T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SUDA ÇÖZÜNEN 4-SULFO-NAFTİL GRUBU TAŞIYAN KALİKS[4]AREN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BAZI FLAVONOİDLERİN ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN ARTIRILMASINDA KULLANILMASI

Ayşe YILDIRIM

YÜKSEK LİSANS

Kimya Anabilim Dalını

Temmuz-2019
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SUDA ÇÖZÜNEN 4-SULFO-NAFTİL GRUBU TAŞIYAN KALİKS[4]AREN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BAZI FLAVONOİDLERİN ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN ARTIRILMASINDA KULLANILMASI

Ayşe YILDIRIM

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

2019, 107 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Prof. Dr. Ahmet KOÇAK

Doç. Dr. Mustafa DURMAZ

Fenol ve formaldehitin uygun koşullarda etkileştirilmesi ile sentezlenen kaliks[n]arenler halkalı yapıdadır ve kolaylıkla hem fenolik-O konumundan hem de fenolik birimlerin *p*-pozisyonundan sınırsız olarak fonksiyonlandırılabilir. Kaliksarenler halkalı bir sepet yapısında olmalarından dolayı moleküller ve ilaçları taşırlar ve farklı biyolojik aktiviteler sağlarlar.

Bu tez çalışmasında kaliks[4]arenin diaminopropil (11) ve dihidrazit türevleri (14) sentezlendi. Daha sonra bu bileşikler 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit molekülü ile uygun koşullarda etkileştirildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik teknikler (FTIR, H-NMR vb.) kullanılarak karakterize edildi. Daha sonra bu bileşikler ticari olarak satın alınabilen antikanser aktivitesine sahip olan ancak sudaki çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle fizyolojik kullanımı sınırlı bir flavonoid olan kuersetinin sudaki çözünürlüğünün artırılmasında kullanıldı. Sentezlenen bileşikler (12 ve 15) ve kuersetin kompleksinin sitotoksisite testleri DLD-1 kanser hücresi ile yapıldı. Elde edilen sonuçlardan sentezlenen bileşiklerin (12 ve 15) kuersetin kadar bir sitotoksiteye sahip olduğu gözlendi.

Anahtar Kelimeler: Flovonoid, kaliks[4]aren, kuersetin, 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit, sitotoksitite

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS OF WATER-SOLUBLE 4-SULFO-NAPHTHYL GROUP-CONTAINING CALIX[4]ARENE DERIVATIVES AND THEIR USE IN INCREASING THE SOLUBILITY OF SOME FLAVONOIDS

Ayşe YILDIRIM

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

Advisor: Prof.Dr. Mustafa YILMAZ

2019, 107 Pages

Jury

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Prof. Dr. Ahmet KOÇAK

Doç. Dr. Mustafa DURMAZ

The calix[n]arenes which are synthesized by the interaction of phenol and formaldehyde under appropriate conditions and they can be easily functionalized unlimitedly both from the phenolic-O position and from the *p*-position of the phenolic units. Calixarenes in nanobasket structure enable to encapsulate the guest molecules and drugs and show different biological activities.

In this thesis, diaminopropyl (11) and dihydrazide derivative of calix[4]arenes (14) were synthesized. These compounds were then interacted with 4-sulfo-1,8-naphthalic anhydride molecule under appropriate conditions. The compounds that are synthesized were characterized using spectroscopic techniques (such as FTIR, ^{1}H-NMR).

These compounds were then used to increase the solubility of quercetin, which is a flavonoid, which has commercially available anticancer activity but has limited physiological use due to its low solubility in water. Cytotoxicity tests of the synthesized compounds (12 and 15) and their quercetin complexes were performed with DLD-1 cancer cell. From the results obtained, it was observed that the compounds (12 and 15) synthesized had a cytotoxicity as quercetin.

Keywords: Calix [4] arene, flovonoid, quercetin, 4-sulfo-1,8-naphthalic anhydride, cytotoxicity

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa YILMAZ danışmanlığında FBE-18201123 numaralı tez projesi kapsamında hazırlanmıştır.

İlk olarak, bu tez çalışmasının yapılmasında her türlü yardımı sağlayan şimdiye kadar çok şey öğreten ve şimdiden sonrasında da ondan çok şey öğreneceğime inandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a çok teşekkür ederim. Sonrasında bu tez çalışmasında Biyokimya alanında katkı sağlayan Doç. Dr. Sedar KARAKURT'a ve her türlü yardımı esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Elif ÖZYILMAZ ve grubuna teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmasında her zaman yanımda olan ve desteklerini hiç esirgemeyen değerli arkadaşlarım Fatimah FATEH, Ayşe Damla DEMIR, Anise AZIMI ve diğer grup arkadaşlarıma teşekkür ederim. Sentezlemiş olduğum maddelerin NMR spektrumun alınmasında bizlere yardımcı olan grup arkadaşım Mehmet OĞUZ'a ve NMR Uzmanı Kadir TANRIVERDİ' ye teşekkür ederim. Ayrıca floresans ölçümlerinde destek sağlayan araştırma görevlisi Mustafa Barış KOÇER teşekkür ederim. Kimya bölümünde yer alan ve lisans ve yüksek lisans eğitiminde beni kimya alanında yetiştiren tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Beni bu yaşa kadar büyüten, eğiten ve her daim yanımda olan ve olacağını bildiğim annem Cemile YILDIRIM, babam İbrahim YILDIRIM ve kardeşlerim Aysel YILDIRIM, Enes YILDIRIM çok teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmayı yürütebilmem için sağladığı destekten dolayı Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Ayşe YILDIRIM
KONYA-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

ÖNSÖZ ..... **vi**

İÇİNDEKİLER ..... **vii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **ix**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Kaliksarenler 1
1.2. Kaliksarenlerin Tarihçesi 3
1.3. *p-ter*-Bütilkaliks[n]arenlerin Sentezi 4
1.4. Kaliksarenlerin reaksiyon mekanizması 7
1.5. Kaliksarenlerin konformasyonları 12
1.6. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması 13
1.6.1. Kaliksarenlerin fenolik-O kısmından farklı gruplar ile fonksiyonlandırılması 14
1.6.2. Kaliksarenlerin fenolik birimlerin para-konumundan fonksiyonlandırılması 16
1.7. Kaliksarenlerin kullanım alanları 21
1.7.1. Enzim immobilizasyonunda kaliksarenler 21
1.7.2. Kromotografi çalışmalarında kolon dolgu maddesi olarak 23
1.7.3. Faz transfer katalizör olarak kullanılması 24
1.7.4. Kiral-akiral katalizör çalışmalarında kaliksarenlerin kullanılması 25
1.7.5. Sensör ve membran çalışmalarında kaliksarenler 26
1.7.6. Molekül veya iyon taşıma çalışmalarında kullanılması 28
1.8. Suda Çözünen Kaliksarenler 29
1.8.1. Kaliks[n]aren sülfonik asitler 31
1.8.2. Kaliks[n]aren fosfonik asitler 32
1.9. Flavonoidler 32
1.9.1. Flavonoidlerin çeşitleri 33
1.9.2. Flavonoidlerin etki alanları 37
1.9.3. Kuersetin 38

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **41**

3. MATERYAL VE YÖNTEM **47**

3.1. Kimyasal sentezler ve karakterizasyon 47
3.1.1. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren [1] …… 47

3.1.2. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren [2] 48
3.1.3. 3-N,N-dimetiletil 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu [3] 49
3.1.4. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi 26,28-dihidroksikaliks[4]aren [4] 49
3.1.5. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dihidroksikarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren [5] 50
3.1.6. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-diklorokarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]are [6] 50
3. 1.7. 3- aminoetil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu [7] 51
3.1.8. 4-hidroksi propil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu [8] 51
3.1.9. 4-kloropropil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu [9] 52
3.1.10. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-ftalimidopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren [10] 53
3.1.11. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-aminopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren [3] 54
3.1.12. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-aminopropil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren [12] 54
3.1.13. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-aminopropil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren kuersetin kompleksi 13 …….. 55
3.1.14. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27dihidrazinamitkarbonilmetoksi-26,28dihidroksi-kaliks[4]aren [14] 56
3.1.15. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(hidrazinamitkarbonilmetoksi-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu) -26,28dihidroksi-kaliks[4]aren [15] ... 57
3.1.16. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(hidrazinamitkarbonilmetoksi-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu) -26,28dihidroksi-kaliks[4]aren kuersetin kompleksi [16] 58
3.1.17. Sitotoksite Çalışması 59

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA 60

4.1. Kaliks[4]aren Türevlerinin Sentezi 60

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 88

5.1 Sonuçlar 88
5.2 Öneriler 88

KAYNAKLAR 90

ÖZGEÇMİŞ 98

SİMGELER VE KISALTMALAR

E.N Erime noktası

DMF Dimetil formamid

DCM Diklormetan

EtAc Etilasetat

NMR Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

DMSO Dimetil sülfoksit

IR Kızıl ötesi

ITK İnce tabaka kromotografisi

UV Ultraviole visible spektroskopisi

FA Ferulik asid

Ter tersiyer

δ Kimyasal kayma degeri

mL Mililitre

NF 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-aminopropil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren

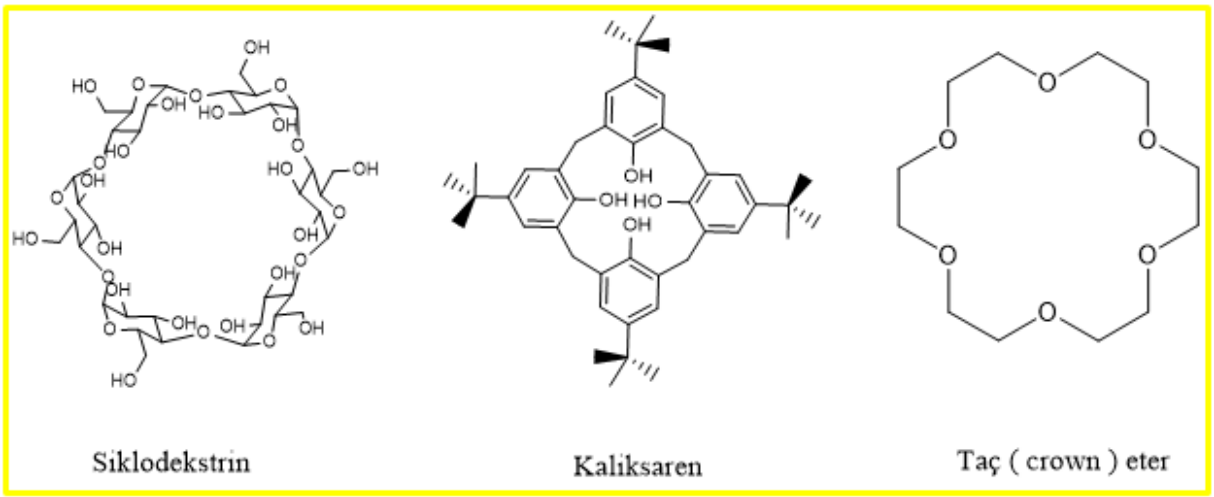
NH 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(hidrazinamitkarbonilmetoksi-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu) -26,28dihidroksi-kaliks[4]aren

NFQ 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-aminopropil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren kuersetin kompleksi

NHQ 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(hidrazinamitkarbonilmetoksi-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu) -26,28dihidroksi-kaliks[4]aren kuersetin kompleksi

1. GİRİŞ

Kompleks moleküler sistemleri ile farklı kimyasal bileşenlerden oluşmuş yapılara supramoleküler kimya denilmektedir (De Wall ve ark., 1999). Supramoleküler kimya moleküller arası bağ ve moleküller arası yapı kimyası olarak da tanımlanabilmektedir (Lehn, 1995). Supramoleküler kimya, moleküllerin hidrojen bağları, iyon-dipol, dipol-dipol etkileşimleri ve van der Waals kuvvetleri gibi zayıf kuvvetlerle etkileşerek konuk konak (host-guest) türü bileşikler oluşturabilen bir alan olarak tanımlanmakta ve bünyesinde birden fazla makro molekülü barındırmaktadır. Taç eterler ve siklodekstrinler birinci ve ikinci kuşak bileşikleri olarak supramoleküller kimyada bilinmekte ve son 50 yıldır farklı alanlarda kullanılmaktadır. Kaliksarenler ise supramolekül kimyada üçüncü nesil bileşikler olarak bilinmektedir ve farklı moleküllerle kompleks oluşturabilen hidroksil gruplarıyla hidrofobik boşluk oluşturacak biçimde fenolik kısımlarının orto pozisyonundan metilen gruplarıyla birbirine bağlanmış, halkalı elastik yapıda oligomer bileşikler olarak bilinirler. Kaliksarenlerin gün geçtikçe farklı özelliklerinin ortaya çıkması bu bileşiklere olan ilgiyi yüksek oranda artırmaktadır (Gutsche ve Iqbal, 1990). Farklı gruplarla seçimli olarak türevlendirilen kaliksarenler, iyon ve molekül taşıma özelliklerinin yanında suda ve farklı organik çözücülerde çözünürlük özellikleri değiştirilebilmektedir (Gutsche ve Iqbal, 1990b).

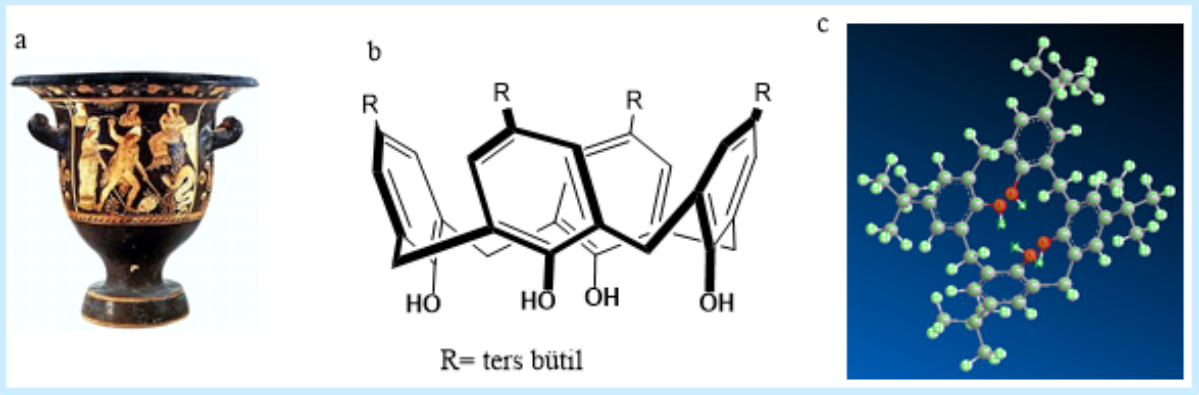


Şekil 1.1 Siklodekstrin, kaliks[4]aren ve taç (crown) eter

1.1.Kaliksarenler

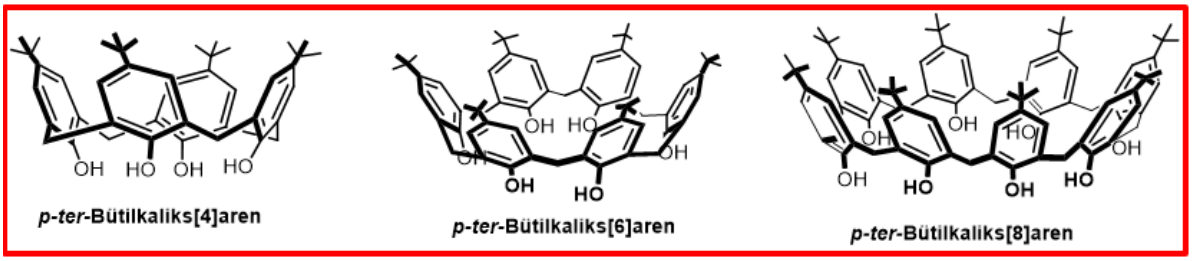
Günümüzde kaliksarenler üçüncü nesil bileşikler olarak bilinmektedir. Yunancada halka veya taç anlamında kullanılan “aren” kelimesi ile “Chalice” kelimesinin bir araya gelmesiyle

kaliks[n]aren oluşmuştur. Kaliksarenlerde bulunan fenolik halkanın sayısı parantez içerisinde bulunan "n" harfiyle gösterilmektedir (Gutsche ve Muthukrishnan, 1978). Ayrıca kalikarenlere benzeyen bileşiklerin yapısı arkeolojik kazılar sonucu çıkarılan tas, sepet, vazo, saksı gibi malzemelerin görünümündeki kaplara çok benzerlik göstermesinden dolayı calix kelimesiyle isimlendirilmiştir.



Şekil 1.1.1 (a) Antik bir vazo (b) koni konformasyonunda bir kaliksaren yapısı (c) kaliksarenin üç boyutlu yapısı

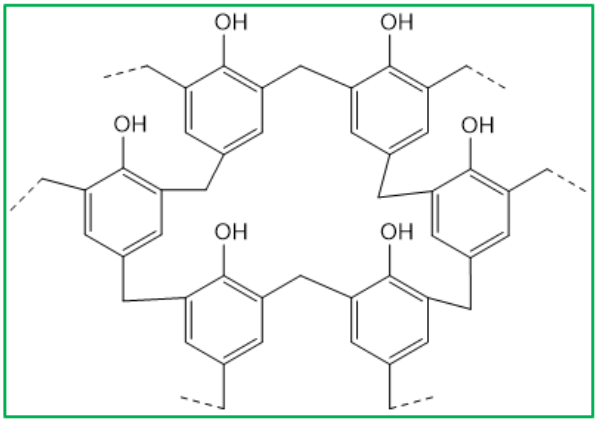
Zinke ve Ziegler'in yapmış olduğu çalışmada *p-ter*-bütilfenol üzerine NaOH'in yanında %37'lik formaldehit ilave ederek 50-55 ^{0}C'ye ısıtma işlemi yapmışlar ve 110-120 ^{0}C'ye kadar ısı artırılarak katı bir kütle elde etmişler. Üzerine ilave edilen bezir yağı içerisinde 200 ^{0}C'ye kadar ısıtmış ve sonrasında yaklaşık erime noktası 340 ^{0}C olan katı bir madde elde etmiştir. Zinke ve Ziegler tarafından elde edilen bu ürünlerin sadece para alkilfenol orta kısımlarından formaldehitin reaksiyona sokulması sonucunda oluşan lineer bir polimer oluşması ve bunun halka oluşturması sonucunda oluşan halkalı tetramer yapısında saf bir madde olduğunu ortaya atmışlardır (Zinke ve Ziegler, 1944). Sonrasında bu maddenin yalnızca tetramer olmadığını ortamda lineer, tetramer, oktamer ve hekzamer bulunan bir karışım olduğunu David Gutsche ispatlamıştır. Daha sonraki yıllarda Gutsche 4, 5, 6 ve 8 fenolik yapılardan oluşan kaliksarenlerin tek basamakta uygun şartlarda sentezleme prosedürlerini bulmuştur. Kaliksarenlerin 4, 6 ve 8 tane fenolik yapılardan oluşan tetramer, hekzamer ve oktameri ayrı ayrı saf bir biçimde elde etmiştir (Gutsche ve ark., 1990).



Şekil 1.1.2 *p-ter*-bütilkaliks[8]aren (halkalı oktamer), *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (halkalı tetramer), *p-ter*-bütilkaliks[6]aren (halkalı hekzamer)

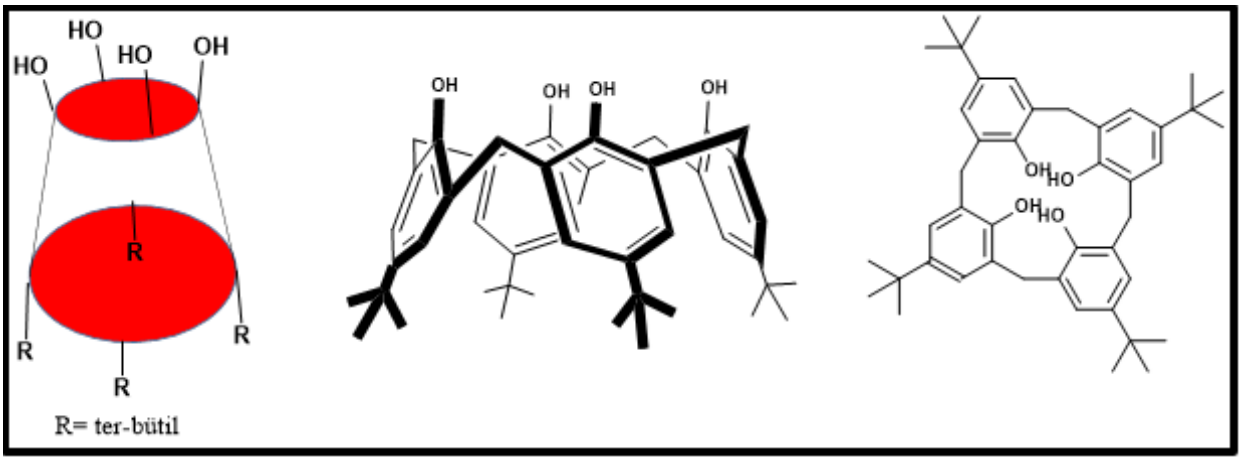
1.2. Kaliksarenlerin Tarihçesi

20. Yüzyılda yaşayan Leo Baekeland, kendi ismini verdiği bir reçine sentezlemiştir. İlk kez ticari olarak patentini alarak Bakalit isimli reçineyi elde etmiş. Bu reçineyi formaldehit ile fenol karıştırma işlemi ile sentezlemiştir. Katı ve sert yapıya sahip olup, hiçbir organik çözücüde çözünmeyen bugünkü teknolojinin en önemli maddesini elde edilmiştir (Baekeland, 1908).



Şekil 1.2.1 Fenolik reçine (Baekeland, 1908)

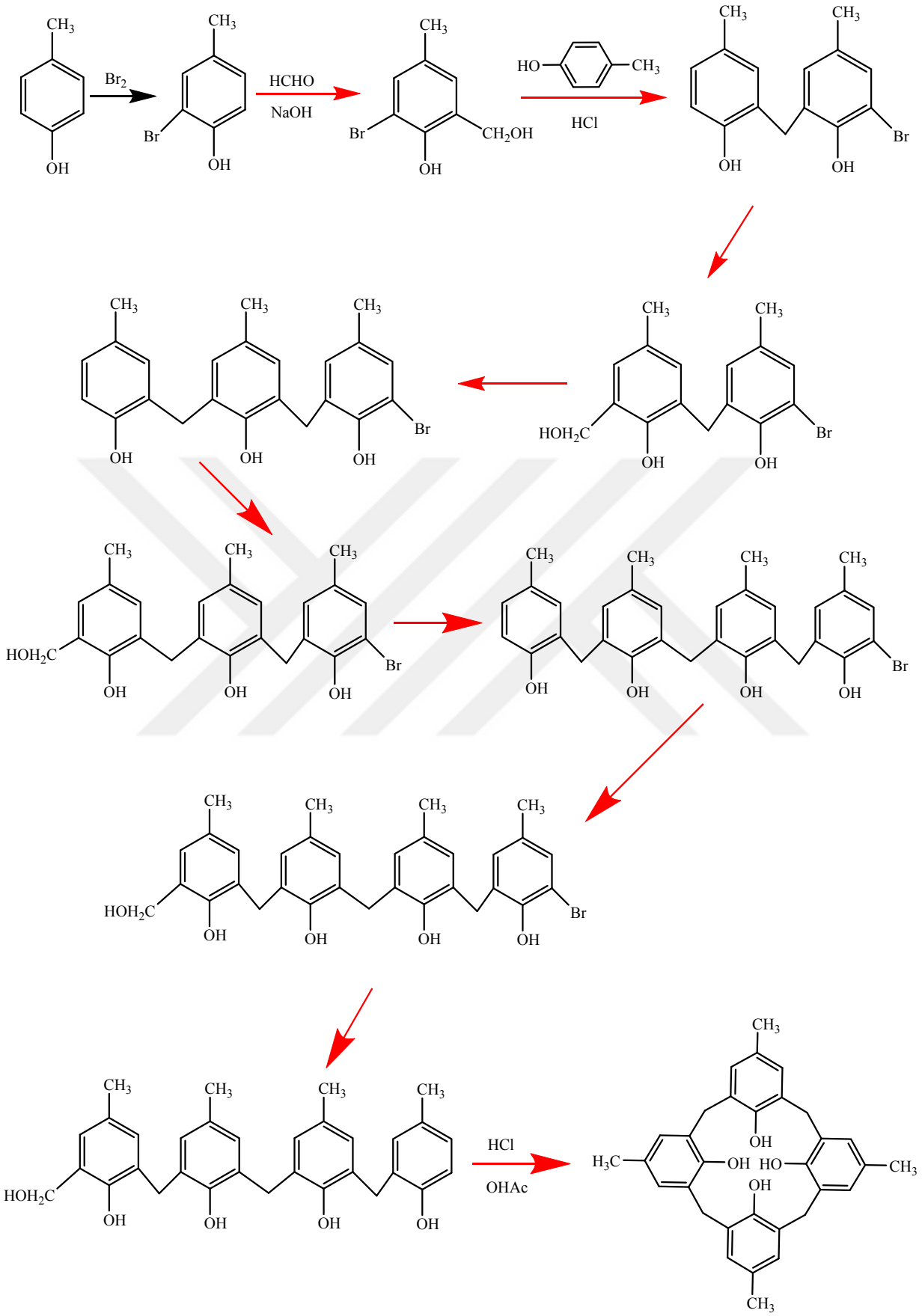
Kaliksaren kelimesi ilk defa 1975 yılında David Gutsche tarafından bulunmuştur. Bugünlerde, fenolik bileşiklerin birbirine metil grupların orto kısımlardan bağlandığı halkalı oligomer bileşikler olarak adlandırılmıştır. (Böhmer ve ark., 1991; Stewart ve Gutsche, 1999)



Şekil 1.2.2 Kaliks[4]arenin farklı gösterimleri

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

1956 yılında Hayes ve Hunter yapmış olduğu çalışmalarda kaliksarenlerin çok basamakta sentezini başarmışlardır. Bu çalışmayı Happel ve Kammerer daha da genişleterek sistematik hale getirmişlerdir (Gutsche ve ark., 1979). Kammerer ve Happel'in geliştirdiği metoda göre *para* krozolün orta konumunun herhangi biri bromla korunmuş ve daha sonrasında arilleme ve hidroksimetilleme uygulanarak düz tetramer elde edilir. Meydana gelen tetramer hidrojenlenir ve debromlandıktan sonra seyreltik hidroklorik asit ile reaksiyon ortamında halka oluşma tepkimesiyle *p-ter*-bütilkaliks[4]aren oluşumu meydana gelmiştir.



Şekil 1.3.1 *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in çok basamaklı sentezi

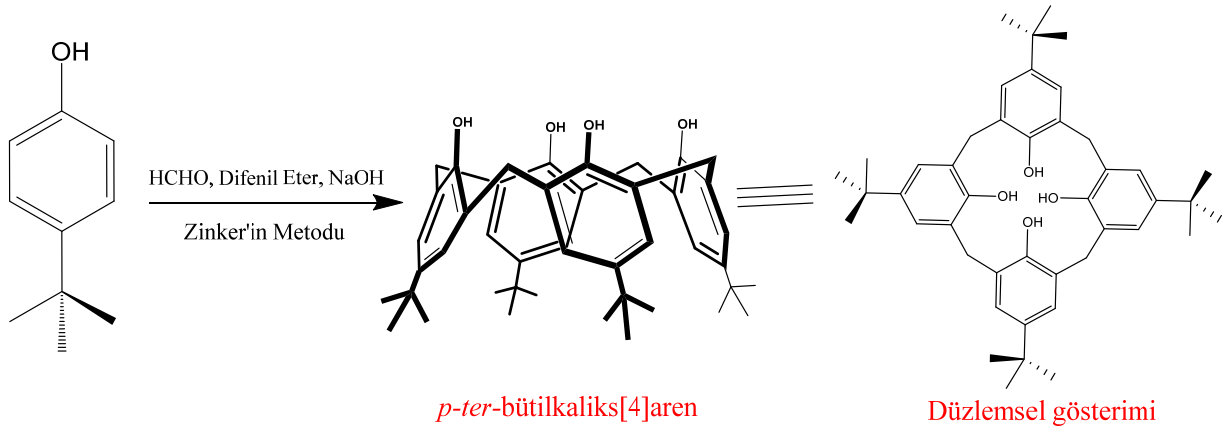
p-ter-Bütilkaliksarenlerin çok basamaklı sentezi tercih edilmemekte sebebi ise verimin düşük olması, yorucu olması ve uzun zaman almasıdır.

Gutsche (1989) geliştirdiği tek basamakta sentez metoduna göre *p-ter*-bütilfenol'e eşdeğer oranda NaOH ve % 37 formaldehit çözeltisi karıştırılarak 110-120 ^{o}C arasında 2 saat ısıtma işlemi yapılarak katı sarı bir ürün elde etmiştir. Meydana gelen maddeye difenil eter ilave edilerek 2 saat geri soğutucu altında ısıtmıştır. Sonrasında oda sıcaklığına getirilen karışım etil asetat ilavesiyle çöktürülerek süzme işlemi yapılmıştır. Etil asetat, asetik asit ve su ile yıkanarak pH nötür yapılır. Elde edilen saf ürün toluen içerisinde kristallendirme işlemi yapılır. 342-344 ^{o}C arasında eriyen beyazımsı renkli *p-ter*-bütilkaliks[4]aren elde edilir.

Tek basamaklı sentezi yapmadan önce Gutsche fenol bileşiklerin para köşesinde farklı gruplar bağlı olan maddeler ile aktif metal hidroksitleri reaksiyona sokmuş ve fenol bileşiklerin sadece bir tanesinin saf madde verdiğini bulmuştur. Bu fenol bileşiği ise *p-ter*-bütilfenoldür.

p-ter-bütilfenol'ün avantajları;

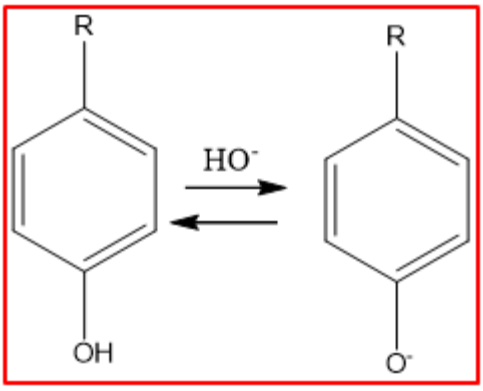
p-ter-bütilfenol dışındaki fenol gruplarından birden fazla ürün oluşurken, tek ürün ve saf maddeyi *p-ter*-bütilfenol ile elde edebilmişlerdir. Kaliksaren sentezi yapan Gutsche ve arkadaşları baz türlerinin ve baz konsantarasyonun elde edilen maddenin verimi üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Baz miktarının fenolik birimin sayısına göre değişimini gözlemiştir. Halkalı tetramer ve oktameri katalitik miktarda baz kulanmayla elde ederken, halkalı hekzameri ise stokiyometrik miktarda baz kullanmayla elde etmiştir (Dhawan ve ark., 1987; Gutsche, 1991). Halkalı oktamer ve tetramer yapısının sentezi için NaOH kullanırken, ortam şartlarının aynı olduğu zamanda halkalı hekzamer yapısını sentezlemek için RbOH, CsOH ve KOH ' de tercih edilmektedir. RbOH bazının kullanıldığı sentezde halkalı hekzamerin veriminin diğerlerinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunun sebebi ise oksijen atomlarının birbirine olan uzaklığı ile yani "template"etki ve katyon çapı ile açıklanabilir. Halkalı tetramer < halkalı hekzamer < halkalı oktamer oksijen atomlarının arasındaki uzaklık bu şekilde sıralanabilir.



Şekil 1.3.2 *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in tek basamakta sentezi

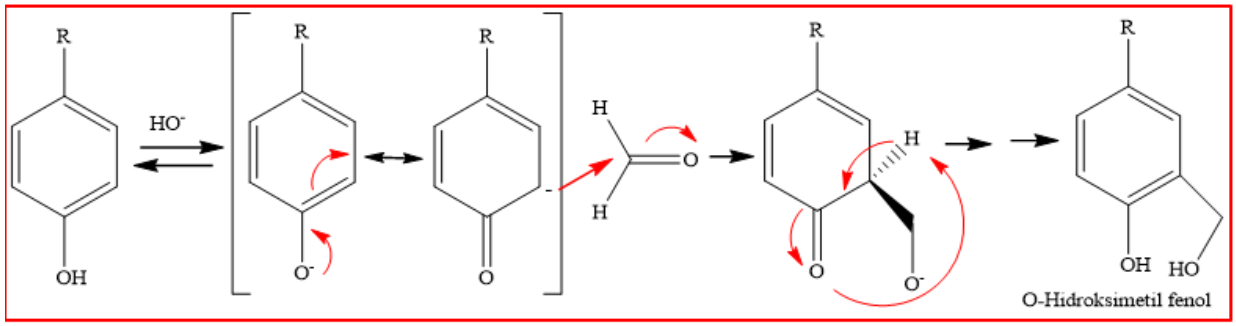
Konuk-konak kimyasında kaliksarenler çok önemli bir yere sahiptirler. Kaliksarenlerin sentezlenme işlemi sonucunda yüksek verimli elde edilmesi, pratik olması ve tek basamakta elde edilebilmesi açısından birçok avantajı vardır. Ayrıca kaliksarenlerin, hem fenolik birimlerin para kısmından hem de fenolik-O üzerinden foksiyonlandırılabilen kendine ait özellikleri vardır. Erime noktaları diğer grup bileşiklerle kıyaslandığında çok daha yüksektir (Gutsche ve ark., 1981a; Gutsche ve ark., 1981b).

1.4. Kaliksarenlerin oluşumunun reaksiyon mekanizması



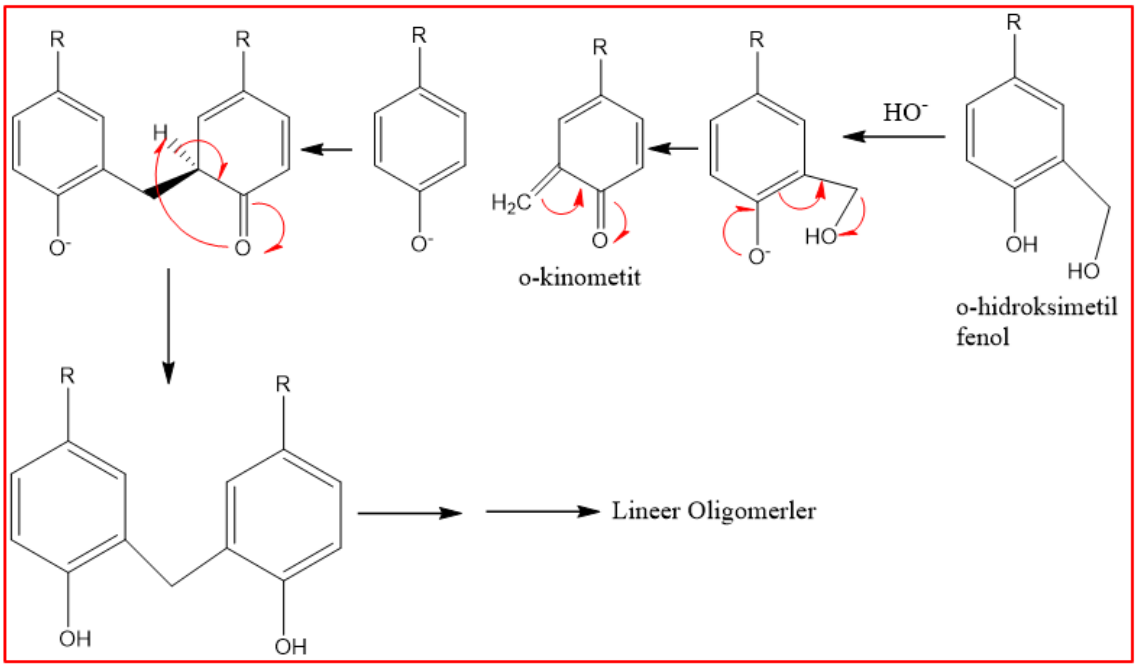
Şekil 1.4.1 Fenoksit iyonu oluşumu

Şekil 1.4.1'de görülen reaksiyonda önce aktif metal hidroksitlerinin bir OH grubu ve fenolik kısmının oksijeni ile fenoksit oluşmasıyla başlar. Formaldehitin karbonil kısmıyla oluşan fenoksit nükleofili ile reaksiyon oluşur. Daha sonra reaksiyon durdurularak, O-hidroksimetil fenol bu basamakta elde edilir.



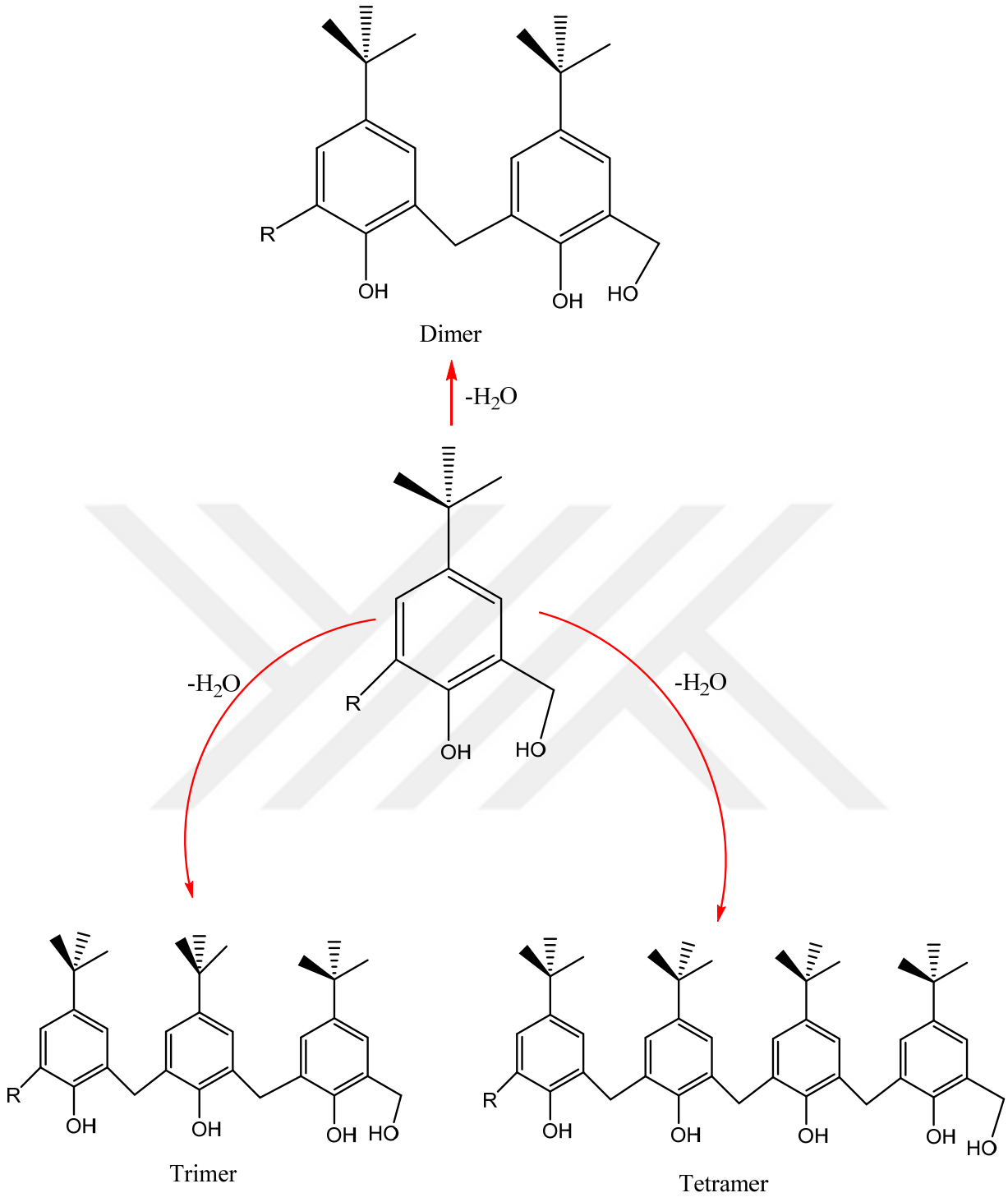
Şekil 1.4.2 Hidroksimetilfenol oluşumu

Sonraki basamakta ise hidrosimetil fenol grupları aktif metallerin hidroksitleri ile izole edilerek O-kinonmetil ara ürünü oluşumu ve bu ara ürünün bileşiği fenoksit nükleofiliyle tepkimesi sonucunda diarilmetil bileşiğinin oluşur.



