T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARKLI AZA GRUBU TAŞIYAN KALİKS[4]AREN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BAZI İLAÇ ETKEN MADDELERİ İLE ETKİLEŞİMLERİNİN İNCELENMESİ

Evin Ayşegül ŞİMŞİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

EYLÜL-2020

KONYA

Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Evin Ayşegül ŞİMŞİR tarafından hazırlanan "Farklı Aza Grubu Taşıyan Kaliks[4]aren Türevlerinin Sentezi ve Bazı İlaç Etken Maddeleri ile Etkileşimlerinin İncelenmesi" adlı tez çalışması 22/09/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	**İmza**
Başkan Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ	……..
Danışman Doç. Dr. Begüm TABAKCI	……..
Üye Prof. Dr. Serkan ERDEMİR	……..

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Sait GEZGİN
FBE Müdürü

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARKLI AZA GRUBU TAŞIYAN KALİKS[4]AREN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BAZI İLAÇ ETKEN MADDELERİ İLE ETKİLEŞİMLERİNİN İNCELENMESİ

Evin Ayşegül ŞİMŞİR

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Begüm TABAKCI

2020- 90 Sayfa

Jüri
Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ
Doç. Dr. Begüm TABAKCI
Prof. Dr. Serkan ERDEMİR

Günümüzde tıbbi ilaçların kullanımı sonucunda ilaç etken maddelerinin oluşturduğu mikrokirleticilerin miktarları çevrede oldukça artmış durumdadır. Bu tür mikrokirleticiler "farmasötikler" olarak isimlendirilmektedirler. Sucul çevre içinde bulunan bu kirleticilerin çevreye verdikleri zarar giderek artmaktadır. Dolayısıyla bu farmasötik türlerin kalitatif ve kantitatif olarak tayin edilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada ise farklı aza-hetero grupları içeren kaliks[4]aren türevleri sentezlenerek bu bileşiklerin bazı seçilmiş farmasötik bileşenler (*difenhidramin, diklofenak, atenolol metronidazol, mikonazol, itrakonazol, flukonazol*) için algılayıcı özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda öncelikle hem katyonlar hem de ilaç etken maddeleri için reseptör olabilecek yeni kaliks[4]aren türevleri (**7** ve **8**) sentezlendi ve yapıları spektroskopik yöntemler (FT-IR ve ^{1}H-NMR) ile karakterize edildi. Daha sonra elde edilen **7** ve **8** bileşiklerin floresans özellikleri incelendiğinde bu yeni kaliks[4]aren türevlerinin floresans özellikte olduğu görüldü. Bunun üzerine bu bileşiklerin reseptör özelliklerini araştırmak için öncelikle belirlenen ilaç etken maddeleri ile etkileşimleri floresans spektroskopisi ile incelendi. Elde edilen sonuçlar yeni kaliks[4]aren türevlerinin kullanılan ilaç etken maddelerinden sadece *metronidazol* ile etkileşiminde floresans özelliklerini kaybettiği gözlendi. Diğer taraftan **7** ve **8** bileşiklerinin farklı katyonlarla etkileşimi incelendiğinde ise katyonlardan sadece Cu^{+2} katyonu ile etkileşiminde floresans özelliklerini kaybettikleri gözlendi. Bunun üzerine **7** ve **8** bileşiklerinin Cu^{+2} kompleksi çözeltilerine farklı ilaç etken maddeleri ilave edildiğinde ise sadece *itrakonazol* ilavesinde komplekslerin floresans özellik kazandığı gözlendi. Sonuç olarak bu çalışmada sentezlenen **7** ve **8** bileşiklerinin katyonlardan Cu^{+2} için, ilaç etken maddelerinden ise *metronidazol* ve **7**-Cu^{2+} ve **8**-Cu^{2+} komplekslerinin *itrakonazol* için seçimlilik gösterdikleri ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kaliks[4]aren, ilaç, katyon, floresans, kompleksleşme.

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS OF VARIOUS CALIX[4]ARENE DERIVATIVES BEARING AZA GROUP AND EXAMINATION OF THEIR INTERACTIONS WITH SOME ACTIVE PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

Evin Ayşegül ŞİMŞİR

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

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Begüm TABAKCI
2020- 90 Pages

Jury
Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ
Assoc. Prof. Dr. Begüm TABAKCI
Prof. Dr. Serkan ERDEMİR

Currently, as a result of the use of medical drugs, the amount of micro-contaminants formed by drug active substances has increased considerably in the environment. These types of micropollutants are called "pharmaceuticals." The damage caused by these pollutants in the aquatic environment is gradually increasing. Therefore, it is of great importance to determine these pharmaceutical types, qualitatively and quantitatively. In this study, calix[4]arene derivatives containing different aza-hetero groups were synthesized, and it was aimed to determine the sensing properties of these compounds for some selected pharmaceutical components (*diphenhydramine, diclofenac, atenolol metronidazole, miconazole, itraconazole, fluconazole*). For this purpose, firstly, new calix[4]arene derivatives (**7** and **8**) that could be receptors for both cations and drug active ingredients were synthesized, and their structures were characterized by spectroscopic methods (FT-IR and ^{1}H-NMR). Later, when the fluorescence properties of the compounds **7** and **8** were examined, it was observed that this new calix[4]arene derivatives had fluorescence properties. Thereupon, to investigate the receptor properties of these compounds, their interactions with the determined drug active substances were examined by fluorescence spectrometry. The results showed that the new calix[4]arene derivatives lost their fluorescence properties only in the interaction with *metronidazole*, one of the drug active ingredients used. On the other hand, when the interaction of compounds **7** and **8** with different cations was examined, it was observed that only the cations lost their fluorescence properties in interaction with the Cu^{2+} cation. Then, when different drug active ingredients were added to Cu^{2+} complex solutions of compounds **7** and **8**, it was observed that the complexes gained fluorescence properties only when *itraconazole* was added. In this study, it was revealed that the compounds **7** and **8** synthesized are selective receptors for Cu^{2+} and *metronidazole,* and **7**-Cu^{2+} ve **8**-Cu^{2+} complexes exhibit the selectivity for *itraconazole*.

Keywords: Calix[4]arene, drug, cation, fluorescence, complexation.

ÖNSÖZ

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Begüm TABAKCI'nın danışmanlığında hazırlanarak Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne yüksek lisans tezi olarak sunulmuştur.

İlk olarak tez konumun seçiminde, hazırlanmasında ve yürütülmesinde bana destek veren, beni yönlendiren, engin bilgisini ve görüşlerini eksik etmeyen saygı değer hocam Doç. Dr. Begüm TABAKCI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca çalışmalarım boyunca bana yardımcı olan hocam Prof. Dr. Serkan ERDEMİR'e de teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmalarım boyunca bana destek veren ve yardımcı olan laboratuvar arkadaşlarım Ahmet ÖZDEMİR ve Emre UYGUN'a yardımları ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim

Ayrıca tez çalışmam boyunca yanımda olan, bana her türlü maddi manevi desteği sağlayan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Evin Ayşegül ŞİMŞİR
KONYA-2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

ÖNSÖZ ..... **vi**

İÇİNDEKİLER ..... **vii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ix**

ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **xii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **xiii**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Kaliksarenler 2

1.1.1 Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması 6

1.1.1.1. Kaliksarenlerin fenolik-O' den fonksiyonlandırılması 6

1.1.1.2. Kaliksarenlerin *p*-konumdan fonksiyonlandırılması 7

1.2. Heterosiklik Bileşikler 7

1.2.1. Heteroatom içeren halkalı bileşiklerin kullanım alanları 9

1.3. İlaçların Etki Alanlarına Göre Sınıflandırılması 10

1.3.1 Antifungal ilaçlar 11

1.3.2. Azol türevi antifungaller 13

1.3.2.1. İmidazol ve triazol türevli ilaçların etki mekanizmaları 18

1.3.2.2. İmidazol ve triazol etken maddeli ilaçların klinik kullanımı 21

1.4. Floresans Spektroskopisi 24

1.4.1. Çalışma ilkesi 24

1.4.2. Işına dayalı elektron transferi (Photo Induced Electron Transfer, PET) 26

1.4.3. Işına dayalı yük transferi (Photo Induced Charge Transfer PCT) 27

1.4.4. Eksimer oluşumu 28

1.4.5. Floresans rezonans enerji aktarımı (FRET) 29

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **31**

3. MATERYAL VE METOD 40

3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar 40
3.2. Kimyasal Sentezler 40
3.2.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1) 41
3.2.2. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (2) 42
3.2.3. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-piperidinopropoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (3) 43
3.2.4. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-morpholinopropoksi)-26,28-dihidroksi- kaliks[4]aren (4) 44
3.2.5. 3 Numaralı bileşiğin Hegza Metilen Tetra Amin ile etkileştirilmesi (5) 45
3.2.6. 4 Numaralı bileşiğin Hegza Metilen Tetra Amin ile etkileştirilmesi (6) 46
3.2.7. 5 Numaralı bileşiğin 9,10-fenantrakinon ile etkileştirilmesi (7) 47
3.2.8. 6 Numaralı bileşiğin, 9,10-fenantrakinon ile etkileştirilmesi (8) 48
3.3. Spektroskopik Ölçümler 49
3.3.1. Katyon ve ilaç etken maddesi çözeltilerinin hazırlanması 49
3.3.2. Absorpsiyon ölçümleri 49
3.3.3. Spektroflorimetrik ölçümler 49

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA 51

4.1. Sentezler ve Yapı Aydınlatma 51
4.2. Spektroskopik Çalışmalar 57
4.2.1. Absorpsiyon çalışmaları 57
4.2.2. Kompleks bileşiminin tayini 59
4.2.3. Spektroflorimetrik ölçümler 62

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 68

1.2. Sonuçlar 68
1.3. Öneriler 69

KAYNAKLAR 70

ÖZGEÇMİŞ 76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Supramoleküler kimyada kullanılan önemli makrosiklik bileşikler 1
Şekil 1.2: Leo Hendrick Baekeland tarafından sentezlenen reçine (Bakalit). 2
Şekil 1.3: *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren molekülünün farklı gösterimleri..... 3
Şekil 1.4: Kaliks[n]aren moleküllerinin yapıları. 4
Şekil 1.5: Halkalı alifatik ve aromatik bileşikler ve heteroatomlu analogları 8
Şekil 1.6: Benzen ve piridin halkalarının orbital yapısı 9
Şekil 1.7: Biyolojik aktiviteye sahip heterosiklik bileşik örnekleri..... 10
Şekil 1.8: Etki şekillerine göre mantar ilaçlarının sınıflandırılması..... 12
Şekil 1.9: Bazı azol türevli ilaçlar 13
Şekil 1.10: *Flukonazol* molekülün yapısı 15
Şekil 1.11: *İtrakonazol* molekülünün yapısı..... 16
Şekil 1.12:*Mikonazol* nitrat molekül yapısı. 17
Şekil 1.13: *Metronidazol* molekülünün şekli..... 18
Şekil 1.14: Ergosterol ve kolesterolün molekül yapıları. 19
Şekil 1.15: Fungal hücre zarının yapısı. 19
Şekil 1.16: Antifungal ajanların biyosentezi inhibe etmesi. 20
Şekil 1.17: Diklofenak sodyum molekülünün şekli..... 22
Şekil 1.18: Difenhidramin hidroklorür molekülünün şekli. 23
Şekil 1.19: Trimetoprim molekülünün şekli. 23
Şekil 1.20: Atenolol molekülünün şekli 24
Şekil 1.21: Uyarılmış singlet ve triplet haller..... 25
Şekil 1.22:Fotolüminesans bir sistem için kısmi enerji diyagramı. 25
Şekil 1.23: Floresans PET sensörler için flolofor-boşluk-reseptör formatı..... 26
Şekil 1.24: PET (a), CHEF (b) ve reverse-PET (c) prensibinin şematik olarak gösterimi 27
Şekil 1.25: PCT prensibinin şematik olarak gösterimi. 28
Şekil 1.26: Eksimer Oluşum Mekanizması 29
Şekil 1.27: Rezonans enerji transferi için şematik molekül orbitalleri..... 30
Şekil 2.1: Ribavirin(1-β-D-ribofuranosil-1, 2, 4-triazol-3-karboksamid)'in kimyasal yapısı..... 31
Şekil 2.2: Çalışmada kullanılmış ilaç etken maddeleri 31

Şekil 2.3: Çalışmada kullanılan ilaçların kobalt ya da bakır kompleksleri 32
Şekil 2.4: Triazol türevli kaliks[4]aren bileşiğinin Pb^{+2} ve K^{+} iyonu ile kompleksleşme modeli. 33
Şekil 2.5: 1,3-Karşılıklı konformasyonda azacrown ve antrasen türevli kaliks[4]aren bileşiğinin Cs^{+} ve Cu^{+2} iyonları ile kompleksleşme modelleri 33
Şekil 2.6: Pirenamit türevli kaliks[4]aren bileşiğinin F^{-} iyonu ile kompleksleşme modeli 34
Şekil 2.7: Çalışmada kullanılan kaliksaren türevi ve bakteri ve mantarlarla yapılan çalışmalardan elde edilen zon çapları ve MIC değerleri..... 35
Şekil 2.8: Biyolojik etkinlik gösteren 1,3,4-okzadiazol ve tiyadiazol türevli kaliksarenler 36
Şekil 2.9:a) L bileşiğinin yapısı b) L bileşiğinin katyonlar varlığında floresans spektrumu, c) L-Cu^{+2} kompleksinin floresans spektrumu, d) L bileşiğinin anyonlar varlığında floresans spektrumu. 37
Şekil 2.10:a) R1 bileşiğinin yapısı, b) R2 bileşiğinin yapısı, c) R1 bileşiğinin floresans spektrumu, d) R2 bileşiğinin floresans spektrumu. 38
Şekil 2.11: a) FB bileşiğinin yapısı, b) FB bileşiğinin katyonlar varlığında floresans spektrumu, c) FB-Zn^{+2} kompleksinin H-NMR spektrumu, d) FB ve FB-Zn^{+2} kompleksinin FTIR spektrumu. 39
Şekil 3.1: Bu tez çalışmasındaki sentez basamakları. 41
Şekil 4.1: Şekil 4.1: Hedeflenen kaliks[4]aren bileşiklerinin sentez şeması. 51
Şekil 4.2:Piperidin heterosiklik grubu içeren kaliks[4]aren türevi 3'ün ^{1}H-NMR spektrumu..... 52
Şekil 4.3: Morfolin heterosiklik grubu içeren kaliks[4]aren türevi 4'ün ^{1}H-NMR spektrumu..... 53
Şekil 4.4: Piperidin heterosiklik grubu içeren kaliks[4]aren dialdehit türevi 5'in ^{1}H-NMR spektrumu..... 54
Şekil 4.5: Morfolin heterosiklik grubu içeren kaliks[4]aren dialdehit türevi 6'nın ^{1}H-NMR spektrumu. 54
Şekil 4.6:Piperidin heterosiklik grubu ve florofor grup içeren kaliks[4]aren türevi 7'nin ^{1}H-NMR spektrumu. 55
Şekil 4.7: Piperidin heterosiklik grubu ve florofor grup içeren kaliks[4]aren türevi 8'in ^{1}H-NMR spektrumu. 56

Şekil 4.8: Ligand 7 ve 8'in ve çözeltilerine farklı katyonların ilavesiyle oluşan UV-vis. spektrumları ([Ligand]: 1.10^{-5} M, [M+n]: 1.10^{-2} M). 57
Şekil 4.9: (a) Ligand 7 (b) Ligand 8'in ve çözeltilerine farklı katyonların ilavesiyle oluşan çözelti fotoğrafları ([Ligand]: 1.10^{-5} M, [M+n]: 1.10^{-2} M)..... 58
Şekil 4.10: (a) Ligand 7'nin ve (b) Ligand 8'in Cu^{+2} ilavesiyle UV-vis spektrumlarındaki değişim ([Ligand]: 1.10^{-5} M, [Cu+2]: 1.10^{-2} M, λ= 474 nm) 58
Şekil 4.11: Ligand 3 ile Ligand 7'nin ve Cu^{+2} ile yapmış oldukları komplekslerin FT-IR spektrumları. 59
Şekil 4.12: Kompleks bileşiminin tayini için kullanılan grafik örneği..... 60
Şekil 4.13: (a) Ligand 7-Cu^{+2} kompleks bileşimine ilişkin grafik, (b) Benesi-Hildebrand grafiği ([L]= 1.10^{-5} M, λ= 474 nm, CH_3CN-H_2O)..... 60
Şekil 4.14: (a) Ligand 8-Cu^{+2} kompleks bileşimine ilişkin grafik, (b) Benesi-Hildebrand grafiği ([L]= 1.10^{-5} M, λ= 474 nm, CH_3CN-H_2O 61
Şekil 4.15: (a) Ligand 7 ve (b) Ligand 8 için Cu^{+2} derişimine karşı absorbans değişimi grafikleri..... 62
Şekil 4.16: Ligand 7'nin (b) Ligand 8'in ilaç etken maddeleri varlığındaki floresans spektrumları ([L]= 1.10^{-6} M, [İLAÇ]= 1.10^{-3} M, CH3CN, λeks= 340 nm)..... 63
Şekil 4.17: Ligand 7 ve 8'in farklı miktarlarda metro ilacı varlığındaki floresans spektrumları ([L]= 1.10^{-6} M, [İLAÇ]= 1.10^{-2} M (stok), CH3CN, λeks= 340 nm). 64
Şekil 4.18:(a) Ligand 7 ve (b) Ligand 8 için metro ilacı derişimine karşı absorbans değişimi grafikleri..... 64
Şekil 4.19:Metro, Ligand 7 ve Ligand 7-metro kompleksinin FT-IR spektrumları. 65
Şekil 4.20: (a) Ligand 7'nin (b) Ligand 8'in ikili ilaç çözeltilerinin floresans ölçüm sonuçları ([L]= 1.10^{-6} M, [İLAÇ]= 1.10^{-2} M, CH3CN, λeks= 340 nm). 65
Şekil 4.21: (a) Ligand 7'nin (b) Ligand 8'in Cu^{+2} komplekslerinin farklı ilaç etken maddeleri varlığındaki floresans spektrumları ([L]= 1.10^{-6} M, [İLAÇ]= 1.10^{-2} M, CH3CN, λeks= 340 nm). 66
Şekil 4.22: Ligand 7 ve 8'in Cu^{+2} komplekslerinin farklı miktarlarda itra ilacı varlığındaki floresans spektrumları ([L]= 1.10^{-6} M, [İLAÇ]= 1.10^{-2} M (stok), CH3CN, λeks= 340 nm). 67
Şekil 4.23: (a) Ligand 7 ve (b) Ligand 8'in Cu^{+2} komplekslerinin itra ilacı derişimine karşı floresans değişimi grafikleri..... 67

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1: İlaç gruplarının etki alanlarına göre sınıflandırılması 10
Çizelge 1.2: İmidazol ve triazol türevli bazı ilaç etken maddeleri 14

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

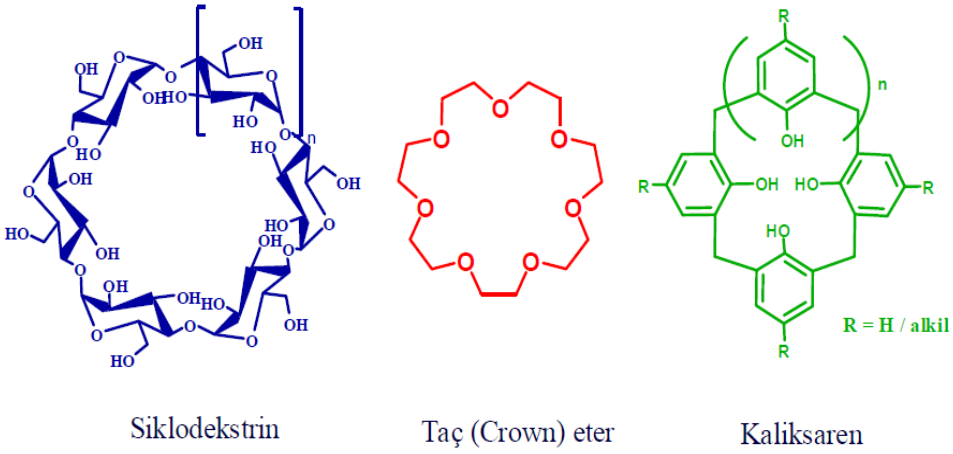
p-	*para-*
o-	*orto-*
M	Molarite
mL	Mililitre
mmol	Milimol
ter-	Tersiyer-
°C	Santigrat Derece

Kısaltmalar

UV-vis	Ultraviolet–visible Spektoskopisi
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
^{1}H-NMR	Proton-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
DMF	Dimetilformamid
THF	Tetrahidrofuran
TFA	Trifloroasetik asit
$CDCl_3$	Dötoro-kloroform
DMSO-d6	Dötoro-Dimetilsülfoksit
Tri	*Trimethoprim*
Diklo	*Diklofenak*
Dif	*Difenhidramin*
Ate	*Atenolol*
Metro	*Metronidazol*
Miko	*Mikonazol*
Flu	*Flukonazol*
İtra	İtrakonazol
EN	Erime Noktası

1. GİRİŞ

Bilindiği gibi günüzümüzde çevre kirliliği canlı sağlığını tehdit eden önemli bir problem haline gelmiştir. Dolayısıyla bilim insanları da çalışmalarını bu problemin çözümü ya da en azından etkisini azaltma yönünde yoğunlaştırmıştır. Bu bağlamda birçok bilim insanı çevre kirliliğinin ana tetikleyicilerinden biri olan anyon ve katyonların içinde bulundukları ortamlardan giderilmesi adına farklı yöntemler kullanarak çeşitli çalışmalar yapmaktadır. Bu çalışmalardaki metodlarda adsorban ve ligand olarak özellikle supramoleküler kimyada ön plana çıkan taç (crown) eterler, siklodekstrinler ve kaliksaren gibi makrosiklik bileşiklerin sıklıkla kullanıldığı göze çarpmaktadır. Bu makrosiklik bileşikler arasında ise özellikle son yıllarda siklodekstrinler ve taç eterlerden ziyade kaliksarenlerin tercih edildiği görülmektedir. Kaliksarenlerin tercih edilmelerinin başlıca sebepleri olarak; kolay sentezlenebilmeleri ve fonsiyonlandırılabilmelerindeki çeşitlilik büyük rol oynamaktadır. Öyle ki bu durum onları istenilen herhangi bir tür (molekül, anyon ve katyon) ile basitçe konuk-konakçı (host-guest) kompleksi oluşturabilecek şekilde dizayn edilmelerine olanak sağlamaktadır. Bu ise kaliksarenlerin çok farklı alanlarda uygulama imkanı bulmasını sağlamaktadır.



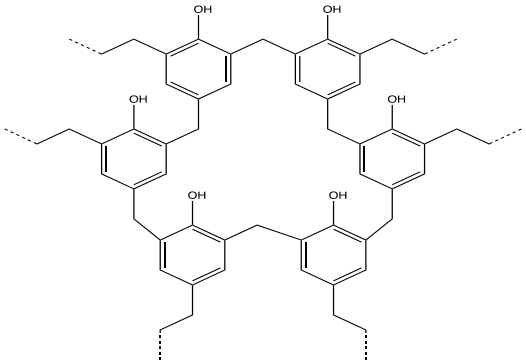
Şekil 1.1: Supramoleküler kimyada kullanılan önemli makrosiklik bileşikler

"Supramoleküler Kimya" terimi 1978 yılında, yapılan bütün bu araştırmalar nihayetinde ortaya çıkmış ve geliştirilmiştir. Literatürde kullanımı yaygın olan taç eterler ve siklodekstrinler sırayla; birinci ve ikinci kuşak supramoleküller şeklinde tanımlanmış ve nihayet kaliksarenler ise bu moleküllerle gösterdiği benzer özelliklerinden dolayı

üçüncü kuşak supramoleküller şeklinde tanımlanmıştır (Gutsche 1989). Kaliksarenler; taç eterler ve siklodekstrinlerle oldukça yakın benzerlikler taşımaktadırlar. Siklodektrinlerde glikoz birimleri, taç eterlerde etilen birimleri bulundururken benzer şekilde kaliksaren molekülleri de fenol ve etilen birimlerine sahiptir. Aynı zamanda kaliksaren molekülleri metasiklofan sınıfında bulunurlar (Gutsche 1989), (Şekil 1.1).

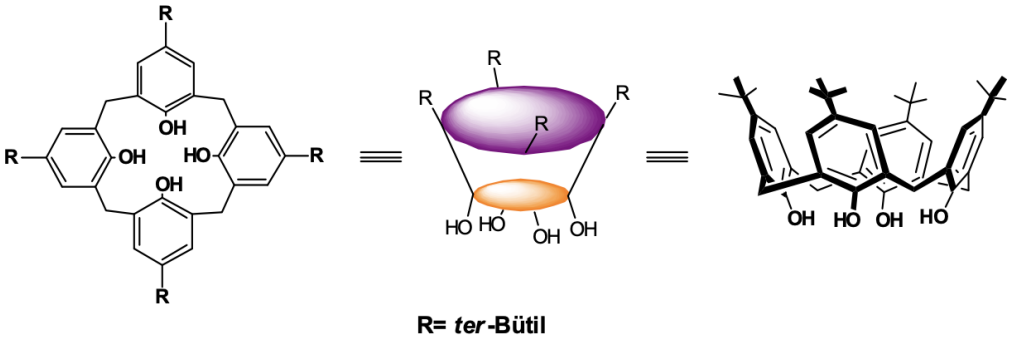
1.1. Kaliksarenler

Kaliksarenler, fenol ve formaldehitin bazik şartlarda kondenzasyon tepkimesi sonucunda elde edilen makrosiklik moleküller olarak tanımlanırlar. Bu moleküllerin temeli Adolf von Bayer'in 1905'te Nobel ödülü aldığı çalışmalarına kadar dayanmaktadır. Aslında Bayer, 1872'de fenolle sulu formaldehiti ısı ile muamele ederek, katı bir reçine ve kristalimsi yapı barındırmayan bir ürün şeklinde sentezlemiş ancak zamanın imkanlarının ve enstrümental yöntemlerin belirli limitlerde olması sebebiyle, yapısının aydınlatılması mümkün olmamıştır. 20. Yüzyılın başlarında ise Leo Hendrick Baekeland tarafından fenol ve formaldehitin tepkimesinden katı ve elastik bir reçine elde edilmiştir. Elde edilen bu reçine "Bakalit" adıyla piyasaya sunulmuş ve yüksek bir ticari başarı elde edilmiştir (Gutsche 1989) (Şekil 1.2).



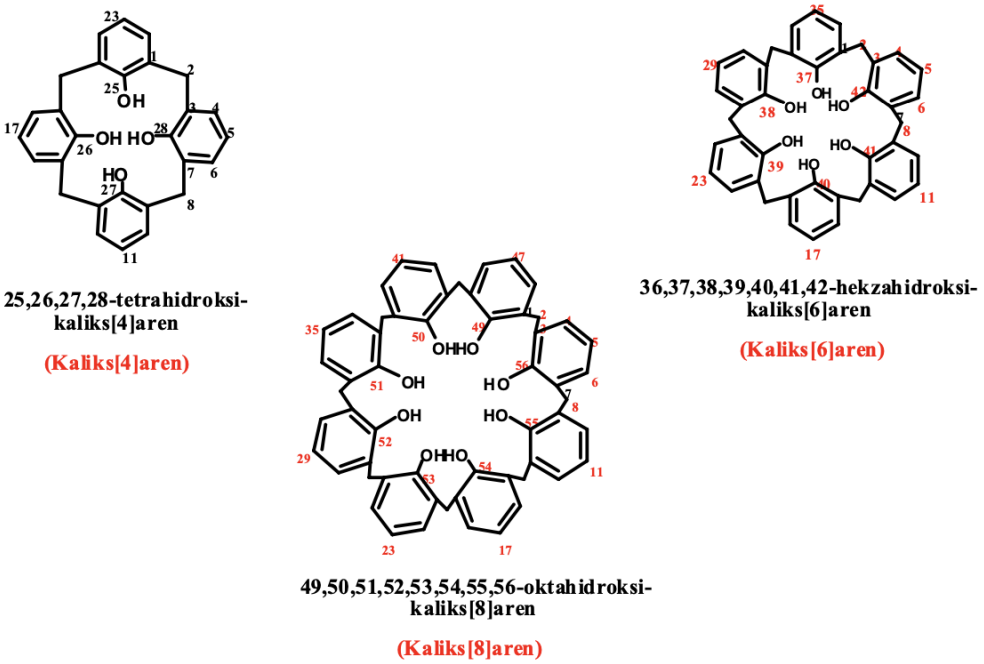
Şekil 1.2: Leo Hendrick Baekeland tarafından sentezlenen reçine (Bakalit).

Bakalitin bu ticari başarısı birçok akademik üye ve bilim insanının ilgisini çekmiştir. Bu bilim insanlarından Zinke, bakalit zincirlerindeki uzamaları sınırlandırmak amacıyla *p*-sübstitüe fenol yapısını tercih etmiş ve formaldehit ile sübstitüe fenollerin kondenzasyonundan elde edilen ürünlerin siklik tetramer yapıya sahip olduğunu açıklamıştır (Zinke ve Ziegler 1944) (Şekil 1.3).



Şekil 1.3: *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren molekülünün farklı gösterimleri.

Bir başka bilim insanı Cornforth ise Zinke'nin çalışmalarına benzeyen bir araştırma yapmıştır. Bu çalışmada *p-ter*-bütil fenol ile sulu formaldehit tepkimesi sonunda, biri yüksek diğeri ise düşük erime noktasına sahip ve kimyasal formülleri $(C_{11}H_{14}O)_n$ olan iki farklı katı ürün sentezlemiştir. Cornforth, erime noktalarındaki bu farklılıklardan yola çıkarak, sonraları kaliks[4]aren olarak adlandırılacak bileşik için iki farklı konformasyonda bulunabileceğini dile getirmiş olmasına rağmen, ilerleyen süreçte bu iki farklı konformasyonun yapıları Andreetti, Ungaro ve Pochini'nin X-ray kristalografik denemeleri yapılana kadar aydınlatılamamıştır.

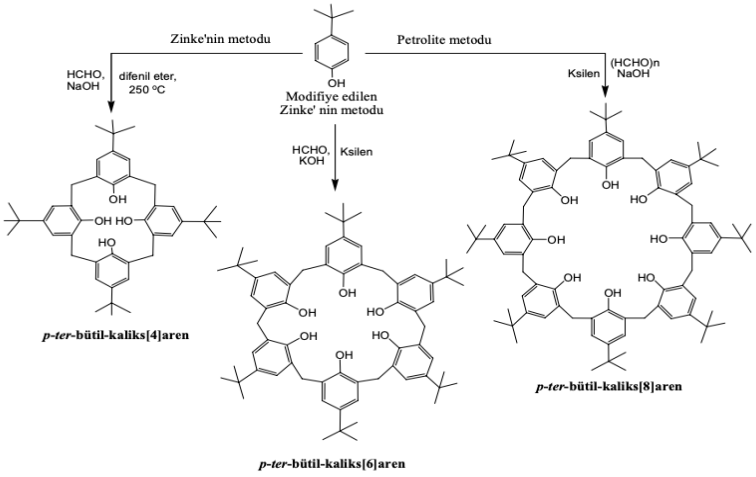


Şekil 1.4: Kaliks[n]aren moleküllerinin yapıları.

