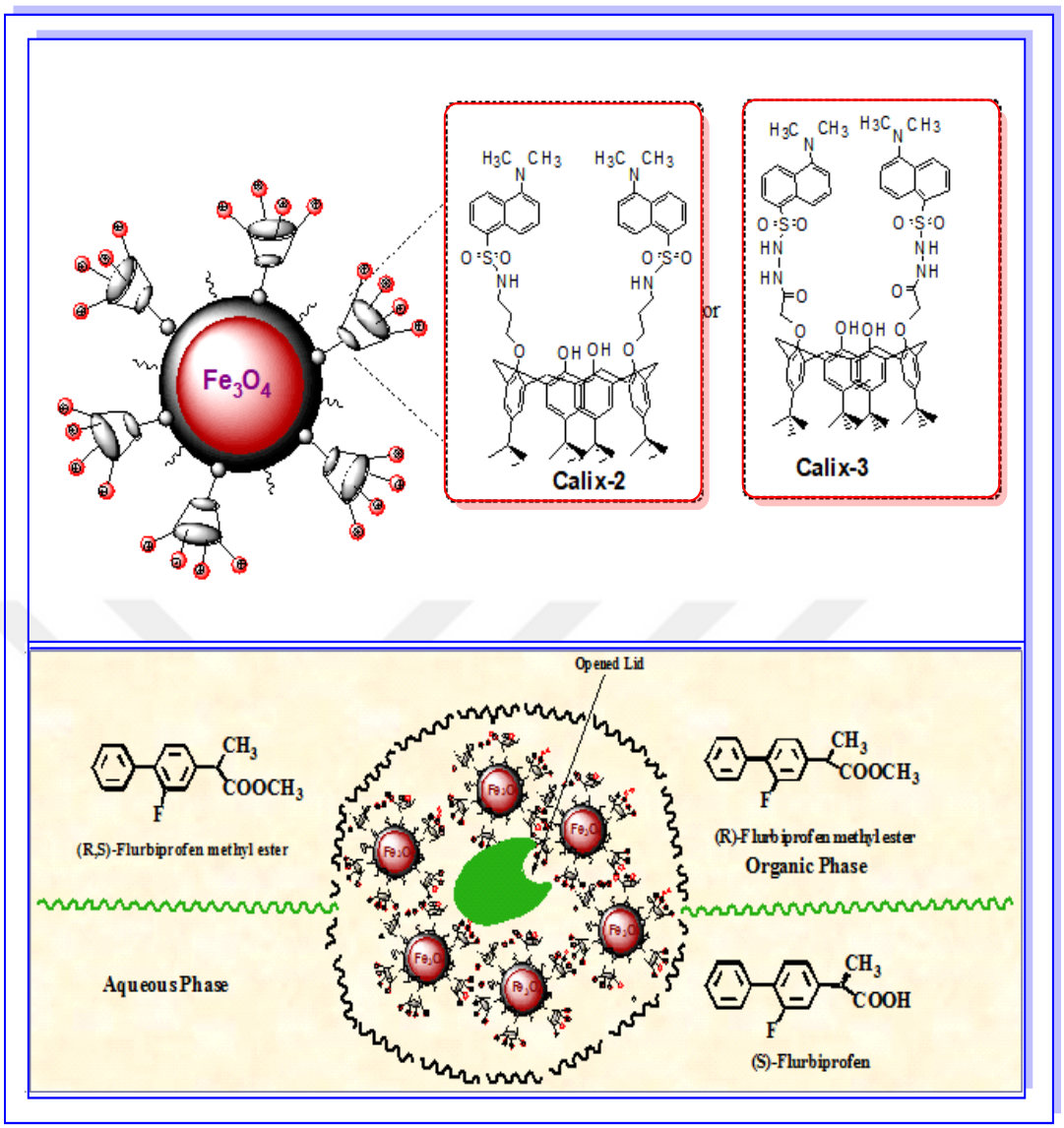
1.1.7.1 Enzim immobilizasyonunda

Kaliksarenler son yıllarda özellikle lipaz enziminin immobilizasyonunda kullanılmaktadır. Lipaz enziminin tekrar kullanımını sağlamak, aktif merkezlerini ve konformasyonunu korumak için farklı kaliksaren türevleri kullanılmıştır. Kaliksarenler halkalı sepet yapılarından dolayı lipazın protein kısmındaki serbest amino asit uçları ile kompleks yaparak enzimin konformasyonunun korunmasında rol oynarlar. Yılmaz ve grubu farklı fonksiyonel grup taşıyan çok sayıdaki kaliksaren türevini enzim immobilizasyonunda kullanmışlardır(Şekil 1.22)(Erdemir ve Yilmaz, 2009b; Sahin ve ark., 2009; Uyanık, 2011; Ozyilmaz ve Sayin, 2013).



Şekil 1.22 Kaliks [4] aren merkapto iki faklı türevi

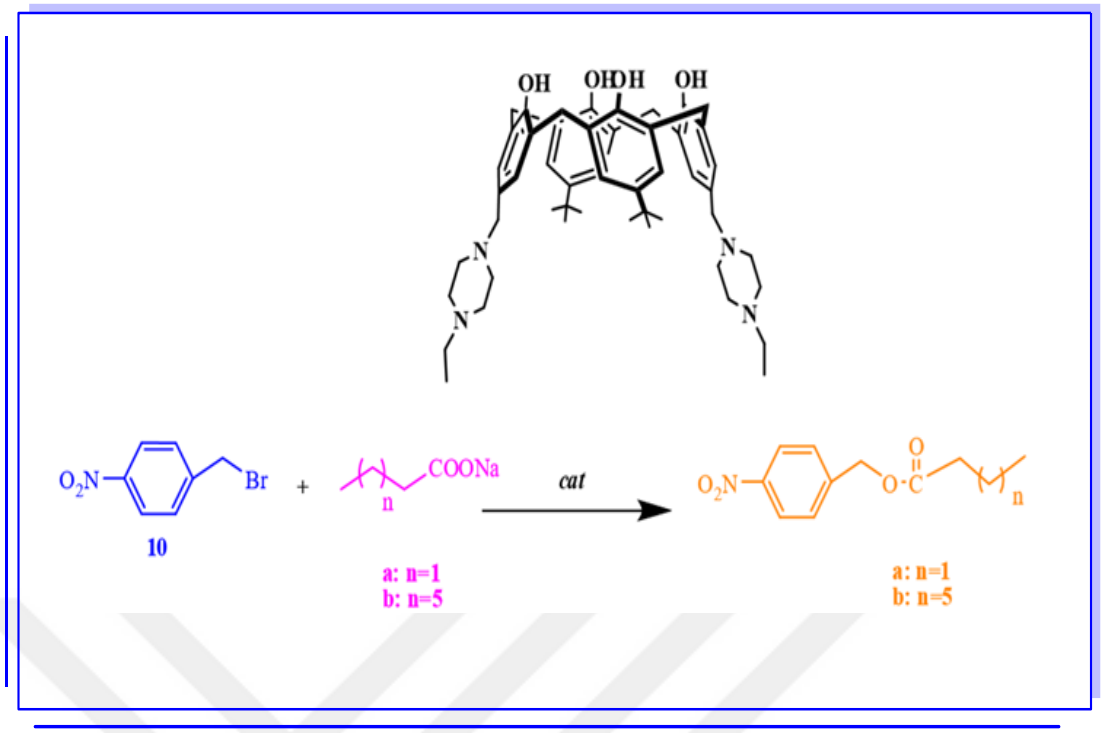
Son yıllarda Ozyılmaz ve arkadaşları, bu konuda yapmış oldukları bir çalışmada (Şekil 1.23) kaliks[4]aren'nin halkalı ve halkalı olmayan iki farklı merkapto türevini lipaz immobilizasyonunda çalışmışlardır ve iyi bir sonuç almışlardır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada lipaz enzimi rasemik florbiprofenin enantioseçimli tepkimelerinde kullanılarak yüksek enantiyoseçimlilik ortaya çıkmıştır (Yildiz ve ark 2017). Bir başka çalışmada ise yapmış oldukları floresans bir bileşik olan dansil grubu uygun koşullarda *p-ter*-butil kaliksarenlere bağlandıktan sonra manyetik Fe_3O_4 ün varlığında enzim immobilizasyonunda kullanarak floresans özellik gösteren bir destek materyali sentezi elde etmişlerdir. Ayrıca hazırlanan bu lipaz immobilize manyetik nanopartiküller rasemik flurbiprofenin enantiyoseçimli tepkimelerinde kullanmıştır. Sonuç olarak yüksek bir enantiyoseçimlilik ve verimle S-flurbiprofen elde edilmiştir (Ozyilmaz ve ark 2019).



Şekil 1.23 Fe3O4@Calix-2 and **Fe3O4@Calix-3** şematik olarak gösterimi

1.1.7.2 Faz Transfer Katalizör olarak kullanılması

Yapılan bir başka çalışmada Akceylan ve Yilmaz, 2011 yılında, faz transfer katalizörü olarak elde edilen kaliks[4]aren diallilamin, *N*-etilpiperazin ve 4-benzilpiperidin bileşiklerinin türevlerini sentezlemişler ve sentezlenenen türevler faz transfer katalizörü olarak kullanmışlardır. Esterleşme reaksiyonunda Şekil 1.24'de kaliks[4]arenin *N*-etilpiperazin türevinin katalizör olarak kullanılan en iyi verim olarak gözlemlemişlerdir.

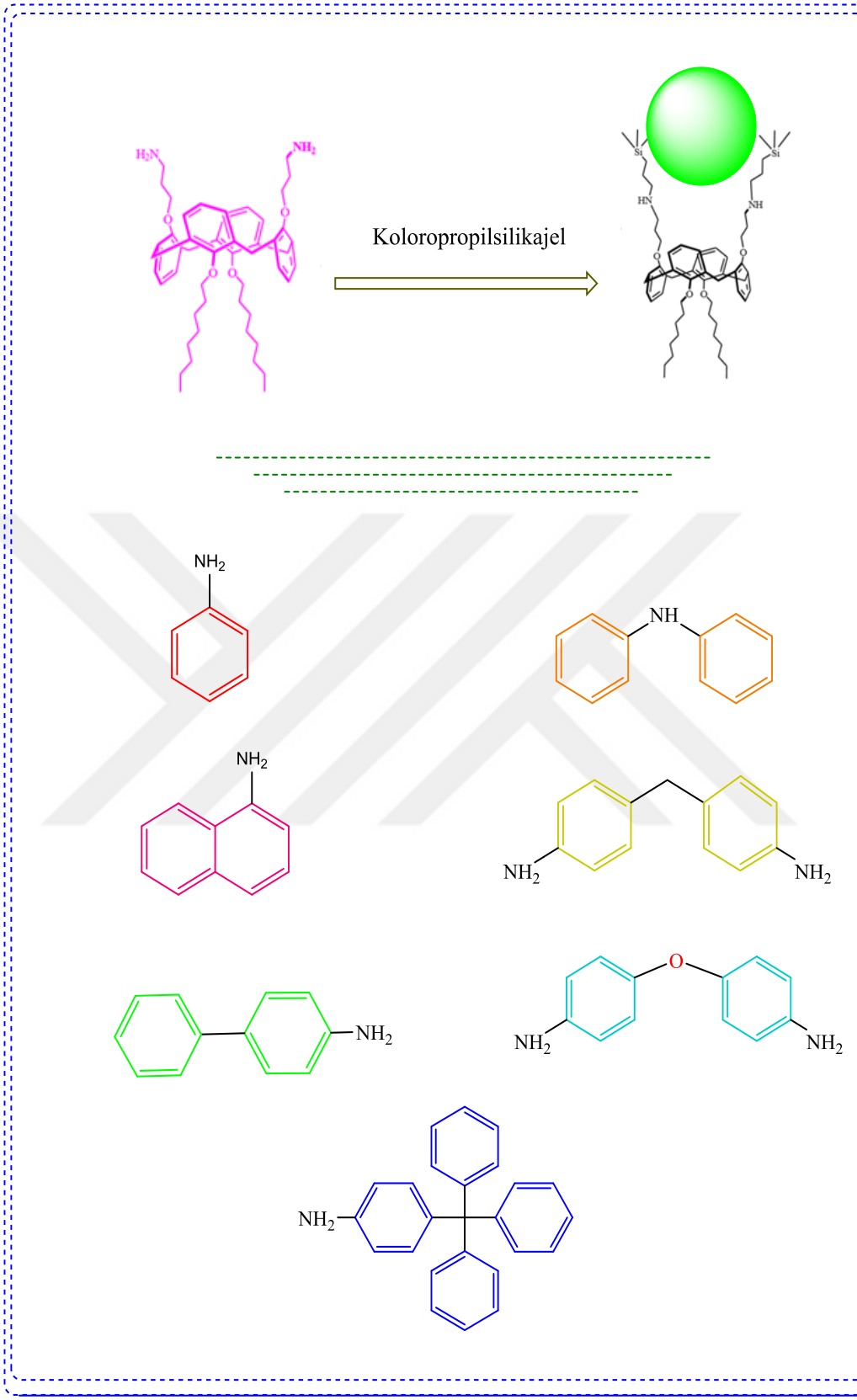


Şekil 1.24 Kaliks[4]arenin esterleşme reaksiyonunda katalizör olarak kullanılması

1.1.7.3 Kromotografi çalışmalarında kolon dolgu maddesi olarak

Sabit faza HPLC için genelde ilave edilen kaliksarenler, hem GC hem de HPLC cihazları için durgun fazlara bağlı kimyasal maddeler olarak kullanılmıştır. Şimdiye kadar kaliksarenlerin durgun faz (kolon dolgu materyali) olarak kullanılmasının yanında aromatik izomerlerin, metal iyonların, amino asitlerin, steroidlerin, nükleik asitlerin ve suda çözünen vitaminler gibi çoğu organik ve anorganik bileşiklerin ayrılmasında kullanılmıştır (Arena ve ark., 1996; Gebauer ve ark., 1998; Sessler ve ark., 1998; Xiao ve ark., 2001; Li ve ark., 2004; Śliwka-Kaszyńska ve ark., 2004; Śliwka-Kaszyńska ve ark., 2006). Yapılan bir çalışmada tarafından 1,3 karşılıklı pozisyonunda olan 25,27-dioktiloksi-26,28-bis-[3-aminopropiloksi]-kaliks[4]areni sentezlemişlerdir.

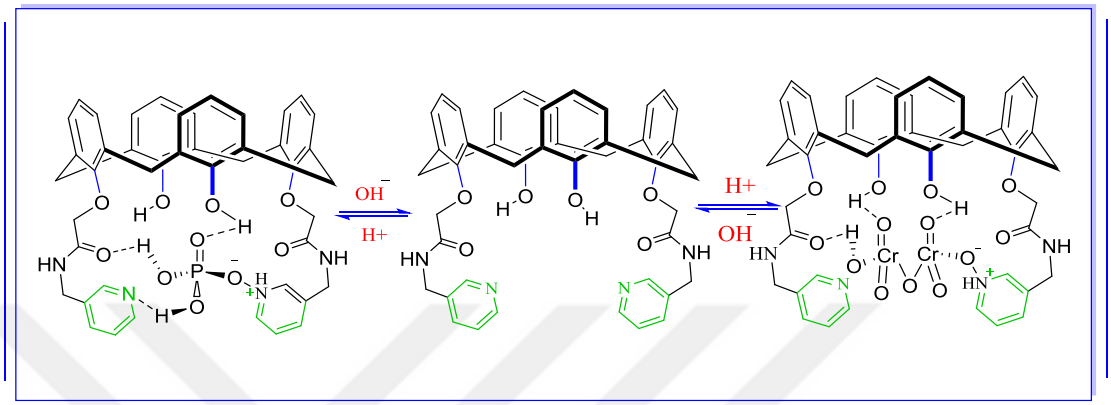
Erdemir ve Yilmaz,(2010) arafından, 1,3 karşılıklı pozisyonunda olan 25, 27-dioktiloksi- 26, 28-bis- [3-aminopropiloksi]- kaliks[4]areni sentezlenip γ-kloropropil silikajel üzerine immobilize edilerek kaliksaren bazlı bir kolon dolgu maddesi ortaya çıkarmış ve. kolon dolgu maddesi bazı fenolik bileşiklerin, aromatik hidrokarbonların, aromatik aminlerin ayrılmasında kullanmıştır(Şekil 1.25).



Şekil 1.25 Aromatik aminleri ayırmada kloropropilsilikajele immobilize edilmiş kaliks[4]aren türevinin kolon dolgu maddesi olarak kullanılması

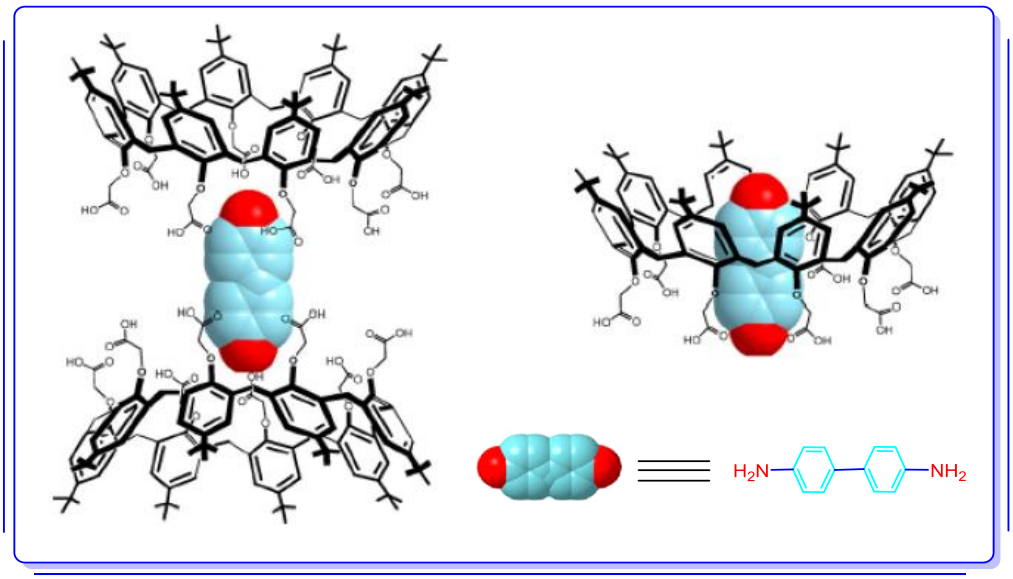
1.1.7.4 İyon ve molekül Taşıma Çalışmalarında Kullanılması

Bayrakcı ve ark bir çalışmasında (Şekil 1.26)'da pridil grubunun kaliks[4]aren'nin amit yapısını oluşturup, dikromat ve fosfat 'iyonlarına karşı anyon kompleks yapma çalışmalarını gerçekleştirilmişlerdir(Ertul ve ark., 2010).



Şekil 1.26 Pridil amit yapılı kaliks[4]aren ve anyon kompleksleri

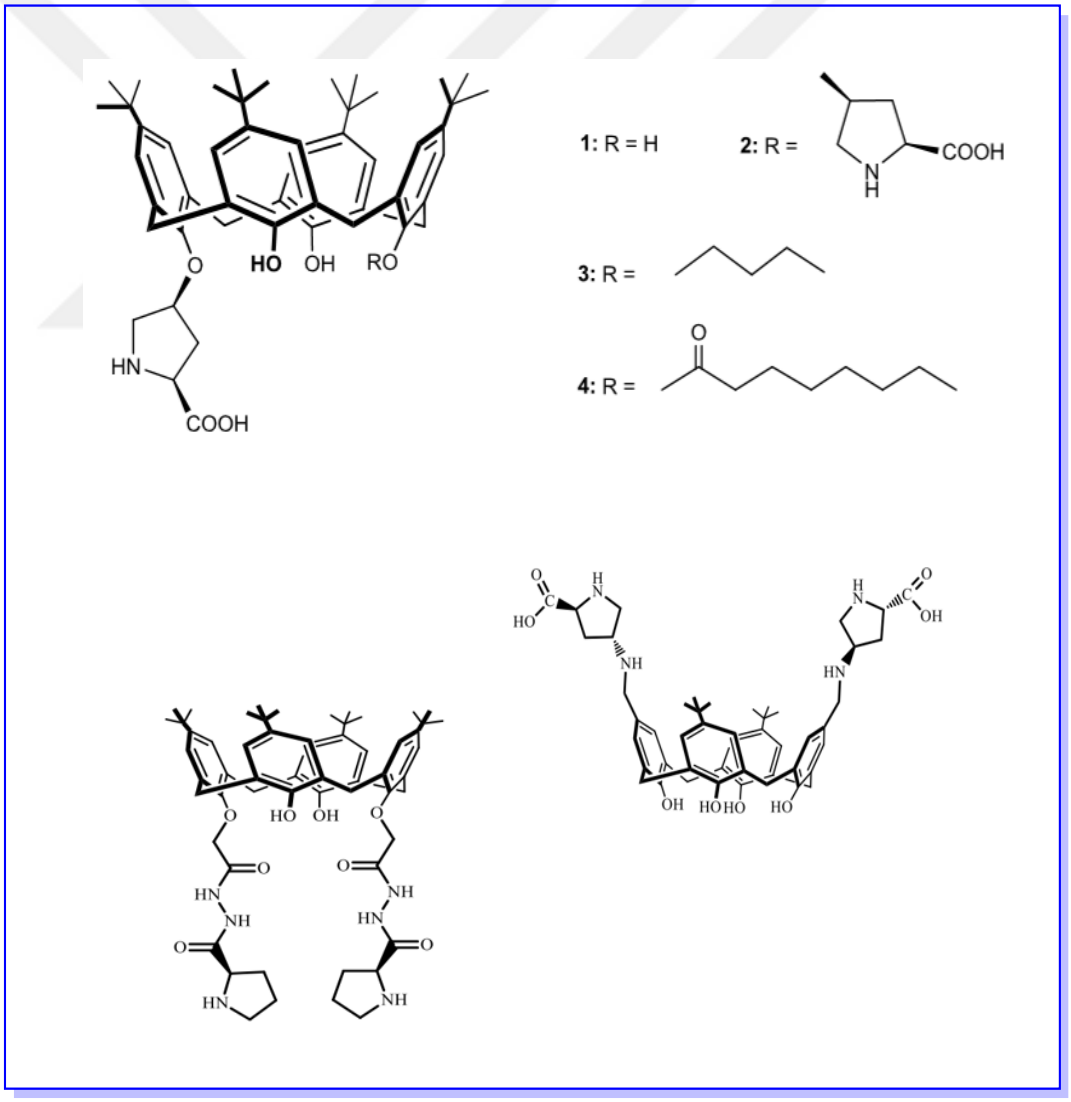
Bir başka çalışmada Yılmaz ve grubu kaliks[4,8]arenin metil esterlerini ve karboksilik asit türevlerini sentezlemişler (Şekil 1.27) ve sulu ortamda kanserojen aromatik amin gruplarını uzaklaştırma çalışmalarında kullanmışlardır (Erdemir ve Yilmaz, 2009a). Bu çalışmada yapmış oldukları amin yapıları ile elde edilen sonuçlardan karboksilik asit türevlerinin güçlü hidrojen bağları yaparak sulu ortamda bulunan aromatik aminlerin etkili bir biçimde taşındığını ispatlamışlardır.



Şekil 1.27 Farklı halka çaplarına sahip kaliksarenlerin karboksil asit yapıları ile aromatik aminlerin muhtemel kompleks yapıları

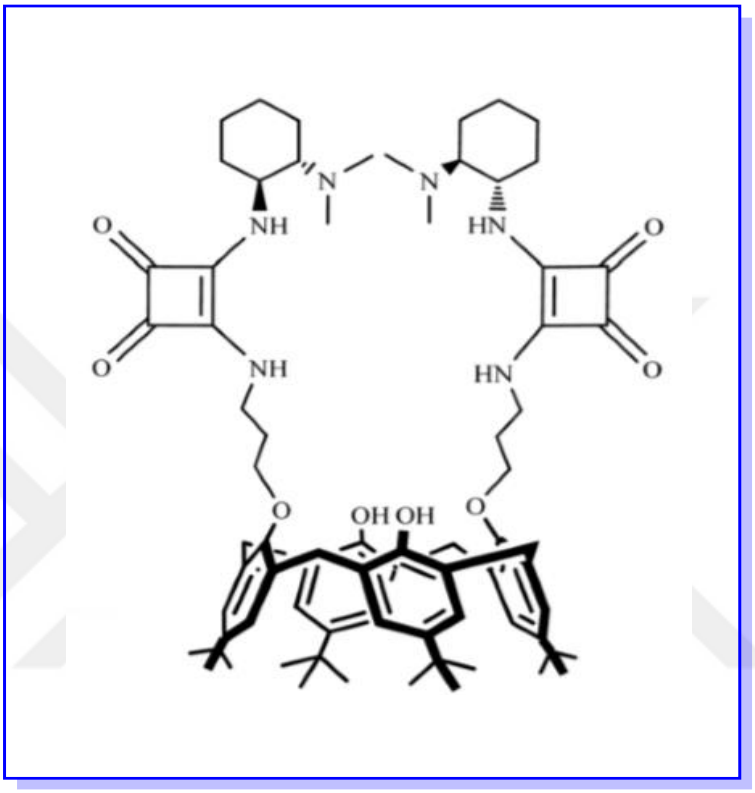
1.1.7.5 Akiral ve kiral katalizör çalışmalarında kaliksarenlerin kullanılması

Bu konuda ilk çalışma 2009 yılında Li ve ark tarafından asimetrik aldol tepkimelerinde kaliks[4]arenin prolin türevi ile yapılan çalışmadır. Daha sonra Yılmaz ve grubu sulu çözeltilerde de asimetrik aldol tepkimeleri gerçekleştirmek amacı ile kaliks[4]aren'i (Şekil 1.28) hem fenolik kısımların para konumundan hem de fenolik-O kısmından L-prolin ile fonksiyonlandırmışlardır. Bu çalışmadan sonra aldol kiral tepkimelerinde kullanmışlardır. Elde edilen kiral kaliksaren türevinin yapılan bu çalışmalarda sulu çözeltilerde hem yüksek diastereoseçimlilik hem de enantiyoseçimlilik gösterdiğini tesbit etmişlerdir (Eymur ve ark 2014; Uyanik ve ark., 2014; Aktaş, 2015).



Şekil 1.28 Aldol reaksiyonunda kullanılan prolin türevi kaliks[4]aren bazlı organokatalizörler ve elde edilen bileşikler

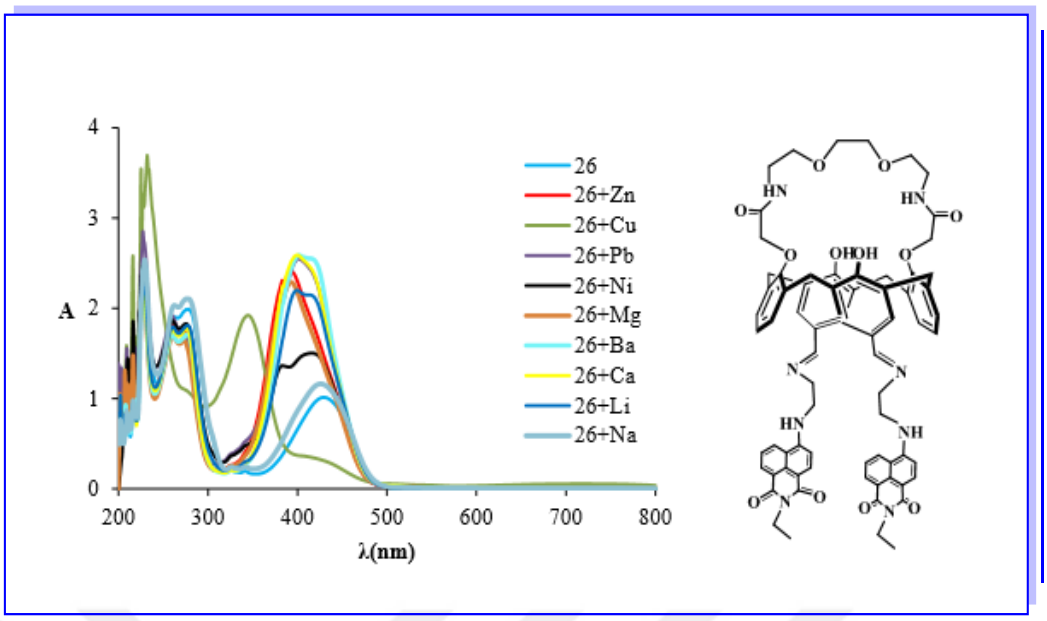
Bu konuda bir başka çalışmada Vural ve ark tarafından p-ter-kaliks[4]arenin skuaramid türevi kullanılarak kiral amin grubu taşıyan bir kaliks[4]aren türevinin sentezlenip, asetilasetonun nitroolefinlerle olan(Şekil 1.29) Michael katılması tepkimesinde organokatalizör olarak kullanmışlardır.



Şekil 1.29 Skuaramit türevli kaliks[4]arenin organokatalizör olarak kullanılması

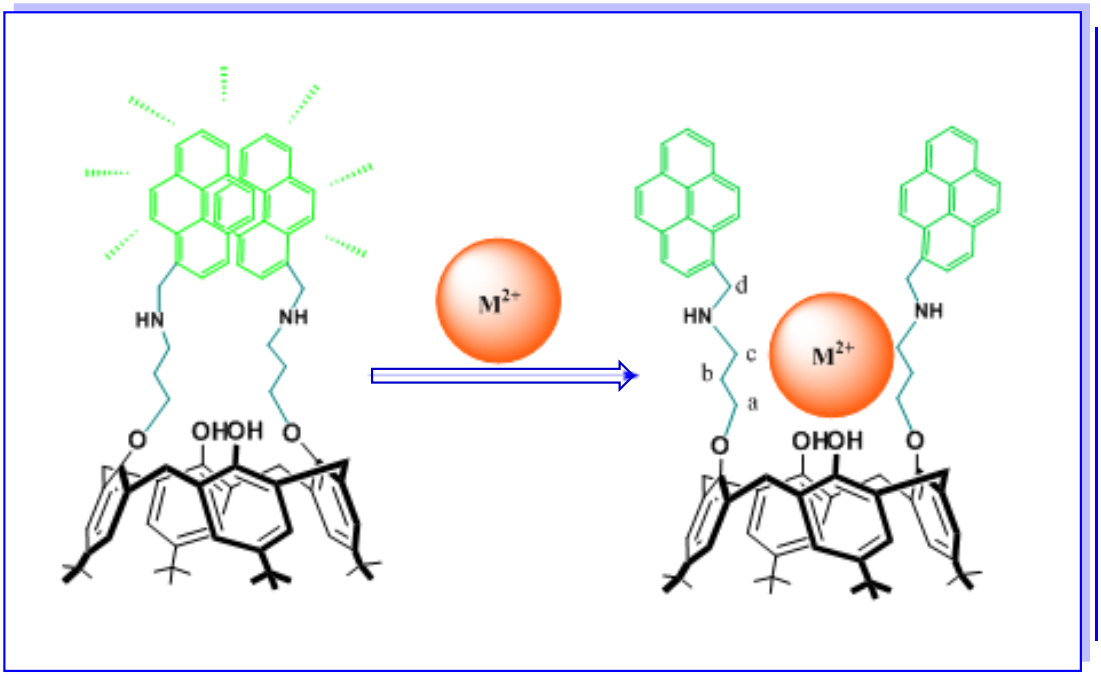
1.1.7.6 Sensör ve membran çalışmalarında kaliksarenler

Yapılan bir çalışmada Sahin ve Yilmaz,(2012) tarafından kaliks[4]aren naftilimit türevi elde edilip, bu yapının metal iyonlarına(Şekil 1.30) karşı ilgisini floresans özelliği dolayısıyla gözlemlemişlerdir. Elde ettikleri bileşiğin Mg^{+2}, Ni^{+2}, Ba^{+2}, Pb^{+2}, Zn^{+2}, Cu^{+2} ve Li^{+} , Na^{+} metal iyonlarına karşı duyarlılığını incelemişler ve en çok Cu^{+2} iyonuna karşı duyarlı olduğunu gözlenmişlerdir (Sahin ve Yilmaz, 2012).