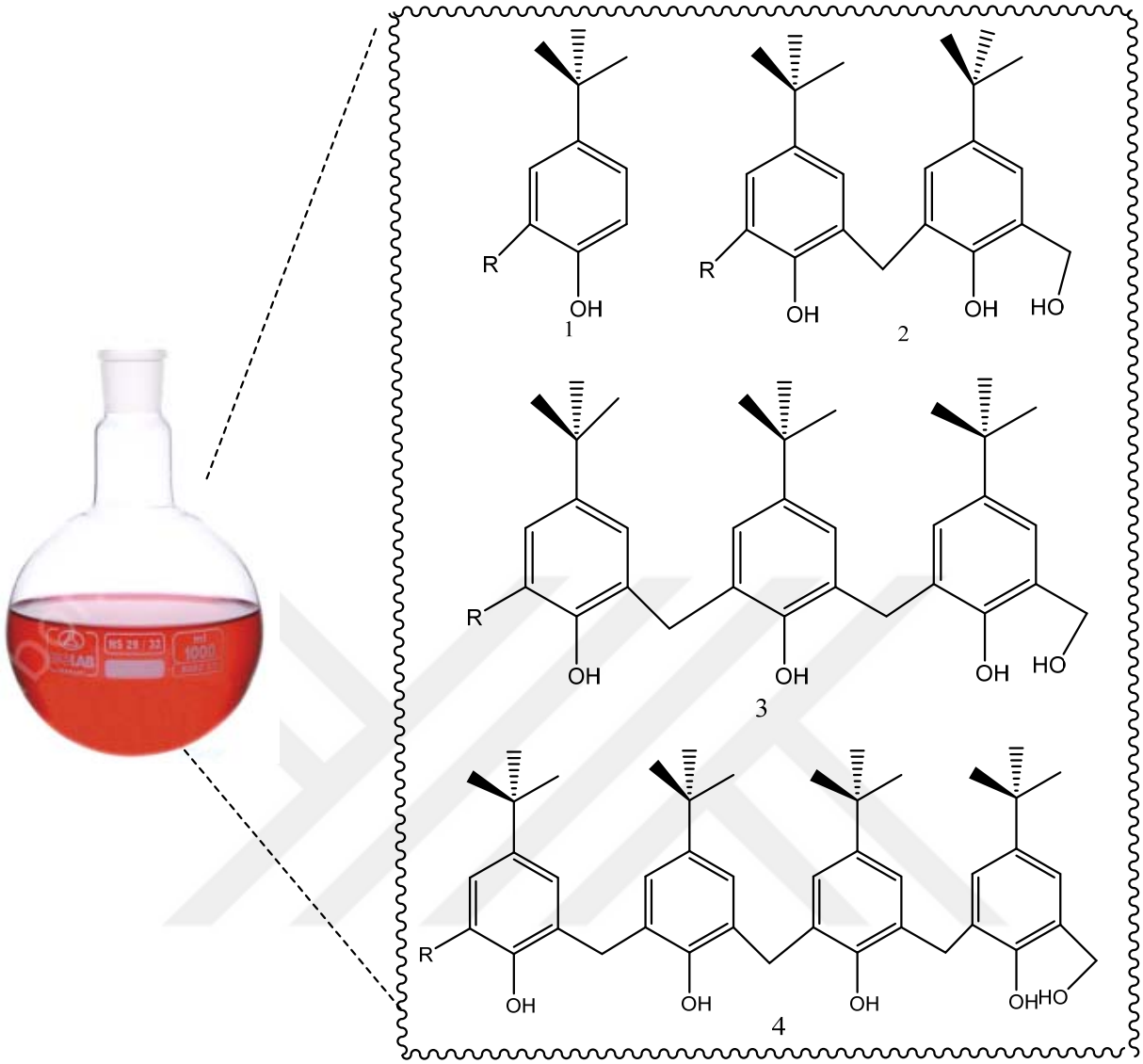
Şekil 1.4.3 Diarilmetil bileşiklerinin oluşumu

Sonraki basamakta ise oluşan hidrosimetil fenoller, hidrasyon işlemi yapılarak ortamdaki su uzaklaştırılır. Bu karışımın içerisinde tetramer, trimer ve dimer meydana geldiği bir karışımdır. **Şekil 1.4.5'**deki karışımda 4 farklı ara grup bulunmaktadır.



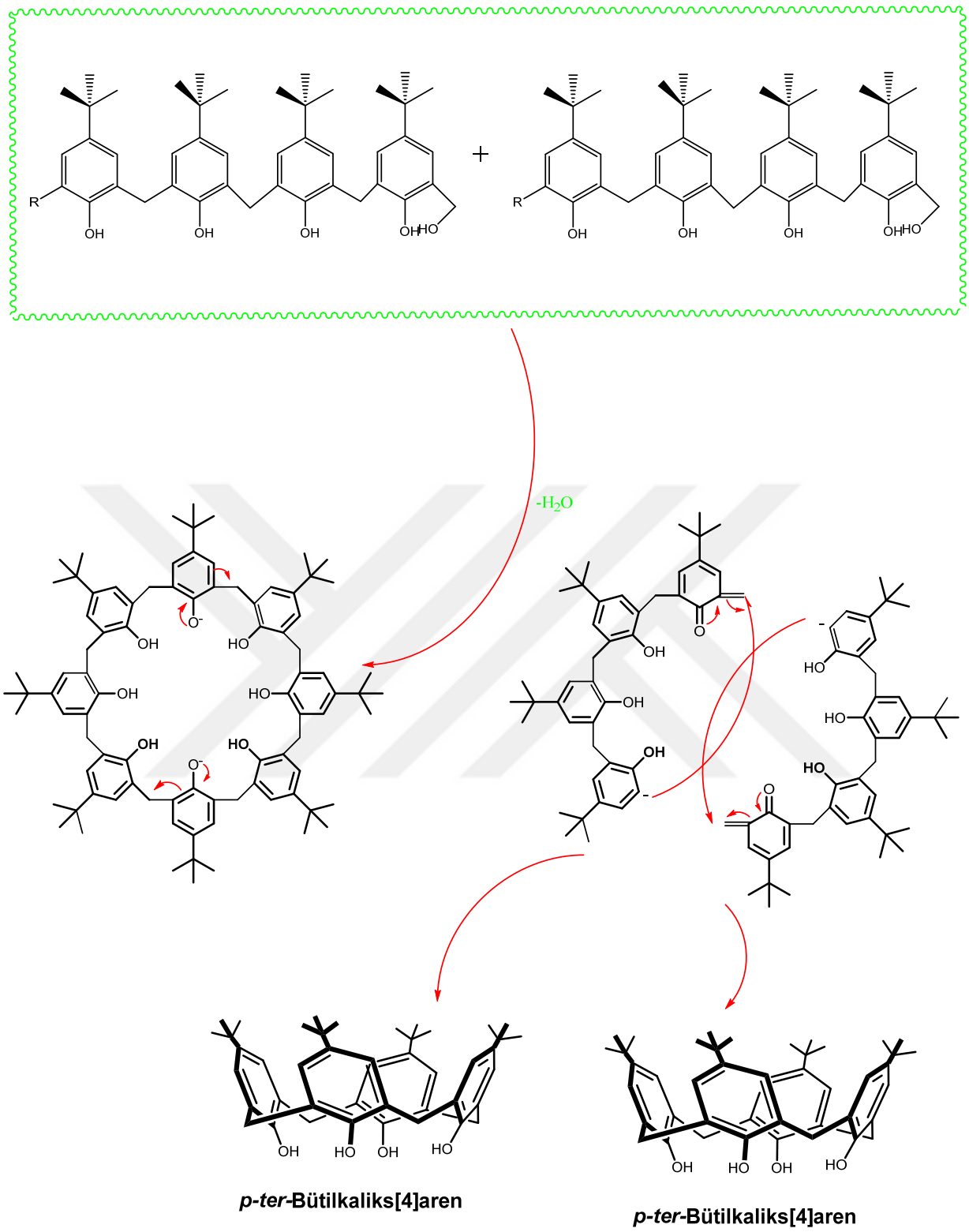
Şekil 1.4.4 Dimer, trimer ve tetramer oluşumu

Son basamakta ise ortamda bulunan ara ürünlerin bazı koşullar ve yüksek sıcaklıkta halkalı yapıda kaliksarenlere dönüşürler (Dhawan ve ark., 1987). Halkalı yapıda kaliksarenlere dönüşümü ortamda oluşan hidrojen bağlarının varlığıyla oluşur.



Şekil 1.4.5 Ara ürün karışımları

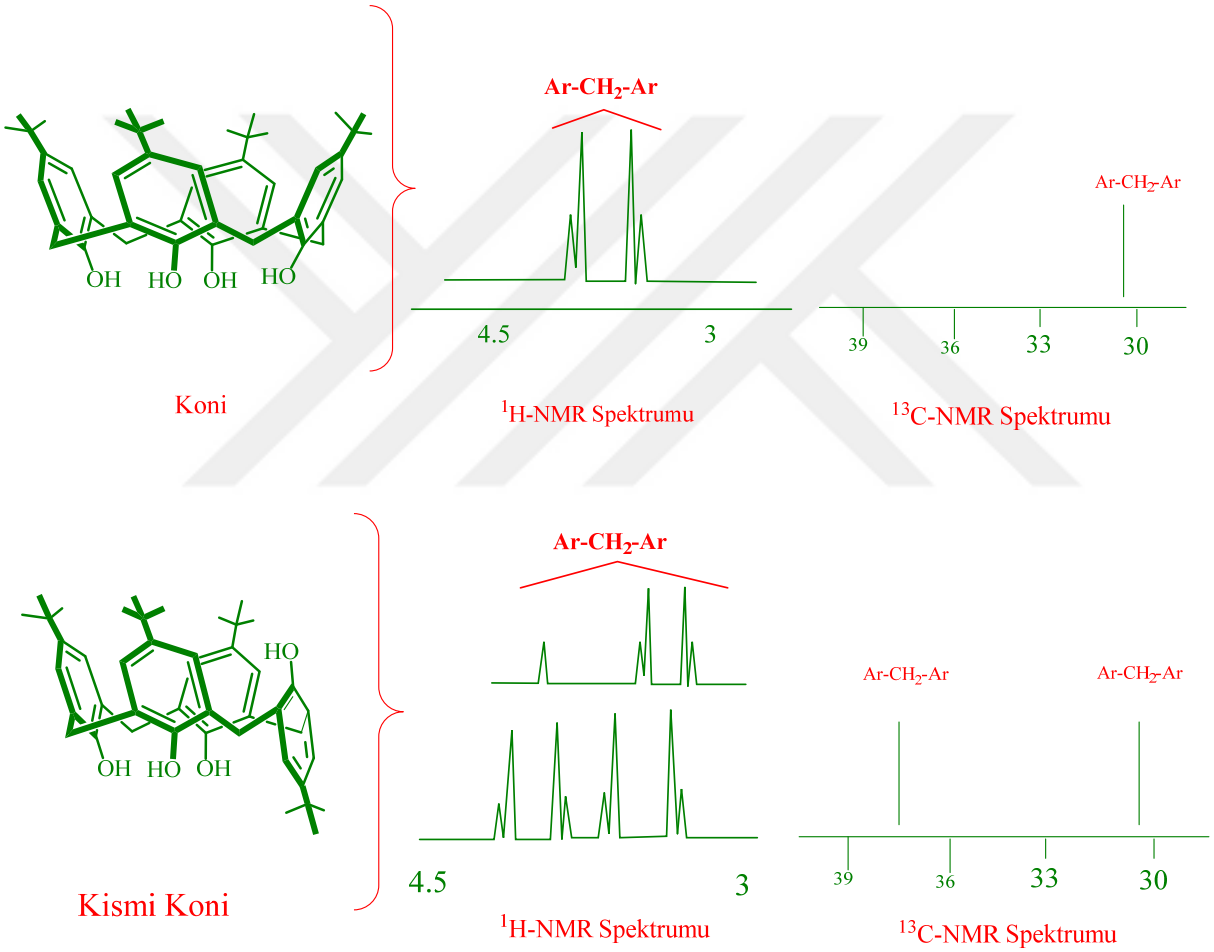
Kaliksarenlerin oluşumu ortamda bulunan ara ürünlerin uygun şartlar ve yüksek sıcaklık ile oluşan bileşiğin merkez ekseninde dönmelidir. Yarım ay şeklindeki bu ürünlere ‘yalancı kaliksaren’ denilmektedir. Oluşan ürün türlerinden bazılarının ise moleküller arası enerjilerinin diğerlerine göre düşük olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen bu ürünlere ise “ yarı kaliksaren “ denilmektedir (Dhawan ve Gutsche, 1983).

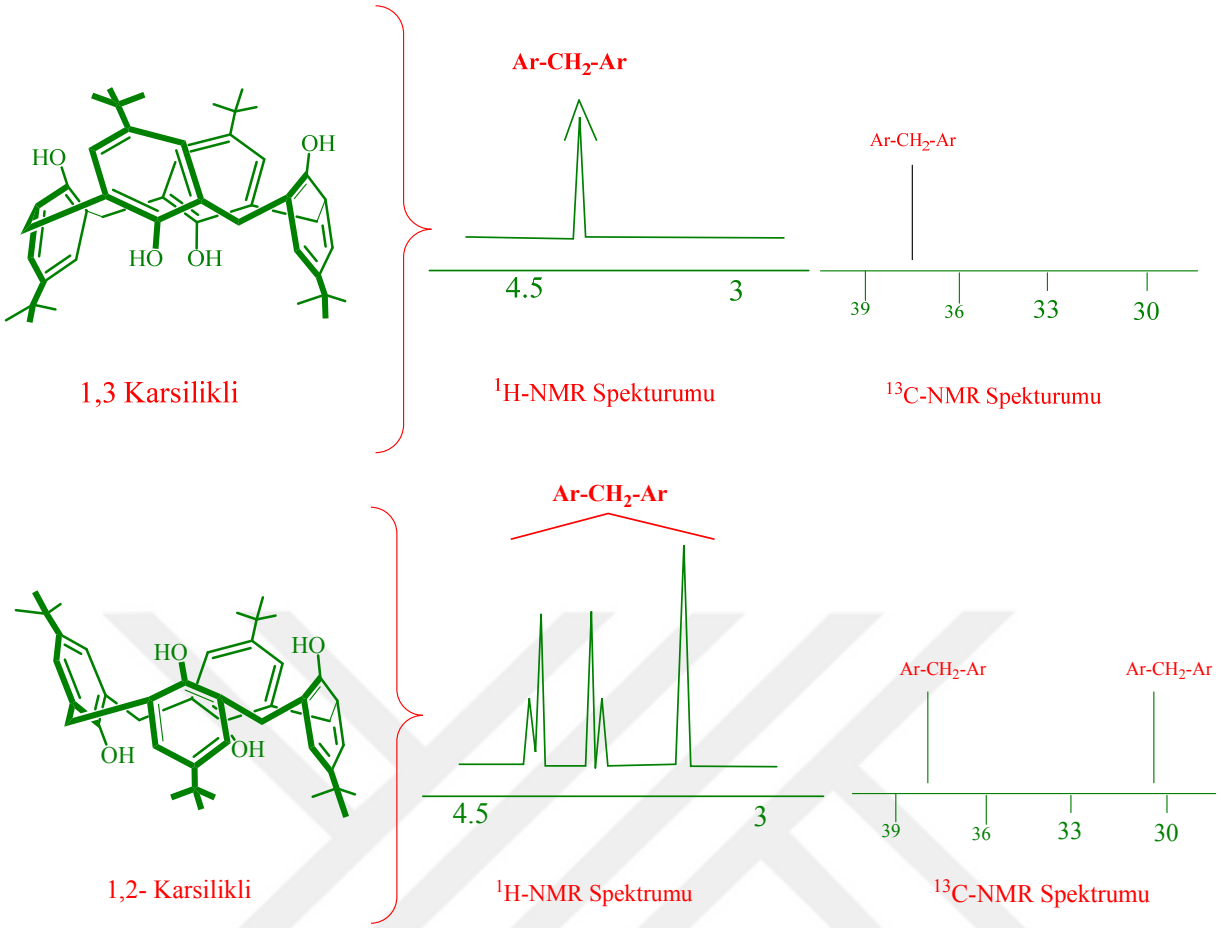


Şekil 1.4.6 Lineer tetramerlerin halkalı kaliksarenlere dönüşümü

1.5.Kaliksarenlerin konformasyonları

Substitue olmayan kaliksarenler çözelti içerisinde ve oda sıcaklığında hareketli konformasyona sahiptirler. Aril halkalarının yukarı ve aşağı yönlenmesinden bu konformasyonlar oluşur. Kaliks[4]aren dört farklı konfarmasyona sahiptir. Bu konformasyonlar "kısmi koni" ,"koni" , "1-2 karşılıklı" , 1-3 karşılıklı" olarak isimlendirilmektedir. Kaliks[4]aren'de bulunan Ar-CH_2-Ar protonlarına ^{1}H-NMR spektrumlarına bakılarak hangi konformasyona sahip oluğunu ayırt edilebilir.





Şekil 1.5.1 *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in konformasyonları ve ^{13}C-NMR ve ^{1}H-NMR spektrumları

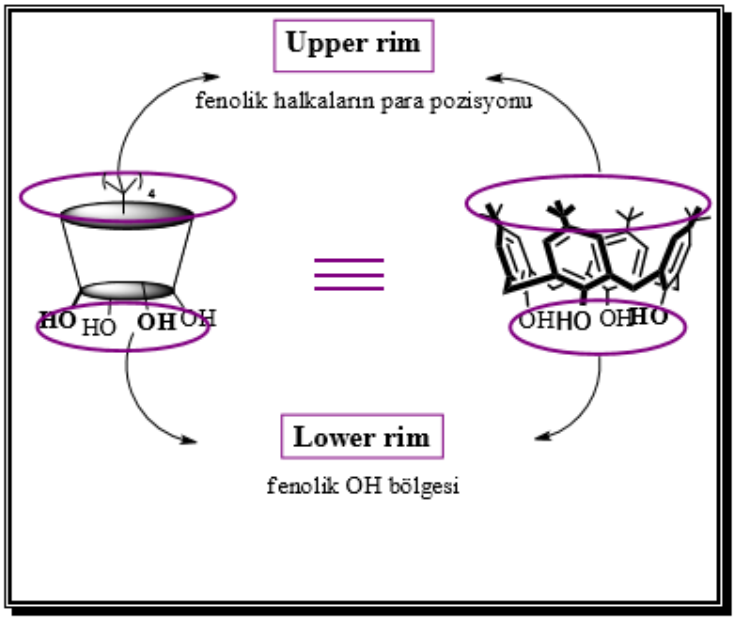
Kaliks[4]arenlerin konformasyonları birden fazla faktöre bağlı olabilmektedir. Bu faktörler sıcaklık, çözücü, substituentlerin tipi, molekül büyüklüğüdür.

Kaliks[4]arenlerde bulunan köprü Ar-CH_2-Ar grubun incelenerek konformasyonları ^{1}H-NMR spektrumları ile kolayca tespit edilir (Gutsche ve Stoddart, 1989). Çözücünün türünün kaliksarenlerin konformasyonun oluşumu aşamasında çok büyük etkiye sahip olduğunu bulunmuştur. Kaliksarenlere apolar çözücülerden bazıları kullanılmasıyla dönüşüm hızı azalmıştır. Bazı polar çözücülerin ise molekül içi hidrojen bağını etkileyerek bu dönüşümün hızlı olmasını sağlamıştır. Kaliksarenler ile çözücüler arasında kompleks oluştuğu bu durumla ortaya koymaktadır. (Gutsche ve ark., 1981b).

1.6.Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması

Kaliksarenler, fenol bileşiklerin birbirine metilen köprüleri ile bağlanmış halkalı yapılardır. Şu ana kadar tespit edilen kaliksaren molekülünün en küçük üyesi üç aromatik halkalı iken en büyük üyesi ise 20 aromatik halkaya sahip kaliksaren bileşiğidir. Aromatik yapıdaki

fenolik-O bulunduğu dar kısım “lower rim”, *ter*-bütil grupların bulunduğu geniş kısım ise “upper rim” olarak isimlendirilir.



Şekil 1.6.1 Kaliksarenlerin fenolik-O ve para pozisyonları

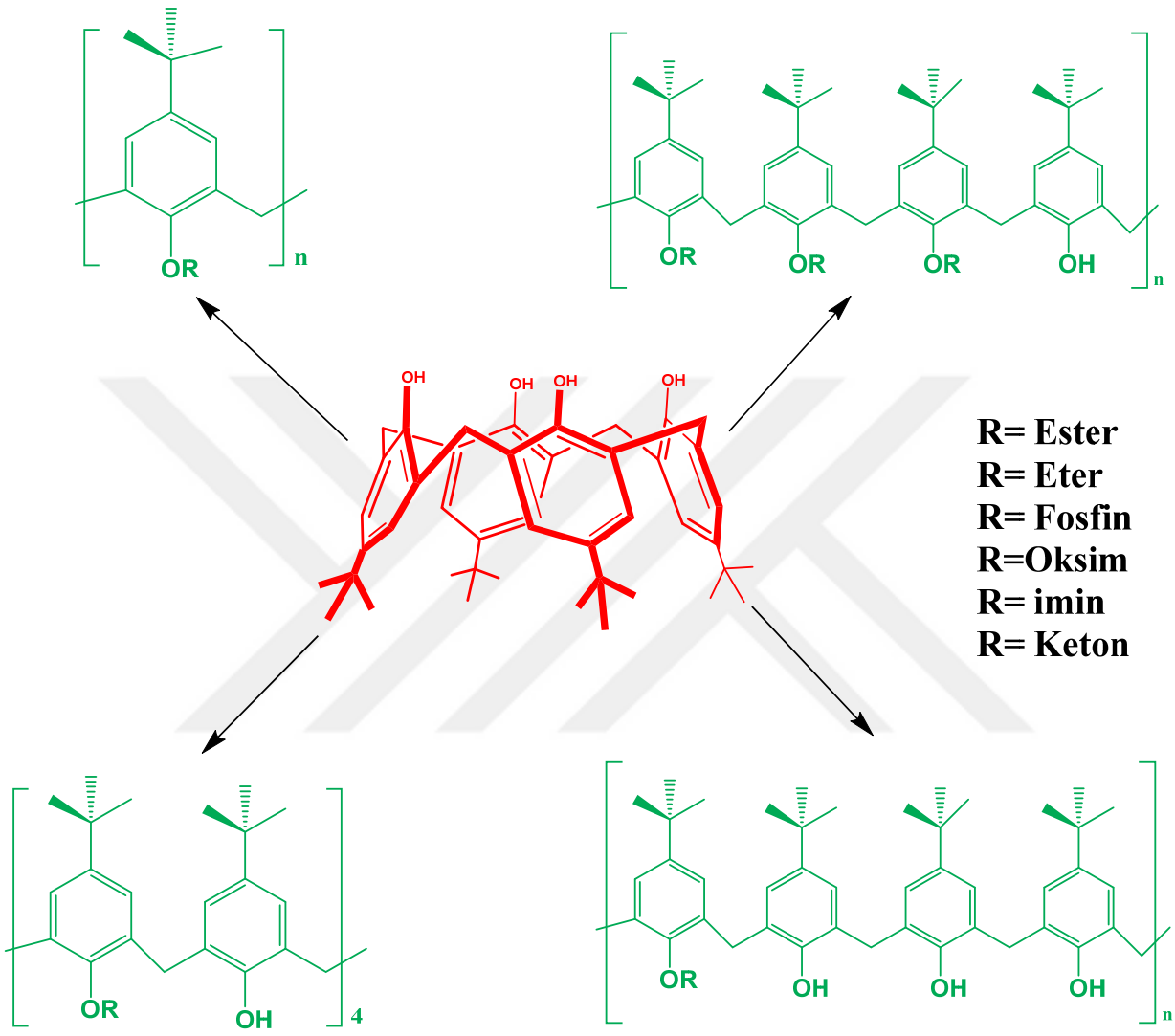
Kaliksarenlerde bulunan fenolik- O grupları ile meydana gelen molekül içi hidrojen bağı ile kaliksarenlerin fiziksel özellikleri belirlenir. Kaliksarenlerin, erime noktası 300 ºC'nin üzerindedir. Kaliksarenlerin, ester ve eter gibi türlerinin erime noktası, normal kaliksarenlere göre daha düşüktür.

Formamit kloroform, karbondisülfür, piridin, dimetil ve dimetil sülfoksit gibi organik çözücülerde çözünürler. Kaliksarenlere farklı gruplar bağlanarak fonsiyonlandırılması sonucunda sudaki çözünürlükleri ve organik çözücülerde çözünürlükleri artırılabilir (Gutsche, 2008).

1.6.1. Kaliksarenlerin fenolik-O kısmından farklı gruplar ile fonksiyonlandırılması

Kaliks[n]arenler eter, ester, fosfin, oksim ve keton gibi grupların fenolik-O’dan bağlanması ile fonksiyonlandırılabilir (Ting ve ark., 1990; Cameron ve Loeb, 1997; Yilmaz, 1999). Kaliksarenlerin foksiyonlanırılması farklı reaksiyon şartları ve değişik reaktifler seçilerek başarılabilir. Kaliks[4]arenin 1,3-di-, 1,2-di-, tri-, tetra- esterleri veya eterleri uygun şartlarda sentezlenmektedir (Gutsche ve Lin, 1986; Böhmer ve ark., 1993). Kaliksarenlerin mono eter veya

ester türevleri, uygun reaktifler kullanılarak, CH_3CN çözücüsü içerisinde K_2CO_3 (0,6 mol) veya DMF çözücüsü içerisinde CsF (1-1,2 mol) gibi zayıf bazlar kullanılarak oluşturulur (Groenen ve ark., 1991).

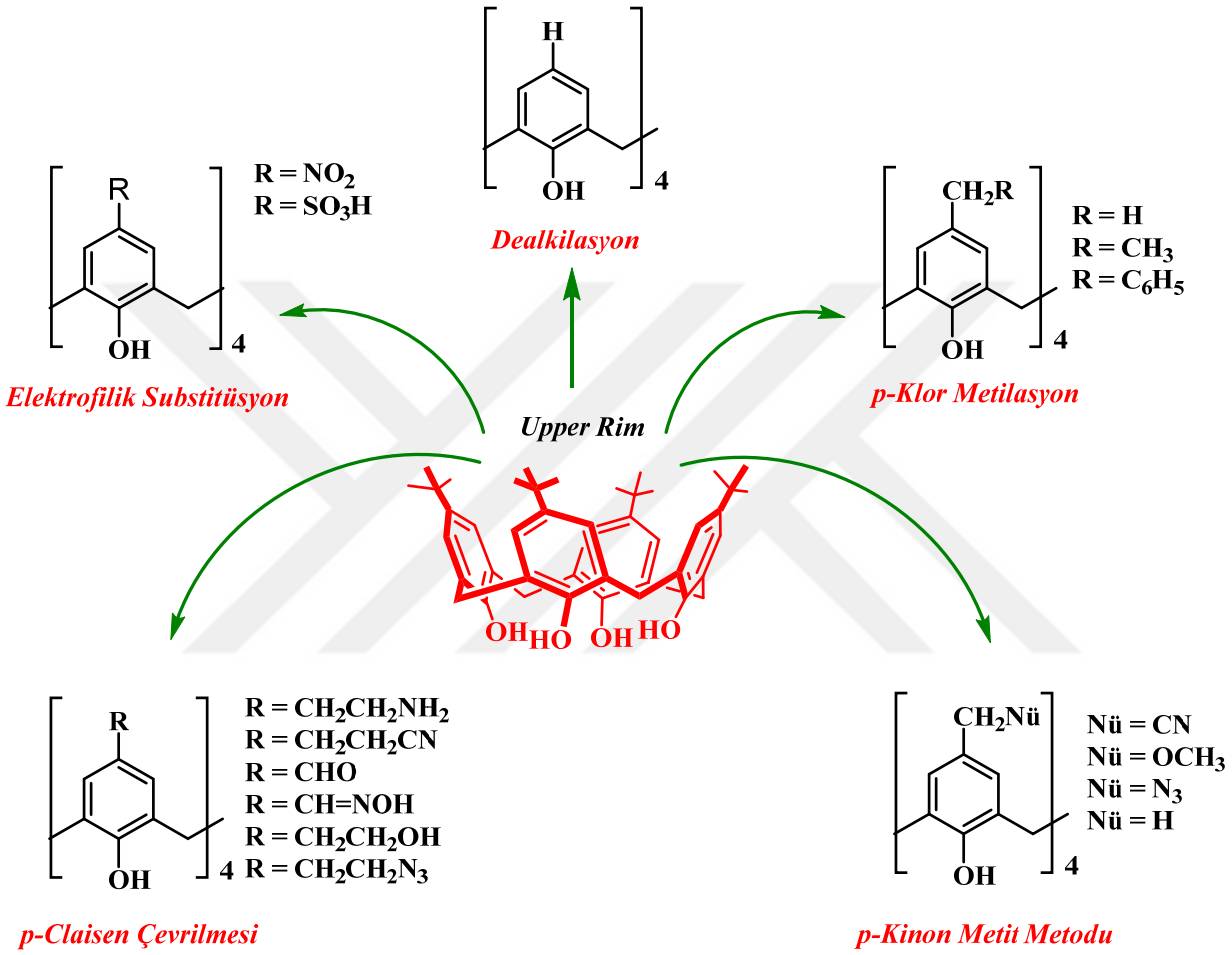


Şekil 1.6.1.1 Kaliks[n]arenlerin fenolik-O grubundan foksiyonlanması

1,3 difonksiyonlu kaliksarenler, asetonitril ve aseton içerisinde Na_2CO_3 veya K_2CO_3 gibi bazlar kullanılarak sentezlene bilirken, 1,2 difonksiyonlu kaliksarenler DMF/THF içerisinde NaH gibi daha güçlü bazlar kullanılarak elde edilir. Trifonksiyonlu kaliksarenleri, DMF içerisinde BaO / $Ba(OH)_2$ kullanılarak kaliksaren türevleri sentezlene bilir (Ungaro ve ark., 1994). Aseton veya asetonitril içerisinde baz olarak NaOH kullanılırsa tetrafonksiyonlu kaliksarenin koni konformasyonu, baz olarak K_2CO_3 veya $CsCO_3$ kullanıldığında 1,3-karşılıklı ve kısmi kon kaliksarenlerin konformasyonda ürünler elde edilir (Shinkai ve ark., 1990).

1.6.2. Kaliksarenlerin fenolik birimlerin *para*-konumundan fonksiyonlandırılması

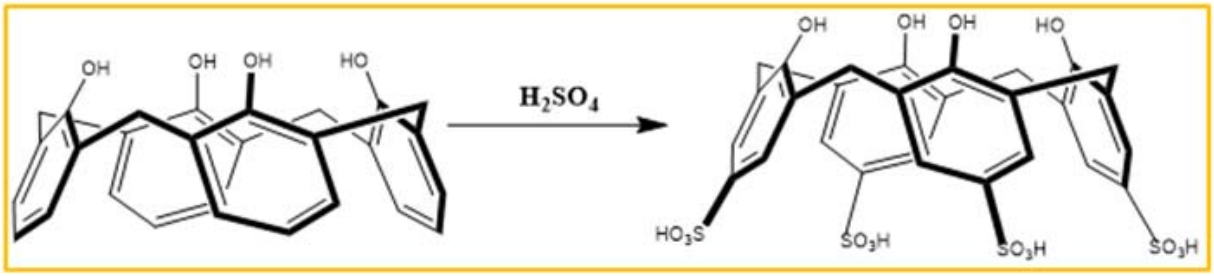
Kaliksarenler, aşağıdaki yöntemler ile fenolik birimlerin *para* konumundan farklı fonksiyonel gruplar tarafından türevlendirilebilirler. Bunlar;



Şekil 1.6.2.1 Kaliksarenlerin para kısmından farklı fonksiyonlu gruplar ile etkileştirilmesi

1.6.2.1.Elektrofilik sübstitüsyon

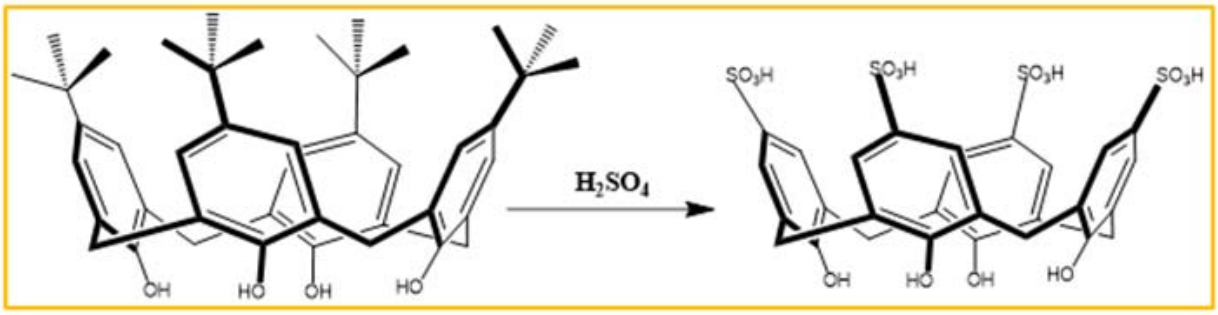
Kaliksarenlerde, *para* konumundan fonksiyonlandırılması için en çok kullanılan yöntem elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyon işlemleridir. Shinkai ve ark. kaliks[4]aren ve kaliks[8]aren'lerin 80 ºC'de derişik sülfirik asit ile reaksiyonundan sonra suda çözünen para sülfonato kaliks[4]aren ve kaliks[8]arenler sentezlemişlerdir. Daha sonrasında aynı yöntemle *p*-sülfonato kaliks[6]aren sentezlemişlerdir. (Shinkai ve ark., 1986a).



Şekil 1.6.2.1.1 Kaliksarenlerin elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu

Elektrofilik aromatik yerdeğiştirme reaksiyonlarının ayrı özel bir türü de ipso sübstitüsyon reaksiyonudur. Bu reaksiyonda ayrılan grup hidrojenden farklı bir grup olmakla beraber kaliksarenlerde de ipso fonksiyonlandırma yapılabilir. Bunun için kaliksarenin para konumundaki *t*-bütil grupları giderilmeden elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonu yapılabilir.

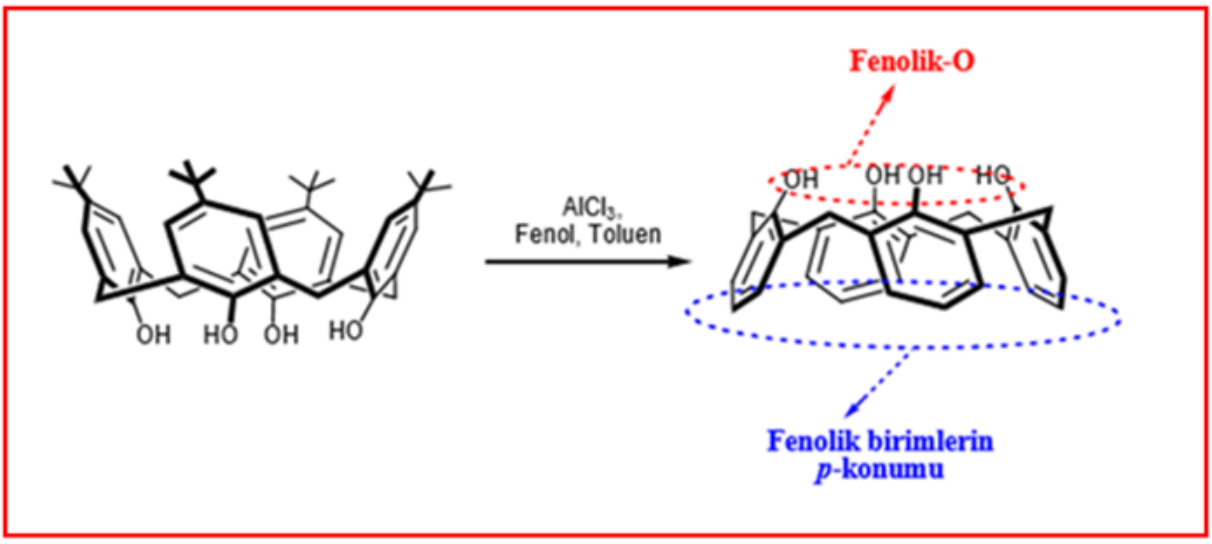
Tersiyer grupları giderilmemiş *p-ter*-bütilkaliks[4]areni ipso sübstitüsyonla triflorasetik asit içerisinde hekzametilentetraamin ilave ederek direk olarak aldehit türevine Chawla ve grubu dönüştürmüşlerdir (Chawla ve ark., 2006).



Şekil 1.6.2.1.2 Kaliksarenleri ipso yöntemi ile sülfolama

1.6.2.2. Dealkilasyon

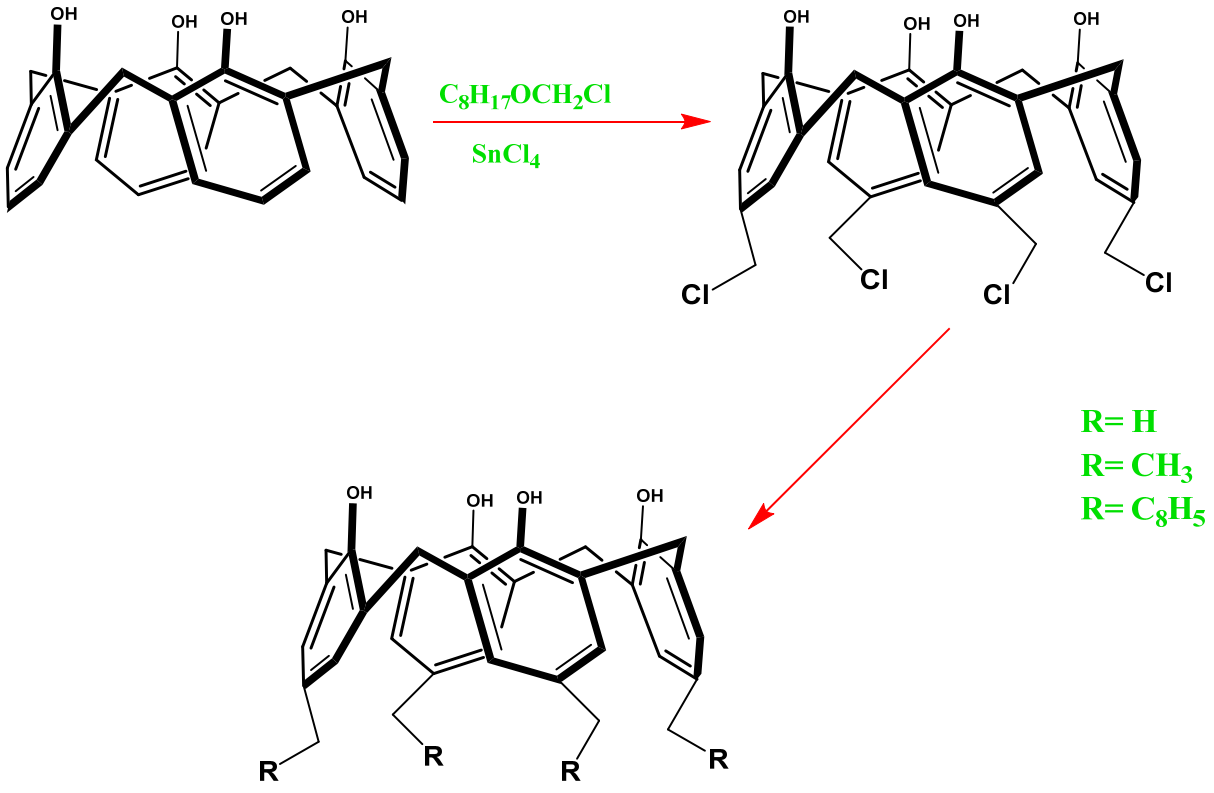
Dealkilasyon işleminde fenil halkalarına bağlı olan *p-ter*-bütil kısımlarının toluen içerinde susuz $AlCl_3$ ve fenol ilave edilerek kolaylıkla giderilmesi (dealkilasyonu) Gutsche tarıfında yapılmıştır. Bu işlem kaliksarenlerin upper rim yani para kısmından bir çok farklı fonksiyonel grubun bağlanmasına imkan sağlamaktadır (Gutsche ve Iqbal, 1990a).



Şekil 1.6.2.2.1 *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin dealkilasyonu

1.6.2.3. *p*- Klormetilasyon

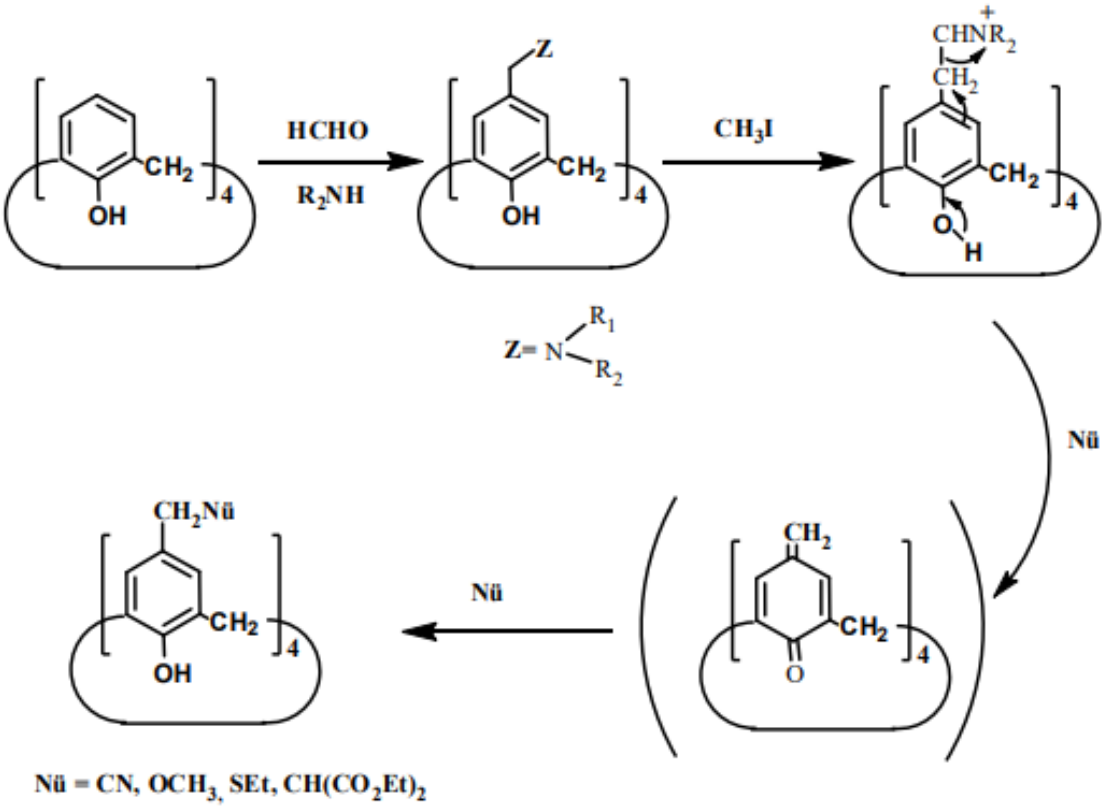
p-klormetilleme yöntemi kaliksarenlerin türevlendirilmesinde kullanılan yöntemlerden biridir. Kaliks[4]arenin $SnCl_4$ ve oktilklormetileter ile reaksiyona sokulması sonucunda %80 verimle klormetil kaliks[4]aren elde edilebilir.