Günümüzde kaliksarenler olarak adlandırılan bileşikler ise Gutsche'nin 4, 6 ve 8 fenolik birimden oluşan kaliks[n]aren makromolekülleri (Şekil 1.4) için elverişli sentez metodlarını 1980'li yıllarda açıklamasıyla literatüre kazandırılmıştır. Böylece ortaya çıkan bu benzersiz moleküller, konuk-konakçı kimyasında kullanılmaya başlanmış ve birçok farklı alanda da kullanılarak günümüze kadar gelmiştir (Gutsche ve ark 1990, Gutsche ve Munch 1990, Gutsche ve Iqbal 1990). Diğer taraftan günümüzde farklı sayılarda aromatik birimler bulunduran (3-20) kaliksaren molekülleri sentezlenebilmektedir (McMahon ve ark 2002).

Genellikle tek aşamada elde edilebilen kaliks[n]arenlerin (n= 4, 6 ve 8) saflaştırabilmesi adına çoğu zaman kolayca kristallendirme yöntemi yeterliyken, kimi zaman kromatografi (genelde flash kromatografisi) tekniklerinin kullanılması gerekmektedir. *p-ter*-Bütilfenol başlangıç maddesi şeklinde tek basamakta kaliksaren moleküllerinin sentezlenmesinde kullanılmış olmasına karşın, bazı araştırmacılar farklı gruplar içeren *p*-sübstitüe fenol türevleri kullanarak kaliksaren eldesini amaçlamışlardır. *p*-Benzilfenol, *p*-fenilfenol, *p*-kresol ve *p*-benziloksifenol başlangıç maddesi olarak kullanıldığı zaman %20-78 aralıklarında değişebilen verimler ile kaliksaren bileşikleri sentezlenebilmiştir. Benzer şekilde başlangıç maddesi olarak *p*-sübstitüe fenolün

kullanımı yerine başka başlangıç maddeleri kullanıldığında, reaksiyondaki bazın taşıdığı katyon yarıçapına bağlı olarak farklı yapıdaki kaliksarenlerin benzerlerinin sentezlenebildiği görülmüştür (Healy ve ark 1998).



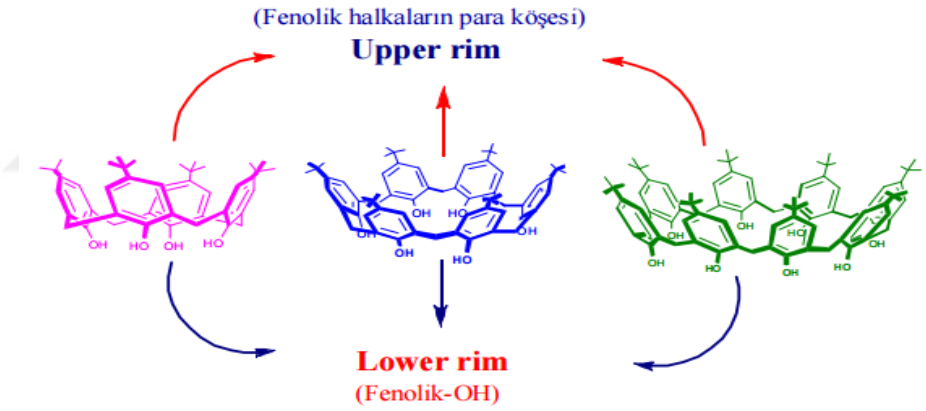
Şekil 1.5: *p-ter*-Bütilkaliks[n]arenlerin eldesi.

Gutsche kaliksaren moleküllerininde bulunan halkaların sayılarını kullanılacak olan metal hidroksit ve fenol oranıyla değişebildiğini ortaya koymuştur (Gutsche ve ark 1986, Gutsche 1989). Eğer ki formaldehit, *p-ter*-bütilfenol ve NaOH karışımları 1,00:1,50:0,05 eşdeğer oranda alınırsa, ksilen ortamında ve geri soğutucu kullanılarak 4 saat kadar etkileşimde bulunursa başlangıçtaki maddenin %90 kadarının siklik oktamere dönüşebildiği gözlemlenmiştir. Burdaki ham ürün tekrardan kristallendirilirse %45-50 dolaylarında olabildiğinde saf bir *p-ter*-bütilkaliks[8]arenin elde edildiği görülür (Gutsche ve Munch 1990). Bazın kullanım miktarı artırılırsa; fenol-formaldehit-baz oranı 1,0-2,0-0,5 yapılırsa, tekrardan aynı çözücüde ve aynı benzerlikte olan koşullarda giriş maddesi %85 dolaylarında siklik hekzamere dönüşmüş olacaktır. Burada kullanılan ham ürün yeniden kristallendirilirse yaklaşık %60 verimle oldukça saf halde *p-ter*-bütilkaliks[6]aren oluşur (Gutsche ve ark 1990). *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren ise iki aşamalı bir tepkime sonucunda sentezlenmiştir. Bunun için ise formaldehit, *p-ter*-bütilfenol ve NaOH karışımları öncelikle 45 dakika ve 50-55^{o}C ısıya tabi tutulur, daha sonra karışım 110-120 ^{o}C'de ısıda 2 saat ısıtıldığında sarı renkli bir karışım elde edilir. Daha sonra bu karışım difenil eter ilavesiyle azot atmosferi eşliğinde 250-256^{o}C'de 2 saat ısıtılırsa

yaklaşık %62 verimle *p-ter*-bütilkaliks[4]aren elde edilmektedir (Gutsche ve Lin 1986, Gutsche ve Iqbal 1990) (Şekil 1.5).

1.1.1 Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması

Aril halkalarının para köşelerine (upper rim) ya da fenolik-O (lower rim) köşelerine farklı fonsiyonel gruplar bağlanmasıyla kimyasal yapının değişip farklılaşması sağlanabilir. (Şekil 1.6). Fenolik hidroksil gruplarında değişimi oksim, imin, eter, ester, keton, fosfin yapılarının bağlanması ile sağlanmaktadır. (Ting ve ark 1990, Cameron ve Loeb 1997, Yilmaz ve Deligöz 1998). Lower im kısmından fonksiyonlandırma ise farklı reaktiflerin seçimi ve şartlarında farklılaştırılması ile başarılabilinmiştir.



Şekil 1.6: Kaliks[4]arenin p-konumunun ve fenolik-O bölgesinin sistematik gösterimi

1.1.1.1. Kaliksarenlerin fenolik-O' den fonksiyonlandırılması

Kaliksarenlerin fenolik -OH grupları farklı türevlerine dönüştürülebilir. Bunlar*; mono-, di-, tri-, ve tetra-* ester, keton, oksim ve ester türevleri olabilir (Park ve ark 2006). Konformasyonu tepkime esnasında kullanılan baz, çözücü, sıcaklık ve ortam derişimi etkileyebilmektedir (Groenen ve ark 1991). DMF ya da DMF/THF ortamında oda sıcaklığında NaH 'ün çok fazla kullanılması ürünü *koni* konformasyonuna çevirecektir. 80^{o}C' de DMF ortamında, Cs_2CO_3 kullanıldığı takdirde ise ürün *1,3- karşılıklı* şeklinde bir konformasyon biçimi alacaktır. Diğer bir konformasyon şekli olan *1,2-karşılıklı* ve

kısmi koniyi sadece tek başına tepkime ortamında elde edebilmek diğerlerinden daha zor olmaktadır. Tepkime sonucunda elde edilen karışımın kolon kromotografisiyle saflaştırılarak elde edilmesi mümkündür.

1.1.1.2. Kaliksarenlerin *p*-konumdan fonksiyonlandırılması

Kaliks[4]arenler yalnızca fenolik -OH grubundan değil, *p*-köşesinden de farklı alkil grupları ile fonksiyonlandırılabilir (Gutsche ve Reedy 1991). Seçimli bir şekilde türevlendirme yapabilmek için birden fazla sentez yöntemi bulunmaktadır. Seçimli olarak yapılan açilleme ve alkilleme sentez ürünlerindeki önemli bir özellik, alkali katyonları ve toprak alkali katyonlarının boşluk içlerine doğru bağlanma özelliğidir. Mono alkilleme, *1,3*-dialkilleme, *1,2*-dialkilleme ve trialkillemede olduğu şekliyle bu özellik sayesinde alkaliyle toprak alkali katyon gruplarına seçimli türevlendirme sağlanabilmektedir (Collins ve ark 1991). Hareketli konformasyonlarıda bulunan kaliks[4]aren bileşikleri bu katyon gruplarının bağlanmasıyla basitçe hareketsiz formlara dönüşebilmektedirler.

1.2. Heterosiklik Bileşikler

Yapılarında karbon atomu yerine bir veya birden fazla başka elementler bulunduran halkasal yapılı bileşikler hetesosiklik bileşikler olarak adlandırılır. Canlı yaşamı tamamen pürin ve pirimidin gibi heterosiklik yapıda olan bazlara dayalıdır. Heterosiklik bileşikleri mücevherli yüzüklere benzeten Rus kimyacı Beketov; yüzük kısmını karbonlara, yapıda bulunan farklı heteroatomları ise mücevhere benzetmiştir. Farklı ve dikkat çekici özellikler göstermelerinin sebebi yapılarındaki heteroatomlardır. Heteroatomlar genel olarak oksijen, azot ve kükürt ile sınırlı gibi gözükse de elde edilecek bileşiklerin sayısız türevi bulunabilir. Örneğin; sikloheksanın yapısında bulunan bir karbon atomu yerine azot atomu gelirse heterosiklik yapıda olan piperidin bileşiği elde edilir. Aynı şekilde piridinde elde edilebilir. Heterosiklik olarak adlandırılan bu bileşikler; organik bileşiklerin en büyük ve aynı zamanda da en çeşitli kısmı denilebilir. Günümüzde organik kimya alanında yapılan çalışmaların çoğunluğu heterosiklik bileşiklerle ilgilidir. Heteroatomların türü, sayısı ve bulundukları pozisyon ise sınıflandırılmalarını sağlamaktadır (Pozharskii ve ark 1997). Şekil 1.5'de bazı halkalı alifatik ve aromatik

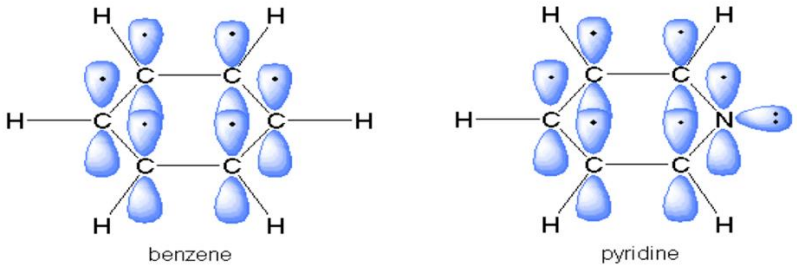
bileşikler (siklohekzan ve benzen) heteroatomlu analogları (piperidin ve piridin) verilmiştir.



Sikloheksan Piperidin Benzen Piridin

Şekil 1.5: Halkalı alifatik ve aromatik bileşikler ve heteroatomlu analogları

Siklik hidrokarbonlar grubu kendi içinde farklı alt ana başlıklara ayrılmaktadır. Bunlar; sikloalkanlar, sikloalkenler, aromatik hidrokarbonlar şeklinde sınıflandırılabildikleri gibi heterosiklik bileşikleri basitçe heterosiklik alkanlar (piperidin, vb.), heterosiklikalkenler (1,2,5,6-tetrahidropiridin vb.) ve de heteroaromlular (pirimidin vb.) şeklinde sınıflandırabiliriz. Yapıda bulunan heteroatoma göre daha detaylı bir sınıflandırma yapmak da mümkündür. Bu iki tür yapı, heterosikloalkanlar ve heterosikloalkenler, kendilerine benzer siklik olmayan yapılara benzer özellikler sergilemektedirler. Piperidin halkası buna örnek olarak verilebilir. Bu halka alifatik ikincil aminlerle benzer kimyasal özellikler taşır (Pozharskii ve ark 1997). Ayrıca heteroatomlu bileşikler kendilerine has özellikler de bulundururlar. Benzen ve heteroatomik piridin halkasında birbirlerine benzer elektron düzeni mevcuttur. Her iki bileşiğinde aromatik π-elektron altılısı mevcuttur. Fakat azotun varlığı halkasal yapıda birtakım değişimler yapmaktadır. Karbon atomunda dış yörüngede dört adet elektron bulunurken azot atomunda bu sayı beştir. Bu elektronlardan ikisi karbonlarla birlikle iskeleti oluşturan σ-bağlarını meydana getirirken üçüncü elektron ise aromatik π-bulutunu oluşturur. Diğer iki elektron ise sp^2 orbitallerinde halkasal düzlemde ortaklanmamış olarak bulunmaktadır (Şekil 1.6). Burada bulunan iki adet ortaklanmamış elektron sayesinde piridin halkası diğer aromatik halkasal bileşikler ve benzen molekülüne göre çok fazla sayıda tepkime verebilmektedir. Bir diğer nokta ise karbon atomuna nazaran azot atomu daha elektronegatif olduğundan elektron yoğunluğunu kendine doğru çekebilir. Bundan dolayı da piridin halkasında bulunan π-elektron bulutu bozulur (Pozharskii ve ark 1997).

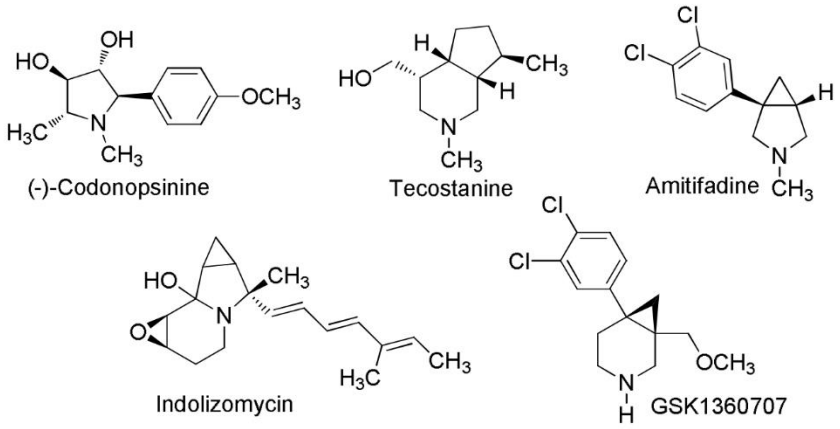


Şekil 1.6: Benzen ve piridin halkalarının orbital yapısı

Birden fazla heteroatom bulunduran halkalar ise doğada daha az bulunmalarına rağmen tıbbi kimya alanı için geniş ve oldukça önemli çalışma alanları mevcuttur. Genel bir çerçevede bakıldığında ise yapılarında azot atomu bulunduranlar biyoaktif bileşiklere (Pardeshi ve ark 2014), korozyon inhibitörleri (Sripriya ve ark 2013), pestisitler (Sengupta ve Garg 2014), boyalar (Er ve ark 2013), asit-baz indikatörleri (Bulut ve ark 2010) ve bunun dışında birçok sanayi uygulamalarında (Cassani ve ark 2013) rastlanılmaktadır.

1.2.1. Heteroatom içeren halkalı bileşiklerin kullanım alanları

Çeşitli tepkimelerle elde edilebilecek heterosiklik bileşiklerden pirolidin veya piperidin bileşiklerini bulunduran ve farklı biyolojik aktivitelere sahip farklı alkaloidler Şekil 1.7'de verilmiştir (Trost ve Kunz 1975, Foo ve ark 2011, Jones ve ark 2011). Bu bileşiklerden *(-)-codonopsinine*; antibiyotik ve de anti-hipertansif etki göstermektedir (Iida ve ark 1986), *tecostanine* ise anti-hiperglisamik bir etkiye sahiptir (Hammouda ve ark 1964). *Amitifadine* bileşiğinin de depresyona etkisine sahip olduğu bilinmekte ve bu konu üzerinde klinik araştırmalar devam etmektedir (Skolnick ve ark 2003). Benzer olarak *indolizomycin* bileşiğinin de antibiyotik etkisi bulunmaktadır (Gomı ve ark 1984). Son olarak *GSK1360707* bileşiği de antidepresan etkisi gösteren ilaçlardandır (Micheli ve ark 2010, Teller ve Fürstner 2011). Birbirinden farklı fonksiyonel gruplar bulunduran bu heterosiklik bileşiklerin potansiyel olarak sahip oldukları biyolojik etkileri göz önünde bulundurulduğunda bu tür bileşiklerin sentezlerinin önemi daha da ön plana çıkmaktadır.



Şekil 1.7: Biyolojik aktiviteye sahip heterosiklik bileşik örnekleri

Yapısında azot atomu bulunduran ve bu azotun hem başka azot atomlarıyla hem de oksijenle bağlı olarak bulunduğu halkasal yapılar da aynı şekilde birçok araştırmaya konu olmuşlardır. Araştırmalarda daha çok bu tür maddelerin bioaktiviteleri üzerinde durulmuş ve bu araştırmaların sonucunda halkasal yapıdaki bu tür bileşiklerin mikrobiyal ve enfeksiyonel problemler, verem, sinir sistemi problemleri, kanser, kardiyovasküler etkili olduğu bulunmuştur.

1.3. İlaçların Etki Alanlarına Göre Sınıflandırılması

Çizelge 1.1: İlaç gruplarının etki alanlarına göre sınıflandırılması

İlaç Grubu	İlaç Etki Alanı
Anestetikler (anesthetics):	Ameliyatta hastayı bayıltmak için kullanılan ilaçlardır.
Analeptikler (analeptics):	Merkezi sinir sistemini uyaran ilaçlar bütünü bu gruptadır.
Analjezikler (analgesics):	Ağrı kesici ilaçlar grubudur.
Antihipertansiyonlar (antihypertensive)	Tansiyon düşürücü ilaçlar grubudur.
Antialerjetikler (antiallergetics)	Alerjik reaksiyonları engelleyen ilaçlar grubudur.
Antibiyotikler (antibiotics)	Biyolojik olarak bakteri hücresini öldürüp insan hücresini korurlar. Viral iltihapta kullanılamaz, sadece bakteri hücrelerine karşı seçici özellikte ilaçlardır.

Antihistaminikler (antihistaminics)	Alerjiye yol açan madde olan histamini önleyen ilaçlardır. Yani antihistaminikler antialerjiklerin bir alt sınıfıdır.
Antidepresanlar (antidepressants)	Depresyona karşı olan ilaçlardır. Beyindeki sinir ileticileri kontrol ederler ve bu şekilde beyin fonksiyonlarını baskılarlar
Antienflamatuar (anti-inflammatory)	İnflamasyon yani iltihap önleyici ilaçlar bütünüdür. Bu tür ilaçlar analjezik ilaçların aşağı yukarı yarısını oluştururlar.
Antipiretik (antipyretic):	Ateş düşürücü ilaçlara verilen genel isimdir. En yaygın olarak kullanılanları aspirin ve parasetamoldür.
Antifungaller	Cilt ve mukozaların lokal mantar enfeksiyonlarının ve/veya çeşitli sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar.
Anabolikler (anaboliks)	Bu tür ilaçlar, anabolizmayı hızlandırmak için kullanılır.

İlaçlar etki alanlarına göre birbirinden farklı sınıflara ayrılmaktadırlar. Bu sınıflandırmayı diğer sınıflandırmalara göre biraz daha spesifik kabul etmek mümkündür. Bu sınıflandırmada referans alınan temel kriterler, ilaçların daha çok hangi emzimlere, enzim gruplarına veya alıcılara (receptör) etkide bulunduğuna göre gruplandırma yapılmaktadır. İlacın aktif özelliklerine göre yapılan bu şekilde yapılan bir gruplandırmada, ilaçlar arasında benzer özellikler beklenebilir ancak asıl amaç özellikle hangi reseptör ve enzime göre hareket ettiğini belirleyip ona göre gruplandırmaktır. Bazı ilaç etken madde grupları Çizelge 1.1'de gösterilmiştir (Hitit 2020).

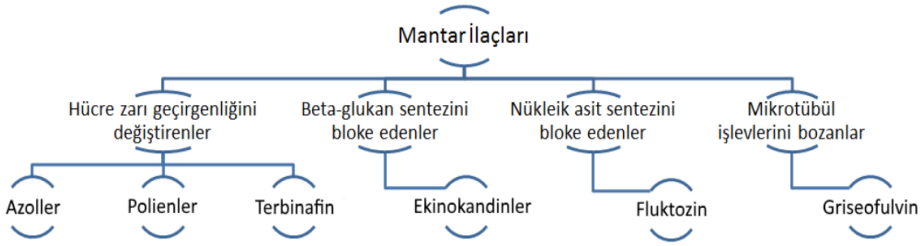
1.3.1 Antifungal ilaçlar

Son yıllarda bazı farklı sebeplerden ve tedavi yöntemlerine bağlı olarak bağışıklık sistemleri bozulmuş ya da baskılanmış hasta sayısına denk olarak da mantar enfeksiyonlaronda çok fazla bir artış gözlemlendiği bilinmektedir. Bu mantar kaynaklı enfeksiyonlarının tedavisinde her tedavide olduğu gibi muhakkak doğru ilaç kullanımı ve antifungal terapi gereklidir. Mantar kaynaklı enfeksiyonlarda kullanılan antifungal ilaçların mantar hücrelerine etki biçimlerine göre;

- Hücre zarının geçirgenliğini değiştirenler

- Beta-glukan sentezini bloke edenler
- Nükleik asit sentezini bloke edenler
- Mikrotübül işlevlerini bozanlar

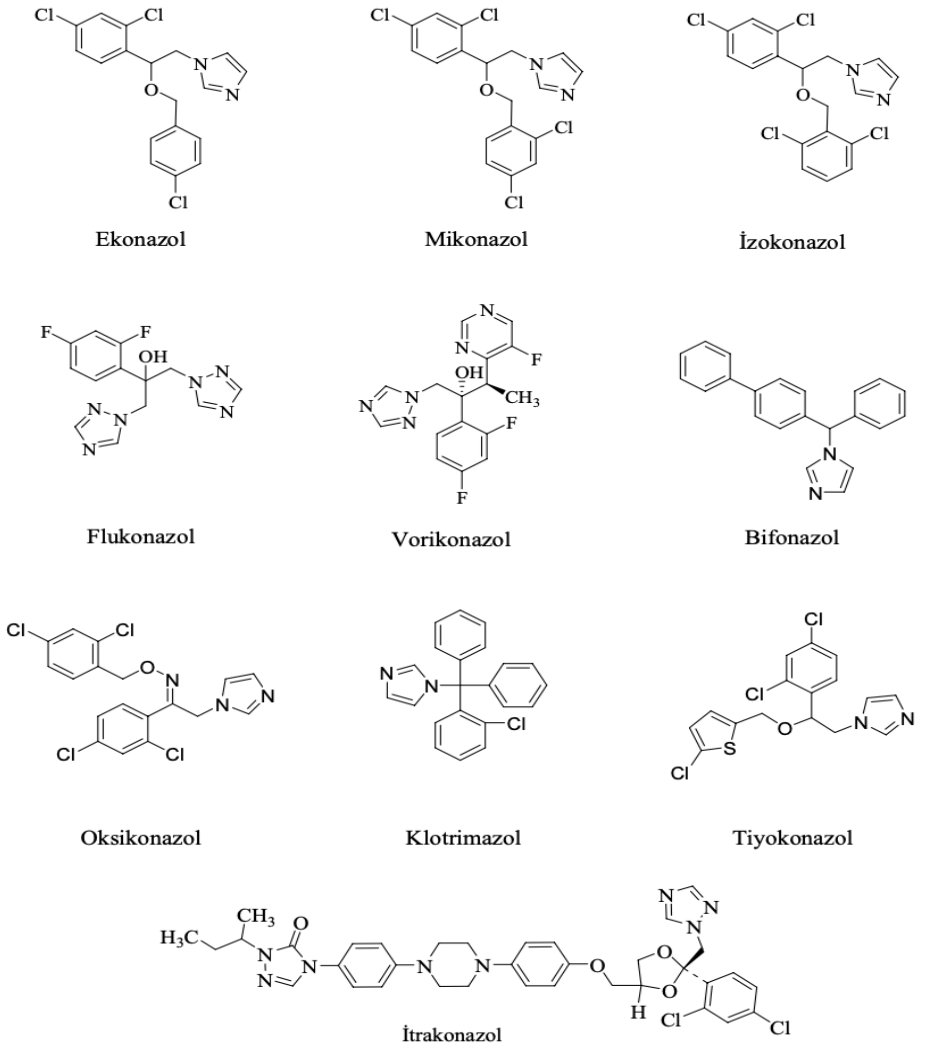
olarak sınıflandırılmaktadırlar (Şekil 1.8). Bütün bu gruplar arasında en yaygın şekilde kullanılmakta olanlar antifungal ajanlar arasında ise azoller gelmektedir (Trevor ve ark 2015) (Yüksel, 2002; Trevor, 2015).



Şekil 1.8: Etki şekillerine göre mantar ilaçlarının sınıflandırılması

Azoller 1960'lı senelerde keşfedilmiş tamamen sentetik ajanlardır. Diğer antifungal ajanlar arasında azoller daha az yan etkiye sahiptirler. Günümüzde ilaç gelişim ve klinik kullanımlarda da üstün hale gelmişlerdir. Bu azol grubu içeren antifungaller kendi aralarında iki farklı sınıfa ayrılmaktadırlar; imidazoller ve triazoller şeklinde. Bunlar aynı antifungal spektrum ve etki mekanizmasına sahiplerdir (Warnock 2010). Bu iki bileşik grubu yapılarında bulunan halkadaki heteroatom olan azot molekülünün sayısına göre sınıflandırılmaktadır. İki azotlular imidazol, üç azotlular ise triazol olarak isimlendirilmiştir.

1.3.2. Azol türevi antifungaller



Şekil 1.9: Bazı azol türevli ilaçlar

Azol grubu içeren antifungaller, yapısında azol halkası bulunduran bileşiklerdir. Bu grup ilaçlar genellikle fungistatik etkiye sahiptirler. Ayrıca birtakım triazol grupları bazı mantarlara karşı fungisidal etkiye sahiptir. Örneğin *vorikonazolün Aspergillus*'a karşı olan etki fungisidal etkidir (Ghannoum ve Kuhn 2002). Azoller yapılarında bulunan azot atomu sayısına göre ikiye ayrılırlar; imidazol ve triazol şeklinde. Bazı azol türevi antifungaller Şekil 1.9'da verilmiştir.

Ketokonazol, *mikonazol* ve de *klotrimazol* gibi birtakım imidazoller iki adet azot atomu bulundurur, *itrakonazol*, *isavukonazol*, *flukonazol*, *vorikonazol*, *posakonazol* ve *ravukonazol* tarzı triazoller ise üç azot atomu bulundururlar.

İmidazol türevli ve triazol türevli antifungal ilaçlar mantar hücrelerindeki sitoplazma membranında bulunan ana sterol bileşiği olarak adlandırılan ergosterolün sentezlenmesiyle, 14-alfa-metilsterolün demetildihidrolanosterol molekülüne dönüşüm basamağı sırasında inhibe ederler. İmidazoller ve triazollere maruz kalmış mantar hücrelerinde 14-alfa-metillanosterollar birikirler ve bunlar membran fosfolipidlerinin zincirlerindeki mevcut düzeni ve membrana bağlı bazı enzimlerin fonksiyonlarını bozarlar. Sonuç olarak bakıldığında mantar hücrelerinin büyümeleri inhibe edilmiş olur. Bununla birlikte hücre membranının geçirgenliği de bozulmuş olur. Bu grupta bulunan ilaçların antibakteriyel etkileri yoktur (Kayaalp 2012).

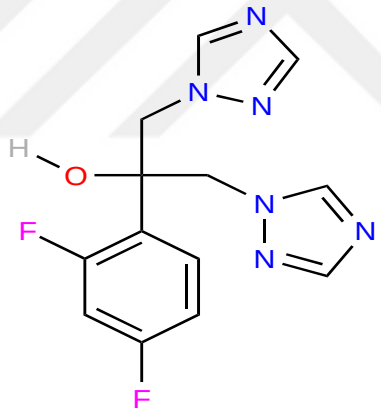
Çizelge 1.2: İmidazol ve triazol türevli bazı ilaç etken maddeleri

İmidazoller	Triazoller
Klotrimazol	Flukonazol
Ekonazol	İtrakonazol
Ketokonazol	Vorikonazol
Sulkonazol	Posakonazol
Oksikonazol	Ravukonazol
Mikonazol	İsavukonazol
Bifonazol	Albakonazol
Metronidazol	

Son zamanlarda bağışıklık sistemini etkileyen enfeksiyonlar, kemoterapi ve organ nakli gibi immün sistemi baskılayıcı etkisi olan tedavilerin kullanılmasında gerçekleşen artışla birlikte fungal enfeksiyonlarda da ciddi bir artış gözlemlenmiştir ve bununla birlikte bu alanda yapılan araştırmalarda da artış olmuştur. Araştırmaların çoğunluğu triazol halkası bulunduran azol antifungaller oluşturmaktadır. Azol grubu ilaç; imidazoller ve triazollerden bazıları Çizelge 1.2'de görüldüğü gibidir.

Flukonazol

Bir azol antifungal olan *flukonazol*, ilk defa 1981 yılında imidazol bileşiğinin çekirdeğinin değiştirilmesi ile (İnmez 2007) sentezlenmiş olan geniş bir spektruma sahip bis-triazol türevidir. *Flukonazol*, azol grubu bir antifungal ilaç olarak dünya çapında özellikle ülkemizde de yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (Yurtdaş 2010). *Candida* türlerinin geçtiğimiz on senelik süre zarfında artan insidansının, çok fazla *flukonazol* bileşiği kullanımıyla ilişkili olduğu belirtilmiş (Dağ 2007). Flukonazol molekülü tasarımı yapılırken imidazol grubu yerine bir adet triazol grubunun kullanılıyor olması, metabolik bozunma bölümlerinden birini ortadan kaldırmış olup bu ilacın mantar hücrelerindeki demetilaz enzimine karşı seçiciliğini arttırmıştır. Buna istinaden ikinci bir triazol grubunun moleküle eklenmesi ise antifungal aktivite daha çok artmıştır (Bilgin 2005).