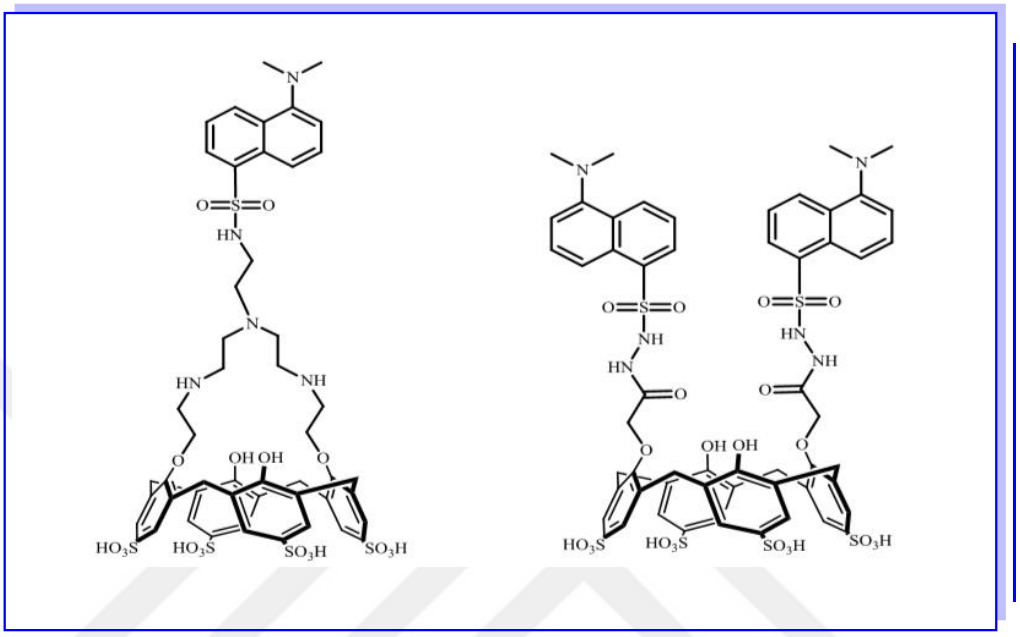
Şekil 1.30 Cu+2 iyonuna karşı duyarlı naftilamit sübstitüe kaliks[4]aren bileşiği

Sahin ve Yılmaz., (2011) bir diğer çalışmalarında ise floresans özellikte piren fonksiyonel grubu taşıyan *p-ter*-bütilkaliks[4]aren bileşiğini sentezleyerek metal iyonu kompleksleşme çalışmalarında kullanmışlar ve bu bileşiğin Cu^{+2} ve Pb^{+2} iyonlarına karşı seçimli kimyasal sensör olduğunu göstermişlerdir(Şekil 1.31).



Şekil 1.31 Pb^{+2} ve Cu^{+2} iyonu için sensör özellikleri kaliks[4]aren

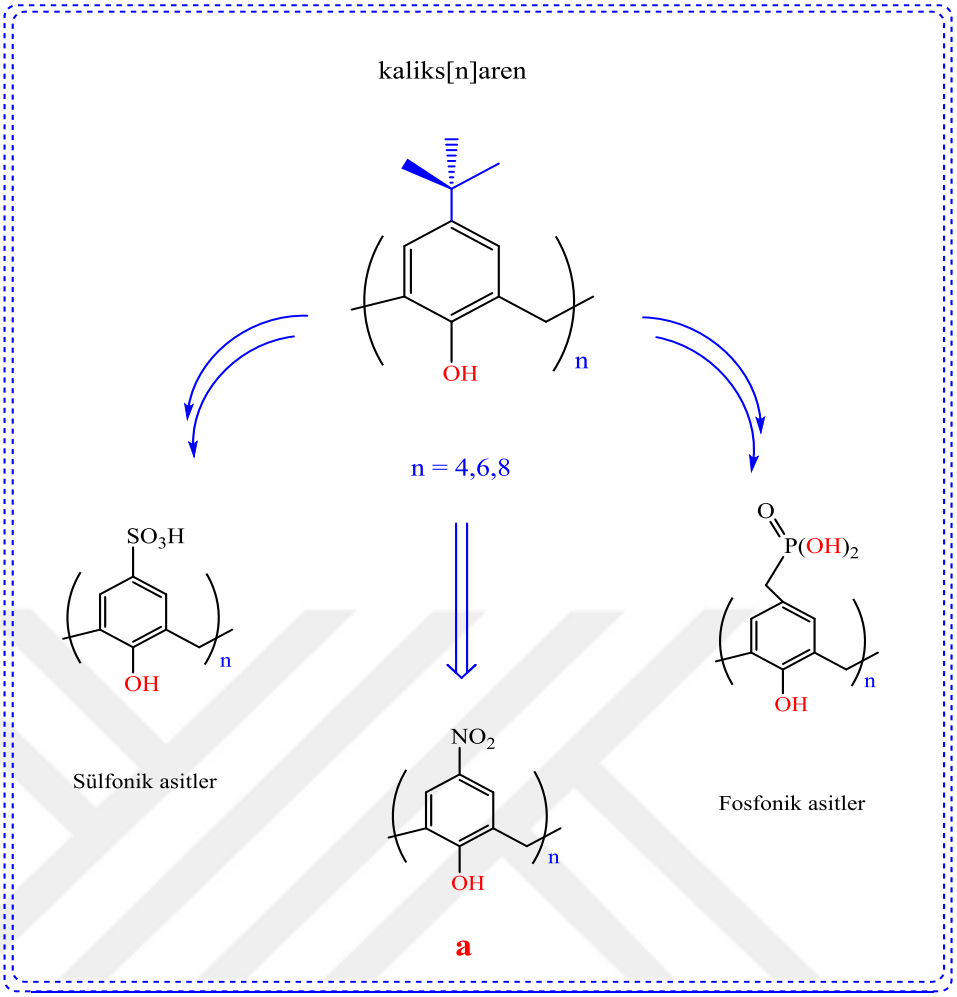
Son yıllarda yapılan bir çalışmada Yılmaz ve grubu dansil türevli kaliks[4]arenleri, sülfoluyarak suda çözünmesini sağlamışlardır (Şekil 1.32). Bu bileşiği Hg^{+2} sensörü olduğunu bulmuşlar ve canlı hücrede seçimli bir sensör olabileceğini tespit etmişlerdir (Oguz ve ark 2017).

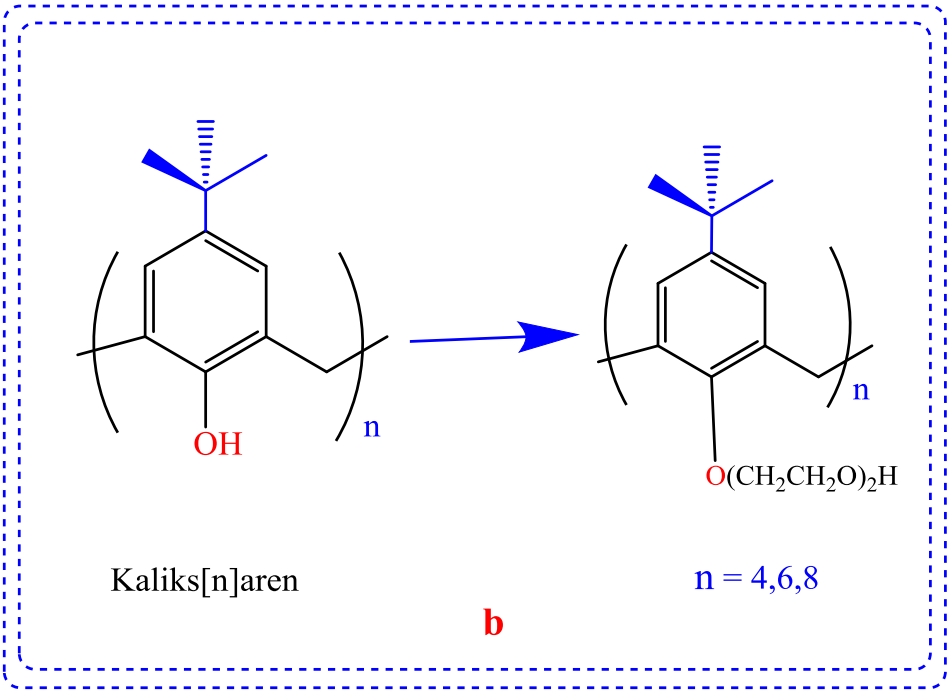


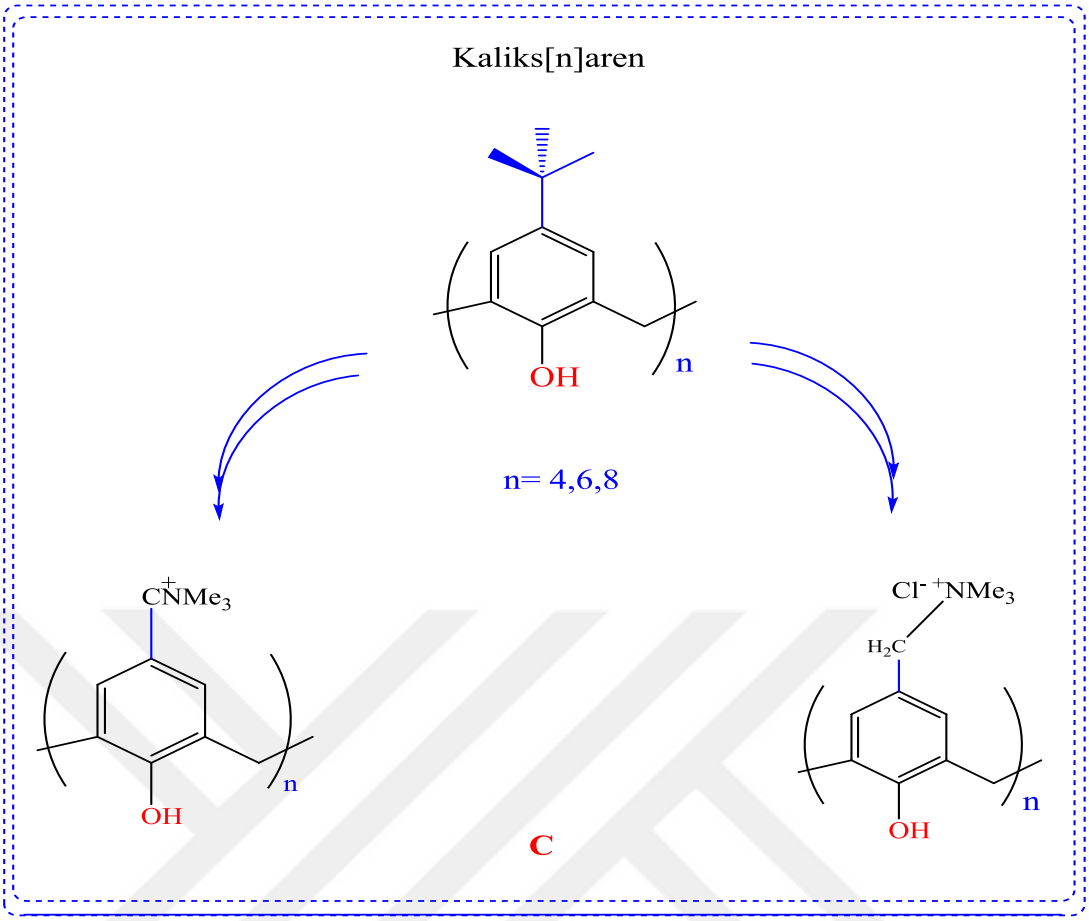
Şekil 1.32 Sülfo kaliks[4]aren dansil türevleri

1.1.8 Suda Çözünen Kaliksarenler

Biyofarmokolojik uygulamalarda, kaliksarenlerin suda çözünmediği için kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle suda çözünen kaliksaren bileşiklerinin sentezlenmesi için birden fazla yöntemler geliştirilmiştir. Şekil 1.33'de göstermiş fenolik-O üzerinden veya fenolik birimlerin *para* konumundan kaliksaren moleküllerinin primer amin grupları veya tetraalkilamonyum grupları gibi katyonik, fosfonat, karboksilat veya sülfonat grupları gibi negatif, polioksoetilen veya şeker gibi yüksek hidrofilik gruplara sahip nötral yapıların fonksiyonlandırılmasıyla sudaki çözünürlüğü arttırılmaya çalışılmıştır.


kaliks[n]aren
OH
n
n = 4,6,8
SO3H
OH
n
Sülfonik asitler
O
P(OH)2
OH
n
Fosfonik asitler
NO2
OH
n
a

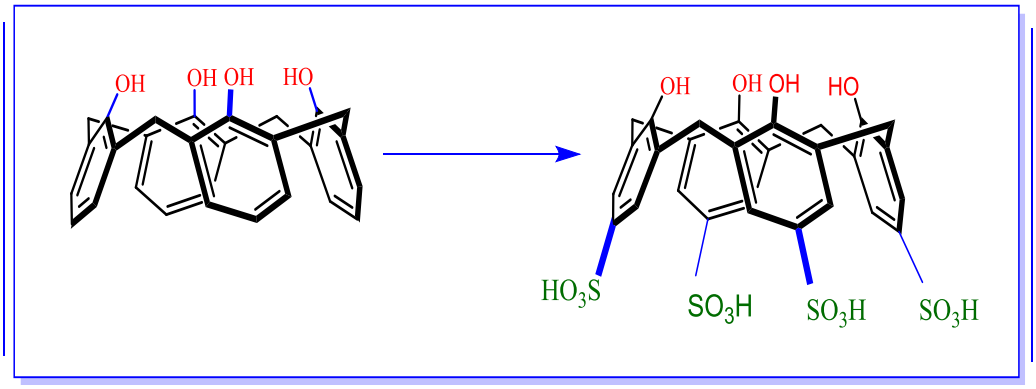

OH
n
n
O(CH2CH2O)2H
Kaliks[n]aren
n = 4,6,8
b



Şekil 1.33 (a) Suda çözünen anyonik kaliksarenler **(b)** Suda çözünen nötral kaliksarenler **(c)** Suda çözünen katyonik kaliksarenler

1.1.8.1 Kaliksarenler Sülfonik asit Türevi

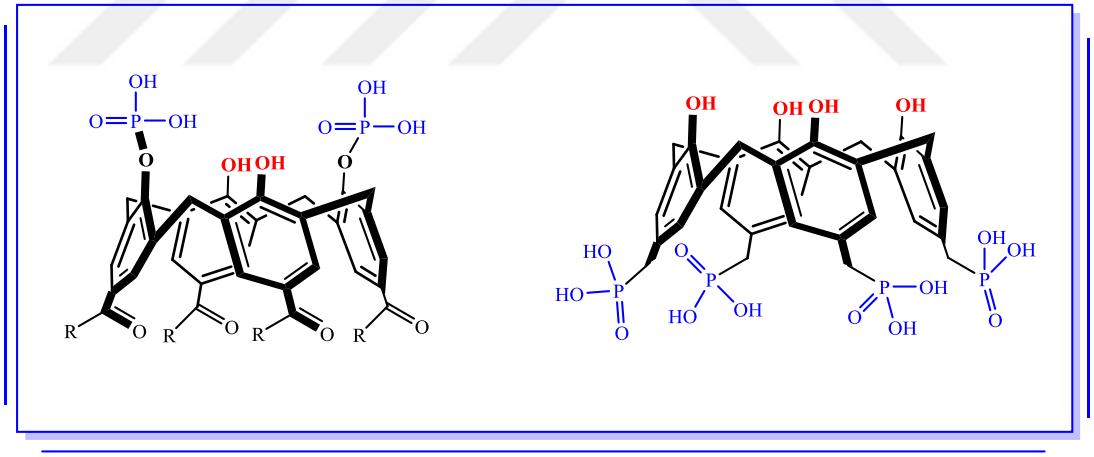
Şekil 1.34'de kaliksaren bileşikleri en yaygın suda çözünen yapıları p-sülfonato kaliks[n]arenler olarak tespit edilmiştir. Bunun nedeni bu bileşikler suda her pH değerinde çözünürler ve bu yüzden biyokimyadaki kullanımları diğerlerine göre daha yaygındır. Bu bileşikler suda az çözünen birçok ilacın ve biyolojik materyalin, sudaki çözünürlüğünün artırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (Atwood ve Bott, 1991).



Şekil 1.34 Suda çözünen kaliks[4]aren sülfonik asit

1.1.8.2 Kaliks[n]aren Fosfonik asit Türevi

Fosfonato kaliksarenler, sentetik prosedürün zorluğundan ve karmaşıklığından dolayı suda çözünen kaliksarenlerin en az ilgi görenidir. Ayrıca bu durumu aşmak için Şekil 1.35'da gösterilmiş kaliksarenlerin hem p-konumundan hem de fenolik-O'dan yola çıkarak birden fazla sentetik prosedür ortaya konulmuştur (Almi ve ark., 1989; Shahgaldian ve ark., 2001; Bayrakcı ve ark., 2011c; Bayrakcı, 2012).

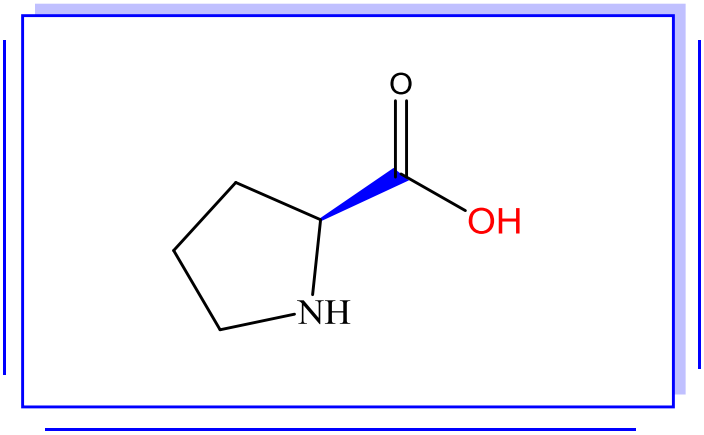


Şekil 1.35 Farklı yöntemlerle sentezlenen fenolik-O ve para kaliksfosfonatları

1.2 L- prolin

"$C_5H_9N0_2$" kimyasal formülüne sahip olan prolin, proteinlerin yapısında eşsiz bir bileşik tanıtılmış(Şekil 1.36). L-Prolin aslında, proteinlerin yapısını oluşturan yirmi ana amino asitten biri olarak bilinmesine rağmen, prolin bir amino asit değil bir immünoasittir. Prolin sekonder amin fonksiyonalitesi olan tek doğal aminoasit belirlenmiş. Ayrıca yapısında bulunan azot atomunun pKa değeri diğer

aminoasitlerden yüksek olduğundan dolayı nükleofilik değeri de yüksektir (Sukumaran ve Hanefeld, 2005).



Şekil 1.36 L-prolin molekül şekili (α-aminoasit)

L-Prolin'in bir organokatalizör olarak tercih ediliyor aşağda sıralayan en önemli sebeplerden dolayı:

- Suda çözünür.
- Toksik olmayıp ucuzdur.
- Her iki enantiyomerine saf halde ulaşılabilir.
- Su kullanılarak reaksiyon karışımından kolaylıkla uzaklaştırılabilir.
- Enantiyoselektif reaksiyonlarda oldukça verimli sonuçların elde edilmesini sağlar.
- Prolin ile gerçekleşen reaksiyonlar inert ortam şartları gerektirmez ve bu reaksiyonlar oda sıcaklığında gerçekleşir.
- Ön modifikasyon gerektirmez.
- Ayrıca reaksiyonlar endüstriyel ölçekte gerçekleştirilebilir.

Organokatalitik asimetrik sentez konusu araştırmacılar tarafından faaliyetleri içerisinde prolin temelli organokataliz reaksiyonlar aşağıda sıralanmış:

1) α-Oxidasyonu
2) α-Aminasyonu
3) α–Sülfenilasyonu
4) α –Halojenasyonu
5) Aldol Reaksiyonları

6) Mannich reaksiyonları

7) Michael Katılma reaksiyonları

8) Siklokatılma reaksiyonları

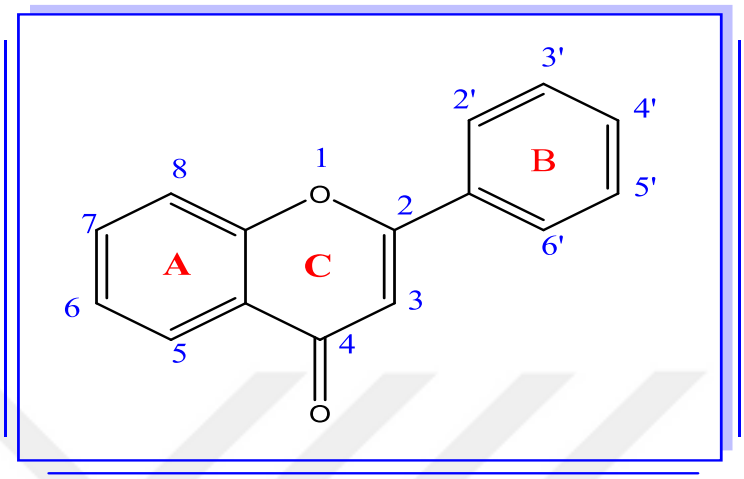
9) C-C bağ oluşumu, epoksidasyon, oksidasyon ve indirgeme gibi çeşitli reaksiyonlardır(List ve ark. 2000).

Bu tez çalışmada kaliks[4,8]arenleri Mannich reaksiyonun koşularından kullanarak kaliks[4,8]are L-prolini sentezldik ve ayrıca su da çözülmeyen kaliks[4,8]arena su da çözünen hala dönüştürdük.

1.3 Flavonoidler

Flavonoidler doğal yollardan oluşan polifenollerden biridir(Pikulski ve Brodbelt, 2003). Düşük molekül ağırlığına sahiplerdir. İnsan sağlığı için olumlu etkileri olduğu bilinen bitkilerde bulunan doğal maddelerdir (So ve ark., 1997; Sghaier ve ark., 2011). Flavonoidler, antioksidan, antibakteriyel antiviral ve antimikrobiyal, özellikler göstermektedir (Pikulski ve Brodbelt, 2003). Antioksidan etkiye sahip olan flavonoidler içeceklerde bulunan aromatik pigment maddeler tanınmışlardır. Bunlara ek olarak flavonoidler, fizyolojik düzenleyici, hücre döngüsünün inhibitörleri çalışılmış ve sonra hücrenin içinde kimyasal haberci olarak görev yapmaktadırlar. Flavonoidlerin, antioksidan etkisi olmasının yanında daha farklı diğer özellikleri de sahiplerdir. FlaSvonoidlerin insan vücudunda eksik olması durumunda iskelet kemiği yaralanmaları, kanser, yaşlanma, inflamasyonu belirlemişlerdir. Ayrıca nörodejenaratif hastalıklar olan Parkinson ve alzheirmer gibi hastalıklarla ilişkili olduğu ispatlamışlardır (So ve ark., 1997; Sgha'er ve ark., 2011). İlk kez 1936 yılında flavonoidler insanların kalp sağlığını korumak için dikkat çekmiştir. Daha sonra bitkisel besinlerde bulunan diğer flavonoidler de incelemişlerdir (Cooray ve ark., 2004). Flavonoidler, sarı renkli Latincede sarı anlamında kullanılan "flavus" kelimesinden türetilerek flavonoid adını belirlemişlerdir. Adlandırması, 2-fenil benzopiron(difenilpropan) olarak kabul etmişlerdir. Yapısı 15 karbon atomundan oluşur ve tamamının temel yapısında C_6-C_3-C_6 bulunan konfigurasyonunda dizilmiştir. Flavoidler: iki aromatik halkadan ve birde üçlü karbon halkasından oluşur. Kolay adlandırılması için A, B ve C halkaları olarak belirtilir ve yapılarının sabebıyle polifenolik maddeler olarak tanıtılmıştır ve ayrıca flavonoidleri

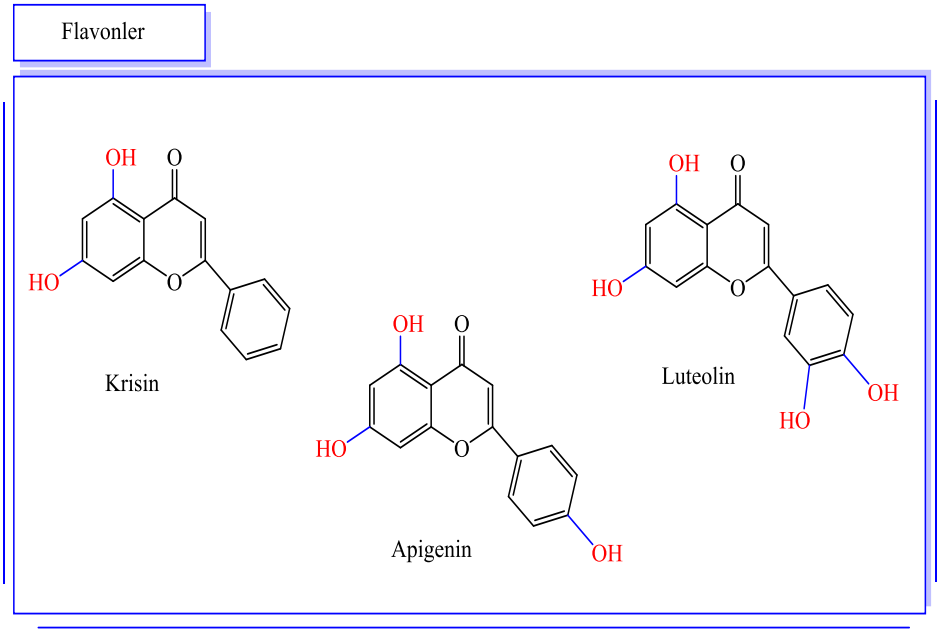
P vitamini kabul etmişlerdi (Kahraman ve ark., 2002; Shimoda ve ark., 2008; Nalini ve ark., 2012). Flavononlardan, narenciye için kullanıldığı söylenmektedir (Kahraman ve ark., 2002). Flavonoidlerin temelini oluşturan "flavan çekirdeği" (Şekil 1.37) göstermektedir.



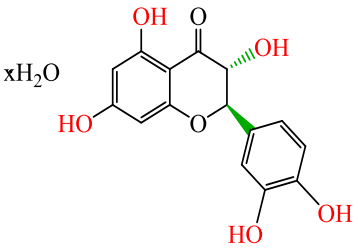
Şekil 1.37 Flavonoidlerin genel yapısı

5000'den fazla flavonoid'in olduğu tespit edilmiştir (Cutler ve ark., 2008). Ayrıca 10'dan daha fazla alt gruplara ayrılmaktadır (Wang ve ark., 2009). Aynı zamanda moleküler durumuna göre (Şekil 1.38) 6 sınıfa bölünmüştür (Cutler ve ark., 2008 ; Wang ve ark., 2009; Gibellini ve ark., 2011).

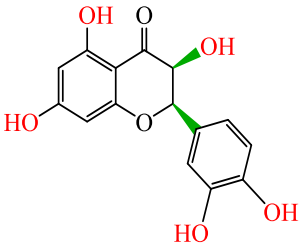
1.3.1 Flavonoidlerin çeşitleri



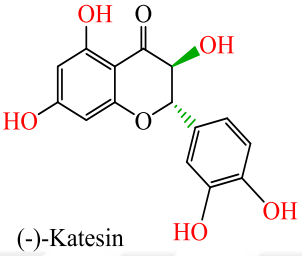
Flavanoller



(+)-Katesin Hidrat

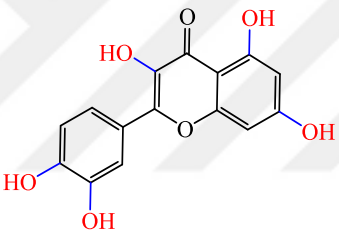


(-)-Epikatesin

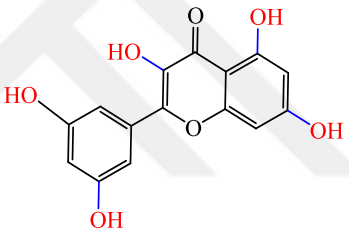


(-)-Katesin

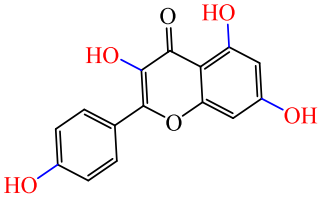
Flavonoller



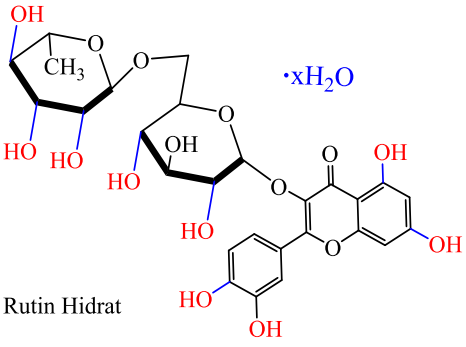
Kuersetin



Morin

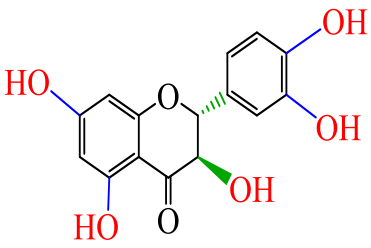


Kaemferol

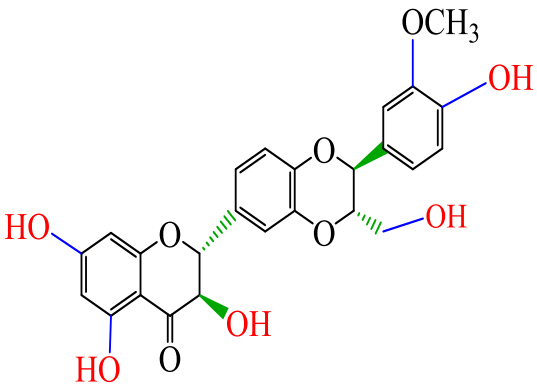


Rutin Hidrat

Dihidroflanoller

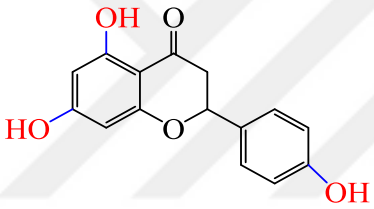


Taksifolin

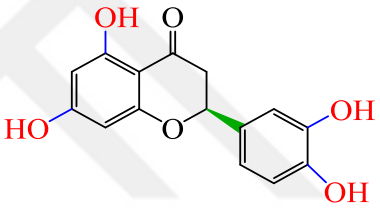


Slibin

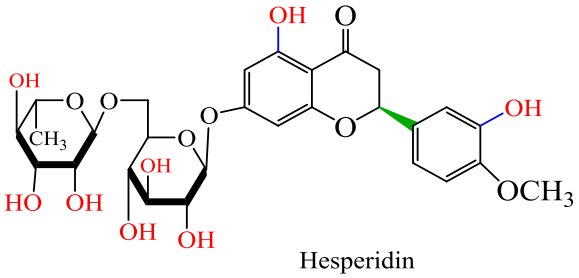
Flavanonlar



(+,-)-Narincen

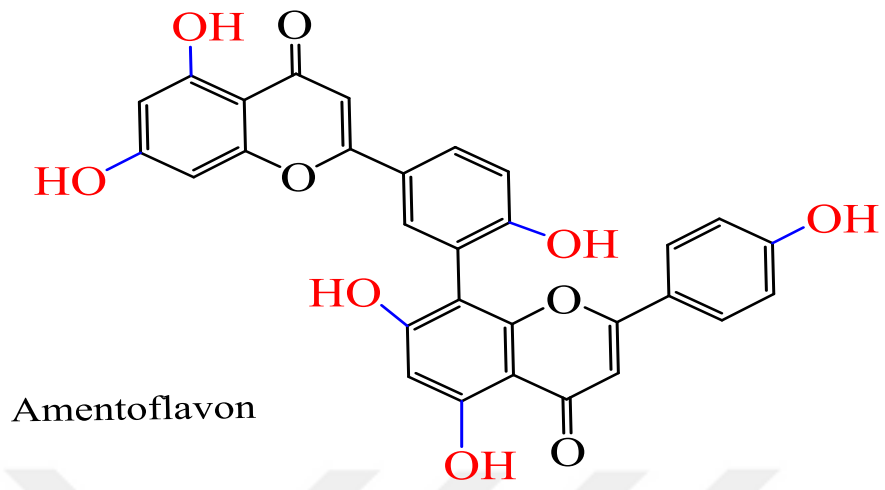


Eriodiktol



Hesperidin

Biflavonoidler



Amentoflavon

Şekil 1.38 Flavonoid çeşitleri

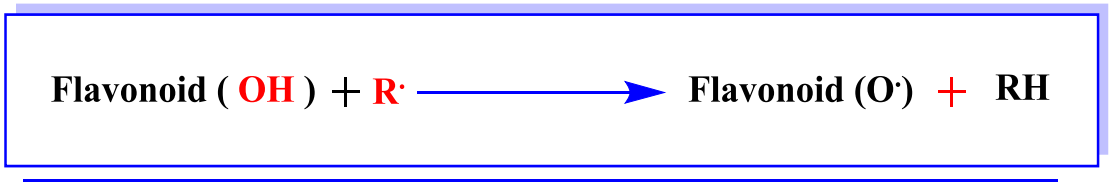
Biz bu tez çalışmasında, flavonoller grubundan kuersetin ve morin bileşiğiinin sudaki çözünürlüğü oldukça az ve kullanımı oldukça sınırlıdır. Bu durum göz önüne alınarak suda çözünenen kaliksarenler sentezlenerek konuk-konak türü kompleksleşmesi incelendi.