Şekil 1.6.2.3.1 p-Klormetilasyon işlemi

1.6.2.4. p-Kinon metit metodu

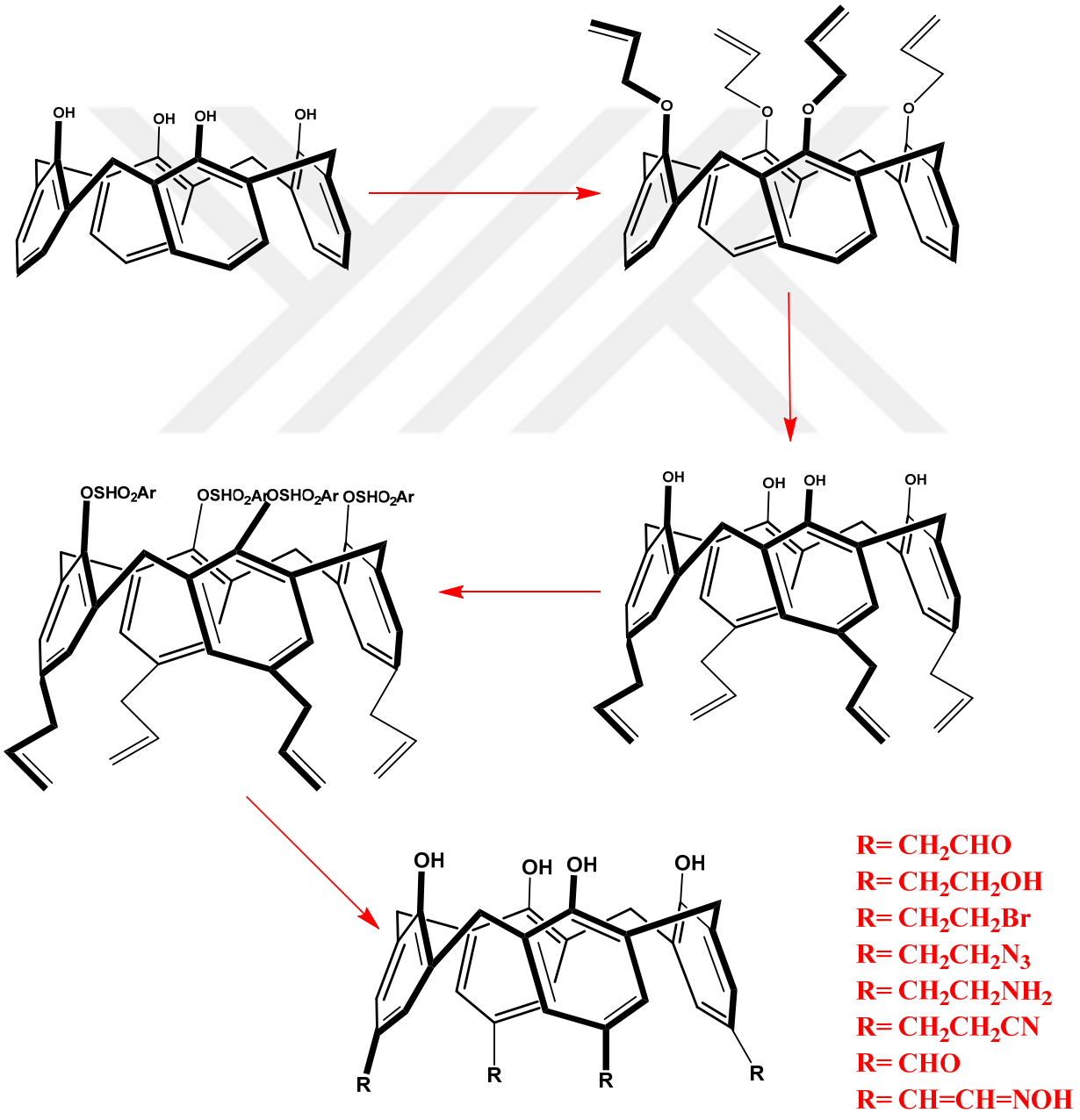
Kaliksarenlerin *para* konumundan gerçekleştirilen elektrofilik "kinon-metit türü tepkimeler şunlardır; nitrolama (Li ve ark., 1999), klorsülfolama (Morzherin ve ark., 1993), klormetilleme (Nagasaki ve ark., 1993), sülfolama (Shinkai ve ark., 1986b), diazolama (Shinkai ve ark., 1989; Deligöz ve Ercan, 2002) formulasyon 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. Elektrofilik kinon-metit yöntemine göre kaliksaren bileşiğinin dealkile olmuş hali, formaldehit ve diallilamin ile etkileştirilerek Mannich bazı sentezlenir. Mannich bazı daha sonrasında metil iyodür ile etkileştirilerek kuarterner tuzu elde edilir. Bu elde edilen kuarterner tuzları nükleofilik maddeler ile çok kolay yer ayrılan grup olduğu bilindiğinden, kaliksarenlerin fenolik kısımların para konumu üzerinden farklı nükleofilik gruplar bağlanabilir.



Şekil 1.6.2.4 p-Kinonmetit metodu ile kaliksarenlerin fenolik birimlerin para konumu üzerinden foksiyonlandırılması

1.6.2.5. *p*-Claisen çevrilmesi

p-Claisen çevirmesi kaliksaren türevlerini elde etmek için kullanılan alternatif yollardan birisidir. Kaliks[4]aren tetraallil eteri, bazik ortamda kaliks[4]aren ile allilbromürün reaksiyonu sonucunda oluşur. Bu elde edilen bileşik *N,N*-dimetilanilin ile kaynatılarak *p*-alkil kaliks[4]aren % 75 verimle elde edilebilir. Sülfonilklorür ile etkileştirilen kaliks[4]arenin fenolik-O korunabilir. Koruma işlemi yapıldıktan sonra kaliks[4]arenlere farklı gruplar bağlanarak fonksiyonlandırılabilir (Gutsche ve Levine, 1982; Gutsche ve ark., 1986).



Şekil 1.6.2.2.1 *p*-Claisen çevrilmesi ile kaliksarenlerin foksiyonlandırılması

1.7.Kaliksarenlerin kullanım alanları

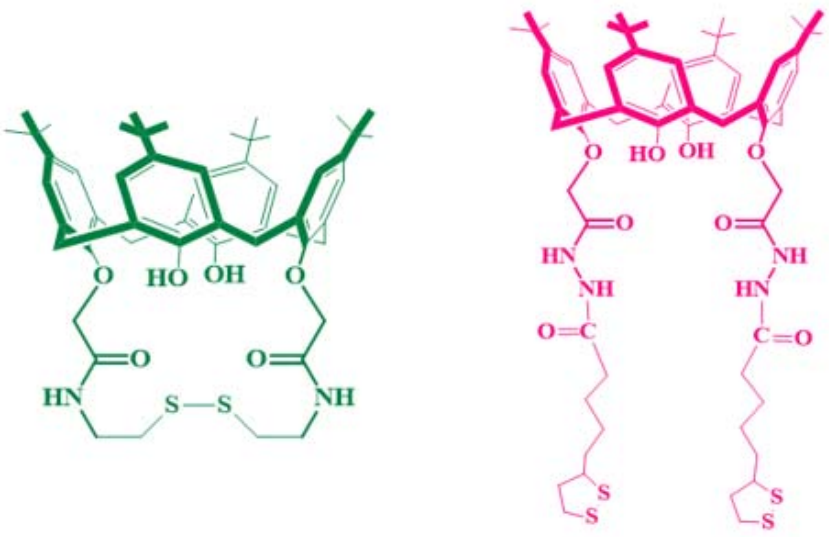
Kaliksarenlerin birden fazla kullanım alanları bulunmaktadır. Bunlardan bazıları;

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

Kaliksarenlerin bazı kullanım alanları aşağıda anlatılmaktadır.

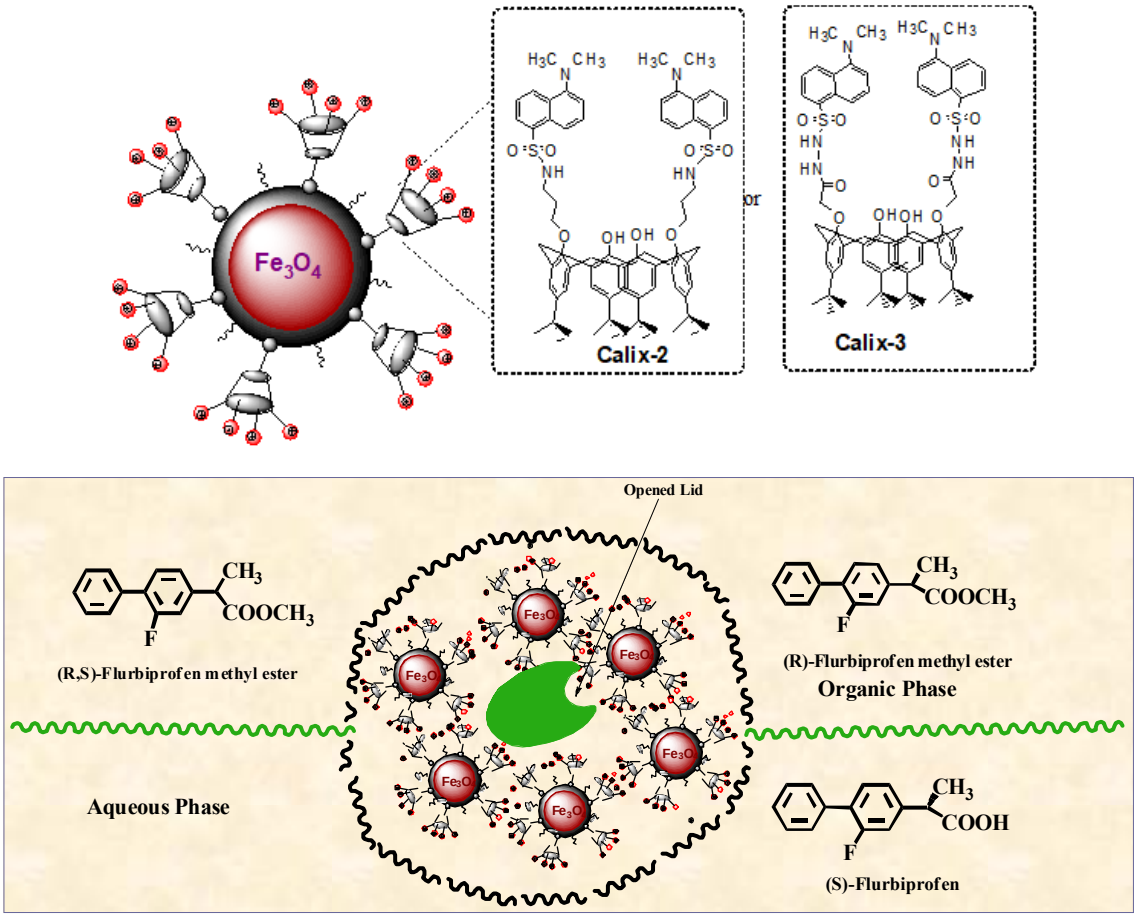
1.7.1. Enzim immobilizasyonunda kaliksarenler

Siklodekstrinler kaliksarenlere göre foksiyonlandırılması zor olan halkalı yapılardır. Siklodekstrinlerin böyle dezajavantajları olması sebebiyle enzim-mimik çalışmasıyla uğraşan araştırmacıların özellikle Gutsche'nin kaliksarenlere yönlenmesine neden olmuştur. Yılmaz ve grubu farklı fonksiyonel grup taşıyan çok sayıdaki kaliksaren türevini enzim immobilizasyonunda kullnmışlardır (Erdemir ve Yilmaz, 2009b; Sahin ve ark., 2009; Uyanık, 2011; Ozyilmaz ve Sayin, 2013).



Şekil 1.7.1.1. Kaliks [4] aren merkapto iki faklı türevi

Bu konuda son yıllarda yapmış oldukları bir çalışmada kaliks [4] aren'nin halkalı ve halkalı olmayan iki farklı merkapto türevini lipaz immobilizasyonunda kullanmışlardır (**Şekil 1.7.1.1)**. İmmobilize edilen bu enzimi rasemik florbiprofenin enantioseçimli tepkimelerinde kullandıklarında yüksek enantiyoseçmlilik gözlemişlerdir (Yildiz ve ark., 2017). Yapmış oldukları bir başka çalışmada ise 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 sentezlemişlerdir **(Şekil 1.7.1.2)**. Hazırlanan bu lipaz immobilize manyetik nanopartiküller rasemik flurbiprofenin enantiyoseçimli tepkimelerinde kullanılmış ve yüksek bir enantiyoseçimlilik ve verimle S-flurbiprofen elde edilmiştir **(Şekil 1.7.1.3)** (Ozyilmaz ve ark., 2019).

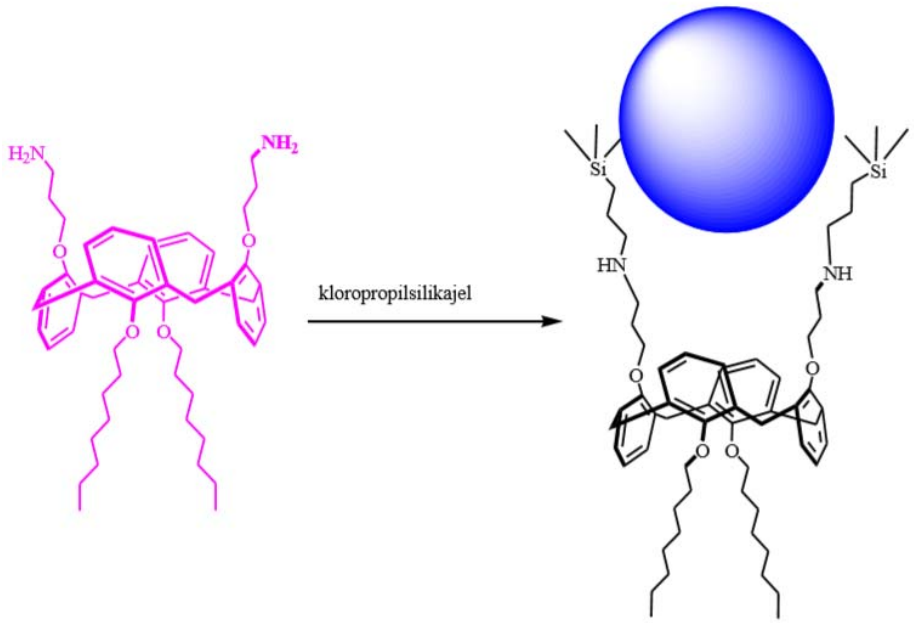


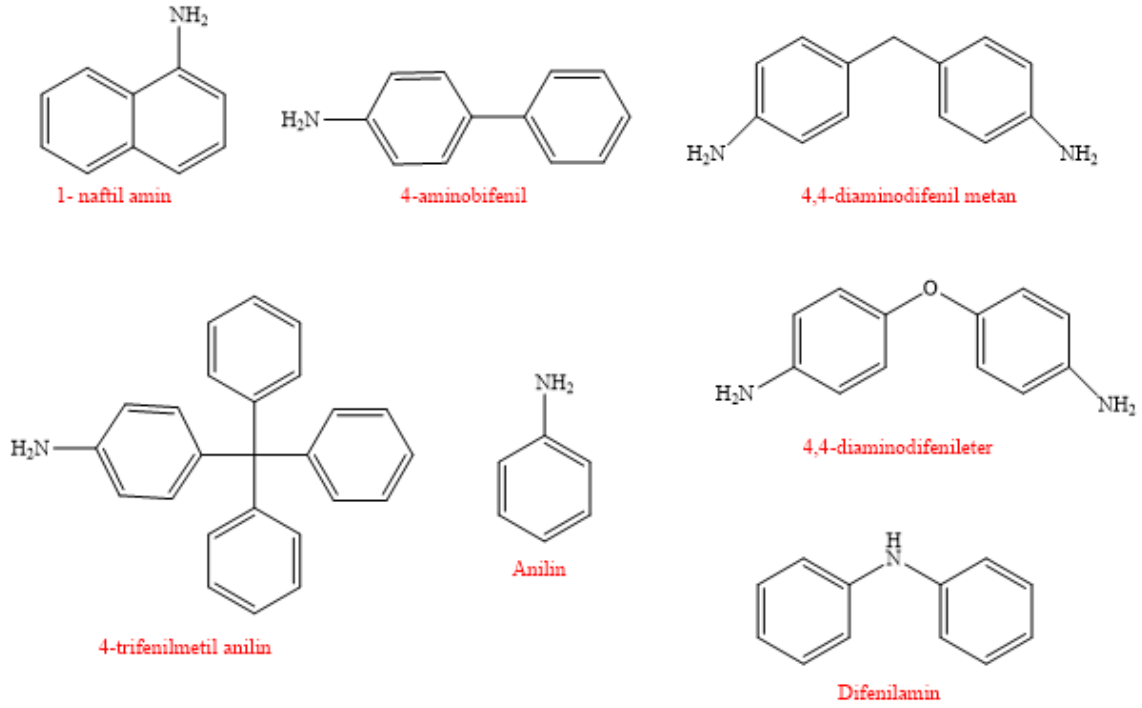
Şekil **1.7.1.2. Fe_3O_4@Calix-2** and **Fe_3O_4@Calix-3** şematik olarak gösterimi

1.7.2. Kromotografi Çalışmalarında Kolon Dolgu Maddesi Olarak

HPLC için genelde sabit faza ilave edilen kaliksarenler, hem GC hem de HPLC cihazları için durgun fazlara bağlı kimyasal maddeler olarak kullanılmaktadır. Kaliksarenler şimdiye kadar 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 kullanılmaktadır (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).

(Erdemir ve Yilmaz, 2010) tarafından yapılan bir çalışmada 1,3 karşılıklı pozisyonunda olan 25,27-dioktiloksi-26,28-bis-[3-aminopropiloksi]-kaliks[4]areni sentezleme işlemini yaptıktan sonra γ-kloropropil silikajel üzerine immobilize edilerek kaliksaren bazlı bir kolon dolgu maddesi elde etmişlerdir. Hazırlanan bu kolon maddesi fenolik bileşiklerin, aromatik hidrokarbonların, aromatik aminlerin ayrılmasında kullandılar.

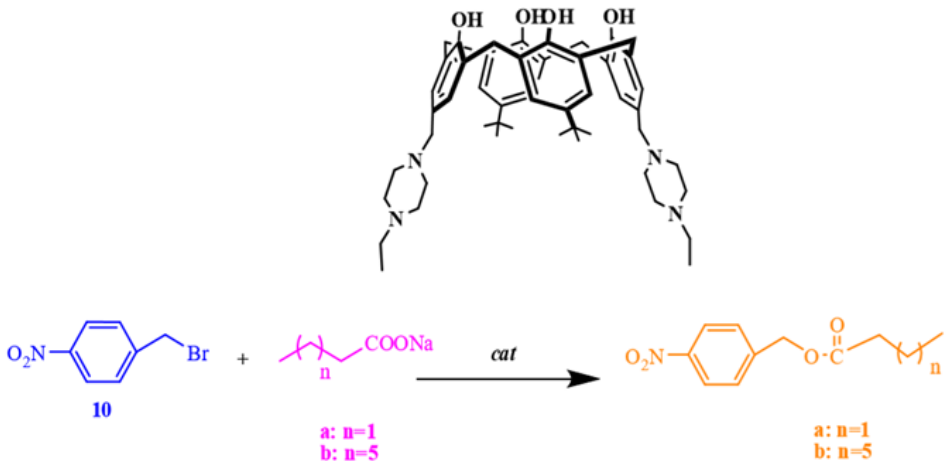




Şekil 1.7.2.1 Aminleri ayırmada kloropropilsilikajele immobilize edilmiş kaliks[4]aren türevinin kolon dolgu maddesi olarak kullanılması

1.7.3. Faz Transfer Katalizör olarak kullanılması

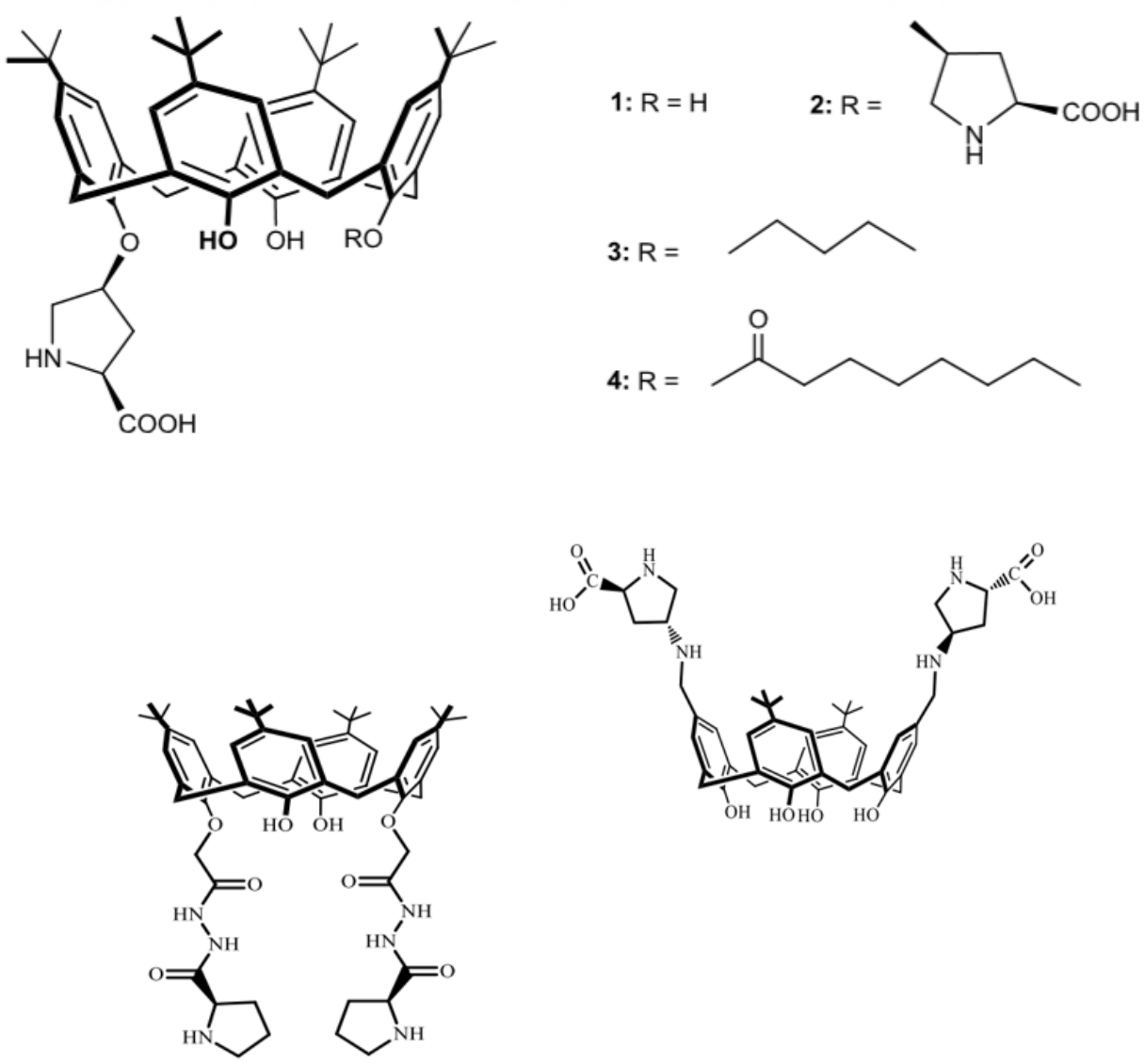
(Akceylan ve Yilmaz, 2011) tarafından yapılan aşağıdaki çalışmada faz transfer katalizörü olarak elde edilen kaliks[4]aren diallilamin, *N*-etilpiperazin ve 4-benzilpiperidin bileşiklerinin türevlerini sentezledikten sonra faz transfer katalizörü olarak kullanılmaktadır. Kaliks[4]arenin *N*-etilpiperazin türevinin katalizör olarak kullanılan esterleşme reaksiyonunda en iyi verim elde edilmiş.



Şekil 1.7.3 Kaliks[4]arenin esterleşme reaksiyonunda katalizör olarak kullanılması

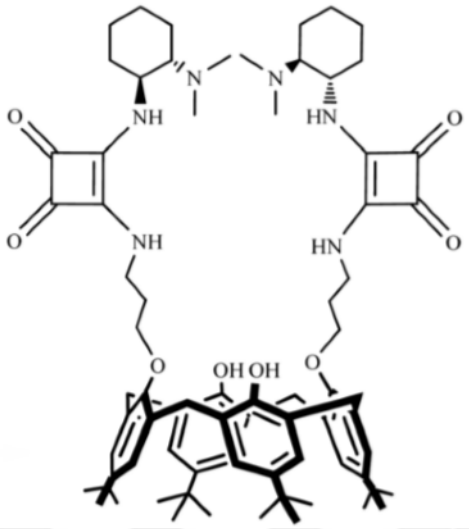
1.7.4. Kiral-akiral katalizör çalışmalarında kaliksarenlerin kullanılması

Asimetrik aldol tepkimelerinde kaliks[4]arenin prolin türevi ilk olarak Li ve ark. (2009), tarafından yapılan çalışmada kullanılmıştır. Daha sonra Yılmaz ve grubu sulu çözeltilerde de asimetrik aldol tepkimeleri gerçekleştirmek amacı ile kaliks[4]aren'i hem fenolik kısımların para konumundan hem de fenolik-O kısmından L-prolin ile fonksiyonlandırdıktan sonra aldol kiral tepkimelerine kullandılar **(Şekil 1.7.4.1)**. Yapılan bu çalışmalarda elde edilen kiral kaliksaren türevinin sulu çözeltilerde hem yüksek diastereoseçimlilik hem de enantiyoseçimlilik gösterdiğini gözlemlemişlerdir (Eymur ve ark., 2014; Uyanik ve ark., 2014; Aktaş, 2015).



Şekil 1.7.4.1 Aldol reaksiyonunda kullanılan pirolin türevi kaliks[4]aren bazlı organokatalizörler ve elde edilen bileşikler

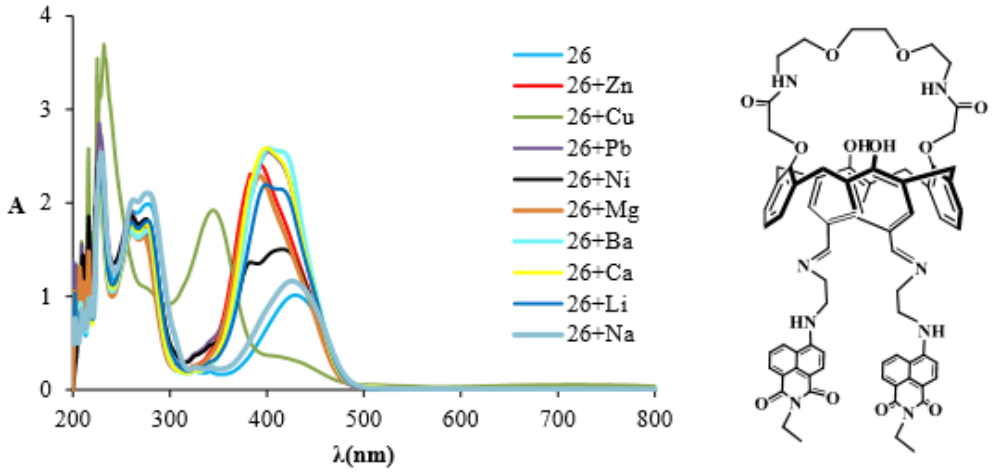
Vural ve ark. tarafından yeni bir kaliks[4]aren türevi olan tersiyer amin gurubu ve skuaramid taşıyan kiral bir kaliks[4]aren türevinin sentezini gerçekleştirdikten sonra asetilasetonun nitroolefinlere Michael katılması reaksiyonunda organokatalizör olarak kullanmışlardır **Şekil 1.7.4.2** (Vural ve ark., 2016).



Şekil 1.7.4.2. Skuaramit türevli kaliks[4]arenin organokatalizör olarak kullanılması

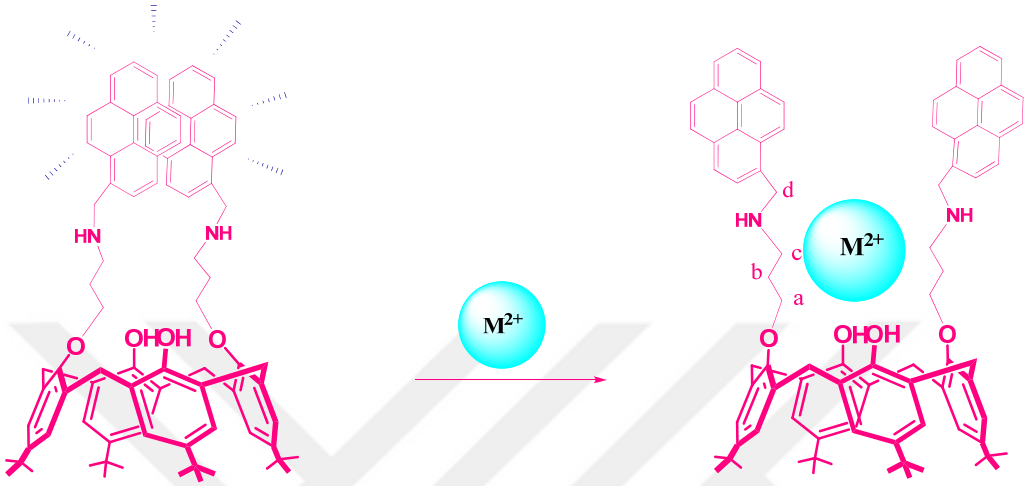
1.7.5. Sensör ve membran çalışmalarında kaliksarenler

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



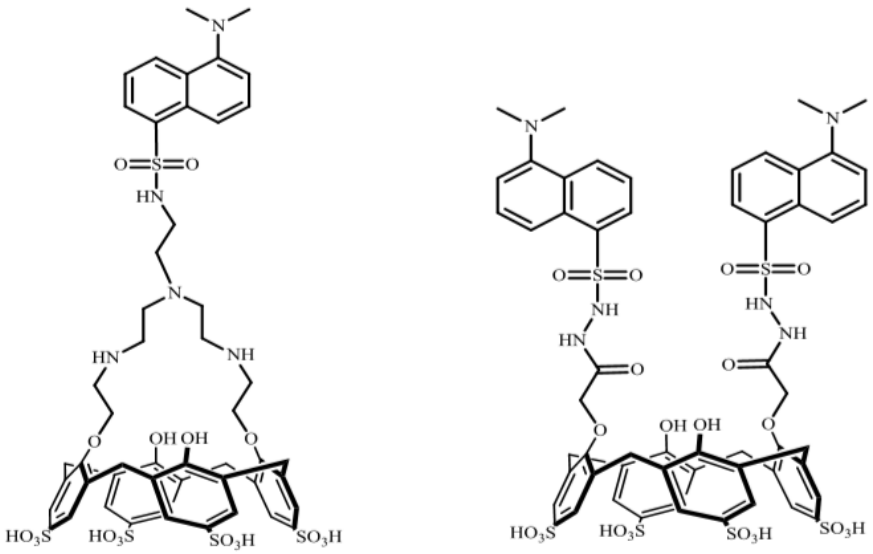
Şekil 1.7.5.1 Cu^{+2} iyonuna karşı duyarlı naftilamit sübstitüe kaliks[4]aren bileşiği

Bir diğer çalışmalarında ise (Sayin ve ark., 2011)) piren fonksiyonel grubu taşıyan fenolik-O'ın 1,3 konumunda florojenik *p-ter*-bütilkaliks[4]aren bileşiği sentezlemişlerdir. Sentezledikleri kaliks[4]aren piren amin bileşiğine sırasıyla Pb^{+2} ve Cu^{+2} iyonları için seçimli sensör olduğunu gözlemlemişlerdir **(Şekil 1.7.5.2).**



Şekil 1.7.5.2 Pb^{+2} ve Cu^{+2} iyonu için sensör özellikleri kaliks[4]aren

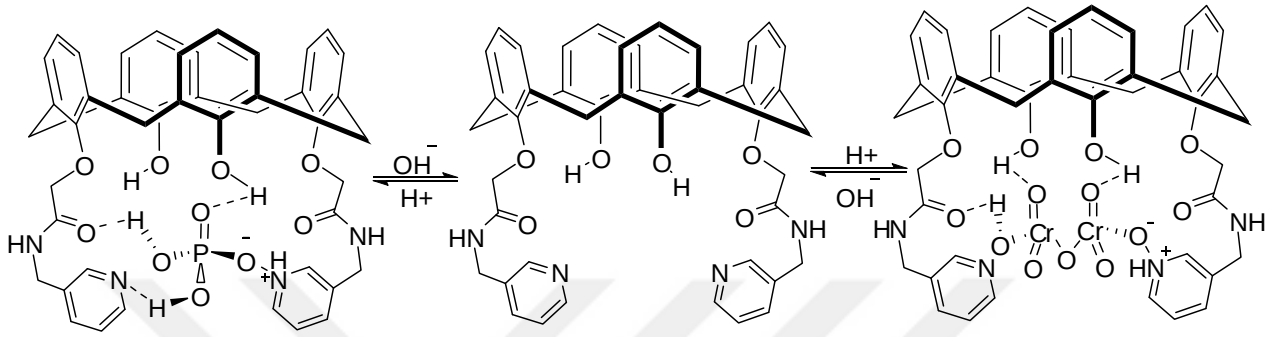
Suda çözünen sülfokaliks[4]aren dansil türevlerini sentezleyen Yılmaz ve grubu Hg^{+2} sensörü olarak canlı hücrede kullanarak, bu elde edilen bileşikleri canlı hücrede seçimli iyi bir sensör olabileceğini gözlemişlerdir (Oguz ve ark., 2017) (**Şekil 1.7.5.3).**



Şekil 1.7.5.3 Sülfo kaliks[4]aren dansil türevleri

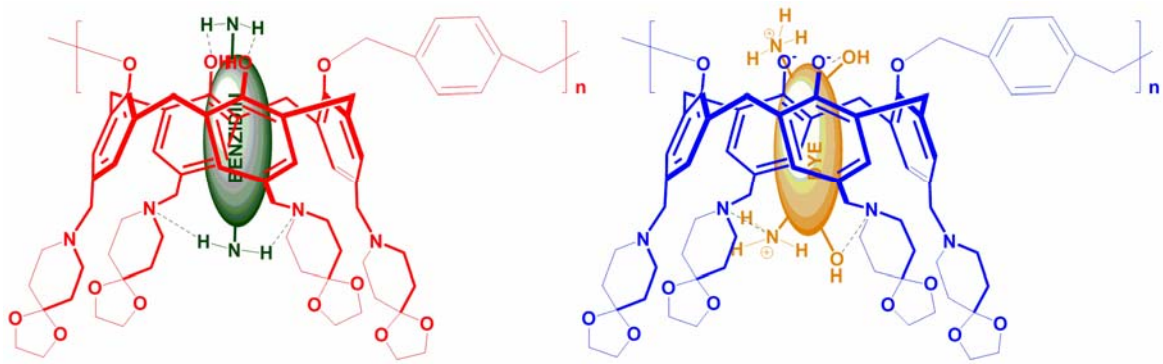
1.7.6. Molekül veya İyon Taşıma Çalışmalarında Kullanılması

Bayrakcı ve ark. (Ertul ve ark., 2010) bir çalışmasında pridil grubunun kaliks[4]arennin amit yapısı ile etkileştirerek yeni bir bileşik sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin kromat ve fosfat 'a karşı anyon kompleks yapma çalışmalarını yapmışlardır.



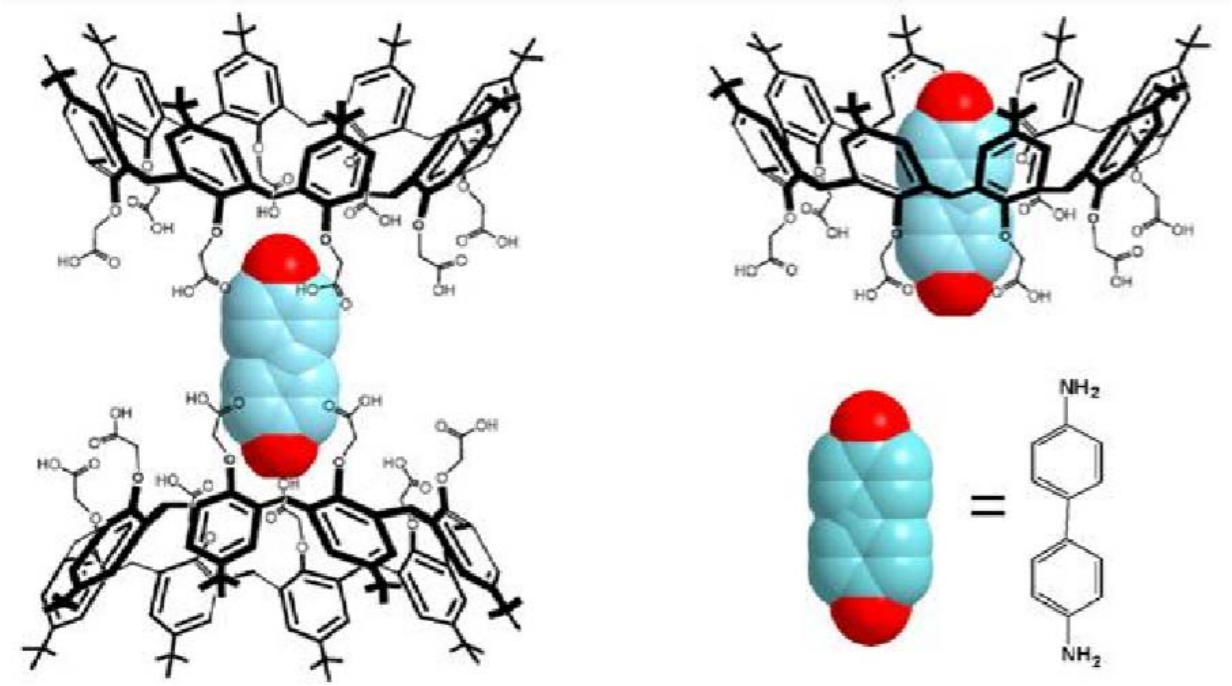
Şekil 1.7.6.2 Pridil amit yapılı kaliks[4]aren ve anyon kompleksleri

Kaliks[4]aren'in Mannich baz tipi bir çeşitini sentezleyen Akceylan ve ark. (Akceylan ve ark., 2009) daha sonra dibromoksilenle etkileştirmeleri sonucunda bir kaliks-kopolimer yapısını sentezlemişlerdir. Bu yapının kanser etkisi gösteren aromatik aminlerin ve azo boyaların uzaklaştırılmasında kullanmışlardır.



Şekil 1.7.6.2 Azo boya ve aromatik aminler ile kaliks-kopolimerin yapmış olduğu kompleks yapısı

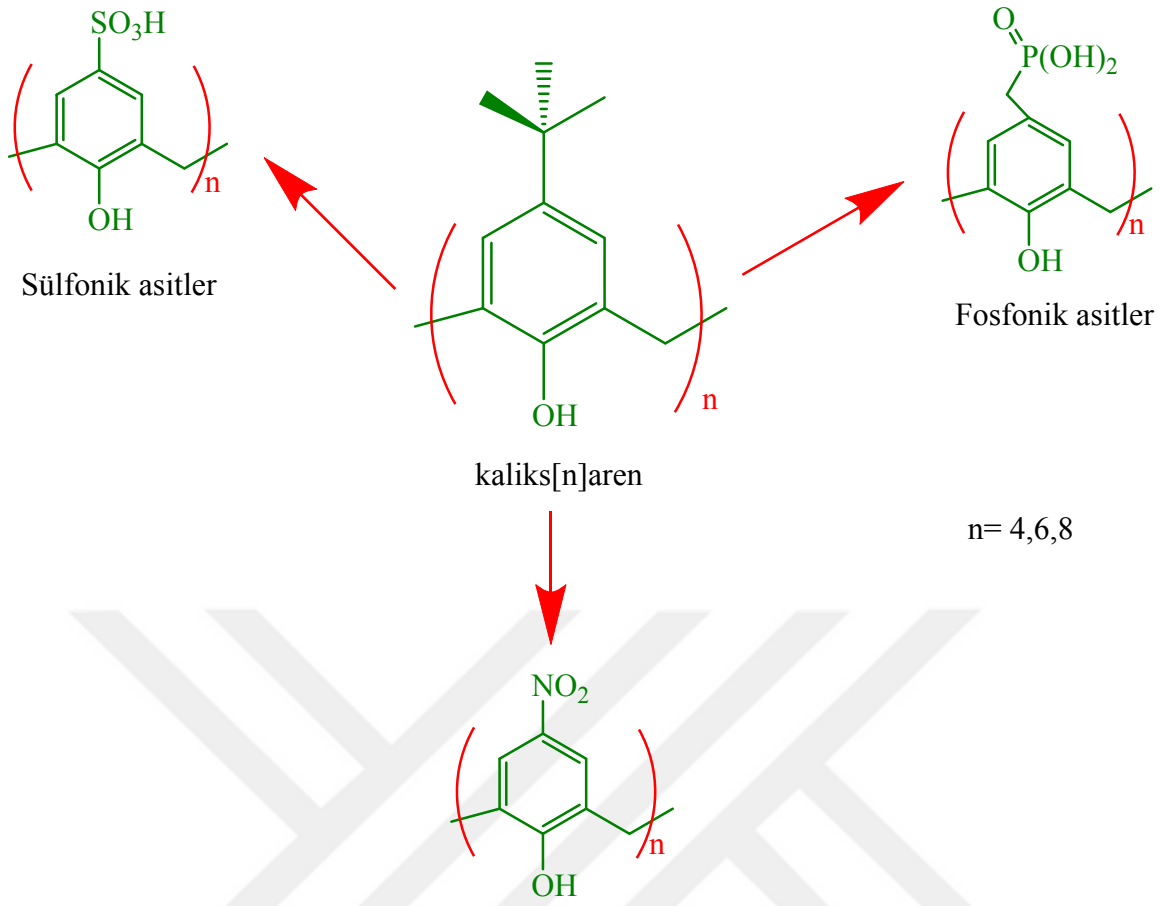
Yılmaz ve grubu yaptıkları bir başka çalışmada kaliksarenlerin çeşitli halka büyüklüğüne sahip olan türevlerinin metil esterlerini ve karboksil asiti sentezleyerek, sulu ortamda kanserojen aromatik amin gruplarını uzaklaştırma çalışmaları kullandılar (Erdemir ve Yilmaz, 2009a). Yapmış oldukları bu çalışmada amin yapıları ile elde edilen sonuçlardan karboksilik asit türevlerinin güçlü hidrojen bağları yaparak sulu ortamda bulunan aromatik aminlerin etkili bir biçimde taşındığını tespit etmişlerdir.