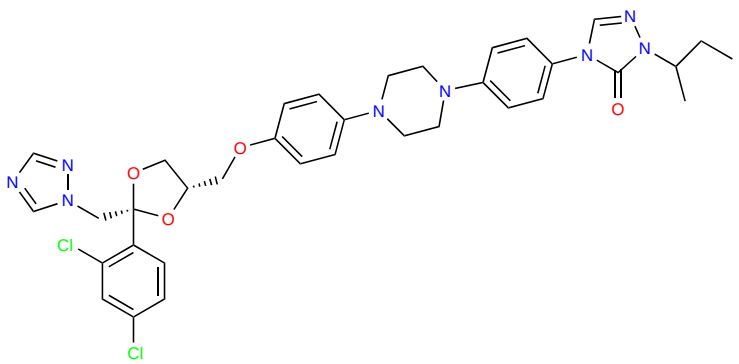
Şekil 1.10: *Flukonazol* molekülün yapısı

Flukonazol molekülünün (Şekil 1.10) kimyasal kapalı formülü $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ şeklindedir. *Flukonazolün* kimyasal ismi "α-(2,4-diflorofenil)-α-(1-H1,2,4-triazol-1-il-metil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol şeklindedir (Öncel ve Keçeli 2018). Molekül ağırlığı ise 306,27 mol/g olan *flukonazol* molekülünün fiziksel yapısı kristal şeklindedir ve erime noktası (EN) 138-140^{o}C'dir. Molekülün rengi beyaz veya beyazımsı bir toz şeklindedir. Sulu ortamda az, aseton ve metanol ortamlarında ise kolaylıkla çözünmektedir (Yurtdaş 2010). Oral veya intravenöz infüzyon yolu ile uygulanabilen *flukonazol*, bağışıklık sistemi yetmezliği bulunan hastaların yaklaşık olarak tümünde, bütün *Candida* infeksiyonları için birincil tedavi olarak kullanılmaktadır (Yurtdaş 2010).

İtrakonazol

İtrakonazol molekülü, geniş spektruma sahip bir triazol türevi antifungal moleküldür. Diğer azol türevi olan antifungaller gibi etkisini mantar hücrelerindeki memranda gerçekleşen ergosterol sentezini inhibe ederek ortaya koymaktadır. *İtrakonazol* molekülü bu etkiyi sitokrom P450 3A4 izoenzimini inhibe ederek gösterdiği için bu şekilde metabolize olan ilaçlarda plazmanın seviyeleri arttırılabilmektedir. Azol türevi itrakonazol yüksek oranda karaciğerde metabolizasyona uğrar. *Hidroksiitrakonazol* en önemli metabolitidir. Bu molekül antifungal etkisi olan aktif bir metabolittir. Biyolojik ortamlardaki plazma seviyesi *itrakonazol* molekülünden yaklaşık 2-3 kat daha fazladır (Breadmore ve ark 2003). İtrakonazol molekülü yüksek oranda plazmada bulunan proteinlerine bağlanmaktadır. Önemli ölçüde ise kas, karaciğer, böbrek, dalak, akciğer, kemik ve mide dokularında ayrıca mantar enfeksiyonları açısından yatkınlığı olan deri, tırnak ve vajinada da birikebilmektedir. Serebrospinal sıvı, gözyaşı sıvısı ve tükürük gibi vücut sıvılarında da az miktarda bulunmaktadır (Koks ve ark 2002).

İtrakonazol molekülünün (Şekil 1.11) açık formülü, 1-(bütan-2-il)-4-(4-(4-(4-((2-(2,4-diklorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioksolan-4-il)metoksi)fenil)-piperazin-1-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on şeklinde olup kapalı formülü ise, $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ şeklindedir. Molekül ağırlığı 705,64 mol/g, EN 166-170°C, pK_a= 3,7 şeklinde olup (zayıf bazdır), pH 8,1'de oktanol/su dağılma katsayısı ise 5,66 şeklindedir (yüksek hidrofobisite) (European Pharmacopoeia, 2008, s.:2194) .

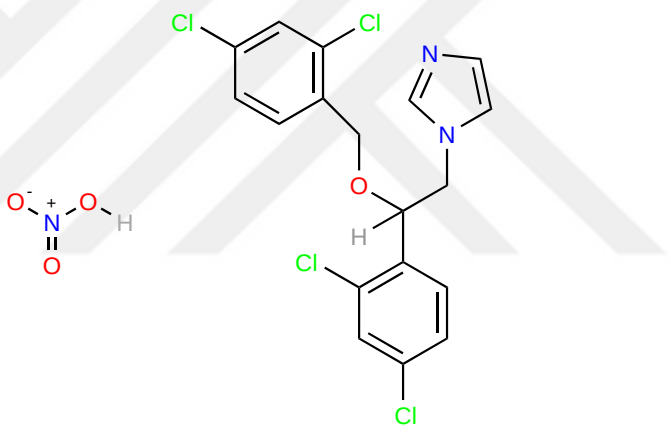


Şekil 1.11: *İtrakonazol* molekülünün yapısı

Mikonazol Nitrat

Mikonazol molekülü fenetilimidazol türevi olan sentetik bir azol antifungaldir. Yapı bakımından *klotrimazol* molekülüyle benzeşirler. Bu molekül fungisid değil, fungistatik bir etkide bulunur. Antifungal spektrumu ise geniştir ve *ketokonazol* molekülüyle *flukonazol* molekülünün spektrumlarına benzer. *Gram pozitif* bakterilerinde etkilidir bir ilaçtır (Kayaalp 2012).

Kapalı formülü $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$ şeklinde olup molekül ağırlığı 416,127 g/mol'dır. Açık adlandırılması ise 2-(2,4-diklorofenil)-2-[(2,4 diklorofenil)metoksi]etil]-imidazol;nitrik asit şeklindedir. Molekül yapısı (Şekil 1.12) da gösterildiği gibidir.



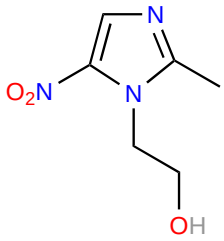
Şekil 1.12:*Mikonazol* nitrat molekül yapısı.

Metronidazol

Metronidazol molekülü (Şekil 1.13) (2-metil-5-nitroimidazol-1-etanol), bir *nitroimidazol* grubu içeren bir azol grubu antifungaldir. Dünya çapında en çok kullanılan ilaçlar arasında yer alır ve Dünya Sağlık Örgütü'nün temel ilaçlar listesinde bulunmaktadır. Anti-anaerobik etkisi bulunan bir antibakteriyel ilaçtır (Mertoğlu 2011). Azol grubu antifungal olan metronidazol, antibakteriyel ve antiprotozoa olarak kullanılan *nitroimidazol* içeren bir ilaçtır. Genel olarak anti-anaerobik enfeksiyon durumlarında, folikül solucan ve akne hastalıklarının tedavilerinde kullanılır. Buna laveten *metronidazol* düşük maliyet ve bakteriyel tedavide yüksek verim ve etkinlik sebebiyle birçok ticari kuruluş tarafından kozmetik malzemelerinde bir katkı maddesi şeklinde hala yasal

olmayan yollarla kullanılmaktadır (Liu ve ark 2015). *Metronidazol* molekülü insan vücudunda birikince nöbetler ve periferik nöropati tarzı bazı toksik etkilere sebep olabilmektedir. Bu durum hem insanın hem de diğer canlıların sağlığına zarar vermektedir (Xiao ve ark 2016).

Yaygın olarak kullanılan antibiyotikler arasında olan *nitroimidazol*, anaerobik bakteri ve parazit kaynaklı enfeksiyonlarda karşı geniş bir kullanıma sahiptir. Bunun dışında nitroimidazol molekülleri hayvanların bünyelerinde, balıkların atık suyunda ve et endüstrilerinde de atıklarda birikme olmasına neden olur, kümes hayvanlarında ve balık yemlerinde de bir katkı maddesi şeklinde kullanımı mevcuttur. En yaygın olarak kullanılan *nitroimidazol* olan *metronidazol*, suda çok iyi çözünebilmektedir ve toksisitesi çok fazladır (Carrales-Alvarado ve ark 2014). *Metronidazol* molekülünün toksisitesi, olası mutajenitesi ve kanserojen olması nedeniyle atık sulardaki oranı çevre ve canlı sağlığı açısından büyük bir risk taşımaktadır (Lanzky ve Halting-Sørensen 1997, Bendesky ve ark 2002). Bu sebeple *metronidazol* molekülün atık sulardan uzaklaştırılması gerekir.

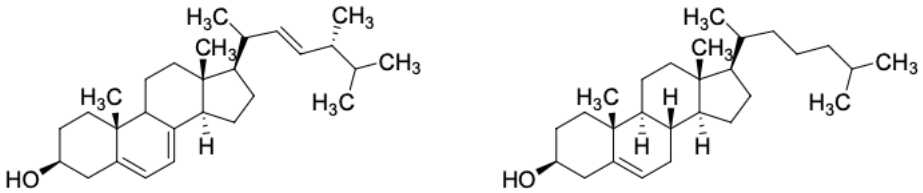


Şekil 1.13: *Metronidazol* molekülünün şekli

1.3.2.1. İmidazol ve triazol türevli ilaçların etki mekanizmaları

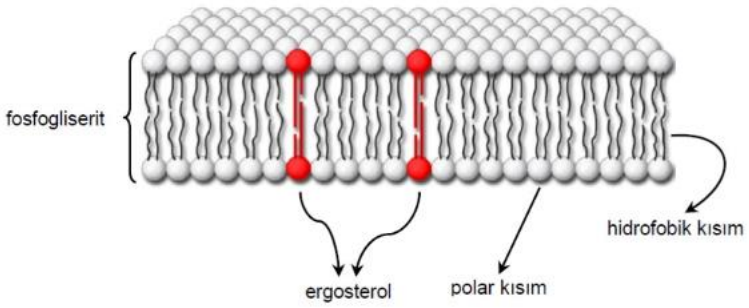
Antifungaller genellikle etkisini fungal olan hücre çekirdeği ve fungal hücre membranını etkileyerek iki mekanizma üzerinden ortaya koyarlar. Antifugallerin büyük bir bölümü birtakım aktivitelerini mantar hücreleri için önemli olan sterorellerden ergosterolü etkileyerek gösterir. Canlı vücudunda D vitamini, safra tuzları ve hormon üretiminde büyük bir öneme sahip olan steroller hayati öneme sahip olup doğada yaygın olarak bulunurlar. Ergosterol ve kolesterol adlı steroller en çok bilinen sterol bileşiklerdir.

Şekil 1.14'de ergosterol ve kolesterol bileşiklerinin molekül yapıları yer almaktadır (Baginski ve ark 2002).



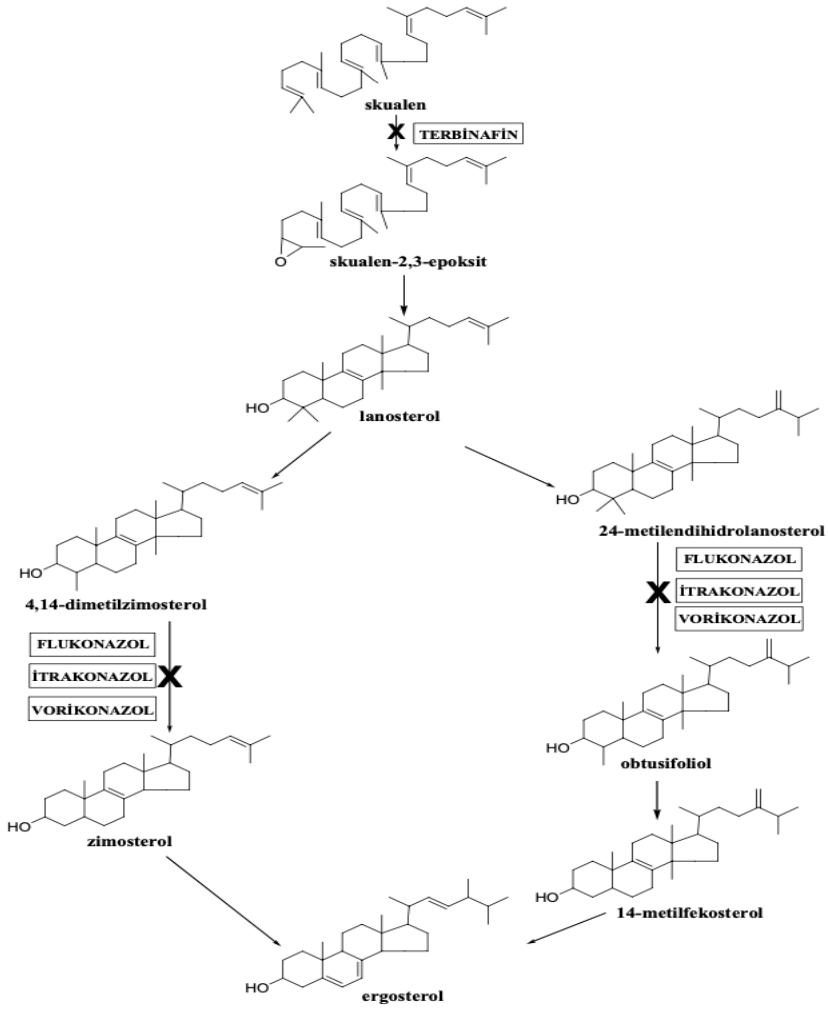
Şekil 1.14: Ergosterol ve kolesterolün molekül yapıları.

Hücre zarı yapısında bulunan ergosterol, geçirgenliği düzenlemede görev alır. Bir mantar hücresinin sağlıklı bir biçimde yaşamını sürdürebilmesi için ergosterol gereklidir. Ergosterolün biyosentezi bir antifulgal ajan veya herhangi bir yol ile inhibe olur veya yapısı bozunursa mantar hücresinin de büyümesi durdurulur ve hatta ölümü de sağlanmış olur. Şekil 1.15'de mantarların hücre zarlarının yapısı gösterilmiştir.



Şekil 1.15: Fungal hücre zarının yapısı.

Antifungal moleküllerin az bir kısmı ise etkilerini hücre zarının sentezini inhibe ederek değil de hücre çekirdeğini hedef alarak gösterirler. Örnek olarak *5-florositozin* etkisini bu şekilde hücre çekirdeğini hedef alarak göstermektedir. Mantar hücrelerinde skual basamağından başlayarak ergosterol yapısının biyosentezinin nasıl gerçekleştiği ve kullanılacak olan antifungal bileşiklerin bu biyosentezi hangi aşamada inhibe ettiği Şekil 1.16'daki şemada görülmektedir (Ghannoum ve Rice 1999, Shalini ve ark 2011).



Şekil 1.16: Antifungal ajanların biyosentezi inhibe etmesi.

İlk aşamada oluşan skualenin epoksidasyonu, daha sonra skualen epoksidaz enzim grubunun allilaminlerce inhibe edilmesiyle durdurulabilir. Bir allilamin antifungal olan terbinafin bu tepkimeyi inhibe edip skualenin epoksidasyonunu engellemiş olur. Böylelikle ergosterol biyosentezi bu aşamada kesilip mantar hücresi ölür (Ghannoum ve Perfect 2010).

1.3.2.2. İmidazol ve triazol etken maddeli ilaçların klinik kullanımı

Triazol

Triazol bileşiklerinin doğada, doğal çekirdekleri yoktur. Sadece yapay olarak sentezlenen bir bileşiktir ve biyolojik aktivitesi yüksektir. Aynı zamanda triazol grubu bileşikler doğada birçok bileşiğin yapısında bulunan imidazol bileşiğinin bir izoesteridir.

Önemli bir kısım antifungali oluşturan sübstitüe imidazol bileşiği yerine 1,2,4-triazol grubuyla fonksiyonlandırılması sonucunda önemli olan triazol grubu antifungaller elde edilmiştir. Buna verilebilecek en genel örnek *flukonazol* molekülüdür (Odds ve ark 1986, Park ve ark 2007).

1,2,4-Triazol halkasına yönelik yapılmış olan aktivite çalışmaları antifungal ve antibakteriyel aktivite dışında pestisit (Ram ve ark 1989), insektisit (Ghorab ve ark 2000), herbisit (Holla ve ark 2002), antikanser (Holla ve ark 2003), antikonvülsan (Almasirad ve ark 2004), antitüberküloz (Walczak ve ark 2004), antienflamatuar ve analjezik (Tozkoparan ve ark 2007), antiviral (Amir ve ark 2008) gibi birtakım etkilerinin de olduğu bulunmuştur.

İmidazol

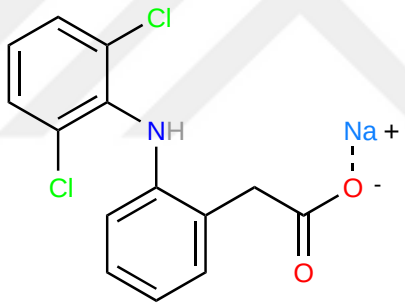
İmidazol birçok bileşiğin yapısında bulunan ve yapay olarak sentezlenen biyoaktif bir halkadır. Proteinlerle hidrojen bağı yapabilmektedir ve metallere ise ligand şeklinde bağlanabildiği için biyoajan şeklinde kullanılmaktadır. Yapısında bu grubu bulunduran önemli antifungallere örnek olarak *metronidazol* ve *mikonazol* nitrat verilebilir. İmidazol türevi antifungaller mantar kaynaklı enfeksiyonlarda önemli bir yere sahiptir ve sularda birikmelerinden dolayıyla direnç gelişmektedir.

İmidazol türevleri antinöropatik, antifungal, antiinflamatuar, antikanser, antiviral, antiparazitik, antibakteriyel, antitüberküloz, antihistaminik, antiobezite ve antihipertansif özellikleri olan ve oldukça geniş biyolojik aktiviteye sahip bir moleküldür. Günümüzde ise bazı bilim insanlarınca imidazol türevlerinin antikanser kemoterapi tedavisinde güvenli bir alternatif şeklinde geliştirilmesi yapısında bu grubu bulunduran ilaçlara karşı

ilgiyi daha çok arttırmıştır. Bu ilgiden kıyasla imidazollerin farmakolojik özellikleri aktif bir biçimde incelenmiş ve piyasada şuan için mevcut olan imidazol türevlerinin antikanser ilaçlara oranla eşit, hatta daha iyi şekilde terapötik etkilere sahip olduğu ortaya konmuştur (Richardson 2005, Ali ve ark 2017).

Diklofenak Sodyum

Diklofenak sodyum (Şekil 1.17), sodyum[o-[(2,6-diklorofenil)-amino]-fenil]-asetat, molekül yapısı Şekil 1.17'de görüldüğü gibidir. Fenil asetik asit grubu ve bir sekonder amindir. Orto pozisyonlarına bağlı iki adet klor atomu ve bir fenil halkası bulundurur. Molekül ağırlığı 318,14'tür. Kapalı formülü ise $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ şeklindedir.

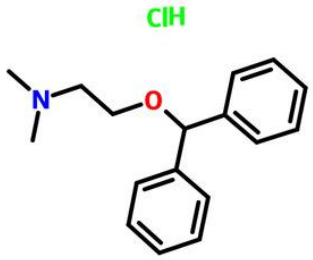


Şekil 1.17: Diklofenak sodyum molekülünün şekli.

Diklofenak sodyum antiinflamatuvar, analjezik ve antipirestik etkileri olan bir ilaçtır. Genel olarak enflamasyonu azaltmak ve ağrıları dindirme amacıyla kullanılan, artrit ve akut sakatlanmalarda da kullanılan bir non-steroidal antiinflamatuar ilaçtır.

Difenhihramin hidroklorür

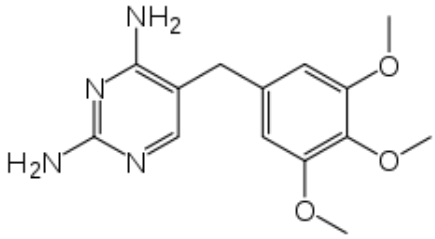
Kimyasal adı 2-(difenilmetoksi)-N,N-dimetiletanamin hidroklorürür ve kapalı formülü $C_{17}H_{21}NO.HCl$'dir. Molekül ağırlığı, 291.816g/mol'dür. Beyaz, kokusuz kristal yapıda tozdur. Molekül şeklinde Şekil 1.18'de olduğu gibidir. Suda çok, alkolde ise serbestçe çözünür. EN 168-172^oC arasındadır (Pharmacopoeia 2007).



Şekil 1.18: Difenhidramin hidroklorür molekülünün şekli.

Trimetoprim

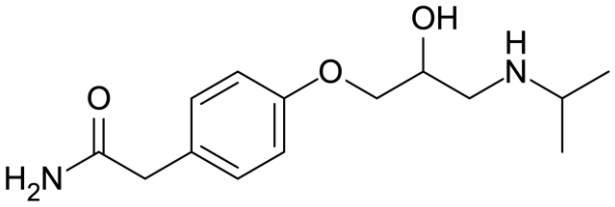
Kimyasal adı 5-[(3,4,5-trimethoksifentil)metil]pirimidin-2,4-diamin şeklindedir. Kapalı formülü ise; $C_{14}H_{18}N_4O_3$'tür. Molekül ağırlığı 290,32g/mol ve madde beyaz toz kristalimsi bir yapıdadır. Trimetoprim genellikle mesane enfeksiyonları tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir. Molekül yapısı Şekil 1.19'da olduğu gibidir.



Şekil 1.19: Trimetoprim molekülünün şekli.

Atenolol

Kimyasal adı 2-[4-[2-hidroksi-3-(propan-2-il-amino)propoksi]fenil]asetamid şeklindedir. Kapalı formülü $C_{14}H_{22}N_2O_3$'tür. Molekül ağırlığı 266,34 g/mol'dür. *Atenolol* betabloker olarak kullanılan bir ilaçtır. Maddenin rengi beyaz kristal bir toz şeklindedir. Molekül yapısı Şekil 1.20'de olduğu gibidir.



Şekil 1.20: Atenolol molekülünün şekli

1.4. Floresans Spektroskopisi

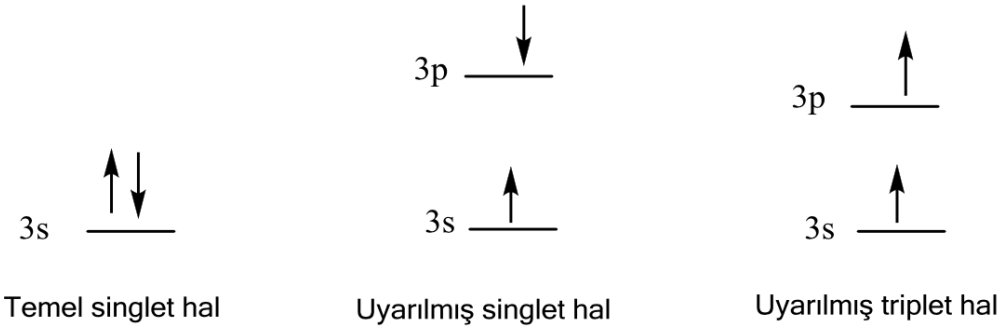
1.4.1. Çalışma ilkesi

Floresans spektroskopisinin klinik kimya, biyokimya, biyofizik, çevreyle ilgili çalışmalar, genetik analizler gibi alanlarda ve bunun gibi birçok alanda kullanımı mevcuttur. Kullanımının bu kadar geniş olmasının sebebi ise güvenirliğinin yüksek olması ve duyarlı sonuçlar vermesidir.

Uyarılma fotonlarının absorpsiyonun açısından floresans ve fosforesans spetroskopisi birbirlerine benzerler. Bu sebeple bu iki olay genellikle ‘‘fotolüminesans’’ olarak ifade edilir.

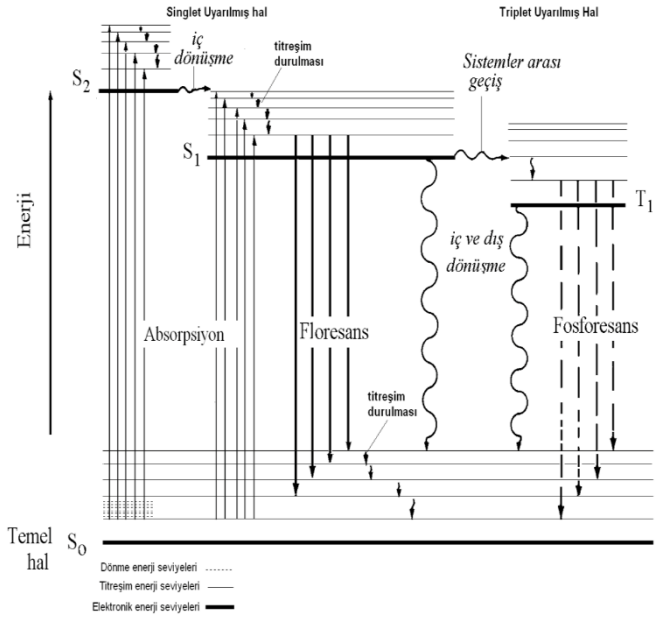
Pauli dışarlama prensibi; bir adet orbitalde iki tane elektrondan fazla elektron bulunmamasını ve bulunacak iki elektronunda zıt spinli olmasını gerektirmektedir. Burada spinlerin eşleşmesi nedeniyle, çoğu molekülde net manyetik alan gözlemlenmez ve bu durum ‘‘diamanyetik’’ şeklinde adlandırılır. Buna karşın, eşleşmemiş elektron içeren serbest radikallerin manyetik momentleri vardır. Bunun sonucunda bir manyetik alan tarafından çekilir. Bu sebeple serbest bulunan radikaller, ‘‘paramanyetik’’ şeklinde adlandırılır.

Bir molekülde bulunan bir çift elektronun birisi daha yüksek, enerji seviyesinde bir uyarılmaya maruz bırakıldığında, bir singlet veya bir triplet hal ortaya çıkar. Bunlar; singlet haldeki uyarılmış, uyarılmış elektron, temel halde bulunan zıt spinli; triplet hal ise iki tane elektronun spinleri paralel olarak bulunur (Şekil 1.21).



Şekil 1.21: Uyarılmış singlet ve triplet haller

Şekil 1.22'de Jablonski diyagramı olarak bilinen ve bir fotolüminesans molekülün kısmi enerji düzeylerini gösteren bir diyagram bulunmaktadır. Burada tüm enerji geçişleri, dönüşümleri diyagramda özetlenerek gösterilmiştir.



Şekil 1.22:Fotolüminesans bir sistem için kısmi enerji diyagramı.

Işın fotonlarının absorplanma hızları oldukça büyüktür. Buradaki işlem on seviyesinde tamamlanmaktadır. Buna karşın floresans emisyonu ise olabildiğince yavaş bir hızda gerçekleşir. Burda bir ters orantı söz konusudur; uyarılmış halin ömrü ile uyarılma işleminde karşılık gelen absorpsiyon piki birbirlerine ters orantıdadırlar. Özetle,

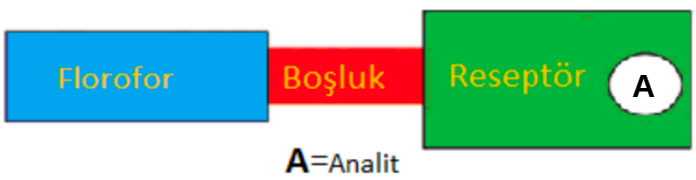
çözeltiden floresans durumunda bu floresans sürekli uyarılmaya maruz kalan bir elektronik vaziyetin en düşük düzeydeki titreşiminden geçişiyle ilgilidir.

Bir molekül ışık yayarken bulunduğu elektronik enerji seviyeden daha düşük bir enerji seviyesiyle gerçekleşen molekül içi olay ise "iç dönüşüm" şeklinde adlandırılır. Fakat genel olarak bakıldığında burada gerçekleşen olaylar tam olarak tanımlanamamış ve anlaşılamamıştır. Bağıl bir şekilde, az sayıda bileşiğin floresans etkisi göstermesi bu bileşiklerin genel olarak etkili olduğu görülmektedir.

Uyarılan bir elektronik hal sönümlenmesi; uyarılan molekül, çözücü veya ortamdaki diğer çözünenler arasında bulunan etkileşimi, enerji aktarımı içerebilmektedir. Burdaki olaylar "dış dönüşüm" ya da çarpışmayla "sönüm" şeklinde ifade edilir. Bu olaylardan dış dönüm, çözücünün floresans şiddetine güçlü etkisini içermektedir; floresansın şiddetini ise tanecikler arasında bulunan çarpışma sayısını azaltıcı yönde etkileyen durumlar (yüksek viskozite ve düşük sıcaklık) arttırır. Bu floresans olayı genel olarak aromatik yapılarda gözlemlenir. Keşfedilmiş ilk floresans molekülü ise kinin (quinine) molekülüdür. Polien grupları konjuge dien veya karbonil grupları floresans özellik göstermektedirler. Pirol, furan, piridin ve furan tarzı basit diyebileceğimiz heterosiklik yapılar ise floresans yapmazlar (Gündüz 2005). Çözeltinin pH değeri, maddenin kimyasal yapısı ve içinde çözündükleri ortamın çözücüsü emisyon spektrumlarını etkileyen önemli faktörlerdendir. Supramoleküller kimya alanında yapılan spektroskopi çalışmalarının aydınlatılmasında aşağıdaki yöntemler ön plana çıkmaktadır.

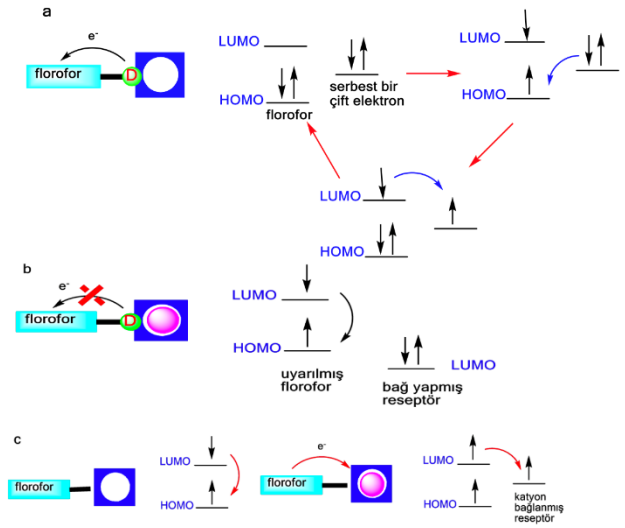
1.4.2. Işına dayalı elektron transferi (Photo Induced Electron Transfer, PET)

Şekil 1.23'de verilen görselde olduğu gibi sıradan bir ışık indüklemeli elektron aktarımı (Photoinduced Electron Transfer); florofor, boşluk ve reseptör; üçlü bileşik ile analit prosedüründe olmaktadır.



Şekil 1.23: Floresans PET sensörler için flolofor-boşluk-reseptör formatı

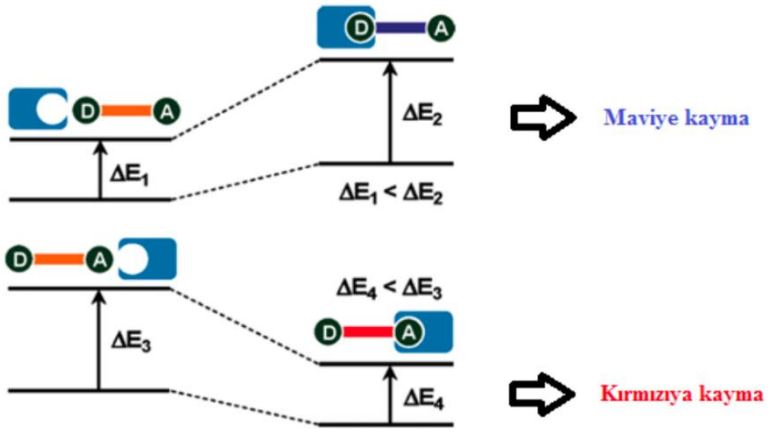
Uyarılmış olan floroforun durulma yolu; bu uyarılan floroforun, emisyonunda sönümlenmeyle gerçekleşir. Uyarılan florofor HOMO ortitalinde bulunmakta ise reseptörün, en yüksek ve dolu bulunan orbitali (HOMO) diğer bir deyişle donör orbitalinden bir adet elektron aktarımı gerçekleştiği takdirde; floresans şiddetinde bir azalış ve hatta tamamen yok olma gözlemlenir. Burada eğer reseptör ve analit arasındaki etkileşim HOMO orbitalinin enerji seviyesini azaltıyor ise florofora bir adet elektron aktarıldığı söz konusu olmadığından dolayı bileşiğin floresans özelliğinde bir sönümlenme de olmayacaktır (Şekil 1.2e), (Wasielewski ve Fenton 1987).