1.3.2 Flavonoidlerin Etki Alanları

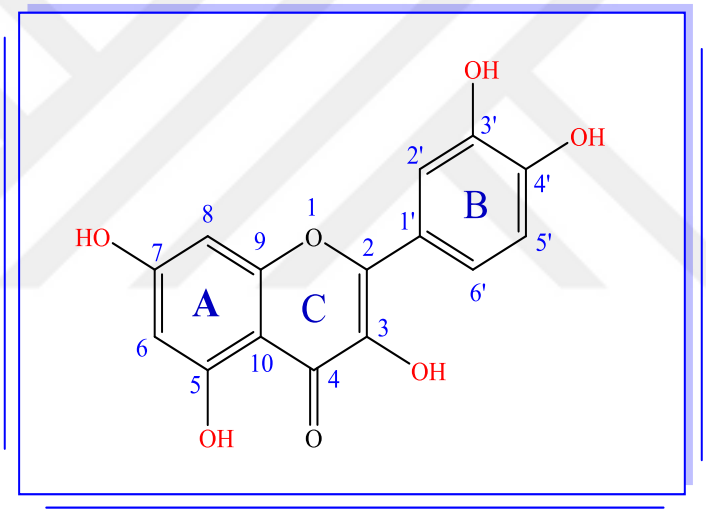
İnsan sağlığı için flavonoidler birden çok olumlu etkileri olduğu bulunmuştur. Bunlar; iltihap önleyici (Shivji ve ark., 1996), antiviral (Pikulski ve Brodbelt, 2003), kolesterol düşürücü (Santas ve ark., 1999), antialerjik (Matsuo ve ark., 1996), antimutagenik(Yamada ve Tomita, 1994), antibakteriyel (Hamilton- Miller, 1995), antikanser (Han ve ark., 1997), ve antioksidan (Mıura ve ark., 1995) özellikleri bulunmaktadır. Kalp krizi riskini minimize edici yönde etki gösterir(Pimenta ve ark., 2006). Bu etkilerin tamamının, flavonoidlerin antioksidan özellik göstermeleri ile alakalı olduğunu bildirmişlerdir. Özelliklerini radikaller ile reaksiyona girerek onları etkisiz yapmaktadırlar.

Flavonoidlerin, etki mekanizmaları; Flavonoidler, Süperoksit radikali (O2-), Singlet oksijeni (1O2) ve hidroksil radikalini (.OH) etkisini yok etmektedir(Husain ve ark., 1987; Robak ve Gryglewski, 1988; Bors ve ark., 1990; Morel ve ark.,

1993).Alkoksil radikalini (RO-) ve peroksil radikalini (ROO-) flavonoidler yakalar, lipid peroksil (LOO-) zincirini kırarlar (Moroney ve ark., 1988; Ratty ve Das, 1988; Frankel ve ark., 1993; Morel ve ark., 1993; Elangovan ve ark., 1994; Skaper ve ark., 1997). Flavonoidlerin reaktif oksijen yakalama işlemi aşağıda göstermektdir.



Flavonoidlerdeki antioksidan ve serbest radikal yakalama özellikleri, yapılarında bulunan üç gruptan kaynaklanmaktadır(Bors ve ark., 1990).



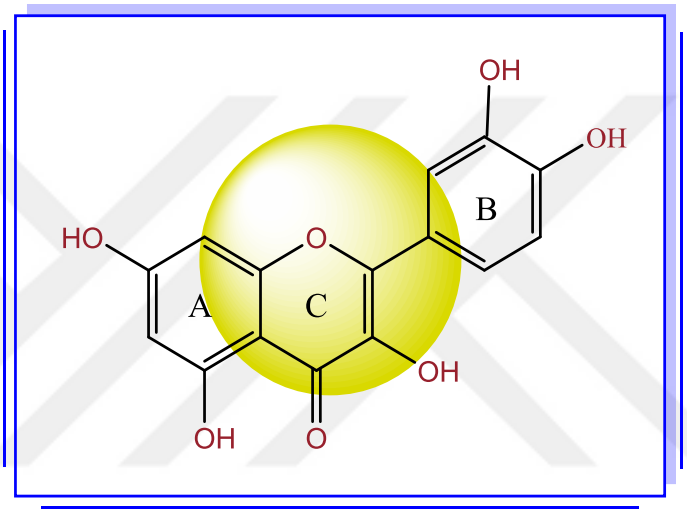
Şekil 1.39 Flavonoidlerin biri olan (kuersetin) yapısı

Şekil 1.39'de gösterilen B halkasında bulunan o-dihidroksi (kateşol), grubu radikalların hedef kısmıdır. (C) halkasında bulunan 4-okzo grubuyla 2,3 çift bağı elektron delokalizasyonu için uygundur. (A ve C) halkasında bulunan 3 ve 5 hidroksil grupları ise maksimal radikal tutma için uygundur.

Üç fonksiyonel grubuda kuersetinde göstermektedir. Üç gruba sahip olan flavonoidler maksimum aktivite göstermektedir. Ayrıca eksik olan gruplar ise aktivitelerinin daha düşük olduğu gözlenmektedir(Ratty ve Das, 1988).

1.3.3 Kuersetin

Bir flavonoid bileşik olan kuersetin bitkilerde, özellikle meyve, sebzelerde yüksek oranda bulunur (Manach ve ark., 2004). Başta turpgiller, domates, elma, yaban mersini ve üzüm olmak üzere farklı bitkilerde ve bir çok besinde belirlenmiştir (Kelly, 2011). Bitkiler içinde, yüksek oranda kuersetin bulunduranların başında soğan gelmektedir. Şeker grupları flavonoidlerin yapısında sayısı ne kadar çok olursa kuersetinin sudaki çözünürlüğü o oranda artmaktadır (Moon ve ark., 2008). İsimlendirilmesi (Şekil 1.40) (3,3',4',5,7-pentahidroksflavon) olarak yapılmaktadır.



Şekil 1.40 Kuersetinin yapısı

Kanser hücrelerinde kuersetin toksik etki gösterir ancak normal hücrelere daha az toksik veya toksik değildir. Ayrıca kanser tedavisinde kullanma eğiliminde olduğu nettir. Kuersetin hem antikanser etkisini gösterir ve aynı zamanda hedeflenen dokuya daha çabuk erişmesini, sağlamak için yeni araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca kuersetinle yapılan çalışmalarda kullanılan kaliksarenler ile antikanser etkisini yükseltmektedir. Bu çalışmada biyoyararlanımının artması ve kullanılan dozun azaltılması gibi sonuçlara neden olmuştur(Moretti ve ark., 2016; Suksiriworapong ve ark., 2016). Kuersetin türevlerinin elde edilmesi, hem toksisitenin azalabileceği hem de etkinliğin ve biyoyararlanımının artırılabileceğini ortaya çıkarmaktadır(Chen ve Lin, 2015; Ravishankar ve ark., 2015).

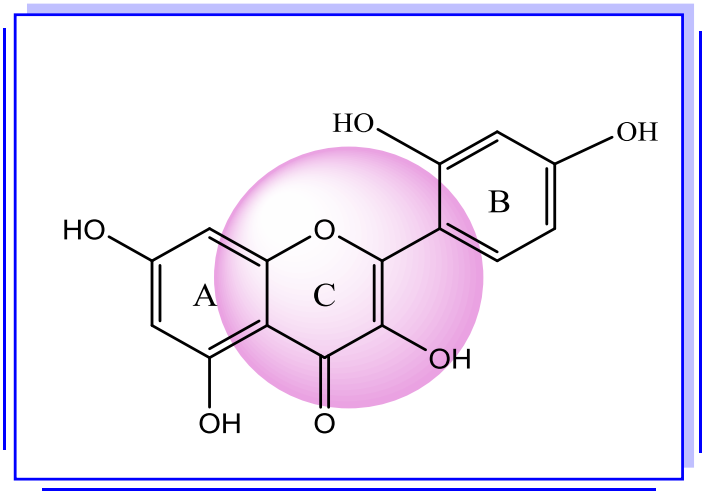
1.3.3.1 Kuersetin bileşiğinin fiziksel özellikler

Kuersetinin kapalı formülü ; $C_{15}H_{10}O_7$ belirlenmiştir. Kuersetinin molekül ağırlığı 302.24 g/mol dür. Erime noktası 314 ^{0}C olup içerisinde bulunan atomlar yüzde miktarı % 65,19 C, % 3,34 H dir ve ≥ 95 saflık tayın edelmiş. Uv spektroskopisinde maksimum 253 ve 374 nm dalga boyu vermektedir. Kuersetin, etanol, metanol ve aseton gibi çözücülerde çözünmektedir. Önemli olarak suda ise hemen hemen hiç çözünmemektedir. Görünümü katı toz halinde olup hardal sarısı renktedir. Ayrıca saklama koşulları ise güneş ışığından uzak tutulmalı ve buz dolabında +4 0C'de muhafaza edilmelidir(Stringer ve ark., 2001)..

Flavon bileşiği olan kuersetin doğada bitki çayları olarak bilinmektedir. Bu bitki çayları eczacılığın farklı alanlarında (Knekt ve ark., 1996; Garcia-Closas ve ark., 1998), biyokimyada (Dean ve ark., 1966), gıda kimyasında (Miller ve Schreier, 1985) kullanılmaktadır. Aynı zamanda kuersetin kalp hastalıkları, akçiğer kanseri riskini minimize etmektedir (Hertog ve ark., 1993).

1.3.4 Morin

Morin, doğal bir polifenol (3, 5, 7, 20, 40-pentahidroksiflavon) adlandırılmıştır (Khokhar ve ark., 2018) (Şekil 1.41) Morin, A halkasında bir resorsinol parçasına (C5 ve C7'deki hidroksil grupları), C halkasında bir katekol parçasına (C2 ve C4 at'deki hidroksil grupları) ve C3'te bir hidroksil grubuna, C4 ve bir C2'de bir keto grubuna sahiptir. B halkasında C3 çift bağlıdır.



Şekil 1.41 Morinin yapısı

Morin içinde bulunan 3 ve 4 'pozisyonlarındaki hidroksil grupları elektrokimyasal olarak oksitlenebilir ve karşılık gelen kinonları oluşturur. A halkasında bulunan gruplar 5,7 dihidroksiden bir m-kinon oluşturulamaz. Morinin bir diğer önemli yapısal özelliği C2, C3 çift bağının, B halkasından elektron delokalizasyonunu arttıran 4. pozisyonda C, O ile konjugasyonda olmasıdır (Jacob ve ark., 2011).

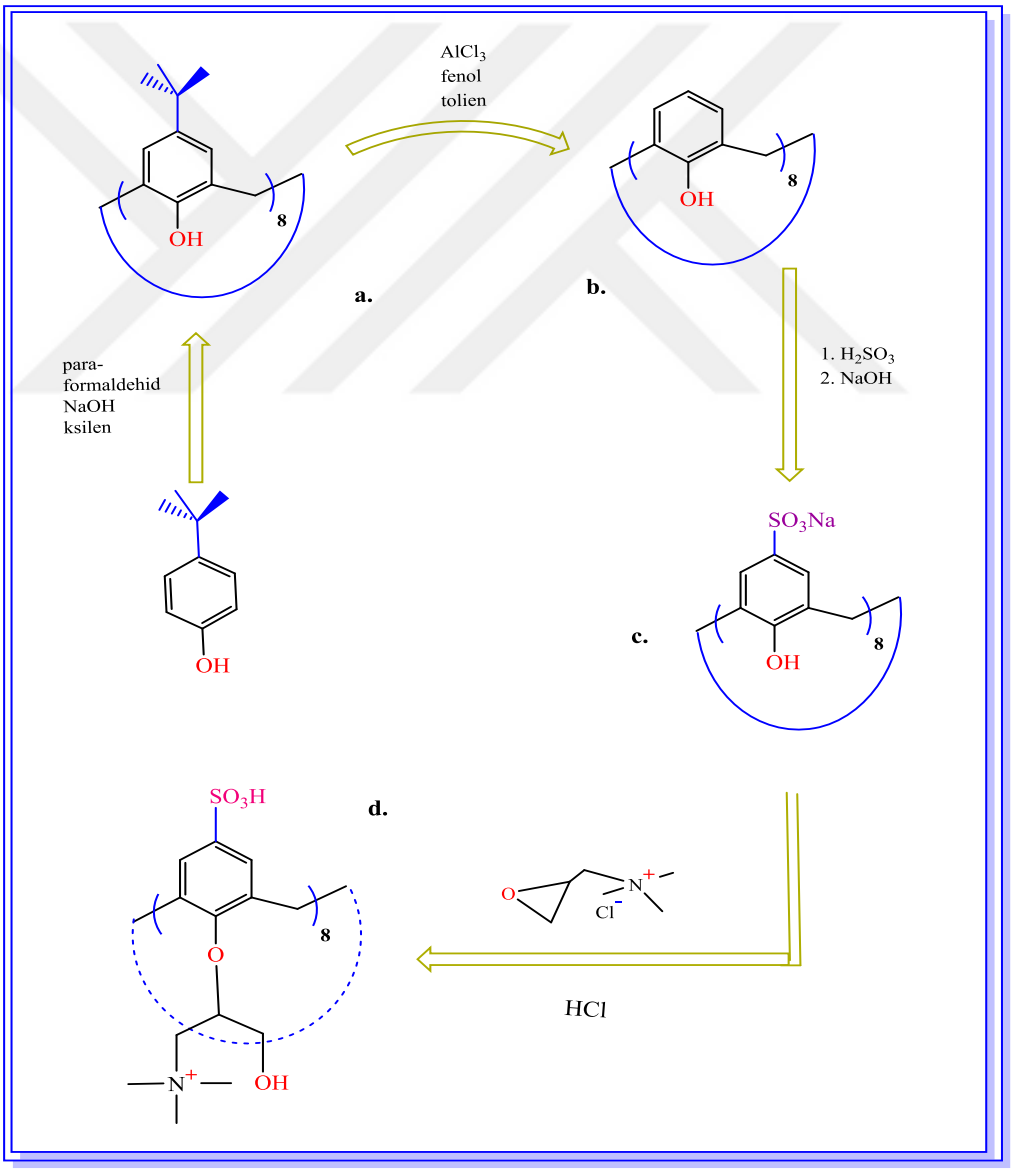
Serbest radikallerin yanı sıra genellikle bulunan anti-bakteriyel, antienflamatuar ve antiviral için olağanüstü bir antioksidandır (Khokhar ve ark., 2018). Çoğu şifalı bitkide tanımlanmıştır, son derece güçlü anti-hiperürisemik, anti-enflamatuar ve anti-kanser aktiviteleri ile bilinir. Morin (2- (2,4-dihidroksifenil)-3,5,7-trihidroksi-4H-kromen-4-on) dut yaprakları, üzüm, incir ve bazılarında bulunan Moraceae familyasına ait en yaygın flavonollerden biridir (Caselli ve ark., 2016). Sebzelerin, meyvelerin, kabuklu yemişlerin, guava yapraklarının, çayın, alglerin çoğunluğu. Daha yüksek bitkilerde bulunan bu polifenolik bileşikler genellikle gıda bileşenidir ve biyolojik, tibbi ve antioksidan özellikleri ile bilinir.

Son zamanlarda flavonoidler, esas olarak radikal hasarı içeren çeşitli hastalıklara karşı potansiyel olarak iyileştirici ajanlar olarak büyük ilgi görmüştür. Çözünürlük, ilacın terapötik etkinliğinin kabiliyetinde en önemli rolü oynar. Sonuç olarak, geniş farmakolojik aktiviteleri nedeniyle kayda değer bir ilgi ortaya çıkmıştır; Bununla birlikte morin, suda (0.25 mg / mL) az miktarda çözünür, bu da oral uygulamada sınırlandırır ve etkinliği azaltır ve yüksek dozda beklenmedik toksisiteye neden olabilir. Tüm çözünürlüğü arttırma teknikleri arasında, suda çözünür olmayan ilacın sulu çözünürlüğünü, çözünme hızını ve biyoyararlanımını arttırmak için inklüzyon kompleksi oluşturma tekniği daha kesin olarak kullanılmıştır. Birçok araştırmacı tarafından konukçu konuk kompleksinin zayıf suda çözünür ilaçların biyoyararlanımını arttırmanın etkili bir yolu olabileceği ve ilaçların sistematik toksisitesini azaltabileceği bildirilmiştir (Khokhar ve ark., 2018). Morin'in son derece düşük oral biyoyararlanımı, plazmadaki ilaç seviyeleri arzu edilen klinik etkinlik üretmek için yetersiz olduğundan başarılı klinik uygulamasında zorlu zorluklar yaratabilir. Morin'in oral yoldan verilmesi için sınırlı bilgi, oral emilimini arttırmak için formülasyonların rasyonel tasarımını büyük ölçüde engelleyebilir (Jacob ve ark, 2011).

Bu çalışmada flavonoid türevlerinden kuersetin ve morinin sudaki çözünürlüğünü arttırılarak elde edilmiş kaliks[n]aren- kuersetin, kaliks[n]aren- morin kompleksinin antikanser özellikleri incelenmiştir (Khokhar ve ark., 2018).

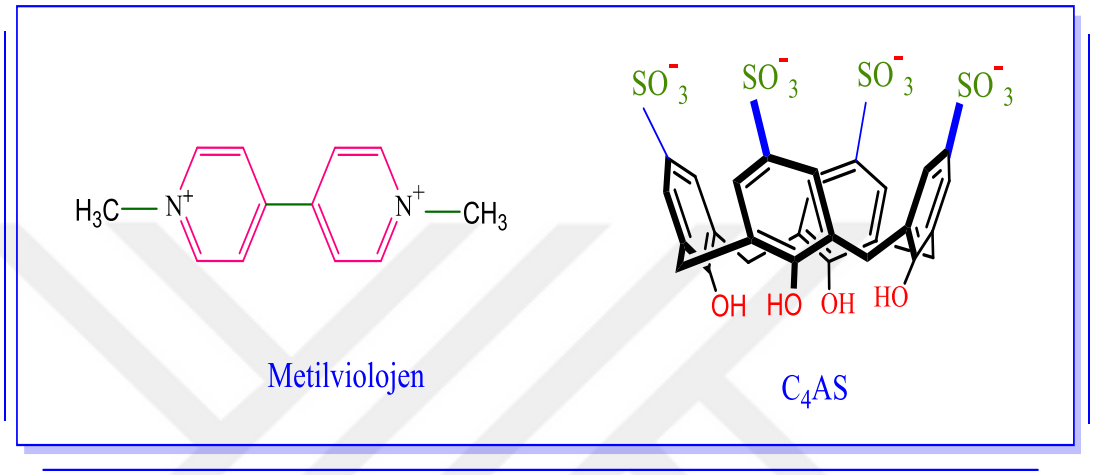
2 KAYNAK ARAŞTIRMASI

2013 yılında Xuea ve arkadaşları tarafından (Şekil 2.1) suda çözünür p-sülfokaliks[8]arenleri fenolik birimlerin p-konumunda negatif yük ve fenolik-O konumunda pozitif yük taşıyan amfoterik özellik gösteren bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bu kaliksarenler iyi bir hidrofobik ilaç taşıma özelliği göstermiştir. Aynı zamanda pH'a duyarlı ilaç salınım özelliğine sahip olduğunu belirtmişlerdir. *İn vitro* salınım çalışmaları, kaliks[8]aren komplekslerinden ilaç salınımı, zayıf asidik (pH 5.0) ortamda ya da hafif bazik (pH 8.50) pH da daha iyi olduğunu gözlemlemişlerdir (Xuea ve ark., 2013).



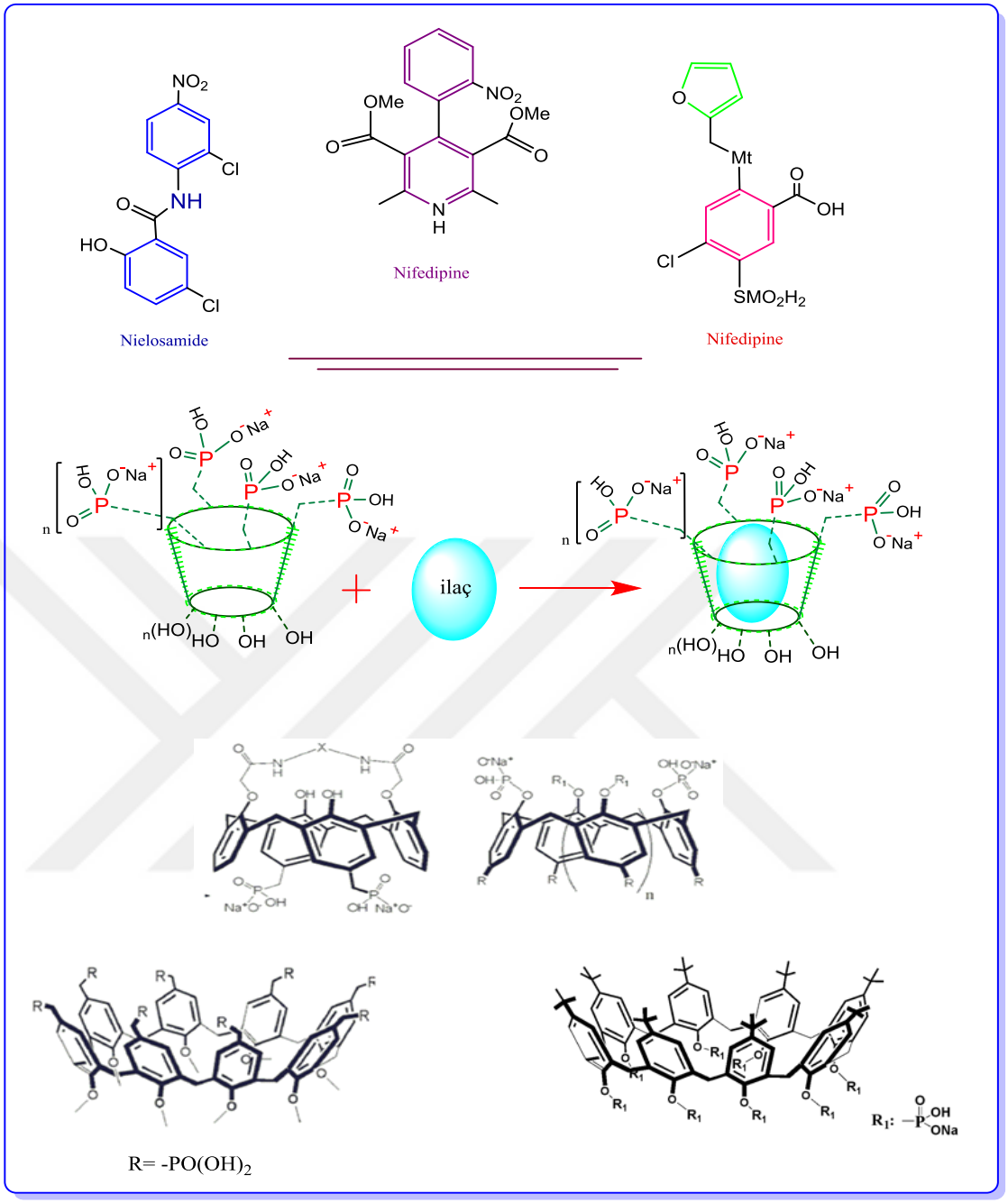
Şekil 2.1 p-Konumunda negatif yük ve fenolik-O konumunda pozitif yük taşıyan amfoterik ve suda çözünür p-sülfokaliks[8]aren

Şekil 2.2'de gösterilen p-konumunda negatif yük, fenolik-O ekonomik pozitif yük taşıyan amfoterik, suda çözünür p-sülfokaliks[8]aren, p-sülfokaliks [n] arenlerin metilviolojen ile konuk-konak kompleksleşmesi Wang ve arkadaşları tarafından yapıldı. p-Sülfokaliks[n] arenlerin kullanılabilirliğini test etmek amacı Wang ve arkadaşları p-sülfokaliks[4]areni sentezyelerek *in vivo* çalışmalarında fare plazmasındaki metilviolojen konsantrasyonunu gözden geçirindi (Wang ve ark. 2011).



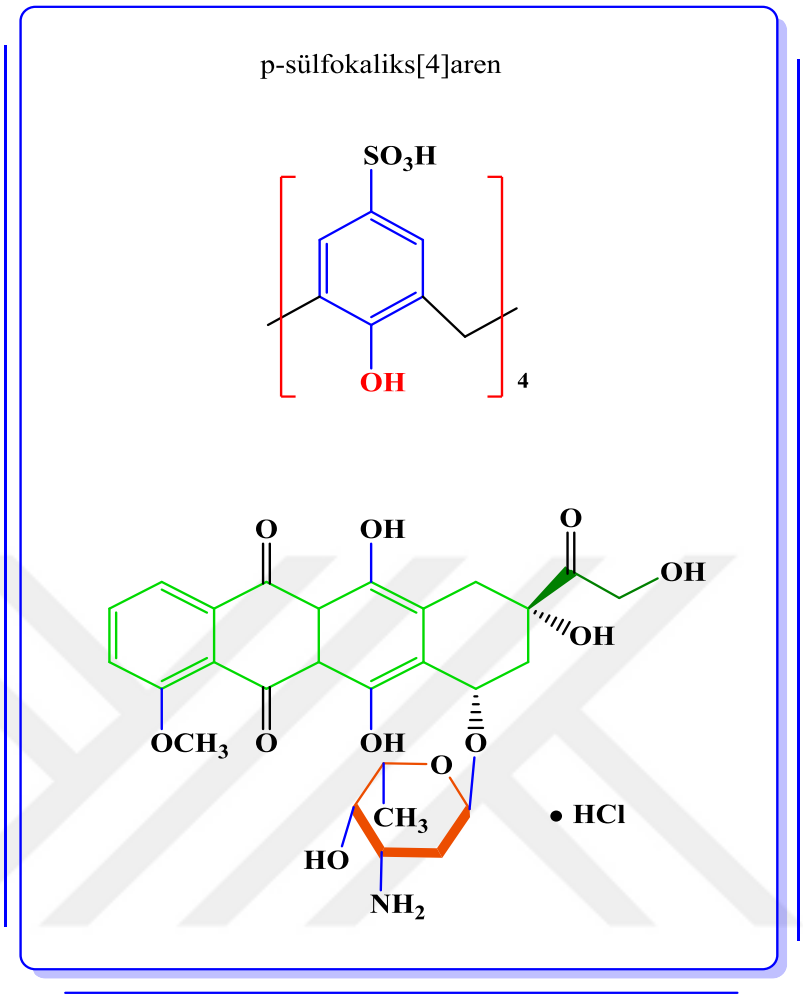
Şekil 2.2 Metilviolojen ve sülfokaliksarenlerin yapısı

Yılmaz ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, nifedipin, niklosamit ve furosemit gibi suda az çözünen ilaçların sudaki çözünürlüğünü artırmak için. Bu bileşikleri kaliks[4]aren fosfonat türevleri ile konuk-konak türü kompleks oluşturmuşlardır. Suda çözünen fenolik birimlerin para kısmından ve fenolik-O dan fonksiyonlu olan kaliks[4]aren fosfonatları kullanmışlardır(Şekil 2.3). Bu ilaçların suda çözünürlüğünü önemli oranda artırmayı başarmışlardır.



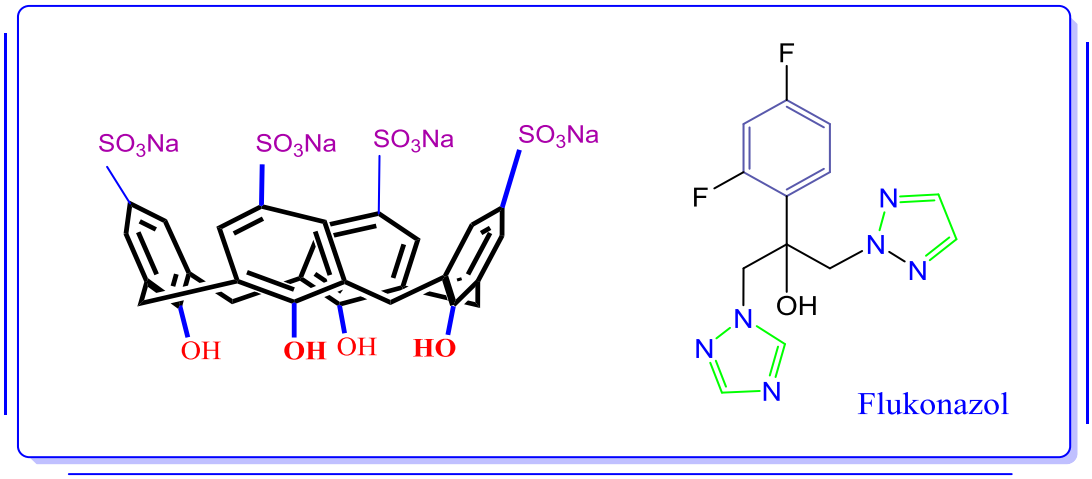
Şekil 2.3 Kaliksaren ile ilaç molekülü arasında gerçekleşen konuk-konak kompleksi

Bir diğer çalışmada; Wang ve ekibinin suda çözünme özelliği gösteren para sülfonatokaliks[4]aren ile doksorubisin ilaç molekülü ile kompleksleşme çalışması ortaya çıkarmışlardır(Şekil 2.4). Elde edilen doksorubisin kompleksi, kanser kemoterapisinde çok yoğun olarak çalışmışlardır. İki bileşiğin arasında doksorubisin ile p-sülfonatokaliks[4]aren konak-konuk türü kompleksleşmesini belirtmişlerdir. Aynı zamanda doksorubisinin kontrollü olarak salınımını izlemişlerdir (Wang ve ark., 2011).



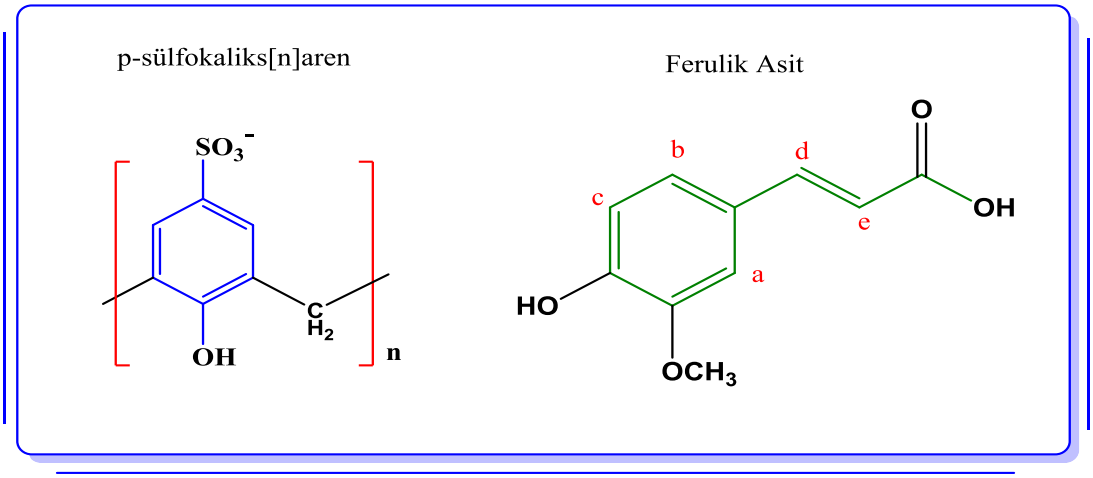
Şekil 2.4 p-Sülfonatokaliks[4]aren ile Doksorubisin yapısı

Birçok çalışmada suda çözünmeyen molekülleri çözünür hale getirmek için sülfokaliksarenleri seçmişlerdir. Abranches ve ark yapmış oldukları bir çalışmada suda çok az çözündüğü bilinen antifungal bir bileşik (Şekil 2.5)'de gösterilen flukonazolu sülfokaliksarenler kullanarak çözünürlüğünü artmasını izlemişlerdir (Abranches ve ark., 2015).