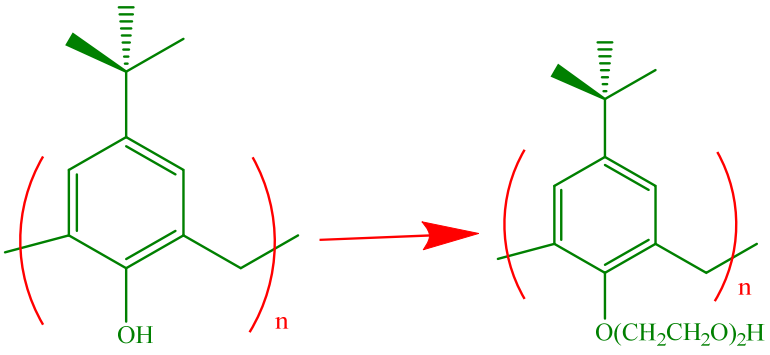
Şekil 1.7.6.3 Farklı halka çaplarına sahip kaliksarenlerin karboksil asit yapıları ile aromatik aminlerin muhtemel kompleks yapıları

1.8.Suda Çözünen Kaliksarenler

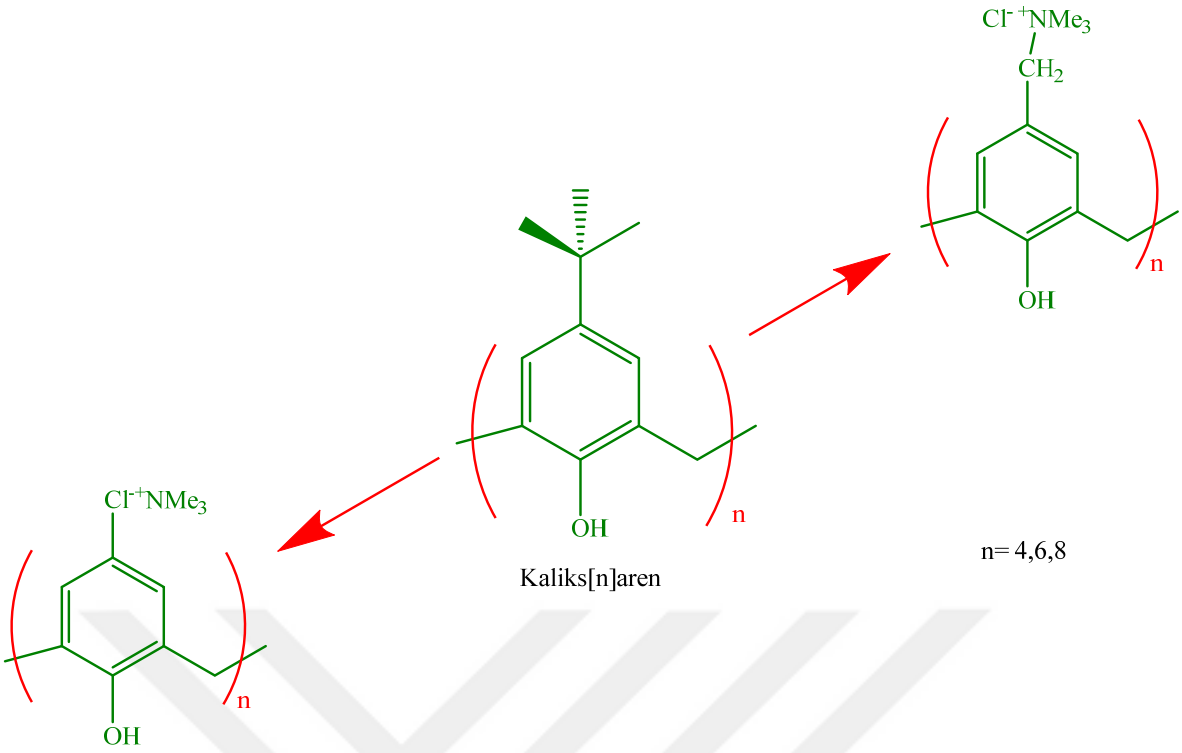
Biyofarmokolojik uygulanmalarda, kaliksarenlerin suda çözünmediği için kullanımı sınırlıdır. Bu sebepten suda çözünen kaliksaren bileşiklerinin sentezlenmesi için bir den fazla yöntemler geliştirilmiştir. Kaliksaren moleküllerinin fenolik-O üzerinden veya fenolik birimlerin *para* konumundan primer amin grupları veya tetraalkilamonyum grupları gibi pozitif, fosfonat, karboksilat veya sülfonat grupları gibi negatif, polioksoetilen veya şeker gibi yüksek hidrofilik gruplara sahip nötral yapılarla fonksiyonlandırılmasıyla sudaki çözünürlüğünün artırılmaya çalışılmıştır.



Şekil 1.8.1 Suda çözünen anyonik kaliksarenler



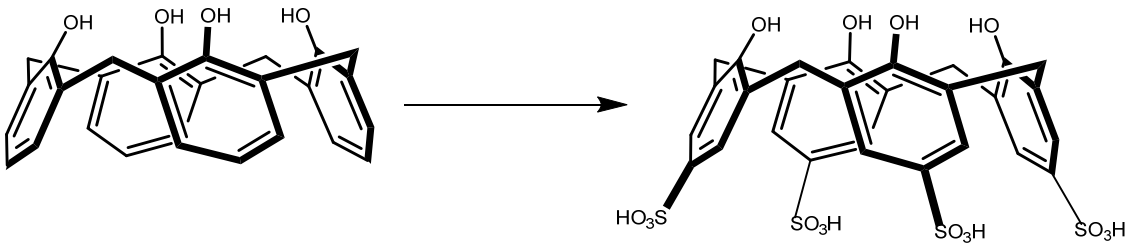
Şekil 1.8.2 Suda çözünen nötral kaliksarenler



Şekil 1.8.2 Suda çözünen katyonik kaliksarenler

1.8.1. Kaliks[n]aren sülfonik asitler

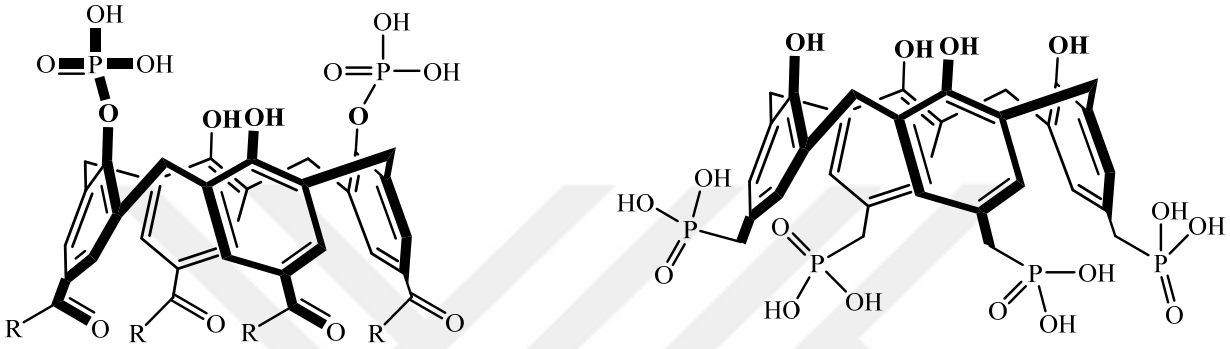
En yaygın suda çözünen kaliksaren bileşikleri p-sülfonato kaliks[n]arenlerdir. Bunun nedeni bu bileşikler suda her pH değerinde çözünürler ve bu yüzden biyokimyadaki kullanımları diğerlerine göre daha yaygındır. Bu bileşikler suda az çözünen birçok ilacın ve biyolojik materyalin sudaki çözünürlüğünün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



Şekil 1.8.4.1 Suda çözünen kaliks[4]aren sülfonik asit

1.8.2. Kaliks[n]aren fosfonik asitler

Fosfonato kaliksarenler, sentetik prosedürün zorluğundan ve karmaşıklığından dolayı suda çözünen kaliksaren bileşiklerin en az ilgi görenidir. Bu durumu aşmak için 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 1.8.5.1 Farklı yöntemlerle sentezlenen fenolik-O ve para kaliksfosfonatları

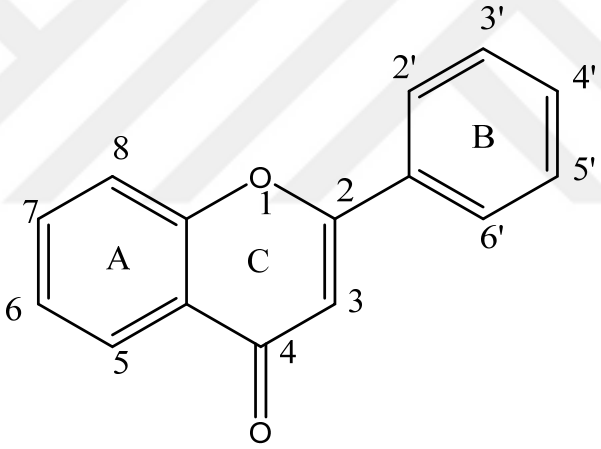
1.9.Flavonoidler

Flavonoidler doğal yollardan oluşan polifenollerin en büyük sınıflardan biridir (Pikulski ve Brodbelt, 2003). Flavonoidler, düşük molekül ağırlığına sahip insan sağlığı için olumlu etkileri olduğu bilinen bitkilerde bulunan doğal maddelerdir (So ve ark., 1997; Sghaier ve ark., 2011). Antimikrobiyal, antioksidan, antibakteriyel ve antiviral özellikler göstermektedir (Pikulski ve Brodbelt, 2003). Flavonoidler, sebze, meyve ve farklı yararları olan biyokimyasallardır. Ayrıca da bazı antioksidan etkiye sahip olan içeceklerde bulunan aromatik pigment maddeleridir. Bunlara ek olarak flavonoidler, fizyolojik düzenleyici, hücre döngüsünün inhibitörleri ve hücrenin içinde kimyasal haberci olarak görev yapmaktadırlar. Flavonoidlerin başta antioksidan etkisi olmasının yanında daha farklı başka özellikleri de vardır. İnsan vücudunda flovonoidlerin eksik olması durumunda yaşlanma, iskelet kemiği yaralanmaları, kanser, inflamasyon ve nörodejenaratif hastalıklar olan alzheirmer ve Parkinson gibi hastalıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur (So ve ark., 1997; Sghaier ve ark., 2011).

Flavonoidlerin geniş ve çok uzun bir tarihi bulunmaktadır. İlk kez flavonoidler 1936 yılının başlarında, insanların genel huzurunu yükseltme ve insanların kalp sağlığını korumak için dikkat çekmiştir. Bu zamanlarda ilk defa flavonoidlerin bir türü olan narenciyenin metabolizması incelenmiştir. Sonralarda ise bitkisel besinlerde bulunan diğer flavonoidler de incelemelere dahil

edilmiştir. Bitki polifenol olan flavonoidler diyette çok miktarda bulunmaktadır (Cooray ve ark., 2004).

Flavonoidler sarı renkli olmaları sonucunda Latincede sarı anlamında kullanılan “flavus” kelimesinden türetilerek flavonoid adını almıştır. Flavonoidler, 2-fenil benzopiron (difenilpropan) olarak adlandırılır. Flavonoid aglikonları bitkilerde, birçok yapı formlarında bulunurlar. Flavonoidlerin tamamının temel yapısında C_6-C_3-C_6 bulunan konfigurasyonunda dizilmiş ve 15 karbon atomundan oluşur. Flavoidler iki aromatik halkadan ve birde üçlü karbon halkasından oluşur. Bunların adlandırılmasının kolay olması açısından A, B ve C halkaları olarak belirtilir. Böyle bir yapıda oldukları için polifenolik maddeler olarak kabul edilmektedir. Ayrıca Flavonoidleri P vitamini olduğunu kabul eden kişiler de vardır (Kahraman ve ark., 2002; Shimoda ve ark., 2008; Nalini ve ark., 2012). Ancak bu kullanım daha çok bir flavonoidler den olan flavononlardan narenciye için kullanıldığı söylenmektedir (Kahraman ve ark., 2002). Flavonoidlerin temelini oluşturan “flavan çekirdeği” (**Şekil 1.9.1.**) dir.



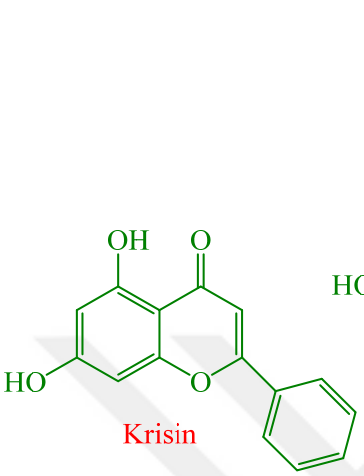
Şekil 1.9.1 Flavonoidlerin genel yapısı

Doğada 5000’den daha fazla flavonoid’in olduğu tespit edilmiştir (Cutler ve ark., 2008). Bu flavonoidler 10’dan daha fazla alt gruplara ayrılmaktadır (Wang ve ark., 2009). Fakat moleküler durumuna göre 6 sınıfa ayrılmıştır (Cutler ve ark., 2008; Wang ve ark., 2009; Gibellini ve ark., 2011). Flavonoidlerde bulunan bu heterosiklik halka, karakteristik özelliklerini belirlemektedir.

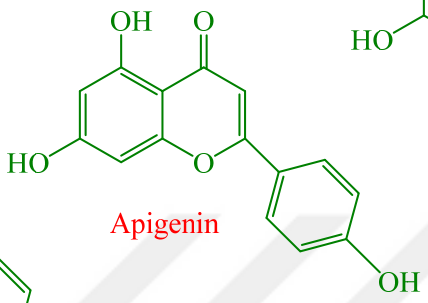
1.9.1. Flavonoidlerin çeşitleri

Flavonoidler molekül yapılarına göre 6 gruba ayrılır. Bu yapılar kendi içinde gruplara ayrılmaktadır. Bunlar;

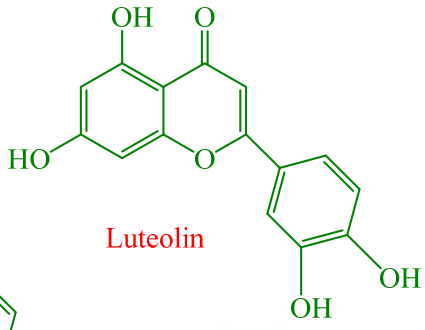
Flavonler:



Krisin

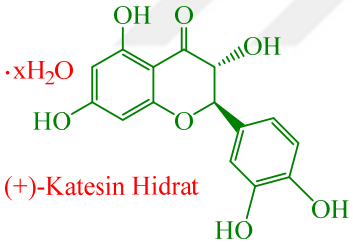


Apigenin

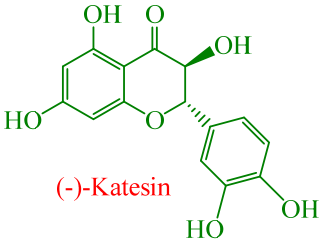


Luteolin

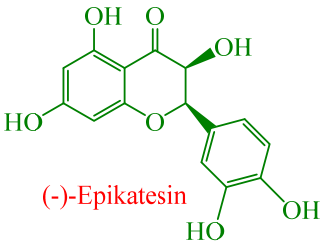
Flavanoller:



(+)-Katesin Hidrat

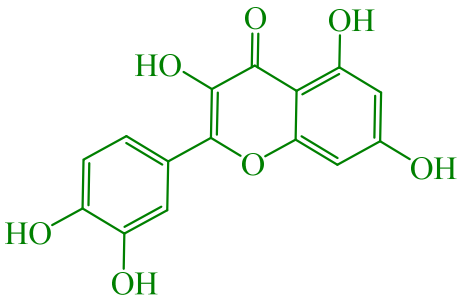


(-)-Katesin

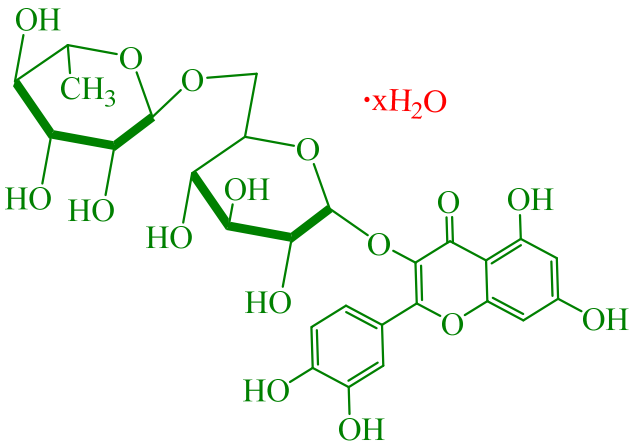


(-)-Epikatesin

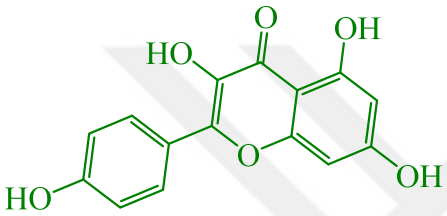
Flavonoller:



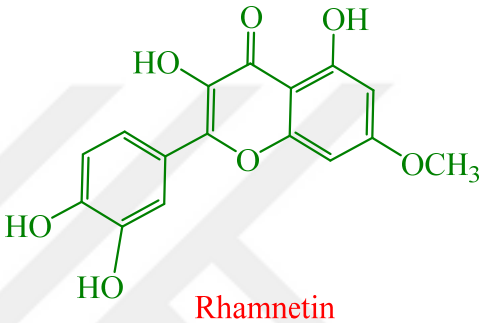
Kuersetin



Rutin Hidrat

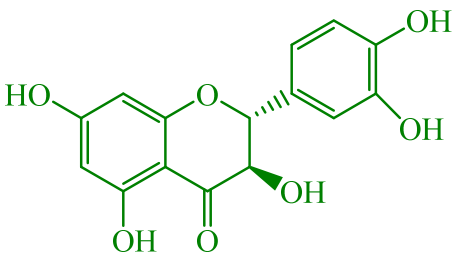


Kaemferol

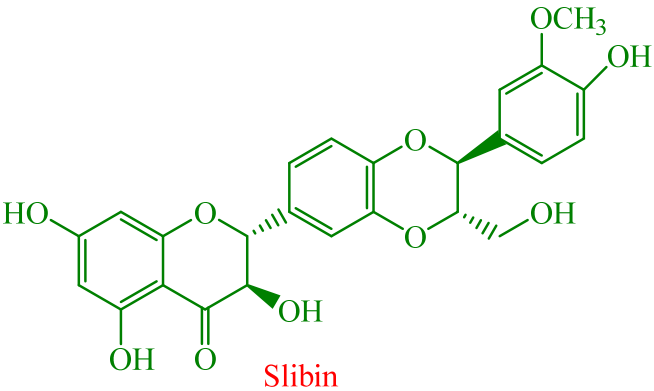


Rhamnetin

Dihidroflanoller :

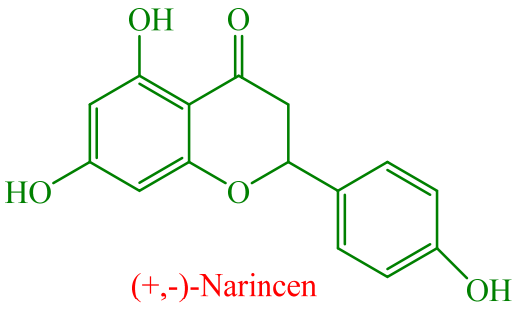


Taksifolin

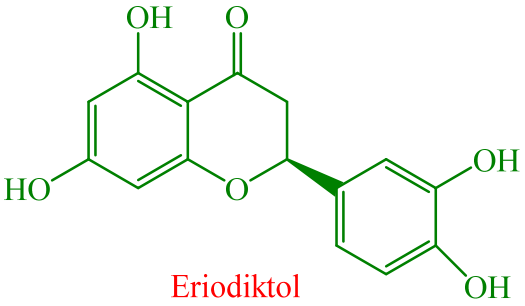


Slibin

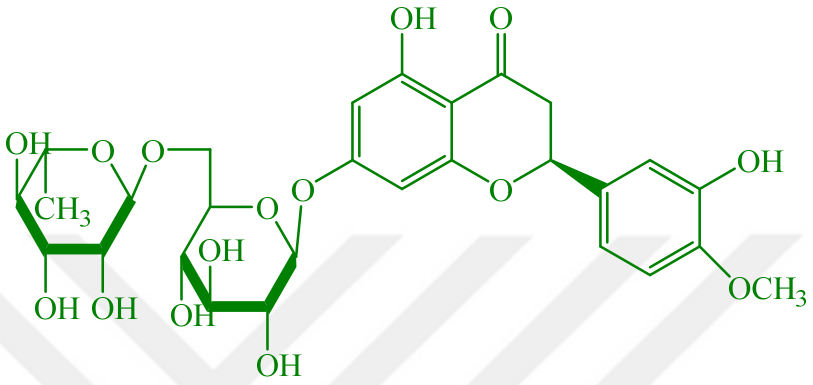
Flavanonlar :



(+,-)-Narincen

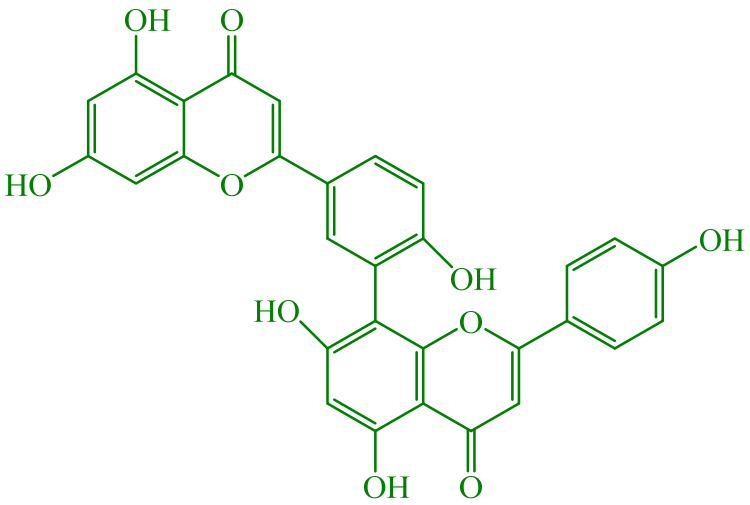


Eriodiktol



Hesperidin

Biflavonoidler :



Amentoflavon

Şekil 1.9.2.1 Flavonoid çeşitleri

Bitkilerden elde edilen bir antikanser bileşiği olan flavonoller sınıfından kuersatini bu tez çalışmasında kullandık. Bizim amacımız suda çözünmeyen kuersetini çözünür hale getirmektir.

Bunun için suda çözünen kaliksarenler sentezlenerek konuk-konak türü kompleksleşmesi incelendi.

1.9.2. Flavonoidlerin Etki Alanları

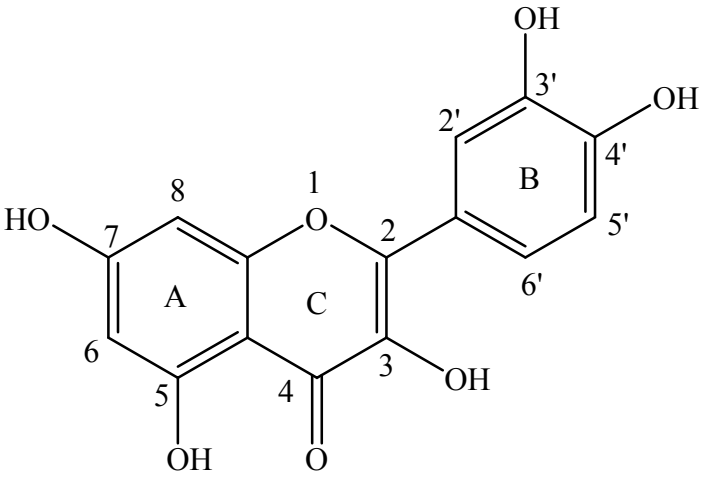
Flavonoidler insan sağlığı için birden çok olumlu etkileri olduğu bulunmuştur. Bunlar; antiviral (Pikulski ve Brodbelt, 2003), iltihap önleyici (Shivji ve ark., 1996), kolesterol düşürücü (Santos ve ark., 1999), antimutagenik (Yamada ve Tomita, 1994), antialerjik (Matsuo ve ark., 1996), antibakteriyel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

Flavonoidlerin, etki mekanızmaları;

Flavonoidler, Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), Singlet oksijeni ($^1O_2$) ve hidroksil radikalini ($^{\cdot}OH$) etkisini yok etmektedir (Husain ve ark., 1987; Robak ve Gryglewski, 1988; Bors ve ark., 1990; Morel ve ark., 1993). Alkoksil radikalini ($RO^{\cdot}$) ve peroksil radikalini ($ROO^{\cdot}$) flavonoidler yakalar, lipid peroksil ($LOO^{\cdot}$) 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 aşağıdaki şekilde olmaktadır.



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



Şekil 1.9.2.1. Flavonoidlerin biri olan kuersetinin yapısı

B halkasında bulunan o-dihidroksi (kateşol) grubu radikalların hedef kısmıdır.

C halkasında bulunan 4-okzo grubuyla 2,3 çift bağı elektron delokalizasyonu için uygundur.

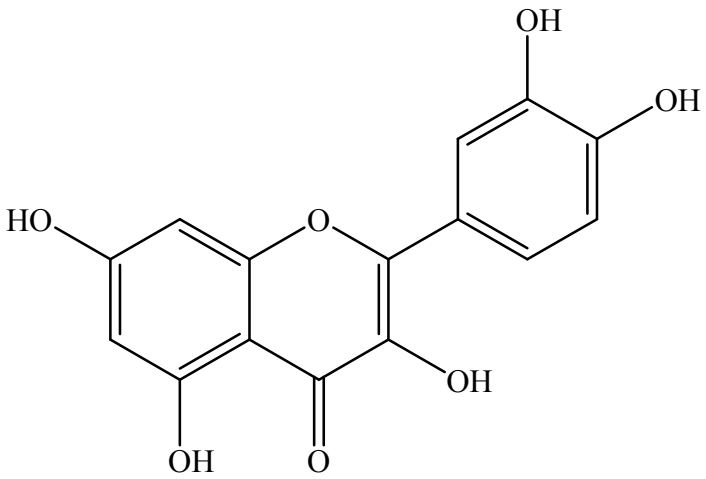
A ve C halkasında bulunan 3 ve 5 hidroksil grupları ise maksimal radikal tutma için uygundur.

Burada bahsettiğimiz üç fonksiyonel grubunda kuersetinde görebiliriz. Bu üç gruba sahip olan flavonoidler maksimum aktivite göstermektedir (Ratty ve Das, 1988).

1.9.3. Kuersetin

Bir flavonoid olan kuersetin bitkilerde, özellikle meyve ve sebzelerde yüksek oranda bulunur (Manach ve ark., 2004). Başta turpgiller, elma, domates, yaban mersini ve üzüm olmak üzere farklı bitkilerde ve bir çok besinde bulunmaktadır (Kelly, 2011). Bitkiler içinde yüksek oranda kuersetin bulunduranların başında soğan gelmektedir. Diyetle alınan kuersetin maddesindeki, miktar ve glikozit bağları farklıdır. Yani fenolik gruplara bağlı, şeker grubu bir veya daha fazla olabilir. Flavonoidlerin yapısındaki şeker gruplarının sayısı ne kadar çok olursa kuersetinin sudaki çözünürlüğü o oranda artmaktadır (Moon ve ark., 2008).

Kuersetin, flavonoidlerden flavon grubuna ait yapıdır. (3,3',4',5,7-pentahidroksflavon) olarak isimlendirilir. Kuersetinin yapısında 3,3',4' ve 5,7 karbonlarda –OH grubu bulunmaktadır.



Şekil 1.9.3.1 Kuersetinin yapısı

Kuersetin normal hücreler için az toksik veya toksik değildir. Oysa kanser hücreler için toksik etki gösterir. Fakat hem kuersetinin antikanser etkisini meydana getirmek, hem de hedeflenen dokuya daha çabuk erişmesini sağlamak için yeni araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Kuersetinle yapılan çalışmalarda kullanılan nanopartiküller ile antikanser etkisini artırmak, biyoyararlanımının artması ve kullanılan dozun azaltılması gibi sonuçlara neden olmuştur (Moretti ve ark., 2016; Suksiriworapong ve ark., 2016). Ayrıca kuersetin türevlerinin elde edilmesi ile hem toksisitenin azalabileceği hem de etkinliğin ve biyoyararlanımının artırılabileceğini ortaya konmaktadır (Chen ve Lin, 2015; Ravishankar ve ark., 2015).

1.9.3.1.Kuersetin bileşiğinin fiziksel özellikleri

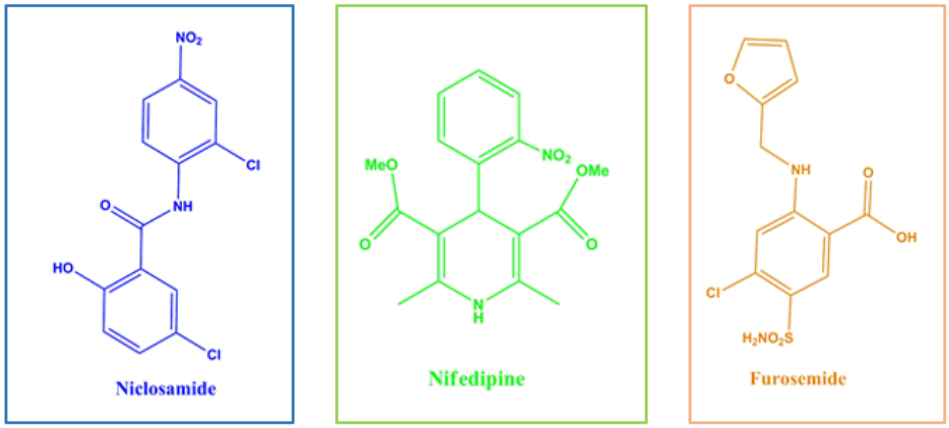
Kuersetinin kapalı moleküler formülü ; $C_{15}H_{10}O_7$ dir. Moleküler ağırlığı 302.24 g/mol dür. Erime noktası 314 ^{0}C olup içerisinde bulunan atomlar yüzde miktarı % 65,19 C, % 3,34 H dir ve ≥ 95 saflıktadır. Ayrıca uv spektroskopisinde maksimum 258 ve 380 nm dalga boyu vermektedir. Etanol,metanol ve aseton gibi çözücülerde çözünmektedir. Suda ise hemen hemen hiç çözünmemektedir. Kuersetinin görünümü katı toz halinde olup hardal sarısı renktedir. Saklama koşulları ise güneş ışığından uzak tutulmalı ve buz dolabında +4 ^{0}C'de muhafaza edilmelidir (Stringer ve ark., 2001).

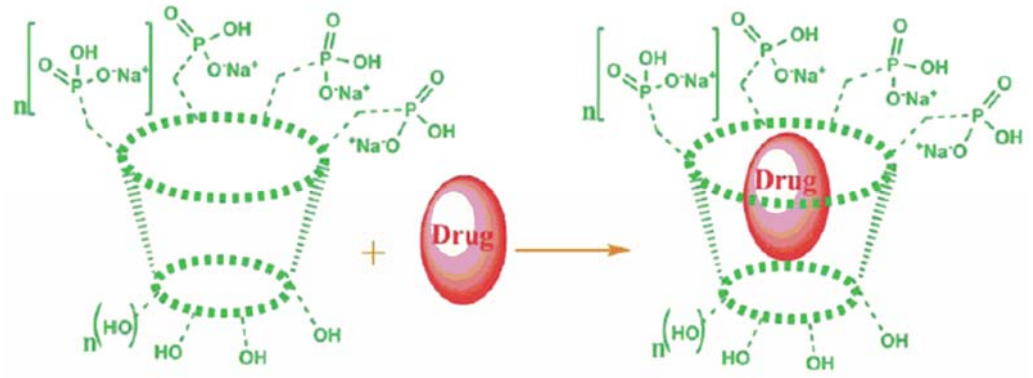
Bir flavon bileşiği olan kuersetin doğada bitki çayları olarak bilinmekte olan bitkilerin yapraklarında, saplarında ve çiçeklerinde bulunur (Markham, 1982; Karadağ ve Dölen, 1997). Bu bitki çayları eczacılığın farklı alanlarında(Knekt ve ark., 1996; Garcia-Closas ve ark., 1998) biyokimyada (Dean ve ark., 1966) ve gıda kimyasında (Miller ve Schreier, 1985) kullanılmaktadır. Kuersetin anti oksidan özellikleri bulunan bir bitki pigmetidir. Bu pigmet

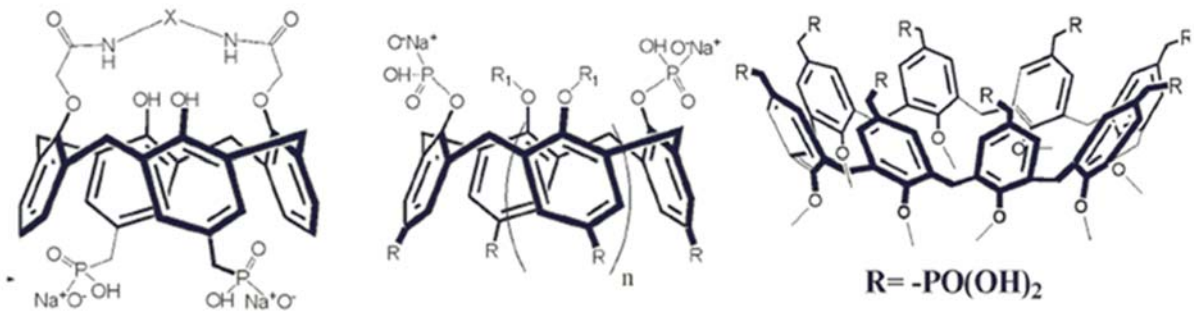
hücrelerin kansere dönüşmesini geiktiren ve kötü kolesterolü okside olmasını engelleyebilir. Ayrıca kuersetin maddesi kalp hastalıkları, akciger kanseri riskini minimize etmektedir (Hertog ve ark., 1993).

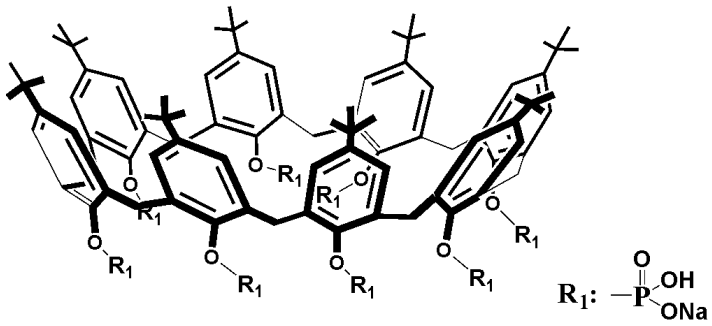
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Yılmaz ve ark tarafından yapılan bir çalışmada (Bayrakcı ve ark., 2011b; 2011a) nifedipin, niklosamit ve furosemit gibi bir ilaç olan bileşiklerin sudaki çözünürlüğü çok azdır. Bu bileşikleri konuk-konak türü kompleks yapabilen ve suda çözünen fenolik birimlerin para kısmından ve fenolik-O dan foksiyonlu olan kaliks[4]aren fosfonatları kullanarak bu ilaçların suda çözünürlüğünü artırmayı başarmışlardır. **(Şekil 2.2.)**



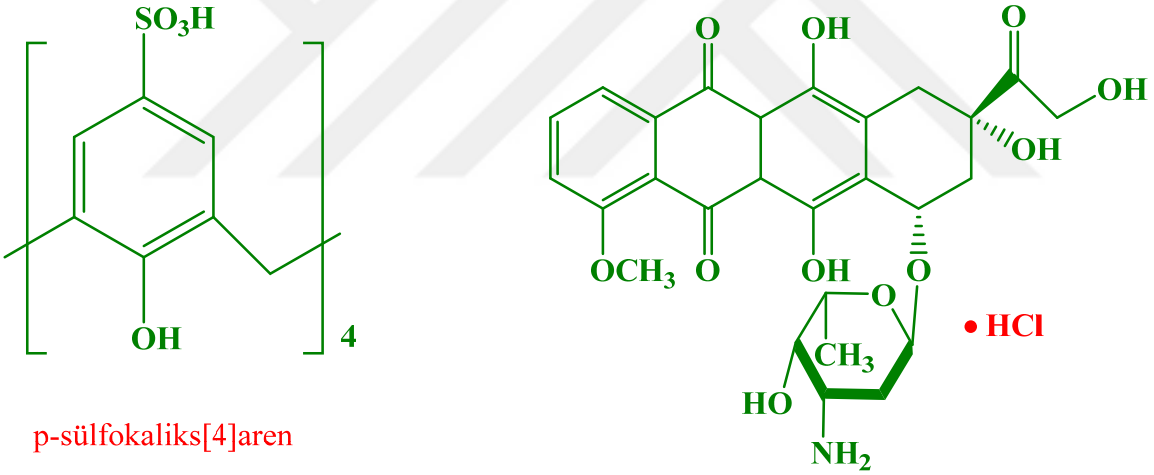






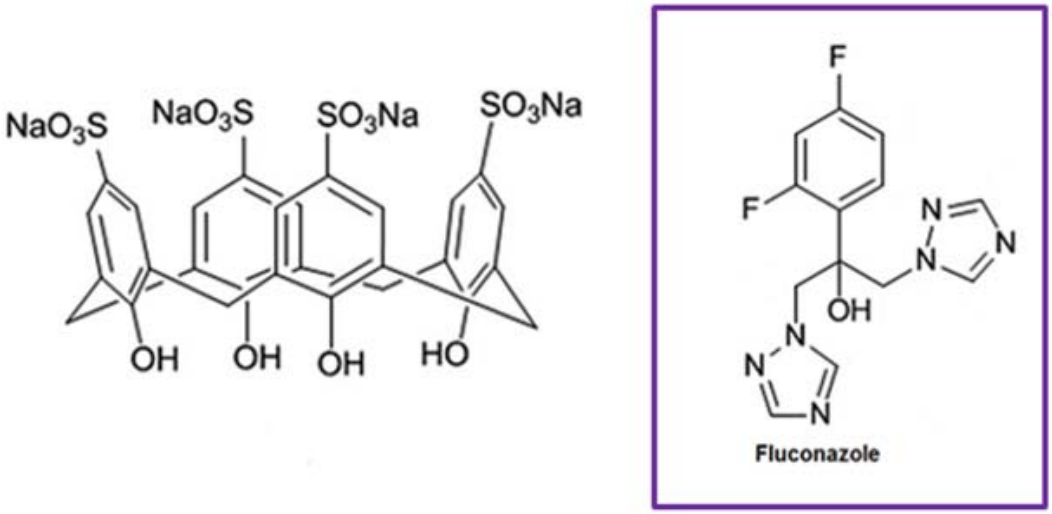
Şekil 2.2 Kaliksaren ile ilaç molekülü arasında gerçekleşen konuk-konak kompleks

Wang ve ekibinin yapmış olduğu bir çalışmada suda çözünme özelliği gösteren para sülfonatokaliks[4]aren ile doksorubisin ilaç molekülü ile kompleksleşme çalışması yapmışlardır. Doksorubisin kanser kemoterapisinde çok yoğun olarak kullanılmaktadır. Doksorubisin ile p-sülfonatokaliks[4]aren arasında konak-konuk türü kompleksleşme meydana getirmişler ve doksorubisin ilaçın kontrollü olarak salınımını incelemişlerdir (Wang ve ark., 2011). **(Şekil 2.3)**



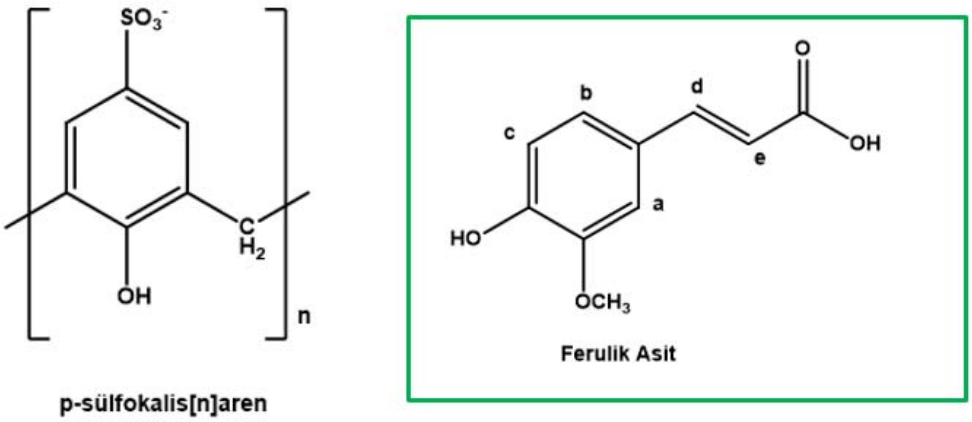
Şekil 2.3 p-Sülfonatokaliks[4]aren ile Doksorubisin taşınımı

Sülfolama işlemi kaliksarenleri suda çözünür konumuna getirmek için en etkilli yöntemlerden biridir. Normalde suda çözünmeyen molekülleri çözünür hale getirmek için sülfokaliksarenler kullanılmıştır. Abranches ve ark yapmış oldukları bir çalışmada suda çok az çözündüğü bilinen antifungal bir bileşik olan flukonazolu sülfokaliksarenler kullanarak çözünürlüğünü artırmışlardır. Bunun yanında da bu maddenin daha etkili bir şekilde kullanılmasını şağlamışlardır (Abranches ve ark., 2015). **(Şekil 2.4.)**



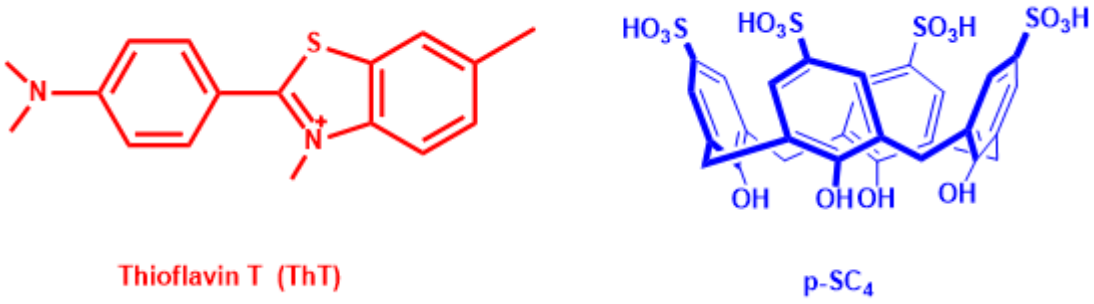
Şekil 2.4 Flukonazol ve p-Sülfokaliks[4]arenlerin Yapısı

Chao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Ferulik asid (FA) ile sülfokaliks[n]arenler (SCX, n: 4,6,8.) komplekslerini hazırlamışlardır. Sonrasında hem çözelti içinde hemde katı halde floresans spektroskopisi kullanarak ve sentezlemiş oldukları yeni kompleksin yapısını çeşitli teknikler kullanarak (ATR-FTIR, ^{1}H-NMR) ve ayrıca AFM, DSC spektroskopik teknikler ile karekterize etmişlerdir. FA ile SCX'in kompleksleri çeşitli pH'larda (pH: 3.0, 6.5, 8.0) çalışmışlar ve mol oranın stokiyometrik olarak 1:1 olarak bulmuşlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre floresans özellik gösteren FA'nın florerans özelliğinde önemli bir azalma olduğunu belirlemişlerdir. (**Şekil 2.5)** Elde ettikleri yeni kompleks sayesinde fotostabilite ve FA'nın termal özelliklerinin yanı sıra antioksidan aktivitesinin arttığını saptamışlardır (Chao ve ark., 2017).