Şekil 1.24: PET (a), CHEF (b) ve reverse-PET (c) prensibinin şematik olarak gösterimi

1.4.3. Işına dayalı yük transferi (Photo Induced Charge Transfer PCT)

Elektronik uyarılmalar, yük transferleri içerir. Ancak florofor aynı zamanda hem elektron hem de elektronu çeken sübstitüentler içermektedir. Burdaki yük transferleri, uzun mesafelerden gerçekleşebilir. Nötral, katyon ve anyon kısımlarının floroforda bulunan donör veya akseptör kısımlarıyla etkileşimde bulunması floroforun; fotofiziksel özelliklerini ve mikro çevreleri değiştirir (Şekil 1.25).

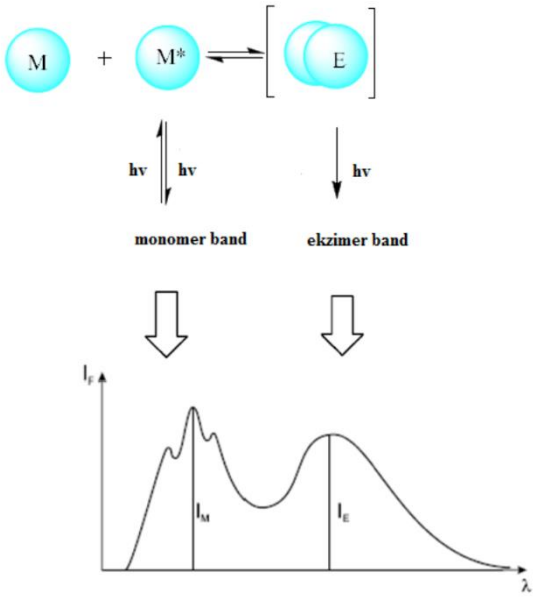


Şekil 1.25: PCT prensibinin şematik olarak gösterimi.

Florofordaki, elektron verici gruplar ile oluşmakta olan katyon kompleksi sebebiyle florofordaki donör grubun; elektron veriş karakteri azalma gösterecektir. Bu spektrumda, maviye kayma (hipsokromik veya düşük dalga boyuna, kayma) olarak gözlemlenir. Bunun aksi durumunda ise metalin bağlanması akseptör grupla gerçekleşirse, akseptörün elektron çekim özelliğinde bir artış olacaktır ve bu şekilde spektrumda, kırmızıya kayma (batokromik veya yüksek dalga boyuna kayma) olarak gözlemlenecektir (Lo 1985).

1.4.4. Eksimer oluşumu

Aramotik halkasal yapılarda; moleküller van der Waals etkileşim mesafesi kadar birbirlerine yaklaştıklarında, aralarında zayıf denecek bir etkileşim (π-etkileşimi) oluşmaktadır. Halkalardan birisi elektronik olarak uyarıldığında; bu halka, komşusuyla etkileştiği takdirde, bu komşusu da uyarılacaktır. Bu durum dimer veya eksimer uyarılma durumu olarak isimlendirilir. Ayrıca bir eksimer kompleksinin, bir uyarılmış floroforun temel halde bulunan farklı bir floroforla etkileşmesi olayı şeklinde de ifade edilmektedir.



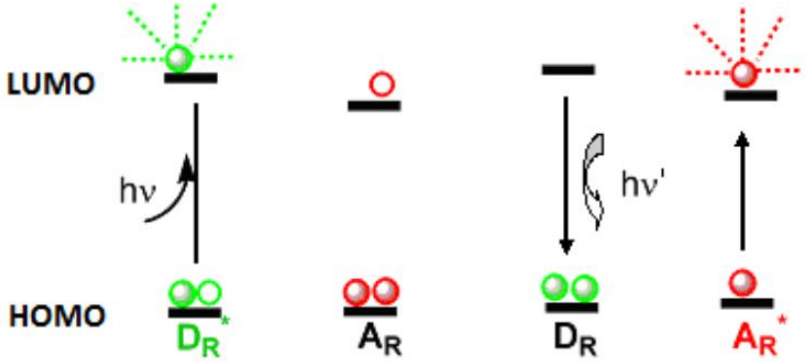
Şekil 1.26: Eksimer Oluşum Mekanizması

Analitte bağlanma, floresans özellikli molekülde belirgin birtakım konformasyonel değişimler yapabilmektedir. Örneğin; bağlanma gerçekleşmeden önce birbirinden uzak bir mesafede bulunan iki birim (iki piren grubu gibi) birbirlerine yaklaşır ve bir eksimer emisyonu verir. Veya analitin bağlanmasıyla oluşmakta olan kompleksle beraber, bu iki piren grubu birbirine karşı uzaklaşacaktır. Böylelikle eksimer emisyonu da ortadan kalkacaktır (Şekil 1.26), (Wang ve Morawetz 1976).

1.4.5. Floresans rezonans enerji aktarımı (FRET)

Floresans rezonans enerji transferi, (Fluorescence Resonance Energy Transfer, FRET) bir çift birbirinden farklı florofor ve aralarında gerçekleşen etkileşimden dolayı oluşur. Donör şeklinde davranan bir elektronun uyarılmış durum enerjisi ile diğeri (akseptör) arasında bulunur. Donör (D) floroforun, uyarılmış halinden temel haline geçişinde oluşturduğu emisyon, akseptör (A) olarak adlandırdığımız floroforun, uyarılışına sebep olur (Şekil 1.27). Buradaki akseptör floresan değilse absorplanacak enerji ısı şeklinde ortama aktarılacaktır. FRET, donör ve akseptör arasında bulunan mesafeden ve donör emisyonu ve akseptör absorpsiyonlarının üst üste çakışmasından olmak üzere iki faktörden etkilenmektedir.

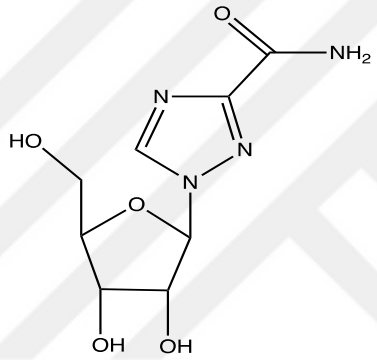
Sonuç olarak yine eksimer oluşumunda da olduğu üzere konformasyonel değişiklikler donör ile akseptör gruplarını birbirlerine yakınlaştırır ve bu şekilde yeni bir emisyon ortaya çıkar (Stryer ve Haugland 1967).



Şekil 1.27: Rezonans enerji transferi için şematik molekül orbitalleri.

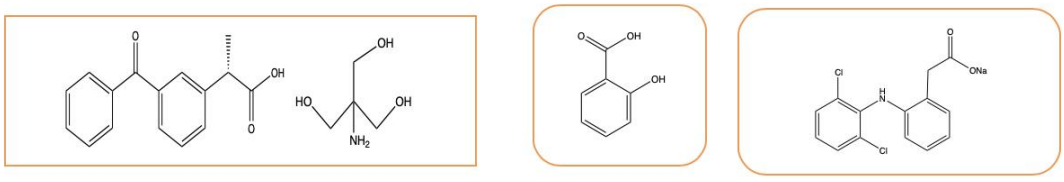
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Yolcu ve ark. (2017), antiviral bir ilaç etken maddesi olan ribavirinin (Şekil 2.1) algılanması için süspansiyon polimerizasyonu ile bir moleküler baskılanmış polimer (MIP) sentezlemişlerdir. Sentezlenen polimerden ribavirine seçici bir potansiyometrik mikrosensör hazırlamışlardır. Hazırlanan mikrosensörlerin potansiyometrik performansları, çeşitli ticari ilaçların yapısında bulunan ribavirinler kullanılarak karşılaştırılmış ve en iyi sonucu %4 MIP, %67 nitrofeniloktileter, %29 polivinilklorür bileşimine sahip polimer vermiştir (Yolcu ve ark 2017).



Şekil 2.1: Ribavirin(1-β-D-ribofuranosil-1, 2, 4-triazol-3-karboksamid)'in kimyasal yapısı

Tamer ve ark. (2017), deksketoprofen trometamol, salisilik asit ve diklofenak sodyum ilaçlarının (Şekil 2.2) HPLC cihazında kolondan çıkış sürelerini belirleyerek bu ilaçların atık sulardan tayinini gerçekleştirmişlerdir (Tamer ve İlbasmış 2017).

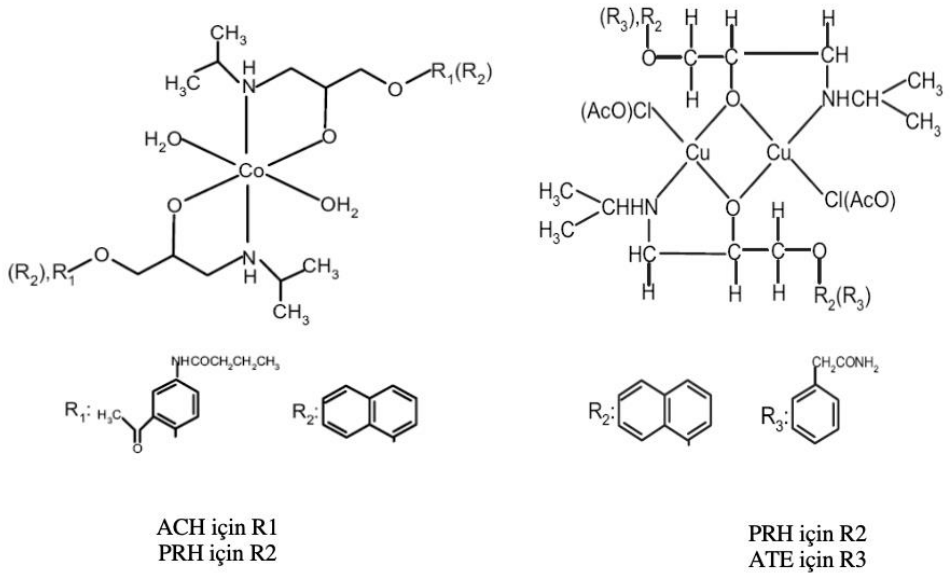


Dexketoprofen trometamol Salicylic asit Diklofenasodyum

Şekil 2.2: Çalışmada kullanılmış ilaç etken maddeleri

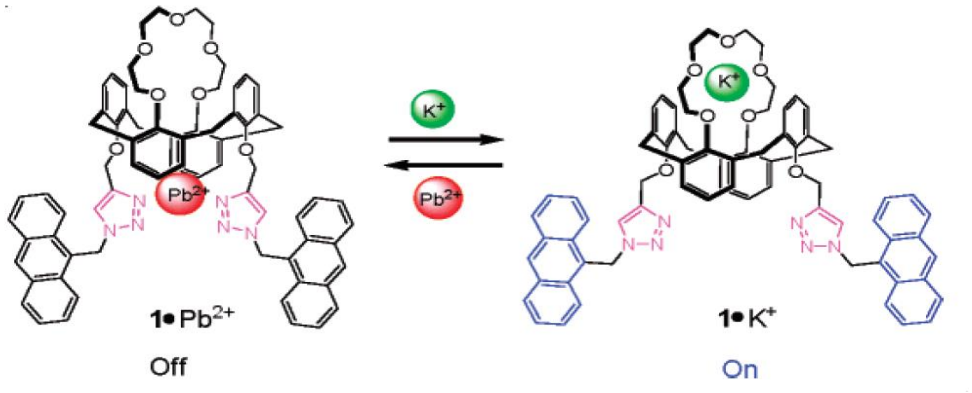
Golcu ve ark. (2004), acebutolol hydrochloride (ACH), atenolol (ATE) ve propranolol hydrochloride (PRH) ilaçlarının tayini için onların bakır ya da kobalt

komplekslerini (Şekil 2.3) hazırlayarak hassas ve uygulanabilen 4 adet spektrofotometrik metot geliştirmişlerdir (Golcu ve ark 2004).



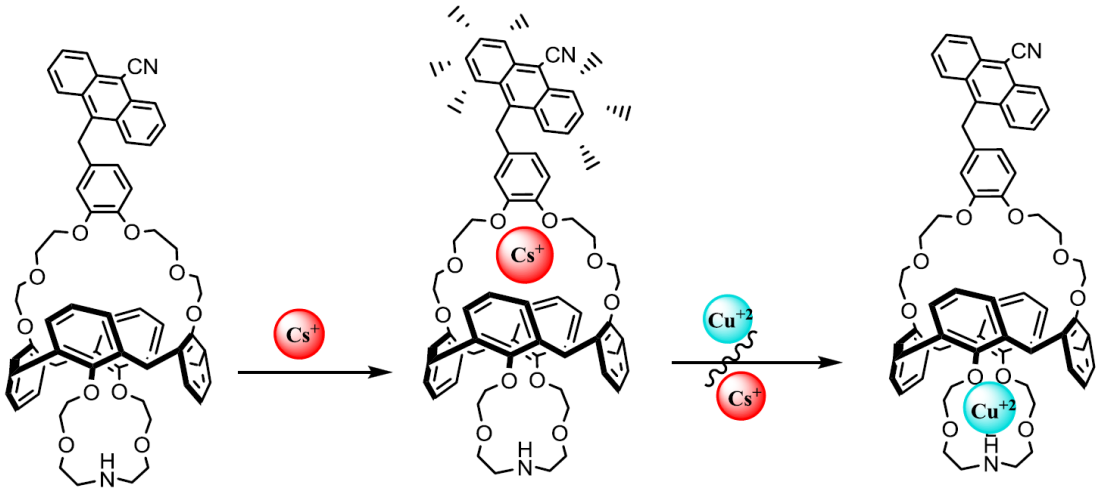
Şekil 2.3: Çalışmada kullanılan ilaçların kobalt ya da bakır kompleksleri

Chang ve arkadaşları, farklı konumlarda katyon bağlayabilecek 2 tane grup bulunduran ve 1,3-karşılıklı konformasyonda bir kaliks[4]aren türevi sentezlemişlerdir. Çalışmalarında 15 tane metal üzerine yoğunlaşmışlar ve bunlardan Pb^{+2}, Hg^{+2}, Cu^{+2}, Cr^{+3} iyonları ilavesi sonucu antresan grubundan triazol grubuna PET'le (geri rezerve) bileşiğin floresans şiddetinde azalma gözlemlemişlerdir. Sentezlenen bileşiğin Pb^{+2} iyonuyla yapmış olduğu komplekse K^{+}, Ba^{+2} ve Zn^{+2} ilavesi ile emisyonundaki şiddetin yeniden arttığını gözlemlemişlerdir (Şekil 2.4) (Chang ve ark 2007).



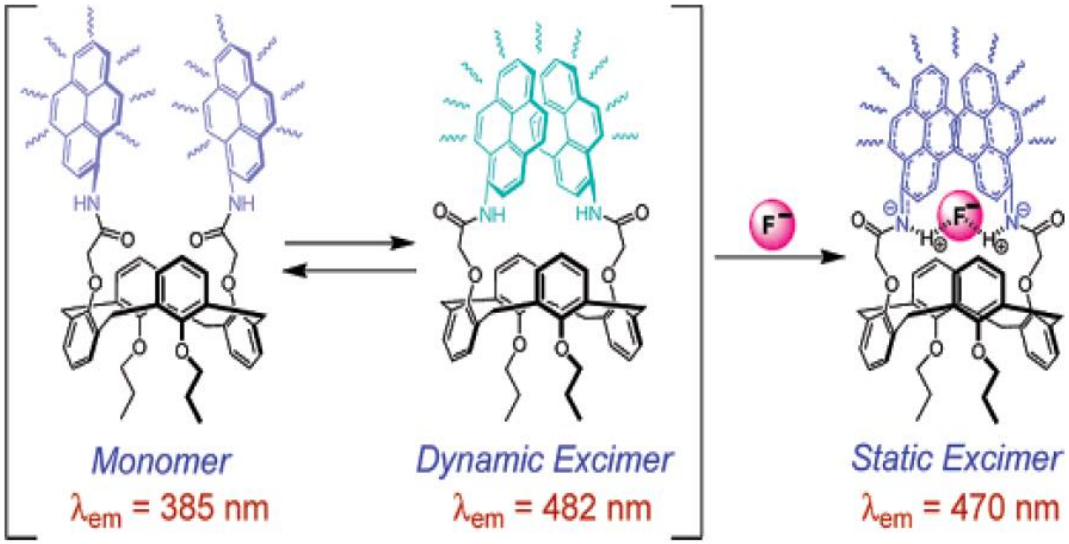
Şekil 2.4: Triazol türevli kaliks[4]aren bileşiğinin Pb^{+2} ve K^{+} iyonu ile kompleksleşme modeli.

Kim ve arkadaşları 2007'de yaptıkları bir çalışmada antrasen grubu içeren kaliks[4]aren bazlı floroiyonofor bir bileşik sentezlemişlerdir. Bu bileşiğin; Cs^{+}, Rb^{+} ve K^{+} iyonlarına, diğer metallere göre daha çok floresans özellik gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Cs^{+}-Cu^{+2} ve Cs^{+}-Ag^{+} iyonları arasındaki değişim ile floresans özelliklerindeki değişimi gözlemlemişlerdir. Cs^{+} iyonuyla crown (taç eter) halkasında kompleks oluşturan ve floresans ışıma yapan kaliks[4]aren bileşiğine Cu^{+2} iyonlarının ilavesiyle floresans özelliğin yok olduğunu floresans spektrumlarından gözlemlemişlerdir. Bu durumu, Cs^{+} iyonuyla olan komplekste bozulma ve Cu^{+2} iyonlarının azacrown halkasında kompleks yapmasıyla açıklamışlar (Şekil 2.5) (Kim ve ark 2007).



Şekil 2.5: 1,3-Karşılıklı konformasyonda azacrown ve antrasen türevli kaliks[4]aren bileşiğinin Cs^{+} ve Cu^{+2} iyonları ile kompleksleşme modelleri

Kim ve arkadaşları 2005 yılında yapmış oldukları bir çalışmada florojenik iki piren grubuna amit bağlarıyla bağlı kaliks[4]aren bileşiğini elde etmişlerdir. Elde edilen bileşiğin F^-, Cl^-, Br^-, I^-, AcO^-, HSO_4^- ve $H_2PO_4^-$ iyonlarına karşı floresans özelliğinin değişimini incelemişlerdir. Yapılan incelemelerde F^- iyonuyla oluşan komplekste absorpsiyon bandında kırmızıya kayma gözlemlemişlerdir (400 nm). Aynı zamanda da eksimer emisyon bandında 470 nm'de maviye kayma gözlemlemişlerdir ($\Delta\lambda$=12 nm) (Şekil 2.6) (Kim ve ark 2005).

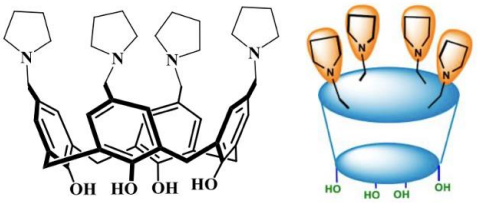


Şekil 2.6: Pirenamit türevli kaliks[4]aren bileşiğinin F^- iyonu ile kompleksleşme modeli

Garrison ve ark. (1976) yapmış oldukları bir çalışma ile ilk kez Amerika Birleşik Devletleri'nde arıtılan atık sularda kolesterol düzenleyici grubuna dahil klofibrik asit (0.8-2 µg/L) gözlemlenmiştir. Çalışma sonrasında Avustralya, Brezilya, Kanada, İngiltere, Almanya, Yunanistan, İtalya, İspanya ve İsveç'te yapılan çalışmalarda sucul çevreler için µg/L düzeyinde 80'den çok farmasötik aparat kaydedilmiştir (Heberer 2002).

Munner ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada kaliksareni pirolinle türevlendirerek, elde ettikleri bileşiğin antifungal ve antibakteriyel özelliklerini incelemişlerdir (Şekil 2.7). Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerini bakteriyel suşlar için 1.17–2.34 mg/mL aralığında göstermişlerdir. Fungal suşlar ise 0.58-2.34 mg/mL'de MIC değeri vermiştir. Sentezlenen bileşik *A. niger* için çok iyi bir antifungal etkiye sahip ve *S. viridans* için ise MIC değerleri 0.58-1.17 mg/mL aralığında

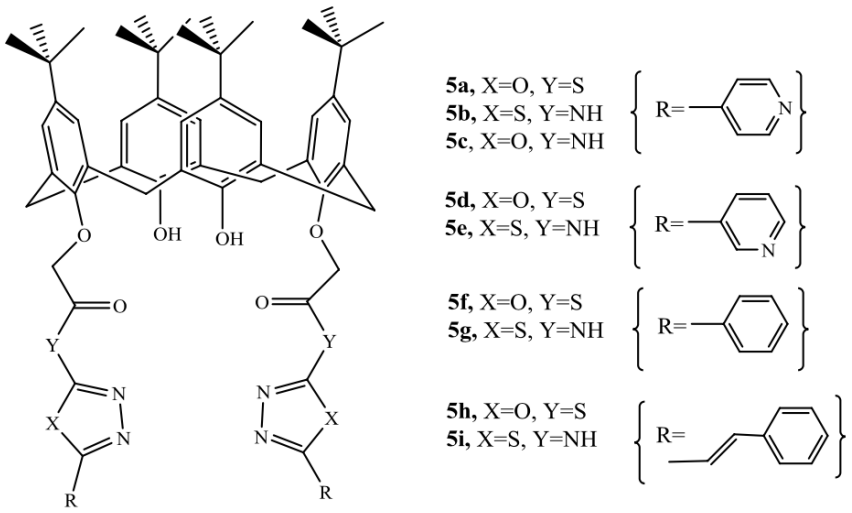
olup antibakteriyel nitelikte olduğu gözlemlenmiştir. Bu bileşik için SAR (yapı-aktivite ilişkisi) çalışması, büyük olasılıkla kaliksarene ait fenil halkalarında bulunan pirolidin gruplarından ötürü gösterilen antimikrobiyal aktivite olduğunu ortaya koymuştur (Muneer ve ark 2017).



Microorganism stain	Concentration(mg/mL)								MIC value (mg/mL)
	0.58	1.17	2.3	4.7	9.4	18.7	37.5	75	
Bakterial strain	Zones of inhibition (mm)								
G+ve bacteria	S.aureus	-	-	17	19	21	25	27	28	2.3
	S.viridans	-	16	17	19	25	25	28	31	1.17
G-ve bacteria	E.coli	-	-	13	15	19	20	23	24	2.3
Fungi	A.niger	16	19	20	22	27	29	31	32	0.58
	A.flavus	-	15	16	18	21	21	23	26	1.17
	Calbicans	-	-	13	14	17	19	19	20	2.3
Control(DMSO)		-ve	-ve	-ve	-ve	ve	-ve	-ve	-ve	-

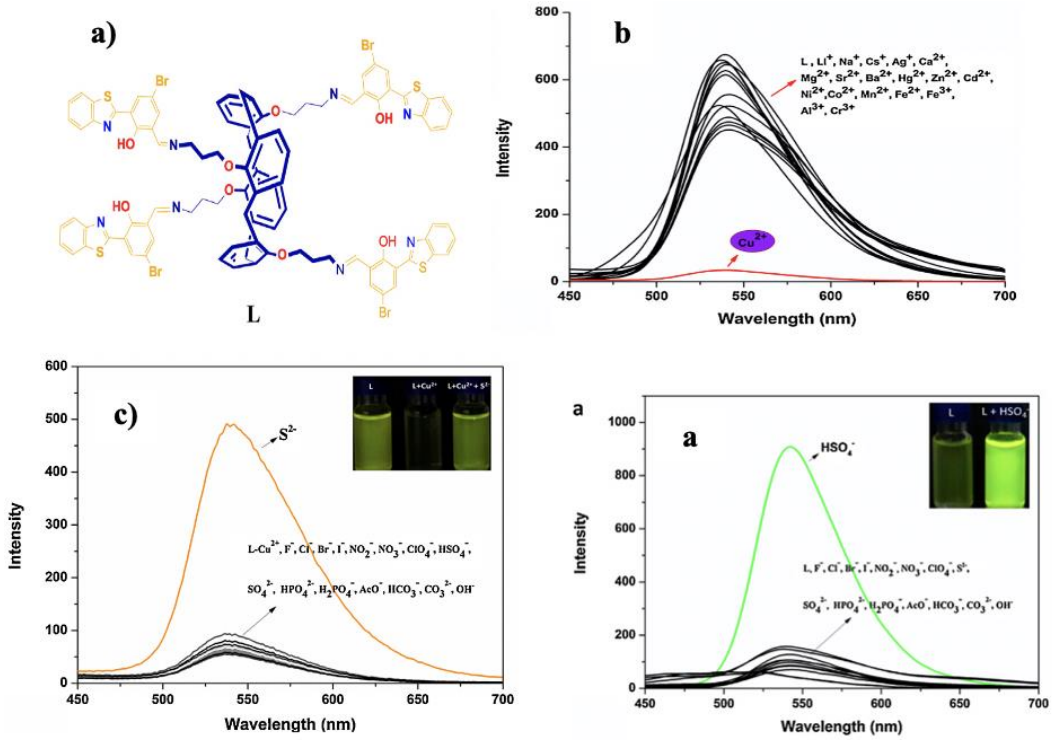
Şekil 2.7: Çalışmada kullanılan kaliksaren türevi ve bakteri ve mantarlarla yapılan çalışmalardan elde edilen zon çapları ve MIC değerleri

Patel ve ark. 2012'de yaptıkları bir çalışmada 1,3,4-okzadiazol ve tiyadiazol ile fonksiyonlandırılmış kaliks[4]aren bazlı bileşikleri sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin anti-tüberküloz, antioksidant, antifungal ve antibakteriyel etkilerini inceleyen bir biyolojik aktivite çalışması yapmışlardır. Sonuç olarak bu bileşiklerin çoğunluğunun standart ilaçlardan daha etkili olduklarını bulmuşlardır (Şekil 2.8) (Patel ve ark 2012).



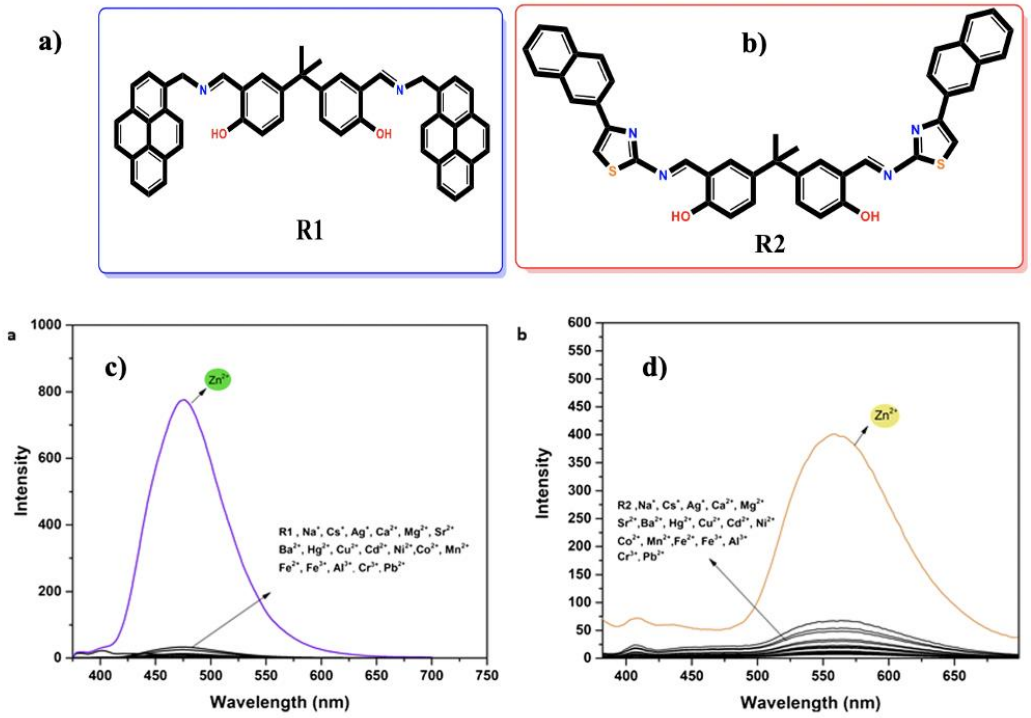
Şekil 2.8: Biyolojik etkinlik gösteren 1,3,4-okzadiazol ve tiyadiazol türevli kaliksarenler

Erdemir ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları çalışmada kalik[4]aren molekülünün 1,3 karşılıklı konformasyonunda benzotiyazol(L)(Şekil 2.9a) türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bileşiğin katyon ve anyon bağlama özelliklerini, çeşitli katyon ve anyonların varlığında araştırmışlardır. Araştırma sonucunda L bileşiğinin, sulu çözeltide (CH3CN / H2O, 4/1, v / v) Cu^{+2} 'ye karşı yüksek seçicilikle "on-off" tipi floresans tepkisi gösterdiğini bulmuşlardır (Şekil 2.9b). Aynı zamanda bileşiğin Cu^{+2} ile oluşturduğu kompleksin de S^{2-} karşı yüksek seçicilikte olduğunu bulmuşlardır (Şekil 2.9c). Çalışmalarda denenen çeşitli anyonlardan sadece sulfit L bileşiğinin floresansının yeniden canlanmasını sağlamış. Ayrıca L, 542 nm'de 10 kat floresan güçlendirmeyle hidroliz işlemi yolu ile HSO_4 iyonuna karşı özel yanıt vermiştir (Şekil 2.9d) (Erdemir ve ark 2016).