Şekil 2.5 Flukonazol ve p-sülfokaliks[4]arenlerin Yapısı

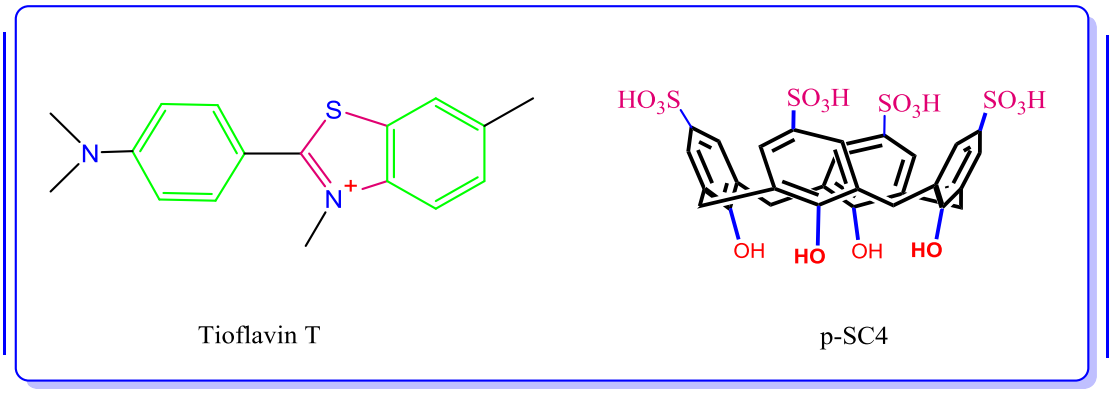
Diğer bir çalışmada, Chao ve arkadaşları Ferulik asid (FA) ile sülfokaliks[n]arenler (SCX, n: 4, 6, 8) komplekslerini hazırlamışlar(Şekil 2.6) ve farklı pH'larda FA ile SCX'in komplekslerini (pH: 3.0, 6.5, 8.0) incelemişlerr ve mol oranın stokiyometrik olarak 1:1 olarak gözlemişlerdir. Sonuçlara göre elde ettikleri floresans özellik gösteren FA'nın florerans özelliğinde önemli bir azalma olduğunu fark etmişlerdir. FA'nın termal özelliklerinin sonrasında antioksidan aktivitesinin arttığını gözlemlemişlerdir (Chao ve ark., 2017).



Şekil 2.6 Ferulik asit ve p-Sülfokaliks[n]arenlerin yapısı

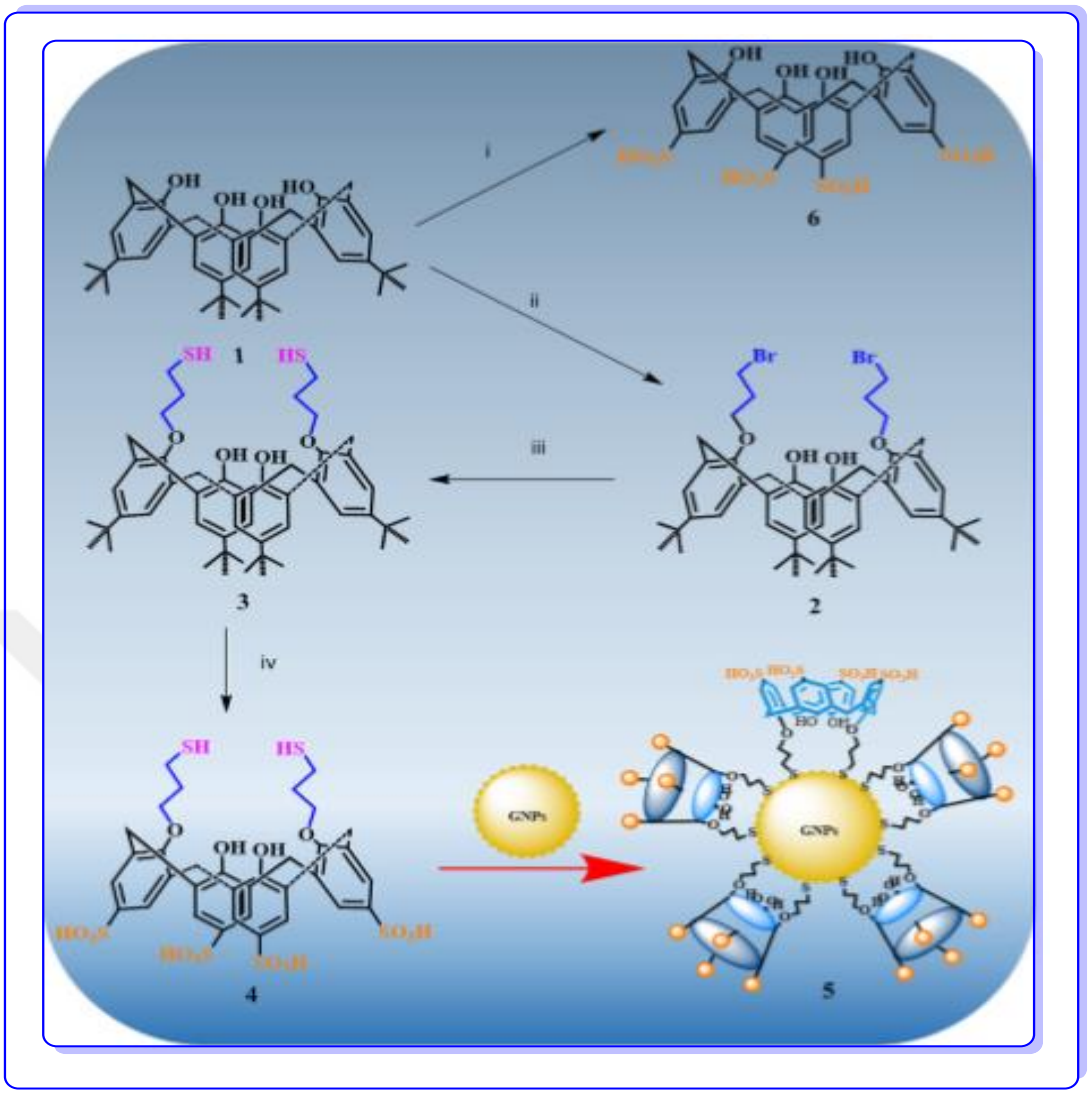
Saravanan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, sülfokaliks[4]aren (p-SC4) ile Tioflavin T kompleksini elde etmişlerdir(Şekil 2.7). Emisyon, absorpsiyon, elektrokimyasal, ROESY ve ^{1}H-NMR teknikleri kullanılarak maddelerin yapılarını belirlemişlerdir. Oluşturdukları kompleksin Tioflavin kaliksaren T kompleksleşme mol oranının 1:1 olduğu bulmuşlardır. Ayrıca ThT'nin kapsüllenmesi için yaptıkları

bu çalışmad p-sülfokaliks[4]arenin bu tarz moleküller için iyi bir kapsülleme aracı olduğunu denemişlerdir (Saravanan ve ark. 2018).



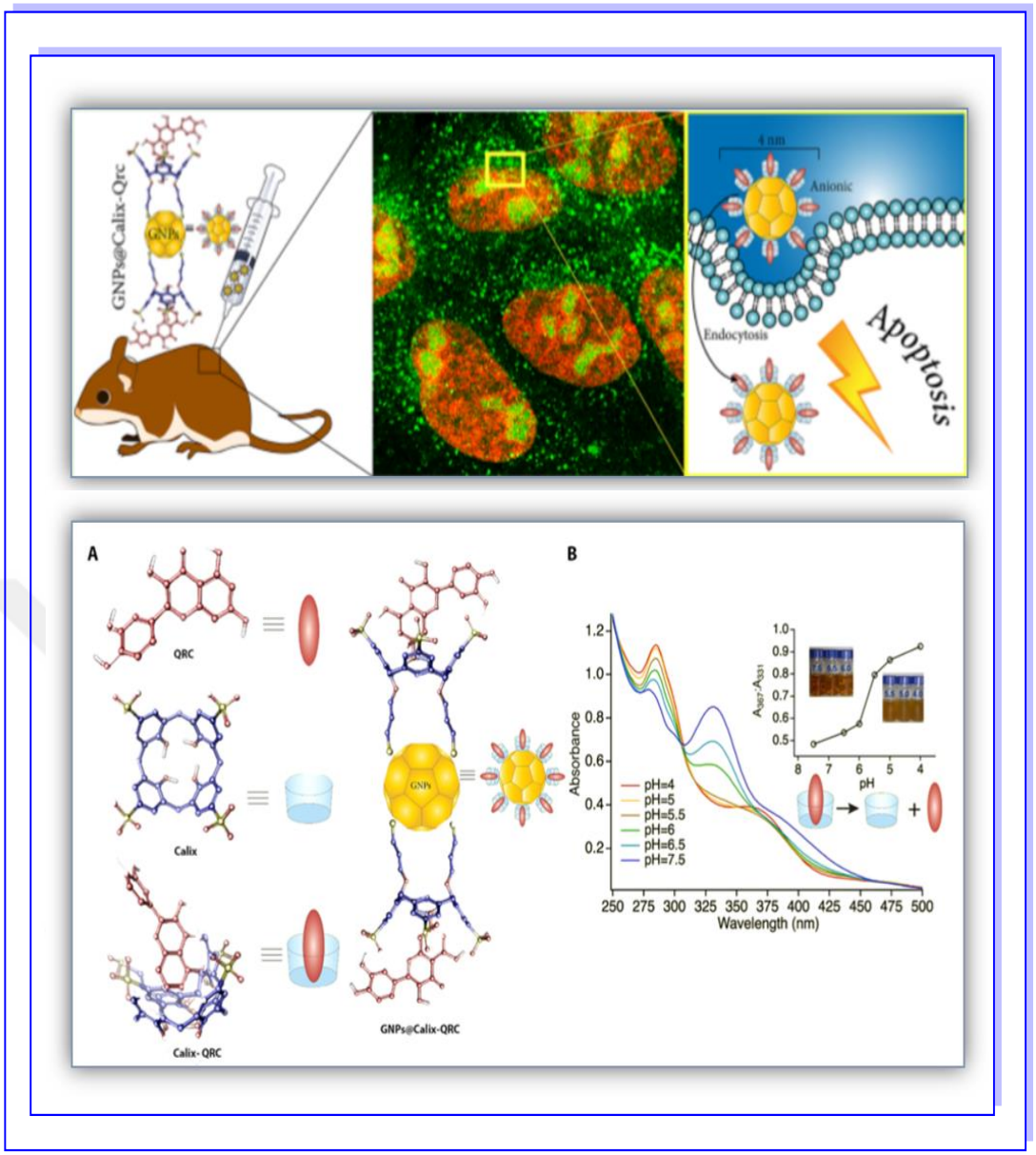
Şekil 2.7 Tioflavin T ve *p*-sülfokaliks[4]arenin (p-SC_4)

Yılmaz ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yaptıkları çalışmada kaliks[4]aren bileşiğinden uygun şartlarda dibrom türevini elde etmişler bu bileşiğin tiyoüre ile etkileştirilmesi ile SH grubunu taşıyan kaliks[4]aren bileşiğini elde etmişlerdir. Yeni bileşiğin suda çözünebilmesi için ipso sülfolama yöntemiyle sülfolama çalışmışması yapmışlardır. SH grubunun AuNP'lerle kolay bağlanmasından yaralanarak elde etmişlerdir. Sonra suda çözünen kaliks[4]aren türevini AuNP'e immobilasyonu gerçekleştirilmiştir. Yeni AuNP kaliks[4]aren bileşiğini uygun şartlar oluşturarak kuersetin bileşiği yüklenmiş ve incelemişlerdir. Çalışmanın bir başka kısmında kaliks[4]aren bileşiği de ipso sülfolama yöntemiyle sülfolanarak kuersetin bileşiği ile kompleks elde etmişler. Bu işlem AuNP kaliks[4]aren kuersetin bileşiğiyle karşılaştırma yapmak amacıyla tamamlamışlardır (Şekil 2.8). Uv-vis spektroskopisi, ^{1}H-NMR, FTIR, gibi spektroskopik yöntemler ve TEM, DSC tekniği ile bileşik ve nanopartiküllerin yapılarını ispatlamışlardır.



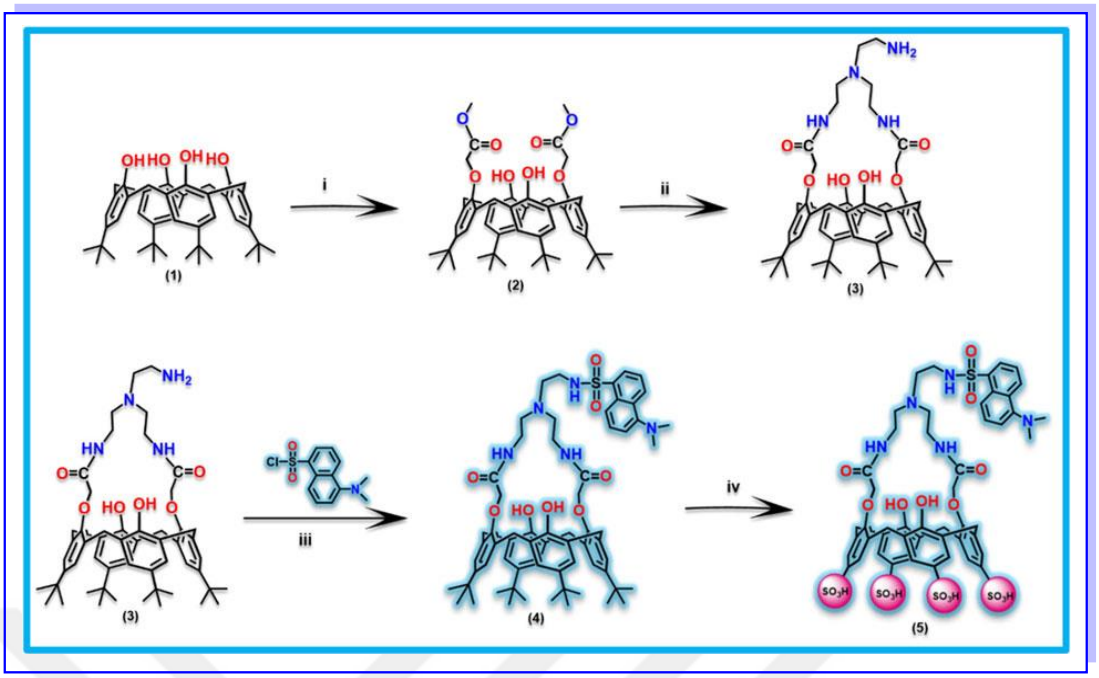
Şekil 2.8 kaliks[4]aren AuNP ‘nin sentezi

Sonraki aşamada sentezlemiş oldukları AuNP kaliks[4]aren kuersetin kompleksinin farklı pH’larda salınım çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Bu yaptıkları çalışmada pH 6.5-4.0 de kompleks yapan kuersetin bileşiğinin saldığı, oysa fizyolojik pH da (7.5) suda çözündüğünü belirlemişlerdir. Kanser hücresinin pH’sının 6.5-6.0 civarında olduğu bilinmektedir. Dolayısı ile bu kompleks kanser hücreye ulaştığı anda kompleks yapmış olduğu kuersetin bileşiğini salarak kanserli hücreyi öldürmeyi hedeflenmiştir (Şekil 2.9). Bu durum in vivo çalışmaları ile desteklenmiştir (Yilmaz ve ark.,2019).



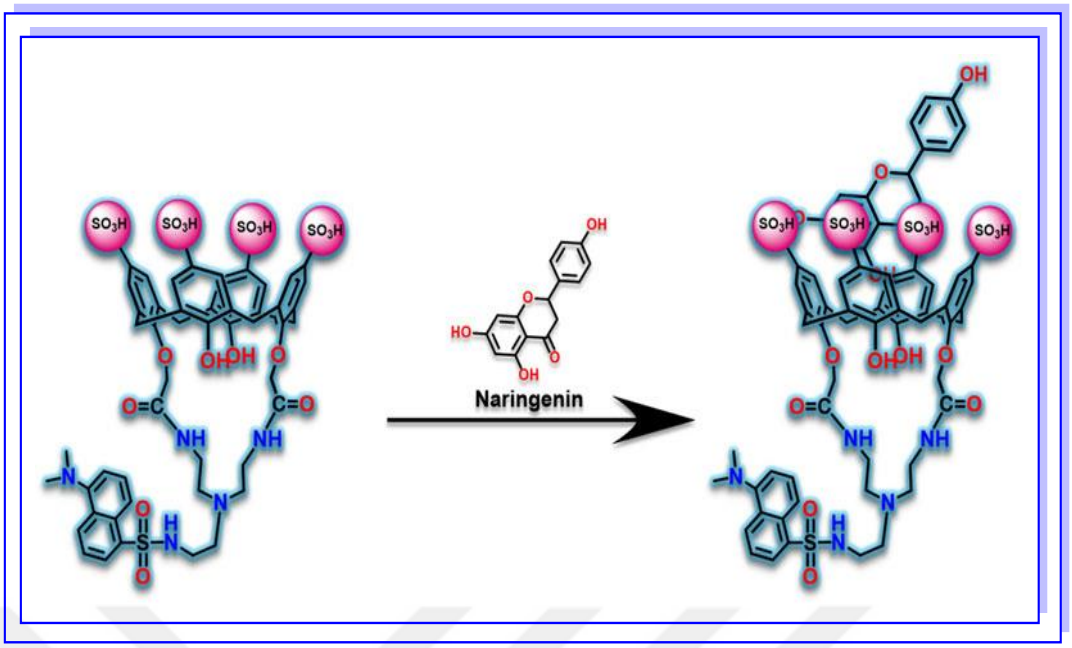
Şekil 2.9 Kuersetin, kaliks[4]aren- kuersetin ve AuNP kaliks[4]aren kuersetin bileşiklerinin farklı pH'lardaki etkisi

Bir diğer çalışmada Yılmaz ve grubu tarafından 2019 yılında yaptıkları çalışmada: Kaliks[4]aren bileşiğinden uygun koşullarda sentezlemişler ve sonra ester türevini elde etmişlerdir. Sonraki aşamada elde edilen bileşiğin devamına uygun yöntemiyle amin(-NH) gruplarını bağlamışlardır. Yeni sentezlenen bileşiği floresan özelliğini ortaya çıkarması için dansil grupları bağlı p-sülfokaliks[4]arene uygun şartlarla elde etmişlerdir. Daha sonra yeni sentezlenen bileşiği çözünmesini sağlamak amacıyla fenolik para pozsiyonundan sülfolama işlemi yapmışlar ve çözünürlüğünü gözlemişlerdir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10 Dansil grupları ile fonksiyonlandırılan p-sülfonatokaliks [4] aren

İkinci aşamada amacı, suda çözünmeyen bir flavnoid bileşiği olan naringenin sudaki çözünürlüğünü arttırmak için çalışmışlardır. Konak konuk kompleksini pH 8.0' da oluşturmuşlardır (Şekil 2.11). Konak-konuk etkileşimini genişletmek için spektroskopik ölçümler ve moleküler modelleme çalışmaları yapılmıştır. Kaliks[4]aren-naringenin kompleksinin, insan kolon kanseri hücrelerinin IC_{50} değeri 19.2 mM olan anti-proliferatif etkilere sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu bileşiğin floresan özelliği olmadığından hücrelerde izleyebilmek amacıyla floresan olmayan naringenin bileşiğini dansil grubu ile floresans hale getirmişlerdir. Elde edilen bileşiğin naringenin-kompleksinin hücrenin sitoplazmik kısmında lokalize olduğu gösterilmiştir (Oguz ve ark., 2019).



Şekil 2.11 Dansil grupları ile fonksiyonlandırılan p-sülfonatokaliks [4] aren-Naringenin kompleksi

Bu yüksek lisans tez çalışmasında: yukarıda anlatılan literatürler doğrultusunda, sekonder bir amin ve aynı zamanda önemli bir aminoasit olan prolin molekülü uygun şekilde kaliksarenlere modifiye edilerek suda çözünür duruma getirildikten sonra, sudaki çözünürlüğü düşük olan bazı doğal flavonoidlerin (kuersetin ve morin), sudaki çözünürlüğünü artırma çalışmaları ve devamında sitotoksik etkilerinin araştırıldı. Oluşturulan kaliks[4,8]arenin flavonoid komplekslerinin sitotoksik özellikleri incelediktan sonra İlaç moleküllerini taşıyabilme özelliklerinden dolayı da kaliks[n]arenler kanser terapötik ilaçların geliştirilmesi için önemli bir aday olabilecektir.

3 MATERYAL VE YÖNTEM

Erime noktası gallenkamp cihazı ile tayin edildi. Bileşiklerin yapısı 400 MHz Varian NMR spektrometresi ile ^{1}H-NMR spektrumları $CDCl_3$ ve DMSO ile çözücülerin de belirlendi. FTIR spektrumları Bruker Vertex ATR-FTIR spektrometresi ile belirlendi. UV/Vis spektrumları Shimadzu UV-1700 spektrofotometresi ile kayıt edildi. İTK (Kieselgel 60 F254 (Merck) ile sentezler izlendi. Sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su arıtma cihazı kullanılarak hazırlandı. Başlangıç sentezlerde kullanılan materyalleri ve reaktifleri analitik saflıkta Sigma, Merck veya Aldrich firmalarından temin edildi.

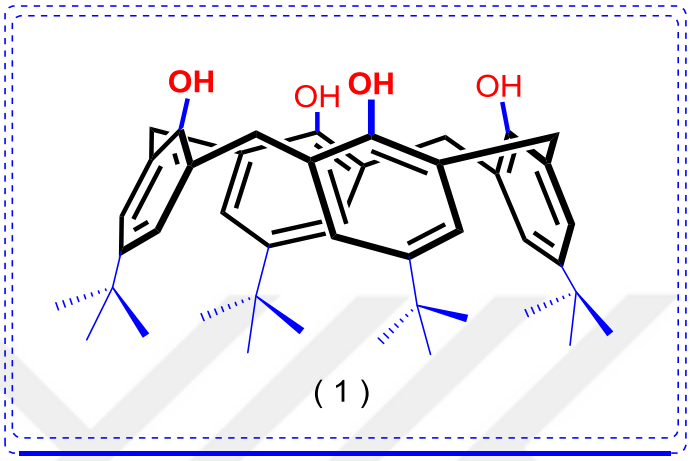
3.1 Bileşiklerin Kimyasal Sentezleri

Bu tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerden bazıları literatürdeki metotlara göre diğerleri yeni sentetik metotlar geliştirilerek elde edildi. Bu sentez metotları ve sentezlenen 3 ve 6 nolu bileşiklerin ve kompleks CLX4- Q, CLX8- Q, CLX4- M, CLX8- M gösterilmiştir.

3.1.1 5, 11, 17, 23- Tetra-*ter*-bütil- 25, 26, 27, 28- tetrahidroksikaliks[4]aren (1) (Gutsche ve Iqbal, 1990a)

50 g (0.3325 mol) *p-ter*-bütilfenol, 31.15 mL (0.415 mol) % 37'lik formaldehit ve 0.7g (0.016 mol) NaOH 1 L'lik iki boyunlu balona konuldu. Reaksiyon karışımı, mantolu karıştırıcıda sıcaklığı 110-120 ^{o}C da sabit tutuldu. Ksilol cihazı takılı bir geri soğutucu sistemine alındı. N_2 gazı altında 1.5-2 saat ısıtıldı. Karışım bu esnada viskoz bir halden önce turuncu renge daha sonra katı sarı bir kütleye değişmektedir. Bundan sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutulur. Daha sonra 400-500 mL difenil eter ile süspanse edilir. 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Azot girişi ve bir ksilol başlığı takılır. Sonra balon ısıtılarak tepkimede oluşan suyun ortamdan uzaklaştırılması ve karışımın berraklaşması gözlenir. Sonra ki aşamada su çıkışı tamamlandığında karışıma bir geri soğutucu takılarak 1.5- 2 saat kaynaması beklenir. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur. 1 L etil asetat ile muamele edilerek 1 saat karıştırılır ve sonra da çökmenin tamamlanması beklenir. Beyazımsı oluşan çökelek süzülüp iki kez 50 mL etil asetatla, bir kez 100 mL asetik asitle ve en son

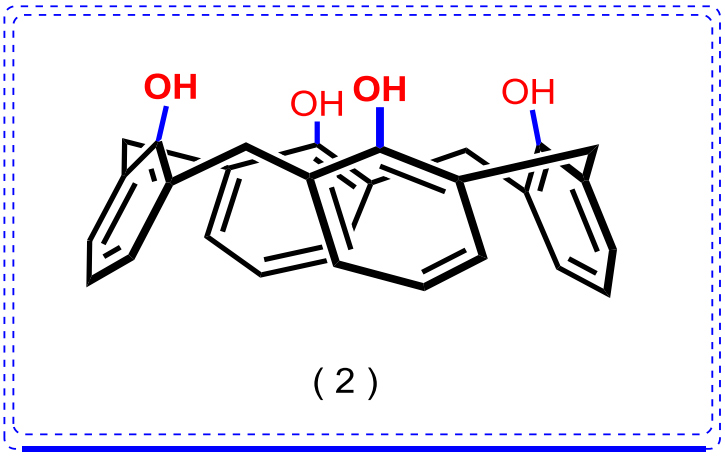
olarakta destile su ile yıkanarak pH= 7 olması sağlanır. Kurutulan ve elde edilen ham ürün 33.25 g (% 31) toluen ile yeniden kristallendirilir. 30.8 g parlak, beyaz kristaller elde edilir, E.n: 344 ^{o}C olan bileşik elde edilir. ^{1}H-NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ (ppm): 1.20 (s, 36H, But), 3.45 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.25 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 7.05 (s, 8H, ArH), 10.35 (s, 4H, OH).



(1)

3.1.2 5, 11, 17, 23- (Tetra-ter-bütil)- 25, 26, 27, 28- tetrahidroksikaliks [4]aren'nin dealkilasyonu (Gutsche ve Iqbal, 1990) (2)

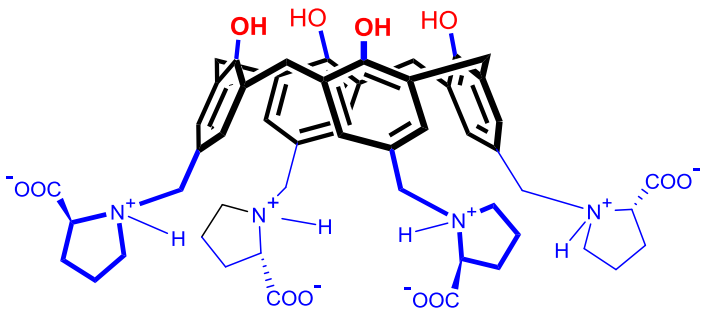
15 g (7.7mmol) *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin (1) 100 mL toluendeki çözeltisinde iki saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. 0.875 g (9.3 mmol) fenol ilave edilerek oda sıcaklığında yarım saat karıştırıldı. Sonraki aşamada karışıma 5 g (37.5 mmol) susuz $AlCl_3$ yavaş yavaş üç seferde ilave edildi. Sıvı karışım 3 saat daha oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. 3 saatin sonunda reaksiyon karışımına 50 ml seyreltik HCl (0.2M) yavaş yavaş eklendi. İki saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonra ayırma hunisine alınarak (su-toluen) karışım organik faz ve sulu NaCl (3x50 mL) ile tekrar ekstrakte edildi ve pH= 7 ya kadar yıkandı. 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 E.n. 313-315 °C (lit: 314 °C) 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)

3.1.3 Kaliks[4]aren'in L-prolin türevinin sentezi (3)(Becker ve ark., 2008)

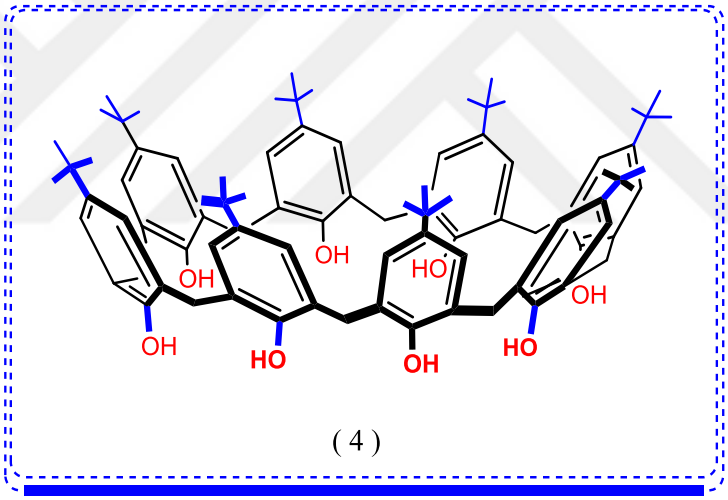
Bu bileşiğin sentezinde Mannich prosedürü izlendi ve 2 g (4.80 mmol) kaliks[4]aren, 45 mL tetrahidrofuran ile oda sıcaklığında iki saat karıştırıldı. 2.9 g (25 mmol) L-prolin ve 7 mL su ilave edilerek çözüldü. 5.6 mL asetik asit ve 2.0 mL formaldehit (%37) ilave edilerek 72 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonra çöken ham ürün süzüldü. Su/etanol (1:1) karışımında aseton ilavesi ile kristallendirildi. %75 verimle ürün (3) elde edildi. E.n. 340°C (dec.).^{1}H-NMR (400 MHz D_2O): δ (ppm): 1.63-2.04 (m, 16H $CHCH_2$, CH_2CH_2), 2.87-2.98 (m, 4H, CH_2N), 3.28-3.38 (m, 4H, CH_2N), 3.65(m, 4H, CHN) 3.72- 3.86 (m, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.98 (s, 4H, $ArCH_2N$), 7.07 (s, 8H, ArH).



(3)

3.1.4 5, 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47- Okta-*ter*-bütil- 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56 Oktahidroksikaliks[8]aren (Gutsche 1991) (4)

50 g (0.376 mol) *p-ter*-bütil fenol, 17.5 g (0.55 mol) paraformaldehit ve 10 N (2 mL, 0.02 mol) sulu NaOH çözüldü. İki saat 110 - 120 ^{0}C de karışım ısıtıldı. Daha sonra reaksiyon karışımının sıcaklığı oda sıcaklığına düşürüldü. 300 mL ksilen eklendi ve 4 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Sonraki aşamada bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı soğutularak sıcaklığın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Çöken açık sarı renkli katı ürün süzülerek ayrıldı. Sırasıyla toluen, dietil eter ve aseton ile yıkandı. Ham ürün $CHCl_3$ ile kristallendirildi. Elde edilen madde verim: % 64; E.n.: 416- 418 ^{o}C. ^{1}H- NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.26 (s, 72H, But), 3.51 (d, 8H, *J= 13. 2 Hz*, Ar-CH_2-Ar), 4.37 (d, 8H, *J= 13. 2 Hz*, Ar-CH_2-Ar), 7.19 (s, 16H, ArH), 9.64 (s, 8H, -OH).

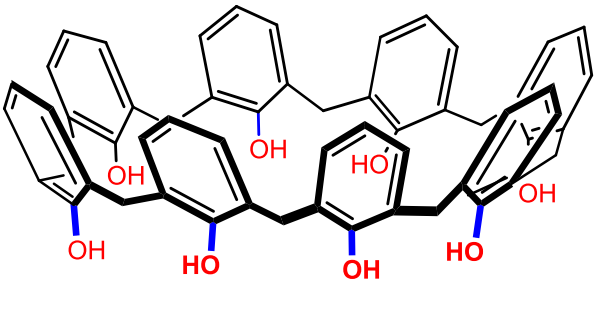


(4)

3.1.5 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56- Oktahidroksikaliks[8]aren (Gutsche 1990) (5)

15 g (11. 5 mmol) *p-ter*-bütilkaliks[8]aren kuru toluendeki (200 mL) karışımı üzerine 8. 7 g (93. 0 mmol) fenol ilave edildi. 18.5 g (140. 0 mmol) susuz $AlCl_3$ bu karışıma 10' ar dakika ara ile 3 kısım halinde eklendi ve 1 saat azot atmosferinde oda sıcaklığında karıştırıldı. 0.2 N (250 mL) HCl çözeltisi reaksiyon karışımına ilave edilerek organik faz ayrıldı ve $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. $MgSO_4$ süzüldükten sonra çözücü indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün asidik MeOH (500 mL MeOH içinde bir iki damla konsantre HCl asit) ile etkileştirilerek çöktürüldü ve süzüldü. Ham ürün sırasıyla $CHCl_3$, aseton, MeOH ve Et_2O ile yıkandı. Verim: % 70.