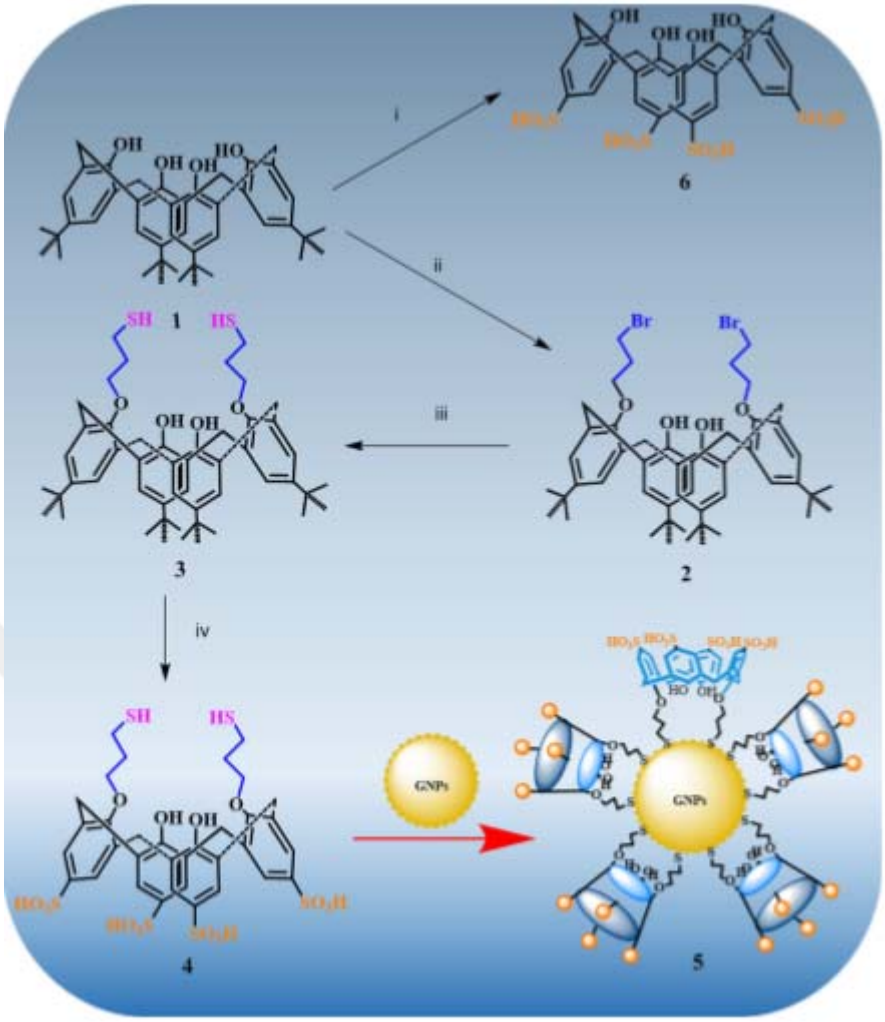
Şekil 2.5. Ferulik asit **ve** p-Sülfokaliks[n]arenlerin yapısı

2018 yılında Saravanan ve arkadaşları yaptıkları Şekil 2.6'deki çalışmada sülfokaliks[4]aren(p-SC4) ile Tioflavin T kompleksini yapmışlardır. Bu çalışma için emisyon, absorpsiyon, elektrokimyasal, ROESY ve ^{1}HNMR teknikleri kullanılarak yapıları incelenmiştir. Oluşturdukları kompleksin Tioflavin kaliksaren T kompleksleşme mol oranının 1:1 olduğu bulmuşlardır ve ThT'nin kapsüllenmesi için yaptıkları bu çalışmada *p*-sülfokaliks[4]arenin bu tarz moleküller için iyi bir kapsülleme aracı olduğunu belirtmişlerdir (Saravanan ve ark., 2018).



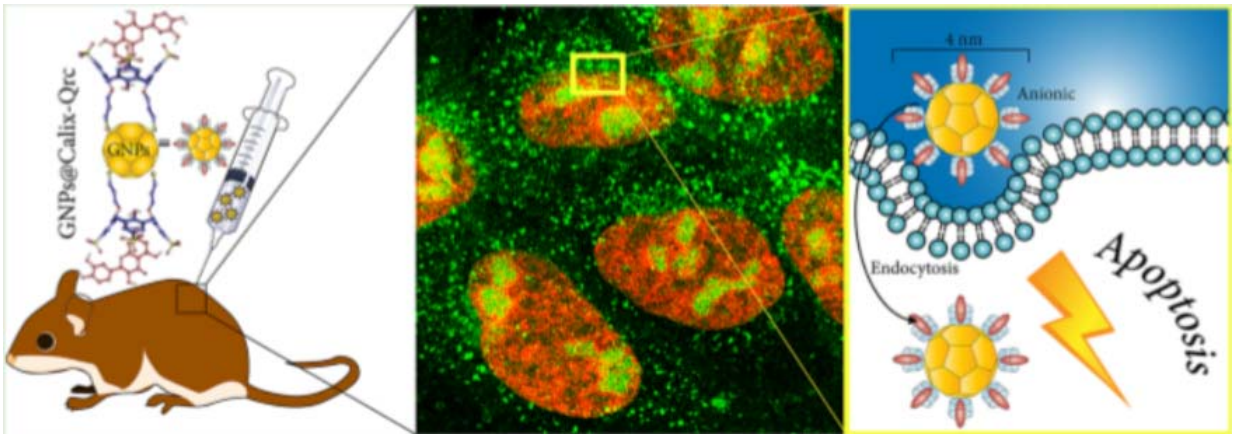
Şekil 2.6. Tioflavin T ve *p*-sülfokaliks[4]arenin (p-SC4)

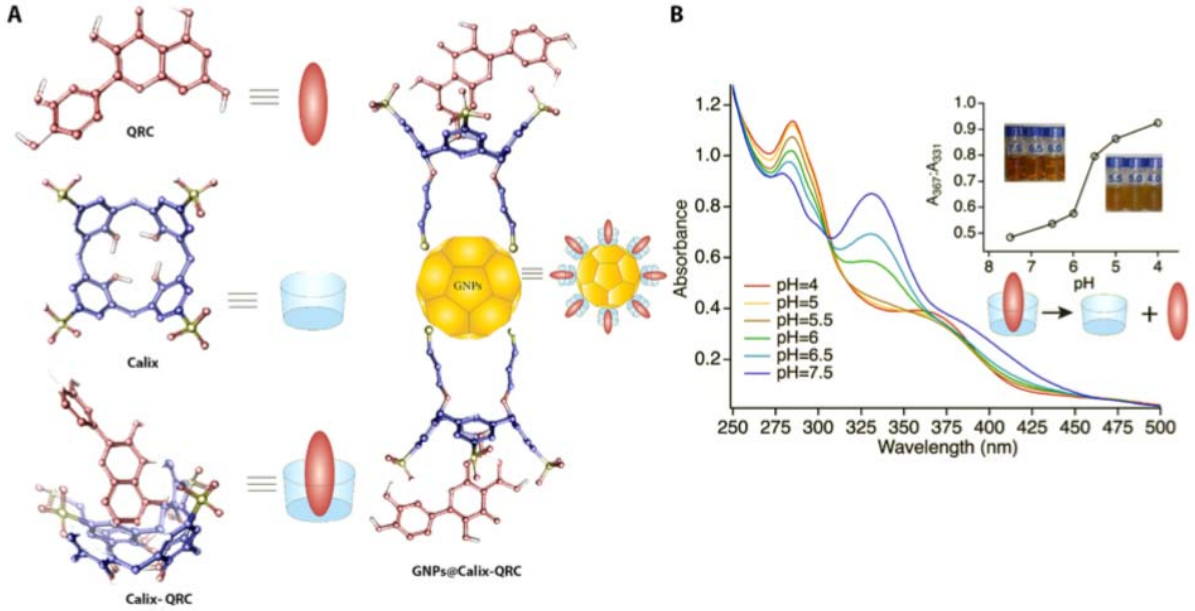
Yılmaz ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yaptıkları **Şekil 2.7.**'deki çalışmada kaliks[4]aren bileşiğinden dibrom türevini elde edilerek uygun şartlarda tiyoüre ile bileşiğin SH grubunu oluşturmuşlar. Sonrasında bileşiğin suda çözünebilmesi için ipso sülfolama yöntemiyle sülfolamışlardır. SH grubunun AuNP'lerle kolay bağlanmasından yaralanarak elde ettikleri suda çözünen kaliks[4]aren türevini AuNP'le etkileştirmişlerdir. Bu elde ettikleri AuNP kaliks[4]aren bileşiğini uygun şartlar oluşturarak kuersetin bileşiği yüklenmiş ve incelemelerini yapmışlardır. Ayrıca kaliks[4]aren bileşiği de ipso sülfolama yöntemiyle sülfolanarak kuersetin bileşiği ile kompleks yapılmıştır. Bu işlem AuNP kaliks[4]aren kuersitin bileşiğiyle karşılaştırma yapmak amacıyla sentezlenmiştir. Elde ettikleri materyallerin UV, ^{1}H-NMR, FTIR, gibi spektroskobik yöntemler ve TEM, DSC tekniği ile yapılarını aydınlatmışlardır.



Şekil 2.7. Kaliks[4]aren AuNP 'nin sentezi

Sentezlemiş oldukları AuNP kaliks[4]aren kuersetin kompleksinin farklı pH'larda salınım çalışmalarını yapmışlardır. Bu yaptıkları çalışmada pH 6.5-4.0 de kompleks yapan kuersetin bileşiğinin salındığını oysa fizyolojik pH da (7.5) suda çözündüğünü gözlemlemişlerdir. Kanser hücresinin pH'sının 6.5-6.0 civarında olduğu bilinmektedir dolayısi ile bu kompleks kanser hücreye ulaştığı anda kopleks yapmış olduğu kuersetin bileşiğini salarak kanserli hücreyi öldürmektedir. Bu durum *in vivo* ve *in vitro* çalışmaları ile desteklenmiştir. (Yilmaz ve ark., 2019).





Şekil 2.8. Kuersetin, kaliks[4]aren kuersetin ve AuNP kaliks[4]aren kuersetin bileşiklerinin farklı pH'lardaki etkisi

3. MATERYAL VE YÖNTEM

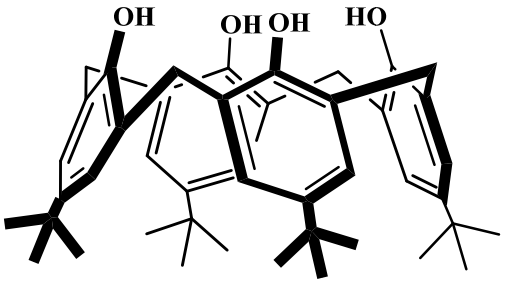
Gallenkamp cihazı ile erime noktası tayin edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapısı 400 MHz Varian NMR spektrometresi ile ^{1}H NMR spektrumları $CDCl_3$ ve DMSO ile çözücülerin de alındı. Sentezlenen bileşiklerin FTIR spektrumları Bruker Vertex ATR-FTIR spectrometer ile kaydedildi. UV/Vis spektrumları Shimadzu UV-1700 spektrofotometresi ile alındı. Floresans spektrumları Perkin Elmer LS 55 spektrometresi ile kaydedildi.

Sentezler İTK (Kieselgel 60 F254 (Merck)) ile izlendi. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su arıtma cihazıyla saflaştırılan saf su ile hazırlandı. Sentezlerde kullanılan başlangıç materyalleri ve reaktifleri analitik saflıkta Sigma, Merck veya Aldrich firmalarından temin edilerek kullanıldı.

3.1.Kimyasal Sentezler ve Karakterizasyon

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

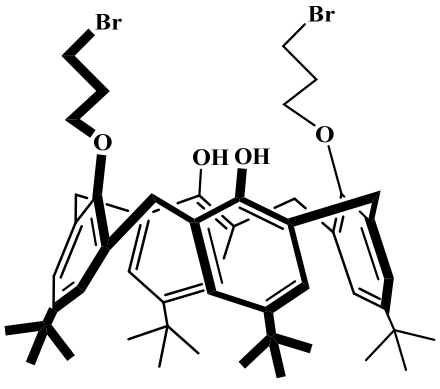
1 L‟lik iki boyunlu balona, 100 g (0.665 mol) *p-ter*-bütilfenol ve 62.3 mL (0.83 mol) %37‟lik formaldehit alınarak üzerine 1.2 g (0.03 mol) NaOH ilave edildi. Reaksiyon mantolu ısıtıcıda sıcaklığı 115-120^{o}C'ye sabit tutularak ksilol cihazı takılı bir geri soğutucu sisteminde azot gazı altında 2-2.5 saat kaynatıldı. Reaksiyon sonrasında sarı katı bir kütle elde edildi. Sonrasında karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Üzerine 900-1000 mL difenil eter ilave edilerek karışım 1 saat oda sıcaklığın da karıştırılır. Sonrasında Ksilol cihazı takılarak ortama azot gazı verilerek ve kaynatılarak reaksiyon ortamında oluşan suyun uzaklaştırılması işlemi yapıldı.. Su çıkış işlemi tamamlandıktan sonra ksilol cihazı çıkarılarak geri soğutucu takıldı. Karışım 2-2.5 saat kaynatıldı. Sonrasında reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutulur. Üzerine 1L etil asetat ilave edilir. 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çökme işleminin tamamlanması beklenir. Oluşan sarımsı çökelek süzülüp iki kez 50 mL etil asetatla, bir kez 200 mL asetik asitle ve en son su ile yıkandı. Kurutulan 66.5 g (% 62) ham ürün tolüen ile kristallendirme yapılarak 61.6 g parlak, sarımsı kristal yapıda, erime noktası 346^{o}C (lit. 344-346^{o}C) olan başlangıç maddesi **1** elde edildi. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.20 (s, 36H, *But*), 3.45 (d, 4H, Ar*CH*$_2$Ar), 4.25 (d, 4H, Ar*CH*$_2$Ar), 7.05 (s, 8H, *ArH*), 10.35 (s, 4H, *OH*).



[1]

3.1.2. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren [2] (Li ve ark., 1999)

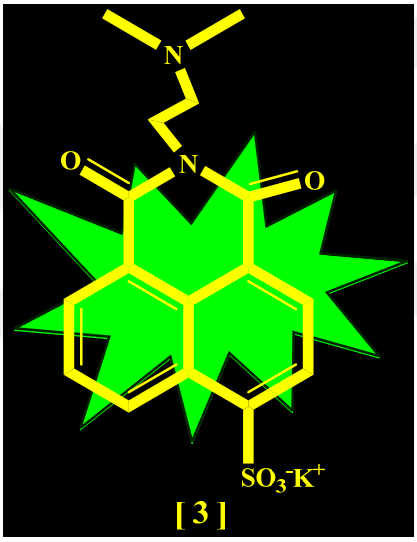
500 mL'lik balon içerisine 5 g (7.71 mmol*) p-ter*-bütil-kaliks[4]aren tartılarak 200 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Üzerine 2.66 g (19.29 mmol) K_2CO_3 ilave edilerek geri soğutucu altında 30 dakika karıştırıldı. Sonra bu karışıma 7.86 mL (14.4 mmol) 1,3-dibrompropan eklenerek 24 saat kaynatıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı süzüldü ve evaparotörde çözücünün tamamı uzaklaştırıldı. Kalan katı kısıma metanol ilave edilerek çöktürme işlemi yapılarak süzülüp kurutuldu. CH_2Cl_2/MeOH'den kristallendirildi. Bileşik **2** % 75 verimle elde edildi. Erime noktası 285-287 ^oC. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.00 (s, 18H, But), 1.29 (s, 18H, But), 2.51 (q, 4H, *J*=6.2 Hz, CH_2), 3.35 (d, 4H, *J*=12.7 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 4.05 (t, 4H, *J*=6.2 Hz, CH_2), 4.15 (t, 4H, *J*=6.2 Hz, CH_2), 4.28 (d, 4H, *J*=12.7 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 6.90 (s, 4H, Ar*H*), 7.05(s, 4H, Ar*H*), 7.70 (s, 2H, *OH*).



[2]

3.1.3. 3-*N,N*-dimetiletil 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu [3]

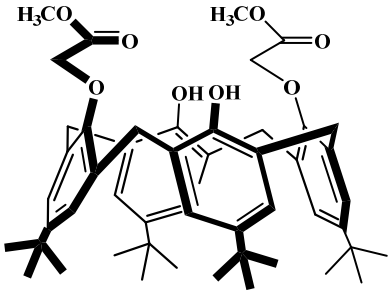
100 mL'lik balon içerisine 0.3 gram (0.9 mmol) 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu konuldu. Üzerine çözücü olarak 20 mL saf su ilave edildi. Geri soğutucu altında yaklaşık 1 saat kaynatıldı. Daha sonra oda sıcaklığına kadar soğutuldu sonra üzerine 0.16 mL (1.23 mmol) N,N-dimetiletilendiamin ilave edildi. Geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Çözücünün tamamı uzaklaştırıldı. Eter içerisinde yıkandı. Ürün **3** % 95 verimle elde edildi. ^{1}H NMR (DMSO) δ (ppm): 2.24 (s, 6H, –N(CH_3)$_2$), 2.55 (t, 2H, *J*=6.74 Hz -CH_2-) 4.15 (t, 2H, *J*= 5.8 Hz -CH_2-N), 7.82-7.90 (m, 1H, Ar*H*), 8.22 (d, 1H, *J*=7.65 Hz Ar*H*), 8.44-8.49 (m, 2H, Ar*H*), 9.2 (d, 1H, *J*=8.83 Hz Ar*H*)



[3]

3.1.4. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren [4] (Collins ve ark., 1991)

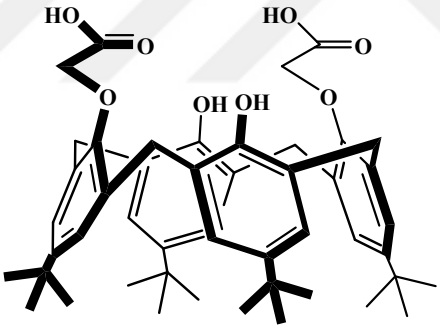
5 g (7.71 mmol) *p-ter*-bütilkaliks[4]aren ve 1.29 g (9.4 mmol) potasyum karbonat 250 mL aseton içerisinde 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra 1.48 mL (16.19 mmol) metilbromasetat ilave edildi ve kaynatılarak karıştırıldı. Deneyin kontrolü İTK ile takip edilerek reaksiyon sonlandırıldıktan sonra karışım süzüldü, süzüntünün çözücünün büyük bir kısmı evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalan kısım 0.2N lik HCl ile çöktürüldü ve saf su ile yıkandı. Kalan katı etanol içerisinde kristallendirildi. Saf ürünün **4** % 65 verimle, E.n. 180-182 ^{o}C (lit. 182-184 ^{o}C,). IR: 3430 cm^{-1}(OH), 1755 cm^{-1}(C=O). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.98 (s, 18H, *But*), 1.28 (s, 18H, *But*), 3.35 (d, 4H, *J*=14.6 Hz, ArCH_2Ar), 3.85 (s, 6H, -OCH_3), 4.45 (d, 4H, *J*=14.6 Hz, ArCH_2Ar), 4.55 (s, 4H, -OCH_2-), 6.80 (s, 4H, Ar*H*), 6.98 (s, 2H, -O*H*), 7.05 (s, 4H, Ar*H*).



[4]

3.1.5. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dihidroksikarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren [5] (Lee ve ark., 2015)

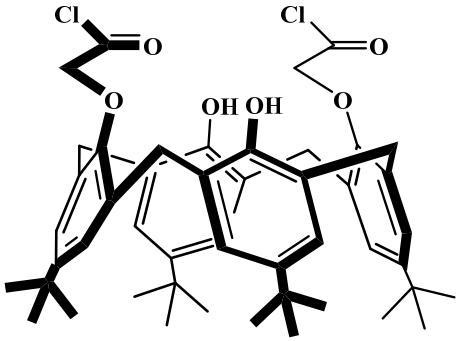
500 mL'lik balon içerisine 5 g (6.3 mmol**) 4** nolu bileşik 200 mL etanol içerisinde çözüldü. Üzerine KOH ''ın sulu çözeltisi ilave edilerek 8 saat kaynatıldı. Sonra çözücü büyük bir kısmı evaporatörde uzaklaştırıldı ve kalan kısım 0.2 N HCI çözeltisi ile çöktürüldü. Daha sonra süzüldü ve saf su ile yıkandı. % 93 verimle **5** nolu bileşik elde edildi. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.15 (s, 18H, *But*), 1.25 (s, 18H, *But*), 3.42 (d, 4H, *J*=13.8 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 4.20 (d, 4H, *J*=13.8 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 4.70 (s, 4H, -OCH_2), 7.00 (s, 4H, Ar*H*), 7.15 (s, 4H, Ar*H*).



[5]

3.1.6. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-diklorokarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]are [6] (Collins ve ark., 1991)

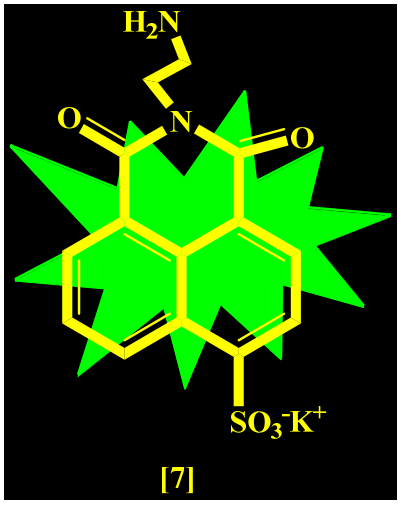
0.7 g (0.92 mmol) *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin diasit türevi **5** nolu bileşik alınarak 35 mL benzen de çözüldü. Üzerine 4.5 mmol tiyonilklorür ilave edildi ve 3.5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra çözücünün tamamı vakum altında destile edildi ve daha fazla saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.



[6]

3. 1.7. 3- aminoetil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu [7]

100 mL balon içerisine 1 gr (3.16 mmol) 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu, 20 mL saf su ilave dilerek oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Üzerine 0.967 mL (15.8 mmol) etilendiamin ilave edildi. Daha sonra 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün tamamı ortamdan uzaklaştırıldı ve daha sonra etanol ile yıkandı. Ürün **7** % 85 verimle elde edildi. ^{1}H NMR (DMSO) δ (ppm): 4.01 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz -CH_2-N-), 4.08 (t, 2H, *J* = 7.08 Hz -CH_2-N-), 7.75- 7.8 (m, 1H, Ar*H*), 8.11-8.15. (m, 1H, Ar*H*), 8.25-8.39 (m, 2H, Ar*H*), 9.09-9.2 (m, 1H, Ar*H*)

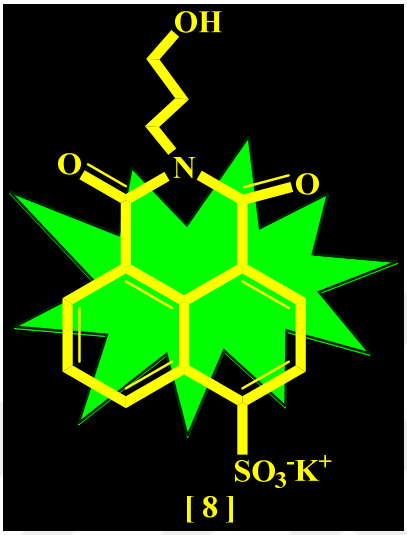


[7]

3.1.8. 4-hidroksi propil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu [8]

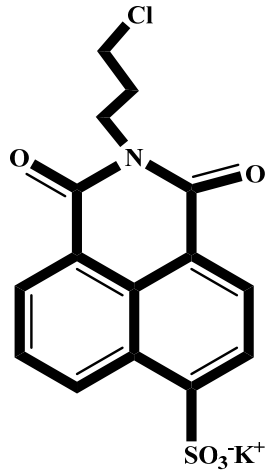
100 mL'lik balon içerisine 1 gram (3.2 mmol) 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu tartılarak balon içerisine alındı. Üzerine çözücü olarak 20 mL destile su ilave edildi. Geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Daha sonra oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Üzerine 1.2 mL

(16 mmol) 3-amino-1-propanol ilave edilerek geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Saflaştırma işlemi için çözücünün tamamı uzaklaştırıldı. Metanol içerisinde yıkama işlemi yapıldı. Ürün **8** % 75 verimle elde edildi. ^{1}H-NMR (DMSO) δ (ppm): 1.74-1.84 (m, 2H, –C-CH_2-C) , 3.48 (t, 2H, *J*=4.31 Hz -CH_2-N-), 4.06-4.11 (m, 2H, -CH_2-O-), 4.51 (s, 1H -O*H*), 7.88 (d, 1H *J*=7.46 Hz Ar*H*), 8.22 (d, 1H, *J*= 7.65 Hz Ar*H*), 8.41-8.48 (m, 2H, Ar*H*), 9.21 (d, 1H, *J*=8.63 Hz Ar*H*)



3.1.9. 4-kloropropil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu [9]

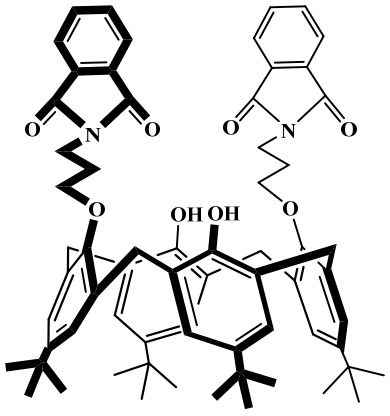
100 mL' lik balon içerisine 1.17 gram 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu tartılarak balon içerisine alındı. Üzerine çözücü olarak 20 mL destile su ilave edildi. Geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Daha sonra 0.577 gram (4.44 mmol) 3-kloropropilamin hidroklorik tuzu 10 mL saf su içerisinde çözülerek damla damla balona ilave edildi. Daha sonra 0.350 mL %25 amonyak çözeltisi ilave edildi. Yaklaşık 30 saat geri soğutucu altına kaynatıldı. Çözücünün tamamı ortamdan uzaklaştırıldı. Kalan katı madde metanol içerisinde yıkama işlemi yapıldı. Saf ürün **9** %75 verimle elde edildi. ^{1}H NMR (DMSO) δ (ppm): 1.77-1.83 (m, 2H, *J*=3.6 Hz C-CH_2-C), 3.46-3.50 (m, 2H, –CH_2-N), 4.06-4.10 (m, 2H, –CH_2-Cl) 7.88 (d, 1H, *J*=7.03 Hz Ar*H*), 8.22 (d, 1H, *J*=7.09 Hz Ar*H*), 8.43-8.5 (m, 2H, Ar*H*), 9.2 (d, 1H, *J*=5.55 Hz Ar*H*)



[9]

3.1.10. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-ftalimidopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren [10] (Chrisstoffels ve ark., 1999)

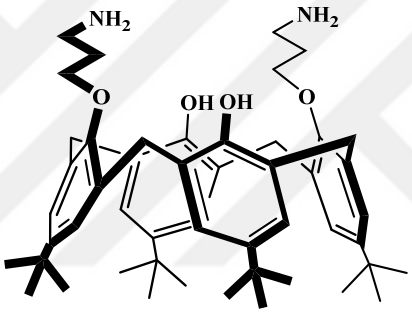
4.5 g (6.9 mmol) *p-ter*-bütil-kaliks[4]aren, 3.88 g (14.47 mmol) N-(3-bromopropil)ftalimid, 1.14 g (8.2 mmol) K_2CO_3 ve 2 g (12 mmol) KI üzerine 100 mL kuru asetonitril ilave edilerek 60 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Sonra çözücünün büyük bir kısmını evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalan kısım 0.2N HCl asit eklenerek su ile çöktürüldü. Daha sonra çöken kısım süzülerek önce saf suyla sonra metanol ile yıkandı ve bileşik **10** % 78 verimle sentezlendi. Erime noktası 303 ^oC dir. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.98 (s, 18H, *But*), 1.3 (s, 18H, *But*), 2.45 (q, 4H, *J*=6.4 Hz, -CH_2-), 3.35 (d, 4H, *J*=12.3 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 4.1 (t, 8H, *J*=6.4 Hz, OCH_2, NCH_2), 4.3 (d, 4H, *J*=12.3 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 6.80 (s, 4H, Ar*H*), 7.05 (s, 4H, Ar*H*), 7.49 (s, 2H, O*H*), 7.6 (s, 4H, Ar*H*), 7.75 (s, 4H, Ar*H*).



[10]

3.1.11. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-aminopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren [3] (Chrisstoffels ve ark., 1999).

2.5 g (3.27 mmol), bileşik **10**'den alınarak 200 mL etanol içerisinde çözüldü ve üzerine 3.1 mL (63 mmol) NH_2NH_2 hidrat ilave edilir. 9 saat kaynatıldıktan sonra çözücünün tamamı ortamdan uzaklaştırıldı. Kalan katı madde 100 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü ve 100 mL su ilave edilerek 1 mL damla damla derişik NH_3 ilave edildi. Organik faz ayrılarak birkaç kez su ile yıkandı ve $MgSO_4$ ile kurutuldu. Daha sonra evaporatörde çözücü uzaklaştırıldıktan sonra bileşik **11** % 82 verimle elde edildi. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.98 (s, 18H, *But*), 1.29 (s, 18H, *But*), 2.15 (q, 4H, *J*=6.2 Hz, -CH_2-), 3.2 (t, 4H, *J*=6.2 Hz, CH_2), 3.35 (d, 4H, *J*=13.49 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 4.05 (t, 4H, *J*=6.2 Hz, CH_2), 4.25 (d, 4H, *J*=13.49 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 6.80 (s, 4H, Ar*H*), 7.05 (s, 4H, Ar*H*).

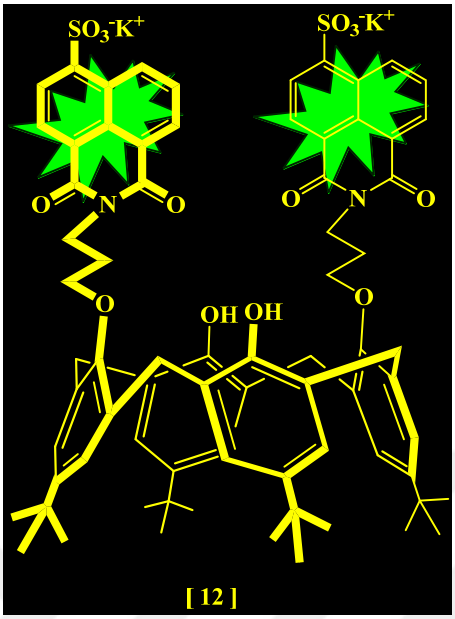


[11]

3.1.12. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-aminopropil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren [12]

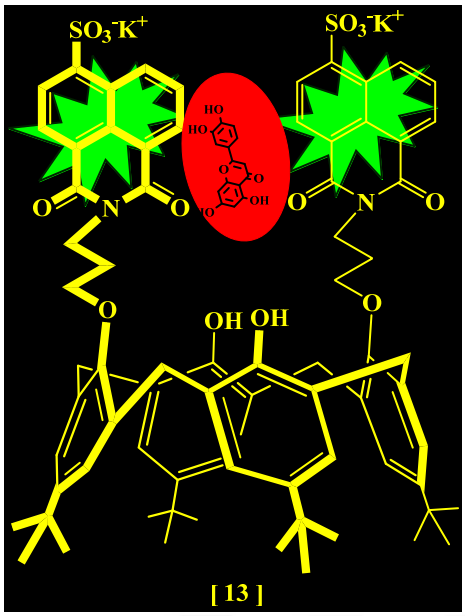
100 mL'lik balon içerisine 3 gram (0.39 mmol) **11** nolu bileşik ve 0.747 gram (2.36 mmol) 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu ilave edildi. Üzerine 20 mL DMF eklenerek 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra 1.5 mL % 25'lik amonyak çözeltisi eklenerek 80 ^{0}C 'de 90 saat ısıtıldı. Reaksiyon İTK ile takip edildi ve tepkime sonunda 100 mL aseton ve 3 mL saf su karışımı üzerine ürün üzerine damla damla madde eklenir. Oda sıcaklığında 30 dakika karıştırma işlemi yapılır. 45 μm HPLC filtresinden süzme işlemi yapıldı. Çözücü evapratörde uzaklaştırıldı ve katı sarı renkte bir ürün olan **12** nolu bileşik % 85 verimle elde edildi. ^{1}H NMR (DMSO) δ (ppm): 1.1 (s, 18H, *But*) , 1.16 (s, 18H, *But*), 2.36-2.48 (m, 4H, -C-CH_2-C-) , 3.39 (d, 4H, *J*=10.34 Hz Ar*CH*$_2$Ar), 4.01-4.04 (m,4H -CH_2-), 4.10-4.26 (m, 4H, Ar-

CH$_2$-Ar), 4.39 (t, 4H, *J*=7.43 Hz -CH$_2$-), 7.11 (s, 8H, Ar*H*), 7.76-7.86 (m, 2H, Naf Ar*H*), 8.15-8.22 (m, 2H, Naf Ar*H*) , 8.36-8.62 (m, 4H, Naf Ar*H*), 9.17-9.2 (m, 2H, Naf Ar*H*)



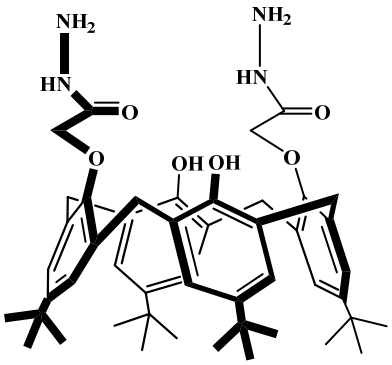
3.1.13. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-aminopropil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren kuersetin kompleksi 13 (Delrivo ve ark., 2012)

80 mg (0.0588mmol) **12** nolu bileşikten alınarak 5 mL saf su ve 5 mL aseton içerisinde çözülür ve çözeltinin pH'sı 7.4 olacak şekilde ayarlama yapılır. 17.78 mg kuersetin 5 mL aseton ile çözülür. Işık almayan bir kapta damla damla pH'sı ayarlanan maddenin üzerine ilave edilir. Ultrasonik banyoda 1 saat kadar etkileştirilir (karanlıkta ve inert atmosferde). Çözücü 45 ºC de vakum altında uçurulur. Ürün kısım bir petri kabına alınarak vakumlu etüvde sıcaklık 50 ^{0}C geçmeyecek şekilde karanlık bir ortamda kurutulur. ^{1}H NMR (DMSO) δ (ppm): 1.1 (s, 18H, *But*), 1.16 (s, 18H, *But*), 2.31-2.48 (m, 4H, -CH$_2$-), 3.48-3.35 (m, 4H, Ar*CH*$_2$Ar) , 3.99-4.13 (m, 4H, Ar*CH*$_2$Ar) , 4.24 (d, 4H, *J*=12.63 Hz Ar-*CH*$_2$-Ar), 4.33-4.52 (m, 4H, -CH$_2$-N), 6.18 (s, 1H, –OH), 6.42 (s, 1H, –OH), 6.89 (d, *J*=8.49 Hz Q-Ar*H*), 7.11 (s, 8H, Ar*H*), 7.53 (d, 1H *J*=10.26 Hz ArH$_Q$), 7.66 (s, 1H, ArH$_Q$), 7.9-7.74 (m, 2H, Naf ArH), -8.16-8.29 (m, 2H, Naf ArH) , 8.36-8.63 (m, 4H, Naf ArH), 9.18-9.27 (m, 2H, Naf ArH).



3.1.14. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27dihidrazinamitkarbonilmetoksi-26,28dihidroksi-kaliks[4]aren [14] (Bakunina ve ark., 2000)

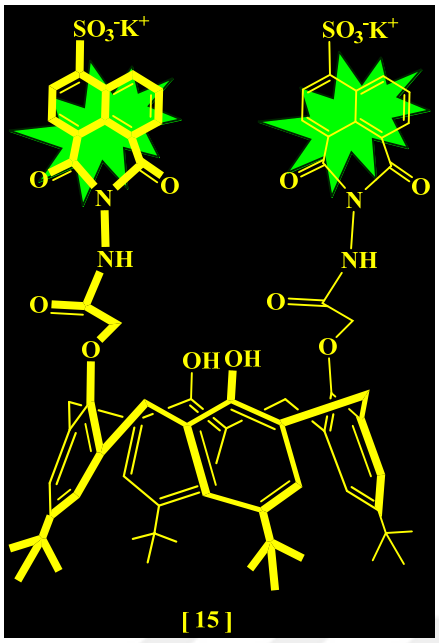
500 mL'lik tek veya çift boyunlu bir balon içine 2.29 gram (2.89 mmol) **4** nolu bileşik 1:1 oranıda Metanol:Toluen içerisinde çözüldü. Üzerine 1.7 mL (34.68mmol) %80'lik hidrazinmonohidrat ilave edildi. Geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Reaksiyon başlangıç maddesi ile İTK'da takip edilerek maddenin oluşumu izlenir. Maddenin oluşumu tamamlandıktan sonra evaparatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Sonrasında hekzan ile yıkama işlemi yapıldı. Ayrıca reaksiyon bitimi FT-IR spektroskopisinde 1755 cm^{-1} bulunan ester karbonil pikinin yok olması ve yerine 1684 'deki amid karbonil pikinin oluşmasıyla da anlaşılmaktadır. Ürün verimi: 0.72 gram, (%48); E.n: 330-333ºC FT-IR:1684 cm^{-1} (N-C=O). ^{1}H- NMR ($CDCl_3$): δ 0.97 (s, 18H, *But*), 1.24 (s, 18H, *But*), 2.15 (s, 4H, -N-NH_2) 3.35 (d, 4H, *J*= 12.6 Hz, Ar*C*H_2Ar), 4.45 (d, 4H, *J*= 12.6 Hz, ArCH_2Ar), 4.78 (s, 4H, -OCH_2CO), 6.85(s, 4H, ArH), 7.05 (s, 4H, ArH), 7.60 (s, 2H, O*H*), 9.6 (s, 2H, -NH-N-).