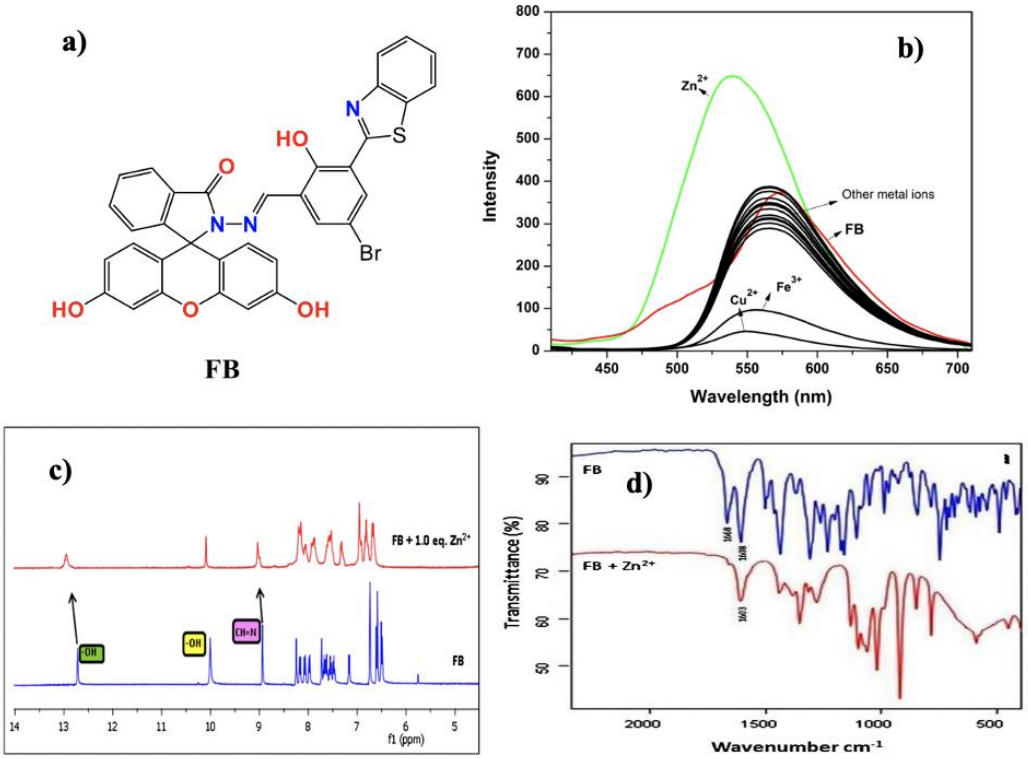
Şekil 2.9:a) L bileşiğinin yapısı b) L bileşiğinin katyonlar varlığında floresans spektrumu, c) L-Cu^{+2} kompleksinin floresans spektrumu, d) L bileşiğinin anyonlar varlığında floresans spektrumu.

Tabakcı arkadaşları 2019 yılında yaptıkları çalışmada iki yeni bisfenol-A türevi R1 ve R2 bileşiklerini (Şekil 2.10a ve Şekil 2.10b) sentezlemişlerdir. Bu bileşikler piren ve naftiltiazol ile yoğunlaştırma reaksiyonu yoluyla türevlendirerek sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin katyon grupları varlığında floresans spektrumunu aldıklarında (Şekil 2.10c ve Şekil 2.10d), R1 ve R2 bileşiklerinin Zn^{+2}'ye karşı seçici özellik gösterdiğini bulmuşlardır. Bu floresans seçiciliği, inhibe edilmiş uyarılmış durum intramoleküler proton transferi (ESIPT) ve foto indüklenmiş elektron transferinden (PET) kaynaklanıyor olabileceğini bulmuşlardır (Tabakci ve ark 2019).



Şekil 2.10:a) R1 bileşiğinin yapısı, b) R2 bileşiğinin yapısı, c) R1 bileşiğinin floresans spektrumu, d) R2 bileşiğinin floresans spektrumu.

Erdemir ve Tabakcı 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada benzotiyazol türevli floresans bir bileşik(FB) (Şekil 2.11a) sentezlemişlerdir. Sentezlemiş oldukları bileşiğin katyonlar varlığında floresans spektrumunu (Şekil 2.11b) aldıklarında, diğer katyonlara göre Zn^{+2}'ye karşı seçici özellik gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca FB bileşiğinin Zn^{+2} iyonu ile kompleksleşme özelliğini ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve FTIR deneyleri (Şekil 2.11c ve Şekil 2.11d) ile incelemişlerdir (Erdemir ve Tabakci 2017).



Şekil 2.11: a) FB bileşiğinin yapısı, b) FB bileşiğinin katyonlar varlığında floresans spektrumu, c) FB-Zn^{+2} kompleksinin H-NMR spektrumu, d) FB ve FB-Zn^{+2} kompleksinin FTIR spektrumu.

Literatür araştırmalarından özellikle heterosiklik yapılar içeren kaliksaren türevlerinin ilaç etken maddeleri ile güçlü bir etkileşim gösterdiği ve biyolojik aktivitelerinin de yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca farklı yapıdaki kaliksaren türevlerinin iyonik türlerle etkileşimlerinde seçimlilik gösterdikleri ve böylece bu kaliksaren tabanlı floroiyonoforların floresans sensör olarak kullanılabilecekleri görülmüştür. Bu bilgiler ışığında sunulan tez çalışmasında hem aza-heterosiklik grubu hem de bir florofor grup taşıyan farklı kaliks[4]aren türevleri hazırlanarak bu yeni bileşiklerin hem iyon hem de ilaç etken maddeleri ile etkileşimlerinin spektroskopik yöntemlerle incelenmesi amaçlanmıştır.

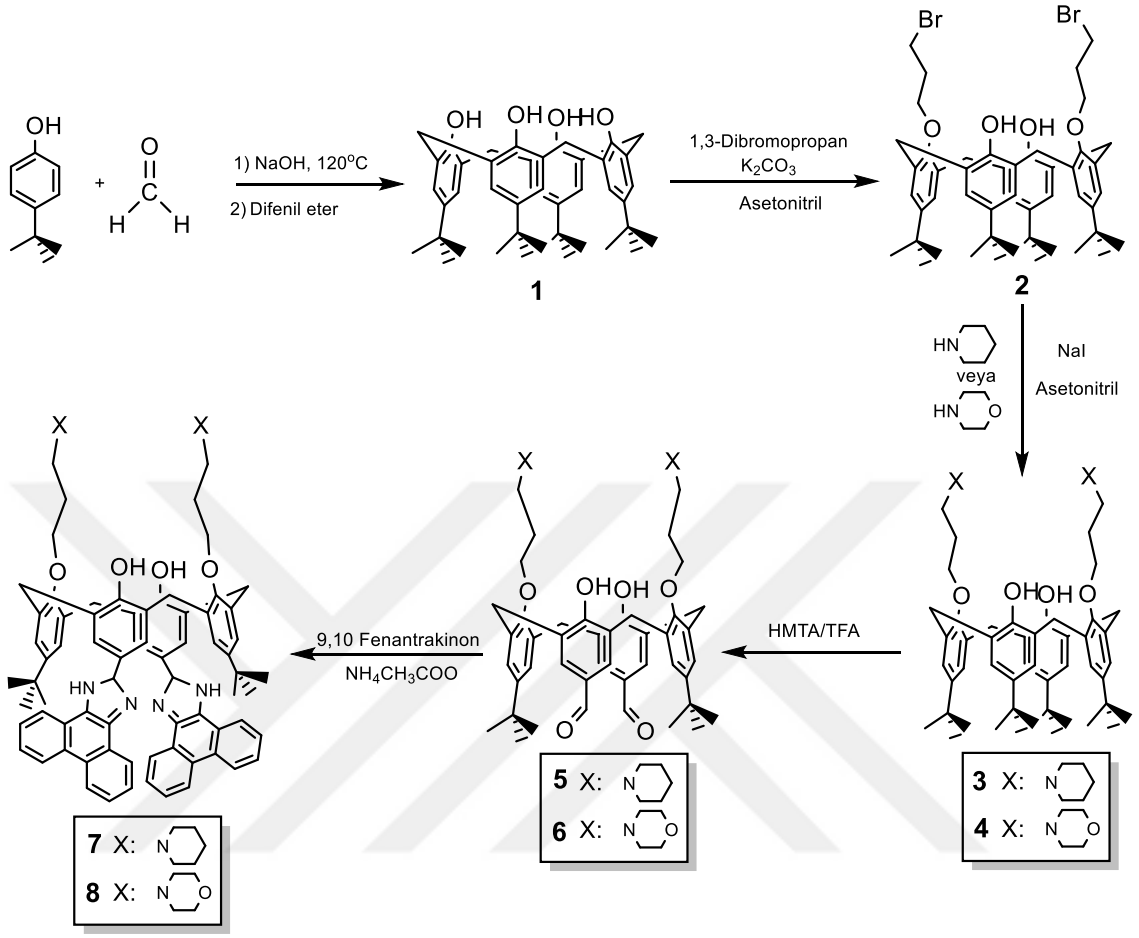
3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

Sentezlerde çözücü olarak kullanılan diklorometan, $CaCl_2$ üzerinden, metanol ise Mg üzerinden distile edilerek kurutuldu. Deneylerde kullanılan maddeler analitik saflıkta olup, Merck, Fluka ve Aldrich firmalarından alındı. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su arıtma cihazıyla saflaştırılan saf su ile hazırlandı. Tüm spektroskopik ölçümler en az üç kez tekrarlanarak gerçekleştirildi. Reaksiyonların takibinde ince tabaka kromatografisi ile silika jel tabakasıyla (SiO_2, Merck 60 F254) kaplanmış alüminyum plakalar kullanılarak yapıldı. Erime noktası SRS marka erime noktası tayin cihazı ile yapıldı. ^{1}H-NMR, spektrumları $CDCl_3$ içinde Varian 400 MHz spektrometre ile alındı. NMR spektrumlarında kimyasal kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirtildi. FT-IR spektrumları Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spektrometresinden alındı. Floresans ölçümleri Perkin Elmer LS55 spektrometresi, UV-vis. ölçümleri ise Perkin Elmer UV-visible spektrometresi ile gerçekleştirildi.

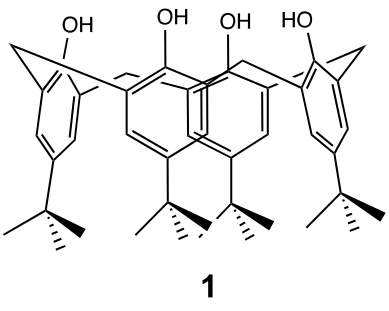
3.2.Kimyasal Sentezler

Bu çalışmada toplamda 8 adet bileşik sentezlenmiştir. Bunlardan bazıları literatürdeki metotlara göre (Gutsche ve Iqbal 1990, Li ve ark 1999) bazıları ise daha önce kullanılmış olan metotların modifiye edilmesi ile hazırlanmışlardır. Bileşiklerin sentez prosedürleri şematik olarak Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1: Bu tez çalışmasındaki sentez basamakları.

3.2.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1)

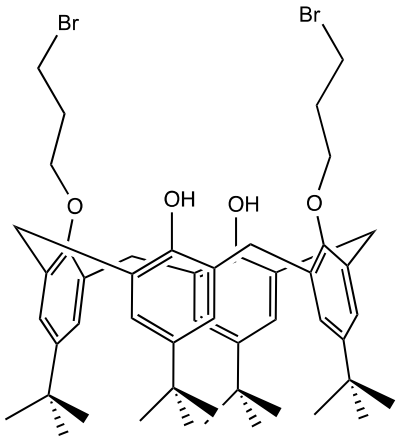


1

1 L'lik bir balona, 100 g (0,665 mol) *p-ter*-bütilfenol, 62,3 mL (0,83 mol) %37'lik formaldehit ve 1,2 g (0,03 mol) NaOH alınır. Reaksiyon karışımı yağ banyosu içerisinde sıcaklığı 110–120°C'da sabit tutularak ksilol başlığı takılı bir geri soğutucu sisteminde azot atmosferinde 1,5–2 saat karıştırılır. Bu süre içerisinde reaksiyon karışımı vizkoz bir

görünüm alır. Rengi önce turuncu daha sonra da sarıya dönüşür. Bu noktada karışım oda sıcaklığına kadar soğutulur ve 800–1000 mL difenil eter ile süspanse edilip 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır, azot girişi ve bir ksilol başlığı takılır, balon ısıtılarak suyun ortamdan uzaklaşması ve karışımın berraklaşması sağlanır. Su çıkışı tamamlandığında karışım sadece geri soğutucu takılarak 1,5–2 saat kaynatılır. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur, 1 L etil asetat ile muamele edilerek 1 saat karıştırılır ve sonra da çökmenin tamamlanması beklenir. Oluşan beyazımsı çökelek süzülüp iki kez 100 mL etil asetatla, bir kez 200 mL asetik asitle ve en son su ile yıkanır. Kurutulan 66,5 g (%62) ham ürün toluenden yeniden kristallendirilerek 61,6 g parlak, beyaz kristal yapıda **1** numaralı bileşik elde edilir. EN: 344^{o}C (Lit., 344–346 ^{o}C,(Gutsche ve Iqbal 1990)). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.20 (s, 36H, *ter*-Büt), 3.45 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.25 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 7.05 (s, 8H, ArH), 10.35 (s, 4H, OH).

3.2.2. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (2)

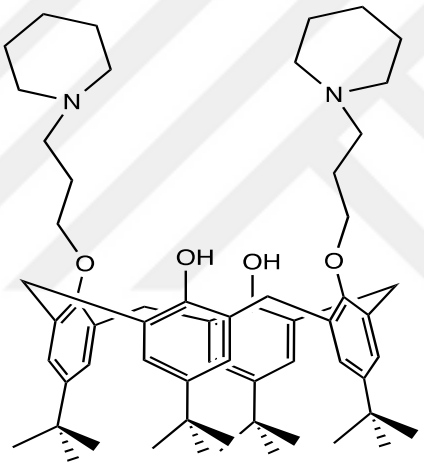


2

500 mL'lik bir balona; 5 g (7,72 mmol) **1** numaralı bileşikten 2,62 g (18,9 mmol) K_2CO_3 ve 7,85 mL (77,0 mmol) 1,3-dibromopropan alınır. 250 mL asetonitril ortamında 100-150^{o}C sıcaklıkta 72 saat boyunca geri soğutucu altında karışmaya bırakılır. Reaksiyon karışımı bu sırada beyaz bir renk alır. Daha sonra evoparatör yardımıyla çözücünün yaklaşık yarısı uçurulur. Ardından ortamdaki K_2CO_3 100 mL asitli suda

çöktürülerek uzaklaştırılır. Oluşan beyaz çökelekler süzülür ve asitliği giderilene kadar saf su ile yıkanır. Etüvde kurutulduktan sonra **2** nolu bileşik %72 verimle elde edilir. EN: 285-288^{o}C (Lit., 288-290 C, (Li ve ark 1999)). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.99 (s, 18H, *ter*-Büt), 1.23 (s, 18H, *ter*-Büt), 2.48 (p, 4H, *J*= 6.1 Hz, CH_2), 3.31 (d, 4H, *J*= 12.7 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.02 (t, 4H, *J*= 6.1 Hz, CH_2), 4.15 (t, 4H, *J*= 6.1 Hz, CH_2), 4.27 (d, 4H, *J*= 12.7 Hz, $ArCH_2Ar$), 6.84 (s, 4H, ArH), 7.01 (s, 4H, ArH), 7.67 (s, 2H, OH).

3.2.3. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-piperidinopropoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (3)

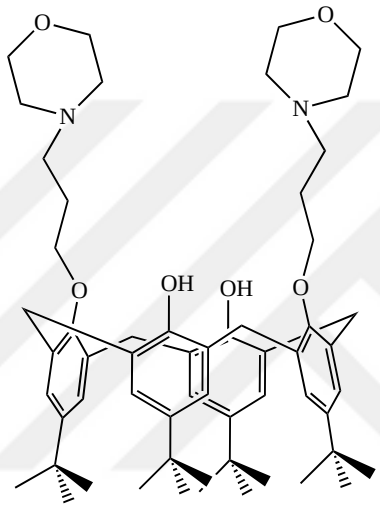


3

100 mL'lik bir balona; 1 g (1,12 mmol) **2** nolu bileşik, 0,50 mL (5,05 mmol) piperidin ve 0,34 g (2,27 mmol) NaI alınır ve 50 mL asetonitril ortamında 72 saat 100-150^{o}C sıcaklıkta geri soğutucu altında karışmaya bırakılır. Çözelti süre içinde koyu turuncu bir renge dönüşür. Daha sonra 100 mL suda çöktürülür (çökme gerçekleşmediği durumlarda karışım çok az asitlendirilebilir) ve oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Daha sonra ürün saf suyla yıkanır. Kurutulduktan sonra sarımsı toz halinde 0,48 g (%47,5) **3** nolu bileşik elde edilir. EN: 134-137^{o}C. IR (cm^{-1}): 1200 (C-N), 1302 (Ar-O-C), 1482 ve 1464 (CH_2). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1,11 (s, 18H, Bu^t), 1,16 (s, 18H, Bu^t), 1.38 (brs, 4H, $NCH_2CH_2\mathit{CH_2}$), 1.49 (brs, 8H, $NCH_2\mathit{CH_2}CH_2$), 2.09 (brs, 4H, $OCH_2\mathit{CH_2}CH_2$), 2.41 (brs, 8H, $N\mathit{CH_2}CH_2CH_2$), 2.72 (s, 4H, $OCH_2CH_2\mathit{CH_2}$), 3.49 (çakışık, 4H, $ArCH_2Ar$),

3.94 (brs, 4H, O*CH*$_2$CH$_2$CH$_2$), 4.21 (d, *J*= 12.8 Hz, 4H, ArCH$_2$Ar), 7.11 (s, 8H, ArH), 8.63 (brs, 2H, OH). Anal. Hesapl. C60H86N2O4 (%): C, 80.13; H, 9.64; N, 3.11. Bulunan (%): C, 80,21; H, 9,69; N, 3.15.

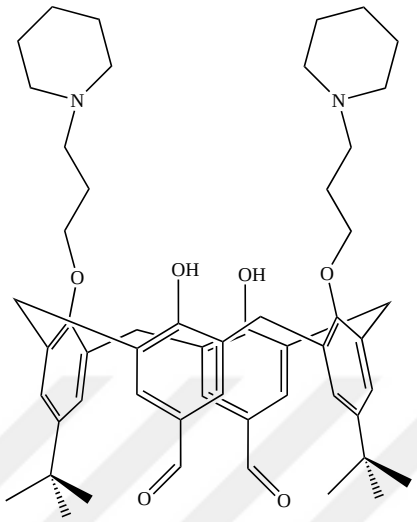
3.2.4. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-bis(3-morpholinopropoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (4)



4

100 mL'lik bir balona; 1 g (1,12 mmol) **2** nolu bileşik, 0,38 mL (4,85 mmol) morfolin ve 0,34 g (2,27 mmol) NaI alınır ve 50 mL asetonitril ortamında 72 saat 100-150^{o}C sıcaklıkta geri soğutucu altında karışmaya bırakılır. Çözelti süre içinde koyu turuncu bir renge dönüşür. Daha sonra 100 mL suda çöktürülür (çökme gerçekleşmediği durumlarda karışım çok az asitlendirilebilir) ve oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Daha sonra ürün saf suyla yıkanır. Kurutulduktan sonra açık kahverengi toz halinde 0,62 g (%61) **4** nolu bileşik elde edilir. EN: 147-149^{o}C. IR (cm^{-1}): 1105 (C-O-C), 1195 (C-N), 1286 (Ar-O-C) ve 1475 (CH$_2$). ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 1,00 (s, 18H, Bu^t), 1,27 (s, 18H, *ter*-Büt), 2.14 (t, *J*= 6.4 Hz, 4H, OCH$_2$*CH$_2$*CH$_2$), 2.54 (brs, 8H, N*CH$_2$*CH$_2$O), 2.81 (t, *J*= 6.7 Hz, 4H, OCH$_2$CH$_2$*CH$_2$*), 3.31 (d, *J* = 13.1 Hz, 4H, ArCH$_2$Ar), 3.73 (brs, 8H, NCH$_2$*CH$_2$*O), 4.05 (t, *J*= 6.7 Hz, 4H, O*CH$_2$*CH$_2$CH$_2$), 4.34 (d, *J* = 12.9 Hz, 4H, ArCH$_2$Ar), 6.84 (s, 4H, ArH), 7.08 (s, 4H, ArH), 7.68 (brs, 2H, ArOH). Anal. Hesapl. C$_{58}$H$_{82}$N$_2$O$_6$ (%): C, 77.12; H, 9.15; N, 3.10. Bulunan (%): C, 77.19; H, 9.20; N, 3.12.

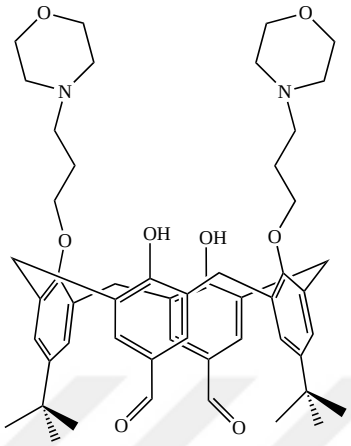
3.2.5. 3 Numaralı bileşiğin Hegza Metilen Tetra Amin ile etkileştirilmesi (5)



5

100 mL'lik bir balona; 0,75 g (0,83 mmol) **3** nolu bileşik ve 4,71 g (33,6 mmol) HTMA alınır ve 50 mL TFA ortamında 100-150^{o}C arası sıcaklıkta geri soğutucu altında 48 saat karışmaya bırakılır. Çözelti süre içinde yeşil bir renge dönüşür. Çözelti 100 mL suda çöktürülerek ürün süzülerek alınır. Daha sonra ürün saf suyla yıkanır. Kurutulduktan sonra açık turuncu renkte 0,35 g (%49) **5** nolu bileşik elde edilir. EN: 249-253^{o}C. IR (cm^{-1}): 1310 (Ar-O-C), 1195 (C-N), 1478 (CH_2) ve 1679 (HC=O). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0,91 (s, 18H, Bu^{t}), 1.65 (brs, 4H, $NCH_2CH_2\mathit{CH_2}$), 1.98 (brs, 8H, $NCH_2\mathit{CH_2}CH_2$) 2.54 (brs, 4H, $OCH_2\mathit{CH_2}CH_2$), 2.96-3.63 (çakışık, 16H, $OCH_2CH_2\mathit{CH_2}$, $ArCH_2Ar$), 4.04-4.27 (çakışık, 8H, $ArCH_2Ar$, $O\mathit{CH_2}CH_2CH_2$), 6.77 (s, 4H, ArH), 7.63 (s, 4H, ArH), 8.12 (brs, 2H, ArOH), 9.81 (s, 2H, CHO). Anal. Hesapl. $C_{54}H_{70}N_2O_6$ (%): C, 76.92; H, 8.37; N, 3.32. Bulunan (%): 76.99; H, 8.45; N, 3.35.

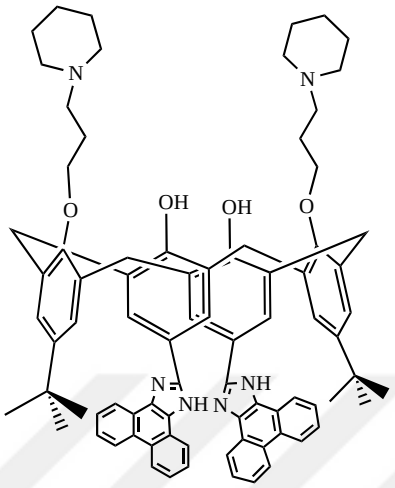
3.2.6. 4 Numaralı bileşiğin Hegza Metilen Tetra Amin ile etkileştirilmesi (6)



6

100 mL'lik bir balona; 1 g (1,11 mmol) **4** nolu bileşik ve 6,20 g (44,3 mmol) HTMA alınır ve 50 mL TFA ortamında 100-150^{o}C arası sıcaklıkta geri soğutucu altında 48 saat karışmaya bırakılır. Çözelti süre içinde yeşil bir renge dönüşür. Çözelti 100 mL suda çöktürülerek ürün süzülerek alınır. Daha sonra ürün saf suyla yıkanır. Kurutulduktan sonra açık turuncu renkte 0,48 g (%51) **6** nolu bileşik elde edilir. EN: 179-182^{o}C. IR (cm^{-1}): 1311 (Ar-O-C), 1194 (C-N), 1476 (CH_2) ve 1673 (HC=O). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0,91 (s, 18H, Bu^{t}), 2.51 (brs, 4H, $OCH_2CH_2CH_2$), 3.00 (brs, 4H, $OCH_2CH_2CH_2$), 3.37 (brs, 4H, NCH_2CH_2O), 3.48 (d, *J*= 12.8 Hz, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.73 (brs, 4H, NCH_2CH_2O), 3.86-4.26 (çakışık, 16H, $OCH_2CH_2CH_2$, $ArCH_2Ar$ ve NCH_2CH_2O), 6.76 (s, 4H, ArH), 7.65 (s, 4H, ArH), 7.80 (brs, 2H, OH), 9.84 (s, 2H, CHO). Anal. Hesapl. $C_{52}H_{66}N_2O_8$ (%): C, 73.73; H, 7.85; N, 3.31; O, 15.11. Bulunan (%): 73.78; H, 7.89; N, 3,33.

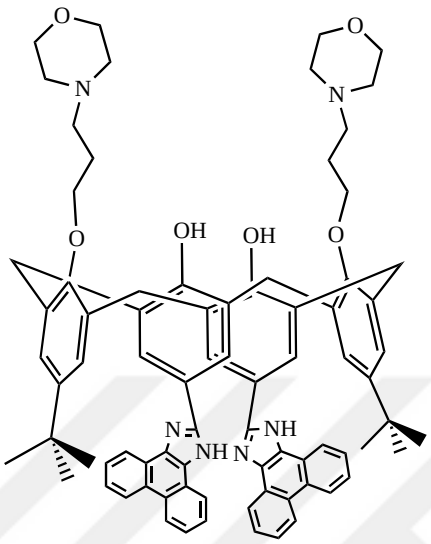
3.2.7. 5 Numaralı bileşiğin 9,10-fenantrakinon ile etkileştirilmesi (7)



7

50 mL'lik bir balona; 0,5 g (0,6 mmol) **5** numaralı bileşik, 0,11 g (1,44 mmol) amonyum asetat, 0,26 g (1,26 mmol) 9,10-fenantrakinon, 25 mL asetik asit ortamında 120°C'da geri soğutucu altında 6 saat karışmaya bırakılır. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra suda çöktürülür. Oluşan çökelek süzülür ve ham ürün kolon kromatografi (diklorometan ile) ile saflaştırılır. Böylece koyu kahverengi 0,35 g (%48) **7** nolu bileşik elde edilir. EN: 269-273°C. 1196 (C-N), 1246 (Ar-C-N), 1456 (C=N-C=C), 1472 (CH2), 1546 (N-H) ve 1673 (C=N). 1H-NMR (400 MHz, CDCl3): 0,82 (s, 18H, But), 1.00-1.60 (çakışık, 16H, NCH2CH2CH2, NCH2CH2CH2 ve OCH2CH2CH2), 1,95-2,65 (m, 12H, OCH2CH2CH2), 3.21 (brs, 4H, ArCH2Ar), 3.58-4.44 (çakışık, 8H, ArCH2Ar ve OCH2CH2CH2), 6.71 (s, 4H, ArH), 7.55 (brs, 12H, ArHfen-im), 7.88 (s, 4H, ArH), 8.38-8,92 (çakışık, 8H, ArHfen-im, ArOH ve NH). Anal. Hesapl. $C_{82}H_{86}N_6O_4$ (%): C, 80.75; H, 7.11; N, 6.89. Bulunan (%): 80.80; H, 7.18; N, 6.92.

3.2.8. 6 Numaralı bileşiğin, 9,10-fenantrakinon ile etkileştirilmesi (8)



8

50 mL'lik bir balona; 0,4 g (0,47 mmol) **6** numaralı bileşik, 1,8 g (23,5 mmol) amonyum asetat, 0,25 g (1,13 mmol) 9,10-fenantrakinon, 25 mL asetik asit ortamında 120°C'da geri soğutucu altında 6 saat karışmaya bırakılır. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra suda çöktürülür. Oluşan çökelek süzülür ve ham ürün kolon kromatografi (diklorometan ile) ile saflaştırılır. Böylece koyu kahverengi 0,33 g (%45) **8** nolu bileşik elde edilir. EN: 213-216°C. IR (cm-1): 1111 (C-O-C), 1196 (C-N), 1246 (Ar-C-N), 1453 (C=N-C=C), 1475 (CH2), 1595 (N-H) ve 1679 (C=N). 1H-NMR (400 MHz, CDCl3): 0.60-1.35 (çakışık, 22H, ter-Büt ve OCH2CH2CH2), 1,85-2,61 (çakışık, 8H, NCH2 CH2O), 2.72-3.42 (çakışık, 12H, OCH2CH2CH2 ve ArCH2Ar), 3.64-4.50 (çakışık, 12H, OCH2CH2CH2 OCH2 ve NCH2CH2O), 5.88-7.81 (çakışık, 22H, ArH, ArHfen-im ve ArOH), 8.00-9.18 (çakışık, ArHfen-im ve NH). Anal. Hesapl. C80H82N6O6 (%): Elemental Analysis: C, 78.53; H, 6.76; N, 6.87. Bulunan (%): C, 78,59; H, 6. 80; N, 6.89.

3.3. Spektroskopik Ölçümler

3.3.1. Katyon ve ilaç etken maddesi çözeltilerinin hazırlanması

Analitler (metal katyonu ya da ilaç etken maddesi) ve kaliks[4]aren türevleri arasındaki etkilesimler, UV-Vis. ve floresans spektroskopisi kullanılarak incelendi. Absorpsiyon çalışmaları için metal perklorat çözeltileri 1.10^{-2} M derişimde DMSO içerisinde hazırlandı. Floresans çalışmaları için ise metal perklorat çözeltileri 1.10^{-5} M derişimde, ilaç çözeltileri hem 1.10^{-2} M hem de asetonitril içerisinde hazırlandı. Ayrıca absorbans ve floresans ölçümleriyle kararlılık sabiti, floresans sönümleme sabiti, kompleks bileşimi ve LOD değerleri hesaplandı.

Absorpsiyon çalışmaları için kaliks[4]aren türevlerinin çözeltileri 1.10^{-2} M derişimde DMSO içerisinde hazırlanıp 1.10^{-5} M derişime asetonitrilde seyreltilerek kullanıldı. Floresans çalışmaları için ise yine 1.10^{-2} M derişimde asetonitril içerisinde hazırlanıp 1.10^{-6} M derişime asetonitrilde seyreltilerek kullanıldı.

3.3.2. Absorpsiyon ölçümleri

2 mL 1.10^{-5} M ligand çözeltisine 2 mL 1.10^{-2} M metal perklorat (Pb^{+2}, Hg^{+2}, Cu^{+2}, Co^{+2}, Ni^{+2}, Zn^{+2}, Mn^{+2}, Sr^{+2}) çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında 3-4 dakika çalkalandı. Kör okumaları için; ayrıca 2 mL 1.10^{-5} M ligand çözeltisi 2 mL asetonitril-diklorometan (1:1) çözeltisi karıştırıldı, olusan çözeltinin absorpsiyon spektrumu alındı.