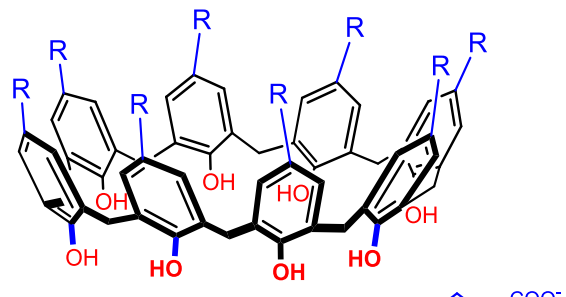
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 3.84 (s, 16H, Ar-CH_2-Ar), 6.63 (t, 8H, *J*= 7. 2 Hz, ArH), 6.83 (d, 16H, *J*= 7. 6 Hz, ArH).



(5)

3.1.6 Kaliks[8]aren'in L-prolin türevinin sentezi (6)

Bu bileşiğin sentezinde Mannich prosedürü izlendi; 1g (2.4 mmol) kaliks[8]aren, 45 mL tetrahidrofuran oda sıcaklığında iki saat karıştırıldı. 2.9 g (25 mmol) L-prolin ve 7 mL su ilave edilerek çözüldü. 5.6 mL asetik asit ve 2 mL formaldehit (%37) ilave edilip 72 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra çöken ürün süzüldü. Su/etanol (1:1) oranında aseton karışımından kristallendirildi. %75 verimle ürün (6) elde edildi. E.n. 340°C (dec.).^{1}H-NMR (400 MHz DMSO/D_2O): δ (ppm): 1.06-2.09 (m, 32H $CHCH_2$, CH_2CH_2), 2.27-2.48 (m, 16 H, CH_2N), 3.51-3.74 (m, 16 H, $ArCH_2Ar$+NCH), 3.77-4.03 (m, 24 H, $ArCH_2Ar$+CH_2N) 7.17-7.30 (bs, 16H, ArH).

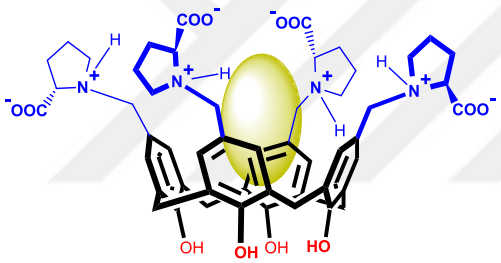


(6)

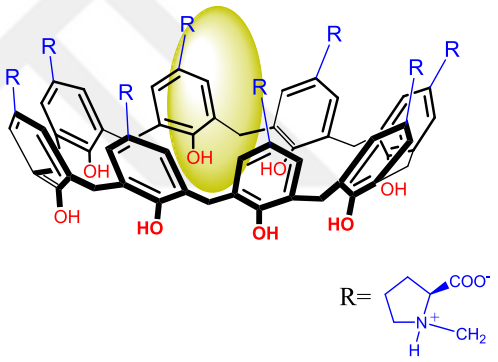
3.2 Kompleksleşme Çalışmaları

3.2.1 Kaliks[4,8]aren L-prolin- Kuersetin kompleksinin hazırlanması (CLX4-Q ve CLX8- Q)

0.11 mmol Kaliks[4,8]aren L-prolin bileşiklerinden(100 mg kaliks[4]aren L-prolin ve 205 mg kaliks[8]aren L-prolin) alınarak 15 mL su ile çözüldü. Daha sonra 0.165 mmol kuersetinin (50 mg) üzerine karanlık ortamda 5 mL metanol ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırıldı. Kaliks[4,8]aren L-prolin bileşikleri çözünen kuersetin ile etkileştirildi. Kaliks[4]aren 72 saat ve kaliks[8]aren 90 saat pH 7.4 e ayarlanarak karıştırıldı. Bu süre sonunda çözeltinin renginin koyulaştığı gözlendi. Daha sonra vakum altında metanol evapore edildi. Sulu faz 0.45 µm HPLC fitresinden süzüldü. Elde edilen sulu çözelti 40-45 ^{0}C da vakum altında kurutuldu.



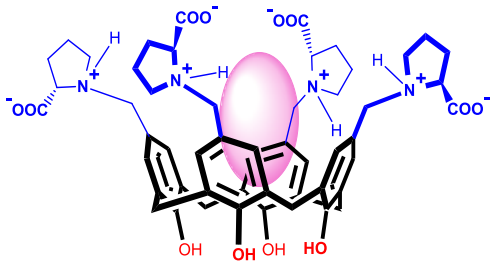
CLX4-Q



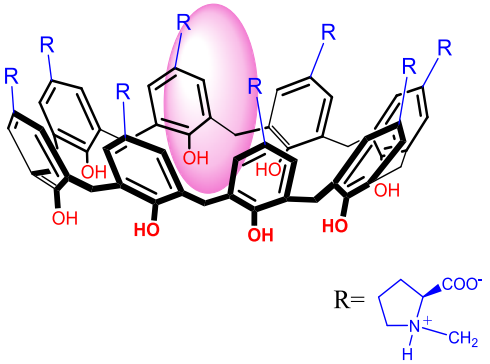
CLX8-Q

3.2.2 Kaliks[4,8]aren L-prolin-Morin kompleksinin hazırlanması (CLX4-M ve CLX8-M)

0.11 mmol Kaliks[4,8]aren L-prolin bileşiklerinden(100 mg kaliks[4]aren L-prolin ve 205 mg kaliks[8]aren L-prolin) alınarak 15 mL su ile çözüldü. Daha sonra 0.156 mmol Morin (0.089 mg) üzerine karanlık ortamda 5 mL metanol ilave edilerek oda sıcaklığında çözüldü. Kaliks[4,8]aren L-prolin bileşikleri morin ile etkileştirildi. Kaliks[4]aren 72 saat ve kaliks[8]aren 90 saat pH 7.4 e ayarlanarak karıştırıldı. Bu süre sonunda çözeltinin renginin koyulaştığı gözlendi. Daha sonra vakum altında evapore edilerek metanol uzaklaştırıldı. Sulu faz 0.45 µm HPLC fitresinden süzüldü. Elde edilen sulu çözelti 40-45 ^{0}C da vakum altında kurutuldu.



CLX4-M



CLX8-M

3.3 Sitotoksite Çalışması (Kuersetin (Q), Kompleks CLX4- Q, CLX8- Q ve CLX4- M, CLX8- M ‘ lerinin DLD- 1 ve CCD 18Co hücreleri üzerine etkisi)

İnsan kolon kanser hücresi (DLD-1), 24 kuyucuklu plakalara 3 ‘lü tekrarlar halinde ekildi. Optimum hücre sayısını belirleye bilmek için $1x10^3$ ile $1x10^5$ aralığında değişen miktarlarda ekildi ve 24 saat 37 ^{0}C ve % 5 CO_2 de inkübe edildi. Hücrelerin doluluk süresini belirlemek amacıyla optimum hücre sayısında ekim yapıldı % 90 hücre doluluk oranına ulaşana kadar beklendi. Kuersein(Q), Morin(M) ve CLX4- Q, CLX8- Q ve CLX4- M, CLX8- M kompleksleri DLD-1 hücresinin ve sağlıklı insan hücresi CCD 18Co proliferasyonu üzerindeki etkileri belirlendikten sonra IC_{50} değerini hesaplamak için farklı konsantrasyonlar da bileşikler ile etkileştirildi. Tablo 4.1’de sonuçlar gösterilmektedir.

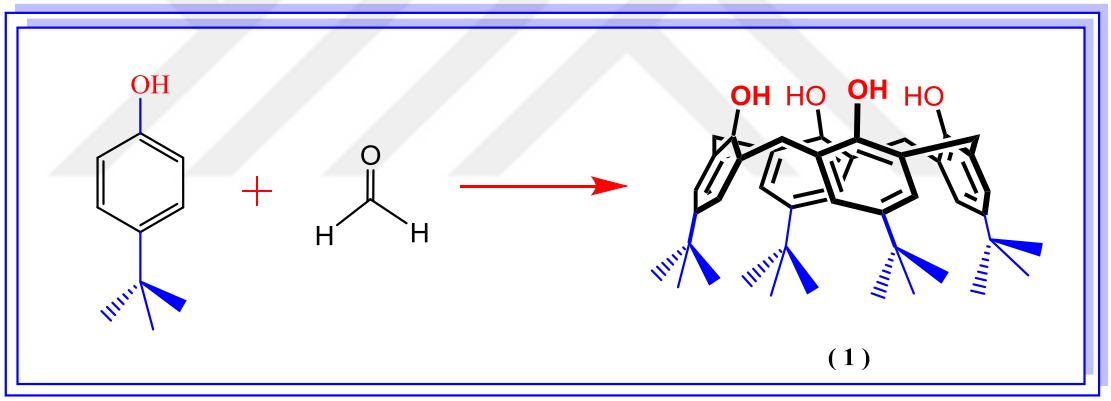
Morin (M) sitotoksite olmadığı belerlenmiş. Kuersetin(Q) molekülünün IC_{50} değeri DLD-1 hücrelerinde 75.98 µM ve CCD 18Co hücresind 197.2 µM hesaplandı. Sentezlemiş olduğumuz CLX4- Q kompleksi DLD-1 hücresinde 37.34 µM ve CCD 18Co hücresind 173.2 µM, CLX4- M kompleksi ise DLD-1 hücresind 37.11 µM ve CCD 18Co hücresinde 197.6 µM. CLX8- Q kompleksi ise DLD-1 hücresind 48.68 µM ve CCD 18Co hücresind 162.2 µM. CLX8- M kompleksi ise DLD-1 hücresinde 39.40 µM ve CCD 18Co hücresinde 162.2 µM olarak hesapladı.

4 ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

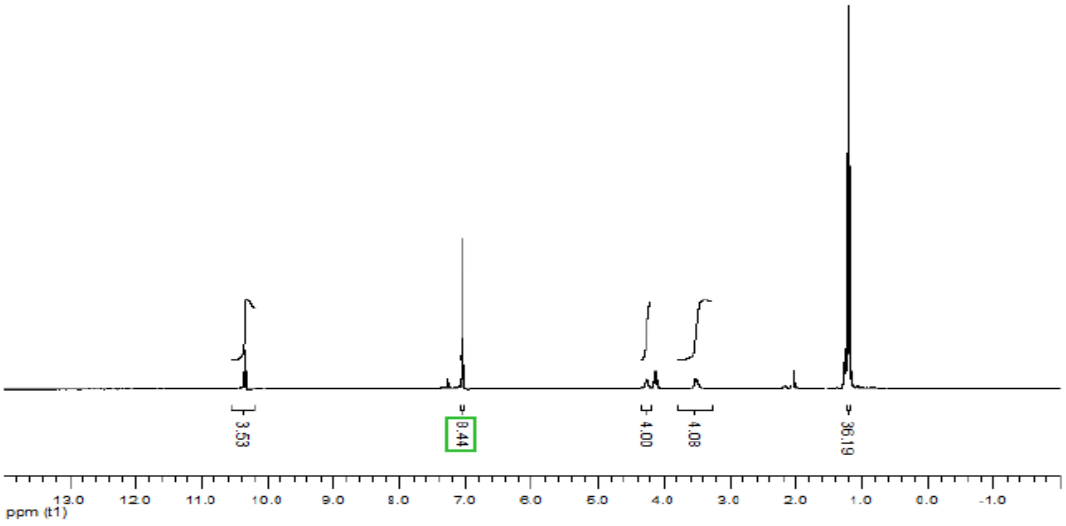
4.1 Kaliksaren Türevlerinin Bileşiklerinin Sentezi

Makrosiklik oligomer olan kaliks[n]arenler halkalı yapıda, p-sübstitüe ve formaldehit fenolün bazik ortamda kondenzasyon reaksiyonunda sentezlenir (Gutsche ve Iqbal, 1990). Kaliks[n]arenler halkalı yapı da olduklarından konuk-konak kompleksleşmesini yapabilmektedir. Sentezlenen suda çözünebilen prolin türevli kaliks[4,8]arenler suda az çözünebilen flavnoidlerden kuersetin ve morin ile kompleksleştirilerek suda çözünebilir duruma getirildikten sonra insan kanser hücre hatlarında sitotoksisite çalışmaları yapıldı.

Bu çalışmada önce başlangıç bileşiğimiz olan (1) 5, 11, 17, 23-*tetra*-*ter*-bütil-25, 26, 27, 28- tetrahidroksikaliks[4]aren, literatüre göre sentezi yapıldı (Gutsche ve Iqbal, 1990). Şekil 4.1'de bu bileşiğin reaksiyonu gösterilmektedir. Birinci nolu bilşiği NMR'ı Şekil 4.2'de göstermaktadır.

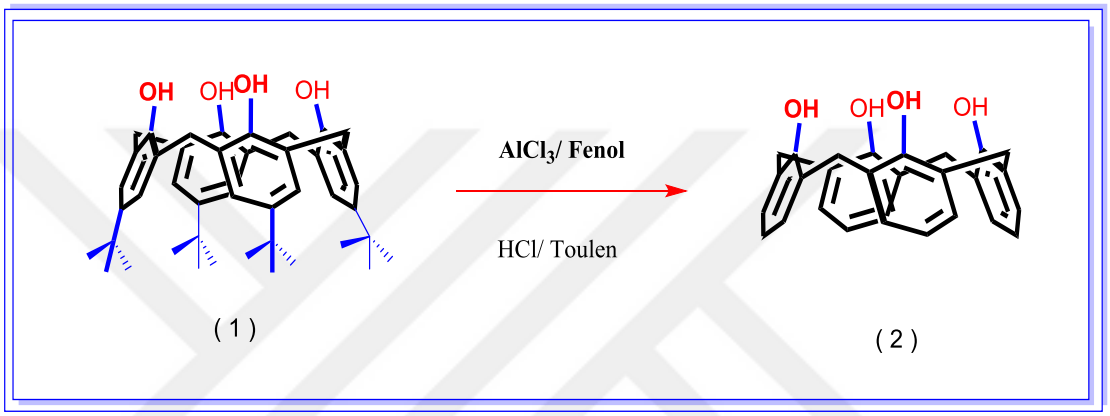


Şekil 4.1 1 *p*-*ter*-bütilkaliks[4]aren

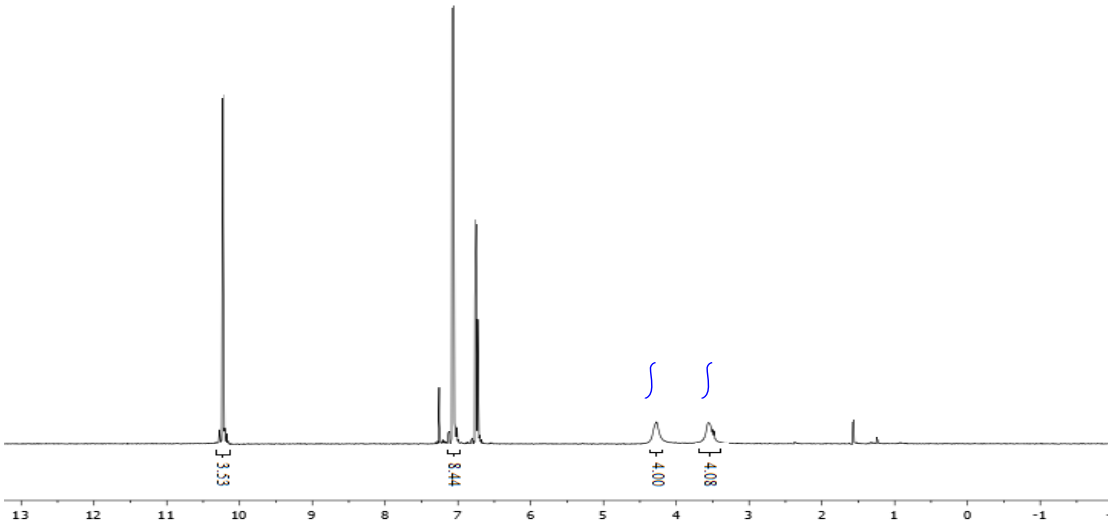


Şekil 4.2 *p*-*ter*-bütilkaliks[4]aren ^{1}H-NMR spektrumu

Bu çalışmada sentezlenen başlangıç (Şekil 4.2), birinci numaralı bileşiği toluen çözeltisinde iki saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Sonra fenol ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma literatüre göre $AlCl_3$ yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımına seyreltik HCl eklendi. Su-toluen karışımı ayırma hunisinde alındı. Son aşamalarında beyaz renkte bileşik elde edildi (Gutsche ve Iqbal, 1990) (Şekil 4.3). Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda 1.20 ppm deki *ter*-bütil gruplarına ait sinyalin kaybolması dealkilasyon tepkimesinin olduğunu göstermektedir(Şekil 4.3).

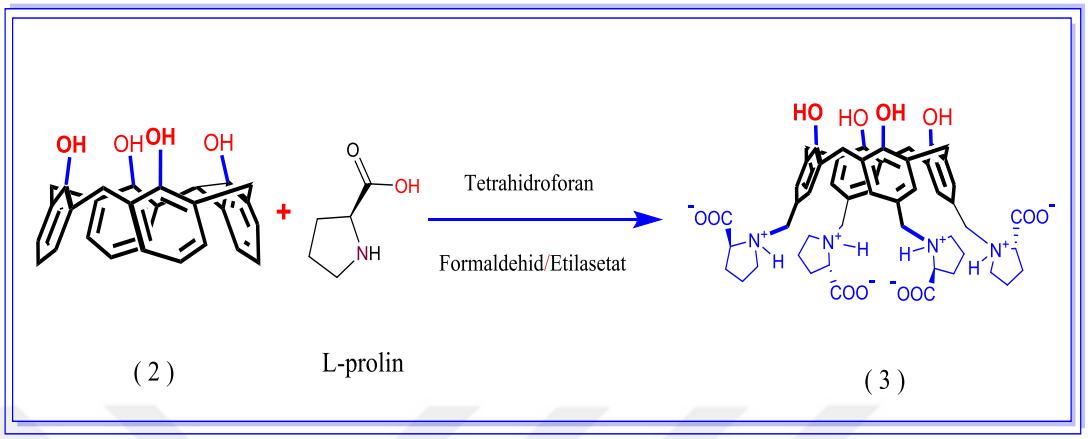


Şekil 4.3 2 kaliks[4]aren



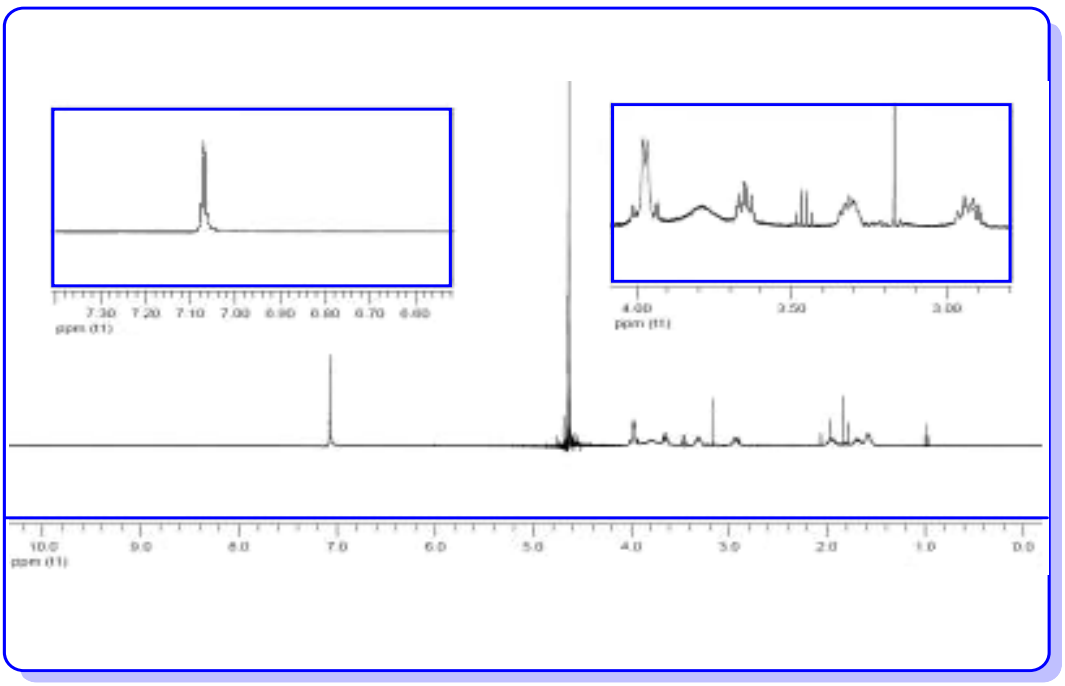
Şekil 4.4 Kaliks[4]aren bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

Daha sonra sentezlenen 2 numaralı bileşik literatüre göre Mannich tepkimesi koşullarında L-prolin ile etkileştirildi(Şekil 4.5). %75 verimle kaliks[4]arenin L-prolin türevi (3) nolu bileşiği sentezlendi (Becker ve ark., 2008).



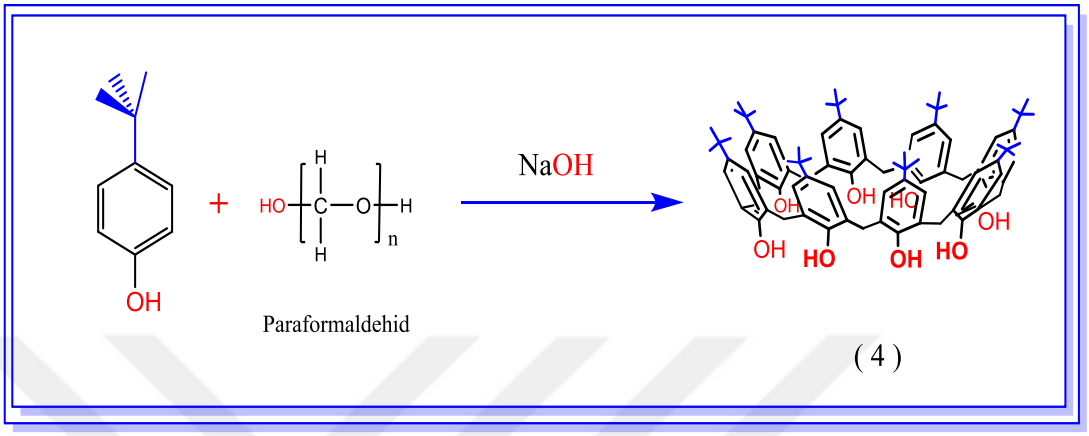
Şekil 4.5 Kaliks[4]arenin L-prolin türevi (**3**)

3 nolu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumu incelendiğinde 1.63-2.04, 2.87-2.98, 3.28-3.38 ppm arasındaki pikler prolin halkasına ait olan sinyaller belirlenmiştir. Ayrıca 3.98 ppm deki pik prolin halkasının kaliksaren bileşiğinin p-pozisyonuna bağlanması ile oluşan Ar-CH_2N grubuna aittir. 7.07 ppm de görülen singlet pik ^{1}H-NMR'de ise kaliksaren bileşiğine dört prolin halkasının p-pozisyonundan bağlandığının kanıtıdır(Şekil 4.6).

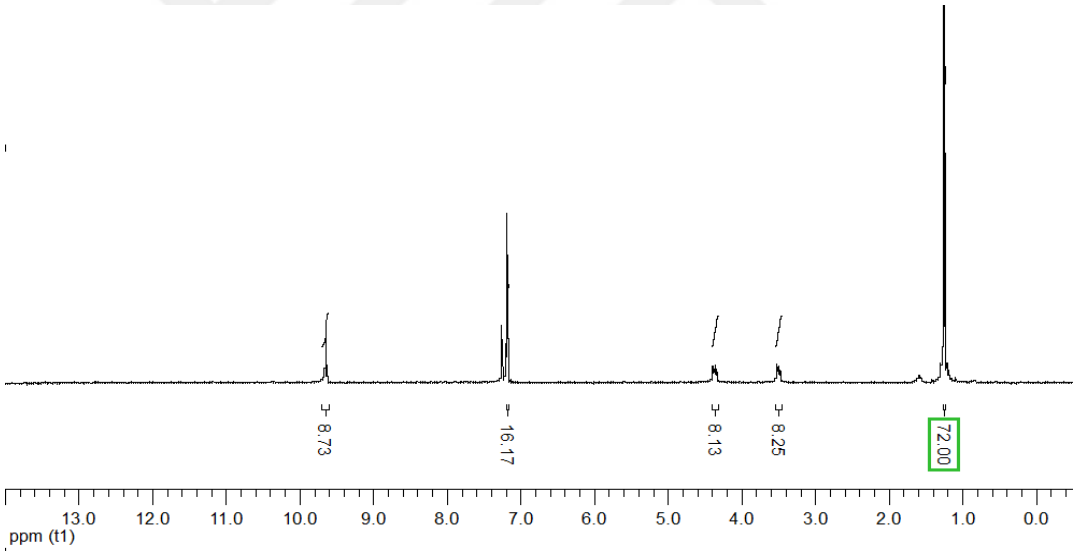


Şekil 4.6 Kaliks[4]arenin L-prolin türevi (**3**) ^{1}H-NMR spektrumları

p-*ter*-bütilkaliks[8]areni sentezlemek için *p-ter*-bütilfenol, paraformaldehid içerisinde ve seyreltik NaOH varlığında 110-120^{0}C etkileşip ksilol ve toluen, dietil eter, aseton içerisinde eklenerek literatüre göre, sentezlenmiştir (Gutsche ve Iqbal, 1990a) (Şekil 4.8).

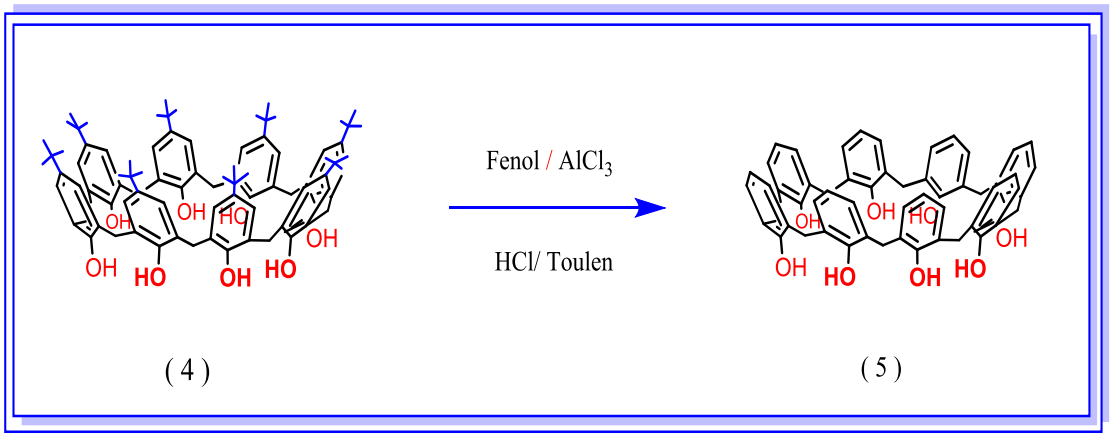


Şekil 4.7 p-*ter*-bütilkaliks[8]aren(4)

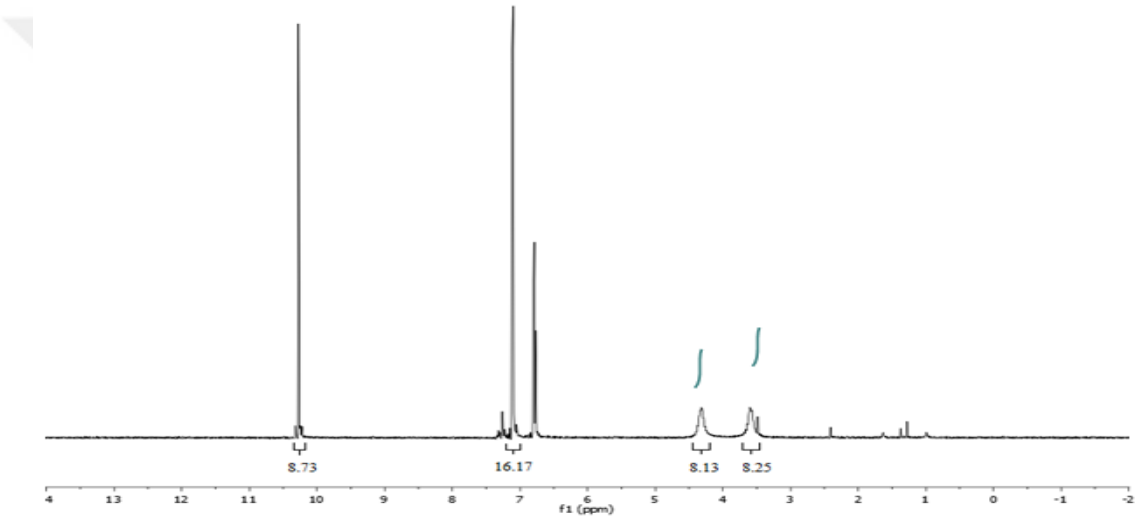


Şekil 4.8 *p-ter*-bütilkaliks[8]arenin ^{1}H-NMR spektrumu

Sentezlenen *p-ter*-bütilkaliks[8]arenin ^{1}H-NMR spektrumunda bileşiğin koni konformasyonda olduğu δ: 3.47 ve 4.31 ppm de gözlenmiştir. Bu sinyaller AB spin sistemi Ar-CH_2-Ar köprü protonlarının sinyallerinden anlaşılmaktadır(Şekil 4.8). Sentelenen *p-ter*-butilkaliks[8]arenin dealkilasyon tepkimesi ise (Şekil 4.9) bileşiği susuz ortamda toluen/ Fenol/ $AlCl_3$ karışımında literatüre göre etkileştirilerek tersiyer butil grupları dealkilasyon tepkimesi ile giderilerek kaliks[8]arenin (5) bileşiği elde edildi.