[14]

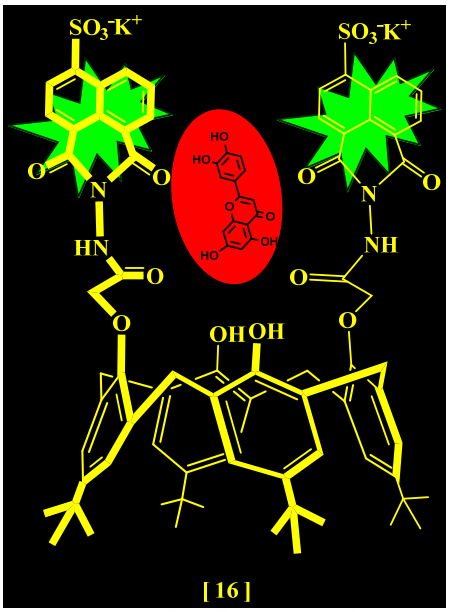
3.1.15. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(hidrazinamitkarbonilmetoksi-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu) -26,28dihidroksi-kaliks[4]aren [15]

100 mL'lik balon içerisine 0.3 gram (0.38 mmol) **14** nolu bileşik ve 0.718 gram (2.27 mmol) 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu ilave edildi. Çözücü olarak 20 mL DMF ile 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonrasında 1.5 mL % 25'lik amonyak çözeltisi eklenerek 80^0C 'de 90 saat ısıtıldı. Tepkime İTK ile takip edildi ve reaksiyon bittikten sonra saflaştırma işlemi için 100 ml lik beher içerisine 40 mL aseton ve içerisine 3 ml destile su bulunan çözeltiye ürün damla damla ilave edildi. 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken kısım ayrılır ve çözünen kısım eveparatörden vakum altında uzaklaştırılır. Sarı renkli %85 verimle **15** nolu bileşik elde edilir.^{1}H NMR (DMSO) δ (ppm): 1.1 (s, 18H, *But*), 1.16 (s, 18H, *But*), 3.35-3.52 (m, 4H, Ar-*CH*$_2$-Ar), 3.9-4.32 (m, 4H, Ar-CH$_2$-Ar), 4.39-4.94 (m, 4H, -CH$_2$-), 7.14 (s, 8H, Ar*H*), 7.8 (t, 2H, *J*=15.84 Hz Naf Ar*H*), 8.2 (d, 2H, *J*=7.45 Hz Naf Ar*H*), 8.38-8.43 (m, 4H, Naf Ar*H*), 9.2 (d, 2H, *J*=8.60 Hz Naf Ar*H*).



3.1.16. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(hidrazinamitkarbonilmetoksi-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu) -26,28dihidroksi-kaliks[4]aren kuersetin kompleksi [16] (Delrivo ve ark., 2012)

80 mg (0.0575 mmol) **15** nolu bileşikten alınarak 5 mL saf su ve 5 mL aseton içerisinde çözülür. Bir beher içerisinde 17.40 mg (mmol) kuersetin 5 mL aseton ile çözülür. Işık almayan bir kapta damla damla pH'sı ayarlanan maddenin üzerine ilave edilir. Ultrasonik banyoda 1 saat kadar etkileştirilir (karanlıkta ve inert atmosferde). Eveparatörde çözücü (45 ^{o}C de) vakum altında çözücü uçurulur. Ürün kısım bir petri kabına alınarak vakumlu etüvde karanlıkta sıcaklık 50 ^{0}C geçmeyecek şekilde kurutulur. ^{1}H NMR (DMSO) δ (ppm): 1.1 (s, 18H, *But*), 1.16 (s, 18H, *But*), 3.36-3.8 (m, 4H, Ar-*CH*$_2$-Ar), 4.18-4.46 (m, 4H, Ar-*CH*$_2$-Ar) 4.55-5.08 (m, 4H, -CH$_2$-), 6.17 (s, 1H –O*H*), 6.4 (s, 1H –O*H*), 6.88 (d, 1H, *J*=8.38 ArH$_Q$), 7.5 (d, 2H, *J*=8.29 Hz ArH$_Q$), 7.7 (s, 2H, ArH$_Q$) , 7.17 (s, 8H ArH), 7.8 (t, 2H, *J*=15.6 Hz Naf Ar*H*), 8.2 (d, 2H, *J*=7.49 Hz Naf Ar*H*), 8.38-8.43 (m, 4H, Naf Ar*H*), 9.2 (d, 2H, *J*=8.48 Hz Naf Ar*H*).



3.1.17. Sitotoksite Çalışması

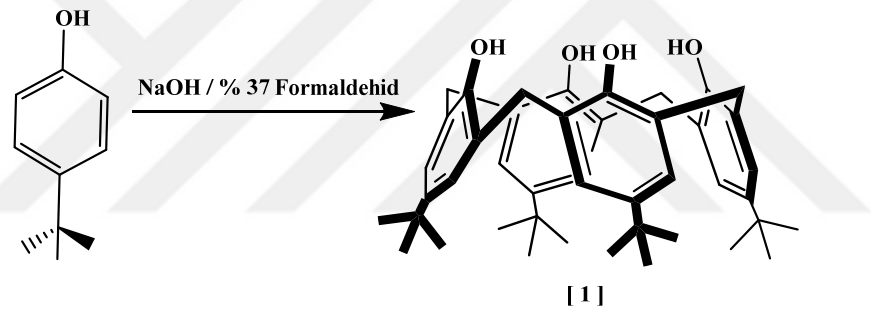
İnsan kolon kanser hücresi DLD-1, 24 kuyucuklu plakalara 3'lü ekrarlar halin de ekildi. Optimum hücre sayısını belirleye bilmek için $1x10^3$ ile $1x10^5$ aralığında değişen miktarlarda 24 kuyucuklu plakalara ekildi ve 24 saat 37 ^{0}C ve %5 CO_2 de inkübe edildi. Hücrelerin doluluk süresini belirlemek amacıyla optimum hücre sayısında ekim yapılır % 90 hücre doluluk oranına ulaşana kadar beklenir. Q (Kuersetin), NF (12 nolu bileşik), NFQ (13 nolu bileşik), NH (15 nolu bileşik), ve NHQ (16 nolu bileşik) bileşiklerinin DLD-1 hücresinin proliferasyonu üzerindeki etkileri belirlendikten sonra IC_{50} değerini hesaplamak için DLD-1 hücreleri 1µM ile 200 µM aralığında farklı konsantrasyonlarda bileşikler ile etkileştirildi. Kuersetin molekülünün IC_{50} değeri DLD-1 hücrelerinde 13.00 µM olarak hesaplandı. Sentezlemiş olduğumuz NF (12 nolu bileşik) bileşiği ise 16,13 µM, NFQ (13 nolu bileşik) 13,98 µM, 15 nolu bileşik (NH) 12,95 µM ve 16 nolu bileşik (NHQ) 12,42 µM olarak bulundu. (**Tablo 4.1.)**

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1.Kaliks[4]aren Türevlerinin Sentezi

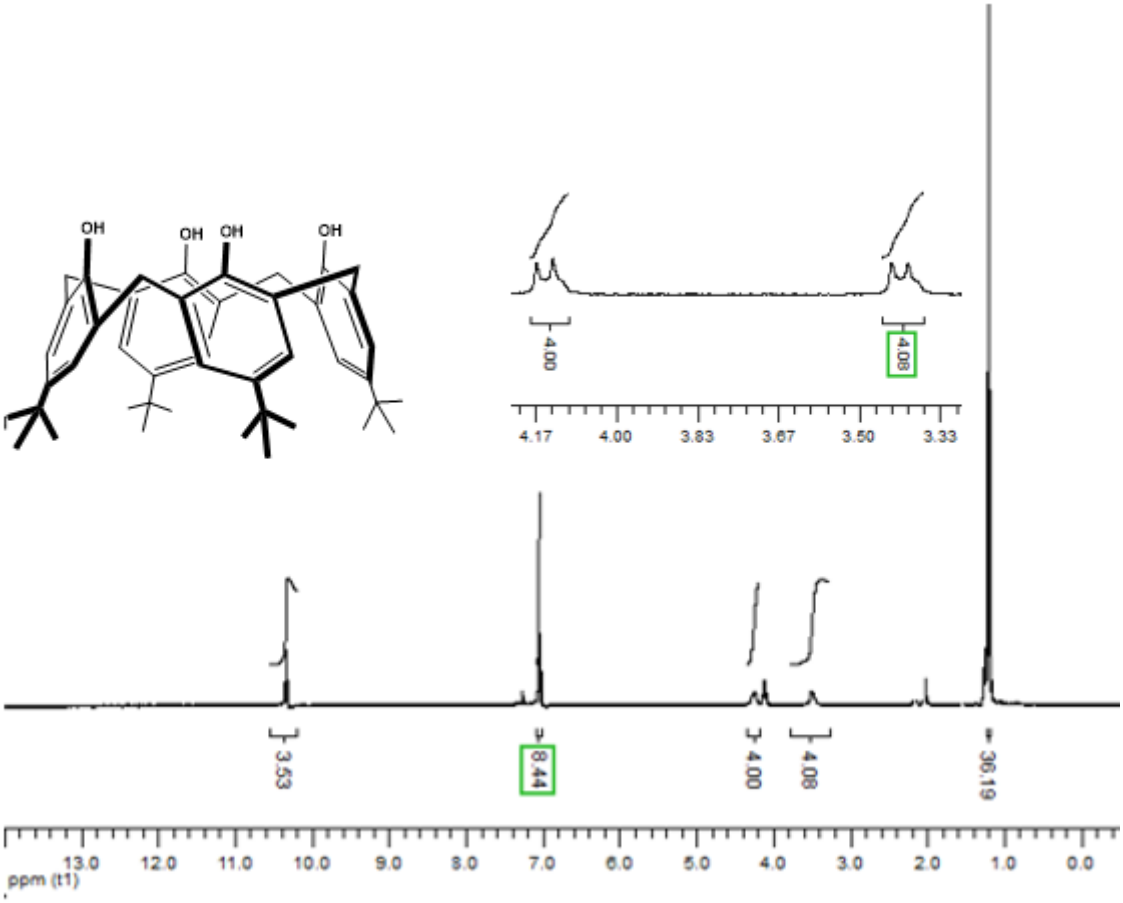
Bu tez çalışmasının amacı; 4-sülfo-1,8-naftil grupları ile iki farklı kaliks[4]aren türevi etkileştirildi. Sentezlenen bu bileşikler yapıları spektroskopik teknikler (FTIR, H-NMR,UV, gibi) kullanılarak karakterize edildi. Elde edilen bu bileşikler ile bazı bitkilerin yapısında bulunan suda çözünmeyen ve antikanser özellik gösteren flovonoidler den biri olan kuersetin ile konuk-konak kompleksleştirilmesi yapılarak suda çözünürlüğünün artırılması işlemi amaçlandı.

Bunun için *p-ter*-bütilkaliks[4]aren **1** nolu bileşiği literatüre göre sentezlendi. Bu bileşiğin sentezi *p-ter*-bütilfenol varlığında NaOH ve %37'lik formaldehit kullanılarak gerçekleştirildi (Gutsche ve Iqbal, 1990a).



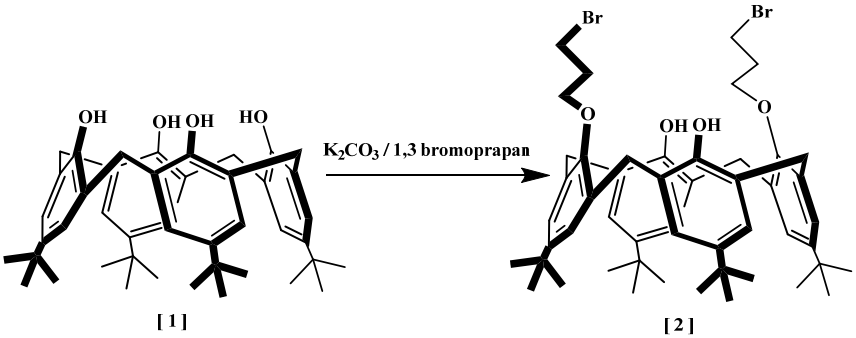
Şekil 4.1.1 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren **[1]**

Sentezlemiş olduğumuz **1** nolu bileşiğin koni konformasyonun da olduğunu ^{1}H-NMR spektrumu çekilerek δ: 3.45 ppm ve 4.25 ppm de bulunan ve AB spin tipi protonlar olarak bilinen (Ar-CH_2-Ar) köprü protonlarından anlaşılmaktadır.



Şekil 4.1.2. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren **[1]** ^{1}H-NMR Spektrumu

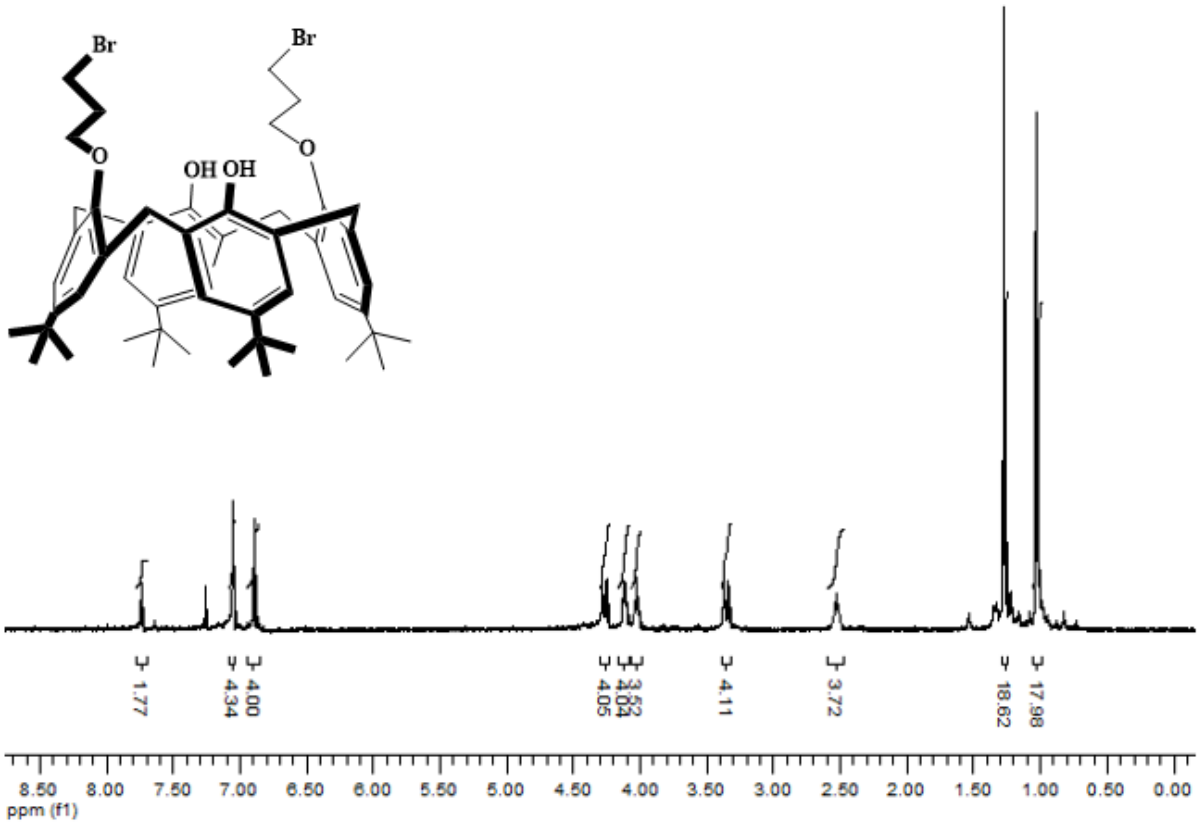
1 nolu bileşik asetonitril içerisinde K_2CO_3 varlığında 1,3 bromopropan ile etkileştirildi ve **2** nolu bileşik sentezlendi.



[1] [2]

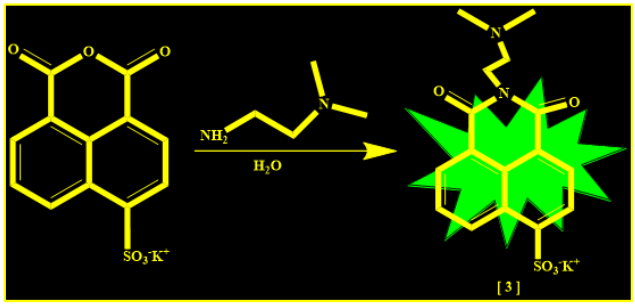
Şekil 4.1.3. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren **[2]**

Sentezlediğim **2** nolu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumuna baktığımızda bileşiğin koni konformasyonda olduğu δ: 3.47 ve 4.31 ppm deki AB spin sistemi Ar-CH_2-Ar köprü protonlarının sinyallerinden anlaşılmaktadır. Ayrıca propil gruplarına ait sinyaller, δ: 2.60, 4.09 ve 4.19 ppm gözlendi.



Şekil 4.1.4. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren **[2]** ^{1}H-NMR Spektrumu

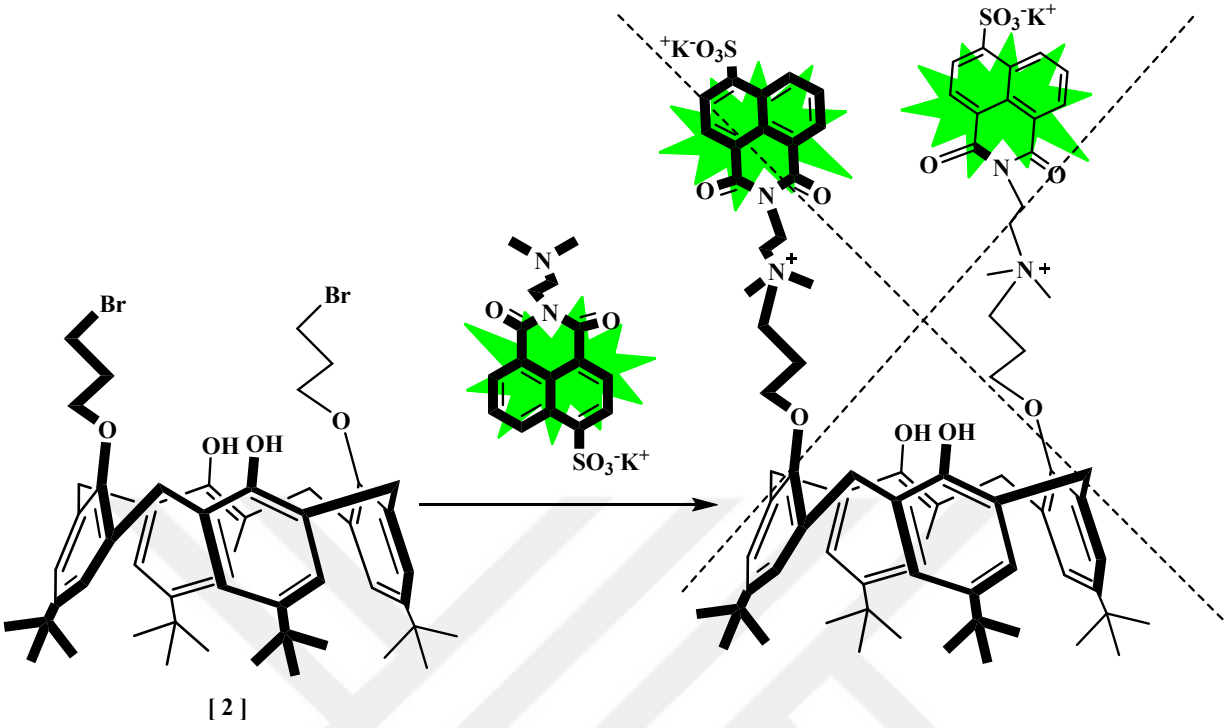
4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu ile *N,N*-dimetiletilendiamin saf su ortamında etkileştirilerek **3** nolu bileşik elde edildi.

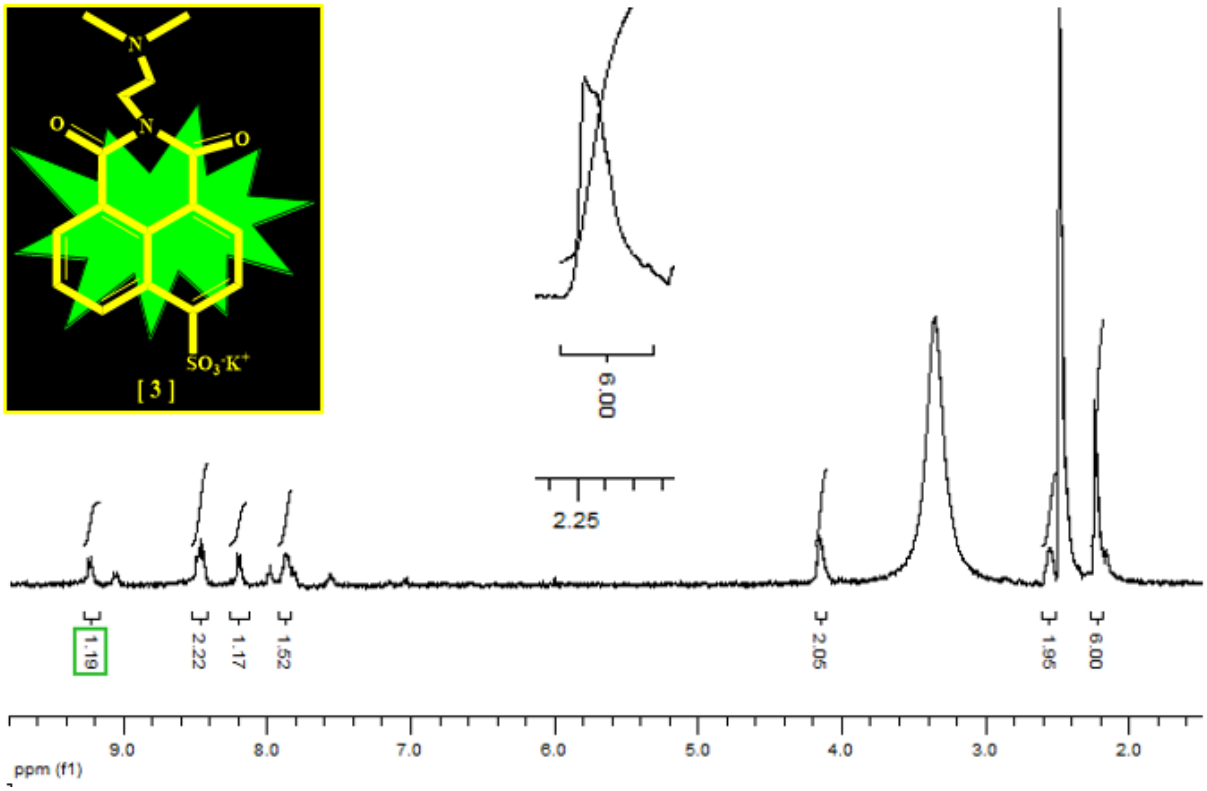


Şekil 4.1.5. 3-N,N-dimetiletil 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu **[3]**

Sentezlemiş olduğumuz **3** nolu bileşiğin yapısını aydınlatmak için ^{1}H-NMR spektrum alınmıştır. ^{1}H-NMR spektrumda δ: 2.20 ppm de görülen metil gruplarına (-N-$(CH_3)_2$)ait 6 proton ile δ: 4.14 ve 2.55 ppm deki protonların gözlenmesi ile bileşik elde edildi. Ayrıca **3** nolu bileşik

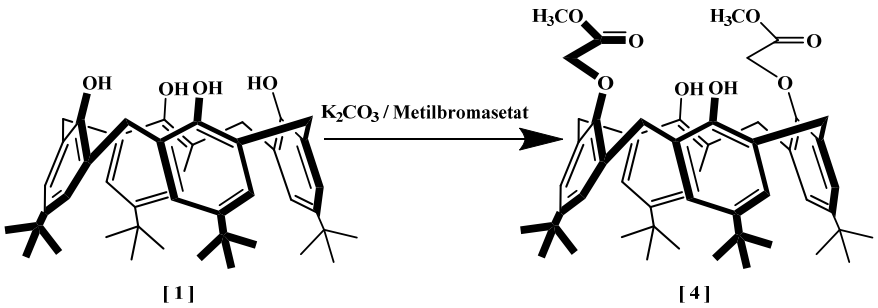
floresans özellik göstermektedir. Sentezlenen 3 nolu bileşik *p-ter*-butilkaliks[4]arenin dirom türevi (**2**) ile tepkimeye sokuldu ancak herhangi bir ürün elde edilemedi.





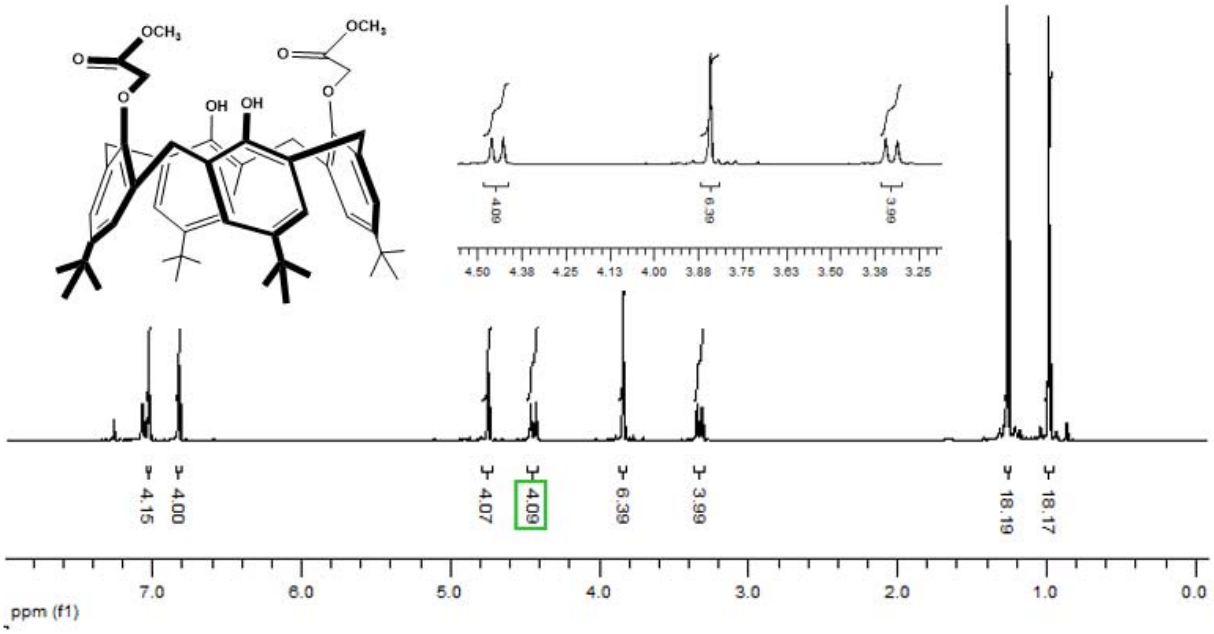
Şekil 4.1.6. 3-*N*,*N*-dimetiletil 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu **[3]**

Sentezlemiş olduğumuz **1** nolu bileşiğe K_2CO_3 ile metilbromasetat varlığında kuru aseton içerisinde literatüre göre (Collins ve ark., 1991) etkileştirilerek **4** nolu bileşik elde edildi.

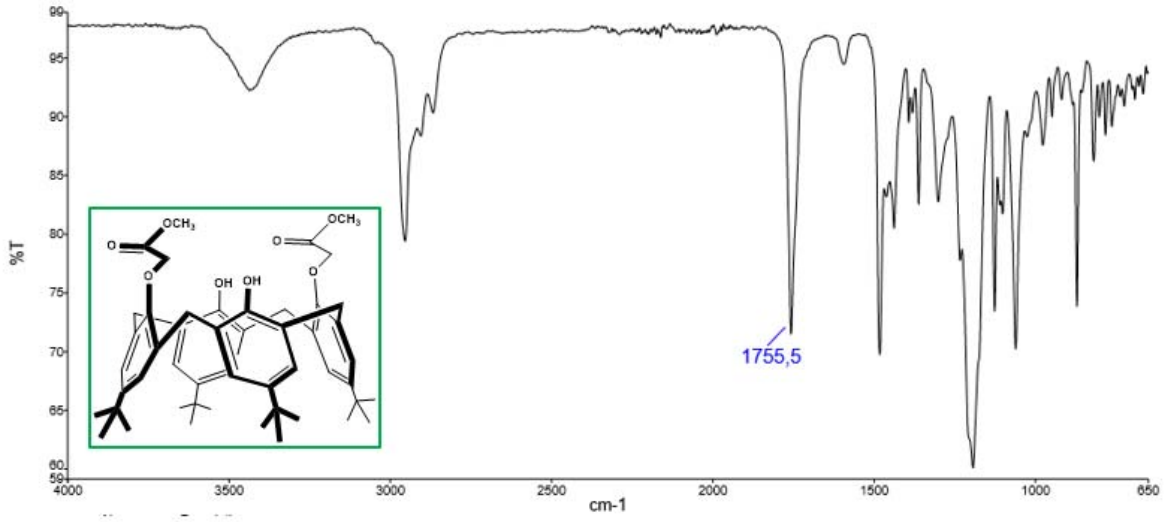


Şekil 4.1.7 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren **[4]**

Sentezlemiş olduğumuz **4** nolu bileşiğin FT-IR ve ^{1}H-NMR spektrumları alındı. IR spektrumda 1755 cm^{-1}'deki ester karbonil bandına ait titreşimin görülmesi **4** nolu bileşiğin oluşmasının bir kanıtıdır. Ayrıca ^{1}H-NMR spektrumda δ: 4.75 ppm'deki singlet 4 protonun varlığı (-OCH_2-) ve 3.85 ppm'de bulunan 6 singlet metoksi (-OCH_3) protunun görülmesi açık bir kanıt olarak **4** nolu bileşin oluştuğunu göstermektedir.

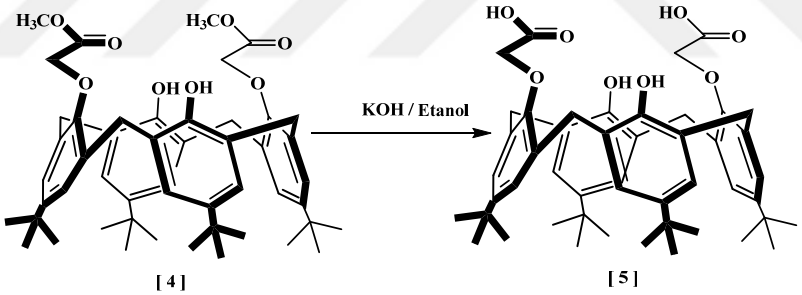


Şekil 4.1.8. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren **4** bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu



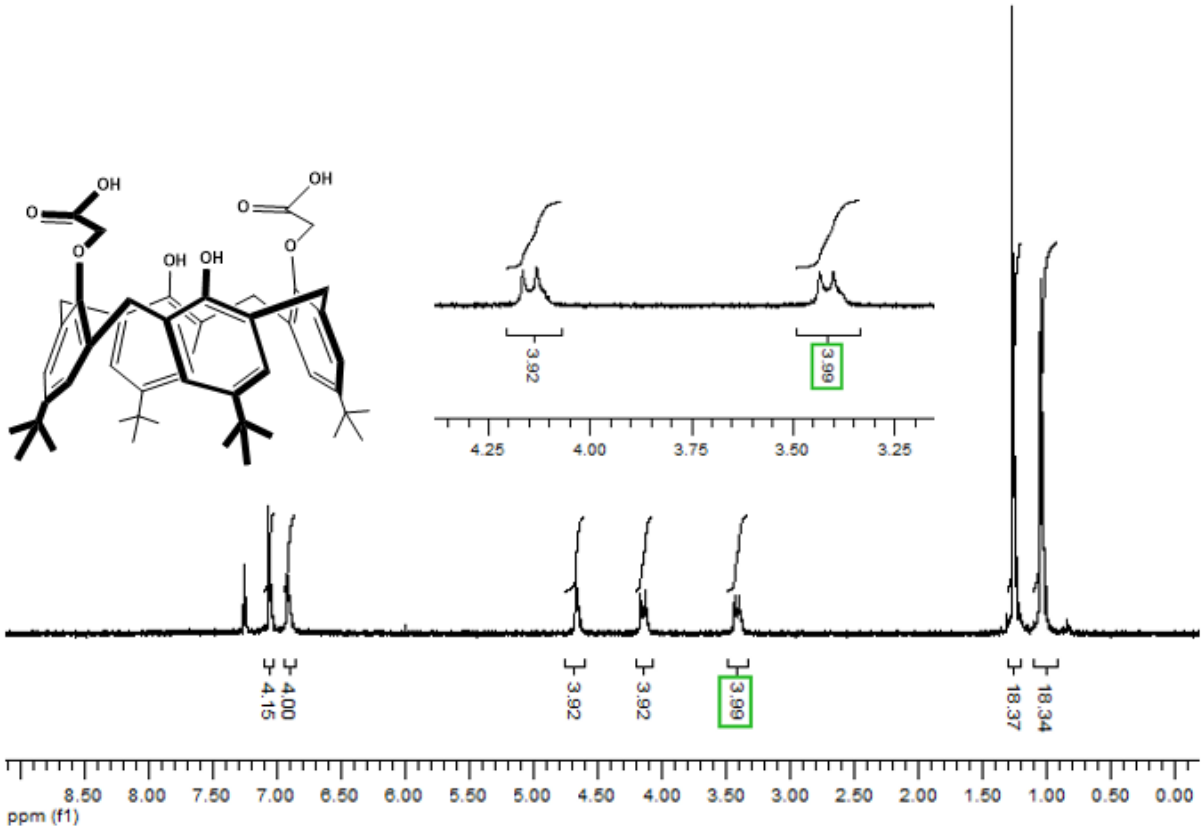
Şekil 4.1.9 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren **4** nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu

Sentezlemiş olduğumuz **4** nolu bileşik etanol içerisinde KOH varlığında p-ter-bütil kaliks[4]aren diester bileşiğini asit bileşiğine dönüştürüldü (Lee ve ark., 2015).



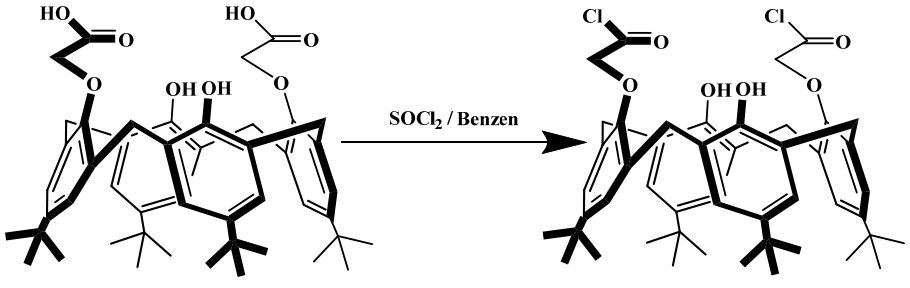
Şekil 4.1 10. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dihidroksikarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren **[5]**

4 nolu bileşikte bulunana δ: 3.85 ppm'de bulunan 6 singlet metoksi (-OCH_3) protunun kaybolmasıyla **5** nolu bileşiğin meydana geldiği anlaşılmaktadır.



Şekil 4.1.11 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dihidroksikarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]aren **[5]** ^{1}H-NMR Spektrumu

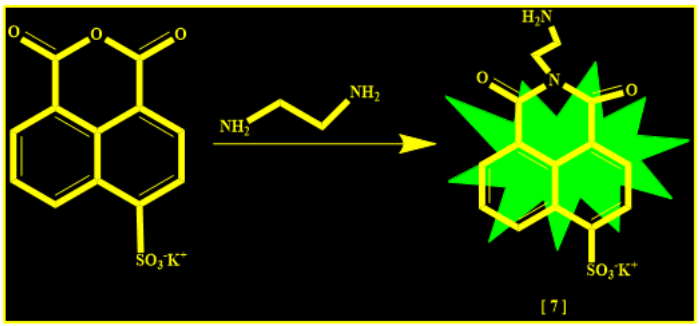
5 nolu bileşik benzenin çözücü olduğu bir ortamında tiyonilklorür ile etkileştirilerek **6** nolu bileşik elde edildi (Collins ve ark., 1991). **6** nolu bileşik daha fazla saflaştırılmadan diğer basamaklara geçildi.



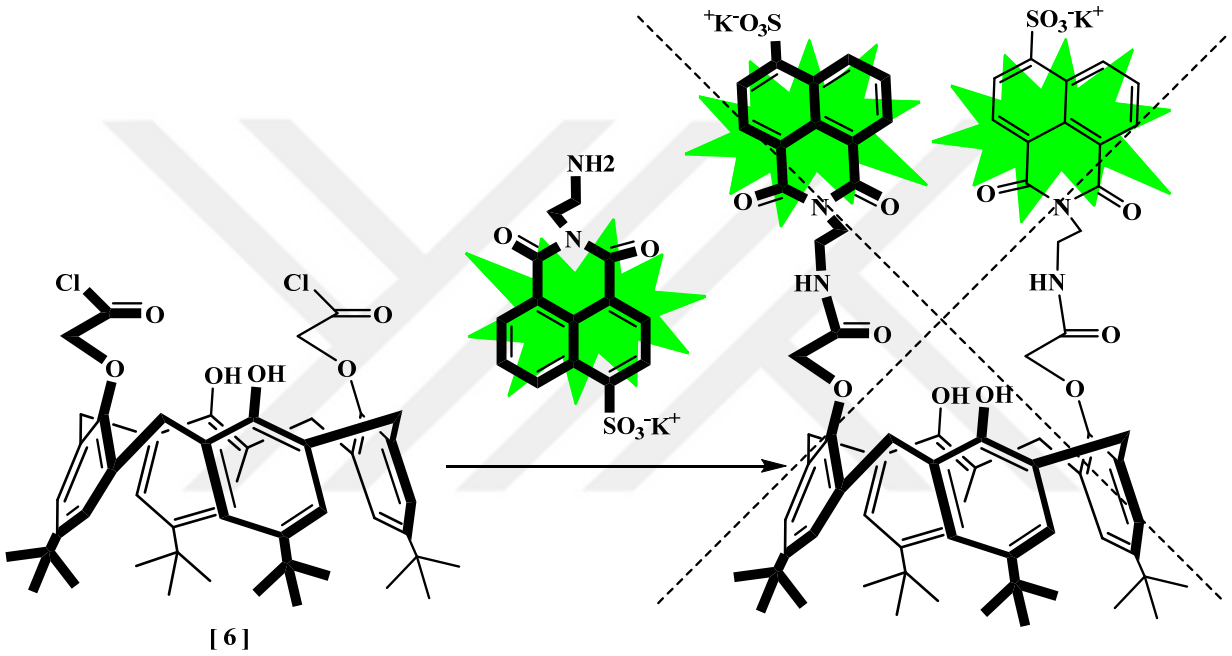
[5] [6]

Şekil 4.1.12 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-diklorokarbonilmetoksi 26,28-dihidroksi kaliks[4]are **[6]**

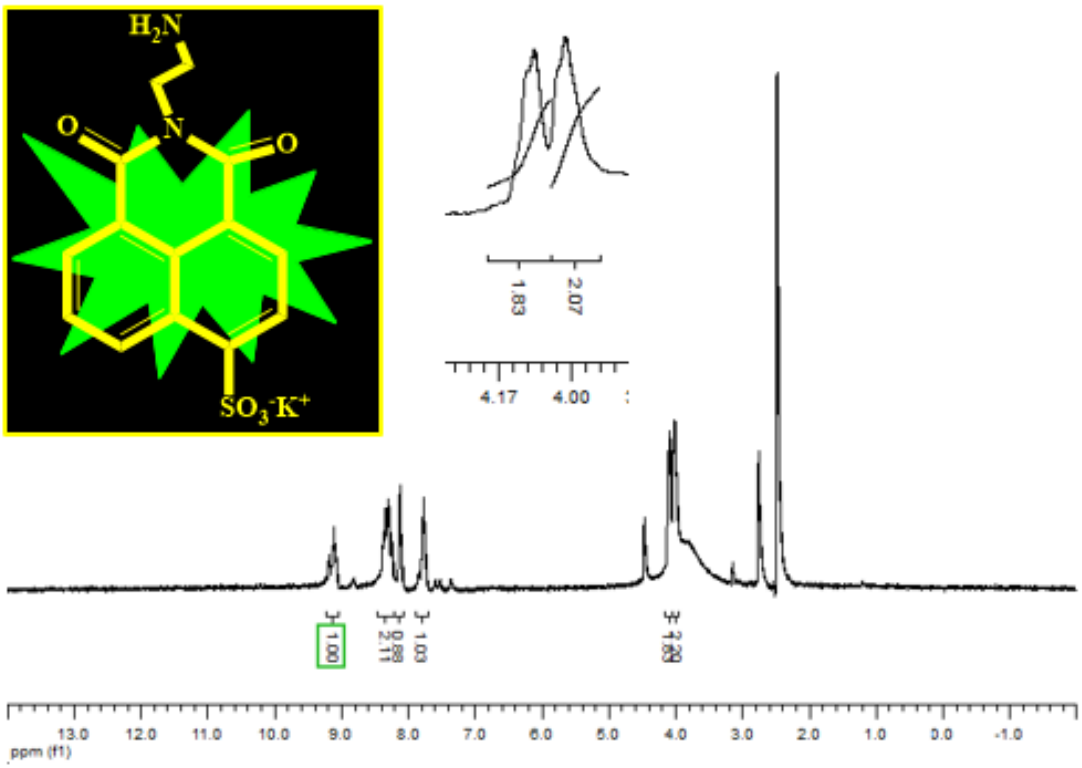
4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu ile etilendiamin bileşiğinin saf su içerisinde ekimeye sokularak **7** nolu bileşik elde edildi. *p-ter*-butilkaliks[4]arenin türevi (6) ile tepkimeye sokuldu ancak herhangi bir ürün elde edilemedi.



Şekil 4.1.13. 3- aminoetil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu [7]

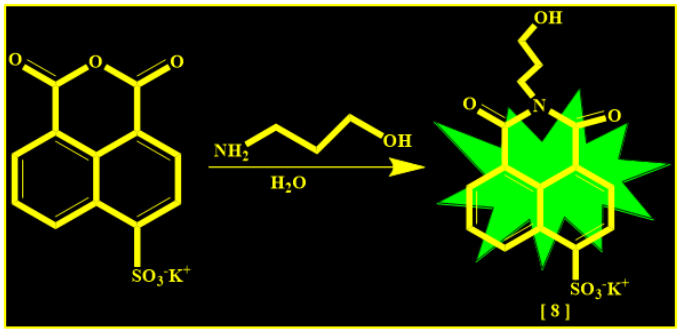


Sentezlemiş olduğumuz **7** nolu bileşiğin yapısını aydınlatmak için ^{1}H-NMR spektrum alındı. ^{1}H-NMR spektrumda görülen δ: 4.01 ve 4.08 ppm'de görülen metilen protonlarına ait pikler elde etmek istediğimiz maddenin oluştuğunu göstermektedir. **7** nolu bileşiğin floresans özellik gösterdiği gözlenmiştir.