3.3.3. Spektroflorimetrik ölçümler

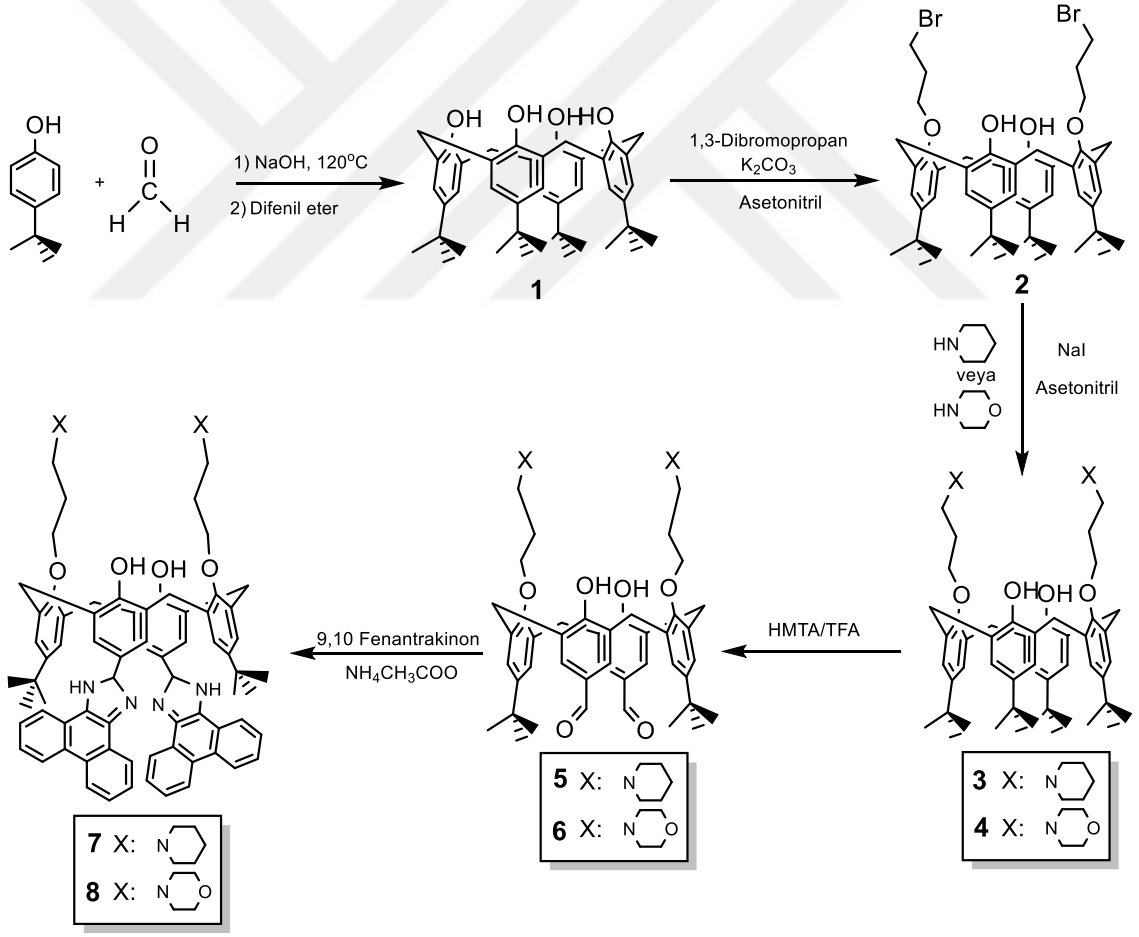
Floresans çalışmaları için sentezlenen **7** ve **8** bileşiklerinin çözeltileri 1.10^{-6} M ve ilaç etken maddelerinin çözeltileri 1.10^{-2} M olarak asetonitril ortamında hazırlandı. Öncelikle ligand çözeltilerinin uyarılma (excitation) dalga boyları tarandı ve emisyon spektrumları kaydedildi. Ligand **7** ve **8**'in farklı ilaç etken maddeleri (difenhidramin (*dif*), diklofenak (*diklo*), atenolol (*ate*), metronidazol (*metro*), mikonazol (*miko*), itrakonazol (*itra*), flukonazol (*flu*), trimetoprim(*tri*)) ile etkileşilerini görmek amacıyla hazırlanan

ligand çözeltilerine farklı derişimlerde ilaç etken maddesi ilave edildi ve floresans ölçümleri alındı. Ligand **7** ve **8**'in belirli ilaç etken maddeleri ile etkileşimleri, λ_{eks}= 340 nm'de uyarılarak elde edilen emisyon spektrumları (Şekil 4.16) ile değerlendirildi.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Sentezler ve Yapı Aydınlatma

Bu çalışmada hem aza-heterosiklik grubu hem de bir florofor grup taşıyan farklı kaliks[4]aren türevleri hazırlanarak bu yeni bileşiklerin hem katyon hem de ilaç etken maddeleri ile etkileşimlerinin spektroskopik yöntemler (UV-Vis. ve Floresans) kullanılarak incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda öncelikle Şekil 4.1'de verilen sentez şemasına göre yukarıda özellikleri belirtilen hedef kaliks[4]aren türevleri sentezlenmiştir.



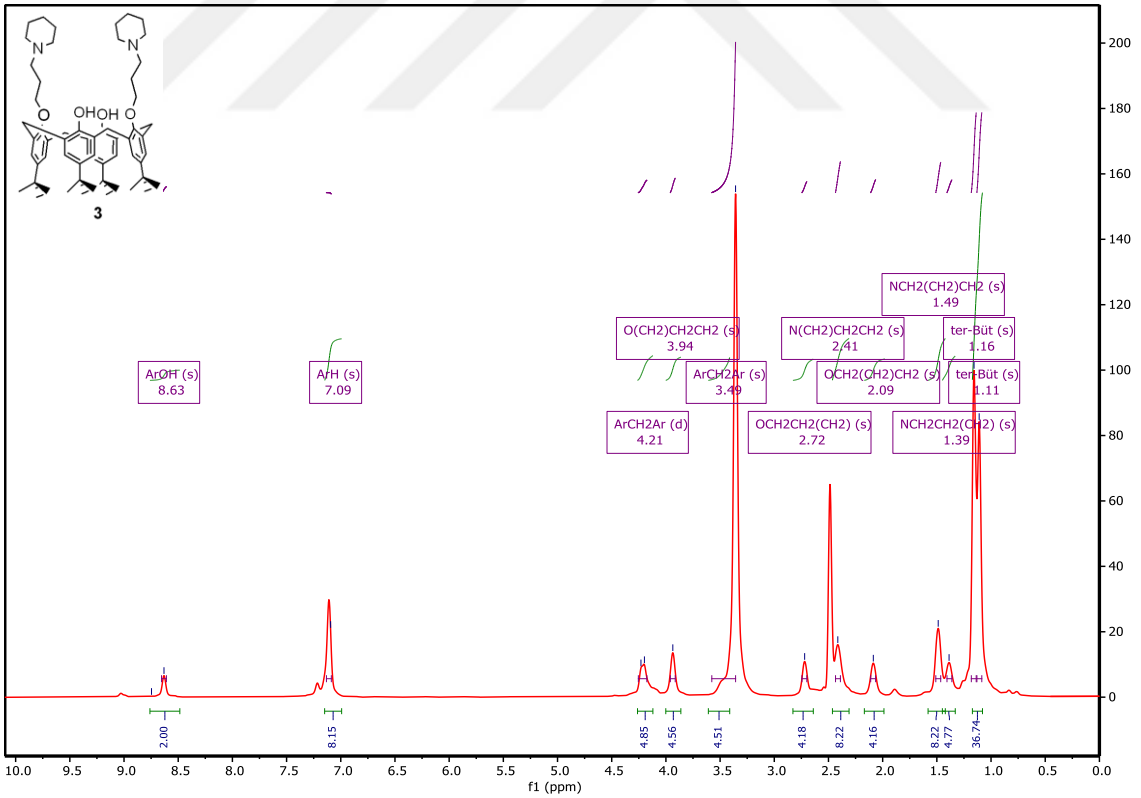
Şekil 4.1: Şekil 4.1: Hedeflenen kaliks[4]aren bileşiklerinin sentez şeması.

Hedeflenen kaliks[4]aren bileşiklerini elde edebilmek için öncelikle *p-ter*-bütil kaliks[4]aren **(1)** bileşiği literatür prosedürüne göre sentezlendi ve yapısı ^{1}H-NMR

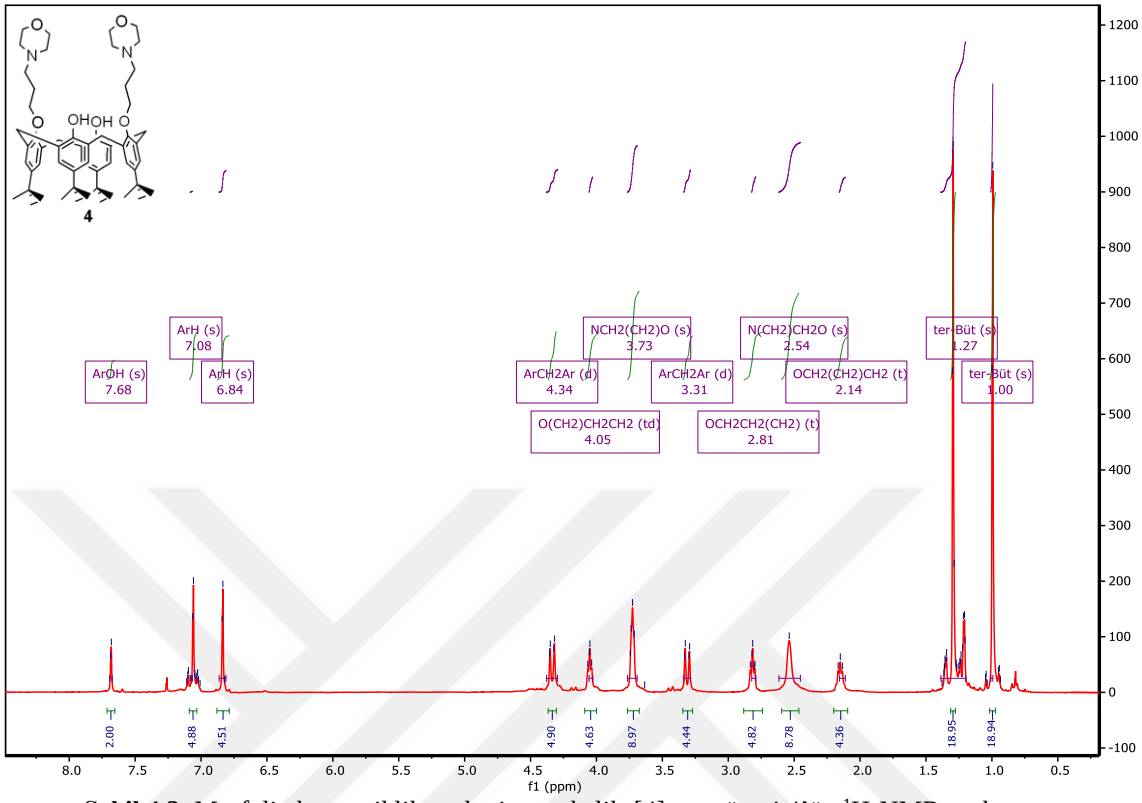
spektroskopisi ve erime noktası tayini ile doğrulandı (Gutsche ve Lin 1986, Gutsche ve Iqbal 1990).

Sonraki aşamada yine literatür prosedürüne göre *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (**1**) asetoniltril ve K_2CO_3 varlığında 1,3-dibromoprapanla etkileştirilerek fenolik-O üzerinden iki bromopropil grubu taşıyan kaliks[4]aren türevi **(2)** elde edildi yapısı ^{1}H-NMR spektroskopisi ve erime noktası tayini ile doğrulandı (Li ve ark 1999).

Elde edilen **2** nolu bileşik ise asetonitril ve NaI ortamında piperidin ve morfolin ile ayrı ayrı etkileştirilerek aza-heterosiklik grubu taşıyan kaliks[4]aren türevleri (sırasıyla **3** ve **4)** elde edildi. Elde edilen piperidin ve morfolin heterosiklikleri içeren bu kaliks[4]aren türevlerinin yapıları ^{1}H-NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı ve spektrumları sırasıyla Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te verildi.



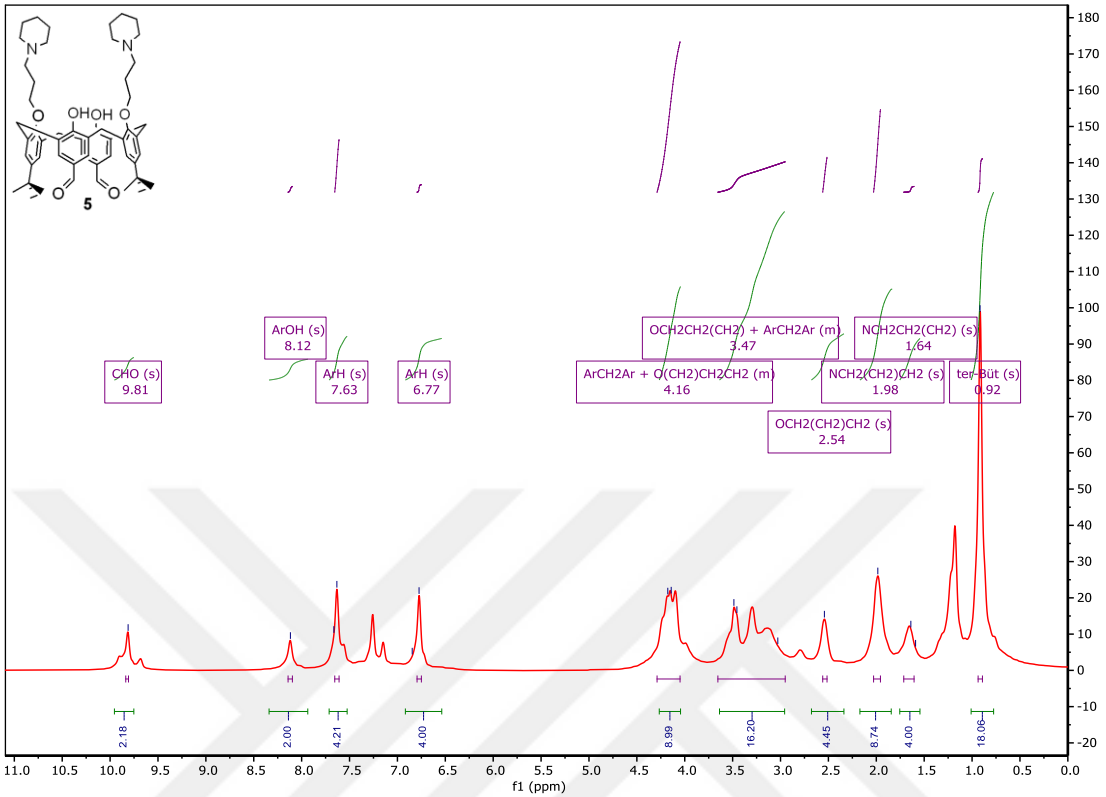
Şekil 4.2:Piperidin heterosiklik grubu içeren kaliks[4]aren türevi 3'ün ^{1}H-NMR spektrumu



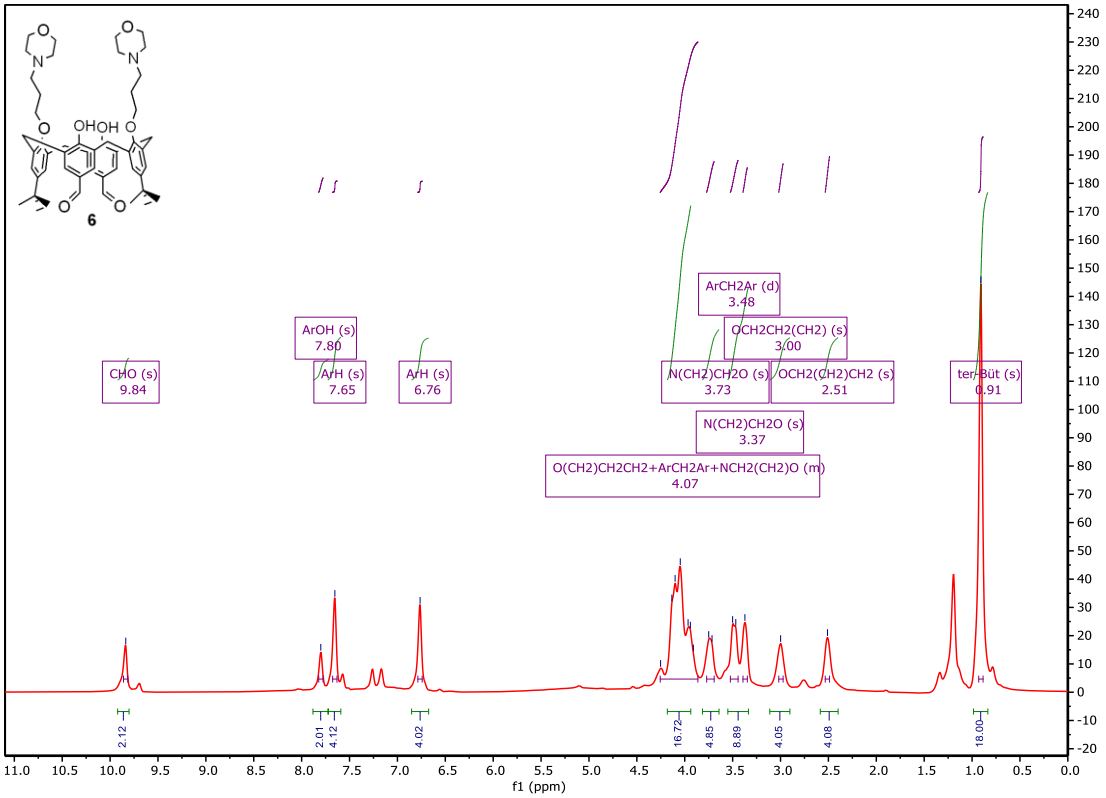
Şekil 4.3: Morfolin heterosiklik grubu içeren kaliks[4]aren türevi 4'ün ^{1}H-NMR spektrumu

Spektrumlar incelendiğinde bir önceki kaliks[4]aren türevi **2**'den farklı olarak aza-heterosiklik gruplara ait yeni oluşan; kaliks[4]aren **3** türevinin spektrumundaki 1.39 ppm'de $NCH_2CH_2\mathbf{CH_2}$ (4H), 1.49 ppm'de $NCH_2\mathbf{CH_2}CH_2$ (8H) ve 2.41 ppm'de $N\mathbf{CH_2}CH_2CH_2$ (8H) gruplarına ait pikler, kaliks[4]aren **4** türevinin spektrumundaki 2.54 ppm'de $N\mathbf{CH_2}CH_2O$ (8H) ve 3.73 ppm'de $N\mathbf{CH_2}CH_2O$ gruplarına ait pikler bileşiklerin yapılarını doğrulamıştır. Böylece başlangıçta hedeflenen özellikle metal katyonları için etkili olması beklenen aza-heterosiklik grupları içeren kaliks[4]aren türevleri fenolik-O tarafından sentezlenmiş oldu.

Diğer taraftan *p*-konumundan bir florofor grup elde etmek amacıyla öncelikle **3** ve **4** türevlerinin HMTA/TFA ortamında formilasyon reaksiyonu sonucunda *p*-konumunda iki aldehit grubu taşıyan kaliks[4]aren türevleri (sırasıyla **5** ve **6**) sentezlendi. Elde edilen aldehit fonksiyonlu kaliks[4]aren türevlerinin yapıları ^{1}H-NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı ve spektrumları sırasıyla Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te verildi.

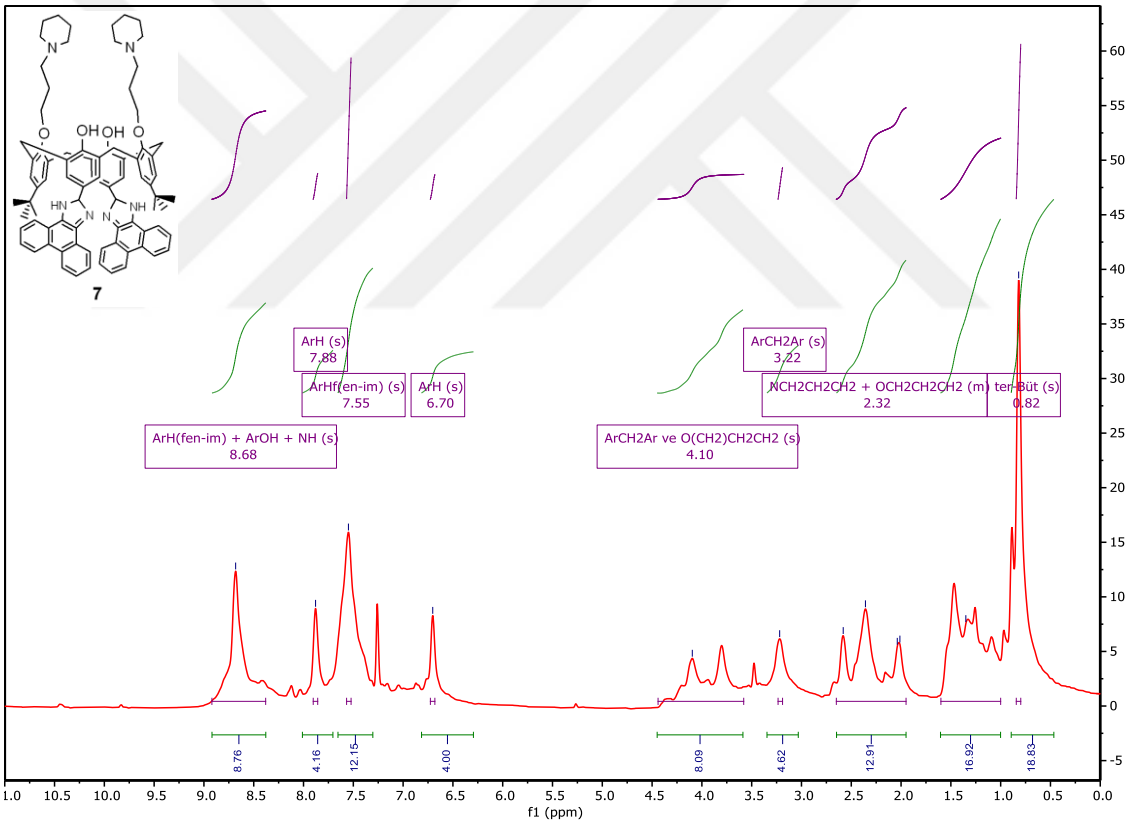


Şekil 4.4: Piperidin heterosiklik grubu içeren kaliks[4]aren dialdehit türevi 5'in ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 4.5: Morfolin heterosiklik grubu içeren kaliks[4]aren dialdehit türevi 6'nın ^{1}H-NMR spektrumu.

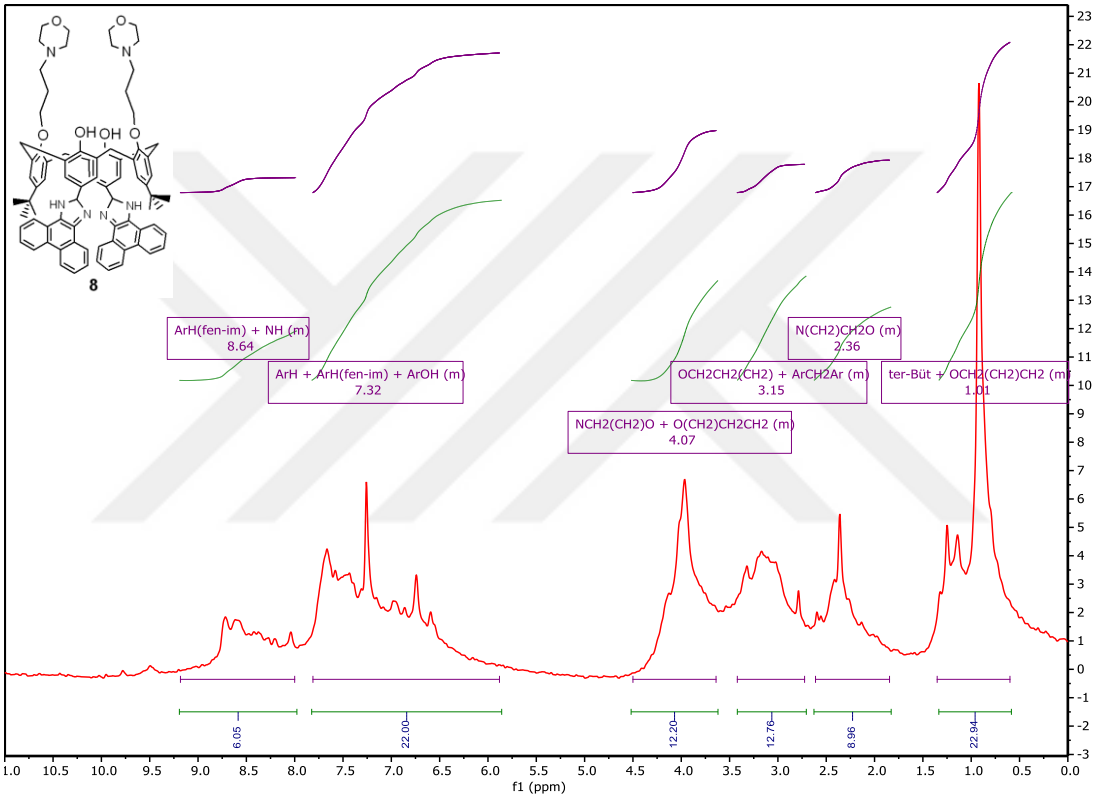
Spektrumlar incelendiğinde, piperidin ve morfolin heterosiklik grupları içeren kaliks[4]aren dialdehit türevleri sırasıyla **5** ve **6**'nın sentezlerinin başarıyla gerçekleştiğinin en önemli kanıtları; kaliks[4]aren türevi **5** için, kaliks[4]aren **3** türevinin spektrumundaki 1.16 ppm'deki *ter*-bütil grubu hidrojenlerine (18H) ait pikin kaybolarak 9.81 ppm'de aldehit grubu hidrojenlerine (2H) ait pikin ortaya çıkması, kaliks[4]aren türevi **6** için, kaliks[4]aren **4** türevinin spektrumundaki 1.27 ppm'deki *ter*-bütil grubu hidrojenlerine (18H) ait pikin kaybolarak 9.84 ppm'de aldehit grubu hidrojenlerine (2H) ait pikin ortaya çıkması olmuştur. Ayrıca bunların dışındaki hidrojenlere ait ^{1}H-NMR verileri de bu sonucu desteklemiştir.



Şekil 4.6:Piperidin heterosiklik grubu ve florofor grup içeren kaliks[4]aren türevi 7'nin ^{1}H-NMR spektrumu.

Sentez şemasının son aşamasında ise piperidin ve morfolin heterosiklik grupları içeren kaliks[4]aren dialdehit türevleri sırasıyla **5** ve **6**, $NH_4CH_3COO^-$ varlığında ve asetik asit ortamında 9,10-fenantrakinon ile etkileştirilerek başlangıçta hedeflenen fenolik-O taraflarından iki adet piperidin ve morfolin grupları taşıyan aynı zamana da da *p*-

konumlarında yine iki adet florofor grup bulunduran kaliks[4]aren türevleri (sırasıyla **7** ve **8**) başarıyla sentezlendi. Aynı molekül üzerinde hem piperidin veya morfolin heterosiklik grupları hem de florofor gruplar içeren bu kaliks[4]aren türevlerinin yapıları ^{1}H-NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı ve spektrumları sırasıyla Şekil 4.6 ve Şekil 4.7'de verildi.



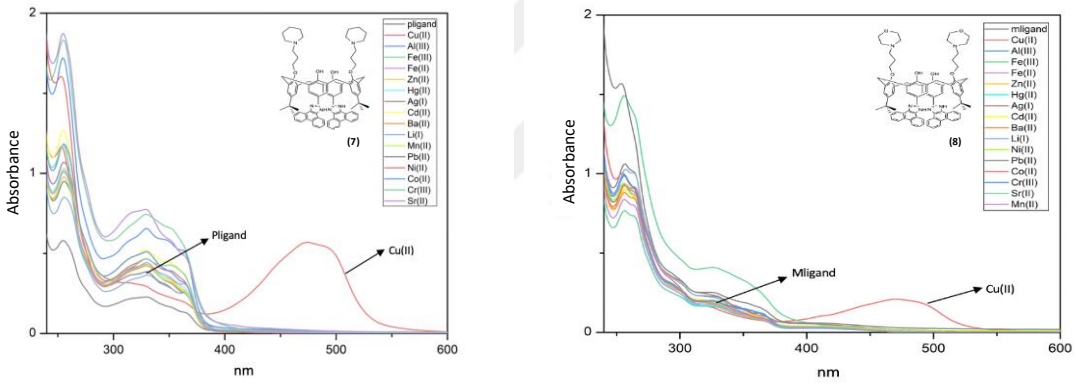
Şekil 4.7: Piperidin heterosiklik grubu ve florofor grup içeren kaliks[4]aren türevi 8'in ^{1}H-NMR spektrumu.

Spektrumlar incelendiğinde daha önce **5** ve **6**'nın spektrumlarındaki sırasıyla 9.81 ve 9.82 ppm'deki piklerin kaybolduğu göze çarpmaktadır. Bu durum, **5** ve **6** bileşiklerindeki aldehit gruplarının 9,10-fenantrakinon ile kapanma reaksiyonu vererek florofor grupları bağlı kaliks[4]aren türevlerinin (sırasıyla **7** ve **8**'in) elde edildiğinin en önemli kanıtı olmuştur. Bunun dışında spektrumlardaki aromatik bölge incelendiğinde her iki bileşik için de kaliks[4]aren aromatik hidrojenlerinin yanı sıra kapanma reaksiyonuyla yapıya dahil olan imidazol ve fenantren grubu hidrojenlerine ait piklerin ortaya çıkması kaliks[4]aren türevleri **7** ve **8**'in başarıyla elde edildiğini doğrulamıştır.

4.2. Spektroskopik Çalışmalar

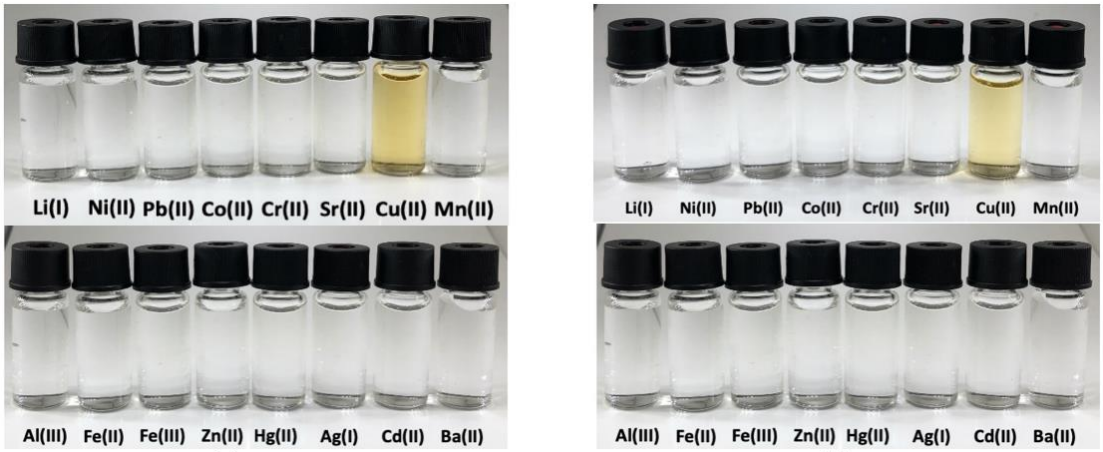
4.2.1. Absorpsiyon çalışmaları

Absorpsiyon çalışmalarında piperidin veya morfolin heterosiklik grubu ve florofor grup içeren kaliks[4]aren türevleri **7** ve **8**'in asetonitril içerisinde hazırlanan 1.10^{-5} M derişimdeki çözeltileri (ligand **7** ve **8**'in çözeltileri) ve 1.10^{-2} M derişimdeki metal (Cu^{+2}, Al^{+3}, Fe^{+2}, $Fe^{+3,}$ Zn^{+2}, Hg^{+2}, Ag^{+}, Cd^{+2}, $Ba^{+2,}$ Li^{+}, Mn^{+2}, Pb^{+2}, Ni^{+2}, $Co^{+2,}$ Cr^{+3} ve Sr^{+2}) perklorat çözeltileri kullanıldı. Ligand çözeltilerinin ve üzerlerine farklı katyonların ilavesiyle oluşan çözeltilerin UV-vis spektrumları kaydedildi ve elde edilen spektrumlar sırasıyla Şekil 4.8'de verildi.