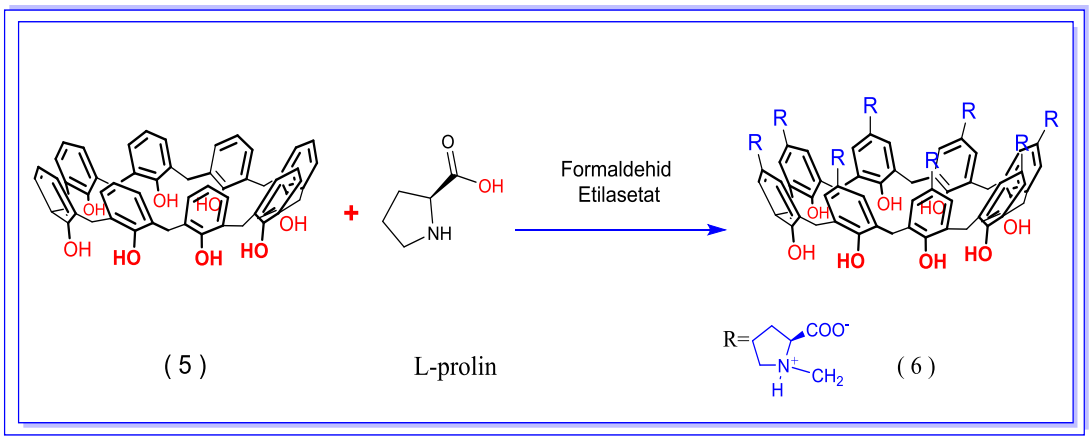
Şekil 4.9 kaliks[8]aren(5)



Şekil 4.10 5 no'lu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumu

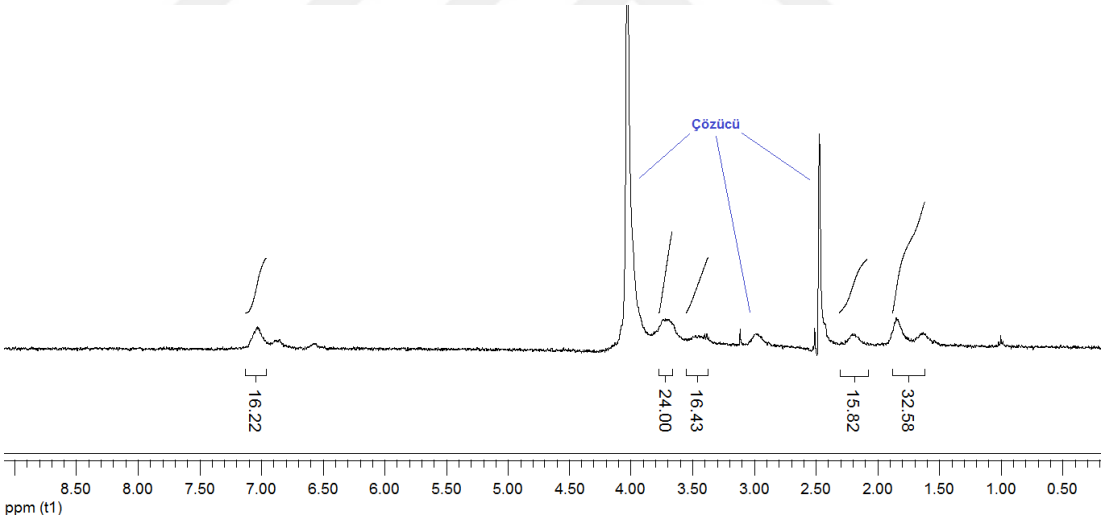
Sentezlenen 5 numaralı bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda δ: 1.12'de tersiyer bütil grubuna ait sinyalin kaybolmasıyla anlaşıldı. Ayrıca bileşiğin koni konformasyonda olduğu δ: 3.47 ve 4.31 ppm de sinyaller göstermektedir. Bunlar AB spin sistemi Ar-CH_2-Ar köprü protonlarına aittir (Şekil 4.10).

Kaliks[8]areninin L-prolin türevi literatürde kaliks[4]aren için verilen prosedüre göre Mannich tepkimesi baz alınarak gerçekleştirildi. Kaliks[8]aren tetrahidroforanda çözülerek L-prolin varlığında formaldehit, etilasetat ve su ile oda sıcaklığında etkileştirilip 6 numaralı bileşik olan kaliks[8]areninin L-prolin türevi 90 saat içerisinde sentezlendi(Şekil 4.11).



Şekil 4.11 Kaliks[8]areninin L-prolin türevi (6)

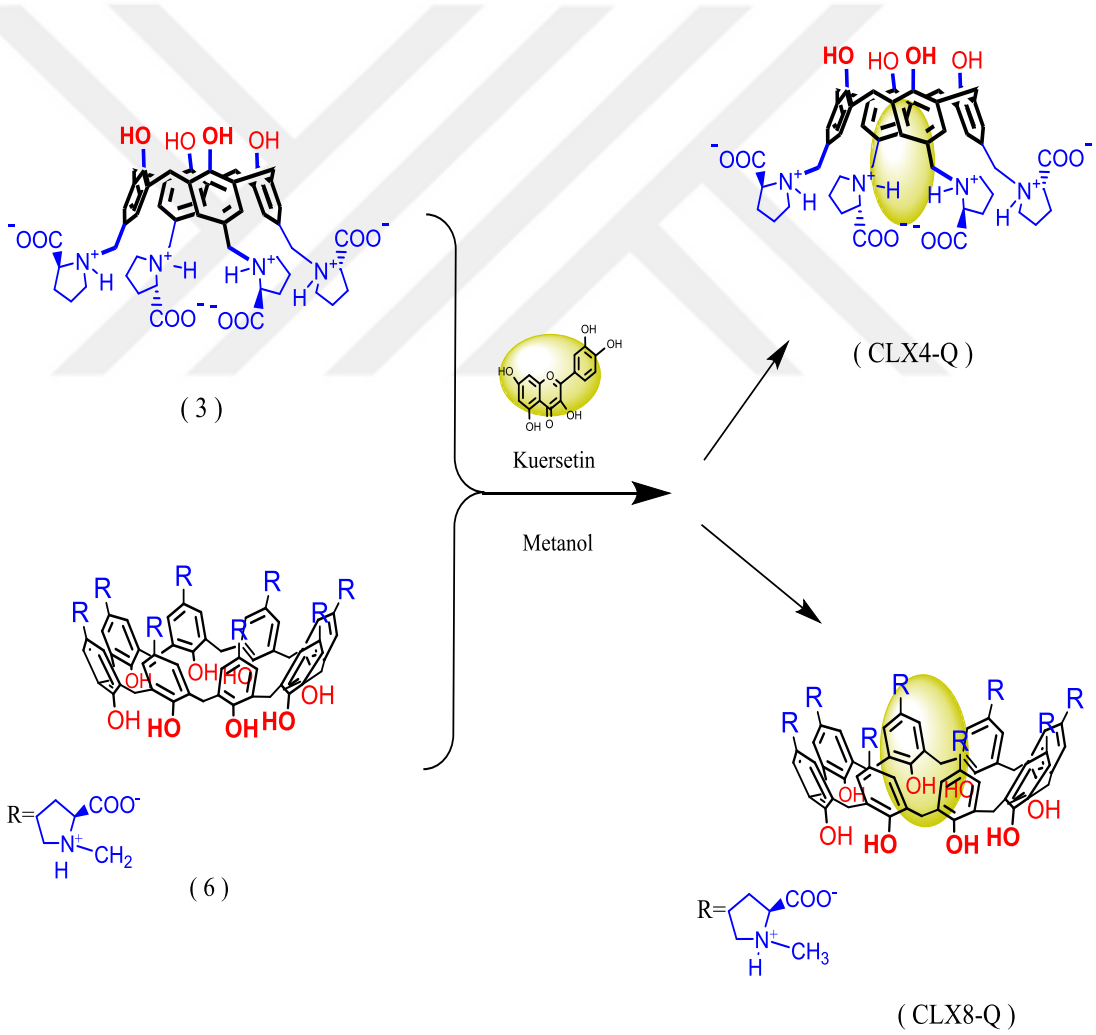
6 nolu bileşiğin başarılı bir şekilde sentezlendiği HNMR spektrumundan anlaşılmaktadır. Bu spektrumda 1.76-2.09, 2.27-2.48 ve 3.51-3.74 ile 3.77-4.03 ppm deki bulunan prolin grubuna ait protonların gözlenmesi ve 7.13-7.30 ppm deki singlet aromatik protonlara ait sinyallerin ortaya çıkması, 8 adet prolin grubunun kaliksaren bileşiğine bağlandığını doğrulamaktadır (Şekil 4.12).



Şekil 4.12 6 nolu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumu

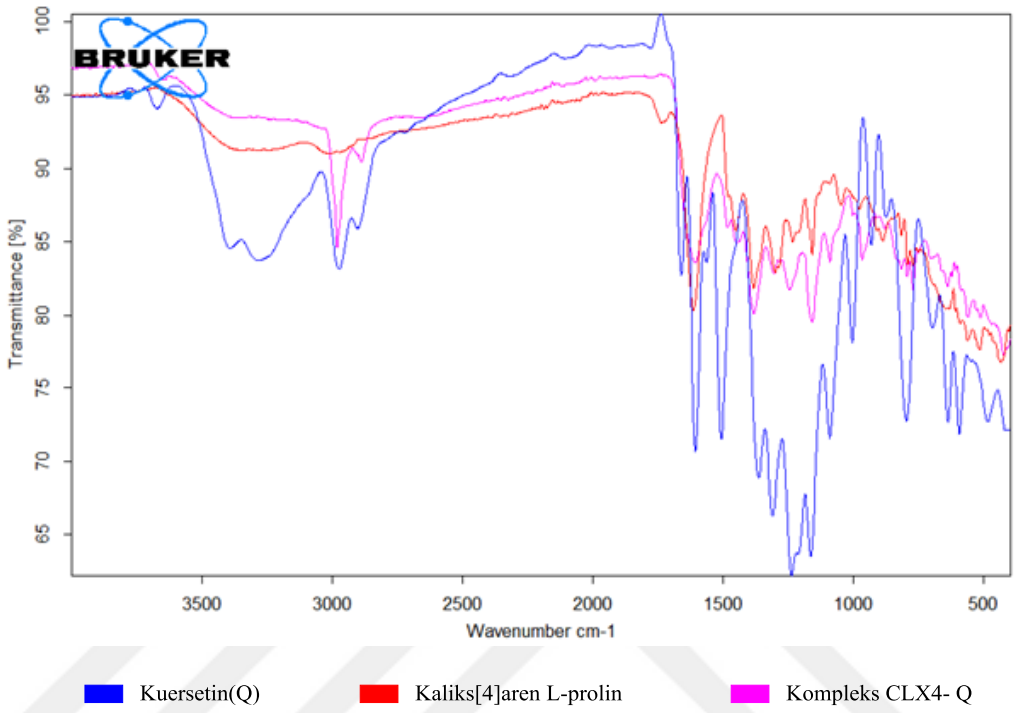
4.2 Sentezlenen 3 ve 6 nolu bileşikler ile flavonodilerin (Kuersetin ve Morin) Kompleksleşme Çalışmaları (CLX4- Q, CLX8- Q ve CLX4- M, CLX8- M)

3 ve 6 numaralı bileşiklerin 15 ml sudaki çözeltileri ile flavonoidlerden kuersetinin ya da morin 5 ml metanol içerisindeki çözeltisi pH 7. 4 ortamında 1 saat oda sıcaklığında karanlık ortamda etkileştirildi. Daha sonra ortamdaki metanol vakum altında bir evaparatör yardımıyla uzaklaştırıldı. Geriye kalan sulu fazda Flavonodlerin geride kalan miktarı yani çözünmeyen flavonoidin metanoldeki çözeltisi ilgili flavonoidin kalibrasyon grafiğinden okundu ve sudaki çözünürlüğü CLX4- Q için %48, CLX8- Q %54, CLX4-M %52, CLX8-M %56 olarak tespit edildiler. (Şekil 4.13-4.16).

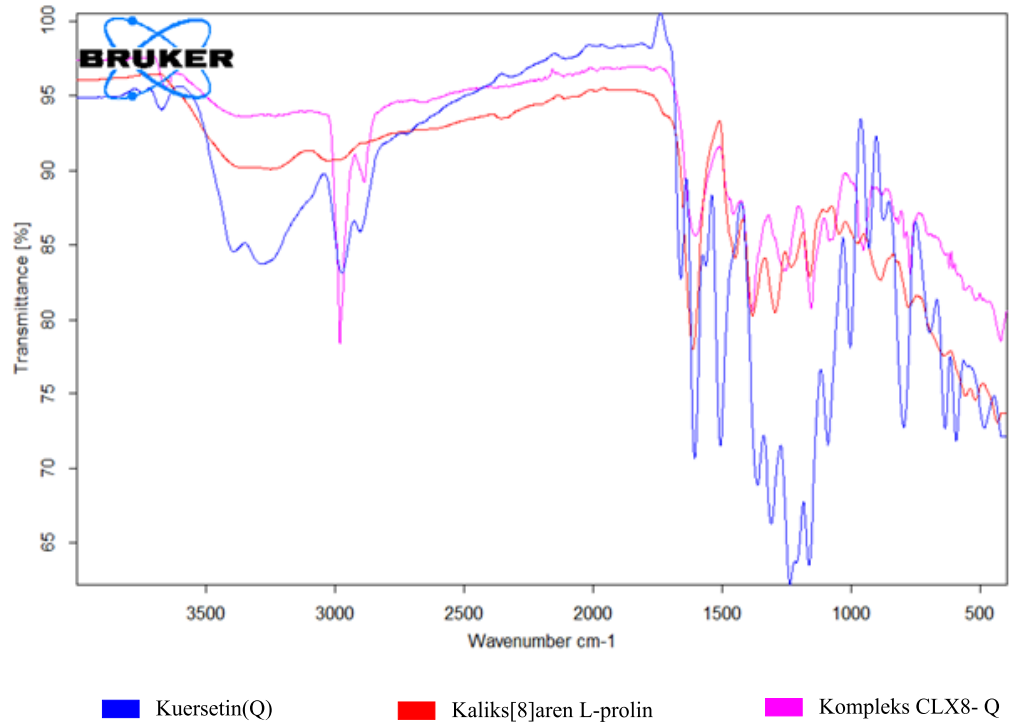


Şekil 4.13 3,6 nolu bileşiğin kuersetin ile komplekleşmesi

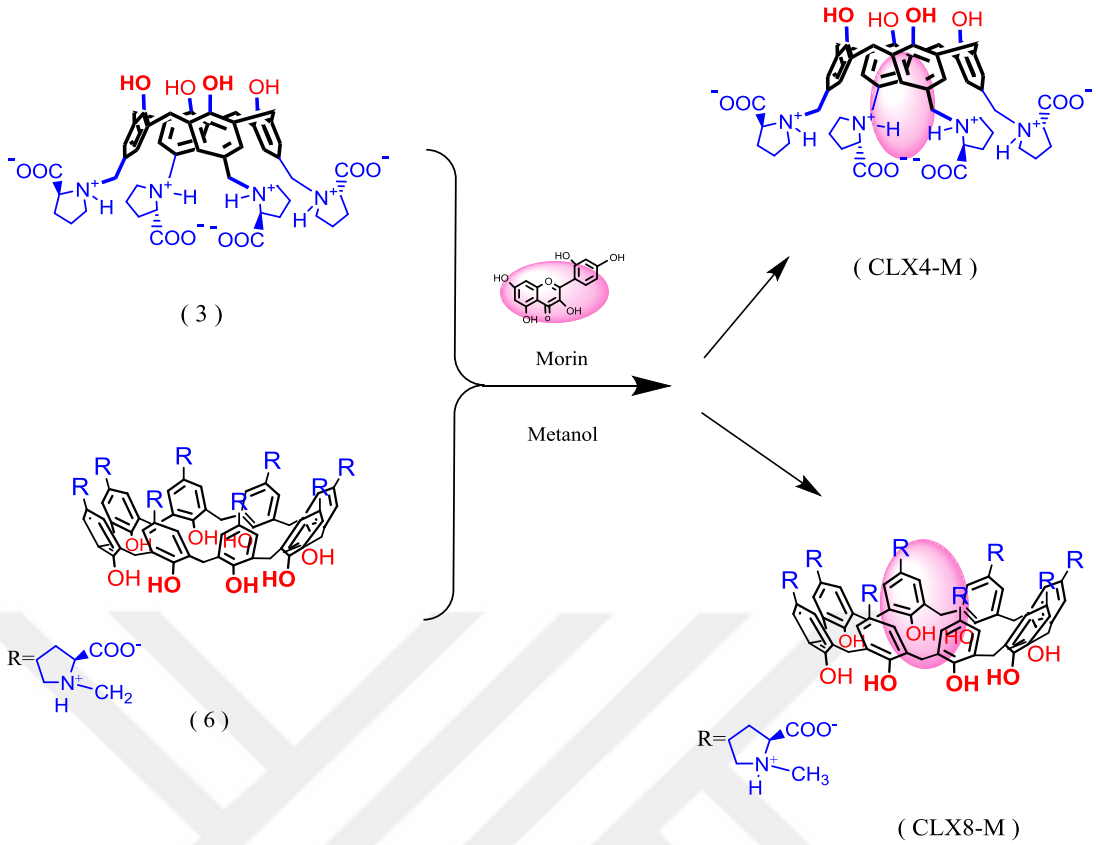
Sentezlenen flavono- kompleksleri(CLX4-Q, CLX8-Q ve CLX4-M, CLX8-M) vakum altında kurutulduktan sonra FT-IR spektrumları alındı. Bu spektruma baktığımızda titreşimin bandlarındaki gözlemlenen değişiklikler kompleksleşmenin oluştuğunu göstermektedir(Şekil 4.14- 4.15- 4.17- 4.18).



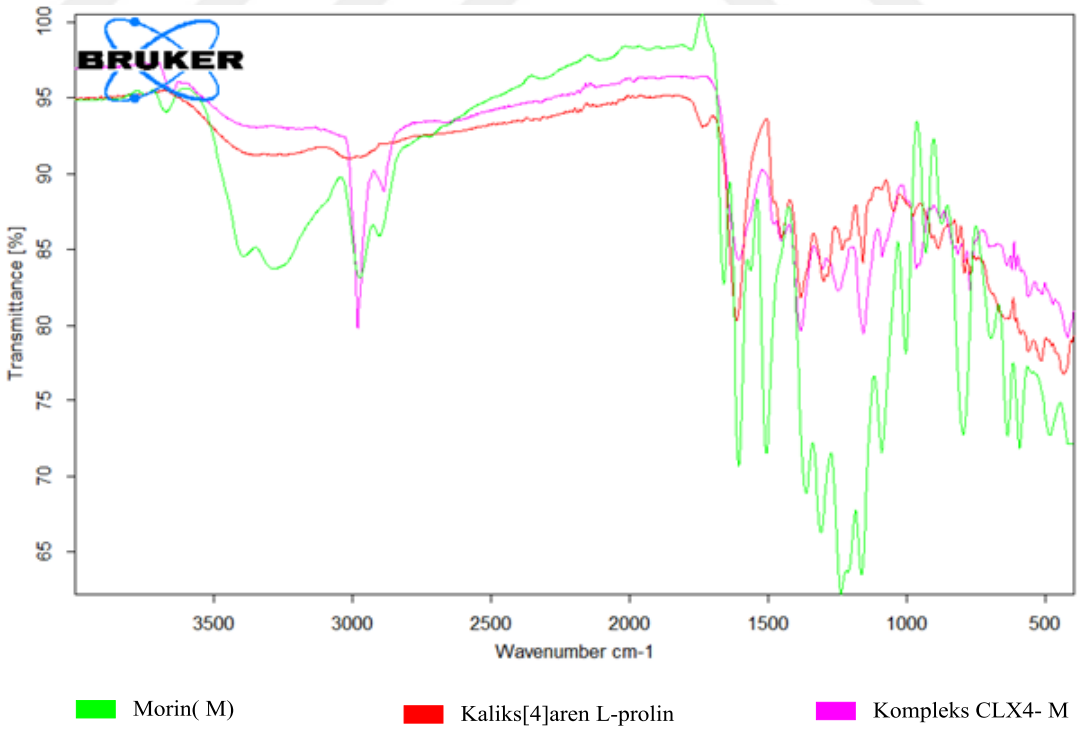
Şekil 4.14 Kuersetin (Q), Kaliks[4]aren L-prolin ve kompleks CLX4-Q, FT-IR spektrumu



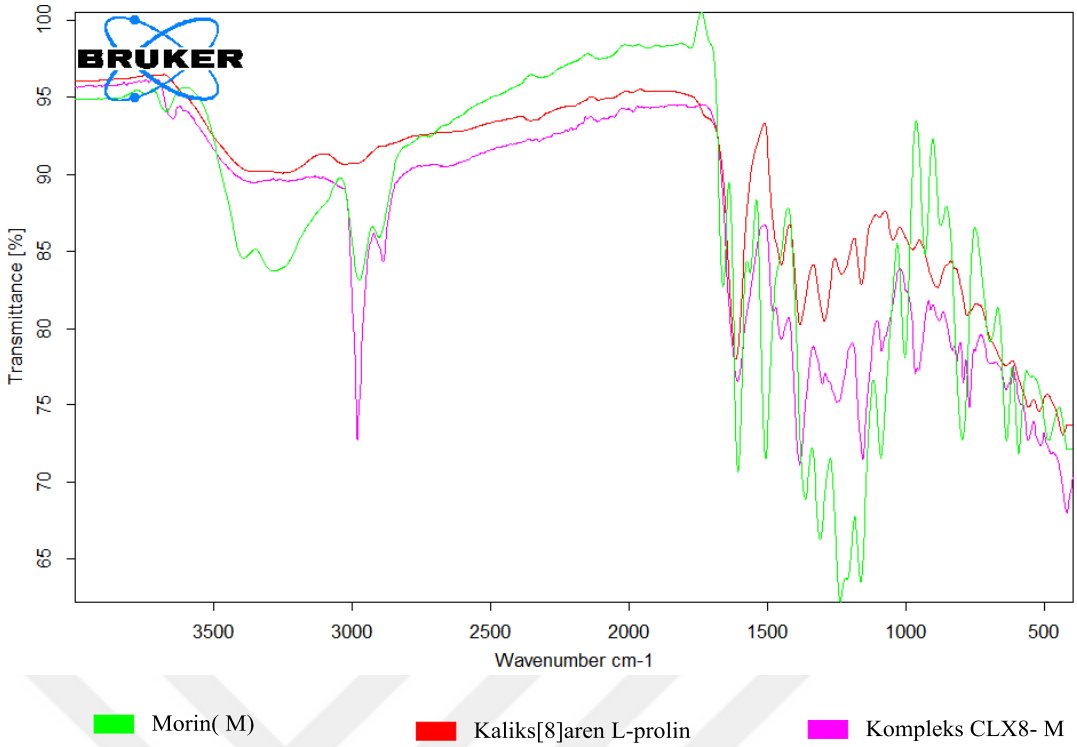
Şekil 4.15 Kuersetin (Q), Kaliks[8]aren L-prolin ve kompleks CLX8-Q, FT-IR spektrumu



Şekil 4.16 3,6 nolu bileşiğin morin ile komplekleşmesi

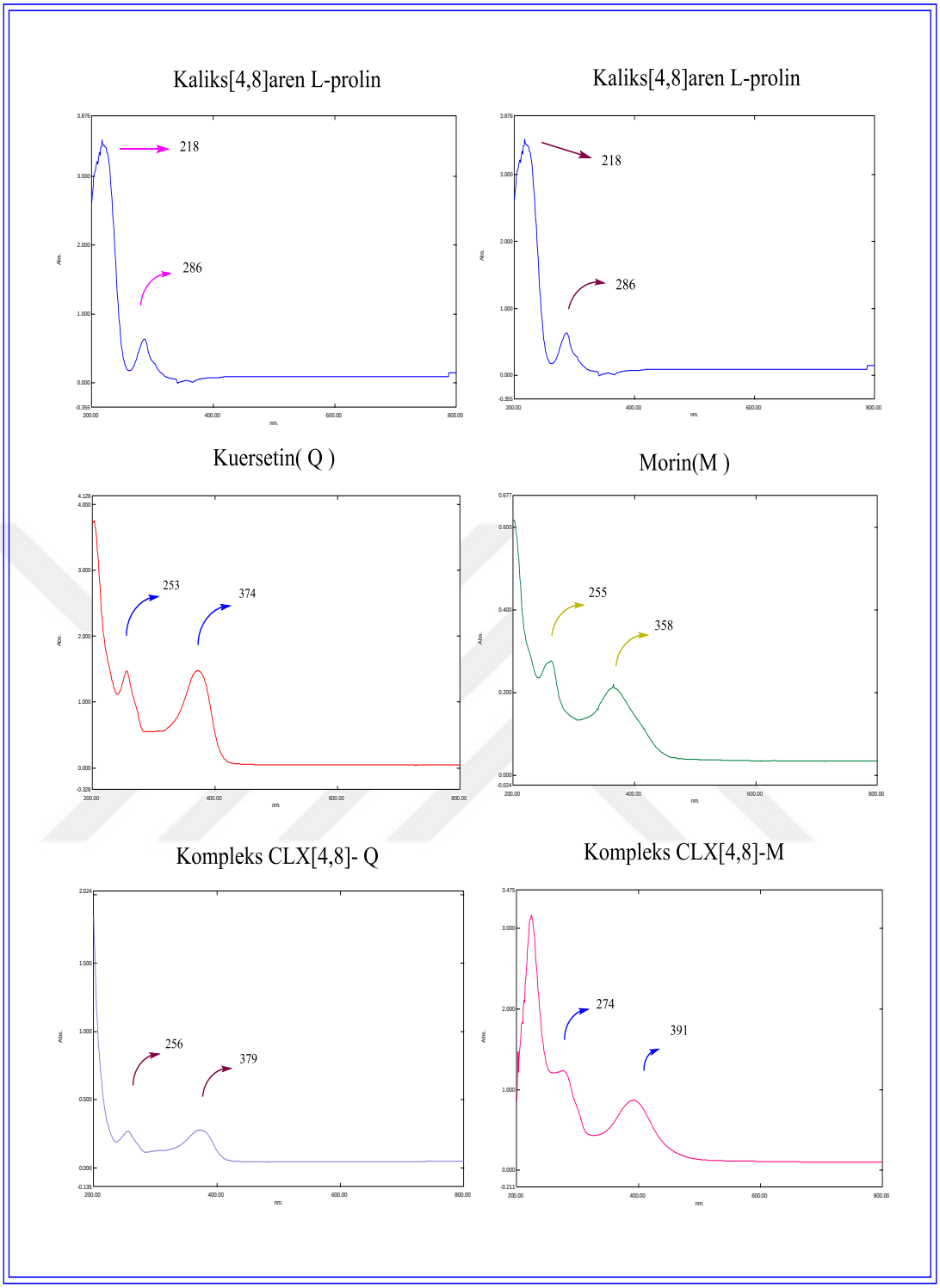


Şekil 4.17 Morin (M), Kaliks[4]aren L-prolin ve kompleks CLX4-M, FT-IR spektrumu



Şekil 4.18 Morin (M), Kaliks[8]aren L-prolin ve kompleks CLX8-M, FT-IR spektrumu

Kaliks[4,8]aren prolin bileşiklerinin kuersetin ve morin ile kompleşmesinden sonra UV spektrumları alındı. Şekil 4.19'a baktığımızda Kaliks[4,8]aren prolin bileşiklerinin UV spekturumlarının birbirine benzediği λ_{max} 286 nm olduğu, Kuersetinin ise λ_{max} 374 nm olduğu, bu iki bileşiğin kompleksi durumunda bu dalga boyunun λ_{max} 379 nm ye kayması, aynı şekilde Morinin λ_{max} 358 nm de gözlenen dalga boyunun komplesleşmeden sonra λ_{max} 391 nm ye kayması kompleksleşmeyi desteklemektedir.



Şekil 4.19 kaliks[n]aren L-prolin, Flavonoid(Kuersetin (Q), Morin(M)) ve kompleks CLX4-Q, CLX8-Q ve CLX4-M, CLX8-M UV spektrumları

4.3 3 no'lu Bileşik, Kuersetin, Morin, Komplekslerin (CLX4- Q, CLX8- Q ve CLX4- M, CLX8- M) Sitotoksisite Çalışmaları

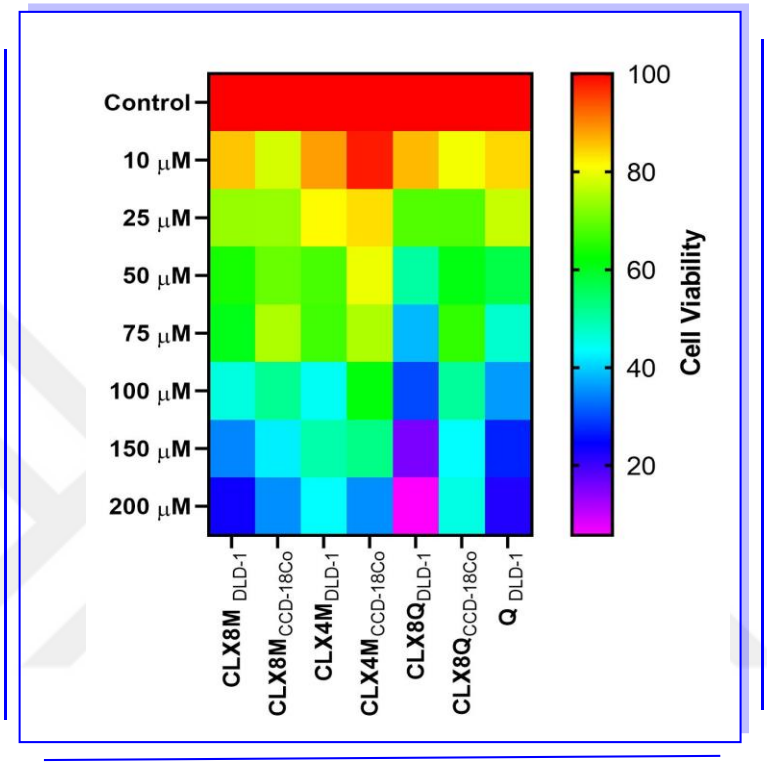
Bu tez çalışmasında sentezlenen moleküller insan kanser hücre hatlarında sitotoksisite çalışmaları yapıldı. Ayrıca çalışmanın ilk basamağında sentezlenen prolin türevi kaliks[4]aren çeşitli insan kanser hücreleri üzerinde test edildi. Sonra kanser hücrelerinin %50 sini öldüren konsantrasyonlarda IC_{50} değeri hesaplandı. Prolin türevi kaliks[4]aren 2 farklı insan hücre (kolon kanseri hücresi ve sağlıklı epitel hücre hattı) üzere toplamda iki hücre hattında yapıldı. Tablo 4.1'de çalışma sonucunda gösterilen Morin(M), Kuersetin(Q) insan kolon kanser hücresinde ve kompleks (CLX4- Q, CLX8- Q ve CLX4- M, CLX8- M) seçici olarak sitotoksik etkiye sahip oldukları ve doza bağımlı olaraktan hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur.

Tablo 4. 1: Kolon Kanser ve sağlıklı insan hücrelerinde anti kanser ajanlarının IC_{50} (µM) değerleri

Hücre	Morin (M)	Kuersetin (Q)	Kaliks[4]aren L-prolin	Kompleks CLX4-Q	Kompleks CLX4-M	Kompleks CLX8-Q	Kompleks CLX8-M
DLD 1	Sitotoksite Değil	75.98 µM	43.0 µM	37.34 µM	37.11 µM	48.68 µM	39.40 µM
CCD 18Co		197 µM	200 µM	173.2 µM	197.6 µM	162.2 µM	162.2 µM

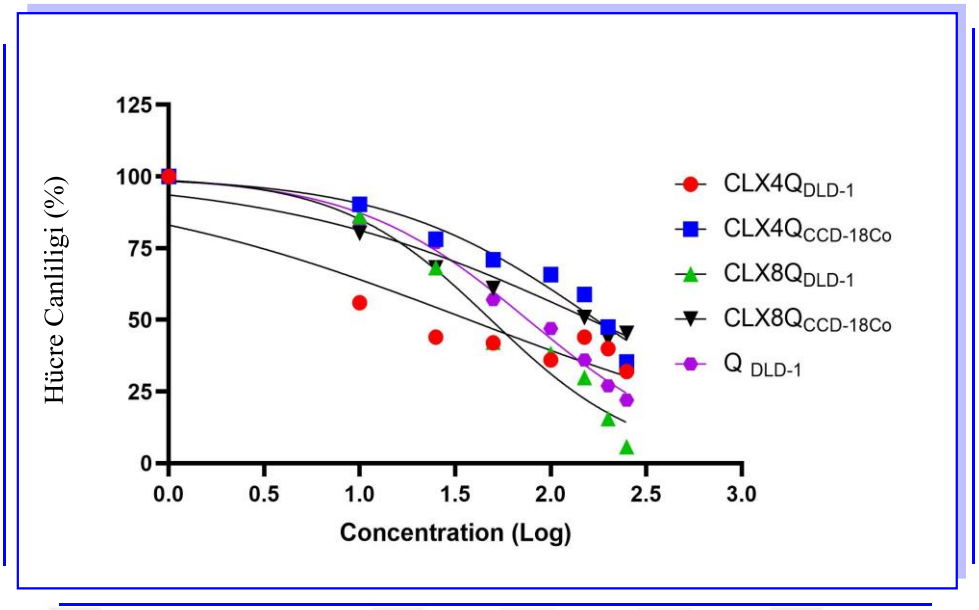
İnsan kolon kanseri hücre hattı DLD-1 ve insan sağlıklı epitel hücre hattı CCD-18Co hücrelerinin optimum hücre sayısı inkübe süresi ve IC_{50} değerlerinin hesaplanması amacıyla 96 kuyucuklu plakalara 3'lü tekrar şeklinde ekildi. Sonra optimum hücre sayısını belirlemek amacıyla $1x10^4$ hücre 96 kuyucuklu plakalara ekildi. Daha sonra 37 ^0C , % 5 CO_2 de 24 saat boyunca inkübe edildi. Hücrelerin doluluk süresini belirlemek amacıyla optimum hücre sayısında ekim yapıldı. Sonra % 80-90 hücre doluluk oranına ulaşana kadar beklendi. Kompleks (kuersetin, morin) kaliks[4,8]aren : CLX4- Q, CLX8- Q ve CLX4- M, CLX8- M kompleksler DLD-1 ve CCD-18Co hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkileri belirlendi(Şekil 4.20). Sonra IC_{50} değerini hesaplamak amacıyla hücreler 0-200 µM aralığında değişen farklı konsantrasyonlarla sentezlenen bileşiklerle etkileştirildi. Elde edilen sigmodial

grafikler sonucunda IC_{50} değeri hesaplandı (Tablo 4.1). Elde edilen veriler sonucunda CLX8- Q ve CLX4- M ve CLX8- M kompleksler insan kolon kanseri hücrelerinde yüksek oranda sitotoksik etkiye sahip olduğu bulundu. Özellikle seçilen konsantrasyonlarda sağlıklı hücrelere zarar vermeden sadece kanserli hücreye etki gösterdi.