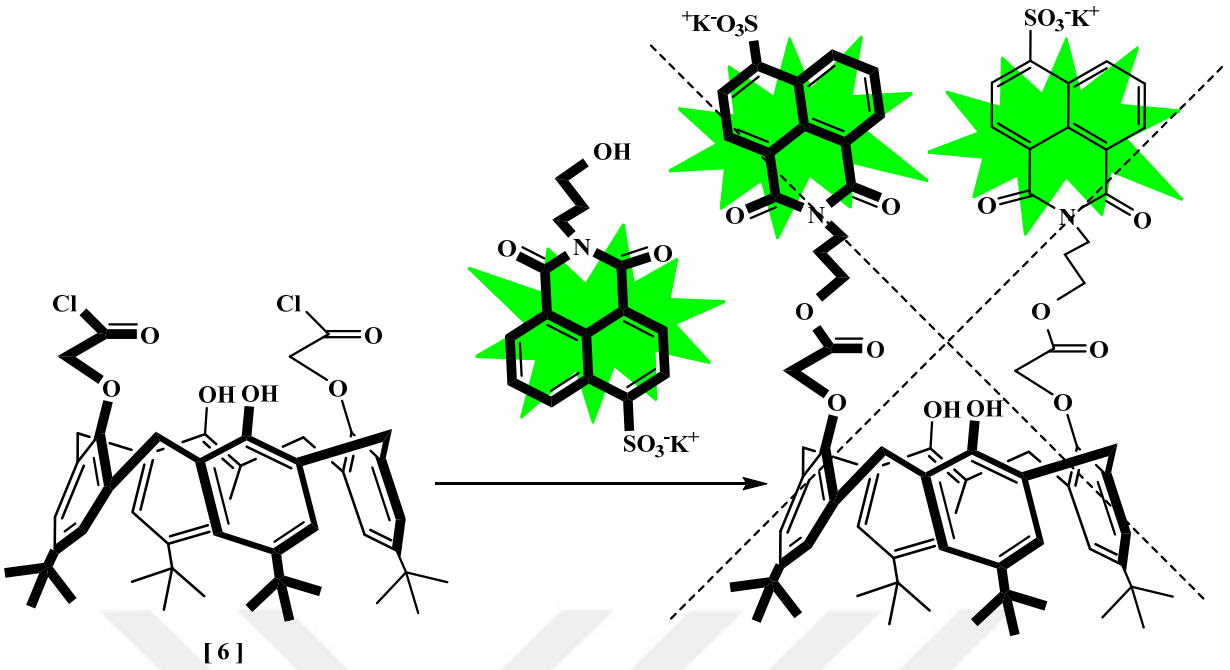


Şekil 4.1.14. 3- aminoetil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu **[7]** ^{1}H-NMR Spektrumu

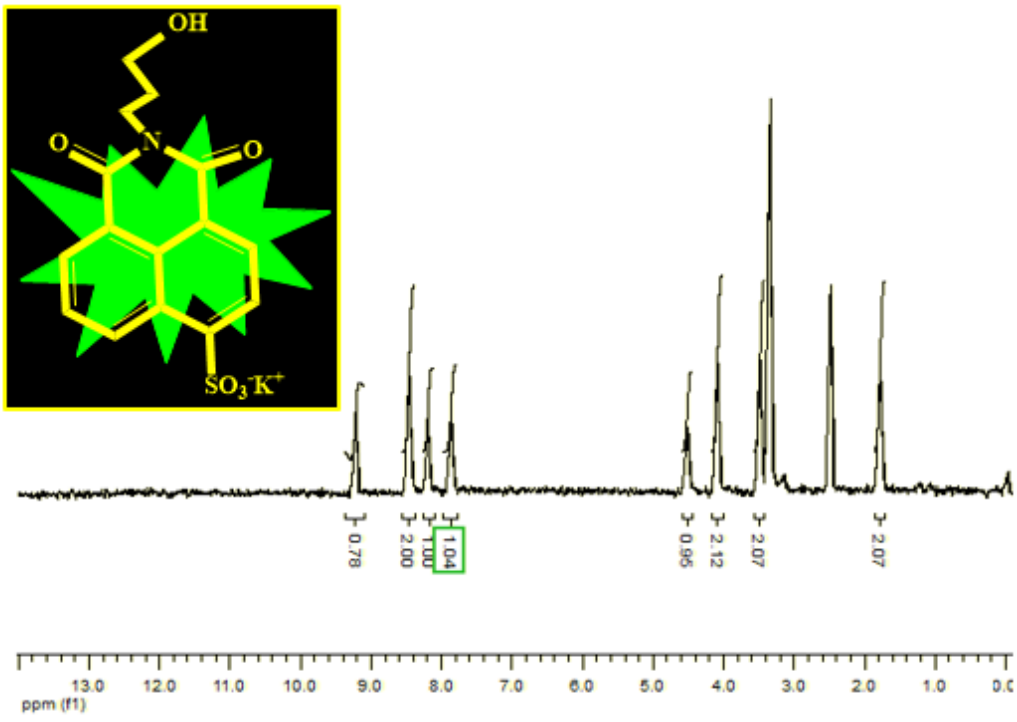
4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu ile 3-amino-1-propanol sulu çözelti ortamında etkileştirilerek **8** nolu bileşik elde edildi. Bu bileşiğin floresans özellik gösterdiği gözlendi. *p-ter*-butilkaliks[4]arenin türevi (6) ile tepkimeye sokuldu ancak herhangi bir ürün elde edilemedi.



Şekil 4.1.15. 4-hidroksi propil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu **[8]**

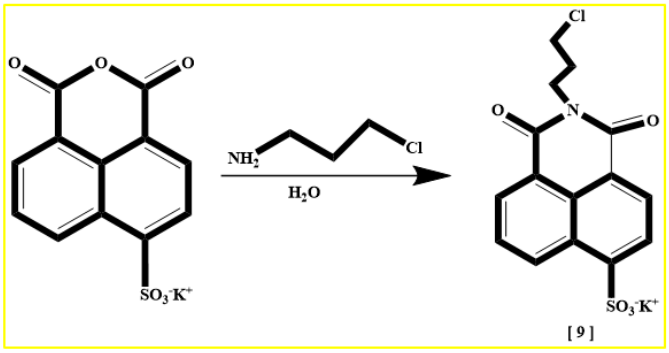


Sentezlemiş olduğumuz **8** nolu bileşiğin yapısını aydınlatmak için ^{1}H-NMR spektrum alınmıştır. ^{1}H-NMR spektrumda görülen δ: 1.77, 3.48 ve 4.08 ppm 'de görülen metillen (-CH_2-) protonlarının gözlenmesi ve 4.51 deki alkol (-OH) grubuna ait sinyal **8** nolu bileşiğin oluşmuştuğunu gstermektedir. Elde edilen **8** nolu bileşiğinde floresans özellik göstermektedir.

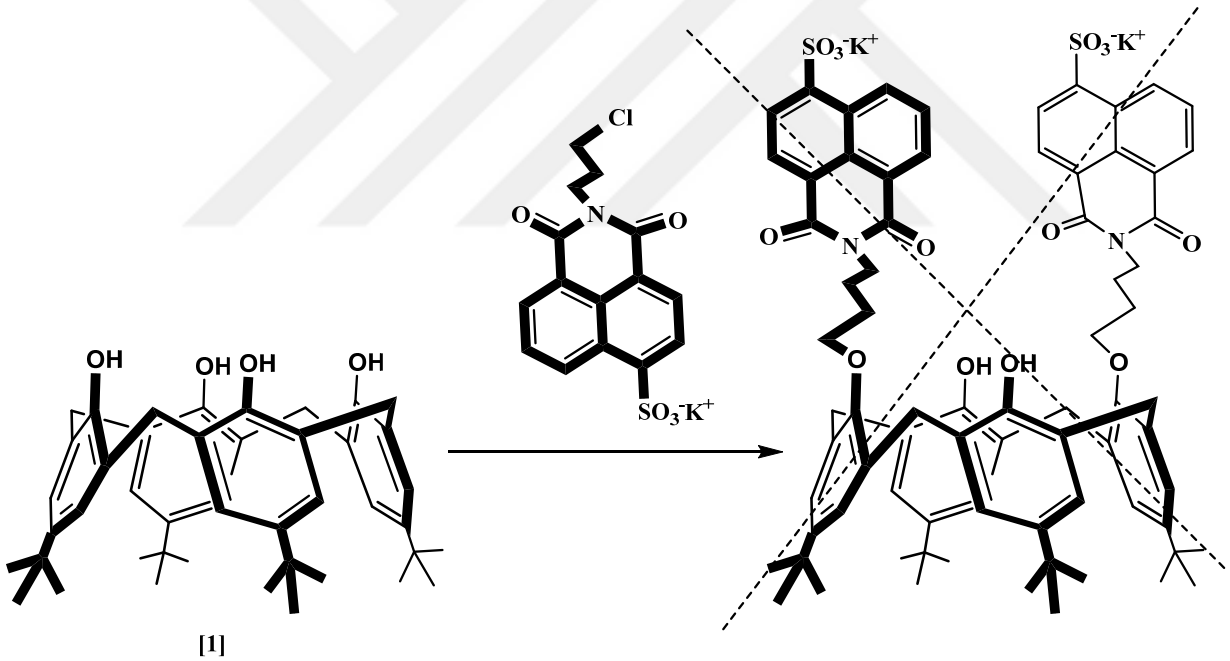


Şekil 3.1.16 4-hidroksi propil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu **8** ^{1}H-NMR spektrumu

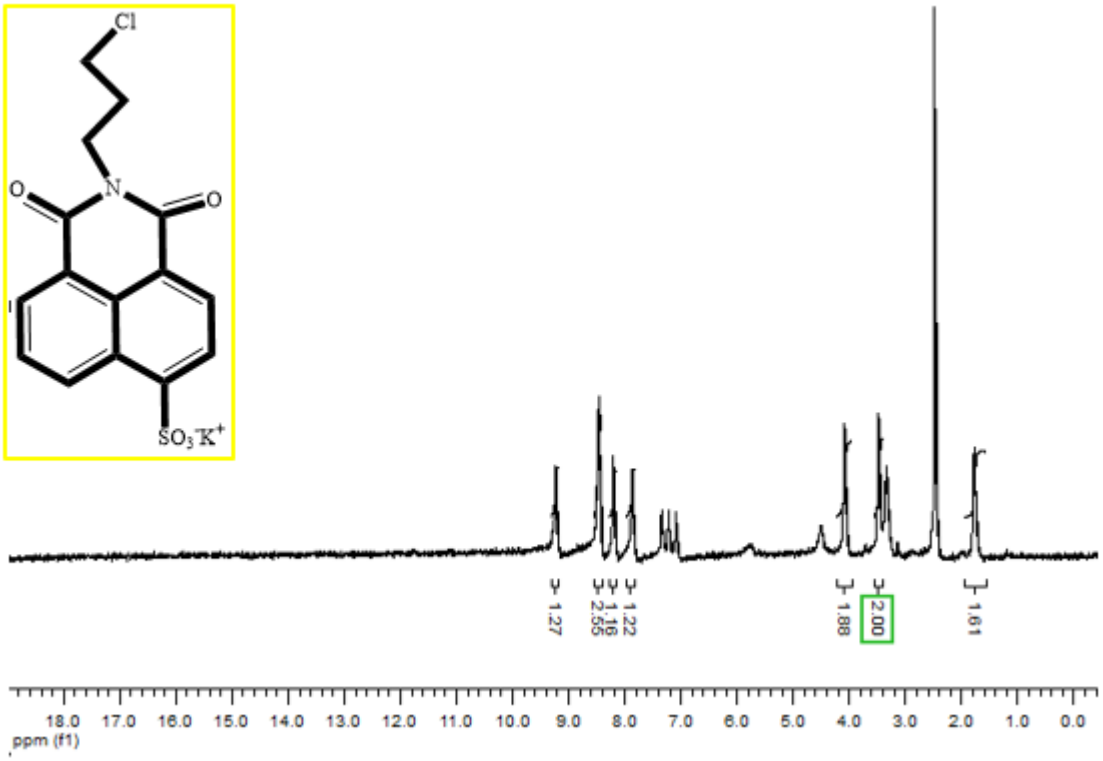
4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu ile 3-kloropropilamin sulu çözeltide etkileştirilerek **9** nolu bileşik elde edildi. Bu bileşik diğerlerinden farklı olarak floresans özellik göstermediği gözlenmiştir. *p-ter*-butilkaliks[4]aren (1) ile tepkimeye sokuldu ancak herhangi bir ürün elde edilemedi.



Şekil 4.1.17 4-kloropropil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu **[9]**

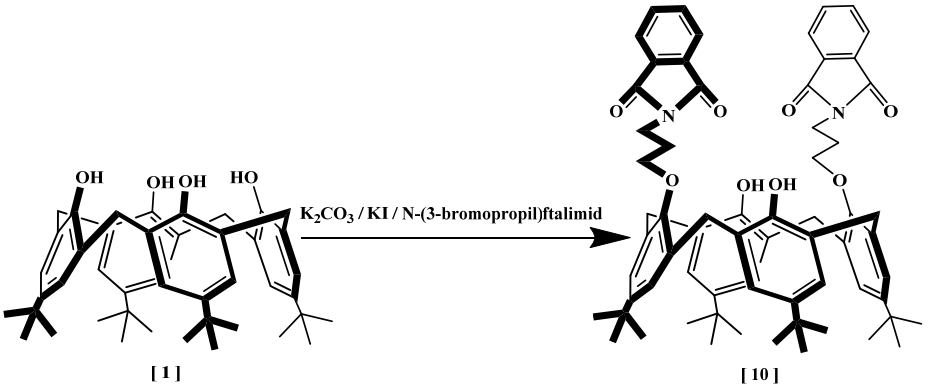


Sentezlemiş olduğumuz **9** nolu bileşiğin yapısını aydınlatmak için ^{1}H-NMR spektrum alınmıştır. ^{1}H-NMR spektrumda görülen δ: 1.77, 3.48 ve 4.08 ppm'de görülen metilen (-CH_2-) gruplarına ait protonlar **9** nolu bileşiğin elde edildiğinin kanıtıdır.



Şekil 3.1.18. 4-kloropropil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu **[9]** ^{1}H-NMR spektrumu

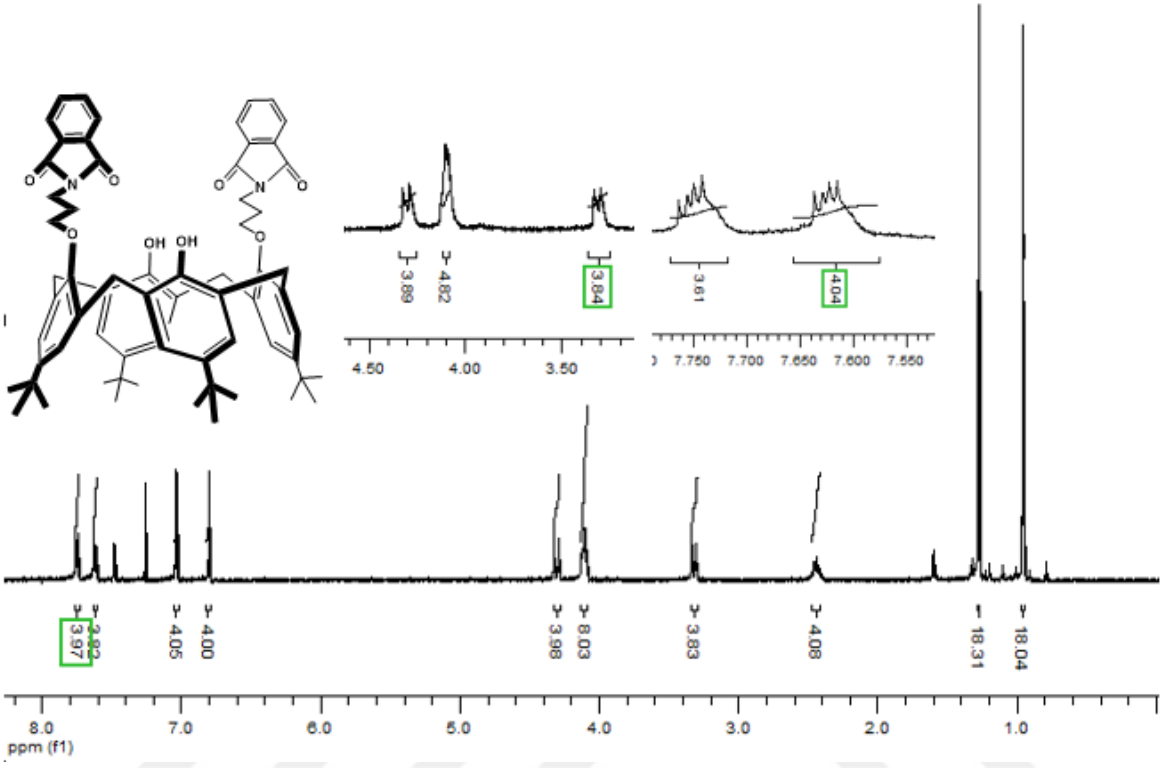
Sentezlemiş olduğumuz **1** nolu bileşik asetonitril içerisinde K_2CO_3, KI ve N- (3-bromopropil) ftalimid ile literatüre göre tepkimeye sokularak **10** nolu bileşik sentezlendi (Chrisstoffels ve ark., 1999)



Şekil 4.1.19. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-ftalimidopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren **[10]**

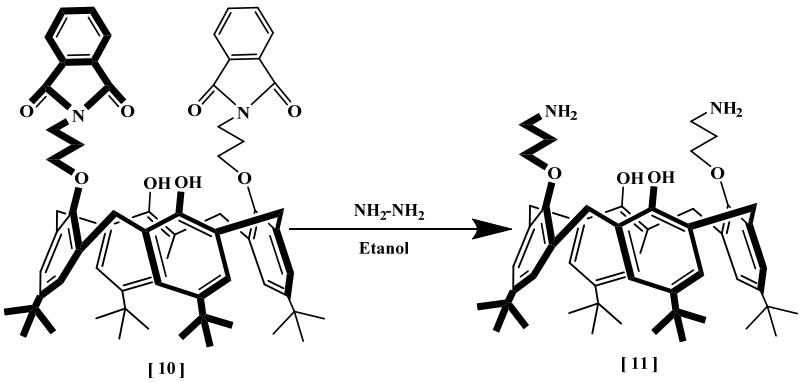
Şekil 4.1.20'de **10** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumunda gösterilmektedir. Bu bileşikde bulunan δ: 3.35 ve 4.3 ppm"deki protonlar. AB tipi protonlar olup bu bileşiğin koni

konformasyonda olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu bileşikde δ: 7.6 ve 7.75 ppm'deki pikler ftalimitte bulunan aromatik halkadaki protonları göstermektedir.



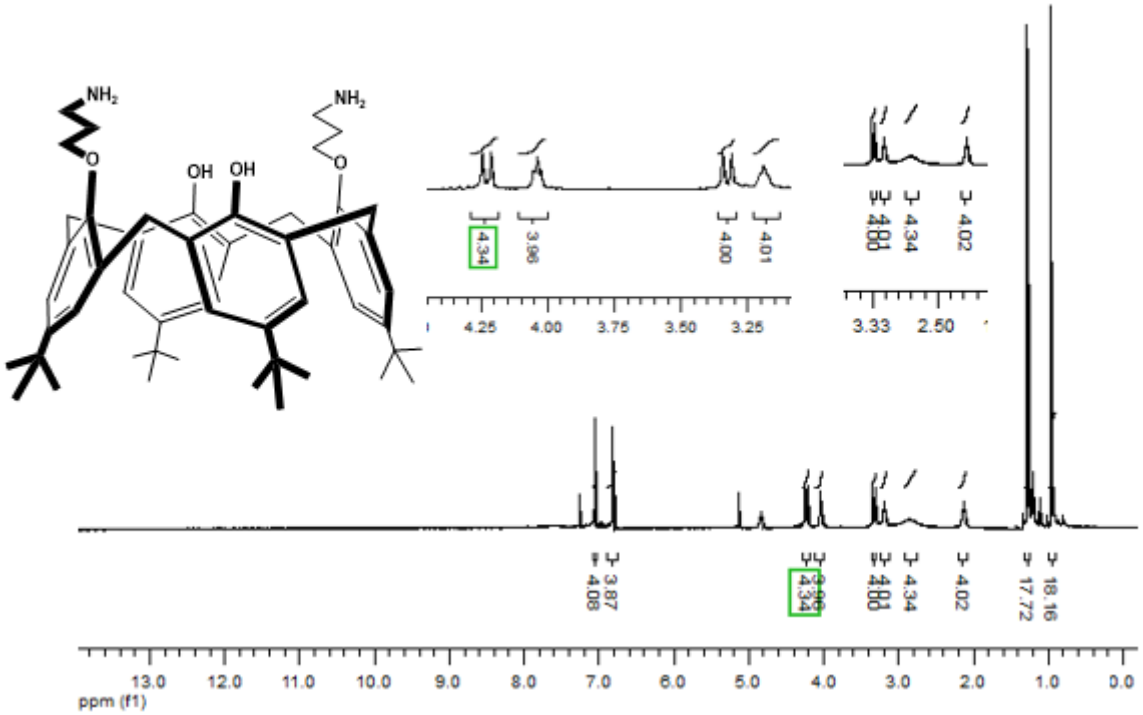
Şekil.4.1.20. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-ftalimidopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren **[10]** bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu

Sentezlenen **10** nolu bileşiği etanol içerinde NH_2-NH_2 ile etkileştirilerek **11** nolu bileşik literatüre göre elde edildi (Chrisstoffels ve ark., 1999).



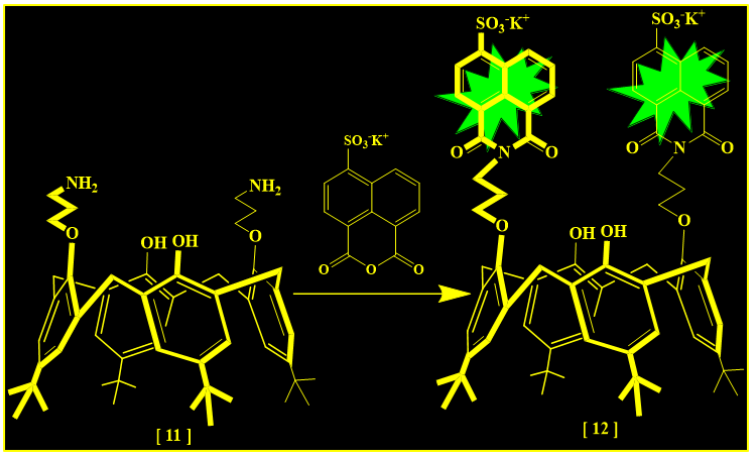
Şekil.4.1.21. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-aminopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren **[11]**

Şekil 4.1.22'de **11** nolu *p-ter*-butilkaliks[4]arenin diamin türevinin ^{1}H-NMR spektrumunda verilmiştir. Bu bileşiğin oluştuğunu **10** nolu bileşikte bulunan ftalimit gruplarının hidroliz olması ile anlaşılmaktadır. Yani **10** nolu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda δ: 7.60-7.64 ppm ve 7.73-7.76 ppm arasındaki multiplet piklerin yok olması ile gözlemlenmiştir. Ayrıca bu bileşikte gözlemlenen δ: 3.32 ppm ve 4.24 ppm deki Ar-CH_2Ar protonlarına ait AB spin sistemindeki bir çift dublet bileşiğin koni konformasyonunda olduğunu gösterir.



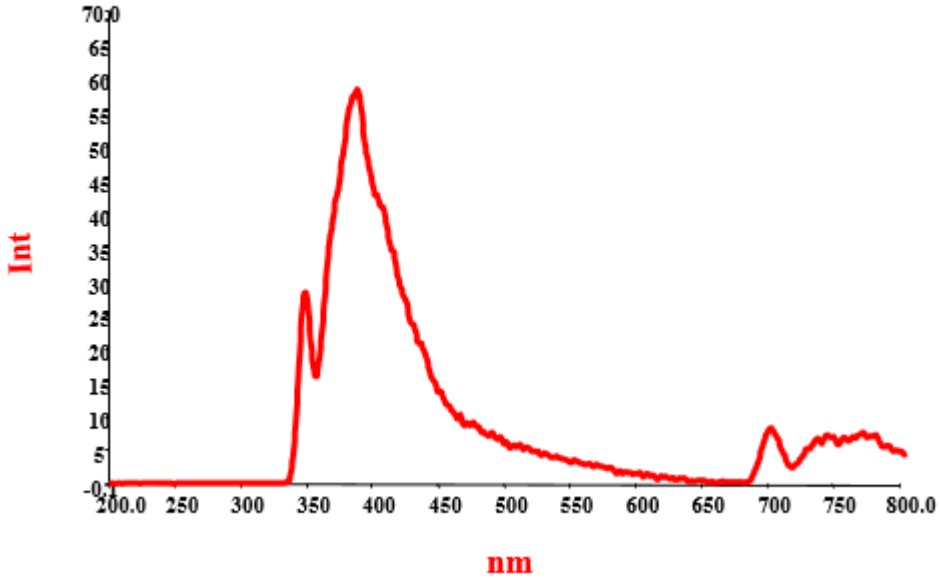
Şekil.4.1.22. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-aminopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren bileşiğinin **[11]** ^{1}H-NMR Spektrumu

Sentezlenen 11 nolu bileşik DMF içerisinde 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu ile tepkimeye sokularak 12 nolu bileşik elde edildi. Bu bileşik florasans özellik gösterdiği gözlenmiştir.



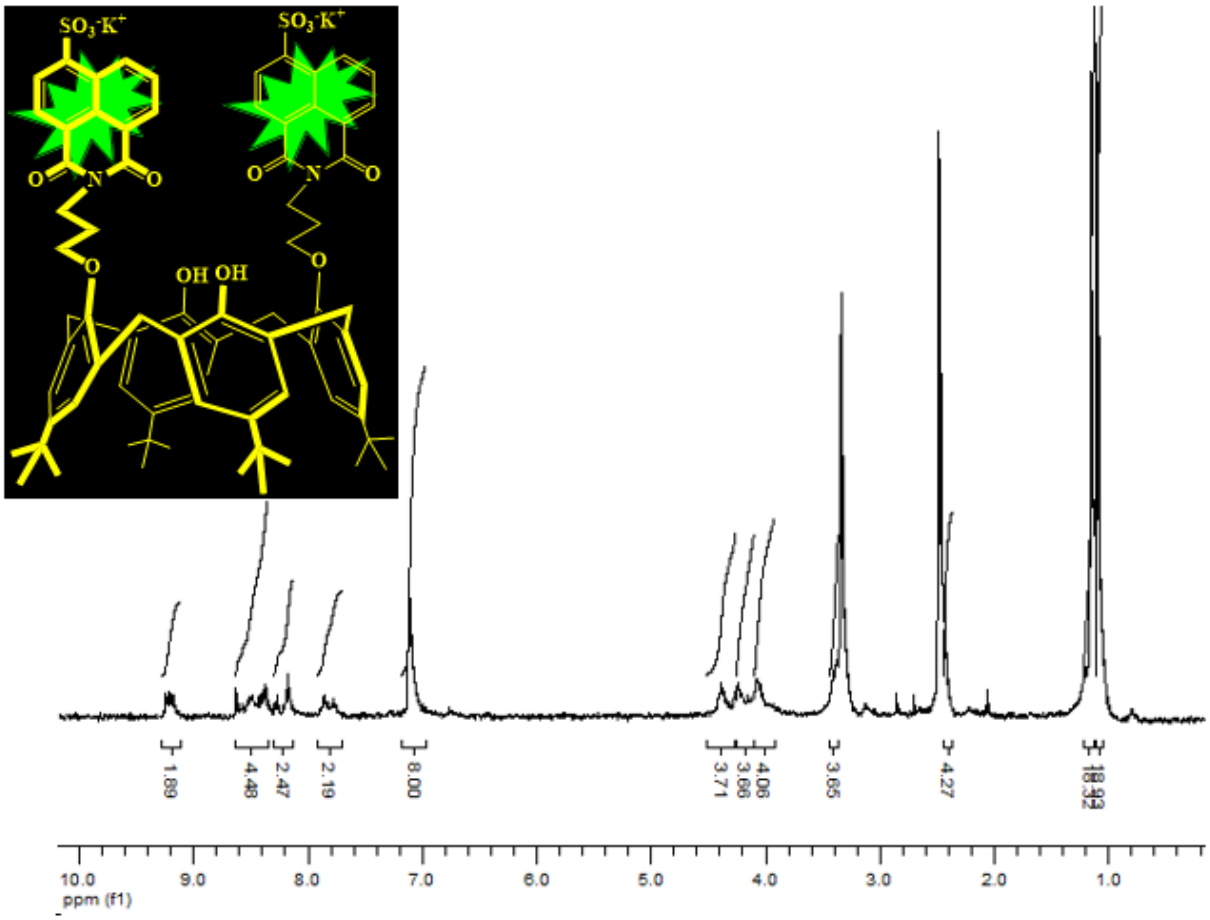
Şekil 4.1.23. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-aminopropil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren **[12]**

Şekil 4.1. 24'de Kaliks[4]aren türevi **12** nolu bileşiğin (**NF**) floresans spektrumu alındı. Bu bileşik λ_{eks}=350 nm de uyarıldığı zaman λ_{ems} =413.99 nm emisyon bandı gözlemlendi.



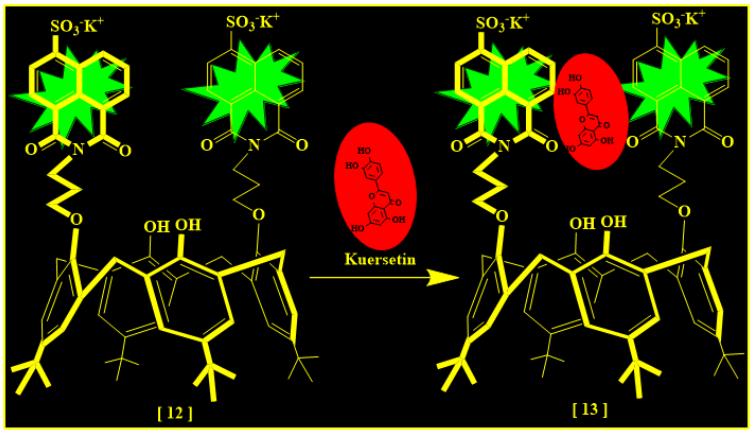
Şekil 4.1.24. 12 nolu bileşigin (NF) floresans spektrumu

Şekil 4.1.25' de **12** nolu bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu verilmiştir. Burada δ:1.1 ve 1.16 ppm de *ter*-butil gruplarının 36 protonuna ait sinyaller ile δ: 7.88, 8.22, 8.46 ve 9.2 ppm deki naftil protonlarına ait sinyaller **12** nolu bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.



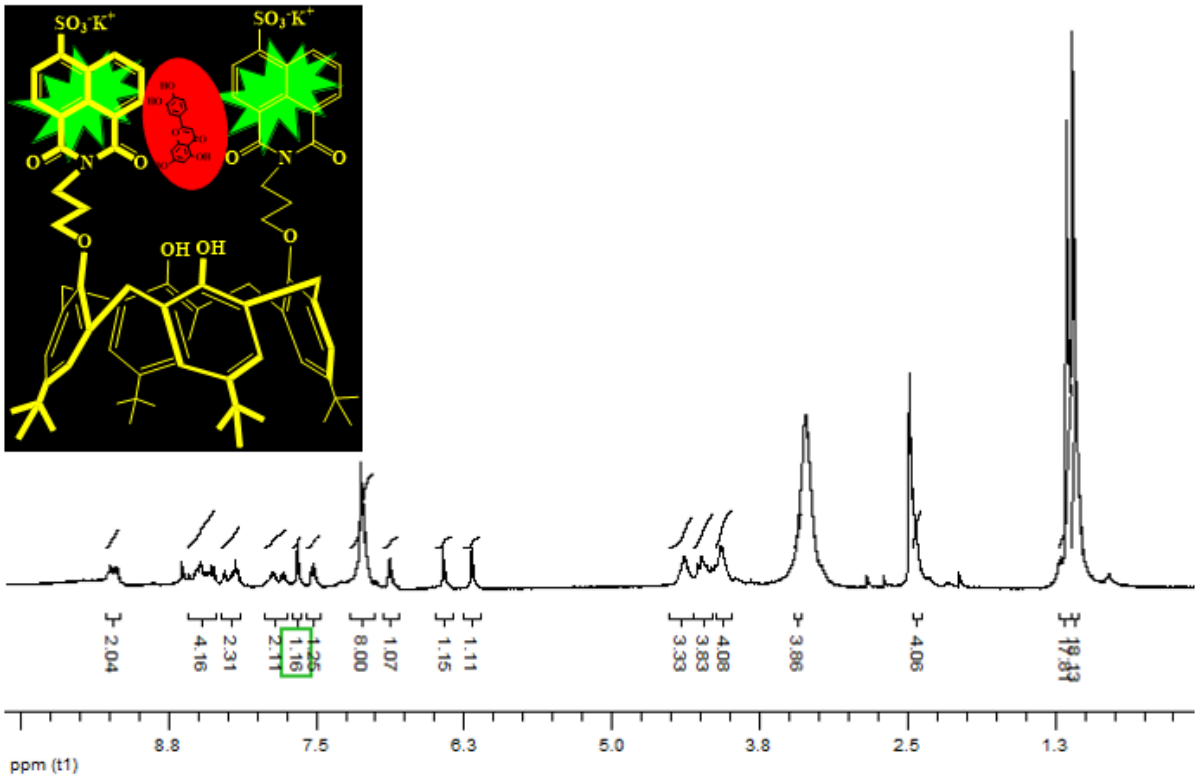
Şekil 4.1.25. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-aminopropil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren **[12]** bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu

Şekil 4.1.26'de **12** nolu bileşik ile kuersetin molekülünün aseton ve su ortamında pH'sı 7.4 olacak şekil etkileştirilerek **13** nolu kompleks elde edildi. Bu maddenin 1:5 (DMSO : Su) ortamında çözüldüğü gözlemlendi.



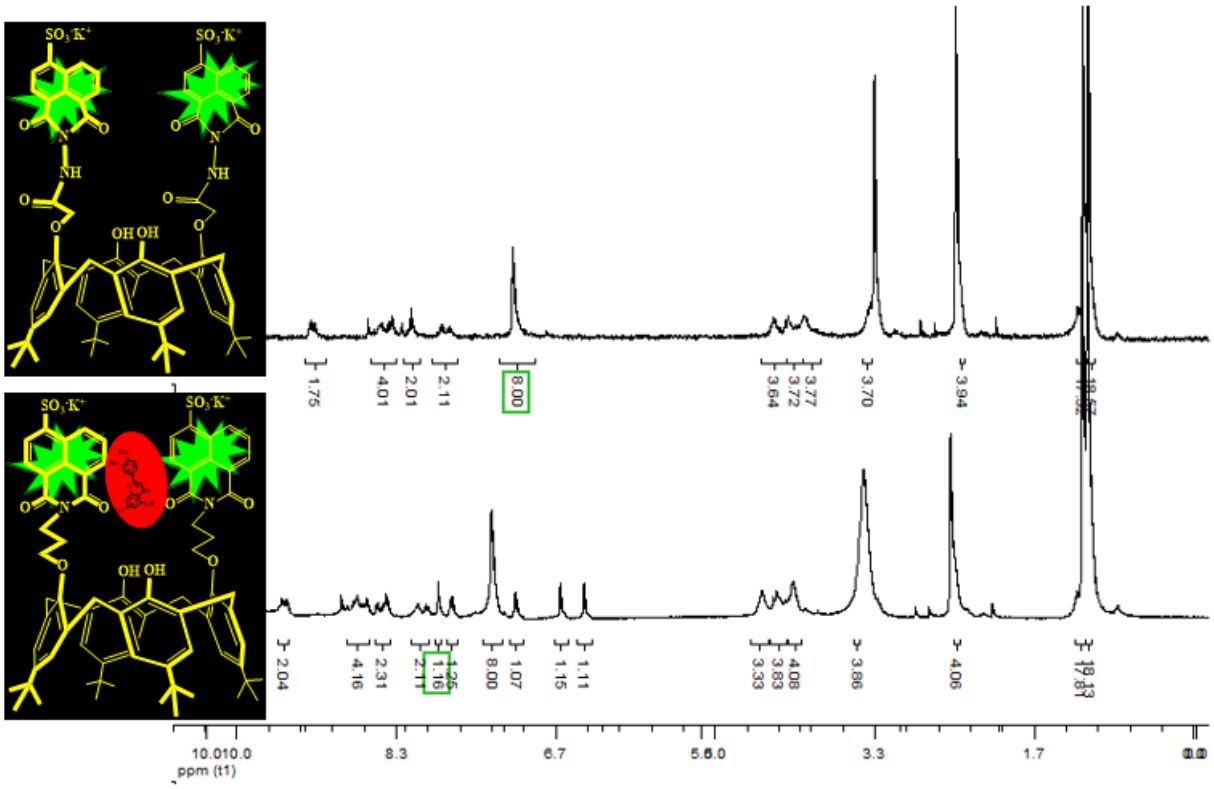
Şekil 4.1.26. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-aminopropil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren kuersetin kompleksi **[13]**

Şekil 4.1.27' de **13** nolu bileşiklerin ^{1}H-NMR Spektrumu verildi. δ: 6.19, 6.42 ppm de gözlemlenen –OH pikleri ile δ: 6.89, 7.5 ve 7.66 ppm de görülen kuersetine ait aromatik sinyaller gözlendi.



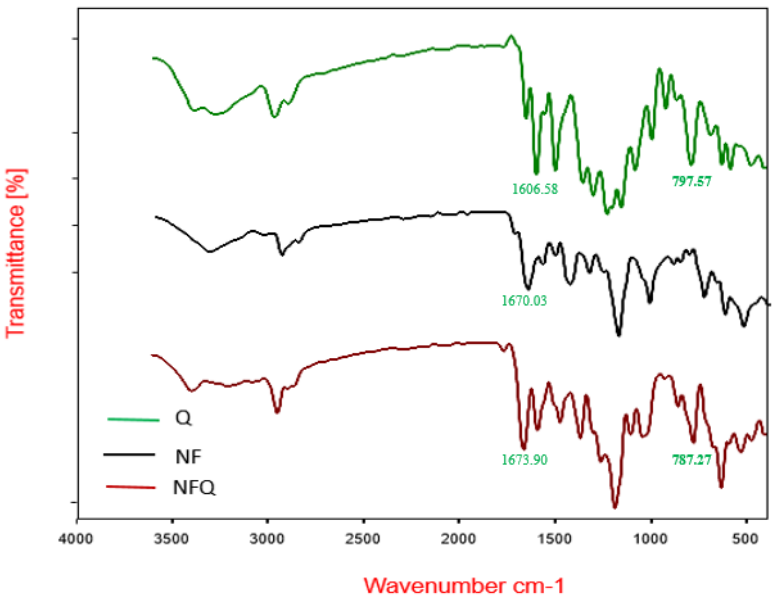
Şekil 4.1.27. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-aminopropil-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren kuersetin kompleksi **[13]** ^{1}H-NMR Spektrumu

Şekil 4.1.28' de **12** ve **13** nolu bileşiklerin ^{1}H-NMR Spektrumu karşılaştırılmalı olarak verildi. δ: 6.19, 6.42 ppm de görülen –OH pikleri ile δ: 6.89, 7.5 ve 7.66 ppm de görülen kuersetinin aromatik halka piklerinin gözlenmesi **12** nolu bileşik ile kuersetin molekülünün kompleks yaptığını göstermektedir.



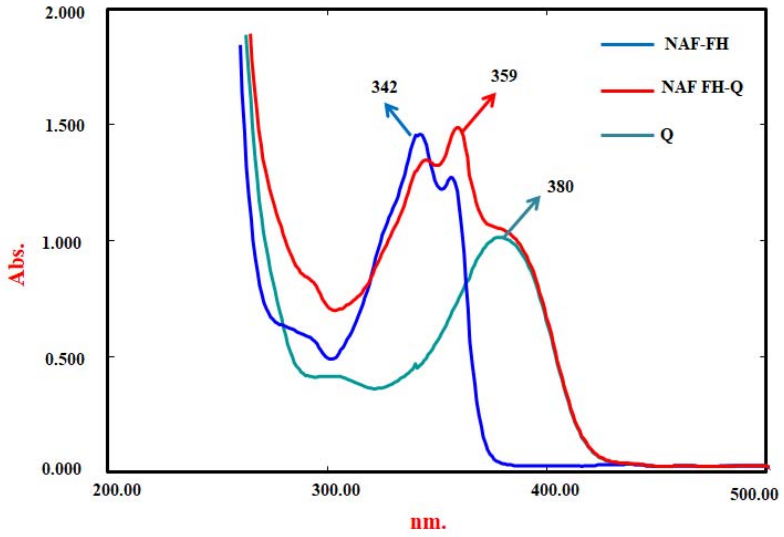
Şekil 4.1.28. 12 ve **13** nolu bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumun karşılaştırılması

Şekil 4.1.29'de kuersetin (Q), **12** nolu bileşik (**NF**) ve onun kuersetin kompleksi **(NFQ)** bileşiklerinin FT-IR spektrumları alındı. Kuersetin (Q)'de 1606.58 cm^{-1}'de görülen (-C=O) band sentezlemiş olduğumuz **12** nolu bileşik (**NF**)'de 1670.03 cm^{-1}'de (-C=O) gözlemlendi. Kuersetin ile kompleks yapmış olan **12** nolu bileşikte ise (**NFQ**) (-C=O) band ise 1673.90 cm^{-1}'de görüldü.