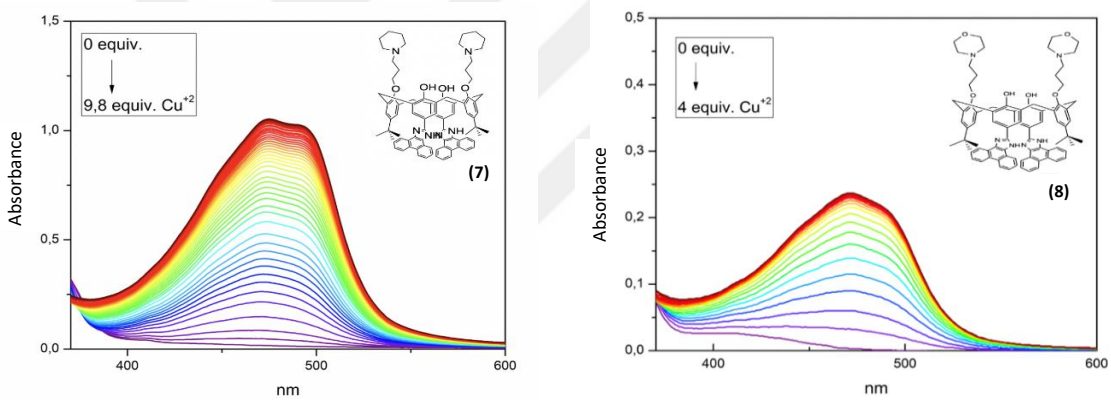


Şekil 4.8: Ligand 7 ve 8'in ve çözeltilerine farklı katyonların ilavesiyle oluşan UV-vis. spektrumları ([Ligand]: 1.10^{-5} M, [M+n]: 1.10^{-2} M).

Elde edilen spektrumlar incelendiğinde her iki ligandın da kullanılan tüm katyonlar arasından Cu^{+2} katyonu ile diğerlerinden farklı dalga boyunda (474 nm) kompleks oluşturdukları açıkça görülmektedir. Bu durum her iki ligandın da Cu^{+2} katyonu için seçimli bir etkileşim gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Dolayısıyla bundan sonraki çalışmalar ligand **7** ve **8**'in Cu^{+2} ile oluşturdukları kompleksler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Ligand **7** ve **8**'in Cu^{+2} iyonu için sergiledikleri seçimlilik, Şekil 4.9'da verilen farklı metal katyonu içeren çözeltilerinin fotoğraflarından açıkça görülmektedir. Burada diğer tüm çözeltiler renksiz görünümdeyken Cu^{+2} içeren çözeltinin renginin sarı olması seçimli kompleksleşmeyi görsel olarak da doğrulamıştır.



Şekil 4.9: (a) Ligand 7 (b) Ligand 8'in ve çözeltilerine farklı katyonların ilavesiyle oluşan çözelti fotoğrafları ([Ligand]: 1.10^{-5} M, [M+n]: 1.10^{-2} M).

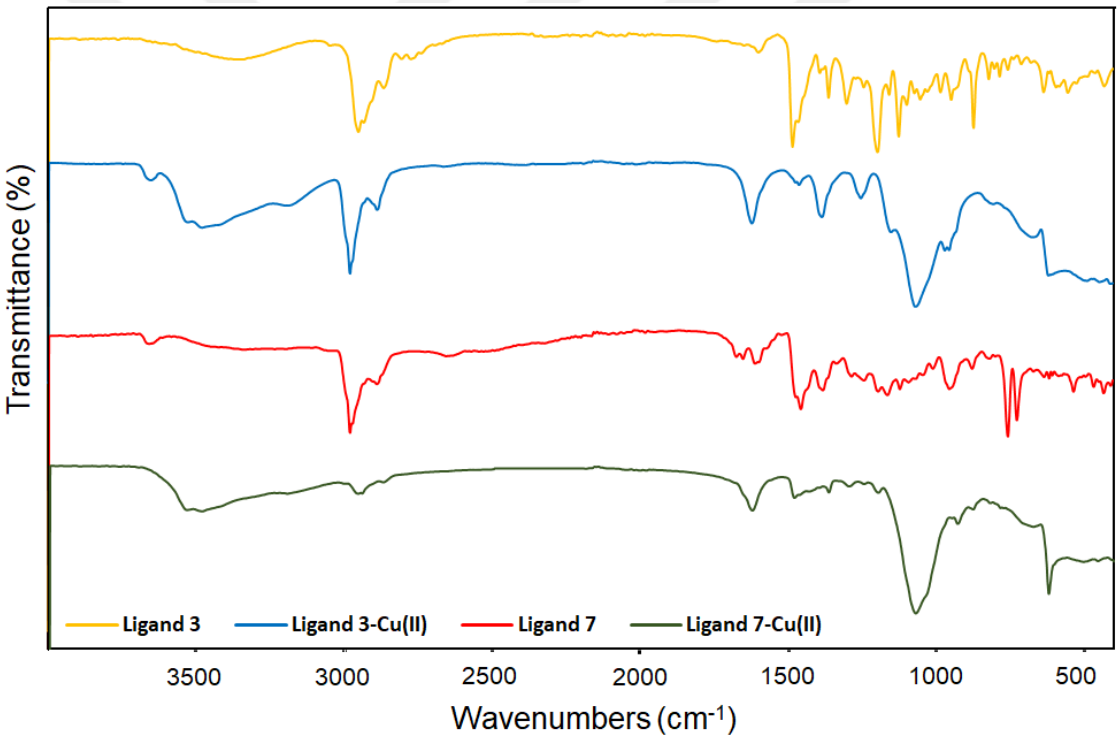


Şekil 4.10: (a) Ligand 7'nin ve (b) Ligand 8'in Cu^{+2} ilavesiyle UV-vis spektrumlarındaki değişim ([Ligand]: 1.10^{-5} M, [Cu+2]: 1.10^{-2} M, λ= 474 nm)

Kullanılan ligandların Cu^{+2} için seçimlilik göstermesi üzerine, farklı miktarlardaki Cu^{+2} ilavesiyle titrasyon deneyleri gerçekleştirildi ve kaydedilen spektrumlar Şekil 4.10'da verildi. Buna göre beklendiği gibi kompleks çözeltisindeki Cu^{+2} bileşimi arttıkça absorbsiyon değerlerinin de aynı doğrultuda arttığı ve bu artışın ligand **7** için 9,8 eşdeğer, ligand **8** için 4 eşdeğer Cu^{+2} ilavesine kadar devam ettiği görüldü. Buradan elde edilen veriler aşağıda açıklandığı şekilde kompleks bileşimlerinin tayini için kullanıldı.

Son olarak bu kısımda Ligand **3** ile Ligand **7**'nin ve Cu^{+2} ile yapmış oldukları komplekslerin FT-IR spektrumları alınarak Şekil 4.11'de verilmiştir. Böylece kompleksleşmede hangi fonksiyonel grupların etkili olduğu hakkında bilgi edinilmiştir. Ligand **3** ile Cu^{+2} arasındaki kompleks değerlendirildiğinde 1200 cm^{-1} deki -C-N- bağına ait gerilme titreşiminin 1141 cm^{-1} e kayması, kompleksin spektrumundaki 1482 ve 1464

cm^{-1} deki $-CH_2-$ grubuna ait pikler ve 1302 cm^{-1} deki Ar-O-C- grubuna ait pik kompleksleşmeyi doğrulamış ve piperidin halkasının kompleksleşmede önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Ligand **7** ile Cu^{+2} arasındaki kompleks değerlendirildiğinde ise 1675 cm^{-1} deki imidazol -C=N- bağına ait gerilme titreşiminin 1621 cm^{-1} deki geniş bandın içine kayması, 1246 cm^{-1} deki imidazol -C-N- bağına ait gerilme titreşiminin 1200 cm^{-1} e kayması, 1546 cm^{-1} deki N-H grubuna ait pikin kaybolması yapıdaki florofor gruplarının; 1196 cm^{-1} deki piperidin halkasının -C-N- bağına ait gerilme titreşiminin 1070 cm^{-1} deki geniş bandın içine kayması ise yapıdaki piperidin halkasının kompleksleşmede etkili olduklarını göstermiştir.

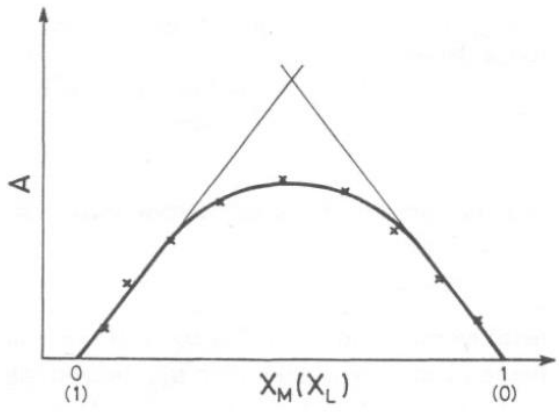


Şekil 4.11: Ligand 3 ile Ligand 7'nin ve Cu^{+2} ile yapmış oldukları komplekslerin FT-IR spektrumları.

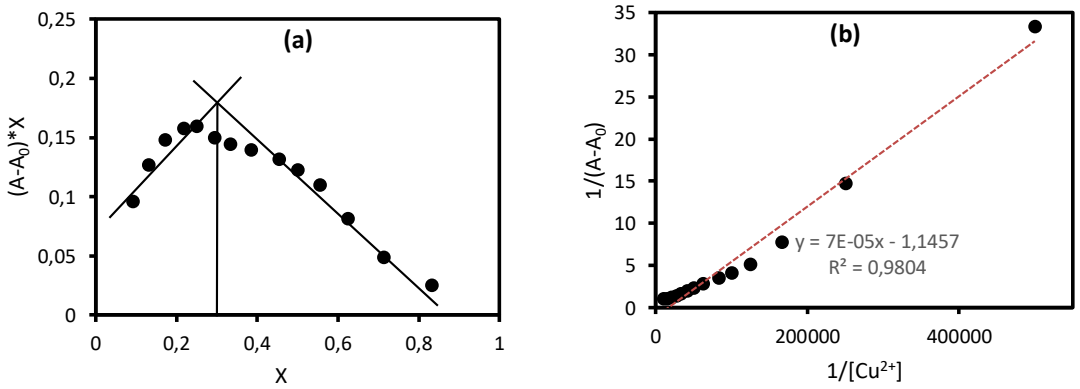
4.2.2. Kompleks bileşiminin tayini

Işığı absorblayabilen metal kompleksindeki ligand:metal oranı, belirli bir dalga boyunda absorbans ölçümlerinin alınması ile belirlenebilmektedir. Bu amaçla öncelikle ligand ve metal iyonu arasında oluşan kompleksin yalnızca belirli bir dalga boyundaki absorbansı referans alınır. Ligandın derişimi sabit tutularak farklı derişimdeki metal iyonu ilavesi ile (titrasyon deneyi) farklı çözeltiler oluşturularak bu çözeltilerin belirli

dalga boyundaki absorbansları ölçülür. Elde edilen absorbans değerleri, ligandın mol kesrine (X_L) karşı grafiğe geçirilir (Şekil 4.12). Bu grafik üzerinde elde edilecek olan iki doğru parçası Şekil 4.12'deki gibi birbiriyle kesiştirilir ve kesim noktasına karşılık gelen mol kesri değeri kompleks yapısında bulunan ligand:metal oranını vermektedir. Bu değer yaklaşık olarak; 0,5 olursa LM, 0,33 olursa LM2, 0,25 olursa LM3, 0,20 olursa da LM4 bileşimine sahip komplekslerin oluştuğu şeklinde değerlendirilir (Seçilmiş 2004). Bu bilgiler ışığında yapılan titrasyon deneyleri sonucunda ligand **7** ve **8**'in Cu^{+2} ile yaptıkları komplekslere ilişkin elde edilen grafikler Şekil 4.12 ve 4.13'te verildi.



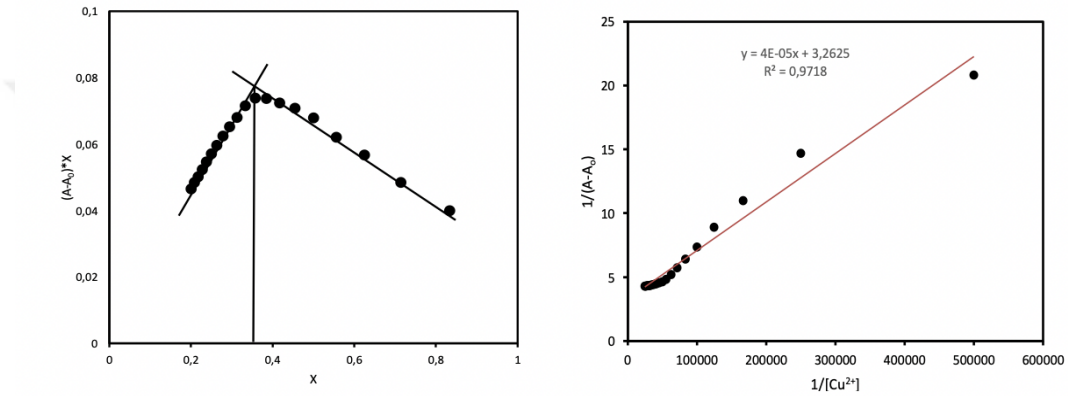
Şekil 4.12: Kompleks bileşiminin tayini için kullanılan grafik örneği.



Şekil 4.13: (a) Ligand 7-Cu^{+2} kompleks bileşimine ilişkin grafik, (b) Benesi-Hildebrand grafiği ([L]= 1.10^{-5} M, λ= 474 nm, CH_3CN-H_2O).

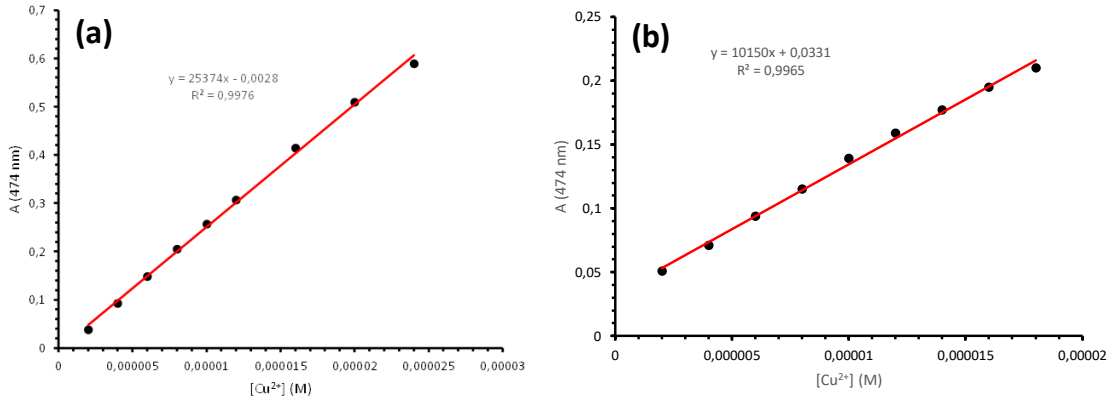
Şekil 4.13'teki grafiklere bakıldığında ligand **7**'nin Cu^{+2} ile oluşturduğu kompleks nispeten kararsız görünmektedir. Kompleksin bileşimine ait çizilen grafik (Şekil 4.13a)

doğruların kesişim noktasının 0.31 değerinde olduğunu göstermektedir. Bu değerin yukarıda LM2 bileşimi için belirtilen 0,33 değerine yakın çıkması oluşan ligand **7**-Cu^{+2} kompleksinin bileşiminin 1:2 oranında oluştuğuna işaret etmektedir. Ayrıca Şekil 4.13b'de Benesi-Hildebrand grafiğinin doğrusallıktan uzaklaşması bu kompleks bileşimini doğrulamaktadır. Diğer taraftan Benesi-Hildebrand grafiğinden **7**-Cu^{+2} kompleksinin kompleksleşme sabiti 2,1.10^4 M^{-1} olarak bulunmuştur.



Şekil 4.14: (a) Ligand 8-Cu^{+2} kompleks bileşimine ilişkin grafik, (b) Benesi-Hildebrand grafiği ([L]= 1.10^{-5} M, λ= 474 nm, CH_3CN-H_2O

Şekil 4.14'teki grafiklere bakıldığında ligand **8** için de Cu^{+2} ile kararlı bir kompleks oluşturduğunu söylemek mümkündür. Bunun yanında kompleksin bileşimine ait çizilen grafik (Şekil 4.14a) doğruların kesişim noktasının 0.35 değerinde olduğunu göstermektedir. Bu değerin yukarıda LM2 bileşimi için belirtilen 0,33 değerine yakın çıkması, oluşan ligand **8**-Cu^{+2} kompleksinin bileşiminin 1:2 oranında oluştuğuna işaret etmektedir. Ayrıca Şekil 4.14b'de Benesi-Hildebrand grafiğinin doğrusallıktan uzaklaşması bu kompleks bileşimini doğrulamaktadır. Diğer taraftan Benesi-Hildebrand grafiğinden kompleksleşme sabiti 8,1.10^4 M^{-1} olarak bulunmuştur. Bu noktada her iki ligandın kompleksleşme sabiti karşılaştırıldığında ligand **8**-Cu^{+2} kompleksinin yaklaşık 4 kat daha kararlı olduğunu söylemek mümkündür.

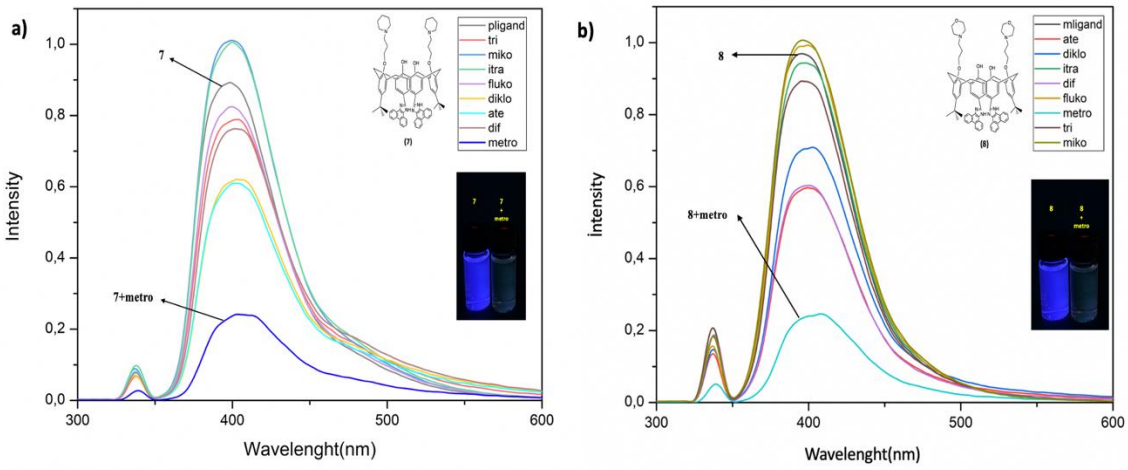


Şekil 4.15: (a) Ligand 7 ve (b) Ligand 8 için Cu^{+2} derişimine karşı absorbans değişimi grafikleri.

Titrasyon değerleri kullanılarak çizilen ve Şekil 4.15'te verilen grafiklerden her iki ligandın Cu^{+2} iyonu için dedeksiyon limiti (LOD), 3σ/k formülünden (σ: standart sapma, k: eğim) hesaplandı. Buna göre ligand **7** ve **8** için LOD değerleri sırasıyla 22,3 µM ve 16,5 µM olarak bulundu.

4.2.3. Spektroflorimetrik ölçümler

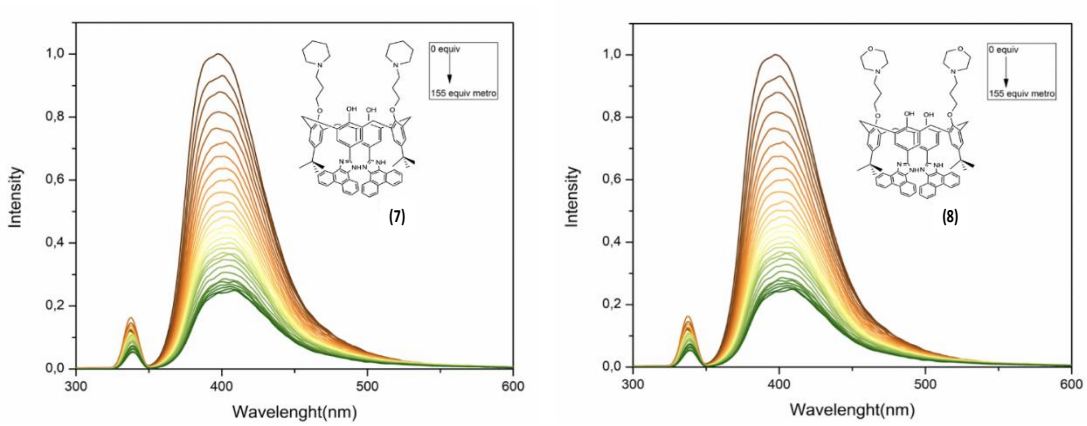
Floresans çalışmaları için ligand **7** ve **8**'in çözeltileri 1.10^{-6} M ve ilaç çözeltileri 1.10^{-3} M derişimlerde asetonitril ortamında hazırlandı. Öncelikle ligand çözeltilerinin uyarılma (excitation) dalga boyları tarandı ve emisyon spektrumları kaydedildi. Ligand **7** ve **8**'in farklı ilaç etken maddeleri (difenhidramin (*dif*), diklofenak (*diklo*), atenolol (*ate*), metronidazol (*metro*), mikonazol (*miko*), itrakonazol (*itra*), flukonazol (*flu*), trimetoprim(*tri*)) ile etkileşilerini görmek amacıyla hazırlanan ligand çözeltilerine farklı derişimlerde ilaç etken maddesi ilave edildi ve floresans ölçümleri alındı. Ligand **7** ve **8**'in belirli ilaç etken maddeleri ile etkileşimleri, λ_{eks}= 340 nm'de uyarılarak elde edilen emisyon spektrumları (Şekil 4.16) ile değerlendirildi.



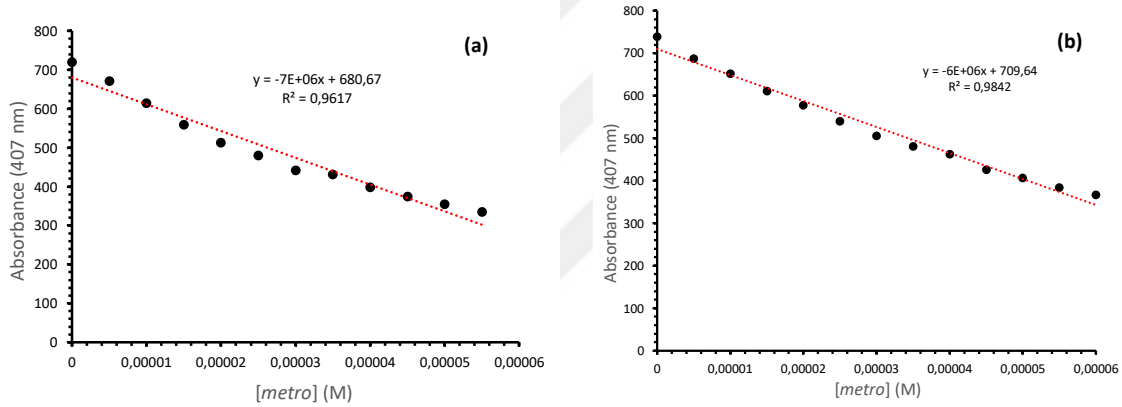
Şekil 4.16: Ligand 7'nin (b) Ligand 8'in ilaç etken maddeleri varlığındaki floresans spektrumları ([L]= 1.10^{-6} M, [İLAÇ]= 1.10^{-3} M, CH3CN, λeks= 340 nm).

Spektrumlar değerlendirildiğinde her iki ligandın da kullanılan ilaç etken maddelerine karşı benzer bir yaklaşım sergiledikleri görüldü. Buna göre ligand **7** ve **8**'in *miko* ve *itra* ilaçları ile etkileşim göstermedikleri, buna karşın diğer ilaçlarla farklı oranlarda etkileşerek kompleksler yaptıkları görüldü. Ancak bu komplekslerden *metro* ilacı ile olanı diğerlerinden farklı olarak floresansta sönümlemeye neden oldu. Bu sonuç ligand **7** ve **8**'in *metro* ilacı için floresans sönümlü bir seçimlilik gösterdiğini ortaya çıkardı. Bunun üzerine sonraki çalışmalar ligand **7** ve **8**'in *metro* ilacı ile yaptığı kompleksler referans alınarak gerçekleştirildi.

Sonraki aşamada ligand **7** ve **8**'in farklı derişimlerdeki *met* ilacı ile yaptığı komplekslerin floresans spektrumları alındı. Elde edilen spektrumlar Şekil 4.17'de verildi. Beklendiği gibi *metro* ilacı ilavesiyle her iki kompleksin de floresans şiddetinin azaldığı ve böylece daha iyi bir sönümlemenin gerçekleştiği görüldü. Ayrıca bu verilerden LOD değerlerini hesaplamak için Şekil 4.18'de verilen grafikler çizildi. Buna göre ligand **7** ve **8** için LOD değerleri sırasıyla 54,3 μM ve 60,1 μM olarak bulundu.

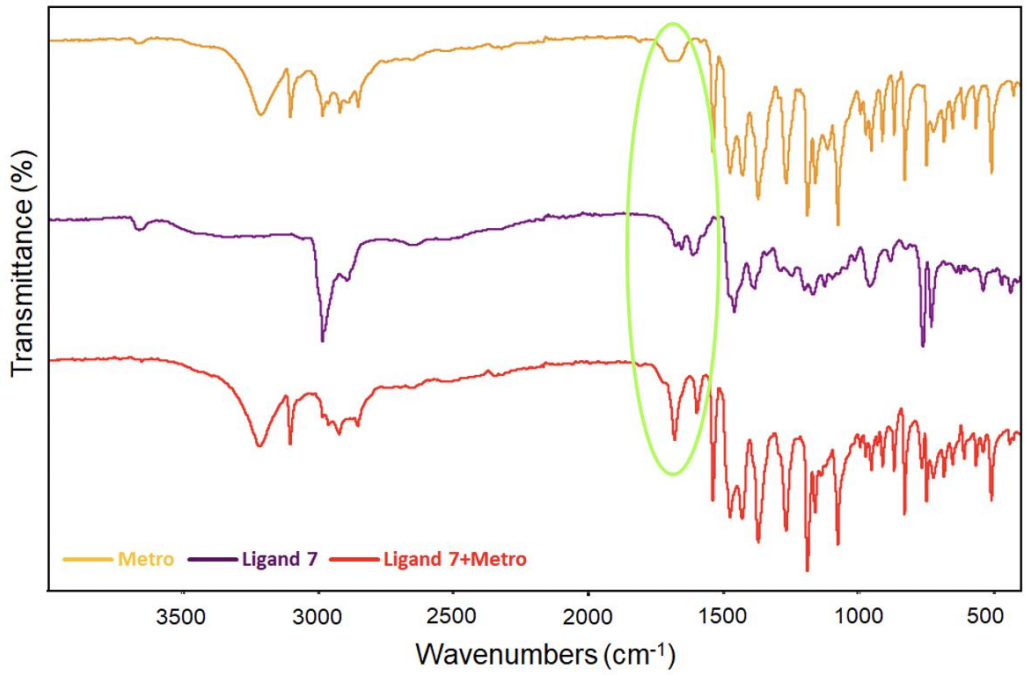


Şekil 4.17: Ligand 7 ve 8'in farklı miktarlarda metro ilacı varlığındaki floresans spektrumları ([L]= 1.10^{-6} M, [İLAÇ]= 1.10^{-2} M (stok), CH3CN, λeks= 340 nm).



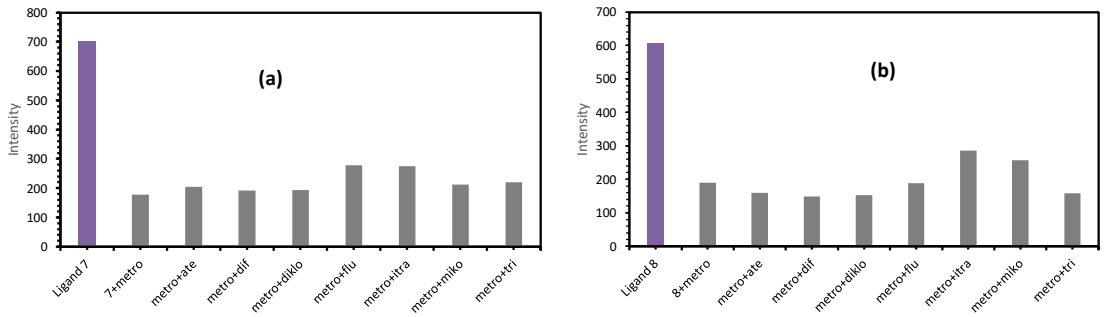
Şekil 4.18:(a) Ligand 7 ve (b) Ligand 8 için metro ilacı derişimine karşı absorbans değişimi grafikleri.

Kompleksleşmede hangi fonksiyonel grupların etkili olduğu hakkında bilgi edinmek amacıyla *metro* ilacı, Ligand **7** ve Ligand **7** ile *metro* ilacı arasında meydana gelen kompleksin FTIR spektrumları alınarak Şekil 4.19'da verilmiştir. Buna göre kompleksin spektrumunda her iki bileşene ait piklerin varlığının yanı sıra özellikle 1650 cm^{-1} civarındaki imidazol -C=N- grubuna ait pikler ve 1600 cm^{-1} civarındaki -NH- titreşim piklerinin kompleks spektrumunda birleşerek sırasıyla 1678 cm^{-1} ve 1595 cm^{-1} de yeni pikler oluşturması kompleksleşmeyi doğrulamış ve florofor gruba ait imidazol ve –NH- gruplarının kompleksleşmede etkin rol oynadığı görülmüştür.