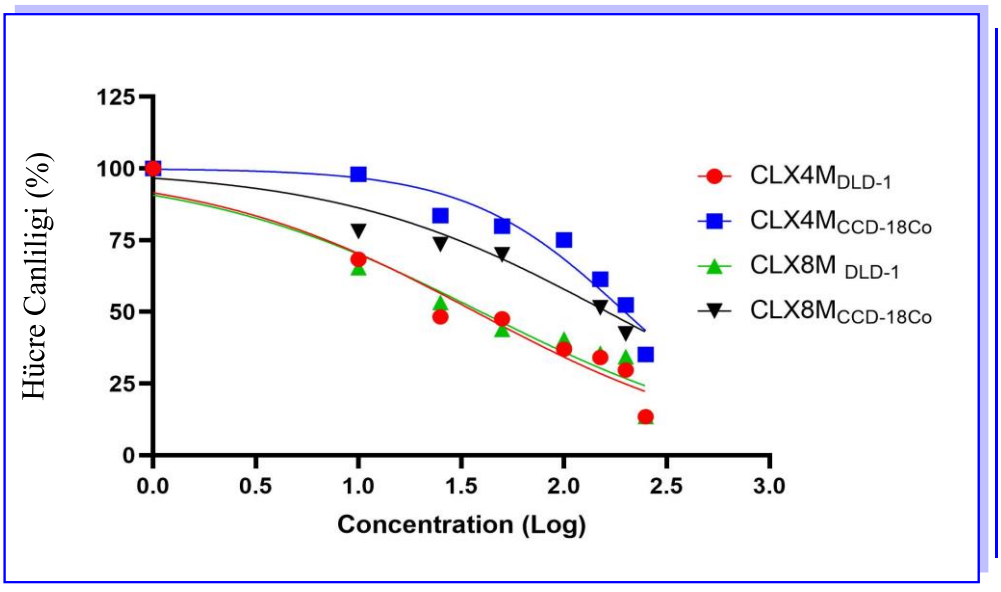
Şekil 4.20 Kuersetin(Q), CLX4-M, CLX8-Q ve CLX8-M insan kolon kanseri ve sağlıklı hücrelerinin proliferasyonu üzerine etkileri

Şekil 4.21'da Kuersetin(Q), kompleks kuersetin kaliks[4,8]aren(CLX4- Q, CLX8-Q) lerin insan kolon kanseri hücre hattı DLD-1 ve insan sağlıklı epitel hücre hattı CCD-18Co hücrelerinin üzerinde sitotksik etkisileri gösterilmektedir. Ayrıca IC50 değeri hücre canlılığındaki inhibisyona (%), karşı bileşik konsantrasyonununun logaritmasının sigmoidal grafiği kullanılarak belirlenmiştir. IC50 değeri Kuersetin (Q) bileşiğinde DLD-1 hücrede 75.98 µM ve CCD-18Co hücrede 197.2 µM belirtildi. CLX4-Q (kompleks kuersetin kaliks[4]aren) DLD-1 hücrede 37.34 µM ve CCD-18Co hücrede 173.2 µM belirtildi. CLX8-Q (kompleks kuersetin kaliks[8]aren) DLD-1 hücrede 48.68 µM ve CCD-18Co hücrede 162.2 µM belirtildi.



Şekil 4.21 Kuersetin(Q),CLX4-Q,CLX8-Q komplekslerin Log bileşik Konsantrasyonu

Aynı çalışmaları Şekil 4.22'de CLX4- M, CLX8- M insan kolon kanseri hücre hattı DLD-1 ve insan sağlıklı epitel hücre hattı CCD-18Co hücrelerinin üzerinde sitotksik etkisileri gösterilmektedir. Ayrıca IC_{50} değeri hücre canlılığındaki inhibisyona (%), karşı bileşik konsantrasyonununun logaritmasının sigmoidal grafiği kullanılarak belirlenmiştir. CLX4- M (kompleks morin kaliks[4]aren) DLD-1 hücrede 37.34 µM ve CCD-18Co hücrede 197.6 µM belirtildi. CLX8- M (kompleks morin kaliks[8]aren) DLD-1 hücrede 39.40 µM ve CCD-18Co hücrede 162.2 µM belirtildi.



Şekil 4.22 CLX4-M, CLX8-M komplekslarin Log Bileşik Konsantrasyonu

5 SONUÇLAR VE ÖNERİLER

❖ Bu yüksek lisans tez çalışmasında p-*ter*-bütilkaliks[4]aren uygun koşularda p-*ter*-bütilfenol/ formaldehit ve NaOH karışımında sentezlendi.

❖ *p-ter*-bütilkaliks[8]aren ise uygun koşularda, *p-ter*-bütilfenol/ paraformaldehit/ sulu NaOH varlığında sentezlendi.

❖ Sonrasından p-*ter*-bütilkaliks[4,8]aren bileşiği dealkilasyon yönteminde toluen içerisinde Fenol / $AlCl_3$ varlığında kaliks[4]aren sentezlendi.

❖ Kaliks[4,8]aren, Mannich reaksiyon koşulları altında tetrahidrofuran/ L-prolin ile oda sıcaklığında 72-90 saat içerisinde karıştırıldı sonra asetik asit formaldehit (%37) ilave edilerek suda çözünen bileşikler elde edildi.

❖ Kuersetin ve morin sudaki çözünürlüğü az olan bileşiklerdir. Bu bileşiklerin sudaki çözünürlüğünü artırmak için 3 ve 6 nolu bileşikler ile kompleksleri (CLX4-Q, CLX8-Q ve CLX4-M, CLX8-M) hazırlanarak suda %48-56 oranında çözünür hale getirildiler.

❖ Sitotoksite çalışmaları iki hücre hattında (insan kolon kanseri hücre hattı DLD-1 ve insan sağlıklı epitel hücre hattı CCD-18Co) yapıldı.

❖ Yapılan çalışmalar sonucunda en düşük IC_{50} değeri CLX4-Q için 37.34 µM olarak buluındu. Ayrıca sağlıklı hücrelerde bu değer 173.2 µM olarak belirlendi.

❖ CLX4L-prolin bileşiğinin ve kompleksinin (CLX4-Q) IC50 değerlerine baktığımızda komplesleşmeden sonra kuersetinin sitotoksititesinin yaklaşık 2 kat arttığı gözlendi.

6. KAYNAKLAR

Abranches, P., Varejão, E., da Silva, C., de Fátima, Â., Magalhães, T., da Silva, D., de Resende-Stoianoff, M., Reis, S., Nascimento, C. ve de Almeida, W., 2015, Complexes of fluconazole with sodium p-sulfonatocalix [n] arenes: characterization, solubility and antifungal activity, *Rsc Advances*, 5 (55), 44317-44325.

Aktaş, M., 2015, L-prolin grubu taşıyan kaliks [4] aren türevlerinin sentezi ve organokatalizör olarak enantiyoseçici aldol tepkimelerinde kullanılması, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.

Almi, M., Arduini, A., Casnati, A., Pochini, A. ve Ungaro, R., 1989, Chloromethylation of calixarenes and synthesis of new water soluble macrocyclic hosts, *J Tetrahedron*, 45 (7), 2177-2182.

Arduini, A., Pochini, A., Rizzi, A., Sicuri, A. ve Ungaro, R., 1990, A novel synthesis of p-phenylcalix [4] arenes via tetraiodo derivatives, *Tetrahedron Letters*, 31 (32), 4653-4656.

Arduini, A., Manfredi, G., Pochini, A., Sicuri, A. R. ve Ungaro, R., 1991, Selective formylation of calix [4] arenes at the 'upper rim'and synthesis of new cavitands, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* (14), 936-937.

Arena, G., Casnati, A., Contino, A., Mirone, L., Sciotto, D. ve Ungaro, R., 1996, Synthesis of new calixcrowns and their anchoring to silica gel for the selective separation of Cs+ and K+, *J Chemical Communications* (19), 2277-2278.

Atwood, J. L. ve Bott, S. G., 1991, Water Soluble Calixarene Salts. A Class of Compounds with Solid-State Structures Resembling Those of Clays, In: Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds, Eds: Springer, p. 199-210.

Baekeland, L., 1908, Introductory Address by the Chairman, *Science*, 28 (728), 817-820.

Bayrakcı, M., 2012, Suda çözünebilen kaliksfosfonatlarin sentezi, antibakteriyel özelliklerinin incelenmesi ve furosemit, niklosamit ve nifedipin gibi bioaktif moleküllerin çözünürleştirilmesinde kullanimi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.

Bayrakcı, M. t., Ertul, S. e., Yilmaz, M. J. J. o. C. ve Data, E., 2011c, Phase solubility studies of poorly soluble drug molecules by using O-phosphorylated calixarenes as drug-solubilizing agents, 57 (1), 233-239.

Becker, T., Goh, C. Y., Jones, F., McIldowie, M. J., Mocerino, M. ve Ogden, M. I., 2008, Proline-functionalised calix[4]arene: an anion-triggered hydrogelator, Chemical Communications (33), 3900-3902.

Bors, W., Heller, W., Michel, C. ve Saran, M., 1990, [36] Flavonoids as antioxidants: Determination of radical-scavenging efficiencies, In: Methods in enzymology, Eds: Elsevier, p. 343-355.

Böhmer, V., Ferguson, G., Gallagher, J. F., Lough, A. J., McKervey, M. A., Madigan, E., Moran, M. B., Phillips, J. ve Williams, G., 1993, Synthesis and X-ray molecular structures of p-tert-butylcalix [4] arenes with diamide bridges spanning the 1, 3-(distal) positions on the lower rim, *J Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (13), 1521-1527.

Cameron, B. R. ve Loeb, S. J., 1997, Bis (amido) calix [4] arenes in the pinched cone conformation astuneable hydrogen-bonding anion receptors, J Chemical Communications (6), 573-574.

Caselli, A., Cirri, P., Santi, A., Paoli, P., 2016. Morin: a promising natural drug. Curr. Med. Chem. 23, 774–791.

Chao, J., Wang, H., Song, K., Wang, Y., Zuo, Y., Zhang, L. ve Zhang, B., 2017, Host-guest inclusion system of ferulic acid with p-Sulfonatocalix [n] arenes: Preparation, characterization and antioxidant activity, *Journal of Molecular Structure*, 1130, 579-584.

Chawla, H., Pant, N., Srivastava, B. ve Upreti, S., 2006, Convenient Direct Synthesis of Bisformylated Calix [4] arenes via I pso Substitution, *Organic letters*, 8 (11), 2237-2240.

Chang, H., Mi, M., Ling, W., Zhu, J., Zhang, Q.,hou, Y., Tang,.Y., 2008, Structurally Related Cytotoxic Effects of Flavonoids on Human Cancer Cells in Vitro, Arch Pharm Res Vol 31, No 9, 1137-1144, 2008, DOI 10.1007/s12272-001-1280-8.

CRhen, Z.-m. ve Lin, Z., 2015, Tea and human health: biomedical functions of tea active components and current issues, *J Journal of Zhejiang University-Science B*, 16 (2), 87-102.

Cooray, H. C., Janvilisri, T., van Veen, H. W., Hladky, S. B. ve Barrand, M. A., 2004, Interaction of the breast cancer resistance protein with plant polyphenols, *J Biochemical biophysical research communications*, 317 (1), 269-275.

Cutler, G. J., Nettleton, J. A., Ross, J. A., Harnack, L. J., w Jr, D. R., Scrafford, C. G., Barraj, L. M., Mink, P. J. ve Robien, K., 2008, Dietary flavonoid intake and risk of cancer in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study, *J International journal of cancer*, 123 (3), 664-671.

Dean, F., Goodchild, J., Houghton, L., Martin, J., Morton, R., Parton, B. ve Price, A., 1966, Nongyow Somvichien, *J Tetrahedron Lett*, 35, 4153-4159.

Deligöz, H. ve Ercan, N., 2002, The synthesis of some new derivatives of calix [4] arene containing azo groups, *Tetrahedron*, 58 (14), 2881-2884.

Dhawan, B., Chen, S. I. ve Gutsche, C. D., 1987, Calixarenes, 19. Studies of the formation of calixarenes via condensation of p- alkylphenols and formaldehyde, *J Die Makromolekulare Chemie: Macromolecular Chemistry Physics*, 188 (5), 921-950.

Erdemir, S. ve Yilmaz, M., 2009a, Synthesis of calix [n] arene-based silica polymers for lipase immobilization, *J Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 58 (1-4), 29-35.

Ertul, Ş., Bayrakcı, M. ve Yilmaz, M., 2010, Removal of chromate and phosphate anion from aqueous solutions using calix [4] aren receptors containing proton switchable units, *J Journal of Hazardous Materials*, 181 (1-3), 1059-1065.

Frankel, E., German, J., Kinsella, J., Parks, E. ve Kanner, J., 1993, Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine, *J The Lancet*, 341 (8843), 454-457.

Garcia- Closas, R., Agudo, A., Gonzalez, C. A. ve Riboli, E., 1998, Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of lung cancer in women in Barcelona, Spain.

Gebauer, S., Friebe, S., Gübitz, G. ve Krauss, G.-J., 1998, High performance liquid chromatography on calixarene-bonded silica gels. II. Separations of regio-and stereoisomers on p-tert-butylcalix [n] arene phases, *J Journal of chromatographic science*, 36 (8), 383-387.

Gibellini, L., Pinti, M., Nasi, M., Montagna, J. P., De Biasi, S., Roat, E., Bertoncelli, L., Cooper, E. L. ve Cossarizza, A. J. E.-b. c., 2011, Quercetin and cancer chemoprevention, *J Evidence-based complementary alternative medicine*, 2011.

Groenen, L. C., Ruel, B. H., Casnati, A., Timmerman, P., Verboom, W., Harkema, S., Pochini, A., Ungaro, R. ve Reinhoudt, D. N., 1991, syn-1, 2-dialkylated calix [4] arenes: general intermediates in the NaH/DMF tetraalkylation of calix [4] arenes, *J Tetrahedron letters*, 32 (23), 2675-2678.

Gutsche, C. ve Iqbal, M., 1990a, Synthesis and characterization of new calixarenes from bisphenol A, *Org Synth*, 68, 234-237.

Gutsche, C. D. ve Muthukrishnan, R., 1978, Calixarenes. 1. Analysis of the product mixtures produced by the base-catalyzed condensation of formaldehyde with para-substituted phenols, *The Journal of Organic Chemistry*, 43 (25), 4905-4906.

Gutsche, C. D., Muthukrishnan, R. ve No, K. H., 1979, Calixarenes. II. The isolation and characterization of the calix [4] arene and the bishomooxacalix [4] arene from A pt-butylphenol-formaldehyde condensation product, *J Tetrahedron letters*, 20 (24), 2213-2216.

Gutsche, C. D., Dhawan, B., No, K. H. ve Muthukrishnan, R., 1981a, Calixarenes. 4. The synthesis, characterization, and properties of the calixarenes from p-tert-butylphenol, *Journal of the American Chemical Society*, 103 (13), 3782-3792.

Gutsche, C. D., Dhawan, B., No, K. H. ve Muthukrishnan, R., 1981b, Calixarenes. 4. The synthesis, characterization, and properties of the calixarenes from p-tert-butylphenol, *J Journal of the American Chemical Society*, 103 (13), 3782-3792.

Gutsche, C. D. ve Levine, J. A., 1982, Calixarenes. 6. Synthesis of a functionalizable calix [4] arene in a conformationally rigid cone conformation, *J Journal of the American Chemical Society*, 104 (9), 2652-2653.

Gutsche, C. D., Iqbal, M. ve Stewart, D., 1986, Calixarenes. 19. Syntheses procedures for p-tert-butylcalix [4] arene, *J The Journal of Organic Chemistry*, 51 (5), 742-745.

Gutsche, C. D. ve Lin, L. G., 1986, Calixarenes .12. The Synthesis of Functionalized Calixarenes, Tetrahedron, 42 (6), 1633-1640.

Gutsche, C. D. ve Lin, L.-G., 1986, Calixarenes 12: the synthesis of functionalized calixarenes, *Tetrahedron*, 42 (6), 1633-1640.

Gutsche, C. D. ve Stoddart, J. J. C., 1989, Monographs in supramolecular chemistry, Royal Society of Chemistry, Cambridge. 1.

Gutsche, C. D. ve Iqbal, M., 1990b, Para-Tert-Butylcalix[4]Arene, *Organic Syntheses*, 68, 234-237.

Gutsche, C. D. ve Iqbal, M., 1990, Para-Tert-Butylcalix[4]Arene, Organic Syntheses, 68, 234-237.

Gutsche, C. D., 1991, Single Step Synthesis and Properties of Calixarenes, In: Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds, Eds: Springer, p. 3-37.

Gutsche, C. D., 2008, Calixarenes: an introduction, 10, Royal Society of Chemistry, p.

Gutsche, W., 1989, History of the Sozialistische-Einheits-Partei-Deutschlands, Vol 1, from the Beginnings to 1917-German-Laschitza, A, DIETZ VERLAG WALLSTR 76-79, W-1020 BERLIN, GERMANY.

Hamada, F., Bott, S. G., Orr, G. W., Coleman, A. W., Zhang, H. ve Atwood, J. L., 1990, Thiocalix [4] arenes. I. Synthesis and structure of ethylthiocalix [4] arene methyl ether and the related structure of bromocalix [4] arene methyl ether, *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*, 9 (3), 195-206.

Hamilton-Miller, J. J. A. a., 1995, Antimicrobial properties of tea (Camellia sinensis L.), *J Antimicrobial agents chemotherapy*, 39 (11), 2375.

Han, C., Tian, J. ve Chen, J., 1997, The screening of anticarcinogenic ingredients in tea-polyphenols, *J Antimicrobial agents chemotherapy*, 1 (2), 7-24.

Hertog, M. G., Feskens, E. J., Kromhout, D., Hollman, P. ve Katan, M., 1993, Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study, *J The Lancet*, 342 (8878), 1007-1011.

Husain, S. R., Cillard, J. ve Cillard, P., 1987, Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids, *J Phytochemistry*, 26 (9), 2489-2491.

Jacob, V., Hagai, T., & Soliman, K. (2011). Structure-activity relationships of flavonoids. Current Organic Chemistry, 15, 2641–2657.

Kahraman, A., Serteser, M. ve Koken, T., 2002, Flavonoidler, *J Kocatepe Tıp Dergisi*, 3 (1).

Karadağ, R. ve Dölen, E., 1997, Examination of historical textiles with dyestuff analyses by TLC and derivative spectrophotometry, *J Turkish Journal of Chemistry*, 21 (2), 126-133.

Kelly, G. S., 2011, Quercetin, *J Alternative medicine review*, 16 (2), 172-195.

Khsokhar, T, S., Memon, S., Memon, A, A., Bhatti, A,A., Bhatti, A, A., 2018, Improved Solubility of Morin Using p-sulphonatocalix[4]arene as Encapsulating Agent: HPLC Analysis and their Molecular Modelling, Polycyclic Aromatic Compounds, DOI: 10.1080/10406638.2018.1464037.

Knekt, P., Jarvinen, R., Reunanen, A. ve Maatela, J. J. B., 1996, Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study, *J Bmj*, 312 (7029), 478-481.

Li, L.-S., Da, S.-L., Feng, Y.-Q. ve Liu, M. J. T., 2004, Study on the chromatographic behavior of water-soluble vitamins on p-tert-butyl-calix [8] arene-bonded silica gel stationary phase by HPLC, *J Talanta*, 64 (2), 373-379.

Li, Z.-T., Ji, G.-Z., Zhao, C.-X., Yuan, S.-D., Ding, H., Huang, C., Du, A.-L. ve Wei, M., 1999, Self-assembling calix [4] arene [2] catenanes. Preorganization, conformation, selectivity, and efficiency, *The Journal of Organic Chemistry*, 64 (10), 3572-3584.

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C. ve Jiménez, L., 2004, Polyphenols: food sources and bioavailability, *J The American journal of clinical nutrition*, 79 (5), 727-747.

Matsuo, N., Yamada, K., Yamashita, K., Shoji, K., Mori, M. ve Sugano, M. J. I. V. C., 1996, Inhibitory effect of tea polyphenols on histamine and leukotriene B 4 release from rat peritoneal exudate cells, *J In Vitro Cellular Developmental Biology-Animal*, 32 (6), 340-344.

Miller, E. ve Schreier, P., 1985, Studies on flavonol degradation by peroxidase (donor: H2O2-oxidoreductase, EC 1.11. 1.7): Part 1—Kaempferol, *J Food chemistry*, 17 (2), 143-154.

Mıura, S., Watanabe, J., Sano, M., Tommıta, T., Osawa, T., Hara, Y. ve Tomıta, I., 1995, Effects of various natural antioxidants on the Cu2+-mediated oxidative modification of low density lipoprotein, *J Biological Pharmaceutical Bulletin*, 18 (1), 1-4.

Moon, Y. J., Wang, L., DiCenzo, R. ve Morris, M. E., 2008, Quercetin pharmacokinetics in humans, *J Biopharmaceutics drug disposition*, 29 (4), 205-217.

Morel, I., Lescoat, G., Cogrel, P., Sergent, O., Pasdeloup, N., Brissot, P., Cillard, P. ve Cillard, J., 1993, Antioxidant and iron-chelating activities of the flavonoids catechin, quercetin and diosmetin on iron-loaded rat hepatocyte cultures, *J Biochemical pharmacology*, 45 (1), 13-19.

Moretti, E., Mazzi, L., Bonechi, C., Salvatici, M. C., Iacoponi, F., Rossi, C. ve Collodel, G., 2016, Effect of quercetin-loaded liposomes on induced oxidative stress in human spermatozoa, *J Reproductive Toxicology*, 60, 140-147.

Moroney, M. A., Alcaraz, M., Forder, R., Carey, F. ve Hoult, J., 1988, Selectivity of neutrophil 5- lipoxygenase and cyclo- oxygenase inhibition by an anti- inflammatory flavonoid glycoside and related aglycone flavonoids, *J Journal of Pharmacy Pharmacology*, 40 (11), 787-792.

Morzherin, Y., Rudkevich, D. M., Verboom, W. ve Reinhoudt, D. N., 1993, Chlorosulfonylated calix [4] arenes: precursors for neutral anion receptors with a selectivity for hydrogen sulfate, *The Journal of Organic Chemistry*, 58 (26), 7602-7605.

Nagasaki, T., Tajiri, Y. ve Shinkai, S., 1993, New water- soluble calixarenes modified with amino acids at the upper rim, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 112 (6), 407-411.

Nalini, N., Aranganathan, S., Kabalimurthy, J. ve methods, 2012, Chemopreventive efficacy of hesperetin (citrus flavonone) against 1, 2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis, *J Toxicology mechanisms*, 22 (5), 397-408.

Oguz, M., Bhatti, A. A., Karakurt, S., Aktas, M. ve Yilmaz, M., 2017, New water soluble Hg2+ selective fluorescent calix [4] arenes: Synthesis and application in living cells imaging, *J Spectrochimica Acta Part A: Molecular Biomolecular Spectroscopy*, 171, 340-345.

Oguz, M., Ali Bhatti, A., Dogan, B., Karakurt, S., Durdagi,S., Yilmaz, M., 2019, Formation of the inclusion complex of water soluble fluorescent calix[4]arene and naringenin: solubility, cytotoxic effect and molecular modeling studies, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics,

Ozyilmaz, E. ve Sayin, S., 2013, Preparation of new calix [4] arene-immobilized biopolymers for enhancing catalytic properties of Candida rugosa Lipase by Sol–Gel Encapsulation, *J Applied biochemistry biotechnology*, 170 (8), 1871-1884.

Ozyilmaz, E., Cetinguney, S. ve Yilmaz, M., 2019, Encapsulation of lipase using magnetic fluorescent calix [4] arene derivatives; improvement of enzyme activity and stability, *J International journal of biological macromolecules*, 133, 1042-1050.

Pikulski, M. ve Brodbelt, J. S., 2003, Differentiation of flavonoid glycoside isomers by using metal complexation and electrospray ionization mass spectrometry, *J Journal of the american society for mass spectrometry*, 14 (12), 1437-1453.

Pimenta, A., Montenegro, M., Araujo, A. ve Calatayud, J. M., 2006, Application of sequential injection analysis to pharmaceutical analysis, *J Journal of pharmaceutical biomedical analysis*, 40 (1), 16-34.

Ratty, A. ve Das, N., 1988, Effects of flavonoids on nonenzymatic lipid peroxidation: structure-activity relationship, *J Biochemical medicine metabolic biology*, 39 (1), 69-79.

Ravishankar, D., Watson, K. A., Boateng, S. Y., Green, R. J., Greco, F. ve Osborn, H. M., 2015, Exploring quercetin and luteolin derivatives as antiangiogenic agents, *J European journal of medicinal chemistry*, 97, 259-274.

Robak, J. ve Gryglewski, R. J., 1988, Flavonoids are scavengers of superoxide anions, *J Biochemical pharmacology*, 37 (5), 837-841.

Sahin, O., Erdemir, S., Uyanik, A. ve Yilmaz, M., 2009, Enantioselective hydrolysis of (R/S)-Naproxen methyl ester with sol–gel encapculated lipase in presence of calix [n] arene derivatives, *J Applied Catalysis A: General*, 369 (1-2), 36-41.

Sahin, O. ve Yilmaz, M., 2012, Synthesis and fluorescence sensing properties of a new naphthalimide derivative of calix [4] arene, *J Tetrahedron letters*, 53 (18), 2319-2324.

Santos, K. F. R., Oliveira, T. T. d., Nagem, T. J., Pinto, A. d. S. ve Oliveira, M. G. d. A., 1999, Hypolipidaemic effects of naringenin, rutin, nicotinic acid and their associations, *J Pharmacological Research*, 40 (6), 493-496.

Saravanan, C., Ashwin, B. C. M. A., Senthilkumaran, M. ve Mareeswaran, P. M., 2018, Supramolecular Complexation of Biologically Important Thioflavin- T with p- Sulfonatocalix [4] arene, *J ChemistrySelect*, 3 (9), 2528-2535.

Sessler, J. L., Gale, P. A. ve Genge, J. W., 1998, Calix [4] pyrroles: New solid- phase HPLC supports for the separation of anions, *J Chemistry–A European Journal*, 4 (6), 1095-1099.

Sghaier, M. B., Skandrani, I., Nasr, N., Franca, M.-G. D., Chekir-Ghedira, L. ve Ghedira, K., 2011, Flavonoids and sesquiterpenes from Tecurium ramosissimum promote antiproliferation of human cancer cells and enhance antioxidant activity: A structure–activity relationship study, *J Environmental toxicology pharmacology*, 32 (3), 336-348.

Shinkai, S., Araki, K., Matsuda, T., Nishiyama, N., Ikeda, H., Takasu, I. ve Iwamoto, M., 1990, NMR and crystallographic studies of a p-sulfonatocalix [4] arene-guest complex, *J Journal of the American Chemical Society*, 112 (25), 9053-9058.

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

Shimoda, K., Hamada, H. ve Hamada, H., 2008, Glycosylation of hesperetin by plant cell cultures, *J Phytochemistry*, 69 (5), 1135-1140.

Shinkai, S., Mori, S., Koreishi, H., Tsubaki, T. ve Manabe, O., 1986b, Hexasulfonated calix [6] arene derivatives: a new class of catalysts, surfactants, and host molecules, *J Journal of the American Chemical Society*, 108 (9), 2409-2416.

Shinkai, S., Araki, K., Shibata, J., Tsugawa, D. ve Manabe, O., 1989, Diazo-Coupling Reactions with Calix [4] arene. p K a Determination with Chromophoric Azocalix [4] arenes, *Chemistry Letters*, 18 (6), 931-934.

Shinkai, S., Araki, K., Matsuda, T., Nishiyama, N., Ikeda, H., Takasu, I. ve Iwamoto, M., 1990, NMR and crystallographic studies of a p-sulfonatocalix [4] arene-guest complex, *J Journal of the American Chemical Society*, 112 (25), 9053-9058.

Shivji, G., Zielinska, E., Kondo, S., Mukhtar, H. ve Sauder, D., 1996, Anti-inflammatory effect of green tea polyphenols on cultured normal human keratinocytes, *J Journal of Investigative Dermatology*, 4 (106), 937.

Śliwka-Kaszyńska, M., Jaszczołt, K., Witt, D. ve Rachoń, J., 2004, High-performance liquid chromatography of di-and trisubstituted aromatic positional isomers on 1, 3-alternate 25, 27-dipropoxy-26, 28-bis-[3-propyloxy]-calix [4] arene-bonded silica gel stationary phase, *J Journal of Chromatography A*, 1055 (1-2), 21-28.

Śliwka-Kaszyńska, M., Jaszczołt, K., Hoczyk, A. ve Rachoń, J., 2006, Preparation and evaluation of 1, 3-alternate 25, 27-dibenzyloxy-26, 28-bis-[3-propyloxy]-calix [4] arene-bonded silica stationary phase for high performance liquid chromatography, *J Chemia analityczna*, 51 (1), 123-133.

So, F. V., Guthrie, N., Chambers, A. F. ve Carroll, K. K., 1997, Inhibition of proliferation of estrogen receptor-positive MCF-7 human breast cancer cells by flavonoids in the presence and absence of excess estrogen, *J Cancer Letters*, 112 (2), 127-133.

Stewart, D. R. ve Gutsche, C. D., 1999, Isolation, Characterization, and Conformational Characteristics of p-tert-Butylcalix [9− 20] arenes1, J Journal of the American Chemical Society, 121 (17), 4136-4146.

Stringer, R., Labunska, I. ve Brigden, K., 2001, Organochlorine and heavy metal contaminants in the environment around Primex, Altamira, Mexico.

Suksiriworapong, J., Phoca, K., Ngamsom, S., Sripha, K., Moongkarndi, P. ve Junyaprasert, V. B., 2016, Comparison of poly (ε-caprolactone) chain lengths of poly (ε-caprolactone)-co-d-α-tocopheryl-poly (ethylene glycol) 1000 succinate nanoparticles for enhancement of quercetin delivery to SKBR3 breast cancer cells, *J European Journal of Pharmaceutics Biopharmaceutics*, 101, 15-24.

Sukumaran, J., Hanefeld, U. 2005. Enantioselective C–C bond synthesis catalysed by enzymes. Chem. Soc. Rev. 34(6):530–542.

Ting, Y., Verboom, W., Groenen, L. C., van Loon, J.-D. ve Reinhoudt, D. N., 1990, Selectively dehydroxylated calix [4] arenes and 1, 3-dithiocalix [4] arenes; novel classes of calix [4] arenes, *J Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* (20), 1432-1433.

Ungaro, R., Casnati, A., Ugozzoli, F., Pochini, A., Dozol, J. F., Hill, C. ve Rouquette, H., 1994, 1, 3- Dialkoxycalix [4] arenecrowns- 6 in 1, 3- Alternate Conformation: Cesium- Selective Ligands that Exploit Cation- Arene Interactions, *J Angewandte Chemie International Edition in English*, 33 (14), 1506-1509.

Suyanik, A., Bayrakci, M., Eymur, S. ve Yilmaz, M. J. T., 2014, Upper rim-functionalized calix [4] arene-based l-proline as organocatalyst for direct asymmetric aldol reactions in water and organic media, 70 (49), 9307-9313.

Uyanık, A., 2011, Enzim mimik çalışmalarında ve lipaz immobilizasyonunda kullanılabilecek kaliksaren bileşiklerinin sentezi ve bazı enantiyoseçimli tepkimelerde kullanılması, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.