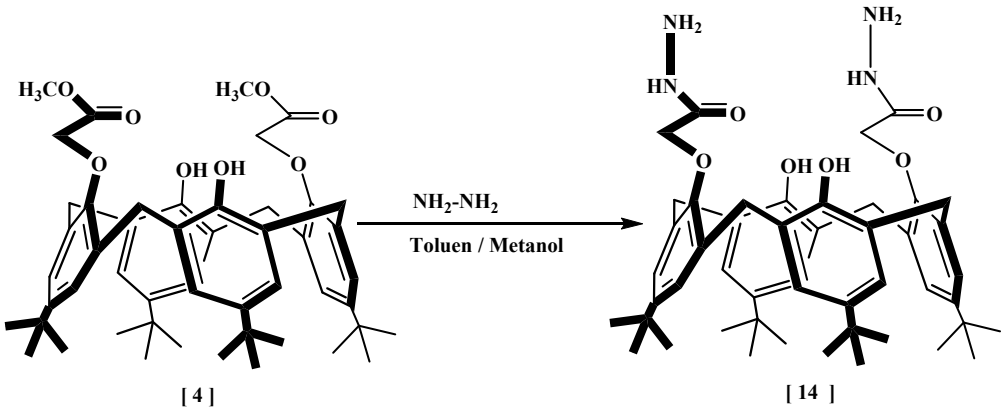
Şekil 4.1.29. Kuersetin, NFQ ve NF'nin IR spektrumu

Şekil 4.1.30' de **12** nolu bileşik (**Naf-FH)** ve onun kuersetin kompleksi (**Naf-FH-Q)** ve kuersetine (Q) ait UV-Vis. spektrumu alındı. Burada **12** nolu bileşiğin 2 önemli dalga boyu gözlenmektedir. Bunlardan biri 342 nm diğeri ise 358 nm dedir. **12** nolu bileşiğin kuersetin kompleksleşmesinden sonra (**Naf-FH-Q)** bu dalga boylarının 344 nm ye diğeri ise 359 nm ye kaydığı gözlendi. Kuersetine ait 380 nm de gözlenen dalga boyu kompleksleşmeden sonra da 380 nm'de gözlemlendi.



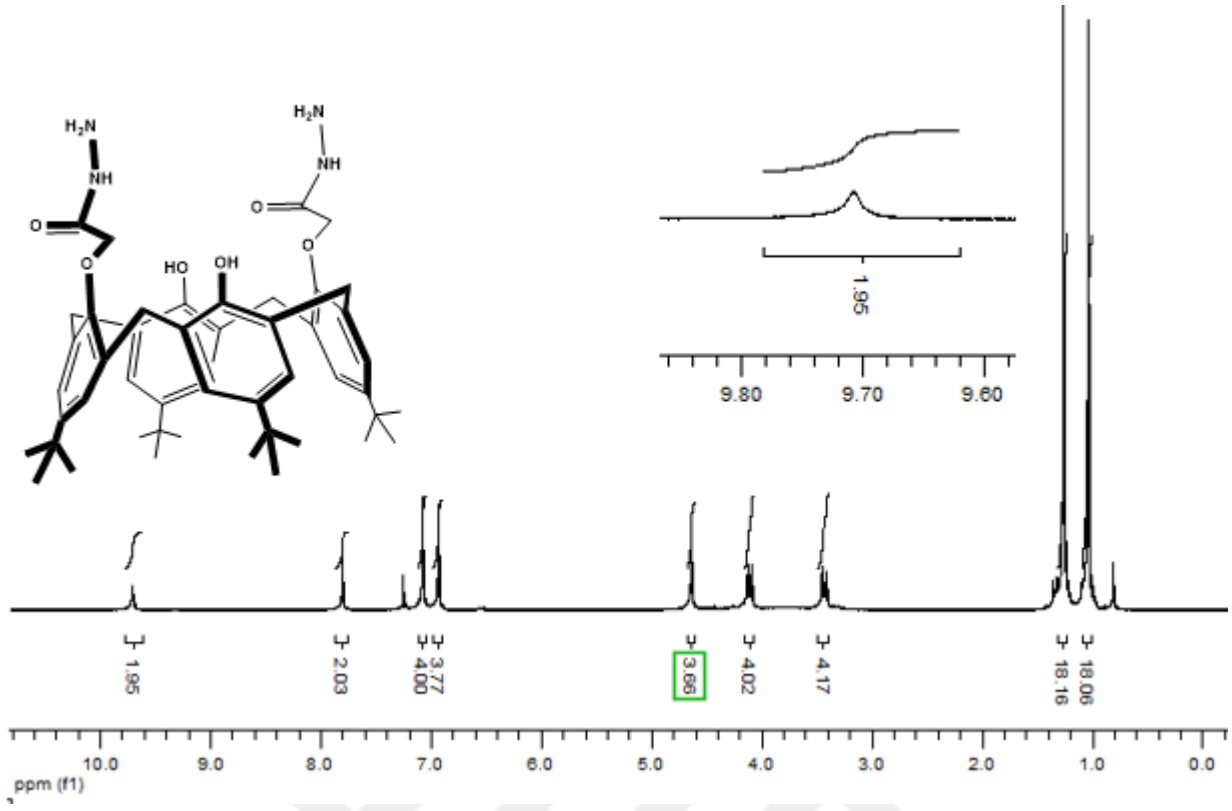
Şekil 4.1.30. NAF-FH (**12** nolu bileşik) ve NAF FH-Q (kuersetin kompleksi) ve kuersetinin UV spektrumu

Sentezlemiş olduğumuz **4** nolu bileşiğin toluen ve metanol içerisin %80'lik hidrazin monohidrat ile etkileştirerek **14** nolu bileşik elde edildi.



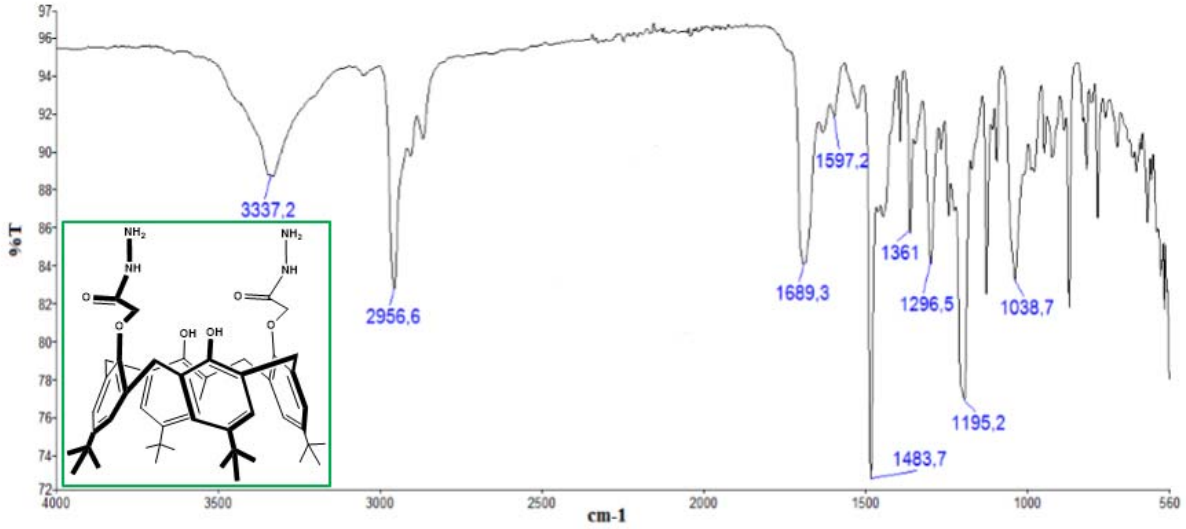
[4] [14]

Şekil.4.1.31 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27dihidrazinamitkarbonilmetoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren sentezi **[14]**



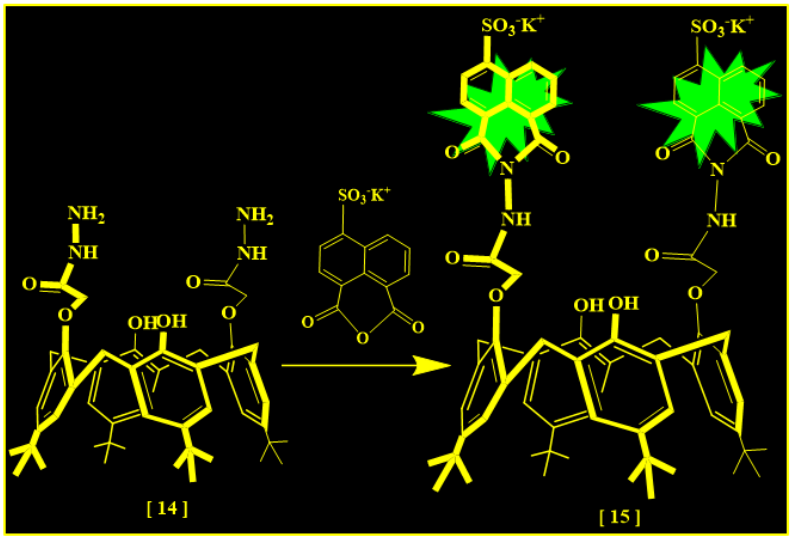
Şekil.4.1.32 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27dihidrazinamitkarbonilmetoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren sentezi **14** bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu

Sentezlemiş olduğumuz **14** nolu bileşiğin yapısını aydınlatmak için FT-IR spektrumu ve ^{1}H-NMR spektrumu alınmıştır. FT-IR spektrumda **4** nolu bileşikte bulunan 1755 cm^{-1} deki ester karbonil bandının kaybolarak yerine 1689 cm^{-1} deki amit karbonile ait gerilme bandına dönüşümü ile **14** nolu bileşin meydana geldiği anlaşılmaktadır. ^{1}H-NMR spektrumda ise **4** nolu bileşikde bulunan δ: 3.85 ppm deki 2 tane metoksi (-OCH_3) singlet pikinin kaybolmasıyla **14** nolu bileşiğin meydana geldiği anlaşılmaktadır. Ayrıca δ: 3.66 ppm'de görülen amin (N-NH_2) ile 9.7 ppm 'deki görülen amit (-OC-NH-) gruplarına ait piklerin oluşması da elde etmek istediğimiz ürünün oluştuğunu kanıtlamaktadır.



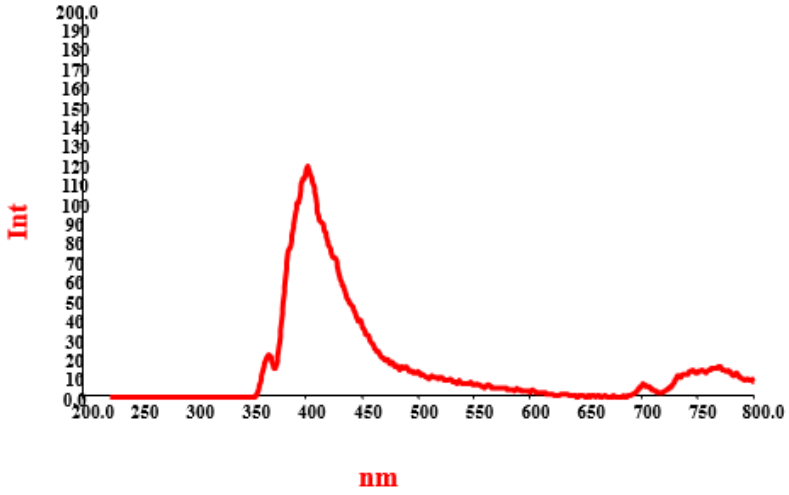
Şekil.4.1.33 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27dihidrazinamitkarbonilmetoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren sentezi **14** bileşiğin FT-IR Spekturmu

Sentezlenen **14** nolu bileşiği 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit bileşiği ile etkileştirilmiş ve yeni kalik[4]aren türevi bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bu bileşik floresans özellik göstermektedir.



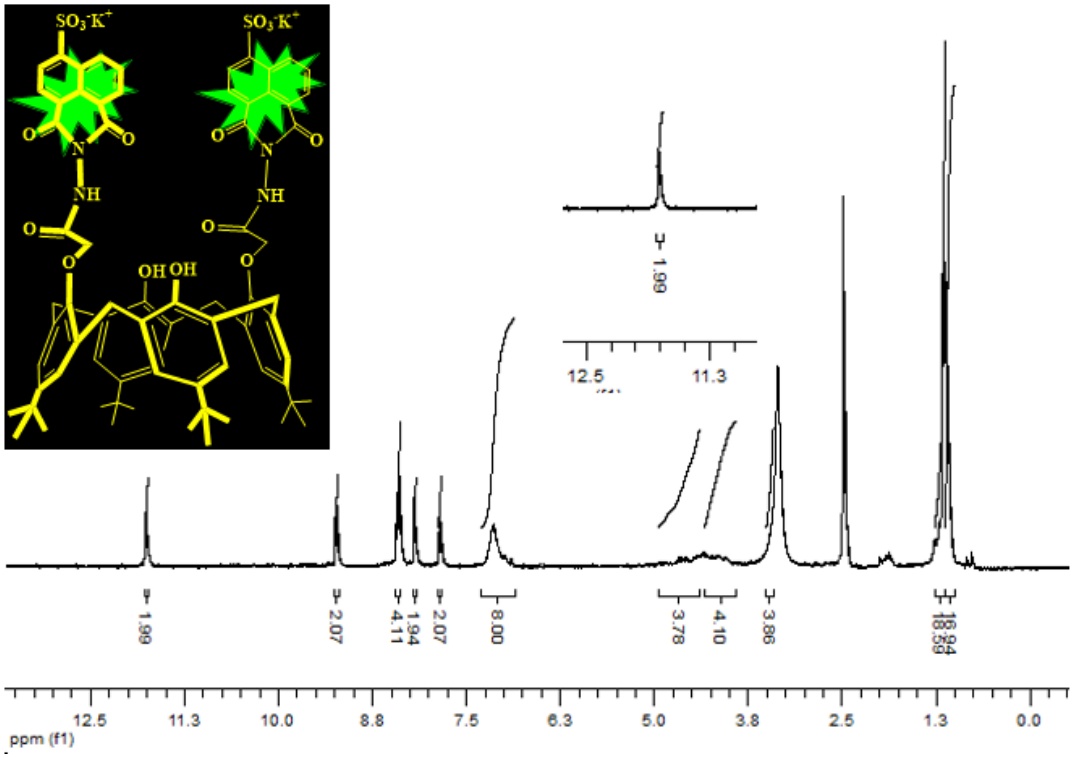
Şekil 4.1.34 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(hidrazinamitkarbonilmetoksi-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu) -26,28dihidroksi-kaliks[4]aren **[15]**

Şekil 4.1. 35'de Kaliks[4]aren türevi 15 nolu bileşik (**NH**) floresans spektrumu alındı. Bu bileşik λ_{eks}=350 nm de uyarıldığı zaman λ_{ems} =412.64 nm emisyon bandı gözlemlendi.



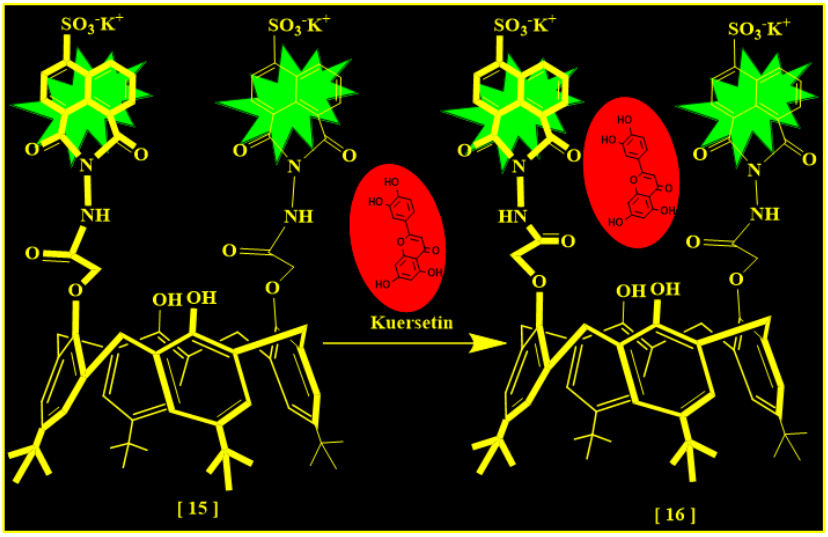
Şekil 4.1.35. 15 nolu bileşik **(NH)** floresans spektrumu

Şekil 4.1.36' de **15** nolu bileşiğin ^{1}H-NMR Spektrumu verilmiştir. Burada gözlemlenen δ: 7.88, 8.22, 8.46 ve 9.2 ppm deki naftil grubuna ait protonlar **15** nolu bileşiğin oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca normalde δ: 9.7 ppm de gözlemlenen amit pikinin δ: 11.8 ppm'e kaymıştır.



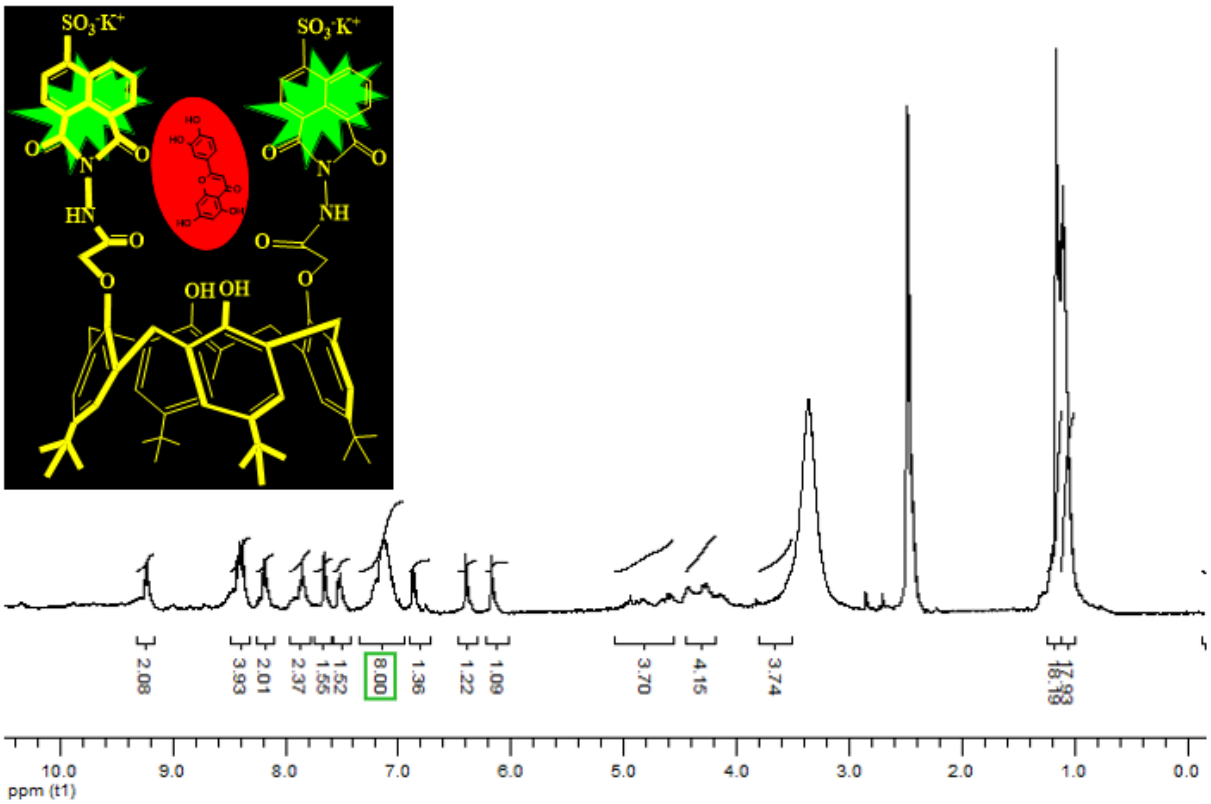
Şekil 4.1.365,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(hidrazinamitkarbonilmetoksi-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu) -26,28dihidroksi-kaliks[4]aren **[15]** ^{1}H-NMR Spektrumu

Şekil 4.1.37' de **15** nolu (**NH**) bileşik ile kuersetin molekülünün aseton ve su ortamında pH'sı 7.4 olacak şekil etkileştirilerek **16** nolu (**NHQ**) kompleks maddesi elde edildi. Bu maddenin 1:3 (DMSO : Su) ortamında çözüldüğü gözlendi.



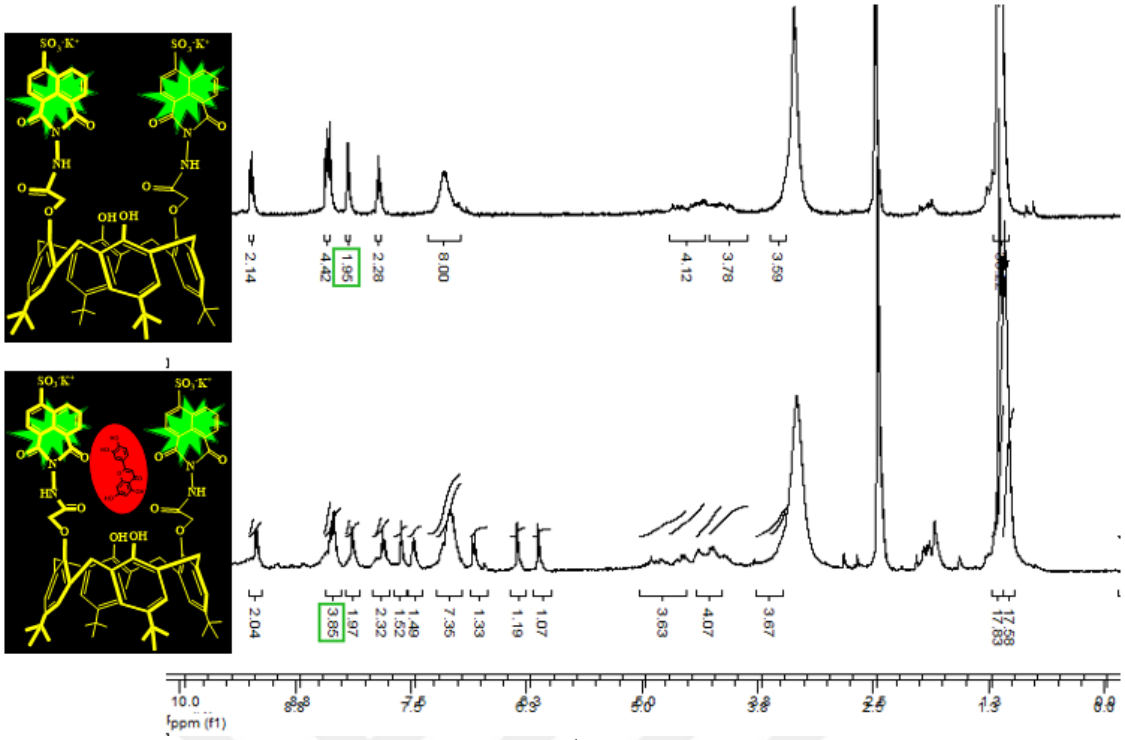
Şekil 4.1.37. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(hidrazinamitkarbonilmetoksi-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu) -26,28dihidroksi-kaliks[4]aren **16** Kuersetin kompleksi

Şekil 4.1.38' de **15** nolu bileşiğin kuersetin kompleksinin **16** ^{1}H-NMR Spektrumu verildi. δ: 6.19, 6.42 ppm de gözlemlenen –OH pikleri ile δ: 6.89, 7.5 ve 7.66 ppm de görülen kuersetin molekülünün aromatik protonlarına ait sinyallerdir.



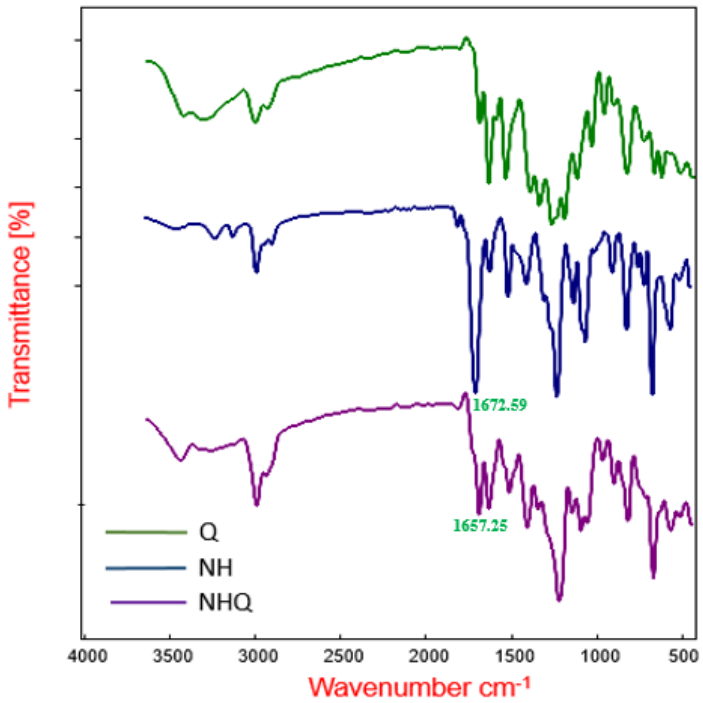
Şekil 4.1.38. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(hidrazinamitkarbonilmetoksi-4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu) -26,28dihidroksi-kaliks[4]aren **16** Kuersetin kompleksi ^{1}H-NMR Spektrumu

Şekil 4.1.39' de 15 ve kuersetin kompleksinin **16** ^{1}H-NMR Spektrumu karşılaştırılmıştır. δ: 6.19, 6.42 ppm de gözlemlenen –OH pikleri ile δ: 6.89, 7.5 ve 7.66 ppm de görülen aromatik kuersetin protonlarına ait sinyaller gözlemlenmiştir.



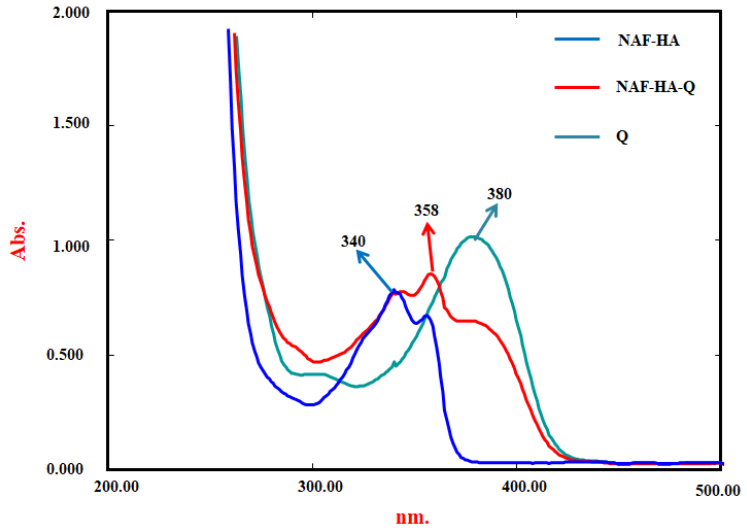
Şekil 4.1.39. 15 ve **16** nolu bileşiklerin ^{1}H-NMR Spektrumu karşılaştırılması

Şekil 4.1.40'de gözlemlenen kuersetin, **15** nolu bileşik (**NH**) ve kuersetin kompleksine (**NHQ**) ait FT-IR spektrumları verildi. Bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında göze çarpan en önemli fark **15** nolu (**NH**) bileşiğin amid karboniline (C=O) ait 1672.6 cm^{-1} de gözlenen bandın kuersetin ile kompleksleşmesinden sonra (**NHQ**) 1657.3 cm^{-1} kaymasıdır.



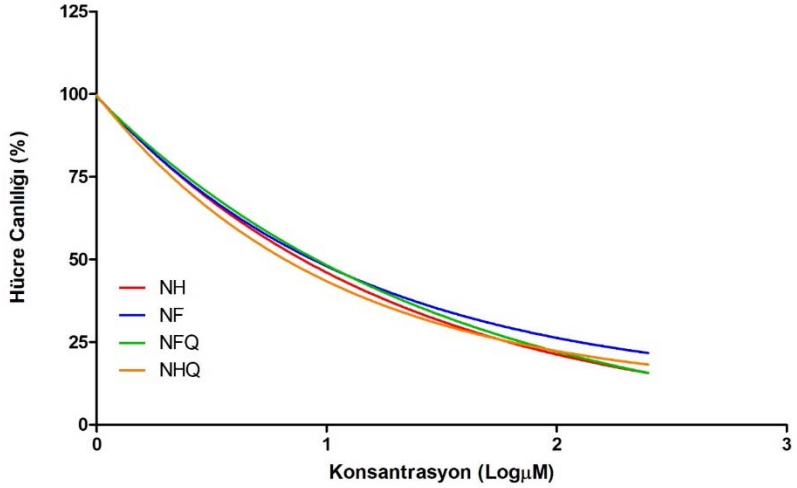
Şekil 4.1.40. Kuersetin, **NHQ** ve **NH**'nin FT-IR spektrumu

Şekil 4.1.41' de **15** nolu bileşik (**Naf--HA)** ve onun kuersetin kompleksi (**Naf-HA-Q)** ve kuersetine (**Q**) ait UV-Vis. spektrumu alındı. Burada **15** nolu bileşiğin 2 önemli dalga boyu gözlenmektedir. Bunlardan biri 340 nm diğeri ise 357 nm'de gözlemlenir. **15** nolu bileşiğin kuersetin kompleksleşmesinden sonra (**Naf-HA-Q)** bu dalga boylarının 342 nm ye diğeri ise 358 nm ye kaydığı görüldü. Kuersetine ait 380 nm de gözlenen dalga boyu kompleksleşmeden sonra da 380 nm'de gözlemlendi.



Şekil 4.1.41. 15 ve **16** nolu bileşiklerin ve kuersetinin UV spektrumu

Sentezlenen **12** nolu bileşik (**NF**), ve onun kuerseti kompleksi (**NFQ**), ile sentezlenen **15** nolu bileşik (**NH**) ve onun kuersetin kompleksinin (**NHQ**) sitotoksisite çalışmaları DLD-1 kolon kanseri hücre hattında incelendi. Aşağıda görülen grafikte hücre canlılığına karşı konsantrasyon grafiği çizilmiştir. Burada 1µm ile 200µm arasında farklı konsantrasyonlarda denenmiştir.



Şekil 4.1.42. NF, NFQ, NH ve NHQ bileşiklerinin hücre canlılığına etkisi

Aşağıdaki Tablodan görüleceği gibi **12** nolu bileşik (**NF**), ve onun kuersetin kompleksi (**NFQ**), ile sentezlenen **15** nolu bileşik (**NH**) ve onun kuersetin kompleksinin (**NHQ**), DLD-1 (kolon kanseri hücresi) hücresi üzerinde yapılan test sonucunda **IC_{50}** ' değerleri verilmiştir.

Tablo 4.1. DLD1 (Kolon kanseri hücresi) hücresinin IC_{50} (μM) değerleri

	DLD1 Hücresi (μM)
NF	16,13
NFQ	13,98
NH	12,95
NHQ	12,42
Q	**13,00**

Bu değerlere bizim için çok sürpriz olmuştur çünkü bu tezin amacı suda çözünen kaliks[4]aren türevi hazırlayıp, suda oldukça az çözünen kuersetinin çözünürlüğünü artırılması amaçlanmışdı. Yapılan çalışmada gözlendi ki sentezlediğimiz kaliks[4]aren türevleri de (12 ve 15) bir antikanser özellikte olan kuersetin kadar sitotoksisiteye sahip. Ayrca kuersetinden daha çok suda çözünebilmektedir. Bu yüzden sentezlenen bileşiklerin yanında bunların diğer

analogları da karşılaştırmak için sentezlendi (bileşik:3, 7-9). Sentezlediğimiz bileşiğin antikanser özelliğinin yanında floresans özellikte olmasının da izlenmesi açısından büyük önemi vardır. Ayrıca sentezlenen bileşikler kuersetinle karşılaştırıldığı zaman daha kararlı yapıdadırlar.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

-Bu çalışmada p-ter-butilkaliks[4]aren'in diaminopropil ve dihidrazit bileşikleri sentezledikten sonra (**11** ve **14**) 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu ile uygun koşullarde etkileştirilerek hedef bileşik olan **12** ve **15** nolu bileşikler sentezlendi.

-Bu bileşiklerin yanında 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit bileşiğinin 3-N,N-dimetiletilamin (**3**), aminoetil (**7**), 3-amino -1-propanol-(**8**) ve 3-klorpropil amin (**9**) grupları ile etkileştirilerek analogları da sentezlendi.

- Bitkilerde elde edilen bir flavonoid olan kuersetin bileşiğinin sudaki çözünürlüğünü artırmak amacı ile sentezlenen **12** ve **15** nolu bileşikler ile kuersetinin konuk-konak kompleksleşmesi gerçekleştirildi.

-Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik metotlarla (Uv-vis, FTIR, H-NMR) aydınlatıldı.

-Elde edilen **12** ve **15** nolu bileşiklerin kuersetin komplekleri DMSO:Su karışımında çözünmektedir. **13 (NFQ)** kompleksi 1:5 oranında DMSO:Su oranında çözünürken, **16 (NHQ)** kompleksi 1:3 oranında DMSO:Su oranında çözünmektedir.

-Sitotoksisite çalışmaları DLD-1 (Kolon kanser hücresi)'hücresinde denendi. Hücre canlılığı **NF**'nin 16,13 μM iken kuersetin kompleksinin (**NFQ**) 13,98 μM olarak bulundu. Bu değerlerin kuersetin bileşiğinin hücre canlılığına etkisine yakın olması sebebiyle diyebiliriz ki bizim sentezlemiş olduğumuz **NF** bileşiği DLD-1 kanser hücresine kuersetin kadar etkilidir.
İkinci bileşiğimiz olan **15** nolu (**NH**) bileşiğin hücre canlılığına etkisi 12,95 μM iken kuersetin komleksinin (**NHQ**) hücre canlılığına etkisi 12,42 μM dir.

5.2 Öneriler

- Bu çalışmada hedeflediğimiz kaliks[4]aren türevlerinin 4-sülfo-1,8-naftalik anhidrit potasyum tuzu ile etkileştirildikten sonra suda çözünmemesi durumunda bu bileşikler ipso sülfolama tepkimesi ile %100 suda çözünür duruma getirilebilirdi. Ancak sülfolama tepkimesinden önce bu bileşiklerin kuersetin kadar sitotoksisite göstermesinden dolayı bu işlem yapılmadı.

-Sitotoksisite çalışması kolon kanser hücresinin yanında (DLD-1) diğer hücre hatlarında da denenebilir.

-Sentezlenen bileşiklerin floresans özellikte olmasından dolayı daha detaylı hücre içi mekanizma çalışmaları yapılabilir.

-Sentezlenen bileşiklerin floresans özellikte olmasından dolayı floresans özellik göstermeyen bileşiklerle konuk-konak kompleksleşme çalışmaları yapılabilir.

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.

Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K. A., Foster, T. H., Girotti, A. W., Gollnick, S. O., Hahn, S. M., Hamblin, M. R., Juzeniene, A. ve Kessel, D. J. C. a. c. j. f. c., 2011, Photodynamic therapy of cancer: an update, 61 (4), 250-281.

Akceylan, E., Bahadir, M. ve Yılmaz, M., 2009, Removal efficiency of a calix [4] arene-based polymer for water-soluble carcinogenic direct azo dyes and aromatic amines, *J Journal of Hazardous Materials*, 162 (2-3), 960-966.

Akceylan, E. ve Yilmaz, M., 2011, Synthesis of calix [4] arene alkylamine derivatives as new phase-transfer catalysts for esterification reaction, *J Tetrahedron*, 67 (34), 6240-6245.

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.

Bakunina, I. Y., Shevchenko, L., Nedashkovskaya, O., Shevchenko, N., Alekseeva, S., Mikhailov, V. ve Zvyagintseva, T., 2000, Screening of marine bacteria for fucoidanases, *J Microbiology*, 69 (3), 303-308.

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. ve Yilmaz, M., 2011a, Phase solubility studies of poorly soluble drug molecules by using O-phosphorylated calixarenes as drug-solubilizing agents, *Journal of Chemical & Engineering Data*, 57 (1), 233-239.

Bayrakcı, M. t., Ertul, S. e. ve Yilmaz, M., 2011b, Transportation of poorly soluble drug molecules from the organic phase to the aqueous phase by using phosphorylated calixarenes, *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56 (12), 4473-4479.

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.

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., Harrowfield, J. ve Vicens, J., 1991, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, *J The Netherlands*.

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.

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.

Chen, 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.

Chrisstoffels, L. A., de Jong, F., Reinhoudt, D. N., Sivelli, S., Gazzola, L., Casnati, A. ve Ungaro, R., 1999, Facilitated transport of hydrophilic salts by mixtures of anion and cation carriers and by ditopic carriers, *%J Journal of the American Chemical Society*, 121 (43), 10142-10151.

Collins, E. M., McKervey, M. A., Madigan, E., Moran, M. B., Owens, M., Ferguson, G. ve Harris, S. J., 1991, Chemically modified calix [4] arenes. Regioselective synthesis of 1, 3-(distal) derivatives and related compounds. X-Ray crystal structure of a diphenol-dinitrile, *J Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (12), 3137-3142.

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., Jacobs 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.

De Wall, S. L., Barbour, L. J. ve Gokel, G. W., 1999, Cation-π complexation of potassium cation with the phenolic sidechain of tyrosine, *Journal of the American Chemical Society*, 121 (36), 8405-8406.

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.

Delrivo, A., Zoppi, A. ve Longhi, M. R., 2012, Interaction of sulfadiazine with cyclodextrins in aqueous solution and solid state, *J Carbohydrate polymers*, 87 (3), 1980-1988.

Dhawan, B. ve Gutsche, C. D., 1983, Calixarenes. 10. oxacalixarenes, *J The Journal of Organic Chemistry*, 48 (9), 1536-1539.

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.

Elangovan, V., Sekar, N. ve Govindasamy, S. J. C. L., 1994, Chemopreventive potential of dietary bioflavonoids against 20-methylcholanthrene-induced tumorigenesis, *J Cancer Letters*, 87 (1), 107-113.

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.

Erdemir, S. ve Yilmaz, M. J. J. o. M. C. B. E., 2009b, Synthesis of calix [n] arene-based silica polymers for lipase immobilization, 58 (1-4), 29-35.

Erdemir, S. ve Yilmaz, M., 2010, Preparation of a new 1, 3-alternate-calix [4] arene-bonded HPLC stationary phase for the separation of phenols, aromatic amines and drugs, *J Talanta*, 82 (4), 1240-1246.

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.

Eymur, S., Akceylan, E., Sahin, O., Uyanik, A. ve Yilmaz, M. J. T., 2014, Direct enantioselective aldol reactions catalyzed by calix [4] arene-based L-proline derivatives in the water, 70 (30), 4471-4477.

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 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., Rogers, J. S., Stewart, D. ve See, K.-A., 1990, Calixarenes: paradoxes and paradigms in molecular baskets, *J Pure applied chemistry*, 62 (3), 485-491.

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.

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.

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.

Lee, J. H., Kim, C. ve Jung, J. H., 2015, Control of the rheological properties of clay nanosheet hydrogels with a guanidinium-attached calix [4] arene binder, *J Chemical Communications*, 51 (82), 15184-15187.

Lehn, J.-M., 1995, Supramolecular chemistry, Vch, Weinheim Germany, p.

Li, H., Handsaker, B., Wysoker, A., Fennell, T., Ruan, J., Homer, N., Marth, G., Abecasis, G. ve Durbin, R., 2009, The sequence alignment/map format and SAMtools, *J Bioinformatics*, 25 (16), 2078-2079.

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.

Markham, K. R., 1982, Techniques of flavonoid identification, Academic press London, p.

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.

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.

Sayin, S., Yilmaz, M. ve Tavasli, M., 2011, Syntheses of two diamine substituted 1, 3-distal calix [4] arene-based magnetite nanoparticles for extraction of dichromate, arsenate and uranyl ions, *J Tetrahedron*, 67 (20), 3743-3753.

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.

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., 1986a, 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., Mori, S., Koreishi, H., Tsubaki, T. ve Manabe, O., 1986b, Hexasulfonated calix [6] arene derivatives: a new class of catalysts, surfactants, and host molecules, *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.

Skaper, S. D., Fabris, M., Ferrari, V., Dalle Carbonare, M. ve Leon, A., 1997, Quercetin protects cutaneous tissue-associated cell types including sensory neurons from oxidative stress induced by glutathione depletion: cooperative effects of ascorbic acid, *J Free Radical Biology Medicine*, 22 (4), 669-678.

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.

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.

Uyanik, 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*.

Vural, U., Durmaz, M. ve Sirit, A. J. O. C. F., 2016, A novel calix [4] arene-based bifunctional squaramide organocatalyst for enantioselective Michael addition of acetylacetone to nitroolefins, 3 (6), 730-736.

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, H., Zhu, W., Feng, L., Chen, Q., Chao, Y., Dong, Z. ve Liu, Z. J. N. R., 2018, Nanoscale covalent organic polymers as a biodegradable nanomedicine for chemotherapy-enhanced photodynamic therapy of cancer, 11 (6), 3244-3257.

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.

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., 1999, Synthesis of an oligomer-supported calix [4] arene and selective extraction of Li+, *J Reactive Functional Polymers*, 40 (2), 129-133.

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*.

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	**:**	Ayşe YILDIRIM
Uyruğu	**:**	T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	Kadınhanı 06.03.1989
Telefon	**:**	5426852440
Faks	**:**	
e-mail	**:**	ayse-yldrm2020@hotmail.com

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	:	Sarayönü Çok Programlı Lises	15.06.2007
Üniversite	:	Selçuk Sarayönü MYO Gıda Teknolojisi	15.09.2011
		Selçuk Üniversitesi Kimya Bölümü	10.06.2016