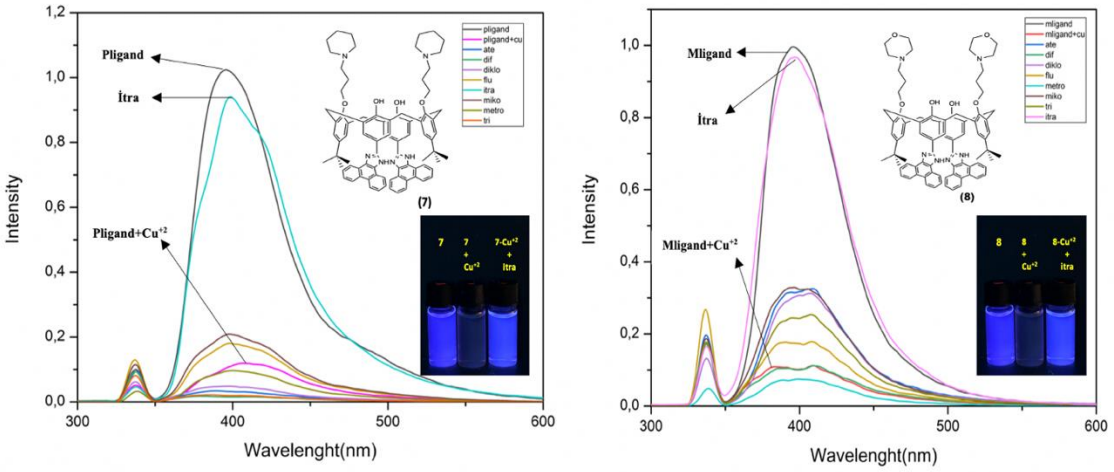


Şekil 4.19:Metro, Ligand 7 ve Ligand 7-metro kompleksinin FT-IR spektrumları.

Bu bölümde son olarak her iki ligandın *metro* ilacı içeren çözeltilerine diğer ilaçların ilave edilmesinin ligand-*metro* kompleksine nasıl bir etki göstereceğini görmek için ligand **7** ve **8**'in ikili ilaç içeren çözeltilerinin λ_{eks}= 340 nm'de floresans ölçümleri gerçekleştirildi ve sonuçlar Şekil 4.20'de verildi. Sonuçlardan genel olarak ligand **7** ve **8**'in *metro* ilacı ile yapmış olduğu kompleksin floresans sönümleme etkisinin diğer ilaçların ilave edilmesi durumunda da korunduğu görüldü.



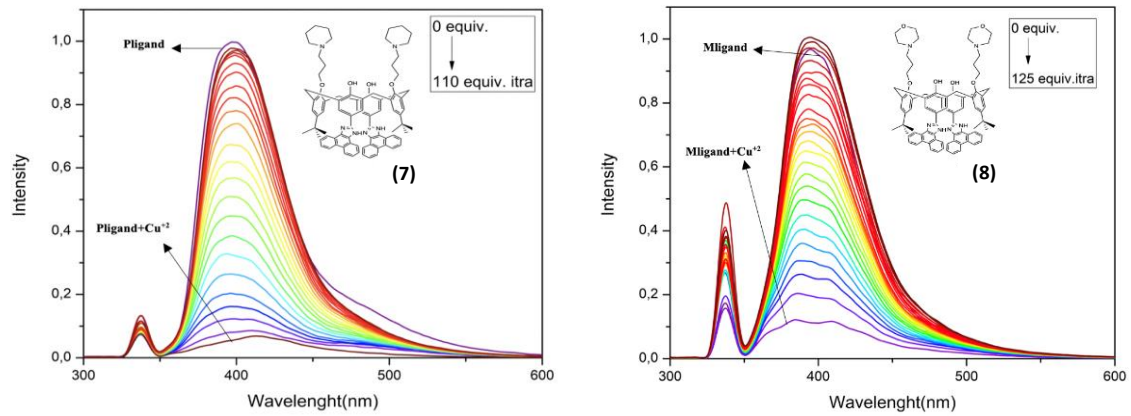
Şekil 4.20: (a) Ligand 7'nin (b) Ligand 8'in ikili ilaç çözeltilerinin floresans ölçüm sonuçları ([L]= 1.10^{-6} M, [İLAÇ]= 1.10^{-2} M, CH3CN, λeks= 340 nm).



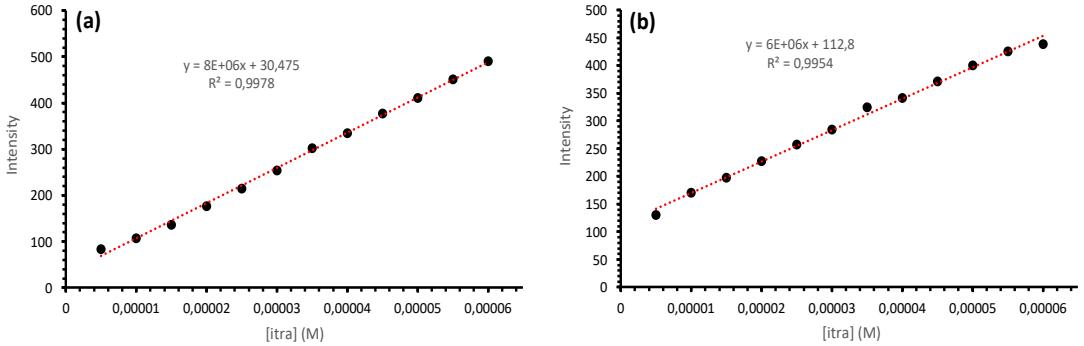
Şekil 4.21: (a) Ligand 7'nin (b) Ligand 8'in Cu^{+2} komplekslerinin farklı ilaç etken maddeleri varlığındaki floresans spektrumları ([L]= 1.10^{-6} M, [İLAÇ]= 1.10^{-2} M, CH3CN, λeks= 340 nm).

Çalışmanın ikinci bölümünde ise daha önce hem ligand **7** hem de ligand **8**'in Cu^{+2} katyonu için gösterdiği seçimlilik sebebiyle bu kompleks çözeltilere farklı ilaç etken maddelerinin etkisi incelendi. Bu amaç doğrultusunda her iki ligandın Cu^{+2} kompleks çözeltilerine sekiz farklı ilaç etken maddesi ilave edilerek oluşan çözeltilerin floresans spektrumları alındı ve kaydedilen spektrumlar Şekil 4.21'de verildi. Spektrumlara bakıldığında öncelikle her iki ligandın Cu^{+2} ile etkileşimleri sonucunda floresans özelliklerinde sönümleme olduğu görüldü. Diğer taraftan ligand-Cu^{+2} komplekslerine farklı ilaçların ilave edilmesi sonucunda ise diğer tüm ilaç etken maddeleri kayda değer bir etki göstermezken *itra* ilacının ilavesiyle floresans şiddetinde önemli bir artış gözlendi. Dolayısıyla burada kullanılan ilaç etken maddeleri içerisinden *itra* ilacı için floresans seçimli bir kompleks elde edilmiş oldu.

Bu bölümün son aşamasında ise ligand-Cu^{+2} komplekslerine farklı miktarlarda *itra* ilacı ilave edildi ve oluşan çözeltilerin floresans spektrumları alınarak floresans şiddetindeki değişimler incelendi. Elde edilen spektrumlar Şekil 4.22'de verildi. Beklendiği gibi *itra* ilacı ilavesiyle her iki kompleksin de floresans şiddetinin arttığı ve böylece daha iyi bir floresansın gerçekleştiği görüldü. Ayrıca bu verilerden LOD değerlerini hesaplamak için Şekil 4.23'te verilen grafikler çizildi. Buna göre ligand **7** ve **8** için LOD değerleri sırasıyla 51,6 µM ve 51,3 µM olarak bulundu.



Şekil 4.22: Ligand 7 ve 8'in Cu^{+2} komplekslerinin farklı miktarlarda itra ilacı varlığındaki floresans spektrumları ([L]= 1.10^{-6} M, [İLAÇ]= 1.10^{-2} M (stok), CH3CN, λeks= 340 nm).



Şekil 4.23: (a) Ligand 7 ve (b) Ligand 8'in Cu^{+2} komplekslerinin itra ilacı derişimine karşı floresans değişimi grafikleri.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1.2.Sonuçlar

- Bu çalışmada temel kaliks[4]aren yapısı fenolik oksijen üzerinden aza-heterohalkalı grup ve fenolik birimin *p*-pozisyonundan ise florofor grup ile fonksiyonlandırılarak floresans özellik gösteren yeni bileşikler (ligand **7** ve ligand **8**) sentezlendi.
- Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları FT-IR ve ^{1}H-NMR, elementel analiz teknikleri ile aydınlatıldı.
- Ligand **7** ve ligand **8**'in farklı analit (katyon veya ilaç etken maddesi) ortamlarında spektrofotometrik ve spektroflorimetrik ölçümleri yapıldı.
- Ligand **7** ve ligand **8**'in floresans özellik gösterdikleri belirlendi.
- Ligand **7** ve ligand **8**'in *difenhidramin, diklofenak, atenolol metronidazol, mikonazol, itrakonazol, flukonazol* ilaç etken maddeleri ile etkileşimleri incelendi.
- Kullanılan ilaç etken maddelerinden sadece *metronidazol* ilavesinde floresans özelliğin kaybolduğu dolayısıyla ligand **7** ve ligand **8**'in diğer ilaç etken maddeleri arasından *metronidazol* için seçimli oldukları görüldü.
- Ligand **7** ve ligand **8**'in *metronidazol* için LOD değerleri 54,3 μM ve 60,1 μM olarak bulundu.
- Ligand **7** ve ligand **8**'in Cu^{+2}, Al^{+3}, Fe^{+2}, $Fe^{+3,}$ Zn^{+2}, Hg^{+2}, Ag^{+}, Cd^{+2}, $Ba^{+2,}$ Li^{+}, Mn^{+2}, Pb^{+2}, Ni^{+2}, $Co^{+2,}$ Cr^{+3} ve Sr^{+2} katyonları ile etkileşimleri de incelendi.
- Kullanılan katyonlardan sadece Cu^{+2} katyonu ilavesinde floresans özelliğin kaybolduğu dolayısıyla ligand **7** ve ligand **8**'in diğer katyonlar arasından Cu^{2+} katyonu için seçimli oldukları görüldü.
- Ligand **7** ve ligand **8**'in Cu^{+2} katyonu için LOD değerleri sırasıyla 22,3 μM ve 16,5 μM olarak bulundu.
- Ligand **7** ve ligand **8**'in Cu^{+2} ile oluşturdukları kompleks çözeltilerine ilaç etken maddeleri ilave edilerek floresans özelliklerindeki değişim incelendi.

- Kullanılan ilaç etken maddelerinden sadece *itrakonazol* ilavesinde kompleksin floresans özellik kazandığı görüldü. Dolayısıyla ligand **7**-Cu^{2+} ve ligand **8**-Cu^{2+} komplekslerinin diğer ilaç etken maddeleri arasından *itrakonazol* için seçimli oldukları görüldü.

- Ligand **7**-Cu^{2+} ve ligand **8**-Cu^{2+} komplekslerinin *itrakonazol* için LOD değerleri sırasıyla 51,6 μM ve 51,3 μM olarak bulundu.
- Sonuç olarak bu çalışmada sentezlenen ligand **7** ve ligand **8**'in katyonlardan Cu^{+2} katyonu için, ilaç etken maddelerinden ise *metronidazol* için ve Cu^{+2} kompleksleri ise *itrakonazol* için seçimlilik gösterdikleri ortaya çıkmıştır.
- Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar belirli farmasötiklerin doğrudan nicel ve nitel tayini için algılayıcı malzeme olarak kaliks[4]aren türevlerinin kullanılmasının doğru bir yaklaşım olduğunu açıkça göstermiştir.

1.3.Öneriler

Çalışmadan elde edilen sonuçlar hem ilaç hem katyon sensör alanında yapılacak olan bilimsel çalışmalara katkıda bulunacaktır. Ayrıca bu çalışmada sentezlenen kaliks[4]aren sentezleri farklı çalışmalara ışık tutacaktır. Dolayısıyla kaliks[4]aren yapısının farklı gruplarla dizayn edilerek sensör sistemlerinde kullanılması düşünülebilir. Bu bağlamda çalışmadaki **8** nolu bileşiğin tiyomorfolin analoğu kullanılarak kükürt atomu üzerinden Kuartz Kristal Mikrobalans (QCM) sensör yüzeyine kaplanması sağlanarak farklı analitler için sensör özellikleri incelenebilir.

KAYNAKLAR

Ali I, Lone MN, Aboul-Enein hY, 2017. Imidazoles as potential anticancer agents. Royal Society of Chemistry, 8, 9, 1742-73.

Almasirad A, Tabatabai SA, Faizi M, Kebriaeezadeh A, Mehrabi N, Dalvandi A, Shafiee A, 2004. Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy) phenyl]-1, 3, 4-oxadiazoles and 1, 2, 4-triazoles. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 14, 24, 6057-9.

Amir M, Kumar H, Javed S, 2008. Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system: Synthesis and pharmacological activities of 1, 2, 4-triazolo-[3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazole derivatives of ibuprofen and biphenyl-4-yloxy acetic acid. European journal of medicinal chemistry, 43, 10, 2056-66.

Baginski M, Resat H, Borowski E, 2002. Comparative molecular dynamics simulations of amphotericin B–cholesterol/ergosterol membrane channels. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1567, 63-78.

Bendesky A, Menéndez D, Ostrosky-Wegman P, 2002. Is metronidazole carcinogenic? Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 511, 2, 133-44.

Bilgin K, 2005. Çeşitli Candida Türlerinin Amfoterisin B, Flukonazol Ve Vorikonazole Duyarlılıklarının Resazurin Mikroplak Yöntemiyle Incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayis Üniversitesi, Samsun.

Breadmore MC, Procházková A, Theurillat R, Thormann W, 2003. Determination of itraconazole and hydroxyitraconazole in human serum and plasma by micellar electrokinetic chromatography. Journal of Chromatography A, 1014, 1-2, 57-70.

Bulut VN, Duran C, Gundogdu A, Soylak M, Yildirim N, Tufekci M, 2010. A triazole derivative as a new acid-base indicator. Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia, 24, 3, 457-60.

Cameron BR, Loeb SJ, 1997. Bis (amido) calix [4] arenes in the pinched cone conformation astuneable hydrogen-bonding anion receptors. Chemical Communications, 6, 573-4.

Carrales-Alvarado D, Ocampo-Pérez R, Leyva-Ramos R, Rivera-Utrilla J, 2014. Removal of the antibiotic metronidazole by adsorption on various carbon materials from aqueous phase. Journal of colloid and interface science, 436, 276-85.

Cassani S, Kovarich S, Papa E, Roy PP, van der Wal L, Gramatica P, 2013. Daphnia and fish toxicity of (benzo) triazoles: Validated QSAR models, and interspecies quantitative activity–activity modelling. Journal of hazardous materials, 258, 50-60.

Chang K-C, Su I-H, Senthilvelan A, Chung W-S, 2007. Triazole-modified calix [4] crown as a novel fluorescent on− off switchable chemosensor. Organic letters, 9, 17, 3363-6.

Collins EM, McKervey MA, Madigan E, Moran MB, Owens M, Ferguson G, Harris SJ, 1991. Chemically modified calix [4] arenes. Regioselective synthesis of 1, 3-(distal) derivatives and related compounds. X-Ray crystal structure of a diphenol-dinitrile. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 12, 3137-42.

Dağ İ, 2007. Kaspofunginin Candida Glabrata'nın Klinik İzolatlarına Karşı Vorikonazol, Flukonazol, İtrakonazol ve Amfoterisin B İle Kombinasyonlarının Time-kill

Metodu, E-test Metodu (iki farklı yöntemle) ve Disk Difüzyon Yöntemleriyle İn Vitro Etkilerinin Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir.

Er JC, Tang MK, Chia CG, Liew H, Vendrell M, Chang Y-T, 2013. MegaStokes BODIPY-triazoles as environmentally sensitive turn-on fluorescent dyes. Chemical Science, 4, 5, 2168-76.

Erdemir S, Tabakci B, 2017. Selective and sensitive fluorescein-benzothiazole based fluorescent sensor for Zn 2+ ion in aqueous media. Journal of Fluorescence, 27, 6, 2145-52.

Erdemir S, Tabakci B, Tabakci M, 2016. A highly selective fluorescent sensor based on calix [4] arene appended benzothiazole units for Cu2+, S2− and HSO4− ions in aqueous solution. Sensors and Actuators B: Chemical, 228, 109-16.

Foo K, Newhouse T, Mori I, Takayama H, Baran PS, 2011. Total Synthesis Guided Structure Elucidation of (+)-Psychotetramine. Angewandte Chemie International Edition, 50, 12, 2716-9.

Ghannoum M, Kuhn D, 2002. Voriconazole--better chances for patients with invasive mycoses. European journal of medical research, 7, 5, 242-56.

Ghannoum M, Perfect JR, 2010. Antifungal Therapy. Informa Healthcare, USA, p. 472.

Ghannoum MA, Rice LB, 1999. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. Clinical microbiology reviews, 12, 4, 501-17.

Ghorab M, El-Sharief AS, Ammar Y, Mohamed SI, 2000. Synthesis and radiation stability of novel biologically active sulfur compounds derived from 1, 2-bis (4-amino-5-mercapto-s-triazol-3-yl) ethane. Il Farmaco, 55, 5, 354-61.

Golcu A, Yücesoy C, Serin S, 2004. Spectrophotometric determination of some beta-blockers in dosage forms based on complex formation with Cu (II) and Co (II). Il Farmaco, 59, 6, 487-92.

Gomı S, Ikeda D, Nakamura H, Naganawa H, Yamashıta F, Hotta K, Kondo S, Okamı Y, Umezawa H, Iıtaka Y, 1984. Isolation and structure of a new antibiotic, indolizomycin, produced by a strain SK2-52 obtained by interspecies fusion treatment. The Journal of antibiotics, 37, 11, 1491-4.

Groenen LC, Ruel BH, Casnati A, Timmerman P, Verboom W, Harkema S, Pochini A, Ungaro R, Reinhoudt DN, 1991. syn-1, 2-dialkylated calix [4] arenes: general intermediates in the NaH/DMF tetraalkylation of calix [4] arenes. Tetrahedron letters, 32, 23, 2675-8.

Gutsche C, Dhawan B, Leonis M, Stewart D, 1990. p-tert-Butylcalix [6] arene. Organic Syntheses, 68, 238-42.

Gutsche C, Munch J, 1990. p-tert-Butylcalix [8] arene. Organic Syntheses, 68, 243-6.

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

Gutsche CD, Iqbal M, 1990. p-tert-Butylcalix [4] arene. Organic Syntheses, 68, 234-7.

Gutsche CD, Iqbal M, Stewart D, 1986. Calixarenes. 19. Syntheses procedures for p-tert-butylcalix [4] arene. The Journal of Organic Chemistry, 51, 5, 742-5.

Gutsche CD, Lin L-G, 1986. Calixarenes 12: the synthesis of functionalized calixarenes. Tetrahedron, 42, 6, 1633-40.

Gutsche CD, Reedy P, 1991. Calixarenes.26. Selective Esterification and Selective Ester Cleavage of Calix[4]arenes. J. Org. Chem, 56, 4783-91.

Gündüz T, 2005. İnstrümantal Analiz, Ankara, Türkiye, Gazi Kitapevi, p.

Hammouda Y, Rashid AK, Amer MS, 1964. Hypoglycaemic properties of Tecomine and Tecostanine. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 16, 12, 833-4.

Healy L, McEnery M, McCarthy D, Harris S, Glennon J, 1998. Silica-bonded calixarenes in chromatography: Enantioseparations on molecular basket phases for rapid chiral LC. Analytical letters, 31, 9, 1543-51.

Heberer T, 2002. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. Toxicology letters, 131, 1-2, 5-17.

Hitit Universitesi Ders notları İlaçların Aktif Özelliklerine Göre Sınıflandırılması, 2020. Erişim. Erişim adresi, http://web.hitit.edu.tr/dersnotlari/gokcemerey_24.02.2016_2N9Y.pdf.

Holla BS, Poojary KN, Rao BS, Shivananda M, 2002. New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents. European journal of medicinal chemistry, 37, 6, 511-7.

Holla BS, Veerendra B, Shivananda M, Poojary B, 2003. Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1, 2, 4-triazoles. European Journal of Medicinal Chemistry, 38, 7-8, 759-67.

Iida H, Yamazaki N, Kibayashi C, Nagase H, 1986. Stereochemical revision and absolute configuration of codonopsinine. Tetrahedron letters, 27, 44, 5393-6.

İnmez DE, 2007. İnvaziv İnfeksiyonlardan İzole Edilen Kandida Türlerinin Flukonazol, Vorikonazol, Amfoterisin B Duyarlılıklarının Mikrodilüsyon ve Time Kill Yöntemi (Zamana Bağlı Öldürme Kinetiği) İle Araştırılması, Uzmanlık tezi, Celal Bayar Üniversitesi, Manisa.

Jones SB, Simmons B, Mastracchio A, MacMillan DW, 2011. Collective synthesis of natural products by means of organocascade catalysis. Nature, 475, 7355, 183-8.

Kayaalp SO, 2012. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 1., Hacettepe-Taş Kitapçılık Limited Şti., p. 259-267.

Kim S, Kim H, Yoon J, Kim J, (2007). Calixarenes in the Nanoworld (Fluorescent Chemosensors, Chepter 15), Springer.

Kim SK, Bok JH, Bartsch RA, Lee JY, Kim JS, 2005. A fluoride-selective PCT chemosensor based on formation of a static pyrene excimer. Organic letters, 7, 22, 4839-42.

Koks C, Meenhorst P, Bult A, Beijnen J, 2002. Itraconazole solution: summary of pharmacokinetic features and review of activity in the treatment of fluconazole-resistant oral candidosis in HIV-infected persons. Pharmacological research, 46, 2, 195-201.

Lanzky P, Halting-Sørensen B, 1997. The toxic effect of the antibiotic metronidazole on aquatic organisms. Chemosphere, 35, 11, 2553-61.

Li Z-T, Ji G-Z, Zhao C-X, Yuan S-D, Ding H, Huang C, Du A-L, Wei M, 1999. Self-assembling calix [4] arene [2] catenanes. Preorganization, conformation, selectivity, and efficiency. The Journal of Organic Chemistry, 64, 10, 3572-84.

Liu M, Li X-Y, Li J-J, Su X-M, Wu Z-Y, Li P-F, Lei F-H, Tan X-C, Shi Z-W, 2015. Synthesis of magnetic molecularly imprinted polymers for the selective separation and determination of metronidazole in cosmetic samples. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 407, 13, 3875-80.

Lo, 1985. H.-G., Vo¨gtle, F. Accounts of Chemical Research, 18, 65-71.

McMahon G, Wall R, Nolan K, Diamond D, 2002. Characterisation of the ester-substituted products of the reaction of pt-butyl calix [4] arene and ethyl bromoacetate using LC-UV-MS and LC-DAD. Talanta, 57, 6, 1119-32.

Mertoğlu M, 2011. Mertoğlu, M. Antibiyotik Kullanım Prensipleri ve Antibiyotikler, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı Akhisar Devlet Hastahanesi. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı Akhisar Devlet Hastahanesi, EKK Başkanı, 32.

Micheli F, Cavanni P, Andreotti D, Arban R, Benedetti R, Bertani B, Bettati M, Bettelini L, Bonanomi G, Braggio S, 2010. 6-(3, 4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy) methyl]-3-azabicyclo [4.1. 0] heptane: a new potent and selective triple reuptake inhibitor. Journal of medicinal chemistry, 53, 13, 4989-5001.

Muneer S, Memon S, Pahnwar QK, Bhatti AA, Khokhar TS, 2017. Synthesis and investigation of antimicrobial properties of pyrrolidine appended calix [4] arene. Journal of Analytical Science and Technology, 8, 3, 1-6.

Odds F, Cheesman S, Abbott A, 1986. Antifungal effects of fluconazole (UK 49858), a new triazole antifungal, in vitro. Journal of Antimicrobial chemotherapy, 18, 4, 473-8.

Öncel S, Keçeli SA, 2018. Flukonazol. Selçuk Üniversitesi Dergileri Mantar Dergisi, 9, 67-75.

Pardeshi S, Patil S, Patil R, Bobade V, 2014. Synthesis and Antimicrobial Activities of Some 1, 2, 4-Triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazoles and 1, 2, 4-Triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazines Bearing Bistrifluoromethyl phenyl Moiety. J. Chem. Pharma. Res, 6, 4, 675-81.

Park DW, Sohn JW, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ, Kim JH, Shin C, 2006. Combination therapy of disseminated coccidioidomycosis with caspofungin and fluconazole. BMC infectious diseases, 6, 1, 26.

Park JS, Kyung AY, Kang TH, Kim S, Suh Y-G, 2007. Discovery of novel indazole-linked triazoles as antifungal agents. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 17, 12, 3486-90.

Patel MB, Modi NR, Raval JP, Menon SK, 2012. Calix [4] arene based 1, 3, 4-oxadiazole and thiadiazole derivatives: Design, synthesis, and biological evaluation. Organic & biomolecular chemistry, 10, 9, 1785-94.

European Pharmacopoeia, 2007.

Pharmacopoeia E, 2008. European Pharmacopoeia, p. 2194.

Pozharskii AF, Soldatenkov AT, Katritzky AR, 1997. Heterocycles in life and society: an introduction to heterocyclic chemistry, biochemistry and applications, Newyork, John Wiley & Sons, p. 2-4.

Ram VJ, Dube V, Pieters LA, Vlietinck AJ, 1989. Chemotherapeutic agents. IX. Synthesis and pesticidal activities of bis [4-aryl/alkyl-1, 2, 4-triazoline-5-thione-3-yl] alkanes and 1-Aryl/alkyl-3-[4-(4-aryl/alkyl-1, 2, 4-triazoline-5-thione-3-yl) phenyl] thiourea and related compounds. Journal of heterocyclic chemistry, 26, 3, 625-8.

Richardson MD, 2005. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 56, suppl_1, i5-i11.

Seçilmiş H, 2004. Zirkonyumun 2-(5-Brom-2-Piridilazo)-5-Dietilaminofenol ve Florür ile verdiği Kompleksin Ters-Faz Sıvı Kromotografik Davranışının İncelenmesi, Yüksek Lisans, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta.

Sengupta A, Garg M, 2014. Studies on Potential Pesticides-Part XIV: Synthesis and Biological Activities of some new Thiosemicarbazide and Triazole Derivatives. Defence Science Journal, 31, 2, 91-6.

Shalini K, Kumar N, Drabu S, Sharma PK, 2011. Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles. Beilstein journal of organic chemistry, 7, 1, 668-77.

Skolnick P, Popik P, Janowsky A, Beer B, Lippa AS, 2003. Antidepressant-like actions of DOV 21,947: a "triple" reuptake inhibitor. European journal of pharmacology, 461, 2-3, 99-104.

Sripriya S, Subha C, Selvaraj A, 2013. The inhibition chemistry of 2-amino, 5-phenyl 1, 3, 4-triazole for aluminium in hydrochloric acid solution. IOSR-Journal of Applied Chemistry, 6, 2, 25-9.

Stryer L, Haugland RP, 1967. Energy transfer: a spectroscopic ruler. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 58, 2, 719.

Tabakci B, Ahmed HMA, Erdemir S, 2019. Fast and Reversible "Turn on" Fluorescent Sensors Based on Bisphenol-a for Zn 2+ in Aqueous Solution. Journal of Fluorescence, 29, 5, 1079-87.

Tamer, İlbasmış S, 2017. Development and Validation of an Ultra Performance Liquid Chromatography Method for the Determination of Dexketoprofen Trometamol, Salicylic Acid and Diclofenac Sodium. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 14, 1, 1.

Teller H, Fürstner A, 2011. Concise Synthesis of the Antidepressive Drug Candidate GSK1360707 by a Highly Enantioselective Gold-Catalyzed Enyne Cycloisomerization Reaction. Chemistry–A European Journal, 17, 28, 7764-7.

Ting Y, Verboom W, Groenen LC, van Loon J-D, Reinhoudt DN, 1990. Selectively dehydroxylated calix [4] arenes and 1, 3-dithiocalix [4] arenes; novel classes of calix [4] arenes. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 20, 1432-3.

Tozkoparan B, Küpeli E, Yeşilada E, Ertan M, 2007. Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-l, 2, 4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory–analgesic activity. Bioorganic & medicinal chemistry, 15, 4, 1808-14.

Trevor A, Katzung B, Kruidering-Hall M, Trevor A, Katzung B, Kruidering-Hall M, 2015. Drugs used in coagulation disorders. Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 11e. New York, NY: McGraw-Hill.

Trost BM, Kunz RA, 1975. Methods in alkaloid synthesis. Imino ethers as donors in the Michael reaction. Journal of the American Chemical Society, 97, 24, 7152-7.

Walczak K, Gondela A, Suwiński J, 2004. Synthesis and anti-tuberculosis activity of N-aryl-C-nitroazoles. European journal of medicinal chemistry, 39, 10, 849-53.

Wang Y-C, Morawetz H, 1976. Studies of intramolecular excimer formation in dibenzyl ether, dibenzylamine, and its derivatives. Journal of the American Chemical Society, 98, 12, 3611-5.

Warnock DW, 2010. Antibiotic and Chemotheraphy p. 366-382.

Wasielewski MR, Fenton J, 1987. The rate of formation of P700+—A 0-in photosystem I particles from spinach as measured by picosecond transient absorption spectroscopy. Photosynthesis research, 12, 2, 181-9.

Xiao N, Deng J, Cheng J, Ju S, Zhao H, Xie J, Qian D, He J, 2016. Carbon paste electrode modified with duplex molecularly imprinted polymer hybrid film for metronidazole detection. Biosensors and Bioelectronics, 81, 54-60.

Yilmaz M, Deligöz H, 1998. Studies on Compounds of Uranium (M) with Two vic Dioxime Derivatives of Gilixi [4] Arene. Synthesis and reactivity in inorganic and metal-organic chemistry, 28, 5, 851-61.

Yolcu M, Yolcu Z, Topçu S, Çelik NY, 2017. Ribavirin Baskılanmış Polimer Temelli Ribavirin-Seçici Potansiyometrik PVC-Membran Mikrosensör Geliştirilmesi. Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi, 7, 2, 136-45.

Yurtdaş G, 2010. Flukonazol ve Ketokonazol'ün B-Siklodekstrin Ile Hazırlanan Kompleksleri Üzerinde Yapilan Çalişmalar, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir.

Zinke A, Ziegler E, 1944. Zur Kenntnis des Härtungsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series), 77, 3-4, 264-72.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	**:**	Evin Ayşegül Şimşir
Uyruğu	**:**	T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	Cihanbeyli, 21.01.1992
Telefon	**:**	05070450326
Faks	**:**	
e-mail	**:**	evin.simsir@gmail.com

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	:	**Erbil Koru Anadolu Lisesi, Selçuklu, KONYA**	**2010**
Üniversite	:	**Necmettin Erbakan Üniversitesi, Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi, Fen Bilgisi Öğretmenliği, Meram, KONYA**	**2016**
Yüksek Lisans	:	**Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Selçuklu, KONYA**	**2020**
Doktora	:		

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görevi**
2017	**Açı Koleji, KONYA**	**Fen Bilgisi Öğretmeni**

YABANCI DİLLER: Ingilizce, Fransızca

BELİRTMEK İSTEDİĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR

- Evin Ayşegül Şimşir, Egemen Özçelik, Begüm Tabakcı, Ezgi Akceylan, Serkan Erdemir, Mustafa Tabakcı, 2019, "İmidazol Bağlı Kaliks[4]Aren Tabanlı Nanopartiküller Kullanılarak Fenolik Türlerin Adsorpsiyonu" Poster Sunumu, Selçuk I. Uluslararası Uygulamalı Bilimler Kongresi, Konya, Türkiye.