Wang, F., Wang, Y.-C., Dou, S., Xiong, M.-H., Sun, T.-M. ve Wang, J., 2011, Doxorubicin-tethered responsive gold nanoparticles facilitate intracellular drug delivery for overcoming multidrug resistance in cancer cells, *J ACS nano*, 5 (5), 3679-3692.

Wang, L., Lee, I.-M., Zhang, S. M., Blumberg, J. B., Buring, J. E. ve Sesso, H. D., 2009, Dietary intake of selected flavonols, flavones, and flavonoid-rich foods and risk of cancer in middle-aged and older women, *J The American journal of clinical nutrition*, 89 (3), 905-912.

Xiao, Y.-X., Xiao, X.-Z., Feng, Y.-Q., Wang, Z.-H. ve Da, S.-L., 2001, HPLC of some nucleosides and bases on p-tert-butyl-calix [6] arene-bonded silica gel stationary phase, *J Journal of liquid chromatography related technologies*, 24 (19), 2925-2942.

Xue, Y., Y. Guan, A. Zheng, H. Xiao, 2013. "Amphoteric calix [8] arene-based complex for pH-triggered drug delivery." Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 101, 55-60.

Yamada, J. ve Tomita, Y., 1994, Antimutagenic activity of water extracts of black tea and oolong tea, *J Bioscience, biotechnology, biochemistry*, 58 (12), 2197-2200.

Yildiz, H., Ozyilmaz, E., Bhatti, A. A. ve Yilmaz, M., 2017, Enantioselective resolution of racemic flurbiprofen methyl ester by lipase encapsulated mercapto calix [4] arenes capped Fe 3 O 4 nanoparticles, *J Bioprocess biosystems engineering*, 40 (8), 1189-1196.

Yilmaz, M., Karanastasis, A. A., Chatziathanasiadou, M. V., Oguz, M., Kougioumtzi, A., Clemente, N., Kellici, T. F., Zafeiropoulos, N. E., Avgeropoulos, A. ve Mavromoustakos, T., 2019, Inclusion of Quercetin in Gold Nanoparticles Decorated with Supramolecular Hosts Amplifies its Tumor Targeting Properties, *J ACS Applied Bio Materials*.ouuz

Yilmaz, M. ve Sayin, S., 2016, Calixarenes in Organo and Biomimetic Catalysis, In:Calixarenes and Beyond, Eds: Springer, p. 719-742.

Zinke, A. ve Ziegler, E., 1944, Zur Kenntnis des Härtungsprozesses von Phenol-Formaldehyd- Harzen, X. Mitteilung, *J Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 77 (3- 4), 264-272.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	**:**	Anisa AZİMİ
Uyruğu	**:**	Afganistan
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	28.12.1986
Telefon	**:**	
Faks	**:**	
e-mail	**:**	a.azimiazimi@gmail.com

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	:	BOZURGSALAN ZAHRA MARZİA, MAŞHAD IRAN	01.01.2006
Üniversite	:	HERAT ÜNİVERSİTY, HERAT, AFGANİSTAN	31.12.2012
Yüksek Lisans:		SELÇUK ÜNİVERSİTESİ, KONYA, TÜRKİYE	24.08.2020

Yabanci Diller:

No	**Ana Dil**	**Seviye**
*	Türkmen	İleri
No	**Yabancı Diller**	**Seviye**
1	Persian(Farsi)(فارسی)	İleri
2	Dari	İleri
3	Turkish	İleri
4	English	orta

EKLER

Akademik Aktivite :

No	Tarih	Konu	Görevi	Yer
Ek A	27.03. 2020	Attended and has Presented a Poster at the 8th Drug Chemistry Conference: Design, synthesis, Production and Standardization of Drug Active Substances held on 27 February- 01 March, 2020, Antalya, TURKEY. ********** Katıldı ve Afiş Sundu 8. İlaç Kimyası Konferansı: İlaç Aktif Maddelerin Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu 27 Şubat - 01 Mart 2020, Antalya, TÜRKİYE.	Attended and Presented Banners ***** Katıldı ve Afiş Sundu	Antalya, TURKEY
Ek B	19. 11. 2019	Successful completion of the workshop in “ IMPROVING SCIENCE KNOWLEDGE FOR FORELGN STUDENTS 2019 “ ******* FORELGN ÖĞRENCİLERİ İÇİN BİLİM BİLGİSİNİN GELİŞTİRİLMESİ 2019" çalıştayının başarıyla tamamlanması	Attended Certificate ***** Katılım Sertifikası	Konya, TURKEY

Ek C	01. 05. 2019	International conference on NEW TRENDS IN CHEMOME TRICS AND APPLICATIONS 1-4 May 2019, Didim, Aydın, Turkey.	Katıldı ve Afiş Sundu	Aydın, TURKEY
Ek D	28. 03. 2019	inrecognition of participation in the "2nd International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences[Eurasian BioChem 2019] "28-29 June 2019 Ankara/ Turkey ********** Katılımının takdirinde "2. Uluslararası Avrasya Biyolojik ve Kimyasal Bilimler Konferansı [Eurasian BioChem 2019]" 28-29 Haziran 2019 Ankara / Türkiye	Attended and Presented Banners ***** Katıldı ve Afiş Sundu	Ankara, TURKEY
Ek E	23. 12. 2018	1. " ZİRVE YE GİDENYOLDA ÖZGÜVEN VE CESARET YÖNETİMİ ". 2. GİRİŞİMCİLİK 3. " TOPLULUK ÖNÜNDE KONUŞMA VE HİTABET SANATI ". 4. " BEDEN DİLİ VE DİKSİYON "	Katılım Sertifikası	Konya, TURKEY

Ek F	30. 06. 2017	1. Selçuk Üniversitesi Türkçe Öğretimi Uygulama ve Araştırma Merkezince 29-30 Haziran 2017 tarihlerinde yapılan Türkçe Yeterlik sınavında başarılı olarak bu sertifikayı almaya hak kazanmıştır. 2. 11 Aralık 2017- 30 Mart 2018 tarihlerinde yapılan 140 saatlik " Akademik Türkçe " derslerine katılarak bu belgeyi almaya hak kazanmıştır.	Türkçe ve Katıldı Sertifika	Konya, TURKEY

EKLER

Ek A: 8. İlaç Kongresinin Kongre

8. İlaç Kongresinin Kongre Kitapçığı





P147	Merve ÇITAK	*Quality by Design Approach for Analytical Method Development in Liquid Chromatography with Drug Product Containing Nicotine Receptor Antagonist*
P148	Erez UZUNER	*Determination of Effects of Nilotinib and SK-1 II on Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) in Acute Lymphoblastic Leukemia Cells*
P149	Amani AMAMRA	*Antimicrobial activity and total phenolic content of aqueous extract of Amaranthaceae*
P150	Polen YUNUS	*Possible Use of Nilotinib Against HER2+ Breast Cancer Cells*
P151	Aliye ALAYLI ALTUNDAŞ	*M. Tuberculosise Karşı Antimikrobakteriyal Etki Gösterebilecek (1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)(furan-2-il)metanonların Sentezi*
P152	Güler YAĞIZ	*(1-Benzil-1H-1,2,3-Triazol-4-il)(Fenil)Metanon Türevlerinin Sentezi ve Mycobacterium Tuberculosis Basili Üzerine Etkilerinin İncelenmesi*
P153	Nalan YILMAZ	*Synthesis and Evaluation of A Series of Thiazole Derivatives as New Apoptotic Anticandidal Agents*
P154	M. Mustafa SÜNGÜ	*Comparison of Tetrazolium (MTT) and Sulforhodamine B (SRB) Protein Assays for Assessing in vitro Cell Viability*
P155	Anisa AZIMI	*Preparation of the Inclusion Complexes of Water Soluble Calix[4,8]arene L- Proline Drtivatives and Quercetin: Solubility, Cytotoxic effect*
P156	Handan SEZEN	*Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri Ve Kalsiyum Kanal Blokerleri Kombinasyonu Prosesinde İkili Etkin Madde Uyumsuzluğunun Giderilmesine Yönelik Proses Optimizasyonu*
P157	Murat VARDAR	*Development of A Parenteral Nutrition Product With an Optimized and Sustainable Production Technique by Qbd (Quality By Design)*

8. İlaç Kongresinin Sertifikaları



KİMYAGERLER DERNEĞİ

8. INTERNATIONAL DRUG CHEMISTRY CONFERENCE

27 February-01 March, 2020 ANTALYA

Atatürk Üniversitesi

Anisa Azimi

has presented a poster at the 8th Drug Chemistry Conference: Design, Synthesis, Production and Standardization of Drug Active Substances held on 27 February - 01 March, 2020, Antalya, TURKEY.

Prof. Dr. Öztekin ALGÜL
Chair



KİMYAGERLER DERNEĞİ

8. INTERNATIONAL DRUG CHEMISTRY CONFERENCE

27 February-01 March, 2020 ANTALYA

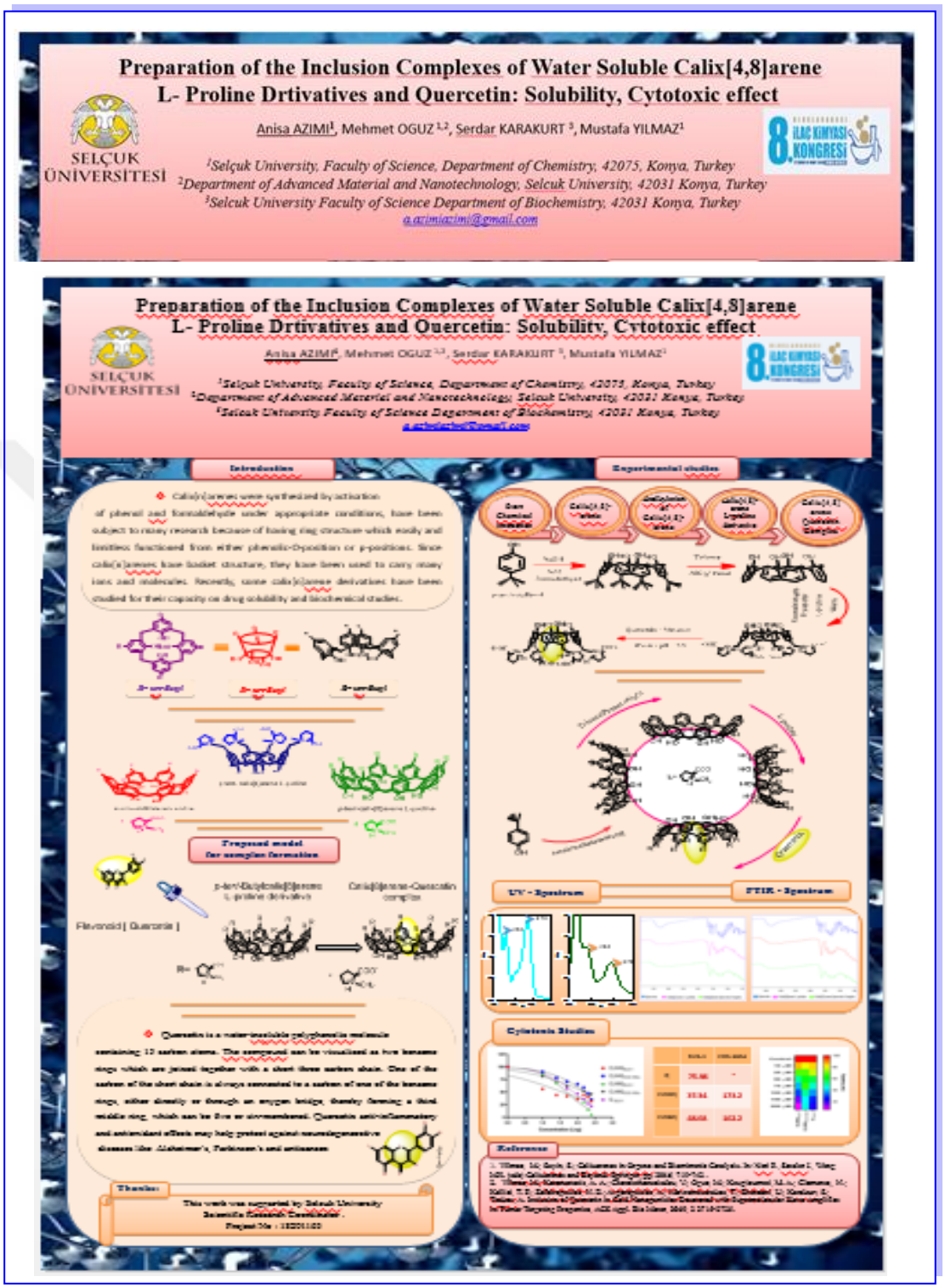
Atatürk Üniversitesi

Anisa Azimi

has attended the 8th Drug Chemistry Conference: Design, Synthesis, Production and Standardization of Drug Active Substances held on 27 February - 01 March, 2020 Antalya, TURKEY

Prof. Dr. Öztekin ALGÜL
Chair

8. İlaç Kongresinin Postarı sonumu



Ek B: Workshop (atölye)



VAN YÜZÜNCÜ YIL UNIVERSITY and HEALTHY SECURITY PARTNERS

Certificate of Completion

This certificate is avarded to

.....Anisa Azimi.....

For successful completion of the workshop in

IMPROVING SCIENCE KNOWLEDGE FOR FOREIGN STUDENTS

2019

Prof. Dr. Arif KIVRAK
Project Coordinator

Ek C: Biyolojik ve Kimyasal Bilimler Kongeresi

Biyolojik ve Kimyasal Bilimler Kongeresi Kabul mektubu



2nd INTERNATIONAL EURASIAN CONFERENCE ON
BIOLOGICAL AND CHEMICAL SCIENCES
28 - 29 June 2019
Ankara / Turkey
(EurasianBioChem 2019)
www.eurasianbiochem.org

ACCEPTANCE LETTER

23.05.2019

Dear **Anisa AZİMİ, Mehmet OGUZ, M. Barış KOÇER, Ayşe YILDIRIM, Ayşe damla DEMİR, Mustafa YILMAZ,**

We are pleased to inform you that your paper titled**"Synthesis of a water-soluble calix[8]arene proline derivative for increase water solubility of Morin" (Paper ID:1325)** submitted to 2nd International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2019) has been evaluated utilizing a two-person referee process and upon their recommendation your paper has been accepted for **Poster Presentation**.

Please fill out **the Registration Form** and send it by e-mail to **register@eurasianbiochem.org**

Thank you for your contribution to EurasianBioChem 2019. We hope to receive more of your research papers in our next conference.

We look forward to welcoming you at The Ankara Hotel (Ankara,Turkey) on June 28-29, 2019.

Sincerely yours,

QR Code Check.

Assoc. Prof. Dr. Muhittin DOĞAN
Chairman of Conference

Biyolojik ve Kimyasal Bilimler Kongeresinin Kitapçığı



2nd International Eurasian Conference on
Biological and Chemical Sciences
(EurasianBioChem 2019)

28-29 June 2019, Ankara, Turkey
www.EurasianBioChem.org

POSTER PRESENTATION

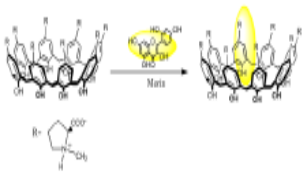
Synthesis of a water-soluble calix[8]arene proline derivative for increase water solubility of Morin

Anisa Amm[1], Mehmet Oguz[2], Mustafa Baru Kocer[1], Ayse Yildirim[2], Ayse Damla Demir[1], Mustafa Yilmaz*[1]

[1]Selçuk University, Faculty of Science, Department of Chemistry, 42075, Konya, Turkey
[2]Department of Advanced Material and Nanotechnology, Selcuk University, 42031 Konya, Turkey

Abstract

Calix[n]arenes synthesized by activation of phenol formaldehyde under appropriate conditions have been subject to many researchers because of having ring structure which easily and limitless functioned from either phenolic-O-position or p-positions. Since calix[n]arenes have basket structure, they have been used to carry many ions and molecules [1]. Beside this, in the last decades, anti-cancer properties of some calix[n]arene derivatives was detected and phase studies have been started. In this study, we aim to synthesize new water-soluble calix[8]arene L-proline derivative and used the water-soluble calixarene derivative in order to increase the solubility of naturally occurring and commercially available flavonoid molecule morin that has a weak solubility in the water, which limited its use during treatment of cancer [2]. For this purpose, the calix[8]arene L-proline derivative was synthesized and characterized by various spectroscopic methods (1 H NMR, FTIR) and complexation studies were performed with morin . The cytotoxic properties of the calix[8]arene flovonoid complex will be investigated in the future



Keywords: Calix[8]arene, L-proline, Mannich reaction, morine

References

1- Yilmaz M., Sayin S., Calixarenes in Organo and Biomimetic Catalysis. In: Neri P., Sessler J., Wang MX. (eds) Calixarenes and Beyond. Springer, pp, 719-742 (2016)
2- M Yilmaz, A A Karanastasis, M V Chatziathanasiadou, M Oguz, A Kougioumtzi, N Clemente, T. F Kallici, N. E Zafeiropoulos, A Avgeropoulos, T Mavromoustakos, U Dimmani, S Karaiskurt, A. G Tzakos, Inclusion of Quercetin in Gold Nanoparticles Decorated with Supramolecular Hosts Amplifies its Tumor Targeting Properties, ACS Appl. Bio Mater, 2019, (In press).

Biyolojik ve Kimyasal Bilimler Kongeresinin Sertifıkası



2nd International Eurasian Conference on
Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2019)

Certificate
OF ATTENDANCE

This Certificate Is Proudly Presented To

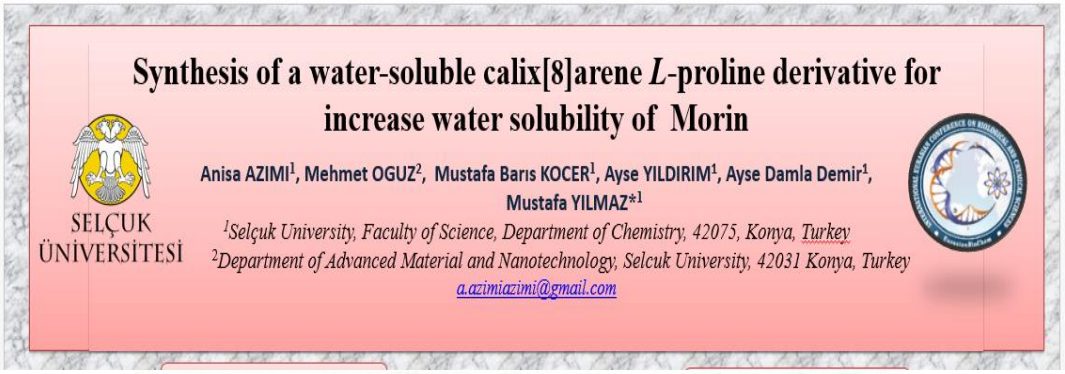
Anisa AZİMİ

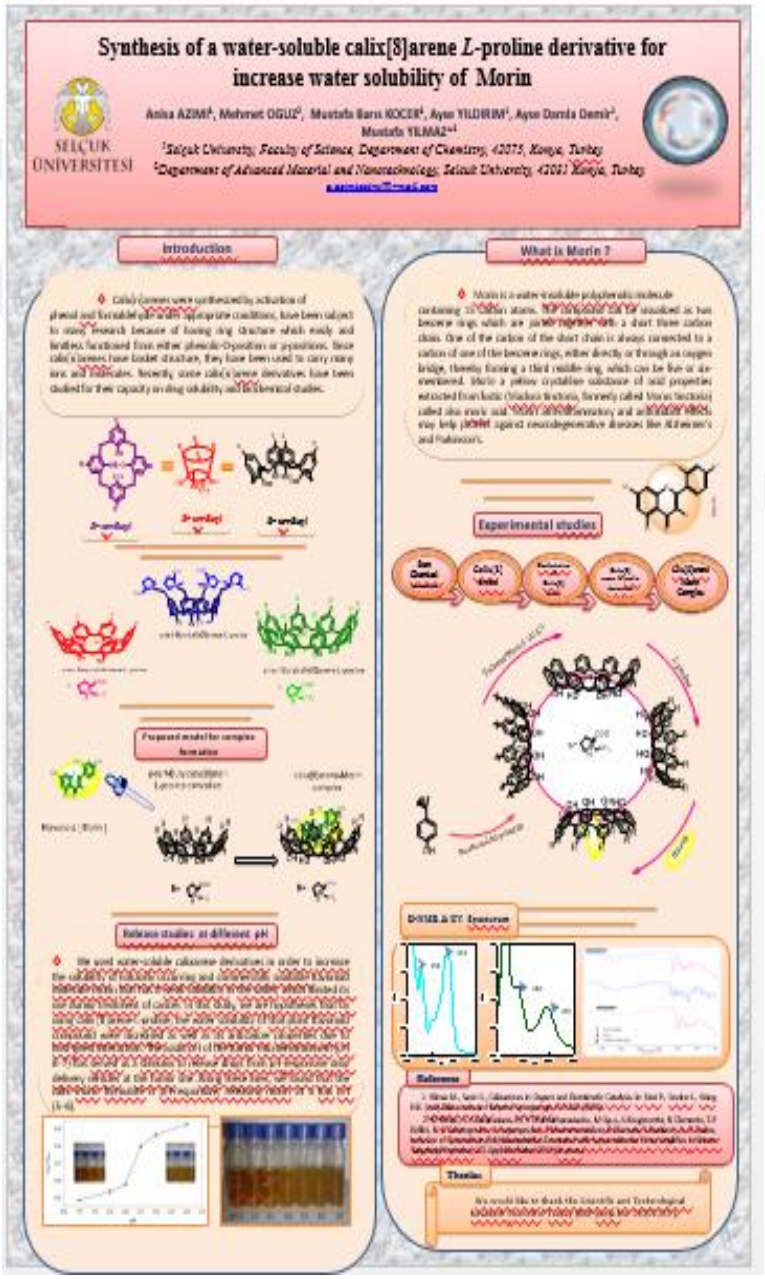
in recognition of participation in the
"2nd International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2019)"
28-29 June 2019 Ankara / Turkey
www.eurasianbiochem.org

Assoc. Prof. Dr. Erol ATAY
Conference of General Coordinator

Assoc. Prof. Dr. Muhittin DOĞAN
Chairman of Conference

Biyolojik ve Kimyasal Bilimler Kongeresinin Poster sonumu





Ek D: Kemom triklerinde ve uygulamalarında yeni trendler üzerine uluslararası konferans

Kongre Kitapçığı



PP-16 Chemometric pKa Determination of Ciprofloxacin by PARAFAC Application to Cyclic and Square Wave Voltammetric Data Analysis
Zehra Yazan, Ceren Yıldız, Erdal Dinç

PP-17 Parallel Factor Analysis of Voltammetric Data Arrays for The Enrofloxacin's pKa Prediction Using Cyclic and Square Wave Voltammetry
Zehra Yazan, Ceren Yıldız, Erdal Dinç

PP-18 Evaluation and Comparison of Antioxidant Abilities of Spices from Turkish Cuisine: Chemometric Approach
Veselina Adımcılar, Nevin Öztekin

PP-19 Spectrophotometric Quantitation of Nebivolol and Hydrochlorothiazide by Artificial Neural Network
Gizem Nur Altak, Z. Ceren Ertekin, Erdal Dinç

PP-20 Synthesis of water-soluble calix [4] arene proline derivatives and cytotoxic properties of the Quarsetin use to increase water solubility
Anisa Azimi, Ayşe Yildirim, Mustafa Barış Koçer, Mehmet Oğuz, Serdar Karakurt, Mustafa Yilmaz

PP-21 Simultaneous Chemometric Determination of Nebivolol and Hydrochlorothiazide in Tablets by PCR and PLS Techniques
Bilge Şen, Özgür Üstündağ, Z. Ceren Ertekin and Erdal Dinç

PP-22 Koçak's Nonlinear Least Squares Workbench Has Variable Projection Options
Mehmet Çetin Koçak

PP-23 Spectrophotometric and Liquid Chromatographic pKa Determination of Aspirin by Parallel Factor Analysis
Z. Ceren Ertekin, Erdal Dinç

PP-24 Magnetic Circular Dichroism (MCD) Properties of Ball-type H_2, Mg, Zn, Co Phthalocyanines Substituted with Carboxyl Groups
Mevlüde Canlıca

PP-25 Optimization of Methotrexate Release from Chitosan Beads by Response Surface Methodology
Nilay Kahya, Ayşegül Gölcü, F. Bedia Erim

PP-26 Quantitative Analysis for Determination of Mixture of Biodiesel, Mineral Oil and White Spirit with PLS Regression
Aslıhan Yılmaz, Hasan Ertaş

Kongre Kabul maktubu

4th International Conference on
New Trends in Chemometrics and Applications
May 1-4, 2019, Ankara University Didim Campus, Aydın, Turkey
Ankara University Faculty of Pharmacy

PP-20

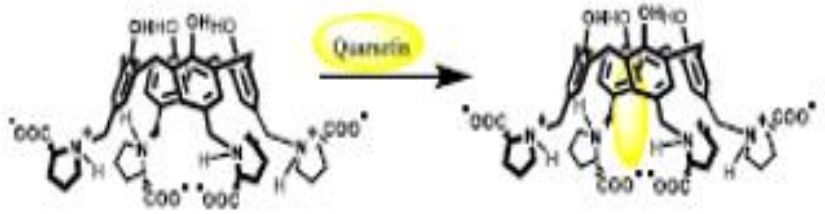
Synthesis of Water-Soluble Calix [4] Arene Proline Derivatives and Cytotoxic Properties of The Quarsetin Use To Increase Water Solubility

Anisa Azimi[1], Ayşe Yıldırım[1], Mustafa Barış Koçer[1], Mehmet Oğuz[1], Serdar Karakurt[2] and Mustafa Yılmaz[1]

[1]Selçuk University, Faculty of Science, Department of Chemistry, 42075, Konya, Turkey
[2]Selçuk University, Faculty of Science, Department of Biochemistry, 42075, Konya, Turkey

a.azimiazimi@gmail.com

Calix[n]arenes synthesized by activation of phenol formaldehyde under appropriate conditions, had been subject to many research because of having ring structure which easily and limitless functioned from either phenolic-O-position or p-positions. Since calix[4,8]arenes had basket structure, they had been used to carry many ions and molecules. Recently, calix[4,8]arene derivatives had been studied for their capacity on drug solubility and biochemical studies[1-2]. In this project calix[4,8] arene derivatives bearing the L-proline group were synthesized under the Mannich reaction conditions. The synthesized calix[4,8] arene derivatives were functionalized with L-proline onto the upper rim of calixarene. The synthesized calix [4,8] arene derivatives were characterized by the spectroscopic methods (1H NMR, FTIR) and complexation studies were carried out with a flovonoid (Quarsetin) that has slightly solubility in the water, which limited its usage during treatment of cancer. [3].



References

[1] Yilmaz M., Sayin S. (2016) Calixarenes in Organo and Biomimetic Catalysis. In: Neri P., Sessler J., Wang MX. (eds) Calixarenes and Beyond. Springer, pp, 719-742.

[2] Akceylan E., Şahin, O., Yilmaz, M., Improvement of catalytic activity of lipase in the presence of wide rim substituted calix[4]arene carboxylic acid-grafted magnetic nanoparticles. J Incl Phenom Macrocycl Chem., 79, 113-123 (2014).

[3] M Yilmaz, A A Karamastasis, M V Chatziathanasiadou, M Oguz, A Kougioumtzi, N Clements, T. F Kellici, N. E Zafeiropoulos, A Avgeropoulos, T Mavromoustakos, U Diamzani, S Karakurt, A. G Tzakos, Inclusion of Quercetin in Gold Nanoparticles Decorated with Supramolecular Hosts Amplifies its Tumor Targeting Properties, ACS Appl. Bio Mater, 2019, (In press).

Ek E: Workshop (atölye)

Workshop (atölye) Sertifikaları



JOVEN ACADEMIA®

CERTIFICATE

Katılım Sertifikası

ANİSA AZİMİ

Joven Academia Kişisel Gelişim Zirvesi

"GİRİŞİMCİLİK"

Oturumuna katılarak bu sertifikayı almaya hak kazanmıştır.

ATTENDED THE JOVEN ACADEMIA PERSONAL DEVELOPMENT SUMMIT SESSION;

"DECIDE FOR YOURSELF WHO ARE YOU"

By Mustafa AÇIKGÖZ(Entrepreneur)

JOVEN ACADEMIA
Genel Koordinatör
General Coordinator
Mustafa AÇIKGÖZ

Sertifika No/Certificate No : KGZB 022
Tarih/ Date : 23.12.2018

www.jovenacademia.com.tr
info@jovenacademia.com.tr



JOVEN ACADEMIA®

CERTIFICATE

Katılım Sertifikası

ANİSA AZİMİ

Joven Academia Kişisel Gelişim Zirvesi

"TOPLULUK ÖNÜNDE KONUŞMA VE HİTABET SANATI"

Oturumuna katılarak bu sertifikayı almaya hak kazanmıştır.

ATTENDED THE JOVEN ACADEMIA PERSONAL DEVELOPMENT SUMMIT SESSION;

"DECIDE FOR YOURSELF WHO ARE YOU"

By Erdoğan ARIKAN (Announcer)

JOVEN ACADEMIA
Genel Koordinatör
General Coordinator
Mustafa AÇIKGÖZ

KONUŞMACI
Spiker
Speaker
Erdoğan ARIKAN

Sertifika No/Certificate No : KGZB 022
Tarih/ Date : 23.12.2018

www.jovenacademia.com.tr
info@jovenacademia.com.tr



JOVEN ACADEMIA®

CERTIFICATE

Katılım Sertifikası

ANİSA AZİMİ

Joven Academia Kişisel Gelişim Zirvesi

"BEDEN DİLİ VE DİKSİYON"

Oturumuna katılarak bu sertifikayı almaya hak kazanmıştır.

ATTENDED THE JOVEN ACADEMIA PERSONAL DEVELOPMENT SUMMIT SESSION;

"DECIDE FOR YOURSELF WHO ARE YOU"

By Tijen KARAŞ (Announcer)

JOVEN ACADEMIA
Genel Koordinatör
General Coordinator
Mustafa AÇIKGÖZ

KONUŞMACI
Soiker
Speaker
Tijen KARAŞ

Sertifika No/Certificate No : KGZB 022
Tarih/ Date : 23.12.2018

www.jovenacademia.com.tr
info@jovenacademia.com.tr



JOVEN ACADEMIA®

CERTIFICATE

Katılım Sertifikası

ANİSA AZİMİ

Joven Academia Kişisel Gelişim Zirvesi

" ZİRVEYE GİDEN YOLDA ÖZGÜVEN VE CESARET YÖNETİMİ "

Oturumuna katılarak bu sertifikayı almaya hak kazanmıştır.

ATTENDED THE JOVEN ACADEMIA PERSONAL DEVELOPMENT SUMMIT SESSION;

"DECIDE FOR YOURSELF WHO ARE YOU"

By Nihat KAHVECİ (Coach)

JOVEN ACADEMIA
Genel Koordinatör
General Coordinator
Mustafa AÇIKGÖZ

KONUŞMACI
Teknik direktör
Coach
Nihat KAHVECİ

Sertifika No/Certificate No : KGZB022
Tarih/ Date : 23.12.2018

www.jovenacademia.com.tr
info@jovenacademia.com.tr

Ek F: Türkçe Eğitim

Türkçe Eğitim Sertifikası



SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TÜRKÇE ÖĞRETİMİ UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

TÜRKÇE SERTİFİKASI

ANISA AZIMI

Selçuk Üniversitesi Türkçe Öğretimi Uygulama ve Araştırma Merkezince
29-30 Haziran 2017 tarihlerinde yapılan Türkçe Yeterlik Sınavında başarılı olarak bu
sertifikayı almaya hak kazanmıştır.

Prof. Dr. Ufuk Deniz AŞCI
Müdür



SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TÜRKÇE ÖĞRETİMİ UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ (SELÇUK TÖMER)

Katılım Belgesi

Sayın ANISA AZIMI

Selçuk Üniversitesi Türkçe Öğretimi Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından
11 Aralık 2017 - 30 Mart 2018 tarihlerinde yapılan 140 saatlik
"Akademik Türkçe" derslerine katılarak bu belgeyi almaya hak kazanmıştır.

Prof. Dr. Ufuk Deniz AŞCI
Selçuk TÖMER Müdürü